

産婦人科の進歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.70 No.1 2018

研 究

■原 著

当院における過去35年間の妊娠絨毛性腫瘍の検討	吉水 美嶺他	1
当科における子宮頸部円錐切除術施行症例の臨床的検討	鹿庭 寛子他	11
当院において過去5年間に子宮頸部円錐切除術を行った399例の検討	福山 真理他	17

■症例報告

帝王切開術後に発症し、摘出子宮で子宮型羊水塞栓症と診断し得た1例	小谷 知紘他	24
妊娠後期に羊水過多症を呈し、児がSturge-Weber症候群であった1例	和田あずさ他	31
右卵巢腫瘍を合併し、比較的早期に発見された虫垂由来腹膜偽粘液腫の1例	横田 浩美他	37
右鼠径ヘルニア嚢内転移をきたした未分化子宮肉腫の1例	鈴木 敦子他	44

臨 床

■臨床の広場

生殖医療におけるアロマターゼ阻害剤の現況	林 正美, 大道 正英	52
----------------------	-------------	----

■今日の問題

妊娠とイオン化マグネシウム	岩橋 尚幸	56
---------------	-------	----

■会員質問コーナー

②90 原因不明不妊症の治療	回答／高島 明子	59
②91 胎児超音波スクリーニング	回答／藁谷深洋子	61

学 会

■会告

第138回総会ならびに学術集会 1／関連学会・研究会 2／著作権ポリシー他 4／構成・原稿締切 5

■投稿規定他	63
--------	----

第70巻1号(通巻379号)
2018年2月1日発行

定 価／1,700円(本体)＋税

オンラインジャーナル
(ONLINE ISSN 1347-6742)

J-STAGE
Medical Online

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

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

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

Treatment of gestational trophoblastic neoplasia for the last 35 years

Mirei YOSHIMIZU et al. 1

Clinical outcomes after cervical conization: a retrospective analysis

Hiroko KANIWA et al. 11

An analysis of 399 cervical conization cases in last five years

Mari FUKUYAMA et al. 17

■CASE REPORT

A case of DIC preceding amniotic fluid embolization that occurred after cesarean section and diagnosed by pathological findings in a resected uterus

Chihiro ODANI et al. 24

A case of Sturge-Weber syndrome whose mother presented with hydramnios in the third trimester pregnancy

Azusa WADA et al. 31

A case of pseudomyxoma peritonei originating from an appendiceal mucinous tumor that was incidentally diagnosed during laparoscopic surgery for an ovarian cystic mass

Hiromi YOKOTA et al. 37

Metastasis of an undifferentiated uterine sarcoma to an inguinal hernia sac : a case report

Atsuko SUZUKI et al. 44

～学会へのお問い合わせ先～

近畿産科婦人科学会事務局

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センタービル

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

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

E-mail : kinsanpu@chijin.co.jp

あすか製薬の 子宮内膜症関連医薬品

劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準収載

LH-RH^{注2)}誘導体 マイクロカプセル型徐放性製剤

リュープロレリン 酢酸塩

注射用キット1.88mg・3.75mg「あすか」

(注射用リュープロレリン酢酸塩)

新発売

処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準収載

子宮内膜症治療剤

ジェノゲスト錠1mg「KN」

(ジェノゲスト錠)

新発売

処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準収載

子宮内膜症治療剤

ジェノゲストOD錠1mg「KN」

(ジェノゲスト口腔内崩壊錠)

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

注2) LH-RH:黄体形成ホルモン放出ホルモン

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意、効能・効果に関連する使用上の注意、
用法・用量に関連する使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。



(資料請求先)

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

武田薬品工業株式会社

大阪府中央区道修町四丁目1番1号

2017年6月

第138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138回近畿産科婦人科学会学術集会について、下記のとおりご案内申し上げます。
多数の演題のご応募ならびにご参加をお願い申し上げます。

平成30年度近畿産科婦人科学会 会長 赤崎 正佳
学術集会会長 松村 謙臣

記

会 期：平成30年6月9日（土）、10日（日）

会 場：リーガロイヤルNCB

〒530-0005 大阪市北区中之島6丁目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30年2月10日（土）

講演要旨をメール添付でお送りください。

演題募集期間：ホームページの [演題募集要項](#) は11月1日（水）～2月10日（土）まで公開。

＜お願い＞

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

※本学術集会では一般演題の中から優れた発表に対して、優秀演題賞を授与します。

一般演題申込先：〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2

近畿大学医学部産科婦人科学教室

担当：辻 勲

TEL：072-366-0221

FAX：072-368-3745

E-mail：i-tsuji@med.kindai.ac.jp

【関連学会・研究会のお知らせ】

第18回近畿産婦人科内視鏡手術研究会
— Kinki Society for Gynecologic Endoscopy —

日 時：平成30年2月4日（日）10：00～17：30

会 場：梅田スカイビル スペース36L（タワーウエスト36階）

〒531-6023 大阪市北区大淀中1-1

TEL：06-6440-3901

URL：http://www.skybldg.co.jp/convention/

参加費：1,000円

年会費：3,000円（過年度未納分は研究会当日に徴収させていただきます）

入会金：2,000円

学会参加証明、受講証明の登録のため、e医学会カードをご持参ください。

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。

今回の特別講演は、がん研有明病院の金尾祐之先生によるご講演を、ランチョンセミナーは大阪中央病院の松本 貴先生によるご講演を予定しております。

また、「内視鏡手術ビデオアワード」が新設され、手術スキル・編集技術・手術マネージメントを評価し、最優秀者の表彰・講演を行います。

奮ってご参加くださいますようお願いいたします。

理事長

いとう女性クリニック

伊藤将史

第18回研究会長／事務局

吹田徳洲会病院

梅本雅彦

E-mail：m.umemoto@tokushukai.jp

TEL：06-6878-1110

【関連学会・研究会のお知らせ】

日本アンドロロジー学会 第37回学術大会
 パパをめざして—Uro, Gyne, ARTがお手伝い—
 —The 37th Annual Meeting of the Japan Society of Andrology—

(共同開催)

精子形成・精巣毒性研究会

日 時：平成30年6月15日（金），16日（土）
 会 場：ラ・スイート神戸オーシャンズガーデン

一般演題募集期間：

平成29年12月1日（金）～平成30年1月31日（水）

日本アンドロロジー学会第37回学術大会 会長
 兵庫医科大学産科婦人科学講座主任教授 柴原 浩章

大会事務局 兵庫医科大学産科婦人科学講座

TEL：0798-45-6481

運営事務局 株式会社日本旅行神戸支店

TEL：078-371-2810

E-mail：andrology17@nta.co.jp

<http://andrology.wordmiki.com/index.html>

【近畿産科婦人科学会の著作権ポリシーについて】

会員各位

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

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

近畿産科婦人科学会
編集委員会
委員長 松村 謙臣

【著作物への複写権等委託済表示】

本誌は複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会（JAC）に委託しています。

著作権法で定められた例外を除き、本誌の無断複製は禁止されています。複写を希望される場合は事前にJACの許諾を受けてください。

一般社団法人学術著作権協会（JAC）
〒107-0052東京都港区赤坂9-6-41乃木坂ビル
Fax：03-3475-5619 Email：info@jaacc.jp

公益社団法人日本複製権センターと包括複写許諾契約を締結している企業等法人の場合、社内利用を目的とした複写については許諾を得る必要はありませんが、社外頒布を目的とした複写については許諾が必要です。

ただし、転載・翻訳等に関しては、直接「産婦人科の進歩」編集室へお問い合わせください。

近畿産科婦人科学会
編集委員会
委員長 松村 謙臣

〈第70巻 2018年〉

「産婦人科の進歩」誌 構成・原稿締切日等のご案内

	70巻1号(2月1日号) ・論文	2号(5月1日号) ・論文 ・春期学術集会プログラム ム・抄録	3号(8月1日号) ・論文	4号(9月15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 ム・抄録 ・学会賞論文公募 ・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	8月10日
投稿論文	8月1日	10月10日	1月10日	—
学術集会記録 研究部会記録 座談会記録 他				6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	12月20日	3月20日	6月20日
学術集会 プログラム抄録		2月末日		6月末日
常任編集委員会 開催日	9月下旬	12月中旬	3月下旬	—

※投稿論文の締切日は目安です。
 投稿に際しましては、投稿規定をご一読のうえ、必要書類とともにお送りください。
 ご論文受付後の修正依頼は、常任編集委員会での審議後にお送りいたします。
 内容によっては審査に時間がかかり、掲載が遅れる可能性あることをご了承ください。
 特別掲載は受理希望の2ヵ月前までにご投稿ください。

【原 著】

当院における過去35年間の妊娠絨毛性腫瘍の検討

吉 水 美 嶺, 濱 西 潤 三, 近 藤 英 治, 伊 尾 紳 吾
千 草 義 継, 谷 洋 彦, 松 村 謙 臣, 小 西 郁 生

京都大学大学院医学研究科器官外科学講座婦人科学産科学

(受付日 2017/5/23)

概要 妊娠絨毛性腫瘍 (gestational trophoblastic neoplasia; 以下GTN) には, 侵入奇胎, 絨毛癌, 胎盤部トロホプラスト腫瘍, 類上皮性トロホプラスト腫瘍が含まれる。GTNの発生頻度は低く, 日常診療で遭遇する機会は稀である。一般に, GTNは化学療法感受性が高く, 優れた寛解率が示されているが, 一方で手術療法などの集学的治療を要することもある。そこで, 当院で過去35年間に管理を行ったGTNを対象に, 治療方法, 予後について後方視的に検討した。GTNは34例 (侵入奇胎24例, 絨毛癌9例, 胎盤部トロホプラスト腫瘍1例) であった。侵入奇胎24例のうち, 初回治療として単剤化学療法が15例 (63%), 多剤化学療法が7例 (29%) で行われた。初回単剤化学療法を施行した15例中2例で二次化学療法として多剤化学療法が行われた。また7例 (29%) では化学療法とともに手術療法 (子宮全摘出術, 腔壁腫瘍切除術) や選択的動脈塞栓術が行われた。最終的に侵入奇胎24例全例で完全寛解に至った。絨毛癌9例は, 全例で多剤化学療法が行われ, うち6例 (67%) で手術療法も行われた。年代別の予後では1984年以前の3例 (33%) は原病死していたが, 1985年以降の6例 (67%) はすべて完全寛解していた。胎盤部トロホプラスト腫瘍の1例は, 手術療法にて良好な経過をたどった。全GTN34例に対する完全寛解率は91% (31例) と高いが, 初回化学療法を行った症例のうち, 化学療法だけでは寛解に至らず, それ以外の治療法を選択した症例は13例 (38%) であった。GTNは化学療法が著効するが, 症例に応じ, 手術療法を含む集学的治療を選択することが肝要であることが示唆された。〔産婦の進歩70 (1): 1-10, 2018 (平成30年2月)〕

キーワード: 妊娠絨毛性腫瘍, 侵入奇胎, 絨毛癌, 化学療法耐性, 集学的治療

【ORIGINAL】

Treatment of gestational trophoblastic neoplasia for the last 35 years

Mirei YOSHIMIZU, Junzo HAMANISHI, Eiji KONDOH, Shingo IO

Yoshitsugu CHIGUSA, Hirohiko TANI, Noriomi MATSUMURA and Ikuo KONISHI

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

(Received 2017/5/23)

Abstract Gestational trophoblastic neoplasia (GTN) includes invasive moles, choriocarcinomas, placental site trophoblastic tumours (PSTTs), and epithelioid trophoblastic tumors (ETTs). It is rare to encounter these diseases in routine medical practice as they occur infrequently. In general, GTN responds well to chemotherapy, leading to excellent remission rates. However, some cases require multimodal therapy, including surgical treatment. We retrospectively investigated the treatment course and prognosis of patients with GTN treated over the previous 35 years in our hospital. The subjects included 34 patients with GTN (24 with invasive moles, nine with choriocarcinomas, and one with a PSTT) whose clinical data could be gathered. Of the 24 patients with an invasive mole, 15 (63%) received single-agent chemotherapy, and combination chemotherapy was conducted for seven patients (29%), as the first-line therapy. Of the 15 patients who received single-agent chemotherapy, two patients required combination chemotherapy as the second-line chemotherapy. Seven (29%) required chemotherapy together with surgery and/or endovascular treatment. Remission was ultimately achieved for all 24 patients with invasive moles. Combination chemotherapy was selected for

all nine patients with choriocarcinomas, and six (67%) of these patients also underwent surgery. Although three patients (33%) with stage IV choriocarcinomas died of the disease in the early 1980's, remission was achieved for the other six patients (67%). Surgery was selected for the patient with a PSTT, and the patient progressed favourably. Our data indicates that advances in chemotherapy have resulted in complete remission in a high overall percentage of patients with GTN (91%, 31/34 patients). However, multimodal therapy, including surgery, was selected for 13 (38%) patients. These cases suggest the importance of administering multimodal therapy, depending on the individual case. [Adv Obstet Gynecol, 70 (1) : 1-10, 2018 (H30.2)]

Key words : gestational trophoblastic neoplasia, invasive mole, choriocarcinoma, chemotherapy-resistance, multimodal therapy

緒 言

妊娠絨毛性腫瘍（gestational trophoblastic neoplasia；以下GTN）は、絨毛性疾患のうち胞状奇胎を除く、侵入奇胎、絨毛癌、胎盤部トロホプラスト腫瘍、類上皮性トロホプラスト腫瘍に分類されている¹⁾。GTNの罹患率は低下しており、現在われわれが日常診療で取り扱う機会は稀である。GTNの予後は、早期発見、早期治療、化学療法の進歩などにより、近年では高い寛解率が報告されているが、一方で、治療に難渋し集学的治療を要した症例報告も散見される。今回われわれは、当院で加療を行った過去35年間のGTN症例について後方視的に調査を行い、治療方法と予後について検討した。

対象と方法

1980年から2014年の過去35年間に当院で管理を行った絨毛性疾患を診療録から抽出した。さらに、臨床情報が収集可能であったGTN症例を対象とし、年代、年齢、診断、治療方法および転帰について後方視的に検討を行った。各疾患は侵入奇胎、絨毛癌、胎盤部トロホプラスト

腫瘍、類上皮性トロホプラスト腫瘍に分類した。

結 果

当院で管理を行った絨毛性疾患は73例あり、そのうちGTNは34例であった。GTNのうち、侵入奇胎（臨床的侵入奇胎を含む）が24例（71%）、絨毛癌（臨床的絨毛癌を含む）が9例（27%）、胎盤部トロホプラスト腫瘍が1例（2%）であった（表1）。有意差はないものの、当院でのGTNの管理数は1980年代、1990年代に比して2000年代では減少傾向であった（図1）。病巣部位は、臨床情報が収集可能な20例において、子宮病変のみが14例、膣転移2例、肺転移5例、肝転移1例、脳転移1例であった（表2、3）。また詳細な臨床情報が収集可能であった2000年以降の侵入奇胎、絨毛癌の10例をFIGO 2000に基づき分類すると、low risk GTNが8例、high risk GTNが2例であった（表4）。

疾患ごとの治療経過を述べる。侵入奇胎の24例中22例（92%）でメトトレキセートを中心とした化学療法が行われており、初回治療として単剤化学療法が15例（63%）、多剤化学療法が7

表1 GTNに対する治療内容と完全寛解率（数字は症例数）

	全症 例数	化学療法	手術（重複例を含む）			血管内治療	完全寛解率 （症例数）
			子宮摘出	部分肺切除	その他		
侵入奇胎	24	22	7	0	2	2	100%(24)
絨毛癌	9	9	4	2	0	0	67% (6)
PSTT	1	0	1	0	0	0	100%(1)
GTN	34	31	12	2	2	2	91%(31)

PSTT：placental site trophoblastic tumor（胎盤部トロホプラスト腫瘍）

GTN：gestational trophoblastic neoplasia

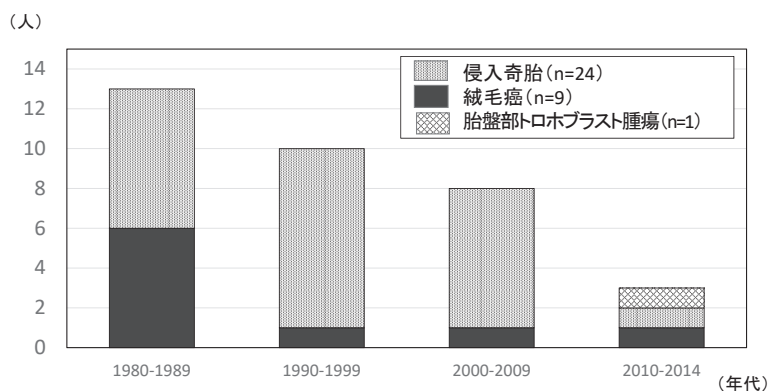


図1 当院における妊娠絨毛性腫瘍（GTN）の総計と年代推移

表2 侵入奇胎24例の臨床経過

年代	症例番号	年齢	子宮外病変	化学療法	手術療法・塞栓術	転帰
1980 ～1984	1	30	肺	MA	—	NED
	2	38	—	MTX	—	NED
	3	46	—	MTX	TAH+BSO	NED
	4	32	—	MTX	—	NED
1985 ～1989	5	29	NR	MA	—	NED
	6	46	NR	MTX	—	NED
	7	53	NR	MTX	TAH+BSO	NED
1990 ～1994	8	38	NR	ETP	—	NED
	9	46	NR	MA	TAH	NED
	10	46	NR	MA	TAH	NED
	11	42	—	—	TAH+LSO	NED
	12	33	—	MA	—	NED
	13	24	—	MTX	—	NED
1995 ～1999	14	26	—	MTX, MEA	—	NED
	15	26	—	MTX	—	NED
	16	25	—	MTX, MEA	—	NED
2000 ～2004	17	33	—	ETP	子宮動脈塞栓術	NED
	18	34	膣	MAC, MEA	動脈塞栓術, 膣壁腫瘍切除術	NED
	19	47	—	—	TAH+BSO	NED
2005 ～2009	20	45	—	MTX	—	NED
	21	51	—	MA	—	NED
	22	50	—	MTX	—	NED
	23	48	肺, 膣	MTX	TAH, 膣壁腫瘍切除術	NED
2010 ～2014	24	53	肺	MTX	—	NED

NR：記載なし，NED：無病生存，MTX：メトトレキセート，ACT-D：アクチノマイシンD，ETP：エトポシド，CPA：シクロフォスファミド，MA：MTX+ACT-D，MEA：MTX+ETP+ACT-D，MAC：MTX+ACT-D+CPA，TAH：単純子宮全摘出術，BSO：両側付属器切除術，LSO：左付属器切除術

表3 絨毛癌9例の臨床経過

年代	症例 番号	年齢	FIGO Stage	子宮外病変	化学療法	手術療法	転帰
1980 ～1984	25	23	IV	脳	MA	—	DOD
	26	48	IV	NR	MA	—	DOD
	27	37	IV	肝	MA, VAB	TAH+BSO	DOD
	28	31	NR	NR	MA	TAH+BSO	NED
1985 ～1989	29	29	NR	NR	あり	—	NED
	30	41	NR	NR	MAC	TAH	NED
1990 ～1999	31	33	III	肺	MAC	肺部分切除術	NED
2000 ～2009	32	29	I	—	MEA	TAH	NED
2010 ～2014	33	43	III	肺	EMA/CO	肺部分切除術	NED

NR：記載なし，NED：無病生存，DOD：原病死，MTX：メトトレキセート，ACT-D：アクチノマイシンD，ETP：エトポシド，CPA：シクロフォスファミド，VCR：ビンクリスチン，BLM：ブレオマイシン，MA：MTX+ACT-D，MEA：MTX+ETP+ACT-D，MAC：MTX+ACT-D+CPA，VAB：VCR+ACT-D+BLM，EMA-CO：ETP+MTX+ACT-D+CPA+VCR，TAH：単純子宮全摘出術，BSO：両側付属器切除術

表4 FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasiaによる分類（2000年以降）

症例 番号	年齢	診断	FIGO risk score	low/high risk	FIGO Stage	化学療法	手術療法	転帰
17	33	侵入奇胎	1	low	I	ETP	子宮動脈塞栓術	NED
19	47	侵入奇胎	2	low	I	—	TAH+BSO	NED
20	45	侵入奇胎	2	low	I	MTX	—	NED
22	50	侵入奇胎	3	low	I	MTX	—	NED
24	53	侵入奇胎	3	low	I	MTX	—	NED
21	51	侵入奇胎	4	low	I	MA	—	NED
32	29	絨毛癌	4	low	I	MEA	TAH	NED
23	48	侵入奇胎	6	low	III	MTX	TAH, 腔壁腫瘍切除術	NED
18	34	侵入奇胎	8	high	II	MAC MEA	動脈塞栓術, 腔壁腫瘍切除術	NED
33	43	絨毛癌	12	high	III	EMA/CO	肺部分切除術	NED

NED：無病生存，MTX：メトトレキセート，ACT-D：アクチノマイシンD，ETP：エトポシド，CPA：シクロフォスファミド，VCR：ビンクリスチン，MA：MTX+ACT-D，MEA：MTX+ETP+ACT-D，MAC：MTX+ACT-D+CPA，EMA-CO：ETP+MTX+ACT-D+CPA+VCR，TAH：単純子宮全摘出術，BSO：両側付属器切除術

例（29％）で選択された。単剤化学療法を施行した15例中2例では二次化学療法として多剤化学療法が行われた。化学療法を行わなかった2例（8％）は、病変が子宮に局限しており、子宮温存希望がなかったため、子宮摘出が選択された症例であった。化学療法を行った症例のうち、化学療法だけでは寛解に至らず、それ以外の治療法を選択した症例は7例（29％）で、治療内容は、単純子宮全摘出術5例、腔壁腫瘍切除術2例、血管塞栓術2例であった。これらの治療により侵入奇胎24症例の全例で完全寛解に至った（表2）。また絨毛癌の9例では、全例でメトトレキセートを中心とした多剤化学療法が行われた。6例で手術療法も行われており、単純子宮全摘出術が4例、肺部分切除術が2例であった。絨毛癌の予後については、1980年代前半に進行絨毛癌で3例（33％）が原病死していたが、その後の6例（67％）は寛解に至っていた（表3）。なお外科的手術が基本治療となる胎盤部トロポブラスト腫瘍1例は、子宮に局限した病変であり、単純子宮全摘出術が行われ、その後寛解に至った。

以上の結果より、GTNは化学療法を中心とした治療により高い寛解率が得ることが示された。一方で化学療法単独での治療が奏効せず、集学的治療により無病生存を得た症例が複数例あった。そこで、出血の制御に難渋した腔転移巣と、化学療法抵抗性の肺転移巣に対し、集学的治療を要した2症例の詳細を以下に提示する。

症例1（症例番号18）：34歳2妊1産。不全流産に対し、某医Aで子宮内容除去術を行われ、病理組織検査にて絨毛と脱落膜が確認された。2カ月後に持続する性器出血を主訴に同医を再診したところ、5 cm大の腔壁腫瘍を指摘され、某医Bを紹介された。血清hCG値は320000 mIU/ml（基準値0.5 mIU/ml以下）と高値であり、腫瘍生検にて組織学的にも侵入奇胎、腔転移と診断され、同医に入院となった（第1病日）。MAC療法（メトトレキセート、アクチノマイシンD、シクロフォスファミド）2サイクルが行われたが奏効せず、繰り返し腔壁

腫瘍からの大量出血をきたし、選択的動脈塞栓術（両側下膀胱動脈・内陰部動脈、左下殿動脈分枝）による止血術を5回施行され、同医経過中にRBC26単位、FFP14単位の輸血を要した。第42病日に、腔壁腫瘍からの出血の制御が困難となり当科に救急搬送された。転院時、腔転移巣（図2-1-A）は易出血性で、骨盤造影MRI検査で8 cm×7 cmの腫瘍を認め（図2-1-B）、血清hCG値は34396 mIU/mlであった。本症例の絨毛癌診断スコアは3点（臨床的転移性奇胎）、FIGO2000では8点でhigh risk GTNに分類された。まずは腫瘍由来の性器出血の制御を試み、全身管理を行いながら、多剤化学療法を行う方針となった（図2-2）。転院後も頻回の大量出血を繰り返したため、連日の輸血により全身状態の安定をはかり、腔内ガーゼ圧迫、動脈塞栓術により出血を制御しながら、転院後第45病日からMEA療法（メトトレキセートday1 150 mg/body bolus, 300 mg/body/4hour, エトボシドday1-5 100 mg/body, アクチノマイシンD day1-5 0.5 mg/body）を施行した。当院での初回のMEA療法は、前医で腔転移巣への化学療法の奏効が乏しかったことと、同日に施行した選択的動脈塞栓術と同時投与可能であったため、day1投与のメトトレキセート150 mg、エトボシド100 mgは動注投与とした。その後も繰り返す出血に対し、第49, 51, 60病日に止血目的に動脈塞栓術（左下殿、上膀胱、右下殿、上殿動脈、下腸間膜動脈分枝止血用ゼラチンスポンジ塞栓）を行い、転院後から19日間に22単位のRBC輸血を必要とした。また腫瘍の局所感染および敗血症をきたし、抗生物質を投与した。なおも出血と局所感染の制御が困難であったため、第62病日（転院後20日）に外科的治療として、腔転移巣の腫瘍壊死部デブリドメント、腔壁欠損部縫合術を施行した。摘出組織は変性壊死が強く、組織学的評価は困難であった。手術後、出血や感染の制御が可能となり、以後は輸血、動脈塞栓術は施行せず経過し、MEA療法を再開した。血液毒性としてgrade4の好中球減少と血小板減少を認めたが、MEA療法2サイクル、

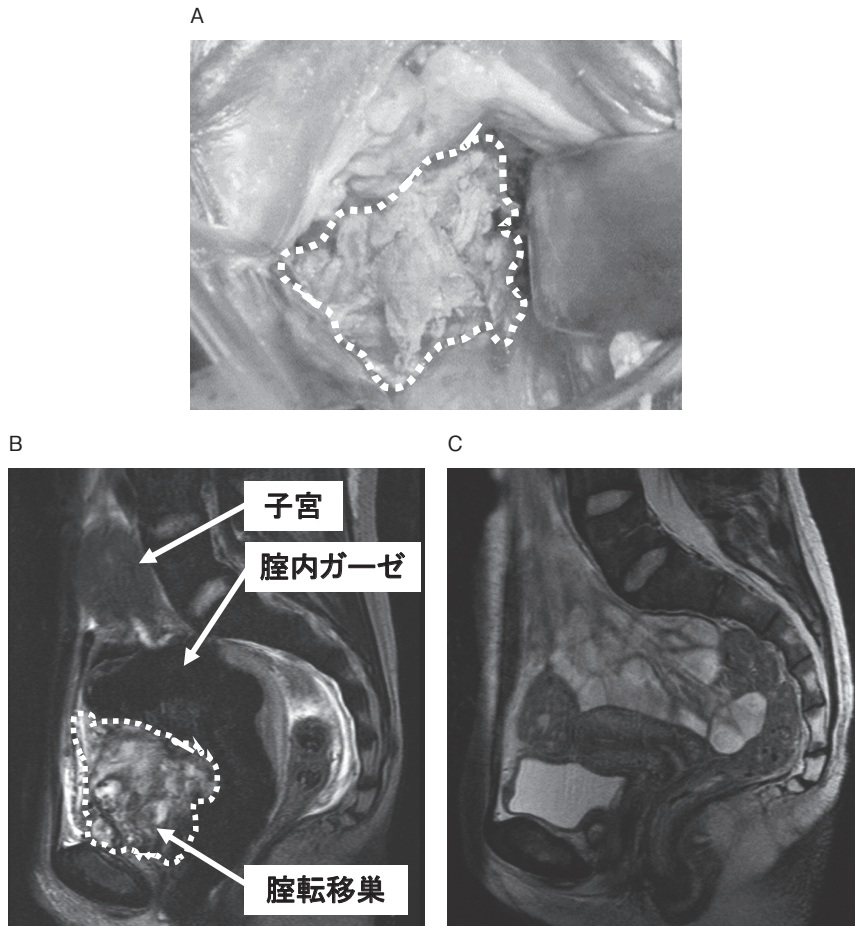


図2-1 症例1（症例番号18）：腔鏡診所見・MRI画像

- A. 腔鏡診所見：易出血性の脆弱な鶯卵大腫瘍が腔内を占拠。
 B. 骨盤MRI T2WI強調画像（当科治療前）：前腔壁に8×7 cmの腫瘍を認める。
 C. 骨盤MRI T2WI強調画像（治療後）：腔壁腫瘍は完全に消失。

MAC療法2サイクルを完遂した。第119病日には腫瘍は肉眼的、画像的に消失し（図2-1-C）、第154病日には血清hCG値0.7 mIU/mlに低下した。第160病日（転院後118日目）に退院となり、以後10年の無病生存を確認した。

症例2（症例番号33）：43歳，3妊1産2回自然流産歴。自然妊娠，正期産分娩を先行妊娠とし，産褥10カ月に，右背部痛，咳嗽，血痰，発熱を訴え某医を受診した。胸部レントゲン検査で右下肺野に腫瘤を指摘され，血清hCG値720289 mIU/ml，血清free hCG-β値11100 mIU/ml（基準値0.1 mIU/ml以下）と高値であり，絨毛性疾患を疑われ当科に紹介

となった。子宮内膜生検や骨盤造影MRI検査で子宮付属器に病変を認めず，胸部造影CT検査では右肺下葉に11 cm大の辺縁に造影効果を伴う腫瘤性病変を指摘された。絨毛癌診断スコアは14点（臨床的絨毛癌），絨毛癌FIGO stage III，FIGO2000 score 12点でありhigh risk GTNに分類された。肺腫瘍針生検（図3-1-A）にて組織学的にも絨毛癌肺転移と診断された。EMA-CO療法（エトポシドday1,2 100 mg/m²，メトトレキサートday1,2 100 mg/m² bolus，day1 200 mg/m²/12hour，アクチノマイシンD day1,2 0.5 mg/body，シクロフォスファミドday8 600 mg/m²，ビンクリスチン

