

ISSN 2186-6244

新潟産科婦人科学会 会誌

第118巻 第2号 令和5年

新潟産科婦人科学会 発行

新潟県医師会 協賛

ISSN 2186-6244

新渭產科婦人科學會 會 誌

編集委員

倉林 工・吉原 弘祐・西島 浩二・石黒 竜也

目 次

原 著

当院におけるプラチナ感受性再発卵巣癌に対するオラパリブの使用経験

長岡中央総合病院 産婦人科 深津 俊介・加勢 宏明・倉井 伶・木谷 洋平・
古俣 大 59

症 例

子宮鏡手術を施行後に凍結融解胚移植を行い妊娠が成立した Cesarean Scar Disorder の一症例

関塚医院 八幡 哲郎・関塚 直人 65

胎児発育不全を生じた遺伝性出血性末梢血管拡張症の一例

新潟大学地域医療教育センター 魚沼基幹病院 産婦人科 早福あやか・加嶋 克則・齊藤 朋子・横田 一樹・
新井 龍寿・南川 高廣・吉田 邦彦・鈴木 美奈
..... 74

多血症を呈しエリスロポエチン産生が疑われた閉経後子宮筋腫の一例

新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科 佐藤 仁美・島 英里・西野 幸治・谷地田 希・
齋藤 宏美・工藤 梨沙・吉原 弘祐 78

甲状腺機能亢進症のみられた全胎状奇胎の一例

長岡中央総合病院 産婦人科 高橋 佳奈・横田 一樹・春谷 千智・横田 有紀・
古俣 大・加勢 宏明 84

腹膜偽粘液腫を呈した虫垂原発粘液性腫瘍の一例

長岡中央総合病院産婦人科 横田 一樹・高橋 佳奈・春谷 千智・横田 有紀・
古俣 大・加勢 宏明 88

ペムプロリズマブ投与中に汎ぶどう膜炎を発症した進行子宮頸癌の一例

長岡赤十字病院産婦人科 笹川 輔・本多 啓輔・金子 愛・相田 桃奈・
今井 諭・春谷 千智・堀内 綾乃・八幡 夏美・
能仲 太郎・安田 雅子
長岡赤十字病院眼科 鎌田 絹子 93

子宮筋層に貫入した LNG-IUS に対して子宮鏡下に摘出した一例

長岡中央総合病院 産婦人科 倉井 伶・古俣 大・深津 俊介・春谷 千智¹⁾・
¹⁾ 長岡赤十字病院 産婦人科 木谷 洋平・加勢 宏明 97

理事会報告

新潟産科婦人科学会 令和5年度第1回定例理事会 101

新潟産科婦人科学会 令和5年度第2回定例理事会 104

そ の 他

第194回 新潟産科婦人科集談会 107

第195回 新潟産科婦人科集談会 111

令和5年新潟大学医学部産科婦人科学教室 同窓会総会・集談会 プログラム 116

論文投稿規定 121

あとがき 124

原 著

当院におけるプラチナ感受性再発卵巣癌に対する オラパリブの使用経験

長岡中央総合病院 産婦人科

深津 俊介・加勢 宏明・倉井 伶・木谷 洋平・
古俣 大

【概 要】

(目的) 本邦では、オラパリブがプラチナ感受性再発卵巣癌に対する維持療法として2018年1月に承認された。当院においてプラチナ感受性再発卵巣癌に対してオラパリブを投与した症例に関して報告する。

(対象) 2018年1月から2022年12月までに、当院でプラチナ感受性再発卵巣癌に対する維持療法としてオラパリブを投与した19例を対象とした。

(方法) 診療録より、無増悪生存期間 (progression free survival : 以下 PFS) と前治療からプラチナ製剤投与までの期間 (platinum free interval : 以下 PFI) の関連など有効性に関する項目、および安全性について後方視的に検討した。

(結果) 19例の年齢の中央値は66歳、原発部位は卵巣16例、卵管1例、腹膜2例であった。病期はI期1例、III期15例、IV期3例であった。組織型は高異型度漿液性癌8例、類内膜癌4例などであった。オラパリブ導入までの治療レジメン数の中央値は3レジメンであった。オラパリブ使用によるPFSは、オラパリブ使用前のプラチナ製剤による治療終了後からPFIが1年以上の群と1年未満の群を比較すると、1年以上の群で有意にPFSの延長を認めた ($p=0.002$, Log-rank test)。19例中14例で治療中止となっており、いずれも病状進行による中止であった。主な有害事象は悪心が13例、貧血が13例、好中球減少が7例、血小板減少が3例であった。うちGrade 3以上の重篤な有害事象は、貧血が4例、好中球減少が1例、血小板減少が1例であった。休薬を行った症例は5例 (貧血5例、好中球減少1例、血小板減少1例 (重複あり)) であり、休薬期間は平均2.1週であった。5例中2例は貧血のため減量を行った。貧血により輸血を行った症例を2例認めた。

(結論) オラパリブ使用前のPFIが長期であると、オラパリブによる病勢コントロールが長期にわたって行うことができる可能性が示唆された。また、有害事象により治療を中止した症例はなく、休薬・減量により安全に治療を継続できた。

Key words : Olaparib, PARP inhibitor, platinum-sensitive recurrence

【緒 言】

本邦では、オラパリブがプラチナ感受性再発卵巣癌に対する維持療法として2018年1月に承認された。オラパリブは1本鎖DNA修復遺伝子に関わる酵素であるポリADPノシン5'二リン酸リボースポリメラーゼ (poly ADP-ribose polymerase : PARP) を阻害し、2本鎖切断へ誘導する¹⁾。通常であれば相同組換え修復機能でDNAが修復されるが、BRCA (breast cancer susceptibility) 1/2遺伝子変異などの相同組換え欠損 (homologous recombination deficiency : HRD) を有する腫瘍では合成致死に至る。今回、当院におけるプラチナ感受性再発卵巣癌に対するオラパリブの使用経験をもとに有効性と安全性を検討した。

【対 象】

2018年1月から2022年12月までに当院でプラチナ感受性再発卵巣癌に対してオラパリブを投与した19例を対象とした。

【方 法】

診療録をもとに、オラパリブ開始時の年齢、原発部位、初発時の組織型、初発時の病期、再発までの既使用レジメン数、オラパリブ使用前のプラチナ製剤による治療終了後から再びプラチナ製剤投与までの期間 (platinum free interval : 以下 PFI)、無増悪生存期間 (progression free survival : 以下 PFS)、再発部位、オラパリブ開始直前の治療効果判定、オラパリブの投与期間、有害事象の頻度・程度、オラパリブ減量・中止の有無などのデータを抽出し検討した。治療効果判定はRECIST version1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) に基づき判定を行った。またオラパリブ投与によるPFSを、年齢、既使用レジメン数、投与前治療効果判定、治療前PFIの因子毎にLog-rank検定を用いて比較検討した。

【結 果】

(1) 患者背景

患者背景を表1に示す。オラパリブ開始時年齢の中央値は66歳（範囲：48-74歳）であった。原発部位は、卵巣16例、卵管1例、腹膜2例であった。組織型は、高異型度漿液性癌8例、低異型度漿液性癌1例、類内膜癌4例、明細胞癌1例、未分化癌2例、類内膜癌＋粘液性癌1例、腺癌2例であった。初発時の病期はⅠ期1例、Ⅲ期15例、Ⅳ期3例であった。再発までのPFIの中央値は17ヶ月（範囲：6-193ヶ月）であった。再発までの既使用レジメン数の中央値は3（範囲：2-7）であった。オラパリブ開始直前の治療での効果判定は、完全奏効（complete response：以下CR）を示したのは5例、部分奏効（partial response：以下PR）を示したのは14例であった。

（表1）患者背景

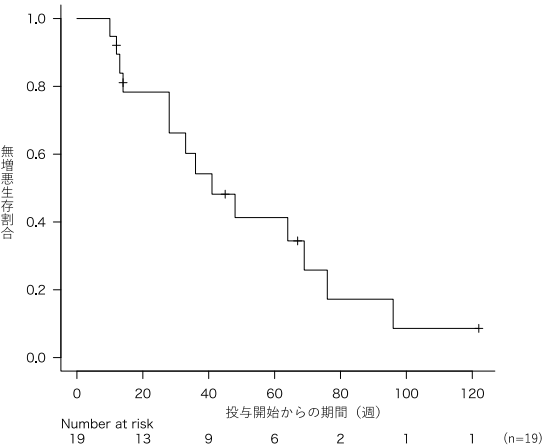
年齢	66歳（48-74歳）	
原発部位	卵巣	16
	卵管	1
	腹膜	2
組織型（初発時）	高異型度漿液性癌	8
	低異型度漿液性癌	1
	類内膜癌	4
	未分化癌	2
	明細胞癌	1
	混合癌 （類内膜癌＋粘液性癌）	1
	腺癌	2
病期（初発時）	Ⅰ期	1
	Ⅲ期	15
	Ⅳ期	3
既往レジメン数	2	6
	3	5
	4	2
	≥ 5	6
PFI	17ヶ月（6-193ヶ月）	
再発部位 （重複例あり）	腹膜	14
	リンパ節	3
	肺	2
	肝臓	1
オラパリブ開始前治療の 治療効果判定	CR	5
	PR	14

(2) 有効性

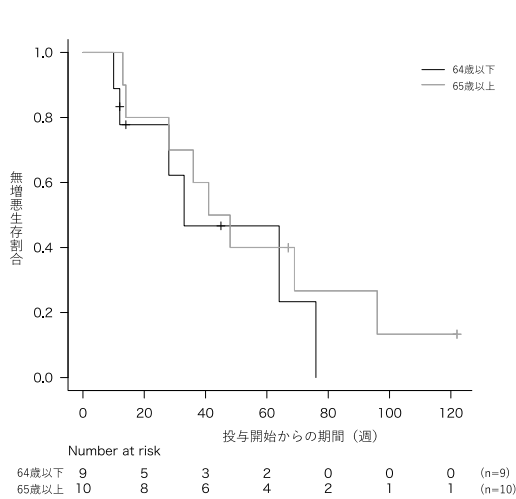
オラパリブの投与期間の中央値は41週（範囲：10-140週）であった（図1）。オラパリブによる維持療法の期間は、6例で1年以上であり、2例が2年を超えてオラパリブを継続できた。オラパリブは14例で投与中止となったが、いずれも病状進行による中止であった。4例でオラパリブの投与期間がオラパリブ投与前のPFIを上回った。また、オラパリブ開始直前の治療での効果判定でPRを示した測定可能病変を有する14例のうち、オラパリブ投与により3例がPR、1例がCRを示した（客観的奏効率：4/14=28.6%）。

続いて、各因子（年齢、既使用レジメン数、投与前治療効果判定、治療前PFI）に関して、オラパリブ投与によるPFSを比較検討した結果は以下の通りである。年齢については、64歳以下PFS：33.0週、65歳以上PFS：44.5週（ $p=0.432$, Log-rank test）で有意差を認めなかった（図2）。既使用レジメン数については、3レジメン以下PFS：41.0週、4レジメン以上PFS：40.5週（ $p=0.305$, Log-rank test）で有意差を認めなかった（図3）。オラパリブ投与開始前の治療効果判定については、CR症例PFS：70週、PR症例PFS：41週（ $p=0.83$, Log-rank test）で有意差を認めなかった（図4）。オラパリブ使用前のPFIについては、1年未満PFS：13週、1年以上PFS：69週（ $p=0.002$, Log-rank test）で有意差を認めた（図5）。

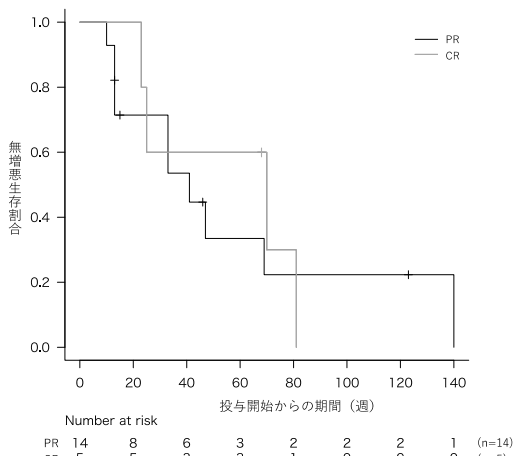
また、BRCA遺伝子変異の有無を検索した症例は4例であり、うち1例でBRCA遺伝子変異陽性であった。全19例のオラパリブ使用前PFIとオラパリブ投与期間およびBRCA遺伝子変異の有無を検索した症例・検査結果を図6に示す。



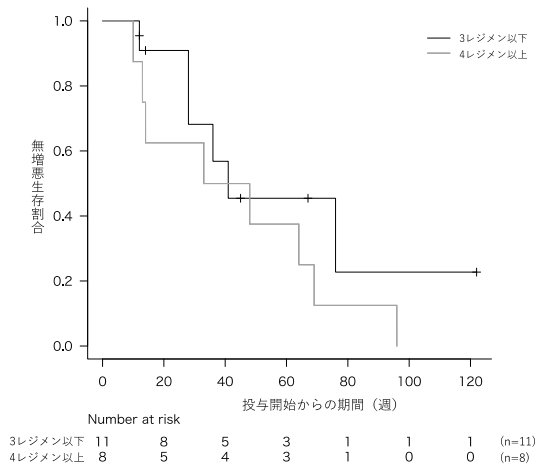
（図1）全19例のオラパリブ投与期間



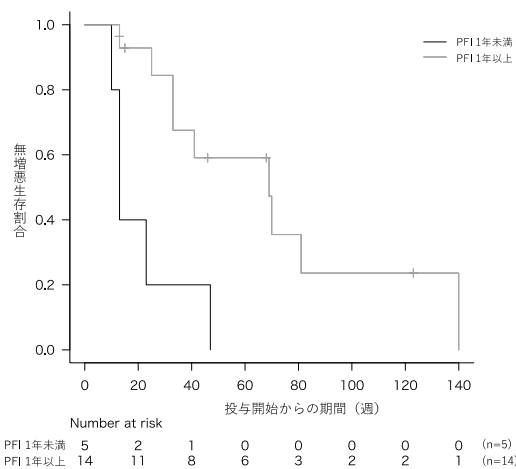
(図2) 年齢別オラパリブ投与期間



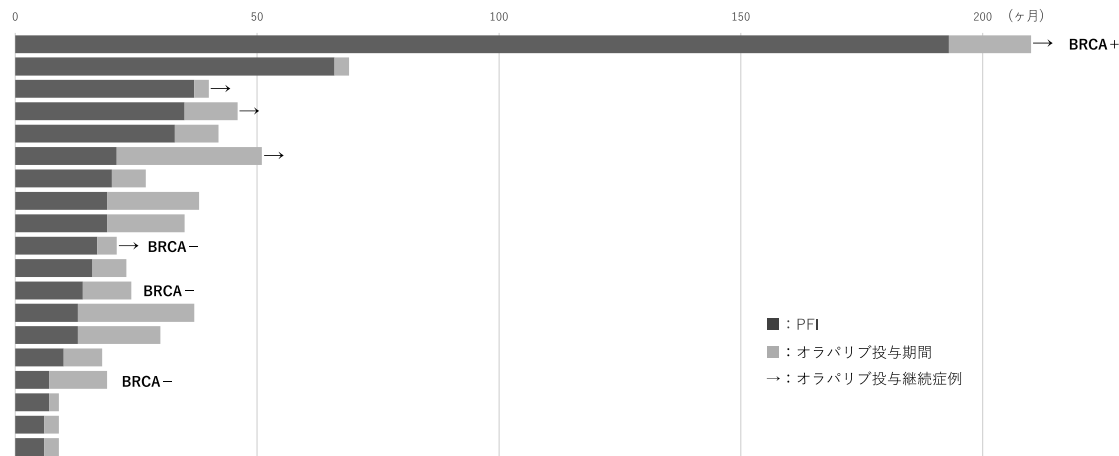
(図4) オラパリブ投与開始前の治療効果判定別オラパリブ投与期間



(図3) 既使用レジメン別オラパリブ投与期間



(図5) PFI別オラパリブ投与期間



(図6) 症例毎のPFIとオラパリブ投与期間

(3) 安全性

オラパリブは14例で投与中止となったが、いずれも病状進行による中止で、有害事象による中止は認めなかった。有害事象を表2に示す。全19例中、悪心を13例（全例Grade 1）に認めた。Grade 3以上の重篤な有害事象は、貧血が4例、好中球減少が1例、血小板減少が1例であった。

血液毒性による休薬を5例に要し、初回休薬理由は全例が貧血であった（Grade 3による休薬：4例、Hb 8.0g/dlに低下による休薬：1例）。5例中2例は4週間の休薬後に同量再開し、以降は休薬を要さなかった。1例は休薬中に病状進行を認め中止となった。休薬後に投与を再開するまでの期間は平均2.1週（範囲：1-4週）であった。1例は1週間の休薬および赤血球濃厚液4単位輸血後に500mg/dayに減量し再開した。しかしその後、再度Grade 3の貧血を認め、2週間の休薬および赤血球濃厚液4単位輸血を行い、400mg/dayに減量し再開した。もう1例は、Grade 3の貧血・血小板減少・好中球減少を認め、休薬・再開を繰り返し

行った。また、必要に応じて減量（400mg/dayまで）・輸血（赤血球濃厚液4単位）を行った。

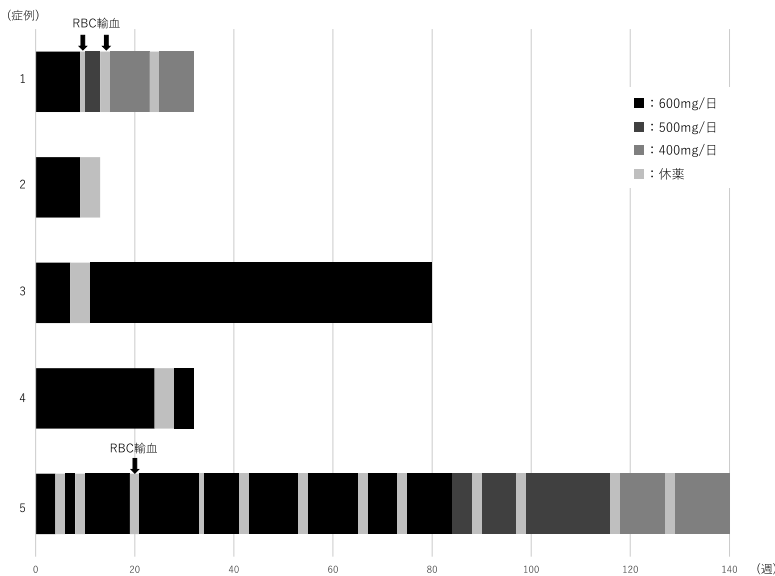
また、オラパリブ投与開始後14週時点でGrade 1の貧血を呈し、その後も貧血が進行して、24週時点でGrade 3の貧血となった症例を1例認めた。

(表2) 有害事象

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
貧血	5	4	4	0
好中球減少	2	4	1	0
血小板減少	2	0	1	0
嘔気	13	0	0	0
疲労	4	0	0	0
味覚障害	3	0	0	0
下痢	2	0	0	0
便秘	2	0	0	0
口内炎	2	0	0	0

(表3) 休薬症例の詳細

症例	初回休薬までの週数	初回休薬理由	対応	その後の経過
1	9週	貧血（Hb 5.0g/dl）	赤血球濃厚液4単位輸血 減量再開（500mg/日）	再度Grade 3の貧血を認め輸血施行 減量再開（400mg/日）
2	9週	貧血（Hb 7.5g/dl）	病状進行のため、再開せず中止	
3	7週	貧血（Hb 8.0g/dl）	休薬後、同量再開	病状進行まで継続
4	24週	貧血（Hb 7.4g/dl）	休薬後、同量再開	病状進行まで継続
5	4週	貧血（Hb 7.2g/dl）	休薬後、同量再開	休薬・再開を繰り返し、400mg/日まで減量 Hb 5.5g/dlのため赤血球濃厚液4単位輸血 Grade 3の好中球減少・血小板減少あり



(図7) 休薬症例の休薬時期・休薬期間・投薬期間・投薬量

【考 察】

プラチナ感受性再発卵巣癌に対する維持療法としてのオラパリブの有効性・安全性を検討した臨床試験に、Study19試験²⁾とSOLO2試験³⁾がある。Study19試験はランダム化第Ⅱ相試験であり、プラチナ感受性再発高異型度漿液性癌に対しオラパリブとプラセボの維持療法が比較された。BRCA遺伝子変異の有無に関わらず2レジメン以上の化学療法歴があり、直近の化学療法がプラチナ感受性である265例が組み入れられた。主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)の中央値は、オラパリブ群で8.4ヶ月、プラセボ群で4.8ヶ月(HR 0.35, $p<0.001$)であった。オラパリブ投与開始後の全生存期間(overall survival: 以下OS)においても、オラパリブ群で29.8ヶ月、プラセボ群で27.8ヶ月(HR 0.73, $p=0.021$)と有意な効果が示されている。なおBRCA遺伝子変異に関するサブグループ解析において、BRCA遺伝子変異がある患者では、PFSの中央値はオラパリブ群で11.2ヶ月、プラセボ群で4.3ヶ月(HR 0.18, $p<0.001$)、BRCA遺伝子変異のない患者では、オラパリブ群で7.4ヶ月、プラセボ群で5.5ヶ月(HR 0.54, $p<0.0075$)であり、オラパリブはBRCA遺伝子変異陽性患者に投与するとより効果的であった⁴⁾。第Ⅲ相試験のSOLO2試験は、2レジメン以上の化学療法歴があるプラチナ感受性再発卵巣癌において、BRCA遺伝子変異のある295例が、オラパリブ群とプラセボ群に2:1に割り付けがなされた。結果は、PFSの中央値はオラパリブ群で19.1ヶ月、プラセボ群で5.5ヶ月(HR 0.30, $p<0.001$)で、オラパリブ維持療法はプラセボと比較して有意にPFSを延長した。OSの解析においては、オラパリブ群ではプラセボ群に比較して統計学的有意差はないものの12.9ヶ月の延長が認められた(51.7ヶ月 vs 38.8ヶ月, HR 0.74, $p=0.054$)。

当院におけるプラチナ感受性再発卵巣癌に対するオラパリブの投与期間の中央値は41週であり、Study19試験の33.6週とSOLO2試験の76.4週の中間に位置した。今回検討した19例のうち、BRCA遺伝子変異の有無を検索した症例は4例(うち1例でBRCA遺伝子変異陽性)であり、SOLO2試験がBRCA遺伝子変異を有する患者のみを対象としている点を考慮すると、SOLO2試験と比較して当科の成績が劣るのは妥当であると考えられる。PARP阻害薬はBRCA遺伝子変異陽性がん患者に高い抗がん作用を示すと期待されており⁵⁾、PARP阻害薬の効果の推定や遺伝性乳癌卵巣癌症候群の診断のために、積極的にBRCA遺伝子変異の有無を検索すべきだと思われた。当院では、オラパリブを1年以上投与継続できた症例が6例(32%)、2年以上投与できた症例が2例(10.1%)であったが、Study19試験では1年以上投与継続できた症例が

40%、2年以上投与継続できた症例が24%であり、Study19試験の結果よりも長期投与できた症例が少なかった。

オラパリブ投与開始時に測定可能病変を有していた症例は14例であり、うち4例でオラパリブ投与により完全奏効・部分奏効を認めた(客観的奏効率: $4/14=28.6\%$)。この結果は、測定可能病変を有する症例に対して、オラパリブによる追加的な抗腫瘍効果が示唆された。ただし、SOLO2試験においてオラパリブによる客観的奏効率は41.1%であり、前述したオラパリブの投与期間と同様に、当院の結果はSOLO2試験と比較して劣るものとなった。

続いて、各因子(年齢、既使用レジメン数、投与前治療効果判定、治療前PFI)に関するオラパリブの投与期間の比較についてだが、オラパリブ使用前のPFI(1年未満PFS: 13週、1年以上PFS: 69週)で有意差を認めた($p=0.002$, Log-rank test)(図5)。オラパリブ使用前のPFIが長期であるほどオラパリブを長期間継続できており、オラパリブ使用前のPFIはオラパリブによって長期間病勢をコントロールできるかどうかの予測因子と考えられた。

有害事象として、悪心を11例(57.9%)に認めたが、メトクロプラミドの内服(定期、頓用)により休薬や中止に至ることはなかった。Grade 3以上の貧血を4例(21.1%)に認め、SOLO2試験の19.5%と同等と考えられた。また、2例(10.6%)で赤血球濃厚液の輸血を行ったが、SOLO2試験での赤血球濃厚液の輸血率は17.9%であり、SOLO2と比較し輸血率は低かった。ただし症例数が少ないため、さらなるデータの蓄積が必要であると考えられる。貧血の初回発現時期について、SOLO2試験では68.2%の症例が投与開始後12週以内に貧血を認めたが、当科では投与開始後14週時点でGrade 1の貧血を呈し、その後も貧血が進行し24週時点でGrade 3の貧血となった症例を1例経験した。貧血を含む血液毒性は、多くは投与開始から12週以内に発現を認めるとされているが、長期間投与後でも注意が必要と考えられた。なお添付文章上、重大な副作用とされている間質性肺疾患は認めなかった。

また他がん種でのオラパリブ使用に伴う有害事象に関し、日本人集団における膀胱癌に対する使用報告(53例、血液毒性・間質性肺疾患・二次性悪性腫瘍について)では⁶⁾、貧血を17.0%、好中球減少を7.5%、血小板減少を7.5%、間質性肺疾患を1.9%に認め、二次性悪性腫瘍の発現は認めなかった。Grade 3以上の重篤な有害事象は、貧血を15.0%、好中球減少を1.9%、血小板減少を3.8%、間質性肺疾患を1.9%に認めており、血液毒性および間質性肺疾患には十分留意する必

要があると考えられる。

当院では有害事象による内服中止例を認めなかった。有害事象に対して適切に対症療法や休薬を行うことにより、安全に長期間使用できると考えられた。

【結 論】

今回、当院におけるプラチナ感受性再発卵巣癌に対するオラパリブの有効性および安全性に関し、先行研究との比較検討を行った。オラパリブによる治療効果の推定や遺伝性乳癌卵巣癌症候群の診断のために、BRCA遺伝子変異の有無の検索をすべきだと思われる。オラパリブによって長期間病勢をコントロールできるかどうかの予測因子として、オラパリブ開始前のPFIが挙げられた。有害事象に対して適切に対症療法や休薬を行うことにより、安全に長期間使用できると考えられた。卵巣癌に対する薬物治療が多様化する中で、今後も症例を蓄積し検討する必要があると思われる。

本論文における利益相反：なし

【文 献】

1) アストラゼネカ株式会社：リムパーザ®錠インタ

ビューフォーム、2023.

- 2) Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. : Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*, 366 : 1382-1392, 2012.
- 3) Pujade-Lauraine E, Ledermann J, 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) : a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18 (9) : 1274-1284, 2017.
- 4) Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. : Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 15 (8) : 852-861, 2014.
- 5) 川西正祐：PARP阻害薬の抗がん薬としての適応拡大. *薬局*, 74 (6) : 1176-1177, 2023.
- 6) アストラゼネカ株式会社：BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膀胱癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法の患者を対象とした一般使用成績調査. 2023.

