

産婦人科の進歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.66 No.1 2014

研 究

■原 著

経腔分娩後に会陰・腔壁血腫を形成した症例についての臨床的検討 ————— 草開恵里子他 1

■臨床研究

子宮頸部高度異形成・上皮内癌（CIN3）に対する円錐切除術後の
初回検診時期についての検討 ————— 徳川 睦美他 6

■症例報告

Cushing症候群合併妊娠の1症例 ————— 今井更衣子他 11

動注化学療法と子宮動脈塞栓術による保存的治療に成功した
頸管妊娠の1例 ————— 八幡 環他 18

手術および補助化学療法を行った腔小細胞癌の1例 ————— 間嶋 恵他 24

有茎性漿膜下筋腫の中に存在した平滑筋肉腫の1例 ————— 小菊 愛他 30

急激な増大を認めたG-CSF産生卵巣癌の1例 ————— 村上 寛子他 36

卵巣成熟嚢胞性奇形腫核出術後に悪性転化による再発が疑われた1例 ——— 出口 真理他 43

異なる画像所見，臨床経過を示したposterior reversible encephalopathy
syndrome（PRES）合併妊娠の4症例 ————— 小川 憲二他 50

臨 床

■臨床の広場

マイクロ波子宮内膜アブレーション ————— 脇ノ上史朗 56

■今日の問題

家族性卵巣癌 ————— 安井 智代 60

■会員質問コーナー

㊤骨盤臓器脱メッシュ手術における注意点 ————— 回答／寺田 裕之 62

㊤原発性上皮性卵巣癌に対する血管新生阻害薬を用いた新しい治療法について
————— 回答／中井 英勝 63

学 会

■会 告

第130回総会ならびに学術集会 1／第131回学術集会 2／関連学会・研究会 3／演題応募方法 4／学会賞公募 5/
お知らせ他 6／構成・原稿締切 7

■投稿規定他

65

THE OBSTETRICAL GYNECOLOGICAL SOCIETY OF KINKI DISTRICT JAPAN

近 畿 産 科 婦 人 科 学 会

Adv Obstet Gynecol

産 婦 の 進 歩

第66巻1号(通巻363号)
2014年2月1日発行

定 価／1,700円(本体)＋税

オンラインジャーナル
(ONLINE ISSN 1347-6742)

J-STAGE
Medical Online

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

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

■ORIGINAL

Retrospective study of puerperal hematoma in our hospital

Eriko KUSABIRAKI et al. 1

■CLINICAL REPORT

Analysis of follow-up interval after conization

Yoshimi TOKUGAWA et al. 6

■CASE REPORT

A case of Cushing's syndrome during pregnancy

Saeko IMAI et al. 11

A case of cervical pregnancy treated conservatively by intra-arterial infusion chemotherapy and uterine artery embolization

Tamaki YAHATA et al. 18

A case of primary small cell carcinoma of the vagina treated with surgery and adjuvant chemotherapy

Megumi MAJIMA et al. 24

Leiomyosarcoma localized in a pedunculated subserosal leiomyoma : a case report

Ai KOGIKU et al. 30

A case of aggressively growing ovarian carcinoma producing G-CSF

Hiroko MURAKAMI et al. 36

A case with a recurrent right ovarian mature cystic teratoma which showed malignant transformation to squamous cell carcinoma (SCC) after laparoscopic enucleation of a right ovarian tumor

Mari DEGUCHI et al. 43

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) showing different CT or MR findings and clinical courses : a report of four cases with pregnancy

Kenji OGAWA et al. 50

～学会へのお問い合わせ先～

近畿産科婦人科学会事務局

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センタービル

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

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

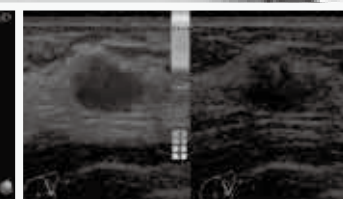
<http://www.jsog.or.jp/>の日産婦ホームページ(学会について)へ

E-mail : kinsanpu@chijin.co.jp

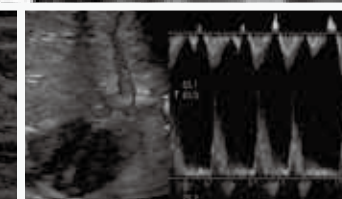
女性に「生涯の健康」を。
それも日立アロカメディカルの
「夢」のひとつです。



4D Shading



Real-time Tissue Elastography



Dual Doppler



STIC (Spatio-temporal Image Correlation)

女性の「生涯の健康」をサポートするために。
負担の少ない、やさしい超音波検査を提供します。

女性の「生涯の健康」を保つためには、出産の有無に関わらず、婦人科系疾患の早期診断・治療が非常に重要です。日立アロカメディカルは、早期診断に有用な数々の先進技術を提供しています。

― 出生前から、母子の絆を強くします ―

4D Shading

胎児の 4D 画像に光を当てる処理を行うことで、胎児の肌の質感や影をよりリアルに表現します。仮想光源を自由に動かすことで、詳細な観察が可能となり、異常の診断に期待されます。

― 婦人科での検査に、新しい力が加わります ―

Real-time Tissue Elastography

エラストグラフィは乳房だけではなく、早産傾向の予測など子宮頸管の評価にも期待されています。

― より正確で、迅速な、胎児出生前診断を ―

Dual Doppler

2 カ所のサンプル点でドプラ波を同時に検出可能な、Dual Doppler は左室拡張機能指標のひとつである E/e' や in flow と out flow 等の計測が同時心拍で行えるようになります。また、胎児不整脈の診断にも有効です。

STIC (Spatio-temporal Image Correlation)

心拍が速い胎児の心臓でも、1 心拍分の 3D ボリュームデータを構築し、MPR 画像や Multi Slice Imaging 表示することができます。

※Real-time Tissue Elastography は、株式会社日立メディコの登録商標です。

ALOKA
illuminate the change

第130回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会ご案内
(第2回予告)

第130回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会について、下記のとおりご案内申し上げます。多数のご参加をお願い申し上げます。

平成26年度近畿産科婦人科学会 会長 高木 哲
学術集会長 木村 正

記

会 期：平成26年 6 月28, 29日（土，日曜日）

会 場：グランフロント大阪内 ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3-1 グランフロント大阪内
TEL：06-6292-6911 FAX：06-6292-6921

演題申込締切日：平成26年 2 月14日（金）まで延長しました。
講演要旨をメール添付でお送りください。

演 題 募 集 期 間：ホームページの「演題募集要項」は平成25年11月 1 日～平成26年 2 月14日まで公開。

<お願い>

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

連絡先：〒565-0871 吹田市山田丘2-2
大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座
産科学婦人科学
担当：澤田健二郎
TEL：06-6879-3351
FAX：06-6879-3359
E-mail：kinsanpu@gyne.med.osaka-u.ac.jp
(抄録の送付アドレスです)

第131回近畿産科婦人科学会学術集会ご案内
(第1回予告)

第131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。

平成26年度近畿産科婦人科学会 会長 高木 哲
学術集会長 大道 正英

記

会 期：平成26年10月26日（日）

会 場：大阪国際交流センター

〒543-0001 大阪市天王寺区上本町8-2-6

TEL：06-6772-5931 FAX：06-6772-7600

※学術集会を上記日程で開催するにあたり、プログラム・講演抄録は第66巻4号に掲載いたしますが、発行を10月1日に変更いたします。これに伴い、各研究部会への演題応募の締切日が例年と異なり、平成26年7月30日となりますことを、あらかじめご了承ください。

連絡先：〒569-8686 大阪府高槻市大学町2-7

大阪医科大学産婦人科学

担当：金村 昌徳

TEL：072-683-1221

FAX：072-684-6540

【関連学会・研究会のお知らせ1】

第14回近畿産婦人科内視鏡手術研究会のご案内

下記日程にて第14回近畿産婦人科内視鏡手術研究会を開催いたします。

本研究会は近畿圏内ご勤務の産婦人科医を対象に、内視鏡手術に関連する知識の共有とスキルアップを目的として設立され、年1回（2月の第1日曜日）に開催しております。多数のご参加をお待ちいたしております。

近畿産婦人科内視鏡手術研究会

理事長	高の原中央病院	杉並 洋
研究会長	健保連大阪中央病院	松本 貴
事務局担当	川崎医科大学	梅本雅彦

記

日 時：平成26年2月2日（日）

場 所：ブリーゼプラザ小ホール（大阪梅田）

大阪市北区梅田2-4-9（ブリーゼタワー） TEL：06-6344-4888

参加費：1,000円／年会費：3,000円／入会金：2,000円

〔プログラム〕

9:40～10:50 テーマ演題「内視鏡手術のインシデント・アクシデント—失敗から学んだ危機回避の工夫—」

10:50～12:00 一般演題

12:20～13:00 ランチョンセミナー

演者：健保連大阪中央病院 松本 貴先生

13:30～14:00 理事長講演

演者：高の原中央病院 杉並 洋先生

14:00～15:00 特別講演

演者：藤田保健衛生大学病院上部消化管外科 宇山 一朗先生

15:15～17:00 パネルディスカッション「TLHの子宮頸部・腔管の処理について」

連絡先：〒701-0192 岡山県倉敷市松島577

事務局担当：梅本 雅彦（川崎医科大学婦人科腫瘍学）

TEL：086-462-1111（内線26519）

FAX：086-464-1137（川崎医科大学婦人科腫瘍学宛）

E-mail：gyne-onc@med.kawasaki-m.ac.jp（梅本雅彦宛）

＜演題応募方法について＞

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

＜演題応募にあたっての留意点＞

1. OSおよびソフトについて
 - ・「演題申込用紙」への入力にあたっては、Microsoft Word が必要です。
Mac ユーザーでMac OS用Microsoft Wordをお持ちでない方は、フリーのオフィスソフトであるNeoOffice (<http://www.neooffice.org/neojava/ja/index.php>) をご使用ください。この際文書の保存は、「Word形式」にしてください。
なお、Wordと完全に同じ表示が再現されるとは限りませんので、その場合は再度ご依頼することもあります。
 - ・Word 2007 (Win), Word2008 (Mac) をご使用の方も使用可能です。
2. 文字の大きさ、および書体について
 - ・「演題申込用紙」への入力にあたっては、文字の大きさは9ポイント、書体はMS明朝としてください。
3. 入力内容について
 - ・氏名は、演者を筆頭にしてください。
 - ・産婦人科所属の方は、所属欄に施設名のみ入力してください。
 - ・学術集会担当者より、演題受領確認のメールおよび後日に演題発表時間の通知メールをお送りしますので、それぞれの受信メールアドレスを当該箇所に入力してください。
4. 文字数と入力位置
 - ・文字数は、演題名・所属・氏名の合計で最大215字(43字×5行)です。
講演要旨は、最大432字(48字×9行)です。433字以上は省略されてしまいますのでご注意ください。
なお、演題名・所属・氏名欄に5行以上使用の場合は、増加行数分を講演要旨行数から少なくしてください。
 - ・入力位置は、演題名は2行目から始めて左右中央に、所属・氏名は左6文字目から始めてください。

0

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

【近畿産科婦人科学会学会賞公募について】

近畿産科婦人科学会では、会則第30条に従い、毎年度末に学会賞候補論文を公募しております。
下記の学会賞規定に沿って応募をお願いします。

学会賞規定

第1条 本規定は会則第30条により定める。

第2条

1. 学会賞として学術奨励賞と優秀論文賞の2つを設ける。

2. 優秀論文賞

学会の機関誌に掲載された優秀な論文に対し授与する。原著、総説、臨床研究、診療、症例報告などを対象とする。

3. 学術奨励賞

前項の優秀論文の中で最も優秀な論文に対して学術奨励賞を授与する。主として原著論文を対象とする。

4. 受賞対象

前年の「産婦人科の進歩誌」に掲載された本会会員の論文中、学会賞の公募に応じたもの、およびレフェリー等から推薦を受けたものとする。学術奨励賞の受賞対象者は、論文掲載年度の12月31日時点において満45歳未満の会員とする。優秀論文賞の受賞対象者については、年齢制限を設けない。

5. 応募ならびに選考方法

(イ) 学会賞の推薦理由を400字以内に記載し（自薦、他薦を含む）、所定の期間中に応募する。

(ロ) 選考方法に関しては審査委員会に一任する。

(ハ) 審査委員会は会長、副会長、学術委員長および各大学主任教授（主任教授が欠員の場合これに代わるもの）により構成される。

(ニ) 審査委員会の議長は学術委員長が務める。

第3条 受賞業績については、学術委員長が総会席上でその内容を紹介し表彰するとともに、学術奨励賞受賞者は業績について講演を行う。

第4条 学術奨励賞基金

1. 本基金は旧高山賞基金、緒方正清賞基金として寄附されたものに有志の寄附金を加えたものである。

2. 本基金は本会の事務所において保管する。

3. 学術奨励賞の費用は基金の運用によりまかない、その額は理事会で決定する。

附則

本規定は平成20年10月28日から施行する。

※学会賞規定 第2条2, 3（太字）は平成25年5月19日改定されております。

【お知らせ】

社団法人日本産科婦人科学会専門医認定審査の申請資格、専攻医指導施設指定基準が一部改訂されました。（平成22年6月から、日産婦会誌62巻7号「会員へのお知らせ」参照）

1. 専門医試験受験資格

4) 筆頭著者として論文1編以上を発表していること。（注1）

2. 専攻医指導施設指定要件

1) 過去5年間にその専攻医指導施設勤務者が主として当該施設で研究し、筆頭著者として論文を3編以上発表していること。（注1, 2, 3）

注1：産婦人科関連の内容の論文で、原著・総説・症例報告のいずれでもよいが、査読制を敷いている雑誌であること。

（日産婦会誌62巻7号「会員へのお知らせ」から抜粋）

「産婦人科の進歩」誌では投稿論文は査読制を敷いておりますので、ぜひ先生方の投稿をお待ちしております。ただし、学術集会記録、研究部会記録等は査読をしておりませんので、これに該当しません。ご了承ください。

【近畿産科婦人科学会の著作権ポリシーについて】

会員各位

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

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

近畿産科婦人科学会
編集委員会
委員長 小林 浩

〈第66巻 2014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) ・奨励賞論文公募 ・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】

経腔分娩後に会陰・腔壁血腫を形成した症例についての臨床的検討

草 開 恵 里 子, 山 出 一 郎, 眞 田 佐 知 子, 須 戸 龍 男
須 藤 慎 介, 矢 野 樹 理, 井 上 卓 也, 畑 山 博

医療法人財団足立病院産婦人科

(受付日 2013/2/12)

概要 会陰・腔壁血腫は弛緩出血とともに分娩時大量出血の重要な原因とされており, 時に後腹膜腔へ進展し止血困難となるなどその取り扱いに苦慮する場合がある. 当院で最近2年間に経験した会陰・腔壁血腫について臨床的検討を行った. 平成22年1月から平成23年12月までの2年間に, 当院で妊娠37週以降に経腔分娩となった2215例のうち, 会陰・腔壁血腫を形成したのは19例 (0.8%) であった. そのうち6例 (0.2%) が高次医療機関への搬送を要した. 会陰・腔壁血腫形成例と非形成例では, 年齢, ARTの有無, 分娩時間, 児の性別に有意差は認めなかった. 血腫形成例は初産婦で有意に多く, 児体重と妊娠中の体重増加は血腫形成例で有意に少なかった. 血腫形成部位について, 搬送を要さなかった軽症例と搬送を要した重症例と比較したところ, 軽症例では13例のうち12例で腔壁裂傷部に血腫を認めたのに対し, 重症例では6例中5例で腔壁裂傷部位と異なる部位に血腫の形成を認めた. 腔壁裂傷部の血腫は初回縫合時に発見でき早期に対処できるのに対し, 裂傷部と異なる部位の血腫は, 発見が遅れ, かつ縫合が困難な部位が多いため重症化したものと考えられる. 裂傷部と異なる部位にも血腫が形成される場合があることを念頭におき, 腔壁縫合終了時に縫合部以外も十分に診察することに加え, 疼痛出現時には必ず診察し, 早期発見に努めることが重要と思われる. [産婦の進歩66 (1): 1-5, 2014 (平成26年2月)]

キーワード: 会陰・腔壁血腫, 分娩時出血

【ORIGINAL】

Retrospective study of puerperal hematoma in our hospital

Eriko KUSABIRAKI, Ichiro YAMADE, Sachiko SANADA, Tatsuo SUDO
Shinsuke SUDO, Juri YANO, Takuya INOUE and Hiroshi HATAYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Adachi Hospital

(Received 2013/2/12)

Synopsis Vulvar or paravaginal hematomas are important causes of puerperal hemorrhage. These sometimes extend into retroperitoneal space, forming retroperitoneal hematomas that are difficult to treat. We analyzed the cases of vulvar or paravaginal hematoma at our hospital between January 2010 and December 2011. Nineteen cases of hematoma (0.8%) were experienced among 2215 cases of term vaginal delivery. Among them, six cases (0.2%) were transferred to tertiary medical centers. Primiparity was identified as a significant risk factor for these hematomas ($p < 0.05$). Birth weight of delivered infants and maternal weight gain among the hematoma cases was significantly lower than those in non-hematoma cases ($p < 0.05$). In the 12 of 13 cases not transferred to the tertiary medical centers, hematomas developed in the same region as vaginal lacerations. In the five of six serious cases transferred to the tertiary centers, in contrast, hematoma developed without laceration of superficial vaginal tissues. In such case, identification of hematomas tends to be delayed, resulting in more serious developments. The possibility that a hematoma may develop without laceration of superficial vaginal tissues should be considered. [Adv Obstet Gynecol, 66 (1): 1-5, 2014 (H26.2)]

Key words : puerperal hematoma, puerperal bleeding

緒 言

分娩時大量出血は、本邦における妊産婦死亡の重大な原因となっている。会陰・腔壁血腫は弛緩出血とともに分娩時大量出血の重要な原因とされており、時に後腹膜腔へ進展し止血困難となるなどその取り扱いに苦慮する場合がある。当院は産婦人科・小児科を標榜している病床数51床の民間病院であり、周産期に発症した救急疾患については自院では対応することができないため近隣の高次医療機関への救急搬送が必要となる。会陰・腔壁血腫についても、止血困難となるなど重症化した症例については、高次医療機関への搬送を行ってきた。そこで当院のような搬送を依頼する医療機関の立場から経験された会陰・腔壁血腫について検討を行い、臨床的な観点から若干の考察を加えた。

対象と方法

平成22年1月から平成23年12月までの2年間に、当院で妊娠37週以降に経陰分娩となった2215例を対象とした。会陰・腔壁血腫を形成した症例に関して、非形成例と、母体年齢・出生児体重・母体体重増加・非妊時BMI・分娩所要時間・初経産・吸引分娩の有無・児性別・分娩誘発または促進の有無・会陰切開の有無・ART施行の有無について比較した。次に、血腫形成例を、搬送を要した重症例と搬送を要さなかつ

た軽症例に分け、初経産、急速遂娩の有無とその適応、血腫の位置、児娩出から血腫発見までの時間、出血量、平均Hb値、Shock Indexの平均、後腹膜腔血腫の有無について検討した。各群の比較はt検定および χ^2 検定を用いた。リスク因子の検討は多重ロジスティック回帰分析を行い $p<0.05$ を有意とした。

結 果

対象となった経陰分娩症例2215例のうち、分娩後に会陰・腔壁血腫を形成したのは19例(0.8%)であり、そのうち6例(対象症例の0.2%)が高次医療機関への搬送を要した。

会陰・腔壁血腫形成群を非形成群との間で、母体年齢、母体BMI、分娩所要時間、児体重、母体体重増加に関してt検定にて比較検討した結果を表1-1に示す。母体年齢、母体BMI、分娩所要時間においては両群に有意差は認めなかった。多重ロジスティック回帰分析の結果、児体重と妊娠中の母体体重増加に関しては少ない方が会陰・腔壁血腫のリスクが有意に高かった($p<0.05$)。次に初経産、児性別、吸引分娩の有無、会陰切開の有無、ARTの有無に関して両群で比較検討した結果を表1-2に示す。経産婦に比べ初産婦で有意に会陰・腔壁血腫のリスクが高くなった($p<0.05$)。児の性別、会陰切開の有無、ARTの有無では有意差はなく、吸引分娩に関

表1-1 血腫形成例と非形成例の比較

	血腫形成例 (19例)	血腫非形成例 (2196例)	P 値	多重ロジスティック解析	
				P 値	オッズ比 (95%信頼区間)
母体年齢 (歳)	32.0±3.7	32.5±4.3	0.279		
児体重 (g)	2857.8±93.9	3048.5±372.8	0.006	0.0369*	0.999 (0.9970—1.000)
母体体重増加 (kg)	8.4±3.0	10.3±3.2	0.008	0.044*	0.864 (0.7490—0.996)
非妊娠時BMI	19.5±1.4	20.0±2.2	0.071		
分娩所要時間 (分)	632.2±322.0	600.0±493.1	0.335		
(平均値±SD)			* $p<0.05$		

表1-2 血腫形成例と非形成例の比較 (χ^2 検定)

	血腫形成例 (19例)	血腫非形成例 (2196例)	P 値	オッズ比 (95%信頼区間)
初産	18	1150	0.0005*	16.372 (2.182—122.85)
吸引分娩	5	255	0.1042	2.718 (0.971—7.610)
男児	9	1104	0.9826	0.890 (0.360—2.199)
会陰切開	12	1218	0.6598	1.376 (0.540—3.510)
ART	1	146	0.8248	0.780 (0.105—5.884)

* $p<0.05$

しては施行例で血腫形成のリスクが高い傾向がみられたが、統計的には有意差はなかった。分娩誘発・促進に関しては血腫形成例での対象例がなかったため評価できなかった。

次に会陰・腔壁血腫形成例を、搬送を必要としなかった群13例（軽症）と搬送を必要とした群6例（重症）とに分類し検討した（表2-1）。初経産では、軽症例13例のうち1例のみが経産婦であった以外は、軽症・重症例ともにすべて初産婦であった。また軽症例では13例中7例、重症例では6例中5例で急速遂娩が行われていた。急速遂娩の適応は、Non-reassuring fetal status（NRFS）が10例（軽症例5例、重症例5例）、分娩遷延・微弱陣痛が2例（軽症例2例）であった。血腫の形成部位については、軽症例では13例中12例で分娩時に生じた腔壁裂傷部に一致または連続して血腫の形成を認め、多くが初回縫合時に発見されていた。一方、重症例では6例中5例で分娩時に発生した腔壁裂傷部と異なる部位に血腫の形成を認め、また血腫の発見も分娩後2時間以上経過してから褥婦が会陰部

痛の訴えを契機に発見されていた。重症例のうち2例が高次医療機関への搬送後に動脈塞栓術が施行され、そのうち1例で同種血輸血を要した。また出血量、平均Hb値、Shock Indexの平均、後腹膜腔血腫の有無の比較を表2-2に示す。重症例では出血量が有意に多かったが、Hb値やShock Indexには両群で有意な差を認めなかった。また重症例の1例で後腹膜腔への血腫の進展を認めた。

考 察

分娩後の会陰・腔壁血腫は300～1000分宛に1例の割合で起こるとされている¹⁾。当院での会陰・腔壁血腫の頻度は0.8%、そのうち重症例が0.2%であり、文献的な頻度よりやや高かった。血腫が生じる原因としては、急速な分娩進行による腔壁の急激な進展、過大な頭部や肩甲の通過による腔壁の過度な伸展、腔壁の伸展不良、静脈瘤に伴う脆弱な血管、出血傾向、腔壁縫合不全などが原因とされている²⁾。会陰・腔壁血腫のリスク因子としては、経腔初産と吸引分娩が挙げられている^{2, 3)}。今回の検討でも

表2-1 血腫形成例軽症例と重症例の比較

	軽症例	13 (例)	重症例	6 (例)
初・経産	初産	12	初産	6
	経産	1	経産	0
急速遂娩	無し	6	無し	1
	クリステレル	4	クリステレル	3
	吸引+クリステレル	2	吸引+クリステレル	2
	吸引	1		
急速遂娩の適応	NRFS	5	NRFS	5
	分娩第2期遷延	1		
	微弱陣痛	1		
血腫の位置	腔壁裂傷部	12	腔壁裂傷部	1
	腔壁裂傷部以外	1	腔壁裂傷部以外	5
血腫発見までの時間	分娩2時間以内	11	分娩2時間以内	2
	分娩2時間以降	2	分娩2時間以降	4
血腫発見の契機	初回縫合時の内診	11	褥婦の痛みの訴え	6
	退院前日の内診	2		

表2-2 血腫形成例軽症例と重症例の比較

	軽症例 (13例) (縫合終了時または産褥1日目)	重症例 (6例) (搬送直前)	p 値
平均出血量 (g)	469 ±418	1170 ±795	0.004*
平均Hb (g/dl)	10.5 ±3.4	9.3 ±5.7	0.323
Shock index	0.54 ±0.19	0.75 ±0.54	0.109
後腹膜腔血腫 (例)	0	1 (平均値±SD)	*p<0.05

初産婦は有意に血腫のリスク因子となっており、吸引分娩も有意差は認めないもののリスク因子の1つである傾向が認められた。一般に分娩第2期の遷延がリスク因子とされているが⁴⁾、今回は検討項目に加えていなかった。また血腫形成例において巨大児、静脈瘤の合併、出血性素因、回旋異常などが原因と考えられる症例は認めなかった。また今回の検討では児体重が小さい場合や母体の体重増加が少ない場合に、有意に血腫のリスクが大きいの結果であった。これらの理由を明確に考察するのは困難であるが、絶対的な児の大きさだけでなく、むしろ妊婦それぞれの組織の脆弱性や腔壁の伸展性など母体側の要因が血腫の形成により関わっていることを示すものではないかと思われる。

軽症例と重症例で比較したところ、軽症例では13例中12例で腔壁裂傷部に血腫を認めたのに対し、重症例では6例中5例で腔壁裂傷部と異なる部位に血腫の形成を認めた。腔壁裂傷部位の場合、縫合時の縫合不全により血腫が形成されるものの、縫合終了時の診察時に血腫の形成を認識しすぐに対処できたため搬送を要するような重症化に至らなかったものと思われる。一方、腔壁裂傷部と異なる部位に血腫が形成した場合には縫合不全以外の原因が考えられ、血腫の発見が遅れることや発見されたあとも部位的に通常の縫合では止血が困難な場合が多いことなどが重症化につながったものと考えられる。このように腔壁裂傷縫合部以外に血腫が形成される場合があることを常に念頭におき、縫合処置終了時には入念な診察を行い血腫の早期発見に努めることが重要である。また縫合時に発見されなかった場合、会陰部の疼痛により血腫が発見されている症例がほとんどであり、疼痛を訴える症例は必ず再度診察し、血腫の有無を確認することが重要である。

今回の検討では、血腫を形成した19症例中11例（57%）で、とくに重症例では6例中5例でクリステレル胎児圧出法を併用した急速遂娩が施行されており、血腫形成の重要な要因であると考えられた。産婦人科診療ガイドライン（産科編、

2011）によるとクリステレル胎児圧出法は吸引分娩の補完に有効であるが、急速遂娩におけるクリステレル胎児圧出法の功罪についてはエビデンスが乏しく、今後検討されるべき課題と記載されている⁵⁾。クリステレル胎児圧出法は一見簡便に施行でき娩出力補完に有効である場合も多いが、胎児循環の悪化、子宮破裂、母体内臓損傷などの副作用も報告されている。当院でも安易には施行しないようにしているが、今回の検討でも血腫形成例でクリステレル胎児圧出法が施行されていた症例が多く、とくに重症例では6例中3例で吸引分娩なしでクリステレル法が単独で施行されており、血腫形成のリスク因子の1つと考えられた。実地臨床の場で施行に際しては吸引分娩の補完に限るようにすることが重要であり、やむを得ず施行する場合は血腫形成のリスク因子となることも念頭におき、分娩後に十分精査することが必要と思われる。

腔壁血腫を発見した場合、静脈性の出血であれば圧迫などの保存的治療で対処可能な場合もある。しかし、動脈性の出血が原因である場合には出血点を確認し止血するなどの外科的処置を要することが多い。また動脈性の出血でも縫合直後など早期に発見できれば対処できることが多いが、血腫が形成されて時間が経過すると出血点の確認は容易でなくなる。このような場合、開腹による止血術や内腸骨動脈結紮術などが行われてきたが、近年血管塞栓術が分娩後血腫の症例に対しても応用されてきており⁶⁾、今回の検討でも2症例で搬送した高次医療機関で施行されていた。当院のような一般医療機関では、早期に対処し重症化を防ぐことと同時に、重症化する可能性が高い症例については速やかに高次医療機関へ搬送することも重要である⁷⁾。

結 語

会陰・腔壁血腫は時に分娩時大量出血の原因となるため、早期発見し重症化を防ぐことが重要である。腔壁裂傷部以外に血腫が形成されると発見が遅れ重症化しやすい場合があるため、縫合終了時には目に見える裂傷部以外にも血腫形成されることがあることを念頭におき十分に

診察する必要がある。また裂傷部以外の血腫では会陰部痛を契機に血腫が発見されることが多かったため、疼痛出現時には必ず診察し、早期発見に努めることが重要である。

参考文献

- 1) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. : Williams Obstetrics 23ed. p783-784, Mcgraw-Hill, New-York, 2010.
- 2) 杉本充弘, 高橋恒夫 : 安全な産婦人科医療を目指して—事例から学ぶ— I 医療安全対策シリーズ 3. 産科手術と処置 1, 膣壁血腫への対応. 日産婦会誌, 62 : 278-282, 2010.
- 3) Saleem Z, Rydhström H : Vaginal hematoma during parturition : a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 83 : 560, 2004.
- 4) Propst AM, Thorp JM Jr. : Traumatic vulvar hematomas : conservative versus surgical management. *South Med J*, 91 : 144-146, 1998.
- 5) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 (編) : 吸引・鉗子分娩の適応と要約および施行時の注意事項は? 産婦人科診療ガイドライン産科編2011. p181-185, 日産婦学会, 東京, 2011.
- 6) Chung JW, Jeong HJ, Joh JH : Percutaneous transcatheter angiographic embolization in the management of obstetrics hemorrhage. *J Reprod Med*, 48 : 268-276, 2003.
- 7) Ridgway LE : Puerperal emergency. Vaginal and vulvar hematomas. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 22 : 275, 1995.

【臨床研究】

子宮頸部高度異形成・上皮内癌 (CIN3) に対する円錐切除術後の
初回検診時期についての検討徳川 睦美, 橋本 洋之, 高岡 幸, 竹田 満寿美
宮武 崇, 横井 猛, 井阪 茂之, 長松 正章

泉州広域母子医療センター 市立貝塚病院産婦人科

(受付日 2013/3/28)

概要 子宮頸部異形成 (CIN) は子宮頸癌 (扁平上皮癌) の前病変であり, 非浸潤性の腫瘍性病変である。CINは生殖年齢の女性に好発し, 切除術は診断, 前癌病変を切除する目的で施行されている。さらに治療後には残存病変, 再発部位の診断のために経過観察が推奨されている。しかし, 治療後の経過観察の間隔に関しては明確な規定がない。今回, われわれは円錐切除の3カ月後, 6カ月後に子宮頸部細胞診を施行し, 治療後の経過観察の間隔について検討した。方法としては2010年4月から2011年9月までにCIN3に対して当院で円錐切除術を施行した95症例中, 術後の病理組織診にて子宮頸部上皮内癌 (CIS) または高度異形成と診断された72例に対して, 円錐切除術後の経過観察の間隔を検討した。術後3カ月後に子宮頸部細胞診に異常を認めた症例は72例中14例であった。内訳はASC-USが2例, ASC-Hが1例, LSILが8例, AGCが3例であった。そのうち6カ月後の子宮頸部細胞診の異常が継続した症例は2例であった。内訳はLSILが1例, HSILが1例であった。それらの症例はコルポスコピー, 生検を施行したが, それぞれ慢性炎症もしくは軽度異形成であった。結果として, 円錐切除後6カ月後までに追加の治療が必要な症例はなかった。このことから子宮頸部細胞診の検診時期は, 術後6カ月からの検診が可能かもしれないと考えられる。ただし, 今回の検討は後方視的な検討であり, 症例数も限られているために, 今後は前向き研究を行い, HPVのタイピングなど他の検査も組み合わせて適切な検診の間隔を検討する必要があると考える。〔産婦の進歩66 (1): 6 - 10, 2014 (平成26年2月)〕

キーワード: 子宮頸部異形成, 円錐切除術, 子宮頸部細胞診

【CLINICAL REPORT】

Analysis of follow-up interval after conization

Yoshimi TOKUGAWA, Hiroyuki HASHIMOTO, Sachi TAKAOKA, Masumi TAKEDA
Takashi MIYATAKE, Takeshi YOKOI, Shigeyuki ISAKA and Masaaki NAGAMATSUDepartment of Obstetrics and Gynecology, Sensyu Regional Medical Center for Women's and Children's Health,
Kaizuka City Hospital

(Received 2013/3/28)

Synopsis Cervical neoplasia (CIN) is a non-invasive neoplastic lesion widely regarded as a precursor of squamous cell carcinoma (SCC) of the cervix. The highest incidence of CIN is seen during women's reproductive years. Conization is required either to diagnose or to remove pre-cancerous cells. Furthermore, follow-up after treatment to identify residual and recurrent lesions is usually recommended. However, the follow-up interval after treatment has not been well-established. We analyzed the follow-up interval based on cervical cytology three and six months after conization. From april 2010 to september 2011, 94 women who were treated at Kaizuka Hospital for CIN3 were analyzed for follow-up interval. Three months after conization, cervical cytology abnormalities were detected in 21 of 94 patients: atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) in four cases; atypical squamous cells, cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) in one case; low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) in 13 cases; and atypical glandular cells (AGC) in three cases. Among these, cervical cytology anomalies were found to have recurred in six cases after six months; two cases were ASC-US, three cases were LSIL, and one case was HSIL.

