

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 2013
volume 15, number 1

目 次

総 説

- HTLV-1 母子感染予防
香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学 田中 宏和 1
- 今いちど HPV 予防ワクチンを考えなおす — 現在、何がわかり、何がわかっていないのか—
香川県立中央病院産婦人科 本郷 淳司 5
- 乳腺超音波 診断の基礎と悪性所見
高松平和病院外科/がん研有明病院乳腺センター外科 何森亜由美, 他 15

原 著

- 当科における高度肥満妊婦の分娩に関する検討
香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学 田中 圭紀, 他 21

症例報告

- IUD 長期装着が誘因と考えられる骨盤内放線菌症で子宮悪性腫瘍を疑った 1 例
香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学 真嶋 允人, 他 25
- 卵巣ステロイド細胞腫瘍の一例
香川県立中央病院産婦人科 渋谷 昇平, 他 29
- 分娩を契機に発見された血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)
高松赤十字病院産婦人科 森 陽子, 他 35
- 妊娠中にステロイドパルス療法が著効したネフローゼ症候群の一例
香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学 石橋めぐみ, 他 39

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) 金西賢治, 塩田敦子, 秦 利之. 胎児共存奇形の取扱い. 臨婦産 2012; 66: 630-634.
2) 秦 利之, 秦 幸吉. 胎児の形態異常. (江口勝人編)ハイリスク妊娠の診療を極める 永井書店, 2009; 238-250.
3) Hata T, Tanaka H, Noguchi J, Hata K. Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta. Placenta 2011; 32: 105-115.
4) Hata T. Intrauterine ultrasonography in monitoring early embryonic development; in Weiner S, Kurjak A (eds): Interventional Ultrasound, London, Parthenon Publishing, 1999: 71-79.
5) eMedicine. Medscape. Situs inversus imaging.
<http://emedicine.medscape.com/article/413679-overview> [23 January 2011].
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形式でCD-R等に保存したものを提出する。ラベルには筆頭著者名, 論文タイトルを明記する。
14. 投稿する場合の宛先は下記宛とする。

〒761-0793 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教室
香川産科婦人科学会 事務局 宛

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 25 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 金西賢治, 米澤 優
会計担当 橋本 公, 林 敬二
学術担当 石原 剛, 大野義雄,
西田莊哉, 野々垣多加史
編集担当 塩田敦子, 田中宏和, 沼本篤男
監 事 川田昭徳, 藤田卓男

日産婦学会代議員 田中宏和, 秦 利之, 樋口和彦
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, 高田 茂, 原 量宏

中国四国産科婦人科学会
理 事 秦 利之
評 議 員 金西賢治, 田中宏和, 樋口和彦
名誉会員 猪原照夫, 神保利春, 高田 茂
原 量宏, 半藤 保

四国産科婦人科学会
理 事 秦 利之
評 議 員 大野義雄, 田中宏和, 樋口和彦, 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, 塩田敦子, 田中宏和, 米澤 優

編集委員会

委 員 長 秦 利之
委 員 塩田敦子, 田中宏和, 沼本篤男,
査読委員 青木昭和 (益田赤十字病院), 岩成 治 (島根県立中央病院),
高橋健太郎 (滋賀医科大学), 秦 幸吉 (島根県立大学),
本郷淳司, 前田和寿

選挙管理委員会

委 員 長 金西賢治
委 員 河西邦浩, 露木佳子, 花岡有為子, 山下瑞徳

— 総説 —

HTLV-1 母子感染予防

田中 宏和

香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学

Mother-to-child transmission prophylaxis of human T-leukemia virus type-1

Hirokazu Tanaka

Department of Perinatology and Gynecology, Kagawa University School of Medicine

索引語: ヒト T 細胞白血病ウイルス, 母子感染, HTLV-1 キャリア, 経母乳感染, 予防

Key words: human T-leukemia virus type-1, Mother-to-child transmission, HTLV-1 carrier, mother to child via breast-feeding, prevention

I. HTLV-1 (Human T-cell Leukemia Virus type-1 / ヒト T 細胞白血病ウイルス) とは

HTLV-1 は、成人 T 細胞白血病 (ATL : Adult T-cell Leukemia) や HTLV-1 関連骨髄症 (HAM : HTLV-1 Associated Myelopathy) の原因ウイルスであり、日本に 110 万人のキャリアを含む感染者が確認されている。また世界中で 3000 万人以上の感染者がいると推測されている比較的ポピュラーな感染症である。従来、西日本特に九州地方に多いとされており、地域性が特徴的な感染症であったが、近年全国的に拡大しつつあることが問題視されてきた。HTLV-1 のキャリアは、HTLV-1 を持っている、ATL や HAM などの疾患を発症していない人のことであるが、感染するとリンパ球内にとどまり、一生持続感染した状態となる。すなわち、キャリアとは、感染細胞と免疫の平衡状態を指している。

感染経路は特異的であり、60%以上が母乳を介した母子感染であり、約 20 ~ 30% が性交渉に伴う感染である。輸血による感染も指摘されているが、1986 年以降輸血に対する血液検査が実施されるようになってからはほぼ皆無となった。

次項で記載したように、感染から発症までの時間経過の問題から性行為感染による ATL 発症は認められておらず、臨床的には母子感染が最も重要な感染経路となる。したがってこの感染経路を中断させることで、HTLV-1 関連の感染症を撲滅させられる可能性が高く、HTLV-1 対策が進められることとなった。

II. 成人 T 細胞白血病 (ATL) と HTLV-1 関連骨髄症 (HAM)

成人 T 細胞白血病 (ATL) は、リンパ節腫脹、肝脾腫、紅斑や皮下腫瘤などの皮膚病変、高カルシウム血症を特

徴とする白血病で、リンパ球の機能不全から易感染性をきたす疾患である。治療は多剤併用化学療法が中心となるが、完全寛解率は 16 ~ 41%、生存期間中央値は 3 ~ 13 ヶ月であり、発症すると予後不良である。しかし最近、同種造血幹細胞移植や分子標的薬剤による治療が試みられており、長期生存率の向上が期待されている。ATL は HTLV-1 感染から 5 段階の発症因子をうけて発症することがわかっており、平均 60 年を要するとされる。発症率は比較的 low、発症率が約 5% (3 ~ 7%) とされ、40 歳まではほとんど発症せず 96% が 40 歳以上の発症である (40 歳以上で 1 人 / 1,000 人 / 年)。

HTLV-1 関連骨髄症 (HAM) は、脊髄に対する慢性的な炎症により歩行障害から進行性に両下肢の痙性対麻痺に至り、直腸膀胱傷害をきたす疾患である。重篤な疾患であるが、発症率は ATL の 1/30 とさらに少ない。30 歳 ~ 60 歳の発症が多く、1 人 / 30,000 人 / 年の割合で発症するといわれている¹⁾。

III. HTLV-1 感染 (キャリア) の診断

HTLV-1 抗体のスクリーニング検査と確認検査による。確認検査でも判定が困難な場合があり、その場合 PCR 法等にて最終診断を実施する。

1. スクリーニング検査

妊娠初期の血液検査で HTLV-1 抗体を測定する (必ずしも初期検査でなくても良いが、妊娠後期までに実施する必要がある)。HTLV-1 キャリアのほとんどの感染経路は母子感染であること、HTLV-1 キャリアが全国に拡大してきたことから、平成 22 年に「妊娠 30 週頃までの HTLV-1 抗体検査は標準検査」とするように厚生労働省から勧告がなされた。

a. PA 法 (Particle agglutination method / ゼラチン粒

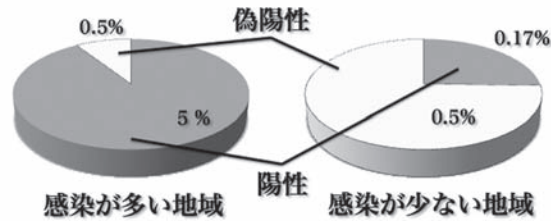


図1 スクリーニング検査の偽陽性

香川県のように、感染が比較的少ない地域では、偽陽性の陽性に対する比率が非常に高くなる。
→スクリーニング検査で陽性であっても、確認検査の結果、陰性となることが多い。

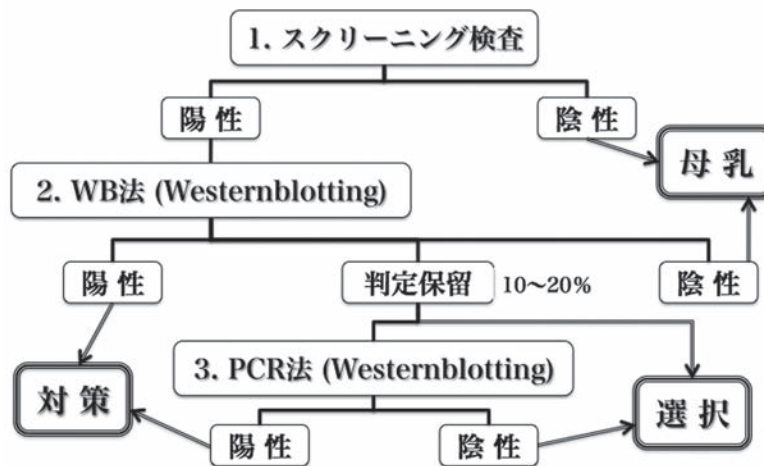


図2 HTLV-1 検査の流れ (文献1より引用)

子凝集法)

感度が高く、大量の検体処理が可能な方法である。乳幼児や感染早期では抗体価が低く偽陰性となることがあり、またフィブリノーゲンや抗生物質等による非特異的なゼラチン粒子の凝集が起こる場合には偽陽性となる。特に妊婦では比較的偽陽性率が高い(0.05～0.59%)ことに留意する必要がある。

スクリーニング検査が陽性の場合、確認検査を実施する。香川県のように感染が比較的少ない地域では、偽陽性の比率が高くなることも知っておく必要がある(図1)。

2. 確認検査

- a. ウェスタンブロット法 (WB法 / Western blotting)
多数のウイルス抗体をのせた膜を利用して、それに対する抗体を検出する方法。
- b. 間接蛍光抗体法 (FA法 / fluorescence antibody technique)
スライドガラス上に付着させたウイルス感染細胞を抗原として、これに希釈した血清を反応させ、反応する抗体を蛍光抗体法により顕微鏡で観察して判定する。培養細胞に対する抗体が存在する抗核抗体陽

性例や高 γ -グロブリン血症では偽陽性となることに注意する必要がある。

厚生労働省のHTLV-1母子感染予防研究班¹⁾では、WB法を実施している。この検査で陰性の場合には、偽陽性(陰性)と判断され、陽性の場合HTLV-1キャリアと判定する。10～20%に判定保留率が抽出され、この場合最終診断が勧められる²⁾。

3. 最終診断

リンパ球内部にHTLV-1プロウイルスDNAがモノクローナルに取り込まれていることを証明する方法で、主にPCR法 (polymerase chain reaction method) が実施されている。

a. PCR法

HTLV-1プロウイルスDNAの断片をDNAポリメラーゼによって増幅して検出する方法で、検査結果報告まで約2週間を要する。この検査で陽性の場合には、HTLV-1キャリアと判定されるが、1/105オーダー以下の感染細胞では陽性にならないため、陰性であっても100%キャリアでないと切り切れないため、母子感染予防を行うかどうか、個別の判断を要する。以上、HTLV-1検査の流れ¹⁾を図2に示した。

表1 母乳と人工乳の利点

母乳の利点	人工乳の利点
<ul style="list-style-type: none"> ・急性中耳炎の発生頻度が少ない ・胃腸炎の発生頻度が少ない ・アトピー性皮膚炎の発生が少ない ・肥満、II型糖尿病の発生頻度が少ない ・急性リンパ球性白血病の危険性が少ない ・子宮の復古を促す ・新生児とのスキンシップ（母児の精神的な安定、母と子の絆） ・経済的に有利 ・調乳、消毒の手間がかからない 	<ul style="list-style-type: none"> ・新生児黄疸の長期化がない ・乳房の緊満や乳頭亀裂等のトラブルが起らない ・母親の体調に依存しない ・母親がいなくても哺乳できる ・哺乳の場所を選ばない ・母乳に不足しがちビタミンK,Dや鉄、亜鉛などのミネラルを補充し易い ・HTLV-1感染予防

表2 栄養法別の母子感染率（文献1より引用）

栄養法	対象	陽性者	陽性率
長期母乳（4ヶ月以上）	525	93	17.7%
人工栄養	1553	51	3.3%
冷凍母乳	64	2	3.1%
短期母乳（3ヶ月以内）	162	3	1.9%

注) 短期母乳と冷凍母乳のデータは、検討対象が少ないため、evidence に乏しい。

IV. HTLV-1 感染が確認された場合の対応

HTLV-1 キャリアと診断された妊婦には、結果を説明し HTLV-1 に関する正しい知識の提供を行う。具体的には、感染経路、関連疾患発症の頻度、児への感染の可能性と母子感染予防法を説明する。むやみに不安をかき立てないような配慮が必要である。家族への説明は、本人（妊婦）が希望した場合に行う（希望しない場合、医療側からは実施しない）。

1. 母子感染予防の必要性について

HTLV-1 感染の発症については、母子感染がほとんどの原因と考えられており、母子感染を予防できれば、子供がキャリアとならず将来 HTLV 関連疾患の危険性を回避できることを説明する。母子感染の主な感染経路は、経母乳感染であり長期母乳栄養保育児への感染率は 15～40%とされる^{2,3)}（感染率は低い、子宮内感染・産道感染の可能性もあり得る）。母子感染率の低減に有効な栄養方法があることを十分に説明し提示する。

2. 経母乳母子感染予防法について

HTLV-1 感染の予防法としては、母乳を中止し完全人工栄養とすることが最も確実と考えられるが、母乳育児の利点も多く（表1）、他の有効な方法（凍結母乳栄養、短期母乳保育）もあることを説明する。表2に経母乳母子感染予防対策なし（長期母乳）、人工栄養、凍結母乳、

短期母乳のそれぞれの栄養法別の母子感染率を示す。

新生児への感染の有無については、感染初期は抗体価が低判定困難なため3歳以降に確認検査を行う。

V. 経母乳母子感染予防法の実際

1. 人工栄養

感染 T リンパ球を含んだ母乳が児に入らないため、もっとも確実な方法である。母子感染率は 2～3%（文献によっては 3～6%）^{2,4,5)} である。子宮内感染もしくは産道感染が推測されるが、明らかな原因は不明である。新生児の感染に対する配慮が大事であり、手洗いの励行等家族の協力が欠かせない。人工栄養でも自律授乳で良く、哺乳量を多くしすぎないことと、離乳食を適切な時期に開始することに注意をする必要がある。

2. 凍結母乳栄養

凍結により感染 T リンパ球が不活化されることを利用した方法であり、搾乳した母乳を凍結（-20℃、12時間）した後に、解凍して（37℃）哺乳する。家庭用冷凍庫でも 24 時間以上凍結し十分に凍結が確認できれば、有効である²⁾。母乳の感染予防効果を充分いかせる点で有利な方法といえる。この方法を選択する場合は、搾乳器の使用を含めた搾乳指導を充分に行う必要がある。

a. 新しい「おいしく冷凍」「新鮮凍結」「切れちゃう瞬間冷凍」等のハイテク技術による冷凍では、感染細胞

が十分に不活化されないため、この方法には使えない。

b. 母乳の加熱 (56°C、30 分) でも感染リンパ球が不活化されるが、家庭で実施することは困難である。

3. 短期間 (3 ヶ月以内) の母乳栄養

3 ヶ月までは、母体からの移行抗体 (中和抗体) が比較的多く母乳中に認められる。短期母乳保育での母子感染率は 1.9% であり、4 ヶ月以上の母乳保育での母子感染率は 17.7% となる¹⁾。母乳育児の利点を最大限にいかす方法であり、一定の効果が認められるとされるが、医学的には推奨される方法ではない。その理由として、(1) 中和抗体には個人差があること、(2) 大規模データがないこと、があげられる。また授乳を途中で中止 (断乳) するのは予想外に難しく、2 ヶ月以降人工乳の導入を併用するなど断乳の準備を行うことが推奨されており、退院後も断乳が確立するまで医療従事者による十分な支援が必要となる。

まとめ

1. HTLV-1 スクリーニング検査は、かなりの比率で偽陽性があるため、必ず確認検査 (WB 法、FA 法) を実施する。

2. 確認検査 (WB 法) で判定保留の場合、PCR 法による確認検査を勧めるが、陰性であっても、感染の可能性を 100% 否定することはできない。なお PCR 法は自費診療となるが、現在、厚生労働科学研究事業「HTLV-1 の母子感染予防に関する研究」(板橋班) 研究協力施設 (香川大学医学部附属病院と四国こどもとおとなの医療センター/香川県) では、無償で実施される。

3. HTLV-1 キャリアである事が確認された場合、正しい知識と対応方法を説明するとともに、本人 (母体) に対する精神的サポートが必要不可欠である (精神的に孤立させないことが特に重要である)。

4. それぞれの母子感染予防法を選択した場合、搾乳および乳房ケアの指導や正しく断乳できるように、退院後も保健師、助産師による継続した支援が必要である。

5. どの栄養法を選択した場合でも、「子供のためにより良い選択をした」と母親が自信を持って育児ができるように支援する事が重要である。

文献

1) 平成 21 年度 HTLV-I 母子感染 厚生労働省科学研究「HTLV-1 母子感染予防に関する研究: HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」研究

報告書, 板橋家頭夫, 齋藤 滋, 他, 2010.

- 2) 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011, CQ612, 270-272, 2011.
- 3) Tsuji Y, Doi H, Yamabe T, Ishimaru T, Miyamoto T, Hino S. Prevention of mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-1. *Pediatrics* 1990; 86: 11-17.
- 4) Takahashi K, Takezaki T, Oki T, Kawakami K, Yashiki S, Fujiiyoshi T, Usuku K, Mueller N, Osame M, Miyata K. Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-1. *The Mother-to-Child Transmission Study Group. Int J Cancer* 1991; 49: 673-677.
- 5) Ando Y, Matsumoto Y, Nakano S, Saito K, Kakimoto K, Tanigawa T, Ekuni Y, Kawa M, Toyama T. Long-term follow-up study of HTLV-1 infection in bottle-fed children born to seropositive mothers. *J Infect* 2003; 46: 9-11.

— 総説 —

今いちど HPV 予防ワクチンを考えなおす — 現在、何がわかり、何がわかっていないのか —

本郷 淳司

香川県立中央病院産婦人科

Reconsider efficacy and safety of HPV prophylactic vaccines: what is known and what is unknown

Atsushi Hongo

Department of Obstetrics and Gynecology, Kagawa Prefectural Central Hospital

索引語: HPV 予防ワクチン, 有効性, 安全性

Key words: HPV prophylactic vaccine, efficacy, safety

はじめに

1980年代に zur Hausen によって子宮頸癌組織からヒトパピローマウイルス (HPV) である HPV 16, HPV 18 が分離同定¹⁻³⁾されたことをきっかけとして、高リスク型 HPV が子宮頸癌の発癌過程に及ぼす作用が次第に解明されてきた。現在は子宮頸部浸潤癌のうち 99.7% に高リスク型 HPV が存在するとの報告⁴⁾が広く認知され、子宮頸癌発症には高リスク型 HPV 感染がほぼ必須と考えられている。この子宮頸部発癌原因ウイルスの感染を予防することが子宮頸癌発症予防に繋がるとの考えから HPV 予防ワクチンが開発され、世界的に広く接種されている。

現在、臨床使用されている HPV 予防ワクチンには 4 価ワクチンのガーダシル® と 2 価ワクチンのサーバリックス® の 2 種類がある。いずれのワクチンも子宮頸癌予防の標的は、子宮頸癌に占める頻度が第 1 と第 2 である HPV 16 と HPV 18 の 2 者と全く共通である。4 価ワクチンには、加えて HPV 6, HPV 11 の良性型 HPV も標的とする。これらは尖型コンジローマや再発性呼吸器乳頭腫症の原因となるが、これらの良性型 HPV は子宮頸癌は発生させない。4 価ワクチンは 2006 年に米国で初めて認可され、同年 EU でも認可された。2 価ワクチンは同様に 2006 年に EU、2009 年に米国で認可され、両者を合わせて、今日では世界 100 か国以上で認可使用されている。本邦では世界に遅れること 2009 年 12 月に 2 価ワクチン、2011 年 8 月に 4 価ワクチンが認可され、2010 年度から多くの自治体で 13 ~ 16 歳に対する公費助成が行われ、2013 年 4 月からは定期予防接種に指定されたところである。しかしながら、昨今の副反応の報告や報道などにより、厚生科学審議会による検討が行われ、副反応に関して国民に適切な情報提供ができるまで積極的

な接種勧奨を差し控えるとの決定がなされた。

HPV 予防ワクチンは臨床応用から約 8 年を経て、ようやく世界的な大規模ランダム化比較試験⁵⁻⁷⁾から、悪性型 HPV の感染予防効果と、癌に極めて近いエンドポイントである CIN3+/AIS の予防効果が示されたばかりである。今後、更なる接種率向上と、HPV 予防ワクチンが極めて有効である sexual debut 前の接種を推進しなければいけない時期に、わが国では国民のあいだで大きな不安と混乱を生じている。各種報道を客観的にみても、報道の不正確さ、誤解曲解が多く存在することに気付く。ワクチンの安全性の問題は極めて重要な問題で、副反応報告例の正確な因果関係の解析と発症頻度の検討が急がれる。まず接種当事者である産婦人科医が正しい知識を共有し、国民に正確な説明をする必要がある。我々産婦人科医は、わが国の HPV 予防ワクチン行政が世界から取り残されないよう、今こそ冷静に正しい理解をして説明義務を果たしていかねばならない。この時期に今一度、HPV 予防ワクチンのエビデンス、特に現在までに何がわかっていて、そして何がわかっていないかを整理してみたい。