症 例

子宮鏡手術を施行後に凍結融解胚移植を行い 妊娠が成立した Cesarean Scar Disorder の一症例

関塚医院

八幡 哲郎・関塚 直人

【概 要】

帝王切開後の子宮創部に陥凹性瘢痕 (Cesarian Scar Defect (CSD)) をきたす頻度はおよそ60%といわれている。CSDは不正出血や月経困難症、続発性不妊症などの様々な症状を引き起こし、女性のQuality of Lifeを著しく低下させることが問題となる。これらの症状を呈する病態には様々な病名が与えられており、本邦では帝王切開瘢痕症候群と呼ばれてきたが、ヨーロッパを中心とした専門家のグループのごく最近の報告により、Cesarian Scar Disorder (CSDi) と呼ぶことが提唱された。

今回当クリニックで、子宮壁の高度な菲薄化と子宮内腔の液体貯留をとまなう続発性不妊症のCSDi症例に対し、子宮鏡下手術を施行後に凍結融解胚移植を行い、妊娠が成立し生児が得られた症例を経験したので報告する。

症例は39歳、2妊1産。第一子は分娩進行停止により帝王切開での出産であった。受診時の経膈超音波検査で帝王切開創部に陥凹と液体貯留を認め、残存子宮筋層厚は3.6mmと高度なCSDを認めた。タイミング療法、人工授精を行うも妊娠成立せず、体外受精・胚移植を行う方針とした。1回目の採卵で良好胚盤胞4個を凍結したが、初回の凍結融解胚移植は、移植前の経膈超音波検査で子宮内腔に液体の貯留を認め、キャンセルとなった。その後、3回の凍結融解胚移植を行うも妊娠成立しなかったため、子宮鏡手術を行い、瘢痕組織の切除と凝固焼灼を行った。術後の残存子宮筋層厚は6.3mmに厚くなり、CSD部および子宮内腔の液体貯留は消失した。凍結融解胚移植を行い、術後3ヶ月で妊娠が成立し、妊娠37週に帝王切開で無事生児を得ることができた。続発性不妊症を呈するCSDi患者に対する子宮鏡手術は、低侵襲で効果的な治療法であると考えられた。

Key words : CSD (Cesarian Scar Defect), CSDi (Cesarian Scar Disorder), CSS (Cesarian Scar Syndrome), Hysteroscopic Surgery, Embryo Transfer, ICF (Intracavity Fluid)

【緒 言】

帝王切開の頻度は世界的に著しく上昇しており、1990年に7%であった帝王切開率は2018年には21%と3倍に増加している¹⁾。本邦においても、2008年に18%であった帝王切開率は2020年には22%まで上昇しており²⁾、WHOは2030年までに全世界の帝王切開率は29%まで上昇すると予測している¹⁾。

帝王切開後の子宮創部の治癒過程の障害により、高率に子宮創部に陥凹性瘢痕 (Cesarian Scar Defect (CSD)) が生じるが、これは“niche”とも呼ばれている。European Niche Task Forceによると“niche”とは「経膈超音波検査で指摘される2mm以上の帝王切開創部の子宮筋層の陥凹」と定義されており³⁾、その頻度はおよそ60%といわれている⁴⁾。CSDを有する症例のうち30-40%が不正出血や月経困難症、続発性不妊症などの症状を有し⁵⁾、これらの症状は女性のQuality of Life (QOL) を著しく低下させる原因となっている。本邦においては、CSDを認める有症状の患者は帝王切開瘢痕症候群 (Cesarian Scar Syndrome) と呼ばれてきたが、世界的にはSymptomatic Isthmocele, Niche Disorder, Niche Disease, Cesarian Scar Diseaseなど様々な病名が与えられており、その診断基準も統一されたものがない状態であった。ごく最近のヨーロッパを中心とした専門家のグループの報告により、この病態をCesarian Scar Disorder (CSDi) と呼ぶことが提唱された⁶⁾。帝王切開子宮瘢痕症と訳されるが、その診断基準も提案され、今後さらに増加すると予想される本疾患の病態の解明や、治療ガイドラインの作成などが期待されている。CSDiの主症状のひとつでもある続発性不妊症に対する治療法は確立されたものはなく、生殖医療に従事する医師にとってその治療法の選択に苦慮することも少なくない。

今回当クリニックで、子宮壁の高度な菲薄化と子宮内腔の液体貯留をとまなう続発性不妊症のCSDi患者に対し、子宮鏡手術を施行後に凍結融解胚移植を行い、妊娠が成立し生児が得られた症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

【症 例】

〔年齢〕 36歳

〔妊娠分娩歴〕 2妊1産（自然妊娠，分娩進行停止にて妊娠41週1日に帝王切開（32歳時））

〔家族歴〕 特記事項なし

〔既往歴〕 特記事項なし

〔現病歴〕

第二子を希望し，帝王切開の4年後に当クリニックを受診した。子宮頸部クラミジアDNA検査：陰性，子宮卵管造影検査：両側卵管疎通性良好，精液検査：精液量2.4ml，精子濃度 226×10^6 個/ml，運動率 77.1% と異常を認めなかった。月経周期は28日型で正順であり，経腔超音波検査で自然排卵が確認された。

〔一般不妊治療〕

自然周期によるタイミング療法を開始し，毎周期排卵が確認されていたが妊娠成立せず，不妊治療開始から10ヶ月後に人工授精を開始した。タイミング療法を挟みながら7回の人工授精を行うも妊娠成立しなかったため，不妊治療開始から1年9ヶ月後に体外受精・胚移植を行う方針に変更した。

受診時より，経腔超音波検査にて子宮体下部の帝王切開創部にCSDを認め，同部位に液体貯留を認めていたが，不正出血や月経困難症等のCSD特有の臨床症状は認めていなかった。一般不妊治療中の超音波検査の際，時に子宮内腔への液体の流入を認めていた。

〔体外受精・凍結融解胚移植〕（表1）

クロミフェンクエン酸塩50mg/日の5日間の内服とFSH連日投与にGnRHアンタゴニストを併用し初回採卵を行い，10個の卵子を回収した。conventional法にて6個受精し，4個の胚盤胞（4AA，4BA，4BA，5BB（Gardner分類によるグレード））を凍結保存した。ホルモン補充周期にて初回の凍結融解胚移植

（frozen-thawed embryo transfer（FET））を行う方針としたが，ホルモン補充周期14日目の経腔超音波検査にて子宮内腔にCSD部からの逆流と思われる液体の貯留を認めたため，FETをキャンセルした。翌月に行ったホルモン補充周期14日目の超音波検査では子宮内腔の液体貯留は認めず，5日後にFETを行う方針としたが，解凍した受精卵が変性していたため再びFETはキャンセルとなった。翌月にホルモン補充周期で初回のFET（胚盤胞1個（グレード4BA））を行ったが妊娠成立しなかった。2回目のFETはホルモン補充周期にて胚盤胞2個（グレード4BA，5BB）を移植したが妊娠成立しなかった。2回目の採卵を行う方針とし，FSH連日投与とGnRHアンタゴニストを併用し，2個の卵子を回収した。conventional法にて1個受精し，胚盤胞（グレード3AA）を凍結保存した。ホルモン補充周期に3回目のFETを行うも妊娠成立しなかった（図1）。3回目の採卵を行う方針とし，レトロゾール5mg/日の5日間の内服とFSH連日投与に



図1. 3回目のFET前の経腔超音波所見（CSD部に液体貯留を認めるが子宮内腔には認めていない）

表1. 体外受精・胚移植の治療経過

体外受精				凍結融解胚移植	結果
排卵誘発法	採卵数	受精数	凍結受精卵数（Grade*）		
採卵① CC-FSH-GnRH antagonist	10	6	4（4AA，4BA，4BA，5BB）	胚移植 子宮内腔に液体貯留あり中止	妊娠成立せず
				胚移植 解凍受精卵変性のため中止	
				胚移植① 胚盤胞（4BA）移植	
				胚移植② 胚盤胞（4BA，5BB）移植	
				胚移植③ 胚盤胞（3AA）移植	
採卵② FSH-GnRH antagonist	2	1	1（3AA）	胚移植④ 胚盤胞（4AA）移植	妊娠成立
採卵③ Let-FSH-GnRH antagonist	5	4	3（4AA，4AA，4AA）	子宮鏡検査および子宮鏡手術施行	妊娠成立

CC：クロミフェンクエン酸塩

* Gardner 分類

Let：レトロゾール

GnRH アンタゴニストを併用し採卵を行い、5個の卵子を回収した。conventional法にて4個受精し、3個の胚盤胞(グレード4AA, 4AA, 4AA)を凍結保存した。ホルモン補充周期にて4回目のFETを予定したが、ホルモン補充周期14日目の超音波検査で再び子宮内腔にCSD部からの逆流と思われる液体の貯留を認めたため(図2), FETをキャンセルした。外科的治療の必要性を判断するために、子宮鏡検査にてCSD部および子宮内腔の状態を確認する方針とした。
[子宮鏡検査および子宮鏡手術]

月経周期6日目に子宮ファイバースコープ(OLYMPUS® HYF TYPE XP)を使用し、無麻酔にて子宮内腔を観察した。帝王切開創部は大きく陥凹し、陥凹部に異型血管を認めた。

瘢痕組織および異形血管の切除を行う方針とし、翌月の月経周期4日目にレゼクトスコープ(OLYMPUS® ヒステロレゼクトスコープ)を使用し、腰椎麻酔下にて子宮鏡手術を行なった。手術方法は以下の通りである。

まず子宮内腔全体を観察し、帝王切開創のドーム状の陥凹部を確認した(図3, 図4)。陥凹部の下端(尾

側)の瘢痕組織をループ電極の切開モードで切除し、続いて陥凹部の上端(頭側)の瘢痕組織を同様に切除した(図5)。陥凹部の底部は残存筋層厚が3.6mmと菲薄化していたため、穿孔のリスクを回避するためにボール電極を使用して凝固焼灼を行い、全ての瘢痕組織を除去した。陥凹部には異型血管を認めていたが(図6)、切除と凝固焼灼により消失した(図7, 図8)。手術時間10分、出血量少量、術中トラブルなし。

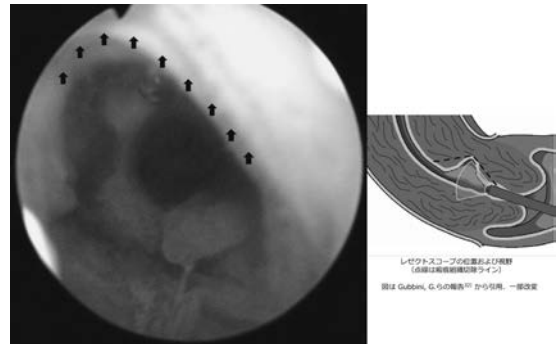


図4. 子宮鏡手術所見(帝王切開創の陥凹部(黒矢印: 陥凹下端部))



図2. 4回目のFET前の経腔超音波所見(CSD部から子宮内腔に液体貯留を認める→FET中止)

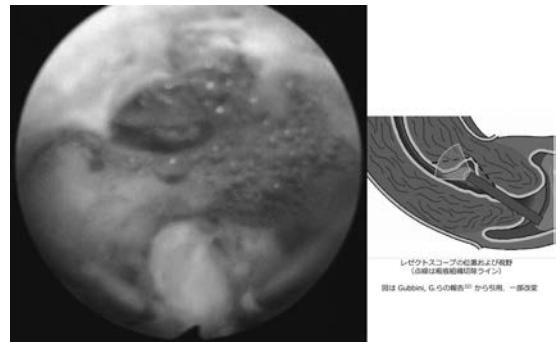


図5. 子宮鏡手術所見(帝王切開創の陥凹上端の瘢痕組織を切除している)

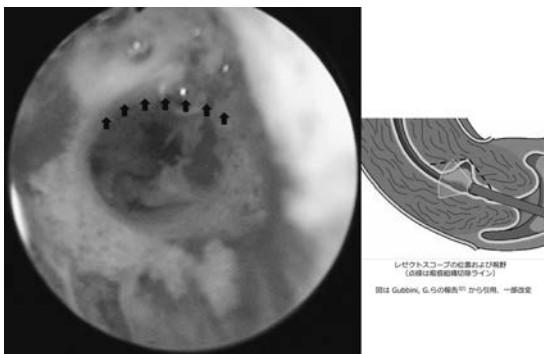


図3. 子宮鏡手術所見(帝王切開創の陥凹部(黒矢印: 陥凹上端部(その奥が子宮体部内腔)))

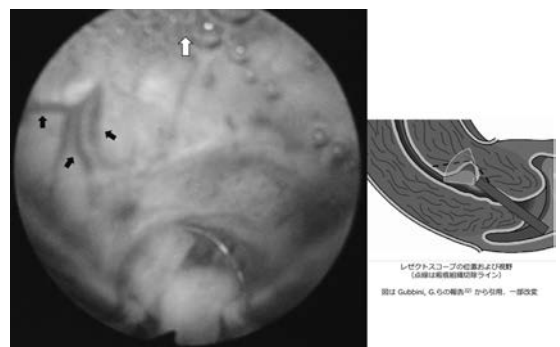


図6. 子宮鏡手術所見(白矢印: 陥凹部頂部, 黒矢印: 異型血管)

[術後のFETおよび妊娠経過]

子宮鏡手術の翌月は、結合型エストロゲンおよびジドロゲステロンによるホルモン補充療法を行った。術後1ヶ月の経腔超音波検査では残存筋層厚は術前の3.6mmから6.3mmに厚くなっており、CSD部および子宮内腔の液体貯留は消失した(図9(術前(ホルモン補充周期13日目)), 図10(術後(ホルモン補充周期14日目)))。術後2ヶ月目にホルモン補充周期にて4回目のFETを行なった(図11(胚移植決定時(ホルモン補充周期14日目)))。胚盤胞1個(グレード4AA)を移植し、術後3ヶ月で妊娠が成立した。妊娠経過は順調で、妊娠37週4日に予定帝王切開を行い、3050gの女児(APGARスコア9点(1分後)、10点(5分後))を無事に出産した。前回帝王切開創部の筋層は菲薄化を認めたが、児頭が透見されるような状態ではなく、筋層は保たれていた(図12)。子宮切開創はSTRATAFIX® Spiral PDS Plus® およびO-PDS Plus® を使用し、二層に連続縫合し修復した(手術時間37分)。

[考 察]

帝王切開後の子宮創部の治癒過程の障害により生じ

るCSDにより、不正出血、下腹痛、性交痛、月経困難症などをきたす病態が1995年にMorrisにより報告された⁷⁾。帝王切開後の長期合併症である本病態は、近年の帝王切開率の上昇に伴って、女性のQOLを著しく低下させる疾患として注目されている。CSDは続発性不妊症の原因となることもよく知られており、本邦においても2013年に日本産科婦人科学会の生殖・内分泌委員会内に「帝王切開癒痕症候群による続発性不妊症に対する治療法の検討小委員会」が発足し、2015年に治療法などに関する報告が発表されている⁸⁾。

本病態は、本邦においては帝王切開癒痕症候群と呼ばれてきたが、世界的には様々な病名で呼ばれており、統一された病名や診断基準がない状態であった。ヨーロッパを中心とした専門家のグループによるごく最近の報告により、CSDi(帝王切開子宮癒痕症)と呼ぶことが提唱され、その診断基準も提案された⁶⁾。主症状として、不正出血、出血時の下腹痛、胚移植時のカテーテル挿入困難、子宮内腔の液体貯留を伴う続発性不妊症の4つの症状が挙げられており、このうちひとつの症状があればCSDiと診断される(表2)。続

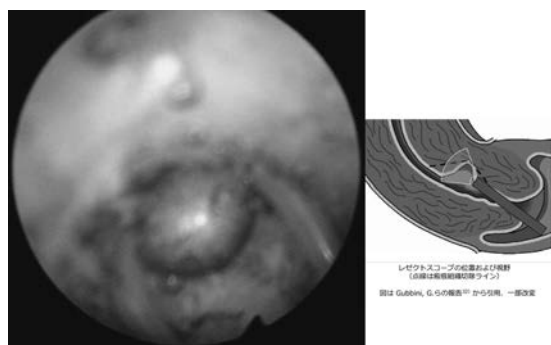


図7. 子宮鏡手術所見(ボール電極により陥凹部頂部の凝固焼灼を行っている)

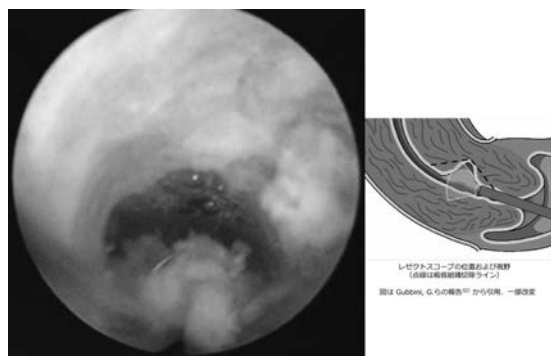


図8. 子宮鏡手術所見(手術終了時: 陥凹部の癒痕組織および異型血管は完全に除去されている)



図9. 子宮鏡手術前のCSD部の残存子宮筋層厚(3.6mm)



図10. 子宮鏡手術後のCSD部の残存子宮筋層厚(6.3mm)

発性不妊症は4つの主症状のうち2つに挙げられており、CSDiの最も重要な症状であるが、その治療法は確立されているとはいえず、治療法の選択に苦慮することも少なくない。

帝王切開後の子宮創部にCSDをきたす頻度はおよそ60%といわれている⁴⁾。CSDを有する患者の30-40%に症状が出るとされているが⁵⁾、CSDのサイズが大きいほど不正出血や続発性不妊症の頻度は高くなり、不妊治療成績も不良となる^{9) 10)}。CSDが続発性

不妊症をきたす原因として、2つの要因が考えられる。ひとつはCSD部の液体貯留であり、もうひとつは貯留した液体が逆流し子宮内に貯留するいわゆるintracavity fluid (ICF) である。

CSD部の液体貯留は、月経血もしくは瘢痕部の異常血管から出血した血液が貯留することにより生じるが、これにより慢性的炎症や感染が生じ、精子の侵入障害をきたすことが不妊の一因となる。

ICFは以前から卵管因子を有する不妊患者において

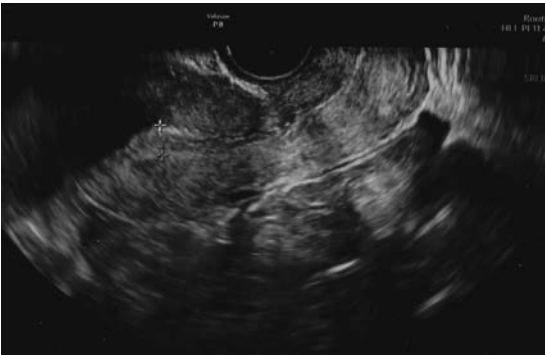


図11. 4回目の凍結融解胚移植決定時の超音波所見（子宮鏡手術後（ホルモン補充周期14日目））



図12. 帝王切開時所見（黒線で囲まれた部分が前回帝王切開創部）

表2. Cesarean Scar Disorder (CSDi) の診断基準

主症状	副症状
不正出血	性交痛
下腹部痛	異常帯下
胚移植時のカテーテル挿入困難	慢性骨盤痛
子宮内の液体貯留を伴う続発性不妊症	性交拒否
	臭いを伴う出血
	原因不明の続発性不妊症
	続発性不妊症（ART不成功例）
	否定的な自己像
	レジャー活動への参加に対する不安感

ART: assisted reproductive technology

診断基準：1つ以上の主症状または2つ以上の副症状を有すること

※その他の診断のための必要条件 帝王切開後3ヶ月以上の正常月経周期後に診断すること 閉経前であること 上記症状が帝王切開後に発生または増悪していること 上記症状が治療可能であること	※除外基準 子宮頸部異形成 膣炎／子宮内膜炎 その他の子宮内病変 その他の不正出血を生じる原因（低用量ピルやIUDなど） 無排卵周期症
---	---

Meuleman, S.J.M.K. らの報告⁶⁾

妊娠率を低下させる要因として認識されてきた。ICFは生理的な分泌物の貯留によっても生じるが、卵管水腫を含む卵管因子を有する患者や多嚢胞性卵巣(PCO)の患者において認められることがあり、ICFの深さ(子宮内膜の前壁と後壁との間の距離)が3mm以上ある場合には胚の着床を妨げるとされ¹¹⁾、3.5mm以上の場合には妊娠した症例を認めなかったとの報告がある¹²⁾。ICFの多くは一過性のことが多く、特に卵管因子を有さない生理的な分泌物の貯留による症例では、ICFの深さが小さく自然消失が期待できる。PCOの患者においてもおよそ90%は一過性であり、これらの症例では胚移植時にICFを認めなければ妊娠率の低下は認められなかったと報告されている¹³⁾。一方で、卵胞期もしくは排卵期に3mm以上の深いICFを認める症例は、自然消失が期待できないことが多く¹⁴⁾、特に卵管因子を有する症例においては胚移植時のICFの存在が、受精卵の着床を障害することにより妊娠率を低下させると考えられている^{13) 15)}。

受精卵の着床機序は3つのステージに分けられる。第1のステージは子宮内膜の着床部位への到達すること(apposition)、第2のステージは子宮内膜上皮細胞への接着(adhesion)、第3のステージは絨毛細胞の子宮内膜上皮細胞から間質細胞への浸潤(invasion)である¹⁶⁾。ICFが着床を障害するメカニズムは完全に解明されていないものの、液体貯留による物理的なappositionの阻害や、ICF中の細菌、サイトカイン、エンドトキシンなどが受精卵のadhesionの阻害により、着床の第1および第2ステージが障害され、妊娠率が低下すると推察されている¹⁵⁾。

CSDi患者においてもしばしばICFが認められ、同様の機序により着床障害が生じ続発性不妊症を発症すると考えられている。CSDを有する患者のおよそ13%にICFを認めたとする報告¹⁷⁾がある一方で、Lawrenzらの報告では体外受精における排卵誘発中には37.9%の患者にICFを認めており、排卵誘発中にはICFを認める頻度が高くなる可能性がある¹⁸⁾。排卵誘発前のCSDの大きさや、帝王切開の既往回数がICFを認めるリスクとされている。この報告では、ICFを認めた症例と認めなかった症例における妊娠率の差はなかったとされているが、これは胚移植決定時にICFを認めた症例は胚移植をキャンセルした結果であり、胚移植時のICFが妊娠率を低下させる原因となる可能性を示唆している。

帝王切開既往のある不妊患者におけるICFと体外受精・胚移植後の妊娠率に関する後方視的検討では、hCG triggerの際にICFを認めた患者における妊娠率は35.1%であり、ICFを認めなかった患者の妊娠率は(41.7%)と比較して低かったと報告されている¹⁹⁾。

妊娠率はFETを行った患者においては、ICFありでは36.4%、なしでは38.5%とほとんど差がなかったのに対し、新鮮胚移植を行った患者においては、ICFありでは28.9%、なしでは39.2%とその差が大きくなっており、胚移植前のICFの存在が妊娠率を低下させる原因となっていることが示唆されている。以上の報告から、CSDi患者におけるICFが妊娠予後の低下に強く関与していることが示唆され、ICFを認めた場合には積極的に外科的治療を考慮すべきと考えられる。

続発性不妊症を呈するCSDi患者にどのような治療が適切かは議論の分かれるところである。体外受精・胚移植を含めた不妊治療を続ける方法、CSD部に貯留した液体やICFをドレナージする方法、外科的治療の3つの方法が考慮される。2015年に発表された「帝王切開癒痕症候群による続発性不妊症に対する治療法の検討小委員会」による本邦における調査研究では、報告された165例の患者のうち42例(25.5%)に外科的治療が行われていた。妊娠率は不妊治療のみ、ドレナージ、外科的治療を行った症例(開腹手術16例、腹腔鏡手術20例、子宮鏡手術6例)において、それぞれ33%、50%、61%であり、外科的治療を行った症例が最も高かったと報告されている⁸⁾。現在では本邦においても外科的治療がより積極的に行われる傾向になっていると考えられるが、不妊治療のみでは妊娠率が低いことから、漫然と不妊治療を継続するべきではないと考えられる。

続発性不妊症に対する外科的治療には子宮鏡手術、腹腔鏡手術、両者の併用、腔式手術、開腹手術などがある。30例以上の比較的多くまとめた症例を対象とした報告における術後の妊娠率は、子宮鏡手術で56-74%^{10) 20) 21)}、腹腔鏡手術で38-81%^{22) - 25)}、腔式手術で49-70%^{26) 27)}とほぼ同等の手術成績が得られている。

腹腔鏡手術や腔式手術では、CSD部の癒痕組織を完全に切除し、正常筋層を一層または二層縫合することにより解剖学的な修復が行われる。一方で子宮鏡手術においては、解剖学的な修復は行われなことが特徴である。子宮鏡手術による手術方法は報告者によってやや異なるものの、癒痕部の組織の切除と凝固焼灼が行われることが多い。癒痕組織の切除はCSD部の上端および下端の両方を切除する方法、下端のみ切除する方法が行われている。最も筋層が薄いCSDの底部は、癒痕組織を切除する方法と凝固焼灼のみ行う方法がある。

CSD底部の最も筋層が薄い部分の厚さは残存筋層厚(Residual Myometrial Thickness (RMT))と呼ばれるが、RMTが薄い症例においては切除により子宮穿孔のリスクが高まるため、凝固焼灼のみを行なった方が安全である。子宮鏡手術によりRMTは厚くな

り、術後のRMTの厚みは妊娠予後の予測因子となる^{20) 28)}。Tsujiらは38例のCSDiによる続発性不妊患者に対し子宮鏡手術を行い、平均RMTは術前の2mmから術後4.4mmに厚くなり、妊娠例の術後RMTは4.9mmと妊娠しなかった症例の2.3mmと比較して有意に厚かったと報告している²⁸⁾。子宮鏡手術によりRMTが厚くなるメカニズムとしては、瘢痕組織の切除や凝固焼灼により、異型血管を含む炎症組織が除去され正常組織の再生が促進されることや、CSD部の液体貯留が消失または軽減されることにより子宮内圧が低くなることなどが考えられている²⁸⁾。

子宮鏡手術では解剖学的修復は行われないものの、CSD部の液体貯留が消失することにより不正出血などの症状は改善し、さらにICFが消失することにより妊娠予後の改善が認められる。その治療効果は腹腔鏡手術や腔式手術と同等であり、より低侵襲な子宮鏡手術は外科的治療の第一選択となり得る術式である。2021年に報告されたsystematic reviewによると、続発性不妊症を呈するCSDiの手術症例234例の術式は、子宮鏡手術188例(80.3%)、腹腔鏡手術36例(15.4%)、開腹手術7例(3.0%)、腔式手術3例(1.3%)であり、子宮鏡手術が最も多く選択されていた²⁹⁾。

子宮鏡手術の適応は一定のものはないが、子宮穿孔のリスクがあることからRMTを術式を選択基準としている報告が多い。RMTが2.5-3mm以下である場合には腹腔鏡手術を選択するというのが一般的な判断基準となっている^{23) 30)}。子宮鏡手術後の症状の改善を指標とした検討では、術後の不正出血および妊娠予後は、術前のRMT 2.2mmをcut offとした場合、2.2mm以上の症例では子宮鏡手術による症状の改善が認められたと報告されている^{31) 32)}。症状改善の観点から判断すると、RMTが2.2mm以上保たれていれば子宮鏡手術が選択可能と考えられる。

本症例はCSD部の高度な非薄化と液体貯留を認めた。CSDの最大面積は44mm²でありgrade 3 (Gubbiniらによる分類³³⁾)の最も高度なものであった。加えて、FET時にICFを認めたため、外科的治療の方針とした。RMTが3.6mmであったため、子宮鏡手術を選択した。術後にRMTは6.3mmに厚くなり、同部の液体貯留は消失し、ICFも認めなくなった。術後2ヶ月目にFETを行い、術後3ヶ月で妊娠が成立した。CSDiに対する子宮鏡手術後から妊娠許可までの期間に明確なエビデンスはないものの、Global Congress on Hysteroscopy Scientific Committeeにおいて術後3ヶ月間の避妊が推奨されている³⁴⁾。一方で、その後に発表されたprospective studyにおいて、子宮鏡手術を行った23例中、術後6ヶ月までに7例で妊娠が成立し、うち2例は術後3ヶ月以内に自然妊娠が成立したと報告

されている。本症例においては、胚移植時の年齢が38歳であったことも考慮し、術後2ヶ月目に凍結融解胚移植を行い、術後3ヶ月で妊娠が成立した。妊娠経過に異常は認めず、妊娠37週に帝王切開で生児を得ることができた。

