

産婦人科の進歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.65 No.3 2013

研究

■原著

- 妊娠中の体重増加が周産期予後に与える影響について ————— 三枚 卓也他 243
 奈良県産婦人科医会によるHTLV-1キャリア妊婦に関するアンケート調査
 ————— 大井 豪一他 251

■症例報告

- 胎児リスクを低減するために必要最小限の抗てんかん薬量での管理を
 試みたてんかん合併妊娠3症例 ————— 林 永修他 261
 回旋した重複腔をもつHerlyn-Werner-Wunderlich症候群
 (重複子宮, 重複腔, 片側腔閉鎖, 同側腎無形成) の1例 (英文) ——— 吉田 彩他 268
 胎児の頸部嚢胞穿刺が出生前診断と分娩管理に有用であった先天性梨状窩瘻の1症例
 ————— 浮田 真吾他 277
 Pseudo-Meigs症候群を呈し術前に悪性腫瘍が疑われた卵巢甲状腺腫 (struma ovarii) の1例
 ————— 宮本 泰斗他 283
 妊娠後期に羊水過多を呈した鰓弓症候群の1例 ————— 月岡 美穂他 290
 先天性血栓性血小板減少性紫斑病合併妊娠の1症例 ————— 脇本 裕他 295

臨床

■臨床の広場

- 不妊診療における卵巢予備能の評価法について ————— 岡田 英孝 363

■今日の問題

- 腹腔鏡, 人工真皮, 自家製プロテゼを使用した造腔術 ————— 宮原 義也 368

■会員質問コーナー

- ②54) 外来でのcisplatin投与について ————— 回答 / 中川 哲也 371
 ②55) 子宮体癌の温存治療について ————— 回答 / 黒星 晴夫 372

学会

■研究部会記録

- 第127回近畿産科婦人科学会周産期研究部会記録 ————— 302
 第127回近畿産科婦人科学会内分泌・生殖研究部会記録 ————— 356

■会告

- 第129回学術集会 1 / 腫瘍研究部会 2 / 周産期研究部会 3 / 生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会 4 /
 日本産婦人科医会委員会ワークショップ 5 / 関連学会・研究会 6 ~ / 学会賞公募他 8 ~ / 構成・原稿締切 10

■投稿規定他

- 374

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127回近畿産科婦人科学会周産期研究部会 (平成24年10月7日) 記録>

「産科診療ガイドラインと実地診療」

特別講演「医療訴訟とガイドライン」	田邊 昇	304
B群溶血性連鎖球菌 (GBS) の取り扱いについて	三橋 玉枝他	307
妊娠悪阻に対する制吐薬の使用について—国内外のガイドラインの比較—	衣笠 万里他	308
当院における過去6年間の円錐切除後妊娠例の検討	西村 宙起他	312
当院における未受診妊婦および墜落産35症例の検討	山本 浩之他	315
当科における子宮内胎児死亡を伴う常位胎盤早期剥離の分娩方法について	野口 武俊他	318
妊娠高血圧症候群における分娩様式—産科診療ガイドラインと実地診療—	植田 彰彦他	321
双胎妊娠における分娩様式についての検討	浜崎 新他	324
当院における双胎分娩様式の検討	藁谷深洋子他	327
当科における前置胎盤の管理に関する後方視的検討	城 道久他	330
前置胎盤・低置胎盤の診断と管理—産婦人科診療ガイドライン産科編を中心に—	公森 摩耶他	333
当院における前置癒着胎盤の管理について	神吉 一良他	339
『産婦人科診療ガイドライン産科編2011』の海外との相違点—オキシトシンによる陣痛誘発・促進に関して—	清水 卓他	343
産科診療ガイドラインから逸脱することになった当院の診療方針を検証する	神崎 徹	347
産科ガイドラインの医師への拘束力について	伊原 由幸他	351
当センター産科医師に対する産科診療ガイドラインについてのアンケート調査	林 周作他	354

<第127回近畿産科婦人科学会内分泌・生殖研究部会 (平成24年10月7日) 記録>

「多嚢胞性卵巣症候群の治療(長期薬物療法から不妊治療の合併症の予防まで)」

食酢の多嚢胞性卵巣症候群に対する効果	木村 文則他	357
多嚢胞性卵巣症候群に対するクロミフェンを中心とした卵巣刺激による体外受精の治療成績	竹林 明枝他	360

第65巻3号(通巻361号)
2013年8月1日発行

定 価 / 2,463円(本体2,300円)

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オンラインジャーナル J-STAGE Medical Online
(ONLINE ISSN 1347-6742) http://www.jstage.jst.go.jp/browse/sanpunosinpo/-char/ja
http://www.medicalonline.jp/

■ORIGINAL

The effect of maternal weight gain during pregnancy on prenatal prognosis
Takuya MISUGI et al. 243

Results of a questionnaire study on pregnant Human T-lymphotropic Virus
Type 1 carriers identified in the previous five years in the Nara Prefecture
Hidekazu OI et al. 251

■CASE REPORT

Management of epilepsy during pregnancy with antiepileptic drugs at the lowest
effective dose to reduce the fetal risk ; three cases
Eishu LIN et al. 261

Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome with rotated double vaginae ; a case report
Aya YOSHIDA et al. 268

Usefulness of fetal neck cyst puncture for prenatal diagnosis and management
of childbirth in a patient with congenital pyriform sinus fistula
Shingo UKITA et al. 277

A case of struma ovarii with pseudo-Meigs syndrome mimicking advanced
ovarian cancer Taito MIYAMOTO et al. 283

A case of branchial arch syndrome developing polyhydramnios occurring during
the third trimester of pregnancy Miho TSUKIOKA et al. 290

A case of pregnancy complicated by congenital TTP
Yu WAKIMOTO et al. 295

～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

第129回近畿産科婦人科学会学術集会ご案内
(第2回予告)

第129回近畿産科婦人科学会学術集会について、下記のとおりご案内申し上げます。多数のご参加をお願い申し上げます。

平成25年度近畿産科婦人科学会 会長 小笹 宏
学術集会長 万代 昌紀

記

会 期：平成25年11月10日（日）

会 場：大阪国際交流センター

〒543-0001 大阪市天王寺区上本町8-2-6

TEL：06-6772-5931 FAX：06-6772-7600

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

担当：鈴木 彩子

TEL：072-366-0221（内線3215）

FAX：072-368-3745

E-mail：flapper@med.kindai.ac.jp

第129回近畿産科婦人科学会学術集会
第99回腫瘍研究部会ご案内
(第2回予告)

代表世話人 : 小西 郁生
当番世話人

会 期 : 平成25年11月10日 (日)

会 場 : 大阪国際交流センター
〒543-0001 大阪市天王寺区上本町8-2-6
TEL : 06-6772-5931 FAX : 06-6772-7600

テーマ : 「妊娠中に発見された悪性腫瘍の取り扱い」
婦人科がんのみならず、乳がん、血液がん、消化器がん、脳腫瘍等を含みます。
症例報告や臨床研究を広く募集いたします。

演題申込締切日 : 平成25年 8月10日 (土)
講演要旨をメール添付でお送りください。

演題募集期間 : ホームページの[演題募集要項](#)は5月1日～8月10日まで公開。

<お願い>

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

演題申込・抄録送付先アドレスは各研究部会で異なりますのでご注意ください。

腫瘍研究部会演題申込先 : 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54
京都大学大学院医学研究科器官外科学
(婦人科学産科学)
担当 : 松村 謙臣
TEL : 075-751-3269
FAX : 075-761-3967
E-mail : kuobgyn@kuhp.kyoto-u.ac.jp
(申込・抄録の送付アドレスです)

第129回近畿産科婦人科学会学術集会
周産期研究部会ご案内
(第2回予告)

代表世話人：木村 正

当番世話人：金川 武司

会 期：平成25年11月10日（日）

会 場：大阪国際交流センター

〒543-0001 大阪市天王寺区上本町8-2-6

TEL：06-6772-5931 FAX：06-6772-7600

テーマ：「産科手術における手技・工夫」

演題申込締切日：平成25年8月10日（土）

講演要旨をメール添付でお送りください。

演題募集期間：ホームページの[演題募集要項](#)は5月1日～8月10日まで公開。

<お願い>

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

演題申込・抄録送付先アドレスは各研究部会で異なっておりますのでご注意ください。

周産期研究部会演題申込先：〒565-0871 吹田市山田丘2-2

大阪大学大学院医学系研究科医学部産科学婦人科学教室

担当：金川 武司

TEL：06-6879-3351

FAX：06-6879-3359

E-mail：kanagawa@gyne.med.osaka-u.ac.jp

(申込・抄録の送付アドレスです)

第129回近畿産科婦人科学会学術集会
生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会ご案内
(第2回予告)

代表世話人：村上 節

当番世話人：古山 将康

会 期：平成25年11月10日（日）

会 場：大阪国際交流センター

〒543-0001 大阪市天王寺区上本町8-2-6

TEL：06-6772-5931 FAX：06-6772-7600

テーマ：「最近の骨盤臓器脱治療」

生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会連絡先：

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

大阪市立大学大学院医学研究科女性生涯医学

担当：尾崎 宏治

TEL：06-6645-3862

FAX：06-6646-5800

E-mail：ozakik@med.osaka-cu.ac.jp

(内分泌・生殖研究部会の名称を平成25年2月17日から生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会に改変いたしました)

第129回近畿産科婦人科学会学術集会
日本産婦人科医会委員会ワークショップのご案内
(第1回予告)

代表世話人：藤田 宏行

会 期：平成25年11月10日（日）

会 場：大阪国際交流センター

〒543-0001 大阪市天王寺区上本町 8-2-6

TEL：06-6772-5931 FAX：06-6772-7600

テーマ：「婦人科外来診療のワインポイントレクチャー」

女性ヘルスケアの領域を中心に6演題を予定

連絡先：〒602-8026 京都市上京区釜座通丸太町上ル春帯町355-5

京都第二赤十字病院産婦人科

担当：藤田 宏行

TEL：075-231-5171

FAX：075-256-3451

E-mail：hfujita228@gmail.com

【関連学会・研究会のお知らせ 1】

第7回日本産婦人科乳癌学会近畿支部学術集会のご案内

日 時：平成25年8月25日（日） 10：20-15：40

場 所：関西医科大学枚方学舎 加多乃講堂，試験・実習

テーマ：乳癌検診のさらなる普及をめざして—若い産婦人科医のために—

教育講演 「産婦人科医のためのマンモグラフィー読影のポイント」
 関西医科大学外科学講座乳腺外科 杉江知治教授

症例解説 「マンモグラフィー症例提示および画像解説」
 関西医科大学外科学講座乳腺外科 坪田 優助教

特別講演 「乳腺の癌化と乳癌の予防」
 関西医科大学病理学第二講座 螺良愛郎教授

学術集会長：関西医科大学産科学婦人科学講座 神崎秀陽教授

- *参加費 3,000円（学生，研修医は無料です）
- *日本産婦人科乳癌学会参加証（日本産婦人科乳癌学会認定資格の取得および更新時に必要となりますので大切に保存してください）
- *日本産科婦人科学会専門医制度研修出席証
- *日本産婦人科医会研修参加証
- *日本医師会生涯研修講座参加証

連絡先：〒573-1010 枚方市新町2-5-1

関西医科大学産科学婦人科学教室

事務局 榎木 晋

TEL 072-804-0101（内線2670） FAX 072-804-0122

【研究会・演題募集のお知らせ2】

関西婦人科腫瘍・病理懇話会（第5回）

代表世話人・当番世話人 小西郁生
(京都大学)

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

記

会 期：平成25年11月16日（土）

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

(第2部: 症例討議) 午後1時30分～ 同センター1F

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

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

(第3部：特別講演) 午後5時～ 「絨毛性疾患（腫瘍）の病理」

東京慈恵会医科大学附属病院病理部 福永 眞治 教授

(懇親会) 午後6時～ 芝蘭会館別館

〒606-8302 京都市左京区吉田牛の宮町11-1（京都大学医学部北隣）

<http://www.med.kyoto-u.ac.jp/siran/bekkan.htm>

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

申し込みの際には、演題名・演者名・施設名・持参プレパラート枚数をご明記の上、討議のポイントを含めて演題の要旨を抄録（600字以内）としてお送りくださいますようお願いいたします。（締切：平成25年10月15日）

参加費：1000円

連絡先：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54

京都大学医学部婦人科産科学教室内

関西婦人科腫瘍・病理懇話会事務局

E-mail：kyoto.obgyn@gmail.com

TEL：075-751-3269

FAX：075-761-3967

【近畿産科婦人科学会学会賞公募について】

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

学会賞規定

第1条 本規定は会則第30条により定める。

第2条

1. 学会賞として学術奨励賞と優秀論文賞の2つを設ける。

2. 優秀論文賞

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

3. 学術奨励賞

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

4. 受賞対象

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

5. 応募ならびに選考方法

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

(ロ) 選考方法に関しては審査委員会に一任する。

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

(ニ) 審査委員会の議長は学術委員長が務める。

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

第4条 学術奨励賞基金

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

2. 本基金は本会の事務所において保管する。

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

附則

本規定は平成20年10月28日から施行する。

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

【お知らせ】

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

1. 専門医試験受験資格

4) 筆頭著者として論文1編以上を発表していること。（注1）

2. 専攻医指導施設指定要件

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

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

（日産婦会誌62巻7号「会員へのお知らせ」から抜粋）

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

【近畿産科婦人科学会の著作権ポリシーについて】

会員各位

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

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

近畿産科婦人科学会
編集委員会
委員長 小林 浩

〈第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)
会 告	12月10日	3月8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8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19日	6月28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
				4号 (11月1日号) ・奨励賞論文公募 ・総会記録 ・秋期学術集会プログ ラム・抄録 ・医会報告 ・巻総目次

※投稿論文の締切日は目安です。

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

【原 著】

妊娠中の体重増加が周産期予後に与える影響について

三 枚 卓 也, 西 尾 順 子, 竹 林 忠 洋, 梶 谷 耕 二
中 川 佳 代 子, 寺 前 雅 大

泉大津市立病院産婦人科

(受付日 2012/11/7)

概要 わが国では児の出生体重が年々減少傾向にある。その一因として厳格すぎる栄養指導や妊婦自身による栄養制限が考えられる。今回当院で出産した妊婦の妊娠中の体重増加、妊娠前の体型に対して周産期予後に及ぼす影響を検討した。5001人を検討対象とし、妊娠前のBMIよりやせ群 (n=937)、標準群 (n=3536)、1度肥満群 (n=391)、2度肥満群 (n=137) に分類した。妊娠中の適正な体重増加をやせ群で9kg以上12kg未満、標準群を7kg以上12kg未満、肥満群を5kg以上7kg未満とした。在胎期間別出生体重標準値を基に児の在胎日数と出生体重から標準偏差値を算出し、児の発育度の指標とした。標準偏差値+1.5SD以上をheavy for date (HFD)、-1.5SD以下をlight for date (LFD) とし、妊娠前の体型別に体重増加とLFD、HFD、pregnancy induced hypertension (PIH)、緊急帝王切開術のリスクについて検討した。LFDの頻度は全体で6.3%であり、やせ群と1度肥満群で7.4%と最も高かった。体重増加が適正量よりも少ないとLFDのリスクが有意に上昇した (OR2.32 95%CI 1.79-3.01) が、体型によるリスクは認められなかった。HFDのリスクは過剰な体重増加によるリスク (OR2.14 95%CI 1.65-2.78) と妊娠前の体型によるリスク (1度肥満群 OR2.05 95%CI 1.42-2.97, 2度肥満群 OR5.01 95%CI 3.06-8.20) が同等に認められた。PIHのリスクは体重増加によるリスクに変化を認めなかったが、肥満群では顕著にリスクの増大を認めた。緊急帝王切開術のリスクは体重増加が過剰であればリスクは増大した (OR1.39 95%CI 1.01-1.90) が、PIHと同様に妊娠前の体型によるリスク増大の方が顕著であった。これらのことから、妊娠中の体重増加は妊娠前の体型をもとに推奨体重増加量の範囲で適正に指導することが重要であるが、PIHについては体重増加のみでリスクを制御することは困難で、他の要因が関連している可能性がある。〔産婦の進歩65 (3) : 243 - 250, 2013 (平成25年8月)〕

キーワード：妊娠中の体重増加, 妊娠前体型, BMI, 周産期予後

【ORIGINAL】

The effect of maternal weight gain during pregnancy on prenatal prognosis

Takuya MISUGI, Junko NISHIO, Tadahiro TAKEBAYASHI, Koji KAJITANI
Kayoko NAKAGAWA and Masatomo TERAMAE

Department of Obstetrics and Gynecology, Izumiotsu City Hospital

(Received 2012/11/7)

Synopsis The mean birth weight is decreasing year by year in Japan, and one of the reasons for this is the strict weight gain restrictions imposed during pregnancy. The aim of this study was to investigate the effect of pregestational body size and maternal weight gain during pregnancy on prenatal prognosis. A total of 5001 patients were enrolled in the study between January 2005 and August 2012. The patients were categorized as follows according to pregestational body mass index (BMI): lean (BMI < 18.5; group 1; n = 937), standard (18.5 ≤ BMI < 25; group 2; n = 3536), first degree obesity (25 ≤ BMI < 30; group 3; n = 391) or second degree obesity (30 ≤ BMI; group 4; n = 137). Adequate weight gain during pregnancy was defined as 9-12 kg in group 1 and 7-12kg in group 2 and 5-7 kg in group 3 and 4. We calculated the standard deviation (SD) in birth weight by normal birth weight during the fetal period and used fetal growth estimation. We defined heavy for date (HFD) as a birth weight SD of ≥ 1.5 and light for date (LFD) as a birth weight

SD of ≤ -1.5 . We examined the correlation between weight gain during pregnancy and the risk of giving birth to LFD, and HFD infants, pregnancy induced hypertension (PIH), and emergency caesarian section. The risk of LFD infant births was significantly higher weight gain was less than the adequate weight gain. The rate of LFD infant births was 6.3% in all groups and highest in groups 1 and 3 (7.4%). The risk of HFD infant births was significantly higher when weight gain was over adequate range. The risk of emergency caesarian section was significantly higher in group 3 and 4. In conclusion, it is important to ensure that weight gain in pregnant women is within the adequate range. [Adv Obstet Gynecol, 65(3) : 243-250, 2013 (H25.8)]

Key words : weight gain in pregnancy, BMI, prognosis of prenatal period

緒 言

妊娠前の体型や栄養状態は胎児の発育に大きな影響を及ぼすことが、多くの報告で確認されている。とりわけ妊娠中の体重増加が少ないと低出生体重児の頻度が増加することが報告されている¹⁾。加えて、低出生体重児は将来肥満や高血圧、2型糖尿病など生活習慣病のリスクが高くなるという1986年にBarkerらの提唱した成人病胎児期発症説²⁾は、現在多くの支持を集めており、妊娠中の栄養管理を見直す動きが広がりがつつある。しかしながら、わが国における低出生体重児の頻度は昭和50年代にはOECD加盟国の平均同様5%台で推移していたが、平成21年の単胎における頻度は8.3%と年々増加傾向にあり、OECD加盟国の平均を大きく上回っている。また厚生労働省より公表されている出生時の平均体重は昭和55年の男児3230g・女児3160gをピークに年々減少傾向にあり、平成22年は男児2980g・女児2910gと3000gを割り込んでいる。一方、日本人の国民1人1日当たりの摂取カロリーは昭和50年をピークに年々減少しており、その背景として過栄養による糖尿病など生活習慣病の発症が啓蒙されるようになり“太りすぎ=悪”という価値観が社会に根付いた結果と考えられる。妊娠中の体重増加についても同様に、妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群の予防を目的に厳格な体重コントロールが行われた結果、低出生体重児の増加や出生体重の減少といった事態に陥っているものと思われる。妊娠中の体重増加量について種々の団体から提言がなされているが、今回われわれは自施設において出産した妊婦の妊娠中体重増加と周産期予後について検証した。

研究方法

2005年1月～2012年8月の間に当院で分娩となった妊婦5434人のうち、死産、多胎妊娠例および早期産例、データに不備のある症例を除外した5001人を対象とした。日本肥満学会の判定基準に基づき、妊娠前の体型(BMI)が18.5未満をやせ群、18.5以上25.0未満を標準群、25.0以上30.0未満を1度肥満群、30.0以上を2度肥満群とした。健やか親子21および日本妊娠高血圧学会による推奨値に基づき、妊娠中の体重増加については適正体重増加量をやせ群では9kg以上12kg未満、標準群では7kg以上12kg未満、肥満群では5kg以上7kg未満と設定し、それよりも少ない群、適正群、多い群に分類した。出生児については2011年に日本小児科学会より公表された“在胎期間別出生体重標準値(修正版)”より在胎期間別の平均体重および標準偏差を基に、出生体重の標準偏差値(SD値)を算出した。+1.5SD以上をheavy for date (HFD)、-1.5SD以下をlight for date (LFD)とした。LFD, HFD, pregnancy induced hypertension (PIH)、緊急帝王切開術のリスクについて、妊娠前の体型が標準で体重増加が適正な群を基準とし、体型と体重増加を2つの説明因子として二項ロジスティック回帰分析にて検討した。平均値の有意検定として標準群を対照としたDunnett法を、度数の有意検定として有意水準をBonferroniの補正を行ったうえで χ^2 検定を使用した。p<0.05をもって有意差ありと判断した。

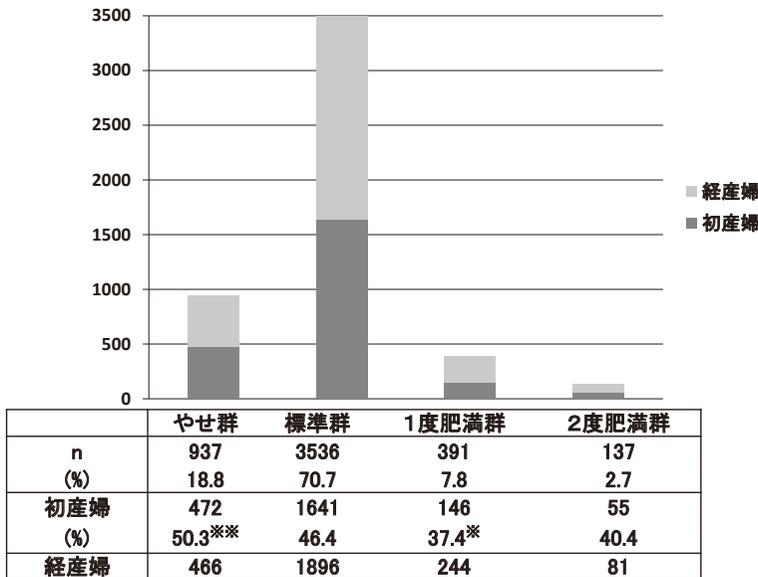
結 果

BMI別に分類した4群(やせ群、標準群、1度肥満群、2度肥満群)の割合は表1に示したとおりである。標準群と比較して初産婦の割合はや

せ群で有意に多く、1度肥満群で有意に少なかった。妊娠前体型別にみた周産期データを表2に示す。やせ群のみ有意に平均年齢が低く、出生体重やSD値はBMIが高くなるにしたがって増加した。妊娠前体型別にみた周産期予後を表3に示す。LFDのリスクは有意差を認めなかったが、低出生体重児のリスクはやせ群で有意に

高かった。LFDの頻度はやせ群と1度肥満群で7.4%と最も高かった。HFDのリスクはやせ群で有意に低く、1度および2度肥満群で有意に高かった。PIHおよび緊急帝王切開のリスクは1度および2度肥満群で有意に高かった。低出生体重児は412例(8.2%)、巨大児は43例(0.9%)であった。妊娠前体型別にみた妊娠中の体重増

表1 患者背景



* χ^2 検定により標準群に対して $p < 0.01$ ** χ^2 検定により標準群に対して $p < 0.05$

表2 妊娠前の体型別分娩データ

	平均値	やせ群	標準群	1度肥満群	2度肥満群
平均年齢(歳)	29.7 ±5.2	28.7 [†] ±5.1	29.9 ±5.3	30.0 ±5.4	30.4 ±5.2
平均在胎日数(日)	276.8 ±8.2	275.8 [†] ±8.1	277.1 ±8.3	277.5 ±8.2	275.8 ±8.9
平均出生体重(g)	3013 ±379	2915.7 [†] ±375	3023.1 ±342	3104.0 [†] ±396	3159.3 [†] ±447
平均SD値	-0.080 ±0.985	-0.288 [†] ±0.978	-0.065 ±0.871	+0.118 [†] ±1.105	+0.423 [†] ±1.186

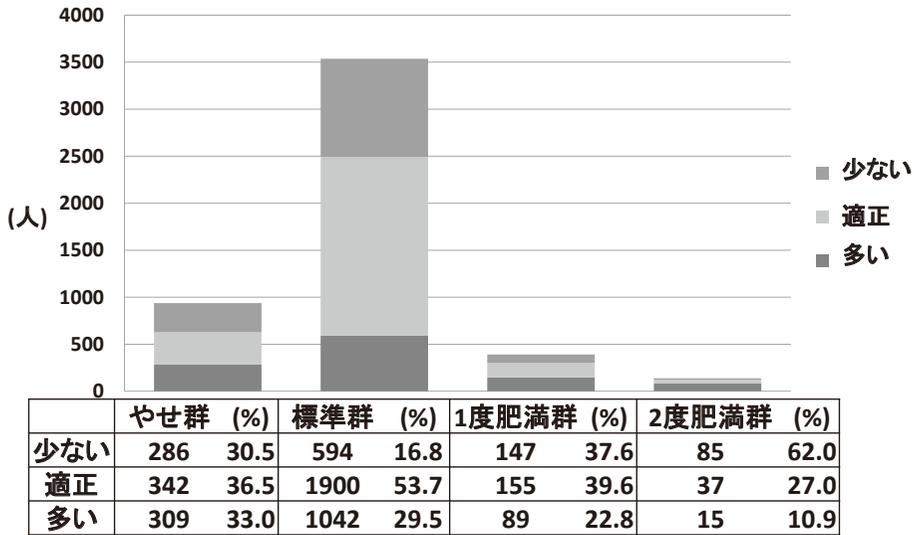
[†] Dunnett法により標準群に対して $p < 0.01$

表3 妊娠前の体型別周産期予後

	合計 (%)	やせ群 (%)	標準群 (%)	1度肥満群 (%)	2度肥満群 (%)
LFD	315 6.3	69 (7.4)	210 (5.9)	29 (7.4)	7 (5.1)
低出生体重児	412 8.2	100 (10.7)**	272 (7.7)	29 (7.4)	11 (8.1)
HFD	294 5.9	24 (2.6)**	207 (5.9)	39 (10.0)**	24 (17.6)**
巨大児	43 0.9	2 (0.2)	30 (0.8)	4 (1.0)	7 (5.1)**
PIH	55 1.1	7 (0.7)	27 (0.8)	16 (4.1)**	5 (3.7)**
選択的帝王切開術	416 8.3	67 (7.1)	278 (7.9)	41 (10.5)	30 (22.1)**
緊急帝王切開術	224 4.5	32 (3.4)	145 (4.1)	28 (7.2)**	19 (14.0)**

* χ^2 検定により標準群に対して $p < 0.01$ ** χ^2 検定により標準群に対して $p < 0.05$

表4 妊娠前の体型および妊娠中の体重増加量



加量を表4に示す。やせ群、標準群では約10kgの体重増加を認めたが、肥満群では体重増加が少ない傾向にあった。

妊娠前体型で分類した群をさらに妊娠中の体重増加が目標よりも少ない群（やせ群で9kg未満、標準群で7kg未満、肥満群で5kg未満）、適正群、多い群（やせ群および標準群で12kg以上、肥満群で7kg以上）に分類し、LFD、HFD、PIH、緊急帝王切開術のリスクについて検討した。妊娠前の体型が標準で体重増加が適性群のオッズ比を1として、それぞれの群におけるリスクについて検討した。図1に示すようにLFDは妊娠前の体型に関しては標準群と比較してリスクの増大は認めず、とくにやせ群・1度肥満群はオッズ比がそれぞれ1.10、1.00とほぼ同等であった。一方、妊娠中の体重増加に関しては適正群と比較して体重増加が少ないとオッズ比2.32と有意にリスクが増大した。

“健やか親子21”の提言ではやせ群でのみ9kg以上の体重増加を推奨しているが、今回標準体型群のなかで体重増加が7kg以上9kg未満の場合についても追加で検討を行った。結果は図示してはいるがLFDのリスクはオッズ比1.34（95%信頼区間0.95—1.90）と有意差は認めなかったものの、相対的にLFDのリスクが高

い傾向であった。

妊娠前の体型、妊娠中の体重増加とHFDのリスクについて図2に示す。1度肥満群、2度肥満群ではオッズ比がそれぞれ2.05、5.01と有意に高く、もともとの肥満自体がHFDのリスクであると考えられた。加えて体重増加が過剰であるとオッズ比が2.14と有意に高く、やはりHFDのリスクファクターとなっていると考えられた。2度肥満群では体重増加量が少ないてもオッズ比3.16とHFDのリスクが有意に高かった。

妊娠前の体型、妊娠中の体重増加とPIHのリスクについて図3に示す。PIHに関しては妊娠中の体重増加が過剰であってもオッズ比1.49で有意なリスク増大は認めず、オッズ比が1度肥満5.74、2度肥満5.40とむしろ妊娠前に肥満であることが大きなリスクとなっていた。同様に、緊急帝王切開のリスクについて図4に示す。体重増加が多いとオッズ比1.39で有意なリスク増大を認めたが、オッズ比が1度肥満1.79、2度肥満5.23とPIH同様に妊娠前の肥満がより大きなリスクファクターとなっていた。

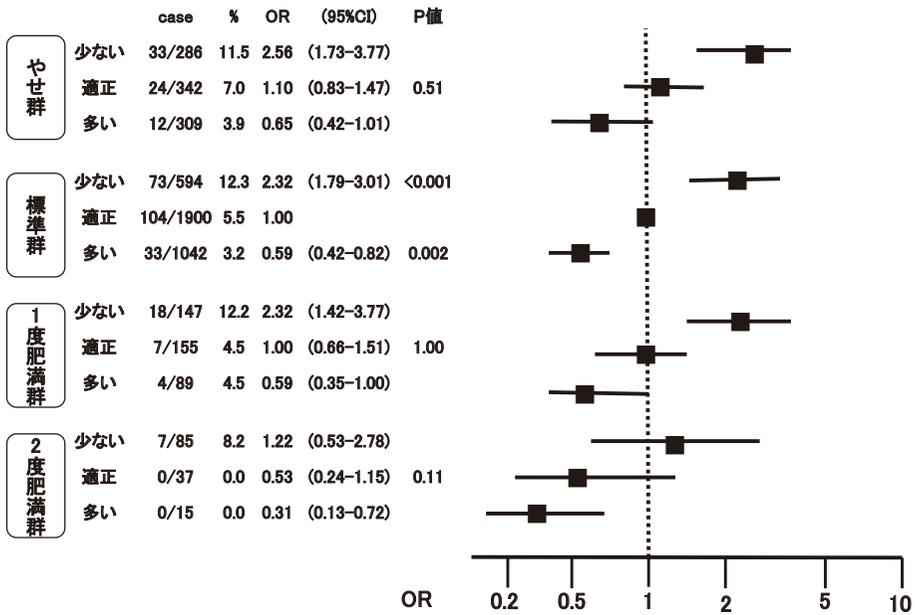


図1 体型・体重増加別LFDのリスク

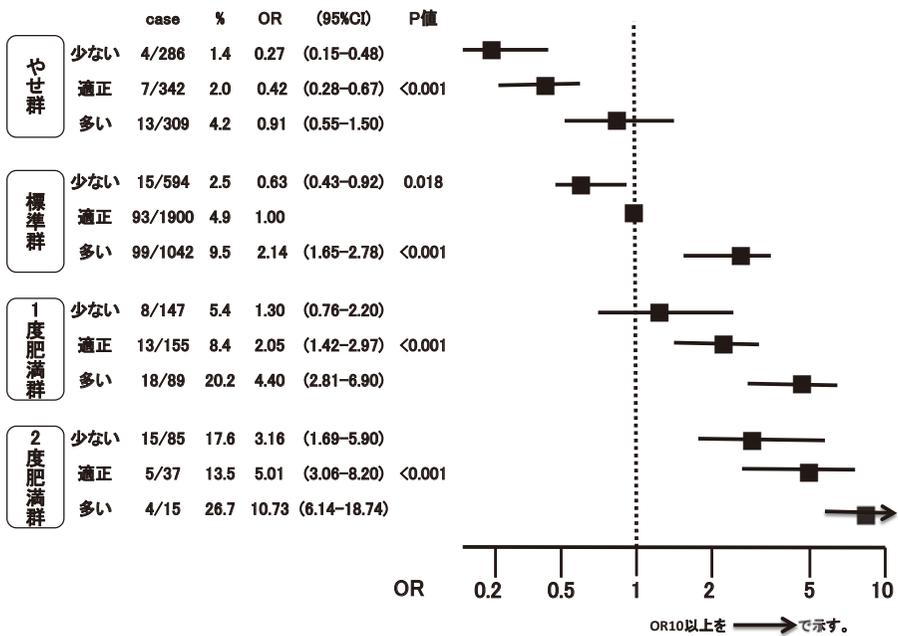


図2 体型・体重増加別HFDのリスク

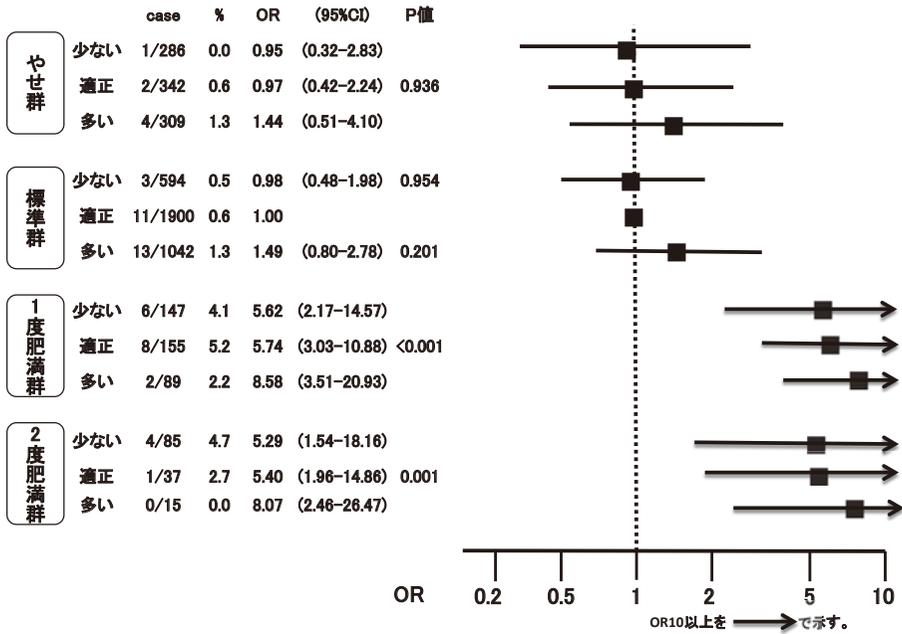


図3 体型・体重増加別PIHのリスク

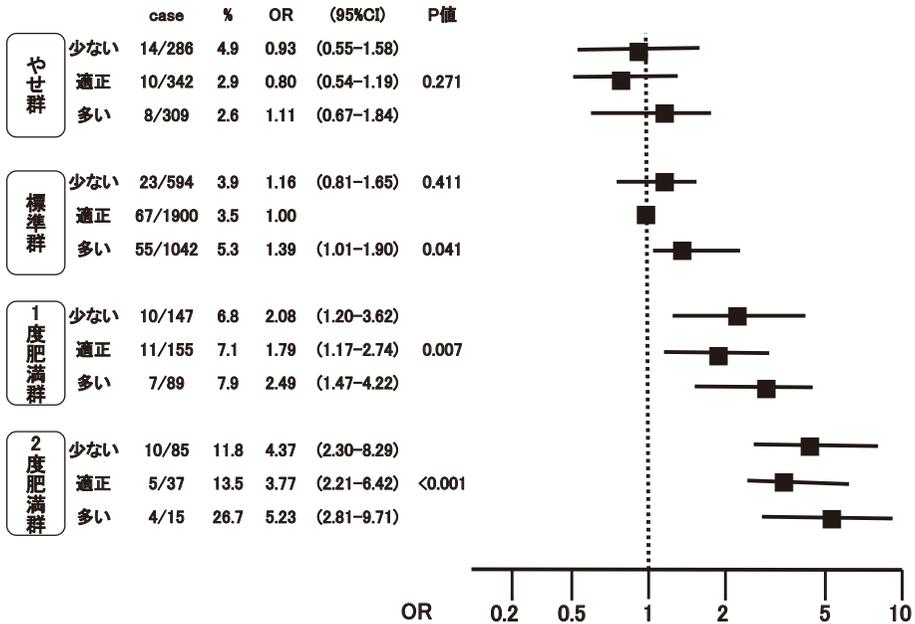


図4 体型・体重増加別緊急帝王切開術のリスク

考 察

厚生労働省からの妊産婦のための食生活指針“健やか親子21”³⁾によると、正期産の出生体重2500～4000gを目標とした適正な体重増加は、やせた妊婦で9～12kg、普通の体格の妊婦で7～12kgとしている。しかし、同じ正期産でも37週と41週では児の出生体重の標準値は異なっており、週数が早いと低出生体重児のリスクが高く、遅いと巨大児のリスクが高くなる。しかも週数が早いほど妊娠期間中の体重増加が少なくと考えられることから、児の体格について出生体重を絶対値として用いることでバイアスが発生すると考えられる。過去の報告では周産期予後について低出生体重児のリスクを検討したものが多く、やせた妊婦では早産のリスクが高いことが報告されており⁴⁾、そのため低出生体重児の頻度が増加することが予想される。そこで今回の検討では児の出生体重の評価法として、日本小児科学会より公表されている“在胎期間別出生体重標準値（修正版）”を基に在胎期間別に算出した標準偏差値（SD値）を用い、 $-1.5SD$ 以下をLFDに、 $+1.5SD$ 以上をHFDに振り分けることで妊娠中の適正な体重増加量について検証を行った。

吉池らは妊娠中の体重増加が7.7kg未満であれば低出生体重児のリスクが約2倍になると報告している⁵⁾が、今回の検討でも体重増加が少ないとオッズ比2.32と有意にLFDのリスクが上昇した。一方で妊娠前の体型に関しては、やせ群、標準群、1度肥満群でLFDのリスクはほぼ同等であった。肥満者はGDMや巨大児のリスクをケアする必要があるが、体重増加が少ないと1度肥満群でもやせ群や標準群と同等にLFDのリスクが上昇しており、注意が必要である。今回の検討ではLFDの頻度がやせ群とともに1度肥満群で7.4%と最も高かった。1度肥満群では体重増加5kg未満が147例（37.6%）と相対的に多く、これらのケースで体重増加を制限した結果、LFDの頻度が上昇したのと考えられる。

妊娠前の体格が標準であれば推奨体重増加量は7kg以上12kg未満とされているが、妊娠前の

体型が標準群のなかでもBMIが22未満の割合が高いため、体重増加の下限値は7kgよりも9kgを目安にした方がよいケースもあると提言されている⁵⁾。今回われわれは下限値について追加の検討を行ったところ、体重増加が7kg以上9kg未満であれば有意差は認めなかったものの、ややLFDのリスクが高い傾向にあることから、今後より規模の大きな検討が必要と考えられた。

妊娠中期の体重増加が $0.5\text{kg}/\text{週}$ 以上であれば巨大児のリスクが高くなったと吉池らは報告している⁵⁾。今回は巨大児ではなくHFDのリスクについて検討したところ、妊娠前の体型がやせていればオッズ比0.42とリスクは低く、1度肥満であれば2.05とリスクは高かった。妊娠中の体重増加が多くてもオッズ比2.14とリスクが高く、HFDは妊娠前の体型と妊娠中の体重増加ともにリスクファクターとなり得た。今回巨大児の発生リスクについては対象症例が少なくデータは示していないが、HFDの発生リスクと同様の結果であった。しかし、HFDの発生率は全体で5.9%であるのに対し巨大児の発生率は0.9%と相対的に低く、“問題のないHFD”が多く含まれている可能性がある。

妊娠前の体型が標準群では体重増加が7kg未満であればLFDのリスクが増大し、12kg以上になるとHFDのリスク増大とともに緊急帝王切開のリスクが増大していることから、7kg以上12kg未満の範疇での体重増加が適正といえそうである。PIHの発症リスクは体重増加が多くても有意なリスク増大は認めなかったが、肥満群におけるリスクはオッズ比5以上と顕著に増大していた。PIHに関しては、妊娠中の体重増加以外に発症要因があるものと推測され、体重コントロールのみでは発症を抑制することは困難であることが示唆される。

妊娠前の体型が1度肥満群では、体重増加が少ないとLFDのリスクが高まると同時に、体重増加が多いとHFDのリスク増加がオッズ比4.40と有意に高かった。この群では標準群よりもHFD発生率が約2倍に増加する一方、LFDの割合も7.4%と標準群よりも高い頻度で認めており、

肥満であるがゆえに体重増加を抑制した結果LFD児が増加したのかもしれない。Mamunらは妊娠前に肥満かつ妊娠中の体重増加が過剰であれば帝王切開のリスクが増大する(OR1.29; 1.09-1.54)と報告している⁶⁾。われわれの研究では1度肥満群では標準群と比較して緊急帝王切開のリスクが有意に高かったが、そのリスクは体重増加が過剰であることでさらに有意に増大した。今回データの図示はしていないが、緊急帝王切開のうち分娩停止を適応としたものの割合は標準群43.4% (63/145)、1度肥満群46.4% (13/28)で有意差は認めなかった。Kielらは肥満妊婦では妊娠中の体重増加が少ない方がPIHの発症が低かったと報告している⁷⁾が、Murakamiらは日本人を対象とした調査において、肥満妊婦はPIHの発症は高かったが妊娠中の体重増加とPIHの発症率に関係がないと報告している⁸⁾。われわれの研究でも、1度および2度肥満群ではPIHの発症リスクは標準群よりも高かったが、そのリスクは体重増加量にかかわらず有意差を認めなかった。したがって、肥満群におけるPIHのリスクは妊娠中の体重増加以外の要因が強く影響している可能性がある。今回の検討では糖尿病や本態性高血圧などの合併症妊娠および妊娠糖尿病症例は除外せずに検討している。これらの症例はとくに肥満群に多く含まれていると考えられ、周産期予後に影響を及ぼしている可能性があり、これら症例を除外したうえで検証する必要がある。

低出生体重児の増加は、日本の健康データの中で他の先進国に比べて成績が悪く、また指標が悪化しているまれな例である。この30年間でOECD加盟30カ国の低出生体重児の割合は5~6%とほぼ横ばいであるにもかかわらず、わが国においては1980年の5.2%から2007年の9.7%と大幅な上昇を認めている。その一因として妊娠中の体重増加制限や女性の喫煙率の上昇などが

考えられるが、今回は前者に焦点を当てて検討を行ったところ、われわれの検討結果でも妊娠中の体重増加が少ないとLFDのリスクが有意に高かった。

結 論

妊娠中の体重増加は、妊娠前の体型を基に推奨体重増加量の範囲で適正に指導することがLFDやHFDのリスクを減らすために重要である。その一方で、PIHや緊急帝王切開のリスクは妊娠中の体重増加よりはむしろ妊娠前の体型に依存しており、GDMや高血圧症合併妊娠など他のリスク要因について検討する必要がある。

参考文献

- 1) Takimoto H, Yoshiike N, Katagiri A, et al. : Nutritional status of pregnant and lactating women in Japan : A comparison with non-pregnant/non-lactating controls in the National Nutrition Survey. *J Obstet Gynaecol Res*, 29 : 96-103, 2003.
- 2) Barker DJ, Osmond C : Infant mortality : childhood nutrition, and ischemic heart disease in England and Wales. *Lancet*, 8489 : 1077-1081, 1986.
- 3) 厚生労働省「健やか親子21」推進検討会：妊産婦のための食生活指針。2006.
- 4) Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, et al. : Low maternal weight, failure to thrive in pregnancy, and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 189 : 1726-1730, 2003.
- 5) 厚生労働省：若い女性の食生活はこのままで良いのか？ 次世代の健康を考慮に入れた栄養学・予防医学的検討。p46-61, 2006.
- 6) Mamun AA, Callaway LK, O'Callaghan MJ, et al. : Associations of maternal pre-pregnancy obesity and excess pregnancy weight gains with adverse pregnancy outcomes and length of hospital stay. *BMC Pregnancy Childbirth*, 62 : 6-11, 2011.
- 7) Kiel DW, Dodson EA, Artal R, et al. : Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women : how much is enough? *Obstet Gynecol*, 110 : 752-875, 2007.
- 8) Murakami M, Ohmichi M, Takahashi T, et al. : Pre-pregnancy body mass index as an important predictor of perinatal outcomes in Japanese. *Arch Gynecol Obstet*, 271 : 311-316, 2005.

【原 著】

奈良県産婦人科医会によるHTLV-1キャリア妊婦に関するアンケート調査

大井 豪一¹⁾, 原田 直哉²⁾, 中村 徹³⁾, 堀江 清繁⁴⁾
井上 芳樹⁵⁾, 高井 一郎⁶⁾, 小林 浩¹⁾, 赤崎 正佳⁷⁾

1) 奈良県立医科大学産婦人科

2) 市立奈良病院産婦人科

3) 富雄産婦人科

4) 大和高田市立病院産婦人科

5) 近畿大学医学部奈良病院

6) 高井レディスクリニック

7) 赤崎クリニック

(受付日 2013/2/14)

概要 奈良県内のすべての産婦人科医療施設に対し、2007年から2011年までの5年間におけるHTLV-1スクリーニングに関する調査を無記名質問紙法にて実施した。施設回収率は96.1% (73/76) であり、妊婦健診実施施設に限定すると97.8% (44/45) であった。その結果、HTLV-1一次スクリーニング陽性率は0.17% (93/54, 589)、二次検査陽性率は60.3% (35/58) であった。新たにキャリアであると診断された症例 (新HTLV-1キャリア) 35名、すでにキャリアであると診断されていた症例 (既知HTLV-1キャリア) 13名と未確認HTLV-1キャリア (一次スクリーニング陽性で二次検査が未施行の22名と二次検査が判定保留でPCR法を未施行の4名) 26名の合計74名を次世代HTLV-1継代high risk groupとし、この群を対象に乳汁栄養法、妊娠期間中のカウンセリングの有無、母子フォローアップの有無や新生児感染の有無に関して解析した。乳汁栄養法は、推奨3方法 (完全人工栄養、短期母乳、凍結母乳) を92% (68/74) の症例において、また確定HTLV-1キャリア (新+既知) に限定すると98% (47/48) の症例で実施されていた。確定HTLV-1キャリア (新+既知) と未確認キャリアの2群間に対し、乳汁栄養法、カウンセリング施行率と母子フォローアップ率に差があるかを χ^2 検定にて解析した結果、すべてに有意差 ($p=0.0047$, $p=0.0005$, $p=0.0009$) を認めた。この有意差を認めた要因は、乳汁栄養法では未確認HTLV-1キャリアに凍結母乳46% (12/26) が多かったためであった。一方、カウンセリング施行率と母子フォローアップ率では、確定HTLV-1キャリアと未確認HTLV-1キャリアのそれぞれに差 (48% vs. 76%, 48% vs. 12%; 確定 vs. 未確認) を認めたためであった。今回のアンケート調査で次の反省点が明らかとなった。一次スクリーニング陽性妊婦の中で二次検査やPCR法を未施行である妊婦がそれぞれ28% (26/93), 50% (4/8) と多く存在したことが、HTLV-1キャリア妊婦に対するカウンセリング率が48% (23/48) と低率であること、HTLV-1キャリア妊婦への説明時に不備を認めたこと、次世代HTLV-1継代high risk groupにおいて約2/3の母子症例が分娩後のフォローアップとして次施設へ紹介されていなかったこと、新生児HTLV-1感染症の有無に関しては、分娩を扱った産婦人科医がほぼその結果を知らなかったことであった。〔産婦の進歩65 (3): 251 - 260, 2013 (平成25年8月)〕
キーワード: HTLV-1キャリア妊婦, アンケート調査, 乳汁栄養法, HTLV-1一次スクリーニング, HTLV-1二次検査

【ORIGINAL】

Results of a questionnaire study on pregnant Human T-lymphotropic Virus Type 1 carriers identified in the previous five years in the Nara Prefecture

Hidekazu OI¹⁾, Naoya HARADA²⁾, Toru NAKAMURA³⁾, Kiyoshige HORIE⁴⁾
Yoshiki INOUE⁵⁾, Ichiro TAKAI⁶⁾, Hiroshi KOBAYASHI¹⁾ and Masayoshi AKASAKI⁷⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Municipal Hospital

- 3) Tomio women's Clinic
- 4) Department of Obstetrics and Gynecology, Yamatotakada Municipal Hospital
- 5) Hospital Director, Nara Hospital Kinki University Faculty of Medicine
- 6) Takai ladies' Clinic
- 7) Akasaki Clinic

(Received 2013/2/14)

Synopsis Using questionnaires, pregnant women who were identified to be human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) carriers from 2007 to 2011 were studied by the Association of Obstetricians and Gynecologists in the Nara prefecture. The aim of this study was to estimate the prevalence rate of pregnant women who were HTLV-1 carriers and to understand the support provided to them currently. The recovery rate of questionnaires was 96.1%. The positive rates of the first and second screening were 0.17% and 60.3%, respectively. New HTLV-1 carriers (n=35), known HTLV-1 carriers (n=13), and unascertained HTLV-1 carriers (n=26) were considered to be high-risk groups that could pass on the HTLV-1 infections to future generations. In these high-risk groups, the various methods of feeding milk were analyzed. The three recommended methods for feeding milk, i.e., complete bottle-feeding, short-term breast-feeding (<3 months), and frozen breast-feeding, were practiced by 92% of the subjects. Significant difference in the methods of feeding milk between the HTLV-1 carriers (new and known) and the unascertained HTLV-1 carriers was observed using the chi-square test ($p=0.0047$). This difference was observed due to the high rate (46%) of frozen breast-feeding among the unascertained HTLV-1 carriers. The limitations of the study were as follows: the rate of unascertained HTLV-1 carriers was very high (28%), and some obstetricians may have lacked attention while describing the HTLV-1 carriers. [Adv Obstet Gynecol, 65(3) : 251-260, 2013 (H25.8)]

Key words : HTLV-1 carrier, questionnaire, feeding milk

緒 言

成人T細胞白血病の原因であるヒトT細胞白血病ウイルス（以下HTLV-1）感染症の感染経路は輸血・性交・母子感染の3つが考えられているが、その中で最も重要なのは母乳投与による母子感染である^{1,2)}。そこで厚生労働省は、2010年9月にHTLV-1感染予防対策を推進するための特命チームを形成し、さらにHTLV-1母子感染予防に対しても、2010年10月に妊婦健診時の補助対象検査とする旨を各都道府県行政に到達するなどの重点施策を推進した³⁾。その背景には、厚生労働省研究班による調査で、本邦におけるATL患者の死亡数の不変、感染地域の大都市圏拡大およびキャリア割合の不変化（約1%）という事実が存在する⁴⁾。さらに、2010年12月には地方公共団体に対して、都道府県にHTLV-1母子感染対策協議会を設置しHTLV-1母子感染予防対策を推進する体制づくりを提起した⁵⁾。これに伴い奈良県産婦人科医会は、まず母子感染防止の周知徹底やカウンセ

リング時の統一性を図るため、医療従事者用のHTLV-1のQ&A簡易版を作成（2010年12月）し、奈良県産婦人科医会会員に配布した。そして今回、奈良県におけるHTLV-1スクリーニングの現状を把握するため、過去5年間におけるHTLV-1キャリア罹患状況とキャリアと診断された妊婦への対応を、奈良県産婦人科医会会員を対象に無記名質問紙法により調査した。さらに、この調査結果を解析することにより、今後の奈良県におけるHTLV-1の母子感染予防の強化に向けた方向性を示すことも目的とした。

対象と方法

奈良県内のすべての産科婦人科医療施設を対象として、2007年1月から2011年12月までの5年間の妊婦に対する抗HTLV-1抗体スクリーニング（以下HTLV-1一次スクリーニング）検査の実施状況、およびキャリアと診断された妊婦のフォローアップに関して、医会会員向け無記名質問紙法による調査を実施した。この研究は、奈良県立医科大学の医の倫理委員会にて承認を

得ている。質問項目は、HTLV-1抗体一次スクリーニング年間陽性者数、二次検査結果によるHTLV-1キャリアの年間分娩数、HTLV-1キャリアに対する乳汁栄養法、HTLV-1キャリア妊婦より出生した児の感染の有無、HTLV-1キャリア妊婦と新生児のフォローアップ状況、さらに二次検査であるWestern Blot (WB) 法で判定保留となった場合のPCR法施行率等を把握するものである。この質問紙法を集計し、これら項目を検討した。

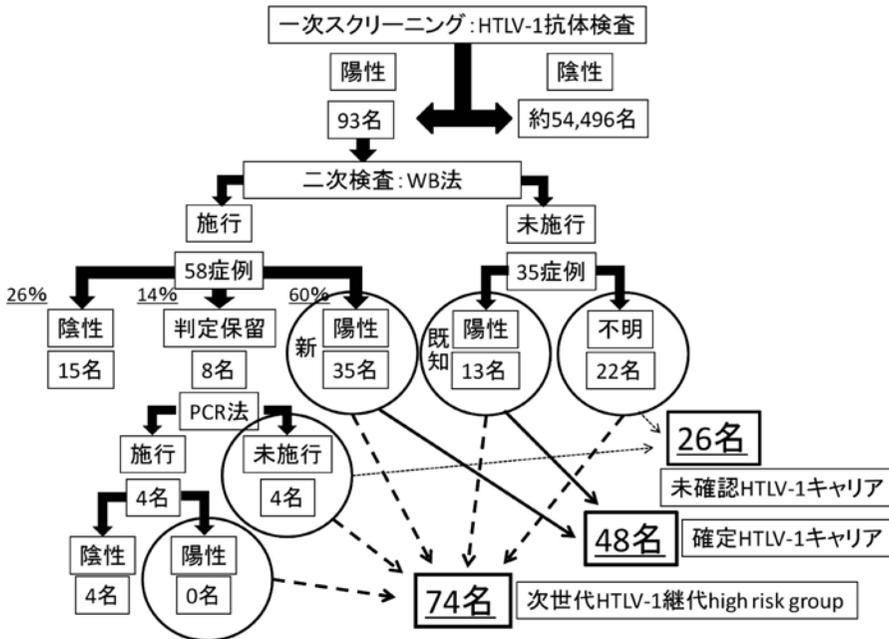
HTLV-1キャリアを図1のように規定し、次世代HTLV-1継代high risk groupを対象に、乳汁栄養法、妊娠期間中のカウンセリングの有無、母子フォローアップの有無や新生児感染の有無を解析した。その他に、一次スクリーニング時

における個人病院と総合病院における検査陽性者数と抗体検査法の差、また妊婦健診未施行施設と施行施設の医師間に、HTLV-1キャリアであった妊婦に対する告知や乳汁栄養法に対する見解に差が存在しないかも同時に検討した。統計学的解析は、統計学ソフトSPSS16.0を用いた。

結果

1. 奈良県内の産科婦人科76施設と調査書回収率

妊婦健診未実施の施設が31施設、実施の施設が45施設であり、妊婦健診実施45施設中、総合病院は10施設、個人医院は35施設である。未回収であった施設は、妊婦健診実施施設より1施設、妊婦健診未実施施設より2施設の合計3施設であり、この3施設はすべて個人病院であ



新HTLV-1キャリア	今回の調査期間中に新たにキャリアと診断された妊婦
既知HTLV-1キャリア	今回の調査前に既にキャリアと診断されていた妊婦 (以前の検査結果が存在している例と患者自己申告例の合計)
確定HTLV-1キャリア	新HTLV-1キャリアと既知HTLV-1キャリアの合計
未確認HTLV-1キャリア	一次スクリーニング陽性で二次検査を未施行の妊婦と 二次検査で判定保留でありPCR検査を未施行の妊婦の合計
次世代HTLV-1継代 High risk group	確定HTLV-1キャリア、未確認HTLV-1キャリアと 二次検査で判定保留でありPCR検査陽性妊婦の合計

図1 奈良県におけるHTLV-1キャリアの結果と用語の定義

った。よって、回収率は医療施設当たり96.1% (73/76)、妊婦健診を実施している施設に限定すると97.8% (44/45)であった。

2. 奈良県におけるHTLV-1キャリアの結果 (図1)

