

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 2014
volume 16, number 1

目 次

総 説

- 再発卵巣癌の化学療法
三重大学医学部産科婦人科学教室 田畑 務 1
- 日常診療に役立つ乳腺超音波良性像の基礎知識
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 9

オピニオン

- わが国における出生前診断
四国こどもとおとなの医療センター 総合周産期母子医療センター 前田 和寿 17

症例報告

- 外陰部に発生した aggressive angioomyxoma の一例
屋島総合病院産婦人科 河西 邦浩, 他 21
- メソトレキセート全身投与により治療し得た帝王切開瘢痕部妊娠の1例
三豊総合病院産婦人科 山本 彩加, 他 27
- 血友病保因者2例の妊娠・分娩
高松赤十字病院産婦人科 森 陽子, 他 31

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, Parthenon Publishing, London, 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 26 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, 後藤真樹
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 (松江赤十字病院), 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 —

再発卵巣癌の化学療法

田畑 務

三重大学医学部産科婦人科学教室

Chemotherapy for recurrent ovarian cancer

Tsutomu Tabata

Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University School of Medicine

概 要

再発卵巣癌の化学療法は初回化学療法からの Disease free interval (DFI) が 6 ヶ月未満の症例はプラチナ抵抗性と呼ばれ、プラチナ製剤以外の単剤治療が推奨されている。一方、DFI が 6 ヶ月以上の症例はプラチナ感受性と呼ばれ、プラチナ製剤とパクリタキセル、リポソーム化ドキシソルピシン、ゲムシタピンなどとの併用療法が推奨されている。近年、これらの抗癌剤に加えバシズマブなどの分子標的治療薬も登場し、治療戦略が増えてきている。今後、再発卵巣癌に関する治療戦略は、これらの治療薬をうまくローテーションさせる Chemo-Rotation という概念が重要となってくる。

索引語: 再発卵巣癌, 化学療法, 分子標的治療

Key words: Recurrent Ovarian Cancer, Chemotherapy, Targeted therapy

はじめに

1990年代の卵巣癌治療はプラチナ製剤が標準治療であり、初回治療ならびに再発時化学療法としてもプラチナ製剤が用いられていた。しかし、再発卵巣癌治療では、前治療からの Disease free interval (DFI) によって、その奏効率が違うことが Markman らにより報告された¹⁾。彼らは、初回化学療法からの DFI が 6-12 ヶ月と 13 ヶ月以上では、再度プラチナ製剤で治療した場合、DFI が長い程、奏効率が良い傾向があることを後方視的に証明した。その後、いくつかの同様の報告もあり、前治療より 6 か月未満に再発した卵巣癌はプラチナ製剤に対する奏効率が低く、プラチナ抵抗性と呼ばれるようになった。

2000年代からは初回卵巣癌治療としてプラチナ製剤とタキサン製剤が併用されるようになり、2006年の American Society of Clinical Oncology (ASCO) にて GOG 182 - ICON 5 の発表がなされ²⁾、パクリタキセルとカルボプラチンによる、いわゆる TC 療法が卵巣癌の初回治療における Golden standard としての地位を確立した。そのため、再発卵巣癌治療では、初回治療でプラチナ製剤だけでなくタキサン系薬剤も投与されていることを前提に再発時化学療法を考えていかねばならない。

本頁では、再発卵巣癌における化学療法について、プ

ラチナ抵抗性症例と感受性症例に分け、これまで行われてきた臨床試験を中心に報告する。

プラチナ感受性症例

プラチナ感受性症例に対しては、単剤治療と多剤併用療法を比較した第Ⅲ相試験がいくつか報告されている。まず、重要なのが ICON IV³⁾ と GEICO⁴⁾ の試験であり、共に、プラチナ製剤とプラチナ製剤にタキサン製剤を加えた併用療法を比べたものである。ICON IV は 802 例のプラチナ感受性症例を対象にしており、DFI 6 ~ 12 ヶ月の部分感受性症例が 25% で、43% の症例が前治療にタキサン製剤が併用されていた。プラチナ製剤とプラチナ製剤にタキサン製剤を加えたものを比べ、RR は 54% vs 66%、(p=0.06) で有意差は認められなかったが、PFS、OS はそれぞれ、9 ヶ月 vs 12 ヶ月 (p=0.0004)、24 ヶ月 vs 29 ヶ月 (p=0.02) とタキサン併用群で有意に予後良好であった。また、GEICO の試験では、プラチナ感受性の 81 例を対象にし、部分感受性が 40%、タキサン前使用例が 83% であり、プラチナ単剤とプラチナ製剤にタキサン製剤を加えたものを比較した。RR、PFS、OS はそれぞれ、50% vs 76%、(p=0.017)、8.4 ヶ月 vs 11.2 ヶ月 (p=0.021)、18.1 ヶ月 vs median OS に達せず (p=0.002) と、こちらもタキサン併用群で有意に予後良好であった。

表1 併用療法 —プラチナ感受性症例—

Regime	ICON IV ³⁾	GEICO ⁴⁾	CARYPSO ⁸⁾		SWOG ^{6,7)}	OVAR 2.5 ⁵⁾
	TAX 175mg/m ² CBDCA AUC 5/6 3週毎	TAX 175mg/m ² CBDCA AUC 5 3週毎	TAX 175mg/m ² CBDCA AUC 5 3週毎	PLD 30mg/ CBDC AUC 5 4週毎	PLD 30mg/m ² CBDCA AUC 5 4週毎	GEM d1,8 1000mg/ m ² , CBDCA AUC 4 3週毎
N	392	38	508	466	31	178
12ヶ月以上DFIあり	75%	60%	64%	65%	50%	60%
前タキサン治療あり	43%	87%	99%	99%	-	68%
前治療が2レジメ以上	8%	15.60%	17%	12%	-	0
PFS(月)	12	11.2	9.4	11.3	12	8.6
OS(月)	29	NR	33	31	31	18

TAX : パクリタキセル、PLD : リポソーム化ドキソルビシン、CBDCA : カルボプラチン、GEM : ゲムシタビン

この二つの試験より解ることは、前治療で TC 療法を行っていても、1年以上経過後の再発例では、プラチナ単剤よりも再度 TC 療法を施行したほうが効果がある可能性が高いということである。しかし、部分感受性症例は、両群とも症例数が少なく、判断が困難である。

次に、AGO-OVAR⁵⁾の試験では、部分感受性を40%含むプラチナ感受性症例366例を対象に、カルボプラチン単剤群とカルボプラチン+ゲムシタビン群を比較検討した。OSには差が認められなかったが、RRは31% vs 47%、(p=0.0016) PFSは5.8ヶ月 vs 8.6ヶ月(p=0.0031)であり、単剤療法に比べ、カルボプラチン+ゲムシタビン群が有意に予後良好であった。

SWOGからの報告では^{6,7)}、プラチナ感受性症例61例を対象に、カルボプラチン単剤群とカルボプラチン+リポソーム化ドキソルビシン群とが比較された。結果は、RRは32% vs 67%、(p=0.02)、PFSは8ヶ月 vs 12ヶ月(p=0.02)と併用療法で良好な成績であったが、OSでは差が認められなかった。このように、プラチナ感受性症例に対しては、単剤治療よりも併用療法が推奨されることが証明されている。

プラチナ感受性症例に対して、併用薬剤における比較試験として有名なのがCALYPSO試験である⁸⁾。この試験は976例のプラチナ感受性症例を対象に、カルボプラチン+パクリタキセル群とカルボプラチン+リポソーム化ドキソルビシン群とを比較検討したものである。これらは非劣性試験ではあったが、PFSはそれぞれ9.4ヶ月 vs 11.3ヶ月(p=0.005)であり、カルボプラチン+リポソーム化ドキソルビシン群も有用であることが証明された。

2012年ASCOで発表されたHECTOR試験は⁹⁾、プラチナ感受性症例を対象に、カルボプラチン+塩酸ノギテカン群とゲムシタビン+カルボプラチン群またはパクリ

タキセル+カルボプラチン群を比較した第Ⅲ相試験である。その結果、PFSは3群間で有意な差はなく、どの併用療法もプラチナ感受性症例に有用と考えられるという結論であった。また、関西臨床腫瘍研究会(KCOG)より¹⁰⁾、第Ⅱ相試験ではあるがカルボプラチン+イリノテカンの併用療法の有効性についても2011年ASCOにて報告された。

以上より、プラチナ感受性症例では、プラチナ単剤による治療よりもプラチナ製剤と他の薬剤の併用療法が推奨される。そこで、誌上発表されていないHECTOR試験以外の併用療法のみ結果についてまとめたものを表1に示す。おおよそPFSは10ヶ月前後、OSは30ヶ月前後であり、どの併用療法が特に優れているということにはなかった。すなわち、プラチナ感受性再発卵巣癌に対しては、カルボプラチンなどのプラチナ製剤にパクリタキセル、ゲムシタビン、リポソーム化ドキソルビシン、塩酸ノギテカン、イリノテカンを併用した治療が推奨されるが、どの薬剤の組み合わせを選択するかは、前治療での副作用や投与方法などを考慮し、患者とよく相談の上で決定されることとなる。

近年、分子標的治療薬、なかでも血管新生阻害薬であるベバシズマブの有効性が報告されている。OCEANS試験¹¹⁾は484例のプラチナ感受性再発卵巣癌を対象にAGO-OVAR⁵⁾で報告されたカルボプラチン+ゲムシタビン療法にベバシズマブの上乗せ効果をみた比較試験である。その結果、OSには差を認めなかったが、PFSでは12.4ヶ月 vs 8.4ヶ月(p<0.0001)とベバシズマブ併用療法の有効性が証明された。ベバシズマブは、本邦では2014年4月より保険収載され、今後、再発卵巣癌治療に期待されている薬剤である。

表2 プラチナ/タキサン抵抗性再発卵巣癌における Dose Dense Paclitaxel 療法

Author	Regimen	N	RR (%)	DCR (%)	PFS (M)	OS (M)	G3/4 Toxicity			
							Anemia (%)	Neutro- penia (%)	Neuro- toxicity (%)	Hyper- Sensitivity (%)
Markman M J Clin Oncol 2002 ¹³⁾	P:80mg/m ² /w x3 Until progression	53	25	90	6	14.5	10	0	6	-
Ghamande S Int J Gynecol Cancer 2003 ¹⁴⁾	P:80mg/m ² /w x3 For 6-8 weeks	28	50	68	6	-	7	21	-	-
Markman M Gynecol Oncol 2006 ¹⁵⁾	P:80mg/m ² /w x3 Until progression	48	21	67	-	-	6	4	4	0
Lortholary A Ann Oncol 2012 ¹⁶⁾	P:80mg/m ² /w x3 Until progression	57	35	58	4.8	19.9	11	23	57	4

P: パクリタキセル

プラチナ/タキサン抵抗性症例に対する Dose Dense パクリタキセル療法

一般に、プラチナ抵抗性再発卵巣癌では、どのような薬剤を用いても奏効率は10%以下と言われている。すなわち、そのほとんどの症例は抗癌剤を用いても腫瘍は縮小せず、臨床上効果がないように見える。しかし、プラチナ抵抗性症例では、薬剤によりCR/PRが得られなくても、SDであれば生存に寄与することが知られている¹²⁾。このように、プラチナ抵抗性症例を対象に化学療法を行う場合は、CR/PRを目指すのではなく、SDであればその生存率に寄与することを患者ならびに医療者側も十分に理解しなければならない。

これまでのところ、プラチナ抵抗性症例のみを対象に、プラチナ単剤で治療を行いその治療効果が報告されたものはない。しかし、前治療にTC療法を用い、6ヶ月以内に再発または再燃した症例を対象とした、パクリタキセルの単剤投与の臨床試験がいくつか報告されている^{13~16)}(表2)。総括すると、パクリタキセル 80 mg/m²の毎週投与で、RRは21-50%、Disease Control Rate (DCR)は58-90%、PFSは4.8-6ヶ月、OSは14.5-19.9ヶ月という良好な成績である。これらの臨床試験はプラチナ/タキサン抵抗性症例を対象とされているが、パクリタキセルの投与間隔を短くし、総投与量を増加させた、いわゆるDose Dense Treatmentであることが効

果をもたらしたと思われる。一方、プラチナ抵抗性症例を対象として、プラチナ製剤を毎週投与することによるDose Dense Treatmentはまだ報告されていない。

プラチナ抵抗性症例に対する単剤比較

プラチナ抵抗性症例を対象とした単剤比較の無作為化第Ⅲ相比較試を表3にまとめた^{17~22)}。全てがプラチナ抵抗性症例を対象としたものは、Mutch²⁰⁾とColombo²²⁾の報告だけであり、他はプラチナ抵抗性症例が5~6割で、残りが部分感受性症例を対象としている。1997年、Bokkelらは塩酸ノギテカンとパクリタキセルを比べているが、この時代には、初回治療としてほとんどでプラチナ製剤が用いられ、タキサン製剤は使用されていない。PFSで塩酸ノギテカンの有意性が示されているが、プラチナ抵抗性症例に限れば、両群に有意差はないものと思われる。2000年以降は、プラチナ抵抗性症例に関してはリポソーム化ドキシソルピシンが標準治療とされ、塩酸ノギテカン、パクリタキセル、ゲムシタピンなどと比べられているが、どれも有意に良好と言える薬剤は認められていない。2012年Colomboら²²⁾が報告したリポソーム化ドキシソルピシンとPatupiloneの比較試験では、両群に差が認められなかった。Patupiloneは微小管安定化を主な作用機序とする抗癌剤で、本邦ではまだ薬価収載はされていない。プラチナ抵抗性症例に対

表3 PFS —プラチナ抵抗性症例—

	対象	リポソーム化ド キソルピシン	塩酸ノギテカン	パクリタキセル	ゲムシタビン	Patupilone	p値
Bokkel 1997 ¹⁷⁾	226 (R-53%)		23週	14週			0.002
Gordon 2001 ¹⁸⁾	474 (R-53%)	16週 (9週)	17週 (14週)				0.095 -0.73
O'Byrne 2002 ¹⁹⁾	213 (R-62%)	19週 (16週)		21週 (20週)			0.19 -0.36
Mutch 2007 ²⁰⁾	195 (R-100%)	12週			14週		NS
Ferrandina 2008 ²¹⁾	153 (R-56%)	16週			20週		0.41
Colombo 2012 ²²⁾	829 (R-100%)	15週				15週	0.715

