

産婦人科の進歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.64 No.1 2012

研 究

■原 著

高齢者良性卵巣腫瘍患者に対する腹腔鏡下手術の有用性の検討—開腹術と比較して—

雨宮 京夏他 1

糖尿病合併妊娠および妊娠糖尿病の周産期帰結に関する検討 ———— 園山 綾子他 9

高血圧合併妊婦の臨床経過が周産期予後に及ぼす影響に関する検討 — 平久 進也他 17

■症例報告

放射線治療を選択した子宮原発悪性リンパ腫瘍の1例

—本邦における過去20年間の文献的考察— 八木美佐子他 23

子宮頸部リンパ上皮腫様癌の1例 ————— 松尾 精記他 32

羊膜膜性診断が遅れた—羊膜双胎の3症例 ————— 菱川 賢志他 36

腹腔鏡下子宮内膜症手術後に再発する骨盤痛にジェノゲストを長期投与した1例

熊谷 広治他 41

先天性副腎皮質過形成（21-水酸化酵素欠損症 塩類喪失型）の妊娠分娩の1症例

佐藤 紀子他 49

臨 床

■臨床の広場

Nuchal translucencyの測定法 ————— 藤田 太輔 86

■今日の問題

分娩第3期の積極的管理の意義とその方法 ————— 城 道久 90

■会員質問コーナー

②42 鉗子分娩 ————— 回答／井上 貴至 92

②43 Deep infiltrating endometriosis (DIE) について ————— 回答／楠木 泉 93

学 会

■学会記録

第124回近畿産科婦人科学会学術集会記録 ————— 54

■会 告

第126回総会ならびに学術集会 1／第127回学術集会 2／腫瘍研究部会 3／周産期研究部会 4／内分泌・生殖研究部会 5
／関連学会・研究会 6～／演題応募方法 8／学会賞候補論文公募他 9～／構成・原稿締切 11／

■投稿規定他 ————— 94

<第124回近畿産科婦人科学会学術集会記録（平成23年6月18～19日）／細目次>

卵巣胚細胞腫瘍の病理診断	長坂 徹郎	56
HPVワクチンの普及にむけて	鈴木 光明	60
月経困難症治療の最新情報	北脇 城	68
早産児のRSウイルス感染症対策—新ガイドラインを受けて—	楠田 聡	72
卵巣がんの分子標的治療	森重健一郎	76

第64巻1号(通巻355号)2012年2月1日発行
 編集人／小林 浩
 発行人／矢野 樹理
 定 価／1,785円(本体1,700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(財)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
 (ONLINE ISSN 1347-6742)

J-STAGE
 Medical Online

http://www.jstage.jst.go.jp/browse/sanpunosinpo/-char/ja
 http://www.medicalonline.jp/

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

■ORIGINAL

- Laparoscopic surgery in elderly patients with benign ovarian tumor :
a retrospective evaluation of laparoscopic and open adnexectomy
Kyoka AMEMIYA et al. 1
- Perinatal outcome in women with diabetes mellitus and
gestational diabetes mellitus
Ayako SONOYAMA et al. 9
- A study of maternal progress during pregnancy complicated
by chronic hypertension resulting in poor perinatal outcomes
Shinya TAIRAKU et al. 17

■CASE REPORT

- Primary malignant lymphoma of the uterus treated by radiation therapy :
a case report with review of Japanese literature
Misako YAGI et al. 23
- Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix : a case report
Seiki MATSUO et al. 32
- Delayed diagnosis of amnionity in three cases of monoamniotic twin pregnancy
Kenji HISHIKAWA et al. 36
- Successful long-term dienogest therapy for recurring pelvic pain due to
endometriosis after laparoscopic surgery : a case report
Koji KUMAGAI et al. 41
- A case of pregnancy and delivery complicated with salt-wasting congenital
adrenal hyperplasia
Noriko SATO et al. 49

～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(財)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126回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会ご案内
(第2回予告)**

第126回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会について、下記のとおりご案内申し上げます。多数のご出題ならびにご参加をお願い申し上げます。

記

会 期：平成24年6月16日（土）、17日（日）

会 場：リーガロイヤルNCB

〒530-0005 大阪市北区中之島6-2-27（中之島センタービル内）

TEL：06-6443-2251 FAX：06-6445-2755

演題申込締切日：平成24年1月31日（火）

演題募集はすでに締め切らせていただきました。

一般演題申込先：〒634-8522 橿原市四条町840

奈良県立医科大学産婦人科学教室

担当：佐道 俊幸

TEL：0744-22-3051

FAX：0744-23-6557

E-mail：kinsanpu@naramed-u.ac.jp

（抄録の添付アドレスです）

平成24年度近畿産科婦人科学会 会長 赤崎正佳
学術集会長 小林 浩

第127回近畿産科婦人科学会学術集会ご案内
(第1回予告)

第127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。当日は、第39回日本産婦人科医会学術集会との同時開催となります。多数のご出題ならびにご参加をお願い申し上げます。

平成24年度近畿産科婦人科学会 会長 赤崎正佳
学術集会会長 石河 修

記

会 期：平成24年10月7日(日)

会 場：リーガロイヤルホテル大阪
〒530-0005 大阪市北区中之島5-3-68
TEL：06-6448-1121 FAX：06-6448-4414

※学術集会を上記日程で開催するにあたり、プログラム・講演抄録を第64巻3号(9月1日号)に掲載いたします。

また別頁(会告11頁)にありますように、各研究部会への演題応募の締切日が例年とは異なり平成24年6月30日となりますことを、あらかじめご了承ください。

連絡先：〒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病態医学産婦人科
担当：角 俊幸
TEL：06-6645-3862
FAX：06-6646-5800
E-mail：obandg@med.osaka-cu.ac.jp

第127回近畿産科婦人科学会学術集会
第98回腫瘍研究部会ご案内
(第1回予告)

代表世話人：小西 郁生
当番世話人

会 期：平成24年10月7日(日)

会 場：リーガロイヤルホテル大阪
〒530-0005 大阪市北区中之島5-3-68
TEL：06-6448-1121 FAX：06-6448-4414

テーマ：1.「卵巣がん（悪性卵巣腫瘍）の診断と治療」
2.「卵巣がんに対する術前化学療法の是非と適応」

演題申込締切日：平成24年6月30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～6月30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講座婦人科学産科学分野
担当：万代 昌紀
TEL：075-751-3269
FAX：075-761-3967
E-mail：jimuogbgby@kuhp.kyoto-u.ac.jp
(申込・抄録の送付アドレスです)

第127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1回予告)

代表世話人：木村 正

当番世話人：石河 修

会 期：平成24年10月7日(日)

会 場：リーガロイヤルホテル大阪

〒530-0005 大阪市北区中之島5-3-68

TEL：06-6448-1121 FAX：06-6448-4414

テーマ：「産科診療ガイドラインと実地診療」

演題申込締切日：平成24年6月30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～6月30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りますのでご注意ください。

周産期研究部会演題申込先：〒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生殖発生発育病態学

担当：橘 大介

TEL：06-6645-3862

FAX：06-6646-5800

E-mail：dtachibana@med.osaka-cu.ac.jp

(申込・抄録の送付アドレスです)

第127回近畿産科婦人科学会学術集会
内分泌・生殖研究部会ご案内
(第1回予告)

代表世話人：小森 慎二

当番世話人：村上 節

会 期：平成24年10月7日(日)

会 場：リーガロイヤルホテル大阪

〒530-0005 大阪市北区中之島5-3-68

TEL：06-6448-1121 FAX：06-6448-4414

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）」

演題申込締切日：平成24年6月30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～6月30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っておりますのでご注意ください。

内分泌・生殖研究部会演題申込先：〒520-2192 津市瀬田月輪町

滋賀医科大学産科学婦人科学講座

担当：木村 文則

TEL：077-548-2267

FAX：077-548-2406

E-mail：hqgyne@belle.shiga-med.ac.jp

(申込・抄録の送付アドレスです)

【関連学会・研究会のお知らせ 1】

第12回 関西出生前診療研究会
第38回 臨床細胞分子遺伝研究会

代表世話人：小森慎二
(兵庫医科大学産科婦人科学講座)

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

第12回 関西出生前診療研究会
担当世話人 住吉市民病院産婦人科 中村博昭

記

日 時：平成24年2月25日（土） 14時～

場 所：西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学 9号館5階講義室
〒663-8501 西宮市武庫川町1-1
TEL：0798-45-6111（代）

プログラム：

特別講演：講師 鹿児島大学病院遺伝カウンセリング室 特任准教授
池田敏郎 先生
演題 均衡型相互転座の配偶子形成とリスク算定
一般講演：演題募集はすでに締め切らせていただきました。

参加費：関西出生前診療研究会または臨床細胞分子遺伝研究会の会員は無料

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

【関連学会・研究会のお知らせ 2】

第12回 近畿産婦人科内視鏡手術研究会のご案内

下記日程にて第12回近畿産婦人科内視鏡手術研究会を開催いたします。

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

近畿産婦人科内視鏡手術研究会

理事長	高の原中央病院	杉並 洋
第12回研究会長	国立病院機構京都医療センター	徳重 誠
事務局担当幹事	近畿大学	梅本 雅彦

記

日 時：平成24年2月5日（日）

場 所：たかつガーデン（大阪上本町）

大阪市天王寺区東高津町7-11

TEL：06-6768-3911

参加費：1,000円／年会費：3,000円／入会金：2,000円

プログラム：11：45～12：30 ランチョンセミナー

12：45～13：45 特別講演

14：00～17：00 一般演題

連絡先：〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2

近畿大学医学部産科婦人科学教室

事務局担当：梅本 雅彦

E-mail：umemoto@med.kindai.ac.jp

TEL：072-366-0221（内線3215）

FAX：072-368-3745（近畿大学医学部産科婦人科学教室宛）

＜演題応募方法について＞

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

＜演題応募にあたっての留意点＞

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

0

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

【近畿産科婦人科学会学会賞公募について】

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

学会賞規定

第1条 本規定は会則第30条により定める。

第2条

1. 学会賞として学術奨励賞と優秀論文賞の2つを設ける。

2. 学術奨励賞

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

3. 優秀論文賞

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

4. 受賞対象

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

5. 応募ならびに選考方法

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

(ロ) 選考方法に関しては審査委員会に一任する。

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

(ニ) 審査委員会の議長は学術委員長が務める。

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

第4条 学術奨励賞基金

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

2. 本基金は本会の事務所において保管する。

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

附則

本規定は平成20年10月28日から施行する。

【お知らせ】

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

1. 専門医試験受験資格

4) 筆頭著者として論文1編以上を発表していること。（注1）

2. 専攻医指導施設指定要件

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

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

（日産婦会誌62巻7号「会員へのお知らせ」から抜粋）

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

〈第64巻 2012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) ・前年度春期学術集会 講演記録	2号 (5月1日号) ・前年度春期学術集会 講演記録(教育講演) ・春期学術集会プログラム・抄録	3号 (9月1日号) ・前年度秋期学術集会 講演記録(研究部会) ・秋期学術集会プログラム・抄録	4号 (11月1日号) ・奨励賞論文公募 ・総会記録 ・医会報告 ・巻総目次
会 告	12月10日	3月10日	6月10日	9月10日
投稿論文(審査有)	10月10日	1月10日	4月10日	6月10日
学術集会記録 研究部会記録 座談会記録 他	10月末日	1月末日	4月末日	7月末日
「臨床の広場」 「今日の問題」 「会員質問コーナー」	10月20日	1月20日	4月20日	6月30日
学術集会 プログラム抄録		2月末日	7月20日	
常任編集委員会 開催日	11月初旬	2月初旬	5月初旬	7月初旬
広告申込締切	12月15日	3月15日	6月15日	9月15日
会員数締切	1月5日	4月5日	7月5日	10月5日

※本年は秋の学術集会プログラム・講演抄録を、第64巻3号(9月1日号)に掲載いたします。
つきましては、原稿の締切日等を上記に変更いたします。第3号の発行日が例年とは異なることを、あらかじめご了承ください。

【原 著】

高齢者良性卵巣腫瘍患者に対する腹腔鏡下手術の有用性の検討
—開腹術と比較して—雨宮京夏, 宮本 梓, 佐々本尚子, 林 正美
山本善光, 足立和繁

箕面市立病院産婦人科

(受付日 2011/6/10)

概要 近年, 婦人科領域において高齢者に対する腹腔鏡下手術は多くなってきているが, 開腹手術と比較して安全性, 有用性を検討した症例は少ない. 画像診断で良性卵巣腫瘍と術前診断された70歳以上の23症例に対して, 10症例に腹腔鏡下, 13症例に開腹で両側付属器摘出術を行い, 両者の患者背景, 手術内容, 術後経過について後方視的比較検討を行った. 年齢は腹腔鏡群と開腹群とでそれぞれ75.2歳, 78.6歳で差がなかった. 術前合併症, 腹腔内手術の既往も両群で有意差はなかった. 腫瘍最大径は開腹群のほうが有意に大きかった (7.7cm, 12.1cm, $p=0.027$). また腹腔鏡群が手術時間は長く (135分, 86分, $p=0.008$), 出血量 (13.7ml, 56.6ml, $p=0.016$) は少なかった. 手術前後のCRP値の上昇は開腹群のほうが有意に大きかった ($p=0.047$). また術当日, 術後1日, 3日のペインスケールは開腹群で有意に高かった. 術後合併症には有意差はなかった. 今回の検討症例では, 高齢者に腹腔鏡下手術を行ううえで危惧される, 呼吸器, 循環器系の合併症は認めなかった. また2群間の術中出血, 術前後のCRP値の差, ペインスケールの比較により, 腹腔鏡下手術は開腹手術に比べて手術侵襲が少なく術後疼痛が軽度であることが示された. 高齢者良性卵巣腫瘍に対する腹腔鏡下手術は安全に施行可能であり, 手術侵襲, 術後疼痛は開腹術に比して少なく, 有用であると考えられた. [産婦の進歩64 (1): 1-8, 2012 (平成24年2月)]

キーワード: 高齢者, 腹腔鏡下手術, 良性卵巣腫瘍, 婦人科, 付属器摘出術

[ORIGINAL]

Laparoscopic surgery in elderly patients with benign ovarian tumor :
a retrospective evaluation of laparoscopic and open adnexectomyKyoka AMEMIYA, Azusa MIYAMOTO, Naoko SASAMOTO, Masami HAYASHI
Yoshimitsu YAMAMOTO and Kazushige ADACHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Minoh City Hospital

(Received 2011/6/10)

Synopsis In recent years, laparoscopic surgery in elderly patients has spread rapidly in gynecology field. But it is unclear whether the approach result has a better outcome than open surgery. We studied a retrospective analysis of these two surgical procedures in elderly patients (70 years old and over) with ovarian tumor which was diagnosed benign preoperatively. The median age of the patients with laparoscopic adnexectomy (LA) was 75.2 years old and 78.6 years old in open adnexectomy (OA). The median diameter of tumors with LA was shorter than that with OA (7.7 cm vs. 12.1 cm, $p=0.027$). The median operation time in LA was longer (135 minutes vs. 86 minutes, $p=0.008$), and bleeding loss was less (13.7 ml vs. 56.6 ml, $p=0.016$) than those in OA. The postoperative C-reactive protein (CRP) value was significantly elevated in patients with OA compared with those undergoing LA ($p=0.047$). The pain scales of postoperative day 0,1,3 were also significantly higher in patients with OA. In this study, there was no pneumoperitoneum related complications. The comparison of bleeding loss, the degree of alterations of postoperative CRP value and pain scales in two groups revealed that laparoscopic procedure is less invasive and associated with a reduction in postoperative

pain. These results indicate that laparoscopy is as safe as laparotomy for elderly patients with benign ovarian tumor. Therefore, elderly patients may benefit from laparoscopic surgery. Chronological age alone should not be considered as a contraindication in selecting patients for laparoscopic surgery. [Adv Obstet Gynecol, 64(1):1-8, 2012 (H24.2)]

Key words : elderly, laparoscopic surgery, benign ovarian tumor, gynecology, adnexectomy

緒 言

近年、消化器外科領域のみならず婦人科領域においても、高齢者に対する腹腔鏡下手術が行われるようになってきた。当院においても高齢の良性卵巣腫瘍患者に対して腹腔鏡下手術を行う件数は年々増加している。腹腔鏡下手術は低侵襲手術といわれているが、気腹法による腹腔鏡下手術を行った場合、気腹により心拍出量の低下、気道内圧の上昇などの影響を受ける¹⁾。婦人科の場合は骨盤高位となるため横隔膜が挙上され、さらなる換気量の低下、気道内圧の上昇、心拍出量の低下などがみられる²⁾。

消化器外科領域では高齢者に対する腹腔鏡下手術の検討は1990年代から多数行われ、胆嚢摘出術および消化器癌領域において、開腹手術に比べ術後合併症は少ないという報告が多い^{3,4,5)}。かかる領域では高齢者の患者も多いため早くから議論が進んだと考えられる。一方、婦人科領域における腹腔鏡下手術では、そもそも不妊症の検査、次いで良性卵巣嚢腫の手術というように、比較的若年者の多い疾患から普及した歴史およびその選択に美容的な理由も加味されるという婦人科的な特性も相まって、高齢者における有用性の検討はいまだ多くはない。

そこで今回われわれは、2006年から2010年までの5年間の70歳以上の良性卵巣腫瘍患者に対する腹腔鏡下手術症例を同時期の開腹手術症例と比較検討し、高齢者に対する腹腔鏡下手術の有用性、安全性を検討した。

対象および方法

2006年1月から2010年10月までの期間、良性卵巣腫瘍の診断で75例に両側付属器摘出術を行った（腹腔鏡44例、開腹31例）。この75例中70歳以上が23例であり、そのうちの腹腔鏡下両側付属器摘出術を行った10例（以下、腹腔鏡群と

記す）と開腹で両側付属器摘出術を行った13例（以下、開腹群と記す）の2群を対象として、患者年齢、手術時間、出血量、腫瘍最大長径、術前術後のCRP値の変化、術後合併症、術後疼痛、初回歩行までの時間につき後方視的な検討を行った。CRP値の変化は手術翌日の値から術前の値を引いた差とした。また緊急手術例では術前からCRP値が上昇していることが多いためCRP値の変化の検討から除外した。腹腔鏡群の症例1は術前CRP値が測定されていなかったため検討から除外した。なお出血量の少量は便宜上5mlとして扱った。術後疼痛の評価に用いたペインスケールは、0：痛みがない、1：ほんの少し痛い、2：少し痛い、3：中くらい痛い、4：とても痛い、5：耐えられないほど痛い、の6段階とし、複数回記録がある場合は1日での平均値をとった。なお開腹群13例のうちカルテにペインスケールの記載がない2006年の4例と、硬膜外麻酔を行った3例の計6例（1例重複）は、ペインスケールの検討から除外した。初回歩行までの時間は、麻酔終了から初回歩行までの時間を計算した。

腹腔鏡群は全例炭酸ガスによる気腹法で、全身麻酔下の気管挿管で気腹圧8～10 mmHgで行った。臍窩にオープン法で12mmのトロッカーを挿入、下腹部は右、正中、左と3カ所に5mmのトロッカーを挿入した。1例のみ、臍部みの単孔式手術を行った。開腹群は全身麻酔下の気管挿管で行った。3例は硬膜外麻酔を併用した。下腹部正中切開で行ったが、3kgの線維腫の症例は臍上部まで正中切開を延長した。また1000gを超える嚢胞2例は嚢胞内容液を吸引した後付属器摘出術を行った。

術式の選択は術者の判断であり明確な基準は決めていない。腫瘍の形態、大きさ、術者の技

量などから、術者が安全に行いうると判断した術式を選択した。2006年から2010年の間に当科の腹腔鏡下手術の適応が徐々に拡大したため、腫瘍の形態、大きさがほぼ同様の症例でも2006年から2007年には開腹手術、2008年以後には腹腔鏡下手術を選択している場合があった。充実性の腫瘍は腹腔鏡下手術で体外に取り出すのに困難が予想されるため、7cm未満の線維腫2例を除いてすべて開腹が選択された。

統計処理はt検定またはカイ2乗検定を用いて行い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

結 果

良性卵巢腫瘍の診断で両側付属器摘出術を行った70歳以上の症例の年単位の腹腔鏡症例数、開腹症例数を示す(図1)。2006年、2007年は全例開腹症例だが徐々に腹腔鏡症例が増加し、2010年は5例全例腹腔鏡症例であった。

腹腔鏡群と開腹群の患者背景および術前合併症を示す(表1)。2群間で年齢、術前合併症、腹腔内手術の既往に有意差はなかった。両群の緊急手術数に有意差はなく、手術時間は腹腔鏡群が有意に長く、出血量は有意に少なかった。腫瘍最大長径は開腹群で有意に大きかった。術後初回歩行までの時間、鎮痛剤使用回数には有意差はなかった(表2)。術後合併症は両群に有意差はなかった(表3)。

腹腔鏡群10例の詳細を示す(表4)。緊急症例は卵巢腫瘍破裂の1例であり、病理所見は境界悪性であった。腹腔鏡群症例7~10までの手術時間が長い、その理由は、症例7、8は強固な癒着があり(症例7は境界悪性)、症例9は線維腫でダグラス窩から細切して摘出する際に時間を

要した。症例10は単孔式の導入初期であり、また中等度の癒着を認めた。

開腹群13例の詳細を示す(表5)。13例中6例が緊急手術であり、うち5例は卵巢腫瘍茎捻転であった。最終病理診断結果が不明の2例は卵巢腫瘍茎捻転で出血性梗塞を起こしていたため病理診断が不可能であった。開腹群症例1は89歳、主訴は腹痛で1200gの漿液性囊胞腺腫で捻転はなかった。症例11は75歳、単純囊胞16cmの捻転であった。いずれも腹痛を生じるまでは卵巢腫瘍の存在は全く知られていなかった。症例4、

表1 患者背景

		腹腔鏡 (n=10)	開腹 (n=13)	P値
年齢(歳)		75.2±4.6 (70~86)	78.6±6.1 (70~89)	n.s.
術前合併症	高血圧	4	8	n.s.
	糖尿病	1	1	n.s.
	高脂血症	1	3	n.s.
	てんかん	0	1	n.s.
腹腔内手術 の既往	虫垂炎	3	1	n.s.
	帝王切開	0	1	n.s.
	胆嚢摘出	1	1	n.s.

平均値±標準偏差

n.s. 有意差なし

表2 手術概要の比較

	腹腔鏡(n=10)	開腹(n=13)	P値
緊急手術	1	6	n.s.
手術時間(分)	135±41	86±29	0.008 *
出血量 (ml)	13.7±14.5	56.6±50.0	0.016 *
腫瘍最大長径(cm)	7.7±2.6	12.1±5.2	0.027 *
初回歩行(時間)	20.9±2.7	24.4±6.1	n.s.
鎮痛剤使用回数(回)	0.8±1.53	2.5±3.1	n.s.

平均値±標準偏差

n.s. 有意差なし

* 有意差あり

表3 術後合併症

	腹腔鏡(n=10)	開腹(n=13)	P値
せん妄 見当識障害	1	4	n.s.
発熱	1	1	n.s.
腸閉塞	0	0	
創部離開	0	0	

n.s. 有意差なし

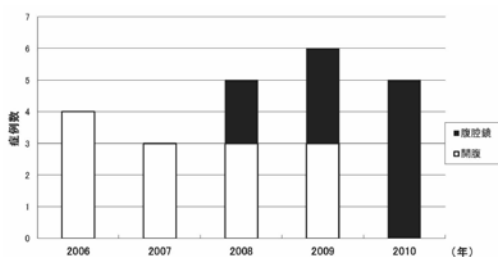


図1 両側付属器摘出術70歳以上

表4 腹腔鏡群

	年齢	待機/緊急	術後診断	腫瘍長径 (cm)	合併症	腹腔内手術歴	術後合併症	手術時間 (分)	出血量 (ml)	術後入院日数
1	75	待機	単純嚢胞	6		虫嚢炎		99	5	7
2	73	待機	粘液性嚢胞腫瘍	7	HT 高脂血症			81	5	7
3	71	待機	皮様嚢腫	11		虫嚢炎 胃切除		96	5	7
4	76	待機	単純嚢胞	6		胆嚢摘出		118	5	7
5	76	待機	傍卵巣嚢腫	10	HT 狭心症		発熱	119	5	7
6	70	待機	両側絨毛嚢腫	6				111	5	5
7	86	緊急 破裂	境界悪性	13		虫嚢炎	せん妄 不随行動で早期退院	211	50	5
8	79	待機	皮様嚢腫	7	DM, HT 虚血性心疾患		(虚着強固)	161	10	7
9	70	待機	絨毛嚢腫	6.5	HT 高脂血症			183	32	7
10	76	待機 (単孔式)	漿液性嚢胞腫瘍	4	HT	虫嚢炎		169	15	7

HT 高血圧 DM 糖尿病

表5 開腹群

	年齢	待機/緊急	術後診断	腫瘍長径 (cm)	合併症	腹腔内手術歴	術後合併症	手術時間 (分)	出血量 (ml)	術後入院日数
1	89	緊急 腹痛	漿液性嚢胞腫瘍 1200g	16	HT	虫嚢炎	せん妄で退院	90	44	5
2	72	待機	単純嚢胞	8	高脂血症		せん妄 見当識障害 発熱	112	70	8
3	86	待機	傍卵巣嚢腫	10	HT てんかん	帝王切開	せん妄 見当識障害	45	5	7
4	81	緊急 捻転	出血性梗塞 420g	10	HT 心不全 変形性膝関節症		せん妄 発熱	86	30	11
5	83	待機	絨毛嚢腫 220g	8	HT 高脂血症			100	180	10
6	88	緊急 捻転	内臓症性嚢胞 2kg	17	HT 白内障			119	40	8
7	76	待機	絨毛嚢腫 3kg	26	HT			115	50	7
8	70	待機	絨毛嚢腫 180g	7.5				135	140	6
9	77	緊急 捻転	絨毛嚢腫 330g	11				87	75	8
10	79	緊急 捻転	出血性梗塞	10.5				48	5	9
11	75	緊急 捻転	単純嚢胞	16	HT			44	30	9
12	73	待機	単純嚢胞	10		虫嚢炎 胃、胆嚢 十二指腸切除		86	62	9
13	73	待機	傍卵巣嚢腫	7	HT 高脂血症			54	5	10

HT 高血圧

81歳、直径10cm卵巣嚢腫茎捻転は、2ヵ月前からときに腹痛を訴え近医内科受診し、大腸ファイバーを含む検査で異常所見は指摘されず経過観察されていた。当院に紹介される4日前から疼痛が増強し近医で胃腸炎として治療されていたが、発熱がみられたため当院救急に搬送されCT検査で初めて卵巣腫瘍を診断された。術中所見では完全に出血性梗塞に陥り、捻転を起こしてからある程度時間が経っていることが推測された。

CRPの術前後の値の差の2群の比較を示す(図

2)。いずれも術後CRP値は上昇しており、術前術後の値の差(術後の上昇幅)は開腹群で有意に大きかった($p=0.047$)。術後ペインスケールの推移を示す(図3)。ペインスケールは術後6日目まで腹腔鏡群に比し開腹群で高い傾向がみられており、術後0日(術当日、 $p=0.031$)、術後1日($p=0.01$)、術後3日($p=0.006$)で有意に開腹群が高かった。

今回の検討では、術前の循環動態もしくは呼吸機能が腹腔鏡手術に耐えられないという判断で開腹術を選択した症例はなかった。

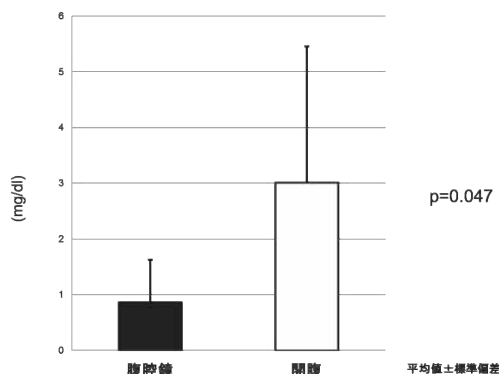


図2 術前後のCRPの差

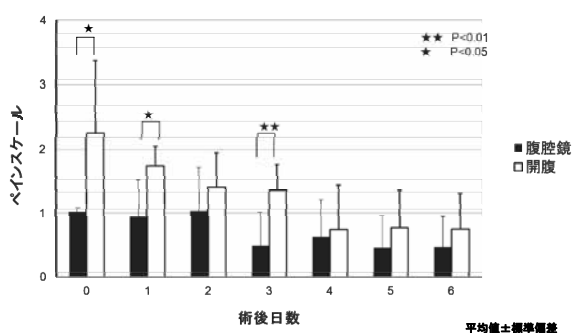


図3 術後ベインスケールの推移

考 察

近年、非高齢者の良性卵巣腫瘍は腹腔鏡下手術が行われることが多くなった。最近では高齢者の良性卵巣腫瘍にも行われるようになってきており、高齢化社会を迎え今後かかる症例に対する腹腔鏡下手術はますます増加していくと考えられる。しかし、婦人科領域における高齢者の腹腔鏡下手術の検討はまだまだ多くはない。そこで本稿では良性卵巣腫瘍の診断のもと両側付属器摘出術を行った70歳以上の症例を対象として、良性卵巣腫瘍における高齢者での腹腔鏡下手術の有用性、安全性を検討することを目的とした。

高齢者は一般に術前からの合併症を伴っている割合が高いとされている⁶⁾。それに加えて加齢に伴い主要臓器機能が低下し、手術侵襲に対する予備能が低下していると考えられる^{7,8)}。循環器系においては心拍出量の低下、拡張期血圧

の低下により、冠血流量が減少することから心筋虚血のリスクが高くなる。呼吸器系においては肺弾力性低下に加え、1秒率や最大呼気流量の減少から術後は無気肺が高率に発生し、また誤嚥性肺炎を起こしやすい⁹⁾。さらに、年齢が術後呼吸器系合併症の独立した危険因子であるという報告もある¹⁰⁾。また術後精神障害(せん妄)も高齢者での発生頻度が高い。

婦人科領域の腹腔鏡下手術は非高齢者に対し広く行われ低侵襲といわれてきた。しかし、炭酸ガスによる気腹では腹腔内圧の上昇で横隔膜が挙上することにより肺が圧迫され、機能的残気量、肺コンプライアンスの低下、気道内圧の上昇がみられ、無気肺や肺泡換気血流比の低下による低酸素血症になる可能性がある^{1,2)}。また腹腔内から吸収される二酸化炭素のため、高炭酸ガス血症、呼吸性アシドーシスとなる可能性がある。さらに循環器系に対する気腹の影響として、中心静脈圧、肺動脈楔入圧が上昇する一方で、横隔膜挙上、胸腔内圧上昇により左心室終末拡張期容量は変化せず、その結果として心拍出量が低下する。しかし、かかる循環器系の変化は、気腹直後は著明だがその後は代償される傾向にある^{1,2)}。加えて婦人科領域の腹腔鏡下手術では骨盤高位とすることで通常の仰臥位と比し、より横隔膜が挙上されるため、さらなる換気量の低下、気道内圧の上昇、心拍出量低下がみられる^{1,2)}。気腹による上記の血行動態および呼吸器系の影響に、高齢者の循環器、呼吸器系がどの程度耐えうるかが不明であったため、高齢者への腹腔鏡下手術の導入は慎重に行われてきた。

高齢者の腹腔鏡下手術の適応をまず模索したのは腹腔鏡下胆嚢摘出術を行う消化器外科領域であった。Jatzko⁵⁾らの報告では、同一施設で開腹での胆嚢摘出術と腹腔鏡下の胆嚢摘出術の合併症の率は7.7%、1.9%であった。術後の合併症に影響を与える因子は、前者では高齢および胆石の存在であり、後者では高齢のみであった。また腹腔鏡下胆嚢摘出術後の合併症は60代で11%、70代で20%(有意差なし)¹⁷⁾、開腹胆嚢摘

出術後では60代25%、70代50%という報告¹⁸⁾や、腹腔鏡下胆嚢摘出術を行った65～79歳の群と、80～95歳の群では、後者のほうが合併症や開腹移行率が高かったという報告もある¹⁹⁾。これらの報告では確かに高齢のほうが腹腔鏡下手術による合併症は多いが、同年代での開腹手術における合併症よりは少ないため、高齢者においても腹腔鏡下胆嚢摘出術を行うことが可能であるという結論に至っている。近年は腹腔鏡下胆嚢摘出術において高齢者と若年者で合併症発症率、術後在院日数は差を認めず、また開腹術に比しても合併症発症率は低かったとの報告が多い^{3,4,20)}。消化器の腹腔鏡下手術を受けた70歳以上の症例では術後死亡率は3.4% (8/232)で、その内訳は呼吸不全1例、急性肺浮腫2例、脳血管障害2例、誤嚥性肺炎2例、十二指腸穿孔1例であった³⁾。さらに急性胆管炎、胆嚢炎の診療ガイドライン (第1版, 2005年)²¹⁾では、高齢者の急性胆嚢炎に対する術式として、可能であれば腹腔鏡下胆嚢摘出術が望ましい (推奨度B) としている。さらに、大腸癌での結腸切除術においては高齢者では開腹に比べて合併症は少なく、入院期間も短く⁴⁾また腸管運動の回復が早かった²²⁾などの報告がある。いずれも高齢者に対する腹腔鏡下手術に関しては年齢のみを不適用の要件とするのではなく、術前からの合併症などの全身状態が許せば積極的に行うとしている。

婦人科領域における高齢者に対する腹腔鏡下手術が開腹手術に劣らないことを示唆する報告もみられる。干場らは子宮体癌3例、卵巣癌1例を含む75歳以上の腹腔鏡下手術7症例の検討でいずれも合併症なく経過しており、高齢そのものはとくに腹腔鏡下手術を制限するものではないとしている²³⁾。また西脇らは良性疾患に対する65歳以上の腹腔鏡下の付属器摘出術および子宮摘出術は、65歳以上の開腹術と比べて周術期合併症に差はなく高齢者に腹腔鏡下手術を制限すべき要件は認められないとしている²⁴⁾。合併症に注意し症例を選べば60歳以上の腹腔鏡下付属器摘出術は開腹術に劣らないという報告や¹³⁾、良性婦人科疾患での腹腔鏡下手術は50歳以下と

70歳以上で成績が変わらないという報告がある²⁵⁾。

今回のわれわれの検討では、危惧されていた循環器系、呼吸器系の合併症は認めなかった。以上より、炭酸ガスによる気腹と骨盤高位による循環器系、呼吸器系への影響は、高齢者に対して腹腔鏡下手術を避けるべき要件ではないと考えられる。

術後CRP値は手術により生体に与えられたストレスの指標となるとされており¹¹⁾、付属器摘出術、胆嚢摘出術で、腹腔鏡下手術に比し開腹手術で術後CRP値が有意に高値であったという報告がある^{11,13)}。これは、以前われわれが報告した全腹腔鏡下子宮全摘術と開腹子宮全摘術との比較でも同様の結果であった¹²⁾。今回の検討でも術前後のCRP値の上昇は腹腔鏡群に比し開腹群で有意に大きかったことから、高齢者に対する腹腔鏡下手術は侵襲が少ないことが推測された。次に、一般的に腹腔鏡下手術では術後疼痛が少ないとされているが^{14,15)}、今回の検討では術後疼痛の指標としての鎮痛剤使用回数は腹腔鏡群と開腹群で有意差はなかったが、ペインスケールは術当日、術後1日目、術後3日目に開腹群で腹腔鏡群に比し有意に高くなっており、腹腔鏡下手術で術後疼痛が少ないとする従来の報告と矛盾しない結果となった。術後の疼痛は深呼吸の抑制および喀痰排出の妨げの原因となることから、呼吸器合併症の誘引となる可能性がある。また良好な疼痛のコントロールがせん妄の頻度を減少させるという報告¹⁶⁾があることから、術後の疼痛が少ないことは高齢者にとって望ましいと考えられる。なお手術終了から初回歩行までの時間は腹腔鏡群と開腹群で有意差がないが、開腹群でも術翌日にはほぼ全例が離床しているため腹腔鏡群との差が生じにくかったと考えられる。術中出血量は、婦人科領域における子宮および付属器良性疾患において開腹手術に比べ腹腔鏡下手術では有意に少ないという報告がある^{24,26)}。今回の検討でも従来の報告と同様に術中出血量は腹腔鏡群で有意に少なかった。手術時間に関しては、高齢者で子宮また

は付属器良性疾患を対象とした腹腔鏡下手術と開腹手術で有意差はないとの報告がみられる^{13,24,26)}。今回の検討では腹腔鏡群で有意に手術時間が長かったが、これは結果で述べたように、腹腔鏡群に癒着症例が多かったことに加え線維腫のような体外に取り出すのに時間を要する症例があったことが原因と考えられる。腫瘍最大長径は今回の検討では開腹群のほうが大きかった。これは腫瘍径が大きく充実性であるほど開腹術を選択する可能性が高いためと考える。また有意差はないが開腹群で緊急手術が多い傾向がみられる。しかし、適応拡大により緊急症例に対する腹腔鏡下手術の割合は年々増加しており、今後高齢者に対しての緊急症例の腹腔鏡下手術もさらに増加していくと予想される。

当科では2006年1月から2009年12月までの4年間で腹腔鏡下手術数は年間14例から91例へと増加した。当初は高齢者に対しての腹腔鏡下手術は、前述のごとく気腹、骨盤高位の体位などが負担になるなどの考えで行うのを躊躇していた。しかし、2008年からは70歳以上の高齢者に対しても適応を拡大し、手術室や麻酔科の協力もあって緊急症例への対応も可能となった。また術式の工夫により線維腫に対しても症例に応じて腹腔鏡下手術で行っている(表4)。今回の検討では2群間で術前合併症、腹腔内手術の既往に有意差はみられていない。これらには術式選択は影響を受けていないと考えられる。

なお当科では、閉経後女性の付属器腫瘍は画像検査上一側かつ単胞性で壁が薄く、CA125値が正常範囲かつ無症状で、直径5cm以下の場合には原則経過観察をずしてしている。しかしこれはあくまでも原則であり、個々の症例に応じ患者との話し合いなども考慮したうえでの医師の判断により、手術や経過観察などの方針を決定している。腹腔鏡群の症例10は4cmの嚢胞であるが患者の強い希望があり手術を行った(表4)。

今回の検討では、高齢者に腹腔鏡下手術を行ううえで危惧されていた呼吸器、循環器系の合併症は認めなかった。術中出血、ペインスケール、術前後のCRP値の変化の2群間での比較から、

腹腔鏡群は開腹群に比べ手術侵襲が少なく術後疼痛が軽度であったといえる。手術時間が長かったこと以外は開腹群に比して不利な要因は認めなかった。今回の検討では、手術時間が長かったことによって腹腔鏡群の術後合併症発生率は上昇しなかったことから、手術時間は腹腔鏡下手術を選択しない要件とはならないと考える。

結 語

高齢者良性卵巣腫瘍に対する腹腔鏡下手術は安全に施行可能であり、手術侵襲、術後疼痛は開腹術に比して少なく、有用であると考えられた。今後の当科の方針として、高齢者の良性卵巣腫瘍の手術においては、充実性の腫瘍、腫瘍径が大きい場合にも症例に応じて積極的に腹腔鏡下手術を選択し、腹腔鏡下手術の適応拡大をはかっていきたいと考える。

文 献

- 1) 風間富栄：腹腔鏡下手術の麻酔。産と婦，47：473-478，2003。
- 2) Hirvonen EA, Nuutinen LS, Kauko M：Hemodynamic changes due to trendelenburg positioning and pneumoperitoneum during laparoscopic hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 39：949-955, 1995。
- 3) Ballesta Lopez C, Cid JA, Poves I, et al.：Laparoscopic surgery in the elderly patient. Experience of a single laparoscopic unit. *Surg Endosc*, 17：333-337, 2003。
- 4) Weber DM：Laparoscopic surgery：an excellent approach in elderly patients. *Arch Surg*, 138：1083-1088, 2003。
- 5) Jatzko GR, Lisborg PH, Pertl AM, et al.：Multivariate comparison of complications after laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. *Ann Surg*, 221：381-386, 1995。
- 6) Polanczyk CA, Marcantonio E, Goldman L, et al.：Impact of age on perioperative complications and length of stay in patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med*, 134：637-643, 2001。
- 7) 太田善博，劔物 修：高齢者の麻酔と術中管理。外科治療，79：269-275, 1998。
- 8) Evers BM, Townsend CM Jr, Thompson JC：Organ physiology of aging. *Surg Clin North Am*, 74：23-39, 1994。
- 9) 江上 寛，別府 透，廣田昌彦，他：高齢者の周術期管理。消化器外科，24：997-1004, 2001。
- 10) Smetnana GW, Lawrence VA, Cornell JE：Preoperative pulmonary risk stratification for noncar-

- diathoracic surgery : systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 144 : 581-595, 2006.
- 11) Vittimberga FJ, Foley DP, Meyers WC, et al. : Laparoscopic surgery and the systemic immune response. *Ann Surg*, 227 : 326-334, 1998.
 - 12) 緒方誠司, 渡辺正洋, 増田安紀子, 他 : 全腹腔鏡下子宮全摘術の導入にメリットはあるのか? 一開腹子宮全摘出術との比較から一. *産婦の進歩*, 63 : 1-5, 2011.
 - 13) Buchweitz O, Matthias S, Muller-Steinhardt M, et al. : Laparoscopy in patients over 60 years old: a prospective, randomized evaluation of laparoscopic versus open adnexectomy. *Am J Obstet Gynecol*, 193 : 1364-1368, 2005.
 - 14) Medeiros LR, Rossa DD, Bozzetti MC, et al. : Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumor. *Cochrane Database Syst Rev*, 15 : CD004751, 2009.
 - 15) Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, et al. : Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer : a randomized trial. *Lancet Oncol*, 11 : 763-771, 2010.
 - 16) Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, et al. : The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg*, 86 : 781-785, 1998.
 - 17) Mayol J, Martinez-Sarmiento J, Francisco J, et al. : Complications of laparoscopic cholecystectomy in the ageing patient. *Age Aging*, 26 : 77-81, 1997.
 - 18) Smith N, Max MH : Gallbladder surgery in patients over 60 : Is there an increased risk? *South Med J*, 80 : 472-474, 1987.
 - 19) Brunt LM, Quasebarth MA, Dunnegan DL, et al. : Outcomes analysis of laparoscopic cholecystectomy in the extremely elderly. *Surg Endosc*, 15 : 700-705, 2001.
 - 20) 中嶋 潤, 佐々木 章, 大淵 徹, 他 : 高齢者に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術の検討. *胆道*, 23 : 756-761, 2009.
 - 21) 急性胆道炎の診療ガイドライン作成出版委員会 : 科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン. 第1版. p163, 医学図書出版, 東京, 2005.
 - 22) 小濱和貴, 酒井義治 : 内視鏡下消化器癌手術の発展と高齢者の手術適応・予後. *Geriatr Med*, 47 : 593-598, 2009.
 - 23) 干場 勉, 八木原 亮, 平吹信弥, 他 : 高齢者における腹腔鏡下手術の検討 Laparoscopic surgery in the elderly. *日産婦内視鏡会誌*, 16 : 158-160, 2000.
 - 24) 西脇邦彦, 山下 剛, 片山英人, 他 : 高齢者の腹腔鏡手術. *北海道産婦会誌*, 53 : 41-45, 2009.
 - 25) Jeon SW, Choi JS, Lee JH, et al. : Is laparoscopic surgery safe in women over 70 years old with benign gynecological disease? *J Obstet Gynaecol Res*, 37 : 601-605, 2011.
 - 26) 伊東宏絵, 井坂恵一, 保坂 真, 他 : 高年齢者の卵巣腫瘍における腹腔鏡下手術の有用性についての検討. *日産婦会誌*, 52 : 749-755, 2000.