1) HTLV-1の一次スクリーニング検査結果陽性者の特徴

調査期間内にHTLV-1一次スクリーニングが陽性であった妊婦の総数は93名であった。この期間内の奈良県の出生数は54,589人であることから、約0.17%に一次スクリーニング陽性者が存在した。またこの期間内に複数回妊娠した婦人は6名(2経産5名, 3経産1名)であった。複数回妊娠した妊婦の調査期間中のカウントは1名とした。スクリーニング実施時期は、妊娠初期52名, 中期30名, 後期6名, その他4名であった。結果告知時期は、中期検査の1名が後期に告知を受けているのみであり、他の人はすべて検査と同じ時期に告知を受けていた。

2) Western Blot (WB) 法による陽性者確認

(二次検査)

① 一次スクリーニング検査陽性者の中の二次検査陽性率 (図1)

58名がWB法を実施し、陽性35名、判定保留8名、陰性15名であり、二次検査陽性率は、60.3% (35/58)であった。

② 一次スクリーニング検査法と二次検査の結果

WB法を施行した58名中、一次スクリーニング検査法でParticle Agglutination (PA) 法であった者は24名、Enzyme Immunoassay (EIA) 法であった者は34名であった。またPA法と

EIA法時による二次検査の陽性者数、判定保留者数と陰性者数は、それぞれ16名・19名, 2名・6名と6名・9名であった。この2群間を χ^2 検定(2×3)したところ有意差を認めなかった($p=0.5577$)。CLEIA (chemiluminescent enzyme immunoassay) 法はEIA法とした。

3) Polymerase Chain Reaction (PCR) 法

判定保留者8名のうち4名にPCR法が実施されていたが、残り4名はPCR法が実施されなかった。PCR法を実施した4名の結果はすべて陰性であった。

4) 奈良県におけるHTLV-1キャリア妊婦

① 推定年間分娩数

新HTLV-1キャリアが35名であり、既知HTLV-1キャリアが13名であるため、合計48名の確定HTLV-1キャリアがこの5年間で分娩をした。また一方、未確認HTLV-1キャリアは26名存在したので、この集団も考慮し推定される奈良県の年間HTLV-1キャリア妊婦の分娩数は約10から13分娩であった。

② 特徴

確定HTLV-1キャリア48名は、平均年齢30.1歳、標準偏差4.5、中央値29.5歳、最低年齢22歳、最高年齢42歳であった。経産回数はそれぞれ初産18名, 1経産21名, 2経産7名, 3経産2名であった。

3. 栄養方法に関して (表1)

次世代HTLV-1継代high risk group (図1) 74名を調査対象の母集団とした。

現在推薦されている乳汁栄養方法【完全人工栄養、短期母乳栄養(3カ月投与)と凍結母

表1 次世代HTLV-1継代high risk group74名における授乳栄養法の選択
()内の数字は、人数を示す。

乳汁栄養法	合計	確定HTLV-1キャリア			未確認HTLV-1 キャリア
		新	既知	新+既知	
完全人工乳	51% (38)	69% (24)	46% (6)	62% (30)	31% (8)
短期母乳	11% (8)	11% (4)	23% (3)	15% (7)	4% (1)
凍結母乳	30% (22)	17% (6)	31% (4)	21% (10)	46% (12)
加熱母乳	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
普通母乳	1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	4% (1)
不明	7% (5)	3% (1)	0% (0)	2% (1)	15% (4)
合計	74	35	13	48	26

乳栄養】が92% (68/74) の症例で施行されていた。キャリア別 (確定 vs. 未確認) の乳汁栄養法の違いは、確定HTLV-1キャリアは完全人工栄養 (62%) を、未確認HTLV-1キャリアは凍結母乳 (46%) を選択する比率が高いため、この2群間に χ^2 検定 (2×6) で有意差を認めた (p=0.0047)。さらに既知と新HTLV-1キャリアの乳汁栄養法の違いは、凍結母乳や短期母乳栄養の選択比率が31%、23%と新HTLV-1キャリアの17%、11%に比して増加していたが、これら2群間の χ^2 検定 (2×6) において有意差を認めなかった (p=0.4137)。

二次検査が判定保留である妊婦での乳汁栄養法は、PCR陰性と判断された4名は1名の凍結母乳栄養を除き3名は普通母乳栄養を、またPCR法が未施行である4名中1名のみが普通母乳栄養を、残り3名は推奨されている乳汁栄養法を選択していた。

56°Cで30分間加熱処理した母乳の投与でも理論上可能とされているが、この乳汁栄養法の選択は、質問紙中に含めたが皆無であった。

4. カウンセリング (表2)

次世代HTLV-1継代high risk groupで、妊娠中および分娩後ともにカウンセリングを受けていない「未施行」例と、妊娠中または分娩後にカウンセリングを受けた「施行」例は、それぞれ28名と43名であった。38% (28/74) が、カウンセリング未施行であった。さらに細分化すると、カウンセリングが未施行の28名中、新HTLV-1キャリアの占める率が最も高く64% (18/28) であった。今回、新HTLV-1キャリアと既知HTLV-1キャリアのそれぞれ51% (18/35)

と54% (7/13) の妊婦にもカウンセリングが実施されていなかった。また確定HTLV-1キャリアは、未確認HTLV-1キャリアと比較するとカウンセリングを施行しない例が多いため、この2群間の χ^2 検定 (2×3) では有意差を認めた (p=0.0005)。

5. 分娩後の母親 (表3) と新生児 (表4) のフォローアップ

次世代HTLV-1継代high risk groupで、確定HTLV-1キャリア48名中23名の48%に、未確認HTLV-1キャリア26名中3名の12%に次施設紹介がされていた。最終的にフォローアップが医療施設で実施されていると考えられる母親は35% (26/74) であった。次施設紹介をされていない母親は74名中43名の58%であった。とくに未確認HTLV-1キャリアにおいて紹介されていない母親と不明の母親を合わせると26名中23名の88%が次施設紹介をされていない。確定HTLV-1キャリアは、未確認HTLV-1キャリアと比較すると次施設紹介をされている例が多いため、この2群間における χ^2 検定 (2×4) では有意差を認めた (p=0.0009)。この結果は新生児のフォローアップでも同様であった。

分娩を取り扱った産婦人科医は、新生児フォローアップの必要な74名中2名に対してのみ新生児への感染の有無を知っていた。一方、74名中新生児のフォローアップを自施設にて実施している例は7名のみであった。HTLV-1キャリア確定と未確認HTLV-1キャリアの2群間において「新生児HTLV-1感染の有無を知っているかどうか」の χ^2 検定 (2×4) では有意差を認めなかった (p=0.2631)。

表2 次世代HTLV-1継代high risk group74名における妊娠または分娩中のカウンセリングの有無 () 内の数字は、人数を示す。

	合計	確定HTLV-1キャリア			未確認HTLV-1 キャリア
		新	既知	新+既知	
施行	58% (43)	49% (17)	46% (6)	48% (23)	76% (20)
未施行	38% (28)	51% (18)	54% (7)	52% (25)	12% (3)
不明	4% (3)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	12% (3)
合計	74	35	13	48	26

表3 次世代HTLV-1継代high risk group74名における分娩後母親のフォローアップの有無
() 内の数字は、人数を示す。

	合計	確定HTLV-1キャリア			未確認 HTLV-1 キャリア	
		新	既知	新+既知		
施行	自施設	9% (7)	11% (4)	0	8% (4)	12% (3)
	専門医紹介	26% (19)	37% (13)	46% (6)	40% (19)	0% (0)
未施行	58% (43)	49% (17)	54% (7)	50% (24)	73% (19)	
不明	7% (5)	3% (1)	0	2% (1)	15% (4)	
合計	74	35	13	48	26	

表4 分娩を取り扱った産婦人科医における次世代HTLV-1継代high risk group妊婦より出生した
新生児のHTLV-1感染への把握状況
() 内の数字は、人数を示す。

	合計	確定HTLV-1キャリア			未確認HTLV-1 キャリア
		新	既知	新+既知	
知っている	3% (2)	6% (2)	0% (0)	4% (2)	0% (0)
3歳未満のため知らない	50% (37)	43% (15)	69% (9)	50% (24)	50% (13)
3歳過ぎたが知らない	42% (31)	48% (17)	31% (4)	44% (21)	38% (10)
不明	5% (4)	3% (1)	0% (0)	2% (1)	12% (3)
合計	74	35	13	48	26

6. 行政施設への指導、助言やカウンセリングのための紹介

次世代HTLV-1継代high risk groupで、行政施設へ指導、助言やカウンセリングのために紹介がされたのは、新HTLV-1キャリア35例から3例、既知HTLV-1キャリア13例から4例の合計7例のみであった。ただし、行政に紹介した医療施設は2施設のみの4.5% (2/44) であった。紹介の対象である行政施設は保健所と市区町村保健センターであり、それぞれに5名と2名が紹介されていた。未確認HTLV-1キャリアの26名からは行政施設への紹介は皆無であった。

7. 二次スクリーニング判定保留でPCR法が陰性の4例

3名が非HTLV-1キャリア、残り1名がHTLV-1キャリアとして取り扱われていた。よって授乳方法は、普通母乳投与が3名、凍結後投与が1名であった。フォローに関しては、

HTLV-1キャリアとした1名のみが専門医へ紹介されていた。新生児に関しては全例未紹介であった。

8. 個人病院と総合病院の差

1) 一次スクリーニング検査陽性者の比較 (表5)

検査した医療機関を総合病院と個人病院と比較すると、HTLV-1一次スクリーニング陽性者は、それぞれ45名と48名の合計93名であった。この中で二次検査を実施した人は、それぞれ36名と22名の合計58名であった。残りの35名

表5 一次スクリーニング陽性者の二次検査結果に対する総合病院と個人病院の比較

Western Blot法	総合病院	個人病院	合計
陽性	21	14	35
判定保留	6	2	8
陰性	9	6	15
未施行 キャリア化確認済	3	10	13
未施行 感染不明	6	16	22
合計分娩総数	45	48	93

は二次検査を実施しなかった。さらに、既知HTLV-1キャリアがそれぞれ3名と10名の合計13名、HTLV-1一次スクリーニング陽性で二次検査が未施行である妊婦がそれぞれ6名と16名の合計22名であった。総合病院と個人病院間での偏りを見るために、 χ^2 検定(2×5)をしたところ二次検査未施行例が、総合病院に比較し個人病院において多いため有意差を認めた(p=0.0157)。

2) 一次スクリーニング検査法の比較

総合病院10施設中、PA法2施設、EIA法8施設であった。個人病院34施設中、PA法25施設、EIA法7施設、不明2施設であった。総合病院と個人病院の2群間での一次スクリーニング検査法を χ^2 検定(2×3)すると有意差を認めた(p=0.003)。

9. 妊婦健診施行施設と未施行施設におけるHTLV-1キャリアへの告知時の意識調査

1) 告知状況における差

① HTLV-1キャリア判明時の最初の告知者：本人が34名と16名、夫婦同伴が8名と12名、家族同伴が0名と1名、未記入が2名と0名(妊婦健診施行施設 vs. 未施行施設)であった。2群間の χ^2 検定(2×4)では有意差を認めなかった(p=0.0572)。

② HTLV-1キャリア判明時の告知場所：一般外来34名と17名、特別な場所(プライバシーが保てる場所)8名と11名、その他0名と1名、未記入2名と0名(妊婦健診施行施設 vs. 未施行施設)であった。2群間の χ^2 検定(2×4)では有意差を認めなかった(p=0.0968)。

2) HTLV-1キャリア判明時の説明時期

妊娠28週から32週が19名と14名、妊娠33週から37週が4名と3名、妊娠38週以降が0名と4名、その他(結果が出しだい)が19名と8名、未記入が2名と0名(妊婦健診施行施設 vs. 未施行施設)であった。2群間の χ^2 検定(2×5)では有意差を認めなかった(p=0.0700)。

考 察

HTLV-1一次スクリーニングの陽性率は、7都道府県において既知の報告があり、富山県

0.023% (2003～2008)、埼玉県0.035% (2004～2009)、東京都0.33%、大分県1.30% (1998～2002)、熊本県0.56% (2008～2009)と0.72% (2006～2009)、鹿児島県2.26% (1999～2000)と3.01% (2008～2009)、長崎県4.08% (1987～2006)であった⁶⁾。今回の奈良県における調査では0.17%であり、富山県や埼玉県に比してHTLV-1一次スクリーニング陽性率は高かった。今回の調査における回収率は、妊婦健診を施行している施設より97.7% (43/44)であること、回収できなかった1施設の規模を考慮すると、奈良県下を対象とした登録上正確な値であるといえる。ただし、助産院での分娩症例は含まれていないが、HTLV-1検査は産婦人科医師在勤の医療機関で実施されているため、本調査結果には影響を及ぼさないと考える。

PA法はEIA法に比較し総合病院より個人病院の方で繁用されていた。また二次検査を施行した58名のPA法(24名)とEIA法(34名)による結果の偏りを検討するため χ^2 検定したところ有意差を認めず、この2つの検査法は同等な結果を示す検査法であることを再確認した。この二次検査の陽性率は、既存報告では流行地である九州各県においては79.3～95.8%と高値であるが、非流行地である東京都においては25%と低値であった⁶⁾。今回の調査より奈良県は一次スクリーニング陽性率が0.17%のため非流行地に入るが、二次検査陽性率は60%と比較的高値であった。二次検査陽性率は、非流行地においては流行地に比較し低い値を示すという推測⁶⁾は正しいが、奈良県の結果よりは極端に低いということでもないと思われる。今後、各地域の結果の蓄積が待たれる。

PCR法は、二次検査判定保留者の8名中4名に施行され、すべて陰性であった。判定保留者は今回の調査では13.8% (8/58)であった。流行地に比して非流行地に多い傾向が指摘されており、既存の報告どおりの結果を示した⁶⁾。またPCR法が陽性であった場合は「HTLV-1キャリアとして取り扱い」、陰性であった場合は「完全にHTLV-1キャリアを否定することがで

きない」。しかし「キャリアでない可能性が高いが、積極的に完全人工栄養を勧めるエビデンスもない」とされている。PCR法陰性が完全にHTLV-1キャリアでないという現状⁷⁾では、PCR法が陰性で普通母乳栄養をした場合の児への感染率を調査することが、今後の正しい母乳投与方法につながる唯一の道と思われる。PCR法を実施するか否かは各個人の考えによるが、PCR法検査を実施しなかった場合はキャリアの可能性を念頭に置いた乳汁栄養法が、少ない総数ながら高率に選択されていた。母乳投与の利点を考えた場合、またPCR法が陰性であるかもしれない場合を考えると、PCR法を選択すべきか否かは患者自身にとって難しい選択となるに違いない。しかし、最終的に重要なことは「二次検査判定保留者の中から、各乳汁栄養法によりどのくらいの頻度で児への感染が起こるか」という事実である。しかしこれは、現時点ではなく、次世代の乳汁栄養法の確立に大きな関与を及ぼす事象である。残念なことにわれわれの調査では、これら8名の新生児へのHTLV-1感染の有無は不明であった。この事象を各地域より集積し解析することが重要であることはいまでもない。

奈良県における妊婦の真のキャリア率は、二次検査とPCR法を未施行の26名を考慮すると、0.088% (48/54,589) ~ 0.136% (74/54,589) の間であった。また今回の二次検査の陽性率が60%であったことを考慮すると、真のキャリア率はおよそ0.117% (64/54,589) と推定される。この真のキャリア率を報告のある7都道府県と比較すると、流行地である九州各地 (0.56 ~ 3.49%) に比較し低値であるが、非流行地である東京都 (0.079%) と同等であった⁶⁾。また未確認HTLV-1キャリアは、一次スクリーニング陽性妊婦中の28% (26/93) と高率であり、母乳投与が新生児へもたらす利点や今後のフォローアップを考慮し、さらには生涯発症率は20名に1人と高率なこと、および「発症の関与は、HTLV-1ウイルス量に依存する」⁸⁾ という発症予知が可能と取れる報告もあり、二次検査や

PCR法による正確な診断が、妊婦である若年齢より実施されることが望ましい。

現時点でのキャリア妊婦に対する乳汁栄養法は、完全人工栄養、短期母乳栄養と凍結母乳栄養の3つの方法が推奨されている⁹⁾。これらの方法における児への感染率は、大規模調査によるものではないが、普通に母乳投与した場合の15~20%に比して、完全人工栄養法では約3%になるというデータが存在する (長崎県¹⁰⁾; 母乳栄養20.5%, 人工栄養2.4%, 鹿児島県¹¹⁾; 母乳栄養19.6%, 人工栄養4.8%)。奈良県においては次世代HTLV-1継代high risk groupの91%の妊婦に対し、推奨されるこれらの乳汁栄養法が実施されていたが、未確認HTLV-1キャリアの1名に対して普通母乳栄養がされていた。この理由は記載がないため不明であるが、この選択は強い患者本人の意思以外はカウンセリングを強化し柔和していく必要がある。一方、確定HTLV-1キャリアと未確認HTLV-1キャリアを比較した場合、前者は完全人工栄養を後者は凍結母乳栄養を選択する比率が有意に高いという結果を得た。これは、未確認HTLV-1キャリアの88% (23/26) が、妊娠産褥期にカウンセリングを受け、母親が母乳のメリットである低アレルギー、受動免疫作用、母子相互間の絆、経済性や利便性などを理解し熟考した結果と思われる。しかし、最近3カ月以下の短期母乳栄養は感染率を低下させるが、人工栄養に比較し感染率が高いとの論文²⁾もあり、今後の報告に注意を払う必要がある。

HTLV-1保健指導マニュアルでは「HTLV-1の妊婦採血時期は、妊娠30週ごろまでには実施し、妊娠35週ごろまでにはキャリアの診断を付け説明する」ことを推奨している¹²⁾。さらに「妊娠初期に説明を実施する場合は、精神状態の安定が不備のことがあり注意を要する」との記述もある。今回のHTLV-1キャリア妊婦への告知時期と場所に関する意識調査結果において、妊婦健診実施施設と未実施施設の2群間において有意差を認めなかったが、HTLV-1キャリア妊婦への説明を「結果が出しだい」とした施設

が37% (27/73) 存在した。一次スクリーニング検査の56% (52/93) が妊娠初期に、またその結果も同時期に実施されていることから推測すると、二次検査の実施時期も妊娠初期に実施され、HTLV-1キャリアの告知された時期も妊娠初期である妊婦が複数存在した可能性が高い。一方、HTLV-1キャリア告知場所に関しても、一般外来妊婦健診時に実施する施設が多数存在 (70%=51/73) していた。また確定HTLV-1キャリアではカウンセリングをしていない比率が52% (25/48) と約半数を占めており、今後、HTLV-1キャリア告知時に同時にカウンセリングを実施することが望ましいと考えられる。以上より、各施設におけるHTLV-1キャリアへの告知の時期および場所はHTLV-1保健指導マニュアル¹²⁾を手本にし、カウンセリングも含め再度検討する必要があると思われた。

「新生児への感染の有無を知っている」と回答した産婦人科施設は1施設のみ、新生児として2名であった。新生児への感染の有無は産婦人科医師ならば誰もが興味をもつが、感染の有無が最終的に確定するのが生後3歳時以降であるため、分娩を扱った産婦人科医師に新生児のHTLV-1感染の有無を把握することを期待できない。母子のフォローアップに関しては、次施設への紹介が必要と考えられる妊婦と新生児の約2/3は未紹介であり、早急に改善される必要がある。また行政施設への指導や助言、カウンセリングのための紹介率は極端に低く、確定HTLV-1キャリアの14.6% (7/48) であり、分娩後のフォローアップに至っては、行政施設への依頼は0%であった。確定HTLV-1キャリアおよびその母より出生した新生児の今後のことを考えると、行政施設をもっと有効に活用する必要がある。なぜなら、本疾患は数年間ではなく数十年間にわたり各個人をフォローアップする必要がある疾患であるため、また確定HTLV-1キャリアよりのHTLV-1関連疾患発症の正確なデータを得るためにも、行政が中心となり各患者個人を把握するのが最も有用な方向と考えるからである。現在、厚生労働科学研究の生

育疾患克服等次世代育成基盤研究事業として「HTLV-1母子感染予防に関する研究：HTLV-1抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」(研究代表者 板橋家頭夫)¹³⁾ という研究が施行されている。この研究のフォローアップをする対象は、二次検査 (WB法) で母親が陽性または判定保留であった新生児である。この新生児に、推奨されている3つの乳汁栄養法または希望者には普通母乳栄養を説明後に選択させ、その後の新生児感染の有無を3歳時点で確認し、各栄養法によるHTLV-1感染頻度の違いをみる大規模研究である。判定保留者にはPCR法を無償で施行し、PCR法陰性および陽性者に対してもどのような乳汁栄養法が良いのかを探る研究でもある。奈良県では奈良県立医科大学がこの研究協力予定施設になり準備調整中である。研究班はこの研究を各都道府県の総合周産期センターや地域周産期センターに依頼しているが、患者の視点に立って考えると「行政が中心となり保健所等の地域の行政施設を用いて、カウンセリングや長期のフォローアップを実施する」という方法の方が、受診時の利便性が良く、長期間の継続が可能と思われる。そして、実際の年間HTLV-1キャリア妊婦による出産は、各地域のキャリア妊婦数にもよるが (奈良県では今回の調査で年間10から13名程度増である)、非流行地域の行政施設がフォローアップするとしても困難な数ではない。非流行地域の各行政施設でのフォローアップは、各地域行政の公費を用いても低費用での運用が可能であると思われる。患者という個人の長期フォローアップは、個人情報も関わるために医師のみでは困難であり、最終的には地域の行政とタイアップしなければ実現は不可能であろう。今後は各都道府県に母子感染対策協議会が設置され、行政施設におけるHTLV-1キャリア妊婦への対策が整備される⁵⁾ ため、この紹介率を上げることが、HTLV-1キャリアの精神状態を含めたQOLの向上につながると思われる。

結 論

今回のアンケート調査を実施することにより、奈良県におけるHTLV-1キャリアの年間分娩数が約10から13であり、乳汁栄養の推奨方法がほぼ順守されている現状を把握できた。その反面、以下の反省点が明らかになった。1. 一次スクリーニング陽性妊婦中における二次検査未施行率が28% (26/93) と高率であった。2. 判定保留者に対するPCR施行率が50% (4/8) と低率であった。3. 確定HTLV-1キャリア妊婦に対してのカウンセリング率が48% (23/48) と低率であった。4. HTLV-1キャリア妊婦への告知に関して、妊娠初期の一般外来妊婦健診時にご主人を含め実施した施設が複数存在した。5. 次世代HTLV-1継代high risk groupの母児ともに、次施設へのフォローアップのための紹介が1/3程度と非常に低かった。6. HTLV-1の新生児への感染有無も分娩を取り扱った産婦人科医がほとんど把握できていなかった。

奈良県における産婦人科施設は、以上の点を改善し、HTLV-1キャリア妊婦を現時点で考えられている最良の方法にて指導できるよう啓発活動を実施する必要性を再確認した。

参考文献

- 1) Kinoshita K, Amagasaki T, Hino S, et al. : Milk-borne transmission of HTLV-1 from carrier mothers to their children. *Jpn J Cancer Res*, 78 : 674-680, 1987.
- 2) Hino S : Establishment of milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) : the ATL prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 87 : 152-166, 2011.
- 3) 厚生労働省 : 妊婦健康診査におけるHTLV-1抗体検査の実施に関する通知の改正について。
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000000thw2.html>
- 4) 厚生労働省 : HTLV-1キャリア指導の手引き : 平成22年度厚生労働科学研究費補助金「本邦における

HTLV-1感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」(研究代表者 山口一成)

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_d.pdf

- 5) 厚生労働省 : HTLV-1総合対策
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_a.pdf
- 6) 厚生労働省 : HTLV-1母子感染予防対策医師向け手引き : 平成21年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「HTLV-1の母子感染予防に関する研究」報告書(改訂版)(研究代表者/齋藤滋富山大学大学院教授)
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/boshi-hoken16/dl/04.pdf>
- 7) 長谷川寛雄 : HTLV-1感染の検査と臨床 HTLV-1感染症の臨床検査. 機器・試薬, 34 : 453-466, 2011.
- 8) Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. : Human-T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers a nationwide prospective study in Japan. *Blood*, 116 : 1211-1219, 2010.
- 9) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会(編集・監修) : CQ612妊娠中のHTLV-1抗体陽性が判明した場合は? 産婦人科診療ガイドライン産科編2011. p270-272, 2011.
- 10) 嶽崎俊郎 : 分担課題 鹿児島県におけるHTLV-1キャリア母からの出生児における追跡研究(齋藤滋 HTLV-1の母子感染予防に関する研究班). 厚生労働科学研究費補助金研究事業研究班 平成21年度総括・分担研究報告書, p59-61, 2010.
- 11) 増崎英明 森内浩幸 三浦清徳 : 分担課題 長崎県におけるHTLV-1母子感染対策の実績と今後の課題(齋藤滋 HTLV-1の母子感染予防に関する研究班). 厚生労働科学研究費補助金研究事業研究班 平成21年度総括・分担研究報告書, p39-52, 2010.
- 12) HTLV-1母子感染予防対策保健指導マニュアル : 平成22年度厚生労働科学特別研究事業「ヒトT細胞白血病ウイルス-1型 (HTLV-1) 母子感染予防のための保健指導の標準化に関する研究」(研究代表者 : 森内浩幸 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科教授)
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou29/iryu.html>
- 13) HTLV-1母子感染予防研究班ウェブサイト
<http://htlv-1mc.org/>

【症例報告】

胎児リスクを低減するために必要最小限の抗てんかん薬量での
管理を試みたてんかん合併妊娠3症例

林 永修¹⁾, 桂木真司²⁾, 長田奈津子³⁾, 田畑知沙³⁾
小川晴幾³⁾, 當間圭一郎⁴⁾, 田中順子⁵⁾, 山柁誠一¹⁾

- 1) 阪南中央病院産婦人科
- 2) 国立循環器病研究センター周産期・婦人科
- 3) 大阪厚生年金病院産婦人科
- 4) 住友病院神経内科
- 5) 田中北梅田クリニック

(受付日 2012/6/11)

概要 抗てんかん薬 (AED) が、胎児に対する催奇形性のみならず、知能や行動への長期影響を有することが明らかにされ、てんかん合併妊婦に対して可能な限り低リスク・低用量のAED処方が求められている。一方、治療薬物モニタリングは、個々の症例における至適投与量を設定するうえで限界がある。母児のリスクを最小限にするためには、妊娠前に臨床経過に基づいた最適の投与量が設定されているべきであるが、非計画的な妊娠に遭遇することがしばしばある。今回われわれは、最適の投与量が設定されていない状態で妊娠に至った特発性全般てんかん合併3症例を経験した。胎児リスクを低減すべく、発作抑制の経過、血中濃度、および脳波所見から総合的に判断して、AED投与を必要最小限にするようてんかん合併妊娠の管理を試みた。2症例においては、妊娠初期に多剤から単剤療法に変更すること、あるいは多剤療法下で高用量の薬剤を減量することにより、胎児リスクを低減した。妊娠経過や児の短期予後も正常であった。1症例においては不正な服用状態のうえに薬物減量が重なって、妊娠中に発作が発生した。このような管理のためには、てんかん専門医とのより緊密な連携、患者およびその家族に対する十分な説明が必要であると考えられた。〔産婦の進歩 65 (3) : 261 - 267, 2013 (平成25年8月)〕

キーワード：女性てんかん患者、妊娠、抗てんかん薬 (AED)、バルプロ酸ナトリウム (VPA)、治療薬物モニタリング (TDM)

【CASE REPORT】

Management of epilepsy during pregnancy with antiepileptic drugs at the lowest effective dose to reduce the fetal risk ; three cases

Eishu LIN¹⁾, Shinji KATSURAGI²⁾, Natsuko NAGATA³⁾, Chisa TABATA³⁾
Haruki OGAWA³⁾, Keiichiro TOMA⁴⁾, Junko TANAKA⁵⁾ and Seiichi YAMAMASU¹⁾

- 1) Department of Obstetrics and Gynecology, Hannan-Chuo Hospital
- 2) Perinatology and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center
- 3) Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Kosei-Nenkin Hospital
- 4) Department of Neurology, Sumitomo Hospital
- 5) Tanaka Kitaumeda Clinic

(Received 2012/6/11)

Synopsis Because antiepileptic drugs (AEDs) have a long-term influence on intelligence and behavior as well as teratogenicity for the fetus, AEDs with a lower risk to the fetus should be used at the lowest effective dose possible. The optimal dose based on the clinical course should be set before pregnancy to minimize the risk to the mother and child. However, the pregnancy of a woman with epilepsy (WWE) is not always planned.

We encountered three patients with idiopathic generalized epilepsy, who became pregnant before the optimal regimen had been set. To minimize the risks to the fetus and mother, we adjusted the AED prescription mainly based on the course of seizure control. In two cases, we were able to reduce the fetal risk of the AEDs by switching from multiple drug treatment (MDT) to monotherapy or by reducing the dose of more teratogenic AEDs under MDT. In both cases, the perinatal outcomes of the mother and neonate were favorable. In the third case, seizures occurred due to insufficient treatment associated with excessive reduction of the AED dose and poor compliance of the patient with the prescription of AED. To achieve optimal obstetric and neonatal outcomes, adjustment of the AED prescription after conception should be made under closer cooperation between obstetricians and neurologists, while providing accurate information and counseling for the WWE and her family. [Adv Obstet Gynecol, 65(3) : 261-267, 2013 (H25.8)]

Key words : woman with epilepsy (WWE), pregnancy, antiepileptic drug (AED), sodium valproate (VPA), therapeutic drug monitoring (TDM)

緒 言

てんかんは全妊娠の5~10/1000に伴う合併症であり、決してまれではなく、治療は薬物療法が主体となる。抗てんかん薬 (antiepileptic drug ; AED) については従来胎児の催奇性が知られているが、近年、児の知能や行動への長期的影響が明らかにされ、欧米では妊婦のAED服用に対してより慎重な管理方針が求められつつある (food and drug administration¹⁾ ; FDA)。妊娠中は、血中蛋白との結合率等の影響でバルプロ酸 (VPA) などのAEDの治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring ; TDM) が有効な指標とならない。そこで、妊娠前に発作のない状態を実現する最小の投与量を求めておいたうえでの計画的妊娠が理想的である。しかし、実際には非計画的妊娠は少なくなく、その場合においてもAEDの量は妊娠期間を通じて必要最小限とすべきであると考えられる。今回われわれは、VPA投与を中心として治療された特発性全般てんかん合併妊娠の3症例について報告する。児の神経学的リスクを減らすべく、妊娠判明後にVPAの投薬調整が行われ、2症例は妊娠中に発作なく分娩に至った。1症例は服薬コンプライアンスが不良のため妊娠後期に発作が発生した。本報告で、てんかん合併妊娠の個別対応の必要性と困難さを提示したい。

症 例

症例 1

分娩時年齢24歳の初回妊娠例。既往歴とし

て18歳ごろから意識消失を伴うけいれん発作を年2回認め、23歳時発作後に初めて神経内科を受診した。脳波で多棘徐波複合が認められ、若年ミオクロニーてんかんと診断され、VPA 200mg/日+ラモトリギン (LTG) の多剤療法が開始された。LTGは1回25mgの隔日経口投与から始まり、漸増の後50mg/日になっていた。FDAの催奇性誘発分類ではVPAよりLTGが比較的安全とされているが、VPA+LTGで催奇性のリスクが高まることが知られているため^{2,3)}、本症例においては将来の妊娠を想定して、LTGの至適投与量が確立されるまでVPA+LTGの多剤療法を行い、LTGを漸増して最終的にLTGの単剤療法に切り替える予定であった。そして、挙児希望の際は事前に連絡するように指導されていた。

神経内科受診の1カ月後に産婦人科を受診し、妊娠7週と診断された。産科医と神経内科医の協議のうえで当初の予定を変更し、LTGを中止してVPAの単剤療法に変更した。VPAを400mg/日に増量し、葉酸の内服 (4mg/日) を開始した。VPA増量後の血中濃度は、妊娠9週1日には16.64 μ g/ml (有効血中濃度40~120 μ g/ml)、妊娠25週4日には19.95 μ g/mlであった。妊娠15週1日の脳波では、多棘徐波複合は認められなかった。妊娠18週4日に施行された頭部MRI・MRアンギオグラフィーでは、頭蓋内に器質的病変は認められなかった。VPAの血中濃度は一般的有効濃度域よりも低いが、脳波の改善が認められ臨床経過が良好であったため、この投与量を本症例の有効量と判断した。

妊娠期間中、てんかん発作は発生せず、血圧や尿蛋白などにも異常なく経過した。妊娠40週0日に体重3630gの児を自然経膈分娩で出産した。分娩中の胎児心拍に異常は認められず、5分後Apgar scoreは10点であった。

症例 2

分娩時年齢20歳の初回妊娠例。既往歴として、12歳時意識消失を伴う全身性けいれん発作を発症した。近医小児科にててんかんと診断され、VPA 1000mg/日の単剤療法が開始された。発作が再発したために17歳時てんかん専門医に転医となり、脳波で全般性棘徐波複合が認められ、若年欠伸てんかんと診断された。VPA 1000mg/日の高用量では妊娠時に胎児へのリスクが高い。この投与量でも治療効果が不十分であったため、クロナゼパム (CZP) 1mg/日を追加して、多剤療法に変更した。その後、脳波の改善が認められVPAは800mg/日に減量された。以後は脳波を見ながらCZPを漸減する方針であったが、CZP量を調整する前、20歳時に産婦人科受診して妊娠6週と診断された。

てんかん専門医と産科医の協議の結果、難治性のてんかんであり、CZPを中止すると発作のリスクが高くなると考えられたので、妊娠中も多剤療法を続行することとなった。ただし、妊娠6週のVPAの血中濃度は65.50 μ g/mlと十分な有効血中濃度を保っていたことから、減量可能と判断してVPAは600mg/日への減量を行った。同時に葉酸2mg/日の内服が開始された。妊娠期間中てんかん発作は発生せず、血圧や尿蛋白などにも異常なく経過した。

妊娠40週5日に体重3082gの児を経膈分娩した。子宮口全開大後、変動一過性徐脈の反復が認められ、体位変換と酸素投与にて対応した。娩出時、児の頸部に臍帯巻絡が認められ、臍帯動脈血ガスはpH 7.13, BE -5.1で、5分後Apgar scoreは7点であった。分娩当日のAEDの血中濃度は、VPA 40.03 μ g/ml, CZP 7.2ng/ml (有効血中濃度10~70ng/ml)であった。その後、母児ともに経過に異常は認められなかった。AEDによって臍帯動脈血pHの低下が生じ

ることは報告されておらず、アスフィキシアの原因として臍帯圧迫の可能性が高いと考えられた。

症例 3

分娩時年齢21歳の初回妊娠例。既往歴として15歳の時に全身性強直間代性けいれん発作を認めた。小児神経・てんかん専門医を受診し、脳波で棘徐波複合が認められ、若年ミオクロニーてんかんと診断されてVPA 600mg/日の単剤療法が開始された。以後も脳波異常が持続していたが発作は発生しなかった。治療の重要性に対する本人の理解が低いこと、および本人の服薬が不規則である(まったく服薬を忘れてしまう日があったり、または1日に400mgしか服用していなかったりする)ことが、てんかん専門医によって認識されていた。

21歳時妊娠に至ったがそれは非計画的なものであり、産婦人科初診時には妊娠9週2日となっており、葉酸(4mg/日)の投与を開始された。同日のVPAの血中濃度は13.07 μ g/mlであった。治療を開始してから妊娠までの約6年間に脳波異常が持続していたもののけいれん発作がなかったことから、てんかん専門医との協議のうえVPAを400mg/日に減量した。妊娠13週3日の脳波で両側前頭葉に3Hzの棘徐波複合が認められたが、妊娠前の所見に比して増悪所見が認められず発作もなかったため、さらに4週後にVPAを300mg/日に減量した。

妊娠37週6日に自宅で1~2分間持続のけいれん発作が発生した。来院後、再び9分間の全身性強直間代性けいれんが発生し、ジアゼパム坐剤10mgを経直腸投与した。発作直後の現症として、意識レベルJCS II-10, 血圧119/72mmHg, 脈拍130/分, SpO₂ 97% (room air), 体温36.6 $^{\circ}$ C, 両側瞳孔径2/2mm, 瞳孔不同を認めず。対光反射+/+であった。嘔吐があり、口腔内吸引を施行した。発作中約7分間、70bpmまで低下した胎児徐脈が認められた。発作の10分後、JCS I-2となり、30分後意識清明となった。血液検査結果としてWBC 8800/ μ l, Hb 10.5g/dl, Plt 265,000/ μ l, AST 32IU/l, ALT 46IU/l, UA 7.1mg/dl, BUN 10mg/dl, Cr 0.52mg/dl, Na

138mmol/l, K 3.8mmol/l, Cl 103mmol/l, Glu 78mg/dlであり、とくに異常を認めなかった。

発作後の問診にて妊娠中も不正確な服用を続けていたことが判明した。翌日からVPAを400mg/日に増量し、再度服薬指導を行った。VPA増量後の血中濃度は14.83 μ g/ml (38週2日)であり、その後発作は発生しなかった。妊娠中、母体の血圧や尿蛋白などには異常は認められず、妊娠38週5日に体重2898gの児を自然経陰分娩で出産した。分娩中、胎児心拍にも異常は認められなかった。臍帯動脈血ガスはpH 7.341, BE -0.8で、5分後Apgar scoreは9点であった。

考 察

てんかん合併妊娠の管理において最も憂慮されることは、けいれん発作が母児に及ぼす影響である。イギリスの統計では、てんかん合併妊娠症例の母体死亡率は一般群の約10倍である²⁾。とくにコントロール不良症例には、てんかん重積発作や突然死 (sudden unexpected death in epilepsy ; SUDEP) のリスクがあり⁴⁻⁶⁾、妊娠中のてんかん重積発作29例中、胎児死亡率は50% (29例中14例)、母体死亡は31% (29例中9例)と報告されている⁷⁾。またてんかん発作時には胎児心拍異常が発生することが報告されており⁸⁻¹⁰⁾、Adabらは、妊娠中の5回以上の強直間代性けいれん発作が児の言語に関する知能 (Verbal IQ) に影響を与えると報告している²⁾。しかし、これらの報告からは、母児の予後に影響を及ぼすてんかん発作のレベルは非常に重度

なものに限られるともいえる。

本邦において、けいれん発作抑制を最優先して、てんかんの薬物療法が行われてきた。そのなかでAEDの血中濃度が重要視されて、以前は妊娠中各三半期および産後すぐに、あるいはもっと頻繁にTDMを行うように産科成書に記載されていた。しかしながら、妊娠中の体液希釈や血中蛋白濃度の低下によってAEDの総血中濃度が低下するものの、薬効のある遊離型濃度はこの変化に連動しないことが指摘されていた。欧米では遅くとも1980年代後半ごろより、AEDの総血中濃度に基づいて投与量を調整すべきではないと勧告されていた¹¹⁻¹³⁾。欧米のガイドラインや産科成書においても、妊娠中の定期的なTDMは必ずしも必要ではなく、服薬状況や薬物毒性または薬剤の過量投与を確かめる場合にのみ、血中濃度を測定すべきであるという見解になっている^{6,14,15)}。実際、積極的なAEDの血中濃度モニタリングにより妊娠中のてんかん発作のコントロールが改善されるエビデンスは確立されていない^{13,16)}。日本神経学会および日本てんかん学会もTDMによらず、服薬が規則的であるにもかかわらず発作が悪化したときのみAEDの増量を行うべきとしている^{17,18)}。

妊娠初期に投与されたAEDに用量依存的な催奇性があることが知られているが (表1)¹⁹⁾、最近の研究において、ある種のAEDが用量依存的に児の知能発達に悪影響を与えることが明らかとなった (表2)。米英におけるAED胎

表1 AEDの用量と催奇性の関係 (文献19より改変)

AED	妊娠時の投薬量 (mg/日)	2カ月までに診断 された形態異常	1年までに診断 された形態異常
CBZ	< 400	1.3%	3.4%
	400~1,000	3.2%	5.3%
	≥ 1,000	7.7%	8.7%
LTG	< 300	1.7%	2.0%
	≥ 300	3.6%	4.5%
PB	< 150	4.2%	5.4%
	≥ 150	13.7%	13.7%
VPA	< 700	4.2%	5.6%
	700~1,500	10.4%	10.4%
	≥ 1,500	24.2%	24.2%

CBZ carbamazepine, LTG lamotrigine, PB phenobarbital, VPA sodium valproate.

内曝露児を6歳まで追跡するNEAD studyの3歳での中間報告では、VPA投与群において有意に平均IQが低かった²⁰⁾。Bromleyらも生後24カ月までの追跡でVPA曝露群で全体的な発達レベルが低かったことを報告した²¹⁾。Cummingsらは9～60カ月の児で、VPAだけではなくカルバマゼピン群でも発達障害が多いと報告した²²⁾。Nadebaumらも学齢期に達した児で言語機能がVPAにより障害されやすいと報告した²³⁾。これらの事実を基に2011年6月にFDAは、妊娠中のVPAをはじめとするAED服用によって、児の知能への影響の可能性がある¹⁾と発表した。

さらに、妊娠中の母体のVPA服用が子どもの行動に影響を及ぼすことも懸念されている。ある後向き研究では、てんかん女性から生まれた子どもにおいて、在胎時にVPAに曝露した子どもの日常生活の作業や社交術に関しては、他のAEDに曝露された子どもたちより得点が低かった^{24,25)}。同じ研究グループの前向きコホート研究において、コントロール群に対し、VPA単剤療法に曝露された児の神経発達障害のオッズ比は6.05、VPAを含む多剤療法に曝露された児のオッズ比は9.97、診断された神経発達障害のなかで自閉症スペクトラム障害が最も多かったことが報告された²⁶⁾。さらに、最近のデンマークの研究でも健常者の子どもと比較して、在胎期にVPAに曝露した子どもの自閉症スペクトラム障害の相対危険度は2.6であった²⁵⁾。

児への形態異常および神経学的なリスクから、妊娠可能な女性でてんかん患者について、現行のガイドラインでは以下の条件を満たした後に妊

娠に臨むように推奨している²⁷⁾。①てんかんの発作型と症候群に最も有効なAEDを選択する。②可能な限り最少有効量の単剤療法にする。③葉酸の補充を行う。しかし現実には非計画的に妊娠となることが多く、妊娠初診が器官形成期を過ぎた時期となる場合がある。その場合であっても、児の神経機能障害を低減させるために、妊婦においてはAED、とくにVPAは必要最小限の投与量とすることが必要である。そのため明確なプロトコルは確立されておらず、発作抑制の経過、服薬状況、血中濃度、および脳波所見から総合的に判断することになる。なかでも発作抑制の経過が最も重要であり、妊娠までに9カ月以上発作のない患者は、妊娠中に発作が生じる確率が低いとされている¹⁶⁾。

今回われわれは、てんかん合併妊娠の管理において、催奇性のみならず神経機能発達における児へのリスクも軽減するためにAEDの用量を最小限にすることを試みた。本報告の3症例はいずれも非計画的妊娠であったため、妊娠後に投薬量および薬剤の組み合わせを表3のごとく変更した。基本的にAEDの総血中濃度によらず発作抑制の臨床経過を重視し、脳波所見も参考にしたが、そのためには以前にも増しててんかん専門医の総合判断力に拠るところが大きかった。したがって、産科医は専門医師と緊密に連携し、表4に挙げた事項を確認しつつ診療を続ける必要があると考えられる。症例1および症例2は結果として、けいれん発作を生じなかった。症例3においては服薬のコンプライアンス不良があった。最小限のAED用量とする

表2 AEDの知能・神経発達への影響

	CBZ	PHT	VPA	LTG
Adab, 2004 ²⁰⁾	N. D.	N. D.	Verbal, D. D. [†]	---
Gaily, 2004 ²⁹⁾	N. D.	---	Verbal, D. D.	---
Meador, 2009 ²⁰⁾	N. D.	N. D.	Verbal, D. D. [‡]	N. D.
Bromley, 2010 ²¹⁾	N. D.	---	Verbal, Non-verbal D. D. [§]	N. D.
Meador, 2011 ³⁰⁾	Verbal, D. D.	Verbal	Verbal, Non-verbal, D. D.	Verbal
Cummings, 2011 ²²⁾	S. D.	---	S. D.	N. D.
Nadebaum, 2011 ²³⁾	N. D.	---	S. D.	N. D.

CBZ carbamazepine, LTG lamotrigine, PHT phenytoin, VPA sodium valproate.
S. D. significant difference; N. D. no significant difference; D. D. dose dependent
[†] ≥ 800mg/day; [‡] ≥ 1,000mg/day; [§] ≥ 900mg/day

表3 妊娠時および妊娠中の投薬状況

症例	妊娠時	変更後
1	多剤 (VPA 200mg/日+LTG)	単剤 VPA増量 (VPA 400mg/日)
2	多剤 (VPA 800mg/日+CZP)	多剤 VPA減量 (VPA 600mg/日+CZP)
3	単剤 (VPA 600mg/日)	単剤 VPA減量 (VPA 300mg/日)

表4 てんかん合併妊娠症例の注意事項

リスク	AEDについて
母体: 発作, 他の合併症の有無*	レジメが至適かどうか
胎児: 治療薬の催奇性, 長期的影響 (知能・神経発達) 服薬状況 (コンプライアンス)	種類, 投与量, 単剤か多剤か 血中濃度測定 (必要時)

*例えば, カルバマゼピン (CBZ) は甲状腺ホルモン濃度の低下や刺激伝導の抑制による心機能悪化のリスクがある。

表5 葉酸投与についての勧告

日本神経学会 2010 ³⁾	一部のAEDは血中葉酸濃度を低下させることが知られており, 非妊娠時から0.4mg/日程度の補充が望ましい。
AAN/AES 2009 ²⁸⁾	すべての妊娠可能な女性は, 非妊娠時から0.4mg/日以上葉酸摂取が推奨されている。AEDを服用している妊婦の葉酸摂取による催奇性のリスク軽減に関する情報は不十分であるが, 葉酸摂取に関する勧告を否定する根拠もない。また女性てんかん患者が0.4mg/日より高用量の葉酸を摂取することでより高い保護効果を得られるかどうかに関するエビデンスは不十分である。
日本産科婦人科学会 2011 ³¹⁾	葉酸拮抗作用のある薬剤服用者は, 血中葉酸濃度低下による神経管閉鎖障害 (NTDs) 発症ハイリスク女性と考えられ, 妊娠前から妊娠3カ月まで4~5mg/日の葉酸摂取を考慮する対象者と考えられる。しかし薬剤によるNTDsの増加が, 葉酸摂取で抑えられるという試験結果はまだ示されていない。また4mg/日という用量はNTDs再発予防の研究に基づき提案されたもので, 抗けいれん薬を服用している女性での有効量のエビデンスはない。

AAN: American Academy of Neurology/AES: American Epilepsy Society

ためには定期的な服用が大前提であり, 一連のVPA減量と同時に服薬指導の徹底が不可欠であったがこれを怠ってしまい, 結果としてけいれん発作およびそれに伴う胎児の遷延徐脈が発生してしまった。妊娠中のAED投薬に際しては, 患者およびその家族への十分な説明が必須であることを再認識した。

葉酸の補充については各学会は表5のように勧告している。この中で, AEDの催奇性リスクを軽減するために必要な葉酸の摂取量についてのエビデンスが不十分であることが記載されている。日本神経学会, AAN/AES (American Academy of Neurology/American Epilepsy Society) の勧告に比して, 日本産科婦人科学会の推奨投与量が明らかに多い。症例2の妊娠中の葉酸投与量は2mg/日であったが, この服

用量で葉酸の血中濃度は20ng/ml以上と高値であった。この後, われわれはAED服用中の女性においては妊娠前から葉酸濃度を測定し, 低い女性には食事指導, それでも改善がない場合は葉酸1mg/日の投与を行うこととしており, この方針で十分な血中濃度を得ている。

総括

最近AEDに曝露した胎児に, 催奇形リスクのみならず児のIQや社会適応力に関するリスクが存在することが明らかとなった。今回, 最適の投与量が設定されていない状態で妊娠に至ったてんかん3症例に対し, 妊娠中にAED投与量が最少となるように調節を試みた。このような管理のためには, てんかん専門医とのより緊密な連携, 患者およびその家族に対する十分な説明が必要であると考えられた。

参考文献

- 1) FDA Drug Safety Communication : Children born to mothers who took Valproate products while pregnant may have impaired cognitive development <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm261543.htm#data> 2011.
- 2) Adab N, Kini U, Vinten J, et al. : The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 75 : 1575-1583, 2004.
- 3) 日本神経学会 : てんかん治療ガイドライン2010. p114-125. 医学書院, 東京, 2010.
- 4) Surges R, Thijs RD, Tan HL, et al. : Sudden unexpected death in epilepsy : risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol*, 5 : 492-504, 2009.
- 5) Shorvon S, Tomson T. : Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet*, 378 : 2028-2038, 2011.
- 6) National Institute for Health and Clinical Excellence : The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care (update). (Clinical guideline 137.) 2012. <http://guidance.nice.org.uk/CG137>
- 7) O'Brien MD, Gilmour-White SK : Management of epilepsy in women. *Postgrad Med J*, 81 : 278-285, 2005.
- 8) Crawford P : Epilepsy and pregnancy. *Seizure*, 10 : 212-219, 2001.
- 9) Sahoo S, Klein P : Maternal complex partial seizure associated with fetal distress. *Arch Neurol*, 62 : 1304-1305, 2005.
- 10) Maromi N, Sean D, Joyce L : A maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate. *Neurology*, 51 : 904-906, 1998.
- 11) Dodson WE : Level off. *Neurology*, 39 : 1009-1010, 1989.
- 12) Brodie MJ, Dichter M : Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med*, 334 : 168-175, 1996.
- 13) Adab N : Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs during pregnancy and in the postpartum period : is it useful? *CNS Drugs*, 20 : 791-800, 2006.
- 14) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. : Williams Obstetrics 23rd. p1166-1167, McGraw- Hill, New York, 2009.
- 15) Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, et al. : Obstetrics : Normal and Problem Pregnancies 6th. p1044-1051, Saunders, Philadelphia, 2012.
- 16) Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. : Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review) : I. Obstetrical complications and change in seizure frequency. *Epilepsia*, 50 : 1229-1236, 2009.
- 17) 井上有史, 藤原建樹, 飯沼一字, 他 : 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. てんかん研, 23 : 249-253, 2005.
- 18) 日本神経学会 : てんかん治療ガイドライン2010. p106-113. 医学書院, 東京, 2010.
- 19) Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. : Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs : an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*, 10 : 609-617, 2011.
- 20) Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. : Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*, 360 : 1597-1605, 2009.
- 21) Bromley RL, Mawer G, Love J, et al. : Early cognitive development in children born to women with epilepsy : A prospective report. *Epilepsia*, 51 : 2058-2065, 2010.
- 22) Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. : Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*, 96 : 643-647, 2011.
- 23) Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, et al. : Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*, 76 : 719-726, 2011.
- 24) Vinten J, Bromley RL, Taylor J, et al. : The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav*, 14 : 197-201, 2009.
- 25) Tomson T, Battino D : Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*, 11 : 803-813, 2012.
- 26) Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, et al. : The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84 : 637-643, 2013.
- 27) Meador KJ, Pennell PB, Harden CL, et al. : Pregnancy registries in epilepsy. *Neurology*, 71 : 1109-1117, 2008.
- 28) Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. : Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review) : III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding. *Epilepsia*, 50 : 1247-1255, 2009.
- 29) Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, et al. : Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology*, 62 : 28-32, 2004.
- 30) Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. : Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain*, 134 : 396-404, 2011.
- 31) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 (編集・監修) : 産婦人科診療ガイドライン 産科編2011. p51-53, 2011.

[CASE REPORT]**Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome with rotated double vaginae ; a case report**

Aya YOSHIDA, Hitomi DOIDA, Genichiro SUMI, Tomomi NAKAMURA
Hisahide SUGIMOTO and Katsuhiko YASUDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Takii Hospital, Kansai Medical University

(Received 2013/1/7)

Synopsis We report a case of Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW) syndrome, which is a rare occurrence among female genital anomalies. A 12-year-old girl with a large ventral paravaginal cyst presenting with severe lower abdominal pain and dysuria during menstruation was referred for diagnosis and treatment. Trans-abdominal and transrectal ultrasonography revealed a large pelvic cyst and a normal uterus posterior to the urinary bladder. After the drainage of the ventral paravaginal cyst, magnetic resonance imaging (MRI) revealed uterus didelphys associated with double vaginae rotated 90° clockwise at the middle level of the pubic symphysis, i.e., the lower segments of right and left vaginae were located on the ventral and dorsal sides, respectively. Drip infusion pyelography (DIP) and ultrasonography failed to visualize the right kidney and ureter. From these findings, we diagnosed the patient as HWW syndrome with rotated double vaginae. A vaginal septectomy was performed and the small external os of the right uterus was identified. The postoperative course was uneventful with complete disappearance of the lower abdominal pain and dysuria coincident with menstruation. In conclusion, the awareness of HWW syndrome is critical for adequate diagnosis and treatment in pubertal girls presenting with paravaginal and pelvic cysts that are accompanied by cyclic dysuria or lower abdominal pain concomitant with menstruation. Ultrasonography before and after aspiration of the paravaginal cyst as well as MRI after the aspiration is helpful modality for the correct preoperative diagnosis. [Adv Obstet Gynecol, 65(3) : 268-276, 2013 (H25.8)]

Key words : Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome, uterus didelphys, renal agenesis, rotated double vaginae

Introduction

Left and right Müllerian ducts converge approximately seven weeks after fertilization to form a Y shape¹⁾. The fused portion of the Müllerian ducts forms the uterovaginal primordium and develops into the uterine epithelium and glands. In vaginal development, the vaginal epithelium originates from the endoderm of the urogenital sinus, while the fibromuscular vaginal wall develops from the uterovaginal primordium. A pair of endodermal cell groups, also known as sinovaginal bulbs, originates from the site where the uterovaginal primordium is in contact with the urogenital sinus, and they grow upwards from the urogenital sinus towards the caudal end of the uterovaginal primordium to form the vagina. Thus, the upper vagina

originates from the Müllerian ducts, while the lower vagina originates from the urogenital sinus. In contrary to this conventional theory, it has been proposed that the vagina arises from the caudal segment of the Wolffian ducts, without participation of the Müllerian ducts²⁾; the left and right caudal segment of Wolffian ducts fuse and grow downward along the urethra to a separate opening in the vestibule to form the vagina. Female genital malformations, such as bicornuate uterus and uterus didelphys associated with double vaginae, occur mainly because of an interruption in the formation or development of the Müllerian and/or Wolffian ducts. Additionally, there is a strong association between congenital abnormalities of the reproductive system and the urinary system.

It is reported that the incidence of uterus didelphys is approximately 0.06%^{3,4)} and 43% of the cases is accompanied by unilateral renal agenesis⁵⁾. On the other hand, the incidence of unilateral renal agenesis is 0.1~0.2% and 37~70% of the cases exhibits congenital anomalies of female genital tract^{3,4)}. The occurrence of both obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis in uterus didelphys is comparatively rare. A case of obstructed hemivagina in association with uterus didelphys was first reported by Purslow⁶⁾ in 1922. Later, cases associated with ipsilateral renal agenesis were termed Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW) syndrome⁷⁻¹¹⁾, while cases of various Müllerian duct malformations, such as septate, duplicated and didelphys uteri, with renal anomalies including agenesis or other anomalies, were termed obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome¹²⁻¹⁴⁾.

In this paper, we report a case of HWW syndrome with 90 clockwise-rotated double vaginae, which was correctly diagnosed and successfully treated.

Case report

A 12-year-old girl consulted a private clinic complaining of dysuria and lower abdominal pain that intensified during menstruation. Menarche had occurred four months ago, and her menstrual cycle was almost regular. Since a large paravaginal cyst anterior to the vagina and a pelvic cyst posterior to the urinary bladder were noted by the physical examination, she was referred to our hospital for further evaluation and treatment.