R：プラチナ抵抗性症例

する単剤比較の臨床試験では、PFSは3-5ヶ月、OSは9-14ヶ月であり、先ほどのDose Denseパクリタキセルとあまり遜色ないように思われる。

プラチナ抵抗性症例にプラチナ製剤と他剤を加えた併用療法を行う場合は、RRは上げることができるとは思えないが、生存率に寄与するかどうかは不明である。やはり、薬剤の副作用を考慮し患者のQOLを重視した場合、プラチナ抵抗性症例に対する治療としては、単剤治療が標準と考えられる。

単剤比較ではないが、ベバシズマブの上乗せ効果を見た臨床試験であるAURELIAの結果²³⁾が2014年に報告された。これは361例のプラチナ抵抗性再発卵巣癌症例に対し、化学療法群としてDose denseパクリタキセル、塩酸ノギテカン、リポソーム化ドキシソルピシンによる化学療法群と、同じ化学療法にベバシズマブの上乗せ効果をみた比較試験である。プライマリーエンドポイントのPFSは3.4ヶ月 vs 6.7ヶ月 ($p < 0.01$)と有意差を認めしたが、OSでは差が認められていない。これは、本試験ではベバシズマブのクロスオーバーを認めていたためOSでは差が認められなかったものと考えられた。ベバシズマブはプラチナ抵抗性症例に関しても化学療法に対する上乗せ効果があり、今後期待されている

プラチナ抵抗性症例に対するプラチナ療法

プラチナ抵抗性症例に対して単剤治療を行った場合、その薬剤の毒性が重要である。例えば、リポソーム化ドキシソルピシンの場合、口内炎や手足症候群が容量依存性に発症することが知られている。そこで、プラチナ製剤と併用を行うことにより、リポソーム化ドキシソルピシンの

容量を減らし、治療効果を維持しようという試みも考えられる。しかし、プラチナ抵抗性症例に対して併用療法を行う場合は、臨床試験として行うべきである。

プラチナ抵抗性再発卵巣癌を対象に、まず、プラチナ製剤以外の単剤治療を行い、その後カルボプラチン単剤で治療を行った34例がMD Anderson Cancer Centerから報告された²⁴⁾。プラチナ製剤以外の単剤治療により得られたプラチナフリーの期間は平均15.2ヶ月間で、RRは6%、DCRは67%、PFSは5.7ヶ月と良好な成績であった。この報告より、例えプラチナ抵抗性再発卵巣癌でも、プラチナ製剤以外の薬剤を用いてプラチナフリー期間が稼げれば、その後、再度プラチナ製剤が治療効果を示す可能性が高いということが考えられる。

「Chemo-Rotation」

再発卵巣癌は、プラチナ感受性症例で再発時の化学療法が奏効した場合でも、いずれはプラチナ抵抗性となり完治を望むのは困難である。しかし、中には種々の化学療法が奏効し、延命が図れる症例もある。このように、様々な化学療法を用いて延命を図ること(Chemo-Rotation)が、再発卵巣癌の新たな治療戦略になる可能性がある。Chemo-Rotationの実施にあたっては、プラチナ感受性か抵抗性かを判断するとともに、これまでの化学療法における副作用や蓄積毒性も考慮し、前治療と交叉耐性のない薬剤の選択を行う。特にプラチナ抵抗性症例では、どのような薬剤を用いてもその奏効率は低く、奏効を狙うのではなく現状維持で充分延命に貢献できることを患者に理解していただく必要がある。Chemo-Rotationでは、患者の希望や価値観が最も重要であり、

化学療法は逆に命を縮める可能性もあることも理解していただかなければならない。また、延々と化学療法を行い続けるのではなく、軽快時には休薬し、PS低下時には化学療法を中止することも必要である。

まとめ

近年、進行卵巣癌はTC療法が初回標準治療とされている。そして、初回治療後6ヶ月未満に再発した症例は、プラチナ抵抗性だけでなくタキサン製剤にも抵抗性と考えられる。そのような症例を対象とした場合、Dose Dense Paclitaxelは治療効果ありと考えられるが、神経毒性などの毒性を考慮すべきである。プラチナ/タキサン抵抗性症例では、プラチナ製剤以外の単剤治療が基本であるが、プラチナ製剤と他の薬剤の併用療法により副作用を軽減できる可能性がある。また、プラチナ抵抗性症例にプラチナ製剤以外の薬剤を用いることにより、プラチナフリーの期間が6ヶ月以上経過すれば、再度、プラチナ製剤が効く可能性がある。さらに、これらの化学療法で目指すべきは現状維持 (Stable disease) であることを患者も医療関係者も認識しなければならない。しかし、化学療法は使い方によっては、その副作用のみ現れ、治療効果が認められない場合も考えられる。再発卵巣癌において、化学療法を行う場合には、患者とよく相談の上、化学療法の適否を判断しなければならない。

文献

- 1) Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, Jones W, Almadrones L, Lewis JL Jr. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 389-393.
- 2) Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, Colombo N, Fowler JM, Argenta PA, De Geest K, Mutch DG, Burger RA, Swart AM, Trimble EL, Accario-Winslow C, Roth LM. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1419-1425.
- 3) Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, Wheeler S, Swart AM, Qian W, Torri V, Floriani I, Jayson G, Lamont A, Tropé C. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 2099-2106.
- 4) González-Martín AJ, Calvo E, Bover I, Rubio MJ, Arcusa A, Casado A, Ojeda B, Balañá C, Martínez E, Herrero A, Pardo B, Adrover E, Rifá J, Godes MJ, Moyano A, Cervantes A. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 749-755.
- 5) Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R, Olbricht S, Le T, Emerich J, Kuhn W, Bentley J, Jackisch C, Lück HJ, Rochon J, Zimmermann AH, Eisenhauer E. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4699-4707.
- 6) Alberts DS, Liu PY, Wilczynski SP, Clouser MC, Lopez AM, Michelin DP, Lanzotti VJ, Markman M. Randomized trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin versus carboplatin in platinum-sensitive (PS) patients with recurrent epithelial ovarian or peritoneal carcinoma after failure of initial platinum-based chemotherapy (Southwest Oncology Group Protocol S0200). *Gynecol Oncol* 2008 ; 108 : 90-94.
- 7) Markman M, Moon J, Wilczynski S, Lopez AM, Rowland KM Jr, Michelin DP, Lanzotti VJ, Anderson GL, Alberts DS. Single agent carboplatin versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer: final survival results of a SWOG (S0200) phase 3 randomized trial. *Gynecol Oncol* 2010 ; 116 : 323-325.
- 8) Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, Volgger B, Vergote I, Pignata S, Ferrero A, Sehouli J, Lortholary A, Kristensen G, Jackisch C, Joly F, Brown C, Le Fur N, du Bois A. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with

- platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3323-3329.
- 9) Sehouli J, Meier W, Wimberger P, Chekerov R, Belau A, Mahner S, Kurzeder C, Hilpert F, Klare P, Doerfel S, Strauss HG, Canzler U, Marth C, Reinthaller A, Petru E, Richter R, Rubio MJ, Bover I, Gonzalez-Martin A, Harter P. Topotecan plus carboplatin versus standard therapy with paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus carboplatin or carboplatin plus pegylated doxorubicin: A randomized phase-III trial of the NOGGO-AGO-Germany-AGO Austria and GEICO-GCIG Intergroup study (HECTOR). *ASCO annual meeting 2012*, abstract #5031.
 - 10) Tsubamoto H, Inoue K, Kawaguchi R, Ito K, Takeuchi S, Shiozaki T, Itani Y, Arakawa A, Tabata T, Toyoda S. Phase II trial of weekly irinotecan and carboplatin for relapsed ovarian cancer: A Kansai Clinical Oncology Group study. *ASCO annual meeting 2011*, abstract #5089.
 - 11) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nycum LR. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2039-2045.
 - 12) Rose PG, Tian C, Bookman MA. Assessment of tumor response as a surrogate endpoint of survival in recurrent/platinum-resistant ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010 ; 117 : 324-329.
 - 13) Markman M, Hall J, Spitz D, Weiner S, Carson L, Van Le L, Baker M. Phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum/paclitaxel-refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2365-2369.
 - 14) Ghamande S, Lele S, Marchetti D, Baker T, Odunsi K. Weekly paclitaxel in patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003 ; 13 : 142-147.
 - 15) Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, Waggoner S. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006 ; 101 : 436-440.
 - 16) Lortholary A, Largillier R, Weber B, Gladieff L, Alexandre J, Durando X, Slama B, Dauba J, Paraiso D, Pujade-Lauraine E. Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: the CARTAXHY randomized phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 346-352.
 - 17) ten Bokkel Huinink W, Carmichael J, Armstrong D, Gordon A, Malfetano J. Efficacy and safety of topotecan in the treatment of advanced ovarian carcinoma. *Semin Oncol* 1997 ; 24 : S5 : 19-25.
 - 18) Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004 ; 95 : 1-8.
 - 19) O'Byrne JK. Phase III, multicenter, open-label, Randomized study of doxil/caelyx versus paclitaxel in platinum-treated, taxane-naïve relapsed epithelial ovarian cancer (ROC). *ASCO Annual meeting 2002*, abstract #808.
 - 20) Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, Wang Y, Scribner DR Jr, Marciniack M, Naumann RW, Secord AA. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2811-2818.
 - 21) Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, Del Medico P, Scaltriti L, Katsaros D, Priolo D, Scambia G. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 890-896.
 - 22) Colombo N, Kutarska E, Dimopoulos M, Bae DS, Rzepka-Gorska I, Bidzinski M, Scambia G, Engelholm SA, Joly F, Weber D, El-Hashimy M, Li J, Souami F, Wing P, Engelholm S, Bamias A, Schwartz P. Randomized, open-label, phase III study comparing patupilone (EPO906) with pegylated liposomal doxorubicin in platinum-refractory or -resistant patients with recurrent epithelial ovarian,

- primary fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 3841-3847.
- 23) Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, King MT, Wenzel L, Lee CK, Joly F, de Gregorio N, Arranz JA, Mirza MR, Sorio R, Freudensprung U, Sneller V, Hales G, Pujade-Lauraine E. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 1309-1316.
- 24) See HT, Freedman RS, Kudelka AP, Burke TW, Gershenson DM, Tangjitgamol S, Kavanagh JJ. Retrospective review: re-treatment of patients with ovarian cancer with carboplatin after platinum resistance. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 : 209-216.

— 総説 —

日常診療に役立つ乳腺超音波良性像の基礎知識

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 benign findings

Ayumi Izumori^{1,3)}, Akira Satoh²⁾1) Department of Surgery, Takamatsu Heiwa Hospital 2) Department of Pathology, Takamatsu Heiwa Hospital
3) Breast Oncology Center, The Cancer Institute Hospital of the Japanese Foundation for Cancer Research

索引語: 乳房超音波, 良性腫瘍, 乳腺症, 診断

Key words: breast ultrasound, benign tumor, mastopathy, diagnosis

はじめに

乳房は、非妊娠期にも「しこり」や「痛み」「乳頭分泌」等様々な症状を呈し、月経、年齢によるホルモンバランス等によって影響を受けている^{1,2)}。女性の約9割の乳房には上皮性良性腫瘍や乳腺症と分類される部位があるとされている。このような部位には、超音波では腫瘍や低い低エコー域が観察されることが多い¹⁾。

今回は日常診療でよく遭遇する良性の超音波画像の理解と臨床について述べる。

I. 正常な乳腺について

日常診療で遭遇する患者の様々な症状が、どの様な病態によるものかを画像を通して理解するには、まず正常構造について知っておかなければならない。

乳房を構成する、乳腺実質と脂肪の量は、年齢やBMIによって変わるが、個人差も大きく影響し、単純に

年齢やBMIのみでは正常乳腺像を計る事は出来ない。乳腺は、15～20枚ほどの腺葉が放射状に重なり合って構成されているが、一枚一枚の大きさは様々である^{3,4)}。

正常な乳腺には様々なバリエーションがあり、その理解のためには、乳腺の正常構造を知る事が必要不可欠となる。乳腺の正常構造がどのように超音波で見えるかは、既に本誌の「乳腺超音波スクリーニングに関する最近の話題」⁵⁾で「新しく解明された乳房解剖と超音波画像」として解説したが、2014年5月に改訂された「乳腺甲状腺超音波診断医学会」発行の診療ガイドライン改訂3版等^{4,6,7)}に、この超音波における乳腺の正常構造の見え方が掲載された。ガイドライン改訂では、本誌で解説した新しく解明された「2つの間質」についての呼称が記載され、①「膠原線維が密な間質」は「周囲間質 surrounding stroma」、②「浮腫状で膠原線維の疎な間質」は「浮腫状間質 edematous stroma」となった(図1,2)。この「2つの間質」からなる乳腺の正常構造と、超音波での見え方を知ることが、「正常な乳腺」についての理

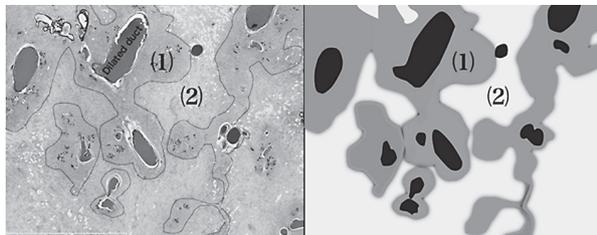


図1 乳腺組織像とエコーレベル

- (1) 周囲間質 (surrounding stroma): 膠原繊維の密な間質で等エコーレベル
(2) 浮腫状間質 (edematous stroma): 浮腫状で膠原繊維が疎な間質で高エコーレベル
(文献6より引用)

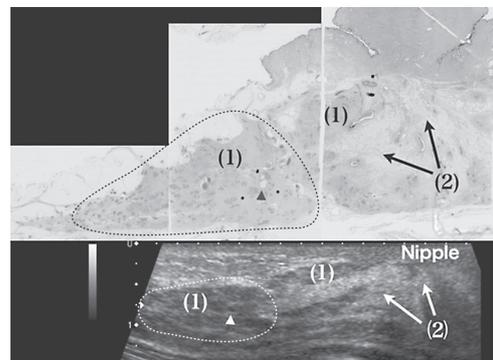


図2 乳腺組織像と超音波画像の対比

- (1) 周膠原繊維の密な間質: 周囲間質
(2) 浮腫状で膠原繊維が疎な間質: 浮腫状間質
点線囲い部: 小葉構造と周囲間質が密に分布している部位と一致する。矢頭: 微小嚢胞
(文献6より引用)

