

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 2007
volume 9, number 1

目 次

総 説

- 子宮胎盤循環不全からとらえた妊娠高血圧症候群
浜松医科大学産婦人科学教室 金山 尚裕 1
- 子宮腺筋症の温存療法
滋賀医科大学医学部産科婦人科学講座 高橋健太郎 9

原 著

- 健康女性の末梢循環機能と日常の身体活動の検討
香川県立保健医療大学保健医療学部看護学科 榮 玲子, 他 17

症例報告

- NACとChemoradiotherapyを施行した進行子宮頸癌の1例
高松市民病院産婦人科 大野 義雄, 他 23
- 子宮動脈塞栓術にて止血できた子宮仮性動脈瘤の一例
高松赤十字病院産婦人科 保野由紀子, 他 31
- Real-time Three-Dimensional Fetal Echocardiographic Features of Tetralogy of Fallot
Department of Perinatology and Gynecology,
Kagawa University School of Medicine Shu-Yan Dai, et al. 35

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, 1998 ; 412-417.
3. Kuno A, Akiyama M, Yanagihara T, Hata T. Comparison of fetal growth in singleton, twin, and triplet pregnancies. Hum Reprod 1999 ; 14 : 1352-1360.
4. Hata T. Intrauterine ultrasonography in monitoring early embryonic development ; in Weiner S, Kurjak A(eds) : Interventional Ultrasound, London, Parthenon Publishing, 1999 : 71-79.
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、Microsoft Wordあるいはテキストファイル形式で納めたfloppy diskまたはCD-Rを提出する。いずれも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 19 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 義雄, 関 正明,
西田 莊哉, 野々垣多加史
編集担当 田中 宏和, 沼本 篤男,
秦 幸吉
監 事 樋口 和彦, 藤田 卓男

日産婦理事 秦 利之
日産婦代議員 塩田 敦子, 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 塩田 敦子, 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 義雄, 塩田 敦子, 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 義雄, 田中 宏和, 柳原 敏宏,
米澤 優

※五十音順

- 総説 -

子宮胎盤循環不全からとらえた妊娠高血圧症候群

浜松医科大学 産婦人科学教室

金山 尚 裕

はじめに

妊娠高血圧症候群は学説の疾患といわれるほど病因論は多い。各専門分野の観点からの追求であるが故に、妊娠高血圧症候群の一部を見ているにすぎない面がある。各種成因論を包括的に説明できるものはないといえよう。近年絨毛細胞(トロホプラスト)の研究が進み、多岐にわたる細胞特性をもつことが明らかになった。トロホプラストは神経関連物質、各種サイトカイン、血管作動物質、ホルモンを産生する。妊娠高血圧症候群の胎盤ではトロホプラストの母体への浸潤が微弱しており、これが妊娠高血圧症候群の発生と関連するというエポックメイキングな事実が明らかになった。従来からも胎盤を取り出すと妊娠高血圧症候群が治癒することから胎盤にその病因を求める説があったが、トロホプラストの研究から妊娠高血圧症候群は胎盤病であるという病因論が再認識されている。最近の文献と自験例から妊娠高血圧症候群の発症における子宮胎盤循環不全とトロホプラストの関連について概説したい。

子宮胎盤循環不全の分類

全身の血管攣縮と血管内皮障害が妊娠高血圧症候群の中心病態であるが、これを引き起こす原因として子宮胎盤循環が注目されている。妊娠高血圧症候群は胎盤を中心にみると胎盤溢血、胎盤虚血である¹⁻³⁾。妊娠高血圧症候群の胎盤では絨毛間腔や螺旋動脈には血栓形成が見られ子宮胎盤循環不全が病理学的にも証明される。胎盤の排出とともに妊娠高血圧症候群が治癒することを考えても子宮胎盤循環不全が病因論を論ずる上で重要である。子宮胎盤循環は大動脈→子宮動脈→螺旋動脈→絨毛間腔→子宮静脈→(腎静脈)→下大静脈から形成される。妊娠高血圧症候群のハイリスク因子や高頻度に妊娠高血圧症候群発生させる臨床例が知られている。妊娠高血圧症候群を発生しやすい臨床例を子宮胎盤循環の面から解析しほとんどの妊娠高血圧症候群が“子宮胎盤循環不全”に包括されるようである(図1)。