Our initial examination revealed a large swelling in the vaginal vestibule and a large paravaginal cyst that was compressing the anterior vaginal wall and occupying almost the entire vaginal cavity. Transabdominal

ultrasonography revealed a pelvic cyst of approximately 6 × 8 cm posterior to the urinary bladder (Fig. 1A, B). Transrectal ultrasonography showed that the uterus was pushed aside by the pelvic cyst (Fig. 1C). The bilateral ovaries appeared normal. Nevertheless, neither transabdominal nor transrectal ultrasonography was able to visualize the paravaginal cyst due to blockage of ultrasound transmission by pubic bone and air in the vaginal cavity. Urine sample was not available because of severe dysuria. Blood test results were normal except for elevated carcinoembryonic antigen (CA) 125 (117.5 U/ml). An aspiration of the paravaginal cyst was performed to rule out an urethral diverticulum. Approximately 130 ml of bloody mucus was aspirated and size of the paravaginal cyst was reduced, and the severe dysuria and abdominal pain were drastically relieved soon after the aspiration. Although the pelvic cyst below the urinary bladder persisted, the appearance of the cyst became irregular-shaped, smaller and more hypoechoic after the aspiration (Fig. 1D, E). Therefore, we inferred that there would be a communication between the pelvic cyst and the paravaginal cyst. Since almost all the symptoms of the patient disappeared and her condition improved after aspiration of the paravaginal cyst, further examination, such as urgent computed tomography, was not required. In order to obtain more detailed information concerning the relationship between the pelvic cyst and the surrounding organs including uterus, magnetic resonance imaging (MRI) was performed one week after the aspiration. The outflow of bloody mucus continued for a few days. MRI revealed uterus didelphys and double vaginae (Fig. 2A, B). The double vaginae were rotated 90°

clockwise at the middle level of the pubic symphysis (Fig. 2C, D, E). As a result, the lower segments of right and left vaginae were located on the ventral and dorsal sides, respectively (Fig. 2E, F). The pelvic cyst observed during the initial examination had almost disappeared, suggesting that her genital tract anomaly was associated with hemi-obstruction. Only the left kidney was detectable by ultrasonography (Fig. 3A, B). Drip infusion pyelography (DIP) confirmed that the right kidney and right ureter were completely defective (Fig. 3C). According to these findings from MRI, ultrasonography, and DIP together with the dissipation of the pelvic cyst after aspiration of the paravaginal cyst, we diagnosed this case as HWW syndrome

with rotated double vaginae and identified the pelvic and paravaginal cysts as hematometra and hematocolpos, respectively.

For further evaluation and treatment of the obstructed hemivagina, vaginal intraluminal scanning and vaginal septectomy were performed under general anesthesia. The vaginal septum divided the lower vaginae into ventral and dorsal sections and the ventral section was considered to be obstructed (Fig. 4A). Saline injection into the obstructed ventral vaginal cavity caused bulging of the vaginal vestibule (Fig. 4B). An incision was made at the bulging vaginal vestibule and hyperemic mucosa of ventral vagina became visible (Fig. 4C, D). Hypoplastic portio vaginalis with small external os of the

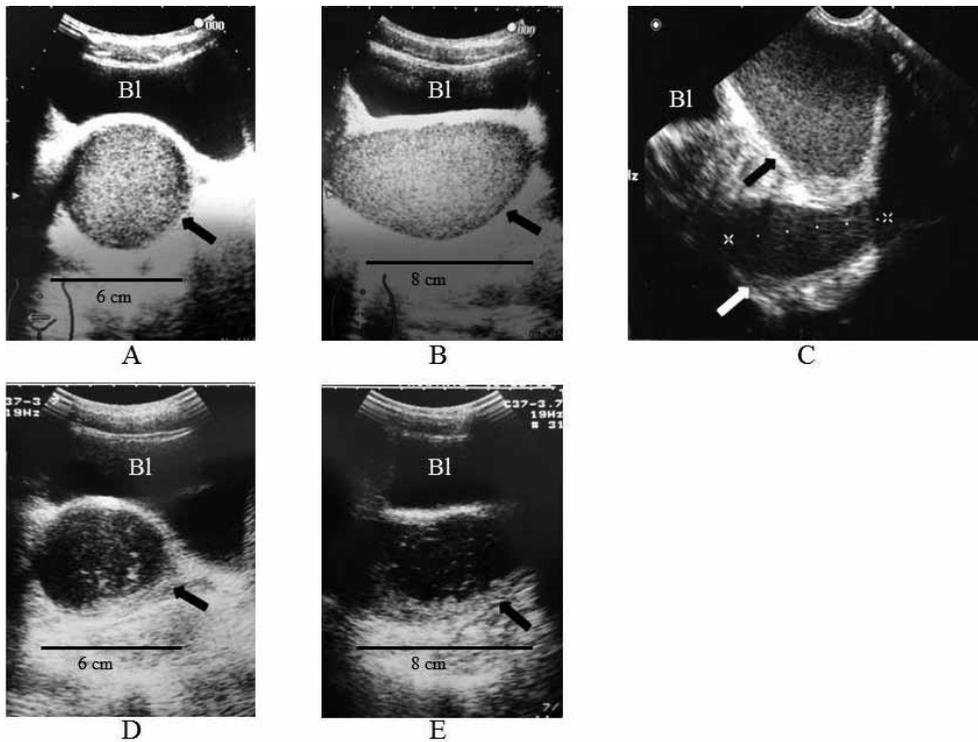


Fig. 1 Transabdominal ultrasonography : transverse section (A) and sagittal section (B) before the aspiration biopsy of the paravaginal cyst. Transrectal ultrasonography (C). Transabdominal ultrasonography : transverse section (D) and sagittal section (E) after the aspiration biopsy of the paravaginal cyst. The black arrow shows the pelvic cyst. The white arrow shows the uterus. Bl : bladder

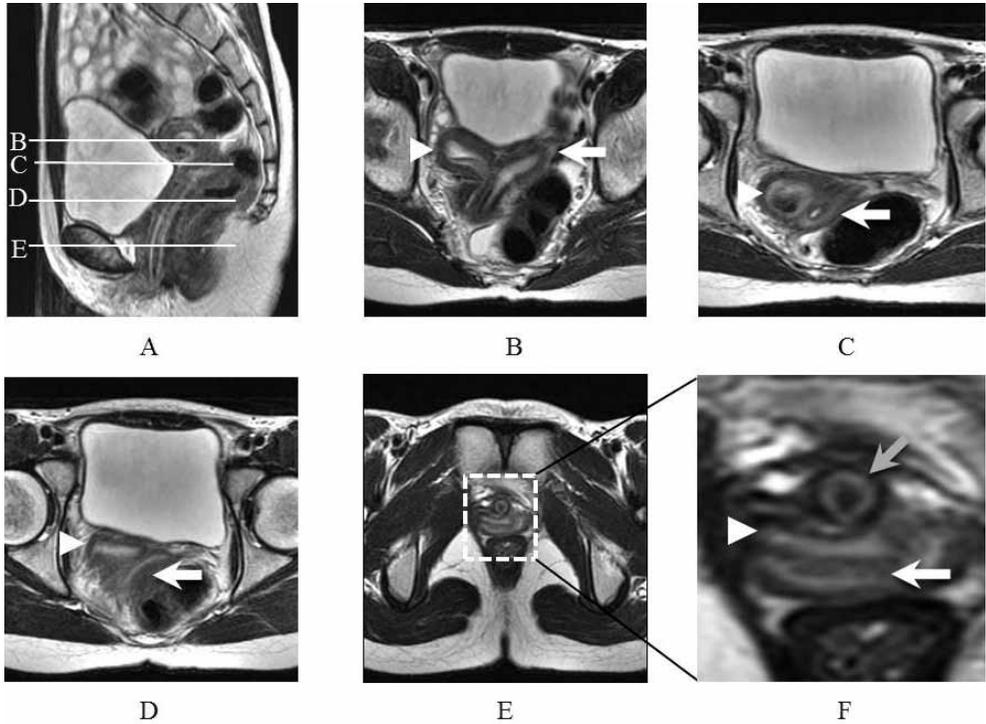


Fig. 2 Pelvic T2-weighted MRI : sagittal section (A) and transverse section in level B, C, D, and E of the sagittal section (B, C, D, E). Magnified view of the transverse section in level E (F). The arrowhead shows the right uterus or vagina, and the arrow shows the left uterus or vagina. The gray arrow shows the urethra.

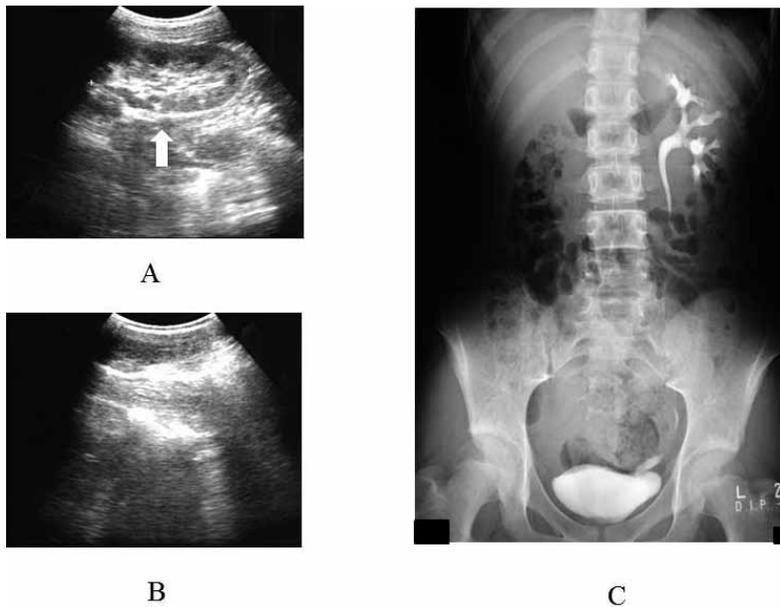


Fig. 3 Dorsoventral ultrasonography of the left lumbar region (A) and right lumbar region (B), and drip infusion pyelography (C). The arrow shows the left kidney.

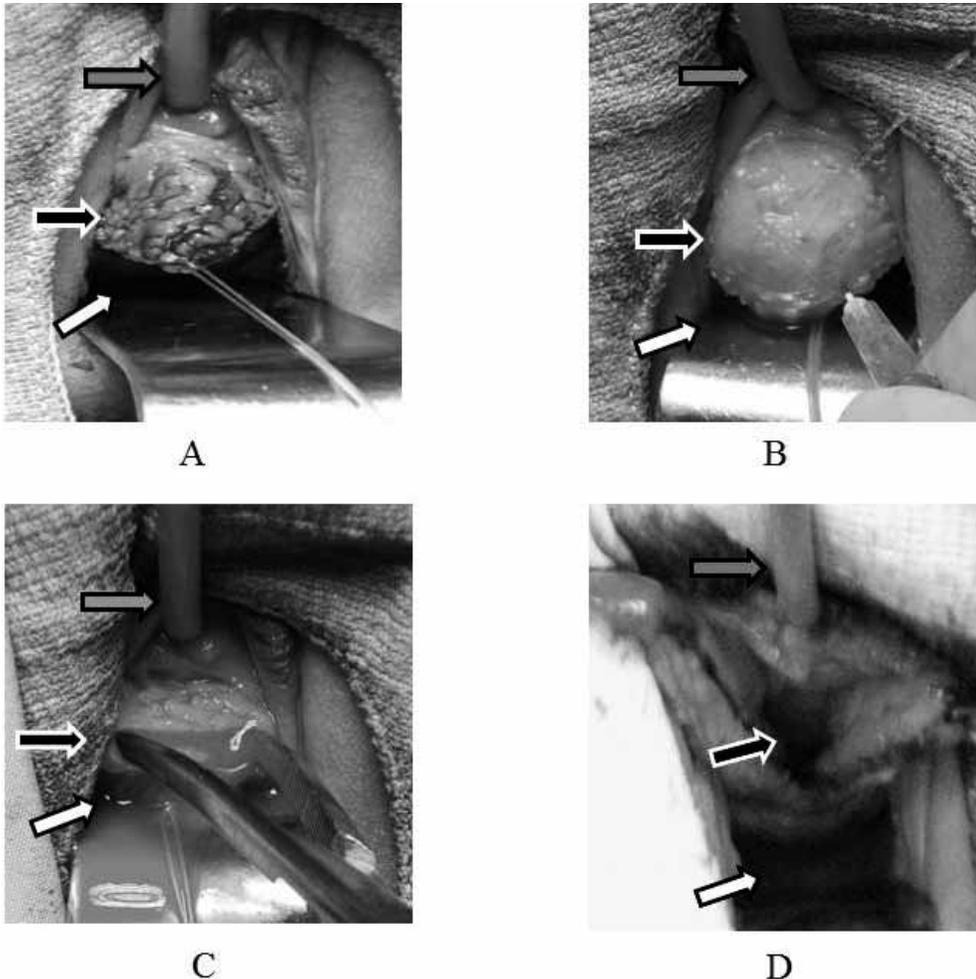


Fig. 4 The vaginal vestibule before (A) and after saline injection into the obstructed ventral vaginal cavity (B). The vaginal vestibule expanded by the saline injection was incised to remove the obstruction (C,D). The black arrow shows the vaginal vestibule (the obstructed ventral vaginal orifice). The white arrow shows the dorsal vaginal orifice. The gray arrow shows the urethral catheter.

right uterus was confirmed by hysteroscope inserted from the incision. Hysteroscope inserted into the dorsal vaginal cavity also confirmed the portio vaginalis and external os of the left uterus. Finally, the vaginal septum was removed as much as possible.

Histopathological analysis of the excised vaginal septum revealed typical stratified squamous epithelium compatible with vaginal tissue. The elevated level of the tumor marker CA125 returned to a normal level after the

dissipation of the pelvic and paravaginal cyst, suggesting that this elevation was caused by hematometra and hematocolpos. The postoperative course was favorable and her symptoms related with menstruation preoperatively disappeared.

Discussion

The combination of uterus didelphys and obstructed hemivagina associated with unilateral hematometocolpos was first reported by Purlow⁶⁾ in 1922. However, the

author did not report whether the disease was associated with ipsilateral renal agenesis. The triad uterus didelphys, obstructed hemivagina, and ipsilateral renal agenesis were reported by Embrey¹⁵⁾ in 1950, Herlyn and Werner⁷⁾ in 1971, and Wunderlich⁸⁾ in 1976. In 1979, Gazarek, et al.⁹⁾ called the triad Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome and the term has been used in some papers in German since 1983. However, the term Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome has not been used in English until 2006¹¹⁾. In 2007, Smith and Laufer¹³⁾ reported 27 cases with obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly and called the syndrome OHVIRA, and the acronym OHVIRA has been recently used in English.

According to classical embryology textbooks¹⁾, HWW/OHVIRA syndromes are caused by arrest of fusion of the left and right Müllerian ducts that result in the formation of the uterine body, cervix, and the upper portion of the vagina. Therefore, in HWW/OHVIRA syndromes, the vagina is longitudinally partitioned to right and left by the vaginal septum and the obstructed unilateral vagina should remain in the upper portion of the vagina. However, in the present case, the vaginal septum reached down to the lower portion of the vagina and was rotated from the sagittal direction towards the horizontal direction. Consequently, the vaginae appeared to divide into the ventral and dorsal sections at the vaginal introitus as revealed by MRI. These findings were confirmed during the operation. Embryologically, if the vagina is formed by fusion of the left and right Wolffian ducts and develops downward from the cranial to the caudal site²⁾, the double vaginae may have occurred by the arrest of fusion during this process and may have rotated

midway to form the ventral and dorsal vaginae as found in this case. Therefore, we support the view that the vagina is formed by fusion of the bilateral Wolffian ducts. Further research would be necessary to confirm how the ventral and dorsal vaginae form during a developmental process.

Almost all cases of HWW/OHVIRA syndrome have been found in pubertal or postpubertal patients because of symptoms caused by the pelvic and paravaginal mass effects. However, some cases are found in prepubertal patients including female neonates because the awareness of HWW/OHVIRA is increasing and the diagnostic tools are improving¹⁶⁻²⁰⁾. In this case, the patient complained of not only a cyclic lower abdominal pain but also dysuria during menstruation, which is assumed to result from a temporary obstruction of the lower urinary tract because of the retention of menstrual blood in the obstructed ventral vagina.

Symptoms of HWW/OHVIRA syndrome are expected to improve satisfactorily when treated by excision of the vaginal septum. In the past, surgical treatment was performed by using an abdominal approach such as unilateral supracervical hysterectomy or hysterovaginectomy²¹⁾. Recently, surgical treatment consists mainly of a complete excision of the vaginal septum through a vaginal approach. An aspiration or septum division may be preceded as a vaginal drainage in an emergency case²¹⁾. However, misdiagnoses of ovarian cyst torsion, endometrial cyst, vaginal tumor, or urethral diverticulum may delay appropriate treatment or lead to an undesirable laparotomy. Therefore, general gynecologists need to be aware of such female genital anomalies to avoid misdiagnoses or unnecessary operations. Second, diagnostic

imaging techniques, including ultrasonography, MRI, CT, and pyelography, are effective for appropriate and accurate diagnosis. Among these, ultrasonography and MRI are especially informative for the diagnosis of female genital anomalies²²⁾. In our experience, ultrasonography clearly showed us the existence of a communication between the pelvic cyst and the paravaginal cyst because the ultrasound images of the pelvic cyst drastically changed after the aspiration of the paravaginal cyst. MRI performed one week after aspiration biopsy further clarified the positional relationship between the right and left genital tracts because the hematometra and hematocolpos, which were initially found as a pelvic cyst and a paravaginal cyst, respectively, had already dissipated. Ultrasonography revealed ipsilateral renal agenesis that was confirmed by DIP. These findings allowed us to reach a correct preoperative diagnosis and to perform an appropriate operation, i.e., vaginal septectomy.

Collectively, general gynecologists need to be more familiar with female genital anomalies such as HWW/OHVIRA syndrome. This differential diagnosis should come to mind when encounter pubertal girls presenting with paravaginal and pelvic cysts that are accompanied by cyclic dysuria or lower abdominal pain concomitant with menstruation. Ultrasonography before and after the aspiration of the paravaginal cyst clarify its communication with the pelvic cyst. MRI after the aspiration of the paravaginal cyst provides detailed information about positional relation of female genital organs. These modalities contribute to correct preoperative diagnosis of HWW/OHVIRA syndrome, leading to appropriate treatment strategy such as vaginal septectomy.

References

- 1) Moore KL : The Developing Human : Clinically Oriented Embryology. 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1982.
- 2) Sanchez-Ferrer ML, Acien MI, Sanchez del Campo F, et al. : Experimental contributions to the study of the embryology of the vagina. *Hum Reprod*, 21 : 1623-1628, 2006.
- 3) Thompson DP, Lynn HB : Genital anomalies associated with solitary kidney. *Mayo Clin Proc*, 41 : 538-548, 1966.
- 4) Wiersma AF, Peterson LF, Justema EJ : Uterine anomalies associated with unilateral renal agenesis. *J Obstet Gynecol*, 47 : 654-657, 1976.
- 5) Semmens JP : Congenital anomalies of female genital tract : functional classification based on review of 56 personal cases and 500 reported cases. 19 : 328-350, 1962.
- 6) Purslow CE : A case of unilateral haematokolpos, haematometra and haematosalpinx. *J Obstet Gynaecol Br Emp*, 629 : 643, 1922.
- 7) Herlyn U, Werner H : Simultaneous occurrence of an open Gartner duct cyst, a homolateral aplasia of the kidney and a uterus didelphys as a typical syndrome of abnormalities. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 31 : 340-347, 1971.
- 8) Wunderlich M : Unusual form of genital malformation with aplasia of the right kidney. *Zentralbl Gynakol*, 98 : 559-562, 1976.
- 9) Gazarek F, Kudela M, Zenisek L, et al. : Herlyn-Werner-Wunderlich syndromes. *Zentralbl Gynakol*, 101 : 1411-1415, 1979.
- 10) Kargozov I : Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Akush Ginekol*, 22 : 70-76, 1983.
- 11) Gholoum S, Puligandla PS, Hui T, et al. : Management and outcome of patients with combined vaginal septum, bifid uterus, and ipsilateral renal agenesis (Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome). *J Pediatr Surg*, 41 : 987-992, 2006.
- 12) Haddad B, Barranger E, Paniel BJ : Blind hemivagina; long-term follow-up and reproductive performance in 42 cases. *Hum Reprod*, 14 : 1962-1964, 1999.
- 13) Smith N, Laufer M : Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome : management and follow-up. *Fertil Steril*, 87 : 918-922, 2007.
- 14) Shah DK, Laufer MR : Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome with a single uterus. *Fertil Steril*, 96 : 39-41, 2011.
- 15) Embrey MP : A case of uterus didelphys with unilateral gynatresia. *Br Med J*, 1 : 820-821, 1950.
- 16) Pansini L, Torricelli M, Gomasasca A, et al. : Acute

- urinary retention due to didelphys uterus associated with an obstructed hemivagina in a 5-month-old infant. *J Pediatr Surg*, 23 : 984-985, 1988.
- 17) Sanghvi Y, Shastri P, Mane S, et al. : Prepubertal presentation of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome ; a case report. *J Pediatr Surg*, 46 : 1277-1280, 2011.
- 18) Vivier PH, Liard A, Beurdeley M, et al. : Uterus didelphys, hemihydrocolpos and empty ipsilateral lumbar fossa in a newborn girl : involuted dysplastic kidney rather than renal agenesis. *Pediatr Radiol*, 41 : 1205-1207, 2011.
- 19) Kiech-Kohlendorfer U, Geley T, Maurer K, et al. : Uterus didelphys with unilateral vaginal atresia : multicystic dysplastic kidney is the precursor of "renal agenesis" and the key to early diagnosis of this genital anomaly. *Pediatr Radiol*, 41 : 1112-1116, 2011.
- 20) Wu TH, Wu TT, Ng YY, et al. : Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome consisting of uterine didelphys, obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis in a newborn. *Pediatr Neonatal*, 53 : 68-71, 2012.
- 21) Capito C, Echaieb A, Lortat-Jacob S, et al. : Pitfalls in the diagnosis and management of obstructive uterovaginal duplication : a series of 32 cases. *Pediatrics*, 122 : 891-898, 2008.
- 22) Tanaka YO, Kurosaki Y, Kobayashi T, et al. : Uterus didelphys associated with obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis; MR findings in seven cases. *Abdom Imaging*, 23 : 437-441, 1998.

【症例報告】

**回旋した重複腔をもつHerlyn-Werner-Wunderlich症候群
(重複子宮, 重複腔, 片側腔閉鎖, 同側腎無形成) の1例**

吉田 彩, 土井田 瞳, 角 玄一郎, 中村 友美
杉本 久秀, 安田 勝彦

関西医科大学附属滝井病院産婦人科

(受付日 2013/1/7)

概要 今回、われわれは女性生殖器奇形のなかでも非常にまれなHerlyn-Werner-Wunderlich (HWW) syndromeを経験したので報告する。12歳の少女、月経時に下腹部痛と尿閉を訴え近医を受診したところ骨盤内嚢腫ならびに傍腔嚢腫と診断され、精査・加療目的で当科に紹介となった。経腹ならびに経腔超音波検査では膀胱下方に巨大な嚢腫と正常大の子宮を認めた。傍腔嚢腫を穿刺し血性粘液を吸引除去したところ症状は消失した。その1週間後に骨盤部MRIを施行したところ重複子宮と重複腔を認めた。重複腔は恥骨中央の高さで90度右回旋し、右腔は腹側(尿道直下)に左腔は背側(右腔直下)に移動していた。腎盂尿管造影ならびに超音波を施行したところ右腎臓ならびに右尿管を認めなかった。以上の所見ならびに経過から90度回旋した重複腔をもつHWW症候群と術前に診断することができた。その後、腔中隔切除術を施行し閉塞されていた右腔腔を開口したところ小さな右子宮口を確認できた。術後経過は順調で以後月経時に下腹部痛や尿閉を起こすことはなくなった。思春期の少女が月経時に下腹部痛や尿閉を訴え、傍腔嚢腫と骨盤内嚢腫を伴う場合、HWW症候群のような女性生殖器奇形が存在することを念頭に置くべきである。適切な治療には適切な診断が必要であり、その診断には超音波検査、腎盂造影、MRIなどの検査法が有効である。そのなかでも穿刺吸引前後の超音波検査は、HWW症候群の診断に重要な役割を担い、MRIは確定診断に最も有効である。〔産婦の進歩65(3): 268 - 276, 2013 (平成25年8月)〕

キーワード: Herlyn-Werner-Wunderlich症候群, 重複子宮, 回旋重複腔, 片側腔閉鎖, 同側腎無形成

【症例報告】

胎児の頸部嚢胞穿刺が出生前診断と分娩管理に有用であった
先天性梨状窩瘻の1症例

浮田 真吾¹⁾, 日高 庸博¹⁾, 笹原 淳¹⁾, 石井 桂介¹⁾
田 附 裕子²⁾, 窪田 昭男²⁾, 光田 信明¹⁾

1) 大阪府立母子保健総合医療センター産科

2) 同・小児外科

(受付日 2013/1/25)

概要 梨状窩瘻は第3-4鰓遺残によると推察される先天異常で、瘻孔を作り頸部に嚢胞を形成する疾患である。幼児期や小児期以降に有痛性頸部腫瘍や発熱などの臨床症状を呈して発見されることが多いが、本疾患の胎児診断例の報告は極めて少ない。今回われわれは、嚢胞内容の細胞診から出生前に先天性梨状窩瘻の推定診断に至った胎児頸部嚢胞の1例を経験したので報告する。症例は29歳、1経妊0経産。妊娠初期から当院で妊婦健診を行い、妊娠28週4日に胎児頸部の3cm大の嚢胞性腫瘍と羊水ポケット9cmの羊水過多を認めた。妊娠30週5日のMRIでは、上咽頭背側から左頸部にかけて25mm×44mm×36mm大のT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号の単房性腫瘍を認め、咽喉頭レベルで気道の圧排所見を伴っていた。リンパ管腫を疑い、生後の確実な気道確保と経陰分娩の選択を目的として妊娠35週6日に胎児頸部嚢胞穿刺を行った。26mlの内溶液を穿刺吸引したところ嚢胞は縮小し、穿刺内容液の細胞診ではリンパ球の血球成分に乏しく、扁平上皮細胞を認めたため、先天性梨状窩瘻が考えられた。妊娠37週4日に誘発分娩を行い、同日経陰分娩に至った。児は出生体重2088gの女児でApgar scoreは8/9点であった。生後のCTで嚢胞内に空気を認めていたことから気道系や食道系と交通性のある嚢胞が考えられた。日齢1より哺乳不良と嚢胞の増大を認めたため、日齢12に根治手術を施行され、梨状窩瘻の診断確定に至った。胎児の頸部に単房性嚢胞を認めた場合には先天性梨状窩瘻を鑑別に挙げる必要がある。気管の圧排が顕著な場合にはEXIT (Ex utero intrapartum treatment) も考慮されるが、今回の症例では分娩前に嚢胞を穿刺吸引することで安全に経陰分娩が選択しえた。

〔産婦の進歩65 (3) : 277 - 282, 2013 (平成25年8月)〕

キーワード：先天性梨状窩瘻，胎児頸部嚢胞，嚢胞穿刺，胎児MRI，出生前診断

【CASE REPORT】

Usefulness of fetal neck cyst puncture for prenatal diagnosis and management
of childbirth in a patient with congenital pyriform sinus fistula

Shingo UKITA¹⁾, Nobuhiro HIDAKA¹⁾, Jun SASAHARA¹⁾, Keisuke ISHII¹⁾
Yuko TAZUKE²⁾, Akio KUBOTA²⁾ and Nobuaki MITSUDA¹⁾

1) Department of Obstetrics, Osaka Medical Center and Research Insutitute for Maternal and Child Health

2) Department of Pediatric surgery, Osaka Medical Center and Research Insutitute for Maternal and Child Health

(Received 2013/1/25)

Synopsis Pyriform sinus fistula is a congenital anomaly that develops from the third or fourth branchial cleft, the fistula initially forms in the neck and then develops into a cyst. This condition usually presents as fever in infant and in subjects after childhood, and also presents with similar clinical findings as a painful neck tumor. However, fetal diagnosis has been reported rarely. Here, we report the prenatal diagnosis and the management of delivery based on cytology of the fetal neck cyst in a patient with congenital pyriform sinus fistula. The patient is a 29-year-old (gravia.1 para.0) woman who underwent regular prenatal checkup at our hospital from early pregnancy. A 3 cm cystic mass in the fetal neck and polyhydramnios with amniotic pocket of 9 cm were detected at the gestational age of 28 weeks and four days. Magnetic resonance imaging at the gestational age of 30 weeks and five days indicated the presence of a simple cystic mass (dimension of 25

mm×44 mm×36 mm), between the dorsal epipharynx and left neck, which compressed the trachea at the level of the pharyngo larynx: the mass had low intensity on T1-weighted imaging and high intensity on T2-weighted imaging. As lymphangioma was suspected, fetal neck cyst puncture was performed at the gestational age of 35 weeks and six days to maintain an airway with absolute accuracy and facilitate trial of vaginal delivery. Following aspiration of 26 ml of fluid, the size decreased. Because a cytological examination indicated the presence of a small number of lymphocytes and epithelial cells, congenital cyst of the branchial cleft was diagnosed. Subsequently, the cyst size gradually increased, and hence, vaginal delivery was induced at the gestational age of 37 weeks and four days. The baby weighed 2088g, and had an Apgar score of 8/9. As computed tomography performed after birth indicated the presence of air in the cyst, communication of the cyst with the respiratory tract or esophageal tract was suspected. As the intake of milk by the infant was poor from the first day after delivery and the cyst size increased, we decided to perform radical surgery on the 12th day after delivery, and confirmed the diagnosis of pyriform sinus fistula. Thus, when a unilocular cyst is detected in the fetal neck, the diagnosis of congenital pyriform sinus fistula should be taken into consideration. Moreover, when marked compression of the trachea is noted, the EXIT procedure can be attempted; however, in the current case, vaginal delivery could be selected after fine-needle aspiration. [Adv Obstet Gynecol, 65(3) : 277-282, 2013 (H25.8)]

Key words : congenital pyriform sinus fistula, fetal neck cyst, cyst puncture, fetal MRI, prenatal diagnosis

緒 言

近年、出生前診断技術の進歩によりさまざまな先天性嚢胞性疾患が胎児期に診断されるようになってきた。下咽頭梨状窩に内開口をもつ第3または4鰓嚢由来の先天性梨状窩瘻はまれではあるが貯留嚢胞を形成し、頸部リンパ管腫との鑑別の対象となる。主に幼児期に発熱や有痛性の腫脹等の症状を呈し亜急性甲状腺炎としてみつかることが多い疾患である。時に新生児期に発症するものもみられるが、胎児診断例の報告はまれである。今回われわれは、嚢胞内容の細胞診から出生前に先天性梨状窩瘻の推定診断に至った胎児頸部嚢胞の1例を経験したので報告する。

症 例

症例は29歳、1経妊0経産。既往歴に気管支喘息と両膝関節習慣性脱臼があり、家族歴として、母方祖母に糖尿病と高血圧症、母に高血圧症がある。自然妊娠成立後、当センターで妊婦健診を行い経過観察していた。

妊娠20週4日の胎児超音波検査では異常を認めず。妊娠28週4日、胎児超音波検査で胎児頸部に3cm大の嚢胞性腫瘤を認め(図1)、また羊水ポケット9cmの羊水過多を認めた(表1)。気道や嚢胞内容に関する精査目的に30週5日

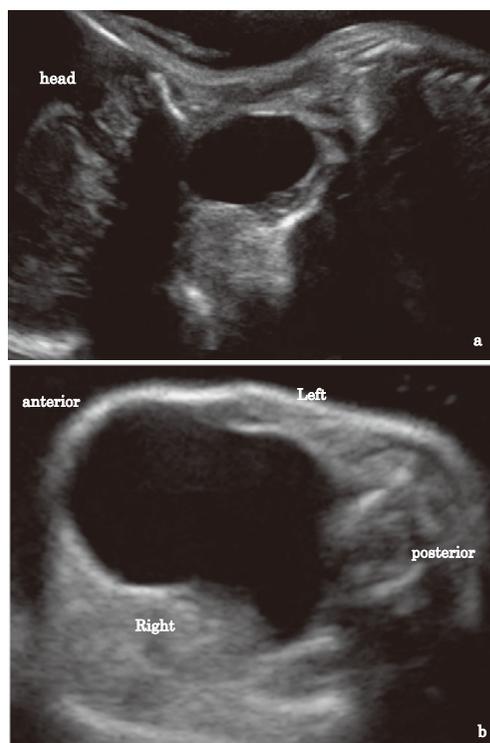
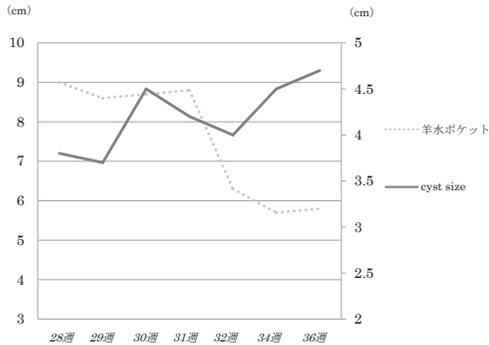


図1 妊娠28週時の超音波画像
aがsagittal像、bがaxial像。頸部前方やや左側に38×27mm大単房性の内部均一でlow echoic なmassを認めた。

表1 嚢胞のサイズと羊水ポケットの推移



MRIを撮影した。このMRIでは、胎児の上咽頭背側から左頸部にT1で低信号、T2で高信号の単房性腫瘤を認め、明らかな隔壁様の構造や充実性の部分は認めず、リンパ管腫を考えた。咽喉頭レベルでは図の矢印に示すように気管が腫瘤により腹側に圧排されており気管の全体像は追うことができなかった (図2a,b)。この時点では、EXIT (Ex utero intrapartum treatment) procedureも選択肢の1つに挙げた。

しかし、妊娠35週に気道の圧排の有無と程度を再評価するために再度のMRI撮影を施行したところ、咽喉頭レベルで気道はやや圧排されていたが、気道は開通し全体像を追うことができ

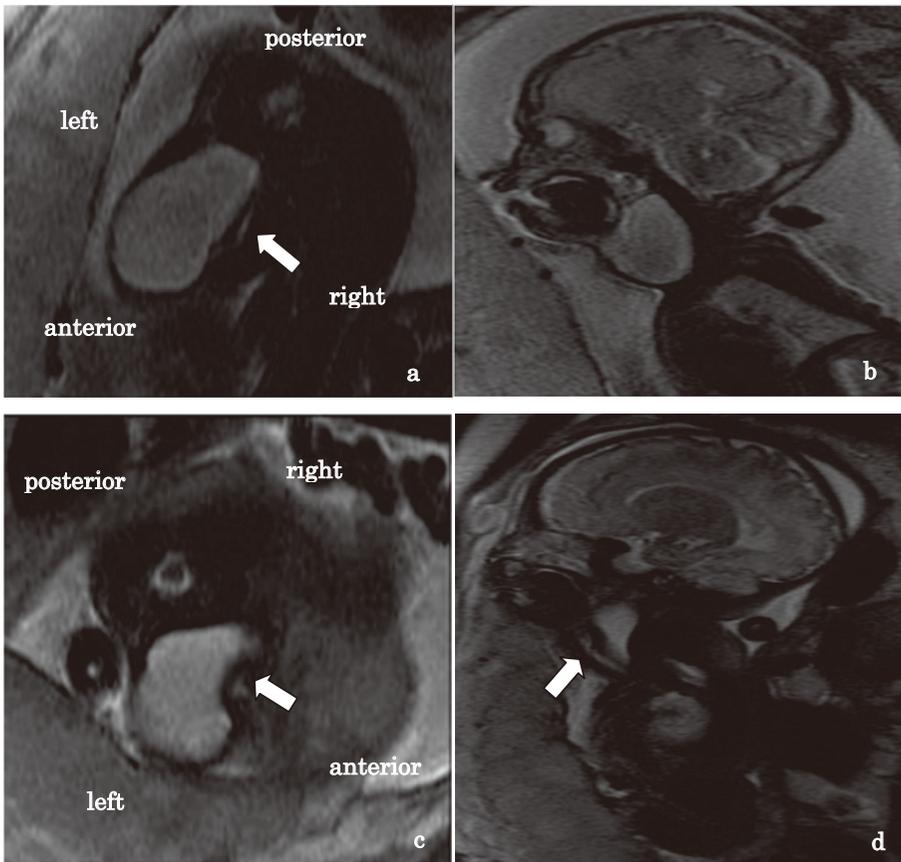


図2 a, b : 妊娠30週時のMRI画像
 ともに、T2W1画像。aがaxial像, bがsagittal像。
 胎児の上咽頭背側から左頸部にT1W1低信号、T2W1高信号の25×44×36mm大の単房性腫瘤を認めた。内部に明らかな隔壁様の構造や充実性の部分は認めなかった。
 c, d : 妊娠35週時のMRI画像
 T2W1画像。cがaxial像, dがsagittal像。
 妊娠30週時のMRI画像と同部位に32×45×52mm大の単房性嚢胞を認めた。矢印は気管を示す。

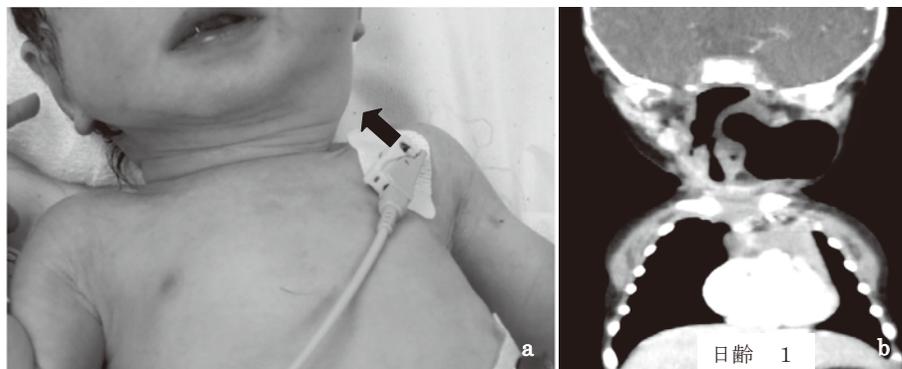


図3 a 出生直後の児の肉眼所見
矢印部：左頸部に軽度膨隆した腫瘤を認める。
b 日齢1で撮影した造影CT
左頸部に3cm大の嚢胞あり。嚢胞内にairを認めた。

た(図2c,d)。この結果、狭窄をきたすほどのmass effectはないと考え、EXIT procedureの必要性は除外された。

また嚢胞のサイズは妊娠週数につれてやや増大傾向にあったが、羊水ポケットは減少傾向であった。これは嚢胞自体のサイズはやや増大傾向にはあったが、児の体重増加による相対的な嚢胞のmass effectが低下したため羊水過多が改善したものと考えられた(表1)。

さらに、経膈分娩中の児反屈のリスクを軽減させることと生後の気道確保をより確実なものにするため、妊娠35週6日に頸部嚢胞穿刺を行った。穿刺は、穿刺可能な第2頭位となったのを確認し、超音波ガイド下にカラードプラで血管のない部位を確認しながら21ゲージのPTC針(八光、東京)を用いて施行した。内溶液は26ml、黄色透明で、細胞診で血球成分に乏しくリンパ管腫は否定的であり、扁平上皮細胞が多数みられたことから胎児の食道由来の細胞であると考え、鰓嚢由来の先天性梨状窩瘻の推定診断に至った。穿刺後の嚢胞は再貯留なく経過し、妊娠37週4日に分娩誘発を行い経膈分娩に至った。児は2088gの女児で、Apgar scoreは8/9点であった。分娩は、新生児科、小児外科、麻酔科、耳鼻科医立会いのもとで行った。

出生時に左頸部に腫瘤を認めたが、出生直後から自発啼泣があり、呼吸状態は安定していた

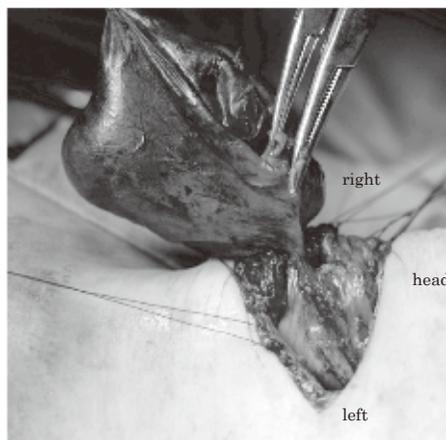


図4 術中写真
嚢胞を摘出し瘻管を同定している所見。

(図3a)。

出生後、日齢1に造影CTを撮影したところ嚢胞内にairを認めたため気道・食道と交通をもつ嚢胞が考えられた(図3b)。日齢12で嚢胞摘出による根治術を施行した。

手術は全身麻酔下に行い、まずファイバーで左梨状窩を観察、瘻孔の確認をし、梨状窩瘻の診断のもとに嚢胞摘出術を行った。一部甲状軟骨・輪状軟骨付近で癒着を認めたが神経や血管の損傷を避けつつ嚢胞と周囲組織を剥離し、瘻管部を2重結紮して嚢胞を摘出した(図4)。摘出後にはマスクホルドで喉頭を加圧して口腔内から創内への空気の漏出のないことを確認し

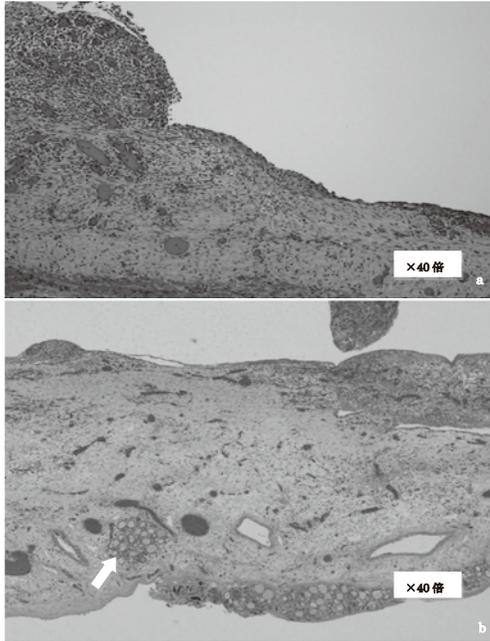


図5 摘出標本の病理所見
 a, bともに40倍の倍率での弱拡大での所見。
 嚢胞壁は扁平上皮で覆われ、一部に炎症細胞の浸潤を認めた。
 bの矢印で示す部位に、一部に濾胞構造をもった甲状腺組織を認めた。

た。摘出した標本の病理組織所見を(図5)に示す。嚢胞壁は扁平上皮で覆われており、一部に炎症細胞の浸潤があり肉芽組織を形成し上皮が剥がれていた。さらに詳しく観察していくと、一部に濾胞構造をもった甲状腺組織も認め嚢嚢由来の梨状窩嚢胞の診断に至った。

日齢13誤嚥がないことを確認し注入栄養開始し、日齢15嚥下造影検査で瘻孔に造影効果がないことを確認した。そのため以後外来管理として日齢26退院となった。現在、月齢4カ月で発達・発育とも正常で、嚢胞の再発を認めていない。

考 察

先天性梨状窩瘻(以下、本症とする)が一疾患として認識されたのは、1973年のTuckerらの報告による¹⁾。1979年にはTakaiらが従来から亜急性性甲状腺炎と呼ばれてきたものの大部分が実際は本症であることを指摘した²⁾。それ以

降、本症は第3あるいは第4鰓嚢遺残による先天異常で、瘻管よりの感染が甲状腺周囲間隙から甲状腺に波及し、急性化膿性甲状腺炎を起こす疾患とされている。確定診断は、下咽頭頸部食道造影等画像検査で梨状窩から甲状腺左葉に向かう瘻孔を認めることによる³⁾。橋本らの62例の報告によると性差はあまりなく圧倒的に左側に多い⁴⁾。本症例でも左側に頸部嚢胞を認めた。手術時平均年齢は13歳、初発年齢は9歳であり、新生児発症例は3例のみであった。本症は反復する側頸部の化膿性炎症として幼児期以降に発見されるものが多いとされる。一方、新生児期に発症するものは初発症状も異なり、呼吸困難や嗄声といった頸部腫瘍による気道圧迫症状や哺乳障害のため緊急処置が必要となるのが特徴的であるが、その報告は少ない^{5,6)}。そして胎児期発症例は極めてまれである^{7,8)}。胎児頸部に嚢胞性腫瘍をみた場合、リンパ管腫であることが圧倒的に多い。頸部リンパ管腫や本症等の先天性頸部嚢胞は胎児期より進行性に増大することで出生時の呼吸障害や蘇生時の対応が困難となることもあり、また羊水過多による切迫早産を誘発する可能性もあり、胎児診断が有用である。胎児診断された頸部腫瘍例で、出生直後の気道閉塞が予測される場合に行われる気道確保法に、Ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedureがある⁹⁾。EXIT procedureは、帝王切開にて胎児の身体の一部を娩出し胎児胎盤循環を維持したまま胎児にさまざまな処置を行うことをいう。本邦でも胎児頸部腫瘍に対してEXIT procedureで児の気道確保した後、帝王切開にて安全な児娩出に成功した症例報告が散見される¹⁰⁻¹⁴⁾。その一方で通常の帝王切開に比して母体出血量増加等のリスクも指摘されており¹⁴⁾、EXIT procedureの適応症例は超音波やMRIで胎児気道評価を中心に慎重に検討されなければならない。先天性頸部嚢胞の場合は、先天性高位気道閉塞症候群等の内因性気道閉塞とは異なり、相対的な適応となるため過剰医療とならないように正確な胎児診断・評価が必要となる¹⁵⁾。本症例では、妊娠30週時に撮像

したMRIでは気管の全体像は追えず圧排所見もあったが、妊娠35週で再度MRIを撮影したところ気管の全体像は追えており、狭窄をきたすほどのmass effectはないと考えられた。腫瘍による気道圧迫有無の補助的評価として羊水過多症の有無、つまり食道通過障害の有無がEXIT procedure適応の参考所見になるとも報告されており¹⁶⁾、本症例でも妊娠後期に羊水過多が自然軽快した。これら妊娠35週時のMRIと羊水過多の改善等の所見から関連各科とも十分な協議のうえ、EXIT procedureは不要との判断に至った。

本症例では、さらに出生直後の気道確保をより確実なものにすることと経膈分娩中の児反屈のリスクを軽減させることを目的として頸部嚢胞穿刺を行った。胎児頸部嚢胞を見た場合、嚢胞穿刺が有用なことがある。その際、穿刺液中の豊富なリンパ球の存在はリンパ管腫を疑う所見であり、巨大な嚢胞等で周辺臓器に圧迫所見を認めるような場合には、嚢胞穿刺後OK-432注入による胎児治療を行った報告もある^{17,18)}。穿刺液が血球成分に乏しい場合には、先天性の鰓原性嚢胞の可能性が考えられ、実際胎児造影を行って瘻孔を介して嚢胞造影が可能であったとの報告もある⁷⁾。しかし、先天性梨状窩瘻は頸部嚢胞として診断された報告はみられるものの、リンパ管腫と考えられることが多く、確定されることは少ない⁸⁾。本症例は、穿刺内溶液が血球成分に乏しく細胞診でも扁平上皮細胞が多数みられたことと嚢胞の位置から付随的に胎児期に先天性梨状窩瘻の推定診断が可能であったまれな1例であるといえる。

結 語

まれな胎児梨状窩瘻の症例を経験した。胎児頸部に単房性の嚢胞性腫瘍を認めた場合には先天性梨状窩瘻を鑑別に挙げる必要があると思われる。

嚢胞を穿刺吸引することで、その細胞診結果より出生前に先天性梨状窩瘻の推定診断が可能となった。また嚢胞を縮小させたことでスムーズな経膈分娩に寄与した可能性も考えられた。

参考文献

- 1) Tucker HN, Skolnick ML : Fourth bronchial cleft (pharyngeal pouch) remnant Trans. *Am Acad Ophthalmol Otol*, 77 : 368-371, 1973.
- 2) Takai S, Miyauchi A, Matsuzuka F, et al. : Internal fistula as a route of infection in acute suppurative thyroiditis. *Lancet*, 8114 : 751-752, 1979.
- 3) 山下敏夫, 川村繁樹, 朝子幹也 : 梨状窩Pyiform Sinus Fistula. *耳鼻臨床*, 87 : 742-743, 1994.
- 4) 橋本治光, 土田嘉昭, 本名敏郎, 他 : 先天性梨状窩瘻の1治験例. *小児外科*, 19 : 1235-1238, 1987.
- 5) 吉野 薫, 津川 力, 連 利博, 他 : 下咽頭梨状窩瘻を有した新生児頸部嚢腫の2例. *日小外会誌*, 26 : 702-705, 1990.
- 6) 中村博史, 監物久夫, 城 一也 : 梨状窩瘻を伴う新生児頸部嚢胞の1例. *日小外会誌*, 30 : 997-1000, 1994.
- 7) 倉持雪穂, 千葉 隆, 前田美穂, 他 : 胎児期より疑いえた先天性梨状窩瘻の1例. *日小児呼吸器会誌*, 10 : 4-7, 1996.
- 8) 佐藤英章 : 胎児期より頸部嚢胞性腫瘍を形成したまれな先天性梨状窩瘻の1例. *日新生児会誌*, 39 : 836-839, 2003.
- 9) 林 聡, 佐合治彦 : Ex utero intrapartum treatment (EXIT). *産婦の実際*, 58 : 713-716, 2009.
- 10) Hirose S, Farmer LD, Lee H, et al. : The ex utero intrapartum treatment procedure. Looking back at the EXIT. *J Pediatr Surg*, 39 : 375-380, 1998.
- 11) 辻村隆司, 土師知行, 佐藤進一, 他 : Ex utero intrapartum treatment (EXIT) 法を施行した鰓弓症候群の1例. *日気管食道会報*, 62 : 360-364, 2011.
- 12) 三村貴志, 長谷川潤一, 市塚清健, 他 : 胎児頸部腫瘍に対しEXITを施行した1例. *Jpn J Med Ultrasonics*, 36 : 341-345, 2009.
- 13) 石井史郎, 高桑好一, 田中憲一, 他 : 体内治療的帝王切開 (EXIT) にて気道を確保した胎児頸部リンパ管腫の1例. *日産婦新湯会誌*, 88 : 4-10, 2002.
- 14) 田川 正人 : Ex utero intrapartum treatment (EXIT) Procedureにて気道を確保した頸部リンパ管腫の1例. *日新生児会誌*, 37 : 657-661, 2001.
- 15) 落合大吾 : 胎児頸部リンパ管腫に対し、EXITを選択せず娩出した1例. *日周産期・新生児会誌*, 46 : 859-862, 2010.
- 16) Liechty KW, Crombleholme TM : Management of fetal airway obstruction. *Semin Perinatol*, 23 : 496-506, 1999.
- 17) Watari H, Yamada H, Fujita T, et al. : A case of intrauterine medical treatment of cystic hygroma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 70 : 201-203, 1996.
- 18) Sasaki Y, Chiba Y : Successful intrauterine treatment of cystic hygroma colli using OK-432. A case report. *Fetal Diagn Ther*, 18 : 391-396, 2003.

