

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 2006

volume 8, number 1

目 次

総 説

- 母体-胚間の相互応答を介した胚着床の誘導機構
京都大学大学院医学研究科婦人科学産科学教室 藤原 浩 1
- 多嚢胞性卵巣症候群の診断と治療
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部女性医学分野
..... 松崎 利也, 他 7

原 著

- 妊婦の体格からみた妊娠中の骨評価とライフスタイルの検討
香川県立保健医療大学保健医療学部看護学科 榮 玲子, 他 13
- The Quantitative mRNA Detection of Podoplanin in Body Cavity Fluids.
Department of Laboratory Science, School of Health Sciences,
Faculty of Medicines, Kyoto University Yasuko Yamamoto, et al. 19

症例報告

- CPK 上昇を契機に診断された筋強直性ジストロフィー合併妊娠の一例
香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学 犬走 英介, 他 23
- 大量性器出血に対して子宮動脈塞栓術を施行し、
その後メソトレキセートによる全身化学療法が奏功した頸管妊娠の一例
高松赤十字病院産婦人科 保野由紀子, 他 27

香川地方部会雑誌投稿規定

1. 本誌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. 用語は原則として和文とするが、英文の投稿も受け付ける。
4. 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。
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。
7. 論文の長さは印刷で10ページ以内とする。
8. 文献は引用箇所の右肩に引用順に番号を打って記載する。文献は著者名全員と論文の表題を入れ次のように記載する。雑誌名については、和文雑誌は公式の略称、英文雑誌はIndex Medicusに従って略したものをを用いる。
例) 1. 中山健太郎、青木昭和、真鍋 敦、秦 幸吉、秦 利之、宮崎康二. OEIS (omphalocele, extrophy of the cloaca, imperforata anus, spinal deformity) complex baby の出生前超音波所見. 日本産科婦人科学会雑誌 1998; 50: 167-170.
2. 秦 利之、青木昭和. 異常妊娠. 筋・骨格系疾患. (佐藤 章編) 新女性医学大系 23. 中山書店、pp412-417,1998.
3. Kuno A, Akiyama M, Yanagihara T, Hata T. Comparison of fetal growth in singleton, twin, and triplet pregnancies, Hum Reprod 1999; 14: 1352-1360.
4. Hata T. Intrauterine ultrasonography in monitoring early embryonic development; in Weiner S, Kurjak A (eds): Interventional Ultrasound, London, Parthenon Publishing, 1999, : 71-79.
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. 投稿に際しては、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 木田郡三木町大字池戸1750-1
香川大学医学部周産期学婦人科学教室内
日本産科婦人科学会香川地方部会 宛
TEL (087) 891-2174
FAX (087) 891-2175

平成 18 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 高 田 茂
理 事 総務担当 柳原 敏宏, 米澤 優
会計担当 橋本 公, 塩田 敦子
学術担当 大野 正文, 大野 義雄,
関 正明, 野々垣多加史
編集担当 沼本 篤男, 秦 幸吉,
樋口 和彦
監 事 猪原 照夫, 藤田 卓男

日産婦理事 秦 利之
日産婦代議員 大野 正文, 高田 茂, 柳原 敏宏
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, 柳原 敏宏
名誉会員 猪原 照夫, 神保 利春, 林 要,
半藤 保, 沼本 明

四 国 連 合 理 事 秦 利之
評 議 員 大野 正文, 大野 義雄, 高田 茂,
柳原 敏宏, 米澤 優

専門医制度香川地方委員会

委 員 長 秦 利之
副委員長 高田 茂
委 員 大野 正之, 大野 義雄, 柳原 敏宏,
米澤 優

※五十音順

— 総説 —

母体—胚間の相互応答を介した胚着床の誘導機構

京都大学大学院医学研究科婦人科学産科学教室

藤原 浩

はじめに

ほ乳類の胚は子宮内膜内に着床し、胎盤を形成して母体組織に寄生するが、その機構は動物間で大きく異なっている。ほ乳類に共通した機構としては卵巣に存在する黄体からのプロゲステロン分泌を継続させ、妊娠初期段階での子宮内膜の分化および胚の着床を誘導することが挙げられる。着床期に黄体からのプロゲステロン分泌を維持する機構は種によって様々であり、ヒトの場合は胚由来の絨毛細胞から分泌される human chorionic gonadotropin (HCG) が中心的な役割を演じていると考えられている。HCG は血流を介して黄体を刺激してプロゲステロン分泌を亢進させ、一方でプロゲステロンは同じく血流を介して子宮への胚の着床を維持しており、母体—胚間の相互応答のもと妊娠が維持されている。しかしながら、胎盤から産生される性腺刺激ホルモンすなわち chorionic gonadotropin はヒトとサルおよび一部のウマにのみしかその存在が確認されておらず、例えばマウスなどの齧歯類にはその存在が認められていない¹⁾。またこれまで HCG 以外にはヒト母体の血中に妊娠黄体を誘導・維持する液性因子の存在は同定されなかったが²⁾、後述するように HCG だけでは説明できない様々な現象が認識されており、妊娠黄体の誘導や着床の維持などの妊娠初期の母体の急速な変化は内分泌系による母体—胚間の相互応答機構のみで説明するのは困難である³⁾。

一方で、他人である胎児が母体に拒絶されない機序について世界中で研究されてきたが、最近ではむしろ免疫学的に正しく胎児を認識することが正常な妊娠経過に重要であるとの概念が定着しつつある。しかしながら免疫システムが積極的に妊娠成立・維持に働いているのか、さらに内分泌機構との連携はどうなっているのか等についてはほとんど検証されていない。本稿では母体—胚間の相互応答の視点から最近明らかにされてきつつある知見について概説したい。

妊娠黄体への分化・維持における
母体—胚間の相互応答機構

ヒト妊娠黄体の維持に HCG が必須であることは疑いようのない事実であるが、その機構についてはあまり明らかにされていない。HCG は luteinizing hormone (LH) とその受容体を共有しており、LH 受容体が発現誘導されている月経黄体から移行した妊娠黄体は HCG の刺激で少なくとも妊娠 9 週ごろまでプロゲステロン産生の主要な器官として働くと考えられる。実際の妊娠黄体への LH/HCG 受容体の発現の有無は、古くは HCG の黄体組織への binding assay により調べられたが、その多くは予想に反して月経黄体に比べ著しく低い結合能を示す結果となった^{4,5)}。後に妊娠黄体組織への LH/HCG 受容体の mRNA 発現が確認されたが、その発現強度は黄体期中期の月経黄体に比べると高くなかった⁶⁾。また免疫組織学的には、胚着床時に血中の LH/HCG 値が上昇する前後に月経黄体での LH/HCG 受容体の発現も急速に消失してることが観察された⁷⁾。

機能的な検討では、月経周期の女性に外因性に HCG を投与してもプロゲステロン分泌が 2 週間以上は延長されないことや⁸⁾、通常であれば月経黄体が既に退行しており、LH/HCG 受容体の発現が消失している時期になって血中 HCG が上昇してくる遅延着床例でも妊娠黄体は機能することが報告されている⁹⁾。また子宮外妊娠では、血中の HCG 値に対応するプロゲステロン値が正常妊娠に比べ低値を示すこと¹⁰⁾、妊娠黄体の維持には、LH/HCG 受容体が反応できる濃度よりはるかに高濃度の血中 HCG 値が必要とされているが、その機序は LH/HCG 受容体では説明できないこと、さらに稽留流産では HCG 値が上昇しないまま妊娠黄体が維持されることなどが報告されており、妊娠黄体の分化・機能維持に HCG 以外の因子が働いていることを示唆されている。しかしながらこれまで HCG 以外の液性因子の存在は同定されなかった²⁾。

一方で月経黄体の形成に免疫系細胞が関与している可能性が指摘されており¹¹⁻¹³⁾、また黄体退縮にも免疫系細胞が重要な役割をしていると考えられてきた¹⁴⁻¹⁶⁾。

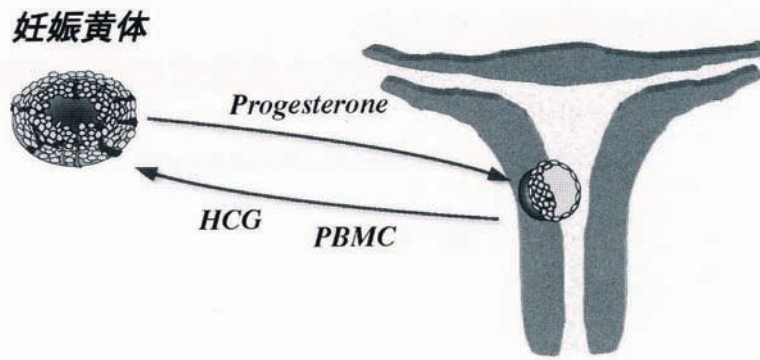


図1 内分泌系と免疫系による妊娠黄体の機能維持機構

一般的には活動を低下した黄体細胞の排除に免疫系が働くと考えられているが、Tリンパ球との接着を媒介する分子が月経黄体の形成期から中期黄体さらに妊娠黄体の黄体細胞表面に存在していることが明らかとなり¹⁷⁻²¹⁾、免疫細胞がむしろ妊娠黄体の機能維持に関わっている可能性が提言された。黄体細胞の培養系に妊娠または非妊娠女性から得た末梢血単核球を作用させると、妊娠女性由来の末梢血単核球により黄体細胞のプロゲステロンの産生が増強すること、その効果は妊娠黄体で著明であることが示された²²⁾。また妊娠女性由来の末梢血単核球は黄体細胞との共培養時に Th-2 系サイトカインである IL-4 および IL-10 が亢進することが観察され、これらのサイトカインは HCG に匹敵するプロゲステロン産生の促進作用を示した。以上の結果から末梢血単核球および黄体ともに妊娠に伴い相互作用時にプロゲステロン産生能を亢進するよう機能変化していることが示され、妊娠成立の情報を内分泌系のみならず免疫系も感知して血流を介して黄体へ作用している可能性が示された(図1)¹⁸⁾。この概念では妊娠成立の情報を卵巣へ伝達する因子は従来のような血漿成分のみでなく、細胞成分にもその作用があると発想を転換しており、これまで母体血中に HCG 以外の液性因子が同定されなかった理由も説明される。

胚着床機構における 母体-胚間の相互応答機構

胚着床の成立には子宮内膜上皮細胞に胚接着に関与する分子群が発現することが必要とされている^{23,24)}。妊娠黄体の形成・維持には免疫細胞が機能変化をして積極的に働く可能性を示されたが、子宮内の胚の着床そのものに対する免疫細胞の作用はどうであろうか。これに関するマウスでの胚移植実験結果を以下に紹介する。一般にマウス胚は妊娠3日目には子宮腔内に移

動しており、妊娠5日目には hatching を終了し子宮内膜に接着して、6日目には子宮内膜内へ進入を開始する。胚移植実験は、妊娠4日目のドナーマウスの子宮腔から、浮遊している blastocyst を回収し、偽妊娠状態のレシピエントマウスの子宮腔内に移植する。精管結紮雄マウスとの交尾で誘起された偽妊娠マウスでは、形成された偽妊娠黄体から分泌される性ステロイドホルモンにより胚着床が可能な状態へと子宮内膜が分化誘導されるが、移植胚の着床可能な期間、いわゆる implantation window は偽妊娠3日目から5日目までの3日間に限られる。この実験系で偽妊娠の1日目または2日目のレシピエントに、妊娠4日目マウスから採取した脾臓細胞を静注して直後に胚を移植したところ、本来 implantation window が開いていないこの時期での胚の着床が観察された²⁵⁾。さらに遅延着床モデルを用いた検討から胚着床前の妊娠マウス脾臓細胞の投与によりエストロゲンで誘起されるのと同様の子宮内膜の分化が誘導されることが観察された。これら脾臓細胞の効果は非妊娠マウスに比べ妊娠マウスに強いことが示され、またその免疫細胞の機能変化はまだ胚が卵管に存在する段階から生じていることが示唆された²⁶⁾。

免疫系が胚着床を促進する機序として、子宮内膜接着後に子宮内に侵入する胚を促進する機構が考えられる。マウス胚を用いた Matrigel invasion assay で妊娠マウス由来脾臓細胞に胚浸潤促進作用が強いことが示され、同様の効果が妊娠女性から採取された末梢血単核球にても確認された²⁷⁾。ヒト絨毛癌細胞由来の BeWo 細胞株を用いた検討でも妊娠女性由来の末梢血単核球に浸潤促進効果があること、さらにその効果は末梢血単核球に由来した走化性作用を持つ液性因子によることが判明した²⁸⁾。一方で母体子宮内膜脱着膜に侵入するヒト絨毛細胞にはケモカインを分解する膜結合型のペプチダーゼとケモカイン受容体である CCR1 とが発現しており、母体血管内浸潤の誘導機構に走化性因子

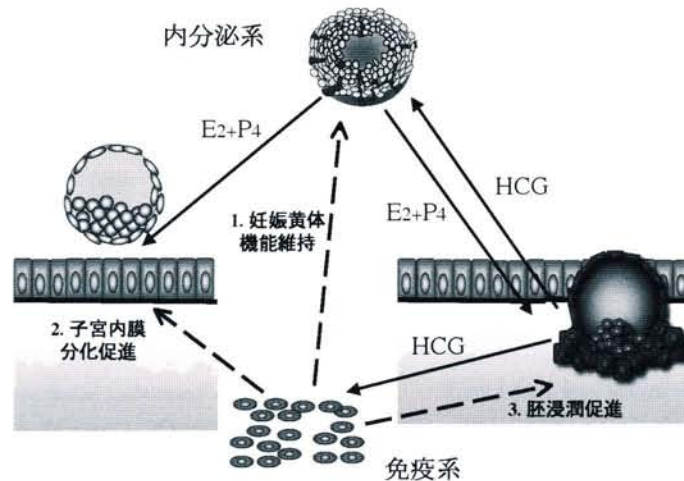


図2 免疫系および内分泌系を介した胚-母体間の相互応答機構

であるケモカインが重要な働きをしていることが示唆された²⁹⁻³¹⁾。以上より妊娠時に免疫細胞が着床前胚からのシグナルを受け、末梢を介して子宮内に至り胚着床に有利な子宮内膜分化を誘導する可能性、および子宮内膜に接着した後では胚の子宮内膜への侵入を制御して着床を促進している可能性が示された(図2)。