I. HPV 感染の自然史と子宮頸部 上皮内病変の発生

図 1 に HPV 感染の自然史と子宮頸部上皮内病変 (Cervical Intraepithelial Neoplasia : CIN) および子宮頸癌発生の過程をしめす。一般に女性の 70% 以上に生涯で一度は HPV 感染がおこると考えられているが、その内の 80% は感染から 2 年以内に自らの細胞性免疫能によりウイルスは排除され、自然治癒する^{8,9)}。HPV は図 2 に示すような二重鎖 DNA からなるウイルスである。その遺伝子には E1, E2, E4, E5, E6, E7 の 6 つの初期転写遺

伝子と、外殻であるキャプシド蛋白をコードするL1、L2の後期転写遺伝子からなる。HPVは自らの自己増殖能を持たず、もっぱら感染した宿主であるヒトの子宮頸部扁平上皮の基底細胞から傍基底細胞、中層細胞、表層細胞への増殖・分化の過程のなかで、自らのゲノムを複製させ、最後にキャプシド蛋白を合成させて、他の細胞へ感染を続けていく。従って、HPVの reproductive infection 成立には、性交渉などによる頸部上皮の断裂と、その stem cell である基底細胞の露出、そして HPV 粒子の基底細胞への接触感染が必須であり、単に子宮頸部上皮表面に HPV 粒子が付着しただけでは、持続的感染は生じない。reproductive infection が成立しても、感染した HPV ゲノムは基底細胞核内に episome として併存したままで、CIN1 (軽度異型上皮) のおよそ 70%、CIN2 (中等度異型上皮) であっても、およそ 40% は自然治癒する¹⁰⁾。一方 CIN3 の大半では、感染した宿主基底細胞の染色体の中に、HPV ゲノムの一部が偶発的に組み込まれている (genomic integration)。この際に HPV の癌源遺伝子である E6 および E7 領域が宿主染色体に組み込まれ、なおかつ E6/E7 遺伝子転写の抑制因子である E2 領域が欠失した場合、E6/E7 遺伝子の転写が E2 からの脱抑制のため非常に高度となる。E6/E7 蛋白はそれぞれ癌抑制遺伝子産物である p53 蛋白およびリン酸化 pRB 蛋白と結合し、ユビキチン分解するために、p53 や pRB の遺伝子変異が蓄積したと同様の状態に陥る^{11,12)}。E6/E7 蛋白の高発現は宿主細胞の遺伝子不安定性 (genomic instability) を惹起し、それ故に integration 後はたとえ若年者でも比較的早期に発癌することがある。integration 後の自然治癒は極めて困難となるため、一般的には円錐切除などによる治療対象となる。しかしながら CIN3 は病理学的分類であり、必ずしも genomic integration と同義ではない。CIN3 でも 15%~33%¹⁰⁾ 内外は自然治癒も生じうるため、若年者、挙児希望者においては、円錐切除や LEEP の妊娠のアウトカムに及ぼす影響も鑑み、また HPV 感染の時系列での動きを判断し、治療適応の是非の決定には慎重な判断が望ましい。円錐切除や LEEP による流産¹³⁾、不妊、月経困難などの後遺症は高頻度ため、前述のような症例に対する、特に CIN2 以下の段階での安易な手術介入は慎むべきであ

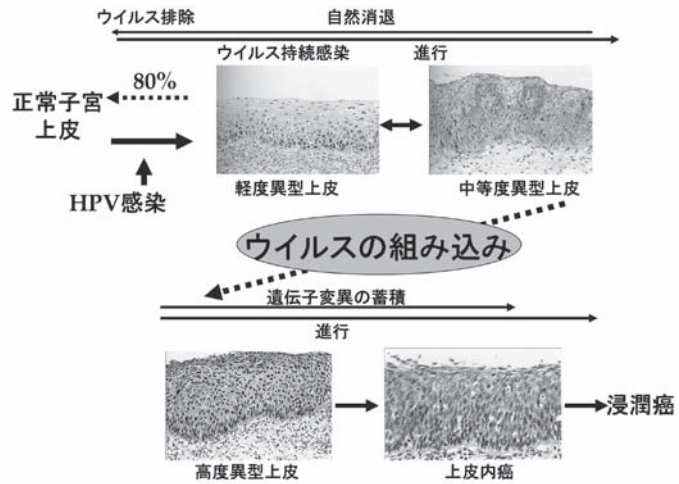
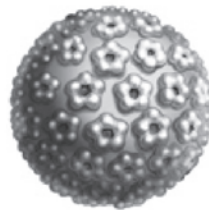


図1 子宮頸癌の発癌プロセス



- Double strand DNA virus
- L1産物の5merとL2産物からなる正72面体構造のcapsidに包まれている
- 現在約150種類が判明
- 子宮頸癌に関連する悪性型HPVは現在15-16種類とされる
HPV16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,69,73,82

- | | |
|---------|--------|
| 子宮頸癌 | >95% |
| 外陰癌 | 30~50% |
| 陰茎癌 | 30~50% |
| 膀胱癌 | >50% |
| 肛門管癌 | >70% |
| 口腔癌、扁桃癌 | 25~35% |

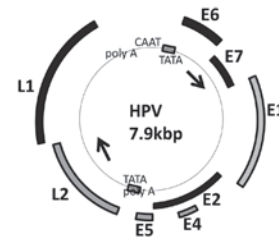


図2 ヒトパピローマウイルス (HPV)

ろう。HPV 感染がすなわち子宮頸癌を生ずるわけではない。全ての HPV 感染のおよそ 0.15% が子宮頸癌を生ずると言われ、そのリスクは決して高いわけではない。悪性型 HPV 感染から高頻度に子宮頸癌になるとの恐れから治療を希望されることも多いが、HPV 感染の自然史をしっかりと説明し、適切なフォローアップ、必要時には治療を行う事が肝要である。

II. HPV 予防ワクチンの作用メカニズム

HPV はヒトの子宮頸部の重層扁平上皮の増殖分化の複雑な過程を借りて、自らの遺伝子とキャプシド蛋白を宿主に合成してもらい自己複製するため、他のウイルスの様に卵黄などを用いてウイルス粒子を大量に精製することが不可能であった。現在使用されている HPV 予防ワクチンは HPV のキャプシドを構成する後期転写遺伝子

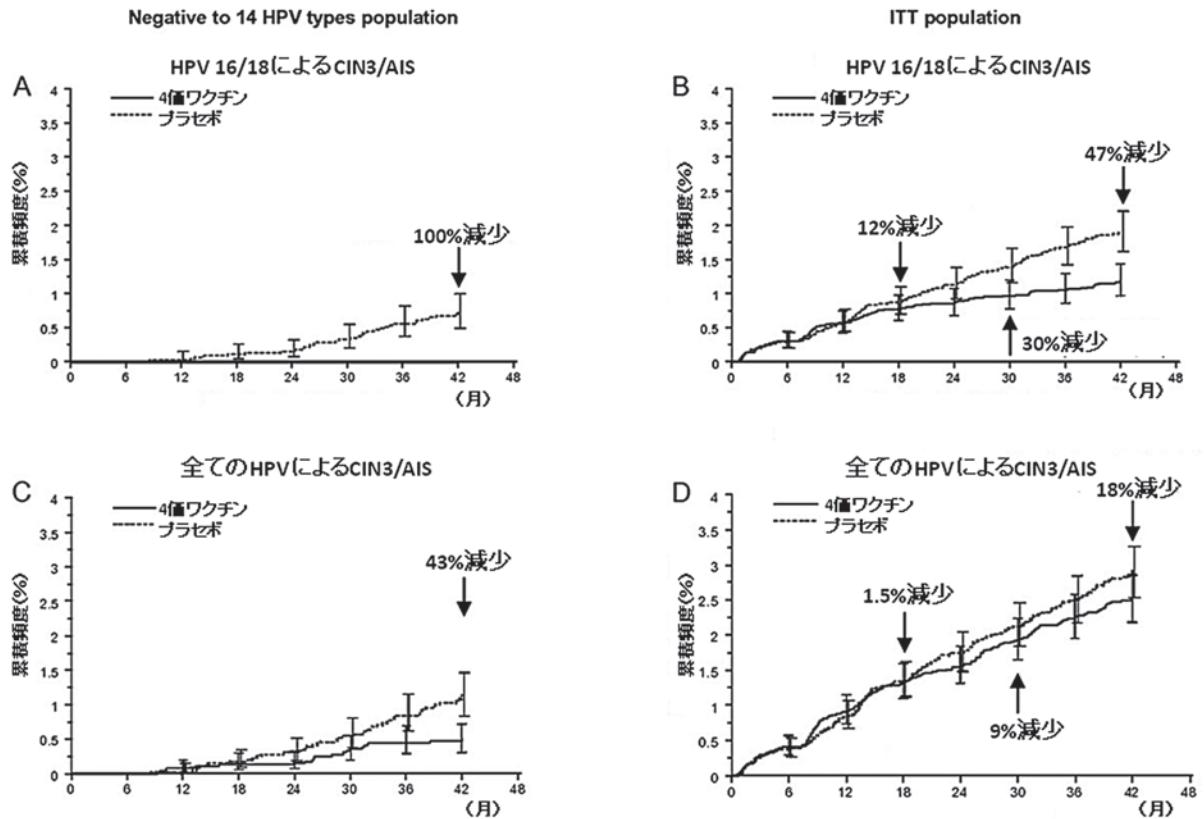


図3 4価ワクチン接種による CIN3 / AIS の発症予防効果
 ITT : ワクチン接種時の HPV 感染状態にかかわらずないプロトコール遵守群
 (文献 6 より引用)

産物である L1 蛋白を遺伝子工学により組み換え蛋白として製造し、得られたウイルス様粒子 (VLP: virus-like particle) を免疫源として用いたものである。キャプシド構成蛋白のうち、HPV の宿主細胞への吸着侵入に必須な部位を中和抗体がマスクすることにより感染予防効果が期待される¹⁴⁾。

筋肉内に接種された VLP は抗原提示細胞 (APC) に取り込まれ、その表面の MHC II 上に様々なオリゴペプチドとして提示される。VLP は同様に B 細胞にも取り込まれ MHC II 上に抗原が提示される。APC により活性化したヘルパー T 細胞は VLP 由来ペプチドを提示した B 細胞を分化誘導し、提示されたペプチドに特異的抗体を産生するプラズマ細胞や記憶細胞が誘導される。2 回目のワクチン接種により再度同じ抗原に暴露されると、特異的抗体が血中に放出され、同時に抗体は頸管粘液中に漏出し、その一部は中和抗体として HPV の感染を防止する¹⁴⁻¹⁷⁾。産生された血中、頸管粘液中の抗体価は 6 か月以降次第に減弱するため、初回接種から 6 か月たった時点で、3 回目のワクチン接種をブースターとして行う。

Ⅲ. 2 価ワクチンと 4 価の違いと 4 年間の臨床成績

子宮頸癌の発癌は HPV 感染からおよそ 7 ~ 12 年の期間が必要である。従って現時点では HPV 予防ワクチンが子宮頸癌発症を抑制したとの明らかなデータはまだ存在しない。しかし 4 価および 2 価ワクチンが臨床応用されてから、その有効性と安全性を認証するために実施された前向きランダム化比較試験であるそれぞれ FUTURE I&II 試験^{5,6)}、PATRICIA 試験⁷⁾ の 4 年間の観察期間を経ての End-of-Study 結果が相次いで報告された。これらの試験のエンドポイントは子宮頸癌発症に極めて近接した CIN3 以上および AIS の発症予防とされており、今までの CIN2 発症予防をエンドポイントとした従来の検討とは根本的に異なったものである。なぜならば CIN2 以下の病変の大部分は自然治癒するし、それに関与する HPV の genotype も CIN3+ および AIS に関与する悪性型 HPV とは分布が異なってくるからである。4 価ワクチン (図 3) および 2 価 (図 4) ワクチンの End-

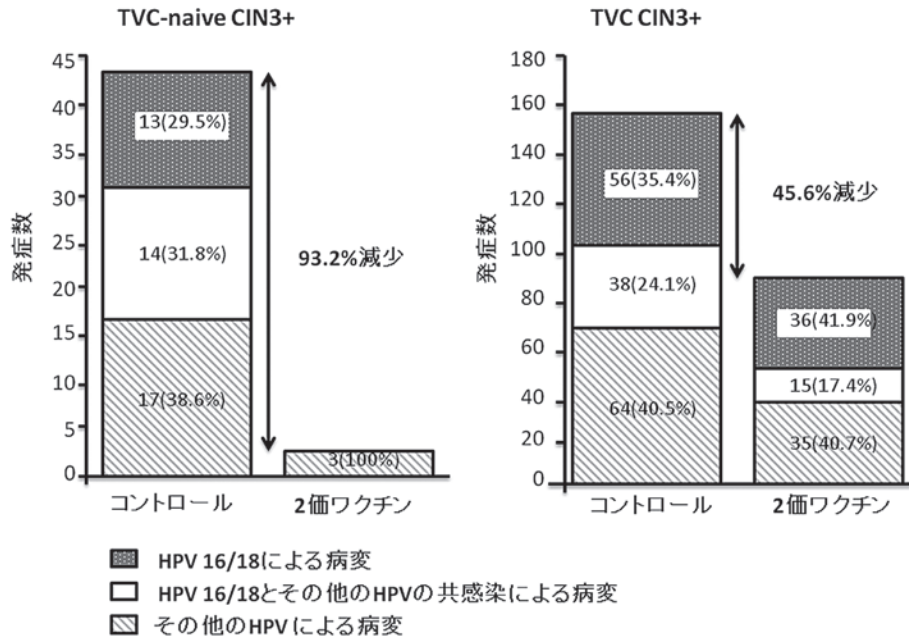


図4 2価ワクチン接種によるCIN3+の発症予防効果 (文献7より引用)

CIN3に対するワクチン有効性

HPV16/18によるもの

未感染群:	2価	100%(64.7-100)	4価	100%(90.5-100)
既往/感染群:	2価	45.7%(22.9-62.2)	4価	43.5%(27.3-56.2)

HPV型を問わない

未感染群:	2価	93.2%(78.9-98.7)	4価	43.0%(13.0-63.2)
既往/感染群:	2価	45.6 (28.8-58.7)	4価	16.4%(0.4-30.0)

コルポスコピーによる精密検査の減少効果

未感染群:	2価	29.0%(21.6-35.8)	4価	19.8% (lower CI>0)
既往/感染群:	2価	14.8% (8.9-20.3)	4価	<10% (lower CI>0)

円錐切除などの治療の減少効果

未感染群:	2価	70.2%(57.8-79.3)	4価	42.3% (lower CI>0)
既往/感染群:	2価	33.2% (20.8-43.7)	4価	23.0% (lower CI>0)

図5 2価ワクチン、4価ワクチン効果の比較 (文献5、7より引用)

of-Study 報告では、いずれのワクチンも少なくとも HPV 16/18 による CIN3/AIS 病変の発症を有効に抑制していることがわかる。したがって CIN3/AIS 病変を経て高頻度に進行する浸潤癌も同様に発症を抑制するであろうことは明らかである。

4 価、2 価の直接比較ではなく、それぞれ個別の case-control 試験の結果を比較するので若干精度には欠けるが、両者のデータを対比すると図 5 の様になる。HPV naïve 症例 (接種時に頸部の HPV 陰性ならびに血中抗 HPV 抗体陰性例) の HPV 16/18 に起因する病変

予防に関しては、これら 4 年間の観察期間においては naïve 群で共に 100%⁵⁻⁷⁾、一般のキャッチアップ接種に相当する既往 / 感染群では 40%強⁵⁻⁷⁾と 4 価、2 価ワクチンの予防効果に差は認められない。しかし naïve 症例でも全ての悪性型 HPV に起因する病変の予防効果を比較すると、2 価ワクチンでは 93.2%⁷⁾と非常に良好なのに反して、4 価ワクチンでは 43.0%^{5,6)}に留まる。さらに既往 / 感染群では 2 価が 45.6%⁷⁾に対して 4 価では 16.4%⁵⁾にすぎない。4 価、2 価ワクチンとも naïve 症例と non-naïve 症例との間に予防効果に大きな差があるこ

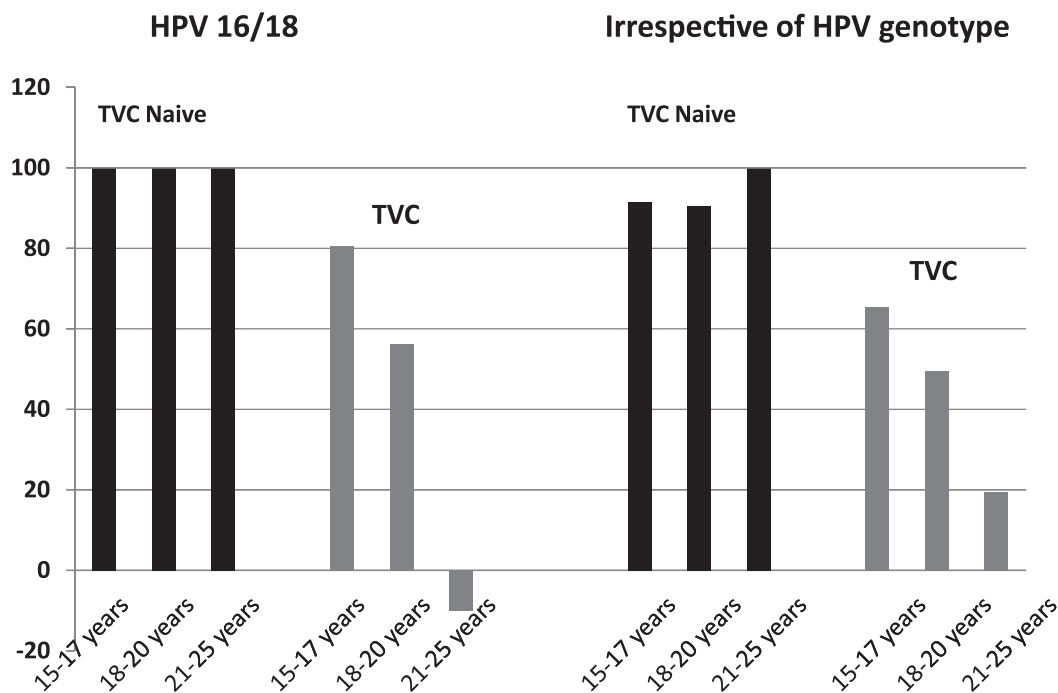


図6 年齢、HPV自然感染有無によるワクチン効果の違い
(文献7のデータより作図)

とに気付く。従来、この差の原因として non-naïve 症例の相当例に接種時既に HPV 感染や CIN 病変があるためと説明されてきたが、両者の大きな差異を既存感染のみで説明するのはいささか無理があろう。HPV の自然感染による免疫応答に関しては、まだほとんど解明されていないが、VLP による予防接種が HPV の初感染となる naïve 症例と比較して、すでに複数回の自然感染、ないし自然治癒を繰り返している non-naïve 症例では、ある種の免疫寛容状態が存在し、それ故に予防接種によって十分な抗体価が得られない可能性がある。PATRICIA 試験⁷⁾のデータを接種年齢、HPV 感染有無に分けて sub-analysis すると(図6)、naïve 症例では年齢が上昇しても予防効果に大差はないが、non-naïve 症例では年齢の上昇と共に予防効果が激減していることに気付く。この事象は前述の HPV 自然感染が、HPV 予防ワクチン効果へ干渉している可能性を示唆している。

また両者の成績比較より、4 価ワクチンと 2 価ワクチンの間で、HPV 16/18 以外の悪性型 HPV に対する予防効果、いわゆる cross protection に大きな違いがあることに気付く⁵⁻⁷⁾。図3-5に示すように、HPV 16/18 に関連する病変の予防効果は 2 価、4 価とも大差なく有効であるが、それ以外の悪性型 HPV も含めた全病変の発症予防効果は、前述のように naïve 症例、non-naïve 症例共に、極めて大きな予防効果の差があることに気付く。PATRICIA 試験の結果より、2 価ワクチンは HPV

16/18 以外にも HPV 31/33/45/51 に対して有意に cross protection 効果があることが示された¹⁸⁾。12-15 歳の女児を対象として 2 価と 4 価ワクチンをランダムに接種して免疫原性の比較した最近の報告¹⁹⁾では、血清中の HPV 16/18 以外の型に対する中和抗体価は 2 価ワクチンの方が 4 価ワクチンより広範囲で強いことが示されている。また同様に頸管粘液中および血清中の HPV 特異的 IgG 比は 2 価ワクチンのほうが 4 価ワクチンより 1.7-3.5 倍高いことが示されている。

両者のワクチンによる HPV 16 および HPV 18 に対する特異的抗体価の高さおよびその持続期間にはかなりの差があることが知られている。HPV010 試験は既に 4 価ワクチンが使用されていた米国において、2 価ワクチンの承認を FDA より取得する際に求められた前向き試験で、両ワクチンをランダムに接種し、得られた抗体価を比較したものである。2 価ワクチンで得られた中和抗体価は 4 価ワクチンと比較して HPV 16 では 2.3-4.8 倍、HPV 18 では 6.8-9.1 倍高いことが報告されている²⁰⁾。また獲得された抗体価の持続を、図7に示す。2 価ワクチンの抗体価は接種後 6.7 年までさほどの減衰がなく、このデータからのシミュレーションでは約 20 年の間、有効な感染予防が期待されている²¹⁾。一方、4 価ワクチン、特に HPV 18 に対する抗体価の減衰は大きく、接種後 3 年の抗体価は、ほぼ自然感染レベルまで下降していることがわかる²²⁾。高い抗体価がすなわち高い予防率につながる