【症例報告】

Pseudo-Meigs症候群を呈し術前に悪性腫瘍が疑われた
卵巣甲状腺腫 (struma ovarii) の1例

宮本 泰斗¹⁾, 宮本 和尚¹⁾, 高岡 亜妃¹⁾, 星野 達二¹⁾
山下 大祐²⁾, 西尾 真理²⁾, 今井 幸弘²⁾, 北 正人¹⁾

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 2013/1/30)

概要 Meigs/pseudo-Meigs症候群とは、卵巣腫瘍（もしくはそれに類したもの）に胸、腹水を伴い、腫瘍摘出によりそれらが消失するものをいい、その臨床像から術前に悪性腫瘍との鑑別が問題となる。一方で卵巣甲状腺腫 (struma ovarii) はまれな胚細胞腫瘍であるが、15%に腹水を合併し、またその1/3~1/4がpseudo-Meigs症候群を呈するといわれている。今回われわれはpseudo-Meigs症候群を呈し、術前に悪性が疑われた卵巣甲状腺腫の1例を経験した。症例は40歳女性。未婚。慢性骨髄性白血病の治療により24歳で閉経した。腹部膨満感を主訴に前医受診し、精査目的に当科紹介となった。骨盤部MRIにて強く造影される充実部と嚢胞部が混在する14cm大の腫瘤と、胸腹部造影CTにて胸、腹水と大網の濃度上昇を認め、卵巣癌と癌性腹膜炎の診断で手術を施行した。14cmに腫大した左卵巣と11 lの淡黄色腹水を認めたが明らかな播種巣はなく、左付属器切除を行った。術中迅速病理検査では卵巣甲状腺腫で良性との診断であったため、単純子宮全摘と右付属器切除術を追加した。術後胸、腹水の再貯留はなく経過良好である。本症例のように、pseudo-Meigs症候群を呈する卵巣甲状腺腫は悪性腫瘍と紛らわしく、術前に診断することは困難であることが多いが、濃縮した甲状腺コロイドや皮様嚢腫の合併などが卵巣甲状腺腫の特徴的な画像所見とされ、今回の症例でも後方視的な検討で指摘可能であった。またこれまでの文献報告例では、術前に悪性腫瘍が疑われていても術中迅速病理検査にて良性の卵巣甲状腺腫と診断されれば、不必要なリンパ節郭清などは回避され、付属器切除術で胸・腹水が消失していた。以上から、pseudo-Meigs症候群を呈する卵巣甲状腺腫については、術前画像の詳細な検討と術中迅速病理検査が、診断および過不足のない手術を行うために重要であると考えられる。〔産婦の進歩65 (3) : 283 - 289, 2013 (平成25年8月)〕

キーワード：卵巣甲状腺腫, pseudo-Meigs症候群, 大量腹水, MRI, 術中迅速病理検査

【CASE REPORT】

A case of struma ovarii with pseudo-Meigs syndrome mimicking advanced ovarian cancer

Taito MIYAMOTO¹⁾, Kazunao MIYAMOTO¹⁾, Aki TAKAOKA¹⁾, Tatsuji HOSHINO¹⁾
Daisuke YAMASHITA²⁾, Mari NISHIO²⁾, Yukihiro IMAI²⁾ and Masato KITA¹⁾

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

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

(Received 2013/1/30)

Synopsis Struma ovarii is a germ cell tumor accounting for 0.2-0.5% of ovarian tumors. Meigs Syndrome and pseudo-Meigs syndrome, the triad of benign ovarian tumor with massive ascites and pleural effusion that resolves after removal of the tumor, are difficult to distinguish from advanced ovarian cancer. We report a case of struma ovarii with pseudo-Meigs syndrome, mimicking advanced ovarian cancer. A 40-year-old woman was referred to our hospital with abdominal distension. She had reached menopause after treatment for leukemia at age 24. Because MRI showed massive ascites and a pelvic tumor 14 cm in diameter containing both cystic and strongly enhanced solid components, and enhanced CT showed pleural effusion and marked contrast of the omentum, we suspected ovarian cancer with peritonitis carcinomatosa and performed laparotomy. We found a left ovarian tumor (14 cm), and 11 l of ascites with no dissemination in the abdom-

inal cavity. We performed left salpingo-oophorectomy and analysis of a frozen section disclosed benign struma ovarii. We subsequently performed total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. There has been no recurrence of ovarian tumor, ascites or pleural effusion to date. In most previous case reports of struma ovarii with pseudo-Meigs syndrome, ovarian cancer was initially suspected before laparotomy, as in our case. Dense thyroid colloid with concomitant mature cystic teratoma are the typical MRI findings of struma ovarii, as noted in our case retrospectively. In previous reports, when the pathological diagnosis was benign struma ovarii, diseased-side salpingo-oophorectomy was sufficient to resolve the ascites and pleural effusion, and no excessive lymph node resection was done, even if ovarian cancer was initially suspected. For correct diagnosis and treatment planning for struma ovarii with pseudo-Meigs syndrome, it is important to review the MRI images before operation and to pathologically examine frozen sections during operation. [Adv Obstet Gynecol, 65(3) : 283-289, 2013 (H25.8)]

Key words : struma ovarii, pseudo-Meigs syndrome, massive ascites, MRI, frozen section

緒 言

卵巣甲状腺腫は全卵巣腫瘍の0.2~0.5%とされるまれな胚細胞腫瘍である¹⁾。一方でMeigs/pseudo-Meigs症候群とは、卵巣腫瘍（もしくはそれに類したもの）に胸、腹水を合併し、腫瘍摘出によりそれらが消失するものをいい、その病態から術前には悪性腫瘍との鑑別がしばしば問題となる。今回われわれはpseudo-Meigs症候群を呈し、術前に悪性腫瘍と考えられた卵巣甲状腺腫の1例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

年齢は40歳、妊娠分娩歴はなし。家族歴は特記事項なし。既往歴は慢性骨髄性白血病。月経歴として12歳時に初潮を認め、24歳時に白血病に対して化学療法を施行し、その後閉経している。2カ月前より腹部膨満感が出現し、1カ月前の血液内科定期受診時に多量腹水と骨盤内腫瘍を指摘され、悪性腫瘍の疑いにて当科紹介となった。身長164cm、体重70.5kg（2カ月前より4.5kgの増加）、血圧151/97mmHg、脈拍77/分、体温36.3℃。左肺野で呼吸音の減弱を認め、腹部は膨満著明で波動を認めた。頸部甲状腺腫大なし。内診では腹水貯留のため腫瘍を触知できなかった。経膈超音波（図1）では子宮は萎縮し内膜は薄く、子宮頭側左側に充実成分を伴った周囲がhigh echoic、内部はlow echoicな14cm大の腫瘍を認めた。また膀胱子宮窩、ダグラス窩に多量の腹水貯留を認めた。血液検査（表1）ではCA125が3490U/mLと高値を呈して

いた。胸腹部造影CT（図2）では腫瘍に充実部と嚢胞部が混在し、充実部は強く造影された。また脂肪成分の合併を認めた。左優位の胸水と大量腹水、大網の濃度上昇を認めたが、明らかな腹腔内播種結節、リンパ節腫大や実質臓器の病変は認めなかった。骨盤部MRI（図3）では健常な卵巣は両側とも同定できず、腫瘍の中心部は浮腫状であり、辺縁は充実部と嚢胞部が混在し強く造影された。嚢胞部の一部はT2強調画像で著明な低信号を呈した。また腫瘍腹側に皮様嚢腫の合併が示唆された。以上より卵巣癌、癌性腹膜炎疑いの術前診断にて開腹手術を行っ

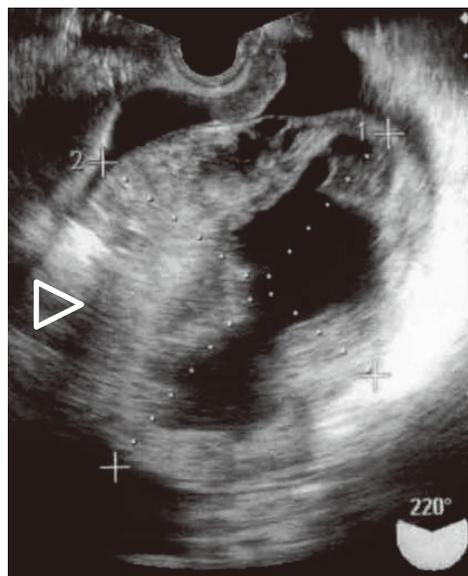


図1 経膈超音波所見
子宮頭側左側の周囲がhigh echoic、内部はlow echoicな14cm大の腫瘍（▷）。

表1 血液検査所見

血算		生化学	
WBC	10500 / μ L	TP	7.8 g/dL
RBC	476 \times 10 ⁴ / μ L	Alb	4.1 g/dL
Hb	13.4 g/dL	T-Bil	0.7 mg/dL
Ht	42.1 %	AST	18 IU/L
MCV	88 fL	ALT	9 IU/L
Plt	36.8 \times 10 ⁴ / μ L	UN	18 mg/dL
		Cr	0.75 mg/dL
		LDH	155 IU/L
		CPK	56 IU/L
		Na	140 mEq/L
		K	4.3 mEq/L
		Glu	86 mg/dL
		CRP	1.35 mg/dL
凝固			
APTT	31.7 sec		
PT-INR	1.05		
Fibrinogen	407 mg/dL		
D-dimer	12.54 μ g/mL		
腫瘍マーカー			
CA125	3490 U/mL		
CA19-9	20.7 U/mL		
CEA	1.0 ng/mL		

た。

手術所見として、腹腔内には11 lの淡黄色漿液性の腹水を認め、明らかな播種巣や癒着は認めなかった。左卵巢は14×12cm大に腫大しており、表面平滑で被膜破綻はなかった(図4)。子宮、右卵巢に異常所見を認めなかった。左付属器切除を行い術中迅速病理検査に提出したところ良性の卵巢甲状腺腫との診断であったため、閉経後であることを考慮し、単純子宮全摘術および右付属器切除術を追加し手術を終了した(手術時間;2時間43分,出血量;540g)。摘出した左卵巢には赤褐色調の充実部とゼリー状の内容物を含む嚢胞が混在していた(図5)。

病理組織(図6)において、肉眼的に赤褐色

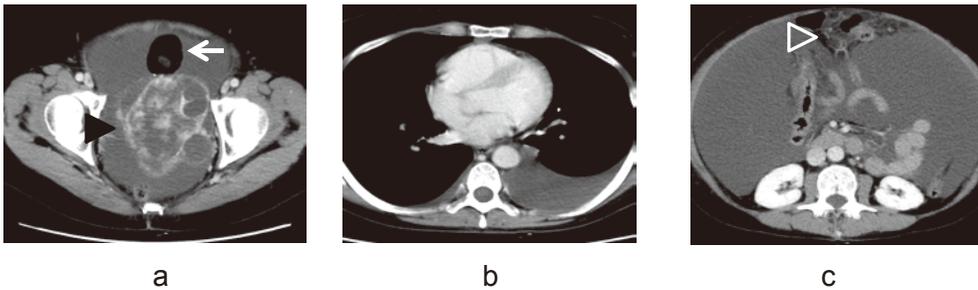


図2 胸腹部造影CT

- a 腫瘍は充実部と嚢胞部が混在し、充実部は強く造影される(▶)。脂肪成分を合併している(←)。
- b 左優位の胸水を認める。
- c 多量の腹水と大網の濃度上昇(▷)を認める。

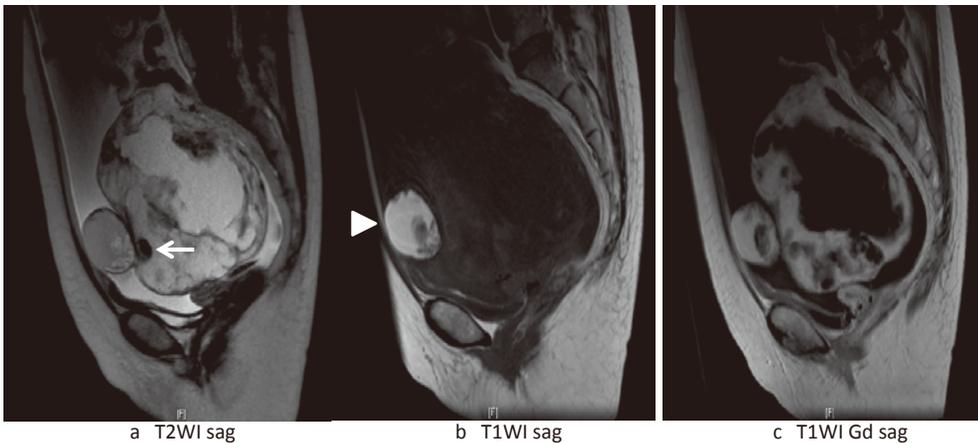


図3 骨盤部MRI

- a T2WI sag 腫瘍の辺縁には充実部と嚢胞部が混在し、中心部は浮腫状。嚢胞部の一部は著明な低信号を呈する(←)。
- b T1WI sag 皮様嚢腫の合併が示唆される(▷)。
- c T1WI Gd sag 腫瘍の辺縁は強く造影される。

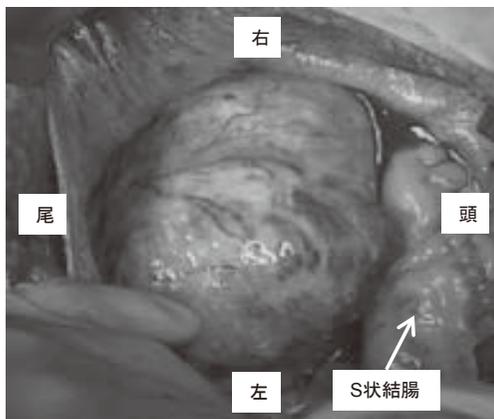


図4 開腹所見
左卵巢は14×12cm大に腫大し、表面平滑で被膜破綻は認めなかった。

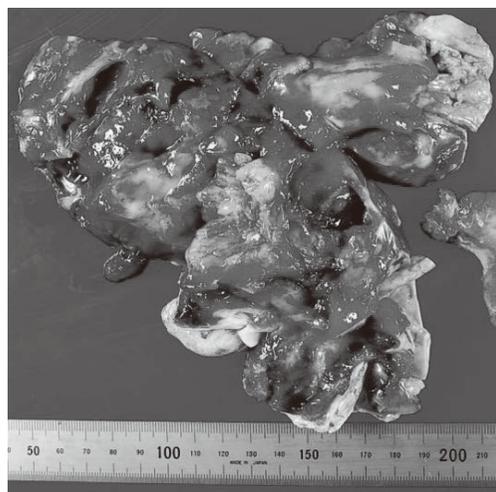


図5 腫瘍剖面
赤褐色調の充実部とゼリー状の内容物を含む囊胞部が混在していた。

充実部のHE染色標本では、立方状の上皮細胞が大小の濾胞を形成しながら増生していた。濾胞内部にはエオジン好性のコロイドが貯留し、正常の甲状腺組織の所見であった。細胞異型や脈管浸潤はなく悪性を示唆する所見は認めなかった。また一部に皮膚組織が存在し皮様囊腫の合併を認めた。術中迅速診断と相違なく良性卵巢甲状腺腫の診断となった。

術後経過は良好で術後6日目に退院し、その後の経過観察にて胸、腹水の消失が確認され、現在までのところ腫瘍の再発や胸、腹水の再貯留などの徴候はみられていない。以上から、卵巢甲状腺腫に伴いpseudo-Meigs症候群を呈した症例であったと考えられた。

考 察

卵巢甲状腺腫 (struma ovarii) は胚細胞由来の奇形腫に属する比較的まれな腫瘍で、全卵巢腫瘍の0.2~0.5%、卵巢奇形腫のうち約3%を占めるとされる^{1,2)}。腫瘍のうち全体もしくは大部分が甲状腺組織によって占められるものと定義されており³⁾、純粋な卵巢甲状腺腫は約半数で、残りの半数に皮様囊腫を合併し、まれではあるが漿液性囊胞腺腫を合併するものもある⁴⁾。無症状のものが多く、甲状腺機能亢進症を呈するものは5~6%、腹水を伴うものは15%前後であり、胸水を合併するものは腹水貯留例の1/3~1/4といわれている¹⁾。腫瘍の90~95%は良性⁴⁾であるが、悪性の報告例も存在する。ただ

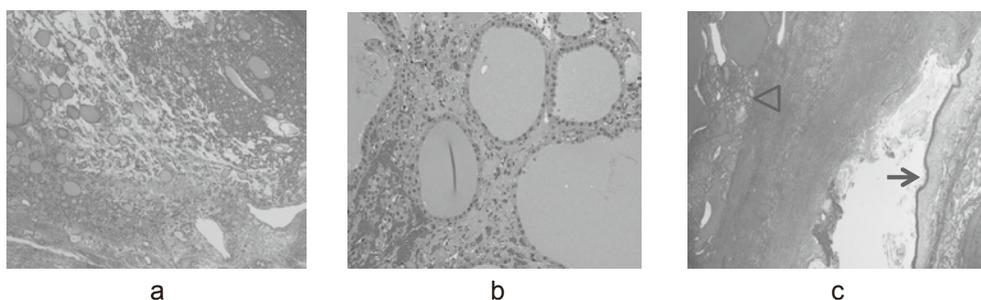


図6 病理組織
a (腫瘍充実部 HE染色×40倍) 大小のコロイドからなる甲状腺組織を認める。
b (腫瘍充実部 HE染色×200倍) カルチノイドや悪性の所見を認めない。
c (腫瘍辺縁 HE染色×20倍) 甲状腺組織 (<) の一部に皮様囊腫の合併 (→) を認める。

し、組織学的に悪性でも他臓器への転移や播種を認めないものも多い⁵⁻⁶⁾。画像所見の特徴としてMRIにて多嚢胞状の部分と充実部分の混在を認め、充実部分は中等度～著明な造影効果を示す。また濃縮したコロイドはT2強調画像で著明な低信号の嚢胞となる⁷⁾。

Meigs症候群とは、①原発腫瘍が卵巣の線維腫または線維腫様腫瘍、②腹水を伴う、③胸水を伴う、④卵巣腫瘍摘出により腹水、胸水が消失する、以上の①～④を満たすものをいい、原発腫瘍が線維腫様のもの以外である場合にpseudo-Meigs症候群という⁸⁾。Meigs/pseudo-Meigs症候群における原発腫瘍は線維腫が約半数で最多であるが、良悪性を問わずさまざまな腫瘍で報告がある。1962年の山川らの集計ではMeigs/pseudo-Meigs症候群の158例中原発腫瘍が卵巣甲状腺腫によるものは4例であった⁹⁾。

胸、腹水の産生機序については不明な点が多

い。腹水については、骨盤内炎症による腹膜中皮の機能亢進、腫瘍の茎捻転、腫瘍による静脈やリンパ管のうっ滞、など諸説があるが、腫瘍摘出後に速やかに腹水、胸水が消失することから、いずれの機序にせよ腫瘍自身が産生するという説が最も支持されている。また胸水に関しては、腹水が何らかの経路を経て胸腔に達したものと考えられている。移動経路については腹膜下リンパ道と胸膜下リンパ道とを連絡する横隔膜の小孔であるという説や、腹水が肋間リンパ節でブロックされリンパのうっ滞が生じ胸水として出現するという“blocked theory”など諸説がある¹⁾。

Pseudo-Meigs症候群を呈した卵巣甲状腺腫の報告は散見され、過去20年の文献検索では19例の論文報告が存在した^{1,10-27)}(表2)。そのうち18例が良性の卵巣甲状腺腫で、1例のみ悪性の卵巣甲状腺腫であった。以下報告例に本症例を

表2 Pseudo-Meigs症候群を呈した卵巣甲状腺腫の報告 (*は悪性)

報告者	報告年	年齢	主要症状	size(cm)	腹水(mL)	CA125(U/mL)	術前診断	迅速病理	手術術式	転帰
東	1992	73	特になし	12×11	記載なし	1200	卵巣悪性腫瘍	“低悪性” 卵巣甲状腺腫	TAH+BSO+OMT	治癒
菊池	1992	72	乾性咳嗽	超手拳大	100	144	Meigs症候群	記載なし	Bilateral Oophorectomy	治癒
Amr	1994	55	呼吸苦	12×9	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	TAH+BSO+OMT	治癒
朴	1995	55	腹部膨満	6×5	7900	4011	卵巣悪性腫瘍	卵巣甲状腺腫	TAH+BSO	治癒
Bethune	1996	62	腹部膨満	9×5	少量	1621	記載なし	卵巣甲状腺腫	TAH+BSO+OMT	治癒
Long	2001	53	腹部膨満	15×11	4100	540	卵巣癌	卵巣甲状腺腫	TAH+BSO+OMT	治癒
Huh	2002	65	腹部膨満	5×4	20000	402	卵巣癌	卵巣甲状腺腫	TAH+BSO+OMT	治癒
Bokhari	2003	51	腹部膨満	15×11	6500	1160	卵巣癌	卵巣甲状腺腫	TAH+BSO Appendectomy	治癒
Zannoni*	2004	66	腹部膨満	12×9	記載なし	1636	記載なし	卵巣甲状腺腫 (良悪性の記載なし)	TAH+BSO+OMT PEN sampling	治癒
Loizzi	2004	65	呼吸苦	7×7	Few liters	161	記載なし	卵巣甲状腺腫	Rt SO	治癒
Uehara	2007	67	腹部膨満	記載なし	記載なし	2086	卵巣甲状腺腫	卵巣甲状腺腫	TAH+BSO	治癒
Obeidat	2007	67	呼吸苦	15×10	4000	149	卵巣癌	記載なし	TAH+BSO+OMT	治癒
Paladini	2008	42	発熱、下痢	11×8	8000	2548	悪性腫瘍	卵巣甲状腺腫	Rt SO	治癒
Mitrou	2008	55	腹部膨満	22×23	8000	3803	悪性腫瘍	記載なし	TAH+BSO+OMT PEN sampling	治癒
西原	2008	70代	腹部膨満	3	2900	1100	記載なし	記載なし	TAH+BSO	治癒
Rana	2009	70	腹部膨満	7.5×5.5	記載なし	284	卵巣癌	記載なし	TAH+BSO+OMT	治癒
永井	2009	65	腹部膨満	7×6	200	202	卵巣癌	卵巣甲状腺腫	TAH+BSO	治癒
Jiang	2010	46	腹部膨満	20×18	6000	1230	卵巣癌	卵巣甲状腺腫	TAH+BSO	治癒
Mostaghel	2012	72	呼吸苦	9	700	607	卵巣癌	顆粒膜細胞腫	TAH+BSO+OMT	治癒
本症例	2012	40	腹部膨満	14×12	11000	3490	卵巣癌	卵巣甲状腺腫	TAH+BSO	治癒

TAH: 腹式子宮全摘 BSO: 両側付属器切除 OMT: 大網切除 PEN: 骨盤内リンパ節郭清

加えた20例を検討した。

まず術前診断について、記載のある15例のうち、卵巣甲状腺腫と診断されていたものは1例のみで、13例で悪性腫瘍が疑われていた。一方で術中迅速病理検査が行われていた記載のあるものは14例あり、そのうち13例で卵巣甲状腺腫と診断されていた。つまりpseudo-Meigs症候群を呈する卵巣甲状腺腫は、術前には悪性腫瘍と診断される可能性が高いが、術中迅速病理検査にて正確な診断が見つかる場合が多いといえる。

治療、転帰については、術前に悪性腫瘍が疑われていたものの、リンパ節郭清まで行われた症例は2例のみであった。最終術式決定の根拠を示す記載はほとんどなかったが、リンパ節郭清を行う症例が少なかったことについては、開腹所見として明らかな被膜破綻や播種巣などの悪性所見に乏しかったことや術中迅速病理検査によって診断がついたことが要因として推測され、また子宮摘出を行う症例が多かったことについては、多くの症例で閉経後であったことがその理由であると考えられた。いずれにせよ20例全例で治療後の再発はなく予後は良好であったため、どの症例も十分な治療が行われていたといえる。

本症例では文献報告と同様にまず悪性腫瘍を疑い、術前に診断することが困難であった。ただし後方視的に検討するとMRIにて皮様嚢腫の合併が示唆されたことと、濃縮した甲状腺コロイドを表すT2強調画像で低信号の嚢胞が存在したことを考慮することで、正確な術前診断へと近づけた可能性がある。術中迅速病理検査で良性の卵巣甲状腺腫と診断された場合、術式として患側付属器切除でも十分であると考えが、本症例では閉経後であることを考慮し子宮摘出と対側の付属器切除を追加した。術中迅速病理検査にて悪性の卵巣甲状腺腫と診断された場合については個別の対応が必要となる。Shaco-Levyらによると組織学的に悪性と診断された卵巣甲状腺腫86例のうち臨床的に悪性と考えられたものは26例(30%)に過ぎず²⁸⁾、組織学的な悪性が必ずしも臨床的な悪性を反映するわけ

ではない点に留意する必要がある。

今回は胸水を伴うpseudo-Meigs症候群を呈したものについて文献考察を行ったが、胸水を伴わない場合でも、大量の腹水貯留を伴って術前に悪性腫瘍との鑑別が困難であった卵巣甲状腺腫の報告²⁹⁾はさらに多く存在した。そのような場合でも同様に特徴的な画像所見と術中迅速病理検査が有用になると考えられる。

結 論

Pseudo-Meigs症候群を呈し術前に悪性が疑われた卵巣甲状腺腫の1例を報告した。pseudo-Meigs症候群を呈する卵巣甲状腺腫は術前には悪性腫瘍との鑑別が困難であるが、術前画像の詳細な検討と術中迅速病理検査が、診断および過不足のない手術を行うために重要であると考ええる。

参考文献

- 1) 朴 京林, 川島正久, 鈴木尚子, 他: 大量の腹水貯留を伴った卵巣甲状腺腫の1例. 産婦の進歩, 47: 729-735, 1995.
- 2) Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, et al.: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract 6 ed. p880-882, Springer, 2011.
- 3) 日本産科婦人科学会: 卵巣腫瘍取扱い規約. p31-32, 金原出版, 東京, 2009.
- 4) 滝 一郎: 婦人科腫瘍の臨床病理. 改訂第2版. p239-241, メジカルビュー, 東京, 2004.
- 5) Roth LM, Talerma A: The enigma of struma ovarii. *Pathology*, 39: 139-146, 2007.
- 6) Devaney K, Snyder R, Norris HJ, et al.: Proliferative and histologically malignant struma ovarii: a clinicopathologic study of 54 cases. *Int J Gynecol Pathol*, 12: 333-343, 1993.
- 7) 小山孝一, 南郷峰善, 三木幸雄: 卵巣甲状腺腫の1例. 臨放, 56: 1860-1864, 2011.
- 8) 大石修司, 伊藤昌之, 松岡 健: Meigs症候群, pseudo-Meigs症候群. "別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.10 呼吸器症候群(第2版)(III)" p309-311, 日本臨牀社, 大阪, 2009.
- 9) 山川邦夫, 大野丞二, 山口三郎, 他: Meigs syndrome. 日臨, 20: 1976, 1962.
- 10) 東 真, 星合敏久, 飯塚義浩, 他: 悪性腫瘍が疑われた卵巣甲状腺腫によるMeigs症候群の1例. 日産婦東京会誌, 41: 198-202, 1992.
- 11) 菊池 孝, 犬飼敏彦, 高橋正樹, 他: Pseudo-Meigs症候群を呈した卵巣甲状腺腫の1例. ホルモンと臨, 40: 199-201, 1992.
- 12) Amr SS, Hassan AA: Struma ovarii with pseudo-

- Meigs' syndrome: Report of a case and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 55 : 205-208, 1994.
- 13) Bethune M, Quinn M, Rome R : Struma ovarii presenting as acute pseudo-Meigs syndrome with an elevated CA 125 level. *Aust NZJ Obstet Gynaecol*, 36 : 372-373, 1996.
 - 14) Long CY, Chen YH, Chen SC, et al. : Pseudo-Meigs syndrome and elevated levels of tumor markers associated with benign ovarian tumors—two case reports. *Kaohsiung J Med Sci*, 17 : 582-585, 2001.
 - 15) Huh JJ, Montz FJ, Bristow RE : Struma ovarii associated with pseudo-Meigs' syndrome and elevated serum CA 125. *Gynecol Oncol*, 86 : 231-234, 2002.
 - 16) Bokhari A, Rosenfeld GS, Cracchiolo B, et al. : Cystic struma ovarii presenting with ascites and an elevated CA-125 level. A case report. *J Reprod Med*, 48 : 52-56, 2003.
 - 17) Zannoni GF, Gallotta V, Legge F, et al. : Pseudo-Meigs' syndrome associated with malignant struma ovarii : a case report. *Gynecol Oncol*, 94 : 226-228, 2004.
 - 18) Loizzi V, Cormio G, Resta L, et al. : Pseudo-Meigs syndrome and elevated CA125 associated with struma ovarii. *Gynecol Oncol*, 97 : 282-284, 2005.
 - 19) Uehara T, Sawada M : Struma ovarii associated with Meigs syndrome. *Jpn J Clin Oncol*, 37 : 73, 2007.
 - 20) Obeidat BR, Amarín ZO : Struma ovarii with pseudo-Meigs' syndrome and elevated CA125 levels. *J Obstet Gynaecol*, 27 : 97-98, 2007.
 - 21) Paladini D, Vassallo M, Sglavo G, et al. : Struma ovarii associated with hyperthyroidism, elevated CA 125 and pseudo-Meigs syndrome may mimic advanced ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32 : 237-238, 2008.
 - 22) Mitrou S, Manek S, Kehoe S : Cystic struma ovarii presenting as pseudo-Meigs' syndrome with elevated CA125 levels. A case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*, 18 : 372-375, 2008.
 - 23) 西原正志, 中園貴彦, 梶原哲郎, 他 : 今月の症例 pseudo Meigs症候群を伴った卵巣甲状腺腫. 臨放, 53 : 831-834, 2008.
 - 24) Rana V, Srinivas V, Bandyopadhyay S, et al. : Bilateral benign non functional struma ovarii with Pseudo-Meigs' syndrome. *Indian J Pathol Microbiol*, 52 : 94-96, 2009.
 - 25) 永井宣隆, 佐野祥子, 大下孝史, 他 : 卵巣癌との鑑別を要した偽Meigs症候群を伴った多嚢胞性卵巣甲状腺腫の1例. 現代産婦人科, 57 : 15-18, 2009.
 - 26) Jiang W, Lu X, Zhu ZL, et al. : Struma ovarii associated with pseudo-Meigs' syndrome and elevated serum CA 125: a case report and review of the literature. *J Ovarian Res*, 3 : 18, 2010.
 - 27) Mostaghel N, Enzevaei A, Zare K, et al. : Struma ovarii associated with Pseudo-Meig's syndrome and high serum level of CA 125; a case report. *J Ovarian Res*, 5 : 10, 2012.
 - 28) Shaco-Levy R, Peng RY, Snyder MJ, et al. : Malignant struma ovarii: a blinded study of 86 cases assessing which histologic features correlate with aggressive clinical behavior. *Arch Pathol Lab Med*, 136 : 172-178, 2012.
 - 29) 一条祐輔, 大内宏之, 大野浩司 : 大量腹水とCA125著明高値を呈した卵巣甲状腺腫の1例. 臨放, 56 : 1874-1878, 2011.

【症例報告】

妊娠後期に羊水過多を呈した鰓弓症候群の1例

月岡美穂¹⁾, 橘 大介¹⁾, 山田詩緒里²⁾, 中野朱美¹⁾
寺田裕之¹⁾, 斉藤三佳³⁾, 古山将康¹⁾, 石河 修¹⁾

1) 大阪市立大学大学院医学研究科産科婦人科学

2) 市立柏原病院産婦人科

3) 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学

(受付日 2013/2/14)

概要 鰓弓症候群は、第一第二鰓弓由来組織の形成不全を呈する先天異常で、小耳症・下顎形成不全を主徴とする疾患である。今回、妊娠後期に羊水過多を認め、出生後に鰓弓症候群と診断された症例を経験したので報告する。39歳、初産婦。既往歴に特記すべきものなし。妊娠初期より当科にて妊娠管理を行っていた。妊娠35週より羊水過多を認めたが、胎児消化器系疾患やその他の異常を示唆する所見は認めなかった。母体の下腿浮腫増強を認めたため、40週0日入院。この時点のAFIは25.1cmであった。40週4日、胎児心拍数図にて遅発一過性徐脈の出現を認め、胎児機能不全の適応で全身麻酔下に緊急帝王切開術を施行し、2602gの女児（Apgar score1分後1点、5分後6点、臍動脈血液ガスpH7.168、BE-9.6）を娩出、新生児仮死を認めたため人工呼吸管理となった。児は、両側巨口症、高口蓋、耳介低位、小下顎症、両側副耳頸耳を認め、鰓弓症候群と診断されたが、呼吸状態は速やかに改善し生後1日目に抜管となった。両側巨口症のため経口哺乳が困難であり、出生後3日目までは経管栄養を要し、その後はシリンジ注入による哺乳管理を行った。出生後3カ月時に形成外科にて両側巨口症、両側副耳頸耳の手術が行われた。現在、生後1年4カ月で身体発育・精神発達はともに良好である。鰓弓症候群症例では、4割近くに嚥下障害による羊水過多を認めるという報告もあり、原因不明の羊水過多を認めた場合、本疾患も念頭におき口腔およびその周囲の形態的異常の有無を観察する必要があることが示唆された。〔産婦の進歩65 (3) : 290 - 294, 2013 (平成25年8月)〕

キーワード：鰓弓症候群、羊水過多

【CASE REPORT】

A case of branchial arch syndrome developing polyhydramnios occurring during the third trimester of pregnancy

Miho TSUKIOKA¹⁾, Daisuke TACHIBANA¹⁾, Shiori YAMADA²⁾, Akemi NAKANO¹⁾
Hiroyuki TERADA¹⁾, Mika SAITO³⁾, Masayasu KOYAMA¹⁾ and Osamu ISHIKO¹⁾

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

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Kashiwara Municipal Hospital

3) Department of Pediatrics, Osaka City University Graduate School of Medicine

(Received 2013/2/14)

Synopsis Branchial arch syndrome is a congenital anomaly that presents with hypoplasia of tissues derived from the first and second branchial arches and is characterized by microtia and mandibular hypoplasia. We describe a case of branchial arch syndrome diagnosed postnatally after detection of polyhydramnios during the third trimester of pregnancy. A 39-year-old primiparous woman with unremarkable history had been followed in our department since the first trimester of pregnancy. Polyhydramnios was detected, but there were not any anomalies suggesting gastrointestinal or other disorders of the fetus at 35 weeks of gestation. At 40 weeks and 0 days, the patient was admitted due to progressive edema of her leg. Amniotic fluid index (AFI) at the time of admission was 25.1 cm. At 40 weeks and four days, late decelerations of fetal heart rate were detected on cardiotocography (CTG), and emergency cesarean section was performed under general anesthe-

sia due to non-reassuring fetal status. Female baby with a birth weight of 2602g was born (Apgar scores at 1 and 5 minutes were 1 and 6 points respectively; pH of umbilical arterial blood was 7.168; base excess was -9.6). The baby was intubated and supported by artificial respiration because of neonatal asphyxia. She exhibited bilateral macrostomia a high-arched palate, bilateral low-set ears, microgenia, and bilateral accessory auricles. These findings led to the diagnosis of the branchial arch syndrome. Respiratory status improved rapidly and she was extubated on the first day after birth. She had difficulties with swallowing milk due to bilateral macrostomia and therefore tube feeding was required until the third day after birth, followed by oral injection of milk with a syringe. At the age of three months surgical correction of the bilateral macrostomia and bilateral accessory auricles was performed. As of 16 months old, the child's physical and mental development appeared favorable. It has been reported in the scientific literature that nearly 40% of cases of branchial arch syndrome show polyhydramnios due to fetal dysphagia. The present case suggests that the fetal face should be examined in details in consideration of the present syndrome when polyhydramnios of unknown origin is detected. [Adv Obstet Gynecol, 65(3) : 290-294, 2013 (H25.8)]

Key words : branchial arch syndrome, polyhydramnios

緒 言

鰓弓症候群は、胎生期に出現する第一第二鰓弓由来器管の形成不全を呈す顎・顔面の先天異常で、小耳症、下顎形成不全を主徴とする疾患である。発症頻度は3000～5000人に1人とされ、顔面の先天異常としては口唇裂・口蓋裂に次いで多く、時に遭遇する疾患である。診断は、出生時の臨床的所見で行われることが多く、出生前の胎児超音波所見についての報告は少ない。

妊娠後期に羊水過多を認め、出生後に鰓弓症候群と診断された症例を経験したので報告する。

症 例

患者は39歳の初産婦で職業は事務職、28歳時に胆石症のため腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けている。父親が膀胱癌、高血圧、糖尿病の家族歴をもつ。月経は順調で今回が初めての妊娠であった。

続発性無月経を主訴に当科を初診し、妊娠8週1日と診断され、以降当科外来で妊娠管理を行っていた。妊娠中期(24週1日)のスクリーニング胎児超音波検査では、推定胎児体重739g(0SD)、AFI 17.2cmで、明らかな奇形を疑う所見を認めず経過していたが、35週以降、羊水ポケット8～9cmと羊水過多で推移していた。40週0日、母体下腿浮腫増強を認めたため、管理目的に当科入院となった。

入院時の現症は身長152cm、体重69.0kg(非妊娠時56.0kg)、血圧122/66mmHg、尿蛋白陰性、

尿糖陰性、血液検査で異常所見を認めなかった。胎児超音波検査では、羊水ポケット9.0cm、AFI 25.1cmと羊水過多を認めたが、胎児発育は正常であり明らかな先天奇形を疑う所見は認められなかった。胎児心拍数図はreassuring fetal statusであった。

40週4日、胎児心拍数図にて遅発一過性徐脈の所見を認め、胎児機能不全の適応で全身麻酔下緊急帝王切開術を施行し、2602g、Apgar score 1点(1分)/6点(5分)、女児を娩出(臍帯動脈血液ガス:pH7.168、BE -9.6 、術中の出血量は羊水込みで約2000ml)、新生児仮死を認めたため人工呼吸管理となった。軽度混濁がある多量の羊水を認めたが、胎盤早期剥離を示唆する胎盤後血腫などは認めず、臍帯は過捻転で辺縁付着であった。新生児は、両側巨口症、高口蓋、耳介低位、小顎症、両側副耳顎耳を認め、鰓弓症候群と診断された(図1, 2)。その他の合併奇形は認めず、生後施行した染色体検査結果は46XXと正常核型であった。胸部レントゲンで呼吸窮迫症候群の所見は認めず、呼吸障害は新生児仮死と全身麻酔の影響によるものと考えられ、呼吸状態は速やかに改善し生後1日目に抜管した。

両側巨口症と小顎症による口唇閉鎖不全の状態であり、乳首への吸着や口腔内の母乳を嚥下することが困難であったため、出生後3日目までは経管栄養を行った。口唇口蓋裂患児に対し



図1 両側巨口症，小下顎症，両側頸耳を認める



図2 口角裂（巨口症），副耳，耳介低位を認める

て行う授乳方法を参考にし，授乳量が少ない時期はシリンジによる注入を行い，児の吸啜力の増強に伴い専用乳首（P型，ピジョン社）での授乳を行った．児の哺乳状態を確認し，生後6日目，母とともに退院となった．

出生後3カ月時に形成外科にて両側巨口症形成術，両側副耳頸耳形成術が行われた．巨口症に伴う皮膚軟部組織の拘縮と下顎骨の形成不全，咬合不全に対しては成長過程で治療方針を検討していく予定である．聴力については，出生後5カ月時に施行したCTにて内耳奇形は指摘されず，また難聴も認めなかった．また眼球結膜上類皮腫を認めたため経過観察を継続しているが，今後予測される弱視などにも注意が必要である．生後1歳4カ月現在，身体発育・精神発達はともに良好である．

考 察

鰓弓症候群（branchial arch syndrome）は，胎生期に出現する第一第二鰓弓由来器官の形成不全を呈する顎・顔面の先天異常で，小耳症，下顎形成不全を主徴とする疾患である．片側に発現することが多く顔面非対称を生じ，hemifacial microsomiaと呼ばれることもある．眼球結膜上類皮腫と脊椎の異常を合併すると，Goldenhar症候群と呼ばれる．また多彩な顔面・耳・脊椎を中心とする奇形を呈することより，oculoauriculovertebral spectrumと総称されることもある^{1,3)}．

発症頻度は3000～5000人に1人とされ，男女比は3：2である^{2,4)}．顔面の先天異常としては口唇裂・口蓋裂に次いで多い³⁾．遺伝様式に関しては，通常孤発例であるため原因は不明なことがほとんどである．しかし，家系例の報告からは，常染色体優性遺伝や常染色体劣性遺伝，多因子遺伝の可能性が示唆されている⁵⁾．第一鰓弓から上顎骨，頬骨，下顎骨，上下唇，耳珠，つち骨，きぬた骨が発生し，第二鰓弓からは耳輪後部，耳朶，あぶみ骨および耳筋が発生するが，胎生30～45日に血流の破綻やそれに伴う血腫などにより鰓弓の発生異常が起り，本症候群を呈するとの仮説がある．またサリドマイド，プリミドン，レチノール酸の服用との関係や，糖尿病を有する母親からの発生した報告もある^{3,6)}．

症状の部位や程度の組み合わせは多様である．70%は片側に起り，顔面では右側に多い（約60%）．顔面非対称，頰部・上顎部・下顎部の低形成，障害側の口角裂（巨口症），顔面筋の低形成などがみられ，また口唇裂，口蓋裂の合併を認めることがある．眼の異常（眼球結膜上類皮腫，脂肪類皮腫，上眼瞼欠損，小眼球，斜視など），耳の異常（小耳症，耳介変形，耳介前部の皮膚隆起や小窩，外耳道狭窄または閉鎖，難聴を伴う中耳奇形），脊椎の異常（半椎体，脊椎低形成など）を合併することもある．その他，心奇形（心室中隔欠損症，動脈管開存症，ファロー四徴症，大動脈縮窄症など）や，腎・尿路

奇形などを認める場合がある。知能はほとんどの例では正常であるが、5～15%に精神遅滞を伴うとされる¹⁻³⁾。診断は、出生時に臨床症状の組み合わせから行われることが多い。

何らかの出生前情報がある鰓弓症候群に関しては24例の報告があり⁷⁻²⁷⁾、出生前に本疾患が診断されたのは12例である^{7,8,13,15,17,18,21-23,25-27)}。その診断根拠は、片側の小眼球症・無眼球症や片側の耳介低位・小耳症といった、顔面の左右非対称の所見であった。一方、羊水過多が認められる前に本疾患を理由に人工妊娠中絶となったのは8例あり^{13,16,18,21,23,24,26,27)}、残る16例中8例が羊水過多を呈している^{7,8,10,11,14,20)}。併発率の高い羊水過多の誘因として、下顎形成不全や小顎症、顔面裂のために起こる嚥下障害が考えられている^{3,24)}。また生後に気道の確保を要する比較的重症な例においては、26～30週で著明な羊水過多を呈しており、児の生命予後も悪いことが報告されている^{7,8,10,20)}。本症例では、生後1日目の抜管後の呼吸状態が安定していたことから、鰓弓症候群による呼吸障害ではなく、全身麻酔による影響と新生児仮死が原因で気管挿管を要した例であったと考える。

本症例においては鰓弓症候群を疑っていたとしても、眼球に左右差はなく、口角裂は存在するものの比較的左右の対称性は保たれており、この2点からの出生前診断は困難であったと考える。しかし、鰓弓症候群が耳介の形成異常を伴うことを念頭に置き、3次元・4次元超音波なども用いて精査していれば、この所見をとらえ得た可能性は否めない。また35週で羊水過多を示した原因は不明ではあるが、巨口症が存在するために軽度の嚥下困難を呈し、後期になり徐々に羊水過多を呈した可能性も考えられる。

臨床上遭遇する羊水過多の原因として比較的頻度の高いものとしては、胎児側の要因では、消化管系疾患、神経・筋疾患、染色体異常、骨系統疾患などが、また母体側の要因では、糖尿病・妊娠糖尿病などが挙げられる。これらが除外される羊水過多においては、本疾患のように口腔およびその周囲の形態的異常により、嚥下

が困難となる疾患も念頭に置き精査をする必要があると考えられた。

参考文献

- 1) 梶井 正 : 新先天奇形症候群アトラス. p370-371, 南江堂, 東京, 1998.
- 2) Jones KL : Smith's recognizable patterns of human malformation. p738-741, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006.
- 3) Bianchi D : Fetology: diagnosis & management of the Fetal patient. p193-198, McGraw-Hill, USA, 2010.
- 4) Rollnick BR, Kaye CI, Nagatoshi K, et al. : Oculoauriculovertebral dysplasia and variants : phenotypic characteristics of 294 patients. *Am J Med Genet*, 26 : 361-375, 1987.
- 5) Kaye CI, Martin AO, Rollnick BR, et al. : Oculoauriculovertebral anomaly: segregation analysis. *Am J Med Genet*, 43 : 913-917, 1992.
- 6) Rollnick BR : Oculoauriculovertebral anomaly : variability and causal heterogeneity. *Am J Med Genet Suppl*, 4 : 41-53, 1988.
- 7) Tamas DE, Mahony BS, Bowie JD, et al. : Prenatal sonographic diagnosis of hemifacial microsomia (Goldenhar-Gorlin syndrome). *J Ultrasound Med*, 5 : 461-463, 1986.
- 8) Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr. : Prenatal ultrasonographic recognition of Goldenhar's syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 159 : 950-952, 1988.
- 9) Jeanty P, Zaleski W, Fleischer AC : Prenatal sonographic diagnosis of lipoma of the corpus callosum in a fetus with Goldenhar syndrome. *Am J Perinatol*, 8 : 89-90, 1991.
- 10) Schrandt-Stumpel CT, de Die-Smulders CE, Hennekam RC, et al. : Oculoauriculovertebral spectrum and cerebral anomalies. *J Med Genet*, 29 : 326-331, 1992.
- 11) Ignacio Rodríguez J, Palacios J, Lapunzina P : Severe axial anomalies in the oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar) complex. *Am J Med Genet*, 47 : 69-74, 1993.
- 12) Haldar A, Sharma AK, Phadke SR, et al. : OEIS complex with craniofacial anomalies--defect of blastogenesis? *Am J Med Genet*, 53 : 21-23, 1994.
- 13) De Catte L, Laubach M, Legein J, et al. : Early prenatal diagnosis of oculoauriculovertebral dysplasia or the Goldenhar syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 8 : 422-424, 1996.
- 14) Zelante L, Gasparini P, Castriota Scanderbeg A, et al. : Goldenhar complex: a further case with uncommon associated anomalies. *Am J Med Genet*, 69 : 418-421, 1997.
- 15) Stoll C, Viville B, Treisser A, et al. : A family with

- dominant oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet*, 78 : 345-349, 1998.
- 16) Dillon E, Renwick M, Wright C : Congenital diaphragmatic herniation: antenatal detection and outcome. *Br J Radiol*, 73 : 360-365, 2000.
- 17) Witters I, Schreurs J, Van Wing J, et al. : Prenatal diagnosis of facial clefting as part of the oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Prenat Diagn*, 21 : 62-64, 2001.
- 18) Maymon R, Schneider D, Hegesh J, et al. : Antenatal sonographic findings of right pulmonary agenesis with ipsilateral microtia : a possible new laterality association. *Prenat Diagn*, 21 : 125-128, 2001.
- 19) Kita D, Munemoto S, Ueno Y, et al. : Goldenhar's syndrome associated with occipital meningoencephalocele--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 42 : 354-355, 2002.
- 20) Bergmann C, Zerres K, Peschgens T, et al. : Overlap between VACTERL and hemifacial microsomia illustrating a spectrum of malformations seen in axial mesodermal dysplasia complex (AMDC). *Am J Med Genet A*, 121A : 151-155, 2003.
- 21) Martinelli P, Maruotti GM, Agangi A, et al. : Prenatal diagnosis of hemifacial microsomia and ipsilateral cerebellar hypoplasia in a fetus with oculoauriculovertebral spectrum. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 24 : 199-201, 2004.
- 22) Volpe P, Gentile M : Three-dimensional diagnosis of Goldenhar syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 24 : 798-800, 2004.
- 23) Hattori Y, Tanaka M, Matsumoto T, et al. : Prenatal diagnosis of hemifacial microsomia by magnetic resonance imaging. *J Perinat Med*, 33 : 69-71, 2005.
- 24) Castori M, Brancati F, Rinaldi R, et al. : Antenatal presentation of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS). *Am J Med Genet A*, 140 : 1573-1579, 2006.
- 25) Ghi T, Contro E, Carletti A, et al. : Prenatal sonographic imaging of Goldenhar syndrome associated with cystic eye. *Prenat Diagn*, 28 : 362-363, 2008.
- 26) Haratz K, Vinkler C, Lev D, et al. : Hemifacial microsomia with spinal and rib anomalies: prenatal diagnosis and postmortem confirmation using 3-D computed tomography reconstruction. *Fetal Diagn Ther*, 30 : 309-313, 2011.
- 27) Herwig MC, Gembruch U, Born M, et al. : Preterm diagnosis of choristoma and choroidal coloboma in Goldenhar's syndrome. *Pediatr Dev Pathol*, 14 : 322-326, 2011.

【症例報告】

先天性血栓性血小板減少性紫斑病合併妊娠の1症例

脇本 裕, 澤井 英明, 坂 佳世, 和田 龍
原田佳世子, 武信尚史, 田中宏幸, 柴原浩章

兵庫医科大学産科婦人科学講座

(受付日 2013/2/25)

概要 血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP) は, 細血管障害性溶血性貧血, 血小板減少, 腎機能障害, 動揺性精神神経症状, 発熱の5症候からなる重篤な全身性疾患である。TTP患者の妊娠は非常にまれで, 妊娠管理は母児ともに困難とされている。今回われわれは先天性TTP患者が妊娠し, 分娩まで管理を行った例を経験したので報告する。症例は32歳の初産婦で, 幼少期にTTPと診断され治療されてきた。今回は自然妊娠したため当科を受診した。TTPの増悪の可能性等を説明したが妊娠継続の意思が強く, 当科で管理を行うこととなった。妊娠20週ごろから胎児発育不全傾向を認め, 血圧も上昇傾向で収縮期血圧が180mmHg 以上となり妊娠23週5日に管理入院とした。入院安静のみでは十分な降圧が得られず, ヒドララジンの点滴投与を開始した。妊娠24週2日に再び収縮期血圧が180mmHg 以上と上昇し, Caブロッカーの投与を行ったが降圧が不十分であり, 超音波検査で臍帯血流の途絶を認めたため, 緊急帝王切開術を行った。児は412gの男児でApgar score4/6で出血量は400gであった。母体は新鮮凍結血漿 (FFP) やCaブロッカーを中心とした降圧剤の投与により状態は改善し, 手術後24日目に退院となった。児は壊死性腸炎等を併発し, 生後235日目で死亡した。〔産婦の進歩65 (3): 295 - 301, 2013 (平成25年8月)〕

キーワード: 血栓性血小板減少性紫斑病, 緊急帝王切開術, 壊死性腸炎, Upshaw-Schulman症候群

【CASE REPORT】

A case of pregnancy complicated by congenital TTP

Yu WAKIMOTO, Hideaki SAWAI, Kayo SAKA, Ryu WADA
Kayoko HARADA, Takashi TAKENOBU, Hiroyuki TANAKA and Hiroaki SHIBAHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo College of Medicine

(Received 2013/2/25)

Synopsis Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) is severe systemic disease consisting of five symptoms that are microangiopathic hemolytic anemia, thrombopenia, renal dysfunction, labile mind nerve symptom, and fever. A pregnancy of a TTP patient is very rare and the management during pregnancy is considered to be difficult for both a mother and an infant. Here, we report the management of the antepartum course and delivery in the congenital TTP patient. The patient is a 32-year-old primipara with a diagnosis of TTP in her childhood and has been undergoing medical treatment. She became pregnant naturally and visited our department of obstetrics and gynecology. The doctor described possibility of aggravation of TTP, however the patient had a strong intention of continuing the pregnancy, therefore our department started to manage her pregnancy. From the 20 week of gestation, fetal growth retardation was recognized, blood pressure tended to rise and systolic arterial pressure was over 180 mmHg. On the five day of the 23 week of gestation, the patient was hospitalized to be observed. Sufficient depression of blood pressure was not obtained only by bed rest in hospital, then infusion of hydralazine was started. On the two day of the 24 week of gestation, systolic arterial pressure rose again over 180 mmHg, so Ca blocker was administered. However, depression of blood pressure was not sufficiently obtained. Based on the umbilical artery Doppler findings, she underwent emergency cesarean delivery. A male neonate weighing 412g was delivered, with a one-minute Apgar score of four and a five-minute score of six. The amount of bleeding was 400g. The maternal condition improved by administration of fresh frozen plasma(FFP)and antihypertensive mainly with

Ca blocker, and the patient left the hospital 24 days after the operation. The condition of the infant was complicated by necrotizing enteritis and others, and died on the 235 day after birth. [Adv Obstet Gynecol, 65(3) : 295-301, 2013 (H25.8)]

Key words : Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, urgent Caesarean section, necrotizing enteritis, Upshaw-Schulman syndrome

緒 言

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura ; TTP) は, 1924年Moschcowitz¹⁾により初めて報告された疾患で, 細血管障害性溶血性貧血, 血小板減少, 腎機能障害, 動揺性精神神経症状, 発熱の5つの症候からなる重篤な全身性疾患である。発症頻度は妊娠10万人あたり4人程度とまれな疾患で, 妊娠管理は母児ともに難しいとされている²⁾。その病因は不明とされてきたが, 1996年にvon Willebrand因子を特異的に切断する酵素von Willebrand factor-cleaving protease (vWF-CP) が発見され, その欠乏による超巨大分子vWFの出現に伴う血小板血栓形成が原因と判明した³⁻⁴⁾。1996年以降はvWF-CPの活性とそのインヒビター力価の測定法が確立され, 2001年には本酵素の精製とcDNAクローニングが成功し, vWF-CPはADAMTS (a disintegrin-like domain, and metalloprotease, with thrombospondin type1 motif) ファミリーに属する新規の亜鉛型メタロプロテアーゼであることが示された⁵⁻⁸⁾。その多くは後天性ADAMTS13インヒビターによる自己免疫疾患であるが, 本邦でも数家系のUpshaw-Schulman症候群とも呼ばれる先天性TTPが存在する。この疾患は9番染色体上にあるADAMTS13遺伝子の異常に基づくと報告されており, 常染色体劣性遺伝形式を示す。一般に患者の両親は無症状の保因者で, 患者は両親から変異位置の異なったADAMTS13遺伝子異常を引き継ぐ, 複合型ヘテロ接合体である。今回われわれは先天性TTP患者が妊娠し, その管理を経験したので臨床的検討と考察を加え報告する。

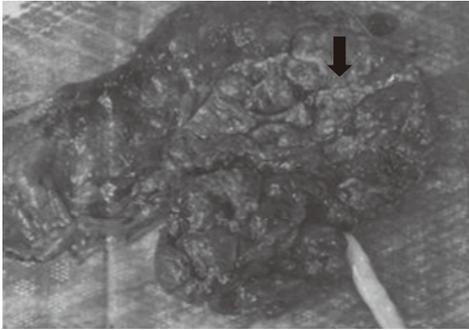
症 例

患者は32歳の0経妊, 0経産婦で, 既往歴として腎性高血圧, 高尿酸血症, 慢性腎不全, 慢性C型肝炎がある。家族歴は, 父が高血圧, 弟がTTPを発症している。患者は8歳時よりTTPと診断され, 小児科で治療されていた。1~2年に一度の割合で急性増悪を繰り返し新鮮凍結血漿 (FFP) の投与を行っていた。22歳時からは当院血液内科で2週間に1回FFP 4単位の投与を行っていた。

今回, 患者は32歳で自然妊娠し, 妊娠7週6日に当科を受診した。妊娠後は週に2回FFP 4単位の投与で経過観察されていた。妊娠後の経過を図1に示す。妊娠前より高血圧, 蛋白尿を認めニフェジピン10mg/日内服で血圧はコントロールされていたが, 妊娠判明後はニフェジピンを中止のうえ, ヒドララジン塩酸塩40mg/日を内服開始した。妊娠18週3日より60mg/日に増量し, 血圧は130~145/80~100mmHg, 尿蛋白(2+~3+)で経過していた。妊娠20週ごろより子宮内胎児発育不全 (FGR) を認め, 妊娠23週5日にFGR (-2.2SD) および高血圧(180/120mmHg)を示し, 腎機能障害増悪, 血小板減少傾向のため入院管理となった(表1)。

入院後, FFPを連日投与し, ヒドララジン塩酸塩の内服量を60mg/日から90mg/日に増量したが高血圧(180/120mmHg)は持続したため, ヒドララジン塩酸塩120mg/日に加えメチルドパ750mg/日の投与を開始し, 緊急降圧薬としてニフェジピン10mgを適宜投与した。血圧上昇の際にニフェジピンを適宜投薬すると急激な降圧により嘔気を認めた。入院翌日よりヒドララジン塩酸塩を100 μ g/minで持続点滴開始し, メチルドパ内服はそのまま継続した。入院3日目メチルドパの内服量を1000mg/日に増量

(a)



(b)

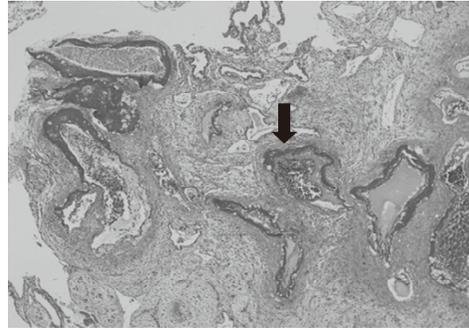


図2 胎盤の所見

(a) 胎盤の肉眼所見. 矢印は白色梗塞を示す.

(b) 胎盤の病理組織所見. 矢印は広範囲にフィブリンの付着を伴う血管の壊死を示す (HE染色×40倍).

