

ISSN 2186-6244

新渭產科婦人科學會 會 誌

編集委員

榎本 隆之・高桑 好一・倉林 工・関根 正幸

目 次

症 例

巨大子宮筋腫合併子宮内胎児死亡に対して子宮筋腫核出術と

帝王切開術を同時に施行し、妊孕性温存に成功した一例

新潟市民病院 産婦人科

高橋 佳奈・山脇 芳・富永麻理恵・上村 直美・
森川 香子・常木郁之輔・田村 正毅・柳瀬 徹・
倉林 工

新潟市民病院 救急科

窪田 健児・廣瀬 保夫 63

ダイナミック CT 検査にて診断し腹腔鏡下手術を施行した卵巣妊娠の1例

新潟大学地域医療教育センター 魚沼基幹病院 産婦人科

川浪 真里・加嶋 克則・山田 大輔・甲田有嘉子・
吉田 邦彦・佐藤ひとみ・鈴木 美奈・風間 芳樹

..... 67

子宮頸部腫瘍の再発を繰り返した HPV 持続感染症例

新潟県厚生農業協同組合連合会 長岡中央総合病院 産婦人科

川浪 真里・戸田 紀夫・横田 有紀・古俣 大・
加勢 宏明

71

妊娠子宮破裂と診断された5症例

新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科

為我井加菜・須田 一暁・関根 正幸・小林 琢也・
廣川哲太郎・長谷川順紀・奈良本葉月・山脇 芳・
南川 高廣・能仲 太郎・五日市美奈・西島 浩二・
榎本 隆之

75

完全直腸脱を伴う stage IV 骨盤臓器脱に対して腹腔鏡下直腸固定術と

同時に腹腔鏡下仙骨腔固定術を行った2症例

新潟大学医歯学総合研究科 産科婦人科

春谷 千智・小林 暁子・明石 英彦・鈴木 美保・
工藤 梨沙・茅原 誠・石黒 竜也・安達 聡介・
吉原 弘祐・磯部 真倫・西野 幸治・西川 伸道・
関根 正幸・榎本 隆之

81

拳児希望のある腎移植後6症例の不妊治療経験

新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科

山脇 芳・茅原 誠・齋藤 強太・明石絵里菜・
松本 賢典・石黒 竜也・能仲 太郎・榎本 隆之

立川総合病院 産科婦人科

茅原 誠 86

腹腔鏡手術にて診断に至った卵管捻転の4症例

新潟県立新発田病院 産婦人科

須田 一暁・安田 麻友・八幡 夏美・浅野 堅策

..... 91

外陰部腫瘍を契機に診断され腹腔鏡を併用し摘出したNuck管水腫内子宮内膜症の一例

新潟大学地域医療教育センター 魚沼基幹病院 産婦人科

加嶋 克則・鈴木 美奈・山田 大輔・川浪 真里・
甲田有嘉子・吉田 邦彦・佐藤ひとみ・風間 芳樹

..... 96

続発性不妊症に対し子宮鏡，および腹腔鏡にて修復術を施行した帝王切開癒痕症候群5症例	
新潟大学地域医療教育センター 魚沼基幹病院 産婦人科	
鈴木 美奈・山田 大輔・川浪 真里・甲田有嘉子・	
吉田 邦彦・佐藤ひとみ・加嶋 克則・風間 芳樹	
長岡赤十字病院 産婦人科	
本多 啓輔	
富山県立中央病院 産婦人科	
谷村 悟	100

当科で経験した腔・子宮腔部尖圭コンジローマの2例—妊娠合併コンジローマの管理・治療法について—	
村上総合病院 産婦人科	
藤巻 尚・霜鳥 真	
新潟市民病院 産婦人科	
菅井 駿也	106

研 究

胚移植および子宮内授精後の安静の必要性	
済生会新潟病院 産婦人科	
廣川真由子・長谷川 功・山田 京子・芹川 武大・	
藤田 和之・吉谷 徳夫	111

羊膜穿破を来たした一絨毛二羊膜双胎の管理方針に関する検討	
長岡赤十字病院 産婦人科	
廣川哲太郎・安田 雅子・菖野悠里子・佐藤彩恵子・	
齋藤 宏美・南川 高廣・横尾 朋和	114

当科における進行・再発がんのマイクロサテライト不安定性検査とペムプロリズマブ投与の現状	
新潟県立がんセンター新潟病院 婦人科	
高橋宏太郎・堀内 綾乃・生野 寿史・菊池 朗	
新潟県立がんセンター新潟病院 消化器外科	
野上 仁	119

プラチナ感受性再発卵巣癌に対する化学療法の当科の現状	
新潟県立がんセンター新潟病院 婦人科	
堀内 綾乃・菊池 朗・高橋宏太郎・生野 寿史	
	124

理事会報告	131
-------	-----

そ の 他

第186回 新潟産科婦人科集談会プログラム	135
-----------------------	-----

論文投稿規定	141
--------	-----

あとがき	144
------	-----

症 例

巨大子宮筋腫合併子宮内胎児死亡に対して子宮筋腫核出術と 帝王切開術を同時に施行し、妊孕性温存に成功した一例

新潟市民病院 産婦人科

高橋 佳奈・山脇 芳・冨永麻理恵・上村 直美・
森川 香子・常木郁之輔・田村 正毅・柳瀬 徹・
倉林 工

新潟市民病院 救急科

窪田 健児・廣瀬 保夫

【概 要】

12cm大の巨大な子宮頸部筋腫を合併した38歳初産婦が、妊娠18週で子宮内胎児死亡となり、経腔的処置が困難であることから流産手術として帝王切開術を選択した。妊孕性の温存のため、同時に子宮筋腫も核出することとした。出血軽減策として、内腸骨動脈バルーン塞栓術とバソプレシン局注を組み合わせる手術に臨むことで、輸血をせずに手術を完遂することに成功した。妊孕性が温存され、3年後に無事生児を得た。子宮筋腫を合併する妊娠症例において筋腫核出術が必要と判断された場合、バルーン塞栓術とバソプレシン局注を併用した出血軽減策は、筋腫核出術と同時の帝王切開術を安全に施行可能とする選択肢の一つであると考えられる。

Key Words : Uterine fibroids in pregnancy, Myomectomy, Cesarean section, Abortion surgery, Internal iliac artery balloon occlusion

【緒 言】

今回我々は、巨大子宮頸部筋腫を合併する子宮内胎児死亡症例に対する治療を行った。本症例は流産手術として帝王切開術を行う方針としたが、挙児希望があり、次回妊娠出産のためには子宮筋腫核出が必須であると考えた。今回の手術を帝王切開のみで終えた場合、その後に再度の開腹術が必要となり、次回妊娠までの期間が長くなるという問題がある。一方、帝王切開術と同時に子宮筋腫を核出した場合、出血量増加のリスクがある。治療方針を慎重に検討した結果、バルーン塞栓術とバソプレシン局注を併用した出血軽減策を駆使し、帝王切開術および筋腫核出術を同時に施行することとした。出血軽減策が奏効し輸血を要さずに手術を完遂することができ、3年後に生児を得ることに成功したため、治療の詳細を報告する。

【症例提示】

症例：38歳女性 1妊0産

既往歴：子宮筋腫、心室性期外収縮

現病歴：

X年8月、前医で子宮卵管造影後、自然妊娠成立を確認した。子宮頸部中央左側に突出する88×91mmの子宮筋腫を認めた。

同年9月（妊娠10週2日）筋腫合併妊娠の管理依頼で当科を紹介受診した。

同年10月（妊娠14週2日）筋腫は120×120mmに増大傾向を認めた。子宮収縮の訴えがあったが、頸管長は正常範囲であり、出血などの切迫流産兆候も認めなかった。

同年11月（妊娠18週2日）超音波検査で子宮内胎児死亡が判明したため、同月（妊娠18週6日）児娩出目的に入院となった。

入院時現症：体温36.5℃、血圧84/75mmHg、心拍数75bpm、呼吸数16回/分。

経腹超音波検査：児頭大横径は27mmで変形を認め、頭殿長は93mm、全身に皮下浮腫を認め、胎児心拍なし。羊水ポケットは23mmであった。子宮下部に子宮筋腫115×112×103mmを認めた（図1）。



図1 入院時経腹超音波所見

子宮下部に115×112×103mmの子宮筋腫を認めた

骨盤部MRI：子宮体部左側壁内に粗大な境界明瞭な腫瘤性病変を認めた（約12×11×11cm）。内子宮口の位置は指摘困難であった（図2）。

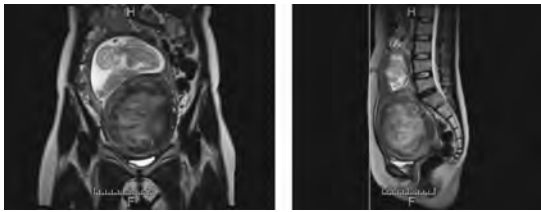


図2 入院時MRI所見

子宮体下部に12×11×11mmの子宮筋腫を認めた

入院後経過：

超音波検査，MRI検査で巨大な子宮頸部筋腫を認め，頸管拡張や経陰的な流産手術が困難であると判断したため，帝王切開術で児を娩出する方針とした。挙児希望があり，次回妊娠出産のためには子宮筋腫核出が必須であると考えたが，開腹時に児のみを娩出するか，同時に筋腫核出術も行うかが問題となった。児のみを娩出する場合，後日再開腹をして筋腫核出術を行う必要があり次回妊娠までの期間が長くなる問題点が挙げられた。筋腫核出術を同時に行う場合，次回妊娠までの時間を短くできるものの，術中出血量が多くなるリスクがある。両者のメリットとデメリットを提示し，患者本人と夫と話し合いを行った結果，帝王切開術と筋腫核出術を同時に行う方法を希望されたため，出血軽減処置を行いながら，子宮筋腫核出後に帝王切開術（流産手術）の方針とした。出血軽減策としては，内腸骨動脈バルーン塞栓術とバソプレシン局注を組み合わせて施行する方針とした。

手術経過：

手術は全身麻酔下で開始した。まず救急科医師により手術室にて両側内腸骨動脈にバルーンカテーテルを留置し，筋腫核出から開始した。両側内腸骨動脈バルーンを拡張させ（図3），モニター上不整脈の出現が



図3 手術時透視所見

両側内腸骨動脈にバルーンを留置（▲），拡張して血液遮断を行った

ないことを確認しながら子宮筋層内に希釈バソプレシンを局注し，筋腫核出を行ったのちに，露出した筋層が羊水で汚染されないよう筋層を2/3程修復した（図4）。筋腫核出後にバルーン拡張を解除し，再灌流した。この時点での血流遮断時間は34分であった。

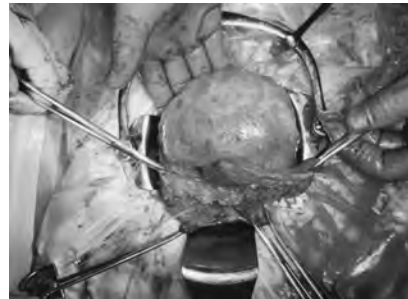


図4 手術所見

筋腫核出後，筋層を2/3程度縫合した

次に，再度両側内腸骨動脈バルーンを再拡張し，筋腫核出時の切開創を延長するように切開を入れ，幸帽児で死児を娩出した。内子宮口は1指開大であり，外子宮口の開大度は不明だったため，ヘガール拡張器で拡張を行い悪露の流出路を確保した。帝王切開の筋層は0号吸収糸で2層とも単結紮縫合，子宮筋腫核出時の切開創の残りを0号吸収糸で1層縫合し，漿膜は同糸で畳み込むように縫合した。縫合後，バルーン拡張を解除し，止血を確認し，閉腹し手術を終了した。

総手術時間：1時間57分，出血量：480mLで輸血は施行しなかった。内腸骨動脈バルーンによる総血流遮断時間は57分（34分+23分）であった。

死産児は頸部2回，左腕1回，さらに頸部1回の計4回の臍帯巻絡を認め，子宮内胎児死亡の一因と考えられた。他明らかな外表奇形は認めなかった（図5）。

術後は経過良好であり，術後8日目で退院した。



図5 胎児所見

頸部2回，左腕1回，さらに頸部1回の臍帯巻絡を認めた。他に明らかな外表奇形は認めなかった

2回目妊娠経過：

手術から3年後、前医で体外受精-胚移植により妊娠成立し、当院での周産期管理を希望され妊娠21週0日に受診した。子宮収縮の訴えがあったため、リトドリン内服で外来経過観察をしていた。妊娠30週0日の妊婦健診で子宮収縮の増強を認めたため、妊娠30週1日に入院し塩酸リトドリン点滴で子宮収縮抑制を図り、妊娠延長が可能であった。妊娠37週0日に選択的帝王切開を施行した。開腹時、子宮前面は腹壁との線維性癒着を認めたため、剥離したのちに帝王切開を行い、体重2,364gの女児をアプガールスコア8点/9点(1分値/5分値)で娩出した。子宮体下部に明らかな筋層の菲薄化は認めず、トラブルなく手術は終了した。

【考 察】

今回我々は、巨大子宮筋腫を合併する子宮内胎児死亡症例に対する治療を行ったが、本症例には2つの問題点がある。1つ目は巨大子宮頸部筋腫を合併しているために通常の経腔的な流産処置が困難であることである。2つ目は挙児希望があり、次回妊娠のためには巨大子宮筋腫の核出が望ましいが、帝王切開術と同時の筋腫核出術には出血リスクが伴うことである。

まず1つ目の問題点についてであるが、子宮筋腫合併妊娠の中期中絶、または子宮内胎児死亡時の胎児娩出方法については確立した方法はない。中期中絶には、十分な子宮頸管拡張の後にゲメプロスト腔坐剤等を用いて有効な陣痛を誘発し、経腔分娩により児娩出を行うことが一般的である。出口ら¹⁾は子宮筋腫合併妊娠の中期中絶法としてゲメプロスト腔錠の経腔投与を行い、成功率は6例中2例と低く、出血多量となる場合があることや追加の子宮内容除去術が必須であることを報告している。本症例では、巨大な子宮頸部筋腫の存在により、頸管拡張操作、児の通過、娩出後の子宮内操作などが困難となる可能性があった。また頸管拡張が不十分な状態で強い子宮収縮を起こした場合子宮破裂をきたす可能性があるため、本症例では帝王切開による胎児娩出を行う方針とした。

2つ目の問題点として、挙児希望があり、次回妊娠のためには巨大子宮筋腫の核出が望ましいが、帝王切開術と同時の筋腫核出術には出血リスクが伴うことである。子宮筋腫の存在により、切迫早流産、胎位異常、前置胎盤、常位胎盤早期剥離、羊水量の異常、妊娠高血圧症候群、前期破水といった妊娠中の合併症や、陣痛異常、異常出血、分娩停止といった分娩時の合併症の頻度およびリスクが増加する²⁾。また、子宮筋腫の存在は妊孕性低下にも強く関与しており、子宮内腔の圧排や変形の有無にかかわらず不妊症の原因になると

言われている³⁾。国内のガイドラインによれば、妊孕性温存の希望がある症例では、子宮筋腫の長径として5~6cmが治療対象の境界としている⁴⁾。本症例では子宮筋腫の長径は12cm大と巨大であり、次回妊娠時の周産期予後改善のためには筋腫核出術が必要であると考えられる。一般的に帝王切開時の筋腫核出術は、子宮血流が豊富であるため出血量増大リスクを伴い奨められないとされる⁵⁾が、本症例の年齢を考慮すると、帝王切開術後に二期的に筋腫核出術を行った場合、時間経過による妊孕性の低下も危惧された。そのため、本症例では両側内腸骨動脈のバルーン塞栓術、パソプレシンの局注という2つの出血軽減策を併用することにより、子宮体下部の筋腫核出術と帝王切開を同時に行う方針とした。

最後に、筋腫核出術と帝王切開術を同時に施行する際の出血軽減策について考察する。バルーン塞栓術は様々な領域で止血方法として用いられており、産科領域においては1979年に前置癒着胎盤出血の予防法として経カテーテル子宮動脈塞栓術と内腸骨動脈バルーン塞栓術が併用して使用されたのが始まりである⁶⁾。その後、1997年に両側内腸骨動脈のゼラチンスポンジによる塞栓術を併用した内腸骨動脈バルーン塞栓術⁷⁾、1999年に単独の内腸骨動脈バルーン塞栓術⁸⁾の報告がされた。現在では婦人科領域でも頸部筋腫や巨大子宮筋腫の核出術、子宮摘出術などの大量出血が予測される手術において、バルーン塞栓術が応用されている。閉塞血管については総腸骨動脈と内腸骨動脈があるが、どちらを選択すべきかの結論はまだ出ていない。総腸骨動脈閉塞時は、外腸骨動脈の支配領域まで血行を遮断できるというメリットがあるが、バルーン拡張による下肢の虚血およびバルーン拡張解除によって生じ血再灌流障害、それに伴う高カリウム血症をきたす恐れがある。予防としてはバルーン拡張時に造影剤が停滞してしまうような過度のバルーン拡張は避けること、術中に定期的な下肢の色調変化等を観察することなどが必要である。また、バルーン拡張時間については1時間が限度との報告がある⁹⁾。内腸骨動脈閉塞時は、外腸骨動脈からの側副血行路を遮断できないというデメリットがあるものの、下肢動脈血栓症のリスクは少ないというメリットがある。本症例では内腸骨動脈バルーン塞栓術を選択し、長時間の阻血を避けるため、十分な観察下で血流遮断を2回に分けて行い、出血軽減に成功した。

パソプレシンの局注は子宮筋腫核出時の出血軽減のために広く用いられている方法である。希釈パソプレシンを子宮筋層に局所注入することで血管平滑筋が収縮し、出血量が減少しその後の剥離操作も容易となるというメリットがある。なお、症例では既往歴に心室

性期外収縮があり、バソプレシンの副作用の一つとされるため、術中の心電図波形を確認しながら慎重に投与を行った。

その他の筋腫核出術等における出血軽減策として、ネラトンカテーテルなどを用いて子宮動脈を駆血するRubin法が存在する。Rubin法は筋腫核出術において、バソプレシン局注と同等の出血量軽減効果を認めたとの報告¹⁰⁾がある。ただしRubin法を用いて摘出した子宮に血栓がみとめられた例が存在し¹¹⁾、特に妊娠子宮に関していえば、凝固亢進状態にある中でRubin法を用いると血栓形成のリスクが高まる可能性がある。そのため、妊孕性温存の観点からすると、本症例においてはやや不向きな手技であった可能性がある。

今回我々は巨大子宮頸部筋腫を合併する子宮内胎児死亡症例に対し、上記の出血軽減策を組み合わせる手術に臨むことで、輸血をせずに筋腫核出術と流産処置としての帝王切開術の同時手術を完遂することに成功した。そして妊孕性が温存され、3年後に無事生児を得た。内腸骨動脈バルーン塞栓術とバソプレシン局注を併用した出血軽減策は、巨大子宮筋腫を合併する妊娠症例において、筋腫核出術と同時の帝王切開術を安全に施行可能とする選択肢の一つであると考えられる。

【文 献】

- 1) 出口奎示：子宮筋腫合併および前回帝切の妊娠中期中絶. 産婦人科治療：1 (90)：115-120, 2005.
- 2) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020：279-280.
- 3) Casini ML, Rossi F, Agostini R, et al：Effects of the position of fibroids on infertility. *Gynecol Endocrinol.* 22：106-109, 2006.
- 4) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020：66-67.
- 5) Sheiner E, Bashiri A, Levy A, et al.：Obstetric characteristics and perinatal outcome of pregnancies with uterine leiomyomas. *J Reprod Med.* 49：182-186, 2004.
- 6) Brown BJ, Heaston DK, Poulson AM, et al：Uncontrollable postpartum bleeding：a new approach to hemostasis through angiographic arterial embolization. *Obstet Gynecol.* 54：361-365, 1979.
- 7) Dubois J, Garel L, Grignon A, et al.：Placenta percreta：balloon occlusion and embolization of the internal iliac arteries to reduce intraoperative blood losses. *Am J Obstet Gynecol.* 176：723-726, 1997.
- 8) Levine AB, Kuhlman K, Bonn J：Placenta accreta：comparison of cases managed with and without pelvic artery balloon catheters. *J Matern Fetal Med.* 8 (4)：173-176, 1999.
- 9) Shin J. C, Liu K. L, Shyu M. K：Temporary balloon occlusion of the internal iliac artery：New approach to bleeding during cesarean hysterectomy for placenta percreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 193：1756-1758.
- 10) Ginsburg ES, Cleason RE, Benson CB, et al. The effect of operative technique and uterine size on blood loss during myomectomy. *Fertil Steril.* 60：956-62, 1993.
- 11) 中林 靖, 安達知子, 九島巳樹：Rubin法を用いた頸部筋腫合併妊娠子宮摘出術で子宮内に血栓を認めた1例. 日本産婦人科・新生児血液学会誌：1 (27)：30-31, 2017.

ダイナミックCT検査にて診断し 腹腔鏡下手術を施行した卵巢妊娠の1例

新潟大学地域医療教育センター 魚沼基幹病院 産婦人科

川浪 真里・加嶋 克則・山田 大輔・甲田有嘉子・
吉田 邦彦・佐藤ひとみ・鈴木 美奈・風間 芳樹

【概要】

卵巢妊娠は異所性妊娠の0.5－3.0%に発生する比較的稀な疾患である。卵巢妊娠は術前診断が困難であるとされており、腹腔鏡下手術にて診断に至ることが多い。今回我々は、超音波検査で診断に至らなかった異所性妊娠に対し、ダイナミックCT検査により卵巢妊娠を疑い、腹腔鏡下手術を施行した症例を経験したので報告する。27歳の2経産症例。妊娠9週6日、異所性妊娠の疑いにて当院紹介受診となった。血中hCGが3,923.0mIU/mLと上昇していたが、経腔超音波検査では子宮内および両側付属器に胎嚢を確認できなかった。妊娠部位特定のためダイナミックCTを撮影し、動脈相にて右卵巢表面に早期濃染する結節を認め、右卵巢妊娠の診断となった。同日緊急腹腔鏡下手術を施行し、CTの診断通り右卵巢表面に2cm大の妊娠部位を確認した。妊娠部位を右卵巢の正常部分と一緒に切除し、手術を終了とした。術後病理診断で、卵巢表面に絨毛組織を認め、病理学的に右卵巢妊娠を確認した。卵巢妊娠は経腔超音波検査のみでは術前診断が困難なことも多いが、ダイナミックCT検査における動脈相の早期濃染像が診断に有用であると考えられた。また、術前の画像診断による妊娠部位の確認は、迅速な手術を行う上で重要であると判断された。

Key Words : ovarian pregnancy, laparoscopic surgery, dynamic CT

【緒言】

卵巢妊娠は異所性妊娠の0.5－3.0%に発生する比較的稀な疾患である^{1), 2)}が、近年増加傾向と考えられている。卵巢妊娠は頻度が少ないことや病変が微細なこともあるため術前診断が困難であるといわれており、腹腔鏡下手術にて診断に至ることが多い。今回我々は、経腔超音波検査で診断に至らなかった異所性妊娠に対し、ダイナミックCT検査により卵巢

妊娠を疑い、腹腔鏡下手術を施行した症例を経験したので報告する。

【症例】

27歳女性、2経産、既往歴に特記事項はない。月経周期は32日型で月経不順はない。最終月経より妊娠6週1日に市販の妊娠検査薬が陽性となったため、妊娠7週2日、前医を受診した。経腔超音波検査では子宮内に胎嚢を確認できず、尿中hCG定性はうすく陽性であった。尿中hCGは283.3mIU/mL(妊娠7週4日)、585.5mIU/mL(妊娠8週4日)、1,158.0mIU/mL(妊娠9週4日)と上昇したが、経腔超音波検査では子宮内および両側付属器周囲に胎嚢を確認できなかった。このため、異所性妊娠の疑いにて妊娠9週6日、当院紹介受診となった。

妊娠7週0日頃より時折少量の性器出血があったとのことだが、診察時は腹痛や出血の訴えはなく、腔鏡診にて出血は認めなかった。経腔超音波検査では子宮内膜は5mm程度で子宮内に胎嚢を認めず、両側付属器周囲にも腫瘍や液体貯留を認めなかった(図1, 2)。ダグラス窩にはわずかに液体貯留を認めた。前医からのhCGの推移や、受診時の血中hCG



図1 経腔超音波検査
子宮内に胎嚢を認めない

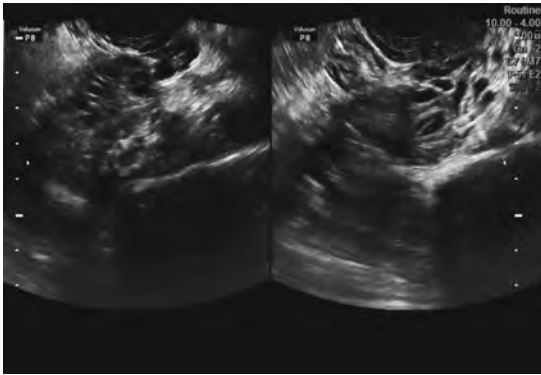


図2 経膈超音波検査
両側付属器領域にも明らかな腫瘍は認めない

が高値であり子宮内に胎嚢を認めないことから、正常妊娠は否定的と考えた。また血中hCGは3,923.0mIU/mLと上昇しており、少量ではあるものの腹腔内出血も認め、異所性妊娠を強く疑った。妊娠部位が不明確な状態での手術は、妊娠部位の見落としにつながる可能性があることや手術時間が長くなるなどのデメリットがあり、妊娠部位の特定のため画像検査を追加することとした。当院では緊急MRIを撮影することが困難なため、ダイナミックCTを撮影した。ダイナミックCT検査の施行に際し、患者には正常妊娠であった場合被爆のリスクがあるが、これまでの経過より正常妊娠の可能性は限りなく低く、異所性妊娠では早期診断・治療が重要である点を説明し、同意を得た。

ダイナミックCT検査の動脈相にて右卵巢表面に早期濃染する結節（図3）を認め、右卵巢妊娠と診断した。卵巢妊娠では腹腔内多量出血を起こす可能性が高く手術が第一選択となるため、同日緊急腹腔鏡下手術を施行した。



図3 ダイナミックCT動脈相
右卵巢表面に早期濃染する結節を認めた

臍部よりセミオープン法で12mmポートを挿入し、ダイヤモンド変法の位置に5mmポートを3本配置した。腹腔内を観察すると、少量の血液貯留を認めた。右卵巢表面に2cm大の血腫様の妊娠部位を認め、同部位から持続的に出血していた（図4）。右卵管と左付属器、子宮には異常所見を認めなかった。モノポラを用いて、右卵巢の正常部分と一緒に妊娠部位を切除し、回収バックを用いて腹腔外に摘出した。腹腔内に異常出血がないことを確認し手術終了とした。手術時間44分、出血量は50gであった。



図4 腹腔鏡下手術所見
右卵巢表面に2cm大の妊娠部位を認め、表面から少量出血していた

術後経過は良好で、術後5日目に退院となった。術後17日目の血中hCGは2.6mIU/mLと低下していた。術後病理診断で、卵巢表面に絨毛組織を認めたが、胎児成分は確認できなかった（図5）。

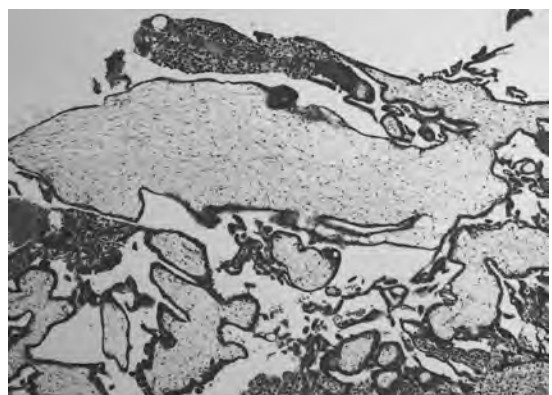


図5 HE染色（対物×4倍）
卵巢組織表面に絨毛組織を認めた

【考 察】

近年、卵巣妊娠は増加していると考えられており³⁾、異所性妊娠の5-15%を占めるとも報告されている⁴⁻⁶⁾。卵巣妊娠のリスク因子として、生殖補助医療、IUDの使用、骨盤内手術既往、性感染症、骨盤内炎症性疾患や子宮内膜症などが報告されている⁷⁾。しかし、本症例ではこれらのリスク因子は認めなかった。

卵管妊娠と比較して、卵巣妊娠では性器出血の頻度が低い一方で、妊娠週数が早いものやhCGが比較的低値でも、多量の腹腔内出血が生じやすいとの報告がある^{6), 8)}。このため、出血多量となる前に早期に診断・治療を行うことが重要と考えられる。異所性妊娠の診断には、経腔超音波検査や血中hCG検査が用いられている。通常hCGが1,500~2,500IU/L以上であれば、経腔超音波検査にて子宮内に胎嚢が観察できるとされる⁹⁾。また、Barnhartらは、血清hCG値が1,500mIU/mL以上でかつ子宮内に胎嚢を認めない場合、正常子宮内妊娠を100%否定できると報告している¹⁰⁾。今回の症例では、前医からhCGが上昇傾向であり受診時には2,500mIU/mL以上であったことや、内膜が薄く子宮内に胎嚢を認めないことから、正常妊娠は否定的と考えられた。

異所性妊娠における経腔超音波検査の感度は報告により様々であり、特に稀な異所性妊娠（卵巣妊娠や腹腔妊娠など）の場合、妊娠部位の推定は困難であることが多い。過去の報告では、経腔超音波検査での卵巣妊娠の診断率は13-14%であるが、心拍を認めない場合は非常に困難であるとされている^{11), 12)}。また、卵管妊娠に比べ有意に低いと報告されている¹²⁾。さらに、卵巣妊娠の場合は黄体出血との鑑別が困難な場合もあると報告されている¹³⁾。

経腔超音波検査にて異所性妊娠の診断が困難な場合、妊娠部位の推定のため、MRI検査やCT検査が施行されることがある。苔口らはMRIの冠状断像（T2強調）が卵管妊娠の術前診断に有用であり、93.8%の高い診断率であったと報告している¹⁴⁾。また、神谷らはMRI検査にて付属器の異所性妊娠は93.5%の診断率であり、大網妊娠や腹膜妊娠の診断は困難な症例もあるが、全体で89.3%の症例で異所性妊娠の診断が可能であったと報告しており¹⁵⁾、MRI検査は異所性妊娠の術前診断に有用であると考えられている。

しかし、MRI検査は施設により撮影がいつでもできるとは限らないという欠点がある。CT検査は急性腹症や出血点を同定する際によく用いられる検査であるが、放射線被爆を伴うため妊娠初期では撮影を避けられる傾向があり、異所性妊娠におけるCT所見はあまり認知されていない^{16), 17)}。造影CTで胎嚢は嚢胞状

腫瘤として認められ、周囲が強く造影されリング状嚢胞を呈することもある¹⁶⁾。また、胎嚢はより早期に濃染されるため、ダイナミックにて動脈相を撮像することが肝要で、平衡相のみでは子宮筋層と胎嚢とのコントラストが低下する¹⁷⁾。また、腹腔内出血を伴う異所性妊娠の場合、ダイナミックCT検査は出血部位の同定に有用である¹⁶⁾。本症例では、ダイナミックCT検査の動脈相にて右卵巣表面に早期濃染像を認め、右卵巣妊娠の診断となった。卵巣妊娠は頻度が少なくCT所見の報告がほとんどないが、ダイナミックCT検査における動脈相の早期濃染像が診断に有用であると考えられた。

造影CTには放射線被爆や造影剤の使用など問題点があるが、異所性妊娠は診断の遅れが致命的になる。特に卵巣妊娠では週数が早いうちやhCGが低値でも腹腔内多量出血を起こす可能性があり、手術が治療の第一選択となる¹²⁾。妊娠部位の見落とし、手術時間の延長につながる可能性があるため、術前に妊娠部位を確認しておくことは重要であると判断される。経腔超音波検査および血中hCG値より正常妊娠が否定的でありMRI検査が迅速に撮影できない場合、患者に対する慎重な説明の上で、異所性妊娠の診断に際して造影CT検査もしくはダイナミックCT検査を考慮しても良いと考えられた。

【結 語】

経腔超音波検査で診断に至らなかった異所性妊娠に対し、ダイナミックCT検査を施行し、卵巣妊娠の診断にて腹腔鏡下手術を施行した症例を経験した。卵巣妊娠は経腔超音波検査のみでは術前診断が困難なことも多いが、ダイナミックCT検査における動脈相の早期濃染像が診断に有用であると考えられた。また、術前に画像診断により妊娠部位を確認することは、より安全な手術を行う上で重要であると判断された。

本論文に関わる著者の利益相反：なし

【参考文献】

- 1) Seiner P, Di Gregorio A, Arisio R, et al : Ovarian pregnancy and operative laparoscopy. report of eight cases. Hum Reprod. 12 (3): 608-610, 1997
- 2) Grimes H. G, Nosal R. A, Gallagher J. C : Ovarian pregnancy. a series of 24 cases. Obstet Gynecol. 61 (2): 174-80, 1983
- 3) Abidi A, Gordin R, Harman M. B, et al : Ovarian pregnancy without definitive pathologic confirmation : a case report. J Reprod Med. 52 (4): 320-322, 2007

- 4) 鈴木りか, 菅原 登, 高山智子ら: 腹腔鏡にて治療した卵巣妊娠の4症例. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌. 19 (2): 129-132, 2003
- 5) 中山圭介, 江成太志, 金子英介ら: 当院で経験した卵巣妊娠13例の検討. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌. 20 (2): 158-162, 2004
- 6) 布村晴香, 山崎悠紀, 牛島倫世ら: 当院において過去9年間に経験した卵巣妊娠3例 (卵管妊娠との比較). 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌. 36 (1): 70-74, 2020
- 7) Priya S. Kamala S, Gunjan S, et al : Two interesting cases of ovarian pregnancy after in vitro fertilization-embryo transfer and its successful laparoscopic management. Fertil Steril. 92 (1): 394. e17-394. e19, 2009
- 8) 近藤さやか, 重田 護, 矢内晶太ら: 当院で手術を行った卵巣妊娠8例の検討-卵管妊娠との比較. 現代産婦人科. 63 (2): 321-324, 2014
- 9) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine : Medical treatment of ectopic pregnancy : a committee opinion. Fertil Steril. 100 : 638-644, 2014
- 10) Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin I, et al. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. Obstet Gynecol. 84 : 1010-1015, 1994
- 11) Goyal LD, Tondon R, Goel P, et al. Ovarian ectopic pregnancy : A 10 years' experience and review of literature. Iran J Reprod Med. 12 (1): 825-830, 2014
- 12) Seo MR, Choi JS, Bae J, et al. Preoperative diagnostic clues to ovarian pregnancy: retrospective chart review of women with ovarian and tubal pregnancy. Obstetrics & Gynecology Science. 60 (5): 462-468, 2017
- 13) 近藤 壯, 塩野入規, 横井由里子ら: 異所性妊娠との鑑別に苦慮した妊娠4週の黄体嚢胞破裂の一例. 関東連合産科婦人科学会誌. 49 (1): 67-72, 2012
- 14) 苔口昭次, 森本由紀子, 日名真由美: MRI冠状断像 (T2強調) が卵管妊娠の腹腔鏡下手術前診断に有用であった症例の検討. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌. 20 (2): 48-52, 2004
- 15) 神谷将臣, 倉兼さとみ, 関宏一郎ら: 異所性妊娠の診断, 治療におけるMRIの有用性. 名古屋市立病院紀要. 40 : 41-46, 2017
- 16) Kao LY, Scheinfeld MH, Chernyak V, et al : Beyond ultrasound : CT and MRI of ectopic pregnancy. American Journal of Roentgenology. 202 (4): 904-911, 2014
- 17) 佐瀬 航, 阿部 修, 禹 潤ら: 子宮外妊娠. 日大医誌. 70 (6): 275-277, 2011