Patients whose cytology was LSIL or HSIL underwent a colposcopic directed biopsy. These patients were found to have chronic inflammation or mild dysplasia. As a result, no patients who received follow-up post-conization cytology required additional treatment six months post-conization. We concluded that follow-up post-conization cytology is needed six months post-conization. Further study is required to clarify the appropriate follow-up interval for cervical cytology. [Adv Obstet Gynecol, 66 (1) : 6-10, 2014 (H26.2)]

Key words : cervical neoplasia, conization, cervical cytology

緒 言

子宮頸癌は女性の癌のなかでも代表的な癌であり、全世界で年間約50万人が罹患し、約27万人が死亡していると推定されている¹⁾。

日本では子宮頸癌検診による子宮頸部細胞診スクリーニングの導入、普及により前癌病変、早期癌の状態で見えられ、早期の段階での診断、治療が可能となっている。また前癌病変としてのCIN3は存続し浸潤子宮頸癌に発展する可能性があるため、治療、診断を兼ねた円錐切除術が行われている。

円錐切除術後のCINの再発、病変の残存に関しては最初の1～5年以内がほとんどであるが、微小浸潤癌で子宮を温存した症例の再発に関しては20年後に再発を認めた症例も報告されている^{2, 3)}。ACOGでは治療後1年以内が最も再発率が高いため、治療後は6カ月後と12カ月後に子宮頸部細胞診の施行が推奨されている⁴⁾。しかし、円錐切除術後に初めて子宮頸部細胞診を行う時期に関しては明確な方針が示されていない。今回、われわれは円錐切除術後の子宮頸部細胞診の適切な初回検診時期に関して検討したので報告する。

対象と方法

2010年4月から2011年9月までに子宮頸部細胞診にてASC-US、ASC-H、LSIL、HSILを認め、コルポスコピー下で生検を施行した結果、病理組織診にてCIN3と診断して円錐切除術を施行した95例のうち、術後の病理組織診にて子宮頸部上皮内癌 (CIS) または高度異形成と診断された72例を対象とした。当院において細胞診の際には子宮腔部を綿棒で採取し、さらに子宮頸部はサイトブラシを用いて細胞採取を行っている。また円錐切除術の際には、下平式高周波手術器を使用している。円錐切除術にて切除され

た子宮頸部組織は12分割し、当院の特定の病理医1名により組織学的診断が確定される。また細胞診に関してはベセスタシステム2001の基準に従い、当院の細胞検査士が施行し、異常所見を認めたものは細胞診専門医が再検鏡を行った。円錐切除術後3カ月後、6カ月後におのおの子宮頸部細胞診を施行し、術後の細胞診異常の有無を後方視的に検討した。術後6カ月後の子宮頸部細胞診で異常を認めればコルポスコピー下で生検を施行し、必要な追加治療を行っている。また円錐切除術後の病理診断で切除断端と病巣の位置が明らかに離れていれば陰性、明らかに接していれば陽性、組織の状態により不明瞭であれば不明瞭と定義した。

結 果

72例中の年齢分布は19～61歳で中央値は35.5歳であった。円錐切除術の標本について、断端陰性が36例 (50.0%)、陽性が15例 (20.8%)、不明瞭が21例 (29.2%) であった。術後3カ月後の子宮頸部細胞診で異常を認めた場合は経過観察とし、術後6カ月後に再び細胞診を施行したところ、術後3カ月後の細胞診で異常を認めた症例は14例 (19.4%) であり、術後6カ月後の細胞診では5例 (7.0%) に異常を認めた (表1)。術後3カ月後の細胞診で異常を認めた症例の内訳はASC-USが2例 (14.3%)、ASC-Hが1例 (7.1%)、LSILが8例 (57.1%)、AGCが3例 (21.4%) であった (表2)。術後6カ月後の細胞診で異常を認めた症例は5例 (7.0%) であり、このうち3カ月後の子宮頸部細胞診でも異常を認めたのは2例あり、それらの3および6カ月後の時点での細胞診の結果はそれぞれLSIL/LSIL (3カ月/6カ月：症例⑨)、ASC-H/HSIL (3カ月後/6カ月後：症例⑩) であった (表2)。どちらの症例も術後6カ月後の時点でコルポスコピーと生検を施行し

表1 手術後の病理組織診断・術後細胞診の結果
(72症例)

		症例数	%
断端	陽性	15	20.8
	不明瞭	21	29.2
	陰性	36	50.0
3ヵ月後の細胞診	正常	58	80.6
	異常	14	19.4
6ヵ月後の細胞診	正常	67	93.0
	異常	5	7.0

表2 術後3ヵ月後および6ヵ月後に細胞診異常を認めた症例

	3ヵ月後	6ヵ月後	断端
①	AGC	NILM	陰性
②	LSIL	NILM	陰性
③	LSIL	NILM	陰性
④	LSIL	NILM	陰性
⑤	LSIL	NILM	陰性
⑥	ASC-US	NILM	陽性
⑦	AGC	NILM	陽性
⑧	LSIL	NILM	陽性
⑨	LSIL	LSIL	陽性
⑩	ASC-H	HSIL	陽性
⑪	AGC	NILM	不明瞭
⑫	ASC-US	NILM	不明瞭
⑬	LSIL	NILM	不明瞭
⑭	LSIL	NILM	不明瞭
⑮	NILM	ASC-US	陰性
⑯	NILM	ASC-US	陰性
⑰	NILM	ASC-US	不明瞭

たが、それぞれCIN1と慢性炎症であった。また6ヵ月後に細胞診異常を認めた残りの3例（症例⑮、⑯、⑰）は術後3ヵ月後の子宮頸部細胞診は正常であり、その6ヵ月後の細胞診の結果はすべてASC-USであった（表2）。

72症例の術後3ヵ月後および6ヵ月後の細胞診の結果を図1に示す。術後3ヵ月後に細胞診で異常を認めた症例、あるいは3ヵ月後は正常であったが6ヵ月後に異常を認めた症例のいずれも、追加治療を要した症例はなかった。

切除断端が陽性の症例のうち、5例が術後に患者の希望により追加で子宮全摘術を行った。このため、切除断端が陽性の症例の術後再発に関する正確な検討はできないと考え、切除断端が陰性であった症例36例に限って検討したところ、術後3ヵ月後の細胞診で異常を認めたのは5例（13.9%）であり、これらは6ヵ月後の細胞診ではすべて正常と判定された。また術後6ヵ月の時点で細胞診異常を認めたのは2例であり、いずれもASC-USであった（表2）。

考 察

当院では円錐切除術後3ヵ月後および6ヵ月後に細胞診を施行しているが、今回の検討から術後3ヵ月後に細胞診異常を認めた症例でも術後6ヵ月後に多くの症例が正常化しており、術後3ヵ月の時点で細胞診を行っても正しく判定できていない可能性があると考えられた。とくに断端陰性例では術後3ヵ月後の細胞診異常は術後6ヵ月後の時点ですべて正常化していたこと、また術後3ヵ月で正常であった症例において術後6ヵ月で新たなCIN3以上の病変を認めなかったことなどから、術後3ヵ月後の時点で細胞診を行うか否かについて、検討の余地があると考えられる。

断端陽性例のうち5例が患者の希望により子宮全摘術を行っており、術後の再発については正確な解析を行うことが不可能であった。しかし、断端陽性例で術後3ヵ月後に細胞診異常を認めても、6ヵ月後の時点で正常となった症例を多数認めた。断端陽性例は病巣が残存する可能性が考えられ、断端陰性例に比し断端陽性例では再発率が上がるとする報告⁵⁾や、切除断端陽性例での再発率は9～16%、陰性例での再発率は2～4%とする報告もある^{6,7)}。一方、切除断端が陽性であったとしても下平式高周波手術器を使用することで断端が焼灼され、残存した小さな病変が消失する可能性はあり、断端陽性例でも遺残病変がCIN2以下であれば61%が経過観察中に自然消失するとの報告⁸⁾や、円錐切除後に切除面に十分な蒸散を施行することで再発や病変の残存を防止できるとする報告もあ

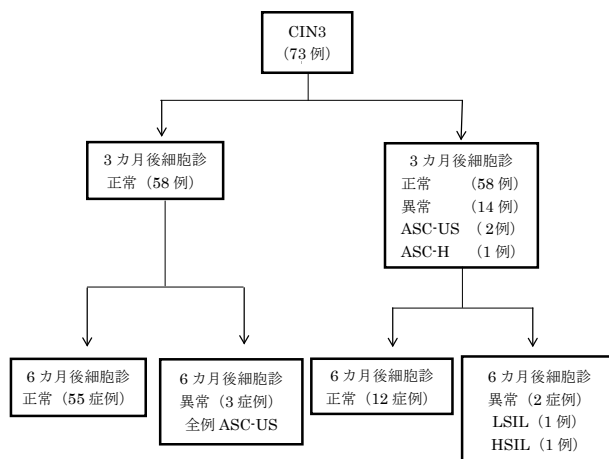


図1 術後細胞診の結果

る⁹⁻¹¹⁾。

頸管側の残存の有無に関しては術中の頸管内膜搔爬が再発の予測に有効である¹²⁾という報告があるが、当院では全例には行っておらず、今回の検討項目には加えなかった。現在では円錐切除術の際に頸管内膜搔爬は組み入れており、今後の検討の一助としている。術後の再発の有無を検討するにあたり、HPVタイピング検査は有効な経過観察の手段であるが、本邦では自費での診療となるため、当院では検査を実施した対象者は少数であり解析を行うことができなかった。ただし、検診の間隔を検討する際にHPVの感染の状況は影響を与える因子であると考えられる。

今回の検討では円錐切除術の切除断端が陽性か否かに関係なく、術後6カ月後の組織診でCIN3以上に進行した症例を認めなかった。しかし、断端陽性例では術後6カ月後の時点で4.2%にCIN3の病変を認めたとする報告¹³⁾があることや、今回の検討では断端陽性例のうち5例が追加で子宮全摘術を施行していて詳細な検討ができなかったことなどから、直ちに6カ月後まで検診が不要と断定することはできない。今回の結果は限られた症例数の後方視的な解析から得られたものであり、至適な初回検診時期や検診間隔についてはさらなる検討が必要と考えられた。現在、当院ではインフォームド・コ

ンセントを取得したうえで、前向き研究を行っている。具体的には、同意を得られた患者へは最初の1年は3カ月ごと、次の1年は6カ月ごとに検診を行い、同時に術前、そして半年ごとのHPVのタイピングも同時に行っている。

結 語

今回の検討から、円錐切除術後の切除断端が陰性の場合には術後6カ月後の時点でCIN3以上の病変を認めず、子宮頸部細胞診の術後の初回検診時期は、術後3カ月以降にできる可能性があるのではないかと考えられた。ただし、今回の検討は症例数の限られた後方視的な検討であり、今後はHPVのタイピングなど他の検査を組み合わせる前向き研究を行い、適切な検診の間隔を検討する必要があると考える。

参考文献

- 1) WHO : Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines - key 36 points for policy-makers and health professionals. WHO/RHR/08.14 37 Geneva, Switzerland, 2007.
- 2) Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, et al. : Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia : retrospective cohort study. *BMJ*, 331 : 1183-1185, 2005.
- 3) Hellberg D, Nilsson S, Valentine J : Positive cervical smear with subsequent normal colposcopy and histology-frequency CIN in a long-term follow-up. *Gynecol Oncol*, 53 : 148-151, 1994.
- 4) ACOG Practice Bulletin No. 99 : Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet*

- Gynecol*, 112 : 1419-1444, 2008.
- 5) Miyoshi Y, Miyatake T : Prediction, based on resection margins, of long-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia 3 treated by Shimodaira-Taniguchi conization. *Arch Gynecol Obstet*, 285 : 1427-1432, 2012.
 - 6) Andersen ES, Pedersen B, Nielsen K : Laser conization : the results of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*, 54 : 201-204, 1994.
 - 7) Vedel P, Jakobsen H, Kryger-Baggesen N, et al. : Five-year follow up of patients with cervical intraepithelial neoplasia in the cone margins after conization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 50 : 71-76, 1993.
 - 8) White CD, Cooper WL, Williams RR : Management of residual squamous intraepithelial lesions of the cervix after conization. *WV Med J*, 89 : 382-385, 1993.
 - 9) Ueda M, Ueki K, Kanemura M, et al. : Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*, 101 : 143-146, 2006.
 - 10) Yamaguchi H, Ueda M, Kanemura M, et al. : Clinical efficacy of conservative laser therapy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 17 : 455-459, 2007.
 - 11) Bar-Am A, Daniel Y, Ron IG : Combined colposcopy, loop conization, and laser vaporization reduces recurrent abnormal cytology and residual disease in cervical dysplasia. *Gynecol Oncol*, 78 : 47-51, 2000.
 - 12) 栗原操寿, 塚崎克己 : コルポ診の臨床. p18, メジカルビュー社, 東京, 2004.
 - 13) Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendiville W, et al. : Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia gradeIII. *Obstet Gynecol*, 83 : 419-422, 1997.

【症例報告】

Cushing症候群合併妊娠の1症例

今井更衣子¹⁾, 江川晴人¹⁾, 関山健太郎¹⁾, 難波多挙²⁾
垣田真以子²⁾, 高倉賢二¹⁾

1) 国立病院機構京都医療センター産婦人科

2) 同・内分泌内科

(受付日 2013/4/1)

概要 Cushing症候群は、その内分泌環境から無月経や不妊症の原因となることが多く、Cushing症候群合併妊娠はきわめてまれである。また子宮内胎児死亡や母体死亡、あるいは早産のリスクが高く、その周産期予後は不良である。今回、われわれはコントロール不良な高血圧合併妊娠において精査の結果、副腎腺腫によるCushing症候群の診断に至った症例を経験した。症例は41歳、1経妊1経産、自然妊娠にて妊娠成立し、無月経を主訴に当院初診となった。高血圧、精神疾患を合併しており他院で内服加療中であった。初診時、妊娠7週で高血圧を認めた。その後も血圧のコントロールが不良であったために、高血圧合併妊娠の精査加療目的にて妊娠15週5日より当院内分泌科に入院となった。入院後はメチルドパ、ヒドララジンの内服で血圧のコントロールを行った。内分泌学的検査を行ったところACTH基礎値は感度以下に抑制されており、腹部超音波検査で副腎腺腫を認めたことから副腎腺腫によるCushing症候群が疑われた。副腎腺腫に対し、妊娠22週1日で腹腔鏡下左副腎摘出術を施行した。手術後、血圧はいったん改善傾向を示したが、術後5日目より血圧の再上昇傾向を示したため、ニカルジピンの持続投与を開始した。術後8日目には尿蛋白を認め、その後も尿蛋白は増加していき、加重型妊娠高血圧腎症の増悪を認めた。さらに母体の多臓器障害の進行を認めたために妊娠24週2日に母体搬送とした。しかし搬送中に胎内死亡となり、翌日に死産した。分娩後は血圧や尿蛋白は急速に改善を認め、全身状態も改善した。高血圧合併妊娠においては、妊娠初期に二次性高血圧症の精査および診断を行い、治療について十分に検討することが肝要だと考えられた。〔産婦の進歩66 (1) : 11-17, 2014 (平成26年2月)〕

キーワード：Cushing症候群，妊娠，副腎摘出術

[CASE REPORT]

A case of Cushing's syndrome during pregnancy

Saeko IMAI¹⁾, Haruto EGAWA¹⁾, Kentaro SEKIYAMA¹⁾, Kazutaka NANBA²⁾
Maiko KAKITA²⁾ and Kenji TAKAKURA¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

2) Department of Endocrinology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

(Received 2013/4/1)

Synopsis As Cushing's syndrome is usually associated with amenorrhea and infertility in women with hypercortisolism, the occurrence of this syndrome in pregnant woman is rare. The presence of hypercortisolism is associated with increased maternal or fetal mortality, as well as premature delivery. Here, we present a case of Cushing's syndrome that developed due to an adrenal adenoma, which was diagnosed at the 18th week of pregnancy. A 41-year-old woman, gravid 1 para 1, presented to our clinic with amenorrhea. She had been receiving treatment for hypertension and a psychiatric disorder. At the 15th week of pregnancy, she was admitted to our hospital because of difficulty in managing her hypertension. A physical examination indicated the presence of certain clinical features of Cushing's syndrome, including moon face and buffalo hump. The plasma adrenocorticotrophic hormone level was undetectable. On abdominal ultrasonography, a tumor measuring 2.0 cm was identified in the left adrenal gland. Thus, we suspected that the adrenal adenoma caused the development of Cushing's syndrome. At the 22nd week of pregnancy, left adrenalectomy was performed,

and her blood pressure remained stable. Five days after surgery, her blood pressure gradually worsened. Due to the development of severe superimposed preeclampsia complicated with maternal multiple organ failures and disseminated intravascular coagulation syndrome, the patient was transferred to another perinatal intensive care unit. Intrauterine fetal death was noted on the day of the transfer. After delivery, she exhibited an immediate and drastic improvement. Thus, early diagnosis of hypertension in pregnancy is crucial to avoid serious maternal and fetal complications. Moreover the treatment modalities employed and the optimal time of termination should be carefully chosen on a case-by-case basis. [Adv Obstet Gynecol, 66 (1) : 11-17, 2014 (H26.2)]

Key words : Cushing's syndrome, pregnancy, adrenalectomy

緒 言

Cushing症候群は、卵巣機能障害を高頻度に認めるため、未治療例での妊娠はまれである。妊娠した場合には、母体合併症として高血圧や妊娠高血圧腎症、耐糖能異常、心不全などを認めることがあり、重症例では母体死亡の報告もある。また流産や早産、子宮内胎児死亡、子宮内胎児発育不全などを認めるリスクが高く、重要な周産期管理が必要とされる。今回、われわれはコントロール不良な高血圧合併妊娠において、精査の結果、副腎腺腫によるCushing症候群の診断に至り、妊娠22週で腹腔鏡下左副腎摘出術を施行したが、術後に加重型妊娠高血圧腎症の増悪を認め、本症候群合併妊娠の管理の困難さを痛感した症例を経験したので報告する。

症 例

症例は41歳、1経妊1経産。36歳時に第1子妊娠中、妊娠後期に軽症妊娠高血圧症候群を指摘されるも自然経陰分娩となっている。2回の離婚歴があり、40歳時に現在の配偶者と3度目の結婚をしている。

既往歴として23歳より精神科疾患で通院・入院歴あり、36歳時に双極性障害と診断されている。また37歳より本態性高血圧症に対し、内科通院治療中であった。月経は規則的に認めていた。

自然妊娠にて妊娠成立し、無月経を主訴に当院初診となった。妊娠前までは高血圧症に対し、アムロジピン10mg/日とテルミサルタン80mg/日で内服コントロールされていた。当院初診時、妊娠7週で血圧145/99mmHgと高血圧を認め、体重は80.5kgであった。妊娠13週の健診時に近医内科より紹介状を持参され、妊娠判明後もアムロジピン5mg/日とテルミサルタン40mg/日

を内服処方されていたことが判明した。妊娠13週で血圧176/116mmHgと高値であり、当院内分泌科に対診したところ、それまでの内服薬を中止し、メチルドパ500mg/日の内服開始となった。その後、ヒドララジン30mg/日を追加したが血圧のコントロールが不良であり、高血圧合併妊娠の精査加療目的で妊娠15週5日より当院内分泌科に入院となった。

入院時、身長161cm、体重82.5kg（非妊娠時74kg）、BMI 31.8、血圧174/119mmHg、脈拍118回/分、中心性肥満があり、顔面紅潮、満月様顔貌、buffalo humpおよび腹部の赤色皮膚線条も認めた。入院時血液検査所見では軽度の肝機能異常と脂質異常、WBCの上昇を認めた。HbA1cは基準値内であった（表1）。尿所見では蛋白定性2+、糖定性1+を認めた。内分泌学的所見ではACTH<1pg/dlとACTH基礎値は感度以下に抑制されており、cortisolの日内変動は消失（8時9.760μg/dl、23時9.900μg/dl）、1mgデキサメサゾン抑制試験にてcortisol（午前8時）12.09μg/dlと抑制を認めなかった。75gOGTTでは60分値191mg/dlと妊娠

表1 入院時血液検査所見

• TP	6.2 g/dl	• WBC	10100/ μ l ↑
• Alb	3.0 g/dl	• Hb	12.3g/dl
• T-Bil	0.4 mg/dl	• Ht	37.0%
• GOT	35 IU/l ↑	• Plt	340 × 10 ³ / μ l
• GPT	65 IU/l ↑		
• LDH	196 IU/l	• HbA1c	5.5%
• BUN	6 mg/dl		
• Cre	0.40 mg/dl		
• Glu	84 mg/dl		
• TC	289mg/dl ↑		
• TG	290mg/dl ↑		
• HDL-C	64mg/dl		
• LDL-C	192mg/dl ↑		

糖尿病の診断であり、空腹時インスリン値(IRI) $15 \mu\text{U/ml}$ 以上、HOMA-IR 3.43とインスリン抵抗性を認めた。腹部超音波検査では左腎と脾臓の間に2cm大のlow echoic areaを認めた(図1)。MRI検査では左副腎に2cm大の腺腫を疑う境界明瞭な腫瘍を認めた(図2)。

以上より、妊娠18週1日に副腎腺腫によるCushing症候群と診断した。内分泌科入院時は、降圧薬はメチルドパ750mg/日、ヒドララジン30mg/日を投与していたが、その後増量し、メチルドパ1500mg/日、ヒドララジン30mg/日内服にて血圧140/90mmHg台に維持可能と

なった。血糖に関しては朝食後の血糖が140～160mg/dlと高値であり、インスリン注射と1600kcal(塩分5g)/日の食事療法にてコントロールした。双極性障害は安定していたが過食傾向は認められた。妊娠21週5日で胎児推定体重374g(−0.3SD)と週数相当の胎児発育を示した。

妊娠22週1日に全身麻酔下に腹腔鏡下左副腎摘出術を施行した。摘出された組織は副腎実質に24×20mm大の境界明瞭な結節性病変を認め、皮質類似の黄色調と褐色調の部位が混在しており、cortical adenomaの術後病理診断であった(図3)。

術後の経過を図4に示した。

術中よりステロイド補充療法を開始し、コハク酸ヒドロコルチゾンを150mg静注から開始してその後漸減、術後3日目からはヒドロコルチゾン内服へ切り替え、その後漸減していった。手術後より降圧薬はニカルジピン静注2mg/hより開始した。最大7mg/hから漸減していき、術後2日目よりニフェジピン(20mg/日)内服へ切り替え、一時的に血圧は安定していた。しかし、術後5日目で血圧170/110mmHgまで上昇し、ニフェジピン40mg/日にメチルドパ1000mg/日を追加してもコントロール困難となり、術後7日目にニカルジピン静注を2mg/hより再開した。尿中蛋白は0.89g/日に増加した。術後9日目(妊娠23週3日)より胎児心拍数図で一過性徐脈が散発したが、臍帯動脈の血流

異常は認めなかった。術後10日目より体重の増加傾向と浮腫を認め、尿蛋白は3.14g/日にまで増量した。ニカルジピン静注6mg/h、メチルドパ1250mg/日内服にて血圧は140～150/90～100mmHg台にコントロールされたが、術後14日目(妊娠24週1日)には尿蛋白7.4g/日とさらに増悪し、低蛋白血症(Alb1.7g/dl)に伴う全身浮腫、体重増加、肺水腫をきたし、さらに出血傾向と貧血も認め

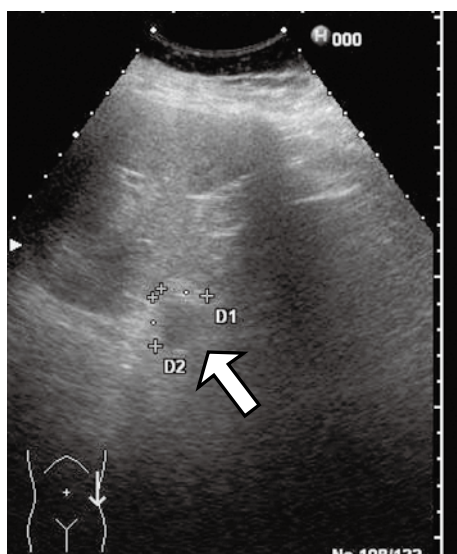


図1 腹部超音波所見
矢印は左副腎に認められたlow echoic areaを示す。

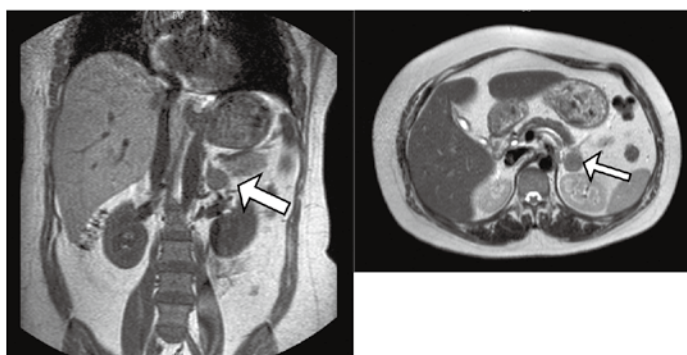


図2 MRI所見
左：冠状断(T2強調画像) 右：軸位断(T2強調画像)
矢印は左副腎に認められた腫瘍を示す。

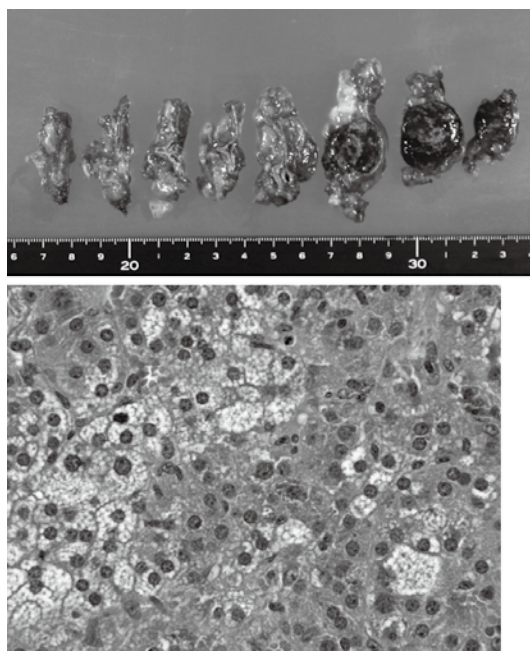


図3 副腎腫瘍摘出標本
上図：肉眼所見 下図：HE染色組織像

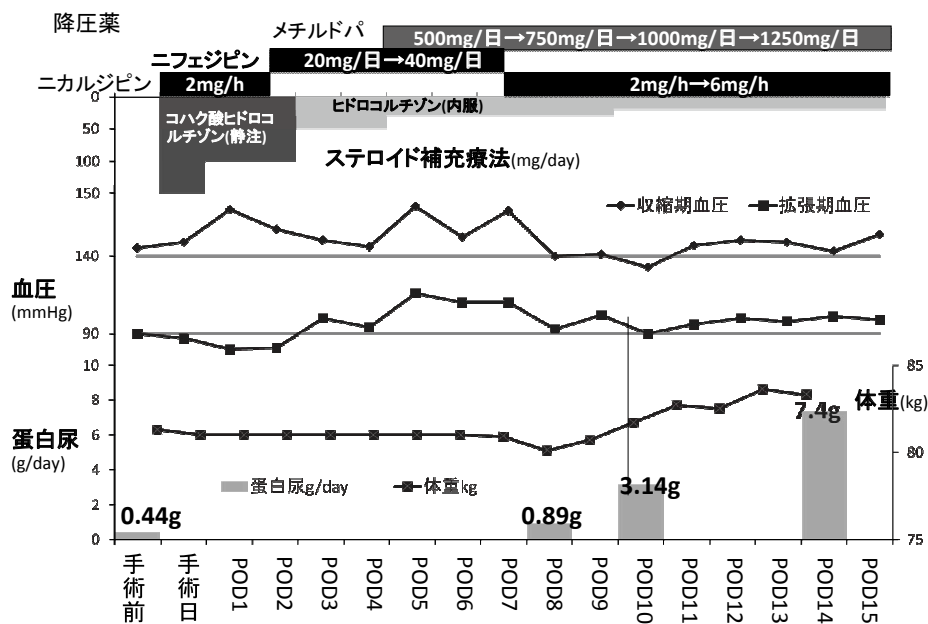


図4 治療と検査所見の推移

るようになった。この時点で、母体救命のためにterminationが必要と判断し、当院NICUでは26週未満の新生児対応が困難なため、24週でも対応できる施設へ母体搬送した。しかしながら、搬送先病院に到着時点でIUFDを確認した。肺水腫に対し、呼吸器管理しながら陣痛誘発を開始した。搬送後より頸管拡張を行い、翌日よりプレグランディン腔錠挿入し、計3錠で分娩となった。妊娠24週3日にて死児を娩出(389g)し、同日当院へ再転院となった。

再転院時、ニカルジピン2mg/h、カルペリチド(hANP)の持続静注を行っていたが、産褥2日目よりいずれも中止可能となり、降圧薬はニフェジピンとテルミサルタンの内服へ切り替えた。

その後、低蛋白血症に伴う肺水腫も急速に改善し、尿蛋白も減少・陰性化し、腎機能の改善も認めた。血糖が安定したためインスリンは中止となった。産褥15日目に退院となり、退院後は外来でステロイド補充療法を継続し、術後10カ月でステロイドは中止となった。満月様顔貌は改善し、赤色皮膚線条も消失している。現在は降圧薬内服を継続中である。

考 察

Cushing症候群は副腎皮質より分泌される糖質ステロイドであるコルチゾールの慢性的な過剰分泌のために惹起される症候群である。

Cushing症候群の70～85%に無月経や稀発月経などの月経異常を認めるため^{1,2)}、妊娠前に発症し未治療で妊娠に至る例はきわめてまれである。Cushing症候群合併妊娠は1953年に初めて報告されて以降、少なくとも140例が報告されており、診断時の平均妊娠週数はおよそ18週である³⁾。

Cushing症候群の病因として一般的には下垂体性のCushing病が60%、副腎腺腫が15%を占めるとされているのに対し、妊娠婦人では副腎腺腫が50%以上と高率で、下垂体性Cushing病は33%と報告されている¹⁾。下垂体性Cushing病ではゴナドトロピンの分泌障害による排卵障害が起きやすいのに比べ、副腎腫瘍によるCushing症候群ではACTHの分泌は抑制される