次の問題としてどのようにして免疫細胞が子宮内外に存在する胚からシグナルを得るのか、またどの免疫細胞がその作用に関与するのか、が挙げられる。非妊娠マウスから採取した胸腺由来のTリンパ球を用いた着床実験では、妊娠脾細胞と同様に子宮内膜の分化誘導が認められ、特にCD4 (+/-) / CD8 (-) の分画に着床促進作用が観察された³²⁾。またヒト子宮内膜上皮細胞とヒト絨毛癌細胞株 BeWo から作成した胞胚様細胞塊と用いた着床実験系においても非妊娠女性から得た末梢血単核球はヒト子宮内膜上皮細胞の着床能を促進することが示された³³⁾。さらに重要な知見として非妊娠女性から得た末梢血単核球に妊娠5週間後の血中濃度に匹敵する1IU/mL以上の高い濃度のHCGを作用させると、末梢血単核球のマウス胚およびBeWo細胞に対する浸潤促進作用が増強することが示された^{27,28)}。これらの結果は胚から免疫系に対するシグナル伝達因子の一つとして、着床部の胚からの産生および血中濃度が急速に亢進するHCGが候補に挙げられることを示している。

内分泌・免疫系を介した 母体-胚間の相互応答機構

HCGの免疫系細胞に対する作用についてはこれまで様々な検討がなされてきた。1973年にHCGが母体の免疫細胞の反応を抑制するという報告がなされて以来³⁴⁾、HCGが母体の免疫系に作用して胎児の免疫学的寛

容の獲得に貢献している可能性が検討されてきたが、解析が進むに従い免疫細胞への作用はHCGそのものではなく、尿中よりの精製過程で混入した成分の作用であるという考えが主流となった³⁵⁻³⁷⁾。その後種々のサイトカインが測定できるようになり、HCGの刺激で末梢血単核球からのサイトカインの分泌が変化する報告がなされるようになった。しかしながら、いずれも報告も精製時の混在物の影響を考慮しておらず、また作用が認められる濃度も10IU/mL以上と通常のLH/HCG受容体が反応する濃度の1000倍以上であるなどの問題点があった³⁸⁻⁴⁰⁾。またヒト末梢血単核球細胞表面へのLH/HCG受容体発現は確認されていない⁴¹⁾。

そこで recombinant-HCG を用いて検討したところ、1IU/mL以上の高濃度で末梢血単核球からの interleukin-8 (IL-8) の産生が著明に亢進すること、またその作用はLH/HCG受容体を介してではなく、HCGの糖鎖に反応している可能性が示された⁴²⁾。HCGはβ-chainのC末端に相当量の糖鎖が存在する特徴を有している。これまでこれらの糖鎖は主に血中の半減期の延長に関係しているとされ、あまり積極的な生理的意義は見いだされてこなかった。上述の知見からHCGは進化の過程でLH/HCG受容体を介した内分泌系システムにより生物学的作用を発揮するのみならず、濃度が高くなると糖鎖およびその受容体を介して免疫系細胞からも妊娠維持に有利な反応を引き出せるようになった高度に進化したホルモンと位置づけられた⁴²⁾。

まとめ

本稿で紹介した母体-胚間の相互応答機構を免疫学的・内分泌学的相互作用の観点からみると、1) 胚の存在下におこる妊娠黄体の分化・機能維持には内分泌系を介した母体-胚間の相互応答機構、すなわち胚か

ら分泌される HCG による妊娠黄体の機能維持作用とその結果産生されるプロゲステロンによる子宮内膜内での胚着床維持作用に加えて免疫細胞による妊娠黄体の維持機構が存在する可能性があること、2) 胚の子宮内膜への接着は最初の直接的な母体-胚間の相互応答作用であるが、この胚接着に対して有利となる子宮内膜分化の誘導に、卵巣からの性ステロイドホルモンのみならず胚の存在下に機能変化した免疫系細胞が関与している可能性があること、3) 子宮内膜内に侵入した胚の浸潤を免疫細胞が母体-胚間の相互応答により制御している可能性があること、4) さらにその免疫細胞による母体-胚間の相互応答調節に HCG などの内分泌系因子が深く関与している可能性があること、にまとめられる (図 2)。

現在これらの仮説は必ずしも実証されたわけではないが、免疫系による着床促進作用の解明は、内分泌療法に反応不良の着床障害症例患者に対する新しい治療法の開発につながる可能性がある。今後も内分泌学と免疫学の両面から母体-胚間の相互応答機構を解析することにより、着床障害の病態が明らかとなることが期待される。

文 献

- 1) Kratzer PG, Taylor RN. Corpus luteum function in early pregnancies is primarily determined by the rate of change of human chorionic gonadotropin levels. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1497-1502.
- 2) Murphy BD, Martinuk SD. Equine chorionic gonadotropin. *Endocr Rev* 1991; 12: 27-44.
- 3) Oon VJ, Johnson MR. The regulation of the human corpus luteum steroidogenesis: a hypothesis? *Hum Reprod Update* 2000; 6: 519-29.
- 4) Rao CV, Griffin LP, Carman FR Jr. Gonadotropin receptors in human corpora lutea of the menstrual cycle and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 146-153.
- 5) Rajaniemi HJ, Rönberg L, Kauppila A, et al. Luteinizing hormone receptors in human ovarian follicles and corpora lutea during menstrual cycle and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 307-313.
- 6) Nishimori K, Dunkel L, Hsueh AJW, Yamoto M, Nakano R. Expression of luteinizing hormone and chorionic gonadotropin receptor messenger ribonucleic acid in human corpora lutea during menstrual cycle and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 80: 1444-1448.
- 7) Takao Y, Honda T, Ueda M, Hattori N, Yamada S, Maeda M, Fujiwara H, Mori T, Wimalasena J. Immunohistochemical localization of the LH/HCG receptor in human ovary: HCG enhances cell surface expression of LH/HCG receptor on luteinizing granulosa cells in vitro. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 569-578.
- 8) Quagliarello J, Goldsmith L, Steinetz B, Lustig DS, Weiss G. Induction of relaxin secretion in nonpregnant women by human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 74-77.
- 9) Grinstead J, Avery B. A sporadic case of delayed implantation after in-vitro fertilization in the human? *Hum Reprod* 1996; 11: 651-654.
- 10) Norman RJ, Buck RH, Kemp MA, Joubelt SM. Impaired corpus luteum function in ectopic pregnancy cannot be explained by altered human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1166-1170.
- 11) Auletta FJ, Flint APF. Mechanisms controlling corpus luteum function in sheep, cows, nonhuman primates, and women especially in relation to the time of luteolysis. *Endocr Rev* 1988; 9: 88-105.
- 12) Townson DH, Warren JS, Flory CM, Naftlin DM, Keyes PL. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the corpus luteum of the rat. *Biol Reprod* 1996; 54: 513-520.
- 13) Adashi EY. The potential relevance of cytokines to ovarian physiology: the emerging role of resident ovarian cells of the white blood cell series. *Endocr Rev* 1990; 11: 454-464.
- 14) Brännström M, Norman RJ. Involvement of leukocytes and cytokines in the ovulatory process and corpus luteum function. *Hum. Reprod.*, 1993; 8: 1762-1775.
- 15) Castro A, Castro O, Troncoso JL, Kohen P, Simon C, Vega M, Devoto L. Luteal leukocytes are modulators of the steroidogenic process of human mid-luteal cells. *Hum Reprod* 1998; 13: 1584-1589.
- 16) Bukulmez O, Arici A. Leukocytes in ovarian function. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 1-15.
- 17) Fujiwara H, Ueda M, Imai K, et al. Human leukocyte antigen-DR is a differentiation antigen for human granulosa cells. *Biol Reprod* 1993; 49: 705-715.
- 18) Hattori N, Ueda M, Fujiwara H, Fukuoka M, Maeda M, Mori T. Human luteal cells express leukocyte functional antigen (LFA) -3. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 78-84.
- 19) Vigano P, Gaffuri B, Ragni G, Di Blasio AM, Vignali M. Intercellular adhesion molecule-1 is expressed on human granulosa cells and mediates their binding to lymphoid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 101-105.
- 20) Higuchi T, Fujiwara H, Yamada S, Tatsumi K, Maeda M, Fujita J, Fujii S. Coexpression of integrin associated protein (IAP/CD47) and its ligand thrombospondin-1 on human granulosa and large luteal cells. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 920-926.
- 21) Egawa M, Yoshioka S, Higuchi T, Sato Y, Tatsumi K, Fujiwara H, Fujii S. Ephrin B1 is expressed on human luteinizing granulosa cells in corpora lutea of the early lu-

- teal phase : the possible involvement of the B class Eph-ephrin system during corpus luteum formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 4384-4392.
- 22) Hashii K, Fujiwara H, Yoshioka S, Kataoka N, Yamada S, Hirano T, Mori T, Fujii S, Maeda M. Peripheral blood mononuclear cells stimulate progesterone production by luteal cells derived from pregnant and non-pregnant women : possible involvement of interleukin-4 and 10 in corpus luteum function and differentiation. *Hum Reprod* 1998 ; 13 : 2738-2744.
- 23) Fujiwara H, Tatsumi K, Kosaka K, et al. Human blastocysts and endometrial epithelial cells express activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM/CD166). *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 3437-3443.
- 24) Fujiwara H, Yoshioka S, Tatsumi K, et al. Human endometrial epithelial cells express ephrin A1 : possible interaction between human blastocysts and endometrium via Eph-ephrin system. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 5801-5807.
- 25) Takabatake K, Fujiwara H, Goto Y, et al. Intravenous administration of splenocytes in early pregnancy changed implantation window in mice. *Hum Reprod* 1997 ; 12 : 583-585.
- 26) Takabatake K, Fujiwara H, Goto Y, et al. Intravenous administration of splenocytes in early pregnancy changed implantation window in mice. *Hum Reprod* 1997 ; 12 : 583-585.
- 27) Nakayama T, Fujiwara H, Maeda M, et al. Human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in early pregnancy promote embryo invasion in vitro : hCG enhances the effects of PBMC. *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 207-212.
- 28) Egawa H, Fujiwara H, Hirano T, et al. Peripheral blood mononuclear cells in early pregnancy promote invasion of human choriocarcinoma cell line, BeWo cells. *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 473-480.
- 29) Sato Y, Higuchi T, Yoshioka S, Tatsumi K, Fujiwara H, Fujii S. Trophoblasts acquire a chemokine receptor, CCR1, as they differentiate towards invasive phenotype. *Development* 2003 ; 130 : 5519-5532.
- 30) Sato Y, Fujiwara H, Higuchi T, Yoshioka S, Tatsumi K, Maeda M, Fujii S. Involvement of dipeptidyl peptidase IV in extravillous trophoblast invasion and differentiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 4287-4296.
- 31) Nishioka Y, Higuchi T, Sato Y, Yoshioka S, Tatsumi K, Fujiwara H, Fujii S. Human migrating extravillous trophoblasts express a cell surface peptidase, carboxypeptidase-M. *Mol Hum Reprod* 2003 ; 9 : 799-806.
- 32) Fujita K, Nakayama T, Takabatake K, et al. Administration of thymocytes derived from non-pregnant mice induces an endometrial receptive stage and leukaemia inhibitory factor expression in the uterus. *Hum Reprod* 1998 ; 13 : 2888-2894.
- 33) Kosaka K, Fujiwara H, Tatsumi K, et al. Human peripheral blood mononuclear cells enhance cell-to-cell interaction between human endometrial epithelial cells and BeWo-cell spheroids. *Hum Reprod* 2003 ; 18 : 19-25.
- 34) Adcock EW 3d, Teasdale T, August CS, Cox S, Meschia G, Ballaglia TC, Naughton MA. Human chorionic gonadotropin : its possible role in maternal lymphocyte suppression. *Science* 1973 ; 181 : 845-847.
- 35) Muchmore AV, Blaese RM. Immunoregulatory properties of fractions from human pregnancy urine : evidence that human chorionic gonadotropin is not responsible. *J Immunol* 1977 ; 118 : 881-886.
- 36) Schmidt W, Merz WE, Lenhard V, Kubli F. Effects of crude and purified human chorionic gonadotropin on lymphocyte response. *Gynecol Obstet Invest* 1981 ; 12 : 132-140.
- 37) Morse JH, Ehrlich PH, Canfield RE. Extracts of pregnancy urine contain a mitogen for human peripheral blood lymphocytes (PBL). *J Immunol* 1982 ; 128 : 2187-2193.
- 38) Schafer A, Pauli G, Friedmann W, Dudenhausen JW. Human chorionic gonadotropine (HCG) and placental lactogen (hPL) inhibit interleukin-2 (IL-2) and increase interleukin-1 β (IL-1 β), -6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF- α) expression in monocyte cell cultures. *J Perinat Med* 1992 ; 20 : 233-240.
- 39) Yousefi S, Karamlou K, Vaziri N, Carandang G, Ocariz J, Cesario T. The effect of gonadotropins on the production of human interferon- γ by mononuclear cells. *J Interferon Research* 1993 ; 13 : 213-220.
- 40) Komorowski J, Gradowski G, Stepień H. Effects of HCG and β -HCG on IL-2 and sIL-2R secretion from human peripheral blood mononuclear cells : a dose-response study in vitro. *Immunol Letters* 1997 ; 59 : 29-33.
- 41) Lin J, Lojun S, Lei ZM, Wu WX, Peiner SC, Rao CV. Lymphocytes from pregnant women express human chorionic gonadotropine/ luteinizing hormone receptor gene. *Mol Cell Endocrinol* 1995 ; 111 : R13-R17.
- 42) Kosaka K, Fujiwara H, Tatsumi K, et al. Human chorionic gonadotropin (HCG) activates monocytes to produce interleukin-8 via a different pathway from luteinizing hormone/HCG receptor system. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 5199-208.

