

ISSN 2185-1409

香川産科婦人科雑誌

Official Journal of the Kagawa Society
of Obstetrics and Gynecology

KJOG

Kagawa Journal
of
Obstetrics and Gynecology

September 2011
volume 13, number 1

目 次

総 説

診断能力向上を目指した経膈超音波の使い方 香川県立保健医療大学保健医療学部看護学科	秦 幸吉	1
STIC を用いた出生前診断について 島根大学医学部産科婦人科	青木 昭和	11
不育症の診断と治療のポイントとコツ 岡山大学病院産科婦人科	鎌田 泰彦	19
不妊症の診断と治療のポイントとコツ 厚仁病院産婦人科	松山 毅彦	27

症例報告

妊娠中の卵巣腫瘍に対して、皮下鋼線吊り上げ法による 単孔式腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術 (Tanko) を施行した一例 高松市民病院産婦人科	大野 義雄, 他	33
腹腔鏡下手術中の迅速組織診にて診断できず, 再腹腔鏡下手術を施行した卵巣境界悪性腫瘍の一例 高松市民病院産婦人科	大野 義雄, 他	39
卵巣成熟嚢胞性奇形腫に関連した自己免疫性辺縁系脳炎と考えられた一例 高松市民病院産婦人科	山下 瑞穂, 他	43
処女膜閉鎖症の1例 三豊総合病院産婦人科	林 千晶, 他	49
卵巣移行上皮癌の一例 屋島総合病院産婦人科	河西 邦浩, 他	51
文献紹介	秦 利之	57

香川産科婦人科雑誌投稿規定

1. 本誌に投稿するものは原則として本会の会員とする。
2. 本誌に掲載された論文の著作権は本会に帰属する。
3. 総説, 原著, 症例報告の3種類とする。
4. 用語は原則として和文とするが, 英文の投稿も受け付ける。
5. 用紙の大きさはA4版に揃え, 活字は12ポイント, 字数は1ページあたり1行約30字で約25行, 天地左右に3cm程度ずつ余白をつくり, 印字する。
6. 論文の記述は, 表題, 所属, 著者名, 索引語(キーワード)(5語以内), 以上を日本語と英語で併記し, 概要(800字以内), 緒言, 対象および方法, 結果, 考察とする。
7. 投稿論文は他紙に未発表のもので, それ自身で完結していなければならない。採否は編集委員会で決定する。
8. 論文の長さは印刷で10ページ以内とする。
9. 文献は引用箇所の右肩に引用順に番号を打って記載する。文献は著者名全員と論文の表題を入れ次のように記載する。雑誌名については, 和文雑誌は公式の略称, 英文雑誌はIndex Medicusに従って略したものをを用いる。
例) 1. 中山健太郎, 青木昭和, 真鍋 敦, 秦 幸吉, 秦 利之, 宮崎康二. OEIS (omphalocele, extrophy of the cloaca, imperforata anus, spinal deformity) complex baby の出生前超音波所見. 日本産科婦人科学会雑誌 1998 ; 50 : 167-170.
2. 秦 利之, 青木昭和. 異常妊娠. 筋・骨格系疾患. (佐藤 章編)新女性医学大系 23. 中山書店, 1998 ; 412-417.
3. Kuno A, Akiyama M, Yanagihara T, Hata T. Comparison of fetal growth in singleton, twin, and triplet pregnancies. Hum Reprod 1999 ; 14 : 1352-1360.
4. Hata T. Intrauterine ultrasonography in monitoring early embryonic development ; in Weiner S, Kurjak A(eds) : Interventional Ultrasound, London, Parthenon Publishing, 1999 : 71-79.
10. 写真は白黒とし, カラー写真は使用しない。
11. 印刷の初校は著者が行う。
12. 別刷りについては送料を含め全額著者負担とする。
13. 投稿に際しては, 原稿とともに本文, 文献, 図表の説明をMicrosoft Wordあるいはテキストファイル形式で納めたfloppy diskまたはCD-Rを提出する。いずれもラベルには, 筆頭著者名, ファイル名, フォーマット形式を明記する。
14. 投稿する場合の宛先は下記宛とする。

〒761-0793 木田郡三木町大字池戸1750-1

香川大学医学部周産期学婦人科学教室内

香川産科婦人科学会 事務局

TEL (087) 891-2174 FAX (087) 891-2175

E-Mail : jsog@med.kagawa-u.ac.jp

香川産科婦人科学会 平成 23 年度役員

香川産科婦人科学会

会 長	秦 利之
副 会 長	樋口和彦
理 事	総務担当 米澤 優, 塩田敦子
	会計担当 橋本 公, 金西賢治
	学術担当 大野義雄, 石原 剛
	西田莊哉, 野々垣多加史
	編集担当 田中宏和, 沼本篤男, 秦 幸吉
監 事	川田昭徳, 藤田卓男

日産婦学会代議員 秦 利之, 樋口和彦, 塩田敦子
日産婦学会名誉会員 神保利春, 半藤 保
日産婦学会功労会員 猪原照夫, 林 要, 原 量宏, 高田 茂

中国四国産科婦人科学会

理 事	秦 利之
評 議 員	塩田敦子, 樋口和彦, 田中宏和
名誉会員	猪原照夫, 神保利春, 高田 茂
	原 量宏, 林 要, 半藤 保

四国産科婦人科学会

理 事	秦 利之
評 議 員	大野義雄, 樋口和彦, 塩田敦子, 米澤 優

(委員会)

専門医制度香川地方委員会

委 員 長	秦 利之
副委員長	樋口和彦
委 員	大野義雄, 田中宏和, 米澤 優, 塩田敦子

編集委員会

委 員 長	秦 利之
委 員	田中宏和, 沼本篤男, 秦 幸吉

選挙管理委員会

委 員 長	秦 幸吉
委 員	金西賢治, 河西邦浩, 露木佳子, 山下瑞穂

— 総説 —

診断能力向上を目指した経腔超音波の使い方

秦 幸吉

香川県立保健医療大学保健医療学部看護学科

Use of transvaginal ultrasonography to improve diagnostic potential

Kohkichi Hata

Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Kagawa Prefectural University of Health Sciences

索引語: 経腔超音波, 使用法, 診断能力向上

Key words: transvaginal ultrasonography, use, improvement of diagnostic potential

はじめに

従来, 産婦人科領域における超音波診断は経腹走査法によって行われていた。経腹走査法では, ①腹壁から深部の臓器を観察するため低い周波数しか使用できないので解像力が悪い。②腹壁の脂肪や腸管ガスの影響による超音波の減衰が大きく, 膀胱充満法が必要である。③腹壁から遠い部位になると鮮明な画像が得られないなどの不利な点があった。そのため, 正常な子宮・卵巣の描出, 子宮・卵巣に生じる病変の詳細な描出・把握は比較的困難であった。

1980年代の後半から導入されるようになった経腔走査法では, 経腔プローベを膣円蓋部に挿入して, 高い周波数(5MHz以上)を用いて観察を行う。そのため, ①膣円蓋部に近い子宮・卵巣を分解能の高い, 鮮明な画像で描出できる。②腸管の障害を受けないので膀胱充満法が不要。③ダグラス窩などの骨盤腔内深部の画像が容易に得られるなどの利点がある。さらに, 経腔走査法では時に内診より詳細な情報を得ることができる。したがって, 問診, 視診, 触診, 内診を行う過程で, 経腔走査

法を効率よく利用することはとても重要である。

本稿では, 経腔超音波法による正常子宮・卵巣の描出法, 子宮・卵巣に起こる生理学的変化, 臨床上しばしば遭遇する疾患の診断ポイントなどについて分かりやすく解説する。

1. 子宮

1. 経腔超音波法による子宮の描出法

検査前に必ず患者に排尿をさせておく。そうすることで, 対象臓器がプローベ先端に近づき, 鮮明な画像を得ることができる。経腔プローベを挿入後, まず正中縦断面で観察する。つまり, 経腔探触子を子宮頸部または膣円蓋部に密着させて, 頸管内膜から子宮内膜が連続して全長に渡って描出できるように走査の方向を調節して, 子宮全体を描出する(図1)。正中縦断面では画面の左が被検者の背側, 画面の右が被検者の腹側となるように設定する。経腔探触子は子宮が前屈している場合には前膣円蓋に(図1a), 後屈している場合には後膣円蓋に挿入される(図1b)。月経周期を有する女性では, 子宮内

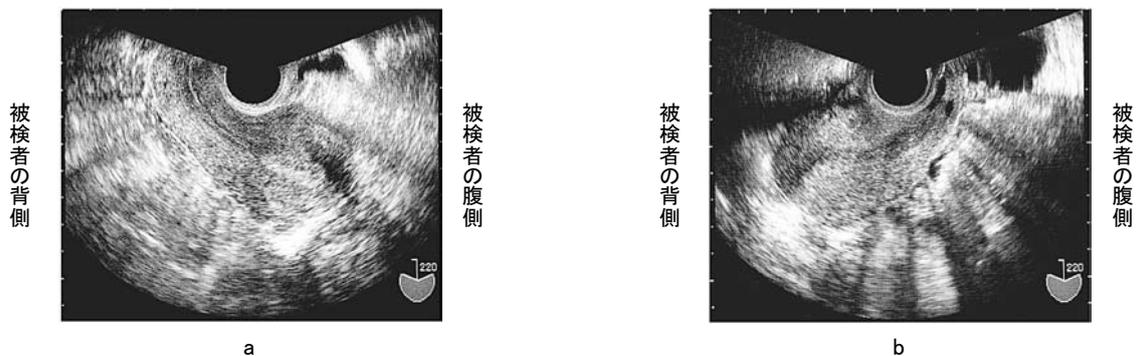


図1 (a) 正常子宮(前屈)。経腔探触子は前膣円蓋に挿入されている。
(b) 正常子宮(後屈)。経腔探触子は後膣円蓋に挿入されている。

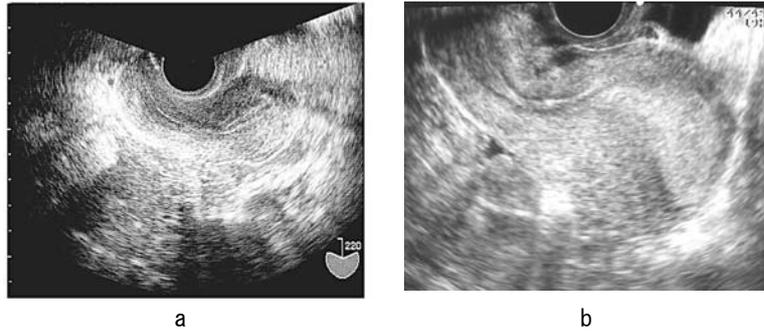


図2 (a) 木の葉状陰影を呈する排卵前の子宮内膜像。(b) 排卵後の厚く hyperechoic な子宮内膜像。

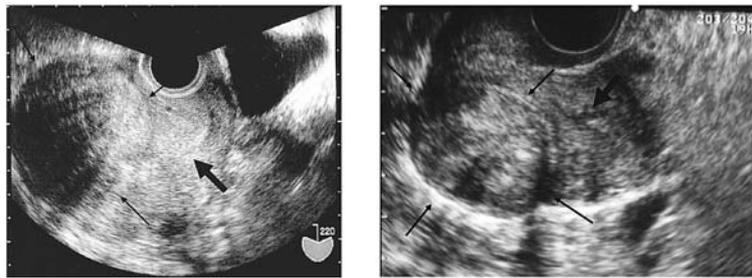


図3 正常筋層と異なったエコー輝度を呈する子宮筋腫(細い矢印)。正常筋層との境界は明瞭である(太い矢印:子宮内膜)。



図4 子宮筋層のびまん性肥厚と筋層内に小嚢胞状陰影を呈する子宮腺筋症。正常筋層との境界は不明瞭である。

膜は排卵前になると図2aに示すような木の葉状陰影を呈し、排卵後には子宮内膜は厚く hyperechoic となる(図2b)。排卵が正しく起っていない場合にはこのような増殖期から分泌期への生理学的超音波像の変化を呈さないことがある。正中縦断面を描出した後、経膈探触子の向きを移動しながら、子宮筋層全体を走査して内膜、筋層内、ダグラス窩の状態を観察して、病変の有無をチェックする。

矢状断面から経膈プローベを時計方向に90°回転させ前額断面を描出する。経膈プローベの回転方向を常に時計方向に決めておけば、前額断面において常に画面の左が被検者の右、画面の右が被検者の左となり、オリエンテーションが付きやすくなる。前額断面では子宮の横断面を観察することができ、経膈プローベを上下に動かせば、子宮横断面での子宮頸部から底部に至るまでの観察ができる。

2. 子宮筋腫と子宮腺筋症

超音波診断装置の解像力が乏しい時代、特に経膈超音波法の導入以前には、子宮筋腫と子宮腺筋症を鑑別するのは困難で、heterogeneous なエコー輝度を呈す子宮の輪郭不整な腫大、膀胱充滿法で子宮壁の膀胱腔内への突出などの間接的な所見が両者に共通した診断ポイントであった。しかしながら、経膈超音波法の導入により、両者の鑑別が可能となってきた。子宮筋腫の場合には、正常の子宮筋層のエコー輝度とは異なる腫瘍像として筋腫核が容易に描出できる(図3)。子宮腺筋症は子宮内膜組織の子宮筋層への侵入および周囲筋層の反応性増殖がその病態である。そのため、子宮腺筋症の特徴的な超音波所見は、子宮筋層のびまん性肥厚と筋層内の小嚢胞状陰影であり、正常筋層との境界は不明瞭である(図4)。

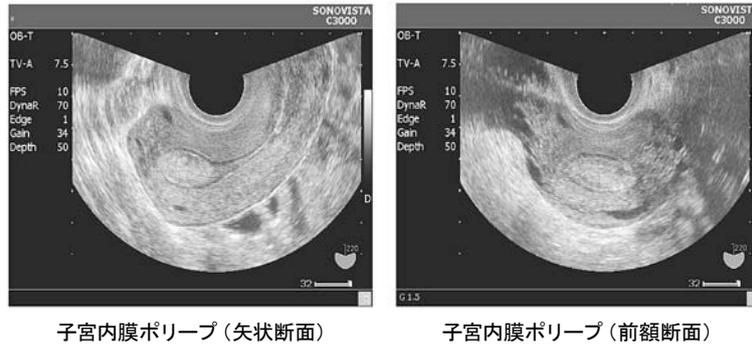


図5 子宮内膜ポリープ (持田シーメンスメディカルシステム株式会社より提供)。

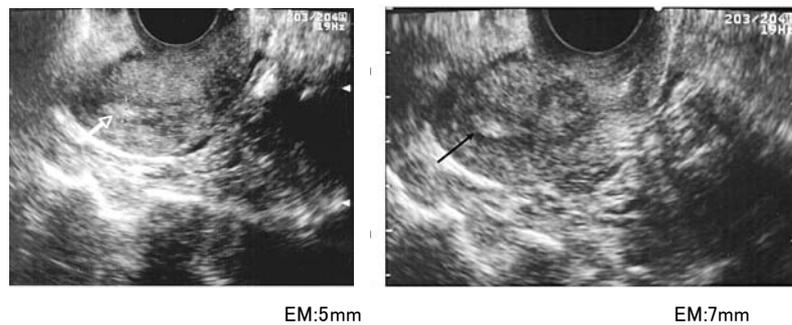


図6 閉経後不整性器出血のため来院した症例 (矢印; 肥厚した子宮内膜像, EM; 子宮内膜幅)。

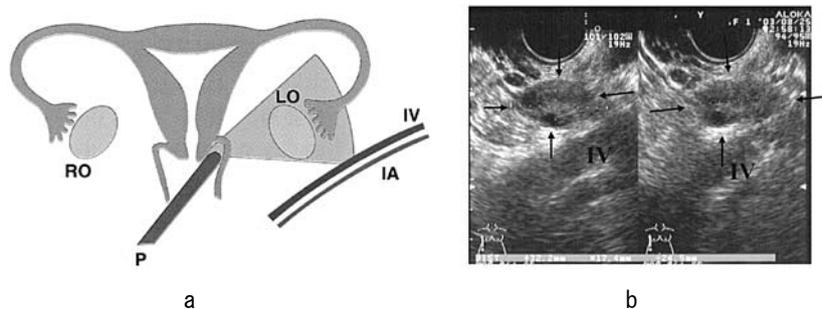


図7 (a) 正常卵巢描出のためのシエーマ (LO: 左卵巢, RO: 右卵巢, IV: 腸骨静脈, IA: 腸骨動脈, P: 経膈探触子)。 (b) 腸骨血管 (IV) 上に描出されている正常卵巢 (矢印)。

3. 子宮内膜ポリープ

子宮内膜ポリープの特徴は子宮内膜像とは異なる楕円形腫瘤像である (図5)。ときに粘膜下筋腫との鑑別が困難な場合もある。

4. 子宮体癌

経膈超音波法が子宮体癌の診断で有効となるのは閉経後不正出血を認めた場合である。その際、子宮内膜幅が5mm以上の症例では積極的に子宮内膜の組織診を行う必要がある^{1,2)}。図6に示す症例はとも閉経後不正出血を主訴に来院した患者であり、子宮内膜幅はそれぞれ、5mm, 7mmであった。子宮内膜組織診を行った結果、

ともに endometrioid adenocarcinoma G1 であることが判明した。

II. 卵巢

1. 経膈超音波法による卵巢の描出法

図7aのシエーマに示すように経膈探触子を膈円蓋部に接して、走査の方向を徐々に調節してゆき腸骨血管の走行を明らかにすれば、卵巢は容易に腸骨血管上に同定できる (図7b)。普通、卵巢を描出した際には、図7bのように腸骨血管の走行に平行な断面とそれに垂直な断

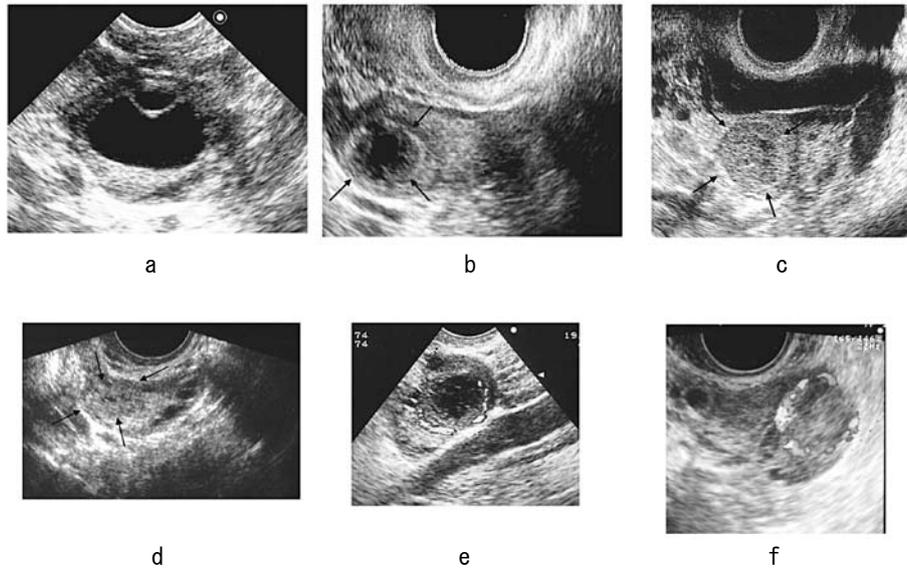


図8 正常卵巣に認められる超音波像の生理学的変化。(a) 卵胞丘形成(矢印), (b) hypoechoic な黄体像(矢印), (c) isoechoic な黄体像(矢印), (d) hyperechoic な黄体像(矢印), (e, f) 黄体の周りを取り囲むリング状の血流がカラー表示されている。

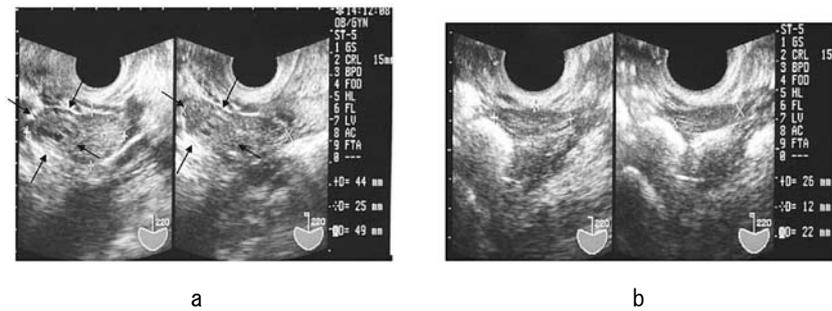


図9 (a) 黄体を有する卵巣 (ovarian volume; 28.2cm³), (b) 反対側の卵巣 (ovarian volume; 3.6cm³)。

面の2つの断面で描出し、3方向、すなわち前後径(A)、横径(B)、縦径(C)の長さを計測し、 $0.523(\pi/6) \times A \times B \times C$ の公式に従って卵巣体積(ovarian volume; OV)を算出する。OVの値だけでは良悪性診断には有効ではないが、OVの経時的変化率がときに良悪性診断、とくに卵巣癌の早期診断に重要な手がかりとなることがある³⁾。ときに腸管像が卵巣描出の妨げとなる場合や卵巣像とまぎらわしい場合があるが、そのようなときは、探触子を持たない側の手(普通左手)で腸管を圧迫して移動させれば卵巣は描出できるようになる。特にこの方法は子宮摘出後の患者、閉経後の患者において有効である。また、若い健常婦人では妊娠を疑って初めて産婦人科外来を受診することがある。妊娠初期は子宮の大きさは正常子宮とほぼ同じであるため、卵巣の描出は容易である。したがって、この時期に経膈走査法により子宮内の胎嚢・胎児心拍動確認とともに、卵巣病変の存在

の有無を確認しておくことが大切である。

2. 卵巣の生理学的超音波像の変化

月経周期を有する女性では月経周期に伴って、卵巣の超音波像が変化するので、その生理学的変化をしっかりと理解しておく必要がある。排卵前になると anechoic な卵胞が卵巣内に明瞭に描出され、排卵直前になると卵胞丘(cumulus)が観察できる(図8a)。排卵後は排卵により卵胞液が腹腔内に排出されるため、卵胞に相当した anechoic な像は消失する。そして、卵胞液が存在した部位に排卵に伴って断裂した血管から出血した血液が貯留し、時間経過とともに凝血が始まるため卵巣内に卵巣実質と比較して hypoechoic ~ hyperechoic な黄体像が認められるようになる(図8b, c, d)。カラードブラ法を用いれば、黄体の周りを取り囲むリング状の血流を記録することができる(図8e, f)。排卵を行う卵巣(active ovary)とそうでない卵巣(inactive ovary)では図9に示

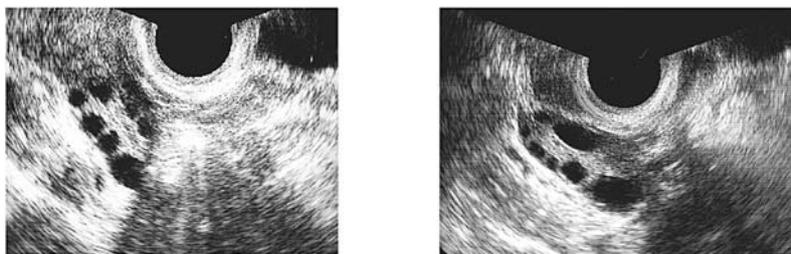


図10 多嚢胞性卵巣像。

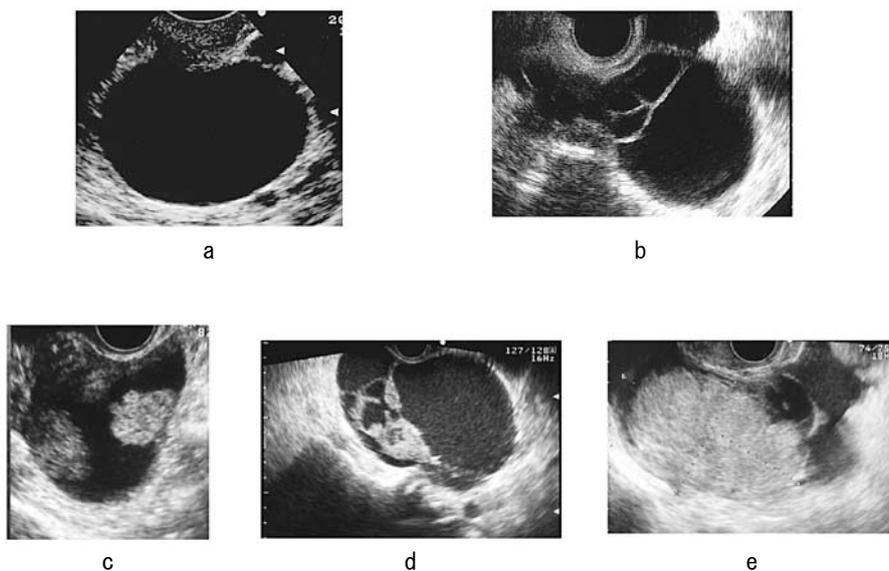


図11 卵巣腫瘍のB-mode パターン分類 (文献4より一部改編して引用)。

すように大きさ (OV 値) に違いが認められる。また、超音波上 necklace sign を示す多嚢胞性卵巣像は正常月経周期を有する婦人でもときに認められる (図10)。

3. 卵巣腫瘍の超音波診断

経腔走査法の導入により、卵巣腫瘍内構造が詳細に観察・評価されるようになった。経腔走査法による超音波断層法では、①腫瘍が単房性か多房性か、②腫瘍壁内に不整な部分あるいは乳頭状突出部分は存在するか否か、③隔壁に不整な部分あるいは充実性部分が存在するか否か、④充実性部分の閉める割合はどれくらいか、⑤腫瘍の輪郭が明瞭か不明瞭かなどを詳細に観察することが大切である。『腫瘍が単房性または多房性で、腫瘍壁内に不整な部分・高さが3mmを超える乳頭状突出部分がなく、隔壁に不整な部分・充実性部分が認められず、腫瘍の輪郭が明瞭であること』を良性とし、それ以外の腫瘍を悪性とする診断基準で診断した場合、つまり、卵巣腫瘍の超音波断層図所見を図11に示すように5つのタイプに分類⁴⁾し、a, bのタイプは良性、c, d, eのタイプは悪性と判断する。この診断基準で良悪性診断を

行った場合には sensitivity;83-88%, specificity;91-96%であったと報告されている^{5,6)}。したがって、c, d, eのタイプは悪性を疑う所見ではあるが、良性腫瘍の場合でもあり得る所見であり、偽陽性例の存在を考慮に入れておく必要がある。つまり、これが超音波断層法による客観的診断の限界である。

そこで、良悪性診断法の診断精度を向上させるために、scoring^{7,8)}、カラーおよびパルスドプラ法⁹⁻¹¹⁾、臨床所見およびドプラ所見など様々な因子を客観的・総合的に評価した多変量解析^{12,13)}などが試みられた。さらに3次元パワードプラ法を用いて腫瘍の血管構造を主観的に評価したり¹⁴⁻¹⁶⁾、vascularization index (VI), flow index (FI), vascularization flow index (VFI)といったvascularity indexを算出して、腫瘍の血流動態を定量的に解析する検討も行われている^{17,18)}。しかしながら、どの診断法でも sensitivity, specificity にかかなりのばらつきがあり、確立した診断法として臨床応用するには無理がある。表1に超音波ドプラ法が卵巣腫瘍診断に役立つと思われる項目について示す^{19,20)}。これらの項目は临床上、

表1 ドブラ法が卵巣腫瘍診断に役立つと思われる項目

- 1) 排卵前後では卵巣内に豊富な血流が検出される。
- 2) 黄体・出血性黄体嚢胞が完成した時期にはその周りに ring 状に血流がカラー表示される。
- 3) 子宮内膜症性嚢胞では壁の一部に low pulsatile で血流速度の低い血流がしばしば捉えられる。
- 4) 充実性奇形腫では腫瘍内に血流が検出されることはほとんどないが、その他の良性腫瘍では中隔・壁に低度の血流の perfusion が認められる。
- 5) 悪性腫瘍では中隔・壁に広範囲に血流速度の高い不整な血流が検出される。
- 6) 骨盤内炎症性腫瘍の急性期では中隔・壁に広範囲に血流速度の高い血流が豊富に検出される。

(文献 19,20 より一部改編して引用)