が、排卵機能はある程度維持されていることが多いことが原因と考えられている⁴⁾。本症例でも月経周期は規則的であったことから、排卵機能は保持されていたと推察される。

周産期予後については一般的に不良といわれており、母体の合併症として高血圧は60～80%、耐糖能異常は15～25%に認められ、妊娠高血圧腎症や肺塞栓症、肺水腫、鬱血性心不全の報告もある⁵⁾。4～4.5%が母体死亡に至ったとの報告もある⁵⁾。また早産率が60%以上と高率であり、流産・死産率も高く、新生児死亡は1.5～20%と報告されている⁶⁾。子宮内胎児発育不全は15%と報告されており、高コルチゾール血症に伴う高血圧および耐糖能異常が関連しているものと考えられる。母体の過剰コルチゾールは胎盤から胎児へ移行して胎児に影響すると考えられるが、胎児に副腎機能不全がみられることはまれである⁶⁾。Kreinesらによると副腎が萎縮したり、一時的な副腎機能低下を認めたという症例は3例のみである。これは胎盤でのコルチゾール分解により胎児が保護されているためと考えられている^{7,8)}。

Cushing症候群の特徴的臨床症状として挙げられる中心性肥満や満月様顔貌、浮腫、筋力低下、抑鬱などは正常妊婦でもみられることがあり、Cushing症候群合併妊娠は見落とされやすい。診断には一般的に、血液生化学検査、内分泌検査、画像診断が有用であるが、妊娠によって正常値が変化することやX線被曝の問題もあり、診断が困難なことも多い。妊娠中はエストロゲンの増加によりコルチコステロイド結合蛋白(corticosteroid binding globulin; CBG)が増加するために、コルチゾールの半減期が非妊時より延長して母体血中コルチゾール値は上昇するとされており、尿中遊離コルチゾール(urine free cortisol; UFC)も増加する⁹⁾。正常妊娠においても中期から後期にかけてUFC値、コルチゾール値がともに上昇するので判断が難しいが、正常であれば妊娠中でもコルチゾール値の日内変動は保持されているのに対し、Cushing症候群合併妊娠では日内変動が消失し

ている。内分泌学的検査としては、血漿ACTHの基礎値、高用量（8mg）デキサメタゾン抑制試験が有用とされ、画像検査としては腹部エコーが推奨される⁵⁾。本症例では、血漿ACTHが感度以下に抑制されており、血漿コルチゾール値は上昇していなかったが日内変動の消失を認めた。胎盤移行性および血糖コントロールの悪化を懸念し、高用量デキサメタゾン抑制試験は施行しなかった。腹部超音波検査およびMRIで副腎腫瘍が確認できたことから診断に至った。

Cushing症候群は妊娠により症状が増悪することが多く、母体および胎児予後を改善するためにコルチゾール値を正常化することが重要であり、治療を早期に開始することが推奨される。Lindsayらの報告によると、136例中無治療例の児生存率が76%であったのに対し、20週までに治療した例の児生存率は89%であった^{3,5)}。さらにBuescherらの報告によると無治療例の早産率が72.3%であったのに対し、治療例での早産率は47.1%であった¹⁾。しかし、平均分娩週数については無治療例33週であるのに対し、治療例では32週と差は認められなかった。現在、妊娠中の治療法が確立されているとはいえないが、妊娠週数、病因と重症度、母体と胎児の状況などを勘案しながら治療法を選択する必要がある。中山らによると、無治療例、治療例での児生存率に大きな差を認めていないことから、場合により無治療も選択できるとしているが、無治療例に認めた母体死亡については見逃せないと述べている⁹⁾。

副腎腫瘍によるCushing症候群に対する治療法としては、薬物治療あるいは副腎腫瘍摘出の選択肢がある。薬物治療としては、メチラポンやケトコナゾール、シプロヘプタジンなどの使用が報告されている¹⁰⁾。Lindsayらによると初期治療として薬物治療を行った20例のうち、最も報告が多いのは副腎皮質ホルモン合成阻害剤であるメチラポンであり^{11,12)}、手術までの待機的治療にはメチラポン投与は有効としている^{5,13,14)}。メチラポンは胎盤通過性があり、胎児の副腎機能に影響が及ぶことが懸念されるが、

明らかに胎児の副腎機能低下を認めた報告はない^{8,14)}。しかし、メチラポンを投与した症例のなかには、高血圧や妊娠高血圧腎症が増悪した症例もあるため、適応については慎重に検討する必要がある⁸⁾。ケトコナゾールについては、ステロイド生成や器官形成に影響し胎児発育阻害をきたすといわれているが^{8,13)}、悪影響なく経過した報告もある¹⁵⁾。しかし、報告症例数が少なく今後も検討の余地がある。薬物治療と比較して、外科的治療の方が経過良好であることが多い。副腎腫瘍摘出後の児生存率は87%と報告されており⁵⁾、また副腎腫瘍の10～20%が悪性とされていることから^{1,2)}、妊娠中期までに診断された副腎腫瘍に対しては悪性の除外も含めて外科的治療が推奨されている。妊娠中に副腎摘出術を施行したものはAronらの報告によると10例あり、そのうち満期出産は7例、早産2例、流産は1例であった^{10,16)}。

Sammourら¹⁷⁾によると、副腎腺腫によるCushing症候群合併妊娠において副腎摘出術を行った24例中、母体予後が報告されている16例のうち14例でCushing症候群に伴う症状の改善がみられたとしている。1例のみに副腎摘出後7週間で重症妊娠高血圧腎症の発症を認めた。胎児予後については、報告されている23例のうち22例は生児を得ており、1例のみが副腎摘出後3週間で自然流産となっている。20週までに手術を行った9例での平均分娩週数は35週であり、34週以前に分娩となったのは4例（44%）であった。21週以降に手術を行った14例での平均分娩週数は36週であり、34週以前に分娩となったのは3例（21%）であった。手術後はステロイド補充療法が必要となり、報告されている14例中6例は1年以上の補充療法が必要であった。手術時期については、流産のリスクや子宮が増大してくることを考慮すると、妊娠中期に手術を行うことが推奨されている。

諸家の報告から、妊娠中期までであれば外科的治療を第一選択とし、薬物治療は第二選択とすることが推奨される^{5,18)}。本症例では、コルチゾールの過剰分泌により二次性高血圧や耐糖

能異常、肥満、脂質異常症などをきたしていると考えられ、妊娠継続することでこれらの病態が悪化することが懸念された。また高コルチゾール血症自体が早産や子宮内胎児死亡、子宮内胎児発育不全などを惹起する可能性も考えられた。一方で手術に伴うリスクもあり、母体適応による人工妊娠中絶の選択肢も提示したが、本人および家族が妊娠継続を強く望まれた。妊娠を継続するためには高コルチゾール血症状態を改善することが必要であると考え、左副腎摘出術を施行した。術後は一時的に高血圧は落ちついたものの加重型妊娠高血圧腎症を発症し、母体の臓器障害が進行し、子宮内胎児死亡に至った。本症例では母体合併症の増悪を認めたことから妊娠継続が困難な状態となった。副腎腺腫摘出後に妊娠高血圧腎症が増悪したことや、分娩後に急速に病態の改善を認めたこと、分娩後も高血圧症に対して治療の継続が必要であったことから、Cushing症候群だけでなく本態性高血圧症が併存し、妊娠によって加重型妊娠高血圧腎症の増悪を認めていたものと推察される。改めて、高血圧合併妊娠症例においては、妊娠初期に二次性高血圧症の精査および診断を行い、治療についても十分に検討することが肝要だと考えられた。

結 語

高血圧合併妊娠の管理中に、副腎腺腫によるCushing症候群の診断に至った症例を経験した。Cushing症候群合併妊娠の治療法の選択は難しく、病因や妊娠週数、重症度を総合的に判断して決定することが肝要である。外科的治療を行ったCushing症候群合併妊娠症例のなかで、本症例は特異な経過をたどっており、Cushing症候群合併妊娠のさらなる集積と周産期管理の確立を期待したい。

参考文献

- 1) Buescher MA, McClamrock HD, Adashi EY : Cushing syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 79 : 130-137, 1992.
- 2) Pickard J, Jochen AL, Sadur CN, et al. : Cushing's syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 45 : 87-93, 1990.
- 3) Lekarev O, New MI : Adrenal disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25 : 959-973, 2011.
- 4) 重藤龍比古, 湯沢 映, 木村秀崇, 他 : 母体胸腹水で搬送されたCushing症候群合併妊娠の1例. 青森臨産婦医会誌, 22 : 72-75, 2007.
- 5) Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, et al. : Cushing's syndrome during pregnancy : personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 : 3077-3083, 2005.
- 6) Bednarek-Tupikowska G, Kubicka E, Sicińska-Werner T, et al. : A case of Cushing's syndrome in pregnancy. *Endokrynol Pol*, 62 : 181-185, 2011.
- 7) Kreines K, DeVaux WD : Neonatal adrenal insufficiency associated with maternal Cushing's syndrome. *Pediatrics*, 47 : 516-519, 1971.
- 8) Lindsay JR, Nieman LK : The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy. *Endocr Rev*, 26 : 775-799, 2005.
- 9) 中山智祥, 相馬正義, 久保 淳, 他 : 妊娠合併のCushing症候群. 日内分泌会誌, 68 : 1130-1149, 1992.
- 10) Aron DC, Schnall AM, Sheeler LR : Cushing's syndrome and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 162 : 244-252, 1990.
- 11) Hána V, Dokoupilová M, Marek J, et al. : Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with metyrapone. *Clin Endocrinol*, 54 : 277-281, 2001.
- 12) Cabezón C, Bruno OD, Cohen M, et al. : Twin pregnancy in a patient with Cushing's disease. *Fertil Steril*, 72 : 371-372, 1999.
- 13) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. : Williams Obstetrics 23rd edition. p1137-1138, McGraw Hill, New York, 2010.
- 14) Shaw JA, Pearson DW, Krukowski ZH, et al. : Cushing's syndrome during pregnancy: curative adrenalectomy at 31 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 105 : 189-191, 2002.
- 15) Boronat M, Marrero D, López-Plasencia Y, et al. : Successful outcome of pregnancy in a patient with Cushing's disease under treatment with ketoconazole during the first trimester of gestation. *Gynecol Endocrinol*, 27 : 675-677, 2011.
- 16) Blumsohn D, Munyadziwa EH, Dajie SK, et al. : Cushing's syndrome and pregnancy. *S Afr Med J*, 53 : 338-340, 1978.
- 17) Sammour RN, Saiegh L, Matter I, et al. : Adrenalectomy for adrenocortical adenoma causing Cushing's syndrome in pregnancy : a case report and review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 165 : 1-7, 2012.
- 18) 羽田野悠子, 頼裕佳子, 河原俊介, 他 : 妊娠中に高血圧を契機に発見されたクッシング症候群の1例. 産婦の進歩, 65 : 126-132, 2013.

【症例報告】

動注化学療法と子宮動脈塞栓術による保存的治療に成功した
頸管妊娠の1例八 幡 環, 城 道 久, 八 木 重 孝, 南 佐 和 子
井 筧 一 彦

和歌山県立医科大学産科婦人科学教室

(受付日 2013/4/23)

概要 頸管妊娠は異所性妊娠の一種であり、治療法としては子宮全摘術を選択されることもあるが、最近では妊孕性希望の症例には保存的治療が試みられるようになった。今回われわれは、胎児心拍を認め出血を伴う頸管妊娠に対して、保存的治療に成功した症例を報告する。症例は32歳の未妊妊婦で、タイミング療法にて妊娠成立した。妊娠5週5日に少量の出血を認め、前医を受診し頸管妊娠を疑われた。翌日に大量の持続出血を認め当院受診し、経陰超音波検査で頸管内に胎児心拍を伴う胎嚢を認め、MRI所見と合わせて頸管妊娠と診断した。本症例は胎児心拍で、血中hCG値も15000mIU/mlと高値であり、妊孕性温存を希望していたためActinomycin-Dを用いた動注化学療法を選択し、また活動性出血をコントロールする目的で子宮動脈塞栓術を併用した。治療後、子宮頸管からの出血は減少し、第2病日には頸管内の胎嚢は消失した。治療に伴う重篤な有害事象は出現せず、経過良好のため第16病日に退院となった。その後、追加治療は必要とせず、血中hCG値は陰性化し、月経周期も順調となった。〔産婦の進歩66（1）：18 - 23, 2014（平成26年2月）〕

キーワード：頸管妊娠、胎児心拍陽性、actinomycin-D、動注化学療法、子宮動脈塞栓術

[CASE REPORT]

A case of cervical pregnancy treated conservatively by
intra-arterial infusion chemotherapy and uterine artery embolizationTamaki YAHATA, Michihisa SHIRO, Shigetaka YAGI, Sawako MINAMI
and Kazuhiko INO

Department of Obstetrics and Gynecology, Wakayama Medical University

(Received 2013/4/23)

Synopsis Cervical pregnancy is a rare form of ectopic pregnancy. Since there is rich blood flow around the cervical canal, cervical pregnancy may cause massive bleeding, necessitating total hysterectomy. Recently, preservation of fertility has become possible by early diagnosis, but fertility-preserving treatment for cervical pregnancy has not been established. In this report, we present a case in which bleeding cervical pregnancy accompanied by a fetal heartbeat was successfully treated with a conservative approach. The patient was a 32-year-old nulliparous and nulligravid woman who had received fertility treatment. She noted a small amount of bleeding five weeks and five days after her last menstruation, and consulted her previous obstetrician, who suspected cervical pregnancy. On the next day, the patient consulted our hospital due to continuous massive bleeding. Transvaginal ultrasonography showed a gestational sac (GS) with a fetal heartbeat in the cervical canal, and, together with MRI findings, a diagnosis of cervical pregnancy was made. Since the patient was positive for a fetal heartbeat, showed a high hCG level of 15000 mIU/ml, and wished for the preservation of fertility, we performed intra-arterial infusion chemotherapy using actinomycin-D with uterine artery embolization to control active bleeding. On the day two after treatment, bleeding was decreased and GS disappeared from the cervical canal. The patients discharged on the day 16 without sever adverse effects. The serum hCG level became negative without additional treatment, and the menstrual cycle was normalized.

[Adv Obstet Gynecol, 66 (1) : 18-23, 2014 (H26.2)]

Key words : cervical pregnancy, fetal heartbeat, actinomycin-D, intra-arterial infusion chemotherapy, uterine artery embolization

緒 言

頸管妊娠は異所性妊娠の一種であり、1000～18000妊娠に1例と発生頻度は低く、異所性妊娠の1%未満と非常にまれな疾患である^{1,2)}。頸管妊娠においては頸管周囲の血流は非常に豊富であり、時として大出血のため子宮全摘術を余儀なくされることがある。最近では妊娠性温存希望症例に対しては保存的治療が選択されるようになったが、その方法についてはいまだ確立されていない。今回われわれは胎児心拍を認め、出血を伴う頸管妊娠に対して、Actinomycin-Dによる動注化学療法と子宮動脈塞栓術を行い、保存的治療に成功した頸管妊娠の症例を報告する。

症 例

患者は32歳の未経妊の既婚婦人で、既往歴・家族歴に特記すべきことはなかった。前医でタミミンク療法にて妊娠が成立した。最終月経よ

り妊娠5週5日に少量の性器出血を認め、前医を受診した。経腔超音波検査にて頸管内に胎嚢を認め頸管妊娠を疑われ、当科紹介受診の予定であったが、翌日に再度持続した出血を認めたために当院の救急外来を受診した。

来院時、脈拍は86回/分、血圧は140/80mmHgとバイタルサインに異常を認めず、腔鏡診で子宮口より多量の凝血塊を伴う持続出血を認めた。入院時検査では血液生化学検査では異常を認めず、ヘモグロビン値は13.5g/dlと貧血を認めなかった。血中hCG値は15000mIU/mlと高値であった。経腔超音波検査では子宮体部に胎嚢を認めず、頸管内に胎児心拍を伴う15mm大の胎嚢を認めた(図1A)。またカラードプラ検査では胎嚢周囲に豊富な血流を認めた(図1B)。MRI(T2強調画像)では子宮頸部は腫大し、頸管内にhigh intensityを示す胎嚢を認めた(図1C)。以上より妊娠5週6日の頸管妊娠と診断した。来

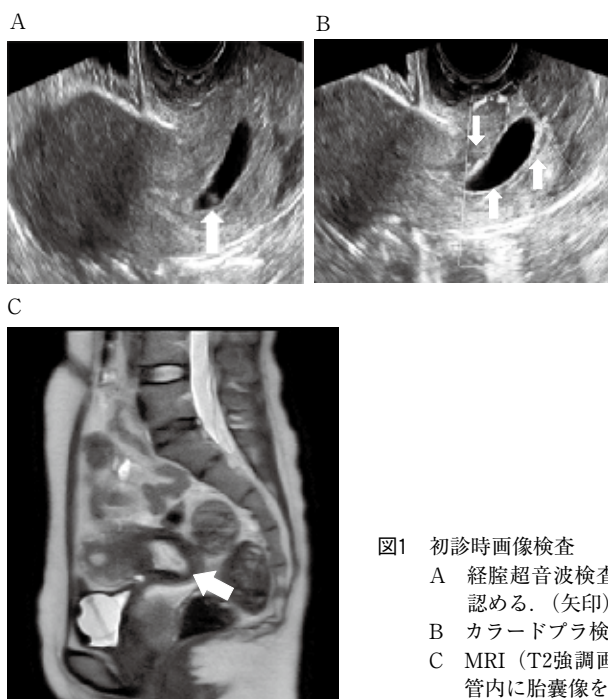


図1 初診時画像検査

- A 経腔超音波検査では頸管内に胎嚢を認め、胎児心拍を認める。(矢印)
- B カラードプラ検査では胎嚢周囲に血流を認める。(矢印)
- C MRI(T2強調画像矢状断)では子宮頸部は腫大し、頸管内に胎嚢像を認める。(矢印)

院時より出血が持続しており、腔内へのガーゼ挿填圧迫による止血操作を試みたが、バイタルサインの変化はなかったものの100ml/時間の持続する出血を認め、圧迫のみでは止血困難な状態であった。

患者は子宮温存を希望しており、治療後の妊孕性への影響が少なからずあることを患者、夫に十分に説明のうえ同意のもとに、来

院より3時間後に緊急の動注化学療法および出血のコントロールのため子宮動脈塞栓術を行う方針となった。また化学療法に使用する薬剤はActinomycin-D (Act-D)を選択した。骨盤血管造影検査時に同時に撮影された3D-CT angiographyでは子宮頸部に両側子宮動脈からの血管増生と濃染像を認めた(図2A)。当院放射線科により過去の報告³⁾に基づいて左右の子宮動脈からAct-Dを1mgずつ(2mg/body)動注し、引き続いてゼラチンスポンジ細片にて塞栓術を行った(図2B)。塞栓術後、左右の子宮動脈からの血流が途絶したことを確認した(図2C)。動注化学療法・動脈塞栓術施行後は子宮頸管からの出血は減少し、第2病日の経腔超音波検査で頸管内の胎嚢が消失していることを確認した(図3A)。子宮動脈塞栓に伴う合併症として発熱・下腹部痛を認めたが、鎮痛薬使用により症状は改善した。また動注化学療法による骨髄抑制は認めなかった。第12病日には経腔超音波検査では頸管内の胎嚢は認めず、カラードプラ検査でも頸管部の血流が消失していることを確認し(図3B)、経過良好のため第16病日に退院となった。第30病日には血中hCG値は1.1 mIU/mlと下降したが、経腔超音波検査において頸管内に数mm大の血流を伴わない遺残物を疑う所見を認めたために、頸管内容搔爬術を行ったが、病理組織学的に絨毛成分を認めなかった。第33病日より5日間、月経が発来した。図4に血中hCG値の推移を示す。第1病日に動注化学療法と動脈塞栓術を行った後、追加治療は行わず、血中hCG値は順調に低下し、第35病日には陰性化(0.5 mIU/ml未満)した。同時期より基礎体温は二相性となり、その後は月経も規則的に発来している。

考 察

頸管妊娠はIVF-ETなどの不妊治療や搔爬術などの頸管内操作後の妊娠が主たる原因とされている^{1,2)}。しばしば制御不能な出血を生じることがあり、早期の正確な診断が望まれ、経腔超音波検査、MRIなどの画像検査および血中・尿中hCG値測定などを組み合わせて診断を行う

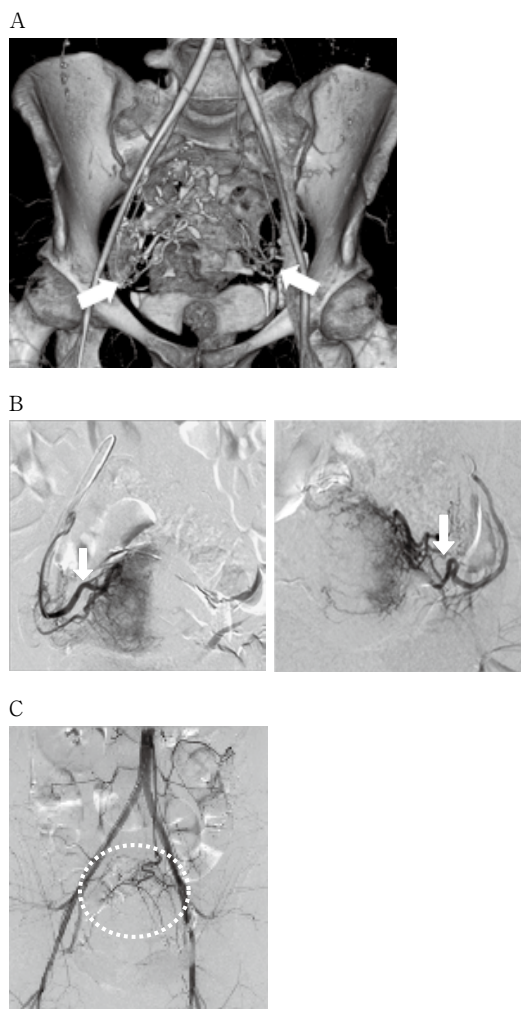


図2

- A 3DCT angiography 子宮動脈を示す。(矢印)
- B 骨盤血管造影検査(塞栓術前)両側子宮動脈からの血管増生と濃染像を認める。(矢印)
- C 骨盤血管造影検査(塞栓術後)両側の子宮動脈から動注化学療法後に塞栓術を行い、左右からの血流はほぼ途絶した。

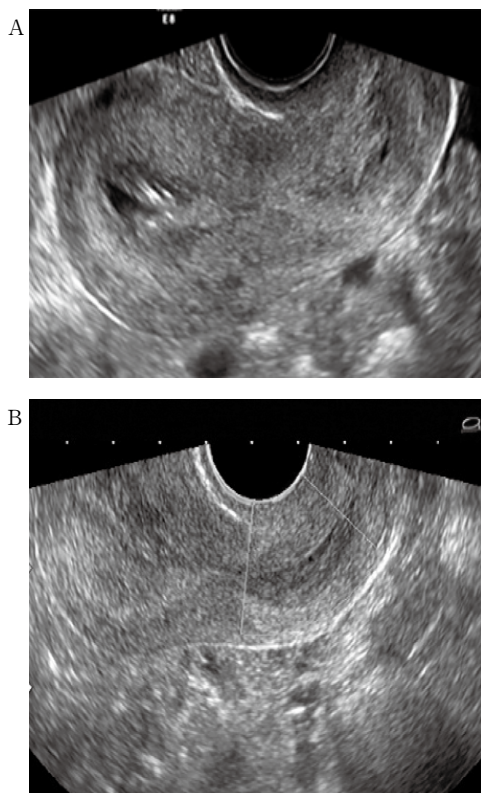


図3 治療後の経膈超音波検査

- A 第2病日には頸管内の胎嚢が消失していることを確認した。
B 第12病日にはカラードプラ検査でも頸管部の血流は消失した。

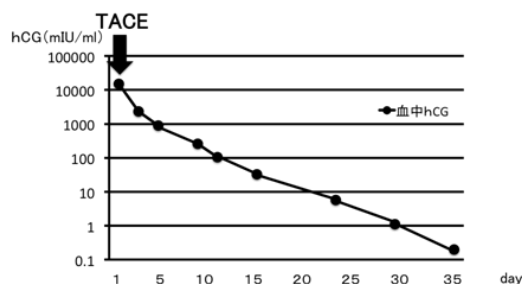


図4 血中hCG値の推移

第1病日に動注化学療法と動脈塞栓術（TACE）施行後、血中hCG値は順調に下降し、第35病日には血中hCG値は陰性化した。

ことが有用とされている。またKirkらは⁴⁾、経膈超音波検査を用いた診断基準として、(1) 子宮内に胎嚢を認めない、(2) 頸部が樽形状 (barrel-shaped) を示す、(3) 子宮動脈より下に胎嚢が存在する、(4) sliding sign が欠如している、(5) カラードプラで胎嚢周囲に血流を認める、の5つを提唱し、これらの条件を満たせば頸管妊娠と診断できると報告している。

本症例ではこれらのすべての基準を満たしており、また頸管内の胎嚢内に胎児心拍が確認されたことより、進行流産による胎嚢の頸管内脱落は否定し得た。頸管妊娠の治療法は根治的治療 (radical) と保存的治療 (conservative) の2つに分けられる。生命を脅かす出血等がある場合、妊孕性温存希望がない場合は子宮全摘術等の根治的治療が行われる。一方、子宮温存希望があり子宮摘出を避けなければならない場合は、外科的血管結紮法、動脈塞栓術、Foleyカテーテル挿入術、頸管縫縮術、Methotrexate (MTX) の局所投与・全身投与、Act-D動注療法などの保存的治療が行われているが、確立した治療法はない^{3,5-8)}。

一般的に異所性妊娠に対する薬物療法では産婦人科ガイドライン2011産科編⁹⁾にも示されるようにMTXの全身投与が使用され、頸管妊娠に対してもMTXが使用されることが多い。一方、MTX全身投与の治療率は胎児心拍陰性の頸管妊娠例では91%であったのに対して、心拍陽性例では40%であったと報告されている⁵⁾。

本症例では胎児心拍陽性で、血中hCG値も15000mIU/mlと高値であり、Act-Dを用いた動注化学療法を選択した。動注によるAct-DはMTXの全身投与と比べ効果発現が早く、局所投与のため全身投与のMTXと比較して有害事象も少ないと報告されており^{3,7)}、本症例においても重篤な合併症を認めず非常に効果的であった。Takedaら⁸⁾は帝王切開瘢痕部妊娠の出血症例に対して、Act-Dを用いた動注化学療法と子宮動脈塞栓術の併用 (transcatheter arterial chemoembolization ; TACE) により、保存的治療が可能であったと報告している。子宮動脈

塞栓の単独では胎盤絨毛組織の細胞死が起らなかった場合、組織への血流再開通が起り、再出血を起こすことがある。そのためAct-Dの動注を加えることで局所細胞障害作用を加え、血流再開通を防ぐことができると示唆している。また全身投与のMTXでは緊急の止血効果は期待できず、血行動態が安定している場合にのみ使用されるべきだと述べている⁸⁾。なおXiaolin¹⁰⁾らはMTXを用いた動注化学療法と子宮動脈塞栓術(uterine artery embolization: UAE)の併用がMTXの全身投与に比較して有用であったと報告しているが、UAEと併用する動注化学療法の薬剤の選択でAct-DとMTXのどちらが有効かを比較した研究はないため、今後さらなる検討が必要であると思われる。以上のことから本症例は速効性に優れており、出血が持続している症例に効果があったという報告^{3,7,8)}に基づいて、Act-Dを選択した。

TACEは頸管妊娠による出血で止血困難な症例において有効な手段の1つになると思われる。本症例においてはTACE施行後、出血が抑制され、翌日には早期に頸管内の胎嚢の消失を認めた。どの時点で妊娠組織の壊死・脱落が開始したかは不明であるが、治療前の血中hCG値は高値であり、出血開始後も超音波検査で胎児心拍を認め、胎嚢周囲の血流が豊富であったことからTACEを行うことで胎嚢の壊死脱落と組織への血流再開通に伴うその後の再出血を防ぐことができたものと推察される。本症例は出血量が多かったために動注に加えて、ゼラチンスポンジ細片による子宮動脈塞栓術を併用した。ゼラチンスポンジによる子宮動脈塞栓効果は金属コイルなどと異なり可逆性であり、治療後の血流の再開通も期待できる¹¹⁾。

なお、挙児希望のある患者における子宮筋腫に対するUAE後妊娠率は51.2%であったと報告されている¹²⁾。またUAE後妊娠における周産期合併症についても注意する必要がある。GoldbergらはUAE後の妊娠について50例を分析した結果、正常妊娠に比して流産は1.5倍、胎位異常は3倍、早産は5倍、帝王切開例は

3倍、産後大出血は3倍多くなると報告している¹³⁾。頸管妊娠に対する子宮動脈塞栓術後の妊娠率についての詳細な報告はなく、今後頸管妊娠に対する保存的治療後の妊娠性については症例の蓄積とさらなる検討が必要であると考えられる。

結 語

今回、Act-Dを用いた動注化学療法と動脈塞栓術の併用により治療した頸管妊娠の1例を経験した。本治療法が胎児心拍を認め出血を伴う頸管妊娠症例に対する保存的治療の1つとして有用であることが示唆された。

参考文献

- 1) Gun M, Mavrogiorgis M : Cervical ectopic pregnancy : a case report and literature review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 19 : 297-301, 2002.
- 2) ACOG Practice Bulletin No. 94 : Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 111 : 1479-1485, 2008.
- 3) 井篁一彦, 藤村秀彦, 塚原慎一郎, 他 : Actinomycin-D動注化学療法および選択的子宮動脈塞栓術による保存的治療に成功した頸管妊娠の1例. 産と婦, 95 : 239-244, 1998.
- 4) Kirk E, Condous G, Haider A, et al. : The conservative management of cervical ectopic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27 : 430-437, 2006.
- 5) Sijanovic S, Vidosavljevic D, Sijanovic I : Methotrexate in local treatment of cervical heterotopic pregnancy with successful perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol Res*, 37 : 1241-1245, 2011.
- 6) 鶴房聖子, 田中佑典, 久保田哲, 他 : 保存的治療で子宮温存し得た頸管妊娠の5例. 産婦の進歩, 64 : 326-330, 2012.
- 7) 堀部暢人, 石川 薫, 石塚隆夫, 他 : Actinomycin-D動注化学療法および経カテーテル的両側子宮動脈塞栓療法が奏功した頸管妊娠の1例. 日産婦会誌, 48 : 890-892, 1996.
- 8) Takeda A, Koyama K, Imoto S, et al. : Diagnostic multimodal imaging therapeutic transcatheter arterial chemoembolization for conservative management of hemorrhagic cesarean scar pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 152 : 152-156, 2010.
- 9) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会(編) : 産婦人科治療ガイドライン産科編2011. p72-75, 2011.
- 10) Xiaolin Z, Ling L, Chengxin Y, et al. : Transcatheter intraarterial methotrexate infusion combined with selective uterine artery embolization as a treat-

- ment option for cervical pregnancy. *J Vas Interv Radiol*, 21 : 836-841, 2010.
- 11) 北川道弘 : 産科救急の初期治療. p25-32, 永井書店, 大阪, 2008.
- 12) Holub Z, Mara M, Kuzel D, et al. : Pregnancy outcome after uterine artery occlusion;prospective multicentric study. *Fertil Steril*, 90 : 1886-1891, 2008.
- 13) Goldberg J,Pereira L,Berghella V, et al. : Pregnancy after uterine artery embolization. *Obstet Gynecol*, 100 : 869-872, 2002.

