

ISSN 2186-6244

新加坡女科学会  
会 誌

編集委員

榎本 隆之・高桑 好一・倉林 工・関根 正幸

# 目 次

## 症 例

妊娠第3三半期に現れた側胸腹部体表に発生した稀な胎児 lymphatic malformation の1例

新潟大学医歯学総合病院 産婦人科	松本 賢典・五日市美奈・生野 寿史・西島 浩二・ 榎本 隆之	
新潟大学医歯学総合病院 小児外科	荒井 勇樹	
新潟大学医歯学総合病院 小児科	庄司 圭介	1

妊娠30週で子宮内胎児死亡に至り、HELLP症候群を発症した

16トリソミー胎盤性モザイクと考えられた1例

新潟大学医歯学総合病院 産婦人科	松本 賢典・能仲 太郎・西島 浩二・榎本 隆之	6
------------------	-------------------------	---

出生前診断が可能であった当科で経験した先天性裂脳症の一例

新潟市民病院 産婦人科	小川裕太郎・菅井 駿也・上村 直美・森川 香子・ 常木郁之輔・田村 正毅・柳瀬 徹・倉林 工	11
-------------	---	----

帝王切開後に子宮内感染を惹起した子宮筋腫に対し子宮鏡下摘出術を要した一例

厚生連長岡中央総合病院 産婦人科	清水 圭太・春谷 千智・横田 有紀・古俣 大・ 加勢 宏明	15
------------------	----------------------------------	----

診断後、短時間で胎児機能不全に至った胎児卵円孔早期狭小化の一例

新潟大学地域医療教育センター 魚沼基幹病院 産婦人科	霜鳥 真・本多 啓輔・長谷川順紀・甲田有嘉子・ 佐藤ひとみ・加嶋 克則・鈴木 美奈・風間 芳樹	20
----------------------------	--	----

## 研 究

当院における進行・再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌に対する Bevacizumab の有害事象に関する検討

新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科	新井 龍寿・西川 伸道・明石絵里菜・鈴木 美保・ 安達 聡介・吉原 弘祐・西野 幸治・関根 正幸・ 榎本 隆之	25
-------------------	---	----

理事会報告	29
-------	----

論文投稿規定 .....	33
あとがき .....	36

# 症例 · 研究

# 妊娠第3三半期に現れた側胸腹部体表に発生した 稀な胎児lymphatic malformationの1例

新潟大学医歯学総合病院 産婦人科

松本 賢典・五日市美奈・生野 寿史・西島 浩二・榎本 隆之

新潟大学医歯学総合病院 小児外科

荒井 勇樹

新潟大学医歯学総合病院 小児科

庄司 圭介

## 【概要】

従来「リンパ管奇形」「リンパ管腫」「lymphangioma」「cystic hygroma」などと呼ばれてきた嚢胞性腫瘍は、生物学的に腫瘍性性質に乏しく、また、昨今の奇形という用語は使わない流れの中、適切な和訳が整備されていない現状を踏まえ、本論文ではlymphatic malformationと記載する。今回、我々は、側胸腹部体表に発生した稀な胎児lymphatic malformationの1例を経験したので報告する。症例は25歳の初産婦、妊娠34週時に胎児超音波断層法検査および胎児MRI検査で90×60×30mm大の右側胸腹部体表に発生したlymphatic malformationが疑われた。娩出様式については、体幹部娩出困難の可能性や、産道からの圧迫による腫瘍内出血の危険性を考慮し、妊娠38週で選択的帝王切開術を行った。また、娩出時の腫瘍への侵襲を最大限に少なくするために、ニトログリセリン投与による子宮弛緩処置を行い、幸帽児で娩出した。児は2704gの女児で、全身状態は良好であり、出生後の精査より右胸腹部体表腫瘍はlymphatic malformationと診断した。出生後、越俾加戒湯内服治療を行っているが、副作用なく経過し腫瘍は縮小傾向である。

Key words : lymphatic malformation, bdy surface, prenatal diagnosis

## 【緒言】

胎児lymphatic malformationは、主に頸部に発生し、妊娠第1三半期から第2三半期の初めに診断されることが多く、染色体疾患や様々な形態異常と関連し、予後不良であることが多い<sup>1) 2)</sup>。一方、第3三半期に現れたlymphatic malformationは予後良好なことが多い<sup>3)</sup>が、体表のlymphatic malformationについての報告は稀であり、周産期管理について一定の見解はな

い。今回、胎児胸腹部体表に発生した稀なlymphatic malformation症例を経験したので、出生前検査、分娩様式、治療法について、文献的考察を加えて報告する。なお、lymphatic malformationは従来「リンパ管奇形」「リンパ管腫」「lymphangioma」「cystic hygroma」などと呼ばれてきたが、病変部は生物学的に腫瘍的性質に乏しいことが認識され、近年、International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)による分類<sup>4) 5)</sup>が普及しつつあること、昨今の奇形という用語を使わない流れの中、適切な和訳が整備されていない現状から、本論文ではlymphatic malformationと記載する。

## 【症例】

25歳女性、2妊0産、自然妊娠成立後、近医で定期的に妊婦健診を受けていたが、明らかな胎児疾患の指摘はなく、妊娠経過は順調であった。妊娠34週0日の妊婦健診で胎児右横隔膜ヘルニアが疑われ、当院紹介初診となった。超音波断層法検査で、胎児の右胸腹

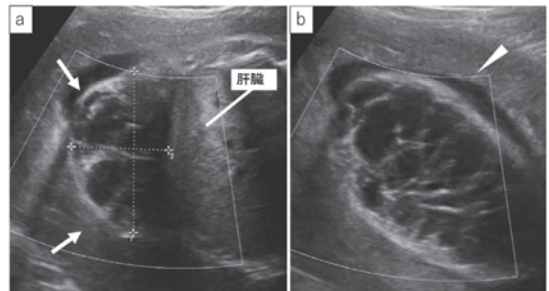


図1 胎児超音波画像検査

胎児右側胸腹壁に多房性嚢胞性腫瘍を認め(矢印)、嚢胞内には明らかな血流は認めなかった(矢頭)

a 水平断

b 冠状断

壁に80×60×35 mm大の、隔壁で境界され内部無エコー域を主体とする多房性囊胞性腫瘍を認めた。カラドブラ法では囊胞内に明らかな血流は認めなかった(図1a, b)。胎児発育は推定体重1978g (-1.0SD)、羊水ポケット49mmと正常であり、胎児胸水や胎児腹水など胎児水腫の所見は認めず、胎児消化管の胸腔内脱出や胎児心臓軸偏移など横隔膜ヘルニアを疑う所見も認めず、明らかな胎児心疾患も認めなかった。同日施行した胎児MRI検査では、胎児右胸腹壁に95×65×30 mm大で、内部信号はT2強調画像で高信号、T1強調画像で低信号の多房性囊胞性腫瘍(図2a, b)を認めるのみであり、超音波断層法検査と同様、胎児水腫や横隔膜ヘルニアの所見は認めなかった。画像所見より胎児胸腹部体表のlymphatic malformationが疑われた。羊水染色体検査についてご夫婦にインフォームドコンセントを行ったが、希望されなかった。体幹部娩出困難の可能性や、産道からの圧迫による腫瘍内出

血の危険性を考慮し、妊娠38週2日、選択的帝王切開術を行った。また、娩出時の腫瘍への侵襲を最大限に少なくするために、ニトログリセリン投与による子宮弛緩処置を行い、幸帽児で娩出した。手術時間63分、出血量530gで合併症なく手術は終了した。児は2704gの女児で、Apgar score 8点(1分値)/9点(5分値)、臍帯動脈血液ガスpH=7.32、BE=-1.84であった。出生後、児の呼吸循環動態は安定していたが、右胸腹部体表腫瘍の精査加療目的にNICU入院管理となった。視診では右側腹部から側胸部にかけて皮下腫瘍を認め(図3)、出生後の超音波断層法検査では、同部皮下に多房性の境界明瞭な囊胞性腫瘍を認めた(図4a, b)。その他、胸部レントゲン検査、頭部、心臓、腹部超音波検査でも明らかな構造異常は認めなかった。MRI検査では右側腹部から側胸部の皮下に120×65×30 mm大の多房性囊胞性腫瘍を認め、充実成分は指摘できず、lymphatic malformationの所見であ

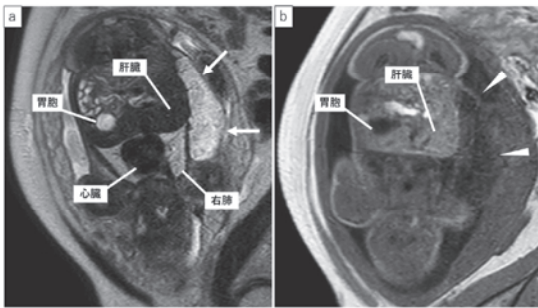


図2 胎児MRI画像

胎児右側胸腹壁にT2強調画像で高信号(矢印)、T1強調画像で低信号の多房性囊胞性腫瘍を認める(矢頭)

- a T2強調画像冠状断
- b T1強調画像冠状断



図3 新生児画像

新生児右側胸腹壁に皮下腫瘍を認める(矢印)

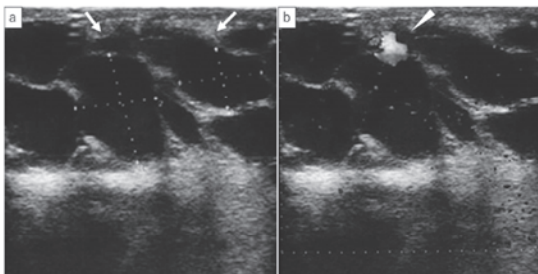


図4 新生児超音波画像検査胎児超音波画像検査

新生児右側胸腹皮下に多房性の境界明瞭な囊胞性腫瘍を認め(矢印)、囊胞内には明らかな血流は認めなかった(矢頭)

- a B-mode画像
- b カラドブラ画像

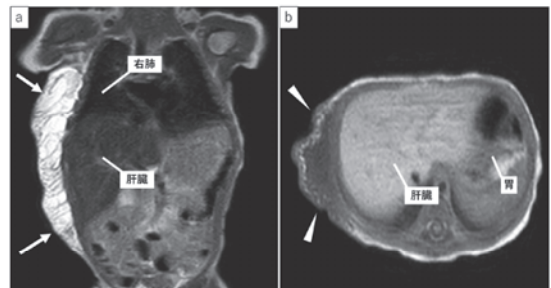


図5 新生児MRI画像

新生児右側胸腹壁にT2強調画像で高信号(矢印)、T1強調画像で低信号の多房性囊胞性腫瘍を認める(矢頭)

- a T2強調画像冠状断
- b T1強調画像水平断

た(図5a, b)。治療として越俾加朮湯内服療法(0.1g/kg/日)を行い、生後1歳現在、副作用なく経過し、腫瘍は各嚢胞が全体的に縮小し、体表からの計測では120×50×15mm程度に縮小傾向である。

## 【考察】

lymphatic malformationは、リンパ系の局所的もしくはびまん性の構造異常で、拡張した嚢胞状のリンパ管である大小の嚢胞性病変を特徴とする良性腫瘍であり、全身に発生する可能性がある<sup>6)</sup>。罹患率は6000～16000人に1人と報告<sup>7)</sup>されており、発生部位は頸部領域(70～80%)特に後頸部が多く、その他、腋窩領域(20%)や、稀ではあるが、体表、腹腔・後腹膜内、四肢、縦隔、鼠径部の報告がある<sup>7) 8) 9)</sup>。超音波断層法検査では、典型的には隔壁で境界された無エコー病変として確認されるが、出血や感染により内部に高輝度の点状エコー像や液面形成を含む場合もある。カラードプラでは小さな動静脈構造が嚢胞壁や隔壁内、周囲間質にみられるが、嚢胞内には血流は確認されない<sup>10) 11)</sup>。MRI検査では、lymphatic malformationはT2強調画像、STIR像で高信号病変、T1強調画像で低信号病変として検出される<sup>12)</sup>。嚢胞壁には僅かな造影効果が見られる場合があるが、嚢胞腔内には造影効果は呈さない。嚢胞性病変の鑑別診断として、良性疾患としては、血管腫や奇形腫、悪性疾患としては線維肉腫などが挙げられる。本症例は、超音波カラードプラ法で嚢胞内に明らかな血流はないことから血管腫は否定的であり、MRI検査ではT2強調画像で高信号、T1強調画像で低信号の多房性嚢胞性病変を認め、明らかな脂肪成分や石灰化病変はなく、周囲への浸潤傾向や遠隔転移所見がないことから、奇形腫や線維肉腫も否定的であり、頻度は稀ではあるが、胎児胸腹部体表に発生したlymphatic malformationと出生前診断し、周産期管理を行った。

妊娠初期に出現するものはほとんどが頸部発生で、染色体疾患(ターナー症候群、ヌーナン症候群、トリソミーなどの異数性疾患)、胎児水腫、構造異常、子宮内胎児死亡と関連している<sup>1) 2)</sup>。特に、胎児染色体疾患のリスクは50%とされており、染色体が正常核型であっても、その半数に心疾患や骨系統疾患などの大きな構造異常を合併する<sup>1)</sup>。妊娠中期以降に出現する場合は、他の構造異常や胎児水腫との関連性は低く、死亡率は非常に低い<sup>3)</sup>。文献的に考察し得た妊娠第3三半期に診断された、胸腹部体表に発生したlymphatic malformation症例の一覧を表1に示す。5例全ての症例で明らかな構造異常の合併はなく、染色体検査結果が判明している3例は全て正常核型であった。本症例のように妊娠第3三半期に出現した合併異

表1

	母体年齢	診断週数	腫瘍の大きさ	染色体	合併奇形	分娩様式
Rasidaki et al. <sup>13)</sup>	25	28	10×22×29mm	正常核型	なし	妊婦38週 選択的帝王切開
Suzuki et al. <sup>14)</sup>	22	31	不明	不明	なし	妊婦35週 経陰分娩
Saccone et al. <sup>15)</sup>	29	32	48×19mm	正常核型	なし	妊婦39週 選択的帝王切開
Kaufman et al. <sup>16)</sup>	30	36	7×8×6mm	正常核型	なし	妊婦38週 経陰分娩
松本ら(本症例)	25	34	95×65×30mm	不明	なし	妊婦38週 選択的帝王切開