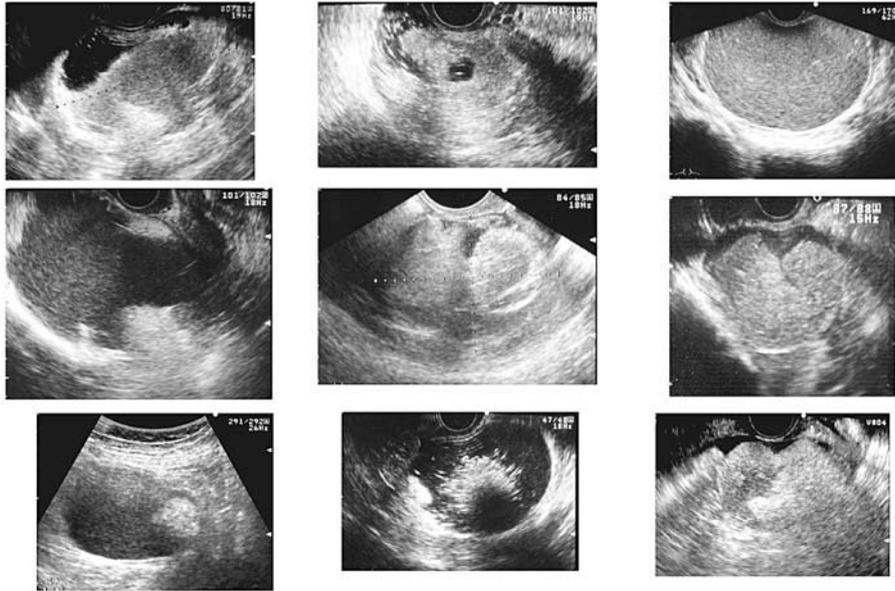


図 12a 様々な特異的超音波像を呈す皮様嚢胞腫。

検者が主観的に卵巣腫瘍を診断する際には大いに役立つが、容易に診断基準として客観的に利用するにはかなり困難であると考えられる。最近の報告では外科的切除が必要とされる付属器腫瘍は熟練した検者が経膈超音波断層法、ドブラ法をもとに主観的診断を行った場合に93%の症例で診断可能であると報告されている²¹⁾。したがって、患者背景、臨床症状、生化学的所見などをしっかりと把握して、超音波断層図所見、カラーおよびパルスドブラ法所見などに基づく認識能力を個々の検者が養う必要があると思われる。

以下に臨床上一しばしば遭遇する卵巣疾患で、超音波断層図上で特異的な像を呈す症例について解説する。

1) 皮様嚢胞腫

皮様嚢胞腫は内容物が脂肪成分でときに毛髪、歯、骨、軟骨などを含むことがあり、dermoid cone, acoustic shadow, 腸管像などの様々な特異的超音波像を呈す(図12a)。皮様嚢胞腫は従来の scoring による評価ではその超音波断層像の特徴から score が高値を示す傾向にあり、false positive (偽陽性) となることがしばしばである。

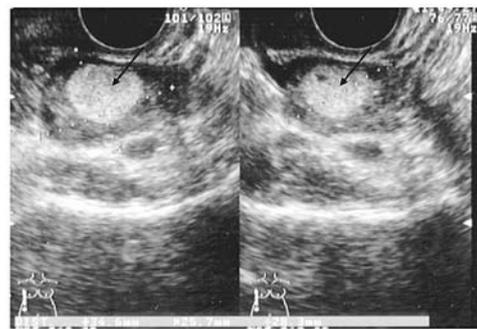


図 12b 正常卵巣内に認められる皮様嚢胞(矢印)。

しかし、その特異的超音波像から診断は容易である。ときには、正常卵巣内に皮様嚢胞成分が認められることがある(図12b)。

2) 子宮内膜症性嚢胞

子宮内膜症は子宮以外の場所に、子宮内膜細胞が異所性に増殖する疾患である。卵巣に子宮内膜症が発生した際には、異所性子宮内膜細胞が内分泌的影響によ

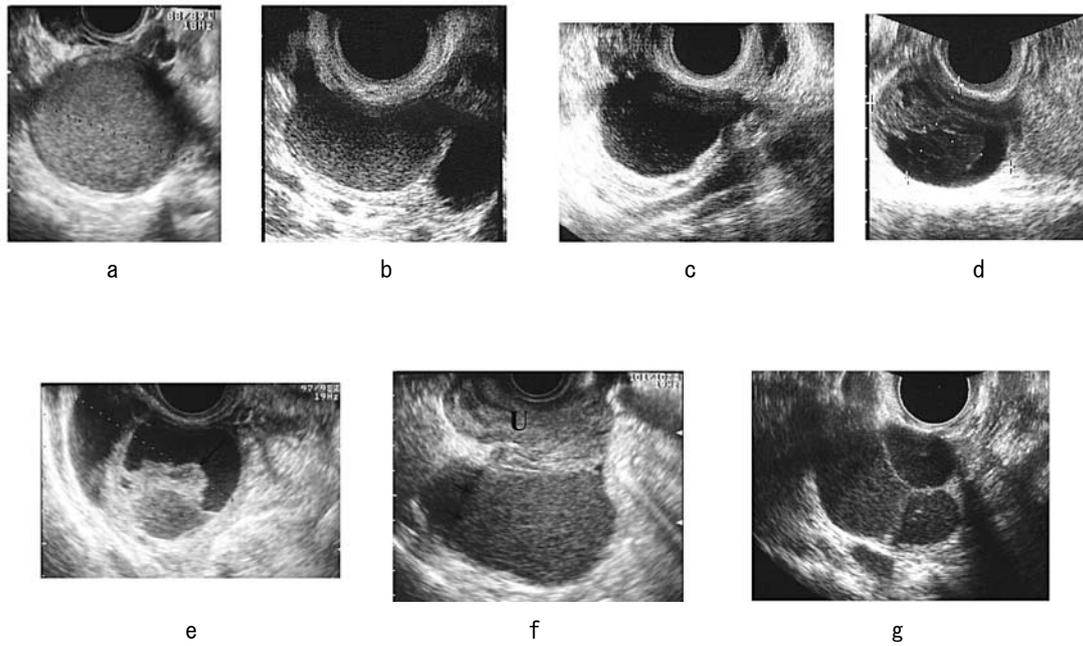


図 13 子宮内膜症性嚢胞。(a,b) 細顆粒状陰影 (fine granular echo) を呈している。(c,d) 子宮内膜症性嚢胞形成時期が a,b の症例に比べて時間的にやや古いと思われる症例。(e) 凝血塊 (矢印) を形成している。(f) 子宮 (U) と癒着し、細胞成分と血清成分が分離して鏡面形成 (矢印) を呈している。(g) 中隔を有している。

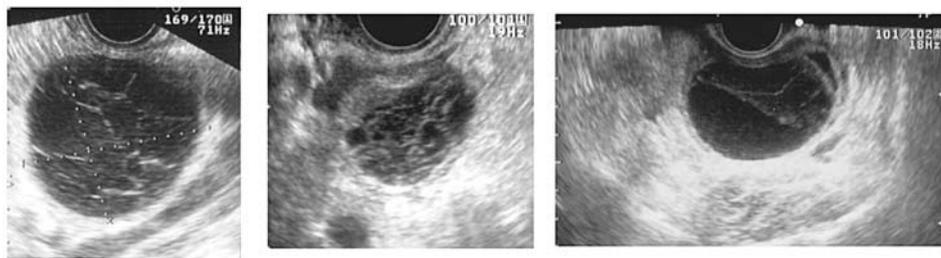


図 14 蜘蛛の巣状陰影を呈する出血性黄体嚢胞。

り月経周期毎に卵巣内に出血して嚢胞を形成する。つまりこれが子宮内膜症性嚢胞 (チョコレート嚢胞) である。したがって、子宮内膜症性嚢胞の内容液は古くなって粘稠性を増した血液と剥奪し変性した子宮内膜組織片とから成り立っている。子宮内膜症性嚢胞はその成因をしっかり理解していれば、超音波断層法による診断は比較的容易である。典型的な子宮内膜症性嚢胞の超音波像は血液貯留を反映する細顆粒状陰影 (fine granular echo) を呈す (図 13a,b)。そして、子宮内膜症性嚢胞形成から時間が経過した症例では、図 13c,d のような超音波層を呈し、さらに内容液が凝血塊を形成した場合には図 13e のような超音波像となる。子宮内膜症性嚢胞と子宮との癒着を反映した像を示すこともある (図 13f)。また、中隔を有する腫瘍として描出されることもある (図 13g)。

3) 出血性黄体嚢胞

排卵に伴って断裂した血管から出血した血液が排卵後に空になった卵胞腔を満たして、初期の黄体である赤色黄体を形成する。出血性黄体嚢胞とは黄体内に貯留した血液が血腫を形成して嚢胞化したもので、排卵後しばらくしてから下腹部痛の原因になることもあり、卵巣腫瘍の茎捻転との鑑別が重要である。出血性黄体嚢胞は図 14 に示すような蜘蛛の巣状の像として描出される。機能性卵巣嚢胞であるため、経過観察していると嚢胞は縮小し、下腹部痛も消失する。

4) 卵巣出血

通常、排卵に伴って起こった出血は自然に止血するが、時に外傷、性交、運動などが誘因となって排卵による出血が止血されず、腹腔内に大量に出血を来す場合があ

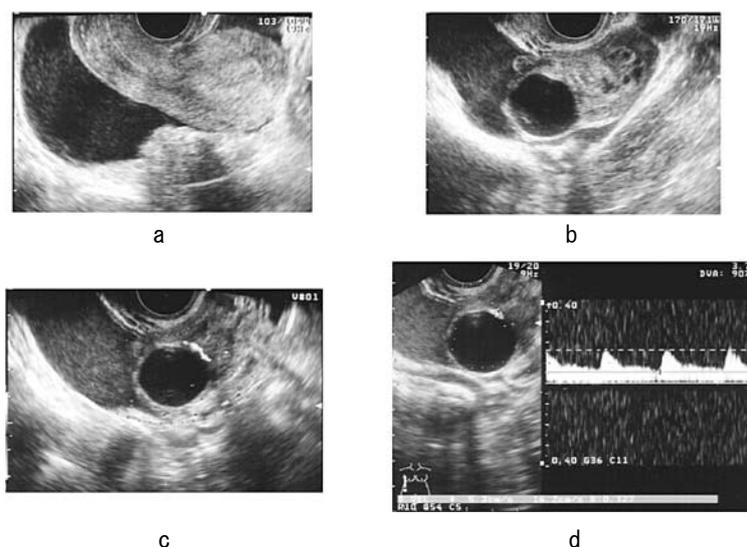


図 15 卵巣出血。(a) ダグラス窩の血液貯留, (b) 片側卵巣に認められた黄体形成, (c) 黄体形成に伴った血流ならびに (d) 血流速度波形。

る。このようなケースでは急激に腹痛を起し、時に悪心・嘔吐を伴い、場合によってはショック状態に陥ることさえあるために子宮外妊娠と誤認される場合もある。このようなケースを卵巣出血と言う。現在では、卵巣出血は超音波検査で診断可能である。図15aのように腹腔内、特にダグラス窩に液体(血液)貯留を認め、片側卵巣に黄体形成が認められる(図15b)。カラーおよびパルスドプラ法では黄体形成に伴った血流(図15c)ならびに血流速度波形(図15d)が記録される。

おわりに

経膈超音波法の導入により産婦人科領域の診断精度が多いに向上した。現在では本法はベッドサイドにおいて不可欠な診断法となってきた。本稿で述べた内容が正しく理解され、日常臨床の場での超音波診断の参考になれば幸いである。

参考文献

- 1) Epstein E, Valentin L. Rebleeding and endometrial growth in women with postmenopausal bleeding and endometrial thickness < 5 mm managed by dilation and curettage or ultrasound follow-up: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 499-504.
- 2) Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A

longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 401-408.

- 3) Bourne T, Campbell S, Reynolds KM, Whitehead MI, Hampson J, Royston P, Crayford TJB, Collins WP. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *Br J Med* 1993; 306: 1025-1029.
- 4) Valentin L, Sladkevicius P, Marsal K. Limited contribution of Doppler velocimetry to the differential diagnosis of extrauterine pelvic tumors. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 425-433.
- 5) Valentin L. Prospective cross-validation of Doppler ultrasound examination and gray-scale ultrasound imaging for discrimination of benign and malignant pelvic masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 273-283.
- 6) Valentin L, Hagen B, Tingulstad S, Eik-Nes S. Comparison of pattern recognition and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses. A prospective cross-validation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 357-365.
- 7) DePriest PD, Shenson D, Fried A, Hunter JE, Andrews SJ, Gallion HH, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol*

- Oncol 1993; 51: 7-11.
- 8) Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Federman A, Abramovich G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 81-85.
 - 9) Kurjak A, Zalud I, Alfirevic Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 295-297.
 - 10) Hata K, Hata T, Kitao M. Intratumoral peak systolic velocity as a new possible predictor for detection of adnexal malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1496-1500.
 - 11) Tailor A, Jurkovic D, Bourne TH, Natucci M, Collins WP, Campbell S. A comparison of intratumoral indices of blood flow velocity and impedance for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22: 837-843.
 - 12) Tailor A, Jurkovic D, Bourne TH, Collins WP, Campbell S. Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 41-47.
 - 13) Timmerman D, Bourne TH, Tailor A, Collins WP, Verrelst V, Vandenberghe K, Vergote I. A comparison of methods for preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses: the development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 57-65.
 - 14) Cohen LS, Escobar PF, Scharm C, Glimco B, Fishman DA. Three-dimensional ultrasound power Doppler improves the diagnostic accuracy for ovarian cancer prediction. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 40-48.
 - 15) Alcazar JL, Castillo G. Comparison of 2-dimensional and 3-dimensional power-Doppler imaging in complex adnexal masses for the prediction of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 807-812.
 - 16) Dai S-Y, Hata K, Inubashiri E, Kanenishi K, Shiota A, Ohno M, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Ohkawa M, Hata T. Does three-dimensional power Doppler ultrasound improve the diagnostic accuracy for the prediction of adnexal malignancy ? *J Obstet Gynecol Res* 2008; 34: 364-370.
 - 17) Geomini PM, Kluivers KB, Moret E, Bremer GL, Kruitwagen RF, Mol BW. Evaluation of adnexal masses with three-dimensional ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1167-1175.
 - 18) Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Does three-dimensional power Doppler ultrasound help in discrimination between benign and malignant ovarian masses ? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 215-225.
 - 19) Timmerman D. Lack of standardization in gynecological ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 395-358.
 - 20) Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I; International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 500-505.
 - 21) Valentin L, Ameye L, Savelli L, Fruscio R, Leone F, Czekierdowski A, Lissoni A, Fischerova D, Guerriero S, Van Holsbeke C, Van Huffel S, Timmerman D. Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray scale and Doppler ultrasound findings: logistic regression models do not help. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 (in press).

— 総説 —

STIC を用いた出生前診断について

青木 昭和

島根大学医学部産科婦人科

Prenatal diagnosis using STIC

Showa Aoki

Dept.OB/GYN, Shimane University Faculty of Medicine

索引語: STIC, 出生前診断, 超音波検査

Key words: STIC, prenatal diagnosis, ultrasound

STIC までの経緯

生体内の形態的診断において諸器官の画像情報をありのままの3次元(3D)で表示し立体的に把握することは極めて重要である。また機能的診断においても、リアルタイムに動く立体画像(4D)は非常に有用である。従来より3D超音波法の種類として、コンピュータ処理による方法、リアルタイム超音波ビームトレーシングによる方法さらに拡散音響レンズを用いる方法などが開発されてきた。特にコンピュータ処理による方法において、近年、胎児や新生児の心臓を対象とした4Dデータ収集法であるspatiotemporal image correlation(STIC)という手法が開発され、3D・4D超音波法は飛躍的に進歩した。STIC法は1回のスウィープスキャンで得たvolumeデータから心拍数を推定し、1心拍分の動画像を構築し、直交3断面や各種のrendering画像に表示する方法である。さらにダイナミックな胎児心臓の動きをリアルタイムで多断面表示できることも大きな特徴である。得られたvolumeデータはハードディスクに保存することができ、検査終了後の好きな時に取り出し、任意断面での解析や計測も可能である(post-process)。さらに4D power Doppler, 4D HD (high definition) -flow, 4D B-flow, 4D inversion renderingなどの特殊な技術が開発され、胎児心臓の診断はもとより、他臓器の診断でも詳細な描出が可能となり、今後の臨床応用が期待される。

本稿では、STICの基本的画像と、そのvolumeデータを特殊処理することにより開発された各種の表示法について言及し、臨床での使用法からその応用まで、我々の知見を加え、文献も参考にしながら述べてみたい。

I. 対象臓器別のSTIC法

1. 胎児心臓超音波検査

STICの特徴は、胎児心臓の心拍同期を必要とせず、

ダイナミックにその動きを多断面で表示でき、さらに任意断面を合成表示できる点である。取り込まれた胎児心臓データセットは3次元データであり、表示形式は直交3断面(multi-planer view: sectional plane法)で示される。つまり、A断面(通常のBモード断面)、B断面(A断面に直交した断面)、C断面(プローブ表面に平行な断面)である(図1)。これらのデータを、立体表示、カラーブラ表示、平行多断面表示(TUI)、surface rendering、sick slice法、B-flow、inversion renderingなど種々の表示法で表し、形態診断を行う。実際の胎児心臓超音波検査において、どのようにSTICを用いていくかの方法論についてはすでにいくつか報告されており¹⁾、実用段階に入ったと思われる。特に、一般産科医がSTICを用いて胎児心臓のスクリーニングを行った場合、専門医による2Dスクリーニングと同等の診断効率を有したとの報告もあり、その有効性が実証された²⁾。今後、実際の臨床現場での利用が大いに期待される。

ただし、たとえSTICを使ったとしても、適切な画像が得られるまでにはある程度の修練が必要であり、また心臓疾患の診断には専門的知識が必須であることは言うまでもない。

a) 心内構造

表面表示法を心臓内腔に当てはめると、あらゆる角度から心内構造を観察することができる。特にその画像は、あたかも手術時に心臓断面からその断面を見るかの如くリアルであり、任意の方向から4Dとして観察できる。これにより形態的観察から機能的観察に至るまで行えるようになった。実際の主な対象部位としては、房室弁、中隔の欠損口、心室流出部などが挙げられ、明瞭な立体構造として把握できる。図2には短軸断面における房室弁及び半月弁の位置関係をカラーで示す。房室弁(僧帽弁と三尖弁)はほぼ左右に、半月弁(大動脈弁と肺動脈弁)はほぼ前後に並んでいるのが分かる。また図3に

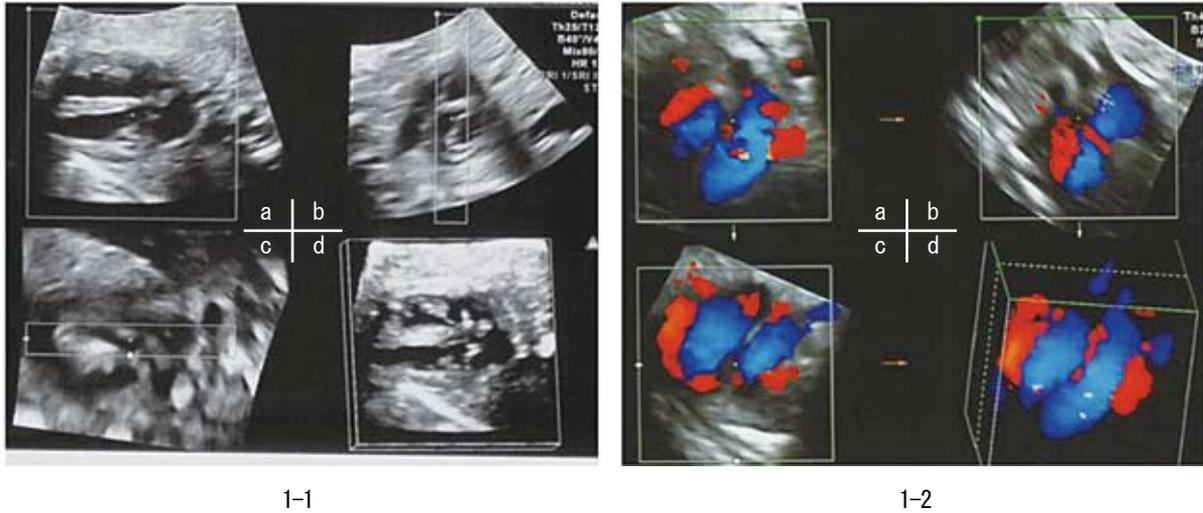


図 1

1-1 正常胎児心臓における STIC の gray scale による直交 3 断面 (multi-plane view : sectional plane 法) 表示およびその立体表示。

1-2 同じく STIC のカラードプラ法による直交 3 断面 (multi-plane view : sectional plane 法) 表示およびその立体表示。(青 : 房室間血流)

a; A 断面 (通常の B モード断面), b; B 断面 (A 断面に直交した断面), c; C 断面 (プローブ表面に平行な断面), d; 立体表示

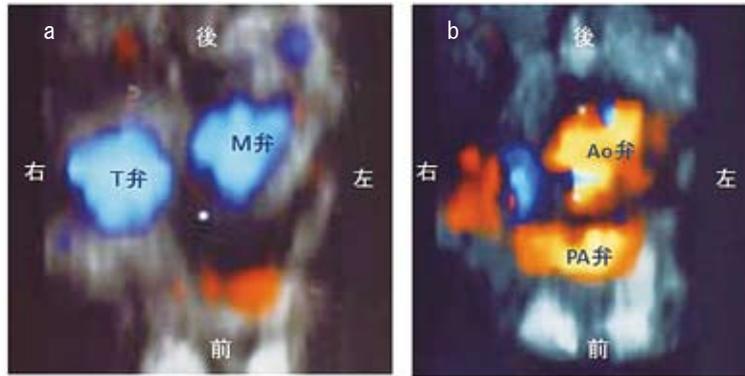


図 2

正常胎児心臓の短軸断面における房室弁 (a) 及び半月弁 (b) の位置関係。房室弁(僧帽弁と三尖弁)はほぼ左右に、半月弁(大動脈弁と肺動脈弁)はほぼ前後に並んでいるのが分かる。

は正常な心臓における開放状態の房室弁を心底部側から見た 3D 画像を示す。さらに、図 4, 5 には左心低形成症候群および多脾症候群に伴う純型肺動脈閉鎖症における特徴的な房室弁の 3D 画像を示す。いずれも通常の B モードでは描出困難な画像である。

b) 大血管

先天性心疾患においては大動脈、肺動脈・動脈管の走行異常や拡張・狭窄を合併することが多く、さらに静脈還流異常を伴う場合もあり、その全体像の把握は決し

て容易ではない。STIC を用いた場合、これら大血管系の異常でも立体的把握が可能となり、病態の把握や理解が容易となる。実際には大血管の場合、STIC に inversion rendering や B-flow を組み合わせた方が画像として描出しやすい場合が多い。inversion rendering は、エコー輝度の低い部分を白黒反転させて選択的に表示させる方法であり、B-flow では、より微細な血流を認識できる。図 6 に正常胎児の右房に還流する上下大静脈と心臓から出る大動脈を示す。図 7 は左室から起始する大動脈アーチを示す。アーチから出る 3 本の主要動脈が明瞭に描出さ

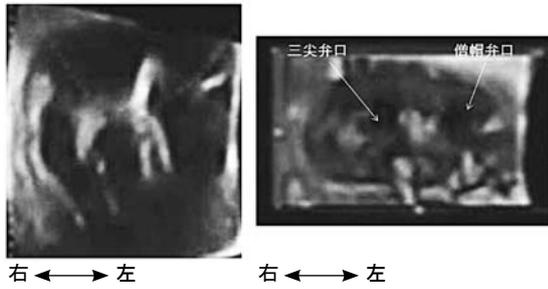


図 3

正常胎児心臓における開放状態の房室弁を心底部側から見た 3D 画像。

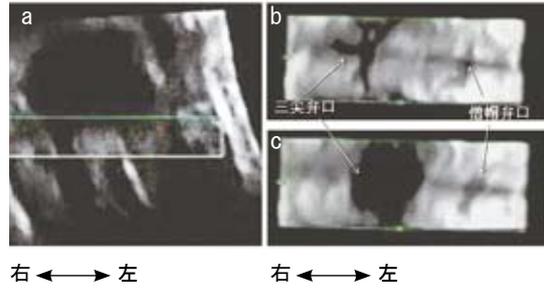


図 4

胎児の左心低形成症候群における房室弁画像。a；四腔断面，b；収縮期の心底部側から見た房室弁 3D 画像。c；拡張期の心底部側から見た房室弁 3D 画像。僧帽弁が極度に狭小化しているのが分かる。



図 5

胎児の多脾症候群に伴う純型肺動脈閉鎖症における房室弁 3D 画像。2 尖の弁を認め、僧帽弁であることが分かる。右室は著しい低形成を認める。

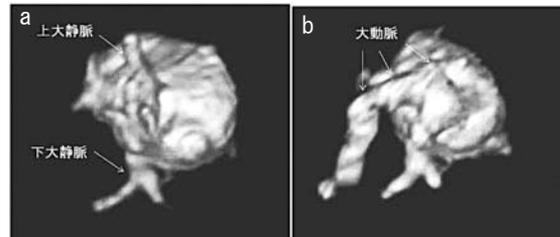


図 6

胎児心臓の STIC B-flow 3D 画像。a：右後方から見ると、右房に還流する上下大静脈が明瞭に描出されている。b：左上後方から見ると、心臓から出る大動脈アーチがはっきりと描出されている。

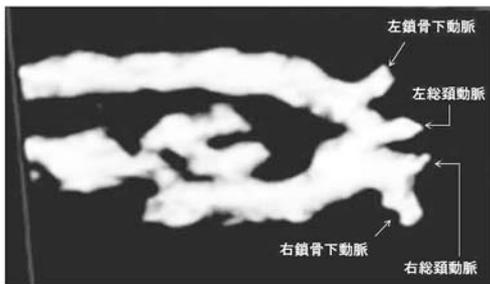


図 7

左室から起始する大動脈アーチの inversion 3D 画像。アーチから出る 3 本の主要血管が明瞭に描出されている。



図 8

STIC B-flow の 3D 画像で見た胎児循環輪。臍帯から流入した血液が臍静脈、静脈管、下大静脈を介して心臓に達し、さらに心臓から大動脈、総・内腸骨動脈を通り臍帯動脈に戻っていく一連の循環輪が容易に理解できる。

れている。図 8 は臍帯から流入した血液が臍静脈、静脈管、下大静脈を介して心臓に達し、さらに心臓から大動脈、総・内腸骨動脈を通り臍帯動脈に戻っていく一連の循環輪を STIC B-flow を用いて立体的に描出したものである。これは胎児特有の循環経路であり STIC を用いると理解が容易となる。

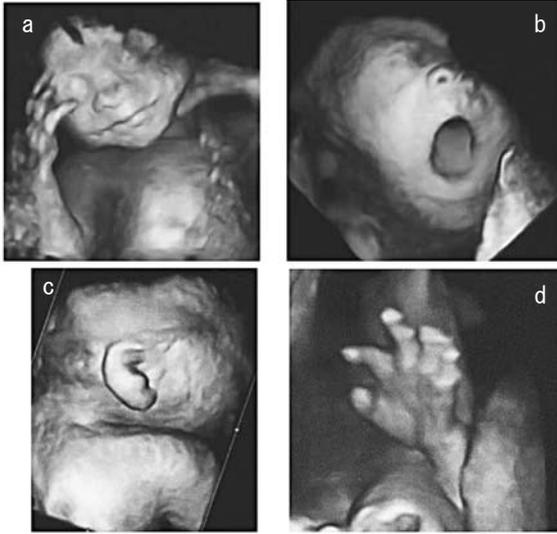


図 9

surface rendering を用いた正常胎児画像。顔 (a), 耳 (c), 手 (d) がはっきり描出されている。

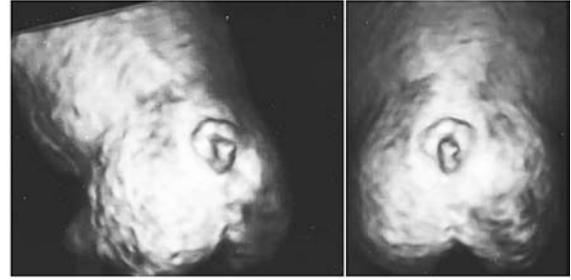


図 10

surface rendering による脊髄髄膜瘤像。胎児の腰部に明らかな破裂部分を認める。

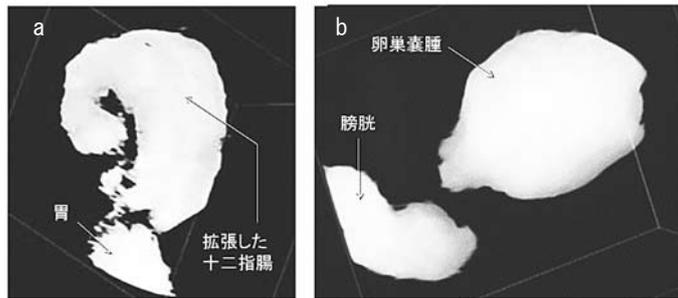


図 11

胎児の空腸閉鎖および卵巣嚢腫の inversion 3D 画像。a: 空腸閉鎖では著明に拡張した十二指腸の輪郭が明瞭に描出されている。b: 卵巣嚢腫では嚢腫と膀胱の位置関係が把握しやすい。

c) その他

最近では従来の B モード, M モードを使った心臓・大血管計測値の reference range に対して, STIC を用いて新たに作成し直す試みや^{3,4)}, STIC 上の新しいサイン (大血管転移症での big-eye frog サインなど)⁵⁾, さらに VOCAL を使って心拍出量を算出した報告⁶⁾ などがある。今後, この分野はさらに進んでいくと思われる。