子宮鏡手術は低侵襲であると同時に、術後早期に不妊治療を開始できることも時間的制約のある不妊治療を行う上での大きなメリットとなり、続発性不妊症を呈するCSDi患者の外科的治療の第一選択となる術式である。特にICFを認める症例においては、適切な術式を選択した上で早期の外科的治療が必要であると考えられた。

【結 語】

続発性不妊症のCSDi患者の胚移植時にICFを認めた症例に対して、子宮鏡手術を行い、CSD部の瘢痕組織の切除と凝固焼灼を行った。術後RMTは増加し、CSD部の液体貯留およびICFは消失した。凍結融解胚移植により、術後3ヶ月で妊娠が成立し、妊娠37週に帝王切開により生児が得られた。

続発不妊症を呈するCSDi患者に対する外科的治療法は子宮鏡手術、腹腔鏡手術、両者の併用、腔式手術、開腹手術があるが、子宮鏡手術は最も侵襲の少ない手術である。2.2mm以上のRMTが保たれている症例においては、子宮鏡手術により妊娠予後の改善が期待されることから、特にICFを認める症例においては積極的に考慮すべき術式と思われた。

本論文における利益相反：なし

【文 献】

- 1) WHO. : Caesarean section rates continue to rise, amid growing inequalities in access; 2021. <https://www.who.int/news/item/16-06-2021-caesarean-section-rates-continue-to-rise-amid-growing-inequalities-in-access>
- 2) 厚生労働省. : 令和2(2020)年 医療施設調査・病院報告の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryo-sd/20/dl/02sisetu02.pdf>
- 3) Jordans, I.P.M., de Leeuw R.L., Stegwee, S.I. et.al. : Niche definition and guidance for detailed niche evaluation. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 98 : 1351-1352, 2019
- 4) van der Voet, L.F., Bij de Vaate, A.M., Veersema, S. et.al. : The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding. BJOG. 121 : 236-244, 2014

- 5) Bij de Vaate, A.J., van der Voet, L.F., Naji, O. et.al. : Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following cesarean section: systematic review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 43 : 372-382, 2014
- 6) Meuleman, S.J.M.K., Murji, A. van den Bosch, T. et.al. : Definition and criteria for diagnosing cesarean scar disorder. *JAMA Network Open.* 6 : e235321, 2023
- 7) 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
- 8) Tsuji, S., Murakami, T., Kimura, F. 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 : 1305-12, 2015
- 9) Murji, A., Sanders, A.P., Monteiro, I. et.al. : Cesarean scar defects and abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 118 : 758-66, 2022
- 10) Calzolari, S., Sisti, G., Pavone, D. et.al. : Prevalence of infertility among patients with isthmocele and fertility outcome after isthmocele surgical treatment: a retrospective study. *Ochsner J.* 19 : 204-209, 2019
- 11) He, R.H., Gao, H.J., Li, Y.Q. et.al. : The associated factors to endometrial cavity fluid and the relevant impact on the IVF-ET outcome. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 8 : 46, 2010
- 12) Chien, L.W., Au, H.K., Xiao, J. et.al. : Fluid accumulation within the uterine cavity reduces pregnancy rates in women undergoing IVF. *Hum. Reprod.* 17 : 351-356, 2002
- 13) Liu, S., Shi, L., Shi, J. : Impact of endometrial cavity fluid on assisted reproductive technology outcomes. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 132 : 278-283, 2016
- 14) Andersen, A.N., Yue, Z., Meng, F.J. et.al. : Low implantation rate after in-vitro fertilization in patients with hydrosalpinges diagnosed by ultrasonography. *Hum. Reprod.* 9 : 1935-1938, 1994
- 15) He, R.H. and Zhu X.M. : How to deal with fluid in the endometrial cavity during assisted reproductive techniques. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 23 : 190-194, 2011
- 16) Kim, S.M. and Kim, J.S. : A Review of Mechanisms of Implantation. *Dev. Reprod.* 21 : 351-359, 2017
- 17) Bij de Vaate, A.J.M., Brölmann H.A.M., van der Voet, L.F. et.al. : Ultrasound evaluation of the cesarean scar: relation between a niche and postmenstrual spotting. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 37 : 93-99, 2011
- 18) Lawrenz, B., Melado, L., Garrido, N. et.al. : Isthmocele and ovarian stimulation for IVF: considerations for a reproductive medicine specialist. *Hum. Reprod.* 35 : 89-99, 2020
- 19) Cai, M., Pan, X., Xia, W. et.al. : Intra-cavitary fluid resulted from caesarean section but not isthmocele compromised clinical pregnancy after IVF/ICSI treatment. *Arch. Gynecol. Obstet.* 306 : 229-237, 2022
- 20) Tsuji, S., Takahashi, A., Higuchi, A. et.al. : Pregnancy outcomes after hysteroscopic surgery in women with cesarean scar syndrome. *PLoS One.* 15 : e0243421, 2020
- 21) Zeller, A., Villette, C., Fernandez, H. et.al. : Is hysteroscopy a good option to manage severe cesarean scar defect? *J. Minim. Invasive Gynecol.* 28 : 1397-1402, 2021
- 22) Zhang, X., Yang, M., Wang, Q. et.al. : Prospective evaluation of five methods used to treat cesarean scar defects. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 134 : 336-339, 2016
- 23) Donnez, O., Donnez, J., Orellana, R. et.al. : Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women. *Fertil. Steril.* 107 : 289-296, 2017
- 24) Zhang, N.N., Wang, G.W., Zuo, N. et.al. : Novel laparoscopic surgery for the repair of cesarean scar defect without processing scar resection. *BMC Pregnancy Childbirth.* 21 : 815, 2021
- 25) Goldenberg, M., Timor, I., Mashiach, R. et.al. : Pregnancy following cesarean scar defect (niche) repair: a cohort study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 306 : 1581-1586, 2022
- 26) Zhang, Y.L., Wang, G.C., Qu, J.J. et.al. : Single-port laparoscopy-assisted vaginal repair of a cesarean scar defect: a single-center retrospective study. *Chin. Med. J.(Engl).* 133 : 285-291, 2020
- 27) Deng, K., Liu, W., Chen, Y. et.al. Obstetric and gynecologic outcomes after the transvaginal repair of cesarean scar defect in a series of 183 women. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 28 : 1051-1059, 2021
- 28) Tsuji, S., Kimura, F., Yamanaka, A. et.al., Impact of hysteroscopic surgery for isthmocele associated with cesarean scar syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 44 : 43-48, 2018

- 29) Harjee, R., Khinda, J, Bedaiwy, M.A. : Reproductive outcomes following surgical management for isthmoceles: a systematic review. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 28 : 1291-1302, 2021
- 30) Tanimura, S., Funamoto, H., Hosono, T. et.al. : New diagnostic criteria and operative strategy for cesarean scar syndrome: endoscopic repair for secondary infertility caused by cesarean scar defect. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 41 : 1363-9, 2015
- 31) Zhu, Q., He, X., Jiang, L. et.al. : Effectiveness of hysteroscopic resection of a uterine caesarean niche can be predicted: a prospective cohort study. *Sci. Rep.* 10:17424, 2020
- 32) Tsuji, S., Nobuta, Y., Yoneoka Y, Nakamura, A. et. al. : Indication criteria of hysteroscopic surgery for secondary infertility due to symptomatic cesarean scar defect based on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 30 : 576-81, 2023
- 33) Gubbini, G., Centini, G., Nascetti, D. et.al. : Surgical hysteroscopic treatment of cesarean-induced isthmocoele in restoring fertility: prospective study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 18 : 234-237, 2011
- 34) Laganà A.S., Pacheco L.A., Tinelli A. et.al. : Optimal timing and recommended route of delivery after hysteroscopic management of isthmocoele? A consensus statement from the global congress on hysteroscopy scientific committee. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 25 : 558, 2018
- 35) Nguyen A.D., Nguyen H.T.T., Duong, G.T.T. et.al. : Improvement of symptoms after hysteroscopic isthmoplasty in women with abnormal uterine bleeding and expected pregnancy: A prospective study. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 51 : 102326, 2022

胎児発育不全を生じた遺伝性出血性末梢血管拡張症の一例

新潟大学地域医療教育センター 魚沼基幹病院 産婦人科

早福あやか・加嶋 克則・齊藤 朋子・横田 一樹・
新井 龍寿・南川 高廣・吉田 邦彦・鈴木 美奈

【概 要】

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia : HHT) は、難治性鼻出血、皮膚粘膜血管拡張病変、内臓血管奇形 (脳・脊髄、肺、肝臓など) を特徴とする常染色体顕性遺伝形式をとる全身性血管疾患である。鼻出血が約95%に合併し、皮膚・口唇・口腔内血管拡張所見は約80%、Pulmonary arteriovenous fistula (PAVF) は約30%、Hepatic AVFは約30%、Cerebral AVFは約10%に合併するとされている。我々は、鼻出血を契機として分娩後に診断された、胎児発育不全を生じたHHT症例を経験した。症例は40歳、2妊1産。第1子妊娠時も胎児発育不全を認め、妊娠37週で帝王切開術にて1706g (-2.83SD) の男児が分娩となっていた。今回、妊娠35週0日、胎児発育不全の診断にて当院へ母体搬送となった。同日緊急帝王切開術施行となり、1112g (-3.95SD) の男児が分娩となった。術後6日目、鼻出血が持続するため耳鼻咽喉科にコンサルトし、HHTの疑いとなった。胸部単純CT検査にてPAVFを指摘されHHTの診断となった。原因不明の胎児発育不全を認める場合は、鼻出血や労作時呼吸困難などの自覚症状および家族歴を確認し、本疾患も念頭に置く必要があると判断された。さらに、HHT合併妊娠の場合、妊娠回数を経るごとに出生体重の標準値からの乖離が大きくなる可能性があると考えられた。

Key words : fetal growth restriction, hereditary hemorrhagic telangiectasia, pulmonary arteriovenous fistula

【緒 言】

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT) は、全身性血管疾患であり、Osler-Weber-Rendu病ともよばれる。Curacao基準 (繰り返す鼻出血・末梢血管拡張病変・内臓血管奇形・家族歴の4項目中3項目以上で診断、2項目で疑い) で臨床診断が可能である¹⁾ (表1)。幼少時には無症状であることが多く、年齢とともに症状が顕在化する。鼻や消化管粘膜病変による重症貧血と肺や脳動静脈奇形による合併症はQOLを大きく悪化させ、また

肝血管奇形による心不全や肺高血圧症は難治性である²⁾。HHTは表現型が多彩であり、関連する診療科は、耳鼻咽喉科、呼吸器内科・外科、消化器内科・外科、脳神経内科・外科、皮膚科など多岐に及ぶ³⁾。肺動静脈瘻Pulmonary arteriovenous fistula (PAVF) を合併する場合、妊娠中に肺出血を生じ重症化する可能性がある⁴⁾。今回、我々は鼻出血を契機として分娩後に診断された、胎児発育不全を生じたHHTの一例を経験した。

【症 例】

症例は40歳、2妊1産 (前回のはてんかん合併のため前医にて帝王切開術施行：妊娠37週 男児1706g、流産歴なし)、身長159cm、体重47kg (非妊時体重は43kg)。19歳時に脳動静脈奇形摘出術の既往があり、32歳～てんかんのためアレピアチン、フォリアミンを内服、34歳～甲状腺機能低下症のためチラーゼンSを内服中である。自然妊娠成立後、切迫早産の診断にて妊娠23週1日～前医にて入院管理していた。妊娠初期から貧血を認め鉄剤を内服していた。胎児推定体重は-1.0～-1.5SD (日本超音波医学会基準) 程度で推移していたが、妊娠31週頃より-1.5SD以下となった。妊娠35週0日、胎児推定体重が-3.5SDとなり、また、2週間の発育停止、羊水の急激な減少を認め当院へ母体搬送となった。トキソプラズマ・サイトメガロウイルス・風疹IgMは陰性であった。

当院入院後、遅発一過性徐脈が頻発するため、緊急帝王切開術施行の方針となった。児は男児で、出生体

表1 遺伝性末梢血管拡張症の診断基準¹⁾

1. 鼻出血：自然かつ反復性
2. 皮膚粘膜末梢血管拡張症：口唇、口腔、手指、鼻
3. 内臓病変：胃腸末梢血管拡張、肺・脳・肝・脊髄の動静脈奇形
4. 家族歴：遺伝性末梢血管拡張症と診断されている1親等の血縁者

3項目以上該当：確実
2項目該当：疑い
0～1項目該当：可能性は低い

重1112g (-3.95SD：日本小児科学会在胎期間別出生時体格標準値⁵⁾), アプガースコア9点 (1分後), 9点 (5分後), 臍帯動脈血のpH 7.300, BE -5.2mEq/Lであった。児は早産, 極低出生体重児のためNICU入院となった。尿道下裂が指摘され, また, 頭部MRI検査で脳表・脳室の複数箇所に出血性変化を認め (図1), 脳動静脈奇形の可能性が疑われた。胎盤は小さく160gであり, 病理検査で絨毛膜羊膜炎グレード1を認めた。

妊娠中および術後も労作時呼吸困難などの自覚症状

は認めなかった。術後6日目, 妊娠前から認めていた鼻出血が持続するため耳鼻咽喉科にコンサルトした。両鼻腔に複数の露出血管を認め, また, 実母も反復性鼻出血を認めるため, HHT疑いとなった。胸部単純CT検査にて両肺の複数箇所肺動静脈瘻を認め (図2), 他にも両肺に小陰影が散在していた。また, 肝両葉に血管腫が疑われた。以上より, HHTの診断となった。術後8日目, 産褥経過は問題なく退院となった。外来で頭部CT検査を施行したが, 異常所見は指摘されなかった。

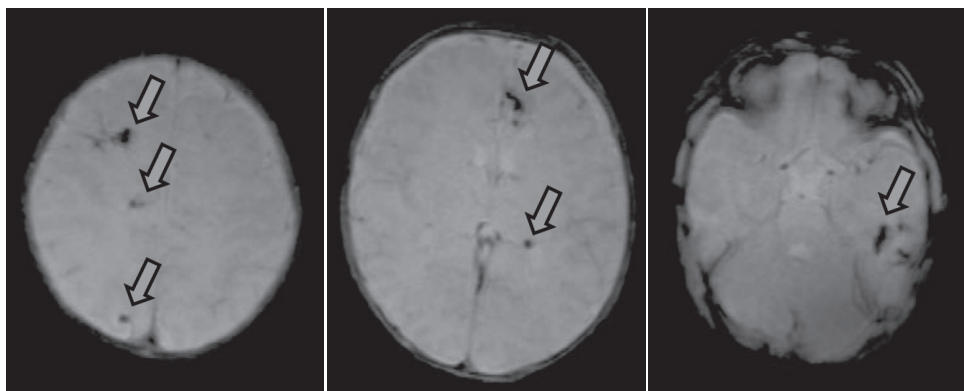


図1 児の頭部MRI T2*強調画像 (生後2カ月)

脳表・脳室の複数箇所に慢性期～亜急性期の出血性変化を認めた (矢印部)

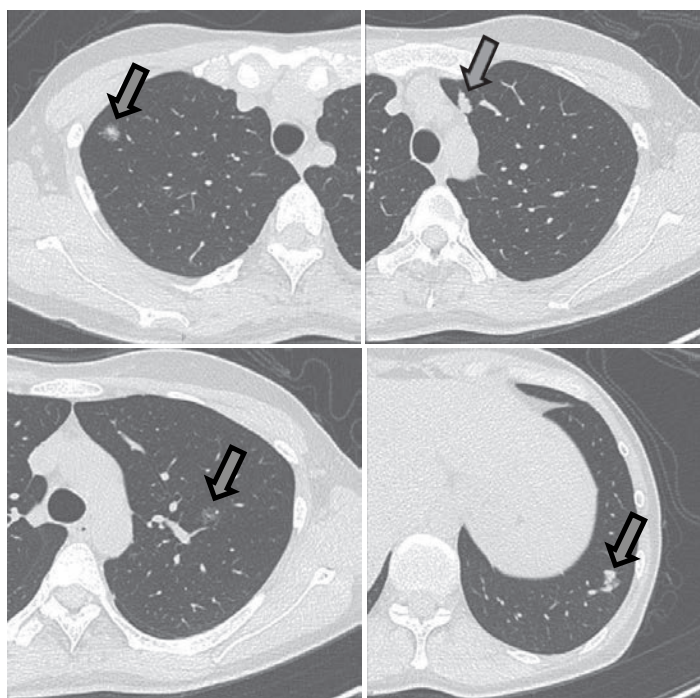


図2 胸部単純CT画像

両肺の複数箇所肺動静脈瘻を認めた (矢印部)

【考 察】

従来、HHTは欧米に多い疾患で、本邦では稀な疾患だという認識が一般的であった。しかし、塩谷らは7家系49例を報告し、日本における頻度も欧米同様5,000～8,000人に1人であるとしている³⁾。文献上でも126家系144例の報告があり、PAVF合併率（31.2%）、多発性PAVF合併率（44.4%）も欧米とかわらない^{6) 7)}。PAVFを指摘された場合は、耳鼻咽喉科などの専門医とも連携をとりつつHHTを疑うことが重要である。本症例は19歳時に脳動静脈奇形摘出術の既往があるが、この時点ではHHTの診断には至らなかった。分娩後に鼻出血が持続するため耳鼻咽喉科をコンサルトし、胸部CT検査にてPAVFを指摘され、HHTの診断となった。問診により、実母も以前より鼻出血を認めており、家族歴聴取の重要性が認識された。児は46生日にスクリーニングとして行った頭部MRI検査で脳表・脳室の複数箇所慢性期～亜急性期の出血性変化を認め（図1）、HHTが遺伝した可能性があると判断され、定期的な画像フォローがされている。また、精神発達遅滞を認め、1歳8ヵ月時点から理学療法の介入がされている。HHTは常染色体顕性遺伝疾患であり、50%が児へ遺伝するが、新生児にスクリーニングを行うべきかに関しては、コンセンサスはないとされている⁸⁾。

HHT患者の妊娠について、多くの症例が妊娠中重篤な合併症なく経過することから禁忌ではないとされている⁹⁾。一方で、Dupuisらの報告では、HHT合併妊娠症例630症例における重篤な母体合併症の発症は2.7～6.8%で、死亡率は1.0%とされており¹⁰⁾、HHT症例の妊娠・分娩では慎重な対応が必要である。HHT症例の妊娠中に生じる合併症としてPAVFに関連した病態が最も多い¹⁰⁾。妊婦ではPAVF増悪の可能性、胎児では慢性的な低酸素血症による胎児発育不全や流産と関連する可能性がある¹¹⁾。そのため、妊娠前あるいは妊娠中にHHTと診断された場合には、関連する診療科と連携をとりながら精査・

治療をすすめ、分娩様式等の検討が必要と考えられる。

本症例では第1子、第2子ともにlight for gestational ageであったが、第1子に比べ第2子の方が在胎期間ごとの標準値からの乖離が大きかった。本邦で妊娠期間中に胎児発育不全と診断され、実際に出生体重がlight for gestational ageであったHHT合併妊娠症例は他に2症例報告があった^{12) 13)}（表2）。どちらの症例も第1子はappropriate for gestational age、第2子はlight for gestational ageであり、妊娠回数を経るごとに胎児発育不全の傾向が強くなり、出生体重の標準値からの乖離が大きかった。本症例を含む未治療HHT合併妊娠の2症例では、その傾向が顕著である。HHTは年齢を経るごとに症状が顕在化し¹³⁾、PAVFも加齢とともに増大すると報告されている²⁾。このことから、HHT合併妊娠の症例では、母体が無症状であったとしても、妊娠回数を重ねるごとに胎児に与える影響も大きくなる可能性があると考えられる。

妊娠・出産する可能性のあるHHT患者では、重篤な合併症予防のため妊娠前にPAVFの治療を考慮すべきであるとの報告もある^{4) 14)}。PAVFの治療法は、その低侵襲性、低い合併症率、繰り返し施行可能な点、機材の進歩などから、手術より塞栓術が第一選択となってきた^{14) 15)}。また、未治療で妊娠した場合や妊娠中にPAVFが発見された場合でも、妊娠中に準緊急的塞栓術を考慮するべきだという報告も散見される^{4) 14)}。妊娠中の経カテーテル塞栓術にあたっては、胎児被曝が問題になると思われるが、塞栓術による被曝は、一般に影響の発生する最小の線量であるしきい線量（50～100mSV）と比して、腹部で0.129mSVとはるかに少ないとされ¹⁴⁾、8週以降であれば安全に塞栓術が行うことができ、熟練した術者によって塞栓術が行われればまず問題になることはないと考えられる。妊娠前の治療が原則ではあるが、未治療PAVFの妊娠例では妊娠初期は、酸素吸入により胎児の低酸素血症を予防し、妊娠中期以降に塞栓術を試みるという

表2 本邦における胎児発育不全を伴う遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）合併妊娠の症例

	母		児			
	年齢	妊娠時のHHTの診断		性別	出生週数	出生体重
岸本ら ¹²⁾	29歳	有	第1子	女	39週	2482g (-1.19SD)
	32歳	有	第2子	女	36週	1946g (-1.57SD)
杉山ら ¹³⁾	23歳	未	第1子	不明	38週	発育不全なし
	29歳	未（出産後HHTの確診）	第2子	女	36週	1283g (-4.02SD)
本症例	33歳	未	第1子	男	37週	1706g (-2.83SD)
	39歳	未（出産後HHTの確診）	第2子	男	35週	1112g (-3.95SD)

※出生体重の標準偏差は日本小児科学会 在胎期間別出生時体格標準値（修正版）を参照⁵⁾

選択肢もあると考えられる。PAVFを有するHHT合併妊娠では、HHTの症状が年齢を経る毎に顕在化するため¹³⁾、妊娠中の破裂のリスクを常に考慮し慎重な経過観察が必要である。放射線科専門医と連携をとりつつ、妊娠中のスクリーニングとして妊娠中期の画像検査も選択肢として挙げられる。

HHTは多彩な臨床像をとり集学的診療体制が必須であるが、医療者・患者の認知度が低く、未診断率は9割ともいわれており²⁾、妊娠前にHHTの診断がついていない患者が多いと考えられる。本症例でもHHTによる慢性低酸素血症が原因で胎児発育不全を来した可能性が考えられるが、妊娠前にHHTの診断はついていなかった。

【結 語】

HHTは、難治性鼻出血を特徴とする全身性血管疾患である。PAVFを合併する場合、妊娠中に慢性的な低酸素血症による胎児発育不全や肺出血を生じ重症化する可能性がある。原因不明の胎児発育不全を認め、母体に鼻出血などの自覚症状を認める場合は、本疾患も念頭に置き精査を進めてい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) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al : Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 91 : 66-67, 2000.
- 2) 公受伸之：遺伝性出血性末梢血管拡張症. 日本臨牀. 80 : 323-327, 2022.
- 3) 塩谷隆信：オスラー病の現状 診断と治療. 新薬と臨牀. 65 : 1199-1205, 2016.
- 4) Gershon AS, Faughnan ME, et al : Transcatheter embolotherapy of maternal pulmonary arteriovenous malformations during pregnancy. *Chest.* 119 : 470-477, 2001.
- 5) 板橋家頭夫, 藤村正哲, 楠田聡ら：日本小児科学会新生児委員会報告 新しい在胎期間別出生時体格標準値の導入について (修正版). 日本小児科学会雑誌. 114 : 1271-1293, 2010.
- 6) Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat.* 19 : 140-148, 2002.
- 7) 寺田豊, 塩谷隆信, 渡辺博之ら：多発性肺動静脈瘻を合併した遺伝性出血性末梢血管拡張症の1例. 日呼吸会誌. 37 : 915-921, 1999.
- 8) 小宮山雅樹：遺伝性出血性末梢血管拡張症. 脳卒中の外科. 43 : 193-200, 2015.
- 9) 妊娠・分娩に伴う脳血管障害. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編集. 脳卒中治療ガイドライン 2021. 東京：協和企画. 223-224, 2021.
- 10) Dupuis O, Delagrangue L, Dupuis-Girod S, et al. : Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pregnancy : a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 15 : 5, 2020.
- 11) Faughnan ME, Lui YW, Wirth JA, et al : Diffuse pulmonary arteriovenous malformations : characteristics and prognosis. *Chest.* 117 : 31-38, 2000.
- 12) 岸本彩子, 井出瑠依, 伊藤敏谷ら：遺伝性出血性末梢血管拡張症合併妊娠の1例. 静岡母性衛会誌. 5 : 27-30, 2015.
- 13) 杉山奏子, 迎寛, 石井寛ら：妊娠を契機に増悪した遺伝性出血性末梢血管拡張症に伴う多発性肺動静脈瘻の1例. 日呼吸会誌. 44 : 340-344, 2006.
- 14) 館悦子, 橋本学, 佐藤公彦ら：妊娠中に肺動静脈奇形塞栓術を施行した1例. 日胸. 61 : 542-546, 2022.
- 15) White RI Jr, Pollak JS, Wirth JA, et al. Pulmonary arteriovenous malformations : diagnosis and transcatheter embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol.* 7, 787-804, 1996.