常を伴わない胎児lymphatic malformation症例の周産期管理において問題となるのは、娩出様式の検討である。先ほど表1で提示した5症例での分娩様式は帝王切開が3例、経陰分娩が2例であるが、経陰分娩となった1例は腫瘍サイズが10mm未満と小さく、もう1例は早産期に陣痛発来し、経陰分娩での早産となっていた。症例数が少ないため、娩出様式については一定の見解はないが、腫瘍が巨大な場合の経陰分娩の危険性が指摘されている。腋窩から頸部にかけてのlymphatic malformation(腋窩部分が $100 \times 90 \times 80\text{mm}$ 、頸部部分が $70 \times 80 \times 70\text{mm}$ )により肩甲難産となり、児が死亡した症例<sup>17)</sup>、 $100 \times 100\text{mm}$ の腋窩lymphatic malformationにより肩甲難産となって児死亡と子宮破裂を起こした症例<sup>18)</sup>が報告されているが、経陰分娩可能であった症例の報告もある<sup>19) 20)</sup>。塩浦らは、腫瘍最大径が70mm未満であれば、必ずしも帝王切開が必要ではないかもしれないと報告<sup>20)</sup>しているが、腫瘍の大きさのみではなく、硬さや血流など様々な因子について検討しなければならない。肩甲難産の予防のために出生前に穿刺して腫瘍の縮小を図り経陰分娩に至った症例も報告<sup>16)</sup>されているが、穿刺は出血、感染、外傷のリスクを伴うため、慎重に検討する必要がある。今回我々は、体幹部の娩出困難の可能性や、産道通過時の腫瘍破綻や産道からの圧迫による腫瘍内出血の危険性を考慮して選択的帝王切開術、さらに、術中の子宮弛緩処置を行い幸帽児での娩出とすることで、腫瘍破綻や腫瘍内出血を起こすことなく、安全に児を娩出することができた。また、出生前の嚢胞穿刺に関しては、本症例は多房性の腫瘍であり、腫瘍の縮小を図るためには複数回の穿刺を要することから、穿刺のリスクを考慮し、行わない方針とした。しかし、帝王切開分娩は経陰分娩と比較して、母体死亡、深部静脈血栓症、創部感染などが増加し<sup>21)</sup>、次回妊娠時に子宮破裂や前置胎盤の頻度が増加する<sup>22)</sup>など、母体に対する侵襲が大きいの間違いはない。安全に経陰分娩できるかどうかは、さらに症例を蓄積し、症例ごとに検討する必要があると考えられた。

lymphatic malformationに対する治療は、大きく外



科的切除, 硬化療法, 内科的治療に分けられる。経過観察のみで自然退縮する症例もあるが, 本症例は体表に位置しており, 腫瘍圧迫による腫瘍内出血, 腫瘍表面の外傷や感染により, 全身状態が急激に悪化するリスクがあることから, 小児外科にて早期から治療介入を行う方針となった。外科的に病変を全摘除できれば完治するが, 病変内の血管・神経・筋肉などの正常組織も同時に切除せざるを得ず, 機能的・整容的な問題を残すことがある。硬化療法は我が国では一般的に行われている治療であり, 硬化剤としてはOK-432 (ピシバニール<sup>®</sup>) が保険適応となっている唯一の薬剤である<sup>23)</sup>。OK-432は不活化した溶連菌を抗生物質にて殺傷した後に, 凍結乾燥させた製剤であり, 強い炎症を惹起し免疫反応を誘導する作用を有する。治療後数日以内に発熱を伴うことが多く, 局所の強い反応が沈静化した後に, 縮小効果が期待できるため, その効果を実感できるまでに数か月以上かかることもある。また, 最近本邦では漢方薬 (越婢加朮湯, 黄耆建中湯など) が腫瘍縮小に効果的であるという報告<sup>24)</sup> がされている。越婢加朮湯はlymphatic malformationを慢性的な炎症と異常な組織液の移動・貯留がある病態と捉え, 慢性炎症を抑制し, 水代謝に関連する機構を働かせ, 正常なリンパ液の流れを促進することで, 病変の縮小を生むとされる。Hashizumeらは無治療で経過観察していたが自然縮小しなかった, 3か月~4歳までの乳幼児8例に越婢加朮湯を投与し, 27~73%の縮小率を得られたと報告<sup>24)</sup> している。副作用として, 本剤には甘草が含まれるため, 偽アルドステロン症には注意が必要である。症例数が不十分で, 現時点では効果についてコンセンサスは得られていないが, 大きな副作用の報告はなく, 漢方療法は新生児にも安全に使用できると考えられる。本症例では全身状態が落ち着いていることから, まずは越婢加朮湯での内服治療を行い, 治療効果が得られなければ硬化療法へ進む方針とし, 経過観察中であるが, 越婢加朮湯内服で腫瘍は各嚢胞が全体的に縮小し, 体表からの肉眼的観察でも縮小傾向であり, 副作用もみられていない。

## 【結語】

妊娠第3三半期に現れた胎児右胸腹部に発生した稀なlymphatic malformationの1例を経験した。本症例は選択的帝王切開術, さらに術中子宮弛緩処置を行うことで, 腫瘍破綻や腫瘍内出血など重篤な合併症なく娩出することができたが, 胎児の胸腹部体表のlymphatic malformationについての報告は稀であるため, 娩出方法を含めた周産期管理に一定の方針はないのが現状であり, 症例をさらに蓄積して検討することが必要である。

## 利益相反について

今回の論文に関連して, 開示すべき利益相反状態はありません

## 【参考文献】

- 1) Scholl J, Durfee SM, Russel MA, et al. : First-trimester cystic hygroma : relationship of nuchal translucency thickness and outcomes. *Obstet Gynecol.* 120 : 551-9, 2012.
- 2) Malone FD, Ball RH, Ntberg DA, et al. : First-Trimester Septated Cystic Hygroma. *Obstet Gynecol.* 106 : 288-94, 2005.
- 3) Gedikbasi A, Gul A, Sargin A, et al. : Cystic hygroma and lymphangioma : associated findings, perinatal outcome and prognostic factors in live-born infants. *Arch Gynecol Obstet.* 276 : 491-8, 2007.
- 4) 平成26~28年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班, : 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン, 2017.
- 5) Anonymous ISSVA Classification of Vascular Anomalies 2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies. <https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>
- 6) Christison-Lagay ER, Steven J, Fishman SJ. : Vascular anomalies. *Surg Clin North Am.* 86 : 393-425, 2006.
- 7) Song TB, Kim CH, Kim SM, et al. : Fetal axillary cystic hygroma detected by prenatal ultrasonography : a case report. *J Korean Med Sci.* 17 : 400-2, 2002.
- 8) Isaacs HJ. : Tumors of the Fetus and Newborn. Philadelphia : Saunders. 69-72, 1997.
- 9) Kosir MA, Sonnino RE, Gauderer MW : Pediatric abdominal lymphangiomas : a plea for early recognition. *J Pediatr Surg.* 26 : 1309-13, 1991.
- 10) Trop I, Dubois J, Guibaud L, et al. : Soft-tissue venous malformations in pediatric and young adult patients : diagnosis with Doppler US. *Radiology.* 212 : 841-5, 1999.
- 11) Dubois J, Alison M. : Vascular anomalies : what a radiologist needs to know. *Pediatr Radiol.* 40 : 895-905, 2010.
- 12) Moukaddam H, Pollak J, Haims AH. : MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. *Skeletal Radiol.* 38 : 535-47, 2009.

- 13) Rasidaki M, Sifakis S, Vardaki E, et al. Prenatal diagnosis of a fetal chest wall cystic lymphangioma using ultrasonography and MRI. *Fetal Diagn Ther.* 20 : 504-7, 2005.
- 14) Suzuki N, Tsuchida Y, Takahashi A, et al. Prenatally diagnosed cystic lymphangioma in infants. *J Pediatr Surg.* 33 : 1599-604, 1998.
- 15) G Saccone, L Di Meglio, L Di Meglio, et al. Prenatal ultrasound diagnosis of fetal chest wall cystic lymphangioma : An Italian case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 236 : 139-42, 2019.
- 16) Rachagan SP, Yusof K, Pathmanathan R. : Cystic hygroma presenting as a case of shoulder dystocia in labour. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol.* 13 : 167-9, 1987.
- 17) Mondal PC, Ghosh D, Mondal A, et al. : Congenital fetal lymphangioma causing shoulder dystocia and uterine rupture. *Int J Gynaecol Obstet.* 112 : 248, 2011.
- 18) Temizkan O, Abike F, Ayvaci H, et al. Fetal axillary cystic hygroma : a case report and review. *Rare Tumors.* 3 : 39, 2011.
- 19) 塩浦加奈, 濱田洋実, 岩城真奈美ら : 胎児腋窩～胸部リンパ管腫の出生前診断と娩出様式を選択. *日周産期・新生児会誌.* 48 : 957-961, 2012.
- 20) Kaufman GE, D'Alton ME, Crombleholme TM : Decompression of fetal axillary lymphangioma to prevent dystocia. *Fetal Diagn Ther.* 11 : 218, 1996.
- 21) Gregory KD, Jackson S, Korst L, et al. : Cesarean versus vaginal delivery : whose risks? Whose benefits? *Am J Perinatol.* 29 : 7-18, 2012.
- 22) Marshall NE, Fu R, Guise JM. : Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity : a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 205 : 262 ; e1-8, 2011.
- 23) Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, et al. : OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Pediatr Surg.* 29 : 784-5, 1994.
- 24) Hashizume N, Yagi M, Egami H, et al. : Clinical Efficacy of Herbal Medicine for Pediatric Lymphatic Malformations : A Pilot Study. *Pediatr Dermatol.* 33 : 191-5, 2016.

# 妊娠30週で子宮内胎児死亡に至り、HELLP症候群を発症した 16トリソミー胎盤性モザイクと考えられた1例

新潟大学医歯学総合病院 産婦人科

松本 賢典・能仲 太郎・西島 浩二・榎本 隆之

## 【概要】

胎盤性モザイク (confined placental mosaicism : CPM) は染色体異常が胎盤にのみ限局的に存在し、胎児には存在しない状態をいう。今回、胎児発育不全に対し、周産期管理を行ったが、妊娠30週に子宮内胎児死亡となり、同日、妊娠高血圧腎症およびHELLP症候群を発症したため、緊急帝王切開術を施行した症例を経験した。TORCH症候群検査、母体自己免疫検査は異常なく、胎児にも明らかな外表奇形や構造異常は認めなかったが、胎盤絨毛染色体検査にて16トリソミーが判明し、16トリソミーCPMが推測された。16トリソミーCPMは稀な病態であり、特徴的な血液検査所見や超音波断層法所見も無いため、妊娠初期に絨毛検査を行っていない場合、出生前に診断することは困難である。しかし、16トリソミーCPMが胎盤機能不全、妊娠高血圧腎症と関連していることを念頭に置き、児の染色体検査および胎盤絨毛染色体検査を行うことで、16トリソミーCPMが診断できる可能性がある。

Key words : confined placental mosaicism, 16 trisomy, fetal growth restriction, preeclampsia, HELLP syndrome

## 【緒言】

胎盤性モザイク (confined placental mosaicism : CPM) は染色体異常が胎盤にのみ限局的に存在し、胎児には存在しない状態をいう。絨毛採取で染色体検査を行った場合の1~2%にCPMが認められると報告<sup>1)</sup>されており、絨毛採取で染色体異常のモザイクを認めた場合には、羊水検査による胎児染色体検査で再評価する必要がある。また、CPMは2013年より行われている母体血を用いた出生前遺伝学的検査における偽陽性の原因の1つにもなっていることから、最近注目されている。CPMは胎盤機能不全の原因となり、胎児発育不全や妊娠高血圧症候群との関連が指摘されている<sup>2) 3)</sup>。今回、胎児発育不全に対し周産期管理を行ったが、妊娠30週に子宮内胎児死亡、妊娠高血圧

腎症およびHELLP症候群を発症したため、緊急帝王切開術を施行後、胎盤絨毛染色体検査にて16トリソミーが判明し、16トリソミーCPMが推測された1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

## 【症例】

37歳女性

【妊娠分娩歴】 1妊0産

【既往歴】 特記事項なし

【内服薬】 なし

【現病歴】

近医不妊クリニックで顕微授精法-凍結融解胚移植にて妊娠成立し、その後近医産婦人科で妊婦健診を行っていた。妊娠14週4日、児頭大横径 (BPD : biparietal diameter) 21 mm (-2.0SD)、妊娠17週6日、BPD 34.5 mm (-1.9SD)、妊娠21週3日、推定胎児体重 (EFBW : estimated fetal body weight) 285 g (-1.7SD)、妊娠24週4日、EFBW 469 g (-2.5SD)、妊娠27週5日、EFBW 656 g (-2.8SD) と胎児発育不全を認め、妊娠28週6日当院紹介初診となった。胎盤頸位で、EFBW 792 g (-3.0SD)、羊水ポケット 3.31 cm、子宮動脈血流速度波形で拡張期切痕を認めた (図1) が、その他、観察可能な範囲で明らかな構

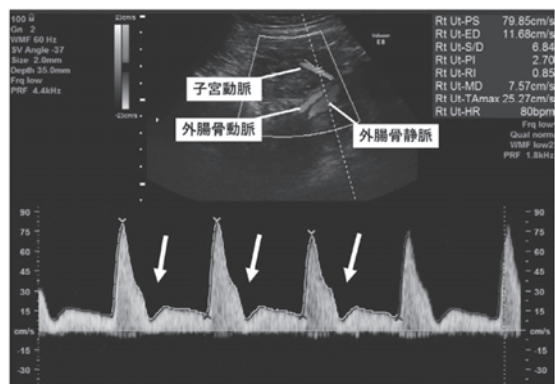


図1 超音波パルスドプラ法による子宮動脈血流検査  
子宮動脈血流速度波形で拡張期切痕を認める (矢印)

造異常を認めず、胎児血流速度波形も正常範囲であり、biophysical profile scoring (BPS) は8/8 (ノンストレストテストを除く) で正常であった。羊水検査についてインフォームドコンセントを行ったが、希望されなかった。胎児発育不全であることから、入院管理をすすめ、妊娠29週2日、管理入院となった。

【臨床経過】

入院後、連日胎児心拍数陣痛図 (CTG : cardiotocography) 及び胎児血流速度波形の評価を行ったが、BPSは8~10点で経過し胎児の健全性は保たれていた。胎児発育不全の原因検索のため、TORCH症候群の検査を行ったが異常を認めなかった。妊娠29週5日、随時尿でのP/C比 (protein/creatinine比) は1.9mg/mg・CREと蛋白尿を認めたが、血圧は正常域で経過した。早期娩出に備え、妊娠29週6日から出生前経母体ステロイド投与を1クール (ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム12mg/日×2回) 行った。妊娠30週2日、CTG所見は心拍数基線

155bpm、基線細変動減少、一過性頻脈は認めず、一過性徐脈も認めず、波形2と判断した。超音波断層法では、臍帯動脈抵抗指数0.71、胎児中大脳動脈抵抗指数0.65と血流再分配所見に加え、臍帯動脈拡張期血流逆流 (図2) を認めたが、羊水過少や心拡大は認めず、胎児筋緊張、大きな胎動、胎児呼吸様運動は確認できたことから、BPSは8/10点であり、引き続き連日胎児評価を行う方針とした。妊娠30週3日、5:00頃、胎動の消失を訴え、超音波断層法にて胎児心拍消失を確認し、子宮内胎児死亡と診断した。血圧154/102 mmHgと上昇を認め、妊娠高血圧腎症を発症したが、血圧は非重症域であり、まずは陣痛誘発による経膈分娩を目指す方針とした。しかし、同日10:00頃、胃痛の訴えがあり、血液検査を施行したところ、血小板数9.9万/μL、AST 558 U/L、ALT 402 U/L、LDH 1117 U/L、間接ビリルビン1.7 mg/dLとHELLP症候群も併発 (表1a, b) した。内診ではBishop Score 0点であり、速やかな経膈分娩が望めないことから、母体適応による緊急帝王切開術を行った。13:33 女児784gでの死産となった。手術時間101分、出血量1290gであった。術中子宮切開創部および腹壁切開創部からの止血にやや難渋し、新鮮凍結血漿2単位輸血を施行、また血圧160/100 mmHg台まで上昇を認め、ニカルジピン持続静注にて対応した。術後1日目の血液検査では、血小板数3.6万/μL、ALT 219 U/L、AST 190 U/L、LDH 1326 U/L、間接ビリルビン2.4mg/dL、フィブリノーゲン306 mg/dLであり、血小板10単位輸血を行った。術後2日目の血液検査では、血小板数9.6万/μL、AST 21U/L、ALT 58 U/L、LDH 277 U/L、間接ビリルビン0.7mg/dLと改善がみられた。血圧は自然に低下したため、術後2日目の朝、ニカルジピンを終了した。その後の経過は良好であり、術後7日目に退院となった。入院中に施

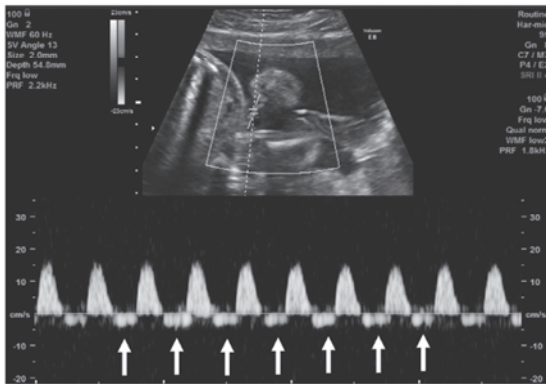


図2 超音波パルスドプラ法による臍帯動脈血流検査  
臍帯動脈拡張期逆流を認める (矢印)

表1a

妊娠30週2日			
■血算		■生化学	
白血球数	18730 /μL	総蛋白	6.8 g/dL
赤血球数	443万 /μL	アルブミン	2.8 g/dL
ヘモグロビン	14.0 g/dL	CK	24 U/L
ヘマトクリット	41.5 %	AST	32 U/L
血小板数	31.2万 /μL	ALT	22 U/L
		LDH	298 U/L
		ALP	372 U/L
■凝固系		クレアチニン	0.78 mg/dL
PT-INR	0.92	尿酸	8.4 mg/dL
APTT	26.0 秒	尿素窒素	14 mg/dL
フィブリノーゲン	260 mg/dL	ナトリウム	136 mEq/L
Dダイマー	2.8 μg/mL	カリウム	4.4 mEq/L
AT-III	72 %	クロール	101 mEq/L
		総ビリルビン	0.6 mg/dL
		間接ビリルビン	0.5 mg/dL