A. 大動脈-子宮動脈の循環障害

この系が障害されると血管収縮状態となり絨毛間腔への血液供給が減少する。この原因にインスリン抵抗性、

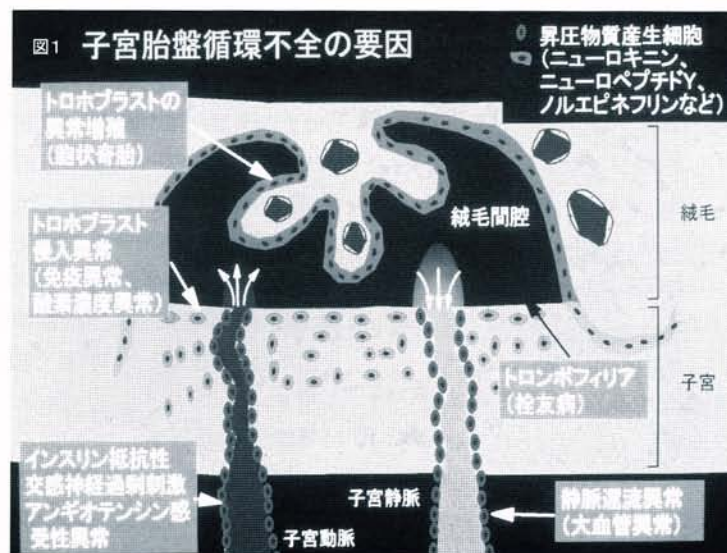


図1 子宮胎盤循環不全の要因

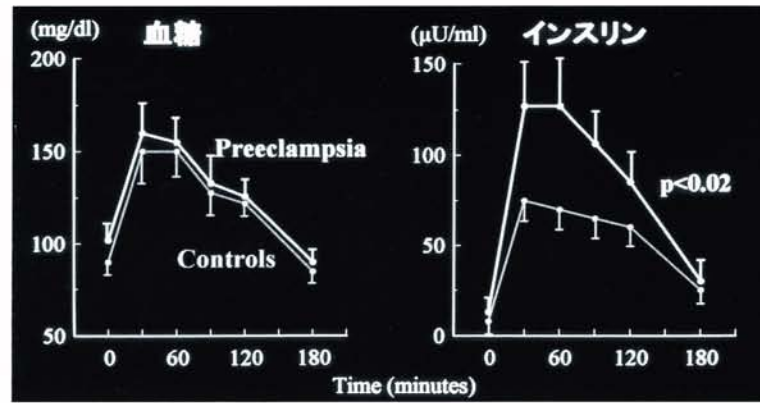


図2 妊娠高血圧症候群の75g OGTT (分娩後2ヶ月後)

(Fuh M-T et al. Resistance to Insulin Mediated Glucose Uptake and Hyperinsulinemia in Woman Who Had Preeclampsia During Pregnancy. AJH 8: 768-71, 1995.)

交感神経活性化、アンジオテンシン感受性異常、慢性高血圧(動脈硬化)、などがある。

a) インスリン抵抗性

主に血管内皮細胞や血管平滑筋のインスリンの取り込みが低下した状態をいう。高インスリン血症と同義と考えてもよい。インスリン抵抗性は動脈の血管反応性を低下させたり、交感神経活動を活性化したりする。その結果動脈は血管収縮状態となり高血圧を呈する。炭水化物を過剰にあるいは不規則に摂取すると高インシュリン血症が持続しインスリンレジスタンスの状態となる。妊娠高血圧症候群ではインスリン抵抗性がしばしば見られる(図2)³⁾。

b) 交感神経活性化

妊娠高血圧症候群では交感神経系が刺激されていることが報告されている。交感神経活動が活性化すれば交感神経の終末から各種血管攣縮物質が放出され平滑筋が収縮し血管攣縮が起こり妊娠高血圧症候群の主要な病態となる。

c) アンジオテンシン感受性異常

妊娠高血圧症候群ではアンジオテンシンに対する不応性が亢進していて血管は収縮しやすい状態にある。またアンジオテンシンの受容体の遺伝子異常で妊娠高血圧症候群の発生頻度が高まるとの報告もある。

d) 慢性高血圧(本態性高血圧)

