

ISSN 1345-9686

日本産科婦人科学会

香川地方部会雑誌



Kagawa Journal
of

Obstetrics and Gynecology

September 2001
volume 3, number 1

目 次

総 説

- 卵巣動脈血行動態解析による human chorionic gonadotropin 投与後の排卵予知
金沢医科大学産科婦人科学教室 早稲田智夫, 他 1
- 卵巣癌病態解明の試み— thymidine phosphorylase およびその関連酵素発現を中心に—
島根医科大学医学部産科婦人科学教室 秦 幸吉, 他 11

原 著

- 不妊相談センターを開設して
香川県立中央病院産婦人科 川田 清彌, 他 19

症 例

- 帝王切開既往妊娠での穿通胎盤の一例
麻田総合病院産婦人科 谷本 博利, 他 23
- 敗血症を来した虫垂炎合併妊娠の一例
香川医科大学母子科学講座周産期学婦人科学 宮崎 哲治, 他 27

香川地方部会雑誌投稿規定

1. 本書に投稿するものは原則として日本産科婦人科学会の会員とする。
2. 総説, 原著, 症例報告の3種類とする。
3. 用語は和文とし, 英文は受け付けない。
4. 用紙の大きさはA4判に揃え, 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。
5. 論文の記述は表題, 所属, 著者名, 概要(800字以内), 緒言, 対象および方法, 結果, 考察とする。
6. 投稿論文は他誌に未発表のもので, 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。
7. 論文の長さは印刷で10ページ以内とする。
8. 文献は引用個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。
 1. 中山健太郎, 青木昭和, 真鍋 敦, 秦 幸吉, 秦 利之, 宮崎康二. OEIS (omphalocele, extrophy of the cloaca, imperforata anus, spinal deformity) complex baby の出生前超音波所見. 日本産科婦人科学会雑誌 1998; 50: 167-170.
 2. 秦 利之, 青木昭和. 異常妊娠. 筋・骨格系疾患. (佐藤 章編) 新女性医学大系 23. 中山書店, pp412-417, 1998.
 3. Kuno A, Akiyama M, Yanagihara T, Hara T. Comparison of fetal growth in singleton, twin, and triplet pregnancies. Hum Reprod 1999; 14: 1352-1360.
 4. Hata T. Intrauterine ultrasonography in monitoring early embryonic development; in Weiner S, Kurjak A (eds): Interventional Ultrasound, London, Parthenon Publishing, 1999: 71-79.
9. 写真は白黒とし, カラー写真は使用しない。
10. 印刷の初稿は著者が行う。
11. 別冊については送料を含め全額著者負担とする。
12. 投稿にさいしては, 原稿とともに本文, 文献, 図表の説明を, テキストファイル形式で納めた floppy disk を提出する。floppy disk のラベルには, 筆頭著者名, ファイル名, フォーマット形式を明記する。
13. 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大字池戸 1750-1

香川医科大学医学部周産期学婦人科学教室

日本産科婦人科学会香川地方部会

Tel. 087-891-2174

Fax. 087-891-2175

平成 13・14 年度 日産婦香川地方部会関係役員等

香川地方部会
会 長 秦 利之
副会長 沼本 明
理 事 総務担当 高田 茂, 柳原 敏宏
会計担当 柳原 敏宏, 綿谷 博志
学術担当 大野 正文, 川田 清彌
黒部 来, 長町 典夫
編集担当 東條 泰隆, 樋口 和彦
米澤 優
監 事 猪原 照夫, 林 要

日産婦代議員 大野 正文, 沼本 明, 秦 利之
日産婦名誉会員 神保 利春, 半藤 保
日産婦功労会員 猪原 照夫, 林 要

中・四国合同 理 事 秦 利之
評 議 員 大野 正文, 高田 茂, 沼本 明
名誉会員 猪原 照夫, 神保 利春, 林 要,
半藤 保

四国連合 理 事 秦 利之
評 議 員 大野 正文, 川田 清彌, 高田 茂,
沼本 明, 柳原 敏宏

認定医制度地方委員会

委 員 長 秦 利之
副委員長 沼本 明
委 員 大野 正文, 川田 清彌, 高田 茂,
柳原 敏宏

— 総説 —

卵巢動脈血行動態解析による human chorionic gonadotropin 投与後の排卵予知

金沢医科大学産科婦人科学教室

早稲田 智夫

渡邊 之夫

牧野田 知

概 要

多くの実験動物において hCG や LH 投与による排卵誘発の際に、hCG や LH の投与直後に急激な卵巢血流の増加が認められることが報告されてきた。今回我々はこの現象がヒトにおいても認められるかどうか、また認められた場合には hCG 投与直後の卵巢血行動態の解析による排卵予知の可能性について検討した。婦人科手術歴のない同意を得た不妊症患者 38 名を対象とし、clomifene citrate-hCG 療法 (21 例)、hMG-hCG 療法 (17 例) における hCG 10,000 単位筋注後の主席卵胞側卵巢動脈の血流変化をカラードブラ法で経陰的に測定した。測定項目は pulsatility index (PI), resistance index (RI), 最大流速 (Vmax), 時間平均流速 (VMT), 最低流速 (Vmin), 卵巢動脈断面積 (Area), 血流量 (QT) で hCG 投与前と投与 15, 30, 60, 120, 180 分後に測定した。排卵を認めた 34 例においては、hCG 投与前 36.3 ± 2.0 cm/sec (mean \pm S. E., 以下同じ) であった最大流速が 15 分後に 44.1 ± 2.5 (p < 0.05) となり、以後すべての時間で有意に増加するなど、PI, RI を除く他の指標で増加が認められた。非排卵 4 症例では、すべての時間および指標において有意な血流の変化を認めなかった。排卵症例において hCG 投与直後の急激な卵巢血流増加をカラードブラ法によって確認できた。さらに、非排卵例との比較から、hCG 投与直後の卵巢血行動態の解析による排卵予知の可能性が示された。

緒 言

排卵周辺期の卵巢の血行動態については、1970

年から 1980 年代中頃にかけて羊^(1, 2) やラット^(3, 4), イヌ⁽⁵⁾, 家兎^(6, 7) などを用いた基礎的研究が数多く行われ、LH サージから排卵に至るまでの排卵前期に卵巢血流量が他の臓器に比して相対的に増加すること⁽¹⁾, 黄体化ホルモン (luteinizing hormone: LH) もしくはヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin: hCG) の投与直後に卵巢血流量が急激に増加すること^(3, 4, 5, 6, 7) などが明らかにされた。このような動物実験で認められた現象がヒトにおいても生じるであろうことは十分予測されるわけであるが、ヒト排卵期の卵巢血流量に関しては、測定法の難しさなどから 1990 年代に入るまでほとんど報告されていない。近年のパルスドブラ法やカラードブラ法の普及によって、ようやく認められた卵巢血流に関する報告^(8, 9, 10, 11, 12) も、正常月経周期における卵巢血行動態の検討がほとんどであり、動物実験における hCG 投与直後の劇的な変化を捕らえるまでには至っていない。そこで、今回我々は動物における排卵誘発時の hCG 投与直後に卵巢血流量が急激に増加する現象に着目し、ヒトにおいても同様な現象がカラードブラ法を用いて認められるかどうかを明らかにすることを目的とした。次いで本現象を臨床的に応用すべく、排卵・非排卵症例の卵巢血行動態を比較することによる排卵予知の可能性について検討した。

対象および方法

1. 研究対象

1998 年 3 月から 2001 年 4 月までの間に金沢医科

大学病院産科婦人科不妊外来において、婦人科手術歴がなく排卵障害と診断され治療中の患者 38 例（平均年齢：28.8±0.6 歳）を対象とした。なお、検査前に本研究について十分な説明を行った上、同意を得られた患者のみを対象とした。

2. 排卵誘発法

1) Clomifene citrate-hCG 療法 (21 症例)

抗エストロゲン作用のある clomifene citrate (クロミッド, シオノギ) を月経 5 日目より 50~150mg/day で 5 日間連日投与し、経腔超音波による卵巣発育モニタリングで卵胞径が 18mm 以上になった時点で LH 作用のある hCG (HCG モチダ, 持田) を 10,000 単位筋注した。

2) ヒト閉経期尿性ゴナドトロピン (human menopausal gonadotropin: hMG) -hCG 療法 (17 症例)

月経 3~5 日目より卵巣刺激ホルモン (follicular

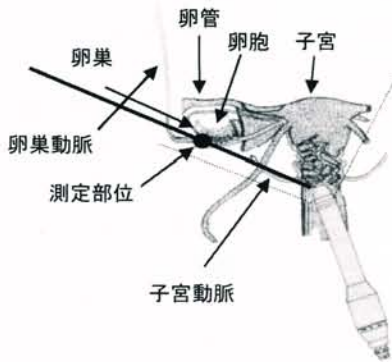


図 1 A : 卵巣動脈の測定部位 (シエーマ)

stimulating hormone: FSH) 作用のある hMG (ヒュメゴン, オルガノン/三共) 75~300 IU/day を筋注し、経腔超音波で卵巣発育をモニタリングして、卵胞径が 18mm 以上になるまで hMG を連日筋注し、1) と同様に卵胞径が 18mm 以上になった時点で LH 作用のある hCG (HCG モチダ, 持田) を 10,000 単位筋注した。

3. 血流測定方法

1) 装置

カラードプラ装置として東芝 SSA-380A を使用し、経腔的に東芝 PVK-651VT プローブを用いた。1 回の測定には約 1 分を要した。超音波照射量は 10mW/cm² で通常産科医療で用いられている量であり、人体に対する安全性は確立されていると考える。

2) 測定部位

患者を砕石位にして経腔超音波プローブを図 1 A にみられるように挿入し、卵巣動脈の卵巣への流入部付近を経腔的に測定した (図 1 B)。

3) 測定指標

Pulsatility index (PI, 最大流速-最低流速/平均流速, 末梢血管抵抗を反映する指標), resistance index (RI, 最大流速-最低流速/最大流速, 末梢血管抵抗を反映する指標), 最大流速 (Vmax, 収縮期最大流速), 時間平均流速 (VMT, トレースよりもとめた平均流速), 最低流速 (Vmin, 拡張期最低流速), 卵巣動脈断面積 (Area), 血流量 (QT, Area×VMT×60/100) を測定した。

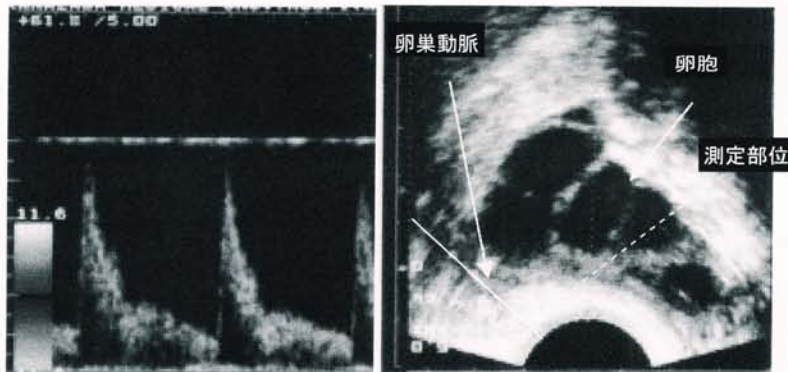


図 1 B : カラードプラ画像 (右図), 測定部位での血流波形 (左図)

4) 測定時間

hCG 投与前, 投与後 15 分, 30 分, 60 分, 120 分, 180 分とした。

4. 排卵の確認

排卵は hCG 投与後およそ 36 時間後に生じるので, 排卵の確認は hCG 筋注後 48 時間以降に経陰超音波で卵胞の消失を確認して行なった。

5. 測定誤差検定

超音波検査法の場合には systemic error という問題が存在する。systemic error には測定者内および測定者間などの誤差が含まれ, 近年これらの再現性の検定に主として用いられている級内相関係数 (intraclass correlation coefficient: Ri) ⁽¹³⁾ を用いて誤差検定を行った。級内相関係数を用いた Vmax の測定者内における Ri は 0.738 であり, 測定者間 Ri は 0.679 であった。QT においても測定者内における Ri は 0.836, 測定者間 Ri は 0.852 であり, Vmax の測定者間 Ri が good, 他のすべてが excellent で今回の測定の信頼性が明らかにされた。

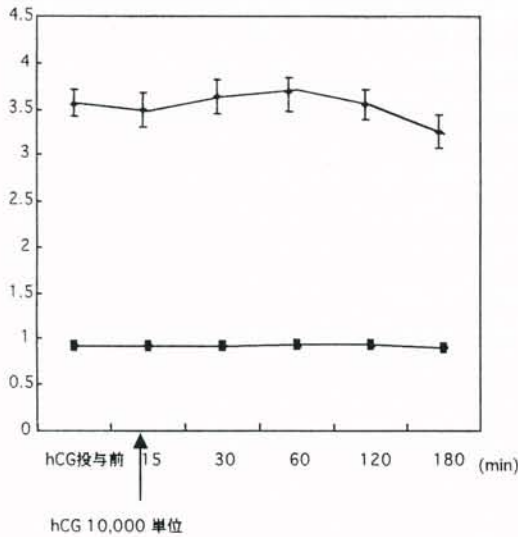


図2: 排卵例における hCG 投与後の PI, RI の変化
 PI (pulsatility index, 最大流速-最低流速/平均流速, 末梢血管抵抗を反映する指標)
 RI (resistance index, 最大流速-最低流速/最大流速, 末梢血管抵抗を反映する指標)
 ◆: PI, ■: RI 平均値±標準誤差

6. 統計学的処理

各測定値は平均±標準誤差として表記した。Fisher's PLSD および paired t-test により検討し, p<0.05 をもって統計学的に有意差ありと判定した。

結 果

対象とした 38 症例のうち hCG 筋注後に排卵を確認できた症例は 34 症例 (28.9±0.7 歳) であり, 排卵を認めなかった症例は 4 症例 (27.0±2.6 歳) であった。

1. 排卵症例における卵巣血行動態

1) Pulsatility Index (PI) および Resistance Index (RI) (図2)

PI は hCG 投与前 3.6±0.2 であり, hCG 投与後 15 分で 3.5±0.2, 180 分でも 3.2±0.2 を示し, hCG 投与後 15 分から 180 分にいたるまで hCG 投与前値