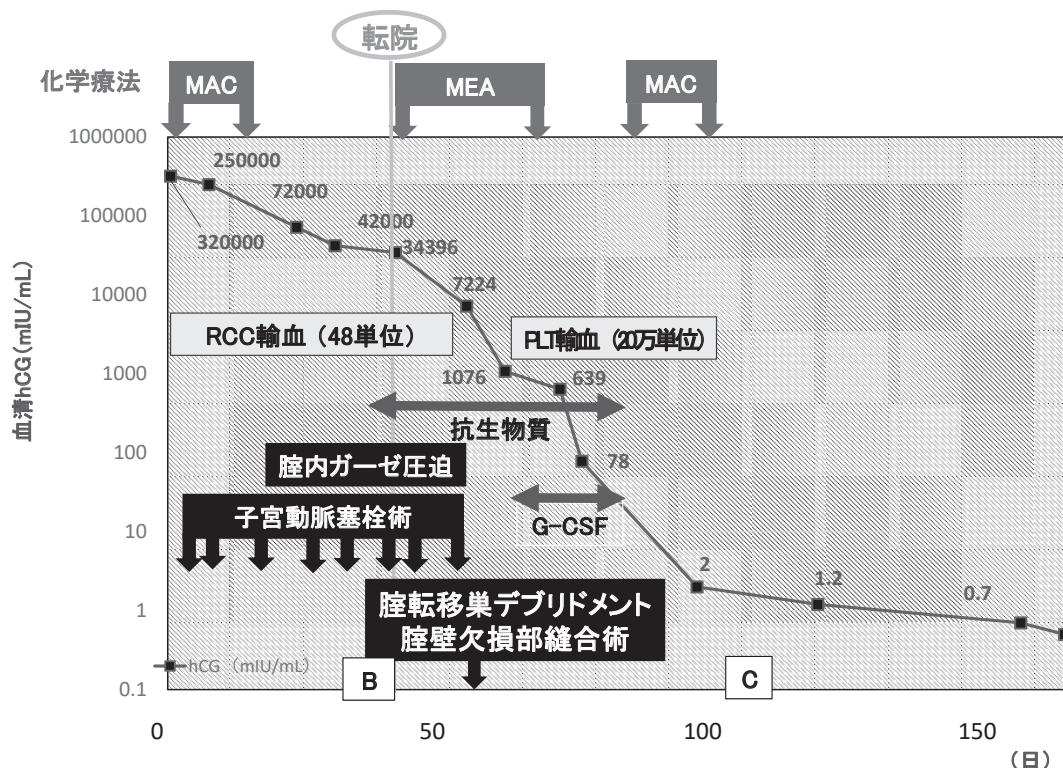


図2-2 症例1 (症例番号18) : 治療経過

B. 当院転院時のMRI像 (図2-1-B)

C. 当院治療後のMRI像 (図2-1-C)

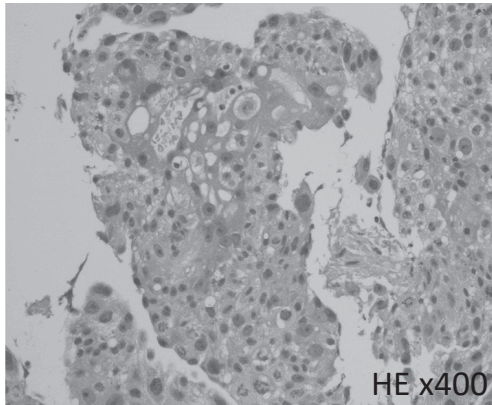
MAC: メトトレキサート+アクリノマイシンD+シクロフォスファミド, MEA: メトトレキサート+エトポシド+アクリノマイシンD, RBC: 赤血球濃厚液, PLT: 血小板

day8 1000 mg/m²) を施行し、腫瘍の縮小、血清hCG値の低下を認めた。しかし、10サイクル施行後も、腫瘍径6.3 cm、血清hCG値30 mIU/ml、血清free hCG-β値0.80 mIU/mlと完全寛解に至らず、化学療法の変更、もしくは手術療法を検討した。転移性肺腫瘍が孤発性で増大傾向はなく、他の転移病変も認めないことから、手術を選択した。初回治療開始から約5ヵ月後に右肺下葉切除術を施行した。摘出標本の病理組織検査 (図3-1-B) では、検索範囲に絨毛癌の残存は認めなかったが、術後血清hCG値は漸減した。さらにEMA-CO療法を2サイクル追加し、第215病日には血清hCG値2.1 mIU/ml、血清free hCG-β値0.1 mIU/ml以下に低下し、また画像上も腫瘍は消失した (図3-2)。以後5年間の無病生存を確認した。

考 察

絨毛性疾患のうち侵入奇胎、絨毛癌、胎盤部トロホプラスト腫瘍、類上皮性トロホプラスト腫瘍は、妊娠絨毛性腫瘍 (gestational trophoblastic neoplasia; GTN) と分類されている。絨毛性疾患の発生頻度は近年減少し、絨毛癌の罹患率 (対10万) でみると、0.158 (1974年) から0.038 (1997年) と低下しており、今日われわれがGTNに日常診療で遭遇する機会は稀といえる¹⁾。本邦では、松井ら²⁾ が1990年に15年間274例、2001年に上野ら³⁾ が25年間84例 (胎状奇胎61例を含む) の検討を報告しているが、その後は少数症例の単発的な報告が散見されるのみである。今回の検討では、過去35年間に当院で管理したGTN症例は34例で、既報と同様に、有意差はないものの2000年以降減少傾向であっ

A



B

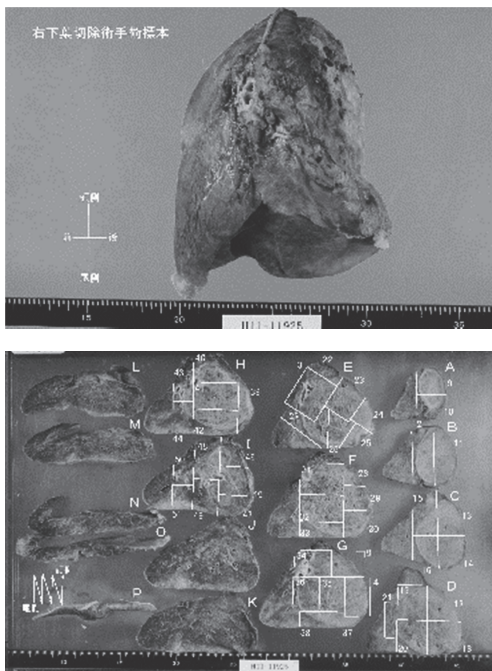


図3-1 症例2 (症例番号33)：病理組織標本

- A. 針生検組織標本：細胞性栄養膜細胞，合体性栄養膜細胞を模倣する異型細胞から構成される腫瘍を認める。固有の間質はほとんど認めない。これらの形態から絨毛癌の転移と考えられる。
- B. 右下葉切除摘出検体：被膜に被包され境界明瞭で血管豊富な白色充実性病変（ $9.6 \times 6.3 \times 6.3$ cm）を認める。組織学的には、著明な壊死と硝子化を認め、壊死の周囲にはヘモジデリン沈着マクロファージを多数認める。検出の範囲では明らかな癌の残存は認めない。

た。治療内容はGTN34例中31例（91％）で化学療法が選択され、13例（38％）で化学療法とともに手術/血管内治療を行う集学的治療を要した。最終的に31例（91％）で完全寛解に至った。GTNの診療実態を知る機会を、今後さらに減少すると考えられる。そこで、集学的治療を要した非典型的な難治症例に焦点を当て、治療経過を検討した。

一般に侵入奇胎や絨毛癌の治療の第1選択は化学療法であり、近年の治療法の進歩から、侵入奇胎でほぼ100％、絨毛癌で85～90％と高い寛解率が報告されている¹⁾。侵入奇胎は初回治療としてメトトレキセートが第一選択とされることが多く、初回治療を行った症例のうち10～30％前後で薬剤抵抗性を示すが、二次化学療法によりほぼ100％の生存率が得られる^{1,4,5)}。絨毛癌は初回治療からメトトレキセート、アクチノマイシンD、エトポシドを含む多剤併用化学療法が用いられる。EMA/CO療法は1980年代後半から汎用されるようになり、現在はEMA/COあるいはMEAが標準治療とされ、78～84％の初回寛解率が報告されている¹⁾。絨毛癌の20～30％の症例が初回治療抵抗性もしくは寛解後再発となるが、二次化学療法や再発後の治療により85～90％の生存率が得られている。一方で、肺転移を除く、脳や肝臓への遠隔転移を有する症例は予後不良とされている^{1,4,6)}。またFIGO2000では、侵入奇胎、絨毛癌を、年齢、先行妊娠、先行妊娠からの発症期間、治療前の血清 β -hCG値、最大腫瘍径、転移部位、転移巣の数、過去の化学療法抵抗性からlow risk GTNとhigh risk GTNに分類し、それぞれ単剤/多剤併用化学療法を選択する基準として推奨している^{1,7,8)}。当院での2000年以降の症例をみると、high risk群2例では多剤併用化学療法が選択されており、集学的治療にて寛解に至っていた。Low risk群では5例で単剤化学療法、2例で多剤化学療法が用いられていた。FIGO2000は国際基準として重要であり、今後の本邦における絨毛性疾患の治療においてもレジメンを選択する基準としてrisk scoreを考慮すること

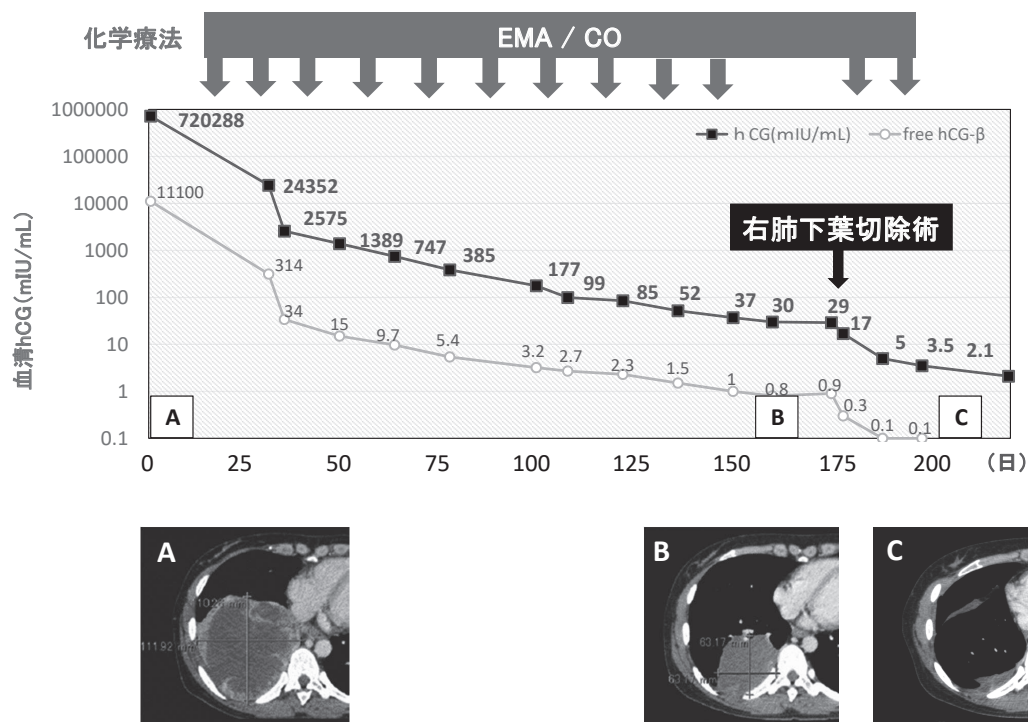


図3-2 症例2 (症例番号33)：治療経過

* 第215病日に 血清hCG値は2.1 mIU/mlであったが血清free hCG-β 値は陰性化

A：当院入院時の胸部CT像

B：EMA/CO 10サイクル後の胸部CT像

C：肺部分切除，EMA/CO 12サイクル終了後の胸部CT像

EMA/CO：エトポシド+メトトレキセート+アクチノマイシンD+シクロフォスファミド+ビンクリスチン

が望まれる。Low risk GTNの初回化学療法については海外で複数のRCTが報告されており、メトトレキセート，あるいはアクチノマイシンD単剤投与が主に比較されており，奏効性と有害事象を含め，さらなる議論が必要とされている⁹⁾。またlow risk群においても単剤化学療法に対し治療抵抗性を示す症例の報告もあり，経過や個々の症例に応じた治療選択も必要となる^{5,10)}。

今回の検討での最終的な寛解率では，侵入奇胎，胎盤部トロホプラスト腫瘍で100%，絨毛癌で67%の寛解率となった。各報告とほぼ一致し，当院においてもGTNは近年極めて予後がよい疾患であることが再認識できた。しかしながら，寛解に至った症例のなかにも，化学療法単独のみでは寛解に至らず治療に難渋した症例

を認めた。症例番号18は腔転移巣からの出血の制御に難渋したが，全身管理，動脈塞栓術，外科的治療，化学療法を併用して寛解に至った侵入奇胎の症例である。難治性の出血はGTNの管理においてしばしば問題となるが，Tseら¹¹⁾は，重篤な性器出血や腹腔内出血をきたしたGTN17例に対し，子宮摘出術，動脈結紮術，動脈塞栓術，腔壁縫合術により出血を制御したうえで化学療法を施行し，94%の寛解率を報告している。GTNの腔転移はときに重篤な出血をきたし管理に難渋することがあり，Cagayanら¹²⁾は，GTNの11% (46/424例)で腔転移を認め，そのうち難治性の出血を呈した11例に対し輸血を行い，出血の制御のため，動脈塞栓術，動脈結紮術，腔内ガーゼ充填，腔内MTX溶解ガーゼ充填，腔転移巣出血部の縫合術，MTX局所

注射，放射線治療を行っている。この報告では，治療の成功は全身化学療法の感受性によると結論しており，出血を制御しながら全身化学療法を施行し，70%の寛解率，100%の1年生存率を報告している。一方，GTNに対する化学療法は高い寛解率が示されているが，化学療法抵抗例で予後不良とされる症例では，残存する子宮病巣や転移病巣に対して手術療法も考慮される。症例番号33は化学療法のみでは完全寛解に至らず，肺転移巣に対する手術を行い寛解に至った絨毛癌の症例である。絨毛癌肺転移に対する手術療法は，①手術可能症例，②子宮病変が制御可能，③他の転移巣がない，④片肺の孤発性病巣，⑤術前hCG値1000～1500 mIU/ml以下，の全てを満たす場合に考慮される⁷⁾。今回の症例も全項目を満たしており，手術療法を選択し寛解を得た。同様に，化学療法抵抗性の転移巣に対して，肺部分切除や低位前方切除などの局所手術を施行し寛解に至った症例が報告されている¹³⁻¹⁶⁾。当院では，化学療法を行った症例において，子宮摘出9例，膣壁腫瘍切除術2例，肺部分切除術2例，動脈塞栓術2例が行われていた。化学療法抵抗例で予後不良とされる症例や局所の制御に難渋する症例では，全身管理，化学療法，残存する子宮病巣や転移病巣に対する手術療法や血管内治療などの外科的治療を併用した集学的治療が肝要といえる。

結 語

近年，GTNは化学療法の進歩により高い寛解率が得られているが，一方で化学療法抵抗症例や，出血の制御などに難渋するGTN症例に対しては，残存する転移病巣に対する手術療法や血管内治療などを併用する集学的治療が肝要である。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編：絨毛性疾患取扱い規約。第3版，金原出版，p2-7，東京，2011。
- 2) 松井英雄，小林 治，江口 修，他：絨毛性疾患の臨床病理学的検討。日産婦誌，42：1224-1228，1990。
- 3) 上野裕子，榎本隆之，村田雄二，他：過去25年間の当科における絨毛性疾患の検討。産婦の進歩，53：368-369，2001。
- 4) Lurain JR：Treatment of gestational trophoblastic tumors. *Curr Treat Options Oncol*, 3：113-124，2002。
- 5) 村上幸祐，重田 護，長谷川雅明，他：当院におけるMTX抵抗性侵入奇胎の4例の検討。現代産婦人科，62：159-163，2013。
- 6) 日本婦人科腫瘍学会：子宮体がん治療ガイドライン2013年版。p182-200，金原出版，東京，2013。
- 7) FIGO Oncology Committee：FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet*, 77：285-287，2002。
- 8) Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS：Gestational trophoblastic disease. *Lancet*, 367：717-729，2010。
- 9) Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, et al.：First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007102，2016。
- 10) Eiriksson L, Wells T, Steed H, et al.：Combined methotrexate-dactinomycin: an effective therapy for low risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*, 124：553-557，2012。
- 11) Tse KY, Chan KK, Tam KF, et al.：20-year experience of managing profuse bleeding in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med*, 52：397-401，2007。
- 12) Cagayan MS：Vaginal metastases complicating gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med*, 55：229-235，2010。
- 13) Fleming EL, Garrett L, Growdon WB, et al.：The changing role of therractomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med*, 53：493-498，2008。
- 14) Ryu JH, Choi CH, Kim TJ, et al.：Chemo-resistant choriocarcinoma metastatic to colon cured by low-anterior resection. *J Gynecol Oncol*, 22：203-206，2011。
- 15) 戸草明日香，佐藤多代，那須元一，他：化学療法に抵抗性を示し肺転移巣切除により寛解を得られた転移性絨毛癌の1例。岩手病医会誌，52：139-142，2012。
- 16) 光井 崇，澤田麻里，平松祐司，他：当院で経験した臨床的絨毛癌の3例。現代産婦人科，60：467-473，2011。

【原 著】

当科における子宮頸部円錐切除術施行症例の臨床的検討

鹿庭 寛子¹⁾, 山田 有紀¹⁾, 森田 小百合²⁾, 山中 彰一郎¹⁾
重富 洋志¹⁾, 棚瀬 康仁¹⁾, 川口 龍二¹⁾, 小林 浩¹⁾

1) 奈良県立医科大学産科婦人科学教室

2) 奈良県総合医療センター産婦人科

(受付日 2017/7/13)

概要 子宮頸部円錐切除術は、子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia ; CIN) や初期の子宮頸癌に対して、診断あるいは治療を目的として行われている。近年、CINの増加と若年化に伴い、子宮頸部円錐切除術は増加している。晩婚化や未婚の増加、妊娠・出産年齢の高齢化などに伴い、妊孕性温存が必要となる症例も増加している。今回、当科における子宮頸部円錐切除術の成績、合併症について検討を行った。2007年7月から2014年12月までに当科で円錐切除術を行った352症例を対象とした。年齢の中央値は38歳 (17~72歳)、観察期間の中央値は32.4カ月 (1~102カ月) であった。352例のうち断端陰性は291例、再発は3例 (1.0%)、断端陽性36例のうち再発は1例 (4.7%) であった。判定困難な症例は25例であったが、再発は1例も認めなかった。切除断端評価の違いによって、再発率に差は認めなかった ($p=0.38$)。術後合併症は、縫合処置を要した術後出血は2例 (0.5%)、術後頸管狭窄率は6例 (1.7%) であり、過去の報告より少ない傾向にあった。しかし、流早産に関しては過去の報告より高く、妊娠経過が把握できた29例のうち、入院加療を必要とした切迫早産は13例 (44.8%)、流産2例 (3.4%)、早産7例 (29.1%)、pPROMは6例 (20.6%) であった。流早産に至った症例のうち、子宮内胎児死亡となった2例は、胎盤病理検査とともに絨毛膜羊膜炎を指摘された。その他の早産6例のうち、5例に前期破水が生じ、前期破水を生じなかった1例にも絨毛膜羊膜炎を認めた。当院における円錐切除術の治療成績は、切除断端陽性率や再発率は他の報告と比較して低く、良好な成績であったが、術後の流早産率は高かった。妊孕性を考慮すると必要以上の切除は避けるべきであり、症例にあわせた切除範囲の選択が必要である。〔産婦の進歩70 (1) : 11-16, 2018 (平成30年2月)〕

キーワード : 円錐切除術, 子宮頸部上皮内病変, 円錐切除後妊娠, 早産, 絨毛膜羊膜炎

【ORIGINAL】

Clinical outcomes after cervical conization : a retrospective analysis

Hiroko KANIWA¹⁾, Yuki YAMADA¹⁾, Sayuri MORITA²⁾, Shoichiro YAMANAKA¹⁾
Hiroshi SHIGETOMI¹⁾, Yasuhito TANASE¹⁾, Ryuji KAWAGUCHI¹⁾ and Hiroshi KOBAYASHI¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Prefecture General Medical Center

(Received 2017/7/13)

Abstract Cervical conization is the standard procedure for the treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and its use has increased in the recent years. The purpose of this study was to evaluate the diagnosis, complications, and pregnancy outcomes following conization. This retrospective study included 352 patients who underwent conization for CIN between July 2007 and December 2014. The median age was 38 years (range, 17-72 years), and many patients were in their thirties (39.1%). The median observation period was 32.4 months (range, 1-102 months). A comparison between the conization specimen and preoperative biopsy results showed that the pathological diagnosis agreement rate was 58.5% and the rate of under-diagnosis was 15.6%. Positive margins were found in 36 cases (10.2%), with 12 cases consistent with invasive squamous cell carcinoma. Thirteen of these patients were followed up, out of which one patient relapsed. Negative margins were observed in 291 cases (82.0%), of which three cases relapsed. Per a previous

report, the frequency of recurrence is high in cases with positive margins; however, in our study, the finding was not significant ($p=0.38$). Cervical stenosis occurred in six patients (1.7%), for which cervical dilation was performed under anesthesia. Postoperative bleeding that required suturing under anesthesia occurred in two patients. Twenty-nine patients carried on pregnancy and 13 patients were treated for threatened premature delivery. There were two cases of spontaneous miscarriage and seven cases of premature delivery. Premature preterm rupture of membranes occurred in six patients. Seven patients were diagnosed with chorioamnionitis based on the placental pathology. In our study, the diagnosis agreement rate was higher and the recurrence rate was lower than the previous reports. However, the pregnancy outcomes were worse than the previous reports. To avoid CIN recurrence and reduce the complications during future pregnancies, it is necessary to choose the excision range appropriately for patients in the reproductive age. [Adv Obstet Gynecol, 70 (1) : 11-16, 2018 (H30.2)]

Key words : uterine cervical conization, cervical intraepithelial neoplasia, pregnancy following cervical conization, premature delivery, chorioamnionitis

緒 言

子宮頸部円錐切除術は、子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia ; CIN) や初期の子宮頸癌に対して、診断あるいは治療を目的として行われている。近年、子宮頸癌検診の増加により子宮頸癌は前癌病変あるいは初期癌で発見されることが多くなり、低侵襲手術である子宮頸部円錐切除術を実施する症例数が増加している。しかし、円錐切除術における切除範囲について明確な規定がなく、残存病変や再発等のリスクが課題である。また晩婚化や未婚の増加、妊娠・出産年齢の高齢化などに伴い、妊孕性を温存できる子宮頸部円錐切除術の重要性が増している。しかし、円錐切除後妊娠は早産、早期前期破水 (pPROM ; preterm premature rupture of membrane)、および低出生体重児の増加など、周産期予後を増悪させることが報告されている^{1,2)}。

今回、当科における子宮頸部円錐切除術を実施した352症例を対象として、臨床的検討を行ったので、文献的考察を加え報告する。

研究方法

2007年7月から2014年12月に当科で円錐切除術を行った352例を対象とし、後方視的に検討を行った。手術時年齢、病理組織学的診断の正診率、切除断端評価別の再発率について検討を行った。また術後合併症としては、出血や頸管狭窄について検討を行った。周産期予後に関しては、円錐切除後妊娠における切迫早産や早

産、絨毛膜羊膜炎の発症数について検討を行った。統計は χ^2 乗検定を用い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

円錐切除術は腰椎麻酔下、超音波メスを用いて行った。切除範囲はコルポスコピー所見、生検病理組織結果、患者年齢を考慮して決定し、切除頸管長15 mm前後を目安として切除を行った。手術時に子宮動脈下行枝は結紮したが、原則的には断端部の縫合処置は行わなかった。また子宮側の病変遺残の有無を確認するために、頸管内搔爬組織診を施行した。

なお、患者には症例に関する情報の臨床研究への使用について同意を得た。

結 果

対象となった患者の手術時における年齢の中央値は38歳 (範囲 : 17~72歳)、年齢別では30代が143例 (39.1%) と最も多かった (図1)。観察期間の中央値は32.4カ月 (範囲 : 1~102カ月) であった。また子宮頸部円錐切除術の術前の生検病理組織学的診断と、術後の円錐切除標本の病理組織学的診断の結果を比較すると、診断が一致した症例は352例中257例 (73.0%)、術前診断が過小評価であった症例は21例 (6.0%)、過大評価であった症例は59例 (16.8%) であった (図2)。

次に、子宮頸部円錐切除術による摘出標本の切除断端評価別の再発率を検討した。円錐切除術後の経過観察中に、病理組織診断でCIN3以上と診断された場合を再発と定義した。また円

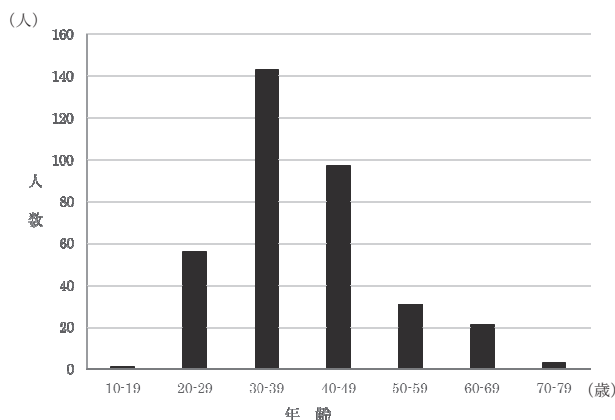


図1 当科で円錐切除術を行った年齢分布

		円錐切除標本の病理組織診断							合計
		異型細胞認めず	CIN1	CIN2	CIN3	AIS	浸潤癌	判定不能	
術前病理組織診断	所見無し	4	0	1	7	2	2	0	18
	CIN1	1	1	0	1	0	0	0	3
	CIN2	1	0	6	9	0	0	1	17
	CIN3	12	5	25	224	1	11	1	280
	AIS	2	1	0	1	8	0	0	12
	浸潤癌	0	0	0	10	1	14	0	25
	合計	20	7	32	252	12	27	2	352

図2 術前病理組織診断と摘出標本の組織診断の比較

■は診断が一致した症例：352例中257例（73.0%）

過小評価は34例（9.6%）、過大評価は59例（16.8%）

錐切除術時の摘出検体において、病理組織診断で切除断端にCIN1以上の病変が存在している場合を断端陽性とした。352例のうち切除断端陰性は291例であり、そのうち再発は3例（1.0%）であった。切除断端陽性36例のうち15例は浸潤癌であり、追加治療を行った。切除断端陽性で経過観察した症例は14例あり、そのうち再発は1例（2.8%）であった。切除断端まで腫瘍が近接、または組織変性で判定できないとされた判定困難な症例は25例あったが、再発は1例も認めなかった。切除断端評価の違いによって、再発率に差は認めなかった（ $p=0.38$ ）（図3）。術後合併症としては、外科的頸管拡張術を必要とした頸管狭窄は6例（1.7%）であった。静脈麻酔下で縫合処置を必要とした術後出血は2例（0.5%）

であった。

周産期予後に関しては、子宮頸部円錐切除術を施行した352症例のうち妊娠に至ったのは32例（9.0%）、そのうち妊娠経過が把握できたものは29例（8.2%）であった。29例のうち、入院加療を必要とした切迫早産は13例（44.8%）、流産は2例（3.4%）、早産は7例（29.1%）、pPROMは6例（20.6%）であった。流早産に至った症例のうち、子宮内胎児死亡となった2例は児に目立った形態異常はなく、胎盤の病理組織検査とともに絨毛膜羊膜炎を指摘された。1例は前置胎盤による警告出血のため緊急帝王切開となり、前期破水や絨毛膜羊膜炎は認めなかった。その他の早産6例のうち、5例にpPROMが生じ、前期破水が生じなかった1例にも絨毛

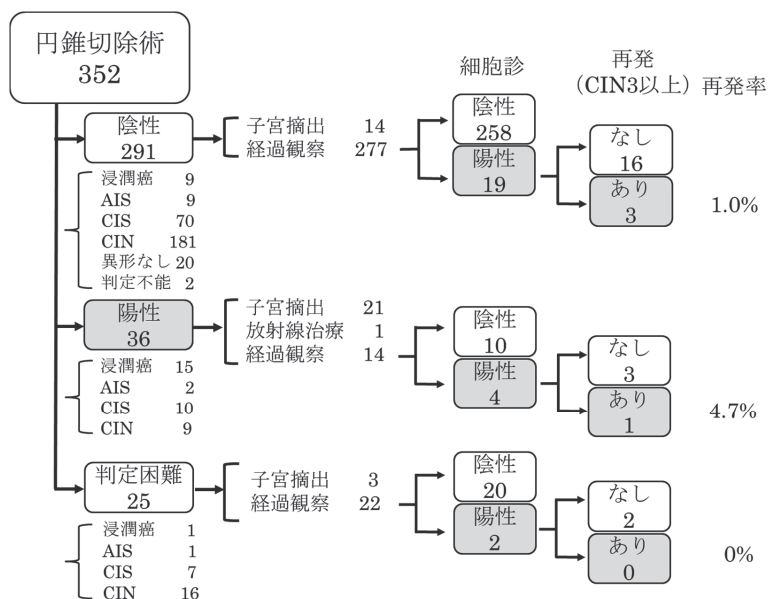


図3 円錐切除断端の評価，再発について

表1 円錐切除後妊娠の流早産症例

2-1, 2-2, 2-3は同一症例

	年齢	摘出標本	分娩週数	前期破水	絨毛膜羊膜炎
1	33	CIN3	32w2d	○	II～III
2-1	26	CIN3	30w2d	○	II
2-2	31	—	19w0d	×	II～III
2-3	32	—	31w3d	×	なし
3	34	CIN3	36w0d	○	—
4	24	CIN2	19w2d	○	III
5	31	CIN3	35w1d	×	III
6	31	CIN3	33w3d	○	—
7	28	adenosarcoma	35w4d	○	II～III

膜羊膜炎を認めた。(表1)

考 察

本邦における子宮頸癌の罹患率は減少傾向にあるが，子宮頸癌検診の普及により，ほとんど臨床症状を伴わないCINで発見される割合がとくに若年者で増加している．日本産婦人科学会腫瘍委員会（日産婦学会）の報告によると2014年の上皮内癌は子宮頸癌全体の64.9%であった³⁾．また最近，ヒトパピローマウイルス

(human papilloma virus ; HPV) の持続感染が子宮頸癌発症の原因であることが明らかになってきたが，初交年齢の低下による早期のHPV感染が子宮頸癌若年化の一因と考えられている．晩婚化による妊娠出産年齢の上昇と考え合わせると妊娠出産までにCINの治療が必要となる患者が増加し，妊孕性を温存できる円錐切除術が増加してくることが予測される．日産婦学会の報告では，上皮内癌の治療として子宮頸部円錐

切除術が行われたものは、1990年に33%であったが2014年には79.8%となっている^{4,5)}。当科でもCINが増加しており、対象期間に行った円錐切除症例では39歳以下が54.7%と最多であった。

術前診断は子宮頸部細胞診、コルポスコピー下の子宮頸部生検組織診にて行っている。円錐切除術は治療目的もしくは診断目的に行われる。当科では、子宮頸癌治療ガイドラインに基づき⁶⁾、子宮頸部高度異形成、上皮内癌、妊孕性温存を希望する微小浸潤扁平上皮癌IA1期を円錐切除術の適応としている。また細胞診でCIN3以上が疑われるが組織診で病変が確認できない場合や、浸潤癌が疑われるが間質浸潤の程度が評価できない場合は、診断目的に円錐切除術を行っている。そのため、術後の病理検査により、術前診断より進行した病変が発見されることがある。今回の検討において、術前の病理組織学的診断と術後の摘出標本の病理組織学的診断の結果を比較すると、術前の病理組織学的診断の正診率は73.0%であった。過去の報告では病理組織学的診断の正診率は50.1~77.6%とされており^{5,7)}、当科における術前診断の正診率は良好な結果であった。

また切除断端陽性の症例では、残した子宮に病巣が存続する可能性があり、子宮頸部円錐切除術を最終治療とするか判断するうえで、切除断端が陽性であるかは重要である。Bjerreらは切除断端陽性率が円錐切除術の治療率に影響を及ぼすと述べている⁵⁾。今回の検討では、切除断端が陽性であった症例は、浸潤癌症例を含めても10.5%であった。過去の報告では断端陽性率は約20~30%とされており⁸⁻¹⁰⁾、当科の結果は良好な成績と考える。また切除断端が陰性であった症例の再発率は1.0%、切除断端が陽性であった症例の再発率は2.8%であった。過去の報告では前者が約2~4%、後者が9~16%であったが^{11,12)}、当科の結果では切除断端の結果は再発率に有意差は認めなかった。