多嚢胞性卵巣症候群の診断と治療

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部女性医学分野

松崎 利也、岩佐 武、水口 雅博、苛原 稔

はじめに

多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome : PCOS) は全女性の 3 ~ 5 % に存在し、排卵障害の原因で最も頻度が高い。月経異常、不妊をはじめ、多毛にきびなどの男性ホルモン過剰による症状に加え、最近ではインスリン抵抗性を背景としたメタボリックシンドローム、生活習慣病の発症リスクなど、内分泌代謝異常による多彩な異常がクローズアップされている。本稿では、PCOS の診断と治療に関する最近の話題を概説する。

1. PCOS の診断

Stein と Leventhal により 1935 年に両側卵巣の嚢胞性腫大、無月経、男性型多毛、肥満の臨床症状を備える症例が報告され、Stein-Leventhal 症候群とよばれるようになった¹⁾。その後の検討から Stein-Leventhal 症候群は卵巣における男性ホルモンの過剰産生が特徴であることが解った。さらに、類似の内分泌学的特徴を備

える者は月経異常患者に多数存在することが解り、多毛、肥満を伴わない者も含めて PCOS として扱うようになった。PCOS の病態は性腺系の異常にとどまらず、インスリン抵抗性も含めた全身の多岐に渡る (図 1)。

①臨床症状

PCOS の主な症状は、慢性的な無排卵による月経異常・不妊、男性ホルモンの過剰産生による多毛・男性化、および肥満である。1981 年 Goldzieher らは、欧米女性の PCOS 患者の症状の発現頻度を調査し²⁾、本邦でも 1993 年に日産婦生殖・内分泌委員会が全国調査を行った³⁾。本邦の PCOS は月経異常・不妊が主な症状で、多毛・男性化、肥満の頻度は少ない点の特徴である (表 1)。

②検査成績

一般に PCOS では肥満例の LH 値は非肥満例に比べると低い。本邦では非肥満例が多いため、LH 分泌異常の頻度が高い。LH 分泌異常は、血中 LH 基礎値が高値、LH/FSH 比が高いことが特徴である。GnRH 負荷試験においても LH が過剰反応を呈し、FSH が正常ないし低反応という特徴的なパターンを示す。LH パル

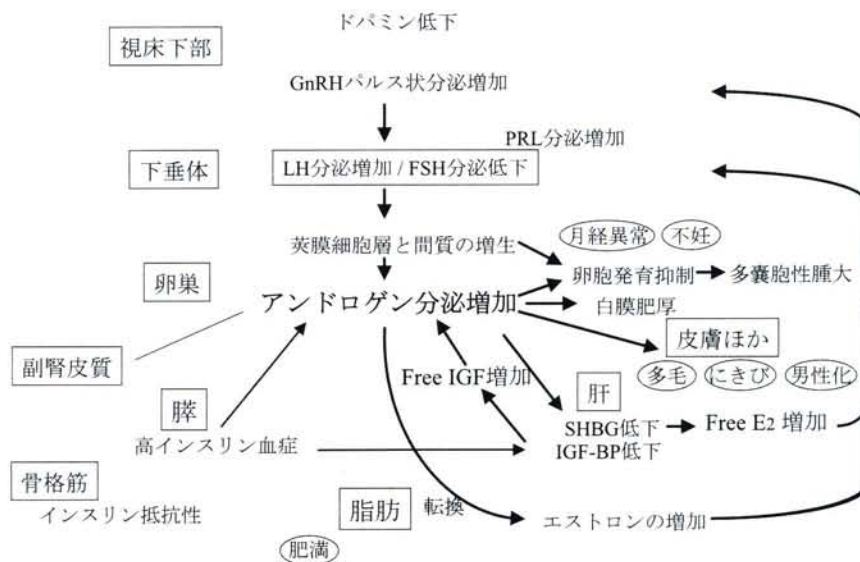


図1 多嚢胞性卵巣症候群の病態

表1 PCOS 患者の臨床症状

症状	欧米	日本
月経異常	80 %	92 %
不妊	74 %	99 %
多毛	69 %	23 %
男性化	21 %	2 %
肥満	41 %	20 %
症例数	1079 例	424 例

(日産婦 生殖・内分泌委員会報告 1993)

表2 PCOS 患者の血中ホルモン濃度

性ステロイドホルモン

ホルモン	正常上限	異常高値 (%)
テストステロン	1.0ng/ml	49.5
遊離テストステロン	3.0ng/ml	34.4
アンドロステンジオン	2.4ng/ml	34.7
DHEA	7.5ng/ml	14.3
DHEA-S	3000ng/ml	22.6
エストロン	120pg/ml	14.7
エストラジオール	150pg/ml	7.7
エストロン/エストラジオール比	0.7	87.4
尿中17-OHCS	6.8mg/day	25.8
尿中17-KS	6.5mg/day	57.7

LH, FSH, PRL

	正常上限 *	異常率 (%)	*正常女性の 平均値±1SD
LH	7.0 mIU/ml	81.3	
FSH	14.4 mIU/ml	0	
LH/FSH	1.0	80.8	
PRL	15.0 ng/ml	9.0	(スパック-Sによる測定)

表3 PCOS 患者の卵巣所見

内診所見	卵巣腫大	14.4 %
超音波所見	卵巣腫大	46.6 %
	嚢胞状変化	82.9 %
肉眼所見	卵巣腫大	71.9 %
	白膜肥厚	77.1 %
	表面の隆起	82.0 %
組織検査	内茨膜細胞層の肥厚	60.5 %
	間質細胞の増生	51.2 %
	顆粒膜細胞の変性	34.9 %

(日産婦 生殖・内分泌委員会 1993)

ス状分泌の頻度は、正常月経周期女性の卵胞期では約 90 分に 1 回であるのに対し、PCOS 患者では 55 ~ 60 分に 1 回と高頻度である⁴⁾。また、9 % の症例で PRL が軽度の上昇を示す。

男性ホルモンの産生亢進も重要な所見であり、卵巣由来のテストステロン、アンドロステンジオン、副腎由来の DHEA-S などの産生が亢進する。しかし、これらのホルモンの血中濃度が高値を示す患者の割合は全症例の半数以下であり、異常を示す例でも軽度の異常にとどまる(表 2)³⁾。女性ホルモンでは、エストロン (E1) 値、エストロン/エストラジオール比が高い。また、性ステロイドホルモン結合グロブリン (SHBG) が低値で、遊離テストステロンなど活性の高い性ステロイドホルモンが高値になる。

卵巣では、経腔超音波検査で多嚢胞性変化が典型的所見であり、ときに卵巣全体の腫大も確認できる。肉眼的には白膜の肥厚が、組織検査では内茨膜細胞層の肥厚と間質の増生などが認められる(表 3)。

③診断基準

現在、国内では日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会の PCOS 診断基準が汎用されている(表 4)³⁾。この基準を簡潔にとらえると、1. 慢性的な排卵障害、2. 高 LH 血症、3. 多嚢胞性卵巣、の 3 項目をみたすものとなる。列記されている他の症状や男性ホルモンの高値は診断に必須ではない。なお、副腎性器症候群、卵巣の男性ホルモン産生腫瘍(男性化胚細胞腫、門細胞腫)、副腎皮質の腺腫又は癌腫、Cushing 症候群など、原因が特定された疾患は PCOS 類似の病態を示しても除外する。日本の診断基準の問題点は、高 LH 血症を必須としていること、男性ホルモンの位置づけが低いことであり、本来 PCOS とすべき症例の一部が診断から漏れてしまう点である。現在、日本産科婦人科学会、生殖・内分泌委員会「本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準の設定に関する小委員会」(小委員長、苛原 稔)で診断基準の改定作業が行われており、2007 年の日産婦総会、生殖・内分泌委員会報告で改定案が提示される予定である。

表4 多嚢胞性卵巣症候群の診断基準

(日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会, 1993)

I. 臨床症状

- ①. 月経異常 (無月経, 稀発月経, 無排卵周期症など)
2. 男性化 (多毛, にきび, 低音声, 陰核肥大)
3. 肥満
4. 不妊

II. 内分泌検査所見

- ①. LHの基礎分泌高値, FSHは正常範囲
2. LHRH負荷試験に対し, LHは過剰反応, FSHはほぼ正常反応
3. エストロン/エストラジオール比の高値
4. 血中テストステロン又は血中アンドロステンジオンの高値

III. 卵巣所見

- ①. 超音波断層検査で多数の卵胞の嚢胞状変化が認められる
2. 内診又は超音波断層検査で卵巣の腫大が認められる
3. 開腹又は腹腔鏡で卵巣の白膜肥厚や表面隆起が認められる
4. 組織検査で内荏膜細胞層の肥厚・増殖, 及び間質細胞の増生が認められる。

○印の項目は必須項目、その他の項目は参考項目

一方、米国では1990年のNIH/NICHDによる診断基準が汎用されていた。この基準では1. 慢性的な排卵障害、2. 男性ホルモン過剰の2項目を共に満たすものをPCOSとし、疾患概念に忠実に沿っていた。男性ホルモン過剰は血中ホルモン値または多毛などの臨床症状としている。しかしながら、血中の男性ホルモンは正常女性における測定値の分布が広く、十分にcontrolされた集団から定めた基準値が存在しない。その代用とした多毛にも正常範囲のデータが存在せず、評価が主観的になりやすく、また、東アジアの症例では多毛を示すことが少ない。このように、男性ホルモン過剰を必須としたために比較的典型的な症例しか診断できなかった。この問題点を解決するため、ASRMとESHREが合同で2003にPCOSの新しい診断基準を作成した⁵⁾。この基準では、1. 慢性的な排卵障害、2. 男性ホルモン過剰、3. 多嚢胞性卵巣の3項目のうち2項目でPCOSと診断する。男性ホルモン過剰に相関するものとしてPCOSに普遍的に見られる卵巣所見を採用した。この新基準は広く、日本の基準で診断したPCOSの全てが該当する。この診断基準の妥当性は今後検証が必要であろう。

③各項目の判定

LH値は測定系によって基準値が異なる。かつてはスパック-SがLH測定系のシェアの大半を占めていたが、現在は複数の測定系が普及しアーキテクトがシェアの第1位となっている。アーキテクトは標準値の見直しによりスパック-Sとの互換性が高くなり、LHは7mIU/mL、LH/FSH比は1以上がLH単独高値の目安

となる。ケンタウロスにはLH/FSH比1.37以上が目安である。また、LHの測定は採血時期により大きく変動するので、基準を満たさない場合には再検する。

卵巣所見は経膈超音波検査で検査するが、少なくとも一方の卵巣の全体で2-9mmの小卵胞が12個以上とする基準が感度、特異度に優れる^{6,7)}。女性ホルモンの内服中や、1cm以上の卵胞が存在する時には判定しない。

2. PCOSの治療

病因が不明なPCOSに原因療法は存在しない。肥満合併例において運動や減量療法が病態を根本的に改善する可能性があるが、減量には困難もある。したがって、年齢と主訴に応じた対症的な治療が必要となる。月経異常にはHolmstrom療法や低用量経口避妊薬(OC)が、多毛にはOC、抗男性ホルモン薬、脱毛が行われる。不妊には排卵誘発が行われるが、PCOSに特有の戦略がある。また、糖尿病、高血圧などの発症頻度が高いので、長期的な管理や指導も必要である。

①不妊以外の症状に対する治療

1) 月経異常

若年者に多い主訴は月経異常/不正性器出血である。PCOSの月経異常は、内因性のエストロゲンが分泌されていることが特徴で、第2度無月経の症例はほとんど無い。黄体ホルモンの分泌されない卵胞ホルモンの持続的作用が子宮内膜癌に関わることを示唆されており、未治療PCOSにおける子宮内膜癌の発生率が高

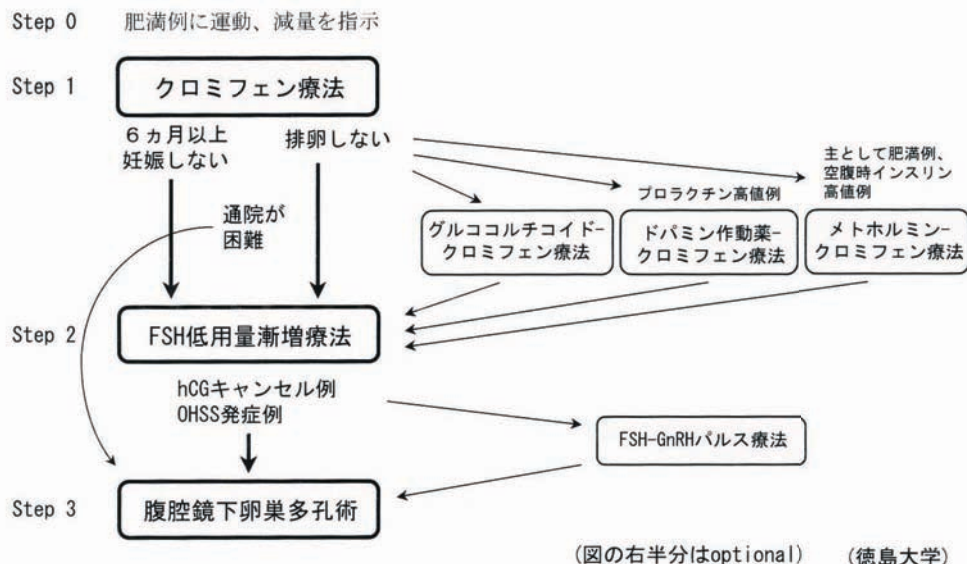


図2 多嚢胞性卵巣症候群に対する排卵誘発法の選択指針

いとす報告がある。したがって、PCOSの月経異常には不正性器出血と子宮内膜癌の予防を目的として、ホルムストローム療法かOCによる治療が行われる。挙児希望のない例にはクロミフェンなどの排卵誘発薬の使用は推奨されない。

2) 多毛

経口避妊薬(OC)と抗アンドロゲン薬が用いられる。OCと抗アンドロゲン薬の併用は効果の面でも有用であるが、抗アンドロゲン薬では20%に月経周期が回復し、妊娠した場合に男児に外陰奇形(尿道下裂など)をおこす危険があることから、避妊の意味でもOCの併用が必要である。OCでは含有する黄体ホルモンに男性ホルモン作用の少ないマーベロンが適している。ただし、薬物療法は効果発現までに長期間を有し、劇的な改善は期待できず、根治的でなく、また多毛に対する保険適応もない。したがって、薬物療法に際しては、適宜、レーザー脱毛等を併用することも必要となる。なお、海外ではEflornithineの局所用脱毛抑制クリームが使用可能であり、6ヵ月間使用すると著効する。

②不妊に対する治療

PCOSの不妊原因は排卵障害なので、不妊治療として排卵誘発が行われる。ゴナドトロピン療法によって卵巣が腫大しやすいので、図2の指針を参考にして治療を行う。クロミフェン単独療法、低用量漸増FSH療法、腹腔鏡下卵巣焼灼術を、この順で選択するのが基本である。図の右半分に記載した試験的な治療法を行うには、十分な説明と同意、倫理委員会の承認などのしかるべき手順が必要である。

メトホルミン-クロミフェン療法は、クロミフェン無効例で76%に排卵が起きる。メトホルミン(メル

ビン錠)は2型糖尿病の治療薬であり、国内で認可されている投与量は1日750mgまでである。副作用として10万人に3人と稀であるが致死的な乳酸アシドーシスがあるため、初期症状の悪心・食欲不振に注意し、肝・腎機能障害をもつ患者には使用しない。使用日数は月経周期5日目から排卵までなど、最小限にとどめる方がよいと思われる。

ゴナドトロピン療法は1日75単位開始のFSH低用量漸増療法で行うことが望ましい。排卵率90%、周期別妊娠率17~20%、多胎率0~10%、OHSS発症率30%、平均投与日数は14日で、通院期間が長引く場合があるため、欧米で行われている自己注射の導入が望まれる。