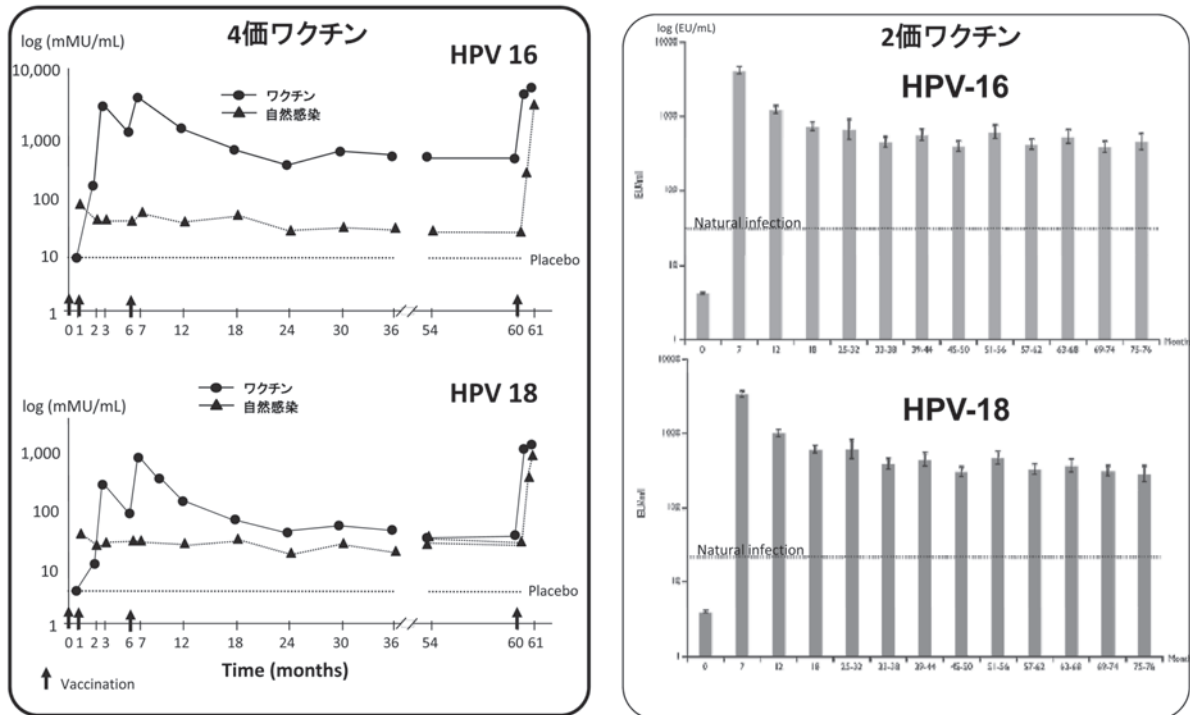


図7 子宮頸癌予防ワクチン接種後の抗体価推移
(文献 13、12 より引用)

るとのエビデンスはなく、確かに少なくとも4年間の予防効果では4価ワクチンのより低い抗体価でも予防効果が得られている。しかし、より長期間持続する予防効果や、他のHPVに対するcross protection効果においては、より高い抗体価が優位に作用する可能性が示唆される。子宮頸癌の発症予防にはより長期間の中和抗体価維持が重要であることに疑いの余地はない。わが国の子宮頸癌に占めるHPV 16/18関与の頻度は報告によって58.8%²³⁾から67.1%²⁴⁾とばらつきがあるが、Muñozらによる欧米のデータ²⁵⁾よりかなり低いものである。2価ワクチンにおいてHPV 18 VLPによるcross protection効果が確認出来ているHPV 31の本邦の頻度はcross protectionがあまり期待出来ないHPV 52、HPV 58より少なく、HPV 18 VLPによるcross protection効果が高いHPV 45は本邦ではほとんど存在しない。従って、本邦では現行のHPV予防ワクチンのカバーする範囲は欧米には及ばないことも充分認識して、接種者に説明する必要があり、あらためて検診との併用の重要性を認識する必要がある。

IV. HPV 予防ワクチンの副反応

HPV予防ワクチンの副反応としては、接種後の局所の疼痛はほぼ100%、局所の腫脹、発赤はほぼ70%と極

めて高頻度である。これはVLP接種による特異的抗体産生の効率を上げるために、ワクチンにアジュバントが含まれていることに起因する。4価ワクチンには他の予防ワクチンと同様に、アルミニウム塩による汎用アジュバントが添加されているが、2価ワクチンはより高い免疫効果を得るために、新規開発のAS04と言われるアルミニウム塩と炎症物質であるMLPを含有するアジュバントが使用されている。このため局所の疼痛などは2価ワクチンのほうが強いと言われている。その他にも血管迷走神経反射による失神、アナフィラキシー、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎、血小板減少性紫斑病などの報告²⁶⁾があるが、本邦での頻度は欧米での報告²⁷⁾と大差はなく、失神で10万接種あたり10件程度、アナフィラキシーで1件弱程度である。失神は特に思春期の女性で多いとされており、まさしくHPV予防ワクチンの接種対象と重なる。接種前に十分な説明を行い、なるべく不安や緊張を取り除くこと、接種後30分は座って経過をみることが重要である。今回、厚生科学審議会による検討で特に問題とされたのは、複雑性局所疼痛症候群(Complex Regional Pain Syndrome)と言われる接種部位以外にも神経性疼痛や運動障害が広がった症例が5例報告されていることである。内訳は4価ワクチンが3例、2価ワクチンが2例であるが、現在、この5報告例が本当にCRPSに該当するかどうか調査を進めているところ

である。CRPSは手術や外傷、また採血後などに、局所を超えた疼痛がひろがる原因不明の症候群であるが、予防接種後の発症もHPV予防ワクチンのみならず報告されている²⁸⁾。日本からの報告を受けて、6月にWHOによるHPV予防ワクチンの安全性を検討する会議が4年ぶりにジュネーブで行われたが、米国、オーストラリア、日本、ワクチン製造二社からのデータをレビューした後に、委員会は現在使用可能なHPV予防ワクチンの安全性を引き続き再保障する声明を発表している²⁹⁾。わが国からのCRPSの報告は注目すべきであるが、HPV予防ワクチンは世界中でますます使用が増えているにも関わらず他の地域では同様の報告はなく、現在までのところHPV予防ワクチンの因果を疑う理由はほとんどないと述べている。

V. HPV 予防ワクチンの今後の展開

現在、わが国のHPV予防ワクチンがおかれた状況では、まず副反応の報告例の詳細な検討が先決である。その中で実際の副反応の頻度と重篤さを客観的に評価すると共に、HPV予防ワクチンの因果関係も明らかにする必要がある。HPV予防ワクチンが有する子宮頸癌予防という重要性和、副反応の実態を十分に考慮した上で、再度、定期接種として国民に接種を推奨できる根拠となるデータを提供する必要がある。

わが国の子宮頸癌におけるHPV 16/18の占める割合が欧米より少ないこと、特に3番、4番目に多いHPV 52、HPV 58に対しては、HPV 16/18 VLPのcross protection効果が期待出来ないことは既に述べた。より広いHPV genotypeへの対応策として良性型HPV 6、11、悪性型のHPV 16、18に加えてHPV 31,33,45,52,58のVLPを加えた9価ワクチンの臨床治験が行われ、FDAへの認可申請が予定されている。しかしながら、VLPによるHPV予防ワクチンの臨床効果を論じる上で、免疫干渉 (immune interference) の問題は避けて通れない。これは予防ワクチンのVLPの種類を増やしていくと、産生される抗体は各々のHPV genotypeに特異的でない共通抗原を認識したものが増え、各HPVに特異的な中和抗体が出来にくい現象で、基礎実験でも同様の事象が報告されている³⁰⁾。2価ワクチンも開発当初は悪性型4種をターゲットとした4価ワクチンが計画されたが、免疫干渉のため、各々の十分な抗体価が得られず、子宮頸癌予防に最も重要なHPV 16/18にしぼった予防ワクチンが開発された経緯がある。9価ワクチンもそれぞれのVLPに対する中和抗体がヒトにおいて有効に産生されているかどうか、また一番重要であるHPV 16/18の予防効果に問題がないか、十分な検討が待たれ

る。

また現行のHPV予防ワクチン両者の成績報告において、HPV未感染者とHPV既感染者との間に予防効果に大きな隔りがあることを述べた。2価ワクチンにおいてはPATRICIA study⁷⁾やHPV-048 study (not published)の内容の解析により、10-14歳のnaïve症例の抗体価上昇が20-25歳症例と比較して極めて良好なことが判明しており、接種年齢を10歳とした前向き比較試験がglobalに開始されたところである。子宮頸癌予防ワクチンの接種奨励年齢を10歳とするのが世界的なトレンドで、わが国の予防接種の公費助成対象である13-16歳はいささか遅すぎる感がある。十分なHPV予防ワクチン効果を得るためにはHPV未感染のnaïve症例への接種が極めて重要であるが、わが国の女兒の性交渉経験率の報告からみても、現行の接種対象年齢では遅すぎる事がわかる。学校における性教育カリキュラムの問題などもあるが、現行の枠組みの中では、最若年である13歳時点での接種の呼びかけと、可能であるならば10歳での接種の検討が急務である。さもなくば、わが国のHPV予防ワクチンは世界に大きな遅れをとることにもつながりかねない。より若年者への接種を励行するためには、産婦人科医のみならず、小児科医や本邦におけるgeneral practitioner (GP)である内科医へのより一層の啓蒙活動も極めて重要である。

子宮頸癌をひとりでも減らすためには、まずHPV予防ワクチンの安全性を早急に再検討した上で、予防投与としてnaïve症例への接種率100%を目指すこと、そして無症状者へのマススクリーニングとしての子宮癌検診の受診率を現在の20%台から少なくとも50%以上に伸ばすことが急務である。

文献

- 1) Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 3812-5.
- 2) Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. EMBO J 1984; 3: 1151-7.
- 3) Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, Mayer W, Roggenbuck B, Stremlau A, zur Hausen H. Structure and transcription of human papillomavirus

- sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* 1985; 314: 111-4.
- 4) Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
 - 5) Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Lehtinen M, Steben M, Bosch FX, Joura EA, Majewski S, Muñoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan JT, Maansson R, Lu S, Vuocolo S, Hesley TM, Barr E, Haupt R. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomized control trial. *BMJ* 2010; 341: c3493.
 - 6) Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, Garcia PJ, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paabonen J, StebenM, Bosch FX, Dillner J, Huh WK, Joura EA, Kurman RJ, Majewski S, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan JT, Lupinacci LC, Giacoletti KE, Sings JL, James MK, Hesley TM, Barr E, Haupt RM. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 325-39.
 - 7) Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, Skinner SR, Apter D, Naud P, Sslmerón J, Chow SN, Kitchener H, Teixeira JC, Hedrick J, Limson G, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WAJ, De Carvalho NS, Germar MJV, Peters K, Mindel A, De Sutter P, Bosch FX, David MP, Descamps D, Struyf F, Dubin G. Overall efficiency of HP-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89-99.
 - 8) Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna G, Kjaer SK, Muñoz N. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implication in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26: K1-K16.
 - 9) Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-8.
 - 10) Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
 - 11) Scheffner M, Huibregtse JM, Vierstra RD, Howley PM. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell* 1993; 75: 495-505.
 - 12) Chellappan S, Kraus VB, Kroger B, Münger K, Howley PM. Adenovirus E1A, simian virus 40 tumor antigen, and human papillomavirus E7 protein share the capacity to disrupt the interaction between transcription factor E2F and the retinoblastoma gene product. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4549-53.
 - 13) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489-98.
 - 14) Chen XS, Garcea RL, Goldberg I, Casini G, Harrison SC. Structure of small virus-like particles assembled from the L1 protein of human papillomavirus 16. *Mol Cell* 2000; 5: 557-67.
 - 15) Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; Suppl 1: S16-22.
 - 16) Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine* 2006; Suppl 3: S3/106-13.
 - 17) Roden RB, Greenstone HL, Kirnbauer R, Booy FP, Jessie J, Lowy DR, Schiller JT. In vitro generation and type-specific neutralization of a human papillomavirus type 16 virion pseudotype. *J Virol* 1996; 70: 5875-83.
 - 18) Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Teixeira JC, Skinner SR, Jaisamram U, Limson G, Romanowski B, Aoki FY,

- Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Harper DM, Huh W, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, dubin G, Lehtinen M. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 100-10.
- 19) Draper E, Bissett SL, Howell-Jones R, Waight P, Soldan K, Jit M, Andrews M, Miller E, Beddows S. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls. *PLoS One* 2013; 8: e61825.
- 20) Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, Dessy FJ, Trofa AF, Schuind A, Dubin G. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2009; 5: 705-19.
- 21) Keam SJ, Harper DM. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix]. *Drugs* 2008; 68, 359-72.
- 22) Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, Iversen OE, Høye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgrén K, von Krogh G, Lehtinen M, Paavonen J, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Esser MT, Vuocolo SC, Saah AJ, Barr E. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25, 4931-9.
- 23) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, Taketani Y, Yoshikawa H. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* 2006; 119: 2713-5.
- 24) Onuki M, Matsumoto K, Sato T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, Ochi H, Nakao S, Someya K, Yamada N, Hamada H, Yoshikawa H. Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci* 2009; 100: 1312-6.
- 25) Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278-85.
- 26) 第2回子宮頸がん等ワクチン接種後副反応検討会資料 厚生労働省医薬食品局安全対策課 <http://mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002n1p8.html> [20Aug2013].
- 27) Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, Izurieta HS, Ball R, Miller N, Braun MM, Markowitz LE, Iskander J. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302: 750-7.
- 28) Richards S, Chalkiadis G, Lakshman R, Buttery JP, Crawford NW. Complex regional pain syndrome following immunisation. *Arch Dis Child* 2012; 97: 913-5.
- 29) GACVS Safety update on HPV Vaccines, Geneva, 13 June 2013. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/130619HPV_VaccineGACVstatement.pdf#search='GACVS+Safety+update+on+HPV+Vaccines' [20Aug2013].
- 30) Zhang T, Xu Y, Qiao L, Wang Y, Wu X, Fan D, Peng Q, Xu X. Trivalent human papillomavirus (HPV) vaccine covering HPV type 58 can elicit high level of humoral immunity but also induce immune interference among component types. *Vaccine* 2010; 28: 3479-87.

— 総説 —

乳腺超音波 診断の基礎と悪性所見

何森 亜由美¹⁾³⁾、佐藤 明²⁾

1) 高松平和病院外科 2) 同 病理科 3) がん研有明病院乳腺センター外科

Breast Ultrasound : Basics of diagnosis and malignant findings

Ayumi Izumori¹⁾³⁾, Akira Satoh²⁾

Takamatsu Heiwa hospital

The Cancer Institute Hospital of the Japanese Foundation for Cancer Research

索引語: 乳癌, 乳房超音波, 診断, 所見

Key words: breast cancer, breast ultrasound, diagnosis, findings

はじめに

本邦での乳がん検診は、2000年より厚生労働省の指導のもとマンモグラフィ精度管理中央委員会の教育・精度管理に基づいて施行されており、世界的にも優れたがん検診制度とされている。また最近ではデジタルマンモグラフィの導入に伴い、微小な石灰化の検出・診断技術は向上しつつある。しかしながら、マンモグラフィでは日本人に多い高濃度乳腺に隠れる腫瘍・非腫瘍の形態を示す病変の評価は依然として難しく、断層撮影マンモグラフィや造影マンモグラフィの有効性が検討されている。

そのような状況の中、乳房超音波検査は、高濃度乳腺の多い日本人乳腺の評価に必要なモダリティとして注目を集めている。マンモグラフィ精度管理中央委員会は、超音波検診導入に向けて、マンモグラフィと同様に超音波検診の精度管理をする準備を開始した¹⁾。

こうした背景をふまえ、昨年度本誌では、乳房スクリーニングに関する話題として、新しい乳房解剖理解に基づく客観的な乳房観察法と、どのような形状であっても見逃さない病変検出法を述べた。この観察法「立体的腺葉構造読影法」では、乳房超音波で観察されている乳腺内の「豹紋」は、小葉-乳管の周囲間質であることを紹介した。その為①この模様は乳房の解剖学的基本構造である乳管の走行に基づいて配列しており、ある一定の規則性を持つ、②病変はこの規則性を保っていない部位に存在する、という観点で検出すれば微小な乳癌でも検出が可能であることを解説した。この方法では、マンモグラフィや触診では判らない段階の乳癌を見つける事が出来るが、そのような乳癌は良性病変との鑑別がより難しくなる。その鑑別については、良性病変とともに次回で述べることとし、今回は乳房超音波読影の基礎と、落としてはならない悪性画像の基本について述べる。

I. 乳房超音波所見の基礎

現在我が国では、日本超音波医学会より発足した日本乳腺甲状腺超音波診断医学会の「乳房超音波診断ガイドライン」に従って、読影とカテゴリ分類が行われている。詳細はガイドラインを参照して頂きたいが、読影法のポイントをガイドラインの項目にそって列挙し、解説する。

腫瘍または非腫瘍に分類

腫瘍は、病変が周囲組織とは異なった成分が塊をなしていると考えられる像である。2方向で認識出来る。非腫瘍は、腫瘍として認識困難な病変像をいう。

1. 腫瘍

a. 腫瘍の評価

[全体の形状]

病変の全体から受ける印象を、円形、分葉形、多角形、不整形にわける。縦横比も計測し0.7以上ある場合は悪性の可能性が高くなる。

[境界の性状]

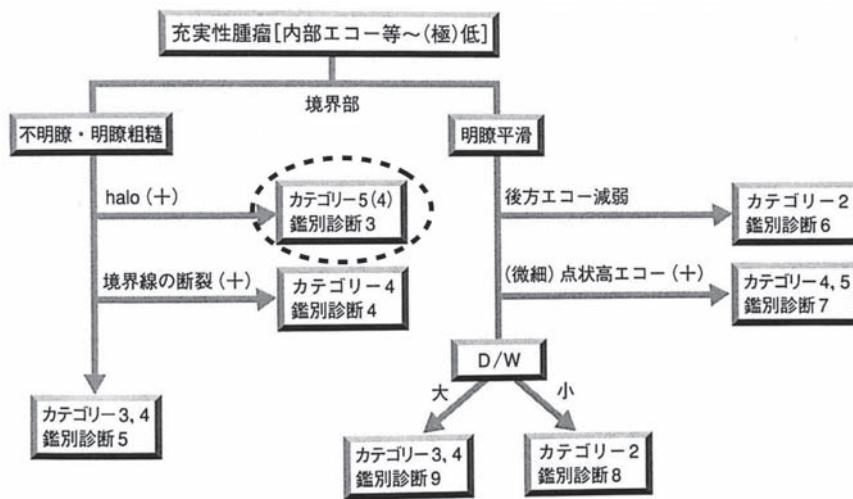
1本の線で区別出来る場合は境界明瞭であり、明瞭平滑と明瞭粗ゾウに分ける。境界が追えない場合は境界不明瞭であり、ハロー(halo)と呼ばれる境界部高エコーを伴う場合もある。特にハローは、腫瘍細胞や悪性度の高い腫瘍にみられる炎症細胞、脂肪細胞、線維等が入り乱れ、後方散乱を生じる為に観られる像であり、悪性を示唆する所見として重要である。

[内部エコー]

性状とエコーレベルを評価する。内部エコーの性状は均質と不均質、エコーレベルは皮下脂肪層のエコーレベルと比較して、無、極低、低、等、高の五段階に分類されている。

[随伴する所見]

腫瘍の組織型鑑別診断フローチャート



鑑別診断3

後方エコー	減弱	不変	増強
代表的疾患 (悪性)	硬癌 湿潤性小葉癌	乳頭腺管癌 管状癌	充実腺管癌 粘液癌
代表的疾患 (良性)	硬化性腺症 脂肪壊死	脂肪壊死	脂肪壊死

図1 腫瘍の組織型鑑別診断フローチャートと鑑別診断の例。鑑別診断3を示す。

腫瘍の内部にあれば記載する。高エコースポットは石灰化を思わせる所見で、微細点状、点状、粗大に分けられる。粗大石灰化は良性である事が多い。嚢胞様構造や液面形成もみられる。

b. 腫瘍周辺の評価

[後方エコー]

腫瘍後方のエコーレベルを評価する。腫瘍内部の組織構成によって減衰の程度が決まるため、組織型の推定に重要な所見である。増強、不変、減弱、消失 / 欠損で評価する。

[前方 / 後方境界線の断裂]

乳腺と皮下脂肪との境界線を乳腺境界線といい、皮膚側(前方境界線)と大胸筋側(後方境界線)の連続性が途切れているかを評価する。

[管状構造物]

腫瘍から乳管内に伸びる増殖性病変を表す。

2. 非腫瘍

a. 乳管の拡張

乳輪を超えた範囲で確認される乳管の拡張像は所見である。

[乳管内エコー]

乳管内エコー像の充実性エコー、流動性エコー、線

状高エコー、点状高エコーの所見がないかを確認する。

[乳管壁の肥厚]

通常より厚くなっているもの。

[乳管内腔の広狭不整]

拡張した乳管内病変により、乳管が広狭不整を呈す。

b. 乳腺内低エコー域

分布が局所性や区域性でみられる

[斑状低エコー域]

小さな低エコー域がまだらに存在するもの

[地図状低エコー域]

斑状低エコーが癒合した様に見えるもの

[境界不明瞭な低エコー域]

前者2つに分類できないもの

c. 構築の乱れ

乳腺周囲組織の引きつれや歪み。

II. 評価

以上の所見を読影し、カテゴリ判定と組織型の推定による鑑別診断を行う。カテゴリ判定と鑑別診断は、フローチャートに従って行う。充実性腫瘍のフローチャートの例を示す(図1)。