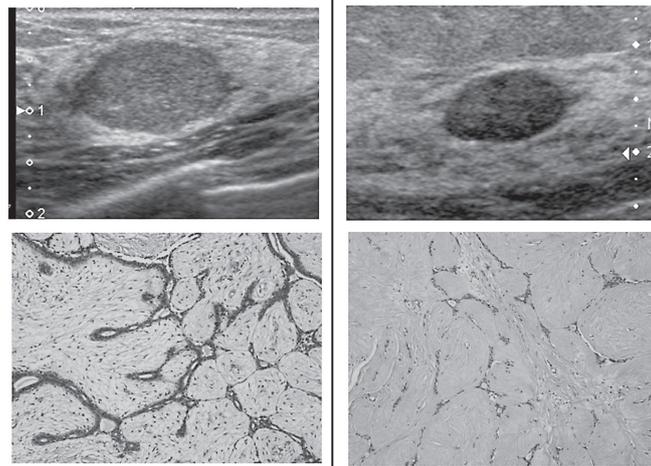


図3 線維腺腫の線維成分とエコーレベルの関係を示したモデル。組織像は「管内型」で説明。
 左：間質の線維成分が粘液浮腫状の線維腺腫。内部エコーレベルは脂肪と同じ等エコーレベルを示し、後方エコーも増強を示す。
 右：間質の線維成分が硝子化し水分が少ない線維腺腫。エコーレベルは低エコーレベルを示す。

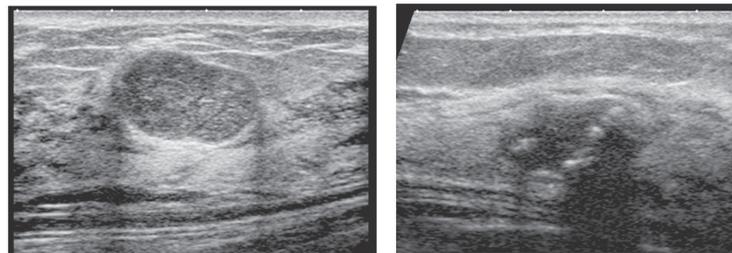


図4 左：典型的な線維腺腫。境界明瞭で内部エコーは均質である。
 右：石灰化を起こした陳旧性線維腺腫。

解につながる。

II. 良性腫瘍とは

専門医にコンサルトした結果、「良性」の結果を得ると、患者にとっても一安心、といったところであるが、「半年後の再検査はなぜ?」「乳腺症って何ですか?」などの質問を受けることも多いのではないだろうか。ここでは、専門医でコンサルトを受けた後の診療や、初診の診療でも知っておいて頂ければ有用な「良性腫瘍」について、日常的に頻度の高いものをいくつか紹介する。

我が国で最も広く用いられている日本乳癌学会による「乳癌取扱い規約(第17版)」⁸⁾の「乳腺腫瘍の組織学的分類」では、乳腺腫瘍を、「1上皮性腫瘍」、「2結合織性および上皮性混合腫瘍」、「3非上皮性腫瘍」、「4分類不能腫瘍」、「5乳腺症」、「6腫瘍様病変」に分類している。超音波画像診断では、良性腫瘍も悪性腫瘍と同様に、「腫瘍性」と「非腫瘍性」に分類されている。今回はこの分類に従い、主に「乳腺腫瘍病理アトラス」³⁾、

「乳房超音波診断ガイドライン」⁴⁾、「乳腺病理学-細胞・組織・画像」⁹⁾を参考にしながら解説する。

1. 腺腫

a. 臨床像

比較的若年で「しこり」を自覚しやすい良性腫瘍のなかで頻度が高いのが「線維腺腫」である。境界が明瞭な腫瘍であるため、触診では弾力があり可動性のある平滑な腫瘍として触れる。10～15mm程度の大きさにとどまる事が多い。

b. 組織像

結合組織成分である「線維」と、上皮成分である「腺」の両方が増生し、「2結合織性および上皮性混合腫瘍」に分類される。組織学的には「管内型」「管周囲型」「類臓器型」「乳腺症型」に分類され、これらはしばしば混在するが、臨床像や経過は大きく変わらない。

c. 超音波像

境界明瞭な楕円の腫瘍で、内部エコーは均質である。内部エコーレベルの程度は、組織学的な4つの

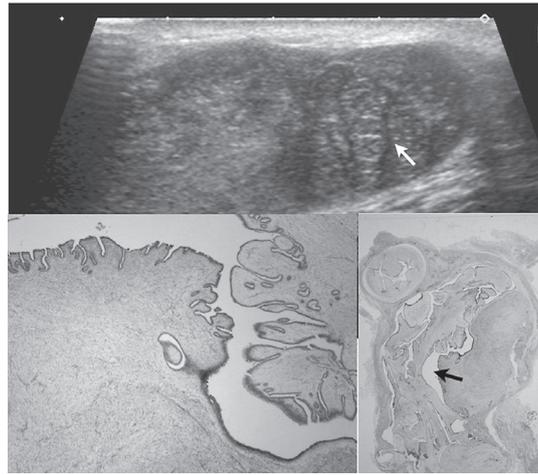


図5 上：増大傾向のある腫瘍内部に、索状低エコー像がみられる（白矢印）。
下：葉状構造の間隙は分泌物などが貯留すると拡大してくる（黒矢印）。

分類よりも結合組織成分に影響される。結合組織成分が粘液腫状の場合、エコーレベルは皮下脂肪のエコーレベルと同じ等エコーレベルとなる。結合組織成分の水分が減り硝子化してくるとエコーレベルは下がり、さらに石灰化を伴うと低エコー腫瘍となる(図3,4)。

ここで重要なのは、充実腺管癌との鑑別である。急速増大を示す充実腺管癌は同様に境界明瞭な扁平な楕円を示す事があり、線維腺腫と見誤らない事が大切である。カラードプラで血流形態を観察すると、線維腺腫は境界や内部構造に沿う様になだらかな曲線を示すが、充実腺管癌は腫瘍内部への貫入を示す事が多い。乳腺用の高周波プローブを用いると、充実腺管癌には境界にわずかな高エコー帯が観察され、さらに内部構造パターンの違いが観察される等で鑑別が可能である。

d. 経過観察法

増大するスピードが早い場合は充実腺管癌と、次に述べる葉状腫瘍との鑑別が必要となる。穿刺吸引細胞診や針生検で線維腺腫と診断がつけられていても、線維腺腫と葉状腫瘍は似通った細胞や組織像が採取される事があるため、臨床経過が重要である。20 mmを越えたら摘出生検を検討する。

初めて線維腺腫と診断された場合は、家庭での自己触診をすすめ、必ず半年後に受診するように指示する。なお、妊娠や授乳による乳腺の変化に伴い、線維腺腫も長径で20～30%増大するが、授乳が終了すると元のサイズに縮小する。

2. 葉状腫瘍

a. 臨床像

線維腺腫と同じく境界明瞭な「しこり」として自覚す

る。良性腫瘍ではあるが増大傾向があり、早めに摘出することを勧める。初回到周囲の正常乳腺を含めて摘出することが必要である。なぜなら、取り残すと良性でも再発する事があり、再発を繰り返すうちに境界病変さらには悪性へと像を変えていく場合があるからである。

前述の通り、線維腺腫との鑑別が必要である。

b. 組織像

「2結合織性および上皮性混合腫瘍」に分類され、結合組織成分が細胞成分に富み増殖が優ること葉状構造を示す。結合組織成分の細胞密度や細胞異型等によって、「良性」、「境界病変」、「悪性」に分類される。

c. 超音波像

線維腺腫と同じく境界明瞭な楕円～分葉腫瘍像を示すが、増大してくると、拡大した葉状構造部がスリット様に見える事がある(図5)。

d. 経過観察法

穿刺吸引細胞診や針生検で、「葉状構造」部が採取されれば診断される。前述のような臨床像を患者に理解させ、早めに摘出することが望ましい。微小な葉状腫瘍の娘結節が周囲に多発している場合があり、それを取り残すと再発するので、摘出術後も半年毎に超音波による経過観察を受けるよう指導する。

3. 乳管内乳頭腫

a. 臨床像

「血性乳汁」や「しこり」を主訴に受診する事が多い。血性乳汁は、鮮血や緑褐色を示し、すぐに止まるものから、止血のために局所切除が必要なものまで様々である。

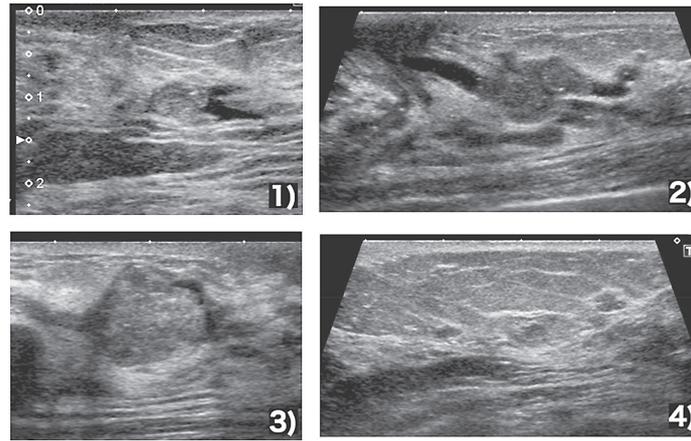


図6 すべての乳管内乳頭腫。

- 1) 乳頭近傍の乳管内に充実成分がみられる。
- 2) 乳管が分泌物で拡張し、大きな充実成分がみられる。
- 3) 結節性に増大している。周囲の乳管拡張はみられないが、わずかな液状成分を示す低エコーが、乳管内の病変であることを示唆している。
- 4) 末梢乳管に多発し区域性に微小腫瘍がみられる。US 写真はその一部。

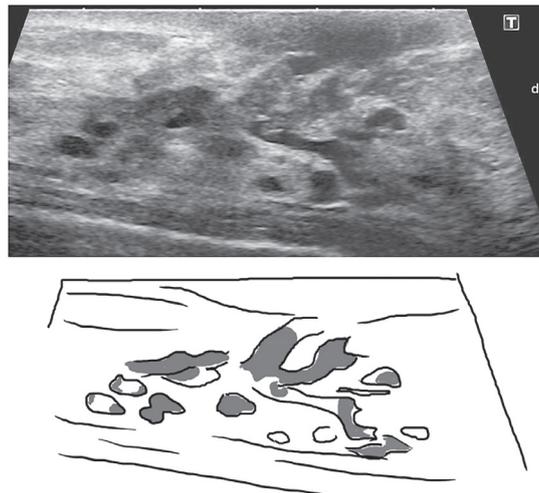


図7 乳管内乳頭腫

拡張乳管に沿って充実成分が多発している。

b. 組織像

「1上皮性腫瘍」に分類され、樹枝状の線維血管結合組織を伴い、乳管上皮及び筋上皮が乳頭状に増生する良性腫瘍である。乳輪下の太い乳管に孤立性に見られるものと、末梢乳管に多発するものがある。

c. 超音波像

超音波では拡張した乳管内に乳頭状病変が見えるもの、腫瘤像を呈するもの、区域性に微小腫瘍と非腫瘍性病変が混在するものなど多彩な像を示す。乳管内で増殖する非浸潤性乳管癌との鑑別が必要であるが、画像的には難しい(図6,7)。

d. 経過観察法

穿刺吸引細胞診では、多数の泡沫組織球とともに

結合組織芯を伴う乳頭状集塊やアポクリン化生細胞が採取されるなどの特徴があるが、異型上皮や梗塞を伴うと、悪性との鑑別が難しくなるので注意を要する。このため乳管内乳頭腫と診断がつけられても、半年毎の経過観察を行い、増大傾向や不整な形状を呈してくれば、針生検や摘出生検が必要となる。なお、閉経後は乳腺の萎縮とともに乳管内乳頭腫も縮小する事がある。

4. 乳腺症

a. 臨床像

痛みを伴う硬結が触れることを主訴に受診する事が多い。排卵期に、より強く痛みや硬結を感じる事が

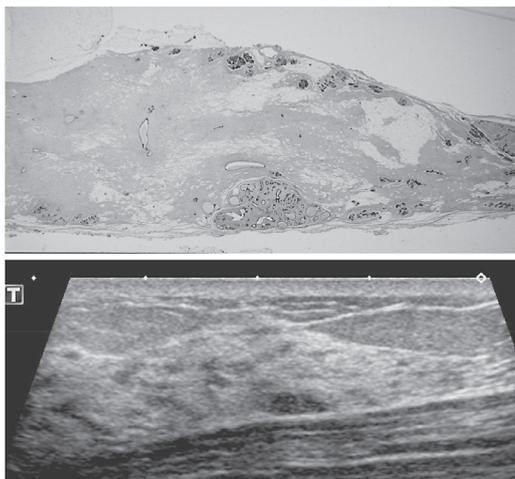


図8 超音波では境界明瞭な4×2 mmの微小扁平腫瘍。乳腺症と診断されカテゴリ2、精査対象にはならない。組織診断は線維腺腫性過形成。

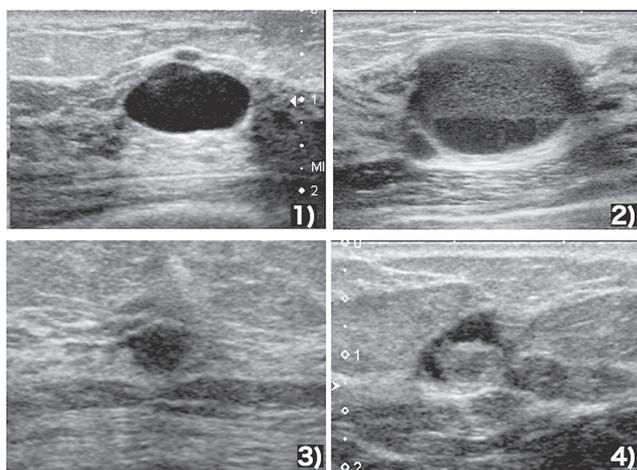


図9 様々な嚢胞

- 1) 境界明瞭で内部無エコー、後方エコーが増強しており、嚢胞と判る。
- 2) 分泌物が分離し、液面形成を示す。体位変換で液面は移動する。
- 3) アポクリン化生嚢胞。境界がやや不明瞭になり、内部は濃縮嚢胞液のため淡い内部エコーがみられる。
- 4) 嚢胞内に充実成分がみられる。嚢胞内腫瘍か、濃縮嚢胞成分か鑑別が難しい。嚢胞内腫瘍の場合、ドプラで充実部位に血流信号がみられる事がある。この症例は穿刺吸引細胞診で充実成分は吸収され、濃縮嚢胞であった。