【原 著】

糖尿病合併妊娠および妊娠糖尿病の周産期帰結に関する検討

園 山 綾 子, 谷 村 憲 司, 森 實 真 由 美, 小 嶋 伸 恵
山 田 秀 人

神戸大学大学院医学系研究科外科系講座産科婦人科学分野

(受付日 2011/9/2)

概要 近年, 妊婦を取り巻く生活環境の変化から糖尿病 (DM) 合併妊娠および妊娠糖尿病 (GDM) 症例が増加している。われわれは, 糖尿病専門医とともに積極的にインスリンを用いて血糖コントロールを行いながら周産期管理を行っている。DM合併妊娠およびGDM症例の周産期帰結を検討した。対象は2005年1月から2010年9月までに管理を行ったDM合併妊娠 65例, GDM 65例の合計130例で, 1型DM 合併31例, 2型DM 合併34例, 旧基準を満たすGDM (旧GDM) 40例, 旧基準に入らず新基準のみを満たすGDM (新GDM) 25例の4病型で, 周産期帰結などを後方視的に比較した。全症例背景は, 母体年齢 (平均 $\pm$ SD); 33.3 ± 5.2 歳, 分娩週数; 38.0 ± 2.3 週, 児出生体重; 2906.2 ± 649.3 g, 帝王切開率; 43.7% (52/119例) であった。1型DMでは, heavy for date (HFD) 児や肩甲難産の比率が有意に高かった。これは, 1型DMはHbA1cやグリコアルブミン (GA) の平均値が他の病型よりも有意に高く, また体重が妊娠前より10kg以上の増加を認めた体重コントロール不良例が多かったことと関係すると考えられる。他に, 2型DMは高血圧合併や妊娠高血圧症候群, 肥満合併が多い傾向にあった。新GDM症例においてもHOMA-R 2.5以上のインスリン抵抗性を示す症例を認め, HFD児は3例に食事療法に加えてインスリン療法が必要であった症例も3例認めた。1型DM合併妊娠では2型DM, GDMと比べて血糖コントロールに苦慮する症例も多く, より慎重な管理が必要であると考えられた。〔産婦の進歩64 (1) : 9-16, 2012 (平成24年2月)〕

キーワード: 糖尿病合併妊娠, 妊娠糖尿病, 周産期予後

【ORIGINAL】

Perinatal outcome in women with diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus

Ayako SONOYAMA, Kenji TANIMURA, Mayumi MORIZANE, Nobue KOJIMA
and Hideto YAMADA

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

(Received 2011/9/2)

Synopsis Changes in maternal lifestyle are likely to influence the morbidity in pregnancies complicated with gestational diabetes mellitus (GDM) and diabetes mellitus (DM). We retrospectively assessed pregnancy outcomes among women with type-1 and type-2 DM ($n=65$) and GDM ($n=65$) who gave births during the period between January 2005 and September 2010. The GDM group comprised 25 GDM women who satisfied the new GDM diagnostic criteria and 40 GDM women who satisfied the old GDM diagnostic criteria. Pregnant women who satisfied the new GDM diagnostic criteria but not the old GDM diagnostic criteria were designated as new GDM women in this study. Results showed that type-1 DM women had higher levels of glycated hemoglobin (HbA1c) and glycoalbumin (GA) than the other women. Moreover, type-1 DM women had significantly higher frequencies of delivering infants who were heavy for date (HFD) or had shoulder dystocia than the other women. Type 2 DM women had significantly higher frequencies of obesity and hypertension than the other women. Three new GDM women showed high insulin resistance (homeostasis model assessment ratio [HOMA-R] ≥ 2.5), and received diet therapy and insulin injections. Type-1 DM women had high risks of adverse pregnancy outcomes because of hyperglycemia that could not be well controlled in these women. [Adv Obstet Gynecol, 64 (1) : 9-16, 2012 (H24.2)]

Key words : GDM (gestational diabetes mellitus), diabetes mellitus complicated pregnancy, perinatal outcome

緒 言

近年，わが国においては生活習慣の欧米化，女性の社会進出と晩婚化に伴い高齢妊婦が増加してきており，それに伴い肥満妊婦や生活習慣病合併妊婦が増加してきている．そのような妊婦を取り巻く環境の変化により糖尿病合併妊娠および妊娠糖尿病も増加している．われわれは糖尿病専門医とともに食事指導またはインスリンを用いて積極的な血糖コントロールを行いつつ妊娠管理を行っている．今回，糖尿病合併妊娠（以下，DMと略す）および妊娠糖尿病（以下，GDMと略す）の周産期帰結を比較検討した．

対象と方法

2005年1月から2010年9月の間に，神戸大学医学部附属病院周産母子センターにて分娩まで管理した2196症例および流産170症例のうち，DM合併妊娠65例，GDM65例の合計130例を対象とした．なお，管理方法は当科における指針（表1）にのっとり，DMは全例でGDMは55例で，糖尿病専門医とともに周産期管理を行った．またGDMに関しては，2010年6月に診断基準（表2）が変更された¹⁾ことを受け，変更前には該

当しなかったが，変更後の基準ではGDMと診断される16例に関しても診療記録より抽出し，2010年6月以降の症例と合わせて検討した．それらを1型DM（31例），2型DM（34例），旧診断基準でGDMと診断される群（旧GDM）（40例）および旧基準では該当しないが新基準でGDMと診断される群（新GDM）（25例）の4病型に分類した．症例背景および周産期帰結としてそれぞれの分娩週数や分娩様式，児出生体重や合併症等について後方視的に比較検討を行った．さらに，診療録でHbA1c値および増加体重を確認できる症例（全116例）では，妊娠中のHbA1c最高値および増加体重による周産期異常の頻度を比較し，またGDM（新旧合わせて全65例）におけるインスリン治療の有無による出生状況や血糖コントロールの程度等に関しても比較検討を行った．

統計解析は4群間の比較はKruskal-Wallis testとChi-squared testを用い（表3），2群間の比較はMann-Whitney U test, Chi-squared testおよびFisher testを用いて（表4，5），いずれも $p<0.05$ を有意差ありとした．

表1 当科におけるDM，GDMの妊娠中の管理

・ 自己血糖測定；1日7検（毎食前後および眠前）
・ コントロール目標：空腹時血糖100mg/dl以下、食後2時間血糖120mg/dl以下
・ 治療方針
食事療法（①妊娠初期，②中期，③末期、体重(kg)は標準体重を用いる）
非肥満妊婦：①25～30kcal/kg + 50kcal，②25～30kcal/kg + 250kcal， ③25～30kcal/kg + 450kcal
肥満妊婦（BMI25以上）：①25～30kcal/kg，②25～30kcal/kg， ③25～30kcal/kg
血糖コントロール不良であれば
6分割食の食事療法（3回の食事をほぼ半分あるいは2:1に分割）
さらに不良であれば
インスリン治療（超速効型、場合により中間型インスリンも併用）
1型DMではCSII（Continuous Subcutaneous Insulin Infusion）

表2 妊娠中に発見される耐糖能異常の診断基準

※旧基準

75gOGTTで

空腹時血糖値 $\geq 100\text{mg/dL}$, 1時間値 $\geq 180\text{mg/dL}$, 2時間値 $\geq 150\text{mg/dL}$
の3点のうち、2点以上を満たしたもの

※新基準

1) 妊娠糖尿病 (GDM)

75gOGTTにおいて次の基準の1点以上を満たした場合

1. 空腹時血糖値 $\geq 92\text{mg/dl}$ (5.1mmol/l)
2. 1時間値 $\geq 180\text{mg/dl}$ (10.0mmol/l)
3. 2時間値 $\geq 153\text{mg/dl}$ (8.5mmol/l)

2) 妊娠時に診断された明らかな糖尿病

以下のいずれかを満たした場合

1. 空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dl}$
2. HbA1c(NGSP) $\geq 6.5\%$ (HbA1c(JDS) $\geq 6.1\%$)^{註1}
3. 確実な糖尿病網膜症が存在する場合
4. 随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$ あるいは75gOGTTで2時間値 $\geq 200\text{mg/dl}$ の場合

*いずれの場合も空腹時血糖がHbA1cで確認

註1. NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program

JDS: Japan Diabetes Society

結 果

症例の背景であるが、全症例の平均年齢(平均 $\pm$ SD)は 33.3 ± 5.2 歳であり、妊娠転帰の内訳は、正期産は93例(72%)、早産26例(20%)、自然流産6例(4.6%)、人工流産5例(3.8%)であった。生産例119例において、分娩週数は 38.0 ± 2.3 週、出生体重は $2906.2 \pm 649.3\text{g}$ 、臍帯動脈血pHは 7.299 ± 0.070 であり、Apgar scoreの中央値(範囲)は1分値8点(0~9点)、5分値9点(1~10点)であった。分娩様式に関しては、自然経陰分娩が54例(45%)、吸引分娩は13例(11%)、選択的帝王切開は26例(22%)で、緊急帝王切開が26例(22%)であった。帝王切開の適応別では、胎児機能不全が7例、分娩停止・児頭骨盤不均衡が7例、前期破水・陣痛抑制不可が7例、双胎妊娠6例、前置胎盤5例、常位胎盤早期剥離2例、高血圧・妊娠高血圧症候群1例、骨盤位1例、糖尿病性網膜症悪化も1例あった。反復帝王切開は15例であった。

次に、1型、2型DMおよび旧、新GDMの4病型において、背景および周産期帰結を比較検討した。年齢は1型が、2型および旧GDMと比較して有意に低かった。2型DMでは家族歴のある症例が62%であり、他の3病型が30%前後で

あるのに比較して有意に多く、また肥満症例(非妊時BMI 25以上)も53%に認められた。これは1型に比較して有意に多く、また新GDMに比較しても多い傾向にあった($p=0.055$)。旧GDMも肥満症例を43%に認め1型に比較して有意に多かった。出生体重は1型が、他の3病型と比較して重い傾向にあり最高は4642gであったが有意差はなかった($p=0.069$)。また臍帯動脈血pHも有意差はないものの1型が他の3病型よりも低い傾向にあった($p=0.096$) (表3-1)。

続いて、4病型の分娩様式と治療方法を表3-2に示す。分娩様式に関しては有意差はなかった。1型DMの治療方法は、2009年以降はほぼ全例にCSII (continuous subcutaneous insulin infusion)を導入している。2型DMの91%、および旧GDMの70%にインスリン治療を行っており、いずれも超速効型インスリンを用い必要な症例には中間型インスリンも用いている。新GDMのうち3例(12%)にインスリン治療を導入しているが、これらはいずれも診断基準変更後の症例である。

血糖コントロールについてHbA1cやグリコアルブミン(GA)値を用いて比較検討した。1型DMにおけるHbA1cおよびGA値は他の3病型

表3-1 4病型における背景および周産期帰結の比較

	1型	2型	旧GDM	新GDM	p値
症例数 (新生児数)	31 (25)	34 (30)	40 (45)	25 (26)	
年齢 (平均)	31.0±4.1歳 ^{a, b}	34.5±5.7歳 ^a	34.3±5.0歳 ^b	32.9±5.4歳	<0.01
DM家族歴あり	10 (32%) ^c	21 (62%) ^{c, d, e}	15 (38%) ^d	6 (24%) ^e	<0.05
非妊時BMI 25以上	6 (19%) ^{f, g}	18 (53%) ^f	17 (43%) ^g	7 (28%)	<0.05
分娩週数 (平均)	38.3±2.4週	38.5±1.5週	37.4±2.6週	37.8±2.5週	N. S.
出生体重 (平均) [範囲]	3206±684g [1494-4642g]	2860±486g [1980-3896g]	2760±694g [1070-4242g]	2924±638g [794-3856g]	N. S.
新生児仮死	3 (12%)	3 (10%)	13 (29%)	5 (19%)	N. S.
臍帯動脈血pH (平均)	7.27±0.08	7.30±0.08	7.31±0.07	7.31±0.05	N. S.
妊娠転帰					
正常産	23 (74%)	24 (71%)	27 (68%)	19 (76%)	N. S.
早産	2 (6.5%)	5 (15%)	13 (33%)	6 (24%)	N. S.
自然流産	3 (9.7%)	3 (8.8%)	0	0	

a, b, e, f p<0.01

c, d, g p<0.05

表3-2 4病型における背景および周産期帰結の比較

	1型	2型	旧GDM	新GDM	p値
分娩様式					
選択的帝王切開	7 (28%)	4 (14%)	11 (28%)	4 (16%)	N. S.
緊急帝王切開	4 (16%)	8 (28%)	11 (28%)	3 (12%)	N. S.
治療方法					
食事療法+超速効型 インスリン	4 (13%)	18 (53%)	22 (55%)	2 (8%)	
食事療法+超速効型 +中間型インスリン	7 (22%)	13 (38%)	5 (12.5%)	1 (4%)	
食事療法+超速効型 +持効型インスリン	8 (26%)	0	1 (2.5%)	0	
食事療法+CSII	12 (39%)	0	0	0	
食事療法のみ	0	3 (9%)	12 (30%)	12 (48%)	
治療なし	0	0	0	10 (40%)	

表3-3 4病型における背景および周産期帰結の比較

	1型	2型	旧GDM	新GDM	p値
妊娠中 HbA1c (平均)	6.5±1.2% ^{a, b, c}	6.0±1.1% ^{a, d}	5.6±0.6% ^{b, e}	5.1±0.4% ^{c, d, e}	<0.01
妊娠中 GA (平均)	18.1±3.3% ^{f, g, h}	14.8±3.3% ^f	13.3±2.0% ^g	13.6±1.5% ^h	<0.01
初期HbA1c 6.1%以上	11 (35%) ⁱ	17 (50%) ^{j, k}	9 (23%) ^{j, l}	0 ^{i, k, l}	<0.01
HOMA-R 2.5以上	3 (9.7%)	11 (32%)	9 (23%)	6 (24%)	N. S.
Insulinogenic Index 0.4未満	ND	3 (8.8%)	4 (10%)	8 (32%)	
妊娠中のHbA1c 6.0%未満で管理可能例	5 (20%) ^{m, n}	9 (31%) ^{o, p}	27 (68%) ^{m, o}	22 (88%) ^{n, p}	<0.01
妊娠中 体重増加 10kg未満	6 (24%) ^{q, r}	21 (72%) ^q	29 (73%) ^{r, s}	12 (48%) ^s	<0.01
DM合併症					
網膜症	4	2	0	0	
腎症	3	2	0	0	

b, c, d, e, f, g, h, i, k, m, n, o, p, q, r p<0.01

ND ; Not Done

a, j, l, s p<0.05

より有意に高く、1型DMでは血糖コントロールがより不良であった。妊娠中のHbA1c値が6.0%未満でコントロールできた症例は、DMに比べて旧GDMや新GDMでは有意に多く血糖コントロールはより良好であった。新GDMでも、24%がHOMA-R 2.5以上でインスリン抵抗性を示した。妊娠中の体重増加が10kg未満にコントロールできた割合は1型DMで有意に少なく、他の3病型に比べて体重コントロールがより不良であった（表3-3）。

母体合併症としての高血圧や妊娠高血圧症候群は2型DMで32%に認めており、1型と比較して有意に多かった。また旧GDMも20%に認め、1型と比較して有意に多かった。一方、出生体重が+1.5SD以上のheavy for date (HFD) 児および肩甲難産は、1型DMで他の3病型に比して有意に多かった。新GDMで3例（12%）（うち2例はインスリン抵抗性を示した症例）がHFD児を出生した。3例とも通常の食事療法のみで分割食やインスリン療法は行っていない症例であった。心室中隔肥厚は1型の16%に認め2型と比較して有意に多く、新GDMと比較して多い傾向にあった（ $p=0.051$ ）。また新生児死亡を新GDMの1例に認めた。妊娠28週で妊娠高血圧症

候群、常位胎盤早期剥離を発症し、緊急帝王切開で794g、Apgar score 0点（1分値）/1点（5分値）の児を出生したが、重症仮死、脳出血から生後7時間で死亡となった（表3-4）。

続いて、妊娠中のHbA1c最高値および増加体重による周産期異常の頻度の比較では、HFD児および心室中隔肥厚はHbA1c最高値が6.0%以上の群および体重増加10kg以上の群で有意に多かった。高血圧、妊娠高血圧症候群はHbA1c最高値が6.0%以上の群で多い傾向にあった。肩甲難産5例に関しては、全例が増加体重10kg以上の群であった（表4）。

GDM（全65例）におけるインスリン治療の有無による出生状況や血糖コントロールの比較検討では、インスリン治療群のHbA1c値は非治療群と比べて有意に高かったが、出生体重や臍帯動脈血pH等に有意な差は認めなかった。妊娠中の体重増加が10kg未満の症例数はインスリン治療群では非治療群と比べて有意に多かった（表5）。

考 察

糖尿病妊婦では、児合併症、母体合併症を予防するために厳格な血糖コントロールが必要とされる。当院においては、とくに1型DM

表3-4 4病型における背景および周産期帰結の比較

	1型	2型	旧GDM	新GDM	p値
母体合併症					
高血圧、 妊娠高血圧症候群	1 (3.2%) ^{a, b}	11 (32%) ^a	8 (20%) ^b	4 (16%)	<0.05
肩甲難産	5 (20%) ^{c, d, e}	0 ^c	0 ^d	0 ^e	<0.01
分娩停止、 児頭骨盤不均衡	0	3 (10%)	2 (5.0%)	1 (4.0%)	N.S.
微弱陣痛	1 (4.0%)	1 (3.4%)	3 (7.5%)	0	N.S.
胎児機能不全	3 (12%)	2 (6.7%)	4 (8.9%)	1 (3.8%)	N.S.
児合併症					
出生体重+1.5SD以上	9 (36%) ^{f, g, h}	3 (10%) ^f	3 (6.7%) ^g	3 (12%) ^h	<0.01
巨大児（4kg以上）	3 (12%)	0	2 (4.4%)	0	N.S.
子宮内胎児発育遅延 （-1.5SD以下）	0	3 (10%)	1 (2.2%)	3 (12%)	N.S.
低血糖（35mg/dl以下）	5 (20%)	4 (13%)	10 (22%)	2 (7.7%)	N.S.
心室中隔肥厚	4 (16%) ⁱ	0 ⁱ	3 (6.7%)	0	<0.05
外傷（SAHや頭血腫）	2 (8.0%)	0	0	0	N.S.
新生児死亡	0	0	0	1 (3.8%)	N.S.

a, d, g $p<0.01$

b, c, e, f, h, i $p<0.05$

表4 妊娠中のHbA1c最高値および増加体重による周産期異常の頻度の比較

	HbA1c最高値			増加体重		
	6.0%未満	6.0%以上	p値	10kg未満	10kg以上	p値
症例数（新生児数）	61(66)	55(57)		77(83)	39(40)	
インスリン使用頻度	49%	93%	<0.01	66%	74%	N.S.
母体合併症						
高血圧、妊娠高血圧症候群	7 (11%)	14 (25%)	0.051	15 (19%)	6 (15%)	N.S.
肩甲難産	1 (1.6%)	4 (7.3%)	N.S.	0	5 (13%)	<0.01
分娩停止、児頭骨盤不均衡	3 (4.9%)	3 (5.5%)	N.S.	4 (5.2%)	2 (5.1%)	N.S.
微弱陣痛	3 (4.9%)	2 (3.6%)	N.S.	5 (6.5%)	0	N.S.
胎児機能不全	3 (4.9%)	4 (7.3%)	N.S.	5 (6.5%)	2 (5.1%)	N.S.
児合併症						
出生体重 +1.5SD以上	4 (6.1%)	14 (25%)	<0.01	7 (8.4%)	11 (28%)	<0.01
巨大児 (4kg以上)	1 (1.5%)	4 (7.0%)	N.S.	2 (2.4%)	3 (7.5%)	N.S.
子宮内胎児発育遅延 (-1.5SD以下)	3 (4.5%)	4 (7.0%)	N.S.	6 (7.2%)	1 (2.5%)	N.S.
低血糖 (35mg/dl以下)	10 (15%)	12 (21%)	N.S.	13 (16%)	9 (23%)	N.S.
心室中隔肥厚	1 (1.5%)	6 (11%)	<0.05	2 (2.4%)	5 (13%)	<0.05
外傷 (SAHや頭血腫)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	N.S.	1 (1.2%)	1 (2.5%)	N.S.

表5 GDM（全65妊婦65妊娠）におけるインスリン治療の有無による比較

	インスリン治療なし	インスリン治療あり	p値
症例数（新生児数）	34 (37)	31 (34)	
非妊時BMI 25以上	12 (35%)	12 (39%)	N.S.
出生体重（平均）	2920.4±648.0 g	2721.2±677.2 g	N.S.
新生児仮死	9 (24%)	8 (24%)	N.S.
臍帯動脈血pH（平均）	7.303±0.065	7.316±0.067	N.S.
経膈分娩	14 (41%)	16 (52%)	N.S.
HbA1c（平均）	5.20±0.49%	5.57±0.60%	<0.05
GA（平均）	13.0±1.5%	13.5±1.9%	N.S.
妊娠中 体重増加 10kg未満	17 (50%)	25 (80%)	<0.01
HOMA-R（平均）	3.76±4.83	2.05±1.22	N.S.
HOMA-R 2.5以上	8 (24%)	7 (23%)	N.S.
HOMA-β（平均）	954.6±334.6	274.1±359.0	N.S.
Insulinogenic index(II)（平均）	0.71±0.78	0.64±0.29	N.S.
II 0.4未満	9 (26%)	2 (6.5%)	<0.05
出生体重 +1.5SD以上	5 (14%)	1 (2.9%)	N.S.
子宮内胎児発育遅延 (-1.5SD以下)	2 (5.4%)	2 (5.9%)	N.S.
低血糖	7 (19%)	5 (15%)	N.S.

ではCSII (continuous subcutaneous insulin infusion) も用いて嚴重に血糖コントロールを行っているが、HbA1cやGAの値が有意に他の3病型よりも高く、また体重が10kg以上増加する体重コントロール不良例も多く、HFD児や肩甲難産、心室中隔肥厚をきたした例が有意に多い結果となった。Lapollaらの報告でも、1型DM合併妊娠ではHbA1cが高くかつ低血糖やケトアシドーシスをきたす頻度が高いため周産期予後が不良であるとしている²⁾。ただしわれわれの検討では、血管病変合併により増加するとされている妊娠高血圧症候群やlight for date児³⁾の頻度は1型DMでは低く、DMによる血管梗塞や硬化などの血管障害にまで至る重篤な症例は適切なインスリン治療により防げていたと考える。とくに1型DM合併妊婦に対しては周産期合併症について十分に教育を行い、低血糖症状に注意を払いつつ嚴重に血糖コントロールしていくことが大切である。一方、積極的なインスリン治療によりかえって体重増加をきたすことがしばしば問題になる。妊娠中は血糖が第一義であることは明らかで、しかも期間も限られているので体重増加が多少過大でもやむを得ないと考えて良いかもしれないが、血糖が良好に保たれても体重増加が大きいとHFDが生じやすいことは十二分に注意して、食事療法の見直しや妊娠中の適正な運動療法等を検討していく必要がある⁴⁾。実際、海外では2型DMに対する運動療法を応用してGDM high risk妊婦に対する運動療法ガイドライン考案が試みられており⁵⁾、1型DM合併妊娠にも応用できればHFD等の合併症減少に有用であるかもしれない。

2型DM合併妊娠では、肥満や高血圧、妊娠高血圧症候群合併例を多く認めた。一般的には2型DMではもともと肥満や高齢妊娠例が多いことに起因するものと思われ、当院における検討でも2型DMの年齢は1型DMの年齢よりも有意に高かった。2型DMでは、子宮内胎児死亡や新生児死亡率が上昇するという報告²⁾もあるが、本検討では1型DMほどには周産期合併症を認めず、子宮内胎児死亡や新生児死亡例は認

められず、妊娠中の血糖コントロールにより周産期合併症の発症を抑制できている可能性がある。血糖コントロールについて、穴澤らは妊娠中の平均HbA1cが6.0%を超える血糖コントロール不良例ではHFD児が50%に達したと報告しており⁴⁾、またRayらはDM症例におけるHFD児は37.2%、GDM症例の15.9%よりも有意に高かったと報告している。さらに、肩甲難産に関し、DM症例では4.1%、GDM症例では3.0%と報告している⁶⁾。当院におけるDM症例のHFD率は22%、肩甲難産率は9%であり、Rayらの報告よりも肩甲難産の率はやや高めであったがHFD児率は低かった。さらに当院における旧GDM症例のHFD児率は7.5% (3/40例)、肩甲難産症例は認めておらず、先述のRayらの報告と比較すると当院におけるGDMのコントロールは良好と考えて良いと思われる。

GDMとは旧基準では、妊娠中に発生したか、または初めて認識された耐糖能低下とされていた^{7,8)}。しかし、DMの診断に至らない軽症の耐糖能異常においてもDMに伴う合併症の頻度が上昇することが知られており⁹⁾、それを踏まえて2010年にGDMの診断基準が変更となった¹⁾。診断基準変更に伴って新たにGDMと診断される症例を診療録より後方視的に抽出したところ、HOMA-R $\geq$ 2.5でインスリン抵抗性が高いと考えられる症例を6例認め、うち2例はHFD児になっており、これらの症例はインスリン加療が必要であった可能性が高いと考えられる。

前述のように、当院のGDM症例におけるHFD児や肩甲難産の率からみた予後は比較的良好であった。それに加え、GDM症例のインスリン治療群、非治療群の比較で、インスリン治療群においてHbA1c値が有意に高値であったにもかかわらず周産期帰結に関して両群間で有意な差を認めなかったことから、当院で行っているGDM症例に対する積極的なインスリン加療が良好な結果をもたらしている可能性がある。そのなかには、新GDM症例に対してインスリン加療を行った3例も含まれている。新GDM症例3例はいずれもDMの家族歴を有し、

とくに食後血糖が高い(140~170mg/ml)状態であったために食事療法に加えてインスリン療法も行い血糖コントロール良好となった症例である。今後も新GDMも含めて血糖コントロールの不良な症例にはインスリン加療を行い、産科合併症の予防を目指していく必要があると考えられる。

O' SullivanらのGDMの追跡調査によれば、分娩後いったん正常化した症例の約半数が25年後には糖代謝異常を認め、36.4%はDMを発症していたと報告している¹⁰⁾。したがって、新基準でのGDM、とくにインスリン抵抗性の高い症例においても慎重なフォローアップが必要で、当院でも今後、新GDM症例に対して分娩後も引き続いてのフォローアップを行い将来的にDM発症率の検討を行っていく予定である。

総 括

DM合併妊娠およびGDMの周産期帰結について検討した。1型DMは、他の病型と比較して有意にHbA1cやGAの値が他の3病型よりも高く、また体重が10kg以上増加する体重コントロール不良症例が多かったため、有意にHFD児や肩甲難産、心室中隔肥厚をきたす率が高かった。今後もこの結果を踏まえて周産期帰結改善のために1型DM合併妊娠では厳格な食事指導とともにCSII等を用いての厳重な血糖コントロールを行っていく必要があると思われる。GDMに関しては、とくに新基準導入により旧基準ではGDMに含まれなかった症例もGDMに含まれることになるが、インスリン加療を行わずにHFD児をきたした例も認めていることから、当科では引き続き必要症例にインスリン加療を行っていく方針である。

文 献

- 1) 妊娠糖尿病診断基準検討委員会：妊娠糖尿病診断基準変更に関する委員会報告(解説)。糖尿病と妊娠, 10 : 21, 2010.
- 2) Lapolla A, Dalfra MG, Cianni G, et al. : A multicenter italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 18 : 291-297, 2008.
- 3) Howarth C, Gazis A, James D : Associations of Type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabet Med*, 24 : 1229-1234, 2007.
- 4) 穴澤園子, 壺保敦子, 加藤清恵, 他 : 東京都済生会中央病院における糖尿病妊婦管理の経験から。糖尿病と妊娠, 7 : 157-162, 2007.
- 5) Oostdam N, van Poppel M, Eekhoff E, et al. : Design of FitFor2 study : the effects of an exercise program on insulin sensitivity and plasma glucose levels in pregnant women at high risk for gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth*, 9 : 1-9, 2009.
- 6) Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, et al. : Maternal and neonatal outcome in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *QJM*, 94 : 347-356, 2001.
- 7) 妊娠耐糖能異常の診断と管理に関する検討小委員会：周産期委員会報告(妊娠糖尿病について)。日産婦会誌, 47 : 609-610, 1995.
- 8) Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, et al. : Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Prac*, 55 : 65-85, 2002.
- 9) 豊田長康：妊娠糖尿病の定義と診断基準。産婦の実際, 49 : 157-164, 2000.
- 10) O' Sullivan JB, Mahan CM : Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*, 13 : 278-285, 1964.

【原 著】

高血圧合併妊婦の臨床経過が周産期予後に及ぼす影響に関する検討

平久進也¹⁾, 山崎峰夫^{1,2)}, 牧原夏子¹⁾, 谷村憲司¹⁾陌間亮一¹⁾, 森田宏紀¹⁾, 山田秀人¹⁾

1) 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

2) 同・地域社会医学・健康科学講座総合臨床教育・育成学分野

(受付日 2011/9/26)

概要 【目的】高血圧合併妊娠における児の転帰と患者背景との関わりを明らかにしようとした。

【方法】2006年1月から2010年12月までに当院で分娩した高血圧合併妊娠42症例を、血圧が軽症域であったMHT群22例、重症高血圧となったSHT群9例、そして加重型妊娠高血圧腎症を発症したSP群11例に分類し、臨床事象や母体背景を後方視的に群間で比較した。なお、子宮内胎児死亡、新生児死亡、出生体重1500g未満、出生児体重-2.0SD以下、重症新生児仮死（5分後Apgar値3点以下）のいずれかを児転帰不良とした。【成績】児転帰不良であったのはMHT、SHT、SP群それぞれ1例（4.5%）、5例（55.6%）、2例（18.2%）であり、3群間に有意差を認めた（ $p=0.005$ ）。なお、児転帰不良症例のうち子宮内胎児死亡の2例はいずれもSHT群に、新生児死亡の1例はSP群であった。帝王切開率はMHT群：6/22（27.2%）、SHT群：4/7（57.1%）（IUFDの2例は除く）、SP群：9/11（81.8%）（ $p=0.007$ ）であった。分娩週数の中央値はMHT群：38週0日、SHT群：35週5日、SP群：35週0日（ $p=0.007$ ）であった。出生児体重の中央値はMHT群：2917g、SHT群：1980g、SP群：2074g（ $p=0.009$ ）であった。その他母体年齢、非妊娠時・分娩時BMI、妊娠初期の降圧薬使用頻度については有意差を認めなかった。ただし、児転帰不良例と良好例間では妊娠20週未満の降圧薬療法開始例の頻度に有意差があった（8例中7例（88%）対34例中11例（32%）、 $p=0.015$ ）。【結論】高血圧合併妊娠においては、高血圧のみの重症化も妊娠高血圧腎症の発症と同様周産期予後を悪化させる因子である。また妊娠20週以前の降圧薬療法適応症例は児予後のハイリスクであると考えられる。〔産婦の進歩64（1）：17-22，2012（平成24年2月）〕

キーワード：高血圧、妊娠高血圧症候群、加重型妊娠高血圧腎症

【ORIGINAL】

A study of maternal progress during pregnancy complicated by chronic hypertension resulting in poor perinatal outcomes

Shinya TAIRAKU¹⁾, Mineo YAMASAKI^{1,2)}, Natsuko MAKIHARA¹⁾, Kenji TANIMURA¹⁾
Ryoichi HAZAMA¹⁾, Hiroki MORITA¹⁾ and Hideto YAMADA¹⁾

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

2) Department of Community Medicine and Social Healthcare Science, Division of Integrated Medical Education,
Kobe University Graduate School of Medicine

(Received 2011/9/26)

Synopsis Chronic hypertension is a major medical complication during pregnancy that may result in poor perinatal outcome. Most cases with jeopardized offspring are considered to have preeclampsia superimposed on a preexisting hypertensive state. In Japan, during gestation, worsening of hypertension without proteinuria is not categorized as superimposed preeclampsia. However, pregnancies complicated by worsened hypertension may have poor perinatal outcomes like those with superimposed preeclampsia. This study aimed to clarify the differences between these 2 conditions with regard to perinatal outcomes. The study subjects included 42 pregnant women with chronic hypertension. Retrospective analyses were performed using medical records and the subjects were classified into the following 3 groups. The mild hypertension group (n=22), in

which patients remained mildly hypertensive throughout pregnancy; the severe hypertension group (n=9), in which patients become severely hypertensive after 20 weeks of gestation; and the superimposed preeclampsia group (n=11). Clinical parameters of the patients were compared among the groups. In this study, poor perinatal outcomes were defined as intrauterine fetal death, neonatal death, birth weight less than 1500 g, growth restriction less than -2.0 SD, or severe neonatal asphyxia with an Apgar score of 3 or less. No statistical differences were observed for maternal age, pregestational BMI (body mass index) and BMI just before delivery among the groups. However, in cases with poor perinatal outcomes, the rate at which antihypertensive medication was used during the early half of gestation was higher than in cases without poor perinatal outcomes (88% vs. 32%, $p=0.015$), although this rate was not associated with the final state of the mothers. In the severe hypertension group, gestational age at delivery was significantly earlier than that in the mild hypertension group. The rates of both cesarean section and poor perinatal outcomes were significantly higher in the former than that in the latter groups. However, no statistical differences were observed in these parameters between the severe hypertension and the superimposed preeclampsia groups. This study suggests that antihypertensive therapy during the first half of gestation may be a predictive factor of poor perinatal outcomes. Furthermore, we suggest that the worsening of hypertension without development of proteinuria during pregnancy and superimposed preeclampsia may be a warning state of poor perinatal outcomes. [Adv Obstet Gynecol, 64(1) : 17-22, 2012 (H24.2)]

Key words : hypertension, pregnancy induced hypertension, superimposed preeclampsia

緒 言

高血圧合併妊娠とは、偶発合併症としての高血圧性疾患を有する女性の妊娠で、妊娠前または妊娠20週以前に140/90mmHg以上の高血圧を認めるもの、あるいは分娩後も12週以降に高血圧が持続する場合をいう。発症頻度は高齢になるほど増加し、20～29歳で1.9%、30～39歳で5.7%とされ、最近では高年妊婦や肥満妊婦の増加に伴い高血圧合併妊娠の頻度は3%と増加している¹⁾とされる。

高血圧合併妊娠症例で妊娠経過中に新たに蛋白尿が発現した場合や、もともと存在していた高血圧と蛋白尿が妊娠中に増悪した場合には妊娠高血圧症候群 (PIH : pregnancy induced hypertension) の1病型である加重型妊娠高血圧腎症と診断される¹⁾。加重型妊娠高血圧腎症は児予後の悪化要因であり、厳重な管理が求められる²⁾。一方、わが国における定義・分類では、蛋白尿がなく高血圧の増悪のみがみられる場合はPIHの範疇に含まれないが、そのような病態の児予後について加重型妊娠高血圧腎症と対比したうえでの十分な検討はなされていない。そこで、われわれは高血圧合併妊娠症例の臨床的背景や妊娠経過が児予後にどのような影響を及ぼすかについて後方視的検討を行った。

方 法

2006年1月から2010年12月までに神戸大学医学部附属病院で分娩した単胎の高血圧合併妊娠42症例を対象とした。妊娠前から本態性または二次性高血圧の診断を受けていたか、または妊娠20週未満の時期に24時間以上の間隔で2回以上高血圧が確認されたものを高血圧合併妊娠とした。

1st trimester～妊娠20週未満において血圧が重症高血圧域 (収縮期血圧 : $160\text{mmHg} \leq$ and/or 拡張期血圧 : $110\text{ mmHg} \leq$) であった場合や軽症高血圧域 (収縮期血圧 : $140 \sim 160\text{mmHg}$ and/or 拡張期血圧 : $90 \sim 110\text{mmHg}$) でも産婦人科医が臓器保護の目的で適応があると判断した症例に対しては降圧薬療法が実施され、いずれの症例も血圧は正常化ないし軽症高血圧域に安定した。これらの症例を妊娠20週以降の経過によって次の3群に分けた。1) MHT (mild hypertension) 群 : 妊娠初期を除き、血圧は軽症高血圧域を超えずにコントロールできた症例 (22例)、2) SHT (severe hypertension) 群 : 血圧が重症高血圧域に増悪した症例 (9例)、3) SP (superimposed preeclampsia) 群 : 加重型妊娠高血圧腎症となった症例 (11例)。1st trimesterの血圧が重症高血圧域であった8例は、最終的に7例がMHT群、1例がSHT群に分類さ

れた。1st trimesterの血圧が正常ないし軽症域であった34例はMHT群, SHT群, SP群それぞれ15例, 8例, 11例と分類された(図1)。これらの群間で児の転帰について臨床事象や母体背景とともに後方視的に比較した。なお, 「児転帰不良」とは, 本研究においては子宮内胎児死亡, 新生児死亡, 出生体重1500g未満, 出生児体重-2.0SD以下, 重症新生児仮死(5分後Apgar値3点以下)のいずれかに該当するものとした。比較検定にはKruskal Wallisを使用した。

結 果

MHT群の全症例を表1に示す。22例中, 早産は計5例(23%)であった。しかし, 児転帰不良に該当したのは妊娠27週で胎児発育遅延(fetal growth restriction: FGR)を伴う胎児発育停止のため692gで娩出した1例のみ(4.5%)であった。

SHT群の全症例を表2に示す。9例中, 早産は計5例(56%)であり, うち2例はいずれも妊娠24週でのFGRを伴った子宮内胎児死亡

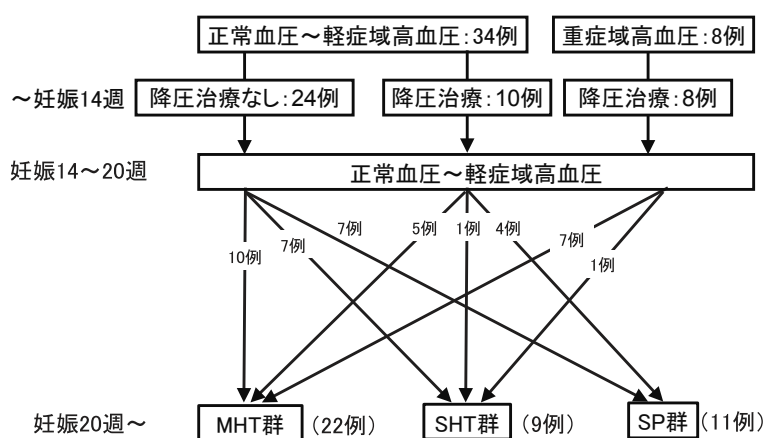


表1 MHT群の一覧

(分娩週数順)

症例	年齢	妊娠 分娩歴	非妊娠時 BMI	合併症	降圧治療	出生児			
						分娩方法	分娩週数	出生体重(g)	SD
1	31	初	34	肥満	18wからMET	CS	27w3d	692	-1.5
2	41	経	27	高齢	なし	CS	33w6d	1864	-0.3
3	37	初	23	高齢	妊娠前からMET	VD	36w4d	2250	-0.5
4	38	経	38	肥満, 高齢	初期からMET, HYD	VD	36w5d	2608	0
5	35	初	39	GDM, 肥満, 高齢	なし	VD	36w5d	2762	1
6	28	初	27	—	なし	VD	37w2d	2412	-0.7
7	35	経	18	高齢	初期からHYD	CS	37w3d	2300	-1.3
8	39	経	37	バセドウ病, 肥満, 高齢	なし	VD	37w4d	2952	0.1
9	35	経	29	GDM, 高齢	15wからMET	CS	38w0d	2974	-0.3
10	40	初	27	GDM, 高齢	なし	VD	38w0d	2266	-1.7
11	40	経	22	高齢	初期からMET	CS	38w0d	2920	-0.3
12	38	経	29	GDM, 高齢	初期からMET	VD	38w1d	3368	0.7
13	44	経	23	高齢	初期からHYD	VD	38w2d	2952	-0.2
14	38	初	32	肥満, 高齢	35wからMET	VD	38w3d	2914	-0.1
15	34	初	23	—	初期からMET	VD	38w4d	2924	0.2
16	30	初	21	—	なし	VD	38w5d	2867	-0.2
17	34	初	22	—	36wからMET, HYD	VD	39w2d	3058	-0.1
18	34	初	29	—	なし	VD	39w4d	3210	0.6
19	21	初	22	—	なし	VD	39w4d	3102	0.1
20	33	経	17	—	16wからMET	VD	40w2d	2866	-1
21	32	初	32	肥満	なし	VD	40w4d	3192	0.1
22	26	初	36	肥満	なし	CS	40w6d	3040	-0.2

注) 初: 初産 経: 経産 MET: Methyldopa HYD: Hydralazine CS: cesarean section VD: vaginal delivery
下線: 児転帰不良

表2 SHT群の一覧

(分娩週数順)

症例	年齢	妊娠分娩歴	非妊娠時BMI	合併症	降圧治療	出生児			
						分娩方法	分娩週数	出生体重(g)	SD
1	38	経	24	高齢	16wからMET, HYD	IUFD	24w1d	288	-3.1
2	34	経	21	—	妊娠前からMET	IUFD	24w6d	198	-3.8
3	33	経	35	肥満	妊娠前からMET	CS	28w4d	978	-1.1
4	38	経	33	肥満, 高齢	28wからHYD	CS	28w6d	1000	-0.7
5	32	初	28	GDM	なし	VD	35w5d	2866	1.3
6	34	初	37	肥満	なし	VD	37w1d	2830	0.1
7	37	経	21	糖尿病, 高齢	15wからMET	CS	37w5d	1980	-2.3
8	41	経	30	陳旧性心筋梗塞, 肥満, 高齢	なし	CS	37w6d	3308	1
9	37	経	22	高齢	39wからHYD	VD	39w5d	3170	-0.2

注) IUFD: intrauterine fetal death
下線: 児転帰不良

(intrauterine fetal death : IUFD) であった。児転帰不良に該当したのは、これらの他、28週で血圧制御困難のためにターミネーションとなった早産の2例とFGRを伴った正期産例の計5例 (56%) であった。

SP群の全症例を表3に示す。11例中、早産は計8例 (73%) であった。児転帰不良に該当したのは子宮内胎児発育停止で妊娠25週に帝王切開分娩となったが、日齢10に敗血症のため新生児死亡となった例と、妊娠27週で血圧制御困難のためにターミネーションとなった例 (18%) であった。児転帰不良例の頻度はMHT群：22例中1例 (4.5%)、SHT群：9例中5例 (56%)、SP群：11例中2例 (18%) であり、3群間の差は有意であった ($p=0.005$)。

なお、いずれの群においても子癇、HELLP症候群、その他の重篤な母体続発症の発症例はなかった。

母体年齢の比較を図2に示す。中央値はMHT群：35歳、SHT群：37歳、SP群：35歳 ($p=0.77$) であり、3群間に有意な差を認めなかった。

母体BMIを非妊娠時、分娩時それぞれで比較した (図2)。母体非妊娠時BMIの中央値はMHT群、SHT群、SP群それぞれ27、28、24、分娩時BMIの中央値はMHT群、SHT群、SP群それぞれ30、29.5、24.5で、母体BMIは非妊娠時、分娩時においていずれも3群間に有意な差を認