子宮頸部腫瘍の再発を繰り返したHPV持続感染症例

新潟県厚生農業協同組合連合会 長岡中央総合病院 産婦人科

川浪 真里・戸田 紀夫・横田 有紀・古俣 大・
加勢 宏明

【概 要】

子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) はヒトパピローマウイルス (HPV) 感染によりおこる前癌病変である。HPV持続感染により病変が進行し、発癌に至ることが解明されている。

今回、子宮頸部腫瘍の発症を繰り返したHPV持続感染症例を経験した。X年健診にてclass:Ⅲaと指摘された。X+2年にCISで子宮頸部円錐切除術を施行し、断端陰性であった。X+6年もCISで円錐切除を施行し断端陰性であった。その後X+10年2月にも、CISの診断にて単純子宮全摘術+両側卵管切除術を施行し、断端は陰性であった。さらにX+10年12月に細胞診HSILであったことから生検を施行したところ、微小浸潤癌 (浸潤2mm) の所見であり、X+11年2月腔内照射を施行した。また、これまでの摘出標本についてHPVタイピング検査を施行したところ、いずれもHPV16が持続してみられたが、RALS後にはHPV感染は消失した。その後子宮頸部腫瘍の発症は認めていない。

本例のようにHPV持続感染により繰り返し子宮頸部腫瘍の発症がおこる可能性がある。

HPV持続感染の評価を行うことで個々のリスク評価が可能となり、術後の適切な検診間隔の決定に有用であると考えられた。

Key words : Cervical intraepithelial neoplasia, conization, Cervical cytology

【緒 言】

子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) は、ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染によりおこる前癌病変である。HPVは8割の女性が生涯に一度は感染すると推定されているが、多くの場合HPV感染は自然に排除されることが考えられている。今回、CIN治療後も子宮頸部腫瘍の発症を繰り返した一例を経験し、あわせてHPV感染経過を検査しえたので報告する。

【症 例】

36歳、0妊0産の女性であり、既往歴および家族歴に特記事項はない。

X年12月子宮がん健診にてclassⅢaと指摘され当

院を初診した。不正出血の訴えはなく、内診やエコー所見は異常なかった。X年12月初回のコルポスコピー診で4時方向に高度白色上皮、12時方向に軽度白色上皮をみとめ、両部位を生検した。どちらもCIN2であった。X+1年4月から8月まではNILM、X+2年2月はASC-USであった。X+2年2月のコルポスコピー診で2-3時、7-8時方向に軽度白色上皮がみられ、2、7時で生検した。どちらもCISの診断で、X+2年3月に子宮頸部円錐切除術を施行した。半径20mm、深さ13mm程度を切除し手術を終了した。病理所見は12時、1-4時、6時でCIS、5時CIN1で、断端は陰性であった。

その後は、X+2年5月からX+4年9月まではNILMであった。X+5年9月HSILのためコルポスコピー下生検を施行した。12時方向に軽度白色上皮をみとめ、同部位を生検したが、CIN病変はみとめられなかった。X+5年12月はNILMであったが、X+6年4月にHSILのため、コルポスコピー診をおこなった。9時12時に軽度白色上皮がみられ、12時の生検でCISの診断となり、X+6年8月に2回目の子宮頸部円錐切除術を施行した。半径10mm、深さ15-20mm程度を切除した。病理では8時にCIN1がみられた。広範に上皮欠損があるものの、いずれも頸管内に円柱上皮を確認でき、完全摘出と判断した。

X+6年10月にASC-Hで、再度コルポスコピー下生検を施行した。V1、9時方向と12時方向に軽度白色上皮あり生検したが、CIN病変はみられなかった。X+7年2月からX+7年9月はNILMであった。X+8年3月にASC-Hがみられ、コルポスコピー下生検を施行した。10時方向に軽度白色上皮をみとめ、同部位を生検したところCIN2であった。同年6月HSIL (severe dysplasia推定) にて再度コルポスコピー下生検を施行した。V2、12時方向に軽度白色上皮あり、CIN1であった。同年11月はNILMであった。X+9年6月にASC-H、9月もASC-Hであり、X+9年10月にコルポスコピー下生検を施行した。V2、7時方向に軽度白色上皮あり、同部位は異常無しだったが、頸管内生検にてCISの診断となり、子宮全摘の方針となった。腫瘍マーカーはSCCが1.2ng/ml、CEAが1.6ng/mlと上昇はみられなかった。MRIは筋腫のみみられ、頸部に明らかな腫瘍はみとめられなかった。X+10

年2月に腹式単純子宮全摘術および両側卵管切除術を施行した。病理結果は10時にCISがあり，切除断端は陰性であった（図1）。

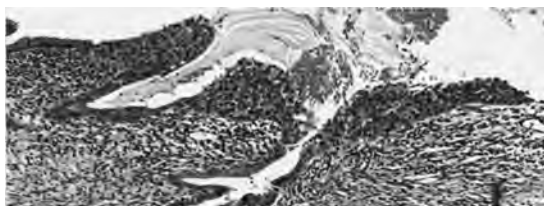


図1

X+10年2月 腹式単純子宮全摘術＋両側卵管切除術 10時 対物×4 HE染色
間質浸潤はみられない

しかしながら，X+10年6月にASC-US，12月にHSILであり，コルポスコピー下生検を施行した。6時，11時方向に高度赤点斑あり，6時SCCで2mmの浸潤をみとめた。11時はCISであった。シラーテストでは病変は腔断端を中心に径25mmの範囲に広がっていた（図2，3）。腫瘍マーカーはSCCが0.8ng/ml，CEAが1.8ng/mlと上昇はみられなかった。CTとMRIでは腔断端に腫瘤性病変はなく，明らかな転移もなかった。X+11年2月から3月にRALS（Remote after loading system）を6Gy 5回施行した。

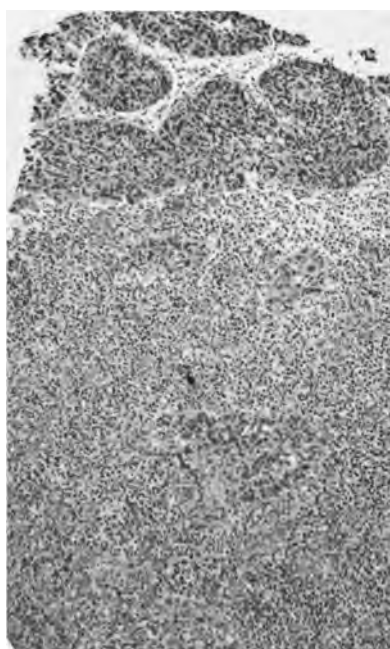


図2

X+10年12月生検 6時 対物×4 HE染色
一部間質浸潤が疑われる所見あり

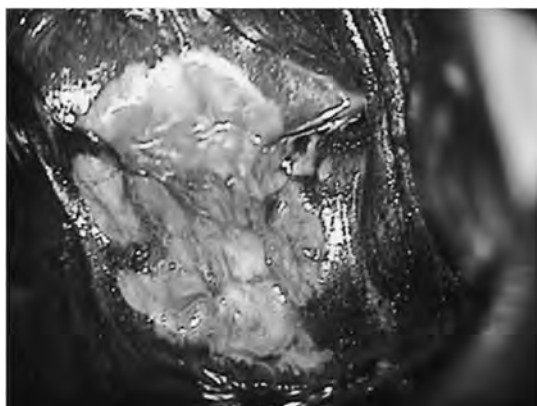


図3

X+10年12月 シラーテスト

その後の，同年5月のコルポスコピー下生検では悪性所見はなかった。8月の腔断端スミアではASC-US，HPV検査は陰性であった（図4）。現在も経過観察中である。

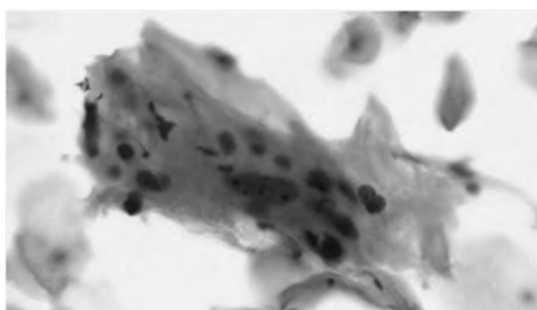


図4

X+11年8月 腔断端スミア 対物×20 Pap染色

この症例では，3回の手術の摘出標本を再評価し，病変の遺残はないことを確認した。さらに，PCR-RFLP（Polymerase chain reaction-restriction fragment Length polymorphism）法¹⁾によりこれまでの摘出標本についてHPVタイピング検査を施行した。PCR-RFLP法ではHPVハイリスク群のHPV16，18，31，33，35，39，45，51，52，56，58型とローリスク群の6，11型が検出できるが，初回標本から3回の手術および照射前の標本で，ハイリスク型であるHPV16型の感染が持続していたことが分かった。しかし，RALS後にはHPV感染は消失している（表1）。

表1 HPV タイピング検査

HPV 型	X+2年3月 CIS (円錐切除)	X+6年4月 CIS (コルポ下 生検)	X+10年2月 CIS (TAH+BSO)	X+10年12月 SCC (コルポ下 生検)	X+11年8月 スメア
16	+	+	+	+	-
18	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-
52b	-	-	-	+	-
58	-	+	-	+	-

【考 察】

HPV感染の機序については以下のように説明されている^{2) 3)}。上皮の微小な傷からHPVが基底細胞に侵入する。細胞分裂と同調してHPVゲノムも複製されるため、一旦感染した基底細胞は排除されず、長期間にわたって存在することになる。感染細胞が最終分化を始めるとHPVウイルス粒子が形成され、表皮の脱落とともにウイルスが放出される。このウイルスが周辺に感染して新たな感染細胞を作り増殖することでCIN1病変が生じる。HPVゲノムが細胞DNAに組み込まれると細胞が不死化する。不死化した細胞によって形成される細胞集団がCIN1病変に混在した状態がCIN2であり、不死化細胞が主体となっている状態がCIN3病変となる。CIN3病変の細胞はp53が不活化しており、遺伝子に損傷を受けても修復されず、アポトーシスもおこなわないため、時間の経過とともに変異が蓄積し、やがてがん化すると考えられている。

HPVは感染しても積極的に感染細胞を破壊せず、上皮内で再生産し腔内に放出されるのみであり、血中には曝露されにくい。そのため免疫系が認識されづらく、HPVは免疫が獲得されにくいとされている^{4) 5)}。しかし、CIN病変の治療により炎症が惹起され、HPV感染細胞の破壊と基底膜損傷がおこることにより、HPVへの免疫応答が起こりやすくなると考えられている。治療ですべての感染細胞が除去できなくても、抗体産生により治療後もHPV感染細胞の排除が行われると考えられている⁶⁾。

今回の症例では、HPVタイピング検査にて初回標本から3回の手術および照射前の標本でHPV16型が検出されており、同一ウイルスが持続感染していた可能性がある。3回の手術ではHPV感染細胞の排除が行われず、ハイリスク型のHPV持続感染により再発を繰り返したと考える。その後の放射線治療ではHPV感染はみられていないが、放射線治療が免疫応答にどのように作用するかは不明であり、今後も慎重な管理が必要と思われる。

また、CIN術後の管理方法について、アメリカ産婦人科学会が2016年に出したガイドライン⁷⁾によれば、

過去20年以内にCIN2以上の既往で子宮摘出されている女性もしくは、過去に子宮頸癌で子宮摘出既往がある女性は、検診の継続が必要であるとされており、HPV検査の役割についてはまだ不明であるとしている。また、CIN2以上の既往があり、子宮頸部がまだ存在する女性では、20年以上の検診継続がすすめられ、治療から20年は3年毎の単独細胞診が理にかなっているとされている。

一方で、島根県におけるHPV併用子宮がん健診のデータより、高橋らは円錐切除後の検診間隔について検討をしている⁸⁾。この報告では、術後3か月目の細胞診、HPV検査、年齢が再発予測因子であり、40歳未満の若年層での細胞診陰性、HPV陰性例は特に再発しづらいと述べている。また、3か月後の細胞診陰性・HPV検査陰性の症例ではCIN2/3へ累積進展率は4年以内では0%であり、細胞診陰性・HPV検査陽性の症例の場合、累積進展率は1年後3.7%、2年後7.4%、3年後18.5%であったと報告しており、これらの結果からHPV検査を併用した場合の円錐切除後の検診間隔は、治療3ヶ月後の細胞診とHPV検査でどちらも陰性であった場合は3年間隔で、細胞診陰性でHPV検査陽性の場合は1年で併用検診を行えば良いとしている。

今回の症例では、細胞診の結果に応じて3か月から1年の間隔で確実に細胞診を施行しており、早期に子宮頸部腫瘍の発症を発見できたのではないかと考える。今回はHPV陽性の状態が持続していたと考えられ、細胞診とHPV検査を併用して行っていたとしても検査間隔が変更できなかった可能性が高い。しかし手術後症例でHPV検査の併用が頻用できれば、細胞診が陰性であってもHPV陽性の症例では少なくとも1年毎での管理を行い、HPV検査どちらも陰性であった症例では受診間隔を延長するなど、リスクに応じて検診間隔を決めることで、不必要な検査を防ぐ可能性が期待できる。また、HPVタイピング検査も行うことで、さらなる再発リスクの予測や検診間隔の検討が期待される。

【結 論】

子宮頸部腫瘍の発症を繰り返したHPV持続感染症例を経験した。HPV16型の感染持続がみられたが、RALS後は消失している。今回のようにHPV持続感染により繰り返し子宮頸部腫瘍の発症がおこる可能性がある。HPV持続感染の評価を行うことで個々のリスク評価が可能となり、術後の適切な検診間隔の決定に有用であると考えられた。

【文 献】

- 1) 長谷川秀浩, 五十嵐俊彦: Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法による子宮頸癌関連Human papillomavirus (HPV) の同定. 厚生連医誌, 13 (1): 25-29, 2004
- 2) zur Hausen H: Papillomavirus causing cancer : evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Vancer Inst, 9 : 690-698, 2000
- 3) 神田忠仁: ヒトパピローマウイルス (HPV) の生活環. 小児科診療, 8 : 1319-1323, 2008
- 4) 井上正樹: ヒトパピローマウイルス-子宮頸癌. 臨床と微生物, 38 : 249-255, 2011
- 5) 笹川寿之: ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの現状と課題. Modern Media 55 : 269-275, 2009
- 6) 小林正幸, 塚尾麻由, 吉富恵子ら: CINに対する, レーザー蒸散, 円錐切除を行った症例の型別 HPV の推移. 島根医学, 34 : 17-22, 2014
- 7) ACOG Practice Bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 168, 2016. Cervical cancer screening and prevention, Obstetrics & Gynecology 128 : 111-130, 2016
- 8) 高橋也尚, 岩成 治, 山上育子ら: 細胞診・HPV 検査による CIN3 治療後の管理方法の検討, 現代産婦人科, 65 : 37-43, 2016

妊娠子宮破裂と診断された5症例

新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科

為我井加菜・須田 一暁・関根 正幸・小林 琢也・
 廣川哲太郎・長谷川順紀・奈良本葉月・山脇 芳・
 南川 高廣・能仲 太郎・五日市美奈・西島 浩二・
 榎本 隆之

【概 要】

子宮破裂は稀な疾患であるが、発症すると母児ともに重篤となる可能性のある疾患である一方で特徴的な臨床所見や兆候について明確な知見がなく、早期診断が困難である。当院で過去15年間に子宮破裂と診断された5症例において、臨床所見と母児の転帰について考察した。臨床背景として4症例が高齢妊娠、うち1症例は多産婦であった。瘢痕子宮における子宮破裂は1症例で、他の4症例は非瘢痕子宮における子宮破裂であった。3症例は分娩進行中の発症であり、うち2症例で子宮収縮剤を使用し、子宮底圧出法併用吸引分娩または鉗子分娩が施行されていた。特徴的な臨床所見としては、3症例に陣痛とは異なる腹痛、2症例に分娩前の異常出血が認められた。分娩進行中に発症した2症例で内診所見の後退を認めた。胎児心拍数陣痛図 (cardiotocography, CTG) の所見として、3症例に基線細変動の減少を認めた。また陣痛発来前発症の2症例では高度徐脈を認めた。分娩進行中に発症した3症例全てに高度変動一過性徐脈、高度遷延一過性徐脈を認めた。子宮収縮の特徴的な所見としては、1症例で陣痛減弱を、また他の1症例で子宮頻収縮を認めた。母体の転帰としては、3症例で輸血が施行され、そのうち1症例では出血コントロールが困難であったため子宮摘出術が施行された。子宮摘出術を要した症例では、子宮後壁で破裂が起きていた。児の転帰については、調査可能であった4症例全てで長期予後は良好であった。非瘢痕子宮における子宮破裂は診断が遅れやすく重症化することがあるため、子宮破裂に対しては積極的な鑑別診断と迅速な開腹手術の施行が母児の予後改善に寄与するものと考えられる。

Key words : Uterine rupture in pregnancy, unscarred uterine rupture, recession of the fetal head

【緒 言】

妊娠中の子宮破裂は母児ともに重篤な状態を招きやすい病態であるが、その頻度は5.9/10,000 (約1/1,700) 分娩と報告されている¹⁾。また子宮に手術

歴のない非瘢痕子宮より手術歴のある瘢痕子宮で起きやすいとされるが、非瘢痕子宮における破裂は増加傾向と報告されている²⁾。非瘢痕子宮における子宮破裂の頻度は0.8/10,000 (1/12,500) 分娩とされ、子宮破裂全体の13%である¹⁾。子宮破裂に特徴的な臨床所見は乏しく、診断が遅れやすい。2005年1月から2020年12月の15年間で、当院で子宮破裂と診断された5症例について診療録を用いた後方視的調査によって臨床所見と母児の転帰について考察した。

【症 例】

症例1は41歳、3妊1産 (正常経陰分娩1回、人工妊娠中絶1回)。既往歴に特記事項なし。合併症として甲状腺機能低下症を認めた。凍結胚移植で妊娠成立し、妊娠経過に異常を認めなかった。妊娠40週0日に前期破水のため入院し、その後自然陣痛発来。妊娠41週1日、微弱陣痛の診断でオキシトシン点滴による陣痛促進が開始された。オキシトシン点滴開始約5時間後、持続的な右側腹部痛の訴えがあったため診察をしたところ、子宮口は8cm開大しており、鮮紅色出血を認めた。産徴にしてはやや多い印象であったため経腹超音波を施行したところ、胎盤肥厚や血腫を認めず、常位胎盤早期剥離は否定的であった。子宮口全開大後、CTGでは軽度変動一過性徐脈が頻発していた (図1, a)。子宮口全開大から2時間後の内診所見でStationは+3cmであり、高度変動一過性徐脈が出現していたため (図1, b)、胎児機能不全の診断で子宮底圧出法を併用した吸引分娩が施行された。児頭牽引は陣痛に合わせて3回施行されたが、児頭の下降が得られず、分娩に至らなかった。その直後に児頭の後退所見を認め高度遷延一過性徐脈が出現したため (図3, c)、全身麻酔下で緊急帝王切開術が施行された。開腹と同時に多量の腹腔内出血が認められ、子宮体下部前壁に10cmほどの横方向の裂傷があり、その裂傷の左側では3cmほど頭側に向かう縦方向の裂傷も認められた (図2)。裂傷部より児の足が視認され、骨盤位で娩出された。児は男児、3,368g、Apgar scoreは1点 (1分值)、4点 (5分值) であり、小児科医よ

り蘇生処置を受けた。帝王切開術を決定してから児娩出までの時間は23分であった。子宮裂傷部は二層縫合で修復を行い、子宮は温存可能であった。術中出血量は1280mlであり、Hb値5.3g/dlまで低下したため、赤血球濃厚液4単位と新鮮凍結血漿4単位が輸血され

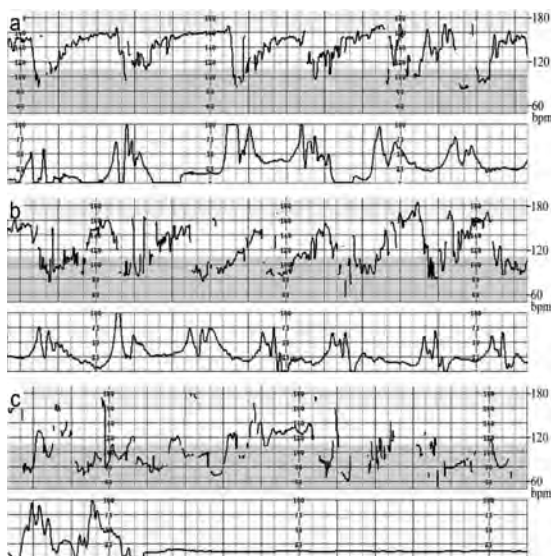


図1 症例1におけるCTG所見

- (a) 子宮口全開大時における軽度変動一過性徐脈。
- (b) 吸引分娩前の高度変動一過性徐脈。
- (c) 吸引分娩を試みた後に児頭後退を認め、帝王切開術を決定した際の高度遷延一過性徐脈。



図2 症例1の術中写真

子宮下節前壁を横断する裂傷があり子宮内腔が開放している。(三角形で囲まれた部位)

た。母体の術後経過は良好で、術後7日目に退院した。児の出生後経過は良好で、1生日で抜管された。出生後約2ヶ月が経過し、明らかな後遺症は認められていない。

症例2は39歳、2妊1産（正常分娩1回）。既往歴、合併症に特記なし。凍結胚移植で妊娠した一絨毛膜二羊膜双胎であった。経膈分娩の希望あり、妊娠38週4日、オキシトシン点滴による分娩誘発を開始した。オキシトシン投与開始から6時間半後、子宮口全開大となり、その後CTGで両児の基線細変動減少を認めた（図3, a）。適時破水後、先進児の高度遷延一過性徐脈を認め胎児機能不全と診断された（図3, b）。Stationは+2cmであり、吸引分娩が試みられたが、吸引器が2回滑脱したため、鉗子分娩で先進児は娩出された。女児、2,844g, Apgar scoreは8点（1分値）、9点（5分値）であった。後続児の心拍は先進児娩出後からCTGで測定困難となったため経腹超音波で確認したところ、高度遷延一過性徐脈を呈していた。Stationは+3cmであり、子宮底圧出法併用吸引分娩を施行し1回の吸引で後続児が娩出された。女児、2,844g, Apgar scoreは1点（1分値）、6点（5分値）であった。分娩1時間後に多量の性器出血が認められたため経腹超音波を施行すると腹腔内に出血を疑うエコーフリースペースが認められた。また子宮筋層の連続性が不明瞭であり、子宮破裂の疑いで緊急開腹術が施行された。腹腔内に多量出血を認め、子宮体下部後壁左側に横方向4cm、また同部位から子宮頸部に向けて縦方向に延びる裂傷を認める完全子宮破裂であった。子宮温存は困難と判断され、子宮全摘術が施行された。術中出血量は3,975mlであった。帰室7時間後

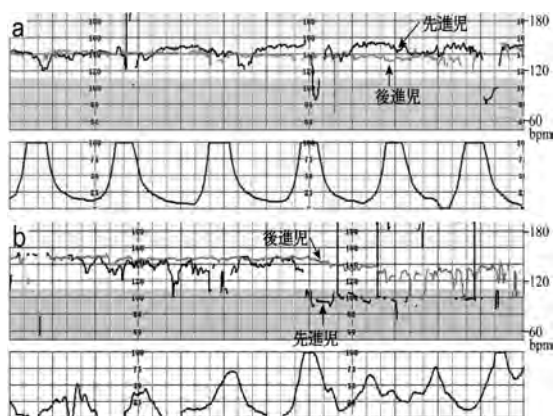


図3 症例2におけるCTG所見

- (a) 子宮口全開大時の両児に認められた基線細変動の減少。
- (b) 破水後、先進児に認められた高度遷延一過性徐脈。

に、頻脈と血圧低下、また経腹超音波にて腹腔内に再出血を疑う所見が認められたため、再開腹術が施行された。子宮摘出時の腹膜創部などから出血しており、止血術が施行された。再開腹術時の術中出血量は4,070mlであった。合計で、赤血球濃厚液14単位、新鮮凍結血漿22単位、血小板濃厚液40単位が輸血された。出生児について、第I子は初期処置のみでの対応であったが、第II子は重症仮死のため気管挿管された。呼吸状態が安定したため翌日には抜管され、以後の経過は良好であった。出生後約2年経過し両児に明らかな後遺症は認められていない。

症例3は41歳、7妊5産（正常経腔分娩5回、人工妊娠中絶1回）。既往歴に特記事項なし。母体合併症に心室中隔欠損症あり。妊娠24週から切迫早産の診断でリトドリン塩酸塩が処方された。妊娠36週5日、自然陣痛発来し入院。子宮口は1cm開大しており、CTGでは子宮収縮が10分間で5回以上と子宮頻収縮が認められた（図4, a）。また胎児頻脈、軽度一過性徐脈を認めた。入院後子宮口は3cmまで開大し、軽度一過性徐脈は続いていた。その後基線細変動の減少と7分間持続する高度遷延一過性徐脈が認められ（図4, b）、その後に高度変動一過性徐脈が認められた（図4, c）。同時に腹痛の増強あり、子宮口は1cm開大と内診所見の後退が認められた。胎児機能不全の診断で脊椎麻酔下に緊急帝王切開が施行された。子宮下節横切開により児は頭位で娩出された。男児、

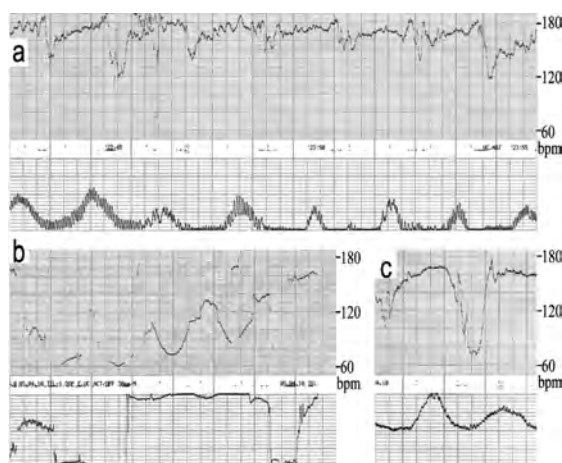


図4 症例3におけるCTG所見

- (a) 陣痛発来時に子宮頻収縮が認められた。
- (b) 子宮口3cm開大時に基線細変動の減少と高度遷延一過性徐脈が認められた。
- (c) 遷延一過性徐脈が回復後に高度変動一過性徐脈が認められた。

2,788g, Apgar score 6点（1分值）、9点（5分值）であった。帝王切開術を決定してから児娩出までの時間は約70分であった。子宮体部後壁にY字型の漿膜から筋層に至る部分断裂を認め、不全子宮破裂と診断された。また児娩出と同時に胎盤が自然剥離したことから、Couvelaire兆候を認めたことから、常位胎盤早期剥離を併発していたと診断された。子宮破裂創および切開創は二層縫合で修復し、子宮は温存可能であった。術中出血量は1,550mlであり、帰室時のHb値は6.4g/dlと貧血が認められ輸血が推奨されたが、同意が得られず輸血は施行されなかった。児については診療録を参照できず、長期予後については不明であるが、術後1日目には母児同室となっていたため短期予後は良好であったと考えられる。

症例4は33歳、1妊0産。既往歴、合併症に特記すべきことなし。自然妊娠成立後前医で妊娠管理されていた。妊娠29週より切迫早産の診断で入院管理の上、子宮収縮抑制剤の点滴がなされていた。妊娠36週0日、1,000ml以上の性器出血、母体の出血性ショックのため当院へ母体搬送された。ドップラー検査で胎児心拍は100bpm台の徐脈であり、全身麻酔下で緊急帝王切開術が施行された。腹腔内到達とともに児の顔面が確認された。子宮体下部に10cmほどの横断裂を認める完全子宮破裂の所見であった。そのまま頭位で児を娩出した。男児、2,248g, Apgar score 1点（1分值）、6点（5分值）であった。術中出血量は2,990ml。帝王切開術を決定してから児娩出までの時間は23分であった。濃厚赤血球6単位、新鮮凍結血漿6単位を輸血した。子宮は二層縫合で修復し温存可能であった。児は新生児仮死であったが蘇生後速やかに回復し、日齢5日に退院した。出生後小児科によるフォローは行われていない。

症例5は35歳、2妊1産。前回妊娠は骨盤位のため帝王切開術が施行され、児娩出時に逆T字切開が施行されていた。合併症である橋本病に対しチラーヂンを内服、関節リウマチに対しプレドニゾロンを内服していた。自然妊娠成立後当科で妊婦検診を行っていたが、妊娠34週時に切迫早産の診断でリトドリン塩酸塩の内服を開始した。既往帝王切開術後妊娠のため選択的帝王切開術が予定されていた。妊娠35週5日、下腹部痛が出現し救急搬送となり、切迫子宮破裂や常位胎盤早期剥離が疑われて入院した。CTGで基線細変動減少と徐脈を認め（図5）、胎児機能不全の診断で全身麻酔下に緊急帝王切開術が施行された。前回帝王切開部に裂傷が生じている完全子宮破裂で、児頭は腹腔内に露出しており、そのまま頭位で児は娩出さ

れた。男児，2,296g，Apgar score 0点（1分值），6点（5分值）。術中出血量は1,300ml，帰室時のHb値は7.3g/dlであり輸血は施行されなかった。帝王切開術を決定してから児娩出までの時間は約30分であった。子宮は二層縫合で修復し，温存可能であった。児は出生後に気管挿管されたが，NICU入院後速やかに呼吸状態は安定したため同日中に抜管され，その後の経過は良好であった。1歳7ヶ月の時点で神経学的後遺症は認めず，小児科による経過観察は終了している。

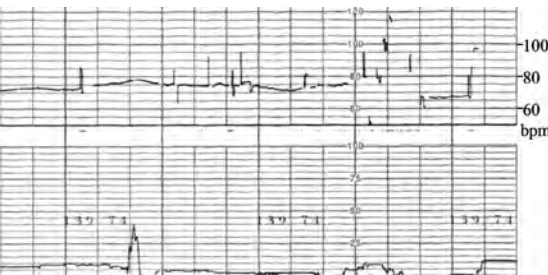


図5 症例5におけるCTG所見
基線細変動減少と徐脈が認められた

【考 察】

子宮破裂の危険因子として，瘢痕子宮（帝王切開術，筋腫核出など），多産婦，子宮収縮剤使用，子宮外傷（鉗子/吸引分娩，子宮底圧出，交通外傷などによる），巨大児，多胎などが報告されている³⁾。当院における子宮破裂症例5症例について，まず臨床背景を表1に

示す。瘢痕子宮は子宮破裂の代表的な危険因子だが，5症例のうち瘢痕子宮は1例のみで，4例は非瘢痕子宮であった。高齢妊娠が子宮破裂の頻度を上昇させるという報告があるが⁴⁾，5症例中4症例が高齢妊娠であった。多経産も危険因子と報告されているが²⁾，症例3のみが該当した。

次に分娩時所見について表2に示した。分娩進行中に発症した3症例のうち，2症例が子宮収縮剤（オキシトシン）を使用し，かつ子宮底圧出法併用吸引分娩または鉗子分娩が施行されていた。子宮収縮剤の投与については，帝王切開術後の経膈分娩（trial of labor after cesarean delivery, TOLAC）におけるプロスタグランジン製剤の使用が子宮破裂の危険性を増加させるという報告があり⁵⁾，産婦人科診療ガイドラインでは使用しないことを推奨している（エビデンスレベルA）⁶⁾。瘢痕子宮と非瘢痕子宮どちらにおいてもオキシトシンまたはプロスタグランジンの使用が子宮破裂の重要な危険因子であるという報告もある⁷⁾。吸引分娩，鉗子分娩については外傷性の子宮破裂の危険因子として挙げられる³⁾。子宮底圧出法については，重篤な有害事象として子宮破裂が報告されている⁸⁾。産婦人科診療ガイドラインでは児娩出後に子宮破裂の発生に注意して産婦の観察を行う（エビデンスレベルB）と記載されている⁹⁾。異常な腹痛については，症例1で右側腹部痛，症例3では陣痛の増強が認められた。症例1，2，4で一般的な分娩経過で認める産徴よりも多量の出血が認められていた。特に出血が多かった症例2，4ではShock Indexが1を上回っていた。

表1 子宮破裂症例の臨床背景

症例	年齢（歳）	分娩歴	胎数	子宮手術歴
1	41	経膈分娩1回	単胎	なし
2	39	経膈分娩1回	双胎	なし
3	41	経膈分娩5回	単胎	なし
4	33	なし	単胎	なし
5	35	帝王切開分娩1回	単胎	帝王切開術 (逆T字切開)

表2 子宮破裂症例における分娩時所見

症例	異常な腹痛	子宮収縮剤使用	子宮底圧出	内診所見後退	器械分娩の有無	児娩出様式
1	あり	オキシトシン	あり	あり	吸引分娩	帝王切開術
2	なし	オキシトシン	あり	なし	吸引/鉗子分娩	経膈分娩
3	あり	なし	なし	あり	なし	帝王切開術
4	不明	なし	なし	不明	なし	帝王切開術
5	あり	なし	なし	不明	なし	帝王切開術

症例1, 3では分娩進行中にも関わらず内診所見の後退が認められたが、これは子宮破裂により子宮内圧が低下したためと推察され、子宮破裂において特徴的な所見と考えられた。5症例のうち術前に子宮破裂を積極的に疑ったのは2症例(症例2, 5)であった。症例2は分娩進行中の発症と考えられるが、分娩後の経腹超音波によるエコーフリースペースの所見で診断されている。発症後すぐに診断されたのは帝王切開術既往のある症例5のみであった。一般的に子宮破裂の臨床症状として、突然のバイタルサインの変化、外出血の増加、陣痛消失などを呈すると言われているが、特異性は高くない。子宮破裂の最も初期の兆候としては分娩前の胎児心拍異常であると報告されている¹⁰⁾。子宮破裂を疑った際、超音波検査での腹腔内のエコーフリースペース、子宮傍組織の血腫形成、子宮筋層の不連続性、胎児や羊膜の子宮外への脱出を確認することが有用とされている。また分娩後で患者のバイタルサインが安定していればCTを用いた画像評価も推奨される³⁾。

CTGについて、子宮破裂に特徴的な所見は存在しないが、Ridgewayらによると、TOLAC中の子宮破裂症例は、TOLAC成功症例に比べ分娩第1期、第2期で高度徐脈の頻度が有意に増加したが、一過性徐脈、頻脈の頻度については有意差を認めなかったと報告されている¹¹⁾。一方Eyalらによると、子宮破裂症例は正常経陰分娩症例と比較し、分娩第1期および第2期における頻脈、基線細変動の減少、高度徐脈、子宮頻収縮、子宮収縮の消失の頻度が有意に増加したと報告されている¹²⁾。当院の症例では、5例中3例に基線細変動の減少を認め、分娩進行中に発症した3例全てに高度変動一過性徐脈、高度遷延一過性徐脈を認めた。

また陣痛発来前発症の2例に高度徐脈を認めた。子宮収縮に関しては、症例1で陣痛の減弱を、症例3で子宮頻収縮を認めた。分娩進行中に発症した3症例全てで報告されているCTG所見が認められた。こういったCTG所見は子宮破裂に特徴的なものではないが、子宮破裂は鑑別診断の1つとして考慮する必要があると考えられる。

最後に母児の転帰について表3にまとめた。子宮破裂部位に関して、帝王切開の既往があった症例5では切開瘢痕部(体部前壁)で裂傷が起き、非瘢痕子宮4症例のうち2症例が体下部前壁、他2症例が体部後壁で裂傷が生じていた。出血のコントロールが困難であり、子宮摘出術を要した症例2では裂傷が子宮左側から頸部まで及んでいた。Iqbalらによると、非瘢痕子宮の子宮破裂では、子宮体下部以外に裂傷が及ぶ頻度が瘢痕子宮の子宮破裂と比較し11.2倍高く、子宮体下部以外で裂傷が起きた場合は子宮摘出を要する頻度が上昇すると報告されている¹³⁾。さらに裂傷が子宮頸部に及ぶ頻度は、非瘢痕子宮の子宮破裂で高く、子宮頸部に裂傷が及ぶ症例では子宮摘出を要する頻度が有意に高いと報告している¹³⁾。症例2以外では子宮の修復・温存が可能であり、症例1, 2, 4では輸血が施行された。出生児のApgar scoreについては、症例1, 4, 5で低値であったが、全身麻酔であったことも原因として考えられる。長期予後に関しては、不明の症例3を除くと全症例で良好であった。Gibbinsらは、非瘢痕子宮における子宮破裂は瘢痕子宮のそれに比べ、出血量、子宮摘出頻度、輸血頻度が有意に高かったと報告している。また出生児では、脳出血や脳室周囲白質軟化症、けいれんなどの神経学的合併症、それに伴う死亡の頻度が有意に高かったと報告してい

表3 子宮破裂症例における転帰

症例	子宮破裂部位	出血量 (ml)	輸血 (※2)	子宮摘出術	出生児 Apgar score (※3)	児の神経学的後遺症
1	体下部前壁	1280+α (※1)	RBC : 4 単位 FFP : 4 単位	なし	1 / 4 pts	なし
2	体下部後壁	8045	RBC : 14 単位 FFP : 22 単位 PC : 40 単位	あり	第 I 子 : 8 / 9 pts 第 II 子 : 1 / 6 pts	なし
3	体部後壁	1550	(不可)	なし	6 / 9 pts	不明
4	体下部前壁	2990	RBC : 6 単位 FFP : 6 単位	なし	1 / 6 pts	なし
5	体部前壁	1300	なし	なし	0 pt (1 分)	なし

※1 分娩前出血で正確量不明

※2 RBC : 赤血球濃厚液,
FFP : 新鮮凍結血漿,
PC : 血小板濃厚液

※3 Apgar score は、1 分値 / 5 分値

る²⁾。これは、非瘢痕子宮では瘢痕子宮に比べ子宮破裂を疑い難いために診断が遅れてしまうことが考えられ、また非瘢痕子宮破裂のリスク因子でもある“経産婦”は、経膈分娩への期待が大きいために、分娩様式を帝王切開術に変更することを躊躇してしまい、その後の対応が遅れてしまうことが原因であると考察している²⁾。

【結 語】

当院における子宮破裂5症例を報告した。開腹手術前に子宮破裂を診断することは困難であるが、腹腔内のエコーフリースペースや内診所見の後退は子宮破裂に特徴的な所見と考えられた。子宮手術歴を伴わない症例や経産婦では診断が遅れやすいが、非瘢痕子宮における子宮破裂では母児ともに重篤となる頻度が高いため、子宮破裂を疑った際には迅速な開腹手術を施行することが母児の予後に寄与するものと考えられる。

【引用文献】

- 1) Zwart JJ, Richters JM, Ory F, et al. : Uterine rupture in the Netherlands: a nationwide population-based cohort study. *BJOG*. 116 : 1069–1078, 2009.
- 2) Gibbins KJ, Weber T, Holmgren CM, et al. : Maternal and fetal morbidity associated with uterine rupture of the unscarred uterus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 213 : 382 e1–6, 2015.
- 3) 日本産婦人科医会, 研修ノート No.103 産科異常出血への対応, 子宮破裂.
- 4) Hochler H, Wainstock T, Lipschuetz M, et al. : Grandmultiparity, maternal age, and the risk for uterine rupture - A multicenter cohort study. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 99 : 267–273, 2020.
- 5) Guise JM, Denman MA, Emeis C, et al. : Vaginal birth after cesarean: new insights on maternal and neonatal outcomes. *Obstet. Gynecol.* 115 : 1267–1278, 2010.
- 6) 産婦人科診療ガイドライン産科編 2020, CQ403–2 (3).
- 7) Al-Zirqi I, Daltveit AK, Forsen L, et al. : Risk factors for complete uterine rupture. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 216 : 165E1–8, 2016.
- 8) Hasegawa J, Sekizawa A, Ishiwata I, et al. : Uterine rupture after the uterine fundal pressure maneuver. *J Perinat. Med.* 43 : 785–8, 2015.
- 9) 産婦人科診療ガイドライン産科編 2020, CQ406-2
- 10) Ozdemir I, Yucel N, Yucel O. : Rupture of the pregnant uterus: a 9–year review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 272 : 229–231, 2005.
- 11) Ridgeway JJ, Weyrich DL and Benedetti TJ. : Fetal heart rate changes associated with uterine rupture. *Obstet. Gynecol.* 103 : 506–512, 2004.
- 12) Sheiner E, Levy A, Ofir K, et al. : Changes in fetal heart rate and uterine patterns associated with uterine rupture. *J. Reprod. Med.* 49 : 373–378, 2004.
- 13) Al-Zirqi I, Daltveit AK, Vangen S. : Maternal outcome after complete uterine rupture. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 98 : 1024–1031, 2019.