ある。また、嚢胞は柔～弾力のある表面平滑な腫瘍として触れる。まれに炎症を起こす事がある。

b. 組織像

乳腺上皮と間質増殖性変化と退行性変化が共存する病変である。一口に「乳腺症」と言っても、乳管過形成、小葉過形成、腺症、線維症、線維腺腫症、線維腺腫性過形成、嚢胞、上皮のアポクリン化生、などが様々に組み合わせられる。分布について悪性病変と比較すると、乳腺症によるものは領域性にみられる事が多いといわれている。

c. 超音波像

超音波でも様々な形態を示す。乳管過形成や腺症などは、淡く微小な腫瘍像で認識される。「JABTS 乳房超音波診断ガイドライン」⁴⁾では扁平で境界明瞭な縦横比の低い5ミリ以下の腫瘍としてみられた場合は精査対象としない事となっている(図8)。

嚢胞性変化は、超音波で内部無エコー像として観察される。境界明瞭で、時に隔壁構造や、分泌物が分離して液面形成がみられる。内部に乳頭状の構造物または不整な壁肥厚がみられる場合は、嚢胞内癌や乳管内乳頭腫との鑑別が必要となってくる(図9)。

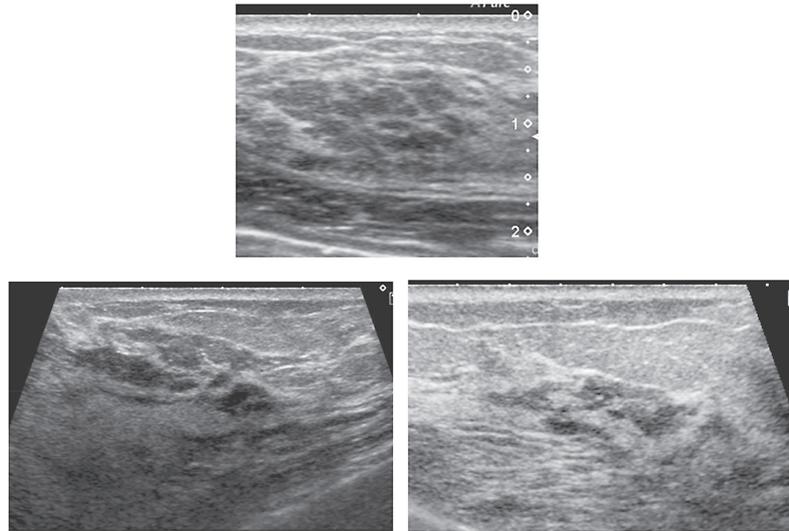


図 10

- 上：非腫瘍性病変の様に見えるが、正常な小葉と周囲間質の分布が密な領域で、正常のバリエーションである。立体的な観察では、浮腫状間質である高エコーが途切れる事なく連続しており、既存構造を保っていると評価できる。
- 右：浸潤性小葉癌。領域の内部構造の境界が不整である。立体的な観察では高エコーが途切れ、既存の構造を破壊していると評価できる。
- 左：非浸潤性乳管癌。この症例では、部分的に低エコーが混在したり、等エコー部が腫大し癒合している部位がある。立体的に観察すると高エコー部は途切れて見える。

ところで、これまで「乳腺症」と思われていた超音波像のなかで、小葉のサイズが大きい、周囲間質が太い等の正常のバリエーションと解釈できる、等エコー構造が他よりも目立つ領域がよくある(図2,10)。これらは、非浸潤性乳管癌や小葉癌等の病変と鑑別が必要になる。筆者は、画的に良悪性の鑑別に迷うようないくつかの像に対して、従来の「静止画判定」ではなく、観察時の立体的所見に注目した「動画判定」の有用性について検討中である^{7,10}。この観察法は対象像を正常構造からどの程度逸脱しているかという考え方で立体的に観察し、既存の正常構造が追えれば、経過観察で良いと考えている。図10、上に提示した症例の場合は、周囲間質である高エコー部が途切れる事無くつながって既存の構造を保っていることが判り、正常のバリエーションであると判断する。図10、左、右の症例のように高エコー部が途切れたり、低エコー部が出現したり、等エコー構造の癒合があれば、既存の構造を壊しているとし、精査が必要と判断している。

d. 経過観察

「乳腺症」と結果報告を受けた場合、経過観察の期間は3～12ヶ月とされる。どのような乳腺症であり、何と鑑別したいのかによって経過観察期間は異なる。多くの場合は6ヶ月後であるが、辺縁が不整な場合な

ど慎重に経過をみたい場合は3ヶ月後とし、明らかな嚢胞などの場合は12ヶ月後とされることが多い。

5. 乳管拡張症

a. 臨床像

「透明な乳頭分泌」や「境界不明瞭なしこり」を主訴とするが、無症状の場合も多い。通常、多くの乳管に多発するが、一つの乳管のみが大きくなる事もある。マンモグラフィで淡い石灰化を呈する部位として指摘される事もある。

b. 組織像

脂質の豊富な内容物により乳管が拡張する。拡張乳管周囲には炎症細胞浸潤や線維化がみられる。乳管上皮に過形成はみられず、分泌物が濃縮し、ときに石灰化を起こす。

c. 超音波像

拡張乳管～嚢胞集族性の領域としてみられる(図11)。拡張乳管のサイズや数は様々で、まとまった領域でみられる場合は、非浸潤性乳管癌との鑑別が必要になってくるが、画像では難しい事が多い。

乳頭～乳輪下にみられる3ミリ程度の乳管拡張は正常である。

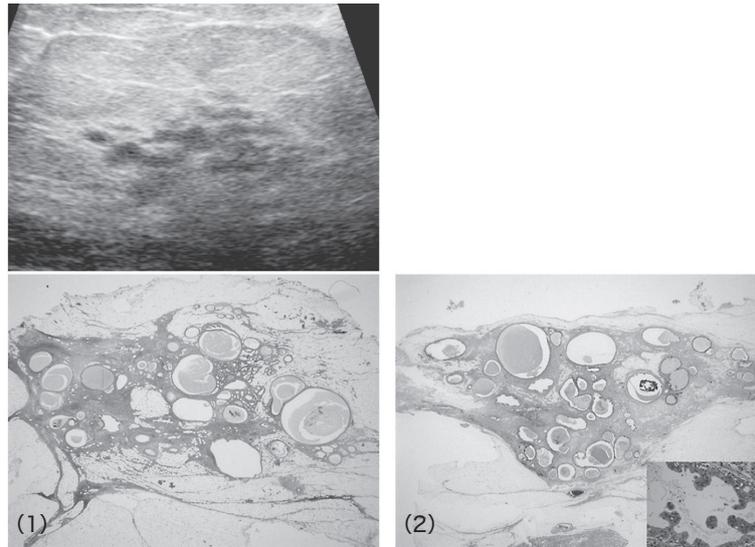


図11 乳管拡張症 (1) と DCIS (2)

超音波画像は乳管拡張症 (1) の画像である。(2) は低乳頭状に広がる DCIS で、乳管上皮が悪性であるが、乳管内に充実するような形態を示さない。良性の乳管拡張との鑑別は、US 画像では鑑別は難しい。

d. 経過観察

超音波で拡張乳管内に充実成分が出現していないか、と同時に、マンモグラフィで石灰化の増加がないかの観察も必要となる。石灰化の有無や性状によって、経過観察の期間が6～24ヶ月で変わってくるので、注意が必要である。

おわりに

乳癌は、出産・育児・家事・仕事に追われる女性に突然発見される癌であり、子供を残して命を落とす母親が後を絶たない。産婦人科は、出産や更年期などで女性が受診する医療機関であり、産婦人科医の方々のご協力・受診者への声かけは、受診率の向上や「救命できる乳癌の発見」につながると期待されている。

多忙な診療に加えての乳房超音波スクリーニングは、容易な事ではないと想像される。日常診療の場面からの専門医へのコンサルトや、結果を受けての経過観察の正しい指導が、乳癌の早期発見につながると考える。今回の「良性疾患の基礎知識」が、皆様のこれからの診療の一助となれば幸いである。

参考文献

- 1) 日馬幹弘, 池田 正, 秋山 太, 芳賀駿介(編). 乳腺症の臨床 篠原出版新社, 東京, 2004.
- 2) 稲治英生, 平岡真寛, 黒住昌史, 伊藤良則(編).

乳腺疾患の臨床 金原出版, 東京, 2006.

- 3) 坂元吾偉. 乳腺腫瘍病理アトラス 篠原出版新社, 東京, 2004.
- 4) 乳房超音波診断ガイドライン 改訂第3版. 日本乳腺甲状腺超音波診断医学会. 南江堂, 東京, 2014.
- 5) 何森亜由美. 乳腺超音波スクリーニングに関する最近の話題. 香川産科婦人科雑誌 2014;14:15-22.
- 6) Izumori A, Horii R, Akiyama F, Iwase T. Proposal of a novel method for observing the breast by high-resolution ultrasound imaging : Understanding the normal breast structure and its application in an observational method for detecting deviations. Breast Cancer 2013;20:83-91.
- 7) 何森亜由美. 誰も教えてくれなかった乳腺エコー医学書院, 東京, 2014.
- 8) 臨床・病理 乳癌取扱い規約 第17版. 日本乳癌学会編. 金原出版, 東京, 2012.
- 9) 市原 周. 乳腺病理学－細胞・組織・画像－ 名古屋大学出版会, 名古屋, 2013.
- 10) 何森亜由美, 他. 画像的境界病変における乳腺超音波立体所見診断の試み 第22回日本乳癌学会学術総会抄録集 GP-1-031-15.

— オピニオン —

わが国における出生前診断

前田和寿

四国こどもとおとなの医療センター 総合周産期母子医療センター

Current problem of prenatal diagnosis in Japan

Kazuhisa Maeda

General Perinatal Medical Center, Shikoku Medical Center for Children and Adults

索引語: 出生前診断

Key words: NIPT

2013年に、無侵襲的出生前遺伝学的検査(NIPT)が日本に導入された。それまでも出生前診断は行われてきたが、国民にこれほどまでアナウンスして施行した出生前診断は日本で初めてでないだろうか。

日本の生殖(人口の推移)に関する法律は社会情勢に密接に関係していると思われる。わが国における出生前診断について、歴史の観点から、また諸外国と比較して述べていきたい。

社会情勢に翻弄される日本の人口動態¹⁾

江戸時代には飢饉になると、いわゆる「まびき」が行われていた。明治時代には政府の富国強兵政策により人口増加が望ましいと考えられ中絶(墮胎)は重罪とされていた。昭和の時代になると、戦争に備えて、富国強兵と人口増加、ナチスドイツと同様に優生思想がとらえられた。すなわち「国民優性法」が制定され、遺伝性疾患の断種のための中絶は認めるが、健常者の中絶は禁止した。太平洋戦争が終結し、ベビーブームが到来すると、今度は政府が人口抑制策をうちだした。

墮胎罪を残したまま、1948年に制定された「優生保護法」では、「優生上の見地から不良な子孫の出生を防止するとともに、母性の生命健康を保護することを目的」に中絶が合法化された。しかし手続きが厳格で人口抑制の成果が出なかったため法改正がなされ、1949年には中絶要件に「経済的理由」が追加され、1952年には指定医師1人の認定による中絶が認められた。しかし1954年頃に高度経済成長期に突入すると労働力不足が問題となってきた。1968年には日本で初めての羊水検査が導入され、政府および産業界は労働人口と質の高い労働力の確保のため、胎児異常を理由とする中絶を認め、「経済的理由」による中絶を禁止しようとした。1966年には兵庫県「不幸な子どもの生まれない運動」を展開し、障害

児などを「不幸な状態を背負った児」などと定義し、障害児が生まれないように羊水検査の費用の半額を公費負担するなどしたが、障害者団体の抗議を受けて1974年に終了した。1972年には、衆議院に提出された優生保護法改正案は中絶要件から「経済的理由」を削除、「胎児条項(胎児に重篤な障害がある場合を中絶要件にする)」の追加、高齢出産を避けて適正年齢で出産するよう指導する、しかし女性解放運動団体は経済的理由の廃止や適正年齢での分娩の推進は、女性の「自己決定権」と「選択の自由」を制限すると反対し、障害者団体は胎児条項による中絶は障害者の生存権を脅かすと反対し、中絶の実施を既得権益としていた医師団体も反対して廃案となった。1983年には自民党、「優生保護法」の中絶要件から「経済的理由」削除と「胎児条項」追加を目指す法案は提出しなかった。1994年の国連国際人口開発会議で、日本の障害者が優生保護法は障害者の生殖権と生存権を脅かすと訴えられ、1996年に優生保護法から優生思想に相当する条項が削られ、「母体保護法」が成立した。2000年には、日本母性保護産婦人科医会が母体保護法改正に関して、自己決定権を尊重する観点から妊娠12週未満までは女性本人の同意だけでの中絶を認めるなどの提言をまとめたが、法改正は実現しなかった。

また重篤な疾患のある胎児の中絶は母親の幸福追求権に含まれる、「経済的理由」という名目のまま中絶を行うべきではないと「胎児条項」の導入も検討されたが、障害者団体から「差別」と反対が強く、内部からも「人間の尊厳にもとる」との意見もあって見送られ、現在に至っている。

わが国では、胎児条項による人工妊娠中絶は認められていないが、実際には身体的・経済的理由で行われているのが現状である。一方で障害者のための社会福祉の充実を掲げているがいっこうに進んでいないのが現実で

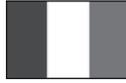
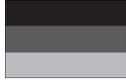
					
出生前診断の費用	自費	自費	公費負担	公費負担	自費
胎児条項による中絶の合法化	×	— (州により異なる)	○	○	× (妊婦の生命の危険等为了避免するための医療的措置として)
中絶手術の時期	妊娠22週未満	—	妊娠時期に関係なし	妊娠時期に関係なし	妊娠時期に関係なし

図1 各国における出生前診断、中絶の現況

表1 ヨーロッパ諸国における法律で胎児条項による人工妊娠中絶が認められる週数

妊娠週数に関係なし	胎児が致死性であるなら妊娠週数に関係なし	妊娠 28 週以下	認めない
オーストリア	オランダ	フィンランド	アイルランド
ベルギー	ノルウェー	イタリア	マルタ
クロアチア	ポルトガル	ポーランド	
イギリス	デンマーク	スペイン	
フランス		スウェーデン	
ドイツ		スイス	

(PA Boyd et al, BJOG,2008)