2. 体表構造物の観察 (Surface rendering)

胎児の体表構造物の観察には surface rendering が適している。特に顔, 胸腹部, 腰背部, 外陰部の外表描出に汎用されている。従来の B モードではビーム方向に平行な断面のみ得られたのに対し, この表示法では, ビーム方向に垂直な断面 (プローブ面に平行) も可能となる。本法は従来の B モード法の弱点である体表面の観察を克服し, 画期的な断面を我々に提供してくれる。

一方, この画像に厚みを持たせることにより (thick slice 法), 手・足, さらに心臓, 脳室などの中空臓器の内部構造を立体的に描出することも可能となった。顔面については, 妊婦外来でリアルタイムな立体画像を妊婦本人に楽しんでもらうことができ, 母から児への愛情形成に有効と思われる。しかし一方で, 歪曲や欠損を伴った不完全な顔面画像が表れたり, 予想していなかった異常所見が突然に示されたりする場合があります, 愛情形成に逆効果となりかねないため注意を要する。図 9 に surface rendering を用いた正常胎児の顔, 耳, 手を, 図 10 には腰部の脊髄髄膜瘤像を示す。

3. 立体表示 (心臓・大血管以外)

生体内にある嚢胞状構造物は, 超音波画像上に描出しやすく, volume データとして取り込めば立体画像も比較的容易に構築される。特に inversion rendering の 3D

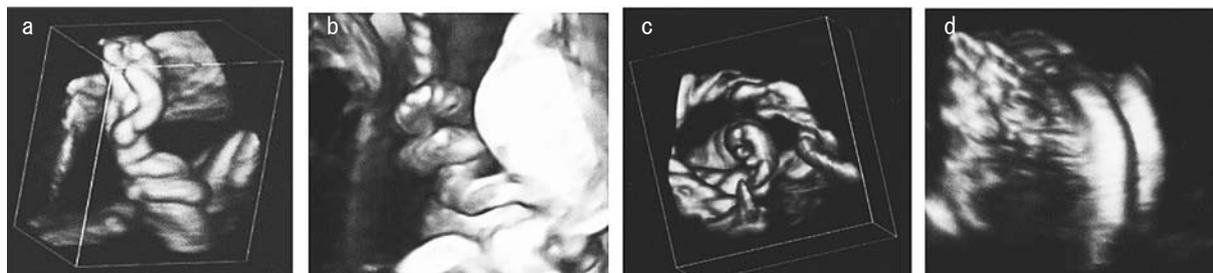


図 12

臍帯の3D画像 (a, c, d: B-flow, b: surface rendering)。a: 臍帯動脈のcoilingがはっきりわかる。b: 臍帯全体のよじれ・捻転。c: 1絨毛膜1羊膜性双胎における臍帯の相互巻絡。d: 臍帯の胎児頸部巻絡。



図 13

胎盤周囲の病変における3D画像。a: 周郭胎盤 (矢印)。b: シナチア (矢印)。c: 臍帯に接した羊膜嚢胞 (矢印)。

画像は、嚢胞の形態や周囲との位置関係を検討する際に非常に役に立つ。実際には脳室、胃、膀胱、胆嚢をはじめ、消化管拡張、卵巣嚢胞などの描出が容易である (図 11)。

4. 胎盤、臍帯

臍帯の走行や胎盤表面の状態も STIC を用いるとよく観察できる。一般的に臍帯、胎盤表面とも surface rendering が適しているが、臍帯は B-flow 3D でも明瞭に描出できる。図 12 に臍帯の3D画像を、図 13 に胎盤表面の3D画像を示す。

5. その他の応用

STIC は様々な計測系に応用され、新しい知見をもたらしている。胎児の発育状態の評価としては、3D 超音波法を用い、胎児軟部組織を定性的に評価する fetal nutrition score が考案され、出生時の栄養状態と高い相関を示したことより、胎児栄養状態の予測に応用されている⁷⁾。さらに、胎児の臓器体積計測にも応用され、大脳、小脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、さらに副腎などがその対象として報告され、臓器別評価が可能となった^{8,9)}。また、胎児の体幹・四肢運動は神経発達度を評価する上でも非常に重要であり、STIC の導入によりその評価法が確立されつつある¹⁰⁾。

II. 描出技術別による応用

STIC は振動子を2次元に配列したマトリクスアレイのプローブを、電子的に走査することにより多量の3次元データを取り込むことができる。それをコンピュータ解析し再構築することにより立体描写をはじめ、従来にはなかった各種の描出法を可能にした。以下に、各種描出法とその応用について述べる。

1. 各種 rendering

a) 3D rendering

STIC において、最も利用価値の高い表示法の一つに3D rendering (立体表示法) がある。STIC では、得られた volume データを3次元画像として構築し、任意の視点から観察できるようになっている。

b) Surface rendering :

これも STIC において最も汎用されている表示法の一つである。対象物の表面を観察するために3D rendering を応用したもので、ビーム方向に垂直な断面 (プローブ表面には平行な断面) での表示法であり、胎児の顔をはじめ体表面各部分の観察に有用である。

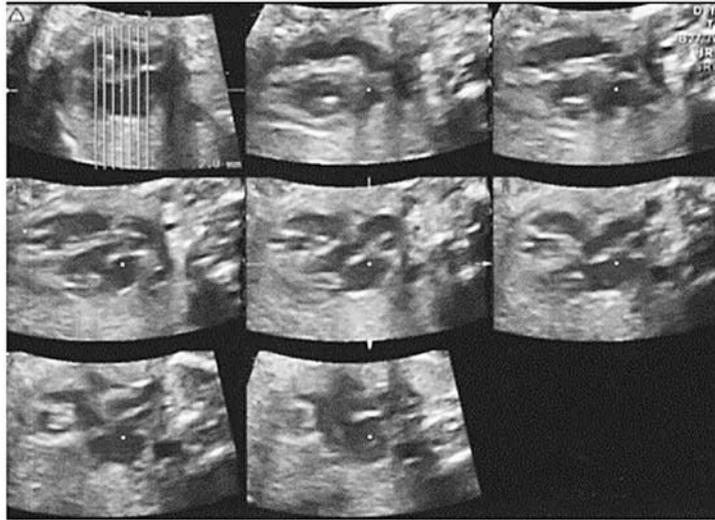


図 14

胎児心臓の tomographic ultrasound imaging (TUI)。一定間隔の平行断面を多断面表示したもので、検査対象を理解するのに有効である。これは静止画だけでなく動画としても表示される。左上の参照画像上に TUI の表示断面の位置が示されている。

c) Inversion rendering :

これは通常の B モードでエコーフリースペースとして描出される心臓、血管、胃、膀胱などの管腔臓器や嚢胞を、エコー輝度を反転させることにより高輝度画像として描出する方法で、その構造認識がさらに容易となる。表示調節には threshold 値の調節が重要で、その適切な設定のもと、3D rendering を組み合わせると周囲の臓器を消して対象物だけ立体的に浮かび上がらせることができる。

d) Glass body rendering :

血流信号を power Doppler で描出し、直交 3 断面とともに表示したもので、血流の分布や血管と周囲臓器との位置関係などを立体的に把握できる。

2. TUI

Tomographic ultrasound imaging (TUI) は、volume データを用いて一定間隔の平行断面を多断面表示したもので、MRI や CT 同様の画像を見ることができ、一度に多くの情報を得るのに適している (図 14)。また、画面の中央に点状の位置確認マーカーが付いており、これを操作すると多断面上で同時に動くため、対象物の位置確認が容易となり、画像を理解するのに有効である。TUI は静止画だけでなく動画としても表示され、STIC との併用で、多くの情報が得られる。

3. B-flow

B-flow は血流イメージングに使用される非 Doppler 技術である。B モードで血流を直接表示する方法で、微弱

な血液からのエコー信号を code excitation により B モード上に可視化している。よって Doppler 法を超える高いフレームレートと分解能を持ち、感度の向上と角度依存性の低下を達成している。これにより、より小さく細かい血管の血流を認識できるようになった。また、3D や STIC との併用で血流のみを立体的に構築することもできる。

4. HD-flow

High definition flow (HD-flow: 高分解能血流表示) は従来の power Doppler をより高フレームレートとし、さらにノイズを軽減させたものであり、感度と分解能を格段に進歩させた新しい技術である。血管壁へのはみ出しが少ないため心内膜、心室壁、弁の輪郭などが明瞭に描出される。また、power Doppler であるが方向性表示が可能となっている点も特徴である。さらにクラッターノイズ除去やオーバーライト軽減を行うことにより、より低流速の血流も表示できる。図 15 に HD-flow の 3D 表示による胎児静脈系を示す。

5. VOCAL と体積計測 (胎児臓器体積計測)

Virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) は臓器や腫瘍などを直交 3 断面で確認しながらトレースすることにより、対象物の体積を算出し、同時に立体画像を表示する方法である。これを用いることにより、前述のように胎児臓器の体積計測が可能となり注目を集めている。



図 15

HD-flow の3D 表示による胎児静脈系。血流速度の低い臍静脈，肝静脈，脾静脈，さらに静脈管の血流が明瞭に示されている。

6. 血流の3次元表示と計測

STIC 法と color/power Doppler を組み合わせることにより，血流をリアルタイムな3次元ないし多断面に表示することができる。実用面では，大血管における心臓からの outflow の走行を多角的に観察でき，血流方向異常や大血管の位置異常などが評価できる。特に power Doppler では，実際の血管造影に近い画像が得られるため応用範囲が広い。最近では3D power Doppler において FMBV (fractional moving blood volume) を用いた胎児脳血流の評価や¹¹⁾，VFI (vascularization flow index) を算出し胎盤の vascularization を評価する手法 (placental vascular sonobiopsy: PVS) も提唱されている¹²⁾。

7. VCI

Volume contrast imaging (VCI) とは volume データを用い，ノイズの軽減と分解能の向上に改良を加え，厚みを持たせた断面画像として表示する方法である。複数のスライス面から得られた多量の情報を画像化するため，従来の1スライス面の画像と比べコントラスト分解能および S/N 比を上げスペックルノイズを減少させた画像となっている。直行3断面表示のすべてを VCI 画像表示とする VCI in 3D や，VCI と B モード断面を同時表示する VCI A-plane, VCI と C-plane 断面 (体表と水平) を同時表示する VCI C-plane 等がある。

8. Sono VCAD

Sonography based volume computer-aided diagnosis (sono VCAD) は，胎児心臓の診断支援システムとして開発されたものである。収集した STIC データで基準となる四腔断面を設定することにより，装置に内蔵された独自のアルゴリズムで5種の断面(左室流出路，右室流出路，

胃泡，右房流入路，大動脈弓の各断面) が自動的に表示される。つまりモニター画面のシェーマに実際の四腔断面像を合わしさえすれば容易に5種の各断面が得られ，胎児心臓超音波検査手技に慣れていない医師でもスクリーニングの効率が向上する。ただし，対象は18～23週となっている。

9. SonoAVC

超音波画像上で自動的に体積計測 (automatic volume calculation: AVC) を行うシステムである。1回のスウィープスキャンにより得られた volume データ内で，対象エリアの無エコー～低エコー部分をセグメント毎に表示し，体積を算出してくれる。卵胞，脳室，胎児心腔などの領域で応用されている。

Ⅲ. STIC を使ったネットワーク，遠隔診断の可能性

従来から，超音波画像を媒体に入れ郵送したり，インターネットを用いて遠隔転送することで，そこにいる専門医に診断を依頼することは可能であった。たとえば DICOM (digital imaging and communication in medicine) などの共通した通信プロトコルを使った画像のフォーマットや圧縮，さらに DICOM サーバーを介し TCP/IP を用いた情報交換などである。STIC についてもデータはデジタル情報であるため送受信は可能であり，その試みは行われている。実際には DVD などの媒体移送やインターネットの VPN (virtual private network) 回線 (2MB/s 程度) を使ったデータの送受信が試運転されている。特に，STIC は，患者なしでも volume データさえあれば再検査や精密検査が可能となる利点があり

(post-process), 遠隔診断に適しているため積極的に試みられている。

一方で、課題としては、データを受け取った側は解析ソフトウェアを用いて画像再構築を行い診断するため、超音波機種も含めて、相互のデータ互換性を保つ必要がある。さらに、送られるデータ自体の質も問題となる。四腔断面、流出路断面は基本断面であり、送られるデータに充分含まれているが、大動脈アーチ、動脈管アーチ、さらに上腹部画像となるとデータが含まれていないことも多く、診断が困難となる場合がある。STIC での遠隔診断を推進していく場合、送り手側は正確で適切なデータを送ることが必要であり、一般産科医としてはこの点に十分注意する必要がある。また、診断やその所見についての説明は専門性が高いため一般産科医にとって荷が重い場合も多く、誰が患者に説明するのかという課題も残されている。

最近では、STIC による遠隔診断ネットワークを胎児心臓の1次スクリーニングとして活用する試みも行われている。しかし大規模に行う場合は検体数が膨大となり判読医の負担が増加するため、担当医分担やスクリーナーの養成などが課題となってくる。

理想的な遠隔診断としては、リアルタイムな STIC 画像を会話形式の interactive な条件下で相互に情報交換しながら診断を進めていくのが良いと思われるが、実際には STIC データが重いいため、その回線には 10MB/s 以上が必要となり、まだ試験段階の状態である。

STIC を使った遠隔診断については、さらなる工夫が必要であるが、本格的な導入も近いのではないかと思われる。

文 献

- 1) Goncalves LF, Lee W, Espinoza J, Romero R. Examination of the fetal heart by four-dimensional (4D) ultrasound with spatio-temporal image correlation (STIC). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 ; 27 : 336-348.
- 2) Wanitpongpan P, Kanagawa T, Kinugasa Y, Kimura T. Spatio-temporal image correlation (STIC) used by general obstetricians is marginally clinically effective compared to 2D fetal echocardiography scanning by experts. *Perinat Diagn* 2008 ; 28 : 923-928.
- 3) Luewan S, Yanase Y, Tongprasert F, Srisupundit K, Tongson T. Fetal cardiac dimensions at 14-40 weeks' gestation obtained using cardio-STIC-M. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 ; 37 : 416-422.
- 4) Tongprasert F, Srisupundit, Luewan S, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Wanapirak C, Tongson T. Reference range of fetal aortic and pulmonary valve diameter derived by STIC from 14 to 40 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2011 ; 31 : 439-445.
- 5) Shih JC, Shyu MK, Su YN, Chiang YC, Lin CH, Lee CN. 'Big-eye' sign on spatiotemporal image correlation (STIC) in the antenatal diagnosis of transposition of the great arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 ; 32 : 762-768.
- 6) Molina FS, Faro C, Sotiriadis A, Dagkis T, Nicolides KH. Heart stroke volume and cardiac output by four-dimensional ultrasound in normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 ; 32 : 181-187.
- 7) Matsumoto M, Yanagihara T, Hata T. Three-dimensional quantitative sonographic evaluation of fetal soft tissue. *Hum Reprod* 2000 ; 15 : 2438-2442.
- 8) Chang CH, Yu CH, Chang FM, Ko HC, Chen HY. Volumetric assessment of normal fetal lungs using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2003 ;29:935-42.
- 9) Kuno A, Hayashi Y, Akiyama M, Yamashiro C, Tanaka H, Yanagihara T, Hata T. Three-dimensional sonographic measurement of liver volume in the small-for-gestational-age fetus. *J Ultrasound Med*. 2002 ;21:361-6.
- 10) Kurjak A, Miskovic B, Stanojevic M, Amiel-Tison C, Ahmed B, Azumendi G, Vasilj O, Andonotopo W, Turudic T, Salihagic-Kadic A. New scoring system for fetal neurobehavior assessed by three-and four-dimensional sonography. *J Perinat Med* 2008 ; 36 : 73-81.
- 11) Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde A, Gratacos E. Normal reference ranges of fetal regional cerebral blood perfusion as measured by fractional moving blood volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 ; 37 : 196-201.
- 12) Noguchi J, Hata K, Tanaka H, Hata T. Placental vascular sonobiopsy using three-dimensional power Doppler ultrasound in normal and growth restricted fetuses. *Placenta* 2009 ; 30 : 391-397.

— 総説 —

不育症の診断と治療のポイントとコツ

鎌田 泰彦

岡山大学病院 産科婦人科

Current management of recurrent pregnancy loss

Yasuhiko Kamada, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

索引語: 習慣流産, 不育症, 抗リン脂質抗体, 血管障害, ヘパリン自己注射

Key words: recurrent pregnancy loss, antiphospholipid antibody, vascular injury, aspirin, heparin

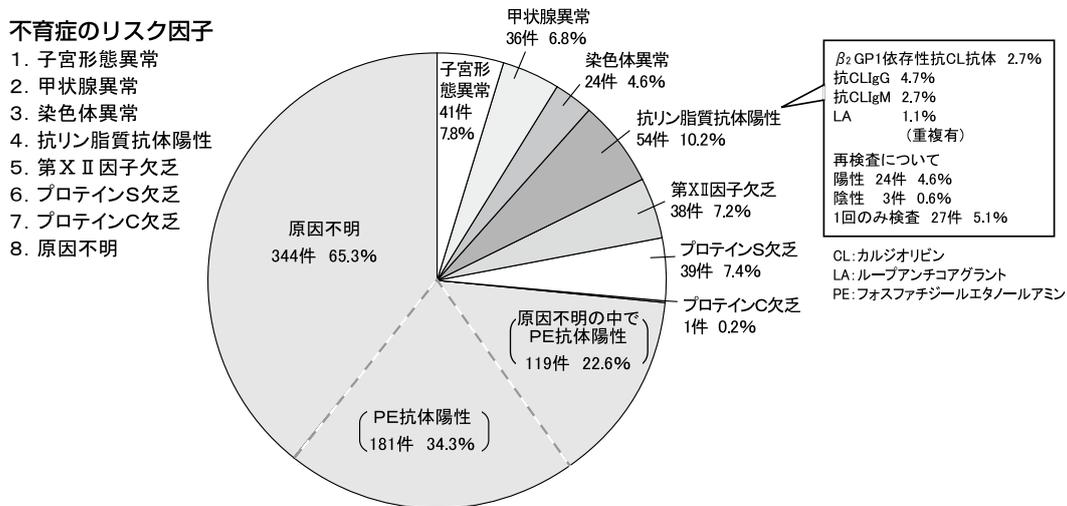
1. 習慣流産・不育症とは？

習慣流産とは、連続3回以上の自然流産を繰り返す状態を指す¹⁾。一般に流産の頻度は1回の妊娠あたり約15%とされているので、流産を2回繰り返す場合(反復流産)の確率は約2%となる。しかし実際の習慣流産の割合が2-5%であり、反復流産と差がないことから²⁾、自然流産を2回繰り返した時点でスクリーニング検査を開始してもよいと考えられている。

不育症とは、「生殖年齢の男女が妊娠を希望し、妊娠は成立するが流産や早産を繰り返して生児を得られない場合」と定義されている¹⁾。そのため、単に初期流産を繰り返すだけでなく、常位胎盤早期剥離やIUFD、さらに原因不明のIUGRや早産、妊娠高血圧症候群(PIH)などの既往を含めた、より広い概念として捉えられている。

なお妊娠反応のみが陽性で、胎嚢が子宮内に確認されない生化学的妊娠(biochemical pregnancy)は、全妊娠中の30-40%とされており、通常は流産に数えない。しかし流・死産の既往がある場合や、生化学的妊娠を繰り返す場合には、これらの既往も考慮したうえで対応する必要がある。

不育症の原因は、図1に示すとおり多岐にわたる。抗リン脂質抗体(APA)の存在は、その中でも主要な原因の1つとして知られている(表1)。APAがトロホプラストを直接傷害することで、らせん動脈へのトロホプラストの進入を阻害し、胎盤(絨毛膜)内での微小血栓の形成を促進する結果、流産や子宮内胎児発育不全が起こるものと推測されている^{3,4)}。また流産の原因となるAPAは、実際にはリン脂質自体に対する抗体ではなく、リン脂質に結合する血漿蛋白に対する抗体とされている。



n=527(年齢34.3±4.8歳、既往流産回数2.8±1.4回、重複有43件)

図1 不育症のリスク別頻度(厚生労働省研究班, 文献2)

表1 測定可能な抗リン脂質抗体 (APA)

ループスアンチコアグラント (LA)
抗カルジオリピン (CL) 抗体 IgG
β_2 GPI 依存性抗カルジオリピン (CL) 抗体
* 抗カルジオリピン (CL) 抗体 IgM
* 抗フォスファチジルセリン (PS) 抗体 IgG・IgM
* 抗フォスファチジリエタノラミン (PE) 抗体 IgG・IgM
* 抗プロトロンビン (PT) 抗体
* 保険適応外

表2 抗リン脂質抗体症候群の診断基準 (2006年改訂, 文献5,6)

以下に挙げる少なくとも1つの臨床所見と少なくとも1つの検査所見を有するもの

I 血栓症

1 回以上の動脈, 静脈, 小血管の血栓の存在

血栓は客観的に判断されること

組織学的診断で血管壁の明らかな炎症を伴わないこと

先天性・後天性問わず, ほかの血栓症の要因は除外しないが, リスクファクターの存在の有無で a(有)b(無)に分類

II 産科的臨床所見

1 妊娠 10 週以降の原因不明子宮内胎児死亡 (形態学的異常なし)

2 妊娠 34 週未満の重症妊娠高血圧腎症・子癇や胎盤循環不全と認識できる早産 (形態学的異常なし)

3 妊娠 10 週未満の3回以上連続した原因不明習慣流産(夫婦いずれかの染色体異常, 子宮奇形, 内分泌異常を除外)

III 検査所見: 12 週間以上の間隔で 2 回以上陽性

1 血漿中の lupus anticoagulant(LA) 陽性

2 血清か血漿中の抗カルジオリピン抗体 IgG か IgM が中高力価 (> 40 GPL, > 40 MPL)

3 血清か血漿中の抗 β_2 GPI 抗体 IgG か IgM が陽性

抗リン脂質抗体症候群 (APS) の診断基準 (2006 年改訂)^{5,6)} を表 2 に示すが, 本基準を満たす不育症患者は, 意外にも受診する患者全体の 1 割に満たない。これは保険適応内の APA である, ループスアンチコアグラント (LA), 抗カルジオリピン (CL) 抗体 IgG, β_2 GPI 依存性抗 CL 抗体の保有率が低いことに他ならない。保険適応外の APA についても表 1 に示すが, とりわけ抗フォスファチジリエタノラミン (PE) 抗体は, 不育症症例での陽性率も高く, 病態との関与が示唆されている²⁾。また一般に産科的 APS では, 非妊娠時には自覚症状が皆無なのが通常であり, 動脈血栓症などを主訴とする男性の APS と対比される。さらに妊娠中もそれと気づかれない場合が多く, 流・死産後の問診により, 妊娠中の度重なる性器出血, 胎盤の著明な肥厚や絨毛膜下血腫の存在, 羊水過少, 臍帯動脈血流異常の所見が再確認されることがある。特に常位胎盤早期剥離, IUFD, IUGR, PIH の既往には注意が必要である。

2. 岡山大学病院での不育症の検査・治療の実際

不育症を主訴に当院を受診された場合は, まず詳細な問診により, 妊娠歴だけでなく既往歴や家族歴に関するまで十分に確認しておく (図 2)。基礎体温法を開始し, 以後 2-3 周期の間に原因検索のためのスクリーニングを系統的に行う。さらに我々は「血管障害を原因とした習慣流産・不育症」の概念および子宮動脈の血流抵抗を用いた妊娠管理法についてこれまでに報告しているが⁷⁾, 血管内皮機能の定量的評価などもスクリーニングの項目に取り入れて検討している。検査期間中の避妊は, 無用な流産を避けるためにも徹底しておく。また患者が喫煙者である場合は, 次回妊娠するまでに禁煙しておくように指導する。そして当院では, 検査期間中から妊娠経過を通じて, 専門のカウンセラーによるカウンセリングを行っており, 患者の精神的な支援も行っている。

検査結果が揃った時点で治療方針を立てて, 妊娠を

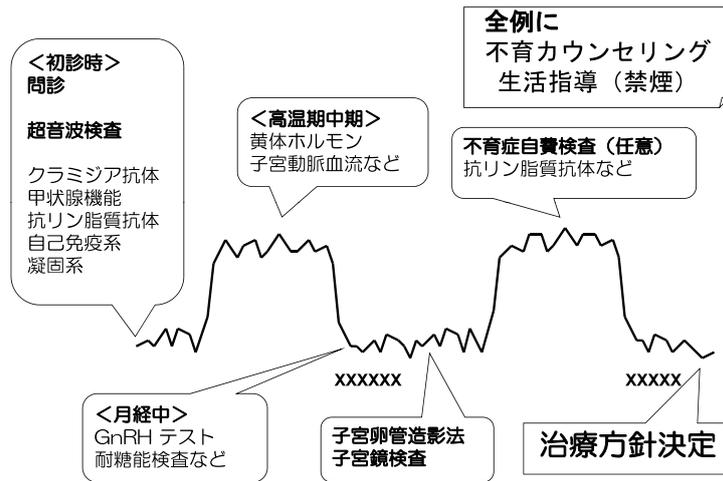


図2 習慣流産・不妊症のスクリーニング検査 (岡山大学病院)

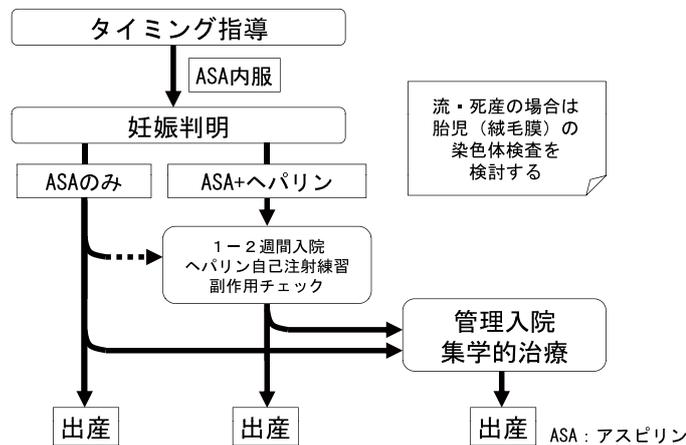


図3 抗凝固療法の実際 (岡山大学病院)

許可する。当院への紹介患者は、紹介元の病院や診療所で妊娠に向けての治療を行い、妊娠が判明した時点で再度当院を受診いただくようにしている。妊娠中は、通常2週間おきに胎児発育や母体の全身状態を評価していくが、症例によっては頻回の診察や入院管理を必要とする場合もある。なお出産については、静脈血栓症などを合併していない限りは、通常の妊娠と同様に取り扱うことが多い。