動脈硬化があれば当然のことながら子宮動脈の血流が低下し子宮胎盤循環不全が発生する。加重型妊娠高血圧症候群の多くがこれに含まれる。以上のように動脈系の循環不全が妊娠高血圧症候群の要因になるが、実際、妊娠動物の子宮動脈や大動脈を手術操作で狭窄させると妊娠高血圧症候群が発生することが知られている⁴⁾。

B. 螺旋動脈異常

正常妊娠ではトロホプラストが螺旋動脈の平滑筋、血管内皮に浸潤し平滑筋の消失が起こり、交感神経の支配を受けなくなり、螺旋動脈が拡張する。その結果絨毛間腔に多量の血液を供給できるようになる。近年の研究によりこのトロホプラストが螺旋動脈まで充分浸潤しない例に妊娠高血圧症候群が多いことが明らかになった⁵⁾。妊娠高血圧症候群の病因の多くがこれに含まれると考えられるようになってきた。トロホプラストの浸潤が浅いと絨毛間腔に流れ込む血流が低下し子宮胎盤循環不全となる。トロホプラストの浸潤が低下する理由は解明されていないが最近子宮の低酸素や免疫異常などが指摘されている。胎盤形成期の子宮の低酸素すなわち子宮の循環動態が妊娠高血圧症候群の一因になることも考えられ今後トロホプラストと母体子宮環境の相互環境は注目されるであろう。

C. 絨毛の増殖、肥大

絨毛の過剰増殖や肥大により絨毛間腔が狭小化し絨毛間腔の血流が低下し子宮胎盤循環不全が発生する。

a) 胞状奇胎

胞状奇胎が妊娠中期まで達すると妊娠高血圧症候群様症状をしばしば呈する。絨毛の増殖により絨毛間腔が狭小化し血栓形成→子宮胎盤循環低下し子宮胎盤循環不全が起こる説は1つの病態で妊娠高血圧症候群を説明しやすい。

b) 糖尿病合併妊娠

糖尿病には妊娠高血圧症候群が合併しやすく、また糖尿病妊婦は巨大胎盤になりやすいことが知られている⁶⁾。巨大胎盤はトロホプラストの増殖が活発である。トロホプラストの増殖により絨毛間腔の狭小化が起こり、子

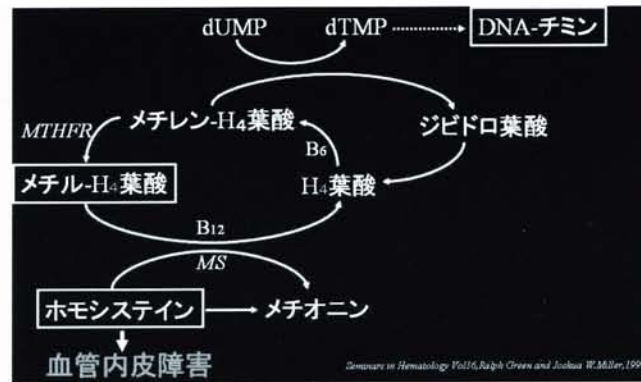


図3 葉酸とホモシステインの関係

官胎盤循環不全が発生すると考えられる。胞状奇胎の機序に類似している。

c) Ballantyne 症候群 (mirrors 症候群)