	国レベルで21トリソミーのスクリーニングをすべての妊婦に提供	妊娠初期スクリーニングの提供		妊娠中期生化学検査	CVS、ACの情報提供する母体年齢
		NT測定	NT測定 + 生化学検査		
オーストリア	×	+	+	—	≥35
ベルギー	○	+		+	≥36 (charged if <36)
クロアチア	×	±	±	±	≥35
デンマーク	○	—	+	—	母体年齢では—
英国	○	±	±	±	母体年齢では—
フィンランド	○	±	±	±	≥39
フランス	○	+	±	+	≥38
ドイツ	○	+	+	+	≥35
アイルランド	×	—	—	—	—
イタリア	○	±	±	+	≥35
マルタ	×	—	—	—	—
オランダ	×	—	—	+	≥36
ノルウェー	×	±	±	±	≥38
ポーランド	○	+	+	+	≥35
ポルトガル	○	+	+	±	≥35
スペイン	×	±	±	±	≥35
スウェーデン	×	±	—	—	≥35
スイス	○	—	+	+	母体年齢では—

(PA Boyd et al, BJOG,2008)

図2 ヨーロッパ諸国の21トリソミーの国策としての出生前スクリーニング

ある。

諸外国と比較すると(図1)、ドイツは、第二次世界大戦のヒトラーによるユダヤ人虐殺が行われたため、日本

と同様胎児条項による中絶は合法化されていない。一方、英国、フランスでは、出生前診断の費用は公費負担であり、胎児条項による中絶も合法化されている。中絶手術

	スクリーニング ポリシー	21トリソ ミー総数	出生前診断			妊娠中断		
			数	%	診断週数	数	中断/出生前 診断 (%)	中断/総数 (%)
デンマーク	A	22	14	64	11	12	86	55
スイス	A	60	57	95	15	52	91	87
ベルギー	B	79	53	67	19	48	91	61
英国	B	652	429	66	17	325	76	50
フランス	B	455	408	90	16	392	96	86
ドイツ	B	36	23	63	15	22	96	61
イタリア	B	536	380	71	19	352	93	66
クロアチア	C	22	7	32	17	7	100	32
オランダ	C	88	37	42	14	27	73	31
スペイン	C	204	153	75	16	147	96	72
アイルランド	D	130	7	5	26	0	0	0
マルタ	D	24	0	—	0	0	—	—
total		2308	1568	68	17	1384	88	60

(PA Boyd et al, BJOG,2008)

A: 初期スクリーニング B: 初期・中期スクリーニング C: 国策なしも一部で実施 D: スクリーニング未施行

図3 ヨーロッパでの21トリソミーの出生前診断と妊娠中断について

					
検査の実態	自費	妊婦が自由に選択	民間機関で実施。公費とするかどうかは検討中	米国会社と提携するラボが実施予定	法律で遺伝カウンセリングを義務化
運用方法を国レベルで議論したか	×	×	○	×	○
検査費用	21万円	8-19万円	6万円	13万円	11万円
胎児条項による中絶の合法化	×	— (州によって異なる)	○	○	×

図4 NIPTにおける各国の対応

の時期についても、日本では妊娠22週未満と限られているが、英国、フランスでは妊娠時期に関係なく中絶は可能である²⁾。ヨーロッパ諸国では、英国、フランス以外にオーストリア、クロアチア、ベルギーも妊娠週数に関係なく中絶が可能、オランダ、ノルウェー、ポルトガル、デンマークでは胎児が致死的と考えられる場合は、妊娠週数に関係なく中絶が可能である。しかし、アイルランド、マルタでは、中絶は認めないと法律で定められている(表1)³⁾。法律制定には、日本のみならず、諸外国でも宗教と人口動態が密接に関係している。

さて出生前診断には、妊娠時期に応じて検査が異なっている。妊娠初期には、超音波マーカー検査(NTなど/母体血清マーカー+超音波マーカー)が主に行われている。わが国では、医師の判断により施行している施設と施行していない施設が混在しており、妊婦への情報も少ない。ヨーロッパ諸国の一部(ベルギー、デンマーク、

フィンランド、フランス、ドイツ、英国、イタリア、ポーランド、ポルトガル、スイス)は21トリソミーの出生前スクリーニング(妊娠初期(NT測定あるいはNT測定+母体血清生化学検査)・妊娠中期母体血清生化学検査)を国策として行っている(図2)³⁾。結果として、国策として行っている諸国では、出生前診断率は65%以上であり、その結果大多数の国で人工妊娠中絶率は90%以上となっている(図3)³⁾。

NIPTにおいても各国において対応が異なっている。日本は、スクリーニングとして行わず、検査は自費で21万円程度の負担がある。フランス、ドイツではNIPTの運用方法に関して国レベルでも議論が行われている。検査費用も6万から19万円と日本より安くなっている(図4)²⁾。

おわりに

わが国では、出生前診断と人工妊娠中絶に関して、半世紀前より行っているにもかかわらず、議論されることはほとんどなかった。NIPT 導入に際し国民に周知したこと、第三者機関による認定施設の審査、カウンセリングの重要性を広めたことは、これからの倫理的諸問題を議論する一歩になると思われる。

今までの我々医療関係者は、疾患があれば治療することは正しい、治療をしないことは間違っているという医療をしていれば正しかった。しかし、出生前診断において胎児が 21 トリソミーと診断されたとき中絶を選択することは正しいのか、間違っているのか、胎児が 21 トリソミーと診断されたが妊娠継続を選択したことは正しいのか、間違っているのかという、正しいことと誤ったことの区別が困難なままで、患者に対して診療を行っていかねばならない時代である。

参考文献

- 1) 藤山みどり. 出生前診断と宗教
<http://www.circam.jp/reports/02/detail/id=3642>
- 2) 安井一徳. 諸外国における出生前診断・着床前診断に対する法的規制について. 調査と情報 第 779 号. 2013.
- 3) Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. BJOG 2008;115:689-696.

— 症例報告 —

外陰部に発生した aggressive angiomyxoma の一例

河西邦浩, 乃美志保

屋島総合病院産婦人科

A case of aggressive angiomyxoma of the vulva

Kunihiro Kawanishi, Shiho Noumi

Department of Obstetrics and Gynecology, Yashima General-Hospital

概要

Aggressive angiomyxoma (AAM) は女性の骨盤内、外陰部、肛門周囲などに発生する稀な間葉系腫瘍である。組織学的には良性であるが再発や周囲組織への浸潤を認める場合がある。今回我々は外陰部に発生した AAM を経験したので報告する。

症例：54歳女性。52歳で閉経。5年前から右大陰唇の腫瘤に気付いていたが放置していた。徐々に大きくなり、右単径部痛も出現したため当科を受診した。右大陰唇に手拳大の下垂した腫瘍を認めた。粘液を含んでいる様な柔らかさだった。圧痛はなかった。MRI では T1 強調画像で低信号を呈し、T2 強調画像で不均一な高信号を呈し、内部には層状から渦巻状の不均一な低信号が見られた。血液検査では腫瘍マーカー (CA19-9, CA125, SCC) はいずれも正常範囲内だった。エストラジオールは 10 pg/ml 以下だった。治療は腫瘍摘出術を施行した。病理組織検査では異型に乏しい紡錘形細胞や星芒状細胞が粘液腫様の間質を伴いながら疎に増生していた。細～小血管の増生を伴っていた。周囲脂肪組織への浸潤を認めた。免疫組織学的には vimentin 陽性, desmin 陽性, CD34 陽性, estrogen receptor, progesterone receptor 陽性だった。S-100 と smooth-muscle action は陰性だった。以上より AAM と診断された。術後の経過は順調で、術後約1年を過ぎたが再発兆候は認めていない。

索引語：侵襲性血管粘液腫, 外陰部

Key words: aggressive angiomyxoma, vulva

緒言

Aggressive angiomyxoma(AAM) は Steeper¹⁾ らによって報告された女性の骨盤内、外陰部、肛門周囲などに発生する稀な間葉系腫瘍である。組織学的には良性であるが再発や周囲組織への浸潤、稀に肺などの遠隔転移を認める場合がある²⁾。今回、我々は外陰部に発生した AAM を経験したので報告する。

症例

54歳女性

【月経歴】52歳で閉経

【妊娠歴】3回経妊、3回経産

【既往歴】2型糖尿病 グリメピリド内服中

【家族歴】父親：肺癌

【現病歴】5年前から右大陰唇の腫瘤に気付いていた。徐々に大きくなり手拳大になったが、夫の介護などのた

め放置していた。しかし右単径部痛も出現したため当科を受診した。

【初診時診察所見】

身長：158cm、体重：60kg

血圧：119/54 mmHg、脈拍：73回/分、体温：36.3℃

腹部：平坦かつ軟、下肢浮腫なし

右大陰唇に手拳大に腫大し、重みで下垂した腫瘍を認めた。表面は皮膚組織で被われており、粘液を含んでいるかの様な柔らかさだった。圧痛はなかった(図1)。その他は内診所見に異常はなかった。

【超音波所見】腫瘍は皮下直下まで腫大していた。内部はやや low echoic で均一なエコー輝度を示していた(図2)。

【MRI 所見】右大陰唇に 85 × 46 × 52mm の腫瘤で、T1 強調画像では低信号を呈し、造影にて強く濃染していた。T2 強調画像では不均一な高信号を呈し、内部には層状から渦巻状の不均一な低信号が見られた。境界は比較的明瞭だが腫瘤の上縁部では層状～索状構造が広がっ



図1 手拳大に腫大し、重みで下垂した腫瘍

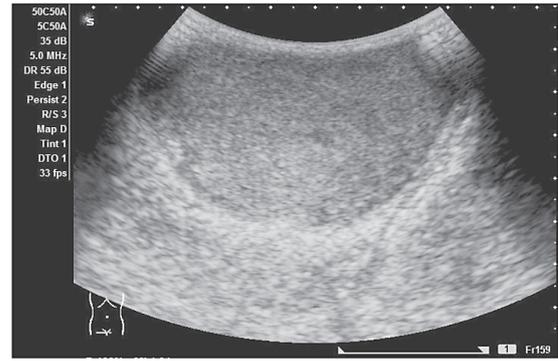


図2 超音波断層像
やや low echoic で均一な輝度を示している



図3 MRI画像(左:T1画像、右:T2画像)
T1は低信号を呈していた。T2で渦巻状の不均一な低信号が見られた。

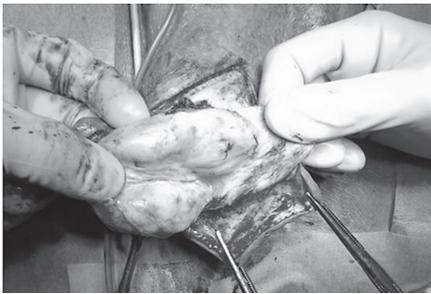


図4 術中写真

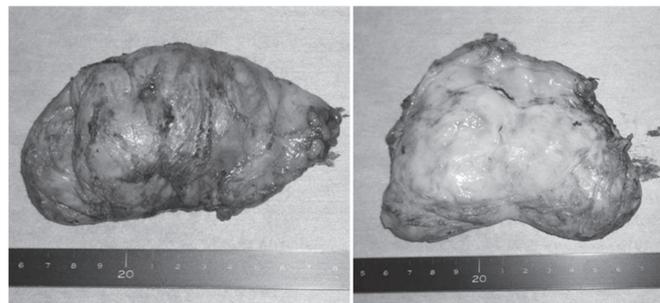


図5 摘出物 (左)腫瘍表面、(右)腫瘍剖面
白色半透明充実性、弾性軟な組織で形成されていた。

ており、病変の頭側への浸潤性の広がり疑われた(図3)。

【血液検査所見】一般血液生化学検査は正常だった。CA19-9:9.5 U/ml, CA125:3.4 U/ml, SCC:1.0 ng/mlと腫瘍マーカーはいずれも正常範囲内だった。ホルモン検査ではLH:12.46 mIU/ml, FSH:29.84 mIU/ml、エストラジオール:10 pg/ml以下だった。

【手術所見】(図4)全身麻酔下にて手術を行った。腫瘍の中央の前から後にかけて7cm切開し腫瘍を摘出していった。真皮との境界は不明瞭だったが、皮膚組織に

比較して腫瘍がかなり軟らかかったため、触診にて境界と思われる部位を、主に電気メスを用いて剥離していった。陰核の高さあたりの大陰唇皮下脂肪層からは容易に用手的に剥離することができたが、一部では腫瘍が脂肪組織に移行しているように見えたため、浸潤を疑い脂肪組織を一部含めて摘出した。腫瘍摘出後は剥離面からの出血は殆どなかった。生理食塩水にて洗浄後、吸収糸を用いて内腔を単結紮縫合し表層を連続縫合した。死腔には6Fのドレーンを留置した。

【摘出物】摘出物重量は115gで、肉眼的には剖面は白

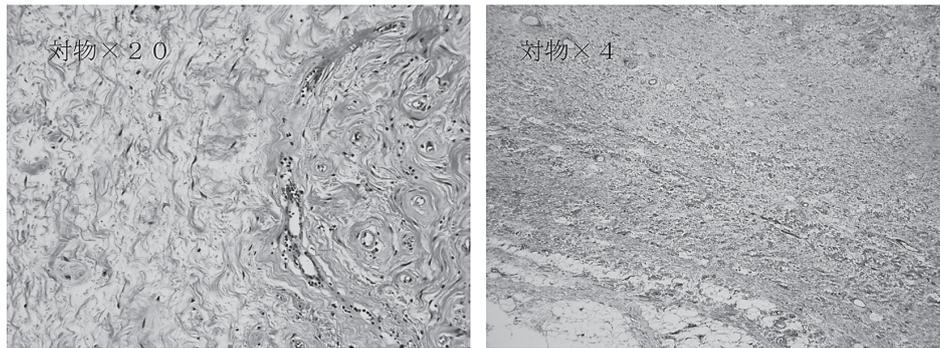


図6 HE染色
粘液腫様の間質に紡錘形細胞や星芒状細胞が疎に増生(左) / 周囲脂肪組織に浸潤性増殖を認めた(右)

