

産婦人科の進歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.65 No.1 2013

研 究

■原 著

奈良県における未受診妊婦に関する実態調査 ————— 原田 直哉他 1

■診 療

当科の院内助産システム運用における周産期予後の検討 ————— 高橋 佳世他 11

■症例報告

泌尿生殖器の先天奇形を合併した腔明細胞腺癌の1例 ————— 田中 絢香他 20

子宮内反および膀胱破裂をきたした子宮癌肉腫の1例 ————— 滝 真奈他 26

当院で経験した卵巣原発カルチノイド3症例について ————— 小山瑠梨子他 32

子宮びまん性平滑筋腫症を認めた姉妹例 ————— 野溝 万吏他 40

形成術および術後エストロゲン軟膏塗布が奏効した閉経後陰唇癒着症の1症例 — 河原 直紀他 46

子宮筋腫術後に発生した肺転移を伴う良性転移性平滑筋腫の1例 ————— 秦 さおり他 51

S状結腸癌に起因する結腸子宮体部瘻による子宮留膿腫の1例 ————— 邨田 裕子他 58

サルモネラ感染による卵巣膿瘍を呈した卵巣粘液性境界悪性腫瘍の1症例 — 新納恵美子他 64

慢性高血圧症に降圧剤を使用し胎盤早期剥離-DIC後に腎障害が遷延した症例 — 岡本 敦子他 69

生児を得た胎児共存奇胎の1例 ————— 伊藤 崇博他 75

子宮留膿症からの子宮穿孔により急性汎発性腹膜炎を発症した子宮頸癌の1例 — 梅田 杏奈他 83

血液透析下にパクリタキセル・カルボプラチン療法を施行した

慢性腎不全合併卵巣癌の1症例 ————— 福井 薫他 90

受傷機転のない新生児頭蓋骨陥没骨折の1例 ————— 橋本 佳奈他 95

臨 床

■臨床の広場

婦人科腫瘍における分子標的治療薬の現況 ————— 吉田 裕之 100

■今日の問題

妊娠高血圧症候群（PIH）の発症機構 ————— 佐藤 幸保 105

■会員質問コーナー

②50 婦人科領域のchemotherapy-induced nausea and vomiting（CINV）の管理について

回答／古川 直人 108

②51 再発卵巣癌に対する治療戦略 ————— 回答／吉岡 弓子 110

学 会

■会 告

日産婦学会近畿ブロック理事候補選出について 1／第128回総会ならびに学術集会 2／関連学会・研究会 4～／

演題応募方法 6／学会賞公募について 7／お知らせ 8／第65巻構成・原稿締切 9

■投稿規定他 ————— 112

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65巻1号(通巻359号)
2013年2月1日発行

定 価／2,100円(本体2,000円)

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

- A questionnaire survey about pregnant women without antenatal care
in Nara Prefecture ————— Naoya HARADA et al. 1

■CLINICS

- An analysis of the perinatal prognosis in the midwife care system
at Chibune General Hospital ————— Kayo TAKAHASHI et al. 11

■CASE REPORT

- A case of vaginal clear cell adenocarcinoma with congenital malformation
of the urogenital tract ————— Ayaka TANAKA et al. 20
- Non-puerperal uterine inversion and ruptured bladder caused by
uterine carcinosarcoma ————— Mana TAKI et al. 26
- Three cases of primary ovarian carcinoid tumors ————— Ruriko OYAMA et al. 32
- Uterine diffuse leiomyomatosis arising in two sisters ————— Mari NOMIZO et al. 40
- A case of labial adhesion in a postmenopausal woman successfully treated
with plasty and estrogen ointment ————— Naoki KAWAHARA et al. 46
- A case of benign metastasizing leiomyoma with pulmonary metastasis
arised after hysterectomy of uterine myoma ————— Saori HATA et al. 51
- A case of pyometra and colouterine fistula due to invasion of sigmoid colon cancer
to the uterine body ————— Hiroko MURATA et al. 58
- A case of ovarian abscess caused by Salmonella infection of a mucinous boderline
tumor ————— Emiko NIIRO et al. 64
- Prolonged renal disorder after placental abruption and DIC in a patient with chronic
hypertension after antihypertensive therapy ————— Atsuko OKAMOTO et al. 69
- A case report of a patient with complete hydatidiform mole that coexistent
with a surviving fetus ————— Takahiro ITO et al. 75
- Uterine perforation in pyometra presenting as acute generalized peritonitis with
untreated cervical cancer : a case report ————— Anna UMEDA et al. 83
- A case of a hemodialysis patient with ovarian cancer treated with paclitaxel
and carboplatin combination chemotherapy ————— Kaoru FUKUI et al. 90
- A case of non-traumatic depressed skull fracture in a term neonate
————— Kana HASHIMOTO et al. 95

～学会へのお問合わせ先～

近畿産科婦人科学会事務局

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センタービル

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

URL : <http://www.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



多くの大学・施設での哺育試験による 裏付けを得たミルクです。

- 母乳代替ミルクとして栄養学的に有用
- アレルギー素因を有する乳児においても、牛乳特異IgE抗体の産生が低く、免疫学的に有用と考えられる

「E赤ちゃん」の特長

- ① すべての牛乳たんぱく質を酵素消化し、ペプチドとして、免疫原性を低減
ご両親いずれかがアレルギー体質、
上のお子さまがアレルギーを経験
そんな赤ちゃんに特にお勧めします
- ② 苦みの少ない良好な風味
- ③ 成分組成は母乳に近く、
森永ドライミルク「はぐくみ」とほぼ同等
- ④ 乳清たんぱく質とカゼインとの比率も母乳と
同等で、母乳に近いアミノ酸バランス
- ⑤ 乳糖主体の糖組成で、浸透圧も母乳と同等
- ⑥ 乳児用調製粉乳として厚生労働省認可



森永ペプチドミルク E赤ちゃん

* 本品はすべての牛乳たんぱく質を消化してありますが、ミルクアレルギー疾患用ではありません。

●妊娠・育児情報ホームページ「はぐくみ」 <http://www.hagukumi.ne.jp>

おいしいをデザインする
森永乳業

次期日本産科婦人科学会近畿ブロック理事候補選出について

次期（平成25年4月～平成27年3月）の日本産科婦人科学会（以降、日産婦と略記）近畿ブロック理事候補を選出するための選挙を、選出規定に基づき、下記の要領で実施いたします。

記

- 1) 日 時 平成25年2月17日（日）午後
- 2) 場 所 リーガロイヤルホテル
- 3) 定 員 日産婦学会の定める定数（現在のところ4名選出予定）
- 4) 被選挙人
 - 第1項 近畿ブロックに所属する日産婦会員であること
 - 第2項（イ）本人自らの立候補
 （ロ）会員の推薦（本人の承諾書付き）によるもの
 （ハ）日産婦委員会の推薦によるもの
- 5) 立候補の届出
 - （イ）届出締切 平成25年2月1日（金）午後4時まで
 - （ロ）近畿産科婦人科学会事務局内 選挙管理委員会
 [〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センタービル8]
 に届出用紙を請求、必要事項を記入の上、期限内に届け出ること
- 6) 選挙人 近畿ブロック、各府県より選出された新（次期）代議員
- 7) その他 近畿産科婦人科学会の日本産科婦人科学会理事候補選出規定により選出する

以 上

平成25年2月1日

日本産科婦人科学会近畿ブロック選挙管理委員会
 委員長 赤崎 正佳

第128回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会ご案内
(第3回予告)

第128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。

記

会 期：平成25年6月15日（土）、16日（日）

会 場：ピアザ淡海 滋賀県立県民交流センター
〒520-0801 大津市におの浜1丁目1番20号
TEL：077-527-3315 FAX：077-527-3319

演題申込締切日：平成25年1月31日（木）

演題募集はすでに締め切らせていただきました。

連絡先：〒520-2192 大津市瀬田月輪町
滋賀医科大学産科学婦人科学講座
担当：喜多 伸幸
TEL：077-548-2267
FAX：077-548-2406
E-mail：128kinki@belle.shiga-med.ac.jp
(抄録の添付アドレスです)

平成25年度近畿産科婦人科学会 会長 小笹 宏
学術集会長 村上 節

＜託児室のご案内＞

期間中、託児室を開設します。利用ご希望の方は利用規約をお読みのうえ、E-mailにてお申ください。

開設日時：6月15日（土）12：30～18：30
6月16日（日）8：30～16：30

場所：セキュリティ確保のため、お申込者のみにご案内いたします。

ご利用対象：128回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会参加者を保護者とする3ヵ月～就学前までの健康なお子さま。

料金：無料

申込み方法：利用規約をお読みのうえ、6月7日（金）までにアルファコーポレーションまで直接メールでお申込みください。確認後、ご予約確認の返信メールに、利用申込書および利用規約を添付いたします。

申込みメールアドレス：yoyaku@alpha-co.com

サブジェクトには、“128回近畿産科婦人科学会総会託児室予約”とお書きください。

- 1）保護者氏名・所属・連絡先・携帯電話番号
- 2）お子さまの人数・年齢・名前・ふりがな
- 3）託児希望日および託児希望時間
- 4）アレルギー等健康面やお預けにあたっての留意点

※ご質問時のサブジェクトは「128回近畿産科婦人科学会総会託児室+（ご用件）」とお書きください。

※完全ご予約制となっておりますので、ご予約のない場合にはご利用いただけない場合がございます。なお、託児室のスペースの関係上、定員になり次第締め切らせていただきますので、予めご了承ください。

委託先：（株）アルファコーポレーション <http://www.alpha-co.com>
TEL：03-5772-1222 E-mail：yoyaku@alpha-co.com
公益社団法人 全国保育サービス協会（ACSA）正会員

なお、不測の事故に対応するためにシッター会社が保険に加入しており、保険適用範囲で補償いたします。また128回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会、および事務局は事故の責任は負わないことを申し添えます。

【研究会のお知らせ 1】

第13回近畿産婦人科内視鏡手術研究会のご案内（第2回予告）

下記日程にて第13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	神戸市立医療センター中央市民病院	北 正人
事務局担当幹事	近畿大学	梅本雅彦

記

日 時：平成25年2月3日（日）

場 所：たかつガーデン（大阪上本町）

大阪市天王寺区東高津町7-11 TEL：06-6768-3911

参加費：1,000円／ 年会費：3,000円／ 入会金：2,000円

プログラム：

11：15～13：00 一般演題

13：15～14：00 ランチョンセミナー

演者：東京腎泌尿器センター大和病院 内出 一郎先生

14：15～15：00 特別講演

演者：神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科 川喜田 睦司先生

15：00～17：00 テーマ演題「難易度の高い症例から学ぶ子宮全摘—こうやって成功した・苦勞した—」

連絡先：〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2

近畿大学医学部産科婦人科学教室

事務局担当：梅本 雅彦

E-mail：umemoto@med.kindai.ac.jp

TEL：072-366-0221（内線3215）

FAX：072-368-3745（近畿大学医学部産科婦人科学教室宛）

【研究会のお知らせ 2】

第13回 関西出生前診療研究会
第40回 臨床細胞分子遺伝研究会（第2回予告）

標記の研究会を下記のように同日開催いたします。本研究会では出生前診療に関する診断・治療、遺伝医学と遺伝カウンセリング、生命倫理など幅広いテーマを取り上げる予定です。多数のご参加をお願い申し上げます。

第13回 関西出生前診療研究会
担当世話人 神戸大学 星 信彦

記

日 時：平成25年2月23日（土） 14時～（予定）

場 所：西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学講義室
〒663-8501 西宮市武庫川町1-1
TEL：0798-45-6111（代）

プログラム：

特別講演：講師 名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野
齊藤 伸治 教授
演題 「遺伝学的診断の進歩と周産期医療」

一般講演

参加費：関西出生前診療研究会または臨床細胞分子遺伝研究会の会員は無料

連絡先：〒663-8501 西宮市武庫川町1-1
兵庫医科大学産科婦人科医局内 関西出生前診療研究会事務局
担当：澤井 英明
TEL：0798-45-6481 FAX：0798-46-4163
E-mail：sawai@hyo-med.ac.jp

＜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. 学術奨励賞

学会の機関誌に掲載された最も優秀な論文に対して授与する。主として原著論文を対象とする。

3. 優秀論文賞

学会の機関誌に掲載された優秀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。

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。

【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。

〈第65巻 2013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)	3号 (8月1日号)	4号 (11月1日号)
		・春期学術集会プログラム・抄録	・前年度秋期学術集会講演記録(研究部会)	・奨励賞論文公募 ・総会記録 ・秋期学術集会プログラム・抄録 ・医会報告 ・巻総目次
会 告	12月10日	3月10日	6月10日	9月10日
投稿論文 (審査有)	8月10日	11月10日	2月10日	4月10日
学術集会記録 研究部会記録 座談会記録 他	10月末日	1月末日	4月末日	7月末日
「臨床の広場」 「今日の問題」 「会員質問コーナー」	10月20日	1月20日	4月20日	6月30日
学術集会 プログラム抄録		2月末日		8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
広告申込締切	12月15日	3月15日	6月15日	9月15日
会員数締切	1月5日	4月5日	7月5日	10月5日

※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のでご了承ください。

【原 著】

奈良県における未受診妊婦に関する実態調査

原田直哉¹⁾, 小林 浩²⁾, 井上芳樹³⁾, 高井一郎⁴⁾
 潮田悦男⁵⁾, 大井豪一²⁾, 小畑孝四郎³⁾, 喜多恒和⁶⁾
 下里直行⁷⁾, 中島容子⁸⁾, 中村 徹⁹⁾, 橋本平嗣¹⁰⁾
 林 道治¹¹⁾, 堀江清繁¹²⁾, 赤崎正佳⁸⁾

- 1) 市立奈良病院産婦人科, 2) 奈良県立医科大学産科婦人科学教室
 3) 近畿大学医学部奈良病院産婦人科, 4) 高井レディースクリニック
 5) 潮田病院, 6) 奈良県立奈良病院産婦人科
 7) 下里クリニック, 8) 赤崎クリニック, 9) 富雄産婦人科
 10) さくらレディースクリニック
 11) 天理よろづ相談所病院産婦人科, 12) 大和高田市立病院産婦人科

(受付日 2012/8/3)

概要 妊婦健康診査(以下, 健診)をほとんど受診することなく分娩に至る妊婦健診未受診妊婦(以下, 未受診妊婦)に関する既報では多くが施設単位であるため, 奈良県全体での実態を把握するためのアンケート調査を実施した。未受診妊婦の定義は, ①全妊娠経過を通じての産婦人科受診回数が3回以下, または②最終受診日から3カ月以上の受診がない妊婦, のいずれかに該当する場合とした。県内のすべての分娩施設に対し, 平成22年1月からの1年間の分娩数と, 未受診妊婦があれば個別に母児の状況を調査した。年間11,168例の総分娩数中の11例(0.10%)の未受診妊婦を認めた。初産婦は4例(36.4%)で, 5回あるいは7回と多産の経産婦もいた。未入籍は9例(81.8%), 妊娠のパートナーと音信不通になっている者が5例(45.6%)いた。重篤な合併症を認めた母体が3例(27.3%), 集中治療室に収容された新生児が3例(27.3%)であった。産褥健診を受診しなかった1例(9.1%)は, 新生児の1カ月健診も受診しなかった。未受診を防ぐことは, 母児の健康を確保するだけでなく, 周産期母子医療センターへの患者集中を防ぎ, 周産期の医療資源の有効利用にもつながるため, 社会全体でその解消に取り組む必要がある。また未受診であった妊婦に対しては, 虐待のハイリスクグループと考え, その後を通常の妊婦と異なる個別の対応を行うことにより, 虐待を防止することができるかもしれない。〔産婦の進歩65(1): 1-10, 2013(平成25年2月)〕

キーワード: 未受診妊婦, 飛び込み分娩, ハイリスク妊婦, 虐待

[ORIGINAL]

A questionnaire survey about pregnant women without antenatal care in Nara Prefecture

Naoya HARADA¹⁾, Hiroshi KOBAYASHI²⁾, Yoshiki INOUE³⁾, Ichiro TAKAI⁴⁾
 Etsuo USHIODA⁵⁾, Hidekazu OI²⁾, Koushiro OBATA³⁾, Tsunekazu KITA⁶⁾
 Naoyuki SHIMOZATO⁷⁾, Yoko NAKAJIMA⁸⁾, Toru NAKAMURA⁹⁾, Hiratsugu HASHIMOTO¹⁰⁾
 Michiharu HAYASHI¹¹⁾, Kiyoshige HORIE¹²⁾ and Masayoshi AKASAKI⁸⁾

- 1) Department of Obstetrics and Gynecology, Nara City Hospital, 2) Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University
 3) Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Hospital Kinki University Faculty of Medicine, 4) Takai Ladies Clinic
 5) Ushioda Hospital, 6) Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Prefectural Nara Hospital
 7) Shimozato Clinic, 8) Akasaki Clinic, 9) Tomio Women's Clinic, 10) SACRA Ladies Clinic
 11) Department of Obstetrics and Gynecology, Tenri Hospital, 12) Department of Obstetrics and Gynecology, Yamato Takada Municipal Hospital

(Received 2012/8/3)

Synopsis Most of the reports of pregnant women without antenatal care were analyzed by only a single institution unit. We investigated to determine the clinical or social backgrounds and perinatal outcomes of pregnant women without antenatal care in the whole Nara Prefecture. Pregnant women without antenatal care were defined as follows:

a) Pregnant women who had less than three consultations with an obstetrician during the pregnancy period.
b) Pregnant women who did not have a consultation for more than three months from the last consultation.
All delivery institutions in Nara were queried regarding the number of deliveries and the existence of women without antenatal care from January to December in 2010. If these institutions had corresponded with women without antenatal care, they had to answer individual questionnaires about the condition of each mother and neonate. Eleven births of women without antenatal care, accounting for 0.10% of 11,168 births, were recognized. Four women were primipara. On the other hand, two women were multipara who had delivered more than five times. Nine women were unmarried. Moreover, five women could not contact their partners who were the fathers of the newborns. Two women had severe maternal complications, and three newborns were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit. One woman cancelled the one-month medical examination of the neonate and her own postpartum health examination. Making sure that pregnant women undergo antenatal care will not only lead to favorable maternal and child outcomes but also promote the utilization of useful perinatal medical resources. Moreover, it is thought that the women without antenatal care constitute a high-risk group for abuse. To prevent subsequent child abuse, making a system to be followed by women without antenatal care, i.e., perinatal visit, will be an important solution to the problem. [Adv Obstet Gynecol, 65(1): 1-10, 2013 (H25.2)]

Key words : pregnant women without antenatal health examination, high-risk pregnancy, abuse

はじめに

妊婦健康診査（以下、健診）をほとんど受診することなく分娩に至る妊婦健診未受診妊婦（以下、未受診妊婦）はハイリスク妊婦であり¹⁾、周産期に携わる産科医にとっての大きな負担である。さらに近年は、この未受診妊婦から生まれた児が、虐待を受ける関連性が指摘されるなど、周産期以降の社会問題とも密接に絡んでいることも判明してきた²⁾。また奈良県では不幸にも、未受診妊婦の救急搬送中に死産に至った事例も近年経験した。以上より未受診妊婦の解消のためにも、その実態を把握し解析することが重要であると考えられる。しかし残念なことに、本邦での報告の多くが施設単位であり³⁻⁶⁾、都道府県といった地域単位での実態調査が行われたのは、福岡県⁷⁾、山口県⁸⁾、北海道⁹⁾および大阪府¹⁰⁾の4道府県のみである。そのため今回、奈良県においても未受診妊婦の実態調査ならびにその解析を行うことにより、本妊婦が抱える社会的問題解決の一助となれば幸いである。

方 法

1. 対象および定義

対象は、奈良県内のすべての分娩取り扱い施

設36カ所（病院が9カ所、診療所が18カ所、助産所が9カ所）である。調査対象期間は、平成22年1月から12月までの1年間とした。未受診妊婦の定義について、福岡県⁷⁾では分娩が始まって、初めて受診した例（飛び込み分娩）のみとしていたのに対し、山口県⁸⁾では飛び込み分娩（施設外分娩で母児搬送症例含む）以外にも、妊娠後期まで外来受診がなく初診後1週間以内に分娩となった妊婦を含めていた。北海道⁹⁾では飛び込み分娩以外に、妊娠初期や中期に不定期に受診したのみで分娩となった例や、早産期に初回受診して入院したが分娩には至らなかった例のいずれかに該当するものも含められており、報告により多少の違いが認められる。今回われわれは未受診妊婦の定義を大阪産婦人科医会からの報告書¹⁰⁾と同様、①全妊娠経過を通じての産婦人科受診回数が3回以下、②最終受診日から3カ月以上の受診がない妊婦、のいずれかに該当する場合と定義した。

2. アンケート調査

1) 未受診妊婦に対する調査票（表1）を独自で作製した。

2) 奈良県内の対象施設に、調査対象期間中に

表1 未受診妊婦調査票

未受診妊婦調査表－1

施設名() 施設内付与番号(No. _____)

【母体情報：母体背景】

年齢（分娩時）： _____ 歳
 経妊経産回数：（ _____ 回）経妊、（ _____ 回）経産（今回受診前に既往帝切の有無： 有 無 ）
 国籍：（ 日本、 日本以外なら国名（ _____ ））
 自宅：（ 有 、 無 ）
 自宅の所在地 _____ 市（町、村）
 自宅無なら生活拠点（友人宅、インターネットカフェ、路上、他（ _____ ））
 職業：（ 無 、 有（具体的に _____ ））
 最終学歴：（ 中学 、 高校 、 専門学校 、 大学 、 他（ _____ ））
 婚姻：（ 既婚 、 未婚 ）
 離婚歴：（ 無 、 有（ _____ 回））
 配偶者（パートナー）との音信：（ あり 、 不通 ）
 配偶者（パートナー）国籍：（ 日本、 日本以外なら国名（ _____ ））
 配偶者（パートナー）職業：（ 無 、 有（具体的に _____ ））
 健康保険：（ 生活保護 、 国保 、 政管健保 、 組合健保 、 共済保険 、 未加入 ）
 今回妊娠での母子手帳交付：（ 有 交付された週数（ _____ 週） 、 無 ）
 今回妊娠での産科初診時週数：（全くの飛び込み分娩、 推定（ _____ 週）その際分娩までの健診回数（計 _____ 回*））
 *：合計3回以内であることが必要 その際の 受診週数（ _____ 週、 _____ 週、 _____ 週）
 既往歴：（ _____ ）
 合併症：（ 妊娠高血圧症候群 、 妊娠糖尿病 、 子宮内胎児発育不全 、
 子宮内胎児死亡 、 甲状腺疾患 、 精神疾患 、 気管支喘息 、
 他（ _____ ））
 常用薬（向精神薬、遺伝薬含む）：（ _____ ）
 喫煙：（ 有 、 無 ）
 感染症：（ HIV 、 HBV 、 HCV 、 梅毒 、 クラミジア 、 他（ _____ ））
 未受診の理由：（ 経済的困窮 、 妊娠に気づかなかった 、 健診を軽視（多忙など含む） 、
 不倫や離婚など複雑な家庭事情・不法滞在や犯罪（境遇から病院を受診できない） 、
 相談相手等が不在でどうしてよいかわからなかった（社会的孤立） 、
 他（ _____ ））
 その他母体背景で特記すべき事項：（ _____ ）

裏に続きます

未受診妊婦調査表-2

施設名 () 施設内付与番号 (No.)

【分娩時状況】

初発症状 : (下腹痛含む) 陣痛発来 、 性器出血 、 前期破水 、 他 ())

分娩場所 : (自施設 (分娩室または手術室)、 自施設 (場所:)
他施設 (救急車内 、 路上 、 他 ())
他施設からの場合自施設への搬送は (救急車 、 他 ())

分娩様式 : (経膣 、 急速遂娩経膣 (吸引 鉗子 クリステル) 、 帝王切開)
急速遂娩経膣または帝王切開の場合その適応 ()

推定在胎週数: (週 日 、 全くの不詳)

新生児体重 : (g)

Apgar値: (点 (1分値)、 点 (5分値))

新生児合併症: ()

NICU 入院 : (有 、 無)

出血量 : (ml)

分娩時合併症: ()

その他分娩時の特記事項: ()

【産褥および退院後の状況】

産褥合併症: ()

母乳保育 : (有 、 無)

ケースワーカー (ソーシャルワーカー) 介入: (有 、 無)

退院後本人の行き先: ()

退院後新生児の行先: (自ら養育 、 乳児院保護 、 その他 ())

新生児 1 か月健診受診: (有 、 無)

援助者: ((配偶者含め) パートナー 、 実父 、 実母 、 兄弟姉妹 、 祖父 、 祖母 、
義父 、 義母 、 友人 、 その他 ())、 無)

退院後の生活設計: ()

助産券使用: (有 、 無)

生活保護 : (有 、 無)

医旅費支払: (全額支払 、 一部支払 、 未払)

地域へ支援のための連絡: (有 (連絡先:))、 無)

療養上の問題・課題 (養育者の健康状態、DV、違法行為など): ()

【その他】この症例に関し自由に記載ください

取り扱った総分娩数回答用紙およびこの調査票(表1)を送付し、記入後に回収した。

3) 調査票をもとに、奈良県内における未受診妊婦の頻度、背景、分娩時の状況と産褥期の経過に関して解析した。

3. 奈良県での未受診妊婦の発生頻度を既報をもとに、福岡県⁷⁾や山口県⁸⁾、北海道⁹⁾および大阪府¹⁰⁾と比較した。また奈良県での未受診妊婦の発生頻度が他の道府県と異なる原因を探究するため、未受診妊婦の各世代別割合を北海道⁹⁾および平成23年の大阪府¹⁰⁾と比較した。

結 果

1. 調査票回収率

36すべての施設からの調査票を回収した。回収率は100%であった。

2. 未受診妊婦の頻度および収容施設(図1)

平成22年における奈良県内の36分娩取り扱い施設での総分娩件数は11,168件であり、この中に11例の未受診妊婦が存在した。以上より、奈良県における未受診妊婦の発生頻度は0.10%であった。これは、従来報告されていた福岡県(0.36%)⁷⁾、北海道(0.34%)⁹⁾、大阪府(0.24%)¹⁰⁾より低く、山口県(0.14%)⁸⁾と同程度であった。

未受診妊婦の収容施設は、奈良県立医科大学附属病院(総合周産期母子医療センター)6例、奈良県立奈良病院(地域周産期母子医療センター)1例、市立奈良病院2例、天理市立病院1例、奈良社会保険病院1例であった。すべて病院で収容されており、11例中7例(63.6%)は総合もしくは地域周産期母子医療センターに収容されていた。

3. 未受診妊婦の背景

1) 年代別における発生率

母体年齢の10年ごとの各世代別の分布を図2に示す。各世代ともに幅広く分布しているが、奈良県で平成22年に分娩した女性は10歳代が125人、20歳代が4019人、30歳代が6203人、40歳代が347人であった。各世代別の頻度も検討したところ、奈良県での同世代の母体に対する未受診妊婦発生頻度は、10歳代が2.40%、20歳

代が0.10%、30歳代が0.05%、40歳代が0.29%となった(図3)。最も頻度の低い30歳代に比し、10歳代、20歳代、40歳代ではその頻度がそれぞれ48倍、2.0倍、5.8倍になっており、奈良県での未受診妊婦には圧倒的に10歳代の頻度が高かった。

また、未受診妊婦の各世代別割合を北海道⁹⁾や平成23年の大阪府¹⁰⁾と比較検討した(図4)。20歳代と30歳代の合計した頻度が北海道(82.0%)や大阪府(80.1%)では、奈良県(63.7%)に比べて高値であった。

2) 分娩取り扱い施設の受診歴

11例のうち全く産婦人科の受診がない、いわゆる飛び込み分娩が8例(72.7%)であった。数回の健診を受けた残り3例(27.3%)中の2例(18.2%)のみが母子手帳を取得していた。

3) 既往分娩歴(図5)

とくに顕著な偏りはなかったが、3回以上の経産婦は5回あるいは7回と多産であり、7回の

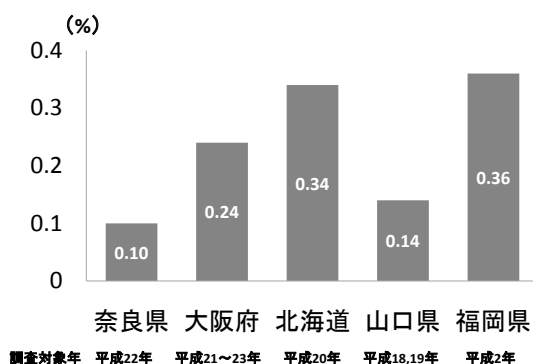


図1 未受診妊婦の発生頻度

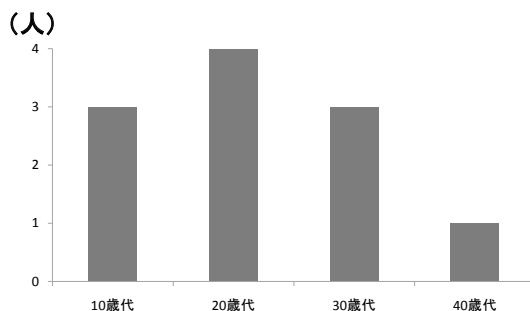


図2 未受診妊婦の年齢分布

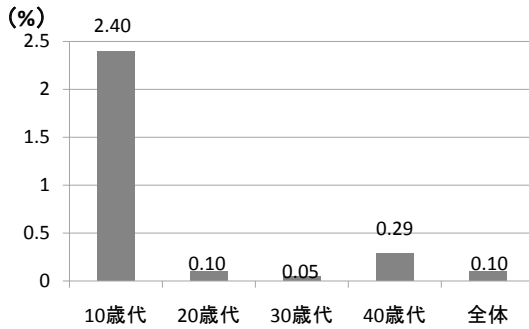


図3 同年代の母体に対する未受診妊婦発症頻度

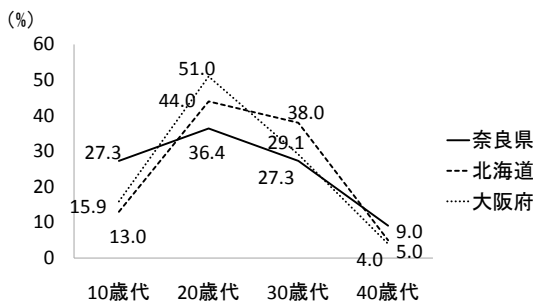


図4 道府県別の未受診妊婦の世代別割合

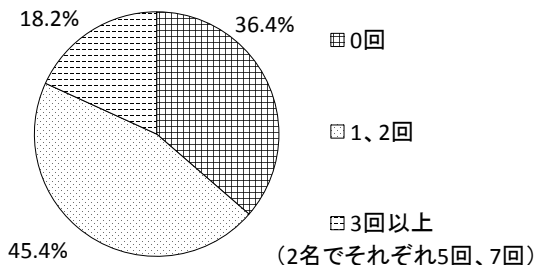


図5 既往分娩回数

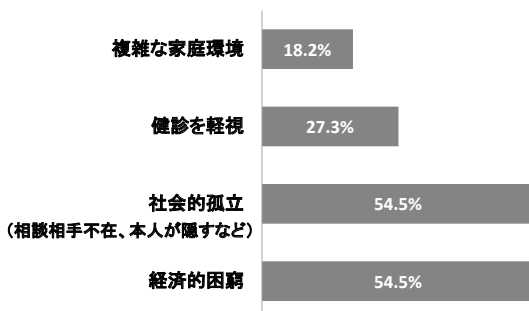


図6 未受診となった理由（重複あり）

経産婦は過去にも2回の飛び込み分娩を繰り返していた。初産婦は4例で、3例は10歳代（16歳2例、17歳1例）、残り1例も21歳と極めて若年であった。帝王切開術の既往があるにもかかわらず未受診であったものが2例いた。1例は帝王切開術による分娩既往が1回ある42歳の妊婦で、飛び込み分娩であった。もう1例は2回経産婦で、帝王切開術後に経腔分娩の既往もあった。妊娠7週、13週と2回だけ健診を受けた後に未受診となり、37週で陣痛が発来し、妊娠初期と異なる施設を受診した。

4) 生活環境

未入籍が9例（81.8%）、妊娠のパートナーと音信不通になっているものが5例（45.5%）、就職していたものはわずか1例（9.1%）、健康保険未加入、生活保護がそれぞれ1例（9.1%）、3例（27.3%）であった。

5) 未受診の理由（図6）

未受診となった理由には、社会的孤立や経済的困窮が過半数以上と多かったが、複雑な家庭環境、健診を軽視したものなど、複数の要因が多岐にわたっていた（図6）。なかには住所不定で主にインターネットカフェで暮らし、店のトイレにて分娩したものもいた。この症例は24歳の1回経産婦で第1子が脳性麻痺で他院に入院中であり、児童相談所から行方不明のために搜索されていた。

4. 分娩時の状況

1) 受診契機（図7）

陣痛発来した時点での受診が最も多かったが（8例：72.7%）、なかには児を娩出してから救急隊を要請しているもの（2例：18.2%）や下腹痛のため内科受診をしたもの（1例：9.1%）もいた。

2) 児娩出場所（図8）

分娩室や手術室など医療機関到着後の分娩が過半数以上であったが、救急車中（2例：18.2%）や自宅ほか（2例：18.2%）など全体の4割弱が医療機関到着前の娩出となっていた。

3) 母体合併症

妊娠高血圧症候群や重症貧血（Hb5.0g/dl）など、受診時に母体に重篤な合併症を認めたも

のが1例ずつ（18.2%）。妊娠24週程度の早産も1例（9.1%）認められた。

4) 新生児の状況および合併症

出生した児の体重は10例（90.9%）が2500gを超えていたが、1例（9.1%）は早産児のため850gであった。アプガールスコア（1分値）は6例（54.5%）が8点以上であったが、6点が1例（9.1%）（5分値は9点、児体重3300g）不明のものが4例（36.4%）であった。3例（27.3%）の児（低体温2例、呼吸窮迫症候群1例）が新生児集中治療室（NICU）に収容されていた。

5. 産褥期の経過

1) 退院後の居住

自宅8例（72.7%）、褥婦の実家2例（18.2%）、内縁の夫宅1例（9.1%）であった。実家に戻れない特筆すべき事情として、褥婦が実弟と仲が悪い、あるいは実弟が新生児に暴力を振るうなどの、家族環境の複雑さに起因するものが2例（18.2%）いた。

2) 新生児の養育および1カ月健診受診状況

自らが養育するとしたものが9例（81.8%）、実母が養育するとしたものが1例（9.1%）で、残りの1例（9.1%）は乳児院保護となっていた。新生児の1カ月健診は10例（90.9%）が受診していたが、褥婦自らが児を養育するとした1例（9.1%）は新生児の1カ月健診および自身の産褥健診を受診しなかった。

3) 褥婦の援助者（図9）

退院後の育児の援助者では実母が半数を占め圧倒的に多かった。

4) 分娩費支払い状況（図10）

生活保護を受給しているにもかかわらず、助産の申請をせず未払いのものが1例いた以外は、分娩費は支払われていた。

考 察

未受診妊婦はハイリスク妊娠のため¹⁾、多くが総合もしくは地域周産母子医療センターなどの施設に分娩時収容されていると考えられるが、現実的にはこれら施設でなくても対応せざるをえない状況がある。今回の調査でも、外来の診療時間内に受診したためやむをえず応需したな

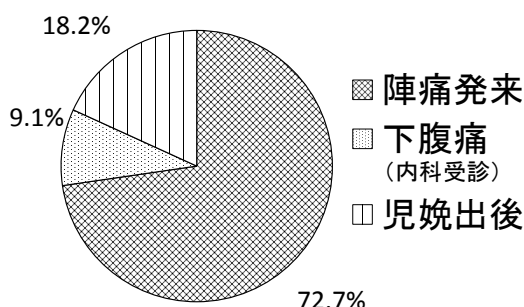


図7 受診契機 N=11

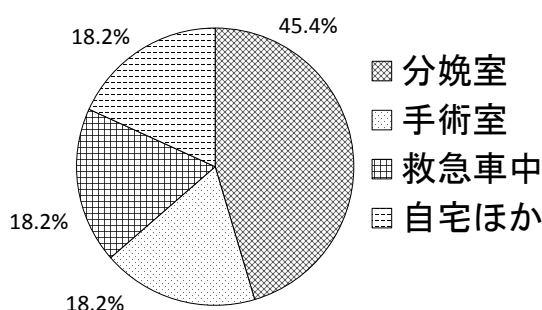


図8 児娩出場所 N=11

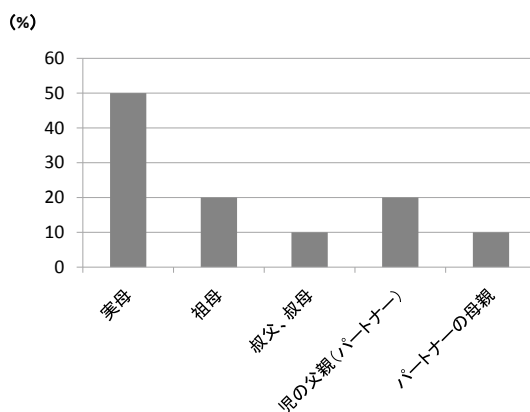


図9 退院後の援助者 (重複あり)

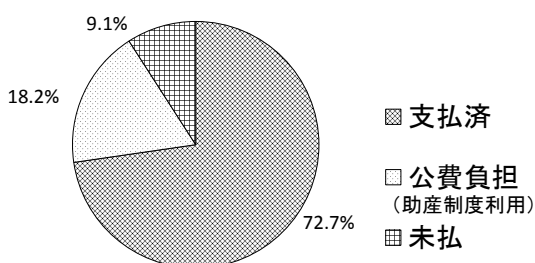


図10 分娩費用支払い状況

ど、11例中4例（36.4%）は周産期母子医療センター以外での分娩であった。本邦での過去における未受診妊婦に対する調査では、多くが周産期母子医療センターなどの施設単位からが多かったが³⁻⁶⁾、未受診妊婦は今回の報告からも分かるように、必ずしも周産期母子医療センターで収容されているわけではない。個々の施設からの報告では地域の状況を正確に反映していない可能性があるため、奈良県産婦人科医会が奈良県全体での未受診妊婦の実態調査を、個人情報特定されない形での個別の調査票により行った。なお、地域の状況を正確に反映するためには調査票の回収率は最重要項目である。既報では回収率が100%となっているものが少ないため^{8, 10)}、今回の調査は非常に意義深いものであったと考えている。

未受診妊婦の定義については、報告により多少の違いが認められる。大阪府は平成21年から公的な事業として大阪産婦人科医会にこの問題を委託しており、以降、経年的な調査とそれに伴う報告が続けられているため、われわれも大阪府の定義に揃え調査を行った。

奈良県での未受診妊婦の発生頻度は、福岡県⁷⁾、北海道⁹⁾、大阪府¹⁰⁾より低く、山口県⁸⁾と同程度であった（図1）。定義の違いが発生頻度の差となるなら、福岡県が最も低い値となるはずである。未受診妊婦の各世代別割合を北海道⁹⁾や平成23年の大阪府¹⁰⁾と比較検討したところ（図4）、北海道や大阪府では奈良県に比べて20歳代と30歳代を併せた割合が高くなっていた。北海道や大阪府では20歳代、30歳代にも未受診妊婦が多いために、全体の発生頻度が高くなるのではと考えられた。大阪府や北海道、福岡県といった大都市を抱える都市部と、奈良県や山口県のような地方という生活環境の違いが、未受診妊婦の発生頻度に影響を与えているのかもしれない。

分娩時の状況の解析より、18.2%の母体には重篤な合併症を認め、27.3%の児がNICUに収容されていた。このようなハイリスク妊婦を時間外に収容要請されても、人的資源の乏しい一

般の産科診療所や病院では応需は困難であろう。その結果、周産期母子医療センターにて対応せざるを得なくなるため、もともと患者が集中している施設をさらに疲弊させることにもつながる。今回の調査でも全体の11例中7例（63.6%）が総合もしくは地域周産期母子医療センターに収容されており、医療資源の効率的な利用という観点からも誠に遺憾な状況である。平成19年に奈良県で未受診妊婦が搬送中に死産（死胎検案では子宮内胎児死亡後であった）した事例では、午前3時前という時間外の救急隊からの収容要請であったが、多くの報道機関が受け入れを同意しなかった医療機関に対して「妊婦をたらい回し」と非難した。当初、奈良県立医科大学附属病院産科婦人科も応需しなかったことに対して非難の対象となったが、当日の当直医の勤務内容が公開されると、その状況の過酷さから産婦人科救急システムと妊婦が未受診であったことに問題があることが明らかとなった。その後奈良県では、再発防止のための政策がいくつか行われた¹¹⁾。そのひとつが妊婦健診補助の増額であった。現在は各自治体の協力のもと、ほとんどの回の健診において半額から全額の補助が行われている⁵⁾。しかしながら、平成21年から経済的な支援を行っても、今回調査したように平成22年に未受診妊婦は変わらず、経済的な問題は未受診となった理由の約半分程度であった（図6）ことより、他の理由があると考えざるをえない。

われわれは既報³⁾も参考に、分娩既往の有無や入籍の有無、妊娠のパートナーと連絡可能かどうかなどにより、未受診妊婦は以下の3群に区分することが妥当ではないかと考えている。P群は初産婦で多くが未入籍、妊娠のパートナーと音信不通となっているもの、M-1群は経産婦で未入籍、妊娠のパートナーと音信不通となっているもの、M-2群は経産婦（多産）で入籍（または内縁）、妊娠のパートナーと音信のあるものである。

P群は、未受診により母児の危険が増大するという認識に乏しく、医療機関を受診すること

に躊躇しており、福祉事務所等で相談することも知らない、望まない妊娠をした群である。知識や情報の欠如により、社会的な孤立状態にあるが、適切な助言があれば未受診を回避できた可能性もあり、健診の重要性や意義を理解させることで未受診妊婦の発生頻度は随分減少するのではないかと考えられる。

M-1群も望まない妊娠であるが、もともと養育意思に乏しく、複数の児を乳児院に預けるなど考え方に問題がある群である。生活環境が整っていないなどから、児は育てられないと考えており、妊娠したものの当面の自分の生活を優先するため受診は分娩の時のみとなる。妊娠前からの性教育や望まない妊娠の予防法といった、女性が妊娠や出産に関して責任ある自己決定ができるような教育が重要との報告³⁾もあるが、精神疾患の患者や、われわれの例のようなインターネットカフェで分娩した例などのように、本人の妊娠や出産に対する意識に問題があることも多い。

M-2群は児を育てる意思があるものの、単に健診を軽視している群である。健診が母児の健康を確保するために重要であることを理解させること以外に方法はないと考えられる。

以上のことから、未受診妊婦の解消および虐待の予防に向けた方策を考えてみた。(1) 性成熟期以前の学校での性教育として、望まない妊娠を防ぐ避妊指導、および健診の重要性を啓発すること。これは、今般の社会情勢を行政および教育委員会が正確および迅速に理解し、早急に実践していただきたい。そのためにも、われわれ奈良県産婦人科医会より奈良県行政に、本調査の結果とそれに対する意見を正確に伝えなければならない。(2) 望まない妊娠してしまった妊婦に対しての、医療機関以外での相談しやすい環境づくりをすること。行政側としては、福祉事務所などの相談窓口をすでに準備しているが、妊婦が知らずに未受診となる状況も考えられる。そのため、医療機関にて全妊婦に行政機関の相談窓口等を記した情報提供用紙(リーフレット)を配布することで、妊婦を孤立から

救う取り組みをしている地域¹²⁾もあるが、医療機関を受診せず、母子手帳をも受け取りに行かない未受診妊婦に対しては、このリーフレット配布が実際に不可能である。この問題に対して、札幌市では対象を絞らずに全市民に対し、リーフレット入りのポケットティッシュの配布や、ホームページやポスター、テレビや映画館での広告などで、健診の重要性を啓発している¹³⁾。自らが積極的に情報収集を行おうとしない妊婦に対しては、このように行政が主導となった啓発活動が重要ではないかと考える。

未受診妊婦から生まれた新生児のアプガールスコアは低値のものが多く、周産期死亡率が40年以上前のレベルに相当することから、すでに未受診は「胎児虐待」を行っているに等しいとの指摘がある¹⁰⁾。また近年、未受診妊婦から生まれた児が、その後虐待を受ける関連性が指摘され、周産期以降の社会問題とも密接に絡んでいることも判明してきた²⁾。大分県ではすべての初産婦および育児支援の必要な経産婦を対象に、育児の不安を解消させるため、産婦人科医のみならず小児科医および行政の参加によるペリネイタル・ビジットを行っているという²⁾。未受診妊婦に特化した支援策ではないとしながらも762例の検討では、8.8%が保健師の定期的な訪問など産褥期以降も継続的支援が、1.7%では継続的な訪問支援に加え、必要に応じて民生委員、母子家庭相談員、児童相談所、精神科医とも連携した家庭支援を行うことが必要であると報告している。われわれのアンケート調査による検討では、未受診妊婦の出生後の児の追跡調査までは踏み込むことができないため、その後の育児の状態の把握ができなかった。未受診妊婦に対しては、医療機関と行政の連携や継続的な介入が重要であることは明らかであり、未受診妊婦より生まれた子どものその後に関する調査を実施し、問題点を解析し、その結果を社会に情報発信していくことが虐待の予防につながるのではないかと考えている。

奈良県では都市部に比べて未受診妊婦の頻度が低値であった。奈良県で解消に向けてまず取

り組むべき課題は、11人中4人（36.4%）と頻度の高いP群の解消であろう。全市民に対しリーフレットの配布や健診の重要性を啓発することで、大幅な未受診妊婦の減少が期待できる。しかしながら、十分な啓発活動を行ったとしても、M-1群、M-2群などでは未受診を完全に解消することは困難であろう。現在は、未受診妊婦を取り扱った分娩施設から役所や保健所などへの連絡に関して一定したものがなく、個々の施設に任されているのが現状である。今後、地域で支援するためのシステム作りが課題と考えられる。

未受診を防ぐことは、母児の健康を確保するだけでなく、周産期母子医療センターへの患者集中を防ぎ、周産期の医療資源の有効利用にもつながる。また未受診であった妊婦に対しては、虐待のハイリスクグループと考え、その後を通常の妊婦と異なる個別の対応を行うことにより、虐待を防止することができるかもしれない。女性は出産や育児に向けた生活環境を調整し、妊娠や出産に関して責任ある自己決定を行い、健診の重要性を認識したうえで、支援を仰ぐべきである。しかしながら、女性の自己責任論だけでは未受診妊婦は解消せず、ましてや自己責任があるべきはずもない子どもを虐待から防ぐことは社会全体の責任であろう。

結 語

今回の検討でも、未受診妊婦は社会的ハイリスク妊婦であり、母児の周産期合併症のリスクが高いことが示された。未受診を防ぐことは、周産期合併症を防ぎ母児の健康を確保するだけでなく、周産期母子医療センターへの患者集中を防ぎ、周産期の医療資源の有効利用にもつながると考えられる。未受診妊婦は分娩の既往の有無や生活の環境から、3群に区分できる可能性がある。社会全体での支援で未受診妊婦の少なくともひとつの群を解消させることができるかもしれない。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編：CQ413 未受診妊婦への対応は？“産婦人科診療ガイドライン産科編2011” p211-213, 日本産科婦人科学会, 東京, 2011.
- 2) 松岡幸一郎：妊娠中からケアする胎児・幼児虐待予防 大分県ベリネイタル・ビジット事業の取り組みから見えてくるもの。臨産産, 66：282-286, 2012.
- 3) 水主川 純, 定月みゆき, 五味淵秀人, 他：妊婦健康診査未受診妊婦の実像から対応策について考える。臨産産, 64：1148-1152, 2010.
- 4) 吉田昭三, 伊東史学, 重光愛子, 他：当科で診療した未受診妊婦の分娩症例に関する検討。産婦の実際, 58：1215-1219, 2009.
- 5) 成瀬勝彦, 吉田昭三, 佐道俊幸, 他：「飛び込み分娩」とその医学的社会的背景。産婦治療, 103：393-397, 2011.
- 6) 内田崇史, 長谷川雅明：当院における「飛び込み分娩」の検討。産婦の実際, 58：635-639, 2009.
- 7) 後藤智子, 小林益江, 濱田維子, 他：福岡県内における飛び込み分娩の実態。母性衛生, 47：197-204, 2006.
- 8) 佐世正勝, 伊藤悦子, 藤野俊夫, 他：山口県における飛び込み分娩の現状。周産期医, 39：259-262, 2009.
- 9) 山田 俊, 長 和俊, 遠藤俊明, 他：北海道における未受診妊婦の実態—分娩取り扱い施設へのアンケート調査から（2008）— 日周産期・新生児会誌, 45：1448-1455, 2009.
- 10) 大阪産婦人科医会編：未受診や飛び込みによる出産等実態調査 報告書。2012. http://www.pref.osaka.jp/hodo/attach/hodo-10321_4.pdf
- 11) 2007年8月奈良県妊婦救急搬送事案調査委員会報告書。奈良県, 2007. <http://www.pref.nara.jp/imu/2007-8ninpukyukyu/dai5kai/5houkoku.pdf>
- 12) 水主川 純：新宿区における妊婦健康診査未受診妊婦への対応策。母性衛生, 52：56-60, 2011.
- 13) 山田 俊, 長 和俊, 小山貴弘, 他：札幌圏における未受診妊婦の実態調査—札幌市の未受診妊婦対策啓発活動の紹介— 日周産期・新生児会誌, 46：1097-1099, 2010.