表1b

妊娠30週3日 (術前検査)			
■血算		■生化学	
白血球数	21350 /μL ↑	総蛋白	6.1 g/dl
赤血球数	433万 /μL	アルブミン	2.4 g/dl
ヘモグロビン	13.4 g/dl	CK	16 U/L
ヘマトクリット	40.2 %	AST	558 U/L ↑
血小板数	9.9万 /μL ↓	ALT	402 U/L ↑
		LDH	1117 U/L ↑
		ALP	372 U/L
■凝固系		クレアチニン	0.77 mg/dl
PT-INR	1.08	尿酸	8.6 mg/dL
APTT	31.7 秒	尿素窒素	17 mg/dL
フィブリノーゲン	208 mg/dl	ナトリウム	133 mEq/L
Dダイマー	6.3 g/dl ↑	カリウム	4.1 mEq/l
AT-III	58 % ↓	クロール	101 mEq/L
		総ビリルビン	2.0 mg/dL ↑
		間接ビリルビン	1.7 mg/dL ↑

行した、母体自己免疫検査は異常を認めなかった。児は、観察上、明らかな外表奇形は認めず、胎盤は大きさ13×12×2.5cm、重さ240gであり、週数に比してやや小さめの胎盤であった。胎盤組織検査(図3)では、梗塞や絨毛周囲のフィブリン沈着を認めた。児の病理解剖は希望されなかったが、胎盤絨毛染色体検査を希望されたため、胎盤絨毛染色体検査を行ったところ、16トリソミーの診断(図4)であった。

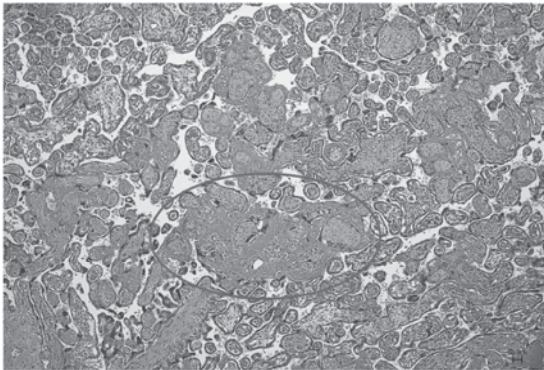


図3 胎盤組織検査

胎盤梗塞像を認める。栄養膜細胞は壊死し、絨毛間腔は虚脱し、絨毛同士がフィブリンでくっつきあっている

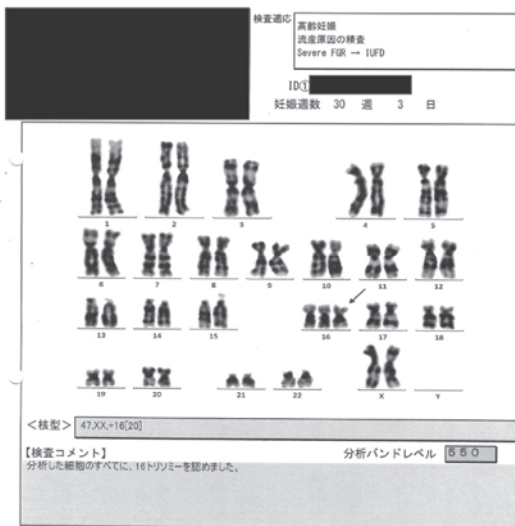


図4 胎盤絨毛染色体検査結果  
16番染色体トリソミーを認める

【考察】

CPMは胎児発育不全や妊娠高血圧症候群といった周産期異常との関連が指摘されている病態である<sup>2)3)</sup>。CPMの発生機序として、体細胞分裂由来で正常核型の受精卵が細胞分裂を繰り返している中で発生したトリソミーによるものと、減数分裂由来のトリソミーレスキューがあることが知られている。トリソミーレスキューとは、減数分裂時に発生した染色体異常の配偶子が受精してできたトリソミーの受精卵において、細胞分裂を繰り返していく段階で特定の細胞で余剰の染色体を排除する現象が起こり、2倍体化(正常核型化)することをいう。その結果、胎盤はトリソミーのまま(またはトリソミーと正常核型のモザイク)だが、胎児では余剰染色体を1本失って正常核型となるCPMが起こる。トリソミーレスキューによって失う染色体はランダムに決まるため、3分の1の確率で2本の染色体が父親か母親のどちらか一方に由来する片親性ダイソミー(UPD: uniparental disomy)となるため、CPMの場合には、児がUPDとなる可能性を考慮する必要がある。CPMは発生由来別に、染色体異常が細胞性栄養膜細胞に限局したモザイク(type I)、間葉系間質でのモザイク(type II)、両方の組織に認められるモザイク(type III)の三つのタイプに分類される。type Iとtype IIは体細胞分裂由来であり、type IIIは減数分裂由来とされている。type I CPMは絨毛細胞に由来し、流産、胎児発育不全、子宮内胎児死亡との関連が指摘されている。type II CPMは間葉組織に由来し、稀に胎児発育不全や子宮内胎児死亡を起こすが、妊娠経過は正常なことが多いとされている。type IIIは絨毛細胞と間葉組織両方に由来し、ほとんどが胎児発育不全や子宮内胎児死亡に至り、なかでも16トリソミーによるCPMが多いと言われている<sup>4)</sup>。CPMは胎盤機能不全の原因となり、胎児発育にも影響を及ぼすが、CPMにより胎児発育不全となった症例でも、児が正常核型と診断された場合には、出生後には通常の発育が期待でき、児の予後は良好と考えられている<sup>5)6)</sup>。

胎盤におけるトリソミーの存在は胎盤機能不全の原因となることが知られている<sup>2)</sup>。胎盤染色体13トリソミーと妊娠高血圧症候群との関連については複数の報告<sup>7)8)</sup>があり、また、胎盤染色体が16トリソミーの場合、3~4倍妊娠高血圧症候群のリスクが高いとする報告<sup>3)9)</sup>がある。検索し得た範囲での16トリソミーCPM症例(何らかの理由で人工妊娠中絶に至った症例は除く)の一覧を表2に示す<sup>10)~15)</sup>。本症例以外の30例は、絨毛検査で16トリソミーを認め、羊水検査では正常核型が判明している、16トリソミーCPM症例である。8/31例(25.8%)で妊娠高血圧症

候群関連の合併症を認めており、出生体重3% tile未満の低出生体重児を12/31例 (38.7%) で認め、3/31例 (9.7%) が子宮内胎児死亡に至っていた。また、妊娠高血圧症候群は妊娠30週前後の早産期に発症している傾向がみられた。EggenHuizenら<sup>16)</sup>は328例のCPM症例について、レビューを行い、CPMのうち、16トリソミーCPMが100/328例 (30.5%) と最も多いことを報告している。また、16トリソミーCPM 100症例について検討し、その特徴として、68.3%が女児であること、7%に母体高血圧の合併があり、81.5%で胎児発育不全を認め、3% tile未満の低出生体重児は38.9%であること、8%が子宮内胎児死亡に至り、21%が何らかの胎児構造異常を合併していたと報告している。16トリソミーCPM症例が、妊娠高血圧症候群に伴う胎盤機能不全のリスクを高める原因について、はっきりしたことは分かっていないが、16トリソミーの胎盤では絨毛外栄養膜細胞の伸長が低下しているとする報告<sup>9)</sup>があることから、らせん動脈のリモデリング不全が、発症に関与していると考えられる。

本症例では胎盤絨毛染色体検査で16トリソミーが判明しているが、羊水穿刺による胎児染色体検査および児採血による染色体検査を行っていないため、胎児が16トリソミーモザイクであった可能性は否定できず、16トリソミーCPMであるという確定診断はできない。しかし、胎児16トリソミーモザイクの出産報告例はあるものの、16トリソミーの児は流産に至るとされており、本症例のように胎児発育不全以外、明らかな外表奇形や構造異常の指摘がなく、妊娠30週まで妊娠継続出産に至った報告は無いことから、胎児も16トリソミーであった可能性は極めて低いと考えられる。また、CPMの約2%にトリソミーレスキューによる片親性ダイソミーが確認される<sup>1)</sup>が、Yongら<sup>9)</sup>は片親性ダイソミーは妊娠高血圧症候群のリスクには影響しないと報告しており、頻度からも本症例の妊娠高血圧腎症、HELLP症候群は片親性ダイソミーではなく、CPMに由来すると推測される。本症例で確認できた所見は胎児発育不全、子宮動脈血流の拡張期切痕のみであり、子宮内胎児死亡当日まで血圧は正常、血液検査も正常であったことから、16トリソミー

表2

著者	年齢 (歳)	妊娠 [分娩歴]	分娩週数	周産期合併症	性別	出生体重(g)	胎児疾患
Branderberg et al.(1996)	36	1妊0産	31	妊娠29週 GH+HELLP症候群	男児	1100	なし
	不明	6妊0産	33	妊娠29週 PE+HELLP症候群	女児	860 (子宮内胎児死亡)	Fallot四徴症
	39	3妊2産	37	なし	女児	2300	なし
	40	5妊2産	37	妊娠34週 GH+腎機能低下	女児	2880	なし
	38	6妊3産	40	なし	女児	2500	Fallot四徴症 脊柱管狭窄症
Sánchez et al.(1997)	27	1妊0産	27	なし	女児	子宮内胎児死亡 (詳細不明 <5%tile)	水頭症 多脾
Woo et al.(1997)	42	2妊1産	33	妊娠28週 GH	女児	1620	左腎無形成
Astner et al.(1998)	26	1妊0産	36	なし	女児	1880	ASD
Donato et al.(2018)	27	1妊0産	30	なし	男児	1065	なし
	35	1妊0産	30	なし	女児	920	なし
	39	1妊0産	31	なし	女児	1550	なし
	42	1妊0産	36	なし	女児	1500	なし
Grau Madsen et al.(2018)	29	不明	27	発症時期不明 PE	女児	598	ASD VSD
	39	不明	27	発症時期不明 PE	女児	540	なし
	32	不明	29	前期破水	女児	840	ASD
	38	不明	29	前期破水	女児	835	肺形成不全
	40	不明	31	発症時期不明 PE	女児	1300	なし
	32	不明	33	なし	女児	1680	なし
	34	不明	34	なし	男児	2730	なし
	34	不明	37	なし	女児	2300	なし
	36	不明	37	なし	女児	3200	なし
	26	不明	38	なし	男児	3785	なし
	29	不明	38	なし	男児	2750	なし
	32	不明	38	なし	女児	2027	なし
	27	不明	39	なし	女児	2450	なし
29	不明	39	なし	女児	2750	なし	
31	不明	39	なし	男児	2440	なし	
41	不明	39	なし	女児	2760	なし	
39	不明	40	なし	男児	3254	なし	
42	不明	41	なし	女児	4780	なし	
松本ら(本症例)	37	1妊0産	30	妊娠30週 PE+HELLP症候群	女児	784 (子宮内胎児死亡)	なし

※太字 出生体重3% tile未満

GH(Gestational Hypertension)：妊娠高血圧, PE(Preeclampsia)：妊娠高血圧腎症

ASD(Atrial septal defect)：心房中隔欠損症, VSD(Ventricular Septal Defect)：心室中隔欠損症

CPMを疑うことができなかった。16トリソミーCPMは稀な病態であり、特徴的な血液検査や超音波断層法所見も無いため、妊娠初期に絨毛検査を行っていない場合、出生前に診断することは困難である。しかし、表2で示した通り、16トリソミーCPMは胎児発育不全、早産期に妊娠高血圧症候群やHELLP症候群に関与している可能性が高いことを念頭においておけば、胎盤絨毛染色体検査のみではなく、児の染色体検査も行うことで、16トリソミーCPMと確定診断ができた可能性がある。今後、原因不明の妊娠高血圧症候群や明らかな構造異常のない胎児発育不全、子宮内胎児死亡症例を管理した場合、両親へ十分なインフォームドコンセントを行った上で、児の染色体検査と胎盤染色体検査を行うことで、今まで診断されていなかった16トリソミーCPM症例が診断される可能性がある。適切にCPMを診断し、症例を蓄積することで、CPMの更なる病態の解明、また、より良い周産期管理方法の進歩が望まれる。

#### 【結 語】

妊娠30週で子宮内胎児死亡および妊娠高血圧腎症およびHELLP症候群を発症した16トリソミーCPMと推測される症例を経験した。本症例は早産期の妊娠高血圧腎症および胎児発育不全を呈した症例であり、16トリソミーCPMを疑い、児の染色体検査も追加して行うべきであったと考えられる。

#### 利益相反について

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません

#### 【参考文献】

- 1) Grati FR, Grimi B, Frascoli G, et al : Confirmation of mosaicism and uniparental disomy in amniocytes, after detection of mosaic chromosome abnormalities in chorionic villi. *Eur J Hum Genet.* 14 : 282-8, 2006.
- 2) Miura K, Yoshiura K, Miura S, et al. : Clinical outcome of infants with confined placental mosaicism and intrauterine growth restriction of unknown cause. *Am J Med Genet A.* 140 : 1827-33, 2006.
- 3) Jebbink J, Wolters A, Fernando F, et al. : Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome - a review. *Biochim Biophys Acta.* 12 : 1960-9, 2012.
- 4) 関沢明彦, 佐村修, 四元淳子 : 周産期遺伝カウンセリングマニュアル改訂3版. 2020
- 5) Kalousek DK : Confined placental mosaicism and uniparental disomy. *Funct Dev Morphol.* 4 : 93-8, 1994.
- 6) Wolstenholme J, Rooney DE, Davison EV : Confined placental mosaicism, IUGR, and adverse pregnancy outcome: a controlled retrospective U.K. collaborative survey. *Prenat Diagn.* 5 : 345-61, 1994.
- 7) Boyd PA, Lindenbaum RH, Redman C : Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association. *Lancet.* 2 425-7, 1987.
- 8) Heydanus R, Defoort P, Dhont M : Pre-eclampsia and trisomy 13. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 60 : 201-2, 1995.
- 9) Yong PJ, Langlois S, von Dadelszen P, et al. : The association between preeclampsia and placental trisomy 16 mosaicism. *Prenat Diagn.* 26 : 956-61, 2006.
- 10) Brandenburg H, Los FJ, Veld PI : Clinical significance of placenta-confined nonmosaic trisomy 16. *Am J Obstet Gynecol.* 174 : 1663-4, 1996.
- 11) Sánchez JM, López De Díaz S, Panal MJ, et al. : Severe fetal malformations associated with trisomy 16 confined to the placenta. *Prenat Diagn.* 17 : 777-9, 1997.
- 12) Woo V, Bridge PJ, Bamforth JS : Maternal uniparental heterodisomy for chromosome 16: case report. *Am J Med Genet.* 70 : 387-90, 1997.
- 13) Astner A, Schwinger E, Caliebe A, et al. Sonographically detected fetal and placental abnormalities associated with trisomy 16 confined to the placenta. A case report and review of the literature. *Prenat Diagn.* 12 : 1308-15, 1998.
- 14) Donato XC, Brechard MP, François-Renard P, et al. Pregnancy course and outcomes in mosaic trisomy 16 confined to the placenta: A case series. *Prenat Diagn.* 12 : 924-7, 2018.
- 15) Grau Madsen S, Ulbjerg N, Sunde L, et al. Prognosis for pregnancies with trisomy 16 confined to the placenta: A Danish cohort study. *Prenat Diagn.* 13 : 1103-10, 2018.
- 16) Eggenhuizen GM, Go A, Koster MPH, et al. Confined placental mosaicism and the association with pregnancy outcome and fetal growth: a review of the literature. *Hum Reprod Update.* 5 : 885-903, 2021.

# 出生前診断が可能であった当科で経験した 先天性裂脳症の一例

新潟市民病院 産婦人科

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

## 【概要】

皮質形成異常である裂脳症は生産および死亡症例を含めて約70,000出生に対して1例とされている非常にまれな疾患である。近年、多発奇形や血管脆弱性を伴うCOL4A1遺伝子変異を伴う裂脳症が指摘されている。本症例は26歳、初産婦、自然妊娠成立し、前医で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、妊娠35週4日当科紹介受診した。精査目的に同日入院となり、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、緊急帝王切開分娩施行し、男児、出生体重2018g ( $-2.5SD$ )、頭位32.8cm, Apgar Score 1分値8点/5分値9点を産出した。児は当院NICU入院となり、日齢13日、MRI検査で裂脳症の診断となった。入院後は自律哺乳が可能であり、てんかん発作を認めず、日齢27日に退院となった。分娩様式および分娩後の管理に関して新生児科医師と合同カンファレンスを行い、頭蓋内出血性病変、梗塞病変などのCOL4A1遺伝子変異を疑うMRI画像所見がないことを確認した上で、分娩様式を決定することが重要と考えられた。

Key words : schizencephaly, mutations in COL4A1, prenatal diagnosis.