もしも治療にかかわらず流・死産した場合には、基本的に全例で胎児(絨毛膜)の染色体検査を施行し、その結果により次回妊娠時の治療方針を再検討するようにしている。

- 1) 抗凝固療法(低用量アスピリン療法およびヘパリン療法)
不妊症の抗リン脂質抗体陽性例や血液凝固異常例に

対して、本邦でも広く施行されている治療法である。当院での抗凝固療法の実際は、図3に示す通りである。

低用量アスピリン療法とは、低用量(50-150mg)のアスピリン(ASA)が血管を収縮させることなく、血小板凝集のみを不可逆的に抑制することを利用した治療法である。胎盤血管における血栓形成抑制のみでなく、トロホプラストへの庇護作用も示唆されている⁴⁾。ASA内服により、高温期中期の子宮動脈血流が改善した症例を図4に提示する。

当院では排卵確認後から月経開始時までASAを内服し、妊娠が判明した際にはそのまま服用を継続するように指示している。治療にはバファリン81(81mg)やバイアスピリン(100mg)が一般に使用されているが、添付文書上、妊娠28週以降の使用は禁忌であることに留意すべきである。したがって妊娠28週以降も使用する場合には、患者への説明と同意が必須であるが、当院では

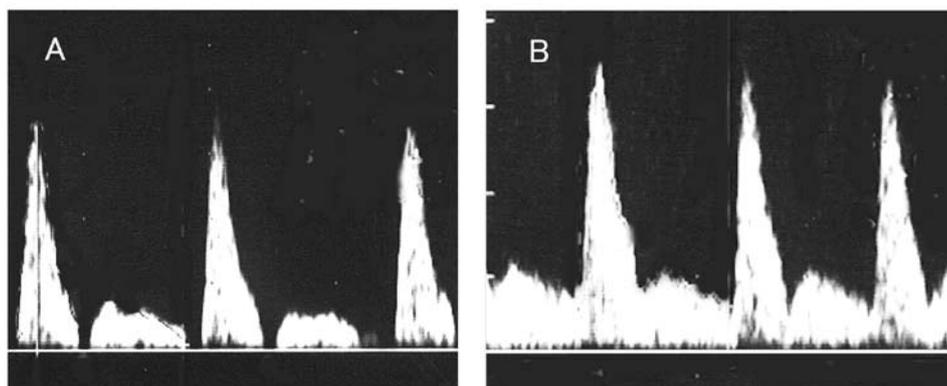


図4 黄体期中期の子宮動脈（上行枝）血流

A: 不育症患者, 無治療時 B: 同患者, 低用量アスピリン療法施行

妊娠 35 週 6 日まで内服を希望される患者が多い。また内服中止後、少なくとも 1 週間は血小板抑制効果が持続することにも注意が必要である。そのため早産傾向があれば早めに内服終了すべきであり、羊水穿刺や硬膜外麻酔を予定する場合には計画的に中止する必要がある。治療の副作用として胃炎や出血傾向があるので、妊娠初期特有の症状なのか ASA 内服によるものかの鑑別を要することがある。低用量アスピリン療法は、簡便でかつ安価であることから広く施行されているが、APS に対する ASA の治療効果には現時点で一定の見解がない。それには治療の適応基準や症例数、無治療対照群の有無といった研究のデザインの問題が指摘されている⁸⁾。

ヘパリン療法には、未分画ヘパリン（ヘパリンカルシウム、ヘパリンナトリウム）もしくは低分子ヘパリンが用いられるが、利便性や経済性などから、本邦ではヘパリンカルシウム皮下注射が主に施行されている。ヘパリンには血液凝固抑制作用がよく知られているが、その他にも抗原の抗体への結合阻害、胎盤（絨毛膜）での血管新生・着床促進作用、炎症抑制作用・補体活性化抑制作用なども報告されている^{4,9)}。副作用としては出血傾向（性器出血、皮下出血など）や肝機能障害のほか、ヘパリン誘発性血小板減少症（HIT）などが知られている。HIT では、出血傾向をきたすことはまれで、血管塞栓症が問題となる。妊婦での HIT の発症頻度は高くないとされるが、ヘパリン投与開始後 5-10 日目に発症するため注意が必要である⁴⁾。また副作用などのためにヘパリンが使用できない場合、ヘパリン硫酸を主成分とする低分子量ヘパリノイド（ダナパロイド）を代わりに使用することがある。ヘパリノイドは静脈注射用の製剤で比較的高価、APS 治療に対するエビデンスに乏しいなどの問題点はあるが、これまでの当院での使用経験では、副作用も少なくヘパリンと同等の臨床成績が得られている。

当院での低用量アスピリン・ヘパリン療法は、妊娠が

判明した時点から、短期間入院の上でヘパリンの自己注射を指導している。実際には、ヘパリンカルシウムを 12 時間おきに 1 日 2 回、計 10,000 単位 / 日、大腿前面に皮下注射する。本治療は保険適応でないため、すべて自費で施行している。当院では妊娠 36 週まで施行しているが、分娩当日まで行う施設も存在する。なお低用量アスピリンとヘパリンの併用療法による生児獲得率は 70-80% と報告されている²⁾。APS 以外の不育症症例に対するヘパリン療法のエビデンスはいまだ十分ではないが、抗 PE 抗体陽性例、第 XII 因子欠乏症例への有効性に関する報告がある⁹⁾。

2) ステロイド療法

自己免疫の抑制を目的に施行される。APS に対する抗凝固療法が対症療法であるのに対し、ステロイド療法は抗体量を下げることによって APS の根本的治療となりうる。当院でも、ヘパリン療法導入前は治療法の主流であったが、前期破水・早産のリスクやステロイド特有の副作用（満月様顔貌、耐糖能異常、骨粗鬆症、不眠など）のため、現在では治療の第一選択となることはない。実際にプレドニン（PSL）と ASA の併用例で、有意に早産が多く、生児獲得率には差のないことが報告されている^{10,11)}。したがって当院では、ヘパリン療法無効例に対してのみ、ステロイド療法の併用を行っている。実際には十分な説明と同意の上で、妊娠判明時より入院の上で PSL 20(-40)mg/日を内服開始し、妊娠経過とともに PSL を漸減しながら、外来管理へと移行していく。

3) 大量免疫グロブリン療法

他の自己免疫疾患や川崎病などで有効性を認めることから、難治性の不育症症例に対して施行されることがある¹²⁾。しかし治療のエビデンスが十分ではないこと。また保険適応外のため治療費が非常に高額であること。さ

らに血液製剤でもあることから、当院では十分な説明と同意の上で、希望例に対して施行している。

4) 黄体補充療法

排卵後に黄体から産生されるプロゲステロンが妊娠維持に必須なのはいまでもないが、不育症に対する黄体補充療法の有効性に関してはいまだ賛否両論である¹³⁾。我々は、黄体補充療法が子宮動脈血流障害を改善することをこれまでに報告してきた⁷⁾。そのため高温期中期のプロゲステロン低値例だけでなく、子宮動脈血流障害のある患者に対しても、高温期にジドロゲステロン(デュファストン)などを投薬することがある。

5) 漢方療法

柴苓湯には内因性ステロイド分泌促進作用があり、APSに有効であるとの報告がある¹⁴⁾。

当帰芍薬散は婦人科3大漢方薬の1つであり、妊娠中のマイナートラブルに対してもしばしば処方される。当院では、子宮胎盤循環の改善を期待して処方することがある。

6) 子宮運動抑制薬

塩酸ピペリドレート(ダクチル, ダクチラン), 塩酸イソクスプリン(ズファジラン), 塩酸リトドリン(ウテメリンなど)が治療に用いられる。我々は、一般的な流早産に対する治療効果だけでなく、子宮胎盤循環の改善効果も期待して使用している。

3. 習慣流産・不育症診療の最近の動向

1) 胎児染色体異常(胎児因子)について

1回の妊娠で約15%は流産するが、その約80%に何らかの染色体異常が認められる²⁾。よって2回流産を繰り返した患者の6割強、3回繰り返した患者の半数は染色体異常(胎児因子)が原因であり、たまたま運が悪かっただけでも考えられる。

初期流産を2回経験した時点でスクリーニングを開始することについては前述したが、胎児因子について医療従事者および患者双方で認識していないと、結果的に原因が明らかでない場合に、患者が不要な治療を希望し施行することにつながる。とくに高齢婦人では妊娠自体が困難となってくるため、1回の流産体験後でもスクリーニングを希望される患者は多く、その後の治療もオーバーになりがちである。ヘパリン療法は決して安全な治療法とはいえないため、安易なその施行は厳に慎みたい。

2) 着床前診断について

体外受精の8細胞期頃の割球を1つ取り出し、FISH法で均衡型の受精卵を選択後に胚移植する方法である。不育症では、夫婦の染色体転座が対象疾患となる。

しかし着床前診断は流産回数を減少させるが、生産率はそれほど高くなく、現時点で自然妊娠を凌駕していない。また通常のARTや不育症治療における着床前診断(胚スクリーニング)の有効性は否定的であり、日本産科婦人科学会においても承認されていない。

3) 免疫療法(夫リンパ球移植療法)について

夫のヘパリン加全血から比重遠心法で分離したリンパ球を、妻に皮下注射する方法であるが、米国FDAでは夫リンパ球移植療法自体を無効であると結論しており、当院でも現在は積極的には施行していない。

しかし希望により難治性の不育症症例に対して施行する場合には、宿主対移植片反応(GVHD)予防のためにリンパ球への放射線照射が必須である。

4) 治療上の問題点

習慣流産・不育症は、不妊症と比較して認知度の低い疾患であるが故に、治療方針の決定基準となるエビデンスレベルの高い研究が少ない。また疾患の性格上、ランダム化比較試験(RCT)などの実施が困難であり、患者自身も次回妊娠時の流産を嫌うために治療がオーバーになる傾向がある。また不育症の治療費には、公費での助成制度もほとんど存在しない。さらにカウンセリングの重要性が唱えられているものの、不育症に対応可能なカウンセラーが少ないといった現状があげられる。

4. 岡山大学病院での不育症の診療成績

2008年1月から2010年6月までに、当院の習慣流産・不育症外来を受診され、精査後に当科で抗凝固療法による妊娠管理をした177例を対象として、不育症スクリーニング検査の結果と妊娠経過や周産期予後との関連を後方視的に検討した。

表3に示すように、保険適応のあるAPAの陽性率は1割未満であるのに対して、保険適応外のAPAは高率に陽性であった。治療は、APA陽性例に対して抗凝固療法を施行した。ヘパリン療法は、原則としてLA、抗CL IgG抗体、抗CL β 2GPI抗体、抗CL IgM抗体もしくは抗PE抗体陽性例に対して、または他のAPAが陽性の低用量アスピリン療法無効例に対して提案し、希望例に対して施行した。そして副作用のためヘパリン療法の継続が困難である患者には、ダナパロイド1250単位/日を代わりに使用した。なおAPA陰性例のうち、患者

表3 抗凝固療法を施行した不育症 177 例の背景

年齢(歳)	34.7 ± 4.1 (mean ± S.D.)
BMI	20.4 ± 4.3
流死産既往(回)	2.6 ± 1.7
抗リン脂質抗体	
抗 CL 抗体 IgG	15 例 (8.5%)
抗 CL 抗体 IgM	13 例 (7.3%)
LA	13 例 (7.3%)
抗β ₂ GPI 抗体	3 例 (1.7%)
抗 PS 抗体	89 例 (50.3%)
抗 PE 抗体	121 例 (68.4%)
抗 PT 抗体	68 例 (38.4%)

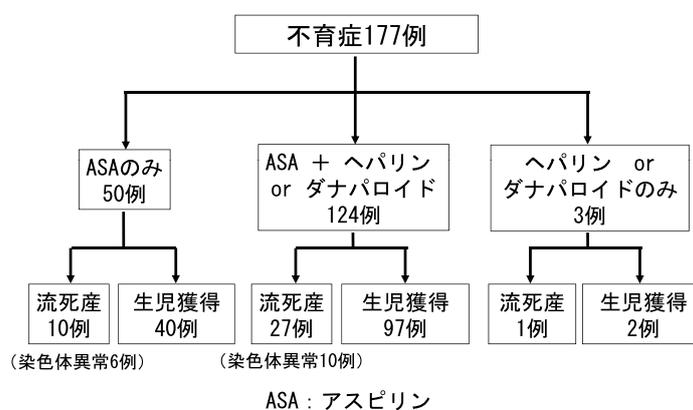


図5 不育症 177 例の妊娠転帰

表4 生児獲得群と流死産群の比較

	生児獲得 139 例 (78.5%)	流死産 22 例 (染色体異常を除く)
年齢(歳)	34.4 ± 3.9	35.2 ± 5.2
BMI	20.4 ± 4.2	21.0 ± 4.8
流死産既往(回)	2.5 ± 1.6	3.1 ± 1.9
抗リン脂質抗体		
抗 CL 抗体 IgG	11 例 (7.9%)	2 例 (9.1%)
抗 CL 抗体 IgM	9 例 (6.5%)	4 例 (18.2%)
LA	10 例 (7.2%)	2 例 (9.1%)
抗β ₂ GPI 抗体	3 例 (2.2%)	0 例 (0%)
抗 PS 抗体	69 例 (49.6%)	11 例 (50.0%)
抗 PE 抗体	97 例 (69.8%)	13 例 (59.1%)
抗 PT 抗体	55 例 (39.6%)	7 例 (31.8%)

統計学的有意差なし

の年齢や流産回数により抗凝固療法を強く望まれる場合には低用量アスピリン療法のみを施行した。

妊娠転帰を図5に示す。流死産が38例(21.5%)、生児獲得が139例(78.5%)であった。さらに生児獲得群

と流死産群(染色体異常を除く)を比較検討したが、年齢やBMI、APA陽性率のいずれも有意差は認められなかった(表4)。

次いで生児獲得例のうち多胎例などを除外した126

表5 単胎妊娠 126 例の周産期予後

	APS 群 26 例	非 APS 群 100 例
年齢 (歳)	33.3 ± 3.8	34.5 ± 3.8
BMI	20.6 ± 2.7	20.5 ± 4.2
流死産既往 (回)	1.7 ± 1.6 ^a	2.7 ± 1.5 ^a
分娩週数	38.2 ± 1.6	38.6 ± 2.1
児出生体重 (g)	2720.1 ± 330.8 ^b	2936.4 ± 534.0 ^b
周産期合併症		
Light for date 児	4 例 (15.4%)	10 例 (10.0%)
胎児ジストレス	0 例 (0%)	4 例 (4.0%)
新生児仮死	2 例 (7.7%)	9 例 (9.0%)
常位胎盤早期剥離	0 例 (0%)	2 例 (2.0%)
癒着胎盤	1 例 (3.8%)	3 例 (3.0%)
前置胎盤	0 例 (0%)	1 例 (1.0%)
PIH	1 例 (3.8%)	4 例 (4.0%)

^{a,b} Student t-test, P < 0.05

例の周産期予後につき検討を行った (表 5)。そのうち APS に関連する抗 CL 抗体, LA, 抗 β 2GPI 抗体のいずれかが陽性であったのは 26 例 (以下 APS 群) であった。APS 群とその他 (非 APS 群) の比較では, 分娩週数には差を認めず, 児出生時体重は各 2720.1 ± 330.8g, 2936.4 ± 534.0g と有意に (p < 0.05) APS 群で少なかった。また LFD 児は各 15.4%, 10.0%, 胎児ジストレスは各 0%, 4.0%, PIH は各 3.8%, 4.0% であった。なお常位胎盤早期剥離は非 APS 群において 2 例見られた。以上より, APS 群では児の出生時体重が有意に低値で LFD 児の頻度が高い傾向にあったが, 妊娠合併症は非 APS 群においても同様に発生していた。さらに非 APS 群においても抗凝固療法の有効性が示唆された症例が認められたことから, 抗凝固療法の適応基準については, 今後更なる検討が必要であると考えられた。

5. まとめ

習慣流産・不育症患者に対して当院で施行している検査・治療方法につき概説した。拙稿により, 不育症に関するご理解をさらに深めていただければ幸甚である。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編産科婦人科用語集・用語解説集. 改訂新版, p177, 金原出版, 東京, 2003.
- 2) Fuiku-Labo 厚生労働省研究班ホームページ <http://fuiku.jp>
- 3) Stone S, Khamashta MA, Poston L. Pacentation, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome. *Lupus* 2001;10:67-74.
- 4) Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin Treatment in Antiphospholipid Syndrome With Recurrent Pregnancy Loss A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstet Gynecol* 2010;115:1256-1262.
- 5) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, DeGroot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- 6) 山本樹生, 青木洋一, 中村晃和: ここが聞きたい—不妊・不育症診療ベストプラクティス III 不育症の検査・診断 B 免疫因子【抗リン脂質抗体】. *臨婦産*, 2009;63:629-631.
- 7) Habara T, Nakatsuka M, Konishi H, Asagiri K, Noguchi S, Kudo T. Elevated blood flow resistance in uterine arteries of women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Human Reprod* 2002;17:190-194.
- 8) Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy

- A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-414.
- 9) 杉 俊隆 : 抗凝固療法の新しい展開 8. 習慣流産と血液凝固阻害薬. *産と婦*, 2010;8:925-930.
 - 10) Silver RK, Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1411-1417.
 - 11) Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie K, Farewell V, Farine D, Spitzer K, Fielding L, Soloninka CA, Yeung M. Prednisone and Aspirin in Women with Autoantibodies and Unexplained Recurrent Fetal Loss. *N Engl J Med* 1997;337:148-153.
 - 12) Yamada H, Kishida T, Kobayashi N, Kato EH, Hoshi N, Fujimoto S. Massive immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent spontaneous primary abortions of unexplained aetiology. *Hum Reprod* 1998;13:2620-2623.
 - 13) Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD003511.
 - 14) Takakuwa K, Yasuda M, Hataya I, et al. Treatment for patients with recurrent abortion with positive antiphospholipid antibodies using a traditional Chinese herbal medicine. *J Perinat Med* 1996;24:489-494.

(本稿は2010年11月26日の第6回 香川周産期カンファレンスでの講演をもとに加筆修正したものである。)

— 総説 —

不妊症の診断と治療のポイントとコツ

松山 毅彦

厚仁病院 産婦人科

Clinical practice on the diagnosis and treatment for infertility.

Takehiko Matsuyama

Department of Obstetrics and Gynecology, Koujin Hospital

概要

妊娠成立のための条件はおおまかに1) 卵管因子, 2) 排卵に関わる因子, 3) 頸管因子+男性因子, 4) 子宮因子の4つの因子に分けることができる。それぞれに応じた管理法があるが, 不妊症の治療は正常妊娠(できれば単胎妊娠)を当面の目標としているため, 不妊の病態の評価と治療法が一対一対応になっていない事も多く, 一つの管理法で結果が出ない場合に治療法をステップアップするという治療方針が存在する。まず, 基本的な検査から情報を入手しつつ, 単一の卵胞発育を促すようにコントロールする。外来で最初に始めるのは排卵因子の管理であるタイミング指導(+フナーテスト)であることが多いが, 原因の頻度からみると, 卵管因子や男性因子の存在を忘れてはならない。男性因子はフナーテストや精液検査である程度把握可能と考えられるが, 卵管因子に関しては卵子の捕獲, 輸送などの機能検査が現実的にはほぼ不可能と考えられるため, 一つのグレードの管理を漫然と続ける事は好ましくない。不妊症の管理・治療におけるステップアップの手順は, 「タイミング指導→AIH→IVF-ET」となっている事が多い。しかし, その管理法が不妊因子のどの部分を改善する可能性があるのかを今一度考え, 目の前にいる患者に対して適切な管理法を提示できているかどうかを見直す事も必要である。

索引語: 不妊症, 診断と治療, LH-RH テスト

Key words: infertility, diagnosis and treatment, LH-RH test

緒言

一般的に, 医学書, 教科書あるいは診療マニュアルなどの書物では, 不妊症の記載に限らず, すべての病気, 病態に応じてまず原因を列挙し, 次いでそれぞれの内容の解説, さらに検査法の解説, 最後に治療法の解説の順にならんでいる事が多い。不妊症を一つの病態としてみた場合に, 診断, 検査, 治療がばらばらに書かれているため分かりにくいことがあり, 外来で遭遇する頻度とは無関係に並んでいるようにも思える。また, 一般臨床としてはあまり関係のない部分の記載が(詳細に)されていることもある。本稿では, 不妊症の診療を行う上で実際に外来で遭遇する可能性が高いものについて解説する。

I. 正常な排卵・受精・着床

まず, 妊娠が成立するための因子を図1に示す。卵巣において卵胞が発育し, 卵胞の発育とともに卵子も成熟

する。排卵期の腔内に十分な運動精子が射精されると, 精子は子宮頸管を経て子宮腔内を通り, 卵管膨大部に達する。時期をほぼ同じくして排卵した卵子は, 卵管系に捕獲され卵管膨大部に達する。そこで十分量の運動精子と出会えば受精する事ができ, 卵管内を輸送されている間に細胞分裂を繰り返しつつ子宮腔内に達する。その時点で胚盤胞に達していれば, 子宮内膜に着床する事が可能となる。

II. 不妊因子の検索

妊娠成立の機序を考えたとき, 妊娠成立のための条件はおおまかに, 1) 卵管因子, 2) 排卵に関わる因子, 3) 頸管因子+男性因子, 4) 子宮因子の4つの因子に分かれる(図2)。

1) 卵管因子

卵管因子の検査は一般的に卵管通気法, 通水法及び子宮卵管造影法が用いられる(図2)。通過性が良好である事は必要であるが, これで卵管の情報がすべて得ら

正常な排卵・受精・着床 排卵・受精・着床障害

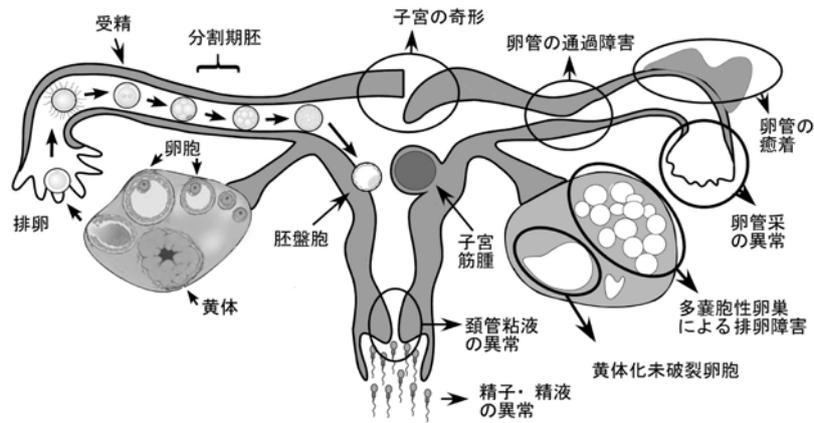


図1 正常な排卵・受精・着床と排卵・受精・着床の障害

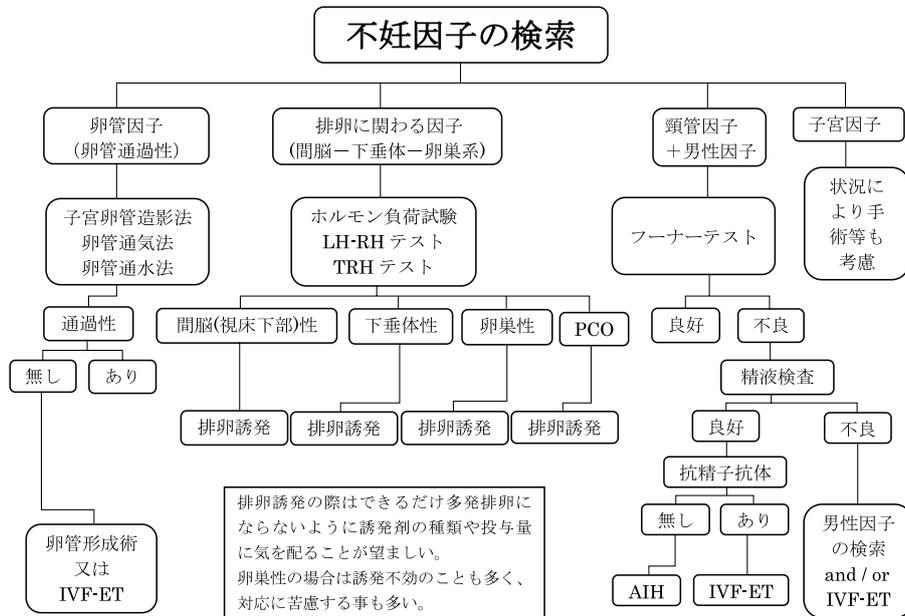


図2 不妊因子の検索のフローチャート

れるわけではなく、通過性以外の情報には他の検査が必要となる。卵管周囲癒着等の有無を見極めるには腹腔鏡検査が有用とされる。ただし、麻酔や手技などの点からすべての施設で行われるものではない。またこれらの検査は形態学的な検査であり、機能については言及されない。現実的には卵子の捕獲、輸送などの機能は検査ができないため、卵管性不妊と診断されるのは、ほとんどの場合卵管閉塞（または切除後）と卵管周囲癒着など、いずれも形態学的変化のあるもののみである。卵管の機能検査が可能であれば、卵子の捕獲・輸送障害等も明らかになるのであろうが、その方法がない現状では、

卵子の捕獲・輸送障害等は原因不明不妊（機能性不妊）に含まれているのではないかと考えられる。

2) 排卵に関わる因子

排卵に関わる因子は外来で比較的良好に検討され、不妊を主訴として外来を受診した場合に検査および投薬治療が早々に始まってしまうことが多い(図2)。しかしながら、基本はその患者の病態(ホルモン動態)をつかむ事であり、その結果をふまえた上で、治療・管理計画を立てるべきである。

排卵障害の見分け方に関しては、最終的に間脳-下垂体-卵巣系(図3)が把握できればよいと考えられるので、

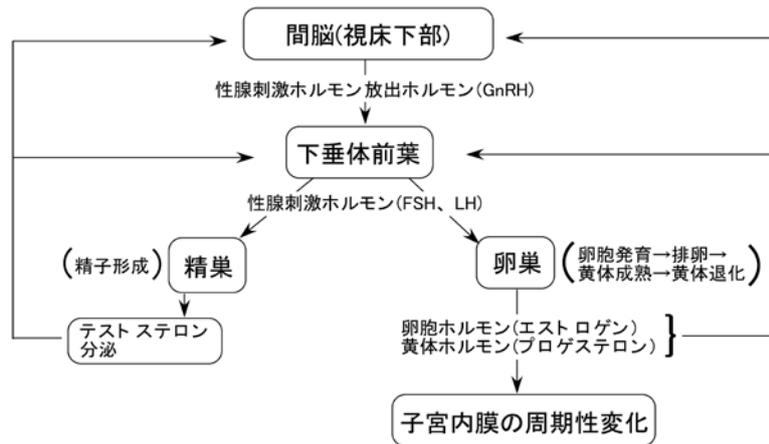


図3 間脳・下垂体・性腺系による排卵の調節

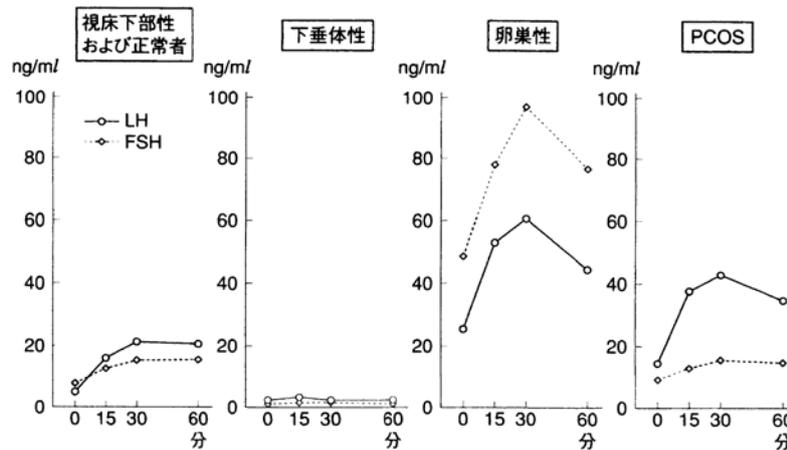


図4 LH-RH テストのパターン (文献2より引用)

適切な時期のホルモン採血, 及び, ホルモン負荷試験 (図4) を行うことにより, 排卵周期の管理法が見えてくる。ホルモン負荷試験は正常排卵周期の場合は月経7~8日目に行うことが多く, 結果は以下の4パターンに分かれる (図4)。