【症例報告】

手術および補助化学療法を行った腔小細胞癌の1例

間 嶋 恵¹⁾, 山田 俊夫¹⁾, 加藤 聖子¹⁾, 小木 曾 望¹⁾
山口 菜津子¹⁾, 富田 純子¹⁾, 山本 浩之¹⁾, 浦田 洋二²⁾
大久保 智治¹⁾

1) 京都第一赤十字病院産婦人科

2) 同・病理診断科

(受付日 2013/4/30)

概要 腔小細胞癌はきわめてまれで予後不良な疾患であり、国内外でこれまで29例¹⁻¹⁹⁾の報告があるのみである。今回、腔原発と考えられ、手術および術後補助化学療法が奏効した腔小細胞癌の1例を経験した。症例は70歳の7経妊2経産、不正性器出血のため近医を受診した。子宮頸部に母指頭大の腫瘍を認め当院紹介となった。腔鏡診で腔壁上1/3の9時方向の腔壁より発生する母指頭大の腫瘍を認めた。子宮頸部に明らかな形態異常を認めなかった。内診時に腫瘍の2/3が脱落した。脱落腫瘍組織のHE染色では、裸核状の異型細胞が充実性・ロゼット状配列を示しながら密に浸潤増生していた。免疫組織化学染色では、腫瘍細胞はChromogranin A, Synaptophysin, CD56などの神経内分泌マーカーが陽性を示し、腔小細胞癌と診断された。MRIでは腔右後壁より腔腔内に膨隆する6×11×15mm大の腫瘍を認めた。広汎子宮全摘術を施行し、正中仙骨・右閉鎖リンパ節に転移を認めたため、術後補助化学療法としてEP療法を5コース施行した。術後25カ月経過するが再発徴候を認めていない。〔産婦の進歩66(1):24-29, 2014 (平成26年2月)〕

キーワード: 腔, 小細胞癌

[CASE REPORT]

A case of primary small cell carcinoma of the vagina treated with surgery
and adjuvant chemotherapy

Megumi MAJIMA¹⁾, Toshio YAMADA¹⁾, Seiko KATO¹⁾, Nozomi OGISO¹⁾
Natsuko YAMAGUCHI¹⁾, Junko TOMITA¹⁾, Hiroyuki YAMAMOTO¹⁾, Yoji URATA²⁾
and Tomoharu OKUBO¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto First Red Cross Hospital

2) Department of Pathology, Kyoto First Red Cross Hospital

(Received 2013/4/30)

Synopsis Primary small cell carcinoma of the vagina is a rare, poor prognostic disease and only 29 cases have been reported so far. We here report a case of a 70 year-old, gravid 7, para 2 woman diagnosed with primary vaginal small cell carcinoma, who underwent surgery and adjuvant chemotherapy. She presented with atypical genital bleeding to a home doctor. A thumb-sized tumor was found in the vaginal wall. The patient was referred to our hospital for further examination. On examination, this tumor originated from the vaginal wall at the 9 o'clock position, in the upper one-third vaginal portion. The uterine cervix was shown to be intact. Two-thirds of the tumor was removed in the pelvic examination. The tumor consists of solid growth of small cells showing positive immunohistochemical staining for chromogranin A, synaptophysin and CD56. Magnetic resonance imaging showed a 6×11×15 mm sized tumor on the right side of the posterior vaginal wall. Computed tomography showed metastasis to the sacral and right obturator lymph node. Recognition of metastasis to the sacral and right obturator lymph node in the radical hysterectomy let us to give her five courses of adjuvant chemotherapy using etoposide and CDDP. Twenty five months has passed since the patient underwent the surgery and adjuvant chemotherapy, she has had no relapse or tumor recurrence. [Adv Obstet Gynecol, 66 (1): 24-29, 2014 (H26. 2)]

Key words: vagina, small cell carcinoma

緒 言

小細胞性神経内分泌癌（以下、小細胞癌）はその95%が肺に発生し、上咽頭、消化管、泌尿生殖器系等にも発生するといわれている¹⁻³⁾。婦人科領域では子宮頸部原発が最も多く報告⁴⁾されているが、腔原発はこれまで29例⁵⁻²³⁾の報告があるのみで、きわめてまれな予後不良の疾患と考えられている。今回、私たちは手術および術後補助化学療法を施行し、現在術後25カ月で無病生存中の腔原発小細胞癌の症例を経験したので報告する。

症 例

症例は70歳、7経妊2経産。既往歴に高血圧がある。不正性器出血を認めたため、前年子宮癌検診を受けた診療所を受診した。子宮頸部に腫瘤を認め、その細胞診結果は扁平上皮癌非角化型疑いであったため、子宮頸癌疑いで当科に紹介となった。

来院時の視診では腔上部1/3の9時方向に母指頭大の腫瘤を認めた。内診時の触診で腫瘤の約2/3が脱落したため（図1）、脱落部位に酸化セルロース・可吸収性止血剤を貼付し圧迫止血した。子宮頸部は正常でびらんもなく、コルボスコピーで正常所見であった。脱落腫瘤の病理組織検査では、腫瘍はN/C比の高い小型細胞が多数の核分裂像を伴って（7～8個/10hpf）、充実性に浸潤増殖を示し、一部にロゼット配列を認めた。腫瘍内には不規則な地図状の壊死がみられた（図2）。免疫組織化学的には腫瘍細胞はChromogranin A, Synaptophysin, CD56などの神経内分泌マーカーを発現しており、CK7（+）、CD20（-）、TTF-1（-）であった（図3）。直腸診では直腸粘膜面に腫瘤は触知せず腫瘤の可動性は良好であった。

骨盤MRI（図4）では、矢状断像（1）で子宮頸部は正常、矢状断（2）で腔右後壁より内腔に膨隆する6×11×15mm大の残存腫瘤を認めた。横断像（3）では腔壁右側壁に残存腫瘤を認めた。腔壁の外縁は平滑で明らかな腔壁外浸潤の所見を認めなかった。

肺小細胞癌の腔壁転移を否定するために、胸

腹部造影CTを施行したが肺に腫瘍を認めず、またTTF-1（-）の免疫組織化学的所見からも肺原発は否定された。またCK20（-）所見よりMerkel腫瘍も否定した。さらに他臓器への転移の検索としてPET-CTを施行したが、右腔壁と右内腸骨リンパ節領域に集積を認めたが、それ以外の集積を認めなかった。腫瘍マーカーであるNSEが14ng/ml（正常値：10ng/ml以下）と軽度上昇を認めた。CEAは2.6ng/ml（正常値：5.0ng/ml以下）、SCCは0.9mg/ml（正常値：1.5mg/ml以下）と正常範囲内であった。術前の血液生化学検査、生理学的検査では異常所見を認めなかった。以上の所見より腔原発小細胞癌stageIIと診断した。

同腫瘍は腔上部1/3内にあるため手術療法が可能と判断し、広汎子宮全摘術、追加腔壁切除術を施行した。手術時間は5時間27分、出血量は1180gであった。手術時摘出子宮の腔断端は腫瘍内であったため腔壁切除を追加した（図5）。

病理組織診断では、追加腔壁切除部位に悪性所見は認めなかったが、正中仙骨・右閉鎖リンパ節に転移（2/30）を認めた。腔小細胞癌FIGO分類III期、pT2 N1 M0と診断した。

骨盤リンパ節に転移を認めたため、術後補助化学療法を選択し、進行性肺小細胞癌の治療法に準じ、EP療法を5コース施行した。現在、局所腔壁の再発は認められず、術後22カ月目のPET-CTで他臓器への転移も認められなかった。なお、軽度上昇していたNSEは手術による完全切除後も低下せず、NSEに関しては必ずしも腫瘍による上昇とはいいがたく、非特異的な上昇であったと考えられた。

考 察

婦人科癌のなかで小細胞癌はまれであり、報告の多くは子宮頸部に発生している。一方、腔癌は頸部癌の1%以下の頻度であり、ほとんどが扁平上皮癌である²⁴⁾。腔原発小細胞癌の診断には、肺や他臓器原発の転移性腫瘍との鑑別にCT検査やPET-CTによる検索は必須である。また子宮頸部からの転移を否定する必要があるが、子宮頸部細胞診は腔壁腫瘍部からの混入に

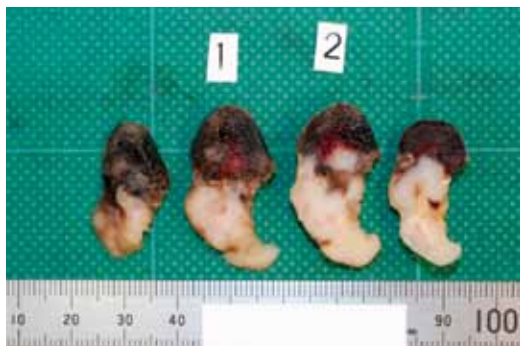


図1 脱落組織の肉眼像

脱落した腔腫瘍は30×20×15mm大の大きさを呈していた。中心部に地図状に壊死が認められた。

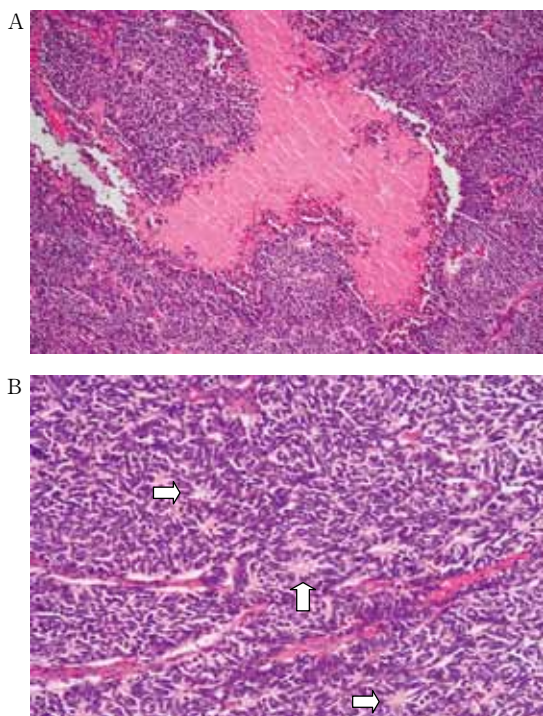


図2 HE染色

裸核状の異型細胞が、充実性から一部ロゼット状配列（矢印）を示しながら密に浸潤増生していた。（A×4倍 bar：1mm B×20倍 bar：100um）

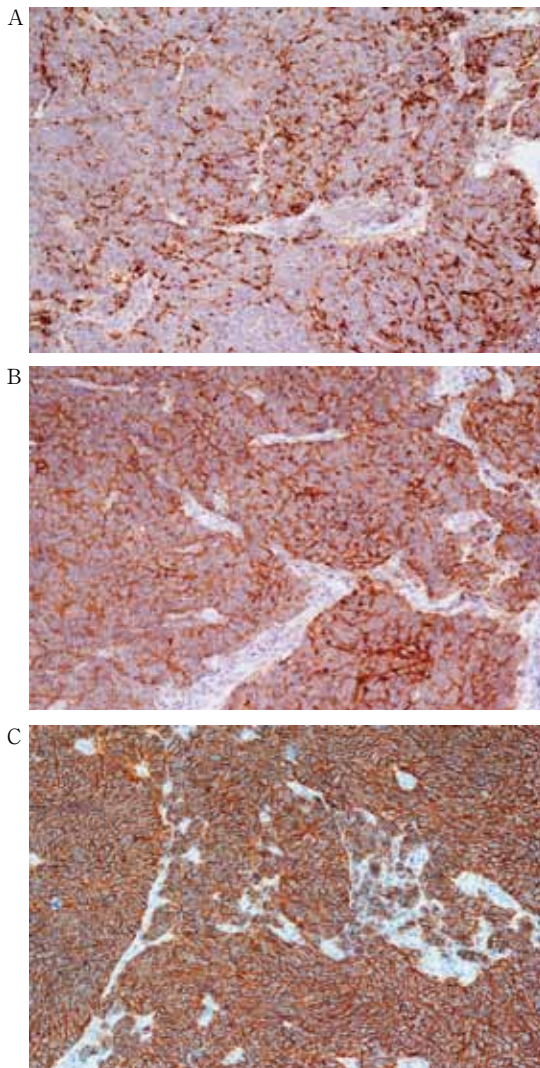


図3 免疫組織化学染色

- A Chromogranin A染色 細胞質にChromogranin A蛋白発現が観察される（×20倍 bar：100um）
- B Synaptophysin染色 細胞膜にSynaptophysin蛋白発現が観察される（×20倍 bar：100um）
- C CD56染色 細胞膜にCD56蛋白発現が観察される（×20倍 bar：100um）

図5 摘出子宮

腔切断端が腫瘍内であったため、残存病変摘出目的に、腔壁を追加切除した。



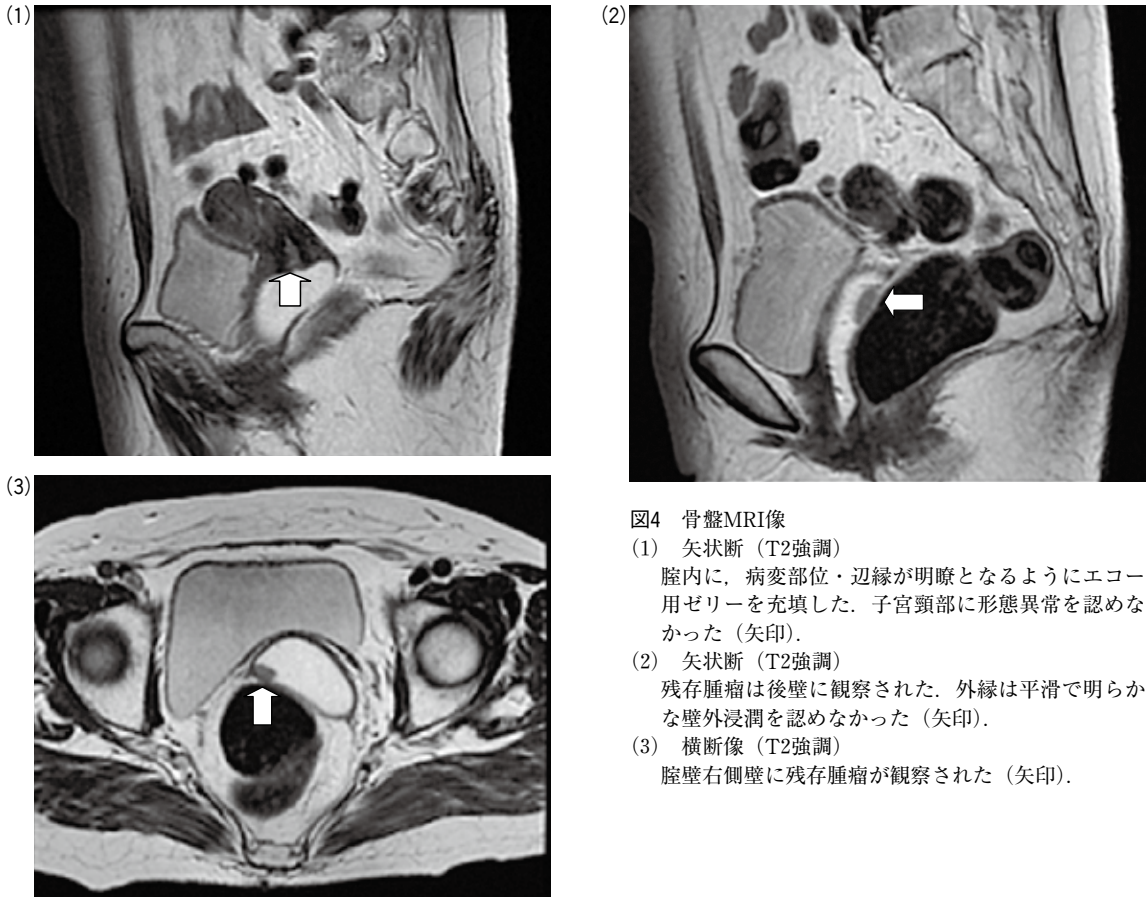


図4 骨盤MRI像

(1) 矢状断 (T2強調)

腔内に、病変部位・辺縁が明瞭となるようにエコー用ゼリーを充填した。子宮頸部に形態異常を認めなかった (矢印)。

(2) 矢状断 (T2強調)

残存腫瘍は後壁に観察された。外縁は平滑で明らかな壁外浸潤を認めなかった (矢印)。

(3) 横断像 (T2強調)

腔壁右側壁に残存腫瘍が観察された (矢印)。

よる偽陽性が多く、コルポスコーピーやMRIが診断の一助となる。本症例は腔壁に局限しており、摘出子宮においても子宮頸部に腫瘍は存在しなかった。

本症例の細胞診の所見は、壊死性背景に孤立散在性の小型裸核様細胞を多数認めており、個々の細胞は細胞質に乏しく、クロマチンは微細顆粒状で密に分布し、核小体は目立たない。また組織診では異型細胞が充実性から一部ロゼット状配列を示しながら密に浸潤増生していた²⁰⁻²³⁾。また免疫組織化学的検査では神経内分泌細胞のマーカーであるChromogranin A, Synaptophysin, CD56を発現していた。免疫組織化学的にも肺小細胞癌やMerkel細胞癌などの転移は考えにくく、臨床所見と病理学的所見を総合して本症例は腔原発小細胞癌と診断した。

腔原発の小細胞癌は、英文報告は25例にすぎず、邦文報告は3例である。Bingら¹⁹⁾の臨床経過について記載のあった25例、邦文報告3例と今回の症例を追加して表1に示す。発症年齢は21～78歳で、29例中21例が死亡し、生存期間は4～29カ月であり、きわめて予後不良な疾患と考えられる。

腔小細胞癌は、現在のところ確立された標準的治療法はない。表1の報告例においても治療法は種々にわたり、放射線療法、手術療法、化学療法、化学療法併用放射線療法等が行われているが、初回治療はその臨床期に応じて決められている。手術療法は転移がなく腫瘍が小さい場合には考慮され、腫瘍の部位により術式は決められる。今回の症例では腫瘍が腔上部1/3に存在する限局性病変であるため、広汎子宮全摘術、腔部分切除または全腔切除術が適切である

表1 腔小細胞癌報告例

報告例	報告年	患者数	年齢	Stage	治療	転帰	生存期間(月)
Peter WA et al.	1985	5	平均61	II (2), III (2), IV (1)	記載なし	DOD	平均12
Fukushima M et al.	1986	1	32	II	Radiation	DOD	12
Hopkins MP et al.	1989	3	41, 68, 73	II, IV, IV	Radiation、Chemox2(1、2)	DOD	29, 5, 9
Chafe W	1989	2	78, 74	II, II	Radiation	DOD	15, 11
Rusthoven JJ and Daya D	1990	1	63	II	Chemo+Radiation	DOD	8
Joseph RE et al.	1992	1	65	I	Chemo(3)+Radiation	AWD	24
Prasad CJ et al.	1992	1	34	II	Ope+Chemo(EP)+Radiation	DOD	6
Miliauskas JR and Leong	1992	1	78	III	Chemoradiation(EP)	DOD	26
Colleran KM et al.	1997	1	59	I	Ope	DOD	26
Mirhasemi R et al.	1998	1	32	III	Chemo(EP)+Radiation	AWD	6
Elsaleh H et al.	2000	1	57	III	Chemoradiation(EP)	DOD	13
Hayashi M et al.	2000	1	51	I	Chemo(CAP)	AWD	41
稲垣朋子 他	2002	1	21	IV	Radiation	DOD	5
Kaminski JM et al.	2003	1	69	I	Chemoradiation(EP)	DOD	13
Bing Z et al.	2004	3	74, 55, 38	IV, III, IV	Chemo(EP), Ope, Chemo(EP)	DODx2, AWD	4, 4, ≥ 5
土田 達 他	2009	1	58	III	Chemo(EP)+Radiation	AWD	19
Jignasa N et al.	2011	1	50	I	記載なし	記載なし	記載なし
木藤正彦 他	2012	1	76	IV	Radiation	記載なし	記載なし
Adam C et al.	2012	1	30	IV	Chemo(3)→Chemo(EP)	DOD	11
Present study	2013	1	70	III	Ope+Chemo(EP)	AWD	25

Chemo : Chemotherapy

Chemo(1) : Chemotherapy (adriamycin+cytoxan)

Chemo(2) : Chemotherapy (cisplatinum+dichloromethotrexate)

Chemo(3) : Chemotherapy (vincristine+doxorubicin+cyclophosphamide)

※AWD : alive with disease

※DOD : dead of disease

と考えた。手術不能な進行症例や放射線療法単独では予後改善が期待できない症例には化学療法が考慮されるとの報告もある¹⁸⁾。表1に示すように、腔小細胞癌はほとんどの症例が再発・転移により原病死しており、今回の症例ではリンパ節転移がみられたため、局所療法である放射線療法ではなく、化学療法による全身治療が必要と考えた。

婦人科癌のうち、腔小細胞癌より比較的多く報告例のある子宮頸部小細胞癌では、Hoskinsら⁴⁾は子宮頸部小細胞癌31例にEP療法またはTC療法を用いた化学療法併用放射線療法を行い、3年生存率60%の報告をしており、腔小細胞癌の治療においても化学療法単独よりも化学療法併用放射線療法のほうが高い治療効果を示している¹⁸⁾。

今回私たちの症例では正中仙骨と右閉鎖リンパ節に転移を認めたため追加療法が必要であったが、術後のPET-CTでは残存腫瘍もなく、腎機能も良好であり十分な化学療法が行えると考えた。本症例では術後食事開始後に腹痛・吐気・嘔吐を認め、一時的な絶食・補液を要するイレウスを認めたため、患者のQOLを考慮して放射線治療は選択せず、EP療法を5コース行った。

肺小細胞癌ではEP療法、IP療法両方の有効性が報告されている。今回、私たちはNational Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN GuidelineTM)²⁵⁾の小細胞肺癌2012年第2版を参考にし、初回治療で最も多く用いられるEP療法²⁶⁾を選択した。同ガイドラインでは、外科的切除を受けた症例では術後補助化学療法が推

奨され、リンパ節に転移のある症例では化学療法と縦隔照射の同時併用による術後治療が推奨されている。腔小細胞癌においても病期にあった適切な治療法を用いて予後の改善に努める必要がある。

結 語

手術療法および術後補助化学療法が奏効したリンパ節転移を認める進行した腔小細胞癌の1例を経験した。腔小細胞癌に確立した治療法はないが、本症例のように病変が腔上部1/3に認められ、所属リンパ節転移陽性の症例に対しては、手術療法、術後補助化学療法が有効な治療法の1つと考えられた。

参考文献

- 1) Brenner B, Tang LH, Kelsen DP : Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract : a review. *Clin Oncol*, 22 : 2730-2739, 2004.
- 2) Galanis E, Frytak S, Lloyd RV : Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer*, 79 : 1729-1736, 1997.
- 3) Remic SC, Ruckdeschel J : Extrapulmonary and pulmonary small-cell carcinoma : tumor biology, therapy and outcome. *Med Pediatr Oncol*, 20 : 89-99, 1992.
- 4) Hoskins P, Swenerton K, Pike J, et al. : Small cell carcinoma of the cervix : fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol*, 21 : 3495-3501, 2003.
- 5) Peters WA III, Kumar NB, Morley GW, et al. : Carcinoma of the vagina. Factors influencing treatment outcome. *Cancer*, 55 : 892-897, 1985.
- 6) Fukushima M, Twiggs LB, Okagaki T : Mixed intestinal adenocarcinoma argentaffin carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol*, 23 : 387-394, 1986.
- 7) Hopkins MP, Kumar NB, Lichter AS, et al. : Small cell carcinoma of the vagina with neuroendocrine features. A report of three cases. *J Reprod Med*, 34 : 486-491, 1989.
- 8) Chafe W : Neuroepithelial small cell carcinoma of the vagina. *Cancer*, 64 : 1948-1951, 1989.
- 9) Rusthoven JJ, Daya D : Small cell carcinoma of the vagina. A clinicopathologic study. *Arch Pathol Lab Med*, 114 : 728-731, 1990.
- 10) Joseph RE, Enghardt MH, Doering DL, et al. : Small cell neuroendocrine carcinoma of the vagina. *Cancer*, 70 : 784-789, 1992.
- 11) Prasad CJ, Ray JA, Kessler S : Primary small cell carcinoma of the vagina arising in a background of atypical adenosis. *Cancer*, 70 : 2484-2487, 1992.
- 12) Miliuskas JR, Leong AS : Small cell (neuroendocrine) carcinoma of the vagina. *Histopathology*, 21 : 371-374, 1992.
- 13) Collieran KM, Burge MR, Crooks LA, et al. : Small cell carcinoma of the vagina causing Cushing's syndrome by ectopic production and secretion of ACTH : A case report. *Gynecol Oncol*, 65 : 526-529, 1997.
- 14) Mirhashemi R, Kratz A, Weir MM, et al. : Vaginal small cell carcinoma mimicking a Bartholin's gland abscess : A case report. *Gynecol Oncol*, 68 : 297-300, 1998.
- 15) Elsaleh H, Bydder S, Cassidy B, et al. : Small cell carcinoma of the vagina. *Australas Radiol*, 44 : 336-337, 2000.
- 16) Hayashi M, Mori Y, Takagi Y, et al. : Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the vagina. Marked effect of combination chemotherapy : a case report. *Oncology*, 58 : 300-304, 2000.
- 17) 稲垣朋子, 九島巳樹, 国村利明, 他 : 腔小細胞癌の1生検例. 診断病理, 19 : 141-144, 2002.
- 18) Kaminski JM, Anderson PR, Han AC, et al. : Primary small cell carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol*, 88 : 451-455, 2003.
- 19) Bing Z, Levine L, Lucci JA, et al. : Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the vagina : a clinicopathologic study. *Arch Pathol Lab Med*, 128 : 857-862, 2004.
- 20) 土田 達, 生駒友美, 鶴野千恵, 他 : 腔小細胞癌の1例. 日臨細胞会誌, 48 : 17-21, 2009.
- 21) Bhalodia JN, Kapapura DV, Parekh MN : Primary small cell neuroendocrine carcinoma of vagina : A rare case report. *Pathol Res Int*, 1-3, 2011.
- 22) 木藤正彦, 小西祥朝, 山本博毅, 他 : 腔小細胞癌の1症例. 日婦腫瘍会誌, 30 : 651-655, 2012.
- 23) ElNaggar AC, Patil AS, Singh K, et al. : Neuroendocrine carcinoma of the vagina in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 119 : 445-447, 2012.
- 24) 井上正樹 : 腔の腺癌. “症例から学ぶ婦人科腫瘍学入門” 井上正樹編, p16, 永井書店, 大阪, 2006.
- 25) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline in Oncology. 第2版. 非小細胞癌. 2012.
- 26) Jackman DM, Johnson BE : Small-cell lung cancer. *Lancet*, 366 : 1385-1396, 2005.

【症例報告】

有茎性漿膜下筋腫の中に存在した平滑筋肉腫の1例

小 菊 愛¹⁾, 竹内 康 人¹⁾, 奥 杉 ひとみ¹⁾, 近 田 恵 里¹⁾
佐 原 裕 美 子¹⁾, 川 北 か お り¹⁾, 片 山 和 明¹⁾, 橋 本 公 夫²⁾

1) 西神戸医療センター産婦人科

2) 同・病理科

(受付日 2013/5/28)

概要 子宮平滑筋肉腫が既存の平滑筋腫内に発生することはきわめて少ないと考えられており、平滑筋腫の悪性化の報告はまれである。今回、われわれは有茎性漿膜下筋腫の一部に平滑筋肉腫を呈する部分があり、急速に再発して病状が悪化した症例を経験したので報告する。症例は47歳、1経妊1経産。右下腹部痛を自覚し、前医を受診。下腹部腫瘍を指摘され、精査加療目的に当科紹介受診。超音波検査にて腹腔内に広がる20cm大の腫瘍性病変を認めた。MRI検査にて子宮底部に22×19×19cm大の腫瘍を認め、腫瘍内部にはT1/T2強調像ともに高信号域の円形～不整形の嚢胞性構造が散見され、腫瘍全体が淡く造影され、嚢胞壁は拡散強調像で高信号域を呈していた。肉腫を否定できないものの、変性筋腫と診断した。開腹すると子宮前壁右側に有茎性漿膜下筋腫と思われる腫瘍性病変を認め、茎部で180度捻転していた。腹腔内に播種病巣はなく、血性腹水を少量認めるも、細胞診は陰性であった。有茎性腫瘍を摘出後、単純子宮全摘術および両側付属器摘出術を施行した。術後病理組織診断は leiomyosarcoma in leiomyoma, pT1bで切断端は陰性であった。最大嚢胞壁の全周性にのみ平滑筋肉腫の像を認め、その他の部位は平滑筋腫の所見であったため追加治療を施行せず、外来にて経過観察を行った。術後4カ月、腹部腫瘍感と咳嗽を訴えて来院となった。CT検査にて最大8cmの骨盤内再発病変と多発肺転移を認めた。患者との相談のうえ追加治療を施行せず、best supportive careを行い、術後5カ月で永眠となった。有茎性漿膜下筋腫の一部にのみ存在した平滑筋肉腫であったが、術後早期に再発し、救命し得なかった。本症例では画像所見より術前に限局した肉腫病変の評価が困難で、および病理組織学的に平滑筋腫と肉腫の併存あるいは筋腫の悪性化を考慮する症例であった。また比較的早期に手術を施行した本症例でも、予後不良のため追加治療に関しての検討が必要である。〔産婦の進歩66 (1) : 30 - 35, 2014 (平成26年2月)〕

キーワード：平滑筋肉腫、有茎性子宮筋腫、悪性転化

[CASE REPORT]

Leiomyosarcoma localized in a pedunculated subserosal leiomyoma : a case report

Ai KOGIKU¹⁾, Yasuhito TAKEUCHI¹⁾, Hitomi OKUSUGI¹⁾, Eri KONDA¹⁾
Yumiko SAHARA¹⁾, Kaori KAWAKITA¹⁾, Kazuaki KATAYAMA¹⁾ and Kimio HASHIMOTO²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Nishi-Kobe Medical Center

2) Department of Pathology, Nishi-Kobe Medical Center

(Received 2013/5/28)

Synopsis Malignant transformation of leiomyoma is rare. Here, we report the case of leiomyosarcoma localized in a pedunculated subserosal leiomyoma, which rapidly deteriorated. A 47-year-old woman (1 gravid, 1 para) suffering from right lower abdominal pain visited a clinic. She was subsequently referred to our hospital because of the presence of a large lower abdominal mass. Ultrasonography revealed a 20 cm tumor lesion in the abdominal cavity. MRI revealed a 22×19×19 cm tumor on the uterine fundus, while T1/T2-weighted imaging revealed some highly intensified cystic areas. The tumor itself was a faintly enhanced tumor, but the wall surrounding the cysts were hyperintensified on the diffusion-weighted image. From these observations, although sarcoma was suspected, this case was diagnosed as degenerated leiomyoma. Intraoperative examination revealed that, the tumor had grown on the right anterior uterine wall with a pedicle that twisted 180 de-

grees. No disseminated lesions were found on the peritoneum. Cytological examination of a small amount of bloody ascitic fluid was negative. Tumorectomy and total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy were performed. The patient was pathologically diagnosed with leiomyosarcoma localized in a pedunculated leiomyoma, pT1b. The sarcoma was localized only in the cystic walls, with no invasion in the pedicle. According to the clinical guideline of endometrial cancer, adjuvant chemotherapy was not performed, and she was followed up as an outpatient. Four months after the surgery, she visited our hospital with a cough and an abdominal mass. CT showed the recurrence of an 8 cm tumor in the pelvis and multiple metastatic lesions in the lungs. The best supportive care was chosen after obtaining informed consent. Thereafter she died one month later. Although the leiomyosarcoma was localized in the pedunculated subserosal leiomyoma, it relapsed promptly after surgery and the patient died of the disease. The clinical course of this patient might suggest that leiomyosarcoma localized in benign leiomyoma demonstrate highly malignant behavior and that we should perform adjuvant chemotherapy in a case with a large number of mitoses in the leiomyosarcoma. [Adv Obstet Gynecol, 66 (1) : 30-35, 2014 (H26.2)]

Key words : leiomyosarcoma, leiomyoma, malignant transformation

緒 言

子宮平滑筋肉腫は子宮悪性腫瘍の約1%と、まれな腫瘍とされている。また平滑筋肉腫が既存の平滑筋腫より新たに発生することはきわめて少ないと考えられてきた。それゆえ、平滑筋腫の悪性化と考えられる症例の報告は少ない。今回、われわれは有茎性漿膜下筋腫の一部に平滑筋肉腫を呈する部分があり、急速に再発して病状が悪化した症例を経験したため報告する。