めなかった (それぞれ $p=0.51$, $p=0.51$)。

帝王切開率はMHT群：22例中6例 (27%)、SHT群：7例中4例 (57%) (IUFD症例2例を除く)、SP群：11例中9例 (82%) であり、3群間の差は有意であった ($p=0.007$)。

妊娠20週未満の段階で降圧薬を使用していた症例の頻度は、MHT群：22例中7例 (32%)、SHT群：9例中2例 (22%)、SP群：11例中4例 (36%) であり、3群間の差は有意ではなかった ($p=0.79$)。しかし、妊娠20週未満で降圧薬を使用していた例は児転帰不良症例の8例中7例 (88%) であったのに対し、児転帰良好症例の34例中11例 (32%) と、有意差があった ($p=0.015$)。

分娩週数の比較を図3に示す。分娩週数の中央値はMHT群：38週0日、SHT群：35週5日、SP群：35週0日 ($p=0.007$) であった。3群間に有意な差を認めた。

出生児体重の比較を図3に示す。出生児体重の中央値はMHT群：2917g、SHT群：1980g、SP群：2074gであり、3群間の差は有意であった ($p=0.009$)。

考 察

今回われわれの検討ではMHT群、SHT群、SP群の3群間で、母体年齢、BMI、妊娠20週未満の降圧薬療法、それぞれに差は認めなかった。つまり、高血圧合併妊婦の経過をこれらの因子

表3 SP群の一覧

(分娩週数順)

症例	年齢	妊娠 分娩歴	非妊娠時 BMI	合併症	降圧治療	出生児			
						分娩方法	分娩週数	出生体重(g)	SD
1	44	初	24	高齢	初期からHYD	CS	25w5d	438	-2.4
2	37	経	26	腎血管性高血圧, 高齢	初期からHYD	CS	27w3d	782	-1.5
3	30	初	21	—	なし	CS	34w0d	2074	-0.2
4	33	初	31	肥満	28wからMET	CS	34w2d	1856	-0.5
5	37	経	17	腎血管性高血圧, 高齢	初期からMET, HYD. 24wからβブロッカー.	CS	35w0d	2068	-0.7
6	31	初	31	肥満	なし	CS	35w4d	2010	-0.6
7	35	経	17	腎移植後, 高齢	妊娠前からMET	VD	36w1d	2248	-1.0
8	32	経	39	肥満	なし	CS	36w5d	2530	-0.2
9	36	経	20	鬱病, 高齢	33wからHYD	CS	37w4d	2572	-0.7
10	33	初	20	糖尿病 甲状腺機能亢進症	なし	VD	38w1d	2760	-0.5
11	38	経	33	肥満, 高齢	23wからHYD 26wからMET	CS	37w2d	2914	0

下線: 児転帰不良

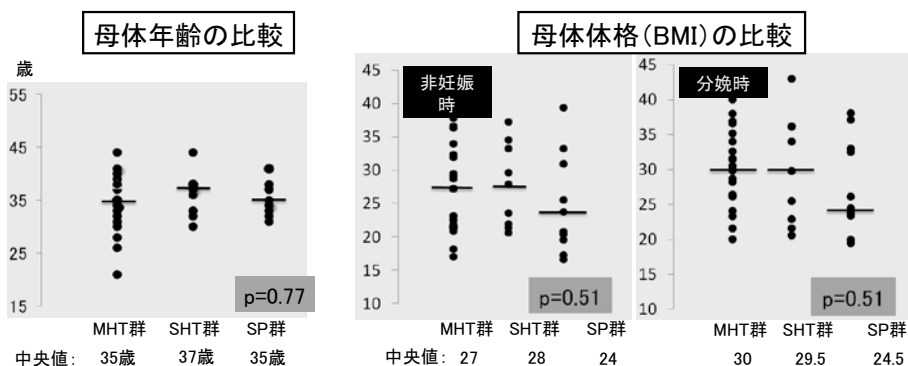
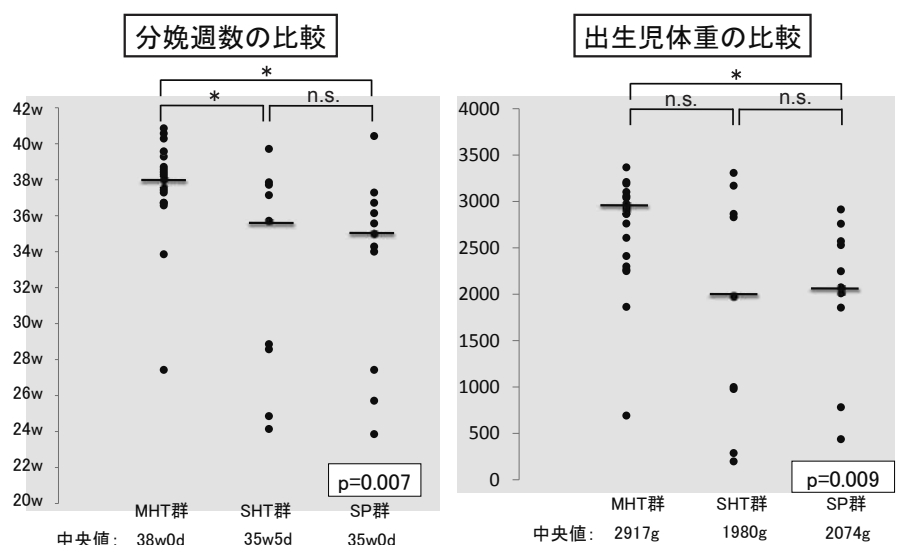


図2 母体年齢・体格 (BMI) の比較



*: < 0.05 n.s.: 非有意

図3 分娩週数・出生児体重の比較

により予測することは難しいと考えられた。

母体年齢とPIH発症に関しては報告³⁾があり、35歳以上はそれより若い年齢に比し3倍PIHの発症頻度が高く、さらに40歳以上ではPIHを発症する相対危険度はそれ以下の年齢に比し初産婦で1.68 (95% CI: 1.23~2.29)、経産婦で1.96 (95% CI: 1.34~2.87) であるとされている。しかし、今回のわれわれの検討では35歳以上の高年妊婦の割合が55%を占めていたものの、すでに高血圧に罹患している妊婦については高年がとくに高血圧増悪やPIH発症のリスクを高めるとはいえなかった。

肥満とPIH発症に関しては、BMI $\geq$ 25では相対危険度が1.9 (95% CI: 0.7~4.8)⁴⁾で、BMI>30ではそれ以下に比しPIH発症adjusted odds ratioが2.7 (95% CI: 1.6~4.4) という報告⁵⁾がある。しかし、今回の検討からは他の群に比べSP群のBMI値はむしろ低い傾向にあり、肥満が妊娠中の高血圧増悪や加重型妊娠高血圧腎症発症を予知する因子とはいえなかった。

また今回の検討では妊娠前半期での降圧薬使用の有無によっても妊娠経過そのものの予測は困難と思われた。高血圧合併妊娠における血圧変動は、正常妊娠と同じく妊娠初期から中期にかけて低下し、以降上昇する¹⁾。そのため1st trimesterで高血圧を認めても妊娠初期から中期には降圧薬不要な範囲で血圧が安定する症例が多い。したがって、妊娠中の降圧薬療法の適応は慎重に決められるべきである。そして、今回の成績は適切な降圧薬療法がなされれば高血圧増悪や加重型妊娠高血圧腎症の発症頻度は非降圧療法例と変わりはないことを示した。それにもかかわらず、降圧薬療法例の方が児転帰についてはより悪い結果となった。つまり、妊娠前半期に降圧薬使用が適応となる症例は、母体の症候にかかわらず胎児予後のリスクがより高いとみなした妊娠管理が必要と考えられた。

高血圧合併妊娠の管理上、母児の予後不良を回避するために、加重型妊娠高血圧腎症の発症

をできるだけ早期に発見し適切に対処することが重要¹⁾であるとされている。過去の報告²⁾では加重型高血圧腎症を発症すると常位胎盤早期剥離の発生頻度、早産率、児の頭蓋内出血の頻度や周産期死亡率の増加にかかわるとされている。しかし、加重型妊娠高血圧腎症には含まれない妊娠20週以降に高血圧のみの重症への増悪症例でも、軽症高血圧域にとどまる症例より有意に周産期予後が悪いことが今回判明した。高血圧合併妊婦の管理に際しては、加重型妊娠高血圧腎症の発症のみならず高血圧のみの重症化も児にとってきわめてハイリスクであると考え、十分な妊婦管理を行うことが肝要である。

結 論

今回われわれは高血圧合併妊娠症例を3群(MHT群, SHT群, SP群)に分けて検討したところ、3群間に有意な差と認めた事項は帝王切開率、分娩週数、出生児体重そして「児転帰不良」であった。母体年齢、非妊娠時・分娩時の母体BMI、妊娠初期降圧薬使用頻度に関しては3群間に有意な差を認めなかった。ただし、降圧薬使用症例では児転帰不良の頻度は高かった。また高血圧合併妊娠において高血圧の重症化は加重型妊娠高血圧腎症の発症と同様、周産期予後を悪化させる因子であると考えられた。

参考文献

- 1) 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. p17-113, メジカルビュー社, 東京, 2009.
- 2) Sibai BM, Anderson GD : Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester. *Obstet Gynecol*, 67 : 517-522, 1986.
- 3) 日高敦夫, 福田 洋, 井本広済, 他 : 妊娠高血圧症候群発症のリスク因子と軽減因子. 産婦治療, 97 : 646-657, 2008.
- 4) Dukkit K, Harrington D : Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systemic review of controlled studies. *BMJ*, 330 : 565, 2005.
- 5) Mittendorf R, Lain KY, Williams MA, et al. : Pre-eclampsia. A nested, case-control study of risk factors and their interactions. *J Repro Med*, 41 : 491-496, 1996.

【症例報告】

放射線治療を選択した子宮原発悪性リンパ腫瘍の1例
—本邦における過去20年間の文献的考察—八木美佐子，安井悠里，江原千秋，富家真理
浅田昌宏，加藤宗寛

市立伊丹病院産婦人科

（受付日 2011/5/30）

概要 子宮の悪性腫瘍のなかでもまれな子宮原発悪性リンパ腫の1例を経験したので報告する。症例は88歳女性で、顔面神経麻痺および下腹部膨満感のため、当院を受診した。血液検査で腎後性腎不全とCT検査で水腎症および左梨状筋におよぶ骨盤内腫瘍を認め、当院耳鼻咽喉科にて顔面神経麻痺治療後、当科へ転科となった。内診では、子宮は不整で硬く手拳大に腫大しており、著しい可動制限を認めた。子宮腔部および腔壁に、明らかな病変は認めなかった。子宮頸部細胞診はclassIIであったが、子宮体部細胞診は少数の異型細胞を認めた。鼠径リンパ節生検にて、免疫染色でCD20陽性、CD3陰性のびまん性大細胞型B細胞の浸潤を認めた。MRIおよび臨床所見より、子宮原発の悪性リンパ腫（Ann Arbor staging IV期）と診断した。患者の年齢、PSを考慮して放射線治療を選択し、全骨盤照射（50Gy）を施行した。治療開始後22日目に腫瘍は著明に縮小し、腎機能および水腎症は改善した。治療開始後42日目に鼠径リンパ節摘出部から左側腹部にかけて転移巣を認めたが、放射線治療（40Gy）により消失した。約4ヵ月後、悪性リンパ腫の急性増悪による発熱、疼痛と食欲不振のため再入院し、入院7日目に永眠された。本邦での子宮原発悪性リンパ腫は、1990年から2009年の20年間に25例の報告があり、発生部位、年齢、主訴、検査所見、治療等に関して検討した。〔産婦の進歩64（1）：23-31，2012（平成24年2月）〕

キーワード：悪性リンパ腫，子宮，放射線治療

[CASE REPORT]

Primary malignant lymphoma of the uterus treated by radiation therapy :
a case report with review of Japanese literatureMisako YAGI, Yuri YASUI, Chiaki EBARA, Mari TOMIIE
Masahiro ASADA and Munehiro KATO

Department of Obstetrics and Gynecology, Itami City Hospital

(Received 2011/5/30)

Synopsis The following is a rare case report of primary malignant lymphoma of the uterus, in which the patient, an 88-year old woman, was admitted in 2009 to our hospital for facial palsy and lower abdominal distention. After being treated for facial palsy at the department of otorhinolaryngology, she was then transferred to our department, as abdominal-pelvic computed tomography showed a huge intra-pelvic mass involving the uterus and the left piriformis muscle with hydronephrosis of the left kidney. Internal examination found her uterus to be irregularly enlarged to fist size and hard with restriction of movement. Her vagina and portio vaginalis appeared to be clean. Cervical cytology was negative but endometrial cytology showed a few atypical cells. Inguinal lymph node biopsy showed invasion of diffuse large B cells positive for CD20 and negative for CD3. Along with this clinical data, MRI demonstrated the clinical staging as IV (Ann Arbor staging). Taking her age and performance status into consideration, radiation therapy (RT) was selected. She received 50Gy whole pelvic external RT. After 3 weeks, the tumor had dramatically shrunk, renal function had improved and the nephrostomy had decatherized. After 6 weeks, metastatic skin lesions which had ap-

peared on the left side of the abdomen and the Inguinal region were also treated with 40Gy of RT. She was rehospitalized 4 months later for general fatigue, fever and loss of appetite due to aggravation of the lymphoma. She died 7 days after admission. 25 cases of uterine malignant lymphoma have been reported in domestic literature to date. The origin, average age, chief complaint, laboratory data and method of therapy are also discussed. [Adv Obstet Gynecol, 64(1) : 23-31, 2012(H24.2)]

Key words : malignant lymphoma, uterus, radiation therapy

緒 言

悪性リンパ腫においてリンパ節以外の臓器に発症する節外リンパ腫は約25%あり、消化管原発のものが多く女性性器原発は1%以下と報告されている¹⁾。また子宮原発悪性リンパ腫の発生頻度は子宮悪性腫瘍の0.05%と比較的まれな疾患であり、産婦人科医が本疾患に遭遇する機会は比較的少ない。海外では1974年にChorltonら²⁾が報告した15例が最初の主なもので、その後2006年にHariprasadら³⁾が103例の文献的考察を報告している。本邦では、われわれが検索し得た範囲内では、1960年のOtsuka⁴⁾の報告が最初であり、それ以後に本邦で報告された23例についての文献的考察を1990年に堀本ら⁵⁾が報告している。1990年以降では、本邦における子宮原発悪性リンパ腫の報告は、学会報告例を含むと100症例あまりが報告されている。今回われわれは、本邦で報告された症例のなかで最も高齢と思われる88歳の子宮原発悪性リンパ腫の1例を経験したので、1990年から2009年の過去20年間に本邦で報告された本疾患で、文献として入手可能であった25症例の文献的考察を加え報告する。

症 例

88歳，2回経妊，2回経産。

既往歴：高血圧症，高脂血症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：顔面神経麻痺のため当院耳鼻咽喉科へ入院中に下腹部膨満感および嘔吐が出現し，血液検査で腎後性腎不全を認め精査した。CT検査にて水腎症および骨盤内腫瘍を指摘され，顔面神経麻痺軽快後に当科へ紹介され転科となった。転科時現症：身長152cm，体重56kg，血圧146/69mmHg，脈拍83回，体温35.5度，意識は

清明で，左鼠径リンパ節腫大あり。認知症は認めなかったが歩行や排泄・入浴等に介助が必要であり，performance statusは3であった。

内診所見：子宮は手拳大で硬く，両側骨盤壁に達する頸部傍組織への浸潤を疑う硬結を触知し，子宮の著しい可動制限を認めた。付属器は触知しなかった。腔鏡診では帯下は黄色粘性性で少量であり，子宮腔部は表面平滑で腫瘍性病変はなく，腔壁および腔部に明らかな病変は認めなかった。

転科時検査所見（表1）：一般血液検査ではWBC13600/ μ lと上昇しており，Hb9.0g/dl，Hct26.4%と貧血を認めたが異型細胞は認めなかった。血清生化学検査では，LDHは正常であり，BUNが76.9mg/dl，Crが7.6mg/dl，CRPが8.34mg/dlと上昇していた。可溶性IL-2レセプター（sIL-2R）は1577U/mlと高値であり，腫瘍マーカーは，CA-125が109.4U/mlと軽度上昇していた。

細胞診所見：子宮頸部細胞診はclassIIであった。子宮内膜細胞診は部分的に裸核様細胞が散在し，少数の異型細胞を認めた。

病理組織所見（図1，2）：鼠径リンパ節の生検標本では，大型の核を有する異型細胞のびまん性浸潤が認められ，子宮体部細胞診で観察された細胞とはほぼ同一であった。免疫染色を施したところ免疫組織学的にLCA(+)，CD20(+)，CD3(-)でB細胞由来のリンパ腫と診断した。

画像所見：超音波検査では子宮頸部に6.3×3.7×1.5cmの比較的低エコーで，正常筋層とは境界不明瞭の辺縁不整な充実性腫瘍像を認めた（図3）。子宮体部はびまん性に腫大し子宮内腔は不明瞭であった。CT検査では，骨盤腔内に8×9cmの辺縁不整な軟部腫瘍を認めた（図4）。

表1 転科時血液検査

Peripheral blood		Blood chemistry		Serology	
WBC	13600 / μ l	BUN	76.9 mg/dl	CRP	8.34mg/dl
Neut	80.3%	Cr	7.6 mg/dl	HTLV-1 Ab	(-)
Ly	14.4%	eGFR	4.3ml/分/1.73m ²	sIL-2R	1577 U/ml
Mono	4.8%	AST	2 IU/ml		
Eo	0.4%	ALT	5 IU/ml		
Baso	0.10%	LDH	228 IU/ml	Tumor marker	
RBC	295×10^4 / μ l	Na	140 mEq/L	CEA	1.7 ng/ml
Hb	9.0 g/dl	K	3.9 mEq/L	SCC	0.7 ng/ml
Plt	28.2×10^4 / μ l	Cl	104 mEq/L	CA-125	109.4 U/ml

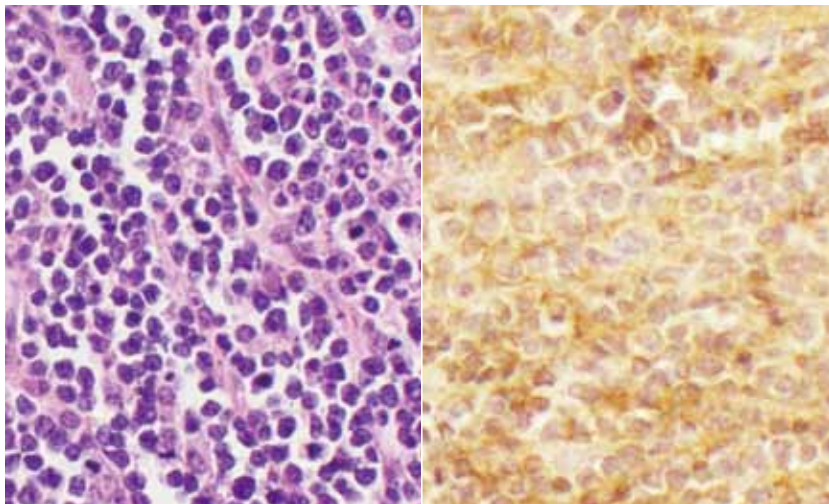


図1 鼠径リンパ節病理所見 (HE染色および免疫染色, 対物 $\times 40$)
 左側: リンパ節の構造はなく, 脂肪織にリンパ系細胞のびまん性浸潤を認める.
 右側: 免疫染色にてLCA陽性であった.

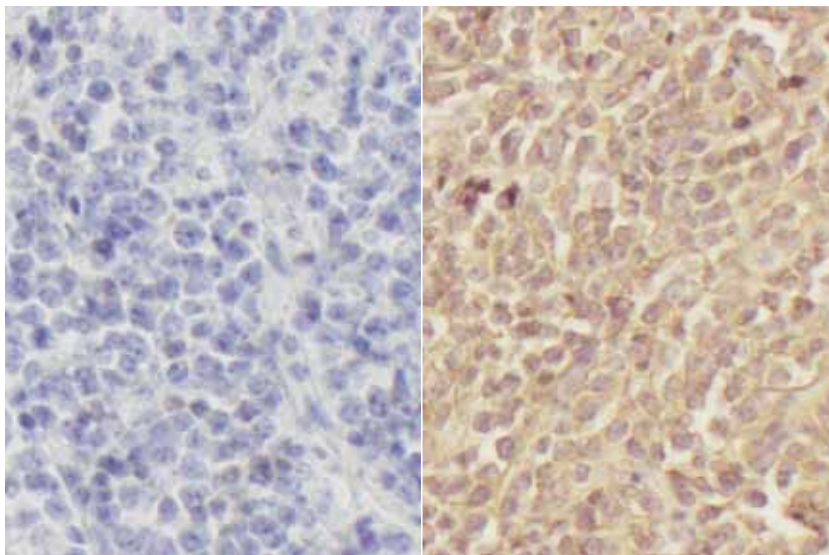


図2 鼠径リンパ節病理所見 (免疫染色, 対物 $\times 40$)
 左側: CD3陰性.
 右側: CD20陽性であった.

また左梨状筋および左鼠径部に軟部腫瘍を認めた。腫瘍の圧排により左水腎症を認めたが、縦隔リンパ節、傍大動脈リンパ節、骨盤内リンパ節の腫大はなく、上腹部臓器に異常を認めなかった。MRI検査では、子宮頸部から子宮体部にかけてT1強調像にて低信号、T2強調像にて内部がやや不均一な低信号を呈する辺縁不正な腫瘍を認めた(図5, 6)。腫瘍は子宮体部に比べて造影効果は低いが、子宮頸癌に比べて高い造影効果を認めた。子宮内腔に異常所見はなかった。

以上より、子宮原発のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large b-cell lymphoma: DLBCL)、Ann Arbor staging (表2) IV期と診断した。

臨床経過: 左水腎症に対して腎瘻を造設した。リンパ腫に対しては、高齢および腎機能障害のため化学療法適応外と判断し、放射線療法(50Gy/25分割)を開始し、治療開始後22日後の超音波検査およびMRI検査にて著明な腫瘍縮小を確認した(図7, 8)。治療の経過とともに水

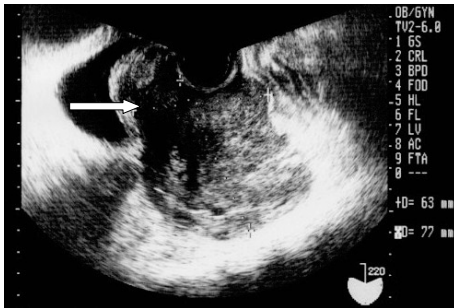


図3 放射線治療前超音波検査所見
子宮頸部に辺縁不整な腫瘍を認める(矢印)。
子宮体部は腫大しており内膜は不明瞭である。



図5 転科時骨盤MRI検査所見(T2強調画像: 水平断)
子宮頸部に内部がやや不均一で辺縁不整な低信号を呈する腫瘍を認める(矢印)。

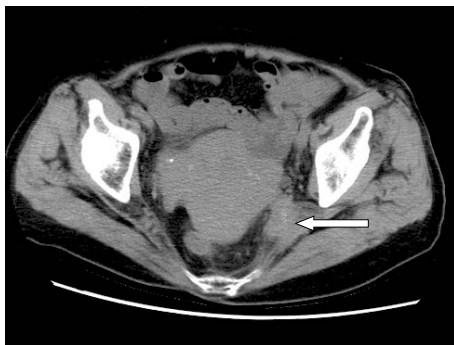


図4 転科時腹部造影CT検査所見
子宮頸部に約8×9 cmの辺縁不整な軟部腫瘍と梨状筋への浸潤を認める(矢印)。

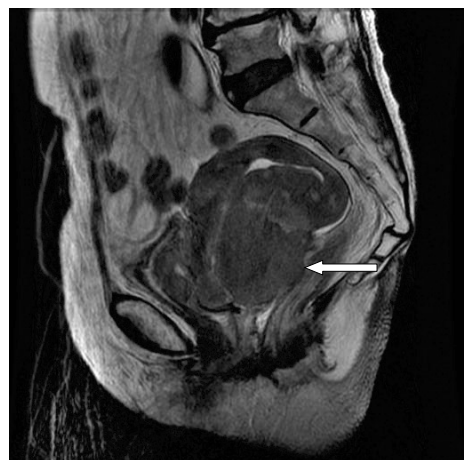


図6 放射線治療前骨盤MRI検査所見(T2強調画像: 矢状断)
子宮体部は腫大しているが内腔は保たれている。子宮頸部に辺縁不整な低信号を呈する腫瘍を認める(矢印)。

表2 Ann Arbor 病期分類 (Cotswolds 改訂)

I 期	: 1 リンパ節領域の侵襲(I), または 1 リンパ節外臓器あるいは部位の限局的侵襲(IE).
II 期	: 横隔膜で境した片側にとどまる 2 箇所以上のリンパ節領域の侵襲(II), あるいは 1 つのリンパ節外臓器または部位の限局性病変とその同側リンパ節領域の病変(IIe).
III 期	: 横隔膜の上下にわたる複数のリンパ節領域への侵襲(III), あるいはこれに 1 つのリンパ節外臓器または部位の限局的侵襲(IIIe), 脾への侵襲(III S), この両方(III ES).
IV 期	: リンパ節病変の有無に関わりなく 1 つ, あるいは複数のリンパ節外臓器または部位のびまん性浸潤.

(Lister TA, et al.: J Clin Oncol, 7: 1630-1636, 1989)

腎症も消失し, 治療開始後25日目には腎機能は正常化しCRPも1.47mg/dlに低下した. 治療開始後42日目に鼠径リンパ節摘出部から左側腹部にかけて転移巣を認めたが, 放射線治療(40Gy)により消失した. 腎臓も抜去でき転科後84日目に退院したが, 退院してから約4ヵ月後に悪性リンパ腫の急性増悪による発熱, 疼痛と食欲不振のため再入院し, 入院7日目に永眠された.

過去20年間の報告に関する文献的検討

表3は, 過去20年間(1990年から2009年)に子宮原発悪性リンパ腫と診断された, 本邦報告例(25症例)をまとめたものである. 以下に項目別に検討した.

1) 原発部位, 患者背景, 臨床症状

原発部位は, 子宮頸部原発が12例, 子宮体部原発が9例, 子宮頸部および体部が4例であった. 年齢は, 43~86歳までの報告があるが, 60歳代にピークを認めた(中央値: 66歳). 産科歴が判明していたのは20例であり, そのうち18例(90.0%)が経産婦であった. 臨床症状は, 不正性器出血が14例(56.0%)と最多で, 次いで腹痛あるいは腰痛が6例, リンパ腫の全身症状としての発熱4例等であった(重複あり). 水腎症を認めた症例は13例(52.0%)であった.

2) 血液検査

LDH値の記載があった20例のうち, 高値を示したものは16例(80.0%: 283~1312IU/l)であった. またsIL-2Rの記載のあった14例中13例で高値(92.9%: 565~16300U/ml)を示した.

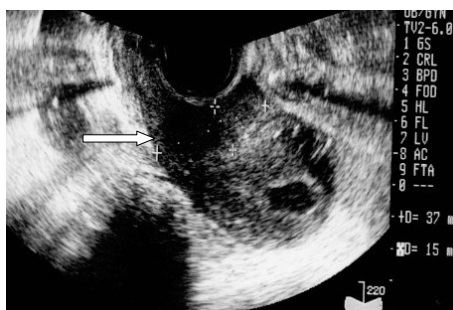


図7 放射線治療後超音波検査所見
子宮頸部腫瘍の縮小を認める(矢印). 子宮内腔は明瞭になり子宮留水腫を認める.



図8 放射線治療後骨盤MRI検査所見(T2強調画像: 矢状断)
子宮体部および子宮頸部腫瘍の著明な縮小を認める(矢印).

表3 子宮原発悪性リンパ腫 (1990年から2009年における本邦報告例)

S. N.	Author	Year	Site	Age	G, P	Histology	Stage	sIL-2R	LDH	CA125	Tx	FU	C. C.
1	堀本ら ⁵⁾	1990	CpCx	70	4G4P	DMB	II E		1210		CT+RT	12M 死亡	不正出血
2	太田ら ¹⁶⁾	1990	CpCx	57	5G3P	DLB			949		Sx	21D 死亡	発熱, 水様帯下
3	太田ら ¹⁶⁾	1990	Cx	64	4G4P	D, Burkitts			1312		CT	25M 死亡	腹痛, 褐色帯下, 微熱
4	太田ら ¹⁶⁾	1990	CpCx	56	3G2P	DLB			496		Sx+CT	15M 生存	微熱, 不正出血
5	大月ら ²⁶⁾	1991	Cp	70		DLB	III A				CT	8M 死亡	人間ドック細胞診異常
6	藤井ら ¹⁴⁾	1992	Cx	71	4G4P	DLB	I E				Sx+CT		不正出血
7	高原ら ⁷⁾	1999	Cx	86	8G8P	DLB	II E	9150	363		CT	9M 生存	不正出血
8	岡田ら ²⁷⁾	1999	Cx	43		DSB	II A				Sx+CT		不正出血
9	寺山ら ¹⁸⁾	1999	Cx	62	6G2P	DLB	IV		561	正常	Sx+CT		褐色帯下
10	秋山ら ²³⁾	2000	Cx	63	5G3P		I				Sx	12Y 生存	不正出血
11	秋山ら ²³⁾	2000	Cp	73	2G2P		II		230	77.4	CT+RT	18M 生存	不正出血, 腰背部痛
12	川越ら ¹⁹⁾	2000	CxCp	76	4G4P	DMB	IV	5640	792	410	Sx+CT	6M 生存	便通異常
13	加藤ら ⁹⁾	2001	Cp	62	0G0P	DSB	IV A	1620	正常	47.1	Sx+CT	7M 生存	人間ドック CA125 上昇
14	中村ら ¹³⁾	2002	Cp	57	5G3P	DLB	I E	正常	正常		Sx+CT	2Y 生存	子宮がん検診で異常
15	川崎ら ²⁸⁾	2003	CxCp	79	1G0P	DLB	IV B	2725	369		Sx+CT	28M 生存	側腹部痛, 腰痛
16	坂口ら ²⁹⁾	2007	Cp	66	1P	DLB	I E	565	200	12	Sx	1Y 生存	不正出血
17	石田ら ⁸⁾	2008	Cp	66	5G3P	DLB	II	2720	501	85	CT	14M 死亡	下腹部鈍痛
18	石田ら ⁸⁾	2008	Cp	73	2G2P	DLB	II		370	77.4	CT+RT	3.5Y 生存	右下腹部痛, 不正出血
19	石田ら ⁸⁾	2008	Cx	86	8G8P	DMB	II	9150	363	45	CT		不正出血
20	野中ら ¹⁵⁾	2008	Cp	66	2G2P	DLB	IV	13300	283	正常	Sx+CT		腰痛, 下腹部痛
21	中村ら ³⁰⁾	2008	Cx	62	0G0P	DLB		1040	328		Sx+CT		不正出血
22	中村ら ³⁰⁾	2008	Cp	73	2G2P	DLB		16300	523		CT		微熱
23	奥平ら ⁶⁾	2008	Cx	68	4G2P	DLB	II E	2340	267	正常	CT+RT	5Y 生存	不正出血
24	池田ら ³⁰⁾	2008	Cx	74	2G1P	DLB	II EA	6460		13.7	CT		不正出血
25	相本ら ³¹⁾	2009	Cx	48		DLB	IV	1717	646		Sx+CT+RT	3Y 生存	不正出血

S. N., serial number; Cp, corpus; Cx, cervix; DMB, diffuse medial B-cell; DLB, diffuse large B-cell; D, diffuse cell; DSB, diffuse small B-cell; Sx, surgery; CT, chemotherapy; RT, radiotherapy; FU, follow up.

3) 画像診断

17例にMRI検査が施行されていた。子宮頸部リンパ腫では、T1強調像で低信号、T2強調像で中等度な信号を呈する、均一な頸部間質の肥厚あるいは頸部腫瘍像を呈し^{6,7)}、子宮体部リンパ腫では、T1強調像で筋層と同程度の低信号を呈し、T2強調像で内膜より低信号、筋層や脂肪より高信号を呈する均一な腫瘍像を呈した^{8,9)}。Gaシンチグラフィは、記載のあった14例中12例に腫瘍への集積を認めた。

4) 細胞診および病理診断

子宮頸部細胞診について記載のあった12例中、異型細胞を認めたものは6例(50.0%)であった。子宮内膜細胞診については、記載のあった8例中、異型細胞を認めたものは5例(62.5%)であった。Histologyが報告された23例のうち、22例(95.7%)がB細胞由来であり、そのうち17例が

DLBCLであった。

5) 進行期分類

病期の記載があったものは20例であり、うちI期が4例(20.0%)、II期が9例(45.0%)、III期が1例(5.0%)、IV期が6例(30.0%)であった。

6) 治療

手術を施行したものは14例(56.0%)であった。手術単独が3例、手術後化学療法を追加したものの10例、手術後化学療法および放射線療法を追加したものが1例であった。また化学療法を施行したものは21例(84.0%)で、化学療法単独が7例、化学療法および放射線療法を施行したものが3例であった。

考 察

女性生殖器における悪性リンパ腫では、Hariprasadらの報告³⁾によると、子宮頸部原発が75%と最も多く、40歳代にピークを認める(32

～66歳；中央値45歳）とされている。本25例では子宮頸部原発は約半数であり60歳代にピークを認め、Hariprasadらの報告より約20歳高齢となっていたが、一般の悪性リンパ腫におけるDLBCLは60歳代を中心とした中高年齢層に多いとされており¹⁰⁾、その好発年齢と一致していた。

リンパ腫の原発部位について、本症例では骨髓検査は行っていないが末梢血で異型細胞を認めず、MRI検査、CT検査で病変が子宮と骨盤内に限局しており、離れた部位に病変が出現しなかったことよりFoxらの条件¹¹⁾（表4）に準拠して、臨床的に子宮が原発であると考えられた。子宮悪性リンパ腫におけるDLBCLの子宮頸部病変では、腔鏡診で腫瘍を確認することが可能であるとの報告もある⁶⁾が、今回の症例では、腔鏡診では肉眼で腫瘍を確認できなかった。また画像診断では子宮頸部および子宮体部に病変を認めたが子宮頸部細胞診では異常細胞を認めず、子宮内膜細胞診では異型細胞を認めたものの数が少なく確定診断に至らなかった。一般に悪性リンパ腫の場合、腫瘍表面の擦過細胞診では上皮下にある細胞は採取されないことがあるため、papanicolaou smear による診断は不確実であると報告されている¹²⁾。本25例でも、子宮頸部細胞診で異型細胞を認めたものは半数であった。子宮悪性リンパ腫におけるDLBCLの細胞診では、本症例のように、N/C比の高い中等大から大型の裸核状細胞を認め、核は類円形から楕円形で多核もしくは多分葉でくびれや切れ

込みがあるのが特徴で、クロマチンは粗顆粒状ないし細顆粒状で核小体は明瞭である^{5,13,14)}。鑑別として子宮頸部の低分化腺癌、未分化癌などが挙げられる。本疾患では、生検などで腫瘍内から直接細胞を採取することが診断に有用であるとされているが、本症例は、腫瘍内からの直接細胞採取は困難で所属リンパ節の生検により確定診断を行うことができた。また子宮の病理学的検索が困難であり、画像診断では子宮頸部および子宮体部に病変部を認めたことから子宮頸部原発か子宮体部原発かの同定は困難であった。

本症例では不正出血を認めなかったが、本25例の臨床症状はほぼ従来の報告^{3,5)}どおりで不正性器出血をみるものが多く、このため子宮の悪性リンパ腫は比較的早期に診断されると考えられている⁹⁾。一般に、悪性リンパ腫のstagingは、Ann Arbor system を用いて決定されるが、本25例中、13例(65.0%)は限局期（Ⅰ・Ⅱ期）であり、そのうち11例(84.6%)に不正出血を認めた。

また本症例のように腫瘍の浸潤による水腎症をきたした症例も多く、子宮の悪性リンパ腫はまれに腸管狭窄をきたすほど巨大な腫瘍となることがある¹⁵⁾。

一般に、悪性リンパ腫の血液検査では、LDH、sIL-2Rの上昇を認めることが多く¹⁶⁾、LDHの上昇は国際予後指標（IPI：表5）の予後因子の1つとなっており、sIL-2Rの上昇は病勢を反映することが多い。本症例でも転科後にLDHの上昇を認め、またsIL-2Rの上昇は悪性リンパ腫の診

表4 子宮原発の条件（Foxら⁷⁾）

- | | |
|---|--|
| ① | 初診時に子宮および子宮に隣接したリンパ節または臓器に病変が限局している。 |
| ② | 末梢血や骨髓に異常細胞がない。 |
| ③ | 原発部位から離れた部位に病変が出現したとしても原発の発症時期から数カ月以上経過している。 |

表5 国際予後指標（International Prognostic Index: IPI）

	(1) IPI 全症例	(2) Age-adjusted IPI (60歳以下)
予後因子	Risk factor	Risk factor
年齢	61歳以上	—
LDH	施設正常値をこえる	施設正常値をこえる
Performance status	2～4	2～4
病期	III, IV	III, IV
節外病変数	2以上	—
Risk グループ		
Low	予後不良因子の数が0, 1	予後不良因子の数が0
Low-intermediate	予後不良因子の数が2	予後不良因子の数が1
High-intermediate	予後不良因子の数が3	予後不良因子の数が2
High	予後不良因子の数が4, 5	予後不良因子の数が3

(The international Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project : N Engl J Med, 329 : 987-994, 1993)

断に有用であった。

子宮悪性リンパ腫における画像診断にはMRIが腫瘍の同定に有用であるとされている¹⁷⁾。一般に、悪性リンパ腫のMRI画像は、T1強調像で低信号、T2強調像で等～高信号を呈することが多く、癌や肉腫と異なり腫瘍内部は均一な信号を呈するとされており本症例もほぼ同様の所見であった。Gaシンチグラフィは、従来の子宮癌では比較的集積が少ないが、悪性リンパ腫への集積は高いため診断に有用であり、本25例でも85.7%に腫瘍への集積を認めた。寺山ら¹⁸⁾や川越ら¹⁹⁾は、化学療法後にGaの骨盤内集積が消失した例を報告している。また中村ら²⁰⁾は、PET検査が悪性リンパ腫の診断や病期および治療効果の判定に有用であったと報告している。

一般に、悪性リンパ腫は全身疾患として位置づけられており、その治療は化学療法が治療の主体であるが、その病理診断によって治療法が異なり予後も左右されるため病理診断が重要である。子宮原発悪性リンパ腫の大半はB細胞型であり、本25例の病理診断ではDLBCLが73.9%を占めていた。DLBCLは全悪性リンパ腫の30～40%を占める最も頻度の高い組織型であり¹⁰⁾、子宮悪性リンパ腫においても最も多い組織型である³⁾。その40%までの症例はリンパ節以外の臓器に原発するが、甲状腺や副鼻腔、骨、精巣、消化管、中枢神経系、心臓が主であり子宮原発はまれとされている¹⁰⁾。DLBCLはaggressiveリンパ腫といわれており、その病変は無治療では月単位で増大する。治療方針は、病期、IPI、節外病変の有無、縦隔大細胞B細胞リンパ腫や血管内大細胞リンパ腫などの臨床的特殊型に該当するか否かを考慮して決定される¹⁰⁾。本症例は、転科後にLDHの上昇をみており、IPIに照らしhigh risk groupと考えられ予後不良群であった。現在、一般の悪性リンパ腫において60～80歳の進行期例の標準的治療は、従来のCHOP療法(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)あるいは、CHOPにrituximabを加えた、R-CHOP療法が標準とな

っている²¹⁾。本邦報告例でも多くがCHOP療法主体の化学療法を選択していた。しかし、子宮原発の場合は、診断の必要性から子宮全摘出術が選択される場合もあり、本25例では約半数が手術を選択していた。子宮原発悪性リンパ腫におけるI期の子後は比較的良好といわれており²²⁾、秋山ら²³⁾の症例では手術のみで長期生存が得られている。また子宮の悪性リンパ腫でも一般の悪性リンパ腫と同様に全身疾患であることから化学療法を選択した症例が多く、本25例のうち85%で化学療法が施行されていた。高原ら⁷⁾や石田ら⁸⁾の症例は86歳の高齢であったが、投与量を減量した化学療法を選択し寛解に至っている。

しかし、80歳以上の子宮原発悪性リンパ腫においては、化学療法の安全性と治療完遂率からみて標準化された治療はなく、この年代では個々の症例に応じた判断が必要といわれている²¹⁾。Chanら²⁴⁾は、自検例を含めた64例の子宮頸部原発悪性リンパ腫の治療法について検討しているが確立された治療法はなく、とくに進行期の治療には化学療法だけでなく個々の症例にあわせた放射線療法の追加も考慮すべきとしている。また放射線療法によるコントロールが良好との報告もある²⁵⁾。本症例は、88歳という超高齢でありperformance status等も考慮し、化学療法ではなく放射線治療を選択したところ著明な腫瘍の縮小を認め、その後腹壁に生じた転移巣のコントロールも良好であった。

総 括

子宮原発悪性リンパ腫の臨床症状は子宮の悪性腫瘍と類似しているがまれな疾患であり、当院でも診断に苦慮した。しかし、1980年代以降、報告例が散見される。海外報告例では子宮頸部原発例が多く、発症年齢は40歳代が最も多く、本邦報告例では子宮頸部原発例は約半数であり、好発年齢は60歳代と高齢であった。

治療は通常の子宮癌と異なり化学療法が主体の疾患ではであるが、子宮原発の場合は、bulky massを形成することも多く、本邦報告例の約半数が手術療法を選択していた。しかし

ながら、放射線治療は今回の症例のように超高齢者でPSの良くない患者では、一時的に病状をコントロールする目的で試みても良い方法ではないかと考えられた。

参考文献

- 1) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ : Occurrence and prognosis of extranodal lymphoma. *Cancer*, 29 : 252-260, 1976.
- 2) Chorlton I, Karnei RF Jr, King FM, et al. : Primally malignant reticuloendothelial disease involving the vagina, cervix and corpus uteri. *Obstet Gynecol*, 44 : 735-748, 1974.
- 3) Hariprasad R, Kumar L, Bhatla N, et al. : Primary uterine lymphoma : report of 2 cases and review of literature. *Am J Obstet Gynecol*, 195 : 308-313, 2006.
- 4) Otsuka H : A case of follicular lymphoma in the broad ligament of the uterus. *Acta Pathol Jpn*, 10 : 145-152, 1960.
- 5) 堀本江美, 小泉基生, 山川 康, 他 : 子宮原発悪性リンパ腫の1例. 日臨細胞会誌, 29 : 920-924, 1990.
- 6) 奥平多恵子, 長崎明利, 宮城 敬, 他 : 子宮頸部原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1例. 癌と化療, 35 : 1423-1425, 2008.
- 7) 高原得栄, 坂井昌宏, 池田 篤, 他 : 子宮頸部非ホジキンリンパ腫の1例. 産婦の進歩, 51 : 573-578, 1999.
- 8) 石田 愛, 清水良彦, 井本勝治, 他 : 子宮原発悪性リンパ腫. 臨MRI, 19 : 12-19, 2008.
- 9) 加藤有紀, 齋藤圭介, 石山朋美, 他 : 子宮体部原発悪性リンパ腫の1例. 日産婦関東連会報, 38 : 339-343, 2001.
- 10) 山口素子 : びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の病態と治療. 血液フロンティア, 12 : 1587-1595, 2002.
- 11) Fox H, More JRS : Primary malignant lymphoma of the uterus. *J Clin Pathol*, 18 : 723-728, 1965.
- 12) Al-Talib RK, Sworn MJ, Ramsay AD, et al. : Primary cervical lymphoma : the role of cervical cytology. *Cytopathology*, 7 : 173-177, 1966.
- 13) 中村洋子, 長沼孝雄, 大高昌子, 他 : 子宮頸部擦過細胞診にて発見された子宮体部悪性リンパ腫の1例. 日臨細胞会誌, 41 : 345-348, 2002.
- 14) 藤井丈士, 川井俊郎, 鈴木光明, 他 : 子宮頸部原発悪性リンパ腫の1例. 日臨細胞会誌, 31 : 556-557, 1992.
- 15) 野中愛子, 門脇 綾, 梅津信子, 他 : 子宮原発悪性リンパ腫の1例. 日産婦神奈川会誌, 45 : 23-26, 2008.
- 16) 太田正博, 飯田誠造, 徳橋弥三郎, 他 : 子宮に主病巣を有した3例の悪性リンパ腫. 日産婦会誌, 42 : 495-498, 1990.
- 17) Goto N, Oishi Y, Tanaka H, et al : Magnetic resonance findings of primally uterine malignant lymphoma. *Magn Reson Med Sci*, 6 : 7-13, 2007.
- 18) 寺山耕司, 山川稔隆, 木津 修, 他 : 子宮原発悪性リンパ腫の1例. 臨放, 44 : 745-748, 1999.
- 19) 川越秀洋, 天ヶ瀬紀昭, 畑瀬哲郎, 他 : 子宮体部原発悪性リンパ腫の1例. 産と婦, 67 : 267-272, 2000.
- 20) 中村砂登美, 高島佳子, 久木田稔正, 他 : 子宮原発悪性リンパ腫の2症例. 日産婦鹿児島会誌, 16 : 15-19, 2008.
- 21) 山口素子 : びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 : 予後予測とそれに基づく治療方針. 内科, 96 : 244-249, 2005.
- 22) Harris N, Scally R : Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina. *Cancer*, 20 : 2530-2545, 1984.
- 23) 秋山 稔, 木村俊雄, 小林 昌, 他 : 子宮原発と考えられた悪性リンパ腫の2症例. 産婦の進歩, 52 : 528-530, 2000.
- 24) Chan JK, Loizzi V, Magistris A, et al. : Clinicopathologic features of six cases of primary-cervical lymphoma. *Am J Obstet Gynecol*, 193 : 866-872, 2005.
- 25) Komaki R, Cox JD, Hansen RM, et al. : Malignant lymphoma of the uterus and cervix. *Cancer*, 54 : 1699-1704, 1984.
- 26) 大月哲也, 木村文彦, 水上浩明, 他 : 子宮体部原発悪性リンパ腫の1例. 臨床血液, 33 : 847-849, 1992.
- 27) 岡田 誠, 柳野和雄, 高橋正国, 他 : 子宮頸部細胞診により推定可能であった悪性リンパ腫の1例. 日臨細胞会誌, 38 : 484-485, 1999.
- 28) 川崎憲欣, 西村 弘, 綾目秀夫, 他 : 女性内性器に原発した悪性リンパ腫の1例. 産と婦, 70 : 545-551, 2003.
- 29) 坂口美和, 中村光男, 次富久之, 他 : 子宮体部原発悪性リンパ腫の1例. 日臨細胞会九州会誌, 38 : 43-47, 2007.
- 30) 池田仁恵, 加藤久盛, 沼崎令子, 他 : 水腎症を合併した子宮頸部原発悪性リンパ腫の1例. 日臨細胞会神奈川会誌, 13 : 52-57, 2007.
- 31) 相本 蘭, 坂本恵利奈, 角 俊幸, 他 : 子宮頸部原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1例. 血液診療, 6 : 67-70, 2009.