多血症を呈しエリスロポエチン産生が疑われた

閉経後子宮筋腫の一例

新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科

佐藤 仁美・島 英里・西野 幸治・谷地田 希・
齋藤 宏美・工藤 梨沙・吉原 弘祐

【概要】

エリスロポエチン (Erythropoietin; EPO) 産生腫瘍の代表的なものに、腎細胞癌や肝細胞癌などがある。子宮筋腫においてもEPO産生を来すことが報告されており、筋腫関連赤血球増多症 (myomatous erythrocytosis syndrome; MES) と言われている。今回我々は、MESを発症していたと考えられる1例を経験したので報告する。

症例は75歳、3妊3産。他疾患精査目的のCTで子宮腫瘍を疑われ当科を紹介初診した。CTで長径9 cm大の子宮筋腫を認めたが、無症状のため経過観察となっていた。1年後、他疾患精査中にRBC $591 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb 19.2 g/dl, Ht 54.7%と多血症を指摘され、血液内科で精査が行われたところ、血清EPO値 19.5 mIU/mlと正常高値であり、二次性多血症が疑われた。CT検査で多血症の原因となりうる他の腫瘍を認めず、また閉経後にも関わらず子宮筋腫が長径11 cm大に増大しており、組織学的診断ならびに多血症に対する原因検索と治療効果を期待し、腹式単純子宮全摘術および両側付属器切除術を施行した。血栓リスクを考慮し、術前に合計600 mlの瀉血を行い、Hb 15.2 g/dl, Ht 46.7%で手術に臨んだ。術後1週間で血清EPO値 2.8 mIU/mlと低下を認め、その後の経過観察でも多血症は再燃する事なく経過した。また、瀉血により重篤な血栓症を発症することなく、周術期管理を行うことができた。腫瘍の病理組織診断は平滑筋腫であり、悪性所見は認めなかった。子宮摘出後に血清EPO値の低下と多血症の改善を得たことから、EPO産生子宮平滑筋腫であったと考えられた。

本症例は、EPO産生を疑わせる経過と閉経後の増大といった特徴から、MESを発症していたと考えられた。閉経後に増大する子宮筋腫では、悪性腫瘍の鑑別に加えて、EPO産生腫瘍とそれによる二次性多血症についても考慮する必要がある。

Key words: エリスロポエチン (erythropoietin; EPO), 筋腫関連赤血球増多症 (myomatous erythrocytosis syndrome; MES), 子宮筋腫 (uterine myoma)

【緒言】

異所性エリスロポエチン (Erythropoietin; EPO) 産生による二次性赤血球増加症は、腎細胞癌や肝細胞癌、小脳血管芽腫などの悪性腫瘍が原因となることが知られている。一方、良性腫瘍である子宮筋腫においても、とりわけ閉経後に増大傾向を示す巨大な筋腫においてEPO産生を来すことが報告されており、筋腫関連赤血球増多症 (myomatous erythrocytosis syndrome; MES) と言われている。今回MESを発症していたと考えられる、閉経後に増大する子宮筋腫の一例を経験したので報告する。

【症例】

症例は76歳 (身長150 cm, 体重53.4 kg, BMI 23.61), 妊娠分娩歴は3妊3産, 50歳で閉経するまで特筆すべき症状は認めず、健診以外の産婦人科受診はしていなかった。既往症は特になく、合併症として骨粗鬆症と高血圧症、原発性副甲状腺機能亢進症が診断されていた。家族歴は、妹が乳癌であった。X-1年2月、原発性副甲状腺機能亢進症の精査のために施行したCT検査で、長径9 cm大の子宮体部腫瘍 (図1) を認めた。子宮腫瘍を指摘されたのは初めてであり、精査のため当科を紹介初診した。経腔超音波断層法で 8.7×6.9 cm大の子宮腫瘍を認めたが、超音波所見からは子宮筋腫が第一に考えられたため経過観察の方針としたところ、半年後の再評価でも 9.2×7.6 cmと増大を認めなかった。

当科初診から1年後、原発性副甲状腺機能亢進症に対する左副甲状腺腫摘出術の術前検査において、RBC $591 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb 19.2 g/dl, Ht 54.7%と多血症が疑われ、血液内科を紹介初診した。血液内科での精査の結果、JAK2遺伝子変異を認めなかったこと、多血にも関わらずEPO分泌が抑制されていないことから二次性多血症と診断され、EPO産生腫瘍の存在が疑われた。二次性多血症を来し得る腫瘍の検索として、X年5月に再度CTを撮影したところ、子宮筋腫は約2 cm程度増大していたが (図1), 多血症を来し得る他の腫瘍は認めなかった。MRI検査では子宮体部前壁筋層内に11 cm大の腫瘍を認めたものの、腫瘍内の

出血や拡散制限など悪性腫瘍を疑う所見を認めず、平滑筋腫を疑った (図2)。また $E2 < 20 \text{ pg/ml}$ であり、閉経後子宮筋腫の増大の原因として、**estrogen** 産生腫瘍は否定的であった。両側卵巣にも腫瘍性病変は認めなかった。血液検査所見では、 $RBC 561 \times 10^4 / \mu l$,

Hb 17.1 g/dl , Ht 51.9% と多血症の所見であったが、 $WBC 6040 / \mu l$, $Plt 27.6 \times 10^4 / \mu l$ と他の血球は正常範囲内であり、**JAK2** 遺伝子変異は陰性であったことから真性多血症は否定的であった。また、 $TP 7.6 \text{ g/dl}$, $Alb 4.2 \text{ g/dl}$, $BUN 17 \text{ mg/dl}$, $Cre 0.73 \text{ mg/dl}$ と血液濃

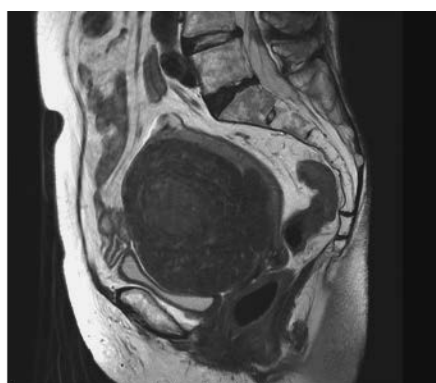
1-a



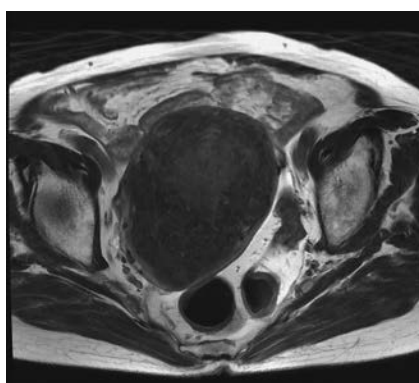
1-b



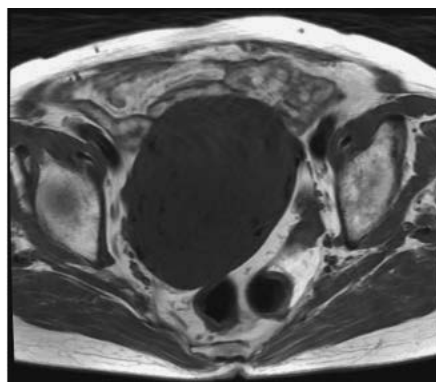
図1: 造影CT 1-a X-1年2月撮影, 長径9 cm の子宮筋腫 (⇨)。1-b X年5月撮影, 長径11.2 cm の子宮筋腫 (→)。



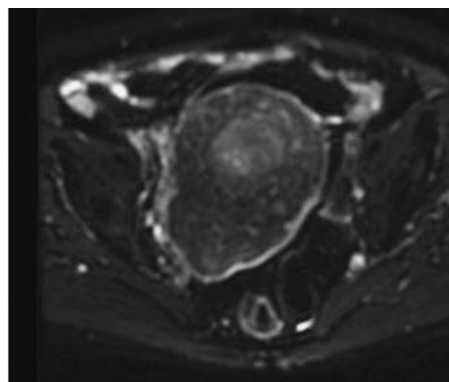
T2強調像矢状断



T2強調像水平断



T1強調像水平断



拡散強調像水平断

図2: 骨盤部造影MRI 明らかな拡散制限や出血を疑う所見はない。

縮所見は認めないこと、多血症の所見があるにも関わらず血清EPO値は $17.9\mu\text{g/ml}$ (基準値: $4.2\text{--}23.7\mu\text{g/ml}$)と正常高値であったことから、二次性多血症が疑われた。

血液検査にてCA125 5U/ml と上昇しておらず、LDH 282 U/l と軽度上昇のみであり、腫瘍マーカーは陰性であった。画像上も悪性所見は認めなかったものの、閉経後に増大する子宮腫瘍であることから悪性腫瘍の可能性は否定できず、加えて多血症に対する診断と治療効果を期待し、手術による摘出の方針とした。多血による周術期血栓症のリスクを考慮し、凝固系のチェックを行ったところDダイマー $1.5\mu\text{g/ml}$ と高値であったが、下肢静脈超音波断層法では深部静脈血栓を認めなかった。また、術前に瀉血を2回、計 600 ml

実施し、Hb 15.2 g/dl 、Ht 46.7% とHb値、Ht値を十分に低下させた後に手術を行った。X年8月、腹式単純子宮全摘術、両側付属器切除術を施行、手術時間は2時間8分、出血量は 65 ml であった。子宮は表面平滑で筋腫により 10 cm 大に腫大し、硬度は筋腫様の弾性硬であった。両側卵巣には肉眼的に異常を認めなかった。他、術中の腹腔内検索でも異常を認めず、腹水洗浄細胞診も陰性であった。摘出した子宮腫瘍の断面は白色～黄白色調で、通常の平滑筋腫様の所見であった (図3)。術後7日目の血液検査で血清EPOは $2.8\mu\text{g/ml}$ まで低下しており、Hb値も 13.2 g/dl ～ 14.0 g/dl と正常範囲内で経過した (図4)。周術期は弾性ストッキングの着用と術後早期からの積極的な離床を励行し、血栓塞栓症を含めた合併症を来すことな

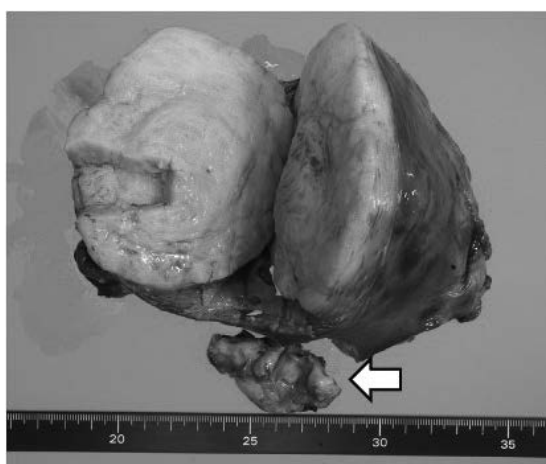


図3: 摘出標本肉眼所見 子宮頸部 (⇨), 卵巣 (△)
腫瘍は子宮前壁に位置し、長径 10 cm 大で境界明瞭であった。
両側卵巣は異常を認めなかった。

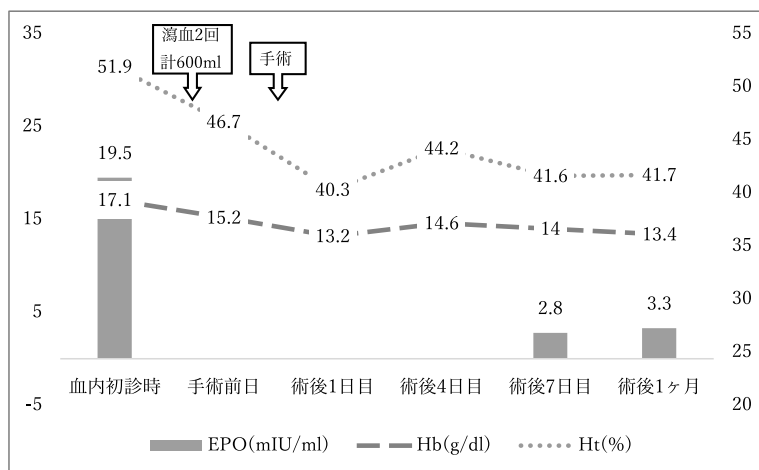


図4: 血液検査所見推移

く、術後8日目に経過良好にて退院した。その後数か月における経過観察でも多血症の再燃は認めず、また摘出標本は病理学的に核異型のない平滑筋由来細胞から構成され、線維性間質を伴い、平滑筋細胞の束状の増生を認める通常型平滑筋腫であった(図5)。子宮筋腫からのEPO分泌の分子学的証明として、抗EPO抗体による免疫組織化学染色を実施した。しかし、今回の染色では、ポジティブコントロールとして用いた腎臓の標本で、本来EPOを産生しているはずの尿細管間質の染色が不良であり、子宮筋腫からのEPO分泌の証明を行うことができなかった。

【考 察】

多血症は、末梢血中の赤血球数、ヘモグロビンあるいはヘマトクリットが増加した状態であり、循環赤血球量により、絶対的赤血球増加症と相対的赤血球増加症に分けられる。絶対的赤血球増加症は循環赤血球量が増加している状態であり、真性多血症と二次性多血症に分けられる。相対的赤血球増加症は、Ht値は上昇しているが、循環赤血球量は増加していない状態であり、原因として脱水や嘔吐、下痢、発汗等に伴う体液量減少やストレス多血症がある。真性多血症はJAK2遺伝子変異が原因として挙げられ、造血幹細胞が腫瘍性増殖を来す結果、赤血球数が増加する。この場合、ネガティブフィードバックが起こり血清EPO値は正常または低値となる。一方、二次性多血症は組織の低酸素状態(高地滞在や心肺疾患等)やEPO産生腫瘍によりEPO産生が亢進され、赤血球数が増加する¹⁾。

本症例は絶対的赤血球増加症に該当し、真性多血症の原因となるJAK2遺伝子変異は認めなかった。血清EPO値は術前には正常範囲内であるものの、多血症にも関わらずEPO値が正常上限とネガティブフィー

ドバックがかかっていない状態であったことから、EPO産生亢進による二次性多血症と考えられた。子宮筋腫摘出術後に血清EPO値の速やかな低下を来し、多血症が改善したという経過も、本症例がEPO産生子宮筋腫による二次性多血症であったことを示唆している。

EPO産生の原因となる腫瘍としては腎細胞癌や肝細胞癌が多いと言われているが、子宮平滑筋腫に合併する赤血球増多症が1953年にThomsonらによって初めて報告されている²⁾。その後1995年までに報告された31例をLevGurらがレビューし、子宮筋腫に合併する赤血球増多症を筋腫関連赤血球増多症(myomatous erythrocytosis syndrome; MES)と定義した³⁾。診断基準としては、①赤血球増多症であること、②子宮筋腫が存在していること、③子宮筋腫切除後に血液異常が正常化すること、の3つが必要とされ³⁾、本症例は①～③全ての条件を満たしている。MESの臨床的特徴としては、腫瘍は巨大であることが多く、80%以上が1 kg以上との報告がある⁴⁾。また、子宮筋腫はE2(エストラジオール)依存性で閉経後には大多数が縮小するが、閉経後に初めて筋腫を指摘される例や、筋腫の増大傾向を確認される例も多く、実際に報告症例の半数以上が55歳以上の閉経後症例との報告がある⁴⁾。本症例でも、閉経後に増大傾向を示しており、臨床的特徴は一致していた。

MESの病因としては、子宮筋腫内の動静脈シャント説、骨盤内の局所的低酸素説などいくつか報告されている³⁾。その中でも子宮筋腫組織での発現が証明されているEPO、EPO類似物質⁵⁾やEPO刺激因子⁶⁾の子宮筋腫自体からの産生説、特に筋腫が負のフィードバックなしに自律的にEPOを分泌している説が最も有力と言われている^{6,7,8)}。

通常、EPOは体内で低酸素刺激により主に腎尿細

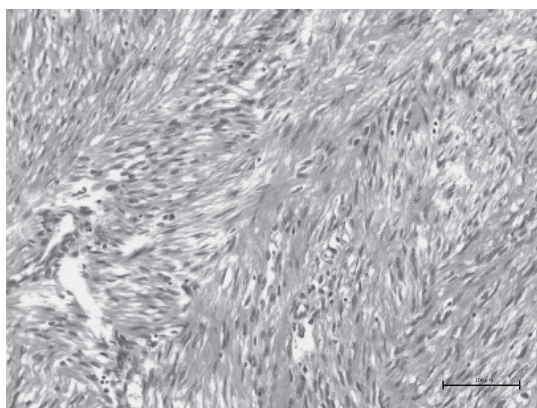
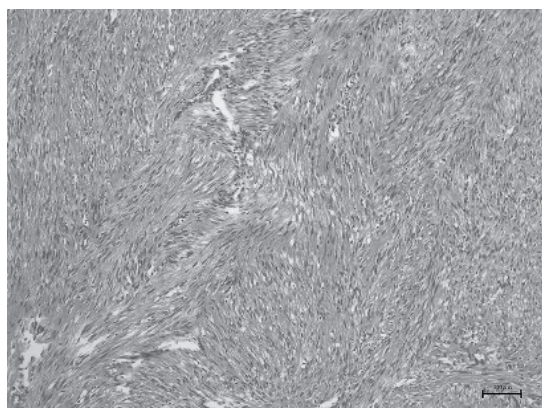


図5: 病理組織所見

悪性所見は認めず、通常型平滑筋腫の病理所見であった。(スケールバー: 100 μ m)

管間質細胞、肝臓の実質細胞から分泌されるが、その他中枢神経、心筋、網膜、子宮内膜、血管内皮細胞においても産生される⁹⁾。EPOの生理学的作用としては赤芽球増殖作用の他にも、血管新生作用、臓器・血管保護作用、細胞分裂促進作用、アポトーシス抑制作用といった¹⁰⁾、閉経後の筋腫増大といった臨床的特徴を説明しうる作用を有している。

本症例ではEPO産生腫瘍を疑ったものの、血清EPOは血液内科初診時、術後7日目、術後1ヶ月と複数回の測定でも高値は確認されなかった(図4)。MES症例においては、血清EPO値が正常高値程度の上昇である症例も過去に報告されている^{4, 5, 11-13)}。EPO産生腫瘍の診断基準は、1) 腫瘍と赤血球増多症の合併、2) 腫瘍摘出により赤血球増多の消失、3) 血中または尿中EPO活性の増加あるいは腫瘍摘出による低下・正常化、4) 腫瘍抽出液あるいは囊胞液中のEPO活性の証明、5) 他に赤血球増多やEPO活性増加の原因がないこと、とされている¹⁴⁾。このうち、1) 2) 3) 5) に関しては、本症例で臨床的に確認することができた。4) 腫瘍抽出液あるいは囊胞液中のEPO活性の証明、に関しては、現在EPO分泌証明として用いられている手法として、免疫染色^{5, 7, 15-17)}、RT-PCRによるEPO mRNA検出^{5, 18)}、ELISA法によるEPOタンパク質の検出^{5, 18)}、子宮動静脈サンプリング⁷⁾等が報告されている。本症例では、子宮筋腫からEPOが分泌されていたことを証明すべく、検証時に国内で入手可能な2つの抗体による免疫染色を実施したが、筋腫内でのEPO産生を示す結果が得られなかった。伊禮らによれば、免疫組織学的にEPOの存在を証明できない例もあり、腫瘍が産生するEPOと生理的EPOの分子構造が異なる可能性があげられている¹⁹⁾。EPO分泌の分子学的な証明としての免疫染色や、新しい分子生物学的手法を用いた組織内でのEPOを検出することは、MES発症機序を解明することに繋がると考えられており⁸⁾、MESが疑われる症例における、他の手段でのEPO分泌を証明できる他の有効な手法を模索する必要があると思われる。

実際の治療に際しては、MESは血液粘稠度の上昇による血栓症、血栓形成による凝固因子の消費による出血、感染症などの周術期合併症を起こしやすく、脳梗塞²⁰⁾や肺血栓塞栓症¹⁷⁾に留意する必要がある。周術期管理に関しては、真性多血症の周術期管理に準じた対応が必要とする報告が散見され、指標としてはヘマトクリット値50%以下、血小板数50万/mm³以下に保つことが重要とされる²¹⁾。術前に瀉血が有用との報告⁴⁾もあれば、一方で術中出血に備え瀉血を行わないとの報告や²²⁾、これら両方の意見を踏まえ、瀉血した血液を貯血保存したという報告もある²³⁾。

本症例は、術前に瀉血を計2回、計600 ml施行し、手術前日はHt 46.7%であることを確認して治療に臨んだところ、重篤な血栓の合併症なく周術期管理を行うことができた。

【結 語】

本症例は、子宮筋腫摘出後に血清EPO濃度が低下し、多血症も消失したことから、EPO産生腫瘍によるMESを発症していたと考えられた。閉経後に増大する子宮筋腫で多血症を合併する場合、EPO産生腫瘍による二次性多血症を考慮する必要がある。また、赤血球増多症は血栓塞栓症のリスクとなるため、予防を行いながら注意して周術期管理を行う事が重要である。

本論文における利益相反：なし

【参考文献】

- 1) 下田和哉：日本内科学会雑誌. 2006; 95 (10) : 80-86
- 2) Thomson P, Marson W: Polycythemia with fibroids. *Lancet* 1953; 2: 759-760
- 3) LevGur M, Levie MD: The myomatous erythrocytosis syndrome: a review. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 1026-1030
- 4) 朝野晃, 島崇, 齊藤彩ら：子宮筋腫からのエリスロポエチン産生によると思われる赤血球増多症の一例. *仙台医療センター医学雑誌* 2013; 3: 47-51
- 5) Suzuki M, Takamizawa S, Nomaguchi K, et al: Erythropoietin synthesis by tumor tissues in a patient with uterine myoma and erythrocytosis. *Br J Haematol.* 2001; 113 (1) : 49-51
- 6) Waldmann TA, Rosse WF, Swarm RL, et al: The erythropoiesis-stimulating factors produced by tumors. *Ann N Y Acad Sci* 1968; 149: 509-515
- 7) Vlasveld LT, de Wit CW, Verweij RA, et al: Myomatous erythrocytosis syndrome: further proof for the pathogenic role of erythropoietin. *Neth J Med.* 2008; 66 (7) : 283-285
- 8) Suresh P, Rizk S: Myomatous Erythrocytosis Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Cureus.* 2020; 12 (2) : e6892. DOI 10.7759/cureus.6892
- 9) Pollio F, Staibano S, Mansueto G, et al: Erythropoietin and erythropoietin receptor system in a large uterine myoma of a patient with myomatous erythrocytosis syndrome: possible relationship with the pathogenesis of usual tumor size. *Hum Pathol.* 2005;

- 36: 120-127
- 10) Lappin TR, Maxwell AP, Johnston PG: EPO's alterego: erythropoietin has multiple actions. *Stem cells*. 2002; 20: 485-492
 - 11) Yoshida M, Kohiyama M, Fujii H, and Konishi M: Erythrocytosis and a fibroid. *Lancet*. 1999; 355:216
 - 12) Unosawa S, Hata M, Sezai A, et al: Pulmonary embolism with myomatous erythrocytosis syndrome and extreme obesity. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 57: 313-314
 - 13) 森田剛文, 永井孝, 佐藤静香ら: 多血症を合併した巨大子宮筋腫の一例. *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 2010; 28: 346
 - 14) 鈴木光明, 高見澤聡, 榎本明美: 日本臨牀別冊内分泌症候群 (第2版) Ⅲ. 日本臨牀社, 2006; 2131-2136
 - 15) 高島正樹, 大石哲也, 辻本大治ら: 赤血球増多症によって発見されたmyomatouserythrocytosis syndromeの1症例. *産婦人科の進歩* 2002; 54 (3) : 270
 - 16) 横山貴紀, 中村紘子, 佐々木晃ら: 子宮平滑筋種関連赤血球増多症を合併したエリスロポエチン産生子宮平滑筋腫の1例. *現代産婦人科* 2014; 63 (1) : 17-20
 - 17) Ono Y, Hidaka T, Fukuta K, et al: A Case of Myomatous Erythrocytosis Syndrome Associated with a Large Uterine Leiomyoma. *Case Rep Obstet and Gynecol*. 2014; 602139: 1-3
 - 18) 永田智子, 佐藤美紀子, 吉田浩ら: 子宮筋腫赤血球増多症候群を呈した巨大子宮筋腫の1例. *日本産婦人科学会関東連合地方部会会報* 2006; 43 (3) : 294
 - 19) 伊禮俊充, 種村匡弘, 井上雅史ら: 著名な赤血球増多症を合併したエリスロポエチン産生巨大肝細胞癌の1切除例. *日本消化器外科学会雑誌* 2014; 47 (1) : 18-25
 - 20) 北原賢二, 茂木弘道, 瀧口道夫ら: 赤血球増加症と脳梗塞を合併した巨大子宮筋腫の1例. *産婦の実際* 1991; 40: 2131-2136
 - 21) 鈴木タ希子, 岡林和弘, 丸山一男: 真性多血症合併患者の周術期管理の1例. *日臨麻会誌* 1999; 19: 419-421
 - 22) 井上佳子, 中村美希, 榮達智ら: 日常診療で遭遇する血液疾患 (70): 子宮筋腫に付随した赤血球増加症. *Medical Postgraduates* 2010; 48: 1-8
 - 23) 成松昭夫: エリスロポエチン産生子宮筋腫によると考えられた二次性赤血球増加症の1例. *産科と婦人科* 2016; 8: 972-976

甲状腺機能亢進症のみられた全胞状奇胎の一例

長岡中央総合病院 産婦人科

高橋 佳奈・横田 一樹・春谷 千智・横田 有紀・
古俣 大・加勢 宏明

Key words : Hydatidiform mole, Hyperthyroidism,
Thyroid storm

【概 要】

胞状奇胎では高hCG血症をきたすことが特徴である。hCGはTSHに構造が類似していることから甲状腺刺激作用を有するため、胞状奇胎では甲状腺機能亢進症を合併する場合がある。

症例は49歳、1妊0産。嘔吐、体重減少を主訴に内科を受診し、血液検査で甲状腺機能亢進症を認めた。身体診察では、嘔吐、体重減少、振戦が見られ、甲状腺機能亢進症による症状と考えた。また造影CTおよび経膈エコー所見、血清hCG 737,418mIU/mLより胞状奇胎が疑われた。甲状腺機能亢進症に対して糖尿病・内分泌内科併診となり、甲状腺クリーゼ予防的に7日間のヨウ化カリウムおよびヒドロコルチゾン投与を行った上で子宮内容物除去術を施行した。子宮内容物病理組織より、全胞状奇胎と診断した。術後6日目には甲状腺ホルモン値は正常化し、投薬治療不要となった。

胞状奇胎では悪阻症状も相まって甲状腺機能亢進症の有無の判断はやや困難とは思われるが、頻脈や振戦、体重減少等の症状をきたしている胞状奇胎症例では甲状腺ホルモン検査を考慮する必要がある。術前に甲状腺機能亢進症を把握することで、本症例のように必要時に術前投薬治療等を行い、手術侵襲による甲状腺クリーゼの発生に備えた対応が可能となる。

【緒 言】

胞状奇胎は500妊娠に1例程度の頻度で発生する。近年妊娠・分娩数の減少に伴いその発生数は減少傾向にあるものの¹⁾、決して稀な疾患ではない。胞状奇胎を含む妊娠性絨毛性疾患は高hCG血症を引き起こすことが特徴であるが、hCGはTSHに構造が類似し甲状腺刺激作用があるため、甲状腺機能亢進症を呈することがある²⁾。今回我々は、甲状腺機能亢進症のみられた胞状奇胎の一例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

【症 例】

症例：49歳女性 1妊0産（44歳時 自然流産）

既往歴：子宮筋腫、高血圧症

現病歴：

3年前より子宮筋腫にて当科通院中だった。

(X-2)月3日～9日頃に性器出血があり、最終月経と思われた。(X-2)月29日から性器出血が持続し、(X-1)月16日に当科受診した。経膈超音波検査では子宮内膜厚は2.6mmであった。同日施行した子宮内膜細胞診は血性背景であり、出現細胞はやや少数であったものの「正常あるいは良性」との結果だった。この頃から食思不振、嘔気、腹部違和感を自覚していた。

X月1日から1日1回嘔吐するようになり、1ヶ月間で4kgの体重減少を認めていた。X月4日に嘔気、体重減少を主訴に当院内科を受診し、血液検査、CTが施行された。血液検査ではTSH 0.01μIU/mL以下、FT3 4.94 pg/mL、FT4 2.05 ng/mLと甲状腺機能亢進症を認めた。身体症状では、嘔気嘔吐、体重減少、振戦を認め、甲状腺機能亢進症による症状と考えた。またAST 34 U/L、ALT 54 U/Lと軽度肝機能障害も認めていた。造影CTでは子宮内腔に占拠性病変があり、多発する著明な小嚢胞の周囲に造影効果を認めていた(図1)ため胞状奇胎が疑われ、産婦人科に紹介された。

婦人科診察では経膈エコーで子宮内腔に multivesic-



図1 内科受診時造影CT. 子宮内腔に造影効果を伴う小嚢胞パターンを認めた(矢頭)。

ular patternを認め、血清hCGは737,418 mIU/mLと著明に上昇しており、胎状奇胎が疑われた。

血清hCG高値が原因と考えられる甲状腺機能亢進症を伴っていたため、糖尿病・内分泌内科と対応を検討した。甲状腺機能コントロールのための治療を1週間程度行った上で手術を施行する方針となった。また、サイログロブリン 31.70 ng/mL, 抗サイログロブリン抗体 10.5 IU/mL, TSAb 125%, TPO-Ab 9.0 IU/mL未満, TRAb 0.8 IU/L未満であり、橋本病やバセドウ病の診断には至らなかった。

X月5日に入院し、甲状腺機能亢進症に対してヨウ化カリウム (200mg/日) とヒドロコルチゾン (300mg/日) の投与が開始された。治療開始から7日目のX月11日の採血ではTSH 0.01 μ IU/mL以下, FT3 4.32 pg/mL, FT4 2.6 ng/mLと甲状腺ホルモンはほぼ横ばいであった。さらに血清hCGは916,517.9 mIU/mLと上昇を認めた (図2)。いまだ甲状腺ホルモン値は高値であるものの、原因は血清hCG高値によるものと考え、甲状腺機能亢進症の治療としても子宮内容除去術が必要と判断

し、予定通り治療開始から8日目のX月12日に子宮内容除去術を施行した。

手術所見：

術中に甲状腺クリーゼをきたす危険性を考慮し、術中の麻酔管理は麻酔科に依頼し、全身麻酔で対応した。子宮内容物多量のため初めにヤンカーサクシオンチューブを用いて吸引を行い、その後手動吸引キットにて吸引を繰り返した。出血量2400mL (内容物込み)、手術時間38分であった。子宮内容物は肉眼的に絨毛の水腫状腫大を認め、術前の胎状奇胎の診断と矛盾しない所見だった。