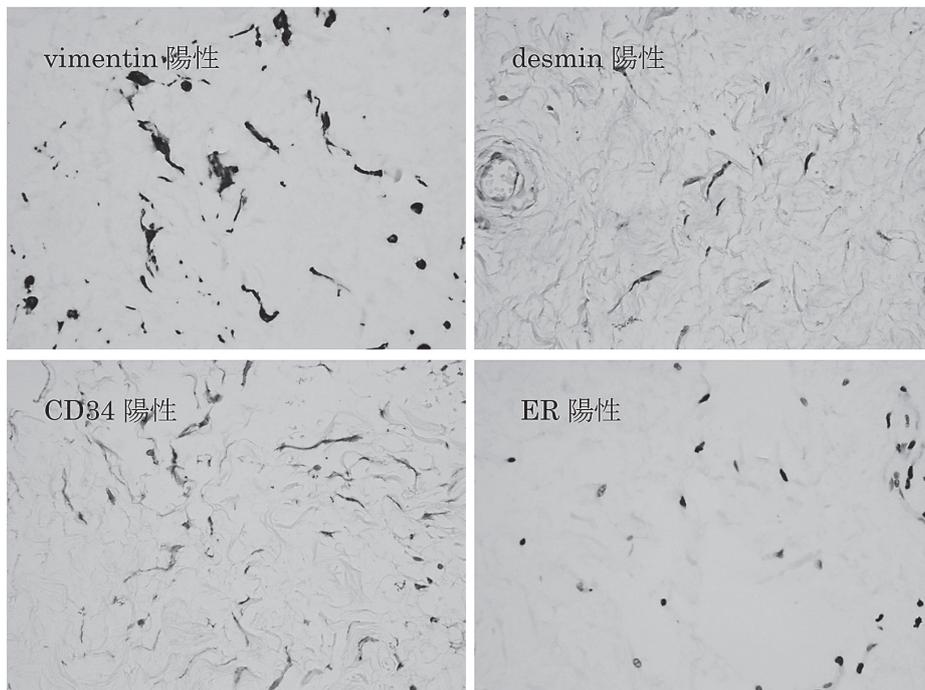


図7 免疫組織染色

色半透明充実性、弾性軟な組織で形成されていた(図5)。

【病理組織所見】異型に乏しい紡錘形細胞や星芒状細胞が粘液腫あるいは浮腫様の間質を伴いながら疎に増生していた。硝子様の壁肥厚を示す細～小の種々の径の血管の増生を伴っており、血管周囲には疎な線維性結合組織の増生がみられた。また周囲脂肪組織に浸潤性増殖を認めた(図6)。免疫組織学的には紡錘形細胞は vimentin 陽性、desmin 陽性、CD34 陽性、estrogen receptor (以下 ER)、progesterone receptor (以下 PR) も陽性だった(図7)。S-100 と smooth-muscle actin (以下 SMA) は陰性だった。以上より AAM と診断された。

【術後経過】術後の経過は順調で、術後約1年を過ぎたが再発兆候は認めていない。今後も経過観察していく予定である。

考察

今回我々は外科的完全摘出ができ、術後約1年を経過するが再発を認めていないAAMを経験した。AAMは1983年に Steeper らが報告した外陰部、骨盤内等に局限して発症する軟部組織腫瘍である。男女比は1:6で女性の方が多く発症し、特に50歳以下の比較的若い女性に発生することが多い³⁾。組織学的には良性腫瘍であるが、しばしば再発や浸潤性発育が認められる。肉眼的には5cm以上の腫瘍であることがほとんどで、表面は一部または全体的に被膜様であり分葉化や指状突出などにより不整、境界は不明瞭で断面は軟らかく光沢のあるゼラチン腫瘍である。

画像診断ではMRIが有用である。T1強調画像では骨

格筋と同程度の低信号で不均一に造影される。T2 強調画像での高信号は粘液性の性状や水分含有量の多さが反映されている。さらに渦巻状、層構造状の低信号は線維血管間質を反映しており AAM に特徴的な所見とされている⁴⁾。しかしこれらの特徴は AAM に特異的な所見ではなく、確定診断には組織診断が必要となる。

病理組織学的には顕著な血管増生を伴った異型に乏しい紡錘形細胞や星芒状細胞の増生と豊富な間質性粘液が特徴である⁵⁾。免疫組織染色については間葉系の vimentin や desmin が陽性を示すことが多い。線維芽細胞や筋線維芽細胞への分化を示し CD34 の陽性率が高いが、SMA、S100 は陰性率が高い⁶⁾。また ER、PR などの女性ホルモンレセプターが陽性になることが多い³⁾。病理組織学的類似疾患として良性型である angiomyofibroblastoma (AMFB) があげられるが、免疫組織学的に両者を鑑別することは困難であり、腫瘍サイズや浸潤所見の有無、間質の粘液基質の程度で鑑別せざるを得ない。本症例は①腫瘍径が 5cm 以上、②周囲脂肪組織への浸潤を認め、③異型に乏しい紡錘形細胞や星芒状細胞が粘液腫様の間質を伴いながら疎に増生、④硝子様の壁肥厚を示す種々の径の血管の増生、⑤免疫組織染色では上記と同様の染色パターンを示しており、AAM と診断して矛盾しないと考えた。

治療は多くの場合、外科的摘出が行われている。再発を考慮して広汎な摘出が行われることが多いが、Chan らは再発の確率に差がないため必ずしも広汎な摘出は必要ないと報告している⁷⁾。一方で Chan の報告では周辺の正常組織を含めた切除を行うことが望ましいとも述べられている。本症例は大陰唇表層に限局した腫瘍であり、完全摘出が可能だったため広汎な摘出はしなかったが、境界不明瞭だった大陰唇の皮膚組織も含めて切除すべきだったかもしれない。また外科的治療以外では、ER や PR が高頻度に出現するため、Gn-Rh アナログが効果的であったとの報告が散見される^{8,9,10)}。タモキシフェンやアロマターゼ阻害薬の使用も報告されている^{11,12)}。効果の是非は様々だが、本症例のように閉経後でエストラジオールが低値になったにもかかわらず増大が続くような症例にはアロマターゼ阻害薬は選択肢の一つとして考慮すべきかもしれない。一方、AAM には閉経後に発症した報告もあり¹³⁾、AAM の発生、増大には性ステロイド以外の因子の影響もあると考えられる。

以上、54 歳の女性外陰部に発症した AAM の一例を報告した。本疾患は術後 14 年後に再発した報告もあることから¹⁴⁾、術後も長期の定期フォローが重要であると考えられる。

文献

- 1) Steeper TA, Rosai J. Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum, Reports of nine cases of a distinctive type of gynecologic soft-tissue neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1983;7:463-475.
- 2) Blandamura S, Cruz J, Faure VL, Machado PI, Ninfo V. Aggressive angiomyxoma: a second case of metastasis with patient's death. *Hum Pathol* 2003;34:1072-1074.
- 3) Fetsch JF, Laskin WB, Lefkowitz M, Kindblom LG, Meis-Kindblom JM. Aggressive angiomyxoma: A clinicopathologic study of 29 female patients. *Cancer* 1996;78:79-90.
- 4) 長谷川靖, 穴戸文男, 安部 宏, 渡辺一男. 画像診断と病理 浸潤性血管粘液腫. *画像診断* 2011;6:508-509.
- 5) 宮地 徹, 森脇昭介, 桜井幹己. 産婦人科病理学診断図譜 第3版 杏林書院, 東京 1998;76-83.
- 6) Amezcua CA, Begley SJ, Mata N, Felix JC, Ballard CA. Aggressive angiomyxoma of the female genital tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:140-145.
- 7) Chan YM, Hon E, Ngai SW, Ng TY, Wong LC. Aggressive angiomyxoma in females: Is radical resection the only option? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:216-220.
- 8) 梁 榮治, 横山幸代. Aggressive angiomyxoma — バルトリン嚢胞など類似疾患との鑑別. *産と婦* 2007;6:671-675.
- 9) McCluggage WG, Jamieson T, Dobbs SP, Grey A. Aggressive angiomyxoma of the vulva: Dramatic response to gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Gynecol Oncol* 2006;100:623-625.
- 10) 松岡直樹, 三春範夫, 小出千絵, 豊福 彩, 長谷川康貴. 骨盤内軟部腫瘍に対し術前に Aggressive angiomyxoma を疑い GnRH アゴニスト治療が奏効した一例. *現代産婦人科* 2011;60:195-200.
- 11) Magtibay PM, Salmon Z, Keeney GL, Podratz KC. Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum: A case series. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:396-401.
- 12) Giles DL, Liu PT, Lidner TK, Magtibay PM. Treatment of aggressive angiomyxoma with aromatase inhibitor prior to surgical resection. *Int J*

Gynecol Cancer 2008;18:375-379.

- 13) Ribaldone R, Piantanida P, Surico D, Bodorini R, Colombo N, Surico N. Aggressive angiomyxoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2004;95:724-728.
- 14) Begin LR, Clement PB, Kirk ME, Jothy S, McCaughey WT, Ferenczy A. Aggressive angiomyxoma of pelvic soft parts:a clinicopathologic study of nine cases. *Hum Pathol* 1985;16:621-628.

— 症例報告 —

メソトレキセート全身投与により治療し得た帝王切開癒痕部妊娠の1例

山本彩加, 石原 剛, 玉田祥子

三豊総合病院産婦人科

Successful treatment of a cesarean scar pregnancy with systemically administered methotrexate

Ayaka Yamamoto, Go Ishihara, Syouko Tamada

Department of Obstetrics and Gynecology, Mitoyo General Hospital

概 要

帝王切開癒痕部妊娠(以下癒痕部妊娠)は異所性妊娠の中でも稀な疾患であるが、近年帝王切開率の上昇に伴い報告例が増加している。癒痕部妊娠は子宮破裂や癒着胎盤の原因となり大量出血をきたすことがあるため、早期の診断、治療が必要とされるが現在のところ確立された治療方針はない。今回、我々は癒痕部妊娠に対してメソトレキセート(以下MTX)全身投与により保存的に治療し得た症例を経験したので報告する。症例は17歳、1経妊1経産。今回妊娠成立の4カ月前に骨盤位のため選択的帝王切開術の既往あり。妊娠5週5日に茶色の帯下あり当科受診。経膈超音波検査にて子宮体部に胎嚢を認めず、帝王切開癒痕部と思われる子宮下部前壁の筋層内に胎嚢様の像を確認。尿中hCG値は800 IU/l。2日後に再診し前回と同じ部位に10mmの胎嚢、および心拍動を有する胎児を認めた。尿中hCG値は12800 IU/lであり妊娠6週、癒痕部妊娠と診断し管理入院となった。患者は妊孕性温存の強い希望があったためMTX全身投与(50mg/m²)を3コース行い血中hCG値は下降し胎嚢は癒痕部より自然排出したため退院となった。MTX投与中にMTXによる副作用は特に認めなかった。帝王切開術の既往のある妊婦の診察では帝王切開癒痕部を十分に精査する必要がある、帝王切開術後には次回妊娠時に早期に外来受診するよう患者に対して指導する必要があると考える。

索引語: 帝王切開癒痕部妊娠, メソトレキセート

Key words: cesarean scar pregnancy, methotrexate

緒言

癒痕部妊娠は既往帝王切開癒痕部に着床する稀な異所性妊娠とされていたが、近年の帝王切開術の増加に伴いその報告例は増えている¹⁾。癒痕部妊娠は子宮破裂や癒着胎盤の原因となり大量出血をきたすことがあるため^{2,3)}、早期の診断、治療が必要とされるが現在のところ確立された治療方針はない。今回我々は、妊娠初期に癒痕部妊娠と診断でき、MTXの全身投与により保存的に治療し得た症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症例

患者: 17歳

妊娠分娩歴: 1経妊1経産(今回妊娠成立の4カ月前に骨盤位のため選択的帝王切開術施行)

既往歴: 特記すべき事項なし

家族歴: 特記すべき事項なし

現病歴:

市販妊娠試薬が陽性となり最終月経より妊娠5週0日で当科初診となった。子宮内、子宮外に胎嚢を確認することができず2週間後に再診を指示していたところ、妊娠5週5日に茶色の帯下あり来院した。経膈超音波検査にて子宮体部に胎嚢を認めず、帝王切開癒痕部と思われる子宮下部前壁の筋層内に胎嚢様の像を確認した。尿中hCG値は800 IU/l。2日後に再診し前回と同じ部位に10mmの胎嚢、および心拍動を有する胎児を認め(図1a、b)、カラードプラ法で胎嚢周囲に血流を確認した。尿中hCG値は12800 IU/lであり妊娠6週、癒痕部妊娠と診断し管理入院となった。

治療経過:

図2に症例の治療経過、およびhCG値の推移を示す。入院時の性器出血は少量であり、患者は妊孕性温存の希望を強く有していたため、十分なインフォームドコンセントのもとに第1病日にMTX85mg(50mg/m²)を全身投与した。第5病日のMRI検査では帝王切開癒痕部と思われる子宮下部前壁に18mmの結節を認めた(図3)。尿

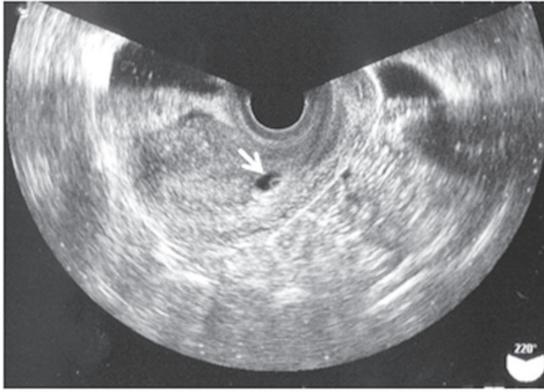


図 1a 入院当日の経膈超音波像
子宮下部前壁の帝王切開癒痕部に胎嚢を認める(矢印)。

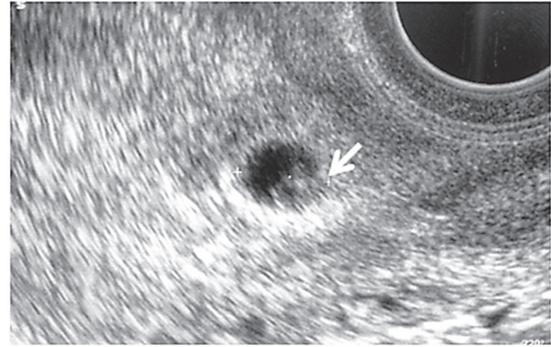


図 1b 入院当日の経膈超音波像(拡大像)
胎嚢内に心拍動を有する胎児を認める(矢印)。

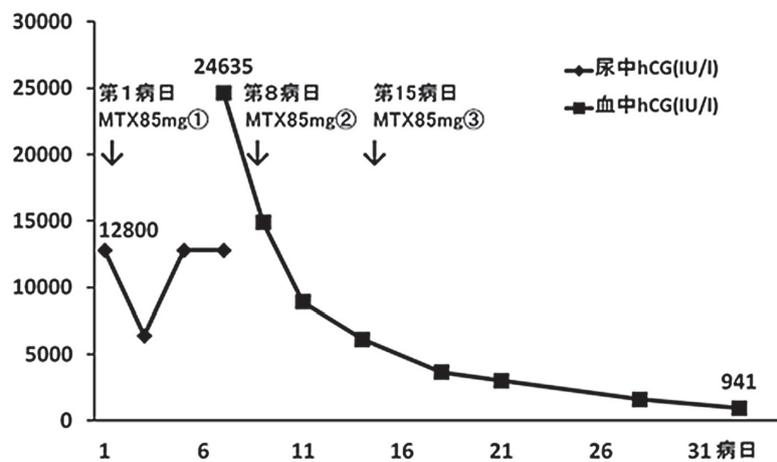


図 2 治療経過とhCG値の推移

中hCG値は第3病日6400 IU/l、第5病日12800 IU/l、第7病日12800 IU/l(血中hCG値は24635 IU/l)と下降しなかったため第8病日に2コース目のMTX85mgの全身投与を行った。その後、血中hCG値は第9病日に14882 IU/l、第11病日に8907 IU/l、第14病日に6130 IU/lと減少に転じたものの依然として高値であり、経膈超音波検査にて胎嚢の所見に変化を認めなかったため、第15病日に3コース目のMTX85mgの全身投与を行った。血中hCG値は第18病日に3663 IU/l、第21病日に3015 IU/l、第28病日に1600 IU/l、第33病日に941 IU/lまで下降。第22病日には持続していた少量の性器出血は止血し、第24病日のMRI検査では胎嚢と思われる結節像はほぼ消失したため(図4)、子宮内容除去術は施行せず外来管理とした。第37病日に月経は再開し、第51病日には血中hCG値はほぼ正常値に復した。MTX投与中、MTXによる副作用は特に認めなかった。