【診 療】

当科の院内助産システム運用における周産期予後の検討

高橋佳世, 岡田十三, 市田耕太郎, 安田立子

村越 誉, 本山 寛

社会医療法人愛仁会千船病院産婦人科

(受付日 2012/7/5)

概要 近年, 妊産婦の妊娠分娩管理に対するニーズが多様化する一方で, 産科医師不足や分娩取り扱い施設の減少など産科医療現場には多くの課題がある. このような産科医療情勢に対して, 病院内における助産師を主体として妊娠分娩管理を行う院内助産システムが注目されている. 当科では平成19年5月より院内助産システムを開設し, 平成23年12月までに計825例が分娩した. 今回われわれは平成21年1月~平成22年12月の間に当科で分娩したローリスク妊婦のうち, 医師管理の妊婦937例と院内助産システム管理の妊婦444例における妊産婦と児の周産期予後を比較検討した. 出血量と微弱陣痛症例における入院時から分娩誘発開始までの時間の統計解析はt検定で, その他の統計解析は χ^2 検定で行い, $p < 0.05$ を有意とした. 母体の転帰(帝王切開率, 分娩時出血量, 会陰裂傷の程度)および出生時の児の転帰(分娩週数, Apgar score1分値・5分値7点未満, 臍帯動脈血pH7.1未満, 臍帯動脈血pH7.2未満, 2500g未満の低出生体重児, 出生体重3500g以上の児)には両群間に有意な差はなかったが, 医療介入(分娩誘発・陣痛促進, 吸引・圧出分娩, 分娩後子宮収縮剤投与, 会陰切開)については, 医師管理群が助産師管理群より有意に多かった. また院助管理群のうち62例は胎児因子, 母体因子や社会因子で医師管理となり, そのうち30例は医師の複数回の診察で経過に異常がないことを確認して, 再度院助管理へ移行して分娩に至った. 以上の結果より, 分娩時の医療介入は医師管理群で有意に高かったものの, 母児の転帰においては有意差を認めず, 院内助産システムで医師管理と同等に周産期管理を行うことは可能であると考えられた. [産婦の進歩65 (1): 11-19, 2013 (平成25年2月)]

キーワード: 院内助産システム, ローリスク妊婦, 周産期予後

[CLINICS]

An analysis of the perinatal prognosis in the midwife care system
at Chibune General Hospital

Kayo TAKAHASHI, Juzo OKADA, Kotaro ICHIDA, Ritsuko YASUDA

Homare MURAKOSHI and Satoru MOTOYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Chibune General Hospital

(Received 2012/7/5)

Synopsis In recent years, the use of the regional midwife care system has been discussed as one of the solutions for the shortage in obstetricians and the collapse in obstetric care in Japan, as well as a means of meeting the diverse needs during pregnancy and delivery management of pregnant and parturient women. Between May 2007, when the midwife care system was established in this department, and December 2011, a total of 825 women have delivered under the midwife care system. Of the case subjects who gave birth at this facility between January 2009 and December 2010, we compared the perinatal prognosis of pregnant and parturient women and their infants in 937 low-risk pregnancy cases under a physician's care and in 444 pregnancy cases under the midwife care system. Statistical analysis was carried out using the t-test for amount of bleeding and time from admission to start augmentation of labor in the cases of weak labor pain, while other statistical analyses were performed using the chi-square test. $p < 0.05$ was judged as significant. No significant differences were observed in gestational week of delivery, duration of labor, cases of more than

1000ml of blood loss during delivery, degree of perineal tear, rate of cesarean section, Apgar score<7 points, cases with low cord blood pH, large infants (greater than 3500 g), low-birth-weight infants (less than 2500 g), and the rate of GCU (Growing Care Unit) admission. In a survey of reasons for GCU admission, no differences were observed between the two groups. On the other hand, in the study of the requirement for medical interventions during delivery, such as the induction or augmentation of labor, vacuum extraction or Kristeller's expression, episiotomy, and postpartum administration of oxytocin, the rates were significantly higher in the group managed by physicians than in the group managed by hospital midwives. Moreover, among the group managed by hospital midwives, 62 cases were transferred to a physician's care for fetal, maternal, or social factors. Thirty of these cases were transferred back to hospital midwife care for delivery after no abnormality in their progress was confirmed over multiple examinations by a physician. While medical intervention during delivery was significantly higher in the group managed by physicians, no significant differences were observed in postpartum progress and outcome of the infants. It is possible that the midwife care system can provide perinatal care that is equal to the care provided by a physician. [Adv Obstet Gynecol, 65(1) : 11-19, 2013 (H25.2)]

Key words : midwife care system, low-risk pregnancy, perinatal prognosis

緒 言

近年、社会の少子化に伴い、安全で快適な妊娠、出産の要望が強くなってきている一方で、産科医師不足や分娩取り扱い施設の減少が大きな社会問題となっている。このような産科医療情勢において、助産師を主体として運営する院内助産システムの活用が注目されている。院内助産システムは、産婦人科診療ガイドライン産科編2011において「予め当該病院常勤医師との間で策定されたルールに基づき、助産師が医師の同席・立会なしに妊娠・分娩管理ができる体制、かつ必要に応じて速やかに医師主導に切り替えられる体制」とされている¹⁾。他方、平成20年度からは厚生労働省も院内助産所あるいは助産師外来開設のための施設整備や助産師等研修事業を開始している²⁾。当科では平成19年5月より院内助産システムを開設し、平成23年12月までに計825例が分娩した。これまで本邦において院内助産での周産期予後を解析した報告は少ない。そこで、今回、われわれは当科における院内助産システムに

おける妊娠分娩管理と医師による妊娠分娩管理の周産期予後の違いについて検討した。

対象および方法

当科は大阪市西淀川区に位置し、産科病床数40床、NICU15床を有する地域周産期センターで、年間分娩数は約1500例、産婦人科常勤医師12名、助産師56名で運用している。当科での院内助産運用フローチャートを図1に示す。妊娠

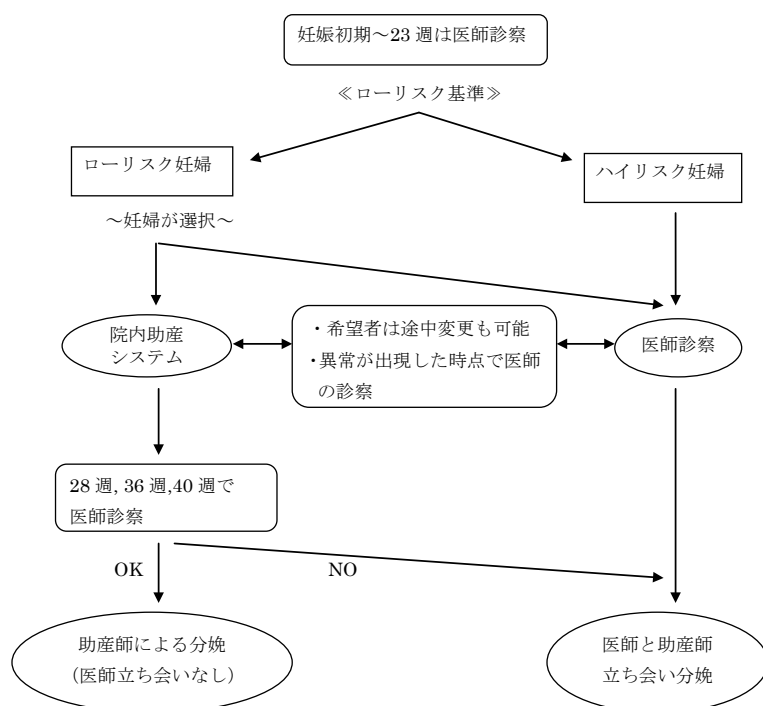


図1 妊婦健診から分娩までのフローチャート

23週までの妊婦健診は産婦人科医師が行い、当科の基準によりローリスクと判断された場合は、以降の健診について医師外来か院内助産システムかの選択を妊婦が行う。院内助産では助産師による妊婦健診と院内助産対象基準を満たしているか否かの評価を毎回行う。妊娠28週以降は胎児心拍モニタリングを毎回実施し、正常経過の場合でも妊娠28週、妊娠36週および妊娠40週で医師診察と超音波検査を行い、その度に妊娠・分娩のリスク評価を実施する。院内助産症

例の分娩には異常が発生しない限り医師は立ち会わない。

平成21年1月～平成22年12月の間に当科で分娩した2864例のうち、医師管理のローリスク妊婦（以下、医師管理群）937例と院内助産システム管理の妊婦（以下、院助管理群）444例における妊産婦と児の周産期予後を比較検討した。なお、表1に示した院内助産対象外条件に該当しない妊婦をローリスク妊婦とした³⁾。院助管理での妊娠管理中に何らかの理由により医師管

表1 千船病院 院内助産システム対象外条件

A, 合併症、またはその既往を有する妊婦 ・気管支喘息(妊娠中に症状が出現している場合) ・血小板減少症 ・腎障害 ・甲状腺機能亢進症 ・甲状腺機能低下症(内服治療中) ・心疾患 ・不整脈 ・WPW症候群 ・関節リウマチ ・全身性エリテマトーデス ・シェーグレン症候群 ・重症筋無力症 ・骨盤骨折 ・多発筋腫・頸部筋腫・子宮筋腫核出術後妊娠 ・子宮頸部高度異形成、子宮癌 ・卵巣嚢腫(奇形腫) ・てんかんやその他の精神疾患 ・糖尿病 ・その他問題と認める疾患	D, 検査において正常範囲を逸脱した妊婦 後期採血で下記の場合 ・白血球20000/μl以上 3000以下/μl ・Hb 8.5g/dl未満 ・血小板10万/μl以下 ・肝機能、腎機能異常 ・耐糖能異常
B, 感染症のある妊婦 ・B型肝炎 ・C型肝炎 ・HIV ・性器クラミジア ・外陰ヘルペス ・梅毒 ・淋菌 ・トリコモナス ・トキソプラズマIgM抗体陽性 ・風疹IgM抗体陽性	E, 異常妊娠経過を有する妊婦 ・若年妊娠16歳未満 ・過期妊娠(42週以降) ・妊娠週数不明 ・前置胎盤 ・多胎妊娠 ・切迫流産、切迫早産 ・胎位異常(妊娠30週以降で骨盤位、横位) ・妊娠高血圧症候群 ・妊娠糖尿病疑い(尿糖+2以上が2回持続) ・胎児奇形 ・胎児発育不全が疑われる場合(-1.5SD以下) ・巨大児・羊水過多、羊水過少 ・子宮内胎児死亡・胎児水腫 ・血液型不適合妊娠
C, 産科的既往を有する妊婦 ・既往帝王切開 ・頸管無力症の既往 ・重症妊娠高血圧症候群の既往 ・子癇の既往 ・HELLP症候群の既往 ・先天性疾患を有する児の分娩歴 ・血液型不適合妊娠の既往	F, その他 ・定期健診を受けてないもの

理へ移行し分娩した妊婦については院内助産対象外としたが、分娩時に医療介入した院内助産症例は院内助産管理症例としてデータの解析を行った。

出血量と微弱陣痛症例の入院から陣痛促進開始までの時間の統計解析はt検定で、その他の

統計解析は χ^2 検定で行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

医師管理群と院助管理群の患者背景および母児の転帰に関する結果を表2に示した。初産婦は医師管理群に、経産婦は院助管理群に多かつ

表2 医師管理群と院内助産管理群の比較結果

	医師管理937例	院助管理444例	
年齢	30.0歳	30.2歳	n.s.
初産	501例 (53.5%)	197例 (44.4%)	p=0.0016
経産	436例 (46.5%)	247例 (55.6%)	
帝王切開	38例 (4.1%)	19例 (4.3%)	n.s.
誘発・促進	200例 (21.3%)	44例 (9.9%)	p=0.0001
吸引・圧出	120例 (12.8%)	32例 (7.2%)	p=0.0019
産褥子宮収縮剤投与	157例 (16.8%)	54例 (12.2%)	p=0.0267
出血量平均値	447ml	455ml	n.s.
出血量1000ml以上	62例 (6.6%)	34例 (7.7%)	n.s.
会陰裂傷 無	239例 (25.5%)	113例 (25.4%)	n.s.
I / II 度	574例 (61.3%)	275例 (61.9%)	n.s.
III 度	34例 (3.6%)	8例 (1.8%)	n.s.
IV 度	5例 (0.5%)	0例 (0%)	n.s.
腔壁裂傷	47例 (5.0%)	29例 (6.5%)	n.s.
頸管裂傷	15例 (1.6%)	5例 (1.1%)	n.s.
会陰切開	60例 (6.4%)	12例 (2.7%)	p=0.0039
縫合	620例 (66.1%)	279例 (62.9%)	n.s.
分娩週数	39.7週	39.7週	n.s.
死産	0例 (0%)	0例 (0%)	
As1分値7点未満	41例 (4.4%)	15例 (3.4%)	n.s.
As5分値7点未満	5例 (0.5%)	0例 (0%)	n.s.
臍帯血pH 7.1未満	16例 (1.7%)	10例 (2.3%)	n.s.
臍帯血pH 7.2未満	83例 (8.9%)	32例 (7.2%)	n.s.
児体重2500g未満	45例 (4.8%)	22例 (5.0%)	n.s.
児体重3500g以上	124例 (13.2%)	55例 (12.4%)	n.s.

た($p=0.0016$)。初産婦、経産婦別に検討を行い、それぞれ表3および表4に結果を示した。

1) 母体の転帰

分娩方法では、帝王切開率は両群間に差を認めなかった(医師管理群vs院助管理群=4.1 vs 4.3%, n.s.)が、吸引・圧出分娩は医師管理群に有意に多かった(12.8 vs 7.2%, $p=0.0019$)。また分娩誘発・陣痛促進を実施した症例(21.3

vs 9.9%, $p=0.0001$)も医師管理群に多かった。分娩誘発・陣痛促進した症例の内訳を表5に示す。両群ともに約半数が微弱陣痛を適応としており、予定日超過がそれに続いた。医師管理群では、微弱陣痛に対して入院してから陣痛促進剤使用開始まで19時間36分を要したのに対し、院助管理群では29時間34分と医師管理群で陣痛促進剤を開始する時間が短かった($p=0.0025$)。

表3 初産婦における医師管理群と院内助産管理群の比較結果

	医師管理501例	院助管理197例	
年齢	28.7歳	30.2歳	n.s.
帝王切開	31例 (6.2%)	17例 (8.6%)	n.s.
誘発・促進	148例 (29.5%)	34例 (17.3%)	$p=0.0008$
吸引・圧出	85例 (17.0%)	21例 (10.7%)	$p=0.0458$
産褥子宮収縮剤投与	76例 (15.2%)	24例 (12.1%)	n.s.
出血量平均値	460ml	507ml	n.s.
出血量1000ml以上	36例 (7.2%)	21例 (10.7%)	n.s.
会陰裂傷 無	89例 (18.8%)	12例 (6.1%)	$p=0.0001$
I / II 度	308例 (61.5%)	133例 (67.5%)	n.s.
III 度	29例 (5.8%)	5例 (2.5%)	n.s.
IV 度	5例 (0.5%)	0例 (0%)	n.s.
腔壁裂傷	34例 (6.8%)	20例 (10.2%)	n.s.
頸管裂傷	8例 (1.6%)	1例 (0.5%)	n.s.
会陰切開	53例 (10.6%)	9例 (4.6%)	$p=0.0116$
縫合	375例 (74.9%)	150例 (76.1%)	n.s.
分娩週数	39週4日	39週6日	n.s.
死産	0例 (0%)	0例 (0%)	
As1分値7点未満	25例 (5.0%)	12例 (6.1%)	n.s.
As5分値7点未満	5例 (1.0%)	0例 (0%)	n.s.
臍帯血pH 7.1未満	11例 (2.2%)	8例 (4.1%)	n.s.
臍帯血pH 7.2未満	61例 (12.2%)	21例 (10.7%)	n.s.
児体重2500g未満	23例 (4.6%)	11例 (5.6%)	n.s.
児体重3500g以上	52例 (10.4%)	14例 (7.1%)	n.s.

また予定日超過妊娠を理由に分娩誘発を行った症例の分娩週数は両群間に差はなかった（41.3週 vs 41.5週, n.s）. 会陰裂傷の程度と割合はいずれも両群間に差を認めなかったが、会陰切開は医師管理群において多く実施されていた（6.4 vs 2.7%, $p=0.0039$ ）. 分娩時平均出血量（447 vs 455ml, n.s）や1000ml以上の多量出血症例（6.6 vs 7.7%, n.s）には両群間に差を認めない

ものの、分娩後に子宮収縮剤を投与した症例（16.8 vs 12.2%, $p=0.0267$ ）は医師管理群に多かった. 初産婦、経産婦別の比較では、分娩誘発・陣痛促進を実施した症例はいずれも医師管理群に多く（初産婦29.5 vs 17.3%, $p=0.0008$, 経産婦11.9 vs 4.0%, $p=0.0005$ ）、吸引・圧出分娩は初産婦で医師管理群に有意に多く（17.0 vs 10.7%, $p=0.0458$ ）、分娩後に子宮収縮剤を

表4 経産婦における医師管理群と院内助産管理群の比較結果

	医師管理436例	院助管理247例	
年齢	31.0歳	30.2歳	n.s.
帝王切開	7例 (1.6%)	2例 (0.8%)	n.s.
誘発・促進	52例 (11.9%)	10例 (4.0%)	$p=0.0005$
吸引・圧出	35例 (8.0%)	11例 (4.5%)	n.s.
産褥子宮収縮剤投与	81例 (18.6%)	30例 (12.1%)	$p=0.0309$
出血量平均値	431ml	427ml	n.s.
出血量1000ml以上	26例 (6.0%)	13例 (5.3%)	n.s.
会陰裂傷 無	150例 (34.4%)	101例 (40.9%)	$p=0.0043$
I / II 度	266例 (61.0%)	142例 (57.5%)	n.s.
III 度	5例 (1.1%)	3例 (1.2%)	n.s.
IV 度	0例 (0%)	0例 (0%)	n.s.
腔壁裂傷	13例 (3.0%)	9例 (3.6%)	n.s.
頸管裂傷	7例 (1.6%)	4例 (1.6%)	n.s.
会陰切開	7例 (1.6%)	3例 (1.2%)	n.s.
縫合	245例 (56.2%)	129例 (52.2%)	n.s.
分娩週数	39週4日	39週2日	n.s.
死産	0例 (0%)	0例 (0%)	
As1分値7点未満	16例 (3.7%)	3例 (1.2%)	n.s.
As5分値7点未満	0例 (0%)	0例 (0%)	n.s.
臍帯血pH 7.1未満	5例 (1.1%)	2例 (0.8%)	n.s.
臍帯血pH 7.2未満	22例 (5.0%)	11例 (0.8%)	n.s.
児体重2500g未満	22例 (5.0%)	11例 (4.5%)	n.s.
児体重3500g以上	72例 (16.5%)	41例 (16.6%)	n.s.

投与した症例は経産婦において医師管理群に多かった (18.6 vs 12.1%, $p=0.0309$). また会陰裂傷のない症例は初産婦では医師管理群において多く (18.8 vs 6.1%, $p=0.0001$), 経産婦では院助管理群において多かった (34.4 vs 40.9%, $p=0.0043$).

2) 児の転帰

分娩週数は両群間に差を認めなかった (39.7 vs 39.7週, n.s). 出生体重が2500g未満の児 (4.8 vs 5.0%, n.s) と3500g以上の児 (13.2 vs 12.4%, n.s) の割合も差がなかった. Apgar score 1 分値7未満 (4.4 vs 3.4%, n.s) と5分値7未満 (0.5 vs 0.0%, n.s) も差を認めなかった. さらに臍帯血データでは, 臍帯動脈血pH7.1未満 (1.7 vs 2.3%, n.s) およびpH7.2未満 (8.9 vs 7.2%, n.s) においても両群間に差を認めなかった. 死産症例は両群ともになかった. 初産婦・経産

婦別に検討しても医師管理群と院助管理群で児の予後の差はなかった.

3) 院助管理逸脱症例

院助管理群のうち62例は胎児因子, 母体因子や社会因子で医師管理となり, そのうち30例は医師の複数回の診察で経過に異常がないことを確認して, 再度院助管理へ移行して分娩に至った (表6).

考 案

欧米では古くから病院内に医師と連携した助産師主導の分娩システムが機能しているが, わが国ではいまだこのようなシステムは普及していない⁴⁾. 厚生労働省によれば, わが国の院内助産システムの普及状況は, 助産師外来が26.7%, 院内助産はわずかに3.6%であり⁵⁾, 理由の1つに医療者, 妊婦双方に産科医師不在の分娩の危険性を懸念する意見が根強くあること

表5 分娩誘発・陣痛促進背景

	医師管理200例	院内助産院44例	
微弱陣痛 (入院から促進剤使用開始までの時間)	101例 (50.5%) 19時間36分	24例 (54.5%) 29時間34分	n.s. $p=0.0025$
予定日超過 (分娩週数)	62例 (31%) 41.3週	8例 (18.2%) 41.5週	n.s. n.s.
前期破水	37例 (18.5%)	7例 (15.9%)	n.s.
その他	0例 (0%)	5例 (11.4%)	

表6 院内助産管理システム逸脱症例

経過中医師管理となったが 再度院内助産管理へ移行		経過中医師管理となり最後まで医師管理	
切迫早産	14例	本人希望	7例
NST異常	5例	胎児奇形	4例
胎位異常	3例	胎児不整脈	2例
妊娠高血圧症候群	2例	胎児発育不全	2例
クラミジアPCR陽性	2例	低置胎盤	2例
その他	4例	胎児心拍異常	2例
		羊水過多	2例
		妊娠高血圧症候群	2例
		転院希望	2例
		その他	7例
計	30例	計	32例

が考えられる。今回のわれわれの検討では、母体の転帰（帝王切開率、分娩時出血量、会陰裂傷の程度）および出生時の児の転帰（分娩週数、Apgar score1分値・5分値7点未満、臍帯動脈血pH7.1未満、臍帯動脈血pH7.2未満、2500g未満の低出生体重児、出生体重3500g以上の児）には両群間に有意な差はなかったが、医療介入（分娩誘発・陣痛促進、吸引・圧出分娩、分娩後子宮収縮剤投与、会陰切開）については、医師管理群が院助産群より有意に多かった。微弱陣痛症例において、入院してから陣痛促進を開始するまでの時間は医師管理群の方が院助産群より有意に短かったことから、医師の方が助産師より陣痛促進剤投与に積極的であることが推察される。また吸引・圧出分娩や分娩後子宮収縮剤投与、会陰切開などについても医師管理群で有意に多いことも、自分自身で医療介入ができる医師の立場と医師に依頼しなければならない助産師の立場の違いが背景にあるものと考えられる。初産婦、経産婦別の検討においても分娩誘発・陣痛促進は初産婦、経産婦いずれも医師管理群で有意に多く、会陰切開も初産婦において医師管理群に多かったが、児の予後には差がなかった。これらの結果から、分娩時の医療介入は医師管理群で有意に高かったものの、母体や児の転帰に両群間での有意差は認めず、院内助産システムで医師管理と同等に周産期管理を行うことは十分可能であると考えられる。Bodner-Adlerらは、年齢をマッチさせたローリスク妊婦1352人ずつを医師管理群と助産師管理群に割り当て、分娩予後の検討を行っている⁶⁾。その報告によると医師管理群においてオキシトシン投与や会陰切開が多いが、分娩時の出血量や児のApgar scoreには両群間に有意な差がなかったとしている。その他の海外の報告でも同様に医療介入が医師管理群に多くみられる⁷⁻¹¹⁾が、母児の転帰には医師管理群と助産師管理群で差がないとする文献が多くみられ、われわれの検討結果と一致する。本邦においても同様の検討の報告が散見されるが、その報告数は非常に少ない¹²⁻¹⁴⁾。国内外いずれの報告に

も医療介入が医師管理群に多い理由について言及されていないが、前述したように入院してから陣痛促進までの時間が医師管理群で短いことから推察されるように、自分自身で医療介入できるか否かの違いが影響しているものと思われる。この点については、今後の症例の積み重ねが必要である。以上の結果から、ローリスク妊婦については院内助産システムで医師管理と同等に管理できると考えられる。

また正常な妊娠経過をたどっていたとしても分娩時に不測の事態が発生したり、思いがけず児の全身状態が不良となる症例が存在する。今回のわれわれの調査でも医師管理の1.7%、院内助産管理の2.3%に臍帯動脈血pH7.1以下の症例がみられた。これらの症例では速やかに小児科医による治療が施され、全例日齢6までに退院となっている。また妊婦健診で診断し得なかった新生児の異常所見を約3%に認めたが、新生児科医師による精査加療が行われ、いずれも良好な経過をたどっている。このように異常発生時に搬送先の確保や搬送時間といったタイムロスなく迅速かつ適切に対応できる点が通常の助産所と異なる院内助産システムの利点である。しかし現状では、院内助産院とはいえ、そのすべてが当院のようにNICU/GCUを有し、新生児科医が24時間待機している施設ばかりではないことから、予期せぬ新生児仮死が発生した際に適切に対応できるシステムの整備や新生児蘇生法の普及が今後の課題である。

総 括

分娩時の医療介入は医師管理群で有意に高かったものの、母児の転帰においては有意差を認めず、院内助産システムで医師管理と同等に周産期管理を行うことは可能であると考えられた。他方、妊娠・分娩経過中の異常で医師管理となる症例も発生するため、異常発生時の対応やシステムの整備が必要であると考えられた。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会：CQ414「助産師主導院内助産システム」で取り扱い可能なLow risk妊娠・分娩とは？産婦人科診療ガイドライン産科編2011, 214-221, 2011.
- 2) 厚生労働省：平成20年3月31日医政発第0331028号厚生労働省医正局長通知「院内助産所・助産師外来開設促進事業などの実施について」2008.
- 3) 社会医療法人愛仁会千船病院・高槻病院看護部：チーム医療で支える院内助産院. p52-58, 株式会社薬ゼミ情報教育センター, 2010.
- 4) 飯田俊彦：地域中核病院における連携—医師からみる院内助産. 産と婦, 77 : 1188-1193, 2010.
- 5) 中林正雄：助産師外来とパースセンターの問題点と将来像—院内助産システムを中心として—産婦治療, 100 : 37-41, 2010.
- 6) Bodner-Adler B, Border K, Kimberger O, et al. : Influence of the birth attendant on maternal and neonatal outcomes during normal vaginal delivery : a comparison between midwife and physician management. *Wien Klin Wochenschr*, 116 : 379-384, 2004.
- 7) Hundley VA, Cruickshank FM, Lang GD, et al. : Midwife managed delivery unit : a randomized controlled comparison with consultant led care. *Br Med J*, 309 : 1400-1404, 1994.
- 8) Janssen P, Ryan E, Etches D, et al. : Outcomes of planned hospital birth attended by midwives compared with physicians in British Columbia. *Birth*, 34 : 140-147, 2007.
- 9) Fraser W, Hatem-Asmar M, Krauss I, et al. : Comparison of midwifery care to medical care in hospital in the Quebec Pilot Projects study : clinical indicators. *Can J Public Health*, 91 : 1-11, 2000.
- 10) Law YY, Lam KY : A randomized controlled trial comparing midwife-managed care and obstetrician-managed care for women assessed to be at low risk in the initial intrapartum period. *J Obstet Gynaecol Res*, 25 : 107-112, 1999.
- 11) Tumbull D, Holmes A, Shields N, et al. : Randomised, controlled trial of efficacy of midwife-managed care. *Lancet*, 348 : 213-218, 1996.
- 12) Suzuki S, Satomi M, Miyake H : Referrals during labor in midwifery care. *J Nippon Med Sch*, 76 : 226-228, 2009.
- 13) 鈴木俊治, 里見操緒, 平泉良枝, 他 : 第28回周産期学シンポジウム. 93-98, 2010.
- 14) 津崎恒明, 中永映子, 橋本みどり, 他 : 兵庫県公立八鹿病院の院内助産制度の実態—成果と問題点を中心に—母性衛生, 52 : 37-43, 2011.

【症例報告】

泌尿生殖器の先天奇形を合併した腔明細胞腺癌の1例

田中 絢香, 吉村 明彦, 小泉 花織, 中村 幸司
渡邊 慶子, 島津 美紀, 中辻 友希, 増原 完治
信永 敏克

兵庫県立西宮病院産婦人科

(受付日 2012/6/11)

概要 原発性腔癌は婦人科悪性腫瘍のなかでもまれな疾患で、欧米では腔明細胞腺癌は子宮内でジェチルスチルベストロールdiethylstilbestrol (DES) に曝露された若年女性に関連して発生することが報告されている。今回われわれは、DESの曝露歴がないにもかかわらず、左腎無形成と重複子宮といった泌尿生殖器の先天奇形を伴った腔明細胞腺癌の1例を経験したのでここに報告する。症例は60歳女性、2年前から不正性器出血があったが放置していた。持続する性器出血と下腹部痛を主訴に来院。精査により左前壁より発生した5cm大の腔腫瘤であり、明細胞腺癌stageII (T2NXM0) と診断した。画像検査にて重複子宮と左腎無形成を認めた。全骨盤照射と腔内照射を併用した放射線療法を施行したところ、腫瘍は完全に消失したため経過観察とした。治療開始から7年目に多発肺腫瘍を指摘され、腔明細胞腫瘍の再発と診断した。現在irinotecan-cisplatin (CPT-P) 療法を施行中である。DESに関連しない腔明細胞腺癌はまれであるが、泌尿生殖器系の先天奇形を伴った症例が数例報告されている。Müller管形成異常に関連して腔腺症が誘導され、腔明細胞腺癌の発生母地となる可能性が指摘されており、性器奇形のある症例では慎重な精査が必要と思われる。腔癌の予後因子である進行期や腫瘍径を考慮すると、本症例で放射線療法のみではなく化学療法を含めた集学的治療の必要性に関して検討の余地があったと考える。〔産婦の進歩65 (1) : 20-25, 2013 (平成25年2月)〕

キーワード：腔癌、明細胞腺癌、性器奇形、放射線療法

[CASE REPORT]

**A case of vaginal clear cell adenocarcinoma with congenital malformation
of the urogenital tract**

Ayaka TANAKA, Akihiko YOSHIMURA, Kaori KOIZUMI, Koji NAKAMURA
Keiko WATANABE, Miki SHIMAZU, Yuki NAKATSUJI, Kanji MASUHARA
and Toshikatsu NOBUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

(Received 2012/6/11)

Synopsis A primary vaginal clear cell adenocarcinoma (CCA) is rare among gynecologic malignancies and generally occurs in young women with prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES). We report a rare case of primary vaginal CCA in a 60-year-old female who had not been exposed to DES in utero, along with congenital malformation of the genitourinary tract resulting in left renal agenesis and uterus didelphys. The patient had experienced genital bleeding for the previous two years and lower abdominal pain. A physical examination showed a 5 cm tumor in the left anterior wall of the upper vagina and biopsy findings revealed a CCA. Radiological results indicated FIGO stageII vaginal cancer with congenital anomalies, including uterus didelphys and left renal agenesis. She was treated with a combination of brachytherapy and external-beam radiotherapy. Although MRI showed complete disappearance of the tumor, the patient developed multiple lung metastases seven years after radiation therapy, and received combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin (CPT-P). Primary vaginal CCA without DES exposure is extremely rare, though there are sev-

eral reports noting this type of carcinoma in conjunction with congenital malformation of the urogenital tract. Previous studies have speculated that vaginal adenosis is induced in association with Müllerian duct anomalies, which may provide a basis for carcinogenesis. It is important to perform careful examinations of patients with urogenital malformation. Based on the stage and tumor size in this case, and poor prognosis of affected patients, we speculate that there is room to consider the necessity of multidisciplinary treatments including chemotherapy in addition to irradiation. [Adv Obstet Gynecol, 65(1) : 20-25, 2013 (H25.2)]

Key words : vaginal cancer, clear cell adenocarcinoma, genital malformation, radiotherapy

緒 言

原発性陰癌の頻度は、全女性生殖器に発生する悪性腫瘍の1~2%といわれており、まれな疾患の1つである。陰癌の組織型は扁平上皮癌が80%以上を占めており、腺癌は10%未満である¹⁾。陰腺癌は陰腺症やWolff管の遺残組織、子宮内膜症病変などに関連して発生することが示唆されているが、欧米においては陰明細胞腺癌が胎内でジエチルスチルベストロール diethylstilbestrol (DES) に曝露された若年女性に関連して発生することが報告されている。

今回われわれは、胎児期にDESに曝露されていないにもかかわらず、泌尿生殖器の先天奇形を伴った陰明細胞腺癌の1症例を経験したのでここに報告する。

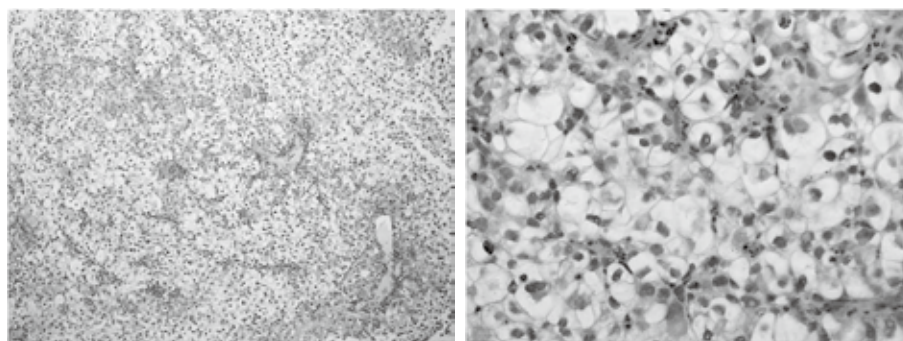
症 例

症例は60歳、47歳時に閉経した未経妊の女性で、44歳時に右鼠径ヘルニアにて手術加療された。2年前より不正性器出血を認めていたが放置していた。持続する不正性器出血に加え下腹部痛が出現したため前医を受診した。子宮頸部から陰壁にかけ易出血性の腫瘤性病変を認め、

子宮頸癌もしくは陰癌疑いにて当科紹介受診となった。

初診時の内診にて、陰壁近位側の2時方向から4時方向にかけて易出血性の浸潤性の腫瘤を認めた。陰中隔を認めず、子宮腔部は陰壁腫瘤により一部しか視認できず、外子宮口を1つのみ確認したが触診困難であった。直腸診上左陰傍組織は硬く抵抗を認めたが、直腸粘膜への浸潤は認めなかった。コルポスコピーでは、腫瘤は表面不整で易出血性で陰壁のIC（浸潤癌）の所見であった。

陰壁の病理組織診では砂粒体はみられず、腫瘤の周囲に好中球の浸潤を伴っていた。核異型が強く細胞質の淡明な腫瘍細胞が充実性に増生しており、明細胞腺癌と診断した（図1）。骨盤MRIでは陰壁2時から5時方向にT1強調画像で低信号、T2強調画像で不均一な高信号を呈する5×2.5cmの腫瘤が腔内腔に充満していた。腫瘤は辺縁不整で、一部は周囲組織とともに不均一に造影された（図2-1, 2）。腫瘤は子宮頸部と接しているのみで連続性はなく、頸部への浸潤は認めなかった。腫瘤は腔の下部1/3まで及



a) HE染色×100

b) HE染色×400

図1 陰腫瘍病理組織所見

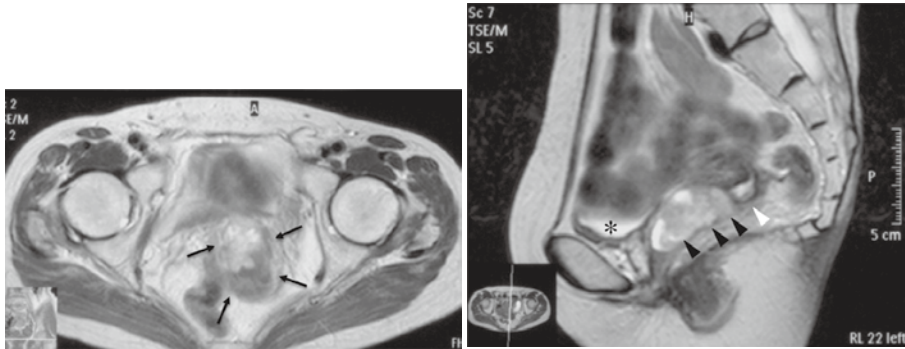


図2-1 骨盤MRI所見（単純T2強調画像）

- 左（横断像）：不均一に高信号を呈す腫瘤（黒矢印）が腔内に充満している。
2～5時方向の周囲脂肪織の一部に不均一な低信号域を認める。
右（矢状断像）：5×2.5cm大の腔腫瘤（黒矢頭）を認め、子宮頸部（白矢頭）との連続性はみられない。膀胱（*）筋層は保たれている。

んでいた。子宮は体部および頸部をそれぞれ2つ認め、重複子宮を初めて指摘された。右側子宮は萎縮していたが内膜、junctional zone、筋層の層構造を有していた。左側子宮の宫腔にT1強調画像およびT2強調画像で高信号を呈する貯留物を認め、子宮留血症を呈していた。明らかな腔中隔や腔留血症は指摘できず、鼠径および骨盤リンパ節転移を疑う所見は認められなかった（図3）。胸部および腹部CTにて明らかな転移巣を認めなかったが、左腎欠損を指摘された。膀胱鏡にて左尿管口を認めず、左腎無形成と考えられた。血液検査でSCC 1.1ng/ml, CEA 5.5ng/ml, CA19-9 0.1U/ml, CA125 97.6U/mlとCA125の上昇を認めた。

以上の所見からFIGO stageII（T2NXM0）の陰明細胞腺癌と診断し、放射線治療を開始した。全骨盤照射を計45Gy/25回施行し、腔内照射を計32Gy/4回併用した。放射線治療後、腔壁生検により腫瘍組織を認めず画像上腫瘍は消失した。CR（Complete Response）と診断し、追加治療はせず経過観察とした。治療開始から7年経過した時点でCA125 735.2U/mlと上昇を認めたためPET/CT検査を施行したところ、以前より指摘されていた両肺野の多発小結節が増加し長径が10mmに増大していた。肺結節の生検は病巣が小さく実施困難であったが、その他の原発巣を疑うような所見を認めず、腔癌多

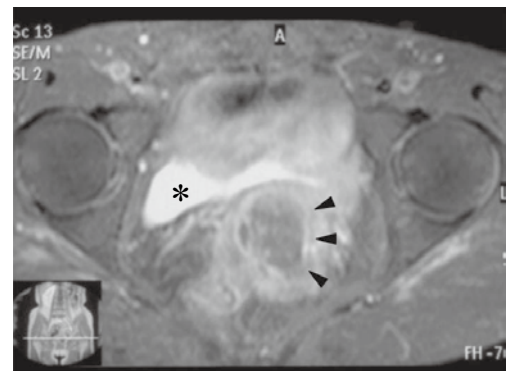


図2-2 骨盤MRI所見（造影T1脂肪抑制像）

- 横断像：腫瘤（黒矢頭）は辺縁不整で、腫瘤の一部と腔周囲の脂肪織が不均一に造影される。膀胱（*）や骨盤壁との距離は保たれている。

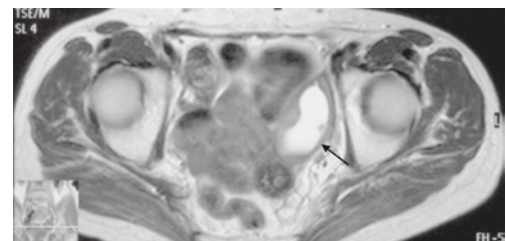


図3 骨盤MRI所見（単純T2強調画像）

- 横断像：子宮体部および子宮頸部をそれぞれ2つ認める。右側子宮は萎縮しており、左側では子宮宫腔に血性貯留物（矢印）を認める。腔中隔および腔留血症は認めず。

発肺転移と考えられた。Cisplatinを含む卵巣明細胞腺癌に準じたレジメンを選択し、cisplatin (60mg/m², day1) と irinotecan (60mg/m², day1, 8, 15) による全身化学療法を開始した。その後、腔壁の細胞診よりadenocarcinomaが検出され、局所再発および多発肺転移と診断した。

考 察

腔癌は全婦人科悪性腫瘍のなかでもまれな疾患であり、多くは60歳以上に発生するとされている²⁾。腔腺癌は腔腺症や子宮内膜症病変、Wolff管の遺残組織などと関連して発生することが知られているが、腺癌のなかでも明細胞腺癌は、DESに胎内で曝露された若年女性に高頻度に発生することが欧米で明らかにされている。近年ではDESに曝露されていない腔明細胞腺癌の報告例が認められるようになったが、泌尿生殖器の先天奇形を伴う症例はこれまでに6例報告されており(表1)、泌尿生殖器の発生異常と腔腺症の関連性について示唆されている。

腔腺症とは、腔上皮が重層扁平上皮に置換された後もMüller管由来の腺上皮成分が残存している状態を指す。OttらやUeharaらは、子宮や腔、尿管などの構造異常の存在により、腔上皮においてMüller管上皮から重層扁平上皮へ置換される過程が妨げられると推測し、腔腺症が誘導された可能性について言及している^{3,4)}。腔腺症は腔明細胞腺癌の97%の症例に関連するとされて

おり、腔明細胞腺癌のprecursorである可能性が考えられる⁹⁾。Satoらは重複子宮を伴う重複腔よりMüller管上皮が遺残して腔腺症を合併し、何らかのホルモン環境の下に癌化したことを推測している⁸⁾。本症例では尿路奇形は確認されているが、病理組織標本が腔壁の一部の生検にとどまっていることもあり、腔腺症は確認できなかった。しかし、文献で示唆されているように、泌尿生殖器奇形から腔壁の扁平上皮への置換が阻害され、腔腺症が誘導され腔明細胞腺癌の発生母地となり得た可能性が考えられる。泌尿生殖器奇形を有する症例では、前癌病変および悪性腫瘍の存在の可能性を念頭におき精査することが必要と思われる。

腔癌がまれな疾患であることから、コンセンサスが得られた標準治療がないのが現状であるが、進行期や部位に応じて個別に治療法を選択すべきとされている。I期で腔上方に限局した症例やIV期で膀胱腔瘻や直腸腔瘻を有する症例、放射線治療後の再発例などは手術適応となることもあるが、一般には放射線療法が選択される例が多い⁹⁾。

腔癌の予後因子としてまず挙げられるのが進行期である¹⁰⁻¹²⁾。FIGOのannual report (2006年)によると、腔癌全体の進行期別の5年生存率はI期が77.6%, II期が52.2%, III期が42.5%, IVa期が20.5%, IVb期が12.9%であった¹³⁾。腫瘍径も重要な予後因子として考えられており、

表1 泌尿生殖器の先天奇形を伴う腔明細胞腺癌の報告

報告者	年齢	性器奇形	TNM 分類	尿路奇形	その他の異常	腔腺症	治療	結果
Uehara ⁴⁾	54	双角子宮 腔中隔	pT1N0M0	左腎無形成	中腎・後腎遺残	あり	骨盤内臓除臓術	43 カ月後再発なし
Zeeshan-un-din ⁵⁾	27	重複子宮 重複腔	pT1N1M0	左腎無形成	内臓逆位	記載なし	広汎子宮全摘術 腔部分切除術	記載なし
Kanemura ⁶⁾	29	双角子宮	pT1N0M0	右腎無形成	Gartner 管	記載なし	広汎子宮全摘術 広範囲腔切除術	8 カ月後再発なし
Ott ³⁾	17	なし	pT2N0M0	左腎低形成 異所性尿管開口	Gartner 管	なし	広汎子宮全摘術 腔部分切除術 放射線療法	記載なし
Tanaka ⁷⁾	17	双角子宮	T2NXM0	なし	染色体異常	記載なし	化学療法	寛解後記載なし
Satou ⁸⁾	38	重複子宮 重複腔	詳細不明	右腎無形成	記載なし	あり	広汎子宮全摘術 放射線療法 化学療法	16 カ月後死亡
Tanaka(本例)	60	重複子宮	T2NXM0	左腎無形成	なし	なし	放射線療法	84 カ月後多発肺転移

FrankらやShahらの報告によると腫瘍径が4cm以上になると5年生存率や死亡率に有意差を認めている^{11,12)}。組織型については、腺癌が扁平上皮癌に比し予後が悪いとする報告と有意差を認めないとする報告があり、現時点では一定の見解が得られていない¹⁾。Frankらは放射線治療を施行した陰扁平上皮癌およびDESに関連しない明細胞腺癌を含めた陰腺癌について検討し、5年生存率は陰扁平上皮癌が58%であったのに対し陰腺癌は34%であった ($p<0.01$) ことを示した¹⁴⁾。また5年間の骨盤内病変制御率 (81% vs 31%; $p<0.01$)、遠隔転移率 (15% vs 39%; $p<0.01$) に関しても、陰扁平上皮癌に比し陰腺癌が有意に予後不良であったと報告している。Chyleらも放射線治療を施行した陰扁平上皮癌とDESに関連しない陰腺癌について検討しており、陰腺癌の局所再発率および遠隔転移率が陰扁平上皮癌に比し2倍以上であることを示した¹⁵⁾。一方、Shahらは陰扁平上皮癌と陰腺癌の全体の5年生存率はいずれも78%で、ハザード比も有意差を認めなかったと報告している¹²⁾。

本症例は最大腫瘍径が5cmに及ぶII期の陰癌であり、予後不良である可能性を念頭において治療法を考慮する必要があった。陰癌再発後の生存期間中央値は10.5カ月¹⁵⁾と治療抵抗性であり、局所治療のみならず全身的な治療を検討する余地があったと考えられる。Shahらは手術療法のための治療法が陰癌の予後を改善すると指摘しているが、腫瘍摘出可能と考えられるような早期癌が手術対象となることが要因として推測されており、化学療法の有用性についてはデータを欠いているため検討されていない¹²⁾。近年陰癌に対する同時化学放射線療法の有用性についての検討が散見されるようになり、陰腺癌でも少数であるが有効であった症例が報告されている。Samantらは陰腺癌を含めた陰癌にcisplatinを併用した同時化学放射線療法を施行した12例について検討し、5年間の無病生存率および局所制御率において良好な結果を得ている¹⁶⁾。またGuiouらは直腸陰中隔に発生した明

細胞腺癌に対し、cisplatinとpaclitaxelを併用した同時化学放射線療法を施行して6年間再発なく経過した症例につき報告している¹⁷⁾。これらの報告では脱落例が少なく毒性も許容できる程度であり、同時化学放射線療法が十分に実施可能な治療法であるとしている。陰癌に対する放射線治療と同時化学放射線療法を比較した無作為試験は報告されておらず、同時化学放射線療法の際に推奨される抗癌剤などについてもcisplatinを含んだ報告が多いものの一定の見解はいまだ得られていない。陰癌、とくに陰腺癌はまれな疾患であるため、治療に関する大規模な試験は困難であることが予想されるが、今後のさらなる症例の蓄積により、予後および治療に関する解析が必要と思われる。

結 語

今回われわれは、左腎無形成と重複子宮を合併した陰明細胞腺癌というまれな症例を経験した。DESに曝露されていない例でも泌尿生殖器の奇形に関連して生じた陰腺癌から陰明細胞腺癌が発生する可能性について、また明細胞腺癌を含む陰腺癌に対する同時化学放射線療法をはじめとした集学的治療の必要性について、同様の症例を重ねて検討し、予後改善に寄与する治療法の確立が望まれる。

参考文献

- 1) Berek JS, Hacker NF : Gynecologic Oncology 5th. p576-592, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009.
- 2) Barakat R, Markman M, Randall M : Principles and Practice of Gynecologic Oncology 5th. p591-622, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009.
- 3) Ott MM, Rehn M, Müller JG, et al. : Vaginal clear cell carcinoma in a young patient with ectopic termination of the left ureter in the vagina. *Virchows Arch*, 425 : 445-448, 1994.
- 4) Uehara T, Onda T, Sasajima Y, et al. : A case of vaginal clear cell adenocarcinoma complicated with congenital anomalies of the genitourinary tract and metanephric remnant without prenatal diethylstilbestrol exposure. *J Obstet Gynaecol Res*, 36 : 681-685, 2010.
- 5) Zeeshan-ud-din, Ahsan A : Vaginal clear cell adenocarcinoma with associated Müllerian duct anomalies, renal agenesis and situs inversus : re-

- port of a case with no known in-utero exposure with Diethylstilboestrol. *J Pak Med Assoc Aug*, 59 : 568-570, 2009.
- 6) 金村昌徳, 寺井義人, 植田政嗣, 他 : 子宮奇形を伴った原発性陰明細胞腺癌の1例. 産婦の進歩, 56 : 452-457, 2004.
 - 7) Tanaka H, Tabata T, Yanase H, et al. : Clear cell adenocarcinoma of the vagina in a young female, treated by combination chemotherapy (local and systemic chemotherapy), complicated with chromosomal abnormality. *Gynecol Oncol*, 55 : 259-264, 1994.
 - 8) Sato Y, Takasu K : Clear cell adenocarcinoma in duplicated and imperforated vagina with didelphys uterus - a case report. *J Kyoto Pref Univ Med*, 99 : 725-738, 1990.
 - 9) Berek JS : Berek & Novak's Gynecology 15th. p1339-1344, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2012.
 - 10) Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M, et al. : Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 44 : 37-45, 1999.
 - 11) Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, et al. : Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 62 : 138-147, 2005.
 - 12) Shah CA, Goff BA, Lowe K, et al. : Factors affecting risk of mortality in women with vaginal cancer. *Obstet Gynecol*, 113 : 1038-1045, 2009.
 - 13) Beller U, Bebedet JL, Creasman WT, et al. : Carcinoma of the vagina. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 95 (Suppl 1) : S29-42, 2006.
 - 14) Frank SJ, Deavers MT, Jhingran A, et al. : Primary adenocarcinoma of the vagina not associated with diethylstilbestrol (DES) exposure. *Gynecol Oncol*, 105 : 470-474, 2007.
 - 15) Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA, et al. : Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina : outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 35 : 891-905, 1996.
 - 16) Samant R, Lau B, E C, et al. : Primary vaginal cancer treated with concurrent chemoradiation using Cis-platinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 69 : 746-750, 2007.
 - 17) Guiou M, Hall WH, Konia T, et al. : Primary clear cell adenocarcinoma of the rectovaginal septum treated with concurrent chemoradiation therapy : a case report. *Int J Gynecol Cancer*, 18 : 1118-1121, 2008.