【症例報告】

子宮頸部リンパ上皮腫様癌の1例

松尾 精記, 森 泰輔, 澤田 守男, 黒星 晴夫
辰 巳 弘, 岩 破 一 博, 北 脇 城

京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学

(受付日 2011/5/30)

概要 子宮頸部リンパ上皮腫様癌 (LELC) は子宮頸癌取り扱い規約にて扁平上皮癌の特殊型に分類されているまれな腫瘍である。組織学的には大型で未分化な腫瘍細胞とその周辺の著明なリンパ球浸潤が特徴とされる。今回われわれは、子宮頸部原発LELCと診断した症例を経験したので報告する。症例は52歳、1回経産婦。不正性器出血を主訴に近医を受診したところ、子宮頸部細胞診異常を指摘され精査加療目的に当院へ紹介初診となった。術前組織診では大型で未分化な腫瘍細胞が蜂巣状に増殖しており、未分化型扁平上皮癌と診断した。内診および画像所見にて腔や傍子宮組織への浸潤を認めなかったため、子宮頸部StageIb1と診断し広汎子宮全摘術を施行した。術後病理組織標本では腫瘍組織と非腫瘍組織との境界が非常に明瞭であり、腫瘍細胞は大型未分化で周囲には著明なリンパ球浸潤を認め子宮頸部LELCと診断した。子宮頸部LELCは大型で未分化な細胞像を示すものの、比較的発症年齢は低くリンパ節転移やリンパ脈管侵襲を認める症例が非常に少ないために予後良好な腫瘍として知られている。それゆえ、術前に本腫瘍を診断し得るならばより機能を温存し得る縮小手術を行うことも選択肢となり得る。初産年齢の高齢化といった近年の風潮を鑑みると、今後は子宮温存を必要とするケースも増加すると考えられより一層治療前での正確な診断が求められる。また子宮頸部原発LELCは鼻咽頭より発生するリンパ上皮腫と組織学的に類しているとされる。リンパ上皮腫の発癌にEBVが関与していることから子宮頸部LELCの発癌にEBVの関与が示唆されている。今回本症例においてin situ hybridization法を用いてHPV16、18およびEBVの発現について検討したが、いずれも陰性であった。〔産婦の進歩64 (1) : 32-35, 2012 (平成24年2月)〕

キーワード：リンパ上皮腫様癌, 子宮頸癌, HPV, EBV

[CASE REPORT]

Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix : a case report

Seiki MATSUO, Taisuke MORI, Morio SAWADA, Haruo KUROBOSHI

Hiroshi TATSUMI, Kazuhiro IWASAKU and Jo KITAWAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science

(Received 2011/5/30)

Synopsis Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) of the uterine cervix is a rare variant of squamous cell carcinoma. LELC is characterized by a nest of poorly differentiated epithelial cells surrounded by a prominent lymphocytic infiltration. Despite the poorly differentiated pathological findings, it appears to have a better outcome than the usual squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Therefore, it is important to differentiate this tumor from poorly differentiated squamous cell carcinoma and lymphoproliferative disorders of the cervix before the treatment. LELC arising from the nasopharynx has been suggested to be associated with Epstein-Barr virus (EBV) infection, whereas the involvement of EBV in LELC of the uterine cervix is still controversial. In addition, the role played by high-risk human papilloma virus (HPV) in this type of tumor remains unknown. We report a case of LELC of the cervix with diagnosis on the basis of histopathology in a 52-year-old Japanese woman who presented with a history of postmenopausal continuous bleeding. We also examined the association of EBV and HPV in this case, but they are negative. [Adv Obstet Gynecol,

64(1):32-35, 2012(H24.2)]

Key words : lymphoepithelioma-like carcinoma, uterine cervical cancer, HPV, EBV

緒 言

リンパ上皮腫は1921年にSchminckeらによって鼻咽頭に発生する腫瘍として報告されている。子宮頸部に発生するリンパ上皮腫様癌 (lymphoepithelioma-like carcinoma : LELC) はリンパ上皮腫に類似した組織像を示す癌で、子宮頸部悪性腫瘍の0.7%に認められるまれな腫瘍である¹⁾。今回われわれは子宮頸部に発生したLELCの1例を経験したので報告する。

症 例

52歳女性。家族歴および既往歴に特記すべきことなし。3経妊1経産、閉経48歳。不正性器出血を主訴に近医を受診したところ、子宮頸部細胞診にてclassIIIa ; LSILを指摘され精査加療目的に当科初診となった。腔鏡診では子宮頸部に明らかな肉眼病変を認めなかったが子宮腔部は易出血性であった。コルポスコプ所見ではUCF (unsatisfactory colposcopic findings) であり、内頸部より発生する腫瘍と考えられた。子宮頸部細胞診では壊死性の背景に核の腫大した異型の強い腫瘍細胞が大小の集塊を形成しており、子宮内頸部より採取した組織生検ではN/C比の高い大型の腫瘍細胞が蜂巢状に増殖していたため未分化型扁平上皮癌と診断し

た(図1)。また腫瘍細胞の周辺には著明なリンパ球の浸潤を認めたがリンパ球自体には核異型など悪性を疑う所見はなく、悪性腫瘍に付随する炎症反応と判断した。経腔超音波では、21×13 mmの低吸収域を示す腫瘤を子宮頸部に認めた。また骨盤MRIでは径26 mm大の低信号域を示す腫瘤像を子宮頸部に認めた(図2)。内診所見では腔および傍子宮組織への浸潤を認めなかったため、子宮頸癌stageIb1と診断し広汎

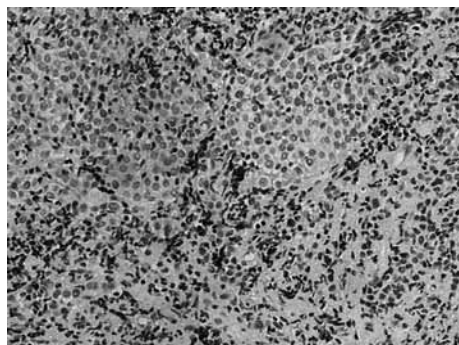


図1 子宮頸部組織診
核が腫大し比較的大型で未分化な腫瘍細胞が蜂巢状に増殖している (HE染色, 400倍)。



図2 MRI画像 (T2強調)
矢印部分に径26mm大の腫瘤像を認める。

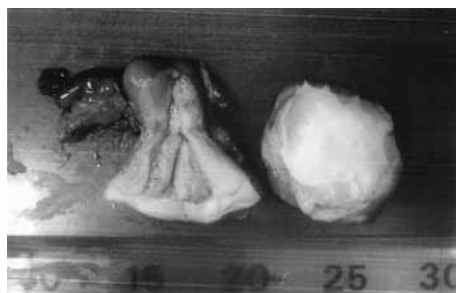


図3 手術検体
広汎子宮全摘後、摘出子宮の長径は約7cmであった (左)。また径7cm大の左卵巣成熟嚢胞性奇形腫を合併していた (右)。

子宮全摘術を施行した(図3)。腫瘍マーカーは、CEA 9.1ng/ml, SCC1.6 ng/mlと軽度の上昇を認める他は異常値は認められなかった。

術後病理組織標本では腫瘍組織と非腫瘍組織との境界が非常に明瞭であり、腫瘍細胞は大型で細胞質は豊富で核小体は均一であり周囲には著明なリンパ球による炎症性浸潤を認めたため、子宮頸部リンパ上皮腫様癌と診断した(図4a, b)。リンパ管侵襲や脈管侵襲はなく骨盤内リンパ節転移も認めなかったため、術後追加療法は行わなかった。In situ hybridization法を用いてHPV16, 18およびEBVの発現を検討したが、いずれも陰性であった。現在、術後6年経過しているが今のところ再発は認めていない。

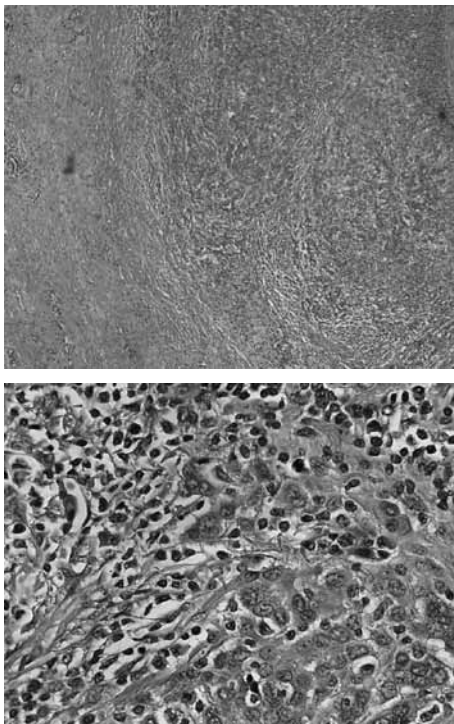


図4 a)術後病理組織 腫瘍組織と非腫瘍組織との境界が非常に明瞭である(HE染色, 100倍)。

b)術後病理組織 腫瘍細胞は大型で細胞質は豊富であり核小体も均一である。周囲には著明なリンパ球浸潤を認める(HE染色, 400倍)。

考 察

子宮頸部原発LELCは1977年にHasumiらによって『辺縁が境界明瞭で腫瘍病巣の周囲に著明なリンパ球浸潤がある予後良好な子宮頸癌』として報告されたまれな腫瘍である。その特徴としては発症年齢が低く(40歳未満が約40%を占める)、リンパ節転移あるいはリンパ脈管侵襲が非常に少なく予後は非常に良好であるといわれている。また腫瘍表面に潰瘍を形成するため出血を主訴に受診することが多い。病理学的には子宮頸部扁平上皮癌の特殊型に分類され²⁾、個々の腫瘍細胞は大型で未分化であるが細胞質は豊富で核が均一であることが特徴とされる。また腫瘍病巣と正常部分との境界は非常に明瞭であり、腫瘍細胞周囲の間質には著明なリンパ球浸潤を認める³⁾。そのため、術前の細胞診や組織診では、未分化型扁平上皮癌との鑑別が困難であるとされる。本症例においても術前病理診断では未分化型扁平上皮癌と診断されていた。腫瘍細胞周囲の著明なリンパ球浸潤は悪性腫瘍に付随した炎症反応と考えられ、小組織片での未分化型扁平上皮癌とLELCとの鑑別は困難であった。現在まで報告されているほとんどの症例において術前では未分化型扁平上皮癌と診断され広汎子宮全摘術を施行されている。術前に子宮頸部LELCと診断し得るならば、リンパ節転移あるいはリンパ管脈管侵襲がまれなこの腫瘍に対し、より機能を温存し得る縮小手術を行うことも選択肢となり得る。また縮小手術は術後合併症リスクを下げ得る。さらに本腫瘍は発症年齢が低いとされており¹⁾、初産年齢の高齢化といった近年の傾向を考慮すると今後は子宮温存を必要とするケースも増えてくると考えられ、正確な術前診断が一層求められると考えられる。具体的な術前の対策としては、生検標本において腫瘍境界が明瞭であり、腫瘍周囲に著明なリンパ球浸潤を認める場合には、LELCの可能性を念頭において単純子宮全摘や子宮頸部摘出などの縮小手術にとどめることも選択肢になり得る。また腫瘍周囲に浸潤しているリンパ球サブセットはCD45ROやCD3, CD8抗原を発

現しているcytotoxic/suppressor T細胞が中心であるという報告があり⁶⁾、また細胞診において細胞質は大型で形状が均一でありN/C比が大きく辺縁が不明瞭であり、核は円形～楕円形であるといった特徴^{7,8)}も術前診断の一助になる可能性がある。しかし実際には、未分化型扁平上皮癌を否定することは容易ではなく、術前にLELCと診断して縮小手術を行ったという報告は今までにない。

子宮頸部原発LELCは、鼻咽頭より発生するリンパ上皮腫と組織学的に類似しているとされる。リンパ上皮腫の発癌にepstein-barr virus (EBV) が関与していることから⁴⁾、子宮頸部LELCの発癌にもEBVが関与している可能性が示唆されている。Tsengらによると、子宮頸部LELCにおけるHPV16および18の検出率は20.0% (15例中3例) であるのに対してEBVの検出率は73.3% (15例中11例) と非常に高率であると報告されている⁵⁾。今回の症例においても、in situ hybridization法を用いてHPV16, 18およびEBVの発現を検討したが、いずれも陰性であり関与を示すことはできなかった。

結 語

子宮頸部LELCの1例を経験した。術前生検でリンパ球浸潤などの炎症所見を認めた場合には子宮頸部LELCを念頭におく必要がある。本症例においては、HPV16, 18およびEBVの明らかな関与を示すことはできなかった。

この論文の要旨は、第123回近畿産科婦人科学会学術集会で発表した。

参考文献

- 1) Hasumi K, Sugano H, Sakamoto G, et al. : Circumscribed carcinoma of the uterine cervix, with marked lymphocytic infiltration. *Cancer*, 39 : 2503-2507, 1977.
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会 : 子宮頸癌取り扱い規約 第2版. p59-60, 金原出版, 東京, 1997.
- 3) Proca DM, Hitchcock CL, Kevhani-Rofagha S, et al. : Exfoliative cytology of lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix. A report of two cases. *Acta Cytol*, 44 : 410-414, 2000.
- 4) Iezzoni JC, Gaffey MJ, Weiss LM, et al. : The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 3 : 308-315, 1995.
- 5) Tseng CJ, Pao CC, Tseng LH, et al. : Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix : association with epstein-barr virus and human papilloma virus. *Cancer*, 1 : 91-97, 1997.
- 6) Takehara K, Kawakami Y, Kumagai M, et al. : Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix - case report. *J Jpn Soc Clin Cytol*, 46 : 365-369, 2007.
- 7) Kaku S, Sugiyama Y, Arai Y, et al. : Cytological study of lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix. *J Jpn Soc Clin Cytol*, 46 : 338-343, 2007.
- 8) Reich O, Pickel H, Purstner P : Exfoliative cytology of a lymphoepithelioma-like carcinoma in a cervical smear. *Acta Cytologica*, 43 : 285-288, 1999.

【症例報告】

羊膜膜性診断が遅れた一羊膜双胎の3症例

菱川 賢志, 廣瀬 雅哉, 上田 匡, 山口 綾香
浮田 真吾, 浮田 真沙世, 角井 和代, 金 共子
越山 雅文

大津赤十字病院産婦人科

(受付日 2011/7/12)

概要 双胎妊娠は絨毛膜腔と羊膜腔の数で二絨毛膜二羊膜双胎 (以下, DD双胎), 一絨毛膜二羊膜双胎 (以下, MD双胎), 一絨毛膜一羊膜双胎 (以下, MM双胎) に分類される. 一絨毛膜双胎妊娠においてはMD双胎かMM双胎かの区別, すなわち羊膜膜性診断は, MM双胎における臍帯相互巻絡などの合併症やその周産期予後の相違から重要である. われわれは2004年から2010年の6年間にMM双胎を3例経験した. 3例とも妊娠初期から医療機関を受診していたにもかかわらず, 羊膜膜性の確定診断が妊娠20~26週と遅れていた. 妊娠初期の羊膜膜性診断が不明瞭であった場合やMD双胎と診断されていても, 羊膜の隔膜が不明瞭な場合はMM双胎の可能性がある. 羊膜膜性診断を確実にするために羊膜の隔膜の有無以外に臍帯相互巻絡の証明が有用である. [産婦の進歩64 (1): 36-40, 2012 (平成24年2月)]

キーワード: 一羊膜双胎, 羊膜膜性診断, 臍帯相互巻絡, MM twin

[CASE REPORT]

Delayed diagnosis of amnionity in three cases of monoamniotic twin pregnancy

Kenji HISHIKAWA, Masaya HIROSE, Takumi UEDA, Ayaka YAMAGUCHI
Shingo UKITA, Masayo UKITA, Kazuyo KAKUI, Tomoko KIM
and Masafumi KOSHIYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Otsu Red Cross Hospital

(Received 2011/7/12)

Synopsis Amnionity diagnosis in monochorionic twin pregnancy is important in obstetric practice, because of increased perinatal morbidity and mortality, mainly from cord entanglement and fetal malformation. We experienced 3 monoamniotic twin pregnancy cases between 2004 and 2010. Although examinations were done from the first trimester in each case, clear diagnosis was not obtained until 20-26 weeks of gestation. When amnionity diagnosis is unclear or a dividing membrane is difficult to detect after diagnosis of monochorionic diamniotic twins, monoamniotic twins should be considered. For accurate amnionity diagnosis, detection of cord entanglement is useful along with that of a dividing membrane. [Adv Obstet Gynecol, 64(1): 36-40, 2012(H24.2)]

Key words: monoamniotic twin, diagnosis of amnionity, cord entanglement

緒 言

双胎妊娠は絨毛膜腔と羊膜腔の数で二絨毛膜二羊膜双胎 (以下, DD双胎), 一絨毛膜二羊膜双胎 (以下, MD双胎), 一絨毛膜一羊膜双胎 (以

下, MM双胎) に分類される. 二絨毛膜か一絨毛膜か, すなわち絨毛膜膜性診断は, 胎盤での血管吻合による双胎間輸血症候群を中心とした一絨毛膜双胎特有の合併症の存在や周産期予後

の差により臨床上大変重要である。一方、一絨毛膜双胎妊娠においてはMD双胎かMM双胎かの区別、すなわち羊膜膜性診断は、MM双胎における臍帯相互巻絡などの合併症やその周産期予後の相違から、絨毛膜膜性診断と同様に重要である。しかしMM双胎が一卵性双胎のわずか1%と非常に頻度が低く日常臨床においてはきわめてまれにしか遭遇しないため、絨毛膜膜性診断ほどには注目されてはいないものと思われる。

今回、われわれは、最近6年間にMM双胎を3例経験したのでこれらの臨床経過を報告したうえで、主に結果的に発生した膜性診断の遅れについて検証し、MM双胎における膜性診断の問題点について考察を加えた。

症 例

2004年9月から2010年8月までの6年間における当院での総分娩母体数は3225例であり、うち双胎妊娠は214例（6.6%）であった。双胎妊娠の内訳は、DD双胎が147例（68.7%）、MD双胎が65例（30.4%）であったが、MM双胎はわずか2例（0.6%）であった。この2例と、同一期間内に取り扱った流産例1例を加えた3例のMM双胎について報告する。3例の臨床背景および転帰を表1にまとめた。なお、滋賀県内ではMD双胎とMM双胎はどの施設が妊娠中の管理するかについて明確な決まりはなく、各施設の判断に委ねられている。

症例 1：33歳，未経妊。クロミフェン投与による排卵誘発により妊娠が成立した。近医（一

次施設）にて妊娠が確認されたがMM双胎が疑われたため、妊娠10週に当院に紹介受診となった。当院初診時の経腔超音波検査（図1）では、矢印で示す隔膜様の構造物を認め、1児の羊水腔が小さくまた固定されているようであったため羊水量不均衡を呈するMD双胎と判断した。その後、紹介元の前医で妊婦健診を継続していたが、妊娠20週に1児が子宮内胎児死亡となったため再び当院に紹介された。経腹超音波検査では羊膜の隔膜が確認できず母体の体位変換により両児の位置が自由に動くことからMM双胎と診断した。さらに生存児には横隔膜ヘルニアを認めた。本妊娠の状況を総合的に検討して、母体保護法の適応と判断し妊娠21週で人工妊娠中絶術を施行した。胎盤所見は2本の臍帯付着部はほぼ同一カ所で血管吻合ははっきりしなかった。

症例 2：29歳，1回経産婦。排卵誘発剤等の投与はなく自然妊娠し、近医（一次施設）にてMD双胎と診断され同医で妊婦健診を受けていた。妊娠24週時に、双胎妊娠、切迫早産にて当院に母体搬送となった。当院にて入院のうえで妊娠を継続したが、妊娠26週時の胎児超音波検査の際、カラードップラーで臍帯の集束像とパルスドップラーで2種類の位相の異なる動脈血流を確認した（図2）。この超音波像より、臍帯相互巻絡と考えられMM双胎との確定診断に至った。その後、当院で入院管理を続けたところ、妊娠28週で片方の胎児に臍帯相互巻絡によると

表1 3症例の経過

症例	年齢	分娩歴	不妊治療	妊娠診断週数	双胎診断週数	初期膜性診断	MM双胎確定診断週数	1児IUFD週数	分娩週数	分娩様式	生存児の転機
①	33	0	クロミフェン	6	8	MM疑い	20	20	21	中絶	
②	29	1	なし	6	10	MD	26	なし	28	緊急帝切	I：脳室拡大 II：cystic PVL
③	22	0	なし	6	8	MD	21	23	37	予定帝切	1歳4カ月の時点で正常発育

IUFD：Intrauterine fetal death（子宮内胎児死亡）、MM：monochorionic monoamniotic twin（一絨毛膜一羊膜双胎）、MD：monochorionic diamniotic twin（一絨毛膜二羊膜双胎）、PVL：periventricular leukomalacia（脳室周囲白質軟化症）



図1 妊娠10週経腔超音波画像
妊娠10週に羊膜の隔膜らしきものが見え（白矢印），MD双胎と診断したが最終的にはMM双胎と判明した。

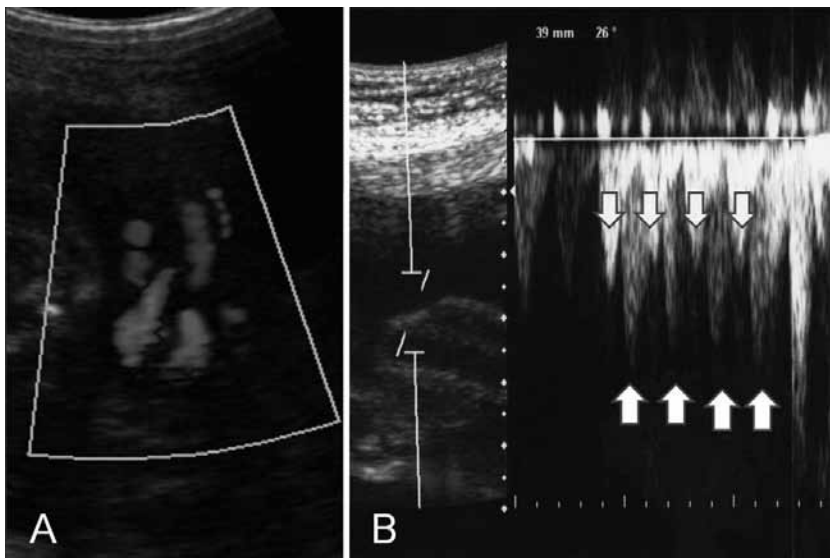


図2 妊娠26週カラードップラー，パルスドップラー超音波画像
A) 妊娠26週のカラードップラー画像。臍帯が集束しているが，両児由来の臍帯かどうかは確定できなかった。
B) パルスドップラー画像。計測ゲートを拡大し，隣接する複数の臍帯血流を記録したところ2種類の位相の異なる動脈血流を拾うことができた。両児の臍帯が同じ羊水腔に存在することが判明した。

思われる胎児徐脈が頻発したため、胎児機能不全の診断で緊急帝王切開術を行い、1120gと1012gの男児をそれぞれアプガースコア5点（1分値）7点（5分値）、2点（1分値）6点（5分値）で娩出した。臍帯の所見として、かなり強い臍帯相互巻絡と後続児の2回の臍帯頸部巻絡を認めた。胎盤所見は2本の臍帯付着部がほぼ同一カ所で静脈-静脈吻合（以下、VV吻合）1カ所、動脈-静脈吻合（以下、AV吻合）2カ所をそれぞれ認めた。児の転帰としては、生後3ヵ月で一方の児に脳室拡大、他方の児に脳室周囲白室軟化症が指摘された。

症例 3：22歳、未経妊。自然妊娠し、他院（一次施設）にて妊娠初期にMD双胎と診断された後、妊娠13週に当院に紹介され当院で妊婦健診を行っていた。当初より胎児超音波検査にて羊膜の隔膜が明瞭には確認できずMM双胎を疑ったが確定には至らなかったものの、妊娠21週時の超音波検査で羊膜の隔壁が全く確認できないこと、および両児の臍帯付着部が近く臍帯同士が非常に近接していることからMM双胎と診断した。妊娠23週に1児子宮内胎児死亡となったがそのまま妊娠を継続し、妊娠37週で選択的帝王切開術を行った。児は2770gの女児で、アプガースコアは8点（1分値）9点（5分値）であった。一方、死亡児の臍帯は細く紐状となり児側で自然切断されていた。胎盤所見では両臍帯間の付着部の距離は4.5cm、AA吻合1カ所、VV吻合1カ所をそれぞれ認めた。生存児は生後1歳4ヵ月の時点で健常に生育している。

考 察

近年の生殖補助医療の進歩と普及により双胎妊娠は増加している¹⁾。そのほとんどは二卵性双胎の増加であるが、顕微授精や胚盤胞移植では一絨毛膜双胎が増加することが報告されている^{2,3)}。自然妊娠ではMD双胎は0.3～0.4%の頻度であると考えられている²⁾。日本の双胎出生率は1970年代までは分娩1000あたり5.8～6.4と一定であったが、1980年代後半から急激に上昇し2000年には9.96まで上昇した²⁾。不妊治療における双胎の6.4%がMD双胎であったと

村越らは報告しているが²⁾、分娩1000あたりの不妊治療による増加したMD双胎は0.23～0.27となる。日本全体で考えると不妊治療による一絨毛膜双胎の頻度はほとんど変わらず全分娩のおよそ250分の1である。さらに、MM双胎は一絨毛膜双胎の1%⁴⁾であるため、MM双胎は全分娩中25,000分の1ときわめてまれであるといえる。最近6年間に当院で経験したMM双胎の分娩はわずか2例で双胎分娩例の中でも0.6%であり、非常に頻度が低く当院のような総合周産期センターであってもきわめてまれにしか経験できないといえた。

MM双胎は双胎間に卵膜がなく両児は1つの羊水腔に存在するため、臍帯相互巻絡により子宮内胎児死亡や出生児に神経学的後遺症が発生する可能性がある。児の予後は不良とされ、HackらはMM双胎の周産期死亡率は19%と報告している⁵⁾。このため双胎妊娠の周産期管理をするうえで羊膜膜性診断は非常に重要である。MM双胎の膜性診断は一般的には一絨毛膜腔内に胎児が2児存在し妊娠8週以降に羊膜の隔膜がないことを確認する必要がある。従来、卵黄囊の数と羊膜の数は一般的に一致していると考えられてきたが、一致しない症例があるとの報告があり注意が必要である⁶⁾。今回の3例では、妊娠初期の卵黄囊の数については評価していない。膜性診断は妊娠12週まで行っておくことが推奨されている⁷⁾が、当院で経験したMM双胎3例の羊膜膜性診断の確定時期は妊娠20～26週と妊娠第2三半期であった。症例2、3については当院紹介時にそれぞれ妊娠24週、妊娠13週であり、膜性のみで直ちにMM双胎と判断することは困難であった。また症例1は妊娠10週で当院に初診したが、初診時の経腔超音波所見では羊膜腔が2つあるように見え、MD双胎と診断していた。結果的にはアーチファクトにより見誤ったと考えられたが、妊娠初期であっても膜性診断が容易ではないことを再認識させられた。

超音波検査で羊膜の隔膜が見えないときは、ただ隔膜が見えないだけの場合と本当に隔膜がない場合がある⁴⁾。実際、MD双胎での妊娠早

期での羊膜の隔膜は薄くその存在を確認することが難しいことがある。この場合には、妊娠週数の進行とともに羊膜の有無について繰り返し評価すべきであるが、前に述べたとおりMM双胎はきわめてまれで多くの産婦人科医はほとんど遭遇しないため、隔膜が確認できないことにあまり疑問をもたずMD双胎と簡単に断定してしまうのかもしれない。実際、Hackらは98人のMM双胎のうち9人(9.2%)が産前にMD双胎と診断されていたと報告している⁵⁾。以上のことがMM双胎の確定診断の時期を遅らせるのではないかと思われた。

今回、最終的に羊膜膜性診断をするにあたり隔膜の有無以外に臍帯相互巻絡の証明が有用であった。臍帯相互巻絡はMM双胎の70~100%に認めるといわれていて、妊娠10週で観察したとの報告もある⁴⁾。われわれの症例のようにカラードップラーやパルスドップラーの併用も臍帯相互巻絡の証明に有用であるので積極的に活用していくべきであろう。妊娠初期の羊膜膜性診断が不明瞭であった場合やMD双胎と診断されていても羊膜の隔膜が不明瞭な場合は、MM双胎の可能性もあるため臍帯相互巻絡の有無をみていく必要があると考えられた。

まとめ

当院で最近6年間にMM双胎を3例経験した。一絨毛膜双胎妊娠において羊膜膜性診断は、MM双胎における臍帯相互巻絡などの合併症やその周産期予後の相違から重要である。当院での3症例は羊膜膜性の確定診断が妊娠早期にできず、妊娠20~26週と遅れていた。羊膜膜性診断を確実にするために羊膜の隔膜の有無以外に臍帯相互巻絡の証明が有用である。

文 献

- 1) Cunningham FG, Kenneth J, Steven L : Williams OBSTETRICS 23rd. p870, The McGraw-Hill, New York, 2010.
- 2) 室月 淳, 高橋雄一郎, 村越 毅, 他 : 一絨毛膜双胎 基本からUpdateまで. p10-23, メジカルビュー社, 東京, 2007.
- 3) 松本美奈子, 村越 毅, 尾崎智也, 他 : 胚盤胞移植と一絨毛膜性多胎妊娠. 産婦の実際, 54 : 361-363, 2005.
- 4) Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME : FET-LOGY Diagnosis and management of the fetal patient 2nd ed. p851-856, The McGraw-Hill, New York, 2010.
- 5) Hack KE, Derks JB, Schaap AH, et al. : Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol*, 113 : 353-360, 2009.
- 6) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 : 産婦人科診療ガイドライン—産科編2011, p284-287, 2011.
- 7) 成瀬寛夫, 村越 毅 : 多胎妊娠のスクリーニング. 産婦の実際, 55 : 1798-1802, 2006.

【症例報告】

腹腔鏡下子宮内膜症手術後に再発する骨盤痛に
ジェノゲストを長期投与した1例熊谷 広 治¹⁾, 奥田 喜代 司²⁾, 寺井 義 人²⁾, 安田 勝 行¹⁾山下 能 毅²⁾, 大道 正 英²⁾

1) 高槻赤十字病院産婦人科

2) 大阪医科大学産婦人科学教室

(受付日 2011/9/12)

概要 腹腔鏡下子宮内膜症手術後に再発する骨盤痛に対してジェノゲストを長期投与した1例を経験したので報告する。症例は、初診時38歳（現在46歳）の2経妊、1経産の女性で、月経期および月経周期の骨盤痛を訴えて来院した。低用量ビル（low dose estrogen progestin, 以下、LEPと略す）等の内服でも疼痛が持続し、また両側卵巣にチョコレート嚢胞を認めたので腹腔鏡下手術を行い子宮内膜症のrevised american society for reproductive medicine (r-ASRM) stage IVと診断した。同時に両側付属器周囲癒着剥離術、両側チョコレート嚢胞摘出術、ダグラス窩癒着剥離術、子宮筋腫核出術を施行し、術後2年間にわたり再びLEPを投与したが、しだいに疼痛が増強したためジェノゲスト2mg/日を22週の休薬期間を挟んで56週と81週の合計137週にわたり長期投与し、疼痛はほぼ軽快した。治療中、軽度のめまいと少量の不正出血以外に明らかな有害事象は認められなかった。ジェノゲストは子宮内膜症の術後に行う薬物療法の有望な選択肢であり、長期にわたって有効かつ安全に使用できる可能性がある。〔産婦の進歩64 (1) : 41-48, 2012 (平成24年2月)〕

キーワード：子宮内膜症，腹腔鏡下手術，ジェノゲスト，骨盤痛，深部子宮内膜症

[CASE REPORT]

Successful long-term dienogest therapy for recurring pelvic pain due to endometriosis
after laparoscopic surgery : a case reportKoji KUMAGAI¹⁾, Kiyoji OKUDA²⁾, Yoshito TERAJ²⁾, Masayuki YASUDA¹⁾Yoshiki YAMASHITA²⁾ and Masahide OHMICH²⁾

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

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

(Received 2011/9/12)

Synopsis We report the case of successful long-term dienogest therapy for recurring pelvic pain due to endometriosis after laparoscopic surgery. A 38-year-old woman (46 years old at present; 2 gravida, 1 para) presented to our hospital with severe pelvic pain that persisted both during and around her menstrual period. Herbal medicines or oral contraceptives that were administered for 1 year partially reduced the pain. The patient underwent laparoscopic surgery for complete relief from the pain. Laparoscopic observation confirmed stage IV endometriosis, which was evaluated according to the revised American Society for Reproductive Medicine (r-ASRM) classification system. We dissected both the severe adnexal adhesions, excised both ovarian chocolate cysts, and dissected extensive adhesion in the cul-de-sac. After the surgery, the patient was prescribed oral contraceptives for 2 years as maintenance therapy. However, the pain recurred; hence, she was treated with oral dienogest (2 mg/day) for 56 weeks. 22 weeks after drug cessation, she was again treated with the same dose for the next 81 weeks, until presently. Almost complete relief from the pain was achieved using this long-term dienogest therapy. No obvious side effects adverse events were observed, except for dizziness and scant uterine bleeding. The present case indicates that long-term dienogest therapy (lasting even over 80 weeks) after laparoscopic surgery is effective and safe. Dienogest therapy may be a novel alternative

post-laparoscopic treatment for pelvic pain due to endometriosis. [Adv Obstet Gynecol, 64(1) : 41-48, 2012 (H24.2)]

Key words : deep endometriosis, dienogest, endometriosis, laparoscopic surgery, pelvic pain

緒 言

子宮内膜症の腹腔鏡下手術後、10～20%の症例で骨盤痛が再発する^{1,2)}。多くの場合、薬物療法を追加して疼痛の軽減を目指す。第4世代のプロゲスチンであるジェノゲスト（ディナゲスト錠[®]、持田製薬）は、投与52週時の有効性と安全性が確認され長期投与できる薬剤の候補に挙げられている³⁾。しかし本邦では、ジェノゲストの保険収載が2008年1月と比較的新しく、52週を超えた長期投与に関する臨床報告は限られている。今回、腹腔鏡下子宮内膜症手術後に再発した骨盤痛に対してジェノゲストを合計2年8ヵ月（137週）にわたり長期投与した1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：初診時38歳（現在46歳）、女性。

妊娠歴：2経妊，1経産。

主 訴：骨盤痛。

既往歴：29歳時、右乳腺炎で切開排膿。

家族歴：母が子宮内膜症。

現病歴：数年前から、月経期および月経周期中に右骨盤痛を繰り返し、とくに月経後に最強となり最長で2週間持続していたが、市販の鎮痛剤である程度症状が緩和していた。X1年4月、普段とは異なる激しい右骨盤痛が月経周期16日目から3日間続いたため、月経周期19日目に当院の消化器内科を受診した。内科医の診察では消化器疾患は否定的で、婦人科疾患を疑われて月経周期26日目に当科に紹介となった。

現 症：身長158cm、体重50kg。今回の右骨盤痛の自己評価は、10-point visual analogue scale score（範囲0～10；以下、VAS scoreと略す）で8を示した（図1）。挙児希望はなかった。

理学所見：腹壁は軟らかく筋性防御を認めなかった。右下腹部に軽度の圧痛を示したが反跳痛はなかった。

内診所見：子宮は後傾後屈で腫大し移動痛があ

った。ダグラス窩に硬結と圧痛が著明であった。子宮と付属器が一塊となっており付属器の大きさは不明であった。

血液検査所見：血清CA19-9は72.2U/mlと高値を示したが、CA125値は24.0U/mlと正常値であった。他に異常所見はみられなかった（表1）。

超音波所見：子宮後壁が腫大し後壁辺縁はダグラス窩に向かって凹凸不整な像を呈していた。左右卵巣はやや腫大しともに子宮に癒着している印象を受け、右卵巣には径2cmの嚢胞を認めた。MRI所見：T1強調で高信号、T2強調でやや低信号を呈する多房性の右卵巣嚢胞（横断面で径15～20mm）と、T1強調・T2強調でともに高信号を呈する単房性の左卵巣嚢胞（横断面で径15～20mm）を認め、両者は脂肪抑制でも抑制されず、画像上は両側卵巣チョコレート嚢胞と診断した。また子宮後壁辺縁に凹凸不整な像を認めた（図2A～D）。

治療経過：臨床的に子宮内膜症と診断し、初診時から1年3ヵ月にわたって非ステロイド性抗炎症薬と漢方薬（当帰芍薬散、桂枝茯苓丸）を投与して対症療法を行ったところ、VAS score 6の月経後右骨盤痛が持続したが、その期間は数日間に短縮した（図1）。しかし、VAS scoreが6未満に改善せず、内診および超音波検査で内膜症病巣の増悪を認め、X2年7月から低用量ピル（low dose estrogen progestin、以下、LEPと略す）（オーソM-21錠[®]、持田製薬）を開始し、約1年にわたり投与した。その結果、血清CA19-9とCA125値が22.0U/mlと20.0U/mlまで低下したが、VAS score 5の月経後右骨盤痛が持続した。X3年2月のMRI検査では両側卵巣チョコレート嚢胞の他、子宮前壁に20×16mmの筋腫を認めた。また子宮後壁の腫大と直腸のひきつれを認め、子宮腺筋症と骨盤内の高度な癒着が示唆された（図3A～F）。X3年4月には疼痛の持続期間が1～2週間に延長する

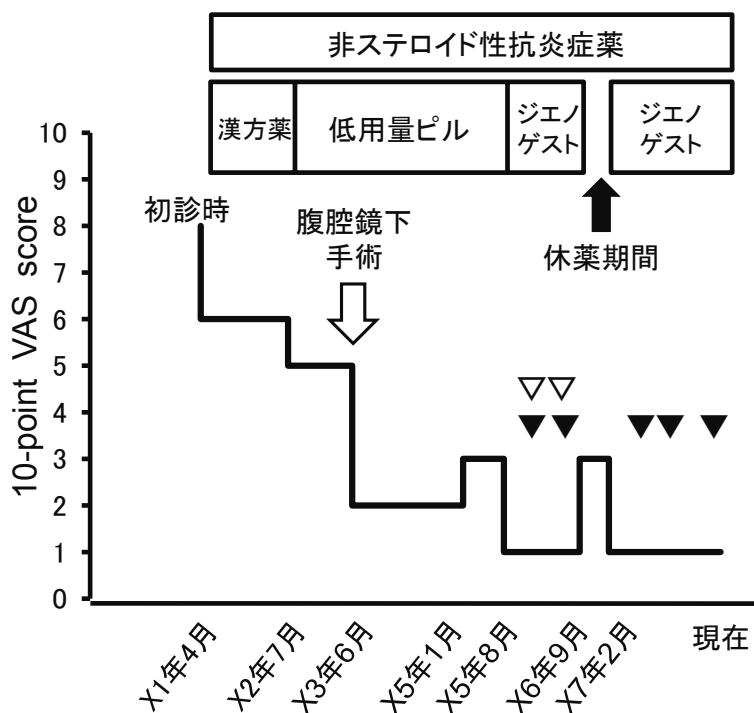


図1 使用薬剤の種類と骨盤痛スコアの推移

VAS: visual analogue scale.