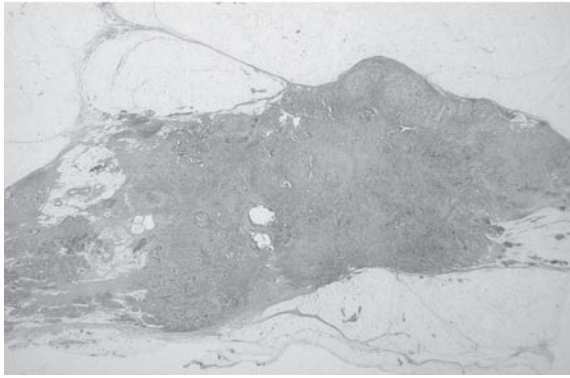


図 2a 乳頭腺管癌。浸潤巣は腺腔形成を示す。

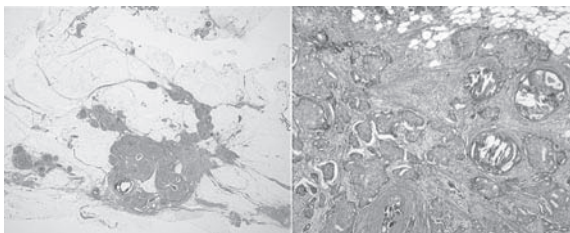


図 3a 乳管内成分優位の乳頭腺管癌。非浸潤が大部分を占めるが、一部に浸潤巣を伴っている。

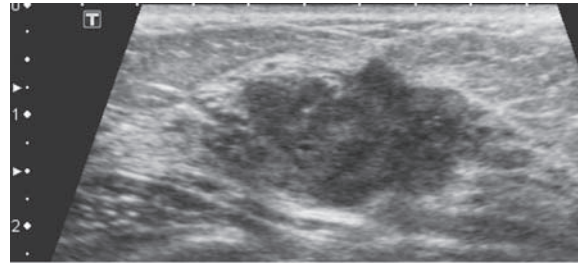


図 2b 多角型低エコー腫瘍、境界部明瞭粗造、内部エコー不均質、後方エコー不変、前方境界線の断裂なし、カテゴリ4、推定組織型；乳頭腺管癌 > 乳腺症

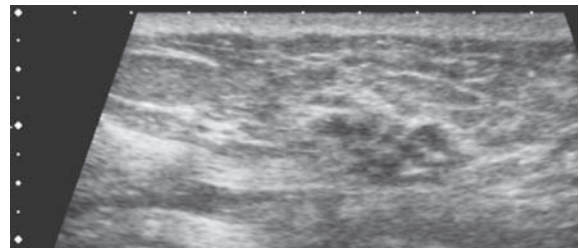


図 3b 分葉低エコー腫瘍、境界部明瞭粗造、内部エコー不均質、後方エコー不変、前方境界線の断裂なし、カテゴリ4、推定組織型；非浸潤性乳管癌 > 乳頭腺管癌 > 乳腺症

Ⅲ. 悪性疾患と超音波画像

我が国での乳癌の組織型分類の考えかた

乳癌は腺癌であり、乳管上皮に発生し、進行様式には間質浸潤と乳管内進展がある。間質浸潤巣があるものが浸潤癌で、無いものが非浸潤癌である。乳癌取り扱い規約では、乳癌をまず非浸潤癌と浸潤癌に分類する。早くから間質浸潤を伴うものと、長い時間が経過しても間質浸潤を伴わないものがある。間質浸潤巣と乳管内癌巣の量は様々であり、それらの形態も様々である。中には多彩な形態を示すものもある。浸潤癌は、浸潤性乳管癌と特殊型に別けられる。日本の乳癌取り扱い規約では、乳がん全体の70～80%を占める浸潤性乳管癌を、乳頭腺管癌・充実腺管癌・硬癌に分類している事が、WHO分類とは大きく異なる特徴である。各組織型で周囲への波及度、リンパ節転移率、予後が異なっている。またこの組織分類では腫瘍周辺部における進展様式も指標の一つである為、辺縁診断を行う画像診断との対比が可能な分類である。しかし実際は、2種類以上の組織型が混在する事が多く、そういった場合の病理診断は面積優位で判定されるため画像の印象とは一致しない事もある。最近では、その後の治療に関連してホルモンレセプ

ターや異常遺伝子発現等のバイオマーカーによる分類法がよく用いられるようになってきた。しかしながら、超音波画像から組織構成を読影し、組織型を推測する事は、画像情報を読み解き、診断を正確にする読影の重要な要素であると考えている。今回は日常的に良く遭遇する、乳癌取り扱い規約にそった6つの悪性組織型について解説する。

1. 浸潤癌

a. 浸潤性乳管癌；癌巣の大きさ、形態、腫瘍辺縁部での進展様式により、乳頭腺管癌、充実腺管癌、硬癌に分類される。これらは混在する事もしばしばである。

a-1. 乳頭腺管癌；全乳癌の約27%

組織像；浸潤巣が乳頭状増殖および管腔を形成する高分化の浸潤癌(図2a)、又は非浸潤性乳管癌に浸潤巣を伴うような乳管内成分優位の浸潤癌(図3a)。超音波所見；形状は不整で辺縁は粗ゾウになる。乳管内進展を反映して縦横比が小さい事もある(図2b)。乳管内成分優位の場合は内部エコーレベルが下がりきらない(図3b)。

a-2. 充実腺管癌；全乳癌の約17%

組織像；充実性の癌細胞が周辺に対して、圧排・膨張性発育を示す(図4a)。比較的明瞭な境界を示す。

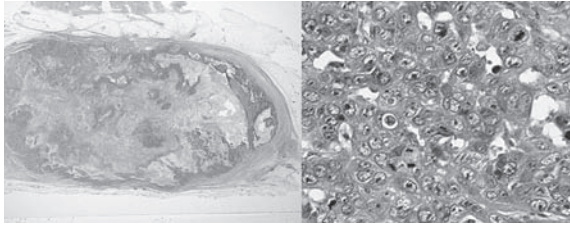


図 4a 充実腺管癌。周囲への圧排性発育を示す。中心壊死を伴っている。核異型強い大型の腫瘍細胞である。

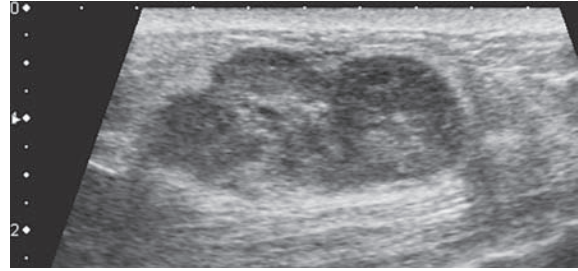


図 4b 分葉低エコー腫瘤、境界部明瞭粗造、内部エコー不均質、後方エコー増強、前方境界線の断裂あり、カテゴリ4、推定組織型；充実腺管癌 > 線維腺腫

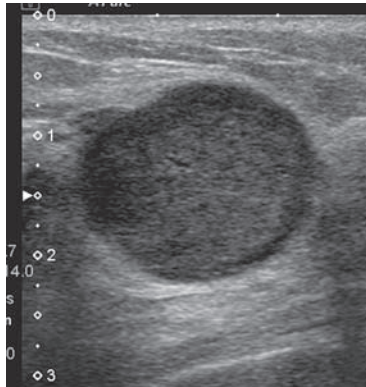


図 4c 円形低エコー腫瘤、境界部明瞭平滑、内部エコー均質、後方エコー増強、縦横比高、前方境界線の断裂なし、カテゴリ4。線維腺腫にしては境界部がやや不明瞭で、内部エコーレベルが低すぎる事に注目すれば、線維腺腫よりも充実腺管癌を疑う所見である。

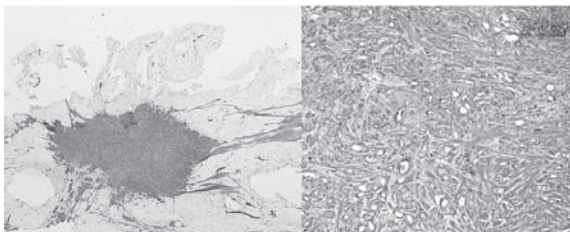


図 5a 硬癌。癌細胞は楔状・索状・あるいは小腺管を形成している。周囲組織を巻き込み、脂肪組織への浸潤がみられる。

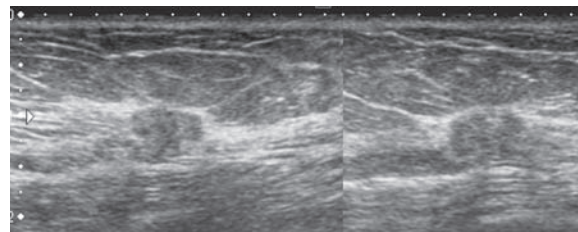


図 5b 多角型等エコー腫瘤、境界部不明瞭ハロを伴う、内部エコー均質、後方エコー不変、前方境界線の断裂なし、引き込み像を伴う、カテゴリ4、推定組織型；硬癌>非浸潤性乳管癌>硬化性腺症を伴う乳腺症

超音波所見；圧排性発育を反映して、多角～分葉状ながらも境界が比較的明瞭である。大型の癌細胞が充実している事より内部エコーレベルは低エコーを示し、後方エコーが増強する(図 4b)。境界部に浸潤所見が乏しい場合には線維腺腫等との鑑別が必要となる(図 4c)。若年の乳房では縦横比の低い充実腺管癌が線維腺腫のように見える事があり、注意が必要である。

a-3. 硬癌；全乳癌の約 33%

組織像；癌細胞はばらばらに、あるいは索状、小塊状となって間質に浸潤し、間質結合織の増殖を伴う低分化癌である(図 5a, 図 6a)。周辺部では周囲を巻き込み、脂肪組織に浸潤する。

超音波所見；不整形、間質結合織の増生を反映して

境界は不明瞭で引き込み像を示し、脂肪組織の浸潤を反映してハローを伴う(図 5b)。増生した膠原線維の量によって内部エコーは低くなり(図 6b)、後方エコーは減弱して低エコーとなる。

b. 特殊型；浸潤性乳管癌以外をいう。日常的に頻度が高いのは粘液癌、浸潤性小葉癌である。

b-1. 粘液癌；全乳癌の約 3%

組織像；細胞外粘液の産生を特徴とする為、浸潤巢の粘液湖内に癌巢が浮遊する粘液結節を形成する(図 7a)。

超音波画像；楕円～分葉。粘液と癌細胞が混在するので内部エコーは超音波の散在により高エコーとなり、粘液の水分により後方エコーは増強する(図 7b)。混

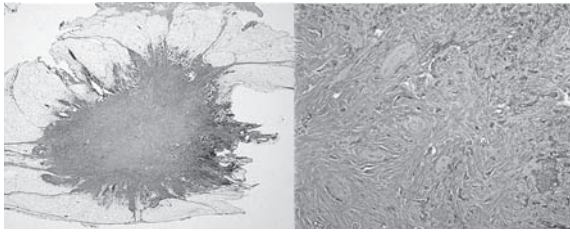


図 6a 硬癌。症例5よりも中心部の膠原線維が豊富で、エコーレベルが低くなる。

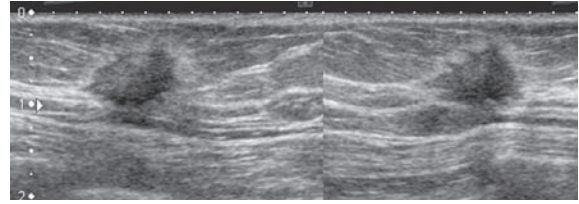


図 6b 不整低エコー腫瘤、境界部不明瞭ハロを伴う、内部エコー均質、後方エコーやや減弱、前方境界線の断裂あり、カテゴリ5、推定組織型；硬癌

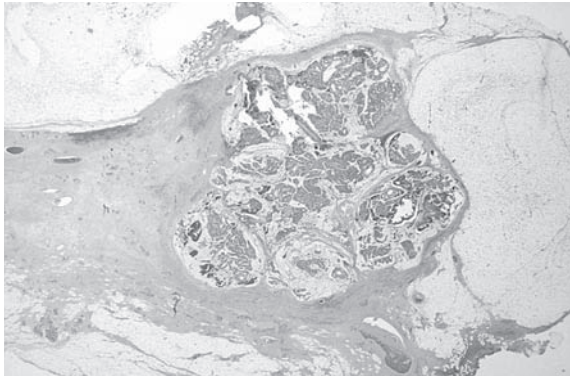


図 7a 粘液癌。粘液湖に癌細胞が浮遊している。粘液と癌胞巣の割合は症例によって様々である。

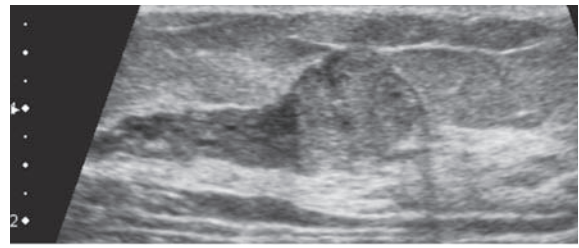


図 7b 分葉等エコー腫瘤、境界部明瞭粗造、内部エコー不均質、後方エコー増強、縦横比高、前方境界線の断裂あり、カテゴリ4、推定組織型；粘液癌 > 線維腺腫

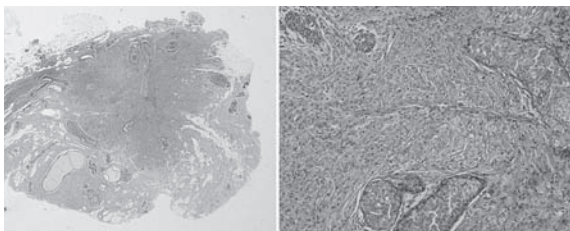


図 8a 小葉癌。古典型

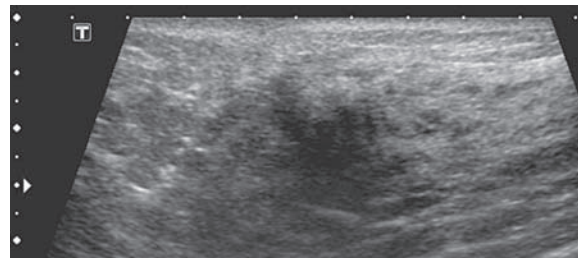


図 8b 境界不明瞭な低エコー腫瘤。静止画では判りにくい、周囲を引き込む構築の乱れを伴う。カテゴリ4

在する組織型によって、部分的に低エコーとなる。

b-2. 浸潤性小葉癌；全乳癌の約3%

組織所見；小型の細胞が索状または散在性に浸潤する。古典型(図8a)や充実型、胞巣型、管状小葉型、多形型、混合型など、様々な形態が見られる。

超音波画像；横広りの後方エコー減弱を示す不整な低エコー腫瘤や(図8b)、構築の乱れを伴う低エコー腫瘤、時に乳管構造の広がりに関係なく構造を壊すように広がる淡い像としてとらえられる。

2. 非浸潤癌

癌細胞が乳管内あるいは小葉内に局限し、間質浸潤の見られないものをいう。全乳癌の約10～18%であるが、画像診断の進歩により最近では割合が増えている。非浸潤性乳管癌と非浸潤性小葉癌がある。

a. 非浸潤性乳管癌

組織所見；癌細胞は乳管内にとどまり、乳頭状、乳頭管状、篩状(図9a)、充実性(図10a)、面疱状(図11a)、低乳頭状、平坦状などの組織垂型を示し、単一又は2つ以上が混在している。

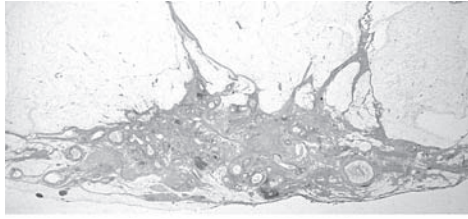


図 9a 非浸潤性乳管癌。乳頭状～管状で乳管内に広く進展していた乳癌

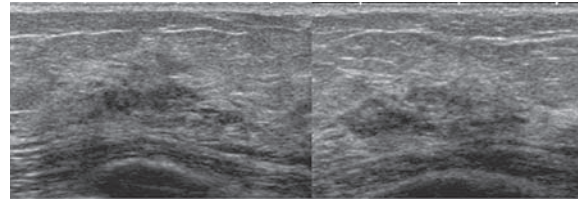


図 9b 非腫瘍。境界不明瞭な局所性低エコー域。カテゴリ 4

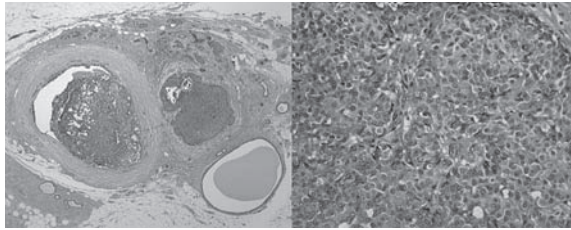


図 10a 非浸潤性乳管癌。充実乳頭状。

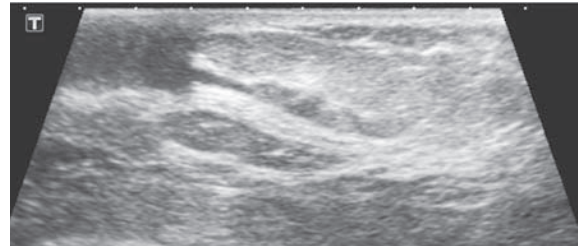


図 10b 非腫瘍。乳管が不整に拡張し壁肥厚を伴う。乳管内に充実性エコーを認める。乳管内病変。カテゴリ 4

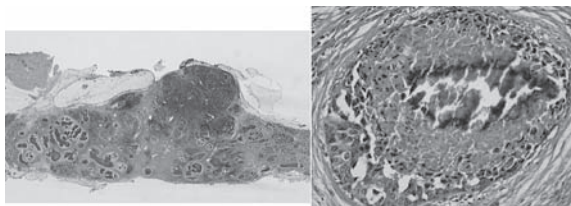


図 11a 非浸潤性乳管癌。面疱型。高度な核異型を示し、内部に壊死物質と石灰化を含む。

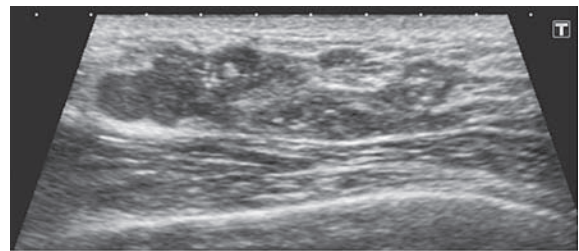


図 11b 非腫瘍。地図状低エコー域高エコースポットを伴う。カテゴリ 5

超音波所見；腫瘍型；乳管壁に浸潤を起さずに拡張した嚢胞内で発育すれば、限局した腫瘍としてみられる。非腫瘍；乳管拡張像（図 10b）や、局所性～区域性の低エコー域（図 9b）、構築の乱れとして見られる。面疱癌では内部に石灰化を反映した高エコースポットが見られる（図 11b）。

おわりに

乳房超音波を行うにあたっての、読影の基礎と、頻度の高い悪性病変の特徴について、参考画像とともにガイドラインに沿って解説した。しかし、日常臨床での悪性病変の鑑別は「良性とはどのようなものか」を理解していなければ出来ない。本稿の内容に加え「良性所見」についての理解を、次回深めて頂ければと思う。

文献

- 1) 森本忠興, 遠藤登喜子, 岡崎正敏, 福田 護, 堀田勝兵, 寺田 央. マンモグラフィ講習会から見えるもの—本邦の乳癌検診における精中委の活動と課題—. 日本乳癌検診学会雑誌 2013; 21: 2-15.
- 2) 乳房超音波診断ガイドライン 改訂第 2 版. 日本乳腺甲状腺超音波診断会議. 南江堂, 2008.
- 3) 臨床・病理 乳癌取り扱い規約 第 16 版. 日本乳癌学会編. 金原出版, 2008.
- 4) 黒住昌史, 森谷卓也. 乳癌腫瘍病理鑑別診断アトラス. 文光堂, 2010.
- 5) 坂元吾偉. 乳腺腫瘍病理アトラス 改訂第 2 版. 篠原出版新社, 1995.