FSH-GnRHパルス療法は、FSH製剤150単位を3日間程度投与し、卵巣が11mmを超えたら携帯型微量注入ポンプを用いてGnRH製剤(ヒポクライン)を2時間に1回、20μgずつ皮下投与する。本療法は治療日数が短く、副作用が低率である。PCOSでの排卵率90%、周期別妊娠率21%、多胎率6%、OHSS発症率13%。平均治療日数は7.6日である。GnRH製剤の排卵誘発に対する保険適応はない。

腹腔鏡下卵巣多孔術(laparoscopic ovarian drilling: LOD)は、卵巣の4~30箇所をレーザーや電気メスで焼灼する治療法である。術後に約80%に自然排卵が発来し、効果は1年前後持続する。術後癒着は楔状切除術よりも軽度である。術後1年の累積妊娠率は67%と、ゴナドトロピン療法6周期に匹敵し、多胎妊娠が少ない点がメリットである。効果が長期的に持続する場合もある。

おわりに

本文ではPCOSの診断と治療について解説した。その他に、PCOSにおいて生活習慣病の危険因子のインスリン抵抗性は50～70%に存在し、非肥満例でも安心できないことは重要な点である。PCOSを早期に診断する意義のひとつに生活習慣病の1次予防があげられる。PCOS患者には主訴の治療にとどまらず、体重コントロールの指導や定期的な一般検診を勧める必要もあると思われる。

文 献

- 1) Stein IF, Leventhal ML: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29: 181-191, 1935.
- 2) Goldzieher JW, Axelrod LR: Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 14: 631-653, 1963.
- 3) 杉本 修、青野敏博、森 崇英、矢内原巧、桑原惣隆、武谷雄二、三宅 侃、田辺清男、苛原稔: 本邦婦人における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準設定に関する小委員会(平成2年度～平成4年度)検討結果報告. *日産婦誌* 45: 1359-1367, 1994.
- 4) 松崎利也: PCO症候群の視床下部・下垂体機能. *PCO症候群の診断と治療*(青野敏博編著) 17-27、永井書店、大阪、1996
- 5) The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan; 19 (1): 41-7.
- 6) Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003 Nov-Dec; 9 (6): 505
- 7) Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod.* 2003 Mar; 18 (3): 598-603.
- 8) 松崎利也、田中尚子、岩佐 武、水口雅博、苛原稔: インスリン抵抗性改善薬の適応と評価 *産婦治療*、90 (2): 171-176, 2005
- 9) Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod.* 2006 Jan; 21 (1): 80-89.
- 10) Lord JM, Flight IHK, Norman RJ: Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software

— 原著 —

妊婦の体格からみた妊娠中の骨評価とライフスタイルの検討

香川県立保健医療大学保健医療学部看護学科

榮 玲子, 植村 裕子, 松村 恵子, 竹内 美由紀,
野口 純子, 宮本 政子, 秦 幸吉

概 要

目的: 妊娠期にある女性の健康支援のために, 妊婦の体格からみた妊娠中の骨評価とライフスタイルの関連を明らかにする。

方法: 妊婦 63 名 (年齢 24 ~ 38 歳) を対象として, 妊娠中の特性 (年齢, 妊娠週数, 身長, 体重, Body Mass Index (BMI)), 踵骨乾式超音波法を用いた骨評価, および日本版健康増進ライフスタイルプロフィール II (日本版 HPLP II) によるライフスタイル調査を行い, それらの関連を検討した。

結果: 骨評価値と体重, BMI との関連が認められた。日本産科婦人科学会栄養問題委員会の妊娠週数別 BMI をもとに, 対象をやせ群 16 名 (25.4%), 標準群 39 名 (61.9%), 肥満群 8 名 (12.7%) に分類し, 骨評価値と同年齢の骨評価値から算出される Z-score を検討した結果, やせ群と肥満群との間に有意差を認め, やせ群 16 名のうち Z-score 100% 未満が 62.5% を占めた。さらに, やせ群の Z-score 100% 未満と 100% 以上でライフスタイルを示す HPLP II サブ尺度の身体活動や栄養に関する項目をみると, 100% 未満のやせ群妊婦は, 計画的な運動や軽い・適度な運動を全くあるいはあまりしない割合が高く, 日常的に運動を取り入れている割合が低かった。また, 1 日の乳製品摂取も 0 ~ 1 回程度と少ないことが明らかになった。

結論: やせ妊婦のライフスタイルは, 適度な運動や栄養摂取が十分とはいえず, 妊婦のやせに対する Ca 摂取を含めた栄養指導や健康増進のための適度な運動などの個別の支援の必要性が示唆された。

I 緒 言

近年の急速な高齢化に伴い, 加齢とともに発症する骨粗鬆症の増加が懸念されている。特に骨粗鬆症がおりやすい女性では, 20 - 30 歳代で最大になるとされる骨量を高めることやその後の骨量減少を可能な限り抑制することが重要であり, 最大骨量の獲得は, 青少年期からの栄養や運動などの生活習慣が大きく影響するといわれる¹⁻³⁾。さらに, 骨量は, 年齢, 身長, 体重, Body Mass Index (以下 BMI) との関連が認められている^{1, 4, 5)}。

骨量が最大になる 20 - 30 歳代の女性は, 妊娠可能年齢であり, 妊娠による健康問題の発生も少なくない。特に, 妊娠中には, 骨吸収が亢進し骨形成は低く, 骨密度が低下するとの報告があり⁶⁾, 出産後骨粗鬆症の報告も認められるため^{7, 8)}, 妊婦への保健指導が重要であると考えられる。

骨粗鬆症予防に広く利用されている超音波式骨評価は, 骨密度を反映する検査でスクリーニングに有用であり⁹⁻¹¹⁾, 簡便で測定時間が短く X 線被曝のない非侵襲性であることから妊婦にも安心して利用できる。

そこで, 妊娠中の女性を対象に, 踵骨乾式超音波法を用いた骨評価および日本版健康増進ライフスタイルプロフィール II によるライフスタイル調査を行い, 妊婦の体格からみた妊娠中の骨評価とライフスタイルの実態を明らかにし, その関連を検討した。

II 研究方法

1. 対象

2003 年と 2004 年の A 県で開催した『いいお産の日』事業に参加したインフォームド・コンセントの得られた妊婦 63 名である。

2. 方法

骨量の評価は, 踵骨乾式超音波法 (AOS-100, Aloka 社製) を用いて右踵骨の超音波伝播速度 (Speed of Sound; 以下 SOS) と超音波透過指標 (Transmission Index; 以下 TI) を測定し, SOS と TI から音響的骨評価値 (Osteo Sono-Assessment Index; 以下 OSI) を算出した。さらに, 同年齢の OSI と比較した Z-score を算出した。

年齢, 身長, 体重, 妊娠週数, 出産予定日, ライフ

表 1 対象の特性

	平均値	標準偏差	最小値	最大値
年齢 (歳)	30.2	3.1	24	38
妊娠週数(週)	26.3	7.1	12	37
身長 (cm)	158.6	5.4	142.0	170.0
体重 (kg)	57.5	7.7	43.0	76.0
BMI (kg/m ²)	22.7	2.8	17.2	30.8

BMI: Body Mass Index (n=63)

表 2 対象の踵骨超音波法による骨評価値

	平均値	標準偏差	最小値	最大値
SOS (m/sec)	1575.06	24.39	1525.0	1643.0
TI	1.16	0.12	0.93	1.56
OSI	2.89	0.39	2.21	4.15
Z-score (%)	107.33	14.72	82.0	155.0

SOS: Speed of Sound (n=63)
TI: Transmission Index
OSI: Osteo Sono-Assessment Index

表 3 踵骨超音波法による骨評価値と対象特性との関連

	SOS	TI	OSI	Z-score
年齢 (歳)	-.057	-.005	-.021	-.011
妊娠週数(週)	-.046	-.014	-.027	-.025
身長 (cm)	.039	.126	.115	.115
体重 (kg)	.275 *	.413 **	.395 **	.392 **
BMI (kg/m ²)	.221	.352 **	.331 **	.328 **

*p<0.05, ** p<0.01 (n=63)
BMI: Body Mass Index
SOS: Speed of Sound
TI: Transmission Index
OSI: Osteo Sono-Assessment Index

スタイルの把握には、自記式での質問紙調査を行った。ライフスタイルには、52項目6サブスケールからなる日本版健康増進ライフスタイルプロフィール (A Japanese Language Version of the Health-Promoting Lifestyle Profile II ; 以下日本版 HPLP II)¹²⁾ を用いた。日本版 HPLP II は、健康意識、精神成長、身体運動、人間関係、栄養、ストレス管理の6つのサブ尺度で構成され、信頼性、妥当性が確認されている。

骨評価値およびライフスタイルと妊娠中の肥満度との関連をみるために、対象の身長および体重から BMI を算出し、日本産婦人科学会栄養問題委員会の妊娠週数別 BMI の平均値 (M)・標準偏差 (SD) (以下「日産婦基準」妊娠週数別 BMI)¹³⁾ をもとに、やせ群：< (M - SD)、標準群：(M ± SD)、肥満群：> (M +

SD) に分類し、検討した。

3. 分析

主要変数の記述統計、変数間の関連性には Pearson 積率相関係数、割合の相違の検定には χ^2 検定、平均値の差の検定には一元配置分散分析ならびに Tukey の HSD 法による多重比較を用いた。p < 0.05 を有意差ありとした。

III 結 果

1. 対象の特性

対象の特性は表 1 に示す通りである。

2. 骨評価値と対象特性との関連

踵骨乾式超音波法による骨評価値は、表 2 に示す。

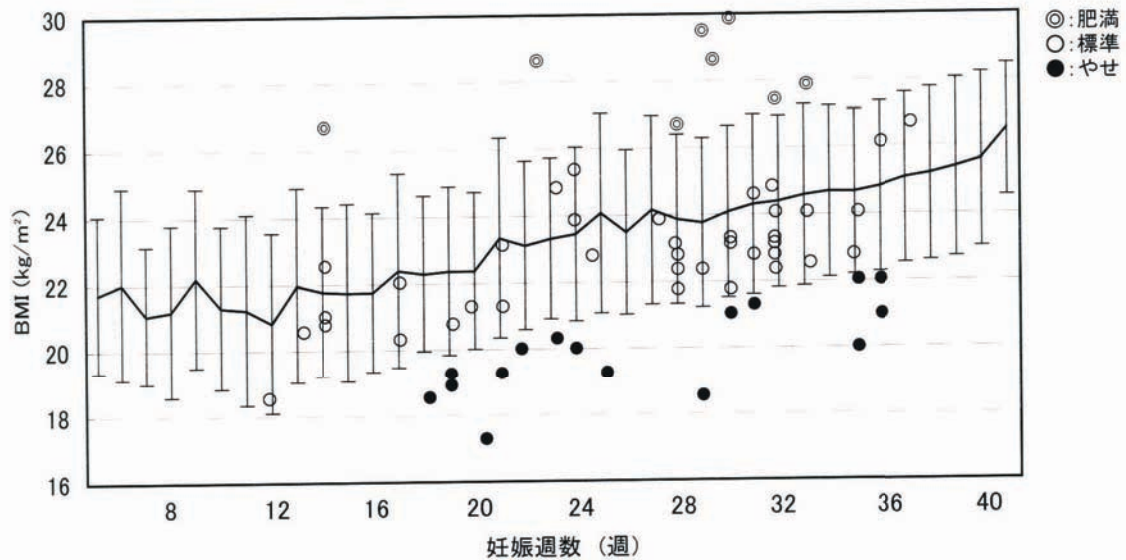


図1 「日産婦基準」妊娠週数別BMIからみた対象の肥満度

表4 妊娠中の肥満度別にみたOSIとZ-score

	肥満度		
	(A) やせ群 (n=16)	(B) 標準群 (n=39)	(C) 肥満群 (n=8)
OSI (mean±SD)	2.70±0.50	2.91±0.29	3.13±0.44
Z-score (mean±SD)	100.25±19.11	108.38±11.01	116.37±16.30

OSI: Osteo Sono-Assessment Index
 OSI: A vs C; p=0.026
 Z-score: A vs C; p=0.028

表5 妊娠中の肥満度別にみたZ-score100%未満と100%以上の割合

		肥満度		
		(A) やせ群 (n=16)	(B) 標準群 (n=39)	(C) 肥満群 (n=8)
Z-score	100%未満	10 (62.5)	5 (12.8)	2 (25.0)
	100%以上	6 (37.5)	34 (87.2)	6 (75.0)

A vs B; p=0.0002

()内%

この骨評価値と体格等の対象特性との関連性の検討を表3に示す。TI, OSIおよびZ-scoreと体重, BMIとに有意な正の相関 (p < 0.01) を認めた。また, SOSと体重とに有意な正の相関 (p < 0.05) を認めた。

つぎに「日産婦基準」妊娠週数別BMIをもとに, 対象のBMIから妊娠週数での肥満度をみたものを図1に示す。肥満度をやせ群, 標準群, 肥満群に3分類した

結果, やせ群16名(25.4%), 標準群39名(61.9%), 肥満群8名(12.7%)となった。表4に示すように, 肥満度別にOSIとZ-scoreの平均値をみると, OSI, Z-scoreのいずれも肥満群に比較しやせ群が有意に低値であった (p=0.026, p=0.028)。さらに, 肥満度別にZ-score100%未満と100%以上の割合(表5)をみると, 標準群に比較しやせ群のZ-score100%未満の割合