▽: 数日間続くめまい ▼: 1~2週間続く不正子宮出血

表1 血液検査所見の推移

	X1年4月 ¹⁾	X3年6月 ²⁾	X6年6月 ³⁾	X8年9月 ⁴⁾
白血球数($\times 10^3/\mu\text{l}$)	6.0	5.5	7.0	6.2
赤血球数($\times 10^4/\mu\text{l}$)	430	454	436	420
血色素量(g/dl)	11.9	13.2	13.9	13.5
ヘマトクリット値(%)	36.7	39.4	40.5	40.3
血小板数($\times 10^4/\mu\text{l}$)	34.3	36.8	26.7	23.5
好中球(%)	51.7	56.8	63.1	54.7
GOT(IU/l)	17	17	19	13
GPT(IU/l)	16	15	27	14
LDH(IU/l)	194	225	198	208
CPK(IU/l)	84	93	92	90
BUN(mg/dl)	11.3	13.4	15.8	15.1
CRE(mg/dl)	0.7	0.7	0.9	0.72
Na(mEq/l)	142	139	144	142
K(mEq/l)	3.9	4.2	4.4	4.4
Cl(mEq/l)	106	106	107	109
Glu(mg/dl)	93	107	94	99
CRP(mg/dl)	0.6	—	—	—
PT(秒)	—	14.0	13.4	11.6
PT(INR)	—	1.08	1.05	0.98
APTT(秒)	—	40.5	34.9	27.8
フィブリノーゲン(mg/dl)	—	337	282	269
出血時間(分)	—	2.0	—	—
CA19-9(U/ml)	72.2	22.0	9.9	8.6
CA125(U/ml)	24.0	20.0	11.9	11.6

1) 初診時 2) 低用量ピル内服45週目(手術直前) 3) ジエノゲスト内服(初回)42週目

4) ジエノゲスト内服(再開)81週目

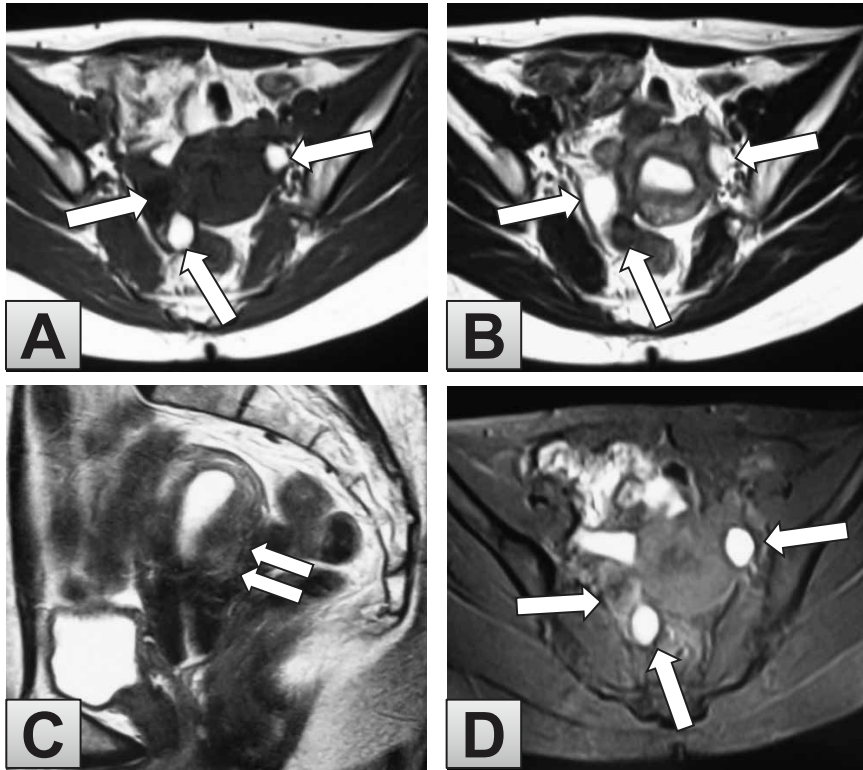


図2 初診時のMRI画像 (X1年3月) (↑: 卵巣嚢胞 ↑↑: 子宮後壁辺縁)

A) (T1強調/横断): 両側卵巣嚢胞 B) (T2強調/横断): 両側卵巣嚢胞

C) (T2強調/矢状断): 子宮後壁の腫大 D) (脂肪抑制T1強調/横断): 両側卵巣嚢胞

ようになったため、手術療法を提案しX3年6月に腹腔鏡下手術を行った。腹腔内の所見として、両側卵巣・卵管周囲1/3未満の強固な癒着、両側卵巣嚢胞の内容液がチョコレート状、ダグラス窩の完全閉鎖などを認め、子宮内膜症のrevised american society for reproductive medicine (r-ASRM) stage IV (88 points) と診断した。同時に両側付属器周囲癒着剥離術、両側チョコレート嚢胞摘出術、ダグラス窩癒着剥離術、子宮筋腫核出術を施行し、手術時間は175分、出血量は30g未満であった(図4A~D)。術後、月経後右骨盤痛がVAS score 2まで改善したが、補助療法として約2年間にわたり再びLEPを投与した(図1)。

しかし、徐々に月経後右骨盤痛がVAS score 3まで増強し、加えて月経期に嘔気を伴う片頭痛が出現するようになった。内診および超音

波検査で明らかな再発病巣を認めず自覚症状のみの再発と考え、X5年8月からジェノゲスト2mg/日の内服を開始したところ症状は改善し、約1年1ヵ月(56週)にわたり疼痛はVAS score 1で安定した。自覚症状が著明に改善したことおよび添付文書に「1年を超える投与における有効性および安全性は確立していない」との記載があることを踏まえ、X6年9月にジェノゲストの内服をいったん中止とした。中止後、月経が再開した際に疼痛も再燃し、月経後右骨盤痛がVAS score 3に達した。内診および超音波検査で明らかな再発病巣を認めず自覚症状のみの再発と考え、X7年2月にジェノゲスト2mg/日の内服を再開した。その後、約1年7ヵ月(81週)が経過しているが右骨盤痛が月に一度みられるもののVAS score 1で安定している(図1)。また血清CA19-9とCA125値は約10.0U/mlと約13.0

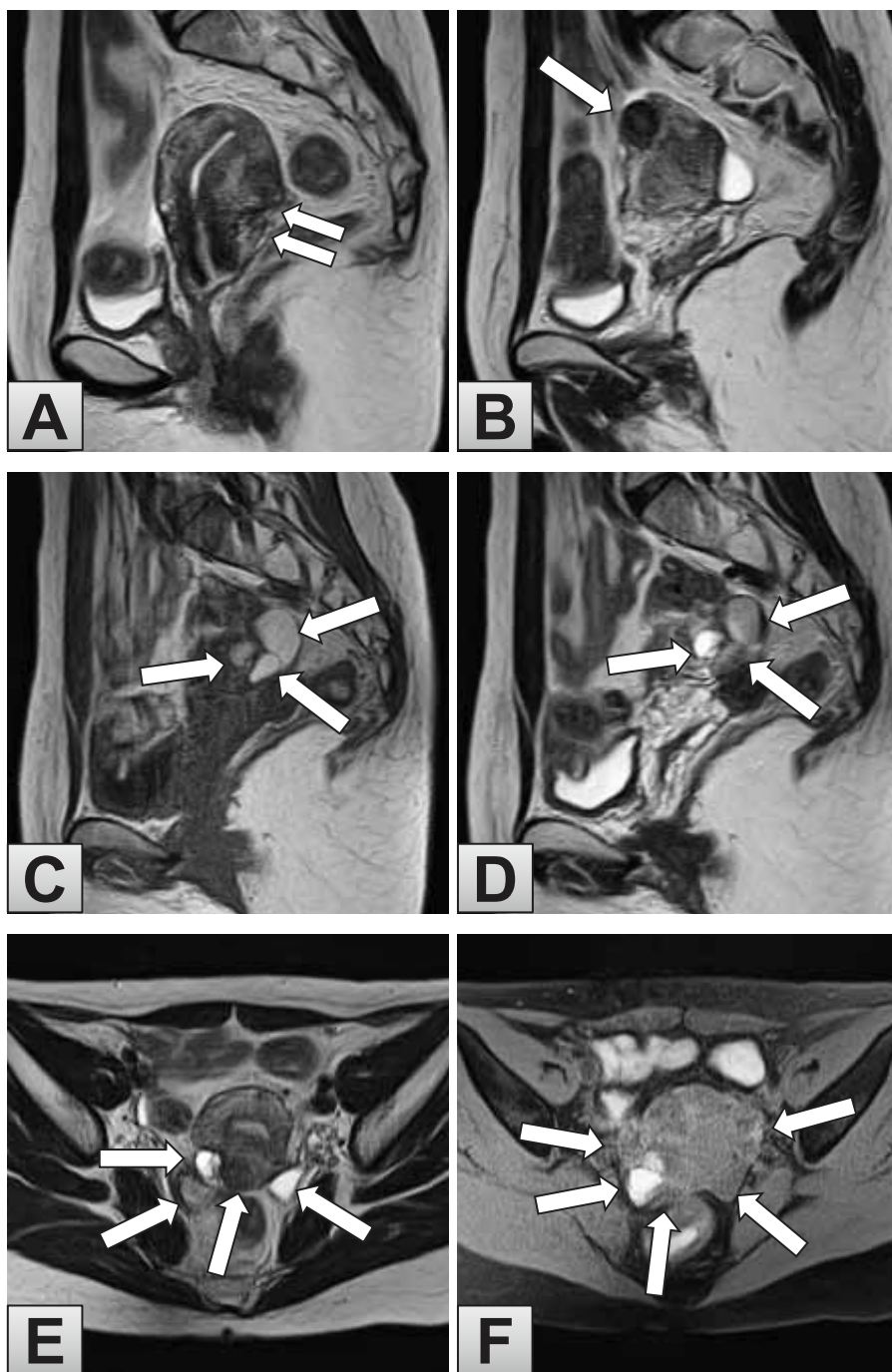


図3 手術前のMRI画像 (X3年2月) (↑: 卵巣嚢胞 ↑↑: 子宮後壁辺縁)

- A) (T2強調/矢状断): 子宮後壁の腫大 B) (T2強調/矢状断): 子宮前壁の子宮筋腫
 C) (T1強調/矢状断): 右卵巣嚢胞 D) (T2強調/矢状断): 右卵巣嚢胞
 E) (T2強調/横断): 両側卵巣嚢胞 F) (脂肪抑制T1強調/横断): 両側卵巣嚢胞

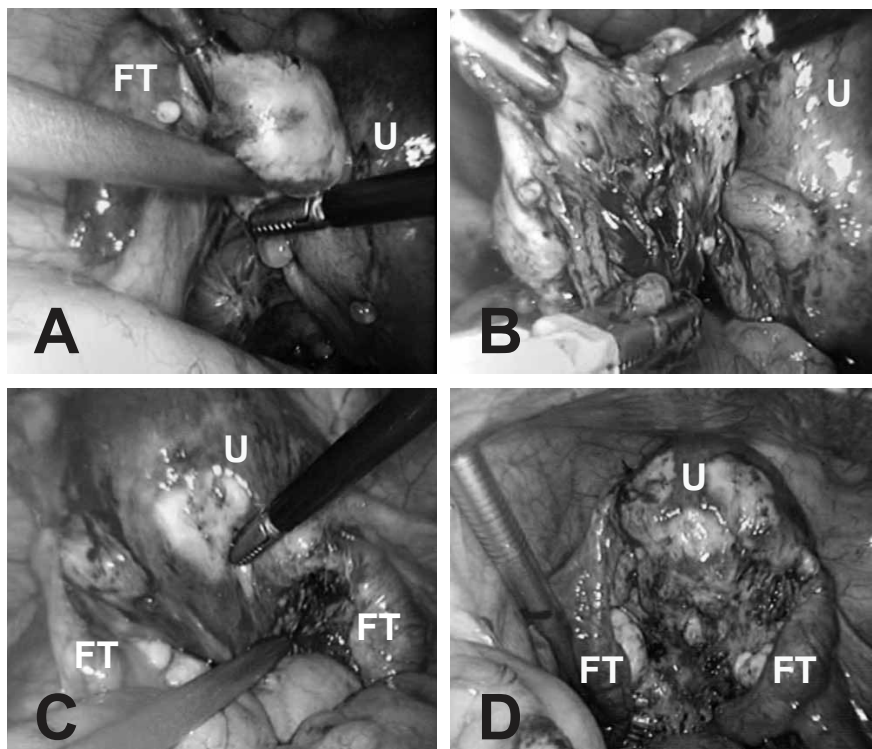


図4 骨盤内所見と施行術式

- A) 付属器を後腹膜から鈍的に剥離（左）
 B) 卵巣チョコレート嚢胞を卵巣実質から摘出（左）
 C) 完全に閉塞しているダグラス窩の癒着を鈍的に剥離
 D) ダグラス窩が展開され手術を終了（U, 子宮；FT, 卵管）

U/mlで推移している。これでジェノゲストの総投与期間は5ヵ月（22週）の休薬を挟んで合計2年8ヵ月（137週）となった。投与中、数日間のめまいと1～2週間の不正子宮出血を認めた（図1）。一方、X5年4月ごろから出現した高度の片頭痛はジェノゲストの内服とともに軽快した。ジェノゲストの内服中、血液検査で血算・生化学・凝固機能に明らかな異常を認めなかった（表1）。なお、前腕骨遠位部の骨密度はX7年7月とX8年9月のそれぞれで0.376g/cm（若年成人平均値の78%）と0.389g/cm（同81%）を示した。

考 察

子宮内膜症の腹腔鏡下手術後に再発する骨盤痛に対して、今回ジェノゲストを22週の休薬期間を挟んで56週と81週の合計137週にわたり長

期投与した。数日間のめまいと1～2週間の不正子宮出血以外に明らかな有害事象を認めなかった。長期にわたりジェノゲストを有効かつ比較的安全に使用できる可能性が示唆された。過去の長期使用例は最長でも52～65週程度である^{3,7)}。われわれが調べた限り、80週以上にわたる連続使用の報告は本症例が最初である。

子宮内膜症手術の完遂後、しばしば骨盤痛が再発する^{1,2)}。その際、挙児希望がない場合は従来からgonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonistやLEPなどを用いて補助薬物療法が行われてきた^{4,5)}。本症例では、手術直後にVAS score 2まで改善していた疼痛がLEPの投与中にしだいにVAS score 3まで増強したが、ジェノゲストの投与中は疼痛がVAS score 1で安定していた。ジェノゲストによる疼痛の抑制

効果がきわめて良好であったので、補助薬物療法の有望な選択肢になり得ることを再認識した^{3,6)}。

本邦女性135例に対してジェノゲストを52週間投与した報告では、骨塩量が減少したのは5.9%とされている³⁾。添付文書の「重要な基本的注意」には「1年を超える投与は治療上必要と判断される場合にのみ行い、定期的に臨床検査（血液検査、骨塩量検査等）等を行うなど、患者の状態に十分注意すること」と記載されている。添付文書は公的文書であり、血液検査に加えて投与前・投与中の骨塩量の測定が求められている。本症例では初診時やジェノゲスト投与前に骨塩量を測定していなかったため自然状態での骨塩量は不明である。ジェノゲストの再開投与23週目（X7年7月）に骨塩量を測定すると、若年成人平均値の78%（0.376g/cm）であった。日本骨代謝学会の基準では70%以上80%未満は骨量減少に相当する⁸⁾が、再開投与81週目（X8年9月）には若年成人平均値の81%（0.389g/cm）を呈し、80%以上の正常値に復していた。本症例では、ジェノゲストを投与し続けても必ずしも骨塩量が減少するわけではなかった。しかし、このままさらに数年続ける場合は骨塩量の変化に十分な注意を払う必要があり、少なくとも6ヵ月ごとに骨塩量を測定すべきだと考えている。本症例では患者の服薬希望が強くジェノゲスト2mg/日の継続を考えているが、骨量減少を危惧して、例えば若年成人平均値の75%未満が続くようなら骨粗鬆症へと進行する恐れがあるのでジェノゲスト治療は終了すべきだと考えている。

長期投与時、他の低エストロゲン症状の出現頻度は、ほてりが8.9%、めまいが5.9%と報告されている^{3,7)}。本症例ではジェノゲスト内服中に数日間続くめまいが2回みられたが患者の不快感を思うと軽視はできず、今後も繰り返し出現するならジェノゲスト治療の終了を検討する。

ジェノゲスト長期投与時の有害事象で、出現頻度が最も高いのは不正出血（71.9%）で、2番目が頭痛（18.5%）である^{3,7)}。本症例では、ジ

エノゲスト投与前から月経時に高度の片頭痛が出現していたが、ジェノゲストの投与で月経が休止するとともに片頭痛も軽快した。本症例のように月経期の片頭痛がむしろ改善する場合がありジェノゲストの有意義な副効用といえる。

本症例では、X2年7月からX3年6月までの11ヵ月間にわたりLEPを投与したが、疼痛改善はVAS score 5までに限られ、次の疼痛緩和の手段として手術を回避できなかった。最近、子宮内膜症患者に対して手術を行わずにジェノゲスト単独で治療を行い、疼痛緩和に有用であったとの報告が相次いでいる^{3,4,6)}。しかし、それらの対象患者に占めるr-ASRM stage IV症例の割合は必ずしも明らかにされていない。進行度を明記した報告もあるが、対象患者に占めるstage IV症例の割合は10～15%と低い^{3,5)}。したがってstage IV症例に限定したジェノゲスト単独治療の有効性はいまだ不明であり、今後の検証が待たれる。

結 論

長期にわたってジェノゲストを有効かつ安全に使用できる可能性がある。ジェノゲストは子宮内膜症の術後に行う薬物療法の有望な選択肢になり得る。

付 記

本論文に関する利益相反はない。

参考文献

- 1) 奥田喜代司, 佐伯理男, 杉本 修: (ワークショップ) 子宮内膜症診療の現況と問題点) 子宮内膜症の疼痛対策. エンドメトリオーシス研究会誌, 19: 53-57, 1998.
- 2) 久野 敦, 松本 貴, 佐伯 愛, 他: 卵巣子宮内膜症性嚢胞および子宮内膜症ダグラス窩病変に対する腹腔鏡下手術の内容による月経痛改善に関する短期, 中期予後の検討. 日エンドメトリオーシス会誌, 30: 138-142, 2009.
- 3) Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al.: Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*, 35: 1069-1076, 2009.
- 4) Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al.: Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with

- endometriosis: a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril*, 91 : 675-681, 2009.
- 5) Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. : Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis : a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*, 25 : 633-641, 2010.
- 6) Petraglia F, Hornung D, Seitz C, et al. : Reduced pelvic pain in women with endometriosis : efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet*, 2011. [Published online ahead of print]
- 7) Schindler AE : Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health*, 3 : 175-184, 2011.
- 8) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al. : Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese society for bone mineral research (2004). *J Bone Miner Metab*, 23 : 105-109, 2005.

【症例報告】

先天性副腎皮質過形成 (21-水酸化酵素欠損症 塩類喪失型) の
妊娠分娩の1症例

佐藤 紀子, 塩路 光徳, 久保田 哲, 山下 美智子
高橋 良子, 藤谷 真弓, 蒲池 圭一, 辻江 智子
徳平 厚

市立豊中病院産婦人科

(受付日 2011/10/6)

概要 先天性副腎皮質過形成 (congenital adrenal hyperplasia; CAH) は、先天性酵素欠損により副腎皮質の過形成、男性化徴候、性腺機能障害などを引き起こす常染色体劣性遺伝疾患である。CAHのなかで最も多い21-水酸化酵素欠損症は、幼児期から男性化徴候を示す単純男性化型と出生直後より低ナトリウム血症、高カリウム血症などの電解質異常をきたす塩類喪失型の2種類に大別される。21-水酸化酵素欠損症の女性では男性化徴候や性腺機能障害などにより不妊を呈する場合が多く、なかでも塩類喪失型の女性は単純男性型に比べ、結婚率、妊娠率ともに低く、21-水酸化酵素欠損症 塩類喪失型の女性の妊娠分娩の症例報告は少ない。今回われわれは21-水酸化酵素欠損症 塩類喪失型の女性で、妊娠中明らかな母体合併症を起こすことなく周産期管理できた症例を経験したので報告する。症例は生後1ヵ月に21-水酸化酵素欠損症 塩類喪失型と診断され、副腎皮質ステロイド (以下、ステロイド) の投与を受けていた。6歳時に外陰部形成術、11歳時に遊離小腸を利用した陰形成術を行っている。ベタメタゾン1mg/日、フルドロコルチゾン酢酸エステル0.1mg/日でコントロール良好の状態ですべて自然妊娠にて妊娠成立し、当科受診。妊娠経過は順調で、ステロイドの維持量を変更することなく、血圧、血中電解質とも正常で易疲労感や悪心などの副腎不全症状も出現しなかった。妊娠38週、陰形成術後のため選択的帝王切開術を施行した。児は2694g、アプガースコア 1分後8点、5分後9点の正常男児であった。術中に副腎クリーゼ予防のためステロイドカバーを行った。分娩後は母児ともに順調に経過し、産褥7日目に退院となった。〔産婦の進歩64 (1) : 49-53, 2012 (平成24年2月)〕

キーワード : 先天性副腎皮質過形成, 21-水酸化酵素欠損症 塩類喪失型, 妊娠

[CASE REPORT]

A case of pregnancy and delivery complicated with salt-wasting
congenital adrenal hyperplasia

Noriko SATO, Mitsunori SHIOJI, Satoshi KUBOTA, Michiko YAMASHITA
Ryoko TAKAHASHI, Mayumi FUJITANI, Keiichi KAMACHI, Tomoko TSUJIE
and Atsushi TOKUHIRA

Department of Obstetrics and Gynecology, Toyonaka Municipal Hospital

(Received 2011/10/6)

Synopsis Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an inherited defect of cortisol biosynthesis. More than 90% of CAH cases are caused by 21-hydroxylase deficiency (21-OHD). Complete 21-OHD leads to the classical salt-wasting form, characterized by decreased cortisol and aldosterone production and androgen excess, leading to prenatal virilization of external genitalia in female fetuses and salt-wasting in both sexes. Fertility prognosis in women with classical 21-OHD is low, especially in the salt-wasting form. We report a case of pregnancy and delivery complicated with salt-wasting CAH. The patient was a 26-year-old female with CAH and salt-wasting due to 21-OHD. She had been diagnosed with salt-wasting CAH in the first month

of life when she presented with dehydration, vomiting, hyperkalemia, and ambiguous external genitalia. She was treated with glucocorticoid and mineral corticoid. Surgical repair of the external genitalia was performed at 6 years, followed by vaginoplasty at 11 years. She was married at 25 years and became pregnant spontaneously at 26 years. The pregnancy was uneventful. The dose of medication remained unchanged throughout the pregnancy. Because of extensive prior vaginal reconstruction, she underwent elective caesarian section at 38 weeks gestation and delivered a healthy 2694g male infant. Before the caesarian section, 100mg hydrocortisone was administered intravenously. She and her baby were discharged from the hospital 7 days after delivery uneventfully. [Adv Obstet Gynecol, 64 (1) : 49-53, 2012 (H24.2)]

Key words : congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, classical salt-wasting form, pregnancy

緒 言

先天性副腎皮質過形成（congenital adrenal hyperplasia; CAH）は先天的に副腎皮質ホルモン合成酵素が欠損しているために起こる疾患であり、コルチゾールの産生低下により下垂体から副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone; ACTH）が過剰分泌される結果、副腎が過形成をきたす。また代謝産物であるアンドロゲンの過剰分泌のため男性化徴候を生じ、月経異常、外性器異常などが原因で不妊を呈する場合が多い。今回われわれはCAH（21-水酸化酵素欠損症 塩類喪失型）の女性で自然妊娠にて妊娠成立し、妊娠中母体合併症を起こすことなく帝王切開にて分娩し得た症例を経験したので報告する。

症 例

26歳，女性，0経妊0経産。

家族歴：特記すべきことなし，同胞は姉3人，健常。

月経歴：初経11歳（腔形成術後），30日周期・整。

既往歴：出生直後に外性器の異常に気づかれ，

新生児期に嘔吐，電解質異常が認められていた。

生後1ヵ月に臨床的に21-水酸化酵素欠損症（塩類喪失型）と診断され，ステロイド剤の内服を開始した。生後2ヵ月に染色体検査施行され，46XXと診断された。6歳で外陰部形成術，次いで11歳でモリミナを発症し腔閉鎖が判明したため，遊離小腸を利用した腔形成術を施行された。12歳よりベタメタゾン1mg/日，フルドロコルチゾン酢酸エステル0.1mg/日の維持量を変更することなく内服していた。

現病歴：25歳で結婚し，26歳時に自然妊娠にて妊娠成立した。妊娠5週4日，前医にて妊娠診断され，妊娠6週6日，CAH合併妊娠のため当科紹介受診し胎児心拍を確認した。視診上，陰核の肥大と小陰裂の下に径1～2cmの腔（形成された腔）が認められた。腔にはSSSサイズの腔鏡，経腔超音波のプロローベは挿入可であった。血圧104/57mmHg，尿検査，血中電解質，内分泌学的検査（ACTH，レニン， β -アルドステロン，17 α -OHP）に明らかな異常は認めなかった（表1）。妊娠9週，高次医療機関で遺伝カウンセリングを受け，胎内治療の適応なく，出生前診断，治療は行わず妊娠継続の方針となった。夫が保因者かどうかを調べる分子遺伝学的検査も希望しなかった。

以後，妊娠経過中，血圧，電解質，内分泌学的検査に異常は認めず（図1，表2），ステロイド内服量も変動はなかった。腔形成術後，軟産道伸展不良の適応にて妊娠38週0日，脊椎麻酔にて予定帝王切開術施行し，2694gの男児をアプガースコア 1分後8点，5分後9点にて娩出した。出血量は1070g（羊水込み）であっ

表1 初診時検査所見

<血算>		<内分泌学的検査>	
白血球	12,100 / μ l	E2	321 pg/ml
赤血球	424 $\times$ 万 / μ l	ACTH	5.0以下 pg/ml
血色素量	11.0 g/dl	レニン活性	1.2 ng/ml/hr
ヘマトクリット値	34.6 %	β -アルドステロン	31.4 pg/ml
血小板	39.8 $\times$ 万 / μ l	17 α -OHP	9.0 ng/ml
<生化学>		<尿検査>	
AST	16 IU/L	尿蛋白	陰性 陰性
ALT	12 IU/L	尿糖	
LDH	143 IU/L		
総蛋白	7.1 g/dl		
尿素窒素	8 IU/L		
クレアチニン	0.5 mg/L		
Na	141 mmol/L		
K	4.0 mmol/L		
Cl	107 mmol/L		
血清血糖	102 mg/L		

E2: エストラジオール，ACTH: 副腎皮質刺激ホルモン，
17 α -OHP: 17 α -ヒドロキシprogesterone

た。子宮腔部は非常に小さく位置不明のため子宮内腔と腔口の双方向より用指的に位置を探知し、次いで子宮口未開大のため用指的に子宮口を開通した。

術中は手術侵襲のストレスに対してヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100mgを静脈内投与しステロイドカバーを行った。術後経過は良好で副腎不全症状も認めず、ステロイドの内服増量も必要なかった。児には外性器奇形は認めず、低血糖や電解質異常はみられなかった。母児とも順調に経過し産褥7日目に退院となった。

考 察

CAHは先天性酵素欠損によりコルチゾールの合成障害と分泌低下をきたし、それにより二次的にACTHが増加し、両側副腎皮質が過形成となった状態である。障害される酵素によって21-水酸化酵素欠損症、11 β -水酸化酵素欠損症、17 α -水酸化酵素欠損症、3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症、リポイド過形成症(Prader病)に分類される¹⁾。

21-水酸化酵素欠損症はCAHのなかで頻度が最も高く、全体の90～95%を占める。発生頻度は日本では1/15000～21000人であり、遺伝形式

は常染色体劣性遺伝である。21-水酸化酵素欠損症ではコルチゾールの分泌が低下し下垂体からのACTH分泌が過剰になり、その結果、副腎からのアンドロゲン過剰合成が生じる。それによりすべての患者に男性化を認め、鉍質コルチコイドの産生も低下した一部の患者では塩類喪失も認める。21-水酸化酵素欠損症は重症の酵素欠損を認め出生前に発症する古典型と軽度の酵素欠損を認め出生後に発症する非古典型とに分類される。古典型はさらにアルドステロン産生が不十分な塩類喪失型(約70%)と単純男性化型(約20%)とに分けられる。塩類喪失型の女児は判別しがたい外性器をもち、陰核肥大、大陰唇の癒合、共通泌尿生殖洞などを伴う。加えて、出生直後より嘔吐、脱水、低血糖、電解質異常(低ナトリウム血症、高カリウム血症)をきたし、生命を脅かす副腎クリーゼのリスクがある。単純男性化型では出生前より男性化をきたすが塩類喪失は伴わない。非古典型の女性には出生時には男性化は認めない。出生後にさまざまな程度のアンドロゲン過剰症状を示すが、時に無症状である²⁾。このようにCAHのタイプにより症状の強弱が生じるのは酵素活性の抑制の程度に差があるためであり、塩類喪失型では

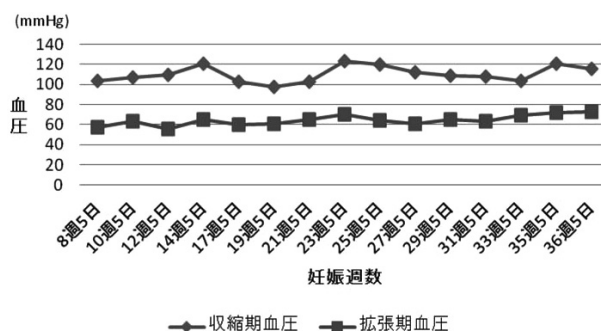


図1 血圧の推移

表2 内分泌学的検査・電解質の推移

	ACTH	レニン活性	β -アルドステロン	17 α -OHP	Na	K	Cl
正常値(非妊娠時)	7.4-55.7	0.3-5.4	35.7-240	0.2-4.5	135-147	3.6-5.0	98-108
非妊娠時	5.0以下	0.2	17.5	0.4	144	3.4	110
妊娠 6週4日	5.0以下	1.2	31.4	9	141	4.0	107
妊娠 12週5日	5.0以下	4.6	36.6	10	137	3.8	105
妊娠 20週6日	5.0以下	8.9	61.3	13	139	4.4	107
妊娠 27週5日	5.0以下	3.4	47.6	18	141	3.5	109
妊娠 33週5日	43.0	7.3	85.1	23	140	3.6	107
産後 11日目	13.9	0.2	10.0	0.4	144	3.4	113

通常酵素活性は完全に喪失している。

21-水酸化酵素欠損症の女性是不妊を呈する
場合が多いが、罹患女性の妊娠分娩の報告は増
えている³⁾。不妊の原因としては、内分泌学的
によるもの（高アンドロゲン血症による月経不
順、排卵障害、多嚢胞性卵巣症候群の発症など）、
性交障害（性器手術後の不十分な陰口のため）、
心理的な問題（性行動の低下、異性への関心低下、
結婚願望の低下、挙児希望の低下、同性愛など）
が考えられる⁴⁾。ただし、CAH女性の70%が妊
娠を試みたことがないとの報告があり、挙児希
望のある場合、適切に治療すれば良い妊娠率が
望める可能性がある^{5,6)}。不妊治療としては、不
妊原因が内分泌学的な異常である場合はステロ
イド補充によりアンドロゲンを抑制し、良好な
コントロールを保つことで排卵を促す。それで
も排卵しない場合は、排卵誘発や人工授精、体
外受精などを行う。心理的な問題に対しては、
小児、思春期からのカウンセリングによる心理
面のサポートが必要である⁷⁾。

結婚率は単純男性型で50%（20/40人）、塩類
喪失型で13%（5/40人）、妊娠率は単純男性型
で60%（15/25人）、塩類喪失型で7%（1/15人）
となっており、塩類喪失型では結婚率、妊娠率
ともに低くなっている⁸⁾。また21-水酸化酵素欠
損症のタイプごとに出産した女性の数を調べた
検討では、非古典型の女性は6人中3人（50%）、
単純男性型では27人中9人（33%）が子どもを
出産しているが、塩類喪失型では29人中2人
（13%）しか子どもを出産していなかった⁵⁾。こ
のように21-水酸化酵素欠損症のなかでも塩類
喪失型の女性は妊娠分娩を経験することは少な
い。しかし、妊娠が成立すると大きな合併症なく
分娩に至ることが多い。21-水酸化酵素欠損
症の女性62人（内訳：塩類喪失型 29人、単純
男性型 27人、非古典型 6人）をコントロール群
62人と比較した検討では、妊娠糖尿病、帝王切
開はCAH群で有意に多いが自然流産、妊娠高
血圧腎症、出生時体重は両群間で有意差は認め
なかった⁵⁾。

妊娠中の管理方法としては副腎ステロイドホ

ルモンの補充を行い、副腎でのアンドロゲン産
生を抑制する。ステロイド治療効果のモニター
としては17-OHPは妊娠経過とともに上昇する
ので、変動が少ない遊離テストステロンで管理
し妊娠中の正常上限に保つことが推奨されて
いる⁹⁾。ただし、個々の症例に応じて個別化し
て管理することが必要であり、臨床症状、電解
質、テストステロン値などを評価して糖質コル
チコイドや鉱質コルチコイドの内服量を調整す
る。調整の仕方はさまざまであるが、Joan⁹⁾ら
は糖質コルチコイドを1/3から1/2ずつ増減、鉱
質コルチコイドを1/3増量しており、Dumic¹⁰⁾
らは糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドをと
もに1/5ずつ増量している。妊娠中には副腎ア
ンドロゲンが増加する傾向にあるので、糖質コ
ルチコイドや鉱質コルチコイドの必要量は通常
増加する。ひどい嘔気、塩類喪失、体重増加不
良がみられるときは副腎不全症状であるのでス
テロイドを増量する。また糖質コルチコイドの
過剰投与によって生じるクッシング様症状にも
注意を要する^{2,9,10)}。加えて、CAH女性では糖
質コルチコイド服用のためと考えられる妊娠糖
尿病発症のリスクが高まるので妊娠期間を通じ
て耐糖能のチェックが必要である^{2,5)}。本症例
では妊娠経過中、血圧、電解質には異常を認め
ず、副腎不全症状も認められなかったためステ
ロイドの内服量の変更は必要なかった。また妊
娠中随時血糖値は正常範囲内で推移し、妊娠25
週で行ったグルコースチャレンジテストの結果
も105mg/dlと正常であり、耐糖能異常は認め
なかった。

分娩様式は性器手術後であることや児頭骨盤
不均衡のため帝王切開になることが多い。児頭
骨盤不均衡は骨盤形態が男性型骨盤の場合リス
クが増加する。CAH女性とコントロール群を
比較した検討では帝王切開術での分娩は前者で
は84%に達し、後者では9%であった⁵⁾。本症例
は遊離小腸を利用した陰形成術後のため経陰分
娩は不可能と判断し、妊娠38週で予定帝王切開
とした。

分娩時はストレスに対するコルチゾールの追

加分泌がないので分娩様式を問わず、ステロイド補充を行う。経膈分娩の際は分娩第一期の活動期に入ったら、分娩まで8時間ごとにハイドロコルチゾンを50～100mg静脈内投与し、分娩が終了したら速やかに維持量に戻すことが提唱されている⁹⁾。しかし、分娩時のステロイド補充量に関してはコントロールされた研究は報告されていない²⁾。本症例では帝王切開時にヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム100mgを単回投与しステロイド補充を行った。産褥期にはステロイドの追加投与は必要なかった。

本疾患は常染色体劣性遺伝であるので、両親が保因者の場合は子どもが罹患児となる確率は25%、無症候性保因者となる確率は50%、罹患しない確率は25%である。保因者の一般頻度は1%である。古典型21-水酸化酵素欠損症の罹患児の出産既往があり、両親が保因者であることが確認された場合、次回妊娠において出生前診断と罹患女児の男性化を軽減するデキサメサゾンによる出生前治療が行われている。妊娠が確認されたら胎児の過剰な副腎アンドロゲン産生を抑制し、罹患女児の男性化を軽減するために妊婦に対してデキサメサゾンを投与する。投与は罹患女児の男性化が始まる妊娠6～7週には始めなければならない。その後、絨毛検査、もしくは羊水検査を行い胎児の性別を判定し、胎児が女児であれば罹患しているかを分子遺伝学的検査で調べる。胎児が男児もしくは非罹患女児であった場合はデキサメサゾンの投与を中止する。

以上のプロトコールによる出生前治療を行うことで、罹患女児の男性化が軽減され、性器手術の必要性を軽減することができる。しかし、児の発育、精神運動発達の長期予後は未解明であり、この出生前治療は実験的なものと考えられている^{2,11,12)}。

結 語

男性化徴候や性腺機能障害のため不妊を呈する場合が多い先天性副腎皮質過形成（21-水酸化酵素欠損症 塩類喪失型）の女性で正常な妊娠経過をたどり生児を得た症例を経験した。

参考文献

- 1) 村田雄二：合併症妊娠 改訂3版。p237-239, メディカ出版, 大阪, 2011.
- 2) Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. : Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency : an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 : 4133-4160, 2010.
- 3) 田中明子, 茂田博行, 神田義明, 他 : 先天性副腎過形成合併妊娠の1例. 日産婦関東連会報, 37 : 407-410, 2000.
- 4) Garner PR : Congenital adrenal hyperplasia in pregnancy. *Semin Perinatol*, 22 : 446-456, 1998.
- 5) Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, et al. : Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod*, 23 : 1607-1613, 2008.
- 6) Hoepffner W, Schulze E, Bennek J, et al. : Pregnancies in patients with congenital adrenal hyperplasia with complete or almost complete impairment of 21-hydroxylase activity. *Fertil Steril*, 81 : 1314-1321, 2004.
- 7) 堀川玲子 : 21水酸化酵素欠損症の妊娠と管理. 小児内科, 33 : 1728-1732, 2001.
- 8) Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA : Fertility rate in female patients with Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med*, 316 : 178-182, 1987.
- 9) Joan C LO, Valerie M, Schwitzgebel M, et al. : Normal female infants born of mothers with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 84 : 930-936, 1999.
- 10) Dumic M, Janjanin N, Ille J, et al. : Pregnancy outcome in women classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 18 : 887-895, 2005.
- 11) 田島敏広 : 新生児内分泌疾患マス・スクリーニングに関連した最近の話題. ホルモンと臨, 56 : 919-924, 2008.
- 12) Nimkarn S, New MI : Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 3 : 405-413, 2007.