胎盤肥大、胎児水腫、妊娠高血圧症候群を示す症候群である。胎児水腫、胎盤水腫(肥大)、母体の浮腫をきたすことから triple edema syndrome, mirrors syndrome とも呼ばれる⁷⁾。最近では Ballantyne 症候群のトロホプラストから多量の hCG を放出することが報告され Ballantyne 症候群はトロホプラストの過増殖状態であることが指摘されている⁸⁾。Ballantyne 症候群にともなう妊娠高血圧症候群はトロホプラストの過増殖により絨毛間腔の血液循環が低下し子宮胎盤循環不全が発生していることが示唆される。

D. 絨毛間腔の血栓形成 (トロンボフィリア)

先天的、後天的にトロンピンが産生されやすくその結果血栓形成が容易に起こる状態をトロンボフィリア(栓友病)という。トロンボフィリアは高率に妊娠高血圧症候群を合併する⁹⁾。先天的なトロンボフィリアには血液凝固第V因子異常症、ATIII 低下症、プロテインS欠乏症、ホモシチン血症などがある(図3)。また後天的なもの代表として抗リン脂質抗体症候群がある。トロホプラストは細胞膜を構成するリン脂質に陰性荷電のリン脂質が多く血管内皮に比し血栓が生じやすい。絨毛間腔の血流が緩徐なことも血栓形成を促進するのでトロンボフィリアの患者ではトロホプラスト上に血栓形成ができやすく、子宮胎盤循環不全となる。

E. 子宮静脈環流障害

絨毛間腔で胎児血管にガス交換、栄養の移動を行った血液は子宮静脈を介して母体大循環に還流される。母体大静脈に流れ込む間に血液鬱滞を起こす病態が発生すると子宮静脈の流れも停滞し子宮胎盤循環の出口

が障害される形で子宮胎盤循環不全が発生する。子宮静脈から下大静脈の経路でもっとも鬱滞しやすいのは左卵巣静脈から左腎静脈の部位であろう。左腎静脈は大動脈をまたぐ形になっていて妊娠子宮などにより圧迫されやすい。左腎静脈が大動脈の下を通過する解剖学的異常では妊娠する度に妊娠高血圧症候群が発生する¹⁰⁾。また門脈の異常により左腎静脈にシャント血流などがあると左腎静脈が鬱滞し、妊娠高血圧症候群が発生することが知られている¹¹⁾。子宮静脈系の異常による妊娠高血圧症候群では蛋白尿優位型の妊娠高血圧症候群が特徴的では左腎静脈の拡張が著明となる¹²⁾。

子宮胎盤循環不全とトロホプラスト障害

子宮胎盤循環不全と高血圧、蛋白尿の妊娠高血圧症候群の橋渡しとして“トロホプラスト障害”がある。すなわち“トロホプラスト障害”から全身の血管内皮障害、血管攣縮が引き起こされると考えられる。注目すべき点は子宮胎盤循環の血管床を主に占めているのはトロホプラストであるということである。子宮胎盤循環系は螺旋動脈から子宮静脈の一部まで直接血液と接する細胞は血管内皮ではなくトロホプラストなのである。螺旋動脈や子宮静脈では EVT が、絨毛間腔では IVT (intra villous trophoblast) が血管内皮の役目を担っている。EVT も IVT もトロホプラストが血管内皮の代わりをしている。子宮胎盤循環不全により血管内皮障害ではなく“トロホプラスト障害”が発生するのである。そこでトロホプラスト障害でどのような物質が産生されるのであろうか?最近 Gratton らはトロホプラストを低酸素下で培養しその上清を小動脈に暴露させると動脈が攣縮することを報告した¹³⁾。子宮胎盤循環不全によりトロホプラストより多量の血管攣縮物質が産生されることを示している。トロホプラストは血管内皮と異なり様々な血管作動部物