- i) 間脳 (視床下部) 性: 一般的に排卵誘発は, 抗エストロゲン剤が有効なことが多い。ただし, 2次性下垂体機能低下を伴う場合は内服薬が効かないことがある。
- ii) 強度な間脳性及び下垂体性: FSH/HMG 製剤が使われることが多い。ただし, 投与量, 投与期間の設定が難しく, 見かけ上全く無効と思われる場合から, 多発排卵に至る場合まであり得るので注意が必要である。
- iii) 卵巣性: 排卵誘発が困難な場合が多い。FSH 値が

比較的簡単な指標になる。一時的な卵巣性排卵障害であれば, FSH 値を低下させる管理 (GnRHa 治療, カウフマン療法など) を行う事により FSH 値が正常化し, 再び排卵周期がみられるようになることもある。永続的な卵巣性排卵障害と思われる場合は, 奏効する管理は残念ながら無いに等しいが, カウフマン療法などを使用しながら, FSH 値を下げていき, 自然な卵胞発育を地道に待つ事が多い。

- iv) 多嚢胞性卵巣: まず, 抗エストロゲン剤の投与, ついで FSH/HMG 製剤の併用等を選択する事が多い。しかしながら, FSH/HMG 製剤の使用にはより一層の注意が必要である。なぜなら, 多発排卵とそれに引き続いて起こる多胎の可能性, 及び卵巣過剰刺激症候群の発生する可能性が増加するからである。

3) 頸管因子+男性因子

排卵期には頸管粘液の量が増え, 索糸性も良好とな

る。この条件を満たしていれば、精子は子宮腔を経て卵管へと遡上していくはずである。

フーナーテストは排卵期前後に性交渉をもち、その後の頸管粘液とそのなかに存在する精子の状態を調べる検査である。その検査により、排卵期の頸管粘液と精液所見のあらましをとらえる事ができる。頸管粘液の性状が良好で、そのなかに運動精子がある程度存在すればそれぞれの条件は一応良いと考えられる。頸管粘液性状が良いにもかかわらず、そのなかに運動精子がみられないかまたは少ない場合は、精液所見が不良の場合や抗精子抗体の関与等が疑われる。

逆に頸管粘液の性状が不良の場合は、その原因を調べる必要がある。まず、検査日の時期（排卵期前後で間違っていないか）、抗エストロゲン剤の内服の有無等を確認する必要がある。それらの問題点がないにもかかわらず頸管粘液が不良である場合もあり、抗精子抗体が陰性であれば人工授精（AIH）の適応となることもある。

4) 子宮因子

子宮因子はその原因により管理が可能なものもある。子宮因子には先天的な子宮奇形と、後天的な子宮筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮腔内癒着症などがある。いずれも子宮の形態学的な異常があるため、特に着床に対して不具合をおこすと考えられている。いずれの場合もその形（特に内腔の形）を補正する手術的なアプローチが可能ことがある。後天的なものではそれぞれに応じたある程度確立された手術法があり、手術により機能回復が望める場合も少なくない。しかし先天的な異常の場合はその対処（手術）は一律に行えるわけではない。たとえ手術により形としては矯正できたとしても、機能回復が難しいこともあり得るため、手術の適応は慎重に行うべきと考えている。

Ⅲ. 治療・管理法の基本

不妊症の治療は正常妊娠（できれば単胎妊娠）を目標としているため、不妊の病態の評価と治療法が一对一对応になっていない事が多く、一つの管理法で結果が出ない場合に治療法をステップアップする治療方針も存在する。教科書的には一つの管理法を数回（5回前後が多い）行っても妊娠に至らない場合にステップアップを図る事が多い。これは決して間違っていないが、不妊の要素には回数で評価できないものもあるため、注意が必要である。例えば、両側卵管閉塞や、無精子症などがこれに当たる。

我々の施設でもステップアップの基準は、一つの管理法で4～5回を基本としている。したがって、はじめは不妊要素検討を1～2周期の間に完結できるようにしつ

つタイミング指導を行っている。タイミング指導といってもほぼ全例、全周期にフーナーテストを行い、頸管粘液の状態や精液所見も検討している。フーナーテストの結果にばらつきが多い場合はその原因をつかむ努力をしていないと落とし穴に陥るかもしれない。

フーナーテストに異常があれば、精液検査を勧めている。精液所見が正常なら、抗精子抗体の関与について検索する。精液所見が異常（乏精子症、精子無力症など）ならば、泌尿器科的な対応も含めて精液所見の改善を試みる。頸管粘液の性状に問題があり、抗エストロゲン剤を使用している場合には、他の薬剤への変更を試みる。フーナーテストが正常なら、4～5回のタイミング指導を行う。それでも妊娠に至らない場合、又はフーナーテストのみが不良で他の検査に決定的な異常が見つからない場合は、早めにAIHへのステップアップも考慮する。AIHも基本的には4～5回施行する。AIHが無効の場合は腹腔鏡検査が行われることもあるが、体外受精-胚移植（IVF-ET）が選択される事も少なくない。

Ⅳ. 実際の外来では…

タイミング指導、AIHが一般的な外来診療として可能な部分と考えられる。基本的な検査から情報を入手しつつ（図5）、状況によっては適切な排卵誘発を併用し、できれば単一の卵胞発育を促すようにコントロールする。排卵日の推定は、従来より基礎体温の測定で行われているが、排卵日近辺の基礎体温上の陥落日はみられない事も多く、排卵のタイミングを事前に推定できない場合もある。

外来診療の現場では経膈超音波装置を用いて卵胞計測を行うことが一般的となっている。卵胞径が約20mmになるとLHサージが惹起されて排卵が起きるとされ、LHサージの測定ができれば排卵が事前に推定可能と考えられる。LHサージの測定は血液検査で行う事もあがあるが、採血当日に結果が出なければその意味は少ないため、一般的には尿を使用した排卵検査試薬を使用して排卵日を推定する（図6、図7）。そしてそのタイミング指導の際はできればフーナーテストを併用して、男性因子の関与や頸管粘液異常等を見逃さないようにする。

経口排卵誘発剤の中で、抗エストロゲン剤であるクロミフェン製剤はかなりポピュラーな薬であり排卵誘発効果は高いが、同時に排卵期であるにもかかわらず子宮内膜が厚くならなかったり、頸管粘液が不良のままのことがある。頸管粘液異常、フーナーテスト異常等がみられた場合は、クロミフェン製剤使用の有無も確認する必要がある。これらの事を考えながら適切な管理を数周期行っても妊娠にいたらない場合はステップアップを考慮する。

女性側検査

- 1) 婦人体温測定
- 2) 超音波検査 ————— 適時
- 3) 月経血培養 ————— 月経の一番多い日 ————— 結核
- 4) 血中ホルモン値測定 ————— 適時
- 5) ホルモン負荷試験 ————— 月経開始後7-8日め ————— 間脳・下垂体・卵巢機能
(LH-RH test, TRH test など)
- 6) 子宮卵管造影 ————— 月経開始後7-8日め ————— 卵管機能
- 7) 頸管粘液検査 ————— 排卵直前 ————— 卵巢機能
- 8) フーナーテスト ——— 予定排卵日の前日又は当日に夫婦生活、翌日来院 — 精子通過性など
- 9) 子宮内膜検査 ————— 排卵後7-8日目 ————— 卵巢機能、結核

男性側検査

- 1) 精液検査
- 2) 診察
- 3) 血中ホルモン測定

図5 不妊症一般検査

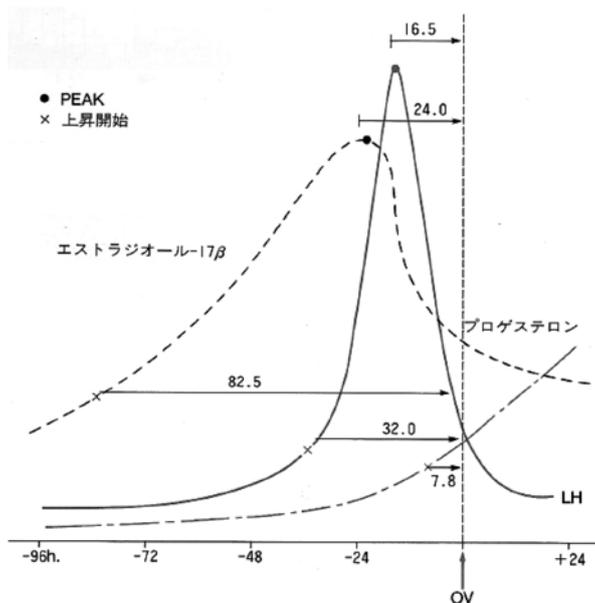


図6 LHサージと排卵時期の関係(文献3より引用)

血中LH, エストラジオール-17 β , プロゲステロンの上昇開始より, 各々およそ32.0時間, 82.5時間, 7.8時間後に, また血中LH, エストラジオール-17 β のピークより各々およそ16.5時間, 24.0時間後に排卵がみられる。

ステップアップとして通常はAIHに進むことが多いと思われる。ただし、私見ではあるが、フーナーテストが良好の場合はAIHの持つ意味はやや少ないように思われてならない。フーナーテストが良好の場合は、充分量の運動精子が遡上し子宮腔内から卵管へ達しているはずなので、卵管膨大部で受精に必要な運動精子濃度を満たしている可能性は高いと考えられるからである。また、

AIHは運動精子濃度を高めた浮遊液を子宮腔内に注入する手技であるので、あくまでも男性因子(+頸管因子)を改善しているのであって、排卵因子と卵管因子を改善している事にはならない。排卵因子の改善には適切な排卵誘発が必要であろうし、卵管因子の改善のためには卵管形成術やIVF-ETが考慮される。

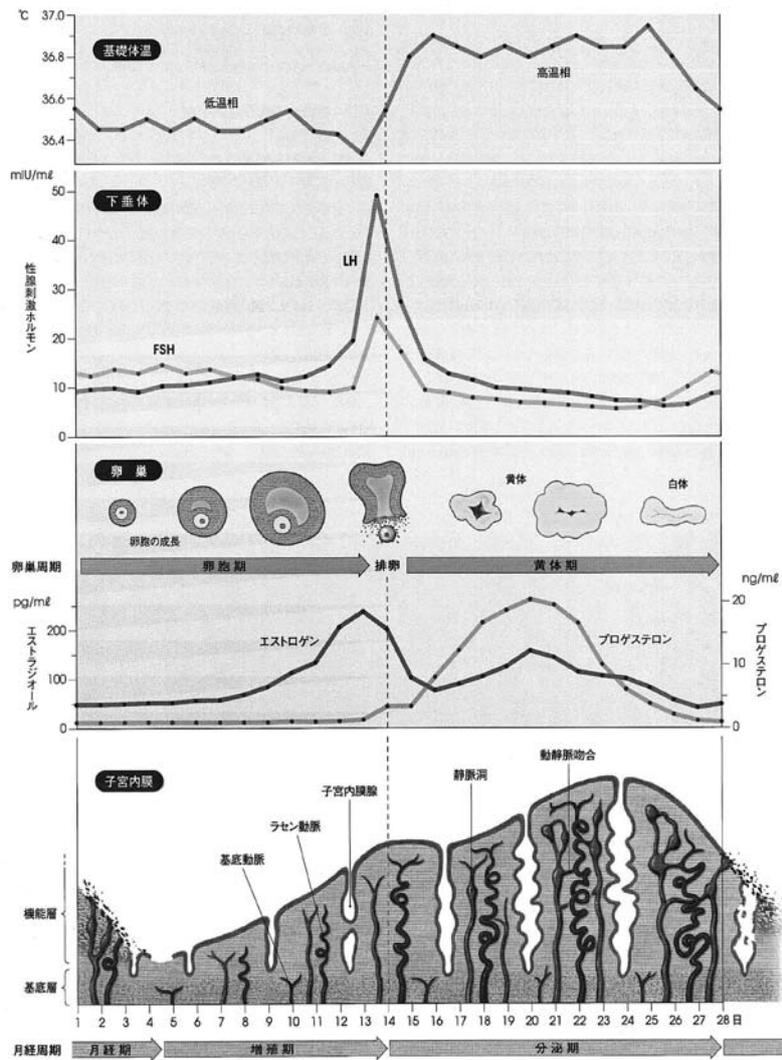


図7 下垂体，卵巣，子宮内膜の関係（文献4より引用）

最後に

文献

不妊症の原因の頻度は、排卵因子が25～30%、卵管因子が30～35%、男性因子が30～35%にみられ、その他子宮因子が10～15%程度存在し、複数の原因が重なっている場合もあり、原因不明も20～25%存在するとされている¹⁾。まず外来で始めるのは排卵因子の管理であるタイミング指導（＋フーナーテスト）であることが多いが、原因の頻度からみると、卵管因子や男性因子の存在を忘れてはならない。不妊症の管理・治療のステップアップの手順は、大抵の場合「タイミング指導→AIH→IVF-ET」となっており、私もそのように説明していることが多い。しかし、その管理法が不妊因子のどの部分を改善するのかを今一度考え、目の前にいる患者に対して適切な管理法を提示できているかどうかを見直す事も必要なことであろう。

- 1) 苛原 稔. 不妊症・不育症. 医薬ジャーナル社, 2003;12-17.
- 2) 柴原浩章. エビデンスを目指す不妊・不育外来実践ハンドブック. 中外医学社, 2009;38-53.
- 3) 鈴木秋悦. 体外受精—基礎から臨床まで—. メジカルビュー社, 1994;24-29.
- 4) 年森清隆, 川内博人. 人体の正常構造と機能VI生殖器. 日本医事新報社, 2003;36-37.

— 症例報告 —

妊娠中の卵巣腫瘍に対して、皮下鋼線吊り上げ法による 単孔式腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術 (Tanko) を施行した一例

大野義雄¹⁾, 山下瑞穂¹⁾, 森 英俊¹⁾, 妹尾大作²⁾

1) 高松市民病院産婦人科, 2) 松山赤十字病院産婦人科

Laparoscopic Single-Site Surgery(Tanko) of Ovarian Tumor in Pregnancy with Abdominal Wall Lifted by means of a Single Stainless Steel Wire Passed under the Skin

Yoshio Ohno¹⁾, Mizuho Yamashita¹⁾, Hidetoshi Mori¹⁾, Daisaku Senoh²⁾

1) Takamatsu Municipal Hospital, 2) Matsuyama Red Cross Hospital

概 要

症例は経妊2, 経産0。無月経を主訴に当科初診。妊娠合併右卵巣腫瘍にて, 平成22年5月19日(妊娠13週0日), 脊椎麻酔併用硬膜外麻酔のもと, 皮下鋼線吊り上げ法による単孔式腹腔鏡下右卵巣腫瘍摘出術(Tanko)を施行した。病理組織診断は成熟嚢胞性奇形種であった。経過順調にて5月26日(術後7日目)退院した。その後患者は, 11月24日(妊娠40週0日)自然頭位分娩にて3502gの男児を出産した。

単孔式皮下鋼線吊り上げ法による腹腔鏡下卵巣腫瘍手術は, 全身麻酔が必要な気腹法による腹腔鏡下手術と違い脊椎硬膜外麻酔が可能で気腹が不要なため, 全身麻酔薬や気腹による胎児への影響を考慮しなくてよく, また創が一つのため術後の痛みが少なく美容的にもメリットがある。良性で癒着がないと考えられる妊娠合併卵巣腫瘍の腹腔鏡下手術の方法として, 皮下鋼線吊り上げ法による単孔式腹腔鏡下手術は, 胎児への影響が少なく, 侵襲も少ない非常に有用な方法であると思われる。

索引語: 妊娠合併卵巣腫瘍, 単孔式腹腔鏡下手術 (Tanko), 皮下鋼線吊り上げ法

Key words : Ovarian Tumor in Pregnancy, Laparoscopic Single-Site Surgery (Tanko), Abdominal Wall Lift

緒 言

妊娠中の卵巣腫瘍の手術として, 腹腔鏡下手術がよくおこなわれるようになってきている。腹腔鏡下手術には, 気腹を用いる方法と腹壁吊り上げ法とがある。妊娠中の腹腔鏡下手術では, 全身麻酔を使用せず気腹をしない方法が, 胎児への影響がより少ないと思われる。

我々は妊娠合併卵巣腫瘍に対して, 脊椎麻酔併用硬膜外麻酔のもと, 皮下鋼線吊り上げ法による単孔式腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術(Tanko)を施行したので, 若干の文献的考察を加えて紹介する。

症 例

患者: 25歳, 経妊2, 経産0

主訴: 無月経

既往歴: 平成16年10月20日, 当院にて皮下鋼線吊り上げ法による単孔式腹腔鏡下両側卵巣腫瘍摘出術(病理組織: 成熟嚢胞性奇形種) 施行。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成22年2月17日を最終月経とする無月経を主訴に, 3月19日当科初診。

現症, 入院までの経過: 初診時妊娠反応(+)であったが, 経膈超音波にて子宮内に胎嚢は認められなかった。経膈超音波にて, 74.2×78.6mmの右卵巣嚢腫が疑われた。その後の経過観察にて, 子宮内に胎嚢が認められ胎児心拍も確認でき, 分娩予定日は平成22年11月24日と決定した。

右卵巣嚢腫は縮小傾向を認めず, 平成22年5月17日(妊娠12週5日), 経腹超音波にて右卵巣嚢腫のサイズは112×68mmで, 一部solid part(58×86mm)もみとめた(図1)。腫瘍の可動性は良好で, 成熟奇形種が考えられた。腫瘍マーカーは, CA125:49.6(<35), CA199:45.0(<37.0), CA72-4:3.0(<4.0)であった。

入院後の経過: 妊娠合併右卵巣嚢腫の診断にて, 平成22年5月18日(妊娠12週6日), 入院し, 19日に脊椎麻酔併用硬膜外麻酔のもと, 皮下鋼線吊り上げ法



(a)



(b)

図1 (a) 胎児，胎嚢をふくむ子宮の上方に卵巣嚢腫が認められる。
(b) 嚢腫の一部に solid part が認められる。

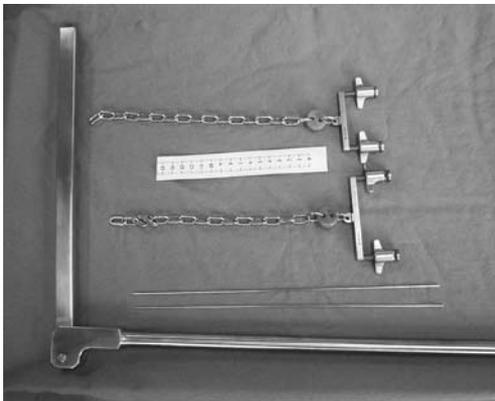


図2 皮下鋼線吊り上げ法の吊り上げ器具

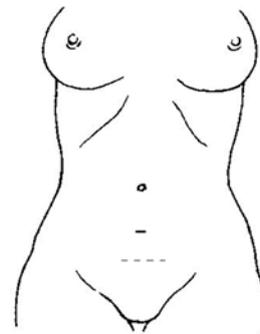


図3 ----- 皮下鋼線挿入部位
—— 約2～3cmの横切開

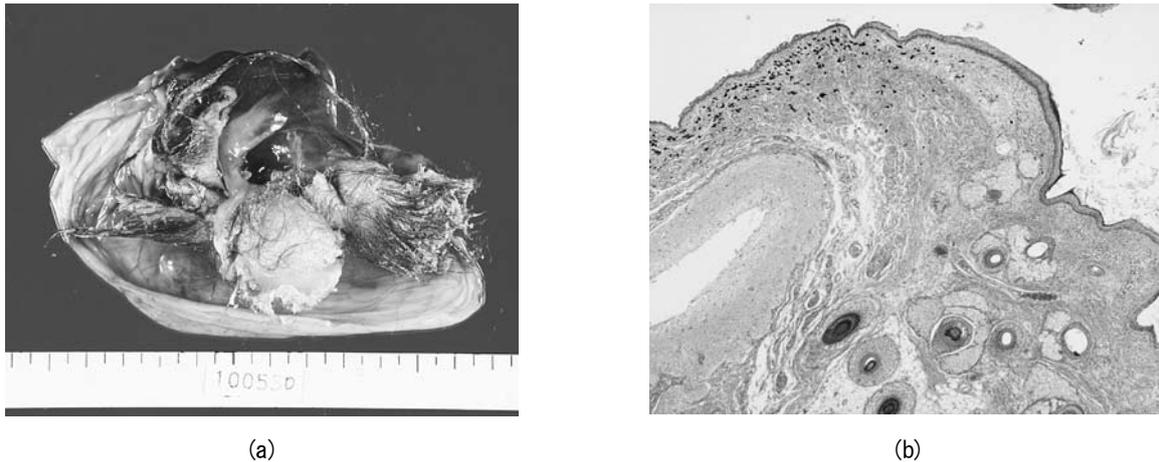
による単孔式腹腔鏡下右卵巣嚢腫摘出術 (Tanko) を施行した。この方法は図2のような器具を使用し、図3のように下腹部の恥骨結合3横指上に3mmの皮下鋼線を横に挿入し吊り上げて、そのやや頭方に約2cm～3cmの横切開を入れラップディスクミニ™を挿入し、手術を施行する方法である。ラップディスクミニ™より5mmの30度の斜視鏡を挿入し、腹腔内を観察し同部位より、鉗子、S.A.N.D. バルーン™を挿入し体外法にて嚢腫摘出術を施行した。手術時間は1時間40分、出血量は30gであった。摘出重量は360gで迅速病理組織診断は成熟嚢胞性奇形種であった。永久病理組織診断も成熟嚢胞性奇形種であった(図4)。経過順調にて5月26日(術後7日目)に退院した。

退院後の経過：退院後は経過順調であったが、平成22年9月22日(妊娠31週0日)、切迫早産症状があり9月23日から10月9日(妊娠33週3日)まで入院。その後外来で経過観察し、平成22年11月24日(妊娠40週0日)3502gの男児をAp7にて娩出。経過順調にて母児ともに11月30日退院した。

考 察

妊娠に卵巣腫瘍が合併する頻度はわが国では0.21～1.24%と報告されている¹⁾。その中で悪性卵巣腫瘍が合併する頻度は3.7%と報告されている²⁾。妊娠黄体嚢胞を含めた報告では、その合併率は3～10%と高く³⁾なり、卵巣腫瘍の80～90%は黄体嚢胞を中心とした妊娠初期の機能性嚢胞である⁴⁾。一方卵巣腫瘍の患者の中で妊娠を合併している頻度は約10%といわれている¹⁾。

6cm以下の嚢胞性腫瘍では12～16週までは経過観察し、縮小すれば妊娠性黄体嚢胞などの非腫瘍性であったと考えられる。大きさが不変の場合は、そのまま経過観察し分娩後に再検する⁵⁾。7～8cm以上に増大する場合は真性腫瘍が考えられ、その場合は茎捻転⁶⁾、流産率の上昇⁷⁾、分娩障害⁸⁾等の原因となりうることから、胎盤の完成を待つて手術療法⁹⁾とする。最初から7～8cm以上で縮小傾向がない場合、充実性部分、隔壁を有する場合、急速な増大を示す場合は原則として可及的早期に摘出する⁹⁾。ただ上記の場合でも良性が強く疑



(a)

(b)

図4 (a) 摘出標本, (b) 摘出物の病理組織

表1 妊娠合併卵巣腫瘍の腹腔鏡下手術の時期と麻酔方法

報告者	年	アプローチ法	妊娠週数	麻酔法
細川 ²¹⁾	2002	皮下鋼線吊り上げ	13～15週	脊+硬
竹田 ²⁰⁾	2002	皮下鋼線吊り上げ	12～14週	全
山田 ¹⁹⁾	2004	皮下鋼線吊り上げ	13～14週	脊+硬
伊東 ¹⁸⁾	2004	皮下鋼線吊り上げ	12～16週	脊, 硬
粉川 ¹⁷⁾	2004	気腹法	12～16週	全+(硬)
徳山 ¹⁶⁾	2005	気腹法	12～15週	全
谷内 ¹⁵⁾	2006	気腹法	15～17週	全+硬

脊: 脊椎麻酔, 硬: 硬膜外麻酔, 全: 全身麻酔, 脊+硬: 脊椎麻酔, 硬膜外麻酔併用, 全+硬: 硬膜外麻酔併用全身麻酔

われるなら, 状況により胎盤完成を待つて手術療法をしてもよいと思われる。一部でも充実性部分が存在した場合は悪性卵巣腫瘍との鑑別を行うことが重要であるが, 超音波断層検査のみの鑑別は難しいことがある。また腫瘍マーカーは妊娠の影響を受けるもの (CA125, AFP, TPA等) と受けないもの (CEA, CA199, STN等) があり注意が必要である^{10,11,12)}。CTはもちろんMRIでも1st trimesterの胎児への安全性が確認されていないため, これらは妊娠初期に安易に用いるべきではない。

良性の可能性が高い卵巣腫瘍の手術時期は妊娠12週以降のなるべく早期に行う方が子宮が小さくて手術操作が容易であるとする意見¹³⁾と妊娠16週くらいまで待機してから行うのが良いとする意見¹⁴⁾がある。個々の症例ごとに腫瘍の存在部位, 種類, 症状などを総合的に判断し, 最適な手術時期を判断するべきである。今回の症例では充実性部分があるものの, 良性 (成熟奇形種) の可能性が高かったため, 妊娠12週まで待機して13週に手術を施行した。今回の症例の病理組織診は成熟嚢胞性奇形種であった。既往歴より卵巣成熟嚢胞性奇形腫の嚢胞摘出後の再発であったと思われる。

手術で摘出された妊娠合併卵巣腫瘍の組織別頻度

は, 成熟奇形種 32.3%, 漿液性嚢胞腺腫 30.0%, 粘液性嚢胞腺腫 8.4%, 悪性腫瘍 3.7%となり, 成熟奇形種と漿液性嚢胞腺腫がほぼ同率で両者を合わせると約60%を占めている^{1,2)}。

妊娠合併卵巣腫瘍の手術の方法としては, 開腹手術と腹腔鏡下手術とがあり, 近年侵襲の少ない腹腔鏡下手術が増加してきている。腹腔鏡下手術の方法としては, 気腹法と吊り上げ法があり, 麻酔の方法としては全身麻酔と脊椎・硬膜外麻酔がある。最近の妊娠合併卵巣腫瘍の腹腔鏡下手術における気腹法, 吊り上げ法での手術時の妊娠週数, 麻酔の方法の報告を表1に示した¹⁵⁻²¹⁾。また気腹法と吊り上げ法の比較を表2に示した。気腹法では, 全身麻酔のため麻酔薬の胎児への影響, および気腹したCO₂の胎児への影響を考慮しなければならないが, 術中の視野はやや良好である。吊り上げ法は脊椎・硬膜外麻酔で気腹をしないため, 麻酔薬やCO₂の胎児への影響は考慮しなくてもいいが, 術中の視野はやや不良である。

妊娠合併卵巣腫瘍の手術の全身麻酔の導入, 維持には, 子宮循環血液量に影響がなく, 子宮収縮を起こさないプロポフォールを用いている²²⁾。亜酸化窒素は閉鎖腔

表2 妊娠合併卵巣腫瘍に対する腹腔鏡下手術の気腹法と吊り上げ法の比較

	麻酔法	麻酔薬の胎児毒性	麻酔薬の催奇形性	CO ₂ 気腹法の胎児への影響	術野の視野
気腹法	全身麻酔	(-) or (?) 揮発性麻酔薬： 〔1MAC 以下なら安全?〕	(-) or (?)	(-) or (?) 〔気腹圧は最小限 (8 ~ 10mmHg) P _{ET} CO ₂ : 32(~ 38)mmHg〕	やや良好
吊り上げ法	硬膜外麻酔併用脊椎麻酔	(-)	(-)		やや悪い

MAC : minimum alveolar concentration (最小肺泡濃度), P_{ET}CO₂ : 呼気終末二酸化炭素分圧

を膨張させる性質があり1) 腸管を膨張させ視野を悪くすること, 2) 静脈のCO₂塞栓の悪化, 3) 催奇形性の問題 等のため妊娠中の腹腔鏡下手術には用いないとする報告がある²³⁾。揮発性吸入麻酔薬のハロタン, イソフルラン, エンフルランの臨床使用濃度で, ラット, ヒトでも催奇形性は認められていない。セボフルランの評価は定まっていない²⁴⁾。揮発性麻酔薬の1MAC(minimum alveolar concentration : 最小肺泡濃度)以下の長時間の曝露は多分安全であろう²⁵⁾。

気腹の胎児に対する影響には子宮血流の変化のほか母体の高炭酸ガス血症による母体, 胎児のアシドーシスがありうる²⁶⁻²⁹⁾。そのために気腹圧は最小(10mmHg以下)^{27,29,30)}にして, 術中カプノグラフィにより呼気終末二酸化炭素分圧(P_{ET}CO₂)を32mmHg²⁹⁾から38mmHg²³⁾に保って管理するべきである。

今回の症例は脊椎麻酔・硬膜外麻酔のもと, 皮下鋼線吊り上げ法にて手術を施行したため, 麻酔, 二酸化炭素の影響は考慮しなくてよい。また視野も手術が困難なほど悪くはなかった。皮下鋼線吊り上げ法による手術は, 切開創の数は通常2創以上であるが¹⁸⁻²¹⁾, 我々が施行した手術では切開創は下腹部に1個(2~3cm)でその部位にラップディスクミニTMやラッププロテクターミニミニTMを装着し, その部位より5mmの30度の斜視のスコープと鉗子を挿入し, 同部位よりエラストマー1型TM(メモリー付)(囊腫吸引用)あるいはサクシジョンニードルTMあるいはS.A.N.D. パルーンカテーテルTMを挿入し穿刺, 吸引して体外法にて囊腫摘出術を施行する。そうすれば手術創は1個ですみ, 術後の痛みや美容的にも有利である。ただ, この方法はやや視野が悪く, 癒着のある症例には適さない場合があると思われる。癒着のない妊娠合併良性卵巣腫瘍に対する手術の方法として, 皮下鋼線吊り上げ法による単孔式腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術(Tanko)は脊・硬麻酔で手術が可能で, 気腹が必要でないため麻酔薬, 気腹による胎児への影響がなく, また創が1個のため術後の痛みが少なく, 美容的にも優れており, 非常に有用な方法であると思われた。

結 語

妊娠合併卵巣腫瘍を経験した。妊娠13週に腹腔鏡下手術を施行した。病理組織は成熟奇形種であった。手術方法は皮下鋼線吊り上げ法による単孔式腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術(Tanko)を施行した。この術式は, 脊椎・硬膜外麻酔のため全身麻酔薬や気腹の胎児への影響を考慮しなくてよく, また創が1個のため, 術後の痛みが少なく美容的にもメリットがある。良形で癒着がないと考えられる妊娠合併卵巣腫瘍の腹腔鏡下手術の方法として, 皮下鋼線吊り上げ法による単孔式腹腔鏡下手術は胎児への影響が少なく, 侵襲も少ない非常に有用な術式であると思われる。

文 献

- 1) 筒井章夫. 妊娠と卵巣腫瘍合併の取扱い方 その1. 日産婦誌 1992;44:N31-34.
- 2) 筒井章夫. 妊娠と卵巣腫瘍合併の取扱い方 その2. 日産婦誌 1992;44:N51-54.
- 3) 東政弘. 妊娠合併の取り扱い—卵巣腫瘍. 日産婦誌 1995;47:N197-200.
- 4) 金井誠, 藤井信吾. 卵巣腫瘍合併妊娠. 周産期医学 1996;26:160-161.
- 5) 星原孝幸, 古谷健一, 関克義, 菊池義公, 永田一郎, 黒田浩一, 小林充尚. 妊娠に合併した卵巣腫瘍の取扱いについて. 産婦人科手術 1992;3:100-105.
- 6) 山本皓一. 卵巣良性腫瘍と妊娠との合併症の取り扱い方. 臨産婦 1967;21:883-888.
- 7) 松岡松雄. 妊娠時の卵巣良性腫瘍の取り扱い. 産婦実際 1973;22:514-518.
- 8) 荻野雅弘. 良性婦人科疾患. (村田雄二編) 合併症妊娠. メディカ出版, 1993;329-336.
- 9) 池ノ上 克. 悪性婦人科疾患II 悪性卵巣腫瘍. (村田雄二編) 合併症妊娠. メディカ出版, 1993;359-365.