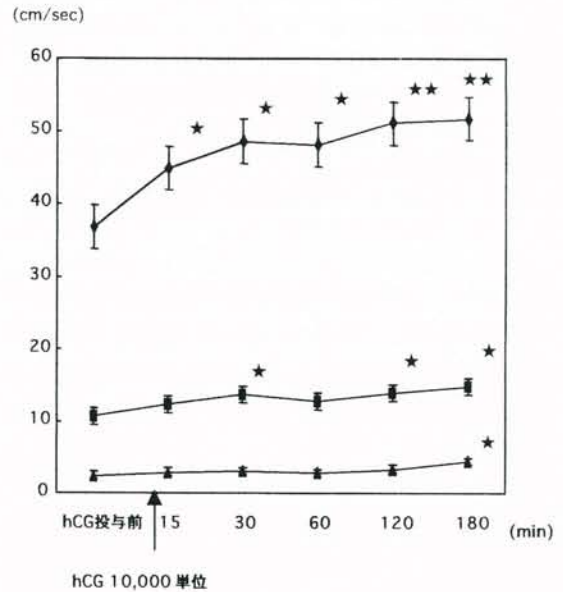


図3: 排卵例における hCG 投与後の Vmax, VMT, Vmin の変化;

Vmax (収縮期最大流速), VMT (トレースよりもとめた平均流速)
 Vmin (拡張期最低流速)
 ◆: Vmax, ■: VMT, ▲: Vmin
 平均値±標準誤差.
 hCG 投与前と比べての有意差 (★p < 0.05, ★★p < 0.001)

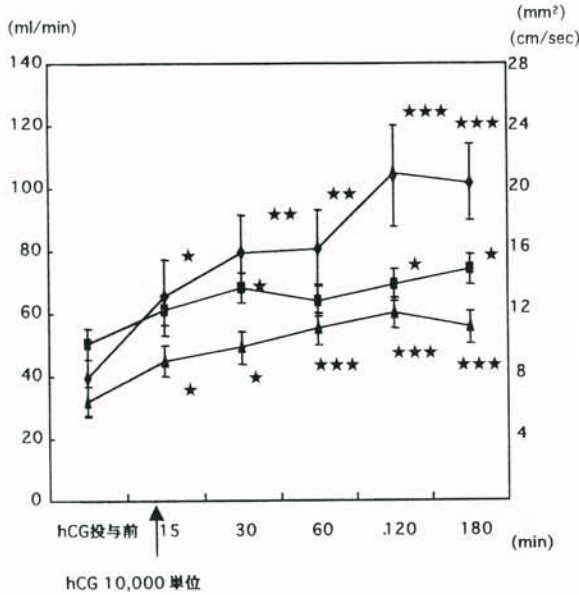


図4：排卵例における hCG 投与後の QT, VMT, Area の変化；

QT (卵巣動脈断面積×時間平均流速×60/100), VMT (トレースよりもとめた平流速)

Area (卵巣動脈断面積)

◆：QT, ■：VMT, ▲：Area

平均値±標準誤差。

hCG 投与前と比べての有意差 (★ $p < 0.05$, ★★ $p < 0.001$, ★★★ $p < 0.0001$)

と比べて、有意な変化は認められなかった。RI も hCG 投与前は 0.93 ± 0.01 であり、hCG 投与後 15 分で 0.93 ± 0.01 、180 分でも 0.93 ± 0.01 であり、PI と同様我々の測定期間においては全く有意な変化を示さなかった。

2) 血流速度 (図3)

Vmax は hCG 投与前には 36.3 ± 2.0 cm/sec であったが、hCG 投与 15 分後にすでに 44.1 ± 2.5 と卵巣血流の有意な増加を示し、その後も 30 分、60 分、120 分、180 分のすべての測定時点で hCG 投与前値と比べて、有意な増加を認めた。VMT も Vmax ほどではないにしても、hCG 投与前の 10.6 ± 0.8 が 30 分後には 13.7 ± 1.2 と有意に増加し、その後 120、180 分においても hCG 投与前値と比べて、有意な増加が認められた。Vmin は絶対値が小さいせい、hCG 投与前と比べて、有意差が認められたのは hCG

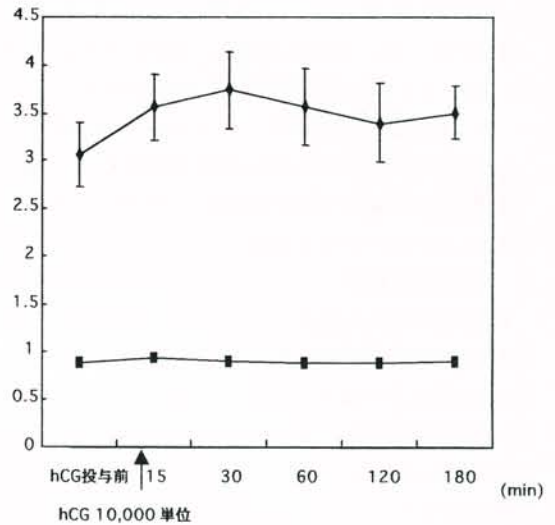


図5：非排卵例における hCG 投与後の PI, RI の変化；

PI (pulsatility index, 最大流速-最低流速/平均流速, 末梢血管抵抗を反映する指標)

RI (resistance index, 最大流速-最低流速/最大流速, 末梢血管抵抗を反映する指標)

◆：PI, ■：RI
平均値±標準誤差。

投与後 180 分のみであった。

3) 卵巣動脈血流量 (図4)

卵巣動脈血流量 (QT) は上述した VMT と卵巣動脈断面積 (Area) の積で算出される。Area は hCG 投与前 6.3 ± 0.7 mm² であったが、15 分後には 8.9 ± 0.8 と有意に増加し、その後も増加を続け、すべての測定時点で hCG 投与前値に対し有意な増加を認めた。Area ならびに VMT がいずれも hCG 投与後増加を示したので、QT は hCG 投与前には 41.8 ± 5.2 ml/min であったが、15 分後には 67.0 ± 6.9 と有意な増加を認め、その後のすべての測定時点でも hCG 投与前値と比較して、明らかな有意な増加を示した。

2. 非排卵症例における卵巣血行動態

1) Pulsatility Index (PI) および Resistance Index (RI) (図5)

非排卵症例においても、PI は hCG 投与前 3.1 ± 0.3 であり、15 分後で 3.6 ± 0.3 、180 分後でも 3.5 ± 0.2 と hCG 投与前値に対して、有意な変化を示さなかった。RI も hCG 投与前 0.88 ± 0.03 から、投与 15

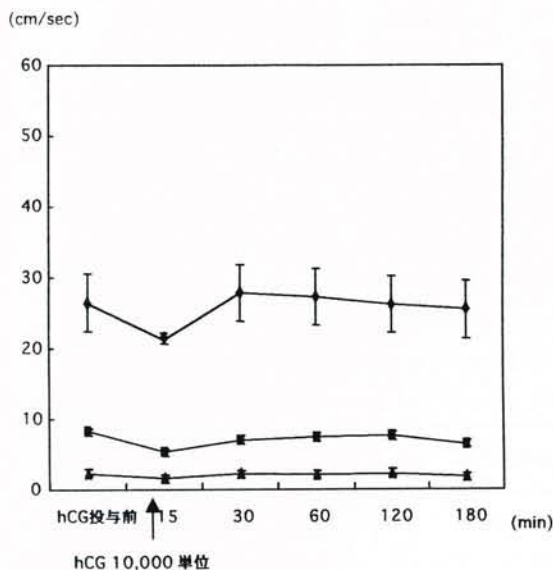


図6：非排卵例における hCG 投与後の Vmax, VMT, Vmin の変化；

Vmax (収縮期最大流速),
VMT (トレースよりもとめた平均流速),
Vmin (拡張期最低速)
◆ : Vmax, ■ : VMT, ▲ : Vmin
平均値±標準誤差.

分後で 0.93 ± 0.01 , 180 分でも 0.90 ± 0.01 と hCG 投与前値に対して, 有意な変化は認められなかった。

2) 血流速度 (図6)

血流速度の指標のうち排卵症例において最も顕著な変化を示した Vmax は, hCG 投与前 26.7 ± 4.0 であったのが, hCG 投与後も大きな変動を示さず, 180 分後でも 25.4 ± 3.4 であり, hCG 投与後 180 分にいたるまで hCG 投与前値に対して, 全く有意な変化を認めなかった。VMT などの他の血流速度においても同様に hCG 投与前値に対して有意な変化を認めず, 非排卵症例においては hCG の投与によって血流速度には変動がほとんど認められなかった。

3) 卵巣動脈血流量 (図7)

血流速度と同様 Area も hCG の投与前後でほとんど変動がなく, 結果として QT も hCG 投与前の 23.3 ± 4.7 が投与 180 分後でも 20.0 ± 4.1 と, hCG 投与後 180 分にいたるまでほとんど変化を認めなかった。

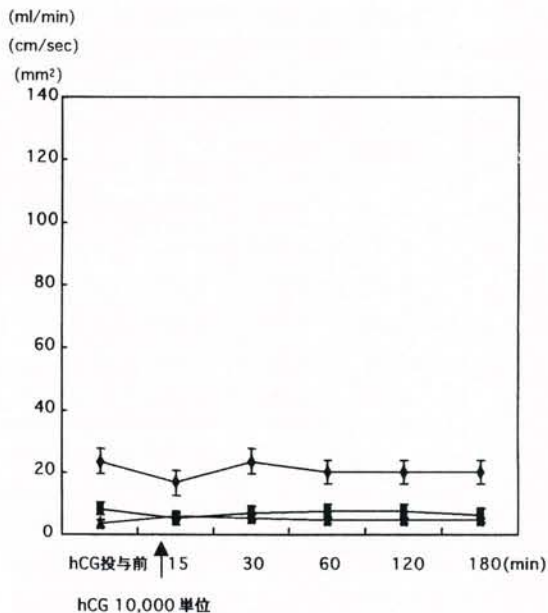


図7：非排卵例における hCG 投与後の QT, VMT, Area の変化；

QT (卵巣動脈断面積×時間平均流速×60/100),
VMT (トレースよりもとめた平均流速), Area (卵巣動脈断面積)
◆ : QT, ■ : VMT, ▲ : Area
平均値±標準誤差.

3. 排卵例と非排卵例の比較

1) 最大流速 (図8)

各測定時点における Vmax の排卵例と非排卵例を比較すると, 排卵例はグラフ上方に, 非排卵例は下方に集積した。

2) 血流量 (図9)

QT は Vmax よりさらに顕著に排卵例はグラフ上方に, 非排卵例は下方に集積した。

3) cut off point を非排卵例平均値+1.5S. D. に設定した場合の陽性・陰性的中率, 特異度, 敏感度 (表1)

陽性的中率はすべての測定時点で Vmax・QT ともに 90% 以上の高い値であったが, 陰性的中率においては Vmax では hCG 投与前は 15.8% であり, 投与後 180 分でも 44.4% であった。QT では hCG 投与前は 20.2%, 15 分後 36.4%, 30 分後 50.0%

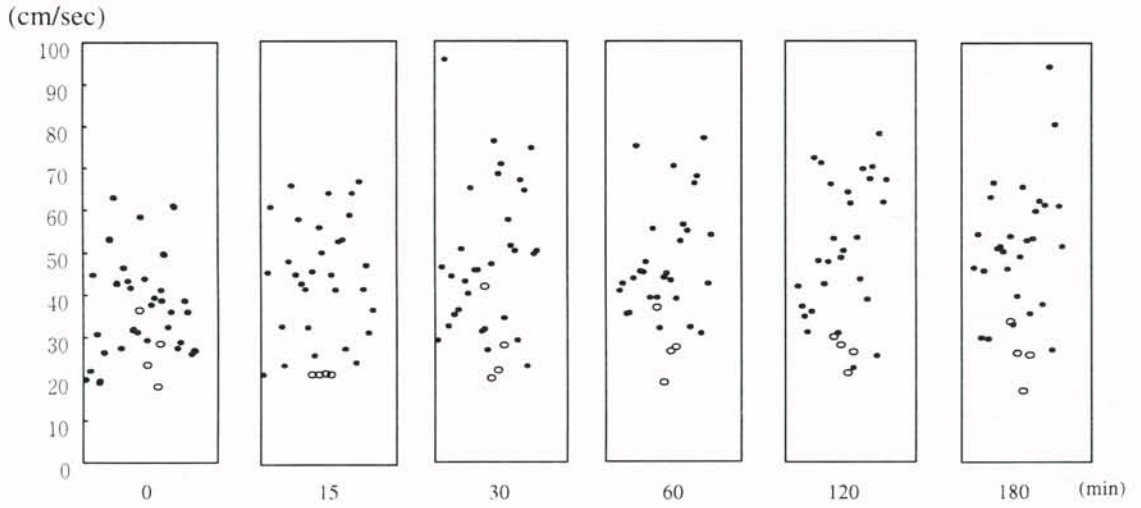


図 8 : 各時間帯における Vmax の散布図 ;

Vmax (収縮期最大流速)

● : 排卵例, ○ : 非排卵例

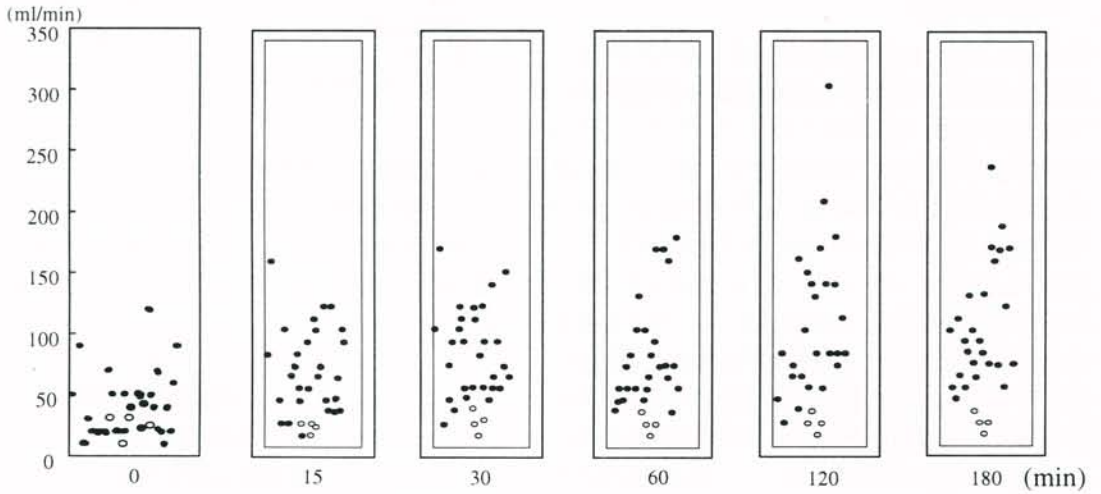


図 9 : 各時間帯における QT の散布図 ;

QT (卵巣動脈断面積×時間平均流速×60/100)

● : 排卵例, ○ : 非排卵例

表1：排卵予知指標としての Vmax, QT の陽性的中率, 陰性的中率, 特異度, 敏感度；

Cut off	Vmax				QT			
	35.3 (cm/sec)				32.9 (ml/min)			
Time	陽性的中率	陰性的中率	特異度	敏感度	陽性的中率	陰性的中率	特異度	敏感度
0 min	94.7	15.8	75.0	52.9	100.0	20.0	100.0	51.5
15 min	100.0	17.4	100.0	71.0	100.0	36.4	100.0	76.7
30 min	95.5	24.4	75.0	65.6	96.6	50.0	75.0	90.3
60 min	96.0	37.5	75.0	82.8	100.0	66.7	100.0	93.1
120 min	100.0	40.0	100.0	79.3	100.0	66.7	100.0	93.1
180 min	100.0	44.4	100.0	82.8	100.0	100.0	100.0	100.0