完全直腸脱を伴う stage IV 骨盤臓器脱に対して腹腔鏡下直腸固定術と同時に腹腔鏡下仙骨腔固定術を行った 2 症例

新潟大学医歯学総合研究科 産科婦人科

春谷 千智・小林 暁子・明石 英彦・鈴木 美保・
 工藤 梨沙・茅原 誠・石黒 竜也・安達 聡介・
 吉原 弘祐・磯部 真倫・西野 幸治・西川 伸道・
 関根 正幸・榎本 隆之

【概 要】

直腸脱は一般に高齢女性に多い疾患であり、骨盤臓器脱との合併が見られる。それぞれの術式選択だけでなくそれらを同時に手術するのか二期的に分けて手術するのか、直腸固定の術式選択は未だ一定のコンセンサスは得られていない。今回我々は経腔骨盤臓器脱に完全直腸脱を合併した2例に対し腹腔鏡下直腸固定術および仙骨腔固定術を同時施行し、良好な成績を得られたので文献的考察を加えて報告する。

【症例1】

80歳，3妊3産。78歳頃から子宮脱を自覚し，IV度子宮脱に加え8 cmに及ぶ直腸脱を認めた。腹腔鏡下でのWells直腸後方固定術と同時に子宮腔上部切断，両側付属器切除およびシングルメッシュによる仙骨腔固定術を行った。術後1年9か月で再発・疼痛・メッシュ露出を認めなかった。

【症例2】

78歳，1妊1産。子宮脱に対して，2年前より間欠的自己還納していた。尿閉およびIV度子宮脱，完全直腸脱，両側水腎症を認め，手術の方針となった。症例1と同様に直腸脱に対する腹腔鏡下Wells直腸後方固定術と同時に腹腔鏡下仙骨腔固定術を施行した。術後尿閉および水腎症は改善し，術後8ヶ月で再発・疼痛・メッシュ露出を認めなかった。

直腸脱を伴う骨盤臓器脱に対し一期的に腹腔鏡下直腸固定術＋仙骨腔固定術を施行し，いずれも再発・合併症はなかった。腹腔鏡下でも安全に行うことができ，低侵襲で修復できる有用な術式であると考えられる。

Keyword : Pelvic organ prolapse, Rectal prolapse, Laparoscopic surgery

【緒 言】

骨盤臓器脱は高齢女性に多くみられ，子宮周囲の支持組織の脆弱化により，骨盤内臓器が本来の位置よりも下垂して腔内や会陰を超えて脱出した状態の総称で

ある。脱出臓器によって膀胱瘤，子宮脱（子宮摘出後の際には腔断端脱），直腸瘤に分類される。一方，直腸脱は慢性便秘や排便時のいきみが原因とされ，直腸が全周性に全層に渡って重積して肛門外に脱出する病態である。いずれも高齢女性に多く，それらを同時に発症することも珍しくないが，その治療方針は様々である。今回我々は直腸脱を合併したIV度子宮脱に対して産婦人科，消化器外科と合同で腹腔鏡下に一期的に修復術を施行した2例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

【症例1】

患 者：80歳，女性

分娩歴：3妊3産（いずれも経陰分娩）

主 訴：排尿困難，臓器脱出感

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

現病歴：約2年前より子宮下垂感を自覚し，1年後には排便時に直腸脱を認めるようになったため，手術目的に当科紹介受診した。

会陰部の所見：腔入口部より子宮腔部が5 cm以上脱出し，さらに直腸壁が全層性に約15 cmにわたって肛門外に脱出していた（図1）。



図1 症例1の術前会陰部所見

以上の所見より骨盤臓器脱の進行度分類である Pelvic organ prolapse quantification (POP-Q) system に基づいて子宮脱 (Stage IV), および完全直腸脱と診断した。

一期的に根治手術を行う方針となり、産婦人科、消化器外科と合同で、腹腔鏡下仙骨脛固定術および直腸固定術（腹腔鏡下 Wells 直腸後方固定術）を施行した。

手術手順は、臍部に 12 mm, 右下腹部, 右上腹部, 左下腹部, 下腹部正中の 4ヶ所に 5 mm ポートをそれぞれ留置した (図2)。まず, 婦人科にて, 脛上部切断ならびに両側付属器切除し, 膀胱頸部まで膀胱剥離を実施した。続いて, 消化器外科に執刀を変わり, S 状結腸腸間膜を展開し, 岬角の前面レベルで切開し,

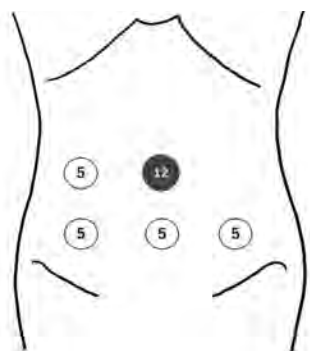


図2 ポート配置



図3-1 手術概略図



図3-2 術中画像①

Dual mesh を仙骨前面にタッキングし固定した

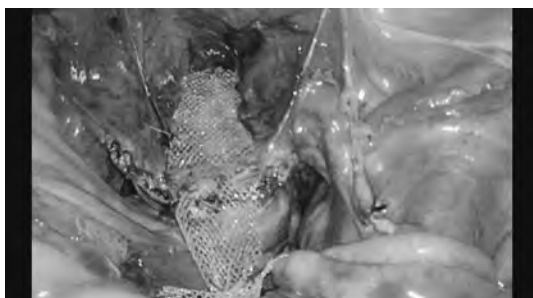


図3-3 術中画像②

脛前面と岬角にポリプロピレンメッシュを縫合固定し脛壁を挙上させた



図3-4 術中画像③

メッシュが直接露出しないよう後腹膜を縫合して閉鎖した

直腸間膜剥離を実施した。ダグラス窩腹膜反転部を切開し, 直腸腹側は会陰体レベルまで, 直腸背側は直腸後腔を展開し, 仙骨前面を露出し肛門挙筋のレベルまで剥離した。10 x 5 cm 大のゴアテックスメッシュ (商品名: ゴアデュアルメッシュ, 日本ゴア合同会社) を第2・3仙骨のレベルに6か所仙骨にタッカーを用いて固定し, メッシュを頭側に牽引した直腸の後面に約半周性に巻き付けて4-0吸収糸で6針縫合固定した。(腹腔鏡下 Wells 直腸後方固定術) 再度, 婦人科に交代し, 20 x 3 cm に切開したポリプロピレンメッシュ (商品名: ポリフォーム, ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社) を3-0非吸収糸で脛前面に縫合固定した。脛長が7-8cm になるようにテンションを確認しながら, 1-0非吸収糸で岬角前面の前縦靱帯にメッシュを固定した。メッシュが直接露出しないように切開した後腹膜を縫合して閉鎖した (腹腔鏡下仙骨脛固定術)。手術時間は7時間32分で出血量は72 mlであった (図3)。術後経過は良好で, 術後第4病日に尿道カテーテルを抜去し, 自尿の排出を確認した。術後第7病日の退院診察では便失禁を認めたが, 脛挙上良好であり, 直腸脱も認めなかった。

術後1ヶ月の外来では便失禁の軽快を確認した。術後1年9か月の外来では、骨盤臓器脱ならびに直腸脱の再発徴候も認めなかった。また術後腹圧性尿失禁 (de novo 尿失禁) も認めなかった。(図4)



図4 症例1の術后会陰部所見

【症例2】

患者：78歳，女性

分娩歴：1妊1産（経膣分娩）

主訴：排尿困難，臓器脱出感

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項無し

現病歴：約2年前より子宮脱を自覚し間欠的自己還納で対応していた。半年前より排尿困難感も出現し，手術目的に当科紹介受診した。初回受診時は子宮脱のみであったが，その後排便時の直腸の脱出も自覚するようになり，2回目の外来診察では直腸脱の併発を認められた。

会陰部の所見：膣入口部より子宮腔部が5 cm以上脱出し，さらに直腸壁が全層性に約8 cmにわたって肛門外に脱出していた（図5）。



図5 症例2の術前会陰部所見

以上の所見よりPOP-Q systemに基づいて子宮脱 (Stage IV)，および完全直腸脱と診断した。

症例1と同様に，一期的に根治手術を行う方針となり，腹腔鏡下仙骨陰固定術および直腸固定術（腹腔鏡下 Wells 直腸後方固定術）を施行した。

手術時間は5時間14分で出血量は少量であった。術後経過は良好で，術後第2病日に尿道カテーテル抜去し，自尿の排出を確認した。術後第7病日の退院診察では便失禁を認めたが，膣挙上良好であり，直腸脱も認めなかった。術後8ヶ月の外来では，便失禁は軽快しており，骨盤臓器脱ならびに直腸脱の再発やメッシュびらんなどの有害事象は認めなかった。また de novo 尿失禁も認めなかった（図6）。



図6 症例2の術后会陰部所見

【考 察】

直腸脱と骨盤臓器脱を合併した症例の治療法には，様々な術式が報告されている。

まず，直腸脱の術式は経肛門手術と経腹手術（開腹手術・腹腔鏡手術）に分けられる。経肛門手術では，脱出直腸を絞り染めの要領で徐々に縫い縮めて肛門内に収納する方法（Gant－三輪法）や脱出直腸粘膜のみを剥離切除し筋層をアコーディオン状に縫い縮める方法（Delorme法），脱出直腸を全層性に切除し縫合する方法（Altemeier法）等がある。それらは比較的短時間で実施でき，手術侵襲が少なく済む利点がある。一方，開腹または腹腔鏡下での経腹手術（rectopexy）は，比較的長時間を要し侵襲は大きい，再発率が低く根治性が高い術式である。2013年に発表されたPROSPER（PROlapse Surgery PERineal or Rectopexy）Studyでは，経肛門手術と経腹手術を比較した多施設共同RCTにて再発率に統計学的に有意差がないと報告されていた¹⁾が，その後2018年に発表された直腸脱手術に関するレビューでは，経肛門手術よりも腹式手術の方が再発率は低いと結論している²⁾。

本症例はともに高齢であるが生活習慣病などの特記すべき合併症はなく、手術の侵襲に耐えうると判断され、より根治性の高い経腹手術を選択した。

さらに直腸脱の経腹手術においては、直腸の腹側にメッシュを固定する直腸前方固定術と後方固定術の2つの術式がある。2018年にMadboulyらより完全直腸脱に対して、腹腔鏡下直腸前方固定術 (Laparoscopic ventral rectopexy: LVR) 41症例と、腹腔鏡下Wells直腸後方固定術 (Laparoscopic Wells rectopexy: LWR) 33症例の、2群を比較した後ろ向き研究が報告されている。そこでは、安全性、術後再発に両群間に有意差は認めなかったと報告されている。しかし、手術時間と入院期間はLWRの群で有意に短かったが、LVRの群では術後の便秘スコアの改善や、会陰下降の改善がより優れていたと報告されている³⁾。どちらの術式でも安全かつ、優れた根治性をもっており、術者や患者背景に応じた選択が可能と考えられる。今回の2症例は同時に腹腔鏡下仙骨腔固定術も実施したため、単独の手術より手術時間が長時間となることが想定された。そのため、手術時間が短いLWRを選択した。

骨盤臓器脱に対しての外科的治療は、経陰手術 (経陰的メッシュ手術 [Tension-free vaginal mesh: TVM], Manchester手術, 経陰形成術) と経腹手術 (仙骨腔固定術, 腹腔鏡下仙骨腔固定術 [Laparoscopic sacral colpopexy: LSC]) に大きく分けられる。LSCとTVMとのランダム化比較試験において、術後2年後の成功率は、LSC群は77% (43/55)、TVM群は43% (23/55) であり、再手術率はLSC群5% (3/53)、TVM群22% (12/55) であったと報告されている⁴⁾。また、他の報告では、成功 (POP-Q stage ≤ 1) 率は、LSC群およびTVM群それぞれ84.6% (33/39) および86.7% (26/30) と有意な差はなかったと報告されている⁵⁾。POP-Q stage 3-4の子宮脱に対しLSCを施行された群の方が、術後の尿失禁、性機能の評価に用いられるPISQ-12 (Pelvic Organ Prolapse Incontinence Sexual Questionnaire) はTVM施行された群よりも良好であり、術中膀胱損傷と術後会陰痛の発症率もTVM群よりも低かったと報告されている⁶⁾。

直腸脱を合併する骨盤臓器脱に対して同時に仙骨腔固定術および直腸固定術を施行することに関しては2007年にLimらが開腹手術29症例について、2008年にはSagarらが腹腔鏡下での同時修復術10例についてそれぞれ良好な治療成績を報告している^{7) 8)}。また、2018年にGeltzeilerらが、直腸固定術単独施行群と仙骨腔固定術併用群において、術後30日後の再発率に有意差はなかったと報告している⁹⁾。しかし、子宮脱に付随して発生した直腸脱の患者に、経陰的メッシュ手術 (Tension-free vaginal mesh: TVM) を施行し、直

腸脱が付加的に改善した症例報告もある¹⁰⁾。年齢や合併症などで侵襲度の高い手術が実施できない場合には、前述のような二期的手術によって、結果的により低侵襲で治療ができる可能性も考慮できる。

今回報告した2症例は、いずれも高齢ではあったが、特記すべき合併症はなかったことから長時間の手術に耐えうる全身状態と判断し、一次的に腹腔鏡下手術を実施した。2症例共に良好な手術結果を得られており、高い根治性を得られる有用な術式であると考えられる。

今後、さらに高齢化が進むことで、骨盤臓器脱の患者数は増加していくことが予想される。各科連携のもと、患者背景、臨床所見に応じた適切な術式の実施がより重要となると考えられる。

【結 論】

直腸脱を伴った骨盤臓器脱2症例に対し一次的に腹腔鏡下直腸固定術および腹腔鏡下仙骨腔固定術を施行し、いずれも再発・合併症はなかった。一次的な腹腔鏡下手術でも安全に行うことができ、低侵襲かつ根治性が期待できる有用な術式であると考えられる。

本論文における利益相反：なし

【文 献】

- 1) Senapati, A. Gray, RG. Middleton, J. et. al : PROSPER : a randomized comparison of surgical treatments for rectal prolapse. *Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 15 : 858-870, 2013.
- 2) Hori, T. Yasukawa, D. Machimoto, T. et al. : Surgical options for full-thickness rectal prolapse : current status and institutional choice. *Annals of Gastroenterology*. 31 : 188-197, 2018.
- 3) Khaled, M. and Mohamed, Y. : Laparoscopic ventral rectopexy versus laparoscopic Wells rectopexy for complete rectal prolapse : Long-term results. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques*. 28 (1): 1-6, 2018.
- 4) Maher, CF. Feiner, B. Decuyper, EM. et al. : Laparoscopic sacral colpopexy versus total vaginal mesh for vaginal vault prolapse : a randomized trial. *Am J Obstet. Gynecol*. 204 (4): 360. e1-7, 2011.
- 5) Liu, CK. Tsai, CP. Chou, MM. et al. : A comparative study of laparoscopic sacrocolpopexy and total vaginal mesh procedure using lightweight polypropylene meshes for prolapse repair. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 53 : 552-558, 2014.

- 6) Wei, D. Wang, P. Niu, X. et al. : Comparition between laparoscopic uterus/sacrocolpopexy and total pelvic floor reconstruction with vaginal mesh for the treatment of pelvic organ prolapse. J. Obstet. Gynecol. Res. 45 (4): 915–922, 2019.
- 7) Lim, M. Sagar, PM. Gonsalves, S. et al. : Surgical Management of Pelvic organ prolapse in females : Functional outcome of Mesh Sacrocolpopexy and Rectopexy as a Combined procedure. Dis Colon Rectum. 50 (9). 2007.
- 8) Sagar, PM. Thekkinkattil, DK. Heath RM. et al. : Feasibility and Functional outcome of laparoscopic sacrocolporectopexy for combined vaginal and rectal prolapse. Dis Colon Rectum. 51 (9), 2008.
- 9) Geltzeiler, CB. Birnbaum, EH. Silveira, ML. et al. : Combined rectpexy and sacrocolpopexy is safe for correction of pelvic organ prolapse. Int J Colorectal Disease. 33 (10): 1453–1459, 2018.
- 10) Yamashita, K. Tomoe, H. Hayashida, A. et al. : Tension-free vaginal mesh operation for concomitant rectal and uterine prolapse: A case report. Urology Case Reports. 22 : 28–30. 2019.

拳児希望のある腎移植後6症例の不妊治療経験

新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科

山脇 芳・茅原 誠・齋藤 強太・明石絵里菜・
松本 賢典・石黒 竜也・能仲 太郎・榎本 隆之

立川総合病院 産科婦人科
茅原 誠

【概 要】

腎移植後女性の妊孕能は透析療法時と比較して大きく改善すると言われており、腎移植後の病態安定時は、妊娠出産の好機である。しかしながら、腎移植後には原疾患の影響などのために不妊症を合併していたり、妊娠中には中止すべき免疫抑制剤や降圧剤の多剤内服をしているといった問題点がある。今回我々は、拳児希望があり泌尿器科移植医から当科に紹介された、腎移植後6症例の不妊治療を経験した。半数の症例で卵管閉塞を認め、高度生殖補助医療を施行した。また、妊娠中の投与が禁忌である免疫抑制剤や降圧剤を内服している症例も多くみられ、速やかに薬剤の変更を行った。治療後に3症例で妊娠し、2症例が生児を得た。4症例は現在も不妊治療中である。一般に腎移植後は妊孕能改善が期待できるものの、妊孕能と移植腎機能の両者が良好に保たれている期間は極めて限られていると認識すべきである。そして、腎移植後の女性に拳児希望があれば、不妊治療医は移植医と連携の元で、妊娠許可条件の確認、免疫抑制剤や降圧剤の変更、妊娠にむけた不妊症検査、治療へと速やかな対応が求められる。

Key Word : Kidney transplantation, Infertility treatment, Pregnancy after transplantation

【はじめに】

透析療法から離脱した腎移植後患者の妊孕能は大きく改善すると言われている一方、原疾患の影響などのために不妊症を合併していることがある¹⁻⁴⁾。腎移植後には免疫抑制剤を含む多剤の内服をしており、その中には妊娠中の使用が望ましくない薬剤が含まれていることもある。また、移植腎機能が悪化、廃絶する症例も数%にある。今回、腎移植後に拳児希望があり泌尿器科移植医から当科に紹介された6症例の不妊治療を経験したため、不妊治療医の立場から腎移植後女性の妊娠にむけた適切な管理方法について考察する。

【6症例の概要】

6症例の概要を表1に、不妊治療内容と転帰を表2に示す。年齢の平均値は32.5（24－44）歳であり、全症例が原疾患による慢性腎不全を適応とした生体間腎移植を当院泌尿器科で施行された。移植後、拳児希望があるため当科に紹介となった。腎移植から当科初診時までの期間は平均17（7－72）ヶ月であり、移植後7ヶ月で紹介された1症例（症例2）以外は妊娠可能と判断されており、症例2は移植後16ヶ月で妊娠可能な状態と判断された。当科初診時の血清クレアチニン値は平均値1.04（0.85－1.86）mg/dl、5症例で尿蛋白は陰性であり、1症例（症例3）を除き腎機能は

表1 当科で不妊治療を行った腎移植後の6症例

症例	受診時年齢	原疾患	移植からの期間（ヶ月）	クレアチニン値（mg/dL）	尿蛋白（mg/dL）	蛋白尿	免疫抑制剤	降圧剤	FSH（mIU/mL）	LH（mIU/mL）	E2（pg/mL）	AMH（ng/mL）	卵管閉塞	妊娠に向けた薬剤の調整内容
1	24	SLE	13	0.85	3	なし	TAC 3mg AZA 25mg PSL 4mg	なし	13.1	3.5	70	未検	両側あり	なし
2	34	1型DM	7	1.07	<1	なし	TAC 4.5mg EVL 1.0mg PSL 4mg	ADB 5mg	175	86.8	≤20	未検	なし	EVL→AZA50mg ADB→AMD250mg
3	29	多発性骨髄腫	72	1.88	50	あり	CoA 75mg EVL 1.5mg PSL 4mg	なし	6.9	3.8	37	未検	なし	EVL→AZA50mg
4	31	1型DM	18	1	10	なし	TAC 4mg AZA 50mg	ADB 2.5mg	7.6	4.4	21	未検	なし	ADB→AMD250mg
5	42	慢性糸球体腎炎	25	1.04	11	なし	TAC 2mg AZA 50mg	ADB 5mg	42	6.9	24	0.05	両側あり	なし
6	44	IgA腎症	16	1.04	<5	なし	TAC 4mg MMF 1000mg PSL 4mg	ADB 10mg	6.4	3.4	48	0.3	なし	MMF→AZA50mg ADB→AMD250mg

MMF: ミコフェノール酸モフェチル, EVL: エベロリムス, AZA: アザチオプリン, CoA: シクロスポリン, PSL: プレドニゾロン, TAC: タクロリムス
ADB: アムロジピン, AMD: α-メチルドパ

表2 6症例の不妊治療内容および転帰

症例	不妊原因	不妊治療内容	妊娠	出産
1	卵管因子	IVF-ET療法から開始。ショート法による調整卵巣刺激、新鮮胚移植後に妊娠成立。	あり	あり(妊娠36週、辺縁前置胎盤のため緊急帝王切開)
2	排卵因子	月経不順ありカウフマン療法施行。EVLからAZAに免疫抑制剤変更し、FSHは急激に改善。タイミング療法で妊娠成立。	あり	あり(妊娠35週、腎機能悪化のため緊急帝王切開)
3	原因不明	不妊原因検査中。AZAに変更後、票蛋白、クレアチニン値は改善。	なし	なし
4	原因不明	妊娠許可後、タイミング療法から治療開始し現在治療中。	なし	なし
5	卵管因子	エストロゲン補充とCC内服を中心とするIVF-ET療法施行中。	なし	なし
6	排卵因子	エストロゲン補充とCC内服を中心とするIVF-ET療法を行い、新鮮胚移植後に妊娠成立するも稽留流産。治療継続中。	あり	なし

EVL: エベロリムス, AZA: アザチオプリン, CC: クロミフェンクエン酸塩

正常であった。4症例で降圧剤の内服をしていたが、コントロール不良の高血圧を認める症例はなかった。また、ミコフェノール酸モチフェルやエベロリムスなどの妊娠中に投与が禁忌とされる免疫抑制剤を内服している症例が半数(3症例)であり、降圧剤として妊娠中の投与が禁忌であるカルシウム阻害薬を内服している症例も3分の2(4症例)で認め、不妊治療開始前に薬剤変更を要した。不妊症検査を全症例に施行したところ、3症例(症例1, 5, 6)で子宮卵管造影法で卵管閉塞を、2症例(症例2, 5)でクラミジア感染を認めた。4症例(症例1, 2, 5, 6)は卵巣卵管因子の不妊症であり、2症例(症例3, 4)は不妊症の定義を満たさないものの早期の妊娠をめざし、全6症例で不妊治療を開始した。卵管閉塞を認めた3症例は体外受精-胚移植(IVF-ET: In Vitro Fertilization-Embryo Transfer)を施行し、2症例(症例1, 6)で妊娠成立し、1症例(症例1)で生児を得た。もう一方の妊娠症例(症例2)は初診時より月経不順を認めたためカウフマン療法を3コース施行した。初診後の基礎ホルモン検査で血清FSHの異常高値(175mIU/ml)を認めたが、免疫抑制剤を変更後に血清FSH値は12.9mIU/mlと正常化した。その後、タイミング療法により妊娠成立し、生児を得た。他の4症例は現在も治療中である。妊娠分娩症例の詳細な治療経過は下記に示す。

【妊娠分娩症例の治療経過】

[症例1]

24歳女性

- ・妊娠分娩歴: 0妊
- ・現病歴:

SLEによるループス腎炎のために慢性腎不全となり、当院泌尿器科で23歳時に義母をドナーとする生体腎移植が施行された。移植後の経過は順調であり、腎移植後11ヶ月目で移植医より妊娠可能と判断された。児希望のため、腎移植後14ヶ月に当科を紹介初診した。

・不妊外来での治療経過:

タクロリムス、プレドニゾロン、アザチオプリンによる免疫抑制療法により血清クレアチン値は正常範囲内で腎機能は安定しており、妊娠可能な状態であった。タクロリムスは3mg/日の内服で血中トラフ濃度は目標内で安定していた。内服中の免疫抑制剤は妊娠中にも内服可能な薬剤であった。血清クラミジアIgG抗体およびIgA抗体はいずれも陰性であったが、子宮卵管造影法で両側卵管閉塞が認められたため、IVF-ETによる治療を開始した。1回目のIVFはロング法(hMG総投与量1650単位)による調節卵巣刺激を行い、採卵数5個、受精数3個であった。新鮮胚移植とその後凍結胚盤胞移植1回を行うも妊娠成立しなかった。2回目のIVFはショート法(hMG総投与量1500単位)による調節卵巣刺激を行い、採卵数6個、受精数5個であった。新鮮胚移植を行い、妊娠成立した。

・妊娠分娩経過:

妊娠中血清クレアチニン値の上昇やタンパク尿を認めず、腎機能の悪化は認めなかった。妊娠36週4日に辺縁前置胎盤による多量出血をきたしたため、緊急帝王切開術により生児を得た。

[症例2] 34歳女性

- ・妊娠分娩歴: 0妊
- ・現病歴:

33歳時に1型糖尿病による糖尿病性腎症を発症し慢性腎不全となり、血液透析導入された。同年に当院泌尿器科で父をドナーとした生体腎移植を施行された。挙児希望があり、早めの不妊検査を希望され、腎移植後7ヶ月目に当科を紹介初診した。

・不妊外来での治療経過：

血清クレアチニン値は1.07mg/dlであり、腎機能は妊娠可能なレベルであった。当科受診時より月経不順を認め、血清FSH値が異常高値(175mIU/ml)であったため、カウフマン療法を施行した。また、妊娠に向けて降圧剤アムロジピン5mg/日をメチルドパ500mg/日に変更した。妊娠中禁忌の免疫抑制剤であるエベロリムス1.0mg/日をアザチオプリン50mg/日に変更後、血清FSH値は12.9mIU/mlと正常化し、正常月経周期に回復した。血清クラミジアIgG抗体およびIgA抗体は陽性であり、アジスロマイシン内服による治療を行った。子宮卵管造影法で両側卵管疎通性は良好であった。腎移植後16ヶ月で移植医より妊娠許可を得たのちに当科で不妊治療を開始し、自然排卵周期でのタイミング療法により妊娠成立した。

・妊娠分娩経過：

妊娠第3半期以降より血清クレアチニンの上昇傾向を認めた。アルドメット750mg/日の内服で血圧は正常域であったが、妊娠32週2日に重症域の血圧上昇を認めたために管理入院した。蛋白尿は認めなかったが、血清クレアチニン値は妊娠33週時には1.89mg/dlまで上昇し、腎機能低下を認めた。腎機能障害のため妊娠終了が望ましいと判断され、妊娠35週1日に緊急帝王切開術により生児を得た。

【考 察】

腎移植後の患者が挙児を希望する場合、妊娠に向けた管理において留意すべき点がある。はじめに、不妊治療開始前に妊娠許可条件(表3)⁵⁾を満たしているかを移植医に確認する必要がある。腎疾患患者は妊娠により腎機能悪化をきたすことが多く、特に腎移植後の妊娠は移植腎への影響や高い合併症リスクがあるため⁶⁻¹⁰⁾、妊娠許可基準は厳格に守る必要がある。近年の免疫抑制剤の進歩により、腎移植後1年程度で妊娠許可基準を満たす患者がほとんどである¹¹⁾。今回の6症例は腎移植後平均17ヶ月で当科を初診しており、移植後7ヶ月の早期に紹介された1症例を除き、初診時に妊娠許可基準を満たしていた。

次に、妊娠中禁忌とされる免疫抑制剤の内服時には、不妊治療開始前に速やかな変更が必要である。特に腎移植後には作用機序の異なる複数の免疫抑制剤を内服しているため、注意が必要である。「腎疾患

患者の妊娠診療ガイドライン2017」によると、ミコフェノール酸モフェチルは催奇形性があり、妊娠前に中止すべき(グレード1A)とされている¹²⁾。また、mTOR阻害剤であるシロリムスやエベロリムスは催奇形性があり妊娠中の投与は禁忌である。一方、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス水和物は以前までは添付文書上投与禁忌とされ、「産婦人科診療ガイドライン 産科編2017」では妊娠中はインフォームドコンセントを得たうえでの投与が推奨されていたが、2018年より妊婦への投与は禁忌でなくなった¹³⁾。したがって、不妊治療開始時には速やかにミコフェノール酸モチフェルやエベロリムスなどの禁忌薬からアザチオプリンなどの妊娠中に使用可能な薬剤へ変更をする必要がある。なお、シクロホスファミドなど一部の免疫抑制剤は内服により無月経となり、妊娠性が低下することが知られているため¹⁴⁾、免疫抑制剤の変更後においては妊娠能の変化にも注意が必要であると考えられる。実際、症例2では免疫抑制剤変更後に血清FSH値の急激な変化がみられた。

降圧剤の服薬内容についても注意が必要である。腎移植後患者は52-69%に高血圧を認めると報告されており¹⁾、降圧剤の内服も同時に行なっている症例が多い。妊娠中の禁忌薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体阻害薬、一部のカルシウム阻害薬を内服している場合、α2受容体拮抗薬などの妊娠初期から内服が可能な降圧剤への事前変更がなされているかの確認も重要である。本検討症例では降圧剤として妊娠中の投与が禁忌であるカルシウム阻害薬を内服している症例を半数以上に認めたため、不妊治療開始前に薬剤変更を要した。

表3 腎移植レシピエントの妊娠許可条件

腎移植レシピエントの妊娠許可条件

移植後12-18ヶ月が経過し、全身状態が良好
血清クレアチニンが2mg/dL以下、1.5mg/dL以下が望ましい
拒絶反応がない
血圧が正常
蛋白尿がないか、最少
エコー上、移植腎が正常
推奨される免疫抑制剤
プレドニゾロン:15mg以下
アザチオプリン:2mg/kg以下
シクロスポリン、タクロリムスが治療レベル
ミコフェノール酸モフェチル、シロリムス、エベロリムスは禁忌
ミコフェノール酸モフェチルやシロリムス、エベロリムスは受胎を望む6週間前には中止

(文獻2より引用)

最後に腎移植後女性の妊孕能および不妊治療について考察する。人工透析中の慢性腎疾患患者は性ホルモン分泌異常を起因とする月経異常や妊孕能の低下を高率できたすと言われている³⁾。一方、腎移植後の患者は、移植後半年ほどで性ホルモン分泌異常が改善し、人工透析中に比べて妊娠率は増加すると考えられているが¹⁻³⁾、妊孕能や出産率は健常者の1/10程度であるとの報告もある⁴⁾。近年の生体移植腎の生着率は移植後5年で90%を超えるようになってきているものの、数%で腎機能が廃絶することもある¹⁵⁾。また、妊娠を目指すために免疫抑制剤等の変更が必要となり、移植腎機能が不安定となる恐れもある。したがって、移植により改善した妊孕能と移植腎機能の両者が良好に保たれている期間は限定的であるとの認識のもと、不妊治療医は移植医とともに妊娠に向けた速やかな対応が求められる。本検討では半数の症例で卵管閉塞が認められたが、慢性腎臓病の患者は慢性炎症や感染症により卵管が閉鎖、狭窄していることも多いとされる¹¹⁾。卵管閉塞の主要原因であるクラミジア感染はその持続感染とそれに引き続く免疫反応が卵管閉塞や不妊症の原因となると言われているが¹⁶⁻¹⁷⁾、腎移植後の免疫抑制剤内服が感染を助長する可能性も否定はできず、不妊治療に際しては卵管疎通性の検索を含む系統的な不妊症検査は必須である。

今回妊娠分娩に至った2症例は、いずれも腎移植後早期からの積極的な不妊治療介入が奏効し、妊娠、出産に至った。挙児希望のある腎移植後患者は移植医との密な連携のもとで、妊娠許可条件の確認、免疫抑制剤や降圧剤の変更、妊娠にむけた不妊検査などの速やかな対応が求められる。また、高度生殖医療が妊娠のために必須と考えられる症例においては、その施行も速やかであるべきである。さらに、腎移植後の患者の妊娠においては流産産率が極めて高く、妊娠中の腎機能悪化や妊娠高血圧症候群などの合併症リスクも高いハイリスク妊娠となるため⁷⁻¹¹⁾、不妊治療前の妊娠に伴うリスクの説明と、妊娠成立後の産科医との連携は必須である。今回の検討症例は6例と少数であるため、今後症例を蓄積しさらなる検討を行いたい。

【結 語】

腎移植により改善した妊孕能と移植腎機能の両者が良好に保たれている期間は限定的であるとの認識のもと、不妊治療医は移植医との密な連携の下で妊娠に向けた適切かつ迅速な対応が求められる。

【文 献】

- 1) Shah S, Verma P. Overview of pregnancy in renal transplant patients. *International journal of nephrology*. 4539342. 2016.
- 2) 三谷 穰, 松田義雄: 腎移植後の生殖機能と妊娠・分娩. 産婦人科治療, 102巻増刊: 717-724. 2011.
- 3) Saha MT, Saha HH, Niskanen LK, et al.: Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. *Nephron*. 92 (3): 735-7. 2002.
- 4) Watnick S, Rueda J: Reproduction and contraception after kidney transplantation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 20 (3): 308-312. 2008.
- 5) Williams DJ, Davison JM: Renal disorders. *Maternal- Fetal Medicine*, 6th ed (Creasy RK, Resnik R, Iams JD, et al. eds.), pp. 905-925, Saunders, Philadelphia, 2009.
- 6) Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al.: Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 11: 2388-2404. 2011.
- 7) Wyld ML, Clayton PA, Jesudason S, et al.: Pregnancy outcomes for kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 13: 3173-3182. 2013.
- 8) 三谷 穰, 松田義雄, 吉井明日香ら: 人工透析施行妊娠および腎移植後妊娠における妊娠予後の検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 45: 683. 2009.
- 9) Shah S, Venkatesan RL, Gupta A, et al.: Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. *BMC Nephrology*: 20-24. 2019.
- 10) 丹羽優莉, 加藤紀子, 伊藤 聡ら: 当院における腎移植後妊娠60例の検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 51 (4): 1142-1149. 2015.
- 11) 後藤憲彦, 二村賢太, 辻田 誠ら: 妊娠希望女性腎移植レシピエントに対する不妊症専門医との連携. 日本臨床腎移植学会雑誌, 5 (2): 179-184. 2017.
- 12) 日本人腎臓学会学術委員会 腎疾患患者の妊娠: 診療の手引き委員会: 腎疾患患者の妊娠診療ガイドライン2017: 55-56. 2017.
- 13) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会: 産婦人科診療ガイドライン 産科編2020: 64-66. 2020.
- 14) Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al.: Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 8: 209. 2006.