し、降圧薬を適宜増量したが、血圧のコントロールは不安定であった。入院4日目（妊娠24週3日）、収縮期血圧が180mmHg台まで再上昇しヒドララジン塩酸塩167 μ g/minに増量して収縮期血圧は160mmHg台に降圧したが、超音波検査により臍動脈血流途絶を認めたため、全身麻酔下に緊急帝王切開術を行った。手術と同時にFFP4単位投与し、子宮体部縦切開により児を娩出した。児の出生体重は412gで、Apgar scoreは1分値4点、5分値6点で、臍動脈血pH7.390を示した。胎盤は195gで肉眼的には白色梗塞、病理組織学的には広範囲のフィブリンの付着を認め、血栓を形成し梗塞を認めた（図2 a,b）。手術中の出血量は羊水量を含めて出血量400gで出血傾向は認めなかった。

手術後はICUに入室し、ニカルジピン塩酸塩1 μ g/kg/minで持続点滴を開始した。またニフェジピン20mg/日を併用し、FFPを1日2単位を継続投与した。尿の流出は良好で浮腫も改善し、手術当日中に血圧は安定したため一般病棟へ転棟となった。術翌日にニカルジピン塩酸塩の持続点滴は終了し、ニフェジピン内服は継続投与した。術後6日目はニフェジピン10mgを屯用で血圧をコントロールした。術後7日目にヒドララジン塩酸塩を80mg/日、メチルドパを750mg/日に変更した。血小板はFFPの定期補充で上昇、腎機能も改善を認め、術後24日目に退院となった。退院後、血小板数および腎機能

は正常範囲内で推移しており、TTPの増悪は認めていない。

新生児は出生直後、啼泣を認めたが、中心性チアノーゼおよび心拍70回/分の徐脈を認め、自発呼吸もすぐに消失したため、生後1分後に気管挿管のうえ呼吸管理を行った。その後は心拍上昇と皮膚色の改善を認め、生後約10分にサーファクタント60mgを気管内に投与し、NICUへ入室した。そして高頻度振動換気（high frequency oscillation ; HFO）による人工呼吸管理およびカテコラミン投与による循環管理が行われた。生後7日目に母乳による経腸栄養を開始したが、生後9日目に限局性腸穿孔をきたし腸瘻造設術が施行された。生後15日目に整腸剤投与、母乳による経腸栄養再開し、生後46日目には抜管し人工呼吸管理より離脱した。生後118日目に造影検査で腸穿孔がないことを確認した後、人工肛門肛門側より経腸栄養の持続注入を開始したが、生後128日目に壊死性腸炎・腸穿孔を認めたため、再度腸瘻造設術を施行した。術後も気管挿管のうえ呼吸管理を行い、生後141日目に抜管した。生後156日目にD-bil 8.6mg/dl、AST 244U/lまで上昇、胆汁うっ滞性肝障害と腹水貯留を認めた。生後163日目にステロイド1.2mg/kg/日を投与開始した。生後167日目に腹水貯留増悪、呼吸状態の悪化を認め気管挿管のうえ人工呼吸管理再開し、生後203日目にステロイドパルス療法を開始した。

生後213日目には呼吸不全、心不全徴候が出現し、生後235日目に死亡した。

考 察

本症例では高血圧の持続により血管内皮細胞が障害され、血管透過性が亢進し、血漿成分が血管外に漏出するため血液濃縮状態になり、微小血栓が形成されやすい環境にあった。同時にTTPを合併しているため血栓傾向は強く、これにより胎盤の血栓形成と梗塞が促進され、それに伴いFGRと臍帯動脈血流途絶を認めたと考えられる。

拡張期血流の途絶した場合の周産期死亡率は約10%で、逆流波形を認めた場合は約33%と報告されている⁹⁾。今回、妊娠継続を中止する胎児適応としては、臍帯動脈血流異常（持続する拡張期血流の途絶）がみられたことであり、母体適応としては降圧薬投与にもかかわらず収縮期血圧が180mmHg以上、拡張期血圧が110mmHg以上と治療抵抗性の高血圧であったこと、血液濃縮状態で循環血液量が減少しており過度の降圧で胎盤循環が障害され、FGRの重症化と臍帯動脈血流異常の増悪が危惧されたことである。

TTPの病態は血漿ADAMTS13活性の著減であり、原因として本症例のようにADAMTS13活性の先天性欠損あるいは、後天性つまり妊娠、薬物、膠原病、悪性腫瘍に伴うADAMTS13に対する自己抗体によるものとされるが、原因が不明なことも多い。そのため、先天性と後天性で治療が異なる。先天性の場合は欠損しているADAMTS13の補充が唯一の治療法であり、新鮮凍結血漿が補充療法として用いられる^{10,11)}。しかし、後天性の場合、現疾患の治療とその原因のほとんどがADAMTS13を阻害する自己抗体によるものであることから、血漿交換療法が第一選択である。軽症の場合は新鮮凍結血漿の輸注で経過を見る場合があり、これらの治療に加えてステロイドが使用される場合が多い。

TTPの場合、凝固因子の消費は生成の増大で十分に代償されるので凝固因子の低下は通常みられない。PTとAPTTは著変なく、フィブ

リノゲン減少例は少なく、血管内の凝固の程度に応じて軽度のFDPの上昇が認められる。微小血栓を予防するとされるアスピリンやジピリダモールの投与は血小板数の低下を予防するものではないとされる¹²⁾。ヘパリンはフィブリンゲンをフィブリンに変換するトロンビンを阻害することによりフィブリンポリマーによる微小血栓の形成を阻止する。しかしTTPはvWFの増加に伴う血小板の粘着能の亢進に伴うものであり、その発症機序が違うことからヘパリンでの治療効果は望めない。

妊娠経過でvWFが増加することで血小板凝集の亢進ならびに巨大血小板血栓の形成が引き起こされ、妊娠週数の経過とともに血栓傾向が強まり、FGRや血小板減少の頻度が上昇する。また妊娠に伴いずり応力が増し病態が一層悪化する。妊娠週数の経過は血栓傾向増悪が予想され、満期まで妊娠継続されている症例もあるが¹³⁾、報告例の多くはFGRや病態の増悪が危惧されて緊急帝王切開となっている。先天性の場合、新鮮凍結血漿の補充が唯一の治療であるが、各妊娠週数におけるその投与量に一定の基準はない。TTP合併妊娠はまれであり、妊娠許可条件を含めて確立された管理方針は存在しない。Weinerらの報告によると胎児死亡率80%以上、母体死亡率も治療が有効でないものは40%以上とされ予後は不良である¹⁴⁾。このため従来、妊娠は原則禁忌とされてきたが、現在TTPの病態が判明し治療法が確立され、周産期医学と新生児医療の進歩により低出生体重児の生存率の向上が望めるようになっており、ある一定の基準を満たせば、妊娠に伴う危険性を十分に説明したうえで妊娠の許可と妊娠継続について考慮すべきと考える。母体の予後不良例は血小板減少や腎機能障害の進行などのTTPの増悪や妊娠高血圧症候群の発症や増悪を伴い、妊娠許可に関して、厚生省進行性腎障害調査研究班の報告にある腎炎・ネフローゼ患者の妊娠・出産に関する指導指針¹⁵⁾とITPの妊娠許可基準¹⁶⁾が参考になる。母児ともに先天性と後天性の予後は個々の症例で異なる^{2,11-14,17,18)}。いずれにして

も胎児の予後不良例は未熟性によるものと思われる。インタクトサバイバルが望める週数まで妊娠管理を行うことが重要であると考える。

本症例では、あらかじめ先天性TTPの診断がなされていたが、一般に妊娠中に発症したTTPは診断や治療に苦慮することが多い。母体救命のためには正確で迅速な診断と治療法の選択、厳重な管理が重要である。また後天性のTTPは、溶血性尿毒症症候群と症状が類似しており鑑別が困難とされている。鑑別のために末梢血中の破碎赤血球の出現や溶血性貧血からTTPを疑うことが重要である。ADAMTS13活性の測定およびインヒビター力価の測定（正常値は0.5Bethesda units (BU) /ml未満）により確定診断が可能となっており、ADAMTS13の測定は非常に有用である。多くの先天性TTP患者ではADAMTS13活性は通常<0.5%（健常人は100%）とされ¹⁹⁾、活性値をどの程度に保つべきか明確な基準はないが、その測定により重症度を診断し、新鮮凍結血漿を適宜投与することで正常化の推移を保ち健児を得ている症例が報告されている^{17,18)}。次回妊娠時は術前、術後管理として血小板、LDH値、腎機能を症状改善の指標として用い、さらにADAMTS13活性のモニタリングと外来受診の頻度を増やすこと、あるいは早期の入院管理を行うことで病態の増悪を早期に発見し新鮮凍結血漿の投与量を適宜増量することで妊娠管理を行うべきと考える。

また麻酔管理にも注意が必要である。TTPは緊急帝王切開になる症例が多く手術リスクも高い。早期の麻酔術前診察と麻酔計画が重要である。脊髄クモ膜下麻酔が選択されている症例もあるが¹³⁾、本症例では緊急性が高いため全身麻酔下に緊急帝王切開が行われた。

妊婦の両親は理論上、保因者であり無症状で、常染色体劣性遺伝形式を示す。患者の多くは両親からADAMTS13遺伝子異常を受け継ぐ複合型ヘテロ接合体である。本症例では遺伝子解析は行っていないが、文献的には遺伝子変異には特定のホットスポットはなく、多くは点突然変

異によるアミノ酸配置換であり、一部はフレームシフト変異やスプライス異常を引き起こすとされる²⁰⁾。

本症例の児は壊死性腸炎等を併発し、生後235日目で死亡したが、夫の家系にTTPはなく、新生児が先天性TTPである可能性はほとんどないと考える。出生体重412gの超低出生体重児であり、腸管の未熟性により2度の腸穿孔を起こしたこと、およびうっ滞性肝障害が死因と関連すると考えられる。

結 語

今回われわれは先天性TTP患者が妊娠した症例を経験した。妊娠継続希望であったため母体のTTP増悪を防ぐために、FFPの定期補充療法を施行しながら妊娠の管理を行ったが、結果的にはTTP増悪の抑制が困難であり、腎障害、血小板減少の進行をきたした。入院によるFFP補充量の増量で母体は救命し得たが、胎盤梗塞によるFGRをきたし、超低出生体重での分娩を余儀なくされ、出生後に児は新生児死亡をきたした。

参考文献

- 1) Moschcowitz E : Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries : a hitherto undescribed disease. *Proc New York Pathol Soc*, 24 : 21-24, 1924.
- 2) Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, et al. : Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies : 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol*, 199 : 98-104, 2008.
- 3) Furlan M, Robles R, Lamie B : Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced produced by in vivo proteolysis. *Blood*, 87 : 4223, 1996.
- 4) Tsai HM : Physiological cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*, 87 : 4235, 1996.
- 5) Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. : Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem*, 276 : 41059-41063, 2001.
- 6) Soejima K, Mimura N, Maeda H, et al. : A novel human metalloprotease synthesized in the liver

- and secreted into the blood; possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease? *J Biol Chem*, 130 : 475-480, 2001.
- 7) Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, et al. : Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloprotease family. *Blood*, 98 : 1662-1666, 2001.
 - 8) Gerritsen HE, Robles R, Lammle B, et al. : Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood*, 98 : 1654-1661, 2001.
 - 9) 日本妊娠高血圧学会 : 妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン2009. p17-167, MEDICAL VIEW, 東京, 2009.
 - 10) 澤田暁大, 垣下榮三 : TTPの治療. 血腫瘍, 49 : 140-143, 2004.
 - 11) トラバリーファラ, 狩谷伸享, 長尾嘉晃, 他 : Upshaw-Schulman症候群合併妊娠患者の帝王切開術の麻酔経験. 分娩と麻, 93 : 16-19, 2011.
 - 12) 大久保喜彦, 太田裕穂, 永石匡司, 他 : 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 合併妊娠の1例. 日産婦関東連会報, 30 : 144-145, 1993.
 - 13) Kato R, Shinohara A, Sato J, et al. : ADAMTS13 deficiency, an important cause of thrombocytopenia during pregnancy. *Int J Obstet Anesth*, 18 : 73-77, 2009.
 - 14) Weiner CP : Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. *Semin Hematol*, 24 : 119-129, 1987.
 - 15) 宮原 正 : 糸球体腎疾患における妊娠・出産の影響. 厚生省特定疾患[進行性腎障害]調査研究班昭和63年度研究業績集, p253-259, 1989.
 - 16) 多田 伸 : [妊娠合併症シリーズ] 血液疾患合併妊婦の管理. 日産婦会誌, 52 : 57-60, 2000.
 - 17) Yamashita E, Okada H, Yorioka H, et al. : Successful management of pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura by monitoring ADAMTS13 activity. *J Obstet Gynaecol Res*, 38 : 567-569, 2012.
 - 18) 小川孔幸, 内海英貴, 柳澤邦雄, 他 : Upshaw-Schulman症候群 (USS) 妊婦に十分量の血漿輸注を行い, 成熟児分娩に成功した1例. 日血栓止血会誌, 23 : 222, 2012.
 - 19) 藤村吉博 : 血栓性血小板減少性紫斑病. 臨血, 53 : 185-195, 2012.
 - 20) Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. : Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*, 413 : 488-494, 2001.

第127回近畿産科婦人科学会周産期研究部会記録

日時：平成24年10月7日（日） 場所：リーガロイヤルホテル大阪

テーマ：「産科診療ガイドラインと実地診療」

“Obstetrical guideline and clinical practice”

座長 出口 昌昭

特別講演「医療訴訟とガイドライン」

（中村・平井・田邊法律事務所，田邊皮膚科外科医院） 田邊 昇先生

座長 寺田 裕之

1. 「B群溶血性連鎖球菌（GBS）の取り扱いについて」

三橋 玉枝，中川 昌子，行岡 慶介，中西 健太郎，木下 弾，山崎 則行

（生長会府中病院）

2. 「妊娠悪阻に対する制吐薬の使用について一国内外のガイドラインの比較」

衣笠 万里，玉井 華子，田村 真希，卞 祖平

（尼崎医療生協病院）

3. 「当院における過去6年間の円錐切除後妊娠例の検討」

西村 宙起，山本 彩，松岡 智史，衛藤 美穂，八木 いづみ，東 弥生，

福岡 正晃，藤田 宏行

（京都第二赤十字病院）

4. 「当院における未受診妊婦および墜落産35症例の検討」

山本 浩之，小木曾 望，澤田 菜津子，間嶋 恵，加藤 聖子，富田 純子，

大久保 智治，山田 俊夫

（京都第一赤十字病院）

5. 「未受診妊婦が妊娠中期に子宮内胎児死亡に至り当科搬送後にHELLP症候群と診断した1例」

小川 憲二，河 元洋，平野 仁嗣，石橋 理子，森岡 佐知子，杉浦 敦，

豊田 進司，井谷 嘉男，喜多 恒和

（奈良県立奈良病院）

座長：石井 桂介

6. 「当科における子宮内胎児死亡を伴う常位胎盤早期剥離の分娩方法について」

野口 武俊，佐道 俊幸，成瀬 勝彦，重富 洋志，伊東 史学，重光 愛子，

安田 実加，大井 豪一，小林 浩

（奈良県立医科大学）

7. 「妊娠高血圧症候群における分娩様式—産科診療ガイドラインと実地診療」

植田 彰彦，近藤 英治，藤田 浩平，川崎 薫，最上 晴太，藤原 浩，小西 郁生

（京都大学）

8. 「双胎妊娠における分娩様式についての検討」

浜崎 新，栗原 康，北村 美帆，和田 夏子，山本 浩子，月岡 美穂，

田中 雅子，延山 裕之，中野 朱美，橘 大介，古山 将泰，石河 修

(大阪市立大学)

9. 「当院における双胎分娩様式の検討」

藁谷 深洋子, 安尾 忠浩, 藤澤 秀年, 岩佐 弘一, 岩破 一博, 北脇 城

(京都府立医科大学)

10. 「当科における前置胎盤の管理に関する後方視的検討」

城 道久, 八幡 環, 溝口 美佳, 南條 佐輝子, 山本 円, 谷崎 優子,

小林 彩, 松岡 俊英, 高野 玲, 太田 菜美, 馬淵 泰士, 矢田 千枝,

八木 重孝, 岩橋 正明, 南 佐和子, 井篁 一彦

(和歌山県立医科大学)

11. 「前置胎盤・低置胎盤の診断と管理—産婦人科診療ガイドライン産科編を中心に—」

公森 摩耶, 田中 和東, 藤金 利江, 西沢 美奈子, 田坂 玲子, 三田 育子,

本久 智賀, 中村 博昭, 中本 収, 出口 昌昭

(大阪市立総合医療センター)

12. 「当院における前置癒着胎盤の管理について」

神吉 一良, 藤田 太輔, 太田 沙緒里, 澤田 雅美, 中井 香奈, 永易 洋子,

船内 祐樹, 丸岡 寛, 伊藤 理恵, 宮本 良子, 鈴木 裕介, 渡辺 綾子,

加藤 壮介, 稲垣 文香, 湯口 裕子, 莊園 ヘキ子, 金村 昌徳, 寺井 義人,

亀谷 英輝, 大道 正英

(大阪医科大学)

座長：金川 武司

13. 「『産婦人科診療ガイドライン産科編2011』の海外との相違点

—オキシトシンによる陣痛誘発・促進に関して」

清水 卓, 信永 美保

(清水産婦人科)

14. 「当科で作成した産婦人科診療ガイドライン（産科編2011）に基づいた分娩監視装置着脱基準」

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

(兵庫県立塚口病院)

15. 「産科診療ガイドラインから逸脱することになった当院の診療方針を検証する」

神崎 徹

(神崎レディースクリニック)

16. 「産科ガイドラインの医師への拘束力について」

伊原 由幸, 神崎 徹, 清水 卓, 衣笠 万里, 田島 里奈, 田辺 恭三, 原田 明,

平松 晋介, 佐本 崇, 岩崎 正憲, 亀田 隆, 石原 尚得, 大橋 正伸

(兵庫県産婦人科学会・ガイドライン検討小委員会)

17. 「当センター産科医師に対する産科診療ガイドラインについてのアンケート調査」

林 周作, 山下 美智子, 前中 隆秀, 山下 亜貴子, 馬淵 亜希, 浮田 真吾,

太田 志代, 田口 貴子, 嶋田 真弓, 山本 亮, 村田 将春, 笹原 淳,

日高 庸博, 石井 桂介, 岡本 陽子, 光田 信明 (大阪府立母子保健総合医療センター)

医療訴訟とガイドライン

田邊 昇

中村・平井・田邊法律事務所

Medical guidelines and malpractice lawsuits

Noboru TANABE

Nakamura Hirai Tanabe Law Office

医療訴訟は、1970年以降の統計では10倍以上に増加しているが、近時は所謂サラ金の過払い金訴訟の影響でやや減少から横ばい傾向である。一方、刑事になる医療事件は異状死体の届け出を依然として病院が行っているためにいまだ多い。

民事の損害賠償請求訴訟は、過失と損害結果との因果関係を要件事実とする民法709条、415条が適用となる。ここで過失の判断については添付文書の他、ガイドライン（GL）も訴訟でよく用いられるようになっていく。

添付文書については、最高裁 平成8年1月23日判決¹⁾で、これに従わないで事故が生じた場合は特段の合理的理由がない限り医師の過失を推定するという誤った判断が出ている。これは、従来医師法24条の2に基づき厚生労働大臣が公衆衛生上重大な危害を生ずるおそれのある場合において、その危害防止上とくに必要があると認めるときに行う指示ですら、医師を法的に拘束しないとしていた裁判例（仙台高裁 昭和36年5月22日²⁾、東京地裁 昭和53年9月25日³⁾）から飛躍したものであり、医療崩壊の一因ともなっている。

GLについては最高裁が統一的な見解を出していないが、GLを一文献資料として扱うもの（血小板照射について 横浜地裁 平成12年11月17日判決⁴⁾、不妊治療の適応について 東京地裁 平成18年9月20日判決⁵⁾）が多い。海外のGLについても冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドラインが問題となった東京高裁（平成16年12月28日判決⁶⁾）のように、「医

療ガイドラインの記載内容は、同ガイドライン策定時の医療水準を示すものであるとした上で、当該分野における医学の進歩速度、症例の蓄積等によって手術適応や手術手技はめまぐるしく変化するものであるから、治療方針の決定に当たっては、医療ガイドラインを参考に個々の症例における各治療法を十分に検討した上で決すべきである」としているように、医療水準の資料とするが、1つの参考としての位置づけのようである。

GLはその解釈が分かれるものもあり、普及度、その普及時期についても検討を加えるものがある（日本母性保護産婦人科医学会（現日産婦医学会）発行の「産婦人科医療事故防止のために」の普及度を判断した広島地裁 平成8年3月28日判決⁷⁾など）。函館地裁 平成17年10月13日判決⁸⁾は、2004年脳卒中GLの事案であるが、blister like aneurysmについて「医療機関に要求される医療水準に基づく治療法等を全て網羅しているとはいえない」として、GLに記載がないことを理由とする被告側の責任否定の主張を排斥したが、控訴審の札幌高裁 平成19年1月31日判決⁹⁾はGLに記載がないことを理由の1つとして、被告病院について特別な準備を行うべき義務はなかったとして、患者側の主張を排斥して逆転判決をしている。

裁判所の公定鑑定がなされた場合は、おおむね鑑定が優先されるようである（東京地裁 平成18年7月31日判決¹⁰⁾は肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドラインを作成した医師が患者側の証人となって医療機

関側の過失を主張したが、カンファランス鑑定で過失が否定された)。

また注意すべき状況として大阪地裁 平成19年9月19日判決¹¹⁾のように(同種末梢血幹細胞移植のための健康人ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に関するGLが問題になった)、GLに反していても、その他文献からはGLと異なる部分はあっても医療ミスとは判断しないが、説明義務についてはGLが定められた制度、目的等に照らし、医師はGLを踏まえた説明を行うべきところ、説明義務違反があるとしたものがある。

一方、大阪地裁 平成17年7月6日判決¹²⁾は American heart associationのPCIのGLが問題になった事案で、医療ガイドラインにおける勧告や臨床試験のデータは、治療方針を決定するためのひとつの参考となるものであるが、これに従う義務があるとはいえないとして、勧告や臨床試験データの内容を逐一説明する義務はないとしている。

説明義務の範囲は、裁判所が恣意的に拡張しうるので暴走傾向が強く、高松高裁 平成17年6月30日判決¹³⁾は乳ガンの切除範囲が問題になった事案であるが、厚生省研究班の基準では適応外の乳房温存療法についても患者が強い関心を有している場合は、適応外でも温存療法を実施している医療機関を紹介するよう説明するべき、との異常な判断をしている。

このようにGLは医師を守る砦になる場合もあるが、重要な文献として作用する場合もあり、作成には慎重を期して医師が訴訟上不利益にならないように記載すべきである。

悪質なGLが医療崩壊を招いた例として、医師法21条(異状死体届出)に関するGLがある。異状死体については、日本法医学会 平成6年5月 異状死GLが「明らかな診療中の疾病死以外は全て異状死」とし、国立大学GL(平成12年5月)は「医療行為について刑事責任を問われる可能性があるような場合は、速やかに届け出ることが望ましいと考える」とし、国立病院RMマニュアル(平成12年8月)は「医療過誤

によって死亡又は傷害が発生した場合又はその疑いがある場合には、施設長は、速やかに所轄警察署に届出を行う」とし、外科系関連学会協議会「診療行為に関連した患者の死亡・障害の報告についてのガイドライン」平成14年7月も医療過誤は警察に届けるとしている。

しかし、医療過誤は憲法38条1項の黙秘権規定から捜査機関に届ける義務を医師に負わせることは禁止されている。また医師法21条の規定は刑事罰を伴うものであるからその解釈は一義的明確である必要がある(最高裁 昭和50年9月10日判決¹⁴⁾)。

看護師がヒビテンを間違えて患者に注射して死亡させた東京都立広尾病院事件において、東京地裁 平成13年8月13日判決¹⁵⁾は、結果の意外性、明白な医療過誤性、外表面の一応の異状認識を認定して法医学会基準を採用したが、控訴審である東京高裁 平成15年5月19日判決¹⁶⁾は外表面の明確な異状認識がないとして破棄判決をしている。この外表面説は最高裁 平成16年4月13日判決¹⁷⁾で追認された。

しかし、医療界は、事故調創設論議に走り、異状死体の判例上の正確な定義を周知させることを怠ってきた。福島県立大野病院事件での福島地裁裁判例¹⁸⁾で医療過誤の認識を届け出要件とするかのような裁判例が出されたのも、医療側の意識が明確に固まっていないことに乗じて、検察側が最高裁判例に則った主張を展開しなかったことに原因があるように思う。

しかし、曙光の兆しが近時あった。平成24年8月の通達によって(医師法20条に関する通達)によって、24時間以内に診察していない患者の検案を行って、死亡原因に診療中の原因以外のものが見つかったも、外表面に異状がなければ医師法21条の対象にならないことが確認され、同年10月26日の厚生省事故調委員会において厚生省田原克志課長が、ウェブ上の議事録に記憶される形で、外表面説を承認し、国立病院マニュアルは国立病院以外には準則たり得ないことを明言している¹⁹⁾。医療過誤の存否は医師法21条の届け出の要件ではないことを確認されたい。

また医師の法的責任については、国家賠償法1条が公権力の行使に関する公務員について被害者に対して免責および使用者たる国や地方公共団体への故意・重過失以外の免責、最高裁 昭和57年3月12日判決²⁰⁾ の、裁判官の害意以外の免責を参考に、広く免責が認められるべきであることも応召義務が課されている。医療側から強く要求していくべきである。

産科医療補制度や医療事故調の創設によって争うことが困難な過失認定が増加するなか少なくとも刑事免責の要請は急務である。

参考文献

- 1) 判例タイムズ914号, p106.
- 2) 医民集, p1733.
- 3) 判例タイムズ368号, p175.
- 4) 判例時報1749号, p70.
- 5) 判例タイムズ1259号, p295.
- 6) 判例時報1964号, p59.
- 7) 判例タイムズ912号, p223.
- 8) 判例タイムズ1240号, p304.
- 9) 判例タイムズ1272号, p210.
- 10) 判例秘書搭載.
- 11) 判例タイムズ1262号, p299.
- 12) 判例タイムズ1254号, p253.
- 13) 判例タイムズ1235号, p260.
- 14) 最高裁判事裁判集(刑集)29巻8号, p489.
- 15) 判例時報1771号, p156.
- 16) 判例タイムズ1153号, p99.
- 17) 判例タイムズ1153号, p95.
- 18) 判例秘書搭載.
- 19) 日本醫事新報, 平成24年12月15日号, p14.
- 20) 判例時報1053号, p84.

B群溶血性連鎖球菌 (GBS) の取り扱いについて

三橋玉枝, 中川昌子, 行岡慶介, 中西健太郎
木下 弾, 山崎則行
生長会府中病院産婦人科

Treatment of group B streptococcus in our hospital

Tamae MITSUHASHI, Shoko NAKAGAWA, Keisuke YUKIOKA, Kentaro NAKANISHI
Dan KINOSHITA and Noriyuki YAMASAKI
Department of Obstetrics and Gynecology, Futyu Hospital

概要 B群溶血性連鎖球菌 (以下GBS) 感染症は新生児の細菌性感染症として最多で, 生後7日未満に発症する早発型 (early-onset infection; EO) はGBS感染症の80%以上を占め, 分娩時に産道を介して児に伝播し発症すると重症化率が高い. 当院では局所除菌目的で, 妊娠34~37週にGBS陽性で同意を得られた症例にクロラムフェニコール膣錠 (CP) 膣錠の経膣投与を行ってきた. 今回われわれは, 当院で行っている局所除菌の効果をみると同時にGBS保菌率, 新生児への伝播率, 抗菌剤投与から分娩までの所要時間や破水から分娩までの時間と新生児伝播率の関係について検討を行った.

【本誌65巻2号p119-125 [原著] 論文として掲載】

妊娠悪阻に対する制吐薬の使用について—国内外のガイドラインの比較

衣笠万里, 玉井華子, 田村真希, 卞 祖平

尼崎医療生協病院産婦人科

Antiemetic medication for the treatment of hyperemesis gravidarum: a comparison of clinical guidelines between Japanese and foreign

Masato KINUGASA, Hanako TAMAI, Maki TAMURA and Bian ZU-PING

Department of Obstetrics and Gynecology, Amagasaki Iryoseikyo Hospital

症 例

33歳女性・1経産。妊娠5週と診断されてから嘔気嘔吐が著しく、小半夏加茯苓湯・メトクロプラミドを処方、通院でビタミンB1・B6を含む輸液を行ったが改善せず、妊娠8週で入院し、持続点滴を開始した。前回妊娠時も全期間を通して嘔気・嘔吐が続き、妊娠悪阻・食道裂孔ヘルニア・胃食道逆流症の診断で治療されていた。

症状経過を図1に示す。入院8日目に38℃の発熱がみられ、当初は尿路感染を疑ってセファゾリン (CEZ) 点滴を行ったが、翌日には41.9℃の高熱が出現、白血球増多やCRP値急上昇から重症細菌感染症を疑って、抗生剤をメロペネム (MEPM) に変更した。その後は解熱し検査データも改善したが、血液培養でenterobacter cloacaeが検出された。MEPMに対して感受性があったが、その後も嘔気嘔吐や心窩部痛が増

悪したためプロクロルペラジンやオメプラゾールを追加投与した。またMEPM点滴後に嘔気が増悪したため抗生剤をセフトリアキソン (CTRX) に変更し、敗血症は治癒して退院となった。

その後も嘔気嘔吐・倦怠感が持続し入退院を繰り返した。食道裂孔ヘルニア・胃食道逆流症の合併もみられ、輸液に加えてオメプラゾールなどのプロトンポンプ阻害薬を使用した。しかし、嘔気嘔吐のコントロールが困難であったため、さらにプロクロルペラジンやクロルプロマジンの注射・内服薬を追加処方した。胎児発育の異常は認められず、妊娠39週で体重2712gの女児が出生した。産後直ちに悪阻は軽快し、児の発育・発達は正常である。

妊娠悪阻の合併症

妊娠悪阻の症例は一般的には流産率が低く周産期予後は良好であることが多いが、長期に母体の栄養障害が続けば、早産や低出生体重のリスクが増加することが報告されている¹⁾。また脱水・電解質異常・ビタミンB1欠乏などにより母体の深部静脈血栓症、浸透圧性脱髄症候群・Wernicke脳症、肝・腎機能不全などが起こりえるとともに、頻回の嘔吐によりMallory-Weiss症候群を発症し、大量の吐血がみられることもある。さらに近年、妊娠悪阻に敗血症を合併した症例が相次いで報告されている。医学中央雑誌とPubMedから抽出した国内外の敗血症合併症例を表1に示す。

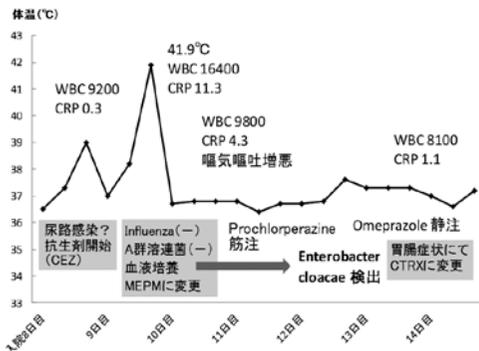


図1 妊娠悪阻に合併した敗血症症例の臨床経過

表1 妊娠悪阻に合併した敗血症の報告例（上段：国内/下段：海外）

年	報告者	検出菌	概要
2004	橘, 他 ⁶⁾	Serratia	4週間輸液療法後, 静脈留置針が感染源 (カテーテル熱)
2009	東, 他 ⁷⁾	E. coli	3週間輸液療法後, 発熱・下痢あり 腸管からの bacterial translocation の疑い
2010	平岩, 他 ⁸⁾	Enterobacter cloacae	入院後4日目から発熱, 下痢あり, 腸管からの bacterial translocation の疑い
2011	七條, 他 ⁹⁾	Enterobacter Acinetobacter Staphylococcus	精神疾患合併, 高度の体重減少あり 敗血症再発あり, 複数の菌種を検出 人工妊娠中絶実施
2011	櫻井, 他 ¹⁰⁾	E. coli	子宮筋腫合併, 水腎症・尿路感染 →ステント留置
2012	平川, 他 ¹¹⁾	Acinetobacter baumannii	入院・輸液開始後より11日目から発熱 (カテーテル熱), その後, 流産となる.
2012	衣笠, 他 (今回報告)	Enterobacter cloacae	入院・輸液開始後8日目より発熱, 難治性の 妊娠悪阻
1995	Shparago et al. ¹²⁾	Malassezia furfur (真菌)	中心静脈栄養中に発熱・胸痛・呼吸困難 両肺に結節性浸潤陰影あり, 血液中に真菌検出
2000	Katz et al. ¹³⁾	Mycobacterium chelonae (好酸菌)	長期間の中心静脈栄養, 四肢に有痛性紅斑性結 節あり, 皮疹とカテーテル先端の培養陽性
2006	Paranyuk et al. ¹⁴⁾	Candida parapsilosis	中心静脈栄養中に発熱あり, 血液とカテーテル 先端より真菌検出
2006	Meirowitz et al. ¹⁵⁾	Serratia marcescens	双胎妊娠, 中心静脈栄養中にくりかえし発熱, 血液培養陽性, 胎盤に膿瘍形成, 早産となる

今回の症例は前回妊娠に引き続いて妊娠悪阻を発症しており, 食道裂孔ヘルニアや胃食道逆流症も合併して, きわめて難治性であった. 敗血症に至った感染経路は不明であり, 当初は尿路感染が疑われたが, 血管留置針からの感染(カテーテル感染)や長期間の絶食に伴うbacterial translocation(腸内細菌の体循環への侵入)の可能性も考えられた. このように重症の妊娠悪阻は時に母児の生命の危険を招くことさえあり, 適切な医療介入が必要である.

国内外のガイドラインの比較

産婦人科診療ガイドライン産科編2011のCQ201「妊娠悪阻の治療は?」への回答として, 1. 少量頻回の食事摂取と水分補給を促す, 2. 脱水に対して十分な輸液を行う, 3. 輸液にビタミンB1を添加してWernicke脳症を予防する, の3項目が推奨度(A), 4. ビタミンB6投与を考慮する, 5. 深部静脈血栓の発症に注意する, が推奨度(C)として記載されている²⁾. しかし, 制吐薬の使用に関する記述は解説文には含まれ

ているが, Answer中には見当たらない.

一方, 米国産科婦人科学会(ACOG)の“Practice Bulletin³⁾”やカナダ産科婦人科学会(SOGC)の“Clinical Practice Guidelines⁴⁾”では, 軽症例(通常のとおり)に対しては生活様式や食事内容の変更・工夫およびビタミンB6の摂取などが勧められているが, 中等症以上の悪阻に対しては各種制吐薬による治療が紹介されている. 薬剤の選択としては症状に応じて, 抗ヒスタミン薬(ジメンヒドリナート; ドラマミン[®]など)やフェノチアジン系薬剤(プロメタジン; ピレチア[®]など, プロクロルペラジン; ノバミン[®]など, クロルプロマジン; ウインタミン[®]など)やメトクロプラミド: プリンペラン[®]などが使用可能であり, 重症例ではセロトニン受容体拮抗薬であるオンダンセトロン; ゴフラン[®]などの使用についても記載されている. また抗ヒスタミン薬やフェノチアジン系薬剤は胎児に対して安全性が高いことも記されている.

この相違の背景として, 日本では医療者も妊

婦・家族も妊娠中の薬剤使用に対する警戒心が根強いこと、さらに健康保険制度や医療費の点で制吐薬服用による外来管理ではなく、入院による輸液療法を選択しやすい環境にあることなどが考えられる。しかし、時に長期に及ぶ入院・輸液療法は妊婦の生活の質（QOL）を損なうのみならず、今回の症例のように重大な合併症を招く危険もある。また妊婦の心身の負担増大により本来望んでいたはずの妊娠を中絶する事態にもなりかねない。

妊娠悪阻に対する制吐薬の使用：自験例

当院における過去10年間の妊娠悪阻による入院患者総数は86名であり、同期間の分娩数5642件の1.5%に相当する。多くの患者は入院後、短期間の絶食とビタミンB1・B6を含む輸液および必要に応じてメトクロプラミドを処方することで症状が改善して退院している。しかし、なおも嘔気嘔吐が続き、苦痛・倦怠感が著しかった14症例に対してフェノチアジン系の制吐薬を使用した。その内訳はクロルプロマジン9例、プロクロルペラジン5例、プロメタジン2例である（重複あり）。いずれも添付文書には「妊婦には投与しないことが望ましい」と記載されているが、海外でのデータやガイドラインも紹介したうえでinformed choiceに基づいて使用した。1名は症状が反復・持続し、希望により人工妊娠中絶に至ったが、残る13名は妊娠を継続し分娩に至っている。そのうち2名はいったん中絶を希望したが、投薬により症状が改善されてから思い直して妊娠を継続することになった。

上記14症例のうちプロメタジンが投与された1例において新生児に先天性小顎症がみられた。ただしプロメタジンは50年以上前から世界各国で使用されており、妊娠悪阻に対して最もよく用いられる抗ヒスタミン薬の1つであるとともに、総合感冒薬であるPL顆粒[®]などにも含まれており、多くの妊婦に使用されてきた。それにもかかわらず現在まで妊娠中のプロメタジン使用により児の顔面奇形の発生が増加したという報告はなされていない。したがって今回の小顎

症の発生は偶発的なものと考えられた。それ以外には新生児の異常所見は認められなかった。

まとめ

かつてのサリドマイド薬禍の例もあり、妊娠悪阻が発症する妊娠初期（器官形成期）の薬剤使用については慎重を期すべきである。しかし、薬剤を使用した場合のリスクとともに使用しなかった場合のリスクについても正しく評価する必要がある。制吐薬による治療は妊娠悪阻に対して有効であり、サリドマイドによる先天奇形が最も多発したドイツにおいても推奨されている⁵⁾。妊娠悪阻のなかには難治性の症例や今回のように重大な合併症を伴う症例もあり、少なくとも重症例に対しては制吐薬の使用を治療の選択肢に加えるように産科ガイドラインの改訂を求めたい。

参考文献

- 1) Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, et al. : Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring : a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 118 : 1302-1313, 2011.
- 2) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会（編集・監修）：CQ201 妊娠悪阻の治療は？ 産婦人科診療ガイドライン産科編2011, p67-69, 2011.
- 3) American College of Obstetricians and Gynecologists : Nausea and vomiting of pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 52. *Obstet Gynecol*, 103 : 803-815, 2004.
- 4) Arsenault MY, Lane CA : SOGC Clinical Practice Guidelines, No.120, The management of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, 24 : 817-823, 2002.
- 5) Jueckstock JK, Kaestner R, Mylonas I : Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC Med*, 8 : 1-12, 2010.
- 6) 橘 涼太, 芦田 敬, 加藤 清, 他 : ヘパリンロックした静脈留置カテーテルに起因する妊娠中の敗血症. *日産婦新生児学会誌*, 13 : 48-53, 2004.
- 7) 東 裕福, 松浦眞彦, 加藤 隆, 他 : 妊娠悪阻の加療中に敗血症からDICを起こした1症例. *日産婦東京会誌*, 58 : 228-231, 2009.
- 8) 平岩由紀子, 松永竜也, 小平 博, 他 : 妊娠悪阻の経過中に腸炎を契機に敗血症をきたした症例. *日産婦関東連会誌*, 47 : 41-45, 2010.
- 9) 七條あつ子, 加藤剛志, 須藤真功, 他 : 敗血症を繰り返した痩せ妊婦の1例. *現代産婦人科*, 59 : 265-269, 2011.
- 10) 櫻井理奈, 司馬正浩, 松本泰弘, 他 : 妊娠悪阻に

- よる脱水と子宮筋腫による尿路圧迫から水腎症・尿路感染症・敗血症をきたした1例. 東京産婦会誌, 60 : 493-497, 2011.
- 11) 平川八大, 山本善光, 松下容子, 他 : 妊娠悪阻治療中に感染による敗血症からDIC (播種性血管内凝固症候群) に至った1例. 青森臨産婦医会誌, 26 : 77-80, 2012.
- 12) Shparago NI, Bruno PP, Bennett J : Systemic Malassezia furfur infection in an adult receiving total parenteral nutrition. *J Am Osteopath Assoc*, 95 : 375-377, 1995.
- 13) Katz VL, Farmer R, York J, et al. : Mycobacterium chelonae sepsis associated with long-term use of an intravenous catheter for treatment of hyperemesis gravidarum. a case report. *J Reprod Med*, 45 : 581-584, 2000.
- 14) Paranyuk Y, Levine G, Figueroa R : Candida septicemia in a pregnant woman with hyperemesis receiving parenteral nutrition. *Obstet Gynecol*, 107 : 535-537, 2006.
- 15) Meirowitz NB, Fleischer A, Powers M, et al. : Diagnosis of placental abscess in association with recurrent maternal bacteremia in a twin pregnancy. *Obstet Gynecol*, 107 : 463-466, 2006.

当院における過去6年間の円錐切除後妊娠例の検討

西村 宙起, 山本 彩, 松岡 智史, 衛藤 美穂
八木 いづみ, 東 弥生, 福岡 正晃, 藤田 宏行
京都第二赤十字病院産婦人科

Pregnancy outcome after cervical conization at Kyoto Second Red Cross Hospital

Hiroki NISHIMURA, Aya YAMAMOTO, Tomofumi MATSUOKA, Miho ETO
Izumi YAGI, Yayoi HIGASHI, Masaaki FUKUOKA and Hiroyuki FUJITA
Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Second Red Cross Hospital

緒 言

2011年に産婦人科診療ガイドライン産科編が改定され、ほぼ1年が経過した。新ガイドラインでは円錐切除後の妊娠例に対しては、

1. 早産ハイリスク群と認識する (A)
2. 早産徴候 (頸管長短縮, 子宮収縮等) に注意して管理する (B)
3. 頸管長短縮例では治療的頸管縫縮術を考慮する (C)

との取り扱いが推奨されている¹⁾が, 当院で妊娠管理を行った円錐切除後妊娠症例の経験から, 円錐切除後妊娠の管理について考察するとともに, ガイドラインについても考察を加えることを目的とした。

対象と方法

子宮頸部円錐切除施行後の患者で, 2006年1月から2012年9月までの6年9か月間に当院で妊娠管理または分娩管理を行った20例を対象とし, その妊娠予後について検討した。

同期間に当院で施行された円錐切除症例は276例であった。手術方法としては, 脊椎麻酔下にcold knifeあるいはハーモニックを用いて手術を行った症例が97例, そのうち妊娠に至ったものは8例 (すべてcold knife) であった。同様に局所麻酔下にLEEP電極を用いて円錐切除を行った症例が179例, そのうち妊娠に至ったものは9例であった。各年代ごとの症例数は図1のとおりである。また他院で円錐切除を施行され, 当科で妊娠管理を行った症例が3例存在し

た。他院で円錐切除施行例の内訳では, cold knifeによるものが1例, LEEP電極によるものが1例, 手術方法不明が1例であった。

結 果

表1~3に当院で妊娠管理を行った円錐切除後症例の妊娠転帰を示す。全20例のうち19例で生児を得た。

表1はcold knifeによる円錐切除後妊娠症例の妊娠転帰である。症例1・6・7で

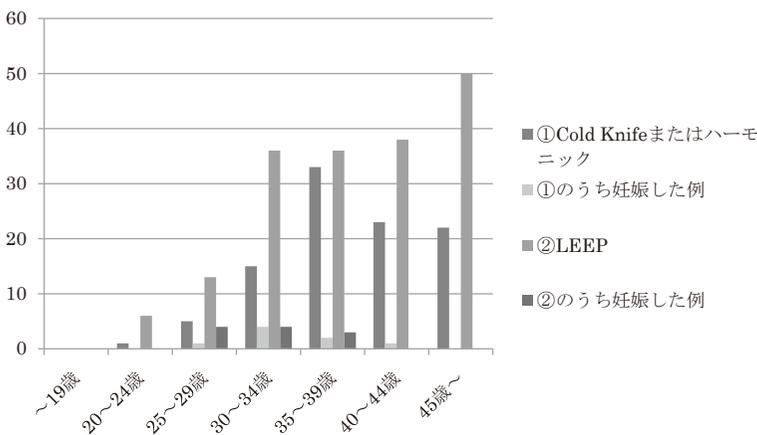


図1 円錐切除症例の内訳

表1 Cold knifeによる円錐切除後妊娠症例

	手術時 年齢	診断	出産 年齢	頸管縫縮	妊娠転帰	特記
1	28	CIN3	32	14週	37週経膈分娩	LEEP後 Cold Knife 追加
2	33	CIS	34		40週経膈分娩	妊娠8週時に円錐切除
3	40	MIC	42		37週帝王切開 児頭骨盤不均衡	
4	32	MIC	33		38週経膈分娩	
5	38	CIS			他院経膈分娩	
6	34	CIS	34	14週	18週破水流産	円錐切除と同時に頸管縫縮
7	35	CIS	36	15週	35週前期破水 経膈分娩	他院で分娩
8	31	CIS	34		38週帝王切開 回旋異常	

*MIC：子宮頸部微小浸潤癌

表2 LEEPによる円錐切除後妊娠症例

	手術時 年齢	診断	出産時 年齢	頸管縫縮	妊娠転帰	特記
9	32	CIN2	33 34		39週経膈分娩 40週経膈分娩	
10	36	CIN3	42		37週帝王切開 骨盤位	
11	35	CIS	36		38週帝王切開 既往帝王切開	妊娠12週時円錐切除
12	27	*	31		29週帝王切開 前期破水	
13	26	CIN3	37		37週帝王切開 骨盤位	
14	32	*	35		37週経膈分娩	
15	31	CIS	32 34		39週経膈分娩 40週経膈分娩	
16	35	CIN2	36		39週経膈分娩	
17	27	CIN3			妊娠中	

*：切除組織には病変認めず

表3 他院円錐切除後症例

	手術時 年齢	診断	出産時 年齢	頸管縫縮	妊娠転帰	特記
18	不詳	CIS	35	13週	34週 PROM 早産	
19	32	CIS	36	17週	38週経膈分娩	LEEP
20	30	CIS	32	16週	34週帝王切開 PROM 既往帝王切開	Cold Knife

は頸管縫縮術が施行されているが、症例1・7は頸管長短縮を認めたために施行した治療的頸管縫縮術である。症例6は妊娠中に円錐切除を行い、同時に予防的頸管縫縮術を施行したものであるが、妊娠18週に破水のため流産となった。

表2はLEEPによる円錐切除後妊娠症例の妊娠転帰である。頸管縫縮は1例も施行されなかった。症例12と14ではコルポスコプ診および生検の段階では異形成と診断されたが、円錐切除組織には病変を認めなかった。症例12は29週で前期破水のため帝王切開分娩となった。症例17は現在妊娠中の症例であるが、妊娠26週時点では頸管長短縮などの切迫早産徴候は認めていない。

表3は他院で円錐切除を施行された後、当院で妊娠管理を行った症例の妊娠転帰である。全例頸管長短縮のため治療的頸管縫縮術を施行されたが、症例18および20では34週で前期破水のため早産となった。

また当院にて頸管縫縮術を施行した症例およびそのうちで円錐切除後の症例の推移が図2である。頸管縫縮症例自体が最近は減少傾向であることが明らかである。

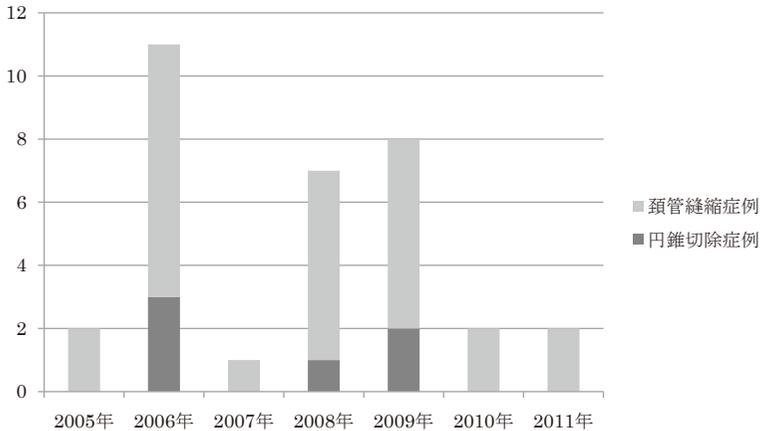


図2 頸管縫縮症例の推移

考 察

円錐切除による妊娠への影響としては、頸管狭窄や頸管粘液の減少による妊娠率の低下、支持機能や免疫的バリア機能低下による流早産率の上昇、および分娩時頸管裂傷の増加などが挙げられる。今回の報告では主に流早産率上昇という側面に注目した。これまでさまざまな報告において、円錐切除後の妊娠では早産・低出生体重、周産期死亡が高く^{2,3)}、また流早産例の多くはpreterm PROMが先行するといわれてきた。前述の当科で妊娠管理を行った20症例でも明らかに前期破水を伴う早産例を多く認めた。Kristensenらによると、腺細胞の除去による粘液栓の減少に伴い、ムチン、分泌性免疫グロブリンA、リソゾーム様物質からなる粘液が減少し、頸管の免疫バリア機能が弱体化するため、*Bacteroides fragilis*、Group B *Streptococcus*などによる上行性感染のリスクが高まり、これらの菌が産生するホスフォリパーゼA2やタンパク分解酵素により局所的PGE₂、PGFが増加、前期破水の原因となる⁴⁾。妊娠中の頸管長測定においては、妊娠中期までに頸管長25mm以下では有意に早産率が高い^{5,6)}との報告があり、慎重な頸管長の観察および顆粒球エラストラーゼや癌胎児性フィブロネクチンの検査などが早産可能性の評価に有用と考えられた。

まとめ

若年者の子宮頸部初期病変増加に伴い、円錐切除後の妊娠症例は増加している。円錐切除後妊娠が早産のハイリスクであることは疑いが無いが、当院で施行した頸管縫縮症例では前期破水による早産の症例を多く認め、円錐切除後妊娠に予防的頸管縫縮術を施行する必要性はないと考えられる。また当院では2011年秋ごろからcold knifeに代わって

ハーモニックを用いた円錐切除が行われるようになった。当院では現時点でハーモニックを使用した円錐切除症例での妊娠例がないため、今後の研究課題である。

以上から、診療ガイドラインにおける円錐切除後妊娠および頸管無力症の取り扱いは妥当なもの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 (編集・監修): CQ301, CQ503. 産婦人科診療ガイドライン 産科編2011, p87-90, p227-228, 2011.
- 2) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al.: Obstetrics outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 367: 489-498, 2006.
- 3) Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, et al.: Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*, 18: 337, 2008.
- 4) Kristensen J, Langhoff-Roos J, Kristensen FB: Increased risk of preterm birth in women with cervical conization. *Obstet Gynecol*, 81: 1005-1008, 1993.
- 5) 安里こずえ: 円錐切除と妊娠予後. 産と婦, 4: 411-415, 2010.
- 6) Kalitsaris A, Paschopoulos M, Paralevadies E, et al.: Fertility and pregnancy after conization. *Ann Obstet Gynecol Med Parinat*, 112: 257-261, 1991.

当院における未受診妊婦および墜落産35症例の検討

山本 浩之, 小木 曾 望, 澤田 菜津子, 間嶋 恵
加藤 聖子, 富田 純子, 大久保 智治, 山田 俊夫

京都第一赤十字病院産婦人科

Analysis of 35 cases in pregnant women who never receive prenatal care before delivery at this hospital

Hiroyuki YAMAMOTO, Nozomi OGISO, Natsuko SAWADA, Megumi MAJIMA

Seiko KATO, Junko TOMITA, Tomoharu OKUBO and Toshio YAMADA

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

緒 言

診療ガイドライン産科編2011において、未受診妊婦への対応の項目が新たに書き加えられた。当院は京都府総合周産期母子医療センターを併設しており、ハイリスクである未受診や墜落産の症例を受け入れられる施設が少ないこともあり、京都市および周辺の症例の大部分は当院に運ばれていると考えられる。2006～2011年の6年間に未受診妊婦34例、墜落産10例を受け入れた。これらの分娩では児の虐待や育児放棄などのリスクも高く、社会的資源の活用なども必要である。検討を加え報告する。

方 法

2006～2011年の6年間に受け入れた未受診妊婦34例、墜落産10例について、全分娩数に占める割合の年次推移について、年齢分布、分娩歴について、受診手段、受診時間帯について、児の養育について、それぞれ検討してみた。なお今回の未受診の定義は分娩までの受診が3回以下とした。

結 果

この6年間の全分娩数は4296件、うち未受診妊婦は34件、全分娩に対する割合は0.79%であった。この34件のうち墜落産は9件、さらに当科定期受診中の墜落産1件(表1中の*印)を加えた計35例につき検討した。年次推移をみると、平成20～21年にかけてリーマンショック等

の不況の影響もあり、全分娩数は下落、逆に未受診、墜落産とも増加傾向を認めた。平成22年は政策(妊婦健診無料券の配布など)の影響か、明らかな減少をみたが、平成23年は再度上昇傾向となっている(表1)。初産婦、経産婦の比はほぼ2対3で、20代の経産婦に多い傾向がみられた(表2)。受診手段は墜落産全10例が救急搬送されていることを踏まえると、未受診での救急

表1 未受診妊婦、墜落産の年次推移

	分娩数	未受診	%	(墜落産)
平成18年	709	3	0.42	(2)
平成19年	721	5	0.69	(1)
平成20年	801	9	1.12	(2)
平成21年	676	10	1.48	(3)
平成22年	698	2	0.29	(1)
平成23年	691	5	0.72	(*1)
計	4296	34	0.79	10

表2 年齢分布・分娩歴

	初産婦	経産婦	計
10代	4	0	4
20代	3	15	18
30代	5	5	10
40代	1	2	3
計	13	22	35

表3 受診手段・時間帯

	救急車搬送	一般受診
日勤帯	9	4
準夜帯	5	5
深夜帯	8	4
計	22 * 墜落産 10	13

表4 児の養育

本人、身内の誰かが育てている	20
子宮内胎児死亡	1
施設が預かっている * 薬物使用で逮捕1	7
不明	5
虐待があり、介入	2
全症例数	35

車利用と一般受診はほぼ同数であった。時間帯は日勤帯13例に対し、夜間受診は22例に上った(表3)。児の養育については本人あるいは身内が育てているのが20例に対し、施設で養育7例、明らかな虐待事例2例、不明が5例存在した。なかには薬物使用で両親とも逮捕された事例もあった(表4)。

症例呈示

1) 26歳, 2経産, 2CSと自己申告。準夜破水感にて車で受診, 未受診妊婦であった。第1子は他院にてCS, 詳細不明。第2子は5年前, 未受診で当科緊急CS。今回反復CSのため実母に連絡したところ, 上の2人は実母がみているが, 昨年他院にてCSを受け, 児は乳児院にいたことが判明, 本人からの申告はなかったが4回目のCSを未受診で行うことになった。母体はHCV(+), 児は乳児院となった。

2) 今回の35症例には含まれていないが, リスクの高い飛び込み分娩例を呈示する。40歳, 1

経産, B型Rh(-)の血液型不適合妊娠。他府県開業医で定期健診受診中。収縮期血圧が200mmHgも入院が嫌で受診せず, 体調不良のため実家の京都に戻っていた。けいれんを起こし救急搬送。搬入時JCSIII-200, 診断は子癇発作+脳出血。緊急帝王切開を実施し母児とも救命できたが, 防ぐ手立てがなかったのか, と強く考えさせられた。

考察

未受診の理由として, 経済的理由, 上の子どもをみる人がいない, 面倒くさい, 妊娠を隠している, 妊娠に気づいていない, 妊娠を認めていない, など多岐にわたった¹⁾。

未受診妊婦の問題点として, 在胎週数が不明, 児の成熟度, 子宮内の状態が不明, 母体の合併症が不明, 妊娠による母体の変化が不明, 感染症が不明(医療従事者の被曝の問題), 経済力が不明(病院収入の問題), 救急搬送, 墜落産のことが多い, 受け入れ施設が限定される, などが挙げられる²⁾。

今回の検討では, 平成22年は政策の影響か2例と明らかに減少したが, 平成23年は6例に上昇している。

未受診の原因は単に経済的理由だけではなく, 分娩リスクの理解の欠如, 子育てに対する意識欠如等が存在すると考えられるが, これらは家庭環境, 経済面, 学歴などが関与し, 個人情報であるため聴取困難なことが多い³⁾。

未受診妊婦や飛び込み分娩はリスクが高く, 医療者側にも相応の対応が要求される。また分娩後の限られた入院期間のなかで虐待や子育て放棄を防ぐために情報収集や各所との連携が求められる。

1カ月健診に来院せず本人に連絡がつかない場合などは, 直ちに児童相談所に連絡しているが, 1カ月健診後の児の追跡は困難なことが多い。

当院では児童虐待対策委員会が設置されており, 月1回の会合, 年1回の院内講演会を実施している。また妊婦健診の時点で分娩後の育児等に問題がありそうな妊婦にケースワーカーが面接を行い, 必要に応じて出産前より地域保健セ

ンターと連絡、連携をとっている。

行政の方でも京都市および周辺自治体では母子手帳交付時、妊婦に保健師が面接し、場合によっては家庭訪問指導を行い、虐待や育児放棄を防ごうと取り組んでいるとうかがっている。不幸なケースが1つでも減少することを願いたい。

参考文献

- 1) 飯田祐美子, 渡邊理子, 杉本充弘: 2年間(2010-2011)の当センターにおける妊婦健診未受診産婦の背景と予後. 東京産婦会誌, 61: 189-192, 2012.
- 2) 杉山重里, 落合大吾, 福井谷達郎: 当院における妊婦健康診査未受診症例の後方視的検討. 日産婦関東連会誌, 48: 11-16, 2011.
- 3) 浅井千尋, 岡田真由美, 河井通泰: 当院における飛び込み分娩の現状. 東海産婦誌, 48:41-44, 2011.

質疑応答:

未受診や飛び込みの症例はリスクが高く、社会的にも問題がありますが、そのような恐れのある妊婦に対するフォローを妊婦健診のときからしているのか?