- 10) 菅原照夫, 田中俊誠, 佐藤博, 花谷馨, 奥山和彦, 新開奈保子, 櫻木範明, 牧野田 知, 藤本征一郎. 婦人科疾患と関係のある腫瘍マーカー値の妊娠, 分娩および産褥における変動について. 日産婦誌 1991;43:145-151.
- 11) 加藤紘, 道岡亨. 妊娠と腫瘍マーカー. 産科と婦人科 1993;60:677-681.
- 12) 鈴木光明, 佐藤郁夫. 腫瘍マーカーと妊娠. 産婦人科実際 1997;46:781-787.
- 13) Parker WH, Childers JM, Canis M, Phillips DR, Topel H. Laparoscopic management of benign cystic teratomas during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1499-1501.
- 14) Platek DN, Henderson CE, Goldberg GL. The management of a persistent adnexal mass in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1236-1240.
- 15) 谷内麻子, 齋藤寿一郎, 鈴木直, 津田千春, 井埜まり絵, 五十嵐豪, 堀永宏史, 保坂猛, 齋藤要, 代田琢彦, 石塚文平. 当院における卵巣腫瘍合併妊娠における腹腔鏡下手術の検討—開腹手術との比較—. 日産婦神奈川会誌 2006;42:117-120.
- 16) 徳山 治, 康 文豪, 津田浩史, 中田真一, 出口昌昭. 当科で経験した妊婦に対する腹腔鏡下手術について. 日産婦内視鏡誌 2005;21:388-391.
- 17) 粉川克司, 田中和東, 宇都宮智子, 馬淵泰士, 尾谷功, 梅咲直彦. 充実性卵巣腫瘍合併妊娠に対する腹腔鏡下手術 日産婦内視鏡誌 2004;20:120-124.
- 18) 伊東宏絵, 臼田三郎, 井坂恵一. 卵巣腫瘍の腹腔鏡下手術 産科と婦人科 2004;71:872-876.
- 19) 山田 宏, 大木浩, 藤本啓子, 奥津芳人. 脊硬麻で行った妊娠中の腹壁吊り上げ法による腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術の7症例. 麻酔 53:1155-1158.
- 20) 竹田明宏, 真鍋修一, 細野覚代, 中村浩美. 当科において腹腔鏡下手術を施行した妊娠合併卵巣腫瘍症例 25 症例の検討. 日産婦内視鏡誌 2002;18:41-45.
- 21) 細川真理子, 村瀬真理子, 石山朋美, 石川雅彦, 池田万里郎, 榊原秀也, 平原史樹. 妊娠合併卵巣嚢腫の吊り上げ式腹腔鏡下手術の検討. 日産婦内視鏡誌 2002;18:60-62.
- 22) 垣花学, 藤峰武克, 垣花脩. 喘息の既往を持つ妊婦に対するプロポフォールを用いた全身麻酔下の緊急帝王切開術の経験. 麻酔 1999;48:900-902.
- 23) 入駒慎吾, 小久保荘太郎. 妊娠 10 週, 卵巣嚢腫: 母体と胎児への安定した酸素供給, よりよい術野の提供と母児の安全確保が麻酔科医の役割. LiSA 2006;13:50-53.
- 24) 浅野和美, 照井克生. 妊婦に対する麻酔の問題点と対策. 産科と婦人科 2004;71:860-866.
- 25) 大島正行. 妊娠 8 週, 卵巣嚢腫: 気腹式腹腔鏡下手術の全身麻酔管理: 母体低血圧を回避して, 十分な酸素化を心がけよう. LiSA 2006;13:44-48.
- 26) Curet MJ, Vogt DA, Schob O, Qualis C, Izquierdo LA, Zucker KA. Effect of CO2 pneumoperitoneum in pregnant ewes. J Surg Res 1996; 63:339-344.
- 27) Hunter JG, Swanstrom L, Thornburg K. Carbon dioxide pneumoperitoneum induces fetal acidosis in a pregnant ewe model. Surg Endosc 1995;9:272-279.
- 28) Garcia-Oria M, Ali A, Reynolds JD, Clary E, Gandsas A, Cummings T, McMahon RL, Bruch S, Fina M, Ko A, Eubanks S. : Histologic evaluation of fetal brains following maternal pneumoperitoneum. Surg Endosc 2001;15:1294-1298.
- 29) Bhavani-Shankar K, Steinbrook RA, Brooks DC, Datta S : Arterial to end-tidal carbon dioxide pressure difference during laparoscopic surgery in pregnancy. Anesthesiology 2000;93:370-373.
- 30) Reedy MB, Galan HL, Bean-Lijewski JD, Carnes A, Knight AB, Kuehl TJ. Maternal and fetal effects of laparoscopic insufflation in the gravid baboon ; J Am Assoc Gynecol Laparosc 1995;2:399-406.

— 症例報告 —

腹腔鏡下手術中の迅速組織診にて診断できず、 再腹腔鏡下手術を施行した卵巣境界悪性腫瘍の一例

大野義雄¹⁾, 山下瑞穂¹⁾, 森 英俊¹⁾, 妹尾大作²⁾

1) 高松市民病院産婦人科, 2) 松山赤十字病院産婦人科

Re-laparoscopic surgery of the Ovarian Mucinous Cystic Tumor of Borderline Malignancy
Underdiagnosed by the Intraoperative Consultation (frozen section)
in the First Laparoscopic Surgery.

Yoshio Ohno¹⁾, Mizuho Yamashita¹⁾, Hidetoshi Mori¹⁾, Daisaku Senoh²⁾

1) Takamatsu Municipal Hospital, 2) Matsuyama Red Cross Hospital

概 要

症例は34歳、未婚、経妊0。前医より卵巣腫瘍疑いにて当科紹介された。腫瘍マーカーは異常なく、画像診断はmucinous cystadenoma。平成21年9月8日腹腔鏡下補助左卵巣嚢腫摘出術手術施行。術中迅速病理組織診断は(It ovary) mucinous cystadenoma, no malignant findings。腹腔内洗浄細胞診は陰性。術後の永久標本による病理組織診断はmucinous cystic tumor of borderline malignancy。10月29日腹腔鏡下左付属器摘出術、大網部分切除術施行。術後病理組織診断は、左遺残卵巣、大網ともに病変なし。腹腔内洗浄細胞診は陰性。

卵巣腫瘍の迅速病理診断は他臓器腫瘍に比べて難しい部類に属している。とくに卵巣上皮性境界悪性腫瘍の迅速診断の精度は、婦人科領域の中で最も低く、過大評価より過小評価されることが多い。上皮性境界悪性腫瘍のうち粘液性腫瘍は特に診断精度が低い。今回の粘液性腫瘍の症例も術中迅速組織診断にて診断できなかったため、再腹腔鏡下手術を施行した。卵巣腫瘍特に粘液性腫瘍の術中迅速病理診断については、十分なインフォームドコンセントが必要であると考えられた。

索引語: 腹腔鏡下手術, 卵巣境界悪性腫瘍, 術中迅速病理組織診断

Key words: laparoscopic surgery, borderline malignancy of ovarian tumor, intraoperative consultation(frozen section)

緒 言

卵巣腫瘍の迅速病理組織診断は、他臓器腫瘍に比べて難しい部類に属している。とくに卵巣上皮性境界悪性腫瘍の迅速診断の精度は、婦人科領域の中で最も低く(文献上、正診率64～67%、感度45～87%、特異度64～98%)^{5～10)}、過剰評価より過小評価されることが多い。上皮性境界悪性腫瘍のうち粘液性腫瘍は特に診断精度が低い。

今回卵巣腫瘍の腹腔鏡下手術中の迅速病理組織診断にてmucinous cystadenomaと診断され、腹腔鏡下補助卵巣腫瘍摘出術を施行したが、術後の永久標本にてmucinous cystic tumor of borderline malignancyと診断されたため、再腹腔鏡下手術を施行した症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 34歳、未婚、経妊0

主訴: 下腹部膨満感

既往歴: 平成17年、IgA腎症、菲薄基底膜症候群

現病歴: 平成21年3月頃より下腹部膨満感があり、8月4日前医受診。卵巣腫瘍疑いにて8月14日当科紹介された。

現症、術前検査: 下腹部に成人頭大の嚢腫様腫瘤を触知し、可動性は軽度であった。骨盤MRI(図1)では、骨盤部に多房性のcystic massがみられ、大きさは約18.3×15.8×9.2cmであった。T1W1では低信号～淡い信号、T2W1では種々の程度の高信号を示した。T1の高信号部は脂肪抑制されなかった。明らかな壁在結節や充実性部分は指摘されず、造影効果も陰性であった。腫瘍マーカーはCA125:17.3(<35),



図1 骨盤 MRI 画像 (矢状面)

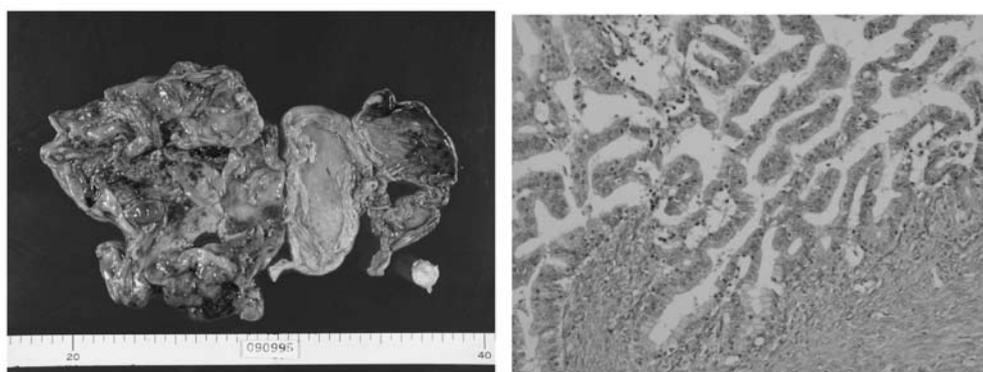


図2 初回手術の摘出標本および病理組織

(a) 摘出標本 (左卵巣腫瘍) (b) 病理組織: Mucinous cystic tumor of borderline malignancy(intestinal type)

CA199:12.3(<37.0), CA72-4: < 3.0 (< 4.0), CEA:1.1 (< 5.0)と正常であった。以上より卵巣腫瘍(mucinous cystadenoma)と診断した。

入院後の経過:平成21年9月7日入院,8日腹腔鏡下手術を施行した。骨盤から腹腔内にかけて大きな囊腫があり,癒着は認められなかった。腹腔鏡下補助左卵巣囊腫摘出術(Laparoscopic assisted lt ovarian cystectomy)を施行した。囊腫は多房性,内容液は粘液性で重量は内容液も含めて1008g,術中迅速病理組織診断は,mucinous cystadenoma suggestiveであった。9月17日に退院となった。ところが,術後の永久標本による病理組織診断は,mucinous cystic tumor of borderline malignancy(intestinal type)であった(図2)。腹腔内洗浄細胞診は陰性であった。平成21年10月28日入院,29日腹腔鏡下にて再手術を施行した。患者が腹腔鏡下手術と妊孕性の温存を強く希望したため,腹腔鏡下左付属器摘出術,大網部分切除術を施行した(図3)。術後病理組織診断は,左卵巣,大網ともに病変を認めなかった。腹腔内洗浄細胞診は陰性であった。経過順調にて11月6日に退院した。



図3 2回目手術の摘出標本大網および左卵巣(病変なし)

考 察

腹腔鏡下卵巣腫瘍手術は,当院では原則として良性と診断されたものに対して施行しているが,ある程度の頻度で卵巣境界悪性腫瘍~悪性腫瘍に遭遇すると思われる。文献上その頻度は,0.4~3.9%^{1,2,3)}くらいといわれている。当院での腹腔鏡下手術を施行した卵巣腫瘍

表1 卵巣境界悪性腫瘍の術前診断の現状
(73施設, 1069例を解析)(文献4)より改変して引用)

	合計	I期	II期	III期
良性	46.1%	48.6%	20.0%	11.8%
境界悪性	12.1%	12.2%	12.0%	11.8%
悪性	41.8%	39.2%	68.0%	76.4%

表2 粘液性卵巣境界悪性腫瘍の術中迅速組織診断
について (文献6)より改変して引用)

	正診率	過小評価	過大評価
漿液性	71.3%	17.5%	11.3%
粘液性	48.9%	42.6%	8.5%

表3 当院で腹腔鏡下手術を施行した卵巣境界悪性腫瘍4例について

症 例	年 齢	腫瘍マーカー			術前MRI診断			術前診断	術中迅速 組織診	確定診断	腫瘍重量 (g)
		CA125	CA199	CA72-4	性状	厚い隔壁 の有無	造影				
1	33	10.0	11.2	< 3.0	単房性	(-)	(-)	Serous Cystadenoma	Mucinous Cystic Tumor Borderline Malignancy	同左	1100
2	55	8.0	10.5	< 3.0	多房性	(±)	(±)	Serous Cystadenoma	Serous Adenofibroma Borderline Malignancy	同左	20
3	35	44.4 ↑	56.3 ↑	< 3.0	多房性	(-)	(-)	Mucinous Cystadenoma	Mucinous Cystic Tumor Borderline Malignancy	同左	1663
4	34	17.3	12.3	< 3.0	多房性	(-)	(-)	Mucinous Cystadenoma	Mucinous Cystadenoma	Mucinous Cystic Tumor Borderline Malignancy	1008

(卵巣子宮内膜症性嚢胞を除く) 93例中4例が卵巣境界悪性腫瘍であった(4.3%)。

落ら⁴⁾によると, 卵巣境界悪性腫瘍を術前に境界悪性腫瘍と診断できたのは各進行期を通じて12.1%で, 良性腫瘍と診断(過小評価)したのが, 全ステージで46.1%, I期のみでは48.6%と多かった(表1)⁴⁾。

このように術前正診率が低い理由としては, 術前画像診断で, solid ~ mixed patternを示すのは約53%で, 約47%はcystic patternを示し良性和区別がつかないこと, また腫瘍マーカーのCA125が, 約52%で陰性であること⁴⁾などがあげられる。今回の症例も, 画像診断ではcystic patternで腫瘍マーカーも異常なくmucinous cystadenomaと診断した。当院での同時期の卵巣境界悪性腫瘍を調べてみると, 良性(>境界悪性腫瘍)と診断し, 腹腔鏡下手術を施行したのが4例(全てI期), 境界悪性腫瘍以上(>良性)と診断し開腹手術を施行したのが7例(I期6例, III期1例)であった。すなわち, 卵巣境界悪性腫瘍を良性和診断(過小評価)したのは36.4%(4/11), I期では40.0%(4/10)であった。

卵巣腫瘍の迅速病理組織診断は他臓器腫瘍と比べて難しい部類に属しており, その正診率は90~95%とされている^{5,6)}。一方, 卵巣境界悪性腫瘍の迅速診断の精度は, 婦人科領域の中で最も低く, 正診率は64~67%, 感度45~87%, 特異度64~98%といわれ, 過大評価されるよりも過小評価されることが多いといわれている^{5~10)}。Houck et al.⁶⁾は, 永久標本で境界悪性腫瘍と診断された130例のうち, 迅速診断でも同様の診断

であったものが84例(64.6%), 良性すなわち過小評価されたものが35例(26.9%), 癌と過大評価されたものが11例(8.5%)であったとしている。

上皮性卵巣境界悪性腫瘍のうち, 粘液性腫瘍は特に診断精度が低い^{6,7,10)}。Houck et al.⁶⁾は, 永久標本で境界悪性腫瘍と診断された症例のうち, 漿液性腫瘍の術中迅速病理診断の正診率は71.3%(57/80), 良性和過小評価されたものが17.5%(14/80)であったのに対して, 粘液性腫瘍の術中迅速病理診断の正診率は, 48.9%(23/47), 良性和過小評価されたものが42.6%(20/47)であったと報告している(表2)。迅速病理診断で癌と過大評価された例は, 漿液性腫瘍で11.3%(9/80), 粘液性腫瘍で8.5%(4/47)と両者に差はない(表2)。迅速病理診断の誤判定の原因は, 1) 標本採取部位が不適切(サンプリングエラー), 2) 標本作成の不備, 3) 病理医の判断の誤り, に分けられるが, 粘液性腫瘍の大部分を占める腸型粘液腫瘍では, 良性和境界悪性, 悪性腫瘍が混在することが珍しくないため, 主にサンプリングエラーにより, 診断精度が低くなるのが指摘されている^{5,6)}。今回の症例もサンプリングエラーによるが, 境界悪性腫瘍の病変部は, 肉眼的には他の部位と区別がつかず, 境界悪性腫瘍(特に粘液性境界悪性腫瘍)の迅速病理診断には限界があると思われる。

当院での腹腔鏡下手術を施行した卵巣境界悪性腫瘍4例について検討してみると(表3), 腫瘍マーカーの異常を認めたのは1例, 多房性が3例, 単房性が1例, 造影効果なしが3例, 軽度ありが1例。粘液性腫瘍が3

例、漿液性腫瘍が1例。術中迅速病理診断で診断できたのが3例、できなかったのが今回の症例1例であった。

妊孕性温存を希望する卵巣境界悪性腫瘍症例に対して、卵巣腫瘍摘出術のみを施行した場合は、再発に影響を認めないという報告¹¹⁾と、患側付属器摘出術と比較して再発率が高くなるという報告^{12,13)}があるが、今回の症例では、インフォームドコンセントの上患側付属器摘出術および大網部分切除術を施行した¹⁴⁾。再手術については、患者の希望により腹腔鏡下手術としたが、内容液が漏れる危険性があったり、腹腔鏡下手術が困難な場合は、開腹するという条件で腹腔鏡下手術を施行した。幸い、開腹手術と同じ手術が腹腔鏡下手術で施行できたので、開腹に至らなかった。

結 語

今回、術中迅速病理診断にて診断できなかった粘液性卵巣境界悪性腫瘍を経験した。卵巣境界悪性腫瘍特に粘液性卵巣境界悪性腫瘍は、術中迅速病理診断の正診率が必ずしも高くはないので、術前のインフォームドコンセントを含め十分な注意が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Nezhat F, Nezhat C, Walender CE, Benigo B . Four ovarian cancers during laparoscopic management of 1011 woman with adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:790-796.
- 2) Blanc B, D'Ercole C, Nicoloso E ,Boubli L . Laroscopic management of malignant ovarian cysts: a 78-case national survey. Part2: Follow-up and final treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;61:147-150.
- 3) 齋藤祐司, 野澤明美, 青野亜美, 三田村卓, 半田康, 金内優典, 加藤秀則, 山下幸紀. 境界悪性～悪性腫瘍を疑う付属器腫瘍に対する腹腔鏡下手術の適応について. *日産婦内視鏡学会誌* 2006;22:424-430.
- 4) 落合和徳, 篠崎英雄, 小林重光, 齋藤元章, 林博, 高田 全, 田中忠夫. 上皮性卵巣腫瘍 — 境界悪性腫瘍の臨床的問題点. *日本婦人科病理・コルポスコピー学会雑誌* 1997; 15:156-163.
- 5) Baker P, Oliva E : A practical approach to intraoperative consultation in gynecological pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2008 ; 27:353-365.
- 6) Houck K, Nikrui N, Duska L, Chang Y, Fuller AF, Bell D, Goodman A . Borderline tumors of the ovary : correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol* 2000;95:839-843.
- 7) Ilvan S, Ramazanoglu R, Ulker Akyildiz E, Calay Z, Bese T, Oruc N. The accuracy of frozen section (intraoperative consultation) in the diagnosis of ovarian masses. *Gynecol Oncol* 2005;97:395-399.
- 8) Rose PG, Rubun RB, Nelson BE, Hunter RE, Reale FR. Accuracy of frozen section (intraoperative consultation)diagnosis of ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:823-826.
- 9) Spann CO, Kennedy JE, Musoke E. Intraoperative consultation of ovarian neoplasms. *J Natl Med Assoc* 1994;86:141-144.
- 10) Usubutun A, Altinok G, Kucukali T. The value of intraoperative consultation (frozen section) in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:1013-1016.
- 11) Seracchioli R, Venturoli S, Colombo FM, Govoni F, Missiroli S, Bagnoli A. Fertility and tumor recurrence rate after conservative laparoscopic management of young woman with early-stage borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* 2001;76:999-1004.
- 12) Morice P, Camatte S, Hassan JEI, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* 2001;75:92-96.
- 13) Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, Ponceket C, Darai E. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors : results of a French multicenter study. *Ann Oncol* 2005;16:403-410.
- 14) 日本婦人科腫瘍学会編 卵巣がん治療ガイドライン. 金原出版,2010;97-108.