- 15) Rachel E. Patzer, et al. : Kidney Transplantation - Principles and Practice (Eighth Edition). 2019.
- 16) Witkin SS : Immunological aspects of genital chlamydia infections. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 16 : 865–874. 2002.
- 17) Vasilevsky S, Greub G, Nardelli-Haeffliger D, et al. : Genital *Chlamydia trachomatis* : Understanding the Roles of Innate and Adaptive Immunity in Vaccine Research. Clinical Microbiology Reviews. 27 : 346–370. 2014.

腹腔鏡手術にて診断に至った卵管捻転の4症例

新潟県立新発田病院 産婦人科

須田 一暁・安田 麻友・八幡 夏美・浅野 堅策

【概 要】

女性の急性腹症において卵管捻転は稀であり術前に診断が困難とされている。今回過去6年間に当院で腹腔鏡手術にて診断された卵管捻転4症例を報告する。

症例1は29歳、1妊1産の既婚女性。手術4日前から下腹部が出現し、画像所見から左卵巢由来有茎性腫瘍の捻転が疑われた。手術所見として5cm大の左卵管水腫が捻転・変色していたが、左卵巢は正常であり、左卵管摘出術を施行した。症例2は17歳、未経妊の未婚女性。手術5日前から右腰背部に間欠的な疼痛が出現し、画像所見から右卵巢腫瘍茎捻転が疑われた。手術所見として右卵管に8cm大の傍卵管囊腫が存在し、右卵管が捻転・変色していた。捻転解除後、右卵管の血流は改善したため、傍卵管囊腫摘出術のみを施行し右卵管は温存した。症例3は61歳、2妊2産の既婚女性。当院受診前夜に下腹部痛の出現、増悪した。画像所見から左卵巢腫瘍茎捻転が疑われた。手術所見として10cm大に腫大した左付属器が捻転・変色しており、両側付属器切除を施行した。術後診断にて左傍卵管囊腫の捻転と診断された。症例4は18歳、未経妊の未婚女性。激しい腹痛のため救急搬送され、画像所見から卵巢腫瘍茎捻転が疑われた。手術所見として左卵管に8cm大の傍卵管囊腫が存在し、左卵管は捻転・壊死していたが、左卵巢は正常であったため、左卵管摘出術を施行した。

画像所見での診断が困難な卵管捻転は、腹腔鏡手術所見が診断に有用であり、迅速な腹腔鏡手術が症状改善に寄与すると考えられる。

Keyword : isolated tubal torsion, acute abdomen, paratubal cyst, laparoscopy

【緒 言】

卵管捻転は女性の急性腹症の原因となり得るがその頻度は稀とされている¹⁾。当院において2014年から2019年まで付属器捻転と診断され緊急腹腔鏡手術を施行した症例は18例存在し、うち術中に卵管捻転と診断された症例が4例存在した。これら4症例につき文献考察を加えて報告する。

【症例1】

29歳、1妊1産、特記すべき既往なし。X日より下腹部に鈍痛が出現し、X+3日には下腹痛が刺されるような痛みとなった。X+4日に近医を受診したところ骨盤内腫瘍を指摘され、同日当科を初診した。経陰超音波で左正常卵巢近傍に53x35mm大の囊胞性腫瘍を認め、同部位に圧痛を認めた。腹水を少量認め、妊娠反応は陰性だった。クラミジアPCR検査は後日陰性と判明した。血液検査では白血球：12200/ μ l、CRP：4.8mg/dlと上昇を認めた。造影CTで左卵巢に連続した腫瘍、および同腫瘍における出血を疑う所見を認めたことから、左卵巢由来の有茎性腫瘍の茎捻転を疑った。左卵巢実質は正常所見と考えたが、診断および治療目的に腹腔鏡手術の方針とした。腹腔内所見として左卵管遠位部が5cm大に腫大して暗紫色を呈しており、同部位で左卵管が捻転していた(図1)。暗赤色腹水が少量貯留していたが腹水細胞診は陰性だった。左卵管の捻転解除を施行したが鬱血所見の改善は得られず、壊死が進行していると考えた。左卵巢および右付属器は正常所見であったため左卵管切除術を施行した。摘出した卵管の腫瘍内部からは透明漿液が流出したが腫



図1 症例1の卵管捻転解除後の腹腔内所見
卵管采を含めた左卵管遠位部は5cm大に腫大し暗紫色を呈していた。

瘤内面は平滑であり（図2），腫瘍性病変を認めなかったため，卵管水腫による卵管捻転と診断した。術後経過は良好で術後4日目に退院した。

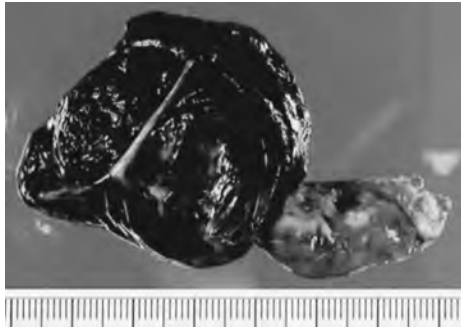


図2 症例1で摘出された左卵管

遠位部（左側）の腫瘤内表面は平滑で肉眼的に腫瘍性病変なし。スケール最小幅は1mm。

【症例2】

17歳，未経妊，特記すべき既往なし。X日の夜間に右腰背部通を自覚し，10分程度で自然軽快したが，その後も間欠的に同様の疼痛が出現した。X+5日に同様の痛みが出現したが改善しないため同日午前中に当院救急外来を受診した。バイタルサイン，血液検査に異常所見を認めなかった。造影CTで右卵巣に7cm大の単純性嚢胞を疑う所見を認めたが，歩行や会話に問題がないため救急担当医により緊急性は低いと判断され，鎮痛剤内服での経過観察の方針となった。しかし鎮痛剤を内服しても症状が改善しなかったため，同日再度当院を受診し，当科に診察依頼があった。経腹超音波で骨盤内に8cm大の腫瘤と同部位への圧痛を認めたことより卵巣腫瘍茎捻転が疑われたため入院管理とした。入院後にアセトアミノフェンの点滴静注，ペントゾシンの筋注を施行したが効果は一時的であり，X+6日に緊急腹腔鏡手術を施行した。腹腔内所見として，Douglas窩に8cm大の暗紫色を呈した腫瘤が存在し，同腫瘤は右卵管膨大部付近から発生する傍卵管嚢腫であり，腫瘤の子宮側辺縁を起点としてここより遠位の右卵管が捻転していた（図3）。少量の黄色腹水を認めたが腹水細胞診は陰性であった。右卵巣，左付属器および子宮に異常所見を認めなかった。右卵管の捻転解除により，右卵管の色調が正常となったため，右卵管は温存可能と判断し，右傍卵管嚢腫摘出術を施行した。摘出した傍卵管嚢腫は単純性嚢胞であり，悪性所見を認めなかった。術後経過は良好で術後4日目（X+10日）に退院した。



図3 症例2の腹腔内所見

捻転解除前（左図）と捻転解除後（右図）。左図において，右卵管は膨大部付近から発生する傍卵管嚢腫の子宮側辺縁を起点として捻転し，暗紫色を呈していた（点線楕円領域）。また右卵管捻転起始部は左図の右正常卵巣の後方に存在する。

【症例3】

61歳，2妊2産，19歳時に十二指腸潰瘍の既往あり。X日に急な下腹部痛が出現，増悪し，同日当院救急外来を受診した。血液検査ではWBC：11900/ μ l，CRP：0.18mg/dlと軽度の炎症所見を認めた。また随時血糖：374mg/dl，HbA1c：12.6%と糖尿病が判明した。超音波，造影CTにて充実成分を伴わない10cm大左付属器腫瘤を疑い，同部位に圧痛が認められたことから左卵巣腫瘍茎捻転の診断でX+1日に緊急腹腔鏡手術の方針とした。腹腔内所見として10cm大に腫大した左付属器が時計方向に2回転していると考えられた（図4）。また子宮体下部後壁に5cm大漿膜化筋腫を認めた。右付属器は正常であり，腹水は認めず，腹腔洗浄細胞診は陰性であった。付属器腫瘤からチョコレート様内容物が850ml吸引され，腫瘤を虚脱させた後に左付属器を摘出した。閉経後であり，両側付属器摘出術を施行した。摘出標本の観察では腫瘤は左卵管から発生しており，傍卵管嚢腫と診断した。嚢腫内に充実部を認め

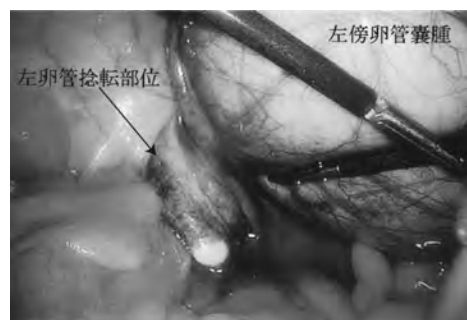


図4 症例3の腹腔内所見

左傍卵管嚢腫が時計回りに720度回転していた。

ず、永久病理診断は内膜症性嚢胞であり、両側卵巣に異常所見を認めなかった。術後経過は良好で術後4日目(X+6日)に当科を退院し、血糖値の管理目的に内科へ転科となった。

【症例4】

18歳、未経妊、12歳時に虫垂切除術の既往あり。X日に強い腹痛で目が覚め、当院救急外来へ救急搬送された。血液検査結果に特記すべき所見を認めなかった。経腹超音波および造影CTで膀胱子宮窩に8cm大の嚢胞性腫瘤を認め、同部位に圧痛を認めたことから卵巣腫瘍茎捻転を疑った。ペントゾシン30mgの筋注が無効であり、保存的治療では症状改善が困難と判断し同日緊急腹腔鏡手術の方針とした。腹腔内所見として左卵管には8cm大の傍卵管嚢腫が存在し、左卵管が時計回りに540度捻転しており(図5)、卵管は全体に暗紫色を呈していた。血性腹水を認めたが細胞診は陰性で、右付属器に異

常所見を認めなかった。左卵巣は右卵巣に比し腫大し一部で暗紫色を呈していたが、それ以外の卵巣実質は正常色調であり、卵巣全体の虚血とまではいえない所見であった。左卵管捻転の解除により、左卵巣は正常大となり、正常白色となったが、左卵管の色調は改善せず、以後の正常卵管機能は期待できないと判断し、左卵管摘出術を施行した(図6)。捻転していたのは卵管のみであり、骨盤漏斗靱帯に捻転を認めなかったことから卵管捻転と診断した。左卵巣の腫大と部分的な変色は卵管間膜および卵巣固有靱帯が卵管捻転に巻き込まれていたこと、もしくは腫大した卵管により骨盤漏斗靱帯が圧排を受けていたことによる血流障害のためと考えた。以後の傍卵管嚢腫の内溶液は透明漿液であり、嚢腫内部に充実部を認めなかった。永久病理診断で嚢腫壁は単層性円柱上皮に裏打ちされ鬱血を伴っており、悪性所見は認めなかった。術後経過は良好で、術後7日目に退院した。

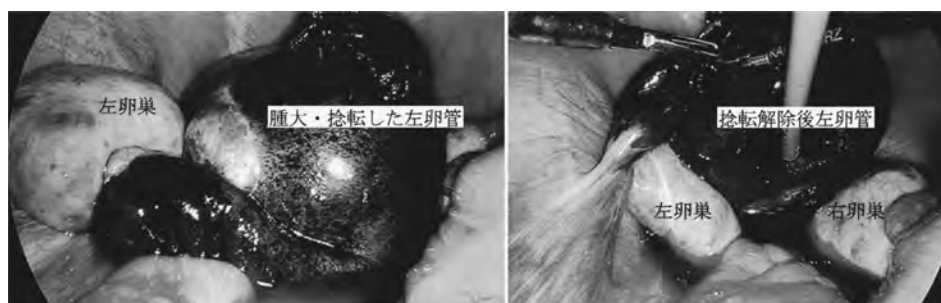


図5 症例4の腹腔内所見

左卵管は腫大・捻転して暗紫色を呈しており、左卵巣も鬱血のため腫大している(左図)。捻転解除後、左卵巣の鬱血・腫大は改善されたが、左卵管に色調改善は見られなかった(右図)。

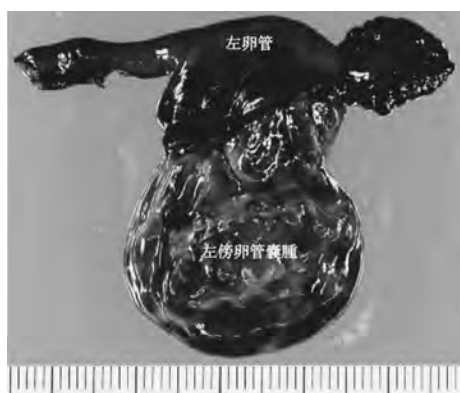


図6 症例4で摘出された左卵管

左卵管、傍卵管嚢腫ともに強い鬱血所見を呈していた。スケール最小幅は1mm。

【考 察】

卵巣は捻転せず、卵管のみが捻転する卵管捻転（isolated tubal torsion）の発生頻度は女性150万人あたり1人と報告されており¹⁾、極めて稀な疾患であるが、生殖年齢女性、とりわけ10代の女性に好発するとされる^{2) 3)}。またその発生頻度が低いことや特異的臨床所見が乏しいことから診断が困難とされ⁴⁾、診断が遅れることにより卵管の梗塞・出血壊死といった不可逆性変化を引き起こし、結果として卵管摘出が必要になる場合がある。そのため若年女性に起きやすい卵管捻転では発症早期に腹腔鏡下に診断・捻転解除を行うことで卵管を温存することが重要とされている⁴⁾。卵管捻転の発生原因として、10代の卵管捻転13例の報告では13例中9例に卵管水腫を認めたとしており⁴⁾、17例の卵管捻転症例を報告しているものでは7例が卵管結紮術を含めた手術既往があったとしている⁵⁾。また左右については右側で多いとする報告が散見される^{1) 5) 6) 7)}。これは左側ではS状結腸の存在が捻転の抑止に関連していることの考察がある。画像所見としてMRI、T2強調画像において捻転部位が渦巻き様に観察される所見（whirlpool sign）が診断に有用とする報告もある⁸⁾。しかし超音波、CTおよびMRIを併用した場合においても卵管捻転の正診率は30～36%と報告されており^{4) 9) 10)}、術前の画像診断には限界がある。

今回当院で過去6年間に於いて経験された卵管捻転4症例について報告した（表1）。症例数は過去に報告されている頻度からするとやや多いが、4例中2例が10代女性であり、若年女性に起きやすいという報告に矛盾しない。症状出現から手術までの日数は0～6日であったが、受診後はおよそ24時間以内で手術が行われており、比較的速やかに腹腔鏡手術が行われた。4例中1例は閉経症例であったが、残り3例は生殖年齢にあり、卵管の温存が望まれたが、3例中2例では捻転解除後も鬱血所見が改善せず、今後の正常機能が見込めないと判断されたため卵管切除が施行された。一方で上記3例中1例では卵管の捻転解除を施行し卵管を温存することが可能であった。4例とも術前に造影CTが施行されたが、CT所見のみで卵管捻転を疑うことができず、腹腔鏡手術の術中・術後の所見で診断に至った。術前のMRIも診断に有用とされているが⁸⁾、夜間休日におけるMRI撮影は迅速に行えないこともある。

卵管捻転の診断は画像所見のみでは困難であり、腹腔鏡所見が診断に有用である。骨盤内腫瘍を伴った急性腹症を認めた際には迅速に腹腔鏡手術を行うことで早期の症状改善を期待でき、妊孕性温存にも寄与する可能性がある。

本論文に関連した利益相反：なし

表1 本報告における卵管捻転症例のまとめ

症例	年齢	妊娠歴	既往手術	白血球数（/μl） CRP 値（mg/dl）	超音波、CT 所見による術前 診断	腹腔鏡手術診断	腹腔鏡術式	背景疾患 （病理診断）
症例 1	29	1 妊 1 産	なし	12200 4.8	左卵巣由来有茎性腫瘍 における茎捻転	左卵管捻転	卵管切除術	卵管水腫
症例 2	17	未妊妊	なし	8800 0.1	卵巣腫瘍茎捻転	右卵管捻転	卵管捻転解除 傍卵管囊腫摘出術	傍卵管囊腫 （単純性囊胞）
症例 3	61	2 妊 2 産	なし	11900 0.18	左卵巣腫瘍茎捻転	左卵管捻転	両側付属器切除術	傍卵管囊腫 （子宮内膜症性囊胞）
症例 4	18	未妊妊	虫垂切除術	6800 0.08	卵巣腫瘍茎捻転	右卵管捻転	卵管切除術	傍卵管囊腫 （単純性囊胞）

【参考文献】

- 1) Hansen, OH : Isolated torsion of the fallopian tube. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 49 (1) : 3–6, 1970.
- 2) Krissi, H. Shalev, J. Bar-Hava I et al : Fallopian tube torsion : laparoscopic evaluation and treatment of a rare gynecological entity. *J. Am. Board. Fam. Pract.* 14 (4) : 274–277, 2001.
- 3) Merlini, L. Anooshiravani, M. Vunda, A et al : Noninflammatory fallopian tube pathology in children. *Pediatr. Radiol.* 38 (12) : 1330–1337, 2008.
- 4) Boukaidi, SA. Delotte, J. Steyaert, H et al : Thirteen cases of isolated tubal torsions associated with hydrosalpinx in children and adolescents, proposal for conservative management: retrospective review and literature survey. *J. Pediatr. Surg.* 46 (7) : 1425–1431, 2011.
- 5) Lo, L. M. Chang, S. D. Lee, C. L. et al : Clinical manifestations in women with isolated fallopian tubal torsion : a rare but important entity. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 51 (3) : 244–247, 2011.
- 6) Bernardus, RE. Van der Slikke, JW. Roex, AJ. et al : Torsion of the fallopian tube : some considerations on its etiology. *Obstet. Gynecol.* 64 : 675–678, 1984.
- 7) Origoni, M. Cavoretto, P. Conti, E et al : Isolated tubal torsion in pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 146 : 116–120, 2009.
- 8) Sakuragi, M. Kido, Aki. Himoto, Y. et al : MRI findings of isolated tubal torsions : case series of 12 patients' MRI findings suggesting isolated tubal torsions, correlating with surgical findings. *Clin. Imaging.* 41 : 28–32, 2017.
- 9) Sun, LT. Ning, CP. Guo, XJ. et al : Role of ultrasound in diagnosing isolated torsion of fallopian tube. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 40 (1) : 208–14, 2014.
- 10) Raban, O. Zilber, H. Hadar, E. et al : Isolated Fallopian Tube Torsion : A Unique Ultrasound Identity or a Serial Copycat ? *J. Ultrasound. Med.* 37 (10) : 2387–2393, 2018.

外陰部腫瘤を契機に診断され腹腔鏡を併用し 摘出したNuck管水腫内子宮内膜症の一例

新潟大学地域医療教育センター 魚沼基幹病院 産婦人科

加嶋 克則・鈴木 美奈・山田 大輔・川浪 真里・
甲田有嘉子・吉田 邦彦・佐藤ひとみ・風間 芳樹

【概 要】

Nuck管水腫は、男性の精索水腫・精巢水腫に相当する疾患であり、女性における鼠径部腫瘤の鑑別疾患の一つである。通常乳児期に無痛性腫瘤として発症することが多く、成人女性では少ない疾患である。多くは鼠径部腫瘤のみであり、外陰部にまで腫瘤を生じる症例は非常に稀である。我々は、外陰部腫瘤を契機に診断され、腹腔鏡を併用し摘出したNuck管水腫症例を経験した。27歳の未婚症例。疼痛を伴わない外陰部腫瘤を主訴に当院を受診した。MRI検査にて右鼠径管周囲～外陰部皮下にT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を呈する嚢胞を認め、右Nuck管水腫の診断となった。腹腔内に突出する嚢胞も指摘されていたため、腹腔鏡で観察しつつNuck管水腫を完全摘出した。摘出標本には子宮内膜症病変を認め、Nuck管水腫内子宮内膜症の診断となった。月経に伴う症状を認めず、MRI検査で子宮内膜症様の所見を認めない場合でも、Nuck管水腫内子宮内膜症の可能性はある。悪性化の可能性もあるため、画像で評価し必要に応じて腹腔鏡を併用し完全切除を目指すことが重要である。また、外陰部腫瘤の鑑別としてNuck管水腫も念頭に置く必要があると考えられた。

Key Words : hydrocele of the canal of Nuck, endometriosis, vulvar tumor, laparoscopic surgery

【緒 言】

Nuck管は、胎生期に子宮円靱帯に沿って鼠径管に入り大陰唇まで膨出してできる腹膜鞘状突起が、閉鎖せずに遺残したものである。腹膜鞘状突起は通常出生後1年以内に閉鎖するが、内部に液体貯留を生じ嚢胞を形成したものがNuck管水腫である¹⁾。鼠径部から連続した嚢胞性腫瘤として描出されることから、MRI検査などにより比較的容易に診断可能である。腹腔との交通がある交通性と、交通がない非交通性に分類される。腫瘤を手動的に圧迫し縮小すれば交通性、大き

さに変化がなければ非交通性と診断できる。多くは乳児に認められる交通性のもので、自然消失することが多い²⁾。しかし、成人発症例では子宮内膜症の合併を認め^{3,6)}、悪性腫瘍の発生を伴う場合もあるため^{7,8)}、外科的切除が第一選択となる。鼠径部切開法が多いが、近年は腹腔鏡下手術も選択されている⁹⁻¹¹⁾。今回、我々は外陰部腫瘤精査のMRI検査にて診断され、腹腔鏡を併用し摘出したNuck管水腫内子宮内膜症の一例を経験した。

【症 例】

27歳の未婚未妊女性、身長は150cm、体重は52kgであった。既往歴および家族歴に特記事項はなかった。1ヶ月前頃より右外陰部腫瘤を自覚し、増大を認めたため当院を受診した。疼痛および月経に伴う症状は認めていなかった。診察にて右大陰唇上方に約2cm大の表面平滑で可動性良好な腫瘤を認めた。超音波検査では、内部エコー均一な20mm大の病変を認めた。MRI検査にて右鼠径管周囲～外陰部皮下に、T1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を呈する嚢胞を認め、右Nuck管水腫の診断となった(図1)。初診時から手術までの約2ヶ月の間に腫瘤の増大は認めなかった。

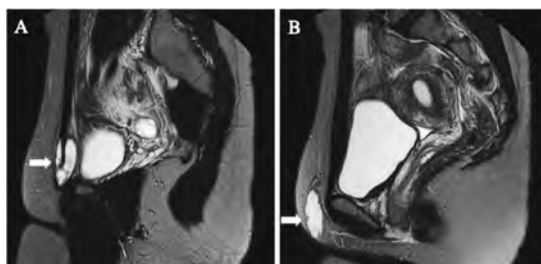


図1 MRI所見 (T2強調画像)

右鼠径管周囲 (A) ～外陰部皮下 (B) に高信号を呈する嚢胞を認める (矢印)

腹腔内に突出する部分も指摘されていたため、腹腔鏡を併用し、外科医と共に鼠径部切開法で手術を進め、必要時に腹腔鏡下で後腹膜を開放し嚢胞にアプローチする方針とした。まず、腹腔鏡で腹腔内を観察し、円靭帯に沿って内鼠径輪より腹腔側に広がっている嚢胞を確認した(図2)。右鼠径部に約5cmの切開を加え、外腹斜筋腱膜を切開して鼠径管を解放することにより嚢胞状腫瘍を同定した。まず、恥骨右縁を超えて大陰唇近傍まで続いている外側の剥離を施行した。次に、内鼠径輪側の剥離を進めた。腹腔鏡で観察しつつ嚢胞を内鼠径輪より体外へ引き出すようにしながら剥離し、嚢胞を完全切除するラインを決定し切離した。子宮円靭帯の一部は嚢胞と一体化していたため摘出した(図3)。嚢胞が大きく剥離操作により鼠径管後壁が脆弱になったため、内鼠径輪の縫縮のみでは不十分と判断し、メッシュで補強し鼠径ヘルニアの予防とした。メッシュは恥骨、腹直筋および鼠径靭帯に

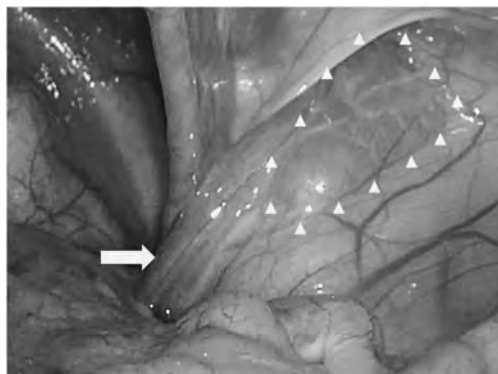


図2 腹腔鏡下所見

内鼠径輪から子宮円靭帯に沿って嚢胞が透見される(三角)・子宮円靭帯(矢印)



図3 術中所見

右鼠径部切開創よりNuck管水腫を摘出



図4 摘出標本

85×10mm大の多房性腫瘍

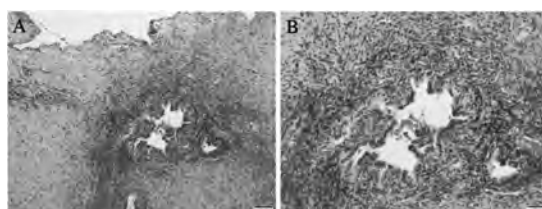


図5 HE染色

Nuck管水腫内に子宮内膜症病変を認める

(A: 100倍・B: 400倍)

固定した。最後に、腹腔鏡で嚢胞の遺残がないことを確認した。摘出標本は、85×10mm大の多房性腫瘍で非血性の液体貯溜を認めた(図4)。手術時間は2時間38分、出血量は7mlであった。病理所見として、嚢胞性病変の一部に子宮内膜症病変を認めた(図5)。術後経過は良好で、術後5日目に退院し、その後再発所見は認めていない。

【考 察】

成人発症のNuck管水腫は40代までが多く⁶⁾、主症状は鼠径部腫瘍の触知で、疼痛や圧痛を伴っているものは約30%であると報告されている^{4, 5)}。鼠径ヘルニアと類似しており、外陰部まで腫脹する頻度は不明である。本症例は、外陰部腫瘍を認めたが、鼠径部腫瘍は明らかではなく極めて稀な症例であった。超音波検査では鼠径部からの連続性は不明瞭であり、MRI検査を施行しなければ、診断困難であったと考えられた。

本症例は術後病理診断にてNuck管水腫内子宮内膜症が判明したが、子宮内膜症の中で鼠径部に発生する頻度は約0.5%であると報告されている¹²⁾。また、成人のNuck管水腫において、病理学的検査を施行した約10%に子宮内膜症の合併を認めたという報告がある⁶⁾。Nuck管水腫内子宮内膜症の主要所見は、腫瘍触知であり、約50%に疼痛を認めるとされている^{4, 5)}。

また、月経関連症状は約30%程度である⁵⁾。子宮内膜症病変が存在しないNuck管水腫症例においては、月経関連症状を認めなかったという報告もある⁵⁾。診断はMRI検査が有用で、通常の子宮内膜症性嚢胞と同様、T1強調画像で高信号、T2強調画像で低信号～高信号を呈し、多房性の場合が多いと報告されている³⁾。本症例においては、月経に伴う症状は認めず、MRI検査にて子宮内膜症の典型像も認められなかった。

卵巣子宮内膜症性嚢胞における悪性化率は、約1.0%であると報告され¹³⁾、Nuck管水腫においても悪性腫瘍発生の報告がある^{7, 8)}。このため、成人のNuck管水腫は外科的切除が第一であり、嚢胞を破綻することなく切除し、病理組織学検査を行うことが必要である。Nuck管水腫に対する手術方法は、鼠径部切開法による水腫切除が施行されていたが、近年は腹腔鏡下手術による報告も散見される⁹⁻¹¹⁾。いずれにしても、子宮内膜症が残存するリスクや癌化の危険性から子宮円靱帯を含めた腫瘍の完全切除が重要である。初回手術時のNuck管水腫の遺残により、異所性内膜症から巨大な多房性嚢胞腫瘍が発生した報告もある⁶⁾。Nuck管水腫が内鼠径輪よりも腹腔側に広がっている場合、腹腔側に伸展した部分を損傷することなく完全切除するためには腹腔鏡が有用であると考えられる。しかし、病変部が大きく皮下まで達する場合は、腹腔内からのアプローチでは完全切除が困難な場合があると考えられる。術前に画像診断で嚢胞の位置および大きさを評価し、腫瘍を残存、破綻させる危険性がある場合は、腹腔鏡下手術だけではなく、鼠径部切開法の併用や移行が重要である。本症例は腹腔内に突出する嚢胞を指摘されていたため腹腔鏡下で観察しつつ、広範囲に渡る病変を子宮円靱帯の一部とともにNuck管水腫を完全摘出した。

【結 語】

本症例のように、月経に伴う疼痛などの症状を認めず、MRI検査で子宮内膜症性嚢胞と同様の所見を認めない場合でも、Nuck管水腫内子宮内膜症の可能性はある。このため、腹腔内に突出する嚢腫を認める場合は、腹腔鏡を併用し完全切除することが重要である。また、極めて稀ではあるが、外陰部腫瘍の鑑別としてNuck管水腫を念頭に置く必要があると考えられた。

本論文に関わる著者の利益相反：なし

【文 献】

- 1) Anderson CC, Broadie TA, Mackey JE, Kopecky KK: Hydrocele of the canal of Nuck : Ultrasound appearance. *Am Surg.* 61 : 959–961, 1995.
- 2) Yigit H, Tuncbilek I, Fitoz S, Yigit N, Kosar U, Karabulut B : Cyst of the canal of Nuck with demonstration of the proximal canal : the role of the compression technique in sonographic diagnosis. *J Ultrasound Med.* 25 : 123–125, 2006.
- 3) Gaeta M, Minutoli F, Mileto A, Racchiusa S, Donato R, Bottari A, Blandino A : Nuck canal endometriosis : MR imaging findings and clinical features. *Abdominal imaging.* 35 : 737–741, 2010.
- 4) Nagase S, Ogura K, Ashizawa K, Sakaguchi A, Wada R, Matsumoto T : Hydrocele of the Canal of Nuck with Endometriosis : Right-Side Dominance Confirmed by Literature Review and Statistical Analysis. *Case Rep Pathol.* 2020 : 2567267.
- 5) Prodromidou A, Paspala A, Schizas D, Spartalis E, Nastos C, Machairas N : Cyst of the Canal of Nuck in adult females : A case report and systematic review. *Biomed Rep.* 12 : 333–338, 2020.
- 6) 斎藤明菜, 吉岡慎一, 岡田一幸, 福永 睦, 小林 研二 : Nuck管水腫19例の経験. *日臨外会誌.* 79 : 273–277, 2018.
- 7) Ito M, Tsuchiya J, Tachibana S: A case of primary endometrioid adenocarcinoma arising from the hydrocele of the canal of Nuck. *J Jpn Surg.* 71 : 2145–2149, 2010.
- 8) Motooka Y, Motohara T, Honda R, Tashiro H, Mikami Y, Katabuchi H : Radical resection of an endometrioid carcinoma arising from endometriosis in the round ligament within the right canal of Nuck : a case report and literature review. *Gynecol Oncol Rep.* 24 : 61–64, 2018.
- 9) Jiménez JS, Barbero P, Tejerizo A, Guillén C, Strate C : A laparoscopic approach to Nuck's duct endometriosis. *Fertil Steril.* 2011, 96 : e103–e105, 2011.
- 10) Qureshi NJ and Lakshman K : Laparoscopic excision of cyst of canal of Nuck. *J Minim Access Surg* 10 : 87–89, 2014.
- 11) Matsumoto T, Hara T, Hirashita T, Kubo N, Hiroshige S, Orita H : Laparoscopic diagnosis and treatment of a hydrocele of the canal of Nuck extending in the retroperitoneal space : A case report. *Int J Surg Case Rep.* 5 : 861–864, 2014.