とのご質問がありました。

当院では妊婦健診に来られたとき、助産師が必ず声をかけ、若年妊娠やシングルマザーなど気を付けた方がよいと考えられる妊婦を抽出し、医療社会事業部のケースワーカーに連絡します。ケースワーカーは妊婦と面接し、場合によっては地域保健センターに連絡、訪問指導などをお願いするよう連携をとっています。

当科における子宮内胎児死亡を伴う常位胎盤早期剥離の分娩方法について

野口 武俊, 佐道 俊幸, 成瀬 勝彦, 重富 洋志
伊東 史学, 重光 愛子, 安田 実加, 大井 豪一
小林 浩

奈良県立医科大学産科婦人科学教室

Selection of the mode of delivery after placental abruption with intrauterine fetal death

Taketoshi NOGUCHI, Toshiyuki SADO, Katsuhiko NARUSE, Hiroshi SHIGETOMI
Fuminori ITO, Aiko SHIGEMITSU, Mika YASUDA, Hidekazu OI
and Hiroshi KOBAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University

はじめに

すでに子宮内で胎児が死亡している常位胎盤早期剥離（早剥）の分娩様式として、欧米では以前より経陰分娩が推奨されている。一方、本邦ではDICの原因を早期に除去するために帝王切開が行われてきた。しかし、日本産科婦人科学会産婦人科診療ガイドライン・産科編2011では「常位胎盤早期剥離により、すでに児が死亡している場合、DICの評価・治療を行いながらの積極的経陰分娩もしくは、帝王切開を勧める」と、初めて両論が併記された（CQ311）。

当院でも、これまで子宮内胎児死亡（IUFD）を伴う常位胎盤早期剥離に対し、帝王切開術を施行してきた。しかし、スタッフによる検討を重ねた結果、当院では2011年より同様の症例に対し、積極的に経陰分娩を選択することに決定。2011年1月以降、5例の「早剥IUFD」を経験した。それ以前の1症例と合わせて提示する。

対象と方法

2011年1月から2012年まで10月までに当科で経験した5例の「早剥IUFD」とそれ以前の1症例の計6症例に対し、年齢、妊娠週数、経妊経産回数、施行処置内容、分

娩時間、出血量および輸血の有無、DICスコアーなどを検討した。

結果

当院の「早剥IUFD」における経陰分娩成功症例（6例）と帝王切開術施行症例（11例）のそれぞれの状況を表1、2に示す。

経陰分娩成功症例の年齢は20歳から36歳（平均30.2歳）であった。また分娩所要時間は28分から28時間8分（平均8時間42分）であった（表1）。

経陰分娩成功症例6例と帝王切開術施行例11例のDICスコア、出血量、輸血量を比較検討したが、両者で統計学的有意差は認められなかった（表3）。

また経陰分娩成功症例の予後を追跡した結果を表4に示す。分娩後在院日数は1日から10日（平

表1 症例（症例6は2009年症例）

番号	年齢	妊娠週数	初・経産	処置	分娩時間	出血量
1	27	35w2d	初	人破+Ox	3:29	3603ml
2	31	35w2d	経	人破+Ox	5:28	480ml
3	35	23w4d	経	人破+ダイラパン+PGE ₁ +Ox	28:08	1450ml
4	36	20w4d	経	なし	1:35	135ml
5	20	36w3d	初	人破+Ox+メトロ	13:05	1092ml
6	32	38w2d	初	なし	0:28	1130ml

人破：人工破膜、Ox：オキシトシン、PGE₁：プレグランディン腔錠

表2 当科におけるC/S症例と経膈分娩症例

	年齢	妊娠週数	初・経産	DICスコア	輸血量	出血量
C/S (2006 ~ 2010)	31	35w5d	経	7	なし	682ml
	36	32w2d	初	7	なし	505ml
	26	34w5d	初	17	RCC6E,FFP4E	1906ml
	36	26w6d	経	11	RCC8E,FFP10E	1655ml
	35	35w5d	経	9	RCC10E,FFP8E, PC10E	2020ml
	36	33w4d	経	7	なし	1655ml
	30	34w4d	経	6	なし	805ml
	40	35w6d	経	7	RCC2E	1242ml
	28	34w6d	初	7	RCC12E, FFP8E, PC25E	3520ml
	28	33w4d	経	8	RCC19E,FFP18E	1806ml
	33	38w3d	経	6	RCC4E	1707ml
経膈 (2011 + 2009を1 例)	27	35w2d	初	11	RCC3E, FFP8E	3603ml
	31	35w2d	経	7	RCC4E, FFP8E	480ml
	35	23w4d	経	10	RCC14E, FFP16E, PC10E	1450ml
	36	20w4d	経	5	なし	135ml
	20	36w3d	初	8	FFP10E, PC20E	1092ml
	32	38w2d	初	7	なし	1130ml

表3 C/Sと経膈分娩の比較

	C/S	経膈
DICスコア	8.3 (6-17)	8.0 (5-11)
輸血量(単位)	13.1 (0-45)	15.5 (0-40)
出血量(ml)	1591 (505-3520)	1315 (135-3606)

統計学的有意差なし

均3.8日)であった。これは症例1のみPIH症例であり、患者の胸水貯留が遷延したことから入院期間が長くなったもので、他の症例はすべて短期間の在院日数にとどまっている。また月経再開まで平均1.5か月と短期間であり、6症例中3例が次の妊娠に至り、希望中絶を除く2例が経膈分娩で生児を得ている。

考 察

Williams Obstetrics最新刊では、早剥IUFDに対して基本的には経膈分娩が推奨（大量輸血でも対応できないほどの出血や、経膈分娩が困難である場合以外）されている。ここでいう「経膈分娩困難」とは分娩進行不良・医療者の不安・患者の希望¹⁾・横位²⁾・前医での説明³⁾などが挙げられている。またACOGガイドラインには

表4 予後追跡

番号	年齢	産後在院日数	月経再開までの月数(約)	次回妊娠の有無	次回分娩までの月数	様式
1	27	10*	1	無		
2	31	1	0	有	10	経膈
3	35	3	2	無		
4	36	1	1	無		
5	20	3	3	有		希望中絶
6	32	5	2	有	40	経膈

平均:3.8日 平均:1.5か月

* PIH・胸水が遷延

本件について記載がないが、Practice Bulletinでは「無用の帝王切開を避ける事」との通達がある。さらにCochraneレビューによれば、本件に関する信頼に足る研究はなされていないとされている。これらのように現時点では明確なエビデンスはないのが実情である。

経膈分娩賛成派の意見としては、・経膈分娩管理について、4時間までを経膈分娩の許容範囲とすれば、帝王切開と比して母体に危険性はない¹⁾、・早剥により児が死亡している場合、母体状態安定化策後の積極的な経膈分娩と急速遂娩を比較した場合、母体合併症頻度に差はない、・死亡胎児、剥離した胎盤の子宮内残留が母体DICの改善を妨げるというエビデンスは存在しない、・発症から分娩までの時間より、適切な補液や輸血が行われていたかどうか母体予後に重要とされる、といったものが挙げられる。

他方、慎重派の意見としては、・破膜してから2時間以上経過しても分娩進行不良なら帝王切開術に変更⁴⁾、・経膈分娩18時間経過後に呼吸困難・無尿となり帝王切開に移行した症例報告⁵⁾、・症状なく、胎動減少を主訴にIUFDを確認され自然陣痛発来後に死産。娩出された胎盤に血腫付着あり、早剥と診断されたが子宮収縮不良、出血性ショックにより母体死亡した例の報告⁶⁾、といった分娩進行不良の基準を定めるものや症例、母体全身状態が増悪し不幸な転帰をたどった例を根拠としている。

結 語

6例の子宮内胎児死亡を伴った常位胎盤早期剥離に対し全例に経膈分娩を試み、完遂できた。現時点での経験からわれわれは第一選択としては経膈分娩が望ましいと考えている。しかし、進行不良例や出血量の多い例も経験しており、また他院では母体死亡例も報告されており、今後さらなる検討が必要と考える。

参考文献

- 1) 宮崎 顕, 石川 薫: 胎盤早期剥離・胎児死亡の経膈分娩は危険か? 産婦の実際, 57: 119-123, 2008.
- 2) 谷川輝美, 増崎英明: 胎児死亡例からみた常位胎盤早期剥離の検討. 日産婦新生児血会誌, 18: 13-17, 2009.
- 3) 荻田和秀: 常位胎盤早期剥離胎児死亡例の取り扱いの実際. 産婦の実際, 60: 575-580, 2011.
- 4) 船越 徹: 常位胎盤早期剥離症例の分娩方法. ペリネイタルケア, 29: 239-244, 2010.
- 5) 江本郁子, 小西郁生: 子宮内胎児死亡を伴う常位胎盤早期剥離に対する陣痛誘発症例の検討. 産婦の進歩, 61: 117-120, 2009.
- 6) 菊地範彦, 塩沢丹里: 常位胎盤早期剥離・子宮内胎児死亡例の経膈分娩の管理. 日周産期・新生児会誌, 45: 509, 2009.

質疑応答:

質問: 分娩様式を経膈分娩にするか帝王切開にするかの判断をどのように行うか?

回答: 当院は24時間輸血療法が可能であるため原則は積極的経膈分娩を行っていく予定であるが、どちらの分娩様式にするか、またどの段階で帝王切開に切り替えるかは、その場その場での医師の判断となると思われる。

妊娠高血圧症候群における分娩様式—産科診療ガイドラインと実地診療—

植田 彰彦, 近藤 英治, 藤田 浩平, 川崎 薫
最上 晴太, 藤原 浩, 小西 郁生

京都大学大学院医学研究科器官外科学講座 婦人科学産科学

Mode of delivery in pregnancy-induced hypertension

Akihiko UEDA, Eiji KONDOH, Kohei FUJITA, Kaoru KAWASAKI
Haruta MOGAMI, Hiroshi FUJIWARA and Ikuo KONISHI

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

緒 言

妊娠高血圧症候群 (PIH) は全妊娠の5~10%に合併し, 嚴重な妊娠・分娩管理が必要とされる¹⁾. 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2011には36週以降の妊娠高血圧腎症軽症の場合, 分娩誘発を考慮するとの記載があるが²⁾, 36週以前の場合やPIHの他病型における分娩様式の種類についての記載はなく, 分娩様式の種類は病態増悪度, 頸管熟化度, 胎児発育, 妊娠週数などを勘案し, 症例ごとに検討されているのが現状である. 今回, PIHにおける分娩様式の種類

の基準を明らかにする目的で後方視的解析を行った.

研究方法

2008年1月から2012年6月の期間に当院で分娩に至ったPIH症例95例 (重症77例) を対象とした. 当院では緊急帝王切開の必要性があると判断される場合を除き, 待機的に妊娠継続を行うこととし, 以下3条件: 妊娠32週以降, 児の推定体重が1500g以上, 頭位, を満たした症例について経膈分娩を試みる方針とした (図1). 診療記録より① 年齢, 妊娠分娩歴, PIH病型, 生

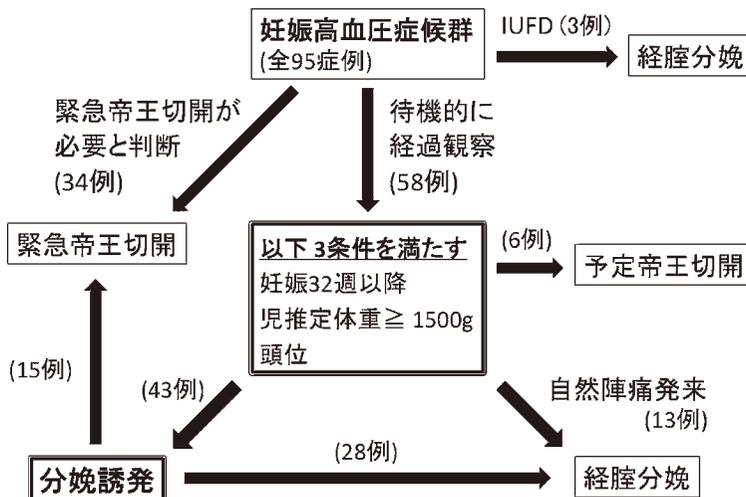


図1 当院における分娩様式の決定プロセス
当院では緊急帝王切開の必要性があると判断される場合を除き, 待機的に妊娠継続を行い, 妊娠32週以降, 児の推定体重が1500g以上, 頭位を満たす症例に対して経膈分娩を試みた.

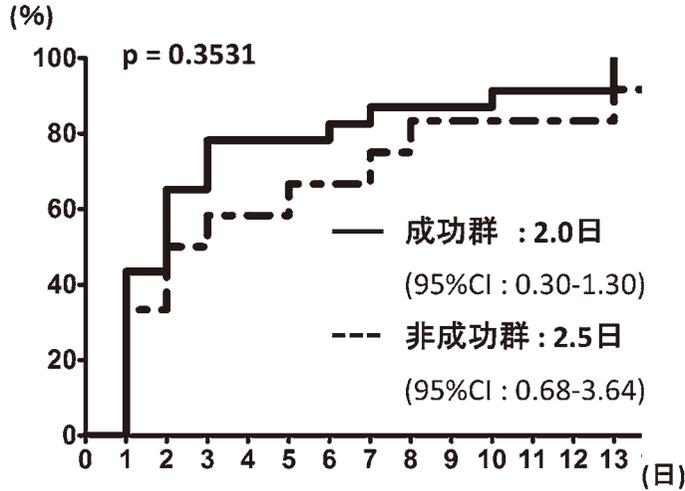


図2 分娩誘発開始から分娩までに要した日数
分娩誘発成功群（経陰分娩）と非成功群（帝王切開へ移行）についてKaplan-Meier法で比較した。両者に有意差を認めなかったが（中央値2.0日vs. 2.5日）、成功群の80%は3日以内に分娩に至っていた。

殖補助医療などの母体背景，② 分娩を決定した時期とその際のBishop score，超音波所見（推定体重（S.D.），羊水量，血流ドップラー所見）や血液検査所見（血算，凝固能，肝機能，腎機能，尿酸値），③ 頸管熟化度，分娩様式，児の出生時体重などの分娩経過を抽出した。PIHの各病型，重症度別に分娩様式を比較・検討し，経陰分娩の成功率や帝王切開への移行要因を明らかにするとともに，分娩誘発の成功群（経陰分娩）と非成功群（帝王切開へ移行）の2群を比較し，その成因を検討した。統計処理はMann-Whitney検定，Chi-square検定，Kaplan-Meier法を用いて行った。

結 果

全95症例のうち妊娠高血圧症は31例（33%，重症24例），妊娠高血圧腎症は56例（59%，重症47例），加重型妊娠高血圧腎症は8例（9%，重症8例）であった。55例（58%，重症43例）において自然陣痛発来し，あるいは分娩誘発を選択した。そのうち73%（40例，重症32例）で経陰分娩に成功していた。経陰分娩成功率は妊娠高血圧症軽症が100%（4例），重症が84%（15例），妊娠高血圧腎症軽症が57%（4例），重症が62%（13例），加重型妊娠高血圧腎症が80%

（4例）と，各病型について妊娠高血圧腎症軽症例と同様に経陰分娩を行えた。発症から分娩までの平均待機日数は16.5日間であった。緊急帝王切開を行った34例の主因は，PIH増悪（乏尿，血小板減少など）が14例，胎児心拍異常が7例，HELLP症候群が7例，常位胎盤早期剥離が6例，分娩子癇が1例であった。分娩誘発後に帝王切開を施行した症例15例中9例は胎児心拍異常が要因であり，9例すべてで胎児発育不全を伴っていた。分娩誘発の成功群（経陰分娩）と非成功群（帝王切開へ移行）の2群比較では，背景因子やBishop score，超音波所見，血液検査所見に有意差を認めなかった。分娩誘発開始から分娩までの日数を解析したところ，両群に有意差を認めなかった（中央値2.0日vs. 2.5日）が，分娩誘発成功群の80%が誘発開始後3日以内に分娩に至っていた（図2）。

考 察

PIH管理において早急な妊娠継続の終了が必要とされた場合，分娩様式の選択に苦慮することがしばしば経験される。重症妊娠高血圧腎症に対して分娩誘発を施行した場合，選択的帝王切開の場合と母体や児の予後に有意差がないとの報告があり^{3,4)}，分娩誘発の適応範囲について

議論が成されている。当院では児の未熟性も考慮したうえで、妊娠32週以降、児の推定体重が1500g以上、頭位という3つの施設内基準を設定し、これを満たす症例について経陰分娩を行い、既存の報告⁵⁾と同等の成功率を得た。分娩誘発の成因については議論の余地があるが、分娩誘発成功率はBishop scoreや妊娠週数と相関しないとの報告があり⁴⁾、本研究でもこれに合致する結果であった。本研究では分娩誘発成功例の多くが3日以内という比較的短期間での分娩に成功しており、分娩誘発は早期娩出にも有用と考えられた。

結 論

PIHで児の娩出が必要と考えられる場合には、妊娠32週以降、1500g以上、頭位であれば週数、病型、重症度を問わず経陰分娩を考慮してもよいと考えられた。分娩誘発し経陰分娩に至った症例は多くが短期間での分娩に成功しており、早期娩出を図りたい場合にも有用であった。

参考文献

- 1) Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 183 : S1-22, 2000.
- 2) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 (編集・監修) : 産婦人科診療ガイドライン産科編2011, p130, 2011.
- 3) Coppage KH, Polzin WJ : Severe preeclampsia and delivery outcomes : Is immediate cesarean delivery beneficial? *Am J Obstet Gynecol*, 186 : 921-923, 2002.
- 4) Alanis MC, Robinson CJ, Hulsey TC, et al. : Early-onset severe preeclampsia : induction of labor vs elective cesarean delivery and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 199 : e1-6, 2008.
- 5) Goffon EN, Capewell V, Natale R, et al. : Obstetrical intervention rates and maternal and neonatal outcomes of women with gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol*, 185 : 798-803, 2001.

質疑応答 :

1. 緊急帝王切開に至った要因は?

緊急帝王切開を行った34例の主因は、PIH増悪が14例、胎児心拍異常が7例、HELLP症候群が7例、常位胎盤早期剥離が6例、分娩子痙が1例であった。PIH増悪のなかでは血小板の著明な減少を認め、今後HELLP症候群への移行が強く疑われた症例や、急速に乏尿およびCre上昇を認めた症例が多かった。これらはいずれもPIHガイドライン2009で積極的分娩誘導の適応となっている。常位胎盤早期剥離や胎児心拍異常など急速な児の娩出が必要と考えられる場合以外では、経陰分娩を行うという選択肢も考えられたが、週数が32週未満、あるいは病勢進行が早いなどの状況を勘案し、緊急帝王切開を選択した。

2. 32週、1500g、頭位という施設基準を満たす際に経陰分娩を検討しているが、より早い週数での経陰分娩は可能と考えるか?

米国での報告で妊娠24~34週の重症妊娠高血圧腎症に対し誘発分娩を施行した症例において、選択的帝王切開と児の予後に有意差がないとの報告がある。本研究で分娩誘発から帝王切開への移行(15例)の要因として胎児心拍異常(9例)が最も多く、この9例ではすべて胎児発育不全や羊水過少を伴っていた。したがって、胎児発育不全や羊水量を考慮したうえで、症例によっては早い週数においても経陰分娩を行うことが可能であるとする。

双胎妊娠における分娩様式についての検討

浜崎 新, 栗原 康, 北村美帆, 和田夏子
山本浩子, 月岡美穂, 田中雅子, 延山裕之
中野朱美, 橋 大介, 古山将康, 石河 修

大阪市立大学大学院医学研究科産科婦人科学教室

Analysis of delivery mode about twin pregnancy

Shin HAMASAKI, Yasushi KURIHARA, Miho KITAMURA, Natsuko WADA
Hiroko YAMAMOTO, Miho TSUKIOKA, Masako TANAKA, Hiroyuki NOBEYAMA
Akemi NAKANO, Daisuke TACHIBANA, Masayasu KOYAMA and Osamu ISHIKO

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

はじめに

双胎妊娠における分娩様式の決定において、産婦人科ガイドライン2011産科編；CQ705「双胎の一般的な管理・分娩の方法は？」のAnswer4で以下の記載となっている。

- 1) 両子が頭位：経膈分娩
- 2) 第一子が頭位・第二子が非頭位：単胎骨盤位分娩法に準じる
- 3) 第一子が非頭位：予定帝王切開

その解説には第二子のみが帝王切開となるリスクは、頭位—非頭位では、頭位—頭位の約3.5倍高く、分娩様式の決定には単胎骨盤位ガイドラインに準ずるのがよいとされている。

一方、同ガイドライン；CQ402「骨盤位の取り扱いは？」には、厳格な適応と条件を守り、十分な技術を有する医療スタッフが常駐し、文書による同意を得た場合は骨盤位経膈分娩選択が可能であるとされている。この「厳格な適応と条件」の根拠となる引用文献は、Williams Obstetrics 22nd Ed.およびプリンシプル産科婦人科学2[改訂版]の2編(表1, 2)であるが、分娩様式を考えるうえで具体的数値として示されているのは「妊娠

34週、児体重2000g」のみである。今回われわれは、当院で分娩管理を行った双胎の分娩様式に関して検討したので報告する。

対 象

2000年から2011年の間に当院で分娩管理を行った双胎妊娠250例のうち、妊娠24週以降に生産に至り経膈トリアルを実施した161例位を対象とした。症例を対象とした。頭位の第一子経膈分娩後に第二子が帝王切開となる率、および頭位—非頭位症例において、骨盤位ガイドライン上では適応外とされる症例の転帰について検討した。

表1 Williams Obstetrics 22nd Edition, 571-572

Recommendations for Delivery
Cesarean delivery is commonly but not exclusively used in the following circumstances:
1. A large fetus
2. Any degree of contraction or unfavorable shape of the pelvis.
3. A hyperextended head.
4. When delivery is indicated in the absence of spontaneous labor (some clinicians use oxytocin augmentation)
5. Uterine dysfunction (some use oxytocin augmentation)
6. Incomplete or footling breech presentation
7. An apparently healthy and viable preterm fetus with the mother in either active labor or in whom delivery is indicated
8. Severe fetal growth restriction
9. Previous perinatal death or children suffering from birth trauma
10. A request for sterilization
11. Lack of an experienced operator

表2 プリンシプル産科婦人科学2 [改訂版] 564

1. 子宮口全開大以前の胎児仮死および臍帯下垂・脱出
2. CPDの疑いまたは巨大児が予想される場合
3. 早産例または未熟児が予想される場合
妊娠34週未満または児体重2000g未満の例で予後が有意に悪い
4. 頸管開大不全
5. 足位
6. 児頭の過伸屈曲

結 果

頭位—頭位試験経膈分娩99例のうち、6例(6.1%)で第二子のみが帝王切開となった(図1)。

頭位—非頭位試験経膈分娩62例のうち、2例(3.2%)で第二子のみが帝王切開となった(図2)。

第二子が骨盤位ガイドラインに準じた場合に、経膈分娩適応外とされる頭位—非頭位症例(妊娠34週未満, 児体重2000g未満)は13例であり、そのうち10例は両児ともに経膈分娩に至った。残る3例は第一子娩出前に帝王切開を施行され、

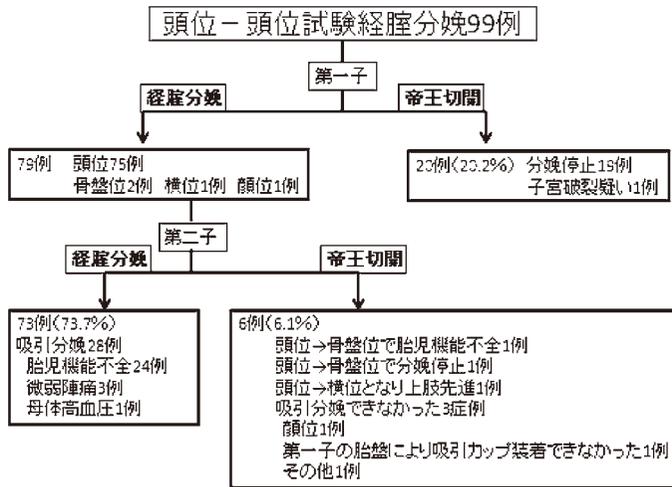


図1

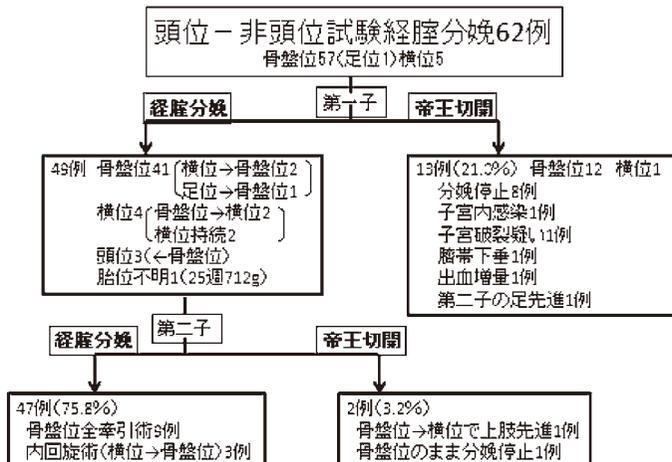


図2

表3 第二子が骨盤位ガイドラインに準じた場合に経膈分娩適応外とされた頭位—非頭位症例

週数	第二子胎位	第二子体重	転帰
25w3d	骨盤位	712	経膈分娩 Ap4/7
28w5d	横位	1224	経膈分娩(第一子娩出後骨盤位) Ap4/6
33w0d	骨盤位	805	経膈分娩 Ap1/1(多発奇形)
34w0d	骨盤位	1505	経膈分娩 Ap9/9
34w0d	横位	1365	経膈分娩 Ap7/8
35w5d	骨盤位	1870	経膈分娩 Ap7/8
36w2d	骨盤位(足位)	2510	経膈分娩(第一子娩出後骨盤位) Ap8/9
36w3d	骨盤位	1790	経膈分娩 Ap7/9
36w0d	骨盤位	1730	経膈分娩 Ap1/7(骨盤位全牽引術)
38w1d	骨盤位	1925	経膈分娩 Ap3/7
33w3d	横位	1890	第一子娩出前に帝王切開(分娩停止)
38w5d	骨盤位	1690	第一子娩出前に帝王切開(子宮破裂疑い)
38w0d	骨盤位	1993	第一子娩出前に帝王切開(分娩停止)

骨盤位ガイドラインに示されている要因で帝王切開を実施されているものではなかった(表3)。

結 語

本検討では症例数は少ないため結論付けることは困難ではあるが、双胎における頭位—非頭

位の経膈分娩では、必ずしも単胎骨盤位経膈分娩と比較しうるものではないことが示唆され、双胎独自の適応条件を提示するガイドラインの作成が待たれる。

当院における双胎分娩様式の検討

藁谷 深洋子, 安尾 忠浩, 藤澤 秀年, 岩佐 弘一
岩破 一博, 北脇 城

京都府立医科大学大学院女性生涯医学

Management of delivery mode for twin pregnancy

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

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

緒言

産婦人科診療ガイドライン産科編2011では双胎の分娩様式について以下の記載がある。

「分娩様式について定説はないが胎位により以下の方法を参考とする (C)」

- ① 第一子が頭位；経膈分娩
- ② 第一子が頭位/第二子が非頭位；単胎骨盤位分娩法に準じる
- ③ 第一子が非頭位；予定帝王切開

第一子が頭位・第二子が非頭位例において、ガイドラインに則り単胎骨盤位分娩法に準じると、帝王切開を選択する症例が多くなると考えられる。当院では双胎経膈分娩の基準を設け、積極的に経膈分娩を行っている。当院での双胎分娩様式についてガイドラインと比較し検討した。

方法

当院における双胎経膈分娩の適応基準は以下のとおりである。

- ① 先進児が頭位
- ② 両児の推定体重が1800 g 以上
- ③ 児の異常に関して単胎経膈分娩の基準に則る

また当院での双胎経膈分娩の取り扱いについては、産科医師2名、小児科医師2名を確保（可能であれば分娩室の助産師を通常より1名増員している）し、原則としてオキシトシンを用い

た分娩誘発を行っている。分娩中は双胎用分娩監視装置を用い、両児の心拍数を常に同時にモニタリングしている。分娩室には超音波断層装置を準備し、第一子娩出後、直ちに第二子心拍数と胎位を確認する。第二子が非頭位であった場合、外回転術を用い頭位で骨盤陥入するよう誘導する。

当院の分娩室は帝王切開術を行う手術室を兼ね備えており、緊急時すぐに帝王切開術を行える体制をとって、経膈分娩を試みている。

本検討の対象は、2009年4月から2012年9月までの期間に当院で取り扱った双胎57例のうち、当院における双胎経膈分娩基準に合致した29例（経膈分娩10例、帝王切開19例）で、当院の経膈分娩法が帝王切開と比較して安全であるか検討した。

結果

双胎経膈分娩に至った10例のうち、分娩前の胎位が頭位—頭位は6例、頭位—非頭位は4例であった。第一子娩出後、直ちに超音波断層装置を用いて第二子の心拍数と胎位を確認し、分娩前第二子非頭位であった4例のうち1例は自然に頭位へ修正され、3例は外回転術を施行し頭位へ整復した。経膈分娩における第一子娩出から第二子娩出までの平均時間は6.25分（2～16分）であった。

帝王切開例は全例選択帝王切開であり、第一

子を経陰にて娩出後、第二子に対して緊急帝王切開を施行した例はなかった。

母体背景であるが、年齢、身長、分娩時体重に関して、経陰分娩群と帝王切開群に有意差はなかった(表1)。経陰分娩群では36~37週台に分娩誘発を行っているため、帝王切開群と比較して分娩週数に差はない。

出生児に関しては、第一子および第二子ともに出生児体重、Apgar score、臍帯動脈血pHにおいて両群間に有意差はなかった(表2)。

母体分娩時出血量は、経陰分娩群で中央値1298g(919~2073g)、帝王切開群で中央値1390g(707~3044g)($p=0.75$)であり、有意差を認めなかった(表3)。分娩時母体合併症は両群とも弛緩出血のみで、経陰分娩群で3例(33%)、帝王切開群で5例(26%)であった。経陰分娩群では輸血例はなかったのに対し、帝王切開群は5例(自己血返血4例、同種血輸血1例)の輸血を行った(表4)。

表1 母体背景

	経陰分娩群 (n=9)	帝王切開群 (n=19)	P value
年齢	30 (27-42)	33.5 (21-46)	0.76
身長 (cm)	162 (153-162)	159 (152-170)	0.30
分娩時体重 (kg)	52.75 (46-58.9)	50.7 (41-71.5)	0.58
分娩週数 (weeks)	37 (36-37)	36 (36-37)	
胎位比 頭位-頭位/頭位-非頭位	6/4	11/8	0.61

Median, (): range, Mann-Whitney's U test

表2 出生児の比較

	経陰分娩群 (n=9)	帝王切開群 (n=19)	P value
第一子			
体重 (g)	2556 (2030-2882)	2270 (1766-30336)	0.75
Apgar score 1 分値	8 (4-10)	9 (7-10)	0.52
Apgar score 5 分値	9 (5-10)	10 (7-10)	0.14
臍帯動脈血 pH	7.328 (7.304-7.447)	7.332 (7.291-7.365)	0.40
第二子			
体重 (g)	2389 (1777-2746)	2244 (1662-3164)	0.71
Apgar score 1 分値	9 (4-10)	9 (3-10)	0.80
Apgar score 5 分値	10 (6-10)	10 (6-10)	0.54
臍帯動脈血 pH	7.306 (7.051-7.415)	7.321 (7.211-7.341)	0.77

Median, (): range, Mann-Whitney's U test

表3 母体分娩時出血量

母体	経陰分娩群 (n=9)	帝王切開群 (n=19)	P value
分娩時出血量 (g)	1298 (919-2073)	1390 (707-3044)	0.37

Median, (): range, Mann-Whitney's U test

表4 母体有害現象

	経陰分娩群 (n=9)	帝王切開群 (n=19)	P value
弛緩出血	33% (3例)	26% (5例)	0.80
輸血	0% (0例)	26% (5例) 自己血返血 4例 同種血輸血 1例	0.24

Fisher's exact probability test

考 察

当院では、日常的に帝王切開を行う際、分娩室を兼ねた帝王切開専用の手術室を使用している。双胎経膈分娩では、第一子娩出後、第二子の臍帯脱出、上肢脱出、常位胎盤早期剥離、臍帯圧迫による徐脈など、速やかな対応が必要となる場合を想定しなければならず、超緊急帝王切開にも対応できる体制を整えている。

第一子娩出後、第二子が非頭位であった場合は、胎児心拍数モニターが正常であることを確認し、外回転術を用いて胎位整復を行い頭位経膈分娩を可能としている^{1, 2)}。出生児の予後においては両群間に有意差がなかった要因として、第二子非頭位であった場合も積極的に外回転術を行いより安全な頭位経膈分娩を行えたためと考える。

分娩時期に関しては、当院では双胎経膈分娩の際は36～37週で分娩誘発を行っているが、多胎の場合の早期新生児死亡率が最も低いとされる37週台を基準に分娩時期を選択している。当院では緊急時に備えて、産科医師と小児科医師の必要数を確保する目的で分娩誘発を行っている。分娩誘発が児の予後を改善したという報告はないが³⁾、37週台での分娩誘発により経膈分

娩成功の確率が低下したり、母児への合併症が増加することはないとの報告がある^{4, 5)}。

結 論

双胎分娩様式に関して、施設内での適応基準を明確にして慎重に対応し、第二子が非頭位であっても頭位への整復を行うことで、安全な経膈分娩が期待できる。帝王切開の母体に対する侵襲性を考慮すると、第二子が非頭位でも積極的に経膈分娩を試みるべきと考える。

参考文献

- 1) 平成6年度厚生省心身障害研究：多胎妊娠の管理及びケアに関する研究。多胎の胎位別分娩様式に関する研究（分担研究：多胎妊娠の管理に関する研究）
- 2) 村越 毅：症例から学ぶ周産期医学4) 分娩。多胎妊娠。日産婦会誌，57：324，2005。
- 3) 末原則幸：クリニカルカンファレンス9.ハイリスク妊娠の分娩管理2) 多胎の分娩時期と分娩管理。日産婦会誌，61：N386-390，2009。
- 4) Dodd JM, Crowther CA, Haslam RR, et al. : Elective birth at 37 weeks of gestation versus standard care for woman with an uncomplicated twin pregnancy at term ; The twins timing of birth randomised trial. *BJOG*, 119 : 964-973, 2012.
- 5) Doss AE, Mancuso MS, Cliver SP, et al. : Gestational age at delivery and perinatal outcomes of twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*, 207 : 410. e1-6, 2012.

当科における前置胎盤の管理に関する後方視的検討

城 道久, 八幡 環, 溝口美佳, 南條佐輝子
 山本 円, 谷崎優子, 小林 彩, 松岡俊英
 高野 玲, 太田菜美, 馬淵泰士, 矢田千枝
 八木重孝, 岩橋正明, 南 佐和子, 井篁一彦
 和歌山県立医科大学産科婦人科学教室

A retrospective study of the management for placenta previa

Michihisa SHIRO, Tamaki YAHATA, Mika MIZOGUCHI, Sakiko NANJO
 Madoka YAMAMOTO, Yuko TANIZAKI, Aya KOBAYASHI, Toshihide MATSUOKA
 Rei TAKANO, Nami OTA, Yasushi MABUCHI, Chie YATA
 Shigetaka YAGI, Masaaki IWAHASHI, Sawako MINAMI and Kazuhiko INO
 Department of Obstetrics and Gynecology, Wakayama Medical University

緒 言

前置胎盤は分娩時出血量が多くなる可能性があり、ハイリスク妊娠の1つである。産科診療ガイドライン2011：CQ305では、妊娠31週末までに診断し自院での対応が困難な場合は妊娠32週末までに他院へ紹介すべきとされている。今回われわれは総合周産期母子医療センターである当科において管理を行った前置胎盤症例について後方視的検討を行った。

対象と方法

2006年1月から2012年6月に前置胎盤で当科で管理した40症例を対象とした。前置胎盤の定義は、組織学的内子宮口を覆う胎盤の辺縁から同子宮口までの最短距離について、①全前置胎盤：2cm以上、②部分前置胎盤：2cm未満、③辺縁前置胎盤：ほぼ0cm、とした。

結 果

対象者40人の母体背景を表1に示す。出産時年齢は32.5±4.6歳、癒着胎盤のリスク因子である既往帝王切開は4人(10.0%)、前置胎盤のリスク因子である喫煙者は1人(2.5%)であった。次に産科的背景を表2に示す。前置胎盤の分類は全前置胎盤が31人(77.5%)、胎盤の位置は前壁：8人、後壁：32人であった。入院時週数は

31.0(22.0~35.0)週で、緊急入院は17人(42.5%)であった。警告出血は28人(70.0%)にみられた。自己血貯血は27人(67.5%)に行い、貯血量は600(200~1200)mlであった。分娩の転帰を表3に示す。平均分娩週数は35.7±2.1週と早産傾向にあった。21人(52.5%)が緊急帝王切開で分娩となった。手術の麻酔法は当院の方針で原則全身麻酔としている。出血量は850

表1 母体背景 (n=40)

年齢 (歳)	32.5±4.6
経産婦 (人)	27 (67.5%)
ART (人)	IVF : 3 (7.5%)
既往帝王切開 (人)	4 (10%)
喫煙 (人)	1 (2.5%)

表2 産科的背景

前置胎盤の分類	全 : 31, 部分 : 5, 辺縁 : 4
胎盤の位置	前壁 : 8, 後壁 : 32
入院週数 (週)	31.0 (22.0-35.0)
緊急入院 (人)	17 (42.5%)
警告出血 (人)	28 (70.0%)
子宮収縮抑制剤	塩酸リトドリン : 26 (65%)
(重複あり)	硫酸マグネシウム : 14 (35%)
自己血貯血	27 (67.5%), 600 (200-1200) mL

表3 分娩の転帰

分娩週数 (週)	35.7±2.1
緊急帝王切開 (人)	21 (52.5%)
麻酔法	全麻: 39, 脊麻: 1
出血量 (mL)	850 (260-4100)
出血量>2000mL (人)	5 (12.5%)
児体重 (g)	2345 (1437-2981)
Apgar Score	1分: 7 (1-10) 点 5分: 9 (3-10) 点
臍帯動脈血 pH	7.276±0.057

表4 警告出血の有無での比較

	出血あり (n=28)	出血なし (n=12)	p-value
分娩週数 (週)	35.1±2.2	37.2±0.3	p<0.01
出血量 (mL)	825 (260-3870)	1345 (485-4100)	p=0.132
出血量>2000 (mL)	3 (10.7%)	2 (16.6%)	p=0.627
緊急帝王切開	20 (71.4%)	1 (8.3%)	p<0.001

(260～4100) ml, 5人 (12.5%) が2000ml以上の出血を認めた。警告出血の有無での比較を表4に示す。分娩週数は出血あり群 (35.1±2.2週)の方がなし群 (37.2±0.3週) よりも有意に早産傾向にあった (p<0.01)。分娩時出血量はあり群で825 (260～3870) ml, なし群で1345 (485～4100) mlと有意差は認めないが、警告出血あり群の方が分娩時出血量は少ない傾向にあった。緊急帝王切開はあり群で71.4%, なし群で8.3%と警告出血あり群で有意に高い傾向 (p<0.001) にあった。

考 察

前置胎盤は胎盤が内子宮口を覆っており周囲の血流も豊富なため、警告出血を認める症例は比較的多い。一度出血が始まると制御できない場合もあり、その際は緊急帝王切開が必要になる。そのため前置胎盤症例では早産になる傾向がある。福原ら¹⁾は妊娠35週未満の早産のリスク因子は警告出血の出現時期であると報告している。また帝王切開時には胎盤剥離面からの出血が多くなる傾向があり、前置胎盤の管理は母体および新生児の管理の点からも十分な対応が可能な施設での管理が望ましい。自己血貯血は

アレルギー・感染等の問題のある同種血輸血を回避する観点から有用と考えられる²⁾が、妊娠期は鉄欠乏性貧血になりやすいため、貯血の実施ができない場合も多い。また自己血貯血で起こり得る有害事象 (迷走神経反射など) にも注意が必要である。

前置胎盤の帝王切開における麻酔法は当院では原則全身麻酔としている。しかし、近年では全身麻酔が逆に子宮弛緩を引き起こし出血量を増加させる可能性があることから、症例により脊髄麻酔を選択している施設もある。Hongら³⁾は前置胎盤症例において全身麻酔と脊髄硬膜外麻酔で比較し、出血量は有意差は認めないが全身麻酔の方が多く、術後のヘマトクリット値および同種血輸血量は有意差をもって全身麻酔で前者は低く、後者は多いと報告している。ただし癒着胎盤が予測される場合は全身麻酔が望ましく、多量の性器出血で早期の娩出が必要な場合は全身麻酔が望ましいと考えられる。

前置胎盤の手術時は胎盤剥離面からの出血の制御が問題になる。当科では前置胎盤症例において、胎盤剥離面からの出血を抑えるためにプロスタグランジンF2a (PGF2a) の局所投与を行ってきた。しかし、産科診療ガイドライン2011: CQ404において過去に不整脈が生じた報告から、PGF2aの筋層内局所投与は原則禁忌とされた。2011年以降は当科でもPGF2aは使用せず、圧迫・吸引条での縫合等で対応している。状況によりB-Lynch法, vertical compression sutureも考慮される。

結 論

前置胎盤症例では、出血などの理由で妊娠37週以前に帝王切開となる例が多く、また分娩時に出血量が多くなる可能性を考慮すると、妊娠31週末で診断された時点で、以降は周産期センターでの管理が望ましいと考えられる。

参考文献

- 1) 福原 健, 伊尾紳吾, 桐野智江, 他: 母児リスクより後方視的にみた前置胎盤管理の検討. 現代産婦人科, 60: 255-260, 2012.
- 2) 加藤聖子, 伊藤良治, 中田好則, 他: 前置胎盤症例における自己血輸血の有用性の検討. 産婦の進歩,

62 : 126-129, 2010.

- 3) Hong JY, Jee YS, Yoon HJ ,et al. : Comparison of general and epidural anesthesia in elective cesarean section for placenta previa totalis: maternal hemodynamics, blood loss and neonatal outcome. *Int J Obstet Anesth*, 12 : 12-16, 2003.

質疑応答 :

なしということにする.

前置胎盤・低置胎盤の診断と管理 —産婦人科診療ガイドライン産科編を中心に—

公 森 摩 耶, 田 中 和 東, 藤 金 利 江, 西 沢 美 奈 子
田 坂 玲 子, 三 田 育 子, 本 久 智 賀, 中 村 博 昭
中 本 收, 出 口 昌 昭

大阪市立総合医療センター周産期センター産科

Management and diagnosis of placenta previa and low lying placenta before and after published guidelines

Maya KOMORI, Kazuharu TANAKA, Rie FUJIKANE, Minako NISHIZAWA
Reiko TASAKA, Ikuko MITA, Chika MOTOHISA, Hiroaki NAKAMURA
Osamu NAKAMOTO and Masaaki DEGUCHI

Department of Obstetrics, Osaka City General Hospital

緒 言

産科診療ガイドライン産科編2008年度版および2011年度版が刊行され, CQ305「前置胎盤の診断・管理は?」, CQ306「低置胎盤の診断・管理は?」で, 前置胎盤・低置胎盤の診断と管理について記載されている。予期せぬ出血のため緊急帝王切開術となったり, 有効な自己血輸血の採取が困難な場合があり, 妊娠32週末までに早産児娩出に対応でき, 帝王切開時大出血に対応できる施設で管理するのが望ましいとされている¹⁾。

今回われわれは, 産科診療ガイドライン産科編刊行前後の, 低置・前置胎盤の前医からの搬送時期, 帝王切開の時期, 自己血を中心とした輸血体制の整備および緊急帝王切開数について, 輸血, 大量出血および癒着胎盤について検討した。

対象および方法

当院における2002年4月から2012年3月の単胎症例で, 帝王切開術を施行した前置胎盤132例および低置胎盤41例と, 経膈分娩となった低置胎盤3例の計176例を対象とした(表1)。前置胎盤のうち15例は癒着胎盤で, そのうち6例は子宮摘出した癒着胎盤であった(表2)。2002年か

ら2007年をガイドライン前群, 2008年以後をガイドライン後群とし, 他院からの紹介週数と自己血貯血率, 緊急帝王切開数について, t検定と χ^2 検定を用いて比較検討をした。また低置・前置胎盤症例と, 前置胎盤症例を対象とし, 自己血を含んだ輸血2000ml以上の大量出血²⁾および癒着胎盤の臨床背景について単変量解析(t検定, Mann-Whitney U検定, χ^2 検定およびフィッシャーの直接確率検定)を行い, 有意差があったものをリスク因子とし, 多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。なお臨床背景のうち, 子宮内膜搔爬術, 子宮内容除去術,

表1 症例内訳 (2002年4月から2012年3月)

総分娩数	9793		
低置胎盤	44 (0.45%; 3例経膈分娩)		
前置胎盤	132 (1.34%)	辺縁前置胎盤	44
		部分前置胎盤	29
		全前置胎盤	59
計	176	双胎症例・低置胎盤2例・前置胎盤4例を除く	

表2 癒着胎盤の臨床背景 (2002年4月から2012年3月)

年齢 (歳)	経妊経産	分娩週数	前置胎盤分類	出血量 (ml)	既往子宮内手術(回)	既往子宮手術(回)	胎盤付着	手術	
1	36	1G1P	35w5d	辺縁	650	0	1	後壁	緊急
2	40	3G2P	37w0d	全	5000	2	0	後壁	予定
3	29	3G2P	32w3d	辺縁	1400	1	0	後壁	緊急
4	33	0G0P	37w6d	部分	1600	0	0	後壁	予定
5	30	2G1P	35w5d	全	5100	1	2	後壁	予定
6	47	1G0P	35w0d	全	2230	1	1	前壁	予定
7	28	1G1P	35w1d	全	2120	0	1	前壁	緊急
8	40	2G1P	37w3d	全	8600	1	2	前壁	予定
9	32	0G0P	37w1d	全	830	0	0	後壁	予定
10	38	2G2P	37w1d	全	1980	0	1	後壁	予定
11	40	1G1P	38w0d	辺縁	3183	1	1	後壁	予定
12	37	3G2P	34w6d	全	11075	1	2	前壁	予定
13	38	3G2P	30w6d	全	5550	0	2	前壁	緊急
14	35	4G2P	35w4d	全	6000	2	2	前壁	緊急
15	32	3G1P	34w2d	全	4500	2	1	後壁	緊急

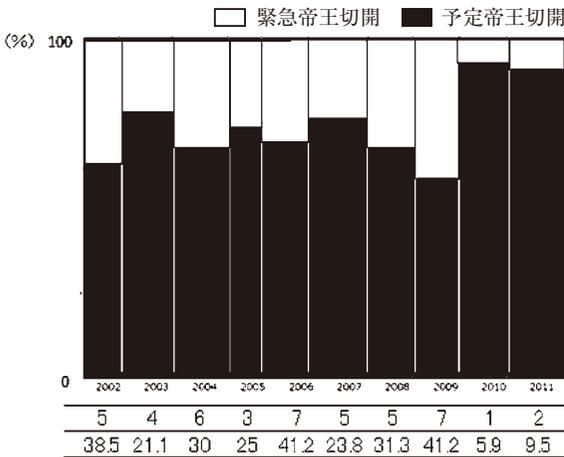


図1 緊急帝王切開の年次推移

子宮鏡下手術等，子宮腔内に関する手術回数を既往子宮内手術回数として，また帝王切開術，子宮筋腫核出術，子宮腺筋症核出術等，子宮筋層に切開を加える手術回数を既往子宮手術回数とした。リスク因子のうち連続変数であるものについては，中央値もしくはROC曲線を用いて，そのcut off値を求めた。Hb値では10g/dl，児の出生体重では2600g，子宮収縮抑制剤の投与期間では3週間，出血量では1500ml，経妊回数では2回，経産回数では1回をcut off値とした。

結 果

他院からの紹介週数では，前群25.8±6.7週，後群22.5±9週と有意に (p=0.027) 早期となった。ただし，胎盤の位置異常を主訴として紹介

された症例では，前群28.1±9週，後群26.4±5.6週とより早期とはなっているが，統計学的には有意差を認めなかった。帝王切開週数に関しては前群36.1±2.6週，後群36.2±1.9週と有意差を認めなかった。自己血貯血率では前群55.8% (58例)，後群70.8% (51例) と有意に (p=0.043) 増加した。

緊急帝王切開率については2010年5.9%，2011年9.5%と2009年以前と比較すると減少傾向 (図1) にあるが，2群間比較を行うと，前群29.4% (30例)，後群21.1% (15例) と有意差は認めなかった (p=0.22)。

低置・前置胎盤での輸血リスク因子とそのオッズ比 (95%信頼区間) は，児の出生体重 (2600g以上) ; 2.94 (1.381-6.514)，3週間以上の子宮収縮抑制剤投与 ; 3.18 (1.493-7.021)，全身麻酔 ; 4.47 (1.954-10.727)，1500ml以上の出血 ; 3.65 (1.687-8.105) (表3, 4)。大量出血のリスク因子とそのオッズ比は，全前置胎盤 ; 4.22 (1.571-12.094)，胎盤前壁付着 ; 6.36 (2.323-18.454) (表5, 6) であった。

前置胎盤での輸血リスク因子とそのオッズ比 (95%信頼区間) は，児の出生体重 (2600g以上) ; 3.86 (1.564-9.594)，3週間以上の子宮収縮抑制剤 (β2刺激薬および硫酸マグネシウム製剤) 投与 ; 3.15 (1.350-7.702)，全身麻酔 ; 4.44 (1.670-12.701)，1500ml以上の出血 ; 3.13 (1.300-8.600) (表7, 8)。大量出血のリスク因子とそのオッズ比は，全前置胎盤 ; 4.46 (1.737-12.167)，胎盤前壁付着 ; 5.34 (1.969-14.998) (表9, 10)，癒着胎盤のリスク因子とそのオッズ比は，帝王切開術を含んだ既往子宮手術 ; 9.81 (2.432-48.013) (表11, 12) であった。

考 案

自己血貯血率において，ガイドライン前群と比較して後群で有意に増加したのは，紹介週数がより早期になっていることより，自己血貯血を行うために十分な期間が確保できたことが要因となったと推測される。また緊急帝王切開数が減少していることも，同様の理由により，適切な外来および入院管理を行うために必要な期

表3 低置・前置胎盤の輸血リスク（自己血を含む）の単変量解析

輸血	無(n=38)	有(n=78)	p
年齢	38.0±4.3	34.0±4.8	0.19
分娩週数	36.18±2.80	36.29±1.72	0.63
経妊回数	1.44±1.57	1.05±1.13	0.067
経産回数	0.90±0.96	0.65±0.80	0.32
既往子宮内手術回数	0.64±1.06	0.46±0.80	0.22
既往子宮手術回数	0.26±0.56	0.24±0.56	0.93
全前置胎盤	17	36	0.0002
癒着胎盤	4	5	0.58
胎盤前置付着	14	16	0.48
警告出血回数	31.56±4.70	31.01±4.99	0.60
術前Hb	10.44±1.06	10.11±1.09	0.048
児の出生体重	2459±604	2646±412	0.027
胎盤重量	579±123	579±123	0.14
出産直前Body Mass Index	24.54±4.84	24.26±3.62	0.66
子宮収縮抑制剤の投与期間	19.45±34.71	29.86±36.29	0.0048
緊急手術	27	17	0.21
全身麻酔	34	60	<0.0001
出血量	1277±614	1793±808	<0.0001

Student t test, Mann Whitney's U test, χ^2 test, Fisher's exact test

表6 低置・前置胎盤での2000ml以上の出血リスクの多重ロジスティック回帰分析による検討（経陰分娩例・子宮摘出例を除く）

出血(2000ml以上)	OR	95%CI	p
全前置胎盤	4.22	1.571-12.094	0.0053
胎盤前置付着	6.36	2.323-18.454	0.0004
出産直前BMI (24以上)	2.08	0.872-5.133	0.099

表4 低置・前置胎盤での輸血リスク（自己血を含む）の多重ロジスティック回帰分析による検討（経陰分娩例・子宮摘出例を除く）

輸血	OR	95%CI	p
全前置胎盤	1.33	0.545-3.213	0.49
術前Hb(10g/dl以上)	0.98	0.469-2.232	0.93
児の出生体重(2600g以上)	2.94	1.381-6.514	0.0061
子宮収縮抑制剤投与(3週間以上)	3.18	1.493-7.021	0.0033
全身麻酔	4.47	1.954-10.727	0.0005
出血量(1500ml以上)	3.65	1.687-8.105	0.0012

表7 前置胎盤の輸血リスク（自己血を含む）の単変量解析による検討（経陰分娩例・子宮摘出例を除く）

輸血	無(n=58)	有(n=68)	p
年齢	32.5±4.5	34.6±4.5	0.011
分娩週数	35.84±2.57	36.34±1.25	0.15
経妊回数	1.51±1.60	1.12±1.17	0.19
経産回数	0.91±1.01	0.68±0.84	0.16
既往子宮内手術回数	0.65±0.94	0.51±0.84	0.82
既往子宮手術回数	0.24±0.57	0.25±0.53	0.93
全前置胎盤	17	36	0.0074
癒着胎盤	4	5	0.92
胎盤前置付着	9	12	0.30
警告出血回数	31.42±9.75	31.68±4.56	0.80
術前Hb	10.39±1.10	10.03±1.06	0.13
児の出生体重	2971±607	2657±366	0.0017
胎盤重量	535±129	589±119	0.092
出産直前Body Mass Index	23.67±4.17	24.39±3.79	0.31
子宮収縮抑制剤の投与期間	17.07±24.71	31.79±38.15	0.011
緊急手術	18	15	0.25
全身麻酔	27	53	0.0002
出血量	1350±844	1786±853	0.0014

Student t test, χ^2 test, Fisher's exact test

表5 低置・前置胎盤での2000ml以上の出血リスクの単変量解析による検討（経陰分娩例・子宮摘出例を除く）

出血量	2000g未満(n=132)	2000g以上(n=84)	p
年齢	39.40±4.42	39.68±5.21	0.93
分娩週数	36.28±2.36	35.96±2.37	0.35
経妊回数	1.28±1.47	1.15±1.03	0.99
経産回数	0.70±0.91	0.82±0.83	0.28
既往子宮内手術回数	0.69±0.98	0.44±0.82	0.45
既往子宮手術回数	0.20±0.53	0.38±0.65	0.066
全前置胎盤	34	19	0.0008
癒着胎盤	4	5	0.086
胎盤前置付着	15	14	<0.0001
警告出血回数	31.23±4.98	31.39±4.55	0.92
術前Hb	10.35±1.01	10.07±1.33	0.31
児の出生体重	2560±627	2568±550	0.64
胎盤重量	568±119	550±148	0.40
出産直前Body Mass Index	24.03±9.91	25.80±4.18	0.033
子宮収縮抑制剤の投与期間	28.37±35.61	30.53±37.50	0.082
緊急手術	37	7	0.51
全身麻酔	59	24	0.055

Mann Whitney's U test, χ^2 test, Fisher's exact test

表8 前置胎盤での輸血リスク（自己血を含む）の多重ロジスティック回帰分析による検討（経陰分娩例・子宮摘出例を除く）

輸血	OR	95%CI	p
年齢(35歳以上)	1.58	0.654-3.847	0.31
全前置胎盤	1.11	0.413-2.886	0.84
児の出生体重(2600g以上)	3.86	1.564-9.594	0.0039
子宮収縮抑制剤投与(3週間以上)	3.15	1.350-7.702	0.0094
全身麻酔	4.44	1.670-12.701	0.0037
出血量(1500ml以上)	3.13	1.300-7.805	0.012

表9 前置胎盤での2000ml以上の出血リスクの単変量解析による検討(経陰分娩例・子宮摘出例を除く)

	2000g未満 (n=56)	2000g以上 (n=29)	p
年齢	33.32±4.49	34.66±4.94	0.21
分娩回数	36.09±2.09	36.26±1.62	0.97
経妊	1.92±1.48	1.24±1.09	0.79
経産	0.75±0.95	0.90±0.86	0.25
既往子宮内手術回数	0.55±0.89	0.48±0.87	0.66
既往子宮手術回数	0.19±0.53	0.45±0.69	0.087
全前置胎盤	34	19	0.004
癒着胎盤	4	5	0.21
胎盤前置付着	6	13	<0.0001
警告出血回数	31.40±4.21	31.92±4.24	0.67
術前Hb	10.21±1.00	10.07±1.35	0.65
児の出生体重	2608±519	2616±490	0.24
胎盤重量	561±120	562±147	0.75
出産直前Body Mass Index	23.49±3.69	25.85±4.43	0.016
子宮収縮抑制剤の投与期間	22.86±31.24	32.72±39.62	0.13
緊急手術	29	5	0.24
全身麻酔	56	21	0.042

Mann Whitney's U test, χ^2 test, Fisher's exact test

表10 前置胎盤での2000ml以上の出血リスクの多重ロジスティック回帰分析による検討(経陰分娩例・子宮摘出例を除く)

出血(2000ml以上)	OR	95%CI	p
全前置胎盤	4.46	1.737-12.167	0.0024
胎盤前置付着	5.34	1.969-14.998	0.0011
出産直前BMI (24以上)	1.60	0.685-3.781	0.34
全身麻酔	0.99	0.364-2.716	0.44

間が確保できたためと考えられる。以上のことから、産科診療ガイドライン産科編2008年度版および2011年度版にて診断時期が示されたことにより妊娠中の管理の標準的な意思決定週数が明確になり、母体・胎児を紹介する側も紹介される側もある程度の準備期間の「のりしろ」をもつことが可能³⁾ となってきたと考えられる。

前置胎盤は、帝王切開時の出血量は他合併症時の帝王切開に比し有意に多くその中央値は1280mlで、輸血は14%必要であり、また低置胎盤は、経陰分娩後大量出血の最大の危険因子である⁴⁾ との報告があるように、前置胎盤および低置胎盤において、出血の増加が最も懸念される問題である。そこで自己血を含む輸血リス

表11 前置胎盤での癒着胎盤発症リスクの単変量解析による検討

	癒着胎盤	癒着無し (n=117)	癒着有り (n=15)	p
年齢	33.48±4.45	35.67±5.12	0.13	
分娩回数	36.09±2.00	35.89±2.02	0.84	
経妊回数	1.80±1.42	1.93±1.16	0.083	
経産回数	0.77±0.93	1.20±0.77	0.025	
既往子宮内手術回数	0.53±0.90	0.80±0.72	0.073	
既往子宮手術回数	0.22±0.57	1.07±0.80	0.0011	
癒着の既往	19	2	1	
全前置胎盤	48	11	0.026	
胎盤前置付着	19	6	0.032	
警告出血回数	31.48±4.23	28.36±5.25	0.22	
児の出生体重	2530±508	2530±517	0.91	
胎盤重量	565±124	483±185	0.14	
出産直前Body Mass Index	24.10±4.08	24.12±2.30	0.97	

Mann Whitney's U test, Fisher's exact test

表12 前置胎盤での癒着胎盤発症リスクの多重ロジスティック回帰分析による検討

癒着胎盤	OR	95%CI	p
2回以上の経妊数	1.04	0.208-5.379	0.96
1回以上の経産数	1.08	0.163-7.236	0.93
既往子宮手術	9.81	2.432-48.013	0.0022
全前置胎盤	2.45	0.660-10.340	0.19
胎盤前置付着	1.17	0.263-4.645	0.83

ク、2000ml以上の大量出血、前置胎盤における癒着胎盤発症リスクについて、まずは単変量解析でリスク因子を抽出し、多重ロジスティック回帰分析を行った。

低置・前置胎盤での自己血を含む輸血リスクについて、単変量解析を行った際のリスク因子としては、全前置胎盤、術前Hb、児の出生体重、子宮収縮抑制剤の投与期間、全身麻酔および出血量が挙げられた。それらについて、多重ロジスティック回帰分析を行った結果、児の出生体重2600g以上、子宮収縮抑制剤投与3週間以上、全身麻酔および出血1500ml以上が輸血のリスク因子となった。続いて、低置胎盤を除いた前置胎盤症例のみで検討したところ、同様の結果であった。

児の出生体重がリスク因子となったことは単純に子宮内腔の容積が増大し、子宮収縮障害が発生して出血が増えたということに加えて、分娩時週数がより経過していたとも考えられ、貯血法による自己血輸血の準備が十分に行えたことが背景にあるのではないだろうかと考えられる。3週間以上の子宮収縮抑制剤投与に関しては、子宮収縮抑制剤を長期間投与したことにより出血が増量した可能性も否定はできないが、妊娠第3三半期での子宮収縮抑制治療は輸血リスクを増加させない⁵⁾との報告もあり、子宮収縮抑制剤の投与そのものが、一概にリスク因子であるとも言い難い。3週間以上という投与期間が、切迫早産や警告出血にて長期管理が必要であったことを反映し、リスク因子となったのであろうと考えられる。全身麻酔については、前置胎盤時、局所麻酔は全身麻酔に比し出血量が少ないとする報告もある⁶⁾が、ハイリスクの症例が全身麻酔の対象となることから、selection biasがかかっている可能性もあり、今後も検討が必要であると考えられる。