病理診断：

栄養膜細胞の増殖や細胞に富む絨毛間質を認め、正常胎児成分は見られなかった (図3)。加えて絨毛内細胞のp57^{Kip2}染色は陰性であることから、全胎状奇胎の診断となった。

術後経過：

甲状腺ホルモンは速やかに低下し、術後6日目には正常化した。術後嘔気は改善し、経口摂取量も安定し

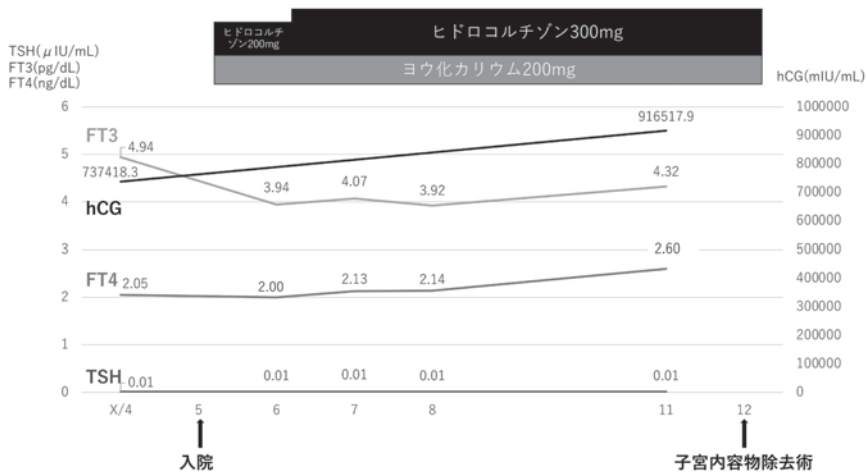


図2 入院後経過

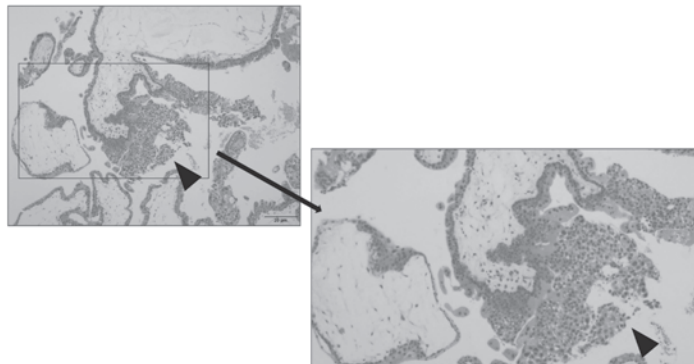


図3 子宮内容物の組織像 (HE 染色, 4倍)。栄養膜細胞の増殖を認める (矢頭)。

た。TSHは甲状腺ホルモン値より少し遅れる形で上昇がみられた(図4)。甲状腺機能は術後3ヶ月時の血液検査でTSH 1.70 μ IU/mL, FT3 2.43 pg/mL, FT4 1.12 ng/mLと正常化を確認した。胞状奇胎については、術後hCG低下傾向であり、術後6日目で17,443mIU/mL, 術後2週間には3,207.8 mIU/mLまで減少した。しかし術後3週間でhCG 4,454.9mIU/mL, 4週間で109,75.8mIU/mLと再上昇がみられた。造影CTで両肺に転移を疑う多発結節も認めため、臨床的侵入奇胎としてメトトレキサート単剤療法を9コース施行後、経過観察中である。

【考 察】

胞状奇胎をはじめとする妊娠性絨毛性疾患(以下、GTD)では、血清hCGの上昇に伴い甲状腺機能亢進症をきたすことがある。hCGは α 、 β の2つのサブユニットからなり、 α サブユニットはTSHと共通していること、hCGとTSHの受容体構造が類似していることから、hCGは甲状腺刺激作用を有する。また絨毛性疾患で産生されるhCGは糖鎖の先にシアル酸が結合しないasialo hCGといわれており、甲状腺刺激作用が高いため、甲状腺中毒症を起こしやすい³⁾。甲状腺中毒症とは、生体内に甲状腺ホルモンが過剰に存在し、甲状腺ホルモン作用が症状として過度に発揮されている状態のことを指す。

甲状腺機能亢進症の症状は無症候から甲状腺クリーゼまでさまざまである。具体的には、倦怠感、体重減少、筋力低下、過度の発汗、活動亢進、振戦、腸管運動の活発化、頻脈などが挙げられ、とくに胞状奇胎による甲状腺機能亢進症では眼球突出や眼瞼腫脹などの眼症はみられないのが特徴とされている⁴⁾。この中で倦怠感や体重減少は胞状奇胎でのhCG上昇による悪

阻症状と捉える可能性も高い。本症例では体重減少や振戦などが主にみられていた。胞状奇胎症例を診断する際には細かな症状の確認が重要と再認識した。

甲状腺機能亢進症の最重症状態である甲状腺クリーゼは、甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し、これに手術や感染症等の強いストレスが加わった時に代償機構の破綻により生命の危機に直面した病態のことである⁵⁾。これは甲状腺ホルモンレベルが著明に高くない場合でも発症するとされており、本症例では甲状腺機能亢進状態のままで子宮内容物除去術を施行する必要があったため、事前の投薬治療や麻酔科管理下に手術をおこなうことで対応した。

ただGTDの全例が甲状腺機能亢進症をきたすということではなく、疾患の希少性から、GTDにおける甲状腺機能亢進症の発生率については一定の見解はない⁶⁾。Walkingtonら⁷⁾によるイギリスの単一施設でGTDに対して化学療法をおこなった196名を対象とした研究では、14名(7.2%)が検査上甲状腺機能亢進状態を認める生化学的甲状腺機能亢進症を示し、うち4名(2%)が臨床症状も認める臨床的甲状腺機能亢進症をきたしていた。また、アメリカで妊娠性絨毛癌レジストリを解析し、全胞状奇胎と部分胞状奇胎との臨床症状を比較したSunら⁸⁾による研究では、全胞状奇胎患者194名と部分胞状奇胎患者172名を比較している。生化学的甲状腺機能亢進症は全胞状奇胎症例で有意に多いが(16% vs 4.7%; $p < 0.001$)、臨床的甲状腺機能亢進症は両群間に有意差はみられなかった。

血清hCG値と甲状腺ホルモン値は密接に相関しており⁹⁾、甲状腺の刺激レベルはhCG濃度に正比例する。従って、臨床的な甲状腺機能亢進症の重症度は、hCGの濃度を反映する¹⁰⁾。TSHレセプターに対する

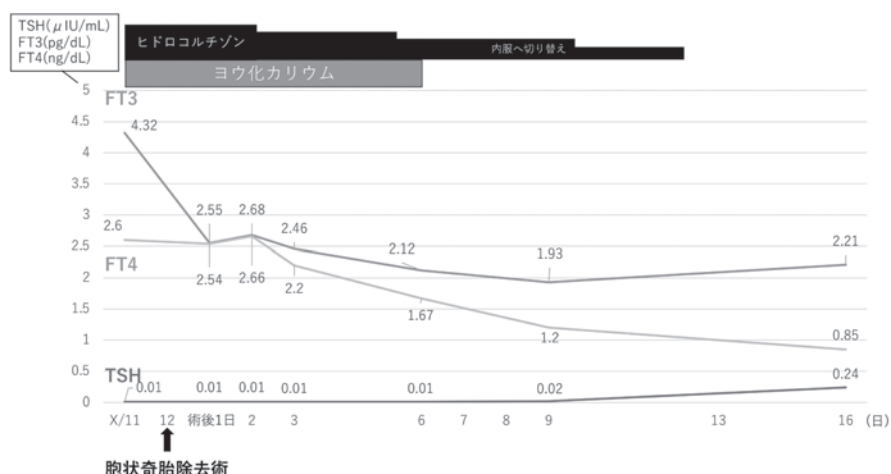


図4 術後経過(甲状腺機能) 術後6日目に甲状腺ホルモンは正常化した。

hCGの効力は、TSHと比較すると1/4000なので、甲状腺機能に影響を及ぼすには大変高いレベルのhCGが必要となる。これまでの報告によれば、甲状腺中毒症の臨床的症状を得るには血清hCG>100,000mIU/Lが必要と示唆されている⁷⁾。

一般的に甲状腺機能亢進症患者の手術は、術前に投薬等で甲状腺機能を正常化してから手術が行われることが多い。治療薬は抗甲状腺薬やヨウ化カリウムが用いられ、頻脈が見られる例ではβ遮断薬を併用することがある。ヨウ化カリウム投与の方がより急速に甲状腺ホルモンを下げるができるため好ましいとされており⁹⁾、本症例でも術前にヨウ化カリウムを使用し甲状腺機能コントロールを図った。投薬治療に抵抗性の症例や、投薬による副作用が重篤な症例では、血漿交換も考慮される⁶⁾。

甲状腺中毒症を合併する胎状奇胎において、術中合併症として甲状腺クリーゼや高拍出性心不全、高血圧症なども報告されている⁴⁾。術前に甲状腺機能亢進症と診断されずに手術が行われた場合、予防的治療の遅れから周術期に致命的な状態となる危険性があるため、術前評価が重要である。麻酔方法については全身麻酔や、脊髄くも膜下麻酔等の報告がある。術中の昇圧薬はα1刺激薬であるフェニレフリンを用いることで頻脈を軽減させる可能性がある。吸入麻酔薬は、イソフルランよりもセボフルランが推奨される。外科的刺激に対する交感神経反応をイソフルランより増強しないためである。また、プロポフォールの持続静注は交感神経刺激効果をさらに抑制し、甲状腺機能亢進症例の麻酔に有効との報告もある¹¹⁾。

胎状奇胎をはじめとする絨毛性疾患による甲状腺機能亢進症は概ね予後良好であるが、甲状腺クリーゼ誘発性多臓器不全、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫等の重症合併症をきたす症例報告も存在する⁶⁾。術後もバイタルサインや血液検査結果に注意した慎重な経過観察が必要である。

本症例では嘔吐、体重減少の精査として内科で甲状腺機能検査が行われたため、事前に甲状腺機能亢進症を把握することができた。胎状奇胎症例では、詳細な問診をおこない、甲状腺機能亢進症の症状を疑う場合、もしくはhCG値が高値の場合には、積極的に甲状腺機能検査をおこなう必要があると考える。

【結 語】

hCGとTSHの分子構造の類似性から、胎状奇胎は

甲状腺機能亢進症を合併している可能性を念頭に置く必要がある。特に甲状腺機能亢進症状を有する胎状奇胎症例には、術前に甲状腺機能検査を積極的に行うべきである。甲状腺機能亢進症合併時は周術期に十分な全身管理を行うことが重要である。

【参考文献】

- 1) 碓井宏和, 生水真紀男: 胎状奇胎の管理方針. 日本臨床, 70: 716-720, 2012.
- 2) Jerome M, Hershman J.M.: Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab. 18 (2): 249-65, 2004.
- 3) 梅田杏奈, 澤田育子, 山口博文ら: 甲状腺中毒症を呈した胎状奇胎の1例. 産婦の進歩, 63: 505-509, 2011.
- 4) Filipescu G.A., Solomon Oana Alina, Clim Nicoleta, et al.: Molar pregnancy and thyroid storm - literature review. ARS Medica Tomitana; 3 (23): 121 -125, 2017.
- 5) 日本甲状腺学会・日本内分泌学会編. 甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017 Digest 版
- 6) JVB Pereira, Taylor L: Hyperthyroidism in gestational trophoblastic disease - a literature review. Thyroid Res, 14 :1, 2021.
- 7) Walkington L, Webster J, Hancock BW, et al.: Hyperthyroidism and human chorionic gonadotropin production in gestational trophoblastic disease. Br J Cancer. 104 (11): 1665-9, 2011.
- 8) Sun SY, Melamed A, Joseph NT, et al.: Clinical presentation of complete Hydatidiform mole and partial Hydatidiform mole at a regional trophoblastic disease Center in the United States over the past 2 decades. Int J Gynecol Cancer. 26 (2): 367-70, 2016.
- 9) Higgins HP, Hershman JM, Kenimer JG, et al.: The thyrotoxicosis of hydatidiform mole. Ann Intern Med. 83 (3): 307-11, 1975.
- 10) Norman RJ, Green-Thompson RW, Jialal I, et al.: Hyperthyroidism in gestational trophoblastic neoplasia. Clin Endocrinol. 15 (4): 395-401, 1981.
- 11) Matsumoto, C Shingu, Hidaka S, et al.: Anesthetic management of a patient with hyperthyroidism due to hydatidiform mole. J Anesth. 23: 594-596, 2009.

腹膜偽粘液腫を呈した虫垂原発粘液性腫瘍の一例

長岡中央総合病院産婦人科

横田 一樹・高橋 佳奈・春谷 千智・横田 有紀・
古俣 大・加勢 宏明

【概 要】

腹膜偽粘液腫は粘液産生性上皮性腫瘍の腹膜播種によって、腹腔内にゼリー状粘液が貯留する状態のことである。原発の多くは虫垂粘液性腫瘍であるが、卵巣への進展はしばしばあり、原発巣の鑑別を要することがある。今回、骨盤内腫瘍と粘稠度の高い腹水から腹膜偽粘液腫を疑い、術後病理組織検査で虫垂原発の腹膜偽粘液腫と診断した症例を経験した。

症例は44歳、2妊2産。健診で腹部膨満を指摘され、多房性嚢胞性腫瘍と多量の腹水貯留の精査目的に当科を受診した。術前のダグラス窩穿刺による腹水の吸引採取は困難であり開腹術を施行した。腹腔内に多量のゼリー状腹水と両側卵巣腫瘍と虫垂腫瘍を認め、両側付属器切除術、腹式単純子宮全摘出術、部分大網切除術、虫垂切除術、腹膜生検術を施行した。病理組織検査で左卵巣粘液性境界悪性腫瘍に相当する異型組織と虫垂腺癌を認め、共にCK7陰性、CK20陽性であり、虫垂原発腹膜偽粘液腫と診断した。術後追加治療は行わず、経過観察を継続している。現在、術後1年を経過し、無病生存中である。

腹膜偽粘液腫を疑う症例では、虫垂切除も行い、腹水を含めた病理検査での評価が重要である。

Key words : Pseudomyxoma Peritonei, mucinous ascites, appendectomy

【緒 言】

腹膜偽粘液腫は、粘液産生が旺盛な腫瘍細胞の腹膜播種によって、腹腔内にゼリー状粘液が貯留ないし散布されている状態のことである¹⁾。典型的には虫垂腫瘍が増大して壁を突き破ることによって発生する。発生頻度は、本邦では100万人に1-2人程度と稀な疾患である。今回、術前より骨盤内腫瘍と粘稠度の高い腹水の存在から腹膜偽粘液腫を疑い、術後病理組織検査で虫垂原発の腹膜偽粘液腫と診断した症例を経験したので報告する。

【症 例】

症例：44歳、女性
主訴：腹部膨満

既往歴：特記事項なし

妊娠分娩歴：2妊2産（帝王切開，経陰分娩）

現病歴：

X年10月、健康診断で腹部膨満を指摘され、数日後に前医産婦人科を受診した。経陰超音波で多房性腫瘍と腹水貯留を認めた。腫瘍マーカーは、CEA 35.1ng/ml, CA125 96.9U/ml, CA19-9 5.4U/ml, AFP 1.6ng/mlとCEAとCA125の上昇を認めた。骨盤部単純MRIでは、骨盤部正中に144×102×92mmの多房性嚢胞性病変を認めた。同病変には、充実部はなく、T1強調像で低信号、T2強調像で高信号を呈しており、粘液性嚢胞腺腫が疑われた。また、同MRIでは、主病変の右背側にも25mmの嚢胞性病変を認めた（図1）。

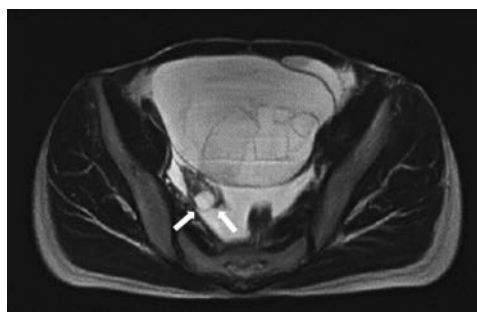


図1 骨盤部単純MRI T2強調画像：骨盤部正中に144×102×92mmの多房性嚢胞性病変を認める。同病変の右背側にも25mmの嚢胞性病変を認める（矢印）。

同月、当科を紹介受診した。経腔超音波で巨大骨盤内腫瘍とダグラス窩に高輝度な多量腹水を認めた(図2)。超音波ガイド下に穿刺したが、腹水は吸引困難であり、腹水は粘稠度が高いと疑った。胸部-骨盤部造影CTでは、巨大骨盤内腫瘍と腹水貯留以外には消化管病変を含め異常を認めなかった。

翌月、卵巢癌疑いの術前診断のもと、腹膜偽粘液腫の可能性を考慮し、開腹術を施行した。腹腔内に粘稠度の高いゼリー状腹水が多量に貯留していた(図3)。吸引は困難であり、カップ等で1300ml除去し、10Lの生理食塩水で洗浄した。腫瘍壁の一部破綻を伴う15cm大の左卵巢腫瘍、5cm大の右卵巢囊腫、虫垂先端には約1cmの囊胞性病変を認め(図4)、両側付属器切除術、腹式単純子宮全摘出術、部分大網切除術、虫垂切除術、腹膜生検術を施行した。病理所見：左卵巢に粘液性境界悪性腫瘍に相当する異型組織(図5)、及び虫垂先端に粘液囊胞を有する乳頭状腺癌(図6)を認めた。右卵巢には粘液囊胞を有する粘液腺腫を認めた。また、右付属器広間膜の表面に粘液が付着しており、異型度の低い腫瘍上皮のインプラントがみられた。腹水細胞診では、強い粘液性背

景にシート状の大集塊を形成していた。原発部位を確認するために、免疫染色を追加した。腹水細胞診では、CK20染色が陽性であった。左卵巢と虫垂のCK7、CK20染色では、左卵巢と虫垂ともにCK20染色陽性(図7、8)、CK7染色陰性であった。

以上から、本症例は卵巢原発ではなく、虫垂原発の腹膜偽粘液腫であり、虫垂癌ⅣC期pT1NXM1cと診断した。術後のCT検査では、明らかな残存病変や腹水の再貯留を認めなかった。また、上部消化管内視鏡検査及び下部消化管内視鏡検査では異常所見を指摘されなかった。腫瘍内科で消化管検索を施行後、追加治療は行わず、当科で経過観察を継続している。少量の腹水貯留はあるが、術後1か月の時点でCEA 1.6ng/ml, CA125 63.5U/mlと腫瘍マーカーの低下を認め、術後4か月の時点でCEA 1.1ng/ml, CA125 19.1U/mlとCEAとCA125は陰性化した。現在、術後1年を経過し、無病生存中である。

【考 察】

腹膜偽粘液腫は、粘液産生が旺盛な腫瘍細胞の腹膜播種によって、腹腔内にゼリー状粘液が貯留ないし散



図2 経腔超音波：ダグラス窩に高輝度な多量腹水

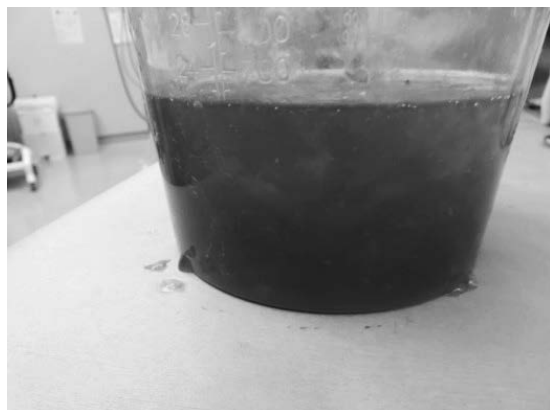


図3 ゼリー状腹水

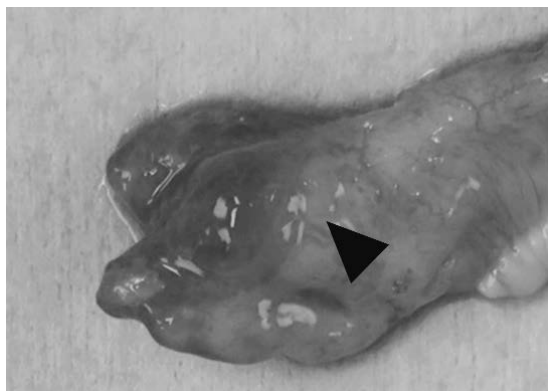


図4 虫垂摘出標本：虫垂先端に1cm程度の囊胞性病変を認める(印)。

布されている状態のことである¹⁾。原発部位としては、虫垂が約90%と多くを占めるが、その他に卵巢、結腸、尿管、膀胱、胆嚢がある。症状は虫垂炎症状、腹部膨満感、腹痛などがあるが、進行すると腸閉塞、栄養障害、消化管穿孔などをきたす。本疾患は5年生存率15-67%、10年生存率0-32%と予後不良な疾患である²⁾。腹膜偽粘液腫の発症頻度は100万人に1.5人程度で、男性に比べて女性では2-3倍多く、40-70歳代に多いとされている^{3,4)}。女性では卵巢腫瘍の精査中に発見されることが多い⁵⁾。検査としては、CT検査や腫瘍マーカーなどが行われる。腫瘍マーカーはCA19-9やCEAが上昇することが多く、治療法選択や治療効果判定に有用である。CT検査では、肝臓等臓器の辺縁がホタテ貝の辺縁のようにみえる scalloping signが知られており、本疾患に特徴的とされる⁶⁾。また粘液性腹水は非粘液性腹水と比較して高吸収を呈する。

本疾患は、診断には臨床的所見が重要であり、手術により臨床的に診断される^{6,7)}。粘液産生上皮性腫瘍と腹腔内の粘液貯留があることが診断に必須であ

る^{6,8)}。また、腹膜偽粘液腫と卵巢粘液性腫瘍の破裂の違いは、腹膜偽粘液腫は腹腔内にゼリー状粘液が貯留した状態で腹膜播種を伴うもので、卵巢粘液性腫瘍の破裂は腹膜播種を伴わないものであると考えられる。

組織学的には、線維化を伴う粘液解離が典型像であるが、そのほかの所見として腹腔内に漏れ出た粘液性腹水やそれが器質化した粘液を認める¹⁾。本疾患はほとんどの場合虫垂粘液性腫瘍から発生する。原発所見と組織所見による腹膜偽粘液腫のWHOの分類によると、本症例では虫垂漿膜に細胞量の少ない粘液沈着が見られており、腫瘍上皮は低悪性度粘液上皮であったため、本症例はGrade1に相当すると考える（表）。病変を完全摘出した場合のMedian survival timeは59ヶ月から170ヶ月とされており、今後も慎重な経過観察を要する。

本疾患は虫垂原発であることが多いが、同時に卵巢病変を有することも多く、原発巣の鑑別を要することがある。本疾患の多くは低異型度虫垂粘液性腫瘍の腹膜播種で、卵巢に同様の腫瘍を認める場合は、卵巢も

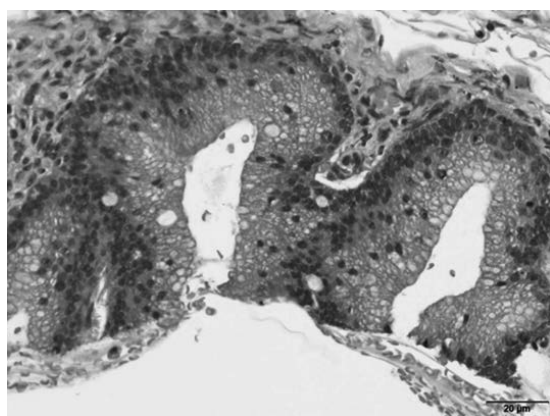


図5 左卵巢（HE染色）：粘液性境界悪性腫瘍

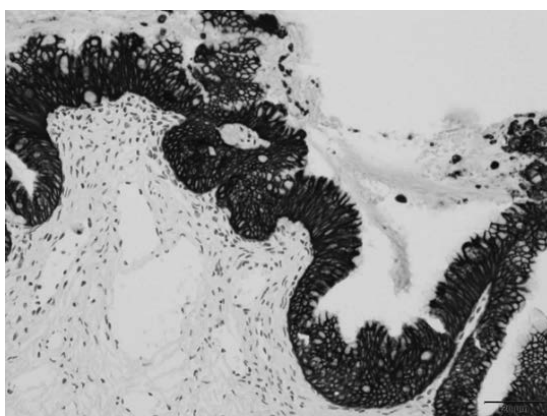


図7 左卵巢（CK20染色）：CK20染色陽性

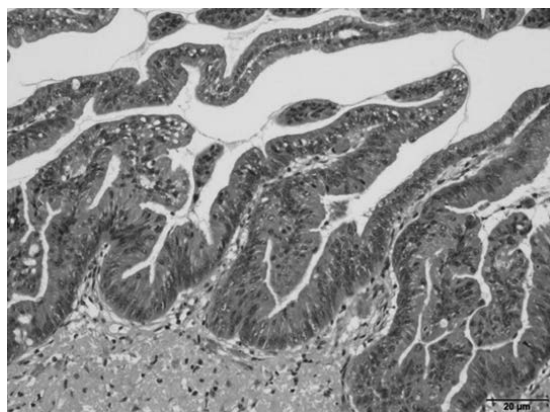


図6 虫垂（HE染色）：腺癌

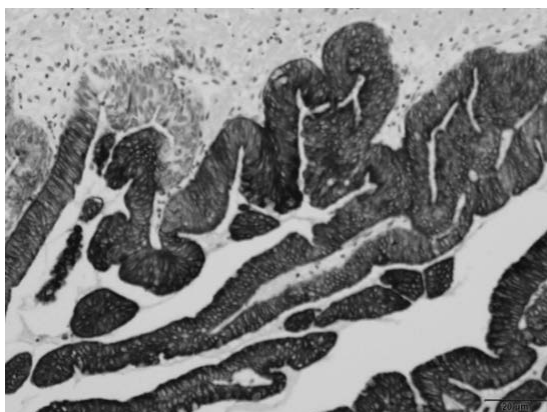


図8 虫垂（CK20染色）：CK20染色陽性

表 腹膜偽粘液腫の Grading（文献1より作成 著者訳）

Tumor grade	原発腫瘍	組織所見	予後 (完全摘出した場合) Median survival time
粘液のみ（無細胞） (grade外)	・低悪性度の虫垂粘液性腫瘍 ・様々な部位での Grade1 粘液性癌	腹腔内に粘液上皮細胞がみられない粘 液貯留	—
Grade1	・低悪性度の虫垂粘液性腫瘍 ・様々な部位での Grade1 粘液性癌	・細胞量の少ない粘液沈着 ・腫瘍上皮は低悪性度粘液上皮から成る	59-170ヶ月
Grade2	・高悪性度の虫垂粘液性腫瘍 ・様々な部位での Grade2 粘液性癌	・細胞量の多い粘液沈着 ・高異型の細胞像 ・腺集塊として沈着	45-59ヶ月
Grade3	・様々な部位での印環細胞癌 ・虫垂での胚細胞腺癌	印環細胞を伴うもしくはシート状の粘 液上皮沈着	18.9-26ヶ月

同腫瘍の直接浸潤や転移巣であることがほとんどである¹⁾。また、Rebeccaらによると腹膜偽粘液腫において、卵巣腫瘍が虫垂からの転移であれば、卵巣腫瘍は両側性であり、卵巣間質ではなく卵巣表面に腫瘍細胞があることが多い。本症例では、虫垂に粘液嚢胞を有する腺癌と、悪性度に違いはあるが、両側卵巣に粘液性腫瘍を認め、虫垂原発の腹膜偽粘液腫であると考ええる。その他に、虫垂原発と断定できないときは、CK7やCK20といった免疫染色が有用である。卵巣上皮や卵巣から発生するほとんどの腫瘍はCK7陽性でCK20陰性を呈する。一方で結腸や虫垂の上皮や腫瘍はCK20陽性でCK7陰性を呈する⁶⁾。本症例はCK7、CK20染色により虫垂原発の腹膜偽粘液腫であると判断した。卵巣病変を有する腹膜偽粘液腫では切除した虫垂と卵巣でCK7とCK20染色を行うことで原発巣の推定に有用と考える。さらに、腹水細胞診からもCK7、CK20染色により虫垂由来の腹水と推定しえたので、全体の病態を把握する上で有効といえよう。

治療としては、国内では見解は定まっていないが、虫垂を含めた減量手術が一般的治療として行われている。海外では、腹膜切除を伴う完全減量手術と腹腔内温熱化学療法が予後を改善させる有力な治療法と考えられており、欧米では標準治療となっている。腹膜切除を伴う完全減量手術とは具体的には、子宮・両側付属器・大網切除術の他に、壁側腹膜を含めた骨盤腹膜から横隔膜下腹膜までの腹膜切除術、右半結腸切除術や低位前方切除術、脾臓摘出術や胆嚢摘出術、胃切除術等のことである。腹腔内温熱化学療法は手術後に残存し得る微小転移を治療するために、加温した抗癌剤を含めた生理食塩水を腹腔内に還流させる方法である。本邦でも限られた専門施設で行われている⁹⁾。

【結 語】

腹膜偽粘液腫を疑う症例では、術前に虫垂の異常を指摘できない場合でも虫垂を切除し、虫垂・腹水の病理検査で評価することが重要と考える。また、本疾患は稀少で予後不良であり、治療法は定まっていないため、術前にCT等で虫垂に異常所見を認めた場合、専門施設への紹介も検討すべきであろう。

本論文における利益相反：なし

【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会：卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約 病理編 第2版. 65-66, 金原出版, 東京, 2022.
- 2) Govaerts K, Lurvink R.J., De Hingh I.H.J.T. et al. : Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. EJSO. 47: 11-35, 2021.
- 3) 米村豊：腹膜偽粘液腫の治療体系「腹膜偽粘液腫の本邦における発生頻度・病態の解明・治療法の開発に関する研究 平成24年度 総括・分担報告書」. 腹膜播種治療支援機構, 2013.
- 4) Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ et al. : Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. Cancer. 92: 85-91, 2001.
- 5) Esquivel J, Sugarbaker PH : Clinical presentation of the Pseudomyxoma peritonei syndrome. Br J Surg. 87: 1414-1418, 2000.
- 6) Rebecca BG, Katja G : Pathologic Diagnosis, Ori-

- gin, and Natural History of Pseudomyxoma Peritonei. ASCO. 33: 221-225, 2013.
- 7) Mittal R, Chandramohan A, Moran B : Pseudomyxoma peritonei: natural history and treatment. Int J Hyperthermia. 33: 511-519, 2017.
- 8) Misdraji J, Carr NJ, Pai RK, et al. : WHO Classification or Tumors Editorial Board. Female Genital Tumors: WHO Classification of Tumors 5th Ed., Vol. 4, 2019.
- 9) 日本腹膜播種研究会：腹膜播種診療ガイドライン 2021年版. 140-143, 金原出版, 東京, 2021.