第124回近畿産科婦人科学会学術集会記録

日 時：平成23年6月18, 19日 場所：ホテルアバローム紀の国

<特別講演>

「卵巣胚細胞腫瘍の病理診断」

座長：和歌山県立医科大学産科婦人科学教室教授 井 簗 一 彦 先生

演者：名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻病因・病態検査学講座教授
長 坂 徹 郎 先生

<優秀論文賞受賞講演>

「子宮体部原発の性索間質類似腫瘍の1例」

座長：近畿産科婦人科学会 前会長 大 島 正 義 先生

演者：滋賀県立成人病センター 勝 矢 聡 子 先生

<イブニングセミナー>

「HPVワクチンの普及にむけて」

座長：京都大学大学院医学研究科器官外科学婦人科学産科学教授 小 西 郁 生 先生

演者：自治医科大学医学部産科婦人科学講座教授 鈴 木 光 明 先生

共催：グラクソ・スミスクライン株式会社

<ランチョンセミナー>

I. 「月経困難症治療の最新情報」

座長：近畿大学医学部産科婦人科学教室教授

星 合 昊 先生

演者：京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学教授

北 脇 城 先生

共催：バイエル薬品株式会社

II. 「早産児のRSウイルス感染症対策—新ガイドラインを受けて—」

座長：大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学講座教授

木 村 正 先生

演者：東京女子医科大学母子総合医療センター新生児科所長・教授

楠 田 聡 先生

共催：アボットジャパン株式会社

<アフタヌーンセミナー>

「卵巣がんの分子標的治療」

座長：奈良県立医科大学産科婦人科学教室教授

小 林 浩 先生

演者：岐阜大学大学院医学研究科産科婦人科学分野教授

森 重 健一郎 先生

共催：ヤンセンファーマ株式会社

卵巣胚細胞腫瘍の病理診断

長 坂 徹 郎

名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻病因・病態検査学講座

Histopathological diagnosis of ovarian germ cell tumors

Tetsuro NAGASAKA

Department of Medical Technology, Nagoya University, School of Health Science

はじめに

本稿では、近畿産科婦人科学会特別講演での講演内容について、改訂となった卵巣腫瘍取り扱い規約¹⁾に沿って各組織型の病理学的特徴、最近の話題を解説する。さらに新たな胚細胞腫瘍の免疫組織化学染色マーカーを紹介するとともに、未熟奇形腫のgradingの仕方を具体的に解説する。

卵巣胚細胞腫瘍の組織分類について

胚細胞腫瘍は未熟な生殖細胞から発生したと考えられる腫瘍の総称であり、改訂された卵巣腫瘍取り扱い規約によれば胚細胞腫瘍は表1、奇形腫は表2のように分類される。

表1 胚細胞腫瘍の分類

A	ディスジャーミノーマ	Dysgerminoma
B	卵黄嚢腫瘍	Yolk sac tumor
C	胎芽性癌	Embryonal carcinoma
D	多胎芽腫	Polyembryoma
E	非妊娠性絨毛癌	Non-gestational choriocarcinoma
F	奇形腫	Teratoma
G	混合型胚細胞腫瘍	Mixed germ cell tumor

表2 奇形腫 teratoma の分類

1.	2胚葉性あるいは3胚葉性奇形腫
a.	未熟奇形腫 Immature teratoma
b.	成熟奇形腫 Mature teratoma
1)	充実性 solid
2)	のう胞性 cystic
3)	胎児型 Fetiform (こびと型Hommunculus)
2.	単胚葉性および成熟奇形腫に伴う体細胞型腫瘍
a.	甲状腺腫瘍群 Thyroid tumor group
b.	カルチノイド腫瘍群 Carcinoid tumor group
c.	神経外胚葉性腫瘍群 Neuroectodermal tumor group
d.	癌腫群 Carcinoma group
e.	メラノサイト群 Melanocytic group
f.	その他 Others

各組織型の特徴

A) ディスジャーミノーマ

原始胚細胞に類似した大型の腫瘍細胞からなる悪性腫瘍で、腫瘍細胞は島状、胞巣状あるいは索状に配列し、結節を形成し、これを線維性間質が取り囲む。腫瘍細胞は大型類円形で、細胞境界は明瞭である。核は大型類円形でクロマチンは粗い。細胞質は明るく、グリコーゲンが豊富である。しばしば、小リンパ球浸潤を伴い、いわゆる2細胞パターン(two cell pattern)を形成する。類上皮肉芽腫の形成を伴うこともある。腫瘍細胞に混じて合胞体栄養膜細胞様巨細胞(syncytiotrophoblastic giant cell(STGC))を認めることもある。

B) 卵黄嚢腫瘍 (yolk sac tumor)

腫瘍性の胚細胞が卵黄嚢(ヨークサック)方向に分化する腫瘍であり、内胚葉洞腫瘍(endodermal sinus tumor)とも呼ばれる。内胚葉洞型、多嚢性卵黄型、類肝細胞型、腺型の4型に大別されるが、互いに混在、移行することが多い。最近、carcinomaでありながら、明らかなyolk sac tumorの組織像を合併する症例の報告があり、yolk sac tumorの胚細胞腫瘍としての位置づけに関する問題点を提起している²⁾。

C) 胎芽性癌 (embryonal carcinoma)

胎芽胚板(embryonic germ disc)にみられる大型の未熟な腫瘍細胞が充実性、乳頭状あるいは腺管状に増殖する腫瘍である。胎芽期の未熟な上皮様の異型細胞からなり、乳頭状あるいは管状構造、ところによっては充実性の増殖を示

す。腫瘍細胞は大型高円柱状で、細胞境界は不明瞭、核は長円形、核小体は明瞭である。核分裂も目立つ。

D) 多胎芽腫 (polyembryoma)

発達段階の正常初期の胎芽成分に類似した、いわゆる類胎芽体(embryoid body)の一方的な増殖によって構成される腫瘍である。典型的な類胎芽体は、羊膜嚢胞(amnion vesicle)、卵黄嚢(yolk sac vesicle)、胎芽外間葉組織(extraembryonic mesenchym)と栄養膜細胞からなり、受精後13～18日のヒト胎芽に似た構造を示す。中島の連続切片を用いたembryoid bodyに関する詳細な解析がある。それによれば、embryoid bodyは互いに結合し、蛇行する管腔であり、消化管、食道、肝臓などに分化する原基である³⁾。

E) 非妊娠性絨毛癌 (non-gestational choriocarcinoma)

胎生期の胎盤絨毛組織を表現形とする胚細胞腫瘍である。類円形細胞質で、単核の細胞性栄養膜細胞(cytotrophoblast)と多核で好塩基性の広い細胞質を有する合合体栄養膜細胞(syncytiotrophoblast)に類似する腫瘍細胞からなるが、中間型栄養膜細胞(intermediate trophoblast)も種々の程度で出現する。

F) 奇形腫 (teratoma)

体組織を模倣した腫瘍と考えられ、多くは成熟した2～3胚葉の組織からなるが、胎生期の組織を模倣する未熟奇形腫や、単一の体組織を模倣する単胚葉性奇形腫も認められる。また時として悪性転化を生じる。

(1) 2胚葉あるいは3胚葉性奇形腫

2～3胚葉の体細胞組織からなる腫瘍で、体組織の成熟度から成熟奇形腫、未熟奇形腫に分類される。

a. 未熟奇形腫 (immature teratoma)

構成組織が種々の程度に胎児様の未熟性を示す胚細胞性腫瘍である。未熟な組織は細胞密度が高く、核は濃染し核分裂像も目立つ。ほとんど成熟組織からなるときも神経成分が未熟なことが多く、その神経成分は時に腹腔内に播種をきたし、腹膜神経膠腫症peritoneal gliomatosis

と呼ばれる。

b. 成熟奇形腫 (mature teratoma)

成熟した2～3胚葉の体細胞組織からなる腫瘍である。肉眼的な形態から1) 充実性 (solid)、2) 嚢胞性 (cystic)、3) 胎児型 (fetiform (こびと型 (hommunculus))) に分類される。このうち胎児型は不完全な胎児に似た構造を示すまれな奇形腫である。嚢胞性のものは、皮様嚢腫 (dermoid cyst) とも呼ばれる。通常の成熟奇形腫では、表皮、毛嚢、毛髪、皮脂腺、汗腺、軟骨、呼吸上皮、グリア組織、平滑筋、脂肪組織などが認められる。

(2) 単胚葉性および成熟奇形腫に伴う体細胞型腫瘍

胚細胞性腫瘍のなかには奇形腫の一構成成分のみが増殖したと考えられるものがあり、これを単胚葉奇形腫と呼ぶ。また成熟奇形腫のなかに二次的に体細胞性腫瘍が発生することもある。

a. 卵巣甲状腺腫 (struma ovarii)

すべて、あるいは大部分が甲状腺組織よりなる奇形腫をいう。さらに悪性腫瘍と認識できる組織を含むものを悪性卵巣甲状腺腫と呼ぶ。乳頭癌であることが多い。甲状腺乳頭癌の発生にかかわる遺伝子としてretやBRAFなどの関与が知られるが、悪性卵巣甲状腺腫の発生にBRAFが関与していることが最近の研究で明らかとなった⁴⁾。

b. カルチノイド (carcinoid)

低悪性度の内分泌細胞腫瘍で、甲状腺腫性カルチノイド(strumal carcinoid)、島状カルチノイド(insular carcinoid)、索状カルチノイド(trabecular carcinoid)、粘液性カルチノイド(mucinous carcinoid)、混合型(mixed type)の5型に亜分類される。

島状カルチノイドの多くはセロトニンを産生するが、甲状腺腫性と索状カルチノイドの多くは消化管の運動を抑える作用をもつ消化管ホルモンであるペプチドYYを産生する。こうした現象は、本邦の本山らによって初めて報告されたものである⁵⁾。

c. 神経外胚葉性腫瘍群 (neuroectodermal tumor group)

ほとんどすべてが神経外胚葉成分からなる腫瘍である。神経系腫瘍のさまざまな方向へ分化

するものが含まれる。上衣腫 (ependymoma) のようによく分化した型のものや、原始外胚葉性腫瘍 PNET、髄上皮腫 (medulloepithelioma) のような低分化なもの、膠芽腫 (glioblastoma multiforme) のような退形成性のものなどが含まれる。このなかで、ependymoma の関しては、中枢神経に発生するものと免疫組織化学染色、とくに GFAP や ER, PR, サイトケラチンなどに対する染色態度に明確な違いがあることが示されており、胚細胞腫瘍としての位置づけに問題が提起されている⁶⁾。

d. 癌腫群 (carcinoma group)

成人型の癌腫が成熟奇形腫の組織より連続性に発生したものをいう。成熟奇形腫の悪性転化の一型である。

① 扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma)

成熟奇形腫から発生する悪性腫瘍の大部分は扁平上皮癌である。多くは浸潤癌であるが、まれに上皮内癌の状態で見えされる。扁平上皮癌の発生母地としては、最近、多列上皮の扁平上皮化生が多いことが報告されている⁷⁾。

② 腺癌 (adenocarcinoma)

Paget's 病を含む腺癌が成熟奇形腫内に発生することがある。

③ その他 (others)

小細胞癌を含む未分化癌、基底細胞癌、移行上皮癌、癌肉腫などの発生が報告されている。

e. メラノサイト群

成熟奇形腫内に nevus 等の良性病変や malignant melanoma が発生する。

f. その他

肉腫群 (sarcoma group)、脂腺系腫瘍群 (sebaceous tumor group)、下垂体腫瘍群 (pituitary tumor group)、網膜原基腫瘍群 (retinal anlage tumor group) などが発生する。

新しいマーカーについて

従来、デイスジャーミノーマのマーカーとして P-ALP, yolk sac tumor のマーカーとして AFP, 胎児性癌のマーカーとして CD30, 絨毛癌のマーカーとして HCG が知られてきたが、新しいマーカーとして Oct4⁸⁾, D2-40⁹⁾, c-kit¹⁰⁾

を紹介する。

Oct4 は、哺乳類の発生過程において、多分化能を有する初期の胎生幹細胞 (embryonic stem cell) や原始胚細胞 (primordial germ cell) に発現 POU ドメイン転写因子の 1 つで、その維持、分化の調節に関与していると考えられており、その発現は体細胞分化とともに抑制される。iPS 細胞の重要な因子としても知られる。D2-40 は podoplanin を認識する抗体でリンパ管内皮や中皮のマーカーとしても知られる。c-kit は、GIST に対する抗体として知られる。これらの胚細胞腫瘍における発現を表 3 にまとめた。各組織型の鑑別に応用される。

未熟奇形腫の grading について

まず、正確な grading のためには多数のサンプリング、標本作成が必須である。腫瘍径 1cm ごとに 1 個のブロックが推奨される目安である。未熟な神経上皮組織の量が未熟奇形腫の grading に重要であり、予後を規定する因子である^{11,12)}。表 4 に改訂された規約の grading の基準を示した。今回の規約ではより具体的な記載につとめた。Grade 0 は、いずれのスライドにも未熟な神経組織を含まないものである。Grade 1 は、未熟な神経上皮組織がまれにしかみられないもので、どのスライドでも量的に低倍率 (対物 4 倍) 1 視野の面積を超えないものである。Grade 2 は、未熟な神経上皮組織が中等量存在するもので、具体的には低倍率 (対物 4 倍) で面積がいずれかのスライドで 1 視野を超えるが、いずれのスライドでも 4 視野を超えない。

表 3 悪性胚細胞腫瘍の免疫組織化学染色による鑑別

Immunostain	Dysgerminoma	Embryonal carcinoma	Yolk sac tumor
AFP	—	±	+
AE1/AE3	±	2+	2+
P-ALP	2+	±	±
OCT4	+	+	—
CD30	—	+	±
c-kit	2+	±	±
D2-40	2+	+	±

表4 未熟奇形腫のgrading (改訂取り扱い規約)

Grade 0 : すべての成分が成熟した組織よりなる。(成熟奇形腫)
Grade 1 : 未熟組織が少量みられ、成熟組織と混在する。核分裂は少ない。未熟な神経上皮成分は、標本あたり低倍率(対物×4)で1視野を超えない。
Grade 2 : 未熟な成分が中等量みられ、核分裂像はかなりみられる。未熟な神経上皮成分は、標本あたり低倍率(対物×4)で3視野を超えない。
Grade 3 : 未熟組織と未熟神経上皮が広範囲に存在する。未熟神経組織は、標本あたり低倍率(対物×4)で4視野あるいはそれ以上存在する。

いものである。すなわち、一番多く未熟な神経上皮成分を含むスライドでも面積の総和は低倍率4視野分を超えないものである。Grade3は、未熟な神経上皮組織の面積がいずれかのスライドで、低倍率(40倍)の4視野分を超えるものに相当する。スライド内の未熟神経上皮成分の面積を合算する作業は、なるべく厳密に行われるべきであるが目算で良いと考える。このgradingは腹膜播種病変にも適応される。改訂された規約では、gradingをより具体的な数値で示した。未熟成分が未熟神経上皮成分主体であるものに関しては、gradingが容易になったと思われる。しかし、神経上皮成分以外の未熟成分が優位を占める例においては、それぞれの組織についてどの程度から未熟とみなすかといった点でまだコンセンサスが得られていないのが現状で、今後の課題である。新しいマーカーを使ったgradingの試みもなされてきている。Abikoらは、Oct4が卵巣未熟奇形腫のGrade3の未熟な神経組織にのみ陽性となることを示し、未熟奇形腫のなかからさらに高悪性度群を鑑別する有用なマーカーであることを示した¹³⁾。

謝 辞

講演の機会を与えていただきました第124回近畿産科婦人科学会学術集会長井篁一彦先生および近畿産科婦人科学会会長の吉田 裕先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会 : 卵巣腫瘍取り扱い規約 第1部, 第2版. 金原出版, 東京, 2009.
- 2) Abe A, Fukumoto H, Yoshida K, et al. : A case of ovarian endometrioid adenocarcinoma with a yolk sac component. *Int J Cancer*, 17:168-172, 2008.
- 3) Nakashima N, Murakami S, Fukatsu T, et al. : Characteristics of "Embrioid Body" in human gonadal germ cell tumors. *Hum Pathol*, 19 : 1144-1154, 1988.
- 4) Schmidt J, Derr V, Heinrich MC, et al. : BRAF in papillary thyroid carcinoma of ovary (struma ovarii). *Am J Surg Pathol*, 31 : 1337-1343, 2007.
- 5) Motoyama T, Katayama Y, Watanabe H, et al. : Functioning ovarian carcinoids induce severe constipation. *Cancer*, 70 : 513-518, 1992.
- 6) Idowu MO, Rosenblum MK, Wei XJ, et al. : Ependymomas of the central nervous system and adult extra-axial ependymomas are morphologically and immunohistochemically distinct-a comparative study with assessment of ovarian carcinoma for expression of Glial Fibrillary Acidic Protein. *Am J Surg Pathol*, 32 : 710-718, 2008.
- 7) Iwasa A, Oda Y, Kaneki E, et al. : Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary: an immunohistochemical analysis of its tumorigenesis. *Histopathol*, 51 : 98-104, 2007.
- 8) Cheng L, Thomas A, Roth LM, et al. : Oct4 A Novel biomarker for dysgerminoma of the ovary. *Am J Surg Pathol*, 28 : 1341-1346, 2004.
- 9) Yu H, Pinkus GS, Hornick JL : Diffuse membranous immunoreactivity for podoplanin (D2-40) distinguishes primary and metastatic seminomas from other germ cell tumors and metastatic neoplasms. *Am J Clin Pathol*, 128 : 767-775, 2007.
- 10) Sever M, Jones TD, Roth LM, et al. : Expression of CD117 (c-kit) receptor in dysgerminoma of the ovary: diagnostic and therapeutic implications. *Modern Pathol*, 18 : 1411-1416, 2005.
- 11) Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL : Immature (malignant) teratoma of the ovary : a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer*, 37 : 2359-2372, 1976.
- 12) O'Conner DM, Norris HJ : The influence of grade on outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and reproducibility of grading. *Int J Gynecol*, 13 : 283-289, 1994.
- 13) Abiko K, Mandai M, Hamanishi J, et al. : Oct4 expression in immature teratoma of the ovary relevance to histologic grade and degree of differentiation. *Am J Surg Pathol*, 34 : 1842-1848, 2010.

HPVワクチンの普及にむけて

鈴木 光明

自治医科大学医学部産科婦人科学講座

Lead to the prevalence of HPV vaccine

Mitsuaki SUZUKI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Jichi Medical University

はじめに

子宮頸がんは、女性特有のがんのなかでは乳がんに次いで発生率、死亡率の高いがんである。日本においては年間およそ15,000人が発症し、約3500人が命をおとしている。近年20歳代、30歳代の若年女性で急激な増加がみられており、この年代においては乳がんを凌いで最も頻度の高いがんとなっている。近年、子宮頸がんの発症を予防できるワクチン（HPVワクチン）が開発され、これを10歳代の女兒に接種することにより子宮頸がんによる女性の死亡を激減させるであろうと期待されている。本邦においても2009年末にHPVワクチンが承認され、2010年初頭から地方自治体主導のもとに接種がはじまり、同年11月には国が補正予算として公費助成を決定した。本稿では、HPVワクチン接種の普及にむけて、栃木県での取り組みなどを含めて考えてみたい。

1. HPVと子宮頸がん

子宮頸がんはヒトパピローマウイルス（HPV）の感染が引き金となって発生することが明らかとなった¹⁾。HPVはヒトの皮膚や粘膜に疣贅（verruca）、すなわち“いぼ”（wart）をつくるウイルスである。ヒトに感染するものは100種類以上あるが、子宮頸がんの原因となるのは16型、18型をはじめとして13～15種類（ハイリスク型HPV）ほどである。HPVは主として性行為を介して子宮頸部重層扁平上皮の基底細胞に感染する。HPVに感染しても、自身の免疫力によってウイルスはほとんどの場合は自

然に排除される。しかし、ウイルスが排除されずに6ヵ月以上にわたり長期間感染（持続感染）が続くことがあり、それに遺伝子異常の蓄積などのイベントが加わると、一部が数年～10年以上かけて子宮頸がんに進展する。ハイリスク型HPVの持続感染だけでもCIN3（高度扁平上皮内病変）が発生するため、子宮頸がんはウイルス発がんといえる。

子宮頸がんの発生に関与するハイリスク型HPVは、16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68型などであるが、このうち16型と18型が世界の子宮頸がん患者からとくに高率に検出されており、両者を合わせるとおよそ70%を占める²⁾。わが国においては16型と18型の検出頻度はやや低く、60%ほどであり³⁾、33型、52型、58型の頻度が高く、45型はほとんどみられない³⁾。16型と18型は20～30歳代の若年女性における検出率が高く、この年代のおおよそ80～90%を占めている⁴⁾。またこれらの型は腺がんから高率に検出される⁵⁾。したがって、ハイリスク型HPVのなかでも16型と18型はとくに重要な型であり、これらの感染を阻止することが子宮頸がん予防の鍵を握っているといえる。

2. HPVワクチン（子宮頸がん予防ワクチン）

2000年代初頭にHPVの表面の殻を構成する蛋白質であるL1カプシドを遺伝子工学的に合成し、このウイルス様粒子（virus-like particles：VLP）を抗原としてサブユニットワクチンが作製された。VLPは殻だけの偽HPVであり、殻の中には遺伝子を含まないため感染

力も複製力もなく安全である。ワクチンを筋肉内に接種すると高濃度のIgGを産生し、血中から子宮頸部粘膜に滲出し、中和抗体としてHPVの感染を阻止する。現在、GSK社（2価ワクチン（サーバリックス[®]））とMSD社（4価ワクチン（ガーダシル[®]））の2社から、HPV16型および18型に起因する子宮頸がんの予防が可能なL1-VLPのカクテルワクチン（HPVワクチン）が発売され、世界各国で広く接種されている。日本では、2009年10月16日にサーバリックス[®]が、そして2011年7月1日にガーダシル[®]が承認され、接種がスタートした。

HPVワクチンを接種すると高い抗体価が長期間にわたり持続し、性行為によって侵入するHPV16型、18型の子宮頸部上皮への感染をほぼ100%排除できる。しかし現行のワクチンは、すでに感染しているHPVの排除やCINの進行を遅らせたり治癒させたりすることはできない。したがって、最も効果的な接種時期は初交前と考えられる。しかし、すでに感染がある女性であっても、接種後に新たに侵入してくるウイルスに対する予防効果はある。米国予防接種勧告委員会（ACIP）では、13～26歳の「すでに性交渉の経験のある女性」「発がん性HPVに感染している女性」もHPVワクチンの接種対象と

して推奨している。本邦で発刊された産婦人科診療ガイドライン⁶⁾では、10～14歳の女兒を最も推奨される接種対象、15～26歳の女性を次に推奨される接種対象としている。

3. 世界におけるHPVワクチンの公費助成状況

HPVワクチンは高価であり、1人当たりおよそ50,000円（3回接種）の接種費用が必要である。したがって何らかの公的助成が必要である。現在、わが国も含め欧米を中心に31ヵ国で公費助成のもとに接種が行われている。イギリス、オーストラリア、カナダなどでは国が、イタリア、スペインなどは自治体が公的補助をしており、またフランス、ドイツ、ベルギーなどでは国民医療保険制度で費用負担をしている（表1）。米国では民間保険で費用負担を行っているが、低所得者に対しては国が負担している。これらのうち特筆すべきはオーストラリアとイギリスである。オーストラリアでは12～13歳の優先対象に加え、13～18歳および2年間のキャンペーンではあるが19～26歳の女性へも幅広く国が全額公費助成を行っている。イギリスでは2007年9月に学校単位での無料接種が承認され、2008年には12～13歳の女性への優先接種と、14～18歳女性の3年間限定のキャッチアップ接種も導入された。

表1 主な国におけるHPVワクチン公費助成状況

国 名	優先対象年齢	キャッチアップ接種対象	公費助成状況
イギリス	12～13歳女性	14～18歳女性	国が全額公費負担（12～18歳）
オーストラリア	12～13歳女性	14～18歳女性	国が全額公費負担（12～18歳） 19～26歳（2年間キャンペーン施行済）
カナダ	9～13歳女性	14～26歳女性	国が全額公費負担（9～13歳）
オランダ	12歳女性	13～16歳女性	国が全額公費負担（12～16歳）
デンマーク	12歳女性	13～15歳女性	国が全額公費負担（12～15歳）
イタリア	12歳女性	なし	自治体が全額公費負担（12歳）
スペイン	11～14歳女性	なし	自治体が全額公費負担（11～14歳）
フランス	14歳女性	15～23歳女性	国民医療保険が65%カバー（14～23歳）
ドイツ	12～17歳女性	なし	国民医療保険が全額カバー（12～17歳）
ベルギー	11～18歳女性	なし	国民医療保険が全額カバー（11～18歳）
アメリカ	11～12歳女性	9～10歳、13～26歳女性	民間保険が全額カバー 低所得者は国が全額負担（11～12歳）
日 本	13歳女性（中1・小6）	14～16歳女性（中2～高1）	国が1/2、地方自治体が1/2負担（13歳～16歳）

発展途上国においては、さまざまなfundingシステムの援助によってワクチン接種が行われている。全米保健機構（Pan American Health Organization (PAHO)）は主に南米アメリカの住民を対象に、また世界最大のワクチン供給組織である国際連合児童基金（The United Nations Children's Fund (UNICEF)）は世界の子供達を対象に、またThe Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI)はWHO, UNICEF, 世界銀行, ビル・アンド・メリンダ・ゲイツ財団, 製薬企業とパートナーシップを結び、発展途上国の予防接種プログラムを推進している。子宮頸がんの80%は発展途上国で発生しており、子宮頸がん征圧のためには発展途上国へのワクチン接種プログラムの推進が肝要である。

4. 本邦におけるHPVワクチン公費助成の道のり

わが国においては欧米から2～3年遅れて2009年末にHPVワクチン（2価ワクチン、サーバリックス[®]）が承認され、まずは市区町村が主体となって公費助成の輪を拡げていった（図1）。2009年12月に新潟県の魚沼市が、初めて公費助成を決定したのを皮切りに、2010年2月には栃木県の大田原市が学校での集団接種を表明した。同年5月には山梨県が県レベルで公費助成を行うことを決定した。このような試みが火種とな

って、同年6月には全国の155の自治体が、8月には200、11月には300を超える自治体が公費助成を決定するに至った。

このような地方自治体の動きに刺激を受け、公明党、自民党、民主党など多くの党が、2010年度のマニフェストの中でHPVワクチン接種の公費助成の推進を掲げた。日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本小児科学会など関連学会は、厚生労働省をはじめ国に公費助成を積極的に働きかけた。多くの市民団体、患者団体ならびにマスコミ、世論の後押しもあり、2010年11月26日には「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金」として、ワクチン事業補助予算が決定され、厚生労働事務次官から都道府県知事宛に通達が行なわれた（表2）。補正予算額1150億円で、対象疾病・ワクチンは、HPVワクチン、Hibワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの3つである。負担の割合は国が1/2、市町村が1/2というわが国独特のシステムである。

本邦でのHPVワクチンの承認は欧米に大部遅れをとったものの、国の公費助成決定までの期間は承認後1年弱と異例のスピードであった。政官（地方自治体含む）民が一体となって推進活動を展開した結果といえる。今後の課題としては、この事案を暫定的な措置ではなく、「子宮頸がん予防法案」として通し継続性のある事

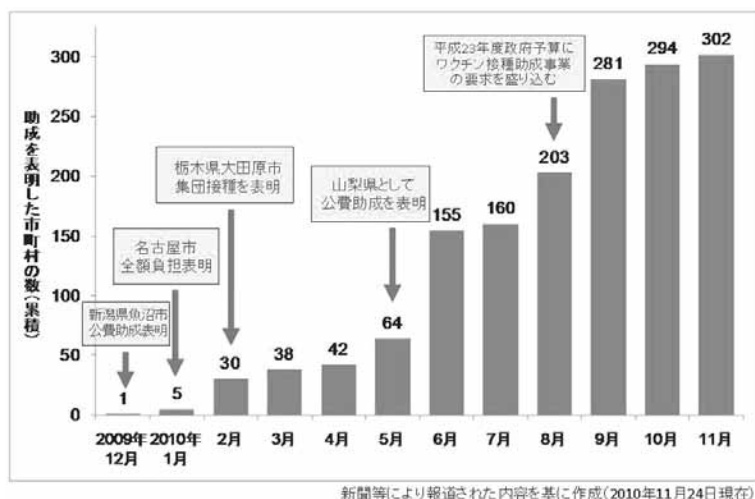


図1 本邦におけるHPVワクチン（2価ワクチン、サーバリックス[®]）の地方自治体における公費助成の推移

表2 ワクチン事業補正予算

“子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金”	
補正予算額(国費)	: 1,150億円
対象疾病・ワクチン	: HPVワクチン、Hibワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン
負担割合	: 国 1/2、市町村 1/2
助成期間	: 平成23年度末まで
助成対象の条件	: 公費助成を実施または今後実施を予定している自治体 民間保険への加入等を要件とする
対象年齢	: HPVワクチン((小6)中1～高1)、Hibワクチン(0～4歳) 小児用肺炎球菌ワクチン(0～4歳)
想定接種率	: HPVワクチン(90%)、Hibワクチン(100%、2～4歳は80%) 小児用肺炎球菌ワクチン(100%、2～4歳は80%)

業として定着させる必要がある。

5. HPVワクチン接種の普及にむけて

HPVワクチンによって子宮頸がん死亡者数を減少させるためには、高い接種率が必要である。今野⁷⁾によると、12歳女児全員にワクチン接種ができたならば、本邦の子宮頸がんによる死亡は将来73.2%の減少が見込まれるが、60%の接種率では42.5%、30%の接種率では20.7%しか減少しないとされている。HPVワクチンの接種率向上のための方策としては、一般的には、(1) 接種費用の助成、(2) 接種機会の創出、(3) ワクチン、疾患の教育・啓発、が重要である。

(1) “接種費用の助成”に関しては、本邦では異例の速さで国の助成が決定されたため、現在全国のほとんどの市町村が実施を決定し、実際に接種をスタートしているところも多い。この点については前述したとおり、今後の継続性が望まれる。

(2) “接種機会の創出”に関しては、医院、病院などの医療機関が、休日ならびに時間外の接種機会を設けてくれることが望まれる。厚生労働省の「女性特有のがん検診に対する支援事業」において、無料クーポン券の利用率が高かった市町村では、期間中に土日に検診を可能にした医療機関のあるところが多かった(子宮頸がん征圧をめざす専門家会議調査)。ワクチン接種においてもこのような接種機会の創出が重要となろう。HPVワクチン接種の主たるターゲットは10～20歳代の若年女性であり、学生あるいはOLが多いこれらの年代は、平日の日中の時間帯に接種するのは難しい状況にある。

また優先接種年齢である10歳代前半の女性は義務教育期間であり、イギリスやオーストラリアのように学校での集団接種が最も望ましいと考えられる。イギリスでは優先接種対象である12～13歳の女児に対して、国を挙げて学校での集団接種を行い、第1回目の接種率88.6%、3回すべて完遂したものの80.9%、と高い接種率を達成している(図2)。オーストラリアにおいても12～13歳の優先接種対象は学校接種が行われているが、およそ80%の高い接種率を達成している。わが国では、栃木県において5市町で学校での集団接種が行われたが、いずれの市町でもきわめて高い接種率が達成されている。日本ではじめて学校での集団接種を行った栃木県大田原市では、小学校6年生の女児を対象に24の市内全小学校で集団接種を行った。対象者は340名、うち接種希望者は336名であったが、接種希望者のほとんど全員が接種を受けたため、第1回目接種率98.5%、第2回目98.5%、第3回目96.5%、ときわめて高い接種率が達成された(表3)⁸⁾。しかしながら今回の厚生労働省のワクチン事業補正予算では、対象年齢の項目に「副作用の恐

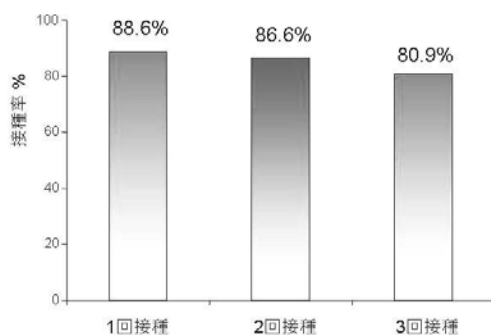


図2 イギリスにおけるHPVワクチンの学校での集団接種 (12～13歳女児) による接種率

表3 HPVワクチン集団接種における接種率(大田原市)

対象: 小学校(24校)6年女児、全額自治体負担

	n	%	備考
対象者	340	—	
接種希望者	336	98.8	
第1回目接種	335	98.5	学校接種 316、個別接種 17
第2回目接種	335	98.5	学校接種 318、個別接種 10
第3回目接種	328	96.5	学校接種 307、個別接種 21

れもあるため、とくに小学校は保護者同伴が必要……」という文言が入れられてしまったため、小学校での集団接種が実質的に困難になってしまった。大田原市では次年度からは学校接種から個別接種に方向転換を余儀なくされ、せっかくの斬新かつ勇気ある自治体の試みも今年度で終わりを告げることとなった。わが国の予防接種法のあり方を改めて議論すべき時期かもしれない。

(3) “ワクチン、疾患の教育・啓発” に関しては、まずは子宮頸がんという疾患を国民に広く理解してもらう必要がある。最近でこそテレビ、新聞をはじめマスコミで取り上げられる機会が増えてはきたが、欧米、オーストラリアに比べるとまだまだ少なく、本邦ではとくに若い女性が子宮頸がんやHPVワクチンについて十分な知識をもっていない。イギリスでは子宮頸がん、HPVワクチンに関しては学校場で広く取り上げられている。保健の授業だけでなく、理科や社会の授業で取り上げられることも多いと聞く。イギリス政府は、HPVやワクチンに関する授業で使った資料を集め、ホームページを作り、教員達はここから授業計画をアップロードしたり、ダウンロードしたりできるようになっている⁹⁾。日本では子宮頸がんやHPVワクチンに関する内容は小中学校の教科書には全く取り上げられておらず、したがって、教育現場でこれらのことを教育・啓発することが事実上不可能となっている。文部科学省へ働きかけ、学校教育の場でこれらの正しい知識が得られる体制作りを推進する必要がある。

HPVワクチンに限らず、予防接種は個人を感染から守るということと同時に社会全体を病気から守る、ひいては感染症そのものを根絶・根絶するという目的で施行されることを広く認識させる必要がある。イギリスではテレビ、ラジオに加え、映画館、ショッピングモールなどでもHPVワクチンに関するコマーシャルが随時流されている。また若者、少女の関心を惹くために、可愛いステッカーなどを配り、ワクチン接種をお洒落なイベントとして定着させる努

力を、国を挙げて行っていると聞く⁹⁾。本邦においても国、自治体、学校、企業、マスコミ等が一体となって啓発活動を展開していく必要がある。

6. HPVワクチン接種普及にむけての 栃木県の取り組み

栃木県においては、自治体のHPVワクチン接種への取り組みは迅速であった。新潟県の魚沼市が日本で初めて自治体の公費助成を表明したのに次いで、栃木県大田原市ではいち早く全額公費助成を表明し、2010年2月には接種率の向上を目的に小学校6年生女児を対象に学校での集団接種を決定した。そして同年5月から市内の24の小学校で集団接種がスタートした。その後、次々に県内の自治体が公費助成を決定し、現在栃木県の約2/3の市町でワクチン接種が行われている。われわれは県内におけるHPVワクチンの公費助成による接種状況を、栃木県保健福祉部健康増進課の協力を受けて調査した(表4)。栃木県内27市町にアンケート調査を行ったところ、全27市町から回答が寄せられた(回収率100%)。その結果、2010年12月現在、県内27市町のうち16市町で全額各自治体の助成のもとにHPVワクチンの接種が行われていることが明らかとなった。まだ3回接種がすべて完了している市町は少なく、大部分が2回接種の段階であるが、接種率はおおむね高く、県全体(助成している16市町)で第1回目は70.2%、第2回目は51.0% (途中データ)、という結果であった。

また中間解析の結果、高い接種率が達成された市町の特徴として、① 学校での集団接種

表4 栃木県におけるHPVワクチンの公費助成による
接種状況調査

1. 調査名	：子宮頸がん予防ワクチン(HPVワクチン)接種状況調査
2. 調査主体	：自治医科大学産科婦人科学講座 責任者 鈴木光明、藤原寛行 栃木県保健福祉部健康増進課協力
3. 調査目的	：栃木県内の自治体におけるHPVワクチンの公費助成状況、接種対象、接種方法、告知法、接種率などを調査し、実態を明らかにする。 調査結果をもとに、国からの助成を促すとともにHPVワクチン接種率の向上を目指す。
4. 調査期間	：2010年4月～2010年12月(一部～2011年2月)
5. 調査対象	：栃木県内全 27 市町
6. 調査方法	：郵送調査・自記入式、返信は郵送またはFAX
7. 回収状況	：有効回収数 27市町(回収率 100%)

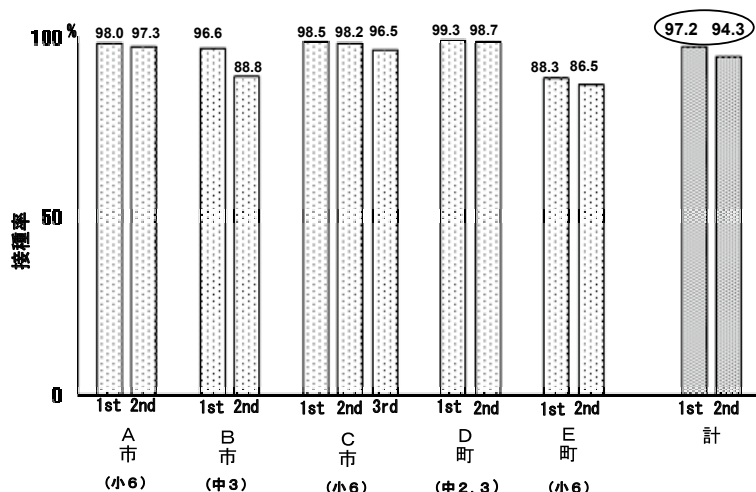


図3 集団接種（学校接種）によるHPVワクチン接種率（栃木県：市町別）

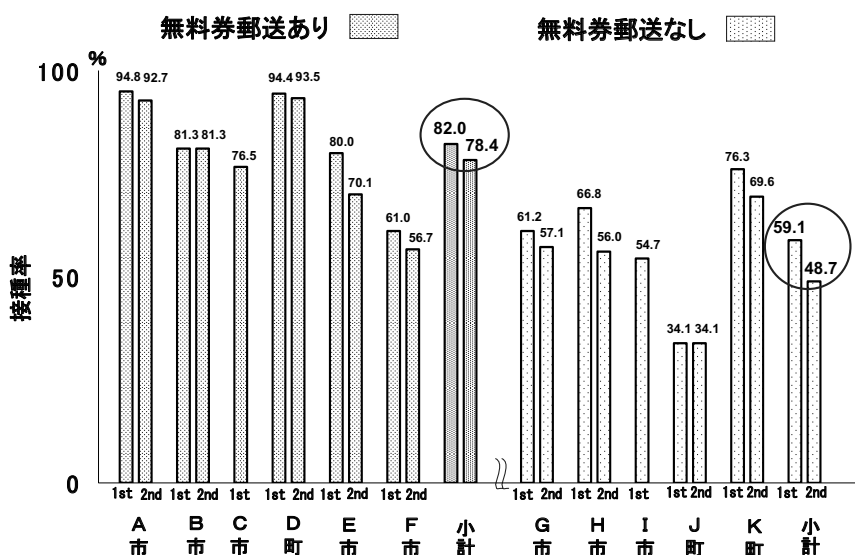


図4 無料券の郵送の有無によるHPVワクチン接種率（栃木県：個別接種市別）

(図3), ② ワクチン接種無料券の本人への直接郵送 (図4), ③ 未接種者への再周知 (図5), の3つのキーワードが抽出された。

① “学校での集団接種” は、先の大田原市をはじめ、県内では5つの市町が優先接種対象に対して施行している。これらの5市町の接種率はいずれもきわめて高く、5市町の平均は、第1回目97.2%, 第2回目94.3%であった (図3)。本邦においても、イギリスやオーストラリアと同様

に、学校という接種機会の創出は、きわめて高い接種率につながる事が確認された。

② “無料券の直接郵送” は、県内6市町で行われていたが、それらの平均接種率は、第1回目82.0%, 第2回目78.4% (無料券の郵送をしていない市町の平均：おのおの59.1%, 48.7%), と直接告知により高い接種率が達成できている (図4)。

③ “未接種者への再周知” に関しては、6市町

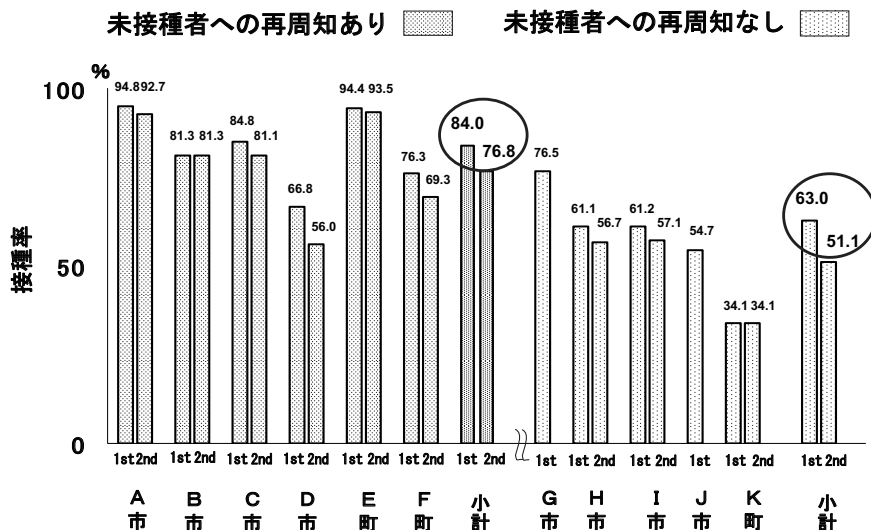


図5 未接種者への再周知の有無によるHPVワクチン接種率（栃木県：個別接種市別）

郵便はがき

料金後納郵便

子宫颈癌予防接種を
まだお済みでない方へ

小山市では、平成22年度は小学校6年生～中学校3年生（女子）を対象に子宫颈癌予防接種費用の助成を実施しています。

※平成23年4月1日からは有料になりますので、ご注意ください。

小山市健康増進課 Tel. 22-9524-9525 (FAX 22-9524-9526)

☆子宫颈癌予防ワクチンの接種を
しましたか？

子宫颈癌予防ワクチンは、半年間に3回接種が必要です。

接種間隔 1回目（初回）、2回目（初回から1ヶ月後）
3回目（初回から6ヶ月後）
※期間内は費用無料

接種期間：平成23年3月31日まで
（4月1日からは有料です）

接種場所：小山市内契約医療機関と下野市、野木町、上三川町の一部医療機関
※事前に医療機関に予約をしてください。

持ち物：●母子手帳
●予防接種券（7月上旬郵送済）

他の予防接種を受ける場合下記のとおり間隔をあけてください。

☆二種混合→子宫颈癌 1週間
☆MR（麻しん・風しん）→子宫颈癌 4週間
☆子宫颈癌→他の予防接種 1週間

※指定医療機関以外で接種を希望される方は、健康増進課までお問い合わせください。

(YDFJ, YDFK)

図6 栃木県小山市におけるHPVワクチン未接種者に対する再周知の案内

で行われていたが、その方法は主として直接本人への葉書きの送付であった（図6）。その結果、再周知を行った6市町の接種率（平均）は、第1回目84.0%、第2回目76.8%であり、行っていない自治体（おのおの平均63.0%、51.1%）に比べ明らかに高率であった（図5）。個別接種ではあっても、無料券の直接郵送ならびに再周知を徹底したA市では、90%を超える接種率を達成し、学校での集団接種に引けを取らない好結果を生んでいる。A市においては、これらに加え、産

婦人科、小児科をはじめとした医師の努力、そして自治体の市民への積極的かつ継続的な働きかけも高接種率達成の要因になった。

おわりに

HPVワクチンの世界における接種状況、本邦における公費助成への道のり、そして接種普及にむけての方策、栃木県の取り組みとその結果、などについて概説した。

子宫颈癌は女性の命と子孫を奪うゆゆしい病気である。しかし今やわれわれは、二次予防

としてのがん検診に加えて、一次予防可能なワクチンを手にすることができた。子宮頸がんは治療するがんから、予防するがんになったといえる。しかしそのためには検診受診率とワクチン接種率の向上が必須である。子宮頸がん征圧を目指し、HPVワクチンの普及にむけた不断の努力が望まれる。

参考文献

- 1) Dürst M, Gissmann L, zur Hausen H, et al. : A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 80 : 3812-3815, 1983.
- 2) Munoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. : Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*, 111 : 278-285, 2004.
- 3) Miura S, Matsumoto K, Oki A, et al. : Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer*, 119 : 2713-2715, 2006.
- 4) Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, et al. : Human papillomavirus infections among Japanese women : age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci*, 100 : 1312-1316, 2009.
- 5) Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. : Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Brit J Cancer*, 88 : 63-73, 2003.
- 6) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 : 産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編2011. 日本産科婦人科学会事務局, 東京, 2011.
- 7) 今野 良 : HPVワクチンとはー子宮頸がんの予防効果. 思春期学, 28 : 127-134, 2010.
- 8) Fujiwara H, Suzuki M, Yoshinari T, et al. : Free school-based vaccination with HPV vaccine in a Japanese city. *Vaccine*, 29 : 6441-6442, 2011.
- 9) Hanley SJB : 英国における子宮頸癌予防のためのパブリックヘルス教育. 産婦の実際, 59 : 583-589, 2010.