- 12) Candiani GB, Vercellini P, Fedele L, Vendola N, Carinelli S, Scaglione V : Inguinal endometriosis : pathogenetic and clinical implications. *Obstet Gynecol.* 78 : 191–194, 1991.
- 13) Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, Imai M, Takakura K, Kuromaki T, Morioka E, Arisawa K, Terao T : Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma : a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer.* 17 : 37–43, 2007.

続発性不妊症に対し子宮鏡，および腹腔鏡にて修復術を施行した 帝王切開癒痕症候群5症例

新潟大学地域医療教育センター 魚沼基幹病院 産婦人科

鈴木 美奈・山田 大輔・川浪 真里・甲田有嘉子・

吉田 邦彦・佐藤ひとみ・加嶋 克則・風間 芳樹

長岡赤十字病院 産婦人科

本多 啓輔

富山県立中央病院 産婦人科

谷村 悟

【概 要】

帝王切開による子宮筋層の陥凹性癒痕は，様々な症状を引き起こす。この疾患概念は帝王切開癒痕症候群（Cesarean Scar Syndrome：CSS）と提唱された。最近CSSは，続発性不妊症の一因として注目を集めるようになり，とりわけ外科的治療が数々の学会で取りあげられている。今回，続発性不妊を主訴とし子宮鏡，及び腹腔鏡にて修復術を施行したCSS5症例を経験した。癒痕部創の評価は超音波，またはMRI矢状断における残存子宮筋層の厚み（residual myometrium thickness：RMT）で行った。RMTが比較的保たれ，子宮が前屈であった1症例を子宮鏡単独で，RMTが薄く子宮が後屈であった4症例を子宮鏡と腹腔鏡併用で修復した。子宮鏡で癒痕陥凹部の頸管側，体部側の癒痕を切除し，腹腔鏡で癒痕部を切除後再縫合，かつ円靱帯縫縮をし，後屈の矯正（前屈化）をはかった。5症例中3症例に妊娠が成立し，2症例が生児を得た。しかし，2症例ともハイリスク症例として高次周産期施設で入院管理を受けていた。CSSの病態は明瞭に解明されておらず，治療法のガイドラインはないが，不妊を合併している症例において，外科的治療の有効性が示されつつある。患者の年齢，不妊治療歴，妊娠後のリスクを念頭に置き，個々の治療法を選択していく必要がある。

Key words： Cesarean Scar Syndrome, secondary infertility, Hysteroscopic or Laparoscopic repair

【緒 言】

帝王切開の陥凹性癒痕に血液が貯留することにより不正出血，月経困難症，慢性的骨盤痛など様々な症状が引き起こされる。この疾患概念は，帝王切開癒痕症候群（Cesarean Scar Syndrome：CSS）として1995年にMorrisによって最初に報告された¹⁾。当初は月経

に関連する異常が注目されていたが，次第に精子侵入障害や胚の着床障害を引き起こす続発性不妊症の一原因として考えられるようになった^{2) 3)}。本邦の帝王切開数は年々増加しており，一般病院での帝王切開率は2017年25.8%と，15年前に比し約1.5倍になっている⁴⁾。この背景から，今後CSSの増加が想定される。しかし，本邦の産婦人科医にCSSの概念が定着してきたと思われるのは2013年頃からであり⁵⁾，「日本産婦人科学用語集・用語解説集」にもまだ収載されていないのが現状である。近年，日本産婦人科手術学会や日本産科婦人科内視鏡学会などでCSSの不妊という観点からの治療法，とりわけ外科的治療が重要視されてきた。今回，続発性不妊症を主訴としたCSS5症例の手術治療を経験した。結果を報告すると共に，最近のCSSに関わる学会，及び文献的知見を考察する。

【対 象】

症例は，2010年～2016年に続発性不妊症，不正出血を主訴に紹介された5症例で表1に示す。症例1は第1子を自然妊娠したが，胎児機能不全にて帝王切開

表1 帝王切開癒痕症候群の手術症例

症例	年齢	経位	残存子宮筋層の厚み	術式	術後不正出血	不妊予後	妊娠予後
1	34	後屈	3.0mm	腹腔鏡＋子宮鏡	なし	体外受精にて妊娠	稽留流産
2	35	前屈	4.5mm	子宮鏡	あり	①自然妊娠 ②体外受精2回目妊娠	①胎盤妊娠 ②36週帝王切開
3	35	後屈	2.8mm	腹腔鏡＋子宮鏡	なし	タイミング法3回，人工授精2回施行も妊娠せず	
4	39	後屈	2.0mm	腹腔鏡＋子宮鏡	なし	自然妊娠	切迫子宮破裂にて31週より入院管理となり35週帝王切開
5	38	後屈	3.5mm	腹腔鏡＋子宮鏡	あり	妊娠許可後2年で通院中断	

を受けた。その後、卵管因子にて体外受精を3回受けるも妊娠成立せず、腹腔鏡下卵巣卵管周囲癒着剥離術をはさみ、人工授精3コースを受けた。しかし、排卵期に子宮内に液体貯留しCSSを疑われ紹介となった。症例2は第1子を卵管因子適応の体外受精で妊娠し帝王切開（適応不明）を受けた。第2子希望にて体外受精の方針となったが、採卵後に子宮内に液体貯留し全胚凍結となった。その後、ホルモン補充周期での胚移植を試みるも、やはり子宮内に液体貯留を認め紹介となった。症例3は第1子を自然妊娠し、帝王切開（適応不明）を受けた。第2子希望で不妊治療（治療詳細不明）をしていたが、帝王切開癒着部に月経婁を形成、頻回のドレナージが必要な状態となり紹介となった。症例4は第1子を自然妊娠し帝王切開（適応不明）を受けた。帝王切開後は月経5日目から排卵まで不正出血を繰り返すようになった。2年半の不妊治療（治療詳細不明）後、妊娠成立せず不妊クリニックへ紹介され、そこでCSSの診断をうけ紹介となった。症例5は第1子を自然妊娠し帝王切開（適応不明）を受けた。帝王切開後は不正出血と腹痛を繰り返すようになり、婦人科受診したが原因不明とされた。その後挙児希望もあり不妊クリニックを受診しCSSの診断を受けた。手術と体外受精の選択肢を提示され手術希望にて紹介となった。全症例において、CSS癒着修復術のインフォームドコンセントを施行した。

【方 法】

病変の評価：MRIを撮像し子宮矢状断でのRMTを測定、および子宮の前後屈を評価した。症例2は子宮前屈でRMTも4.5mmと比較的厚みが保たれており、子宮鏡のみの修復手術とした。他4症例は全て子宮後屈でRMTは3.5mm以下であり、子宮鏡と腹腔鏡併用修復術とした。尚、腹腔鏡手術を施行した症例は術後3ヶ月目にMRIを撮像し、修復部の状態を確認した（図1～5）。

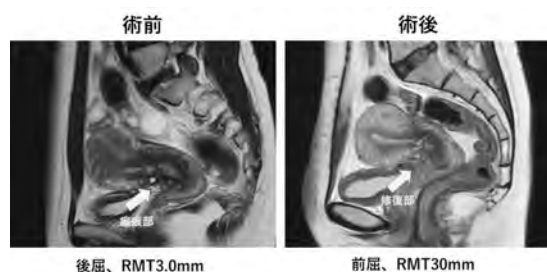


図1 症例1の術前後のMRI (T2W1, 矢状断)

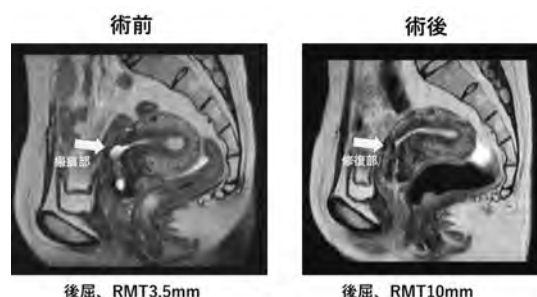


図5 症例5の術前後のMRI (T2W1, 矢状断)



図2 症例2の術前のMRI (T2W1, 矢状断)

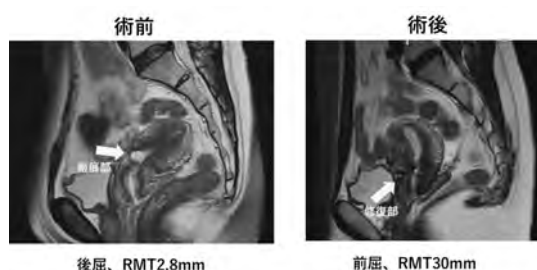


図3 症例3の術前後のMRI (T2W1, 矢状断)

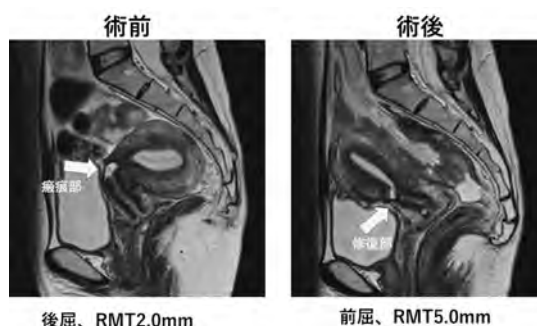


図4 症例4の術前後のMRI (T2W1, 矢状断)

手術方法：腹腔鏡下手術のトロッカー配置はダイアモンド型とした。膀胱剥離後に子宮峡部左右を露呈し、子宮血管を視認できるようにした。ここで、腹腔鏡では切除困難な子宮体部側、及び頸部側の陥凹部の瘢痕を子宮鏡で切除した(図6a)その後、腹腔鏡に戻り子宮鏡の光源、あるいは頸管に挿入したヘガールを目安に前壁瘢痕部を同定し内腔まで切開。側壁や頸部側の瘢痕化した固い組織をすべて除去した(図6b)。子宮の縫合は、1層目は通常吸収糸で結節縫合、2層目は遅延性吸収糸で連続縫合した。また、子宮後屈例ではCSS修復後も再発が多いとの報告があるため⁶⁾、基本的には両側円靱帯を非吸収糸で縫縮し前屈となるようにした(図6c)。妊娠許可は術後3ヶ月とした。

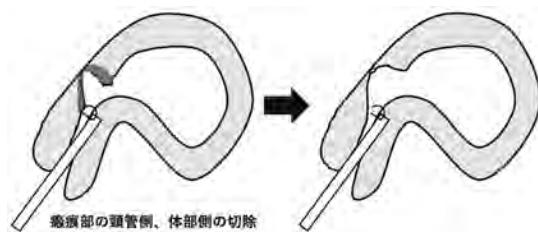


図6a 子宮鏡による操作

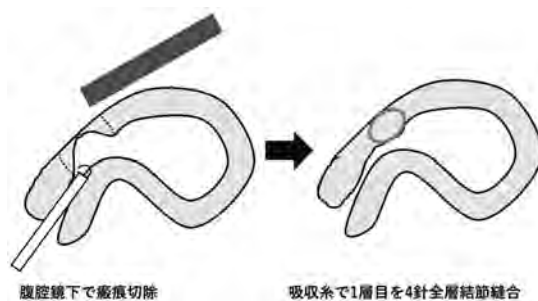


図6b 腹腔鏡による操作1

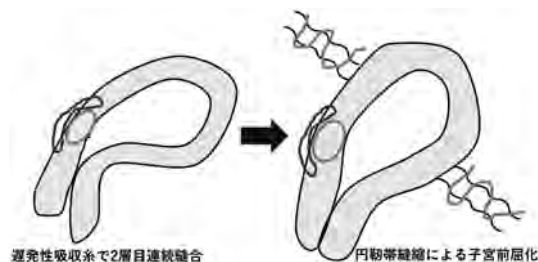


図6c 腹腔鏡による操作2

【結 果】

各症例を術後5年間観察した。排卵前の不正出血に関しては5症例中3症例で改善を認めた。妊娠予後に関しては、症例1は体外受精で妊娠成立したが稽留流産となった。症例2は2回の妊娠が成立した。1回目は自然妊娠であったが卵管妊娠となった。2回目は体外受精での妊娠であった。しかし、経過からハイリスク症例と判断され高次周産期施設へ紹介。34週から管理入院となり36週で帝王切開し生児を得た。帝王切開時、子宮筋層の菲薄化が認められた。症例3はタイミング法3回、人工授精2回施行したが妊娠に至らなかった。症例4は自然妊娠したが、31週で出血を認め切迫子宮破裂と診断され、高次周産期施設での入院管理を要し、35週で帝王切開にて生児を得た。帝王切開時、子宮筋層に5×10cmの著大な菲薄化が認められた。症例5はタイミング法までの治療希望で通院されていたが、術後2年で通院中断となった。まとめると、続発性不妊症に関しては5症例中3症例(60%)に術後妊娠を認め、2症例(40%)で挙児を得ることができた。しかし、妊娠した症例は高次周産期施設でハイリスク症例として入院管理を受けていた。

【考 察】

2014年に日本産婦人科学会生殖・内分泌委員会は、CSSと続発性不妊症の実態を把握するため調査(2014年CSS調査)を行った⁵⁾。その報告では、対象施設の8割以上でCSSが認知されていた。症状については過長月経(38%)、卵胞期不正出血(48%)、排卵期不正出血(42%)、黄体期不正出血(12%)、月経痛(30%)、月経時以外の疼痛(11%)、性交痛(2%)であり、既存のCSSに関する論文の内容と違わない。診断方法として経腔超音波が95%と最多であった。診断所見では、月経後から排卵期まで不正出血が続き、卵胞期に子宮創部陥凹と子宮内腔に血液が貯留するが、黄体期には目立たないという特徴が認められた。瘢痕部創の評価は子宮矢状断における陥凹部の長さ、深さ、RMT、水平断での陥凹部の広さがあるが、CSSに関する多くの論文で超音波又はMRIによる子宮矢状断のRMTが用いられている。

CSSの原因は解明されていないが、いくつかの仮説がある。月経血が陥凹部にトラップされるとする説^{7) 8) 9) 10)}、陥凹瘢痕部自体に形成された樹脂状血管、ポリープなどによる出血が原因という説がある^{11) 12) 13)}。後者の報告の中では、摘出した瘢痕組織の25%で深部に内膜腺を認めたとされている。更に、瘢痕部腺開口からの出血を子宮鏡でとらえた報告も出された¹⁴⁾。最近では、CSSの病態に軽重があり、また帝王切開で直接切開していない後壁にも病変を認める

症例があること¹⁵⁾から、CSSの所見は子宮体部の腺筋症と類似した病態ではないかと推測されている¹⁶⁾。この推測を裏付ける病理学的な証拠も存在し、CSSの概念を提唱したMorrisは、既往帝王切開のある51例の摘出子宮の病理所見において28%に医原性の腺筋症を認めたと記している¹⁾。

治療には、保存的治療と外科的治療がある。保存的治療としては、月経関連の症状には鎮痛剤投与、LEP (low dose estrogen progestine)、ジェノゲストなどのホルモン療法も有効である^{17) 18)}。続発性不妊症を呈するCSSに対しては、GnRH analogの使用¹⁹⁾、またはGnRH analogと貯留液吸引法の併用²⁰⁾、酸化セルロースの貼付が有効であった²¹⁾という報告も認める。手術治療に比し報告は少ないが、若年や不妊治療歴が短い症例には試す価値があると思われる。

外科的治療として開腹または経腔的修復、子宮鏡下修復、腹腔鏡下癒痕部切除修復、あるいは子宮鏡と腹腔鏡を併用する方法がある。経腔的修復と腹腔鏡下での修復を比較し、その効果は同等であったという報告もあるが²²⁾、日本ではごく限られた施設でしか経腔的修復は行われていない。術式の選択に決まりはないが、RMTと子宮の前後屈を考慮したチャートが提唱されており¹³⁾、自験例もこのチャート(図7)に従い外科的治療を試みた。

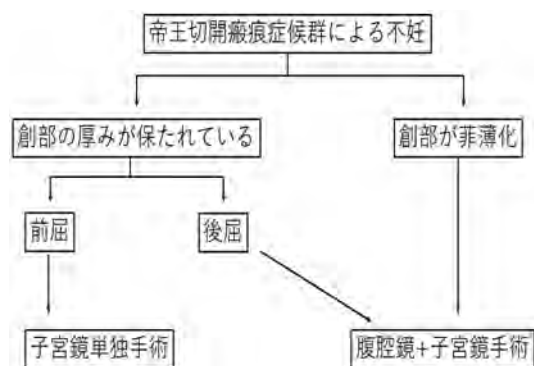


図7 帝王切開癒痕症候群の不妊に対する手術選択方針

子宮鏡手術は腹腔鏡手術に比し侵襲が低いメリットがあり、海外では子宮鏡単独修復術が多く報告されている。妊娠率は25~100%と幅がある²³⁾。子宮鏡の手法は、癒痕部の陥凹部とその頭尾側を削り取るものである²⁴⁾。陥凹部をなだらかにし月経血の排出を促すとする意見もあるが²⁵⁾、癒痕部に炎症反応が認められること²⁶⁾、CSSが腺筋症に類似した病態で、病変の本体は筋層内の内膜腺と考えれば、必要に応じて癒痕陥凹部の切除、あるいは凝固が必要になってくる。本来の帝王切開創部ではない後壁に病変が存在する場

合、または疑わしい場合は後壁切除が薦められている¹⁶⁾。これらの見極めには、術前の子宮鏡が重要で、陥凹部の樹枝状血管の有無や後壁の観察がポイントである²⁷⁾。自験例の症例2と5は修復術後も不正出血が持続していた。この頃はまだ、後壁にも病変を認めるCSSがあることがわかっていなかった。そのため、術前に後壁の評価を行っておらず、後壁に病変が残存していた可能性が示唆される。子宮鏡下での陥凹周辺筋層の切除や病巣表面の焼灼だけでも施術後RMTが有意に増加した報告もあり、子宮鏡単独の有効性も示唆されている²⁸⁾。

腹腔鏡下手術は、癒痕部を切除し再縫合する術式である。本邦では、腹腔鏡単独、あるいは子宮鏡と腹腔鏡併用修復術の報告が多い。利点は、癒痕部を広く切除でき、再縫合することにより創部を厚く戻せる点にある。ただ切除に関する問題点として、病巣が正常筋層と明確に分かれていないため、切除範囲の判断が困難であることがあげられる。過剰な切除は次回妊娠時の子宮破裂、頸管短縮による無力症、子宮内腔狭窄に繋がる可能性があり注意を要する²⁹⁾。

子宮鏡手術と腹腔鏡手術のどちらを選ぶべきかの明らかな判断基準はない。子宮穿孔などのリスクを考慮しRMT2.5mm未満を腹腔鏡の適応とする見解もある^{13) 30)}。2014年CSS調査では、開腹または腹腔鏡手術が行われたCSS症例の平均RMTは3mmであった³¹⁾。また、いくつかの論文ではRMT3mmを子宮鏡か腹腔鏡かの判断基準としている^{32) 33) 34)}。以上を踏まえるとRMT2.5~3mm辺りを子宮鏡か腹腔鏡かの判断基準とするのが妥当であろう。

続発性不妊症合併のCSSに対する治療別妊娠率については、人工授精や体外受精の一般不妊治療では33%、貯留液吸引洗浄やサージセル®を陥凹部に貼付する保存的治療では50%、手術療法では60~65%と手術療法の妊娠率が高くなっている^{31) 35)}。昨今の内視鏡手術の普及に加え、今後不妊治療に保険が適応とされた場合、CSSに対する手術の需要の増加が想定される。文献的には外科的治療を施したCSSの術中の子宮穿孔、術後妊娠経過における子宮破裂の報告はない³⁶⁾。しかし、自験例で報告したように、高次周産期施設での管理が必要となる症例もあることを念頭に置かなければならない。

CSSを減らすための努力として、帝王切開の回避と子宮筋層縫合時の手技的工夫が挙げられる。しかし、女性の晩婚化や少子化で帝王切開数は年々増加しており、帝王切開の抑制は難しいと想定される。緊急帝王切開が選択的帝王切開より癒痕形成のリスクが高いという報告があり³⁷⁾、緊急の場合でも子宮筋層縫合を確実に行う必要性が示唆されている。子宮筋層縫合時の

CSS回避の工夫として、1層目は結紮縫合にし、2層目縫合では1層目に牽引力がかからないようするAlbert-Lembert法の応用や、Gambie縫合の応用などが報告されている^{38) 39)}。しかし、CSSと縫合糸の種類や縫合法との関連性はまだ明らかにされていない。

【結 語】

晩婚化、少子化に伴う帝王切開率の増加により、今後もCSSの頻度は高まっていくと予想される。しかし、続発性不妊症合併のCSSに対しては、不妊治療や内視鏡手術の進歩により治療法の選択肢は増えている。CSSの概念認知は広がりつつあるが、更にCSS予防の意識が高まると共に、CSS患者の背景を踏まえた治療選択が行われることが望まれる。

本論文における利益相反：なし

【参考文献】

- 1) Morris H : Surgical pathology of the lower uterine segment caesarean section scar : is the scar a source of clinical symptoms? *Int J Gynecol Pathol.* 14 : 16-20, 1995
- 2) Fabres C, et al : The Cesarean Delivery Scar Pouch. *J Ultrasound Med.* 22 : 695-700, 2003
- 3) AJMW Vervoort, et al : Why do niches develop in Caesarean uterus scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. *Hum Reprod.* 30 (12) : 2695-2702, 2015
- 4) 平成29年(2017)医療施設(静態、動態)調査・病院報告の概要：厚生労働省政府統計。 <https://www.mhlw.go.jp/tpikei/saikin/hw/iryosd/17/dl/09gaikyo29.pdf>
- 5) 日本産婦人科学会雑誌67巻6号1493-1495
- 6) Wang C, et al : Challenges in the transvaginal management of abdominal uterine bleeding secondary to cesarean section scar defect. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 154 : 218-222, 2011
- 7) Thurmond AS et al : Cesarean section scar as a cause of abnormal vaginal bleeding : diagnosis by sonohysterography. *J Ultrasound Med.* 18 (1) : 13-16, 1999
- 8) Fabres C, et al : The cesarean delivery scar pouch : clinical implications and diagnosis correlation between transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Ultrasound Med.* 22 : 695-700, 2003
- 9) Marotta ML et al : Laparoscopic repair of post-cesarean section uterine scar defects diagnosed in non-pregnant women. *L Minim Invasive Gynecol.* 20 (3) : 386-391, 2013
- 10) Moran S, et al : Clinical Success Rate of Extensive Hysteroscopic Cesarean Scar Defect Excision and Correlation to Histologic Finding. *J Minim Invasive Gynecol.* 27 (1) : 129-134, 2020
- 11) Fabres C, et al : Surgical treatment and follow-up of women with intermenstrual bleeding due to cesarean section scar defect. *J Minim Invasive Gynecol.* 12 : 25-28, 2005
- 12) Feng YL, et al : Hysteroscopic treatment of postcesarean scar defect. *J Minim Invasive Gynecol.* 19 : 498-502, 2012
- 13) Tanimura S, et al : New diagnosis criteria and operative strategy for cesarean scar syndrome : Endoscopic repair for secondary infertility caused by cesarean scar defect. *J Obstet Gynecol Res.* 41 (9) : 1363-1369, 2015
- 14) Tanimura S et al : Hemorrhage from a Cesarean scar is a cause of Cesarean scar syndrome. *J Minim Invasive Gynecol.* 24 (3) : 340-341, 2017
- 15) 谷村 悟ら：子宮後壁に責任病変を有した帝王切開癒痕症候群。 *日生殖医学誌.* 59 : 301, 2014
- 16) 谷村 悟, 船本 寛：帝王切開癒痕部症候群に対する治療法－腺筋症類似疾患として考える。 *産婦人科の実践.* 66 (2) : 145-152, 2017
- 17) Setubal A, et al : Treatment for Uterine Isthmocele. A Pouchlike Defect at the Site of a Cesarean Section Scar. *J Minim Invasive Gynecol.* 25 : 38-46, 2018
- 18) 谷村 悟ほか：帝王切開癒痕症候群の月経異常に対する保存的対応 LEP/OC・ジェノゲストの使用経験。 *産婦人科の実践.* 65 (79) : 853-856, 2016
- 19) Ali SG, et al : Non-Invasive Isthmocele Treatment : A New Therapeutic Option During Assisted Reproductive Technology Cycles? *J Clin Med Res.* 12 (5) : 307-314, 2020
- 20) 佐藤 修：子宮帝王切開癒痕部に貯留する分泌物に対し、胚移植前にGn-RHの長期投与と分泌物の反復吸引・洗浄を行い着床した2症例。 *日生殖医学誌.* 57 : 411, 2012
- 21) 桑波田暁子：帝王切開術後の続発性不妊症の新しい病態と治療。 *日本受精着床学会雑誌.* 29 (1) : 195-198, 2012
- 22) Ying Zhang : A comparative Study of Transvaginal Repair and Laparoscopic Repair in the Management of Patients With Previous Cesarean Scar Defect. *J Minim Invasive Gynecol.* 23 (4) : 535-41, 2016
- 23) Bdour HAM, et al : Hysteroscopy in Treatment of

- Myometrial Scar Defect (Diverticulum) Following Cesarean Section Delivery : A systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 12 (11) : e11317.DOI 10.7759/cureus.11317
- 24) 谷村 悟ほか：帝王切開瘢痕部症候群に対する子宮鏡下手術後妊娠症例の経験－帝王切開が原因となった続発性不妊症の治療－. 産婦の実際. 60 : 509–513, 2011
- 25) Shapira M, et al : Clinical Success Rate of Extensive Hysteroscopic Cesarean Scar Defect Excision and Correlation to Histologic Findings. *J Minim Invasive Gynecol*. 27 (1) : 129–134, 2020
- 26) Florio P, et al : Hysteroscopic treatment of the cesarean-induced isthmocele in restoring infertility. *Curr Opin Obst Gynecol*, 24 : 180–186, 2012
- 27) 第43回日本産婦人科手術学会の教育講演, 第60回日本産科婦人科内視鏡学会ワークショップより
- 28) Shunichiro T, et al : Impact of hysteroscopic surgery for isthmocele associated with cesarean scar syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 44 : 43–48, 2018
- 29) 谷村 悟ほか：帝王切開瘢痕症候群の続発性不妊症に対す修復術後妊娠転帰. 日周産期・新生児医学会誌. 51 : 672, 2015
- 30) Salvatore GV, et al : From hysteroscopy to laparoendoscopic surgery : what is the best surgical approach for symptomatic isthmocele? A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecol and Obstet*. 301 : 33–52, 2020
- 31) Shunichiro T, et al : Management of secondary infertility following cesarean section : Report from the Subcommittee of the Reproductive Endocrinology Committee of the Japan society of Obstetrics and Gynecology. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 41 (9) : 1305–12, 2015
- 32) ADS Spiezo, et al: Hysteroscopic Isthmoplasty : Step-by-Step Technique. *J Minim Invasive Gynecol*. 25 : 33–339, 2018
- 33) Kirsty B, et al : Hysteroscopic and Laparoscopic management of caesarean scar (niche) defects in symptomatic patients. *J Obstet Gynecol*. 38 (5) : 730, 2018
- 34) Olivier D, et al : Cesarean scar defect : management of an iatrogenic pathology whose prevalence has dramatically increased. *Fertil Steril*. 113 (4) : 704–716, 2020
- 35) 谷村 悟：帝王切開瘢痕症候群－手術法の選択と再発例への対応. 産科と婦人科, 11, 1387–93, 2019
- 36) Shunichiro T, et al : Pregnancy outcomes after hysteroscopic surgery in women with cesarean scar syndrome. *Plos One*. 15 (12) : 2020
- 37) Erik D, et al : Association between deficient cesarean delivery scar and cesarean scar syndrome : *J Clin Ultrasound*. 48 : 538–543, 2020
- 38) 第43回日本産婦人科手術学会 教育講演
- 39) 青山美利香ほか：帝王切開瘢痕症候群予防を目的とした帝王切開子宮創部縫合法の検討 子宮創部をGambee縫合した1例. 東京産科婦人科学会会誌. 69 (3) : 570–574, 2020

当科で経験した膣・子宮腔部尖圭コンジローマの2例 —妊娠合併コンジローマの管理・治療法について—

村上総合病院 産婦人科
藤巻 尚・霜鳥 真
新潟市民病院 産婦人科
菅井 駿也

【概 要】

妊娠中に尖圭コンジローマが認められた場合は、HPVの経産道感染により乳幼児や小児に再発性気道乳頭腫症（recurrent respiratory papillomatosis：RRP）を発症させるリスクがあることから、経膣分娩前に可能な限り腔内病変を除去することが望ましいとされる¹⁾。一方で、妊娠中のコンジローマは妊娠経過中あるいは産褥に自然消退する例も知られており、妊娠中の管理について定まった方針は存在しない。今回我々は、妊娠中に診断され興味深い異なる転帰をとった膣・子宮腔部の尖圭コンジローマ2例を経験したため報告する。

1例目は、妊娠6週の初診時に子宮腔部のコンジローマと診断し、妊娠16週時、腰椎麻酔下に切除術を施行し、現在コンジローマの再発なく妊娠継続中である。

2例目は、妊娠22週での当科初診時には異常を認めなかったものの、妊娠29週時に子宮腔部にコンジローマが確認された。RPP予防のため妊娠35週時に切除予定としたが、手術直前に本人希望により切除を中止し、そのまま39週で経膣分娩となった。その後、コンジローマは変化を認めず経過し、産後59日目の診察の際も同様であったが、産後72日目の診察の際にコンジローマは肉眼的に消失していた。

妊娠中のコンジローマ管理の最大の目的は児のRPP発症予防だが、コンジローマに対する介入や分娩様式について定まった方針はなく、個々の症例での病変の程度や経過を見ながら判断する必要があると思われる。

Key words： Condyloma acuminatum, recurrent respiratory papillomatosis：RRP

【緒 言】

妊娠中の尖圭コンジローマは、経産道的な児へのHPV感染を引き起こすことがあり、乳幼児や小児に再発性気道乳頭腫症（recurrent respiratory

papillomatosis：RRP）の発症リスクがある。RPPを発症した場合は多くが再発性・難治性であり、気道圧迫～閉塞により呼吸不全を来たしうるある重篤な病態であることから、その予防のため経膣分娩前に可能な限り腔内病変を除去することが望ましいとされる。しかし一方で、コンジローマが妊娠中あるいは産褥に自然消退する例も知られており、妊娠中の管理方法について定まった方針は存在しないのが現状である。今回経験した、異なる転帰を取った妊娠中の膣・子宮腔部尖圭コンジローマの2例を報告し、管理・治療方針について考察する。

【症 例】

症例1；

既往症・合併症のない、25歳、2妊1産（自然流産1回）の女性。妊娠6週4日の当科初診時、子宮腔部の6時から9時にかけて尖圭コンジローマを認めた（図1）。妊娠10週4日での子宮頸部細胞診はNILMであった。

経産道感染とそれに伴う出生児の再発性喉頭乳頭腫の発症予防、分娩までの尖圭コンジローマの増大の可能性を考慮し、外科的切除を行う方針とした。

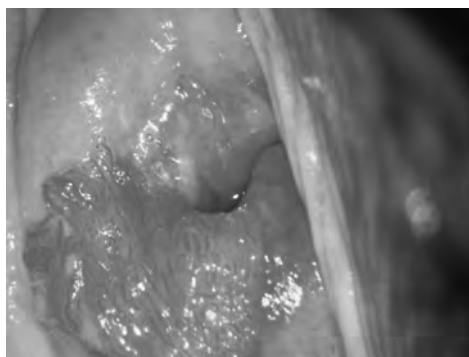


図1

妊娠16週2日、腰椎麻酔下にコンジローマ切除術を施行した。術前(図2)と術直後(図3)の子宮腔部の肉眼所見を示す。病理診断はcondyloma acuminatumであった。術後経過は順調で手術翌日に退院し、以後、外来で妊婦健診および経過観察を継続しているが、妊娠33週2日での外来受診時、再発等の所見を認めていない。

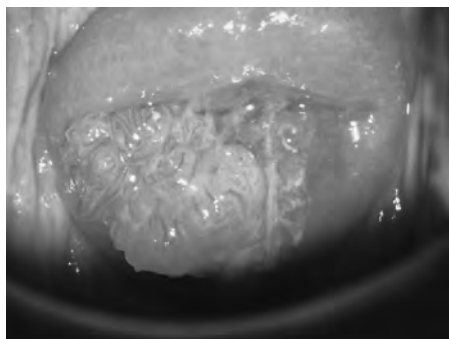


図2



図4

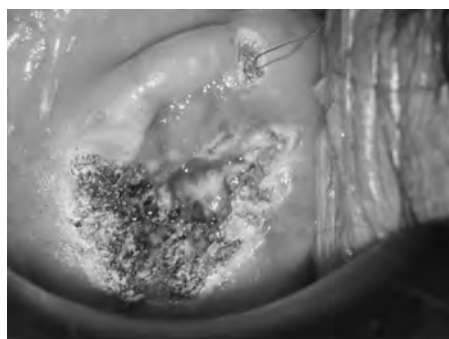


図3

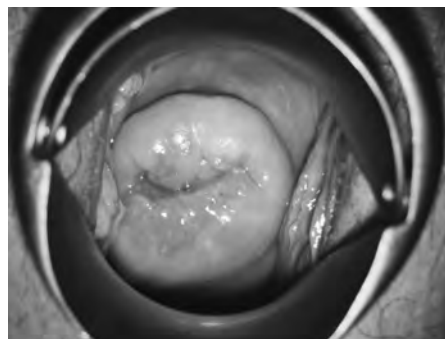


図5

症例2:

既往症・合併症のない、20歳、1妊0産の女性。前医での子宮頸部細胞診でLSILを指摘されていた。妊娠22週0日、帰省分娩のため当科を初診したが、初診時子宮頸部に明らかな尖圭コンジローマは認めなかった。なお、子宮頸部組織診(8時)でCIN-1/LSILであり、これについては経過観察とした。妊娠29週6日の受診時、子宮腔部の12時と9時に尖圭コンジローマを認めた(図4)。この時の子宮頸部細胞診もLSILであった。妊娠35週5日、コンジローマ部より生検を実施し、病理診断はcondyloma acuminatumであった。1例目と同様に、経産道感染とそれに伴う出生児の再発性気道乳頭腫症の発症予防と分娩までの尖圭コンジローマの増大の可能性とを考慮し、妊娠35週で

外科的に切除する方針とした。手術直前になり切除を拒否したため、そのまま待機し妊娠39週5日で女兒3,060gを正常経腔分娩したが、分娩前後でコンジローマ病変の変化は見られなかった。産後59日目もコンジローマの所見に変化は見られなかったが、産後72日目の受診時には、肉眼的にコンジローマ病変は消失していた(図5)。

【考 察】

尖圭コンジローマは、ヒト乳頭腫ウイルス(human papilloma virus: HPV)感染症で、殆どが性交あるいはその類似行為で感染し、HPVの遺伝子型は6型あるいは11型による²⁾。感染後、視診で病変が観察できるまでに3週~8か月(平均2.8か月)を要し、感染機会を特定できないことも多いとされている³⁾。また、子宮頸部はHPVの標的臓器であり、外陰部の尖圭コンジローマの約40%は子宮頸部にも病変を合併するとされており、今回の症例2もそれに準じていると考える。尖圭コンジローマの診断は臨床所見から比較的容易に可能ではあるが、他の腫瘍性病変との鑑別が難しい場合などには病変の細胞・組織学的診断やHPV-DNA検査を行う場合もある。