【症例報告】

子宮内反および膀胱破裂をきたした子宮癌肉腫の1例

滝 真奈, 寒河江悠介, 稲田収俊, 宮崎有美子
和田美智子, 横山玲子, 坂田晴美, 吉田隆昭
中村光作

日本赤十字社和歌山医療センター産婦人科

(受付日 2012/6/13)

概要 子宮内反とは、子宮が内膜面を外方に反転した状態をいう。分娩と関係なく起きるのはまれで、非産褥性子宮内反とともに膀胱破裂が生じた症例の報告は著者が調べた範囲ではない。今回、われわれは子宮内反および膀胱破裂をきたした子宮癌肉腫の1例を経験したので報告する。症例は81歳、2経妊2経産、腹部膨満と意識障害を主訴に当院に救急搬送された。陰鏡診・内診および画像検査で腔内に充填する壊死を伴った腫瘍、腹水貯留と両側軽度水腎症を認めた。骨盤MRI画像から子宮底部から発生した腫瘍による子宮内反が推測された。また血液検査では血清クレアチニンが5.7mg/dlと高値を呈していた。入院後保存的加療にて血清クレアチニンは著明に低下したが、炎症反応は増悪したため開腹すると、子宮底は両側円靭帯と付属器、骨盤漏斗靭帯を引き込みながら内部に陥没していた。また膀胱頂部に3mm径の破裂孔を認めた。膀胱破裂が原因で腹腔内に尿が漏出、血管内に尿毒素（クレアチニン・カリウム）が再吸収され血清クレアチニンが上昇していたと推測された。内反の絞扼が強く子宮整復できなかったため、内反した状態で腹式単純子宮全摘と両側付属器切除ならびに膀胱修復術を施行した。摘出した標本を観察したところ、子宮底部より出血壊死を伴った充実性腫瘍が発生しており、子宮内腔に外向性に発育することで内反を起こしたと考えられた。病理組織診断は子宮癌肉腫であった。術後数週間に腔断端再発したため放射線治療を行ったが、治療中に多発肺転移が出現し、術後4カ月で原病死した。〔産婦の進歩65 (1) : 26-31, 2013 (平成25年2月)〕

キーワード：子宮癌肉腫、子宮内反、膀胱破裂

【CASE REPORT】

Non-puerperal uterine inversion and ruptured bladder caused by uterine carcinosarcoma

Mana TAKI, Yusuke SAGAE, Kazutoshi INADA, Yumiko MIYAZAKI
Michiko WADA, Reiko YOKOYAMA, Harumi SAKATA, Takaaki YOSHIDA
and Kosaku NAKAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

(Received 2012/6/13)

Synopsis Non-puerperal uterine inversion is an extremely rare condition that has been reported in only about a hundred cases since 1940, based on a literature search using the search terms “chronic non-puerperal uterine inversion”. Furthermore, no cases with uterine inversion and ruptured bladder have been reported. We report a rare case of uterine inversion with ruptured bladder caused by a uterine carcinosarcoma. An 81-year-old menopausal woman, gravida 2 para 2, was referred to our hospital with abdominal distension and unconsciousness. A pelvic examination demonstrated numerous ascites and a huge mass filling her pelvis and vagina. MRI revealed a heterogeneous mass arising from the uterine fundus and U-shaped uterine cavity, which suggested a uterine inversion. Blood tests showed high levels of creatinine and C-reactive protein. At laparotomy, the uterus was totally inverted and her bladder was ruptured with a 3mm-sized hole. We performed a total abdominal hysterectomy with a bilateral salpingo-oophorectomy and bladder repair. The pathological diagnosis was uterine carcinosarcoma. We report our experience and discuss how the uterine

carcinosarcoma caused the bladder rupture. [Adv Obstet Gynecol, 65(1): 26-31, 2013 (H25.2)]

Key words : carcinosarcoma uterine inversion, non-puerperal, bladder rupture

緒 言

非産褥性の子宮内反は筋腫分娩によるものが多く、その他子宮肉腫などの悪性疾患でも起こることが報告されている¹⁻⁵⁾。非産褥性は産褥性と異なり慢性に発症・進行する。そのため性器出血や腔からの腫瘍の触知、下腹痛、排尿障害などで発覚することがほとんどで、重篤な状態に陥ることはほとんどない。

今回、われわれは子宮内反および膀胱破裂をきたし、重篤な状態に陥った子宮癌肉腫の1例を経験したので報告する。

症 例

症例は、2経妊2経産の81歳の女性で、家族歴に特記事項はなく、既往歴は虫垂炎のみで生来健康で日常生活は自立していた。数カ月前より帯下増量を認めたが、不正性器出血はなかった。当日朝より腹部膨満が出現、夕方意識障害のために自宅で倒れているところを家人が発見し、前医に救急搬送された。胸腹部CT画像で骨盤内を占拠する巨大腫瘍を認めたため当院に紹介搬送され、同日緊急入院となった。

当院に搬送されてきたときの所見は、身長152cm、体重40.0kg、BMI17.31 (kg/m²)、血圧86/57mmHg、脈拍117回/分、体温37.5℃、SpO2 95% (room air下) と軽度頻脈を認めた。

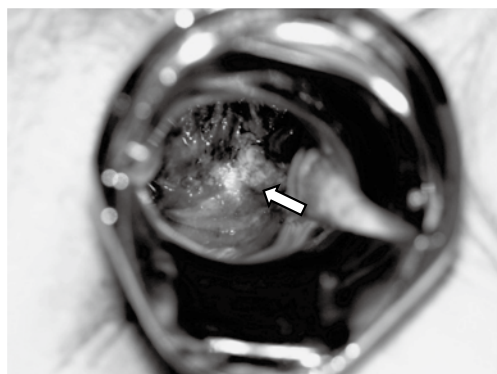


図1 腔内を占拠する腫瘍
腔内に突出する壊死した白色充実性腫瘍 (矢印) を認める。

JCS II-20 (大声で呼びかけ、強く揺するなどして開眼する) と意識障害を認めた。腹部は全体に膨満しているが、腹部圧痛、筋性防御および反跳痛は認めなかった。尿道バルーンを挿入したところ黄色尿の流出を認めた。腔鏡診で、腔内に突出する白色充実性腫瘍 (図1) を認め、視野で確認できる部分は壊死していた。腫瘍のために子宮頸部は視認できない状態だった。腔壁に異常所見は認めなかった。直腸診にて直腸への腫瘍による圧排は認めたが、浸潤を示唆する所見は認めなかった。帯下は淡黒褐色で悪臭があり、感染が示唆された。腔から腫瘍を生検したが、壊死組織のみで悪性所見は認めなかった。経腹超音波では骨盤内に約11×8cm大の高輝度で比較的均一な腫瘍を認めた。胸腹部造影CT検査 (図2) では、膀胱背側に造影効果に伴う巨大腫瘍を認め、両側尿管は軽度拡張している。

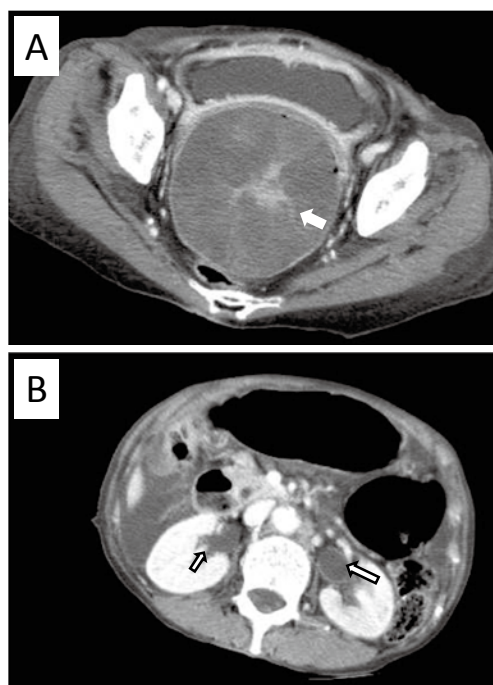


図2 造影CT画像

A : 腔内に腫瘍 (矢印) が充満している。
B : 尿管が軽度拡張 (矢印) している。

た。腫瘍により上腹部優位に腹水貯留を認める他には、明らかな悪性所見や有意なリンパ節腫大は認めなかった。骨盤造影MRI検査（図3）では、腔内腔を占拠する巨大腫瘍を認め、腫瘍内に子宮全体が沈んでいた。腫瘍はT2強調画像で高信号-低信号の混在した非常に多彩な信号を示し、T1強調画像にて不均一に高信号を呈しており、非常に強い出血壊死・変性が示唆された。子宮は内反が疑われ、腫瘍は子宮底部にて筋層との境界が不明瞭だったことから、子宮底部から内腔に突出するように腫瘍が著明に発育した結果、子宮が内反したと考えられた。

血液検査所見（表1）では、好中球優位の白血球増加（WBC 9200/ μ l, Neut. 93.9%）、炎症反応上昇（CRP 9.0mg/dl）、線溶系亢進



図3 骨盤MRI T2強調画像（矢状断）(a. 腫瘍 b. 子宮 c. 腔壁 d. 膀胱) 子宮が内反して腔内腔を占拠する腫瘍内に引き込まれている。子宮腔はU字型を呈している。

（APTT 57.3 秒, D-dimer 9.47 μ g/ml）およびクレアチニン値の上昇（5.7mg/dl）を認めた。その他LDH 309IU/l, CK 1238IU/lと高値を認めた。腫瘍マーカーは、CA125 46.7U/ml, CEA 5.6ng/ml, SCC 12.4ng/mlとそれぞれ軽度上昇していたが、CA19-9は29.7U/mlと正常範囲内だった。腹水は黄色透明で、腹水細胞診は陰性であった。また血液・腹水・尿からの細菌培養検査でProteus mirabilisが検出された。

上記の精査の結果、子宮内反を伴った骨盤内腫瘍および同部位を感染源とした敗血症の状態と診断した。血清クレアチニン 5.7mg/dlと重度の腎不全状態が推測されたが、乏尿はなく、軽度水腎症があるのみの病態とは大きく乖離していた。しかし、その他の原因は不明であり、泌尿器科と相談し経過観察することとした。

入院当日より抗菌薬（MEPM）の投与を開始した。血清クレアチニンの著明な改善

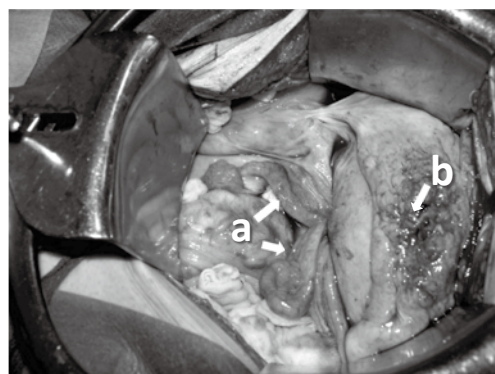


図4 手術所見 (a. 卵管・円靱帯 b. 破裂孔) 引き込まれている卵管および円靱帯が確認できる。膀胱に約3mmの破裂孔を認める。

WBC	9200/ μ l	AST	55 IU/L	Na	140 mEq/L
RBC	343 $\times$ 10 ⁴ / μ l	ALT	25 IU/L	K	4.9 mEq/L
Hb	8.0 g/dL	LDH	309 IU/L	Cl	106 mEq/L
Hct	27.9 %	ALP	364 IU/L	Ca	8.2 mg/dL
PLT	414000/ μ l	CK	1238 IU/L	CRP	9.00 mg/dL
Neut	93.9 %	TP	5.8 g/dL		
PT (INR)	1.22	T-Bil	0.4 mg/dL	CA125	46.7 U/ml
APTT	57.3 秒	Cre	5.7 mg/dL	CEA	5.6 ng/ml
Fib	485 mg/dL	BUN	46 mg/dL	SCC	12.4 ng/ml
D-dimer	9.47 μ g/ml			CA19-9	29.7 U/ml

表1 入院時血液所見

各検査項目中、下線で示した項目が異常値である。

(5.7mg/dl→0.9mg/dl) および腹部膨満が軽快したが、意識状態はJCSII-20のまま改善はなく、CRP 31.85mg/dlとさらに上昇した。これ以上の保存的治療は困難と判断し、第4病日に全身麻酔下にて開腹術を施行した。

開腹したところ、腹腔内は黄色透明の腹水で充満していた。子宮は両側円靱帯・骨盤漏斗靱帯を引き込んで完全に内反していた。また膀胱頂部に約3mmの破裂孔を認めた。膀胱壁の菲薄、壊死は認めなかった(図4)。子宮と膀胱、尿管といった周囲臓器との位置関係の把握が困難であったため、まず子宮の整復を試みた。内反で子宮が完全に腫瘤内に陥没していたため、Huntington法にて内反子宮の陥凹部から把持して牽引を試みたが、内反は非常に強固であり、整復は不可能だった。そのため、膀胱破裂部位から膀胱内部に鉗子を挿入し、逆行性に尿管の位置を同定し、内反した状態で腹式単純子宮全摘、両側付属器切除術および膀胱修復術を施行した(手術時間:2時間25分、術中出血量:1223ml、腹水量:1300ml、濃厚赤血球輸血4単位)。

摘出標本(図5)では、腫瘤は60%程度が壊死しており、腔内に充満していた。子宮底部を起始部として腫瘤は発生しており、内腔に外向性に発育していた。底部以外の子宮内腔および腔壁への肉眼的浸潤は認めなかった。術後病理組織所見(図6)では、腫瘤の一部で扁平上皮化生を伴った類内膜腺癌の像を認め、その他の部分で非常に低分化な肉腫成分を認めたことから、類内膜腺癌と未分化間質肉腫の成分を含む癌肉腫と診断した。腫瘍には菌塊を伴った壊死部分を認めた。子宮頸部へ腫瘍は進展しており、腔断端も陽性であった。両側卵巣および卵管に異常所見は認めなかった。

術後MEPMからCEZにde-escalationし、抗生剤治療を継続した。全身状態は徐々に改善し、それとともに意識レベルも改善した(図7)。腫瘍マーカーも正常範囲内に低下した。その後、術後数週間で腔断端に局所再発した。年齢を考慮し放射線治療を追加施行した。しかし、骨盤外照射42 Gy, RALS 5 Gy施行した時点で血清

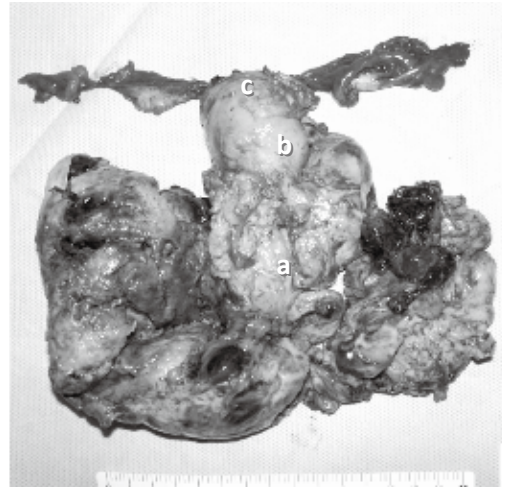


図5 摘出標本 (a. 腫瘍 b. 子宮体部 c. 子宮頸部) 子宮底部から壊死を伴った腫瘍が発生しており、子宮は内反している。

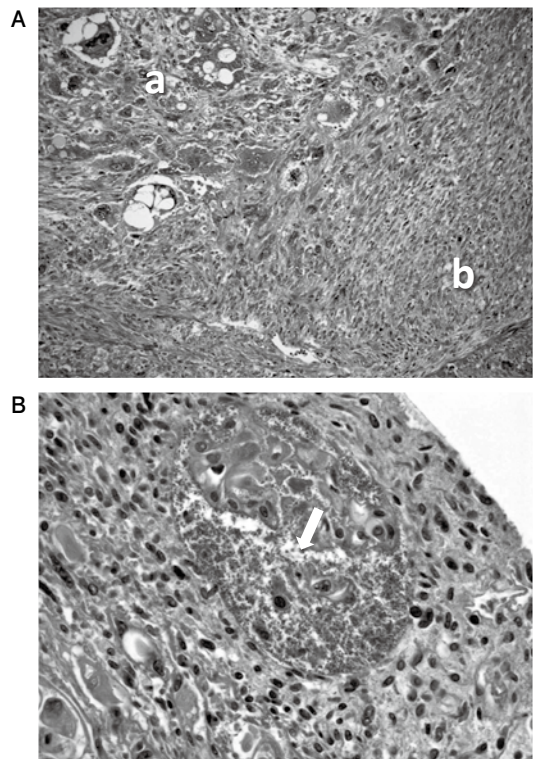


図6 病理組織標本

A: 癌肉腫 a. 癌 b. 肉腫(HE染色×200倍)
B: 腫瘍内に菌塊(矢印)を認めている。
(HE染色×400倍)

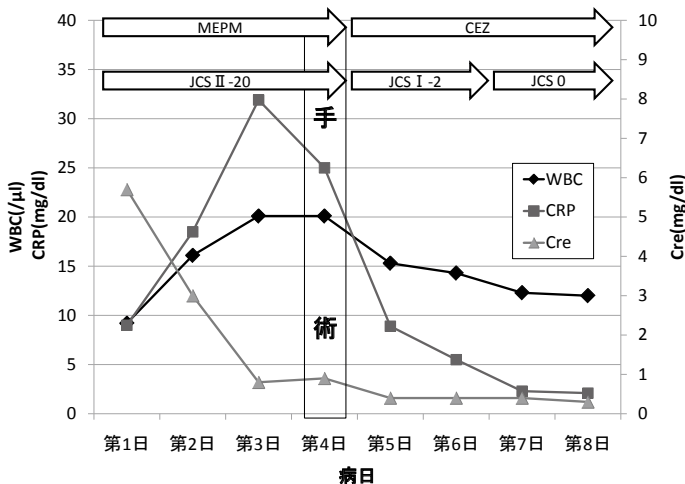


図7 白血球・CRP・血清クレアチニンの推移

クレアチニンの上昇を認めたため、胸腹部CT検査を施行したところ、多発肺転移および両側水腎症を認め、放射線治療を中断、発症4カ月で原病死に至った。

考 察

子宮内反は産褥性と非産褥性の2つに分類される。大半が前者であり、分娩と関係なく起こる非産褥性子宮内反は極めてまれである¹⁻⁵⁾。非産褥性はそのほとんどが腫瘍性で、子宮内腔に存在する腫瘍が発育し、子宮内腔を拡大して子宮筋層の菲薄化が生じ、また腫瘍を排出しようとする子宮収縮や腫瘍自体の重量の素因も加わって、腫瘍が腔内に排出し、その際生じるとされている。特徴的な症状としては、不正性器出血、帯下の増量、下腹痛、過多月経、排尿困難などがある。また産褥性と異なり慢性に発症・進行するため、重篤な状態に陥る場合はまれである。内診にて腔内に腫瘍を触知し、かつ子宮底が触れない場合に本疾患が疑われる。しかし、腫瘍性では筋腫分娩や子宮内膜ポリープなど他の疾患との鑑別が困難であり、MRIなどの画像を用いた検索が有効となってくる。

MRI検査では、本症例で見られたように、矢上断での子宮腔がU字型を呈することが特徴的である。また不全子宮内反の場合では、子宮体部の冠状断にて、低シグナルの子宮筋層の周囲を中等度シグナルの子宮内膜が取り囲み、いわ

ゆる“bull's eye像”を呈することで診断が可能である⁶⁾。

治療方針としては、良性・悪性の鑑別、年齢、挙児希望の有無などを考慮して決定する。しかし報告例を調べたが、そのほとんどで子宮摘出されている。子宮摘出するに際し、内反した状態では子宮動脈や尿管などの解剖学的位置関係の把握が困難であり、子宮整復してから子宮摘出を施行した方が分かりやすい。本症例では偶然、膀胱破裂孔から膀胱、尿管と子宮の位置関係を把握できたが、内反

しているために子宮頸部が菲薄化しており、一見して腔と子宮頸部の境界の判別が困難だった。しかし腫瘍性の場合、産褥性とは異なり拘縮しているため、手動的に内反を戻すことは不可能である。

内反整復の方法としては、腔式と腹式が挙げられる。腔式ではSpinelli手術（前腔円蓋・前腔壁・子宮前壁を正中切開し子宮を整復する）やKüstner手術（後腔円蓋・後腔壁・子宮後壁を正中切開し子宮を整復する）がある⁷⁻⁸⁾。腹式としてはHuntington手術（開腹して内反漏斗部の子宮体表面をマルチン単鉤鉗子またはミューズ双鉤鉗子で繰り返し牽引して整復する）や、Haultain手術（Huntington手術が困難な場合、子宮後壁に縦切開を加えて、切開口から内反部を牽引して整復する）がある⁹⁻¹⁰⁾。非産褥性子宮内反では子宮摘出を行うことが多いため、整復方法としては腹式を選択されることが多い。本症例ではHuntington手術にて整復を試みたが、成功しなかった。術後に非産褥性子宮内反の報告例を検討したところ、Huntington手術では整復に成功した症例はなく、Haultain手術の方が整復に成功しやすいと報告されていた⁵⁾。また整復するに際し、腔式アプローチで腫瘍の一部を切除したり、子宮壁の切開創から腫瘍茎部を切除し腔式で腫瘍を摘出したりなどの工夫がされていることが多く、非産褥性子宮内反の整

復の際はこのような工夫が必要と考えられる³⁾。

また本症例では膀胱破裂を伴っていた。“Non-puerperal uterine inversion” および “bladder rupture” で検索したが、合併した症例は1例も報告されていなかった。

膀胱破裂は概して外傷性膀胱破裂と膀胱自然破裂の2つに分類される¹¹⁾。また破裂部位により腹膜内と腹膜外および腹膜内外に分類される。膀胱自然破裂は、下腹部に強い鈍的な外力が加わる際に生じる外傷性とは違い、軽微な外力でも起こる。一般的に腹膜内破裂となり、癌、放射線治療、手術後や膀胱の疾患（神経因性膀胱）や膀胱壁が脆弱な高齢者などに起こりやすい。産婦人科領域において膀胱破裂をきたすものとしては、子宮悪性腫瘍などでの放射線治療の既往や分娩時の子宮破裂に伴い急性に生じるものが多い。本症例では放射線治療の既往はなかったが、高齢で脆弱な膀胱が、子宮内反により過伸展の状態となったために膀胱破裂をきたしたと考えられる。また腫瘍への局所感染が全身に拡大し敗血症の状態となって、組織自体が強い炎症に曝され傷害を受けていたことも要因の1つになったと考えられる。

膀胱破裂の症状として血尿、尿閉、腹痛などがある。腹膜内破裂では悪心、嘔吐、発熱および白血球増多などの腹膜刺激症状や汎発性腹膜炎症状を示すことが多く、急性腹症として治療されることも多い。

また腹腔内に貯留した尿が、腹膜に分布する毛細血管を介して拡散・濾過・透析液-血管内浸透圧較差にて尿毒素（クレアチニン、カリウム）が血管内に再吸収されるという、いわゆる腹膜自己透析（peritoneal-self-dialysis）の状態となり偽腎不全を呈することが多い¹²⁾。本症例でも入院後尿道バルーンを留置した後から、腹腔内の尿の貯留が軽快することで腹部膨満が改善するとともに偽腎不全状態も改善を認めた（図7）。

結 語

今回われわれは子宮内反および膀胱破裂をきたした子宮癌肉腫の1例を経験した。本症例では、①子宮内反による膀胱の過伸展、②高齢による膀胱の脆弱化、③敗血症の複数の要因から膀胱破裂をきたしたと考えられた。

子宮口から腫瘍が脱出する症例では、MRIによる画像検索で事前に子宮内反の可能性について言及することができるため非常に有用である。

また急性腹症のような症状を伴い、血清クレアチニン高値の状態を呈しているものの典型的な腎不全の臨床症状と異なっている場合は、膀胱破裂の可能性を疑う必要がある。

文 献

- 1) Jones HW Jr : Non-puerperal inversion of the uterus. *Am J Surg*, 81 : 492-495, 1951.
- 2) Takano K, Ichikawa Y, Tsunoda H, et al. : Uterine inversion caused by uterine sarcoma : a case report. *Jpn J Clin Oncol*, 31 : 39-42, 2001.
- 3) Cormio G, Loizzi V, Nardelli C, et al. : Non-puerperal uterine inversion due to uterine sarcoma. *Gynecol Obstet Invest*, 61 : 171-173, 2006.
- 4) Pandit U : Prolapsed uterine sarcoma causing non-puerperal uterine inversion in a post menopausal woman. *J Nepal Med Assoc*, 45 : 373-374, 2006.
- 5) Kilpatrick CC, Chohan L, Maier RC : Chronic non-puerperal uterine inversion and necrosis : a case report. *J Med Case Reports*, 4 : 381, 2010.
- 6) Moulding F, Hawnaur JM : MRI of non-puerperal uterine inversion due to endometrial carcinoma. *Clin Radiol*, 59 : 534-537, 2004.
- 7) Spinelli PG : Inversion of the uterus. *Riv Ginec Contemp*, 11 : 567-570, 1897.
- 8) Küstner O : Methode Konservative Behandlung der invertierten uteri puerperalis. *Zentralbl Gynakol*, 17 : 945, 1983.
- 9) Huntington JL, Irving FC, Kellog FS : Abdominal reposition in acute inversion of the puerperal uterus. *Am J Obstet Gynecol*, 15 : 34-40, 1928.
- 10) Haultain FWN : The treatment of chronic uterine inversion by abdominal hysterectomy, with a successful case. *Br Med J*, 2 : 974, 1901.
- 11) 天野俊康, 三輪聡太郎, 高島 博, 他 : 膀胱自然破裂4例の検討. 泌尿器科紀要 48 : 243-245, 2002.
- 12) Ko KW, Randolph J, Fellers FX : Peritoneal self-dialysis following traumatic rupture of the bladder. *Urology*, 91 : 343-346, 1964.

【症例報告】

当院で経験した卵巣原発カルチノイド3症例について

小山 瑠 梨 子¹⁾, 大 竹 紀 子¹⁾, 須 賀 真 美¹⁾, 宮 本 和 尚¹⁾
 高 岡 亜 妃¹⁾, 青 木 卓 哉¹⁾, 今 村 裕 子¹⁾, 星 野 達 二¹⁾
 北 正 人¹⁾, 今 井 幸 弘²⁾

1) 神戸市立医療センター中央市民病院産婦人科

2) 同・臨床病理科

(受付日 2012/6/20)

概要 卵巣原発カルチノイドは本邦のカルチノイドの約1.3%, 卵巣悪性腫瘍全体の0.1%以下と極めてまれな腫瘍であり, その組織型は島状・索状・甲状腺腫性・粘液性の4つに分類される。最近, われわれは短期間に3例の卵巣原発カルチノイドを経験したので文献的考察を踏まえて報告する。症例1: 60歳2経産, 定期検診で指摘されていた右卵巣腫瘍が増大し, 内部に充実成分も認められるようになったため, 当院紹介受診となった。MRI画像では右卵巣に直径6cmの単房性嚢胞性病変を認め, 内部に脂肪組織を含有し嚢胞壁には強い造影効果を認める壁に結節が認められた。悪性腫瘍の可能性も考慮し開腹両側付属器摘出術が施行され, 甲状腺腫性カルチノイド(stage Ia)と診断した。症例2: 55歳1経産, 検診にてCA19-9の高値, 両側卵巣腫大を指摘され当院紹介受診となった。受診時, CA125, CA19-9の高値を認め, MRI画像では両側卵巣に(直径 右6cm 左5cm)単房性嚢胞性病変を認め, いずれも内部には脂肪組織を含有し両側性成熟嚢胞性奇形腫を疑う画像であった。腹腔鏡下両側付属器摘出術が施行され, 甲状腺腫性カルチノイド(stage Ia)と診断した。症例3: 73歳2経産, 下腹部膨満感・排尿困難感を主訴に近医受診, 経腹超音波にて骨盤内腫瘤を指摘され当院紹介受診となった。受診時, CA125, CA19-9, CEAの高値を認め, MRI画像では骨盤内に直径16×14cmの腫瘤を認め, 内部には強い造影効果を示す充実性成分と嚢胞性成分が混在しており, 悪性腫瘍を疑う所見であった。開腹子宮両側付属器摘出術が施行され, 粘液性カルチノイド(stage IIa)と診断した。術後消化管精査により明らかな病変は認められず卵巣原発と診断した。一般的にカルチノイドは予後良好とされるが, 一部に再発・転移をきたした症例も報告されており, 今後とも注意深い経過観察が必要である。〔産婦の進歩65 (1): 32-39, 2013 (平成25年2月)〕

キーワード: 卵巣カルチノイド, 甲状腺腫性カルチノイド, 粘液性カルチノイド

[CASE REPORT]

Three cases of primary ovarian carcinoid tumors

Ruriko OYAMA¹⁾, Noriko OTAKE¹⁾, Mami SUGA¹⁾, Kazunao MIYAMOTO¹⁾
 Aki TAKAOKA¹⁾, Takuya AOKI¹⁾, Yuko IMAMURA¹⁾, Tatsuji HOSHINO¹⁾
 Masato KITA¹⁾ and Yukihiro IMAI²⁾

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

2) Department of Pathology, Kobe City Medical Center General Hospital

(Received 2012/6/20)

Synopsis Primary ovarian carcinoid tumors are rare neoplasms divided into four subtypes: insular, trabecular, strumal, and mucinous types. We report three cases of primary ovarian carcinoid tumors with different histological features. (Case1) An asymptomatic 60-year-old woman had a right ovarian tumor identified on a regular medical examination. MRI study revealed a unilocular cyst (60×47 mm) with a well-enhanced parietal solid mass. Abdominal bilateral salpingo-oophorectomy (BSO) was performed and the right ovarian tumor was diagnosed as strumal carcinoid (stage Ia). (Case2) An asymptomatic 55-year-old woman was found to have a high level of CA19-9 on a regular medical examination. MRI study revealed bilateral ovarian tumors (Rt.50 mm, Lt.60 mm). Total laparoscopic BSO was performed and the left ovarian tumor

was diagnosed as strumal carcinoid (stage Ia). (Case3) A 73-year-old woman complained of dysuria and pelvic mass. MRI study revealed a multilocular cystic mass (160×140 mm) with well enhanced parietal components. Total abdominal hysterectomy with BSO was performed and the right ovarian tumor was diagnosed as mucinous carcinoid (stage IIa). In general, these tumors are slow growing, and have a good prognosis. But some cases of metastasis or recurrence have been reported. So careful attention should be paid to this borderline tumors. [Adv Obstet Gynecol, 65(1) : 32-39, 2013 (H25.2)]

Key words : ovarian carcinoid, strumal carcinoid, mucinous carcinoid

緒 言

カルチノイドは消化管を好発部位とする低悪性度の神経内分泌細胞腫瘍で、卵巢原発カルチノイドは本邦のカルチノイドの約1.3%、卵巢悪性腫瘍全体の0.1%以下と極めてまれな腫瘍である。その組織型は、①島状カルチノイド(insular carcinoid)、②索状カルチノイド(trabecular carcinoid)、③甲状腺腫性カルチノイド(strumal carcinoid)、④粘液性カルチノイド(mucinous carcinoid)に分類され、日本では甲状腺腫性カルチノイドが最も多く、島状カルチノイドや粘液性カルチノイドは極めてまれとされている。卵巢腫瘍取り扱い規約では組織学的には胚細胞腫瘍、臨床的には境界悪性腫瘍に分類され、一般に発育は緩徐で転移の頻度は低く予後良好とされているが、転移や再発した症例も報告されている。しかし、特徴的な臨床症状や画像所見に乏しいため、その術前診断は困難であり、注意深い術式選択や経過観察を要する。今回、われわれは組織型の異なる卵巢原発カルチノイド3症例を経験したので、文献的考察を踏まえて報告する。

症 例

症例 1

60歳2経産婦、家族歴・既往歴に特記事項なし。婦人科検診で直径4cmの右卵巢腫瘍を指摘され、6カ月後の検診で同腫瘍径が直径6cmに増大し、内部に充実性成分も認められるようになったため、精査加療目的に当院紹介受診となった。

経腔超音波検査では、右付属器に60×47mmの単房性囊胞性腫瘍を認め、囊胞壁に一部血流を伴う充実性成分を認めた。MRI検査では、子宮体部後壁右側に接して52×49×57mmの単

房性囊胞性病変を認め、囊胞内はT1WIやや高信号T2WI高信号、脂肪抑制される液体成分で、囊胞壁には強い造影効果を認め、一部T2WIで著明な低信号を呈する壁在結節が認められた(図1)。CT検査では、右付属器に直径60mmの内部に造影効果を伴う充実性成分を含む囊胞性腫瘍性病変が認められたが、明らかなリンパ節腫脹や遠隔転移は認められなかった。血液検査では、CA125:11U/ml、CA19-9:5U/ml、CEA:0.8ng/mlと腫瘍マーカーは正常範囲内であった。以上検査結果より、悪性腫瘍の可能性が否定できなかったため開腹手術の方針となった。

開腹時、腹腔内には少量の淡黄色腹水を認め、生食洗浄腹水を細胞診に提出。術前画像診断で指摘されていた右卵巢腫瘍はダグラス窩に存在し、周囲との癒着や捻転は認められなかった。定型どおりに腫瘍を破綻させることなく付属器切除術を行い、術中迅速検査に提出、診断結果はsex cord tumor (no malignancy)であり、両側付属器摘出術のみで手術を終了した(手術時間:1時間40分 出血量:少量)。腹水洗浄細胞診の結果は陰性であった。

摘出標本の腫瘍内容液は黄色漿液性で、囊胞壁には白色弾性軟の直径15mmの結節を認め、同部位に連続するように褐色調の充実部分も認められた。病理組織学的検査では、囊胞壁に存在した壁在結節からは甲状腺濾胞構造、濾胞と混在して類円系の異型の核をもつ腫瘍細胞のリボン状・細索状・脈管状増生が認められた。免疫染色では濾胞状構造でTTF-1陽性、リボン状構造でChromograninA陽性が確認され、甲状腺腫性カルチノイドstageIa (pT1aNxM0)と診断された。細胞増殖能を示すMIB-1は1～

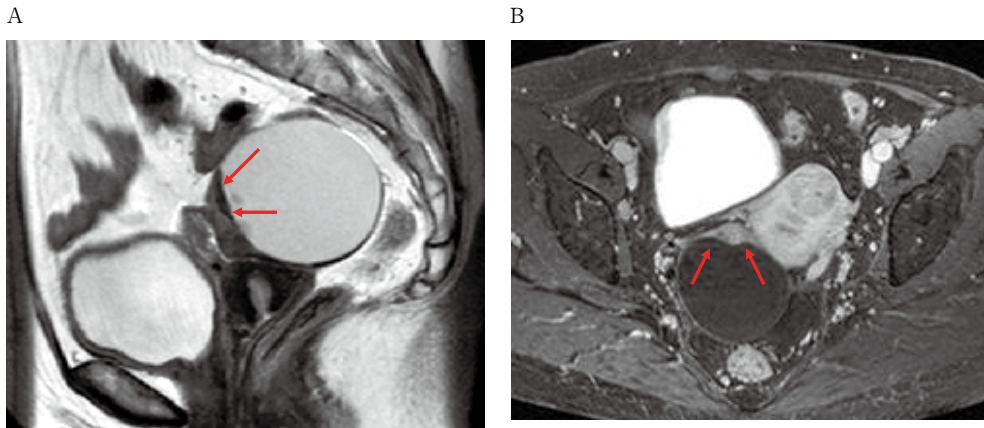


図1 骨盤MRI検査 子宮後壁右側に直径6cmの単房性囊胞性病変

A：T2強調画像（矢状断）

内容液は高信号で、囊胞壁には筋肉と等～低信号の壁在結節と著明な低信号部分を認める。

B：脂肪抑制造影T1強調画像（水平断）

内容液は脂肪成分を含み、囊胞壁に強い造影効果を認める壁在結節を認める。

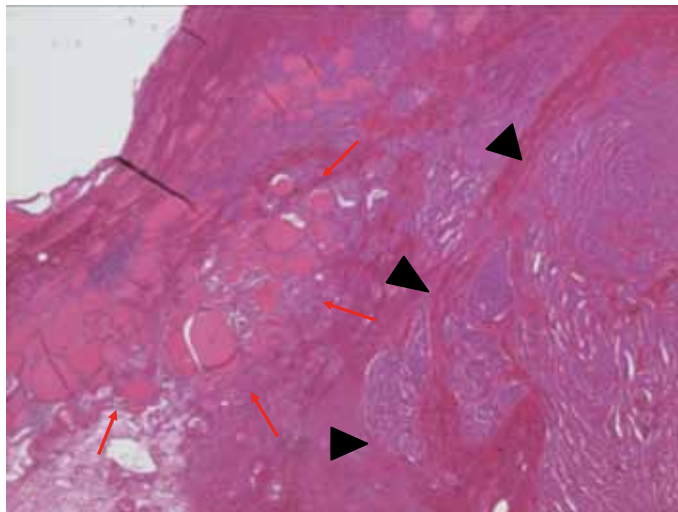


図2 病理組織

甲状腺濾胞構造（→）とカルチノイド成分（▼）が混在
（HE染色×4倍）

5%であった（図2）。現在、術後1年2カ月経過しているが再発徴候は認められていない。

症例 2

55歳1経産婦、家族歴・既往歴に特記事項なし。検診にてCA19-9の高値を指摘され近医産婦人科を受診、両側卵巣腫大を指摘され精査加療目的に当院紹介受診となった。経膈超音波検査では、右付属器57×56mm・左付属器35×34mmと腫大を認め、ともに腫瘍内部は高輝度

点状エコーで占められる充実性腫瘍であった。MRI検査では、右付属器に直径6cm、左付属器に直径5cmの単房性囊胞性病変を認め、いずれも内部はT2WIやや高信号T1WI高信号を示し、脂肪抑制され、両側性成熟囊胞性奇形腫を疑う画像であった。左付属器腫瘍内部にはT2WIで著明な低信号を呈する部分も認められた（図3）。血液検査では、CA125：46U/ml、CA19-9：420U/ml、CEA：0.8ng/mlとCA125・CA19-9

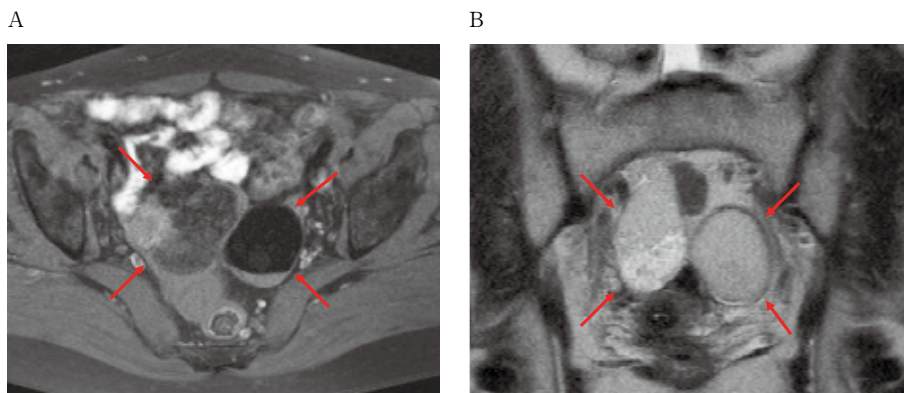


図3 骨盤MRI検査 右付属器直径6cm, 左付属器直径5cmの単房性嚢胞性病変

A 脂肪抑制T1強調画像（水平断）内容液は脂肪成分を含む。

B T2強調画像（冠状断）左卵巢病変の内側部に1cm大の著明な低信号を示す部分を認める。

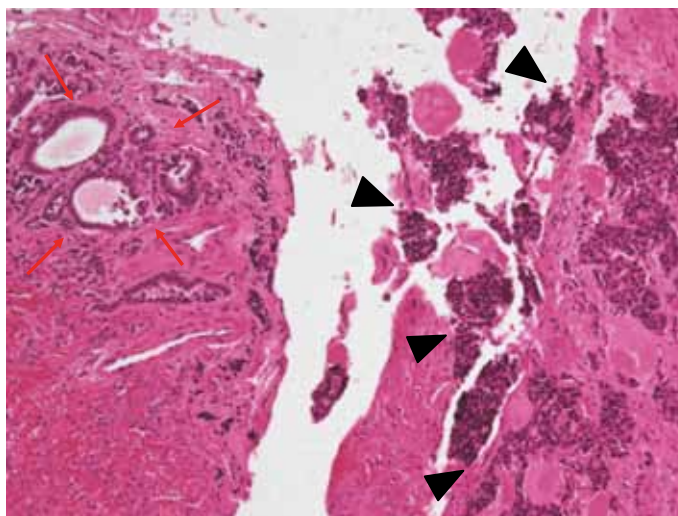


図4 病理組織

甲状腺濾胞構造（→）とカルチノイド成分（▼）が混在。
（HE染色×4倍）

の上昇を認めたが、画像上悪性腫瘍を示唆する所見を認めなかったため腹腔鏡下手術を行う方針となった。

手術所見としては、両側付属器とも周囲との癒着や捻転は認められず、定型どおりに両側付属器摘出術を破綻なく施行し腫瘍内容液を体内に漏出させることなく体外に摘出した（手術時間：1時間26分 出血量：少量）。なお、腹水細胞診に関しては、良性疾患疑いの手術であったため施行されていない。

摘出した右付属器は、肉眼的に毛髪・脂肪が認められ、組織学的には未熟組織は認められず、mature cystic teratomaと診断された。左付属器は、呼吸上皮・甲状腺組織（TTF-1陽性）・それに接し一部混在するcarcinoid様組織（chromogranin陽性）が認められ、甲状腺腫性カルチノイドstage Ia（pT1aNxM0）と診断された。腫瘍細胞の増殖能を示すMIB-1陽性率は約20%であった（図4）。

MIB-1が高値であったため、転移の可能性も

考慮し術後消化管精査が施行されたが明らかな病変は指摘されず、現在術後6カ月経過しているが再発徴候は認められていない。

症例 3

73歳2経産婦、高脂血症に対して内服加療中。1～2カ月前からの下腹部膨満感、排尿困難感を主訴に近医内科を受診、経腹超音波にて骨盤内腫瘍を指摘され、精査加療目的に当院紹介受診となった。経腔超音波検査では、骨盤内に直径100×140mmの腫瘍を認め、内部は一部血流を認める充実性成分とecho free spaceが混在した像を示していた。MRI検査では、子宮を左側に圧排するように12×9×15cmの腫瘍を認め、内部には強い造影効果を示す充実性成分と嚢胞性成分が混在しており、悪性腫瘍を疑う所見であった(図5)。CT検査では、下腹部に内部不均一で液体成分と充実性成分が混在する腫瘍性病変が認められ、軽度腹水の貯留も認められた。明らかにリンパ節腫脹や遠隔転移は認められなかった。血液検査では、CA125:96.7U/ml, CA19-9:183.4U/ml, CEA:6.9ng/ml, SCC:1.1ng/mlとCA125, CA19-9, CEAの高値を認め、LDHも697IUと高値であった。画像検査、血液検査とも悪性腫瘍を強く疑う所見であったため、開腹手術が施行された。

開腹時、腹腔内には中等量の淡黄色腹水が認められ、腹水を細胞診に提出。骨盤内の腫瘍は右付属器由来であり肉眼的に明らかな被膜破綻は認められなかったが、炎症性と思われる周囲との癒着が強く可動性不良であったため、尿管を同定した後、慎重に周囲との癒着を剥離し右付属器摘出術を施行した。術中迅速診断はendometrioid adenocarcinoma G3であり、標準術式では追加手術が必要であったが、腹腔内の癒着が高度であり肉眼的に明らかな播種巣も認められなかったため、子宮全摘術および左付属器摘出術・大網部分切除術のみ追加し、リンパ節郭清は追加せず手術を終了した(手術時間:3時間37分 出血:2200ml MAP 4U輸血)。腹水細胞診の結果は陰性であった。

摘出標本は、14×16cmの充実性成分主体の

腫瘍で、内部は多房性で黄色漿液性の液体貯留を認めた。

病理組織学的検査では、淡好酸性の豊かな胞体に類円形～卵円形で比較的大きさのそろった顆粒状のクロマチンの核をもつ腫瘍細胞が主に充実胞巣状に増生しており、一部腫瘍細胞が細索状・リボン状の増生を示す部分や、腫瘍細胞の胞体に豊富な粘液をもち、核が圧排され印環細胞の混在する部分が存在していた(図6)。ChromograninAが細索状・リボン状の部分に陽性であり、印環細胞はPAS染色陽性であった。奇形腫成分は認められず、一部卵管上皮内への進展とリンパ管侵襲が認められたが、卵巣被膜の破綻は認められなかった。粘液産生細胞とカルチノイド成分が混在している点からmucinous carcinoidと診断し、MIB-1陽性率が50～70%と高値であることからatypical mucinous carcinoid stage IIa (pT2aNxM0)と診断された(なお、消化管の内分泌腫瘍の診断基準にあてはめると、MIB-1陽性率が20%を超え、外分泌分化を伴うことから、mixed adenoneuroendocrine carcinomaと分類される)。

術後、消化管精査が施行されたが病変は認められず、卵巣原発と診断、現在術後5カ月経過しているが再発徴候は認められていない。卵巣原発粘液性カルチノイドの報告例は少なく、有効な化学療法も確立されていないため、十分なインフォームド Consentのもと術後化学療法は施行していない。

考 察

カルチノイドの概念は1907年にOberdorferによって提唱され、形態学的にはcarcinomaに類似するが異型性は低く緩徐に发育し良性の経過をたどる腫瘍とされた¹⁾。現在では、原腸由来の臓器に発生する神経内分泌腫瘍として包括され、本邦では消化管原発が多い²⁾。

卵巣原発カルチノイドは1939年にStewartらによって初めて報告され³⁾、本邦では1976年に細田らが初めて報告している⁴⁾。その発症率は本邦のカルチノイドの約1.3%、卵巣悪性腫瘍の0.1%以下と極めてまれな腫瘍であり⁵⁾、卵巣

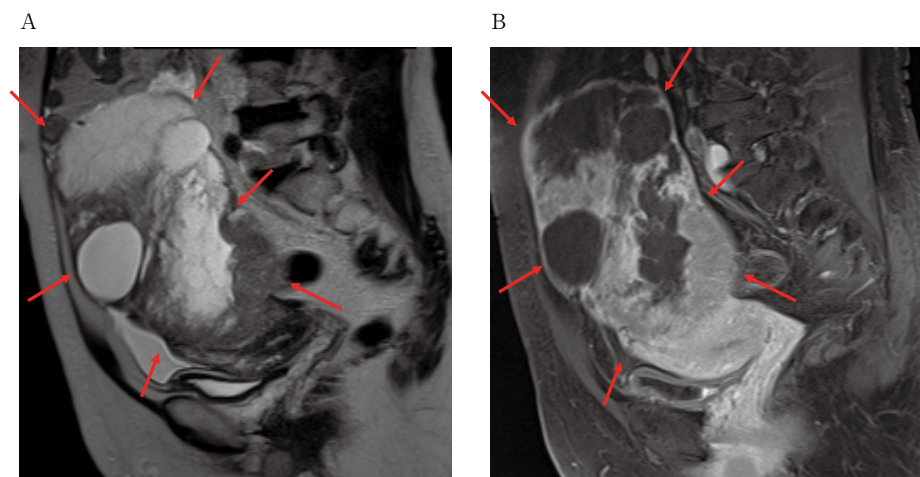


図5 骨盤MRI検査（矢状断）

骨盤内に直径 $12 \times 9 \times 15$ cmの腫瘍. 内部には強い造影効果を示す充実性成分と嚢胞性成分が混在.

A：T2強調画像 内部はまだら状に高信号と低信号が混在.

B：脂肪抑制造影T1強調画像 内容は均一に高信号で強い造影効果を示す充実性成分を認める.

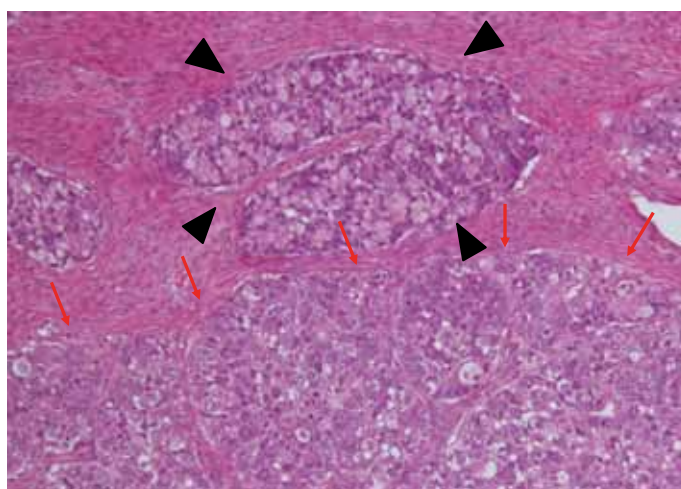


図6 病理組織

腫瘍細胞の充実細胞巣状・リボン状増殖（→）と印環細胞（▼）の増殖. (HE染色×4倍)

腫瘍取り扱い規約では組織学的には胚細胞腫瘍，臨床的には境界悪性腫瘍に分類される⁶⁾．その組織型は，①島状カルチノイド (insular carcinoid)，②索状カルチノイド (trabecular carcinoid)，③甲状腺腫性カルチノイド (strumal carcinoid)，④粘液性カルチノイド (mucinous carcinoid) に分類され，日本では甲状腺腫性カルチノイドが最も多く，次いで索状カルチノ

イドが多くみられ，島状カルチノイドや粘液性カルチノイドは極めてまれとされている⁷⁾．その予後は比較的良好であり，発育は比較的緩慢で転移しにくい (11.7%) とされている²⁾．治癒切除群の5年生存率は91.3%，卵巣原発カルチノイドの90%以上を占めるI期に限れば5年生存率は100%であるとされるが，発見時に浸潤・転移を認める症例では5年生存率は33%と低い⁸⁾．

その転移率は島状カルチノイドが7.1%、索状カルチノイドが4.8%とされている⁹⁾。また組織型にかかわらず成熟嚢胞性奇形腫を合併する例は、腫瘍径が小さく予後が良い傾向にあるとされている¹⁰⁾。

甲状腺腫性カルチノイドは、濾胞を有する甲状腺組織とカルチノイド細胞が隣接・混在する組織像を呈し、卵巣特有の組織型でそのほとんどが片側性発生で、両側発生は10%とまれである。閉経後の経産婦に多く、成熟嚢胞性奇形腫合併例が多いという特徴を有する¹¹⁾。特異的な血清マーカーはなく、画像上特異的な所見も乏しいため術前診断は困難とされているが、近年Peptide YYという極めて強力な腸管蠕動運動抑制作用をもつ消化管ホルモンにより頑固な便秘を呈する症例が報告されており、新カルチノイド症候群と呼ばれている。卵巣原発カルチノイドのなかでは、甲状腺腫性カルチノイドと索状カルチノイドがこの新カルチノイド症候群を呈するとされており、逆に皮膚紅潮や腹痛・下痢といった典型的なカルチノイド症候群はあまり認められないとされている⁷⁾。しかし、本症例のように自覚症状がないケースも多い。予後に関しては、その悪性度は低いとされ予後良好とされているが今までに2例の死亡報告がある^{11, 12)}。

粘液性カルチノイドは、ムチン陽性の印環細胞様のカルチノイド細胞が、腺状・索状に増殖する組織像を呈し、卵巣原発はまれで多くは虫垂原発である。リンパ管浸潤を伴い予後が悪いとされ、成熟嚢胞性奇形腫や粘液性腫瘍との合併が多く、腫瘍内の腸・肺上皮・神経内分泌細胞がその由来と推測されている^{13, 14)}。

術前診断に関して、今回経験した3症例は、ともに特徴的な自覚症状や画像所見に乏しく、術前に卵巣原発カルチノイドの診断には至らなかった。しかし、本症例1, 2のように、①嚢胞性腫瘍（成熟嚢胞性奇形腫に合併することが多い）の内部に、②T2WIでvery low intensity（甲状腺コロイドによる蛋白濃度・粘性の高さを反映）を示し、造影効果を認める壁在結節が認め

られ、③その壁在結節が拡散強調画像で強い信号強度を示す（細胞密度が高い）場合、甲状腺カルチノイドの可能性も考慮されるのではないかと考えられた^{15, 16)}。

卵巣原発カルチノイドの治療の原則は手術であり、妊孕性温存が必要な症例であれば片側付属器摘出術、妊孕性温存が不要な症例では上皮性卵巣癌に準じて、両側付属器摘出術+子宮全摘出術+大網切除術+後腹膜リンパ節生検が基本術式となる。今回の3症例はいずれも閉経後であったため付属器摘出術が選択され、術前診断により開腹もしくは腹腔鏡手術が選択された。成熟嚢胞性奇形腫との合併が多い本疾患では、術前診断の難しさから腹腔鏡手術が選択される可能性も考えられるが、術中の腫瘍破綻による腹腔内播種やup stageは予後に影響するため、術前に良性腫瘍の可能性が高いと診断されていても慎重に手術操作を行う必要があり、腹腔内への腫瘍細胞の放散を減らす工夫が必要であると考えられる。

一方、再発や転移、術後化学療法に関する報告は、今までに肝臓・脾臓・膵臓・骨・骨盤内リンパ節・傍大動脈リンパ節への再発・転移症例が数例ではあるが報告されており、CAP療法やBEP療法等化学療法の施行例の報告もあるが、その有効性についてはいまだ詳細な検討はなされていない¹⁷⁾。さらに症例3に関しては、粘液性カルチノイドの症例報告数は非常に少ないため、その予後や有効な治療法に関してはいまだコンセンサスは得られていない。今回の3症例は現在のところ転移・再発徴候は認められていないが、ともに標準術式を施行されておらず、今後再発や転移に関して慎重な経過観察が必要と考えられる。

結 語

今回、われわれは短期間に3例の卵巣原発カルチノイドを経験した。3症例とも特徴的な臨床症状や画像所見が乏しく術前診断は困難であった。一般的にカルチノイドは予後良好といわれているが、一部に再発・転移をきたした症例も報告されており、上皮性卵巣癌に準じた術式

選択と術後注意深い経過観察が必要であると考えられる。

参考文献

- 1) Caplin ME, Buscombe JR, Hilsonb AJ, et al. : Carcinoid tumor. *Lancet*, 352 : 799-805, 1998.
- 2) 曾我 淳 : カルチノイドおよび類縁の内分泌癌—本邦症例と外国症例の比較— 日臨外会誌, 64 : 2953-2966, 2003.
- 3) Stewart MJ, Willis RA, de Saran GSW : Argentaffin carcinoma (carcinoid tumor) arising in ovarian teratoma. a report of two cases. *J Pathol*, 49 : 207-212, 1939.
- 4) 細田 峻, 鈴木春見, 鬼頭花枝, 他 : 卵巣原発カルチノイド—本邦第一例の検討と文献的考察— 癌の臨, 22 : 559-571, 1976.
- 5) Soga J : Carcinoid tumors : a statistical analysis of a japamose series of 3126 reported and 1180 autopsy cases. *Acta Med Biol*, 42 : 87-102, 1994.
- 6) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会編 : 卵巣腫瘍取り扱い規約. 第1部 組織分類ならびにカラーアトラス, p15, 38, 49, 1990.
- 7) 本山悌一 : 卵巣カルチノイドの発生と特性. 日婦病理・コルポスコピー会誌, 14 : 129-134, 1996.
- 8) Davis KP, Hartmann LK, Keeney GL, et al. : Primary ovarian carcinoid tumors. *Gynecol Oncol*, 61 : 259-265, 1996.
- 9) Talerman A : Carcinoid tumor of the ovary. *J Cancer Res Clin Oncol*, 107 : 125-135, 1984.
- 10) Soga J, Osaka M, Yakuwa Y : Carcinoids of the ovary : an analysis of 329 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res*, 19 : 271-280, 2000.
- 11) Robboy SJ, Scully RE : Strumal carcinoid of the ovary. an analysis of 50 cases of a distinctive tumor composed of thyroid tissue and carcinoid. *Cancer*, 46 : 2019-2034, 1980.
- 12) Armes JE, Ostör AG : A case of malignant strumal carcinoid. *Gynecol Oncol*, 51 : 419-423, 1993.
- 13) Alenghat E, Okagaki T, Talerman A : Primary mucinous carcinoid tumor of the ovary. *Cancer*, 58 : 777-783, 1986.
- 14) Baker PM, Oliva E, Young RH, et al. : Ovarian mucinous carcinoids induced some with a carcinomatous component : a report of 17 cases. *Am J Surg Pathol*, 25 : 557-568, 2001.
- 15) Takeuchi M, Matsuzaki K, Uehara H : Primary carcinoid tumor of the ovary : MR imaging characteristics with pathologic correlation. *Magn Reson Med Sci*, 10 : 205-209, 2011.
- 16) Eichhorn JH, Young RH : Neuroendocrine tumors of the genital tract. *Am J Clin Pathol*, 115(suppl.) : 94-112, 2001.
- 17) 飯田泰志, 落合和彦, 田中忠夫, 他 : リンパ節転移をきたした卵巣原発カルチノイドの卵巣原発カルチノイドの1例. 日婦腫瘍学誌, 25 : 111-116, 2007.