月経困難症治療の最新情報

北 脇 城

京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学

Management of dysmenorrhea: an update

Jo KITAWAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

はじめに

月経困難症は月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状をいう。下腹痛、腰痛、腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、いらいら、下痢および憂うつに多い。女性労働協会が2004年に行った働く女性の健康に関する実態調査の結果では、就業女性の28.6%が強い月経痛を訴えており、とくに若年女性で月経痛の程度が重いことを示している¹⁾。このように月経困難症は多くの女性のQOLを損なうものであるにもかかわらず、あまり大きく取り上げられてこなかった。本稿では、月経困難症治療の最新知見についてまとめた。

1. 機能性および器質性月経困難症

月経困難症は器質的な疾患によらない機能性（原発性）月経困難症と、これに対して子宮内膜症や子宮筋腫などの器質的疾患がその原因

となる器質性（続発性）月経困難症に分類される（表1）。頻度は、機能性月経困難症が約半数、子宮内膜症性月経困難症が1/4である。

a) 機能性月経困難症

機能性月経困難症は初経後3年以内に発症することが多く、好発年齢は15～25歳である。痛みは月経開始より2～3日間に強く、痙攣性、周期性である。急性腹痛として救急受診することもある。器質的疾患を除外することにより診断する（表2²⁾。

表1 月経困難症の分類

機能性月経困難症	— 器質的疾患がないもの
器質性月経困難症	— 器質性病変に伴うもの
	・子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症
	・子宮外病変：卵巣腫瘍、癒着、泌尿器科、消化器疾患
	・子宮内病変：子宮内感染、内膜ポリープ、子宮後屈、子宮奇形、Asherman 症候群、IUD 挿入、子宮頸管炎、子宮頸管腫瘍

表2 機能性月経困難症と子宮内膜症性月経困難症の鑑別点²⁾

	機能性月経困難症	子宮内膜症性月経困難症
発症時期	初経後 3 年以内	初経後 5 年以上経過
好発年齢	15～25 歳	30 歳以上
加齢に伴う変化	次第に軽快	次第に悪化
結婚に伴う変化	軽快ないし全治	不変
妊娠・分娩後の変化	全治	不変あるいは軽快
内診所見	正常または発育不全	異常所見
痛みの時期	月経時のみ	悪化すると月経時以外も有痛
痛みの持続	4～48 時間	1～5 日間

b) 器質性月経困難症

一方、器質性月経困難症の原因疾患は子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症が最も多い。これ以外に子宮外病変、子宮内病変などがある(表1)。

初経後5年以上経過してから発症することが多く、好発年齢は30歳以上である。痛みは持続性の鈍痛であることが多く月経前から月経後まで持続することもある。

器質的疾患が存在する場合には月経痛以外にも非月経時慢性骨盤痛、性交痛などを伴うことがある。

疼痛の程度の評価にはvisual analog scale (VAS)を用いるのが簡便かつ実践的であり、それぞれについて問診する。

c) 月経痛の発生機序

月経痛の発生機序として、まず分泌期後期に血中プロゲステロンの低下が起こる。それとともに子宮内膜細胞のタンパク融解酵素の誘導が起こり、アラキドン酸カスケードが活性化される。産生されたプロスタグランジンF2 α は子宮筋の収縮、血管攣縮による子宮筋の虚血をもたらすことによって疼痛を引き起こす。頸管狭小による月経血の流出障害も原因となる。

月経期の子宮収縮状況を器質性疾患のある症例と月経困難症を伴う症例で調べた研究³⁾では、器質性疾患があっても月経困難症がなければ子宮収縮の振幅や頻度に正常例と大きな違いはない。一方、月経困難症がある症例では、機能性、器質性ともに正常例に比べて子宮収縮の振幅が約2倍に上昇し、収縮の振幅が140mmHg以上では全例疼痛を感じた。一方、収縮頻度は大きな変化がなかった。プロスタグランジン合成酵素阻害剤により収縮の振幅が減少し、疼痛が軽減した。

これらのことは機能性でも器質性でも月経痛発生のメカニズムは同一であり、子宮腔内に貯留した月経血を排出するために子宮平滑筋が過収縮を起こすことによることを示している。

2. 月経困難症の治療法

機能性、器質性いずれの月経困難症に対しても、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)がプロ

スタグランジンの合成阻害作用をもち鎮痛効果を呈することから第一選択となる。その他の一般鎮痛薬、漢方薬も使用される。若年者の機能性月経困難症に対しては発症機序を説明するとともに、心理療法やカウンセリングがとくに重要である(表3)。

a) 低用量経口避妊薬

低用量経口避妊薬(oral contraceptive; OC)は、月経痛を緩和する副効用があるとして古くから経験的に使用されてきた。本邦で販売されているOCに使用されているエストロゲンはすべてエチニルエストラジオールであり、プロゲステンはノルエチステロン、デゾゲストレル、レボノルゲストレルの3種類である(表4)。無排卵・無月経をもたらすと同時に、子宮内膜および子宮内膜症組織に対する直接作用により、組織の脱落膜化をきたす。

ごく最近、本邦で世界初の無作為臨床試験が行われ、エチニルエストラジオールとノルエチステロンの配合剤が子宮内膜症性月経困難症⁴⁾および機能性月経困難症⁵⁾に有効であることが証明された。エチニルエストラジオールとドロスピレノンの配合剤も月経困難症⁶⁾に有効であることが示された。これらのデータから、OCは機能性、器質性いずれの月経困難症に対しても同様にかつきわめて高い疼痛抑制効果を示している。両剤はOCと同一成分ではあるが、避妊を目的としないために低用量エストロゲン-プロゲステン製剤(low dose estrogen-

表3 月経困難症の治療

薬物療法
NSAIDs
一般鎮痛薬
経口避妊薬
副交感神経遮断薬
マイナートランキライザー
漢方薬：桂皮茯苓丸、桃核承気湯（実証）、 当帰芍薬散（虚証）、芍薬甘草湯
ダナゾール
GnRH アゴニスト
心理療法・カウンセリング
運動療法
手術療法

progestin; LEP)とも呼ばれている。治験結果を受けて月経困難症に対する治療薬として保険収載されている。

またLEPは、21日間服用7日間休薬、あるいは24日間実薬4日間プラセボとして服用するよう設計されている。一方、一相性LEPを1ヵ月以上連続的に服用する方法も多用されており、周期的投与と同等あるいはそれ以上の有用性が報告されている⁷⁾。

b) プロゲスチン製剤の種類と違い

ステロイドのうち主としてプロゲステロン受容体に結合して作用を発揮するものを黄体ホルモン (=プロゲスチン, =プロゲストーゲン, =プロゲスターゲン, =ゲスターゲン) と総称する。そのうち生体内で産生される天然型のものがプロゲステロンである。

合成プロゲスチンはその構造から①17 α -ヒドロキシプロゲステロン誘導体：酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) など、および②19-ノルテストステロン誘導体：ノルエチステロン、レボノルゲストレル、ジェノゲストなど、③17 α -スピノラクトン誘導体：ドロスピレノン、の3種類に大別される。

合成プロゲスチンはいずれも構造がよく似たステロイドであるがプロゲステロン受容体とだけ結合するのではなく、複数の受容体に固有の親和性を有しそれぞれの薬物動態を示すことから、それぞれ独特の特徴を有する製剤となる(表5)⁸⁾。

ドロスピレノンはプロゲステロン受容体に高い親和性と選択性を有すると同時に、抗アンドロゲン、抗ミネラルコルチコイド作用を有することが、従来のプロゲスチンにはないユニーク

表4 低用量経口避妊薬

相	配合パターン	1周期あたりの総量(mg)		錠数	製品名
		エストロゲン	プロゲスチン		
一相性	21日間 1mg NET 0.035mg EE	EE 0.735	NET 21.0	21	オソム-21
	21日間 0.15mg DSG 0.03mg EE	EE 0.630	DSG 3.15	21	マーベロン21
	7日間 7日間 0.5mg 0.75mg NET 1mg 0.035mg EE	EE 0.735	EE 0.736	21	オソ777-21
	9日間 7日間 5日間 0.5mg 1mg 0.5mg NET 0.035mg EE	EE 0.735	NET 15.0	28	ノリエールT28 シンフェーズT28
三相性	10日間 5日間 0.05mg 0.075mg LNG 0.03mg EE 0.04mg 0.03mg	EE 0.680	LNG 1.925	21 28	アンジュ21 アンジュ28 トライディオール21 トライディオール28 トリキュラー21 トリキュラー28

表5 各種黄体ホルモンの作用スペクトル (文献4より改変)

プロゲスチン	黄体ホルモン作用	抗ゴナドトロピン作用	抗エストロゲン作用	エストロゲン作用	アンドロゲン作用	抗アンドロゲン作用	グルココルチコイド作用	抗ミネラルコルチコイド作用
プロゲステロン	+	+	+	-	-	±	+	+
ドロスピレノン	+	+	+	-	-	+	-	+
ジドロゲステロン	+	-	+	-	-	±	-	±
酢酸クロルマジノン	+	+	+	-	-	+	+	-
酢酸メドロキシプロゲステロン	+	+	+	-	±	-	+	-
ノルエチステロン	+	+	+	+	+	-	-	-
レボノルゲストレル	+	+	+	-	+	-	-	-
3-ケトデソゲストレル	+	+	+	-	+	-	-	-
ジェノゲスト	+	+	±	±	-	+	-	-

+: 作用あり, ±: 弱い作用あり, -: 作用なし

な点である。

c) 子宮内膜症性月経困難症の治療

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2011⁹⁾では、嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症に対して、疼痛にはまず鎮痛剤（NSAIDs）による対症療法を行う。鎮痛剤の効果が不十分な場合や子宮内膜症自体への治療が必要な場合は、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬、ジェノゲストを第一選択、GnRHアゴニスト、ダナゾールを第二選択として投与するとしている。

臨床現場で実践的に治療方針を選択するにあたって、当科では不妊、疼痛、子宮内膜症性卵巣嚢胞の3項目の治療の要因を分析し、無治療での経過観察、薬物療法、手術療法、不妊治療の4項目のなかから最も適切な治療方針を選択するようにしている。

疼痛には月経痛以外に非月経時慢性骨盤痛や性交痛などがある。月経痛だけの症例にはNSAIDsあるいはLEPを選択する。しかし、慢性骨盤痛や性交痛などを伴う症例にはLEPでは不十分な場合もある。GnRHアゴニストあるいはジェノゲストを選択する。不妊、子宮内膜症性卵巣嚢胞、あるいは強い疼痛を伴う場合には、腹腔鏡下病巣摘出術あるいは生殖補助技術を選択する。

長期に疼痛を維持するためには、GnRHアゴニストのアドバック療法、あるいはGnRHアゴニストに引き続き低用量ダナゾール、中／低用量エストロゲン・プロゲスチン製剤¹⁰⁾、またはジェノゲスト¹¹⁾を長期に投与する維持療法を考慮する。社会生活の妨げにならない程度まで疼痛を改善することが目安となる。

おわりに

月経困難症にただ耐えているのはもはや女の美德ではない。これらをうまく制御することにより月経によって抑制されない充実した社会生活を送れるよう医療従事者側からも啓蒙、指導をしていくべきである。

謝 辞

本総説の要旨は、第124回近畿産科婦人科学会学

術集会で発表した。発表の機会を与えていただきました学術集会長である和歌山県立医科大学井篁一彦教授、および座長の労をおとりいただきました近畿大学星合 昊教授に深謝いたします。

参考文献

- 1) 安達知子：思春期の女性医学 月経困難症。日産婦会誌，59：454-460，2007。
- 2) 大川玲子，川名 尚，久具宏司，他：Ⅱ．下腹痛の診断 B.慢性の痛みの診断と治療。“研修ノート No.75「痛みの診断と治療」” p24-29，日本産婦人科医会，東京，2006。
- 3) 荒木重平：非妊時ヒト子宮収縮の月経周期による変化について。日産婦会誌，34：360-368，1982。
- 4) Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al.: Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril*, 90 : 1583-1588, 2008.
- 5) Harada T, Momoeda M, Terakawa N, et al.: Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril*, 95 : 1928-1931, 2011.
- 6) 百枝幹雄，水沼英樹，武谷雄二：機能性および器質性月経困難症の治療 ドロスビレノン・エチニルエストラジオール錠の有効性と安全性。産と婦，77：977-988，2010。
- 7) Legro RS, Pauli JG, Kunselman AR, et al.: Effects of continuous versus cyclical oral contraception: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 93 : 420-429, 2008.
- 8) Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al.: Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, 46 : 7-16, 2003.
- 9) 日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会：B. 腫瘍・類腫瘍CQ213嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症の治療は？“産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2011” p59-61，日本産科婦人科学会事務局，東京，2011。
- 10) Kitawaki J, Ishihara H, Kiyomizu M, et al.: Maintenance therapy involving a tapering dose of danazol or mid/low doses of oral contraceptive after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril*, 89 : 1831-1835, 2008.
- 11) Kitawaki J, Kusuki I, Yamanaka K, et al.: Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 157 : 212-216, 2011.

早産児のRSウイルス感染症対策—新ガイドラインを受けて—

楠 田 聡

東京女子医科大学母子総合医療センター新生児科

Prevention of severe Respiratory Syncytial Virus infection among preterm infants — according to the Guideline for obstetrical practice in Japan 2011

Satoshi KUSUDA

Department of Neonatology, Maternal and Perinatal Center, Tokyo Women's Medical University

はじめに

RSウイルス (RSV: respiratory syncytial virus) 感染症は冬季に流行するウイルス感染症である¹⁾。成人や年長小児では、単なる風邪症候群の1つで臨床的に問題となる症状を示すことはまれである。しかし、他人にはこのRSV感染症を伝播するので人から人への感染を防ぐことは不可能である。一方、早産児ではこのRSV感染症が重症化して、下気道感染症を起こして入院治療が必要となる頻度が高いことが知られている。さらに、これらの児のなかには、酸素投与、人工換気等が必要なためICU (集中治療室) への入室が必要となり、時として致死的な結果になることもある²⁾。そのため、これらのリスクを有する早産児ではRSV感染症重症化を予防することが重要となるが、2002年以降は抗RSVモノクローナル抗体 (パリビズマブ: 商品名シナジス) を用いて重症化の抑制が可能となった。このRSV感染症の重症化抑制について、今回2011年の発行の産科ガイドラインにCQ803として明記されたので、早産児のRSV感染症の特徴およびその予防対策、さらにガイドラインの主旨について解説する。

早産児のRSV感染症の特徴

RSV感染は生後2歳までにはほぼ全員が感染する代表的な乳幼児の気道感染症である。その症状は、多くの児では、通常の上気道感染症として風邪症状を呈して数日で軽快する。しかし、一部の乳児では上気道感染に引き続いて下気道感染を起こし、細気管支炎、肺炎を合併し呼吸

障害を呈する。この重症化の頻度は、乳児、早産児、慢性肺疾患 (CLD: chronic lung disease) またはBPD: broncho-pulmonary dysplasia) あるいは先天性心疾患 (CHD: congenital heart disease) を合併する児で高くなる²⁾。米国およびわが国の統計ではリスクをもたない1歳未満の乳児約20例に1例で入院が必要となるが、早産児では約10例に1例で入院が必要になると報告されている^{3,4,5)}。さらに入院児の致死率は1~3%と報告されており、早産児にとってRSV感染症は従来から大きな脅威であった。しかしながら、このRSV感染症の重要性は小児科医の間では十分に認識されていたが、他科の医療スタッフ、さらには一般社会的には十分に知られていない。

早産児でRSV感染症が重症化する理由

早産児でRSV感染症が重症化する機序は完全には解明されていないが、気道の解剖学的発育の遅れと母体からの移行抗体であるIgG濃度が低いことが大きく影響している。さらに、早産児では入院中に酸素投与や人工換気を受ける頻度も高く、またその結果CLDを合併することも多くなるが、これらはすべてRSV感染症を重症化させるリスク因子であり、リスクが重なっていく (図1)。一方、先天性心疾患や免疫不全も重症化のリスク因子となる。これらのハイリスク児では、以前はNICU退院後に重症RSV感染症のために死亡する例も決してまれではなかった。

RSV感染症の臨床経過と従来の治療方

RSVに感染した乳児は最初は通常の風邪症候群と区別がつかない。しかし、風邪の症状が軽快する発症3日ごろから細気管支炎や肺炎を合併して呼吸困難症状が出現する。さらに、一部の乳児ではこの症状が短期間に悪化し、その結果、人工換気等の集中治療が必要となる。特異的なRSV感染症の治療法は存在しないため、治療としては対症療法が中心である。風邪症状に対しては通常の対症療法を行う。さらに、細気管支炎、肺炎を合併している場合には、輸液、酸素投与、人工換気療法を行う。しかしながら、現時点では、重症化後の特異的で有効な治療法は存在しない。

パリーブズマブの開発およびその使用方法

パリーブズマブはマウスで得られた抗RSウイルスモノクローナル抗体をヒトに投与できるよ

うに改良した遺伝子組み換えIgGである。パリーブズマブをRSV感染症重症化のリスクの高い早産児およびCLDを有する児に投与して、その有効性を確認する多施設共同臨床比較試験が米国で実施された。その結果、早産児およびCLDを有する児でRSV下気道感染による入院率が約50%減少した⁶⁾。この重症RSV感染症の予防効果は本邦の症例対照比較試験でも確認された⁷⁾。

本剤はRSV感染の流行シーズンに先駆けて月1回筋肉内に、通常は大腿前外側部の筋肉内にパリーブズマブを投与する。この方法でRSV感染の重症化の抑制に必要なIgGの血中濃度を維持することができる。投与の対象となるハイリスク児は、在胎36週未満の早産児およびCLDあるいは先天性心疾患を合併する乳幼児である。

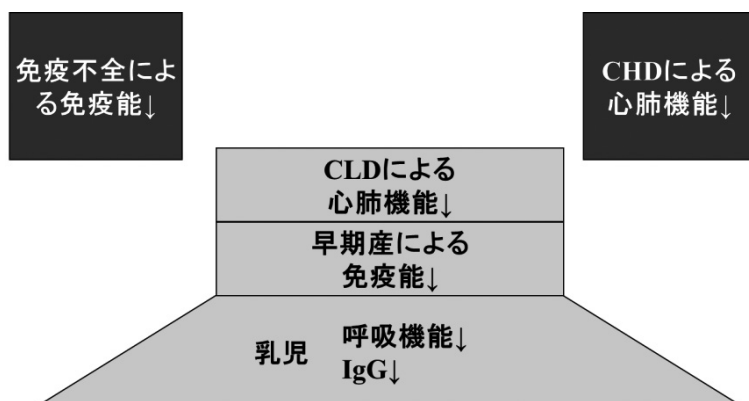


図1 RSV感染症重症化因子

CQ 803 36 週未満早産児が退院する時、RSV (Respiratory Syncytial Virus) 感染症に関する情報提供は？

Answer

1. 36 週未満早産児は RSV に感染すると重症化しやすいことを伝える。(C)
2. 予防的薬剤が存在し、RSV 感染流行期に投与することにより症状軽減が期待できると伝える。(C)
3. 予防的薬剤の投与可能施設についての情報を提供する。(C)

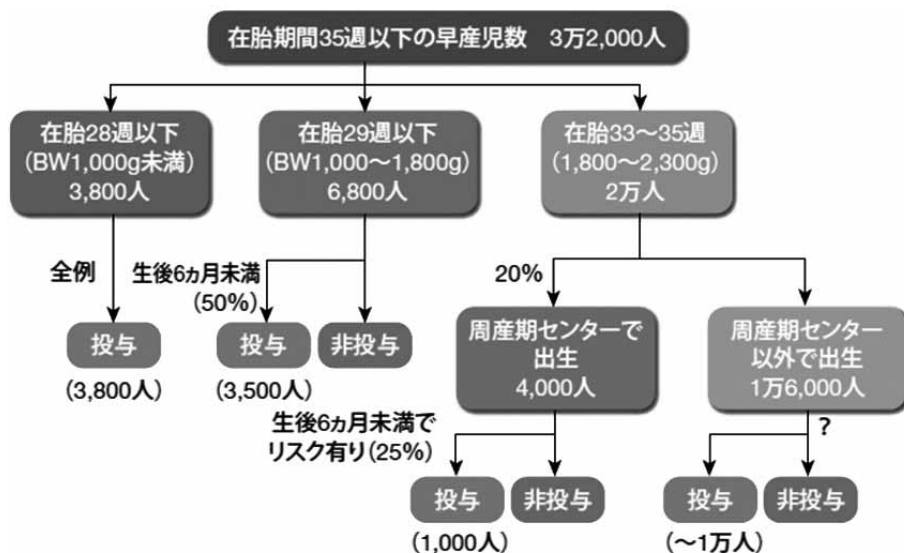


図3 在胎期間36週未満の早産児数とパリーブズマブ投与対象者数の予測

産科ガイドライン2011年

2011年に発行された産科ガイドラインでは、CQ803としてハイリスク新生児のRSV感染症重症化のリスクについて保護者に説明する必要性が明示された(図2)⁸⁾。推奨レベルは(C)であるが、在胎期間36週未満で出生した早産児すべてを対象としたガイドラインである。したがって、分娩を扱うすべての医療施設でこのガイドラインに対する一定の方針を決めておく必要がある。

産科医療施設での対応

ガイドラインの対象は在胎期間36週未満の早産児すべてであるが、通常33週未満の児は医療介入が必要となるためNICU(新生児集中治療室)に収容されるか相当の新生児治療病棟に収容される。その結果、入院中および退院後の管理は主に新生児科医または小児科医が担当する。一方、在胎期間33~35週の児では出生体重もおおよそ2000g以上で、必ずしも新生児集中治療の対象とはならない。そのため、全身状態に問題のない児の場合には出生した医療施設で管理されることになる。この場合には小児科医あるいは新生児科医が直接診療する機会が減少する。しかし実際には、在胎期間33~35週の児は

絶対数としては多く、全国で約2万人/年出生すると推計される(図3)。そこで、在胎期間33~35週の児については、出生した施設にかかわりなく必ず重症RSV感染症についての情報提供が保護者に必要である。ただし、重症化予防のためにすべてのハイリスク児に対してパリーブズマブを産科施設で投与することは現実的ではない。そのため投与可能な施設に紹介される症例も多くなると推測される。したがって、地域の小児科診療が可能な医療施設と投与の実態と受入れ状況の情報を交換し、十分に意志の疎通をはかっておくことが重要である。

おわりに

早産児のRSV感染症は重症化する可能性が高いが、現在抗RSVモノクローナル抗体であるパリーブズマブを用いることによってその危険性のある程度予防できる。これらの予防措置が必要な児には保護者に対する適切な情報提供とともに、実際に対応できるシステムを各地域および施設の実情に応じて構築する必要がある。

参考文献

- 1) Marshall E: Visiting experts find the "mystery disease" of Naples is a common virus. *Science*, 9: 980-981, 1979.

- 2) McIntosh K : Respiratory syncytial virus. "viral infections of human" eds Evans AS, Kaslow RA, p691-711, Plenum Publishing Co, New York, 1997.
- 3) Navas L, Wang E, de Carvalho V, et al. : Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric investigators collaborative network on infections in Canada. *J Pediatr*, 121 : 348-354, 1992.
- 4) Saijo M, Ishii T, Kokubo M, et al. : Respiratory syncytial virus infection in lower respiratory tract and asthma attack in hospitalized children in North Hokkaido, Japan. *Acta Paediatr Jpn*, 35 : 233-237, 1993.
- 5) 武内可尚, 仁志田博司, 藤村正哲 : 未熟児のRSウイルス感染に関する前方視的臨床疫学調査. 日小児会誌, 107 : 898-904, 2003.
- 6) The Impact-RSV Study Group : Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*, 102 : 531-537, 1998.
- 7) Kusuda S, Koizumi T, Sakai T, et al. : Results of clinical surveillance during the Japanese first palivizumab season in 2002-2003. *Pediatr Int*, 48 : 362-368, 2006.
- 8) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 : CQ803 36週未満早産児が退院するとき, RSV(respiratory syncytial virus)感染症に関する情報提供は? "産婦人科診療ガイドライン 産科編2011" p315-317, 日本産科婦人科学会事務局, 東京, 2011.

卵巣がんの分子標的治療

森 重 健 一 郎

岐阜大学大学院医学研究科産科婦人科学分野

Molecular targeted therapies in ovarian cancer

Kenichiro MORISHIGE

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

卵巣がんの分子標的治療として、がん細胞そのものをターゲットとするものとがんの微小環境をターゲットとするものの、2つがあります(図1)。まず、腫瘍そのものをターゲットとした分子標的治療から説明をします。

erbBを標的とした治療

腫瘍の増殖に非常に重要な役割を果たしているEGF受容体、erbファミリーをターゲットとしたものは肺がん、乳がんなどですすでに一般的に使用されています。われわれは1991年に卵巣がんが、増殖因子としてTGF α を産生し、同時にその受容体であるEGF受容体を発現していることを報告しました^{1,2)}。このオートクリン機構が増殖に重要であり、卵巣がんの6割でそのメカニズムが働いていることを示しました(図2)。最近のリビューでも卵巣がんの多くでEGF受容体の過剰発現していることが示されています。

EGF受容体・erbBファミリーはEGF受容体(erbB1)からerbB2, 3, 4と4種類あり、とくにerbB2は発がん遺伝子として有名です。図3に示すようにerbファミリーは、リガンドが結合後、ホモダイマーあるいはヘテロダイマーを形成して、細胞内のチロシンキナーゼがリン酸化しシグナルが細胞内に伝達されます。その膜たんぱくに対する抗体でこのシグナルをブロックするか、細胞内のチロシンキナーゼを阻害するかの2種類の薬剤があります。そこでまず肺がん(非小細胞肺がん)に使用されているgefitinib(イレッサ)から説明します。再発卵巣がんに対してのgefitinibの効果はEGFRを

発現していない患者では0%、EGFRを発現している患者でも11例中1例つまり9%の奏効率でした(図4)。また6ヵ月後にprogression freeであったものもわずかに4例でした(15%)³⁾。非小細胞肺がんではEGFRの細胞内領域のチロシンキナーゼドメインの変異を認め、その患者の場合、チロシンキナーゼ阻害剤は70~80%の奏効率を認めています。一方、変異を認めていない患者の場合奏効率は15%以下です(図5)⁴⁾。そして先ほどの唯一のPRの患者の卵巣がん組織のEGFRにはチロシンキナーゼ領域であるエクソン19の欠失変異を認めています。この研究では卵巣がん32例についてEGFRの変異を調べたところ、わずかこの1例に変異を認めたという結果が報告されています³⁾。つまり卵巣がんではイレッサの効きやすいEGF受容体の変異をもつものは非常にまれであり、そのためイレッサが効きにくいということになります。一方、乳がんの経験から、erbB2を強発現しているものを対象にtrastuzumab(ハーセプチン)のphase 2スタディが行われました⁵⁾。再発卵巣がんでは中等度以上のerbB2発現は、11%に過ぎず、さらにそのうちのtrastuzumab投与を受けた41例について検討されました。その結果は奏効率がわずかに7.3%でした。この結果は乳がんにおけるtrastuzumab単独の効果と比較して明らかに劣るものでした。つまり卵巣がんではerbB2発現率が低く、たとえ発現例でもtrastuzumabの有効率が低いということで、erbBファミリーをターゲットにした治療は残念ながら全く期待外れでした。

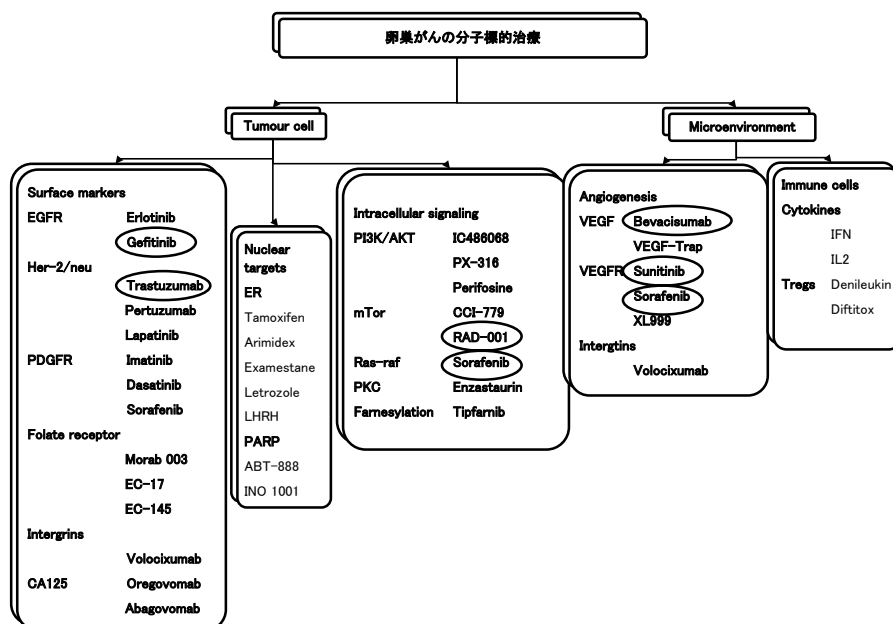
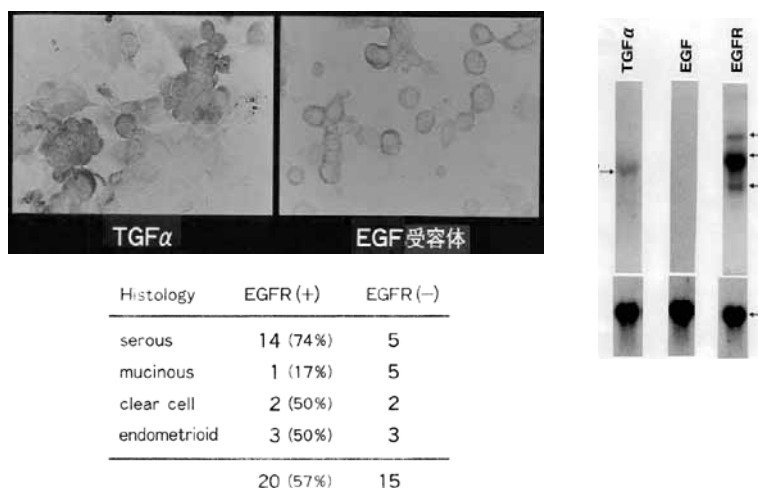


図1



Morishige, K et al. Cancer Res, 51, 5322, 1991

図2 卵巢がんの増殖におけるTGF α /EGF受容体autocrine機構の解析

mTORを標的とした治療

PI3K-AKT-mTOR等を介したシグナルが卵巢がんでも昂進しHIF1 α をはじめ多くの増殖, 生存に関したたんぱくの翻訳を促進していることが知られています(図6)。ただしPI3 kinase・AKTなどに対する阻害剤はいまだ臨床には程遠く, 主に用いられているのは

mTORの阻害剤everolimus, temsirolimusです。これらの薬剤は2008年のLancetで進行腎細胞がんに対して有効性が報告されています。われわれはまず卵巢がんのtissue microarrayを用いて, mTORの活性化を調べました⁶⁾。漿液性腺がんと明細胞がんでのリン酸化mTORを調べたところ, 明細胞がんでは明らかにmTORの活

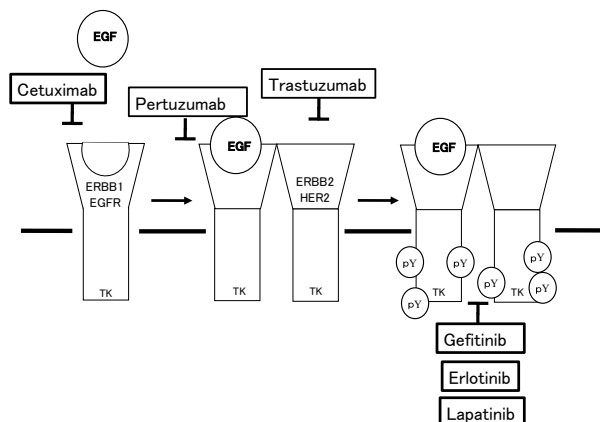
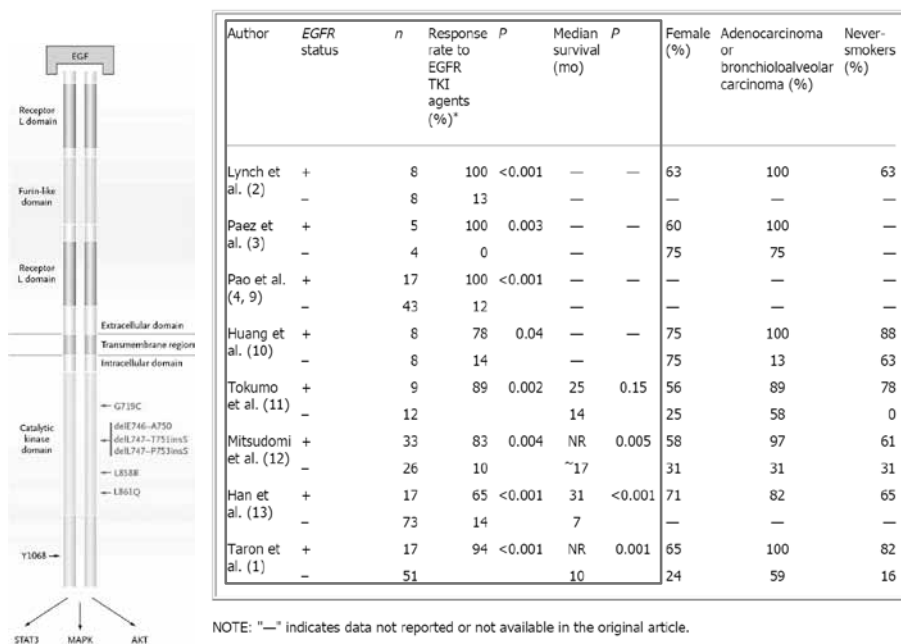


図3 erbBを標的とした治療

Immunohistochemical expression	Cases	Tumor response			
		Partial	Stable	Increasing	Unknown
EGFR negative	15	0	4	11	0
EGFR positive	11	1	4	4	2
Total	26	1	8	15	2

Schilder, R. J. et al. Clin Cancer Res. 11, 5539, 2005

図4 再発卵巣がんにおけるEGFRの発現と gefitinib の効果



NOTE: "—" indicates data not reported or not available in the original article.

Abbreviation: NR, not reached at the time of publication.

* As defined in the original article. Sequist, L. V. et al. Clin Cancer Res. 11, 5668, 2005

図5 EGFR変異の有無でチロシンキナーゼ阻害剤の効果が異なる（非小細胞肺がん）

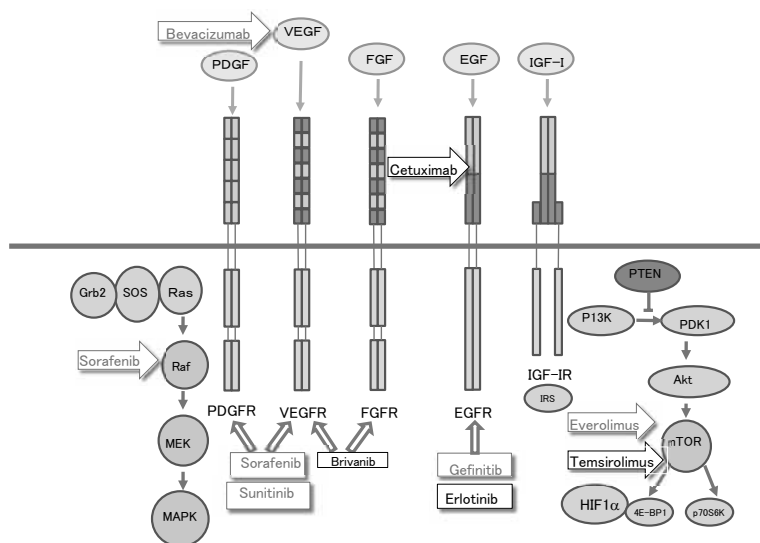
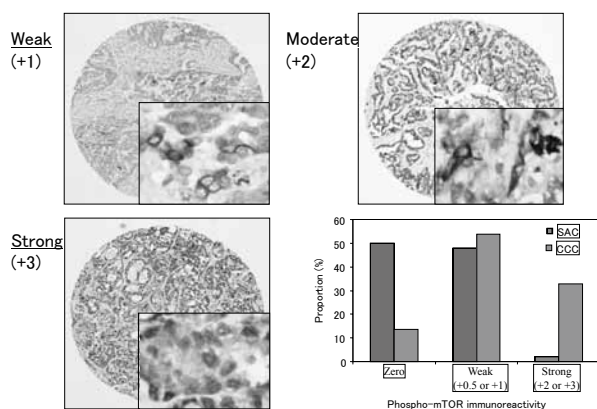


図6



Mabuchi, S. et al. Clin Can Res, 15: 5404, 2009

図7 リン酸化 mTOR の発現 (tissue microarray の結果)

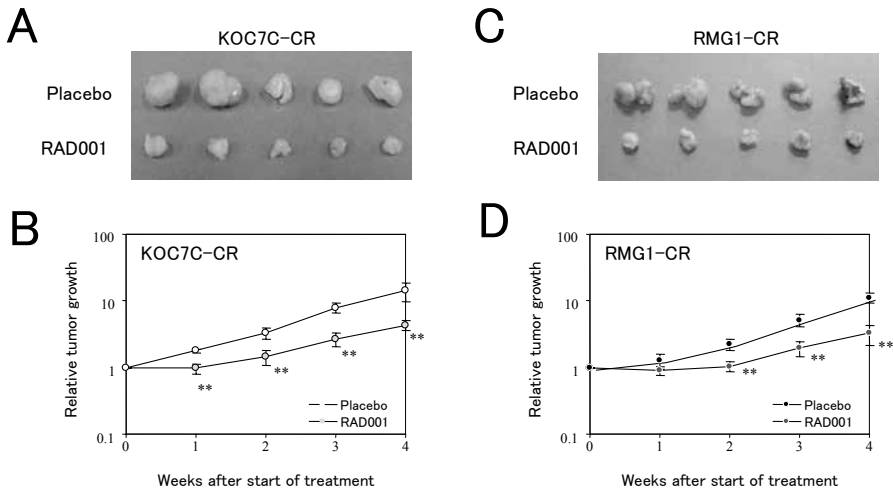
性化が起こっているものを多く認めました (図7)。そこで明細胞がんを移植したマウスを用いて everolimus の効果を検討したところ、プラチナ抵抗性の明細胞がんに対して everolimus の有効性を認めました (図8)。このことは腎細胞がんに対して有効な mTOR 阻害剤が卵巣明細胞がんに対しても効果がある可能性を示唆するものと考えられます。今回は PARP 阻害薬、葉酸受容体抗体などについては、時間の都合上省かせていただきました。

抗血管新生治療

次に、微小環境のなかでもがんを支える腫瘍

血管をターゲットとする抗血管新生治療へ話を進めます。

血管新生の inducer としては VEGF, PDGF, FGF などがありますが、最も強力な VEGF 受容体にターゲットを絞った治療として、リガンドを標的とした bevacizumab などの抗体治療と、sorafenib, sunitinib などの受容体の細胞内チロシンキナーゼの阻害薬とがあります。これらチロシンキナーゼ阻害薬は多くが1つの受容体のだけでなく、血管新生にかかわる複数の受容体のチロシンキナーゼを同時に阻害するものが一般的です (図6)。そこでまず VEGF その



Mabuchi, S. et al. Clin Can Res, 15: 5404, 2009

図8 プラチナ抵抗性卵巣明細胞がんに対するeverolimus (RAD001) の効果

RECIST Response	No.	%
Complete response	0	0
Partial response	7	15.9
Stable disease	27	61.4
Stable disease $\geq$ 12 weeks	11	25.0
Not assessable	4	9.1
Progressive disease	5	11.4
Other*	1	2.3

Abbreviation: RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

* One patient died before first radiograph was obtained.