図4 妊娠高血圧症候群の治療

を産生する。神経細胞系の血管作動物質としてノルエピネフリン、ニューロキニン、CRH、受容体としてニューロペプチドYの受容体などが確認されている¹¹⁻¹⁵⁾。血管内皮細胞由来のNO、エンドセリン、トロンビンの受容体、トロンボモジュリン、プロスタサイクリンもトロホプラストから産生される。また内分泌細胞の機能も有しレプチンがトロホプラストから産生されることが証明された¹⁶⁾。レプチンは脂肪代謝に関係するのみならず、ニューロペプチドYなどの産生を刺激し交感神経系を賦活化する。妊娠高血圧症候群ではトロホプラストからのレプチンの産生が亢進していることが知られている。副腎性の血管拡張物質アドレノデュリンもトロホプラストから産生される。免疫細胞としての機能も保持し、IL-1やTNFなどの炎症性サイトカインも産生される。このようにトロホプラストは多種多様の細胞活性をもち循環不全により虚血や低酸素などに暴露されると血管内皮由来物質、神経由来物質、ホルモン、血液凝固促進物質が一挙に産生放出されると考えられる。その結果高血圧、蛋白尿などの全身的变化が引き続いて発生すると考えられる。

妊娠高血圧症候群のオーダーメイド治療

子宮胎盤循環不全という観点から妊娠高血圧症候群を眺めると妊娠高血圧症候群の治療も個別化されるであろう。インスリン抵抗性や交感神経活性化による妊娠高血圧症候群は高血圧優位型妊娠高血圧症候群が多く、子宮胎盤循環でいえば子宮動脈の収縮や狭小化である。このタイプの妊娠高血圧症候群は動脈の血管拡張が治療の前面に来るべきであろう。αブロッカー、α・βブロッカーは有効であろう¹⁷⁾。螺旋動脈の異常は高血圧、蛋白尿ともに重症化することが多く治療に難渋する

ことが多い。胎盤形成期になんらかの治療を試みるのが今後必要であろう。ハイリスク群において妊娠初期からのアスピリン、ヘパリン療法や、漢方療法など今後検討の価値があろう。トロンボフィリアによる妊娠高血圧症候群は凝固が亢進することから腎臓のフィブリン沈着など起こりやすく蛋白尿優位型が多い。トロンボフィリアに対しても妊娠早期からの抗凝固療法が奏功することが予想される。トロホプラストの増殖異常や浸潤異常による子宮胎盤循環不全に関しては糖尿病合併妊娠など原因の明確な例に対しては原因療法となるが、原因不明のものに対しては現在のところ有効な手段はない。しかし現在もっとも精力的に研究が行われている分野であり近い将来これらに対しても管理法が発見されることを期待したい。静脈還流異常ではウリナスタチンなどの循環促進薬が候補としてあげられるが、今後の課題であろう。図4に子宮胎盤循環不全発生部位と効果的治療法について図示した。

妊娠高血圧症候群の予防

子宮胎盤循環不全からみた妊娠高血圧症候群の予防対策を考えてみたい。子宮胎盤循環不全を未然に防止するためには1) 良い子宮胎盤循環を維持、2) 良い胎盤形成の2つがポイントとなる。良い胎盤循環の維持として妊婦に指導すべきことは、インスリン抵抗性の予防、運動不足の防止、ストレスの軽減である。