妊娠中に尖圭コンジローマを合併した場合、経産道的な児へのHPV感染により、乳幼児や小児に再発性気道乳頭腫症（recurrent respiratory papillomatosis：RRP）の発症リスクがある。その頻度について、Workowskiらは¹⁰⁾、児のRRP罹患リスクを1～3%と、Shahらは¹¹⁾0.7%と報告している。RRPは、頻度は高くはないものの発症した場合その多くが再発性・難治性で、気道圧迫～閉塞により呼吸不全を来たしうる重篤な病態であり、妊娠中のコンジローマの管理の目的は児のRRP発症予防、すなわち児へのHPV経産道感染の予防である。

妊娠中の尖圭コンジローマは、一般的に妊娠経過に伴って増大する傾向にあり、これは細胞性免疫によるnatural killer (NK) cellの活性低下⁴⁾とsuppressor T cellの低下という細胞障害性免疫の反応低下^{5) 6)}が関係するとされている。山本らは⁷⁾、妊娠中期に発症し、無治療で経過観察したところ、病変が腔内全

のみならず子宮頸部に及び、帝王切開術を施行、手術後4週間後に縮小した病変を電気焼灼した症例を報告している。

一方で、妊娠中に見られた尖圭コンジローマが妊娠中、あるいは分娩後に自然消滅する例も報告されている。Wilsonら⁸⁾は、妊娠中に外尿道口～肛門まで広がったコンジローマ病変が産褥6週で劇的に縮小した症例を報告している。また、Foosterらは⁹⁾、妊娠7カ月に大陰唇・小陰唇全体を占めた巨大なコンジローマが産褥14週に消失した症例を報告しており、Wilsonらは⁸⁾、『コンジローマは分娩後に縮小するので、妊娠中に危険をおかしてまで外科的な治療をすべきではない』との立場を取っている。

これまでに報告されている妊娠中の尖圭コンジローマ症例の概要を表1にまとめた¹²⁾。尖圭コンジローマの治療法は、従来の電気メス切除焼灼法以外に、レーザー治療、凍結療法、イミキモドクリーム、光線力学

表1 妊娠中の尖圭コンジローマ症例の概要

著者、出版年	治療内容	症例数	治療時期 (trimester)	転帰	
				再発	合併症
Malfetano ら (1981)	レーザー療法	1	3	0	なし
Ferenczy ら (1983)	レーザー療法	3	-	0	なし
Ferenczy ら (1984)	レーザー療法	43	1~3	6 (14%)	なし
Schwartzs ら (1988)	レーザー療法	32	1~3	3 (9.4%)	1例：治療4時間後に 前期破水
Hankins ら (1989)	レーザー療法	9	2, 3	2 (22%)	1例：治療8時間後に 絨毛膜羊膜炎
Adelson ら (1990)	レーザー療法	16	2, 3	0	なし
Arena ら (2001)	レーザー療法	115	2, 3	9 (7.8%)	なし
Widschwendter ら (2019)	レーザー療法	91	1~3	15 (17%)	なし
Bergman ら (1984)	凍結療法	34	2, 3	0	なし
Matsunaga ら (1987)	凍結療法	51	2, 3	0	なし
Bergman ら (1987)	凍結療法	28	2, 3	0	なし
Odeibat ら (2007)	凍結療法	53	1~3	0	なし
Audisio ら (2008)	イミキモド クリーム	17	2, 3	-	1例：子宮収縮を認 め継続不可
Yang ら (2019)	光線力学的治療	16	-	1 (6.3%)	なし

的治療 (photodynamic therapy:PDT) 等がある。文献的にはレーザー治療の報告例が最も多く、その実施方法については、外来でも可能とするものから、全身または腰椎麻酔下での入院治療とするものまで幅が広い。3rd trimesterでレーザー治療をした場合、分娩時の再発率は0-22%と報告されている¹³⁻²⁰⁾。Ferenczyは¹⁴⁾、1st trimesterで治療した場合の再発率は33%と高いが、2nd trimesterでは17%に低下し、3rd trimesterでは再発は無かったとしており、Widschwendner²⁰⁾も同様の報告をしている。レーザー治療の利点は原則的に1回の治療で終了できることであり²⁰⁾、病変が広範囲であっても治療可能であることが多い²¹⁾とされている。また、Malfetanoは¹³⁾、メスや鉗を使用した切除法と比較してレーザー治療は出血・痛み・瘢痕形成の観点からより効果的であると報告している。

凍結療法は、液体窒素を用いて感染した組織を病変部とその周囲1-2mmの正常組織を最大2分以内で凍結する治療法である。1-2週間の間隔をあけて、病変が消失するまで治療を続ける^{22) 23)}。3rd trimesterで凍結療法を行った文献によると²²⁻²⁵⁾、1-2回の治療での治癒割合は72%、3回以上を要した割合は28%で、いずれも分娩時に再発は認められなかったとしている。凍結療法の利点は、麻酔下で行う必要が無く、外来治療が可能なことである。

イミキモドクリームは、マクロファージを誘導し、サイトカインを分泌することから抗ウイルス作用が発揮される。Audisioは²⁶⁾、17例に1-8週間使用し、うち13例で病変が消失したと報告している。レーザー治療および凍結療法と比較して安易に治療が可能である一方、外陰部には使用できるが子宮頸部や陰粘膜には使用できないという欠点もある。また、日本では、妊婦のイミキモド使用については有益性投与の扱いになっている。

光線力学的治療 (photodynamic therapy:PDT) は、主要組織に集積性のある光感受性物質を投与後、組織にレーザー光を照射して光化学反応を引き起こし、細胞を変性・壊死させる。Yang²⁷⁾は16例にPDTを行い、15例に効果あり、3か月の経過観察中1例の再発を認めたと報告しているが、PDTの妊婦に対する安全性が確立されているとは言えず、さらなる評価が望まれている。

妊娠中のコンジローマに対する治療の目的は、診断がなされた時点から、妊娠中の病変の増大、RRPの発症リスクと産褥後の病変の縮小、消失を総合的に判断して、分娩時に児へのHPV感染を起こさないよう、分娩の時点で病変を縮小・消失した状態にすることである。実際には、レーザー治療と凍結療法を第一選択

候補とし、各治療の長所と短所を考慮した、必要に応じて組み合わせた治療を行う必要があると考える。

【結 語】

今回、妊娠中に発見された子宮腔部・腔壁の尖圭コンジローマを2例経験した。症例1に対しては妊娠中に切除を行なったが、一方で今回の症例2のように、産褥後に尖圭コンジローマが縮小または消失した症例も報告されている。

妊娠中の腔内や子宮頸部コンジローマに対しては、基本的にはレーザー治療や凍結療法等による治療を行い、分娩時に産道のHPVウイルス量の減量を図ることが望ましいが、自然消退する可能性も念頭において慎重に管理すべきと思われる。また、その後出生児に喉頭乳頭腫が発生しているかのフォローアップが必要となる。

【参考文献】

- 1) 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2017: 10-13
- 2) Drak, L. A., et al.: Guidelines of care for warts: Human papillomavirus. J. Am. Acad. Dermatol., 32: 98-103, 1995.
- 3) 日性感染症会誌 Vol. 19, No.1 Suppl. 2008: 67-70
- 4) Kalland T et al.: Cancer Res 41: 5134, 1981
- 5) Strelkauskas AJ et al.: Nature 258: 33, 1975
- 6) Fuchs T et al.: J Reprod Immunol 4: 185, 1982
- 7) 山本裕之ら: 妊娠に合併したコンジローマと経時的変遷. 産科と婦人科・1990年・1号: 151-155
- 8) Wilson J: Aust NZJ Obstet Gynaecol 13: 121, 1973
- 9) Fooster W et al.: Am J Obstet Gynecol 48: 266, 1944
- 10) Workowski KA, Bolan GA: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted disease treatment guidelines. 2015. MMWR REcomm Rep2015: 64: 86-90 PMID: 26042815 (Guideline)
- 11) Shah KV, Stern WF, Shah FK, Bishai D, Kashima HK: Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. Pediatr Infect Dis J 1988: 17: 372-376 PMID: 9613648 (Ⅲ)
- 12) Sugai S, Nishijima K, Enomoto T. Management of Condyloma Acuminata in Pregnancy: A Review. Sex Transm Dis, 48 (6): 403-409, 2021
- 13) Malfetano JH, Martin AC, Malfetano Jr JH. Laser treatment of condylomata acuminata in pregnancy. J Reprod Med 1981; 26: 574-576.

- 14) Ferenczy A. Using the laser to treat vulvar condyloma acuminata and intraepidermal neoplasia. *Can Med Assoc J* 1983 ; 128 : 135–137.
- 15) Ferenczy A. Treating genital condyloma during pregnancy with the carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol* 1984 ; 148 : 9–12.
- 16) Schwartz DB, Greenberg MD, Daoud Y, Reid R. Genital condylomas in pregnancy: use of trichloroacetic acid and laser therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1988 ; 158 : 1407–1416.
- 17) Hankins GD, Hammond TL, Snyder RR, Gilstrap 3rd LC. Use of laser vaporization for management of extensive genital tract condyloma acuminata during pregnancy. *J Infect Dis* 1989 ; 159 : 1001–1002.
- 18) Adelson MD, Semo R, Bagdish MS, Osborne NG. Laser vaporization of genital condyloma in pregnancy. *J Gynecol Surg* 1990 ; 6 : 257–262.
- 19) Arena S, Marconi M, Frega A, Villani C. Pregnancy and Condyloma. Evaluation about therapeutic effectiveness of laser CO2 on 115 pregnant women. *Minerva Ginecol* 2001 ; 53 : 389–396.
- 20) Widschwendter A, Bottcher B, Riedl D, Coban S, Mutz-Dehbalie I, Matteucci Gothe R, et al. Recurrence of genitals warts in pre-HPV vaccine era after laser treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2019 ; 300 : 661–668.
- 21) Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. External genital warts : diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : S210–224.
- 22) Bergman A, Bhatia NN, Broen EM. Cryotherapy for treatment of genital condyloma during pregnancy. *J Reprod Med* 1984 ; 29 : 432–435/
- 23) Matsunaga J, Bergman A, Bhatia NN. Genital condyloma acuminata in pregnancy : effectiveness, safety and pregnancy outcome following cryotherapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987 ; 94 : 168–172.
- 24) Bergman A, Matsunaga J, Bhatia NN. Cervical cryotherapy for condyloma acuminata during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987 ; 69 : 47–50.
- 25) Odeibat H, Obaidat N, Awamleh A, Zboone A, Khalifeh F. Cryotherapy for the management of genital warts in pregnancy: a five-year observational study. *JRMS* 2007 ; 14 : 26–30.
- 26) Terashita Audisio, Francisco Crespo Roca, Claudio Piatti. Topical imiquimod therapy for external anogenital warts in pregnant women. *Internal Journal of Gynecology and Obstetrics* 2008 ; 100 : 275–276
- 27) Yugang Yang, Yunjie Zhang, Xinbiao Guo, Hui Lin. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2019 ; 25 : 63–65

研 究

胚移植および子宮内授精後の安静の必要性

済生会新潟病院 産婦人科

廣川眞由子・長谷川 功・山田 京子・芹川 武大・
藤田 和之・吉谷 徳夫

【概 要】

胚移植（新鮮及び凍結）、子宮内授精（AIH）後の安静の必要性について検討した。2016年1月から2017年6月の18ヵ月では前者で施行後30分に、後者で施行後5分の安静を行い、2017年7月から2018年12月の18ヵ月では両者とも施行後すぐに歩行、帰宅とした。新鮮胚移植では安静あり（N = 176）での妊娠率が22.2%，流産を除いた継続妊娠率が15.3%であったのに対し、安静なし（N = 185）ではそれぞれ24.9%，16.8%と差を認めなかった。同様に凍結胚移植では安静あり（N = 560）で49.1%，36.3%，安静なし（N = 575）で47.5%，33.9%，AIHでは安静あり（N = 1,077）で8.6%，7.2%，安静なし（N = 910）で8.4%，7.0%といずれも差を認めなかった。文献的考察からも胚移植後の安静は不要である公算が大きい¹が、AIHに関しては、10分～15分の安静の効果を認める報告もあり、もう少し長い安静時間の有効性について検討を要すると思われた。胚移植後の安静が妊娠率の向上につながらない理由として、前屈子宮では立位の方が子宮の水平性が保たれること、子宮に注入される培養液がごく少量であること、安静が患者側のストレスになることなどが考えられた。特に胚移植の安静時間の撤廃は患者側のプライバシー確保やストレス回避、医療者側の業務効率の向上など双方にとって副次的なメリットもあると思われた。

Key words : embryo transfer, AIH, bed rest

【緒 言】

不妊症治療において胚移植や子宮内授精（AIH）のあとに安静を保つことは、重力など物理的な作用や予期せぬ子宮収縮を最小限にし、注入した胚や精子が子宮内に留まりやすくなるというのは自然な発想であり、永年前者では30～60分¹⁾、後者では5～30分²⁾の安静がとられてきた。しかし客観的に胚移植後の安

静の必要性を論じた研究は少なく³⁾、半ば慣例的に行われてきた。

近年、胚移植後の安静が不要であるという報告が散見されるようになり^{4) 5)}、最近の総説^{6) 7)}でも指摘されている。しかし上記の研究は症例数160例ないし240例と必ずしも十分とはいえず、胚移植の成績に影響を与える因子は多数あることから⁸⁾、多数例での解析が必要になる。今回当科において胚移植後の安静を暫定的に撤廃し、妊娠成績に与える影響を検討した。また同時期のAIHについても同様に検討した。

【対象および方法】

2016年1月から2018年12月の3年間の当院における胚移植（新鮮または凍結）および、AIHを対象とした。新鮮胚移植は採卵後3日目に6～8細胞期胚を原則1個移植し、凍結胚移植は自然周期またはHRT周期で排卵日またはプロゲステロン開始日をDay 0としてDay 5に胚盤胞を1個移植した。ともに培養液量は20 μ l以下で行った。AIHはアイソレート2層法で遠心分離した精子を200 μ lの培養液とともに子宮腔内に注入した。2016年1月から2017年6月までは、胚移植後30分骨盤高位の状態ですべて安静とし、AIHでは施行後5分間診察台で安静とした。2017年7月から2018年12月までは、胚移植、AIHともに施行後直ちに歩行を許可し帰宅とした。

平均値の差の検定はstudent t検定を用い、妊娠率に関しては χ^2 検定を用いた。いずれもp-value 0.05以下を有意差ありと評価した。なお、妊娠率は胎嚢が確認された例、継続妊娠率は妊娠12週に至った例を全施行例で除した値とした。

【成 績】

新鮮胚移植、凍結胚移植、AIHそれぞれについて、安静ありと安静なしの平均年齢、施行回数を表1に示す。各手技において年齢に有意差は認めないが、凍結

表1 胚移植、AIHにおける、安静ありと安静なしの背景の比較

	新鮮胚移植			凍結胚移植			AIH		
	例数	年齢	施行回数	例数	年齢	施行回数	例数	年齢	施行回数
安静あり	176	38.6 $\pm$ 3.6	2.1 $\pm$ 1.4	560	37.2 $\pm$ 4.0	1.6 $\pm$ 0.8*	1077	34.5 $\pm$ 4.5	2.8 $\pm$ 1.9*
安静なし	185	38.5 $\pm$ 3.7	2.3 $\pm$ 1.7	575	37.3 $\pm$ 4.2	2.0 $\pm$ 1.3*	910	34.6 $\pm$ 4.7	3.1 $\pm$ 2.3*
計	361	38.5 $\pm$ 3.7	2.2 $\pm$ 1.6	1135	37.2 $\pm$ 4.1	1.8 $\pm$ 1.1	1987	34.5 $\pm$ 4.6	2.8 $\pm$ 2.0

* p < 0.01

胚移植とAIHでの施行回数が安静あり群で有意に多かった。また各手技での安静ありと安静なしの妊娠率、継続妊娠率を表2に示した。いずれの手技においても安静あり安静なしとで、妊娠率、継続妊娠率に有意差を認めなかった。凍結胚移植で安静なしの妊娠率が低い傾向があったが、胚盤胞4AA, 4AB, 4BAの良好胚を移植した周期（安静あり：306周期、安静なし：292周期）で比較すると、妊娠率は安静ありで56.54%，なしで59.25%（p-value : 0.509），継続妊娠率はそれぞれ42.81%，43.15%（p-value : 0.934）と差を認めなかった。

【考 察】

産婦人科診療においては、古くから切迫流早産、子宮内胎児発育制限などで安静が治療として行われてきた⁹⁾。こうした流れや患者側のニーズもあり、胚移植後に30～60分に安静をとることが一般的に行われてきた¹⁾。今回の検討で、新鮮胚移植でも凍結胚移植でも施行後30分間の安静をとってもとらなくても妊娠成績は変わらないことが示唆され、これまでの報告^{4) 5)}と一致していた。胚移植での妊娠率は胚のグレードの良否に大きく左右されるため、良好胚の移植周期での検討を追加したが、安静なしでの妊娠率の低下は認めなかった。著者らの知る限りでは、胚移植後の安静で妊娠率が向上したという報告はなく、こうしたデータがあればより報告が行われやすいことを考えても、安静に効果がない可能性は極めて高いものと考えられる。

胚移植後に安静をとらなくても妊娠率が低下しない理由として以下が考えられる。まず患者の多くを占める前屈子宮のケースでは、仰臥位になることで子宮腔はむしろ垂直に近くなるが、起立した状態であると水平位が保たれ重力の影響を受けにくいことが考えられ

る⁵⁾。後屈子宮の場合でも、起立によるデメリットは少ないものと思われる。次に、胚移植では子宮内に注入する培養液の量は20μl以下と極少量であり注入後すぐに子宮内膜やその表層に存在する粘液に付着するためと考えられる。実際Lambersら¹⁰⁾は胚移植後の超音波断層法での観察にて、15分の安静をした群とすぐ歩き回った群でair bubbleの位置に有意な変化がなかったことを報告している。3つ目に、安静が患者のストレスや不安を招く可能性が指摘されている⁷⁾。

一方30分の安静では不十分ではないかとの可能性もあるが、Bottaら¹¹⁾が胚移植後の20分の安静と24時間の安静で妊娠率に差がないことを報告しており、否定できるものと思われる。

今回の検討はrandomizeされたものではなく、いわゆるhistorical studyである。しかし研究期間中に大きなプロトコール変更やスタッフ交代などはなく、安静の有無以外の条件はほぼ同じである。両群の実施期間もともに18ヵ月と同じであり、症例数もほぼ同数かつ全体の症例数も十分と思われる。以上より、胚移植後に30分の安静をとらなくても妊娠率は低下しないことが強く示唆される。また患者背景として凍結胚移植とAIHとで、安静なしの群の施行回数が安静ありの群より多かった。これもhistorical studyのためと思われるが、施行回数が増えるほど妊娠率は低下するのが一般的であり、安静なしで妊娠率が低下しないとの結論を変えるものではない。

AIHに関しては、今回の検討で5分間の安静をとった場合とすぐに起立した場合で妊娠率に差はみられなかった。しかしCustersら¹²⁾はAIH後15分の安静で、妊娠率が18%から27%に向上したと報告している（OR=1.5, 95 % CI : 1.1 – 2.2）。Salehら¹³⁾もAIH後10分の安静で妊娠率の向上（4.4% vs 13.3%）を報告している。子宮に注入された精子が卵管膨大部に達す

表1 背景の比較

	安静あり	安静なし	p
新鮮胚移植			
例数	176	185	
年齢	38.6±3.6	38.5±3.7	0.619
施行回数	2.1±1.4	2.3±1.7	0.128
凍結胚移植			
例数	560	575	
年齢	37.2±4.0	37.3±4.2	0.405
施行回数	1.6±0.8*	2.0±1.3*	<0.001
AIH			
例数	1077	910	
年齢	34.5±4.5	34.6±4.7	0.300
施行回数	2.8±1.9*	3.1±2.3*	<0.001

表2 妊娠成績の比較

	安静あり	安静なし	p
新鮮胚移植			
例数	176	185	
妊娠率	22.16%	24.86%	0.620
継続妊娠率	15.34%	16.76%	0.775
凍結胚移植			
例数	560	575	
妊娠率	49.11%	47.48%	0.593
継続妊娠率	36.25%	33.91%	0.419
AIH			
例数	1077	910	
妊娠率	8.64%	8.35%	0.872
継続妊娠率	7.15%	7.03%	0.930

るまで2～10分かかる¹⁴⁾とされており、5分間の安静では不十分であった可能性も考えられる。AIHでは子宮内に注入する精子調整液の量は200～500 μ lと胚移植に比較して相当多い。このため施行中に子宮収縮が起り注入された液が逆流することも臨床経験される。安静が予期せぬ子宮収縮を予防し、妊娠率向上につながっている可能性は否定できない。今回の検討から少なくとも5分間の安静では効果がないことは確かであり、10～15分間の安静の効果に関しては今後検討が必要である。

現実問題として30分の安静をとっていた期間は、2件以上の胚移植を行う場合に2台の診察台を用いることとなり、衝立を置いてもらいプライバシーの確保に難があった。安静なしでは1台の診察台でより短時間に胚移植を行うことができ、患者側のみならず医療者側にとってもメリットが大きい。今後も当院ではこの方針を継続する予定である。

【結 論】

胚移植後の安静は妊娠率の向上につながらず不要であること、AIHも少なくとも5分間の安静は効果がないことが示された。

【文 献】

- 1) 柴原浩章, 森本義晴, 京野廣一: 図説よくわかる臨床不妊症学【生殖補助医療編】, P. 277, 中外医学社, 東京, 2018.
- 2) 安藤 索, 岩下光利: AIH (配偶者間人工授精) の限界と工夫, 産科と婦人科, 74 : 1390-1393, 2007.
- 3) Amarín ZO, Obeidat BR : Bed rest versus free mobilization following embryo transfer : a prospective randomized study. Br J Obstet Gynecol 111 : 1273-1276, 2004.
- 4) Purcell KJ, Schembri M, Telles TL, et al : Bed rest after embryo transfer: a randomized controlled trial. Fertil Steril 87 : 1322-1326, 2007.
- 5) Gaikwad S, Garrido N, Cobo A, et al : Bed rest af-

ter embryo transfer negatively affects in vitro fertilization : a randomized controlled clinical trial. Fertil Steril 100 : 729-735, 2013.

- 6) Kucuk M Bed rest after embryo transfer : is it harmful? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 167 : 123-126, 2013.
- 7) Craciunas L, Tsampras N : Bed rest following embryo transfer might negatively affect the outcome of IVF/ICSI : a systematic review and meta-analysis. Hum Fertil 19 : 16-22, 2016.
- 8) Schoolcraft WB. Importance of embryo transfer technique in maximizing assisted reproductive outcomes. Fertil Steril 105 : 855-860, 2016.
- 9) Fox NS, Gelber SE, Kalish RB et al. The recommendation of bed rest in the setting of arrested preterm labor and premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 200 : 165. e1-165. e6, 2009.
- 10) Lambers MJ, Lambalk CB, Schats R, et al : Ultrasonographic evidence that bed rest after embryo transfer is useless. Gynecol. Obstet. Invest. 68 : 122-126, 2009.
- 11) Botta G, Grudzinskas G : Is a prolonged bed rest following embryo transfer useful? Hum Reprod 12 : 2489-2492, 1997.
- 12) Custers IM, Fierman PA, Maas P, et al : Immobilisation versus immediate mobilisation after intrauterine insemination : randomized control trial. BMJ 339 : b4080-4083, 2009.
- 13) Seleh A, Tan SL, Biljan MM et al. : A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination. Fertil Steril 74 : 509-511, 2000.
- 14) Kunz, G, Beil D, Deininger H, et al : The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract : evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. Human Reprod 11 : 627-632, 1996.

羊膜穿破を来たした一絨毛二羊膜双胎の管理方針に関する検討

長岡赤十字病院 産婦人科

廣川哲太郎・安田 雅子・菖野悠里子・佐藤彩恵子・
斎藤 宏美・南川 高廣・横尾 朋和

【概 要】

双胎間輸血症候群(twin-twin transfusion syndrome: TTTS)の治療法として、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(fetoscopic laser photocoagulation: FLP)が行われている。FLPの合併症として羊水腹腔内流出・子宮壁からの出血・常位胎盤早期剥離・羊膜穿破等がある。今回、TTTSにてFLP施行後に羊膜穿破を来たした症例を経験したので管理方針を中心に考察を加え報告する。

症例は34歳。自然妊娠成立後MD双胎と診断、妊娠21週2日、TTTS(Quintero Stage I)と診断され別施設でFLP施行された。その後羊膜穿破・臍帯巻絡を認めた為、周産期管理目的で当院受診となった。入院後、連日の胎向・臍帯血流の確認をおこないつつ、妊娠32週台での帝王切開分娩を目指して周産期管理を行った。切迫早産管理には塩酸リトドリン・硫酸マグネシウム製剤を用いたが、供血児において発育の停滞・UV-pulsation及びVariable decelerationの増加が認められたため、妊娠28週3日に胎児適応にて帝王切開分娩を行った。出生時の所見は、出生体重は供血児:972g、受血児:1,258gであり、双方の児とも新生児集中治療室(NICU)管理となった。また、双方の臍帯は2重に巻絡が認められ巻絡部分に卵膜が付着していた。

MD双胎の羊膜穿破では、一絨毛膜一羊膜(Monochorionic monoamniotic: MM)双胎と同様の病態になり、周産期死亡率もMM双胎と同等と考えられたため、早期のterminationの検討など嚴重な周産期管理を要した。

KeyWords: twin-twin transfusion syndrome fetoscopic laser photocoagulation Monochorionic-monoamniotic, monochorionic diamniotic

【緒 言】

一般に双胎の頻度は90妊娠につき1例程度とされている。その中で40%が一卵性双胎・60%が二卵性とされる。一絨毛二羊膜(Monochorionic Diamniotic: MD)双胎は一卵性双胎の75%に認められる¹⁾。MD双胎をはじめとする一絨毛膜双胎妊娠では二絨毛二羊膜双胎にほとんど認められない合併

症が認められ、代表的なものとして双胎間輸血症候群(twin-twin transfusion syndrome: TTTS)が挙げられる。TTTSは、胎盤に存在する吻合血管を通し双胎児の間に血流不均衡が生じ、受血児の多尿・羊水過多・鬱血性心不全が増悪することによる胎児水腫・胎児死亡、供血児の循環血漿量の減少による乏尿・羊水過少が認められる。

TTTSの治療法としては、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(fetoscopic laser photocoagulation: FLP)や羊水吸引除去術(amnioreduction: AR)があり、第一選択としてFLPが行われている。FLPの合併症として羊水腹腔内流出・子宮壁からの出血・常位胎盤早期剥離・羊膜穿破等が挙げられるが、今回FLP施行後に羊膜穿破を来たした症例を経験したので、その管理方針を考察し報告する。

【症 例】

年 齢: 34歳 女性

既往歴: 特記事項なし

妊娠分娩歴: 2回経妊1回経産(経陰分娩×1回)

家族歴: 特記事項なし

現病歴:

自然妊娠成立後MD双胎と診断、前医にて妊婦健診管理されていた。妊娠21週2日、供血児の羊水過少・受血児の羊水過多を認めTTTS(Quintero Stage I)と診断され別施設にて妊娠21週4日にFLP施行された。その後前医に再度受診した際に、羊膜穿破・臍帯巻絡を認めた為、周産期管理目的で妊娠26週0日に当院受診となった。

当院受診時、経腹超音波断層診断法にて羊膜破綻・双方の児の臍帯巻絡が確認できた(図1)。また供血児は推定体重:766g(−1.0SD)、受血児は推定体重:846g(−0.4SD)であり、双方の児ともに明らかな外表奇形・心奇形を認めなかった。胎児心拍モニターについても双方の児ともに異常所見は認めなかった。その他の所見としては子宮頸管長の短縮(子宮頸管長:2.56cm)・周期的な子宮収縮が認められた。

羊膜が破綻し、双方の臍帯が巻絡しているため、我々は本症例を一絨毛一羊膜(MM)双胎に準じ管理する方針とした。

具体的には入院後、連日の胎向・臍帯血流の確認を



図1 来院時経腹超音波断層診断法
羊膜破綻の結果双方の臍帯の巻絡が認められた

おこないつつ、MM 双胎での子宮内胎児死亡の可能性を踏まえ、妊娠32週台での帝王切開分娩を目指し周産期管理を行った。また、早期に termination が必要になる可能性をふまえ、妊娠26週台に副腎皮質ステロイドホルモンの母体投与を計2回行った。また患者には、臍帯相互巻絡では胎位機能不全・胎児死亡等のリスクが高く、嚴重な入院管理・通常より早期の termination が必要になる旨を説明した。

同時に切迫早産としての管理も開始した。切迫早産管理には塩酸リトドリン・硫酸マグネシウム製剤を用いた。徐々に子宮収縮増加が認められたため、妊娠27週2日に塩酸リトドリン 200 μ g/min まで増量、妊娠28週0日からは硫酸マグネシウム 0.5g/h を開始した(図2)。妊娠28週頃までは双方の児とも発育が認められていたが、妊娠28週0日から供血児において発育の停滞・UV-pulsation 及び Variable deceleration の増加・受血児の AFI の増加が認められた為、妊娠28週3

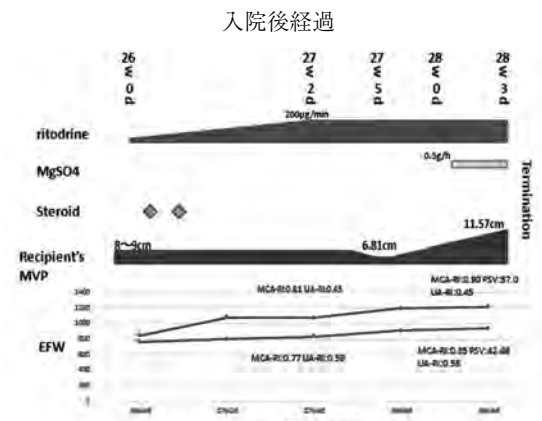


図2 入院後の治療経過

日に胎児適応にて帝王切開分娩を行った。

出生時の所見については以下の通りであった

供血児：出生体重：972g

身長：35.5cm

ApgarScore：7/9 (1分值/5分值)

受血児：出生体重：1,258g

身長：38.0cm

ApgarScore：4/7 (1分值/5分值)

双方の児とも新生児集中治療室 (NICU) 管理となったが、TTTS の影響は認められず順調に経過し退院となった。胎盤については正中部分に FLP による焼却痕が認められた。双方の臍帯は2重に巻絡が認められ巻絡部分に卵膜が付着していた。双方の臍帯附着部の近接は認められなかった(図3)。

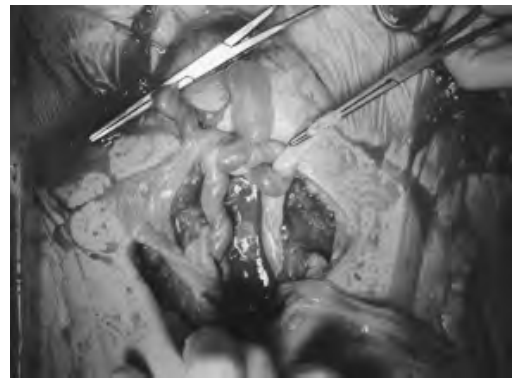


図3 帝王切開時の臍帯所見
双方の児の臍帯巻絡・卵膜付着が認められた

【考 察】

一絨毛二羊膜 (MD) 双胎は、二絨毛二羊膜 (DD) 双胎では認められない特徴的な病態が存在する。すなわち TTTS や selective FGR である。MD 双胎の胎盤に

は多くの場合、吻合血管が認められる。この吻合血管を通しての血流不均衡で起こりうる病態がTTTSであり、供血児の胎児貧血・羊水過少・発育不全、受血児の多血・多尿・羊水過多・心不全などが認められる。また胎盤占有面積や上記の血流不均衡で起こりうる病態がselectiveFGRである。一絨毛膜双胎におけるTTTSの発症頻度は約10%程度とされている²⁾。羊膜でそれぞれの児の羊水腔が分離されている以外は一絨毛一羊膜双胎と同様の病態である。TTTSの診断に至った際はQuinteroのStage分類に基づいてStageを決定する(表1)。我が国では妊娠28週未満の場合、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(FLP)による治療を積極的に行っている。現在はQuintero分類のI~IVの全てでFLPが推奨され、以下の適応(日本胎児治療グループの基準に基づく。

表1 腎TTTSのStage分類(Quintero分類)

症状 Stage	I	II	III classical	III atypical	IV	V
羊水過多過少	+	+	+	+	+	+
供血児の膀胱が見えない	-	+	+	-	+or-	+or-
血流異常	-	-	+	+	+or-	+or-
胎児水腫	-	-	-	-	+	+or-
胎児死亡	-	-	-	-	-	+

1. 妊娠16週以上26週未満の場合MVP8cm以上かつ2cm以下
2. 妊娠26週以上28週未満の場合MVP10cm以上かつ2cm以下)を満たす場合FLPを選択できる(maximum vertical pocket : MVP)。

FLPの合併症については手術操作に直接関連するものと、通常の妊娠でも起こりうる合併症の誘発が挙げられる。前者には、羊水流出・胎盤血管からの出血・羊膜穿破等、後者にはMirror症候群・常位胎盤早期剥離等が挙げられる。このうち羊膜穿破について山本らは、FLPを施行した134例中13例(9.6%)にFLP後の羊膜穿破を認めたと報告している³⁾。また、Cruz-Martinezらは、羊膜穿破に伴う医原性の臨床的MM双胎が発症する頻度はおよそ20%前後で、FLP施行後24時間以内に発見される頻度はおよそ37~58%と報告している⁴⁾。本症例でもFLPを施行後に羊膜の穿破を認め、FLPの合併症による羊膜穿破であったと考えられる。

先述の山本らはCruz-Martinezらの報告をもとに、医原性MM双胎と診断した場合は、MM双胎と同様に管理を行うことが望ましいとしている³⁾。MM双胎

の管理においてリスクとなりうる特色として、臍帯相互巻絡が挙げられる。Cruz-MartinezらはFLP等に伴う医原性MM双胎では、その12~38%に臍帯相互巻絡を認めるとしている⁴⁾。臍帯相互巻絡はMM双胎における胎児死亡の原因の50~60%を占めるとされている^{5) 6)}。この原因として、臍帯巻絡による臍帯血管の閉塞が考えられる。Mieghemらは193例のMM双胎を後方視的に検討し、胎児死亡の可能性は妊娠28~30週で最も低く、妊娠32週以降は上昇に転ずると報告している⁷⁾。同様にRoqueらも妊娠32週以降の周産期死亡率が高くなることを示している⁸⁾。しかしながらこの死亡率が上昇する理由は明らかにはなっていない。一方Lewiらは、妊娠32週以降のMM双胎での胎児死亡率は4%であるのに対し、在胎32週での早産児の新生児死亡率は1%であることを示している⁹⁾。Mieghemらも胎児死亡の頻度と新生児合併症の頻度が逆転する時期は妊娠33週頃にあると報告している¹⁰⁾。その一方でCorderoはMM双胎から出生した新生児のなかで児の医熟成に関連した罹病率は約84%に至り、多くは呼吸器合併症であると報告した。これらの報告から、妊娠32~34週での児の娩出を考慮し、肺成熟を促す目的で副腎皮質ステロイドを投与したうえで上記の週数での児娩出が適切であると考えられ、我々は本症例の周産期管理を行った。入院後早期に副腎皮質ステロイドを投与し周産期管理を行い、児娩出後は児に重篤な後遺症なく退院に至ることができた。

本症例ではFLP後に羊膜穿破を来したため、我々は医原性MM双胎であると判断し、MM双胎に準ずる管理を行った。MM双胎においては、入院管理をおこなうことにより胎児死亡の減少が認められたとする後方視的な研究報告がある^{12) 13)}。本症例でも切迫早産の合併があったことから来院時から入院管理となり生児を得ることができた。また、入院中の管理方針として、更に山田らは、妊娠26週以降の入院管理中にCTGモニタリング・超音波断層診断法・子宮収縮抑制等を用いて厳重な管理を行い、予定帝王切開にて分娩を行うことで良好な児の予後を得られたと報告した¹³⁾。その一方でQuinnらは、MM双胎を対象にした連続CTGモニタリングで双方の児の心拍を記録できた時間は、モニタリング時間の52%に過ぎず限界があると報告している。当院での管理についても連続モニタリングではなく間欠的モニタリングを実施し、児のwell beingの変化(Variable decelerationの増加)を追うことができた。また超音波断層診断法での管理については、FLP後にも起こりうると思われる双胎貧血多血症(Twin anemia-polycythemia sequence : TAPS)の可能性を考慮し超音波ドプラ法を用いて胎児中大脳

表2 TAPSの出生前診断基準・重症度分類

	Antenatal Findings at Doppler ultrasound examination stage
Stage 1	MCA-PSV donor > 1.5 MoM and MCA-PSV recipient < 1.0 MoM, without other signs of fetal compromise
Stage 2	MCA-PSV donor > 1.7 MoM and MCA-PSV recipient < 0.8 MoM, without other signs of fetal compromise
Stage 3	as stage 1 or 2, with cardiac compromise of donor, defined as critically abnormal flow ¹
Stage 4	hydrops of donor
Stage 5	intrauterine demise of one or both fetuses preceded by TAPS
	¹ Critically abnormal Doppler is defined as absent or reversed end-diastolic flow in umbilical artery, pulsatile flow in the umbilical vein, increased pulsatility index or reversed flow in ductus venosus.