症 例

患者は47歳、1経妊1経産であった。月経歴は、30日型整。既往歴では40歳で子宮内膜ポリープを認め、他院にて子宮鏡下に切除された。家族歴は父が高血圧、祖母・叔父が胃癌であった。下腹部腫瘤感、右下腹部痛を主訴として受診。現病歴は1~2年前より下腹部腫瘤感を自覚していたが放置していた。4日前より右下腹部痛を自覚し、前医を受診。超音波検査とCT検査にて下腹部腫瘤を指摘され、精査加療目的に当科へ紹介され受診した。受診までの期間、ホルモン剤等の投与は受けていない。

初診時、身長164cm、体重65kg、BMI 24.1、血圧106/60mmHg、脈拍91/分、SpO₂ 100% (room air)、体温36.7℃であった。恥骨上から臍上3横指に達する固い可動性良好な腫瘤を触知した。来院時、下腹部腫瘤感は自覚するも下腹部痛はなかった。

血液検査では腫瘍マーカーは、CA125値が117.4ng/mlと軽度上昇していたが、LDH値が

194IU/lと正常値であることを含め、その他に異常所見はみられなかった。子宮頸部細胞診は陰性であった。

超音波検査では腹腔内に広がる一部low echo areaを呈する腫瘤性病変を認めた。MRI検査にて、子宮底部に22×19×19cm大の腫瘤を認めた。腫瘤全体が淡く造影され、その腫瘤内部には8×5cm大を最大とするT1強調像、T2強調像にてともに高信号域の円形~不整形の嚢胞性部分が複数存在し、その最大嚢胞の辺縁を中心に拡散強調像で高信号域が見られた(図1)。胸腹部造影CT検査では明らかな播種、転移巣、および有意なリンパ節腫大を認めなかった。

画像所見により肉腫の可能性を考慮しつつ、変性筋腫の診断にて試験開腹術を行った。開腹すると子宮は女性拳大で、その前壁右側に基部をおく有茎性漿膜下筋腫と思われる虚血状態を呈した20cm大の腫瘤性病変を認めた。周囲との癒着はなく、その茎部で180度捻転していた(図2)。腹腔内に播種病巣はなく、骨盤内および大動脈周囲のリンパ節は触知しなかった。血性腹水を少量認めた。有茎性腫瘍を摘出後、単純子宮全摘術および両側付属器摘出術を施行した。摘出標本の有茎性子宮腫瘍は3180gで、子宮と両側付属器は合わせて210gであった(図3)。

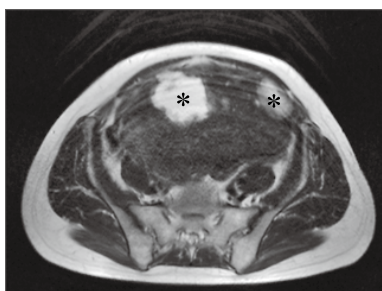
病理学的所見において摘出腫瘍は表面平滑で固く、切開すると内部に7×4×6cmの壊死性空洞を認め、その周囲に灰褐色の組織が見られた。



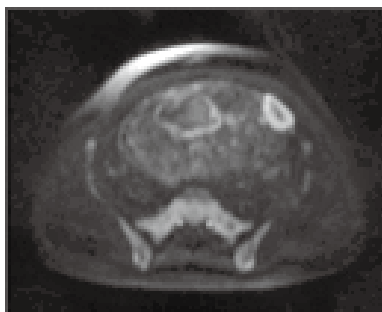
a) 矢状断 T2強調画像



b) 矢状断 造影T1強調画像



c) 水平断 T2強調画像



d) 水平断 拡散強調画像

図1 手術前MRI画像

巨大子宮腫瘍内部には囊胞構造(*)が複数認められ、その辺縁は拡散強調画像で高信号域を呈する。

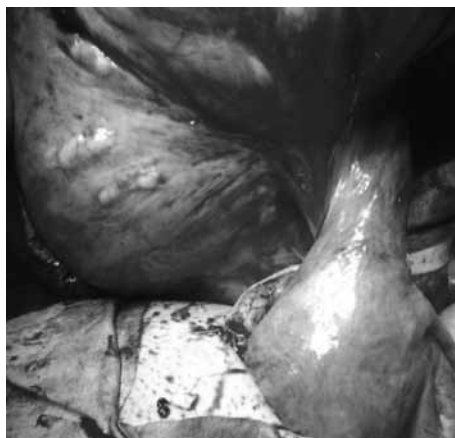


図2 手術所見

有茎性子宮腫瘍が茎部で180度捻転



a) 子宮腫瘍

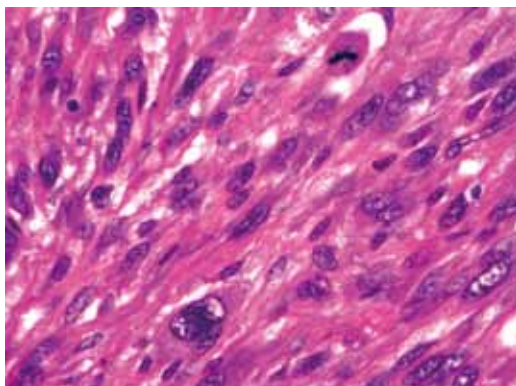


b) 子宮と両側付属器

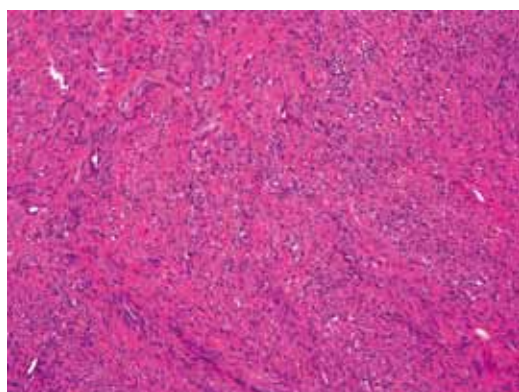
図3 摘出標本



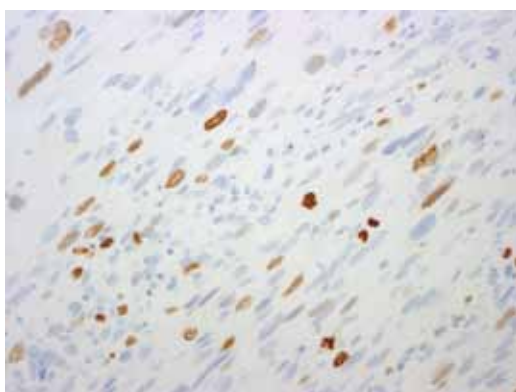
a) 肉眼所見



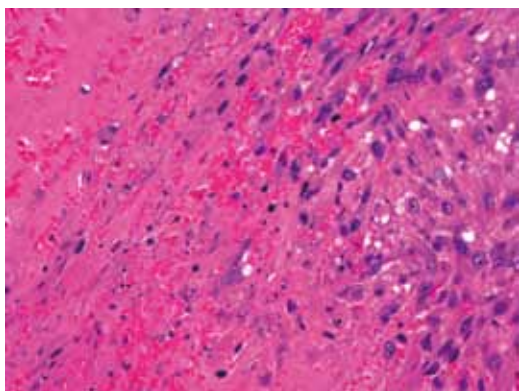
d) 平滑肌肉腫部位 HE染色 400倍



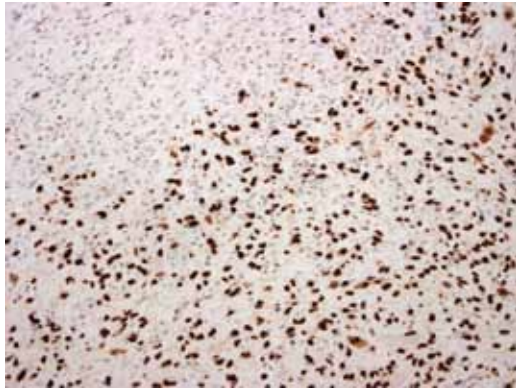
b) 平滑筋腫部位 HE染色 100倍



e) 免疫組織化学検査 Ki-67 400倍 標の細胞 19.3%



c) 平滑肌肉腫部位 HE染色100倍



f) 免疫組織化学検査 p53 100倍

図4 術後病理検査

その他の部位は白色の縞模様を呈しており、色調の変化や出血は見られなかった。子宮や両側付属器には明らかな肉眼的異常所見は認めなかった。

病理組織学的には、最大壊死性空洞壁の全周性にのみ細胞異型が強く、核分裂像を最大32個/10HPF認める境界不明瞭な領域があり、一部に腫瘍壊死を認め、平滑筋肉腫と診断した。嚢胞周囲の組織は一般的な平滑筋腫の所見であった。腫瘍茎の切断端には肉腫組織は認められず、脈管浸潤やリンパ管浸潤は確認されなかった。5cmを超える嚢胞部分にのみ平滑筋肉腫を認めたため、leiomyosarcoma in leiomyoma, pT1bNXM0と診断した。腹水細胞診は陰性であった。

免疫組織化学染色において平滑筋肉腫の領域は α SMA (α -smooth muscle actin; 平滑筋分化マーカー) 陽性, desmin (筋組織に特異的に局在する蛋白) 陽性, Ki-67 (細胞増殖能の指標) 標識細胞19.3% [周囲の平滑筋腫部0.3%], p53 (がん抑制遺伝子蛋白) 陽性であった(図4)。平滑筋腫の領域には上記所見は見られなかった。

術後、平滑筋肉腫は完全切除できたものと判断し、患者との相談のうえ追加治療を施行せず、外来にて経過観察を行った。1カ月ごとに定期フォローを行っていたが自覚症状はなく、内診所見、経腔超音波検査、腫瘍マーカーに異常所見を認めなかった。術後3カ月目の外来でも同様の所見であり、経過良好と判断した。術後4カ月に、腹部腫瘤感と咳嗽を訴えて来院。胸腹部CT検査にて最大8cmの骨盤内再発病変と多発性肺転移を認めた。この時より血液検査にてLDH値とCA125値が上昇した。本人や家族と相談のうえ、best supportive careを行ったが、術後5カ月で永眠された(図5)。

考 察

子宮平滑筋腫瘍のうち、悪性のものを平滑筋肉腫という。悪性と診断するための組織学的な所見としては、①腫瘍壊死の有無、②細胞異型、③核分裂像の3項目が重視される¹⁾。

平滑筋肉腫は子宮悪性腫瘍の約1%、平滑筋

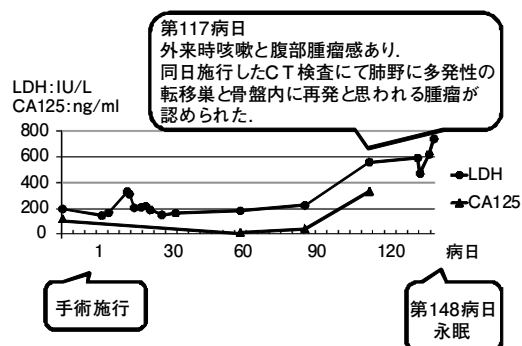


図5 術後経過

腫瘍のわずか0.2~0.7%と、比較的まれな腫瘍である。従来は、平滑筋肉腫が既存の平滑筋腫内に発生することは非常に少ないと考えられてきた。そのため、平滑筋腫の悪性化の症例の報告は少ない。平滑筋腫からの悪性転化は0.1~0.8%との報告がある²⁾。過去には平滑筋腫と平滑筋肉腫は組織細胞学的には異なり、平滑筋肉腫は核異型が強く、筋フィラメントが乏しく、ミトコンドリアとフリーリボソームが豊富にあるという点で平滑筋腫とは異なるという報告があった³⁾。ただ、近年は有糸分裂の活発な平滑筋腫の一部は平滑筋肉腫へ進展することもあるという報告⁴⁾やcellular typeでなくても一般的な平滑筋腫から平滑筋肉腫へなりうるという報告⁵⁾が散見される。今回の症例においても、一般的な有茎性漿膜下筋腫のごく一部の限られた部位に平滑筋肉腫の病巣が認められたことから、平滑筋腫の悪性化が強く疑われた。

平滑筋腫と平滑筋肉腫の術前評価について、平滑筋肉腫の症状としては、腹痛や腹部腫瘤感を伴う不正出血と記されているが、特異的なものはない。また一般に閉経後に増大する子宮筋腫や急速に増大する子宮筋腫は平滑筋肉腫を疑う必要があるといわれている⁶⁾。しかし、急速に増大する平滑筋腫が平滑筋肉腫である可能性は必ずしも高くはない(0.27%)という報告もみられる⁷⁾。画像検査での平滑筋腫と平滑筋肉腫の鑑別は困難ともいわれている。大きな子宮腫瘍の中央に辺縁不整な壊死・出血を疑うような病巣がある場合や、子宮筋腫自体の辺縁が

不整な場合は子宮筋腫の悪性化が疑われるが⁸⁾、近年拡散強調像の画像解析が進歩したことにより、術前検査での正診率は向上してきていると考えられる⁹⁾。ただし、本症例において、MRI検査と病理組織学検査の所見と照らし合わせても、拡散強調像や造影効果を示した部位と一致した病巣であったとはいえず、正診率の一層の向上が望まれる。

また本症例は有茎性漿膜下筋腫の一部にのみ平滑筋肉腫が存在し、病期分類としてはStage IBであり、本邦の治療ガイドライン¹⁰⁾では経過観察または化学療法と記されている。今回のように、悪性化が生じて比較的早い段階で手術を施行した症例でも再発がみられたことから、追加治療に関しての検討をする必要がある。術前の検査では遠隔転移を認めず、初期と診断したにもかかわらず、結果的に非常に早期に再発し死亡したことから、後方視的に考えると追加治療を行うことで延命できた可能性も考えられる。

一方、手術にて完全切除できた症例でも、核分裂数がその予後因子として重要であるといわれている¹¹⁾。10個/10HPF以上ではきわめて予後不良との報告もある。また血管侵襲も予後因子として考えられている⁶⁾。本症例において血管侵襲を認めなかったが、最大32個/10HPFと非常に多くの核分裂像がみられており、当初より予後不良症例と考えるべきであったかもしれない。一般的に平滑筋腫から発生した平滑筋肉腫は悪性度があまり高くなく、予後良好であるという報告⁵⁾があるなか、本症例がこのような急速な悪化の転帰をたどったのも、平滑筋肉腫領域の悪性度が高かったことに起因したものと考えられる。また完全切除例においても術後早期に肺転移を起こすことはよく知られており、再発後の化学療法が有効であった症例報告¹²⁾もあることより、胸部X線撮影やCT検査等でのより頻回なフォローにより延命が可能であった可能性も考えられる。

今後、平滑筋腫の管理方針、平滑筋肉腫の追加治療に関しては、症例を重ねてさらなる検討が必要と考える。

まとめ

今回有茎性漿膜下筋腫の一部に平滑筋肉腫を認め、急速に悪化の経過をたどった症例を経験した。MRI検査で想定された病巣と実際の病巣の広がりとは異なる結果であった。確定診断は病理組織によるものであるが、管理方針に大きく関わってくるため、術前検査の段階で予測することは非常に重要であり、正診率の向上が望まれる。また術後の追加治療の適応や内容についてもさらなる検討が必要である。

参考文献

- 1) 平松祐司：子宮筋腫の臨床。p24-25, Medical View, 東京, 2008.
- 2) Janus CJ, White M, Dottino P, et al. : Uterine leiomyosarcoma : magnetic resonance imaging. *J Gynecol Oncol*, 32 : 79-81, 1989.
- 3) Ferenczy A, Richart R, Okagaki T : A comparative ultrastructural study of leiomyosarcoma, cellular leiomyoma, and leiomyoma of uterus. *Cancer*, 28 : 1004-1018, 1971.
- 4) Kim JH, Choi YJ, Kim DC, et al. : Leiomyosarcoma arising in patient with prior mitotically active leiomyoma. *J Obstet Gynaecol Res*, 36 : 187-190, 2010.
- 5) Yanai H, Wani Y, Notohara K, et al. : Uterine leiomyosarcoma arising in leiomyoma. *Pathol Int*, 60 : 506-509, 2010.
- 6) 日本産科婦人科学会：産婦人科研修の必修知識。p577-581, 2011.
- 7) Parker WH, Fu YS, Berek JS : Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *J Obstet Gynaecol*, 83 : 414-418, 1994.
- 8) Rha SE, Byun JY, Jung SE, et al. : CT and MRI of uterine sarcoma and their mimickers. *Am J Roentgenol*, 181 : 1369-1374, 2003.
- 9) Tamai K, Koyama T, Saga T, et al. : The utility of diffusion-weighted MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *Eur Radiol*, 18 : 723-730, 2008.
- 10) 日本婦人科腫瘍学会：子宮体がん治療ガイドライン。p167-169, 金原出版, 東京, 2009.
- 11) Abeler VM, Royne O, Thoresen S, et al. : Uterine sarcoma in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology*, 54 : 355-364, 2009.
- 12) Minobe S, Toda Y, Suzuki Y, et al. : Mesna, doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine chemotherapy for uterine leiomyosarcoma. *J Obstet Gynaecol Res*, 37 : 645-649, 2011.

【症例報告】

急激な増大を認めたG-CSF産生卵巣癌の1例

村上 寛子¹⁾, 山西 恵¹⁾, 江本 郁子¹⁾, 藤井 剛¹⁾
安原 裕美子²⁾

1) 京都桂病院産婦人科

2) 同・病理診断科

(受付日 2013/6/3)

概要 G-CSF産生腫瘍は、婦人科領域では比較的まれな腫瘍である。今回われわれはG-CSF産生卵巣未分化癌の1例を経験した。症例は47歳、未経妊で発熱、腹痛を主訴に救急外来を受診した。来院時の白血球数は $21130/\mu\text{l}$ と高値であった。造影CTにてS状結腸癌穿孔による限局性腹膜炎の診断となり、S状結腸部分切除、小腸部分切除、子宮全摘、両側付属器切除を施行した。病理組織診断にて、卵巣未分化癌の腸管浸潤と判明した。脳性麻痺であり、追加治療が困難な状況であったため術後化学療法は施行せず、外来フォローとなった。術直後より白血球数は正常範囲内で推移したが、術後3カ月にて腹腔内再発を確認した。再発腫瘍の増大と並行して白血球数は $158930/\mu\text{l}$ まで増加し続け、術後約6カ月で死亡に至った。再発時の著明な白血球数増加からG-CSF産生腫瘍を疑い、腫瘍摘出後に白血球数が減少したこと、剖検後の病理組織学的検索にて免疫染色にてG-CSF陽性であることから、G-CSF産生腫瘍と診断した。悪性腫瘍に白血球数増加を伴う場合、G-CSF産生腫瘍を念頭におくことの必要性が示唆され、若干の文献的考察も加えて報告する。〔産婦の進歩66 (1) : 36-42, 2014 (平成26年2月)〕

キーワード : 卵巣癌, G-CSF産生腫瘍, 白血球増加

[CASE REPORT]

A case of aggressively growing ovarian carcinoma producing G-CSF

Hiroko MURAKAMI¹⁾, Megumi YAMANISHI¹⁾, Ikuko EMOTO¹⁾, Tsuyoshi FUJII¹⁾
and Yumiko YASUHARA²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Katsura Hospital

2) Department of Pathology, Kyoto Katsura Hospital

(Received 2013/6/3)

Synopsis Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)-producing tumors are a relatively rare gynecological condition. We report a rare case of undifferentiated ovarian carcinoma producing G-CSF. The patient was a 47-year-old nulliparous woman who came to our hospital complaining of fever and abdominal pain. Upon examination, her white blood cell count was found to be high ($21130/\mu\text{l}$). A contrast enhanced CT image suggested localized peritonitis resulting from a perforated sigmoid colon carcinoma. We performed partial resection of the sigmoid colon, partial resection of the small intestine, total abdominal hysterectomy, and bilateral salpingo-oophorectomy. The pathological diagnosis was an invasion of undifferentiated ovarian carcinoma. Since the patient had cerebral palsy, she didn't undergo chemotherapy. Her white blood cell count was found to have decreased postoperatively. Three months after the operation, intraperitoneal tumors were discovered. With the recurrence of carcinoma, the patient's white blood cell count increased until it reached $158930/\mu\text{l}$. She died six months after surgery. From the considerable leukocytosis at the recurrence, the postoperative decrease in the white blood cell count, and the pathological diagnosis made during autopsy, we identified the tumor as an undifferentiated ovarian carcinoma producing G-CSF. We suggest that a diagnosis of G-CSF-producing carcinoma should be considered in cases of carcinoma with considerable leukocytosis. [Adv Obstet Gynecol, 66 (1) : 36-42, 2014 (H26.2)]

Key words : ovarian carcinoma, G-CSF, leukocytosis

緒 言

現在、G-CSF産生腫瘍はさまざまな領域で報告されている。しかし、婦人科領域での報告は比較的少ない。今回われわれは、白血球数が約15万/ μ lと著明に上昇し、急速な経過をたどったG-CSF産生卵巣未分化癌の1例を経験した。悪性腫瘍に白血球数増加を伴う場合、G-CSF産生腫瘍を念頭におくことの必要性が示唆され、文献的考察も加えて報告する。

症 例

症例は、47歳、未婚。既往歴は10歳より脳性麻痺、20歳より気管支喘息にて治療、34歳時に他院にて右卵巣子宮内膜症性嚢胞摘出術を施行されていた。家族歴は、父が肝臓癌にて他界されており、母は高血圧と糖尿病にて加療されていた。右側腹部痛、発熱を主訴に当院救急外来を受診し、単純CTにて両側卵巣腫瘍を認めたため、当科紹介となった。

経 過

初診時の血液検査所見は、白血球21130/ μ l(好中球分画84.7%)、Hb7.0g/dl、CRP4.2mg/dl、CA125 140U/mlと白血球の上昇を認めた。翌日施行した造影CT(図1 A, B)にて、子宮筋腫、両側卵巣内膜症性嚢胞を認めたが、S状結腸癌穿孔、限局性腹膜炎と考えられたため、同日当院消化器外科にて緊急手術を施行した。緊急手術のためMRIは施行しなかった。

手術所見は、腹水中等量で、細胞診はadenocarcinomaであり、子宮・卵巣・小腸・S状結

腸が腫瘍により強固に癒着し、一塊となっていた。腹式単純子宮全摘術・両側付属器切除術・小腸部分切除術・S状結腸部分切除術を施行した。小腸に約4cm大の腫瘍を認め、肉眼的にはこれが子宮、右卵巣に浸潤しているように思われた(図2)。術中卵巣がんと診断されず、横隔膜下など腹腔内播種病変の系統的検索は行われなかった。病理組織診断では、主腫瘍は好中球浸潤を著明に伴い、細胞接着性の乏しい大型細胞の増殖が認められ、ラブドイド細胞様、多核の大型異型細胞、奇怪な細胞の混在が目立ち、部分的に粘液の貯留を伴うところがあった。免疫組織化学にて、部分的に上皮系マーカーであるAE1/AE3、CAM5.2に陽性を示し、undifferentiated carcinomaと考えられた。さらに主腫瘍は免疫組織化学にてCK7+, CK20-, ER+を示し、右卵巣原発の腫瘍と考えられた。また右卵巣には上記の腫瘍とは別の内膜症性嚢胞も認めた。最終的に病理組織診断はundifferentiated carcinoma (invasion to colon, small intestine, and uterus) and endometrial cyst of right ovary, mucinous borderline tumor, endocervical type, and endometrial cyst of left ovary, 子宮にはadenomyosisとleiomyomaの所見も認められた(図3, 4)。

卵巣癌進行期分類はstageⅢcであったが、家人へ病状説明したところ本人からインフォームドコンセントを得ることは困難であるとの判断から本人への告知を希望されず、追加治療は行

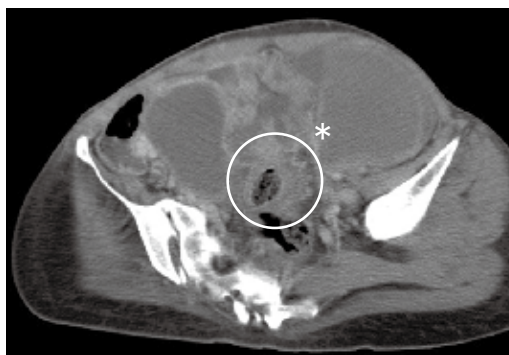
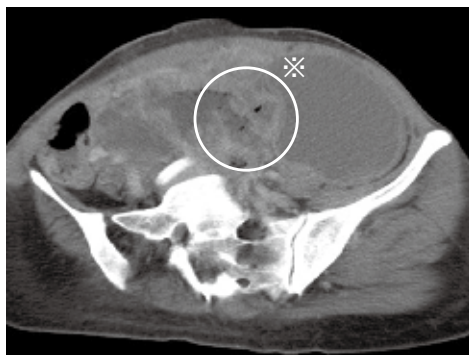


図1A 造影CT
両側卵巣嚢胞性腫瘍あり、*はS状結腸癌を疑う部位



B 造影CT
※はS状結腸癌の浸潤を疑う部位

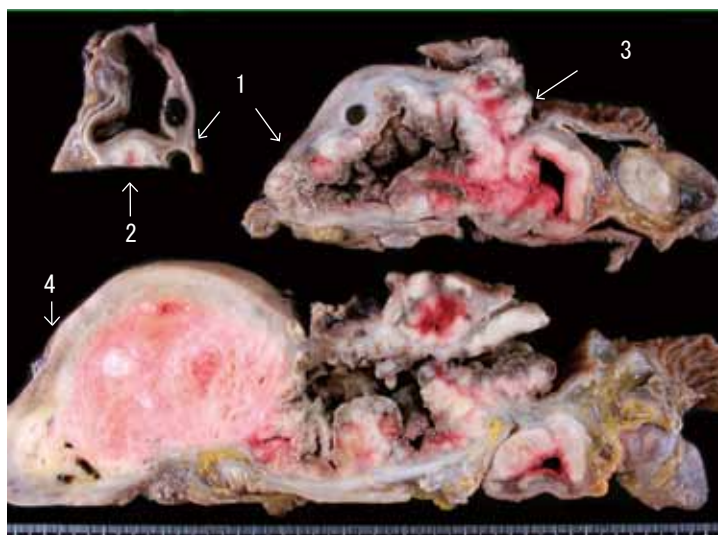


図2 摘出標本

1 右卵巢, 2 右子宮内膜症性嚢胞, 3 脈管浸潤, 4 子宮

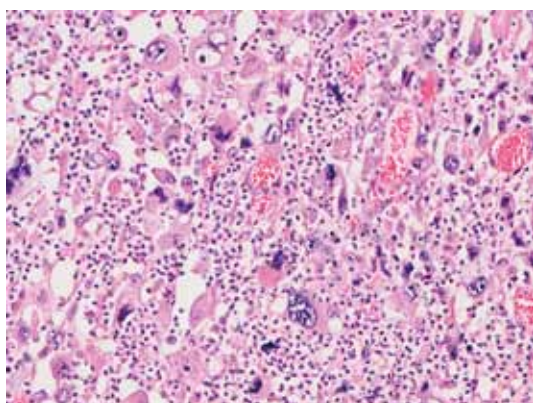


図3 病理組織 (対物×20)

右卵巢 undifferentiated carcinoma

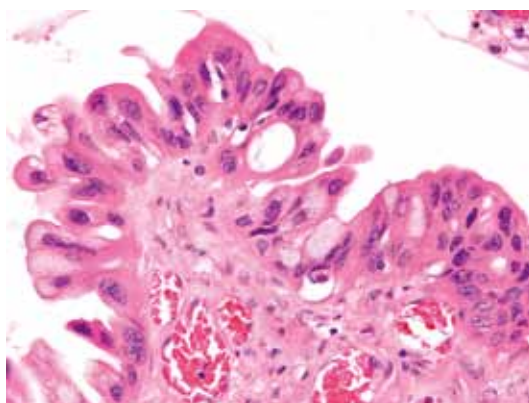


図4 病理組織 (対物×20)

左卵巢 mucinous borderline tumor, endocervical type

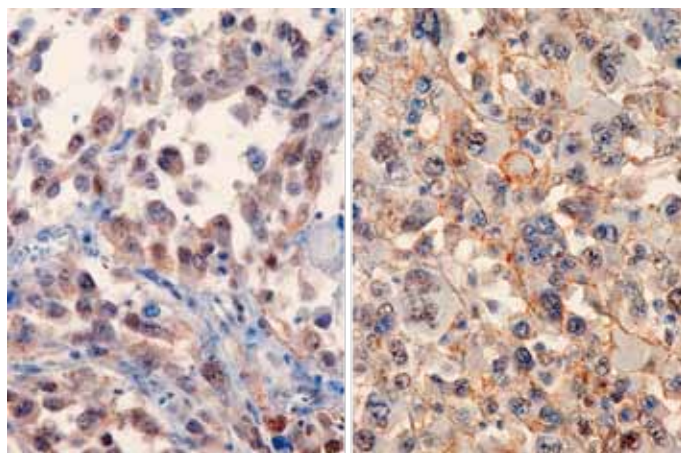


図8 抗G-CSF抗体による免疫染色 (対物×20) 左 開腹術時 右 剖検時

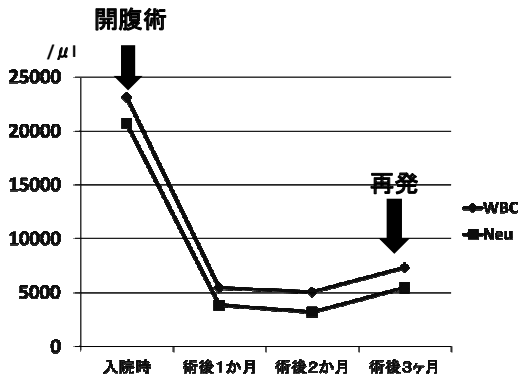


図5 術後白血球および好中球の推移

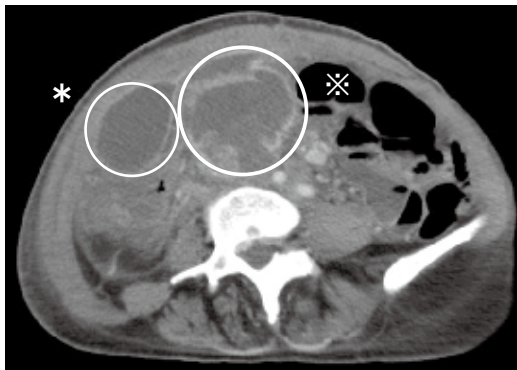


図6 造影CT 入院1週間後

※腹腔内再発腫瘍の増大, *腹腔内膿瘍を疑う嚢胞

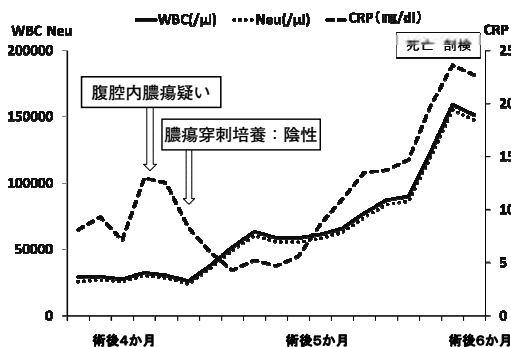


図7 再発後経過と白血球および好中球の推移

わずに外来経過観察とした。

術前21130/ μ lと高値であった白血球数は、術後10日目には7610/ μ l、術後14日間で5180/ μ lまで低下した(図5)。腫瘍マーカーCA125についても同様に術後低下した。術後3カ月目に施行したCTにて腹腔内に播種病変と傍大動脈リンパ節転移を認めた。この時点での白血球数は7310/ μ lであった。画像上、播種病変を認めるものの自覚症状はなく、経過観察となった。

術後4カ月目に右下腹部痛を認め、緊急入院となった。入院時の白血球は28990/ μ lと高値であり、好中球分画89.3%と好中球優位の増加であった。CT上、1カ月前と比較して播種病変は増大傾向であり、癌性腹膜炎と考えられた。白血球数の増加、CRPの上昇を認めたため、腹腔内感染の可能性も考え、抗菌薬投与を開始した。