インスリン抵抗性の予防

妊娠高血圧症候群の妊婦に糖負荷試験を行い血糖値、インスリン値の推移を見たのが図2である。血糖は

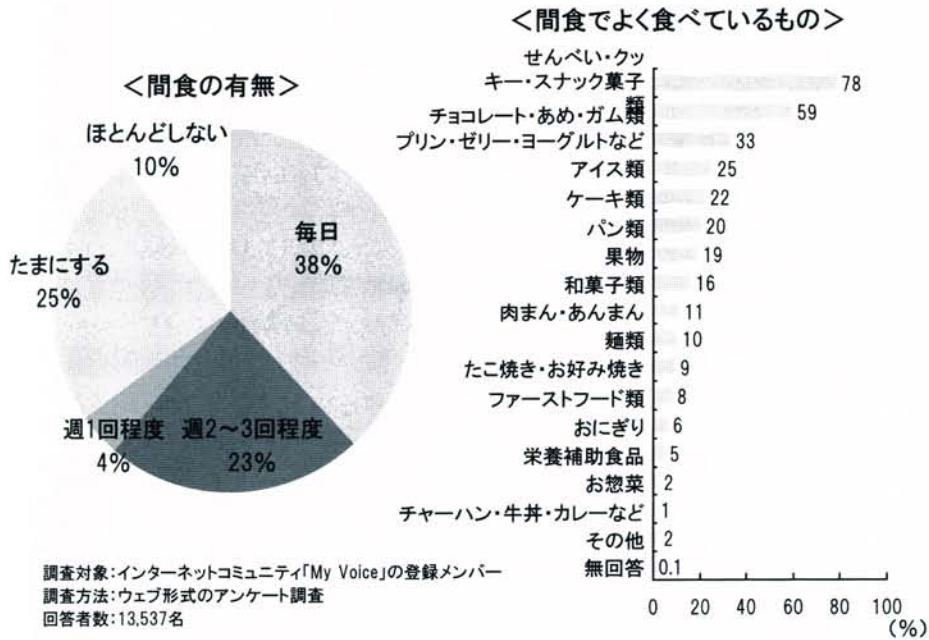


図5 日本人女性の間食に関する調査(20代女性) マイボイスコム株式会社

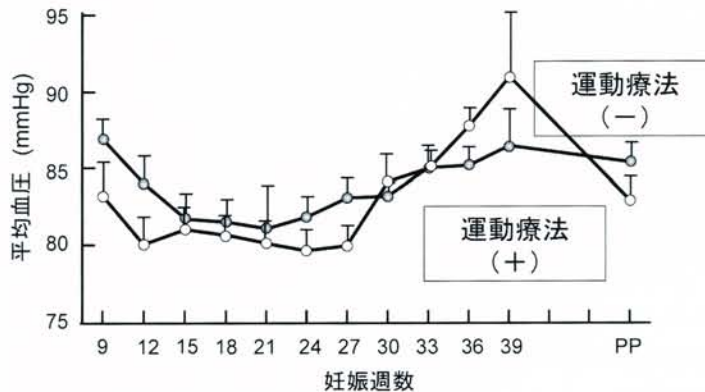


図6 妊娠高血圧症候群リスク妊婦に対する運動療法の効果
 (友田正二、他 運動療法による妊娠性高血圧症の予防 日本妊中誌 3:88-89,1995)

妊娠高血圧症候群と正常群で差がほとんどないが、インスリン値は妊娠高血圧症候群で1時間、2時間で高値をとっている。妊娠高血圧症候群ではインスリンの分泌量が多いことがわかる。このことは炭水化物を多量に摂取させた妊娠ラットでも確認されている¹⁸⁾。慢性の高インスリン血症はインスリン抵抗性と同じ病態といってもよい。高インスリン血症が慢性的に続くとインスリンが受容体にうまく機能せずいわゆるインスリン抵抗性となる。高インスリン血症をもたらす代表的な生活習慣は間食と運動不足である。間食を頻繁にした場合食事と食事の間の血糖が下降せずインスリンが高値を維持する。最近の女性の食生活の動向をみると、間食をほとんど毎日とる女

性が非常に多い(図5)。間食を控える食事指導は大切である。

運動不足の改善

運動不足は最近では運動不足病という概念まで提唱されている。運動不足が生活習慣病にいたるひとつの機序に前述のようなインスリン抵抗性がある。運動を行えば食後のブドウ糖は速やかに筋肉に移行し、その結果インスリンもすばやく下降する。有酸素運動はインスリン抵抗性を改善するので妊娠中の運動指導も妊娠高血圧症候