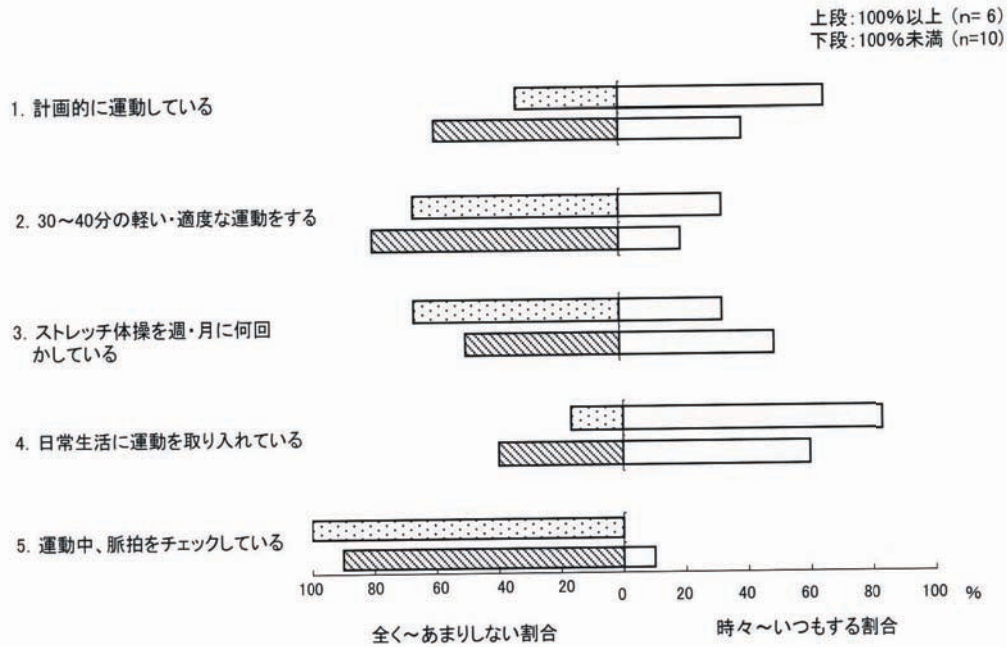


図 2 やせ群の Z-score 「100 %以上」と「100 %未満」における身体運動

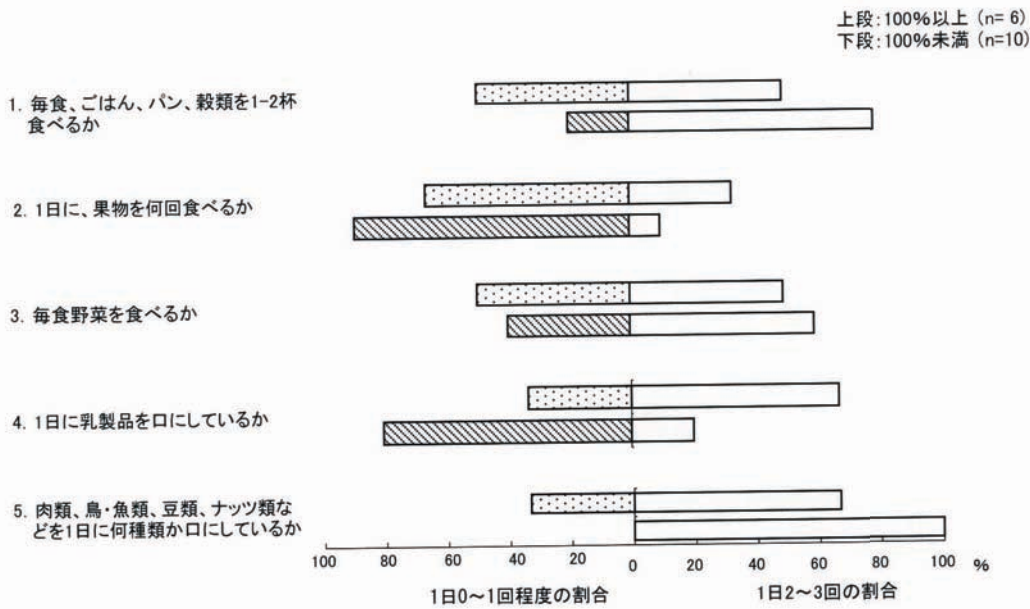


図 3 やせ群の Z-score 「100 %以上」と「100 %未満」における栄養

が有意に高く、100 %以上の割合が有意に低いことが明らかとなった (p=0.0002)。

3. やせ群におけるライフスタイル

肥満度別に骨評価値を比較した結果、やせ群の OSI と Z-score が低く、Z-score100 %未満の割合が多いことから、やせ群の Z-score100 %以上と 100 %未満における日本版 HPLP II サブ尺度の身体運動および栄養に関するライフスタイルを比較した (図 2)。Z-score100 %未満では、「1. 計画的に運動している」と「2. 30 ~ 40 分の軽い・適度な運動をする」において、全く

あるいはあまりしない割合がそれぞれ 60.0 %、80.0 %と高かった。また、「4. 日常生活に運動を取り入れている」割合が Z-score100 %以上では 83.3 %であったが、100 %未満では 60.0 %と比較的低かった。栄養に関しては、「4. 1日に乳製品を口にしているか」において「1日 0 ~ 1 回程度」割合が、100 %以上の 33.3 %に比較し 100 %未満では 80.0 %であり、やせ群 100 %未満では乳製品の摂取が少ないことが示された (図 3)。

IV 考 察

妊娠中における骨評価値と体格等の対象特性との関連性を検討した結果、骨評価値のうちTI, OSI および Z-score と体重, BMI との関連性が認められた。井深ら¹⁾は、非妊娠女性の TI や OSI といった骨評価値と体重, BMI との関連性を報告しているが、今回の研究で妊娠中においても同様の関連性が認められた。また、妊娠中の BMI から肥満度別に骨評価値を比較した結果、やせ群の OSI, Z-score が最も低く、やせ群と肥満群との間で有意差が認められた。Z-score の 100 % 以上と 100 % 未満の割合をみても、標準群に比較しやせ群における 100 % 未満が 62.5 % と多かった。妊娠中には骨密度の低下や出産後骨粗鬆症の報告⁶⁻⁸⁾が認められていることから、やせ妊婦においては、骨量減少の危険性が高まることが示唆された。

そこで、やせ群の Z-score 100 % 以上と 100 % 未満における身体運動および栄養に関するライフスタイルをみた結果、Z-score 100 % 未満では、計画的な運動や軽い・適度な運動をしていない割合が高く、日常生活に運動を取り入れている割合が低いことが明らかになった。また、1日に乳製品を口にしていないのが 0~1 回程度と少ないことも示された。20 歳代女性に対する調査では、踵骨音響的骨評価値である SOS, TI, OSI と定期的な運動習慣との強い関連性が認められている¹⁾。また、妊婦に対する調査では、妊婦が 1 日に必要とされるカルシウム摂取量を確保できていない状況の指摘¹⁴⁾や牛乳摂取習慣が骨密度に影響することが報告¹⁵⁾され、妊娠中ではなく妊娠前の骨密度と乳・乳製品摂取状況との関連性が認められている。今回の調査は、妊娠中の身体運動と栄養に関するライフスタイルであるが、やせ妊婦のライフスタイルは、適度な運動や栄養摂取(特に乳製品の摂取)が十分とはいえず、カルシウム摂取量の不足が懸念され、妊娠中のカルシウム需要の増加から生じる母体や胎児の健康問題が考えられる。一般的に骨密度を高めるために有効な生活習慣と言われている運動や乳製品の摂取が、妊婦にとっても無関係ではないことが示されたと言えるだろう。

平成 15 年国民健康・栄養調査の結果¹⁶⁾では 20 歳代女性の 26.0 %, 30 歳代女性の 15.1 % が低体重(やせ)であり、痩身女性が妊娠した場合、骨量減少の危険性が高まることが予測される。したがって、「妊産婦のための食生活指針」¹⁷⁾を参考として、一般的に実施されている肥満予防のための健康教育だけでなく、妊婦のやせに対するカルシウム摂取を含めた栄養指導や健康増進のための適度な運動などの個別的な支援が必要であると考えられる。

本調査は、妊娠中の BMI から骨量評価やライフスタイルの実態を分析したものであり、今後さらに調査対

象を増やすとともに、非妊娠時の BMI からの検討が必要であると思われる。

文 献

- 1) 井深英治, 大井田 隆, 三宅健夫, 鈴木健修, 元島清香, 原野 悟, 横山英世, 兼板佳孝, 金子明代, 武田 文: わが国の大学生における踵骨音響的骨評価値と生活習慣との関連性, 日本公衛誌, 51:764-772, 2004.
- 2) 三宅健夫: ライフスタイルからみる骨粗しょう症, *Geriatric medicine*, 32 : 1159-1168, 1994.
- 3) 江間三恵子, 野田艶子: 女子学生の骨密度と食物摂取状況の検討, 思春期学, 24 (1) : 176-183, 2006.
- 4) Compston JE, Bhambhani M, Laskey MA, Murphy S, Khaw KT: Body composition and bone mass in postmenopausal women, *Clinical Endocrinol*, 37 : 426-431, 1992.
- 5) Edelstein SL, Barrett-Connor E: Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women, *Am J Epidemiol*, 138 : 160-169, 1993.
- 6) 米山京子, 池田順子: 妊娠中の骨密度変化および骨密度と胎児発育との関係, 日本公衛誌, 47:661-669, 2000.
- 7) 山崎 薫, 串田博一, 井上哲郎, 森岡庫一: 妊娠, 産褥期の骨粗鬆症-骨量との関連-, *THE BONE*, 8 : 105-110, 1994.
- 8) 中別府厚子, 光永明子, 和田洋子, 平野加容子, 友國弘敬: 産後 4ヶ月目に骨粗鬆症を発症した一例, *母性衛生*, 37 (3) : 253, 1996.
- 9) 谷澤龍彦, 遠藤直人, 高橋栄明, 中土幸男: 超音波骨評価装置 AOS-100 と DXA 法による踵骨、腰椎測定値による検討, 第 4 回日本骨粗鬆症研究会抄録集, 105, 1996.
- 10) 三井博正, 原田征行, 熊沢やすし, 佐々木資成, 三田禮造, 拓殖光夫: 健康成人女性の超音波法による踵骨骨評価値測定およびその関連する因子について, *東日本整災会誌*, 10 : 209-212, 1998.
- 11) 三井博正, 原田征行, 熊沢やすし, 佐々木資成, 岩崎哲也, 三田禮造, 木田和幸, 拓殖光夫: 踵骨超音波骨評価装置 AOS-100 の使用経験, *Osteoporosis Japan*, 6 : 347-350, 1998.
- 12) 魏 長年, 米満弘之, 原田幸一, 宮北隆志, 大森昭子, 宮林達也, 上田 厚: 日本語版健康増進ライフスタイルプロフィール, *日衛誌*, 54:597-606, 2000.
- 13) 一條元彦, 福井靖典, 荒木 勤, 浜田悌二, 福田透, 本田 洋, 望月真人, 森 憲正, 八神喜昭, 川口英祐: 栄養問題委員会報告 婦人(非妊婦・妊婦)および胎児・新生児の体位現状調査 [正常群], *日産婦誌*, 40 : 1487-1492, 1988.
- 14) Takimoto H, Yoshiike N, Katagiri A, Ishida H, Abe S: Nutritional status of pregnant and lactating women in

- Japan : A comparison with non-pregnant/non-lactating controls in the National Nutrition Survey, J Obstetrics Gynecology, 29 (2) : 96-103, 2003.
- 15) 米山京子, 池田順子 : 妊婦の骨密度に及ぼす妊娠とライフスタイルの影響, 日本公衛誌, 45 : 35-44, 1998.
 - 16) 厚生労働省 : 平成 15 年国民健康・栄養調査結果の概要について, <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/04/h0421-1.html>.
 - 17) 「健やか親子 21」推進検討会 : 妊婦のための食生活指針ー「健やか親子 21」推進検討委員会報告ー, <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/h0201-3a.html>.

— 原著 —

The Quantitative mRNA Detection of Podoplanin in Body Cavity Fluids

Yasuko Yamamoto^{1,3)}, Kohkichi Hata²⁾, Hiroyuki Ohsaki³⁾, Tomoko T. Yamanushi³⁾,
Tadao Shioka⁴⁾, Masayuki Nakano⁴⁾, Eiichiro Hirakawa³⁾

¹⁾ Department of Laboratory Science, School of Health Sciences, Faculty of Medicines, Kyoto University

²⁾ Department of Nursing, Kagawa Prefectural College of Health Sciences

³⁾ Laboratory of Pathology, Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences

⁴⁾ Shikoku Cytopathologic Institute

Abstract

OBJECTIVE : The aim of this study was to evaluate whether podoplanin mRNA expression in body cavity fluids can be used as an adjunctive tool for cytological diagnosis.

METHODS : Twenty-two body cavity fluids, including 9 pleural fluids, 11 ascitic fluids, 1 peritoneal washig, and 1 pericardial fluid were obtained from 22 patients. The *podoplanin* gene expression was assessed by real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR).

RESULTS : The *podoplanin* expression level of negative samples of cytological diagnosis (median ; 0.134, range ; 0.002 - 0.542) was not significant from that of positive samples of cytological diagnosis (median ; 0.048, range ; 0.009 - 0.102).

CONCLUSIONS : Although further examination is necessary, mRNA expression of podoplanin in body cavity fluids assessed by real-time quantitative RT-PCR will be useful in improving the accuracy of cytological diagnosis.

Key words : *body cavity fluids, podoplanin, mRNA expression*

Introduction

In cytological preparations, reactive mesothelial cells in body cavity fluids are sometimes difficult to distinguish from adenocarcinoma cells. Since Wang et al.¹⁾ indicated that carcinoembryonic antigen (CEA) could be served as an immunohistochemical marker in the diagnosis of mesothelioma. Although a number of other markers have been found to be helpful in cytological diagnosis, up to date, a good sensitive and specific marker for mesothelial cells has not yet been recognized. Accordingly, the immunocytochemical distinction of mesothelial cell from adenocarcinoma cell largely depends on the combined use of several markers, which are frequently expressed in mesothelial cell (anti-human mesothelial cell : HBME-1, Calretinin, thrombomodulin) and in carcinomas (epithelial specific antigen : MOC-1, CEA, anti-human epithelial antigen : Ber-Ep4), respectively.

Podoplanin, an approximately 38-kd membrane mucoprotein, is recently recognized as a marker of meso-

thelioma. It was originally detected on the surface of rat glomerular epithelial cells (podocytes) and was found to be linked to the flattening of the foot processes in puromycin-induced nephrosis²⁾. Recently, Kimura et al.³⁾ reported that positive immunoreactivity for podoplanin were found in 5 of 5 epithelioid mesotheliomas, but in none of 93 various adenocarcinomas, and suggested that this marker could assist in distinguishing between reactive mesothelial cell and adenocarcinoma.

In the present study, we examined the mRNA expression of podoplanin using the real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) in body cavity fluids, in order to assess whether the gene expression of podoplanin can discriminate the reactive mesothelial cell from adenocarcinoma cell.