入院後1週間にてイレウス症状が出現し、白血球は30510/ μ lまで上昇、CT上播種病変のさらなる増大と腹腔内膿瘍を疑う病変を認めたため、病変部の穿刺を施行した(図6)。穿刺液は、淡黄色透明の漿液性の液体で培養、細胞診とも陰性であり、血液培養、尿培養も陰性であった。抗菌薬投与を続けるも、入院後1カ月にて白血球61170/ μ l、好中球58112/ μ lまで上昇した。またそれに伴いCRPも上昇していった。末梢血に芽球の出現を認めず、好中球優位(分葉核球)の白血球上昇であり、骨髓増殖性疾患の可能性は低いと考えられた。白血球は腫瘍の増大とともに上昇し続け、白血球151190/ μ l、好中球147561/ μ lまで上昇した。腹腔内再発腫瘍に対する疼痛管理を施行しつつ、術後約6カ月にて原病死し、剖検を施行した(図7)。

剖検所見は、骨盤内から右側腹腔内まで占拠する約30cmの再発腫瘍を認め、皮膚、小腸、大腸、膀胱への直接浸潤を認めた。両側肺転移、副腎転移、多発リンパ節転移を認めた。腹腔内膿瘍ならびに感染を示唆する所見は認めなかった。また膿瘍を疑い穿刺を行った嚢胞については、剖検時には再発腫瘍が皮下まで浸潤しており、同定することは困難であった。再発腫瘍は

抗G-CSF抗体による免疫染色にて陽性像を認めた。初回手術の摘出標本についても、後日抗G-CSF抗体による免疫染色を施行し、腫瘍部分に陽性像が確認された(図8)。以上より、卵巣未分化癌再発、G-CSF産生腫瘍との診断となった。

考 察

進行癌や癌の終末期では、感染症や血液疾患の合併がないにもかかわらず白血球増多や発熱、CRP上昇などの炎症反応を呈することがあり、腫瘍随伴症候群として知られている。腫瘍が産生するサイトカインが引き起こしていると考えられており、1974年にRobinsonらが初めてG-CSF産生腫瘍を報告した¹⁾。本邦では1977年に浅野ら²⁾が肺癌患者の報告をして以来、肺癌、甲状腺癌、膀胱癌、胆嚢癌、膝癌、胃癌などさまざまな領域で報告されているが、婦人科疾患における報告はまれである³⁻⁵⁾。

G-CSF産生腫瘍の診断基準は、(1)成熟好中球を主体とした著明な白血球の増加、(2)血清G-CSF値の上昇、(3)腫瘍切除による白血球の減少、(4)免疫組織化学によるG-CSF陽性の確認の4項目が提唱されている⁶⁾。本症例では、右卵巣未分化癌であり、腫瘍摘出前には白血球数 $21130/\mu\text{l}$ 、好中球数 $20710/\mu\text{l}$ と好中球優位の白血球数の上昇を認めていたが、腫瘍摘出後に減少した。開腹時、腫瘍が腸管内に露出しており、これによる感染により白血球数の上昇を認めていたと考え、この時点ではG-CSF産生腫瘍については考慮していなかった。術後から再発までの約3カ月間の白血球数は正常範囲内であった。術後腫瘍の再発とともに白血球数は再び上昇し始めた。術後3カ月にて腹腔内播種病変を認めた際には白血球数は $7310/\mu\text{l}$ と軽度の上昇を認め、この時点ですでに上昇傾向にあった可能性が考えられる。術後4カ月に入院した際の白血球は $28990/\mu\text{l}$ と高値であり、1週間にて白血球は $30510/\mu\text{l}$ まで上昇した。腹腔内膿瘍を疑い、抗菌薬治療を行うも無効であり、血液培養検査や腹腔内膿瘍を疑う嚢胞性病変の培養検査を施行するも結果はいずれも陰性であった。

このことからまれな疾患ではあるが、G-CSF産生腫瘍存在を疑い免疫組織化学を行っていれば、この時点での本症例の診断が可能であったかもしれない。再発腫瘍の増大に伴い、最終的に白血球数は $158930/\mu\text{l}$ 、好中球数は $155116/\mu\text{l}$ まで急速に上昇し続けた。剖検による組織学的診断から感染は否定的であった。免疫組織化学にて手術時の原発巣においても剖検時の再発腫瘍においてもG-CSF陽性であった。本症例では、上記4つの診断項目のうち、(2)については血清保存を行っていなかったため検査を施行できなかったが、(1)(3)(4)の3項目を満たしていること、臨床経過から感染や骨髄増殖性疾患は否定的であることから、G-CSF産生腫瘍と診断した。

G-CSF産生腫瘍については急速に増大、進行する傾向があり、組織型や発症部位にかかわらず一般的に予後不良である^{4,7-10)}。その理由としては、G-CSFがautocrineあるいはparacrineに作用して腫瘍の急速な増殖や進展、転移を促進すること、宿主に対して抗腫瘍免疫を抑制する可能性があることなどが考えられている¹¹⁻¹⁶⁾。術後化学療法などは施行していないものの、本症例も初回手術にて腫瘍摘出後から約3カ月で再発し、腫瘍は急速に増大し、白血球数も急激に上昇した。またG-CSF値は腫瘍の増大とともに変動するとされており、病勢とG-CSF値がよく相関するため、G-CSF産生腫瘍において血清G-CSF値が有用なマーカーとなると考えられる。また本症例では、再入院時の白血球数 $30000\sim 60000/\mu\text{l}$ に対しCRPは 10mg/dl 未満であり、感染症と考えるには白血球増多とCRP上昇の程度にやや乖離があると思われた(図7)。発熱や炎症を伴うG-CSF産生腫瘍においては、IL-6などのサイトカインが同時に産生され、発熱やCRP上昇の原因となっていると考えられている¹⁷⁻²²⁾。G-CSF産生腫瘍についての報告では、CRP高値である症例が多いが、白血球増多に比べ、CRPが比較的低値であった症例も報告されている²³⁾。本症例において、IL-6の測定は施行していないが、著明な白血球増多とCRP上昇の程度に乖離

を認める場合、G-CSF産生腫瘍を疑う重要な所見であると考えられる。

G-CSF産生腫瘍の治療方針として現在のところ定まったものはない。白血球やCRP上昇に対して抗生剤投与は無効であるが、白血球、CRPの著明な増加を認めることから感染症として治療され、診断が遅れることもある。手術療法、化学療法、放射線療法が一般的と考えられるが、発見時にはすでに他臓器に転移していることも多く、また転移を認めない場合でも、急速に再発、進行し、治療抵抗性で予後不良である^{4,7,8,10)}。G-CSF産生腫瘍は化学療法の最大の副作用である白血球減少が腫瘍から産生されるG-CSFにより緩和されることから、高用量の化学療法が有効であったとの報告²⁴⁾や、G-CSF産生子宮頸癌に対して放射線同時化学療法が有効であったという報告もなされている⁹⁾。またG-CSFは悪性腫瘍の脈管形成を活性化することが報告されており^{16,25)}、これについては少量のG-CSFでも同様の作用を有するため、G-CSF産生腫瘍において残存腫瘍を有する場合、過剰なG-CSFの投与には注意が必要と考えられる。

本症例は再発時に画像上腹腔内膿瘍を疑う腫瘤を認め、白血球の急激な上昇を認めた。抗菌薬治療を開始するも有効ではなく、各種培養検査は陰性であり、白血球数は最終的に158930/ μ lまで上昇を認めた。剖検を施行することにより、G-CSF産生腫瘍という診断に至ったが、治療開始前にG-CSF産生腫瘍の可能性を念頭におくことが必要と考えられた。

結 語

今回われわれは卵巣未分化癌の術後再発にて白血球数が158930/ μ lと著明に増加し、剖検にてG-CSF産生腫瘍との診断に至った1症例を経験した。G-CSF産生腫瘍についてはまれな疾患であり、有効な治療法は確立していない。悪性疾患において、発熱、白血上昇、CRP上昇などを認めるも、明らかな感染徴候を認めず、骨髄増殖性疾患も否定的な場合、G-CSF産生腫瘍を念頭におき治療を開始する必要があると考えられる。

参考文献

- 1) Robinson WA : Granulocytosis in neoplasma. *Ann NY Acad Sci*, 230 : 212-218, 1974.
- 2) Asano S, Urabe A, Okabe T, et al. : Demonstration of granulopoietic factor (s) in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. *Blood*, 49 : 845-852, 1977.
- 3) Sudo S, Yamada H, Kikuchi K, et al. : A case of ovarian carcinoma with production of granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Haematol*, 92 : 137-139, 1996.
- 4) Matsumoto Y, Mabuchi S, Muraji M, et al. : Squamous cell carcinoma of the uterine cervix producing granulocyte colony-stimulating factor : a report of 4 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*, 20 : 417-421, 2010.
- 5) Yabuta M, Takeuchi K, Kitazawa S, et al. : Leukocytosis as an initial sign of aggressive growth of granulocyte colony-stimulating factor-producing cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 111 : 181-182, 2010.
- 6) 浅野茂隆 : GM-CSF産生腫瘍. 最新医学, 38 : 1290-1295, 1983.
- 7) 後藤 誠, 大石基夫 : G-CSF産生卵巣癌の1例. 日産婦神奈川会誌, 35 : 98-100, 1999.
- 8) 三上幹男, 桑原佳子, 小野内真紀, 他 : Granulocyte Colony-Stimulating Factor産生が確認された腹膜原発癌の1例. 日産婦埼玉地方部会誌, 33 : 60-64, 2003.
- 9) 藪田真紀, 濱西潤三, 佐藤加苗, 他 : 急速な進行をみたGranulocyte colony stimulating factor産生子宮頸部扁平上皮癌の2症例. 産婦の実践, 60 : 1099-1104, 2011.
- 10) 島田佳苗, 飯塚千祥, 隅 靖浩, 他 : 多様な臨床症状を呈したG-CSF産生卵巣癌. 日産婦東京会誌, 59 : 533-536, 2010.
- 11) Baba M, Hasegawa H, Nakayabu M, et al. : Establishment and characteristic of a gastric cancer cell line (HuGC-OOHIRA) producing high levels of G-CSF, GM-CSF and IL6 : The presence of autocrine growth control by G-CSF. *Am J Hematol*, 49 : 207-215, 1995.
- 12) Tachibana M, Miyakawa A, Uchida A, et al. : Granulocyte colony-stimulating factor receptor expression on human transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Cancer*, 75 : 1489-1496, 1997.
- 13) Kyo S, Kanaya T, Takekura M, et al. : A Case of cervical cancer with aggressive tumor growth : Possible autocrine stimulation by G-CSF and IL-6. *Gynecol Oncol*, 78 : 383-387, 2000.
- 14) 長谷川清志, 加藤利奈, 宇田川康博 : 子宮体癌の増殖・浸潤とG-CSF. 産と婦, 1 : 77-84, 2003.
- 15) 種元智洋, 石塚康夫, 北条めぐみ, 他 : G-CSF産

- 生卵巣嚢胞腺癌繊維腫の1例. 日産婦関東連会報, 43 : 3-7, 2006.
- 16) 池田仁恵, 信田政子, 塚田ひとみ, 他 : Granulocyte-colony stimulating factor産生子宮体癌の1例. 日臨細胞会神奈川会誌, 15 : 76-80, 2010.
- 17) 白濱 淳, 高木左矢子, 福田一郎, 他 : 放射線治療が著効したG-CSF産生肺癌の1例. 臨放, 54 : 765-771, 2009.
- 18) 依田彩文, 中山聖子, 阿部 航, 他 : 発熱と著明な炎症反応を呈した肺多型癌の2例. 日呼吸会誌, 47 : 751-757, 2009.
- 19) 井廻良美, 神尾麻紀子, 野木裕子, 他 : G-CSF産生再発乳癌の1例. 日臨外会誌, 72 : 2512-2515, 2011.
- 20) 元石 充, 榎堀 徹, 畠中陸郎, 他 : 血清G-CSF高値を認めた胸腺癌の1例. 日呼外会誌, 24 : 83-86, 2010.
- 21) 野並芳樹, 近藤樹里, 山本 彰, 他 : 膿胸を疑ったG-CSF産生肺大細胞癌の1例. 日呼外会誌, 17 : 91-95, 2003.
- 22) 信太明子, 高橋 毅, 飯塚美香, 他 : G-CSF産生直腸未分化癌の1例. 日臨外会誌, 69 : 1737-1741, 2008.
- 23) 清水信貴, 宮武竜一郎, 江左篤宣 : G-CSF産生膀胱扁平上皮癌の1例. 泌尿紀要, 51 : 121-124, 2005.
- 24) 羽田智則, 小野内真紀, 仲村 勝, 他 : 高容量CAP療法が奏功したG-CSF産生子宮体癌IV期の1例. 日産婦埼玉地方部会誌, 33 : 12-15, 2003.
- 25) Natori T, Sata M, Washida M, et al. : G-CSF stimulates angiogenesis and promotes tumor growth : potential contribution of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Biochem Biophys Res commun*, 297 : 1058-1061, 2002.

【症例報告】

卵巢成熟嚢胞性奇形腫核出術後に悪性転化による再発が疑われた1例

出口 真理, 山本 瑠美子, 宮田 明未, 佛原 悠介
自見 倫敦, 辻 なつき, 寺川 耕市, 永野 忠義

田附興風会医学研究所 北野病院産婦人科

(受付日 2013/7/18)

概要 右卵巢成熟嚢胞性奇形腫に対して腹腔鏡下右卵巢腫瘍核出術を施行後、扁平上皮癌への悪性転化による再発が疑われた1例を経験したので報告する。症例は34歳、0経産。右卵巢に11cm大の腫瘍を認め、当院受診。血液検査所見は、CA19-9が904U/ml、CA125は29U/ml、SCCは2.8ng/ml。MRIでは明らかな悪性所見はなく、腹腔鏡下右卵巢腫瘍核出術（病理診断は成熟嚢胞性奇形腫）を施行した。術後9カ月目に右卵巢腫瘍と腹水を認め当科受診。経腔超音波で8cm大の充実性腫瘍を認め、SCC30.5ng/ml、MRIで8cm大の充実性右卵巢腫瘍とともに骨盤リンパ節腫大を認めた。FDG-PET/CTでも同腫瘍にSUVmax15.9の集積、傍大動脈リンパ節にも転移を疑う集積を認めた。造影CTでは左鎖骨上窩リンパ節腫大も認め、卵巢癌IV期と診断し手術施行。腫瘍は右付属器であり、子宮広間後葉に浸潤していた。右付属器切除、骨盤リンパ節生検、大網切除、carboplatin腹腔内投与で手術を終了した。最終診断で卵巢は扁平上皮癌であり、生検したリンパ節は炎症性変化のみでpT2bN0M0であった。鎖骨上窩リンパ節も炎症性変化であった可能性があり、生検後に根治手術を行う方針も提示したが患者は希望せず、TC (paclitaxel, carboplatin) 療法を9回施行し、2回目の手術後20カ月経過しているが再発を認めていない。本症例のように、成熟嚢胞性奇形腫の核出後に異時性に扁平上皮癌として悪性転化する例は現在まで報告がなく、しかも多発リンパ節転移が疑われたため治療に難渋したが、現在まで良好な経過を得られている。悪性転化のリスクファクターを有する若年患者で卵巢温存手術をする場合は、たとえ病理診断で良性であっても、きわめてまれではあるが悪性転化での再発の可能性も念頭におき診療にあたる必要があると考えられた。〔産婦の進歩66 (1) : 43-49, 2014 (平成26年2月)〕

キーワード：成熟嚢胞性奇形腫、扁平上皮癌、異時性再発

[CASE REPORT]

A case with a recurrent right ovarian mature cystic teratoma which showed malignant transformation to squamous cell carcinoma (SCC) after laparoscopic enucleation of a right ovarian tumor

Mari DEGUCHI, Rumiko YAMAMOTO, Hiromi MIYATA, Yusuke BUTSUHARA
Tomoatsu JIMI, Natsuki TSUJI, Koichi TERAOKA and Tadayoshi NAGANO

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

(Received 2013/7/18)

Synopsis We report a case with a recurrent right ovarian mature cystic teratoma which showed malignant transformation to squamous cell carcinoma (SCC) after laparoscopic enucleation of a right ovarian tumor. A 34-year-old patient, para 0, visited our hospital for evaluation of a mass 11 cm in diameter in the right ovary. The blood test findings were as follows : carbohydrate antigen (CA) 19-9, 904 U/ml; CA125, 29 U/ml; and SCC antigen, 2.8 ng/ml. Magnetic resonance imaging (MRI) showed no evidence of malignancy, and laparoscopic enucleation of a right ovarian tumor (pathological diagnosis of mature cystic teratoma) was performed. Nine months after this operation, she visited our department with a right ovarian tumor and ascites. Transvaginal sonography revealed a solid tumor 8 cm in diameter, and the serum SCC antigen level was 30.5

ng/ml. MRI showed a solid tumor 8 cm in diameter in the right ovary with enlarged pelvic lymph nodes. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (CT) also showed FDG uptake not only at the tumor site (maximum standardized uptake value, 15.9) but also in the para-aortic lymph nodes suggestive of metastases. Contrast-enhanced CT also revealed an enlarged lymph node in the left supraclavicular fossa. The patient was diagnosed with stage IV ovarian cancer and underwent surgery. The tumor was present in the right adnexa, which had infiltrated the posterior lobe of the broad ligament of the uterus. The surgery was completed with excision of the right adnexa, biopsy of pelvic lymph nodes, omentectomy, and intraperitoneal administration of carboplatin. The final diagnosis was SCC of the ovary with only inflammatory changes in the biopsied lymph nodes (pT2bN0M0). There was a possibility that the lymph node in the supraclavicular fossa might also show inflammatory changes. Although radical surgery after biopsy was also suggested to the patient, she refused. Nine courses of chemotherapy with paclitaxel and carboplatin (TC therapy) were performed, and her clinical course has been uneventful without recurrence for 20 months to date since the second surgery. To our knowledge, there are no prior case reports describing metachronous malignant transformation to SCC after the enucleation of a mature cystic teratoma, as in our present case. Moreover, treatment was difficult due to the multiple suspected metastases to the lymph nodes in this case; however, she has followed a favorable course thus far. Though extremely rare when the pathological diagnosis was benign tumor at the time of ovary-preserving surgery in young patients, we should keep in mind the possibility of recurrence as malignant transformation when treating patients with risk factors for malignant transformation. [Adv Obstet Gynecol, 66 (1) : 43-49, 2014 (H26.2)]

Key words : mature cystic teratoma, squamous cell carcinoma, metachronous recurrence

緒 言

卵巣成熟嚢胞性奇形腫は、日常臨床において比較的よく遭遇する胚細胞性の良性腫瘍である。この核出術後に、良性腫瘍として再発することがあるが、悪性転化にて再発する症例はまれである。

今回、右卵巣成熟嚢胞性奇形腫に対して腹腔鏡下右卵巣腫瘍核出術を施行後、術後9カ月で扁平上皮癌への悪性転化による再発が疑われた1例を経験したので報告する。

症 例

34歳，1経妊0経産。既往歴，家族歴に特記事項は認めなかった。数年前から下腹部痛を自覚。1カ月前から右下腹部腫痛に気づき，当科受診となった。内診で子宮は前屈，鶏卵大，右付属器は男性手拳大に触知し，軽度圧痛を認めた。経陰超音波検査にて，骨盤内に内部が不均一で後方エコーを呈する充実部を伴う10cm大の嚢胞性腫瘍を認めた。MRI（図1）では右卵巣に長径11cm大の脂肪を含む腫瘍を認め，内部にhair ball様の充実部を認めた。造影MRIで充実部に濃染を疑う結節を認めるも，明らかな浸潤傾向は認めず，左卵巣，子宮は正常に描出され

ていた。血液検査所見は，CA19-9が904U/mlと上昇を認め，CA125は29U/mlと正常範囲内，SCCは2.8ng/mlと軽度上昇を認めた。10cm以上と大きな腫瘍であったが，以上のように画像上積極的に悪性を疑う所見はなく，成熟嚢胞性奇形腫の診断で腹腔鏡手術を施行した。腹腔鏡所見では，右卵巣は10cm大に腫大，子宮や左付属器，上腹部には異常を認めなかった。下腹部に小切開を加えてラップディスクミニを挿入し，腹腔鏡下で確認しながら内容液を穿刺吸引，得られた液は黄色脂肪性で，体外法にて卵巣腫瘍を核出した。摘出腫瘍の内容物は肉眼的には脂肪や毛髪で充実部も認めず，迅速組織診断は施行しなかった。最終病理診断では成熟嚢胞性奇形腫であり，表皮，脂腺，毛嚢などの付属器やグリア組織，骨組織などが確認された（図2）。

術後1カ月目の外来ではとくに異常所見を認めず，以後は1年ごとに経過観察する方針とした。しかし術後9カ月目に下腹部痛を自覚し，近医を受診。6cm大の右卵巣腫瘍と腹水を指摘され，当院再受診となった。

再診時の内診所見では，帯下は白色，少量。子宮は前屈，鶏卵大，両側付属器ははっきりと

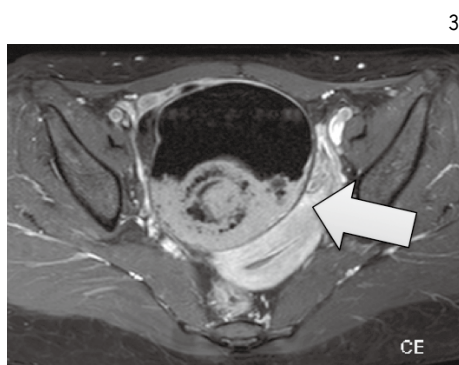
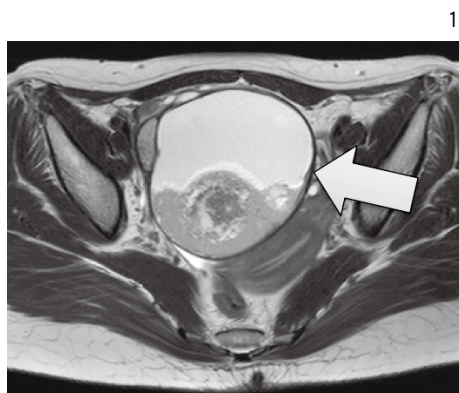


図1 初回手術時のMRI所見
(水平断1：T2WI 2：T1WI 3：脂肪抑制造影T1WI)
右卵巣に11cm大の内部に脂肪や毛髪を含む嚢胞性腫瘍を認めた。(矢印)

触知しなかった。画像所見では、経膈超音波検査にて、ダグラス窩に高輝度に描出される8cm大の充実性腫瘍を認めた。MRI (図3a) でこの腫瘍は右卵巣の充実性腫瘍であり、T1で不均一な低信号、T2で内部不均一な低～等信号で、一部高信号のカ所も認めた。造影にて濃染し、DWIBS高信号、ADCは低値を呈し、悪性

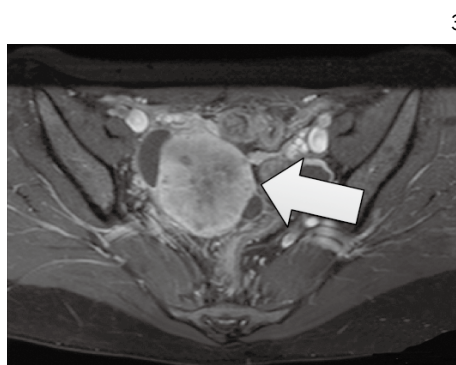
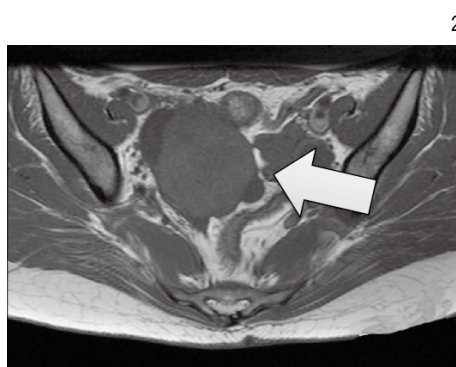


図3a 再発時のMRI所見
(水平断 1：T2WI 2：T1WI 3：脂肪抑制造影T1WI)
右付属器に8cm大の充実性腫瘍を認めた。(矢印)

腫瘍が疑われた。子宮、左付属器は正常に描出された。FDG-PET/CT (図3b) では、この腫瘍にSUVmax15.9の集積と、傍大動脈リンパ節にもSUVmax3.1と3.3の2カ所の集積を認め、リンパ節転移が疑われた。造影CT (図3c) では、やはり傍大動脈リンパ節に10mm, 13mm大の2カ所の腫大節を認めた。さらに骨盤リンパ節

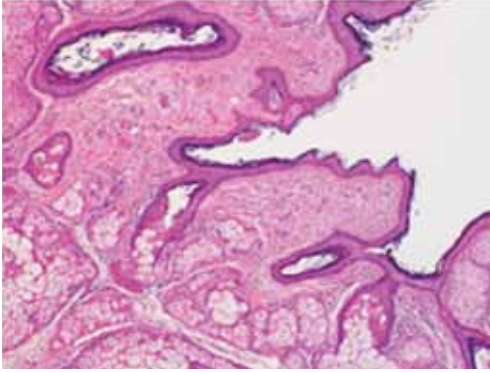


図2 初回手術時の病理所見（HE染色 ×50）
表皮，脂腺，毛嚢などを認めた．成熟嚢胞性奇形腫の所見であった．



図3c 造影CT所見
左鎖骨上窩リンパ節に腫大を認めた．（矢印）

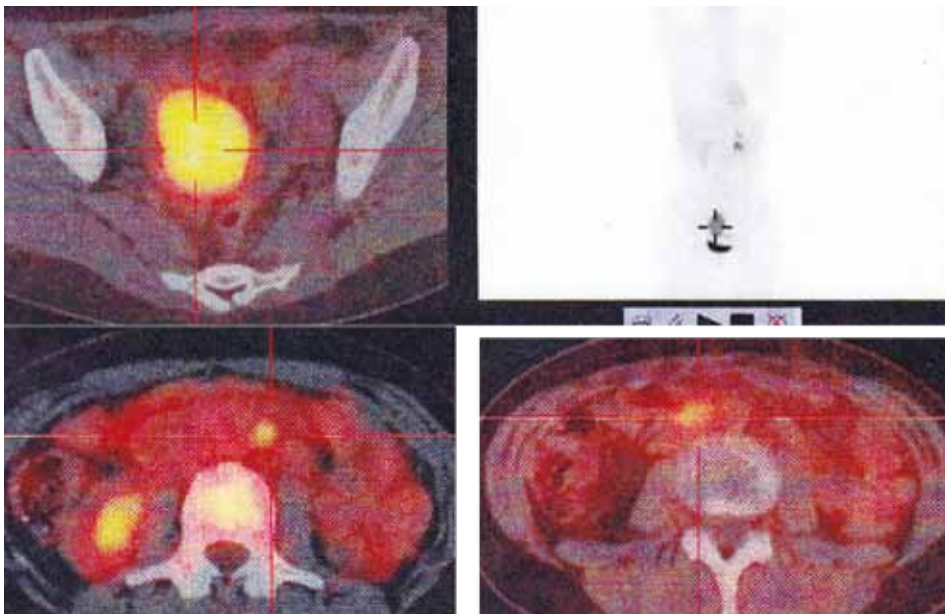


図3b FDG-PET/CT所見
（上段）右卵巣腫瘍にSUVmax15.9の集積を認めた．
（下段）傍大動脈リンパ節にSUVmax 3.1と3.3の2カ所の集積を認めた．



図4a 摘出標本
右付属器は8cm大の充実腫瘍で，剖面は白色であった．

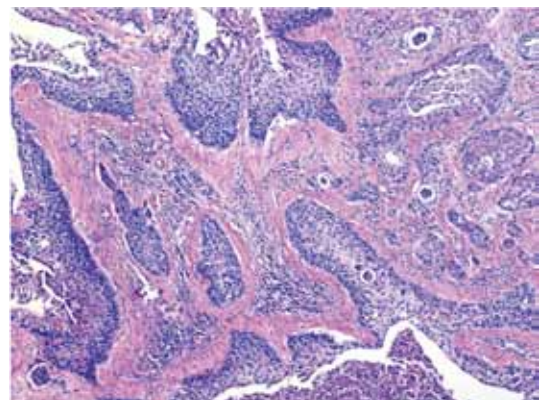


図4b 病理所見（HE染色 ×50）
豊富な細胞質，明瞭な細胞境界を示す異型細胞で構成され，扁平上皮癌と診断した．

に5mm～10mm大のリンパ節を散見，左鎖骨上窩リンパ節にも10mmの腫大を認め，これらも転移が疑われた．血液検査所見は，CA19-9は303.9U/ml，CA125は78U/ml，SCCは30.5ng/mlと上昇を認めていた．

再度前回手術の摘出卵巣腫瘍の病理レビューを施行したが，やはり成熟嚢胞性奇形腫としか診断できなかった．

卵巣癌IV期疑いとして，初回手術の11カ月後に開腹手術施行となった．手術所見では腹水は黄色の腹水を中等量認め，肝臓表面，横隔膜，腹膜には播種なく整であった．腫瘍は右卵巣腫瘍であり，ダグラス窩に存在していた．腫瘍は子宮広間膜後葉から直腸壁にかけて非常に固く癒着し，腫瘍の浸潤が疑われた．浸潤を疑う部位を削り取るようにして右付属器を摘出したが，数mm程度腫瘍が残存した．系統的リンパ節郭清は施行せず，腫大していた右外腸骨リンパ節を生検した．術中迅速診断では腹水細胞診は陰性，卵巣腫瘍は移行上皮癌疑い，腫大した右外腸骨節には悪性所見を認めなかった．術前の画像診断で鎖骨上窩リンパ節腫大を認め，また右卵巣腫瘍の切除が不完全であったことより，大網切除術，骨盤内リンパ節サンプリングを追加するとともに，carboplatin 600mg (AUC6相当)を腹腔内投与して手術を終了した．

摘出した右卵巣腫瘍は剖面が白色の充実性腫瘍であり (図4a)，最終病理診断では，豊富な細胞質，明瞭な細胞境界を示す異型細胞で構成され (図4b)，扁平上皮癌と診断した．また腫瘍には成熟嚢胞性奇形腫の成分は認めなかった．追加でサンプリングした右外腸骨リンパ節，右閉鎖リンパ節は炎症性変化のみであり，術前に遠隔リンパ節転移を疑われていた鎖骨上窩リンパ節も炎症性変化であった可能性が示唆された．術後診断は右卵巣扁平上皮癌pT2bN0M0とした．左鎖骨上窩リンパ節の生検や，リンパ節郭清などを含む根治手術なども考慮したが患者はどちらも希望せず，術後TC (paclitaxel, carboplatin) 療法を9回施行した．画像上傍大動脈，鎖骨上窩リンパ節の大きさは軽度縮小し，

腫瘍マーカーは正常化した．またFDG-PET/CTでは術前に認めていた傍大動脈リンパ節の集積は消失した．現在2回目の手術から20カ月経過しているが再発所見は認めていない．

考 察

今回われわれは，右卵巣成熟嚢胞性奇形腫に対して腹腔鏡下右卵巣腫瘍核出術を施行後，術後9カ月で扁平上皮癌を生じた1例を経験した．卵巣に扁平上皮癌を認めた場合は，①成熟嚢胞性奇形腫からの悪性転化，②悪性プレナー腫瘍，③卵巣類内膜腺癌から扁平上皮化生をへた扁平上皮癌，④子宮内膜症に関連した癌の可能性が考えられる¹⁾．また発生母地が不明な純粋型扁平上皮癌も報告されている²⁾．本症例での2回目の手術時の摘出腫瘍内には奇形腫の成分は認められなかったが，その他，類内膜腺癌や内膜症病変，良性や境界悪性のプレナー腫瘍を疑う像も認めなかった．今回の扁平上皮癌の発生母地の可能性としては，A．初回手術時に肉眼的には腫瘍は完全切除していたが，わずかに成熟嚢胞性奇形腫の残存があり，そこに悪性転化が生じた可能性，B．初回手術時に細胞レベルではすでに悪性転化が生じており，その部分が残存し，そこから腫瘍を形成した可能性，C．過去にも報告のある発生母地が不明な扁平上皮癌の可能性，などが考えられた．今回は9カ月前に成熟嚢胞性奇形腫の手術を施行していた点も合わせ，想像の範疇ではあるもののA，Bの可能性が高いと判断した．