— 原著 —

当科における高度肥満妊婦の分娩に関する検討

田中 圭紀、石橋 めぐみ、天雲 千晶、真嶋 允人、伊藤 恵、西澤 知佳、
新田 絵美子、森 信博、花岡 有為子、金西 賢治、田中 宏和、秦 利之

香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学

Outcome of deliveries in obese pregnant women

Tamaki Tanaka, Megumi Ishibashi, Chiaki Tenkumo, Megumi Ito, Chika Nishizawa,
Emiko Nitta, Nobuhiro Mori, Uiko Hanaoka, Kenji Kanenishi, Hirokazu Tanaka,
Toshiyuki Hata

Department of Perinatology and Gynecology, Kagawa University School of Medicine

概 要

当科における2004年1月から2012年12月までの8年間の高度肥満妊婦の分娩について後方視的に検討した。対象は、日本肥満学会で高度肥満と定義される非妊時BMIが35.0以上の27症例で、非妊時BMIが18.5以上25.0未満(日本肥満学会で標準と定義)のコントロール群90例と比較検討した。両群での分娩様式について比較すると正常分娩、選択的帝王切開、緊急帝王切開、鉗子/吸引分娩がそれぞれ標準群で81.1%、7.8%、4.4%、6.7%、高度肥満群で59.2%、22.2%、18.5%、0%であった。また、高度肥満群において児の出生体重が大きいこと、緊急帝王切開率、特に分娩停止による帝王切開率が高いこと、帝王切開での手術所要時間が長いこと、PIHとDM合併/GDM妊娠が多いことが示された。(p<0.05) 高度肥満妊婦の経膈分娩では緊急帝王切開となる可能性が高いことを念頭に置き、麻酔科への連絡も含めて手術の準備を整えたうえで臨むことが重要である。

索引語: 肥満, 妊娠, 緊急帝王切開, 静脈血栓塞栓症

Key words: obesity, pregnancy, emergency cesarean section, venous thromboembolism

緒 言

高度肥満妊婦は、耐糖能異常や妊娠高血圧症候群(PIH)を合併しやすく、さらに帝王切開となる率も高く、血栓症や創感染などの周術期合併症があるため、ハイリスク妊娠であると言われている^{1,2)}。2011年に改訂された日本肥満学会による肥満診断基準では、BMI18.5以下を低体重、18.5~25.0未満を標準体重、さらに25.0以上を肥満としている。さらにBMI35以上を高度肥満と定義し、診断や治療の適応と位置付けている³⁾。

今回我々は、当科における高度肥満妊婦の分娩について後方視的に検討を行ったので報告する。

対象および方法

当科における2004年1月から2012年12月までの8年間の分娩を対象とした。非妊時BMIが35.0以上の高度肥満は27症例であり、この期間の妊娠22週以降の

分娩数4108件の0.65%であった。コントロール群として日本肥満学会で標準と定義される非妊時BMIが18.5以上25.0未満の妊婦90例を無作為に抽出した。(標準群)

標準群の選択は、対象期間のそれぞれの年において分娩番号1番から体重が上記条件を満たすものを順番に10例ずつ選択していくことで無作為化を図った。両群ともに双胎妊娠、中絶症例、死産症例を検討から除外した。高度肥満群の年次別推移を図1に、両群の背景を表1に示した。

この両群の分娩様式から、帝王切開率、緊急帝王切開率、緊急帝王切開の適応、帝王切開時の出血量および手術時間について比較検討した。また経膈分娩における分娩所要時間に関しても比較した。さらに母体合併症としてPIHや糖尿病合併妊娠/妊娠糖尿病(DM/GDM)、早産の発症率について、また出生児に関し出生体重、Apgar score、臍帯動脈血pHについて検討した。

統計処理は、帝王切開率および緊急帝王切開率、適応、陣痛誘発/促進の有無、母体合併症の有無につ

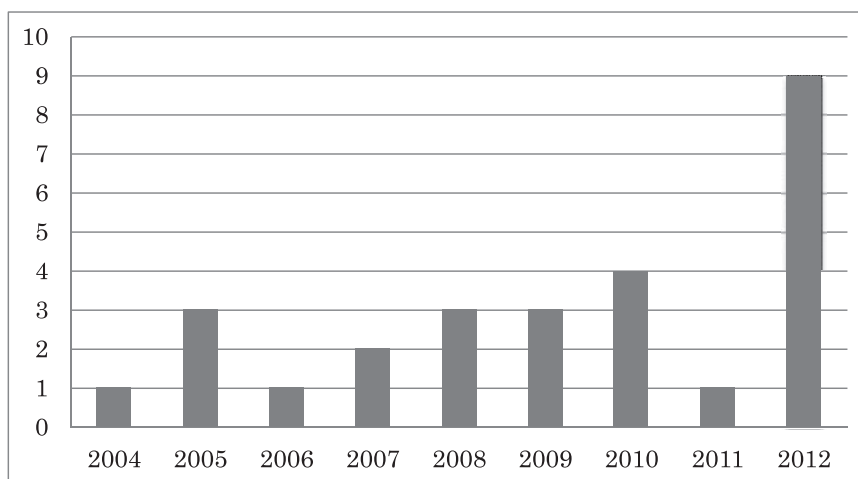


図1 高度肥満妊婦症例数の年次推移

表1 標準群と肥満群の患者背景

	標準群 (BMI : 18.5~25.0)	高度肥満群 (BMI : 35.0 以上)
症例数 (数)	90	27
平均年齢 (歳)	30.1±5.33	32.7±4.68*
身長 (cm)	157.4±5.36	158.3±5.24
妊娠前体重 (kg)	51.8±5.50	97.8±9.93*
分娩前体重 (kg)	62.0±6.63	102.6±10.19*
妊娠前 BMI (kg/m ²)	20.9±1.65	39.0±3.06*
初産婦 / 経産婦	43 / 47	12 / 15

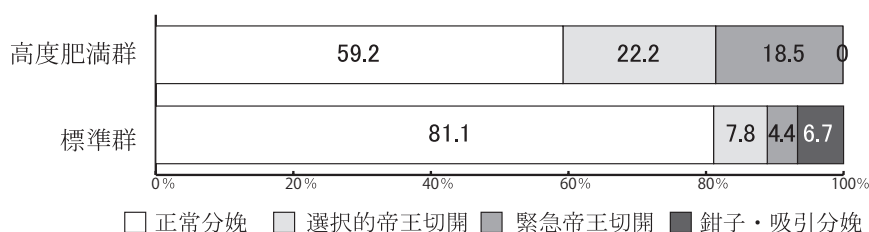
* : $p < 0.05$ 

図2 両群における分娩様式の内訳

いては χ^2 検定を、出血量、所要時間および臍帯動脈血 pH、出生時体重の項目は student t 検定を用いた。Apgar score の比較は Mann-Whitney 検定を実施した。有意水準はそれぞれ 5%として判定した。

結果

分娩様式については正常分娩が標準群で 81.1%、高度肥満群で 59.2%、選択的帝王切開が標準群で 7.8%、高度肥満群で 22.2%、緊急帝王切開が標準群で 4.4%、

高度肥満群で 18.5%であり、鉗子/吸引分娩は標準群で 6.7%、高度肥満群では 1 例も行われなかった(図 2)。帝王切開率は高度肥満群で有意に多く特に緊急帝王切開率に関して顕著であった ($p < 0.05$)。緊急帝王切開の適応については、分娩停止によるものが有意差をもって多いことが確認された ($p < 0.05$) (表 2)。帝王切開症例について標準群と高度肥満群で比較したところ出血量は有意差がみられなかったが、手術所要時間は高度肥満群で有意に長かった ($p < 0.05$) (表 3)。

経膈分娩率は、高度肥満群で有意に低いことが確認

表2 緊急帝王切開率と分娩停止適応の割合

	標準群 (n=86)	高度肥満群(n=22)
帝王切開 (緊急)	7 (8.1%)	6 (27.3%) *
分娩停止による帝王切開	3 (3.5%)	5 (22.7%) *
頸管拡張・促進を要した例	25 (29.1%)	11 (50.0%)

*: $p < 0.05$

表3 帝王切開実施例における出血量と手術時間

	標準群 (n=11)	高度肥満群 (n=11)
帝王切開時出血量(ml)	1225.3 ± 754.4	1876.1 ± 935.9
帝王切開所要時間(分)	80.3 ± 16.3	117.4 ± 28.9*

*: $p < 0.05$

表4 経膈分娩時の分娩所要時間

	標準群 (n=78)	高度肥満群 (n=16)
分娩時間 (第I期) (分)	307.5 ± 355.3	517.5 ± 392.1
分娩時間 (第II期) (分)	21.0 ± 37.5	16.0 ± 45.2
分娩時間 (I + II) (分)	376.5 ± 365.1	561.5 ± 405.4

表5 合併症の有無

	標準群 (n=90)	高度肥満群 (n=27)
PIH 合併	3 (3.3%)	6 (22.2%) *
DM 合併 / GDM	2 (2.2%)	8 (29.6%) *
早産	8 (8.9%)	4 (14.8%)

*: $p < 0.05$

表6 新生児所見

	標準群 (n=90)	高度肥満群 (n=27)
Apgar score (1') (median)	8	8
Apgar score (5') (median)	9	9
臍帯動脈 pH	7.300 ± 0.071	7.287 ± 0.064
出生体重 (g)	2955 ± 486.1	3247 ± 705.0*

*: $p < 0.05$

されたが ($p < 0.05$)、分娩所要時間に有意差は認められなかった(表4)。なお、今回検討した全症例において両群ともに深部静脈血栓症はみられなかった。

母体合併症については、早産については両群間に有意差は認められなかったが、PIHおよびDM/GDMは高度肥満群で有意に罹患率が高かった ($p < 0.05$) (表5)。出生児の比較では、児の出生体重において有意差をもって高度肥満群の方が重いことが確認された ($p < 0.05$)。

予後に関しては、Apgar score、臍帯動脈血 pH ともに有意差は認められずいずれも良好であった。

考察

高度肥満妊婦の分娩において、経膈分娩とするか選択的帝王切開とするかについては、どちらもそれぞれのリスクを有することから意見の分かれるところである。経

膣分娩の場合、出生体重が大きく糖尿病罹患率が高いため巨大児による分娩停止および肩甲難産のリスクが高くなることが予測される。また高度肥満妊婦の産道は膣壁の脂肪により深部の視認が困難となることが多く、軟産道裂傷をきたした場合の止血操作に支障をきたす可能性も考慮する必要がある。一方帝王切開の場合は、腰椎麻酔および全身麻酔時の挿管ともに困難なことがあり、麻酔の導入から覚醒までを含めてハイリスク麻酔と判断されている。手術操作も皮下脂肪や内臓脂肪の多さから難しくなり、時間を要する症例が多い。重篤な合併症である静脈血栓塞栓症はいずれの分娩様式でもリスクは高いと考えられるが、高度肥満妊婦の帝王切開術は麻酔および手術侵襲のために、静脈血栓塞栓症の予防ガイドラインのリスクレベルで高リスクに規定されており、間欠的空気圧迫法あるいは低容量未分画ヘパリン投与が望ましいとされている⁴⁾。当科では両者を併用することが多く、しばしば低容量未分画ヘパリンの代わりに低分子ヘパリンであるエノキサパリンやフォンダパリナクス等を使用している。これらの処置により血栓症を併発した症例はなく、また抗凝固剤使用による術後出血もみられなかったが、術中・術後を通じて細心の注意を払う必要がある。また他にも創部感染、創部離解の頻度も高くなることから安易な帝王切開術の選択は避けられるべきである。

今回の検討では高度肥満群のうち22.2%が緊急帝王切開となっており、手術適応として、分娩停止が6例中5例を占めた。原因として児の大きさや軟産道の脂肪による障害が考えられた。経膣分娩を選択する場合、特に児が大きい場合には緊急帝王切開となる可能性が高いことを念頭に置き、麻酔科および小児科（新生児科）との連携を充分に行いつつ経膣分娩に臨むことが重要である。

高度肥満妊婦は産科合併症を有することが多いとされ、今回の検討でもPIHとDM/GDMの合併率が高いことが有意差をもって示された。これらの合併症は母児の予後をさらに悪化させる要因となるため、母児のwell beingの正確な判断と、妊娠中の日常生活や食習慣を含めた厳密な母体管理が必要となる。Biancoら⁵⁾は、BMI35.0以上の613症例をもって耐糖能異常、PIH、帝王切開、創感染、巨大児、NICU入院率などにおいて有意差があったと報告している。我々の報告はこれらとほぼ同様な結果と考えられた。また、Flickら²⁾は極低出生体重児は妊婦のBMIが高くなるほど有意に増加すると述べているが、今回の検討では高度肥満群で有意に出生体重が重い、との結果を得た。

図1に示したように、当科では高度肥満の症例数が近年増加する傾向にあり、食習慣の欧米化などに伴い、こ

れから高度肥満妊婦の数はますます増えていくことが予想される。今後さらに症例数を増やし、より安全な高度肥満妊婦の分娩について検討していくことが必要と思われる。

文献

- 1) Morken NH, Klungsøyr K, Magnus P, Skjaerven R. Pre-pregnant body mass index, gestational weight gain and the risk of operative delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:809-815.
- 2) Flick AA, De La Torre, Istwan N, Rhea D, Cordova Y, Dieguez C, Desch C, Gonzalez-Quintero, VH. The effect of new antepartum weight gain guidelines and prepregnancy body mass index on the development of pregnancy-related hypertension. *Am J Perinatol* 2010; 27: 333-338.
- 3) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会. 肥満症診断基準 2011. 肥満研究. 2011; 17: 1-78.
- 4) 肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会, 肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン (ダイジェスト版). 東京, Medical Front International Limited. 2004.
- 5) Bianco AT, Smilen SW, Davis Y, Lopez S, Lapinski R, Lockwood CJ. Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. *Obstet Gynecol* 1998;91:97-102.

— 症例報告 —

IUD 長期装着が誘因と考えられる 骨盤内放線菌症で子宮悪性腫瘍を疑った1例

真嶋允人、金西賢治、石橋めぐみ、田中圭紀、天雲千晶、伊藤 恵、
西澤知佳、新田絵美子、森 信博、花岡有為子、田中宏和、秦 利之
香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学

A case of actinomycosis resembling uterine malignancy presumably
caused by long term IUD retention

Masato Mashima, Kenji Kanenishi, Megumi Ishibashi, Tamaki Tanaka,
Chiaki Tenkumo, Megumi Ito, Chika Nishizawa, Emiko Nitta, Nobuhiro Mori,
Uiko Hanaoka, Hirokazu Tanaka, Toshiyuki Hata
Department of Perinatology and Gynecology, Kagawa University School of medicine

概要

放線菌症とは、*Actinomyces israelii* などの放線菌によって引き起こされる慢性肉芽腫性疾患であり、婦人科領域では大多数が IUD 装着に伴うものである。今回我々は、IUD 長期装着が原因と考えられる骨盤内放線菌症で、術前に強く悪性腫瘍を疑った症例を経験したので報告する。患者は 62 歳女性、以前から時々不正出血を認めていたが放置していた。IUD は 30 歳代から留置したままのことであった。性器出血が多量にみられるとのことで当科を受診した。内診上、子宮は手拳大に腫大し、圧痛を伴っていた。MRI、造影 CT などによる精査の結果、左水腎症を伴う悪性腫瘍の可能性を指摘された。子宮悪性腫瘍の診断で腹式子宮全摘、両側付属器切除を行ったが、術後病理検査では悪性所見は見られず、放線菌の菌塊が証明され子宮放線菌症と診断された。

索引語：骨盤内放線菌症，子宮内避妊具

Key words: pelvic actinomycosis, intrauterine device

諸言

放線菌症とは、ヒトの口腔、気管、消化管内に常在する嫌気性グラム陽性桿菌である *Actinomyces* 属、主に *Actinomyces israelii* によって引き起こされる慢性肉芽腫性疾患である。好発部位は頭頸部 (40-60%)、胸部 (10-20%)、腹部骨盤部 (20-30%) などであり、婦人科領域では大多数は IUD 装着が原因といわれており、多くの症例報告がある¹⁾。

今回我々は、30 年にわたる IUD の長期装着が原因と考えられる骨盤内放線菌症で、悪性腫瘍を強く疑った症例を経験したので報告する。

症例

患者は 62 歳女性、以前から時々不正出血を認めていたが放置していた。IUD (FD-1) を 30 歳代から留置したままのことであった。夜間に性器出血が多量に出現し

たとのことで当科を受診した。内診上、子宮は手拳大に腫大し圧痛を認め、経膈エコーでは、子宮が全体に腫大し内膜の状態ははっきりしなかった (図 1)。内診では膈が狭小化しており、さらに検査中の不穏がみられたため子宮内膜細胞診は検査困難であったが、子宮頸部細胞診では悪性所見なしであった。MRI を施行したところ、dynamic study で子宮筋層の造影効果を認め、子宮腺筋症、あるいは子宮体癌や子宮肉腫など悪性腫瘍を否定できなかった。T1WI 画像では明らかな子宮と骨盤の癒着は認められなかった (図 2)。子宮腔内の構造は不明瞭で、内膜所見は不明であった。また、CA125、SCC、CEA はいずれも基準範囲内であった。全身麻酔下での子宮内膜生検あるいは開腹子宮全摘をすすめたが本人が手術を固辞したため、外来で経過観察を続けていた。

外来経過観察中、血液検査で凝固系の亢進と軽度の炎症反応を認め、血中総蛋白 / アルブミン比が高値だったため、高γグロブリン血症の精査目的に当院血液内科

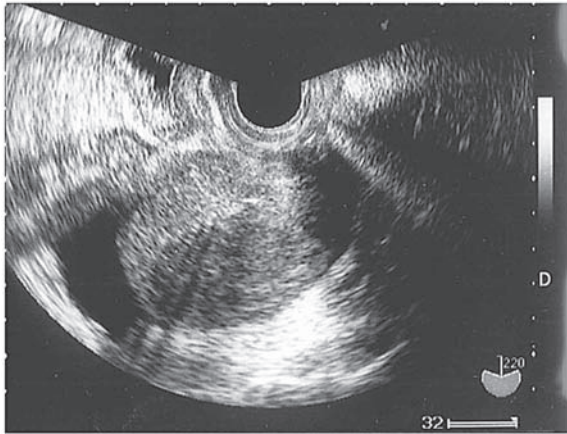


図1 経膈エコー所見。

子宮は全体に腫大し、内膜の状態は不明。内部にFD-1と思われる音響陰影と、少量の腹腔内液体貯留像を認める。

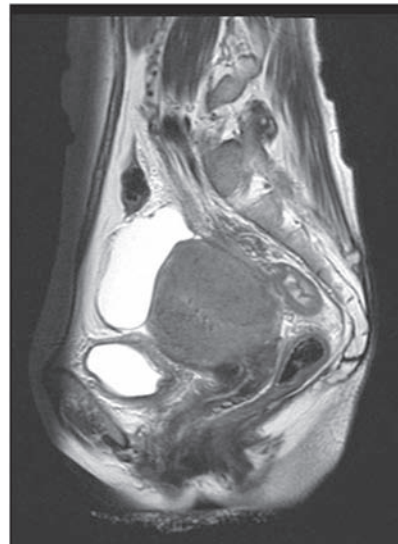


図2 MRI 所見。

子宮と骨盤壁の明らかな癒着は認められない。子宮底部に拡張した卵管水腫が明瞭に認められる。

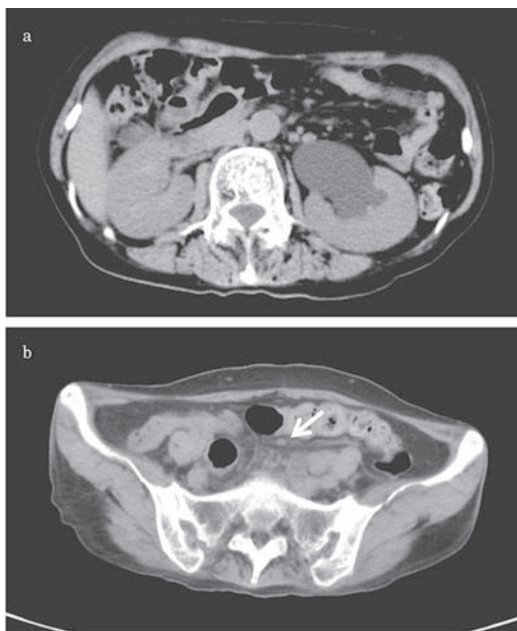


図3 単純 CT 所見。

- a: 子宮は腫大し、悪性腫瘍の可能性を指摘された。左水腎症を認める。
- b: 腹腔内リンパ節腫大も散見され、リンパ節転移や腹膜播種の可能性を示唆する(矢印)。
- c: 子宮体部左側に卵管水腫像(矢印)が認められる。子宮体部との境界は不明瞭である。

にコンサルトした。骨髄穿刺により精査を施行されたが、特異的な疾患はみとめず、慢性炎症反応に伴う変化であるとのことであった。

その後施行した造影 CT では悪性腫瘍の可能性のある子宮腫大と左卵管水腫、左水腎症などを指摘された(図 3a、3c)。骨盤内に 1cm を越えるような有意なリンパ節腫脹は見られなかったが、下腸間膜領域に腹膜播種を疑うような小さな腫瘤影が多発していた(図 3b 矢印)。

悪性腫瘍の可能性が強く疑われ、骨盤内病変が性器出血や炎症所見などの原因となっている可能性が高いと

考え、手術を勧めたところ最終的に同意が得られた。

術前診断において、本人が内診を拒否されたため、直腸診を施行。子宮体部は新生児頭大で表面は整、硬。子宮傍組織は軟であった。

子宮悪性腫瘍の診断で腹式子宮全摘、両側付属器切除を行った。術中に尿管の目印とするために、ダブルジュエイシントを術前に左尿管に留置した。開腹時、子宮後面とダグラス窩腹膜との広範囲の癒着を認めた。大腸が子宮底に癒着しており、膀胱は腫大した子宮によって右側に圧排されていた。ダグラス窩の癒着を剥離したとこ



図4 摘出された子宮。

骨盤腹膜と子宮を剥離した層は悪性を疑わせる肉眼所見を呈していた。

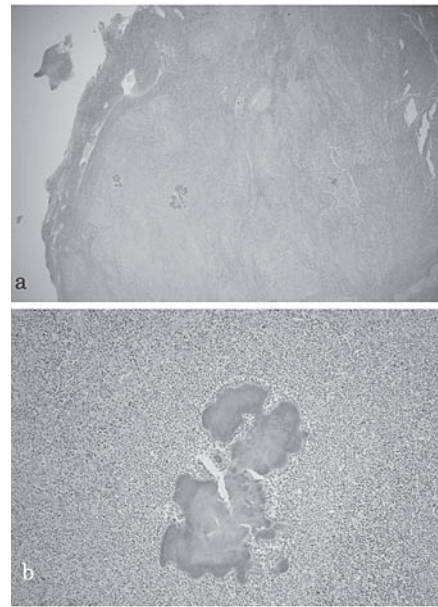


図5 術後病理標本。

- a : (HE 染色 弱拡大) 筋層内に広範な膿瘍形成あり、放線菌と考えられる菌塊を多数認めた。
b : (HE 染色 強拡大) 放線菌の菌塊

ろ、組織は非常にもろく、剥離面は凹凸不整で悪性腫瘍の可能性が疑われた。

ダグラス窩腹膜から子宮を剥離した際、子宮筋層は易出血性で不整形な断面を呈していた(図4)。特に左側骨盤腹膜と子宮の癒着は強く、これが左水腎症の原因と考えられた。腹水および子宮後壁の組織を術中迅速診断に提出したが、いずれも悪性所見は認められなかった。