Materials and methods

Cytology Specimens

From November 2005 to January 2006, body cavity

Table 1 Clinicopathologic data in body cavity fluids

Case	Specimen source	Cytologic diagnosis	Histological diagnosis	Podoplanin expression level
1	Pleural fluid	Negative, inflammatory cell	N/A	0.004
2	Ascitic fluid	Negative, inflammatory cell	N/A	0.091
3	Ascitic fluid	Negative, inflammatory cell	N/A	0.133
4	Ascitic fluid	Negative, inflammatory cell	N/A	0.419
5	Pleural fluid	Negative, inflammatory cell	N/A	0.134
6	Pleural fluid	Negative, inflammatory cell	N/A	0.542
7	Pleural fluid	Negative, inflammatory cell	N/A	0.300
8	Ascitic fluid	Negative, inflammatory cell	N/A	0.013
9	Pleural fluid	Negative, inflammatory cell	N/A	0.008
10	Ascitic fluid	Negative, inflammatory cell	N/A	0.002
11	Pleural fluid	Negative, inflammatory cell	N/A	0.145
12	Pleural fluid	Negative, inflammatory cell	N/A	0.003
13	Peritoneal washing	Negative	N/A	0.145
14	Ascitic fluid	Negative, reactive mesothelial cell	N/A	0.459
15	Ascitic fluid	Positive, adenocarcinoma	Pancreatic cancer	0.102
16	Ascitic fluid	Positive, adenocarcinoma	Ovarian cancer	0.009
17	Pericardial fluid	Positive, adenocarcinoma	Lung cancer	0.071
18	Ascitic fluid	Positive, adenocarcinoma	Ovarian cancer	0.009
19	Ascitic fluid	Positive, adenocarcinoma	Gastric cancer	0.035
20	Ascitic fluid	Positive, adenocarcinoma	Gastric cancer	0.023
21	Pleural fluid	Positive, adenocarcinoma	Lung cancer	0.066
22	Pleural fluid	Positive, adenocarcinoma	Lung cancer	0.061

N/A= not available

fluids submitted for cytological examination were collected at the Shikoku Cytopathologic Institute, Kagawa, Japan. We evaluated 22 cytological specimens of serous effusions (9 pleural, 11 peritoneal, 1 peritoneal washing and 1 pericardial). These specimens were collected from metastatic adenocarcinoma (n=8), inflammatory cells and reactive mesothelial cell (n=14), respectively. The primary sites of metastatic adenocarcinoma were the lung cancer (n=3), gastric cancer (n=2), pancreatic cancer (n=1), and ovarian cancer (n=2) (Table 1). In all cases, the diagnosis was later confirmed by clinical or pathological findings. Specimens for remnant cytological examination were stored at -80°C.

RNA preparation and quantitative real-time PCR procedure

Total RNA was isolated from body cavity fluids using TRIZOL reagent (Invitrogen Life Technology, Carlsbad, CA). The 5µg of total RNA was used for the synthesis of single-strand complementary DNA (cDNA) with random primer and reverse transcriptase (RT; promega Corp., Madison, WI) in total volume of 20 µl, and then 3 µl was used as a template for real-time PCR.

We performed real-time quantitative PCR using the TaqMan system (Applied Biosystems, Foster City, CA.). The expression levels of podoplanin and internal reference GAPDH were measured by multiplex PCR using TaqMan probes labeled with 6-carboxyfluorescein (FAM) or VIC, respectively. The podoplanin and GAPDH primer/probe set were purchased from Applied Biosystems. Real-time PCR amplification and product detection were performed using an ABI PRISM 7300 sequence system (Applied Bio-

systems), following the recommended protocol from manufacture. The simultaneous measurement of *podoplanin* gene-FAM and GAPDH-VIC permitted normalization of the amount of cDNA added per sample. The quantity of cDNA for *podoplanin* gene was normalized to the quantity of GAPDH cDNA in each sample. Relative expression was determined by using the $\Delta\Delta C_t$ method according to the manufacturer's protocol (User Bulletin #2). Each assay included a standard curve sample in duplicate, a no-template control and a cDNA sample for fluid specimen in triplicate. Samples with a coefficient of variance higher than 10 % were retested.

Statistical analysis

Mann-Whitney *U* test was used as appropriate for the evaluation of significant differences between end-points. *P* < 0.05 was considered significant.

Results

Each podoplanin expression level in each specimen was shown in Table 1. The *podoplanin* expression level of negative samples of cytological diagnosis (median; 0.134, range; 0.002 - 0.542) was not significant from that of positive samples of cytological diagnosis (median; 0.048, range; 0.009 - 0.102).

Discussion

The distinction of reactive mesothelial cell from metastatic adenocarcinomas to the serosal membranes is sometimes very difficult in cytological diagnosis. Various

markers such as HBME-1, calretinin, MOC-31, Ber-EP4, and BG8 have been used to distinguish them. However, cytochemical stains are relatively insensitive and lack of specificity^{4,5)}.

Politi et al.⁶⁾ assessed the usefulness of the antibodies HBME-1, calretinin, MOC-31, Ber-EP4, and BG8. Statistical significance was found with HBME-1, calretinin, MOC-31 and Ber-EP4 in the differential diagnosis of reactive mesothelial cell proliferations, malignant mesothelioma, and metastatic adenocarcinoma from 134 serous effusions. The sensitivity of HBME-1 and calretinin for mesothelial cells was 98% and 100%, and the specificity was 71% and 80%, respectively. Both antibodies stained reactive mesothelial cells as well as malignant mesothelioma cells, with calretinin showing a stronger intensity of immunostaining. The sensitivity of the stain for adenocarcinoma was 86.3% for MOC-31, 77.5% for Ber-EP4, and 67.5% for BG8, and when those stains were combined, the sensitivity was 100%. These data suggest that immunocytochemical studies performed on Papanicolaou-stained cytological smears with HBME-1, calretinin, MOC-31, Ber-EP4, and BG8 proved to be useful in the differentiation between metastatic adenocarcinoma and mesothelial proliferation⁶⁾. Politi et al.⁶⁾ concluded that no single diagnostic technique alone can establish the diagnosis in all cases of body cavity fluid, either malignant or benign. In difficult cases, which immunocytochemistry is necessary, we believe that the combination of various markers may significantly improve the diagnostic accuracy.

Recently, Kimura et al.³⁾ showed the podoplanin is a useful marker of mesothelial cell. They performed immunohistochemical staining of podoplanin in 5 malignant mesotheliomas and 118 other tumors, including 93 adenocarcinomas, 4 squamous cell carcinomas, 6 gastrointestinal stromal tumors and 5 endocrine tumors. Immunoreactivity for podoplanin was demonstrated positive on the membrane of tumor cells in all mesotheliomas. All the other tumors were negative for podoplanin. Among many markers used for differential diagnosis of malignant mesothelioma, podoplanin has the potential to be an excellent tumor marker in both specificity and sensitivity.

We examined the podoplanin mRNA expression in body cavity fluids using quantitative real-time RT-PCR, and noted that the negative samples of cytological diagnosis had higher mRNA expression of podoplanin compared to the positive samples of cytological diagnosis, however statistical significance was not observed. This result might present a new insight to use podoplanin as a useful marker to distinguish reactive mesothelial cells from adenocarcinoma cells. *Podoplanin* gene expression assessed by quantitative real-time RT-PCR combined with various

tumor markers such as MOC-1, CEA, and Ber-Ep4 might significantly improve the diagnostic accuracy. The mRNA expression of podoplanin assessed by real-time quantitative RT-PCR paves the way for further investigation to improve the accuracy of the cytological diagnosis.

References

- 1) Wang NS, Huang SN, Gold P. Absence of carcinoembryonic antigen-like material in mesothelioma: an immunohistochemical differentiation from other lung cancers. *Cancer* 1979; 44: 937-943.
- 2) Breiteneder-Geleff S, Matsui K, Soleiman A, Meraner P, Poczewski H, Kalt R, Schaffner G, Kerjaschki D. Podoplanin, novel 43-kd membrane protein of glomerular epithelial cells, is down-regulated in puromycin nephrosis. *Am J Pathol* 1997; 151: 1141-1152.
- 3) Kimura N, Kimura I. Podoplanin as a marker for mesothelioma. *Pathol Int* 2005; 55: 83-86.
- 4) Hammar SP, Bockus DE, Remington FL, Rohrbach KA. Mucin-positive epithelial mesotheliomas: a histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural comparison with mucin-producing pulmonary adenocarcinomas. *Ultrastruct Pathol* 1996; 20: 293-325.
- 5) Ordonez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry and electron microscopy in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas: a comparative study. *Mod Pathol* 2006; 19: 34-48.
- 6) Politi E, Kandaraki C, Apostolopoulou C, Kyritsi T, Koutselini H. Immunocytochemical panel for distinguishing between carcinoma and reactive mesothelial cells in body cavity fluids. *Diagn Cytopathol* 2005; 32: 151-155.

- 症例報告 -

CPK 上昇を契機に診断された筋強直性ジストロフィー合併妊娠の一例

香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学¹⁾、同小児科学²⁾

犬走 英介¹⁾、柳原 敏宏¹⁾、戴 朱艶¹⁾、金西 賢治¹⁾、山城 千珠¹⁾、
田中 宏和¹⁾、塩田 敦子¹⁾、大野 正文¹⁾、秦 利之¹⁾、大久保 賢介²⁾、
安田 真之²⁾、河田 興²⁾、日下 隆²⁾、磯部 健一²⁾、伊藤 進²⁾

概 要

今回、CPK 上昇を契機に診断された筋強直性ジストロフィー合併妊娠の一例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。症例は 37 歳の初産婦で、妊娠 27 週 4 日、羊水過多、切迫早産の為、当院へ入院となった。入院時一般臨床検査に異常を認めなかった。頻回の子宮収縮を認めたため、塩酸リトドリンの点滴投与にて子宮収縮の抑制を開始した。妊娠 28 週 1 日、血液検査にて CPK が 7682U/l と急上昇したため、横紋筋融解症を疑い、塩酸リトドリン投与を中止した。その後 CPK の値は一度下降したが、再度上昇し、当院神経内科へ紹介したところ両手のミオトニア、西洋斧様顔貌より筋強直性ジストロフィーが疑われた。妊娠 33 週、筋生検、遺伝子診断の結果、筋強直性ジストロフィー (CTG repeat 300-500) と診断された。本人が筋強直性ジストロフィーであり、児も先天型筋強直性ジストロフィーの可能性が高い旨を説明し、周産期リスクが高いことから本人、家族同意の上、計画分娩の方針とした。妊娠 37 週 5 日、妊娠頸管拡張術を行った後、PGF2aにて分娩誘発を開始した。子宮口全開大時 CTG 上 variable deceleration が頻発したため、胎児ジストレスの適応にて鉗子分娩を行った。出生児は体重 2314g、アプガースコア 3 点 (1 分)、5 点 (5 分)、自発呼吸なく直ちに挿管にて呼吸管理を開始した。出生児は遺伝子診断により CTG repeat 2000 と母体よりさらに増幅された状態であり、先天型筋強直性ジストロフィーと診断された。

はじめに

筋強直性ジストロフィーは筋ジストロフィーの中で最も頻度が高く、妊娠中期以降の羊水過多の原因となることが知られている¹⁾。今回我々は、羊水過多および切迫早産のため紹介された症例において、塩酸リトドリン点滴直後の血清 CPK 上昇により、筋強直性ジストロフィーを母体診断し、また胎児の罹患を疑った症例を経験したので報告する。

症 例

37 歳、0 妊 0 産。妊娠 27 週 4 日羊水過多、切迫早産の為、当科 MFICU へ紹介入院となった。入院時一般臨床検査、感染症 (HBS 抗原、HCV、TPHA、TORCH)、血液型不適合検査、耐糖能に異常を認めず。既往歴および家族歴に特記すべき事項も認められなかった。超音波検査にて軽度の脳室拡大、内反足を認めた (図 1)。児の発育は週数相当であり、他に消化管閉鎖等の所見も認めなかった。また前医にて妊娠 16 週に羊水検査が行われており、正常核形であった。羊水過多の原因

について、胎児異常並びに母体合併症からは不明であった。頻回の子宮収縮を認めたため、入院安静とし、



図 1 妊娠 27 週 4 日、三次元超音波法にて内反足を認めた。

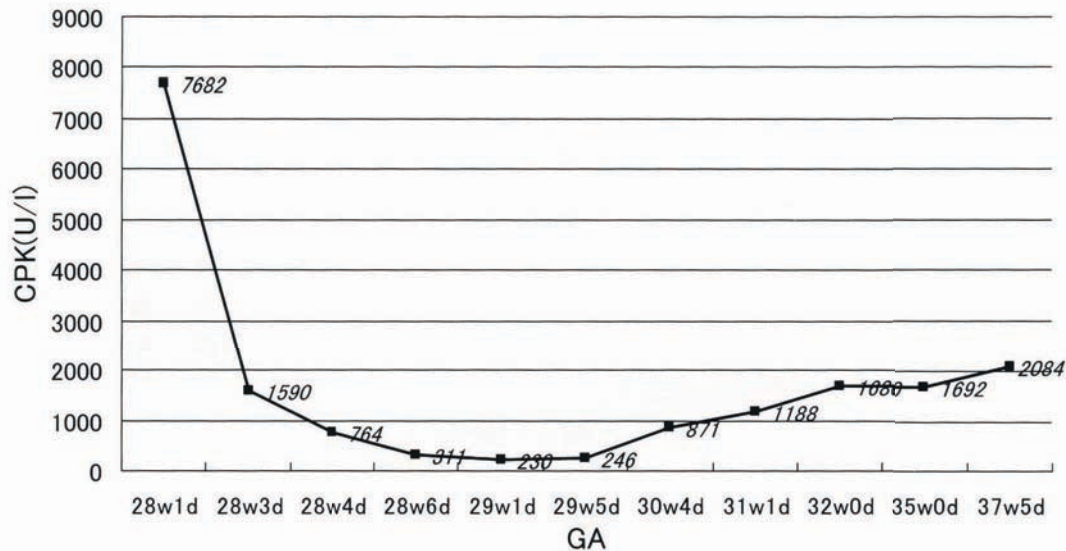


図2 血清 CPK 値の推移。塩酸リトドリン投与中止後、再上昇した。

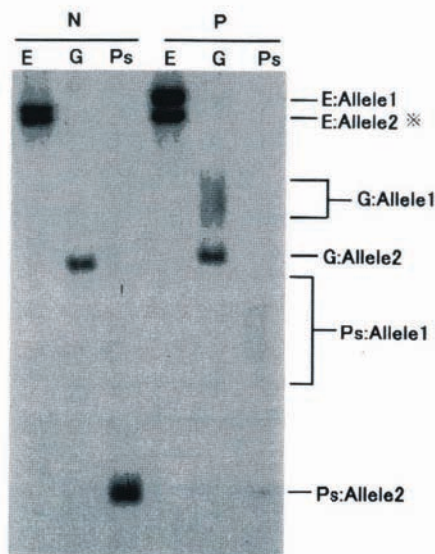


図3 筋強直性ジストロフィー遺伝子解析 (母体)

E: EcoR I digestion G: Bgl I digestion
Ps: Pst I digestion N: Normal control P: Patient
*: Nonspecific band