## 【緒言】

裂脳症は、発症率が生産および死産症例も含めて、約70,000出生に対し1例とされている非常にまれな疾患である。<sup>1) 2)</sup>

大脳外套における脳軟膜から側脳室上衣細胞層にまで達する裂孔の形成により特徴付けられる皮質形成異常である。<sup>3) 4)</sup>

予後は裂のタイプと大きさに依存している。Type I (closed-lip) は、緩やかな発症であり、無症候性およびてんかん発作もしくは軽度の運動障害を持つ成人でのみ診断される。

Type II (open lip) は、治性の転換、知的障害、麻

痺、片麻痺、両側麻痺など、より重篤な症状を示す。<sup>5)</sup> 最近、裂脳症の50%にCOL4A1遺伝子変異が確認された。出生前に頭蓋内出血のリスクを評価するために胎児MRI検査をおこなうことや、羊水中の胎児遺伝子検査を行うなど周産期の慎重な対応が必要である。<sup>5)</sup>

今回、出生前に裂脳症と診断された1例を経験したため報告する。

## 【症例】

26歳、1妊0産、家族歴および既往歴に特記事項なし、自然妊娠成立し、近医で妊婦健診中に $-1.5SD$ 程度のFetal Growth Reduction (FGR) を認め経過観察されていた。前医を里帰り分娩目的に妊娠32週2日に初診され、両側側脳室の拡大、左前頭葉の萎縮および $-1.9SD$ のFGRを指摘され精査のため、妊娠35週4日当科紹介初診となり、同日管理目的に入院となった。

胎児超音波検査(図1)では、胎児推定体重は1825g ( $-2.2SD$ )、amniotic fluid index 8.6cm、前大脳縦裂の拡大および側脳室拡大を認めた。妊娠35週5日に胎児MRI検査(図2)を施行し、左前頭葉の萎縮、

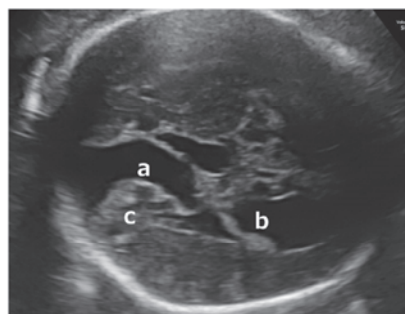


図1 胎児超音波断層法

- (a) 大脳縦裂の拡大
- (b) 左脳室拡大
- (c) 前頭葉の萎縮を認める



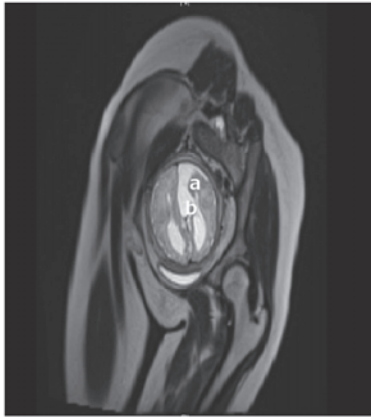


図2 胎児MRI

- (a) 左側脳室の萎縮
- (b) 側脳室と前大脳縦裂の交通を認める

両側側脳室の拡大，前大脳縦裂と側脳室の交通を認めた。また，脳裂と側脳室は皮質で覆われていたため，裂脳症の診断となった。

当院の新生児科と合同カンファレンスを行い分娩様式，分娩後の方針について検討した。

まず，COL4A1 遺伝子変異を疑う頭蓋内出血病変や梗塞病変などのMRI所見がないことから，分娩時の脳血管障害のリスクは低いと考え分娩様式を経膈分娩の方針にした。出生後は，痙攣発作や片麻痺，四肢麻痺などの発症の報告があり，FGRを認める事から分娩時に新生児科医師が立ち会い，出生後はNICU入院の方針となった。入院経過中の妊娠37週6日に胎児心拍陣痛図にてレベル4の胎児心拍数波形を認め，胎児機能不全を適応に，脊椎クモ膜下腔麻酔下に緊急帝王切開を施行した。

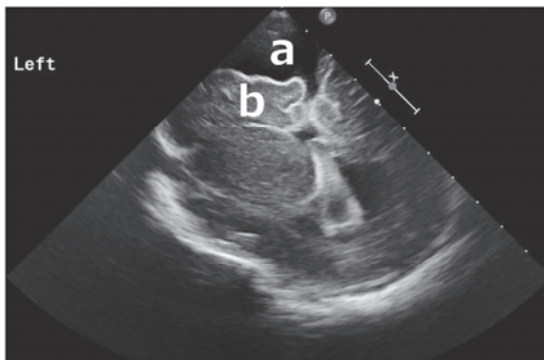


図3 出生後の超音波断層法

- (a) 前大脳縦裂の拡大を認める
- (b) 脳梁は不明瞭

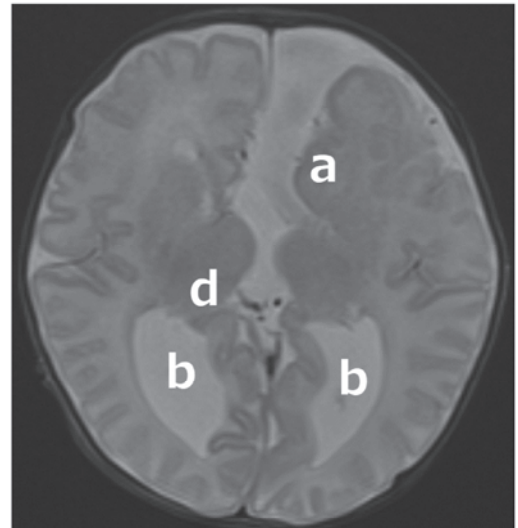
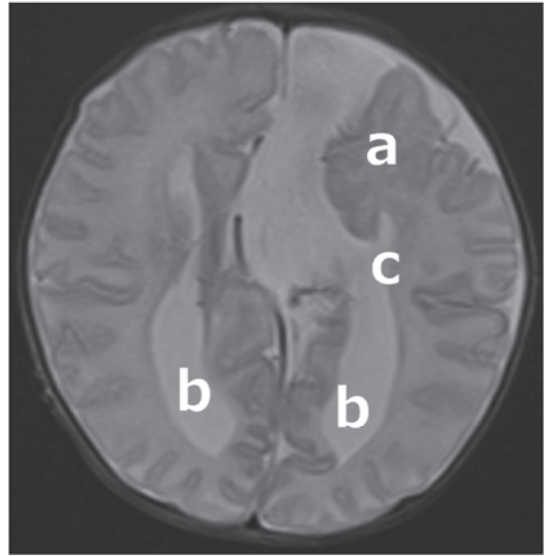


図4 出生後頭部MRI

- (a) 左前頭葉の萎縮
- (b) 両側側脳室の拡大
- (c) 前大脳縦裂と側脳室の交通を認める
- (d) 脳梁は不明瞭  
裂は皮質で覆われている  
明らかな多小脳回の見えない

術中所見として羊水混濁は認めなかった。児は，2018g (-2.5SD)，Apgar score 1分値8点/5分値9点，明らかな外表奇形および神経学的異常を疑う所見はなかった。同日NICU入院となった。新生児の超音波所見(図3)では，側脳室が拡大し，前大脳縦裂と交通が疑われた。脳梁は不明瞭であり脳梁欠損の可能性も指摘された。新生児頭部MRI検査(図4)では左前

頭葉の萎縮、両側側脳室の拡大、前大脳縦裂と側脳室の交通を認めたが、脳梁は不明瞭であった。裂は皮質で覆われていたが、明らかな多小脳回の所見はなかった。脳裂欠損の疑いおよび裂脳症の診断となった。出生後、けいれん、片麻痺や四肢麻痺などは認めず、自律哺乳が可能であったことから日齢27に退院となった。全身状態は良好で、退院時体重は2558 gであった。

## 【考察】

裂脳症は、脳軟膜から側脳室まで達する裂溝があり、その周囲が異常灰白質である多小脳回に覆われるものと定義されている。形態学的に裂溝を形成する両側脳組織が密着している Type I (closed-lip) と分離または開大している Type II (open-lip) に大別される。また脳裂形成の両側性が60%、片側性が40%、両側性は左右対称性および非対称性に分かれる。画像診断上、相互の裂溝が多小脳回で覆われていることから診断可能である。好発部位は前頭～頭頂部が最も多く60～80%を占める。<sup>6)</sup>

胎児の脳の発生過程において大脳皮質は胎生16週から約24週にかけて形成される。<sup>7) 8)</sup> 裂脳症はこの皮質形成過程における神経細胞の遊走異常によって生じる先天的な奇形とされている。一方、すでに移動を終えた大脳皮質に対して局所性の壊死が生じた場合、その後の発育過程で皮質形成異常が惹起される可能性も指摘されている。<sup>9) 10) 11) 12)</sup>

出血による受傷が胎生早期に起こると裂脳症を形成し、胎生後期では孔脳症になるという仮説もあり<sup>13) 14)</sup> COL4A1 遺伝子変異による出血性梗塞が一時的要因となっていると説明することが可能な一群の存在が示唆されている。<sup>5)</sup>

COL4A1 遺伝子は13染色体の長腕34領域に存在し、全身の基底膜に存在する4型コラーゲンの $\alpha 1$ 鎖をコードしている。<sup>15) 16)</sup> COL4A1 遺伝子変異を起こすと、4型コラーゲンの構造異常を起こし、裂脳症および孔脳症やその他の出血性脳血管疾患、眼球、筋、腎などの多臓器の異常を来す。<sup>15-21)</sup> COL4A1 遺伝子変異を認めた症例の中で、特に眼球異常、出血性脳症、腎障害、高CK血症、溶血性貧血に異常を起こすことがあり、近年、それらを主徴とするCOL4A1 関連疾患の存在が提唱されている。<sup>5)</sup> COL4A1 遺伝子変異をもつ裂脳症の5例の報告では、頭部MRI所見、眼疾患、腎疾患を合併するケースが報告されている。すべての症

例で片麻痺、三肢麻痺、四肢麻痺を認めていることから、COL4A1 遺伝子変異のない裂脳症と比較しても予後が不良であると考えられる。<sup>4)</sup>

分娩様式に関して、血管の脆弱性により、分娩時の脳血管損傷をさけるためCOL4A1 遺伝子異常を伴う家族性の孔脳症に関しては、帝王切開分娩が望ましいとされている。<sup>15)</sup> また近年、出生前にCOL4A1 遺伝子異常を疑い、羊水検査で全エクソーム解析を行い確定診断をつけ、選択的帝王切開術での分娩を行ったケースも報告されている。<sup>22)</sup> 裂脳症においても、COL4A1 遺伝子異常を伴う場合には分娩時の損傷を避けるために選択的帝王切開術の選択肢を提示する必要もあり出生前の診断は重要であると考えられる。遺伝子診断までの期間が60日ほどかかることから、経陰分娩を行った後にCOL4A1 遺伝子異常を伴う裂脳症と診断がついた症例も報告されている。<sup>23)</sup> 分娩様式に関しては、今後更なる検討が必要である。

本症例は、胎児エコーおよび胎児MRI検査で形態異常、および頭蓋内出血を認めなかったことからCOL4A1 遺伝子異常を鑑別するための出生前の遺伝子検査は、出生前診断の時期が妊娠35週以降であること、および羊水穿刺におけるリスクとベネフィットを考慮したうえで行わなかった。裂脳症の臨床症状として様々な程度の発達障害、運動障害やてんかん発作を認める。<sup>24)</sup> 両側の裂脳症は片側性の裂脳症と比較して有意に知的および言語の発達障害の程度が増悪する<sup>25)</sup> とされている。3ヶ月経過する時点で、発育発達は良好で、てんかん発作は認めていない。COL4A1 遺伝子変異を示唆する所見はないが、両親に遺伝子検査の施行を提案中である。

## 【結語】

まれな疾患である裂脳症の症例を経験した。COL4A1 遺伝子変異に伴う裂脳症は分娩時の脳血管の損傷の可能性や他の合併奇形の可能性があるため、分娩様式および出生後の児の状態において、頭蓋内出血の有無および、合併する形態異常による種々の症状に対応するため、慎重な観察が必要になる。そのため、胎児エコーで脳裂の拡大など裂脳症を疑う所見を認めた場合は、速やかに胎児MRI検査を施行し、頭蓋内出血性病変およびその他の形態異常などCOL4A1 遺伝子異常の可能性のある所見について評価する。その上で症例ごとに出生前の遺伝子検査の必要性、分娩様式、出生後の児の管理について検討する必要がある。

【参考文献】

- 1) D. T Howe, J. Rankin, E. S. Draper et al : Schizencephaly prevalence, prenatal diagnosis and clues to etiology : a register-based study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 39 (1), 75-82, 2012.
- 2) Cynthia J Curry, Edward Lammer, Varne Nelson et al : Schizencephaly : heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *Am J Med Genet A* 137 (2), 181-9, 2005.
- 3) PI, Yakovlev, R. C. Wadsworth : schizencephalies ; study of the congenital clefts in the cerebral mantle : clefts with hydrocephalus and lips separated. *J neuropathol Exp Neurol* 5 : 116-130, 1946.
- 4) Halauda A, Klasa L, Kwiatkowski S et al : schizencephaly-diagnostics and clinical dilemmas. *Childs Nerv Syst* 5 : 221-556, 2015.
- 5) 萩野谷和裕 : COL4A1/COL4A2変異による孔脳症・裂脳症. *小児科臨床* 66 : 1321-1331, 2013.
- 6) D. Denis, J. F. Chateil, M. brissaud et al : Shizencephaly : clinical and imaging features in 30 infantile cases. *Brain Dev* 22 (8) : 475-483, 2000.
- 7) Volpe. JJ. *Neuronal Proliferation, Migration, Organization, and Myelination : Volpe JJ, 4<sup>th</sup> edition Neurology of the newborn. saunders. Philadelphia. 45-99 : 2001.*
- 8) 塩田浩平, 三浦 岳, 中津智子ら : 中枢神経系の発生学. *小児中枢神経疾患の画像診断. 小児内科・小児外科編集委員会共編. 東京医学社, 東京, 14-27. 1995.*
- 9) Philippe Evrard, Hazim J. Kadhim, Philippe de Saint-Georges et al : Abnormal Development and Destructive Processes of the Human Brain During the Second Half of Gestation. *Developmental neurobiology*, 21-41, 1989.
- 10) Barth. P. G : Disorders of neuronal migration. *Can J Neurol Sci* 14, 1-16, 1987.
- 11) M. A. Montenegro, M. M. Guerreiro, I. Lopes-Cendes et al : Interrelationship of genetics and prenatal injury in the genesis of malformations of cortical development. *Arch Neurol* 59, 1147-1153, 2002.
- 12) A. J. Barkovich, R. I. Kuzniecky, W. B. Dobyns et al : A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 27, 59-63, 1996.
- 13) A. J. Barkovich, R. Guerrini, R. I. Kuzniecky et al : A developmental and genetic classification for malformations of cortical development : update 2012. *Brain*. 135 (5) : 1348-1369, 2012.
- 14) P. Govaert : Prenatal stroke. *Semin Fetal Neonatal Med* 149 (5) : 250-266, 2009.
- 15) D. B. Gould, F. C. Phalan, G. J. Breedveld et al. Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science* 308 : 1167-71 : 2005.
- 16) 関根有美, 野崎洋明, 西澤正豊ら ; その他遺伝性脳小血管病 COL4A1-related disorder. *神経症候群 (第2版) I . 別冊日本臨床新領域別候群シリーズ No.26 大阪 : 日本臨床社 314-18. 2013.*
- 17) E. Plaisier, O. Gribrouval, S. Alamowitch et al : COL4A1 mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps, *N Eng J Med* 357 : 2687-2695, 2007.
- 18) M. S. van der Knaap, L. M. E. Smit, F. Barkhof et al : Neonatal porencephaly and adult stroke related to mutations in collagen IV A1. *Ann Neurol* 59 (3) : 504-511, 2006.
- 19) M. E. Meuwissen, L. S. de Vries, H. A. Verbeek et al : Sporadic COL4A1 mutations with extensive prenatal porencephaly resembling hydranencephaly. *Neurology* 76 (9) : 844-846, 2011.
- 20) C. Labelle-Dumais, D. Dilworth, E. P. Harrington et al : COL4A1 mutations cause ocular dysgenesis, neuronal localization defects, and myopathy in mice and Walker-Warburg syndrome in humans, *PLoS Genet* 7 (5) : e1002062, 2011.
- 21) J. Livingston, D. Doherty, S. Orcesi et al : COL4A1 mutations associated with a characteristic pattern of intracranial calcification. *Neuropediatrics*. 42 : 227-33, 2011.
- 22) C. Garel, J. Rosenblatt, M. L. Moutard et al ; Fetal intracerebral hemorrhage and COL4A1 mutation : promise and uncertainty, *Ultrasound Obstet Gynecol* 41 ; 228-230 : 2013.
- 23) 原田 崇, 荒田和也, 経遠孝子ら ; 胎児期の頭蓋内出血が原因と考えられた裂脳症および孔脳症の2例 : *現代産婦人科* 63 (2) ; 249-253 : 2014.
- 24) A. M. Packard, V. S. Miller, M. R. Delgado ; Schizencephaly : correlations of clinical and radiologic features. *Neurology*. 48 (5) : 1427-34. 1997.
- 25) A. J. Barkovich, B. O. Kjos : Schizencephaly : correlation of clinical findings with MR characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 13 (1) : 85-94, 1992.