【症例報告】

子宮びまん性平滑筋腫症を認めた姉妹例

野 溝 万 吏, 馬 場 長, 鈴 木 彩 子, 山 西 恵
山 口 綾 香, 角 井 和 代, 松 村 謙 臣, 吉 岡 弓 子
近 藤 英 治, 佐 藤 幸 保, 濱 西 潤 三, 小 阪 謙 三
万 代 昌 紀, 小 西 郁 生

京都大学大学院医学研究科器官外科学婦人科学産科学

(受付日 2012/6/23)

概要 子宮びまん性平滑筋腫症は、無数の小さな筋腫結節が粘膜直下の子宮筋層にびまん性に増生する病態を呈し、特殊な発育様式をとる子宮筋腫に分類される。小筋腫は往々にして100個を超えて筋層内および粘膜下に発育し、高度の過多月経や月経痛を生ずるため、手術や薬物治療が必要となる。20～30歳代の女性に好発することが知られており、妊孕性を保った管理法が求められるが、従来の核出術では多数の筋腫を核出することは容易でなく、術後すぐに再発することが多い。今回、われわれは高度貧血をきたす子宮びまん性平滑筋腫症を認め、また妊孕性温存を希望する姉妹の例を経験した。いずれも術前に長期間の偽閉経療法を行った後に、子宮を半割し小筋腫核を可能な限り核出することで、術後長期にわたって過多月経や月経痛を伴うことなく経過観察が可能であり、1例では術後に生児を得た。実母も若年から多発子宮筋腫を発症し、同症であった可能性が高く、同症が家族性に発症することが示唆される。今後の症例集積により病態解明および若年患者の管理法がさらに確立することが期待される。〔産婦の進歩65 (1) : 40-45, 2013 (平成25年2月)〕

キーワード：子宮びまん性平滑筋腫症，妊孕性温存，家族性

[CASE REPORT]

Uterine diffuse leiomyomatosis arising in two sisters

Mari NOMIZO, Tsukasa BABA, Ayako SUZUKI, Megumi YAMANISHI
Ayaka YAMAGUCHI, Kazuyo KAKUI, Noriomi MATSUMURA, Yumiko YOSHIOKA
Eiji KONDOH, Yukiyasu SATOH, Junzo HAMANISHI, Kenzo KOSAKA
Masaki MANDAI and Ikuo KONISHI

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

(Received 2012/6/23)

Synopsis Introduction: Uterine diffuse leiomyomatosis (UDL) is a rare condition in which uterine myometrium is suffused with numerous myomas. Because of severe hypermenorrhea and dysmenorrhea, women who do not wish to have children are required to undergo hysterectomy. Although UDL frequently occurs even in women in their twenties, there is no consensus about the management of UDL for such women if they wish to remain fertile. We report here on the UDL cases of two sisters, both of whom were successfully managed. Cases: A 31-year-old nulliparous woman suffering from long-lasting severe dysmenorrhea and more than 10 years of anemia was referred to Kyoto University Hospital (Case 1). Her 27-year-old nulliparous younger sister was referred to us after suffering for two years from anemia caused by multiple myomas, some of which returned soon after a second myomectomy (Case 2). After preoperative administration of GnRH-analogue, 90 and 208 myoma nodules were removed in Case 1 and Case 2, respectively, with a vertical incision from anterior wall to posterior wall via fundus of the uterus in order to open the endometrial cavity. After reduction of the uterus size, symptoms accompanying menstruation were relieved. Case 2 con-

ceived one year and four months after the surgery to deliver a 2174g baby by cesarean section without uterine perforation, and no myometrial defect was observed at cesarean section. Conclusion: Vertical incision made possible a radical myomectomy beneath the endometrial cavity. This procedure resulted in fertility-sparing as well as relief from dysmenorrhea. [Adv Obstet Gynecol, 65(1): 40-45, 2013 (H25.2)]

Key words : diffuse leiomyomatosis, myomectomy, fertility sparing

緒 言

子宮びまん性平滑筋腫症 (uterine diffuse leiomyomatosis, UDL) は、無数の小さな筋腫結節が粘膜直下の子宮筋層にびまん性に増生する病態を呈し、特殊な発育様式をとる子宮筋腫に分類される。小筋腫は往々にして100個を超えて筋層内および粘膜下に発育し、高度の過多月経や月経痛を生ずるため、手術や薬物治療が必要となる。UDLの疫学や原因遺伝子などはいまだ不明な点が多いが、20～30歳代の女性に好発することが知られており、その場合の管理は妊孕性を保った対処法が求められる。一般に、過多月経や不妊の原因となる多発性子宮筋腫に対しては、筋腫核出術が行われているが、従来の核出術では、多数の筋腫を核出することは容易でなく、術後すぐに再発することが多い¹⁾。今回われわれは、姉妹でUDLに罹患し、そのどちらにも妊孕性温存希望があったため、子宮半割下子宮筋腫核出術を行い、妹は健児を得た症例を経験したので報告する。

症 例

症例 1

姉, 31歳未経妊。

家族歴として母親も20代から子宮筋腫を指摘され、子宮筋腫核出術を受けている。2児を分娩後に多発子宮筋腫にて子宮を摘出されている。

11歳で初経発来以後、強い月経時下腹部痛を自覚していた。19歳時に月経時下腹部痛を主訴に近医産婦人科受診し、多発子宮筋腫を指摘されている。29歳で結婚後も妊娠に至らず、30歳時には内科でHb 4.0g/dlの高度貧血を指摘されたこともあり、過多月経、月経時下腹部痛、挙児希望を主訴に近医産婦人科を受診。諸検査よりUDLと診断され、GnRHアナログによる偽閉経療法を6サイクル施行。経過観察となったた

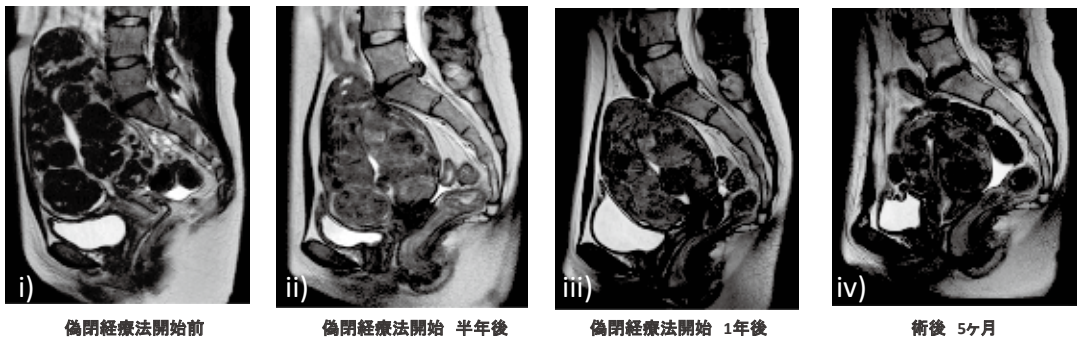
めに、さらなる加療を求めて3カ月後に当科受診。

受診時、子宮は臍下2横指に達し男子手拳大、弾性硬で可動性を認めた。Hb 13.5g/dlと貧血は認めなかったが、経腔超音波上、子宮体部にびまん性に多数の筋腫様腫瘍があり、子宮内腔に突出する腫瘍も認められた。前医の治療終了後から下腹部腫瘍感が増したとの訴えがあり、子宮筋腫が再増大したものと考え、偽閉経療法を6サイクル追加施行した。

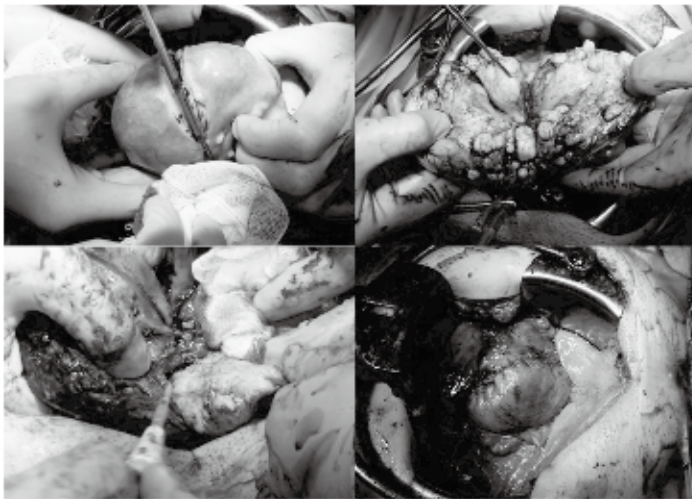
治療前の前医MRIでは、子宮底は臍高に達し、子宮粘膜下・筋層内にT2強調像で低信号を呈する小筋腫核が無数に見られ、正常筋層は不明瞭となっている (図1A-i)。当科受診時点では筋腫および子宮の縮小が見られ (図1A-ii)、追加偽閉経療法後には各筋腫核はさらに縮小したが、子宮筋層はなお肥厚し、正常筋層は不明瞭なままであったため (図1A-iii)、子宮筋腫核出術を行うこととした。

術中、男子手拳大に腫大した子宮の筋層内には無数の筋腫様腫瘍を触知した。子宮広間膜を穿通し、10Frネラトンカテーテルで子宮頸部を絞扼し阻血処置を施した。子宮を前壁、後壁とともに内子宮口直上まで縦切開し、内腔を開放したうえで、筋層内筋腫から核出を開始し、径5cmを最大とする合計208個の筋腫を核出した (図1B)。断裂した子宮内膜は#3-0にて、開放された筋層は#0および#3-0の合成吸収糸にて、2層に縫合閉鎖し創表面にセブラフィルム®を貼付した。手術時間は6時間32分。阻血を30分ごとに解除するごとに切開創から出血があり、出血量は1420gに達したが、自己血800gを返血し術後に貧血は認めなかった。摘出標本は黄色調であり、病理組織所見上、筋腫核と正常平滑筋の境界は不明瞭であり、筋腫核内には細胞質が乏しい小型の細胞が高密度に増殖し富細胞平

A



B



C

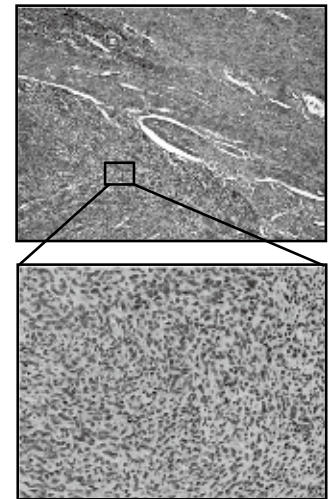


図1 症例1の経過写真

A：治療前後の骨盤部MRI T2強調画像矢状断 i) 偽閉経療法開始前 ii) 偽閉経療法開始半年後 iii) 1年後
iv) 術後5カ月後

B：術中写真 子宮を前壁、後壁とともに子宮頸部付近まで縦切開し（左上）、内腔を開放したうえで（右上）、筋層内筋腫から核出を開始し、径5cmを最大とする合計208個の筋腫を核出し（左下）、筋層を縫合し形成した（右下）。

C：術後病理組織（HE染色）。筋腫核と正常平滑筋の境界は不明瞭であり（上 ×40）、筋腫核内には細胞質が乏しい小型の細胞が高密度に増殖していた（下 ×400）。

滑筋腫と診断した（図1C）。術後Kaufmann療法を3サイクル行った後に不妊治療を開始。術後5カ月目のMRI検査では残存する筋腫を認めたが子宮筋層の断裂はなく（図1A-iv）、妊娠には至らないものの術後10カ月を経過した今も月経量の増加や、月経痛の増悪は認めていない。

症例 2

妹、27歳未妊妊。

14歳で初経発来以後、月経周期は30～60日と不整かつ、強い月経時下腹部痛を自覚していた。月経量の増加に伴い、近医内科にて25歳時に

Hb 5.0g/dlの高度貧血を指摘された。近医産婦人科にて多発子宮筋腫の診断のもと偽閉経療法を開始した後に結婚したこともあり、同医にて子宮筋腫核手術を受け、直径5mm～5cmの筋腫核を20個核出された。術後1年経過した時点で妊娠に至らず、子宮に再度、多発筋腫像を認め貧血も進行してきたこともあり、GnRHアナログによる偽閉経療法を再開し当科紹介受診。

受診時、子宮は女子手拳大、弾性硬で可動性を認めた。経腔超音波上、子宮は8.5×5.2cm大で、多数の小さな筋腫様腫瘤にて子宮筋層は肥

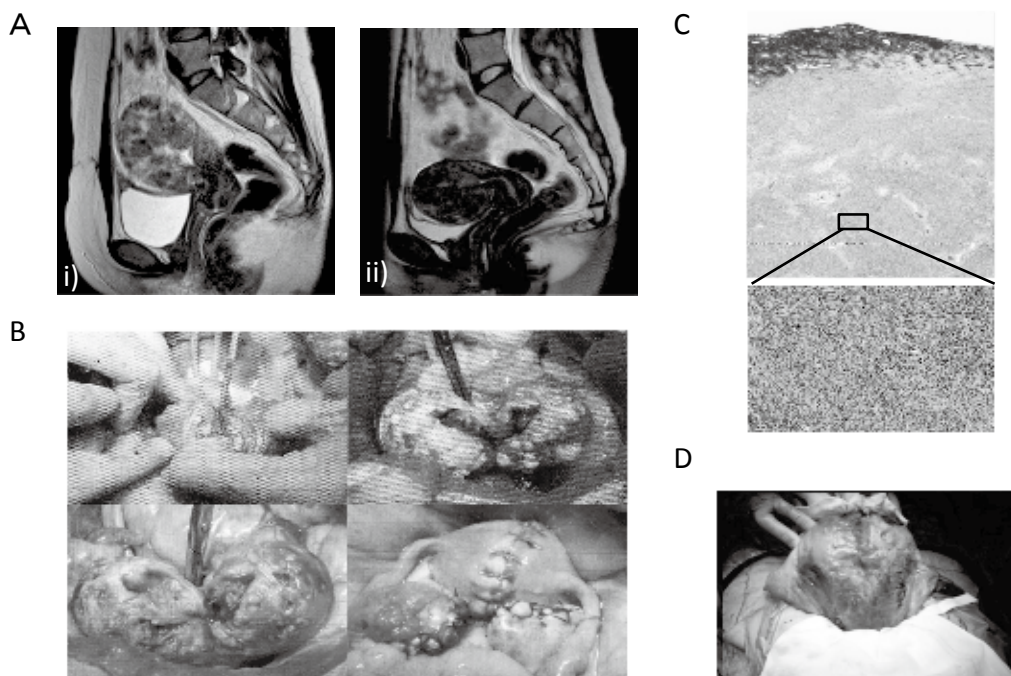


図2 症例2の経過写真

A：治療前後の骨盤部MRI T2強調画像矢状断 i) 偽閉経療法開始前 ii) 偽閉経療法後

B：術中写真. 子宮底部から子宮前後壁を縦切開にて（左上）内腔を開放し（右上），合計90個の筋腫を核出し（左下），筋層を縫合し形成した（右下）.

C：術後病理組織（HE染色）. 弱拡大（上 $\times 40$ ）, 強拡大（下 $\times 400$ ）.

D：帝王切開時の術中写真. 胎盤娩出後に子宮が収縮すると，筋腫核出術瘢痕部である子宮体部正中のくぼみが明瞭となった.

厚していた。偽閉経療法中でありHb 12.5g/dlと貧血は認めなかった。MRI上，子宮粘膜下・筋層内にT2強調像で低信号を呈する小筋腫核が無数に見られ，正常筋層は不明瞭となっており（図2A-i），UDLと診断。偽閉経療法を計6サイクル施行したところ，子宮筋腫核はさらに縮小したが依然，子宮筋層は肥厚しており（図2A-ii），子宮筋腫核出術を行った。

術中，子宮は鵝卵大で無数の筋腫様腫瘤を認めた。症例1と同様，阻血処置を行ったうえで子宮を半割し，小筋腫を合計90個核出。切開創も同様に閉創し，セプラフィلم[®]を貼付した（図2B）。手術時間は3時間2分，出血量は200g，輸血は施行せず。病理組織所見上，筋腫核内には細胞質が乏しい小型の細胞が高密度に増殖し富細胞平滑筋腫と診断した（図2C）。

術後Kaufmann療法を3サイクル行い，手術

から1年4カ月後に，hMG-hCGタイミング療法にて妊娠。妊娠20週ごろより胎児発育不全傾向を認めたが，成長曲線の-10パーセントタイルに沿って成長あり，出血等の明らかな切迫早産徴候は認めず。陣痛発来前で胎児推定体重が2000gを超えた妊娠36週5日に選択的帝王切開術を施行。子宮と腹壁の間に癒着は認めず，子宮体部下横切開にて2174gの男児をApgar score 1分値7点，5分値8点，臍動脈血pH 7.274で娩出。胎盤は癒着なく，軽度の牽引を必要としたがスムーズに剥離可能であった。臍帯が卵膜に付着しており，胎児発育不全の原因と考えられた。胎盤娩出後に子宮体部正中のくぼみが非常に明瞭となったが，手術瘢痕部と周囲の筋層の収縮性の違いによるものと考えられた（図2D）。手術時間は2時間53分，出血量は羊水込みで1908ml，輸血は施行せず。分娩

後1年にて月経再開後も、重篤な月経困難や過多月経は認めていない。

考 察

今回、われわれは姉妹で高度貧血をきたすUDLをもちながらも、ともに妊孕性温存希望を有する2症例を経験した。いずれも術前に長期間の偽閉経療法を行った後に、子宮を半割し小筋腫核を可能な限り核出することで、術後長期にわたって過多月経や月経痛を伴うことなく経過観察が可能であった。

UDLについて明確な診断基準はないが、子宮筋層が無数の小さな筋腫核に置き換えられることで子宮がびまん性かつ対称的に腫大し、月経時下腹痛や過多月経をきたす臨床的に診断される病態である¹⁾。UDLを有する若年女性に対する妊孕性温存可能な治療法として、①偽閉経療法、②子宮筋腫核出術（腹式・子宮鏡下）、③子宮動脈塞栓術、④超音波凝固法などが挙げられる。偽閉経療法での妊娠報告例はあるものの²⁾、姑息的な治療効果は持続期間が短く、高度貧血をきたすまでに子宮が腫大しているような症例では、治療終了後早期に月経随伴症状に悩まされることになるため、他の治療と組み合わせる工夫が必要である。子宮鏡下の子宮筋腫核出術は、腹式手術に伴うような腹腔内癒着や陣痛発来時の子宮破裂などのリスクが低く、比較的低侵襲であるのが利点であり、実際、UDLに同治療を施し妊娠・分娩に至ったという報告例も散見される^{1, 3)}。しかし、子宮鏡下の術式では摘出可能な筋腫は子宮粘膜下のものに限定され、子宮内膜面すべてを処置した後の子宮内癒着の可能性も懸念されるため、重点的な治療は難しく、やはり子宮があまりにも大きい症例や筋腫の数がとりわけ多い症例では選択しにくい。一方、子宮動脈塞栓術や超音波凝固法は手術による子宮内腔の癒着を回避でき⁴⁾、一般的な子宮筋腫では治療後の妊娠・分娩報告はあるものの、卵巣機能不全や子宮性無月経を呈する可能性もあり、そもそもUDLでの妊娠・分娩報告もないことから、どのような症例がその適応になるのかは未知数である。腹式の核出

手術は、一度に多数の筋腫核を確実に核出できること、重点的に核出することで子宮が再増大するまでの期間を延長し、治療後早期に月経随伴症状に悩まされることが少ないことが利点であるが、重点的な筋腫核出には出血増加が伴い、術後の腹腔内癒着のみならず創傷治癒過程での子宮の変形や子宮機能の低下も危惧される。

一方、子宮体部を縦切開にて半割したうでの核出術は、最も妊娠・過多月経に関与する粘膜下筋腫の確実な核出が可能で、筋層内筋腫においても、その視野と触診により確実に筋腫を確認することができ、筋層切開を最低限に抑えられるアプローチを見つけやすい。正常筋層も残しやすいため、術後の子宮の変形、とくに内膜側の変形をきたしにくく、実際に他施設からも妊娠に至ったとの報告もみられる⁵⁾。さらに他の治療法と異なり、筋腫をできるだけ切除していることから、妊娠に至った際に筋腫によるトラブルも少なく、再発までの期間もさらに長くなると期待される。症例2は前医での子宮筋腫核出術後1年の手術であったが、90個もの筋腫核を出血量が少なく核出でき、さらに術後に健児を得ることもできた。この姉妹以外にも当科では同様の治療を行い、筋腫の再発に悩まされることなく妊娠に至った症例を他にも2例経験しており、子宮半割下子宮筋腫核出術を行う前にあらかじめ偽閉経療法を行っておくのは安全かつ有効な前治療だと考えている。実際の診療の流れにおいても、まず偽閉経療法にて症状緩和を行ったうえで子宮鏡下手術もしくは薬物療法のみでは妊娠に至らないと予想される症例において、侵襲性の高い同治療を提示するのは患者側からも受け入れやすいであろう。

今回の症例が興味深い点は、UDLが姉妹に発症したことである。さらに実母も若年から多発子宮筋腫を発症し、その治療過程で2児を得た後に子宮を摘出されており、UDLであった可能性が高い。若年期から多発し、核出後も再発を繰り返す筋腫を3姉妹に認めたとの報告もあり⁶⁾、今回の症例を含めて家族内に偶然3人がUDLを発症したというよりも、UDLが家族

性に発症することを示唆するものである。子宮筋腫の発生には人種差があることや^{7, 8)}、1親等以内に子宮筋腫の家族歴がある女性は、ない女性の2.5倍の発生リスクがあることも報告され⁹⁾、遺伝的背景が関与している可能性が高いことが解明されてきている。実際に、びまん性平滑筋腫症(DL)を家族性に認める疾患としてAlport症候群が知られ、食道および気管にDLを伴い、幼児期に嚥下障害や呼吸障害などをきたす¹⁰⁾。女子性器にもDLを伴うことがあるとされるが¹¹⁾、Alport症候群におけるUDLについての報告は少ない。DLを家族性に伴うAlport症候群家系ではX染色体上にあるタイプIVコラーゲン合成遺伝子変異があることが知られている¹⁰⁾。UDLをもつ単一患者から核出した多数の筋腫核を検討した研究より、UDLは単一クローン性ではないことが示されており¹²⁾、UDLが新生物というよりは遺伝的要素を背景に発症することを示唆している。近年の分子生物学的研究の成果により子宮筋腫の発生要因の解明も進み¹³⁾、子宮平滑筋腫の7割で転写制御複合体遺伝子の1つであるMED12の第2エクソンに変異を認め、腫瘍発生にかかわっているのではないかと報告¹⁴⁾もみられる。今後、多施設から同様の症例を集積することでUDLの家族性発症についての分子生物学的機構も明らかになっていくことが期待される。

結 語

姉妹にびまん性平滑筋腫症(UDL)を発症した2例を経験し、UDLの家族内発症の可能性が示唆された。偽閉経療法後に子宮半割下子宮筋腫核出術を行うことで比較的低侵襲に多数の筋腫核出が可能であり、妊孕性温存を希望しているUDL患者に対する治療法として有用であると考えられた。

参考文献

- 1) Yen CF, Lee CL, Wang CJ, et al. : Successful pregnancies in women with diffuse uterine leiomyomatosis after hysteroscopic management. *Fertil Steril*, 88 : 1667-1673, 2007.
- 2) Purohit R, Sharma JG, Singh S : A case of diffuse uterine leiomyomatosis who had two successful pregnancies after medical management. *Fertil Steril*, 95 : 2434. e5-6, 2001.
- 3) Shimizu Y, Yomo H, Kita N, et al. : Successful pregnancy after gonadotropin-releasing hormone analogue and hysteroscopic myomectomy in a woman with diffuse uterine leiomyomatosis. *Arch Gynecol Obstet*, 280 : 145-147, 2009.
- 4) Kido A, Monma C, Togashi K, et al. : Uterine arterial embolization for the treatment of diffuse leiomyomatosis. *J Vasc Interv Radiol*, 14 : 643-647, 2003.
- 5) 保倉 宏, 橘 涼太, 三橋祐布子, 他 : 子宮内腔を覆い尽くすDiffused leiomyomatosis術後に妊娠し得た1症例. 日産婦関東連会誌, 42 : 359, 2005.
- 6) Kulenthran A, Sivanesaratnam V : Recurrent uterine myomata in three sisters-an uncommon occurrence. *Int J Gynaecol Obstet*, 27 : 289-291, 1988.
- 7) Othman EE, Al-Hendy A : Molecular genetics and racial disparities of uterine leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 22 : 589-601, 2008.
- 8) Baird DD, Dunson DB, Hill MC, et al. : High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women : Ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*, 188 : 100-107, 2003.
- 9) Parker WH : Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*, 87 : 725-736, 2007.
- 10) Ohashi T, Naito I, Ueki Y, et al. : Clonal overgrowth of esophageal smooth muscle cells in diffuse leiomyomatosis-Alport syndrome caused by partial deletion in COL4A5 and COL4A6 genes. *Matrix Biol*, 30 : 3-8, 2011.
- 11) An YS, Kim DY : 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in a patient with esophageal and genital leiomyomatosis. *Korean J Radiol*, 10 : 632-634, 2009.
- 12) Baschinsky DY, Isa A, Niemann TH, et al. : 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in a patient with esophageal and genital leiomyomatosis. *Hum Pathol*, 31 : 1429-1432, 2000.
- 13) 万代昌紀, 鈴木彩子, 松村謙臣, 他 : 子宮筋腫の発生メカニズムの最新知見は. 産と婦, 79 : 267-273, 2012.
- 14) Mäkinen N, Mehine M, Tolvanen J, et al. : MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science*, 334 : 252-255, 2011.

【症例報告】

形成術および術後エストロゲン軟膏塗布が奏効した閉経後陰唇癒着症の1症例

河原直紀, 藤本佳克, 丸山祥代, 山下 健

奈良社会保険病院産婦人科

(受付日 2012/6/25)

概要 陰唇癒着症は後天的に左右の陰唇が正中で癒着する外陰部疾患である。低エストロゲン状態を基礎に、炎症や感染、外傷等が加わるにより発症するとされる。主に乳幼児期に発症し、成人期での発症は比較的まれである。今回、閉経後に発症した排尿障害を伴う陰唇癒着症の1症例を経験したので、若干の文献的考察も加えて報告する。症例は82歳。特記すべき既往歴はないが、高齢のため臥床傾向であった。肉眼的血尿と排尿時痛を主訴に当科に受診した。左右の陰唇が正中において癒着し、唯一認めたPin holeより尿や帯下の流出を認めた。また超音波検査にて膀胱巨大憩室と右水腎症を認めた。陰唇癒着症と診断し、局所浸潤麻酔下に剥離を試みたが困難であったため、腰椎麻酔下に剥離術およびHeineke-Mikulicz法を応用した形成術を行った。術後は再癒着防止のためエストロゲン軟膏の局所塗布を2週間行った。術後9カ月の時点で再癒着を認めていない。〔産婦の進歩65 (1) : 46-50, 2013 (平成25年2月)〕

キーワード：陰唇癒着症、排尿障害、高齢婦人、形成術、エストロゲン軟膏

[CASE REPORT]

A case of labial adhesion in a postmenopausal woman successfully treated with plasty and estrogen ointment

Naoki KAWAHARA, Yoshikatsu FUJIMOTO, Sachiyo MARUYAMA and Ken YAMASHITA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Social Insurance Hospital

(Received 2012/6/25)

Synopsis Labial adhesion is characterized by acquired labial fusion. It is caused by chronic inflammation, irritation, or trauma of the vulvar skin because estrogen deficiency. It occurs mainly in infants but is rare in the elderly. We describe a case of labial adhesion where voiding difficulty was observed. The patient was an 82-year old woman who was admitted to our hospital for hematuria and painful urination. On physical examination, she was found to have severe labial adhesion and a pin hole opening. Ultrasonography showed right hydronephrosis and a large bladder diverticulum. Consequently, we diagnosed the patient with labial adhesion. Because the adhesion was too severe to dissect under local anesthesia, we performed, under lumbar anesthesia, adhesiotomy and plasty to which Heineke-Mikulicz polypropylasty was applied. To prevent readhesion, we applied estrogen ointment on the vulva after the operation. The patient did not exhibit recurrence of labial adhesion at the time of follow-up, that is, approximately nine months after the operation. [Adv Obstet Gynecol, 65(1) : 46-50, 2013 (H25.2)]

Key words : labial adhesion, voiding difficulty, elderly woman, plasty, estrogen ointment

緒 言

陰唇癒着症は後天的に左右の陰唇が正中で癒着する外陰部疾患であり、幼少期の先天的な陰唇癒合症とは区別される¹⁾。主に幼小児期に多く発症し、成人期では比較的まれであるため、

外来で遭遇した場合に診断や治療において苦慮する疾患である。今回われわれは排尿障害をきたした陰唇癒着症に対して、再発防止策を講じ有効性が示唆された1症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

82歳，3経妊3経産（すべて自然経膣分娩）．閉経年齢は不明．

主訴：血尿と排尿時痛．家族歴・既往歴：特記事項なし．

現病歴：数年前より臥床気味で身の回りの世話は家人が行っていた（PS4：performance status 4）．1年ほど前より時折排尿困難を認めていたが放置していた．数日前より肉眼的血尿と排尿時痛を訴えたため当院泌尿器科を受診し，外陰部異常を指摘されたため当科に紹介となる．

初診時現症：身長150cm，体重43kg，体温

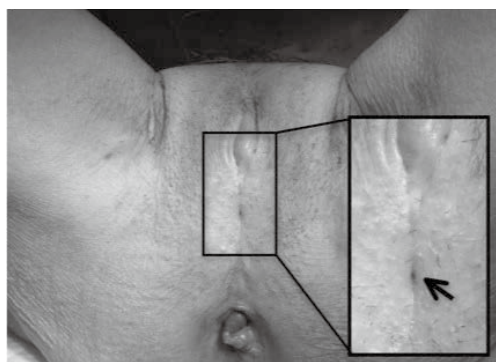


図1 初診時の外陰部肉眼所見
左右の陰唇が正中で癒合し，矢印のPin holeより帯下や尿の流出を認めた．

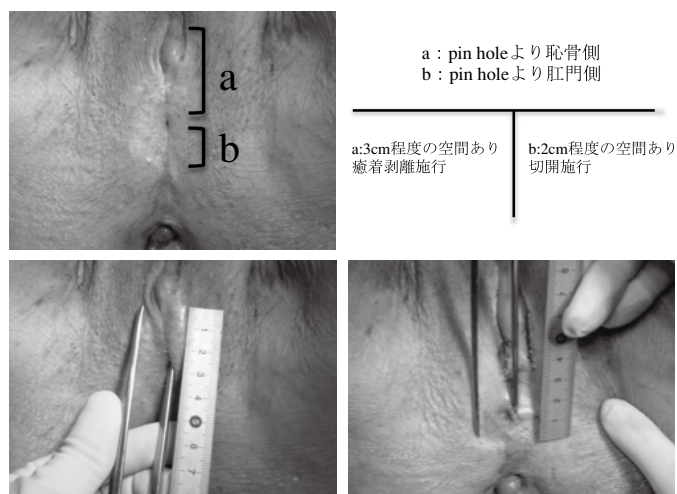


図2 手術所見
Pin holeより鑷子で恥骨側（a部分）および肛門側（b部分）の空間を確認し，それぞれ剥離と切開を加えた．

36.5℃，血圧 85/54mmHg，脈拍65/分で整であった．外陰部は左右の陰唇が正中において癒着しており，中央に認めた約2mm大のPin holeより尿や帯下の流出を認めた（図1）．経腹超音波検査では膀胱に巨大憩室と右水腎症を認めたが，子宮と両側付属器には異常を認めなかった．以上より陰唇癒着症と診断した．外来診察時に局所浸潤麻酔下に用手剥離を試みたが，癒着が高度で剥離困難であったため手術目的に入院となる．

入院時検査所見：末梢血検査ではHb 10.4g/dlと貧血を認め，生化学検査では特記すべき異常値は認めなかった．尿検査では赤血球>100個/視野，白血球 5-9個/視野，細菌 1+であった．その他の検査で異常所見は認めなかった．手術所見：腰椎麻酔下に手術を施行した．全体に強固な癒着であり，麻酔施行後に用手的鈍的な癒着剥離を試みたが困難であった．Pin holeより恥骨側の部分（図2a）を助手に左右方向に伸展させ，メイヨー剪刀を用いて癒着線上に剥離を行った．強固な癒着であったにもかかわらずメイヨー剪刀を用いて少しずつ丁寧に剥離操作を繰り返すことで，癒着部位の皮膚欠損を生じることなく鈍的に剥離を行うことができた．剥離後は陰唇皮膚の余剰が生じ，左右への牽引

力なしでは創面同士が互いに接触してしまう状態であったため，再癒着防止目的に創面（癒着剥離面）が外翻するように図3のごとく吸収糸で縫合した．Pin holeより肛門側の部分（図2b）の癒着は非常に高度で同様の剥離操作が不可能であったため，メスで鋭的に切開した．この部分の縫合に際して，縦切開部分を意図的に横方向に吸収糸で縫合することで，腔口が横に広く保たれ再癒着しにくくなるよう工夫した（図3a, b）．術後経過：再癒着防止目的に手術翌日より連日エストロゲン軟膏を創部に塗布した．また退院後は家人に



図3a 手術終了時
陰唇を外翻するように左右2カ所ずつに縫合を加えた。肛門側の切開面は横方向に縫合し、創部を形成している。

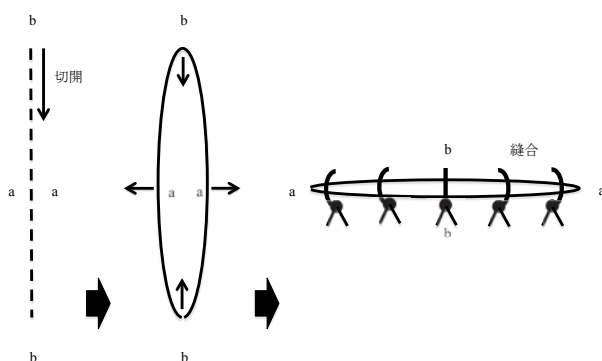


図3b Heineke-Mikulicz法の応用の図説
点線部分（癒着部位）を縦方向に切開し、横方向に縫合することで広く形成することができる。

塗布を指導し、術後計2週間行った。術後に縫合部の引きつりや疼痛の訴えはなく、術後6日目に尿道留置カテーテルを抜去した。その後は排尿障害もみられず、また水腎症も速やかに改善し術後9日目に退院となる。術後42日目の外来診察時には縫合糸は自然抜去していた。現在術後9カ月であるが再癒着せず経過し、排尿障害も認めない。

考 察

陰唇癒着症は後天的に会陰部、とくに左右陰唇の内側が被膜様に癒着した状態と定義される。本症の場合、陰核の肥大を伴わず癒着の中央に縦線を認め、その線上に小孔が認められるのが特徴的である²⁾。本症の鑑別診断としては外陰萎縮症、腔閉鎖や尿道下裂などが挙げられる。一方、先天的に陰唇が癒着した副腎性器症候群や副腎皮質過形成などは胎生期におけるア

ンドロゲン過剰状態が誘因とされているため、陰唇癒合症として区別されるべきである¹⁾。

発症は生後2カ月頃から6歳までの乳幼児期と、成人期（主として閉経後）の2峰性に発症するといわれている³⁾。小児期においては比較的多くみられる疾患で、Oster⁴⁾は14歳以下の1~2%に認められると報告している。一方、本邦における成人での報告数は、医学中央雑誌刊行会（医中誌Web）やメディカルオンラインなどを用いて検索した限りでは94例であり、比較的にまれな疾患である。しかし報告年代別にみると、1980~1989年、1990~1999年、2000~2010年では、それぞれ6例、34例、50例と報告数は増加傾向にある。1990年以降このような疾患が広く認識されるようになったことに加えて、高齢化に伴う発症頻度の増加が一因にあると推察される。

発症の背景には低エストロゲン状態が大きく関与し、以下の発症機序が考えられている。低エストロゲン状態により腔粘膜細胞の角化が抑制されるため、腔粘膜が脆弱化し炎症に対する抵抗性が弱まる⁵⁾。また腔内においてはDöderlein桿菌が常在しており、乳酸を産生することで腔内を酸性に保ち自浄作用を発揮しているが、低エストロゲン状態ではこの菌の栄養源である腔粘膜のグリコーゲン産生が不足するため、この菌の繁殖が抑制され⁶⁾自浄作用が低下する。以上により細菌感染や炎症が起りやすくなり、治療過程で陰唇が癒着すると考えられている³⁾。

上記に加えて、尿路感染、単純ヘルペスウイルスや梅毒などの感染症、外傷、長期間の性交渉の停止⁷⁾、および長期臥床による局所不衛生状態が発症リスクとして報告されている⁸⁾。本症例でも閉経後の低エストロゲン状態に加えて、ADL (activities of daily living) の低下により長期間おむつを使用しており、外陰部の不衛生状態が持続したことで陰唇癒着症に至ったと考えられた。

症状は小児と成人で大きく異なる。小児の場合はほとんどが無症状であり、排尿時における尿線の乱れや外陰部異常を親が発見し受診する場合が多い¹⁾。一方成人においては、外尿道口閉塞による症状が強く、尿線異常(細小や散乱)、排尿時痛や排尿困難などがほとんどの症例で認められ、さらに尿路感染、尿閉や水腎症まで至るものも多数報告されている。またその他に、検診時での異常指摘、性交障害および無月経なども少数ではあるが報告されていた。このような症状の患者を診る際には本症も念頭に置くべきである。

治療は、乳幼児例では基本的にエストロゲン含有軟膏の会陰塗布が有効とされているが、無症状の場合はそのまま放置しても思春期になると内因性エストロゲンにより自然治癒することが多いとされる¹⁾。しかし、乳幼児例であっても癒着が高度な場合で尿路感染を反復するなど、臨床症状を伴う症例では外科的治療が選択されることもある⁹⁾。一方、成人例では乳幼児例と異なり外科的治療が一般的である。術式としては剥離や切開後に創面を外翻するように縫合を加えたものが多く報告され、それ以外には少数ではあるが形成外科領域で瘢痕拘縮を予防する目的で施行されるZ形成術やY-V法を施行した報告も認める¹⁰⁻¹²⁾。本症で施行した図2b部分における形成方法は、消化器外科において瘢痕狭窄した腸管を形成する方法であるHeineke-Mikulicz法¹³⁾を応用したものである(図3b)。これを加えることにより図2b部分が広く開大され、再癒着防止に有用である可能性が示唆された。

成人手術症例での術後再癒着率は14~20%と高率であるために¹⁴⁾、再癒着防止のための薬物治療が必要となる。発症に低エストロゲン状態が関与するため、エストロゲン軟膏の局所塗布が有効であるとされているが^{1, 15, 16)}、現在医療機関で外陰部に処方可能なエストロゲン軟膏はない。本症例では過去の文献報告を参考に、エストラジオール吉草酸エステル10mg(プロギノンデポー筋注用[®])とワセリン20mgを混合した

ものを当院薬剤部で調剤し、術後2週間塗布した^{15, 17)}。このような方法は適応外使用ではあるものの、エストラジオールの含有量が少ないため内分泌環境への影響が少なく、安全性の面でも問題ないとされており^{1, 16)}、患者への十分な説明と同意を得たうえで使用した。その他の薬物治療として、副腎皮質ステロイド¹⁸⁾や抗菌薬含有軟膏¹⁹⁾の局所塗布、エストロゲン錠²⁰⁾や内服薬²¹⁾の使用等も報告されている。さらに、軟膏を塗布する際に腔口に指を挿入することで創部を伸展することになる、いわゆる指ブジーを毎日行うことで再癒着防止に効果的であるとする報告もある¹¹⁾。

以上の再発防止策を施行し、術後短期での癒着防止が成功した例であっても、術後中長期間経過した後の再癒着は報告されており、時期的には術後5~10年経過した例が多い^{11, 22, 23)}。よって、本人あるいは家人による定期的な陰部観察と清潔指導を徹底するとともに、長期にわたる定期的な外来観察が必要であると考えられた。

まとめ

排尿障害をきたした陰唇癒着症の1症例を経験した。本症例の治療にあたり、1) 強固な癒着の場合でも丁寧な剥離操作により非観血的に解除できる場合があること、2) 切開縫合にあたり術式を工夫することが再癒着防止に有用であること、そして3) 術後の薬物治療が有用であることを学んだ。

参考文献

- 1) 目崎 登, 岩崎寛和: 小児陰唇癒着症. 産と婦, 51: 716-721, 1984.
- 2) 奥野紀彦, 村山雅一, 須山一穂, 他: 排尿障害を主訴に発見された陰唇癒着症の1例. 臨泌, 55: 166-167, 2001.
- 3) Capraro VJ, Greenberg H: Adhesions of the labia minora. A study of 50 patients. *Obstet Gynecol*, 39: 65-69, 1972.
- 4) Oster J: Clinical phenomena noted by a school physician dealing with healthy children. *Clin Pediatr*, 15: 748-751, 1976.
- 5) 梅原千治, 佐藤武雄: ステロイドホルモン. III 卵胞ホルモン, p175, 南江堂, 東京, 1966.
- 6) 上井崇智, 加藤雄一, 清水信明, 他: 性交および排尿障害を主訴とした成人女性陰唇癒着症の1例.

- 泌紀, 46: 433-436, 2000.
- 7) 中村 剛, 須賀喜一, 松崎 章, 他: 陰唇癒着症の1例. 西日泌尿, 56: 54-56, 1994.
- 8) 土谷順彦, 川原敏行, 染野 敬: 閉経後にみられた陰唇癒着症. 臨泌, 51: 146-148, 1997.
- 9) 八木 宏, 今井 伸, 米田達明, 他: 小陰唇癒着症の2例. 臨泌, 51: 963-965, 1997.
- 10) 矢野健二, 田中礼子, 内藤博之, 他: Y-V法による陰唇癒着症の手術治療. 産婦の実際, 50: 143-145, 2001.
- 11) 木矢孝一郎, 杉山成史: 術後長期経過後に再癒着により排尿困難をきたした陰唇癒着症の1例. 日形会誌, 30: 437-440, 2010.
- 12) 山田裕二, 武中 篤, 山中 望: 陰唇癒着症の1例. 泌紀, 46: 219, 2000.
- 13) 中根恭司, 岩井愛子, 向出裕美, 他: 縫合・吻合法の実績-胃切除後の再建術-幽門形成術. 外科治療, 102: 114-119, 2010.
- 14) Chuong CJ, Hodgkinson CP: Labial adhesion presenting as urinary incontinence in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 64: 81-84, 1984.
- 15) Norbeck JC, Ritchey MR, Bloom DA: Labial fusion causing upper urinary tract obstruction. *Urology*, 42: 209-211, 1993.
- 16) 徳永達也, 福田 稠, 前山昌男, 他: 小児の陰唇癒着症—成因並びに治療法に関する検討—. 日産婦会誌, 30: 757-760, 1978.
- 17) 井上智恵子, 松木俊二, 河野康志, 他: 閉経後にみられた陰唇癒着症の3症例. 産と婦, 72: 109-114, 2005.
- 18) 平山貴博, 田岡佳憲, 須藤利雄, 他: 閉経後にみられた陰唇癒着症. 臨泌, 61: 839-841, 2007.
- 19) 小野隆征, 細川幸成, 鳥本一匡, 他: 陰唇癒着症の1例. 臨泌, 56: 435-437, 2002.
- 20) 高田治奈, 草薙康城, 三好和生, 他: 閉経後女性における陰唇癒着症の1例. 産と婦, 72: 256-258, 2005.
- 21) 猪熊明子, 成松照夫, 江本智子: 排尿困難を来した閉経後陰唇癒着症の1例. 産婦中四会誌, 53: 7-10, 2004.
- 22) 後藤香子, 小林誠一郎, 石川 晃, 他: 陰唇癒着症と思われた1例. 日皮会誌, 113: 184, 2003.
- 23) 岡 清貴, 北野弘之, 宮本克利, 他: 陰唇癒着症の2例. 松山赤十字病医誌, 33: 51-55, 2008.

【症例報告】

子宮筋腫術後に発生した肺転移を伴う良性転移性平滑筋腫の1例

秦 さおり¹⁾, 川北 かおり¹⁾, 小菊 愛¹⁾, 伊藤 崇博¹⁾
 奥 杉 ひとみ¹⁾, 近田 恵里¹⁾, 佐原 裕美子¹⁾, 竹内 康人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 2012/7/18)

概要 子宮筋腫は平滑筋細胞の増殖を呈する良性の腫瘍とされ、転移をきたすことはまれである。しかし、なかには特殊な進展形式をとるものがあり、borderline malignancyとして子宮肉腫との鑑別に苦慮する症例が報告されている。今回われわれは子宮摘出後に肺転移を伴う平滑筋腫の再発を認めた良性転移性平滑筋腫 (benign metastasizing leiomyoma; 以下BML) の1例を経験したので報告する。症例は42歳、1経妊1経産。30歳で子宮筋腫を指摘され、36歳時に前医でGnRHアゴニスト療法実施後子宮動脈塞栓術を受けたが、2年後再増大したため腹式単純子宮全摘術を施行された。その4年後、腹痛を訴えて受診した前医のMRI検査で後腹膜腫瘍を指摘され、多発性肺転移を伴うことが判明したため精査加療目的に当科紹介となった。開腹にて腫瘍を摘出し、平滑筋腫との病理組織診断を得た。血中エストロゲン濃度を下げる目的で両側付属器切除を併せて行ったところ、一時的に肺転移性病変の縮小を認めたが、血中エストロゲン濃度が再上昇し病変も増大してきたため、卵巣の一部残存が疑われ、GnRHアゴニスト療法施行中である。〔産婦の進歩65 (1) : 51-57, 2013 (平成25年2月)〕

キーワード : 良性転移性平滑筋腫, 転移性肺腫瘍, ホルモン依存性

【CASE REPORT】

A case of benign metastasizing leiomyoma with pulmonary metastasis
 arisen after hysterectomy of uterine myoma

Saori HATA¹⁾, Kaori KAWAKITA¹⁾, Ai KOGIKU¹⁾, Takahiro ITO¹⁾
 Hitomi OKUSUGI¹⁾, Eri KONDA¹⁾, Yumiko SAHARA¹⁾, Yasuhito TAKEUCHI¹⁾
 Kazuaki KATAYAMA¹⁾ and Kimio HASHIMOTO²⁾

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

2) Department of Pathology, Nishi-Kobe Medical Center

(Received 2012/7/18)

Synopsis Leiomyoma is a benign smooth muscle neoplasm that rarely metastasize. Some of them are difficult to be differentiated from leiomyosarcoma because they behave as borderline malignant tumors. Here we present a case of benign metastasizing leiomyoma (BML). A 42-year-old woman (gravida 1 para 1) was diagnosed uterine leiomyomas at the age of 30. She underwent GnRH agonist therapy and uterine arterial embolization at the age of 36. However, this therapy was unsuccessful, and abdominal hysterectomy was performed when she was 38 years old. Four years later, she visited our hospital presenting with lower abdominal pain. Magnetic resonance imaging revealed multiple retroperitoneal tumors, while computed tomography revealed lung tumors. Exploratory laparotomy confirmed that the tumor was BML. Surgical oophorectomy was temporarily effective in decreasing serum estradiol levels, and consequently, decreasing the size of the retroperitoneal and lung tumors. We suspect that the increase in serum estradiol levels after eight months was due to an ovarian remnant that was densely adherent to the retroperitoneum. The patient is presently undergoing GnRH agonist therapy. [Adv Obstet Gynecol, 65(1) : 51-57, 2013 (H25.2)]

Key words : benign metastasizing leiomyoma (BML), pulmonary metastatic tumor, hormonal dependency

緒 言

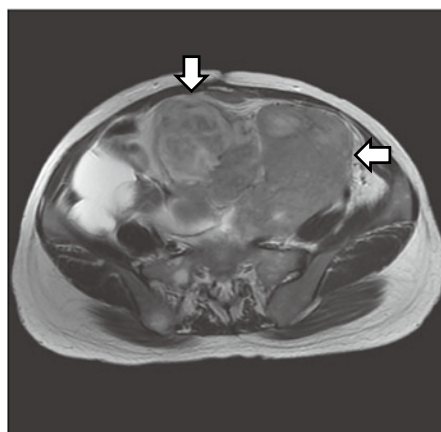
子宮筋腫は組織学的に良性の腫瘍とされ、他臓器へ転移することはまれである。一部に静脈内平滑筋腫やリンパ管平滑筋腫、びまん性腹膜平滑筋腫、良性転移性平滑筋腫など他臓器へ転移をきたす平滑筋腫が明らかにされている。いずれもエストロゲンレセプター（ER）陽性であることが多く、ホルモン療法が有効とされる報告を認める。この度われわれは、子宮摘出後に肺転移を伴う平滑筋腫の再発を認めた良性転移性平滑筋腫の1例を経験したため、若干の文献的考察を含めて報告する。

症 例

42歳，1経妊1経産，主訴：下腹部痛，家族歴：特記事項なし，既往歴：20歳，卵巣出血に対し開腹止血術，30歳子宮筋腫を指摘，36歳月経困難症と貧血が進行したため，前医で子宮筋腫に対しGnRHアゴニスト療法（leuprorelin acetate 3.75mg）6カ月を2コース施行後，子宮動脈塞栓術，38歳腫瘍径が再増大し，過多月経と貧血が顕著となり，前医で腹式単純子宮全摘術を受け，病理組織は良性の子宮平滑筋腫であった。

現病歴：下腹部痛を主訴に前医受診。MRI検査にて後腹膜腫瘍を認め，さらにCT検査で多発性肺転移を伴うことが判明したため，さらなる

精査加療を目的として当科紹介受診となった。初診時所見：触診上，下腹部から臍上1横指に至る一塊となった可動性を有する巨大な硬い腫瘤を触れた。画像所見：経腹・経膈超音波で骨盤内に長径6～12cmの多発性充実性腫瘍と腹部中央に直径15cmの嚢胞性腫瘍を認めた。MRI検査所見では骨盤内に12cm以下の多発結節を認め，いずれもT2強調画像で高信号，脂肪抑制T1強調画像で中間信号であり，一部に出血後変化を疑う所見を認めた。右卵巣に接してinclusion cystと思われる嚢胞性病変を認めた（図1）。CT検査所見では骨盤内腫瘍が左尿管を著しく圧迫している所見を認め，腫瘍は後腹膜発生と考えられた。不均一な造影効果を受け，一部に壊死を示唆する所見を認めた。両肺には舌区に2.2cmを最大とする小結節を計4個認めた（図2）。大腸内視鏡検査では腸管への全体的な圧排所見が著明であったが，腫瘍の粘膜浸潤は認められなかった。血液検査所見：腹痛発症時の前医での血液検査所見はWBC：11,600/ μ l，CRP：14.7mg/dl，LDH：398IU/lとそれぞれが上昇，また腫瘍マーカーはCEA：6.4ng/ml，CA19-9：18.2U/ml，CA125：6.7U/mlとCEAのみ軽度上昇を認めた。無治療のまま当科紹介となり，当院受診時はWBC：9700/ μ l，CRP：0.7mg/dl，LDH：239IU/lといずれも低下して



(a) 水平断面



(b) 冠状断面

図1 骨盤MRI T2WI

骨盤に12cm以下の結節が多発。（ $\blacktriangleleft$ ）

中腹部の嚢胞性病変はinclusion cystを疑う。（ $\blacktriangle$ ）

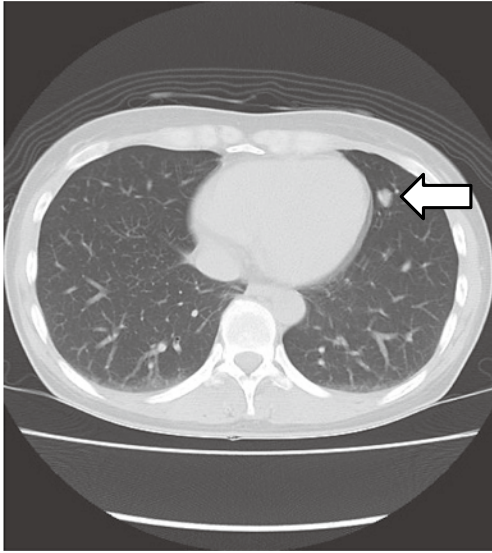


図2 肺CT
肺には多発結節 (⇐) を認めた。

おり、一時的な腫瘍の変性もしくは感染が疑われたが、自然軽快したと考えられた。

上記臨床経過・検査所見より新たに発生した後腹膜悪性腫瘍、前回手術時の病理検索が不十分であったための子宮肉腫（悪性および低悪性度を含めた）の術後残存、あるいは良性転移性平滑筋腫の可能性を疑い、診断的治療の目的で開腹手術を行った。高度の癒着が予想されたため術前に右尿管にステントを留置したが、左尿管は腫瘍による圧迫のため挿入不可であった。開腹時、腹壁・腸管・両側付属器・骨盤内腫瘍が広範囲にわたり強固に癒着していた（図3）。オリエンテーションがつかない状況であったため、可及的に腹壁と腸管との癒着を剥離し、骨盤内腫瘍を確認し摘出。摘出標本を迅速組織診断に提出したが、明らかな悪性所見はなく、平滑筋腫との診断を得て後腹膜腫瘍5個（725g）を摘出した。また上腹部に向かって剥離をすすめると嚢胞性病変に達し、内容液1500mlを吸引するとともに、これに接して存在した両側卵巣と思われる組織を摘出した。なお、嚢胞性腫瘍はinclusion cystと診断した。左尿管周囲の強固な癒着と出血のため、これ以上の後腹膜の展開は困難であった。

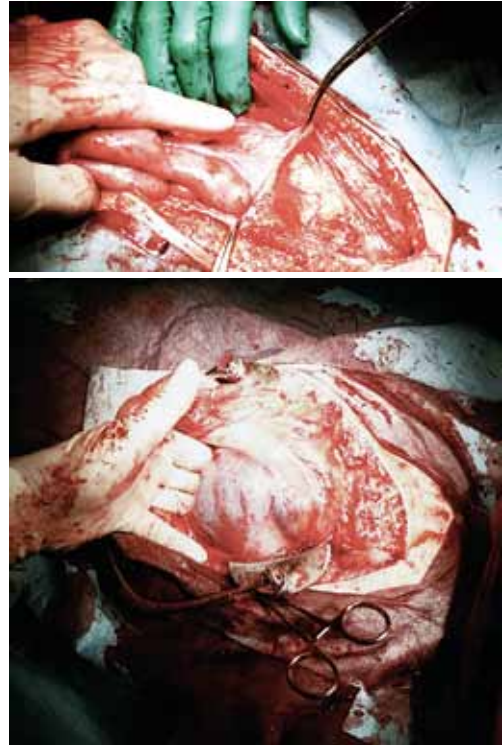
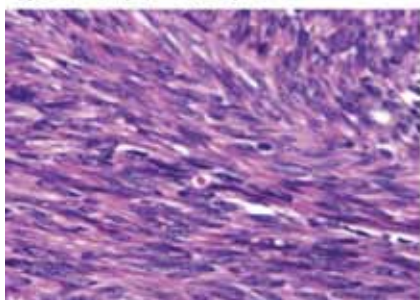


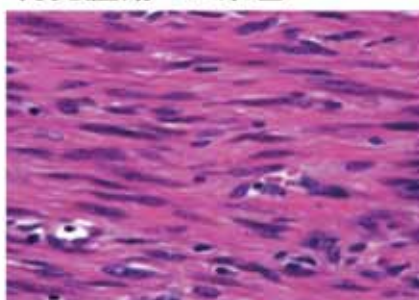
図3 術中所見
腹腔内は広範囲に強固に癒着していた。

摘出した後腹膜腫瘍を徹底的に切り出した後の病理学的検索において、腫瘍の細胞は好酸性の長紡錘形の胞体をもつ細胞の束状増生からなっており、核は楕円形で核縁は鈍であり、核分裂像は5/10HPF以下で腫瘍性壊死は認められず、平滑筋腫の診断であった。免疫組織染色ではエストロゲンレセプター（ER）、プロゲステロンレセプター（PgR）ともに陽性。PCNA（proliferating cell nuclear antigen；増殖性細胞核抗原）は弱陽性を示したが、CD10、Ki-67標識細胞は認められなかった。組織学的に4年前の子宮の摘出標本と類似していた（図4）。細胞異型を伴わない平滑筋細胞の増生からなる腫瘍で、細胞増殖が活発でなく、腫瘍性壊死を認めないことから平滑筋肉腫は否定的であり、さらにホルモンレセプター陽性、CD10陰性であることから子宮内膜間質肉腫は否定的であった。病歴を含め、良性転移性平滑筋腫に矛盾しないと診断した。