続いて手術合併症について検討する。当科では超音波メスを使用して切除を行っている。今回の検討において縫合処置を要した術後出血

は0.5%であり、福田らの報告では術後出血が約10%であったことと比較すると¹³⁾、術後出血は少なかった。また頸管狭窄は1.7%であった。LEEP法を用いた報告であるが、頸管狭窄は1%に生じるとされており¹⁴⁾、同等の結果であった。以上のように、当科での円錐切除術では十分に病変部を切除できており、過去の報告と比較して断端陽性率が低く、再発率も低かった。また手術合併症も過去の報告より少ない傾向にあった。

病変切除の根治性だけを重視するのであれば、合併症が増加しない範囲で病変を大きく切除すればよい。この点においては、当科の手術方法は適切であったと考えられる。しかし、妊孕性温存が必要となる症例においては、切除後の妊娠についても配慮する必要がある。一般的に、円錐切除後妊娠は流産のリスクが高く、慎重な産科的管理が必要であり^{1,15-20)}、早産率が8~15%（対象群の1.5~3倍）といわれている²⁰⁾。当科では円錐切除後の妊娠時に予防的頸管縫縮術は行っていない。当科における円錐切除後妊娠のうち流産率は31%と、諸報告と比較して高率であった。

円錐切除後に流産が増加する原因としては、以下のような機序が考えられている。円錐切除術により頸管腺周囲の組織も切除され、頸管粘液の分泌が減少することで感染防御機構が破綻し、頸管炎や絨毛膜羊膜炎が起りやすくなるとされている。これにより破水や頸管熟化が誘発されること、また子宮頸管組織切除によって構造的な脆弱性が増すことにより、pPROMまたは早産の要因になると推測される^{15,16)}。今回の検討においても、流産に至った9例のうち胎盤病理検査にて7例（77.8%）で絨毛膜羊膜炎を認めた。

またNoehrらやSozenらは円錐切除による切除体積や切除高の増大によりpPROMや早産に至る可能性が高くなると述べている^{18,19)}。またNoehrらは、切除高が10 mm以上の症例は10 mm以下だった症例に比べ、早産の相対リスクが2.61（95%CI1.28-5.34）であったと報告し

ている¹⁸⁾。子宮頸管の切除は早産などの周産期予後を悪化させる可能性があり、切除した頸部組織が大きいほど早産率が高まり早産ハイリスク群と認識されうる。よって、挙児希望のある患者への円錐切除術は頸管機能をできる限り損なわないように浅く広く必要最小限の切除とする必要があると考えられる。今回の検討において、円錐切除後妊娠の流早産率が高かった原因として、切除範囲が広がった可能性が考えられる。

適切な切除範囲については過去の報告でさまざまな見解がある。切除範囲を大きくすれば病変の遺残は減少するが、妊孕性を考慮すると必要以上の切除は避けるべきであり、症例にあわせた切除範囲の選択が必要である。

結 語

当科における円錐切除術の治療成績は過去に報告されている治療成績と比較して、正診率や術後の出血率、頸管狭窄率に大きな差はなかった。切除断端陽性率や再発率は他の報告と比較して低く、良好な成績であったが、術後の早産率は高かった。妊孕性を考慮すると必要以上の切除は避けるべきであり、症例にあわせた切除範囲の選択が必要である。

利益相反状態の開示

今回の報告に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

- 1) Bevis KS, Biggio JR : Cervical conization and the risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 205 : 19-27, 2011.
- 2) Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, et al. : Pregnancy outcome in women before and after cervical conization : population based cohort study. *BMJ*, 337 : a1343, 2008.
- 3) 日本産科婦人科学会編 : 婦人科腫瘍委員会報告 2014年度子宮頸癌患者年報. 日産婦誌, 68 : 1128-1129, 2016.
- 4) 日本産科婦人科学会編 : 婦人科腫瘍委員会報告 1990年度子宮頸癌患者年報. 日産婦誌, 46 : 369-388, 1994.
- 5) Bjerre B, Eliasson G, Linell F, et al. : Conization as only treatment of carcinoma in situ of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol*, 125 : 143-152, 1976.
- 6) 日本婦人科腫瘍学会編 : 子宮頸癌治療ガイドライン2011年版. p31-40, 金原出版, 東京, 2011.
- 7) 杉浦 賢, 加藤久盛, 小野瀬亮, 他 : 子宮頸癌の治療 レーザー治療 (子宮頸部初期病変に対する機能温存治療). 日産, 62 : 154-157, 2004.
- 8) 蔵本博行, 脇田邦夫, 泉 貴文, 他 : 子宮頸部早期癌に対する保存療法としての各種レーザー療法. 産婦の実際, 44 : 931-935, 1995.
- 9) 松尾憲人, 岩坂 剛, 林 嘉信, 他 : 子宮頸部初期病変に対するCO₂レーザー円錐切除術の臨床的検討. 日産婦誌, 42 : 93-98, 1990.
- 10) Mathevet P, Dargent D, Roy M, et al. : A randomized prospective study comparing three techniques of conization : cold knife, laser and LEEP. *Gynecol Oncol*, 54 : 175-179, 1994.
- 11) Andersen ES, Pedersen B, Nielsen K : Laser conization : the results of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*, 54 : 201-204, 1994.
- 12) Vedel P, Jakobsen H, Kryger-Baggesen N, et al. : Five-year follow up of patients with cervical intraepithelial neoplasia in the cone margins after conization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 50 : 71-76, 1993.
- 13) 福田純一郎, 原田和人, 田山慎吾, 他 : 熊本大学で施行した湿球頸部円錐切除術の臨床的検討—ハーモニックスカルペルの使用—. 日産婦熊本会誌, 52 : 81-87, 2008.
- 14) Ferenczy A, Ricart RM, Townsend DE, et al. : Loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *SYLLBUS*, 15-26, 1991.
- 15) Svare JA, Andersen LF, Langhoff-Roos J, et al. : The relationship between prior cervical conization, cervical microbial colonization and preterm premature rupture of the membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 47 : 41-45, 1992.
- 16) Miyako J, Iwanari O, Kitao M, et al. : Studies on repair of the uterine cervix after CO₂ laser conization with anti-Keratin monoclonal antibodies. *Gynecol Obstet Invest*, 35 : 179-184, 1993.
- 17) Berretta R, Gizzo S, Dall'Asta A, et al. : Risk of preterm delivery associated with prior treatment of cervical precancerous lesion according to the depth of the cone. *Dis Markers*, 35 : 721-726, 2013.
- 18) Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, et al. : Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol*, 114 : 1232-1238, 2009.
- 19) Sozen H, Namazov A, Cakir S, et al. : Pregnancy outcomes after cold knife conization related to excised cone dimensions. A retrospective cohort study. *J Repro Med*, 59 : 81-86, 2009.
- 20) 日本産婦人科学会・日本産婦人科医会編 : 産婦人科診療ガイドライン—産科編2014. p279-280, 2014.

【原 著】

当院において過去5年間に子宮頸部円錐切除術を行った399例の検討

福 山 真 理, 加 藤 聖 子, 南 川 麻 里, 益 田 真 志
栗 原 甲 妃, 山 本 彩, 衛 藤 美 穂, 藤 田 宏 行

京都第二赤十字病院産婦人科

(受付日 2017/8/3)

概要 2011年1月から2015年12月にかけて当院で施行した子宮頸部円錐切除術399例について検討した。病理組織診断を手術前後で比較すると、術前に子宮頸部高度異形成（CIN3）と診断した症例のうち、30例（9.6%）が術後に診断をアップステージした。CIN3以上の病変が疑われる症例に対しては、正確な診断を得るために積極的に子宮頸部円錐切除術を行うべきである。術後再発を5例で確認し、そのうち1例は初回治療時の摘出組織断端が陰性であったがCIN3として再発した。初回治療時の診断がCIN3かつ断端陽性であった症例のうち1例が浸潤癌（扁平上皮癌IB1期）として再発した。いずれも再手術で根治をはかることが可能であった。再発は術後比較的短期間で起こっており、術後1年の経過観察が重要である。術後妊娠は45例（11.3%）確認され、このうち6例（13.3%）が早産となった。この早産率は既存の報告と同様であった。また当科における解析結果より、授乳期に円錐切除を行う場合は頸管狭窄の予防が重要であると思われた。〔産婦の進歩70（1）：17-23，2018（平成30年2月）〕

キーワード：子宮頸部，円錐切除術，子宮頸部上皮内腫瘍，周産期予後

【ORIGINAL】

An analysis of 399 cervical conization cases in last five years

Mari FUKUYAMA, Seiko KATOH, Mari MINAGAWA, Masamune MASUDA
Koki KURIHARA, Aya YAMAMOTO, Miho ETOH and Hiroyuki FUJITA

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

(Received 2017/8/3)

Abstract We retrospectively analyzed 399 patients who underwent cervical conization from January 2011 to December 2015 at our hospital. After the procedure, the pathological diagnosis of 30 patients (9.6%), who were preoperatively diagnosed with CIN3, were upstaged. Patients with CIN3 should be treated by conization to obtain accurate diagnosis with surgical specimen. Four patients had recurrences after the operations. One of them had clear margin at first conization, but also had a recurrence of CIN3. One patient had a recurrence of IB1 squamous cell carcinoma which had CIN3 margins in the first operation. All patients with recurrent cancer were treated radically by reoperation. After conization, careful observation is recommended especially in first one year, because all recurrences in our cohort were diagnosed in one year after the first operation. 45 patients (11.3%) became pregnant after conization. Among them six cases (13.3%) were with preterm birth. When surgical is performed during lactation period, prevention of cervical stenosis after conization is recommended. [Adv Obstet Gynecol, 70 (1) : 17-23, 2018 (H30.2)]

Key words : uterine cervix, conization, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), perinatal prognosis

緒 言

子宮頸部円錐切除術は、子宮頸部上皮内腫瘍（cervical intraepithelial neoplasia：以下CIN）

および子宮頸癌を診断・治療しかつ妊孕性を温存する術式として近年広く行われている。これまで単一施設において術前後の診断の変化や術

後合併症、再発、術後妊娠の予後を後方視的に検討した大規模な研究はない。今回われわれは2011年1月から2015年12月にかけて当院で子宮頸部円錐切除術を施行した399例を対象とし、手術前後の病理組織診断、再発、周術期合併症、周産期予後について診療録を基に後方視的に検討し、既存の成績の分析とともに今後の課題について考察した。

対象・方法

2011年1月から2015年12月にかけて当院で子宮頸部円錐切除術を行った399症例を対象とし、診療録に基づき後方視的に検討した。手術適応は①コルポスコピー下組織生検でCIN3またはadenocarcinoma in situ (以下AIS) と診断した症例、②細胞診にてCIN3以上を疑うがコルポスコピー下生検で診断が一致しない症例、③浸潤癌で病期診断を必要とした症例とした。手術の方法は①局所麻酔下におけるloop electrosurgical excision prosdure (以下LEEP) (85例)、②腰椎麻酔下におけるコールドナイフ (3例)、または③超音波凝固メス (311例) による切除を行った。当院では2012年ごろより超音波凝固メスを導入しているが、術式の選択は術者の判断によった。また当院では通常20 mm程度のcone heightとした。それぞれの症例に対して手術適応となった術前病理組織診断、および術後診断、合併症、追加治療、再発の有無、再発があった場合はその後の転帰を検討した。切除断端において、異型細胞の露出を認めるものを断端陽性、認めないものを断端陰性、術中焼灼などにより判別できないものを不明とした。断端陽性例・陰性例いずれも、術後1～3カ月以内での細胞診を行った。円錐切除後に子宮頸管狭窄のため月経モリミナを発症した症例は、静脈麻酔下に頸管拡張器を用いて子宮頸管拡張を行う方法で治療を試みた。

また妊娠を確認できた症例に関しては、その予後を追跡し検討した。流産・早産と正期産の背景因子の検定は、R version 3.3.2を用い、t検定およびフィッシャー検定で行った。

結 果

対象となった399例の年齢は22歳から88歳までであった。20代後半から40代までの症例が多くみられ、399例の手術時年齢中央値は38歳であった (図1)。180例 (45.1%) が未産婦、208例 (52.1%) が経産婦、11例が不明であった。

手術の適応となった術前病理組織診断はCIN3が311例 (77.9%)、浸潤癌の疑いが19例 (4.8%)、AISが5例 (1.3%)、その他64例 (16.0%) は反復する細胞診異常などであった (図2)。

一方、術後病理組織はCIN3が287例 (71.9%)、扁平上皮癌 (以下SCC)、IA1期が40例 (10.0%)、腺・扁平上皮癌IA1期が1例、IA2期以上の浸潤癌が10例 (2.5%) であった。その他AISが10例 (2.5%)、CIN2以下が51例 (12.8%) と診断された。

術前にCIN3と診断した311症例の術後病理組織診断について検討したところ、255例 (82.0%) は術前診断と一致し、残り56例 (18.0%) は術前後で診断が一致しなかった。そのうち26例はCIN2以下の病変であり、一方でアップステージとなるSCC IA1期が24例、SCC IA2期が4例、SCC IB1期が1例、CINとAISの混合が1例確認された (図3)。

断端は399例中267例 (66.9%) が陰性、66例 (16.5%) が陽性、66例 (16.5%) が不明であった。CIN3またはAISで断端陽性であった症例のうち、追加治療を希望した症例や微小浸潤癌、

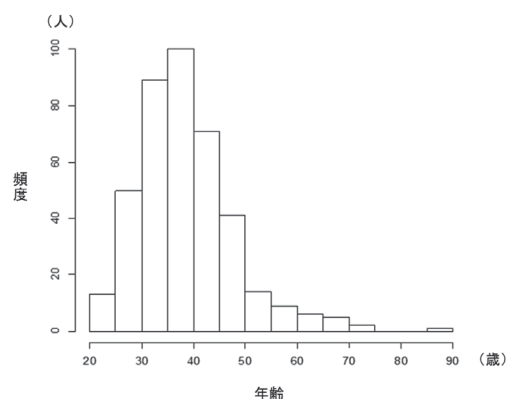


図1 対象年齢の分布 (n=399)

20代後半から40代までの症例が多くみられ、対象年齢の中央値は38歳であった。

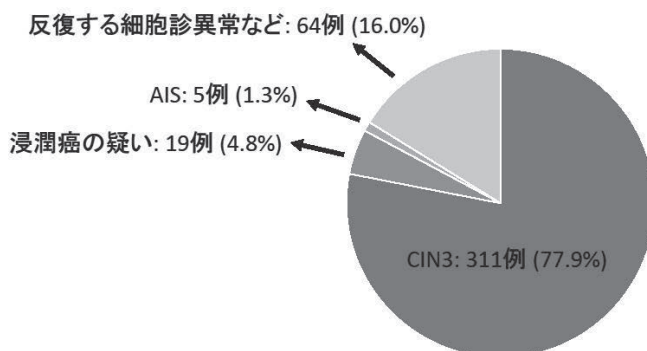


図2 子宮頸部円錐切除の根拠となった術前病理診断
CIN3が311例（77.9%）、浸潤癌の疑いが19例（4.8%）、AISが5例（1.3%）、その他64例（16.0%）は反復する細胞診異常などであった。

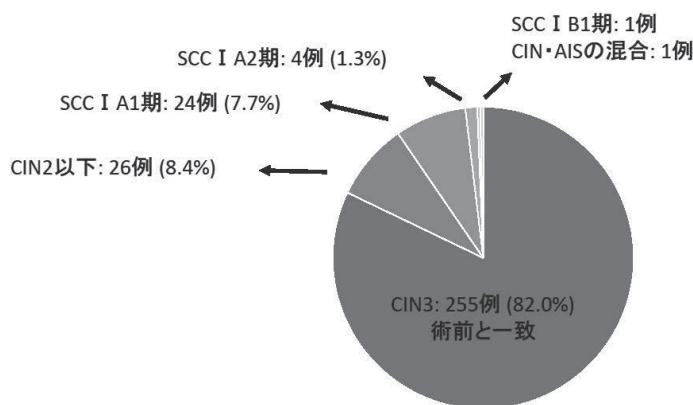


図3 術前にCIN3と診断した311例の術後病理診断
311例中255例（82.0%）は術前診断と一致し、26例はCIN2以下の病変であり、30例が術後アップステージとなった。

IA2期以上の浸潤癌など、円錐切除術のみでは治療不十分と判断された計30例で追加治療を行った。この30例のうち初回手術時の断端は22例が陽、8例が陰性であった。追加治療の内訳は単純子宮全摘出術（13例）、広汎または準広汎子宮全摘出術（8例）、広汎子宮頸部摘出術（2例）、再円錐切除術（7例）であった。追加治療を行わなかった369例は細胞診での経過観察とした。

初回円錐切除後に経過観察とした369例のうち断端陽性が44例、陰性が259例、不明が66例であった。このうち初回手術で断端陽性だが追加治療を行わなかった44例から3例が再発し

た。3例中2例はCIN3の再発でそれぞれ再円錐切除（1例）、子宮全摘出（1例）を行い、2例とも初回手術時に断端陽性となった部位の近傍からCIN3が再発していた。3例中1例は浸潤癌として再発した。この1例は初回手術時の診断がSCCIa1で子宮体部側の断端にCIN3が露出していたが40歳、未経妊であり初回手術後に追加治療を行わず経過観察したところ、円錐切除後5カ月で浸潤癌として再発をきたした。広汎子宮全摘出術による追加治療での摘出組織はSCC pT1bN0M0と診断され、初回手術でCIN3の露出があった部位の近傍よりSCCの浸潤を認めた。

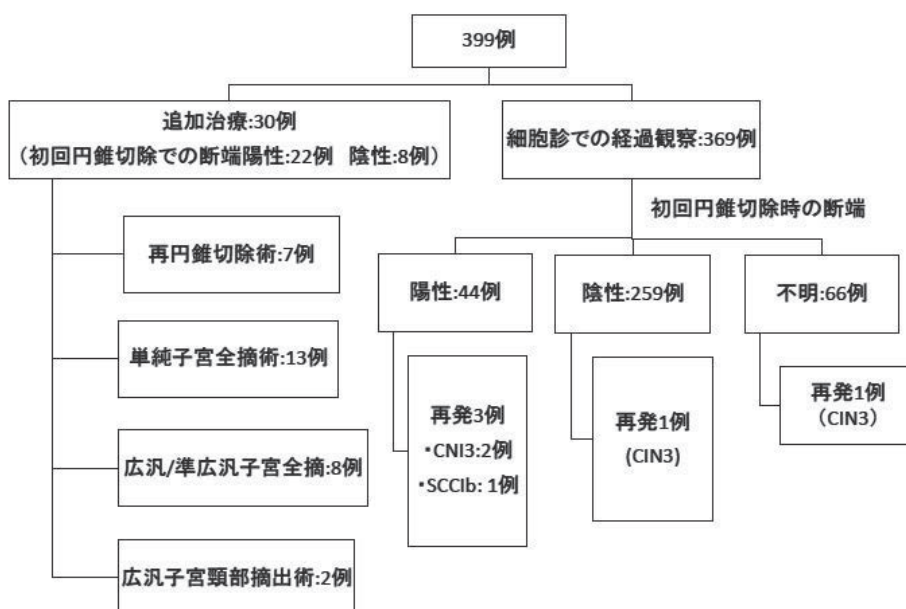


図4 円錐切除を行った399例の術後経過

399例中30例が断端陽性や浸潤癌などの理由で追加治療を行った。追加治療を行わずに経過観察した369例のうち、断端陽性から3例、陰性から1例、不明から1例が再発した。

表1 再発した5例の経過

再発した5例の年齢、初回術後診断、その際の断端、術後細胞診異常が出現した時期とその内容、再発病変、再発に対しての治療法について示した。

再発 5 例	年齢	初回術後診断	断端	術後細胞診異常 (時期)	再発病変	再発への治療
①	38	CIN3	体部側陽性	ASC-H (術後8カ月)	CIN3	再円錐切除
②	40	SCC Ia1	体部側陽性	ASC-H (術後1カ月)	SCC Ib1	広汎子宮全摘術
③	44	CIN3	体部側陽性	HSIL (術後4カ月)	CIN3	単純子宮全摘術
④	28	CIN3	陰性	ASC-H (術後12カ月)	CIN3	再円錐切除
⑤	36	CIN3	不明	ASC-US (術後3カ月)	CIN3	再円錐切除

一方、初回手術で断端陰性であった259例から1例、不明の66例から1例がいずれもCIN3として再発し、それぞれ再円錐切除にて治療した(図4)。断端陽性で再発した3例はいずれも初回手術時の子宮体部側に異型細胞の露出を認めた。また本コホートにおいて再発した5例は、全て

術後12カ月以内に細胞診異常を認めた(表1)。初回手術において全399例のうち66例が断端陽性であったが、そのうち初回手術後の追加治療として22例、再発治療として3例、計25例が追加治療を要した。

妊娠中に子宮頸部円錐切除術を行ったのは

表2 術後合併症として子宮頸管狭窄をきたした4例とその治療

4例中1例は頸管拡張術で治療できたが、1例は子宮頸管が完全閉鎖しており子宮全摘出を行った。

症例	年齢	術前診断	術後診断	術式	Cone height	分娩からの期間	授乳	治療
①	36	CIN3	CIN3	超音波メス	18mm	5 カ月	授乳中	頸管拡張術
②	34	CIN3	SCC Ia1	超音波メス	30mm	15 カ月	授乳なし	頸管拡張術
③	38	微小浸潤癌	SCC Ia1	超音波メス	15-20mm	3 カ月	授乳中	頸管拡張術
④	42	AIS	AIS	超音波メス	50mm	未経産	-	子宮全摘

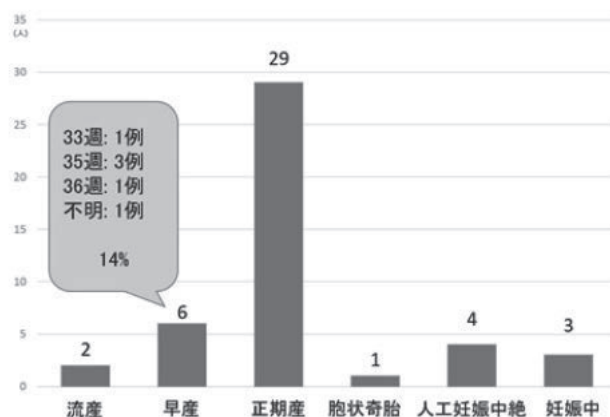


図5 術後妊娠を確認した45例の予後

正期産は29例 (64.4%)、流早産は8例 (17.8%)、その他8例であった。

399例中1例のみであった。この症例は組織診で子宮頸部腺癌が疑われたため、妊娠9週ではあったが手術適応とした。術式は通常どおり超音波メスとしたが、頸部を必要以上に切除しないよう、cone heightは20 mm以下とした。術後7日間入院安静を継続し、児の継続したwell beingを確認してから退院とした。術後病理組織診断はAISとCIN3の混合で、CINの断端は不明であった。手術後、他の合併症なく妊娠は継続し、満期産での分娩に至った。以後子宮頸部病変の再発なく術後2年が経過している。

手術合併症は32例 (全症例の8%) に認められた。そのうち27例が術後出血で、いずれも出血部位の縫合で止血可能であった。4例が術後子宮頸管狭窄のために月経モリミナを発症した。その4例の年齢、術前診断、術後診断、術式、分娩から手術までの期間については表2に示すとおりであった。このうち3例は頸管拡張

術にて治療可能であった。1例は子宮口が完全閉鎖していたため、腹腔鏡下子宮全摘出術を施行した。この症例は術前診断がAISであったため、skip lesionの存在を考慮し初回手術時のcone heightを50 mmとしていた。月経モリミナを発症した4例中2例が授乳中かつ無月経であった。産褥無月経の状態で円錐切除を行った症例は全体で20例あり、そのうちの10%にあたる2例が術後頸管狭窄をきたした。術後頸管狭窄をきたした4例中2例がcone heightを30 mm以上として比較的分厚く組織を摘出していた。

円錐切除後に妊娠が確認された症例は45例であった。うち2例が流産、6例が早産、29例(64.4%)が正期産であった (図5)。流産または早産となった8例と正期産となった29例の年齢・術式・cone height・術後合併症についての比較を表3に示す。いずれの項目も流産・早産群と正期産群とで有意な差を認めなかった。

表3 流産・早産と正期産との背景因子の比較

年齢, 術式, cone height, 合併症のうちいずれの項目も流産・早産群と正期産群とで有意な差を認めなかった。

	流産・早産(8)	正期産(29)	P 値
年齢(平均(範囲))	33.12(26-38)	33.93(25-50)	0.764
術式(%)			0.35
LEEP	1(12.5)	11(37.9)	
超音波凝固メス	7(87.5)	18(62.1)	
Cone height(%)			0.554
0-10mm	3(50.0)	7(43.8)	
11-15mm	2(33.3)	8(50.0)	
16-20mm	0(0.0)	1(6.2)	
21mm-	1(16.7)	0(0.0)	
合併症(%)			0.253
なし	5(71.4)	19(90.5)	
出血	1(14.3)	2(9.5)	
頸管狭窄	1(14.3)	0(0.0)	

考 察

本邦は諸外国と比較し, 子宮頸癌検診率やワクチン接種率が低い現状にあり¹⁾, CIN病変に対する子宮頸部円錐切除の適応となる患者は今後さらに増加することが予想される。

本検討において子宮頸部円錐切除術の対象となった全体の約2割の症例で, 手術前後の診断が一致しなかった。Uedaらは術前組織診断でCIN3と診断した1447例のうち134例(9.3%)が円錐切除後に浸潤癌と診断されたと報告しており²⁾, 術後に診断がアップステージされた可能性があることから, 円錐切除術での正確な診断を得ることが重要である。

当院では, 閉経後にCIN3の診断に至った症例には, 遺残や再発予防の目的で腔式または腹腔鏡下子宮全摘出術を推奨し, 若年患者では, 妊娠・出産への影響を考慮し浅く円錐切除を行っている。妊娠中にCINの診断に至った症例や診断後に妊娠が判明した症例は, 経陰分娩後にCIN病変が消退する場合もあることが報告されている³⁾。よって, われわれの施設では, 妊娠中は浸潤癌を疑う場合を除いて分娩後まで経過観察を行い, 分娩後に既知のCIN病変が消退しない場合に手術を行っている。浸潤癌を疑う場

合は, 妊娠中であっても診断のために円錐切除を積極的に行っている。

本検討では, 月経モリミナを合併した症例の半数は授乳期に手術を行っていたことがわかった。授乳期に手術を行う場合には術後子宮頸管狭窄をきたさぬよう, とくに予防処置を講じる必要が示唆された。その1つの方法として, ナイロン糸を装着した子宮内避妊具が円錐切除後子宮頸管狭窄の治療および再発予防に有用であったとの報告がある⁴⁾。そのため, 手術直後からこれを装着することで, 術後子宮頸管狭窄の発症予防ができる可能性がある。

術後再発を確認した5例のうち, CIN3として再発した1例は円錐切除時の断端が陰性であった。摘出組織断端が陰性であった場合も, HPV感染が持続した場合は新規病変が発生する可能性が一般集団よりも高いとの報告があり⁵⁾, 術後は定期的な経過観察が重要であると考ええる。断端陽性の患者の術後経過観察は注意深く行うべきであるが, その一方で初回治療時の断端が陽性で追加治療を行わなかった44例中41例(93%)が, 術後再発なく経過していた。既存の報告においても断端陽性患者の78%⁶⁾から84%⁷⁾が再発なく経過したとの報告があるこ

とより、断端陽性であっても病変は消退する可能性が示唆される。

本検討において再発を認めた5例は、いずれも術後1年以内の細胞診異常を契機に診断されている。そのため、少なくとも術後1年間は慎重に細胞診での経過観察をする必要があると考える。今後、本検討での結果を既存の報告と併せて患者に示し、断端陽性の場合は細胞診での経過観察で再発の早期発見に努めると同時に、断端陽性が必ずしも再発を意味するものではないことを説明していくことも重要であろう。

わが国における通常の早産率は5.6%と報告されているが⁸⁾、当院での子宮頸部円錐切除術後に妊娠した症例の早産率は13% (6/45例)と既存の報告と同様であった⁹⁾。子宮頸部円錐切除後の早産の原因として切除により物理的に子宮頸管が短縮することに加え、頸管粘液の減少により抗菌作用が低下し絨毛膜羊膜炎が誘起され、前期破水に至る可能性が報告されている¹⁰⁾。実際にAgathaらは早産となった妊婦の子宮頸管粘液は牽糸性や透過性に富み、腔から子宮内への上行性感染に対するバリア機能に乏しいことを報告した¹¹⁾。以上より円錐切除術後妊娠症例は炎症や切迫徴候に留意して経過観察を行い、所見が認められた際には十分な管理と早産に備える必要がある。

結 語

単一施設において子宮頸部円錐切除術を施行した399例を分析した結果、術後に診断がアップステージする症例があることが明らかになり、CIN3以上の病変を疑う場合は積極的に診断的子宮頸部円錐切除を行うべきであると考えられた。術後再発は術後1年以内のフォローアップ細胞診において早期に発見されることが多く、また分娩後に実施する円錐切除手術の時期によっては、子宮頸管狭窄の予防が必要となる可能性が示唆された。

本論文に関わる著者の利益相反：なし

本研究内容は、ヘルシンキ宣言を遵守して立案され、京都第二赤十字病院倫理委員会に提出し許諾を得たものである。

参考文献

- 1) OECD : Health at a Glance 2015 [Internet]. OECD Publishing, 2015. [cited 2017 Feb 12]
- 2) Ueda M, Ueki K, Kanemura M, et al. : Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*, 101 : 143-146, 2006.
- 3) Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, et al. : Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol*, 93 : 359-362, 1999.
- 4) Nasu K, Narahara H : Management of severe cervical stenosis after conization by detention of nylon threads tied up to intrauterine contraceptive device. *Arch Gynecol Obstet*, 281 : 887-889, 2010.
- 5) Kudoh A, Sato S, Itamochi H, et al. : Human papillomavirus type-specific persistence and reappearance after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Oncol*, 21 : 580-587, 2016.
- 6) Reich O, Lahousen M, Pickel H, et al. : Cervical intraepithelial neoplasia III: Long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol*, 99 : 193-196, 2002.
- 7) Vedel P, Jakobsen H, Kryger-Baggesen N, et al. : Five-year follow up of patients with cervical intraepithelial neoplasia in the cone margins after conization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 50 : 71-76, 1993.
- 8) 厚生労働省 : 人口動態調査. https://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_listID=000001190825&requestSender=dsearch, 2016.
- 9) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. : Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 367 : 489-498, 2006.
- 10) Bevis KS, Biggio JR : Cervical conization and the risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 205 : 19-27, 2011.
- 11) Critchfield AS, Yao G, Jaishankar A, et al. : Cervical mucus properties stratify risk for preterm birth. *PLoS ONE*, 8 : 2-8, 2013.