ペムブロリズマブ投与中に汎ぶどう膜炎を発症した 進行子宮頸癌の一例

長岡赤十字病院産婦人科

笹川 輔・本多 啓輔・金子 愛・相田 桃奈・
今井 諭・春谷 千智・堀内 綾乃・八幡 夏美・
能仲 太郎・安田 雅子

長岡赤十字病院眼科

鎌田 絹子

【概 要】

背景. ペムブロリズマブはProgrammed death receptor-1 (PD-1) に対するモノクローナル抗体で化学療法未治療の進行・再発子宮頸癌に適応がある。免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) が知られており、報告が少ないが、その1つにぶどう膜炎がある。**症例.** 62歳女性。子宮頸癌ⅣB期 (扁平上皮癌) に対しパクリタキセル+シスプラチン+ペバシズマブ+ペムブロリズマブを投与し、6コース後にCR判定となった。ペバシズマブ+ペムブロリズマブを6コース追加投与した段階で両眼の霧視が出現し、汎ぶどう膜炎と診断した。ペムブロリズマブが被疑薬と考え、投与中止とステロイド投与を行い、改善に向かっている。**結論.** ぶどう膜炎はirAEの中では頻度は低いものの、後眼部まで炎症が波及している汎ぶどう膜炎を呈した場合、免疫チェックポイント阻害薬の中止を余儀なくされるため、注意が必要である。

Key words : Immune Checkpoint Inhibitor, irAE, uveitis

【緒 言】

進行・再発子宮頸癌に対する薬物療法は古くは1985年に報告されたGOG43試験にてシスプラチン $50\text{mg}/\text{m}^2$ のレジメンが提示され、2004年に報告されたGOG169試験、2009年のGOG204試験を経て、TP療法が標準治療とされる結果となった。2014年のGOG240試験ではペバシズマブの上乗せ効果が認められ、2015年のJCOG0505試験でTP療法に対するTC療法の非劣性が認められた。このような治療レジメンの変遷を経て、2021年のKEY-NOTE826試験では、化学療法未治療の進行・再発患者を対象に、免疫チェックポイント阻害薬 (Immune Checkpoint Inhibitor : ICI) であるペムブロリズマブ+化学療法 (TP療法またはTC療法) ±ペバシズマブ療法の有効性が認められ¹⁾、

2022年9月に本邦で同療法は薬事承認された。

ペムブロリズマブはProgrammed death receptor-1 (PD-1) に対するモノクローナル抗体である。ペムブロリズマブに代表されるICI特有の有害事象が免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) である。ぶどう膜炎はirAEの一つであるが、その報告数は少ない。ペムブロリズマブ投与中にぶどう膜炎を発症した症例を経験したので臨床経過を報告する。

【症 例】

62歳3妊3産。特記すべき既往歴なし。X-6年に子宮頸癌検診を受けたが異常指摘なし。X年に検診の子宮頸部細胞診でSCC (squamous cell carcinoma : 扁平上皮癌) を指摘され、前医を受診した。腔鏡診で子宮腔部に乳頭状に発育する充実性腫瘤を認め、生検で扁平上皮癌を認めたため、当科を紹介受診した。コルポスコピーで子宮腔部に易出血性カリフラワー状隆起性病変を認め、肉眼的に3時方向で腔壁上1/3まで浸潤していた。狙い組織診では扁平上皮癌を認めた。腫瘍マーカーはSCC $24.5\text{ng}/\text{mL}$ (基準値 $<1.5\text{ ng}/\text{mL}$) と上昇を認めた。骨盤部造影MRI検査では子宮頸部から子宮体部筋層に浸潤する最大径 5.8cm の腫瘤と骨盤壁には達しない両側子宮傍組織浸潤を認めた。造影CT検査では骨盤リンパ節、傍大動脈リンパ節、右鼠径リンパ節に転移を疑うリンパ節腫大と、大網、腸間膜に播種病変を認めた。子宮頸部扁平上皮癌ⅣB期 (日産婦2020) と診断し、化学療法パクリタキセル+シスプラチン+ペバシズマブ+ペムブロリズマブの方針とした。本患者の希望のため、Combined Positive Score (CPS) 検査は施行しなかった。パクリタキセル $175\text{mg}/\text{m}^2$ 、シスプラチン $50\text{mg}/\text{m}^2$ 、ペバシズマブ $15\text{mg}/\text{kg}$ 、ペムブロリズマブ 200mg をそれぞれ3週ごとに6コース投与した。1コース目より高血圧Grade3 (CTCAE v5.0) が出現し、アジルサルタン $20\text{mg}/\text{day}$ の定期内服を開始した。血圧コントロール

不良のため、アジルサルタン40mg/dayへ増量、アムロジピン5mg/dayを追加しコントロールした。2サイクル目より脱毛と末梢神経障害Grade1が出現した。その他の特筆すべき副作用は認めなかった。6コース終了後に造影CT検査で治療効果判定を行った。主病変、腫大リンパ節、播種病変とも著明に縮小し、RECISTガイドライン(ver1.1)でPR (partial response : 部分奏功) 判定であった。血中SCC抗原は陰性化した。コルポスコピーでは子宮腔部隆起性病変は消失し、腔壁3時方向の浸潤所見は視触診で正常化した。子宮頸部細胞診を行い、SCCであった。治療前に腫瘍が明らかであった3時、7時、11時方向より組織診を施行したが、悪性所見は得られなかったため、スミアフォローの方針とした。12コース(ペバロリズマブ、ペムプロリズマブのみで6コース)終了時点で画像検査上増悪なく経過していたが、同時期より味覚障害Grade2と霧視が出現した。味覚障害に対しては亜鉛製剤投与を開始し経過観察した。霧視に対し眼科に依頼し、両眼とも矯正視力(0.4)に低下し、前房細胞、角膜後面沈着物(図1.)、虹彩後癒着(図2.)、脈絡膜肥厚と黄斑浮腫を認め(図3.)、両眼汎ぶどう膜炎Grade3と診断した。口腔粘膜潰瘍や外陰部潰瘍、消化器症状、皮疹、難聴・耳鳴りは認めなかった。血液生化学検査では炎症反応上昇は認めなかった。CT検査では肺門および縦隔リンパ節腫大は認めなかった。ペムプロリズマブが被疑薬と考えられ、同日より投与を中止し、ステロイド点眼加療を開始した。ペムプロリズマブ投与中止後62日目に矯正視力右(0.8)左(0.7)に改善、脈絡膜肥厚も改善し、回復期所見である夕焼け状眼底が出現した(図4., 5.)。前眼部の炎症は改善したものの、硝子体混濁が出現し、ペムプロ

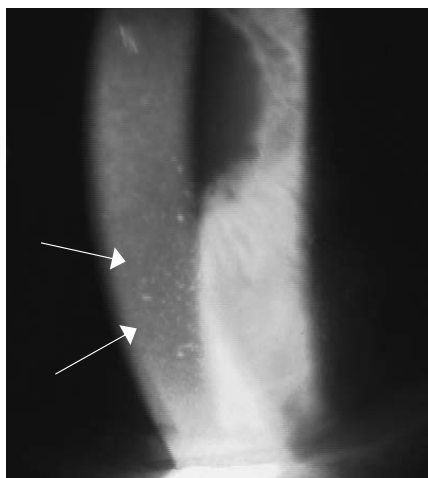


図1. 細隙灯顕微鏡検査での角膜の所見 角膜後面沈着物(矢印)

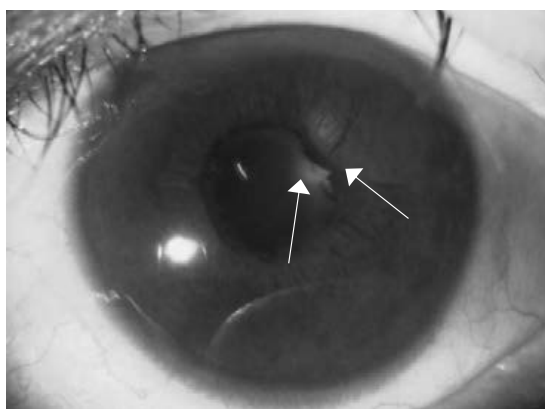


図2. 細隙灯顕微鏡検査での虹彩の所見 虹彩後癒着

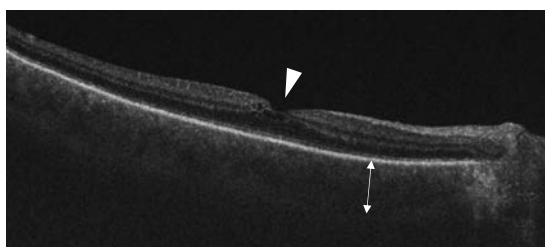


図3. 光干渉断層計所見(ペムプロリズマブ投与中) 脈絡膜肥厚(両矢印)と黄斑浮腫(矢頭)

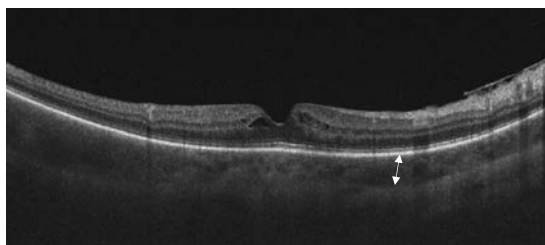


図4. 光干渉断層計所見(ペムプロリズマブ中止後) 脈絡膜肥厚(両矢印)の改善



図5. 眼底検査所見(ペムプロリズマブ中止後) 夕焼け状眼底

リズマブ投与中止後68日目にステロイドテノン嚢下注射を施行した。後眼部まで炎症が波及したためバシズマブ単剤で維持療法を継続している。

【考 察】

免疫チェックポイント分子である Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) は、抑制性シグナル受容体として活性化T細胞表面に誘導され、抗原提示細胞上に発現する CD80/86 と結合しT細胞が不活化する。PD-1 も同様にT細胞に発現し、PD-ligand 1/ligand 2 (PD-L1/L2) と結合し、T細胞が不活化する。抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体といったICIは、これらの結合を阻害することでT細胞活性化を維持する。irAE は、免疫寛容のブレーキが外れ、活性化したT細胞により自己臓器が障害を受ける自己免疫性・炎症性疾患である²⁾。irAEの代表例 () 内はバムプロリズマブ併用投与時の発現頻度)として、肝機能障害 (31.6%)、甲状腺機能障害 (27.6%)、神経障害 (11.1%)、大腸炎・小腸炎 (8.7%)、腎機能障害 (5.7%)、間質性肺炎 (3.6%)、などが挙げられる³⁾。

眼球は主に3層で構成されている。最外層は角膜 (cornea) と強膜 (sclera)、内層は網膜 (retina) から成る。中間層に位置するのがぶどう膜 (uvea) で、光量を調節する虹彩 (iris)、水晶体の厚さを変えピントを調節する毛様体 (ciliary body)、網膜に栄養を供給する脈絡膜 (choroid) から成る。角膜の内側から水晶体の前面までの部分を前眼部と呼び、水晶体の後面から網膜までを後眼部と呼ぶ。また前眼部は虹彩を境界とし、前房 (anterior chamber)、後房 (posterior chamber) の2つの空間に区画されている (図6.)⁴⁾。

ぶどう膜炎はぶどう膜の炎症性疾患である。進行すると前房や硝子体に炎症細胞が浸潤し、眼痛、羞明、飛蚊症、霧視を呈する。特徴的な検査所見として、細隙灯顕微鏡検査での角膜後面沈着物や虹彩後癒着、眼

底検査での夕焼け状眼底、光干渉断層計での黄斑浮腫などが挙げられる⁵⁾。ICIによるぶどう膜炎の発生頻度は約1%で、多くは前眼部に生じる。治療開始から数週間から数ヶ月以内に発症する⁶⁾。

感染症や外傷を除き、ぶどう膜炎の患者の約30-45%は全身性疾患を合併している。全身疾患の鑑別疾患としてはサルコイドーシス、フォークト-小柳-原田病、ベーチェット病などが挙げられる⁷⁾。サルコイドーシスは全身性の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫をきたす原因不明の疾患で、頻度の高い症状として、咳嗽や喀痰などの呼吸器症状、不整脈や心不全、皮膚症状を認める。画像検査で肺門や縦隔リンパ節腫脹を認める⁸⁾。フォークト-小柳-原田病は全身のメラノサイトに対する自己免疫疾患である。感音性難聴や脱毛、白髪、白斑などの皮膚症状をきたす。また髄液検査でリンパ球優位の細胞増多を認める⁹⁾。ベーチェット病は口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍を特徴とする炎症性疾患である。血液生化学検査では血沈亢進、CRP上昇などの炎症反応高値が見られる。また疾患感受性遺伝子としてHLA関連遺伝子 (HLA-B51, HLA-A26, MICA) などが報告されている¹⁰⁾。

眼球には血行感染や炎症を防ぐ解剖学的バリアと免疫学的バリアが存在する。解剖学的バリアの役割を果たすのが血液眼関門である。血液眼関門は虹彩、毛様体、網膜色素上皮細胞、網膜血管内皮細胞から構成され、病原体などを含む血中有害物質が末梢血から眼に侵入するのを防いでいる¹¹⁾。血液眼関門を通過した活性化T細胞は、眼細胞が分泌するTGF- β やFASリガンドなどの可溶性免疫抑制因子により免疫寛容を引き起こし、過剰な免疫反応から眼を保護している。この特異な性質のため、眼は脳や胎盤、精巣と同様に免疫特権部位と考えられている¹²⁾。また前房では抗原に対して、特異的CD8陽性T制御性細胞を誘導し、免疫寛容を維持している。この仕組みは前房内免疫偏

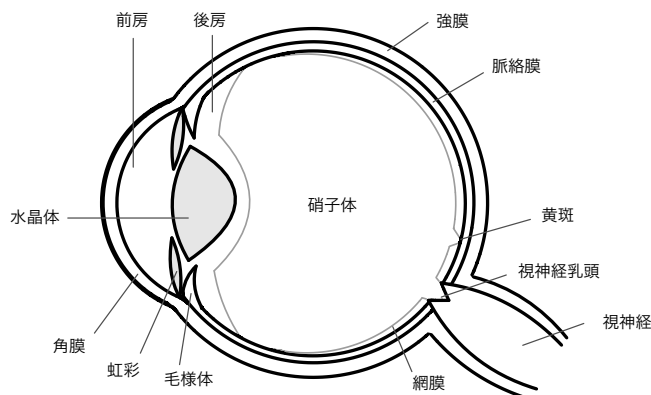


図6. 眼球の解剖

位 (Anterior Chamber Associated Immune Deviation : ACAID) と呼ばれる¹²⁾。

自己免疫性ぶどう膜炎をモデルとしたマウスにおける実験では、CD4陽性T細胞がTh1あるいはTh17に分化することにより、自己免疫性ぶどう膜炎が惹起されることが示唆されている¹³⁾。PD-1欠損マウスではIL-6の過剰産生によりT細胞のTh17への分化が誘導されており¹⁴⁾、抗PD-1抗体が同様の機序でT細胞の活性化を誘導していると考えられる。また、腸内細菌叢のバランスの変化が、網膜特異的なT細胞の活性化に影響していると考えられている¹⁵⁾。

本症例では両眼の霧視を生じ、ぶどう膜炎の所見 (前房細胞、角膜後面沈着物、虹彩後癒着、脈絡膜肥厚、黄斑浮腫) を認め、臨床症状や血液データからその他の全身性疾患の可能性は低いと考えられ、irAEを疑い、ペムブロリズマブを中止した。irAEによるぶどう膜炎の治療は炎症が後眼部に及んでいるか否かで大きく異なる。前眼部のみに炎症がとどまっていた場合には、Grade1-2 (CTCAE v5.0) となり、局所あるいは眼周囲の副腎皮質ステロイド投与を行う。後眼部まで炎症が及んだ場合、Grade3以上と診断する。その際はICIの中止が必要となる。また症例により副腎皮質ステロイド全身投与を行う。副腎皮質ステロイドによる治療開始後12週以内にGrade1以下に回復し、プレドニゾロン換算10mg/日まで減量できた場合には、ICI投与再開を検討する^{3) 6) 16)}。本症例では炎症は前眼部から後眼部まで至っており、汎ぶどう膜炎を呈していた。ぶどう膜炎Grade3であり、ICI投与中止、副腎皮質ステロイド点眼薬投与、また黄斑浮腫に対し、硝子体内副腎皮質ステロイド投与を行った。ペムブロリズマブの休薬とともに症状は改善に向かった。しかし、後眼部の炎症が改善しなかったため、ペムブロリズマブの投与再開ができずにいる。後眼部に炎症が及んだ場合、ICI中止が必要となるため、注意が必要である。

【結 語】

子宮頸癌に対してペムブロリズマブ投与中に汎ぶどう膜炎を発症した症例を経験した。頻度は低いが、irAEによりぶどう膜炎が生じ、投与を中止せざるを得ない可能性があることを念頭におく必要がある。

【参考文献】

- 1) Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1856-1867.
- 2) 古川皓一, 西村善博. 免疫関連有害事象 (immune-related adverse events). *アレルギー* 2019; 68:

155-156.

- 3) MSD株式会社. キイトルーダ®点滴静注100mg 適正使用ガイド. 2022. https://www.msconnect.jp/wp-content/uploads/sites/5/2022/09/properuse_guide_keytruda.pdf (最終アクセス日: 2024年2月10日)
- 4) Kels BD, Grzybowski A, Grant-kels JM. Human ocular anatomy. *Clin Dermatol* 2015; 33: 140-6.
- 5) 有賀俊英, 石原麻美, 臼井嘉彦ら. ぶどう膜炎診療ガイドライン. *日眼会誌* 2019; 123: 635-96.
- 6) Dalvin LA, Shields CL, Orloff M, Sato T, Shields JA. CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: Systemic Indications and Ophthalmic Side Effects. *Retina* 2018; 38: 1063-1078.
- 7) Harman LE, Margo CE, Roetzheim RG. Uveitis: the collaborative diagnostic evaluation. *Am Fam Physician* 2014; 90: 711-6.
- 8) 四十坊典晴, 山口哲生. わが国におけるサルコイドーシスの診断基準と重症度分類. *日サ会誌* 2015; 35: 3-8.
- 9) Read RW, Holland GN, Rao NA, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 647-52.
- 10) 日本ベーチェット病学会. ベーチェット病診療ガイドライン2020. 20-51, 診断と治療社, 東京, 2020.
- 11) de Andrade FA, Serafini Fiorot SH, Benchimol EI, et al. The autoimmune diseases of the eyes. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 258-71.
- 12) Mérida S, Palacios E, Navea A, Bosch-Morell F. New Immunosuppressive Therapies in Uveitis Treatment. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 18778-18795.
- 13) Forrester JV, Klaska IP, Yu T, Kuffova L. Uveitis in mouse and man. *Int Rev Immunol* 2013; 32: 76-96.
- 14) Rui Y, Honjo T, Chikuma S. Programmed cell death 1 inhibits inflammatory helper T-cell development through controlling the innate immune response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 16073-8.
- 15) Horai R. Gut microbiota linked to autoimmune uveitis. *Ann Eye Sci* 2017; 2: 19
- 16) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714-1768.

子宮筋層に貫入した LNG-IUS に対して子宮鏡下に摘出した一例

長岡中央総合病院 産婦人科

倉井 伶・古俣 大・深津 俊介・春谷 千智¹⁾・
木谷 洋平・加勢 宏明

¹⁾ 長岡赤十字病院 産婦人科

【概 要】

レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS: Levonorgestrel-releasing intrauterine system) は、月経困難症や過多月経に対する有効な治療法の一つである。重大な副作用として、子宮穿孔や子宮筋層への部分的貫入が少数ではあるが報告されている。今回、子宮筋層に貫入し抜去不能となった LNG-IUS に対して子宮鏡下に摘出した一例を経験した。症例は39歳、2妊2産 (帝王切開2回)。4歳時の大腸部分切除術による腹腔内高度癒着があり、2回目の妊娠時に尿管狭窄による両側水腎症を発症した。帝王切開時に膀胱損傷が発生し、腹腔内癒着により術野の展開が困難であったため、子宮体部縦切開で児を娩出した。医学的に要避妊と判断し、月経困難症を合併していたため、分娩14週間後に LNG-IUS を挿入した。挿入1か月後の診察では正常な位置にあることを確認した。それ以降は受診せず、3年後の診察で外子宮口に除去糸を認めなかった。5年後に抜去希望のため受診した際には、経陰超音波で子宮内腔に LNG-IUS を認めるが抜去不能であった。また、子宮前壁に縦走する帝王切開癒着を認めた。子宮鏡下手術を施行し、LNG-IUS の軸下端が左卵管角近傍の筋層に貫入する所見を認めたため、ループ電極による切開および鈍的剥離にて遊離させ、胎盤鉗子で抜去した。その後、子宮内膜焼灼術を施行した。

LNG-IUS 挿入に伴う重大な副作用として、子宮穿孔や子宮筋層への部分的貫入が報告されているが、発生頻度は稀で1000回の挿入あたり0.4~1.6と言われている。子宮貫入のリスクとしては、子宮手術既往、流早産または分娩後、多産婦、子宮内腔の形態異常などが報告されている。本症例では、子宮筋層に陥没性の癒着が形成されたことで LNG-IUS の位置が固定されずに回転し、LNG-IUS の位置異常・筋層内貫入の原因となった可能性がある。子宮鏡は子宮内腔の状態を確認する最良の方法であり、子宮内腔にある LNG-IUS が抜去困難である場合、子宮筋層への貫入を考慮し子宮鏡による診断・治療が有用である。

Key words : Levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS, hysteroscopy

【緒 言】

レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS: Levonorgestrel-releasing intrauterine system) は、子宮内に黄体ホルモンを持続して放出することで避妊効果を発揮する子宮内システムであり、月経困難症や過多月経に対する有効な治療法の一つでもある。一方で、重大な副作用として頻度は高くないものの、子宮穿孔や腹腔内迷入などの合併症も報告されている。今回、子宮筋層に貫入したレボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS) に対して子宮鏡下に摘出した一例を経験したので報告する。

【症 例】

年齢：39歳。

妊娠分娩歴：2妊2産 (帝王切開2回)。

既往歴：4歳 大腸部分切除術 (大腸壊死)。24歳 帝王切開術 (骨盤位)。34歳 帝王切開術 (既往帝王切開後妊娠)。

現病歴：1回目の帝王切開時に腹腔内に高度癒着所見を認めた。34歳に自然妊娠し、妊娠26週5日に発熱を認め、左水腎症を伴う腎盂腎炎の診断で入院し、セフトリアキソン 2g/日を5日間投与した。妊娠27週3日に軽快したため、外来でフォローアップを行うこととなり退院した。その後、腎盂腎炎の再燃を認め、外来治療による軽快を繰り返していた。水腎症は徐々に増悪し、排尿障害も出現したため、妊娠36週0日に2回目の帝王切開術を施行した。開腹時に癒着により膀胱が著明に挙上しており、膀胱損傷が発生した。腹腔内の高度癒着により術野の展開が困難であり、触診等にて尿管偏位を認めたため尿管損傷を避けるため子宮体部縦切開で児を娩出した。子宮筋層は、1層目を1-0 PDS II で単結紮縫合、2層目を1-0 PDS II で連続縫合し、子宮漿膜を3-0 PDS II で連続縫合した。術後8日目、1か月健診時に子宮の形態異常は認めず、子宮復古は良好であった。

分娩9週間後までに授乳を終了しており、月経再開を認めた。妊娠分娩経過をふまえ、次の妊娠リスクが高く、医学的に妊娠は許可できないと判断した。月経困難症・過多月経を合併していたため、説明同意の

上, 分娩から14週間後にLNG-IUSを子宮内に挿入した。子宮は後傾前屈で, 帝王切開瘢痕の形成は認めなかった。1か月後の診察時は, 外子宮口に除去糸を認めた。経腔超音波では子宮内腔にLNG-IUSを認め, 位置異常は認めなかった。それ以降は外来を受診せず, 挿入から3年後に下腹部痛のため受診した。この時, 外子宮口に除去糸を認めなかったが, 経腔超音波では子宮内腔にLNG-IUSを認めた。LNG-IUSの位置

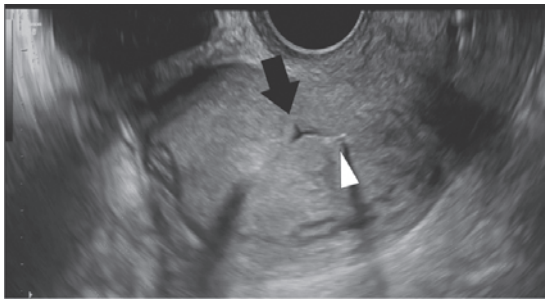


図1 子宮前壁に縦走する帝王切開瘢痕 (矢印→) と LNG-IUS と思われる高輝度領域 (矢頭▷)