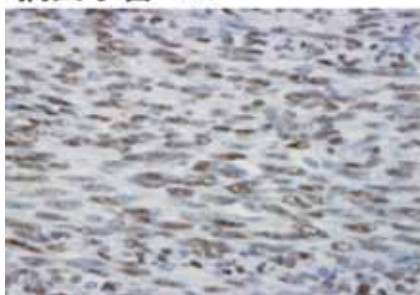
摘出子宮 HE染色



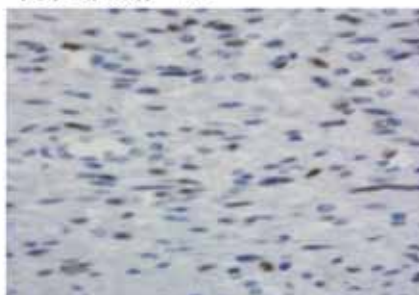
再発腫瘍 HE染色



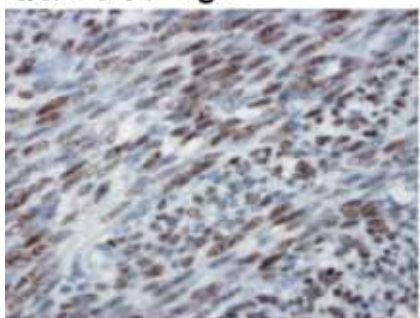
摘出子宮 ER



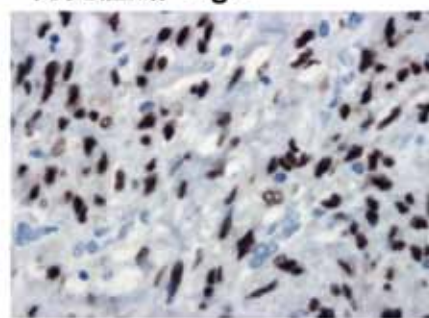
再発腫瘍 ER



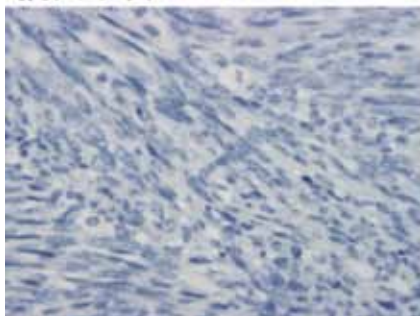
摘出子宮 PgR



再発腫瘍 PgR



摘出子宮 Ki-67



再発腫瘍 Ki-67

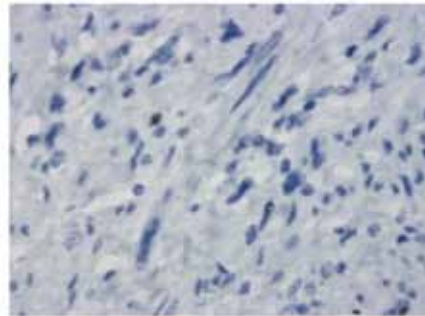


図4 病理標本（いずれも200倍）
核はともに楕円形，核分裂像はごく少数で壊死像は見られなかった。
ER, PgRはともに陽性，Ki-67はともに陰性。

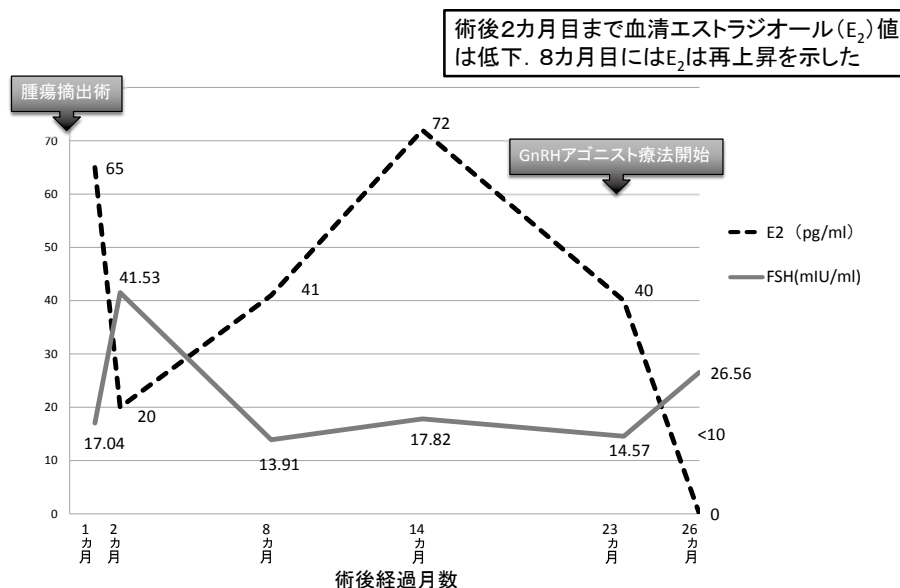


図5 血清エストラジオール値の推移

術後経過

術後、濃厚赤血球6単位を輸血。術後8日目の血液検査ではWBC：6700/ μ l, CRP：2.2mg/dl, LDH：132IU/lといずれも低下した。超音波検査で、右後腹膜に6.1cm, 左後腹膜に2.4cmの残存腫瘍を認めた。術後13日目に軽快退院となった。

術後2カ月目まで血清エストラジオール (E_2) 値は低下し、CT検査では肺病変も2.2cmから1.1cmへ縮小したが、8カ月目には E_2 は再上昇を示した(図5)。卵巣が一部残存している可能性が考えられ、GnRHアゴニスト療法を勧めたが、自覚症状が全くないため、本人の希望で21カ月間無治療にて経過観察。しかし、CT検査で骨盤内腫瘍がそれぞれ7.5cmと6.3cmへ、肺病変が1.5cmへと増大傾向を示したため、現在GnRHアゴニスト (buserelin acetate) 療法を行っている。6カ月投与後はraloxifenなどの選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator; 以下SERM) への移行を検討中である。

考 察

いわゆる子宮筋腫は、病理組織学的には「平滑筋由来細胞からなり、さまざまな量の線維性

間質を伴う良性腫瘍である」と定義される^{1, 2)}。しかし、その一部に転移や浸潤をきたす腫瘍が存在することが明らかになっている。2003年のWHO分類において、BMLは①びまん性平滑筋腫症 (diffuse leiomyomatosis), ②解離性平滑筋腫 (dissecting leiomyoma), ③静脈内平滑筋腫症 (intravenous leiomyomatosis) とともに、子宮筋腫の特殊な発育型 (growth pattern variant) に分類された²⁾。BMLは、子宮筋腫と子宮手術既往のある性成熟期の女性に発症するまれな疾患で、1939年Steinerにより初めて報告された³⁾。子宮外他臓器において、組織学的には良性の所見を呈する平滑筋腫が、長期間で緩徐に発育することを特徴とする。子宮外病変としては肺をはじめとして、リンパ節、深部軟部組織、腸間膜、骨、中枢神経系(脊髄など)、心臓等の報告がある。これらの部位では無症候性の経過をたどり、偶然発見される場合が多いが、時として呼吸困難など消耗性の症状を呈し、致命的となることもある⁴⁾。2000年にKayserらは10例の報告をまとめて、子宮摘出から肺病変発見までの平均は14.9年、平均して1.8cmの結節が6個みられたとしている。子宮平滑筋肉腫の肺転移をきたした2例とBMLを対比して、前

者では肺転移巣摘出後の生存期間が最大で22カ月であったのに対し、後者は平均して94カ月であったとしている⁵⁾。また2004年に西本らが本邦での報告24例をまとめて、BMLの診断時平均年齢は47.8歳、手術から子宮外病変発見までの期間は3月から26年（平均12.5カ月）と記している⁶⁾。

このような組織学的に良性の平滑筋腫が子宮摘出後に他臓器への転移を示すという点で、子宮平滑筋肉腫や悪性度不明な平滑筋腫瘍（smooth muscle tumor of uncertain malignant potential；以下STUMP）との鑑別が重要になってくる。子宮平滑筋肉腫との鑑別に有用な病理所見は以下の4点である²⁾。①核分裂像（mitotic index；以下MI）：MIに重きをおいた報告が多いが、悪性度を反映する最も信頼できる指標であるか否かは定かでない。Ki-67などの組織学的検索が有用とする意見もある。②細胞異型：主に核異型のことをいい、核の肥大化、核の多型化、核クロマチンの粗大顆粒化、核膜の肥厚、著明な核小体などが認められる。③凝固壊死：周囲に腫瘍細胞が接している、腫瘍内壊死。GnRHアナログ療法を受けている女性にみられることがある。④腫瘍浸潤：子宮を越えての浸潤の他、子宮筋層内での破壊性の浸潤や、血管内浸潤を認める。BMLの腫瘍細胞では①から④の所見が認められず、原発巣・転移巣ともにER、PgR陽性で、Ki-67、MIB-1、p53などの腫瘍増殖能を表すマーカーは陰性とされている¹³⁾。またSTUMPは、これらの診断基準を満たさず、良悪性の診断ができない場合をいう^{1, 2)}。今回PCNAが一部陽性であったが、PCNAはG1からS期にある細胞で発現し、必ずしも腫瘍の悪性度とは相関しない。したがって、われわれの症例はこの基準を満たし、BMLと診断した。

BMLの発生機序については現在はっきりとした結論が出ていないが、次の3説が唱えられている。①血管内播種説；BMLを発症するほとんどの女性が以前に子宮内容除手術や子宮筋腫核出術、子宮全摘術などの外科的治療を受けていることから、機械的侵襲により血行性転移

をきたすことが示唆される⁷⁾。②低悪性度子宮平滑筋肉腫の転移説；子宮筋腫とされていた腫瘍が、緩徐な転移をきたす低悪性度の肉腫であると考えられる⁸⁾。③多源性起源説；平滑筋腫は血管平滑筋組織からどの臓器にも発生する⁹⁾とする説がある。

一部に転移性病変と子宮筋腫が同時に発見されたとする症例¹⁰⁾や、子宮筋腫を指摘される以前に転移性病変を指摘された症例¹¹⁾、閉経後に見つかった症例¹²⁾が報告されており、低悪性度の平滑筋肉腫であると主張する研究者がいる一方で、2000年Tietzeらは、子宮と肺転移病変におけるX染色体上の、アンドロゲンレセプター遺伝子不活化パターンの解析により、子宮と肺の腫瘍がモノクローナルな起源であることを示した¹³⁾。2006年Pattonらはこれらの腫瘍細胞のテロメアの長さを測定したところ、いずれも同様に長いことが明らかとなり、肺転移病変は子宮平滑筋腫と同じ良性腫瘍としての性格をもつと結論付けた¹⁴⁾。また2007年Nucciらは、BMLでは染色体の19qと22qの末端欠損なる遺伝子変異が存在することを報告した。一方で平滑筋肉腫ではこの変異が存在しないことを指摘し、BMLと平滑筋肉腫は別個のものであると結論付けた¹⁵⁾。

治療法は、転移巣、原発巣の切除が一義的な治療であるが、腫瘍がER、PgR陽性であり、一般的には妊娠中¹⁶⁾、閉経後、卵巣摘出後に腫瘍が縮小することから、ホルモン療法が有効と考えられている。Riveraらはエストロゲン分泌抑制療法として外科的閉経療法や、leuprorelin等のGnRHアゴニスト投与の他に、anastrozole等のアロマターゼ阻害剤、raloxifene等のSERM投与が効果を示したと報告した⁴⁾。anastrozoleはエストロゲン生合成における責任酵素である、アロマターゼP450を抑制することで治療効果を発揮することが分かっており、ER陽性の乳癌患者の治療に使用されている。raloxifeneはエストロゲンアゴニストとして骨格や心血管系、中枢神経系に正の作用をもつ一方で、乳腺や子宮には弱いエストロ

ゲンアンタゴニストとして作用する。臨床前研究では、in vivoで平滑筋腫由来の細胞増殖を抑制したとされ、LHRHアゴニストとの併用で、平滑筋腫の腫瘍サイズを有意に縮小させることが分かっている。

本症例の場合、後腹膜腫瘍がBMLであるとの診断が得られ、肺病変もBMLの転移巣であると推測されたため肺病変は摘出しておらず、また術中に後腹膜への展開が困難であったことから、腫瘍の残存を認めている。術後の血清E₂値が一時的に低下したのは、残存卵巣組織が疎血状態になっていたが、血流の再開に伴いE₂分泌が再上昇したのではないかと考えられる。血清E₂の推移と残存腫瘍径が相関しており、腫瘍がエストロゲン依存性であることを裏付ける。つまりE₂分泌を抑制できれば、腫瘍の再増大を防げる可能性がある。今後は残存病変に対しGnRHアゴニスト療法による腫瘍の縮小を期待し、その後はSERM等を投与し再増大を抑制する方針である。

結 語

今回われわれは良性転移性平滑筋腫の1例を経験した。本疾患は現時点では組織学的には良性の平滑筋腫の特殊な発育型とされるが、他臓器への転移をきたすという点で、平滑筋肉腫との区別を明確にすることはできない。今後遺伝子解析などさらなる分析による、病因の解明が待たれる。また同時に症例を重ねて診断基準の見直しを図り、臨床的分類を明確にすることが期待される。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本放射線学会、他：子宮体癌取り扱い規約 第3版。p41-58, 金原出版, 東京, 2012.
- 2) Tavassoli FA, Devilee P : World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. p237-244, IARC Press, Lyon, 2003.
- 3) Steiner PE : Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus. *Am J Pathol*, 15 : 89-109, 1939.
- 4) Rivera JA, Christopoulos S, Small D, et al. : Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas : report of two cases and review of literature. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 : 7, 3183-3188, 2004.
- 5) Kayser K, Zink S, Schneider T, et al. : Benign metastasizing leiomyoma of the uterus : documentation of clinical immunohistochemical and lectin-histochemical data of ten cases. *Virchows Arch*, 437 : 284-292, 2000.
- 6) 西本武司：子宮筋腫手術8年後に発生した良性転移性平滑筋腫 (Beign metastasizing leiomyoma) の1例. 呼吸, 23 : 61-66, 2004.
- 7) Canzonieri V, D'Amore ESG, Bartoloni G, et al. : Leiomyomatosis with vascular invasion : a unified pathogenesis regarding leiomyoma with vascular microinvasion, benign metastasizing leiomyoma and intravenous leiomyomatosis. *Virchows Arch*, 42 : 541-545, 1994.
- 8) Wolff M, Kaye G, Silva F : Pulmonary metastasis (with admixed epithelial elements) from smooth muscle neoplasms. *Am J Surg Pathol*, 3 : 325-342, 1979.
- 9) Cho KR, Woodruff JD, Epstein JI : Leiomyoma of the uterus with multiple extrauterine smooth muscle tumors : a case report suggesting multifocal origin. *Human Pathol*, 20 : 80-83, 1989.
- 10) 吉富 淳, 佐藤篤彦, 妹川史朗, 他：子宮筋腫に伴う肺平滑筋腫, いわゆる良性転移性肺平滑筋腫の1例. 日胸疾患会誌, 32 : 373-377, 1994.
- 11) Abramson S, Gilkeson RC, Goldstein JD, et al. : Benign metastasizing leiomyoma : clinical, imaging, and pathologic correlation. *Am J Roentgenol*, 176 : 1409-1413, 2001.
- 12) Funakoshi Y, Sawabata N, Takeda S, et al. : Pulmonary metastasizing leiomyoma from the uterus in a postmenopausal woman : report of a case. *Surg Today*, 34 : 55-57, 2004.
- 13) Tietze L, Gunther K, Horbe A, et al. : Benign metastasizing leiomyoma : a cytogenetically balanced but clonal disease. *Hum Pathol*, 31 : 126-128, 2000.
- 14) Patton KT, Cheng L, Papavero V, et al. : Benign metastasizing leiomyoma : clonality, telomere length and clinicopathologic analysis. *Mod Pathol*, 19 : 130-140, 2006.
- 15) Nucci MR, Drapkin R, Paola DC, et al. : Distinctive cytogenetic profile in benign metastasizing leiomyoma : pathogenetic implications. *Am J Surg Pathol*, 31 : 737-743, 2007.
- 16) Horstmann JP, Pietra GG, Harman JA, et al. : Spontaneous regression of pulmonary leiomyomas during pregnancy. *Cancer*, 39 : 314-321, 1977.

【症例報告】

S状結腸癌に起因する結腸子宮体部瘻による子宮留膿腫の1例

邨田 裕子, 佐藤 加苗, 細野 加奈子, 佐藤 浩
濱西 正三, 廣瀬 雅哉

兵庫県立塚口病院産婦人科

(受付日 2012/7/19)

概要 S状結腸癌が子宮へ穿通し, S状結腸子宮体部瘻が形成され, それにより高度な子宮留膿腫が形成された症例を報告する。症例は74歳で約1カ月前に尿閉を主訴に近医を受診し, 腹部CTで子宮の著明な腫大を認め当科に紹介となった。前医の腹部CTでは, 子宮内腔に液貯留を認め子宮留膿腫が疑われた。経膣超音波では, 前方に偏位した子宮頸部の後方に子宮頸管と連続しているとおぼしき子宮腔に大量の膿貯留を認め, 子宮留膿腫による尿道圧迫が尿閉の原因と推測された。子宮腔洗浄をしたところ便臭のある粘稠性の高い黄色内容物が多量に排出され尿閉は改善した。大腸子宮瘻を疑い大腸内視鏡検査を行ったが, S状結腸に癌を疑う潰瘍を認めたものの瘻孔は確認できなかった。潰瘍部の生検組織からは腺癌が検出された。大腸内視鏡検査翌日の下腹部MRIで, 子宮内に多量のガスを認め, 前日の送気操作で大腸から子宮に空気が漏れたものと推定され, またS状結腸癌の部分に子宮壁が接しており穿通が疑われた。以上の所見より, 子宮留膿腫はS状結腸癌の浸潤穿通によるS状結腸子宮体部瘻によるものであると診断した。よって, S状結腸摘出術, 結腸断端吻合, 単純子宮全摘術, および両側付属器切除を行った。手術所見ではS状結腸の結腸ひもの反対側と子宮底部の前壁右側との間に強固な癒着があり, 同部位に直径約1.5cmの瘻を認めた。摘出標本では, S状結腸に全周性の腫瘍を認め, 潰瘍性の腫瘍の底部に約1.5cmの穿孔を認めた。子宮は筋層全体が水腫様に腫大しており, 子宮底部右寄りに約1.5cmの穿孔を認めた。術後病理診断では, S状結腸には全周性の結腸漿膜まで浸潤する腺癌を認めたが, 子宮は漿膜のごく一部に異型腺管を認めるのみで, 瘻孔周辺の筋層内や子宮内腔には異型腺管は認めなかった。術後経過は良好であった。〔産婦の進歩65 (1): 58-63, 2013 (平成25年2月)〕

キーワード: S状結腸癌, 子宮, 瘻, 穿通, 子宮留膿腫

[CASE REPORT]

A case of pyometra and colouterine fistula due to invasion of sigmoid colon cancer to the uterine body

Hiroko MURATA, Kanae SATO, Kanako HOSONO, Hiroshi SATO
Shozo HAMANISHI and Masaya HIROSE

Department of Obstetrics and Gynecology, Tsukaguchi Hyogo Prefectural Hospital

(Received 2012/7/19)

Synopsis Pyometra secondary to a colo-uterine fistula is extremely rare. A 74 year-old female visited a urologist complaining of dysuria and a fever lasting for one month. A continuous urethral catheter was placed by the doctor, after which dysuria improved, though the fever was not reduced. After a few days, the patient complained of lower abdominal pain and a computed tomography examination was performed, which identified a huge tumor in the pelvis. She was referred to us and diagnosed with obvious pyometra, then admitted to our hospital. Following pus drainage through the cervical ostium, dysuria was improved. However, colonic endoscopy and magnetic resonance imaging results revealed invasive sigmoid colon cancer and a colo-uterine fistula, for which abdominal sigmoidectomy and a hysterectomy were performed. Histopathological findings revealed a sigmoid colon carcinoma with deep invasion through the serosal surface and a colo-uter-

ine fistula existing in the same portion. The postoperative course was uneventful. [Adv Obstet Gynecol, 65(1): 58-63, 2013 (H25.2)]

Key words : sigmoid colon cancer, uterus, fistula, penetration, pyometra

緒 言

子宮腔より発した分泌物、血液などの液体は通常貯留することなく、一部は卵管より腹腔内へ流出するものの、そのほとんどは子宮頸管を通して腔に排出される。しかしながら、何らかの原因で子宮頸管が閉塞、あるいは高度に狭窄した場合には、子宮腔に液体が貯留し子宮留水腫となり、そこに細菌感染が成立すると子宮留膿腫となる。さらに、膿性分泌物が多量に貯留すると、腹痛、発熱などの臨床症状を呈し、場合によっては、子宮穿孔、腹膜炎など重篤な事態を引き起こす可能性もある。

子宮頸管の狭窄や閉塞をきたす原因としては、子宮頸癌、子宮体癌などの悪性腫瘍や、子宮頸部円錐切除術、子宮内容除去術などの医原性のものの他に加齢によるものも少なくない。閉経後女性では14.1%に子宮留水腫がみられるとの報告¹⁾があり、加齢によるものは比較的頻度が高いといえるが、子宮腔に多量の液貯留をみることはまれである。

今回、われわれは、S状結腸癌が子宮体部へ浸潤し、S状結腸子宮体部瘻が形成され、それにより高度な子宮留膿腫が形成された症例を経験したので、その臨床経過に文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例は74歳で、2回の経腔分娩のある経産婦である。既往歴としては、40歳で卵巣成熟奇形腫に対する手術（左右・術式不明）を受けた以外は特記すべき事項は認めなかった。約1カ月前に尿閉を主訴に近医泌尿器科を受診し、持続尿道カテーテルを留置された。尿道カテーテルにより尿閉は改善されたものの、下腹部痛の増強を認めたため同医で腹部CTが施行され、子宮の著明な腫大を認め子宮腫瘍が疑われたため当科紹介受診となった。当科初診に先立ち約1カ月の間、38℃前後の発熱が持続していたとの

ことであったが、帯下増量の自覚は認めなかった。

当科初診時の理学的所見は、身長140cm、体重40kg、体温37.8℃、血圧129/73mmHg、腹部の軽度膨隆を認めた。前医の腹部CT（図1）では、子宮内腔に多量の液貯留と液面形成を認め、子宮留膿腫が疑われた。また同医のCTでは右水腎症も認めた。経腔超音波では前方に偏位した子宮頸部の後方に、子宮頸管と連続しているとおぼしき子宮腔に大量の膿貯留を認めた。外子宮口よりゾンデを挿入したところ膿性の分泌物の流出を認めた。以上より、子宮留膿腫形成により腫大した後屈子宮の頸部が前方に偏位したために尿道を圧迫し尿閉をきたしたものと判断した。検査所見では、WBC 17180/ μ lで左方移動を伴い、CRP 10.7mg/dlと炎症所見を認めた。またRBC $353 \times 10^4 / \mu$ l、Hb 10.1g/dlと軽度貧血を認めた。腎機能、肝機能には異常を認めなかった。子宮内容物の培養からは、*P.aeruginosa*, *Streptococcus*, *Enterococcus* sp.が検出された。

外子宮口から22-Gネラトンカテーテルを挿入し、生理食塩水で子宮の内腔を洗浄したところ、便臭のある粘稠性の高い黄色液体流出を多量に



図1 前医腹部CT
子宮腔に鏡面形成と細かなガス像があり、子宮留膿腫と思われた。

認めた。流出液には、白色、黒色の微細な固形物質が混入しており、22-Gネラトンカテーテルが頻回に詰まった。子宮内腔洗浄後、経腔超音波にて筋層が菲薄化し辺縁が不整な縮小した子宮を認めた。その後、膀胱留置カテーテルを抜去したが、尿閉は改善し、正常な排尿が可能となった。

子宮内腔からの流出物が便臭のある粘性液体であったことから、大腸子宮瘻を疑い大腸内視鏡検査を行ったが、S状結腸に癌を疑う潰瘍を認めたものの瘻孔は確認できなかった。潰瘍部の生検組織から腺癌が検出されたためS状結腸癌と診断した。大腸内視鏡検査翌日、穿通部位確認のため下腹部MRIを撮ったところ、子宮腔内に多量のガスを認め、前日の送気操作で大腸から子宮に空気が漏れたと推定された。画像でもS状結腸癌の部分に子宮壁が接しており、穿通が疑われた(図2)。以上の所見より、子宮留膿腫はS状結腸癌の浸潤穿通によるS状結腸子宮体部瘻が原因で発症したと診断したため当院外科に転科とし、外科、産婦人科が協力し開腹手術を行うこととした。

手術所見は、以下のごとくであった。S状結

腸の結腸ひもの反対側と子宮底部の前壁右側との間に強固な癒着を認めた。癒着を剥離すると結腸および子宮底部にそれぞれ約1.5cmの穿孔部が露出した。子宮底部の穿孔部を連続縫合にて閉鎖後、まずS状結腸の摘出を行った。子宮筋層は水腫様変化を起こし、非常に軟らかであった。両側付属器と併せ単純子宮全摘術を行った。その後、結腸断端吻合を行った。摘出標本ではS状結腸に全周性のtype2の腫瘍を認め、腫瘍の底部に約1.5cmの瘻孔を認めた(図3-1)。子宮は、筋層全体が水腫様に腫大しており、子宮底部右寄りに約1.5cmの瘻孔を認めた(図3-2)。術後病理診断では、S状結腸には全周性の結腸漿膜まで浸潤する腺癌を認めたが(図4-1)、子宮は漿膜のごく一部に異型腺管を認めるのみで、筋層内や子宮内腔には異型腺管は認



図2 大腸内視鏡翌日MRI
子宮腔内に大量の液とガス貯留を認める。またS状結腸子宮体部瘻の存在が疑われた。



図3-1 摘出されたS状結腸(内腔側より)
全周性の腫瘍を認め、腫瘍底に瘻孔を認めた。(矢印)

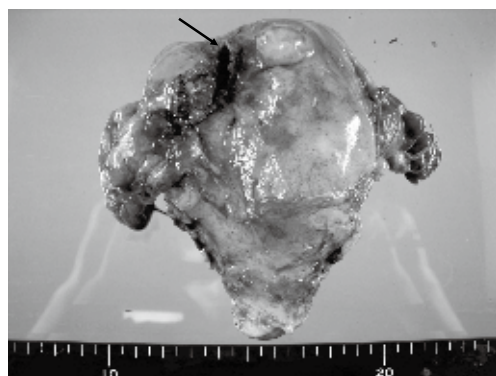


図3-2 摘出された子宮(前壁より)
子宮底部右寄りに瘻孔を認めた。(矢印)

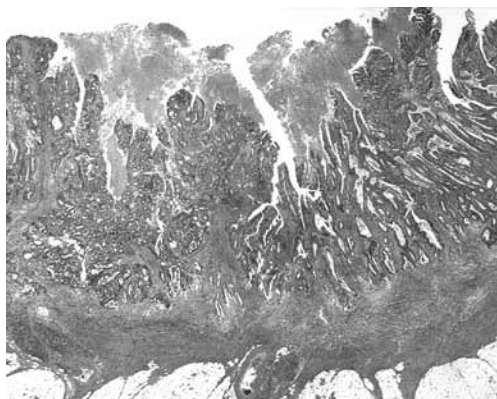


図4-1 S状結腸の病理所見 (×10)
漿膜面まで癌の浸潤を認めた。

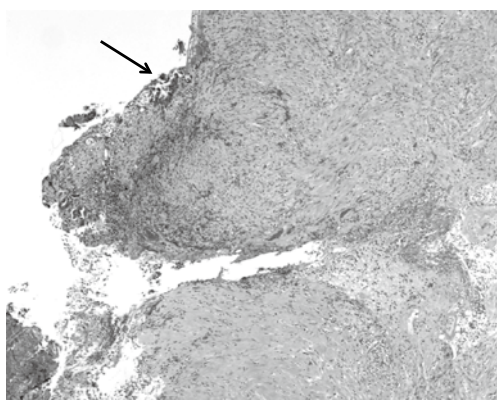


図4-2 子宮の病理所見 (×40)
子宮漿膜にわずかに癌細胞の浸潤を認めた。
(矢印)

めなかった (図4-2)。子宮内膜は壊死物を含む炎症組織に置換されていた。術後経過は順調で術後17日目に退院し、現在外来で経過観察中である。

考 察

産婦人科領域で経験される瘻形成としては、子宮全摘後の膀胱腔瘻、経腔分娩後の直腸腔瘻、子宮頸癌に対する放射線療法後の晩発障害例や再発・再燃例での直腸・膀胱腔瘻などが代表的なものであろう。すなわち、腔は前方では膀胱と、後方では直腸と接しており、悪性腫瘍、炎症、物理的損傷などによって比較的容易に瘻を形成しうるといえる。一方、子宮頸部は前方で膀胱と接し帝王切開後の膀胱子宮瘻の形成などをみ

ることがあるが、後方ではかろうじて腔壁とのみ接しているだけであり、瘻形成はほとんどみられない。子宮体部は卵管以外の臓器とは接しておらず、元来子宮体部は他臓器と瘻を形成しにくい臓器であるといえ、瘻を形成するにはそれに先んじて癒着形成がまず必要であろうと容易に想像できる。また子宮壁は頸部も体部も他の臓器に比し、厚い平滑筋層で構成されており、この点でも瘻が完成するのは容易ではないように思われる。ColcockらはS状結腸憩室炎に起因した瘻孔症例246例を分析し、結腸膀胱瘻が最も多く131例 (53.3%)、結腸皮膚瘻77例 (31.3%)、結腸結腸瘻25例 (10.2%) で、結腸子宮瘻はわずか2例であったと報告している²⁾。またMillerらは、穿孔結腸癌の患者284例を分析し、うち8例で子宮への癒着を認めたものの、子宮瘻を形成したものはなかったと報告している³⁾。このように理論上でも実際の臨床経験上でも、子宮とりわけ子宮体部における瘻の形成は極めてまれな現象であると考えられる。

本症例では、漿膜面に達するS状結腸癌があり、これに子宮体部が接しており、同部の子宮体部筋層も非薄化し子宮体部結腸瘻が形成されていた。子宮とS状結腸の間の癒着がこの部位のみであることからすると、癒着部位と癌穿通部位が偶然一致した、あるいは元来この部位には子宮とS状結腸間の癒着はなく、S状結腸癌が漿膜面に浸潤し、そのまま子宮に浸潤し癒着を形成したという2つの機序が考えられる。いずれによるものであるかを断定することは困難であるが、瘻形成部位と癒着部位がほぼ一致していることからすると後者の方がより考えやすいように思われた。次に子宮側の状況であるが、前に述べたように子宮体部は厚い平滑筋層からなる臓器であり、手術などによる外科的損傷なく瘻を形成することは非常に起こりにくいことであるように思われるが、本症例の瘻形成部は右卵管角部付近で、同部は子宮体部のなかでは筋層の薄い部位であるため、比較的瘻は形成されやすかったのかもしれない。あるいは、本症例では瘻形成部の子宮筋層の非薄化が認められ

たことから、すでに子宮留膿（水）腫が存在し筋層の菲薄化がみられたところに、S状結腸癌が浸潤し瘻を形成した可能性もある。

今回、医学中央雑誌で、「子宮」または「子宮留膿腫」「S状結腸」「瘻」をキーワードとして検索したところ、本例を含み25例のS状結腸子宮瘻の報告（会議録を含む）があり、S状結腸癌によるものが本例を含め5例^{4,7)}、S状結腸憩室炎・憩室症によるものが18例⁸⁻²³⁾、IUDの穿孔によるものが1例²⁴⁾、子宮壊死によるものが1例²⁵⁾であった。S状結腸癌に起因するものとS状結腸憩室炎に起因するものには明らかな臨床徴候の相違を認めた。すなわち、発熱、腹痛といった炎症徴候が癌による症例で多くみられ、また子宮留膿腫を呈する症例も癌による症例で多くみられ、すでに汎発性腹膜炎を呈した症例の比率も高かった。それに対し、帯下を訴えた症例は憩室炎で多くみられた。これらの相違の理由として、両者の臨床経過の進行速度の相違が考えられる。すなわち、癌では急速に瘻が形成・拡大し、子宮腔へ大量の腸内容が流入し子宮留膿腫を形成するが、憩室炎では瘻の形成が緩徐で、腸内容が少量ずつ子宮腔に流入するため、貯留液が子宮頸管からドレナージされ子宮留膿腫を形成することもなく、発熱、腹痛などの炎症徴候を示さず慢性の経過をたどるためではないかと推察される。このように考えると、S状結腸癌に起因する子宮留膿腫の症例ではできるだけ速やかな対応をとることによ

り、穿孔性腹膜炎発症による重症化を未然に防止することが期待できるのではないかと考えられた。PubMedで検索した結果、英文の文献では、S状結腸憩室炎による結腸子宮瘻の報告は散見するものの、S状結腸癌による結腸子宮瘻の報告は検索した範囲ではHamptonによる報告1例のみであった²⁶⁾。同報告を加え、前述した国内の報告5例を併せて表1にまとめた。年齢は平均73.2歳と高齢で、多くは発熱、腹痛といった炎症徴候を示すものの、腹膜炎、腸間膜・腹腔内膿瘍といった子宮外病巣を併発していない症例は2例のみで、そのうち1例では糞便性の帯下を伴っていた。すなわち、本症例は、S状結腸癌による子宮留膿腫の症例のなかで子宮外病変も病的帯下も認めない唯一の症例であるといえる。本症例では、子宮腫大に伴い子宮頸部が前方へ偏位し尿道を圧迫し、尿閉を呈したことが受診のきっかけとなっており、これにより子宮外病変を引き起こすことなく重篤な経過を免れた非常に幸運な症例といえるかもしれない。この他、穿孔性腹膜炎を認めた2例は、いずれも消化管穿孔との術前診断で開腹手術を施行されており、とくに下腹部の消化管穿孔の診断の際には、子宮留膿腫の有無を念頭に置いて腹部CTなどで診断を進めるべきであろう。また子宮留膿腫に遭遇した場合は、非常にまれではあるが結腸子宮瘻によるものも念頭において診療にあたることが望まれる。

表1 S状結腸癌によるS状結腸子宮瘻の報告

	報告者	年齢	発熱	下腹部痛	帯下	尿閉	子宮留膿腫	その他の併発病態	術前診断	手術	癌の組織型	癌浸潤深達度	転帰
1	Hampton (1987)	73	—	—	糞便性	—	+	腹腔内膿瘍	子宮留膿腫	子宮+両側付属器切除+S状結腸部分切除	中分化腺癌	子宮筋層	軽快
2	林(1990)	68	+	+	—	—	+	—	消化管穿孔による腹膜炎	子宮摘出+ハルトマン手術、膀胱壁部分切除	高分化～乳頭状腺癌	子宮への浸潤は認めず	軽快
3	本間 (1995)	86	—	+	—	—	+	—	S状結腸癌、消化管穿孔	子宮摘出+ハルトマン手術	高分化腺癌	子宮筋層	軽快
4	大下 (1996)	74	不明	—	糞便性	—	—	—	S状結腸癌による子宮瘻	子宮摘出+S状結腸切除	高分化腺癌	子宮筋層	再発・術後9ヶ月で死亡
5	姜(2010)	64	+	+	—	—	—	腸間膜膿瘍	S状結腸癌および子宮への浸潤	子宮摘出+S状結腸切除	不明	子宮漿膜	軽快
6	本症例 (2011)	74	+	+	—	+	+	—	S状結腸癌による子宮瘻	子宮摘出+S状結腸切除	中分化腺癌	子宮漿膜	軽快

結 語

今回、尿閉を初発症状とし、子宮留膿腫からS状結腸癌の診断に至り、早期に手術することにより良好な転帰が得られたS状結腸癌による結腸子宮瘻の症例を経験した。本症例では、子宮腔の洗浄により便汁を認めたため結腸子宮瘻を疑い、速やかな診断、治療を行うことができた。子宮留膿腫の症例に遭遇した場合、結腸子宮瘻によるものもあることを念頭において診断を進めることが肝要と思われた。

参考文献

- 1) Bar-Hava I, Orvieto R, Ferber A, et al. : Asymptomatic postmenopausal intrauterine fluid accumulation : characterization and significance. *Clinacteric*, 1 : 279-283, 1998.
- 2) Colcock BP, Stahmann FD : Fistulas complicating diverticular disease of the sigmoid colon. *Ann Surg*, 175 : 838-846, 1972.
- 3) Miller LD, Boruchow IB, Fitts WT Jr : An analysis of 284 patients with perforative carcinoma of the colon. *Surg Gynecol Obstet*, 123 : 1212-1218, 1966.
- 4) 林 裕之, 伴登宏之, 岩瀬孝明, 他 : S状結腸癌子宮瘻による子宮破裂の1例. 臨外, 45 : 389-392, 1990.
- 5) 本間正人, 茂木正寿, 奥沢星二郎, 他 : S状結腸癌子宮瘻より子宮留膿腫をきたし破裂した1例. 日救急関東地方会誌, 12 : 458-460, 1991.
- 6) 大下裕夫, 田中千凱, 種村廣巳, 他 : 子宮と瘻孔を形成し, 上部消化管透視を契機に発見されたS状結腸癌の1例. 外科診療, 38 : 235-239, 1996.
- 7) 姜 奉均, 玉川浩司, 岩瀬和裕, 他 : 結腸子宮瘻を有したS状結腸癌の1例. 日消外会誌, 70 : 860, 2009.
- 8) 江口雅人, 小川尚洋, 岐部明廣 : 結腸憩室炎に起因したS状結腸子宮瘻の1例. 日臨外会誌, 48 : 133, 1887.
- 9) 井上博夫, 栗原克己, 小西文雄, 他 : S状結腸子宮瘻の1例. 日臨外会誌, 57 : 1746, 1996.
- 10) 西 敏夫, 大島 聡, 川崎勝弘, 他 : 結腸憩室炎に起因したS状結腸子宮瘻の1例. 日臨外会誌, 58 : 156-159, 1997.
- 11) 松本伸明, 小林 薫, 照屋正則, 他 : S状結腸憩室症に起因した稀なS状結腸子宮瘻の1例. 日臨外会誌, 61 : 598, 2000.
- 12) Kiyowaka K : A case of sigmoidouterine fistula detected by transvaginal ultrasonography. *J Med Ultrasonic*, 28 : 71-75, 2001.
- 13) 古川祐介, 中山伸一, 河田光弘, 他 : 憩室炎に起因したS状結腸子宮瘻の1例. 日消外会誌, 35 : 209-213, 2002.
- 14) 武山大輔, 松本 宏, 今野文博, 他 : 結腸憩室炎に起因したS状結腸子宮瘻の1症例. 東北医誌, 114 : 233, 2002.
- 15) 曾根国瑞, 高田恭臣, 橋本耕一, 他 : S状結腸子宮瘻を形成した大腸憩室症の1例. 日産婦関東連会報, 40 : 182, 2003.
- 16) 北原裕一, 加藤邦隆, 駒津和宜, 他 : S状結腸子宮瘻の1例. 山梨医, 33 : 233-234, 2005.
- 17) 関根 理, 山本 宏, 篠原浩一 : 結腸憩室炎に起因したS状結腸子宮瘻の1例. 自治医大紀, 29 : 201-207, 2006.
- 18) 福枝幹雄, 牧尾善幸, 渋谷 寛, 他 : S状結腸憩室症に起因した結腸子宮瘻の2例. 日臨外会誌, 68 : 1202-1205, 2007.
- 19) 小泉直樹, 小松原隆司, 有光竜樹, 他 : S状結腸子宮瘻から子宮破裂, 汎発生腹膜炎に至った1例. 日消外会誌, 69 : 852, 2008.
- 20) 岩永孝雄, 濱口哲也, 増田 亨, 他 : 結腸憩室炎に起因したS状結腸子宮瘻の1例. 日消外会誌, 70 : 921, 2009.
- 21) 井深奏司, 松田 宙, 岩瀬和裕, 他 : Press through packageによるS状結腸憩室穿孔に起因したS状結腸子宮瘻の1例. 日腹部救急医学会誌, 29 : 308, 2009.
- 22) 長崎高也, 真下啓二, 馬場卓也, 他 : S状結腸憩室症に合併した結腸子宮瘻の2手術例. 日消外会誌, 69 : 852, 2009.
- 23) 金光一瑛, 梅村彰尚, 矢野琢也, 他 : S状結腸憩室穿孔の保存的治療後に発生したS状結腸子宮瘻の1例. 日消外会誌, 71 : 575, 2010.
- 24) 松井三明, 井上 潤, 立花聡司, 他 : IUD穿孔による子宮S状結腸瘻の1例. 日産婦関東連会報, 31 : 519, 1994.
- 25) 中川 迅, 小前兵衛, 高橋 聡, 他 : 子宮壊死により子宮S状結腸瘻を来した1例. 日消外会誌, 70 : 2225, 2009.
- 26) Hampton CR, Shull BL : Enterouterine fistulas - two rare cases of intestinal neoplasms manifested by gynecologic symptoms. *South Med J*, 83 : 235-238, 1990.

【症例報告】

サルモネラ感染による卵巣膿瘍を呈した卵巣粘液性境界悪性腫瘍の1症例

新 納 恵 美 子^{1, 2)}, 吉 田 昭 三¹⁾, 大 井 豪 一¹⁾, 山 田 嘉 彦²⁾
小 林 浩¹⁾

1) 奈良県立医科大学産科婦人科学教室

2) 八尾市立病院産婦人科

(受付日 2012/7/24)

概要 サルモネラ菌の感染により卵巣膿瘍を呈した卵巣境界悪性腫瘍の1例を経験したので報告する。症例は10歳代後半で性交歴のない女性で、2日前より下腹部痛と発熱を自覚するようになったため近医内科を受診し、婦人科疾患が疑われたため当科を受診した。骨盤MRI検査にて下腹部を占拠する多房性嚢胞性腫瘍を認め、症状の経過や理学所見が強いことなどから卵巣膿瘍や卵巣腫瘍茎捻転を疑って緊急で試験開腹術を行ったところ、腫瘍は右卵巣由来の腫瘍であり一部の嚢胞が膿瘍化していた。右付属器摘出術を施行して手術を終え、抗菌薬を投与したところ術後には速やかに解熱した。卵巣の嚢胞内容液の細菌培養にてSalmonella sandiegoが検出され、病理組織診では卵巣膿瘍を伴う粘液性境界悪性嚢胞腺腫であった。後に便中にも同菌が検出され、腸管内のサルモネラ感染より血行性に卵巣の嚢胞内に感染したものと推測された。〔産婦の進歩65 (1): 64-68, 2013 (平成25年2月)〕

キーワード: 卵巣膿瘍, サルモネラ

[CASE REPORT]

A case of ovarian abscess caused by Salmonella infection of a mucinous borderline tumor

Emiko NIIRO^{1, 2)}, Shozo YOSHIDA¹⁾, Hidekazu OI¹⁾, Yoshihiko YAMADA²⁾
and Hiroshi KOBAYASHI¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Yao Municipal Hospital

(Received 2012/7/24)

Synopsis We report a case of ovarian abscess caused by Salmonella infection of an ovarian borderline tumor. The patient was a female in her late teens who had no history of sexual activity. She visited a clinic after experiencing progressively worsening lower abdominal pain and fever for two days. She was then referred to our hospital as a gynecological case. Magnetic resonance imaging revealed a large multilocular cystic lesion occupying the lower abdominal cavity. Her clinical course and physical symptoms indicated abscess or torsion of the ovarian tumor; thus, exploratory laparotomy was performed. The lesion was a tumor that expanded in size, resulting in an enlarged right ovary, and one of the lobes was infected with pus. Right salpingo-oophorectomy was performed, and antibiotics were administered. The patient followed an uneventful postoperative course. Pus culture yielded Salmonella sandiego, and pathological examination revealed a mucinous borderline tumor with an abscess. Stool culture after identification of the pathogen also showed S. sandiego. Intestinal salmonellosis seemed to have been hematogenously spread, resulting in an ovarian abscess. [Adv Obstet Gynecol, 65(1): 64-68, 2013 (H25.2)]

Key words : ovarian abscess, Salmonella

緒 言

卵巣膿瘍は、卵巣内に生じた嚢胞腔内に細菌感染をきたして発症する。感染経路は膣や子宮頸管からの上行感染の経路と、他の感染巣から

の血行性あるいは直接伝播により波及する経路が想定されている。起炎菌としては大腸菌や嫌気性菌が多いが、サルモネラ菌によるものはまれである。今回、卵巣膿瘍の疑診で手術療法を

行い、起炎菌としてSalmonella sandiegoが検出された卵巣粘液性境界悪性腫瘍の1症例を経験したので報告する。

症 例

10歳代後半の女性、性交歴なし。初経は12歳、月経周期は28日型で整であった。既往歴、家族歴に特記事項なし。1カ月前より下腹部の膨満感を自覚していたが、とくに医療機関を受診せずに様子を見ていた。2日前より下腹部痛および発熱が出現し、下腹部痛が急激に増悪したため近医内科を受診したところ、同医で施行した腹部造影CT検査にて腹腔内に多房性嚢胞性腫瘤を指摘されたため、当科へ紹介受診となった。

初診時所見：身長148cm、体重57.0kg (BMI=26.0)、血圧128/67mmHg、心拍数105、体温39.5℃、酸素飽和度は98% (room air)。下腹部は全体に膨満しており軟。圧痛は軽度認めるが、反跳痛は認めなかった。両下肢に浮腫なし。呼吸音は清。両側腰部に叩打痛なし。頭痛、項部硬直なし。性交歴がなく、内診は行わなかった。なお、下痢などの消化器症状は認めなかった。経腹超音波検査にて腹腔内を占拠するような多房性嚢胞性腫瘤を認め、明確な乳頭状増殖部分は認めないが嚢胞の隔壁肥厚を認めた。前医にて撮影した腹部造影CTでは、下腹部に多房性嚢胞性腫瘤を認めたが、その他の領域には病変を認めなかった (図1)。

血液検査成績：白血球数17,700/ μ L、赤血

球数414万/ μ L、ヘモグロビン値12.6g/dL、血小板数33.2万/ μ L、CRP5.2mg/dl、TP7.4g/dL、AMY3.9IU/L、AST13IU/L、ALT9IU/L、LDH216IU/L、CK60IU/L、ALP209IU/L、 γ -GTP 9IU/L、ChE349IU/L、T-Bil1.4mg/dL、BS126mg/dL、BUN8mg/dL、Cre0.50mg/dL、Na136mEq/L、K4.1mEq/L、Cl100mEq/L、プロトロンビン時間12.7秒、活性化部分プロトロンビン時間29.7秒、fibrinogen421mg/dL、血中D-ダイマー値0.7 μ g/ml、インフルエンザ抗原迅速検査：陰性

理学所見から腹膜炎の症状は明確ではなかったが、細菌感染による炎症性疾患が示唆された。また前医のCT検査および当科の超音波検査にて卵巣悪性腫瘍の可能性も懸念されたため、骨盤MRIを撮影したところ、腹部腫瘤は長径23cm大の多房性嚢胞性腫瘤として描出され、嚢胞部分はT1、T2強調像ともに高信号を示すことから粘液性腺腫と考えられた。一部、隔壁の肥厚を認め、尾側の嚢胞では内部に血液あるいは膿汁などの貯留物があるものと考えられた (図2)。また左卵巣は正常に描出されていた。これらの所見から骨盤内腫瘤は卵巣腫瘍で右卵巣の粘液性嚢胞腺腫を第一に疑診し、一部の嚢胞に腫瘍内出血あるいは膿瘍化をきたしているものと考えられ、境界悪性あるいは悪性腫瘍も鑑別診断に挙げられた。また卵巣腫瘍茎捻転を示唆する所見は腫瘍径が大きく不明瞭であったが、発熱や腹痛の急激な増悪を伴うことから茎捻転の疑いを否定しえないと考えられたため、同日に緊急で試験開腹術を行う方針とした。

下腹部正中より臍横、臍上2横指まで切開して開腹したところ、腹腔内には少量の淡黄色腹水を認めた。嚢胞性腫瘤は小骨盤腔を越えて下腹部を占拠しており、表面は白色で弾性軟であった。また触診上、腫瘤自体に軽度の熱感を認めた。捻転の所見はなく、腫瘤は腫大した右卵巣であった。術前の画像診断から悪性腫瘍の可能性が懸念されたため、右付属器摘出術を施行した。子宮や対側の卵巣、腹膜、大網には肉眼的に異常所見を認めなかった。なお、緊急手術

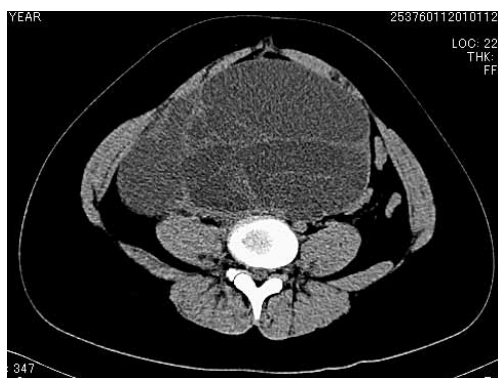


図1 前医で撮影した腹部単純CT
腹部を占拠する多房性嚢胞性腫瘤を認める。隔壁はやや厚い。

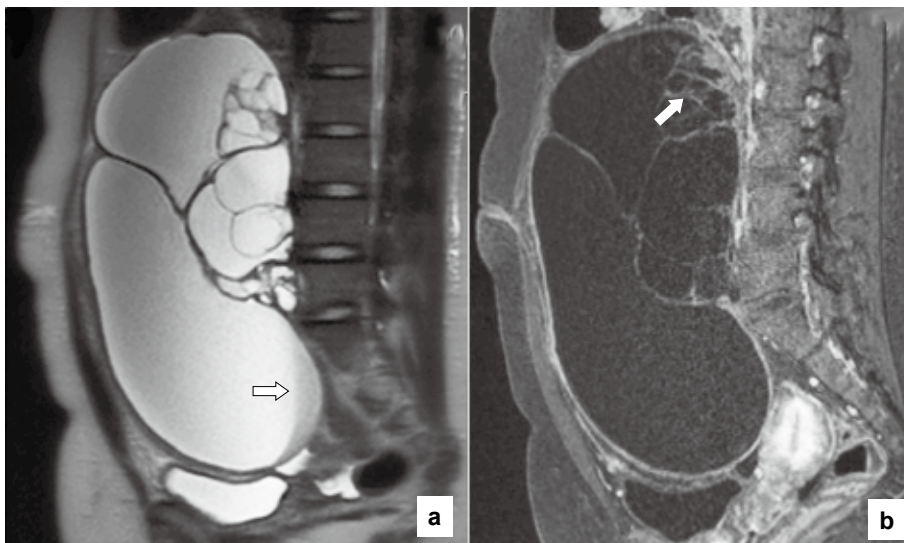


図2 骨盤MRI

- a. T2強調像(矢状断): 多房性嚢胞性腫瘍で、一部にdebrisあるいは血液の貯留を認める。(矢印)
b. T1強調像(矢状断, 造影): 嚢胞壁の隔壁は一部肥厚しており、造影剤で濃染する。(矢印)

であったため術中迅速病理診断は行わずに永久標本で確定診断を行って治療方針を再考する方針とし、本術式をもって手術を終えた。

摘出標本において、卵巣腫瘍は多房性嚢胞性腫瘍(図3)で、最も大きな嚢胞の内容液は膿性、粘液性であり、内容液の細菌培養から *Salmonella sandiego* が検出された。その後、詳細に問診し直したところ、発熱する2日前に家族とともに鴨肉を焼肉で食べ、火が十分通っていないものを摂取した、とのことであった。経過中、とくに本人および家族に下痢症状は認め

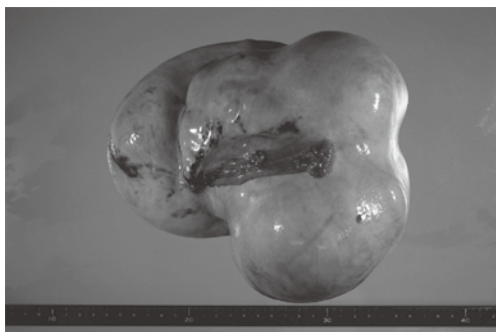


図3 摘出した右付属器の標本写真
卵巣は多房性嚢胞性腫瘍であり、腫瘍径は22×18cmで、摘出重量は2740gであった。

なかったが、術後に判明した細菌培養の結果を受けて本人の便培養を行ったところ、便からも同菌が検出された。なお、初診時に採取した血液培養検査からは細菌の検出はなかった。術後の抗菌薬はフロモキシセフ(培養検査判明後にレボフロキサシンに変更)を用いたところ、術後2日目には解熱し、以降は経過良好にて術後10日目に退院となった。摘出標本の病理組織検査では右卵巣は腸型の上皮を有する粘液性境界悪性嚢胞腺腫であり、一部の嚢胞壁に著明な炎症細胞の浸潤を認め、卵巣膿瘍を併発したものと考えられた(図4)。なお、腹水細胞診は陰性であった。以上により卵巣境界悪性腫瘍のIa期と診断し、腫瘍に対する追加治療は行わずに経過観察する方針とした。退院後2週間で再診した際に便培養を再度採取したところ便中の *Salmonella sandiego* は検出されず、レボフロキサシンにより除菌されたと考えられた。

考 察

サルモネラ菌は腸管内嫌気性グラム陰性桿菌の一種で、急性食中毒の起因菌として知られている¹⁾。家畜、鳥、爬虫類など広い範囲の動物に感染し、汚染された食物(肉、鶏卵、乳製品)

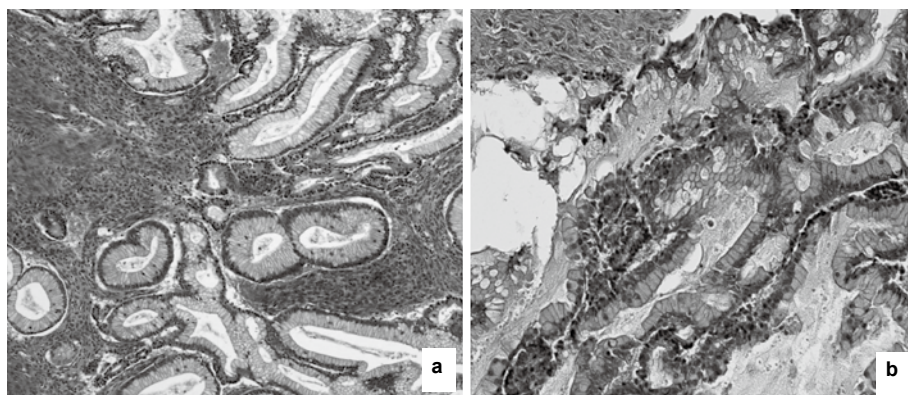


図4 摘出標本の病理組織検査

- a. HE染色（100倍）：細胞質内に粘液を伴う腺管構造を主体とするが、間質には著明な白血球の浸潤を認める。
b. HE染色（400倍）：一部の腺管は重層化や配列の乱れを認め、核異型を伴う。

などを介して人へ感染するが、多くは発熱を伴う急性胃腸炎の形で発症し、経口感染後数時間から48時間の潜伏期間を経て発熱、頭痛、腹痛、下痢などの症状をきたす。多くは1週間程度で軽快するが、胃腸炎の経過中に菌血症を発症することがあり、消化管以外の部位に感染巣を形成する場合がある²⁾。卵巣も例外ではないがその頻度は低く、Lalithaらの報告によると1982年から1992年の間にインドでサルモネラ菌に感染した6250名のうち、局所感染をきたしたのは100名で、卵巣に化膿性病変を形成したのは1名のみであった³⁾。

PubMedや医学中央雑誌で検索すると、卵巣膿瘍を含む付属器膿瘍でサルモネラ菌が検出された報告は20例余りあり、大半の症例で子宮内膜症性嚢胞^{4,5)}あるいは成熟奇形腫^{6,7)}などの嚢胞性腫瘍を有しており、いずれの報告においても元来存在していた嚢胞に感染をきたしたものと結論付けられている。本症例では粘液性境界悪性腺腫の嚢胞内に発症していたが、悪性腫瘍に膿瘍を形成した報告は本邦の1例⁸⁾のみであった。粘液性腫瘍に膿瘍を形成した報告や、境界悪性腫瘍の報告例は検索した限り認めず、極めてまれな症例と考えられた。

卵巣膿瘍の感染経路としては、①上行性、②血行性、③周辺臓器や外科的処置からの直接伝播、などが考えられる。今回、食中毒の症状と

して下痢や嘔吐などはなかったが、食品の摂取状況などを勘案すると、発症2日前に摂取した加熱調理が不十分な鴨肉の摂取が感染の機会であったと推測される。便中にもサルモネラ菌が検出されたことから、便中に排泄されたサルモネラ菌が外陰部、膣を経由して上行性に感染した、あるいは一度血中に流入して一時的に菌血症の状態となり、血行性に卵巣に病巣を形成したのではないかと考えられた。なお、摘出した付属器では卵管には明らかな炎症所見を認めなかったことから、血行性の感染をより疑わせる経過であったが、来院時の血液培養からは菌体が検出されなかったため、推測の域を出ない。血行性感染については、頻度は高くないものの子宮摘出後でも卵巣膿瘍を発生したケースの報告^{9,10)}もあり、卵巣膿瘍の発生要因の1つとして重要だと考える。

卵巣膿瘍の画像診断では、超音波検査やCTが比較的簡便で広く用いられているが、近年ではMRIも有用と考えられている¹¹⁾。病巣は嚢胞性腫瘍であり、卵巣はT1強調像、T2強調像ともに高信号で嚢胞壁の肥厚を認めることが特徴とされる。本症例では多彩な信号を有する多房性嚢胞性腫瘍であり、嚢胞壁の肥厚を認めたが隔壁の肥厚と紛らわしく悪性所見も否定できなかったこと、発熱や腹痛の発症経過が急激であったことなどから、術前に卵巣膿瘍以外の鑑別

診断を念頭に置く必要があったため、卵巣膿瘍を積極的に疑うことができなかった。

膿瘍内の膿汁からサルモネラ菌が検出された後、あらためて詳細に問診したところ加熱調理が不十分な鴨肉の摂取状況が明らかとなるとともに、便中からも同菌が検出された。経過中に下痢症状はなく、消化器症状を伴わない感染であったと考えられたが、サルモネラ菌は無症候性保菌者となる場合もあるため注意が必要である。保菌者であってもアモキシシリンやニューキノロン系の抗菌薬で除菌が可能¹²⁾とされており、本症例でも抗菌薬の投与後に便中からのサルモネラ菌の消失を認めた。卵巣膿瘍を診療する際には手術療法のみならず膿瘍内の膿汁の細菌学的検索を必ず行うことが重要であり、サルモネラ菌が検出された際には便中の菌体の有無を検索すべきだとあらためて認識した。

結 語

*Salmonella sandiego*の感染による卵巣膿瘍を発症した卵巣境界悪性粘液性嚢胞腺腫の1症例を経験した。卵巣膿瘍の診療の際には詳細な問診を聴取すること、膿瘍内容液の細菌培養検査を実施することの重要性を再認識した。

参考文献

- 1) CDC homepage. *Salmonella*. <http://www.cdc.gov/salmonella/>
- 2) 本廣 孝：サルモネラ感染症. 小児内科, 29 (sup-

- pl) : 790-794, 1997.
- 3) Lalitha MK, John R : Unusual manifestations of salmonellosis-a surgical problem. *Q J Med*, 87 : 301-309, 1994.
- 4) Kemmann E, Cummins L, Dietzel H : Salmonella abscess in an ovarian endometrioma. *N J Med*, 90 : 596-597, 1993.
- 5) 西野幸治, 高橋 威, 児玉省二, 他 : サルモネラ感染による卵巣膿瘍の1例. 産と婦, 71 : 683-686, 2004.
- 6) Matsubayashi T, Hamajima T, Tobayama S, et al. : Salmonella infection of an ovarian dermoid cyst. *Pediatr Int*, 43 : 164-165, 2001.
- 7) 大津一弘, 古田靖彦, 塩田仁彦 : サルモネラ感染による卵巣膿瘍を呈した卵巣成熟奇形腫の1女児例. 小児外科, 33 : 794-797, 2001.
- 8) 鈴木美寿歩, 小谷美帆子, 鈴木 明, 他 : サルモネラ菌による卵巣膿瘍を呈した卵巣明細胞腺癌の1例. 東京産婦人学会誌, 60 : 674-677, 2011.
- 9) Canas AM, Holloran-Schwartz B, Myles T : Tubo-ovarian abscess 12 years after total abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 104 : 1039-1041, 2004.
- 10) 丹羽邦明, 鎌田久美子, 石渡恵美子, 他 : 子宮全摘術の四年半後に発症した *Bacteroides vulgatus* 感染を伴った卵巣膿瘍. 日嫌気性菌感染症研, 35 : 128-130, 2005.
- 11) Imaoka I, Wada A, Sugimura K, et al. : Developing an MR imaging strategy for diagnosis of ovarian masses. *Radiographics*, 26 : 1431-1448, 2006.
- 12) 田尻 仁, 高野智子 : よくみる子どもの感染症 Q&A-細菌感染症にどう対処するか, サルモネラ・チフス. 小児科学レクチャー, 1 : 434-438, 2011.