Vmax (収縮期最大流速), QT (卵巣動脈断面積×時間平均流速×60/100),
cut off point (非排卵例平均値+ 1.5SD)

%と時間を経るにつれて上昇し、180分後には100%となり Vmax よりはよい成績を得た。特異度では Vmax は常に75%以上で、QTにおいても60分後以降は100%であった。敏感度も hCG 投与60分後以降は両指標ともほぼ80%以上の値を示した。

考 察

性成熟期女性で1ヶ月に1度母指頭大の卵巣に直径20mmほどの卵胞が形成され破綻する排卵現象の際に、卵巣への血行動態が大きく変動するであろうことは古くから予測されており、数々の動物実験によって報告されてきた。1971年に Piacsek と Huth⁽³⁾ は drop-flow counter 法という卵巣静脈をカットしてそこから流れてくる血流を計るという単純な方法でラットの卵巣血流が LH 投与後に増加することを報告した。また1975年に Janson⁽⁶⁾ は、放射性マイクロスフェアを注射して一定時間後に屠殺し放射能の分布によって血流を測定し、家兎の卵巣血流が LH 投与後2分で約30%、20分後には約75%とわずかの時間に急激に増加すると報告している。1980年に牧野田⁽⁷⁾ は卵巣の中に針金状の交叉熱電対を挿入して卵巣血流を連続的に測定し、hCG を投与後15分で約20%、1時間で約30%、2時間で約50%と血流が急激に増加し、その後一定の高値を示した後漸減し、排卵に至ることを明らかにした。以上のいずれの報告にも共通することは、LH もしくは hCG の投与直後に卵巣

血流が急激に増加する現象であり、これと同じ現象がヒトにおいても認められるであろうことは十分に予測できることであるが、動物実験で用いられた drop-flow counter 法や microsphere 法、交叉熱電対法はヒトにおいては侵襲が大きく臨床応用できない方法であり、ヒトにおける hCG 投与直後の血流の増加に関する報告は筆者らの検索できる範囲においては全く認められていない。

近年の ME 技術の発展は血流測定分野においても急激な進歩をとげ、現在では RI シンチグラフィやパルスドブラ法、カラードブラ法、パワードブラ法などが臨床の場で可能な血流測定法としてあげられる。このうち RI シンチグラフィは放射線の問題もあり、生殖臓器に用いることは不可能と考える。結局、産科婦人科領域で非侵襲的に臨床において使用できる方法としては、パルスドブラ法、カラードブラ法、パワードブラ法などの超音波診断法ということになる。本研究では現在最も普及して用いられているカラードブラ法によりヒト卵巣血流の変化を追求した。

カラードブラ法は外来で短時間に測定することが可能あり、特別な操作を必要としない点から診察医自ら測定でき、直ちに結果を患者に説明できるというメリットがある。また、我々の日常一般的な産婦人科診療にカラードブラ法や超音波診断法はごく普通に取りこまれており、被験者にとっても特別な検査法ではない。かつ測定費用もホル

モン検査に比較して安価という多くのメリットがある。ただし我々産科婦人科領域では指標として主に PI や RI のみを用いて計測を行なって来ており、これらの指標は容易に測定ができるという利点はあるが、拡張期の波形に変化がなければ臨床応用するにあたって情報量が乏しいことがあげられる。我々の産科婦人科領域ではカラードブラ法は主に 280 日間におよぶ妊娠中の胎児の発育や正常月経周期での女性生殖器官の評価に用いられてきたが、これらは時間的にも長くかつ拡張期波形に変化がでる現象で、同一場所で測定することが難しいということもあり、測定の容易な事から PI, RI による観察が行われてきた。これに対し、今回の研究の場合は動物実験で明らかにされた hCG 投与後の短時間の変化を確認することが第一の目標で、卵巣の同一個所を計測するということが容易であり、Vmax, QT という指標を用いることが可能であると考えた。1998 年に Brännström⁽¹⁴⁾ は卵胞周囲の莖膜層の血管に関して測定を行ない、排卵時に卵胞血管の数が増加することや、卵胞の破綻する先端の部分の最大血流速度が減少し、卵巣の基底の部分の最大血流速度が増加すると報告した。このような卵胞での報告^(14,15)がある以上、これらの血管よりはるかに太い卵巣動脈の排卵時の血行動態の測定も可能であると考え本研究を行った。

今回の研究により、hCG 筋注後排卵例においては PI, RI を除くすべての指標で有意な卵巣動脈血流の増加が認められた。PI, RI で変化が認められないのは前述したように 1 心拍中の波形の変化が認められないためと思われる。Vmax, QT という指標によって hCG 筋注後わずか 15 分で有意な増加が認められたことは、先人たちが多くの動物実験で明らかにしたことをヒトにおいても確認できたという意味で、大きな価値があると思われる。

hCG 投与後の排卵例における血流増加の機序については、hCG の投与直後にアデニル酸シクラーゼが上昇し、セカンドメッセンジャーであるサイクリック AMP を合成させ、プロテインキナーゼが上昇してシクロオキシゲナーゼ系のプロスタグランジンやリポキシゲナーゼ系のロイコトリエン、ま

たはプロゲステロンリダクターゼを介してプロゲステロンが上昇することによって考えられており、このような排卵過程に伴う各種メディエーターの変化は炎症に類似な現象と考えられている⁽¹⁶⁾。hCG を投与すると、アラキドン酸がホスホリパーゼの作用により細胞内に遊離し、種々のプロスタグランジンが産生される。hCG 投与後のプロスタグランジンの上昇は家兎による報告⁽¹⁷⁾があり、毛細血管の拡張や血管透過性の亢進等がおこり、卵巣の血管の血流変化に関わり、卵巣動脈の血流変化に大きく関与しているものと思われる。また、アラキドン酸は、リポキシゲナーゼにより、ヒドロキシエイコサテトラエン酸やロイコトリエン B4 に合成され、これらも排卵に関係しているといわれている^(18,19,20,21)。その証拠として、リポキシゲナーゼの阻害剤を投与すると排卵はおこらないとの報告⁽²²⁾もある。また、ラットではロイコトリエン B4 は hCG 投与直後から急激に増加するとの報告⁽¹⁸⁾があり、卵巣での血管透過性の亢進、白血球の遊走等、炎症類似現象としての排卵に関係しているものと思われる。ラットにおいてプロゲステロンも hCG 投与をはさんで前後 6 時間以内に阻害剤を投与すると排卵しないという報告⁽²³⁾があることから、ホルモン系に炎症類似作用が加わり、それによって、排卵例では卵巣血流が増加するものと思われる。

今回経験した 4 症例の非排卵群においては、すべての指標で hCG 筋注後の卵巣動脈の有意な血流の増加が認められなかった。非排卵の原因はさまざまであろうが、上述した機能のどこかに障害があるため、卵巣血流の増加がみられないと思われる。少なくとも正常な排卵過程にあれば、hCG 筋注によって直後から卵巣血流の増加が認められることが今回はじめて明らかにされ、このことは逆に卵巣の血流増加が認められない場合、排卵過程のどこかに障害があると診断することができ、排卵の予知も可能であると考えられる。実際 Vmax・QT の cut off point (非排卵例平均値+1.5SD) の設定により hCG 投与後 60 分後で特異度 75%以上、敏感度 80%以上で排卵・非排卵を予測することが可能であった。

QTは事実上の血流量でありVmaxよりも若干よい成績を得ているが、QTを求めるために必要なAreaを計測する場合、正しく血管断面積を捕らえるのは非常に難しい上に、現段階のカラードプラ技術ではどうしても実際の血管断面積よりも強調した像が画面表示されてしまうという問題がある。本研究においては級内相関係数による比較では一応測定に耐えうるという結果であったが、同一測定部位における短期間の時間的推移を検討することはできても、他者との検討比較には適さない事は周知の事実である。今後超音波技術の進歩によって血管断面積の測定がより確実になれば、血流量はより有効な指標になると思われるが、それまでの期間には批判の少ない最大血流速度(Vmax)の併用も必要不可欠と考えられる。今後の超音波をはじめとする技術革新によって卵巣血流測定によるhCG投与後の排卵予知がさらに容易なることを期待する次第である。

文 献

- Mattner, P. E., Thorburn, G. D.: Ovarian blood flow in sheep during the oestrous cycle. *J. Reprod. Fertil.* 19: 547-549, 1969.
- Brown, B. W., Mattner, P. E.: Effects of ovarian hormones on ovarian capillary blood flow in anoestrous ewes. *Aust. J. Biol. Sci.*, 37: 389-392, 1984.
- Piasek, B. E., Huth, J. F.: Changes in ovarian venous blood flow following cannulation; Effects of luteinizing hormone (LH) and antihistamine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 138: 1022-1024, 1971.
- Varga, B., Horváth, E., Folly, G., et al.: Study of the luteinizing hormone-induced increase of ovarian blood flow during the estrous cycle in the rat. *Biol. Reprod.* 32: 480-488, 1985.
- Varga, B., Horváth, E., Stark, E.: Effects of ACTH and hCG on ovarian oestrogen and progesterone secretion in dogs pretreated with hCG. *Acta. Physiol. Acad. Sci. Hung.* 44: 29-37, 1973.
- Janson, P. O.: Effects of the luteinizing hormone on blood flow in the follicular rabbit ovary, as measured by radioactive microspheres. *Acta. Endocrinol.* 79: 122-133, 1975.
- 牧野田 知: 排卵時卵巣血行の血行動態学的ならびに組織学的研究. *北海道医誌.* 55: 521-526, 1980.
- Kurjak, A., Kupesic-Urek, S., Schulman, H., et al.: Transvaginal color flow Doppler in the assessment of ovarian and uterine blood flow in infertile women. *Fertil. Steril.* 56: 870-873, 1991.
- Schurz, B., Schön, H. J., Wenzl, R., et al.: Endovaginal Doppler flow measurements of the ovarian artery in patients with a normal menstrual cycle and with polycystic ovary syndrome during in vitro fertilization. *J. Clin. Ultrasound.* 21: 19-24, 1993.
- Zaidi, J., Collins, W., Campbell, S., et al.: Blood flow changes in the intraovarian arteries during the periovulatory period: relationship to the time of day. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 7: 135-140, 1996.
- Tan, S. L., Zaidi, J., Campbell, S., et al.: Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries during the normal menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 175: 625-631, 1996.
- Lunenfeld, E., Schwartz, I., Meizner, I., et al.: Intraovarian blood flow during spontaneous and stimulated cycles. *Hum. Reprod.* 11: 2481-2483, 1996.
- Oppo, K., Leen, E., Angerson, W. J., et al.: Doppler perfusion index: An interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiol.* 208: 453-457, 1998.
- Brännström, M., Zackrisson, U., Hagström, H. G., et al.: Preovulatory changes of blood flow in different regions of the human follicle. *Fertil. Steril.* 69: 435-442, 1998.
- Campbell, S., Crayford, T. J. B., Bourne, T. H., et al.: Transvaginal color blood flow imaging of the periovulatory follicle. *Fertil. Steril.* 60: 433-438, 1993.
- Espey, L. L.: Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable to an inflammatory reaction. *Biol. Reprod.* 50: 233-238, 1994.
- Yoshimura, Y., Espey, L. L., Hosoi, Y., et al.: The effects of bradykinin on ovulation and prostaglandin production by the perfused rabbit ovary. *Endocrinol.* 122: 2540-2546, 1988.

18. Espey, L. L., Tanaka, N., Okamura, H.: Increase in ovarian leukotrienes during hormonally induced ovulation in the rat. *Am. J. Physiol.* 256 : E753-E759, 1989.
19. Tanaka, N., Espey, L. L., Okamura, H.: Increase in ovarian 15-hydroxyeicosatetraenoic acid during ovulation in the gonadotropin-primed immature rat. *Endocrinol.* 125 : 1373-1377, 1989.
20. Espey, L. L., Tanaka, N., Adams, R. F., et al. : Ovarian hydroxyeicosatetraenoic acids compared with prostanoids and steroids during ovulation in rats. *Am. J. Physiol.* 260 : E163-E169, 1991.
21. Tanaka, N., Espey, L. L., Kawano, T., et al. : Comparison of inhibitory actions of indomethacin and epostane on ovulation in rats. *Am. J. Physiol.* 260 : B170-B174, 1991.
22. Yoshimura, Y., Nakamura, Y., Shiraki, M., et al. : Involvement of leukotriene B4 in ovulation in the rabbit. *Endocrinol.* 129 : 193-199, 1991.
23. 岩政 仁: ラット排卵過程における progesterone 産生に及ぼす progesterone と RU486 の影響. *日産婦誌*, 43 : 321-327, 1991.