術後病理でも悪性所見は見られず、子宮筋層内に広範な膿瘍形成と放線菌の菌塊が証明されたため子宮放線菌症と診断された(図5)。炎症反応は速やかに軽減し術後7日目に軽快退院した。

その後の外来フォローでは、術後3か月まで左腎盂拡張が残存したものの、術後4か月の時点で水腎症の所見は消失した。その他の症状の訴えは特になく、現在のところ経過は良好である。

考察

放線菌症は口腔内、結腸、膣などに定着する *Actinomyces* 属細菌によっておこる慢性肉芽腫性感染症である。*Actinomyces* の *in vivo* での増殖は通常グレインまたは硫黄顆粒と呼ばれる特徴的な菌塊を形成する¹⁾。外来性の異物は感染を助長し、IUD 使用例で高頻度に感染が認められる。Keeblerら²⁾によると、IUDを1~2年装着していた患者で8.4%(9/107)、2~3年装着してい

た患者で19%(16/84)に放線菌感染が認められ、2~3年を超えるIUD装着により本症のリスクが増加すると考えられる。放線菌症とHIV感染、放射線治療、化学療法との関連についての報告も増加している。これらの状態では、粘膜障害や宿主免疫機構の異常により放線菌症の進展が促進される。

放線菌症の臨床像は極めて多彩であるが、この感染症を考慮すべき臨床所見としては①慢性の経過、組織境界を超える伸展、および腫瘍様の所見、②自然に治癒したり再発したりする瘻孔形成、③短期間の治療を行っても難治性であったり再発したりする経過、などがあげられる¹⁾。

腹部放線菌症のCT所見上の特徴として、*Actinomyces* による上述の組織浸潤性を反映した像が認められ、急性脾炎、悪性新生物、結核や真菌感染といった強い浸潤傾向をしめす疾患との鑑別において混乱を招くことがあるため注意が必要である³⁾。

血液検査所見として、白血球増多やCRPの陽性化は非常に高率に認められ、下腹部痛と併せて考えれば大部分が臨床的にPIDと診断できる。しかし、前述の画像所見に加えて、腹膜炎でも上昇するCA125の上昇が見られることがある。そのため骨盤内腫瘍として開腹され、術後に病理学的に放線菌症と診断されているのが現状である⁴⁾。

術前診断において有用な方法としては、細胞診があげ

られる。臨床的に子宮放線菌症と考えられた症例の、術前病理診断に関する Matsuda ら⁵⁾の報告では、臨床経過から子宮放線菌症が疑われた症例で、子宮頸部スミアと内膜細胞診を併用した際の放線菌症検出率は両検査の併用時において 77.7%であった。一方で、膿瘍からの培養による診断は本菌が嫌気性菌であることから困難と考えられる。細胞診によって診断のついた症例では、手術を必要とせず抗生物質によって治癒するケースもある⁶⁾。しかし、広範な壊死組織を伴う症例では外科的な膿瘍除去と抗生物質の併用が望ましいとの報告もあり⁷⁾、治療法の選択には注意が必要である。IUD 装着者では、検体提出時に婦人科医から細胞診スクリーナーおよび病理医に対して放線菌症の有無についての検索を依頼しておくことも正確な診断に重要であると考えられる。

文献

- 1) Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L.Kasper, Stephen L.Hauser, Dan L.Longo, J.Larry Jameson, Joseph Loscalzo. ハリソン内科学 第 3 版 メディカルサイエンスインターナショナル 2009 1043-1047.
- 2) Keebler C, Chatwani A, Schwartz R. Actinomycosis infection associated with intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:596-9.
- 3) Ha HK, Lee HJ, Kim H, Ro HJ, Park YH, Cha SJ, Shinn KS. Abdominal actinomycosis: CT findings in 10 patients. *Am J Roentgenol* 1993;161:791-4.
- 4) 藤原道久, 河本義之. 骨盤放線菌症 10 例の臨床的検討および文献的集計. *現代産婦人科* 2010; 59: 15-21.
- 5) Matsuda K, Nakajima H, Khan KN, Tanigawa T, Hamaguchi D, Kitajima M, Hiraki K, Moriyama S, Masuzaki H. Preoperative diagnosis of pelvic actinomycosis by clinical cytology. *Int J Womens Health* 2012; 4:527-33.
- 6) 道又 敏彦, 山川 義寛, 宮崎 聡美, 長谷川 徹, 結城 浩良, 藤村 正樹, 伏木 弘, 泉 陸一. 子宮頸部細胞診・内膜組織診が診断に有効であった骨盤内放線菌症の 1 例. *日臨細胞会誌* 1999; 38; 244-248.
- 7) Atad J, Hallak M, Sharon A, Kitzes R, Kelner Y, Abramovici H. Pelvic actinomycosis. Is long-term antibiotic therapy necessary? *J Reprod Med* 1999 ;44:939-44.

— 症例報告 —

卵巣ステロイド細胞腫瘍の一例

渋川 昇平、米澤 優、藤川 麻衣、高田 雅代、本郷 淳司、露木 佳子、斎藤 央
香川県立中央病院産婦人科

A case report of ovarian steroid cell tumor
Shohei Shibukawa, Masaru Yonezawa, Mai Fujikawa, Masayo Takata,
Atsushi Hongo, Yoshiko Tuyuki, Hiroshi Saito
Department of Obstetrics and Gynecology, Kagawa prefecture central hospital

概要

卵巣ステロイド細胞腫瘍は全卵巣腫瘍の約 0.1% とされており非常に稀である。今回我々は、卵巣ステロイド細胞腫瘍の 1 例を経験したので報告する。症例は 50 歳の女性で 2 経妊 2 経産。近医眼科より虹彩毛様体炎、網膜出血のため当院眼科紹介となった。高血糖を認めて糖尿病性網膜症の診断となった。血糖コントロール目的に糖尿病内科に入院となった。入院時精査の腹部 CT で右卵巣腫瘍を指摘されたため当科紹介された。経膈超音波検査で 5cm 大の充実性の腫瘍を認めた。腫瘍マーカーの上昇は認めなかったが、腹部 MRI 検査では充実部分に不均一な造影効果を認め右卵巣の悪性腫瘍が疑われた。血糖コントロールを行った後、手術を施行した。迅速病理では顆粒膜細胞腫瘍であった。手術は肥満のため両側付属器切除術のみで終了した。断面の肉眼所見では黄～白色の領域が多結節性に混在しており、HE 染色では中型の類円形核と淡好酸性の豊富な胞体を有する腫瘍細胞が、索状を呈して密に増生していた。PAS 反応、alcian 青染色陰性であった。免疫染色では、inhibin α 陽性、EMA 弱陽性、c-kit 陽性でありステロイド細胞腫瘍（分類不能型）の診断で、進行期分類は I A 期であった。術後は当科外来で経過観察中である。卵巣ステロイド細胞腫瘍は早期に発見されやすく、良性の経過をたどることが多いとされている一方で悪性の経過を示す報告例もある。また、病理学的に壊死像、高度の核異型、7cm 以上の腫瘍径を認めると悪性の経過を来すことが多いと報告されているが、本症例はこれらの所見は乏しかった。今後は厳重フォローアップが必要であると思われる。

索引語：ステロイド細胞腫瘍，卵巣腫瘍，免疫染色

Key words: steroid cell tumor, ovarian tumor, immunostaining

緒言

卵巣ステロイド細胞腫瘍は性索間質性腫瘍の中でも稀であり、全卵巣腫瘍の約 0.1% とされる¹⁾。ステロイド細胞腫瘍の起源は明らかではなく、間質性黄体腫、ライディッヒ細胞腫瘍、分類不能型の 3 つのサブタイプに分類される。ステロイド細胞腫瘍の分類不能型は、どの年代にも発生し、早期に発見されやすく良性の経過を辿ることが多いとされるが、悪性の経過をたどることもある境界悪性腫瘍である。今回我々は、卵巣ステロイド細胞腫瘍を経験したので文献的考察と共に報告する。

症例

患者：50 歳、女性
主訴：腹部腫瘍の指摘

既往歴：47 歳 顔面神経麻痺

妊娠歴：2 経妊 2 経産

月経歴：初経 12 歳 40 日周期 整 月経過多、月経困難なし

現病歴：近医眼科に眼瞼充血、眼痛を主訴に受診された。虹彩毛様体炎、網膜出血のため当院眼科紹介となった。空腹時血糖値 254 mg/dl、HbA1c 11.4% と高値であり、糖尿病性網膜症の診断となった。精査目的に当院糖尿病内科に紹介となった。食事療法、経口糖尿病薬の投薬を開始された。精査加療目的に同科入院となった。精査の腹部 CT で 57 × 44mm の右卵巣腫瘍を指摘されたため当科紹介された (図 1)。

身体所見：身長 154cm、体重 94kg、BMI 40.1kg/m²、体温 36.4℃、血圧 172/100mmHg、脈拍 71/min。

胸部聴診異常なし。腹部肥満を認めるが圧痛なし。下肢腱反射消失。多毛なし。嘔声なし。20 歳時に 63kg、

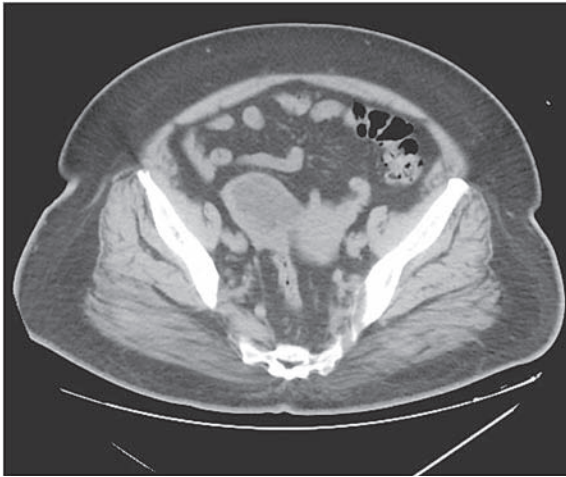


図1 腹部CT画像
右卵巣に57×44mm大の腫瘍を認める。

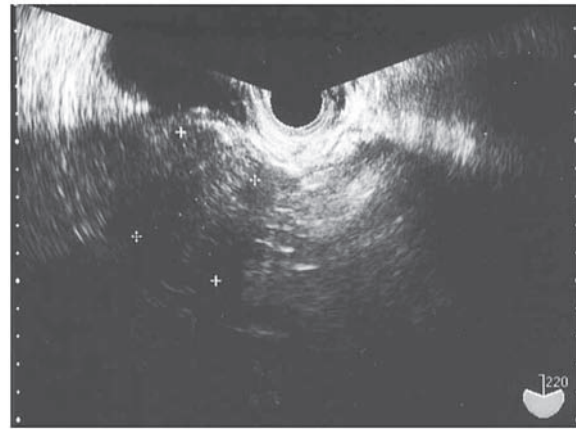


図2 経膈超音波画像
右卵巣領域に51×51×49mm大の不均一な内部エコーを示す充実性の腫瘍を認める。

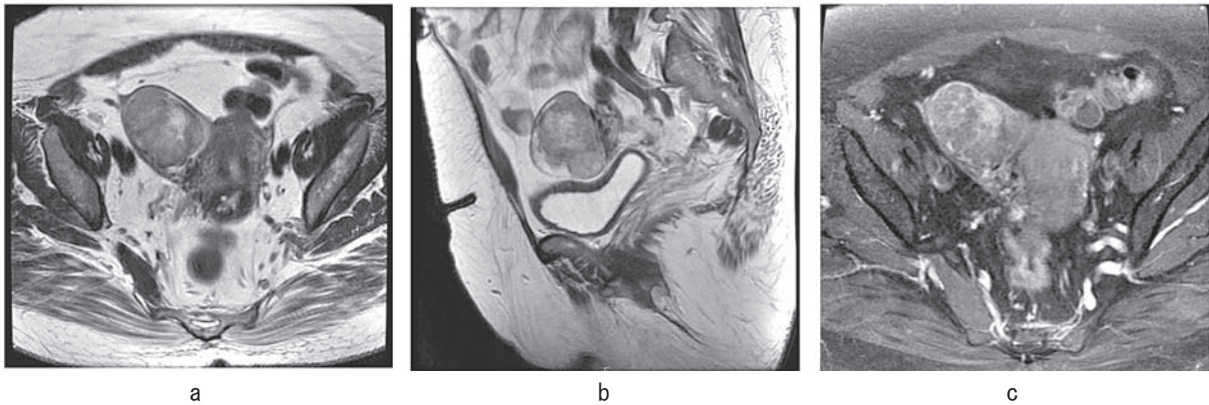


図3 骨盤MRI画像。右卵巣は54×45×60mm大の充実性腫瘍でT2強調画像では中間信号であった。ガドリニウムで不均一に軽度の造影効果を認めた。
a ; T2強調水平断面画像 b ; T2強調矢状断面画像 c ; 造影MRI T1強調矢状断面画像

出産後から徐々に体重増加あり。

検査所見: WBC 6300/ μ l、RBC 477×10⁴/ μ l、Hb 14.7g/dl、PLT 23.4×10⁴/ μ l、TP 8.0g/dl、Alb 4.4g/dl、BUN 11.1mg/dl、Cre 0.56mg/dl、UA 5.8mg/dl、T-Bil 0.6mg/dl、AST 14IU/l、ALT 17IU/l、 γ -GTP 35IU/l、ALP 167IU/l、LDH 182IU/l、ChE 332IU/l、T-chol 197mg/dl、Na 138mEq/l、K 4.2mEq/l、Cl 104mEq/l、PT 10.6sec、PT-INR 0.96、APTT 33.1sec、CA19-9 < 1U/ml、CA125 14U/ml、CA72-4 2.7U/ml、CEA 3.4ng/ml、AFP 3ng/ml、SCC 1.2ng/ml、fT3 2.88pg/ml、fT4 1.35ng/dl、TSH 2.12 μ IU/ml。血液検査所見では腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。画像検査: 経膈超音波検査で右卵巣領域に51×51×49mm大の不均一な内部エコーを示す充実性の腫瘍を認

めた(図2)。子宮内膜は異常を認めなかった。

骨盤MRI検査では右卵巣は54×45×60mm大で内部に充実部分が占める嚢胞性腫瘍を認めた。充実部分は多結節状でT2強調画像では中間信号であった。ガドリニウムで不均一に軽度の造影効果を認めた(図3)。画像検査では左卵巣に異常は認めず、右卵巣外への浸潤を疑う所見は認めなかった。リンパ節腫大や腹水は認めなかった。

糖尿病内科にて食事療法、経口糖尿病薬で血糖コントロールを行った後に全身麻酔下に手術を施行した。腹腔洗浄細胞診は陰性、右卵巣腫瘍の迅速病理組織診断では類円形核を有する腫瘍細胞が増生していたが核分裂像や核異型は目立たず顆粒膜細胞腫疑いであった。手術は肥満のため両側付属器切除術で終了した。

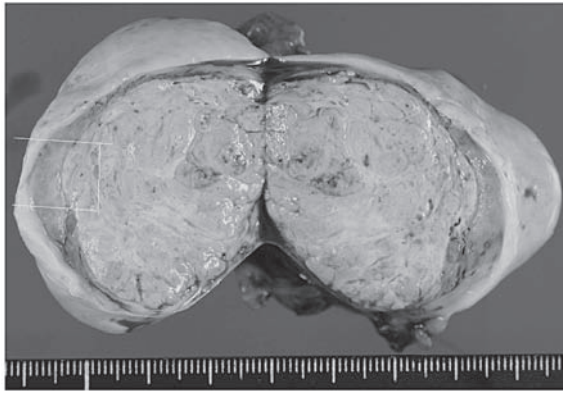
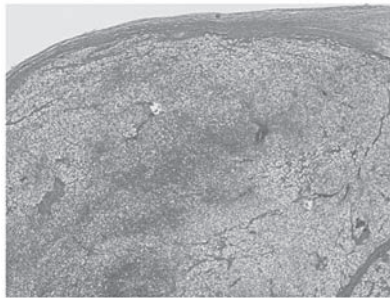
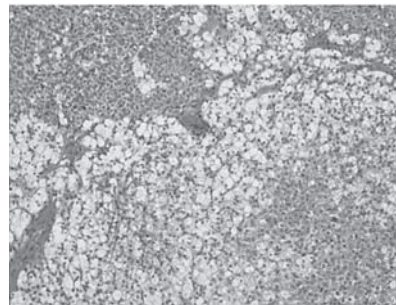


図4 摘出標本母乳と人工乳の利点
腫瘍の内部は黄～白色調の領域が多
結節性に混在している。



a

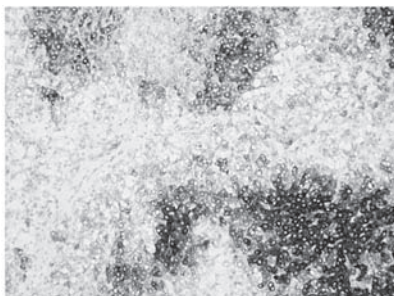


b

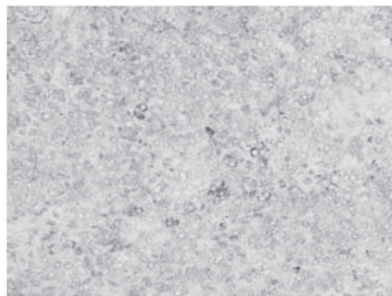
図5 卵巢腫瘍 HE

小型～中型の類円形核と淡好酸性の豊富な胞体を有する腫瘍細胞が索状を呈して密に増生している。

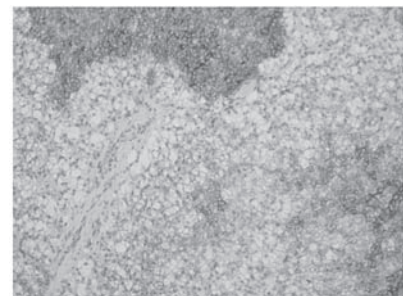
a ; 弱拡大 ×10 b ; 強拡大 ×100



a



b



c

図6 免疫染色

a ; 強拡大×100 inhibin α陽性 b ; 強拡大×100 EMA 弱陽性 c ; 強拡大×100 c-kit 陽性

病理検査所見では肉眼的に卵巢皮膜は保たれ、黄～白色調の領域が多結節性に混在していた(図4)。HE染色では小型～中型の類円形核と淡明～淡好酸性の豊富な胞体を有する腫瘍細胞が索状を呈して密に増生していた(図5)。PAS反応、alcian青染色陰性であった。免疫染色ではinhibin α陽性、EMA弱陽性、c-kit陽性(図6)であった。明らかなラインケ結晶は指摘されなかった。以上より術後組織診断はステロイド細胞腫瘍(分類不能

型)、進行期はI A期であった。術後合併症なく再発低リスク群と考えられ、追加治療は行わず、当科外来で経過観察中である。術後3ヶ月で血糖コントロール良好であり、体重も順調に低下している。

考察

卵巢ステロイド細胞腫瘍は性索間質性腫瘍の中でも

稀であり、全卵巣腫瘍の約0.1%とされる¹⁾。ステロイド細胞腫瘍の起源は明らかではなく、間質性黄体腫、ライディッヒ細胞腫瘍、分類不能型の3つのサブタイプに分類される。分類不能型はステロイド細胞腫瘍の約60%を占める。間質性黄体腫にもライディッヒ細胞腫瘍にも分類されない分類不能型を Scully ら^{2, 3)}が提唱した。

卵巣ステロイド細胞腫瘍(分類不能型)の診断はラインゲ結晶を認めず、好酸性の細胞質が豊富で、境界が明瞭な類円形核を有する細胞が索状に密に増生するという組織学的な特徴に基づいている。加えて、性索間質性腫瘍の鑑別には免疫染色が有用である。Zhao ら⁴⁾は calretinin 染色と inhibin α 染色が性索間質性腫瘍の診断に有用であり、多くの性索間質性腫瘍で EMA 染色が陰性であったことを報告している。一方で、calretinin 染色陰性や EMA 染色陽性であったステロイド細胞腫瘍の報告もあり^{4, 5)} これらの免疫染色はステロイド細胞腫瘍に特異的な指標ではない。また、CD56 が性索間質性腫瘍の鑑別には有用であるという報告もある⁶⁾。本症例では EMA 染色は弱陽性であったが、inhibin α 陽性であり、診断の一助となった。

卵巣ステロイド細胞腫瘍は早熟や男性化などのアンドロゲンによる症状を示すことがある。頻度としては約12~50%と報告されているが、臨床症状として現れない場合も少なくない¹⁾。しかし、早熟や男性化などの症状を示した場合に卵巣ステロイド細胞腫瘍を鑑別するがかりとなる。本症例では肥満を認めたが、明らかな男性化徴候の症状は認めず、卵巣ステロイド細胞腫瘍を疑っていなかったためホルモン検査を行っていなかった。また、腫瘍そのものがコルチゾール分泌腫瘍であった可能性を否定はできないが、腺癌やセルトリ間質細胞腫瘍、カルチノイド腫瘍などが異所性 ACTH 産生腫瘍であることは知られており、卵巣ステロイド細胞腫瘍(分類不能型)も ACTH 分泌により二次性クッシング症候群を発症することが報告されている⁷⁾。本症例では術前後の食事療法、糖尿病薬の管理が適切であったために、術後の血糖コントロールが良好であり体重減少が速やかであったと思われるが、腫瘍からの ACTH 分泌により糖質コルチコイドを過剰産生して血糖コントロール不良となっていた可能性もある。

卵巣ステロイド細胞腫瘍で最も重要なのは、腫瘍が悪性の経過をたどるかどうかである。卵巣ステロイド細胞腫瘍の分類不能型の63例を分析した Hayes ら⁸⁾はいくつかの病理組織学的な所見が臨床的に悪性の経過をたどるかどうかに関係していると報告している。悪性を疑う所見としては、顕鏡10倍視野中に2つ以上の有糸分裂あるいは壊死像を認めること、腫瘍径が7cm以上であること、出血があることや grade2~3 の核異型がある

ことである。本症例では有糸分裂像や壊死像は目立たず、核異型も grade 1 程度であった。腫瘍径は5.5cmであり出血像は認めなかった。以上より病理組織学的には良性の経過をたどることが予想される所見であった。加えて、片側性であり腹水や転移を認めなかったため早期に発見して手術を行えたと思われる。しかし、これらの所見を認めなくても悪性の経過をたどることも報告されている⁸⁾。化学療法や放射線療法は有用であるという根拠はなく、標準的な治療は手術である⁹⁾。近年では男性化徴候を示す卵巣腫瘍のアンドロゲン分泌がゴナドトロピンに依存していることが示唆されており¹⁰⁾ GnRH アナログによる腫瘍細胞の抑制や細胞死を目指す非侵襲的な治療が今後確立するかもしれない。本症例では肥満により手術操作が困難であることが予想されたため、拡大手術は行わず、両側付属器切除術のみとなった。進行期は I A 期であり再発リスクは低いと考えられるが、継続的なフォローアップが必要である。

文献

- 1) Young RH, Shully RE. Steroid cell tumors of the ovary. *Obstetrical and Gynaecological Pathology*, Edinburgh, Churchill Livingstone, 2003;845-856.
- 2) Scully RE. Classification of Human Ovarian Tumors. *Environ Health Perspect* 1987;73:15-24.
- 3) Scully RE. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. *Atlas of Tumor Pathology*, 2nd Series, Fascicle 16, Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1979.
- 4) Zhao C, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Barner R, Vang R. Identification of the most sensitive and robust immunohistochemical markers in different categories of ovarian sex cord stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33: 354-366.
- 5) Movahedi-Lankarani S, Kurman RJ. Calretinin, a more sensitive but less specific marker than α -inhibin for ovarian sex cord-stromal neoplasms: an immunohistochemical study of 215 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1477-1483.
- 6) McCluggage WG, McKenna M, McBride HA. CD56 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of ovarian sex cord-stromal tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:322-327.
- 7) Sworcak K, Blaut K, Malecha M, Lewczuk A. Ectopic ACTH syndrome associated with ovarian

- steroid-cell tumor. *J Endocrinol Invest* 2002;25:369-372.
- 8) Hayes MC, Scully RE. Ovarian steroid cell tumors [not otherwise specified]: a clinicopathological analysis of 63 cases. *Am J Surg Pathol* 1987;11:835-845.
 - 9) Karlan BY, Markman MA, Eifel PJ. Sex-cord Stromal Tumors. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkinson, 2005:1392-1393.
 - 10) Pascale MM, Pugeat M, Roberts M. Androgen suppressive effect of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:571-576.