# 帝王切開後に子宮内感染を惹起した子宮筋腫に対し 子宮鏡下摘出術を要した一例

厚生連長岡中央総合病院 産婦人科

清水 圭太・春谷 千智・横田 有紀・古俣 大・加勢 宏明

## 【概要】

症例は42歳、1妊0産。妊娠33週の時点で、経腹超音波断層法で子宮体下部後壁に105mm大の子宮筋腫を認め、児頭より腔側に位置していたことから産道通過障害をきたすと判断し、妊娠37週6日に選択的帝王切開術を施行した。術中に子宮後壁筋層内に筋腫を認め、子宮内腔に筋腫核の露出は認めなかった。術後11日目から悪露増量と腹痛あり、子宮内感染の診断にてセフテラム、レボフロキサシン内服をしたが、以降も発熱が持続した。術後28日目に娩出物を認め、病理検査に提出した。胎盤遺残の可能性を考慮し、術後32日目MRIを撮影したが、胎盤遺残はなく、変性筋腫を疑った。子宮からの脱落組織の病理結果が壊死を伴う平滑筋組織と報告を受け、筋腫の壊死と診断した。術後41日目に腔外まで筋腫壊死組織の娩出を認め、以降は発熱なく経過した。その後も壊死組織の排出は続いた。病変は経腔超音波断層法で42×26mm大であり、突出率は80%以上のため、子宮鏡下筋腫摘出術の方針となった。術後47日目に子宮鏡下筋腫摘出術を行い、子宮鏡では子宮頸部後壁は弛緩しており、体下部後壁に3cm程度の腫瘤を認め、摘出した。病理は平滑筋腫で、大半が壊死していた。

産褥期に、子宮内膜、子宮筋層、筋腫が壊死し、細菌感染したと推測される。筋層内筋腫でも産後の子宮内感染に対する注意が必要である。また保存的治療で軽快しない場合には外科的切除を積極的に行う必要があると考える。

**Key words :** postpartum, uterine leiomyoma, necrotic uterine leiomyoma, transcervical resection.

## 【緒言】

子宮筋腫は日常診療において遭遇し、また妊娠時の超音波断層法で新たに診断されることも経験する。さらに妊娠時はエストロゲン、プロゲステロンの増加や、血流の増加により筋腫が増大することも経験される<sup>1)</sup>。

今回、妊娠時に筋層内筋腫を指摘され、産褥期に子宮筋腫の壊死、感染を起こし、手術を施行した症例を経験したため報告する。

## 【症例】

症 例：42歳

妊娠分娩歴：1妊0産

既往歴：特記事項なし

経 過：

妊娠9週、当科初診時に経腔超音波断層法で子宮体下部-頸部後壁正中の筋層内に99mm大の筋腫を認めた。妊娠経過中は特に症状を認めなかった。妊娠27週以降において児は第二横位であり、また筋腫は経腹超音波断層法で100mm大以上で経過し、体下部筋腫による産道通過障害が予想され選択的帝王切開術の方針とした。妊娠34週に290mlの自己血貯血を行なった。目眩等の貧血症状を認め、以降の自己血貯血は中止し、同種血輸血を併用する方針とした。妊娠37週6日に筋腫合併に伴う産道通過障害を適応に選択的帝王切開術を施行した。下腹部縦切開にて施行した。子宮体下部を横切開したが、筋腫核により切開創の開大不良のため創部左側を上方に切り上げ切開した。児は第一横位であり、横8の字法、上肢解出術、Veit-Smellie法にて児を娩出した。児体重は2478g、Apgar score 8/9点であった。子宮内腔を観察するに、筋腫により子宮後壁が内腔に突出している状態であった。筋腫核の子宮内腔への露出は認めなかった(図1)。内膜の筋腫核上に怒張した血管を認め、出血が多くみられた。同部位2箇所を0バイクリルでZ縫合にて止血した。オキシトシンの子宮への筋注後も子宮収縮不良を認め、弛緩出血と診断しオキシトシンの点滴及びバカリバルーンを留置した。100ml生理食塩水をバルーン内に注入し、止血を得た。出血量は羊水込みで2007mlであり自己血290mlを返血し、同種血輸血は施行しなかった。手術時間は56分であった。



図1 帝王切開時所見

子宮後壁筋層内に筋腫を認めた。筋腫核の露出は認めなかった

術後1日目にバクリバルーンを抜去し、出血は少量であった。また同日の血液検査でHb 9.0g/dLであった。その後も術後の経過は順調であった。術後6日目の経腔超音波断層法では子宮内腔に悪露の貯留なく、頸部から体下部の後壁にかけて長径143mmの筋層内筋腫を認めた。その後も経過に異常なく術後8日目に退院した。

術後11日目より悪露の増量と腰痛を認め、術後14日目に受診した。来院時に37.7度の発熱を認めたが、

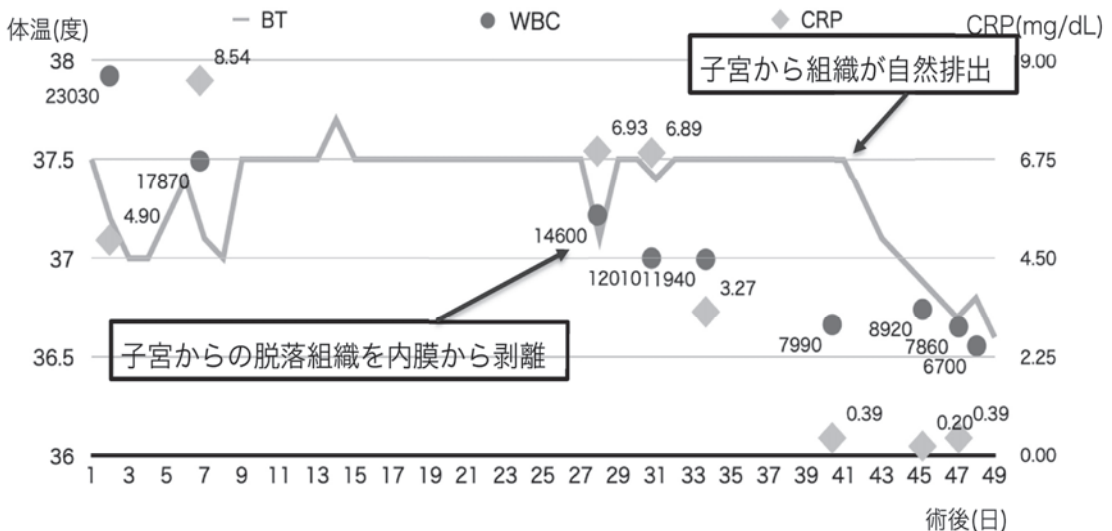
明らかな子宮の圧痛を認めず、悪露も赤色少量であった。発熱と疼痛部位から筋腫の変性と子宮内感染を疑い、セフテラム錠100mg 1日3錠を5日分処方した。経腔超音波断層法では、術後6日目と同様の筋腫を疑う所見であった。術後28日目に腔からの出血の増加と悪臭を認め、再診した。経腹超音波断層法にて子宮体下部に144mm大の筋腫を認めた。子宮口より悪臭を伴う脱落組織を認めた。脱落組織の牽引や、同組織を子宮内膜から用手的に剥離することで10×5cmの脱落組織を娩出させた。胎盤遺残を疑い、病理検査に提出した。来院時37.1度の発熱を認め、血液検査で白血球14600/ $\mu$ L, CRP 6.93mg/dLを認めた。また子宮に軽度の圧痛を認めた。それらの所見から子宮内感染と判断した。子宮内容物の培養検査を提出の上、レボフロキサシン錠250mg 1日2錠の内服を開始した。以降も発熱が継続した(表1)。

術後31日目に産後一ヶ月検診で受診し、血液検査で白血球11940/ $\mu$ L, CRP 3.27mg/dL, 子宮内容物の培養結果でE. coli 2+を確認した。

術後32日目に胎盤遺残の可能性も考慮しMRIを撮影した。子宮内腔に造影効果を伴わないT1,T2で不均一な高信号を呈する病変(15cm大)を認め、変性筋腫を疑った。他の部位に感染巣や疼痛の原因となる病変を認めなかった(図2)。

術後34日目に予約外来を受診した。子宮からの脱落組織の病理結果が壊死を伴う平滑筋組織と報告を受け、筋腫の壊死と診断した。37度以上の発熱の継続、血液検査で白血球11940/ $\mu$ L, CRP 3.27mg/dLを認め

表1



た。前述の子宮内容物の培養検査における細菌感受性検査の結果よりレボフロキサシンに耐性を認め、抗生剤を耐性の低いミノサイクリンカプセル100mg 1日2カプセルに変更した。抗菌薬開始後も発熱や血液検査上の炎症反応が継続していることから、子宮内の感染巣である筋腫に対し外科的な治療が必要と考えた。病変は拡張した子宮腔内に広範に存在し、腹式子宮全摘術もしくは腹式筋腫核出術の方針とした。

術後41日目に固形物が陰から出てきているとの訴えで受診した。診察時には腔内に腫瘤はなく、経腔超音波断層法で子宮体下部に42×26mmの腫瘤のみ残存していた。サイズが縮小しており、内腔への突出率が80%以上であると判断した。経腔的切除が可能と判断し、子宮鏡下摘出術の方針とした。以降は解熱傾向であった。

術後46日目に手術目的で当科入院した。入院時の

体温は36.8度であった。腔鏡診で腔内に病変を認めず、経腔超音波で後壁体下部に腫瘤を認めた。同日のMRIで筋腫は一部が残存するのみであった。大きさは22×26mm大であり、内腔への突出率が80%以上であった(図3)。

術後47日目に子宮鏡下子宮筋腫摘出術を施行した。子宮鏡で子宮頸部後壁は菲薄化、弛緩しており、子宮口が開大しており、子宮内に灌流液貯留せず操作困難であったが、塚原鉗子で前後腔円蓋を挟鉗することで改善を得られた。体下部後壁に3cm程度の粘膜下腫瘤を認めた。子宮鏡下に92回に分け摘除した(12g)。手術時間は58分であった。周術期はタゾバクタム・ピペラシリン4.5gを手術当日の術前後と翌日に計3瓶静注した。

術後翌日以降は発熱なく経過した。術後1日目の血液検査で白血球7860/ $\mu$ L, CRP 0.39mg/dLと正常化

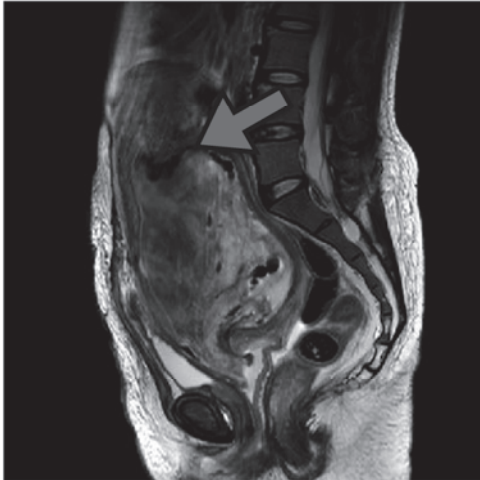


図2 MRI T2矢状断

子宮体下部に筋腫茎を持つ15cm大の子宮筋腫、子宮内腔に突出  
(矢印：病変)

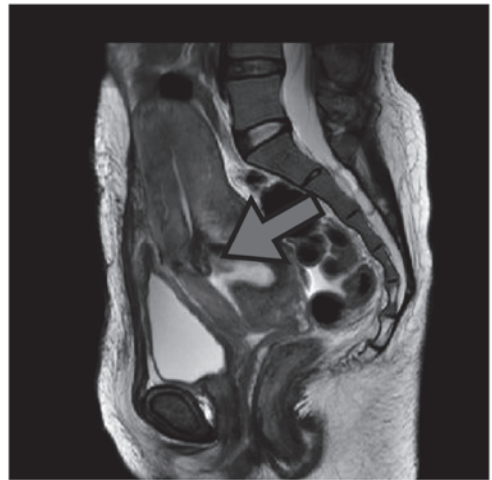


図3 MRI T2矢状断

42×26mm大に縮小  
子宮体下部後壁に位置  
(矢印：病変)



図4 外来受診時経腔超音波断層法  
子宮内に残存病変を認めなかった

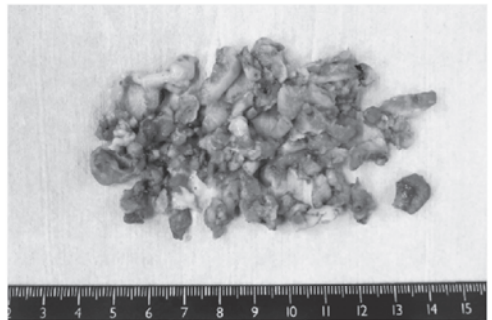


図5 子宮内容物  
肉眼的に平滑筋腫を疑う所見であった

傾向を認めた。術後エコーで筋腫遺残はなく術後2日目に退院した。退院後、外来受診時の診察では内容物の遺残等を認めなかった(図4)。病理は平滑筋腫であり、大半が壊死していた(図5, 6)。以降の外来受診時の診察では内腔に病変を認めなかった。

### 【考察】

妊娠中では筋腫の大きさが平均して10%以上増大すると報告されており、また増大率は、妊娠中では妊娠10週以前に最も高いという研究結果が報告されている<sup>2)</sup>。妊娠・産褥において、多くの子宮筋腫核は軟化し、20%が発育・増大する<sup>3)</sup>。またほとんどの筋腫が、産後に増大が収まるか縮小し、産褥4週には産前と同等の大きさに戻るという研究結果も報告されている<sup>4)</sup>。エストロゲン低下で筋腫壊死、敗血症、筋腫核の軟化、周囲正常筋層の収縮により筋腫分娩となったとされる症例が報告されており、筋腫壊死が感染母地となり敗血症となったとの考察もある<sup>5)</sup>。

本症例においては帝王切開時の子宮内腔の所見として、後壁は筋腫核の露出はなかったため、筋層内筋腫であったと診断した。妊娠合併子宮筋腫は妊娠中や産褥期に変性、自壊を起こすことの報告があり、そうした場合に保存的治療により発熱等の症状が継続した場合は、外科的切除による治療が必要であったとの報告が見られる<sup>6) 7)</sup>。同部位に細菌感染を起こす可能性も言われている<sup>8)</sup>。子宮筋腫により悪露が停滞することで細菌感染を引き起こす病態も考えられており<sup>1)</sup>、本症例の子宮筋腫が体下部であったために感染が起きたとも推測される。本症例においても病理、培養結果から壊死し、子宮内感染を引き起こし、自然排出されたと推測する。病変が排出された後に解熱や血液検査上の炎症所見の減少の認められた。結果的に残存病変は4cm

大に縮小し、突出率も80%以上と高いことから子宮鏡下子宮筋腫摘出術が可能と判断された<sup>9) 10)</sup>。また子宮鏡手術時所見では壊死した子宮筋腫の周囲の子宮壁の菲薄化、弛緩が認められた。それらの所見から、子宮筋腫と共に周囲の筋層や内膜も壊死した可能性がある。それによって露出した筋腫核にも感染し、最終的に子宮筋収縮により筋腫分娩の状態になったと推測される(図7)。