— 総説 —

卵巣癌病態解明の試み

—thymidine phosphorylase およびその関連酵素発現を中心に—

島根医科大学医学部産科婦人科学教室

秦 幸吉

宮崎 康二

概 要

従来、卵巣癌は病理形態学的な特徴によってそれぞれの癌の分類がなされていた。しかしながら、遺伝子変化を中心とした生化学的指標をもとにした癌の広がり、癌細胞の悪性度、癌の薬剤や放射線に対する感受性の診断など“癌の個性”にもとづく分類はなされていなかった。個々の卵巣癌で生じている生物学的変化を客観的に評価することは新たな卵巣癌病態解明につながると考えられる。

今回、我々の教室で行っている生化学的解析結果をもとにした卵巣癌病態解明、さらに新たな治療法開発への展開の可能性について述べることにする。

緒 言

核酸(ヌクレオチド)合成経路には、*de novo* (新規合成) pathway と salvage (再利用) pathway がある。thymidine phosphorylase (TP) は thymidine と thymine, 2-deoxyribose 1-phosphate (dR-1-P) の間を変換するピリミジン代謝系の salvage pathway の酵素の1つで(図1)、以前より TP の高発現がさまざまな癌の増殖・進展に関与するとされていた^{1,2)}。1992年、Furukawa et al³⁾ が、TPは血管新生物質として報告されている血小板由来内皮細胞増殖因子(platelet-derived endothelial cell growth factor: PD-ECGF)と同一蛋白であり、血管新生作用を有すると報告して以来、TPの血管新生作用と腫瘍増殖および予後に関する研究が数多く認められるようになってきた。

本稿では我々の教室でのデータをもとに、TP

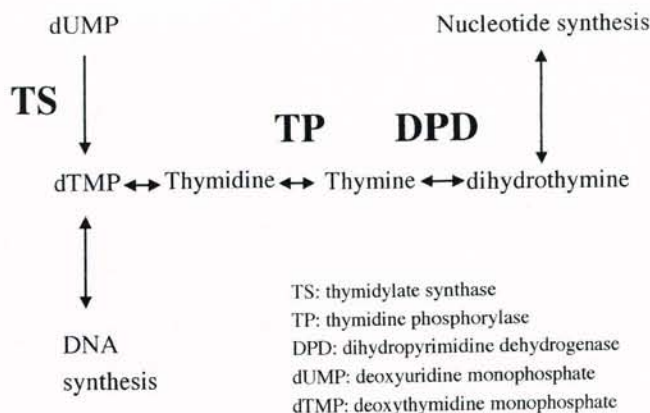


図1 salvage pathway を中心としたピリミジン代謝系

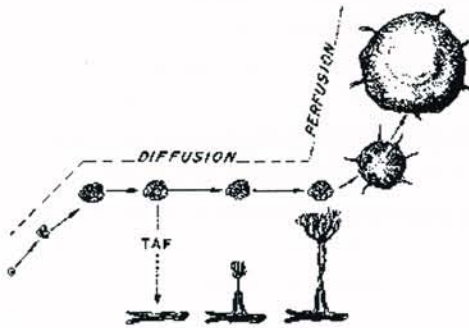


図2 固形癌における血管新生のシェーマ
(文献4より引用)

およびその関連酵素の卵巣癌における腫瘍生物学的役割について解説し、卵巣癌病態解明を試みてみることにする。

1. 癌と血管新生

まず、初めに固形癌における血管新生の意義について理解するために、1971年にFolkmanが報告した固形癌の増殖における血管新生関与に関するシェーマ⁴⁾を示す(図2)。それによると、癌はある一定の大きさまでは拡散(diffusion)で新陳代謝を行い大きくなることができる。しかしながら、それ以上大きくなるためには、拡散では不可能であり灌流(perfusion)つまり血流が必要となる。そのため、癌は癌細胞から血管新生物質(tumor-angiogenesis factor: TAF)を分泌し、既存の血管から血管を新生し血流を獲得することにより盛んに新陳代謝を行い、増殖・進展することができるようになる⁴⁾。

2. TP発現と血管新生およびアポトーシスの関連

先に述べた固形癌における血管新生、そして血管新生と表裏一体をなすとされているアポトーシスにTPが如何に関わっているかについて検討を行った^{5,6)}。実際には、手術時摘出された原発巣のホルマリン固定標本を用い、抗TP monoclonal抗体、抗Factor VIII monoclonal抗体による免疫染色を行った(図3, 4)。血管新生は200倍当たりの微

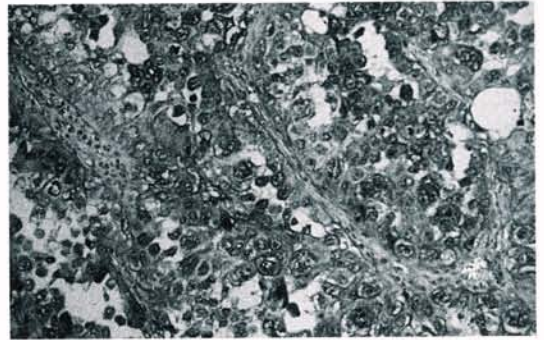


図3 抗 thymidine phosphorylase monoclonal 抗体を用いた免疫染色(明細胞癌, original ×100)

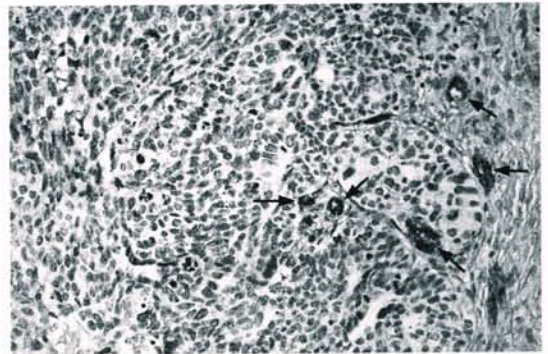


図4 抗 Factor VIII monoclonal 抗体を用いた免疫染色
(矢印: 微小血管, 漿液性腺癌, original ×100)

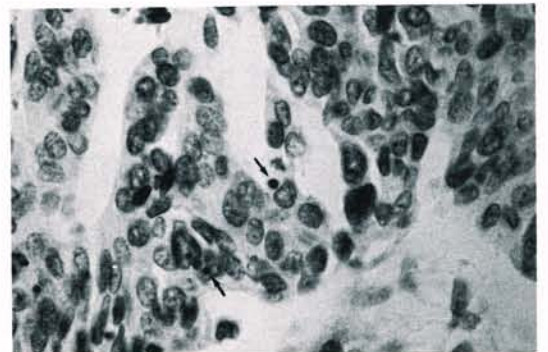


図5 アポトーシス細胞(矢印)
(漿液性腺癌, original ×200)

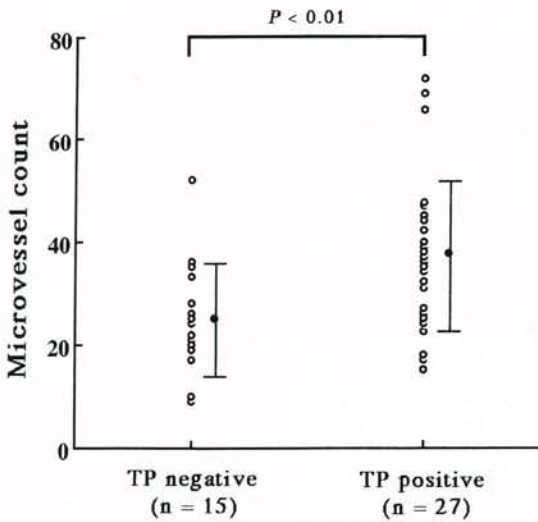


図6 thymidine phosphorylase (TP) の細胞内発現と微小血管数 (文献5より引用)

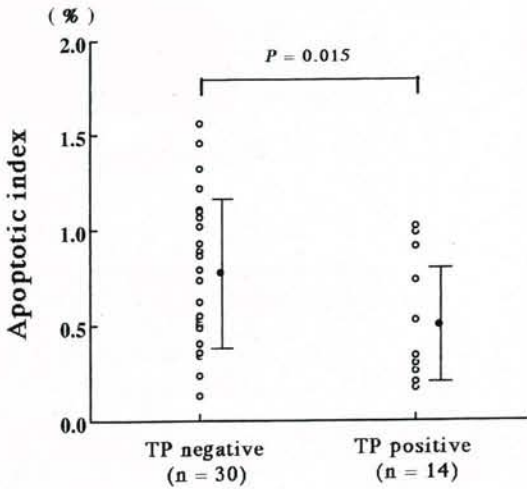


図7 thymidine phosphorylase (TP) の細胞内発現とapoptotic index (文献6より引用)

小血管数 (MVC) により評価した。また, terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) method により apoptotic index (AI) を算出し, アポトーシスを検討した (図5)。

TP 発現陽性は I 期では 19 % (3/19) で, II-IV 期では 44 % (11/25) であり発現率に有意差 ($P=0.022$) が認められた。さらに TP 発現と MVC は相関し (図6), AI は逆相関を示した (図7)。さらに, MVC が高く AI が低い群での TP 発現陽性率は 64 %

(7/11) で MVC が低く AI が高い群の 9 % (1/11) に比べて有意に高値であった ($P=0.024$)。

したがって, TP の細胞内発現は血管新生を促進しアポトーシスを抑制することにより, 卵巣癌の増殖・進展に関与しているのではないかと考えられた。

3. TP およびその関連酵素発現と予後

次に図8に示すように TP mRNA 発現について β_2 microglobulin (β_2 MG) を inner control とする RT-

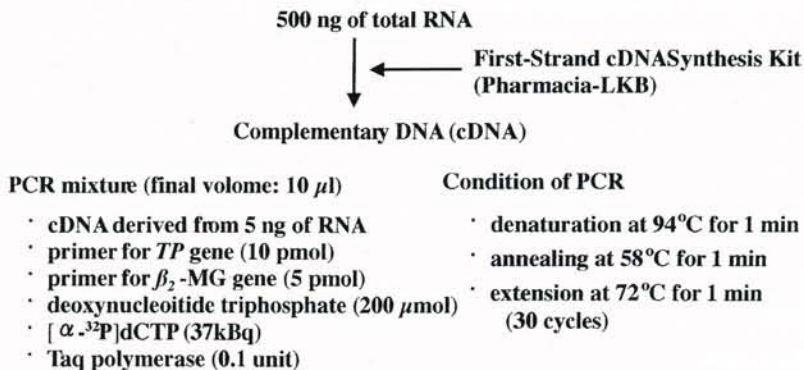


図8 RT-PCR のプロトコール (TP : thymidine phosphorylase, β_2 MG : β_2 microglobulin)

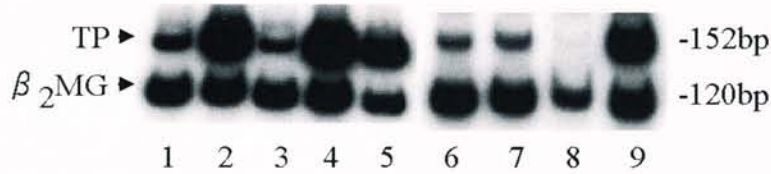


図9 RT-PCRの結果

(TP: thymidine phosphorylase, β_2 MG: β_2 microglobulin, 1-5: 卵巣癌, 6, 7: 良性卵巣腫瘍, 8: MCF-7 (negative control), 9: 胎盤 (positive control))

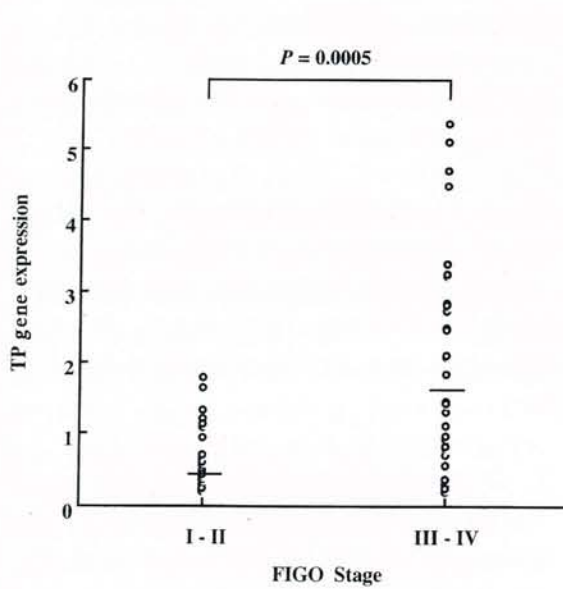


図10 FIGO stage と thymidine phosphorylase (TP) mRNA 発現 (文献7より引用)

PCR を行った⁷⁾。その結果、卵巣癌では良性腫瘍に比較して TP 発現が高く、また、卵巣癌個々の症例でその発現が異なることが明らかとなった (図9)。そこで、TP 発現と臨床的および病理組織学的因子との相関について解析を行った。TP 発現と臨床進行期および組織学的分化度との間にはそれぞれ有意な相関が認められた (図10, 11)。また、初回手術時に complete resection が行われ、その後再

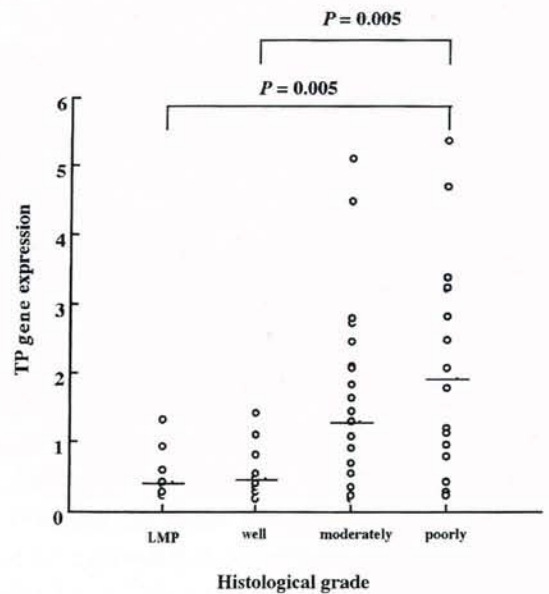


図11 組織学的分化度と thymidine phosphorylase (TP) mRNA 発現 (LMP: low malignant potential, 文献7より引用)

発が認められた症例は非再発例に比較して有意に高い TP 発現を示した (図12)。さらに、TP 発現の高い群は TP 発現の低い群比較して予後不良であった (図13)。しかしながら、TP 発現に臨床的および病理組織学的因子を加えた多変量解析では、TP 発現は独立した予後因子とは成り得なかった (表1)。

次に TP の関連酵素である dihydropyrimidine de-

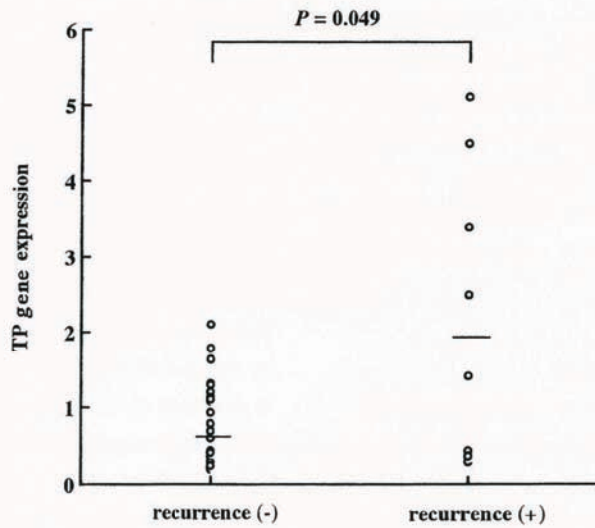


図 12 再発の有無と thymidine phosphorylase (TP) mRNA 発現 (文献 7 より引用)

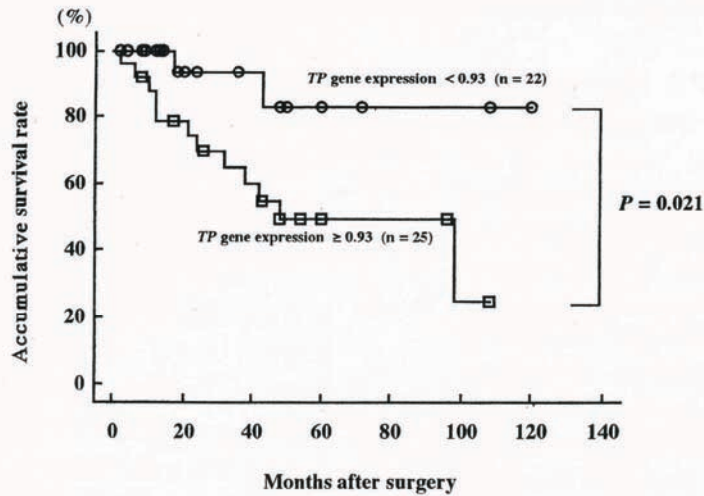


図 13 thymidine phosphorylase (TP) mRNA 発現と予後 (文献 7 より引用)