— 症例報告 —

卵巣成熟嚢胞性奇形腫に関連した自己免疫性辺縁系脳炎と考えられた一例

山下瑞穂¹⁾, 森 英俊¹⁾, 大野義雄¹⁾, 美藤文貴²⁾,
河野洋二²⁾, 岸本伸人²⁾, 寺澤由佳³⁾, 高橋幸利⁴⁾

1) 高松市民病院産婦人科, 2) 同呼吸器内科, 3) 徳島大学病院神経内科,
4) 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

Case report: Autoimmune limbic encephalitis associated with ovarian mature cystic teratoma

Mizuho Yamashita¹⁾, Hidetoshi Mori¹⁾, Yoshio Oono¹⁾, Fumitaka Mitou²⁾,

Youji Kouno²⁾, Nobuto Kishimoto²⁾, Yuka Terasawa³⁾, Yukitoshi Takahashi⁴⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Takamatsu Municipal Hospital

2) Department of respiratory, Takamatsu Municipal Hospital

3) Department of Neurology, Tokushima University Hospital

4) National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

概 要

卵巣成熟嚢胞性奇形腫に関連した自己免疫性辺縁系脳炎と考えられた一例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例は29歳、未妊婦。約1週間続く発熱、全身倦怠感のため、精査加療目的で当院呼吸器内科紹介入院となった。内科初診時頃からめまい、歩行時のふらつきといった下肢失調症状が出現した。髄液検査にて単核球優位の細胞数増加を認めたため、ウイルス性髄膜炎を疑い、輸液・安静で経過観察した。入院後3日目に発熱は改善したが、両手・顔の振るえ、ミオクローヌスを自覚するようになった。全身検索のため、腹部CT検査を施行したところ、径5cm大の左卵巣成熟奇形腫を認めたため、当科紹介予定となった。

ところが、入院4日目排尿障害が出現し、一時的に軽度意識レベルが低下したため(JCS1)、産婦人科受診は延期され、入院10日目に神経内科受診した。不随意運動のミオクローヌスや、小脳障害時に見られる協調運動障害を認め、卵巣奇形腫を合併することから、卵巣奇形腫に伴う自己免疫性辺縁系脳炎との診断結果であった。卵巣奇形腫に伴う自己免疫性辺縁系脳炎に関与するとされる、グルタミン酸受容体に対する自己抗体の測定をしたところ、抗グルタミン酸受容体δ2抗体陽性と判明した。

入院24日目に当科紹介となった。骨盤MRIでも左卵巣成熟奇形腫を認め、CA19-9が軽度高値を示した。腹腔鏡下左卵巣腫瘍摘出術を施行した。病理組織検査にて成熟嚢胞性奇形腫と診断された。術後、症状は軽快した。

抗グルタミン酸受容体δ2抗体は小脳プルキンエ細胞に特異的に発現するグルタミン酸受容体δ型に対する抗体である。本症例で小脳半球障害の症状である協調運動障害が認められたことを考慮すると、この抗グルタミン酸受容体δ2抗体が本症例の病態に関与していると思われる。

卵巣奇形腫を有する若年女性の場合、卵巣奇形腫に伴う自己免疫性辺縁系脳炎について念頭に置き、診療する必要があると考えられた。

索引語: 自己免疫性辺縁系脳炎, 卵巣成熟嚢胞性奇形腫, 抗グルタミン酸受容体δ2抗体

Key words: autoimmune limbic encephalitis, ovarian mature cystic teratoma, anti-glutamate δ2 receptor antibody

緒 言

自己免疫性脳炎とは自己免疫機序を介して発症する種々の脳炎を包括する概念で、代表的疾患は辺縁系脳炎である。近年、神経細胞表面抗原に対する抗体を介

して発症する新しいカテゴリーの自己免疫性(辺縁系)脳炎が提唱されている¹⁾。今回、卵巣成熟嚢胞性奇形腫に関連し、抗グルタミン酸受容体δ2抗体が陽性であったため、自己免疫性辺縁系脳炎と考えられた一例を経験したので報告する。

表1 検査所見 1

Hb	13.4	g/dl	ESR	18.0	mm/h	β -D グルカン	1.9	pg/ml
RBC	422×10^4	/ μ l	CRP	0.0	mg/dl	カンジダ抗原	(-)	
WBC	6400	/ μ l	TSH	0.25	μ IU/ml	マイコプラズマ	< 40	
Neut	62.7	%	FT3	1.59	pg/ml	インフルエンザ		
Lym	30.9	%	FT4	1.22	ng/dl	A	(-)	
Mono	4.8	%	PRL	22.4	ng/ml	B	(-)	
Eos	0.5	%	ANA	< 20		尿中レジオネラ	(-)	
Baso	1.1	%	RF	7	IU/ml	sIL-2R	398	/Uml
Plt	29.0×10^4	/ μ l	IgG	1460	mg/dl	CEA	1.8	ng/ml
AST	22	U/l	IgA	222	mg/dl	CA19-9	44.7	U/ml
ALT	29	U/l	IgM	159	mg/dl	CA125	11.6	U/ml
ALP	148	U/l	IgE	293	mg/dl			
γ -GTP	30	U/l	C3	118	mg/dl	尿検査		
LDH	199	U/l	C4	34	mg/dl	pH	7.0	
T-Bil	0.7	mg/dl	CH50	46.8	U/ml	比重	1.020	
CPK	43	U/l	PR3-ANCA	< 10	EU	潜血	(\pm)	
BUN	12	mg/dl	MP0-ANCA	< 10	EU	蛋白	(-)	
Cr	0.7	mg/dl				Glu	(-)	
Na	134.8	mEq/l				ウロビリ	(\pm)	
K	3.7	mEq/l				ケトン体	(-)	
Cl	98.1	mEq/l				ビリルビン	(-)	
						細菌	(1+)	

表2 検査所見 2

髄液検査 (6月18日)		血液検査 (6月19日)	
色調	無色透明	QFT	(-)
比重	1.006	アスペルギルス抗原	(-)
蛋白	116.0	トキソプラズマ IgM	< 10
糖	38	トキソプラズマ IgG	< 20
C1	112.8	クリプトコッカス	(-)
細胞数	410	HSV1 型 -NT	< 4
単核	404	HSV2 型 -NT	< 4
多核	6	HSV IgG	< 2
培養	陰性	HSV IgM	< 0.8
初圧	36c mH ₂ O		

症例

患者：29歳，未産婦 医療事務

家族歴：特記すべきことなし

家族歴：特記すべきことなし

月経歴：初経11歳，月経周期は不整

現病歴：平成21年6月7日 全身倦怠感，嘔気，下痢，38.2度の発熱を認め，翌日近医を受診された。近医では上気道感染症状はなく，血液検査の結果から細菌感染初期症状と疑われ，抗菌薬が処方された。同日，頭痛を伴う39度の発熱を認めたため，6月10日に再度近医を受診された。この時はインフルエンザ感染が疑われ，タミフルの内服が開始された。6月13日にインフルエンザ検査が施行され，結果はA，Bともに陽性であった。しかし，その後も発熱は改善せず，精査加療目的に6月16日当院呼吸器科に紹介入院と

なった。

身体所見：意識は清明，体温39.6度，髄膜刺激症状は認められなかった。血液検査を表1に示す。膠原病や感染症の検査も特に異常を認めなかった。

入院後経過：入院日から抗生剤の経口投与を開始した。内科初診時頃からめまい，歩行時のふらつきといった下肢失調症状が出現した。

6月18日（入院3日目），髄膜炎を疑い，髄液検査を施行した（表2）。細胞数が単核球優位に中等度増加していたことから，何らかのウイルス性髄膜炎と考え，輸液・安静で経過観察となった。しかし，精査にて（表2）単純ヘルペスウイルス抗原，抗体はいずれも陰性で，単純ヘルペスウイルス感染は否定された。このころ発熱は改善したが，両手・顔の振るえ，ミオクローヌスを自覚するようになった。頭部MRIを施行したが，異常所見は認

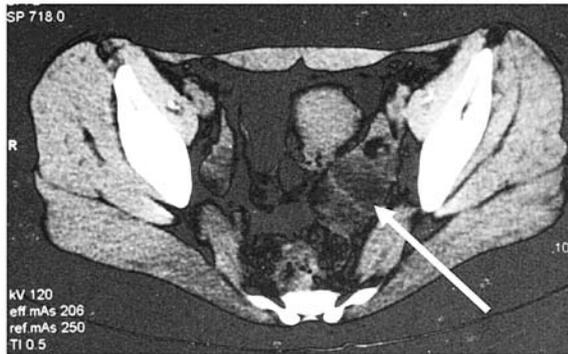


図1 腹部CT所見

左卵巢(矢印)に5cm大の卵巢腫瘍(成熟奇形腫疑い)を認める

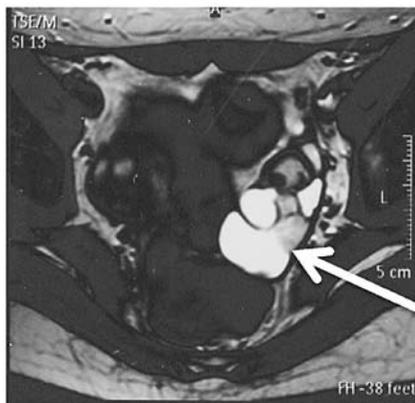


図2 骨盤部MRI所見

左卵巢(矢印)に多房性嚢胞性腫瘍(成熟嚢胞性奇形腫疑い)を認める

めなかった。全身検索のため、腹部CT検査を施行したところ、径5cm大の左卵巢成熟奇形腫を認めたため(図1)、当科紹介予定となった。

6月19日(入院4日目)排尿障害が出現し、さらに一時的に軽度意識レベルが低下(JCS 1)したため、産婦人科受診は延期された。

6月25日(入院10日目)下肢失調症状、ミオクローヌス自覚が続くため、神経内科に紹介となった。表3に神経内科初診時の神経学的所見を示す。不随意運動のミオクローヌスや、小脳障害のときに見られる協調運動障害を認めた。また、膀胱直腸障害や記憶障害も認めた。卵巢奇形腫を合併することから、卵巢奇形腫に伴う自己免疫性辺縁系脳炎を疑うとの診断結果であった。ただし意識障害や痙攣、低換気状態は認めないため、Dalmauらによって報告された¹⁾卵巢奇形腫に随伴する抗NMDA受容体脳炎としては、典型的ではないとのことであった。

神経内科での診断結果をふまえ、卵巢奇形腫に伴う自

表3 神経学的所見

意識	: 清明
不随意運動	: ミオクローヌス(+)
眼振	(-)
眼球運動	異常なし
Barre 徴候	(-)
協調運動障害	: 四肢失調 …… 小脳障害
	指-鼻試験, 膝-踵試験で測定障害
	起立障害 (wide-based gait)
自律神経症状	: 膀胱直腸障害(+)
記憶障害	(+)

表4 当科初診時の所見

内診所見	: 分泌物 白色, 少量
	子宮腔部 正常大, びらん(+)
	子宮体部 正常大
	左ダグラス窩に鶏卵大の腫瘍(+)
細胞診	: 子宮頸部 class I
超音波検査	: 子宮, 右卵巢 正常大
	左卵巢 53 × 28 × 33mmの多房性腫瘍
血液検査所見	
E2	33 pg/ml
LH	1.46 mIU/ml
FSH	3.81 mIU/ml
CEA	1.8 ng/ml
CA19-9	44.7 U/ml
CA125	11.6 U/ml
SCC	0.9 ng/ml

己免疫性辺縁系脳炎に関与するとされる、グルタミン酸受容体に対する自己抗体の測定を静岡てんかん・神経医療センターの高橋先生に依頼した。

この頃から特別な治療は行っていないにもかかわらず、下肢失調症状やミオクローヌス、排尿障害は自然に改善傾向を認めた。

7月9日(入院24日目)婦人科紹介となった。当科初診時の所見を表4に示す。超音波検査や骨盤部MRI検査(図2)にて左卵巢に多房性嚢胞性腫瘍を認め、成熟嚢胞性奇形腫が疑われた。腫瘍マーカーではCA19-9が軽度高値を示していた。

卵巢奇形腫にともなう自己免疫性辺縁系脳炎の治療として、腫瘍切除が推奨されているが、本症例においても、症状が続いていたため、左卵巢腫瘍摘出術を予定した。

8月3日グルタミン酸受容体に対する自己抗体のうち、抗グルタミン酸受容体δ2抗体が陽性であることが判明した。(表5)

表5 GluR(グルタミン酸受容体)に対する自己抗体測定結果

GluR タイプ	自己抗体	血清	髄液
NMDA 型	抗 GluR ϵ 2 抗体 IgM	(-)	(-)
	抗 GluR ϵ 2 抗体 IgG	(-)	(-)
δ 型	抗 GluR δ 2 抗体 IgM	(-)	(+)
	抗 GluR δ 2 抗体 IgG	(+)	(-)

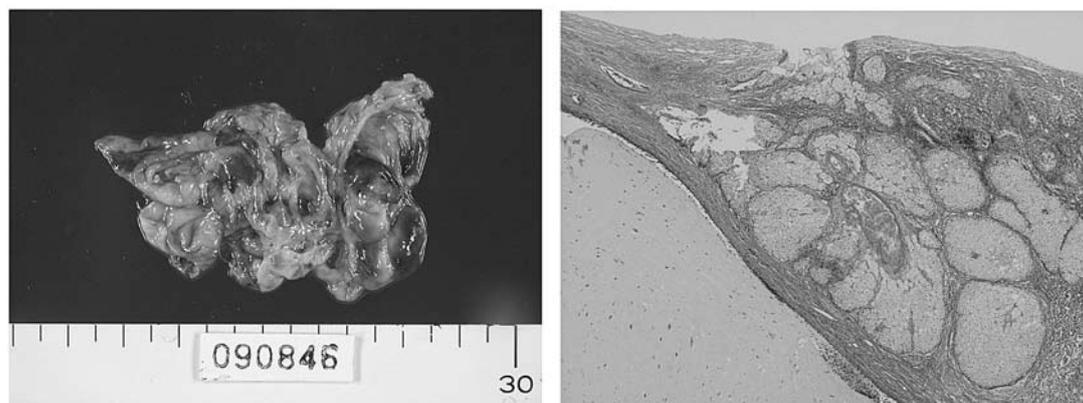


図3 摘出病理所見

(左：マクロ所見，右：ミクロ所見)皮膚成分，骨，軟骨，粘液細胞等からなる成熟奇形腫で，明らかな悪性所見は見られない

表6 GluR(グルタミン酸受容体)タイプとそれぞれに対する自己抗体

サブタイプ	自己抗体
NMDA 型	抗 NMDAR 抗体 (Dalmau 測定)
	抗 GluR ϵ 2 抗体 (高橋測定)
AMPA 型	抗 AMPAR 抗体
カイン酸型	
δ 型 (GluR δ 2)	抗 GluR δ 2 抗体 (高橋測定)

8月4日腹腔鏡下左卵巣腫瘍摘出術を施行した。摘出物の病理所見を図3に示す。皮膚成分，骨，軟骨，粘液細胞等からなる成熟奇形腫で，明らかな悪性所見は見られなかった。標本として切り出した部分には神経組織の存在は確認されなかった。

術後2ヶ月ほど左手指にしびれ，排尿障害を自覚していたが，次第に緩和し，4ヶ月後には消失した。

考 察

自己免疫性脳炎とは自己免疫機序を介して発症する種々の脳炎を包括する概念で，代表的疾患は辺縁系脳炎である。自己免疫性辺縁系脳炎には3つのタイプがある。一つは抗Hu抗体をはじめとする細胞内抗原に対する自己抗体を有する古典的傍腫瘍性辺縁系脳炎である。一方，抗N-methyl-D-aspartate(NMDA)受容体抗体²⁾や抗voltage gated potassium channel(VGKC)抗体³⁾などの神経細胞表面抗原に対する抗体を有する新しいカテ

ゴリーの自己免疫性(辺縁系)脳炎が提唱されている¹⁾。その他，自己免疫性脳炎の別のカテゴリーとして中枢神経ループス，シェーグレン症候群，甲状腺疾患など併存する自己免疫疾患に関連して辺縁系脳炎を発症する一群がある。

新しいカテゴリーの自己免疫性脳炎に分類される，抗NMDA受容体脳炎は卵巣奇形腫に随伴する脳炎で，Dalmauらによって2007年に報告された²⁾。グルタミン酸受容体のサブタイプのひとつである，NMDA型グルタミン酸受容体に対する抗体(抗NMDA受容体抗体)を介して発症する。

グルタミン酸受容体とは神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体で，4つのサブタイプがある(表6)。NMDA型に対する自己抗体はDalmauが測定する抗NMDAR抗体(NMDA受容体のNR1/NR2 heteromerに対する抗体)²⁾や高橋が測定する抗グルタミン酸受容体 ϵ 2(GluR ϵ 2)抗体(NMDA受容体のNR2Bに対する抗体)^{4,5)}がある。 δ 型に対する自己抗体は抗グルタミン酸

受容体 δ 2 (GluR δ 2) 抗体である (表 6)。

抗 NMDA 受容体脳炎の典型的な臨床症状^{2,6,7)}は、前駆期、精神病期、無反応期、不随意運動期、緩徐回復期の 5 期に分けて捉えることができる。84% に非特異的な感冒様症状を前駆症状として認める。これに引き続き統合失調症様の神経症状が現れる。無反応期にいたると、痙攣も出現し、中枢性低換気により人口呼吸器が必要となる場合もある。また 86% に不随意運動が出現し、自律神経症状も現れる。急性期を脱し、不随意運動が消退し、意識が改善しはじめると、認知機能も緩徐に回復する。症例数が増えるにつれ、非腫瘍合併例も存在することが分かり、腫瘍合併率は 59% と報告されている⁷⁾。診断は、臨床症状と抗 NMDA 受容体抗体の測定結果に基づいて行われる。治療は腫瘍の有無により異なる。腫瘍合併例では早期の腫瘍切除と免疫療法の併用が推奨されている^{2,7)}。

この疾患の病態には、液性免疫が介在していると考えられている。卵巣奇形腫の神経組織細胞膜上に発現している抗原が、抗原提示細胞を介して免疫応答を誘導し、CD4 陽性 T 細胞を活性化し抗体を産生させると推測される。何らかの感染を契機に免疫が賦活化し、中枢神経内に侵入した抗体あるいは髄内生産された抗体が、共通抗原を有する海馬や前脳の神経細胞の NMDA 型受容体に結合し、受容体機能を障害していると考えられている⁸⁾。Dalmau らは²⁾、抗 NMDA 受容体脳炎の患者から摘出した卵巣奇形腫の神経組織を抗 NMDAR 抗体で免疫染色し、NMDA 受容体が卵巣奇形腫に発現していることを確かめている。また卵巣奇形腫の神経組織が患者抗体によっても標識されることも確認している。しかし、抗グルタミン酸受容体 δ 2 抗体を用いて、卵巣奇形腫の神経組織でのグルタミン酸受容体 δ 2 の発現を同定したという報告は、検索した限りでは見つからなかった。

本症例において、摘出した卵巣腫瘍の病理検査で神経組織の存在は確認されなかった。標本として切り出した部分には認められなかったが、その他の部分 (標本として切り出していない部分) に神経組織が存在した可能性は否定できない。残念ながら現在、摘出腫瘍全体を保存していないので神経組織の有無を再検することはできなかった。

グルタミン酸受容体 δ 2 は δ 型グルタミン酸受容体の一つで、小脳プルキンエ細胞に特異的に発現している。これに対する自己抗体が、本症例で陽性となった、抗グルタミン酸受容体 δ 2 抗体である。急性小脳失調症⁹⁾、オプクローヌス・ミオクローヌス症候群¹⁰⁾、非ヘルペス性脳炎¹¹⁾でも陽性を示している。この自己抗体が関与する病態について、現在、研究調査がすすめられている

ところである。

本症例の特徴をまとめると、インフルエンザの先行感染があり、不随意運動、自律神経症状を呈し、卵巣奇形腫を伴っていることより、当初 Dalmau らの提唱する抗 NMDA 受容体脳炎ではないか考えた。しかし、中枢性低換気や意識障害、精神症状はなく、免疫療法を行わなくとも症状が改善している点が抗 NMDA 受容体脳炎にしては非典型的であった。自己抗体の結果をみると、NMDA 型受容体に対する抗体 (GluR ϵ 2 抗体) は陰性で、小脳プルキンエ細胞に特異的に発現する δ 型受容体に対する抗体 (GluR δ 2 抗体) が陽性であった。小脳半球障害の症状である協調運動障害が認められたことを考慮すると、 δ 型受容体に対する自己抗体が本症例の病態に関与していると思われた。

卵巣奇形腫を有する若年女性の場合、卵巣奇形腫に随伴する自己免疫性辺縁系脳炎について念頭に置き、診療する必要があると考えられる。また、原因不明の脳炎症状を有する女性では、本疾患の可能性を考慮し、超音波検査等による検索が必要と思われる。

文 献

- 1) Dalmau J, Rosenfeld M R. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008; 7:327-340.
- 2) Dalmau J, Tuzun E, Wu H, Masjuan J, Rossi J E, Voloschin A, Baehring J M, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing L H, Dichter M A, Rosenfeld M R, and Lynch D R. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Ann Neurol.* 2007; 61: 25-36.
- 3) 渡邊 修. 抗 VGKC 抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎. *神経治療学会雑誌* 2009; 26: 23-29.
- 4) Takahashi Y. Epitope of autoantibodies to N-methyl-D-aspartate receptor heteromers in paraneoplastic limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2008; 64: 110-111.
- 5) 高橋幸利, 山崎悦子, 西村成子, 角替央野, 丹羽憲司, Dalmau J, 今井克美, 藤原建樹. 急性辺縁系脳炎・脳症と NMDA 型グルタミン酸受容体. *臨床神経* 2008; 48: 926-929.
- 6) Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, Suzuki K, Lynch D R, Suzuki N, Hata T, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology.* 2008; 70: 504-511.
- 7) Dalmau J, Gleichman A J, Hughes E G, Rossi J

- E, Peng X, Lai M, Dessain S K, Rosenfeld M R, Balice-Gordon R, and Lynch D R. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 1091-1098.
- 8) 飯塚高浩. 臨床症候からみた抗 NMDA 受容体脳炎の病態. *最新医学* 2009; 64: 1536-1544.
- 9) 杉山延喜, 浜野晋一郎, 望月美佳, 田中 学, 高橋幸利. 抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ 抗体が陽性の慢性小脳炎の1例. *脳と発達* 2004; 36: 60-63.
- 10) 高橋幸利, 西村成子, 坂口直美, 森 寿, 三品昌美, 渡辺雅彦, 愛波秀男, 折居建治, 寺本貴英, 林 祐一, 犬塚 貴, 杉山延喜, 望月美佳, 村瀬全彦, 近藤直実. オプソクロノス・ミオクロノス症候群における抗 GluR $\delta 2$ 自己抗体. *Neuroimmunology* 2003; 11: 78.
- 11) 林 祐一, 松山善次郎, 高橋幸利, 脇田賢治, 橋爪龍磨, 木村暁夫, 保住 功, 村瀬全彦, 犬塚 貴. 抗グルタミン酸受容体 $\delta 2, \epsilon 2$ 抗体をみとめた非ヘルペス性脳炎の1例. *臨床神経学* 2005; 45: 657-662.

— 症例報告 —

処女膜閉鎖症の1例

林 千晶, 石原 剛, 吉田 望, 関 正明

三豊総合病院産婦人科

A Case of Atresia Hymenalis

Chiaki Hayashi, Go Ishihara, Nozomi Yoshida, Masaaki Seki

Department of Obstetrics and Gynecology, Mitoyo General Hospital

概 要

腰痛を主訴とした15歳女児の処女膜閉鎖症を経験した。外陰部視診では処女膜は完全に閉鎖しており、腹部超音波検査にて腔留血腫を確認し、処女膜閉鎖症と診断した。外来にて腔留血腫の穿刺排液、処女膜の小切開を行ったが再貯留を繰り返し、初診から5ヶ月後に急性腹痛で当院救急外来を受診した。全身麻酔下に十分な処女膜縦切開を行い、約4週間後に正常月経の発来をみた。処女膜閉鎖症は、周期的下腹部痛、腰痛、排尿障害、排便障害など多彩な症状を呈するが、患者が思春期女児であるゆえ外陰部視診を怠り、診断が遅れたり誤診されることもある。極めて稀な疾患であるが、診断がつけば処女膜切開により容易に治療することができ予後は良好である。思春期女児の診察の際に、忘れてはならない疾患であると考えられた。

索引語: 処女膜閉鎖症, 腔留血腫, 腰痛

Key words : Atresia Hymenalis, Hematocolpos, abdominal pain

緒 言

処女膜閉鎖症は尿生殖洞の発育異常により処女膜が完全に閉鎖するものであり、発生頻度は0.014～0.024%前後と極めて稀な疾患とされる¹⁾。本症では周期的下腹部痛や腔留血腫の圧迫により腰痛、排尿困難、排便障害などを認め、初経開始年齢以降に発症がみられる。今回、処女膜閉鎖症の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 15歳, 女児

主訴: 腰痛

既往歴: 特記すべきことなし

家族歴: 特記すべきことなし

月経歴: 初経なし

現病歴: 15歳7ヶ月時に、腰痛を主訴に近医整形外科受診。MRI検査にて骨盤内腫瘍を指摘され当科へ紹介となった。

初診時現症: 身長163cm, 体重52kg。下腹部は全体的に膨満し軽度の圧痛を認めた。経腹超音波検査にて拡張した腔を認め、外性器視診では腔口は膨隆した処女膜で完全に閉鎖されており処女膜閉鎖症と診断

した。

経過: 初診時外来にて18G針で処女膜を穿刺し、褐色の液体を600ml排出した。2週間後に再度腔に液体貯留を認めたため、局所麻酔下に処女膜に10mmの縦切開を加えたが、その後も再開鎖、腔内液体貯留を繰り返し、月に1回程度腔留血腫の穿刺排液、腔洗浄を施行した。経過中、腹痛等の自覚症状はなかった。

初診から約5ヶ月後(16歳1ヶ月)、前夜からの腹痛を主訴に、当院救急外来を受診。内科医師が診察し、腹部CTにて骨盤内腫瘍を認めたため当科紹介となった。CTでは腔が最大横径10cm強に拡張し内部に液体貯留を認めた(図1)が子宮留血腫、卵管留血腫は認めなかった(図2)。入院の上、麻酔下での十分な処女膜切開が必要であることを患者、家族に説明し、同意が得られたため緊急入院となった。入院時の血液検査ではWBC9290/ μ l, CRP2.86mg/dlと炎症反応の上昇が認められ、同日全身麻酔下に処女膜を2cm縦切開した。手術中、チョコレート状の非凝固性の血液が1200ml排出され、切開創面の出血部位の縫合止血を行い手術を終了した。術後早期に腹痛は改善し、経過良好で術後2日目に退院となった。術後約4週間で正常月経の発来を認めた。



図1 CT像 膣留血腫



図2 CT像 子宮留血腫, 卵管留血腫はともに認めない

考 察

処女膜閉鎖症は極めて稀な疾患であり、発生頻度は0.014～0.024%とされている¹⁾。大部分が先天性であり胎生期における尿生殖洞の発育異常が原因であるとされる。後天性には麻疹や猩紅熱などの感染後の癒痕性癒着で生じるとされている。Müller管由来の内性器および卵巣機能は正常であるゆえ、思春期の到来による卵巣機能の開始とともに月経が開始するにも関わらず月経を認めない仮性無月経や、月経期に相当して下腹部痛を認める月経モリミナを主症状とする。早期に発見されない場合は月経血が貯留し、膣留血腫、子宮留血腫、卵管留血腫などを生じ、それらによる腹部臓器の圧迫により、周期的下腹部痛、腰痛、排尿障害、排便障害などが出現する^{2,3)}。

本症の診断は外陰部視診にて膣口の膨隆と暗赤色の内容が透見できれば容易である。しかし、対象が思春期女兒であるため外陰部視診を怠り、診断が遅れたり、急性虫垂炎、卵巣嚢腫、卵巣腫瘍茎捻転と誤診されることもある。

画像診断では超音波検査、CT検査、MRI検査などが行われているが、いずれも特徴的な画像所見を有する。超音波検査、CT検査では下腹部正中に単房性嚢胞性腫瘤を認め、卵巣などの他の女性内性器疾患との鑑別が必要になる。今回の症例では急性腹症にて救急外来を受診しCT検査を行ったが、MRI検査の方が非侵襲的であり矢状断像において膣・子宮が同一面上に描出され、診断のみならず合併症の評価にも有用であると報告されている^{4,5)}。

本症は放置すれば重篤な状態になりかねないが、診断がつけば処女膜切開により容易に治療することができる疾患である。今回の症例では患者の恐怖心から診察当初は外来にて膣留血腫の穿刺排液、処女膜の小切開を行ったが、治療法としては十分な処女膜切開と術后感

染予防が原則である。手術は単純切開のみでは狭窄や再癒着を起こす可能性があるため、十字切開または輪状切開により切開を十分拡張し、再癒着を防ぐのがよいという報告もある⁶⁾。術後の月経発来は約30日前後であり、予後は良好であるが卵管留血腫を生じた場合には将来的に不妊症を併発することもあるので注意が必要である。

参考文献

- 1) 川上博. 女性性器の奇形, 発育・位置異常, 炎症. (小林隆編) 現代産婦人科学体系 8A 中山書店, 1971; 12-14.
- 2) 大東貴志, 飯ヶ谷知彦, 中島史雄. 急性尿閉を主訴とした処女膜閉鎖症の1例. 泌尿器科紀要 1990; 36(1): 97-99.
- 3) 竹内 薫, 片桐千恵子, 笠木正明, 渡辺淳子, 掘立明. 超音波断層法で典型的な子宮留血腫像がみられた処女膜閉鎖症の1例. 臨床婦人科産科 1993; 47: 1371-1373.
- 4) 田村充利, 安斎憲, 木村博史, 斎藤善雄, 星敬一. MRIが診断に有用であった処女膜閉鎖症の1例. 産婦人科の実際 1994; 43: 1903-1906.
- 5) 須藤ちず子, 利部正裕, 槍沢ゆかり, 鈴木浩基, 葛西真由美, 今井俊彦, 鈴木博. MRIで典型的な子宮留血腫像が認められた処女膜閉鎖症の1例. 岩手県立病院医学会雑誌 1996; 36: 58-62.
- 6) 山邊徹. 膣奇形の手術. 産婦人科の実際 1990; 36: 2003-2006.