(F. Slaghekke: Twin Anemia-Polycythemia Sequence: Diagnostic Criteria, Classification, Perinatal Management and Outcome より引用)

動脈収縮期最高血流速度 (MCA-PSV) を定期的に測定した。TAPSでは一方の胎児において重症貧血を示唆するMCA-PSVの上昇と同時に他方の胎児で多血を示唆するMCA-PSVの低値を示す。LoprioreらはTAPSの出生前診断基準・重症度分類を示している(表2)。本症例でもTAPSの重症度分類に示されている胎児血流異常 (UV-pulsation) が認められ、既にFLP後であったため児を娩出することを決定した。これらの点から、児の管理方針として間欠的なCTGモニタリング・超音波断層診断法での評価は有用であると考えられた。

【結 語】

TTTSの診断後FLPを施行された後に、羊膜穿破を来した一例を経験した。MD双胎での羊膜穿破は病態としてMM双胎と同様となり、その後の周産期管理もMM双胎に準じた管理が望ましいと考えられる。すなわち入院の上、妊娠32~34週での分娩を目標としたうえでCTGモニタリングや超音波断層診断法により胎児well beingを評価し、肺成熟を促す副腎皮質ステロイド投与しtermination時期を決めることが重要であると考えられた。

【文 献】

- 1) 村越 毅, 室月 淳ら 多胎妊娠 妊娠・分娩・新生児管理の全て 多胎妊娠の動向と疫学 10-11 MEDICAL VIEW社
- 2) Lewi L, Jani J, Blickstein I, et al : The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy : A prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2008 ; 199 : 514e511-8.
- 3) 山本 亮, 石井桂介, 武藤はる香, 馬淵亜希, 川口晴菜, 金井麻子, 生野寿史, 林 周作, 光田信明 胎児鏡下レーザー凝固術後の卵膜のトラブルに関する検討 日本超音波医学会雑誌. 2016. Vol.43.
- 4) Cruz-Martinez R, Van Mieghem T, Lewi L, et al : Incidence and clinical implications of early inadvertent septostomy after laser therapy for twin twin transfusion syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 37 (4) : 458-462, 2011.
- 5) Su LL : monoamniotic twins : diagnosis and management. Acta obstet Gynecol Scand 2002 ; 81 (11) : 995-1000.
- 6) Murata M, Ishii K, kamitomo M, Murakoshi T, Takahashi Y, Seiko M, et al : Perinatal outcome and clinical features of monochorionic monoamniotic twin gestation. Obstet Gynaecol Res 2013 ; 39 (5) : 922-5
- 7) Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, et al : Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. Obstet Gynecol 2014 ; 124 (3) : 498-506
- 8) Roque H, Gillen-Goldstein J, Funai E, et al : Perinatal outcomes in monoamniotic gestations. The journal of Perinatal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2003 ; 13 (6) : 414-21.
- 9) Lewi L : Cord entanglement in monoamniotic twins : does it really matter? Ultrasound Obstet Gynecol : Ultrasound Obstet Gynecol 2010 ; 35 (2) :

- 139–141.
- 10) Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, et al : Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014 ; 124 (3): 498–506
- 11) Ezra Y, Shveiky D, Ophir E, et al : Intensive management and early delivery reduce antenatal mortality in monoamniotic twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005 ; 84 (5): 432–5.
- 12) DeFalco LM, Sciscione AC, Megerian G, et al : Inpatient versus outpatient management of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 (1): 96–101.
- 13) 山田響子, 大西庸子, 新井詠美, 金井雄二, 望月純子, 庄田 隆, 天野 完, 海野信也 一絨毛膜一羊膜双胎の管理 日本産科婦人科学会関東連合地方部会会誌, 48 (1)63–66, 2011

当科における進行・再発がんのマイクロサテライト不安定性検査と ペムブロリズマブ投与の現状

新潟県立がんセンター新潟病院 婦人科

高橋宏太郎・堀内 綾乃・生野 寿史・菊池 朗

新潟県立がんセンター新潟病院 消化器外科

野上 仁

【概 要】

目的：2018年12月に高頻度マイクロサテラト不安定性 (High-frequency microsatellite instability : MSI-H) の固形癌を対象として免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブが保険診療で使用可能となり、コンパニオン診断としてMSI検査が保険収載された。以後当科でも進行・再発がんに対して同検査を実施している。当科でのMSI検査およびペムブロリズマブ投与例の現状を報告する。

方法：2018年12月から2020年7月に当科でMSI検査を実施した60症例を対象とした。がん種別のMSI-Hの頻度、ペムブロリズマブ投与例の経過、MSI-H症例における遺伝学的フォローについて検討した。

結果：MSI検査症例数は60例で、そのうちMSI-Hは3例 (3.3%) であった。がん種別では子宮体癌で2/25例 (8.0%)、子宮頸癌で1/11例 (9.1%) がMSI-Hであった。卵巣癌、卵管癌、腹膜癌17例、子宮癌肉腫3例、平滑筋肉腫1例、外陰癌1例、腔癌 (未分化癌) 1例及び腹腔内組織球肉腫1例ではMSI-Hは認めなかった。MSI-H症例で遺伝カウンセリング受診例はなかった。ペムブロリズマブを使用した症例は2例であった。1例目は子宮頸癌IIIB期、大細胞神経内分泌癌の再発時に投与を開始し、部分奏効の治療効果を認めた。現在まで13コース投与し治療継続している。2例目は子宮体癌IVB期、類内膜癌Grade3の再発時に投与を開始し、部分奏効の治療効果を認めた。11コース投与後に増悪を認め、化学療法に変更した。

結論：MSI-Hの頻度は必ずしも高いとは言えないが、既存の治療に耐性を示している症例の中にもペムブロリズマブの奏効例が存在することから、MSI検査に関する適切な情報提供とMSI検査の施行が重要である。またMSI-H症例に対する遺伝学的フォローを怠らないことも重要である。

key words : High-frequency microsatellite instability, Pembrolizumab, PD-L1 inhibitor, recurrent/advanced cancer, Lynch syndrome

【緒 言】

2018年12月より高頻度マイクロサテライト不安定性 (High-frequency microsatellite instability : MSI-H) の固形癌を対象として免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブが保険診療で使用可能となり、コンパニオン診断としてMSI検査が保険収載された。MSI-Hは多くのがん種で確認されており、MSI-Hとなる頻度は子宮体癌で約17%と最も高く、他の婦人科腫瘍では子宮頸癌で約4%、卵巣癌、卵管癌、腹膜癌で約1~2%、子宮肉腫で約1~2%と報告されている^{1) 2)}。MSI-H症例に対するペムブロリズマブの国際共同第II相試験において、奏効率は全体で34.3%、子宮体癌では49例中28例の57.1%、卵巣癌では15例中5例の33.3%と報告された。全生存期間中央値は23.5か月、無増悪生存期間中央値は4.1か月であり、無増悪生存期間の中央値は必ずしも長くないが、12か月及び24か月無増悪生存率はそれぞれ33.9%、29.3%であり、長期間治療効果を維持する症例が存在する³⁾。標準治療終了後の新たな治療薬として期待されているが、本邦での報告や婦人科腫瘍に関連した報告はまだ少ない。一方で、従来MSI検査はリンチ症候群のスクリーニングに使用されてきた⁴⁾。ペムブロリズマブのコンパニオン診断としてMSI検査を行っても、同時にリンチ症候群のスクリーニングをしていることになり、MSI-Hであった場合には遺伝カウンセリングなどの対応が必要になる。

当科でも進行・再発がんに対してMSI検査およびMSI-H症例に対するペムブロリズマブの投与を行っており、その現状を報告する。

【方 法】

2018年12月から2020年7月に当科でMSI検査を実施した症例を対象とした。がん種別のMSI-Hの頻度、

ペムプロリズマブ投与例の経過、MSI-H症例における遺伝学的フォローについて検討した。本研究は当院倫理審査委員会の承認のもと行った。

【結 果】

1. がん種別のMSI-Hの頻度

MSI検査症例数は60例で、そのうちMSI-Hは3例（3.3%）であった。がん種別のMSI-Hの頻度を表1に示す。子宮体癌で25例中2例（8.0%）、子宮頸癌で11例中1例（9.1%）がMSI-Hであった。卵巣癌、卵管癌、腹膜癌17例、子宮癌肉腫3例、子宮平滑筋肉腫1例、外陰癌1例、腔癌（未分化癌）1例及び腹腔内組織球肉腫1例ではMSI-Hは認めなかった。なお子宮体癌と卵巣癌の重複癌を2例認めたが、子宮体癌の検体でMSI検査を施行しており、子宮体癌の症例数に含めた。MSI-Hを認めた子宮体癌、子宮頸癌の組織型を表2に示す。子宮体癌では類内膜癌Grade 1で5例中1例、Grade 3で3例中1例がMSI-Hであった。類内膜癌Grade 2の5例、漿

液性癌4例、明細胞癌1例、腺扁平上皮癌1例、小細胞神経内分泌癌1例、混合癌5例ではMSI-Hは認めなかった。子宮頸癌では大細胞神経内分泌癌で1例中1例陽性であった。扁平上皮癌3例、腺扁平上皮癌2例、通常型内頸部腺癌4例、未分化癌1例では陽性例は認めなかった。

なお60例の検体のうち、初回手術、審査腹腔鏡、子宮頸部および子宮内膜生検といった初回治療もしくは初回治療開始前の検体が54例、術前化学療法後のinterval debulking surgery時の検体が2例、再発時の生検検体が4例であった。採取法に関しては手術検体が41例、子宮頸部および子宮内膜生検検体が15例、審査腹腔鏡生検検体が3例、肝生検（針生検）検体が1例であった。保存期間に関しては3年未満が41例、3年以上10年未満が17例、10年以上が2例であった。1例のみ「検体のDNA分解が考えられるため参考値」と記載があり、その検体は化学療法施行後の肝転移再発症例における保存期間3年未満の肝生検検体であった。

表1 がん種別のMSI-Hの頻度

がん種	MSI 検査 症例数	MSI-H 症例数	MSI-H の 頻度 (%)
子宮体癌	25	2	8.0
子宮頸癌	11	1	9.1
卵巣癌・卵管癌・腹膜癌	17	0	0
子宮癌肉腫	3	0	0
子宮平滑筋肉腫	1	0	0
外陰癌	1	0	0
腔癌（未分化癌）	1	0	0
腹腔内組織球肉腫	1	0	0
計	60	3	3.3

表2 子宮体癌、子宮頸癌の組織型別のMSI-H症例数

組織型	MSI 検査 症例数	MSI-H 症例数
子宮体癌		
類内膜癌 Grade 1	5	1
類内膜癌 Grade 2	5	0
類内膜癌 Grade 3	3	1
漿液性癌	4	0
明細胞癌	1	0
腺扁平上皮癌	1	0
小細胞神経内分泌癌	1	0
混合癌	5	0
子宮頸癌		
扁平上皮癌	3	0
腺扁平上皮癌	2	0
通常型内頸部腺癌	4	0
大細胞神経内分泌癌	1	1
未分化癌	1	0

2. ペムプロリズマブ投与例の経過

MSI-H症例3例中2例でペムプロリズマブを投与していた。1例は別の化学療法施行中である。

ペムプロリズマブ投与1例目は子宮頸癌IIIB期、大細胞神経内分泌癌の再発時に投与を開始した。現時点で13コース投与し縮小率58%の部分奏効の状態、奏効期間10か月である。投与中にGrade 2の下痢を認め、一時休薬を要した。

ペムプロリズマブ投与2例目は子宮体癌IVB期、類内膜癌G3の再発時に投与を開始し、5コース後のCTでは部分奏効(縮小率41%)と判断したが、11コース投与後に増悪、アドリマイシンとシスプラチンによる化学療法に治療変更した。奏効期間8か月であった。投与中にGrade 2の肝機能障害とGrade 1の甲状腺機能異常を認め、肝機能障害に関しては一時休薬およびステロイド治療を要した。

なおペムプロリズマブを投与していない1例は、子宮体癌IA期と卵巣癌IA期、組織型はいずれも類内膜癌の重複癌症例であり、腹膜播種再発時にMSI検査を行い、MSI-Hであった。カルボプラチン、パクリタキセル療法施行中である。

以下に1例目の経過の詳細を示す。

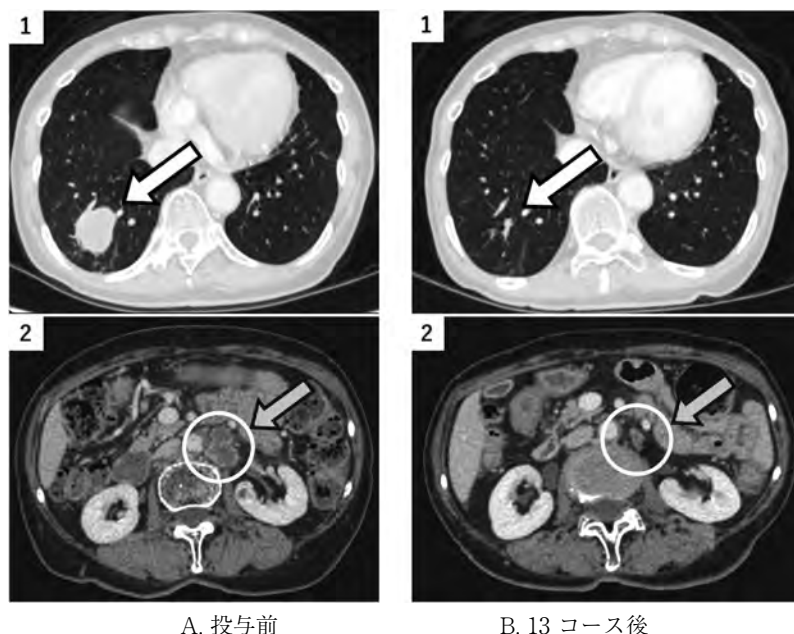
症 例：70代女性

妊娠分娩歴：2妊2産(経陰分娩2回)

既往歴・合併症：高血圧、糖尿病、脂質異常症

家族歴：母 肝臓癌

臨床経過：下腹部痛で前医を受診し、子宮悪性腫瘍の疑いで当院紹介となった。CT、MRI検査では子宮全体が腫瘍に置き換わっており、右水腎症、腹膜播種を認め、子宮頸部組織診では大細胞神経内分泌癌の診断であった。以上より子宮頸部大細胞神経内分泌癌、臨床進行期IIIB期、腹膜播種と診断した。また進行期2期の乳癌の重複癌を認めた。子宮頸癌治療を優先する方針とし、神経内分泌癌であることを、腹膜播種を認めること及び腎機能障害を認めることを考慮し、エトポシド、カルボプラチンによる化学療法を開始した。2コース終了後のCT検査で腫瘍の縮小傾向を認めた。しかし3コース開始直前に腹痛・性器出血が出現し、CT検査を再検したところ、子宮病変、骨盤リンパ節転移及び右水腎症が再増悪していた。biweekly パクリタキセル・カルボプラチン併用同時化学放射線療法(全骨盤照射50 Gy、腔内照射12 Gy)を施行した。同時化学放射線治療終了後1か月後のCT検査で傍大動脈リンパ節転移が出現した。傍大動脈領域に外照射50 Gy追加したが、照射終了1か月後のCT検査で肺転移及び縦隔リンパ節転移の出現、骨盤及び傍大動脈リンパ節の増大を認めた(図1A)。MSI検査を提出し、MSI-Hであったため、ペムプロリズマブ200mgの3週間ごとの投与を開始した。現在までに13コース投与し、治療開始から10か月経過し、照射野内外ともに病変は著明縮小している(図1B)。一時期



A. 投与前

B. 13 コース後

図1 ペムプロリズマブの効果

白矢印：肺転移 斜線矢印：傍大動脈リンパ節転移(照射野内)

Grade2の下痢があり、休薬を要した。なお乳癌はアロマターゼ阻害薬でコントロールされている。

3. 遺伝カウンセリング

MSI-H症例3例に対しては、担当医から遺伝カウンセリングは勧められていたが、受診例はなかった。当院では院内共通のMSI検査の説明同意文書を使用し、各科の主治医が説明と同意を行っている。説明同意文書にはMSI-Hの場合にはリンチ症候群の可能性があること、リンチ症候群の詳細、リンチ症候群の確定診断には遺伝学的検査が必要なこと、結果の解釈や遺伝学的検査の相談等のために遺伝カウンセリング外来を勧める内容が記載されている。当院には遺伝チームがあり、看護師もメンバーにはいつている。説明には各科の外来看護師が同席しているが、遺伝チーム所属の看護師は立ち会えない場合が多い。MSI検査結果についても原則主治医が説明している。偶然ではあるが、MSI-Hの3例の主治医は臨床遺伝専門医であった。

【考察】

MSI-Hの頻度、検体の精度管理、ペムプロリズマブ投与例の経過、遺伝学的フォローについて考察する。

当科におけるMSI-Hの頻度は全体で60例中3例の3.3%、子宮体癌で25例中2例の8.0%、子宮頸癌で11例中1例の9.1%であった。MSI-Hの頻度は子宮体癌で17%と最も高いと報告されており¹⁾、当科においても子宮体癌が2例と最も多かったが、頻度自体は8%と低かった。また子宮頸癌におけるMSI-Hの頻度は約2%と報告されており、当科では頻度は11%と高かった。しかし大細胞神経内分泌癌であり、通常の組織型ではなかった。今回の検討では検査症例数が全60例であり1例あたりの影響が大きく、今後の症例の蓄積が重要と考える。MSIを含むmismatch repair deficient (dMMR) 判定検査の時期に関しては、『成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン』には、がん増悪時に患者の全身状態が悪化する場合も多く、turnaround timeを考慮すれば、早めにdMMR判定検査を実施し、抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応の有無を判断しておくことが望ましい⁵⁾と記載されており、標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判断するためにdMMR判定検査を強く推奨している。当科でも以前は標準治療終了後にMSI検査を提出していたが、結果が出るまで数週間程度かかるため、現在は根治困難な進行、再発癌の場合には早めにMSI検査を提出し、今後の治療計画の参考にしている。

検体の精度管理においては、検体摘出後は速やかに冷蔵庫など4度下で保管の上1~3時間以内に速やかにホルマリン固定を行う、直径5cm以上の大きな検体には割を入れる、ホルマリンは組織量の10倍以上入れる、3年以内の検体あるいは最も新しく採取された検体で検査をする、10年以上経過した検体では検査不可能な場合がある等の留意事項がある⁶⁾。今回の検討では肝生検検体の1例のみ「検体のDNA分解が考えられるため参考値」であったが、子宮頸部および子宮内膜生検、審査腹腔鏡の生検含め、婦人科で採取した検体で検査不能例や再検査例はなかった。一方、検体は3年以内のものが望ましいとされるが、自験例においては採取から3年以上経過した検体を60例中19例認めた。現実的には初回治療から再発までの期間が長い症例もあり、また再発時の検体を採取できない症例も多く、保存期間が長い検体で検査せざるをえないことが多い。質の良い状態で検体が保存されるよう、検体保存の際には遺伝子検査を行うことを念頭におき、上述の適切な検体管理を意識することが重要と考える。

当科のペムプロリズマブを投与した2例ではいずれも部分奏効を認め、1例は投与10か月間無増悪生存しており、現在も投与を継続している。MSI-H症例に対するペムプロリズマブの国際共同第II相試験で、奏効率は全体で34.3%であり、また全体の9.9%で完全奏効があると報告されており、ペムプロリズマブに対する著効例が存在する³⁾。また他がん種、他の免疫チェックポイント阻害薬ではあるが、免疫チェックポイント阻害薬による治療後に病変の増悪なく5年以上生存している報告もあり、免疫チェックポイント阻害薬奏効例での長期生存も期待される⁷⁾。今回の検討でも1例目は10か月無増悪生存している。2例目に関しても11コース投与、奏効期間8か月であり、子宮体癌再発の標準治療終了後の治療としては有意義なものとする。なお臨床試験におけるペムプロリズマブ投与期間は最長24か月であり³⁾、1例目の治療継続例においても現時点では24か月を投与終了の目安と考えている。

リンチ症候群は生殖細胞系列のミスマッチ修復遺伝子の病的変異が原因の遺伝性腫瘍であり、大腸癌や子宮体癌に罹患しやすくなる⁴⁾。大腸内視鏡によるサーベイランスが大腸がんの発生と死亡リスクを低減させるため⁸⁾、リンチ症候群の可能性のある方を拾い上げ、遺伝カウンセリング、遺伝子検査及びサーベイランスを行うことが重要である。もともとMSI検査はリンチ症候群のスクリーニングに使用されており、MSI-H症例においては約16%がリンチ症候群と報告されている⁹⁾。当院では免疫療法サポートチームと遺伝チー

ムが協力して、遺伝カウンセリング、生殖細胞系列ミスマッチ修復遺伝子検査、サーベイランス（大腸、胃、子宮内膜、卵巣）、及び院内共通のMSI検査の説明同意文書作成などの体制を整えた。最後にほぼすべての診療科が集まり、実施体制を検討し、万全の準備をした上でMSI検査を開始した。しかし当科のMSI-H症例3例は現時点で遺伝カウンセリング受診者はいなかった。臨床遺伝専門医が対応したにもかかわらずカウンセリングを希望しなかったのは、対象者が進行・再発癌の治療中であり、遺伝カウンセリングを受ける精神的余裕がなかったことが大きな原因の一つと考えている。一般論としてはリンチ症候群に対する大腸内視鏡のサーベイランス効果は証明されているが⁸⁾、予後不良な進行・再発がん患者ではサーベイランスの意義は小さいかもしれない。しかしがん未発症の血縁者には大きなメリットがあり、コンパニオン診断で判明したMSI-H症例の遺伝カウンセリング受診率を向上させることは重要と考えている。遺伝カウンセリングの受診率を向上させる手立てとして、病状が安定したら再度遺伝カウンセリングについて提案することや、MSI-Hの結果説明の際には遺伝チーム所属の看護師が同席し、必要に応じて追加で面談を行うといった方法が有効かもしれない。MSI検査はがん治療を行う施設では、既に避けては通れない検査である。MSI-H症例の遺伝学的フォローをどうするか、各施設で自施設の実情に合った方法を検討しておく必要がある。

【結 論】

当科においてMSI-Hの頻度は低いものの、ペムブロリズマブ投与例では治療が奏効しており、再発・進行がんの有望な治療の選択肢と考えられた。遺伝カウンセリングにつなげることが今後の課題である。

本論文における利益相反：なし

【参考文献】

- 1) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al : Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 357 : 409–413, 2017.
- 2) Akagi K, Oki E, Taniguchi H, et al : Nationwide large-scale investigation of microsatellite instability status in more than 18,000 patients with various advanced solid cancers. *J Clin Oncol*. 38 (4_suppl) : 803, 2020.
- 3) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al : Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer : results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 38 : 1–10, 2020.
- 4) 大腸癌研究会, 編 : 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016年版. 金原出版, 東京, 2016.
- 5) 日本癌治療学会/日本臨床腫瘍学会 : 成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン. 金原出版, 東京, 2019.
- 6) MSD株式会社 : 病理精度管理マテリアル MSI検査 婦人科検体の取り扱いにおけるポイント. MSD株式会社, 東京, 2020.
- 7) Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al : Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer : results from the CA209-003 study. *J Clin Oncol*. 36 : 1675–1684, 2018.
- 8) Giardiello FM, Allen J, Axibund JE, et al : Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome : a consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 147: 502-526. doi : 10.1053/j. gastro. 2014. 04. 001., 2014.
- 9) Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al : Microsatellite instability is associated with the presence of Lynch syndrome pan-cancer. *J Clin Oncol*. 37 : 286–295, 2019.

プラチナ感受性再発卵巣癌に対する化学療法の当科の現状

新潟県立がんセンター新潟病院 婦人科

堀内 綾乃・菊池 朗・高橋宏太郎・生野 寿史

【概 要】

【目的】 ベバシズマブやオラパリブの登場により、プラチナ感受性再発卵巣癌に対する治療に選択肢が増えた。そこでプラチナ感受性再発卵巣癌の治療戦略を検討するために、当科におけるプラチナ感受性再発卵巣癌の化学療法の現状を調査した。

【方法】 当科においてプラチナ感受性再発に対して化学療法を施行した29症例、33再発の治療経過と予後を後方視的に検討した。

【結果】 プラチナ製剤を含む多剤併用療法施行例19例、プラチナ製剤を含む多剤併用療法にベバシズマブを併用した例13例において、最良総合効果でComplete responseもしくはPartial responseが得られたのは、それぞれ63%、62%と同等の結果であったが、これにStable diseaseを加えると、それぞれ68%、92%であり、統計学的に有意差はないもののベバシズマブを併用しない化学療法ではProgressive diseaseとなるリスクが高い傾向を認めた。化学療法にベバシズマブを併用しなかった19例中、10例にオラパリブ維持療法が施行されていた。これらの症例の中に長期無増悪生存例を認めた。化学療法にベバシズマブを併用した13例中、7例がベバシズマブ維持療法、2例がオラパリブ維持療法を選択していた。この2例は比較的短期間に増悪した。維持療法をしなかった群、ベバシズマブ維持療法群及びオラパリブ維持療法群の無増悪生存期間の中央値は、それぞれ10.5か月、12か月及び未到達であり、3群間に有意差は認めないもののオラパリブ維持療法群で長い傾向を認めた(log rank test, $p=0.064$)。

【結論】 ベバシズマブ併用化学療法はProgressive diseaseとなるリスクを下げられる可能性がある。プラチナ製剤が奏効する症例ではオラパリブ維持療法が優れているが、ベバシズマブ併用化学療法の奏効例にはオラパリブ抵抗例が含まれている可能性が示唆された。プラチナ感受性再発卵巣癌に対するベバシズマブとオラパリブの使い分けに関しては今後も検討を続けていくことが必要である。

Keyword : Platinum-sensitive recurrence, Olaparib, Bevacizumab

【緒 言】

ベバシズマブやオラパリブの登場により、プラチナ感受性再発卵巣癌に対する治療法の選択肢は増えた。OCEANS試験、GOG213試験ではベバシズマブ併用の化学療法からベバシズマブ維持療法を行うことの有効性が示され^{1) 2)}、SOLO2試験やStudy19では化学療法後のオラパリブ維持療法の有効性が示された^{3) 4)}。また日常臨床ではベバシズマブを併用した化学療法の後、オラパリブ維持療法を行っていることもあると考えられる。しかしプラチナ感受性再発卵巣癌に対する治療に選択肢が増えたことにより、治療法の選択が難しくなった。プラチナ感受性再発卵巣癌の治療方針を検討するために、当科におけるプラチナ感受性再発卵巣癌の化学療法の現状を調査した。

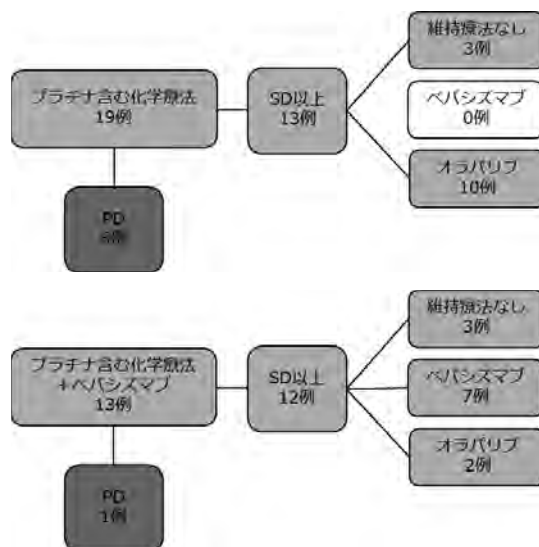


図1 維持療法の選択

【研究方法】

2014年5月から2018年12月に初回治療を施行した卵巣癌、卵管癌及び腹膜癌のうち、2019年5月までに前治療から6か月以降に増悪(プラチナ感受性再発)し、それに対して化学療法を施行した29症例、33再発の治療経過と予後を後方視的に検討した。再発時期はオラパリブが承認された2018年1月以前が14再発、

それ以降が19再発であった。観察期間は2020年5月までとした。化学療法の効果判定はRECISTガイドライン version1.1もしくはCA 125 Response Definitionに従って最良総合効果を判定した^{5) 6)}。統計解析にはEZR version 3.3.2を使用し、 $p<0.05$ を有意とした⁷⁾。本研究は当院の倫理審査委員会の承認のもと行った。

【結 果】

患者背景を表1に示す。原発巣は卵巣癌24例（83%）、卵管癌3例（10%）及び腹膜癌2例（7%）、進行期はI期6例（21%）、II期3例（10%）、III期13例（45%）及びIV期が7例（24%）であった。既往

表1 患者背景

年齢	46～78歳（中央値 62歳）	
分娩数	0～4（中央値 2）	
原発部位	卵巣	24例（83%）
	卵管	3例（10%）
	腹膜	2例（7%）
進行期	IC	6例（21%）
	IIB	2例（7%）
	IIC	1例（3%）
	IIIB	4例（14%）
	IIIC	9例（31%）
	IVA	1例（3%）
	IVB	6例（21%）
既往レジメン数	1レジメン	29例（88%）
	2レジメン	4例（12%）
組織型	高異型度漿液性癌	19例（66%）
	明細胞癌	7例（24%）
	類内膜癌	2例（7%）
	混合癌	1例（3%）

のレジメン数は1レジメンが29例（88%）とほとんどが初回の再発であった。組織型は高異型度漿液性癌が19例（66%）と最も多く、次いで明細胞癌が7例（24%）であった（表1）。生殖細胞系列BRCA遺伝子検査を施行した例はなかった。

ベバシズマブを併用した非プラチナ製剤単剤で治療されていた症例が1例あり、後の解析から除外した。プラチナ製剤を含む多剤併用療法が施行された症例は19例、ベバシズマブを併用したプラチナ製剤を含む多剤併用療法は13例で、完全奏効（Complete response：以下CR）もしくは部分奏効（Partial response：以下PR）が得られた奏効率（overall response rate）は、それぞれ63%、62%と同等であった。しかしCR、PRにStable disease（SD）を加えたclinical benefit rateは、それぞれ68%、92%であった。統計学的に有意差はないもののベバシズマブを併用しない多剤併用療法ではProgressive disease（PD）となるリスクが高い傾向を認めた（表2）。

プラチナ製剤を含む多剤併用療法にベバシズマブを併用しなかった19例中、6例がPDであった。残りの13例のうち、3例が維持療法をせず、10例でオラパリブ維持療法が施行されていた。このオラパリブ維持療法の症例10例中、7例が化学療法開始時からの無増悪生存期間（Progression-free survival：以下PFS）12か月以上であり、最長でPFS 27か月という長期無増悪生存例が存在した。10例の中には明細胞癌が1例あり、観察期間でPFS 19か月（オラパリブ内服継続中）であった。プラチナ製剤を含む多剤併用療法にベバシズマブを併用した13例中、1例がPDであった。残りの12例のうち、7例がベバシズマブ維持療法、2例がオラパリブ維持療法を選択していた。有害事象や患者希望により3例で維持療法を施行しなかった。ベバシズマブ併用化学療法施行後にオラパリブ維持療法に移行した2例は高異型度漿液性癌と類内膜癌がそれぞれ1例であったが、2例とも7か月、8か月と比較的短期間で増悪していた。

表2 化学療法の効果

	症例数	CR・PRの症例	Non-PDの症例
プラチナ製剤を含む多剤併用療法	19例	12例（63%）	13例（68%）
プラチナ製剤を含む多剤併用療法＋ベバシズマブ	13例	8例（62%）	12例（92%）

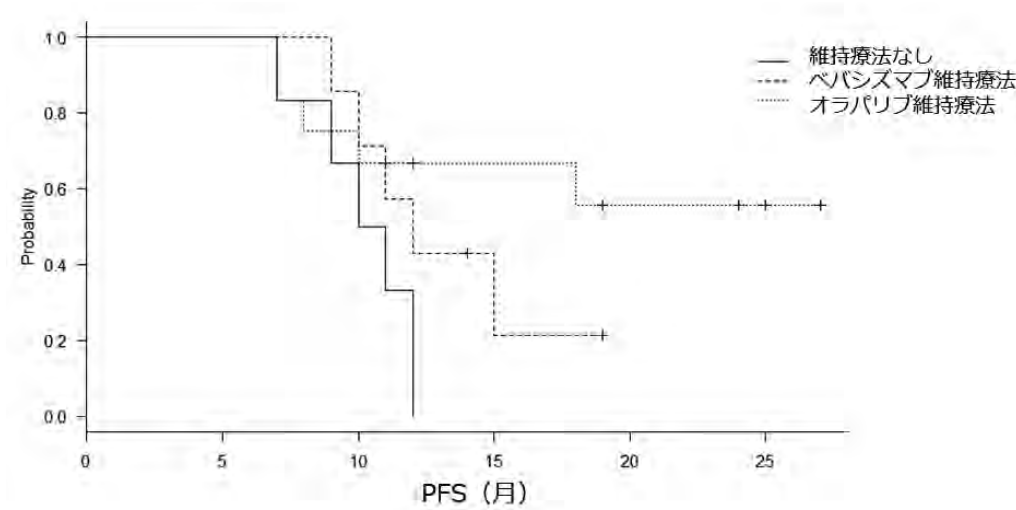
P=0.195*

* Fisher's exact test

次に維持療法別に予後を比較した。維持療法をしなかった6例（高異型度漿液性癌4例、明細胞癌1例、混合癌1例）、ペバシズマブ維持療法7例（高異型度漿液性癌3例、明細胞癌3例、類内膜癌1例）、オラパリブ維持療法12例（高異型度漿液性癌10例、明細胞癌1例、類内膜癌1例）の3群にわけ、それぞれのPFSを図2に示す。有意差はないもののオラパリブ維持療法群でPFSが長い傾向がみられた（ $p=0.064$, log rank test）。オラパリブ維持療法群は直前の化学療法の効果がPR以上の症例に適応に限られるため、他の2群もPR以上の症例に限定してPFSを比較したが（図3）、それでもオラパリブ維持療法群でPFSが長い傾向は認められた（ $p=0.123$, log rank test）。

【考 察】

Poly ADP-ribose polymerase (PARP) はDNAの一本鎖切断における塩基除去修復に関与する酵素である。オラパリブなどPARP阻害剤はこのPARPを阻害することで一本鎖切断の修復を妨げる。修復されないDNAの一本鎖切断は、DNA複製の過程で二本鎖切断に至り、相同組み換え修復が必要となる。BRCA1/2遺伝子変異に代表されるhomologous recombination deficiency (HRD) では、二本鎖切断を修復できず細胞死が誘導される⁸⁾。SOLO2試験は、生殖細胞系列BRCA遺伝子変異（gBRCAm）を有する再発卵巣癌が対象となっており、オラパリブによるPFSの大幅な延長を認めている³⁾。またSOLO1試験では、gBR-



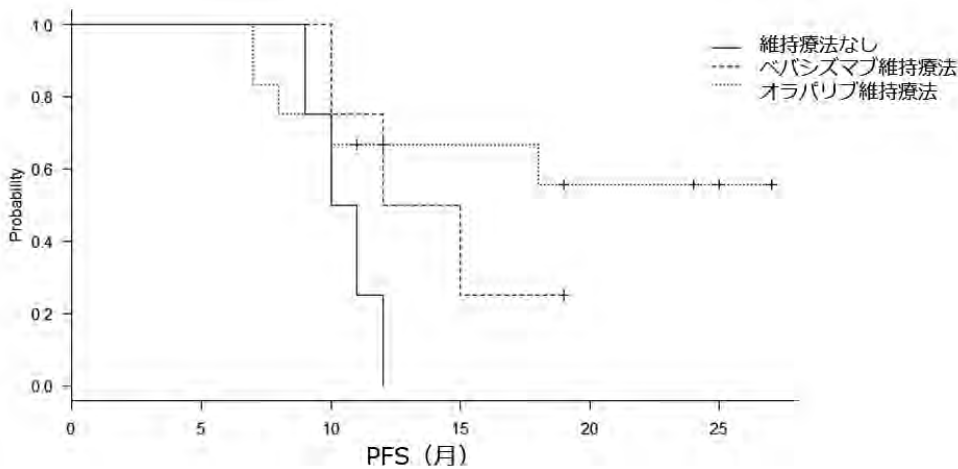
	PFS 中央値(月)	95%信頼区間	P 値*
維持療法なし (n=6)	10.5	7-NA	0.064
ペバシズマブ維持 (n=7)	12.0	9-NA	
オラパリブ維持 (n=12)	NA	7-NA	

* log rank test.