表 1 Cox regression analysis を用いた多変量解析

Variables	Hazard ratio	95 % CI	P value
FIGO stage I - II (N = 22) vs III - IV (N = 25)	4.19	1.1 - 130.4	0.04
Status of residual disease negative (N = 34) vs positive (N = 13)	1.15	0.6 - 6.5	0.284
Grade others (N = 34) vs poorly (N = 13)	3.00	0.8 - 7.9	0.083
TP gene expression < 0.93 (N = 22) vs ≥ 0.93 (N = 25)	0.91	0.5 - 13.8	0.34

TP : thymidine phosphorylase, CI : confidence interval

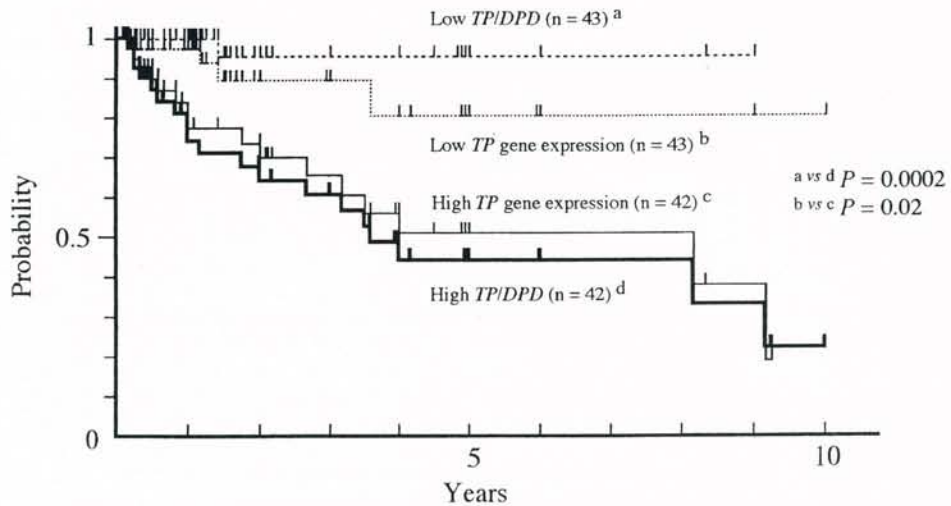


図 14 thymidine phosphorylase (TP) mRNA 発現および TPmRNA 発現/dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) mRNA 発現比と予後 (文献 8 より引用)

表 2 Cox regression analysis を用いた単変量解析及び多変量解析

Variables	Univariate ^b	Multivariate ^c	
	P value	Hazard ratio (95 % CI)	P value
Age (years)			
≤ 54 (median; n = 43) vs > 54 (n = 42)	0.21	NA	NA
Histologic type			
serous (n = 39) vs others (n = 46)	0.83	NA	NA
Histologic grade			
poorly (n = 26) vs others (n = 59)	0.03	1.4 (0.9 - 2.3)	0.13
FIGO stage			
I - II (n = 34) vs III - IV (n = 51)	0.0002	2.9 (1.3 - 12.4)	0.009
TP/DPD ^a			
Low (≤ median; n = 43) vs high (n = 42)	0.0002	3.9 (1.7 - 16.4)	0.0002
Status of residual disease			
negative (n = 57) vs positive (n = 28)	0.008	1.5 (0.9 - 2.5)	0.12

TP, thymidine phosphorylase; DPD, dihydropyrimidine dehydrogenase; CI, confidence interval;

NA, not analyzed; ^a the ratio of TP to DPD gene expression; ^b log-rank test; ^c Cox's proportional hazard mode

hydrogenase (DPD) の mRNA 発現について TP と同様に RT-PCR により検討した⁸⁾。DPD 発現は TP 発現と異なり、いずれの臨床病理因子とも相関をなかった。また、低 DPD 発現群は高 DPD 発現群に比較して予後不良の傾向を認めたが有意差は認めなかった。そこで予後に対する TP 発現の negative effect, DPD 発現の positive effect を考慮し TP 発現

と DPD 発現の比 (TP/DPD ratio) について検討を進めた。その結果、高 TP/DPD 群は低 TP/DPD 群に比較して有意に予後不良であり、その危険度は TP 単独高発現群より増強していることが判明した (図 14)。また、多変量解析の結果、TP/DPD ratio は独立した予後因子であることが示された (表 2)。よって、TP/DPD ratio は卵巣癌において aggressive

tumor phenotype を示唆し、予後不良例を治療開始前に区別できるのではないかと考えられる。

4. TP およびその関連酵素の生物学的意義

図1の pyrimidine 代謝系の salvage pathway に示す deoxythymidine monophosphate (dTMP), thymidine は血管新生を阻害するとされている⁹⁾。さらに dTMP の細胞内濃度増加は allosteric change を引き起こすことにより ribonucleotide reductase の作用を抑制し、dTMP 以外の他の deoxyribonucleotides の合成を低下させる¹⁰⁾。そのため、DNA 合成が低下しアポトーシスが亢進して細胞死につながる。TP により thymidine が thymine と dR-1-P に変換されることにより dTMP, thymidine の細胞内濃度が減少し、血管新生が亢進し、DNA 合成が盛んに行われ、細胞はアポトーシスから免れる⁹⁾。また、dR-1-P 自体も血管新生促進作用を有している¹¹⁾。DPD の downregulation は TP の作用を superimpose するものと思われる。

以上のような理由で、TP 発現亢進、DPD 発現低下は癌の増殖・進展に関与していると考えられる。

4. 新しい卵巣癌治療への展開

TP は 5-fluorouracil (5-FU) の prodrug である 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) を 5-FU に変換する酵素であり、TP 活性が高い癌組織では 5'-DFUR は選択的に 5-FU に変換されて抗腫瘍効果を発揮するとされている¹²⁾。3 次元微小血管新生モデルを用いた *in vitro* の検討では、5'-DFUR は血管新生を抑制することが明らかとなった¹³⁾。また、5'-DFUR と TP を同時に投与すると血管新生抑制は助長されることも判明した。さらに、TP 活性の高い卵巣癌患者腹水を medium と 5'-DFUR を投与した場合にも血管新生が著明に抑制された¹³⁾。つまり、TP 活性が亢進している場合には 5'-DFUR から効率的に変換された 5-FU 自体に強い血管新生抑制作用があることが証明された¹³⁾。

DPD は 5-FU を不活性化作用を有している。我々の検討で予後不良であった TP/DPD ratio の高い腫瘍では 5'-DFUR の抗腫瘍効果が期待でき、予後改善の可能性が存在するかもしれない。さらに、

様々な癌細胞株のヌードマウスでの移植実験で、最近卵巣癌治療に用いられてきている paclitaxel に TP 活性増強効果が証明されている¹⁴⁾。したがって、paclitaxel と 5'-DFUR の併用療法が今後考慮されるべきであると思われる。

一方、TP 阻害剤 (TPI) の開発も試みられていて、血管新生抑制・アポトーシス促進作用が報告されている¹⁵⁾。

おわりに

卵巣癌病態解明について我々の教室でのデータをもとに解説した。今後、更なる検討を基礎的・臨床的に加え、様々な問題点を解決して、個々の卵巣癌で生じている生物学的変化を客観的に評価しながら、個々の卵巣癌に適した治療法の開発を目指して行きたいと考えている。

文 献

- 1) Pauly JL, Schuller MG, Zelcer AA, Kriss TA, Gore SS, Germain MJ. Identification and comparative analysis of thymidine phosphorylase in the plasma of healthy subjects and cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58: 1587-1590.
- 2) Yoshimura A, Kuwazuru Y, Furukawa T, Yoshida H, Yamada K, Akiyama S. Purification and tissue distribution of human thymidine phosphorylase: high expression in lymphocytes, reticulocytes and tumors. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1034: 107-113.
- 3) Furukawa T, Yoshimura A, Sumizawa T, Haraguchi M, Akiyama S, Fukui K, Ishizawa M, Yamada Y. Angiogenic factor. *Nature* 1992; 356: 668.
- 4) Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-1186.
- 5) Hata K, Nagami H, Iida K, Miyazaki K, Collins WP. Expression of thymidine phosphorylase in malignant ovarian tumors: correlation with microvessel density and an ultrasound-derived index of angiogenesis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 201-206.
- 6) Hata K, Fujiwaki R, Maede Y, Nakayama K, Fukumoto M, Miyazaki K. Expression of thymidine phosphorylase in epithelial ovarian cancer: correlation with angiogenesis, apoptosis, and ultrasound-

- derived peak systolic velocity. *Gynecologic Oncology* 2000 ; 77 : 26-34.
- 7) Hata K, Kamikawa S, Arai S, Tashiro H, Katabuchi H, Okamura H, Fujiwaki R, Miyazaki K, Fukumoto M : Expression of the thymidine phosphorylase gene in epithelial ovarian cancer. *Brit J Cancer* 1999 ; 79 : 1848-1854.
 - 8) Fujiwaki R, Hata K, Nakayama K, Fukumoto M, Miyazaki K : Gene expression for dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase influences outcome in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3946-3951.
 - 9) Stevenson DP, Milligan SR, Collins WP. Effect of platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase, substrate, and products in a three-dimensional model of angiogenesis. *Am J Pathol* 1998 ; 152 : 1641-1646.
 - 10) O'Dwyer PJ, King SA, Hoth DF, Leyland-Jones B. Role of thymidine in biochemical modulation : a review. *Cancer Res* 1987 ; 47 : 3911-3919.
 - 11) Moghaddam A, Zhang H, Fan TD, Hu D, Lees VC, Turley H, Fox SB, Gatter KC, Harris AL, Bicknell R. Thymidine phosphorylase is angiogenic and promotes tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 998-1002.
 - 12) Patterson AV, Zhang H, Moghaddam A, Bicknell R, Talbot DC, Stratford IJ, Harris AL. Increased sensitivity to the prodrug 5'-deoxy-5-fluorouridine and modulation of 5-fluoro-2'-deoxyuridine sensitivity in MCF-7 cells transfected with thymidine phosphorylase. *Br J Cancer* 1995 ; 72 : 699-675.
 - 13) Stevenson DP, Collins WP, Farzaneh F, Hata K, Miyazaki K. Thymidine phosphorylase activity and prodrug effects in a three-dimensional model of angiogenesis : implications for the treatment of ovarian cancer. *Am J Pathol* 1998 ; 153 : 1573-1578.
 - 14) Sawada N, Ishikawa T, Fukase Y, Nishida M, Yoshikubo T, Ishitsuka H. Induction of thymidine phosphorylase activity and enhancement of Capecitabine efficacy by Taxol/Taxotere in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1998 ; 4 : 1013-1019.
 - 15) Matsushita S, Nitanda T, Furukawa T, Sumizawa T, Tani A, Nishimoto K, Akiba S, Miyadera K, Fukushima M, Yamada Y, Yoshida H, Kanzaki T, Akiyama S. The effect of a thymidine phosphorylase inhibitor on angiogenesis and apoptosis in tumors. *Cancer Res* 1999 ; 59 : 1911-1916.

— 原著 —

不妊相談センターを開設して

香川県不妊相談センター

香川県立中央病院産婦人科

川田 清彌

三豊総合病院産婦人科

川崎 香里

概 要

平成8年厚生省児童家庭局長通知の生涯を通じた女性の健康支援事業実施要綱をもとに香川県は平成11年新規事業として“すこやか妊娠サポート事業”を発足させ、そのなかの不妊専門相談センター事業が平成11年7月に香川県立中央病院に不妊相談センターとして開設された。

不妊相談センターでは不妊で悩む夫婦を対象に医師と保健婦で相談に当たり平成11年7月から平成12年6月までの1年間の相談件数は合計340件であった。情報源としては新聞が105件と最も多く、相談内容では、医療情報についての問い合わせが245件を占め、治療の悩みが55件治療以外の悩みが21件その他が19件であった。我々医師は外来で不妊患者に検査、治療に専念して来たが、日本の医療に欠けている患者の心理的側面への援助という観点からこの不妊相談センターは意義あるものと考えられる。

はじめに

平成8年厚生省児童家庭局長通知¹⁾の生涯を通じた女性の健康支援事業実施要綱には『女性の健康支援は、女性自身の日常生活の基盤を形成し、生涯を通じた生き甲斐のある生活を送るために重要なばかりではなく、児童の健全な育成についても大きな影響を与えるため、女性の健康支援を充実し、適切な健康教育や相談体制の確立を図る』と唱っており、これをもとに香川県は平成11年新規事業として“すこやか妊娠サポート事業”を発足

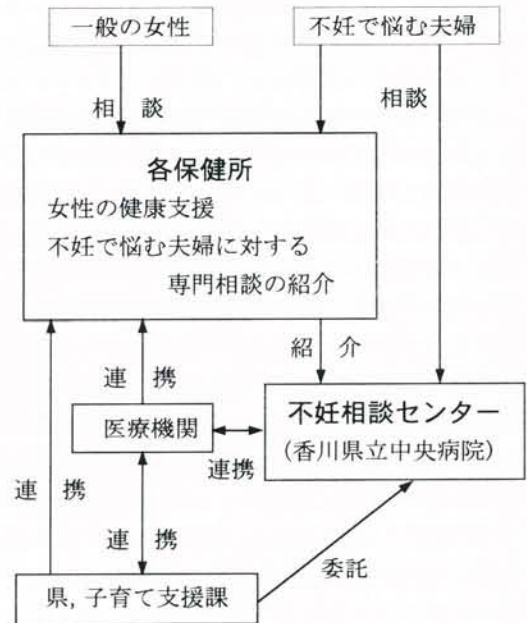


図1 すこやか妊娠サポート事業フローチャート

させた。(図1)これには、女性の健康支援事業と不妊専門相談センター事業があり、そのうち不妊専門相談センター事業が香川県立中央病院に委託され、平成11年7月に香川県立中央病院に不妊相談センターが開設された。不妊相談センターが開設され一年が経過したのでその現状を報告し、問題点、今後の課題について検討した。