— 症例報告 —

卵巣移行上皮癌の一例

河西 邦浩, 永坂 久子

屋島総合病院産婦人科

A case of transitional cell carcinoma of ovary

Kunihiro Kawanishi, Hisako Nagasaka

Department of Obstetrics and Gynecology, Yashima General Hospital

概要

卵巣移行上皮癌は全卵巣悪性腫瘍の1%と稀な疾患である。尿管、直腸に浸潤した卵巣原発の移行上皮癌を経験したので報告する。患者は50歳、3妊1産。咳嗽にて当院内科を受診し、胸水を認め1.5ℓ吸引した。CT、MRIにて両側卵巣腫瘍を認め当科紹介となった。内診では子宮は鷲卵大で子宮筋腫を認めた。子宮傍組織に浸潤はなかった。両側付属器は鷲卵大に腫大し可動性は不良だった。経腔超音波検査では子宮の両側に各々直径6cm大の充実性腫瘍を認めた。入院時検査では一般生化学、尿検査は異常なかった。CA125が1921U/mlと高値だった。子宮腔部、体部細胞診はいずれもclass I、胸水細胞診はclass IIだった。CTでは少量の腹水貯留と、右尿管は腫瘍により圧排され水腎症を形成していた。骨盤及び傍大動脈リンパ節腫脹は認めなかった。MRIでは卵巣腫瘍はT1強調で低信号、T2強調でやや高信号を示していた。造影では不均一に濃染していた。以上から両側卵巣充実性悪性腫瘍と診断し開腹手術を施行した。卵巣腫瘍は黄白色で鷲卵大に腫大し、充実性で一部が多房性だった。右は後腹膜に、左はS状結腸筋層まで癌が浸潤し、両側とも尿管表面まで浸潤していた。腹水細胞診はclass Iだった。大網にも転移を認めた。子宮全摘、両側付属器摘出、大網切除、S状結腸部分切除、人工肛門造設を施行した。病理所見では腫瘍細胞は乳頭状や胞巣状に増殖し、泌尿系の移行上皮癌と類似していた。Brenner腫瘍成分は認められなかった。免疫組織染色ではCK7が陽性、CK20が陰性だった。以上より卵巣原発の移行上皮癌と診断された。術後、CA125は正常化した。TC療法を6コース施行した。5コース目頃から腎機能が悪化し、TC療法終了2ヵ月後からCA125が上昇し始めた。腎機能もさらに増悪したため人工透析を開始した。CTでは多発性肝転移と両側尿管周囲に浸潤を認めた。second-lineとしてドセタキセルのweekly投与を行ったが、これらの腫瘍は急速に増大していき、再発から約4ヵ月後に永眠した。

索引語：卵巣移行上皮癌，サイトケラチン7，サイトケラチン20

Key words : transitional cell carcinoma, cytokeratin7, cytokeratin20

緒言

卵巣移行上皮癌は全卵巣悪性腫瘍の1%程度と比較的稀な疾患である。卵巣の悪性移行上皮腫瘍のうち、腫瘍の一部に良性または境界悪性のBrenner腫瘍成分を認めるものを悪性Brenner腫瘍、それらを欠くものが移行上皮癌と定義されている。今回我々は尿管、直腸に浸潤した卵巣原発の移行上皮癌を経験したので報告する。

症例

【患者】50歳

【既往歴】特記すべき事項なし

【家族歴】父親が肺癌

【月経歴】初経14歳，周期31日型 整順，7日間

【妊娠歴】3回妊娠，2回流産，1回正常分娩

【現病歴】某年10月初旬から咳嗽が続き，同年10月25日に当院内科を受診した。胸部レントゲンにて右胸水貯留を認め，胸水穿刺を施行し1.5ℓの胸水を吸引した。胸腹部CT，骨盤MRIにて両側卵巣腫瘍を認めたため，当科紹介となった。

【入院時所見】身長164cm，体重52kg，体温36.5℃，
 血圧150/98mmHg，脈拍65/分，SaO₂96%

胸部聴診では胸水のため右呼吸音が減弱していた。心音は正常だった。

表在リンパ節は触知しなかった。腹部は平坦で圧痛はなく，腸蠕動は正常だった。下肢浮腫なし。

内診所見：腔粘膜，腔分泌物は正常だった。子宮は鷲

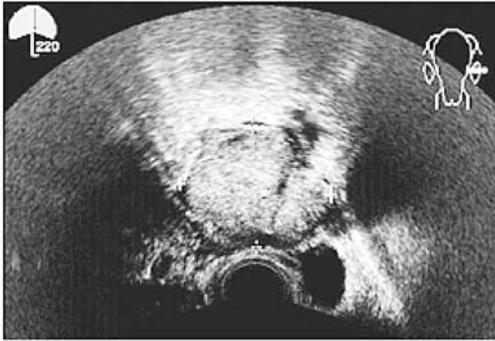


図1 経膈超音波像 (52 × 47mm)



図2 腹部造影 CT

骨盤内腫瘍により右尿管は圧排され水腎症 (矢印) を形成している。

表1 入院時検査

WBC 7370 / μ l	LDH 187 IU/l	Ca 8.2 mg/dl
RBC 479 万 / μ l	Alp 206 IU/l	検尿異常なし
Hb 13.3 g/dl	Glu 92 mg/dl	腫瘍マーカー
Ht 39.2 %	CRP 3.7 mg/dl	CA125 ; 1921.2 U/ml
PLT 34.6 万 / μ l	BUN 11.4 mg/dl	CA199 ; 27 U/ml
TP 6.1 g/dl	CRE 0.91 mg/dl	胸水
Alb 3.0 g/dl	Na 141 mEq/l	胸水細胞診 ; class II
GOT 21 IU/l	K 3.7 mEq/l	培養陰性
GPT 15 IU/l	Cl 104 mEq/l	ガフキー0号, 蛍光法 (-)

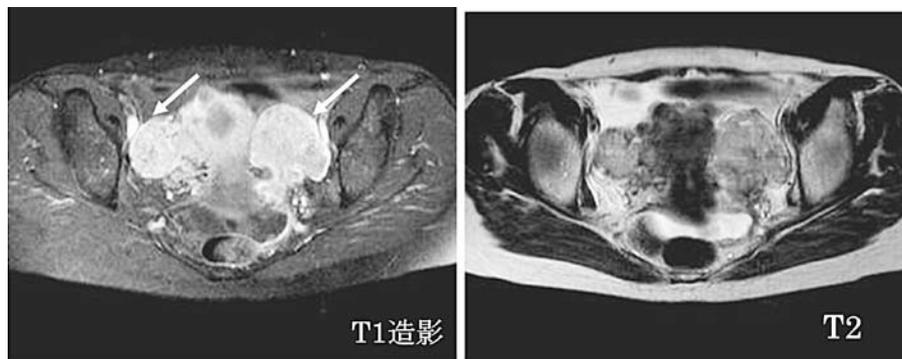


図3 骨盤 MRI

子宮両側に不整形の腫瘍があり (矢印), T1 で子宮筋層と同程度, T2 でやや高信号を示した。

卵大で表面は子宮筋腫のため不整だった。可動性はやや不良だった。子宮傍組織に浸潤は認めなかった。付属器は両側とも鶏卵大に腫大し可動性は不良だった。

経膈超音波検査では子宮の両側に各々直径 6cm 大の充実性腫瘍を認めた。(図 1)

入院時検査所見 (表 1) : CRP がやや高値だったが, そのほか CBC, 一般生化学検査は異常なかった。腫瘍マーカーでは CA125 が 1921 U/ml と著明に高値だった。尿検査は異常なかった。子宮腔部および体部細胞診はいずれも class I, 胸水細胞診は class II だった。

転移性卵巣腫瘍を疑い上部消化管内視鏡検査を施行したが慢性胃炎のみだった。

腹部 CT (図 2) : 少量の腹水貯留と, 腹腔内は播種を思わせる微細な陰影があり, 癌性腹膜炎と思われた。また右水腎症があり, 拡張した尿管を追跡していくと, 骨盤内で子宮の両側に不整形の卵巣腫瘍により右尿管は圧排されていた。骨盤および傍大動脈リンパ節腫脹は認めなかった。

骨盤 MRI (図 3) : 子宮両側にそれぞれ直径 6 cm 程度の充実性, 不整形の腫瘍があり, T1 強調像で子宮筋層と同程度の低信号, T2 強調像でやや高信号を示して



図4 摘出物

いた。造影では非常に不均一に濃染していた。子宮には粘膜下筋腫や漿膜下筋腫があった。以上から両側卵巢充実性悪性腫瘍と診断し、右尿管にステントを挿入した後、開腹手術を施行した。

開腹すると両側卵巢腫瘍は黄白色で鶏卵大に腫大し、ほとんど充実性で一部が多房性だった。右は後腹膜に、左はS状結腸筋層まで癌が浸潤し、両側とも尿管表面付近まで浸潤していた。S状結腸以外の腸や肝臓表面には播種は認めなかった。子宮は鷲卵大で子宮筋腫が数個あった。腹水は淡血性で200mlあり、細胞診はclass Iだった。大網には複数の結節性転移を認めた。手術は子宮全摘、両側付属器摘出、大網切除、S状結腸部分切除、人工肛門造設を施行した。摘出物写真を(図4)に示す。

病理組織所見では両側卵巢とも腫瘍細胞の広範な浸潤、増殖像を認めた。腫瘍細胞は乳頭状あるいは胞巣状構造で充実性に増殖しており、腎盂・尿管の移行上皮癌と類似した組織像だった。Brenner腫瘍成分は含まれておらず、一部で腺癌への分化像がみられた。免疫組織化学染色ではcytokeratin(以下CK)7が陽性、CK20とCEAが陰性だった。また子宮傍結合組織、大網への腫瘍細胞の浸潤があり、S状結腸は粘膜下組織まで浸潤していた。以上より卵巢原発の移行上皮癌と診断された(pT3cN0M1)。(図5)

術後、CA125はすみやかに下降した。化学療法はdose dense TC療法を6コース施行した。カルボプラチンはAUC6で、パクリタキセルは80 mg/m²で算出し静注投与した。腫瘍マーカーはしばらく正常値を保っていたが、5コース目頃から腎機能が悪化してきた。その時点でのCTでは再発は確認できなかったが、TC療法終了2ヵ月後からCA125が上昇し始めた。腎機

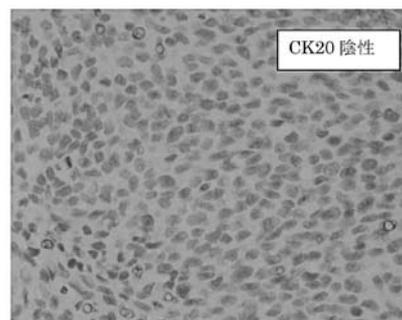
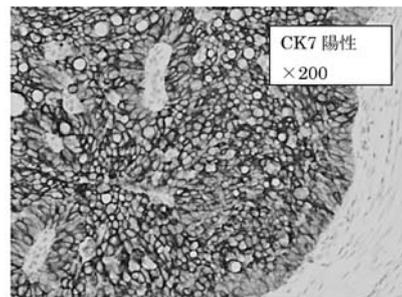
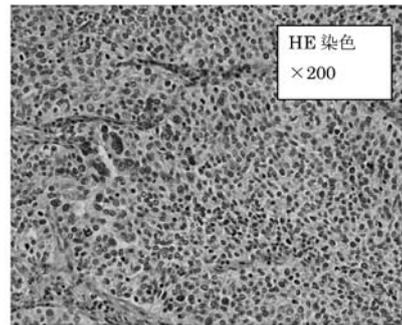


図5 病理組織像

能もさらに増悪しBUN187 mg/dl、クレアチニン9.44 mg/dlまで上昇したため人工透析を開始した。CTでは多発性肝転移と両側尿管周囲に播種と思われる結節を認めた。人工肛門から少量の排便はあったが、小腸は腸閉塞状態となった。second-lineとしてドセタキセル単剤のweekly投与を行ったが、これらの腫瘍は急速に増大していき、再発から約4ヵ月後に永眠した。(図6)

考 察

卵巢移行上皮癌の発生頻度は全卵巢腫瘍のうち0.54%程度でまれな疾患である¹⁾。両側発症例は15%~41%と比較的多い。形態的には充実性と嚢胞性の混在型が60%を占め、平均発症年齢は58歳であり²⁾、本症例もこれらに当てはまる症例であった。

術前診断についてはMRIが有用であった。移行上皮

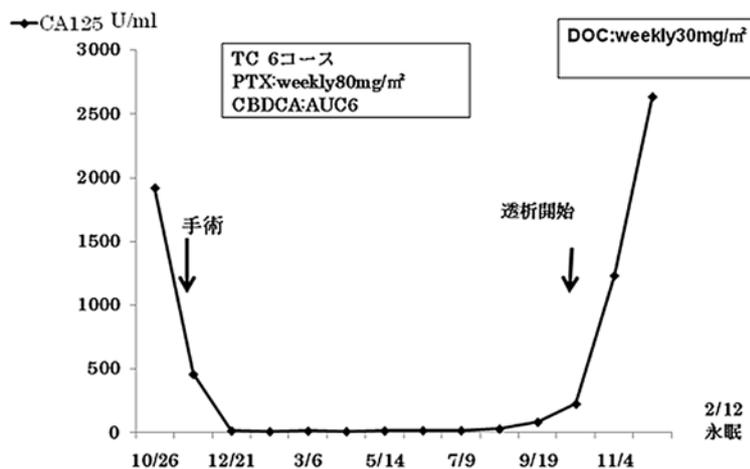


図6 術後経過

良性腫瘍では T2 強調像で低信号を示すが³⁾、本疾患では T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号を示す例が多い^{4,5)}。ただし転移性卵巣腫瘍との鑑別は難しく、画像上で卵巣移行上皮癌と特定できるような特異的な所見はない。腫瘍マーカーでは CA125 が著明に高値だった。他の報告でも CA125 が高値を示す症例が多い^{4,5,6)}。

治療に関しては原発臓器により投与する抗がん剤の種類が異なるため、原発臓器の同定は重要である。原発臓器の同定には免疫組織染色を行い、尿路系原発では CK7 陰性、CK20 陽性になることが多いのに対し、卵巣原発では CK7 が陽性、CK20 が陰性となる。本症例は後者であったため卵巣原発と同定され、化学療法は TC 療法を選択した。

しかしながら本症例は TC 療法後、2 ヶ月で再発を認め TC 療法が有効であったとはいえない。文献的には卵巣移行上皮癌は化学療法が有効とするものと⁷⁾、予後不良とするものが見られる⁸⁾。予後不良とする報告は TC 療法が first-line となる以前の比較的古いものが多いが、TC 療法を用いた永田らの報告のように予後不良の症例も散見される⁹⁾。また、移行上皮癌成分が多いほど予後良好であるとする報告があり⁵⁾、本症例も移行上皮癌成分が大部分を占めていたが予後は不良だった。本疾患の初診時の進行期は stage I が 47% と比較的初期のことが多いとの報告があるのに対し²⁾、本症例が S 状結腸や尿管に浸潤した進行癌であったことは予後が不良だった一因であろうと考える。

いずれにしても同じ卵巣原発の移行上皮癌でも化学療法の感受性が異なるものがあり、今後のさらなる検討が必要と考える。

文 献

- 1) 渡邊征雄, 小野川淳, 永村陽子, 五十嵐稔枝, 大西美也子, 鈴木純一, 坂元秀樹, 飯塚貞男: 術前診断が困難であった卵巣移行上皮癌の一例. 日産婦東京会誌, 2005;54:8-13.
- 2) Eichhorn JH, Yung RH: Transitional cell carcinoma of the ovary: a morphologic study of 100 cases with emphasis on differential diagnosis. Am J Surg Pathol 2004;28:453-463.
- 3) 竹内麻由美, 松崎健司, 西谷弘: 卵巣 — 良性・悪性腫瘍鑑別および組織型 (MRI). 産科と婦人科, 2007;74:304-312.
- 4) 河本輝敬, 宮田あかね, 岡村恵子, 青木陽子, 小野寺潤子, 今川信行, 大和竜夫, 木村英三, 山田隆之, 野村浩一: 卵巣原発移行上皮癌の 1 例. 日産婦東京会誌, 2009;58:208-214.
- 5) 田島麻記子, 小坂元宏, 久保田俊郎, 麻生武志, 津堅美貴子: 診断に苦慮した卵巣移行上皮癌の一例. 日産婦東京会誌, 2005;54:8-13.
- 6) 寺本瑞絵, 福中香織, 福中規功, 田中 恵, 池田 健: 卵巣移行上皮癌の 1 例. 函館五稜郭病院医誌, 2006;14:24-27.
- 7) Kommos F, Kommos S, Schmidt D, Trunk MJ, Pfisterer J, du Bois A.: Survival benefit for patients with advanced stage transitional cell carcinoma vs. other subtypes of ovarian carcinoma after chemotherapy with platinum and paclitaxel. Gynecol Oncol 2005;97:195-199.
- 8) Austin RM, Norris HJ.: Malignant Brenner tumor

and transitional cell carcinoma of the ovary:a comparison. *Int J Gynecol Pathol* 1987;6:29-39.

- 9) 永田育子, 寺本勝寛, 小川浩平, 小野洋子, 河野恵子, 白石眞貴, 雨宮厚仁, 滝澤 基, 池上 淳: weeklyTJ療法を用いて治療を試みた卵巣移行上皮癌の一例. *山梨中病医報*, 2005;32:89-91.
- 10) 多賀茂樹, 定本麻里, 徳毛敬三, 山本 暖, 早瀬良二: 卵巣移行上皮癌の1例. *現代産婦人科*, 2009;58:93-95.

－ 文献紹介 －

Hata T, Tanaka H, Noguchi J, Inubashiri E, Yanagihara T, Kondoh S. Three-dimensional sonographic volume measurement of the fetal stomach. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1808-1812.

3次元超音波を用いて妊娠12-38週の正常胎児35例の胃容積を初めて計測した報告である。5分ごとに60分間計測が行われ、その最大および最小容積が求められた。その結果、最大および最小胎児胃容積は妊娠週数とよく関連した。さらに、従来の2次元超音波で求められた胃容積は、3次元超音波で求められた最大容積の約3分の1であることが判明した。今後、胎児消化管の生理機能の解明、ならびに消化管異常の病態解明に新しい手段となり得るかもしれない。

Hata T, Dai SY, Marumo G. Ultrasound for evaluation of fetal neurobehavioral development: From 2-D to 4-D ultrasound. *Infant Child Dev* 2010;19:99-118.

2次元超音波から4次元超音波へと超音波診断装置が進歩し、それに伴った胎児行動評価法に関する総説である。4次元超音波は胎児の神経発達を評価できる画期的な手段であり、胎児の脳の機能を正確に把握し、そしてその異常の診断を可能にし、さらには今まで知られていなかったまったく新しい胎児の行動様式あるいは脳の機能を発見できる可能性を秘めている。例えば、胎児は子宮内で様々な表情をみせ、仕草をしている。これはまさに我々にとっては驚異であり、これらが単なる胎児の一連の顔の動きの一部なのか、それとも胎児の感情表現の一端なのかは多分に学問的興味のあるところである。胎児の顔の表情の観察は、今後胎児のwell-beingを評価できる新しい手段となり得る可能性があり、大いに興味のある研究分野となってゆくものと結論づけている。胎児行動あるいは胎動に興味のある方には是非一度目を通して頂きたいものである。

Sasaki M, Yanagihara T, Naitoh N, Hata T. Four-dimensional sonographic assessment of inter-twin contact late in the first trimester. *Int J Gynecol Obstet* 2010;108:104-107.

ヒトにおいて相手と触れ合うことは、神経学的そして精神的、ひいては生活の質に寄与すると言われている。双胎妊娠はヒトにおいてこの相手と接触することを最も早く、しかも自然に観察できる理想的なモデルである。著者らは4次元超音波を用い、初めて妊娠初期(妊娠10-13週)の双胎妊娠の観察を行い、二絨毛膜二羊膜双胎に比較して一絨毛膜二羊膜双胎では有意に双胎間の胎児の接触の頻度が多いことを報告している。今後の子宮内の双胎児の研究の発展が期待される場所である。

香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学
秦 利之

香川産科婦人科学会会則

第1章 総 則

名 称

第1条 この団体は、香川産科婦人科学会（以下本学会）と称する。

事務所

第2条 本学会は、事務所を香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学教室におく。

第2章 目的及び事業

目 的

第3条 本学会は、香川県の産科学及び婦人科学の進歩・発展を図り、もって地域社会の福祉に貢献することを目的とする。

事 業

第4条 本学会は前条の目的を達成するために次の事業を行う。

- (1) 学術集会の開催
- (2) 機関誌などの刊行
- (3) 本学会会員の研修
- (4) 公益社団法人日本産科婦人科学会専門医制度に関する事業
- (5) 各種の学術的調査研究
- (6) その他本学会の目的を達成するために必要な事業

第3章 会 員

資 格

第5条 本学会の会員は、本県内に勤務又は居住し、本学会の目的に賛同する医師又はその他の自然科学者とする。

入退会

第6条 本学会に入会しようとする者は、その旨を申し出て会長の承認を得なければならない。

2 会員が退会しようとするときは、退会届を会長に提出しなければならない。

3 会員が他都道府県に移動する場合、所属機関が存在又は居住する都道府県の産科婦人科学術

団体に入会する。

移 動

第7条 住所又は所属機関に変更がある場合、その旨を本学会へ連絡する。

会 費

第8条 会員は下記の会費を完納しなければならない。

会費年額 3,000円

ただし、前年度末現在年齢満77歳以上で、かつ40年以上引き続き会員である者は免除とする。また、初期研修の2年の間に入会した者は当該研修期間においてのみ免除とする。

2 既納の会費は、いかなる事由があっても返還しない。

会員の義務

第9条 会員は、本学会の会則を遵守するとともに、所定の会費を納入する義務を負う。

会員の権利

第10条 本学会会員は次の権利を有する。

- (1) 本学会の総会に出席し、議決権を行使すること。
- (2) 本学会の主催する学術集会、講演会などに参加すること。
- (3) 本学会の発行する機関誌に学術論文を投稿し、且つその頒布を無料で受けること。
- (4) 公益社団法人日本産科婦人科学会への入会に際し、会長の推薦を得ることができる。

会員の資格喪失

第11条 会員は次の事由によってその資格を喪失する。

- (1) 退会したとき
- (2) 死亡若しくは失踪宣告を受けたとき
- (3) 除名されたとき
- (4) 会費を2年以上滞納したとき

除 名

第12条 会員が次の各号の一に該当するときは、総会において会員現在数の3分の2以上の決議

を経て、除名することができる。

- (1) この会則その他の規則に違反したとき
- (2) 本学会の名誉を傷つけ、又は目的に反する行為をしたとき

第4章 役員

役員の設定

第13条 本学会に、次の役員を置く。

- (1) 会長 1名
- (2) 副会長 若干名
- (3) 理事 若干名
- (4) 監事 若干名
- (5) 他

役員を選任

第14条 理事及び監事は、総会の決議により本学会会員中から選任する。

- 2 会長は、理事会の決議によって理事の中から選出する。
- 3 役員を選出については別に定める。
- 4 理事及び監事は相互に兼ねることができない。

役員職務および権限

第15条 会長は本学会の業務を総理し、本学会を代表する。

- 2 理事は理事会を構成し、職務を執行する。
- 3 監事は、理事の職務の執行及び本学会の財産の状況を監査する。

役員任期

第16条 本学会の役員任期は2年とし、再任を妨げない。

第5章 総会

開催

第17条 総会は、定時総会として毎年1回開催するほか、必要がある場合に開催する。

召集

第18条 総会は理事会の決議に基づき会長が召集する。

- 2 臨時総会は理事会が必要と認めるとき、会長が召集する。
- 3 前項の他、会員の3分の1以上の請求がある場合、理事会の決議を得て会長は臨時総会を招集

する。

定足数

第19条 総会は、会員現在数の過半数以上の者が出席しなければ、その議事を開き決議することができない。但し、委任状をもって出席者と見做すことができる。

権限及び決議

第20条 総会は、次の事項について決議する。決議は出席した会員の過半数をもって行う。但し、(2)号、(3)号のうち理事及び監事の解任及び(6)号については出席した会員の3分の2以上をもって決議する。

- (1) 会員となる資格並びに入会金及び会費の額
- (2) 会員の除名
- (3) 理事及び監事の選任又は解任
- (4) 事業報告
- (5) 収支予算書、収支計算書等の承認
- (6) 会則の変更
- (7) その他総会で決議するものとしてこの会則で定められた事項

第6章 委員会

委員会

第21条 委員会を次の如く定める。

- (1) 地方専門医制度委員会：
専門医制度の運営に関する業務その他を行うものとする。

2 地方専門医制度委員会の構成その他については公益社団法人日本産科婦人科学会専門医制度規約並びに同施行細則に準じて行う。

第7章 会計

事業年度

第22条 本学会の事業年度は、毎年4月1日に始まり、翌年3月31日に終わる。

事業計画及び収支決算

第23条 本学会の事業計画書及び収支予算書については、会長が作成し理事会の承認を得なければならない。

事業報告及び決算

第24条 本学会の事業報告及び収支計算書等に

については、毎事業年度終了後、会長が作成し、監事の監査を受けた上で、理事会の承認を経て、総会の承認を受けなければならない。

附 則

この会則は、平成 22 年 3 月 13 日から施行する。
平成 23 年 4 月 1 日改定

第 8 章 公益社団法人日本産科婦人科学会 代議員選出方法

第 25 条 公益社団法人日本産科婦人科学会の代議員を選出するため、会員による選挙を行う。

2 会員は、前項の代議員選挙に立候補することができる。

3 1 項及び 2 項の会員とは、公益社団法人日本産科婦人科学会の会員であることを要する。

4 その方法については別に定める。

職 務

第 26 条 公益社団法人日本産科婦人科学会代議員に選出された会員は、公益社団法人日本産科婦人科学会総会に出席し、議決権を行使する。

第 9 章 公益社団法人日本産科婦人科学会 地方連絡委員会

委員の推薦

第 27 条 本学会は、公益社団法人日本産科婦人科学会に設置されている地方連絡委員会の委員として本学会会長を推薦する。

職 務

第 28 条 公益社団法人日本産科婦人科学会地方連絡委員会委員は、公益社団法人日本産科婦人科学会地方連絡委員会に出席する。また、その職務は公益社団法人日本産科婦人科学会の定款施行細則、専門医制度規約および同施行細則に準ずる。

第 10 章 補 則

会則の変更

第 29 条 この会則は、総会において、会員現人数の 3 分の 2 以上の決議によって変更することができる。

細 則

第 30 条 本会則の施行に必要な細則は別に定める。

公益社団法人日本産科婦人科学会代議員選出に関する細則

第1章 総則

第1条 本細則は、公益社団法人日本産科婦人科学会代議員選挙規則および香川産科婦人科学会会則第25条にもとづき、本会における公益社団法人日本産科婦人科学会の代議員(以後「代議員」と略す)を選出するための方法を定めたものである。

第2条 公益社団法人日本産科婦人科学会が通知する代議員定数を超える立候補者を擁立し、代議員定数の他、補欠の代議員を会員の直接選挙によって選出するものとする。

第2章 代議員の任期

第3条 本細則で選出された代議員の任期は公益社団法人日本産科婦人科学会の定款に定められた任期とする。

2. 選出された代議員が何らかの理由で代議員でなくなった場合は、次点を順次繰り上げるが、次点者がいない場合は補欠選挙を行うものとし、その任期は前任者の残存期間とする。

第3章 選挙権・被選挙権

第4条 選挙権者および非選挙権者は、原則として選挙が行われる前年の10月31日時点で公益社団法人日本産科婦人科学会に在籍し、かつその年度の会費を完納している会員とする。

第5条 被選挙権者は前年の3月31日において5年以上公益社団法人日本産科婦人科学会に在籍した会員とする。

2. 被選挙権者は原則として就任する前年の12月31日現在に65歳未満であることが望ましい。
3. 被選挙権者による立候補は自薦とする。

第4章 選挙管理委員会

第6条 選挙の管理は選挙管理委員会が行い、

会長が連携・支援する。

第7条 選挙管理委員会の委員は、会員の中から会長が、若干名を委嘱する。

2. 選挙管理委員会の委員長は委員の中から互選する。

3. 委員の委嘱並びに委員長の選出は、選挙の行われる前年の8月末日までに行われなければならない。

4. 委員および委員長の任期は2年とする。但し再任は妨げない。

5. 選挙管理委員会の業務に関する事項は、別に定める。

第5章 選挙方法

第8条 選挙は香川県を全県一区として行う。

第9条 選挙は立候補制とし、被選挙権を有する会員へ書面で立候補を募るものとする。

第10条 立候補する会員は、定められた期日までに立候補する旨を所定の書式により選挙管理委員会あてに文書で申し出るものとする。

2. 選挙管理委員会委員は立候補することが出来ない。

第11条 投票は選挙管理委員会によって定められた数を連記し、無記名で行う。

第12条 得票数の多い順に当選とする。同数の場合には年長者順とする。

第6章 選挙管理業務

第13条 選挙管理委員会は選挙権者に対して、文書により選挙を実施することを公示し、同時に投票方法および投票期日とその場所を通知する。

2. 投票は本会総会において行う。

3. 選挙管理委員会は、投票が終了したのち速やかに開票を行う。

第14条 選挙管理委員会は開票終了後直ちにその結果を確認し、会長に報告する。

2. 会長は結果を公益社団法人日本産科婦人科学会に速やかに報告する。

第15条 会長は選挙の結果、選任された代議員の氏名を本会機関誌等により公示する。

第16条 選挙管理委員会は選出作業の経緯と選挙結果を記録し、その記録を少なくとも2年間は保存する。

第7章 細則の変更

第17条 本細則の変更は総会において出席会員の過半数の同意を必要とする。

第8章 附 則

第18条 本細則は平成22年3月13日より施行する。

平成22年11月10日改定

平成23年4月1日改定

平成 23 年 9 月 1 日印刷
平成 23 年 9 月 1 日発行

〔非売品〕

発行人 日本産科婦人科学会香川地方部会
会長 秦 利之
香川県木田郡三木町池戸 1750-1
香川大学医学部周産期学婦人科学内
電話 (087) 891-2174
FAX (087) 891-2175

査読委員 田中宏和 (香川大学)
沼本篤男 (沼本産婦人科医院)
秦 幸吉 (香川県立保健医療大学)

印刷所 アート印刷株式会社