【症例報告】

帝王切開術後に発症し、摘出子宮で子宮型羊水塞栓症と診断し得た1例

小谷 知 紘¹⁾, 堀 謙 輔¹⁾, 安藤 亮 介²⁾, 中塚 伸 一³⁾
 渡 邊 均⁴⁾, 七 堂 志 津 香⁵⁾, 田 島 里 奈¹⁾, 伊 藤 公 彦¹⁾

1) 関西ろうさい病院産婦人科

2) 南川クリニック

3) 関西ろうさい病院病理診断科

4) 関西ろうさい病院放射線診断科

5) 京都工場保険会神戸健診クリニック

(受付日 2017/2/10)

概要 症例は30歳の初産婦である。顕微授精にて妊娠成立し、妊娠経過に特記すべき異常は認めなかった。39週時の恥坐骨骨折による開排困難のため、40週3日に帝王切開術を実施した。術直後より性器出血が増加し、帰室時して術後1.4時間後までの総出血量は2959 mlに達した。緊急に子宮動脈塞栓術を実施するも非凝固性の出血は持続し、DICの病態を呈したため、臨床的羊水塞栓症と診断し、同日に単純子宮全摘出術を実施した。術中出血は2468 mlであった。翌日、貧血の進行と腹腔内圧の上昇を認め、造影CTで左付属器領域での造影剤の血管外漏出を認めたため、術後腹腔内出血の診断にて、緊急開腹止血術を実施した。術中出血は4219 mlであった。創は開放創とし、ICU内で鎮静のうえ、挿管管理のまま腹腔内ガーゼ充填および持続陰圧吸引にて術後管理を行った。その後の経過は良好で、術後2日目に創閉鎖を実施した。術後3日目にイレウス症状を認めたが、保存的加療にて改善した。帝王切開から術後35日目に退院となった。総輸血量は、赤血球濃厚液36単位、新鮮凍結血漿90単位、血小板製剤90単位であった。母体血清中のZnCP-1およびSTN値はともに基準値内であったが、摘出子宮組織のC5a受容体染色で子宮頸部および体部の間質に多数の陽性細胞を認め、アナフィラキシー様反応が発生したことが示唆されたことと、ZnCP-1染色で血管内に一部陽性像を認め、羊水の子宮血管への流入が示唆されたことより、金山らが唱える子宮型羊水塞栓症と診断した。本症例は、帝王切開術後に大量出血を認め、臨床的羊水塞栓症の診断基準を満たしたことで本疾患を疑い、早期から集学的治療を行うことで後遺症なく救命し得た1例であった。分娩後の大量出血を認めた際は常に本疾患を念頭に置き、早期の臨床診断に基づいた集学的な治療介入が重要である。〔産婦の進歩70 (1) : 24-30, 2018 (平成30年2月)〕

キーワード：羊水塞栓症，子宮型羊水塞栓症，臨床的羊水塞栓症，集学的治療，
 亜鉛コプロポルフィリン-1

【CASE REPORT】

A case of DIC preceding amniotic fluid embolization that occurred after cesarean section and diagnosed by pathological findings in a resected uterus

Chihiro ODANI¹⁾, Kensuke HORI¹⁾, Ryosuke ANDO²⁾, Shin-ichi NAKATSUKA³⁾
 Hitoshi WATANABE⁴⁾, Shizuka SHICHIDO⁵⁾, Lena TASHIMA¹⁾ and Kimihiko ITO¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kansai Rosai Hospital

2) Minakawa Women's Clinic

3) Department of Pathology, Kansai Rosai Hospital

4) Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Kansai Rosai Hospital

5) Kyoto Industrial Health Association, Kobe Medial Examination Clinic

(Received 2017/2/10)

Abstract A-30-year-old primipara conceived using intracytoplasmic sperm injection. The course of her pregnancy was uneventful until she experienced inguinodynia at the 39th week, which made vaginal delivery impossible. On the 40th week of gestation, caesarean section was performed. Immediately following the surgery, the rate of genital bleeding increased rapidly, resulting in the loss of 2959 ml of blood. Uterine artery embolization failed to arrest the vaginal bleeding. She eventually developed disseminated intravascular coagulation. Clinical amniotic fluid embolism was strongly suspected and abdominal total hysterectomy was performed. The blood loss during this surgery was 2468 ml. On the next day, intra-abdominal bleeding was discovered and laparotomy was again performed to halt the bleeding. The total amount of blood loss during this operation was 4219 ml. Negative-pressure wound therapy was instituted with gauze packing in the abdominal cavity through the open surgical wound. After the third laparotomy, her clinical course was relatively favorable. One day later, we closed the wound. On the 35th day, she was discharged. The total blood transfusion volume was 36 units of red blood cells, 90 units of fresh frozen plasma, and 90 units of platelet product. Zinc coproporphyrin-1 (ZnCP-1) and sialyl Tn antigen levels in the maternal serum were normal. However, immunostaining of the resected uterus showed numerous C5a receptor-positive cells in the stroma of the cervix and the corpus, suggesting that anaphylactoid reaction occurred. In addition, the specimens in corpus vessels were partially positive for ZnCP-1 staining, suggesting inflow of amniotic fluid into uterine blood vessels. Based on these findings, she was diagnosed with DIC preceding amniotic fluid embolization. Fortunately, through thorough management, the patient recovered without any sequelae. When unexplainable massive bleeding is observed after delivery, we believe that initiating therapeutic intervention as early as possible produces a better prognosis. Furthermore, care coordination among related sections or departments is important. [Adv Obstet Gynecol, 70 (1) : 24-30, 2018 (H30.2)]

Key words : amniotic fluid embolism, DIC preceding amniotic fluid embolization, clinical amniotic fluid embolism, multidisciplinary therapy, zinc coproporphyrin-1

緒 言

羊水塞栓症は羊水および胎児成分が母体血液中に流入することで、突然の低血圧、低酸素症、重度の消費性凝固障害をきたす致死率の高い疾患であるが、個々の症例により多彩な臨床症状を示す。確定診断は死後の剖検で肺組織中に羊水や胎児成分を証明することであるが、救命例では確定診断方法はないと考えるのが一般的である。なお、DIC型後産期出血にて子宮筋層の血管内に羊水や胎児成分が証明された場合は、羊水成分の母体血流入を強く示唆するものであり、臨床症状が合えばさらに本症を積極的に疑う所見となる¹⁾。

今回、帝王切開術後に発症し、摘出子宮の病理所見で子宮型羊水塞栓症と診断し得た1例を経験したので報告する。なお、本症例報告の発表は当院倫理委員会の承認を得ている（承認番号：160503）。

症 例

症例は30歳の初産婦で、身長149 cm、体重46.3 kg（非妊時39 kg）であった。既往歴・家

族歴ともに特記事項はなし。顕微授精にて妊娠成立し、妊娠経過に特記すべき異常を認めなかった。妊娠39週に右鼠径部痛が出現し、妊娠40週0日の妊婦健診時には疼痛のため歩行も困難な状態であった。下腿浮腫も著明であったため、深部静脈血栓症を疑い下肢静脈エコー検査を実施したが、明らかな血栓は観察範囲では認めなかった。その時点での原因は不明であったが、疼痛による開排困難のため、母体適応にて選択的帝王切開術実施の方針となった。

術前の血液検査（表1）で血小板の低下を認めた。妊娠初期では正常値であったが、妊娠36週での後期検査の血液検査においても血小板数は $80 \times 10^3 / \mu\text{l}$ と低値であった。また抗血小板抗体および血小板関連IgGは陰性であり、血液疾患などの存在は否定的と考えられたことに加え、出血傾向も認めなかったことより、妊娠性血小板減少症と診断し、経過観察としていた。Dダイマーの高値は妊娠の影響と考えられ、その他の項目は明らかな異常は認めなかった。

妊娠40週3日に帝王切開術を実施した。術中

表1 術前検査時の血算および生化学検査結果

WBC	5,000	/ μ l	Na	138.0	mEq/l
Hb	12.0	g/dl	K	4.0	mEq/l
Plt	83×10^3	/ μ l	Cl	108.0	mEq/l
PT-INR	0.88		BUN	12.7	mg/dl
PT	107.0	%	Cre	0.77	mg/dl
Dダイマー	4.01	μ g/ml	eGFR	69.0	ml/min/1.73m ²

表2 帝王切開術後の経過

総輸血量は赤血球濃厚液36単位、新鮮凍結血漿90単位、血小板製剤90単位であった。

帝王切開術後の時間経過	所見		処置
術直後～術後1時間 (手術室にて)	性器出血 子宮収縮不良	総出血量：2250 ml	オキシトシンの急速点滴 子宮底部輪状マッサージ ヨードホルムガーゼの腔内充填
術後1.4時間 (帰室)	子宮底触知困難 非凝固性出血持続	総出血量：2959 ml Shock Index (SI):1.2 (収縮期血圧 75 mmHg, 脈拍 90 回/分)	赤血球濃厚液 (RCC) 4 単位・新鮮凍結血漿 (FFP) 4 単位投与 アンチトロンビンⅢ製剤投与 子宮動脈塞栓術(UAE)実施決定
術後2.5時間	UAE 終了後も性器出血は持続		UAE 実施 FFP10 単位投与
術後3.7時間		血圧測定不能 Japan coma scale (JCS) 10	RCC10 単位・FFP10 単位ポンピング投与 抗 DIC 療法開始, ICU 入室
術後6時間	非凝固性出血持続	SI : 1.4 (収縮期血圧 70 mmHg, 脈拍 100 回/分) JCS 20 総出血量：約 5000 ml	気管内挿管 血液製剤追加投与 (RCC 2 単位・FFP 8 単位・血小板(PC) 10 単位) 子宮全摘出術の実施を決定
		術中出血量：2468 ml 総出血量：約 7500 ml	子宮全摘出術 RCC 10 単位・FFP 18 単位・PC 20 単位投与
術後35時間	腹部周囲径増大 腹部緊満著明	腹部造影 CT：左付属器領域に血管外漏出所見	再開腹での止血術実施を決定 術中 RCC 4 単位・FFP 4 単位・PC 20 単位投与, 術後 RCC2 単位・FFP8 単位追加投与
		術中出血量：4219 ml 総出血量：約 11700 ml	再開腹止血術 術中 RCC2 単位・FFP12 単位・PC10 単位投与, 術後 RCC2 単位・FFP8 単位追加投与
			開放創のまま術後創部管理 FFP8 単位投与
術後3日目			創閉鎖術

表3 臨床的羊水塞栓症の診断基準（文献7より改変）

上記の3つを満たすものを臨床的羊水塞栓症と診断する。

-
- ①妊娠中または分娩後 12 時間以内に発症した場合
- ②下記に示した症状・疾患
(1 つまたはそれ以上でも可)に対して集中的な医学治療が行われた場合
- A) 心停止
 - B) 分娩後 2 時間以内の原因不明の大量出血 (1500 ml 以上)
 - C) 播種性血管内凝固症候群
 - D) 呼吸不全
- ③観察された所見や症状が他の疾患で説明できない場合
-

出血量は羊水込みで300 ml, 手術時間は51分で, 出生した児は男児, 体重は3160g, Apgar score 8点 (1分後) /9点 (5分後) であった。術中は明らかな出血傾向を認めることなく手術終了となった。術直後の腔鏡診にて子宮腔内からの悪露としては多量の性器出血を認め, 子宮底は臍上2横指で収縮不良となった (表2)。これに対し, 細胞外液およびオキシトシンの急速点滴, 輪状マッサージを行ったところ, 子宮収縮はおおむね良好となったため, ヨードホルムガーゼを腔内に充填して術後1時間後に帰室した。この時点での総出血量は2250 mlであり, 血液検査にてHb5.7 g/dl, Plt $75 \times 10^3 / \mu\text{l}$, Fib97.0 mg/dlと著明な低下を認めたため, 赤血球濃厚液および新鮮凍結血漿の投与とアンチトロンビンIII製剤の投与を開始した。帰室後, 腔内ガーゼを超えての出血を認め, 子宮は弛緩して子宮底の触知は困難となった。術後1.4時間後のこの時点で, 総出血量は2959 mlであった。子宮弛緩に伴う出血であると判断し, 止血をはかるため子宮動脈塞栓術を実施した。骨盤内の血管造影では明らかな造影剤の血管外漏出所見はなく, 両側子宮動脈起始部をゼラチンスポンジ細片で塞栓して終了した。しかし, 性器出血は持続し, 血圧は測定不可となった。ICUに入室し, 赤血球濃厚液および新鮮凍結血漿の大量投与を行ったが, 出血のコントロールは困難であった。この時点での総出血量は約5000 mlであり, 血液製剤の総投与量は, 赤血球濃厚液16単位, 新鮮凍結血漿32単位であった。

分娩直後の急激な発症であること, 大量出血および血液検査においてHb 3.1 g/dl, Plt $26 \times 10^3 / \mu\text{l}$, PT-INR 1.61, Fib 94.0 mg/dl, FDP 1380 $\mu\text{g/dl}$, 産科DICスコアは13点とDICを呈していること, これらの症状や所見を説明する他疾患の存在は否定的であることより, 表3に示す診断基準により臨床的羊水塞栓症と診断した。保存的加療での改善は見込めないと判断し, 同日に単純子宮全摘出術を実施した。開腹すると, 子宮は小児頭大に腫大し, 収縮は不良であった。また摘出子宮の頸部筋層内には広範囲に出血を伴っていたが, 帝王切開部筋層の縫合不全や子宮筋層裂傷の所見は認めなかった。術中出血量は2468 mlであった。

その後, 表2に記載のとおり, 赤血球濃厚液10単位, 新鮮凍結血漿18単位, 血小板20単位を投与したが, 第2病日に腹周囲径の拡大および腹腔内圧の上昇を認めた。血液検査でHb 4.7 g/dl, Plt $93 \times 10^3 / \mu\text{l}$, PT-INR 1.36と子宮全摘出術直後に実施した血液検査と比較して貧血の進行および凝固能の低下を認めたため, 造影CT検査を実施した。その結果, 腹腔内の大量出血および左卵巣動脈の枝に仮性動脈瘤様所見を認め (図1), 左付属器付近からの出血が疑われた。このため同日に再開腹を実施した。腹腔内には多量の凝血塊と非凝固性の血液を認め, 左卵巣固有靱帯断端および卵管間膜の挫滅組織などから静脈性の持続出血を認めた。左付属器摘出術を実施し, 腹腔内の持続出血に対する圧迫止血目的で開放創のまま腹腔内にガーゼを

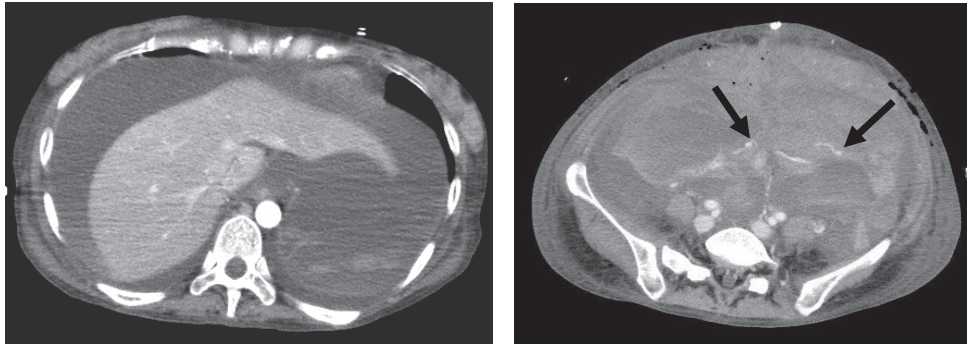


図1 再開腹による止血術実施前の腹部造影CT
腹腔内の大量出血（左図）と、左卵巢動脈の枝に仮性動脈瘤様所見（右図の矢印部）を認める。

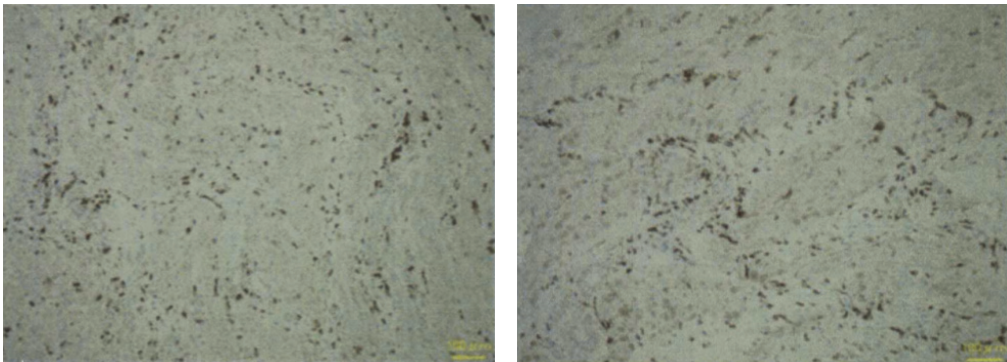


図2 摘出子宮体部組織のC5a受容体染色（×40）
子宮体部（左図）および頸部（右図）の間質に陽性を示す多数の炎症性細胞を認める。

充填して、持続陰圧吸引を行った。術中出血量は4219 mlであった。その後、貧血・凝固能ともに改善したため、第3病日に創閉鎖術を実施した。第4病日にイレウス症状を認めたが、保存的加療にて改善した。第10病日より経口摂取を開始した。第27病日に、入院時の主訴であった右鼠径部痛に関して精査したところ、骨盤X線写真で恥坐骨の骨折を認めたが、すでに治癒傾向にあり、経過観察の方針とした。その後の経過は良好で、第36病日に独歩で退院となった。なお、退院時の血液検査では血小板を含め、特記所見を認めなかった。総輸血量は、赤血球濃厚液36単位、新鮮凍結血漿90単位、血小板製剤90単位であった。

後日、日本産婦人科医会の羊水塞栓症血清診断事業の下、浜松医科大学産婦人科学教室に検査依頼をして判明した母体血清中のシアリルTn抗原（sialyl-Tn antigen；STN）は21.6 U/

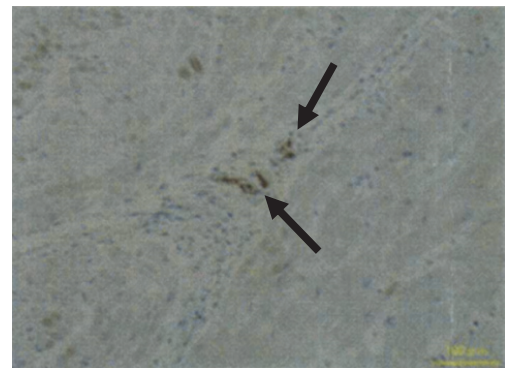


図3 摘出子宮体部組織の亜鉛コプロポルフィリン-1（ZnCP-1）免疫染色（×40）
血管内に一部陽性像（矢印部）を認める。

ml（基準値：45.0以下）、亜鉛コプロポルフィリン-1（zinc coproporphyrin-1；ZnCP-1）は1.6 pmol/ml未満（基準値：1.6未満）で、ともに基準値内であった。しかし、摘出子宮組織のC5a受容体抗体を用いた免疫染色で子宮頸部お

よび体部の間質に多数の陽性細胞を認め(図2)、アナフィラキシー様反応が発生したことが示唆された。またアルシャンブルー染色陽性の血管内塞栓物質は認めなかったが、ZnCP-1抗体を用いた免疫染色において、血管内に一部陽性像を認めた(図3)。これにより、羊水が子宮の血管内に流入したことが考えられたが、アルシャンブルー染色陽性像が顕著ではなかったこと、およびZnCP1抗体による免疫染色での陽性細胞が少ないことより、羊水の流入量が少量であった、もしくは流入してからある程度の時間が経過していた可能性が考えられた。またマクロファージのなかにはZnCP-1免疫染色のみに陽性を示すものがあるという報告もあり²⁾、以上のことから、金山らが唱える子宮型羊水塞栓症と診断した。

考 察

USにおける統計では、羊水塞栓症の発症頻度は10万出生あたり7.7例³⁾と稀ではあるが、母体死亡率は13~44%と高率である⁴⁾。また妊娠関連死の原因のうち10~15%を占めるという報告⁵⁻⁷⁾もあり、周産期母体死亡率のさらなる改善を考えるにあたり、本疾患は重要な疾患の1つである。Conde-Agudeloらは統計学上、羊水塞栓症をきたす危険因子として、急速に進行した分娩や胎便に汚染された羊水、子宮や骨盤内の大きな静脈の裂傷などを挙げている。またその他の因子としては、高齢(35歳以上)、分娩誘発、帝王切開、鉗子・吸引分娩、常位胎盤早期剥離、前置胎盤、羊水過多などがあるとしている⁴⁾。

羊水塞栓症は羊水中の胎児成分(胎便、扁平上皮細胞、毳毛、胎脂、ムチンなど)や液性成分(胎便中のプロテアーゼ、組織トロンボプラスチンなど)が母体循環に流入することにより発症すると考えられている。流入した羊水成分に含まれる胎児成分が肺内の小血管に機械的閉塞をきたし、その後引き続き液性成分のケミカルメディエーターが肺血管の攣縮、血小板・白血球・補体の活性化を惹起するアナフィラクトイド反応を引き起こすことを古典的羊水塞栓

症としている。その臨床像としては、分娩直前あるいは直後に突然の呼吸困難を発症し、その後急速な経過で消費性凝固障害による大量出血を伴い、痙攣や心肺停止を引き起こす。一方で、羊水が子宮に限局して流入もしくは子宮筋層に接触することで子宮局所にアナフィラクトイド反応が発生する場合があります。金山らはこの病態を子宮型羊水塞栓症として提唱している。この病態の臨床像としては、正常経陰分娩あるいは帝王切開に引き続いて、重症で急性の消費性凝固障害は認めるものの、明らかな循環や呼吸障害を認めないDIC先行型(子宮型)であるという特徴がある⁸⁾。

診断は、剖検組織(主として肺)の肺動脈に胎児成分を見いだすことでなされ、羊水および胎便由来の酸性ムチンを見いだすアルシャンブルー染色が診断に重要である。しかし、救命例では肺生検の実施が不可能なため、確定診断に至れない。そのため、臨床的羊水塞栓症という概念が存在する⁸⁾(表3)。この診断基準はあくまで早期に治療を行うためのもので、この基準を満たすもののなかには羊水塞栓症以外のものも含まれる可能性はあるが、早期に本疾患を疑い迅速に治療介入することに意義がある。また近年では、末梢血でZnCP-1とSTNを測定する非侵襲的血清補助診断法が診断の一助になるとされているが、診断までに時間を要することと、本症のようなDIC先行型羊水塞栓症診断では感度が低い⁸⁾という難点があり、一般的な診断に用いられる検査法ではない。

本症例は、帝王切開術後に大量出血を認め、臨床的羊水塞栓症の診断基準を満たしたことで本疾患を疑い、早期から集学的治療を行うことで後遺症なく救命し得た1例であった。そのため、肺組織や肺動脈血の検体は入手できなかったが、DIC型後産期出血のため摘出をした子宮の病理所見にて羊水の血管への流入が示唆され、子宮型羊水塞栓との診断に至った症例である。

2001年から2007年のカリフォルニアの統計では355万6567分娩中に182例の羊水塞栓症が発症し、24例が死亡に至っている。死亡率は13.2%

であり、この期間においては死亡率に統計学的に有意な変化は認めなかったと報告されている⁹⁾。羊水塞栓症の死亡率減少のためには、本疾患の周知度を上昇させ、抗DIC治療を含む集学的治療を発症早期から行うことが重要であろう。本症例においても、早期から本疾患を疑い、抗DIC治療を含めた集学的治療がなされたことが救命の一助となったと考えられる。

しかし、本症例の経過を振り返ってみると、羊水塞栓症の発症から子宮摘出に至るまでに6時間を要していた。子宮腔内へのガーゼ充填および抗DIC治療と並行しての子宮動脈塞栓といった保存的治療を行ったが、これらが奏効しなかったため子宮摘出に至ったが、帝王切開術後に大量の出血を認めた時点で子宮摘出に移行する選択肢も考慮されるべきであったかもしれない。この点に関しては議論の余地があるが現時点では答えは出ておらず、さらなる症例の蓄積が必要である。いずれにせよ、このような大量出血症例においては、一般病棟では術後の全身管理という点で対応困難となる可能性が十分に考えられるため、手術室から直接ICU入室とし集中治療管理を行うことが望ましかったと思う。以上を踏まえて、産褥大量出血例はできるだけ早期に、集中治療管理が可能な環境に患者を置くことが重要であると考えらる。

結 語

帝王切開術後の大量出血にて子宮全摘出術を実施し、病理所見にて子宮型羊水塞栓症と診断し得た1例を経験した。分娩後の大量出血を認めた際は常に本疾患を念頭に置き、早期の臨床診断に基づいた集学的な治療介入が患者救命につながるため、大変重要である。

謝 辞

摘出標本のアルシアンブルー染色、C5a受容体染色、ZnCP-1染色などの特殊染色およびZnCP-1とSTNの特殊検査で多大なご協力いただいた浜松医科大学産婦人科学教室 金山尚裕教授、同大学病理部の先生方に深謝いたします。

参考文献

- 1) 小林隆夫：安全な産婦人科医療を目指して 医療安全対策シリーズ 事例から学ぶ 産科救急への対応 血拴塞栓症・羊水塞栓症（産科的塞栓）。日産婦誌，61：N427-434，2009。
- 2) Furuta N, Yaguchi C, Itoh H, et al. : Immunohistochemical detection of meconium in the fetal membrane, placenta and umbilical cord. *Placenta*, 33 : 24-30, 2012.
- 3) Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS, et al. : Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. *Am J Obstet Gynecol*, 199 : 49. e1-8, 2008.
- 4) Conde-Agudelo A, Romero R : Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol*, 201 : 445. e1-13, 2009.
- 5) Kramer MS, Rouleau J, Liu S, et al. : Amniotic fluid embolism : incidence, risk factors, and impact on perinatal outcome. *BJOG*, 119 : 874-879, 2012.
- 6) Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, et al. : Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. *Obstet Gynecol*, 125 : 5-12, 2015.
- 7) Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, et al. : Maternal death in the 21st century : causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 199 : 36. e1-5, 2008.
- 8) Kanayama N, Tamura N : Amniotic fluid embolism : pathophysiology and new strategies for management. *J Obstet Gynaecol Res*, 40 : 1507-1517, 2014.
- 9) Fong A, Chau CT, Pan D, et al. : Amniotic fluid embolism : antepartum, intrapartum and demographic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 28 : 793-798, 2015.

【症例報告】

妊娠後期に羊水過多症を呈し、児がSturge-Weber症候群であった1例

和田 あずさ, 大八木 知史, 宮本 真由子, 尹 純奈
福岡 寛子, 坪内 弘明, 福田 綾, 筒井 建紀

独立行政法人地域医療機能推進機構（JCHO）大阪病院産婦人科

（受付日 2017/5/23）

概要 Sturge-Weber症候群は、顔面のポートワイン母斑と脳軟膜血管腫を主症状とする神経皮膚症候群の1つである。今回、妊娠後期に羊水過多症を呈し、出生後にSturge-Weber症候群と診断された症例を経験したので報告する。症例は33歳、3妊2産。既往歴に特記すべきものなし。里帰り分娩目的に妊娠34週より当科にて妊娠管理を行っていた。妊娠35週ではAFI 20.3であり、児に異常を認めなかった。妊娠36週でAFI 28.6と羊水過多症を呈し、徐々に羊水量は増加し、妊娠38週にAFI 36.4となった。また推定体重は+2.3 SDとLGAも認めたため、誘発分娩を行った。妊娠39週0日、誘発分娩にて4078gの男児（Apgar score 1分後7点、5分後9点、臍帯動脈血液ガス pH 7.379, BE -2.3）を経陰分娩した。出生後より呼吸障害が出現したが、小児科医による蘇生処置により呼吸状態は速やかに改善した。しかし、児の顔面に巨大血管腫、左下顎に腫脹を認めたため、精査目的にNICU管理となった。頭部MRIにて左側頭葉に脳軟膜血管腫が指摘され、Sturge-Weber症候群を疑い、精査加療目的に日齢32に転院となった。転院先にてSturge-Weber症候群の診断のうえ、プロプラノロール内服治療開始となった。妊娠中に羊水過多を呈したSturge-Weber症候群の報告は稀であり、文献的考察を含め報告する。〔産婦の進歩70（1）：31-36, 2018（平成30年2月）〕

キーワード：妊娠、Sturge-Weber症候群、羊水過多症、ポートワイン母斑、脳軟膜血管腫

【CASE REPORT】

A case of Sturge-Weber syndrome whose mother presented with hydramnios in the third trimester pregnancy

Azusa WADA, Chifumi OHYAGI, Mayuko MIYAMOTO, Soonna YOON
Hiroko FUKUOKA, Hiroaki TSUBOUCHI, Aya FUKUDA and Tateki TSUTSUI

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

(Received 2017/5/23)

Abstract Sturge-Weber syndrome (SWS) is a neurocutaneous syndrome marked by a typical facial port-wine stain and leptomeningeal angioma. We present a case of SWS whose mother had 40 hydramnios in the third trimester with bibliographic consideration. A 32-year-old woman, gravida 3, para 2 was diagnosed with mild hydramnios (amniotic fluid index, AFI, 20.3) using ultrasound at 35 weeks of gestation without any fetal anomalies. AFI increased to 36.4 at 38 weeks and the estimated fetal body weight was above the 97.7 percentile. Therefore, labor was induced at 38 weeks gestation. A baby boy was born at 39 weeks gestation weighing 4078g, with Apgar scores of 7 at 1 min and 9 at 5 min. He had breathing difficulty initially, which improved with immediate resuscitation. He had a large port-wine facial stain and swelling of the lower jaw, and was admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) for further investigations. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed a leptomeningeal capillary-venous malformation in the left temporal lobe and SWS was suspected. He was transferred to a pediatric hospital at 32 days of age and was diagnosed with SWS. Treatment with propranolol was initiated. [Adv Obstet Gynecol, 70 (1) : 31-36, 2018 (H30.2)]

Key words : pregnancy, Sturge-Weber syndrome, hydramnios, port-wine stain, leptomeningeal angioma

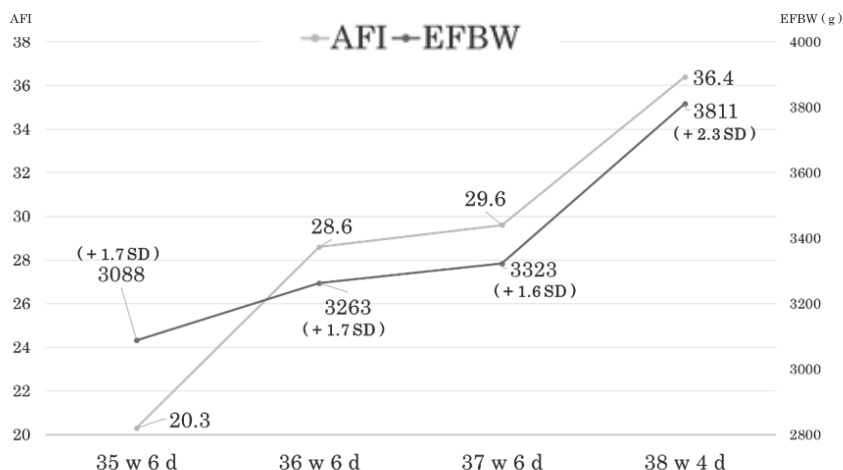


図1 羊水量 (AFI) と児推定体重 (EFBW) の推移

緒 言

Sturge-Weber症候群は、顔面の血管腫（ポートワイン母斑）と脳軟膜血管腫を主症状とする神経皮膚症候群の1つである。多くは孤発例で、頻度は約5万人に1人とされている。出生後に皮膚症状や難治性てんかん、精神運動発達遅滞などの症状が出現して診断に至ることが多い¹⁾が、胎児期での診断の報告はほとんどない。今回、妊娠後期に急激な羊水量の増加を認め、出生後にSturge-Weber症候群と診断された症例を経験したので報告する。