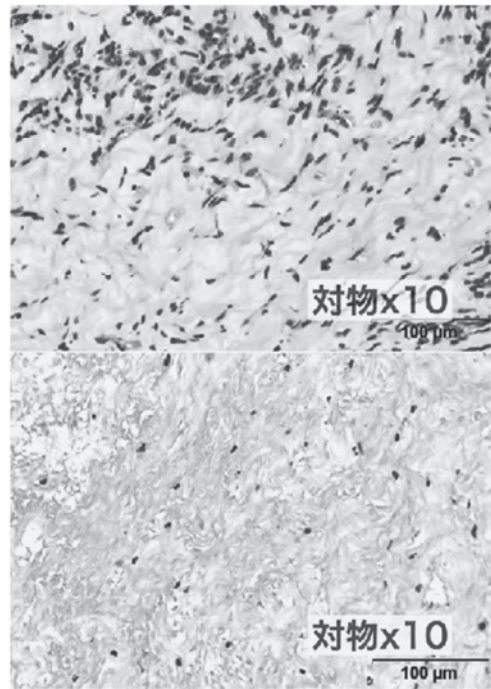


図6 子宮内容物 病理

摘出物病理診断はleiomyoma。大半が下の写真のように壊死していた

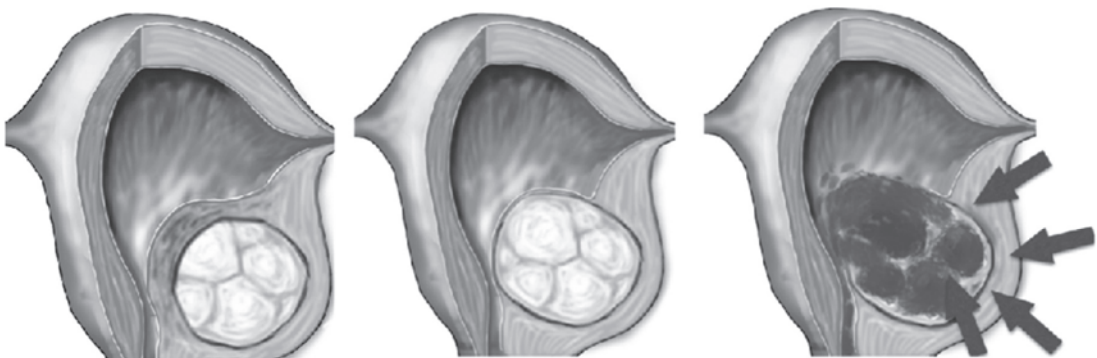


図7 筋腫分娩のシエマ

子宮筋腫と共に周囲筋層と内膜も壊死し、筋腫核が露出、感染し、更に子宮筋収縮により筋腫分娩の状態になったと考えられる

今回、分娩後、筋腫壊死、子宮内感染を起こし筋腫分娩となった症例を経験した。筋腫壊死の症例の中には感染母地となり敗血症を起こす症例もあり、筋層内筋腫の症例でも産褥期の感染に対する注意が必要と考えられ、また保存的治療で軽快しない場合には外科的切除を積極的に行う必要があると考える。

本論文における利益相反：なし

#### 【参考文献】

- 1) 田中幹二, 淵之上康平, 水沼慎人: 妊娠中の子宮筋腫の手術療法 産科と婦人科・2016年・11号 (59) 1299.
- 2) A. De Vivo, A. Mancuso, A. Giacobbe et al. : Uterine myomas during pregnancy : a longitudinal sonographic study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 37: 361-365, 2011.
- 3) Phelan JP. : Myomas and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1995, 22 : 801-805.
- 4) G. Iram Qidwai, Aaron B. Caughey, and Alison F. Jacoby : Obstetric Outcomes in Women With Sonographically Identified Uterine Leiomyomata. *Obstet. Gynecol.* 107 : 376-382, 2006.
- 5) Balvinder Sagoo, Ka Ying Bonnie Ng, G. Ghaleb and Heather Brown : Spontaneous Expulsion of Intramural Fibroid Six Weeks after Emergency Caesarean Section. *Case reports of Obstet. Gynecol.* 2015, Article ID 640570, 2015.
- 6) 日本産科婦人科学会, 他 (編): 産婦人科診療ガイドライン-産科編2011. 日本産科婦人科学会, 2011 ; p222.
- 7) 柵木善旭 他: 産妊娠中期に変性筋腫の壊死から汎発性腹膜炎, 腸閉塞, 敗血症を順次生じたのちに健児を得た1例 産科と婦人科・2013年・12号 (113).
- 8) 杉本充弘, 中川潤子: 妊娠合併子宮筋腫の取り扱い HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY VOLIO NO. 2 67 (187).
- 9) 西井 修 他: 子宮鏡下子宮筋腫切除術 産婦人科の実際 2002 ; 51 : 465-471.
- 10) 妹尾大作 他: 核出法を用いた子宮鏡下筋腫摘出術の適応基準 日産婦誌62巻2号 P2-149.



## 診断後、短時間で胎児機能不全に至った 胎児卵円孔早期狭小化の一例

新潟大学地域医療教育センター 魚沼基幹病院 産婦人科

霜鳥 真・本多 啓輔・長谷川順紀・甲田有嘉子・佐藤ひとみ・  
加嶋 克則・鈴木 美奈・風間 芳樹

### 【概要】

胎児卵円孔早期狭小化/閉鎖 (premature restriction or closure of the foramen ovale : PRFO/PCFO) とは胎児期に卵円孔が狭窄する疾患である。循環動態に変化をきたし、狭窄の時期や程度により、無症状のものから胎児あるいは新生児死亡に至るものまで様々である。今回我々は、急激に状態が悪化したPRFO症例を経験した。症例は1妊0産の28歳女性。自然妊娠成立後、前医の妊婦健診では胎児の異常を指摘されていなかった。妊娠34週4日に里帰り分娩目的に当院を初診した。胎児超音波検査で心拡大と心嚢液貯留を認め、胎児機能評価目的に同日入院した。入院後の精査で心左右差、卵円孔壁のフラップ様運動の低下があり、PRFOの診断となった。non stress test (NST) ではreassuring fetal status (RFS) の所見であり、経過観察の方針とした。入院翌日の妊娠34週5日、NSTで基線細変動減少と高度変動一過性徐脈が出現し、non reassuring fetal status (NRFS) の診断で緊急帝王切開術を施行した。児は男児で体重2007g, Apgar score 7/7点だった。neonatal intensive care unit (NICU) で呼吸と循環の管理を要したものの、日齢5日までに状態は改善した。過去の報告によるとPRFO/PCFOの多くは予後良好であるが、中には胎児あるいは新生児死亡となる報告も散見される。本症例は、早期の介入により良好な結果を得られたが、介入が遅れば児の生命を危険にさらす可能性があった。胎児超音波検査において心左右差や心房中隔の特徴的所見などから、本疾患を疑う場合には、慎重に経時的評価を行い、適切な娩出時期や方法を決定する必要があると考えられた。

Key words : premature restriction or closure of the foramen ovale, NRFS, BPS

### 【緒言】

胎児の左右の心房をつなぐ卵円孔は胎児循環と心臓の形成に重要な役割を果たしており、通常は出生後に

心房の圧変化によって機能的に閉鎖する。病態は不明だが、稀に胎児期における卵円孔の閉鎖あるいは狭窄が起きることがあり、右心過負荷による胎児期の右心不全症状や左心の發育不全による出生後の左心不全症状が出現することがある。今回、胎児超音波検査での心拡大、心嚢液貯留を契機に胎児卵円孔早期狭小化 (premature restriction of the foramen ovale : PRFO) を疑い、早期の入院管理としたことで、non reassuring fetal status (NRFS) の診断と迅速な緊急帝王切開術が可能であった症例を経験したので報告する。

### 【症例】

1妊0産の28歳女性。自然妊娠成立後、前医で妊婦健診が行われたが、母体、胎児共に異常を指摘されたことはなかった。妊娠34週4日に里帰り分娩のために当院を初診した。その際、超音波胎児スクリーニング検査で心拡大と心嚢液貯留を認めたため、胎児機能評価目的に入院管理とした。胎児心臓超音波検査では心胸郭面積比 (Cardiothoracic area ratio : CTAR) が45.6%と拡大していた。四腔像では右心系優位の心拡大

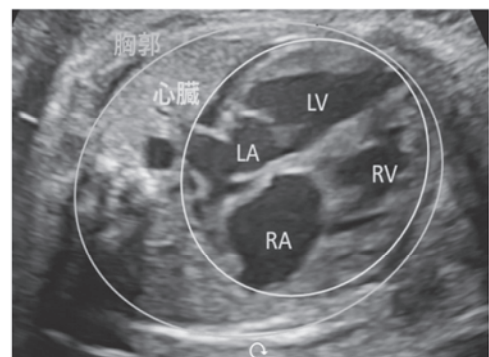


図1 胎児心臓超音波検査：CTAR 45.6%、少量の心嚢液貯留、右心系優位の心拡大 (TVD/MVD 1.28) を認めた

大がみられ、心左右差の評価に用いられる三尖弁輪径と僧帽弁輪径の比 (tricuspid valve diameter/ mitral valve diameter: TVD/MVD) は1.28と増加し、右心系の有意の拡大を示していた (図1)。右心系拡大をきたしうる各種の胎児先天性疾患等が鑑別となったが、明らかな心奇形は指摘できず、卵円孔壁のフラップ様運動の低下がみられたため、PRFOと診断した。また、2~3mmの心嚢液貯留がみられたが、皮下浮腫や腹水貯留などはなかった。以上から入院時の non stress test (NST) では reassuring fetal status (NRFS) の所見が得られたため経過観察の方針とした。

入院翌日の妊娠34週5日、NSTで基線細変動の減少と繰り返す高度変動一過性徐脈様の波形を認めた (図2)。胎児超音波検査では明らかな胸水や腹水の貯留、皮下浮腫などは認めなかったが、NSTが non-reactiveで、胎動と筋緊張みられず、BPS (Biophysical

profile scoring) が4点だったことから、早期の胎児娩出が望ましいと判断した。NRFSの診断で緊急帝王切開術による分娩を決定した。NRFSの原因としてPRFOによる心機能低下を疑った。手術はトラブルなく終了した。手術所見では胎盤早期剥離や臍帯巻絡などのNRFSをきたしうる異常所見や羊水混濁はなかった (手術時間30分、出血量510ml)。児は男児で体重は2007g (34.1% tile) , Apgar Scoreは1分値が皮膚色-2点、筋緊張-1点で7点だった。吸入中酸素濃度30%での持続陽圧呼吸を開始されたが、5分値も同様に7点だった。臍帯動脈血液ガスはpH 7.070, pCO2 85.5mmHg, ABE - 10.4 mEq/L, Hb18.5 g/dLで胎盤重量は655gあった。児は多呼吸、陥没呼吸、全身チアノーゼ、心収縮期雑音を認めたため、呼吸と循環の管理目的に neonatal intensive care unit (NICU) へ入院となった。

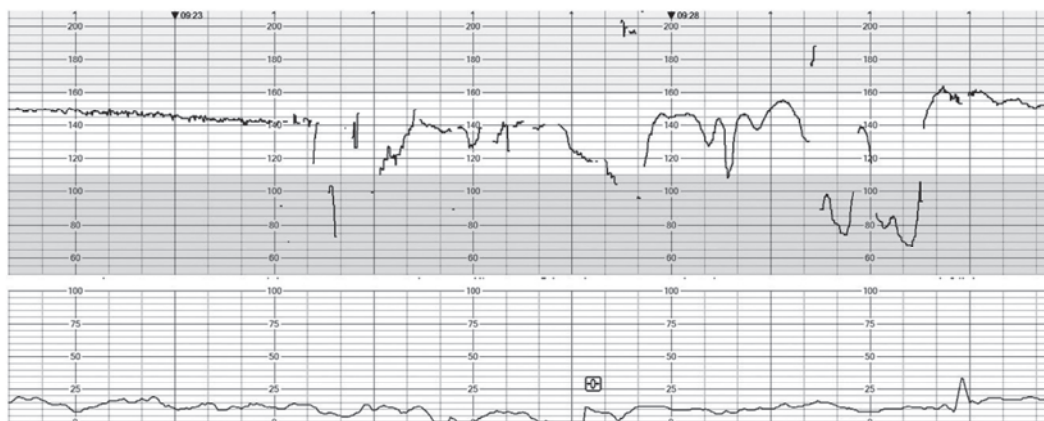


図2 入院翌日のNST所見：基線細変動の減少・繰り返す高度変動一過性徐脈様の波形を認めた

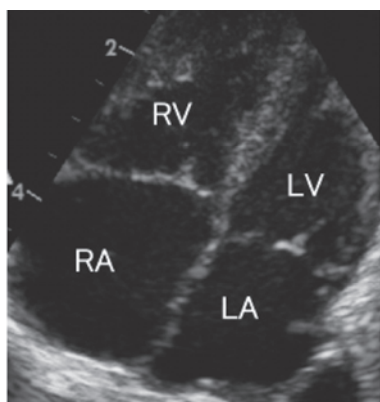


図3 出生直後の心臓超音波検査：右心房を主とした右心系の拡大を認めた



図4 出生直後の胸腹部X線：CTR 67%と心拡大を認めた

出生後の児の心臓超音波検査では右心房を主とした右心系の拡大がみられ、肺高血圧の所見も認めた(図3)。胸部X線では心胸郭比 (cardiothoracic ratio : CTR) が67%と心拡大を認めた(図4)。右心負荷軽減と酸素化保持目的に持続陽圧呼吸と酸素投与を必要としたが、次第に状態は改善した。日齢5日以降は一般早産児管理となり、胸部X線では心拡大も徐々に改善した。

**【考察】**

PRFO/PCFOの病態や機序は明らかになってはいない。中国北京の基幹病院紹介患者の中でのPRFO/PCFOの頻度は0.97%、英国ウェールズ大学の胎児心臓検査部門でのPRFOの頻度は1.4%と報告されている<sup>1) 2)</sup>。本疾患では胎児期に卵円孔が狭小化あるいは閉鎖することにより左心室への血流が減少し、右心室の拡大が生じる<sup>3)</sup>。妊娠30~36週頃の胎児超音波検査で心左右差を契機に診断されることが多いとされているが<sup>4)</sup>、本症例の場合は心拡大と心嚢液貯留が診断の契機となった。

PRFO/PCFOの経過や症状は閉鎖や狭小化の発症時期と進行速度により様々であると考えられている<sup>5)</sup>。胎児循環において臍帯静脈血の多くは静脈管を介して卵円孔を通過し、左室へ流入する(図5A)。胎児期に

卵円孔が閉鎖または狭小化すると、右房から左房への血液流入が減少することで、左心系の發育不全をきたすと同時に右心系への過負荷が生じる。この血流分配異常により、心左右差が増大する(図5B)。出生後は肺静脈還流が増加するため左室前負荷が増大し、胎盤から切り離されたことで左室後負荷が増大する(図5C)<sup>4)</sup>。これにより分娩前には胎児水腫、肝腫大などの右心不全症状が、分娩後には肺水腫や肺高血圧などの左心不全症状がみられることがある<sup>6) 7)</sup>。

また、PRFO/PCFOを超音波検査で疑う所見は心の左右差や心房中隔の特徴的所見である<sup>2) 4)</sup>。心左右差の評価は四腔像でのTVD/MVDや左室拡張末期径と右室拡張末期径の比(left ventricular end diastolic diameter/ right ventricular end diastolic diameter : LVDd/RVDd) がわかりやすい<sup>4) 10) 11)</sup>。特にTVD/MVDは妊娠週数に関わらず一定であり、TVD/MVD > 1.2がスクリーニング指標となる(図6)<sup>4)</sup>。心房中隔の特徴的所見としては卵円孔弁のフラップ様運動が消失した平らな心房中隔、卵円孔弁が左右心房間を行き来するように異常に大きく動く所見、卵円孔弁が左房側に瘤状に大きく張り出し二重構造にみえる心房中隔瘤などが挙げられる<sup>4) 10) 12)</sup>。他にも文献をみると、診断基準として卵円孔径 < 2.5mm、左右の心房間血流速度 > 40cm/s、卵円孔径と右房径の比 < 0.3、卵円