— 症例報告 —

分娩を契機に発見された血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

森 陽子¹⁾、後藤 真樹¹⁾、野々垣 多加史¹⁾、植村 麻希子²⁾、
河内 康憲³⁾、大西 宏明⁴⁾、泉 和良⁵⁾、山中 正人⁵⁾

1) 高松赤十字病院産婦人科、2) 香川大学医学部附属病院 内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科、
3) 大樹会回生病院血液内科、4) 高松赤十字病院血液内科、5) 高松赤十字病院泌尿器科

Thrombotic thrombocytopenic purpura discovered after delivery

Yoko Mori¹⁾, Masaki Goto¹⁾, Takafumi Nonogaki¹⁾, Makiko Uemura²⁾, Yasunori Kawachi³⁾,
Hiroaki Ohnishi⁴⁾, Kazuyosi Izumi⁵⁾, Masahito Yamanaka⁵⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Takamatsu Red Cross Hospital

2) Division of Endocrinology and Metabolism, Hematology, Rheumatology and Respiratory Medicine,
Department of Internal Medicine, Kagawa University

3) Department of Hematology, Kaisei General Hospital, The Taijukai Foundation

4) Department of Hematology, Takamatsu Red Cross Hospital

5) Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital

概 要

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は、①細血管障害性溶血性貧血、②破壊性血小板減少症、③血小板血栓による臓器障害、④発熱、⑤動揺性精神神経障害、の古典的 5 徴候 (pentad) を特徴とする重篤な疾患である。TTP 患者では止血因子 von Willebrand 因子 (VWF) 特異的切断酵素である ADAMTS13 の活性が先天的または後天的に低下しており、ADAMTS13 活性が診断の指標とされるようになった。TTP はまれな疾患ではあるが、早期に診断し適切な治療を開始しなければ死に至ることもあり得る。妊娠・分娩などを契機に発症することもあり、鑑別すべきものとして妊娠性血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、HELLP 症候群などがある。今回我々は分娩を契機に発見された後天性 TTP の 1 例を経験したので報告する。

索引語: 妊娠, 血栓性血小板減少性紫斑病, ADAMTS13

Key words: pregnancy, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), ADAMTS13

緒 言

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) は 1924 年に Moschcowitz¹⁾ によって報告された 16 歳女性が最初とされている。1966 年に Amorosi と Uitmman²⁾ が自験例 16 例とすでに報告された 255 例の類似症例を解析し、①細血管障害性溶血性貧血、②破壊性血小板減少症、③血小板血栓による臓器 (特に腎臓) 障害、④発熱、⑤動揺性精神神経障害の 5 徴候 (pentad) を特徴とする疾患であることを示し、TTP と命名した。

TTP は、病理学的には溶血性貧血、血小板減少、血小板血栓による臓器 (特に腎臓) 障害の 3 主徴からなる血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy, TMA) の一表現型である³⁾。溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS) や HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) 症

候群も TMA の一型に属する。

TTP と HUS を鑑別する指標として、2001 年に ADAMTS ファミリーに属する亜鉛型メタロプロテアーゼとして第 13 番目に発見された、止血因子 von Willebrand 因子 (VWF) の特異的切断酵素 ADAMTS13 がある⁴⁾。最近では、ADAMTS13 活性が著減しているものは臨床症状に関わらず定型的 TTP と診断されている。定型的 TTP と他の TMA 疾患との鑑別には ADAMTS13 活性測定が有効である。

今回我々は分娩を契機に発見された後天性・定型的 TTP の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者: 27 歳、女性

妊娠分娩歴: 0 経妊

既往歴: 特記すべきことなし

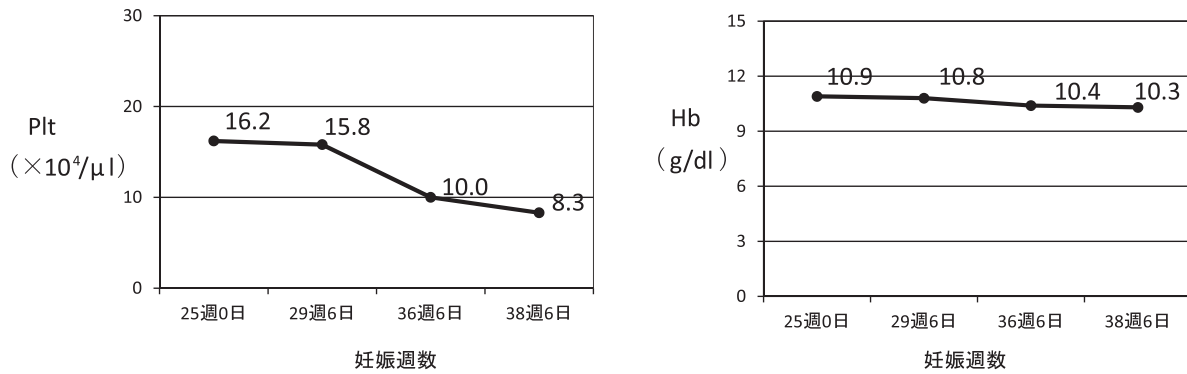


図1 妊娠中の plt・Hb 値の推移

表1 産褥1日目の血液検査結果

WBC	8900 / μ l	Fib	282 mg/dl	T-bil	0.5 mg/dl	UN	9.4 mg/dl
Hb	6.7 g/dl ↓	AT-III	104%	D-bil	0.1 mg/dl	UA	4.1 mg/dl
破碎赤血球 (+)		B-FDP	6.9 ug/ml	AST	30 IU/l	Cre	0.51 mg/dl
plt	1.9 / μ l ↓	D-dimer	2.7 ug/ml ↑	ALT	12 IU/l	Na	137 mEq/l ↓
PT-INR	0.87 ↓	TP	6 g/dl ↓	LDH	398 IU/l ↑	K	3.6 mEq/l ↓
APTT	27.8 sec	Alb	2.7 g/dl ↓	γ-GTP	4 IU/l ↓	Cl	105 mEq/l

家族歴:母:関節リウマチ

現病歴:自然妊娠成立後近医で妊婦健診を受けていた。妊娠分娩管理目的に妊娠26週6日当院紹介。以後当科で妊婦健診を受けていた。妊娠中徐々に血小板減少を認めていた(図1)が、その他妊娠経過に異常を認めなかった。

妊娠39週6日陣痛発来にて入院した。入院時の血小板値は7.3万/m³であった。分娩は順調に進行し、妊娠39週6日で2410gの女児をApgar score 8点(1分値)/9点(5分値)で自然経膈分娩した。分娩所要時間4時間36分であった。分娩後子宮膈部のびらんから出血をみとめ、ガーゼ圧迫にて止血した。また弛緩出血もあり、分娩時出血は計1402gであった。

産褥1日目の血液検査で血小板数1.9万/μlと血小板減少が著明であることが判明し、当院血液内科紹介とした。LDH高値・破碎赤血球増加と溶血所見も認めため(表1)TTPが疑われた。この時点ではADAMTS13活性の結果が出ておらず確定診断にはまだ至っていない状態であったため、産褥2日目から新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma, FFP)輸注(4単位/日)を行い経過観察されていたが、溶血所見が進行したため(図2)ADAMTS13活性の結果を待たずに産褥6日目から血漿

交換(plasma exchange, PE)を開始した。ステロイドパルス療法はPEの効果のみてから施行する方針とした。

その後、産褥2日目のADAMTS13活性は1.9%と著減しており、ADAMTS13インヒビター0.5BU/mlと陽性であることが判明したため、後天性の定型的TTPと診断された。また、産褥6日目の検査で抗核抗体640倍と陽性であった。

いったんは治療によく反応し、産褥8日目~10日目にかけ血小板数正常化・破碎赤血球の減少を認め、血漿交換を終了した。しかし産褥15日目頃より再増悪し、血漿交換再開、産褥18日目からはステロイドパルス療法(methylprednisolone 1g/日、3日間)も併用した。産褥2日目~70日目までのあいだに、血漿交換25回、FFP輸注(4単位/日)31回施行した。ステロイド療法は漸減しながら産褥86日目まで行った。なお、最高38.5℃までの発熱を認めたが、臓器障害、精神神経障害は経過中一度も認めなかった。また、血圧上昇も妊娠・産褥期間中認めなかった。産褥89日目に軽快退院した。以後TTPの再発は認めていない。なお、産褥7ヶ月目に混合性結合組織病(mixed connective tissue disease, MCTD)と診断された。

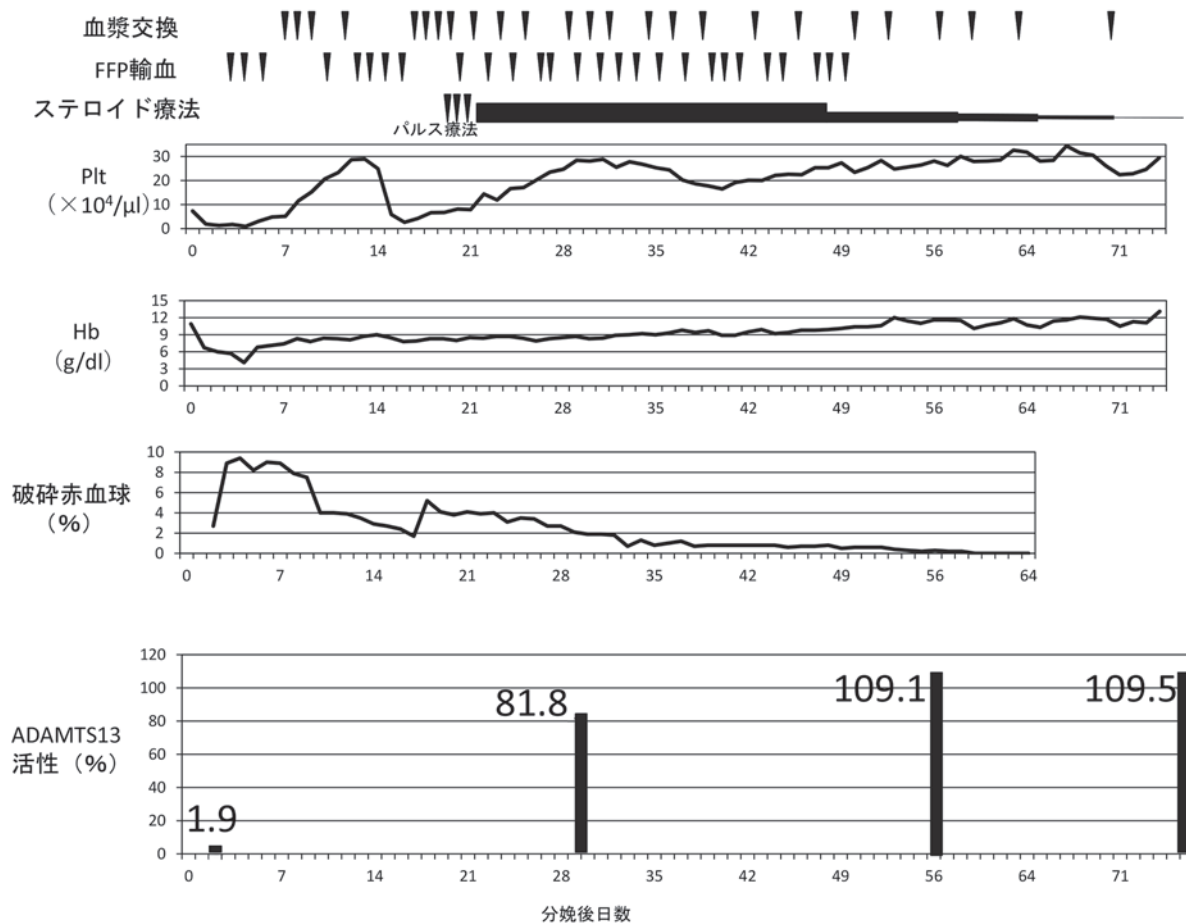


図2 治療経過

考察

TTPには先天性と後天性のものがある³⁾。先天性TTPはADAMTS13の遺伝子異常によってADAMTS13酵素活性が先天性に欠損しているもので、別名Upshaw-Schulman症候群(USS)と呼ばれている。USS患者は初妊娠を契機にTTP発作を起こすことがある。この理由については、妊娠中はVWF抗原量が約400%に著増するため、ADAMTS13活性を先天性に欠くUSS患者では細血管で壁血栓が著明に増高し血管を閉塞、または遊離血栓が末梢血管を閉塞する、という機序が想定されている⁵⁾。

後天性TTPには、原因不明のもの(特発性・一次性)と、妊娠、薬剤、膠原病、悪性腫瘍、造血幹細胞・臓器移植、感染症などの基礎病態に関連して起こるもの(続発性・二次性)とがある。後天性TTPのうち、定型的TTPではADAMTS13酵素に対する自己抗体(インヒビター)が後天的に産生されADAMTS13活性が著減している。本症例ではpentadのうち溶血性貧血・血小板減少・発熱の3症状を満たしたのみであるが、ADAMTS13活

性が著減しインヒビター陽性であることより後天性・定型的TTPと診断した。

なお、TTP発症後の血液検査で抗核抗体陽性であり、TTP加療後に混合性結合組織病(mixed connective tissue disease, MCTD)と診断されたことから、基礎疾患として免疫学的な素因があった可能性がある。また、家族歴として母親に関節リウマチがあった。本人の既往歴だけでなく家族歴にも注意が必要である。

分娩前には血小板減少に対する精査は行っていないためTTPの正確な発症時期は不明であるが、分娩を契機にTTPを発症または増悪したものと考えられる。分娩時の出血が多かったことがTTP発症または増悪の引き金になった可能性はあるが、逆にTTPが原因で分娩時出血を引き起こした可能性もある。

妊娠中に血小板減少をきたす疾患は妊娠性血小板減少症(gestational thrombocytopenia, GT)、特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)、HELLP症候群などがある。いずれの疾患も、TTPとの鑑別においてはADAMTS13活性測定が有効であり、ADAMTS13活性が著減していればTTPと診断できる。

しかし ADAMTS13 活性が著減しない非定型 TTP では、鑑別は非常に困難である可能性がある。

GT は頻度が高く、約 5% の妊婦が妊娠中に血小板低下傾向をきたし、そのうち 95% が GT であると水上ら⁶⁾ は述べている。GT であれば経過観察のみの方針となるが、十分な鑑別を行わず安易に GT と診断することは危険である。

ITP は若い女性に多く、妊娠に合併することがある⁷⁾。ITP では ADAMTS13 活性は正常で、溶血や凝固系検査異常を認めない。ITP の治療ではピロリ除菌、ステロイド剤の経口投与、大量免疫グロブリン投与などが行われるが、TTP とは治療方針が異なるため確実に鑑別することが必要である。

HELLP 症候群は妊娠期特有の TMA 病態である⁸⁾。重症妊娠高血圧症候群に合併することが多く、TTP と比べて圧倒的に頻度は高い。分娩前発症が多く、その場合妊娠終了により速やかに軽快することが多い。しかし HELLP 症候群と TTP を合併し死亡した症例の報告⁹⁾ もあり、分娩終了後も血小板減少が軽快しない症例や、HELLP 症候群としては非典型的な症例では TTP 合併も念頭に置くべきである。

妊娠に合併した TTP の治療については、後天性 TTP の場合は定型的・非定型にかかわらず PE が基本である³⁾。血小板数・神経症状・LDH などの溶血モニターを見ながら PE の効果について判定する。ほとんどの症例でステロイド使用やステロイドパルス療法を併用する。また、難治再発性 TTP に対しては、シクロスポリン経口療法、シクロホスファミド経口療法、リツキサン点滴静注などが行われる。本症例では、早期に治療に反応しいったん軽快したが再増悪を認めた。再増悪の理由は不明であるが、本症例では ADAMTS13 活性や血小板数が回復した後も溶血所見が長引き、破碎赤血球が消失するまで長期間の加療を要した (図 2)。

TTP を発症した場合、母体救命のためには早期の診断と、関連各科と連携した適切で迅速な治療が必要である。周産期に血小板減少をきたす病態として、稀な疾患ではあるが重篤さを考慮すると TTP も鑑別疾患として念頭に置く必要があると考えられる。

文献

- 1) Moschowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries : A hitherto undescribed disease. Proc N Y Pathol Soc 1924;24:21-24.
- 2) Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura : Report of 16 cases and

review of the literature. Medicine 1966; 45:139-159.

- 3) 藤村吉博、吉田瑤子、石西綾美、堀勇二、早川正樹、八木秀男、松本雅則. 4. 血栓性微小血管障害症 (TMA) の診断と治療戦略. 血液フロンティア 2011;21:979-995.
- 4) Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, Yang AY, Siemieniak DR, Stark KR, Gruppo R, Sarode R, Shurin SB, Chandrasekaran V, Stabler SP, Sabio H, Bouhassira EE, Upshaw JD Jr, Ginsburg D, Tsai HM. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature 2001;413:488-494.
- 5) 石西綾美、藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病と妊娠—その診断と治療—. 産婦人科治療 2011;103:319-324.
- 6) 水上尚典、森川守、山田崇弘、山田俊. 血栓・止血の異常と妊娠 3. 妊娠性血小板減少症 (gestational thrombocytopenia). 産科と婦人科 2013;1:27-32.
- 7) 小林隆夫. 血液疾患合併妊娠の管理. 産婦人科治療 2010;100:163-170.
- 8) 妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン 2009. (日本妊娠高血圧学会編集) メジカルビュー社, 2009;129-134.
- 9) Rehberg JF, Briery CM, Hudson WT, Bofill JA, Martin JN Jr. Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as hemolysis, elevated liver enzyme, low platelets (HELLP) syndrome in late pregnancy. Obstet Gynecol 2006;108:817-820.