異常の可能性について説明したが, 月経困難症・過多月経の症状は著明に改善していたことから, LNG-IUS を抜去せず経過観察の方針とした。これ以降は外来を受診せず, 挿入から5年後に抜去希望のため受診した。この時も外子宮口に除去糸を認めず, 経腔超音波では子宮内腔にLNG-IUSを認めた。また, 子宮前壁を縦走する帝王切開瘢痕を認めた (図1)。経腔的にLNG-IUSを鉗子で把持, 牽引して抜去を試みたが困難であった。そのため, 子宮鏡下LNG-IUS摘出術と, 過多月経の治療目的に子宮内膜焼灼術の方針とした。

子宮鏡で子宮内腔を観察すると, LNG-IUSの除去糸を認め, 左卵管角近傍の筋層に垂直軸下端が貫入していた (図2)。片側の弓状アームは子宮体部側壁に付着しており, 弓状アームは鈍的に容易に遊離された。垂直軸下端の一部は筋層に貫入しており, 鈍的剥離は困難であった。貫入部をループ電極による切開および鈍的剥離を行い, LNG-IUSを遊離させた (図3)。LNG-IUSおよび除去糸を胎盤鉗子で摘出後, 貫入部分の止血を確認した。また, 子宮前壁を縦走する帝王切開瘢痕を認めた (図4)。ボール電極に変更し, 子

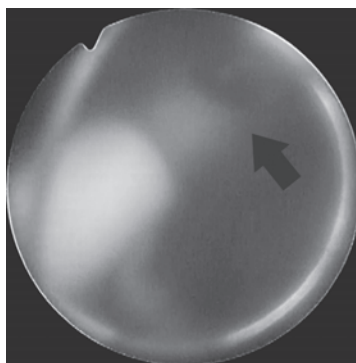


図2 子宮鏡手術

左卵管角近傍の筋層にLNG-IUSの垂直軸下端が貫入していた。

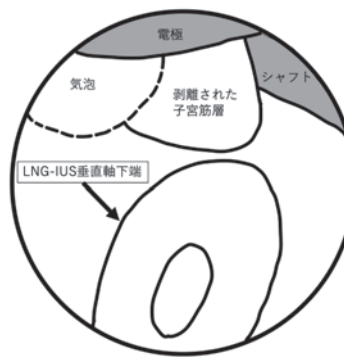
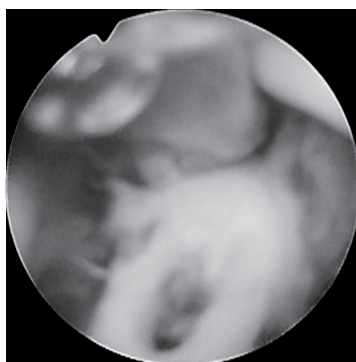


図3 子宮鏡手術

LNG-IUSの筋層内貫入部をループ電極による切開および鈍的剥離を行い, 遊離させた。

宮内膜焼灼術を施行した。摘出したLNG-IUSに欠損は認めなかった。貫入していたLNG-IUSの垂直軸下端に筋層組織を認めた。

術後1日目の経腔超音波では、子宮内腔に15mm大の小血腫を認めるものの、出血はほとんど認めなかった。血液検査では電解質異常はなく、経過良好のため同日退院した。術後11日目、経腔超音波で子宮内腔の血腫は縮小していた。術後5週目に月経再開を認め、経腔超音波では子宮内膜は薄かった。以降、外来で経過観察を継続している。

【考 察】

LNG-IUS挿入に伴う主な副作用として、添付文書によると、月経異常、不正性器出血、腹痛などがあり、重大な副作用として骨盤内炎症性疾患や、子宮穿孔または子宮体部や頸部への部分的貫入も報告されている¹⁾。部分的貫入を含めた子宮穿孔の発生頻度は稀であり、1000回の挿入あたり0.4~1.6といわれている。重症例の報告として、子宮穿孔後に膀胱内や腸管内へ迷入した症例もある²⁾。子宮穿孔時は、腹痛、不正性器出血、骨盤内感染症などを発症することがあるが、約半数は無症状であったとの報告もある³⁾。

LNG-IUS貫入のリスクとしては、子宮手術既往、流早産または分娩後、多産婦、子宮の前屈または後屈が強いことが報告されている⁴⁾。添付文書では、“先天性、後天性の子宮の形態異常（子宮腔の変形を来しているような子宮筋腫を含む）又は著しい位置異常のある女性”では、正確な位置に挿入することが困難であるため禁忌とされている¹⁾。帝王切開術の既往はLNG-IUS挿入の禁忌ではないが、帝王切開瘢痕から筋層内貫入をきたした報告もある⁵⁾。

また、産褥期はLNG-IUSの子宮穿孔のリスクであり、添付文書では“子宮回復（6週間以上）を待つこと”とされている¹⁾。しかし、分娩後36週以内の挿入をリスクファクターとしている報告もある⁶⁾。帝王切

開術の既往に関してはLNG-IUS挿入の禁忌ではない。本症例では、分娩14週間後のLNG-IUS挿入であり、禁忌とはならない。しかし、子宮筋層に陥没性の瘢痕が子宮腔内の変形を招いた結果、LNG-IUSの位置が安定せずに回転し、頭側へ移動した軸下端が左卵管角に刺さり、筋層内に貫入した可能性がある。また海外では、帝王切開術中の子宮内避妊具（IUD：Intrauterine device）挿入（以下、即時挿入）を推奨するいくつかの報告がある。Normanらは、帝王切開術中は直視下でIUDを挿入することができる貴重なタイミングであり、正しく挿入すれば帝王切開瘢痕がある場合でも自然排出や位置異常を減らせるとしている⁷⁾。Galiらは、選択的帝王切開術にのみ即時挿入を実施することで自然排出を防ぐと共に、反復帝王切開術によって形成された子宮の位置異常によるIUDの挿入困難を回避できるとしている⁸⁾。Ahmedらの報告では、即時挿入と従来の帝王切開後6週間以上経過してからIUDを挿入する場合では、前者の方が挿入失敗率と子宮穿孔の発生率が有意に低かったが、IUDの位置移動、自然排泄に関して有意差は認めなかった。ただし、この報告では子宮内腔の変形や子宮筋腫がある症例は除外されていた⁹⁾。本邦では、前述の添付文書の記載があり、帝王切開術中のIUD挿入は実施されていない。反復帝王切開術による子宮の位置異常などに対して挿入する場合に有用である可能性があるが、本症例のように子宮体部縦切開により子宮内腔に変形がある症例に対する検討はないため即時挿入が有用であったかは不明である。

LNG-IUSの位置確認には、経腔超音波が第一選択として用いられる。添付文書では、“装着後3か月以内、1年後（又は必要に応じそれ以前）に受診させ、1年以上装着する場合は、以後少なくとも1年に1度は受診するよう指導し、本剤の位置の確認及び必要に応じた諸検査を実施すること”とされている¹⁾。これに基づき当院では、LNG-IUSを装着した患者を装着1

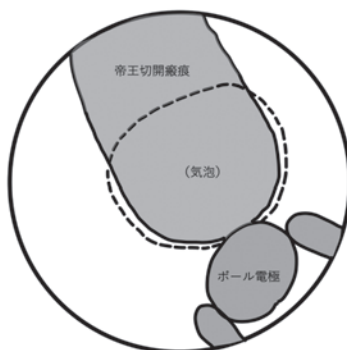
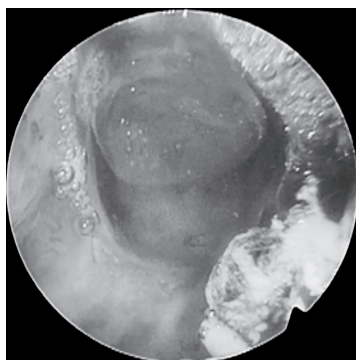


図4 帝王切開瘢痕が子宮前壁を縦走していた。

か月後, 6か月後, 1年後に外来フォローアップし, その後は1年毎の診察を実施している。筋層内への貫入を疑った際の診断には, 3D超音波が有用とする報告もある。LNG-IUSの素材には硫酸バリウムが含まれているため, 腹部単純X線やCTでは確実に描出される。そのため, 腹腔内へ迷入した際の診断には有用である¹⁰⁾。一方, MRIではLNG-IUSは描出不良なことも多く, 単独での位置確認には不向きとされる¹¹⁾。

LNG-IUSを含めたIUDの子宮穿孔例に対する治療に関する報告では, 画像所見等でIUDを腹腔内に認めた場合は腹腔鏡下に摘出されることが多い。部分的に子宮穿孔のある症例では, IUDの位置により腹腔鏡と子宮鏡のいずれかを選択し摘出されていた。IUDが子宮筋層内に貫入した4例(LNG-IUS 2例, 銅付加IUD 2例)は, 子宮鏡下に抜去可能であった¹²⁾。一方, 子宮鏡下でLNG-IUSの本体全体が筋層内貫入していると診断したことで, 経腔的な抜去を回避し, 腹腔鏡下子宮全摘術に移行した報告もある¹¹⁾。子宮鏡は, 子宮内腔での状態を確認する最良の方法であり, 子宮鏡下に抜去可能であれば, より低侵襲に治療可能である。

本症例の場合, LNG-IUSの位置異常の可能性は考慮していたが, 筋層内貫入は想定していなかった。当院は診断的子宮鏡が実施できないため, 術前にLNG-IUSの詳細な位置を把握することは困難であった。そのため, 子宮鏡下に観察した際にLNG-IUSの一部が子宮筋層内に貫入していることを発見し, 術中での抜去に至った。診断的子宮鏡が可能な施設では, 経腔超音波等の画像所見で子宮内腔にIUDを認めるが位置異常が疑われる症例に対しては, 積極的な子宮鏡での観察が推奨される。

【結 語】

経腔超音波で子宮内腔にLNG-IUSを認めるが抜去困難であり, 子宮鏡下で子宮筋層への部分貫入を診断し, 抜去した症例を経験した。帝王切開により子宮筋層に陥没性の瘢痕が形成されたことでLNG-IUSが固定されずに上下逆に回転し, 位置異常の原因となった可能性がある。子宮内腔にあるLNG-IUSが抜去困難である場合, 子宮筋層への貫入を考慮し子宮鏡による診断・治療が有用である。

本論文に関する利益相反: なし

【文 献】

- 1) バイエル薬品株式会社. ミレーナ[®]52mg (レボノルゲストレル放出子宮内システム) 添付文書. 2019, https://pharma-navi.bayer.jp/sites/g/files/vrxlp9646/files/2023-06/MRN_MPI_20230601_0.pdf [2024.01.05]
- 2) Rowlands S, et al. Intrauterine devices and risk of uterine perforation : current perspectives. *Open Access J Contraception* 2016; 16:19-32.
- 3) Kho KA, et al. Perforated intraperitoneal intrauterine contraceptive devices : diagnosis, management, and clinical outcomes. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21:596-601
- 4) Rajaie EM, et al. Unusual Migration of Intrauterine Device into Bladder and Calculus Formation. *Urol J* 2007; 4:49-51.
- 5) 津田明奈, ほか. 帝王切開瘢痕にレボノルゲストレル放出子宮内システムが迷入し子宮鏡を用いて診断・治療し得た1例. *東京産婦会誌* 2021; 70: 56-59
- 6) Klaas H, et al. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception* 2015; 91 (4) :274-279.
- 7) Norman DG, et al. Insertion of intrauterine devices after cesarean section: a systematic review update. *Int J Womens Health*. 2017; 9: 205-212.
- 8) Ahmed AG, et al. Intrapartum versus postpartum insertion of intrauterine device in women delivering by cesarean section. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022; 22: 365
- 9) Gali G et al. Efficacy and safety of intrauterine device placement during a planned cesarean section. *Heliyon*. 2022; 8 (12) : e12318.
- 10) Nowitzki KM, et al; Ultrasonography of intrauterine devices. *Ultrasonography* 2015; 34: 183-194
- 11) 金蒼美, ほか. レボノルゲストレル放出子宮内避孕システム (LNG-IUS) の子宮筋層内への貫入を子宮鏡検査で診断した1例. *東京産婦会誌* 2021; 70 (4) : 728-733
- 12) Kaislasuo J, et al; Uterine perforation caused by intrauterine device: clinical course and treatment. *Hum Reprod* 2013; 28: 1546-1551

理 事 会 報 告

新潟産科婦人科学会 令和5年度第1回定例理事会

令和5年6月10日(土) 13:30~

新潟大学医学部第三講義室

出席者

〈会長〉

吉原 弘祐

〈理事〉

下越地区: 浅野 堅策, 藤巻 尚

新潟地区: 徳永 昭輝(功), 広橋 武,

高桑 好一(名), 関根 正幸

戸田 紀夫

中越地区: 平澤 浩文, 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), 吉谷 徳夫(功)

〈功労会員〉

佐々木 繁, 須藤 寛人

〈教室〉

西島 浩二, 島 英里, 山脇 芳

欠席者

〈理事〉

下越地区: 遠山 晃,

新潟地区: 湯沢 秀夫, 児玉 省二(功)

吉沢 浩志, 内山三枝子, 倉林 工

中越地区: 安田 雅子, 小林 弘子, 佐藤 孝明,

小菅 直人

〈名誉会員〉

半藤 保, 金澤 浩二, 田中 憲一

〈功労会員〉

後藤 司郎

(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. 専門医・指導医の新規申請, 更新申請について
3. 監事の辞退について
4. 新潟産科婦人科学会メーリングリストについて
5. その他

II. 協議事項

1. 令和4年度収支決算書案について
2. 令和5年度収支予算書案について
3. 新監事の指名について
4. 新潟産科婦人科学会誌編集委員の追加について
5. その他

I. 報告事項

1. 会員異動について

以下のように報告された。(島 英里先生)

〈異動〉 (五十音順, 敬称略)

相田 桃奈	新: 長岡赤十字病院 旧: 鶴岡市立荘内病院
新井 龍寿	新: 魚沼基幹病院 旧: 済生会新潟病院
今井 諭	新: 長岡赤十字病院 旧: 魚沼基幹病院
大桃 俊幸	新: 新潟市民病院 旧: 村上総合病院
加藤奈都美	新: 新潟大学医歯学総合病院 旧: 長岡赤十字病院
北上はるか	新: 新潟市民病院 旧: 新潟大学医歯学総合病院
木谷 洋平	新: 長岡中央総合病院 旧: 県立がんセンター新潟病院
櫛谷 直寿	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
甲田有嘉子	新: 済生会新潟病院 旧: 魚沼基幹病院
小林 琢也	新: 村上総合病院 旧: 新潟市民病院
斎藤多佳子	新: 鶴岡市立荘内病院 旧: 柏崎総合医療センター
齊藤 朋子	新: 魚沼基幹病院 旧: 県立中央病院
佐々木 秀	新: 新潟大学医歯学総合病院 旧: 魚沼基幹病院
清水 圭太	新: 柏崎総合医療センター 旧: 魚沼基幹病院
霜鳥 真	新: 佐渡総合病院 旧: 長岡赤十字病院
菖野悠里子	新: 新潟市民病院 旧: 新潟大学医歯学総合病院
鈴木沙奈恵	新: 県立新発田病院 旧: 上越総合病院
高橋 佳奈	新: 新潟市民病院 旧: 新潟大学医歯学総合病院

- 登内恵里子 新：済生会新潟病院
旧：新潟市民病院
更新申請者：51名
(合格51名)
- 廣川哲太郎 新：立川綜合病院
旧：佐渡綜合病院
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：3名
(合格3名)
- 廣川眞由子 新：新潟大学医歯学総合病院
旧：長岡赤十字病院
(Ⅱ) 令和5年度活動方針
- 安田 麻友 新：県立中央病院
旧：県立新発田病院
(1) 機構専門医資格更新について
更新予定者：30名
更新申請者：30名
- 横田 一樹 新：魚沼基幹病院
旧：長岡中央綜合病院
(2) 指導医資格申請について
新規申請者：5名
(3) 指導医資格更新について
更新予定者：7名
更新申請者：7名
- 〈新入会〉
(敬称略)
- 金子 愛 (長岡赤十字病院)
倉井 伶 (長岡中央綜合病院)
佐藤 駿太 (上越綜合病院)
早福あやか (魚沼基幹病院)
錦織 瑞彩 (新潟大学医歯学総合病院)
村竹 将太 (済生会新潟病院)
伯田 智貴 (済生会新潟病院：研修医2年目)
3. 監事の辞退について
以下のように報告された。(島 英里先生)
(敬称略)
後藤 司郎：退任
4. 新潟産科婦人科学会メーリングリストについて
以下のように報告された。(島 英里先生)
- 〈退会〉
(敬称略)
- 新田 公子：退会希望
高橋 完明：退会希望
(令和5年6月1日現在)
207名/244名 登録済
- 〈転入〉
(敬称略)
- 角 朝美：新潟県労働衛生医学協会 新潟ウェル
ネス
異動元：愛知県
5. その他
- Ⅱ. 協議事項
1. 令和4年度収支決算書案について（資料1）
資料に沿って説明され承認された。(島 英里先生)
2. 令和5年度収支予算書案について（資料2）
資料に沿って説明され承認された。(島 英里先生)
3. 新監事の指名について
賛成多数により承認された。
(敬称略)
吉谷 徳夫：就任（理事→監事）
4. 新潟産科婦人科学会誌編集委員の追加について
賛成多数により承認された。
(敬称略)
新編集委員：石黒 竜也
2. 専門医・指導医の新規申請，更新申請について
以下のように報告された。(島 英里先生)
- (Ⅰ) 令和4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…4名（合格4名）
②専門医資格更新者…更新該当者：76名

5. その他

- ・年会費自動引き落としについて
未納防止, 事務作業の軽減のため吉原先生より提案。
今後検討となった。
- ・同窓会メーリングリスト作成について
吉原先生より同窓会の連絡手段の電子化に向けて新潟産科婦人科学会のメーリングリストの活用を提案。承認された。
- ・藤巻先生より人事異動案の提示方法の改善要求があった。

以上で終了となった。

新潟産科婦人科学会 令和5年度第2回定例理事会

令和5年10月22日（日）13：30～14：30

新潟大学医学部有任記念館2F大会議室

出席者

〈会長〉

吉原 弘祐

〈理事〉

新潟地区：徳永 昭輝（功）、児玉 省二（功）、

吉沢 浩志、広橋 武

高桑 好一（名）、倉林 工、

戸田 紀夫

下越地区：浅野 堅策、藤巻 尚

中越地区：平澤 浩文、相田 浩、加勢 宏明、

佐藤 孝明、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）、吉谷 徳夫（功）

〈名誉会員〉

田中 憲一

〈功労会員〉

佐々木 繁

〈教室〉

西島 浩二、島 英里

欠席者

〈理事〉

新潟地区：湯沢 秀夫、内山三枝子

下越地区：遠山 晃

中越地区：安田 雅子、小林 弘子、小菅 直人

〈名誉会員〉

半藤 保、金澤 浩二

〈功労会員〉

後藤 司郎、須藤 寛人

（以上、敬称略）

（名）…日本産科婦人科学会 名誉会員

（功）…日本産科婦人科学会 功労会員

〈次第〉

I. 報告事項

1. 会員異動について
2. 理事の退任について
3. その他

II. 協議事項

1. 新潟産科婦人科学会誌の論文投稿規定について
2. 次年度以降の集談会のWEB配信について
3. その他

I. 報告事項

1. 会員異動について
以下のとおり報告された（島 英里先生）

〈異動〉

上田 遥香 新：長岡赤十字病院

旧：新潟大学医歯学総合病院

小林 琢也 新：立川総合病院

旧：村上総合病院

笹川 輔 新：新潟大学医歯学総合病院

旧：長岡赤十字病院

芹川 武大 新：長岡赤十字病院

旧：済生会新潟病院

松本 賢典 新：村上総合病院

旧：佐渡総合病院

百瀬 恵理 新：長岡赤十字病院

旧：立川総合病院

（以上五十音順、敬称略）

〈転入〉

中野 祐滋 新：糸魚川総合病院

旧：高知県立幡多けんみん病院

〈退会〉

青木 陽一 令和5年7月25日ご逝去

竹之内民夫 退会希望

（以上、敬称略）

2. 理事の退任について

以下のとおり報告された。

関根 正幸：琉球大学大学院医学研究科 女性・生殖医学講座に異動のため。（以上、敬称略）

3. その他

II. 協議事項

1. 新潟産科婦人科学会誌の論文投稿規定について（資料1）

現在新潟産科婦人科学会の会員に限定して投稿できる規定となっているが、会員ではない県外の同窓会員による投稿がある。今後県外の同窓会員も投稿できるよう規定の変更を行う方針で

ある。

また投稿料については日産婦学会誌や他県の例を参考に新たに決めていく方針とする。(吉原弘祐先生)

2. 次年度以降の集談会のWEB配信について

働き方改革や費用負担の問題が大きくこれ以降のハイブリッド開催は困難である。次年度から中止にしたい。(吉原弘祐先生)

異論はなく了承された。

3. その他

・欠員による日産婦学会新潟県選出代議員の補充について

代議員の推薦は令和6年2月の定例理事会でよいか。(吉原弘祐先生)

異論はなく了承された。

・県内の母体死亡について共有の場がなかったが、今後は2月の集談会の際に場を設定したい。(吉原弘祐先生)

異論なく了承された。

そ の 他

第194回 新潟産科婦人科集談会

日時：令和5年6月10日 (土)

14時30分より

会場：新潟大学医学部第三講義室

■ 新潟産科婦人科学会総会 14：30～15：30

■ 新潟県産婦人科医会総会

■ 集談会

◆ 一般演題 15：30～16：20

座長：横尾 朋和

1. 「子宮筋層に貫入したLNG-IUSに対して子宮鏡下に摘出した1例」

長岡中央総合病院 産婦人科

倉井 伶, 古俣 大, 深津 俊介, 春谷 千智, 木谷 洋平, 横田 有紀, 加勢 宏明

2. 「当院の不妊治療におけるPCOSの成績」

済生会新潟病院 産婦人科

村竹 将太, 長谷川 功, 登内恵里子, 甲田有嘉子, 山田 京子, 芹川 武大, 藤田 和之,
吉谷 徳夫

3. 「弛緩出血に対し安価で手技が容易なB-Lynch変法が有効であった子宮内感染適応の帝王切開症例」

魚沼基幹病院 産婦人科

齊藤 朋子, 鈴木 美奈, 早福あやか, 横田 一樹, 新井 龍寿, 南川 高廣, 吉田 邦彦,
加嶋 克則

4. 「ベムプロリズマブ・ベバシズマブ併用療法を施行した進行子宮頸癌の一例」

長岡赤十字病院 産婦人科

笹川 輔, 金子 愛, 相田 桃奈, 今井 諭, 春谷 千智, 堀内 綾乃, 八幡 夏美,
能仲 太郎, 本多 啓輔, 安田 雅子

5. 「卵巣がん・卵管癌・腹膜癌に対して当院で施行したオラパリブ+ベバシズマブによる維持療法の検討」

県立がんセンター新潟病院 婦人科

西川 伸道, 櫛谷 直寿, 田村 亮, 山口 雅幸, 菊池 朗

◆ 情報提供 16：20～16：30

「JGOG2052試験、JGOG3029試験について」

新潟大学医歯学総合研究科 産科婦人科

吉原 弘祐

◆ 特別講演 16：40～17：40

座長：吉原 弘祐

「妊娠高血圧症候群最近の話題～リスク評価、予防、そして治療はどうすべきか?～」

富山大学医学部産科婦人科学講座 教授

中島 彰俊 先生

1. 子宮筋層に貫入したLNG-IUSに対して子宮鏡下に摘出した1例

長岡中央総合病院 産婦人科

倉井 侑, 古俣 大, 深津 俊介, 春谷 千智,
木谷 洋平, 横田 有紀, 加勢 宏明

症例は39歳, 2妊2産（帝王切開2回）, 4歳時の大腸部分切除術の既往による腹腔内高度癒着があり, 2回目の妊娠時に尿管狭窄による両側水腎症や, 帝王切開術時の膀胱損傷などの合併症を起こした。医学的に要避妊と判断し, 月経困難症を合併していたため, 分娩3か月後にレボノルゲストレル放出子宮内システム（LNG-IUS）を挿入した。挿入1か月後の診察以降は受診せず, 3年後の診察で外子宮口に抜去糸を認めなかった。5年後に抜去希望のため受診した際には, 経

膈超音波で子宮内腔にLNG-IUSを認めるが抜去困難であった。子宮鏡下手術を施行し, LNG-IUSの一部が左卵管角近傍の筋層に貫入する所見を認めたため, ループ電極による切開および鈍的剥離にて遊離させ, 胎盤鉗子で抜去した。その後, 子宮内膜破壊術を施行した。本症例のように子宮内腔にあるLNG-IUSが抜去困難である場合, 子宮筋層への貫入を考慮し子宮鏡による診断・治療が有用である。

2. 当院の不妊治療におけるPCOSの成績

済生会新潟病院 産婦人科

村竹 将太, 長谷川 功, 登内恵里子, 甲田有嘉子,
山田 京子, 芹川 武大, 藤田 和之, 吉谷 徳夫

【目的】多嚢胞性卵巣嚢胞（以下PCOS）は不妊をきたす内分泌異常の原因として重要な疾患である。当科で経験したPCOS患者の不妊治療成績について検討した。

【方法】2016年4月から2021年3月までに当科不妊外来を受診した1910例のうちPCOS群199例と異常なし群1378例の対患者生産率を調査した。また, 各治療（クロミフェン, ギナドトロピン療法, 人工受精, 体外受精, 凍結胚移植）におけるPCOS群と異常なし群の対周期生産率を調査した。統計学的解析はカイ二

乗検定で評価した。

【結果】対患者生産率について, PCOS群（79.9%）は異常なし群（63.0%）と比較して有位差（ $p<0.05$ ）を持って良好な成績であった。各治療における対周期生産率では, PCOS群は異常なし群と比較してギナドトロピン療法を除く治療法で有位差に高値であった。

【考察】PCOS群は異常なし群と比較して同等の生産率であった。PCOS群の不妊治療においてクロミフェンといった非ART療法を選択し得ることが分かった。

3. 弛緩出血に対し安価で手技が容易なB-Lynch変法が有効であった子宮内感染適応の帝王切開症例

魚沼基幹病院 産婦人科

齊藤 朋子, 鈴木 美奈, 早福あやか, 横田 一樹,
新井 龍寿, 南川 高廣, 吉田 邦彦, 加嶋 克則

弛緩出血の止血法には薬物療法, 圧迫止血法(双手圧迫, 子宮圧迫縫合, バルーンタンポナーデ)などがある。B-Lynch縫合をはじめとする子宮圧迫縫合は高い奏効率を示す。今回, 子宮内感染を伴う帝王切開症例の弛緩出血に対して, B-Lynch変法が有効であった症例を報告する。

症例は39歳, 1妊0産。妊娠40週3日に前期破水で入院し, 陣痛誘発をするも有効陣痛が得られず, 妊娠40週6日に臨床的絨毛膜羊膜炎の診断にて緊急帝王切

開を施行した。術中, 弛緩子宮となり薬物投与, 子宮マッサージを行うも全く子宮収縮が得られなかった。子宮内感染があるためバルーンタンポナーデ法を避けB-Lynch変法を施行し止血が得られた。産褥経過では異常出血や感染の増悪は認められず, 術後8日目に退院した。

B-Lynch変法は弛緩出血において安価で簡便に行うことができ, また子宮内感染などでバルーン挿入が躊躇される症例に良い適応となりうる。

4. ペムブロリズマブ・ベバシズマブ併用療法を施行した進行子宮頸癌の一例

長岡赤十字病院 産婦人科

笹川 輔, 金子 愛, 相田 桃奈, 今井 諭,
春谷 千智, 堀内 綾乃, 八幡 夏美, 能仲 太郎,
本多 啓輔, 安田 雅子

62歳女性。3妊3産。既往歴なし。2017年に子宮頸癌検診で異常指摘なく, 5年間検診歴なし。2022年に子宮頸癌検診で細胞診異常を指摘され, 前医を受診され, コルポスコピーで子宮頸部にカリフラワー状隆起性病変を認め, 同部より生検し, 病理学的検査で扁平上皮癌と診断され当科を紹介受診された。CT・MRI検査で子宮頸部に最大径5.8cmの腫瘍を認め, 両側傍組織浸潤が疑われた。右鼠径リンパ節, 骨盤・傍大動