Cannistra, S. A. et al. J Clin Oncol; 25: 5180, 2007

図9 プラチナ抵抗性卵巣がんに対してbevacizumabは有効である

ものに対する抗体であるbevacizumab（アバスタチン）から説明します。bevacizumabは再発卵巣がんについてこのように多くの報告がなされています。なかでも2005年、2006年のASCOで報告され、2007年にJCOに発表された2つのフェーズ2試験はエポックメイキングでした。再発卵巣がん、このうちプラチナ抵抗性のものの40%を含む61症例に対して、bevacizumab単独治療を行ったフェーズ2試験の結果です。奏効率は21%また6ヵ月後の無進行生存率はほぼ40%近いものでした⁷⁾。Cannistraらのデータではプラチナ抵抗性卵巣がんのみを対象としたも

のであるにもかかわらず、16%の奏効率を示しました（図9）。またメディアン（中位）のPFSは4.4ヵ月、OSは10.7ヵ月でした⁸⁾。ただこの報告では11.4%の患者に消化管穿孔を起こしています。bevacizumabは腫瘍血管新生抑制とともに腫瘍血管のnormalizationにより、抗がん剤との併用効果が想定されています。これは動物実験により確かめられています。そこでサイクロフォスファミドなどとの併用効果がフェーズ2試験で行われています⁹⁾。われわれは卵巣がんを腹腔内に移植した実験系を用いてbevacizumabの併用効果を検証しました。図10に示したように

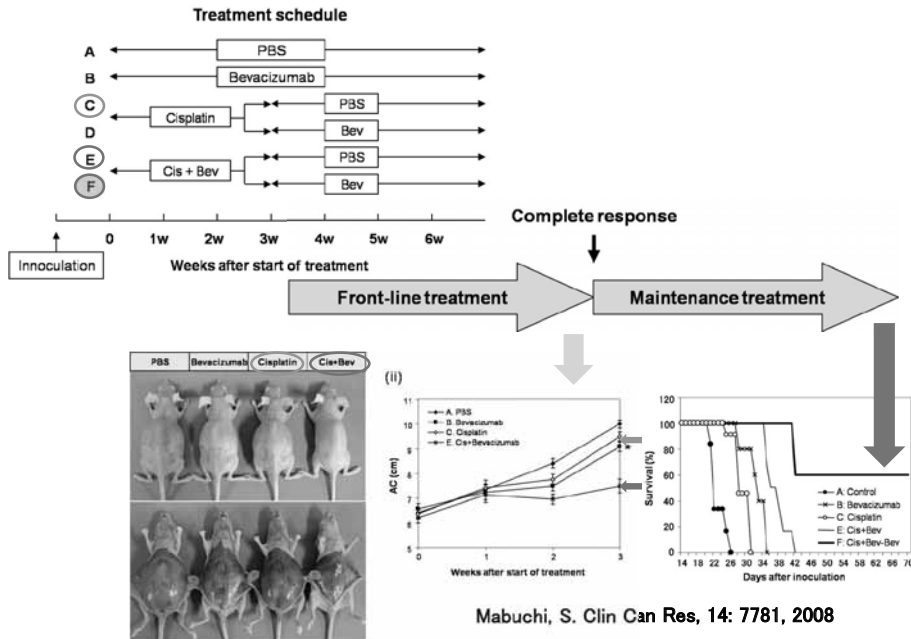


図10 マウスモデルにおけるbevacizumabの抗腫瘍効果

bevacizumab併用が化学療法単独よりも有意にマウスの生命予後を改善していることが示されました¹⁰⁾。

そこで初期治療にbevacizumabを併用する臨床試験が試みられました。欧米では図11のようにTC療法にbevacizumab併用効果、さらにはbevacizumabを地固めとして追加する効果をdouble blindで検討するスタディの結論が出ました。GOG218は初回化学療法TC療法に同時併用、あるいは単剤維持療法としてbevacizumabを上乗せする試験でした。試験対象はIII・IV期術後症例で、標準療法Arm I, bevacizumab同時併用Arm II, bevacizumab同時併用 + 維持療法Arm IIIの3群比較した。PFS中央値はArm Iでは10.3ヵ月、Arm II 11.2ヵ月、Arm III 14.1ヵ月でした。Arm IとArm IIIの間のみに有意差を認めています。ただしOSに関しては3群間で有意差を認めていません。また憂慮された消化管穿孔の頻度についても差はありませんでした(ASCO 2010)。卵巣がんの初回治療におけるbevacizumab同時併用 + 維持療法の検討を行ったICON7の結果もGOG218と同様に

PFSが良好でしたが、OSにはやはり差はありませんでした。ただしそのサブ解析の中でハイリスクグループのみで検討するとbevacizumab投与がOSを改善しているという結果も出ています(ASCO 2011)。いまだ中間的な結果ですので最終結果が待たれるところです。さらにはプラチナ感受性再発がんに対する化学療法に対するbevacizumab併用療法の効果を検証する試験が行われており(OCEANSスタディ)、これもPFS延長効果が認められたことが2011年のAACRで発表されました。図12のように現在多くの臨床試験が進行中でその結果が待たれるところです。またここでは省きますがソラフェニブ、スニチニブなどもその効果が期待されるところです。図13に今回のセミナーの結論をまとめました。

ビスフォスフォネートの可能性

最後に少し我田引水ですが、骨粗鬆症に対する治療薬として使われているビスフォスフォネートの抗がん効果についてご紹介します。ビスフォスフォネートはメバロン酸代謝経路のファルネシルピロリン酸合成酵素に対して阻害作用

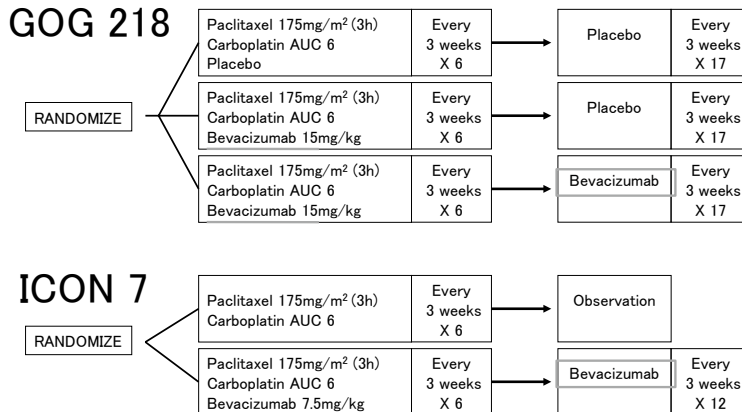


図11 卵巣がんに対するPhase III臨床試験 (GOG 218/ICON 7)

Combined chemotherapy	Combination(C)/ Maintenance(M)	size	End-point	Trial
First line				
Platinum-taxane	C+M	1500	PFS	ICON7
Platinum-sensitive relapse				
Platinum-taxane	C+M	660	OS	GOG213
Platinum-gemcitabine	C	450	PFS	OCEANS
Platinum-resistant relapse				
Paclitaxel/topotecan/doxorubicin	C+M	300	PFS	AURELIA

図12 Randomized Trial with bevacizumab

- VEGF/PDGF受容体などを標的とした抗血管新生治療薬は、再発卵巣癌への有効性、あるいは標準的抗癌剤との組み合わせによる作用増強が期待される。
- EGFR/erbB2シグナルを標的とした治療は、ほかの癌種でみられたような効果は認められない。
- PI3K-AKT-mTORシグナルを抑制する分子標的治療は抗癌剤抵抗性の卵巣癌に対する有用性が期待される。
- ただし分子標的治療の場合、標的分子の発現・変異を見極めた上での薬剤の選択が必要となる。

図13 まとめ

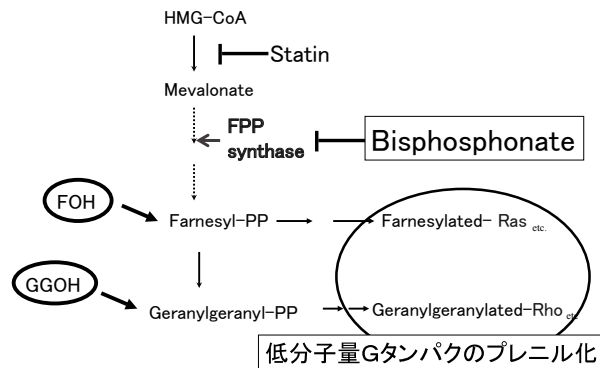
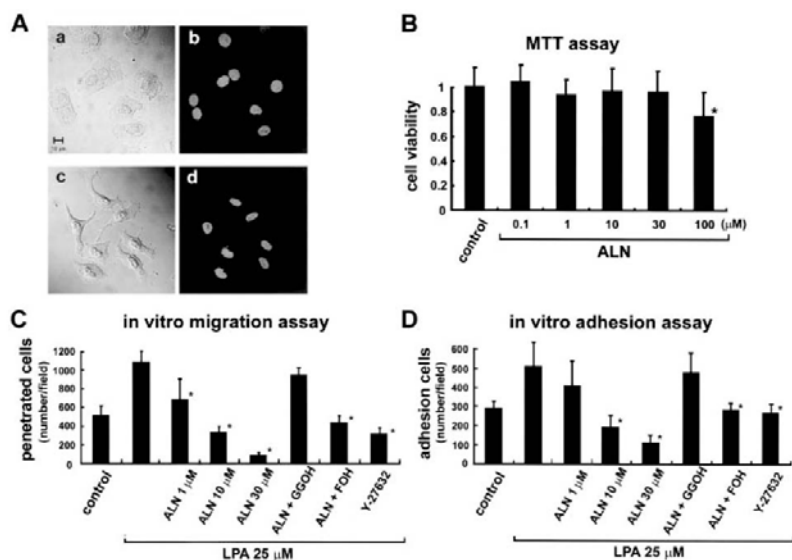


図14 メバロン酸代謝とプレニル基の合成

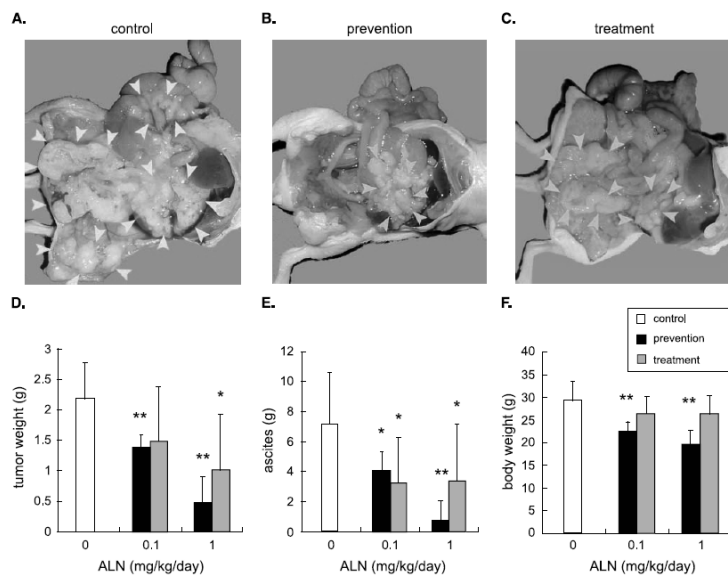
をもち、図14に示すように低分子量Gたんぱく質をはじめ多くの機能性たんぱく質の脂質修飾を抑制し、それぞれのたんぱく質活性に抑制的に作用しています。がん細胞内でも多くの低分子量Gたんぱく質が活性化していることから、ビスフォスフォネートによりそれらの活性を抑制し、抗がん作用が期待できないかということで、わ

れわれは卵巣がん細胞株を使ってビスフォスフォネート（アレンドロネート）が、in vitroで卵巣がん細胞株を変形させその浸潤能や接着能を抑制することを示しました（図15）¹¹⁾。ヌードマウスを用いた卵巣がん腹膜播種モデルにおいて、アレンドロネートの腹腔内投与は腫瘍や腹水量を減少させ腫瘍抑制効果をもつことが



Sawada K. Cancer Res; 62: 6015. 2002

図15 ビスフォスフォネートの卵巣がん細胞株への効果



Hashimoto (Kimura) K. Cancer Res; 65: 540. 2005

図16 アレンドロネートの卵巣がん動物モデルでの効果

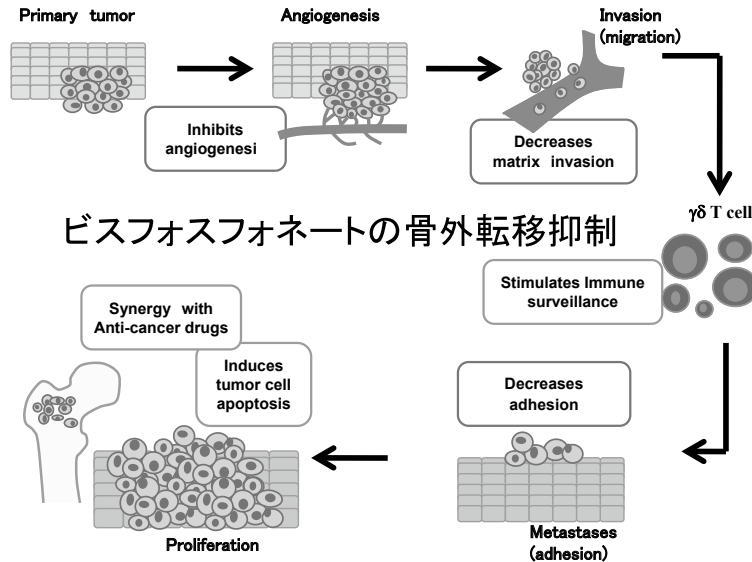


図17

示されました (図16)¹²⁾。ここのpreventionやtreatmentというのはアレンドロネートの投与スケジュールの違いを示すものです。詳細は省略します。また腫瘍血管新生抑制作用があることも明らかにしてきました¹³⁾。

現在ビスフォスフォネートの作用はわれわれが明らかにしてきた作用も含め図17のように多くの作用メカニズムが明らかにされています。さらには閉経前乳がんにおいてゾレドロネートがDFSを改善することが報告されるに至っています¹⁴⁾。同様の効果はホルモン抵抗性前立腺がん、腎細胞がんでも示されています¹⁵⁾。婦人科がんでどのような形で応用できるか、今後検討されるべきと考えます。

最後に第124回近畿産科婦人科学会で発表の機会を与えていただいた近畿産科婦人科学会会長・吉田 裕先生ならびに学術集会長・井篁一彦先生に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Morishige K, Kurachi H, Amemiya K, et al. : Evidence for the involvement of transforming growth factor α and epidermal growth factor receptor autocrine growth mechanism in primary human ovarian cancers in vitro. *Cancer Res*, 51 : 5322-5328, 1991.
- 2) Morishige K, Kurachi H, Amemiya K, et al. : Involvement of transforming growth factor α /epidermal growth factor receptor autocrine growth mechanism in an ovarian cancer cell line in vitro. *Cancer Res*, 51 : 5951-5955, 1991.
- 3) Schilder RJ, Sill MW, Chen X, et al. : Phase II study of gefitinib in patients with relapsed or persistent ovarian or primary peritoneal carcinoma and evaluation of epidermal growth factor receptor mutations and immunohistochemical expression : a Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*, 11 : 5539-5548, 2005.
- 4) Sequist LV, Haber DA, Lynch TJ : Epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer: predicting clinical response to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res*, 11 : 5668-5670, 2005.
- 5) Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, et al. : Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2 : a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*, 21 : 283-290, 2003.
- 6) Mabuchi S, Kawase C, Altomare DA, et al. : mTOR is a promising therapeutic target both in cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant clear cell carcinoma of the ovary. *Clin Cancer Res*, 15 : 5404-5413, 2009.
- 7) Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. : Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer : a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin On-*

- col*, 25 : 5165-5171, 2007.
- 8) Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. : Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol*, 25 : 5180-5186, 2007.
 - 9) Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al. : Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer : a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol*, 26 : 76-82, 2008.
 - 10) Mabuchi S, Terai Y, Morishige K, et al. : Maintenance treatment with bevacizumab prolongs survival in an in vivo ovarian cancer model. *Clin Cancer Res*, 14 : 7781-7789, 2008.
 - 11) Sawada K, Morishige K, Tahara M, et al. : Alendronate inhibits lysophosphatidic acid-induced migration of human ovarian cancer cells by attenuating the activation of rho. *Cancer Res*, 62 : 6015-6020, 2002.
 - 12) Hashimoto K, Morishige K, Sawada K, et al. : Alendronate inhibits intraperitoneal dissemination in in vivo ovarian cancer model. *Cancer Res*, 65 : 540-545, 2005.
 - 13) Hashimoto K, Morishige K, Sawada K, et al. : Alendronate suppresses tumor angiogenesis by inhibiting Rho activation of endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 354 : 478-484, 2007.
 - 14) Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. : Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol*, 12 : 631-641, 2011.
 - 15) Coleman R, Cook R, Hirsh V, et al. : Zoledronic acid use in cancer patients: more than just supportive care? *Cancer*, 117 : 11-23, 2011.

臨床の広場

Nuchal translucencyの測定法

藤田 太 輔

大阪医科大学産婦人科学教室

はじめに

Nuchal translucency (NT) とは、妊娠初期の胎児を超音波検査で観察する際、後頸部に存在する低エコー域のことである。NTはすべての胎児に認められる。NTが通常の胎児に比べて厚くなっているときは染色体異常や心奇形などの可能性が少し上昇する。NTは多くの施設でその意義がある程度認識されてきているが、まだまだ産科臨床の現場でさまざまな混乱を引き起こしている。この混乱の原因として、NTが正しく測定されていないということと、NT肥厚の背景にある病態に対するわれわれ産科医の理解不足がある。医療者がNTについての正しい理解がなければ妊婦に正しい説明ができない。本稿ではNTについての理解を深めるための解説と、欧州の組織団体であるFetal Medicine Foundation（以下、FMF）が提供しているNT測定法について紹介する。FMFではNTの測定に際してはライセンス取得を求めており、インターネット上（<http://www.fetalmedicine.com/fmf/>）で講義を受講してからNTを測定した超音波画像をメールでFMFに提出して合格すれば、ライセンス認証と同時に胎児染色体異常のリスクアセスメントのためのソフトウェアを無料で供与している。なおNT

の本邦における位置づけとNT肥厚がみつかったときの対応については、日本産科婦人科学会の「出生前に行われる検査および診断に関する見解」¹⁾「産婦人科診療ガイドライン産科編2011」²⁾に記載があるので、そちらを参照願いたい。

NTについて

NTとは妊娠初期の胎児を超音波検査で観察する際、後頸部に存在する低エコー域のことである。NTはすべての胎児に認められる。言い換えれば、NTのない胎児は存在しない。そしてNTは通常妊娠中期になると消失する。一部の例では、妊娠初期にみられたNTの肥厚が妊娠中期にはcystic hygromaや胎児水腫に進行する症例も存在するが、多くのNTの肥厚症例は妊娠中期に消失する。このことは妊娠12週でNTが5.0mmの症例が、妊娠16週にNTが消失していたとしても21トリソミーの可能性があるということを意味する。NTは1992年にNicolaidisらが妊娠初期の胎児の後頸部浮腫（透明帯）の厚さと21トリソミーの発生頻度に正の相関がみられることを報告して以来、染色体異常児のスクリーニング法として欧米で急速に広まった検査項目である。欧米諸国では、今やNTは母体血清マーカー検査とともに

◆ Clinical view ◆

Measurement of Nuchal translucency

Daisuke FUJITA

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

ダウン症胎児のマスクリーニングの方法として位置づけられている。母体年齢だけを基準に羊水検査などを実施するとすべての21トリソミー妊娠の約30%が検出されるだけであるのに対して、母体年齢とNTを組み合わせることによって75～80%の検出率となり、さらに妊娠初期の母体血清マーカー（ここではfree β HCGとPAPP-A : pregnancy-associated plasma protein-A）や他の超音波マーカー（鼻骨の有無、静脈管の逆流の有無、顔面角、三尖弁逆流の有無）などを加えると、それぞれ90%、98%の検出率となる。本邦で実施されている母体年齢と妊娠中期の母体血清マーカー（トリプルマーカーやクアトロマーカー）の組み合わせでは、65～70%の検出である（表1）。1980年代より欧米では妊娠中期にトリプルマーカーやクアトロマーカーを用いた21トリソミーのスクリーニングが行われていたが、2000年以降は妊娠初期の高度なスクリーニング法を用いて21トリソミーのスクリーニングが全妊婦を対象に提供されている。本邦ではこうした積極的なスクリーニングを実施している施設はごく一部にすぎない。

FMFで紹介されているNTの測定法³⁾

FMFで紹介されているNTの測定法について

詳しく解説する（図1）。

1) 妊娠11週0日から13週6日で測定する

NTを測定する週数は妊娠11週0日から13週6日で、胎児の頭殿長（CRL）であれば45～84mmでなければならない。NTは妊娠9週でも、妊娠15週でも確認できるが、FMFが提供する妊娠初期のトリソミー（21番、18番、13番）のリスクアセスメントの計算式は、この範囲の週数あるいはCRLでないとリスク算出されないようになっている。本邦で採用されているCRLの日本人の基準値では40mmで妊娠11週1日相当、43mmで妊娠11週3日相当、それ以上の基準値は示されていない⁴⁾。したがって、本邦では11週0日でFMFが勧めるNTを評価しようとしてもCRLが45mmに満たない可能性がある。

2) 胎児の正中断面とニュートラルポジション

NTを測定するときは胎児の正中断面を得られなければならない。またCRLの測定は胎児頭部と脊椎が同一直線上に並ぶニュートラルポジションにいたときに計測しなければならない（図2）。胎児頸部が伸展し過ぎているとNTの測定値は実際より大きく、逆に頸部を屈曲しているとNTの測定値は実際よりも小さくなる。NTの測定値が不正確であるとトリソミーのリ

表1 21トリソミーのスクリーニング法による検出率（偽陽性率5%）

スクリーニングの時期	スクリーニング法	検出率 (%)
妊娠初期 11w0d - 13w6d	母体年齢(MA)のみ	30
	MA + NT	75-80
	MA + NT + 初期血清マーカー	90
	MA + NT + 初期血清マーカー + 他の超音波マーカー	98
妊娠中期 15w0d - 18w0d	MA + 中期血清マーカー(トリプルマーカー)	65
	MA + 中期血清マーカー(クアトロマーカー)	70

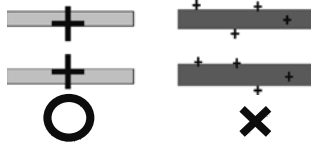
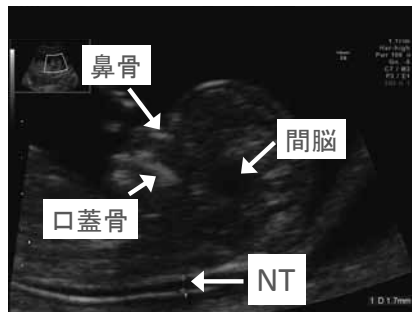
NT: Nuchal translucency

初期血清マーカー: free β HCGとPAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein-A)

中期血清マーカー: トリプルマーカー (AFP, free β HCG, uE3)

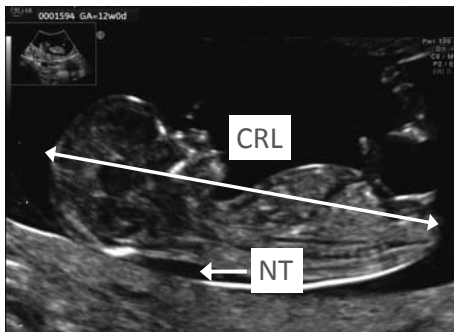
クアトロマーカー (AFP, free β HCG, uE3, inhibin A)

他の超音波マーカー: (鼻骨の有無、静脈管の逆流の有無、顔面角、三尖弁逆流の有無)



Kipros H. Nicolaides . The 11-13 weeks scan . Fetal Medicine Foundation, London 2009

図1 NTの測定法



正中断面：鼻骨と口蓋骨と間脳がみえる断面のこと。
ニュートラルポジション：胎児頭部と脊椎が同一直線上に並ぶポジションでCRLを測定する。

図2 正中断面・ニュートラルポジション

スクが大きく変わってくるので注意が必要である。正中断面とは図1にあるように鼻骨と口蓋骨と間脳がみえる断面であって、脈絡叢や眼窩、頬骨がみえる断面は正中断面ではない。また胎児頸部の水平断でNTを測定している写真を散見するが、FMFではそのような測定法は定義されていない。

3) 画像の拡大は、胎児頭部と上胸部がスクリーン全体を占めるように設定する

画面いっぱいに胎児頭部と胸部を拡大してNTを測定する。またNTを計測するにあたり

- ① 11-13*週 CRLは 45 - 84 mm
- ② 正中断面 かつ Neutral position
- ③ 胎児頭部と上胸部が画面全体が占める。キャリパーは0.1mmの動きに対応
- ④ 最大厚を計測
- ⑤ 胎児皮膚と羊膜を鑑別する。
- ⑥ On to ON ・ ゲインを下げる。
- ⑦ 2 回以上計測し、最大値を記録
- ⑧ 臍帯巻絡は上下の平均をとる。

0.1mmといったわずかなキャリパーの動きに対応しなければならない。

4) 皮膚と頸椎表面の軟部組織の間のNTの最大厚を測定する

NTの測定は最大厚を測定し、リスク計算式に代入する必要がある。

5) 胎児皮膚と羊膜を鑑別することは重要である
このことは非常に重要である。なぜならNTの肥厚があるということで精査紹介されてきたなかで、誤って胎児の皮膚と羊膜の間を測定してNTの肥厚と診断される例があるからである。羊膜は妊娠15週以降には絨毛膜と接して区別がつかなくなるが、NTを測定する11週0日から13週6日においては羊膜は絨毛膜とは分離しており、羊膜のなかに胎児が確認されるはずである。もし羊膜が確認されなければ羊膜索症候群に注意する。

6) NTを定義するライン上にキャリパーを置かなければならない (図1左下)

キャリパーの横棒を、NT内でなく境界線に同化してみえなくなるような部位に置いて測定する。また境界をはっきりさせるために超音波の輝度を下げるように調節する。

7) スキャン中は2回以上測定を行い、最大測定値を記録しなければならない

8) 臍帯の頸部巻絡がある場合はその上下を測定し平均を取る

約5%の頻度で胎児の頸部巻絡が確認される。このときは頸部巻絡の上下のNTを測定しその平均値をとる。

以上のようにFMFが示すNTの測定には厳格なルールが定義されている。経膈法で測定するか経腹法で測定するかは問われていないが、一般的には経腹超音波で測定する方が測定しやすい。またNTの正確な測定は、時間的に制限のある妊婦健診の超音波では困難であるため、別に時間を設けて行うべきである。FMFのライセンスは多くの国で事実上の標準的な資格となっており、日本ではイアンドナルド超音波講座でレクチャーされている。2011年11月時点で本邦においてFMFのNTライセンスを取得しているのは40人である。しかし、その資格を更新(1年ごとに更新が必要)しているのは、そのなかのわずか10人である。FMFの資格取得について具体的に解説すると、まずFMFのホームページ(<http://www.fetalmedicine.com/fmf/>)にアクセスし、登録IDを受け取る。そしてインターネット上で「The 11-13 weeks scan」という項目(日本語訳つき)のonline education(2~3時間程度)を受講する。その後に自分で撮影・測定した3枚のNTの写真をメールで提出しFMFの審査を受ける。可否の結果は1週間程度(早ければ当日)でメール通知され、ホームページ上で確認できる。合格するとリスク計

算式のソフトとライセンスがもらえる。外国人との英語でのやり取りは一切なく、すべてホームページ上の機械的な操作で完結できる。

おわりに

NTの測定方法は正確な測定法が普及していないためのトラブルが多い。測定してNTの数値を妊婦に告げるのであれば、必ず正確な測定方法をとるべきである。NTの肥厚はトリソミーのリスクや心奇形のリスクを上昇させるが、正常の胎児も数多く存在することを忘れてはならない。筆者は、NTが8mmの胎児で妊娠中期にNTが消失し、羊水検査や胎児超音波検査で異常を認めず出生後も順調に経過している症例を経験している。NTに関する誤った情報や測定で多くの妊婦が悲しみ、なかには正常胎児が人工妊娠中絶されるケースも依然として存在する。NT測定の意味について自らが理解し正確な測定能力を取得することが求められる。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会：出生前に行われる検査および診断に関する見解。日本産科婦人科学会，2011。
(http://www.jsog.or.jp/ethic/H23_6_shusseimae.html)
- 2) 日本産科婦人科学会：CQ106 NT (nuchal translucency) が認められたときの対応は？産婦人科診療ガイドライン産科編 2011。日本産科婦人科学会，p54-58, 2011.
- 3) Kipros HN：The 11-13 weeks scan. Fetal Medicine Foundation, London, 2009.
- 4) 日本超音波医学会：超音波胎児計測の標準化と日本人の基準値。日本超音波医学，30：415-430, 2003。
(<http://www.jsom.or.jp/committee/diagnostic/pdf/taiji.pdf>)

今日の問題

分娩第3期の積極的管理の意義とその方法

和歌山県立医科大学産科婦人科学教室 城 道久

はじめに

胎児は陣痛発来とともに産道を下降し、さまざまなストレスを受けながら外界の世界へ至る。これが分娩第1・2期である。第2期までは胎児にとって危機的な状況であるが、臍帯を切断された時点でひとまず脱出する。しかし、母体は第3期以降にもPPH (postpartum hemorrhage, 産後出血) という危機的な状況にさらされる可能性がある。分娩という戦いは児を娩出した後も続く。アジアやアフリカでは母体死亡原因の30%がPPHである¹⁾。

PPHへ対応するための指針が「産科危機的出血への対応ガイドライン」²⁾として発表された。PPHは正常経過をたどった妊産婦でも起こり得る事象であり、当ガイドラインは分娩にかかわる医療従事者にPPHへの対応のあり方を改めて指し示したものである。

では、PPHを予防することは可能か？ 多くの産科医が経験するように、経陰分娩で500ml以上、帝王切開で1000ml以上のPPHはある一定の確率で起こり得る。過去5年間に当院で満期に経陰分娩となった単胎1649例の分娩時出血量の内訳

を表1に示す。1000ml以上の出血は9.3%にみられ、自然経陰分娩より有意に吸引分娩にPPHが多くみられた。日本産科婦人科学会周産期委員会によると、単胎経陰分娩の出血量の90パーセンタイルは800mlであったと報告している³⁾。

PPHを完全に予防することは不可能である。しかし、PPHの割合を減少させる方法については示されている。それが「分娩第3期の積極的管理」(active management of the third stage of labor, AMTSL)である。今回は「分娩第3期の積極的管理」の意義とその方法について述べる。

分娩第3期の積極的管理とは？

PPHの原因の多くが子宮弛緩である。胎盤娩出後子宮収縮が起こり、胎盤剥離面の血管が収縮し止血される。しかし、この子宮収縮が不良の場合、子宮内を流れる血液が大量に流出する。分娩時期に子宮らせん動脈を流れる血液量は600ml/分とされ⁴⁾、弛緩によりこの血液が瞬く間に流出する。第3期を短縮させ子宮収縮を促す処置を行い、弛緩出血を予防することが「分娩第3期の積極的管理」の目的である。

具体的な「分娩第3期の積極的管理」について表2に記載する^{5,6)}。目的は胎盤剥離を促すことで分娩第3期を短縮し、子宮収縮を薬剤で促すことである。

子宮収縮剤の種類と投与法を表3に示す^{5,6)}。一般的に選択される薬剤はオキシトシンとエルゴメトリンである。前者は筋肉注射、点滴投与どちらも可能であり、基本的に禁忌はなく副作用も少ない。後者は血圧上昇作用があるため、

表1 当院における分娩時出血量と分娩方法
(2006.1.~2010.12.)

出血量	総 計	吸 引	自然経陰	p 値
	n=1,649	n=156	n=1493	
>500mL	629(38.1%)	94(60.2%)	535(35.8%)	p<0.001
>1,000mL	153(9.3%)	37(9.3%)	116(7.8%)	p<0.001
>1,500mL	42(2.5%)	14(9.0%)	28(1.9%)	p<0.001

◆Current topic◆

Active management of the third stage of labor, its significance and method

Michihisa SHIRO Department of Obstetrics and Gynecology, Wakayama Medical University

表2 分娩第3期の積極的管理の具体的な方法^{5,6)}

1.	臍帯を適切な力で牽引し胎盤を娩出する Controlled cord traction.
2.	子宮収縮剤を投与する Administration of uterotonic agents.
3.	胎盤娩出後、子宮底をマッサージする Uterine massage after delivery of the placenta.

表3 子宮収縮剤の種類と投与方法^{5,6)}

薬 剤	量	投与方法
オキシトシン	10 単位	筋肉注射
	20～40 単位	輸液 1,000mL に溶解し 150mL/h で点滴
エルゴメトリン	0.2mg	筋肉注射

妊娠高血圧症候群や母体心疾患例には使えない。その他の副作用として悪心・嘔吐も挙げられる⁷⁾。海外ではミソプロストール400～600 μ gの母体経口投与も行っているが⁵⁾、日本では子宮収縮目的での使用は認められていない。当院では子宮収縮剤としてエルゴメトリンを使用し、妊娠高血圧症候群を認める場合は状況によりオキシトシンを使用している。

分娩第3期の積極的管理の有用性—RCT

(randomized controlled trail) による評価—

分娩第3期の積極的管理に関し、Jangstenら⁸⁾が報告したRCTの論文内容を紹介する。

RCTでは積極的管理群 (n=810) と待機群 (n=821) に分類され解析が行われた。積極的管理群では①胎児娩出後にオキシトシン10単位を静注、②臍帯牽引、③胎盤娩出後の子宮底マッサージを行った。待機群では①胎児娩出後に生理食塩水2mlを静注、②臍帯は牽引せず胎盤は自然に娩出、③胎盤娩出後の子宮底マッサージを行った。

結果は分娩時出血量[535±414.5ml vs. 680±486.7ml, $p<0.001$]、出血量1000ml以上[n=82 (10%) vs. n=138 (16.8%), $p<0.001$]に有意差を認めた。輸血施行の割合[n=18 (2.2%) vs. n=23 (2.8%), $p=0.528$]に差は認めなかったが、輸血量[2.11±0.47単位 vs. 3.13±1.69単位, $p=0.013$]に有意差を認めた。同様のRCTでも積極的管理群が分娩時出血量が少ないと報告している⁷⁾。

ICM/FIGO⁵⁾、SOGC Clinical Practice Guidelines⁶⁾、Cochrane Database Systematic Review⁷⁾においても分娩第3期の積極的管理を推奨している。とくに発展途上国では輸血システムが不十分なため、PPHを可能な限り回避するためにも分娩第3期の積極的管理は必須であると考えられる。

しかし、分娩第3期の積極的管理はすべての分娩事例で行われている訳ではない。日本国内でも対応は施設により異なる。第3期の積極的管理を行うかは各施設内での検討によるところである。

おわりに

周産期管理の進歩により日本における周産期母体死亡例は激減した。しかし、現在でも産後大量出血に伴う母体死亡例は存在し、PPHは妊娠婦にとって生命を脅かす事象であることに変わりはない。PPHをどのように予防すべきか、子宮収縮剤の新規薬剤等を含め、今後の研究と議論が待たれる。

参考文献

- 1) Khan K, Wojdyla D, Say L, et al. : WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*, 367 : 1066-1074, 2006.
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 日本周産期・新生児学会, 他 : 産科危機的出血への対応ガイドライン. 2009.
- 3) 日本産科婦人科学会周産期委員会 : 周産期委員会報告. 日産婦会誌, 61 : 1543-1567, 2009.
- 4) Rajan PV, Wing DA : Postpartum hemorrhage: evidence-based medical interventions for prevention and treatment. *Clin Obstet Gynecol*, 53 : 165-181, 2010.
- 5) Lalonde A, Daviss BA, Acosta A, et al. : Postpartum hemorrhage today: ICM/FIGO initiative 2004-2006. *Int J Gynaecol Obstet*, 94 : 243-253, 2006.
- 6) SOGC Clinical Practice Guidelines : Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*, 108 : 258-267, 2010.
- 7) Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S : Active versus expectant management in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 3 : CD000007, 2009.
- 8) Jangsten E, Mattsson L-Å, Lyckestam I, et al. : A comparison of active management and expectant management of the third stage of labour: a swedish randomized controlled trial. *BJOG*, 118 : 362-369, 2010.

会員質問コーナー Q&A

242 鉗子分娩

回答／井上 貴至

Q: 鉗子分娩の手技について教えてください。
(滋賀県, A. H.)

A: 鉗子分娩は危険というイメージがあり、最近では施行する産科医も少なくなっているのが現状です。しかし、**適応・要約を遵守すれば安全に行える手技**であり、吸引分娩より牽引力は勝り、帝王切開術より迅速に児を娩出することが可能です。産婦人科診療ガイドライン産科編2011(CQ406)では適応・要約、注意事項が記載されています。

鉗子分娩の思いつきはすでにヒポクラテスに始まり、今日の産科鉗子の前身として明らかに残っているのはシャンベルラン(1580年)の発明した鉗子とされています。その後18～19世紀にかけてさまざまな鉗子(Smellie, Simpson, Kielland)が考案され今日に至っています。わが国に産科鉗子が紹介されたのは18世紀後半のことで、実物がもたらされるのは1859年、シーボルトが娘のためにもってきたといわれています¹⁾。

最も多く使用されるのはNaegele(ネーゲル)鉗子またはこの改良型ですのでこの鉗子手技について説明します。①内診を入念(**先進部、高さ、縫合の向き**)に行ったのち鉗子を挿入するに先立ち両葉の接合を確

かめる(鉗子の擬持)。②鉗子の挿入は左葉から始める。右手の4指または示中2指を児頭と母の左側陰壁の間に深く挿入する。そして指掌面を児頭に密着させ、左手をもって鉗子左葉を執筆状にもち、垂直に垂れ、匙部先端を内手掌面と児頭の間に挿置する。次いで、内手の拇指を鉗子肋の下縁にあてがい、ほぼ鉗子自身の重みを利用し内手拇指で送り込むように挿入する。匙部の窓が前庭内に入るところに左手でもった把柄部を徐々に下方へ移すとともに、内手の拇指を鉗子肋の外側に移し、さらに挿入することにより鉗子は母体正中面で水平の位置にくる。このとき匙部先端は内手掌に沿い、児の耳介上を横切り、目の外側を経て下顎に達する。③同様に右葉を挿入。挿入が終われば接合部は交差し、右葉は必ず左葉の前方(上方)にくる。④試験牽引を行い、児頭の滑脱のないこと、児心音の低下のないことを確認し、接合を解除する。⑤陣痛発作とともに再度接合し、右手の示中2指をフォーク状に開いて把柄の上方から左右の鉤にかけ、他の3指をもって把柄を握り、左手の示指を把柄の下方から左右両匙間の間に挿入し、他の4指をもって右手と

もに把柄を軽く握る。肘関節を強く曲げ、**手腕関節と上腕筋の力のみによって牽引を行う**。牽引の方向は自然分娩における児頭の下降運動に一致して変化させる。つまり児頭大横径が坐骨棘間線より上方では後下方(第1位)、棘間線をすぎ骨盤狭にすれば水平(第2位)に引く。児頭が骨盤底に達して会陰に膨隆するようになって以後は前上方(第3位)に引く。⑥児頭娩出直前、鉗子の抜去前に十分な会陰切開を施し、鉗子の接合を解き、まず右手をもって右葉の柄を握り、母の左鼠径部に向かって挙上し、ここで柄を再び正中線に向かって移しつつ弧を描いてその匙部を抜き去る。次いで、同じく右手をもって左葉の柄を握り右葉同様に抜き去る。その後の分娩は自然分娩と同じである。

以上が前方後頭位における鉗子分娩の手技です。NRFSで急速遂娩のときは急いで牽引しがちですが**焦る心をおさえゆっくりと牽引**することが大切です。

筆者の実践している手技を述べました。実際に運用する際にはガイドラインにある適応・要約、注意事項を遵守して下さい。

参考文献

- 1) 杉立義一：お産の歴史—縄文時代から現代まで(集英社新書)。集英社、東京、2002。

243 Deep infiltrating endometriosis (DIE) について

回答／楠木 泉

Q: 最近deep infiltrating endometriosisという用語を目にしますが、これについて教えてください。

（京都府，S.T.）

A: Deep infiltrating endometriosis (DIE) は、子宮内膜症組織が腹膜から5mm以上深く広がる病態¹⁾、直腸腔中隔、腔壁、仙骨子宮靱帯、尿管、膀胱、直腸などに浸潤していきます。直腸子宮内膜症、膀胱子宮内膜症、尿管子宮内膜症はそれ自体が単独で存在することはまれで、通常、DIE病変が直腸腔中隔、膀胱腔中隔、仙骨子宮靱帯などに浸潤して結節を形成し、ダグラス窩を閉鎖します。病理学的にはDIEの結節は内膜症組織を取り囲む線維筋過形成（fibromuscular hyperplasia）を形成するという特徴があります。すなわち、内膜症の腺組織と間質が隣接した筋組織に浸潤し、平滑筋は線維化して腺筋症類似の結節を形成します²⁾。そのため、DIEは病因論、あるいは病態生理学上、通常の子宮内膜症と異なる可能性が指摘されています。また腹膜表面の内膜症組織に比べて神経線維が多く含まれることが報告され、強い疼痛症状との関連が示唆されます。

DIEを有する患者は月経痛、性交痛、排便痛などの慢性骨盤痛と不妊を訴えることが多く、さらに、尿管、膀胱、直腸などの骨盤内臓器に浸潤する場合には、排尿痛、排便痛、尿管閉塞から水腎症など、それぞれの臓器特有の症状が発症します。DIEの治療方針は、疼痛症状を改善しQOLを向上させ妊孕性を保持することにあります。そのためには適切なDIEの診断が必要となります。

DIEの診断には、経膈超音波、MRI、CTを行います。しかし、嚢胞形成よりも結節を形成することが多いことから画像診断は困難です。内診所見、直腸診などの理学的所見が重要となります。また他臓器所見の検索として、直腸への浸潤が疑われる場合は注腸や直腸鏡、尿管、膀胱に浸潤が疑われる場合には膀胱鏡、尿管造影が必要です。

最終的な診断は術中所見により行います。手術はもっぱら腹腔鏡下に行います。手術目標は内膜症組織の可及的除去です。直腸浸潤例では、筋層まで深く及ぶ場合には低位前方切除術が必要となることがあります。膀胱浸潤例では、膀胱部分切除術、尿管浸潤例は尿管切除術、あるいは膀胱尿管新吻合術が必要と

なります。通常これらのDIEは、同時に病変が直腸腔中隔、膀胱腔中隔、仙骨子宮靱帯などに浸潤しダグラス窩閉鎖を伴うため、正確な癒着剥離とこれらの病巣除去が必要になります。

子宮内膜症の進行期分類にはASRM分類が使用されていますが、DIEの進行期分類にはENZIAN分類が提唱されています³⁾。これは2005年に提唱されたDIEに対する後腹膜領域の内膜症の広がりによって焦点を置いた分類で、病変の存在部位と広がりを異なる指標で評価する方法です。この意味でASRM分類よりもより臨床に即していると考え、その適応が課題となっています。

参考文献

- 1) Koninckx PR, Meuleman C, Demyere S, et al.: Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril*, 55: 759-765, 1991.
- 2) Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G, et al.: Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 11: 153-161, 2004.
- 3) Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, et al.: ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. *Zentralbl Gynakol*, 127: 275-281, 2005.

投稿規定

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（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会の事項、学術集会シンポジウム記録、一般演題抄録および記事、座談会、随筆、その他）。

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

3. 論文の受理

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

4. 論文の著作権について

論文の著作権は、近畿産科婦人科学会に所属する。

5. 論文の掲載

論文は、印刷雑誌およびオンラインジャーナルに掲載する。

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

6. 論文作成

論文は和文または英文とする。

原著、総説、臨床研究、診療、症例報告の論文作成には次の諸点に留意されたい。

1) 和文論文の場合

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

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

また、症例について記載する際には、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、所属（公式に定められた英訳名）、Abstract（200語以内）、Key words（5語以内）、Introduction、Materials and Methods、Results、Discussion、References、Figure Legends、Table Legendsの順に記載し、別に図表と800字以内の和文抄録を同時に提出すること。

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

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

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

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

5) 参考文献：本文中では、参考箇所の上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，それが無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. 学術集会および研究部会記録投稿形式

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) 研究部会記録

a. 投稿形式は，原則として記録であるが，著者の希望が異なるので形式は世話人が決定する。

b. 掲載料は投稿規定に定めるところによる。

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

8. 短報作成

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

2) 掲載料は投稿規定に定めるところによる。

9. 校 正

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

10. 別 冊

別冊の希望部数は著者校正の際に，校正紙に朱書のこと。

11. 掲載料

投稿料，掲載料は無料である。しかし，下記に対しては実費を申し受ける。

1) 特別掲載は全額著者負担

2) 表組み，写真版，図・スケッチ，原色版，特別印刷などの費用

3) 本誌6頁以上の超過頁

4) 別冊代およびその郵送料（電子メールによるPDFファイル送信は無料）

5) 学術集会シンポジウム記録

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

6) 研究部会記録

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

これらの費用は論文が掲載されたときに徴集する。

12. 論文原稿の掲載順位，体裁等について

これについては，編集委員会に一任する。

13. 論文原稿送付について

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

14. 原稿送付先

原稿は書留便で下記宛に送付のこと。

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14

近畿地方発明センタービル

「産婦人科の進歩」編集室

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

15. 投稿規定の改定

投稿規定の改定は，そのつど編集委員会によって行う。

改定：昭和58年6月1日改定

昭和61年7月16日改定

平成4年2月23日改定

平成10年5月24日改定

平成13年12月13日改定

平成14年12月12日改定

平成15年12月11日改定

平成22年2月10日改定

「個人情報の保護に関する法律」施行に関連するお知らせ

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

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

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

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

平成24年2月1日

近畿産科婦人科学会編集委員会

委員長 小林 浩

電子ジャーナルのご案内

「J-STAGE」(科学技術振興事業団)

掲載内容	53 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 ヶ月後予定
費用	無料
閲覧	入会等手続き なし 直接 http://www.jstage.jst.go.jp/browse/sanpunosinpo/-char/ja へアクセス 全文閲覧には, 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
アーカイブ	53 巻以前のアーカイブが公開されています. http://www.journalarchive.jst.go.jp/japanese

「Medical Online」((株) メテオインターゲート)

掲載内容	50 巻 1 号以降 原著論文, 臨床研究論文, 総説, 症例報告論文, 診療論文, 学術集会抄録 (一般演題)
掲載画面	目次一覧, 抄録, 全文閲覧用 PDF
公開日	刊行月より約 2 ヶ月後予定
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 (財) 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



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）薬価基準収載

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

（注射用リュープロレリン酢酸塩）

◆効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等は添付文書をご参照ください。

【資料請求先】

▲ 武田薬品工業株式会社 〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号
<http://www.takeda.co.jp/>

(0909)

明日をもっとおいしく

meiji

ほほえみのある明日へ



大切な赤ちゃんの健全な成長を願って、
明治は85年以上にわたって
粉ミルクの研究開発に取り組んでいます。

赤ちゃんとお母さん、そして赤ちゃんをとりまく
すべての人々との間に生まれる“ほほえみ”を
応援していきたいと考えています。

母乳栄養の赤ちゃんの成長をめざす。「母乳サイエンス」

母乳で育つ赤ちゃんと同じように粉ミルクでも元気に育って欲しい。それが、「明治ほほえみ」に込めた変わることのない願い。明治は、大規模な「母乳調査」と赤ちゃんの「発育調査」から、ひとつひとつの成分を母乳に近づけ、母乳栄養の赤ちゃんの成長を目指す「母乳サイエンス」という考えのもと粉ミルクの開発に取り組んでいます。



お母さま方からご協力いただいた大切な母乳

母乳調査・研究

4,000人以上のお母さま方にご協力いただいた母乳を研究し、成分を母乳に近づけています。

発育・哺乳量・便性調査

延べ200,000人以上の赤ちゃんの発育を見つめながら改良を積み重ね、「明治ほほえみ」は母乳栄養の赤ちゃんに近い発育が得られる粉ミルクとなっています。



明治の粉ミルクには、計量のしやすさや
溶けの良さ、そしてキューブタイプの粉ミルク
(世界初[※])などミルク作りをサポートするための
アイデアが生きています。また、「赤ちゃん相談室」や
「ほほえみクラブ」などを通して、これからも育児を応援
していきます。

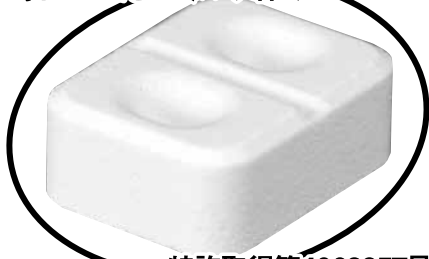
粉ミルクは、赤ちゃんの
生命、成長に関わる大切な
ものです。明治では、なにより
も安心をお届けしたいとの願いから、
徹底した品質管理に努めています。



お母さんの力になりたい。「育児サポート」

信頼を築くお約束。「安心・安全」

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



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[®]
850g(顆粒タイプ) ※2007年10月時点



携帯・パソコンから今すぐ入会できます！

※バーコードリーダー未対応機種は、右記URLを入力してください。

携帯から <http://meim.jp/>
パソコンから <http://meih.jp/>

株式会社 明治