— 症例報告 —

妊娠中にステロイドパルス療法が著効したネフローゼ症候群の一例

石橋めぐみ¹⁾、原 大雅²⁾、田中圭紀¹⁾、天雲千晶¹⁾、真嶋允人¹⁾、伊藤 恵¹⁾、西澤知佳¹⁾、
新田絵美子¹⁾、森 信博¹⁾、花岡有為子¹⁾、金西賢治¹⁾、田中宏和¹⁾、秦 利之¹⁾

1) 香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学

2) 香川大学医学部循環器腎臓脳卒中内科

A case of Nephrotic syndrome during the period of pregnancy
which did steroid pulse treatment and got complete response

Megumi Ishibashi¹⁾, Taiga Hara²⁾, Tamaki Tanaka¹⁾, Chiaki Tenkumo¹⁾, Masato Mashima¹⁾,
Megumi Ito¹⁾, Chika Nishizawa¹⁾, Emiko Nitta¹⁾, Nobuhiro Mori¹⁾, Uiko Hanaoka¹⁾,
Kenji Kanenishi¹⁾, Hirokazu Tanaka¹⁾, Toshiyuki Hata¹⁾

1) Department of Perinatology and Gynecology, Kagawa University School of Medicine

2) Department of CardioRenal and CerebroVascular Medicine, Faculty of Medicine,
Kagawa University School of Medicine

概 要

ネフローゼ症候群は、一日尿タンパク量が 3.5g 以上、血中総蛋白量が 6.0g/dl 以下あるいはアルブミン値が 3.0g/dl 以下を満たすものをいう。今回、妊娠中に発症したネフローゼ症候群に対し、ステロイド療法が著効した症例を経験したので報告する。症例は 29 歳、1 経妊 1 経産の女性。近医産婦人科で妊婦健診を受けていたが、妊娠 23 週頃より、尿タンパクが出現するようになった。妊娠 25 週頃より下肢浮腫が出現し、徐々に増悪した。次第に尿量が減り、全身の浮腫が出現した。妊娠 26 週 5 日に呼吸困難感、心窩部痛が出現したため、前医より当院へ母体搬送となった。腎臓内科にコンサルトし精査したところ、血液・尿検査データよりネフローゼ症候群と診断した。ステロイドパルス療法を施行したところ奏功し、妊娠 29 週頃には寛解状態となったが、妊娠 37 週頃より再び尿タンパク量の増加を認めた。既往帝王切開後妊娠であり、本人希望により妊娠 38 週 2 日に選択的帝王切開を施行した。手術当日よりステロイドカバーを施行した。術後、尿タンパク量が徐々に増加したため、術後 8 日目から再度ステロイドパルス療法を施行した。ステロイドが著効し尿タンパク量は減少したため、術後 35 日目に母児ともに軽快退院となった。

索引語：ネフローゼ症候群，ステロイドパルス，妊娠

Key words: Nephrotic syndrome, steroid pulse, pregnancy

緒言

ネフローゼ症候群は、診断の必須条件として、一日尿タンパク量が 3.5g をこえ、血中総蛋白量が 6.0g/dl 以下あるいはアルブミン値が 3.0g/dl 以下を満たすものをいう。また、必須条件ではないが、血清総コレステロール量が 250mg/dl 以上、浮腫の条件もある¹⁾。ネフローゼ症候群の組織型の確定診断には、腎生検を行う。治療は主にステロイド療法が第 1 選択とされることが多いが、その治療効果はその原因疾患により大きく異なる。ネフローゼ症候群の発症頻度は、全妊娠の 0.012 ~ 0.025% で非常に稀な疾患である²⁾。若年者では微小変化群が多いとされ、ステロイド療法が著効することが多い。今回、

妊娠中に急激に発症したネフローゼ症候群に対し、ステロイド療法が著効した症例を経験したので報告する。

症例

患者：29 歳、女性

主訴：全身浮腫、呼吸困難感

妊娠分娩歴：1 経妊 1 経産

既往歴：幼少時：鎖肛手術

27 歳：帝王切開（鎖肛手術既往のため）

家族歴：母：SLE

合併症：特になし

現病歴：近医産婦人科で妊婦健診を施行していた。妊娠

表1 初診時血液検査所見

WBC	7260/ μ l	T-Bil	0.4mg/dl	PT	173% ↑
RBC	504 万/ μ l	D-Bil	0.1mg/dl	PT-INR	0.82
Hb	15.0g/l	GOT	17U/l	APTT	51.3 秒 ↑
Hct	44.3%	GPT	10U/l	ATIII	37% ↓
Plt	27.0 万/ μ l	ALP	261U/l	FDP	6.0 μ g/ml
CRP	0.05mg/dl	LDH	207U/l	Fib	680mg/dl ↑
TP	3.9g/dl ↓	γ -GTP	15U/l	D-D	2.2 μ g/ml ↑
Alb	0.7g/dl ↓	Na	132mmol/l		
BUN	7.2mg/dl	K	4.0mmol/l		
CRTN	0.55mg/dl	Cl	101mmol/l		
eGFR	104.9ml/min	T-Chol.	547mg/dl ↑		

10週～15週に切迫流産で入院していた。妊娠23週頃より、妊婦健診で尿タンパクが出現するようになった。妊娠25週頃より下肢浮腫が出現し、徐々に増悪した。次第に尿量が減り全身の浮腫が出現した。妊娠26週5日に呼吸困難感と心窩部痛が出現したため、前医より当院へ母体搬送となった。

初診時現症:身長:151cm、体重53kg(非妊娠時+10kg)、BP:105/73mmHg、BT:36.4℃、SpO₂:99%、呼吸音:清・ラ音なし、心音:整、下肢浮腫:著明

初診時検査所見:尿検査で尿タンパク5+、尿潜血1+であり、タンパク定量したところ12.5g/日と多量であった。血液検査では、血中総タンパク3.9g/dl、アルブミン0.7g/dlと低下し、血清総コレステロール値574mg/dlと上昇していた。また凝固系ではAT III 37%と低下し、フィブリノーゲン680mg/dlと上昇を認めた(表1)。

入院後経過:

低アルブミン血症(0.5mg/dl)に対して、アルブミン点滴補充を行った。原因精査の為、膠原病内科にコンサルトしたが膠原病は否定的であった。腎臓内科にコンサルトし、血液・尿検査データよりネフローゼ症候群と診断した。妊娠中であり、種々の合併症を考慮し腎生検実施を見合わせることにしたが、年齢・急性発症などの条件より微小変化型のネフローゼ症候群が考えられた。血液検査上腎機能正常であったが、ネフローゼ症候群をきたしていたため妊娠継続は難しいと考えられた³⁾。しかし微小変化型が予想され治療反応性がよいと考えられる点などを考慮し、Terminationを行うか診断的治療としてステロイド療法を開始するかを本人・家族と相談したところ、ステロイド療法を希望した。治療経過と検査データの関係を図1に示す。妊娠27週1日からステロイドパルス治療として、メチルプレドニゾン500mg/日を3日間点滴投与し、その後プレドニゾン40mg/日内服に移行した。同時に、血栓症予防のためにヘパリンの持続点滴10000

単位/日も開始した。妊娠27週2日には尿量減少し、酸素飽和度の低下・胸水貯留を認めたため(図2)、内科医師と相談し、羊水量や胎児血流のモニタリングを行いながらフロセミドの使用を開始した。

治療は徐々に効果を認め、尿タンパク量の減少、血中アルブミン量の増加、体重減少を認めた。妊娠期間中、胎児血流は異常なく推移した。妊娠29週頃には、尿タンパク0.09g/日ほどになったため寛解状態と判断し、アルブミンやフロセミド、ヘパリン点滴を中止し、ステロイドも漸減していった。

妊娠32週4日、状態が安定し自宅での生活が可能と考えられた為退院となった。以後外来にて経過観察し、プレドニゾンは15mg/日まで減量した。しかし、妊娠37週頃より再び尿タンパク量の増加を認めた。妊娠38週2日、既往帝王切開後妊娠であったが、本人希望により反復帝王切開施行、新生児は、体重:2772g、身長:45.6cm、Apgar score:8点(1分後)/9点(5分後)の女児、臍帯動脈血pH:7.242であった。ステロイドカバーとして手術当日から術後2日目までメチルプレドニゾン500mg/日を投与し、ヘパリン10000単位/日を併用した。プレドニゾンは30mg/日の投与を継続したが、尿タンパク量はその後徐々に増加した。そのため、術後8日目から再度ステロイドパルス療法を施行した。ステロイドが著効し尿タンパク量は減少した。プレドニゾンを徐々に減量し、術後35日目に母児ともに軽快退院となった。現在、腎臓内科通院中であるが、プレドニゾン内服で徐々に減量し、術後9か月間寛解状態を維持している。

考察

ネフローゼ症候群の診断基準を表2に示す¹⁾。血中アルブミン低下に伴い浮腫が増強し、肝臓でのコレステロール生成も増加し、血中総コレステロールは増加する。本

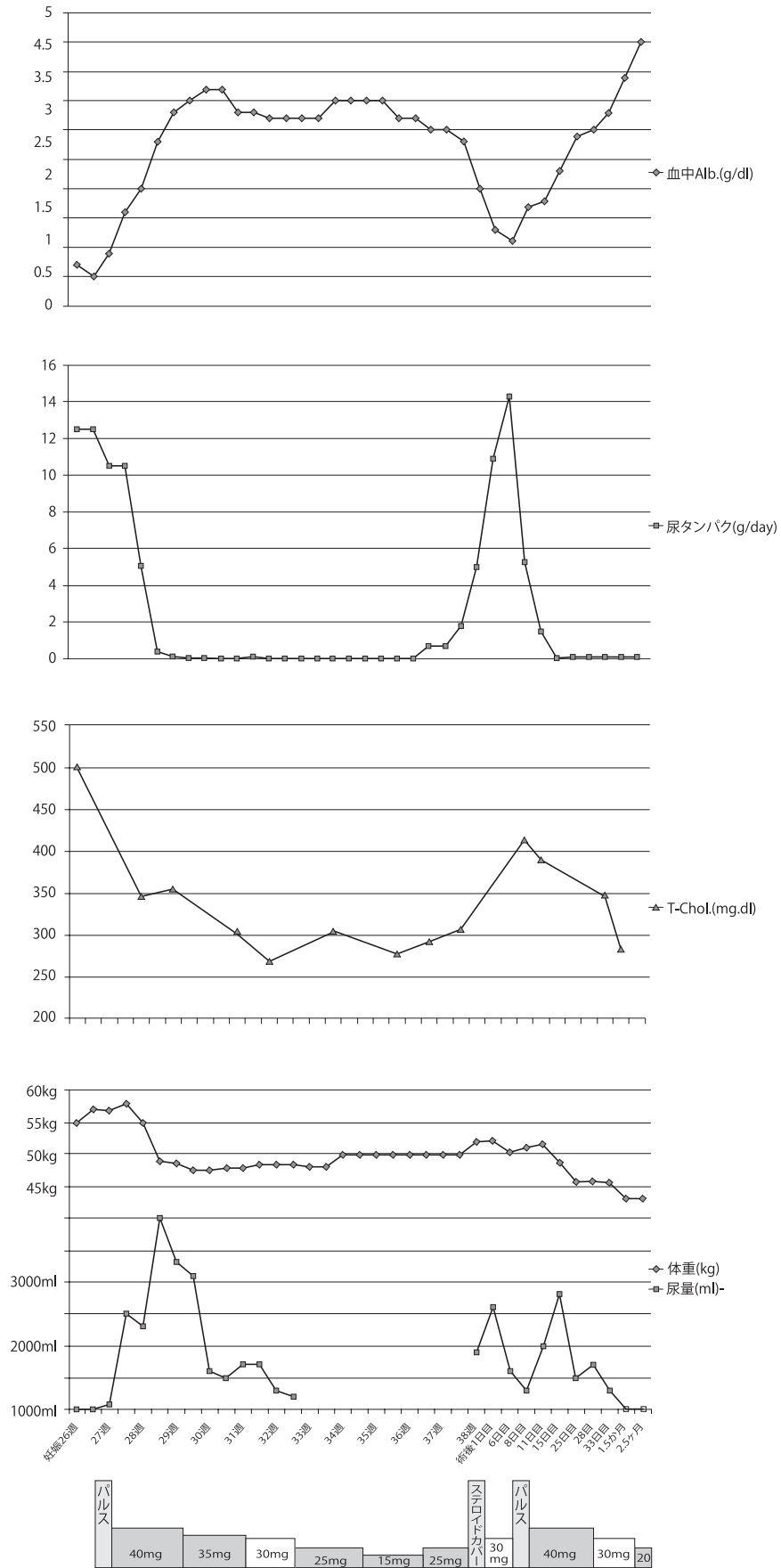


図1 治療経過

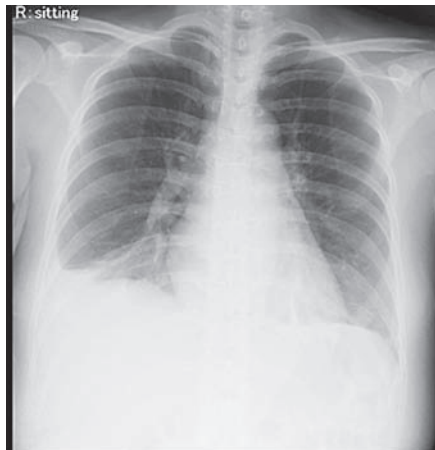


図2 妊娠27週2日の胸部X線写真
両側肋骨横隔膜角が鈍で胸水貯留を認める。

表2 ネフローゼ症候群の診断基準(文献1より引用)

① 蛋白尿	1日蛋白量 3.5g 以上を持続
② 低蛋白血症	血清総蛋白量は 6.0g/dl 以下あるいは血清アルブミン量 3.0g/dl 以下
③ 高脂血症	血清総コレステロール値 250mg/dl 以上
④ 浮腫	あり

①は必須条件。③④は必須条件ではない。

表3 妊娠時の腎生検の適応(文献4より引用)

- | |
|-----------------------|
| ① 妊娠30~32週以前で、 |
| ② 妊娠により腎機能が悪化しており、 |
| ③ 妊娠高血圧症候群以外の疾患が考えられ、 |
| ④ 分娩以外の治療が考慮される場合 |

表4 ネフローゼ症候群治療後の妊娠の許可要件(文献3より引用)

区分	腎機能	妊娠、出産
完全寛解	寛解後6か月経過	差し支えない
不完全寛解I型	腎機能>71ml/min	差し支えない
不完全寛解I型	腎機能:70~51ml/min	原則として勧められない
不完全寛解II型	腎機能>71ml/min	原則として勧められない
不完全寛解II型	腎機能<71ml/min	勧められない
治療無効例	—	勧められない

完全寛解:尿蛋白消失,血清蛋白の改善,および他の諸症状の消失が見られるもの

不完全寛解I型:血清蛋白の正常化と臨床症状の消失が認められるが,尿蛋白が存続するもの

不完全寛解II型:臨床症状は好転するが,不完全寛解I型に該当しないもの

症例のように妊娠中に著明な蛋白尿をみた場合、妊娠の影響によるものか原発の腎疾患の影響によるものかは診断が難しいことがある。またネフローゼ症候群の診断がついた場合も組織病型により治療効果や予後は様々であり、診断には腎生検が不可欠ではあるが、妊娠中の腎生検の実施においては慎重でなければならない。日本腎臓学会が提示している腎疾患患者の妊娠診療の手引き³⁾において、妊娠中の腎生検について Lomdheimerら⁴⁾の報告を提示しており、①妊娠30~32週以前で、②妊娠により腎機能が悪化しており、③妊娠高血圧症候群以外の疾患が考えられ、④分娩以外の治療が考慮される場合、としている(表3)。妊娠中の腎生検について Kullerら⁵⁾は、18例中7例に血腫ができ、うち2例に輸血が必要であったと報告している。本症例では腎生検施行の条件は満たしていたが、若年であり急性発症であるとの条件より微小変化型ネフローゼ症候群症が考えられたため、合併症を考慮して腎生検は施行しなかった。日本腎臓学会編の腎疾患患者の診療の手引きでは、ネ

フローゼ症候群患者の妊娠管理について、腎機能正常で高血圧が認められない場合は、妊娠継続は特に問題ないとしている³⁾。しかし、例外としてネフローゼ症候群を呈している場合、母体の腎機能が悪化する可能性や胎児の予後が不良の可能性が高くなるため、できれば妊娠を中断し、ステロイド療法施行後腎病態が安定した時点で計画妊娠をすることを推奨している²⁾。今回の症例では、インフォームド・コンセントをした上で本人・家族が妊娠継続しステロイドパルス療法を行うことを希望されたが、治療が著効し問題なく妊娠を終了することができた。ネフローゼ症候群治療後の妊娠許可要件についても、腎疾患患者の診療の手引きに提示されている(表4)。妊娠中の腎疾患では、循環血液量の調節の破綻を来たしやすく、妊娠高血圧症候群の発症頻度が高いと考えられている⁶⁾。特に加重型妊娠高血圧腎症発症頻度が高いといわれ⁷⁾、その頻度は25%との報告もある⁸⁾。また、腎疾患合併妊娠の周産期予後については血圧上昇があるかどうか強く影響するといわれ、高血圧合併症

例ほど低出生体重児の割合が増加すると報告されている⁸⁾。一方、尿蛋白量は周産期予後に影響しないと言われている⁸⁾。本症例でも、妊娠中は高血圧も見られず、37週以降まで妊娠継続することが出来、児の発育や経過は良好であった。

ネフローゼ症候群に対するアルブミン製剤の使用については、尿細管障害を悪化させるとの見解もあり¹⁾、以前ほど使用されなくなっているが、急激な低蛋白血症に対しては少なからず効果はあったと考えられる。利尿剤の使用は血管内脱水をまねき、胎児胎盤循環を悪化させることが考えられ、本症例でも当初は使用を躊躇したが、母体の胸水貯留などの所見より、内科医師と話し合い、また本人および家族の同意を得たうえで使用することを決断した。妊婦におけるネフローゼ症候群の治療は、安静と食事療法に加えステロイドが主体となる。母体ステロイド投与は少量であれば、胎児に影響しないとされている。妊娠中のステロイドパルス療法については多数報告されており⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾、胎児の予後に影響しないと考えられる。しかし、ネフローゼ症候群では凝固因子の肝臓での生成増加と腎臓からの排泄増加の病態が存在し、総合して凝固亢進状態となっており、さらに妊娠に合併することで過凝固状態となっている。よって血栓形成を促すステロイドを使用する際はヘパリンの併用が推奨される。ネフローゼ症候群では内因系凝固因子の腎臓からの排出によりAPTTは延長することが多いと考えられ、本症例でも延長していた。さらに本症例ではPTの延長及びATⅢの著名な低下も認められた。しかし、D-ダイマーの上昇を認めておりヘパリン投与は必要であったと考える。ステロイド、ヘパリン開始後、一時APTTが70秒台まで延長したが、ヘパリン中止後速やかに正常値となっている。一時3.8 μg/mlまで上昇していたD-Dは正常値まで低下し、フィブリノーゲン、ATⅢなども正常値となった。また、ステロイド使用の際には糖尿病やうつ病を合併する可能性もあり注意を要する。本症例では、母体に糖尿病、うつ病など合併症は認めず、児にも低血糖、副腎機能異常を認めなかった。

まとめ

今回我々は、妊娠中のネフローゼ症候群に対しステロイドパルス療法が著効した症例を経験した。妊娠中に発症するネフローゼ症候群は、診断が困難となる可能性が高く他科との連携が必須である。また、ステロイドパルス療法は、母児ともに安全に行うことができると考えられ、本症例では特に合併症もなく妊娠期間を延長することができた。しかし、ステロイドの使用に際しては種々の合併症の発症に気を付けなければならない。

文献

- 1) 菱田明, 槇野博史. 標準腎臓病学. 医学書院, 2010.
- 2) Cohen AW, Burton HG. Nephrotic syndrome due to preeclamptic nephropathy in a hydatidiform mole and coexistent fetus. *Obstet Gynaecol* 1979;53:130-134.
- 3) 腎疾患患者の妊娠—診療の手引き—日本腎臓学会編. 東京医学社, 2007.
- 4) Lindheimer MD, Spargo BH, Katz AI. Renal biopsy in pregnancy-induced hypertension. *J Reprod Med* 1975;15:189-94.
- 5) Kuller JA, D'Andrea NM, McMahon MJ. Renal biopsy and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1093-6.
- 6) Maynard SE, Thadhani R. Pregnancy and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:14-22.
- 7) Fink JC, Schwartz SM, Benedetti TJ, Stehman-Breen CO. Increased risk of adverse maternal and infant outcomes among women with renal disease. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998; 12: 277-87.
- 8) 増山寿, 赤堀洋一郎, 岸本佳子, 沖本直輝, 井上誠司, 増本由美, 瀬川友功, 平松祐司. 腎疾患合併妊娠における加重型妊娠高血圧腎症の検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2010;46:795-800.
- 9) 伊豆田千夏, 田中亜由子, 鈴木真, 松浦拓人, 佐藤摩耶, 可世木華子, 高木清考, 高矢寿光, 羽成恭子, 古澤嘉明, 清水幸子. ステロイドパルス療法にて改善した神経ペーチェット病合併妊娠の一例. *関東産婦誌* 2011; 48: 324.
- 10) 鈴木 裕介, 林 美佳, 三宅 法子, 井庭 裕美子, 井庭 貴浩, 伊藤 雅之, 津戸 寿幸, 岩木 有里, 北田 文則. 妊娠中に血球貪食症候群を発症したが早期診断と加療により寛解し妊娠の継続が可能であった1例. *臨産* 2009;63:1463-67.
- 11) 深谷 悦子, 小林 浩子, 高瀬 裕子, 伊藤 昌幸, 数田 良宏, 鈴木 修三, 海瀬 俊治, 西間木 友衛, 粕川 禮司, 石田 友彦, 橋本 志奈子, 藤森 敬也, 佐藤 章, 大原 守弘. ステロイドが奏効した無症候性 Sjögren 症候群に伴った妊娠合併間質性肺炎の1例. *呼吸* 1999;18:66-71.
- 12) 安川 香菜, 河野 通史, 大本 晃裕, 松山 隆治. 妊娠中に発症しネフローゼ症候群を呈した紫斑病性腎炎の1例. *日本臨床免疫学会誌* 1996;19:505-511.

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) 理事及び監事を選任又は解任
- (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。

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。

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

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 25 年 9 月 1 日印刷
平成 25 年 9 月 1 日発行

〔非売品〕

発行人 香川産科婦人科学会
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

印刷所 アート印刷株式会社