Allele1 において CTG repeat の伸張 (300 ~ 500 回) が認められた。



図4 妊娠 33 週 2 日、三次元超音波法にて胎児の顔を観察した。咬筋の発達が悪い為と思われる、特異な顔貌を認めた。

塩酸リトドリンの点滴投与にて子宮収縮の抑制を開始した。妊娠 28 週 1 日、血液検査にて血清 CPK が 7682U/l と急上昇した。横紋筋融解症を疑い、塩酸リトドリン投与を中止し、輸液を行ったところ血清 CPK の値は一度下降するも、徐々に再度上昇しはじめた (図 2)。

当院神経内科へ紹介したところ両手のミオトニア、Percussion myotonia、西洋斧様顔貌より筋強直性ジストロフィーが疑われた為、筋生検、遺伝子診断を行う方針となった。妊娠 33 週、筋生検、遺伝子診断の結

果、筋強直性ジストロフィー (CTG repeat 300-500) と診断された (図 3)。三次元超音波にて胎児顔面の観察を行ったところ、咬筋の発達が悪い為と思われるような特異な顔貌が認められた (図 4)。呼吸様運動は少なく、30 分間の観察で胎児の口開閉は 4 ~ 5 回のみで大きくは開かない状態が観察された。

妊娠 37 週 4 日、羊水量が増大しており、母体呼吸苦等の症状強く、CTG モニタリングを行いながら、羊水抜去 (2000ml) 行った。本人が筋強直性ジストロ

フィーであり、児も先天型筋強直性ジストロフィーの可能性が高い旨を説明し、周産期リスクが高いことから本人、家族同意の上、計画分娩の方針とした。37週5日、妊娠頸管拡張術を行った後、PGF2 α にて分娩誘発を開始した。出生児は呼吸管理を要する可能性が高いことが考えられた為、新生児科医立ち会いのもと分娩に望む方針とした。子宮口全開大時 CTG 上 variable deceleration が頻発したため、胎児ジストレスの適応にて鉗子分娩を行った。児は男児で体重 2314g、身長 44cm、アプガースコア 3 点 (1 分)、5 点 (5 分)、自発呼吸なく直ちに挿管にて呼吸管理を開始した。出生児は遺伝子診断により CTG repeat 2000 と母体よりさらに増幅された状態であり、先天型筋強直性ジストロフィーと診断された。

母親の分娩後の経過は良好で、産褥 17 日目に退院となった。退院時、ECG、心エコー行い、母親の循環器の状態を精査したが異常は特に見られなかった。児は NICU 入院中であり、全身の筋緊張低下、哺乳・呼吸障害があり、生後 17 日目以降もレスピレーターからの離脱は困難な状況であり予断を許さない状態である。

考 察

筋強直性ジストロフィーの遺伝形式は常染色体優性遺伝性疾患であり、浸透率はほぼ 100% である。新生突然変異はきわめて少ないと考えられている。有病率は 10 万人あたり 5 人程度の頻度であり、成人の筋ジストロフィーとしては最多である。病因遺伝子は第 19 番染色体上 (19q12-13.3) に存在し、その遺伝子産物である myosin protein kinase は細胞膜のイオンチャンネル活性化に関与していると考えられている。この myosin kinase 遺伝子の 3'-非翻訳領域に存在する CTG の繰り返し数 (repeat) は正常では 5 ~ 37repeat の範囲であるが、発症者では 50 ~ 3000repeat 程度に増大していることが報告されている^{1) 2)}。世代を経るに従い発症年齢が早まり重症化する表現促進現象 (anticipation) が見られ、さらにこの CTG repeat の増大の程度と発症年齢の間には負の相関関係が認められている。一般に本症の遺伝子診断は cDNA プローブを用いた Southern blot 法によりなされる。最近では PCR の増幅性能が向上したため、より簡便に異常が増加した CTG repeat の存在を検出する long PCR-based Southern blot 法が実用化されている⁵⁾。

発症は 10 ~ 30 歳になってからのことが多いが、重症化する先天型から高齢になって白内障のみ呈する症例まで、発症年齢、重症度は多様性のあることが特徴である^{1) 2) 3)}。臨床症状としては、遠位部優位の筋力低下や筋萎縮で気づかれることが多い。手を強く握り

しめた後、筋の持続的な収縮の為に手を開けない (grip myotonia)、舌筋あるいは母指球を叩打することによって誘発されるミオトニア (percussion myotonia) が特徴的である^{1) 2) 3) 4) 5)}。骨格筋以外にも多様な臨床症状を合併し、知能低下、耐糖能異常、甲状腺機能障害、性腺機能障害、心伝導障害、低 γ -グロブリン血症、胆道系異常も合併することがある。また、前頭部禿頭や hatched face と呼ばれる、側頭筋及び咬筋が萎縮した特有な顔貌も特徴である²⁾。根本的な治療法はなく、対症療法が主体であり、ミオトニアに対してはプロカイナムドやメキシチレン等の薬物療法が試みられる²⁾。

本疾患の母親では、子供の 50% が正常、約 30% が通常の筋強直性ジストロフィー、約 20% が先天型筋強直性ジストロフィーとなる。ただし、先天型筋強直性ジストロフィーの約 30% は流死産に至るものと推測されている。また第一子が先天型筋強直性ジストロフィー罹患児であれば、その母親は第 2 子以降も同様に先天型筋強直性ジストロフィー罹患児を産む確率が高いことが経験的に知られている⁵⁾。先天型筋強直性ジストロフィーを合併する胎児は羊水過多となることが多い^{1) 2) 3) 4) 7)}。また羊水過多を来した筋強直性ジストロフィー罹患児は、先天型の徴候であり、その場合の周産期死亡率は 14% に達する^{1) 5) 6)}。逆に本疾患の父親から遺伝子異常を受け継ぐ場合は、世代間で CTG repeat 数は減少し、臨床的にも軽症化ないし正常化する場合がある^{2) 5)}。本疾患を罹患した妊婦は流早産、羊水過多、遷延分娩、弛緩出血といった産科リスクが高い^{3) 4) 5)}。また先天型筋強直性ジストロフィーは筋緊張低下、呼吸障害、胎児ジストレス、哺乳力の弱さ、精神発達遅滞、行動発達遅延等を来すことが知られおり^{1) 6)}、母体並びに新生児管理両面から高度の周産期管理が必要となるため、3 次施設での管理が不可欠であると思われる^{4) 6)}。

出生前遺伝子診断については議論となる所である。特に、広く出生前診断が実施されている Duchenne 型筋ジストロフィーや福山型筋ジストロフィーに比べると筋強直性ジストロフィーは生命予後及び機能予後は遥かに良好であり⁵⁾、社会的及び倫理的観点から同様に出生前遺伝子診断を行う際の問題は非常に大きいと考えられる。しかしながら、先天型筋強直性ジストロフィーは長期の NICU 管理を要することが多く、生命予後、機能予後ともに不良である^{4) 6)}。母体の遺伝子診断が行われ、筋強直性ジストロフィーであることが確定され、かつ第 1 子が先天型筋強直性ジストロフィー罹患児であった場合の妊娠・分娩については十分な配慮が求められ、すでに一人の罹患児を養育していることを考慮すれば出生前遺伝子診断も容認されようという意見もある⁸⁾。

今回我々が経験した症例では、既往歴あるいは家族

歴からは筋強直性ジストロフィーは明らかでなかったが、羊水過多並びに血清 CPK 上昇により母体の筋強直性ジストロフィーが診断されるに至った症例である。このように軽症の筋強直性ジストロフィーの場合、本人、家族も気づかずにいる場合が多いようである^{4) 5)}。本例では母体の筋強直性ジストロフィーであるという遺伝子診断がなされた上で、羊水過多、胎児四肢の位置異常や unilateral clubbed foot といった超音波検査所見^{1) 5) 6)}により胎児は先天型筋強直性ジストロフィーに罹患している可能性が高いものと出生前に評価されていた。Esplin らは、41 例の原因不明の羊水過多症例を対象に遺伝子診断を行ったところ 4 例 (9.7%) で筋強直性ジストロフィーに罹患していたことを報告しており¹⁾、原因不明の羊水過多症例については筋強直性ジストロフィーの可能性についても今後考慮すべきものと考えらる。

文 献

- 1) Esplin, MS. et al. : Myotonic dystrophy is a significant cause of idiopathic polyhydramnios. *Am. J. Obst. Gynecol.* 1998 ; 179 : 974-977.
- 2) A. G. Engel and C. Franzini-Armstrong. *Myology* 2nd ed. McGraw-Hill. 1994 ; 154-158.
- 3) Rudnik-Schoneborn S. et al. : Different patterns of obstetric complications in myotonic dystrophy in relation to the disease of the fetus. *Am. J. Med. Genet.* 1998;80:314-321.
- 4) Sarnat HB. et al. : Clinical effects of myotonic dystrophy on pregnancy and the neonate. *Arch. Neurol.* 1976 ; 33 : 459-465.
- 5) Erikson A. et al. : Outcome of pregnancy in women with myotonic dystrophy and analysis of CTG gene expansion. *Acta Paediatr.* 1995 ; 84 : 416-418.
- 6) Webb D. et al. : Myotonia dystrophica : obstetric complications. *Am. J. Obst. Gynecol.* 1998 ; 179 : 974-500.
- 7) 秦 幸吉ほか : 超音波断層法により出生前診断し得た非免疫性胎児水腫の 3 例. *産婦人科治療* 1990 ; 61 : 1100-1103.
- 8) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部遺伝情報ネットワーク <http://genetopia.md.shinshu-u.ac.jp/>

— 症例報告 —

大量性器出血に対して子宮動脈塞栓術を施行し、 その後メソトレキセートによる全身化学療法が奏功した頸管妊娠の一例

高松赤十字病院産婦人科¹⁾, 同 放射線科²⁾

保野 由紀子¹⁾, 宇都宮 由紀子¹⁾, 藤田 浩平¹⁾, 松本 美奈子¹⁾,
上原 敏江¹⁾, 後藤 真樹¹⁾, 野々垣 多加史¹⁾, 竹治 励²⁾

概 要

頸管妊娠の治療は、いかに副作用なく妊孕性を温存できるかが重要となってきたが、そのための治療法はいまだ確立されていない。今回我々は子宮動脈塞栓術を施行し、メソトレキセート (MTX) による全身化学療法にて完治した頸管妊娠を経験したので報告する。症例は 37 歳の経産婦。妊娠 6 週 0 日に大量の不正性器出血を認めた。経膈超音波検査にて子宮頸管内に胎嚢を認め、頸管妊娠としてただちに入院管理とした。挙児希望が強く、妊孕性温存のため、止血目的に子宮動脈塞栓術を施行した。出血は著明に軽減したが、施行 10 日後に尿中 HCG の再上昇を認め MTX による全身化学療法を施行した。全身化学療法開始から 2 ヶ月後、頸管内搔爬術を施行し、変性した絨毛組織をえた。搔爬から 2 ヶ月半後には月経が発来した。頸管妊娠による大量出血に子宮動脈塞栓術は有効である。本法のみで頸管妊娠は完治できなかったが、出血をきたした頸管妊娠に最初に考慮されるべき治療と思われた。

緒 言

頸管妊娠は子宮外妊娠のうちでも 0.15 % と稀なものであり、全妊娠の 1/18000 から 1/1000 の比率にすぎない¹⁾。原因として帝王切開術や、D&C の既往等、様々なものが挙げられているが、また近年普及する体外受精・胚移植も子宮外妊娠、そして頸管妊娠の増加要因とされている²⁾。超音波診断の発達により早期診断が可能となり、治療法の選択も広がり妊孕性を温存する保存療法にも新たな展開が得られてきている³⁾。今回我々は子宮動脈塞栓術を併用し、MTX による全身化学療法で子宮が温存できた症例を経験したので報告する。

を主訴に当科を受診した。経膈超音波検査 (図 1) により、子宮頸部付近に存在する 10.3mm の胎嚢を確認したため、頸管流産が疑われ経過観察とした。8 月 1 日に大量の性器出血を認め救急車で来院した。この時の尿中 HCG は 2000IU/l だった。経膈超音波検査にて子宮内に著明な血液貯留像はなく、内子宮口も閉鎖しており、頸管内の胎嚢の位置も変化していないことから頸管妊娠と診断した。本人および家族が妊孕性温存を強く希望したため、同日、静脈麻酔下にて両側子宮動脈よりゼルフォームにて塞栓術を施行した。この時の子宮動脈血管造影にて、血管増生を認めるも明らかな溢血は認めなかった (図 2)。最終的に子宮がわずかに

症 例

患者：37 歳
既往歴：子宮頸部擦過細胞診で class IIIa のため経過観察中
妊娠分娩歴：6 経妊 2 経産、自然流産 2 回、人工妊娠中絶 2 回
現病歴：平成 17 年 6 月 20 日から 5 日間を最終月経とし以後、続発性無月経となった。7 月 29 日 (最終月経より妊娠 5 週 4 日と算出)、不正性器出血、下腹部痛