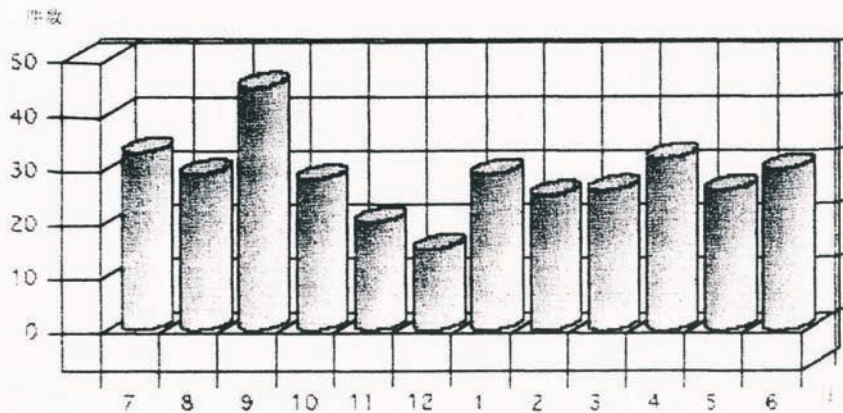


図2 月別相談件数

方 法

不妊相談センターは保健衛生センターに設置され、その事業内容は不妊で悩む夫婦を対象に医師と保健婦で相談に当たる。まず医師による専門相談は不妊に悩む相談者の来所により、相談日は週1回、保健婦による相談は電話、ファクスによる一般からの相談や、保健所、市町、医療機関からの紹介などで週3回、1日3時間となっている。相談があれば不妊相談票が作成される。不妊相談票には受付年月日、年齢、性別、情報源、不妊期間、不妊原因、不妊検査、治療の有無、相談項目、相談内容の項目がある。

今回平成11年7月から平成12年6月までの1年間の相談件数340件の不妊相談票につき検討を加えた。

結 果

平成11年7月から平成12年6月までの1年間の相談件数は合計340件であり、電話相談が283件、来所相談が54件、FAXによるものが3件であった。月別の相談件数は図2のように一番相談の多い月は9月の46件、一番少ない月は12月の15件、平均28.3件であった。

どのような所から不妊相談センターの情報を得たかと言う情報源としては新聞105件、電話帳52件、ポスター44件、人に聞いて42件などであった。(表1)

表1 情報源

情報源	件数
新聞	105
電話帳	52
ポスター、パンフ	44
人に聞いて	42
雑誌、本	38
TV、ラジオ	19
その他	19
計	340

相談者の背景についての検討では、相談者の年齢別に見てみると30才台183件が一番多く続いて、20才台143件でありそれ以外は10人以下であった。相談者の男女比は男性が9件、女性が274件と圧倒的に女性からが多かった。相談者がすでに不妊症検査を受けているか否かについては検査済みは167件、検査中は20件、未実施は152件であった。不妊症に対する治療の有無については現在治療しているのは175件、治療していないのは165件であった。

次に相談内容についての検討では、医療情報についての問い合わせが245件を占め、治療の悩みが55件治療以外の悩みが21件その他が19件であった。医療情報245件の具体的な相談項目について複数解答では表2に示す如く病院情報につい

での問い合わせが96件、検査についてが77件、月経、基礎体温についてが71件、ARTについてが59件などであった。55件の相談があった治療の悩みについて詳しく見てみると治療への悩みが55件、病院への不満が30件、費用についてが19件、不妊への不安が18件であった。治療以外での悩みについては、夫とのことが18件、妊娠出産育児についてが10件、自分自身のことが7件、周囲との人間関係が5件であった。

表2 医療情報

医療情報	件数
病院情報	96
検査	77
月経、基礎体温	71
ART	59
男性不妊	23
人工授精	21
内膜症、筋腫	20
薬	16

考 察

不妊相談センターは平成11年25ヶ所の都道府県で開設されており本年度はさらに多くの県での開設が見込まれている。香川県での不妊相談件数は1年間で340件を数えたが、平成9年に東京都から委託されて開設している日本家族計画協会の不妊ホットライン²⁾では平成11年は1126件の相談を受け付けている。過去3年間で相談件数が多い月はメディアで不妊関係の事が話題になった時であるという。香川県でも地方家庭紙で報道された9月が一番多く情報源としての報道機関の重要性が認識された。日本家族計画協会の不妊ホットラインでの相談の特徴はピアカウンセリングの手法を取り入れていることである。香川県では相談員を不妊カウンセラー講座、体外授精コーディネータ養成講座に派遣し研修を重ねている³⁾。不妊治療におけるカウンセリングは重要な意味を持っているが現在の保険診療の医療体制の中では必ず

しも十分な情報を患者に提供するなどのインフォームドコンセントが確立されていなかった⁴⁾。我々医師は外来で不妊患者に検査、治療に専念して来たが、日本の医療に欠けている患者の心理的側面への援助という観点からこの不妊相談センターは意義あるものと考えられる。

相談者の背景で、男女比は圧倒的に女性からであった。これは不妊ということを女性の問題として捕らえられやすいことを示しており、女は子供を産んで一人前などの女性に対する有形無形の社会的な圧力をうかがわせた⁵⁾。

相談内容では医療情報の問い合わせが7割と最も多くその中でもどの病院にかかれればよい治療が受けられるかという病院情報の問い合わせが多く、相談センターでは伝聞である程度の事は把握しているが各病院の実情については不明な点が多い。この点に関しては今年度香川県内の不妊治療状況の実態調査を実施しその結果を冊子にまとめ保健所などの窓口などで閲覧、配布を予定している。医療情報の問い合わせで次に多いものは検査と基礎体温などの基本的な情報であり、また、相談者の約半数が不妊の検査、治療未実施であることは相談者の半数は漠然とした不妊の不安を持っているものと推察される。そこで不妊症に対する基本的な検査、治療について簡単に解説したものを先ほどの冊子に医療情報とともにまとめる予定である。治療の悩みでは、体外受精を勧められたが不安で、人工授精を10回以上もしているがこれでよいのか、などの治療への悩みとともに病院への不満が多くあった。これは同じ治療しかしてくれない、何の説明もない、医師に聞くと怒られた、など我々治療者側が反省するべきことが多く含まれていた。不妊治療を受けている女性のストレス実態を白井⁶⁾が調査しているがこれによると、不妊女性の精神的ストレスは自己への不全感と、否定攻撃因子で構成されており、ストレス点数が高い人は普段の困りごとに対して回避的行動をとりやすいなど、不妊によるストレスと普段のストレスに対しても同じような対処の仕方をしている。ソーシャルサポートのサイズは平均3人と小さく、ソーシャルサポートとのサポート度合いが高いのは夫と実母で、支

持的なサポートの中心は友人であった。これは治療以外での悩みでは夫との事が 18 件と最も多いのと同様であり、サポート度合いが高いはずの夫との感情の行き違いがあり逆にストレスになってしまい、救われない気持ちになることがあるという。男女共同参画社会では男性の意識改革が必要なのかも知れない。

新しい試みとして、かがわ健康福祉情報ネットワーク内に不妊 E-mail 相談を 9 月 11 日より開設した。従来の電話、来所による相談は双方に時間的な制約があったが、E-mail 相談では相談する方もされる方も自由な時間に相談、解答ができ相談者が気軽に相談できるのではないかと思われる。現在 2ヶ月が経過したが相談件数は全国各地から 34 件あり、これからの方向性を示すものと考えている。

結 語

平成 11 年度に不妊相談センターを開設し不妊と言う悩みが非常に多岐にわたるものであり、いままでの臨床の場ではなかなかそれに対処できていなかったということがいえ、ただ単に不妊の治療をするだけではなく、これらの相談者の立場を踏まえつつ今後の不妊の臨床にいかしていきたい。最後に不妊相談センターの立ち上げには県児童家庭課多田政子主幹、運営には県子育て支援課田中恵子副主幹、県立中央病院保健指導部高崎俊代副主幹、不妊相談員松下智子保健婦、三豊総合病院産婦人科関正明先生、E-mail 相談では県健康福祉総務課倉本幹也副主幹のかたがたにお世話になった、誌上を借りてお礼申し上げます。この論文の要旨は平成 12 年第 45 回日本不妊学会にて発表した。

文 献

- 1) 生涯を通じた女性の健康支援事業の実施について、平成 8 年 5 月 10 日児発第 483 号都道府県知事、政令指定都市市長、中核都市市長宛 厚生省児童家庭局長通知
- 2) 北村邦夫. 不妊の当事者の悩みとその対応. 産婦人科治療 2000 ; 80 : 1117-1121.
- 3) 高橋克彦, 竹中真奈美, 吉岡美代子, 向田哲規. 臨床婦人科産科 1995 ; 49 : 1019-1022.

- 4) 金城清子. 生殖革命と人権 中公新書 1288 中央公論社 pp 130-132, 1996.
- 5) 大日向雅美. 母性は女の勲章ですか? 扶桑社 pp52-54, 1992.
- 6) 白井端子. 家族観の形成, 発達への教育的関わりについて, 不妊女性のストレス実態を通して. pp146-148, 平成 9 年度入学香川大学大学院教育学研究科修士過程学位論文

— 症例 —

帝王切開既往妊娠での穿通胎盤の一例

麻田総合病院産婦人科

谷本 博利 久住 一郎

香川医科大学第二病理

上野 正樹 阪本 晴彦

概 要

帝王切開既往妊娠での穿通胎盤に対し、帝王切開分娩後、胎盤に操作を加えず閉腹し、保存的治療を目的にメソトレキセート (MTX) 投与したものの、増生した血管の退縮を得られず、子宮全摘出術により胎盤摘出を行った症例を経験したので報告する。

患者は27歳、2経妊2経産(帝王切開分娩2回)。妊娠17週より超音波検査にて胎盤の前壁低位付着を認めていたが、妊娠25週2日、性器出血および羊水流出があり、前置胎盤、前期破水の診断にて入院となった。入院時の超音波検査で子宮体下部前壁から膀胱下を経て内子宮口に至る胎盤と、子宮前壁部分の菲薄化が認められ穿通胎盤が疑われた。妊娠27週6日、緊急帝王切開術を施行し子宮体部縦切開にて児を娩出した。胎盤には操作を加えず臍帯断端を子宮内に還納し子宮壁を縫合、閉腹を行った。遺残した胎盤に対してメソトレキセート (MTX) を筋注で20 mg/day×5日間、計100 mg投与した。血中hCG値は順調に低下したが、超音波カラードプラーで評価した遺残胎盤の血流は豊富にみられ、また、MRIでも子宮体下部前壁の子宮筋層の欠失と膀胱筋層への胎盤浸潤が認められ、enhanceされた浸潤部分は膀胱粘膜表面付近に達していたため子宮全摘出術により胎盤摘出した。

帝王切開既往妊娠での胎盤前壁付着では、前回切開創での癒着胎盤、穿通胎盤がみられる場合があり慎重な対応が必要と考えられる。

結 言

穿通胎盤は胎盤組織が子宮壁を貫通し子宮漿膜外に達するもので、分娩時に止血困難な多量の出血を引き起こす原因となるため、分娩前の適切な評価のもとでの対応が必要とされる。特に帝王切開既往妊娠での胎盤前壁付着では、前回切開創での癒着胎盤、穿通胎盤がみられる場合があり慎重な評価が要求されている。

今回、我々は妊娠中に穿通胎盤と診断し、帝王切開分娩後、胎盤を子宮内に残したまま閉腹しメソトレキセート (MTX) 投与したものの、穿通部分の豊富な増生血管の退縮を得られず、子宮全摘出術により胎盤を摘出した症例を経験したので報告する。

症例

患者：27歳、2経妊2経産。

既往歴：特記すべき事項なし。

月経歴：初経12歳、29日型、整順

妊娠・分娩歴：1997年5月、児頭骨盤不均衡のため帝王切開分娩。1999年2月、既往帝王切開、児頭骨盤不均衡のため反復帝王切開により分娩。

現病歴：2000年6月12日を最終月経に妊娠に至る。7月19日当院初診し子宮内にGSを認めた。7月21日、性器出血と下腹痛が出現し入院、8月23日まで安静および止血剤、子宮収縮抑制剤投与を行った。以後、外来にて妊婦検診を行っていたが妊娠17週4日の外来受診時に超音波検査にて胎盤の前壁低位付着を認め、12月7日、妊娠25週2日にて性器出血、羊水流出があり、前置胎盤、前期

破水の診断にて入院となった。

入院時所見：身長 147cm, 体重 47.3kg, 血圧 118 / 63 mmHg, 脈拍 90 / 分。内診にて外子宮口は閉鎖していたが、腔内分泌液は BTB 法にて青変し羊水の流出が確認された。経膈超音波検査にて胎盤の辺縁部が内子宮口を覆っており、経腹超音波検査では子宮体下部前壁から膀胱下を経て内子宮口に至る胎盤と、子宮前壁部分の菲薄化が認められた。胎児の推定体重は 900g, 第二横位であった。入院後経過：膀胱内バルーンカテーテル留置の上、ベッド上安静を保ちながら、子宮収縮抑制剤（塩酸リトドリン）、抗生剤（PIPC）投与を開始し、胎児肺成熟の目的でベタメタゾン（リンデロン）12mg 投与も行った。入院時ヘモグロビンは 12.4g/dl であったが、入院 2 日目には 9.7g/dl と低下しはじめたため鉄剤（フェジン）80mg/day 投与も開始した。入院後、羊水流出と性器出血は減少し、徐々に症状は安定してきたが、12月21日（27週2日）より再度、羊水流出と性器出血が出現した。12月22日（27週3日）、緊急手術になった場合の出血に備えて自己血 400g の貯血を行った。12月25日（27週6日）、子宮収縮の増強がみられ、羊水流出も増加し AFI は 3.0 と低下、CTG にて約 180bpm の胎児頻脈も出現してきたため、患者にインフォームドコンセントを行った上、同日、緊急帝王切開術を施行した。

尚、帝王切開術に先立って行った MRI では子宮体下部前壁の子宮筋層の欠失と膀胱筋層への胎盤浸潤が認められた。

手術所見：胎盤付着部である子宮体下部前壁への操作を避けるため、腹壁は通常よりやや高い位置（臍下約 2cm より下方へ約 10cm）で正中切開し開腹した。子宮壁は体部縦切開を行い、体重 1178g, Apgar score 6 点の女児を娩出した。胎盤には操作を加えず臍帯断端を子宮内に還納し子宮壁を縫合、閉腹を行った。出血量は羊水込みで 410g, 自己血輸血 400g を施行した。

帝王切開術後経過：遺残した胎盤に対して手術当日（12月25日）よりメソトレキセート（MTX）を筋注で 20mg/day×5日間、計 100mg 投与した。血中 hCG 値は 39856.0 mIU/ml（12/26）、35848.0