脈リンパ節腫脹, 腸間膜・大網播種を認め, 子宮頸部扁平上皮癌IVB期と診断した。パクリタキセル+シスプラチン+ベバシズマブ+ペムブロリズマブ療法を行う方針とした。副作用として高血圧を認め, 降圧薬を併用したが, 免疫関連有害事象は認めなかった。6サイクル終了後に画像検査で完全奏効と判定した。現在ペムブロリズマブ+ベバシズマブ維持療法を行っている。

5. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌に対して当院で施行したオラパリブ＋ベバシズマブによる維持療法の検討

県立がんセンター新潟病院 婦人科

西川 伸道, 櫛谷 直寿, 田村 亮, 山口 雅幸,
菊池 朗

【目的】卵巣がん・卵管癌・腹膜癌に対してオラパリブ＋ベバシズマブによる維持療法が保険適応となり2年が経過している。当院で施行したオラパリブ＋ベバシズマブの維持療法につき検討した。【方法】2021年1月からオラパリブ＋ベバシズマブによる維持療法を施行している17例のmyChoice®の結果、BRCA検査の結果、再発の有無、再発症例についての遺伝子検査について検討した。【成績】17例の観察期間の中央値は9か月であった。進行期はⅢ期が13例、Ⅳ期が4例であった。primary debulking surgery (PDS) は4

例、12例がInterval debulking surgery (IDS) を施行し、1例は手術未施行であった。手術で完全摘出できた症例は16例中12例（75.0%）であった。17例のうち、tumorBRCA (tBRCA) が陽性であったものが、12例（70.6%）であった。この12例中7例でBRCA検査を施行し、4例でBRCAバリエーション陽性（57.1%）であった。再発症例は3例（5.9%）であった。【結論】オラパリブ＋ベバシズマブによる維持療法は再発も少なく有効と思われる。

第195回 新潟産科婦人科集談会

日時：令和5年10月22日(日)

14時40分より

会場：有壬記念館2階大会議室 (WEB併用)

◆ 一般演題 14：40～15：30

座長：島 英里

1. 「当院における不妊症および不育症を対象とした着床前遺伝学的検査 (PGT-A・SR) の現状と課題」

医療法人社団 恵和会 ミアグレースクリニック新潟

茅原 誠, 浅香枝里子, 太田真奈美, 向山めぐみ, 神保 幸弘, 角 朝美

2. 「長期投与されたジェノゲストを progestin primed ovarian stimulation (PPOS) に用いて ART を行い、生児を得た一例」

済生会新潟病院 産婦人科

甲田有嘉子, 長谷川 功, 村竹 将太, 登内恵里子, 山田 京子, 芹川 武大, 藤田 和之,
吉谷 徳夫

3. 「分娩後も腎障害が遷延し一時透析を要した HELLP 症候群の一例」

新潟市民病院 産婦人科

北上はるか, 大桃 俊幸, 高橋 佳奈, 菖野悠里子, 杉野健太郎, 上村 直美, 森川 香子,
常木郁之輔, 田村 正毅, 柳瀬 徹, 倉林 工

4. 「当院における品胎妊娠管理の検討」

長岡赤十字病院 産婦人科

今井 諭, 安田 雅子, 金子 愛, 百瀬 恵理, 春谷 千智, 堀内 綾乃, 上田 遥香,
八幡 夏美, 芹川 武大, 本田 啓輔

5. 「PARP 阻害薬投与既往を有するプラチナ感受性再発卵巣癌症例の治療に関する後方視的検討」

新潟県立がんセンター新潟病院 婦人科

山口 雅幸, 櫛谷 直寿, 田村 亮, 西川 伸道, 菊池 朗

◆ 情報提供 15：40～16：10

・ 情報提供1

「性犯罪被害者の対応要領」

新潟県警察本部 刑事部捜査第一課

星野 清香

・ 情報提供2

「県内における NIPT 実施体制に関して」

新潟大学医歯学総合病院 総合周産期母子医療センター 講師

生野 寿史

・ 情報提供3

「新潟県版妊娠梅毒・先天梅毒の診療フローについて」

新潟大学医歯学総合病院 総合周産期母子医療センター 教授

西島 浩二

◆ 特別講演（産婦人科領域講習） 16：20～17：20

座長：吉原 弘祐

「当院周産母子センターの産科救急・無痛分娩対応システム形成支援」

浜松医科大学医学部附属病院 周産母子センター 准教授

内田 季之 先生

1. 当院における不妊症および不育症を対象とした着床前遺伝学的検査 (PGT-A・SR) の現状と課題

医療法人社団 恵和会 ミアグレースクリニック新潟

茅原 誠, 浅香枝里子, 太田真奈美, 向山めぐみ,
神保 幸弘, 角 朝美

当院は着床前胚遺伝学的検査 (PGT-A・SR) の承認実施施設である。実施承認後の当院の現状を報告する。

PGT-Aのカウンセリングを希望した3例のうち、全例がPGT-Aの実施を希望した。現状、そのうち40歳代の1例に対してPGT-Aを実施した。この症例において、計3個の胚盤胞に対して胚生検を実施した。NGSによる胚の染色体Copy numberの解析結果は全て日産婦学会判定Cであり、移植不適と判断された。

PGT-SRのカウンセリングは1例経験した。この症例の第一子は出生後に1p36欠失症候群と診断されて

いた。児の状況からご夫婦に関する転座保因の情報が得られていた。当院ではPGT-SR実施に向け、子の採血にてNGSによるプレ検査を実施したが、転座セグメントが10Mb以下と非常に小さかったため、PGT-Mも実施可能な施設でのセカンドオピニオンも選択肢として提示した。

PGT-A実施症例が高齢の場合、正倍数性胚の獲得に苦慮する可能性がある。またPGT-SR対象症例では転座セグメントの大きさにより検査の限界があることを意識する必要がある。

2. 長期投与されたジェノゲストをprogestin primed ovarian stimulation (PPOS) に用いてARTを行い、生児を得た一例

済生会新潟病院 産婦人科

甲田有嘉子, 長谷川 功, 村竹 将太, 登内恵里子,
山田 京子, 芹川 武大, 藤田 和之, 吉谷 徳夫

近年、ARTにおける調節卵巣刺激の方法として、GnRHアゴニスト、アンタゴニストに代わり、プロゲスチンで早発LHサージを抑制するProgestin primed ovarian stimulation (PPOS) が広く行われつつある。

今回ジェノゲストを中止すると月経困難が再発するため、これを3年間長期投与された状態で不妊外来を紹介された35歳の未妊婦に対して、このジェノゲストをプロゲスチンとしてそのまま用いたPPOSで体外受精を行い、得られた凍結胚盤胞を後日ホルモン補充

周期で融解・移植して妊娠成立し、生児を得た症例を経験した。

ジェノゲストは従来の子宮内膜症に対する薬剤に比較して長期投与が可能であり、重症の子宮内膜症にも対応可能である。今後子宮内膜症性不妊症に対する対策として、長期投与されたジェノゲストをPPOSのプロゲスチンとして用いる体外受精も選択肢のひとつになる可能性があると思われる。

3. 分娩後も腎障害が遷延し一時透析を要したHELLP症候群の一例

新潟市民病院 産婦人科

北上はるか, 大桃 俊幸, 高橋 佳奈, 菖野悠里子,
杉野健太郎, 上村 直美, 森川 香子, 常木郁之輔,
田村 正毅, 柳瀬 徹, 倉林 工

【緒言】HELLP症候群の7～36%で急性腎障害を合併すると言われるが、80%は可逆性とされる。今回、一時的に血液透析を要する急性腎障害を合併したHELLP症候群を経験したため文献的考察を加えて報告する。【症例】35歳1経産婦。これまでの妊娠経過中に血圧上昇や尿蛋白の出現は認めていなかった。妊娠34週1日の妊婦検診時に血圧166/98mmHg, 尿蛋白(4+)のため重症妊娠高血圧腎症の診断で前医管理入院となった。入院後、ニフェジピンCR 20mgの内服により血圧は非重症域でコントロールされていた。夜間になり再度血圧重症域に上昇し、同時に頭痛・心窩部痛・悪心嘔吐が出現したためニカルジピン塩酸塩と硫酸マグネシウムを開始した。血算では血小板12.2万/ μ Lと低下を認めなかったものの、夜間は生化学や凝固能の血液検査項目の評価が不可能であることからHELLP症候群が否定できず当科へ母体搬送となった。来院時の血液検査所見では血小板4.6万/ μ L, AST 746U/L, LDH 2118U/LでありSibaiの分類からHELLP症候群と診断し、緊急帝王切開術の方針とした。血小板輸血を行いながら全身麻酔下に手術施行し、2125g, 女児, Ap1/5/7ptsを分娩した。子宮収縮

不良のためバルーンタンポナーデを施行し、最終的にPC 20単位, RBC 4単位, FFP 4単位輸血を行った。帰室時の血液検査ではPlt 4.9万/ μ L, T-Bil 7.2mg/dL, D-bil 3.9mg/dL, PT 17.2秒, FDP 60.6, Fib 53mg/dL, AT-III 53%で産科DICと診断し抗DIC療法を開始した。術後18時間でDICを脱し、肝逸脱酵素は速やかにピークアウトしたが尿量が確保できず腎障害のみ遷延した。術後4日目に血清K 5.6mEq/L, eGFR 4, 無尿状態のため血液透析導入となった。血液透析開始後、電解質異常改善され、高度浮腫も改善された。術後12日から尿量が確保できるようになり、術後15日目に透析を離脱した。その後腎機能も緩徐に回復を認め、術後34日目に自宅退院した。【考察】HELLP症候群での急性腎障害の組織では血管内皮障害を呈することが多く、内皮障害の場合は血管内皮が再生することにより腎障害が改善するとされ、本症例も矛盾しない経過と考えた。【結語】本症例では腎機能の回復を認めたが、HELLP症候群に伴う急性腎障害は慢性腎臓病に移行するケースも存在する。妊娠高血圧腎症は進行性の病態であり、急激な変化に対応可能な環境下での管理が必要不可欠である。

4. 当院における品胎妊娠管理の検討

長岡赤十字病院 産婦人科

今井 諭, 安田 雅子, 金子 愛, 百瀬 恵理,
春谷 千智, 堀内 綾乃, 上田 遥香, 八幡 夏美,
芹川 武大, 本田 啓輔

【目的】当院の品胎症例を集積し、妊娠期の管理と予後について文献的に考察した。

【方法】2011年1月から2023年10月までに管理を行った品胎妊娠について後方視的に検討した。

【結果】品胎妊婦は15例で、膜性の内訳は一絨毛膜三羊膜品胎(MT品胎)5例、二絨毛膜三羊膜品胎(DT品胎)6例、三絨毛膜三羊膜品胎(TT品胎)4例であった。妊娠方法は自然妊娠:7例、CC-timing:4例、AIH:1例、IVF-ET:3例であった。MT品胎の全例が自然妊娠であり、AIH、IVF-ETによる妊娠の膜性診断はすべてDT品胎であった。15例全例で予防的頸管縫縮術が施行された。在胎週数の中央値は32週0日であった。32週未満の早産は7例(47%)であった。

予定帝王切開:5例(33%)で、基本的に妊娠33週以降に行われていた。緊急帝王切開は10例(67%)で、適応の内訳は子宮収縮抑制困難:8例、絨毛膜羊膜炎:1例、妊娠高血圧症候群:1例であった。45児全例が低出生体重児であった。超早産での分娩は6児(4人+IUFD2胎)で、いずれも超低出生体重児であり、乳児期までに死亡した。3児に心血管奇形(心室中隔欠損症2例、完全大血管転位症1例)を認めた。生存例の神経学的予後は良好だった。

【結論】品胎妊娠では、早産、妊娠高血圧症候群などの周産期合併症、胎児間輸血症候群などの多胎合併症、児の未熟性や合併奇形を念頭に置いて慎重に管理する必要がある。

5. PARP阻害薬投与既往を有するプラチナ感受性再発卵巣癌症例の治療に関する後方視的検討

新潟県立がんセンター新潟病院 婦人科

山口 雅幸, 櫛谷 直寿, 田村 亮, 西川 伸道,
菊池 朗

【目的】PARP阻害薬(PARPi)投与既往を有するプラチナ感受性再発症例の維持治療に関する後方視的検討を行い、今後の治療方針決定に寄与させることを目的とした。

【対象・方法】2018年以降当院で治療した、PARPi投与既往があるプラチナ感受性再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌(PSR)症例29例を対象とした。各臨床的所見につき、診療録をもとに後方視的に検討した。

【結果】対象症例29例に対してプラチナを含むレジメンによる治療を行った結果、15例が維持療法に移行可能であり、PARPi再投与(re-PARPi)による維持療法は7例、ベバシズマブ(Bev)単独による維持は

8例であった。re-PARPi群では、1回目PARPi投与後PFSと比較し2回目PARPi投与後PFSは全例で短縮していた。一方Bev群では、以前のPARPi投与後PFSと比較しBev維持後PFSが8例中2例で上回っていた。PFS中央値は、re-PARPi群 vs. Bev群で2.8か月 vs. 6.3か月($p=0.221$, log-rank検定)であった。re-PARPi群において、PARPi反復投与後に有害事象の明らかな増加は見られなかった。

【結語】PARPi投与既往を有するPSR症例では、その後の維持療法に関して、有意差はないもののre-PARPi群と比較しBev群でPFSが長い傾向があった。

令和5年新潟大学医学部産科婦人科学教室 同窓会総会・集談会 プログラム

令和5年12月16日（土）

14時40分より

於：ホテルイタリア軒

◆ 14：40－15：40 一般演題

座長 安達 聡介

1. 抗NMDA受容体脳炎を生じた未熟奇形腫について

長岡赤十字病院 産婦人科

金子 愛, 相田 桃奈, 百瀬 恵理, 今井 諭, 春谷 千智, 堀内 綾乃, 上田 遥香,
八幡 夏美, 芹川 武大, 本多 啓輔, 安田 雅子

2. SMARCA4欠損を認めた婦人科悪性腫瘍の2例

新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科

長谷川順紀, 黒澤めぐみ, 明石絵里菜, 齋藤 宏美, 谷地田 希, 鈴木 美保, 工藤 梨沙,
石黒 竜也, 安達 聡介, 小林 暁子, 西野 幸治, 吉原 弘祐

3. がん遺伝子検査が治療選択に有効であった難治性卵巣扁平上皮癌の2症例

新潟県立がんセンター新潟病院

田村 亮, 櫛谷 直寿, 山口 雅幸, 西川 伸道, 菊池 朗

4. 進行再発子宮頸癌に対するペムプロリズマブ併用化学療法 of 検討

新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科

佐々木 秀, 西野 幸治, 齋藤 宏美, 谷地田 希, 鈴木 美保, 工藤 梨沙, 石黒 竜也,
安達 聡介, 小林 暁子, 関根 正幸, 吉原 弘祐

5. 当科でのVANH（vaginally assisted NOTES hysterectomy）における適応拡大に関する検討

長岡中央総合病院 産婦人科

深津 俊介, 古俣 大, 倉井 伶, 木谷 洋平, 加勢 宏明

6. COVID-19に対する周産期医療維持のための病診連携体制—新潟医療圏での振り返り—

新潟市民病院 産婦人科

倉林 工, 大桃 俊幸, 北上はるか, 高橋 佳奈, 菖野悠里子, 杉野健太郎, 上村 直美,
森川 香子, 常木郁之輔, 田村 正毅, 柳瀬 徹

◆ 15：45－16：15 令和5年産科婦人科学教室同窓会総会

◆ 16：15－16：35 学術奨励賞記念講演

Effectiveness of human papillomavirus vaccine against cervical precancer in Japan: Multivariate analyses adjusted for sexual activity

Cancer Science. 113 (9) : 3211-3220. 2022.

新潟大学医学部産科婦人科学教室

工藤 梨沙

◆ 16：45－17：45 特別講演

司会 吉原 弘祐

「子宮頸がん予防と卵巣がんの研究について～継続は力なり！～」

横浜市立大学医学部 産婦人科学教室 主任教授

宮城 悦子 先生

1. 抗NMDA受容体脳炎を生じた未熟奇形腫について

長岡赤十字病院 産婦人科

金子 愛, 相田 桃奈, 百瀬 恵理, 今井 諭,
春谷 千智, 堀内 綾乃, 上田 遥香, 八幡 夏美,
芹川 武大, 本多 啓輔, 安田 雅子

抗NMDA受容体脳炎とは、自己免疫性脳炎のひとつである。約4割に腫瘍を合併し、そのほとんどが卵巣奇形腫である。前駆期、精神病期、無反応期、不随意運動期、緩徐回復期を経て、基本的に予後は良好である。無反応期には呼吸器管理を要する。治療として早期の腫瘍摘出が重要である。今回、未熟奇形腫を合併した抗NMDA受容体脳炎の症例を経験したので報告する。

症例は30歳、0妊0産。X-10日より頭痛や精神症状、X-1日より発熱が出現しX日に救急外来を受診し

た。頭部MRI施行され辺縁系脳炎の疑いで神経内科に入院した。精神症状が急激に増悪し傍腫瘍性症候群を疑われ、X+5日に体幹CTを撮像し右卵巣腫瘍を認めたため腫瘍摘出目的に当科コンサルトされた。同日緊急で腫瘍摘出を行った。病理検査で未熟奇形腫Grade3の診断となった。術後挿管、呼吸器管理を行った。術後16日に気管切開され、術後1か月半で呼吸器を離脱した。術後2カ月で化学療法を開始した。

2. SMARCA4欠損を認めた婦人科悪性腫瘍の2例

新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科

長谷川順紀, 黒澤めぐみ, 明石絵里菜, 齋藤 宏美,
谷地田 希, 鈴木 美保, 工藤 梨沙, 石黒 竜也,
安達 聡介, 小林 暁子, 西野 幸治, 吉原 弘祐

【緒言】

SMARCA4はBRG1蛋白をコードするで、さまざまな遺伝子の発現・複製・分離・修復などに関わっている。SMARCA4欠損腫瘍は、急速に進行する悪性度の高い稀な予後不良の悪性腫瘍である。当時は胸部腫瘍領域で報告されていたが、近年では卵巣高カルシウム血症型小細胞癌や子宮体部未分化腫瘍での報告も散見される。しかしその数は少なく、治療方法は確立されていない。当科において、SMARCA4欠損婦人科悪性腫瘍の2例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

【症例1】

33歳の未婚女性、傍大動脈リンパ節転移を伴う10cm大の左卵巣腫瘍を認め、本人の強い妊孕性温存希望により左付属器摘出術、大網部分切除術、傍大動脈リンパ節摘出術を行った。病理診断は高カルシウム血症型小細胞癌で、一部SMARCA4の発現消失を認め、リンパ節転移陽性でありIIIC期と診断した。術後

早期にリンパ節の増大を認めたが、EP療法6サイクルにて寛解し、現在術後10ヶ月経過時点で再発所見なく経過観察中である。

【症例2】

50歳、左鎖骨上リンパ節・縦郭リンパ節腫大を伴う子宮体部を占拠する巨大な子宮悪性腫瘍が疑われ、子宮内膜生検によりSMARCA4発現消失を伴う未分化癌と診断した。全身状態不良で手術は困難と判断、TC療法を5サイクル行ったところ著明な腫瘍の縮小を認め、単純子宮全摘術、両側付属器摘出術を行った。腫瘍はMSI-Highでもあり、術後のリンパ節病変の増大に対してpembrolizumabをベースとした治療を継続しており、現在術後6ヶ月経過している。

【結語】

SMARCA4欠損腫瘍は、極めて進行が早く悪性度が高いとされる。婦人科領域においても、このような疾患概念を念頭におく必要がある。

3. がん遺伝子検査が治療選択に有効であった難治性卵巣扁平上皮癌の2症例

新潟県立がんセンター新潟病院

田村 亮, 櫛谷 直寿, 山口 雅幸, 西川 伸道,
菊池 朗

【緒言】卵巣扁平上皮癌の分子生物学的特徴の多くは未解明で、進行例の予後は不良である。

【症例】症例1は70代、手術を施行し、進行期IIIB期で奇形腫から発生した扁平上皮癌の診断であった。TC療法後に残存病変に対する二次的腫瘍減量術を施行した。myChoice HRD 診断システムでGISが87点と高値であり、オラパリブとベバシズマブによる維持療法を行なったが、再発を繰り返しがん遺伝子パネル検査を施行した。症例2は70代、手術を施行し、進

行期IC2期で漿液粘液性境界悪性腫瘍の扁平上皮過形成から発生した扁平上皮癌の診断であった。初回治療後早期に再発を繰り返し、がん遺伝子パネル検査を施行した。2症例ともペムブロリズマブの有効性を評価するJGOG3029試験の対象であり、新潟大学へ紹介した。

【結語】遺伝子検査が治療選択に有用なことがあり、本疾患に対する積極的ながん遺伝子検査の施行が望まれる。

4. 進行再発子宮頸癌に対するペムブロリズマブ併用化学療法の検討

新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科

佐々木 秀, 西野 幸治, 齋藤 宏美, 谷地田 希,
鈴木 美保, 工藤 梨沙, 石黒 竜也, 安達 聡介,
小林 暁子, 関根 正幸, 吉原 弘祐

諸言

2022年9月、進行再発子宮頸癌に対して、これまでの標準治療であったTC/TP ± BEVと併用する形でペムブロリズマブが保険承認された。TC/TPと併用する形での承認は婦人科領域では初めてであり、実地臨床上では未だ手探りの部分も多い。

方法

当院でペムブロリズマブ併用化学療法を実施した進行再発子宮頸癌症例の臨床病理学的因子や経過、有効性・安全性等について、診療録から後方視的に検討した。

結果

2023年6月までの間に、再発子宮頸癌8例に対して、入院治療としてTC (+BEV) + ペムブロリズマブ療法を中央値5サイクル (1-9)、延べ40サイクルを投与した。全例TC療法をベースとして、2例にはBEVを併用した。年齢は39~73歳 (中央値56)、診断時の進行期 (FIGO2018) はⅡ期2例・Ⅲ期4例・Ⅳ期2例で、

全て扁平上皮癌であった。初回治療として全例にCCRTが行われ、全例でPRを得ており、その後の初回再発に対して本レジメンを投与した。再発・増悪までの期間は1~21か月 (中央値6か月) で、再発部位は照射野内が6例、照射野外が1例であった。

治療効果としては、甲状腺障害のため1サイクルで投与中止となった1例を除き、中央値5ヶ月 (1~8ヶ月) の観察期間において7例で縮小傾向のSD判定を得ており、5例は投与継続中、2例はペムブロリズマブ (+BEV) による維持療法に移行している。irAEとしては、上記の甲状腺障害を1例に認めた。

結論

再発子宮頸癌8例に対してTC (+BEV) + ペムブロリズマブ療法を投与した。irAEのため1サイクルで投与中止となった1例を除き、全例でclinical benefitを得ながら、比較的安全に治療を継続できている。今後は、さらなる症例の蓄積と観察期間の延長、さらにはCombined positive scoreとの関連を検討したい。

5. 当科での VANH（vaginally assisted NOTES hysterectomy）における適応拡大に関する検討

長岡中央総合病院 産婦人科

深津 俊介，古俣 大，倉井 伶，木谷 洋平，
加勢 宏明

【目的】当科では徐々に VANH の適応範囲を拡大しているが、その中での困難症例について検討した。

【方法】当科で2021年1月から2023年7月までに施行した VANH 67 例について、手術記録等を基に後方視的に検討した。

【成績】骨盤臓器脱症を除く 56 例のうち、未経産婦 2 例、帝王切開既往 3 例、子宮内膜症を有する症例 6 例、子宮重量が 350g 以上の症例 17 例であった。3 例が膀胱子宮窩・ダグラス窩を解放できず経腹的内視鏡手術に移行した。筋腫により膀胱子宮窩腹膜が頭側に

挙上し腹膜切開が困難な症例では、気腹を先行し経腔内視鏡操作で膀胱子宮窩を開放させ、手術を完遂した。ダグラス窩の解放が困難な症例では、経腹ポートから気腹し腹腔内観察をしながら腹膜を切開することでダグラス窩を開放した。

【考察】経腔内視鏡操作を開始できた症例では全例手術を完遂できていることから、経腔的に膀胱子宮窩・ダグラス窩を開放する手技の工夫が VANH の適応拡大に繋がると考えられた。

6. COVID-19 に対する周産期医療維持のための病診連携体制—新潟医療圏での振り返り—

新潟市民病院 産婦人科

倉林 工，大桃 俊幸，北上はるか，高橋 佳奈，
菖野悠里子，杉野健太郎，上村 直美，森川 香子，
常木郁之輔，田村 正毅，柳瀬 徹

県内の周産期医療では、Covid-19 以外にも、『大切な母体や新しい命』を守らなければならない。そのような状況下で、Covid-19 への対応は後方視的に以下の 3 期に分かれる。

●第1期（2021/1-2022/3）：保健所から要請のあった Covid-19 妊婦の受け入れはまず当院が対応した。大学、済生会新潟病院以外のかかりつけ医は、当院に「連絡票」を FAX し、異常時は当院外来にて対応。かかりつけ医は妊婦に連日電話連絡して健康状態のチェックを行なった。

●第2期（2022/3-2022/8）：2022 年 3 月中旬から自宅療養妊婦が急増したため、新潟市産婦人科医会の協力にて、産科的異常であれば可能な限りまずかかりつ

け医が診察する体制に変更。2022 年 1 月～2023 年 2 月まで当院での COVID-19 妊婦の分娩・産褥対応症例 18 例で、当院での分娩 14 例（帝王切開 9 例、経腔分娩（2022 年 6 月から開始）4 例、16 週死産 1 例）、産褥搬送 4 例であった。

●第3期（2022/9 以降）：新潟県の支援もあり、原則かかりつけ医での分娩へ移行。

Covid-19 が我々に遺したものとして、(1) PPE（個人用防護具：personal protective equipment）使用の徹底、(2) 立ち会い分娩、授乳、面会などの「人間同士の繋がり」の断裂、(3) 相手への respect や柔軟性による「病診連携体制維持」などが挙げられる。

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)ただし、会員以外のもので、編集委員会で承認されたものはこの限りではない。

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け付けない。

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. 投稿料、掲載料は原則として無料とする。本会の非会員に対しては、掲載された本誌の郵送を希望する場合は実費負担とする。
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

世の中にはいろいろな愛称が存在します。特有の愛称は、認知度を高め、世間に存在価値・存在意義を広く知らしめることができます。新潟産科婦人科学会誌は新潟地方部会会誌時代より“Niigata Green Journal（新潟グリーンジャーナル）”として親しまれてきました。

「みどり」という言葉は平安時代末期から鎌倉時代初期に登場し、新鮮さを意味する瑞々しさを表す意味が転じて、新芽の色を示すようになったと伝えられています。「緑」には、緊張を和らげ気持ちを穏やかにし、心をリラックスさせる効果があります。また「緑」の色言葉には安全・健康・平和・希望の意味があります。

近年、フレッシュな専攻医の先生方を中心に日々の多忙な産婦人科診療の成果を本誌に発表いただく機会が増加しています。目まぐるしい毎日のブレイクタイムに、穏やかな気持ちで本誌を手に取り、各先生方の様々な経験を共有していただければ幸いです。

本あとがきを通じ、世の中の平和と皆様の健康を祈念するとともに、“新潟グリーンジャーナル”が安全な産婦人科医療の発展に向けた希望の道標となり、新潟の多くの新芽が世界に羽ばたく大樹となることを願っております。

（石黒竜也 記）

令和6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）