症 例

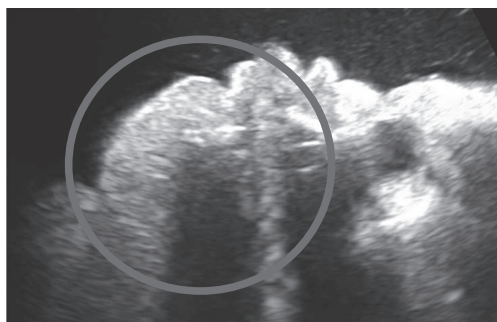
症例は33歳、3妊2産。既往歴に特記すべきものなし。妊娠分娩歴も特記事項なく、第1子、第2子とも自然経陰分娩で両児ともAGAであった。里帰り分娩目的に妊娠34週より当科にて妊娠管理を行っていた。妊娠35週の超音波検査上、AFI (amniotic fluid index) は20.3であり、胎児の形態異常は認めなかった。前医ではAGAで経過していたが、当院で計測した推定体重は+1.7 SDとLGA (large for gestational age) を認めた。前医で施行された随時血糖検査、GCT (glucose challenge test) とともに異常なく、各種感染症検査（梅毒、サイトメガロウイルス、トキソプラズマ、パルボウイルスなど）も陰性であった。LGA、羊水過多症を認めたため妊

娠糖尿病の除外目的に、妊娠36週に75g OGTT (75g oral glucose tolerance test) を行ったが、負荷前73 mg/dl、負荷後60分 121 mg/dl、負荷後120分 91 mg/dlと正常範囲内であった。

以降、妊娠36週でのAFI 28.6、妊娠37週でのAFI 29.6と羊水過多を認めた。妊娠38週ではAFI 36.4とさらに羊水量は増加し、また推定体重は+2.3 SDとなった（図1）。超音波検査にて児の左頬部に腫脹を認めたが、その他には異常指摘されず、頬部腫脹は児の肥満によるものと推測された（図2）。妊娠38週6日、高度羊水過多、LGAに対し誘発分娩を開始した。妊娠39週0日、4078gの男児（Apgar score 1分後 7点、5分後 9点、臍帯動脈血液ガス pH 7.379、BE -2.3）を経陰分娩した。出生直後より啼泣弱く、生後3分時点のSpO₂は70%台であり、陥没呼吸出現したためマスクCPAPを装着した。速やかにSpO₂90%まで上昇した。児は顔面左側に巨大血管腫、左下顎に腫脹を認めた（図3）ため、精査目的にNICU管理となった。

日齢0にn-DPAP (nasal-Directional Positive Airway Pressure) を装着、胃管挿入し経腸管栄養を開始した。巨大血管腫による頸部圧迫が危惧されたが、気管支鏡で喉頭浮腫なく、上気道狭窄はきたしていないことが確認された。また気管内に血管腫は観察されなかった。呼吸状

I



II

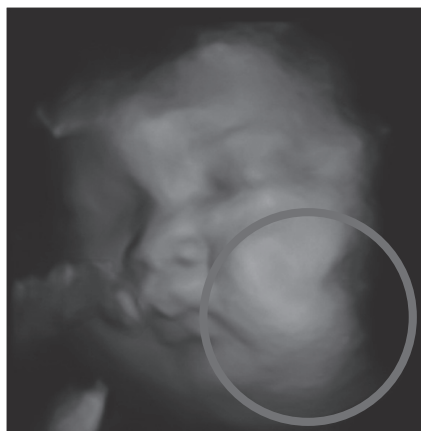


図2 妊娠38週時点の超音波画像
左頬部に腫脹を認めた。
I：2D超音波画像 II：3D超音波画像



図3 日齢0の児顔面写真
左下顎～左前胸部に巨大血管腫を認めた。

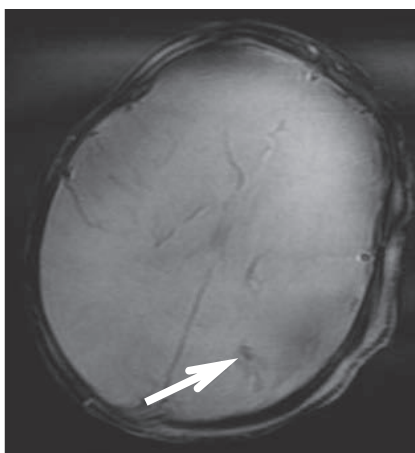


図4 日齢8、頭部MRI T2強調画像
矢印：左脳軟膜血管腫を認める。

態の改善を認めたため、日齢1にn-DPAPは離脱し、日齢2に経口哺乳を開始した。下顎の腫脹の影響で、哺乳開始直後の哺乳量は少量であったが、嚥下機能の改善とともに徐々に哺乳量も増量した。日齢7に撮影した頭部MRIのT2強調画像で低信号領域を呈する左脳軟膜血管腫を認めた（図4）。母斑と脳軟膜血管腫を認めたことからSturge-Weber症候群を疑い、日齢13に眼科診察を行ったが、Sturge-Weber症候群に特徴的な眼圧上昇は認めなかった。呼吸状態、全身状態は良好であったが、顔面血管腫は改善を認めず、精査加療目的に日齢32に転院となった。

転院先にて、頭部MRI所見、皮膚所見から臨床的にSturge-Weber症候群と診断された。頭

頸部CTでは左頭部から左胸部にまでわたる広範な血管奇形を認めた。また左頭頂葉の脳溝に沿った石灰化や同部位の脳実質の萎縮も呈していた（図5）。日齢32より形成外科でポートワイン母斑に対し、乳児血管腫に効果があるとされるプロプラノロールの内服加療を行った。しかし、血圧低下が出現したため中断となり、全身麻酔下でのレーザー治療での加療となった。1歳時点で半年に1回実施で経過観察となっている。

発達に関しては、4カ月で顎定、9カ月でつかまり立ち、10カ月でつたい歩きが可能となったが、軽度の右片麻痺を認めている。社会性に関しては10カ月で人見知りがあり、異常は認めていない。聴覚は右は正常だが左は難聴である。

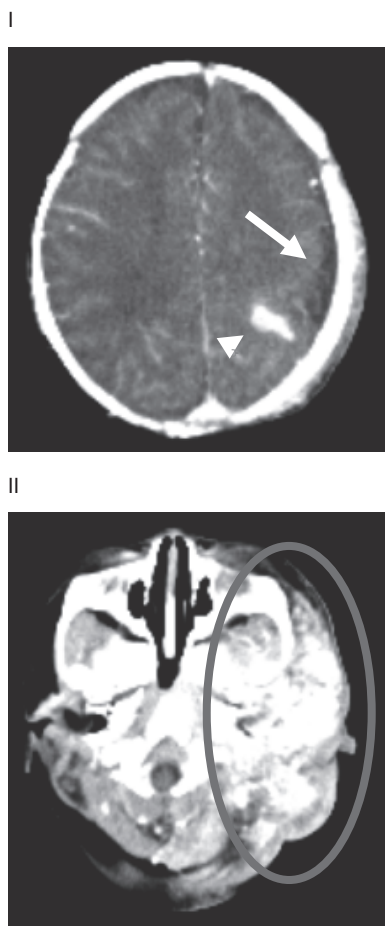


図5 日齢32, 頭頸部CT画像

- I: 左頭頂葉の脳溝に沿った石灰化 (矢頭) と同部位の脳実質の萎縮 (矢印) を認める。
II: 左頬部に広範な血管奇形を認める。

脳波は正常で、てんかん性異常波は出現せず経過している。

考 察

Sturge-Weber症候群は顔面の単純性血管腫 (ポートワイン母斑) と脳軟膜血管腫を主症状

とする神経皮膚症候群である。多くは孤発例で再発はしない¹⁾。病因としては、胎生6週ごろに神経管頭側周囲で形成され9週ごろまでに消退する一次血管叢が遺残し、同部位に由来する大脳と顔面、眼底に血管腫を形成するためであるとされている²⁾。しかし、なぜ原始血管叢が遺残するのかは不明である。近年、第9染色体の長腕の9q21に遺伝子変異が発見され、病変におけるGNAQ (Guanine nucleotide-binding protein (G protein), Q polypeptide) 遺伝子の体細胞モザイク変異 (R183Q) が報告されている。Shirleyらは、Sturge-Weber症候群およびポートワイン母斑の遺伝的要因を体細胞モザイク変異とする仮説を検証し、Sturge-Weber症候群の88%、非症候性ポートワイン母斑の92%でGNAQ遺伝子変異が同定されたと述べている³⁾。

臨床症状としては皮膚病変、脳軟膜血管腫、眼科病変が3大所見である (表1)。皮膚には生下時から顔面の三叉神経第1枝領域にポートワイン母斑を認める。生下時には平坦でも徐々に拡大・隆起し、頸部病変は口唇・歯肉・口蓋・咽喉頭に広がり、肥大を呈することもある。脳軟膜血管腫は多くは母斑と同側に出現するが、母斑と異なり、生下時には認めないことも多く、加齢に伴って出現頻度が増加する。眼科病変としては緑内障が30~70%に合併する。これも生下時には認めないことが多いが、多くは10歳までに発症し進行、失明をきたすこともある。その他、結膜・強膜・網膜の血管異常も合併しうる⁴⁾。

脳軟膜血管腫下皮質の易興奮性により、約80%にてんかんが合併する。てんかんは多くは難

表1 Sturge-Weber症候群の臨床症状^{2,4)}

皮膚病変	- 顔面の三叉神経第一枝領域にポートワイン母斑 - 生下時には平坦でも徐々に拡大・隆起し口唇や歯肉、口蓋、咽喉頭に広がり肥大を呈することもある
脳軟膜血管腫	- 生下時には認めないことも多く、加齢に伴い出現頻度増加 - てんかんが80%に合併 (血管腫皮下の易興奮性により) - 卒中様発作や片頭痛類似頭痛、広汎性発達障害も出現
眼合併症	- 緑内障が30 - 70%に合併 (10歳までの発症例が多い) - 結膜、強膜、網膜の血管異常が合併することもある

表2 報告症例一覧

症例	胎児期の所見	診断時期	出生後の所見
① Cagneaux M ら ⁶⁾	軽度羊水過多, 多少脳回症, 脳軟膜表面石灰化, 脳軟膜血管腫	胎児期	右顔面～胸部にかけての血管腫, 脳軟膜血管腫
② Stewart G ら ⁷⁾	羊水過多症と右上下肢の肥大	出生後	顔面と体幹に広がる血管腫, 右上下肢の肥大
③ Entezami M ら ⁸⁾	羊水過多と LGA	出生後	顔面と体幹に広がる血管腫, 巨大児, 左上肢の肥大

治性である。半数は抗てんかん薬ではコントロール不良であり, 外科治療が考慮される。そのうち10～20%は内科的・外科的治療を行っても難治性経過をたどる。てんかん以外にも卒中様発作や片頭痛類似の頭痛, 広汎性発達障害もみられる⁵⁾。

本症候群の診断には顔面のポートワイン母斑に加え, 脳軟膜血管腫を証明することが必要だが, 生下時に両病変がそろっている症例は少ないため, 胎児期・新生児期の早期の診断は困難である。PubMed, 医中誌検索にて, 出生前にSturge-Weber症候群と診断し得た症例はなく, 出生前にSturge-Weber症候群が疑われ, 出生後早期に診断した症例は1例のみであった。この症例では, 妊娠中に軽度羊水過多をきたしていたが, 出生前に超音波検査と胎児の頭部MRI検査でSturge-Weber症候群に合併する多小脳回症と脳軟膜表面の石灰化, 血管腫病変を呈していたことが早期診断につながっていた⁶⁾。本症例と同様に, 妊娠後期に羊水過多症を認め, 出生後早期にSturge-Weber症候群と診断された症例もわずか2例のみであった。これら2例は両者ともKlippel-Trenaunay症候群を合併していた。Klippel-Trenaunay症候群は神経皮膚症候群の1つで, 皮膚の血管腫, 静脈瘤, 骨軟部組織の肥大の3つの症状を呈し, しばしSturge-Weber症候群と合併する。2例のうち1例は妊娠31週時点で, 超音波検査にて羊水過多症と右上・下肢の肥大を認め, 出生後に臨床症状よりSturge-Weber症候群とKlippel-Trenaunay症候群との合併と診断された⁷⁾。別の1例は妊娠中の超音波検査では羊水過多症と巨大児の所見の

み呈しており, 出生前には診断されず, 出生後にSturge-Weber症候群とKlippel-Trenaunay症候群との合併であると診断された⁸⁾(表2)。以上のように, Sturge-Weber症候群単独で妊娠中に高度羊水過多症を呈した症例は本例が初めての報告である。

本症例は高度羊水過多症(AFI35以上)であるが, 病因として考えられる母体の糖尿病, 感染症は否定的であった。胎児の消化管閉鎖, 嚥下障害をきたす中枢神経系の奇形, 腎泌尿器系など羊水過多の原因となる先天奇形も認めなかったことから, 血管腫による下顎の腫脹による嚥下機能障害が最も考えられる。

羊水過多症の70%が特発性であり, 出生前には羊水過多症の原因の特定は困難なことが多い。高度羊水過多症の場合, 周産期罹病率との関連性は高くなる。Pri-Paz S等によると, 妊娠中に高度羊水過多症を呈した場合, 出生前に診断される胎児異常は80%で, その他早産が46%, 低出生体重児が16%, 周産期死亡27%と高率である⁹⁾。

また超音波で胎児異常が指摘されていない症例においても, 軽度・中等度の羊水過多症を認めた場合, 出生後に異常を指摘される確率は1～2%だが, 高度の羊水過多症の場合は10%以上に上昇する¹⁰⁾。羊水過多症のうちとくに高度羊水過多症を認めた場合には, 胎児異常を念頭に置く必要があるといえる。

結 語

妊娠後期に羊水過多症を呈し, 出生後Sturge-Weber症候群と診断された症例を経験した。妊娠中に羊水過多症を呈し, 出生後早期

に診断されたSturge-Weber症候群の症例は非常に稀である。出生前に羊水過多症の原因の特定が困難な場合でも、高度羊水過多症例には高率に先天異常が存在するため、出生前の確定診断が困難であっても新生児科と連携し、出生後速やかに対応できるよう準備が求められる。

謝 辞

本論文をまとめるにあたり、大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科の最上友紀子先生、形成外科の西村恵里子先生にご協力賜りました。心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Kliegman RM, Stanton BF : 神経皮膚症候群. ネルソン小児科学原著第19版, 衛藤義勝, 五十嵐隆, 井田博幸, 他編, p2041-2045, エルゼビア・ジャパン, 東京, 2015.
- 2) Comi AM : Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of Sturge-Weber syndrome. *Neurologist*, 17 : 179-184, 2011.
- 3) Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al. : Sturge-Weber syndrome and port wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med*, 368 : 1971-1979, 2013.
- 4) Sullivan TJ, Clarke MP, Morin JD : The ocular manifestations of the Sturge-Weber syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 29 : 349-356, 1992.
- 5) Maria BL, Neufeld JA, Rosainz LC, et al. : Central nervous system structure and function in Sturge-Weber syndrome: evidence of neurologic and radiologic progression. *J Child Neurol*, 13 : 606-618, 1998.
- 6) Cagneaux M, Paoli V, Blanchard G, et al. : Pre- and postnatal imaging of early cerebral damage in Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Radiol*, 43 : 1536-1539, 2013.
- 7) Stewart G, Farmer G : Sturge-Weber and Klippel-Trenaunay syndromes with absence of inferior vena cava. *Arch Dis Child*, 65 : 546-547, 1990.
- 8) Entezami M, Becker R, Vollert W, et al. : Fetal macrosomy and hydramnios. Intrauterine symptoms of a combination of Sturge-Weber-Krabbe-and Klippel-Trenaunay-syndrome. *Ultraschall Med*, 16 : 41-43, 1995.
- 9) Pri-Paz S, Khalek N, Fuchs KM, et al. : Maximal amniotic fluid index as a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 39 : 648-653, 2012.
- 10) Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, et al. : Hydramnios : anomaly prevalence and sonographic detection. *Obstet Gynecol*, 100 : 134-139, 2002.

【症例報告】

右卵巢腫瘍を合併し、比較的早期に発見された虫垂由来腹膜偽粘液腫の1例

横田 浩美¹⁾, 徳重 誠¹⁾, 榮 智恵子¹⁾, 矢野 阿壽加¹⁾
野溝 万吏¹⁾, 堀 隆夫¹⁾, 佐川 典正¹⁾, 栗根 雅章²⁾

1) 洛和会音羽病院産婦人科・総合女性医学健康センター

2) 同外科

(受付日 2017/6/27)

概要 腹膜偽粘液腫は腹膜播種した粘液産生腫瘍細胞が多量の粘液性腹水貯留をきたして死に至る予後不良の稀な疾患である。今回われわれは、血清CEA上昇を伴う右卵巢囊腫に対して腹腔鏡下手術を開始して腹腔内を観察したところ、早期の腹膜偽粘液腫であった症例を経験した。症例は67歳の未妊女性で、乳癌術後経過観察中、血清CEAが上昇(14.6 ng/ml)したために行われたPET-CTで右卵巢囊腫を指摘され、当科を受診した。経腔超音波とMRIで、右卵巢に悪性腫瘍所見に乏しい直径6 cmの囊胞と、ダグラス窩に少量の腹水を認めた。右付属器摘出術予定で腹腔鏡下手術を開始して腹腔内を観察したところ、右卵巢囊胞と骨盤内のゼリー状粘液貯留を認め、腹膜偽粘液腫が強く疑われた。このため開腹手術に移行し、腹式単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、虫垂切除術、大網切除術および肉眼的に播種と考えられた骨盤腹膜上の結節性病変の切除を行い、腹腔内を温生食3000 mlと5%ブドウ糖液500 mlで洗浄した。術後病理組織診断は、虫垂の低悪性度粘液性腺腫由来の腹膜偽粘液腫と、それとは独立した右卵巢粘液性腺腫であった。大網に播種はなかった。本症例は偶然併存した卵巢腫瘍に対する腹腔鏡下手術施行の機会があり、早期発見と手術的完全切除につながった。今回の経験から、腹腔鏡下手術の診断的有用性が再認識された。〔産婦の進歩70 (1): 37-43, 2018 (平成30年2月)〕

キーワード: 腹膜偽粘液腫, 腹腔鏡下手術

【CASE REPORT】

A case of pseudomyxoma peritonei originating from an appendiceal mucinous tumor that was incidentally diagnosed during laparoscopic surgery for an ovarian cystic mass

Hiroimi YOKOTA¹⁾, Makoto TOKUSHIGE¹⁾, Chieko SAKAE¹⁾, Asuka YANO¹⁾
Mari NOMIZO¹⁾, Takao HORI¹⁾, Norimasa SAGAWA¹⁾ and Masaaki AWANE²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Rakuwakai Otowa Hospital

2) Department of Surgery, Rakuwakai Otowa Hospital

(Received 2017/6/27)

Abstract Pseudomyxoma peritonei (PMP) is a rare (1.5/1,000,000) clinical entity that is characterized by the diffuse intra-abdominal accumulation of gelatinous material and the development of mucinous implants on the peritoneal surface and omentum. The long-term outcomes of most patients with PMP remain poor because PMP progresses to massive abdominal distension and nutritional compromise. In most cases, PMP is unexpectedly encountered during laparotomy because it exhibits few distinctive symptoms in its early stages. Here, we report a case of very early stage PMP, which was diagnosed during laparoscopic surgery for a right-sided ovarian cystic mass in a patient with an elevated carcinoembryonic antigen (CEA) level. A 67-year-old, gravida 0, para 0, female with history of a mastectomy for breast carcinoma five years ago was referred to us in order to have a right-sided ovarian cystic mass investigated. The mass was detected by positron emission tomography-computed tomography, which was performed because the patient's CEA level was elevated (14.6 ng/ml). Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging also showed a right-sided ovarian cystic mass (diameter: 6 cm) without any signs of malignancy together with a small amount of ascites in Douglas' pouch. Intra-laparoscopically, mucinous ascites and a right-sided ovarian cyst

were found in the pelvis, which suggested PMP. Therefore, abdominal total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, resection of the pelvic peritoneal implants, appendectomy, and omentectomy were performed, and the abdominal cavity was washed out with 3000 ml saline and 500 ml 5% glucose in order to minimize the amount of residual mucin. A pathological examination revealed that the PMP originated from a low-grade atypical mucinous tumor of the appendix and exhibited peritoneal implantation, and that a mucinous cystadenoma of the right ovary existed independently. No metastatic tumors were found in the omentum. This case was diagnosed at such an early stage that it would not have been possible to preoperatively diagnose based on radiological imaging. Exploratory laparoscopy might facilitate the early diagnosis of PMP. [Adv Obstet Gynecol, 70 (1) : 37-43, 2018 (H30.2)]

Key words : pseudomyxoma peritonei, laparoscopy

緒 言

腹膜偽粘液腫は稀な疾患で、本邦における発症頻度は100万人に1.5人とされる¹⁾。腹膜に生着した粘液産生腫瘍由来の細胞が産生した多量の粘液が腹腔内に貯留した状態で発見されることが多く、このために発症する低栄養から悪液質となり、死に至る予後不良の疾患である。今回われわれは乳癌術後5年目に血清CEAが上昇したため行われた全身PET-CT検査で、右付属器腫瘍と少量の腹水を認めた症例に腹腔鏡下手術を開始して腹腔内を観察したところ、骨盤内粘液貯留を認め、早期の腹膜偽粘液腫と診断した症例を経験した。腹膜偽粘液腫は発見が遅れると予後不良の疾患であるが、近年では、早期に発見されれば、系統立てた治療を行うことによってその予後が改善されてきている。今回の症例を通じて若干の文献的知見を得たのでここに紹介する。

症 例

患者は67歳の未婚女性で、既往歴として5年前に乳癌 (invasive micropapillary carcinoma and mucinous carcinoma, post chemotherapy status, ypT1cN0, pPR WHO grade3, ER(+), PgR(+), Her2(+), MI: 40%, margin negative) 根治術を施行されていた。術後検診で、血性CEAの漸増を認めたため撮影されたPET-CTにて、右卵巢囊腫を指摘され、精査加療を目的として当科外来を紹介され、受診した。

内診所見では子宮は後傾後屈で鶏卵大、可動性良好であった。血液検査でCEAは14.6 ng/

mlと上昇していたが、CA19-9 0.4 U/ml未満、CA125 17.5 U/ml、AFP 4.6 ng/ml、SCC 1.0 ng/ml、LDH 180 U/lと正常値であった。経腔超音波検査画像で子宮は後傾後屈で正常大であり、ダグラス窩に明らかな腹水貯留は認めなかった。右付属器由来と考えられる直径約6 cmの単房性の囊胞を認めたが、明らかな壁在結節や血流豊富な部分は認められなかった。左卵巢は不明であった。PET-CT (図1A) では、乳癌転移を疑わせるFDGの集積所見を認めなかったが、小骨盤内に右卵巢由来と考えられる直径6 cmの囊胞性腫瘍が確認された。MRI (図1B) では右付属器に約6 cm大の単房性囊胞性病変を認めるも、異常に造影される部分を認めず、また内容液はT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号であり、低タンパク濃度の液体と考えられたが、漿液か粘液かの鑑別はつかなかった。ダグラス窩に少量の腹水を認めたが、これも同様に、信号強度による粘液か漿液かの鑑別はつかなかった。

以上の検査結果を踏まえ、右付属器摘出のため腹腔鏡下手術を開始した。腹腔鏡による骨盤内所見を図2に示す。右卵巢には囊腫を認めたが、壁の破綻はなく、骨盤内には黄色ゼリー状の腹水が貯留しており、子宮漿膜面をはじめとして骨盤腹膜上に広範囲に播種巣を認め、腹膜偽粘液腫が強く疑われた。このため、急遽家族に対して術中所見について説明し、本疾患に対して手術による可及的病巣摘出が治療上有効であることを説明したうえで、開腹手術に移行した。そのうえでゼリー状の粘液を手動的に除去

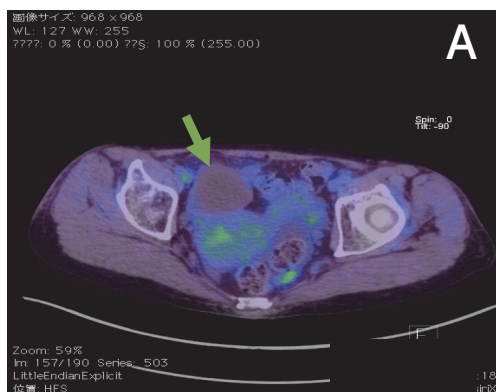
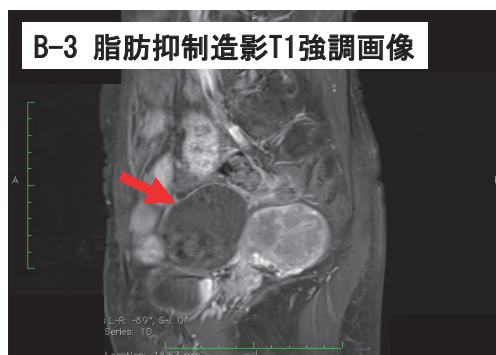
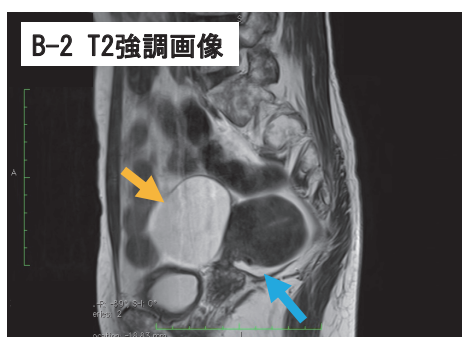
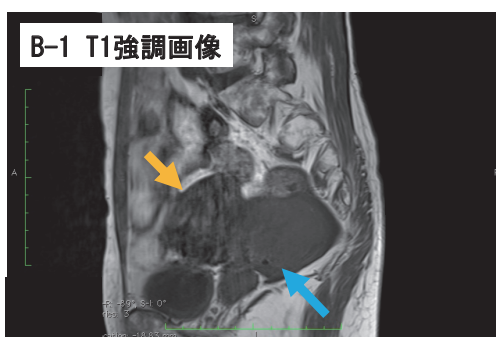


図1 画像所見

(A) PET-CT

悪性腫瘍の転移，再発を思わせる所見はなく，右付属器腫瘍（緑矢印）が確認された。実質臓器表面にscalloping signはない。



(B) 骨盤MRI

B-1: T1強調画像, B-2: T2強調画像,

B-3: 脂肪抑制造影T1強調画像

右付属器に6 cm大の単房性囊胞性病変を認め，内容液はT1低信号域，T2高信号域（黄矢印）で，異常造影を認めない（赤矢印）。ダグラス窩に少量の腹水を認めるが，T1低信号域，T2高信号域（青矢印）で，粘性の鑑別はできない。

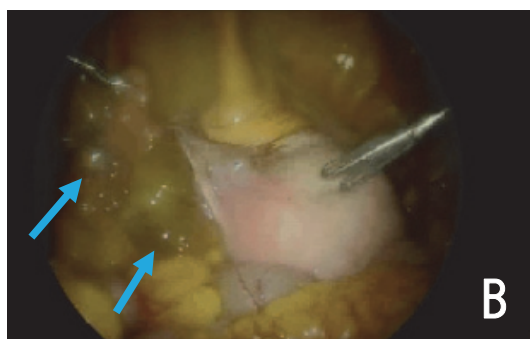


図2 腹腔鏡による骨盤内所見

A: 右卵巢囊腫を認めるが，壁の破綻はない。

B: 子宮や付属器周囲の骨盤内にゼリー状の膠質が貯留している（青矢印）。

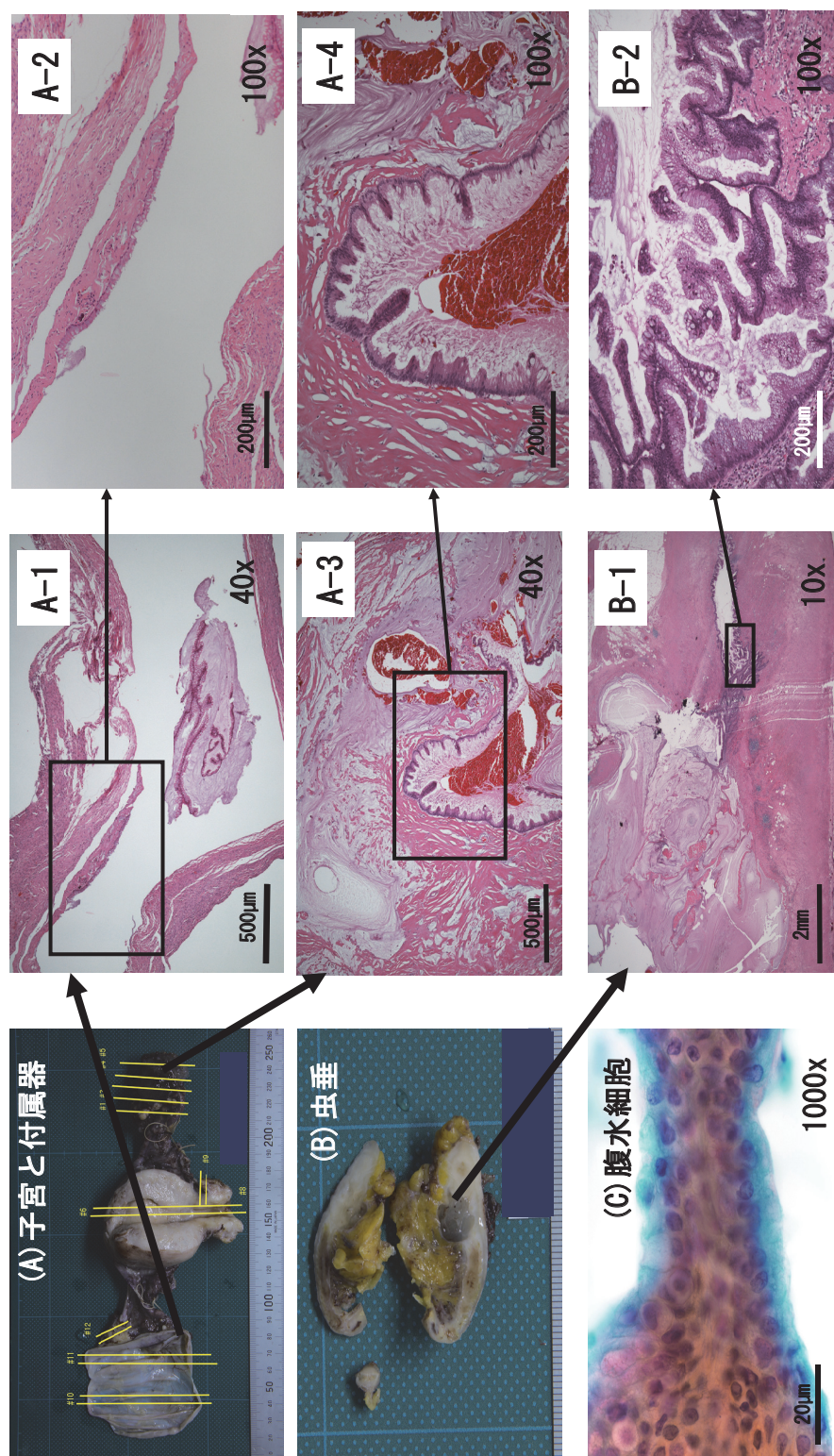


図3 摘出標本

(A) 子宮と付属器

A-1: 右卵巢嚢腫壁弱拡大, A-2: 同強拡大, 核異型に乏しい, 細胞質に粘液を含む粘液産生細胞を認める。

A-3: 左付属器漿膜面に認められた播種病巣の弱拡大, A-4: 同強拡大, 軽度核異型を伴う粘液産生腫瘍を認める。

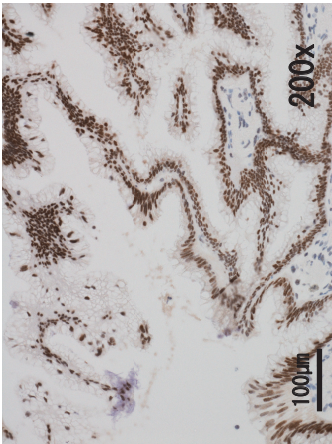
(B) 虫垂

B-1: 虫垂壁に認められた粘液腺腫の弱拡大, B-2: 同強拡大, 軽度核異型を伴う粘液腺腫を認め, 腫瘍壁の破綻を認める。

(C) 腹水細胞診

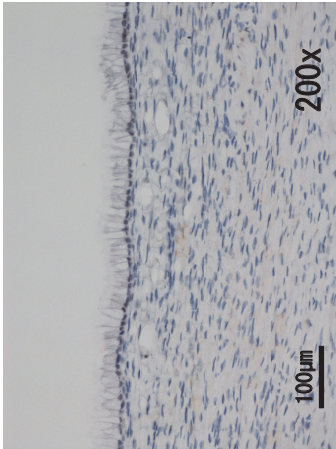
円柱状を示し, 細胞質に粘液を有する, 軽度核異型を伴う細胞集団が出現している。