低置・前置胎盤での2000ml以上の出血リスクの単変量解析では、全前置胎盤、胎盤前壁付着、出産直前Body Mass Index（以下BMI）および全身麻酔がリスク因子であった。それらに多重ロジスティック回帰分析を行うと、全前置胎盤と胎盤前壁付着がリスク因子であった。続いて、低置胎盤を除いた前置胎盤症例のみの検討でも、同様の結果であった。

全前置胎盤では、出生前や出生後に輸血の必要性や産後出血の頻度を高める⁷⁾との報告があり、出血のリスク因子として妥当であると考えられる。前置胎盤における、胎盤前壁付着の方が後壁付着と比べて、1000ml以上の出血や大量輸血のリスクが高いと報告⁸⁾があり、前壁前置胎盤では、子宮下部横切開で胎盤実質に切開を入れて児を娩出する方法や、子宮体部縦切開も含む胎盤切開を避け、児を娩出される⁹⁾こともあるため、胎盤前壁付着は出血リスクとなりうると考えられる。

前置胎盤での癒着胎盤リスクについて単変量

解析を行うと、経妊回数、経産回数、既往子宮手術回数、全前置胎盤および胎盤前壁付着がリスク因子であった。それらに多重ロジスティック回帰分析を行うと、癒着胎盤のリスクについては既往子宮手術の有無となった。

今回われわれの検討では、癒着胎盤症例15例のうち、帝王切開術を含まない既往子宮手術症例が4例（子宮手術のみ2例、帝王切開術と子宮手術2例）あり、子宮筋層の癒着化や既往手術侵襲による炎症性的変化が、少なからず癒着胎盤と関連すると考え、既往帝王切開術と子宮筋層に切開を加える手術（子宮筋腫核出術や子宮腺筋症核出術等）をあわせて、既往子宮手術とし検討した。従来の帝王切開術の既往回数での検討において、Silverらの報告では、前置胎盤症例における癒着胎盤である確率は、帝王切開術の既往が1回の場合11%、2回40%、3回61%、4回67%と増加し¹⁰⁾、本邦炭竈らの報告でも、帝王切開術の既往が1回の場合37.8%、2回38.5%と増加している¹¹⁾。一方で、子宮筋腫核出術等の帝王切開術を除いた既往子宮手術と癒着胎盤との関連についての報告は少なく¹²⁻¹⁴⁾、今後も続けて検討していく必要性があると考えられた。

結 論

ガイドライン刊行後、紹介週数は早くなり、自己血貯血率は増加した。前置胎盤での輸血リスク因子は児の出生体重、全身麻酔および子宮収縮抑制剤の投与期間で、大量出血リスク因子は全前置胎盤と胎盤前壁付着で、癒着胎盤リスク因子は既往子宮手術回数であった。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会（編集・監修）：CQ305前置胎盤の診断・管理は？産婦人科診療ガイドライン産科編2011、p104-109、2011。
- 2) 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本周産期・新生児医学会、日本麻酔科学会、日本輸血・細胞治療学会：産科危機的出血への対応ガイドライン、2010。
- 3) 松田秀雄：改訂・追加のポイント前置胎盤・低置胎盤の診断と管理。臨産、66：436-440、2012。
- 4) Okuchi A, Onagawa T, Usui R, et al. : Effect of maternal age on blood loss during paruturition : a

- retrospective multivariate analysis of 10053 cases. *J Perinat Med*, 31: 209-215, 2003.
- 5) Towers CV, Pircon RA, Heppard M : Is tocolysis safe in the management of third-trimester bleeding? *Am J Obstet Gynecol*, 180 : 1572-1578, 1999.
 - 6) Parekh N, Husaini SW, Russell IF : Caesarean section for placenta praevia: a retrospective study of anaesthetic management. *Br J Anaesth*, 84 : 725-730, 2000.
 - 7) Tuvolic L : Complete versus incomplete placenta previa and obstetric outcome. *Int J Gynaecol Obstet*, 93 : 110-117, 2006.
 - 8) Jang DG, We JS, Shin JU, et al. : Maternal outcomes according to placental position in placental previa. *Int J Med Sci*, 8 : 439-444, 2011.
 - 9) Oyelese Y, Smulian JC : Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol*, 107 : 927-941, 2006.
 - 10) Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al. : Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol*, 107 : 1226-1232, 2006.
 - 11) Sumigama S, Itakura A, Ota T, et al. : Placenta previa increta/percreta in Japan : a retrospective study of ultrasound findings, management and clinical course. *J Obstet Gynaecol Res*, 33 : 606-611, 2007.
 - 12) Levine D, Hulka CA, Ludmir J, et al. : Placenta accreta : evaluation with color Doppler US, power Doppler US, and MR imaging. *Radiol*, 205 : 773-776, 1997.
 - 13) Warshak CR, Eskander R, Hull AD, et al. : Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. *Obstet Gynecol*, 108 : 573-581, 2006.
 - 14) Al-Serehi A, Mhoyan A, Brown M, et al. : Placenta accreta : an association with fibroids and Asherman syndrome. *J Ultrasound Med*, 27:1623-1628, 2008.
- 質疑応答:**
- Q : 子宮手術というのは、子宮内手術とそれ以外を分けているのかどうか？
- A : 子宮内膜搔爬術，子宮内容除去術，子宮鏡下手術等，子宮腔内に関する手術回数を既往子宮内手術回数として，また帝王切開術，子宮筋腫核出術，子宮腺筋症核出術等，子宮筋層に切開を加える手術回数を既往子宮手術回数としています。
- Q : 自己血輸血は実際何パーセントぐらい返血していたのか？
- A : 4分3程度です。

当院における前置癒着胎盤の管理について

神吉一良, 藤田太輔, 太田沙緒里, 澤田雅美
中井香奈, 永易洋子, 船内祐樹, 丸岡寛
伊藤理恵, 宮本良子, 鈴木裕介, 渡辺綾子
加藤壮介, 稲垣文香, 湯口裕子, 荘園へキ子
金村昌徳, 寺井義人, 亀谷英輝, 大道正英

大阪医科大学産婦人科学

Management of placenta accreta

Kazuyoshi KANKI, Daisuke FUJITA, Saori OTA, Masami SAWADA
Kana NAKAI, Yoko NAGAYASU, Yuki FUNAUCHI, Hiroshi MARUOKA
Rie ITO, Ryoko MIYAMOTO, Yusuke SUZUKI, Ayako WATANABE
Sosuke KATO, Ayaka INAGAKI, Yuko YUGUCHI, Hekiko SOUEN
Masanori KANEMURA, Yoshito TERAII, Hideki KAMEGAI and Masahide OHMICHII
Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College Hospital

緒言

前置癒着胎盤はまれな産科合併症であるが、胎盤剥離により致死的な大量出血を招く危険性があり、とくに帝王切開術の既往がある場合には、その頻度は有意に増加するとされている。

そのため前置癒着胎盤の管理については、大出血を軽減させるさまざまな試みがなされているが、まだ標準化された管理法はない。本邦の産科診療ガイドラインでも前置癒着胎盤が疑われる場合の管理法について記載があるが、実地診療での管理は施設間で大きく異なるのが現状である。そこで実際に経験した前置癒着胎盤症例を提示したうえで当院での前置癒着胎盤の管理指針を示す。

当院での前置胎盤症例

2000年から2012年までの当院での前置胎盤症例は112例あり、帝切既往を有する症例は17例(15.2%)であった。その17例の中で胎盤が帝切創部を覆う症例が12例、覆わない症例が5例、そのうち癒着胎盤を認めた症例はそれぞれ6例(50%)、2例(40%)で認め、当院でも帝切既往のある症例では、47%(8/17例)と高率に癒着

胎盤を認めた。

その前置癒着胎盤の8例(表1)で、症例1~4を帝切時に胎盤を剥がさずに子宮摘出を行ったA群とし、症例5~8を帝切時に胎盤を剥がした後に出血コントロール不良となり子宮摘出を行ったB群との出血量を比較した結果、A群(n=4) 2480 ± 1433ml, B群(n=4) 9085 ± 1882ml (p<0.01)と胎盤を剥がさずに子宮摘出を行うA群の出血量が有意に少なかった。

症例

症例は34歳、5経妊3経産。既往歴：2回帝王切開歴。妊娠経過：自然妊娠後前医で妊娠を確認し妊婦健診を行っていた。胎盤が内子宮口を覆っていたが、出血を認めずその他に明らかな異常なく経過していた。その後も胎盤の上昇はなく、妊娠33週6日に前置胎盤の診断で当院に紹介となり、同日より入院管理を開始した。MRI(図1-A)では子宮前壁下方で子宮筋層の連続性の途絶を認め、経腹超音波検査(図1-B)でもsonolucent zoneの消失、絨毛間腔のplacental lakeを認めた。以上より前置癒着胎盤の可能性が非常に高いと判断し、選択的帝王

表1 当院での前置癒着胎盤の8症例

症例	年齢 (歳)	G P	週数	CSの有無	胎盤付着	出血量 (ml)	術式	病理診断	胎盤非剥離群 (A) 胎盤剥離群 (B)
1	34	G5P3	36w6d	2回 CS	前壁優位	3,690	CS +semiRH	accreta	A群
2	35	G1P1	36w6d	1回 CS	後壁優位	430	CS +TAH	accreta	
3	32	G4P3	36w5d	3回 CS	前壁優位	2,630	CS +TAH	percreta	
4	24	G1P1	35w5d	1回 CS	前壁優位	3,170	CS +TAH	increta	B群
5	29	G8P4	33w6d	1回 CS	前壁優位	10,000	CS →eTAH	accreta	
6	34	G1P1	37w5d	1回 CS	前壁優位	8,840	CS →eTAH	increta	
7	30	G1P1	36w2d	1回 CS	前壁優位	6,570	CS →eTAH	increta	
8	26	G1P1	36w4d	1回 CS	後壁優位	10,930	CS →eTAH	accreta	

G:graviditas P:parturition CS:cesariansection RH:radical hysterectomy TAH:total abdominal hysterectomy eTAH: emergency total abdominal hysterectomy
 ※ A群(n=4) 2,480 ± 1,433 ml B群(n=4) 9,085 ± 1,882 ml (P<0.01)

切開術および子宮全摘出術を施行することを決定した。その後も著変なく経過し、妊娠36週5日で選択的帝王切開術を施行した。胎盤は子宮前壁優位であったため胎盤を避けるように子宮底部横切開で児を娩出した。胎盤は剥がさず、続いて単純子宮全摘術を試みたところ胎盤の子宮傍結合織への浸潤を認め、出血量が徐々に増加した。そこで準広汎子宮全摘術に準じた子宮傍結合織の処理を行い子宮を摘出した(図2-A, B)。総出血量：3690 ml。

当院での管理指針

①胎盤が既往帝王切開創を覆っている前置胎盤

症例は、原則子宮底部横切開で児を娩出した後、胎盤を剥がさずにcesarean hysterectomy(以下CH)を施行。

②術前に両側総腸骨バルーンカテーテル common iliac artery balloon(以下CIAB)と両側尿管ステントを留置。

③子宮傍結合織に胎盤が侵入する穿通胎盤が疑われる場合は、子宮傍結合織からの大量出血を回避する目的で準広汎子宮全摘に準じた子宮傍結合織の処理を行う。

考 察

1)前置胎盤における癒着胎盤合併率は帝王切開

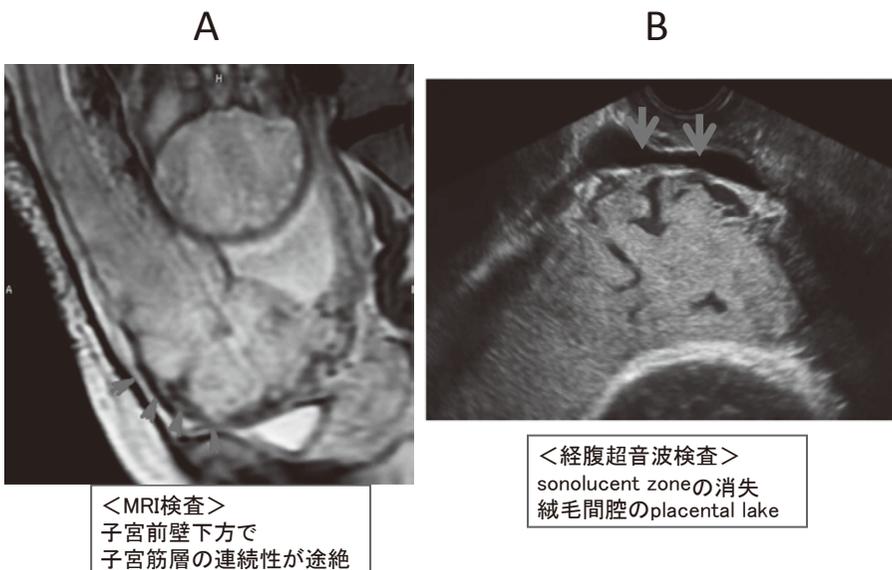


図1

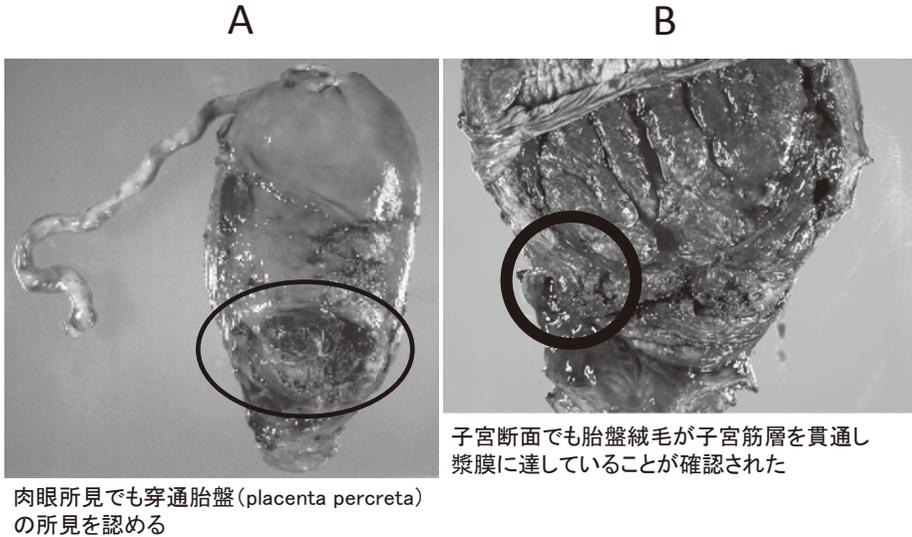


図2 症例1 摘出標本

の既往回数で異なり、0回、1回、2回、3回、4回以上でそれぞれ1~5%、11~25%、35~47%、40%、50~67%と上昇するという報告がある¹⁾。さらに癒着胎盤は前回帝王切開創に前置胎盤がかかっている場合は29% (36/124例)に、かかっていない場合は6.0% (4/62例)に認めたという報告もある²⁾。当院でも既往帝王切開創に前置胎盤がかかっている症例では、癒着胎盤を47% (8/17例)と高率に認めていた。さらに当院の前置癒着胎盤の8例(表1)の比較では、胎盤を剥がさずに子宮摘出を行った群で有意に出血量は少なかった。この結果に基づき当院では帝王切開創部を覆う症例に対しては、術前より癒着胎盤のリスクを説明したうえで子宮摘出を行っている。

2) 内腸骨動脈balloon catheterが有効であるという報告³⁾はあるが、外腸骨動脈から腔や膀胱を介して豊富な側副血行路が存在するため内腸骨動脈balloon catheterや内腸骨動脈結紮だけでは術中出血量を有意に下げないという報告もある^{4, 5)}。一方、CIABでは有意に出血量を減少したという報告⁶⁾があり、本邦でも村山らは内腸骨動脈のみの結紮やballoon catheterでの止血の試みでは出血量の軽減はできないと述べており、CIABでは出血量を有意に軽減した報

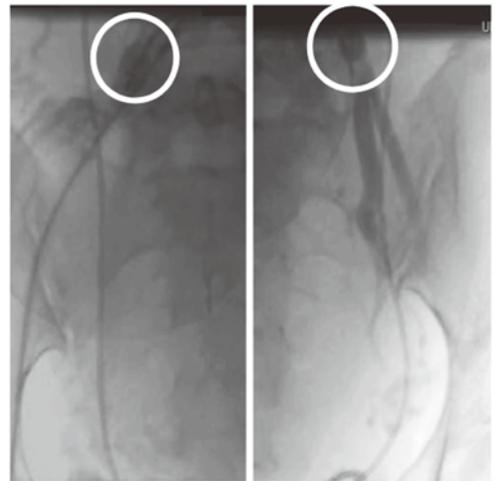


図3 両側総腸骨動脈内に留置されたバルーンカテーテル

告をしている⁷⁾。この結果に基づきCIABを採用としたが、当院ではこれに加えて子宮摘出時の尿管確認のために術前より尿管ステントの挿入を行っている⁸⁾(図3)。

3) 胎盤が子宮傍結合織へ侵入している場合の対応についてBorekciらは、広汎子宮全摘術に準じたCH、もしくは拡大した子宮摘出により出血量を軽減させる可能性があるという報告⁹⁾している。当院でも子宮動脈と尿管を同定し、交差部付近で子宮動脈を切断するtype II radical

Type I: Extrafascial or Simple hysterectomy

Type II: Modified radical hysterectomy

the uterine artery is ligated just medial to the point at which it crosses the ureter

Type III: Radical hysterectomy

図4 Types of radical hysterectomy

hysterectomy¹⁰⁾を行っている(図4)。

当院ではこれらの工夫をすることで出血の軽減に努めている。前置癒着胎盤に対する唯一合理的な治療法は子宮全摘であり、子宮を残そうとするあまり子宮摘出のタイミングを失い、大出血を招かぬようにすることが肝要である。

近年、帝王切開率の上昇に伴い前置癒着胎盤の増加が予想されるため、出血量をさらに軽減するための工夫は今後も必要である。

参考文献

- 1) Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al. : Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol*, 107 : 1226-1232, 2006.
- 2) Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM, et al. : Clinical risk factors for placenta previa-placenta. *Am J Obstet Gynecol*, 177 : 210-214, 1997.
- 3) Bell-Thomas SM, Penketh RJ, Lord RH, et al. : Emergency use of a transfemoral aortic occlusion catheter to control massive haemorrhage at caesarean hysterectomy. *BJOG*, 110 : 1120-1122, 2003.
- 4) Shrivastava V, Nageotte M, Major C, et al. : Case-control comparison of cesarean hysterectomy with and without prophylactic placement of intravascular balloon catheters for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol*, 97 : 402. e1-5, 2007.
- 5) Iwata A, Murayama Y, Itakura A, et al. : Limitations of internal iliac artery ligation for the reduction of intraoperative hemorrhage during cesarean hysterectomy in cases of placenta previa accreta. *J Obstet Gynaecol Res*, 36 : 254-259, 2010.
- 6) Shih JC, Liu KL, Shyu MK : Temporary balloon occlusion of the common iliac artery : new approach to bleeding control during cesarean hysterectomy for placenta percreta. *Am J Obstet Gy-*

necol, 193 : 1756-1758, 2005.

- 7) 村山敬彦 : 当センターで?経験した前置癒着胎盤症例における術中出血量低減に関する手術手技の臨床的検討 : 従来法の有用性に関する検討と総腸骨動脈 Balloon Occlusion を併用した Cesarean Hysterectomy の有用性に関する検討. *日産婦会誌*, 6 : 2136-2148, 2009.
- 8) Sunami R, Komuro M, Ohki M, et al. : Temporary balloon occlusion of the common iliac arteries to control the bleeding during Cesarean hysterectomy for placenta accrete/percreta. *日産婦関東連会誌*, 47 : 391-397, 2010.
- 9) Borekci B, Ingec M, Kumtepe Y, et al. : Difficulty of the surgical management of a case with placenta percreta invading towards parametrium. *Am J Obstet Gynecol Res*, 34 : 402-404, 2008.
- 10) Piver MS, Rutledge FN, Smith JP, et al. : Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol*, 44 : 265, 1974.

質疑応答 :

Q 1 : 胎盤が既往帝王切開創を覆っている前置胎盤症例に対して、子宮摘出を全例しているというのは、過剰すぎるのではありませんか?

答え : 癒着率も高く、妥当と考えている。

Q 2 : 内子宮口を覆わずに胎盤が前壁付着で既往帝切創部にかかっているものも子宮摘出を行っていますか?

答え : 今回のデータには含まれていませんが、症例に応じて対応しています。

『産婦人科診療ガイドライン産科編2011』の海外との相違点 —オキシトシンによる陣痛誘発・促進に関して

清水 卓, 信永美保

清水産婦人科

The difference in the clinical guidelines of Japan and North America - Induction/ augmentation of labor with oxytocin

Takashi SHIMIZU and Miho NOBUNAGA

Shimizu Women's Clinic

緒 言

陣痛誘発ないし促進に際してのオキシトシンの使用法に関しては、いまだに世界的にも普遍的な根拠のある方法は見いだせていないのが現状である¹⁾。一方、産科ガイドライン2011の「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点, 改訂2011年版」では、訴訟のリスク回避という配慮からでもあろうが、厳守すべきというような、欧米のガイドラインとはかなり異なった強い表現が散見される²⁾。そこでわれわれはいくつかの項目につき、海外との違いについての検討を試みた。

対象と方法

産科ガイドライン2011の「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点, 改訂2011年版」に関して、オキシトシンの溶解液, 投与方法, 安全限界などについて海外の教科書やガイドラインと比較し, その相違点について検討した。オキシトシンの溶解液, 投与方法 (増加間隔, 増加量), 最大投与量, バイタルサインのチェックの間隔の4項目に関して, 下記の10の教科書, ガイドラインなどを用いて分析した。1. Obstetrics-normal and problem pregnancies. 5thed. 2007³⁾ 2. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 10thed. 2008⁴⁾ 3. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine. 6thed. 2009⁵⁾ 4. Williams Obstetrics. 23rded. 2010⁶⁾ 5. The Johns Hopkins Manual

of Gynecology and Obstetrics. 4thed. 2011⁷⁾ 6. High Risk Pregnancy:Management options. 4thed. 2011⁸⁾ 7. Up To Date (Wing DA,et al.19.2;May 2011)⁹⁾ 8. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Clinical Guideline. Intrapartum care. Care of healthy women and their babies during childbirth. September 2007¹⁰⁾ 9. ACOG Practice Bulletin¹¹⁾ 10. SOGC Clinical Practice Guideline¹²⁾

結 果

欧米ではオキシトシンによる水中毒などの副作用を考慮し, 溶解液に等張液を用いるのが一般的とされている⁶⁾。産科ガイドラインには, 溶解液は5%糖液あるいは生理食塩水, 添付文書 (アトニンO, オキシトシン) には5%ブドウ糖液等との記載がある。参考文献10件のうち6つで等張液が推奨され, 4つで記載がなかった (表1)。

オキシトシンの増量間隔と増加量に関しては, 産科ガイドラインも添付文書も, 1~2mU/分から開始し30分以上経てから1~2mU/分増やすという低用量法のみが記載されている。欧米では表2に示されるように, 参考文献10件のうち7つで低用量と高用量の2法の併記がなされていた。

オキシトシンの安全限界に関しては, 産科ガイドラインも添付文書も20mU/分としている

が、欧米では個々の患者さんによってオキシトシンの感受性が異なるため安全限界量は決められないとの考え方から、最大投与量という用語が使われている。最大投与量に関しては、記載なしが1つ、その他の9つの文献ではばらつきがあるものの40mU/分までは許容されている(表3)。

オキシトシン使用時のバイタルサインのチェ

表1 各教科書における溶解液の比較

	5%糖液	等張液	記載なし
Gabbe		○	
Hopkins			○
Danforth			○
C&R			○
Williams		○	
H-R preg		○	
UTD		○	
NICE			○
ACOG		○	
SOGC		○	

表2 各教科書における投与法の記載の比較

	低容量法	高容量法
Gabbe	○	○
Hopkins	○*1	
Danforth	○	○
C&R		○*2
Williams	○	○
H-R preg	○	○
UTD	○	○
NICE	○	○
ACOG	○	○
SOGC	○*3	

*1 0.5-4mU/分⇒20-30分毎に1-2mU/分増量

*2 4mU/分⇒15分毎に6mU/分増量

*3 0.5-2mU/分⇒30-60分毎に1-2mU/分増量

ックについては、産科ガイドラインでは血圧と脈拍数を原則1時間ごと、添付文書では定期的にバイタルサインのモニターを行うとある。欧米の10件の文献のうち、オキシトシンの投与時

表3 各教科書における最大投与量の比較

	最大投与量(mU/分)
Gabbe	≤42
Hopkins	—
Danforth	≤42 確固たる推奨はなされえない。
C&R	≤40
Williams	>48でも明らかかなりリスクはなしとする論文を紹介
H-R preg	20-40 (極めてまれ)
UTD	16-64
NICE	≤42という論文を紹介
ACOG	低用量法:20-40 高用量法: ≤42
SOGC	16-64 (20で子宮収縮状態やFHRパターンなどを再評価)

表4 各教科書におけるバイタルサインのチェックの記載の有無

	正常分娩時	オキシトシン使用時
Gabbe	—	—
Hopkins	—	—
Danforth	第1期:BT, BP,PR 4時間毎 第2期:記載なし	—
C&R	—	—
Williams	第1期:BT, BP,PR 少なくとも4時間毎 第2期:記載なし	—
H-R preg	—	—
UTD	—	—
NICE	第1期:BT, BP 4時間毎 PR 1時間毎 第2期:BP, PR 1時間毎	—
ACOG	—	—
SOGC	—	—

のバイタルサインのチェック間隔に言及したものはなかった。ただし、正常分娩時のバイタルサインに関しては、DanforthとWilliamsの教科書、NICEのガイドラインの3つでは表4で示すようなチェック間隔の記載があった。

考 察

欧米と日本では、オキシトシンの溶解液、投与方法（増加間隔、増加量）、最大投与量、バイタルサインのチェック間隔の4項目に関してだけでも、上記の結果の項で示したようにながりの相違点がみられた。そこでわれわれは下記のような提言をする。

1. 例えば、分娩直後の多量出血に遭遇した場合など、忙しい現場の状況によっては5%糖液から電解質を含む輸液への変更を忘れてしまう可能性などもあり、安全のためにもオキシトシンの溶解液を生理食塩水または乳酸リンゲル液とする。
2. 個々の症例によってオキシトシンの感受性が異なることなどを考慮して、欧米の主な教科書やガイドラインに準じて高用量と低用量の2つの投与方法を併記する。
3. Danforthの教科書（p446）には「オキシトシンの安全な最大投与量（速度）に関して、納得しうる推奨はなされえない」とあり⁴⁾、ACOGのPractice Bulletinにも「オキシトシンの最大投与量の数値は確立されていない」と記載されている¹¹⁾。またわれわれの調べた前述の10件の参考文献中にはオキシトシンの安全限界という用語はみつけれなかった。このことから、産科ガイドラインでも安全限界という表現は削除し、最大投与量（速度）という用語を用いるべきだと考える。オキシトシンの最大投与速度を20mU/分とする根拠も添付文書に「点滴速度を20mU/分に上げてても有効陣痛に至らないときは、それ以上上げてても効果は期待できないので増量しないこと」とあるだけで、産科ガイドラインにもその数値の科学的な根拠は明示されていない。Up to dateには「オキシトシンの最大投与量は確立されていないが、多くの分娩施設では40mU/分を超えていない」とあ

る⁹⁾。筆者らもオキシトシンの使用には非常に慎重であるべきとの見解に異論はない。しかしながら、現実の臨床の現場ではまれではあるが20mU/分を超えることで患者に有益な結果をもたらす場合もあることから、海外の文献の記載なども考慮して、もう少し柔軟な対応が必要かと考える。

4. バイタルサインのチェックの測定間隔に関して、上記の海外の文献ではオキシトシン投与時の1時間間隔の測定の記載がみられないことから、1時間ということに限定せず、各症例ごとに「定期的にモニターする」という添付文書の記載が適切であると思われる。

5. 産科ガイドラインには「順守する」「例外を設けない」などの厳しい言葉が散見されるが、世界的にも十分なコンセンサスが得られているものに関してはそのような対応が必要であるが、不確定な部分や海外とはかなり異なっている部分についてそのように記載することは勧められないだろう。これは、海外と産科ガイドライン委員会の「ガイドライン」に対する考え方の相違に依っていると思われる。欧米では従来guidelineの拘束性は60～95%の患者にとどまるとされており、standardの場合は95%とされている¹³⁾。一方、産科ガイドライン作成委員会は「ガイドラインで最も推奨する診療はまさに標準的診療である。標準的診療は平均的診療ではなく、最善の診療であり、診療のいわばチャンピオンである。標準はstandardと同義語であるが、standardには「並」や「平均」という意味はなく、「規範」「基準」「本位」「模範」「卓越」という意味である。Gold standardとかstandard timeを考えて云々」との考えを示しており¹⁴⁾、海外でいうguidelineとstandardの考え方とはかなり異なっている。もう一度原点に戻り、本来のガイドラインの意味する概念に基づいたガイドラインの作成を再考する必要があるように思われる。

近年、患者の価値観や好みなどを考慮した“shared decision making”（医師と患者の協働的意思決定）という概念が臨床の現場

で普及しつつある^{15, 16)}。今後はこの“shared decision making”を手助けする患者と医師の間のcommunication toolとしてのガイドラインの役割が重要視されていくであろう¹⁶⁾。そういった意味からも、EBMにできるだけ基づいたガイドラインの作成は当然であるが、患者さんのpreferenceや施設のcapacityなどにも考慮したより良いガイドラインの作成が切に望まれる。そのためにも、ガイドラインの作成を一部の専門家のみに委ねるのではなく、われわれ一般の婦人科医もその作成過程に積極的に参加していく必要がある。

参考文献

- 1) Sandmire HF, De Mott RK : Discussion of improving patient safety and uniformity of care by a standard regimen for the use of oxytocin. *Am J Obstet Gynecol*, 200 ; e10, 2009.
- 2) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 (編集・監修) : 産婦人科診療ガイドライン産科編2011. p173-177. 2011.
- 3) Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL : Obstetrics-normal and problem pregnancies. 5th ed. chapter 12-13, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2007.
- 4) Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, et al. : Danforth's Obstetrics and Gynecology. 10th ed. chapter 2, chapter 24, Lippincott W & W, Philadelphia, 2008.
- 5) Creasy RK, Resnik R, Iams JD : Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine. 6th ed. chapter 36, Saunders, Philadelphia, 2009.
- 6) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. : Williams Obstetrics 23rd. chapter 17, 22, McGraw-Hill, New York, 2010.
- 7) Hurt KJ, Guile MW, Bienstock JL, et al. : The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics 4th. chapter 5, Lippincott W & W, Philadelphia, 2011.
- 8) Steer PJ, Weiner CP, Gonik B : High risk pregnancy : Management options 4th. chapter 66-67, Saunders, Philadelphia, 2011.
- 9) Wing DA, et al. : Up To Date. 19.2 : 2011.
- 10) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health : Clinical Guideline. Intrapartum care. Care of healthy women and their babies during childbirth. 2007.
- 11) ACOG Practice Bulletin No. 1107, 2009.
- 12) SOGC Clinical Practice Guideline No.107, 2001.
- 13) Eddy DM : Designing a practice policy standards, guidelines, and options. *JAMA*, 263 : 3077, 3081, 3084, 1990.
- 14) 吉川裕之 : 3. EBM・ガイドライン. 日産婦会誌, 61 : 542-545, 2009.
- 15) Barry MJ, Edgman-Levitan S : Shared decision making-the pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med*, 366 : 780-781, 2012.
- 16) 中山健夫 : ガイドラインの現在. 高尿酸血症と痛風, 19 : 10-15, 2011.

産科診療ガイドラインから逸脱することになった 当院の診療方針を検証する

神崎 徹
神崎レディースクリニック

Reconsideration of our clinical managements inconsistent with Guideline for Obstetrical Practice in Japan 2011

Toru KANZAKI
Kanzaki Ladies' Clinic

はじめに

当院で従来行われてきた診療のなかのいくつかは、2011年版の産婦人科診療ガイドライン産科編から逸脱することとなった。そのうち、流産に対する処置およびオバタメトロの使用に関して、当院での診療成績と文献的な検討を加えて今後の診療の在り方を再検討した。

流産に対する処置

ガイドラインでは、手術を流産治療の原則としているが、当院では稽留流産に対して、いつでも治療法を変更できること、24時間対応することを説明し妊婦本人に待機治療か手術治療のいずれかを選択してもらっている。2004年10月

から2011年9月の間、一度でも胎嚢が確認され、当院で流産が確認されたか、あるいは手術治療を行った415例を対象とし、それぞれの治療法の予後について検討を加えた。

当院での流産診断アルゴリズムを図1に示す。流産が確定した段階で初めて治療法の説明を行い、待機治療か手術治療のいずれかを選択してもらった。図2に対象症例の内訳を示す。確定診断前に胎嚢が自然排出した例は146例、待機選択群165例、手術選択群104例であった。待機群165例のうち27例はその後手術を希望されたが緊急理由による手術はなかった。最終的に待機群138例、手術群131例となったが、待機群

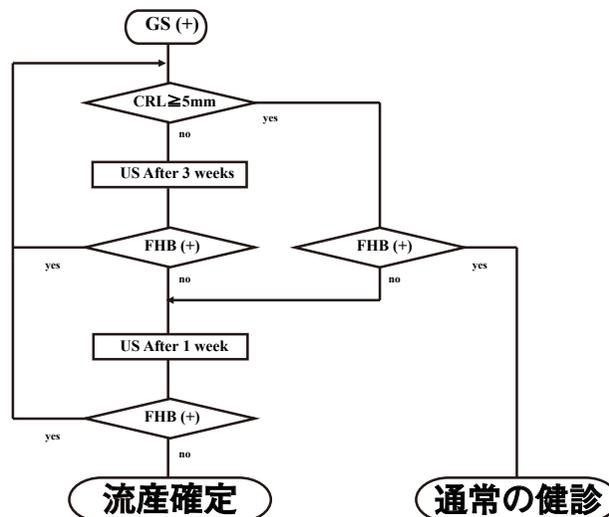


図1 流産診断の流れ図

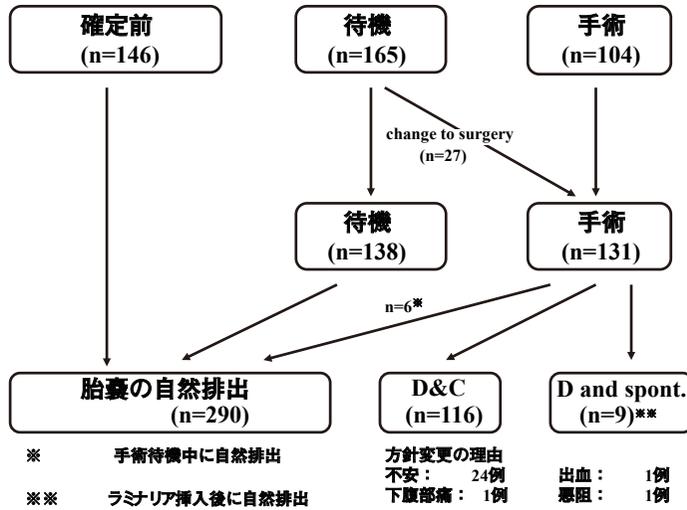


図2 対象症例の内訳

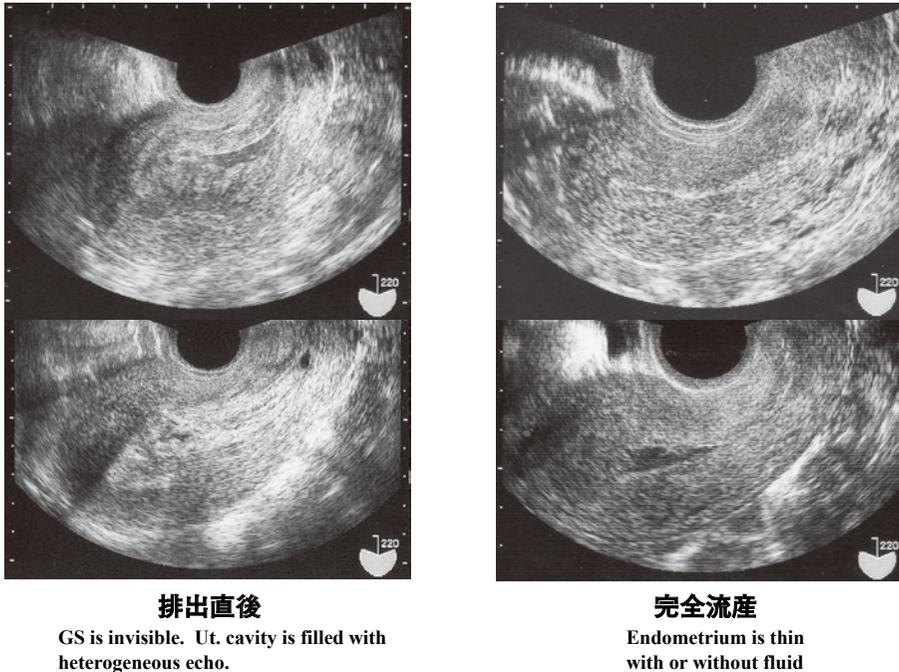


図3 胎囊排出後の超音波像

は全例胎囊が自然排出し、手術群のうち、手術待機中に胎囊が自然排出したもの6例、ラミナリア挿入後に流産した例は9例で、最終的に手術を行ったのは116例であった。図3に胎囊排出後の経腔超音波像を示す。左は自然排出直後の超音波像で、胎囊は認められず子宮内はheterogenous echoで占められる。右は内膜が

完全に菲薄化した状態の所見で、この時点をもって完全流産と定めた。表1に確定診断前に胎囊が自然排出された群、確定後に結果的に自然排出した群、および手術群の臨床経過を示す。時間外を受診は確定診断前が10.2%、待機治療を選択した群で6.2%であった。胎囊が自然に排出もしくは、手術をしてから完全流産と診断する

表1 3群の臨床経過

	確定前 (n=146)	確定後 (n=144)	D&C (n=116)
時間外受診 (19:00~8:00)	15	9	—
排出から完全流産までの日数			
≥ 2 weeks	5	11	10
≥ 4 weeks	0	3	3
Chemical curettage	0	3	2
GS in cervix	2	3	0
Infection	1	0	3
Bleeding	0	2	1
Unplanned D&C	0	1	0

までの期間には自然排出群、手術群で差はなかった。EP合剤による止血を行ったものに差はなかった。自然排出を疑い来院したもののうち、絨毛組織が頸管内に陥頓しておりそれを撮子で排出したものは5例あったが、いずれもそれ以上の処置は必要としなかった。発熱、あるいは下腹部痛を訴え子宮内膜炎を疑い抗生剤を投与した例は、手術群で3例あったが、自然待機群にはなかった。気分不良を訴えて輸液を行ったものは3例あったが、いずれも速やかに症状改善し輸血を必要とするものはいずれの群にもなかった。待機群の1例に2週間後にD&Cを行ったが、緊急手術ではなかった。

子宮内に胎嚢が一度でも確認された流産に対しては、正確な情報を提供することにより、待機治療が手術治療と同等に安全な治療法になり得ることが確認された。

以上の臨床的観察から、流産に対して手術治療を原則とするというガイドラインに対して意見書を提出した。

それに対する作成委員長の公式回答です。

「Bとしていますのは無用な混乱をさけるためのものであり、原則が入っているのは待機も許容する意味です。そのために、冒頭に「待機療法も取り得るが——原則——となっています。」

メトロによる分娩誘発

2004年12月から2011年9月までの期間の総分娩数は2341例で、そのうち分娩誘発を行ったの

は259例 4.5%であった。そのうち、オバタメトロを使用したものは106例であった。表2に、当院でのメトロによる分娩誘発の管理指針を示す。表3にオバタメトロを使用した症例の背景を示す。

表4に頸管成熟に対する効果を示した。頸管の成熟を認めなかった例は1例のみで、それ以外では挿入前の展退度に関係なく良好な頸管成熟が達成された。表5に分娩の転帰を示す。帝王切開例は7例でいずれも分娩停止の適応であり、胎児心拍異常による緊急の帝王切開はなかった。また感染例も1例もなかった。

メトロ100mlにより良好な頸管成熟が得られ、また感染や臍帯脱出の異常を認めなかった。薬剤による頸管成熟が認められていない本邦では、バルーン法による頸管成熟は貴重な手段であると結論される。

表2 当院のメトロに関する管理指針

- ・ 未破水で、子宮口開大が2 cm以下の誘発例
- ・ 蒸留水100mLで充填・留置
- ・ 自然滑脱しなければ12時間後には抜去。
- ・ 抗生剤は使用しない。
- ・ 子宮収縮剤との併用は行わない
- ・ メトロ抜去後に陣痛を認めなければオキシトシンで促進。
- ・ 胎児モニターは、メトロ挿入直後に1時間、その後本人自覚の子宮収縮が10分間に2回以上であれば、4時間ごとに最低30分モニターしRFSを確認。

表3 対象症例の背景 (106例)

	高血圧	予定日超過	その他
年齢	31.1±4.6	31.6±4.0	31.2±4.7
初産	39 (75%)	27 (73%)	6 (35%)
経産	13 (25%)	10 (27%)	11 (65%)
挿入週数 (w)	38.9	41.7	39.4
子宮口			
0cm	13 (25%)	10 (27%)	4 (24%)
<1cm	22 (42%)	16 (43%)	2 (12%)
<2cm	17 (33%)	11 (30%)	11 (64%)
展退			
0%	34 (65%)	24 (65%)	10 (59%)
<50%	12 (23%)	7 (19%)	5 (29%)
<100%	6 (12%)	2 (12%)	6 (12%)

表4 頸管成熟に対する効果

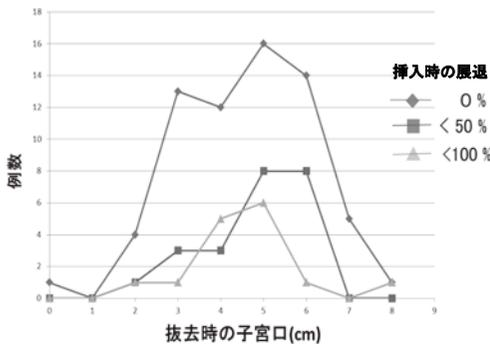


表5 分娩の転帰

経腔分娩	99例	(初産婦65例、経産婦34例)
自然分娩	36例	
オキシトシン使用	70例	
吸引・鉗子分娩	21例	
適応: 分娩停止	16例、FHR異常4例、高血圧1例	

帝王切開 7例(すべて初産婦)
適応はすべて分娩停止

文献的考察では、海外からの報告はほとんどフォーリーカテーテルの使用が主である。臍帯脱出に関する報告は唯一、Levy¹⁾らの30mlと80mlとの比較で80mlの1例に臍帯脱出が報告されている。

臍帯脱出は重篤な副作用であり、留置量により脱出の危険が増大する可能性は否定できない。しかし、そのカットオフ値は明らかでなく、根拠のない値を設定することは今後の有益な治療の範囲を狭めることになりかねず、また無用な誤解を生じる原因となる。そのような意見を提出した。

それに対する委員会会長の公式回答です。

「臍帯脱出に関してエビデンス(論文)は少ないのが現状です。しかし、これはそのような事実が少ないということではなく(訴訟となつて上がってきた例は多数ある)、論文にはしに

くかったということを意味します。今後メトロに関しては一定の制限が必要というのが現時点でのコンセンサスとなります」

参考文献

- 1) Levy R, Kanengiser B, Furman B, et al. : A randomized trial comparing a 30-mL and an 80-mL Foley catheter balloon for preinduction cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol*, 191 : 1632-1636, 2004.

質疑応答:

母体保護法の指定医取得のために、ある程度の流産手術の経験が必要であり、施設により対応が異ならざるを得ないと思う。

回答: 待機治療、手術治療のいずれかが優れているというものではなく、それぞれの施設の実情に合わせた方針を選択すればよいと考える。

産科ガイドラインの医師への拘束力について

伊原 由幸, 神崎 徹, 清水 卓, 衣笠 万里
 田島 里奈, 田辺 恭三, 原田 明, 平松 晋介
 佐本 崇, 岩崎 正憲, 亀田 隆, 石原 尚徳
 大橋 正伸

兵庫県産科婦人科学会・産科ガイドライン検討小委員会

Restraint of guideline for obstetrics on clinical decision

Yoshiyuki IHARA, Toru KANZAKI, Takashi SHIMIZU, Masato KINUGASA
 Rina TAJIMA, Kyoza TANABE, Akira HARADA, Shinsuke HIRAMATSU
 Takashi SAMOTO, Masanori IWASAKI, Takashi KAMEDA, Naonori ISHIHARA
 and Masanobu OHASHI

Hyogo Society of Obstetrics and Gynecology, Division of Guideline

1. 本ガイドラインの問題点について

昨年『産婦人科診療ガイドライン—産科編2011』の指導者講習会で、1) 本ガイドラインの目的は標準医療（平均的ではなく、最適、ベストの医療）を患者に提供することである。2) ガイドラインに1次、2次、3次施設の区別はなく、標準医療ができなければ高次施設へ紹介すべきである。3) 医師には標準医療を行う義務があるので、医師の裁量権は極めて限られている。4) ガイドラインから逸脱して悪い結果が出れば裁判で確実に不利になる、が強調された。さらに作成委員長は本ガイドラインが日本の産科標準医療を示す旨を最高裁判所で講義された¹⁾。

また本ガイドラインには欧米のガイドラインと一致しない記載が散見される。例えばオキシトシン投与速度の安全限界は20ミリ単位/分としているが、北米の教科書、ガイドラインでは明確な上限の設定はない²⁾。あまり根拠のない低い上限を設ければ不必要な帝切が増える危険性があるのではないかと。

兵庫県では、本ガイドラインの厳密な遵守が強調されると、現場医師の裁量権が制限されるのではないかと、裁判で医療従事者に不利となるのではないかと、と危惧する声が上がってきた。

そこで産科ガイドライン検討小委員会を発足させて議論した。

2. 欧米での診療ガイドラインの位置付け

頻繁に引用されるEddyの論文は、guidelineと関連用語であるStandard, optionについて次のように定義している³⁾。Standardは厳格に適用されるもので、ほとんどすべての例、少なくとも95%以上、およそ99%以上に当てはまる。例外は極めてまれで、standardから逸脱することは不適切医療であり、擁護できない。一方、guidelineはよりflexibleである。多くの例、およそ60~95%に当てはまるが、患者、状況など、個々のケースに合うように調整していく。guidelineから逸脱することは極めて普通であり、正当である。optionはstandard, guideline以外のもので、およそ50%に当てはまる。従うか、否かは全く自由である。

このようにguidelineとstandardは全く異なるものである。ACOGのpractice bulletinなど、欧米の診療指針はすべてguidelineであり、standardではない。最も権威があるガイドラインの1つである米国合同高血圧委員会第7次報告は“Finally, in presenting these guidelines, the committee recognizes that the responsible

physician's judgement remains paramount (最高)"と述べている⁴⁾。

3. 本邦での診療ガイドラインの位置付け

中山は, guidelineの拘束力は(あるとしても)最も低く位置付けられ, 個別の臨床現場の医師の裁量を細かく制約するものではない, 本邦では誰のために, どのような状況で使われるかの検討が不十分と述べている⁵⁾。標準医療を1次, 2次, 3次施設の区別なく行う, という設定も少し無理があるのではないだろうか。

他学会をみると『肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドライン2012』の序文は「静脈血栓塞栓症の予防を考慮する際の1つの指針に過ぎないことを十分念頭に置く必要がある。本ガイドラインは医療行為を制限するものではなく, 本ガイドラインで推奨する予防法を医療従事者に義務付けるものではないことを明記しておく(略)各施設が各々の実情に応じた独自のマニュアルを作成して実践することが理想である」と述べている⁶⁾。『脳卒中治療ガイドライン2009』の序文は「患者さんの背景や特性を十分考えなければいけないし, 担当医師自身の技量(経験や手術の手腕, あるいは広くその施設における画像その他の検査設備など)も含めた考慮が必要である(略)ガイドラインは個々の臨床家の裁量権を規制するものではなく, 一つの一般的な考え方を示すものと理解すべきであることを強調したい。したがって, このガイドラインの記載通りに治療を行わなかったという理由だけで, 訴訟の対象になる事は考え難い」と述べている⁷⁾。

また前回の2008年版産科ガイドラインの序文は「ガイドラインは画一的な診断や治療を強制するものではありません(略)ガイドラインに準拠する診療をするか否かの最終判断は各医師の裁量権に任されていることは贅言を要しません」「個々の症例の診療法選択は患者や家族の意向を尊重し, 本書も参考にした上で, 担当医師の裁量で行われる(略)あくまでも診療上の参考に供されるものであり, 各会員が実践している医療自体に制約を加えるものではない」と

述べている⁸⁾。この考え方は, 欧米や本邦の他学会のガイドラインと同様に, 医師の裁量を尊重した極めて妥当なものと考えられる。今回の2011年版では除かれたが, ぜひ復活すべき文言と思われる。

4. 結 語

診療ガイドラインはEBMの集積であり, 医療の質を向上させるために大いに活用すべきである。同時に, その運用においては, 個々の臨床状況, 施設レベル, 患者の希望などを総合的に考えて, flexibleに調整していく必要がある。それが医師の裁量であり, 患者の利益になると考えられる。今後, 本ガイドラインが, 2008年版産科ガイドライン序文の精神に沿って, 柔軟に運用, 活用されることを期待したい。

参考文献

- 1) 水上尚典:『産婦人科診療ガイドライン産科編2011』の改定のポイント. 日本医事新報, 4563: 82-87, 2011.
- 2) Intravenous oxytocin administration. Williams Obstetrics 23ed. p506-507, McGraw-Hill, New York, 2010.
- 3) Eddy DM: Designing a practice policy. Standards, guidelines, and options. *JAMA*, 263: 3077-3084, 1990.
- 4) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*, 289: 2560-2572, 2003.
- 5) 中山建夫: EBMを用いた診療ガイドライン 作成・活用ガイド. p15-20, 金原出版, 東京, 2007.
- 6) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドライン作成委員会: 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドライン. 2012.
- 7) 脳卒中合同ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン. 2009.
- 8) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会(編集・監修): 産婦人科診療ガイドライン産科編2008. 2008.

質疑応答:

質問; 兵庫県産科婦人科学会は「ガイドラインを利用する際には, 臨床現場の医師の裁量権を尊重して, 柔軟に解釈すべきである。状況, 必要性によって, ガイドラインの内容から外れることはあり得るし, それは不適切な医療ではな

い」との考え方であり、その旨の意見書を日本産科婦人科学会に提出している。この意見書に対して、日本産科婦人科学会から何らかの回答はあったのか？

応答：日本産科婦人科学会からは、「医師の裁量権については、2008年版産科ガイドライン序文の考え方（ガイドラインは画一的な診断、治療を強制するものではなく、ガイドラインに準

拠するか否かの判断は各医師の裁量権に任されている）は不変であり、医師の裁量権は存在する」との回答をいただいた。兵庫県産科婦人科学会としては、患者サイド、医療サイド双方にとって不幸にして不毛な医事紛争を避けるためにも、次回のガイドライン改定の際に、（序文などで）医師の裁量権を容認する文言を復活していただきたいと考えている。

当センター産科医師に対する産科診療ガイドラインについてのアンケート調査

林 周作, 山下美智子, 前中隆秀, 山下亜貴子
馬淵亜希, 浮田真吾, 太田志代, 田口貴子
嶋田真弓, 山本 亮, 村田将春, 笹原 淳
日高庸博, 石井桂介, 岡本陽子, 光田信明

大阪府立母子保健総合医療センター産科

The pros and cons of “Guideline for Obstetrical Practice in Japan 2011” : a preliminary questionnaire-based survey

Shusaku HAYASHI, Michiko YAMASHITA, Takahide MAENAKA, Akiko YAMASHITA

Aki MABUCHI, Shingo UKITA, Shiyo OTA, Takako TAGUCHI

Mayumi SHIMADA, Ryo YAMAMOTO, Masaharu MURATA, Atsushi SASAHARA

Nobuhiro HIDAKA, Keisuke ISHII, Yoko OKAMOTO and Nobuaki MITSUDA

Department of Obstetrics, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

目 的

産婦人科診療ガイドライン産科編（産科ガイドライン）2008年版の序文には、医師の裁量権への配慮が記載されているが、2011年版の序文には裁量権について触れた部分はなく、ガイドラインの遵守を強く求める記述となっている（ガイドラインのルールブック化）。その結果、個々の医師がこれまで行っていた診療とガイドライン内容が異なった場合、その相違をどう捉えて、どう実践するかについての葛藤が生じると推察される。今回の調査では産科ガイドラインの各論的な記載内容についての賛否をアンケートし、臨床現場においてどの程度の葛藤が生じているのかを明らかにすることを目的とした。

方 法

2012年6月に当センター在籍の産科医師16名を対象として、Excelを用いた質問票調査を行った。主要質問は、産科ガイドライン2011のanswer内容について、483の細目ごとの賛否5段階評価（表1）とした。回答の1, 2を賛成, 3をどちらでもない, 4, 5を反対と分類した。副次質問は、ガイドライン作成委員会にこれまで意見したことがあるか、今後する予定があるか

という質問とした。

結 果

対象とした16名の産科医師の卒後年数は中央値8年（範囲4～30年）であり、産婦人科専門医14名（88%）、周産期専門医/暫定指導医4名（25%）であった。主要質問483項目中の賛成項目率90%（80～100%）、反対項目率1%（0～7%）であった（中央値（範囲））（図1）。卒後年数10年未満と10年以上によって2群に分けた

表1 Agree-Disagree Scale

1	Strongly agree	「当然。他の医師も遵守すべきだ」
2	Agree	「妥当。同様の医療を行っている（ただし推奨レベルAは言い過ぎ）」
3	Neither agree nor disagree	「間違っていないと思うが、記載するほどのことでもない」「わからないけれどガイドラインに書いてある通りにしている（すと思う）」
4	Disagree	「本当は賛成ではないが、仕方なくガイドラインを守っている（できれば異なる医療行為をしたい）」
5	Strongly disagree	「反対、今でもガイドラインの記載とは異なる医療行為をしている」

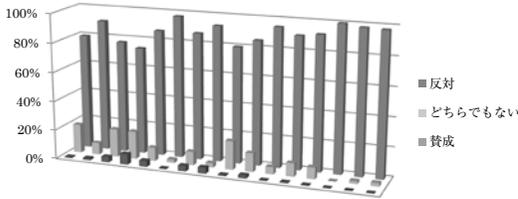


図1 483細目に対する賛否率(各医師ごと)

ところ、卒後10年未満のジュニア医師群では反対項目率0.2%であった。一方で卒後10年以上のシニア医師群では反対項目率が4%であった。

反対意見のあったのは88項目(18%)であり、複数の医師から反対意見が出された項目は30項目であった。16名中6名が反対した項目はCQ202-Answer3.1「妊娠12週未満の流産診断時の注意点は? : 流産診断後の取り扱いは以下のようにする(1) 稽留流産・不全流産・進行流産 待機的管理もとり得るが、外科的治療(子宮内容除去術)を原則とする(以下略)(B)」であり、4名が反対した項目はCQ404-Answer2.4「微弱陣痛が原因と考えられる遷延分娩への対応は? : 薬剤による陣痛促進時には「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点:改訂2011年版」を順守し以下を行う(4) 静注する場合には輸液ポンプ等を使用し、増量には30分以上の間隔をあける(A)」と、CQ409-Answer5「妊娠41週以降妊婦の取り扱い: 分娩誘発の際、子宮収縮薬を使用する場合は「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進

に際しての留意点:改訂2011年版」を順守する(A)」であった。

ガイドライン作成委員会に対する意見を出したことがあるのは1名(6%)、今後は出す予定が8名(50%)であった。

結 語

産科ガイドラインの各論的な問題を調査したところ、現産科ガイドラインは、とくに経験のある産科医にとってはすべての点で賛成できるガイドラインとはいえ、臨床現場ではいくつかの葛藤を生じていることが確認された。今後はガイドライン作成委員会への意見提出を通して、より納得できるガイドライン作りに参加することが求められる。作成委員会には幅広い意見を汲み取る姿勢を求めたい。またガイドラインの有り様を含めた総論的な部分についても議論を深める必要がある。

参考文献

日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会(編集・監修): 産婦人科診療ガイドライン産科編2011. 2011.