【症例報告】

慢性高血圧症に降圧剤を使用し胎盤早期剥離-DIC後に腎障害が遷延した症例

岡本 敦子¹⁾, 三好 剛一¹⁾, 桂木 真司¹⁾, 根本 玲子¹⁾
山中 薫¹⁾, 梅川 孝¹⁾, 小林 良成¹⁾, 堀内 緑¹⁾
神谷 千津子¹⁾, 井出 哲弥¹⁾, 田吹 邦雄¹⁾, 吉原 史樹²⁾
中村 敏子²⁾, 吉松 淳¹⁾

1) 国立循環器病研究センター周産期・婦人科

2) 同・高血圧・腎臓科

(受付日 2012/8/10)

概要 妊娠中の高血圧に対し、本邦で従来使用されてきたヒドララジン、メチルドパの内服薬に加えて、ニフェジピン（妊娠20週以降に限る）、ラベタロールの2剤について妊娠中の使用が認可された。今回、加重型妊娠高血圧腎症に対し選択的 α_2 アゴニストとカルシウム拮抗薬を使用して妊娠継続を図ったが、常位胎盤早期剥離を発症し術後腎障害が遷延した症例を経験したので報告する。症例は34歳、0経妊0経産、27歳時より高血圧を指摘されていたが、治療介入がないまま自然妊娠成立し前医で妊婦健診を受けていた。妊娠11週よりメチルドパ内服が開始され、妊娠34週にニフェジピンの内服が追加されたが、さらに血圧は上昇傾向であったため妊娠35週0日に前医に入院となった。妊娠35週2日に胎児機能不全にて当院に母体搬送となり、到着直後に常位胎盤早期剥離を発症して緊急帝王切開分娩となった。母体は分娩後、重症加重型妊娠高血圧腎症による高度の血管内皮障害、血管内脱水から急性腎不全を発症し、腎障害は術後長期間にわたり遷延した。妊娠高血圧症候群に対する降圧療法は対症的治療であり、血管内皮障害の改善には必ずしも役立たず、降圧剤を使用し妊娠を継続することで母体の臓器障害が進行する可能性があると考えられた。〔産婦の進歩65 (1) : 69-74, 2013 (平成25年2月)〕

キーワード：高血圧，降圧剤，腎機能障害

[CASE REPORT]

Prolonged renal disorder after placental abruption and DIC in a patient with chronic hypertension after antihypertensive therapy

Atsuko OKAMOTO¹⁾, Takekazu MIYOSHI¹⁾, Shinji KATSURAGI¹⁾, Reiko NEKI¹⁾
Kaoru YAMANAKA¹⁾, Takashi UMEKAWA¹⁾, Yoshinari KOBAYASHI¹⁾, Chinami HORIUCHI¹⁾
Chizuko KAMIYA¹⁾, Tetsuya IDE¹⁾, Kunio TABUKI¹⁾, Fumiki YOSHIHARA²⁾
Toshiko NAKAMURA²⁾ and Jun YOSHIMATSU¹⁾

1) Department of Perinatology and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center

2) Division of Hypertension and Nephrology, National Cerebral and Cardiovascular Center

(Received 2012/8/10)

Synopsis Since the use of both nifedipine (after 20 weeks of gestation) and labetalol during pregnancy was permitted by the Ministry of Health, Labour and Welfare in 2011, these drugs have been used more frequently. We experienced a case of a 35-week pregnant woman, in whom these two drugs were used. The fetus showed a non-reassuring state and the mother experienced prolonged renal dysfunction following DIC. We investigated this case retrospectively to determine the influence of these drugs on both the mother and the fetus. A nulligravida 34-year-old hypertensive woman became pregnant and checked-up in private clinic. Hypertension of approximately 170/110 mmHg and occult blood in the urine were indicated seven years ago, but she received no treatment. Since she exhibited a blood pressure of 174/127 mmHg in the 11th week of pregnancy, administration of methyldopa was commenced at a dose of 750 mg/day. She was admitted to a hospital because she exhibited recurrent hypertension with a blood pressure of 169/108 mmHg in the 35th

week of pregnancy. Administration of nifedipine was commenced and the dosage was increased to 60 mg/day. Her blood pressure became unstable during the administration day; between 113/97 and 183/121 mmHg. On the following day, she was transferred to our department because of non reassuring fetal status. Fetal bradycardia with tachysystole lead us to diagnose placental abruption, and an emergency Cesarean section was performed. She showed 80% placental abruption. The newborn was female with a body weight of 1859 g, Ap2/7, umbilical arterial blood gas analysis of pH 6.738 and BE-27.3. Obstetric DIC score was 10 points. For treatment of DIC, 10 units of FFP and 12 units of RCC were added in total. Acute renal failure developed due to vascular endothelial disorder and intravascular volume depletion, and the serum creatinine levels increased to 2.3, 3.9, and 4.7 mg/dl on post-delivery days 1, 3, and 5, respectively. On post-delivery day seven, creatinine clearance (Ccr) was 10 ml/min. On puerperal day 18, the renal function improved, and the serum creatinine level and Ccr were 1.2 mg/dl and 43 ml/min, respectively. A certain level of blood pressure control is necessary for pregnant patients in primary-care medical facilities. However, antihypertensive therapy should be administered carefully because such therapy may affect the maternal renal function and the prognosis of the fetus. Appropriate antihypertensive therapy with calcium blockers for pregnant patients should be known well broadly. [Adv Obstet Gynecol, 65(1) : 69-74, 2013 (H25.2)]

Key words : hypertension, antihypertensive drug, renal failure, preeclampsia

緒 言

妊娠中の降圧剤として本邦では従来ヒドララジン、メチルドパの内服薬が使用されてきた。それに加えて、平成23年6月厚生労働省から、(1)ニフェジピン(妊娠20週以降に限る)、(2)ラベタロールの2剤が妊娠中に内服できる降圧剤として使用が認められた。これを受けて、一次施設においても妊娠中の降圧剤の使用頻度が増加している。妊娠中期に発症する加重型妊娠高血圧腎症に対し、カルシウム拮抗薬の使用により長期間の血圧コントロールが可能であった症例が報告されている¹⁾。

他方、高血圧合併妊娠にはIUGR^{2,3)}や胎児機能不全など胎児側のリスクが存在するうえ、降圧治療による胎児機能不全の誘発の懸念も存在する。また妊娠高血圧症候群(PIH)は妊娠を終結させることが根本的治療につながる。血圧コントロールが血管の内皮障害等の病態を改善するとは限らず、妊娠を継続することで母体の臓器障害が進行する可能性があることも十分認識されねばならない⁴⁾。今回、加重型妊娠高血圧腎症に対し、選択的 α_2 アゴニストとカルシウム拮抗薬を使用して妊娠継続を図ったが常位胎盤早期剥離を発症し、術後腎障害が遷延した症例を経験したので報告する。

症 例

34歳, 0経妊0経産。

家族歴: 両親、および母方の祖母に高血圧。祖母に糖尿病、乳癌。

既往歴: 27歳時に高血圧を初めて指摘。以降、毎年高血圧(160~170/110~125mmHg)および尿潜血(3+)を指摘されたが放置していた。患者背景: 身長160cm, 56kg, 喫煙(-), 飲酒(-), アレルギー(-)。

現病歴: 自然妊娠し前医にて妊婦健診を受けていた。妊娠11週の健診時、血圧174/127mmHgと高値であり、メチルドパ750mg/日の内服を開始された。妊娠中期は血圧上昇認めず、児の推定体重は-1.0SD~-1.4SDで経過していた。妊娠34週時に血圧の上昇傾向を認めたためニフェジピン20mg/日の併用を開始された。さらに血圧の上昇を認めたため妊娠35週0日より前医に入院管理となった。ニフェジピンを40~60mg/日に増量したが、入院後も収縮期血圧は120~180mmHgの範囲で大幅に日内変動を認めた(図1)。妊娠35週2日、腹痛、胎動減少を自覚し、胎児心拍数図にて高度遅発一過性徐脈(図2)が頻発し、当院に母体搬送となった。当院到着時、意識清明で頭痛・眼瞼閃発・胃部不快感はなし、痙攣なし。血圧173/117mmHg。尿蛋白3+。来院後直ちに硫酸マグネシウム8g/hの投与を開始した。来院25分後、外出血(鮮血)があり腹部緊満感が増強した。児心拍70bpm台まで低下し回復せず、胎児機能不全の診断で

緊急帝王切開術を決定した。全身麻酔 (crush induction) 下に手術を開始し、1859gの女児をApgar score 2点 (1分後)・7点 (5分後) にて娩出した。臍帯動脈血液ガス分析ではpH 7.38 PaCO₂ 119mmHg PaO₂ 7.3mmHg HCO₃ 15.2mEq/l BE - 27.3mEq/lであり、著明なアシドーシスを認めた。児は直ちにNICUに収容となり、生後1カ月の時点で神経学的異常を認めない。胎盤は80%の剥離を認めたが、術中の止血は良好で総出血量は550gであった。帝王切開後に明らかになった入院時検査成績では

血小板は $159 \times 10^3/\mu\text{l}$ と正常であったが、フィブリノーゲンが114mg/dl、ATIIIが68%と低下していた。FDPが $427 \mu\text{g/ml}$ 、D-dimerが $167.9 \mu\text{g/ml}$ と上昇を認め、産科DICスコアは10点であった。

術後、DICに対してATIII製剤、FFP補充による治療を行った。また貧血に対して適宜RCCを補充した。血圧はニカルジピン点滴でコントロールを開始した。術後2日目よりニフェジピン内服を開始し、ニカルジピン点滴を漸減・中止した。子癇発作予防に硫酸マグネシウムを使

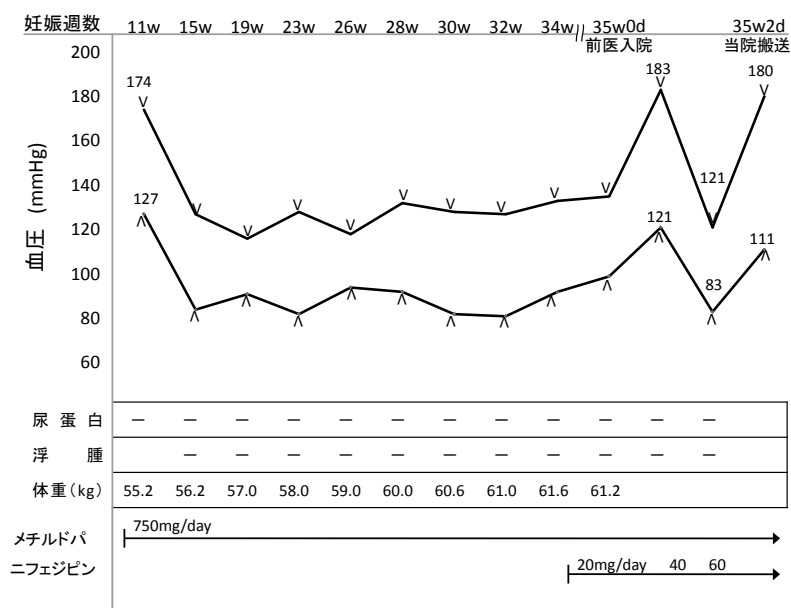


図1 妊娠経過

妊娠11週で血圧高値を認めメチルドパ内服を開始された。妊娠34週ごろより血圧上昇傾向となりニフェジピン内服が追加となった。

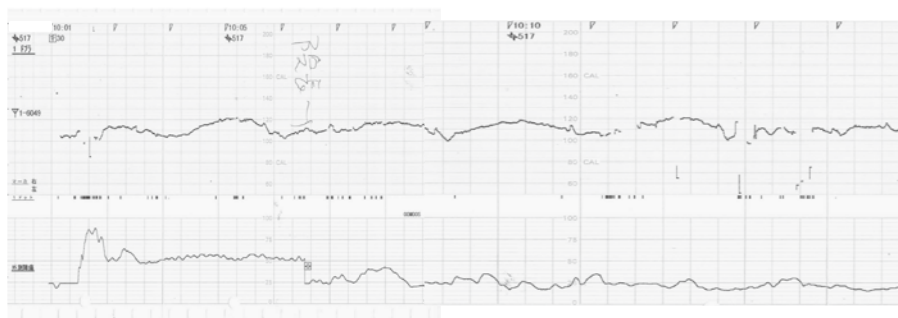


図2 前医の胎児心拍数モニタリング図

妊娠35週2日。腹痛、胎動減少を自覚。高度遅発一過性徐脈が繰り返し出現。

用したが、術後1日目にイオン化マグネシウム1.8mmol/Lと高値で尿量も少なかったために中止した(図3)。術後1~2日目は血管内脱水を反映し尿量が500ml/日、700ml/日と少なく、血清クレアチニンとBUNが上昇した(図4)。尿中ナトリウム排泄分画(FENa)は7.7%と亢進し、また尿中 β 2ミクログロブリンは10.3mg/l

(正常値<0.23mg/l)と高値を示したことから、高度尿細管障害の存在が疑われた。一方、尿中蛋白排泄量は0.78g/日と中等度の尿蛋白を認め、糸球体毛細管障害も伴っている可能性が示唆された。同日施行された腎ドプラ血流検査では、腎動脈に狭窄病変や水腎症を認めず、腎前性および腎後性腎障害の可能性は否定的であっ

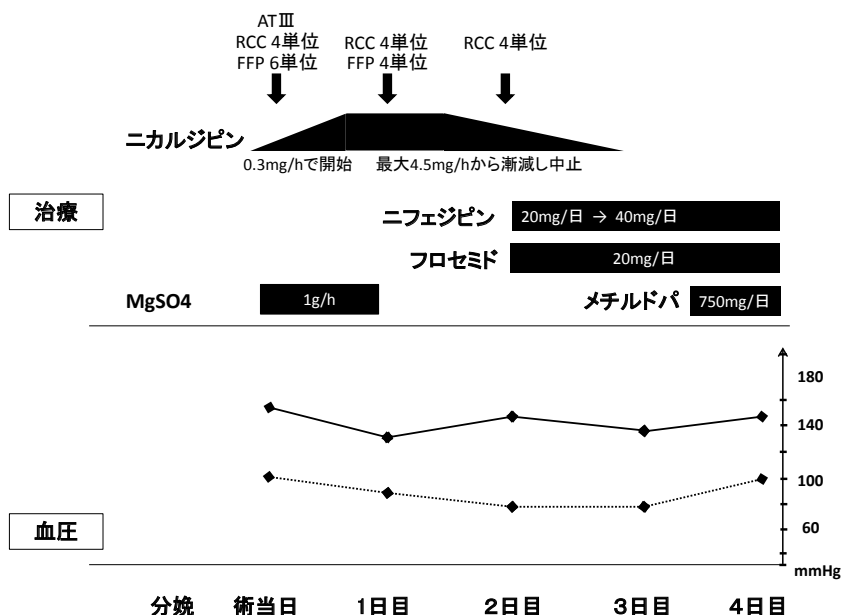


図3 術後経過

術後ニカルジピン点滴で血圧コントロールを行い、ニフェジピン内服に切り替えていった。(脚注) RCC: 赤血球濃厚液, FFP: 新鮮凍結血漿

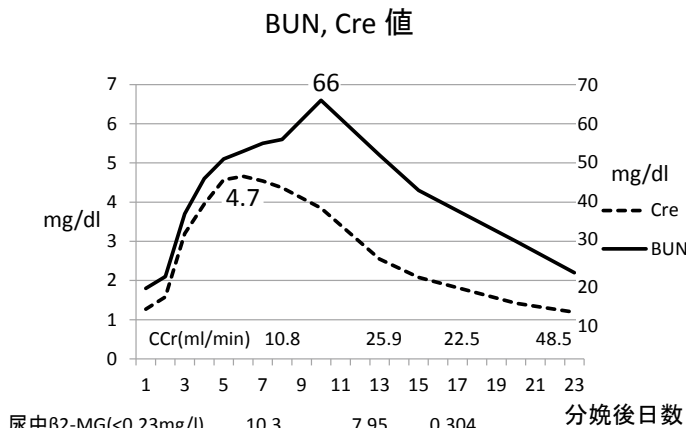


図4 BUN, Creの推移

Creは尿量が確保されるとともに緩徐に低下していったが、分娩後長期間にわたり腎機能障害が遷延した。(脚注) CCr: クレアチニンクリアランス

た。また腹水、腸管浮腫が出現しイレウスに進展、術後1～2日目で患者は嘔吐を反復した。術後2～3日目には胸水が出現した。血圧は術後6日目に再度上昇しニフェジピン、メチルドパに加えて α 遮断薬ドキサゾシン2mg/日を3剤目として追加し、術後3週間の段階ではニフェジピン60mg、メチルドパ1500mg、ドキサゾシン2mgを使用し140/90mmHgに安定した(図5)。尿量は第3～4病日には3000～4000ml/日確保された。術後6～10日目には同様の尿量が利尿剤なしで確保され(図6)、胸水、腹水は消失し、術直後から行っていた酸素投与も術後6日目に中止となった。クレアチニンクリアランスは術後7日目、術後12日目、術後21日目で10.8, 25.9, 48.5ml/minと改善した。術後21日目にはFENa

が0.8%と改善し、尿中の蛋白濃度は測定感度未満となった。

考 察

本症例では、長期間無治療であった高血圧と重症加重型妊娠高血圧腎症の経過中に、血管内皮障害、血管透過性亢進、血管内脱水が起こったと考えられる。本症例の急性腎不全は、血液・尿化学・腎ドブラの所見より、急性尿細管障害と糸球体毛細管障害の双方が原因と考えられる。急性尿細管障害に関しては、血管透過性亢進のために生じた血管内脱水や、内皮細胞機能障害による血管過剰収縮などにより腎循環動態の悪化をきたし、その結果として腎髄質の虚血を招いた可能性があるものと推察した。また糸球体毛細血管障害に関しても、術後4日目に尿蛋白が陰性化していることから、妊娠高血圧症候群に伴う糸球体毛細血管の内皮障害が主たる原因である可能性が高いと考えた。

妊娠中の血圧の管理は、母児双方の予後のために重要である。平成22、23年の本邦における妊産婦死亡50例の原因に関する中間解析結果⁵⁾によれば、妊娠高血圧症候群は5例登録されており、すべて脳実質内出血で死亡した。このことから血圧管理の意義は非常に高いことが理解できる。

妊娠中の降圧剤として本邦で従来から使用されてきたヒドララジン、メチルドパの内服薬に加えて、ニフェジピンとラベタロールの2剤について近年妊婦への使用が認められた。メチルドパは臍帯動脈血管抵抗の減少作用が非常に弱く⁶⁾、妊娠高血圧症候群妊婦の子宮動脈の抵抗を下げるが、臍帯動脈や胎児の中大脳動脈の血管抵抗には影響しない⁷⁾。ラベタロールは、心拍出量を減少することなく末梢血管抵抗を低下させ、血圧降下による反射性頻脈や血漿レニ

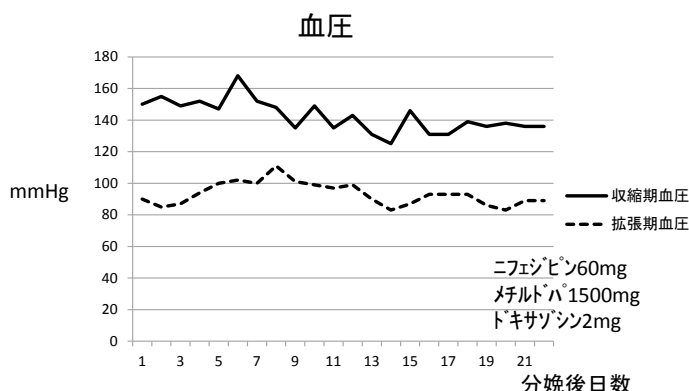


図5 血圧の推移

分娩後も血圧コントロールに難渋し、最終的にニフェジピン、メチルドパ、ドキサゾシンの3剤を併用した。

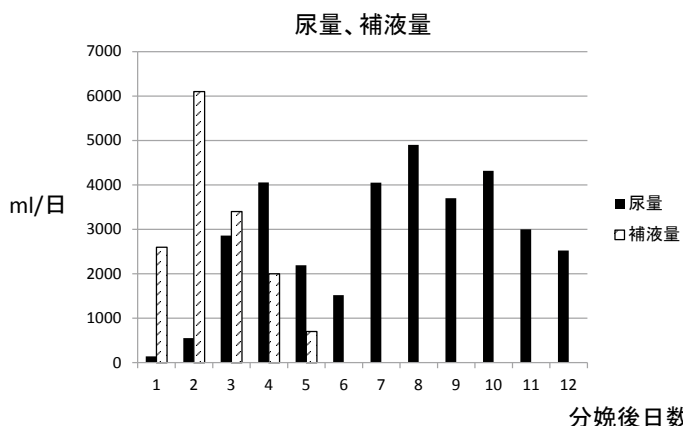


図6 尿量、補液量の推移

ン活性を抑制して、胎児胎盤循環や腎循環の血流量を維持する。ヒドララジンは、降圧作用が弱いいため、過量投与による母体低血圧、児の低Apgar scoreなどの頻度が高い。ニフェジピンは、動物実験で指摘されている催奇形性などの副作用はヒトではみられない⁸⁾。これらを総合的に勘案すると、重症妊娠高血圧症候群にはカルシウム拮抗薬が有効であると考えられ、国外⁹⁾・国内^{10, 11)}において使用される傾向にある。竹田^{10, 11)}によれば、軽症～重症の高血圧には第一選択薬はラベタロール、使用できない場合はメチルドパ、ニフェジピンを使用し、ラベタロールの効果が不十分の場合には、持続性カルシウム拮抗薬を併用することを勧めている。

本症例においては、収縮期160mmHgを超える高血圧が7年前から、尿潜血が5年前から出現している。高血圧の原因鑑別、心臓、腎臓、肝臓、眼底など臓器障害の評価が必要であり、妊娠初期のうちに高次施設への紹介が必要であったと考えられる。さらに妊娠後期の加重型妊娠高血圧腎症の発症は十分予想されたものであり、血圧上昇傾向を認めた妊娠34週ごろに、妊娠の終結を考慮にいたった総合的な母児の管理を行うために、2次周産期施設への紹介が必要であったと考えられる。

妊婦における降圧療法の特殊性は胎児の存在である。不安定な血圧コントロールは胎児機能不全につながる可能性がある。至適降圧レベルに関するEBMは現在ないとされている¹⁰⁾。平成23年6月の厚生労働省の勧告においても、薬剤導入に関しては「薬剤使用においては治療上の有益性への考慮、慎重な血圧および母児の状態のモニタリング」が指示されている。また妊娠週数も十分考慮されるべきであり、本症例においては、妊娠35週0日の血圧コントロール不良の母体に対してニフェジピン60mg/日というやや多い量が妊婦に投与されたが、新生児管理の可能な施設であれば妊娠を継続する意義は小さいと考えられた。

結 論

高血圧合併妊娠・加重型妊娠高血圧腎症に対してメチルドパおよびニフェジピンによる妊娠継続が図られたが、胎児機能不全・常位胎盤早期剥離を発症し、術後もDICと遷延する母体腎障害の管理に苦慮した。今後、1次施設においても降圧療法を行う際に使用できる薬剤の選択肢が増えたことから、母体・胎児のより良い予後につなげるべく、妊婦に対するカルシウム拮抗薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬の使用を含む適切な降圧療法や高次施設への紹介のタイミング、妊娠終結の判断について十分な経験の蓄積と周知が必要であると考えられた。

参考文献

- 1) Seki H, Takeda S, Kinoshita K : Long-term treatment with nifedipine for severe pre-eclampsia. *Int J Gynecol*, 76 : 135-141, 2002.
- 2) Graham CH, Burdon GJ : Oxygen and trophoblast behavior-a workshop report. *Placenta*, 25 (Suppl A) : S90-92, 2004.
- 3) Roberts JM : Preeclampsia : What we know and what we do not know. *Semin Perinatol*, 24 : 24-28, 2000.
- 4) Sibai BM : Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 100 : 369-377, 2002.
- 5) 池田智明 : 母体安全への提言2011. Vol.2 妊産婦死亡症例検討委員会, 日本産婦人科医会, p7, 2012.
- 6) Houlihan DD, Dennedy MC, Ravikumar N, et al. : Anti-hypertensive therapy and the fetoplacental circulation: effects on umbilical artery resistance. *J Perinat Med*, 32 : 315-319, 2004.
- 7) Gunenc O, Cicel N, Gorkemli H, et al. : The effect of methyl dopa treatment on uterine, umbilical and fetal middle cerebral artery blood flows in pre-eclamptic patients. *Arch Gynecol Obstet*, 266 : 141-145, 2002.
- 8) Holbrook HR, Voss EM, Gibson RN : Ovine fetal cardiorespiratory response to nifedipine. *Am J Obstet Gynecol*, 161 : 718-721, 1989.
- 9) Sibai BM : Treatment of hypertension in pregnant women. *New Engl J Med*, 335 : 257-265, 1996.
- 10) 日本妊娠高血圧学会編 : 妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン. p80-92, メジカルビュー社, 東京, 2009.
- 11) 竹田 省 : 降圧薬と高血圧管理. 日産婦会誌, 64 : 1339-1405, 2012.

【症例報告】

生児を得た胎児共存奇胎の1例

伊藤 崇博¹⁾, 川北 かおり¹⁾, 小菊 愛¹⁾, 秦 さおり¹⁾
奥 杉 ひとみ¹⁾, 近田 恵里¹⁾, 佐原 裕美子¹⁾, 竹内 康人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 2012/8/24)

概要 子宮内に胎児と奇胎が併存する場合、多くは部分胞状奇胎であるが、正常胎児と胞状奇胎が併存する胎児共存奇胎の可能性もある。胎児共存奇胎であれば児の生存も期待できるが、生児を得ることができるのは半数以下とされる。今回われわれは、生児を得られた胎児共存奇胎の1例を経験したので報告する。症例は30歳、排卵誘発周期に妊娠成立した。経膈超音波検査にて正常絨毛と奇胎を別々に認め、初診時(妊娠9週)の血中hCG値は349,619 mIU/mlと高値であった。羊水染色体検査は46XXの正常核型であり、血中hCG値も妊娠13週以降は低下傾向にあった。早期より切迫流産徴候を認め、陣痛抑制困難のため妊娠33週での帝王切開分娩となったが、児の予後は良好であった。奇胎娩出後、免疫組織化学的検査により正常胎児と全胞状奇胎との共存であることが確認された。血中hCG値は順調に低下しており、術後34週を経過したが続発性疾患の発症は認めていない。〔産婦の進歩65(1): 75-82, 2013(平成25年2月)〕
キーワード: 胎児共存奇胎, 胞状奇胎, 続発性疾患

[CASE REPORT]

A case report of a patient with complete hydatidiform mole that coexistent
with a surviving fetus

Takahiro ITO¹⁾, Kaori KAWAKITA¹⁾, Ai KOGIKU¹⁾, Saori HATA¹⁾
Hitomi OKUSUGI¹⁾, Eri KONDA¹⁾, Yumiko SAHARA¹⁾, Yasuhito TAKEUCHI¹⁾
Kazuaki KATAYAMA¹⁾ and Kimio HASHIMOTO²⁾

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

2) Department of Pathology, Nishi-Kobe Medical Center

(Received 2012/8/24)

Synopsis If a fetus coexists with a hydatidiform mole in the uterus, most cases are partial hydatidiform moles. However, we can't rule out the possibility of a complete hydatidiform mole coexists with a normal fetus (CHMCF). In such a case a fetus may survive, but the probability of neonatal survival is less than half of the cases. We report here a case of CHMCF, in which the patient was delivered of a live infant. The patient was a 30-year-old woman, and her pregnancy was achieved following ovulation induction. On the first examination at nine weeks gestation, trans-vaginal ultrasonography showed that the fetus and molar placenta were independent. Her serum human chorionic gonadotropin (hCG) level was 349,619 mIU/ml. Fetal chromosomal analysis of the amniotic fluid indicated a normal karyotype (46XX). Her serum hCG level showed a downward trend after 13 weeks of gestation. The signs of threatened abortion and threatened preterm labor became apparent since 20 weeks of gestation. Then, an emergency cesarean section was performed at 33 weeks of gestation because of a failure of tocolysis. Fortunately, the infant had a good prognosis. After delivery of molar placenta, the coexistence of a normal fetus and complete hydatidiform mole was confirmed using p57kip2 immunohistochemistry. Her serum hCG level decreased steadily, and no signs of post-molar gestational trophoblastic disease are apparent up to now. [Adv Obstet Gynecol, 65(1): 75-82, 2013 (H25.2)]
Key words: complete hydatidiform mole coexistent with a fetus, hydatidiform mole, persistent trophoblastic disease

緒 言

胎児共存奇胎は、正常胎児と胞状奇胎が併存する妊娠10,000～100,000例に1例のまれな妊娠である。近年はART (assisted reproductive technology) の普及に伴う多胎妊娠の増加の影響で、本疾患の発症も増加しているとの指摘がある¹⁾。また超音波検査の進歩により妊娠初期に発見されるようになってきた。胎児の染色体が正常であれば児の生存も期待できるが、妊娠合併症の頻度が高く、児の生存可能週数まで妊娠を維持できない場合も多い。今回われわれは生児を得られた胎児共存奇胎の1例を経験したので報告する。

症 例

年齢：30歳。

既往歴：特記事項なし。

妊娠歴：2経妊未経産、28歳時に全胞状奇胎、29歳時に自然流産。

現病歴：クロミフェンを用いた排卵誘発周期で妊娠が成立し、部分胞状奇胎の疑いで当院に紹介受診。

初診時（妊娠9週）、経膈超音波検査にて胎児とmultivesicle patternを認め（図1）、血中hCG値は349,619mIU/mlと高値であった。画像所見上、正常絨毛と奇胎を明瞭に区別し得たことから、部分胞状奇胎とともに胎児共存奇胎を鑑別に入れて経過観察とした。

妊娠15週の時点で羊水染色体検査を施行したところ、46XXの正常核型であったため、胎児共存奇胎と診断した。妊娠合併症や続発性疾患といった妊娠継続のリスクについて説明を行ったが、妊娠継続希望が強かったため、インフォームド・コンセントのうえ妊娠続行の方針とした。妊娠中の血中hCG値の推移としては、妊娠13週時点での649,460mIU/mlをピークとして漸減し、30週ごろには正常上限値程度まで低下、分娩前日の値は82,703mIU/mlであった（図2）。胸部レントゲンや腹部超音波検査により転移巣の検索を適宜行ったが、明らかな病変は指摘されず、また超音波検査上ははっきりとした胎児奇形も認めなかった。

妊娠20週ごろより切迫流早産徴候が出現し、塩酸イソスクプリンの内服投与（高hCG血症に伴う続発性甲状腺機能亢進症を認めたため、塩酸リトドリンではなく塩酸イソスクプリンを選択）をしていたが、その悪化のため妊娠28週2日より入院加療とし、塩酸イソスクプリンと硫酸マグネシウムの点滴加療にて妊娠継続を図った。妊娠30週の段階で実施した腹部MRIでは胎盤と奇胎に連続性は認められず、奇胎による筋層への浸潤も明らかではなかった。両側卵巣は著明に腫大しており、高hCG血症による黄体過剰反応が疑われた（図3）。胸水・腹水は認めなかった。その後陣痛抑制困難のため、妊娠33

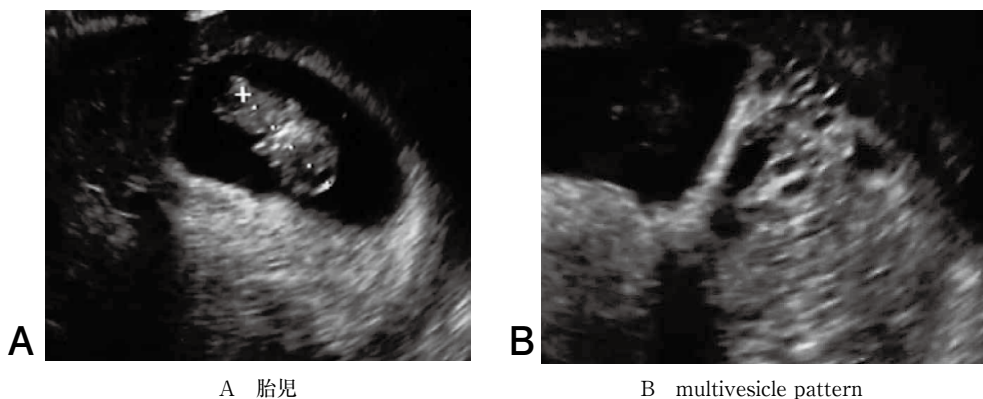


図1 経膈超音波所見

胎児とmultivesicle patternが別々に認められる。

週0日にterminationとした。腫大した左卵巣がダグラス窩に位置したことにより、児頭下降不良や卵巣破裂の恐れがあったこと、胎盤娩出後の出血のコントロールが困難となる可能性に加えて、患者本人の強い希望から帝王切開による分娩とした。1816gの女児をApgar score 9/10で娩出、明らかな外表奇形は認めなかった。胎盤はスムーズに剥離でき、奇胎も卵膜とともに容易に娩出され（図4）、肉眼的に子宮内に奇胎の遺残や腹腔内への播種は認めなかった。術中出血量は羊水込みで1500mlであった。胎盤は470gで母体面に血腫や梗塞は見られず、奇胎は

800gで直径10mmの嚢胞状の絨毛組織を認めた（図5）。病理組織学的検査では栄養膜細胞の増殖は目立たず、胎盤絨毛と奇胎が接する部位でも侵入あるいは浸潤する所見はみられなかった（図6）。胎盤には感染や循環障害などの所見はみられなかった。病理組織診断は“hydatidiform mole with twin live fetus”であった。またp57^{kip2}による免疫染色を行うと胎盤絨毛で陽性、奇胎部分で陰性となり、全嚢状奇胎のパターンであることが確認された（図7）。TSSC3による免疫染色も同様の結果であった（図8）。

術後、CTにて全身検索を行ったが、明らか

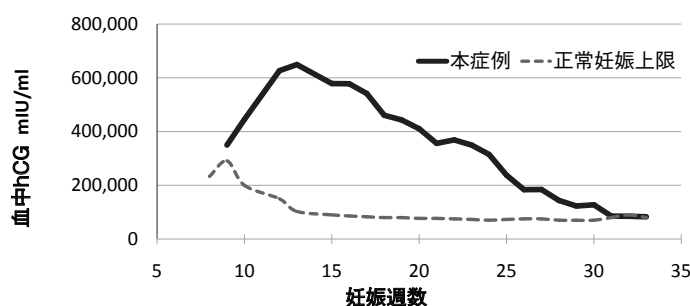


図2 血中hCG値の推移

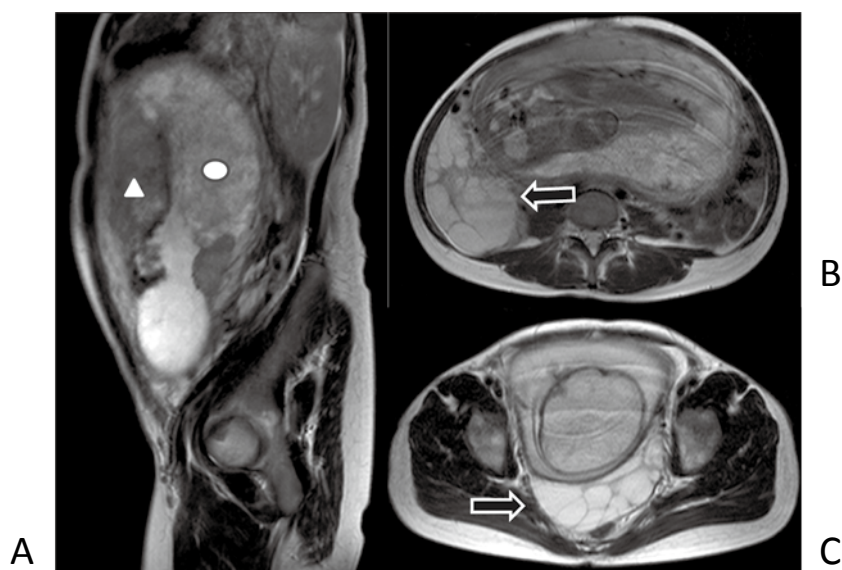


図3 腹部MRI T2強調画像

A：胎盤（△）と嚢状奇胎（○）の境界は明瞭に認められる。

B：腫大した右卵巣（矢印） C：腫大した左卵巣（矢印）

な転移病変は認めなかった。血中hCG値も順調に低下したが、術後17週ごろより判別線を超える値が続いた（図9）。現在術後34週を経過したが、血中hCG値はいまだカットオフ値に至っておらず、引き続き嚴重なフォローアップが必要である。

考 察

1つの子宮内に胎児と奇胎が併存する病態としては部分胞状奇胎の場合と、正常胎児と全胞

状奇胎あるいは正常胎児と部分胞状奇胎を有する多胎妊娠の場合が考えられる。品胎における正常胎児と全胞状奇胎の併存例²⁾や正常胎児と部分胞状奇胎との双胎³⁾の報告もあるが、報告例の多くは正常胎児と全胞状奇胎との二卵性双胎妊娠であり、一般にそれを指して胎児共存奇胎と呼ぶ。

胎児共存奇胎は非常にまれな妊娠ではあるが、本症例のように排卵誘発剤を使用した場合に

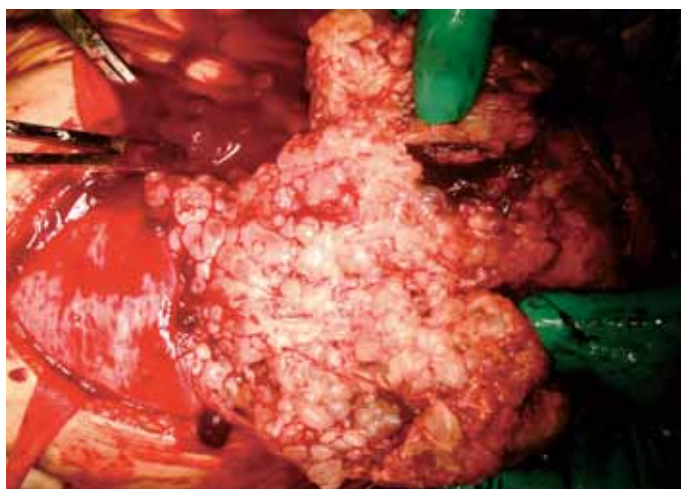


図4 術中所見
胎盤娩出後、奇胎は卵膜とともに容易に娩出された。

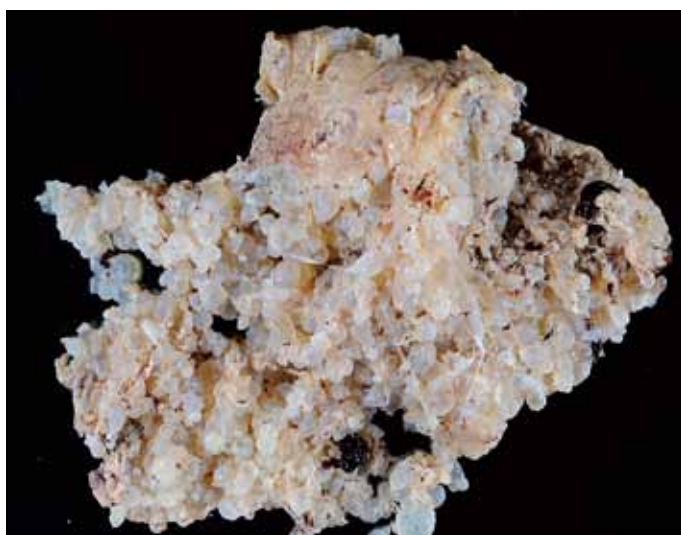


図5 胞状奇胎の肉眼所見
重量は800gであり、肉眼的に腫大した囊胞状の絨毛が認められる。

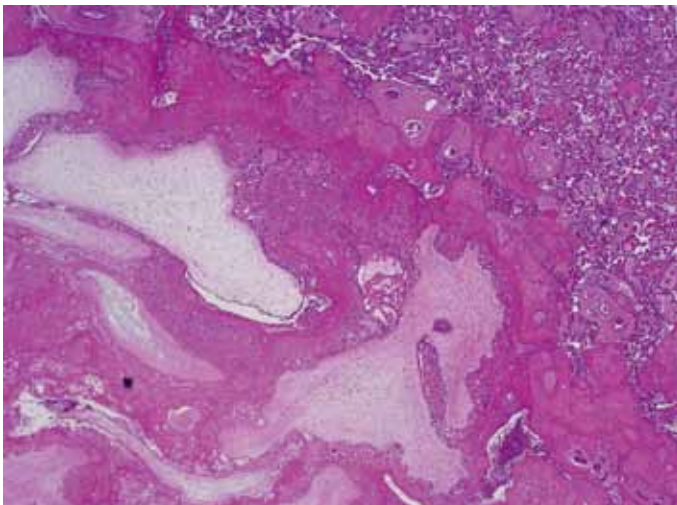


図6 病理組織 (HE染色, 40倍)
左側が奇胎側, 右側が胎盤側. 境界は明瞭で浸潤する所見は認めない.

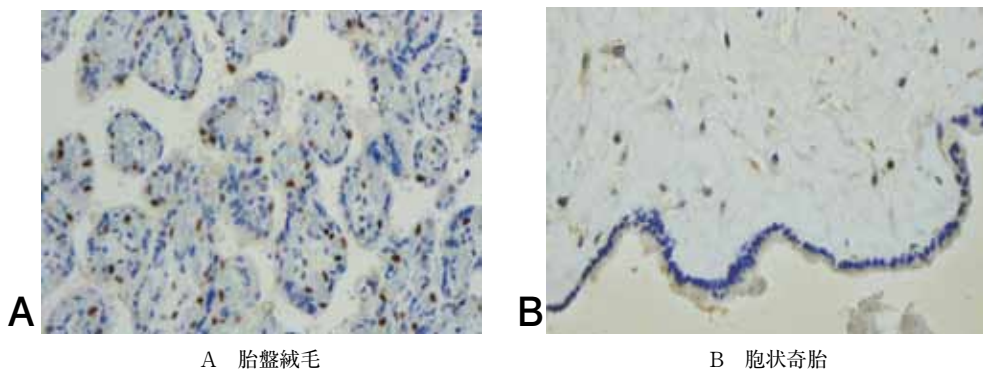


図7 p57^{kip2}による免疫染色 (100倍)
胎盤では絨毛間質や細胞性栄養膜細胞で陽性であった (A) が, 奇胎部分では陰性であった (B).

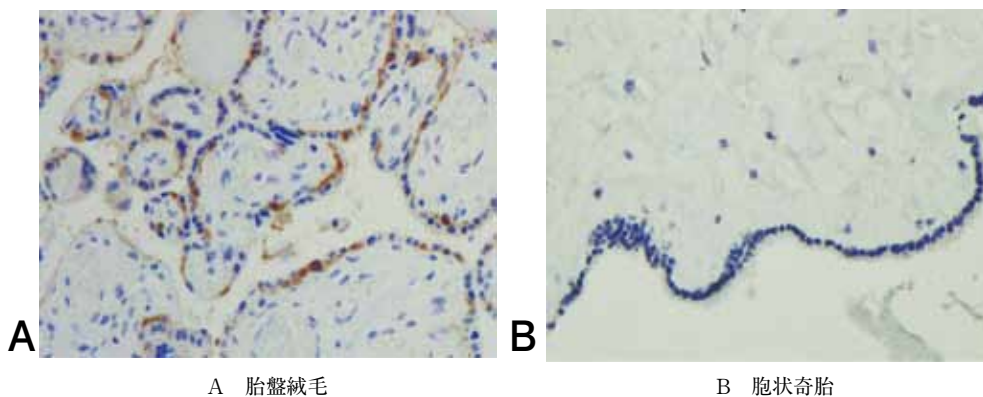


図8 TSSC3による免疫染色 (100倍)
p57^{kip2}同様に胎盤の絨毛間質や細胞性栄養膜細胞は陽性 (A) だが, 奇胎部分では陰性 (B) であった.