考察

癒痕部妊娠は妊娠を継続した場合に子宮破裂や癒着胎盤の原因となり大量出血をきたし致命的となりうる疾患である。癒痕部妊娠の発生頻度は既往帝王切開術後妊娠の0.15%と低いものの、帝王切開率の上昇と経膈超音波検査の診断技術の向上により、その報告は最近増加している¹⁾。今後は帝王切開術の既往のある女性においては常に癒痕部妊娠の可能性を念頭においた診察が必要であると考え。

癒痕部妊娠の妊娠初期診断には経膈超音波検査が重要であり、以下のような診断基準がある²⁾。1) 子宮内膜、頸管内に胎嚢が存在しないこと、2) 胎嚢が子宮峡部前壁に存在、3) 膀胱と胎嚢の間の筋層が菲薄化あるいは欠損している、4) カラードプラ法で胎嚢周囲に血流を認める。今回の症例は上記の4つの基準をすべて満たし

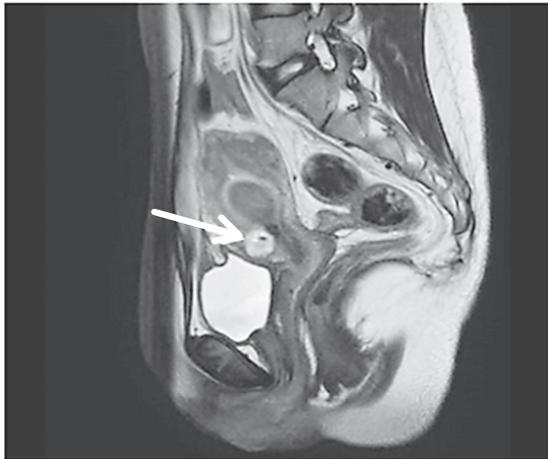


図3 第5病日のMRI像

子宮下部前壁に18mmの結節を認め
同部の筋層は菲薄化している(矢印)。



図4 第24病日のMRI像

子宮下部前壁の結節像はほぼ消失している(矢印)。

ており癒痕部妊娠と診断した。また今回の症例を通して癒痕部妊娠の診断、治療効果の判定に関してMRI検査は有効であると思われたが、必ずしもすべての症例に必要なではないとの見解もある⁴⁾。

癒痕部妊娠の治療方法については未だに明確な基準が存在しないのが現状である。妊娠週数、hCG値、妊孕性温存の希望の有無などにより対応方法が異なるため、症例に応じて対応方法を十分に検討する必要がある。

薬物療法としてMTXなどを全身投与あるいは局所投与する方法が使用されてきた。特に妊孕性温存を優先した治療が必要である場合には第一選択となることが多い。MTX全身投与は卵管妊娠などの異所性妊娠での投与方法を基準とされており、血中hCG値が5000 IU/l未満の症例において有効性が高いとされている^{5,6)}。一方、血中hCG値が5000 IU/lを超える場合には治療が失敗に終わる症例があり子宮全摘術が施行されることもある⁷⁾。またMTX全身投与は治療としては比較的簡便ではあるが治療終了まで時間を要すること、再発の可能性があること、薬剤による副作用といった問題点を有している¹⁾。癒痕部妊娠の観察期間は21-188日との報告があり¹⁾、本症例でも約50日の観察期間を要した。

子宮動脈塞栓術は根本的な治療方法として単独で行われることは少ないが、止血を図る目的で行われることが多い。しかし、少量の絨毛組織であれば壊死させることがあり、子宮動脈塞栓術単独で治療し得た症例の報告もある⁸⁾。

手術療法としては子宮内容除去術が選択されることがあるが大量出血、穿孔の危険性があるため初回治療としては避けるべきである⁹⁾。しかしながら子宮動脈塞栓

術を併用した子宮内容除去術では、追加手術や大量出血のリスクが軽減されるという報告があり¹⁰⁾、子宮動脈塞栓術との併用は検討されるべき治療方法の一つと考える。子宮全摘術は妊孕性温存の希望がない場合の第一選択の治療方法であり、薬物療法の無効症例に対しても行われている^{2,11)}。また開腹あるいは腹腔鏡下に癒痕部の妊娠部位を切除し修復した症例²⁾、MTX全身投与と子宮鏡下治療の併用により子宮温存治療を完遂できた症例¹²⁾の報告もある。

癒痕部妊娠は非常に稀な異所性妊娠であるため明確な治療方針が存在しないのが現状である。妊孕性温存を図るためには妊娠初期での診断、治療が重要であり、過去の症例報告を参考に本人、家族に十分なインフォームドコンセントを行い、各症例ごとにその治療方針を慎重に選択していく必要があると考える。

文献

- 1) Seow KM, Huang LW, Lin YH, Lin MY, Tsai YL, Hwang JL. Cesarean scar pregnancy: issues in management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:247-253.
- 2) Ash A, Smith A, Maxwell D. Cesarean scar pregnancy. *BJOG* 2007;114:253-263.
- 3) 本田 裕, 濱崎 晶, 三田尾 賢, 高尾 佑子, 本田 奈央, 谷本 博利, 寺本 三枝, 寺本 秀樹. メソトレキセート(MTX)全身投与により治療し得た帝王切開癒痕部妊娠の1例. *現代産婦人科* 2011;60:435-438.
- 4) Maymon R, Halperin R, Mendlovic S, Schneider D, Herman A. Ectopic pregnancies in a Caesarean scar:

- review of the medical approach to an iatrogenic complication. *Hum Reprod Update* 2004;10:515-523.
- 5) Ravhon A, Ben-Chetrit A, Rabinowitz R, Neuman M, Beller U. Successful methotrexate treatment of a viable pregnancy within a thin uterine scar. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:628-629.
 - 6) Shufaro Y, Nadjari M. Implantation of a gestational sac in a cesarean section scar. *Fertil Steril* 2001;75:1217.
 - 7) 前川 絢子, 堤 誠司, 倉智博久, 高尾佑子. 帝王切開癒痕部妊娠の3例. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2011;46:867-871.
 - 8) 輿石太郎, 田中利隆, 関 博之, 武田 省. TAE の実際 3 帝王切開癒痕部妊娠・頸管妊娠. *産と婦* 2010;77:650-658.
 - 9) Maymon R, Halperin R, Mendlovic S, Schneider D, Herman A. Ectopic pregnancies in a Caesarean scar: review of the medical approach to an iatrogenic complication. *Hum Reprod Update* 2004;10:869-870.
 - 10) 輿石太郎, 田中利隆, 菅 直子, 依藤崇志, 牧野真太, 杉村 基, 吉田幸洋, 高井 泰, 馬場一憲, 関 博之, 武田 省. 帝王切開癒痕部妊娠 29 例の臨床的検討 子宮温存を目指した管理法. *産婦の実際* 2011;60:229-238.
 - 11) Michener C, Dickinson JE. Caesarean scar ectopic pregnancy: a single centre case series. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:451-455.
 - 12) 渡辺 正, 小原 愛, 岡村智佳子, 安井友春, 五十嵐司, 渡辺孝紀. 帝王切開癒痕部妊娠に対する子宮鏡下治療. *日産婦内視鏡学会誌* 2008;24:429-435.

— 症例報告 —

血友病保因者 2 例の妊娠・分娩

森 陽子, 後藤真樹, 安田枝里子, 高倉賢人, 松原慕慶, 神余泰宏, 野々垣多加史

高松赤十字病院産婦人科

Two cases of pregnancy and delivery of carriers of hemophilia

Yoko Mori, Masaki Goto, Eriko Yasuda, Masahito Takakura, Motonori Matsubara,

Yasuhiro Shinyo, Takafumi Nonogaki

Department of Obstetrics and Gynecology, Takamatsu Red Cross Hospital

概 要

血友病 A は凝固第Ⅷ因子、血友病 B は凝固第Ⅸ因子の先天的な量的質的異常があり、その活性が欠乏・欠損しているために出血傾向をきたす疾患である。血友病保因者とは、血友病患者ではないが血友病患者を生む可能性のある女性を指す。血友病保因者女性の周産期管理においては、①出生児が血友病患児であった場合に児が頭蓋内出血や頭血腫などの出血をきたす可能性が高いこと、②保因者であっても凝固能の低下が認められることがあり分娩後出血をきたす可能性があること、の 2 点に注意が必要である。当科で経験した血友病保因者 2 例の妊娠・分娩について報告する。

【症例 1】30 才、2 回経産婦。第 1 子は男児で幼児期に血友病 A と診断され、その後患者本人も血友病 A の保因者と診断された。第 3 子を自然妊娠、妊娠 34 週 0 日妊娠分娩管理目的に当科紹介され超音波検査で胎児の性別は男児と診断された。妊娠 41 週 1 日経膈分娩に至った。分娩時出血量は 180g であった。児は出生後の血液検査で血友病 A と診断された。

【症例 2】37 才、初産婦。既往歴・家族歴に特記事項なし。自然妊娠し、妊娠 40 週 2 日吸引分娩 1 回・胎児圧出術施行し経膈分娩に至った。産後弛緩出血を起こし出血性ショックとなり、輸血を行った。また、産褥 6～8 日目に産道血腫を認めた。児は出生後帽状腱膜下血腫と血便を認め血友病 B と診断され、その後患者自身は血友病 B の保因者と診断された。

あらかじめ血友病保因者と判明している患者では、分娩前に母児のリスクについて十分説明し、血液内科・小児科と連携の上で分娩に臨むことが望ましい。また、血液疾患の既往や家族歴のない患者であっても、非典型的な時期に産後出血をきたす場合は凝固因子異常なども念頭に置くことが必要である。

索引語: 血友病保因者, 妊娠, 分娩, 分娩後出血

Key words: carrier of hemophilia, pregnancy, delivery, postpartum hemorrhage

緒言

血友病 A は凝固第Ⅷ因子、血友病 B は凝固第Ⅸ因子の先天的な量的質的異常があり、その活性が欠乏・欠損しているために出血傾向をきたす疾患である。先天性血液凝固因子欠損症の中でもっとも多く、世界血友病連盟 (World Federation of Haemophilia : WFH) によると有病率は血友病 A・血友病 B を合わせて男子 5000 出生に 1 例とされている¹⁾。原因となる遺伝子異常はどちらも X 染色体上に存在し、X 連鎖 (伴性) 劣性遺伝形式をとるため発症者はほぼ男性であるが、遺伝的背景のない孤発例が約 30% 存在するとされている²⁾。

血友病保因者とは、血友病患者ではないが血友病患者を生む可能性のある女性を指し、確定保因者と可能保因者に分けられる。確定保因者は①自身の父親が血友病である女性、② 2 人以上の血友病患児を出産した女性、③ 1 人の血友病患児を出産した女性でかつ母方家系に確実な血友病患者のいる女性、である。可能保因者は 1 人の血友病患児を出産したが血族には血友病保因者がいない女性である²⁾。

血友病保因者女性の周産期管理においては、①出生児が血友病患児であった場合に児が頭蓋内出血や頭血腫などの出血をきたす可能性が高いこと、②保因者であっても凝固能の低下が認められることがあり分娩後出血を

表 1 分娩 3 時間後の血液検査結果

WBC	19900 / μ l	Na	130 mEq/l
Hb	7.4 g/dl	K	4.1 mEq/l
Ht	21.7 %	Cl	101 mEq/l
Plt	$16 \times 10^4 / \mu$ l	PT-INR	1.16 (基準範囲0.90~1.20)
TP	4.3 g/dl	APTT	65.9 sec (基準範囲23.5~33.5)
Alb	2.3 g/dl	Fib	184 mg/dl (基準範囲200~400)
T-Bil	0.5 mg/dl	FDP	5.9 ug/ml (上限値9.9)
D-Bil	0.1 mg/dl	AT-III	43 % (基準範囲80~130)
AST	20 IU/l	D-dimer	1.6 ug/ml (上限値0.9)
ALT	11 IU/l		
BUN	13 mg/dl		
UA	7.4 mg/dl		
Cre	1.0 mg/dl		

きたす可能性があること、の 2 点に注意が必要である。

当科で経験した血友病保因者 2 例の妊娠・分娩について報告する。

【症例 1】

30 才、2 回経産婦。第 1 子は男児で、他院で経膈分娩した。このとき分娩時出血は多めであったとのことであるが詳細不明である。第 1 子は 1 才 10 ヶ月のときに血友病 A と診断されたため患者本人も血液内科を受診し、APTT 40.7sec (基準範囲 26 ~ 40)、第 VIII 因子凝固活性は 38% (基準範囲 60 ~ 150) であることより血友病 A の保因者と診断された。以後血液内科には通院していない。第 2 子は女児で、他院で正常分娩したが母児ともに異常を認めなかった。既往歴に特記事項なく、第 1 子以外に血友病の家族歴を認めなかった。第 3 子を自然妊娠し近医で妊婦健診を受けていた。妊娠 34 週 0 日妊娠分娩管理目的に当科紹介され、このときの超音波検査で胎児の性別は男児と診断された。妊娠 41 週 1 日自然陣痛発来にて入院し、分娩は順調に進行したが、子宮口全開大後に胎児機能不全・微弱陣痛の診断にて子宮底圧迫法施行し経膈分娩に至った。児は 2750g の男児で Apgar score 8 点 (1 分値) / 9 点 (5 分値) であった。分娩第 2 期は 0 時間 21 分、分娩所要時間は 4 時間 00 分で、分娩時出血量は 180g であった。児は出生後の血液検査で血友病 A と診断されたが母児ともに異常なく退院された。児は現在第 VIII 因子製剤の定期的な投与を受けている。