質疑応答:

今回のセッションでは、稽留流産への対応や子宮収縮剤の使用に対するガイドラインの記述内容へ異議を唱える演題発表があった。本調査結果からも同項目に対する反対意見が一定数存在することが確認された。多施設において同様のアンケート調査を行い、今後のガイドライン作成にフィードバックすることも一案である。

第127回近畿産科婦人科学会内分泌・生殖研究部会記録

日時：平成24年10月7日（日） 場所：リーガロイヤルホテル大阪

テーマ：「多嚢胞性卵巣症候群の治療（長期薬物療法から不妊治療の合併症の予防まで）」

座長 中林 幸士

1. 「排卵誘発に難渋した血液透析導入後に発症した多嚢胞性卵巣症候群」
佐藤 幸保, 藤原 浩, 小西 郁生 (京都大学)
2. 「食酢の多嚢胞性卵巣症候群に対する効果」
木村 文則, 高島 明子, 清水 良彦, 竹林 明枝, 喜多 伸幸, 高橋 健太郎,
村上 節 (滋賀医科大学)
3. 「当科における多嚢胞性卵巣症候群患者の治療成績」
小野 賀大, 林 篤史, 福田 真実子, 船内 祐樹, 藤山 史恵, 樋口 容子,
山本 輝, 吉田 陽子, 川邊 紗智子, 鎌田 美佳, 中村 嘉宏, 林 雅美,
山下 能毅, 大道 正英 (大阪医科大学)
4. 「多嚢胞性卵巣症候群に対するクロミフェンを中心とした卵巣刺激による体外受精の治療成績」
竹林 明枝, 木村 文則, 清水 良彦, 高島 明子, 高橋 顕雅, 山中 章義,
高橋 健太郎, 村上 節 (滋賀医科大学)
5. 「ART治療における卵巣刺激時に発症する卵巣過剰刺激症候群に対するCabergolineの予防効果」
三宅 達也, 筒井 建紀, 大八木 知史, 正木 秀武, 後安 聡子, 藤森 由香,
金南 孝, 古谷 毅一郎, 熊澤 恵一, 木村 正 (大阪大学)

グループスタディ報告

座長 岡田 英孝

「子宮腺筋症に対する対応」

山下 能毅, 大道 正英 (大阪医科大学)

特別講演

座長 村上 節

「多嚢胞性卵巣症候群の病態に基づく診断と治療」

徳島大学産婦人科准教授 松崎 利也先生

食酢の多嚢胞性卵巣症候群に対する効果

木村文則¹⁾, 高島明子¹⁾, 清水良彦¹⁾, 竹林明枝¹⁾
喜多伸幸¹⁾, 高橋健太郎²⁾, 村上 節¹⁾

1) 滋賀医科大学産科学婦人科学講座

2) 同・地域周産期医療講座

The effect of vinegar for polycystic ovary syndrome

Fuminori KIMURA¹⁾, Akiko TAKASHIMA¹⁾, Yoshihiko SHIMIZU¹⁾, Akie TAKEBAYASHI¹⁾
Nobuyuki KITA¹⁾, Kentaro TAKAHASHI²⁾ and Takashi MURAKAMI¹⁾

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

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

緒 言

多嚢胞性卵巣症候群 (以下PCOS) は月経不順の1つの大きな原因であり, 4~8%の女性が罹患していることが知られている. PCOSは, 1) 稀発月経, 無月経や無排卵周期症などの月経不順, 2) 形態学的な多嚢胞性卵巣の形成, 3) 血中男性ホルモン高値またはLH基礎値高値かつFSH基礎値正常と定義されている (日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会, 2007). この病態にインスリン抵抗性が深く関わるということが知られるようになり, インスリン感受性薬が使用されその効果が報告されている. 最近になり食酢の血糖低下作用およびインスリン感受性改善作用が報告されてきている. 今回, 食酢の多嚢胞性卵巣症候群への影響を検討することとした.

研究方法

当院の倫理委員会の承諾を得, インフォームドコンセントを行い同意の得られた患者を対象とした. 日本産科婦人科学会の診断基準にてPCOSと診断された7名を対象とし, 1日1回酢酸含有飲料 (100ml中酢酸750mg有: マインズ[®], ミツカン) の投与を90~110日間行った. マインズ[®]投与前に月経周期3~5日目, あるいは卵胞発育が休止している場合は最大の胞状卵胞径が10mm以下である時期 (卵巣休止期) に血清中LH, FSH, エストラジオー

ル, 総テストステロン, 絶食時の血清インスリンおよび血糖値を測定した. LH/FSH比およびHomeostasis model assessment of insulin resistance index (HOMA-R: 血糖値×インスリン値÷405) を算出した. 患者は連日基礎体温を測定し, その結果と月経期間を基礎体温表に記録した. 基礎体温の計測結果と受診時の超音波検査結果をもとに排卵の有無を確認した. すなわち基礎体温が10日以上持続した場合, または超音波検査で黄体の形成を認めた場合を排卵ありとした. マインズ[®]服用開始後90日から110日の間の月経期間または卵巣休止期に血清中LH, FSH, エストラジオール, 総テストステロン, 絶食時の血清インスリンおよび血糖値を再度測定した. 90日間月経を認めなかった場合は, 同様の採血を施行するとともに黄体ホルモン剤を10日間投与し消退出血を誘導した. 各患者におけるマインズ[®]服用前後での月経の状況および血液検査の結果につき服用前後で比較した. 血液検査の結果については, マインズ[®]使用前後でWilcoxon nonparametric testを用い統計学的な比較を行った.

結 果

表1に15gのリンゴ酢を含んだマインズ[®]100mlの組成を示す. リンゴ酢は5%の酢酸を含んでいるため100mlの飲料あたり750mg酢酸を含有

表1 リンゴ酢含有飲料の組成

組成	重量
総重量	102 g
酢酸	750 mg
水	96.0 g
炭水化物	3.6 g
灰	1.0 g
ナトリウム	4.0 mg
カリウム	140.0 mg
カルシウム	60.0 mg
ビタミンC	55.0 mg

表2 患者背景

患者番号	年齢	経妊	経産	身長(cm)	体重(kg)	Body Mass Index (BMI)	月経の状況
1	26	0	0	157	85	34.5	稀発月経(> 45日周期)
2	23	0	0	169	105	36.8	無月経
3	32	0	0	167	68	24.4	稀発月経(> 50日周期)
4	30	0	0	158	51	20.4	無排卵周期症
5	27	0	0	148	43	19.6	無排卵周期症
6	40	0	0	159	60	23.7	無月経
7	30	2	1	153	62	26.5	無月経

していることがわかる。表2に患者の背景を示した。年齢は23～40歳で稀発月経2例、無月経3例、無排卵周期症2例であった。症例1および症例2は肥満であり、症例7は体重超過 (overweight) であった。症例1から4は月経周期の改善が認められ、40日周期以内の排卵を伴う月経が認められた。症例5と6は排卵を伴う月経を認めるものの41日以上 of 月経周期であった。症例7は、90日間月経を認めず黄体ホルモン剤の投与を受けた。HOMA-R、LH/FSH比、総テストステロン比を図1に占めす。HOMA-Rは1例において測定ができなかった。測定できた6症例中6例で低下しその改善が認められたが、統計的有意差は認められなかった。LH/FSH比は7例中5例に改善が認められたが、マインズ[®]使用前後で統計的な差は認められなかった。総テストステロン値には一定の傾向は認められなかった。

考 察

食酢は2000年以上にわたり食用に使用されている。食物の保存、創傷治療、感染の治療などに用いられてきた。最近では、心血管系の疾病予防や腫瘍増大の抑制に用いられている他、インスリン抵抗性の改善が報告されている。Johnstonらはインスリン抵抗性の患者に20gの食酢を服用させ、34%のインスリン抵抗性の改善を認めたことを報告している。またÖstmanらは耐糖能障害を認めない健康な被験者に対して、50g炭水化物のみを投与した場合と50g炭水化物と1.1、1.4または1.7gの酢酸を含んだ飲料を投与した場合を比較し酢酸投与が食後血糖を低下させることを報告している。

酢酸による血糖値およびインスリン感受性の改善効果の作用機序については、いくつかの検討がなされている。Björckらは、酢酸の血糖低下作用として胃消化速度の低下を報告している。Sakakibaraらは、マウスを用いた検討より

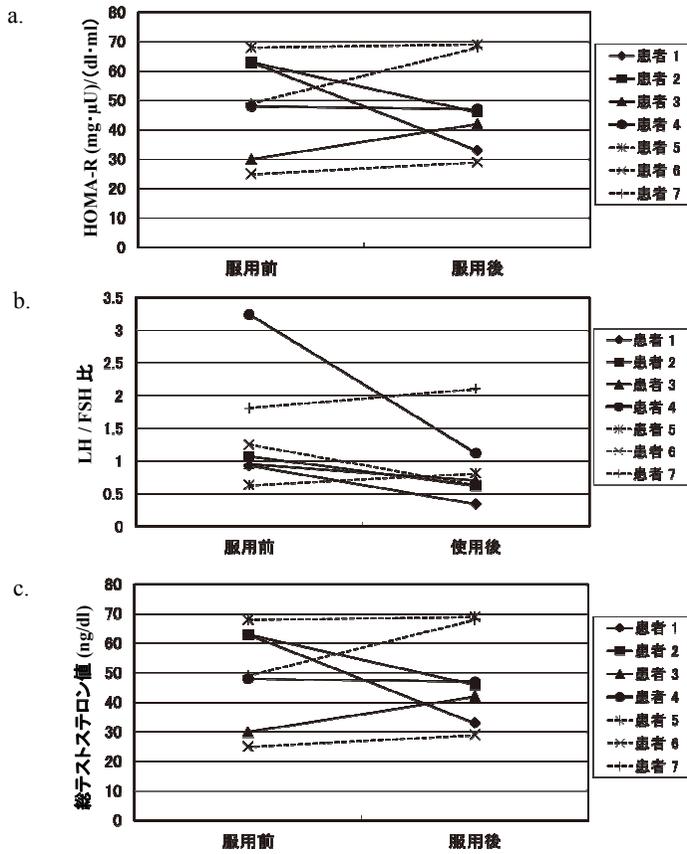


図1 食酢含有飲料服用前後でのHOMA-R, LH/FSH比, 総テストステロン値の比較

酢酸により糖新生に必要な遺伝子群を5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) を介して制御していることを報告している。

結 論

今回の検討は症例数が7人と少なかったが、酢酸含有飲料がPCOSに有効である可能性が示された。症例数を増やし今後も検討する必要があると考えられる。

多嚢胞性卵巣症候群に対するクロミフェンを中心とした 卵巣刺激による体外受精の治療成績

竹林明枝¹⁾, 木村文則¹⁾, 清水良彦¹⁾, 高島明子¹⁾
高橋顕雅¹⁾, 山中章義¹⁾, 高橋健太郎²⁾, 村上 節¹⁾

1) 滋賀医科大学産科学婦人科学講座

2) 同・地域周産期医療講座

The efficacy of clomiphene citrate for in vitro fertilization and embryo transfer in patients with PCOS

Akie TAKEBAYASHI¹⁾, Fuminori KIMURA¹⁾, Yoshihiko SHIMIZU¹⁾, Akiko TAKASHIMA¹⁾
Akimasa TAKAHASHI¹⁾, Akiyoshi YAMANAKA¹⁾, Kentaro TAKAHASHI²⁾ and Takashi MURAKAMI¹⁾

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

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

緒 言

多嚢胞性卵巣症候群（以下PCOS）は排卵障害による月経不順，不妊，多毛，肥満等の臨床症状を呈する病態である。挙児希望のある患者に対しては，クロミフェンやゴナドトロピンによる排卵誘発法や腹腔鏡下卵巣多孔術を施行する。それでも妊娠に至らない場合，最終的に体外受精を選択する。しかし，PCOS患者へ体外受精は卵巣過剰刺激症候群（OHSS）のリスクを伴うことから，これまでにさまざまな排卵誘発法が工夫されてきた。

PCOS患者に限らず，近年，体外受精施行数の増加，患者の年齢上昇に伴い，患者への負担が少なく低侵襲な卵巣刺激法が増加している。その1つとしてクエン酸クロミフェンを用いた卵巣刺激法が挙げられる（以下，クロミフェン法）。クロミフェン法の特徴としてFSH投与量の減少，OHSSの回避等のメリットがある反面，回収卵数の減少，自然排卵のリスクがある。

これまでにPCOS患者の体外受精におけるクロミフェン法の成績をまとめた報告はみられない。そこで，今回われわれは，PCOS患者の体外受精における卵巣刺激法別の治療成績を解析することによりクロミフェン法の有用性につい

て検討を行うこととした。

対象および方法

2009年から2011年までに滋賀医科大学付属病院において体外受精を施行したPCOS患者19名51周期を対象とした。Long法，Antagonist法，クロミフェン法の3つの卵巣刺激法別に体外受精の成績を後方視的に検討した。

結 果

卵巣刺激法の内訳はLong法12周期，Antagonist法8周期，クロミフェン法31周期であった。クロミフェン法のうちAntagonistを併用していた周期は13周期（41.94%）であった（図1）。また卵巣刺激法別の患者背景は，Antagonist法において年齢，既往周期数が有意に高かったが，その他の因子に関しては有意差

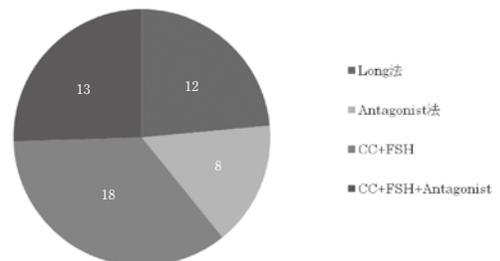


図1 卵巣刺激法の内訳

表1 卵巣刺激法別の患者背景

	Long法(12周期)	Antagonist法(8周期)	クロミフェン法(31周期)	p
年齢	31.0	34.6	31.7	a**, b*
経産率(%)	0	0	27.3	
既往採卵周期数	1.25	4.38	1.39	a**, b*
卵管因子数 n(%)	0 (0)	0 (0)	4 (12.9)	
男性因子数 n(%)	5 (41.7)	5 (62.5)	22 (71.0)	
子宮内膜症数 n(%)	3 (25.0)	2 (25.0)	5 (16.1)	
顕微授精施行数 n(%)	3 (25.0)	6 (75.0)	19 (61.3)	
FSH使用量	2071	1716	787	b*, c**

a: Long法 vs Antagonist法 *: p<0.05

b: Antagonist法 vs クロミフェン法 **: p<0.01

c: Long法 vs クロミフェン法 ***: p<0.001

表2

	Long法(12周期)	Antagonist法(8周期)	クロミフェン法(31周期)	p
卵母細胞獲得周期数 n(%)	11 (91.7)	8 (100)	25 (80.7)	
平均回収卵数(個)	11.8	8.88	2.68	b**, c***
平均受精卵数(個)	6.5	2.75	1.33	a*, b**, c**
受精率 (%)	55.1	31.0	49.6	
分割胚獲得周期数 n(%)	8 (66.7)	5 (62.5)	13 (41.9)	
平均分割胚数(個)	2.33	1.62	0.77	c*
胚分割率 (%)	35.8	58.9	57.9	
全胚凍結周期数 n(%)	2 (25.0)	0 (0)	6 (46.1)	
新鮮胚移植あたりの妊娠率 (%)	3/6 (50.0)	1/5 (20.0)	2/7 (28.6)	
新鮮胚盤胞移植あたりの妊娠率 (%)	3/5 (60.0)	1/4 (25.0)	1/6 (16.7)	
新鮮胚移植+凍結胚移植 (1回目) あたりの妊娠率 (%)	5/8 (62.5)	1/5 (20.0)	2/13 (15.4)	c: p=0.056
余剰胚での妊娠数 n	1	0	0	
採卵あたりの妊娠数 n (%)	6 (50.0)	1 (12.5)	2 (6.45)	c**
OHSSによる入院数 n (%)	1 (8.33)	0 (0)	0 (0)	

a: Long法 vs Antagonist法 *: p<0.05

b: Antagonist法 vs クロミフェン法 **: p<0.01

c: Long法 vs クロミフェン法 ***: p<0.001

を認めなかった(表1)。平均回収卵数については、クロミフェン法はLong法と比較しても(2.68 vs. 11.8, p<0.001)、Antagonist法と比較しても(2.68 vs. 8.88, p<0.01)有意に少なかった。平

均受精卵数も、クロミフェン法はLong法と比較しても(1.33 vs. 6.5, p<0.01)、Antagonist法と比較しても(1.33 vs. 2.75, p<0.01)有意に少なかった。またAntagonist法はLong法と比較し

ても (2.75 vs. 6.50, $p < 0.05$) 有意に少なかった。平均分割胚数は、クロミフェン法はLong法と比して (0.77 vs. 2.33, $p < 0.01$) 有意に少なかった。新鮮胚移植と凍結胚移植 (1回目) あたりの妊娠率は、クロミフェン法はLong法と比較して (15.38 % vs. 62.50 %, $p = 0.056$) 低い傾向にあった。複数回の移植を含めた1回採卵あたりの妊娠率は、クロミフェン法はLong法と比して (6.45% vs. 50.00%, $p < 0.01$) 有意に低かった。受精率, 分割胚獲得周期数, 胚分割率, 全胚凍結周期数, 新鮮胚移植あたりの妊娠率, 新鮮胚盤法あたりの妊娠率, 入院を要するOHSSの発症率については有意差を認めなかった (表2)。またクロミフェン法においてGnRH antagonist使用率も高く, pFSHの平均使用量も約800IUであり, 一概に安価とはいえないと考えられた。

考 察

PCOS患者の体外受精において, クロミフェン法はLong法と比較して, 受精率と胚分割率は同等であったにもかかわらず, 採卵あたりの妊娠率は有意に低かった。これは回収卵数が有意に少ないことが直接的に影響したと考えられる。またAntagonist法とクロミフェン法は妊娠率について有意差を認めなかったが, これはAntagonist法の患者は既往周期数が多く難治症例が多かったためかもしれない。入院を要するOHSSの発症はAntagonist法とクロミフェン法では全く認められなかった。

結 論

本研究は, 症例数が少なく後方視的研究であるが, クロミフェン法はOHSSのリスクは回避できるもののLong法に比べて妊娠率について顕著に低いことから, PCOS患者に施行することは慎重であるべきであると考ええる。

参考文献

- 1) Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S : Clomiphene citrate in combination with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilization (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 14 : 11, 2012.
- 2) Sugiura-Ogasawara M, Sato T, Suzumori N, et al. : The polycystic ovary syndrome dose not predict further miscarriage in Japanese couples experiencing recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol*, 61 : 62-67, 2009.
- 3) Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, et al. : Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*, 7 : 219-231, 2011.
- 4) Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group : Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 89 : 505-522, 2008.
- 5) Ingerslev HJ, Højgaard A, Hindkjaer J, et al. : A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod*, 16 : 696-702, 2001.
- 6) Quigley MM, Maklad NF, Wolf DP : Comparison of two clomiphene citrate dosage regimens for follicular recruitment in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*, 40 : 178-182, 1983.
- 7) Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, et al. : GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotropins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 13 : 628-638, 2006.

臨床の広場

不妊診療における卵巣予備能の評価法について

岡田 英孝

関西医科大学産科学婦人科学講師

はじめに

近年、少子高齢化や晩婚・晩産化による女性のライフスタイルの変化は、生殖医療に大きな影響を及ぼしている。40歳以上の高齢不妊女性が急速に増加することに伴って、体外受精胚移植法（IVF-ET；in vitro fertilization-embryo transfer）をはじめとする生殖補助医療技術（ART；assisted reproductive technology）の件数が増加の一途をたどっている。

ARTにおいて、多くの卵子を得ることで、より高い成功率が得られるという概念に基づき、複数の卵子を採取する調節卵巣刺激法（COS；controlled ovarian stimulation）が実施されてきた。COSを施行する上で、慎重に薬剤と投与量を選択し、治療中には厳重な卵胞発育管理を行わなければならない¹⁾。

COSの反応性を予測するために卵巣機能を評価して、ロング法、ショート法、GnRH（gonadotropin releasing hormone）アンタゴニスト法、クロミフェンなどのマイルド法を選択する。ただし卵巣機能の個人差が大きいため、卵巣予備能を評価して治療を個別化する必要がある。

卵巣予備能

卵巣予備能とは、妊孕能からみた卵巣の有す

る潜在的な卵の量的・質的能力を表す概念である。これにより、個々に最適な卵巣刺激法を選択すること、不妊治療の予後、閉経への移行までの生殖可能年齢などを予測して、不妊治療の効率向上が期待される。卵巣予備能は、ARTにおける卵巣の反応性、採卵数、ゴナドトロピン投与量を決定するために用いられている。さらに予備能評価により、予期せず卵巣刺激に反応しないpoor responderを事前にスクリーニングすることで無効なCOSを回避できる。

卵巣予備能は同じ年齢であっても種々の条件により、非常に大きな個人差のために、個別に評価する必要がある。順調な月経を有した20～30歳代であっても卵巣予備能が低下している可能性があるために、スクリーニングとして意味があると考えられる。卵巣の腫瘍・類腫瘍にて手術既往、化学療法や放射線治療後で卵巣機能低下が疑われる場合に、潜在的な卵巣予備能の低下が存在するか否かを診断して、迅速かつ適切な治療法を決定する。

卵巣予備能を評価する項目としては、年齢、既往歴、超音波検査、基礎体温、血中ホルモン基礎値、抗ミュラー管ホルモン（AMH）、ホルモン負荷テストがある（表1）。

◆ Clinical view ◆

Assessment of ovarian reserve in infertile women

Hidetaka OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kansai Medical University

表1 卵巣予備能を評価する項目

1. 年齢	5. 血中ホルモン基礎値(月経期)
2. 既往歴	a.FSH
3. 超音波検査	b.エストラジオール
a. 胞状卵胞数	c.インヒピンB
b. 卵巣容積	6. 血中抗ミュラー管ホルモン(AMH)
c. 卵巣血流量	7. ホルモン負荷テスト
4. 基礎体温	a.クロミフェン刺激テスト
	b.GnRHアゴニスト刺激テスト

1. 年齢

ARTの進歩により高齢夫妻にも不妊治療の機会が増加しており、女性の年齢因子を考慮する必要がある。加齢とともに卵は量的・質的に低下して、その結果妊娠率の低下、流産率の上昇、出生児の染色体異常率の上昇が認められている²⁾。その最大の要因が、配偶子および胚の染色体異常である。年齢は妊孕能を評価する際に最重要な項目であるが、同じ年齢でもその状態には相当な幅があるので、個別に卵巣予備能を評価する必要がある。

2. 既往歴

小児期を含めて過去に悪性腫瘍に罹患して放射線治療や化学療法後に卵巣機能が低下することはよく知られている。両側の卵巣摘出術後でその機能の廃絶は避けられないが、卵巣の一側摘出術後でも卵巣機能は低下している。骨盤内を操作する手術歴があれば、両方に卵巣を有しても、癒着等により卵胞発育に障害を及ぼすことや卵巣への血流障害により卵巣機能が低下することが懸念されている。

子宮内膜症、とくに卵巣チョコレート嚢胞が卵巣予備能に影響している。その原因として、卵巣チョコレート嚢胞とその他の良性卵巣嚢腫を比べると、嚢胞周囲にダメージを与えることにより卵胞数が減少している。さらに子宮内膜症による炎症性変化が卵巣機能に影響している

可能性も示唆されている。卵巣チョコレート嚢胞切除術に関しては、病巣切除による残存組織への損傷により機能障害を引き起こす可能性が指摘されている³⁾。実際に術後の発育卵胞数が、健常側に比べ手術側で低下することが報告されている。さらに両側のチョコレート嚢胞術後に、卵巣予備能や妊娠率の低下が指摘されている。子宮内膜症の治療歴、とくに外科的切除の既往の有無が卵巣予備能に影響するために十分な問診が必要である。

3. 超音波検査

卵巣内には、さまざまな発育段階の卵胞が存在しており、一次卵胞から前胞状卵胞を経て発育していく。卵胞液が貯留した胞状卵胞は、超音波検査で嚢胞状に描出され、2mm程度の卵胞でも計測可能である。月経期に超音波検査により胞状卵胞の最大径(長径)を測定して、2~6mmの胞状卵胞数を計測する。胞状卵胞数は加齢とともに減少しており、両側卵巣の胞状卵胞総数が3個以下であれば、卵巣予備能は低下していると判断する。胞状卵胞数は卵巣刺激に対して低反応を予測するのにFSH基礎値よりも優れているとされているが、妊娠を予知する有用性はいまだ認められない⁴⁾。

卵巣体積が低下していればARTのキャンセル率や非妊娠周期を予測できるとの報告もあるが、卵巣予備能を評価する有用性は胞状卵胞数

に及ばない。発育卵胞周囲の血管新生は卵子の質に影響すると考えられており⁵⁾、3次元超音波断層法とパワードップラー法を組み合わせた検討では、40歳を超えると卵巣血流は低下する。卵巣血流量を測定して、卵巣予備能を評価する試みもある。

4. 基礎体温

基礎体温は、妊孕能を表す簡便な指標として使用されている。卵巣機能の低下により卵胞期が短縮する一方で、黄体期は比較的保たれており、結果として月経周期が短縮する。このメカニズムは、月経早期からFSH (follicle stimulating hormone) の上昇により、卵胞が早期に発育して、エストラジオール (E2) 上昇に伴い早期にLHサージ発来して、最終的に月経期間は短縮すると推定されている。卵胞期が10日以下となり、月経周期が24日以下となれば、卵巣予備能が低下している可能性を考える。しかしながら、このような女性でも自然妊娠が成立することも多く、基礎体温だけで卵巣予備能を評価することは困難である。

5. ホルモン基礎値

月経周期ごとにホルモン値は変動するために、それらの基礎値を評価する必要がある。月経期に血中FSH, E2, インヒピンBを測定する。

a) FSH

FSH基礎値の上昇は、女性生殖能の低下と関連があることは周知の事実であり、臨床で多用され、また最も基本的な指標となる。FSHは下垂体前葉より産生されるゴナドトロピンであり、胞状卵胞以降の卵胞発育を促す。FSHはE2によりフィードバックを受けるために、間接的な卵巣予備能の評価項目となる (図1)。卵巣予備能が低下した状態では、FSHに対する卵胞の感受性が低下するためにFSH値は上昇する。FSH基礎値を抑制する卵巣因子として、E2とインヒピンBが考えられている。卵巣予備能低下によるFSH基礎値の上昇はインヒピンBの分泌低下に起因している (図1)。

b) E2

E2は顆粒膜細胞から産生されるため、卵胞の発育に伴って分泌が増加する。このために月経周期のどの段階で測定するかにより、その値が大きく変化する。卵巣機能が低下した閉経後、早発閉経、化学療法や放射線治療などにより発育可能な卵胞がない場合、E2は測定感度以下になる。一方で、閉経前状態ではE2値は上昇することが知られている。卵巣予備能が低下すると、インヒピンBの分泌低下により抑制が解除されてFSH値が上昇して、複数の卵胞が発育することによりE2値は上昇する (図1)。E2の

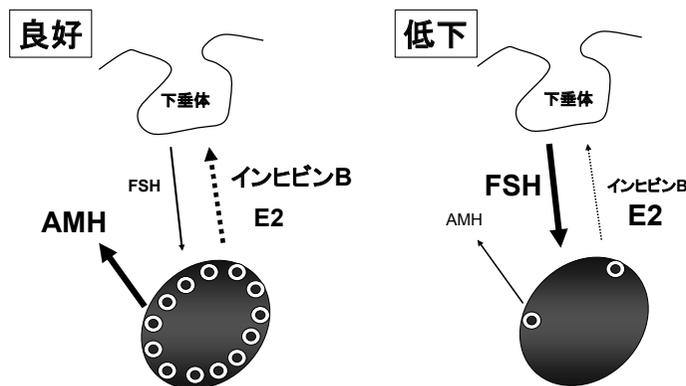


図1 良好な卵巣予備能からその低下に伴うホルモン変化

上昇は早期のLHサージを引き起こして、月経周期は短縮する。E2基礎値が高値になると採卵のキャンセル率が上昇し、採卵個数も減少するため、不妊治療の予後決定因子として重要である。なおE2上昇によりFSH値は速やかに低下するために、とくに予備能低下を疑ってFSH値を測定する際には同時にE2値を測定すべきである。E2値単独により卵巢予備能を評価することに一定の見解を得られていない。

c) インヒビン

インヒビンBは、発育しはじめた胞状卵胞より分泌され、FSH分泌を抑制するホルモンである。インヒビンBは卵胞数の情報担体であり、FSHの分泌量を抑制して発育卵胞数を調節することにより、単一卵胞発育を促している。卵巢予備能の低下により、インヒビン産生が減少して血中FSH値が上昇する。これまでの知見より、インヒビンB基礎値と胞状卵胞数には相関が認められ、インヒビンBが高値であればART治療周期において良好な卵胞発育で採卵数も増加している。一方、インヒビンB基礎値の低下あるいはE2基礎値の上昇と、採卵キャンセル率の上昇、採卵数の減少との関連が認められる。このように、インヒビンB基礎値が卵巢予備能の評価に有用とされるが、FSH基礎値の測定で十分であるとの報告もある。

6. AMH

不妊診療における卵巢予備能の評価で、COSに対する卵巢の反応予測の観点から、血清AMH値が鋭敏な新たな指標として注目されている⁶⁾。AMHは、ミュラー管抑制因子(MIS; müllerian inhibiting substance)とも呼ばれ、TGF(transforming growth factor)- β スーパーファミリーに属する糖タンパクホルモンである。AMHの役割は原始卵胞の発育を抑制し、発育卵胞のFSH作用を抑制する。月経周期による血清AMH値の変動は少ないために再現性が高い。AMHは女性の加齢とともに減少して

り、その産生源である前胞状卵胞の減少を反映している(図1)。AMHは採卵数とよく相関しており、AMH低値では採卵のキャンセル率が高値で、採卵数・受精卵数も低値となり、結果として妊娠率は低下する。

AMH値の評価における問題点として、個人差が大きく、正常値を決定するのは困難であることが挙げられている。さらにAMH値は潜在的な卵子の数を反映しているが、必ずしも卵子の質とは相関しない。つまりAMHが低値であっても、残り少ない卵子から受精卵ができれば年齢に応じた妊娠率が得られる。

多嚢胞性卵巢症候群(PCOS)でのAMH値は有意に高値になっており、AMH値を測定することで卵巢過剰刺激症候群(OHSS)発症のリスクを推定できる⁷⁾。またAMH値と閉経年齢には相関があり、月経周期やFSH基礎値が正常でもAMHが低値であれば卵巢予備能が低下している可能性がある。そのような女性に対しては早期に妊娠を勧める根拠となり、AMHは一般不妊治療、人工授精、体外受精へのステップアップの判断、COSの選択に応用できる。このように血中AMH値は、不妊治療の予後を推定するだけでなく、治療の個別化の基準になる可能性がある。

不妊診療以外でも、化学療法や放射線治療後、子宮内膜症などによる術後の卵巢予備能を評価するのにAMH値は臨床的に有用である⁸⁾。実際に、両側の卵巢チョコレート嚢胞核出術後にAMH値は著明に減少すると報告されている³⁾。悪性腫瘍の治療後の妊孕能温存ではAMHが定量的評価の中心になると思われる。

7. ホルモン負荷テスト

クロミフェンやGnRHアゴニストを使用したホルモン負荷テストの前後における血中E2、FSH値を比較して卵巢予備能を評価する。クロミフェンは内因性エストロゲンと競合して、視床下部でのGnRH分泌を促し、下垂体でのゴナ

ドトロピン分泌を亢進させ、卵胞発育を促進させる作用を有する。クロミフェン刺激テストは、クロミフェンを月経5日目より5日間服用した負荷前後の血中FSH濃度を比較する。負荷後のFSH値が高値であれば低い妊娠率を示し、正常なFSH基礎値の女性であっても過剰反応を示す場合があります診断の一助となる。

GnRHアゴニストの投与直後に下垂体からフレアアップと呼ばれる一過性にゴナドトロピンが放出される。このフレアアップによる血中E2の反応を調べる刺激試験である。E2値上昇が低値であれば、反応不良として卵巣予備能が低下していると考えられる。

おわりに

卵巣予備能の評価で注目されているAMHは量的変化を予測するもので、現在のところ卵子の質を評価できる検査はない。年齢、既往歴、超音波検査、ホルモン値などを参考にして、総合的に卵巣予備能を評価することが、不妊診療に関わる産婦人科医の責務であると考えられる。

謝 辞

本論文の作成にあたり、ご指導をいただいた神崎秀陽教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 岡田英孝：ARTにおける卵巣刺激の基本知識。産婦の進歩, 64 : 157-161, 2012.
- 2) 岡田英孝：生殖医療と先天異常について。産婦の進歩, 60 : 335-336, 2008.
- 3) Iwase A, Hirokawa W, Goto M, et al. : Serum anti-Mullerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *Fertil Steril*, 4 : 2846-2849, 2010.
- 4) Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, et al. : Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril*, 95 : 170-175, 2011.
- 5) Nishigaki A, Okada H, Okamoto R, et al. : Concentrations of stromal cell-derived factor-1 and vascular endothelial growth factor in relation to the diameter of human follicles. *Fertil Steril*, 95 : 742-746, 2011.
- 6) La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, et al. : Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*, 16 : 113-130, 2010.
- 7) Pellatt L, Rice S, Mason HD : Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome : a mountain too high? *Reproduction*, 139 : 825-833, 2010.
- 8) Brougham MF, Crofton PM, Johnson EJ, et al. : Anti-Mullerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer : a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 97 : 2059-2067, 2012.

今日の問題

腹腔鏡，人工真皮，自家製プロテゼを使用した造陰術

神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野 宮原 義也

はじめに

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRK) 症候群は、先天性陰欠損・痕跡子宮・正常卵巣をもつ比較的まれな疾患である。MRK症候群に対してさまざまな方法の造陰術が施行されているが¹⁻³⁾、われわれは腹腔鏡補助下でWharton法に加えて人工真皮（アテロコラーゲン膜）を用いた方法で造陰術を行っている。さらに独自に作成した発泡スチロール製の自家製プロテゼを用いることにより自己管理が容易となり良好な治療成績を得ている⁴⁾。この造陰術の方法と成績について報告する。

まず従来法との相違点は、以下の3点である⁴⁾。

- ①腹腔鏡を併用：卵巣、子宮など腹腔内臓器を直接確認できる。また経陰操作時に腹腔鏡の光源を指標として膀胱、直腸損傷を防ぐことができる。
- ②人工真皮を使用：形成外科などで使用される最新の人工真皮（アテロコラーゲン膜）を使用することで早期の陰壁形成が期待できる⁵⁾。
- ③自家製プロテゼを使用：発泡スチロール製であるため加工や入手が容易で軽量。陰挿入時の疼痛がほとんどない。

術前検査

原発性無月経を主訴に受診する思春期の患者が多い。精神的にも複雑な時期であるため、診察や検査に際しては十分に配慮する必要がある。

まず通常の内診にて陰閉鎖の他、それ以外の外表奇形の有無を確認する。血中ホルモン値測

定（エストロゲン、FSH、LHなど）やMRIによる骨盤内検索の他、泌尿器異常も伴うことがあるため腎盂尿管造影も行っておく。さらに染色体検査の必要性を説明し同意が得られれば実施する。

手術に関する説明は患者本人、両親に限定すべきと考える。手術を行うためには患者自身がMRK症候群であることを十分に理解し、受け止め、術後管理を自ら積極的に行っていくという決意も必須である。さらに手術を行っても妊娠は不可能であること、造陰術を行っても満足のいくものにならない可能性もあること、術後合併症についても十分に説明したうえで手術を実施すべきと考える。当科では原則18歳以上を対象とし、両親の同意も手術の条件としている。

手術法

まず腹腔鏡にて両側卵巣・卵管の状態、子宮の有無を観察した後、経陰的操作に移る。尿道・直腸の損傷に注意しながら陰開口部に相当する部位を横切開し、手指や小型クスコ陰鏡やジモン陰鏡を用いて剥離を進めていく。この時、側方は静脈叢があり、安易に陰管を拡張させると出血量が増大するため、慎重に操作を行いこまめに止血する。さらに直腸診を行いつつ腹腔鏡光源の明かりを方向性の補助として、膀胱と直腸の間の疎な組織をダグラス窩の方向に剥離・展開し腹膜直前に達する深さまで展開する。

次に、新生陰内に挿入可能なできるだけ大きな市販プロテゼ（アクリル製）を選び、人工

◆Current topic◆

New vaginoplasty using laparoscopy, atelocollagen sponge, and hand-made mould

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

真皮であるアテロコラーゲン膜のシリコン膜側を内側にしてプロテゼに巻き付け(図1), 外側すなわち腔側にコラーゲン膜が接する状態で新生腔内に挿入する。プロテゼ固定のため一時的に腔入口部を縫合閉鎖して手術を終了する。

術後管理

術後6~7日目にプロテゼを抜去し, コラーゲン膜が生着しているかを確認する。出血がなく生着が確認できたら発泡スチロール製の自家

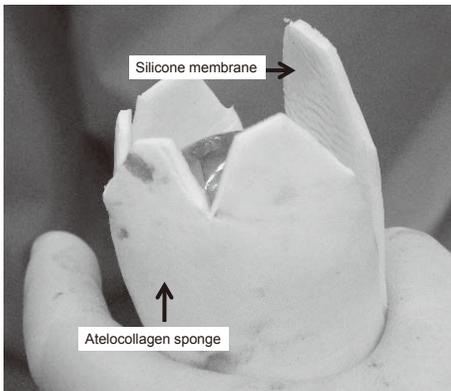


図1

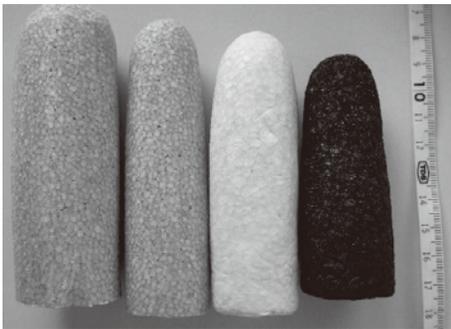


図2



図3

製プロテゼを新生腔に適合するように作成する(図2)。適合するまでには複数本作成することが多い。経腔エコーのプローブカバー等(自宅ではコンドームを使用)で覆い(図3), 表面にゲンタシン軟膏を塗布し腔内に挿入し, 自己で挿入, 抜去ができるように練習を開始する。入院中に患者自ら人工腔に適合した発泡スチロール製のプロテゼを数種類作成し, 清潔にプロテゼ着脱の自己管理ができるようになれば退院・外来管理としている。患者, 家族にはこの操作により腔の狭小化を防ぎ, 半永久的に継続する必要があると説明している。

結果

当科では2010年11月から2011年8月の間に4名のMRK症候群の患者に対し造腔術を行った。手術時間(中央値)は124分(range: 95-172), 出血量(中央値)は45ml(range: 15-130), 在院日数(中央値)は23日(range: 21-26)であった。術後1週間の時点で新生腔の長さは平均8cmで, 入院中に作成した自家製プロテゼの数は平均4個であった。重篤な術後合併症は認めなかった。術後2カ月で4名すべての新生腔は完全に上皮化し, 1名は性交に至っている。

まとめ

退院後, 患者自らプロテゼを作成することで新生腔を維持するために最適な自己管理が確実かつ容易に実施できている。われわれの方法は従来法と比べ, 身体的, 精神的により侵襲が少ないためにコンプライアンスが良く, 患者のQOL向上に有効であると考えられた。

参考文献

- 1) Wharton LR : A simple method of constructing vagina ; a report of four cases. *Ann Surg*, 107 : 842-854, 1938.
- 2) Motoyama S, Mochizuki S, Maruo T, et al. : Vaginoplasty with intercede absorbable adhesion barrier for complete squamous epithelialization in vaginal agenesis. *Am J Obstet Gynecol*, 188 : 1260-1261, 2003.
- 3) Inagaki M, Motoyama S, Maruo T, et al. : Two case reports of less invasive surgery using Intercede (Oxidized regenerated cellulose) absorbable adhesion barrier for vaginoplasty in Mayer-Rokitansky-

- Küster-Hauser syndrome. *Int Surg*, 94 : 48-53, 2009.
- 4) Miyahara Y, Ebina Y, Yamada H, et al. : Less invasive new vaginoplasty using laparoscopy, atelocollagen sponge, and hand-made mould. *Kobe J Med Sci*, 58 : 138-144, 2012.
- 5) Noguchi S, Nakatsuka M, Hiramatsu Y, et al. : Use of artificial dermis and recombinant basic fibroblast growth factor for creating a neovagina in a patient with Mayer-Rokitansky- Küster-Hauser syndrome. *Hum Reprod*, 19 : 1629-1632, 2004.

②54 外来でのcisplatin投与について

回答／中川 哲也

Q: 外来でのcisplatin投与について教えてください。(滋賀県, A.H.)

A: 近年, 外来での化学療法施行症例が増加してきています. 代表的な抗癌剤であるcisplatin (CDDP) は婦人科以外にも消化器や呼吸器領域などのkey drugとして重要ですが, 50mg/m²以上の投与の場合は腎障害予防のためのhydrationが必要とされ, 入院による投与が一般的でした. しかし, DPC導入や新規制吐剤などの併用によりCDDPの外来投与例が増加しつつあります.

CDDPを外来で投与するうえで問題となるのはhydrationを含む長い総投与時間とその強い消化器症状です. 投与時間を短縮したshort hydrationによるCDDP投与の報告が散見されますが, short hydrationでは投与後の十分な飲水も腎障害予防のために重要となります. したがって, 外来でCDDPを投与する際には制吐剤の適切使用が必要不可欠であるといえるでしょう.

制吐剤適正使用ガイドライン¹⁾では, CDDPは高度催吐性リスクに分類され, 急性期悪心嘔吐にはアプレピタント+5HT₃受容体拮抗薬+デキサメタゾンが, 遅発性悪心嘔吐にはアプレ

ピタント+デキサメタゾン投与が推奨されています. 5HT₃受容体拮抗薬の選択について米村ら²⁾は消化器癌などを対象とした後方視的検討で, CDDP投与後の制吐ではアプレピタント併用では5HT₃受容体拮抗薬の選択による有意差はなかったと報告していますが, パロノセトロン³⁾の有意性を示唆する報告も認められます.

CDDPの一部は血中で蛋白非結合型(遊離型)となり, これが腎障害の原因となる尿管障害を引き起こします. この遊離型CDDPは投与後2~4時間で速やかに排出されるため投与後早期の尿量確保や腎保護が腎障害予防のために必要であり, 利尿剤や塩素イオン負荷やMgSO₄の投与が有効であるといわれています. またshort hydrationでは輸液量が少ないため投与後の飲水も腎障害予防のための重要な手段となります. 佐藤ら³⁾はラットを使った実験でミネラルウォーターよりも経口補水液が有効であったと報告しています.

CDDPを含む併用レジメンを点滴にて外来投与する場合は時間的な制約が無視できません. 制吐剤をパロノセトロン+アプレピタント+デキサメタゾンとし総投与時間5~6時間, 総輸液

量約2000mlで外来投与した併用レジメンの自験例では明らかな腎機能の増悪は認めませんでした. 投与時間の短いドキシルビシン併用例に比較して, 投与時間の長いドセタキセルなどの併用例で治療後の血清クレアチニン値の上昇が高い傾向にありました.

以上よりCDDPの外来投与においては時間的制約があるためCDDP投与後の遊離型CDDPによる腎障害を抑制するhydrationを効率よく行うことが重要であると考えられ, MgSO₄や利尿剤投与に加え経口補水液の併用などが有効であるといえるでしょう.

参考文献

- 1) 日本癌治療学会: 制吐剤適正使用ガイドライン2010年5月. 金原出版, 東京, 2010.
- 2) 米村雅人, 他: シスプラチン投与時における制吐効果に関する後方視的検討. 癌と化療, 38: 1155-1158, 2011.
- 3) 佐藤淳也, 他: 癌化学療法時のハイドレーションにおける経口補水液の有用性. 癌と化療, 38: 1471-1476, 2011.

会員質問コーナー Q&A

会員質問コーナー Q&A

②55 子宮体癌の温存治療について

回答／黒星晴夫

Q: 子宮内膜増殖症，子宮体癌に対するホルモン療法について教えてください。（京都府，T.M.）

A: 子宮内膜増殖症は，子宮内膜が長期間にわたるエストロゲンの持続刺激により過剰増殖をきたした状態で，異型を伴わない子宮内膜増殖症と異型を伴う子宮内膜異型増殖症に分類され，さらにそれぞれ腺構造の異型の程度によって単純型と複雑型に分類されます¹⁾。このうち内膜腺癌の前癌病変とされているのは異型増殖症のみであり，1年以上の観察において複雑型異型内膜増殖症の29%が腺癌に移行し，癌化までの期間はおおよそ4年とされています³⁾。内膜増殖症のピークは40歳代であり，50歳代をピークとする子宮体癌よりも年齢が若いです。

治療開始にあたっては診断を厳密に行うことが重要で，子宮内膜全面搔爬を行い，組織学的に子宮内膜異型増殖症あるいは高分化型類内膜腺癌（G1）であることを確認²⁾し，MRIなどの画像診断で病変が子宮内膜に限局していることが確認された症例に限り施行可能です。

一般的な初回治療は高用量（400～600mg）のMPAを4～6

カ月連続投与します。MPA治療における有害事象には血栓塞栓症があり，血栓塞栓症の既往のある症例，そのリスクを有していると考えられる高度肥満（BMI 35以上）の女性には用いるべきではありません。投与の際も長期間投与による血栓塞栓症を予防するために，アスピリン81mg/日を併用します。

治療効果判定は内膜の組織検査のみによって行われ，治療中は約1カ月ごとの子宮内膜の超音波検査および子宮内膜細胞診，約3カ月ごとの子宮内膜全面搔爬術や子宮鏡での治療効果を判定することが望ましいです。組織学的な内膜の形態の変化は投与開始後数週でみられ，早い例では8週で病巣が消失します。治療開始後は，8週もしくは12週で全面搔爬により治療の効果判定をすべきです。治療中止の基準は組織学的に異型腺管の消失が前提であり，異型腺管が残存していれば治療が継続されます。26週間投与時に異型腺管がわずかに残る程度であればさらに治療継続も許容されますが，組織学的変化が認められていなければ妊孕性温存治療を断念し，子宮摘出を選択します。

初回治療終了後，組織学的に完全寛解であれば，以下の方針

とします。

- 1) すぐに妊娠を望まない場合
 - ①ノルエチステロンエチニル エストラジオール（ルナバル[®]）1錠分1
21日間で1週休薬もしくは月経開始後10日目より10日間
 - ②エストロゲン・プロゲステロン配合薬（プラノバル[®]）1錠分1
月経開始後10日目より10日間
 - ③プロゲステロン放出IUD（ミレーナ[®] 52mg）
子宮腔内挿入（保険適応外）
 - 2) 挙児希望のある場合
MPAによる妊孕性温存治療では，いったん病巣が消失しても平均18.9カ月の期間に異型増殖症で38%，高分化型腺癌で64%が再発したと報告されています。また2年以内に再発する頻度が高い（約50%）ので，治療終了後積極的に生殖補助医療などの不妊治療を行い，早期の妊娠を目指します。
- MPA療法による子宮温存治療は，根治を望む場合の標準治療ではなく，妊孕性温存を希望する若年者に限定された治療法であり，容易に手術回避のために用いるべきではありません。適格基準を守れば安全で高い病巣消失が期待できる方法ですが，

再発率も高く、患者への十分な説明と、患者の十分な理解を確認したうえで、専門医のもとで行われるべき治療法^{4,5)}です。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本放射線腫瘍学会（編）：子宮体癌取り扱い規約 第3版。金原出版、東京、2012。
- 2) Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ : The behavior of the endometrial hyperplasia : A long term study of untreated hyperplasia in 170 patients. *Cancer*, 56 : 403-412, 1985.
- 3) 日本婦人科腫瘍学会（編）：子宮体癌治療ガイドライン 2009年版。金原出版、東京、2009。
- 4) Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, et al. : Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women : central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett*, 167 : 39-48, 2001.
- 5) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. : Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol*, 25 : 2798-2803, 2007.

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ぬ。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ぬ。論文の採否は査読のうえ、常任編集委員会で決定する。

4. 論文の著作権について

論文の著作権は、近畿産科婦人科学会に所属する。

5. 論文の掲載

論文は印刷雑誌およびオンラインジャーナルに掲載する。論文の掲載は受理順によるが、速やかな掲載を希望するときは、特別掲載として取り扱う。希望者はその旨朱書すること。

6. 論文作成

論文は和文または英文とする。

原著、総説、臨床研究、診療、症例報告の論文作成には次の諸点に留意されたい。

1) 和文論文の場合

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

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

また、症例について記載する際には、プライバシ

ー保護の観点から必要最小限の情報のみを記載すること（来院日や手術日などの具体的な記述はしない等）。

b. 体裁：当用漢字、現代かなづかいで、横書きとする。原稿の長さは原則として、本誌20頁以内（1頁約1600字）とする。文字原稿作成にはMicrosoft Wordを用いて、A4用紙で出力する。

2) 英文論文の場合

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

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

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

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

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

5) 参考文献：本文中では、参考箇所の右肩に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変更は許されない.

10. 別冊

別冊の希望部数は著者校正の際に, 校正紙に朱書のこと.

11. 掲載料

投稿料, 掲載料は無料である. しかし, 下記に対しては実費を申し受ける.

1) 特別掲載は全額著者負担

2) 表組み, 写真版, 図・スケッチ, 原色版, 特別印刷などの費用

3) 本誌6頁以上の超過頁

4) 別冊代およびその郵送料 (電子メールによるPDFファイル送信は無料)

5) 学術集会シンポジウム記録

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

6) 研究部会記録

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

これらの費用は論文が掲載されたときに徴集する.

12. 論文原稿の掲載順位, 体裁等について

これについては, 編集委員会に一任する.

13. 論文原稿送付について

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

14. 原稿送付先

原稿は書留便で下記宛に送付のこと.

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14

近畿地方発明センタービル

「産婦人科の進歩」編集室

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

15. 投稿規定の改定

投稿規定の改定は, 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14年12月12日改定

昭和61年7月16日改定 平成15年12月11日改定

平成4年2月23日改定 平成22年2月10日改定

平成10年5月24日改定 平成24年5月13日改定

平成13年12月13日改定 平成24年12月6日改定

(注意事項)

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

「個人情報の保護に関する法律」施行に関連するお知らせ

平成17年4月から「個人情報の保護に関する法律」が施行されています。また厚生労働省からは「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」が公表され、その中では「特定の患者・利用者の症例や事例を学会で発表したり、学会誌で報告したりする場合等は、氏名、生年月日、住所等を消去することで匿名化されると考えられるが、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8月1日

近畿産科婦人科学会編集委員会

委員長 小林 浩

電子ジャーナルのご案内

「J-STAGE」(科学技術振興事業団)

掲載内容	1巻1号以降 原著論文, 臨床研究論文, 総説, 症例報告論文, 診療論文, 研究部会論文, 臨床の広場, 今日の問題
掲載画面	目次一覧, 抄録, 引用文献, 全文閲覧用PDF
公開日	刊行月より約2カ月後予定
費用	無料
閲覧	入会等手続き なし 直接 https://www.jstage.jst.go.jp/browse/sanpunosinpo/-char/ja へアクセス 全文閲覧には, 53巻1号以降は, IDナンバー(購読者番号)とパスワードが必要. ★IDナンバー(購読者番号):各人の日産婦学会員コード(数字のみで8桁) の前にk(小文字)をつけたもの(例 k19000000 k20000000). ★パスワード:sanpunosinpo このパスワードは全会員共通で初回のみ使用し, その後は会員ご自身で パスワードを設定・管理してください. 新しいパスワードは, 半角英数字4~32文字で設定し, 「産婦人科の進歩」 トップ画面にあるパスワード変更欄で登録すること.
リンク	Pub Med, Chem Port, Cross Ref, JOIS Link

「Medical Online」((株)メテオインターゲート)

掲載内容	15巻1号以降 原著論文, 臨床研究論文, 総説, 症例報告論文, 診療論文, (一部脱落あり) 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

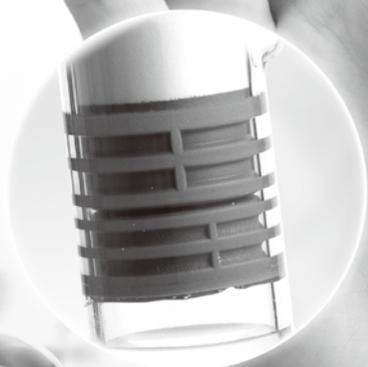
E-mail : sanpu-sinpo@chijin.co.jp



LEUPLIN 20th ANNIVERSARY

優しく、易しく。

患者さんへの想い、医療現場への想い。
「想い」を込めるタケダの製剤技術。



LH-RH誘導体 マイクロカプセル型徐放性製剤

劇薬、処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）薬価標準収載

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

（注射用リュープロレリン酢酸塩）

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

2012年4月作成



（資料請求先）

武田薬品工業株式会社

医薬営業本部
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号

THREE MAGSENT BIO-THREE MAGSENT BIO-THREE MAGSENT

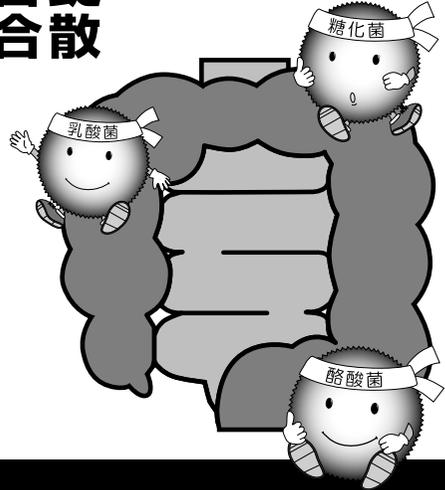
薬価基準収載

活性生菌製剤(ラクトミン・酪酸菌・糖化菌配合)

ビオスリー® 配合錠 配合散

腸内菌叢の異常による
諸症状の改善に

◆ 効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意等につきましては、
製品添付文書をご参照ください。



GSENT BIO-THREE MAGSENT BIO-THREE MAGSENT BIO-THRE

薬価基準収載

(硫酸マグネシウム水和物・ブドウ糖)

マグセント® 注 100mL マグセント® 注 シリンジ 40mL

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

切迫早産における子宮収縮抑制剤
子癇の発症抑制・治療剤

◆ 効能・効果、用法・用量、警告、禁忌および使用上の注意等につきましては、
製品添付文書をご参照ください。



THREE MAGSENT BIO-THREE MAGSENT BIO-THREE MAGSENT

発売元
資料請求先

東亜新薬株式会社

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 3-2-11
TEL 03(3347)0770 FAX 03(3347)0780
<http://www.toashinyaku.co.jp>

製造販売元
販売

東亜薬品工業株式会社
鳥居薬品株式会社

GSENT BIO-THREE MAGSENT BIO-THREE MAGSENT BIO-THRE



 YAZ[®] 経口黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合
月経困難症治療剤〈薬価基準収載〉

ヤーズ[®] 配合錠

(ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠)

処方せん医薬品^注 注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

効能・効果, 用法・用量, 禁忌を含む使用上の注意等につきましては,
添付文書をご参照ください。



資料請求先

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<http://www.bayer.co.jp/byl>

2011年9月作成

すこやかな笑顔のために

ビーンスターク・スノー株式会社

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

母乳で育てるすべてのお母さんに

母乳は赤ちゃんにとって最良の栄養です。

お母さんは母乳を通じてさまざまな栄養を赤ちゃんに届けることができます。

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

妊娠後期から母乳授乳中に毎日の食生活にプラスしていただきたい食品です。



1日3粒で DHA : 350mg

大切な赤ちゃんのために

- ❖ カツオとマグロの精製魚油を使用
 - ❖ 水銀検査実施済み
- 原料（DHA を含む魚油）の水銀検査を実施しています。

BeanStalkmom ビーンスタークマム

BeanStalkmom は、大塚製薬株式会社の商標です。

より軽やかに 子宮内膜症

子宮内膜症細胞に直接作用し、疼痛を改善します

(in vitro)



子宮内膜症治療剤

処方せん医薬品^{※1} 薬価基準収載

ディナゲスト錠 1mg

DINAGEST Tab.1mg (ジエノゲスト・フィルムコーティング錠)

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

【効能・効果】 子宮内膜症

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

2. 重要な基本的注意

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

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

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

3. 相互作用

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

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

4. 副作用

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

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

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

注1) 不正出血の持続により、このような症状があらわれることがある。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

※その他の使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元
＜資料請求先＞



MOCHIDA

持田製薬株式会社

東京都新宿区四谷1丁目7番地
TEL 0120-189-522(学術) 〒160-8515

2013年5月作成(N6)

明日をもっとおいしく

meiji

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



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/>



*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。

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

入会金・年会費無料!
今すぐアクセス!