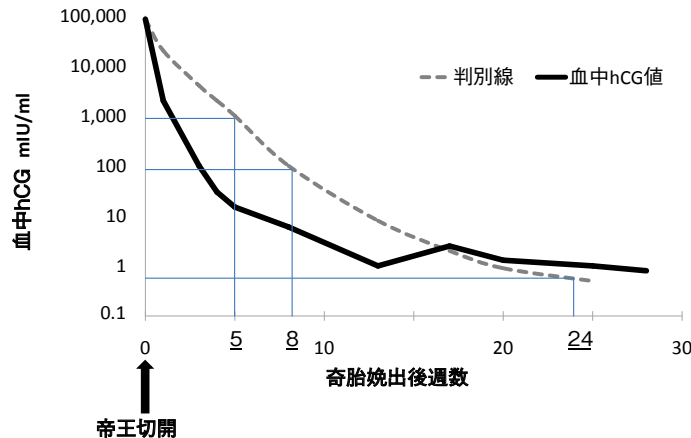


図9 術後血中hCG値の推移

多いとされ、松井ら⁴⁾の本邦における集計でも25.0% (12/48) が排卵誘発症例であった。

胎児奇形が多いかどうかは明らかではない⁴⁾が、理論的に考えると核型が正常である二卵性双胎において、通常の単胎妊娠に比べて胎児奇形の頻度が増加するとは考え難い。しかし、妊娠合併症の報告は多い。流産、妊娠悪阻、妊娠高血圧症候群の合併率は通常の双胎妊娠と比較しても高率であり、それらが児の予後規定因子となる。Sebireら⁵⁾の報告では、43.3% (23/53) が妊娠24週未満の流産・死産となり、以降の死産や新生児死亡を除いた生存例は37.7% (20/53) であった。またVeierslev⁶⁾は、34.8% (24/69) で妊娠高血圧症候群 (pre-eclampsia) を合併し、児の生存例は31.9% (36/113) と報告している。松井ら⁴⁾の集計では20.8% (10/48) で妊娠高血圧症候群を合併し、児の生存例は33.3% (16/48) であった。本症例では妊娠高血圧徴候は認めず、33週での早産となったが、児の予後は良好であった。

母体の予後に関しては、全胎状奇胎を長期間子宮内に温存することによる続発性疾患の有無が最も重要となる。その発症率はSebireら⁵⁾は19.5% (15/77)、Veierslev⁶⁾は11.5% (13/113) と通常の全胎状奇胎の続発性疾患発症率 (続発率) とほぼ同様の報告である一方、Stellerら⁷⁾の報告では50.0% (7/14)、松井ら⁴⁾の集計で

は35.4% (17/48) と続発率は高率である。松井らも指摘しているように、続発率を考えた場合、部分胎状奇胎の除外を遺伝子解析や免疫組織化学検査を用いて厳密に行う必要がある。胎児共存奇胎の報告例のなかに部分胎状奇胎が混在していた可能性を考慮すると、続発率は通常の全胎状奇胎よりも高率と考えた方が妥当と予想される。ただし続発率と分娩週数に相関は認めず、続発性疾患発症例も化学療法への感受性は良好である^{4, 5)}。また近年は絨毛癌であっても集学的治療により高い寛解率が得られている⁸⁾。そのため挙児希望がある場合には、続発率が高いことが必ずしも妊娠中絶の適応とはならないと考えられる。胎児共存奇胎症例での妊娠中の一般的な血中hCG値の推移に関しては知られていないが、本症例では妊娠13週をピークに減少の一途をたどった。このことは、病理所見で全奇胎の特徴であるはずの栄養膜細胞の増生が目立たなかったことと合わせて、腫瘍性病変としての活動性が低下した結果と考えられるが、本症例同様、妊娠中に血中hCG値が低下した症例についても続発症例が散見される^{9, 10)} ため、妊娠継続の場合には血中hCG値の増減のいかにかわらず、転移巣の検索を怠ってはならない。

分娩様式に関して検討した報告は見あたらず、胎状奇胎合併そのものが帝王切開の適応となるかについてはコンセンサスが得られていないが、

帝王切開症例の多くは一般の産科的適応により帝王切開としている例が多い¹¹⁻¹³⁾。われわれは産科的適応に加えて、患者の希望と既往妊娠歴を考慮して帝王切開による分娩とした。

鑑別診断では、妊娠初期においては部分胞状奇胎、妊娠中期以降は間葉性異形成胎盤(placental mesenchymal dysplasia, PMD)との鑑別が重要となる。胎児・胎盤と奇胎部分とが明瞭に区別できる場合は胎児共存奇胎の可能性が高い¹⁴⁾が、画像診断による鑑別は必ずしも容易ではない。

部分胞状奇胎との鑑別には、本症例のように羊水あるいは絨毛採取による染色体検査が行われることが多く、2倍体であれば胎児共存奇胎、3倍体であれば部分胞状奇胎と考える。ただし、まれではあるが2倍体卵子への1精子受精によって起こる3倍体の場合、絨毛の胞状化を起さず、また児もIUGRを伴うが出生にまで至る報告もある^{15, 16)}。胎児共存奇胎と部分胞状奇胎では続発率が大きく変わるため、奇胎娩出後に再度免疫組織化学的検査や遺伝子解析による鑑別を行うことが望ましい。p57^{kip2}は母親由来のアレルからの転写産物であり、父親のアレルでは発現が抑制されている。そのためp57^{kip2}による免疫染色を行うと雄核発生である全胞状奇胎では細胞性栄養膜細胞や絨毛間質は陰性となるが、母親のアレルをもつ部分胞状奇胎ではそれらは陽性となり、鑑別が容易である¹⁵⁾。またTSSC3もp57^{kip2}同様の刷り込み遺伝子であり、抗TSSC3抗体を用いた免疫染色もp57^{kip2}と同等以上に鑑別に有用とされる^{17, 18)}。本症例においてもp57^{kip2}とTSSC3による免疫染色により全胞状奇胎との合併妊娠であることが確認された。

PMDは超音波像にて胎盤の嚢胞状変化を示し、また肉眼的にも胞状奇胎に類似する場合があるが、栄養膜細胞の異常な増殖はない。遺伝学的には両親型の2倍体だが、母親由来の遺伝子が抑制され父親からの遺伝子が過剰発現しており、先ほどのp57^{kip2}による免疫染色を行うとPMDでは細胞性栄養膜細胞のみ陽性となり、絨毛間質や血管は陰性となる¹⁵⁾。妊娠中の重要

な鑑別点は、PMDは絨毛性疾患ではないため、血中hCG値は正常～軽度の上昇にとどまることである¹⁴⁾。

結 語

正常胎児と全胞状奇胎の双胎妊娠である胎児共存奇胎の1例を経験した。流早産や妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症のリスクが高く、また続発率も高率ではあるが、慎重な周産期管理とまた十分な鑑別診断を行うことで挙児希望の強い患者では妊娠継続を考慮しても良いと考えられた。

謝 辞

本症例のp57^{kip2}とTSSC3を用いた免疫染色をしていただきました九州大学病院産科婦人科、兼城英輔先生に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 松井英雄, 木原真紀, 碓井宏和, 他: 胎児共存奇胎の診断, 管理と治療の問題点. 産婦の実践, 55: 633-636, 2006.
- 2) Yamamoto T, Suzuki M, Itakura A, et al: A triplet pregnancy case with a complete hydatidiform mole and two fetuses diagnosed by polymorphic STR markers. *Int Congr Ser*, 1261: 446-448, 2004.
- 3) Dhingra KK, Gupta P, Saroha V, et al: Partial hydatidiform mole with a full-term infant. *Indian J Pathol Microbiol*, 52: 590-591, 2009.
- 4) 松井英雄, 飯塚美徳, 関谷宗英, 他: 胎児共存奇胎の管理—全国集計の結果と文献的考察—. 日産婦会誌, 51: 1-8, 1999.
- 5) Sebire NJ, Fokkett M, Paradinis FJ, et al: Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet*, 359: 2165-2166, 2002.
- 6) Vejerslev LO: Clinical management and diagnostic possibilities in hydatidiform mole with coexistent fetus. *Obstet Gynecol Surv*, 46: 577-588, 1991.
- 7) Steller MA, Genest DR, Bernstein MR, et al: Natural history of twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting fetus. *Obstet Gynecol*, 83: 35-42, 1994.
- 8) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編: 絨毛性疾患取り扱い規約. 第3版, p46-49, 金原出版, 東京, 2011.
- 9) 川村季美恵, 松田秀雄, 早田英二郎, 他: 妊娠後期まで管理し生児を得た後に化学療法を施行した胎児共存奇胎の1例. 日産期新生児医会誌, 47: 942-946, 2011.

- 10) 小笠原英理子, 奥田靖彦, 島 崇, 他 : 妊娠34週に肺, 肝転移を診断した胎児共存奇胎の1例. 日産婦関東連会誌, 42 : 79-87, 2005.
- 11) Sezen O, Geddis AB, Leslie LA : Hydatidiform mole with a live fetus. *J Natl Med Assoc*, 74 : 1024-1026, 1982.
- 12) Johnston KM, Steele EK, Magee SE : Twin pregnancy with a living fetus and coexisting complete hydatidiform mole. *Ulster Med J*, 69 : 168-170, 2000.
- 13) Chen FP : Molar pregnancy and living normal fetus coexisting until term: prenatal biochemical and sonographic diagnosis. *Hum Reprod*, 12 : 853-856, 1997.
- 14) 大場 隆 : 胞状奇胎診断のup-to-date. 日産婦会誌, 61 : 321-324, 2009.
- 15) 大場 隆, 三好潤也, 片渕秀隆 : 胞状奇胎・侵入奇胎. 臨婦産, 42 : 207-213, 2011.
- 16) Iliopoulos D, Vassiliou G, Sekerli E, et al. : Long survival in a 69, XXX triploid infant in Greece. *Genet Mol Res*, 30 : 755-759, 2005.
- 17) Kato H, Matsuda T, Hirakawa T, et al. : Differential diagnosis between complete and partial mole by TSSC3 antibody completely correlates to DNA diagnosis. *Diagn Mol Pathol*, 14 : 164-169, 2005.
- 18) Kato H, Wake N : Differential diagnosis between complete and partial mole using a TSSC3 antibody. *J Reprod Med*, 51 : 861-867, 2006.

【症例報告】

子宮留膿症からの子宮穿孔により急性汎発性腹膜炎を発症した子宮頸癌の1例

梅田 杏奈, 串本 卓哉, 福井 薫, 小野 良子
数見 久美子, 宮西 加寿也, 朴 康誠, 山本 敏也

市立堺病院産婦人科

(受付日 2012/9/3)

概要 子宮穿孔は比較的まれな疾患である。原因の多くは妊娠中や子宮に関する手術後、子宮留膿症などの良性疾患であり、子宮頸癌を合併した症例の報告はこれまでに6例のみである。今回われわれは、子宮留膿症からの子宮穿孔により急性汎発性腹膜炎を発症した子宮頸癌の症例を経験したので報告する。症例は41歳、未経妊。数カ月前より不正性器出血を自覚していた。徐々に下腹部痛が出現、発熱を認めたため近医内科受診し、補液、解熱剤投与を受けるも症状軽快せず、2日後に近医産婦人科を受診し、当院紹介受診となった。悪臭を伴う血性分泌物を認め、子宮頸部に腫瘍性病変を認めた。腹膜刺激症状あり、CRP 24.1mg/dlと炎症所見高度にて急性腹膜炎、子宮頸癌疑いで緊急入院となった。抗生剤投与を行うも炎症所見改善なく、MRIにて子宮穿孔を認めたため入院3日目に緊急開腹手術となった。腹腔内に膿の貯留を認め、子宮後壁には径2mm大の穿孔を認めた。腹腔内洗浄およびドレナージ術、準広汎子宮全摘術、両側付属器摘出術を施行。右外腸骨リンパ節の腫大を認めたためこれも摘出した。術後病理診断は子宮頸部粘液性腺癌内頸部型、穿孔部分に癌細胞の浸潤は認めなかったが、右外腸骨リンパ節には微小転移を認めた。術後診断は子宮頸部腺癌IB1期とした。術後炎症所見の改善を認めず、CTにて網嚢孔に膿瘍形成を認めたため、再開腹のうえ腹腔内洗浄およびドレナージ術を施行し、術後抗生剤投与により徐々に改善認めるも、炎症所見の陰性化まで2カ月を要した。その後、子宮頸癌に対して術後補助療法として化学療法を施行、現在も治療中である。〔産婦の進歩65 (1) : 83-89, 2013 (平成25年2月)〕

キーワード：子宮穿孔，子宮留膿症，急性汎発性腹膜炎，子宮頸癌

[CASE REPORT]

**Uterine perforation in pyometra presenting as acute generalized peritonitis
with untreated cervical cancer : a case report**

Anna UMEDA, Takuya KUSHIMOTO, Kaoru FUKUI, Ryoko ONO
Kumiko KAZUMI, Kazuya MIYANISHI, Kosei BOKU and Toshiya YAMAMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Sakai City Hospital

(Received 2012/9/3)

Synopsis Uterine perforation is a rare disease. Most cases are related to pregnancy, uterine surgery and pyometra. We report a case of spontaneous uterine perforation in pyometra presenting as acute generalized peritonitis in a patient with untreated cervical cancer. A nulligravida 41-year-old woman had been experiencing abnormal genital bleeding for several months. She visited her family doctor to seek treatment for abdominal pain and fever. However, her symptoms worsened; therefore, she consulted a local gynecologist and was referred to our hospital. We noted a bloody odorous discharge and a tumor in the uterine cervix. Physical examination indicated generalized peritonitis, and laboratory data showed high C-reactive protein (CRP) levels (24.1 mg/dl). We diagnosed cervical cancer with generalized peritonitis and started antibiotic therapy. However, subsequently, we decided to perform an emergent operation because antibiotic therapy was ineffective and magnetic resonance examination revealed perforation of the uterine wall. Modified radical hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, right external iliac lymphadenectomy, and peritoneal lavage and drainage

were performed. The postoperative diagnosis was uterine cervical adenocarcinoma stage IB1. Histological examination showed no cancer cells in the perforated region, but the findings revealed right external iliac lymphadenopathy. Laparotomic lavage and drainage were performed because the inflammation did not improve, and computed tomography showed an abscess in the epiploic foramen. Two months after the 2nd operation, she recovered and postoperative chemotherapy (TC) was started. Most cases of uterine perforation involved a serious disease course because of the difficulty in diagnosis. Early diagnosis and treatment are required in cases with uterine perforation. The possible presence of uterine malignant tumor should also be considered. [Adv Obstet Gynecol, 65 (1) : 83-89, 2013 (H25.2)]

Key words : uterine perforation, pyometra, acute generalized peritonitis, cervical cancer

緒 言

子宮穿孔は比較的古くからの疾患であり、発症後は敗血症などの重篤な経過をたどることが多い。今回われわれは、子宮留膿症からの子宮穿孔により急性汎発性腹膜炎を発症した子宮頸癌を早期の診断と治療により治癒せしめた症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

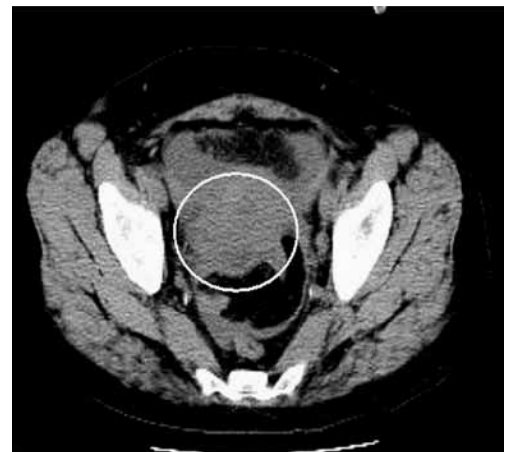
症 例

41歳，未婚妊。既往歴は腰椎椎間板ヘルニア以外に特記すべき事項はなし。数カ月前からの不正出血の持続を認め、徐々に下腹部の疼痛も伴うようになっていたが、医療機関を受診せずに放置していた。39℃台の発熱を認めたため近医内科を受診したところ、補液と解熱剤処方にて帰宅となった。近医内科受診の2日後、腹痛が増強したため近医産婦人科を受診し、急性腹膜炎の疑い、および不正性器出血の精査加療目的に当院紹介となった。

当院初診時、意識は清明で、体温39.1℃、血圧99/60mmHg、脈拍118回/分、著明な腹部膨満と圧痛を認めた。陰鏡診にて悪臭を伴う血性帯下の流出を認め、子宮頸部に肉眼的に明らかな腫瘍性病変を認めた。内診にて、ダグラス窩および子宮に著明な圧痛を認めた。経膈超音波検査では、子宮頸部から体部にかけての腫大と、ダグラス窩に少量腹水を認めた。血液検査は、白血球 6020/ μ l、CRP 24.1mg/dl、Hb 12.4g/dl、Cr 1.91mg/dl、CA125 38.8U/ml、SCC 1.9ng/mlであった。来院時の腹部CT（図1）では、子宮頸部の腫瘍、骨盤内の脂肪織の濃度上昇、腸管の拡張と壁肥厚を認めた。腹腔内にfree airは認めず、消化管穿孔は否定的で

あった。以上の結果より、子宮頸癌の疑い、急性腹膜炎、イレウスの診断にて緊急入院となった。子宮頸部細胞診は前医にて採取されていたため、当院では施行しなかった。

入院後、絶食および補液投与、腹腔内嫌気性菌カバーのためセフメタゾールの点滴を開始し



a. 子宮頸部に内部不均一な腫瘍を認める。（○の部位）



b. 腸管の拡張と内腔の液体貯留（矢印a）、腸管壁の肥厚（矢印b）を認める。

図1 腹部CT

た。入院3日目、39℃台の発熱が持続、腹痛軽快なく、血液検査にて白血球 $31,200/\mu\text{l}$ 、CRP 38.6mg/dlと高度な炎症所見を認めたため、原因検索および手術適応の評価のためにMRI検査を施行したところ(図2)子宮頸癌が強く疑われ、



a. 子宮頸部に内部不均一な最大径3cmの高信号の腫瘤を認める(○の部位)。子宮体部および左右の傍子宮組織への浸潤は認めない。



b. 子宮体下部後壁に高信号の瘻孔を認め腹腔内に通じる(矢印a)、腸管は拡張しニボー像を認める(矢印b)。

図2 骨盤部MRI T2強調画像

子宮後壁に穿孔部位を認めた。以上より、子宮穿孔により汎発性腹膜炎を発症、腹腔内には膿が貯留し、炎症により麻痺性イレウスを起していると考えられたため、保存的加療の継続は困難と判断し、同日、緊急開腹手術を施行することとなった。

腹腔内には黄色で悪臭を伴う膿が約1l貯留しており、とくにダグラス窩で高濃度であった。大網は一塊となっており、腸管は膨隆し一部腹膜と癒着していた。子宮頸部は固く腫大していたが、周囲組織との癒着や傍子宮組織への明らかな浸潤は認めなかった。両側卵巣は正常大、右外腸骨リンパ節が小指頭大に腫大していた。全身状態不良のため、リンパ節郭清は施行せず、準広汎子宮全摘術および両側付属器摘出術、右外腸骨リンパ節摘出術、腹腔内洗浄(温生食13 l)およびドレナージを施行した。ダグラス窩に8mmプリードレインを1本留置した。

摘出した子宮は頸部に固い腫瘤を認め、体下部後壁に径2mmの穿孔部位を認めた(図3)。穿孔部位には膿の付着を認め、瘻孔に好中球が充満しているが、筋層部分に癌細胞は認めなかった(図4)。術後診断は子宮頸部粘液性腺癌内頸部型pT1b1pNR1pM0であった。

敗血症の診断で、術後、抗生剤をメロペネムに変更し、ICUにて全身管理を行った。第7病日の採血にて白血球 $32,790/\mu\text{l}$ 、CRP 15.4mg/dlと依然高値を認めていた。術中に採取した腹水よりグラム陽性球菌が検出され、MRSAの可能性が考えられたため、テイコプラニンを追加投与した。腹水の細菌培養検査結果では、検出された球菌はStreptococciであり、MRSAは検出されず、その他ごく少数のPrevotellaを認めるのみであった。第8病日、血液検査所見の改善を認めず発熱も持続していたため、CTを撮影したところ、網嚢孔に膿瘍形成を認め、同日再開腹にて腹腔内洗浄およびドレナージを施行した。第11病日、白血球 $32,440/\mu\text{l}$ 、CRP 20.7mg/dlと炎症反応の改善を認めず、抗生剤をピペラシリン・タゾバクタムに変更した。以降、徐々に改善を認め、第15病日抜管し、一般病棟へ移

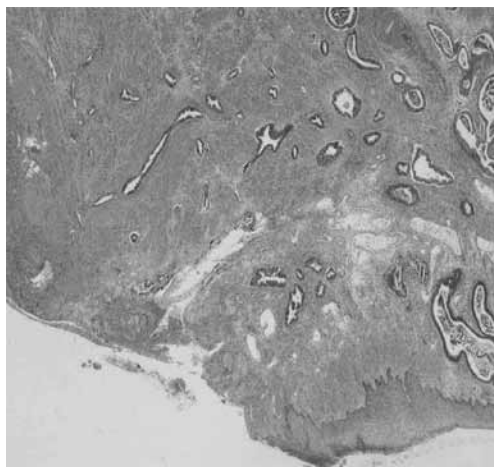


a. 子宮頸部には硬い腫瘤を、また右外腸骨リンパ節は小指頭大の腫大を認める。

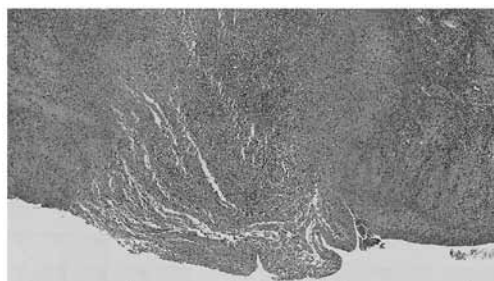


b. 子宮体下部後壁に径2mmの瘻孔を認める。(矢印)

図3 摘出標本



a. 著明な構造不整を呈する異形腺管が浸潤増殖している。(HE染色12.5倍)



b. 穿孔部位の瘻孔には好中球が充満しているが、筋層部分に癌細胞は認めない。(HE染色5倍)

図4 病理組織所見

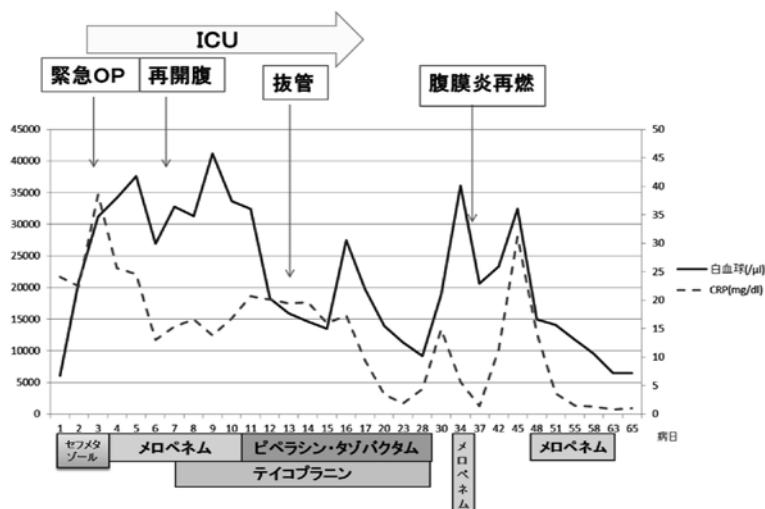


表1 術後の経過

動、第28病日に抗生剤を終了した。第40病日より白血球の再上昇を認めセファゾリン投与を開始した。しかし、さらに白血球、CRPの上昇を認めたため、第42病日にCT撮影したところ骨盤内の脂肪織の濃度上昇を認めた。腹膜炎の再燃と診断し、抗生剤をメロペネムに変更すると徐々に改善を認め、第58病日に抗生剤投与を終了した(表1)。

その後は腹膜炎の再燃なく経過し、第73病日より追加治療として、化学療法(TC療法: パクリタキセル+カルボプラチン)を施行した。術後6カ月目には骨盤内リンパ節転移を認めたため、局所放射線治療を施行したが効果を認めず、化学療法を継続し、術後2年たった現在も担癌生存中である。

考 察

子宮留膿症は産婦人科患者の0.01~0.5%に認め、そのなかでもとくに高齢の女性に多い¹⁻⁴⁾。原因は加齢に伴う子宮頸管の狭窄や陰自浄作用の低下、悪性腫瘍、子宮頸部への放射線照射による頸管狭窄などが挙げられる。一方、子宮穿孔は比較的古来な疾患である。原因としては、既往帝王切開後妊娠や筋腫核出後妊娠、癒着胎盤といった妊娠に起因するもの、子宮筋腫や子宮留膿症といった良性疾患、子宮頸癌・子宮肉腫・絨毛癌などの悪性腫瘍、子宮内掻爬術や子宮鏡手術などの処置が挙げられる。子宮穿孔症例のうち子宮頸癌を合併した症例の報告は少なく、Pub Medにて子宮穿孔、子宮頸癌をkey wordとして検索したところ英語論文では4例のみであり⁵⁻⁷⁾、医中誌にて検索した本邦での2症例⁹⁾も含めて6例である(表2)。本症例における子宮穿孔の機序としては、子宮頸部の腫瘍に

より子宮頸管の狭窄、閉塞をきたし、子宮留膿症となり子宮内圧の上昇に伴い、最も組織が脆弱な部位に穿孔を起こしたと考えられる。妊娠中に起こった子宮穿孔に関しては、胎児心音の低下などで比較的早期に診断をつけることは可能である。しかし、留膿症に伴う症例などの場合には、急性腹症や嘔気・嘔吐などの非特異的な症状の主訴の場合が多く、受診後早期に診断をつけることは難しく、消化管穿孔などの診断で手術を施行し、手術中に判明することも多い。報告された子宮頸癌合併症例のなかで、手術前に子宮穿孔の診断がついていたものは1例のみであった。子宮穿孔を発症した場合には、診断および加療の遅延により腹膜炎から敗血症を引き起こし、DICなど重篤な経過をたどることが多く、早期の診断が必要となる。報告されている症例のほとんどが敗血症により長期の入院加療が必要となっており、2例は敗血症により死に至っている。診断にはCTやMRIによる画像を用いた診断が有効であり、とくにMRIは撮影に時間がかかるという欠点があるが、解像度が高く、本疾患においてより詳細な評価が可能である⁸⁾。実際、当科で経験した症例においてもMRIにより瘻孔が明らかとなった。

感染を伴う子宮穿孔の治療としては、手術および敗血症に対しての広域スペクトラムの抗生剤投与が主となる。感染源の根治を目指すには子宮全摘術が望ましいが、進行子宮頸癌の症例では浸潤の程度によっては子宮摘出が困難なことも多く、姑息的に瘻孔部の閉鎖や腹腔内洗浄およびドレナージ術が選択されることも多い⁹⁾。また多くは敗血症を合併し全身状態が不安定であるため、癌に対する根治を目指した長時間の

表2 子宮頸癌症例における子宮穿孔の報告例

年齢	進行期	症状	穿孔部位	検出菌	手術内容	転帰	参考文献
67	?	腹痛・不正性器出血	子宮底部	-	SVH+BSO	生	5)
34	IIA	腹痛	子宮角部	B. Fragilis, Streptococci	腹腔内洗浄+ドレナージ	死(原病死)	6)
72	IIIB	腹痛	子宮底部	B. fragilis	腹腔内洗浄+ドレナージ	死(敗血症により)	6)
60	IIIB	腹痛・嘔吐	子宮底部	Acinobacter	ドレナージ	生	7)
78	?	ショック	子宮底部・体下部	不明	TAH+BSO	生	9)
73	IVA	発熱・嘔吐	子宮底部	不明	穿孔部位縫合のみ	死(敗血症により)	9)
41	IB1	腹痛・発熱	子宮体下部	Streptococci	modified RH+BSO	生	本症例

SVH: supra-vaginal hysterectomy, TAH: total abdominal hysterectomy, BSO: bilateral salpingo-oophorectomy, RH: radical hysterectomy

手術を施行することは困難である。本症例では、術前の内診では炎症による圧痛のため傍子宮組織への浸潤の評価は困難であったが、術前のMRIからは傍子宮組織浸潤を認めず、CT検査においては遠隔転移も認めなかったことより、子宮頸癌IB1期と考えられたため、子宮摘出に踏み切った。従来の進行期分類では認められていなかった画像診断による臨床進行期の評価が、2012年4月に発行された子宮頸癌取り扱い規約において「CTやMRIなどによる画像診断を腫瘍の進展度合いや腫瘍サイズの評価に用いても構わない」に変更された。しかし、敗血症をきたし患者の状態が不良であったため手術時間がかかり、侵襲も大きい広汎子宮全摘術という標準術式を施行することはできなかった。腫瘍は子宮頸部に局限しているため、できる限り摘出することが望ましいと判断し、準広汎子宮全摘術を選択した。

子宮穿孔による汎発性腹膜炎の場合、子宮留膿症の主な原因菌である *Escherichia coli* などの好気性菌、*Bacteroides fragilis*、*Prevotella bivia* などの嫌気性グラム陰性桿菌、*Peptostreptococcus anaerobis* などの嫌気性グラム陽性球菌が関与しているため、それらをカバーする抗生剤を選択する。具体的には、カルバペネム系、第2～4世代セフェム系、抗緑膿菌ペニシリンなどが挙げられる。本症例においても、腹腔内嫌気性菌をターゲットにセフメタゾールを使用した。術中の所見や敗血症の状態であったことを考慮し、術後はさらに広範囲の菌をカバーし、好気性グラム陰性桿菌にも広い活性を示すメロペネムを選択した。しかし、効果不良であったためβラクタマーゼ阻害剤との合剤であるピペラシリン・タゾバクタムに変更し、効果を得た。

術後の子宮頸部腺癌IBとII期の術後補助療法の選択に関しては、2011年度版子宮頸癌ガイドラインにも紹介されているように、シスプラチンを含むCCRTが推奨されている。本症例では、汎発性腹膜炎による腹腔内癒着の可能性が高く、イレウスを引き起こす可能性が考えられ

たこと、また術後に創部の離開を広範囲に認めており、治癒が遅延していたことも考慮し、放射線治療は選択しなかった。化学療法における薬剤の選択について、腺癌に対する標準的なレジメンは確立していないが、パクリタキセルが腺癌に対して他剤と比較して奏効率が高いという報告があり¹⁰⁾、放射線治療後の腺癌5例に対する奏効率が80%を示したという報告を踏まえ、TC療法を選択した¹¹⁾。その他、ドセタキセル+カルボプラチンでは6例に対して奏効率86%を示したという報告や¹²⁾、ネダプラチン+イリノテカンで7例中5例に奏効を認めた¹³⁾ という報告がある。

結 語

子宮穿孔はまれな疾患であるが、重篤な経過をたどることが多く、また本症例のように悪性腫瘍に伴う場合もあり、早期の診断および治療が患者の予後に関連する。急性腹症の鑑別疾患として、不正出血や帯下異常を認める場合は、悪性疾患を含む子宮疾患による子宮穿孔も念頭におき、診療にあたる必要がある。

参考文献

- 1) DeVOE RW, Randall LM : Pyometra ; a clinical and pathologic study. *Am J Obstet Gynecol*, 58 : 784-789, 1949.
- 2) Henriksen E : Pyometra associated with malignant lesions of the cervix and the uterus. *Am J Obstet Gynecol*, 72 : 884-895, 1956.
- 3) Whiteley PF, Hamlett JD : Pyometra-A reappraisal. *Am J Obstet Gynecol*, 109 : 108-112, 1971.
- 4) Bostofte E, Legarth J : Spontaneous perforation of pyometra with diffuse peritonitis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 60 : 511-512, 1981.
- 5) Imachi M, Tanaka S, Ishikawa S, et al. : Spontaneous perforation of pyometra presenting as generalized peritonitis in a patient with cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 50 : 384-388, 1993.
- 6) Chan LY, Yu VS, Ho LC, et al. : Spontaneous uterine perforation of pyometra. *J Reprod Med*, 45 : 857-860, 2000.
- 7) Vyas S, Kumar A, Parkash M, et al. : Spontaneous perforation of pyometra in a cervical cancer patient. *Cancer Imaging*, 9 : 12-14, 2009.
- 8) Kim J, Cho DH, Kim YK, et al. : Sealed-off spontaneous perforation of a pyometra diagnosed preoperatively by magnetic resonance imaging. *J Magn*

- Reson Imaging*, 32 : 697-699, 2010.
- 9) 栗田智子, 畑中浩一, 土岐尚之, 他 : 子宮頸癌による子宮留膿腫のため自然子宮穿孔をきたした2例. 日産婦会誌, 52 : 825-829, 2000.
 - 10) Curtin JP, Blessing JA, Webster KD, et al. : Paclitaxel, an active agent in nonsquamous carcinomas of the uterine cervix. *J Clin Oncol*, 19 : 1275-1278, 2001.
 - 11) Mabuchi S, Morishige K, Fujita M, et al. : The activity of carboplatin and paclitaxel for recurrent cervical cancer after definitive radiotherapy. *Gynecol Oncol*, 113 : 200-204, 2009.
 - 12) Nagao S, Fujiwara K, Oda T, et al. : Combination chemotherapy of docetaxel and carboplatin in advanced or recurrent cervix cancer. *Gynecol Oncol*, 96 : 805-809, 2005.
 - 13) Tsuda H, Hashiguchi Y, Nishimura S, et al. : Phase-II study of irinotecan (CPT-11) plus nedaplatin (254-S) with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support in patients with advanced or recurrent cervical cancer. *Br J Cancer*, 91 : 1032-1037, 2004.

【症例報告】

**血液透析下にパクリタキセル・カルボプラチン療法を施行した
慢性腎不全合併卵巣癌の1症例**

福井 薫, 山口博文, 串本卓哉, 梅田杏奈
数見久美子, 宮西加寿也, 朴 康誠, 山本敏也

市立堺病院産婦人科

(受付日 2012/9/3)

概要 慢性腎不全維持透析中の卵巣癌患者に対し、パクリタキセルとカルボプラチン併用化学療法を行い、緩解を得た症例を経験したので報告する。症例は73歳、1回経妊、1回経産。61歳より慢性糸球体腎炎にて血液透析を施行している。下腹部痛の精査の結果、上行結腸～S状結腸、右付属器および肝臓に腫瘍を認め、CA125高値であったため、外科とともに開腹術施行。術後診断は卵巣癌IV期で、術後化学療法としてパクリタキセル・カルボプラチン療法を施行した。パクリタキセルは $175\text{mg}/\text{m}^2$ 、カルボプラチンは $\text{GFR}=0$ でCalvertの計算式を用いて $125\text{mg}/\text{body}$ 投与した。パクリタキセルを180分で点滴静注、カルボプラチンを30分で点滴静注し、その16時間後から血液透析を4時間施行した。カルボプラチン投与後より経時的に血中濃度を測定した結果、カルボプラチンの血液動態はfreeプラチンで $C_{\text{max}} 8.18\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $\text{AUC } 5.3\text{mg}\cdot\text{min}/\text{ml}$ であった。治療開始後速やかにCA125の低下を認め、CT上も腫瘍病変の縮小が確認された。計12コースの化学療法を施行し、副作用としてはGrade3～4の白血球減少、Grade2の血小板減少を認めた。今後透析患者に化学療法を施行する機会が増えると予想されるが、透析患者にもパクリタキセルとカルボプラチンの併用療法は安全に施行できることが示された。〔産婦の進歩65 (1) : 90-94, 2013 (平成25年2月)〕

キーワード：パクリタキセル、カルボプラチン、血液透析、卵巣癌

[CASE REPORT]

**A case of a hemodialysis patient with ovarian cancer treated
with paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy**

Kaoru FUKUI, Hirofumi YAMAGUCHI, Takuya KUSHIMOTO, Anna UMEDA
Kumiko KAZUMI, Kazuya MIYANISHI, Kosei BOKU and Toshiya YAMAMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Sakai City Hospital

(Received 2012/9/3)

Synopsis We report a case of an ovarian cancer patient undergoing hemodialysis for chronic renal failure, successfully treated with paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy. A 73-year-old single parous woman undergoing hemodialysis since the age of 61 for chronic glomerulonephritis was found to have tumors in the ascending and sigmoid colon, right adnexa, and liver on examining the cause of her abdominal pain. Her CA125 level was elevated. She underwent surgical laparotomy, after which, she was diagnosed with FIGO stageIV ovarian cancer and received postoperative chemotherapy. On the day of hemodialysis, paclitaxel was administered at $175\text{mg}/\text{m}^2$ as a 3-h intravenous infusion followed by a 30-min infusion of carboplatin. The carboplatin dose was chosen to produce a target AUC of $5.0\ \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. The hemodialysis was started 16 h after the completion of carboplatin infusion and was performed for 4 h. The pharmacokinetic study showed that the maximum plasma concentrations of free platinum was $8.18\ \mu\text{g}/\text{ml}$ and the AUC of carboplatin was $5.3\text{mg}\cdot\text{min}/\text{ml}$. After chemotherapy, the patient's CA125 level decreased rapidly and computer tomography scans showed that the pelvic tumor had shrunk. Grade 3-4 leukopenia, grade 4 neutropenia, and grade2 thrombopenia were observed during the 12courses of chemotherapy. We conclude that paclitaxel and

carboplatin combination chemotherapy is safe and efficacious for ovarian cancer patients undergoing hemodialysis. [Adv Obstet Gynecol, 65(1) : 90-94, 2013 (H25.2)]

Key words : paclitaxel, carboplatin, hemodialysis, ovarian cancer

緒 言

慢性腎不全維持透析患者におけるパクリタキセルおよびカルボプラチンの血中動態の報告は散見されるが、その至適投与量や投与方法はいまだ確立されていない。腎機能が正常な患者の場合、パクリタキセルの投与量は患者の体表面積より求められ、カルボプラチンの投与量は患者の腎機能 (GFR)、AUCを考慮したCalvertの投与法より求められる。慢性腎不全維持透析患者の場合、パクリタキセルやカルボプラチンの投与量は薬剤の透析性や体内動態の変化などの特殊性を考慮しなければならない。しかし、慢性腎不全維持透析中の卵巣癌患者におけるカルボプラチンおよびパクリタキセルを併用した化学療法についての薬剤投与量や血液透析のタイミングなどについては、一定の見解が得られていないのが現状である。今回われわれは、慢性腎不全維持透析中の卵巣癌患者にパクリタキセル、カルボプラチンを投与し、血中濃度を測定する機会を得たので報告する。

症 例

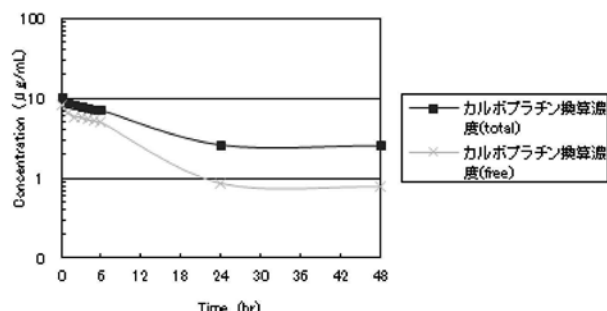
73歳、1回経妊、1回経産婦。既往歴としては61歳から高血圧、慢性糸球体腎炎のため血液透析を開始し、61歳時、乳癌に対して乳房切除術を施行している。家族歴としては叔父が胃癌であった。

排便後の腹痛と下血のため近医で施行した下部消化管内視鏡検査で直腸およびS状結腸に腫瘍を指摘された。また腹部CT上、肝臓にも多発腫瘍および肝表面への播種結節を認めたため当院外科紹介受診となったが、CA125が高値のため当科も併せて受診となった。内診上、特記すべき所見はなかったが、MRIにてS状結腸内腔に乳頭状に隆起する病変を認め、子宮・右付属器に浸潤像を認めた。下部消化管内視鏡では回盲弁近傍とS状結腸にgroup 5のadenocarcinomaを認めた。血清CA125は

3642U/ml、CA19-9は44.9U/mlと高値であったが、CEAは2.5ng/mlと正常値であった。

術前診断は上行結腸癌と直腸癌の大腸二重癌による多発肝転移、子宮・右付属器への浸潤、もしくは上行結腸癌、直腸癌と卵巣癌の併発、多発肝転移と考えられ、外科での開腹術となった。開腹時、腹腔内には広範囲な播種病変を認め、ダグラス窩は閉鎖し、血性腹水を約1500ml認めた。肝臓に多発する腫瘍を触知し、大網にも3×5cm大の塊を最大として播種を多数認めた。横隔膜には腫瘍触知せず、腹膜にも播種は認めなかった。Rs直腸からS状結腸にかけて、上行結腸部分右傍結腸溝にも播種病変を認めた。左卵巣は母指頭大で右卵巣は播種病変のため確認できなかった。腹水細胞診はadenocarcinoma、大網播種病変の迅速組織診断はpapillary adenocarcinomaであった。原発巣としては、卵巣癌、大腸癌、腹膜癌のいずれの可能性も考えられたが、開腹所見からは卵巣癌による播種および播種の腸管浸潤であると考えられた。回腸・横行結腸バイパス術、人工肛門造設術、左付属器摘出術、大網部分切除術、播種病巣切除術を施行した。手術終了時点では回腸、上行結腸およびS状結腸から直腸漿膜に最大径10mmの播種病変は残存し、左付属器からDouglas窩にかけての径40×32mmの腫瘍は残存した。病理組織診断は漿液性腺癌 (high grade)、CT上多発肝転移を認めたため、術後診断は卵巣癌IV期となった。

術後20日後よりパクリタキセルとカルボプラチン併用化学療法を施行した。パクリタキセルは175mg/m²、カルボプラチンはGFR=0でCalvertの計算式を用いて125mg/body投与した¹⁾。パクリタキセルを180分で点滴静注、カルボプラチンを30分で点滴静注し、その16時間後から血液透析を4時間で施行した。カルボプラチンの体内動態に関する測定方法は、カル

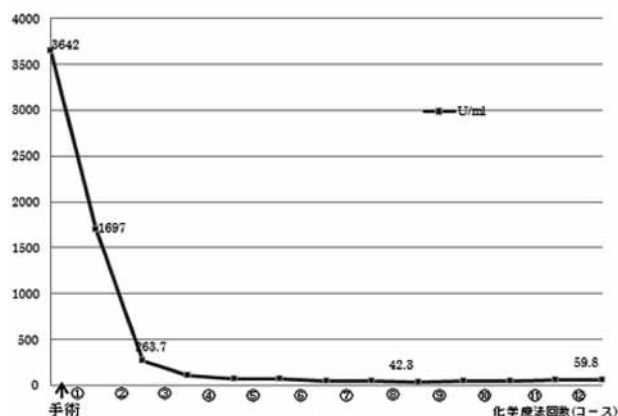


Total プラチナの最高血中濃度Cmaxは10.50 μ g/ml, AUCは8.2mg $\cdot$ min/ml, free プラチナの最高血中濃度Cmaxは8.18 μ g/ml, AUCは5.3mg $\cdot$ min/mlであった。

図1 カルボプラチンの体内動態に関する測定結果

表1 有害事象

TC療法	骨髄抑制(Grade)			
	白血球	好中球	血小板	ヘモグロビン
①	4	4	0	3
②	3	4	0	3
③	3	4	0	3
④	3	4	0	2
⑤	3	4	0	2
⑥	3	データなし	データなし	データなし
⑦	3	データなし	データなし	データなし
⑧	3	4	0	2
⑨	4	4	2	2
⑩	0	0	2	0
⑪	2	2	2	0
⑫	2	3	0	0



化学療法後速やかにCA125は低下し、正常化はしていないが低値を維持している。

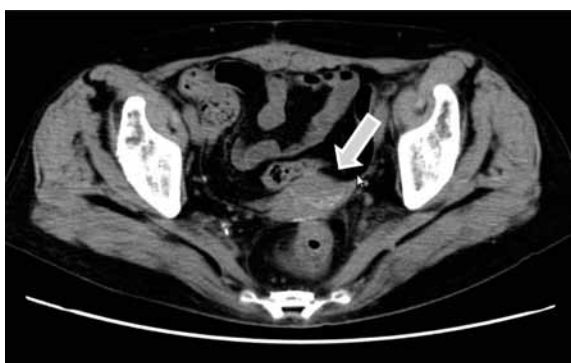
図2 CA125の推移

ボプラチン投与開始時より48時間後まで経時的に9回採血を行い、検体は血液凝固後速やかに遠心分離し、上澄よりtotalプラチナ濃度を測定した。次に、上清の一部をさらに遠心型蛋白結合試験機（セントフリーYM-30）に入れ、遠心分離し、その上清よりfreeプラチナを測定した。プラチナは原子吸光法にて測定した。カルボプラチン換算のtotalプラチナの血中濃度の推移は、最高血中濃度Cmaxは10.50 μ g/ml, AUCは8.2mg $\cdot$ min/mlであった。Freeプラチナの血中濃度の推移は、最高血中濃度Cmaxは8.18 μ g/ml, AUCは5.3mg $\cdot$ min/mlであった（図1）。

化学療法は計12コース施行し、1～8コース中にGrade 3～4の白血球減少、Grade 4の好中球減少を認めたため（表1）、G-CSFを投与した。また4コース目に好中球減少性発熱を認めたため抗菌薬治療を行った。5コース目からは好中球減少を認める前からG-CSF投与を透析先のクリニックで開始した。9コース目で白血球：670/ μ l、好中球：43/ μ lと高度の好中球減少をきたしたため、10コース目よりパクリタキセルを80%量、カルボプラチンはAUC：4で計算した投与量に減量し、さらにG-CSF予防投与を行った。なお有害事象に関してはCommon Terminology Criteria for Adverse Events v4.0により評価した。化学療法開始後、CA125はすみやかに低下し（図2）、6コース終了後に施行した腹部CTでも子宮と一塊になっていた卵巣腫瘍影は消失し（図3）、多発肝転移像も消失、肝右葉の播種結節も最大のものでは30 $\times$ 15mmから15 $\times$ 12mmへと縮小を認めた。そ



a. 術前 腹水および子宮と一塊になった直腸腹側の腫瘤影を認める。



b. 化学療法6コース後 腹水および卵巣腫瘤影は消失した。

図3 骨盤部CT

の後も治療継続し、計12コース施行した時点でCA125は正常化していないが無症状の状態を維持している。TC療法による腫瘍抑制効果は持続しており、治療継続によるQOL改善と生存期間延長が得られると考え、現在もパクリタキセル80%量、カルボプラチンをAUC:4で計算した投与量で治療を継続している。IDSについては生存期間延長に対する有用性は明らかではなく²⁾、本症例の患者の場合、合併症も考えデメリットが優ると判断したため、再手術は行わない方針とした。

考 察

本症例では、術中の開腹所見より卵巣癌と診断したが、手術標本で卵巣の腫瘍を確認したわけではなく、腹膜癌の可能性も否定はできない。しかし、いずれにしても、化学療法のレジメとしてはTC療法が第一選択となる。慢性腎不全

患者維持透析患者におけるパクリタキセルおよびカルボプラチンの血中動態の報告は散見されるが、その指摘投与量や投与方法はいまだ確立していない。

パクリタキセルは肝臓で代謝され、胆汁を經由して大半が消化管へ排泄される。腎排泄率は10%未満と少なく³⁾、腎機能低下症例に対しての投与量減量は必ずしも必要ではない。また薬物血中動態は透析症例でも腎機能正常例と差はなく、通常投与量で安全に投与可能という報告がある。さらにパクリタキセルは透析によって除去されない⁴⁾。

一方、カルボプラチンは腎臓を主な排泄経路とし、投与24時間後までに6~8割が未変化体のまま尿中へ排泄されるため、腎障害患者では排泄が遅延し副作用が強く出る可能性がある³⁾。Calvertらは腎機能に基づいたカルボプラチンの投与量計算式を提唱している⁵⁾。カルボプラチンは血漿蛋白との結合率が低く遊離型が多く存在し、その透過性が良好であるとされている⁶⁾。このため透析患者の場合には、透析による薬物除去についても考慮しなければならない。倉田らは卵巣癌に対し、カルボプラチン $240\text{mg}/\text{m}^2$ を30分で点滴静注し、薬剤投与開始1時間後から4時間の透析を行った場合と、2時間後から開始した場合を比較し、2時間後から開始する方が、抗腫瘍活性を有するfreeプラチナを長時間有効血中濃度以上に保つことができ、かつ重篤な副作用はみられなかったと報告している⁷⁾。ChatelutらはCalvertの方法に従ってカルボプラチンを減量投与し、点滴の24時間後に4時間透析を行う方法で目標とするAUCが得られたと報告している⁸⁾。WatanabeらはCalvertの式に基づいてカルボプラチンをAUC 5.0で投与し、投与後1.5時間後から透析した場合、AUC 2.21と低値であったが、16時間後に透析したところ5.0に近いAUCが得られたと報告している⁹⁾。またWatanabeらは1クールのみでの施行ではなく、2,3クールともに5.0に近いAUCを得られており⁹⁾、透析施行可能な施設時間帯も考え、本症例ではカルボプラチン投与終了16時

間後に4時間の血液透析を施行する方法を選択した。その結果、Cmaxは8.18 μ g/ml, AUCは5.3mg $\cdot$ min/mlと予測に近い数値を得ることができた。2コース目以降も同様の量で化学療法継続し、10コース目以降、CA125は正常化していないが安定していたため、より長く継続することを主眼において減量のうえ継続し、病状の安定化に成功している。

副作用に関しては好中球減少以外重篤なものは認めず、G-CSF投与で対応可能であった。過去の報告では、透析中の化学療法、とくにTC療法における副作用は、脱毛、末梢神経障害、骨髄抑制など通常のTC療法の副作用と変わらないが⁸、G-CSF投与を施行している症例が多かった^{3,7,10,11}。

薬剤投与後における透析時間は4時間とほぼ同一であったが、カルボプラチン投与終了から透析開始までの時間の報告はさまざまであり、最適なAUCが得られる条件に関して一定の見解は得られていない。透析までの時間のみならず、透析方法や器具の違い、さらには患者の年齢や全身状態の関与も指摘されているため¹²⁾、AUCの的確な推測は困難である。よって可能な限り個々の症例でAUC値測定は必要と考える。透析患者の悪性腫瘍は今後も増加し、化学療法を施行する機会もますます増えることが予想される。今回目的とするAUCを維持し、かつ、重度の有害事象がなかったことから、透析合併患者でも安全に化学療法を施行できることが示唆された。

結 語

慢性腎不全維持透析中の卵巣癌患者にパクリタキセル、カルボプラチン併用療法を施行し、薬剤の血中濃度を測定する機会を得た。今回の症例ではカルボプラチン投与終了16時間後に4時間の透析を行うことでAUC良値を得ることができたが、最適なAUCが得られる条件はまだ一定しておらず、今後も個々の症例でAUC値測定を行い、症例数を蓄積しさらなる検討が必要である。

謝 辞

カルボプラチンの血中濃度測定に御協力いただきました日本化薬株式会社に深謝いたします。

参考文献

- 1) Tomita M, Aoki Y, Tanaka K, et al. : Review article; effect of haemodialysis on the pharmacokinetics of antineoplastic drugs. *Clin Pharmacokinet*, 43 : 515-527, 2004.
- 2) 日本婦人科腫瘍学会編：卵巣がん治療ガイドライン. p11-29, 2010.
- 3) 高野公子, 下里千波, 萩野嘉夫, 他：透析中卵巣癌患者に対するパクリタキセル・カルボプラチン併用療法の経験. *産婦の進歩*, 55 : 400-404, 2003.
- 4) Balat O, Kudelka AP, Edwards CL, et al. : A case of paclitaxel administered to a patient with platinum-refractory ovarian cancer on long-term hemodialysis. *Eur J Gynaecol Oncol*, 17 : 232-233, 1996.
- 5) Calvert AH, Newell DR, Gumbrell, et al. : Carboplatin dosage; prospective-evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*, 7 : 1748-1756, 1989.
- 6) Koeller JM, Trump DL, Tutsch KD, et al. : Phase 1 clinical trial and pharmacokinetics of carboplatin (NSC 241240) by single monthly 30 minute infusion. *Cancer*, 57 : 222-225, 1986.
- 7) 倉田 仁, 吉谷徳夫, 五十嵐裕一, 他：血液透析患者におけるcarboplatinの体内動態に関する検討. *癌と化療*, 21 : 547-550, 1994.
- 8) Chatelut E, Rostating L, Gualano V, et al. : Pharmacokinetic of carboplatin in a patient suffering from advanced ovarian carcinoma with hemodialysis-dependent renal insufficiency. *Nephron*, 66 : 157-161, 1994.
- 9) Watanabe M, Aoki Y, Tomita M, et al. : Paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy in a hemodialysis patient with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 84 : 335-338, 2002.
- 10) Oguri T, Shimokata T, Inada M, et al : Pharmacokinetic analysis of carboplatin in patients with cancer who are undergoing hemodialysis. *Cancer Chemother Pharmacol*, 66 : 813-817, 2010.
- 11) Kodama J, Sakai A, Masahiro S, et al. : Pharmacokinetics of combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in a patient with advanced epithelial ovarian cancer undergoing hemodialysis. *Oncol Lett*, 1 : 511-513, 2010.
- 12) 山岸葉子, 加勢宏明, 井上清香, 他：血液透析中の卵巣癌に対してパクリタキセル・カルボプラチン療法を施行した1例：とくにカルボプラチンの薬物動態について. *新潟産科婦人科学会誌*, 106 : 14-16, 2011.