図2 維持療法別PFS（Non-PDの症例すべて）

CAmを有する卵巣癌の初回維持療法としてオラパリブの有効性が示された⁹⁾。しかし再発卵巣癌に関してはgBRCAmの有無は問われず、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」で保険承認されている。プラチナ製剤によるDNA二本鎖間の架橋修復には相同組み換え修復が含まれる。そのためプラチナ製剤に感受性がある癌では、相同組み換え修復が破綻している場合が多く、PARP阻害剤によりDNA一本鎖切断の修復を阻害すると細胞死を誘導することができると考えられ、プラチナ感受性はPARP阻害剤の臨床バイオマーカーとされている¹⁰⁾。NCCNガイドラインversion 1.2020では、プラチナ感受性再発の化学療法後の維持療法としてベバシズマブとPARP阻害剤が併記されているが、その使い分けに関して具体的な記載はない¹¹⁾。ESMO-ESGOガイドラインは、プラチナ感受性再発に対し、腹水貯留による消化器症状など症状軽減が優先される場合にはベバシズマブを併用、そうでない場合にはベバシズマブを併用しない化学療法で効果を確認し、奏効が得られればPARP阻害薬を使用するよう推奨している¹²⁾。今回の検討でプラチナ製剤が奏効する症例ではオラパリブ維持療法が優れている可能性が示唆された。ベバシズマ

ブを併用しない化学療法が奏効したオラパリブ維持療法例の中に長期無増悪生存例が存在した。一方、ベバシズマブを併用した化学療法が奏効後、オラパリブ維持療法が施行された2例は比較的短期間で増悪した。OCEANS試験、GOG213試験ではベバシズマブ併用の化学療法群で化学療法単独群より有意に奏効率が高かった。^{1) 2)} ベバシズマブ併用の化学療法で奏効した症例にはプラチナ製剤による化学療法のみでは奏効しなかったと考えられる症例も含まれている可能性が考えられ、オラパリブの適応を判断するという点においては、ベバシズマブを併用しない化学療法のほうが好ましいと考えられた。しかし当院の症例でも有意差はなかったもののclinical benefit rateという点ではベバシズマブ併用化学療法がよい結果を示しており、プラチナ製剤による化学療法のみでは奏効が得られない症例には、オラパリブ維持療法よりもベバシズマブ併用化学療法およびベバシズマブ維持療法が優れている可能性が高い。そこで当科では現在、まずベバシズマブを併用せずに化学療法を2コース程度施行し、画像検査やCA125で評価する。この時点で奏効が期待できると判断したら2～4コース追加する。CR、PRであればオラパリブ維持療法を行う。最初の2コースで奏



	PFS 中央値(月)	95%信頼区間	P 値*
維持療法なし (n=4)	10.5	9-NA	0.123
ベバシズマブ維持 (n=4)	13.5	10-NA	
オラパリブ維持 (n=12)	NA	7-NA	

* log rank test.

図3 維持療法別PFS（CR・PRの症例に限った場合）

効が期待できないと判断した場合、3コース目からベバシズマブを併用し、ベバシズマブ維持療法を行うことが多い(図4)。この方針であれば、ベバシズマブを併用しない化学療法でオラパリブの適応を判断し、かつベバシズマブを併用しないことによる不利益を軽減できるのではないかと考えている。オラパリブ維持療法群に比べてベバシズマブ維持療法群で明細胞癌の症例が多い傾向があり、結果に影響を与えた可能性はある。しかしオラパリブ維持療法群の明細胞癌1例は19か月のPFSを得ている。明細胞癌においてhomologous recombination 関連遺伝子変異は28%にみられるという報告もあることから¹³⁾、明細胞癌においてもやはりプラチナ製剤を含む化学療法で効果が得られた症例ではオラパリブ維持療法を選択することは有益ではないかと思われる。

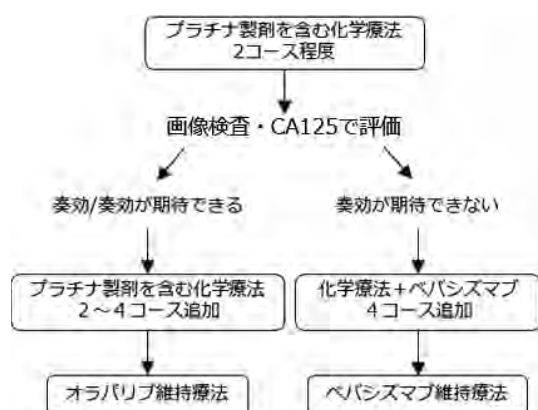


図4 当科の現在の治療方針

今回の検討を通し、ベバシズマブとオラパリブのどちらが適切かは症例ごとに異なり、どちらがよりその症例にあっているのかきちんと判断することが予後に影響しうると再確認された。本研究では症例数が少なくどの比較においても統計学的有意差は出ていない。最近卵巣癌の初回治療でベバシズマブ維持療法に比較して、ベバシズマブとオラパリブ併用維持療法の有効性が示された¹⁴⁾。この試験のサブグループ解析ではHRD陽性例のみでPFSの延長が示されたことから、HRD陽性例で保険承認された。プラチナ感受性再発に関してもHRDの結果が治療方針決定に有用かもしれない。プラチナ感受性再発卵巣癌に対するベバシズマブとオラパリブの使い分けに関しては今後も検討を続けていくことが必要と思われるが、両者の併用を含めて、前向き試験が必要である。

【結 論】

少数例の解析ではあるものの、プラチナ感受性再発卵巣癌に対し、プラチナ製剤を含む多剤併用療法にベバシズマブを併用することで、clinical benefit rateの上乗せ効果が示唆された。しかしオラパリブの適応の判断という点においてはベバシズマブを併用しない化学療法が適しているのではないかと考え、当院では前述のように以下の方針をとっている。まずベバシズマブを併用せずに化学療法を2コース程度施行し、画像検査やCA125で評価する。この時点で奏効が期待できると判断したら2～4コース追加する。CR、PRであればオラパリブ維持療法を行う。最初の2コースで奏効が期待できないと判断した場合、3コース目からベバシズマブを併用し、ベバシズマブ維持療法を行う(図4)。この方針であれば、ベバシズマブを併用しない化学療法でオラパリブの適応を判断し、かつベバシズマブを併用しないことによる不利益を軽減できるのではないかと考えている。ベバシズマブとオラパリブの使い分けについてはさらなる検討が必要である。

【文 献】

- 1) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol : 2039–2045, 2012.
- 2) Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer. Lancet Oncol : 779–791, 2017.
- 3) Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21). Lancet Oncol : 1274–1284, 2017.
- 4) Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med : 1382–92, 2012.
- 5) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. Jan 45 (2) : 228–47, 2009.
- 6) Gynecologic Cancer Intergroup (GCGI). CA125 Response Definition. <https://gcigtrials.org/content/ca-125-response-definition>.
- 7) Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software “EZR” (Easy R) for medical statis-

- tics. Bone Marrow Transplant. 48 : 452–458, 2013.
- 8) Christopher J Lord, Alan Ashworth. PARP inhibitors : Synthetic lethality in the clinic. Science. 355 (6330) : 1152–1158, 2017.
- 9) Kathleen M, Nicoletta C, Giovanni S, et al. Maintenance Olaparib in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med : 2495–2505, 2018.
- 10) Konstantinopoulos PA, Spentzos D, Karlan BY, et al. Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol. 28 : 3555–61, 2010.
- 11) Deborah K, Ronald D, Jamie N, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 1. 2020.
- 12) Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer : pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. Ann Oncol. 30 : 672–705, 2019.
- 13) Kentaro S, Ryo T, Hirofumi N, et.al. Germline and somatic mutations of homologous recombination-associated genes in Japanese ovarian cancer patients. Sci Rep. 9 : 17808, 2019.
- 14) Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. PAOLA-1 Investigators. N Engl J Med. Dec 19 ; 381 (25) : 2416–2428, 2019.

理 事 会 報 告

令和2年度第2回定例理事会議事録

時：令和2年10月31日（土）13：30～14：30

於：新潟大学医学部有記記念館 2F大会議室

出席者

〈会長〉

榎本 隆之

〈理事〉

下越地区：浅野 堅策，藤巻 尚

新潟地区：徳永 昭輝（功），児玉 省二（功），

吉沢 浩志，吉谷 徳夫（功），

高桑 好一（名），内山三枝子，

石田 道雄，倉林 工，工藤 久志，

関根 正幸

中越地区：鈴木 孝明，渡辺 重博，小林 弘子，

相田 浩，加勢 宏明，夏目 学浩

上越地区：大野 正文，小幡 宏昭

〈監事〉

新井 繁，加藤 政美（功）

〈名誉会員〉

田中 憲一

〈功労会員〉

佐々木 繁，須藤 寛人

〈教室〉

西島 浩二，安達 聡介，山口 雅幸，吉原 弘祐

欠席者

〈理事〉

下越地区：遠山 晃，谷 啓光

新潟地区：湯澤 秀夫，広橋 武

中越地区：平澤 浩文，安田 雅子，佐藤 孝明，

加嶋 克則，小菅 直人

〈監事〉

後藤 司郎（功）

〈名誉会員〉

半藤 保，金澤 浩二

（敬称略）

（名）名誉会員

（功）功労会員

〈次第〉

I. 報告事項

1. 会員異動について
2. 第73回日本産科婦人科学会学術講演会について
3. 今後の学会開催について
4. その他

II. 協議事項

1. 代議員選挙について
2. 代議員の補充について

I. 報告事項

1. 会員異動について
安達総括医長より以下のように報告された。

〈異動〉

新井 龍寿 新：鶴岡市立荘内病院

旧：新潟大学医歯学総合病院

今井 諭 新：立川総合病院

旧：新潟大学医歯学総合病院

櫛谷 直寿 新：済生会新潟病院

旧：新潟大学医歯学総合病院

小林 琢也 新：新潟大学医歯学総合病院

旧：済生会新潟病院

霜鳥 真 新：県立新発田病院

旧：村上総合病院

為我井加菜 新：新潟大学医歯学総合病院

旧：長岡赤十字病院

茅原 誠 新：立川総合病院

旧：新潟大学医歯学総合病院

長谷川順紀 新：新潟大学医歯学総合病院

旧：県立新発田病院

廣川哲太郎 新：新潟大学医歯学総合病院

旧：立川総合病院

廣川真由子 新：村上総合病院

旧：新潟大学医歯学総合病院

（五十音順，敬称略）

〈転入〉

松下 充 新：長岡赤十字病院

旧：聖隷浜松病院

〈退会〉

笹川 重男 先生：令和2年7月3日ご逝去

2. 第73回日本産科婦人科学会学術講演会について

関根先生より下記開催日・会場を含め、スライド資料に沿って説明がされた。学術講演会の概要、これまでの準備状況等が報告された。

開催日：2021年4月22日（木）～25日（日）

会場：朱鷺メッセ

新潟コンベンションセンター

ホテル日航新潟

万代島多目的広場

2. 代議員の補充について

榎本会長より下記のように説明。

高桑好一先生が日本産科婦人科学会名誉会員ご就任に伴い代議員を離任。そのため、代議員一名の補充が必要（任期は令和3年3月31日まで）。後任として、西島浩二先生を推薦したい。

以上のような提案があり、全会一致で承認された。

以上

3. 今後の学会開催について

関根先生より下記のように報告された。

■第29回日本婦人科がん検診学会総会・学術講演会

開催日：2021年2月20日（土）・21日（日）

会場：新潟グラントホテル

■第49回北陸産科婦人科学会総会・学術講演会

開催日：2021年6月12日（土）・13日（日）

会場：ホテルイタリア軒

■第68回北日本産科婦人科学会総会・学術講演会

開催日：2021年8月28日（土）・29日（日）

会場：ホテルイタリア軒

4. その他

関根先生より2021年度の産婦人科専門研修プログラムのスケジュールに関して案内がされた。

II. 協議事項

1. 代議員選挙について（資料1）

榎本会長より別紙資料1に沿って説明。過去に行われた選挙スケジュールを参考に進めていく旨で承認された。

新潟産科婦人科学会

（令和2年10月30日現在）

会員数 242名

（一般会員 213名、高齢会員 26名、初期研修2年目 3名）

令和2年度 第1回定例理事会

■審議事項（例年の協議事項に相当）

第一号議案 令和1年度収支決算書について

第二号議案 令和2年度予算案について

■報告事項

1. 会員異動について

〈異動〉

小川裕太郎：新 新潟市民病院
旧 佐渡総合病院
春谷 千智：新 長岡中央総合病院
旧 佐渡総合病院
川浪 真里：新 魚沼基幹病院
旧 長岡中央総合病院
木谷 洋平：新 長岡赤十字病院
旧 県立中央病院
齋藤 宏美：新 新潟大学医歯学総合病院
旧 長岡赤十字病院
佐藤彩恵子：新 上越総合病院
旧 長岡赤十字病院
霜鳥 真：新 村上総合病院
旧 魚沼基幹病院
菖野悠里子：新 県立中央病院
旧 長岡赤十字病院
菅井 駿也：新 新潟市民病院
旧 村上総合病院
杉野健太郎：新 県立新発田病院
旧 新潟大学医歯学総合病院
須田 一暁：新 新潟大学医歯学総合病院
旧 県立新発田病院
高桑 好一：新 新潟医療センター
旧 新潟大学医歯学総合病院
高橋宏太郎：新 県立がんセンター新潟病院
旧 長岡赤十字病院
戸田 紀夫：新 佐渡総合病院
旧 長岡中央総合病院
長谷川順紀：新 県立新発田病院
旧 魚沼基幹病院
廣川真由子：新 新潟大学医歯学総合病院
旧 魚沼基幹病院
本多 啓輔：新 長岡赤十字病院
旧 魚沼基幹病院

南川 高廣：新 新潟大学医歯学総合病院
旧 長岡赤十字病院
安田 麻友：新 新潟大学医歯学総合病院
旧 県立新発田病院
山本 寛人：新 長岡赤十字病院
旧 上越総合病院
山脇 芳：新 新潟大学医歯学総合病院
旧 新潟市民病院
吉田 香織：新 佐渡総合病院
旧 新潟大学医歯学総合病院
吉田 邦彦：新 魚沼基幹病院
旧 県立がんセンター新潟病院

（五十音順，敬称略）

〈新入会〉

新井 龍寿：新潟大学医歯学総合病院
今井 諭：新潟大学医歯学総合病院
櫛谷 直寿：新潟大学医歯学総合病院
小林 琢也：済生会新潟病院
清水 圭太：長岡中央総合病院
高橋 佳奈：上越総合病院
登内恵里子：長岡赤十字病院
山田 大輔：魚沼基幹病院

（五十音順，敬称略）

〈転入〉

島 英里：新 新潟大学医歯学総合病院
旧 在外会員

〈退会〉

富樫 三明 先生：退会希望

2. 日産婦専門医制度（旧制度）について

（Ⅰ）令和1年度活動報告

（1）専門医新規申請・資格更新及び指導医申請について

① 専門医新規申請者・・・1名（合格）

② 専門医資格更新者・・・

更新該当者・申請者：21名（合格21名）

③ 指導医新規申請者・・・1名（合格1名）

（2）研修指定病院更新および申請について：該当なし

（3）卒後研修指導報告について：該当なし

（Ⅱ） 令和2年度活動方針

（1） 学会認定専門医資格更新について

更新予定者：26名

更新申請者：25名

（2） 指導医資格申請について

新規申請者：3名

（3） 指導医資格更新について

更新予定者：20名

更新申請者：20名

そ の 他

第186回 新潟産科婦人科集談会プログラム

日時 令和2年10月31日(土) 14時40分より
場所 新潟大学医学部有壬記念館 2階大会議室

■新潟産科婦人科学会総会 14:40-15:30

■新潟県産婦人科医会総会

■集談会

—一般演題—

◆15:30-16:00

第1群 _____ 座長 茅原 誠

1. 「診断に難渋した内外同時妊娠の一例」

新潟県厚生連長岡中央総合病院 産婦人科

○宮崎 遥可, 清水 圭太, 春谷 千智, 横田 有紀,
古俣 大, 加勢 宏明

2. 「クロミフェンクエン酸塩療法後の heterotopic pregnancy に対する腹腔鏡下手術経験」

新潟大学大学院医歯学総合研究科 産科婦人科

○石黒 竜也, 櫛谷 直寿, 齋藤 宏美, 工藤 梨沙,
茅原 誠, 西野 幸治, 小林 暁子, 山口 雅幸,
西川 伸道, 関根 正幸, 榎本 隆之

3. 「当科で経験した先天性胎児裂脳症の1例」

新潟市民病院 産婦人科

○小川裕太郎, 倉林 工, 柳瀬 徹, 田村 正毅,
常木郁之輔, 森川 香子, 上村 直美, 菅井 駿也

◆16:00-16:30

第2群 _____ 座長 古俣 大

4. 「塩酸リトドリン投与中にCK値上昇を呈し, 分娩後に多発筋炎と診断された一例」

新潟県立中央病院 産婦人科

○葛野悠里子, 沼田 雅裕, 有波 良成, 大野 正文

5. 「羊水過多とCK異常高値を契機に母体の筋強直性ジストロフィーの診断に至った一例」

長岡赤十字病院 産婦人科

○山本 寛人, 登内恵里子, 木谷 洋平, 横尾 朋和,
松下 充, 本多 啓輔, 安田 雅子

長岡赤十字病院 神経内科

荻根沢真也, 藤田 信也

6. 「当院婦人科における進行・再発がんのマイクロサテライト不安定性検査とベムプロリズマブ投与の現状」

新潟県立がんセンター新潟病院 婦人科

○高橋宏太朗, 堀内 綾乃, 生野 寿史, 菊池 朗

◆ 16 : 35 – 16 : 55

—情報提供—

新潟県で始まる

「希少疾患に対する付加新生児スクリーニング検査」

新潟大学大学院医歯学総合研究科 小児科学分野

入月 浩美, 小貫 孝則, 長崎 啓祐, 齋藤 昭彦

◆ 17 : 00 – 18 : 00

—特別講演—

座長 榎 本 隆 之

「泌尿器科がんの最近の話題と新大病院の今」

新潟大学医歯学総合病院・泌尿器科 特命理事・病院長（教授）

富 田 善 彦 先生

1. 診断に難渋した内外同時妊娠の一例

新潟県厚生連長岡中央総合病院 産婦人科

○宮崎 遥可, 清水 圭太, 春谷 千智, 横田 有紀,
古俣 大, 加勢 宏明

【症例】

36歳, 3妊0産。25歳時に右卵管妊娠で右卵管摘出術を施行されていた。X年6月2日融解胚2個移植し, 妊娠成立した。6月24日子宮内にGSを確認していた。7月1日突然の下腹部痛で前医受診後, 当院に転院搬送された。搬送時, バイタルに異常なく, 内診で付属器圧痛は不明瞭だった。経腔エコーで子宮内に胎嚢を認め, 少量の腹水貯留があった。WBC 9150, CRP 0.40, Hb 13.2, HCG 59799であった。腹部単純CTで右卵巣周囲の高濃度の腫瘍とダグラス窩及び右

傍結腸溝の液体貯留を認め, 腹腔内出血が疑われた。右卵巣出血を疑い経過観察したが, 腹痛の持続と貧血の進行があり, 7月2日緊急開腹手術を施行した。右卵管遺残部異所性妊娠の破裂を認めた。

【考察】

卵管切除後の同側卵管間質部妊娠は全異所性妊娠の0.3~4%と報告されている。また, 複数個の胚移植で妊娠が成立した場合は子宮内外同時妊娠の発症率が増加するとも報告されている。ART後妊娠では内外同時妊娠の可能性を念頭に診療に当たる必要がある。

2. クロミフェンクエン酸塩療法後の heterotopic pregnancy に 対する腹腔鏡下手術経験

新潟大学大学院医歯学総合研究科 産科婦人科

○石黒 竜也, 櫛谷 直寿, 齋藤 宏美, 工藤 梨沙,
茅原 誠, 西野 幸治, 小林 暁子, 山口 雅幸,
西川 伸道, 関根 正幸, 榎本 隆之

生殖補助医療 (ART) を除く一般不妊治療において, 卵巣刺激による過排卵は多胎妊娠の主因である。当科における過去10年間の異所性妊娠症例を振り返り, 最近経験したクロミフェンクエン酸塩 (CC) 使用後に heterotopic pregnancy に至った2症例を提示する。2010年1月より2020年10月までの期間で当科で入院管理した異所性妊娠127例中106例 (83.5%) に手術治療を施した。また106例中103例 (97.2%) に腹腔鏡下手術を行った。ARTを除く115例中11例 (9.6%) は卵巣刺激後の妊娠であり, うち10例はCC

を含む卵巣刺激を施行していた。

heterotopic pregnancy 症例1はCC内服後人工授精で妊娠成立した。正所性妊娠成立を確認後に右付属器領域の妊娠が疑われ, 腹腔鏡下手術を施行した。

症例2はCC内服後タイミング療法で妊娠成立したが, 胎状奇胎疑いで子宮内容除去術を施行した。子宮内容除去術後のhCG上昇を認め, 左付属器領域の妊娠が疑われ, 腹腔鏡下手術を施行した。卵巣刺激後に首席卵胞を複数認める際には, heterotopic pregnancy を含む多胎妊娠に注意が必要である。

3. 当科で経験した先天性胎児裂脳症の1例

新潟市民病院 産婦人科

○小川裕太郎, 倉林 工, 柳瀬 徹, 田村 正毅,
常木郁之輔, 森川 香子, 上村 直美, 菅井 駿也

【抄録】

皮質形成異常である裂脳症は稀な疾患で、発生率は約70,000出生に1例とされている。

今回、当科で出生前に診断された胎児裂脳症の1例を経験したため文献的考察を加えて報告する。

症例は26歳、女性、1妊0産、既往および家族歴はなし。

自然妊娠成立し、里帰り分娩目的に妊娠32週2日前医初診となり、胎児の両側脳室拡大および*1.9SD

の子宮内胎児発育遅延を認めた。精査および管理目的に妊娠35週4日当科紹介受診となり、同日入院となった。妊娠35週5日のMRI検査で胎児の裂脳症の可能性を指摘された。妊娠37週6日胎児機能不全のため、緊急帝王切開にて、男児、体重2018g、頭囲32.8cmを出生した。ApgarScoreは1分値8点、5分値9点であった。児は当院NICU入院となり、MRI検査で裂脳症の診断となった。入院後は神経学的症状なく経過し、日齢27日に退院となった。

4. 塩酸リトドリン投与中にCK値上昇を呈し、 分娩後に多発筋炎と診断された一例

新潟県立中央病院 産婦人科

○菅野悠里子, 沼田 雅裕, 有波 良成, 大野 正文

【背景】

多発筋炎は横紋筋のびまん性炎症性疾患で、妊娠を契機に発症・診断される報告は少ない。今回、切迫早産に対し塩酸リトドリン投与中にCK値上昇を呈し、分娩後に多発筋炎と診断された症例を経験したので報告する。

【症例】

40歳、2妊0産。既往歴や家族歴なし。凍結胚移植で妊娠成立。31週で切迫早産のため前医に入院、塩酸リトドリン点滴を開始。32週で当院に母体搬送、

入院時採血でCK 977 IU/Lであり、薬剤性横紋筋融解症を疑い塩酸リトドリンを減量し継続した。その後もCK値上昇、33週3日CK 1178 IU/Lを認め、点滴中止とした。陣痛発来後、34週1日で胎児機能不全のため緊急帝王切開で分娩。術後もCK値上昇を認め、当科神経内科で精査の結果、多発筋炎と診断された。

【考察】

塩酸リトドリンの副作用として横紋筋融解症のみならず、類似した合併症も念頭において血中CK値を評価しながら管理する必要がある。

5. 羊水過多とCK異常高値を契機に

母体の筋強直性ジストロフィーの診断に至った一例

長岡赤十字病院 産婦人科

○山本 寛人, 登内恵里子, 木谷 洋平, 横尾 朋和,
松本 充, 本多 啓輔, 安田 雅子

長岡赤十字病院 神経内科

荻根沢真也, 藤田 信也

羊水過多を伴う切迫早産の管理中のリトドリン塩酸塩によるCK異常高値により、母体の筋強直性ジストロフィーの診断へと至った症例を経験したので報告する。

症例は35歳、2妊0産。妊娠28週0日、切迫早産のため前医でリトドリン塩酸塩と硫酸マグネシウムが投与された。呼吸苦とともにCK値が2700台まで上昇し当院へ母体搬送。超音波検査上、胎児に形態異常を認めず。AFI 30.4と羊水過多であった。頸管内に胎胞あり。2剤とも中止し、薬剤中止とともにCK値は正常

化した。羊水過多は持続。家族歴を再確認したところ筋ジストロフィーの家族歴があることが判明し、筋強直性ジストロフィーが疑われた。妊娠33週3日に破水し陣痛発来。1908g, 42.0cm, Ap 3/6の女児を分娩した。児は啼泣弱く筋緊張低下あり。母は分娩後の遺伝子検査で筋強直性ジストロフィーと診断された。羊水過多や子宮収縮抑制剤の副作用から母体疾患の発見につながることもあり、詳細な原因検索が重要と考えられた。

6. 当院婦人科における進行・再発がんのマイクロサテライト

不安定性検査とペムブロリズマブ投与の現状

新潟県立がんセンター新潟病院 産婦人科

○高橋宏太郎, 堀内 綾乃, 生野 寿史, 菊池 朗

【目的】

2018年12月より高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)の固形癌に対してペムブロリズマブが保険診療で使用可能となり、当科でも進行・再発がんに対してコンパニオン診断のMSI検査を実施している。当科でのMSI検査とペムブロリズマブ投与例の現状を明らかにすることを目的とした。

【方法】

2018年12月～2020年7月に当科でMSI検査を実施した症例を対象とし、がん種別のMSI陽性率、ペムブロリズマブ投与例の経過を検討した。

【結果】

MSI検査数は60例で、陽性例は3例(3.3%)であった。陽性例は子宮体癌で2/25例(8.0%)、子宮頸癌で1/11例(9.1%)であった。ペムブロリズマブを使用した症例は2例であり、2例とも部分奏効を認めた。1例目は13コース投与し治療継続中、2例目は11コース投与後に進行を認め別治療を開始している。

【結論】

当科においてMSI検査の陽性率は低いが、ペムブロリズマブ投与例では治療が奏効しており、今後も再発・進行例では積極的に検査を行いたい。

論文投稿規定

論文投稿規定

投稿者の資格

- 第1条 本誌に投稿するものは原則として本会の会員に限る。(筆頭著者が研修医で本会の会員でない場合は、共著者に本会の会員が含まれていれば投稿は可能)

投稿の内容

- 第2条 投稿は原著、綜説、連絡事項、その他未発表のものに限り、既に他誌に発表されたものは受付けない。

執筆要領

- 第3条 本誌の投稿用語は原則として和文とし次の要領に従って執筆する。

*投稿規定

1. 平仮名横書きとし、句読点切り、明瞭に清書すること。当用漢字と新仮名使いを用い、学術用語は日本医学会の所定に従うこと。
2. 記述の順序は表題、所属、著者名、概要(800字以内)、本文、文献、図表、写真とすること。(概要を必ず記載する)
3. 本文は次の順に記載すること。緒言、研究(実験)方法、結果、考察、総括または結論(概要に含ませて省略してもよい。)
4. 図、表、写真は別にまとめて添付し、図1、表1、の如く順番を付し、本文中に挿入されるべき位置を明示しておくこと。
5. 数字は算用数字を用い、単位、生物学、物理学、化学上の記号は、mm, cm, μ m, ml, dl, l, kg, g, mg等とする。記号のあとには点をつけない。
6. 外国の人名、地名は原語のまま記し、欧語はすべて半角で記載する。
7. 文献の引用は論文に直接関係のあるものにとどめ、本文に引用した箇所右肩に引用した順に1) 2) のように番号を付し、本文の末に一括して掲げ、1) 2) 3) の様を書くこと。文献は著者名と論文の表題を入れ、次のように記載する。本邦の雑誌名は日本医学雑誌略名表(日本医学図書館協会編)に、欧文誌はIndex Medicusによる。
 - 1) 新井太郎, 谷村二郎: 月経異常の臨床的研究. 日産婦誌, 28: 865, 1976.
 - 2) 岡本三郎: 子宮頸癌の手術. 臨床産科婦人科, 162, 神田書店, 東京, 1975.
 - 3) Brown, H. and Smith, C. E: Induction of

labor with oxytocin. Am. J. Obstet. Gynecol. 124: 882-889, 1976.

- 4) Harris, G: Physiology of pregnancy. Textbook of Obstetrics, 2nd Ed., McLeod Co., New York & London, 1976.

著者名を記載する場合、6名以上の際には、初めの3名の名前を記入し、……ら、……et al. と略す。

8. Keyword (英語で3つ以上5つ以内) 概要の後に記入すること。
9. 原稿は原著・診療・綜説・随筆・学会講演、その他の内容要旨に分類する。投稿者は希望(或は該当)の分類を明記する。
10. 原稿はWord format のfile としてe-mail に添付ファイルとして編集部事務局 (obgyjimu@med.niigata-u.ac.jp) に投稿する。図表はpdf, jpg, tiff, format などの画像ファイルとして同様に投稿する。本文の長さは原則として、8000字以内とする。(原稿をプリントアウトしたものや原稿用紙に記入したものを事務局まで郵送してもよい)
11. 投稿する際に共著者全員の同意を得る。

論文の採択

- 第4条 投稿規定に定められた条項目が具備された時、査読に入る。論文の採択は査読者の査読をへて、編集会議(編集担当理事により構成される)に提出され、その採否が決定される。

原稿の掲載

第5条

1. 採択された論文の掲載順序は原則として登録順によるが、編集の都合により前後する場合がある。
2. 論文その他の印刷費のうち、困難な組版代及び製版代は著者負担とする。
3. その他は原則として無料とする。
4. 特別掲載の希望があれば採用順序によらず速やかに論文を掲載する。
この際には特別の掲載として一切の費用(紙代、印刷費及び送料超過分)は著者負担とする。特別掲載を希望するものはその旨論文に朱書すること。

校正

第6条

校正はすべて著者校正とする。校正した原稿は編集者指定の期日以内に原稿とともに返送する。校正の際には組版面積に影響を与える

ような改変や極端な組替えは許されない。

別刷

第7条

1. 別刷の実費は著者負担とする。予め希望部数を原稿に朱書する。
2. 別刷の前刷は行なわない。
3. 編集会議よりの依頼原稿や学術論文は別刷30部を無料贈呈することがある。

著作権

第8条 本誌に掲載される著作物の著作権は新潟産科婦人科学会に帰属する。

利益相反（conflict of interest）の開示

第9条 投稿する論文の内容に関する利益相反の有無を筆頭著者、共著者全員について論文の末尾に明記すること。

論文投稿の同意書

投稿論文名

筆頭著者および共著者全員は、上記の論文の投稿原稿を読み、その内容および今回の投稿に同意いたします。また、掲載された論文の著作権が新潟産科婦人科学会に帰属することを了承します。

全著者の自筆署名を列記して下さい。捺印は不要です。

著者名	日付
	(年 月 日)
	(年 月 日)
	(年 月 日)
	(年 月 日)
	(年 月 日)
	(年 月 日)
	(年 月 日)

あ と が き

緊急事態宣言の解除により出口が見え始めたかに思えた新型コロナウイルス感染のパンデミックですが、今度は感染力が高いとされる変異ウイルスが拡大し始めています。行政は、「不要不急の往来や外出の自粛」を呼びかけています。そこで問題になるのが、我々医師にとっての「不要不急」の定義です。「広辞苑」では、「どうしても必要というわけでもなく、急いである必要もないこと」と解されています。その解釈が、個人によって、時期によって、そして職業によってまちまちであることは誰しもが感じているところだと思います。

さて、医師にとっての学会、講演会、研修会はどのような解釈になるのでしょうか？これらの医学を学ぶ機会、参加を検討している医師にとって「不要」ではありません。「不急」と判断するかどうかが、参加者にとっても、主催者にとっても頭を悩ませるところです。主催者にとっては、「臨床および研究のアカデミックな活動の場を、いかに有意義に提供できるか」が、会を行う上での重要なポイントになります。もちろん万全の感染対策を行い、産婦人科医のクラスターを発生させないことが重要であることはいうまでもありません。

第73回日本産科婦人科学会学術講演会は、日産婦として初の試みである、現地とWEB併用のハイブリッド形式で開催致します。新潟産科婦人科学会の先生方におかれましては、ご支援のほど何とぞよろしくお願い申し上げます。

（関根正幸 記）

令和3年3月 発行

発行所

新潟産科婦人科学会
新潟県医師会

〒951-8510 新潟市中央区旭町通1の757
新潟大学医学部産科婦人科学教室
TEL 025(227)2320, 2321

印刷

新潟市中央区南出来島2丁目1-25
株式会社ウィザップ
TEL 025(285)3311（代）