虫垂腫瘍

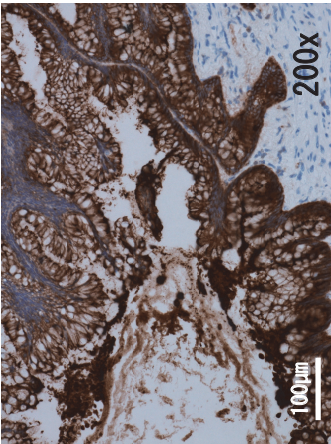
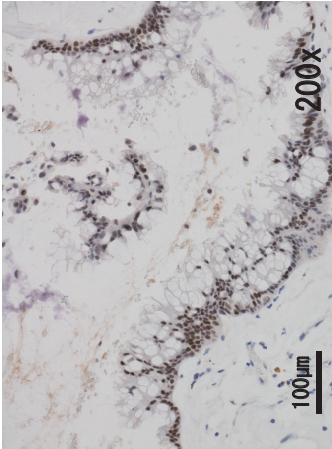


CDX-2

右卵巢嚢腫



左付属器漿膜面の播種病巣



CEA

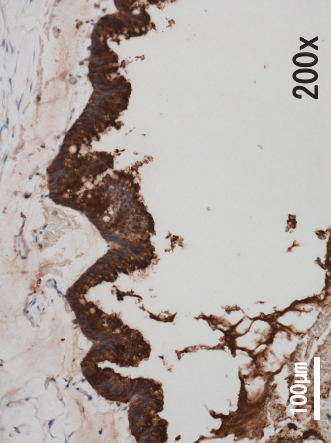
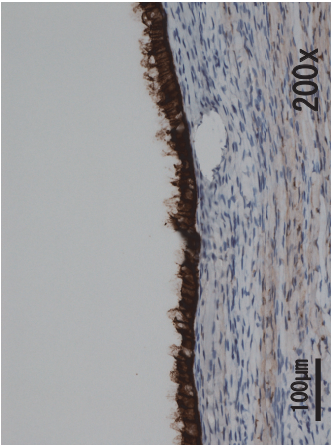


図4 免疫組織染色

虫垂腫瘍，右卵巢嚢腫，左付属器漿膜面の播種病巣の免疫染色所見。上段はCDX-2，下段はCEA。
CDX-2は虫垂腫瘍と左付属器漿膜面の播種病巣は陽性，右卵巢嚢腫は陰性，CEAは全て陽性。

し、再度精査したところ、肝臓表面、大網、小腸、結腸、虫垂、S状結腸、直腸に播種病巣を認めなかった。このため、腹式単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術および骨盤底の腹膜に認められた肉眼的に播種病巣と考えられる結節性病変をその周囲の腹膜とともに可及的に切除した。原発病巣確認のために虫垂切除術を行い、転移の頻度の高い大網も切除した。さらに粘液除去に有効とされる温生食3000 mlと5%ブドウ糖液500 mlで洗浄した。肉眼的には残存腫瘍を認めなかった。

図3に摘出標本とその病理組織学的検査結果を示す。右卵巢には6 cm大の嚢胞を認め、内容液は粘液で、その壁は核異型に乏しい、細胞質に粘液を含む円柱上皮に裏打ちされていた(図3A-1, 2)。子宮や両側付属器の漿膜面には全体的に粘液的付着を認め、軽度の核異型を伴う粘液をもつ円柱上皮の播種巣を認めた(図3A-3, 4)。虫垂は正常大だが、壁内に腹腔側の壁が破綻した嚢胞を認め、その嚢胞壁は細胞質に粘液を含む軽度の核異型をとまなう円柱上皮で被われていた(図3B-1, 2)。大網には転移を認めなかった。腹水細胞診では細胞質に粘液を有し、軽度核異型を伴う細胞の集塊を認めた(図3C)。消化管上皮細胞の核に存在し、消化器癌、とりわけ大腸癌で高頻度に陽性となるCDX-2²⁾に対する免疫組織染色の結果、虫垂腫瘍細胞、腹膜播種細胞は陽性であったが、右卵巢嚢腫細胞は陰性であった(図4上段)。よって、今回の腹膜偽粘液腫は軽度核異型を伴う虫垂の低悪性度腺腫由来と診断され、既往の乳癌からの転移の可能性も低いことが考えられた。また血清CEA高値であったため、腫瘍部分のCEAの免疫組織染色も行ったところ、虫垂腫瘍細胞、右卵巢嚢腫の細胞、腹膜播種細胞のいずれも陽性であり(図4下段)、術後8日目には血清CEAが3.7 ng/mlと正常化したことより、血清CEA上昇には右卵巢嚢腫、虫垂腫瘍、腹膜播種病巣のいずれも関与していることが考えられた。

患者は経過良好にて術後9日目に退院となった。以後外来にて経過観察中であるが、9カ月

経過した時点では血清CEAの再上昇も認めず、再発の所見を認めていない。

考 察

腹膜偽粘液腫は早期には特異的な自覚症状を認めず、開腹手術時などに偶然発見されることが多い。腹膜偽粘液腫に特徴的な画像所見としてvisceral scalloping signがある。これは線維性隔壁の形成を伴う粘液瘤が近接する臓器の表面を圧排してホタテ貝(scallop)の辺縁の形状のように特徴的な波状の変形をきたしたもので、腹腔内に広範囲に広がった症例では、肝や脾、消化管などのscallopingにより容易に診断される。骨盤内に限局するような症例でも、子宮表面のscallopingが診断の鍵となることがある³⁾。しかしながら、今回の症例では粘液貯留が少量であったためか、認められなかった。ゼラチン様腹水に関して、CTではほぼ水吸収値であり、MRIでも水に近い信号パターンを示すため³⁾、その画像による性状診断は困難で、今回の症例においても画像による判別はできず、腹腔鏡下手術によって初めて診断可能であった。開腹手術より侵襲の少ない腹腔鏡下手術であれば、検査としての意味合いで早期導入しやすく、画像診断困難である早期の腹膜偽粘液腫においては、とくに有用な手段であると考えられた。

虫垂原発腹膜偽粘液腫では血清CEAが高値になるが、さらにその腫瘍量に従って上昇を示す⁴⁾。今回の症例では、術前画像診断においてPET-CTでも血清CEA上昇を示すような乳癌の再発病巣や消化器腫瘍を認めなかった。また卵巢嚢腫も6 cmとそれほど大きくない単房性で、血流豊富な壁に結節も認めず、悪性を疑わせる所見に乏しかったため、粘液性腺腫であったとしても、これのみで血清CEA 14.6 ng/mlまでの高値には合致しないと考えられた。手術時の所見では子宮漿膜面をはじめ、骨盤腹膜上に広範囲に粘液産生腫瘍が播種しており、免疫組織染色でCEA陽性であった。また術後早期に血清CEAが陰性化したことからしても、これが血清CEA上昇の主な原因と考えられた。以上より、血清CEA上昇に腹水増加を伴い、画像

診断で原因不明の場合には、腹膜偽粘液腫の可能性も考慮に入れて、対応をはかるべきと考えられた。

治療法は病変部の外科切除が有効とされており⁵⁾、今回われわれも漿膜面に播種病巣の認められた子宮と両側付属器摘出、播種結節を認める腹膜切除、大網切除、虫垂切除を行った。また5%ブドウ糖液、炭酸水素ナトリウム、低分子デキストランによる粘液除去のための腹腔内洗浄療法も有効とされており⁵⁾、今回われわれは生理食塩水と5%ブドウ糖液で腹腔内洗浄を行った。従来から行われていた治療法による腹膜偽粘液腫の予後は、1994年のGoughらの報告によれば、10年生存率が32%であった⁶⁾。これに対して、1990年代後半にSugarbakerらが腫瘍の完全切除を目指す腹膜全摘手術を開発し、さらに、遺残した目に見えない播種に対して、加温した抗癌剤を腹腔内に灌流させる温熱化学療法（hyperthermic intraperitoneal chemotherapy；HIPEC）と組み合わせて治療するというSugarbaker procedureを提唱した⁷⁾。これにより、Chuaらが報告した2298症例の検討において、10年生存率は63%と著明な改善を認めた⁸⁾。しかしながら、この治療は大きな侵襲を伴うため、重篤な合併症が20～40%に発症し、治療関連死が3～8%と報告されている⁹⁻¹²⁾。施行可能な専門施設はいまだ限られている。今回の症例は早期発見されていて、肉眼的に残存腫瘍を認めない完全切除が行われており、Sugarbakerらの報告でも良好な予後が期待できることと、Sugarbaker procedureの侵襲度の高さ⁸⁻¹²⁾を考慮し、現在は当院外科にて定期的に経過観察中で、術後9カ月経過した時点では血清CEAの上昇を含め、再発を疑わせる所見を認めていない。

結 語

偶然併存した卵巣腫瘍に対する腹腔鏡下手術が、早期発見と完全切除への契機となった、画像診断では診断困難な腹膜偽粘液腫の1例を経験した。今回の経験から、開腹手術より低侵襲で腹腔内の観察を行うことのできる腹腔鏡下手術の診断的有用性を再認識した。

参考文献

- 1) 米村 豊, 他: 腹膜偽粘液腫の治療体系「厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)総合研究報告書 概要版 腹膜偽粘液腫の本邦における発生頻度・病態の解明・治療法の開発に関する研究(H24-難治等(難)-指定-007)平成24年度 総括・分担報告書」
- 2) 北村和久, 西尾由紀子, 三田和博, 他: 腹水細胞診におけるCDX-2免疫染色の検討: 免疫組織化学染色との対比を含めて. 日臨細胞会誌, 44: 338-344, 2005.
- 3) 竹内真由美, 原田雅史, 松崎健司: 7.その他の女性骨盤臓部疾患に関連するサイン. 4 Visceral scalloping. 画像診断, 37: 946-947, 2017.
- 4) 赤井貞彦, 加藤 清: 大腸癌における血中CEA値の臨床評価. 大腸肛門誌, 33: 633-639, 1985.
- 5) 島田宗昭, 出浦伊万里, 紀川純三: 粘液性卵巣癌・腹膜偽粘液腫. 産婦の実際, 65: 63-70, 2016.
- 6) Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, et al.: Pseudomyoma Peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg*, 219: 112-119, 1994.
- 7) Sugarbaker PH: Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: A new standard of care for appendiceal mucinous tumors with peritoneal dissemination. *Clin Colon Rectal Surg*, 18: 204-214, 2005.
- 8) Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al.: Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*, 30: 2449-2456, 2012.
- 9) Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, et al.: Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann Surg Oncol*, 13: 635-644, 2006.
- 10) Moran BJ, Cecil TD: The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol Clin N Am*, 12: 585-603, 2003.
- 11) Wirtkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, et al.: Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*, 88: 458-463, 2001.
- 12) Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al.: Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*, 22: 3284-3292, 2004.

【症例報告】

右鼠径ヘルニア嚢内転移をきたした未分化子宮肉腫の1例

鈴木 敦子¹⁾, 大武 慧子¹⁾, 佐々本 尚子¹⁾, 三好 ゆかり¹⁾
山本 善光¹⁾, 足立 和繁¹⁾, 中道 伊津子²⁾

1) 箕面市立病院産婦人科

2) 同病理診断科

(受付日 2017/8/22)

概要 鼠径ヘルニア嚢内に発生する転移性腫瘍は極めて稀である。今回われわれは、手術中に右鼠径ヘルニア嚢内に発見された腹膜播種性病変を伴う未分化子宮肉腫の1例を経験したので文献的考察を交えて報告する。症例は65歳2産である。約2週間前からの右下腹部の膨隆、腫瘤の脱出感を訴え前医を受診したところ、経腹超音波にて右下腹部の膨隆部位以外に腹部腫瘤を指摘され、精査目的に当科紹介となった。骨盤造影MRI検査では、約10 cm大の大部分がT2強調像で内部高信号を示す境界明瞭な腫瘤を含む多発子宮筋腫、および右鼠径ヘルニアとその部位に小腸の脱出を認めた。変性子宮筋腫が疑われたが、肉腫が否定できず手術加療の方針とした。当院外科と相談のうえ、同時に鼠径ヘルニア修復術を行う方針となった。腹式単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、右鼠径ヘルニア修復術を施行した。術中、淡黄色腹水を少量認めた。子宮は多発子宮筋腫のために成人頭大に腫大、子宮底部から頭側に発育する約10 cm大の表面平滑でやや軟、弾力をもつ変性子宮筋腫と思われる腫瘤を認めた。明らかな皮膜破綻は認めなかった。子宮、両側付属器を摘出した。続いて、右子宮門靱帯に沿って3横指ほどのヘルニア門を認め、ヘルニア根治術を施行した。右鼠径ヘルニア嚢内に2 cm大および1 cm大の白色隆起性病変を認めたため、摘出した。腹腔内に他に明らかな腹膜播種性病変を疑う腫瘤は認めなかった。病理診断は、未分化子宮肉腫、ヘルニア嚢内に2カ所腹膜転移を認め、腹膜播種と判断した。TNM分類 (UICC第7版) pT3bNXM0と診断した。術後CTで遠隔転移のないことを確認し、術後補助化学療法としてゲムシタビン、ドセタキセル療法を開始した。1サイクル終了後の診察で腹水貯留を認めたため、CT検査を施行したところ多数の腹膜播種性病変を認め、progressive disease (PD) と判断した。以後緩和治療に移行した。徐々に癌性疼痛、腹部膨満感などが出現し、術後205日目死亡となった。〔産婦の進歩70 (1): 44-51, 2018 (平成30年2月)〕

キーワード：未分化子宮肉腫、子宮内膜間質腫瘍、鼠径ヘルニア

【CASE REPORT】

Metastasis of an undifferentiated uterine sarcoma to an inguinal hernia sac: a case report

Atsuko SUZUKI¹⁾, Akiko OTAKE¹⁾, Naoko SASAMOTO¹⁾, Yukari MIYOSHI¹⁾
Yoshimitsu YAMAMOTO¹⁾, Kazushige ADACHI¹⁾ and Itsuko NAKAMICHI²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Minoh City Hospital

2) Department of Pathology, Minoh City Hospital

(Received 2017/8/22)

Abstract Metastasis of cancer to an inguinal hernia sac is very rare. We herein report the first known case of an undifferentiated uterine sarcoma metastasized to an inguinal hernia sac. A 65-year-old woman was admitted to our hospital because of swelling of the lower right abdomen. Ultrasound examination and magnetic resonance imaging diagnosed a 10-cm degenerating uterine leiomyoma and a right inguinal hernia entrapping the small intestine. Considering the risk of strangulation, we performed abdominal total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and hernioplasty soon after admission. Two white masses were found in the inguinal hernia sac during the operation. Histological examination proved to be an undifferentiated uterine sarcoma with two peritoneal metastatic lesions in the hernia sac. Exploration of the entire body after the op-

eration showed no other metastases, therefore, the postoperative diagnosis was undifferentiated uterine sarcoma pT3bNXM0. Postoperative adjuvant chemotherapy with gemcitabine and docetaxel was performed. On postoperative day 50, ultrasonography and computed tomography revealed the presence of ascites and peritoneal dissemination throughout the abdomen, confirming progression of the disease. Palliative care was given, and the patient died on postoperative day 205. [Adv Obstet Gynecol, 70 (1) : 44-51, 2018 (H30.2)]

Key words : undifferentiated uterine sarcoma, endometrial stromal tumors, inguinal hernia

緒 言

鼠径ヘルニア囊内に発生する転移性腫瘍は極めて稀である。原発巣として虫垂などの報告が散見されるが^{1,2)}、子宮を原発とする報告はみられなかった。今回われわれは、手術中に発見された右鼠径ヘルニア囊内に転移性腫瘍を伴う未分化子宮肉腫の1例を経験したので報告する。

症 例

65歳の2産婦である。特記すべき既往歴なし。約2週間前からの右下腹部の膨隆を訴え前医を受診した。経腹超音波にて、主訴の右下腹部膨

隆部とは別の骨盤腔内に存在する約10 cm大の腫瘍を指摘され、精査目的に当科紹介となった。内診および経腔超音波では、子宮体部に内部エコーの不均一な腫瘍を認めた。また経腹超音波で右下腹部の膨隆部位には腸管を疑う高輝度エコーを認め、鼠径ヘルニアの存在を疑った。骨盤造影MRI検査では多発子宮筋腫の他、子宮底部に約10 cm大の、大部分がT2強調像で内部高信号を示す境界明瞭な腫瘍を認め、内部は一部軽度低信号を示し壁在性に充実部分の存在が示唆された。また同腫瘍はT1強調像では筋層よ

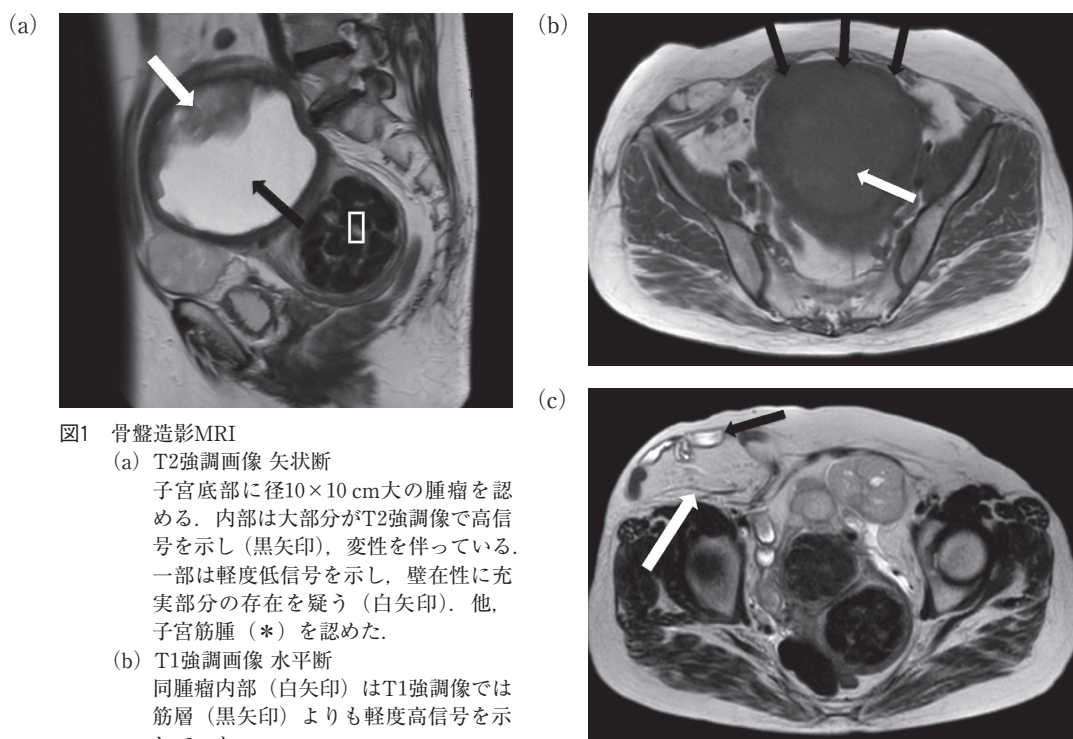


図1 骨盤造影MRI

(a) T2強調画像 矢状断

子宮底部に径10×10 cm大の腫瘍を認める。内部は大部分がT2強調像で高信号を示し（黒矢印）、変性を伴っている。一部は軽度低信号を示し、壁在性に充実部分の存在を疑う（白矢印）。他、子宮筋腫（*）を認めた。

(b) T1強調画像 水平断

同腫瘍内部（白矢印）はT1強調像では筋層（黒矢印）よりも軽度高信号を示していた。

(c) T2強調画像 水平断

右鼠径ヘルニア（白矢印）と、その内部に小腸の脱出（黒矢印）を認めた。

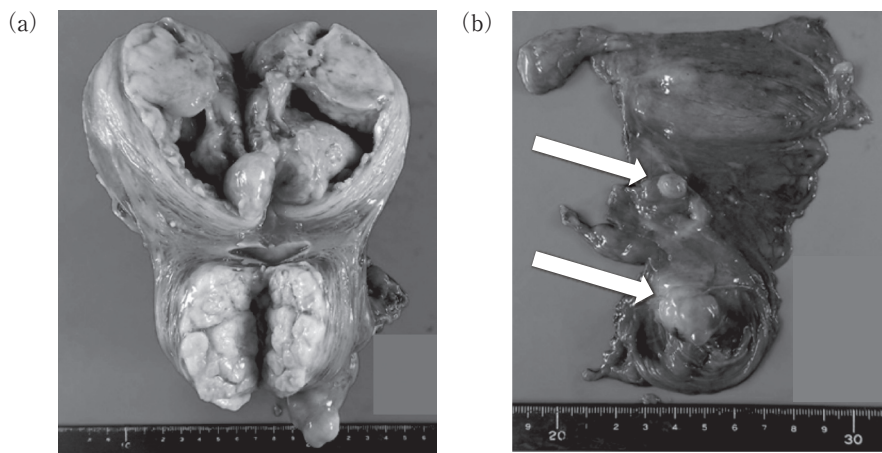


図2 摘出標本

- (a) 子宮前壁に10 cm大腫瘤を認めた．割を入れると淡黄色内溶液の流出を認めた．
(子宮・両側付属器1260g)
(b) 右鼠径ヘルニア囊内に2 cm大および1 cm大の隆起性病変を認めた (矢印)．

りも軽度高信号を示していた．壁在性に充実部分を疑う部位はdiffusionで高信号を示し，ADCの低下を認めた．

その他右下腹部には，右鼠径ヘルニアとその部位に小腸の脱出を認めた (図1)．血液検査では特記すべき異常所見はなく，CEA 1.7 ng/ml，CA19-9 6 U/ml，CA125 12.7 U/ml，LDH 195 U/lと腫瘍マーカー上昇も認めなかった．

子宮腫瘍については変性子宮筋腫が疑われたが，閉経後女性の腹部腫瘍であること，腫瘍が大きいこと，また増大傾向の有無も不明であり，MRI所見から肉腫が否定できず，手術加療の方針とした．またヘルニアは手動的に整復できなかったため，当院外科と相談のうえ同時に鼠径ヘルニア修復術を行う方針となった．腹式単純子宮全摘出術，両側付属器摘出術，右鼠径ヘルニア修復術を施行した．

手術所見としては，子宮は多発子宮筋腫を認め成人頭大に腫大しており，子宮底部から頭側に発育する約10 cm大の表面平滑でやや軟，弾力をもつ腫瘤を認めた．明らかな被膜破綻は認めなかった．単純子宮全摘出，両側付属器を摘出した．続いて，右鼠径ヘルニア根治術を施行した．右子宮円靱帯に沿って3横指ほどのヘルニア門を認めた．ヘルニア囊内に腸管の癒着

はなく，ヘルニアの嵌頓も認めなかった．ヘルニア囊内に2 cm大および1 cm大の白色隆起性病変を認めたため，ヘルニア囊とともに摘出することとした．腹膜を剥離，切離し，ヘルニア門を被うようにダイレクトクーゲルパッチM[®]をあて，恥骨骨膜と外腹斜筋に固定しヘルニア門を修復した (図2)．腹腔内に他に明らかな腹膜播種性病変を疑う腫瘍は認めなかった．病理組織標本では，子宮底部から頭側に発育していた腫瘍はdesmin，およびalpha-smooth muscle actin (α SMA) は陰性，h-caldesmon陰性，MIB-1陽性率50%以上，CD10やcyclinD1は弱陽性，C-KITは陰性，estrogen receptor (ER)，ならびにprogesterone receptor (PgR) は陰性であった．明瞭な分化傾向は見い出せず，未分化子宮肉腫と診断された (図3)．右鼠径ヘルニア囊内の2カ所の結節には，いずれも子宮の主病変と同様の異型細胞が認められ，転移と考えられた (図4)．

以上から，未分化子宮肉腫，手術進行期分類 (FIGO2008) IIIB期，TNM分類 (UICC第7版) pT3bNXM0と診断した．術後造影CTで明らかな残存病変や遠隔転移のないことを確認し，術後23日目術後補助化学療法としてゲムシタピン (GEM)，ドセタキセル (DTX) 療法

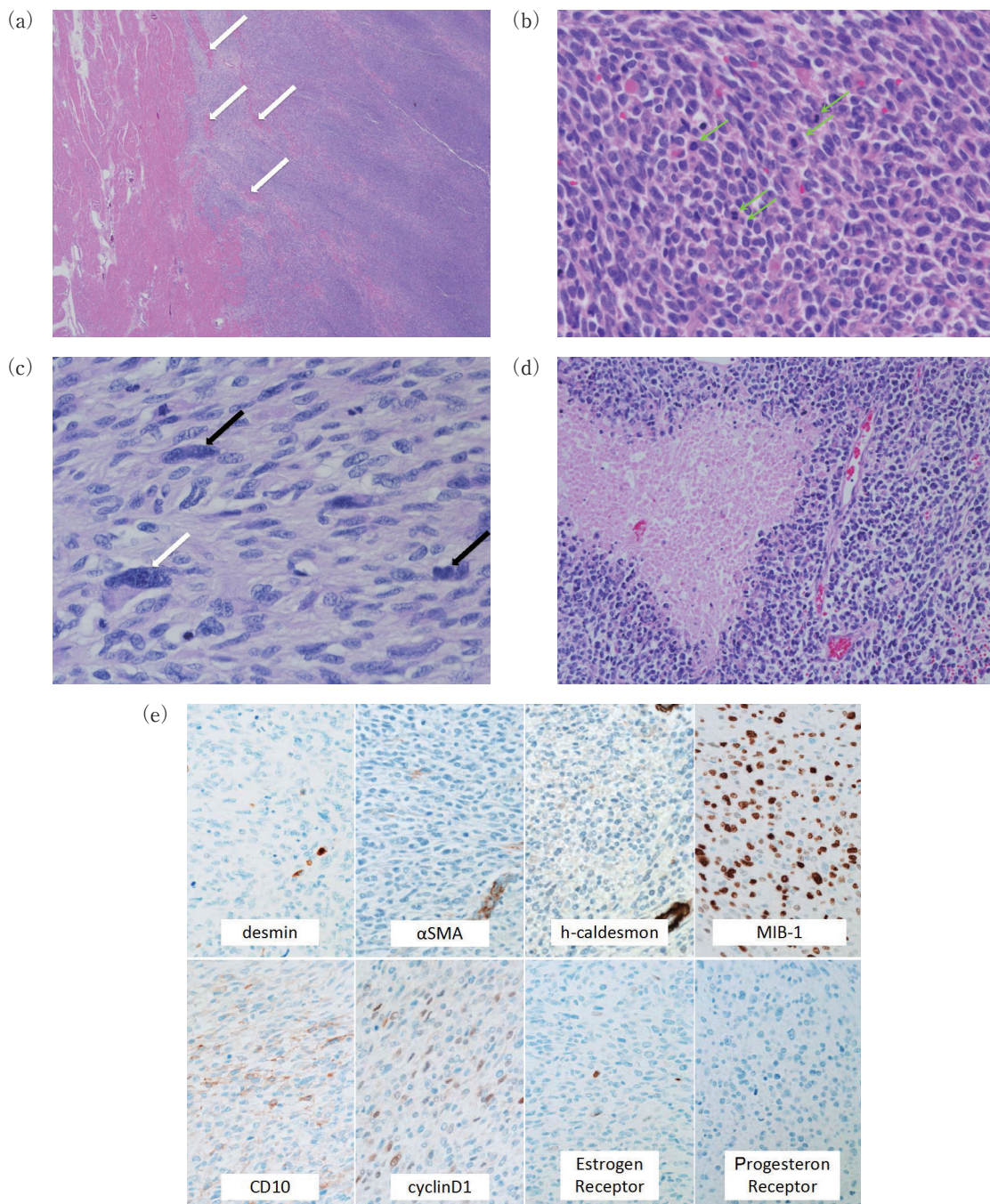


図3 子宮病変の病理組織所見

- (a) HE (×40) 既存平滑筋に分け入るような形で腫瘍細胞の浸潤性増生が認められる。(腫瘍内に取り残された既存の平滑筋を矢印で示す。)
- (b) HE (×400) 腫瘍細胞の代表的組織像：類円形異型細胞の密な増生が認められる。核分裂像も散見される (矢印)。
- (c) HE (×400) 部位によっては腫瘍細胞の多型性 (多核 (黒矢印)・奇形核 (白矢印) の出現) が目立つ。
- (d) HE (×200) 腫瘍内に地図状の凝固壊死がみられ、悪性度の高さが示唆される (図左側)。
- (e) 免疫組織化学染色 (×400)

抗体名		抗体名	
desmin	—	MIB-1	>50%
α SMA	—	p53	<1%
<i>h</i> -caldesmon	—	CD34	—
CD10	weak +	D2-40	—
cyclinD1	weak +	calretinin	—
ER	—	C-KIT	—
PgR	—		

図3 (f) 免疫染色結果

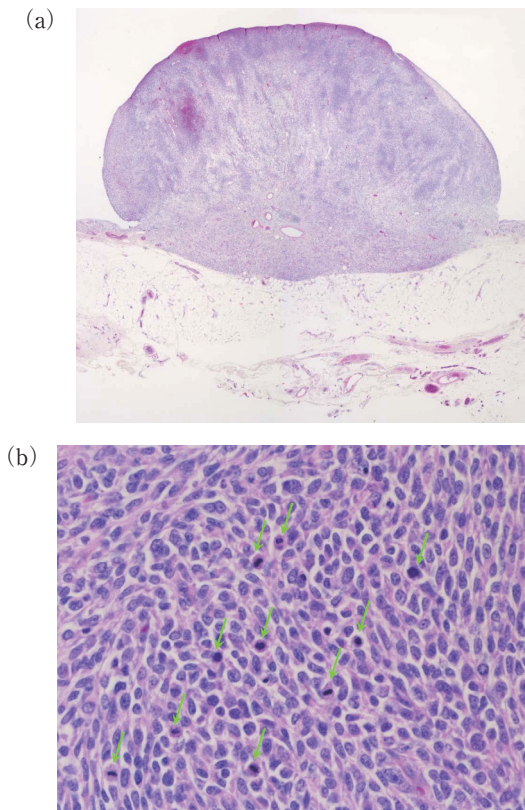


図4 右鼠径ヘルニア内の隆起性病変の病理組織所見

(a) HE (ルーベ像)