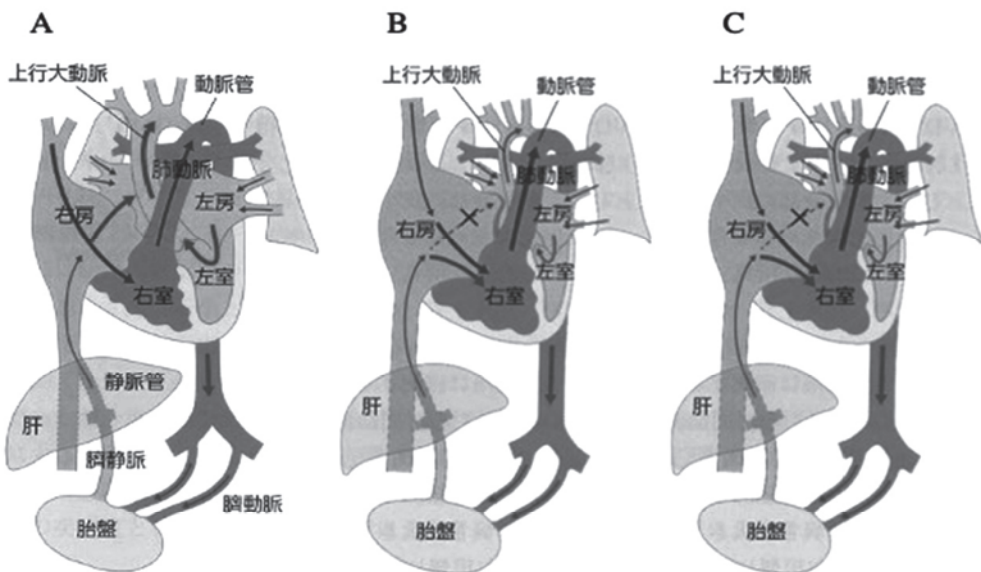


図5 胎児循環動態：参考文献4より引用

- A: 正常胎児循環
- B: PCFO/PRFO (胎児期)
- C: PCFO/PRFO (出生後)

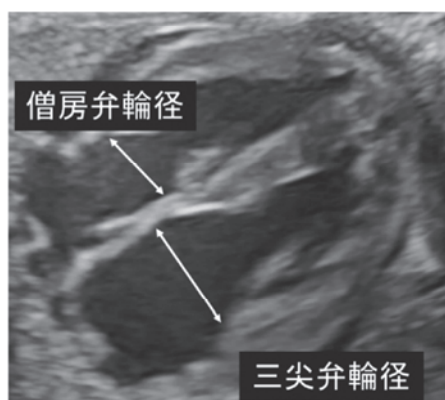


図6 三尖弁輪径 (TVD) と僧帽弁輪径 (MVD) の計測。TVD/MVD > 1.2が心左右差のスクリーニング指標となる

孔径と上行大動脈径の比 < 0.52, 卵円孔径と心房中隔径の比が挙げられている<sup>2) 13) 14)</sup>。先のTVD/MVDは診断と重症度評価の両方で簡便かつ有用とされており、経時的な評価が望ましい。TVD/MVD > 1.5では出生後に呼吸障害を呈する 경우가多く、> 1.8では治療介入を必要とされ、> 2.0では重症呼吸障害や肺出血を認めたと報告されている<sup>4)</sup>。

本症例は発症時期が不詳なものの、当院でPRFOと診断し、RFSを確認したのち、約15時間という短時間でNRFSとなり緊急帝王切開術を要した。BPS評価においては、一般的には呼吸様運動が最初に消失することが多いが、本症例では呼吸様運動は正常で、胎動や筋緊張が低下していた。これまでの報告では、PRFO/PCFOにおいて児の未熟性や他の心奇形や合併症がなく、血行力学的に安定した状態であれば、その多くは予後良好とされ、モニタリングを行った上で妊娠37週までの妊娠継続が許容されている<sup>1) 2)</sup>。一方、子宮内胎児死亡の報告もあり<sup>6) 8)</sup>、他の心奇形がなくても胎児水腫などの右心不全症状がある症例や、左心系の縮小が顕著な症例では、胎児の状態が悪化する恐れがあり、早期の娩出が必要と考えられる<sup>8) 9)</sup>。また、他の先天性心疾患のないPRFOが心臓以外の異常および遷延性肺高血圧症と高頻度に関連するという報告もあるため、PRFOと診断された場合、出生直後から検査や治療を行うことのできる施設での分娩が望ましいとされる<sup>2) 8)</sup>。娩出時期の目安についての報告はあるものの、入院基準や入院管理における具体的な方針は現時点では示されていない。また、PRFO発症後あるいは診断後に短時間でNRFSとなった報告をPubmedで「premature closure of foramen ovale」, 「premature restriction of foramen ovale」等で検索したが見つから

なかった。また、関連文献も参照したが、時間経過に関して記述された報告もなかった。本症例では診断後すぐの入院管理により、胎児の急激な状態悪化に早期に対応し、良好な結果を得ることができた。受診が数日遅れたり、入院管理をしなかったりした場合、急激な右心不全による胎児水腫や胎児死亡、出生後のより強い左心不全症状が出現した可能性も否定できない。診断後早期の入院管理と超音波検査やNSTを用いた慎重な経過観察を行い、胎児循環や胎児well-beingに異常がみられるようなら妊娠終了とすることが児の予後を改善する上で望ましいと考えられた。

### 【結語】

今回、PRFOと診断し、RFSを確認後、約15時間でNRFSに至った症例を経験した。PRFOの診断後、これほど急激に状態が悪化した文献報告は少なく、稀な症例であった。慎重な入院管理により、胎児の急激な状態変化に対応することができたと考えられた。文献的には予後良好な症例が多いが、本症例のように短時間で病態が悪化する場合も考慮する必要がある。

本論文に関わる著者の利益相反：なし

### 【参考文献】

- 1) Xiaoyan Gu, Ye Zhang, Jiancheng Han, et al : Isolated premature restriction or closure of foramen ovale in fetuses : Echocardiographic characteristics and outcome. *Echocardiography*. 35 : 1189-1195, 2018.
- 2) Uzun O, Babaoglu K, Ayhan YI, et al : Diagnostic ultrasound features and outcome of restrictive foramen ovale in fetuses with structurally normal hearts. *Pediatr Cardiol*. 35 : 943-952. 2014.
- 3) 稲村 昇：胎児循環生理. 日本小児循環器学会雑誌. 32 : 451-461, 2016.
- 4) 本田 茜：胎児卵円孔早期閉鎖/狭小化 (PCFO/PRFO). 『胎児心エコーのすべて』(川龍元良編). メジカルビュー社, 東京, 2017, p218-223.
- 5) 河津由紀子, 稲村 昇, 萱谷 太ら：異なった臨床経過を呈した胎児卵円孔狭小化および閉鎖の2例. 日本小児循環器学会雑誌. 22 : 643-647, 2006.
- 6) Coulson CC, Kuller JA : Nonimmune hydrops fetalis secondary to premature closure of the foramen ovale. *Am J Perinatol*. 11 : 439-440, 1994.
- 7) Terroba Seara S, Oulego Erroz I, Lobete Prieto C, Alonso Quintela P : Intrauterine restrictive foramen ovale: cause of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Argent Pediatr*. 6 : e626-e630, 2018.

- 8) 本田 茜, 川滝元良, 豊島勝昭ら: 胎児卵円孔早期閉鎖および狭小化と出生前診断した22症例における胎児心臓超音波所見と生後臨床経過の検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 51: 657, 2015.
- 9) 金 基成, 川瀧元良, 豊島勝昭ら: 「胎児期の小さい左室」の予後. 産婦人科の実際. 66: 363-367, 2017.
- 10) Chrysostomou C, Romaguera RL, Rodriguez MM: Giant aneurysm of the atrial septum associated with premature closure of foramen ovale. Cardiovasc Ultrasound. 12: 20, 2005.
- 11) Phillipos EZ, Robertson MA, Still KD: The echocardiographic assessment of the human fetal foramen ovale. 7: 257-263, 1994.
- 12) Feit LR, Copel JA, Kleinman CS: Foramen ovale size in the normal and abnormal human fetal heart: an indicator of transatrial flow physiology. Ultrasound Obstet Gynecol. 1: 313-319, 1991.
- 13) 田仲健一, 川瀧元良, 柴崎淳ら: 左心不全による肺出血と遷延する肺高血圧を合併した胎児期卵円孔閉鎖の1例. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 1: 277-282, 2015.
- 14) Hagen A, Albig M, Schmitz L, et al.: Prenatal diagnosis of isolated foramen ovale obstruction. A report of two cases. Fetal Diagn Ther. 1: 70-73, 2005.

# 当院における進行・再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌に対する Bevacizumabの有害事象に関する検討

新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科

新井 龍寿・西川 伸道・明石絵里菜・鈴木 美保・安達 聡介・  
吉原 弘祐・西野 幸治・関根 正幸・榎本 隆之

## 【概要】

血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) 阻害薬である Bevacizumab (Bev) は婦人科領域において、2013年に卵巣癌に保険適用となり、現在使用が増加している。化学療法との併用で初回治療・再発治療において、その有効性が報告されており、一方特有の有害事象も報告されている。2013年1月から2019年12月までに当院で Bevacizumab (Bev) 導入した卵巣癌・卵管癌・腹膜癌における有害事象について検討する。初回、再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌症例125例において有害事象 (高血圧、蛋白尿、血栓塞栓症、消化管穿孔) について後方視的に解析し、当科125例における Grade3以上の有害事象として、高血圧16例 (うち1例中止)、蛋白尿5例 (うち4例中止)、血栓塞栓症3例 (3例とも肺血栓塞栓症により中止)、消化管穿孔2例 (ともに Grade4、緊急手術を要した)。消化管穿孔について内訳は①腫瘍と直腸癒着、浸潤部分の穿孔、②高度癒着部分 (播種巣ではない) の穿孔であった。有害事象の頻度は既知の報告 (国際共同第Ⅲ相試験; GOG0218試験) と相違なかった。消化管穿孔について、腹膜播種や腫瘍を介した癒着部分の有無がリスクになりうる。経過観察や薬物治療でコントロール可能な症例がほとんどで、定期的な検査等でフォローにより、安全に使用可能な薬剤と思われる。

Key words : Bevacizumab, vascular endothelial growth factor, ovarian cancer, gastrointestinal perforation

## 【緒言】

血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) 阻害薬である Bevacizumab (Bev) は婦人科領域において、2013年11月に上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜癌に対し保険収載となり、現在使用が増加している。抗癌剤または抗悪性腫瘍薬との併用で初回治療・再発治療において、その有効性が報告されて

いる<sup>4)</sup>。一方特有の有害事象も報告されており、消化管穿孔はときに致死的であるため管理に注意を要する<sup>3) 15) 18)</sup>。引き続き検討が必要であり、今回当院における Bev 使用症例に生じた有害事象について後方視的に解析し、文献の考察を加えて報告する。

## 【方法】

当院において2013年1月から2019年12月までに Bev を使用した初回、進行・再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌症例125例において主要な有害事象 (高血圧・蛋白尿・血栓塞栓症・消化管穿孔) について、CTCAE ver5 で評価 (表1 有害事象別 Grade 基準) し、Grade1以上の発症頻度、さらにその中の Grade3以上の発症頻度を求め、後方視的に解析した。Bevを1サイクルでも使用した症例はすべて含む。また当科症例

表1 有害事象別 Grade表

高血圧				
Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	
sBP120-139mmHg or dBp80-89mmHg	sBP140-159mmHg or dBp90-99mmHg ・ベースラインの内科治療の変更 ・単剤の薬物治療	sBP ≥ 160mmHg or dBp ≥ 100mmHg ・2種類以上、または以前よりも強い薬物治療	生命を脅かす (悪性血圧、神経障害、クリーゼなど) ;緊急処置要する状態	
蛋白尿				
Grade1	Grade2	Grade3		
蛋白尿1+ ;尿蛋白<1g/24h	蛋白尿2+~3+ ;1g<蛋白尿<3.5g/24h	蛋白尿4+ ;蛋白尿>3.5g/24h		
血栓塞栓症				
Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
表在性血栓; 治療要さない	内科治療を要する	緊急の内科治療を要する;肺塞栓、心臓内血栓	循環動態不安定、神経学的不安定;生命を脅かす	死亡
消化管穿孔				
Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
-	侵襲的治療を要さない	侵襲的治療を要する	緊急の外科処置を要する	死亡

における消化管穿孔例 (2例) についても考察を加え報告する。当科の蛋白尿の管理については、GOG0218試験<sup>4)</sup>を参考に、UPC比 (尿蛋白/Cre比)  $\geq 3.5$ を休業基準としている。改善がみられれば再開可とするが、2ヶ月以上改善がみられなければ中止としている。降圧薬についてもGOG0218試験での投与基準を参考に、収縮期血圧 $>150\text{mmHg}$  or 拡張期血圧 $>90\text{mmHg}$ から降圧開始。コントロール可能になればBev再開としている。当科では段階的な治療方針を設定している (後述)。深部静脈血栓症 (DVT) に関しては中枢型 (膝下静脈より中枢) に対し、原則Bevは使用せず、まずは抗凝固療法施行。血栓消失できたもので、腫瘍残存など、Bevが有益とされる症例には考慮している。末梢型に対してはD-dimerの低下・血栓増大のないことを確認したあとに投与としていた。

治験審査委員会 (IRB) への登録及びインフォームドコンセントについては、治療に関する同意書・発表に関する同意書を事前に取得済である。

**【結果】**

対象となった125例について、各有害事象ごとにGrade別に集計した。(表2)

蛋白尿は全Gradeで23例 (18.4%)、うちGrade3は5例 (4.0%)、Grade4は0例だった。UP/Cre比を治療継続の可否の指標とし、UP/Cre $>3.5$ にて延期、中止とした。Bev使用の延期により蛋白尿改善の見られる症例もあったが、Grade3の5例のうち4例で中止

表2 当科における各有害事象の割合

総症例数125例	高血圧	尿蛋白	血栓症	消化管穿孔
全Grade	47(37.6%)	23(18.4%)	6(4.8%)	2(1.6%)
Grade3	16(12.8%)	5(4.0%)	3(2.4%)	0
Grade4	0	0	0	2(1.6%)

となった。中止後はUP/Cre比は経時的に改善がみられ、腎移植後の元々腎機能が低下していた (Cre: 1.6mg/dl程度) 症例でも中止後も進行するような腎機能障害はなかった。

高血圧は全Gradeで47例 (37.6%)、うちGrade3は16例 (12.8%)、Grade4は0例だった。うち1例、血圧コントロール不良にて中止した。他症例では降圧薬使用により、Bev継続可能であった。中止症例においては血圧上昇に伴いARBを開始したが、血圧が不安定で経過していたためPaclitaxel + Carboplatin (TC) 療法のみ継続した。6サイクル施行し、初回のみBev併用できた。その後のBev維持療法については血圧不安定、かつ高齢 (79歳) であり、Bev中止し、無治療経過観察の方針となった。

血栓塞栓症は全6例 (4.8%)、うちPEにてGrade3で中止したものが3例 (2.4%) あり、死亡例はなかった。その他の症例では末梢型のDVTが主体であった。

消化管穿孔は全2例いずれもGrade4で緊急手術を要した。以下に詳細を示す。

<症例①>

卵巣癌ⅢC期 漿液性癌

家族歴：姉 大腸癌

既往歴：子宮全摘後 (子宮筋腫)

経過：X年6月、術前MRI画像では、左付属器と周囲臓器との癒着が示唆された (図1 ABC: MRI T2強調像)。術中所見として左付属器がS状結腸、直腸、膀胱、左骨盤壁と癒着高度であり、大網に8cm大の播種を認めた。腹膜にも播種の散在を認めた。開腹右付属器切除+大網部分切除を施行した。

X年7月、治験にエントリー。術後37日目にPaclitaxel + Carboplatin (TC) + Bev療法1サイクル施行した。1サイクル目施行15日目に下腹部痛と嘔吐にて外来受診、CTよりイレウス、消化管穿孔の診断となり、同日緊急手術となった。穿孔部は直腸で腫瘍と接する部分であった。人工肛門造設術施行され、回



図1 ABC: MRI T2強調像 (症例①MRI) 直腸、S状結腸が左付属器と癒着

盲部も腫瘍と癒着しており、回盲部切除+端々吻合も施行された。

#### <症例②>

卵巣癌 I C期 明細胞癌

家族歴：父・弟 糖尿病

既往歴：高血圧

経過：X年9月、PDS（術式：子宮全摘術+両側付属器切除+大網切除+骨盤内・傍大動脈リンパ節郭清）施行した。X年10月、TC療法6サイクル施行した。X+2年7月、CTにて腹膜播種、腹水貯留認め、プラチナ感受性再発として、X+2年8月、TC+Bev6サイクル施行した。RECIST評価でPRでOlaparib維持療法15週間施行の後に再発認めた。X+3年10月、Gemcitabine (GEM) + Bevを6サイクル施行、DVT指摘されたため、2~5サイクルはBev休薬とした。6サイクル終了後15日目に発熱、腹痛が出現し、CTでイレウス、閉塞性腸炎の診断で入院管理となった。21日目に症状増悪し、CTにて消化管穿孔を認め、緊急手術（結腸切除+癒着剥離術）が施行された。直腸が穿孔部であり腸管との癒着が高度であった。穿孔部周辺には大きな播種巣はなかった。