【症例 2】

37 才、初産婦。既往歴・家族歴に特記事項なし。自

然妊娠し、妊娠初期より当科で妊婦健診を受けていたが経過に異常を認めなかった。妊娠 40 週 2 日自然破水陣痛発来にて入院した。分娩は順調に進行したが子宮口全開大後に微弱陣痛・胎児機能不全の診断にて吸引分娩 1 回・子宮底圧迫法施行し経膈分娩に至った。児は 3098g の男児で Apgar score 9 点 (1 分値) / 9 点 (5 分値) であった。分娩第 2 期は 0 時間 46 分、分娩所要時間は 6 時間 36 分であった。会陰切開創部と膈壁・会陰裂傷は吸収糸で縫合止血した。分娩後 2 時間までの総出血量は測定できただけでも 1060g と多量であり、収縮期血圧 50mmHg と血圧低下も認めた。この時点での血液検査結果を表 1 に示す。弛緩出血・出血性ショックの診断にて子宮輪状マッサージ・補液・オキシトシンとジノプロスト投与にて加療開始されたが、分娩後 5 時間の時点で総出血量は 2000g を超えた。このときの診察で膈壁裂傷縫合部から静脈性出血を認めたため再縫合を行い、膈内に連結ガーゼを挿入し圧迫止血をはかった。また、濃厚赤血球 6 単位、新鮮凍結血漿 6 単位の輸血を行い、メシル酸ガベキサート持続静注も開始し、出血のコントロールは良好となった。しかし産褥 5 日目に外陰部 5 時方向に 3cm 大の外陰血腫を形成し、産褥 7 日目には 370g の性器出血を認めたため再度診察したところ、膈壁 5 時方向に破綻した膈壁血腫があり、そこから静脈性出血を認めた。死腔にガーゼパッキングし圧迫止血した。この日の総出血量は 545g で、濃厚赤血球 2 単位を輸血した。翌日の血液検査で Hb 7.0g/dl であったため、濃厚赤血球 2 単位輸血を追加した。以後多量の性器出血は認めず、産褥経過は良好となった。児は生後 1 日目より帽状腱膜下血腫を認めたが自然軽快し、生後 1 ヶ月

表2 英国における血友病保因者女性の周産期管理のガイドライン (Lee ら、2006 より抜粋)⁴⁾

(以下の項目はすべて Grade C, level IVとされている)

- ・血友病保因者には妊娠前にカウンセリングを行い、妊娠・分娩の選択肢や出生前診断の方法について説明する。
- ・血友病保因者の妊娠は、産科医・血液内科医・麻酔科医を含む専門チームで管理することが望ましい。
- ・絨毛検査は血友病の特異的な出生前診断である。あらゆる侵襲的処置前には母体の凝固因子を測定し、50 IU/dL 未満であれば予防的治療を行う。
- ・胎児の性別が判明していれば、女兒の場合は侵襲的な検査を避けることができ、分娩管理にも有用である。胎児の性別診断の重要性について両親に説明する。
- ・分娩管理と予防的治療の必要性の評価のために、初診時・妊娠 28 週・妊娠 34 週で母体の凝固因子 (第Ⅷ因子または第Ⅸ因子) を測定する。
- ・血友病保因者妊婦の治療では、リコンビナント第Ⅷ因子製剤・第Ⅸ因子製剤を使用する。
- ・分娩計画をあらかじめ立てておく。児が患児の場合、血友病管理の専門家がおり、検査や治療がすぐ行える施設で分娩する。
- ・血友病保因者での脊椎麻酔・硬膜外麻酔は、凝固系検査に異常がなく凝固因子が 50 IU/dL 以上または治療されて 50 IU/dL 以上に保たれていれば禁忌ではない。専門の血液内科医が管理し、熟練した麻酔科医が実施する。
- ・児が血友病の場合、児の性別が不明の場合、児が男児で凝固状態が不明の場合は、胎児の頭皮電極の使用や胎児採血は避ける。また、吸引分娩・鉗子分娩・遷延分娩は避ける。分娩時の侵襲は最小限とし、早期の帝王切開への切り替えも考慮する。
- ・分娩第 3 期の管理は積極的に行う。
- ・分娩後も母体の凝固因子の測定を行い、少なくとも産後 3 日間、帝王切開の場合は産後 5 日間、凝固因子レベルを 50 IU/dL 以上に保つ。
- ・児が血友病の場合または凝固状態が不明の場合は、筋肉注射や静脈採血は避ける。ビタミン K は経口投与とし、所定の予防接種は皮下注射か皮下注射を行う。割礼は児の凝固状態が判明するまで遅らせる。血液内科医が管理を行う。
- ・出生児が男児の場合、全例で臍帯血採血で凝固因子レベルを測定し、血友病罹患の有無を診断して早期から管理していく。検査結果は血友病専門チームの担当者から両親に説明する。
- ・早産、分娩時侵襲 (鉗子分娩後、遷延分娩後など)、出血を示唆する臨床症状を認める血友病患児には全例、頭部超音波検査または頭部 CT 検査を行う。このような場合、リコンビナント凝固因子製剤を用いて、血漿中の凝固因子を 100 IU/dL まで補充する。

頃から血便を認めたため当院小児科で精査され血友病 B と診断された。このことより患者を血友病保因者疑いで当院血液内科に紹介した。産褥 2 ヶ月時点での血液検査で、APTT 42.3sec、第Ⅸ因子凝固活性は 12.1% (基準範囲 67.0 ~ 152.0) であり、血友病 B の保因者と診断された。患者は当院血液内科で定期通院中であり、児は現在第Ⅸ因子製剤の定期的な投与を受けている。

考察

血友病保因者女性の妊娠・分娩管理については日本では定まったガイドラインはないが、各国でさまざまな調査がされガイドラインが作成されている。血友病保因者妊婦の管理、児の管理の注意点についてそれぞれ述べる。

1. 血友病保因者妊婦の管理

血友病保因者妊婦の出血傾向は第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子の活性値に規定される。血友病保因者の凝固因子活性は理論的には健常人の 50%であるが、実際には 1%未満から 150%以上までかなりの個人差がある¹⁾。正常妊婦では妊娠経過に伴い凝固因子が増加し、第Ⅷ因子・第Ⅸ因子とも妊娠末期には非妊時の 2 ~ 3 倍に増加する²⁾が、血友病 A 保因者の多数は妊娠後期には第

Ⅷ因子が正常範囲まで増加する一方、血友病 B 保因者では妊娠後期でも第Ⅸ因子の増加は少ないと Chi らは報告している³⁾。彼らは妊娠後期の第Ⅷ因子、第Ⅸ因子活性が 50 IU/dL 以下の場合に分娩前の凝固因子の補充を実施したが、血友病 A 保因者では 8% (25 例中 2 例)、血友病 B 保因者では 50% (8 例中 4 例) に補充が必要であった³⁾。適切に凝固因子が補充されていれば、腰椎麻酔や硬膜外麻酔も禁忌ではない⁴⁾。

分娩後出血に関しては、正常褥婦に比べて血友病保因者が多い。正常褥婦での分娩後出血は早期 (分娩後 24 時間以内の 500ml 以上の出血) で 5 ~ 8%、晩期 (分娩後 24 時間以上) で 0.8%であるが、血友病保因者では早期で 22%、晩期では 11%に認める⁴⁾。経陰分娩では産道血腫、帝王切開では創部血腫に注意が必要である²⁾。分娩後は妊娠中に増加した凝固因子活性が速やかに元に戻るため、分娩後にも凝固因子活性を測定し必要に応じて凝固因子の補充を行うことが推奨されている⁴⁾。また、経陰分娩では、分娩第 3 期の積極的な管理が望ましい⁴⁾。

2. 児の管理

健康な男性と血友病保因者女性との間に出生した児では、男児の 50%が罹患児であり、女児の 50%が保因者となる。児が血友病の場合には分娩時の児の出血 (頭

蓋内出血や頭血腫)の危険性が高くなる。血友病に対する出生前診断としては、絨毛検査(CVS:Chorionic Villus Sampling)により性別判定し、男児であった場合に遺伝子変異を同定する手法や、変異遺伝子が不明な場合などに胎児採血(PUBS:Percutaneous Umbilical Blood Sampling)を行って第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子活性を測定する方法がある。しかし、血友病は適切な治療を受ければ予後良好な疾患であり、通常は侵襲的な出生前診断の適応にはならないと考えられる。一方、超音波検査による胎児の性別判定は非侵襲的であり精度も比較的高いので行われることが多い。男児であれば1/2の確率で患児であるので分娩様式について検討でき、女児であれば不要な帝王切開を避けることができる。しかし性別判定を行うかどうかは、本人や家族と十分に話し合うことが必要である。

出生後に血友病と診断された児 565 例の分娩方法と頭蓋内出血の関係の報告⁵⁾では、経膈分娩 381 例中 16 例が頭蓋内出血を発症し、そのうち 2 例はそれぞれ吸引分娩と鉗子分娩であった。帝王切開術が施行された 184 例のうち 1 例で頭蓋内出血を認めたが、この 1 例は選択的帝王切開での分娩であった。また、分娩前に保因者と判明していた妊婦 229 例のうち、経膈分娩となった 150 例中に頭蓋内出血が 2 例認められ、事前に保因者として分娩を取り扱っていても頭蓋内出血が発症する可能性があることがわかる。

血友病男児出産の可能性のある場合の分娩様式を選択については経膈分娩を容認するもの^{4,6)}から選択的帝王切開を強くすすめるもの⁷⁾まであり統一した基準はない。経膈分娩を容認するガイドライン^{4,6)}においても、分娩経過は予測不可能であるため経膈分娩および選択的帝王切開のリスクを提示する必要があること、吸引分娩・鉗子分娩は避けること、分娩遷延時には帝王切開術への速やかな切り替えを考慮すること、女児であることが判明している場合を除き胎児の頭皮電極装着による胎児モニタリングや頭皮採血は避けることが推奨されている。

出生した児の評価および管理も重要である。出生児が男児であった場合には第Ⅷ因子または第Ⅸ因子を測定し血友病を早期に診断する。このとき、児が罹患児で重症であれば新生児からの採血は出血のリスクがあるため、児からの採血を減らす目的で、臍帯血採血を行うことが有用である^{4,6)}。罹患児で哺乳不良や活気の低下、頭血腫の増大などがあれば、頭蓋内出血を疑うことも必要である。また新生児期に合併症を認めなくても、乳児期より凝固因子の補充が必要となる可能性が十分に考えられるため、退院後の小児科管理がスムーズに行えるように配慮すべきである。

症例 1 は、分娩前に血友病 A の保因者であること、

非妊時の第Ⅷ因子活性 38%と低いことがあらかじめわかっていた症例である。2 回経産婦でいままでの分娩で母体に特に問題がなくその他のリスク因子も認めなかったことから、今回妊娠中・分娩後に凝固因子活性測定は行っておらず、実際今回分娩でも母体の出血量は多くなかった。しかし、初診時と 28 週・34 週に凝固因子のモニタリングを推奨するガイドライン⁴⁾もあり、凝固因子の評価はしておくべきであった。また、胎児の性別が超音波検査で男児と判明していたにも関わらず児のリスクと分娩様式の選択について十分説明していなかったことも反省点である。さらに、臍帯血採血を施行していれば児からの採血が 1 回減らせたかもしれない。

症例 2 は、多量の分娩時出血と出生児の帽状腱膜下血腫を認め、その後に患者が血友病 B の保因者であること、非妊時の第Ⅸ因子活性が 12.1%と低いことが判明した症例である。妊娠中の第Ⅸ因子の値は不明だが、おそらく正常より低値であったと考えられ、弛緩出血を起こした際にさらに出血量が増加する原因になった可能性がある。また、通常では産道血腫をきたすことは少ない産後 6～8 日目という時期に外陰部血腫・腔壁血腫をきたしたのも、第Ⅸ因子活性が低値であったためであろう。逆にいえば、明らかな血液疾患の家族歴や出血傾向の既往がない患者であっても、非典型的な時期に産後出血をきたす症例では凝固因子異常なども疑う必要がある。この患者が次回妊娠された際には、血液内科と併診の上、妊娠中や産後に第Ⅸ因子活性を測定し、必要に応じて第Ⅸ因子の補充も考慮する。また、胎児が男児である場合には、児のリスクと分娩様式についてもあらかじめ患者に説明すべきである。

血友病保因者女性は、できれば妊娠前にカウンセリングを受けていることが望ましい⁴⁾。また、妊娠・分娩に際しては、産科医・新生児科医・血友病に精通した内科医あるいは小児科医が綿密に連携して管理することが望ましいとされている^{4,6)}。母児双方のリスクを認識して、十分な準備と患者への説明をすることが重要である。

参考文献

- 1) Evaline P. Mauser-Bunschoten. Symptomatic Carriers of Hemophilia. Treatment of Hemophilia. WFH, December 2008・NO46.
- 2) 佐道俊幸、小林 浩. 血液疾患合併妊娠 血友病保因者. 周産期医学 2011;41:1061-1064.
- 3) Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. Haemophilia 2008;14: 56-64.
- 4) Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PHB,

- Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir RA. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders – review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006;12:301-336.
- 5) Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J, Presley R, Shapiro A, Gill J, Mancojohnson M, Koerper M, Mathew P, Abshire T, Dimichele D, Hoots K, Janco R, Nugent D, Geraghty S, Evatt B, Haemophilia Treatment Center Network Investigators. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years : a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. *Haemophilia* 2009;15:1281-1290.
 - 6) Chalmers E, Williams M, Brennand J, Liesner R, Collins P, Richards M on behalf of the Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organization. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *British Journal of Haematology* 2011;154:208-215.
 - 7) James AH, Hoots K. The optional mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is caesarean delivery. *Haemophilia* 2010;16:420-424.

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。

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 26 年 9 月 1 日印刷
平成 26 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