隆起部分に一致して異型細胞の増生がみられる。

(b) HE (×400)

子宮病変と同様の異型細胞の増生がみられる。核分裂像(矢印)も散見される。

(GEM800 mg/m² day1,8 DTX70 mg/m² day8

21日間を1サイクルとする)を開始した。術後50日目診察で腹水貯留を認めたため、CT検査を施行した。腹腔内に最大6 cmまでの腹膜播種性病変を疑う腫瘤を少なくとも9カ所認めたため、progressive disease (PD) と判断した。術後短期間で再発していること、細胞の悪性度が高く予後不良と推測されることなどを考慮し、十分なインフォームドコンセントのうえ、緩和治療へ移行した。以後、癌性疼痛、腹部膨満感などが出現し、術後205日目死亡となった。

考 察

鼠径ヘルニアに悪性腫瘍が認められることは極めて稀で、鼠径ヘルニア手術の0.07³⁾～0.4⁴⁾%とされている。原発巣として、虫垂^{1,2)}が最多とされ、次に大腸^{1,2)}、その他に脾臓^{1,2,5)}、卵巣^{1,2,5)}、胃^{1,2,5)}、前立腺^{3,5)}、腎²⁾、胆管¹⁾などの報告が散見される。子宮を原発臓器とする報告、さらには肉腫の転移例は、PubMed、医中誌で検索し得た範囲では1例も認められなかった。

ヘルニア腫瘍は、腫瘍とヘルニア嚢の解剖学的な位置関係により以下の3つに分類されている³⁾。①ヘルニア嚢内腫瘍：腫瘍そのものがヘルニア嚢内に嵌頓する腫瘍。(膀胱癌、虫垂癌、大網転移性病変など)、②ヘルニア嚢腫瘍：ヘルニア嚢そのものを直接含む腫瘍。(悪性中皮腫や腹膜転移など)、③ヘルニア嚢外腫瘍：ヘルニア嚢の外側に位置し、あたかもヘルニアのように突出する腫瘍。(脂肪腫、脂肪肉腫、鼠径リンパ節転移など)。本症例はヘルニア嚢に腫瘍が認められ、ヘルニア嚢腫瘍と考えられた。ヘルニア嚢腫瘍の発生機序としては、重力の影響の他に、ヘルニア脱出に伴う嚢内の慢性的な炎症によるサイトカイン誘導により腹膜転移を促す接着因子が発現されるためとの報告もある^{1,6)}。腹膜転移の様式は播種性と血行性に分かれ、本症例においても血行性転移の可能性は否定はできないが、原発巣である子宮の腫瘍は漿膜下にも形成されていたこと、肝臓や肺への遠隔転移を認めないこと、腹膜転移の多くは播種性であることなどを考慮し、腹膜播種であると

考えた。還納の可否についてもいくつか報告がある。非還納性であることがヘルニア嚢腫瘍の特徴であるという報告⁷⁾があるが、逆に嵌頓は少ないとする報告もある⁴⁾。本症例の場合、外来では還納は不可能であったが、手術時に麻酔下では整復可能であった。

本症例では、患者は右下腹部膨隆を主訴に医療機関を受診した。右鼠径ヘルニアによる症状と考えられたが、右鼠径ヘルニア嚢内の転移性病変は術前精査では明らかではなく、手術中に発見された。一般に、鼠径ヘルニアの手術では、病理組織検査は行わない。だが悪性腫瘍の既往がある症例や、本症例のように悪性腫瘍の併存が疑われる場合の鼠径ヘルニア手術では、術中に肉眼的検索を行い、少しでも異常所見が認められた場合には組織学的検索を行うべきである。

原発巣として診断された未分化子宮肉腫は子宮内膜間質腫瘍の1つである。子宮内膜間質腫瘍 (endometrial stromal tumors ; EST) は稀な腫瘍であり、子宮悪性腫瘍の0.2%以下とされる⁸⁾。ESTは何度かの分類の変遷を経て、2014WHOの分類では形態学的に子宮内膜間質結節 (endometrial stromal nodule ; ESN)、低悪性度子宮内膜間質肉腫 (low-grade endometrial stromal sarcoma ;

LGESS)、高悪性度子宮内膜間質肉腫 (high-grade endometrial stromal sarcoma ; HGESS) 未分化子宮肉腫 (undifferentiated uterine sarcoma ; UUS) の4つに分類された⁸⁻¹²⁾ (図5)。

UUSは子宮内膜あるいは筋層から発生する高度の細胞異型を示す腫瘍で、増殖期子宮内膜との類似性を欠き、特定の細胞分化はみられない。閉経後にみられることが多く、発症の平均年齢は60歳である。3分の2がIII期またはIV期の進行した状態で見つかる。臨床症状は典型例では、閉経後出血や子宮外への進展に伴う二次的症狀がみられる¹³⁾。転移部位としては肺、肝臓、腹腔内が多く、再発時でのリンパ節、心臓、皮膚、骨、脳への転移は少ないとされる¹⁴⁾。

UUSの術前診断は難しく、診断は子宮摘出手術によることが多い¹⁵⁾。UUSに特異的な画像所見はなくMRIのみでUUSを診断することは困難だが、本症例のMRI画像を後方視的に振り返ってみると、子宮原発巣の壁在性に充実部分を疑う部位には、一部に子宮筋層が菲薄化しているようにみられる部分があり、筋層内への浸潤をうかがわせる。またT2強調像にて大部分が高信号を示しており、変性が強く十分に肉腫を疑うに足る所見であり、閉経後女性の腹部腫瘍であったこと、また右鼠径ヘルニアを合併し

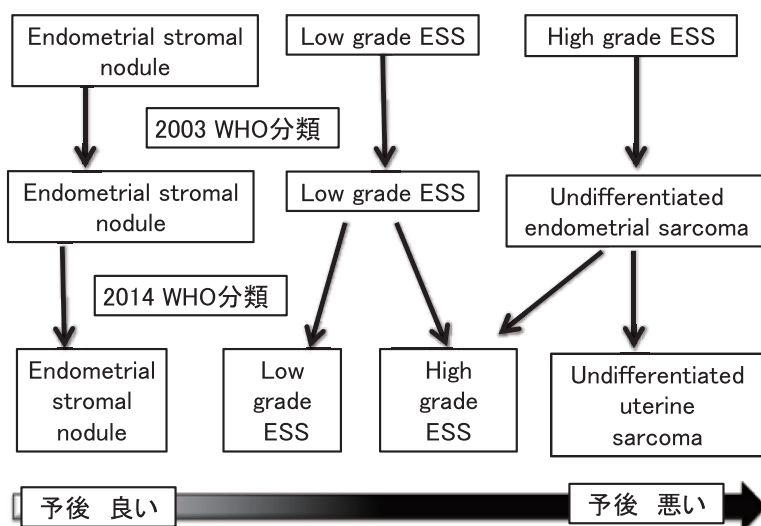


図5 子宮内膜間質腫瘍の分類とその変遷

ているという点からも悪性病変の存在可能性をより強く疑うべきであったと反省するところである。UUSの病理所見では、異型の強い腫瘍細胞がシート状に破壊性浸潤を示す。分子レベルでは特定の染色体再配列はなく、複雑な細胞遺伝学的異常を示す。形態学的に、また免疫組織化学的に他のESTの基準を満たさない、異成分から成る高悪性度の腫瘍であるとされる¹⁶⁾。組織発生は十分に解明されていないが、低異型度の子宮内膜間質肉腫成分との移行がみられるものでは、子宮内膜間質由来が示唆されている¹³⁾。予後が異なるHGESSとの鑑別が重要となる。本症例の病理組織標本では多形性が強く、核分裂像多数、壊死も散見され、高悪性度の子宮肉腫と考えられた。免疫染色にて筋系マーカーは陰性であった。HGESSではcyclinD1やC-KITは陽性となるとされる¹³⁾が、本症例ではcyclinD1は弱陽性、C-KITは陰性であった。最近の文献でもHGESSにおいてcyclinD1は強陽性となることが記されており¹⁶⁾、やはりHGESSの特徴には該当しないと考えた。ERおよびPgRは陰性であり、子宮内膜間質細胞への組織学的類似性は見だしにくく、未分化子宮肉腫undifferentiated uterine sarcomaに相当する診断となった。2017年子宮体癌取扱規約病理編¹³⁾によると、HGESSとの鑑別にはYWHAEやFAM22などの遺伝子検査が有用であるが、遺伝子検索はできていない。UUSは子宮内膜間質腫瘍のなかでも極めて予後が悪く、5年生存率10%程度とされる⁸⁾。19人の患者を調査した研究では、無増悪生存期間と全生存期間の中央値はそれぞれ7カ月、12カ月であった¹⁷⁾。予後不良の特徴は、本症例の臨床経過とも合致するものであった。

UUSの術後の補助療法に関してはいまだ標準治療がない。UUS患者に対する補助化学療法に関する論文は非常に少ない¹⁷⁻²⁰⁾。13人のUUS患者の術後残存病変に対して初回化学療法を行った研究では、ゲムシタビン、ドセタキセルによる治療では奏効率75% [CR: complete response: 3人, PR: partial response: 3人,

PD: progression of disease: 2人]、同研究でドキソルビシンをベースとした治療（ドキソルビシンのみ、イホスファミドとドキソルビシン）では奏効率40% [PR: 2人, PD: 3人]であった。しかしながら、化学療法の効果がみられた患者でも無増悪生存期間の中央値は5.9カ月（ゲムシタビン、ドセタキセル）と6.1カ月（ドキソルビシン）と短かった¹⁷⁾。本症例ではゲムシタビン、ドセタキセルによる補助化学療法を1サイクル施行したが、効果はみられなかった。UUS患者に対する補助化学療法に関するさらなる臨床試験が望まれる。現在、III期、IV期のUUS患者や初回手術後の残存病変がある患者、および局所治療後転移性病変が診断された進行期UUS患者で、術後や初回治療として化学療法を施行した後奏効が得られた患者に対して、チロシンキナーゼ阻害薬である分子標的剤であるcabozantinibの維持療法が、二重盲検ランダム化第II相試験として実施されている²¹⁾。

結 語

右鼠径ヘルニア嚢内転移をきたした未分化子宮肉腫の1例を経験した。本症例は、稀な疾患であるUUSが、子宮腫瘍としてはこれまでに報告のない鼠径ヘルニア嚢内に転移をきたするという、極めて希少な症例であると考えられた。

参考文献

- 1) 志田 大, 吉見富洋, 小形幸代, 他: 胆管細胞癌の転移性鼠径ヘルニア嚢腫瘍の1例. 日消外会誌, 33: 1816-1820, 2000.
- 2) 高橋 玄, 佐藤雅彦, 大久保剛, 他: 鼠径ヘルニアの手術を契機に診断し得た腎細胞癌の1例. 日外科系連会誌, 34: 277-282, 2009.
- 3) Nicholson CP, Donohue JH, Thompson GB, et al.: A study of metastatic cancer found during inguinal hernia repair. *Cancer*, 69: 3008-3011, 1992.
- 4) Matsumoto G, Ise H, Inoue H, et al.: Metastatic colon carcinoma found within an inguinal hernia sac: report of a case. *Surg Today*, 30: 74-77, 2000.
- 5) Kanzer B, Rosenberg RF: Unusual contents in inguinal hernia sacs. *N Y State J Med*, 83: 1055-1056, 1983.
- 6) Roslyn JJ, Stabile BE, Rangenath C: Cancer inguinal and femoral hernias. *Am Surg*, 46: 358-362, 1980.
- 7) Fieber SS, Wolstenholme JT: Primary tumors in

- inguinal hernia sacs. *AMA Arch Surg*, 71 : 254-256, 1955.
- 8) Gremel G, Liew M, Hamzei F, et al. : A prognosis based classification of undifferentiated uterine sarcomas; identification of mitotic index, hormone receptors and YWHAE-FAM22 translocation status as predictors of survival. *Int J Cancer*, 136 : 1608-1618, 2015.
- 9) Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. : WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs, Volume 6, p307, World Health Organization, Geneva, 2014.
- 10) National Comprehensive Cancer Network® : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 子宮体がん 第2版, 2016. <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/japanese/uterine.pdf>
- 11) Ali RH, Rouzbahman M : Endometrial stromal tumours revisited: an update based on the 2014 WHO classification. *J Clin Pathol*, 68 : 325-332, 2015.
- 12) Lee CH, Mariño-Enriquez A, Ou W, et al. : The clinicopathologic features of YWHAE-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *Am J Surg Pathol*, 36 : 641-653, 2012.
- 13) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編 : 子宮体癌取扱い規約 病理編 2017年度版 : 39-40, 2017.
- 14) Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, et al. : Patterns of metastasis in uterine sarcoma. An autopsy study. *Cancer*, 63 : 935-938, 1989.
- 15) Ríos I, Roviro A, Morales J, et al. : Undifferentiated uterine sarcoma: a rare, not well known and aggressive disease: report of 13 cases. *Arch Gynecol Obstet*, 290 : 993-997, 2014.
- 16) Ali RH, Rouzbahman M : Endometrial stromal tumours revisited : an update based on the 2014 WHO classification. *J Clin Pathol*, 68 : 325-332, 2015.
- 17) Tanner EJ, Garg K, Leitao MM Jr, et al. : High-grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecol Oncol*, 127 : 27-31, 2012.
- 18) Sutton G, Blessing JA, Park R, et al. : Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy : a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol*, 87 : 747-750, 1996.
- 19) Lin YC, Kudelka AP, Tresukosol D, et al. : Prolonged stabilization of progressive endometrial stromal sarcoma with prolonged oral etoposide therapy. *Gynecol Oncol*, 58 : 262-265, 1995.
- 20) Takano T, Niikura H, Ito K, et al. : Feasibility study of gemcitabine plus docetaxel in advanced or recurrent uterine leiomyosarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma in Japan. *Int J Clin Oncol*, 19 : 897-905, 2014.
- 21) ClinicalTrials.gov, IRCI Gynae Sarcomas, High Grade Uterine Sarcoma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01979393> (accessed on 31st July 2017)

臨床の広場

生殖医療におけるアロマトーゼ阻害剤の現況

林 正美, 大道正英

大阪医科大学産婦人科学教室

はじめに

エストロゲンは、性ステロイドホルモンであり、女性の二次性徴や生殖機能に必須である。エストロゲンの生合成経路の模式図を図1に示す。性腺ステロイドの前駆体物質はコレステロールで、種々の酵素の働きにより、アンドロゲンであるテストステロンおよびアンドロステンジオンに変換される。さらに、アロマトラーゼ（芳香化酵素）により、それぞれエストラジオール、エストロンへと転換されエストロゲン

が合成される。閉経前女性では卵巣の顆粒膜細胞がエストロゲンの主な産生部位となるが、アロマターゼ活性は脂肪組織や乳腺、肝臓、脳、皮膚等にも認められ、閉経後女性では副腎から分泌されるアンドロゲンが脂肪組織のアロマターゼにより触媒を受け、エストロゲンの主な産生源となる。

アロマトラーゼはエストロゲン生合成の最終段階に作用する酵素であるため、エストロゲンを選択的に抑制する良い標的と考えられてきた。

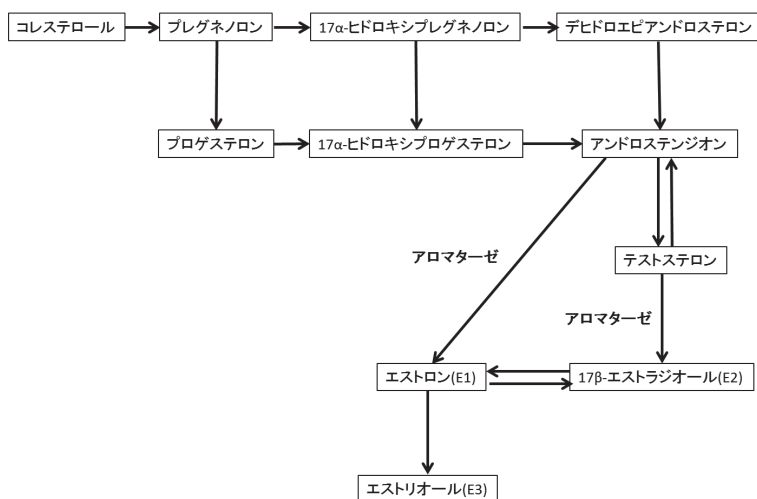


図1 エストロゲンの生合成

◆ Clinical view ◆

Aromatase inhibitors in reproductive medicine

Masami HAYASHI and Masahide OHMICHII

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

アロマターゼ阻害剤 (AI) はエストロゲンとの関連の強い乳癌の治療薬として開発され^{1,2)}, 現在は第三世代のAIが閉経後乳癌の治療薬として使用されている。第三世代AIには、非ステロイド性のレトロゾールとアナストロゾール、ステロイド性のエキセメスタンがある。

AIの排卵誘発作用

卵巣から分泌されるエストロゲンや末梢でのアンドロゲンの転換により産生されるエストロゲンは、視床下部-下垂体系に対してネガティブフィードバックを発揮し、ゴナドトロピンの分泌を抑制する。AIによりエストロゲンの合成が阻害されると、ネガティブフィードバックが解除され、結果的に視床下部-下垂体からのゴナドトロピン分泌が上昇し、卵胞発育を刺激すると考えられている (図2左)³⁾。またエストロゲンの低下は、下垂体等からのアクチピンの分泌を刺激し、FSHの産生を刺激する⁴⁾。

非ステロイド性AIは、一般的な経口排卵誘発剤であるクロミフェンクエン酸塩 (CC) と比べて半減期が短く (約45時間)、排卵誘発には理想的であると考えられる。またCCと異なり、エストロゲンレセプターを枯渇させないため、投与中止により中枢のフィードバックシステムが作動する。そのため、主席卵胞が発育してきた時点で投与を中止すると、卵胞発育と

ともに上昇したエストロゲンにより視床下部-下垂体系のネガティブフィードバックが働くため、単一卵胞を発育させやすいと考えられている (図2右)³⁾。

PCOSに対する排卵誘発への応用

排卵障害の85~90%はWHOの分類IIの正ゴナドトロピン性排卵障害であるが、その大部分をPCOSの症例が占める⁵⁾。PCOSに対する排卵誘発治療の第一選択薬はCCとされ、排卵率は60~80%と比較的高いが、妊娠率は35~40%と十分ではない^{6,7)}。その原因としては、CCの抗エストロゲン作用による頸管粘液の減少や子宮内膜の菲薄化が指摘されている。CCによる妊娠の約60~80%は、3~6周期目までに成立しており、それ以降での妊娠成立は少ないことから、CCでの排卵誘発は長くても6周期を限度とすることが望ましいとされている⁸⁻¹⁰⁾。また多胎妊娠率も5~11%と低くなく^{11,12)}、CC以外の排卵誘発が必要となるケースは少なくない。

PCOS患者の排卵誘発治療への効果について、AIと従来のCCとで比較した研究が数多く報告されている。最近のRCTでは、**PCOS患者においてレトロゾールはCCと比較して生産率の有意な上昇 (61% vs 43%, $p=0.022$) と妊娠に至るまでの期間の有意な短縮 (4[3-5]周期 vs 6[4-7]周期, $p=0.038$) を認めた**との報告があ

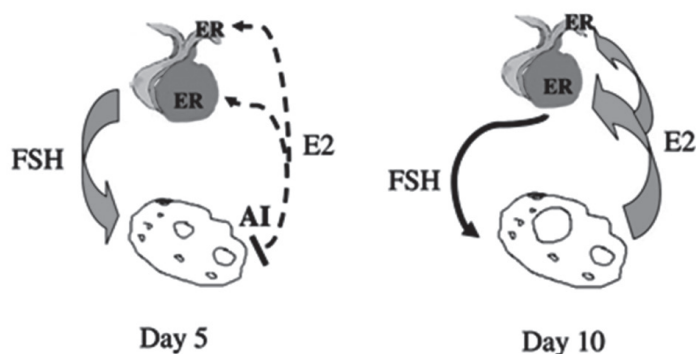


図2 アロマターゼ阻害剤 (AI) の排卵誘発機序 (文献3より引用)

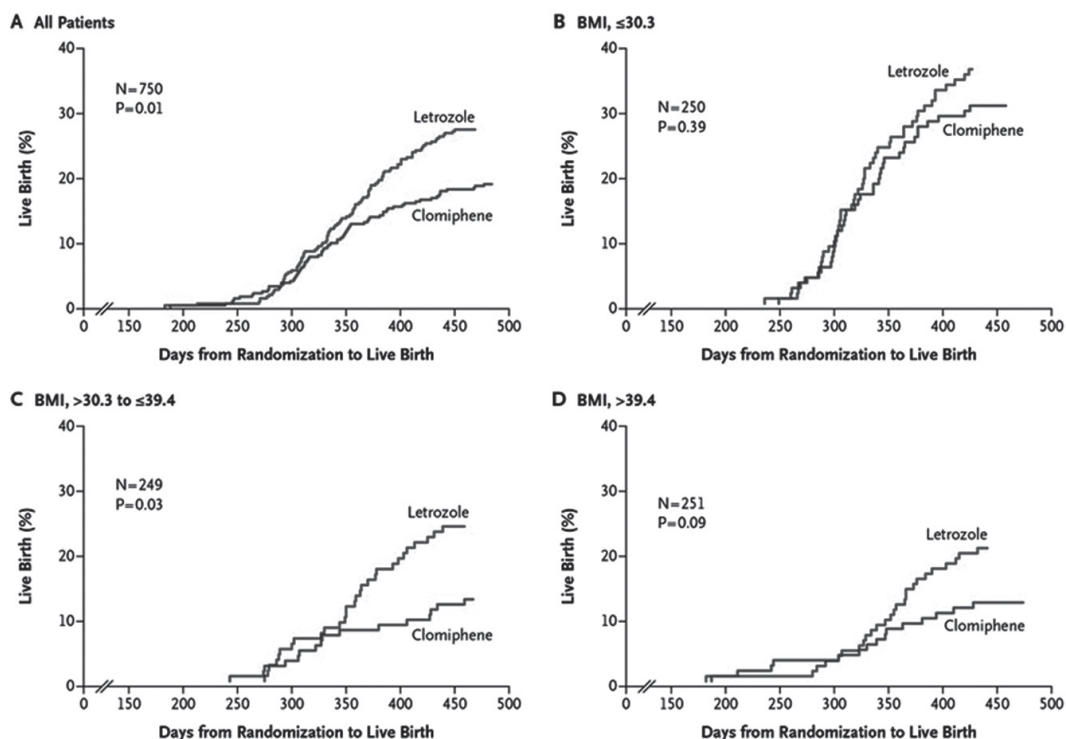


図3 クロミフェン塩酸塩またはレトロゾールでの排卵誘発による累積生産率（文献14より引用）

る¹³⁾。またPCOSでもとくにBMI 30.3以上の群での生産率がレトロゾール群で有意に上昇したという多施設共同のRCTの結果¹⁴⁾もあり（図3）、米国産婦人科学会はBMI 30以上のPCOS患者ではレトロゾールを排卵誘発の第一選択薬とすることを支持する見解を示している¹⁵⁾。

乳癌患者の妊孕能温存治療への応用

癌治療開始前に妊孕能温存目的に採卵を選択する症例は近年増加している。とくに乳癌は罹患者の5～7人に1人が45歳未満の性成熟期の患者であり^{16,17)}、妊孕能温存は重要な課題となっている。乳癌ではホルモン受容体陽性のエストロゲン感受性を有する症例が多く、採卵前後数週間における血中エストロゲン濃度の生理的レベルを超えた上昇が乳癌に及ぼす影響について懸念されるところであるが、その影響の有無に

ついては解明されていない。そこで、血中エストロゲン濃度の非生理的レベルへの上昇への対策として、AIを併用した調節卵巣刺激法が検討され近年多数報告されるようになった。

Rodgersら¹⁸⁾は、stage0～IIIBの乳癌患者に対し、妊孕能温存目的に調節卵巣刺激を行った15本の研究からシステマティックレビューを行い、**ゴナドトロピンを用いた調節卵巣刺激にレトロゾールを併用することで、妊孕能温存を行わなかった患者群と比較して無病生存率に有意差はみられず、また、通常の調節卵巣刺激と比較し血中ピークエストロジオール値の上昇を有意に抑え、採卵数の有意な減少はもたらさなかった**と報告しており、ホルモン感受性乳癌患者の妊孕能温存治療において、レトロゾールとゴナドトロピンの併用療法の有用性が示唆される。

おわりに

AIは不妊治療において、PCOS等特定の患者群では単独でCCを上回る妊娠率を発揮する可能性が示唆される。また乳癌の病態の観点からみて、ゴナドトロピンへのAI併用投与は合理的な方法だと考えられる。しかしながらわが国においては、AIは閉経後乳癌の治療薬としての保険適応しかなく、不妊治療への応用は適応外使用となるのが現状であり、適切な症例や投与方法についてのさらなる検証が待たれる。

参考文献

- 1) Smith IE, Fitzharris BM, McKinna JA, et al. : Aminoglutethimide in treatment of metastatic breast carcinoma. *Lancet*, 2 : 646-649, 1978.
- 2) Harvey HA, Santen RJ, Osterman J, et al. : A comparative trial of transsphenoidal hypophysectomy and estrogen suppression with aminoglutethimide in advanced breast cancer. *Cancer*, 43 : 2207-2214, 1979.
- 3) Casper RF, Mitwally MF : Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 : 760-771, 2006.
- 4) Mason AJ, Berkemeier LM, Schmelzer CH, et al. : Activin B: precursor sequences, genomic structure and in vitro activities. *Mol Endocrinol*, 3 : 1352-1358, 1989.
- 5) Wang R, Kim BV, van Wely M, et al. : Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 356 : j138, 2017.
- 6) Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. : Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2 : CD000056, 2000.
- 7) Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, et al. : A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Fertil Steril*, 77 : 91-97, 2002.
- 8) Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, et al. : Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab*, 84 : 1617-1622, 1999.
- 9) Messinis IE, Milingos SD : Future use of clomiphene in ovarian stimulation. Clomiphene in the 21st century. *Hum Reprod*, 13 : 2362-2365, 1998.
- 10) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine : Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*, 100 : 341-348, 2013.
- 11) Asch RH, Greenblatt RB : Update on the safety and efficacy of clomiphene citrate as a therapeutic agent. *J Reprod Med*, 17 : 175-180, 1976.
- 12) Kousta E, White DM, Franks S : Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update*, 3 : 359-365, 1997.
- 13) Amer SA, Smith J, Mahran A, et al. : Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*, 32 : 1631-1638, 2017.
- 14) Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. : Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 371 : 119-129, 2014.
- 15) ACOG Committee Opinion, No.663: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol*, 127 : e170-174, 2016.
- 16) 国立がん研究センターがん情報サービス資料. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html (閲覧日2017年12月22日)
- 17) GLOBOCAN 2012 : Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, World-Female Estimated Incidence by Age. http://globocan.iarc.fr/old/age-specific_table_n.asp?selection=224900&title=World&sex=2&type=0&stat=1&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 (閲覧日2017年12月22日)
- 18) Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, et al. : The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Hum Reprod*, 32 : 1033-1045, 2017.