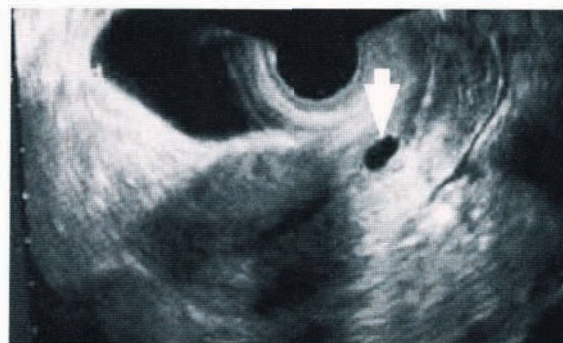


図 1 妊娠 5 週 4 日の超音波断層法
10.3mm の胎嚢 (矢印) が確認される。

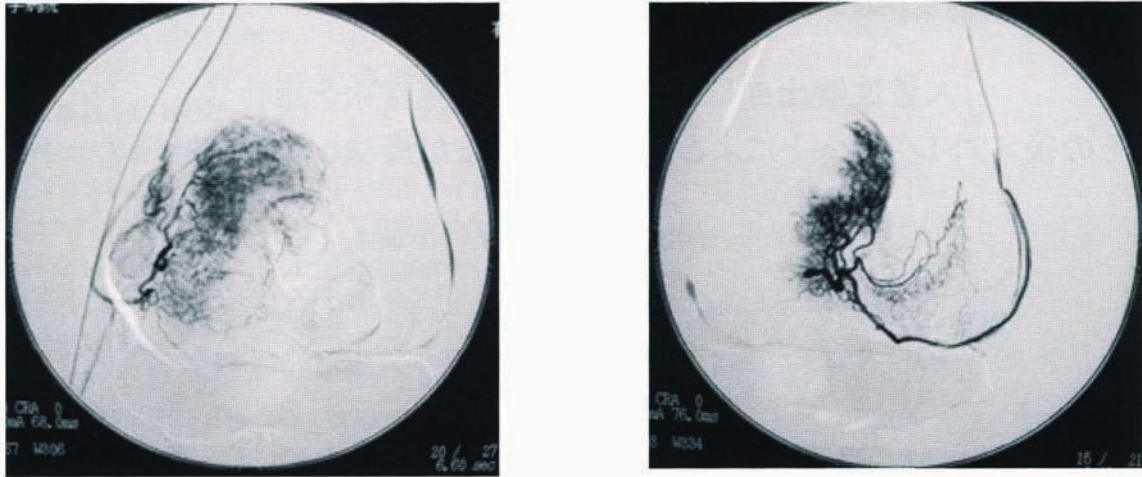


図2 子宮動脈血管造影像
血管増生を認めるも明らかな溢血は認めなかった。

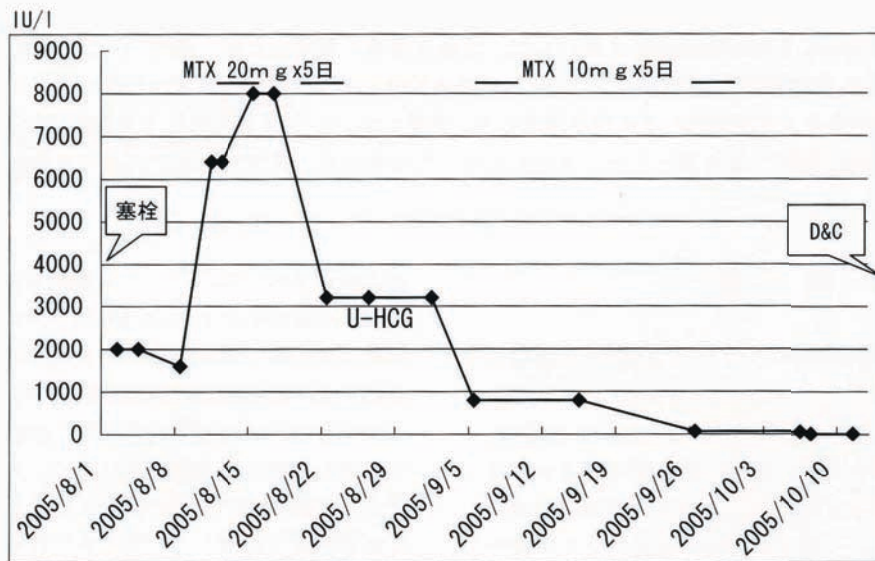


図3 子宮動脈塞栓術後の経過

造影される程度にまで塞栓した。子宮動脈塞栓術施行後、出血は著明に軽減し、超音波ドプラ法にても頸管内の胎囊周囲に血流を認めなかったため、経過観察していた。合併症としては一過性の発熱、下腹部痛を認めるのみだった。施行10日後の8月11日に、尿中HCGが6400IU/lと再上昇を認め(図3)、超音波ドプラ法(図4)にても頸管内の胎囊周囲に血流の再開を認めた。子宮動脈塞栓術のみでは完治できないと判断し、MTXによる全身化学療法の施行を決定した。翌日の8月12日からMTX20mgを5日間連続で静注した。8月22日には、尿中HCGが3200IU/lと減少傾向を認めた(図3)が、性器出血が続くため、8月23日から再びMTX20mgを5日間連続で静注した。尿中HCGの

低下が遅いため、9月6日から、前回投与での肝逸脱酵素の軽度上昇を考慮し、10mgに減量して5日間連続で静注を追加した。その後の10月11日、尿中HCGが8IU/lまで低下し、経膈超音波検査にて胎囊像の変形が認められた(図5)。10月12日、頸管内搔爬術を施行した。得られた組織には、変性した絨毛(図6)が認められた。その後、平成18年1月1日より月経の発来を認め、以後経過順調である。

考 察

子宮頸部の組織学的構造は体部と異なり、結合組織が主体で筋層に乏しい。頸管妊娠の胎盤絨毛は容易に

薄い筋層に浸潤し、高度に癒着した状態になると考えられる⁴⁾。このためか、自然又は人工的流産で止血困難な大量の出血となり、子宮摘出が必要となることが多かった³⁾。しかし、超音波検査の普及により正確にそして早期に診断できるようになり、子宮摘出の頻度は減少している²⁾。

超音波検査による頸管妊娠の診断は、子宮頸管内に胎嚢像や絨毛組織を反映する所見を認めることである²⁾。

鑑別診断として、胎嚢が外子宮口の抵抗により頸管内に留まっている頸管流産が挙げられる⁵⁾。卵黄嚢や胎児が確認できる時は、比較的速やかに鑑別できるが、確認できない時は鑑別が困難であり、超音波検査等にて慎重に経過観察する必要がある。超音波検査を使用しても、流産と誤診することが4.5%である²⁾。Vas et al. は頸管流産と頸管妊娠の超音波検査による鑑別所見として、1) 頸管流産の方が子宮底は大きいこと、2) 頸管流産では、子宮内腔に血液貯留像等を認めるが、頸管妊娠では脱落膜変化した子宮内膜のみが主に認められること、3) 頸管流産では内子宮口が開き子宮内腔と頸管が直接つながっているように描出されることを挙げている⁶⁾。特に、胎嚢と子宮内膜の間に正常な頸管を認めれば、頸管妊娠と確定できる²⁾。実際今回の症例で、7月29日に不正性器出血を主訴に来院した際は、胎嚢内の卵黄嚢や胎児が確認できず、頸管流産との鑑別が困難であり、経過観察することとなった。8月1日の所見にて、頸管妊娠と診断できた。

早期に頸管妊娠を診断できるようになり、様々な妊孕性を温存する治療法が登場してきた。カテーテルの頸管内挿入、内腸骨、子宮動脈結紮術、プロスタグランジンの局所注入を搔爬術の前後で行う方法や動脈塞栓術の報告がある³⁾。子宮動脈塞栓術に関し、この治療法は合併症が6-7%と少なく妊孕性を温存できる可能性という利点があるため、様々な産婦人科疾患の出血に対して施行されてきた。また、その止血の成功率は90%以上と報告されている⁷⁾。頸管妊娠に対してはじめは、頸管搔爬術や化学療法施行前など他の治療法と併用して子宮動脈塞栓術が施行されてきた。ところが、1999年 Y. -N. et al. は選択的子宮動脈塞栓術のみで頸管妊娠を完治できたと報告した⁸⁾。これに続き、2004年に Takano et al. も同様に選択的子宮動脈塞栓術のみで頸管妊娠を完治できたと報告している⁹⁾。以上の報告から今回我々はまず、頸管妊娠による出血を軽減させるために、さらには完治を期待して、子宮動脈塞栓術を施行した。子宮動脈塞栓術施行後、出血は著明に軽減したが、施行後10日目に尿中HCGの再上昇、胎嚢周囲の血流の再開を認めたため、MTXによる全身化学療法を施行することにした。

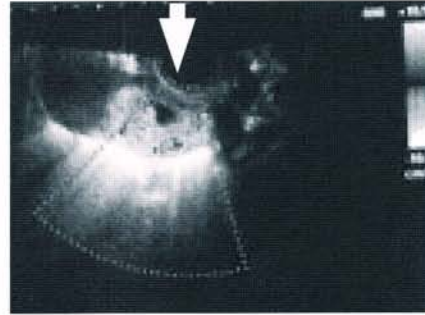


図4 尿中HCGが再上昇を認めたときの超音波ドプラ法頸管内の胎嚢周囲に血流の再開を認める。

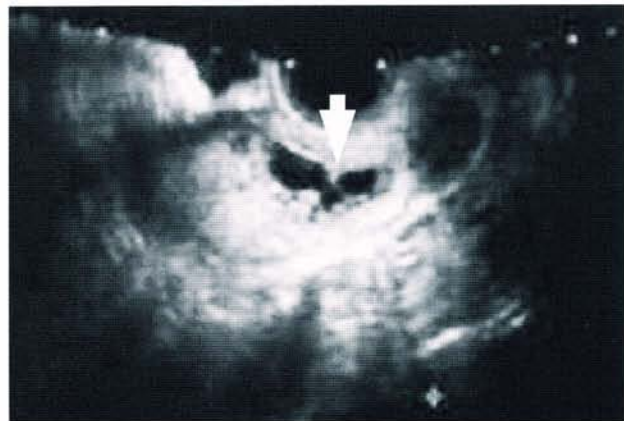


図5 MTX投与開始60日後の経膈超音波断層法変形した胎嚢(矢印)を認める。

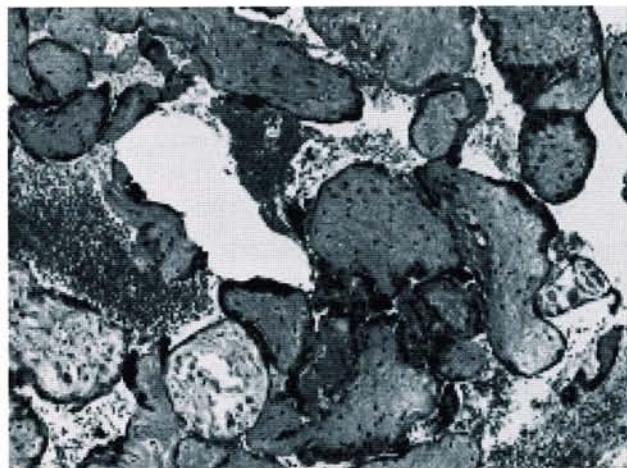


図6 摘出標本病理変性した絨毛組織を認める。

MTX が初めて子宮外妊娠の治療に使用された 1982 年から、多くの追試が行われその有用性が実証されている。頸管妊娠に対しては、Farabow et al. が 1983 年に初めて使用した¹⁰⁾。Fedor B. et al. は投与方法に関わらず、MTX の奏功率は 81.3 % であると報告している²⁾。また、妊孕性は損なわれず、後の出産でも児の奇形は認められなかった¹¹⁾。局所投与の方が、総投与量が少なく副作用も少ないと考えられるが、膀胱損傷などの合併症を考慮し今回は全身投与を選択した。

子宮動脈塞栓術後で子宮が温存できたとしても妊孕性に対する懸念がのこる。これに対し、様々な報告がありまだ意見の一致は見られていない。

今回我々は、ゼルフォームで子宮動脈塞栓を行った。塞栓には金属コイルやプラスチックスポンジという永久的に血管を閉塞させる方法もあり、この方が完全に止血できた可能性もあるが、これらによる塞栓術は 5 % 未満の卵巣機能低下が報告されている¹²⁾。一方、ゼルフォームは 7-21 日間前後で吸収され、動脈が再開通すると考えられていることより、妊孕性に対する影響が少ないことが期待される¹³⁾。ゼルフォームによる子宮動脈塞栓のみで完治も期待しうるし、たとえ完治できなくても出血がコントロールされていれば、本症例のように MTX 療法を追加して完治させることが可能である。

以上から、大量出血を伴う初期の頸管妊娠で妊孕性温存を希望する場合、まずはゼルフォームによる子宮動脈塞栓を行うことが考慮されるべき治療と考えられた。

参考文献

- 1) Ratten GJ, Cervical pregnancy treated by ligation of the descending branch of the uterine arteries, *Br J Obstet Gynecol* 1983 ; 90 : 367-371.
- 2) Fedor B. Ushakov, Uriel Elchalal, Paul J. Aceman, Joseph G. Schenker. Cervical Pregnancy : Past and Future, *Obstet Gynecol Surv* 1996 ; 52 : 45-59.
- 3) 村上明弘、緒形健仁、平塚圭祐、佐世正勝. MTX 療法が奏功した子宮頸管妊娠の一例. *産婦中四会誌* 2003 ; 51 : 134-137.
- 4) 産婦人科研修の必修知識 2004. 社団法人 日本産婦人科学会 2004 : 165-171.
- 5) 三澤俊哉、浅井光興、東出香二. メソトレキセート局所投与が有効であった初妊婦における頸管妊娠の 1 例. *日産婦誌* 1999 ; 51 : 229-232.
- 6) Vas W, Suresh PL, Tang-Barton P, Salimi Z, Carlin B. Ultrasonographic differentiation of cervical abortion from cervical pregnancy, *J Clin Ultrasound* 1984 ; 12 : 553-557.
- 7) Ernst Hansch, Usha Chitkara, Jessica McAlpine, Yasser El-Sayed, Michael D. Dake, Mahmood K. Razavi. Pelvic arterial embolization for control of obstetric hemorrhage : A five-year experience, *Am J Obstet Gynecol*. 1999 ; 180 : 1454-1460.
- 8) Y. -N. Su, J. -C. Shih, W. -H. Chiu, C. -N. Lee, W. -F. Cheng, F. -J. Hsieh. Cervical pregnancy : assessment with three-dimensional power Doppler imaging and successful management with selective uterine artery embolization, *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999 ; 14 : 284-287.
- 9) Masashi Takano, Yuri Hasegawa, Hideo Matsuda, Yoshihiro Kikuchi. Successful Management of Cervical Pregnancy by Selective Uterine Artery Embolization, *J Reprod Med*. 2004 ; 49 : 986-988.
- 10) Farabow WS, Fulton JW, Fletcher VJr, Velat CA, White JT. Cervical pregnancy treated with methotrexate, *NC Med J*. 1983 ; 44 : 91-93.
- 11) Fu-Tsai Kung, Shiuh-Young Chang, Yung-Chieh Tsai, Fu-Ren Hwang, Te-Yao Hsu, Yung-Kuei Soong. Subsequent reproduction and obstetric outcome after methotrexate treatment of cervical pregnancy : a review of original literature and international collaborative follow-up, *Hum Reprod*. 1997 ; 12 : 591-595.
- 12) James B. Spies, Antoinette R. Roth, Sheila M. Gonsalves, Kerry M. Murphy-Skrzyniarz. Ovarian function after uterine artery embolization for leiomyomata : assessment with use of serum follicle stimulating hormone assay, *JVIR*. 2001 ; 12 : 437-442.
- 13) Barth KH, Strandberg JD, White RI Jr. long term follow-up of transcatheter embolization with autologous clot, oxycel and gelform in domestic swine, *Invest Radiol*. 1977 ; 12 : 273-280.

(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, および監事

役員の名目および定数

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

役員を選出

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。

役員の仕事および権限

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。

役員の仕事

第 15 条 本地方部会の役員の仕事は 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たとき, 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) 役員の仕事
- (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。