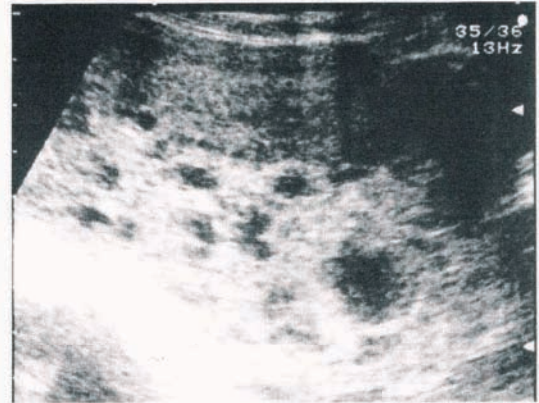


図1 MTX 投与後の遺残胎盤の超音波像

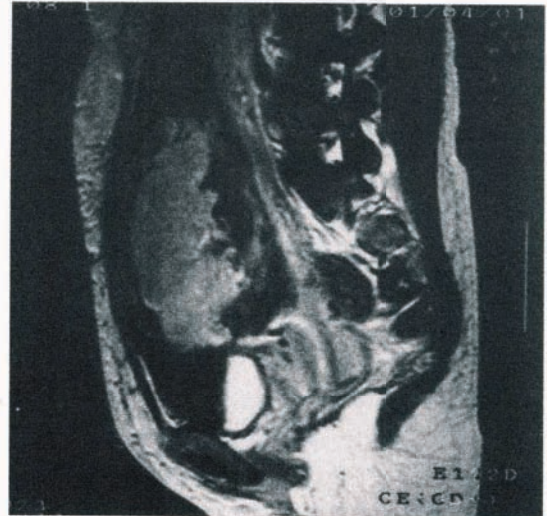


図2 MTX 投与後の MRI 像

mIU/ml（12/29）、2996.8 mIU/ml（1/12）、865.4 mIU/ml（1/18）、162.1 mIU/ml（2/9）、と順調に低下したが、超音波カラードプラーで評価した遺残胎盤の血流は 2001 年 2 月 9 日の時点でも豊富にみられた（図 1）。また、1 月 4 日の MRI では前回と同様に子宮体下部前壁の子宮筋層の欠失と膀胱筋層への胎盤浸潤が認められ、enhance された浸潤部分は膀胱粘膜表面付近に達していた（図 2）。患者とその家族らと相談した結果、患者は長期にわたる入院を望まず、また、今後の育児希望もないことから、これ以上の化学療法は行わない事とし、2 月 10 日単純子宮全摘出術を施行した。

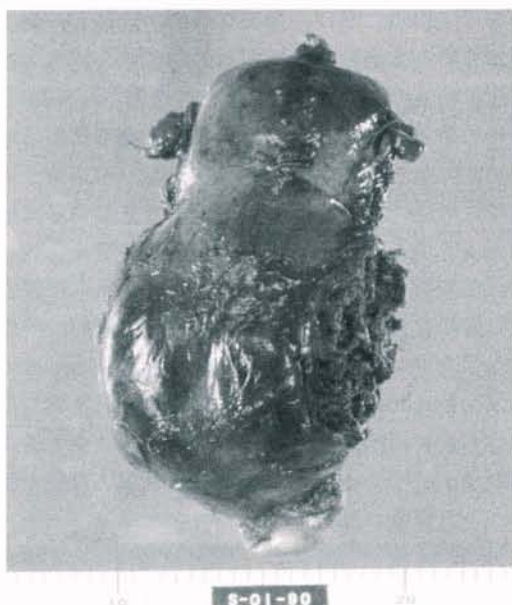


図3 摘出子宮肉眼像

手術所見：子宮は体下部が膨大し、ダルマ状を呈していた（図3）。胎盤は膀胱壁ならびに膀胱周囲の軟部組織に浸潤しており、その部分には著明な増生血管が認められた。手術時間は2時間43分、出血量は2124g、摘出子宮重量は637gであった。術中に自己血400g、術後にMAP4単位の輸血を施行した。病理所見：摘出された子宮は下部前壁の筋層に菲薄化がみられ、胎盤絨毛の漿膜穿通が広範に認められた（図4）。胎盤組織内にはフィブリンの沈着や壊死に陥った部分も観察された（図5）。

術後経過：術後13日目（2月23日）の血中hCG値は2.0mIU/ml以下で、経過良好にて2月26日退院となった。また、児の経過も良好で後遺障害も無く、順調に発育している。

考 察

穿通胎盤である場合に、胎盤剥離を目的として強引な胎盤牽引を行うと止血困難な多量出血に陥り、母体死亡を引き起こす原因にもなり得る。また、分娩時に多量の出血や子宮破裂に陥った後では子宮を温存する方法は極めて困難であるため、分娩前に胎盤の位置や進入の程度の評価を充分に行



図4 子宮前壁剖面



図5 胎盤穿通部分 HE 染色弱拡大像

い、適切な治療計画のもとに分娩を行うことが要求される。この場合、たとえ保存的治療を第一選択として選んだ場合でも、多量の輸血や子宮全摘出術も想定した準備が必要である^{1,2)}。

保存的治療法³⁾としてはメソトレキセート(MTX)を筋注で15~20mg/日、4~5日を1コースとして1~3コース投与するか、50mgで1回投与する方法、MTX 15mgとアクチノマイシンD 0.25mgを点滴静注で1~3コース投与する方法、エトポシド100mg/日を2日間と150mg/日を3日間の計650mg、点滴静注する方法などがあり、これらはいずれも胎盤の壊死化促進を目的としている。

本症例では妊娠 25 週 2 日で羊水流出と前置胎盤からの外出血のため入院し、27 週 6 日で緊急帝王切開に至った。この間、出血による貧血がみられたことと、帝王切開分娩の時期が未定であったこともあり、自己血の貯血は 400g のみと充分に行うことができなかつた。また、分娩前の超音波や MRI の画像から胎盤の子宮前壁穿通と膀胱壁への侵入が推測されていたことから、帝王切開術施行前の段階で術中の胎盤への操作は多量の出血を招く危険があると判断し、帝王切開分娩時に体部縦切開にて児を娩出し胎盤剥離は行わず閉腹、MTX により胎盤の壊死、自然剥離が起こることを期待した。MTX 投与後血中 hCG 値は順調に低下したものの超音波カラードプラーで評価した遺残胎盤の血流は依然として豊富にみられ、MRI でも子宮体下部前壁から膀胱筋層への胎盤浸潤部分は治療前と同様に強く enhance されたままであった。後に摘出した胎盤組織の病理検索で絨毛細胞の壊死化は確認され、MTX の効果は認められたものの、実際に胎盤が自然剥離するかあるいは出血が抑制された状態での胎盤摘出に至るにはさらに相当量の MTX と時間経過が必要と考えられた。新生児をかかえた母体が長期にわたって入院を続けることは現実的には困難で、本症例においてもこの観点から、もはや患者が子宮温存を希望せず子宮摘出に至った。胎盤浸潤の拡がりや程度にもよると思われるが、化学療法による保存的療法は穿通胎盤では必要量の薬物を投与したうえで、さらに十分な時間をかけなければ困難であることを痛感した。さらに、実際に治療を進めて行く上では絨毛細胞の壊死化よりも増生した血管がどれだけ退縮したかが重要であり、hCG 値は必ずしも遺残した胎盤の血流減少までは反映しておらず、化学療法の効果判定にはあまり有効ではなく、むしろ超音波カラードプラーの方が臨床問題となる遺残胎盤血流の増減を反映し、治療を進めて行く上での有益な情報を提供するものと考えられた。

諸家の報告^{4,5,6)}にあるように、穿通胎盤を含む癒着胎盤の危険因子として子宮内膜の損傷もしくは癒着があり、これには帝王切開術、子宮内膜搔爬術など手術操作の既往や子宮内膜感染症の既往

が挙げられる。特に、帝王切開術の既往と前置胎盤が合併した場合、帝王切開の回数が多いものほど癒着胎盤の頻度が増加すると報告されており、近年の帝王切開分娩率の増加により癒着胎盤は増加傾向にあると考えられている⁷⁾。よって、帝王切開既往妊娠では胎盤の付着位置に注意し、下部前壁付着の場合は穿通胎盤を含む癒着胎盤を念頭において観察を行うことが必要である。さらに超音波断層法において胎盤下の子宮筋層の菲薄化や、胎盤母体面の床脱落膜によって構成される retro-placental hypoechoic layer の欠如⁸⁾が認められた場合は胎盤の癒着が疑われるため、カラードプラー法や MRI も組み合わせて分娩前の胎盤状態の評価を行うことが重要である。

文 献

1. Read JA, Cotton DB, Miller FC. Placenta accreta: changing clinical aspects and outcome. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 31-34.
2. Craigo S. Placenta previa with suspected accreta. *Current Opinion Obstet Gynecol* 1997; 9: 71-75.
3. 野平知良, 高山雅臣. 癒着胎盤. *周産期医学* 1996; 26 (8): 1083-1086.
4. Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 210-214.
5. Morison JE. Placenta accreta. A clinicopathologic review of 67 cases. *Obstet Gynecol Annu* 1978; 7: 107-123.
6. Breen JL, Neubecker R, Gregori CA, Franklin JE. Placenta accreta, increta, and percreta. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 43-47.
7. Clark SL, Koonings P. P, Phelan J. P. Placenta previa/accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 89-92.
8. Kerr L. Sonographic diagnosis of placenta accreta. *J Ultrasound Med* 1988; 7: 211.

— 症例 —

敗血症を来した虫垂炎合併妊娠の1例

香川医科大学母子科学講座周産期学婦人科学

宮崎 哲治, 金西 賢治, 犬走 英介, 山城 千珠

田中 宏和, 柳原 敏宏, 秦 利之

概 要

今回我々は、妊娠中期に急性虫垂炎を発症し、早産となった後、母体が敗血症を来し、児は先天性肺炎にて新生児死亡に至った一例を経験したので報告する。症例は25歳、初産婦。妊娠24週5日、急性虫垂炎の診断にて、他院外科にて虫垂切除術を行った。壊死性虫垂炎のため術中、壊死部の一部穿孔が認められた。術後、麻痺性イレウス症状を繰り返し、超音波、MRIなどで腹腔内に嚢胞状の液体貯留像認め、膿瘍形成の可能性も考慮し当院外科に紹介転院となった。嚢胞内容液の穿刺にて、内容は漿液性で細菌培養検査は陰性であり、CRP、白血球も正常化したため、退院のうえ外来経過観察とした。退院後6日目(妊娠29週3日)、子宮収縮を頻回に認めたため、切迫早産にて入院し、安静および塩酸リトドリン持続点滴にて治療を施行した。入院後CRPは18.4と上昇し、発熱も認められ、更に子宮収縮抑制も困難となり、妊娠30週3日、経腔分娩に至った。新生児は1779gの男児で、分娩時胎児心拍モニタリングにて異常は認められなかったが、Apgar Scoreは1分後1点、5分後2点であり出生後直ちに挿管した。人工換気で管理するも子宮内感染と思われる肺炎症状が強くなり、出生後2日目に新生児死亡となった。母体は分娩後もCRP、白血球の上昇が続き、血液培養検査でE. coli陽性で敗血症と診断した。FOY、AT-IIIなど抗DIC治療、イミペネム、ガンマグロブリン製剤による強力な抗感染療法を行い、母体の感染症状は改善した。腹腔内の貯留像も消失し、CRPも陰性化し、産褥16日目に軽快退院となった。

緒 言

妊婦が虫垂炎に罹患する頻度について様々な報告があるが、おおよそ1,500人に1人と一般の頻度と同程度である¹⁾。妊娠時の急性虫垂炎による母体、胎児の予後については、近年の抗生剤、術後管理の進歩により著しく改善されてきたが、穿孔・汎発性腹膜炎などを合併すると、現在もお母児共に予後不良になる場合が少なくない。特に妊娠中は診断が遅れることも多く、重症化する可能性も高いため、診断、管理については特に厳重な対応が必要である。今回我々は、妊娠中期に穿孔を伴った急性虫垂炎を発症し、その後母体は敗血症を来し、児は早産、新生児死亡に至った症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者; K. T. 25歳。
家族歴・既往歴; 特記すべきことなし。
妊娠・月経歴; 1回経妊1回経産、初経14歳、28日型、整順、持続7日間。
現病歴; 平成12年7月7日から7日間を最終月経として妊娠。妊娠24週5日、下腹部痛および発熱を認め、急性虫垂炎の診断にて他院外科で虫垂切除術を施行した。術中所見では、壊死性虫垂炎に至っており、壊死部の一部に穿孔が認められた。術後、麻痺性イレウス症状を繰り返し、MRIにて腹腔内に腹壁、横隔膜および子宮の間で、T1強調像で低信号、T2強調像で高信号の限局化された液体貯留像を認め(図1)、腹水貯留、膿瘍形成の可能性も考慮し、当院外科に紹介転院となった。当院外科で内容液の穿刺を行い、内容は漿液性で細菌

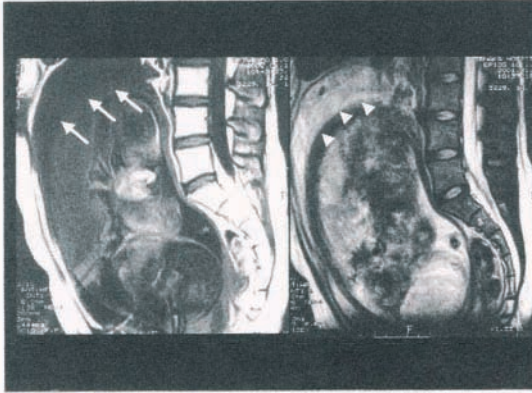


図 1 ; 入院前の矢状断面 MRI 所見。

左 : T1 強調画像で低信号 (矢印), 右 : T2 強調画像で高信号 (矢頭) に描出される液体貯留像を認める。

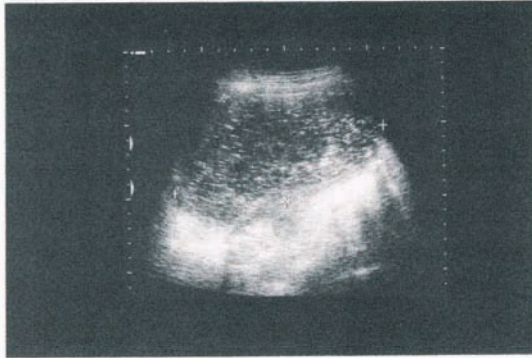


図 2 ; 当院入院時の超音波所見。

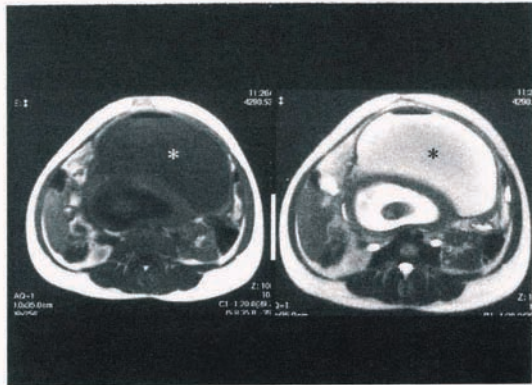


図 3 ; 当院入院時横断面 MRI 所見。

左 : T1 強調画像で低信号, 右 : T2 強調画像でやや中～高信号を示す液体貯留像 (*) を認める。

培養検査は陰性であり, また CRP, 白血球も正常化したため, 退院し外来経過観察となった。退院後 6 日目 (妊娠 29 週 3 日) に子宮収縮が増強し, 切迫早産にて再度入院となった。