【症例報告】

受傷機転のない新生児頭蓋骨陥没骨折の1例

橋本佳奈¹⁾, 山村省吾¹⁾, 富田裕之¹⁾, 泉有希子^{1,2)}
川村洋介¹⁾, 野々垣比路史¹⁾

1) 公立豊岡病院産婦人科

2) 大阪赤十字病院産婦人科

(受付日 21012/10/2)

概要 新生児における頭蓋骨陥没骨折の発生はまれであるが、その大部分は妊娠・分娩中の外傷に起因し、外傷既往のない先天性頭蓋骨陥没骨折の発生は4000～10,000分娩と極めてまれである。今回われわれは、受傷機転の明らかでない妊娠および分娩経過を経て出生した児に、右前頭骨陥没骨折を認めた1症例を経験した。26歳、1経産、身長149cmと低身長であるが狭骨盤や扁平仙骨は認めない。妊娠中の外傷既往はなく、妊娠39週5日に自然陣痛発来し、11時間31分の分娩時間を経て自然経膈分娩に至った。吸引・鉗子分娩やクリステル圧出は行っていない。新生児は2640gの女児、Apgar scoreは1分値9点/5分値10点であった。出生時、右前頭部に3×4.5cm大の陥没を認め、頭部単純X線、CTを施行した。右冠状縫合に沿って右前頭骨の陥没を認めたが、頭蓋内病変は伴わず、明らかな神経学的症状も認めなかった。入院中、頭蓋内圧上昇や神経学的症状は出現せず。退院後も数週間の経過観察を行ったが、陥没骨折の改善傾向を認めなかったため、日齢28に頭蓋形成術を施行し、術後経過は良好である。非外傷性の新生児頭蓋骨陥没骨折の要因は、母体因子として子宮筋腫、子宮奇形、狭骨盤、および正常骨盤における第5腰椎、岬角、坐骨棘など、胎児因子として患児自身や多胎における他児の身体による圧迫などが挙げられる。しかし、出生前に頭蓋骨陥没骨折を予測、診断することは困難で、出生時に初めて診断されることがほとんどである。頭蓋内病変や神経学的合併症の多い外傷性陥没骨折と異なり、非外傷性の場合は出生時に合併症を伴わないことが多く、また自然治癒例もあり、その長期的予後は良好である。よって出生時に合併症を認めない非外傷性陥没骨折においては、まず経過観察を選択し、その間に外科的介入の必要性や時期、手法を検討することが可能であると考えられる。〔産婦の進歩65 (1) : 95-99, 2013 (平成25年2月)〕

キーワード：頭蓋骨陥没骨折、新生児、先天性、非外傷性、分娩外傷

[CASE REPORT]

A case of non-traumatic depressed skull fracture in a term neonate

Kana HASHIMOTO¹⁾, Shogo YAMAMURA¹⁾, Hiroyuki TOMITA¹⁾, Yukiko IZUMI^{1,2)}
Yosuke KAWAMURA¹⁾ and Hirofumi NONOGAKI¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Toyooka Public Hospital

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

(Received 2012/10/2)

Synopsis Depressed skull fractures (DSFs) in neonates occur rarely and are usually associated with extrinsic trauma during pregnancy and delivery. DSFs in the absence of any known trauma or obvious risk factors in neonates (so-called congenital DSFs) are very rare, ranging from 1/4000 to 1/10,000. We describe a case of a female neonate with a significant right frontal congenital DSF, her course of treatment, and a literature review of congenital DSFs. A 2640-g, female infant was delivered uneventfully in cephalic presentation to a 26-year-old woman (gravida 1, para 1) at 39 weeks of gestation, with Apgar score 9 and 10 at 1 and 5 minutes, respectively. The mother was low in height (149cm), but X-ray pelvimetry showed that her pelvis had not contracted she did not have a flat sacrum. She had no history of trauma during pregnancy, and neither forceps nor fundal pressure was applied at the time of delivery. At the birth, a right frontal skull depression of 3×4.5 cm was noted in the neonate. The physical and neurological findings were unremarkable except for

the right frontal skull depression. Plain X-ray and CT scans of the skull revealed a depressed fracture of the right frontal bone without any fracture line or intracranial complication. We performed a careful follow-up for four weeks, but there was no spontaneous elevation of the depression. Therefore a skull-plasty was performed at 28 days old. In the literature, congenital DSFs have been described in association with a uterine tumor, pressure on the fetal skull by the L5 vertebra or prominences of the pelvis, multiple conception, and the fetal extremities. It is difficult to diagnose congenital DSFs before birth, but non-traumatic DSFs in neonates have been described to be associated with a favorable prognosis, unlike traumatic DSFs. Therefore, without any neurological abnormal finding or intracranial complication, we can choose conservative observation for several weeks in the hope of spontaneous improvement, and consider the indication of neurosurgical interventions. [Adv Obstet Gynecol, 65(1) : 95-99, 2013 (H25.2)]

Key words : depressed skull fracture, neonatal, congenital, non-traumatic, birth trauma

緒 言

新生児における頭蓋骨陥没骨折の発生はまれであり、その大部分を妊娠中および分娩中の外傷に起因して発生するものが占める。妊娠中および分娩中に明らかな受傷機転のない、いわゆる「先天性新生児頭蓋骨陥没骨折」の発生は極めてまれで4000～10,000分娩に1例¹⁾あるいはさらに少ないと考えられる。

今回われわれは、妊娠中および分娩中に受傷機転の明らかでない、自然経膣分娩にて出生した児の右前頭骨に陥没骨折を認めた1症例を経験した。その妊娠および分娩経過、児の出生後経過、治療および発生機序につき、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

母体は26歳、1経妊1経産。第1子は妊娠39週5日で3045gの女児を自然経膣分娩し、先天性奇形や他の疾患などを認めなかった。既往歴、家族歴に特記事項なく、夫およびその家族にも特記事項なし。身長149cm、体重47kg（妊娠前）、54.4kg（分娩入院時）。骨盤X線計測（分娩後）にて産科的真結合線11.0cm、入口横径11.3cm、骨盤縦径11.8cm、骨盤傾斜角60°、女性型骨盤で扁平仙骨なし。妊娠期間中、外傷の既往なし。薬物投与歴なし。

自然妊娠し、里帰り分娩目的で妊娠26週より当院にて妊婦健診を行っていたが、前医および当院での妊婦健診ではとくに異常を認めなかった。妊娠28週で施行した胎児超音波スクリーニングを含めて、妊娠中に施行した超音波検査では週数相当の胎児発育で、胎児頭蓋骨の輪郭不

整やその他の胎児奇形を認めなかった。

妊娠39週1日、10時自然陣痛発来し陣痛は10分ごとであったが、陣痛間隔が5分となり20時45分来院。来院時の子宮口は4cm開大、頸管展退度70%、児頭station -2、硬度中等度、子宮口位置は中央であった。その後21時24分子宮口全開大、21時31分自然経膣分娩に至った。分娩時間は第1期11時間24分、第2期7分、第3期6分（入院時すでに4cm開大しactive phaseに入っており、active phaseの時間は不詳）。臍帯巻絡なし。回旋異常はなく、陣痛誘発、促進、吸引、鉗子分娩、クリステレル圧出などはいずれも施行しなかった。

児は第2前方後頭位で出生し、Apgar scoreは1分値9点、5分値10点であった。出生体重は2640g、身長46.9cm、頭囲31.5cm、胸囲30.0cmと在胎週数相当の発育であったが、出生時の診



図1 右前頭部陥没骨折（3.0×4.5×1.0cm）

察で右前頭部に $3.0 \times 4.5 \times$ 深さ 1.0cm の陥没骨折を認めた(図1)。明らかな神経学的異常所見は認めなかった。

頭蓋骨陥没骨折の判明後、直ちに頭部X線撮影を施行し右冠状縫合に沿って右前頭骨の陥没を認めた(図2a)。さらに頭部CTでは、右前頭骨に深さ 1cm の陥没を認めるものの、線状骨折の合併はなかった。頭蓋内の所見としては、左脳室の軽度拡大を認めた以外には硬膜外血腫、硬膜下血腫、その他の明らかな病変は認めなかった(図2b)。入院時Ca値の低下その他、血液検査上の明らかな異常は認めなかった。

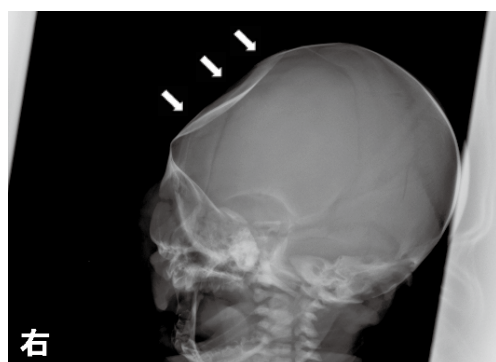
当院NICU入院の下で慎重な管理を開始したが、頭蓋内圧上昇や神経学的異常所見などは認めず、CTの所見とも考え合わせて陥没骨折に対する早期介入(緊急手術)の必要性はないと判断した。自然治癒も期待し、まずは数週間の

経過観察を行う方針で日齢6にNICU退院となった。

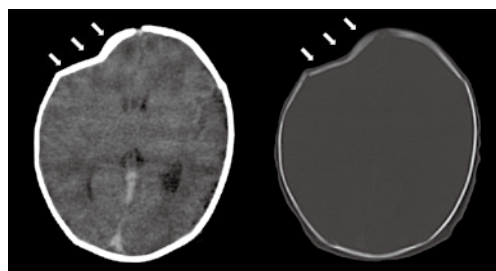
その後の小児科外来における経過観察でも神経学的異常は認めなかった。しかし陥没骨折の自然挙上もなかったため、今後の発達や美容的な面を考慮して外科的整復を目的に地域の小児医療センター施設の脳神経外科に紹介した。日齢28に同院脳神経外科にて頭蓋形成術を施行(図3a, b)、術中術後経過は良好で日齢39に退院し、現在も外来経過観察中である。

考 察

新生児における頭蓋骨陥没骨折の多くは、妊娠中の鈍的外傷や吸引、鉗子分娩等による分娩時外傷によって発生し、妊娠および分娩経過中に明らかな受傷機転のない、いわゆる先天性新生児頭蓋骨陥没骨折の発生はまれである。その発生率はAbbassiounら¹⁾によると $1/4000 \sim$



a



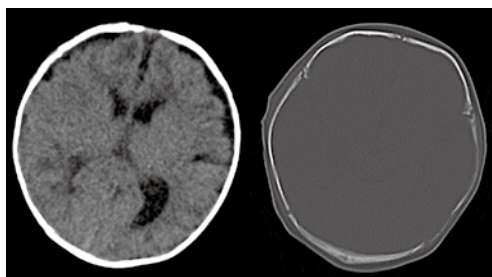
b

a: 頭部単純X線(出生当日, 陥没の接線方向からの撮影)
b: 頭部CT(出生当日)(左: 一般条件 右: 骨条件)

図2



a



b

a: 頭部CT 3D画像(陥没骨折整復術後)
(陥没骨折整復後のCT画像は兵庫県立こども病院脳神経外科 長嶋達也先生のご提供によるもの)
b: 頭部CT(陥没骨折整復術後)(左: 一般条件 右: 骨条件)

図3

1/10,000とされ、またDupuisら²⁾が1990～2000年の1,994,250分婉を対象に行ったコホート研究では約1/28,000 (75/1,994,250) となっている。ちなみに当院における最近10年間 (2002～2011) の全分婉6545例中、先天性新生児頭蓋骨陥没骨折の発生は本症例の1例のみであった。

前述のとおり、新生児頭蓋骨陥没骨折の大部分は、交通外傷、虐待、吸引、鉗子分婉、産科医の手などによる妊娠ならびに分婉経過中の何らかの外傷によるものであり、明らかな外傷既往や受傷機転のない例はまれである。非外傷性の頭蓋骨陥没骨折の要因としては、母体因子として子宮筋腫、子宮奇形、胎盤腫瘍、狭骨盤、および正常骨盤における第5腰椎、坐骨棘、恥骨結合、仙骨岬角、また胎児因子として胎児自身の上下肢、多胎における他児の身体による圧迫等が挙げられる。Ben-Ariら³⁾は、①胎児自身の右手指による圧迫および狭骨盤、②子宮左下側壁の筋腫、③巨大児、によって発生した3例の先天性頭蓋骨陥没骨折を報告している。

非外傷性頭蓋骨陥没骨折の生じる時期に関しては、強い圧力のかかる分婉中に短時間で発生する例が多いと考えられるが、陣痛未発来の予定帝王切開例^{1, 4, 5)}や骨盤位分婉例^{1, 3, 4)}でも報告があることから、分婉前の長期的、慢性的な圧迫によって生じている可能性もあると考えられる。

Dupuisら²⁾は新生児頭蓋骨陥没骨折に関して、吸引あるいは鉗子分婉を行った50例と行わなかった18例を比較したコホート研究を行っている。それによると、陥没骨折を引き起こした吸引あるいは鉗子分婉群では全例で鉗子分婉が施行されており、吸引分婉単独での陥没骨折発生例はなかった。また非外傷性陥没骨折では頭蓋内病変や神経学的合併症は認めておらず、全例で児の予後は良好であった。これまでのいくつかの非外傷性陥没骨折の報告において、いずれ (本症例を含めて) も頭蓋内病変の合併はなく神経学的予後は良好である。

Axtonら⁶⁾は、このような新生児頭蓋骨陥没骨折は母体のCa摂取量等の栄養状態も関与し

ている可能性があり、発展途上国であるアフリカでは比較的頻度が高く、さらに経産婦でより発生率が高くなると報告している。Axtonの論文で記述された1960年代のアフリカにおけるような飢餓状態は現代のわが国では考えにくい。重症妊娠悪阻症例や妊娠中に過度のダイエットを行った妊婦では、陥没骨折の可能性について再考する必要がある。

本症例の頭蓋骨陥没骨折は、子宮、胎盤の腫瘍性病変や児の圧迫所見は認めていないこと、妊婦健診の際に毎行われていた超音波検査において頭蓋骨の輪郭に一度も異常を認めていないことから、分婉前ではなく分婉時に発生した可能性が示唆される。ただし、これまで出生前に非外傷性頭蓋骨陥没骨折が診断された例⁶⁾ (分婉前の骨盤X線や分婉中の内診により診断) はごく少数であり、出生前に診断すること、および陥没骨折が生じた時期を特定することは容易ではないと考えられる。

母体はやや低身長であるものの、分婉後の骨盤計測では産科的真結合線11.0cm、入口横径11.3cmと狭骨盤ではなく、また出生時の児の頭囲が31.5cm (38w2d時点でのBPD: 90.2cm) とむしろ小さめであることから、児頭骨盤不均衡は否定的であった。

第二前方後頭位での分婉経過中に右前頭骨に陥没骨折が発生したと考え、第1回旋での仙骨岬角による圧迫、あるいは第2回旋時に右側坐骨棘による圧迫を受け、胎児頭蓋骨の弾力性も相まっていわゆる 'ping-pong ball' 型の骨折を呈したと推測される。

新生児頭蓋骨陥没骨折の治療法は、大きく非観血的治療と観血的治療 (外科的整復) に分けられる。非観血的治療法としては自然経過による陥没の挙上、陥没部周囲の用手的圧迫による整復、産科吸引カップを用いた整復などが報告されている^{1, 3, 4)}。Hungら⁷⁾は産科吸引カップを用いた14例の治療成功例を報告している。非外傷性の陥没骨折は自然治癒も期待できるとされており^{1, 6-8)}、最近では、出生時に頭蓋内病変や神経学的症状が否定的であれば、積極的治療よ

りも自然経過観察がまず選択されることが多い。数週間から数カ月間の経過観察後に改善が認められなければ、将来的な発達障害のリスクや美容的要素を考慮し外科的治療を行う。Loeserら⁸⁾は手術適応の候補として、①骨片が脳実質に刺入している場合、②硬膜外・硬膜下血腫等の頭蓋内病変合併による神経症状を呈する場合、③脳圧亢進症状を呈する場合、④頭蓋瘻で帽状腱膜下に髄液貯留を呈する場合、⑤非観血的方法で整復が困難な場合、⑥長期的な経過観察が困難と考えられる場合、の6項目を挙げている。

本症例も、まず出生直後に神経学的異常がないこと、CTにて骨片の脳実質内刺入、頭蓋内病変、脳圧亢進所見などの異常がないことを確認した。次に外来において神経学的所見が出現しないことを確認しながら4週間経過観察したが自然軽快を認めなかったため、他院脳神経外科にて観血的整復術を施行した。新生児頭蓋骨陥没骨折の整復後もてんかんが誘発されるという報告⁷⁾もあるが、本症例は現在まで合併症や神経学的異常も認めず経過良好である。

結 語

明らかな受傷機転のない新生児頭蓋骨陥没骨折を経験した。非外傷性の新生児頭蓋骨陥没骨折は非常にまれであり、また出生時に初めて発見されることがほとんどである。そのため、分娩後は児の家族に大きな不安をもたらす、医療者側も対応に苦慮する可能性が考えられる。

非外傷性陥没骨折の多くが分娩中に起こって

いると考えられることから、難産のため分娩中に骨盤X線を撮影するような場合を除いて、出生前に診断がつく可能性はやはり低いと考えざるを得ない。しかし非外傷性陥没骨折の予後は、頭蓋内病変や神経学的合併症の多い外傷性陥没骨折に比べて一般的に良好であり、出生時に合併症を認めない場合はまず経過観察を選択し、そのなかで中・長期的な対応を検討することが可能である。

参考文献

- 1) Abbassioun K, Amirjamshidi A, Rahimizadeh A : Spontaneous intrauterine depressed skull fractures. *Child's Nerv Syst*, 2 : 153-156, 1986.
- 2) Dupuis O, Silveira R, Dupont C, et al. : Comparison of "instrument-associated" and "spontaneous" obstetric depressed skull fractures in a cohort of 68 neonates. *Am J Obstet Gynecol*, 192 : 165-170, 2005.
- 3) Ben-Ari Y, Merlob P, Hirsch M, et al. : Congenital depression of the neonatal skull. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 22 : 249-255, 1986.
- 4) Tan KI : Elevation of congenital depressed fractures of the skull by the vacuum extractor. *Acta Paediatr Scand*, 63 : 562-564, 1974.
- 5) Alexander E Jr, Davis CH Jr. : Intra-uterine fracture of the infant's skull. *J Neurosurg*, 30 : 446-454, 1969.
- 6) Axton J, Levy L : Congenital moulding depressions of the skull. *Br Med J*, 1 : 1644-1647, 1965.
- 7) Hung K, Liao H, Huang J : Rational management of simple depressed skull fractures in infants. *J Neurosurg (Pediatrics 1)*, 103 : 69-72, 2005.
- 8) Loeser JD, Kilburn HL, Jolley T : Management of depressed skull fracture in the newborn. *J Neurosurg*, 44 : 62-64, 1976.

臨床の広場

婦人科腫瘍における分子標的治療薬の現況

吉田 裕之

大阪市立大学大学院医学研究科産科婦人科学教室

はじめに

近年、数多くの分子標的治療薬が開発され、各種の癌に対して用いられている。実際臨床現場において患者さんやその家族の方々から、分子標的治療薬について質問を受ける機会も増加している感がある。婦人科腫瘍においては今まで承認された分子標的治療薬はないが、今後は卵巣癌を中心に標準的治療として導入されていく可能性がある。そのため、分子標的治療薬について十分な知識をもつ必要が求められているが、そのためには分子生物学的な知識が必要であり、また従来型抗癌剤と作用機序が異なるため、やや馴染みにくい点もあるかと思われる。そこで今回、婦人科腫瘍に対して今後使用される可能性のある分子標的治療薬についてまとめた。

分子標的治療薬の特徴

従来型抗癌剤はDNAの合成や複製、微小管機能および蛋白質合成などに作用して、細胞の増殖や分裂を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する。それゆえに癌細胞だけでなく、正常細胞でも増殖が活発な細胞に対して毒性を示すことになり、脱毛や骨髄抑制といった有害事象が出現する。一方、分子標的治療薬は癌細胞に特有な質的・量的変化を示す分子、例えば増殖・浸

潤・転移などに関与する特定の分子、を標的として抗腫瘍効果を発揮するように開発された薬剤である。従来型抗癌剤と違って、より癌細胞に選択的に作用するため、抗腫瘍効果の向上および有害事象の軽減が期待される。分子標的治療薬は増殖が活発な細胞に対してのみ効果を示すわけではなく、そのため有害事象は従来型抗癌剤と違って脱毛や骨髄抑制などは少なく、各分子標的治療薬で異なった毒性を示す。

分子標的治療薬の分類

分子標的治療薬は、癌細胞自身の分子生物学的特性を規定する分子をターゲットにするものと、癌細胞の周囲環境に関与する分子をターゲットにするものに分類できる。このような分類は従来型抗癌剤にはなかった特徴である。また分子標的治療薬は低分子薬と抗体薬に分類され、分子量は抗体薬のほうが100倍程度低分子薬より大きい。その大きさゆえ、抗体薬は細胞膜を通過できず、標的は細胞外に限られる。一方、低分子薬は細胞膜を通過して細胞内の分子を標的にすることが可能である。抗体薬は一般に標的への特異性が低分子薬より高く、また半減期も低分子薬より長い。そのため、投与回数が少なくすむという利点がある。

◆ Clinical view ◆

Molecular targeted therapies for gynecologic tumor

Hiroyuki YOSHIDA

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

分子標的治療薬の標的

分子標的治療薬のターゲット分子は、①増殖因子受容体、②シグナル伝達系、③血管新生、④細胞周期調節因子、⑤アポトーシス、⑥転移・微小環境、⑦多標的、などに分類される。それぞれのターゲットにつき概説する。

① 増殖因子受容体

細胞の表面にはさまざまな増殖因子受容体が発現しており、この受容体に増殖因子が結合することで受容体のチロシンキナーゼ (tyrosine kinase; TK) がリン酸化し、細胞内に増殖シグナルが送られる結果、細胞増殖が引き起こされる。多くの癌でこの受容体を介した増殖シグナルに異常がみられ、細胞の無秩序な増殖が引き起こされている。増殖因子受容体の代表的なものとして、EGFR (epidermal growth factor receptor) やHER2、HER3などがあり、さまざまな癌において過剰発現していることが示されている。

② シグナル伝達系

増殖因子受容体からの増殖シグナルは、細胞内シグナル伝達分子を介して核に伝えられて増殖が開始される。増殖シグナル伝達経路として

代表的なものにPI3K/Akt経路とMAPキナーゼ経路があり、図1に示すようにさまざまな分子が関与して増殖シグナルを核に伝達している。多くの癌細胞ではシグナル伝達分子の異常活性化がみられ、増殖シグナルが無制限に伝達されている。

③ 血管新生関連

癌組織はある程度の大きさになると拡散による酸素や栄養分の供給が限界となるため、それ以上に増殖・増大するためには癌組織周囲に新たな血管を形成する必要がある。癌細胞が分泌するさまざまな血管新生亢進因子は、血管内皮細胞上の受容体に結合して内皮細胞内のシグナル伝達経路を活性化し、その結果血管新生が誘導される。代表的な血管新生亢進因子としてVEGF (vascular endothelial growth factor) があり、そのレセプターのVEGFRが血管内皮細胞に発現している。これら血管新生亢進因子や、その受容体をターゲットにしたさまざまな分子標的治療薬が開発され、臨床応用されている。

④ 細胞周期調節因子

細胞増殖は細胞周期を繰り返すことによって行われるが、正常細胞においては増殖シグナル

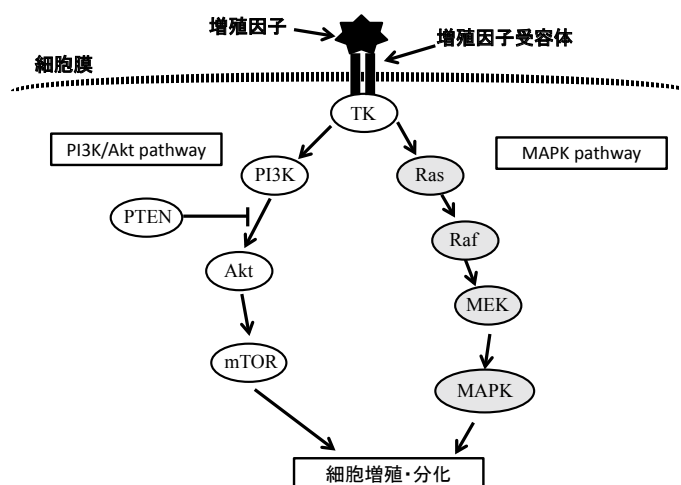


図1 細胞増殖とシグナル伝達

のない状態では細胞周期は進行せず静止した状態となる。癌細胞では、この細胞周期の制御に異常がみられ、無制限に細胞周期が進行することで無秩序な増殖を示す。細胞周期の進行を促す分子として、サイクリンやCDK (cyclin dependent kinase) が挙げられるが、多くの癌細胞ではこれらの因子の働きが異常亢進していることが知られている。そのためこれらの分子をターゲットにした分子標的治療薬の開発が進められている。

⑤ アポトーシス関連因子

多くの癌細胞では生理的な細胞死であるアポトーシスに対する耐性が獲得され、治療抵抗性の原因になっている。アポトーシスにはさまざまな促進因子、抑制因子が関与しているが、これらの因子をターゲットにすることで、癌細胞にアポトーシスを誘導し、治療効果を向上させる試みが進められている。例えばアポトーシスを阻害するBcl-2、Bcl-XLやIAP (inhibitor of apoptosis protein) が有望なターゲットとして注目されている。

⑥ 転移関連因子

癌細胞の転移には接着因子、蛋白質分解酵素、血管新生因子、増殖因子など、数多くの分子が関与している。これら転移形成にかかわる因子をターゲットにした治療が試みられている。例えばMMP (matrix metalloproteinase) は細胞外マトリックスの分解酵素で、癌細胞の間質組織浸潤に重要な役割を担っており、各種癌でその阻害剤の臨床試験が行われた。しかしながら、著明な治療効果は認められず、実用化には至っていない。一方RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) は骨転移の成立・進展に重要な役割を果たすサイトカインの一種であるが、RANKLを特異的に阻害する抗RANKL抗体デノスマブはすでに臨床実用化されている。

⑦ 多標的分子標的治療薬

ターゲットが1つのみでは、他の分子の代償

作用によって効果が認められなくなる可能性があり、現在さまざまな標的に作用する多標的分子標的治療薬が開発されている。とくにシグナル伝達系は複雑なネットワークを形成しているため、増殖シグナルの遮断には同時に複数の経路を抑制する必要がある、多標的によって高い治療効果が期待できる。

婦人科腫瘍における分子標的治療薬

卵巣癌を中心に、現在さまざまな分子標的治療薬の臨床試験が行われているが、婦人科腫瘍においてははまだ承認された分子標的治療薬はない。その現状について概説する。

1) 血管新生阻害薬

① ベバシズマブ (アバスタ)

VEGFに対するモノクローナル抗体であり、卵巣癌に対して行われた大規模な臨床第III相試験 (GOG218, ICON7) において、その有用性が確認されている。GOG218では、卵巣癌III、IV期の初回化学療法として (A) パクリタキセル+カルボプラチン療法単独を対照として、(B) ベバシズマブ同時併用、(C) ベバシズマブ同時併用に加え、さらに維持療法として追加した群の比較を行った。その結果、(C) は (A) と比べ約4カ月のPFS延長がみられた。一方、(A) と (B) にPFSの差はなく、OSでは3群間に差はみられなかった¹⁾。ICON7では、卵巣癌I～IV期の初回化学療法として (a) パクリタキセル+カルボプラチン療法単独を対照として、(b) ベバシズマブ同時併用に加え、さらに維持療法として追加した群の比較を行った。その結果、(b) は (a) と比べ約2カ月のPFS延長がみられた。一方、OSに関する最終報告はまだ示されていない²⁾。また再発子宮体癌に対しても臨床第II相試験が行われ、奏効率は13.5%であった³⁾。

② パゾパニブ

VEGFRやPDGFR (platelet derived growth factor receptor) などのTKをターゲットとする多標的分子標的治療薬であり、再発卵巣癌・

腹膜癌・卵管癌での臨床第II相試験では奏効率18%であった⁴⁾。

③ セディラニブ

バゾパニブと同様にVEGFRやPDGFRなどのTKをターゲットとする。再発卵巣癌・腹膜癌・卵管癌を対象にした臨床第II相試験では奏効率17%であった⁵⁾。

④ ソラフェニブ (ネクサバル)

VEGFRやPDGFR, RafなどのTKをターゲットとする多標的分子標的治療薬であり、日本では腎癌、肝細胞癌に適応がある。再発卵巣癌・腹膜癌に対する臨床第II相試験では奏効率3.4%であった⁶⁾。

2) 上皮性増殖因子受容体・シグナル伝達系阻害薬

① ゲフィチニブ (イレッサ)

EGFR-TK阻害剤であり、日本では肺癌に適応がある。再発卵巣癌・腹膜癌を対象にした臨床第II相試験では奏効率は4%、EGFR陽性症例に限った奏効率は9%であった⁷⁾。また再発卵巣癌・腹膜癌・卵管癌を対象として、パクリタキセル+カルボプラチン療法にゲフィチニブを併用し、さらに維持療法として追加した検討において、プラチナ製剤耐性症例で奏効率19.2%と良好な結果が得られた⁸⁾。

② エルロチニブ (タルセバ)

EGFR-TK阻害剤であり、タキサン・プラチナ抵抗性のEGFR陽性卵巣癌を対象にした臨床第II相試験では奏効率6%であった⁹⁾。

③ セツキシマブ (アービタックス)

EGFRに対するモノクローナル抗体で、EGFR陽性再発卵巣癌・腹膜癌での臨床第II相試験ではカルボプラチンとの併用で奏効率35%であった¹⁰⁾。これらEGFR-TK阻害剤や抗EGFR抗体は、一般にEGFR変異陽性の症例に効果が認められ、またK-ras変異のある症例では効果が乏しいとされており、症例の選択が重要であると考えられる。

④ テムシロリムス (トーリセル)

mTOR (mammalian target of rapamycin) の阻害剤で、日本では腎細胞癌に適応がある。mTORは増殖シグナル伝達経路であるPI3K/Akt経路の下流にある分子で (図1), mTOR活性阻害剤は腫瘍細胞の増殖を抑制する。化学療法治療歴のある再発卵巣癌・腹膜癌および子宮体癌に対する臨床第II相試験では、奏効率はそれぞれ9%, 4%であった^{11, 12)}。また卵巣明細胞腺癌III, IV期症例の初回化学療法としてパクリタキセル+カルボプラチン療法にテムシロリムスを併用し、さらに維持療法としてテムシロリムスを追加する臨床第II相試験 (GOG268) が進行中である。

3) PARP阻害剤

PARP (Poly ADP-ribose polymerase) はDNAの一本鎖切断の修復に参与している。PARPの阻害によりDNA一本鎖切断が蓄積されるが、その結果増加するDNA二本鎖切断の修復にはBRCA経路が必要である。BRCA経路が働かず修復が行われないと細胞は死に至る。すなわちPARP阻害剤はBRCA経路が欠損した癌細胞に細胞死を誘導することになる。

① オラパリブ

PARP阻害剤で、BRCA遺伝子変異を有する再発卵巣癌に対する臨床第II相試験において、奏効率33%と良好な結果が得られた¹³⁾。一方、プラチナ感受性の漿液性再発卵巣癌に対する維持療法の効果を検討した臨床第II相試験では、PFSの有意な延長がみられたものの、OS延長への寄与は認められなかった¹⁴⁾。

4) 葉酸受容体阻害剤

葉酸受容体 α は正常組織ではほとんど発現がみられないが、卵巣癌を含め多くの癌組織で過剰発現がみられる¹⁵⁾。

① Farletuzumab

葉酸受容体 α に対するモノクローナル抗体であり、プラチナ抵抗性再発卵巣癌に対する臨床

第I相試験において、奏効例はみられなかったものの36%の症例でstable diseaseの結果が得られた¹⁶⁾。

おわりに

分子標的治療薬についての基本的な知識と、婦人科腫瘍領域における現況について述べた。分子標的治療薬の単剤での効果は十分とは言い難く、今後は既存の抗癌剤との併用や複数の分子標的治療薬の併用など、さらなる検討が必要と思われる。また効果が期待できる患者を予見するためのバイオマーカーの検討、費用対効果の面、および予期せぬ有害事象への対策など、解決すべき問題が残されている。患者の予後改善のため、婦人科腫瘍に対する分子標的治療薬のさらなる発展に期待したい。

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, Sill MW, Darcy KM, et al. : Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 29 : 2259-2265, 2011.
- 4) Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. : A phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 119 : 32-37, 2010.
- 5) Matulonis UA, Berlin S, Ivy P, et al. : Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *J Clin Oncol*, 27 : 5601-5606, 2009.
- 6) Matei D, Sill MW, Lankes HA, et al. : Activity of sorafenib in recurrent ovarian cancer and primary peritoneal carcinomatosis: a gynecologic oncology group trial. *J Clin Oncol*, 29 : 69-75, 2010.
- 7) Schilder RJ, Sill MW, Chen X, et al. : Phase II study of gefitinib in patients with relapsed or persistent ovarian or primary peritoneal carcinoma and evaluation of epidermal growth factor receptor mutations and immunohistochemical expression: a Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*, 11 : 5539-5548, 2005.
- 8) Pautier P, Joly F, Kerbrat P, et al. : Phase II study of gefitinib in combination with paclitaxel (P) and carboplatin (C) as second-line therapy for ovarian, tubal or peritoneal adenocarcinoma (1839IL/0074). *Gynecol Oncol*, 116 : 157-162, 2010.
- 9) Gordon AN, Finkler N, Edwards RP, et al. : Efficacy and safety of erlotinib HCl, an epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR) tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ovarian carcinoma: results from a phase II multicenter study. *Int J Gynecol Cancer*, 15 : 785-792, 2005.
- 10) Secord AA, Blessing JA, Armstrong DK, et al. : Phase II trial of cetuximab and carboplatin in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer and evaluation of epidermal growth factor receptor expression: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 108 : 493-499, 2008.
- 11) Behbakht K, Sill MW, Darcy KM, et al. : Phase II trial of the mTOR inhibitor, temsirolimus and evaluation of circulating tumor cells and tumor biomarkers in persistent and recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 123 : 19-26, 2011.
- 12) Oza AM, Elit L, Tsao MS, et al. : Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*, 29 : 3278-3285, 2011.
- 13) Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. : Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*, 376 : 245-251, 2010.
- 14) Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. : Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*, 366 : 1382-1392, 2012.
- 15) Kalli KR, Oberg AL, Keeney GL, et al. : Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 108 : 619-626, 2008.
- 16) Konner JA, Bell-McGuinn KM, Sabbatini P, et al. : Farletuzumab, a humanized monoclonal antibody against folate receptor alpha, in epithelial ovarian cancer: a phase I study. *Clin Cancer Res*, 16 : 5288-5295, 2010.

今日の問題

妊娠高血圧症候群 (PIH) の発症機構

京都大学大学院医学研究科器官外科学婦人科学産科学 佐藤 幸保

はじめに

ヒト正常妊娠において、絨毛間腔に血液を供給する子宮らせん動脈は胎児由来トロホプラストにより浸潤されることで、その血管径が増大し、種々の血管作動性物質への反応性を失う。このらせん動脈リモデリングは胎児発育に十分な胎盤血流を確保するのに不可欠であると考えられている。

妊娠高血圧症候群 (PIH) 胎盤の組織学的検討で、らせん動脈リモデリングが十分に起こっていないことが明らかにされてから¹⁾、その発症機構として2段階仮説が提唱されている。第1段階はらせん動脈リモデリング不全により、その血管抵抗が上昇し絨毛間腔への血流が低下することであり、第2段階は虚血胎盤から放出される因子が母体を循環することで母体高血圧や蛋白尿が起こる。PIHの典型例で母体高血圧・蛋白尿の出現に先行して子宮動脈血管抵抗の上昇や胎児発育不全を認めること、また胎盤娩出により症候の速やかな改善を認めることはこの仮説を支持する。また母体血圧の上昇は、らせん動脈の高い血管抵抗にうちかって絨毛間腔への血流供給を維持しようとする母体側の代償機構のあらわれとみることできる。

第2段階に関わる胎盤由来因子として、抗血管新生因子であるsFlt-1やsEngが報告されている^{2,3)}。ラットにこれらを投与することで母鼠高血圧・蛋白尿が誘導され、ヒトではPIHが顕在化する約10週間前から、その母体血中濃度が上昇し分娩後速やかに低下する⁴⁾。

一方、第1段階に関わるらせん動脈リモデリングについては、多くのトロホプラストの浸潤制御因子が判明しているにもかかわらず、詳細な機構はほとんど分かっていない⁵⁾。マウスのらせん動脈リモデリングに子宮NK細胞が不可欠であることが明らかとなり⁶⁾、ヒトにおいてもその重要性を支持する報告がなされるようになった。本稿では「子宮NK細胞とトロホプラストとが協力して、らせん動脈リモデリングを完遂する」という概念について解説する。

組織から見たらせん動脈リモデリング (図1)

ヒト胎盤において、胎児由来トロホプラストの幹細胞である細胞性トロホプラスト (CT) は2方向へ分化する。浮遊絨毛では、CTから分化した合胞体性トロホプラストはCT層を覆い、母児間のガスや栄養分の交換を担う。絨毛の母体面付着部では、CTは絨毛外トロホプラストに分化、重積してcell columnを形成する。隣接するcell columnどうしは癒合してshellとなり、母体面を覆う。Shellの母体面付着部からは間質トロホプラストが脱落膜を浸潤していく。またらせん動脈の絨毛間腔への開口部では、血管内トロホプラストがらせん動脈内へ流入していく。間質トロホプラストがらせん動脈周囲を取り巻き外側から血管平滑筋を破壊すること、そして血管内トロホプラストが内側から血管内皮を置換することが、リモデリングに重要とされている。

マウス胎盤でも、らせん動脈リモデリング (内皮細胞の扁平化、血管平滑筋の消失、血管径の

◆Current topic◆

Pathogenic mechanism of preeclampsia

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

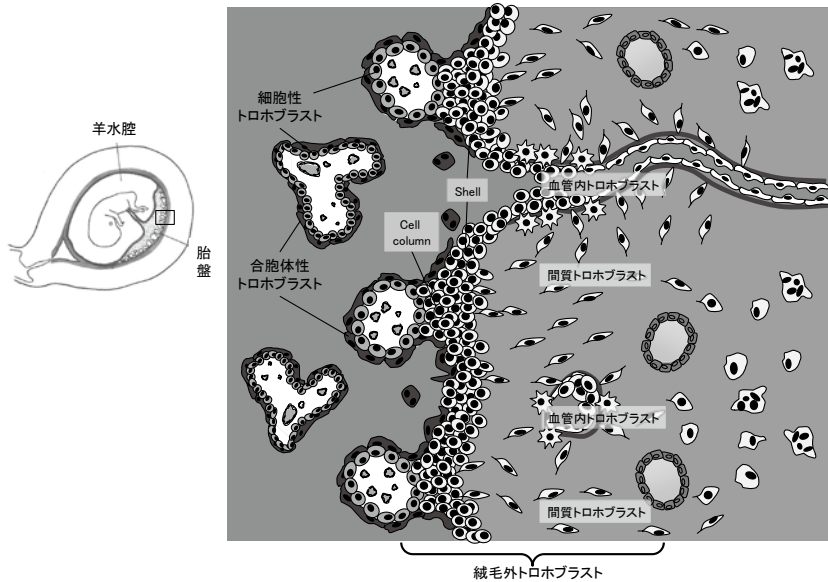


図 1

増大) はみられる。しかし、間質トロホプラストが血管平滑筋を破壊する像はほとんどみられず、血管内トロホプラストの進展も脱落膜浅部にとどまっている。一方で、トロホプラストのみられない脱落膜深部や筋層内のらせん動脈にもリモデリングが確認され、ヒトに比べトロホプラストの関与は少ないと考えられている⁷⁾。

子宮NK細胞とらせん動脈リモデリング

子宮NK細胞は末梢血NK細胞と発現分子が異なり、末梢血NK細胞は主として細胞障害能を、子宮NK細胞はサイトカイン分泌能を有するとされている。ヒトにおいて子宮NK細胞は脱落膜反応の開始する分泌期後期に出現し、局所で増殖する。妊娠初期にはその数はピークに達し、子宮内白血球の70%以上を占めるようになるが、その後減少し妊娠満期にはみられなくなる。マウスでは脱落膜反応は胚着床(性交後4日目)とともに起こるが、子宮NK細胞もその時期に出現し、局所で増殖する。性交後12~14日にはその数はピークに達し、その後分娩(性交後20日目)まで減少していく。

マウスのらせん動脈リモデリングにおける子宮NK細胞の重要性が遺伝子改変マウスの研究から明らかとなった。NK細胞が欠如する母獣

では、脱落膜の細胞密度が低く、らせん動脈径は狭小なままであった。これらの異常は正常NK細胞を移植することで改善したが、IFN γ 分泌能を欠如したNK細胞を移植しても改善しなかったことより、子宮NK細胞から分泌されるIFN γ がリモデリングに必須であることが実証された⁶⁾。

その後、トロホプラストと子宮NK細胞との相互作用の重要性を示唆する報告がなされた。純系交配(BALB/c X BALB/c, B6 X B6)あるいはB6(母) X BALB/c(父)の交配に比べて、BALB/c(母) X B6(父)では母獣らせん動脈の血管径および胎仔重量が大きかった。後者では、Ly49C(MHCクラスI受容体)陽性の子宮NK細胞が増加しており、トロホプラストMHCクラスIからのシグナルを受けてリモデリング作用の強いNK細胞が局所で増殖した可能性が想定されている⁸⁾。

ヒトにおいても母体と胎児の遺伝子型の組み合わせの重要性を示唆する報告がなされた。NK細胞は、MHC抗原のうちクラスIを認識する。ヒト・トロホプラストはHLA-C, HLA-E, HLA-Gの3つMHCクラスIしか発現せず、遺伝子多型をもつのはHLA-Cのみである。1000以

上のHLA-C多型が識別されているが、80番目のアミノ酸がアスパラギンカリジンかによってHLA-C1とHLA-C2の2つに大きく分類される。一方、HLA-C受容体であるNK細胞上のKIRのハプロタイプはAとBの2つに大きく分けられる。Hibyらは、胎児が父親由来HLA-C2を発現し、母体のKIR遺伝子型がAAの場合、PIHの発症リスクが高いことを見いだした⁹⁾。末梢血NK細胞と異なり、子宮NK細胞はIL-8やIP-10を分泌することでトロホプラスト浸潤を促進するという特異な能力を有している¹⁰⁾。以上より、子宮NK細胞のトロホプラスト浸潤促進能は、自身(母体)の遺伝子型とトロホプラスト(胎児)の遺伝子型の組み合わせにより規定され、不適切な組み合わせ(例えばKIR-AAとHLA-C2)では浸潤を十分に促進できず、らせん動脈リモデリング不全をもたらすことでPIHが発症するという仮説が考えられる。

まとめ

PIHの根本原因とされる子宮らせん動脈のリモデリング不全には、トロホプラストとそれと局所で直接接触する子宮NK細胞との相互作用が重要である可能性が考えられる。しかし、母体KIR-AAと胎児HLA-C2の組み合わせの一部がPIHを発症するに過ぎず、他の組み合わせでもPIHを発症する例は多く存在する⁹⁾。また妊娠子宮にはNK細胞(～70%)だけでなく、マクロファージ(～20%)、T細胞(～10%)、樹状細胞(～1%)が存在し、制御性T細胞や樹状細胞がマウスの妊娠成立に重要であることも報告されている^{11, 12)}。今後の研究で、トロホプラストと子宮NK細胞をはじめとする免疫担当細胞との相互作用の詳細が明らかになってくることが期待される。

参考文献

- 1) Khong TY, De WF, Robertson WB, et al. : Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*, 93 : 1049-1059, 1986.
- 2) Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. : Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, 111 : 649-658, 2003.
- 3) Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. : Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of pre-eclampsia. *Nat Med*, 12 : 642-649, 2006.
- 4) Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. : Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*, 355 : 992-1005, 2006.
- 5) Sato Y, Fujiwara H, Konishi I : Mechanism of maternal vascular remodeling during human pregnancy. *Reprod Med Biol*, 11 : 27-36 2012.
- 6) Ashkar AA, Di Santo JP, Croy BA : Interferon gamma contributes to initiation of uterine vascular modification, decidual integrity, and uterine natural killer cell maturation during normal murine pregnancy. *J Exp Med*, 192 : 259-270, 2000.
- 7) Adamson SL, Lu Y, Whiteley KJ, et al. : Interactions between trophoblast cells and the maternal and fetal circulation in the mouse placenta. *Dev Biol*, 250 : 358-373, 2002.
- 8) Madeja Z, Yadi H, Apps R, et al. : Paternal MHC expression on mouse trophoblast affects uterine vascularization and fetal growth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108 : 4012-4017, 2011.
- 9) Hiby SE, Apps R, Sharkey AM, et al. : Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. *J Clin Invest*, 120 : 4102-4110, 2010.
- 10) Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, et al. : Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med*, 12 : 1065-1074, 2006.
- 11) Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG : Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol*, 5 : 266-271, 2004.
- 12) Plaks V, Birnberg T, Berkutzi T, et al. : Uterine DCs are crucial for decidua formation during embryo implantation in mice. *J Clin Invest*, 118 : 3954-3965, 2008.

会員質問コーナー Q&A

②50 婦人科領域のchemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) の管理について

回答／古川 直人

Q: 婦人科領域の chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) の管理について教えてください。

(香芝市, A.F.)

A: 婦人科悪性腫瘍の治療において、抗癌剤は手術や放射線とともに重要な治療手段である。抗癌剤によるさまざまな有害事象のなかで、CINVは患者にとって身体的、精神的な負担となる事象の1つであり、多くの抗癌剤治療によって起こり得る。CINVは抗癌剤投与後24時間以内に発症する急性、24時間以降に発症する遅発性に分類される。CINVに対してさまざまな学会よりガイドラインが示されているが、ほぼ同様の内容である。婦人科領域における抗癌剤治療のCINV予防対策について述べる。

軽度催吐性については、ゲムシタビンやトポテカンなどであり、急性はデキサメサゾン (DEX) 4~8mgもしくは5-HT₃受容体拮抗剤 (5HTRA) のどちらか一方を投与、遅発性についてはルーチンの投与の必要はないとされている。しかし、これらの薬剤を使用するときは再発の患者がほとんどであるため、以前に施行された抗癌剤治療によるCINVの程度を考慮して、

制吐療法を選択していく必要がある。

中等度催吐性については、パクリタキセル+カルボプラチン (TC) 療法が代表的である。多くのガイドラインでは急性は5HTRA (パロノセトロン推奨) とDEX8~12mg、遅発性はDEX8mg×2日間とされている。しかし、パクリタキセルは過敏症予防のためDEX20mg投与が必要であり、ガイドラインをそのまま適応することができない。DEX20mgと5HTRA (グラニセトロン) を制吐療法として用いたときのGrade1以上の嘔吐は45~48%、Grade2以上の嘔気は28~37%と報告されている^{1,2)}。これより、約半数の患者はDEX20mgと5HTRA (グラニセトロン) にアプレピタントなど他の制吐剤を加える必要があると考えられる。しかし、どのような患者にアプレピタントなどの追加投与をするべきかについて、まだ明確なデータはない。またdose-denseTC療法が卵巣癌に対するファーストラインとなりつつあるが、この場合過敏症予防に用いるDEXは8mgとなるため、ガイドラインをそのまま用いることができる。ガイドラインでは遅発性に対してDEX8mg×2日間投与を

推奨しているが、パロノセトロンは半減期が長くアロステリック効果などにより、遅発性にも十分に制吐効果があるとされている。またDEX投与した際中等度から高度の有害事象の発症頻度について、insomniaが45%、indigestion/epigastric discomfortが27%、agitationが27%と報告されている³⁾。さらに、DEX1日投与と3日投与によるCINVの制御率を比較した第三相比較試験でも、有意な差はみられなかったことより^{4,5)}、遅発性におけるルーチンのDEX投与は疑問が残る。

高度催吐性については、ガイドラインでは急性はDEX12mg、5HTRAとアプレピタント、遅発性はDEX8mg×3~4日間とアプレピタントの併用が推奨されている。5HTRAにおいて第一世代 (グラニセトロン、オンダンセトロンなど) と第二世代 (パロノセトロン) のどちらが推奨されるかについての結論はまだでない。

以上、婦人科領域におけるCINV対策について述べたが、患者の背景や状態に応じてドパミン受容体拮抗薬やベンゾジアゼピン系抗不安薬の投与も考慮していく。

参考文献

- 1) du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. : A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*, 95 : 1320-1329, 2003.
- 2) Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. : Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 96 : 1682-1691, 2004.
- 3) Vardy J, Chiew KS, Galica J, et al. : Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer*, 94 : 1011-1015, 2006.
- 4) Aapro M, Fabi A, Nolè F, et al. : Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*, 21 : 1083-1088, 2010.
- 5) Celio L, Denaro A, Agostoni F, et al. : Palonosetron plus 1-day dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy: effect of established risk factors on treatment outcome in a phase III trial. *J Supportive Oncol*, 10 : 65-71, 2012.

会員質問コーナー Q&A

⑤21 再発卵巣癌に対する治療戦略

回答／吉岡弓子

Q： 再発卵巣癌に対する治療方法と適応を教えてください。（京都市，Y.Y.）

A： 進行卵巣癌は，初回治療による寛解後の再発率が50%以上と高く，再発後は一度寛解したとしても再発を繰り返す，5年以内に原病死に至る症例が多くを占めます。卵巣がん治療ガイドラインでは，再発卵巣癌に対する化学療法について「1. 初回化学療法終了後から再発までの期間（DFI）が6カ月以上の再発では，プラチナ製剤を含む多剤併用療法が推奨される（グレードA）。2. DFIが6カ月未満の再発では初回治療と交叉耐性のない単剤治療が推奨される（グレードB）」と記載されており，またsecondary debulking surgery（SDS）については「再発時期，初回手術の状況，再発部位，病変の個数およびPSなどを総合的に判断して慎重にSDSの適応を決定すべきである（グレードC）」と記載されていますが，個々の患者さんで個別化していくという観点が非常に大事です。再発後，化学療法のみで長期生存するケースはまれで，その生存期間は約2年と報告されています。しかし，再発してか

らも5年以上の長期生存を得て，さらには完治している症例もあります。そのような長期生存例を解析しますと，再発時の治療として化学療法に加えてSDSや根治的放射線療法を行っている症例が多くみられます。

SDSの適応基準として現在提唱されているものとして，Chiraら（2006）は再発までの期間と再発腫瘍の数に基づいた基準を設けており，再発腫瘍が単発であれば再発までの期間が6カ月以上，2～19カ所であれば12カ月以上，20カ所以上であれば30カ月以上のときはSDSを推奨するとしています¹⁾。またOnda（2005）は良好な予後と関連する因子として，再発までの期間が12カ月以上，肝転移なし，単発腫瘍，最大径6cm未満，の4因子を挙げ，このうち3因子以上を有する症例にSDSを積極的に考慮すべきであり，2因子以下の症例ではSDSの適応は慎重に検討すべきとしています²⁾。Tebesら（2007）はSDSにおいて最も重要な因子としては再発までの期間が12カ月以上，初回手術で完全切除していることであり，SDSにより予後改善が見込める症例は完全切除が達成できるものである，と報告しています³⁾。

SDSと残存病変についての検討ですが，病巣を完全摘出できた群とできなかった群とでは予後に有意な差があり，とくに完全摘出できなかった群の予後は化学療法のための群と同等となります。再発に対する手術はcytoreductionではなくcomplete resectionが必要であり，そのためには腸管合併切除などの検討も必要です。一方，広範囲に播種を伴う症例では手術を選択しても病変が残存し，良好な予後が期待できないだけでなく，手術侵襲や術後合併症による化学療法の遅延も悪影響となり得ます。このことから手術療法を選択する際には病変を画像検索等での確に評価し，完全摘出を見込めるかどうかの慎重な検討が必要です。

放射線治療については，ガイドラインでは「症状を緩和するために使用する（グレードC1）」と位置付けられていますが，限局したリンパ節転移や脳転移への放射線治療は外科的摘出と同様に根治的治療となりえ，良好な予後を得る症例も散見されています。

近年のトピックスとしては，再発卵巣癌に対する新しい治療法として，免疫療法に期待が寄せられています。免疫

抑制性分子であるcytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) やprogrammed cell death ligand-1 (PD-L1) に対する抗体療法による腫瘍縮小効果がメラノーマ, 非小細胞肺癌, 腎細胞がんで報告されており, 今後卵巣癌での有効性と安全性の検証が待たれています.

参考文献

- 1) Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, et al. : Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*, 106 : 1933-1939, 2006.
- 2) Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. : Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma : proposal for patients selection. *Br J Cancer*, 92 : 1026-1032, 2005.
- 3) Tebes SJ, Sayer RA, Palmer JM, et al. : Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, 106 : 482-487, 2007.

投稿規定

論文投稿の際の必要書類は近畿産科婦人科学会のホームページにも掲載
(<http://www.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、総説、臨床研究、診療、症例報告、短報、内外文献紹介、学会ならびに各府県医学会の事項、学術集会シンポジウム記録、研究部会二次抄録、一般演題抄録および記事、座談会、随筆、その他。
- ・査読対象原稿：原著、総説、臨床研究、診療、症例報告、短報、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、所属、緒言、研究(実験)方法、結果(成績)、考案、総括または結論、参考文献、付図・表説明の順に記載し、別に図表と、800字以内の和文抄録および和文キーワード(5語以内)を付す。また英語にて、表題(文頭のみ大文字とする)、著者名、所属を表記し、1000語以内の英文抄録および英文Key words(5語以内)を付す。

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

また、症例について記載する際には、ブライバシ

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

2) 英文論文の場合

a. 記載項目：表題、著者名、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FD, 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13年12月13日改定

昭和61年7月16日改定 平成14年12月12日改定

平成4年2月23日改定 平成15年12月11日改定

平成10年5月24日改定 平成22年2月10日改定

平成24年5月13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25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	50 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, 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

明日をもっとおいしく

meiji

90年目の新発売です。

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、電話で栄養相談ができる「赤ちゃん相談室」を設置。安心して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

世界初※キューブタイプの粉ミルク

※2007年10月時点



明治ほほえみ
らくらくキューブ
(左)27g×24袋
(右)21.6g×5袋



明治ほほえみ
800g
(顆粒タイプ)

ほほえみ
クラブ



入会金・年会費無料!
今すぐアクセス!

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

携帯から

<http://meim.jp/>



赤ちゃん和妈妈の栄養相談は

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

※バーコードリーダー未対応機種は、上記URLを入力ください。