成熟嚢胞性奇形腫は，全卵巣腫瘍の約20%を占める比較的頻度の高い良性腫瘍であるが，まれに悪性転化し，その頻度は1～2%といわれている^{3,4)}．しかし，これらは一般に初回手術時に同時に発見されるものであり，この悪性転化としては，扁平上皮癌，腺扁平上皮癌，小細胞癌，肉腫，悪性黒色腫などがあるが，その中でも扁平上皮癌が最も多く75～88%程度との報告である⁵⁻⁷⁾．扁平上皮癌への悪性転化の特徴として，平均年齢は55歳⁶⁾と報告されており，閉経後の症例が多い．腫瘍マーカーはSCC，CA125，CA19-9などの上昇が報告されているが⁸⁾，とく

にSCCの上昇が重要とされている⁹⁾。Moriらの報告では、SCC2.5ng/mlかつ年齢40歳以上をカットオフ値とすると悪性転化の的中率は感度77%、特異度96%となると報告している¹⁰⁾。腫瘍径は良性と比して大きく、平均17.3cmとの報告もあり¹¹⁾、10cm以上をリスクファクターとする報告も散見される。若年でありながら扁平上皮癌を有する症例も報告はされているが¹²⁾、その頻度は明らかではない。

良性の成熟嚢胞性奇形腫の再発率は3.4%程度との報告¹³⁾を認めるが、再発時に悪性転化した症例はAntebyらが¹⁴⁾2症例を報告している他、過去の報告を合わせると合計12例認める。しかしながら、これらの組織型は未熟嚢胞性奇形腫もしくは卵黄嚢腫瘍のみの報告であった。そしてこの特徴としては若年であること、初回手術時に両側性または多嚢胞性腫瘍であるという点が挙げられている。未熟嚢胞性奇形腫は30歳以下あるいは20歳以下の若年者に発生するとされており¹⁵⁻¹⁷⁾、若年での異時性再発例で報告されている点と合致する。しかし、本症例のように異時性に扁平上皮癌が発生する例は、現在まで報告がない。

今回は、初回手術時SCCは2.8ng/ml、腫瘍径は11cmと、諸家の報告の悪性転化のリスクファクターを有していたが、良性腫瘍と診断した。しかし術後9カ月後に扁平上皮癌が生じており、悪性転化のリスクファクターを有する症例では、悪性転化での異時性再発にも注意を要すると考えられた。

初回手術時に同時に発見される扁平上皮癌への悪性転化をきたした成熟嚢胞性奇形腫は、早期に発見された場合は比較的予後良好であるが、進行例や再発例は予後不良であるといわれている。2年生存率は1、2期100%、3期12~30%、4期0%とする報告がある⁶⁾。子宮全摘出術+両側付属器切除術+後腹膜リンパ節郭清を含む完全摘出を行い、アルキル化剤を含む化学療法を施行した進行症例の予後は良好といわれている。BEP、PF、BOMP、TC療法が効果的であったとの報告もある。また放射線療法は有効ではな

いとされている⁷⁾。今回は、異時性に扁平上皮癌が発生し、完全摘出は行えなかったが、術後の化学療法としてTC療法を選択し、合計9回行った。現在は月に1度の外来受診でフォローしており、2回目の手術後から20カ月経過したが、再発所見は認めていない。

結 語

今回われわれは、右卵巣成熟嚢胞性奇形腫に対して卵巣腫瘍核出術を施行後、術後9カ月で扁平上皮癌への悪性転化による再発が疑われた1例を経験した。異時性に扁平上皮癌として悪性転化する例は現在まで報告がなく、しかも多発リンパ節転移が疑われたため治療に難渋したが、現在まで良好な経過を得られている。悪性転化のリスクファクターを有する若年患者で卵巣温存手術をする場合は（本症例では腫瘍マーカー高値、腫瘍径）、たとえ病理診断で良性であっても、きわめてまれではあるが悪性転化での再発の可能性も念頭において診療にあたる必要があると考えられた。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会／病理学会：卵巣腫瘍取り扱い規約 第一部 組織分類ならびにカラーアトラス。p21-22, p31-33, 金原出版, 東京, 2009.
- 2) Park JY, Song JS, Choi G, et al. : Pure primary squamous cell carcinoma of the ovary : a report of two cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*, 29 : 328-334, 2010.
- 3) Peterson WF, Prevost EC, Edmunds FT, et al. : Epidermoid carcinoma arising in a benign cystic teratoma; a report of 15 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 71 : 173-189, 1956.
- 4) Hirakawa T, Tsuneyoshi M, Enjoji M. : Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary. Clinicopathologic and topographic analysis. *Am J Surg Pathol*, 13 : 397-405, 1989.
- 5) Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. : Malignant transformation of mature cystic teratoma of the ovary: experience at asingle institution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 141 : 173-178, 2008.
- 6) Hackethal A, Brueggmann D, BohlmannMK, et al. : Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary:systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol*, 9 : 1173-1180, 2008.
- 7) Kimura T, Inoue M, Miyake A, et al. : The use of serum TA-4 in monitoring patients with malignant transformation of ovarian mature cystic teratoma.

- Cancer*, 64 : 480-483, 1989.
- 8) Miyazaki K, Tokunaga T, Katabuchi H, et al. : Clinical usefulness of serum squamous cell carcinoma antigen for early detection of squamous cell carcinoma arising mature cystic teratoma of the ovary. *Obstet Gynecol*, 78 : 562-566, 1991.
 - 9) Yoshioka T, Tanaka T : Immunohistochemical and molecular studies on malignant transformation in mature cystic teratoma of the ovary. *J Obstet Gynaecol Res*, 24 : 83-90, 1998.
 - 10) Mori Y, Nishii H, Takabe K, et al. : Preoperative diagnosis of malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol*, 90 : 338-341, 2003.
 - 11) Chiang AJ, La V, Peng J, et al. : Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*, 21 : 466-474, 2011.
 - 12) 谷本博利, 横山貴紀, 高尾佑子, 他 : 若年発症した悪性転化を伴う卵巣成熟嚢胞性奇形種の1例. 現代産婦人科, 61 : 55-58, 2012.
 - 13) Lakkis WG, Martin MC, Gelfand MM : Benign cystic teratoma of the ovary : a 6-year review. *Can J Surg*, 28 : 444-446, 1985.
 - 14) Anteby EY, Ron M, Revel A, et al. : Germ cell tumors of the ovary arising after dermoid cyst resection: a long-term follow-up study. *Obstet Gynecol*, 83 : 605-608, 1994.
 - 15) Gershenson DM, del Junco G, Silva EG, et al. : Immature teratoma of the ovary. *Obstet Gynecol*, 68 : 624-629, 1986.
 - 16) Bonazzi C, Peccatori F, Colombo N, et al. : Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 year's experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol*, 84 : 598-604, 1994.
 - 17) Kawai M, Kano T, Furuhashi Y, et al. : Immature teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol*, 40 : 133-137, 1991.

【症例報告】

異なる画像所見, 臨床経過を示した
posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) 合併妊娠の4症例小川 憲二, 河 元 洋, 石 橋 理 子, 杉 浦 敦
平 野 仁 嗣, 豊 田 進 司, 井 谷 嘉 男, 喜 多 恒 和

奈良県立奈良病院産婦人科

(受付日 2013/8/20)

概要 Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) は特徴的な画像所見と, 多様な臨床症状を呈する可逆性の中枢神経合併症の総称である. 今回われわれは当院で2011年から2012年の2年間に経験したPRES合併妊娠の4症例の異なる臨床症状と画像所見との関連性について検討した. 各症例の発症年齢は29, 27, 41, 23歳であった. いずれも初産婦であった. 分娩週数は28, 39, 33, 39週で, いずれも緊急帝王切開術による分娩であった. 妊娠高血圧症候群の病型・重症度に関しては, 早発型の重症高血圧腎症から妊娠子癇, 妊娠高血圧症候群未発症であったが, 分娩子癇発症, 遅発型の重症妊娠高血圧腎症およびHELLP症候群疑い, 遅発型の軽症妊娠高血圧症候群から分娩子癇と異なる状態を呈した. 神経学的症状は軽度視覚障害, 未発症, 視覚障害, 不随意運動を認めた. 病変は, 後頭葉の浮腫, 後頭葉・基底核の浮腫, 頭頂葉・前頭葉・側頭葉・後頭葉・基底核・視床の広範に及ぶ浮腫, 頭頂葉・後頭葉・基底核の浮腫であった. 発症から軽快までに11, 10, 27, 16日を要した. 以上PRES合併妊娠4症において, 子癇発症や神経学的症候と脳の浮腫病変部位との関連はみられなかったが, 浮腫が広範であると軽快までにより時間を要した. 画像所見と臨床症状の関連を解明するため, 今後さらなる症例の蓄積が必要であると考え. [産婦の進歩66 (1): 50-55, 2014 (平成26年2月)]

キーワード: 子癇, PRES, PIH (妊娠高血圧症候群)

[CASE REPORT]

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) showing different CT or MR findings
and clinical courses : a report of four cases with pregnancyKenji OGAWA, Motohiro KAWA, Satoko ISHIBASHI, Atsushi SUGIURA
Hitoshi HIRANO, Shinji TOYODA, Yoshio ITANI and Tsunekazu KITA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Prefectural Nara Hospital

(Received 2013/8/20)

Synopsis Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) comprises clinical and radiological findings with rapid onset. Patients experience hypertension, seizures, headache, visual disturbance. Four cases with PRES were treated in our hospital during the past two years, and were analyzed retrospectively from clinical charts. The age of onset in each case is 29, 27, 41, and 23 years old. All of them were primiparous. The gestational age at delivery was 28, 39, 33, and 39 weeks. All of them underwent emergent Cesarean section. The type/ severity of pregnancy-induced hypertension syndrome in each case were early onset/ severe hypertension with proteinuria, not onset, late onset/ severe hypertension with proteinuria, and late onset/ mild hypertension. Onset of eclampsia in each case was recognized during pregnancy, at delivery, never, and at delivery. Onset of HELLP syndrome was suspected in the third case. Neurological symptom in each case was mild visual disturbance, not recognized, visual disturbance, and involuntary movement. The edematous lesions in each case were the occipital lobe, and the occipital lobe, basal ganglia, and the parietal lobe, frontal lobe, temporal lobe, occipital lobe, basal ganglia, thalamus, and the parietal lobe, occipital lobe, basal ganglia. Each case needed 11, 10, 27, and 16 days for recovery. In these four cases with PRES, neurological

symptom and onset of eclampsia were not associated with edematous lesions of brain. However in the case that edematous lesions were more extensive, it needed more time for recovery. In order to elucidate the relationship of clinical symptoms and radiographic findings, it is necessary to build the cases further in the future. [Adv Obstet Gynecol, 66 (1) : 50-55, 2014 (H26.2)]

Key words : PRES, eclampsia, MRI

緒 言

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) または reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS, 以下 PRES) は1996年にHincheyらが提唱した疾患概念である¹⁾。後頭葉を中心とした白質に、CTでは低吸収域、MRIではT2強調画像・FLAIR画像で高信号域を認める特徴的な画像所見を呈し、頭痛・不随意運動・意識障害等の多様な臨床症状が報告されている²⁾。原因としては高血圧性脳症、膠原病、重症感染症、溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、薬剤性など、多岐にわたっている。産科領域では子癇症例にPRESが認められることは以前から報告されているが、子癇の結果としてPRESが生じるのか、子癇に先立ってPRESが認められるのか両者の関連性については一定した見解がない。

今回われわれは当院で2011年から2012年の2年間に経験したPRES 4症例の異なる臨床症状と画像所見について関連性を検討した。

症 例

症例 1

29歳初産婦。不眠症のため近医精神科でレボメプロマジンとフルニトラゼパム処方されていた。近医産婦人科で妊婦健診を受けていたが、妊娠27週ごろより下腿浮腫が出現した。血圧が170/120mmHgと上昇し、検尿試験紙法で尿蛋白(2+)のため妊娠28週2日に当院を紹介され、同日入院管理となった。塩酸ヒドラルラジンと α -メチルドパを内服開始後も血圧は160/110mmHg前後で経過し、24時間尿中蛋白排泄量は7.2g/day、24時間クレアチニンクリアランスは62.7ml/分であった。妊娠28週5日に目がぼやけるとの訴えがあったため眼科へ紹介し、乳頭浮腫および網膜出血を指摘された。同日夕方、突然の痙攣発作を認めたために頭部CTを

施行したが脳出血は認めず、胎児心音も良好であった。妊娠子癇と診断して全身麻酔下に緊急帝王切開術を施行した。869gの女児を娩出し、Apgar score 1分値1点、5分値7点。手術時間は61分間、出血量は400ml(羊水込み)であった。新生児は超低出生体重児のためNICU管理となった。

術後は気道チューブを抜管して酸素投与とし、ニカルジピン、硫酸マグネシウムを持続投与して経過観察とした。頭痛、痙攣発作、視野障害などは認めず、術後1日目にニカルジピンを終了後も血圧は120/80mmHg前後に低下した。術後3日目に硫酸マグネシウムの投与を終了した。同日施行した頭部CTで後頭葉と頭頂葉に浮腫を認めたが、子癇直後の頭部CTと比較して改善傾向と考えられた。PRESと診断したが、頭部MRIは閉所恐怖症のため施行できなかった。経過は良好であり、術後11日目に退院となった。退院後、産褥うつ病のために近医精神科に医療保護入院となったが1週間で退院し、神経学的症状を認めず経過している。

症例 2

27歳初産婦。助産院で妊婦健診を受けており、血圧は120/70mmHg前後で、蛋白尿も認めず、妊娠経過は異常なかった。妊娠39週4日に陣痛発来し、怒責時は血圧150/110mmHgまで上昇した。分娩時に突然の痙攣発作を認め、胎児心拍数は70bpmまで低下したため当院へ母体搬送となった。来院時は酸素マスク5l投与にて胎児心音は良好であった。頭部CTを施行し、脳出血は認められなかった。分娩子癇と診断し、全身麻酔下に緊急帝王切開術を施行した。3130gの女児を娩出し、Apgar score 1分値2点、5分値4点。手術時間は45分間、出血量は350ml(羊水込み)であった。新生児は呼吸障害のためにNICUに入院管理となった。

術後はICUにて人工呼吸器管理となったが、呼吸状態が安定していたため術後1日目に抜管し、一般病棟に転棟した。血圧は110/70mmHg前後で経過し、頭痛や痙攣発作はなく、術後より持続投与していた硫酸マグネシウムは術後2日目に終了とした。術後6日目に施行した頭部MRIではFLAIR像で基底核に淡い高信号域を認めた。子癇発作直後の頭部CTでは後頭葉に浮腫を認めたが、頭部MRI上では後頭葉の浮腫は軽微であり、可逆性変化と考えられたためPRESと診断した。痙攣発作、視野障害、頭痛の自覚症状はなく、術後10日目に母兄ともに退院した。その後も神経学的症状を認めず経過している。

症例 3

41歳初産婦。近医産婦人科で妊婦健診を受けており、妊娠31週0日には血圧135/84mmHg、検尿試験紙法で尿蛋白(+)であった。妊娠32週2日では血圧171/103mmHgと上昇を認め、検尿試験紙法で尿蛋白(3+)であったため当院へ母体搬送となった。当院来院時には自覚症状として頭痛を認めたため子癇前症を疑い、硫酸マグネシウムの持続投与を開始した。投与開始後血圧は150/80mmHg前後で推移し、24時間尿中蛋白排泄量は3.5g/dayであった。また入院後より視野に暗点が出現するなどの訴えが出現したため眼科を受診したが、中心性網脈絡膜症の診断で経過観察となった。妊娠33週1日に血圧の上昇や頭痛、視野障害の増悪はないものの、血液生化学検査にて血小板 $5.7/\mu\text{L}$ 、AST 143IU/L、ALT 135IU/L、LDH 567IU/LとHELLP症候群を強く疑う異常を認めたため、全身麻酔下に緊急帝王切開術を施行した。1484gの男児を娩出し、Apgar scoreは1分値1点、5分値2点、手術時間は35分間、出血量は940ml(羊水込み)であった。新生児は早産児で極低出生体重児であったためNICUに入院となった。

術後の血圧は150/90mmHg前後で経過し、産褥子癇を予防するために硫酸マグネシウムを持続投与していたが、視野障害の増悪を認め、術後1日目から2日目にかけて手動弁程度の視力と

なった。術後3日目に視野障害精査目的に頭部CTと頭部MRIを施行した。頭部MRIのT2強調画像、FLAIR画像で後頭葉優位に白質全体の著明な脳浮腫像と、被殻に高信号域を認めたため、PRESの診断となった。その後、降圧剤と浸透圧利尿剤を投与開始し、術後4日目には視野の一部に暗点を認める程度まで視野は改善し、術後9日目に視野異常は消失した。術後11日目の頭部MRIでは被殻の高信号が消失し、脳浮腫も後頭葉に一部残存を認めるのみまで改善をした。視野障害の軽快後は神経学的症状を認めず経過し、術後27日目に退院となった。術後4カ月後のMRIでは、右後頭葉の白質にわずかに高信号域の残存を認めるものの神経学的症状は認めていない。

症例 4

23歳初産婦。公立病院産婦人科で妊婦健診を受けており、妊娠38週より血圧140/70mmHgと軽症の高血圧を指摘されていた。妊娠39週2日に陣痛が発来し前医に入院した。怒責時に収縮期血圧が170mmHg台まで上昇し、分娩第二期に突然の痙攣発作が生じたため当院へ母体搬送となった。当院来院時の意識レベルはJCS 20であった。硫酸マグネシウム2gを静注し、頭部CTにて脳出血がないことを確認した。分娩子癇と診断し、全身麻酔下に緊急帝王切開術を施行した。2387gの男児を娩出し、Apgar score 1分値2点、5分値3点、手術時間は63分間、出血量は600ml(羊水込み)であった。新生児は呼吸障害、胎便吸引症候群のためNICUに入院管理となった。

術後はICUにて人工呼吸器管理となったが、呼吸状態が安定していたため手術当日に気道チューブを抜管し、一般病棟へ転棟となった。抜管後より四肢の不随意運動が出現したために術前の頭部CTを再検討したところ、被核から基底核周囲の浮腫が疑われたために頭部MRI検査を施行した。FLAIR像で同様の部位に高信号域を認め、PRESの診断となった。降圧剤と鎮静剤および抗けいれん薬の投与にて、不随意運動症状は術後1日目に消失した。その後神経学

的症候は認めず、術後15日目の頭部MRIで病変の消失を確認した。術後16日目に退院し、その後も神経学的症候を認めず経過している。

考 察

本報告の4症例の患者背景、妊娠高血圧症候群の有無、臨床症候、画像所見について表1にまとめた。また各症例の画像所見の経時的変化は図1に示した。症例1は早発型の重症妊娠高血圧腎症に子癇を発症した症例であり、症例2は妊娠経過中に異常を認めず、分娩時の血圧上昇のみで分娩子癇に至った症例である。症例3は遅発型の重症妊娠高血圧腎症にHELLP症候群の合併が疑われ、子癇には至らなかったが、術後に視野障害の増悪を契機にPRESが発見された症例である。症例4は軽症の高血圧から分娩子癇に至り、術後に不随意運動が認められた症例である。各症例の患者背景については初産であること以外に年齢や妊娠高血圧症候群の有無とその病型、発症時の妊娠週数等はすべて異なっている。

重症妊娠高血圧腎症から子癇に至ったのは症例1のみである。症例2や症例4のように妊娠経過中に蛋白尿指摘されず、分娩時の血圧の上昇のみで突然子癇に至った症例もあり、必ずしも子癇やPRESに妊娠高血圧症候群を合併するわけではない。また症例2では頭部MRIを施行したのが術後6日目であり、すでにPRESが改善

傾向となった状態を捉えていた可能性も考えられる。症例3は重症妊娠高血圧腎症にPRESを認めたものの、本報告では唯一子癇に至らなかった症例である。PRESと子癇は必ずしも合併するわけではないが、頭痛等の子癇前症状の訴えは認められた。

PRESの原因としては血管漏出説と血管攣縮説の2説がある。前者は血管内皮障害と血圧の上昇によって脳血液関門が破綻し、血圧自己調節能が喪失されることによって脳還流圧の上昇をきたし血管性の脳浮腫が生じるという説¹⁾である。後者は血管攣縮に伴う低灌流によって局所性の脳虚血が起こり、脳浮腫をきたすという説³⁻⁵⁾である。この2説は子癇の原因としても提唱⁶⁾されており、子癇症例の大半に脳浮腫を認めるという報告⁷⁾もあることから、以前よりPRESと子癇の病態は深い関連があると考えられている。

PRESを子癇の予測に用いるという方法も以前より提唱されている。川上らは同意を得た重症妊娠高血圧腎症患者の53例に対して頭部MRIを施行し、検討している⁸⁾。結果は17%にPRESを認め、PRES症例の67%に子癇を発症したが、PRESを認めなかった症例では子癇を発症しなかった。以上のことから、重症妊娠高血圧腎症症例には子癇に先立ってPRESが存在する可能性が示唆されているが、重症妊娠高血圧腎症

表1 各症例の患者背景、合併症と画像所見

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
年齢・経産	29歳，初産婦	27歳，初産婦	41歳，初産婦	23歳，初産婦
分娩週数	妊娠28週5日	妊娠39週4日	妊娠33週1日	妊娠39週2日
分娩様式	C/S	C/S	C/S	C/S
PIH病型	EO-HP	なし	LO-HP	LO-h
子癇	妊娠子癇	分娩子癇	なし	分娩子癇
HELLP症候群	なし	なし	疑い	なし
神経学的症状	軽度視覚障害	なし	視覚障害	不随意運動
病変部位と所見	後頭葉に浮腫	後頭葉・基底核に浮腫	頭頂葉・前頭葉・側頭葉・後頭葉・基底核・視床に浮腫	頭頂葉・後頭葉・基底核に浮腫
発症から軽快までに要した日数	11日	10日	27日	16日

* PIH病型は早発型 (EO)，遅発型 (LO)，重症高血圧 (H)，軽症高血圧 (h)，重症蛋白尿 (P)，軽症蛋白尿 (p) として記載。

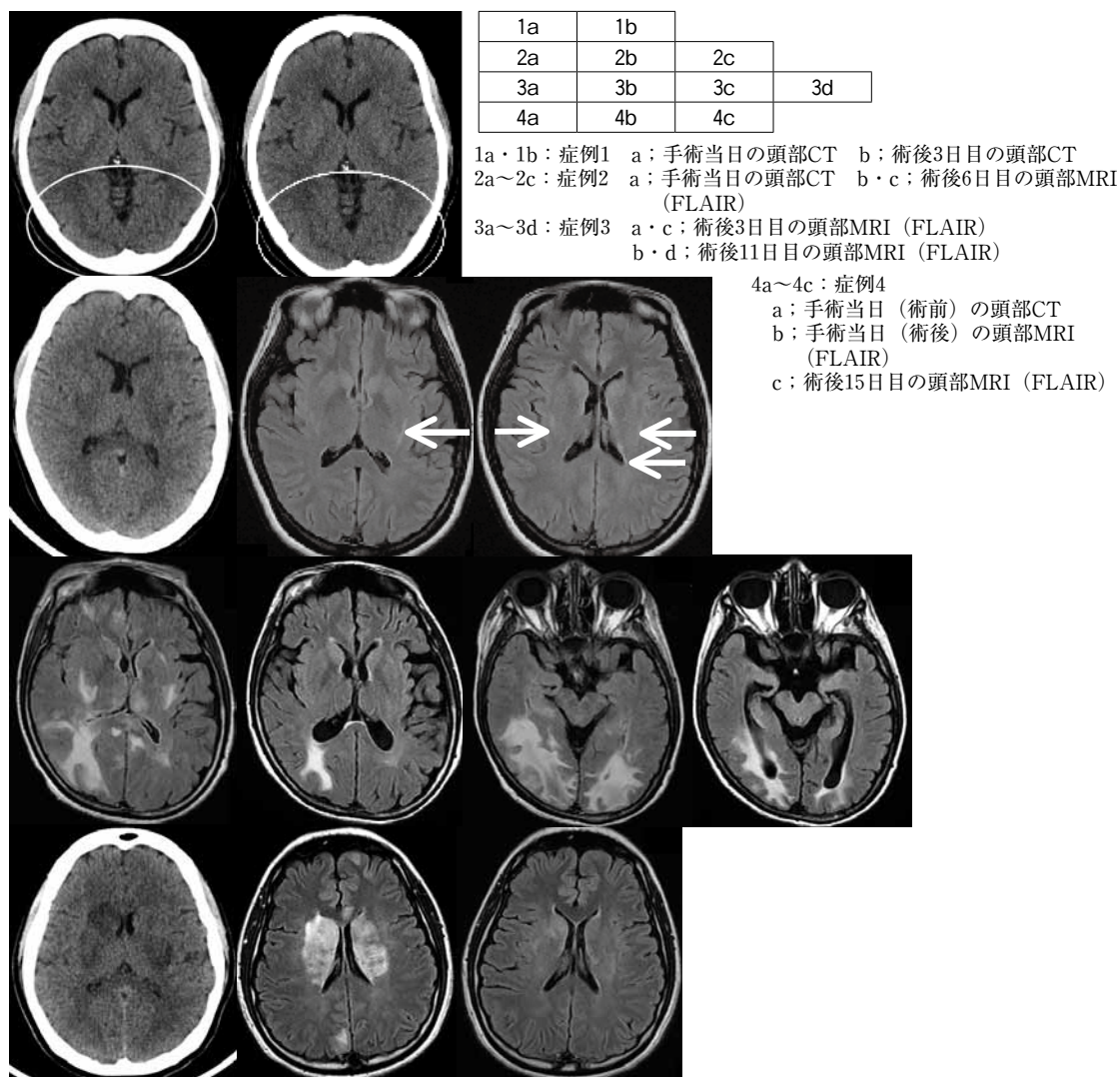


図1 各症例の頭部CT, MRI画像の変化

症例の管理に際して，頭部MRIを施行する対象の選択，施行時期については定まった見解は得られていない．重症妊娠高血圧腎症症例の血中AST値の上昇が頭部MRI異常所見の指標となるという報告⁹⁾もあり，頭部MRIを施行する時期として，血液生化学検査での異常を認めた場合や，頭痛等の神経学的症状を認めた場合など，議論の余地はあると考える．ただ，重症妊娠高血圧腎症患者全例に対して頭痛・視野障害の症状出現に先駆けて頭部MRIを施行し，PRESの早期発見と早期治療を行うことにも意義はあ

ると考えられる．一方で，本報告での症例2や症例4のような，重症妊娠高血圧腎症を認めず，急性発症するような症例の予測は現段階では困難であると考えられ，病態の解明が望まれる．

PRESに後頭葉以外の画像異常所見を合併する報告は多数認められ，部位は頭頂葉，側頭葉，小脳，基底核等が多い^{5,10,11)}．FugateらはPRES症例115例のMRIの病変部位や浮腫の重症度と患者背景について検討し，自己免疫疾患を背景とする患者には小脳病変が有意に多く，敗血症や感染を背景とする患者には皮質病変が有意に

多かったと報告している¹²⁾。Fugateらの報告では有意差を認めなかったが、子癇や痙攣発作の患者に基底核病変を認めることが多いというMueller-Mangらの報告¹¹⁾もある。

またPRESの病変部位と、臨床症状の関連については前述のMueller-Mangらの報告や、協調運動制御を行う小脳に病変を認め、不随意運動と異常眼球運動を認めた報告¹³⁾等があるが、画像異常所見と臨床症状との関連については定まった見解は得られていない。本報告では子癇症例3例中、基底核に病変を認めたのは症例2と4の2例である。しかし、症例3では後頭葉や基底核を含む広範囲に著明な脳浮腫を認めるものの子癇発作には至らず不随意運動等もなかった。ただし、著明な視野障害を認め、画像所見の改善とともに症状の改善も認めたため、視覚野である後頭葉の浮腫と視野障害との関連が示唆される。以上から、症状と病変部位との関連についてはさらなる症例の蓄積によって検討する必要があると考えられた。

PRESは一般的に可逆的であるとされるが、一部では脳梗塞や脳出血をきたし、非可逆性の変化となることも知られている。さらにHefzyらの報告¹⁴⁾では、PRES 115例のうち23例に脳出血を認め、そのうち6例が死亡したとされていることから、その早期発見と早期治療が重要であると考えられる。今後、重症妊娠高血圧症患者に対しては積極的に頭部MRIを施行し、さらなる症例の蓄積と評価を重ねていくことで子癇とPRESとの病態の関連性や、症状と病変部位の関連についても明らかになると考えられる。

結 語

異なる臨床経過、画像所見を呈したPRES合併妊娠の4症例を経験した。今回、子癇発症や神経学的症候と脳の浮腫病変部位との関連はみられなかったが、浮腫が広範であると軽快までにより時間を要した。画像所見と臨床症状の関連を解明するため、さらなる症例の蓄積と検討が必要であると考えられる。また現段階では予測困難な子癇は存在するが、重症妊娠高血圧症候群患者に早期に頭部MRIを施行することで、子癇

の予防や病態の解明につながる可能性がある。

参考文献

- 1) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. : A reversible posterior leucoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*, 334 : 497-500, 1996.
- 2) Peterkin IR, Wee R, Desmarais RL, et al. : Reversible cerebral, hepatic and renal lesions in severe preeclampsia. *Can Assoc Radiol J*, 43 : 60-63, 1992.
- 3) Appollon KM, Robinson JM, Schwartz RB, et al. : Cortical blindness in severe preeclampsia : Computed tomography findings. *Obstet Gynecol*, 95 : 1017-1019, 2000.
- 4) Cunningham FG, Twickler D : Cerebral edema complicating eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 182 : 94-100, 2000.
- 5) Sanders TG, Clayman DA, Sanchez-Ramos L, et al. : Brain in eclampsia:MR imaging with clinical correlation. *Radiology*, 180 : 475-478, 1991.
- 6) Ito T, Sakai T, Inagawa S, et al. : MR angiography of cerebral vasospasm in preeclampsia. *Am J Neuroradiol*, 16 : 1344-1346, 1995.
- 7) 日高敦夫, 中本 収, 江口勝人, 他 : 子癇前症, 妊娠高血圧, そして妊娠蛋白尿 (早, 遅発型) の臨床的意義—妊娠中毒学会重症妊娠中毒症ケースカードから—。産婦治療, 89 : 239-245, 2004.
- 8) 川上裕一, 松田秀雄, 芝崎智子, 他 : 子癇とその予測。産婦治療, 94 : 1086-1091, 2007.
- 9) Matsuda H, Sakaguchi K, Shibasaki T, et al. : Cerebral edema on MRI in severe preeclamptic women developing eclampsia. *J Perinat Med*, 33 : 199-205, 2005.
- 10) Schwartz 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.
- 11) Mueller-Mang C, Mang T, Pirker A, et al. : Posterior reversible encephalopathy syndrome : do predisposing risk factors make a difference in MRI appearance? *Neuroradiology*, 51 : 373-383, 2009.
- 12) Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, et al. : Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc*, 85 : 427-432, 2010.
- 13) Boland T, Strause J, Hu M, et al. : Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Presenting as Opsoclonus-Myoclonus. *Neuroophthalmology*, 36 : 149-152, 2012.
- 14) Hefzy HM, Bartyński WS, Boardman JF, et al. : Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. *Am J Neuroradiol*, 30 : 1371-1379, 2009.