入院時現症 ; 体温 37.5℃, 血圧 117/76mmHg, 脈拍 117/分整。子宮収縮を 5 分毎に認めた。CRP は 18.4 と高値であったが WBC は 5,600/μl と正常値であった。経腹超音波検査で腹腔内, 子宮底部上方に直径約 5 cm 内部が不均一な低輝度斑点状エコーを伴う嚢胞状の low echoic な部分を認めた (図 2)。内部は MRI にて T1 強調画像で低信号, T2 強調画像でやや中～高信号を呈した (図 3)。

治療経過 ; 切迫早産に対しては, 安静及び塩酸リトドリン持続点滴にて治療を行った。腹腔内の嚢胞性病変については理学所見上疼痛・圧痛を認めず, また白血球が正常範囲であった事から注意深く経過観察とした。NST 及び超音波所見では胎児に特に異常は認められなかった。その後, 白血球数の増加及び発熱の増強に伴い, 子宮収縮抑制が困難となり, 妊娠 30 週 3 日に経膈分娩に至った。新生児は 1779g, 男児, 分娩時胎児モニタリングで異常を認めなかった。しかし, Apgar Score は 1 分後 1 点, 5 分後 2 点であり, 呼吸状態が不良のため出生後直ちに挿管し, 人工換気で管理したが, 肺炎症状が強く, 出生後 2 日目に敗血症及び肺出血のため死亡となった。母体は分娩後も CRP, 白血球の上昇が持続し (図 4), 血液培養検査で E. coli 陽性と敗血症を来していた。FOY, AT-III など抗 DIC 治療, イミペネム, ガンマグロブリン製剤の投与により, 母体の感染症状は改善し, 腹腔内の液体貯留像も消失し, CRP も陰性化し, 産褥 16 日目に軽快退院となった。

考 察

急性虫垂炎は外科領域における急性腹症としては頻度の高い疾患であり, 妊娠に合併した急性虫垂炎もけっして稀な疾患とは言えない¹⁾。その予後についても, 抗生剤の発達や診断・治療技術の進歩により著明に改善しているが, 穿孔・汎発性腹膜炎などをきたすと, 母児共に予後不良になる場合も少なくない。妊娠中に虫垂炎を合併した母体

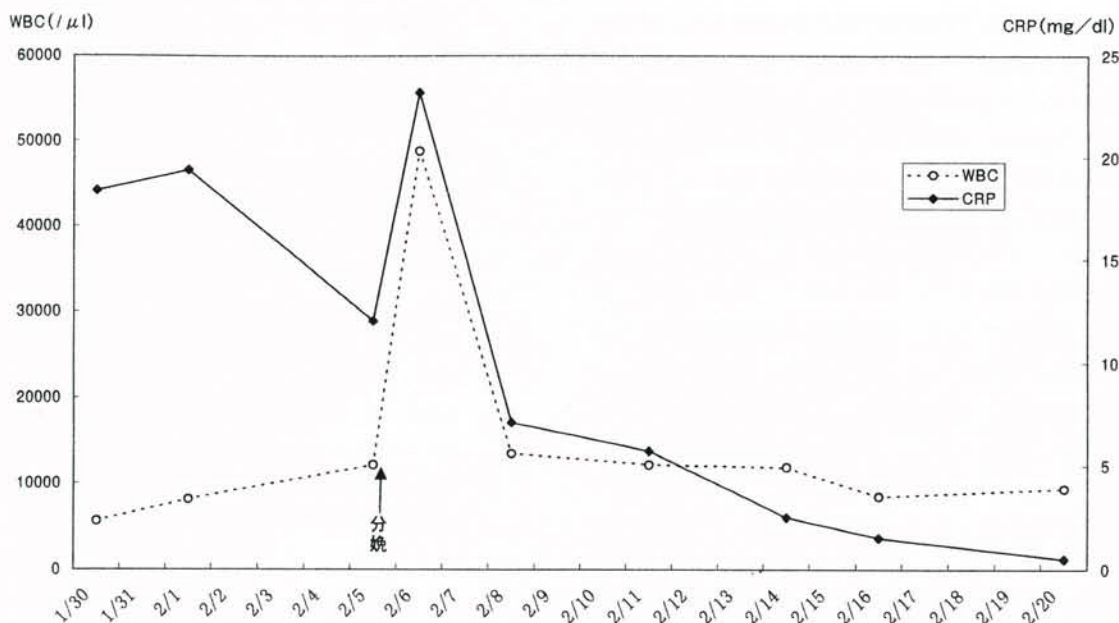


図4；入院後経過：WBCとCRP所見の推移。

の死亡率について Gomez²⁾ らは、1908年の報告では24%の死亡率であったと報告しているが、1976年の2つの報告ではそれぞれ0.4%と0.01%になっており、また、胎児死亡率についても1908年の報告では40%であったが、1976年の2つの報告では8.5%と8.7%と、母児ともにその予後が劇的に改善されている。更にその中で、母体の死亡例は穿孔と汎発性腹膜炎によるものであった事を指摘している。また、穿孔例と非穿孔例とに分けて虫垂炎の母児の予後を検討した Babaknia³⁾ らの報告では、非穿孔例263中母体死亡0例、胎児死亡4例であったが、穿孔例70例においては母体死亡3例、胎児死亡29例であり、穿孔をともなった場合は急激に予後が悪化している。本症例においても穿孔が認められ重症化の経過をとったが、妊婦の虫垂炎の予後を左右する因子としては穿孔・非穿孔があり、汎発性腹膜炎などの感染症の合併がこれらに大きく関与するものと考えられる。また、こういった重症化を招く要因として妊婦における虫垂炎の診断の遅れもあげられる。妊婦の虫垂炎では、非妊婦と比べて自覚的あるいは他覚的症状が異なるため、診断が困難な事もあり、治療

時期の遅れが予後に影響すると考えられる。血液検査所見においても、妊婦では生理的な現象として白血球増多がみられ、虫垂炎による白血球増多との鑑別が困難になる。具体的には妊娠により白血球数は12,000～15,000/mm³、分画では多核球は60～80%くらいまでは上昇するとされ、その評価は困難である。浜田ら⁴⁾は、白血球数15,000/mm³以上で好中球が80%以上を占める時には虫垂炎診断の根拠となり、白血球の左方移動や急速な白血球増多が認められればより確かな指標になると報告しており、妊婦の虫垂炎が疑われた場合に、一つの重要な指標と考えられる。

本症例では一旦退院後、再び炎症が増悪し、分娩後急激に悪化を示したが、その要因として、一時的な腹膜炎の後、感染病巣が被包され腹腔嚢胞内、あるいは、子宮内に限局化していた可能性が考えられた。分娩後、子宮の縮小に伴う嚢胞の破綻あるいは血行動態の変化に伴い、嚢胞内、子宮内の病原菌が母体血中に広がり急激に敗血症に至ったものと考えられる。分娩後の急激なCRP、白血球数の増加から考えても、分娩がこれらの契機になった可能性が高いと思われる。分娩後の胎盤の

病理組織所見では絨毛羊膜炎が確認され、卵膜内への多核白血球の浸潤の程度による絨毛羊膜炎のBlancによる進行期分類⁵⁾では、羊膜中までの浸潤がみられたのでⅢ期であった。絨毛羊膜炎が進行すると羊水腔に達し、羊水感染も発生し、それに引き続き、病原細菌や炎症物質が胎盤経由や羊水嚥下により胎児感染が成立する。早産児では、絨毛羊膜炎があると、新生児死亡、脳室内出血、敗血症が増加する⁶⁾。絨毛羊膜炎の感染経路としては、腔や頸管からの上行性感感染、胎盤を経由した血行性播種、卵管を経由した腹腔内からの下行性感感染などがあるが、一般的には上行性感感染が殆どである⁷⁾。しかし今回の症例に於いては、腹膜炎の直接の波及か、あるいは血液を介した子宮内への感染が考えられる。谷ら⁸⁾は、母体の炎症マーカーである白血球数、CRPは子宮内という局所感染の進行度を正確に反映していないと報告している。今回の症例においても、白血球数は正常であり、CRPは高値であったが低下傾向を示しており、子宮内への感染の波及の予測は困難であったと言える。酒井ら⁹⁾は絨毛羊膜炎を従来のLencki¹⁰⁾らの提唱する臨床所見を用いた診断法のみで診断することには限界があると述べており、今回の症例でも、絨毛羊膜炎の結果、重度の子宮内胎児感染を来したが、分娩前に積極的に子宮内感染を疑う所見はなく、臨床所見だけでの診断は困難であったと考えられる。

文 献

1. Weingold AB. Appendicitis in Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1983; 26: 801-809.
2. Gomez A, Wood M. Acute appendicitis during pregnancy. Am J Surg 1979; 137: 180-183.
3. Babaknia A, Parsa H, Wooduff JD. Appendicitis during pregnancy. Obstet Gynecol 1977; 50: 40-44.
4. 浜田 宏. 急性虫垂炎合併妊娠の予後. 産科と婦人科 1982; 49: 737-739.
5. Blanc WA. Amniotic infection syndrome: pathogenesis, morphology and significance in circumnata mortality. Clin Obstet Gynecol 1959; 2: 715-734.
6. Morales WJ. The effect of chorioamnionitis on the development outcome of preterm infants at one year.

Obstet Gynecol 1987; 70: 183-186.

7. 蝦名康彦, 佐川 正, 藤本征一郎. 絨毛膜羊膜炎の成因?細菌性臍症・頸管炎との関連?. 産婦人科の実際 2001; 50: 5-12.
8. 谷 昭博, 吉田耕太郎, 今井雅夫, 田口雅之, 荒井忠士, 前原大介, 金井雄二, 新井 努, 川口美和, 斎藤 克, 庄田 隆, 吉原 一, 天野 完, 島田信宏, 西島正博. 子宮内感染の予知. 周産期学シンポジウム 1998; 16: 101-109.
9. 酒井正利, 齊藤 滋. 絨毛膜羊膜炎の早期診断. 産婦人科の実際 2001; 50: 27-33.
10. Lencki SG, Maciulla MB, Eglinton GS. Maternal and umbilical cord serum interleukin level in preterm labor with chorioamnionitis. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1345-1351.

(社) 日本産科婦人科学会香川地方部会会則

第 1 章 総 則

設立および名称

第 1 条 この団体は社団法人日本産科婦人科学会定款第 3 条に基づき設立し、日本産科婦人科学会香川地方部会(以下本地方部会)と称する。

事務所

第 2 条 本地方部会は、事務所を香川医科大学医学部周産期学婦人科学教室内におく。

第 2 章 目的および事業

目 的

第 3 条 本地方部会は(社)日本産科婦人科学会の地方部会として、(社)日本産科婦人科学会定款に則り、産科学および婦人科学の進歩発展を語り、もって社会福祉に貢献することを目的とする。

事 業

第 4 条 本地方部会は前条の目的に従い次の事業をおこなう。

- (1) 本地方部会総会および学術集会の開催
- (2) 本地方部会会員の研修
- (3) 各種学術的調査研究
- (4) (社)日本産科婦人科学会の行う事業への参加
- (5) 関連学会、学術団体との連絡および連携
- (6) その他本地方部会の目的達成に必要な事項

第 3 章 会 員

資 格

第 5 条 本地方部会の会員は、(社)日本産科婦人科学会の会員のうち、地方部会内に住居または所属機関があるものとする。但し、他の地方部会会員を兼ねることはできない。

入退会

第 6 条 (社)日本産科婦人科学会に入会したものは、本地方部会に入会するものとする。

2 (社)日本産科婦人科学会を退会したものは、本地方部会を退会するものとする。

移 動

第 7 条 住居または所属機関が移動した場合、その旨を本地方部会へ連絡する。

2 本地方部会から他の地方部会へ移動する場合は、その旨を移動先の新地方部会へ連絡する。

会 費

第 8 条 本地方部会会員は別に定める会費を完納しなければならない。

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 本地方部会会員は、本地方部会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。但し別に定めるところにより、会費を免除することができる。

会員の権利

第 10 条 本地方部会会員は次の権利を有する

- (1) 本地方部会の総会に出席し、議決権を行使すること。
- (2) 本地方部会の主催する例会(学術集会)、講演会などに参加すること。
- (3) 本地方部会の発行する会誌(機関誌)に投稿し、且つその頒布を無料で受けること。

会員の資格喪失

第 11 条 本地方部会会員は次の事由によってその資格を喪失する。

- (1) (社)日本産科婦人科学会を退会したとき
- (2) 禁治産もしくは準禁治産の宣告を受けたとき
- (3) 死亡したとき、もしくは失踪宣告を受けたとき
- (4) (社)日本産科婦人科学会を除名されたとき

第 4 章 役員, および幹事

役員 の 名称 および 定数

第12条 本地方部会に, 次の役員をおく。

- (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 の 選出

第13条 本地方部会の役員は本地方部会総会において本地方部会会員中から選出する。

役員 の 職務 および 権限

第14条 本地方部会会長は本地方部会を代表し, 会務を総理する。

2 本地方部会理事は地方部会理事会を組織し, 本地方部会の会務を執行する。

3 本地方部会監事は, 会務及び会計を監査する。

役員 の 任期

第15条 本地方部会の役員 の 任期は 2 年とし, 再任を妨げない。

第 5 章 (社) 日本産科婦人科学会代議員

選出方法

第16条 (社)日本産科婦人科学会代議員は, 本地方部会総会において本地方部会会員中から選出する。

職 務

第17条 (社) 日本産科婦人科学会代議員は代議制に基づく本地方部会代議員として(社)日本産科婦人科学会総会に出席し, 議決権を行使する。

第 6 章 総会・学術集会・役員会

総会 の 開催

第18条 本地方部会定時総会は, 毎年 1 回本地方部会会長がこれを招集する。本地方部会臨時総会は本地方部会会長が必要と認めるとき, または会員の 3 分の 1 以上, または本地方部会役員会の要請があったときにすみやかに本地方部会会長が招集する。

総会 の 定足数

第19条 本地方部会総会はその構成員の 2 分の 1 以上の出席がなければ開催することができない。但し委任状をもって出席と見なすことができる。

総会 の 承認事項

第20条 次の事項は, 総会の承認又は議決を経なければならない。議決は出席会員の過半数以上の議決をもって決する。

- (1) 予算, 決算
- (2) 役員 の 人事
- (3) 会則 の 変更
- (4) 事業計画
- (5) その他の重要事項

第 7 章 会計及び資産

第21条 本地方部会の経費は, 会員の会費, 寄付金及びその他の収入をもってあてる。

第22条 本地方部会の会計年度は, 毎年4月1日に始まり, 翌年3月31日に終わる。

第 8 章 補 則

細 則

第23条 本地方部会会則の施行に必要な細則は別に定める。

準 用

第24条 本地方部会会則に定めるもののほかは, 社団法人日本産科婦人科学会定款による。

附 則

この会則は, 平成12年6月3日から施行する。