#### 【考察】

VEGFは内皮細胞に作用して血管新生を促進するシグナル伝達分子であり、ほとんどの腫瘍組織に発現しており、固形腫瘍の成長と転移において重要である。上皮性卵巣癌でも過剰発現しているため、VEGFシグナル伝達経路を介した血管新生を標的化することは非常に興味深い治療選択肢である。Bevは遺伝子組み換えヒトモノクローナル抗体で、VEGFにおける経路を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する<sup>1)</sup>。また腫瘍の脈管構造の正常化に伴い、腫瘍の組織間質を低下させ、抗癌剤の腫瘍到達性を改善することも言われている<sup>2)</sup>。その一方で、これまでの抗癌剤とは作用機序が異なり、本剤特有の有害事象も多数報告されており、高血圧、蛋白尿、血栓症、消化管穿孔、創傷治癒遅延や出血などが挙げられる<sup>3) 8)</sup>。

国際共同第Ⅲ相試験 (GOG0218試験)<sup>4)</sup>において、各有害事象についても報告されている。

TC + BEV施行症例608例中、高血圧は196例 (32.2%)、うちGrade3は57例 (9.4%)、Grade4は3例 (0.5%) 認めた。蛋白尿は51例 (8.4%)、うちGrade3は9例 (1.5%)、Grade4は1例 (0.2%) 認めた。血栓塞栓症は25例 (4.1%)、うちGrade3は14例 (2.3%)、Grade4は0例であった。消化管穿孔は12例 (2.0%)、うちGrade3は7例 (1.2%)、Grade4は1例 (0.2%)、Grade5 (死亡) は2例 (0.3%) 認めた。

当科における各有害事象の症例と頻度について (表2)、各有害事象いずれも既知の報告と相違ない頻

度であった。蛋白尿はBev休薬により改善はみられた。高血圧には薬物治療、Bev延期による経過観察によりBev継続、または再開可能であった。当科の降圧治療方針は、以下の4段階に治療のステップアップをしている。

- ① アムロジピン 5mg/日開始
- ② アムロジピン 10mg/日へ増量
- ③ ARBを追加 (下限量より開始し、適宜増量)
- ④ Bevの休薬 or 内科コンサルト

現状の降圧薬選択について明確なものはないが、VEGFはレニンアンジオテンシン系を介して血圧上昇に関わるとの説もあり、ACE阻害薬やARBの使用が支持されている。<sup>5) 6) 7)</sup>

血栓リスクについてであるが、末梢型DVTでは中枢 (総腸骨~膝窩静脈) 進展、PEの合併頻度は低い。中枢進展は3~3.7%でPEリスクはその約半分ほどと言われており、2週間以内に中枢進展しなければ、その後の進展はないとされている。<sup>8) 9) 10) 11) 12)</sup>

また、一般的に卵巣癌は進行すると、腹膜播種や隣接する臓器 (消化管) との癒着・浸潤をきたしやすいことで知られる。開腹術に伴ってその炎症で癒着が起りやすくなり、これらが穿孔の危険性を高める<sup>13) 14)</sup>。消化管穿孔はまれだが、致死的になりうるため、そのリスクをしっかりと把握し注意が必要である。

Bev使用に伴う穿孔の原因として以下が挙げられる。

- ① 消化管に浸潤した腫瘍部分がBevにより壊死することによる穿孔
- ② Bevによる血管新生阻害効果で消化管粘膜が壊死することによる穿孔

当科での穿孔症例においては、症例①では腫瘍の直腸への浸潤部分の穿孔であり、上記に挙げた腫瘍進展とBev使用に伴う相互作用による典型的な穿孔パターンと考えられる。

症例②では特記すべき播種巣等なく、高度に癒着した部分の穿孔であり、こちらは癒着によるイレウスから虚血を生じ腸管が壊死したことが原因と思われる<sup>15)</sup>。

Bev使用の際、症例ごとの個別の検討は重要である。消化管穿孔の発症予測としてCT検査の有用性も言われている。注意すべき所見として、腸管の拡張 (閉塞)、消化管壁肥厚、そのほか狭窄部位の有無などと報告されている<sup>16)</sup>。腹痛や嘔吐など消化管症状がある場合は特に、早期発見のための対応が求められる。それにより致死的な状態を回避できるかもしれない。

リスクを最小限に抑えるために、Bev療法中にこれ



らの有害事象を監視および管理する必要がある<sup>17)</sup>。循環動態に現れるほどの肺塞栓症、消化管穿孔などの重篤な有害事象を抑えることができれば、Bevを安全に使用することができる<sup>18)</sup>。

### 【結 論】

当院でのBev使用症例における有害事象は既知の報告と相違なかった。

消化管穿孔について、腹膜播種や腫瘍を介した癒着部分の有無がリスクになりうる。そのため再発播種症例など消化管病変を画像検査等で認める症例の場合、特にBev使用は注意を要する。有害事象は経過観察や薬物治療、Bev使用の延期、定期的な検査等でのフォローにより安全に使用可能な薬剤と思われる。

### 利益相反について

今回の論文に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

### 【参考文献】

- 1) Leonard G, Presta, Helen Chen, Shane J. O'Connor, et al. : Humanization of an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Monoclonal Antibody for the Therapy of Solid Tumors and other Disorders. *Cancer Res.* 57 : 4593-4599, 1997
- 2) 中外製薬株式会社. アバスチン適正使用ガイド. 東京 : 中外製薬株式会社 2015 : 74
- 3) Martin JY, Urban RR, Liao JB, Goff BA : Bevacizumab toxicity in heavily pretreated recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. *J Gynecol Oncol.* 27 : e27, 2016
- 4) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 365 : 2473-83, 2011
- 5) BC cancer Agency アバスチン副作用マネジメントガイドライン
- 6) Kabbinnar F and Shah A. Guidelines for the management of side effects of bevacizumab in patients with colorectal cancer, *Cancer Therapy* 6, 327, 2008
- 7) Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis*, 7, 193-201, 2004
- 8) Kakkar VV et al. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969
- 9) Huisman MV, Böller HR, ten Cate JW, et al: Serial impedance plethysmography for suspected DVT in outpatients. *N Engl J Med* ; 314 : 823-828, 1986
- 10) MacDonald PS, Kahn SR, Miller N, Obrand D. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg* ; 37 : 523-7, 2003
- 11) Schwarz T et al. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis : a randomized, controlled study, *J Vasc Surg.* Nov ; 52 (5) : 1246-50, 2010
- 12) Palareti G et al. Evolution of untreated calf deep-vein thrombosis in high risk symptomatic outpatients: the blind, prospective CALTHRO study, *Thromb Haemost.* ; 104 (5) : 1063-70, 2010
- 13) Nonaka M, Sato S, Osaku D, Sawada M, Kudoh A, Chikumi J et al. : Recurrent colon perforation after discontinuation of bevacizumab for ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep.* 26 : 21-23, 2018
- 14) Han ES, Monk BJ. What is the risk of bowel perforation associated with bevacizumab therapy in ovarian cancer?. *Gynecol Oncol.* 105 : 3-6, 2007
- 15) Randall LM, Monk BJ : Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 117 : 497-504, 2010
- 16) Cannistra SA et al.. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 25, 5180, 2007
- 17) Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, Cuellar S, George A, Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am J Health Syst Pharm* ; 66 : 999-1013, 2009
- 18) Yu Shen Wu, Lin Shui, Dan Shen, and Xiaopin Chen. Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized. *Oncotarget.* 8 (6) : 10703-10713, 2017

# 理事会報告

## 令和2年度第3回定例理事会 (通信)

〈次第〉

### I. 報告事項

#### 1. 会員異動について

下記のように報告された。

〈異動〉

長谷川順紀 新：上越総合病院  
旧：新潟大学医歯学総合病院  
堀内 綾乃 新：長岡赤十字病院  
旧：県立がんセンター新潟病院  
松下 充 新：県立中央病院  
旧：長岡赤十字病院  
山口 雅幸 新：県立がんセンター新潟病院  
旧：新潟大学医歯学総合病院

(五十音順, 敬称略)

#### 2. 令和3年度日産婦学会会費減額会員について

下記のように報告された。

〈令和2年度より〉

須藤 寛人, 小川 弘良, 渡邊 信也,  
石黒 義隆, 渡部 担

〈継続〉

小山 淑文, 斎藤金三郎, 畠野 正規,  
藤巻 幹夫, 丸岡 稔, 堀 博,  
後藤 司郎, 伊藤 淳一, 北原ます子,  
佐々木 繁, 半藤 保, 久保田 暁,  
伊藤 久彰, 富田 哲夫, 小熊 甚吉,  
布川 修, 酒井 赫, 遠山 晃,  
上原 政夫, 寺島 隆夫, 金澤 浩二,  
北川 寛, 樋口 朗, 西山藤司夫,  
森川 重文, 新田 公子

(敬称略)

#### 3. 日本産科婦人科学会新潟県選出代議員選挙結果について

下記のように報告された。

#### 【日本産科婦人科学会新潟県選出代議員 5名】

・榎本 隆之  
・加勢 宏明  
・倉林 工  
・関根 正幸  
・西島 浩二  
(次点) 長谷川 功

(五十音順, 敬称略)

## 令和3年度 第1回定例理事会 (通信)

横尾 朋和：新 県立新発田病院  
旧 長岡赤十字病院

(五十音順, 敬称略)

### ■審議事項

- 第一号議案 令和2年度収支決算書について  
第二号議案 令和3年度予算案について  
別紙資料により報告され承認された。

### 〈新入会〉

大桃 俊幸：県立中央病院  
加藤奈都美：魚沼基幹病院  
笹川 輔：上越総合病院  
深津 俊介：新潟大学医歯学総合病院  
武藤 恵理：新潟大学医歯学総合病院  
渡部はるか：長岡赤十字病院

(五十音順, 敬称略)

### ■報告事項

1. 会員異動について (令和3年4月1日現在)  
下記のように報告された。

### 〈異動〉

川浪 真里：新 新潟大学医歯学総合病院  
旧 魚沼基幹病院  
小林 琢也：新 長岡赤十字病院  
旧 新潟大学医歯学総合病院  
磯島 真：新 新潟大学医歯学総合病院  
旧 県立新発田病院  
菖野悠里子：新 新潟大学医歯学総合病院  
旧 県立中央病院  
菅井 駿也：新 新潟大学医歯学総合病院  
旧 新潟市民病院  
杉野健太郎：新 佐渡総合病院  
旧 県立新発田病院  
高橋 佳奈：新 柏崎総合医療センター  
旧 上越総合病院  
谷 啓光：新 村上総合病院  
旧 あがの市民病院  
登内恵里子：新 新潟大学医歯学総合病院  
旧 長岡赤十字病院  
日向 妙子：新 済生会川口総合病院  
旧 新潟大学医歯学総合病院  
廣川哲太郎：新 新潟市民病院  
旧 新潟大学医歯学総合病院  
廣川真由子：新 長岡赤十字病院  
旧 村上総合病院  
宗岡 清香：新 新潟大学医歯学総合病院  
旧 自宅会員  
安田 麻友：新 魚沼基幹病院  
旧 新潟大学医歯学総合病院  
山田 大輔：新 県立新発田病院  
旧 魚沼基幹病院

### 〈退会〉

小山 淑文：令和3年3月13日ご逝去  
藤巻 幹夫：令和3年3月31日ご逝去

(五十音順, 敬称略)

2. 専門医・指導医の新規申請, 更新申請について  
下記のように報告された。

### (I) 令和2年度活動報告

- (1) 専門医新規申請・資格更新及び指導医新規申請・資格更新について
- ①専門医新規申請者・・・5名 (合格5名)
  - ②専門医資格更新者・・・更新該当者：26名  
更新申請者：25名 (合格25名)
  - ③指導医新規申請者・・・3名 (合格3名)
  - ④指導医資格更新者・・・  
更新申請者：20名 (合格19名)  
(暫定更新1名)

### (II) 令和3年度活動方針

- (1) 機構専門医資格更新について  
更新予定者：29名  
更新申請者：28名 (1名更新延期申請)
- (2) 指導医資格申請について  
新規申請者：0名
- (3) 指導医資格更新について  
更新予定者：10名  
更新申請者：10名  
暫定指導医更新申請者：1名

# 令和3年度第2回定例理事会 (ハイブリッド開催)

時：令和3年10月30日(土) 13:30~14:30

於：新潟大学医学部有壬記念館 2F大会議室

## 出席者

### 〈会長〉

榎本 隆之

### 〈理事〉

下越地区：浅野 堅策

新潟地区：徳永 昭輝(功), 児玉 省二(功),

吉沢 浩志, 広橋 武,

吉谷 徳夫(功), 高桑 好一(名),

倉林 工, 関根 正幸, 戸田 紀夫

中越地区：鈴木 孝明, 渡辺 重博, 平澤 浩文,

安田 雅子, 小林 弘子, 相田 浩,

加勢 宏明, 加嶋 克則, 夏目 学浩

上越地区：有波 良成, 小幡 宏昭

### 〈監事〉

新井 繁, 加藤 政美(功)

### 〈名誉会員〉

半藤 保, 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, 吉原 弘祐

## 欠席者

### 〈理事〉

下越地区：遠山 晃, 藤巻 尚

新潟地区：湯沢 秀夫, 内山三枝子, 工藤 久志

中越地区：佐藤 孝明, 小菅 直人

### 〈監事〉

後藤 司郎(功)

### 〈名誉会員〉

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. 令和3年度第1回定例理事会 議案書面表決について
3. その他

### II. 協議事項

#### I. 報告事項

1. 会員異動について  
下記のように報告された。

#### 〈異動〉

新井 龍寿：新 立川綜合病院  
：旧 鶴岡市立荘内病院  
今井 諭：新 柏崎綜合医療センター  
：旧 立川綜合病院  
木谷 洋平：新 県立がんセンター新潟病院  
：旧 長岡赤十字病院  
櫛谷 直寿：新 長岡赤十字病院  
：旧 済生会新潟病院  
清水 圭太：新 新潟大学医歯学総合病院  
：旧 長岡中央綜合病院  
高橋 佳奈：新 長岡中央綜合病院  
：旧 柏崎綜合医療センター  
高橋宏太郎：新 新潟大学医歯学総合病院  
：旧 県立がんセンター新潟病院  
能仲 太郎：新 長岡赤十字病院  
：旧 新潟大学医歯学総合病院  
深津 俊介：新 鶴岡市立荘内病院  
：旧 新潟大学医歯学総合病院  
武藤 恵理：新 済生会新潟病院  
：旧 新潟大学医歯学総合病院  
山本 寛人：新 新潟大学医歯学総合病院  
：旧 長岡赤十字病院

(五十音順, 敬称略)

〈入会〉

- 相田 桃奈 (2019年卒)  
：新潟大学医歯学総合病院
- 佐藤 仁美 (2020年卒)  
：済生会新潟病院

〈ご逝去〉

- 高橋 威 先生 (功労会員, H28退会)  
：令和3年9月20日ご逝去

2. 令和3年度第1回定例理事会 議案書面表決について

下記のように報告された。

令和2年度収支決算書ならびに令和3年度予算案について議案表決書(令和3年7月付)において全ての先生よりご承認いただいた。

3. その他

II. 協議事項

# 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,  $\mu$ 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の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、その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ります。
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术论文は別刷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

第73回日本産科婦人科学会学術講演会は、当初の予定通り2021年4月22日(木)～4月25日(日)、WEB開催をあわせて行うハイブリッド形式にて開催しました。新型コロナウイルス感染症の蔓延により、学術講演会の在り方が大きく変化しています。日産婦だけでなく多くの学会がWEBのみ、あるいはハイブリッド開催で実施されています。

WEB開催は現地に行かなくても単位取得ができる利点がありますが、一般口演やポスター演題の質疑応答が活発に行われないう大きな欠点があります。実りある産婦人科研修を行うべき若い先生方にとっては、同年代の仲間との交流や、先達の先生方からの指導が受けられないことは損失であると思います。今後の学会開催のあり方については、各学会が真剣に考えていかなければならない課題であると考えます。

新潟産科婦人科学会の先生方におかれましては、日々の診療のなかで研修中の先生方へのご指導を戴いているものと存じます。研鑽には日々の診療が重要であることはいうまでもありません。今後とも、研修医の先生方へのご指導を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12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  
株式会社ウイザップ  
TEL 025(285)3311 (代)