臨床の広場

マイクロ波子宮内膜アブレーション

脇ノ上 史朗

滋賀医科大学産科学婦人科学講座

はじめに

マイクロ波子宮内膜アブレーション (MEA: microwave endometrial ablation) は1995年に報告された過多月経に対する治療法¹⁾であり、安全性・簡便性・経済性・効果性の面で優れるとされ海外では広く普及している。本邦でも2008年12月に厚生労働省から先進医療として認可され、2012年4月「K863-3 子宮鏡下子宮内膜焼灼術 17,810点」として公示され、保険収載された。今後本邦でも普及していくと思われ、本稿ではMEAガイドライン²⁾を中心にMEAの実際および今後の展望について紹介する。

実施装置

海外では9.2GHzのマイクロ波を発生する装置が主流であるが、本邦では2.45GHzのマイクロ波発生装置 (アルフレッサファーマ社製) が用いられ、マイクロ波手術器とMEA用マイクロ波アプリケーター (図1) からなる。アプリケーターは直径4mmであり、先端が湾曲しており子宮腔内の変形にもある程度対応できる。マイクロ波による加熱は選択性・高速性に優れ、安全性・簡便性の面でも優れている。加熱原理は対象となる物質内の分子を振動させることにより発熱させるというものであり、身近なものでは電子レンジに使用されている。MEAのた

めのマイクロ波照射条件は1照射領域について出力設定70w、照射時間50秒である。1照射につき長径20mm、最大深度7mmまでの組織が壊死に陥るため、子宮腔長が8cmほどの症例であれば6~8回ほどの照射ですべての内膜が処理で



図1 マイクロ波手術器 (上) と
MEA用マイクロ波アプリケーター (下)

◆ Clinical view ◆

Microwave endometrial ablation

Shiro WAKINOUE

Department of Obstetrics and Gynecology, Shiga University of Medical Science

きる。アプリーケーターの使用回数は20回以内と定められているため、約3症例ごとに交換が必要となる。

適応と実施の実際

MEAは子宮内膜基底層を破壊するため基本的に妊孕性は失われる。MEAガイドラインでは表1、2のように適応条件および不適応症例を定めている。MEA実施前には子宮頸部、子宮内膜の細胞診、場合によっては組織診を行い、子宮悪性腫瘍の除外が必要である。MRI検査は必須ではないが、子宮腔内の変形が高度な場合や子宮腫大が認められる場合は適宜行う。子宮内膜を菲薄化させるためのGnRH agonistやdanazolの投与は必ずしも必要ではないが、子宮腔長が長くMEAの適応外となっている場合は投与を行うことにより、子宮が縮小しMEAが可能になる症例もある。

当科では手術室にて脊椎麻酔下に施行している。MEA施行前に子宮鏡を挿入し子宮内腔の観察を行っている。MEAは左右どちらかの卵

管角より開始し2cmずつ手前に引き戻し子宮内膜を全周性に焼灼する。術後の頸管狭窄を防ぐため子宮頸管は焼灼しないよう注意する。術中は超音波ガイド下に操作を行い安全性の確保と焼灼部位の確認を行っている。焼灼部位は超音波上高輝度領域として描出されるが、カラードップラー法を用いるとより容易に確認できる。MEA終了後は再度子宮鏡を挿入し未焼灼の内膜がないか確認する（図2）。

治療成績

著者の経験では95%以上の症例に過多月経の改善が認められた。術後無月経となった症例は約25%であり、過多月経の再発は数パーセントに認められた。本邦での症例の蓄積も徐々に進んでおり、ほぼ同程度の成績が報告されている³⁾。海外の大規模報告でも有用性は証明されており、過多月経に対する患者満足度は高い⁴⁾。しかし月経痛に関しては自験例では改善が認められたものは約56%であり、MEAはあくまでも過多月経の治療として用いるべきである。

表1 MEA実施の適応条件

1. 過多月経のために子宮摘出術その他の外科的治療が考慮される女性。
2. 過多月経の制御のための保存的治療が無効な女性。
3. 妊孕性を温存する必要がない女性。
4. 妊孕性を温存する必要はないが、子宮摘出は回避したい女性。
5. 可及的に子宮内膜悪性病変が除外できている女性。
6. 子宮筋腫・子宮腺筋症のために子宮腔が拡大・変形しているが、卵管角部・子宮底部を含めてすべての子宮内膜にマイクロ波アプリーケーターが容易に到達できる女性。
7. 子宮筋層の厚さが10mm未満の部位がない女性。

表2 MEA不適応症例

1. 妊孕性を温存する必要がある女性
2. 子宮内膜悪性病変（子宮内膜癌・異型子宮内膜増殖症など）の女性
3. 子宮腔の拡大・変形が高度なため、マイクロ波アプリーケーターで処理できない子宮内膜が広い面積で発生すると予想される女性
4. 子宮筋層の厚みがいずれかの部分で10mm 未満である女性

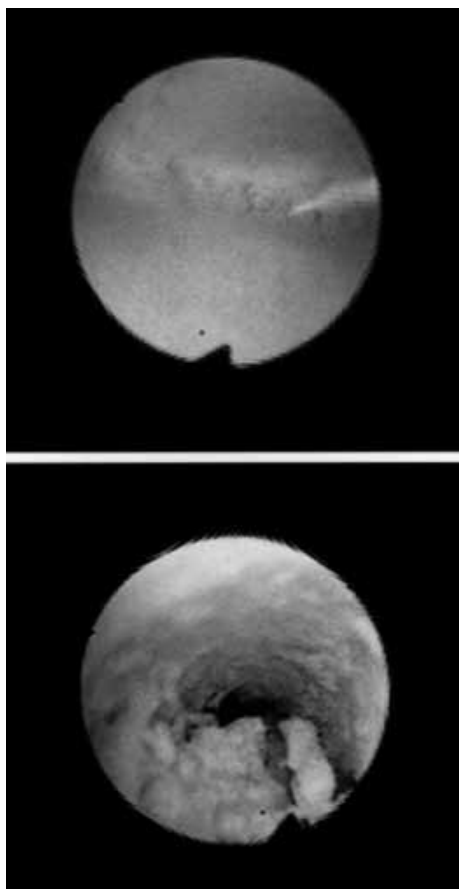


図2 子宮鏡所見 (上)MEA施行前 (下)MEA施行後

合併症

術後下腹部の鈍痛が生じることがあるが、鎮痛剤にて対応可能である。水様帯下も術後1カ月ほど持続することが多いが、通常経過観察のみで対応可能であり術前の説明が重要である。また子宮内感染の合併が数パーセントほどあり、悪臭帯下や発熱などの症状があれば早めに来院してもらおうよう指導が必要である。術中に子宮頸管を焼灼すると狭窄が生じ、子宮留血症や子宮留膿腫の原因となるので注意が必要である。重篤な合併症として子宮外臓器の熱損傷が報告されているが、子宮筋層10mm以上の症例ではほとんど生じず⁵⁾、症例の選択においてはガイドラインの順守が大切である。

今後の展望

Office gynecologyからの報告⁶⁾もすでになされ、MEAの簡便性、有効性を考えると今後総合病院だけではなく、開業医にも普及していく可能性がある。またMEAは過多月経の治療だけではなく、大量子宮出血に対する緊急処置としても有用⁷⁾であり、われわれも溶血性尿毒症性症候群からDICとなり、子宮出血が持続していた症例にMEAを施行し良好な止血が得られた。

最近、マイクロ波を直接子宮腺筋症組織内へ照射し、腺筋症組織を壊死させて過多月経と月経痛の改善が得られたとする報告⁸⁾があった。またマイクロ波による子宮内膜焼灼は本来は適応外であるが、初期子宮体がんにも有効である場合がある⁹⁾。今後マイクロ波治療の症例が蓄積され、新たな知見が得られれば拡大適応にもつながり患者のメリットも大きいと思われる。

終わりに

MEAについてガイドラインを中心に解説した。MEAが広く普及すればかなりの数の子宮全摘が回避されると思われ、患者負担だけでなく医療経済的にも恩恵が大きい。しかし現状ではまだ保険収載されてから日も浅く、それほど普及はしていない。今後の普及活動が重要であると思われる。

参考文献

- 1) Sharp N, Cronin N, Feldberg I, et al. : Microwaves for menorrhagia : a new fast technique for endometrial ablation. *Lancet*, 346 : 1003-1004, 1995.
- 2) 金岡 靖, 石川雅彦, 浅川恭行, 他 : マイクロ波子宮内膜アブレーション実施ガイドライン2012. <http://www.alfresa-pharma.co.jp/microtaze>
- 3) 中山健太郎, 石橋朋佳, 石川雅子, 他 : 過多月経に対するマイクロ波子宮内膜アブレーションの有効性, 再発, 合併症の検討. *J Microwave Surg*, 31 : 11-16, 2013.
- 4) Daniels JP, Middleton LJ, Champaneria R, et al. : Second generation endometrial ablation techniques for heavy menstrual bleeding : network meta-analysis. *BMJ*, 344 : e2564, 2012.

- 5) PMA P020031 : Summary of safety and effectiveness data Microwave Endometrial Ablation (MEA) System. *Food and Drug Administration*, USA, 2003.
- 6) 津田 晃 : Office gynecologyにおけるマイクロ波子宮内膜アブレーションによる過多月経の治療. *J Microwave Surg*, 30 : 71-75, 2012.
- 7) 中山健太郎, 石橋朋佳, 片桐 浩, 他 : 術前, 術中の大量子宮出血に対するMEAの止血効果検討. *J Microwave Surg*, 30 : 67-70, 2012.
- 8) 金岡 靖, 井本広済 : 経頸管的マイクロ波アブレーションによる子宮腺筋症の新しい治療法. *J Microwave Surg*, 30 : 61-65, 2012.
- 9) 脇ノ上史朗, 笠原恭子, 山本嘉昭, 他 : マイクロ波子宮内膜アブレーションによる治療を行った子宮体癌の1例. *産婦の実際*, 60 : 951-953, 2011.

今日の問題

家族性卵巣癌

大阪市立大学大学院医学研究科女性病態医学准教授 安井 智代

はじめに

最近、家族性乳癌発症予防のために乳房の予防切除・再建術を受けたハリウッド女優の話題がマスコミに取り上げられ、その際に家族性卵巣癌やリスク低減卵巣卵管摘出術のことも話題となった。家族性卵巣癌は卵巣癌全体の5～10%といわれている。卵巣癌症例が増加している今日、産婦人科医が遭遇する機会があると考えられる家族性卵巣癌の現状を把握することが求められる。

分類

婦人科領域では卵巣癌、乳癌、子宮内膜癌の一部に家族性発症があることが指摘されており、1980年代後半以降、家族性に発生する卵巣癌のなかに、常染色体優性遺伝形式をとるものがあることが判明した。一般に癌の発症危険度は家族歴の有無により異なり、さらにその危険度は家系内の患者数の増加、若年発症例等により増加する傾向にある。卵巣癌では母親や姉妹に卵巣癌患者がいる場合、発症危険率は2～6倍となる。

家族性卵巣癌をその特徴から分類すると、①家族内に卵巣癌患者のみが集積する家族性卵巣癌家系、②卵巣癌と乳癌患者が集積する家族性乳癌卵巣癌家系（HBOC：hereditary breast and ovarian cancer syndrome）、③他の悪性腫瘍の集積を多く含む家系（HNPCC：hereditary non-polyposis colorectal cancerなど）の3群に大別される。

原因

現在までに原因遺伝子としてBRCA1遺伝子、BRCA2遺伝子、Mismatch-Repair（MMR）遺伝子が単離されている。家族性卵巣癌全体でのBRCA遺伝子の変異は65～75%、MMR遺伝子変異は10～15%とされている。

① BRCA1

HBOCに関連するがん抑制遺伝子として1994年分離同定された。哺乳類の精巣と胸腺、乳腺、卵巣での発現が認められている。BRCA1蛋白は核内に存在し、転写調節因子や細胞分裂の際のDNA修復や遺伝子発現の制御などを調節している。

欧米では家族性乳癌家系で約45%、HBOC家系では約80%に関与するとされ、日本でも、HBOC家系の77%、卵巣癌家系の42%にBRCA1遺伝子の異常が認められた。

② BRCA2

1995年に同定された遺伝子で、胸腺、精巣、乳腺、卵巣に発現し、DNA組替え修復に関与する。欧米では家族性乳癌家系で約35～45%に関与するとされ、HBOC家系では10～25%と低く、家族性卵巣癌家系への関与はBRCA1ほど高くないと推定されている。日本でもBRCA2遺伝子の変異を示す例はHBOC、家族性卵巣癌家系の両方で6.7%と低頻度であった。BRCA2保因者は50歳までに0.4%が発症し、70歳までに27%が発症すると報告されている。

③ MMR遺伝子

MLH1, MLH2, MSH6などの原因遺伝子が

◆Current topic◆

Familial ovarian cancer

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

表1 BRCA変異陽性女性とBRCA変異陰性女性あるいは母集団対照に発生した卵巣癌の比較

比較事項	BRCA1/BRCA2変異陽性女性 (%)	BRCA1/BRCA2変異陰性女性 あるいは母集団対照 (%)
漿液性腺癌	63~86	44~59
類内膜腺癌	6~12	7~14
粘液性腺癌	0~6	9~23
その他の癌	7~8	6
進行期 I	12~17	21~43
進行期 II	2~19	8~17
進行期 III,IV	72~81	40~71

文献1より引用

同定され、遺伝子の変異でミスマッチ修復機能に障害が発生、突然変異率が100~1000倍に上昇し、遺伝子の不安定化や遺伝子変異の蓄積により癌化を起こす。HNPCCはMMR遺伝子の異常が原因である。この遺伝子に変異をもつ人には70歳までに約42~60%の子宮内膜癌のリスクおよび9~12%の卵巣癌のリスクがある。

臨床的特徴

BRCA変異陽性遺伝性癌と散発性癌との間には2つの相違点がある(表1)¹⁾。BRCA変異陽性遺伝性癌では漿液性腺癌の占める割合が63~86%と高く、粘液性や境界悪性の卵巣癌の頻度は低い。このため、多くの報告ではBRCA変異陽性遺伝性癌は進行期が進んだ段階で見つかることが多いとされている。BRCA1関連癌とBRCA2関連癌との間に病理学的に差異はない。BRCA変異陽性女性において、無症候性で予防的卵管卵巣切除を受けた人の卵管采の遠位部に漿液性卵管上皮内癌や卵管癌が認められたとの報告が散見され²⁾、漿液性卵管上皮内癌が漿液性卵巣癌と発生が同一ではないかと考えられるようになってきた。漿液性卵管上皮内癌と共存している漿液性卵巣癌との間で、p53遺伝子の変異の仕方がすべての例で同じであったという報告も最近なされており³⁾、発生がもともと同一である可能性を示唆している。このようにBRCA変異陽性女性における発癌経路は少しずつ明らかにされつつある。

予防と対策

薬剤によるものとしては、経口避妊薬による排卵抑制が卵巣癌発症予防に有効という疫学調査が報告されている。予防手術に関しては、ア

メリカでは予防的卵管卵巣切除を受けたBRCA変異陽性女性の卵巣癌発生リスクは最大96%低下すると示されている。またこの手術によって2.3~17%の例で癌(非臨床癌)が発見されたとの報告がある。

実際の対応策としては、経膈エコーによる卵巣腫大の確認と腫瘍マーカーCA125の定期的検査が挙げられる。BRCA変異陽性癌で頻度の高い漿液性腺癌では高頻度にCA125値の上昇が認められることから有用性が期待されるが、これらの方法が卵巣癌の死亡率減少にどの程度寄与できるかは不明である。

遺伝子カウンセリング

家族性卵巣癌患者に対しては、遺伝子検査を考慮する必要があるが、倫理的、社会的、法的な問題も絡んでくるので、各診療科の医師やコメディカルスタッフと遺伝医療の専門家が連携するなど、カウンセリングの充実が求められる。欧米ではNCCN(national comprehensive cancer network)のガイドライン等に基づいた遺伝子カウンセリングシステムが構築されている。

参考文献

- 1) 青木大輔：遺伝性婦人科癌。p.27 医学書院、東京、2011。
- 2) Lu KH, Garber JE, Cramer DW, et al.: Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol*, 18: 2728-2732, 2000.
- 3) Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al.: Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for causal relationship. *Am J Surg Pathol*, 31: 161-169, 2007.

会員質問コーナー Q&A

Q: メッシュを用いた骨盤臓器脱手術に興味をもっていますが、メッシュ手術には問題点があると聞きます。メッシュ手術の問題点を教えてください。（大阪府，M.K.）

A: **TVM手術**
骨盤臓器脱に対する手術方法として、従来は陰式子宮全摘術および陰壁形成術が行われてきましたが、高い再発率（約20～40%，うち60%は手術部位、30%は手術とは異なる部位）が問題となっていました。その解決のためTVM（Tension-free Vaginal Mesh）手術が2004年にフランスのTVMグループにより報告され、その侵襲の低さと有効性の高さ、またメッシュキット化などによる画一的で簡便な手法の開発により、欧米で急速に広がりました。しかし手技が実際広まると多数の合併症が報告されるようになり、2008年10月と2011年7月に米国FDAから安全に関する通達が出され、ブレーキがかかりました。

TVM手術は再発率も低く、とくにレベルⅡ（DeLanceyの骨盤底臓器支持機構分類）の異常を伴う場合、非常に有効な手術であると私自身は考えていますが、米国FDAの通達にもあるように有害事象が少な

②58 骨盤臓器脱メッシュ手術における注意点

回答／寺田 裕之

くないのも事実です。合併症には、骨盤内の血腫形成、膀胱・尿管・直腸損傷、感染、メッシュ露出、排尿障害などがあります。また日本では表立った問題とはなっていませんが、メッシュ挿入による術後の性交痛（dyspareunia）が海外では問題となっています。手術手技にはブラインド操作もありますので、手術実施には十分な骨盤底解剖の理解とトレーニングが必要と考えます。

仙骨腔固定術

海外ではメッシュを用いた仙骨腔固定術が骨盤臓器脱手術のゴールドスタンダードといわれ、近年は腹腔鏡下に広く行われています（一部にはロボット下）。日本でも腹腔鏡手術の広がりもあり、今後急速に広がるのが予測されます。腹腔鏡下手術の一般的な合併症に加えて、術後合併症として膀胱瘤の再発や排尿障害が出現・増悪する可能性もあります。またメッシュを仙骨岬角に非吸収糸で固定するのですが、それにより骨髓炎を引き起こす危険性もあります。最近ではメッシュびらんの増加も報告されました。

従来の手術法の見直し

損傷部位を特定し、自身の組織を使って部位特異的に修復する手術は、native tissue repair

（NTR）と呼ばれます。例えば術前に上部陰管（レベル1）の異常を認める場合、陰式子宮全摘術だけでなく仙骨子宮靱帯や仙棘靱帯を用いた陰管固定術を合わせて実施することが重要です。確かに膀胱瘤など術後の他覚的な再発はTVM手術よりも多く認めますが、自覚的な訴えは軽度で、再手術を要する症例は少なく、また術後の下部尿路症状も少ない印象です。近年海外でもNTRが見直される傾向にあります。

まとめ

TVM手術、仙骨腔固定術、NTRの特性や問題点を理解したうえで、術前の正しい評価のもと、病態・年齢・侵襲を考慮して適切な術式を選択することが重要です。とくに術後に起こることがある下部尿路症状などの合併症について、術前に十分なインフォームドコンセントを行うことが患者満足度の向上に欠かせません。

⑤29 原発性上皮性卵巣癌に対する血管新生阻害薬を用いた新しい治療法について

回答／中井英勝

Q1:
血管新生阻害薬とはどんな薬なのでしょうか？

（大阪府，T.T.）

A2:
癌が発育し増殖する際にはVEGF（vascular endothelial growth factor）などの血管新生因子を産生し、新生血管を形成することで腫瘍が増殖するために必要な栄養分などを摂取できるようにします。血管新生阻害薬はこれら血管新生因子の働きを妨げることで腫瘍の転移や増大を防ぐ作用をもちます。ベバシズマブは血管新生阻害薬の1つであり、卵巣癌に対するベバシズマブを併用する化学療法の臨床第III相試験が海外で行われた結果から、日本でも卵巣癌に対する新しい治療法として期待されております。

Q2:
海外で行われたベバシズマブを用いた臨床試験の結果はどのようなものなのでしょうか？

（大阪府，E.K.）

A2:
海外で行われた臨床第III相試験の代表的なものとして、初回治療でのベバシズマブの既化学療法への併用効果をみる試験としてGOG218¹⁾とICON7²⁾という試験があります。GOG218試

験は、進行卵巣癌患者を対象にパクリタキセルとカルボプラチン（TC）療法3週間ごとに6サイクルを標準治療として、3週間ごとにベバシズマブ15mg/kgを5サイクルとプラセボ16サイクルを追加投与した群とベバシズマブ15mg/kgを3週間ごとに21サイクル追加投与した3群のランダム化比較試験であり、ICON7も初回卵巣癌患者を対象にTC療法3週間ごとに6サイクルを標準治療として、TC療法にベバシズマブ7.5mg/kgを3週間ごとに21サイクル追加した2群のランダム化比較試験であり、ともにprogression free survival（PFS）を主評価項目とするデザインです。これらの臨床試験の結果は、化学療法にベバシズマブを併用する治療が、併用しない治療と比較してPFSが有意に延長し、初回卵巣癌治療におけるベバシズマブの有用性が報告されました。また再発卵巣癌に対するベバシズマブの併用効果を見る臨床第III相試験としてOCEANS³⁾試験があります。この試験はプラチナ製剤感受性の再発卵巣癌を対象にゲムシタビンとカルボプラチン（GC）療法3週間ごとに6回を標準治療として、GC療法にベバシズマブを15mg/kgをPDまで追加継続する2群のランダム化

比較試験であり、主評価項目をPFSとするデザインで行われました。この臨床試験でも、化学療法にベバシズマブを併用する治療が、併用しない治療と比較してPFSが有意に延長し、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌治療に対するベバシズマブの有用性が報告されました。

Q3:
ベバシズマブはすべての卵巣癌治療で有効な治療となりうるのでしょうか？

（大阪府，A.K.）

A3:
確かに、前述の臨床試験の結果からベバシズマブ併用によるPFSの有意な延長が認められ卵巣癌におけるベバシズマブの有用性については報告されておりますが、全生存期間や生活の質に統計学的に有意な改善を認めなかったことから、NCCNのガイドライン（2013 version2）では卵巣癌初回・再発治療ともに化学療法にベバシズマブを併用する投与については慎重な対応が論じられ、症例を選択して投与すべきであることや積極的に新しい臨床試験に参加して血管新生阻害薬の役割を明らかにすべきと記載されております。現時点では、対象患者さんや投与スケジュールについてもいま

会員質問コーナー Q&A

だ議論の余地が十分あると考えられる薬剤であり，高血圧をはじめとした血管障害などの副作用もあるため産婦人科医の使用経験が少ないわが国では慎重に投与を行うべきであると考えます。

参考文献

- 1) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. : Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2473-2483, 2011.
- 2) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. : A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2484-2496, 2011.
- 3) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. : OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*, 30 : 2039-2045, 2012.

投稿規定

論文投稿の際の必要書類は近畿産科婦人科学会のホームページにも掲載
(<http://www.chijin.co.jp/kinsanpu>)

1. 投稿資格

原則として本会会員に限る。ただし会員以外のものでも、編集委員会で承認され、所定の掲載料を支払ったものは受けつける。

2. 投稿内容

本誌は産科学、婦人科学、これらと関連のある領域ならびに本会に関係のある原稿を広く受けつける。

- ・投稿原稿の種類：原著（臨床研究・基礎研究他）、症例報告、総説、短報、手紙、内外文献紹介、学会ならびに各府県医会の事項、学術集会シンポジウム記録、研究部会二次抄録、一般演題抄録および記事、座談会、随筆、その他。

- ・査読対象原稿：原著（臨床研究・基礎研究他）、症例報告、総説、短報、手紙、を査読の対象原稿とする。

なお、これらは倫理的観点から十分考慮されたものでなければならない。倫理的に注意すべき点がある場合、各著者の所属する大学・病院等での倫理委員会等の審査証明を請求される場合がある。

3. 論文の受理

他誌に未発表の論文で、その原稿は以下に述べる投稿規定を満足し、直ちに印刷できる状態にあるものでなければならない。論文の採否は査読のうえ、常任編集委員会で決定する。

4. 論文の著作権について

論文の著作権は、近畿産科婦人科学会に所属する。

5. 論文の掲載

論文は印刷雑誌およびオンラインジャーナルに掲載する。

論文の掲載は受理順によるが、速やかな掲載を希望するときは、特別掲載として取り扱う。希望者はその旨朱書すること。

6. 論文作成

論文は和文または英文とする。

原著、総説、臨床研究、診療、症例報告の論文作成には次の諸点に留意されたい。

1) 和文論文の場合

a. 記載事項：表題、著者名（筆頭著者を含め8名までとする）、所属、緒言、研究（実験）方法、結果（成績）、考案、総括または結論、参考文献、付図・表説明の順に記載し、別に図表と、800字以内の和文抄録および和文キーワード（5語以内）を付す。また英語にて、表題（文頭のみ大文字とする）、著者名、所属を表記し、1000語以内の英文抄録および英文Key words（5語以内）を付す。

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

また、症例について記載する際には、プライバシー保護の観点から必要最小限の情報のみを記載すること（来院日や手術日などの具体的な記述はしない等）。
b. 体裁：当用漢字、現代かなづかいで、横書きとする。原稿の長さは原則として、本誌20頁以内（1頁約1600字）とする。文字原稿作成にはMicrosoft Wordを用いて、A4用紙で出力する。

2) 英文論文の場合

a. 記載項目：表題、著者名（筆頭著者を含め8名までとする）、所属（公式に定められた英訳名）、Abstract（200語以内）、Key words（5語以内）、Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, References, Figure Legends, Table Legendsの順に記載し、別に図表と800字以内の和文抄録を同時に提出すること。

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

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

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

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

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

a. 雑誌：

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

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

著者名：題名、雑誌名、巻：開始頁-終了頁、発表西暦年。

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

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

b. 単行本:

著者名: 書名, 開始頁-終了頁, 出版社, 発行地, 発行西暦年.

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

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

c. 全集または分担執筆:

執筆者名: 題名, “全書名” 編者名, (巻数), 開始頁-終了頁, 出版社, 発行地, 発行西暦年.

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

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

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

6) 図表: 適切なソフト (Excel, Power Point, Photoshop等) を用いて作成し, 通しナンバーを付してA4用紙で出力し添付する. 図表にはタイトルを付ける. また写真は図 (Fig) として取り扱う. 光顕写真には撮影倍率を明記し, 電顕写真にはスケールを入れること.

また図表の挿入位置を文中に明記し, 原稿右空白欄に朱書のこと.

7. 学術集会記録および研究部会二次抄録投稿形式

1) 学術集会記録

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

b. 一課題につき頁数は総計40頁 (1頁約1600字) 程度とする.

c. 掲載料は投稿規定に定めるところによる.

2) 研究部会二次抄録

a. 投稿形式は, 原則として二次抄録である.

b. 掲載料は投稿規定に定めるところによる.

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

8. 短報作成

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

2) 掲載料は投稿規定に定めるところによる.

9. 校正

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

10. 別冊

別冊の希望部数は著者校正の際に, 校正紙に朱書のこと.

11. 掲載料

投稿料, 掲載料は無料である. しかし, 下記に対しては実費を申し受ける.

1) 特別掲載は全額著者負担

2) 表組み, 写真版, 図・スケッチ, 原色版, 特別印刷などの費用

3) 本誌6頁以上の超過頁

4) 別冊代およびその郵送料 (電子メールによるPDFファイル送信は無料)

5) 学術集会シンポジウム記録

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

6) 研究部会記録

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

これらの費用は論文が掲載されたときに徴集する.

12. 論文原稿の掲載順位, 体裁等について

これについては, 編集委員会に一任する.

13. 論文原稿送付について

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

14. 原稿送付先

原稿は書留便で下記宛に送付のこと.

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14

近畿地方発明センタービル

「産婦人科の進歩」編集室

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

15. 投稿規定の改変

投稿規定の改変は, そのつど編集委員会によって行う.

昭和58年6月1日改定 平成15年12月11日改定

昭和61年7月16日改定 平成22年2月10日改定

平成4年2月23日改定 平成24年5月13日改定

平成10年5月24日改定 平成24年12月6日改定

平成13年12月13日改定 平成25年12月12日改定

平成14年12月12日改定

(注意事項)

- * 1 研究部会二次抄録は査読制を敷いておりませんので, 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26年2月1日

近畿産科婦人科学会編集委員会

委員長 小林 浩

電子ジャーナルのご案内

「J-STAGE」(科学技術振興事業団)

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
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)
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 578 円, その他はホームページ参照	
閲覧	会員入会手続き必要 (入会無料)	
	アドレス	http://www.medicalonline.jp/
	会員登録	上記ホームページより登録
	総合問合せ	info@medicalonline.jp/
	料金窓口	fee@medicalonline.jp/

近畿産科婦人科学会広報委員会
委員長 小林 浩

誓約書・著作権委譲書

Commitment to Single Submission and Copyright Transfer

「産婦人科の進歩」に投稿した下記の論文は他誌に未発表であり，また投稿中でもありません．また，採用された場合はこの論文の著作権を近畿産科婦人科学会に委譲することに同意します．

I (We) hereby affirm that manuscript is original. It has not been published and is not being submitted for publication elsewhere.

I (We) agree to assign exclusive copyright to The Obstetrical Gynecological Society of Kinki District Japan when the manuscript is accepted for publication.

論文名 (Title)

著者名 (楷書)	署 名 (Signature)	年月日

注：著者は必ず全員署名してください．

All authors must sign.

英文校閲確認書

平成 年 月 日

この度の「産婦人科の進歩」誌への投稿論文につき、英文抄録の校閲については下記のように依頼いたしました。

論 文 名

著 者 名

英 文 校 閲 日

平成 年 月 日

英 文 校 閲 者 名

英文校閲者署名 (もしくは署名のある用紙を添付)

以上は、投稿規定 6.aに明記されている要件を満たしていることを確認いたします。

<投稿規定6.a>

英文抄録は、英語を母国語とし、英語を専門としているか英文校正を生業としている者の校閲を受け、その校閲者に署名をしてもらうこと。

氏名 _____

「産婦人科の進歩」編集室

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センター

TEL 075-771-1373 FAX 075-771-1510

E-mail : sanpu-sinpo@chijin.co.jp

Better Health, Brighter Future



患者さんへの想い、医療現場への想い。
「想い」を込めるタケダの製剤技術。



GOOD DESIGN
AWARD 2013



GOOD PACKAGING

2013年日本パッケージングコンテスト
「医薬品・医療品包装部門賞」受賞



LH-RH 誘導体 マイクロカプセル型徐放性製剤 〔薬価基準収載〕

創薬、処方せん医薬品^{※1} 注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

リュープリン[®] 注射用キット
1.88・3.75
リュープリン[®] SR 注射用キット
11.25

（注射用リュープロレリン酢酸塩）

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

2013年11月作成

〔資料請求先〕

武田薬品工業株式会社

医薬営業本部 東京都中央区日本橋二丁目12番10号 〒103-8668

すこやかな笑顔のために

ビースターク・スノー株式会社

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

母乳で育てるすべてのお母さんに

母乳は赤ちゃんにとって最良の栄養です。

お母さんは母乳を通じてさまざまな栄養を赤ちゃんに届けることができます。

母乳に含まれ、赤ちゃんの発育に重要な DHA はお母さんが日頃の食生活でとる DHA の量に影響されるといわれています。

妊娠後期から母乳授乳中に毎日の食生活にプラスしていただきたい食品です。



1日3粒で DHA : 350mg

大切な赤ちゃんのために

- ❖ カツオとマグロの精製魚油を使用
- ❖ 水銀検査実施済み

原料（DHA を含む魚油）の水銀検査を実施しています。

BeanStalkmom ビースタークマム

BeanStalkmom は、大塚製薬株式会社の商標です。

より軽やかに 子宮内膜症

子宮内膜症細胞に直接作用し、疼痛を改善します

(in vitro)



子宮内膜症治療剤

処方せん医薬品^(注) 薬価基準収載

ディナゲスト錠 1mg

DINAGEST Tab.1mg (ジエノゲスト・フィルムコーティング錠)

(注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

【効能・効果】 子宮内膜症

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

2. 重要な基本的注意

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

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

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

3. 相互作用

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

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

4. 副作用

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

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

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

注1) 不正出血の持続により、このような症状があらわれることがある。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

※その他の使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元
＜資料請求先＞



MOCHIDA

持田製薬株式会社

東京都新宿区四谷1丁目7番地

☎ 0120-189-522(学術) 〒160-8515

2013年5月作成(N6)

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