今日の問題

妊娠とイオン化マグネシウム

和歌山県立医科大学産科婦人科学講座 岩橋 尚幸

はじめに

産科医療において硫酸マグネシウム (MgSO_4) は重要な薬剤であり、切迫早産における子宮収縮抑制作用や妊娠高血圧腎症における子癇発作予防、子癇発作時の治療などで頻用されている。しかし、漫然と使用すると高マグネシウム血症による母体の意識障害や呼吸障害を引き起こす危険性もあり、投与にあたっては臨床症状の観察に加え、血中濃度の測定が必須である。母体マグネシウム投与による新生児の中枢神経保護作用の可能性が注目されている一方で、新生児期の高マグネシウム血症の遷延やそれに伴う無呼吸発作、長期的な骨形成遅延といったデメリットも報告されており、母体のみならず胎児のマグネシウム動態も臨床的に重要と考えられる。

近年、体内で生理学的に作用しているマグネ

シウムとしてイオン化マグネシウムが注目され、産科領域においてもいくつか報告がされている。マグネシウムは血中で蛋白結合体として約30%、リガンドとの配位体として約15%が存在し、生理学的活性のあるイオン化マグネシウムは総マグネシウム全体の約55%である¹⁾。さらに、総マグネシウムは細胞内では血中の100~300倍存在するのに対し、イオン化マグネシウムは細胞内外の濃度に大きな差は認めず、**血中イオン化マグネシウムにより細胞内のイオン化マグネシウムを予測することができる** (図1)。そのため、血中マグネシウムの測定としては総マグネシウム濃度測定が一般的に行われているが、イオン化マグネシウムがより体内（細胞内）のマグネシウム動態を反映している可能性がある。またイオン化マグネシウムは、ベッドサイドで血液ガスと同時に測定することができ、迅速にマグ

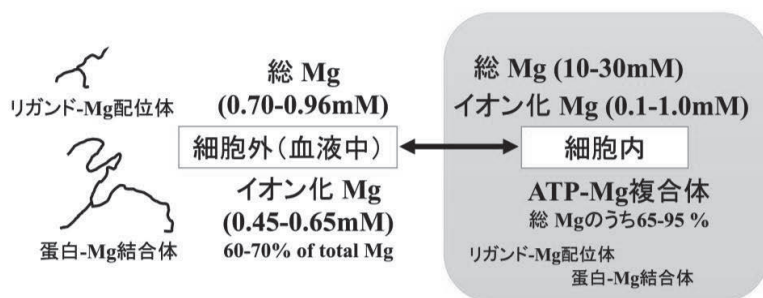


図1 細胞内・細胞外のマグネシウム (Mg) ホメオスタシス
血液中の総マグネシウムは細胞内総マグネシウムのうちのごく一部である
のに対し、血液中イオン化マグネシウムは細胞内に近い値を示している。

◆Current topic◆

Ionized magnesium in pregnancy

Naoyuki IWAHASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Wakayama Medical University

ネシウム動態を評価できる。当科では、Nova Biomedical社のStat Profile[®] pHox[®] Ultraを用いてイオン化マグネシウムを測定した。

母体血の総マグネシウムと イオン化マグネシウムの相関

これまでに切迫早産もしくは妊娠高血圧腎症にMgSO₄を投与した群を対象に、母体血の総マグネシウムとイオン化マグネシウムの相関をみた報告がいくつかあるが、結果はさまざまである。MgSO₄投与群に関し、Handwerkerらは妊娠高血圧腎症群で²⁾、Yoshidaらは切迫早産群および妊娠高血圧腎症群で、総マグネシウムとイオン化マグネシウムの有意な相関を報告しているのに対し³⁾、Taberらの報告では切迫早産群および妊娠高血圧腎症群ともに相関を認めない結果であった⁴⁾。MgSO₄投与前や正常コントロール群においては、いずれの報告でも有意な相関は認められなかった。当科での検討では、切迫早産に対しMgSO₄を投与した群36例、正常コントロール群210例、および全体で総マグネシウムとイオン化マグネシウムの有意な相関がみられた(図2)。イオン化マグネシウムが総マグネシウムの代替として、マグネシウム動態の評価に使用できる可能性を示した。

妊婦母体血および臍帯血の イオン化マグネシウムの正常値

妊婦におけるイオン化マグネシウムに関する研究が少ないため、そもそもの妊婦母体血および臍帯血のイオン化マグネシウムの正常値は確立されていない。過去の報告からは、正常妊婦母体血のイオン化マグネシウムの平均値は0.43～0.60 mmol/l、臍帯動脈は0.43～0.57 mmol/l、臍帯静脈では0.44～0.51 mmol/lとばらつきがある結果であった⁵⁾。当科での検討では、母体血のイオン化マグネシウム平均値は0.50±0.05 mmol/l、臍帯動脈のイオン化マグネシウム平均値は0.479±0.054 mmol/l、臍帯静脈は0.490±0.055 mmol/lであり、臍帯静脈のほうが高値を示す症例が多かった。臍帯血イオン化マグネシウムと児の予後に関する報告はないが、国内で分娩前にMgSO₄を投与していた症例で、分娩後に児のイオン化マグネシウムの高値が持続し、児の心機能低下や低血圧が引き起こされた報告がある⁶⁾。児のマグネシウム動態の評価としても、イオン化マグネシウムは有用である可能性が示された。

妊娠糖尿病とイオン化マグネシウム

最近、イオン化マグネシウムとインスリン

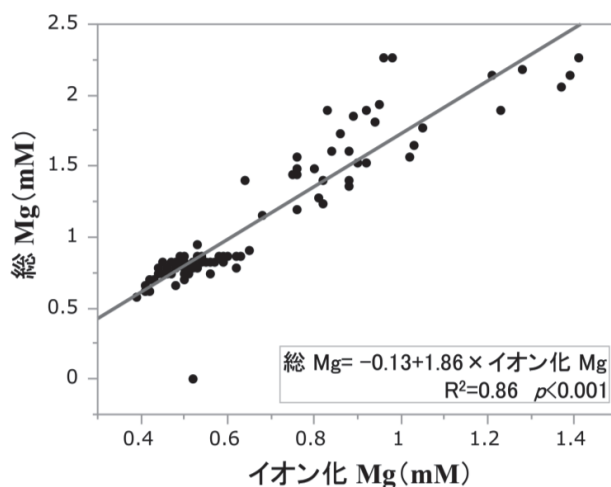


図2 母体血中総マグネシウムとイオン化マグネシウムの相関
総マグネシウムとイオン化マグネシウムの間に有意な相関がみられた。
(Pearson積率相関分析)

抵抗性や耐糖能異常との関連が注目されており、2型糖尿病患者でイオン化マグネシウムが低値である結果がいくつか報告されている。妊娠糖尿病も2型糖尿病と同様に、インスリン抵抗性や耐糖能異常が原因と考えられており、Tasdemirらの報告では、正常群が 0.53 ± 0.026 mmol/lであるのに対し、妊娠糖尿病群では 0.45 ± 0.026 mmol/lとイオン化マグネシウムは低値であった⁷⁾。当科での検討では、随時血糖および50g glucose challenge test時の血糖はともにイオン化マグネシウムが低いほど高値を示す負の相関を認め、正常群が 0.52 ± 0.05 mmol/lであるのに対し、妊娠糖尿病群では 0.47 ± 0.02 mmol/lと低値であった。

まとめ

妊娠におけるイオン化マグネシウムは、切迫早産や妊娠高血圧腎症の治療薬としてMgSO₄投与時におけるマグネシウム動態の評価に有用である可能性、耐糖能異常も含めた妊娠糖尿病を評価するのに有用である可能性および臍帯血で測定することにより胎児側のマグネシウム動態を評価できる可能性があると考えられ、さまざまな周産期疾患の病態メカニズムと関連している。当科でも、過去の文献より多い症例数での検討を行い、一定の結果を得た。しかし、まだまだ周産期領域におけるイオン化マグネシウムの病態・概念は浸透しておらず、新生児科側

の情報も含め、国内外における検討は不十分である。今後の周産期医療において、さらなる妊娠におけるイオン化マグネシウム解析が必要である。

参考文献

- 1) 井上 勲, 佐藤和雄: 産科とマグネシウム産科領域における臨床応用切迫早産。産婦治療, 97: 517-529, 2008.
- 2) Handwerker SM, Altura BT, Altura BM: Serum ionized magnesium levels in normal and preeclamptic gestation. *Obstet Gynecol*, 89: 1051-1052, 1997.
- 3) Yoshida M, Matsuda Y, Akizawa Y, et al.: Serum ionized magnesium during magnesium sulfate administration for preterm labor and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 128: 125-128, 2006.
- 4) Taber EB, Tan L, Chao CR, et al.: Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 186: 1017-1021, 2002.
- 5) 本保 晃, 照井克生, 田中 基, 他: 正期産健常新生児における臍帯血イオン化マグネシウム値と添加ヘパリンによる差異。体液代謝管理, 28: 93-101, 2012.
- 6) 小林真紀, 菅沼広樹, 毎熊敦子, 他: 硫酸マグネシウムによる低血圧をイオン化マグネシウム測定で評価した超低出生体重児例。日周産期・新生児会誌, 50: 1332-1335, 2015.
- 7) Goker Tasdemir U, Tasdemir N, Kilic S, et al.: Alterations of ionized and total magnesium levels in pregnant woman with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Invest*, 79: 19-24, 2015.

290 原因不明不妊症の治療

回答／高島明子

会員質問コーナー Q&A

Q: 原因不明不妊症の治療の進め方についてどのように対応すべきですか。

(滋賀県 H. T)

A: 1年以上避妊せず妊娠に至らない不妊症は約10%，そのうち原因不明は15～25%とされます。原因不明不妊症はスクリーニング検査で異常がない場合を指しますが、施設間で検査内容が異なります。特殊検査や体外受精をして原因が判明する場合があります、継続的な原因検索が必要です。

オランダの報告で18～38歳の原因不明・軽度男性因子のカップル408組の卵巣刺激＋人工授精群と体外受精群では、累積妊娠率は57%，60%と同等であり、第一選択として卵巣刺激＋人工授精を施行し、妊娠に至らない場合に体外受精に移行すべきであるとしています¹⁾。同様にイギリスの報告でも23～37歳での原因不明のカップル207組の6カ月間の調査では、体外受精1周期での単胎生産率は卵巣刺激＋人工授精3周期と有意差を認めない結果となりました。未治療で自然妊娠も期待できる場合には体外受精のコスト、侵襲、患者の希望を吟味して方針を決めるのがよいとしています²⁾。

しかし、これらの報告では年齢別の成績は示されていません。

アメリカの報告では、3カ月妊娠していないカップルで、その後の医学的介入のない12カ月間または妊娠成立までの期間の妊娠率は、33歳までは変わらず、34歳以上は急激に低下します。30～31歳の集団と比べ、34～35歳は14%，36～37歳は19%，38～39歳は30%，40～41歳は53%も低下し、妊娠歴のない場合はさらに低下します³⁾。

初婚年齢の高齢化に伴い、効率的な原因検索と速やかな不妊治療の提示が求められます。とくに**妊娠率の低下が予想される34歳以降の対応が重要**となります。生活指導、卵巣計測・タイミング指導、排卵誘発、人工授精を速やかに適切な期間行い、体外受精への時期を早めに提案することが必要となります。National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) は、女性年齢36歳以上の6カ月間妊娠に至らないカップルは早期の医学的介入が必要だとしています⁴⁾。European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) では、原因不明不妊と年齢による不妊への治療介入を分けて考えた方がよいとしながらも、両者の区別がつかないことを挙げています⁵⁾。American Society for Reproductive Medicine

(ASRM) のガイドラインでは、32歳から妊娠率が低下し、37歳以降は急激に低下するとし、高い流産率も考慮すると35歳以上は6カ月以上妊娠に至らない場合は早急な診断と治療が必要であり、40歳以上は直ちに治療介入が必要であるとしています⁶⁾。カップルの自然妊娠予測として、女性年齢、不妊期間、経妊、精子運動率、紹介元治療機関を用いたモデルをVan Eekelenらが報告しています⁷⁾。

いずれの年齢においてもまず早急な原因検索を行い、年齢による妊娠率の低下を指導することが肝要です。検査上原因不明の場合、漫然と同じ治療を行うことを避け、とくに34歳以上は年齢による妊娠率低下、カップルで治療を考える時間も考慮し、医療者側は少し早めのステップアップを提示しながらカップルの意向に沿う治療法を選択することがよいと思われます。

参考文献

- 1) Tjon-Kon-Fat RI, Tajik P, Zafarmand MH, et al. : IVF or IUI as first-line treatment in unexplained subfertility: the conundrum of treatment selection markers. *Hum Reprod*, 32 : 1028-1032, 2017.
- 2) Nandi A, Bhide P, Hooper R, et al. : Intrauterine insemination with gonadotropin stimulation or in vitro fertilization for the

treatment of unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*, 107 : 1329-1335, 2017.

- 3) Steiner AZ, Jukic AMZ : Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort. *Fertil Steril*, 105 : 1584-1588, 2016.
- 4) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) : Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence. p63. (Clinical guideline; no.156), RCOG Press, London, 2013.
- 5) ESHRE Capri Workshop Group : A prognosis-based approach to infertility: understanding the role of time. *Hum Reprod*, 32 : 1556-1559, 2017.
- 6) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee : Female age-related fertility decline. Committee Opinion No.589. *Fertil Steril*, 101 : 633-634, 2014.
- 7) Van Eekelen R, Scholten I, Tjon-Kon-Fat RI, et al. : Natural conception: repeated predictions over time. *Hum Reprod*, 32 : 346-353, 2017.

② 胎児超音波スクリーニング

回答／藁谷深洋子

会員質問コーナー Q&A

Q: 胎児超音波スクリーニング検査の際に、見るべきポイントについて教えてください。（京都府 M.I.）

A: 胎児超音波スクリーニング検査の目的は、検査時期によって異なります。妊娠16～20週ごろまでに行うスクリーニングでは、致死性の異常の検出が主になりますし、それ以降では、胎児治療が有効な疾患、出生後早期の管理を必要とする異常などを発見し、早期に高次医療機関へ紹介し精査を行うことが重要な目的と考えられます。

超音波スクリーニング検査は、一般の産科医師が比較的短

時間（10分程度）で、日常診療において実施可能であることがポイントです。検査漏れがなくスムーズにスクリーニングを行うためには、各施設で実施時期（週数）、チェック項目をあらかじめ決めておく必要があります。また事前に胎児超音波スクリーニングに関する患者説明書を用意し、検査の同意を得ることをおすすめします。1例として、当院で使用している説明書を図1にお示しします。これを基に胎児超音波スクリーニングの説明を行い、同意を得た方に対しスクリーニングを実施しています。

当院では、スクリーニング検査を妊娠20週、28週、36週ごろに行っております。検査項目としては大きく分けると、①胎児計測、②胎児付属物（羊水、胎盤、臍帯）の観察、③胎児形態観察の3項目で、それぞれチェックリストに沿って詳細な観察を行います^{1,2)}。当院で使用しているチェックリストを以下に挙げます。

- ① 胎児計測：推定体重（BPD, AC, FL），HL
- ② 胎児付属物：羊水量（最大羊水深度，AFI），胎盤の厚さ，性状，臍帯付着部位，胎盤位置，血流評価（臍帯動脈・中

当院の胎児超音波スクリーニングについて

【はじめに】

このたびは妊娠おめでとうございます。また分娩施設として当院を選んでいただき、ありがとうございます。今後、分娩から産褥まで当院が責任を持って管理させていただきます。近年の超音波診断技術の進歩により種々の胎児異常が出生前に診断されるようになってきました。出生した児の2～3%になんらかの先天畸形がみられますが、その約半数が出生前に診断されています。

【胎児超音波スクリーニング検査とは】

胎児超音波スクリーニング検査とは、一般妊婦という多くの母集団の中から精査すべき対象（異常を有すると思われる胎児）を効率よくひろいあげる検査です。精査検査とは高度医療機関で対象を精査し、胎児異常を的確に診断するとともに合併奇形の有無や重症度を判定することです。また検査の目的は、胎児異常を的確に診断することにより適切な出生前の管理・治療（胎児治療）や出生後の管理・治療を提供するため、すなわち周産期管理向上のためです。超音波検査においてもスクリーニング検査と精査検査を区別する必要があります。

【当院での胎児超音波スクリーニング検査】

当院での検査時期は妊娠中期の妊娠20週と28週と36週頃です。妊娠28週までは胎児の各臓器を観察しやすく、また胎児異常が見出された場合にも分娩前に対処できます。胎児超音波スクリーニング検査の予約は、**9時～10時**になります。予約時間の10分前にお越しください。

費用として超音波受診券を使用しますので、基本的には自己負担いたしません。

胎児超音波スクリーニング検査で異常が疑われた場合は、精査検査が必要となります。例えばMRIやCT撮像を行ったり、小児循環器内科医による心臓を中心とした超音波検査を行ったりします。正確な胎児診断によって、胎児疾患の病態や予後、また出生前・後の治療法の有無とその成績など専門性に基づいた情報の供与が可能になります。

胎児超音波スクリーニング同意書

京都府立医科大学附属病院

病院長 殿

私は、胎児超音波スクリーニングについて、検査内容を理解・納得しましたので、受診することに

☐ 同意します。

☐ 同意しません。

年 月 日

氏名

図1 胎児超音波スクリーニング患者説明書・同意書

大脳動脈・子宮動脈)

③ 胎児形態観察

- A) 頭頸部：正中線の異常，
脳室拡大・脈絡叢嚢胞・
腫瘍像の有無，後頸部皮
膚肥厚・皮下浮腫の有無，
臍帯巻絡
- B) 顔面：二眼球・鼻骨・鼻
孔・口唇裂・耳介の有無，
異常所見の有無
- C) 胸部：胸水・横隔膜ヘル
ニア・嚢胞・腫瘍の有無
- D) 心臓：FHR（不整脈の有
無），心尖位置・軸，四
腔断面の異常，TR・MR
の有無，3VV・3VTV・
大動脈弓の異常，肺静脈
の左心房への還流の有無，
心嚢液貯留の有無
- E) 腹部：胃胞位置，double
bubble sign・腹壁破
裂・臍帯ヘルニア・腹
水・腸管拡張・腸管高輝
度・腫瘍像の有無
- F) 腎尿路系：水腎症・腎欠
損・腫瘍・嚢胞・水尿管
の有無，膀胱の有無，卵
巢腫瘍の有無
- G) 四肢骨格・体幹：over
lapping finger・二分脊
椎・髄膜瘤・皮下浮腫の
有無
- H) 外性器：性別，陰嚢水
腫・停留精巣の有無

胎児超音波スクリーニング検
査で異常を疑われた場合，高次
医療機関と連携し精密検査を行
う必要があります。スムーズな
施設間連携とその後の的確な検
査選択のためにも，スクリーニ
ングで得られた情報は重要です。

また，スクリーニング検査の対
象は全妊婦であるため，その多
くが正常例です。正常例をくり
返し観察することにより，超音
波操作の技術向上や異常の早期
発見につながることを期待でき
ます。

参考文献

- 1) 佐合治彦：胎児超音波スクリー
ニング検査の実際。日産婦誌，
56：638-644，2004.
- 2) 森 巍：胎児診断・管理のABC
改訂5版，p5-9，金芳堂，京都，
2013.

投稿規定

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

1. 投稿資格

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

2. 投稿内容

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

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

なお、これらは倫理的観点から十分考慮されたものでなければならない。倫理的に注意すべき点がある場合、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を参照し、各著者の所属する大学・病院等での倫理委員会等の審査を受けなければならない。なお、編集委員会よりその証明を請求される場合がある。

論文について開示すべき利益相反があるときは、投稿時にその内容を明記する。利益相反状態の有無の基準は、公益社団法人日本産科婦人科学会の「利益相反に関する指針」(http://jsog.umin.ac.jp/COI_1.pdf)運用細則による。

3. 論文の受理

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

4. 論文の著作権について

論文の著作権は、近畿産科婦人科学会に所属する。

5. 論文の掲載

論文は印刷雑誌およびオンラインジャーナルに掲載する。論文の掲載は受理順によるが、速やかな掲載を希望するときは、特別掲載として取り扱う。希望者はその旨朱書すること。

6. 論文作成

論文は和文または英文とする。

論文作成には次の諸点に留意されたい。

1) 和文論文の場合

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

著者名、所属を表記し、200ワード以内の英文抄録および英文Key words（5ワード以内）を付す。

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

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

2) 英文論文の場合

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

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

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

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

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

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

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

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

著者名：題名、雑誌名、巻：開始頁-終了頁、発表西暦年。

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

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

b. 単行本：著者名：書名. 開始頁-終了頁, 出版社, 発行地, 発行西暦年.

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

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

c. 全集または分担執筆：執筆者名：題名, “全書名” 編者名, (巻数), 開始頁-終了頁, 出版社, 発行地, 発行西暦年.

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

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

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

6) 図表：適切なソフト (Excel, Power Point, Photoshop等) を用いて作成し, 通しナンバーを付してA4用紙で出力し添付する. 図表にはタイトルを付ける. また写真は図 (Fig) として取り扱う. 光顕写真には撮影倍率を明記し, 電顕写真にはスケールを入れること. また図表の挿入位置を文中に明記し, 原稿右空白欄に朱書のこと.

7. 学術集会記録および研究部会二次抄録投稿形式

1) 学術集会記録

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

b. 一課題につき頁数は総計40頁 (1頁約1600字) 程度とする.

c. 掲載料は投稿規定に定めるところによる.

2) 研究部会二次抄録

a. 投稿形式は, 原則として二次抄録である.

b. 掲載料は投稿規定に定めるところによる.

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

8. 短報作成

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

2) 掲載料は投稿規定に定めるところによる.

9. 校正

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

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・チェックリストを添付する. データは文字データとともにメールもしくはCD, USBメモリー等で送付のこと. なお, 編集室に送付された電子媒体は返却しない.

14. 原稿送付先

原稿は書留便で下記宛に送付のこと.

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14

近畿地方発明センタービル「産婦人科の進歩」編集室

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

15. 投稿規定の改変

投稿規定の改変は, そのつど編集委員会によって行う.

昭和58年6月1日改定	平成15年12月11日改定
昭和61年7月16日改定	平成22年2月10日改定
平成4年2月23日改定	平成24年5月13日改定
平成10年5月24日改定	平成24年12月6日改定
平成13年12月13日改定	平成25年12月12日改定
平成14年12月12日改定	平成27年12月10日改定

(注意事項)

- * 1 研究部会二次抄録は査読制を敷いておりませんが, 専門医認定審査や専攻医指導施設基準認定のための対象論文にはなっておりません.
- * 2 研究部会二次抄録の内容を他誌に投稿する場合は, 2重投稿にご注意ください.
- * 3 「個人情報の保護に関する法律」を熟読の上投稿してください.

「個人情報の保護に関する法律」施行に関連するお知らせ

平成17年4月から「個人情報の保護に関する法律」が施行されています。また厚生労働省からは「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」が公表され、その中では「特定の患者・利用者の症例や事例を学会で発表したり、学会誌で報告したりする場合等は、氏名、生年月日、住所等を消去することで匿名化され则认为られるが、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と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、学術集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30年2月1日

近畿産科婦人科学会編集委員会

委員長 松村 謙臣

電子ジャーナルのご案内

「J-STAGE」(独立行政法人科学技術振興機構)

掲載内容	1 巻 1 号以降：原著論文，臨床研究論文，総説，症例報告論文，診療論文，研究部 会論文，臨床の広場，今日の問題 66 巻 3 号以降：原著論文（臨床研究・基礎研究他），症例報告論文，総説，研究部 会論文，臨床の広場，今日の問題
掲載画面	目次一覧，抄録，引用文献，全文閲覧用 PDF
公開日	刊行月より約 2 カ月後予定
費用	無料
閲覧	入会等手続き なし 直接 https://www.jstage.jst.go.jp/browse/sanpunosinpo/-char/ja へアクセス 全文閲覧には，53 巻 1 号以降は，ID ナンバー（購読者番号）とパスワードが必要。 ★ ID ナンバー（購読者番号）：各人の日産婦学会員コード（数字のみで 8 桁）の 前に k（小文字）をつけたもの（例 k19000000 k20000000）。 ★パスワード：sanpunosinpo このパスワードは全会員共通で初回のみ使用し，その後は会員ご自身でパスワ ードを設定・管理してください。 新しいパスワードは，半角英数字 4 ～ 32 文字で設定し，「産婦人科の進歩」ト ップ画面にあるパスワード変更欄で登録すること。
リンク	Pub Med, Chem Port, Cross Ref, JOIS Link

「Medical Online」((株)メテオインターゲート)

掲載内容	15 巻 1 号以降（一部脱落あり）：原著論文，臨床研究論文，総説，症例報告論文， 診療論文，学術集会抄録（一般演題） 66 巻 3 号以降：原著論文（臨床研究・基礎研究他），症例報告論文，総説，学術集 会抄録（一般演題）
掲載画面	目次一覧，抄録，全文閲覧用 PDF
公開日	刊行月より約 2 カ月後予定
費用	1 論文ダウンロード 648 円（税込），その他はホームページ参照
閲覧	会員入会手続き必要（入会無料） アドレス http://www.medicalonline.jp/ 会員登録 上記ホームページより登録 総合問合せ info@medicalonline.jp/ 料金窓口 fee@medicalonline.jp/

近畿産科婦人科学会広報委員会
委員長 松村 謙臣

誓約書・著作権委譲書

Commitment to Single Submission and Copyright Transfer

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

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

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

論文名 (Title)

著者名 (楷書)	署 名 (Signature)	年月日

注：著者は必ず全員署名してください。

All authors must sign.

英文校閲確認書

平成 年 月 日

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

論 文 名

著 者 名

英 文 校 閲 日

平成 年 月 日

英 文 校 閲 者 名

英文校閲者署名 (もしくは署名のある用紙を添付)

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

<投稿規定6.a>

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

氏名 _____

「産婦人科の進歩」編集室

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センター

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

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

めざしているのは、母乳そのもの。

母乳は赤ちゃんにとって最良の栄養です。

雪印ビーンスタークは1960年日本初の全国規模の母乳調査を行って以来、現在にいたるまで母乳の成分、そのはたらき（機能）に加え、母親の生活環境も調査対象に入れ母乳研究を続けています。

「ビーンスターク すこやかM1」は母乳が足りないときや与えられないときに、母乳の代わりにお使いいただくためにつくられた最新のミルクです。



BeanStalk

公式サイト
<http://www.beanstalksnow.co.jp/>

育児情報のコミュニティサイト
まめこミ <http://www.mamecomi.jp/>



月経困難症治療剤

薬価基準収載



ルナベル[®]配合錠LD・ULD
LUNABELL[®] tablets LD・ULD

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤

処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

●「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」については製品添付文書をご参照ください。

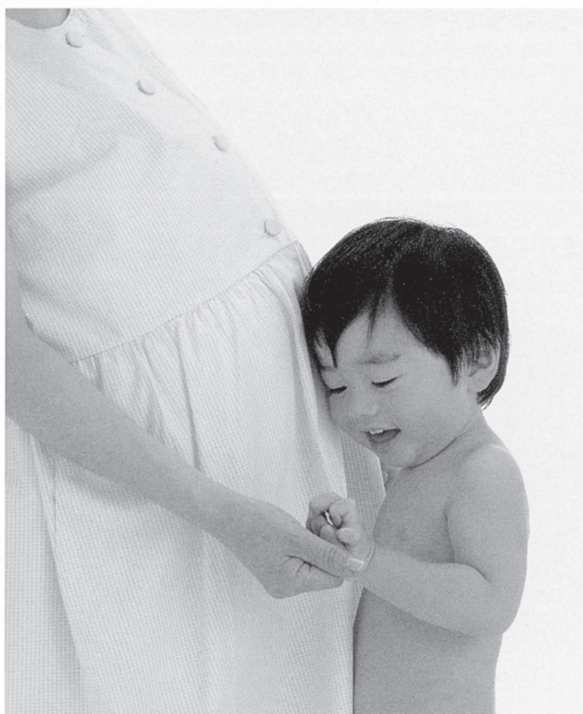
ルナベル：ノーベルファーマ株式会社
登録商標



販売（資料請求先）
日本新薬株式会社
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

製造販売元
ノーベルファーマ株式会社
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町12番地10

2014年9月作成B5



切迫流・早産治療剤

劇薬・処方箋医薬品^{注)}

ウテメリン[®]注50mg

UTEMERIN[®] injection 50mg 薬価基準収載

リトドリン塩酸塩注射液

^{注)} 注意—医師等の処方箋により使用すること。

切迫流・早産治療剤

日本薬局方リトドリン塩酸塩錠

処方箋医薬品^{注)}

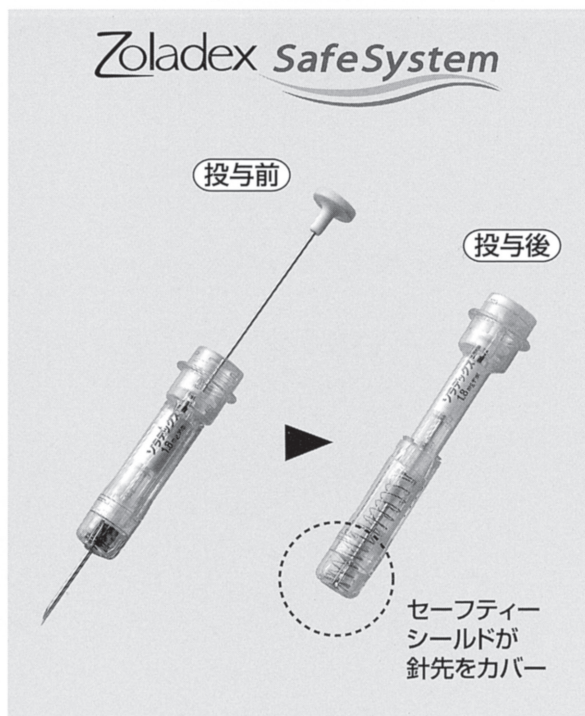
ウテメリン[®]錠5mg

UTEMERIN[®] Tab. 5mg 薬価基準収載

^{注)} 注意—医師等の処方箋により使用すること。

製造販売元

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号



GnRHアゴニスト

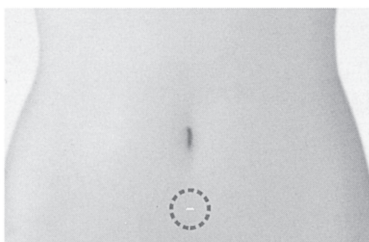
劇薬・処方箋医薬品^{注)}

ゾラデックス[®] 1.8mgデポ

Zoladex[®] 1.8mg depot 薬価基準収載

ゴセレリン酢酸塩デポ

^{注)} 注意—医師等の処方箋により使用すること。



販売元

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号

製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

※各製品の「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

資料請求先：くすり相談センター 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号 Tel. 03-3279-2304/フリーダイヤル 0120-007-622

キッセイ薬品ホームページ：http://www.kissei.co.jp/

UZ013HF
2015年2月作成



子宮内膜症治療剤・子宮腺筋症に伴う疼痛改善治療剤
処方箋医薬品[※]

薬価基準収載

ディナゲスト錠 1mg

DINAGEST Tab.1mg

ジエノゲスト・フィルムコーティング錠
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

※「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等の詳細は
添付文書をご参照ください。

製造販売元
＜資料請求先＞



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地
TEL 0120-189-522 (くすり相談窓口)

2017年7月作成 (N8)

「更年期障害」という病気で そのすてきな笑顔が消えないように…

メルスモン製薬はプラセンタの専門メーカーとして
組織療法の普及に努めるべく 1950 年に創業し、
半世紀を越える年月を薬と共に歩んで参りました。

プラセンタを通して
人生の充実という視点から
人々を幸せに導くことを理念に掲げ、
「更年期障害」などの苦痛から
一人でも多くの方に
笑顔をとりにどしていただくために、
研究開発をはじめとする
幅広い事業に邁進しています。

特定生物由来製品

薬価基準収載

メルスモン®

効能・効果

更年期障害・乳汁分泌不全

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む
使用上の注意等につきましては、
製品貼付文書をご参照ください。

 **メルスモン** 製薬株式会社

〒171-0014 東京都豊島区池袋2-39-1





Better Health, Brighter Future

タケダから、世界中の人々へ。 より健やかで輝かしい明日を。

一人でも多くの人に、かけがえのない人生をより健やかに過ごしてほしい。タケダは、そんな想いのもと、1781年の創業以来、革新的な医薬品の創出を通じて社会とともに歩み続けてきました。

私たちは今、世界のさまざまな国や地域で、予防から治療・治癒にわたる多様な医療ニーズと向き合っています。その一つひとつに応えていくことが、私たちの新たな使命。よりよい医薬品を待ち望んでいる人々に、少しでも早くお届けする。それが、いつまでも変わらない私たちの信念。

世界中の英知を集めて、タケダはこれからも全力で、医療の未来を切り拓いていきます。

武田薬品工業株式会社
www.takeda.co.jp

明日をもっとおいしく

meiji

あたらしい命のために。 未来のために。

すこしずつ進化してきた「明治ほほえみ」を、さらに母乳に近づけるために。

わたしたちは母乳の成分量はもちろん質までも、徹底的に検証してきました。

その調査にもとづいて、母乳に含まれるアラキドン酸(ARA)を増量。

赤ちゃんの健康な成長に欠かせないアラキドン酸(ARA)とDHAを

母乳の範囲まで配合した、日本で唯一の粉ミルクとなりました。

また、たんぱく質を改良することで、成分の量と質をさらに母乳に近づけました。

明治ほほえみの“3つの約束”

「母乳サイエンス」で赤ちゃんの成長を支えます。

明治は、粉ミルクのひとつひとつの成分を母乳に近づけ、母乳で育つ赤ちゃんの成長を目指す、「母乳サイエンス」に取り組み続けています。これまで、その取り組みとして、4,000人以上のお母さまの母乳を分析する「母乳調査」を実施し、また、40年以上にわたって「発育調査」を実施することで、延べ200,000人以上の赤ちゃんの発育を調べ続けてきました。「明治ほほえみ」は、こうした「母乳サイエンス」の積み重ねから生まれました。「明治ほほえみ」は、 β -ラクトグロブリンの選択分解、 β 位結合パルミチン酸や α -ラクトアルブミンの配合など、優れた栄養組成により赤ちゃんの成長を支えます。



「安心クオリティ」で 大切ないのちを守ります。

赤ちゃんの安全・安心のために、品質管理を徹底。
明治の粉ミルクは、国際規格ISO9001
の認証を取得した工場で、厳しい
衛生管理のもと、完全自動化され
た設備で製造、充填されています。

安心をつくる
明治の約束

「育児サポート」で お母さまの育児を応援します。

明治では、ママとパパの妊娠・子育てライフを応援する「ほほえみクラブ」や、
育児に役立つ動画が見れる「赤ちゃん情報室」、電話で栄養相談ができる
「赤ちゃん相談室」を設置。安心で楽しい育児をサポート
します。また、らくに調乳できるキューブミルク等、より
快適な育児生活のための新しいカタチを提供します。



毎日かんたん
ミルク作り



特許取得
第4062357号

世界で唯一※キューブタイプの粉ミルク

※2013年9月時点



明治ほほえみ
らくらくキューブ
(左)27g×16袋
(右)21.6g×5袋



明治ほほえみ
800g
(顆粒タイプ)

明治が提供する妊娠・出産・育児に
関する情報の総合サイト

ほほえみ
クラブ



パソコン・スマートフォンから
明治 ほほえみクラブ 検索



子育てママと家族のための

明治 赤ちゃん情報室

パソコン・スマートフォンから

明治 赤ちゃん情報室 検索



赤ちゃんとママの栄養相談は

赤ちゃん相談室

☎ 0570(025)192

相談時間:
月～金10:00～15:00
(第3火曜日・祝日を除く)

株式会社 明治