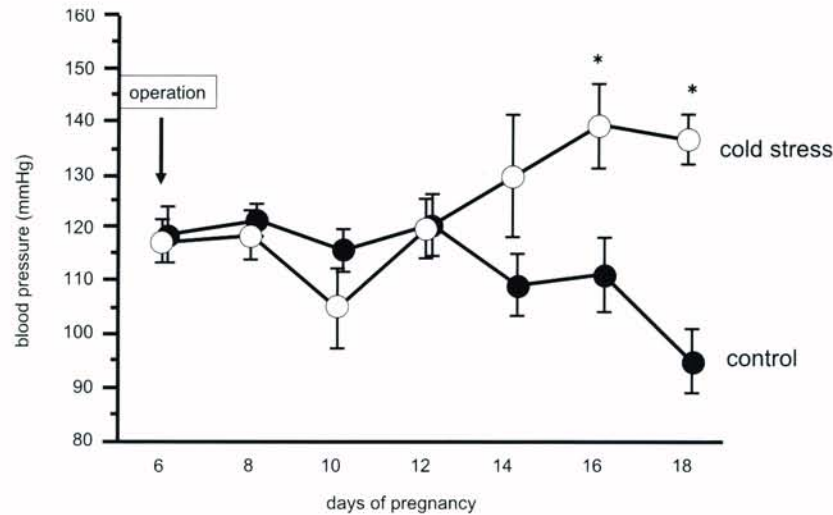


図7 妊娠ラットの局所寒冷刺激と収縮期血圧の変化

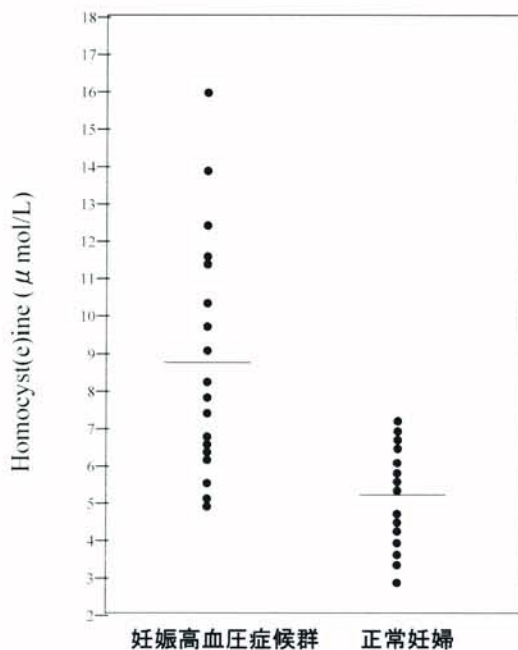


図8 血中ホモシステイン値と妊娠高血圧症候群
(Rajkovic A. et al. Obstet Gynecol 1997)

群の予防対策として注目すべきである。実際、妊娠高血圧症候群を前回妊娠時に発生した妊婦に今回妊娠時で有酸素運動を指導したら妊娠高血圧症候群の発生が減少することが知られている(図6)。ウォーキングや水泳などはよく知られた有酸素運動であるが、これらを妊娠中の保健指導に積極的に取り入れることも重要と思われる。

ストレス軽減

ストレスとは交感神経の刺激状態である。交感神経が刺激されれば、血管が収縮する。ストレスには精神的ストレス、肉体的ストレス、環境ストレスの総和である。したがって各種ストレスを総合的に軽減することが重要である。特に環境ストレスのなかで局所の寒冷刺激などは意外と知られていない。妊娠ラットに足底の寒冷刺激を慢性的に行うと妊娠高血圧症候群が発生することが知られている(図7)¹⁹⁾。足の冷えの防止なども保健指導として重視すべきと思われる。

栄養のアンバランス防止

良好な栄養環境とはいったいどのような状況をいうのであろうか。まず適切な摂取カロリーと蛋白摂取があげられる。糖質や脂質を過剰に摂取しカロリー過剰となると、耐糖能異常が発生し高インスリン血症となるので適切なカロリー摂取が重要である。次に、十分なビタミンとミネラルであろう。特に妊娠を考えている女性には葉酸の積極的摂取が勧められる。妊娠中の葉酸欠乏は胎児の神経管閉鎖不全を起こすことから、厚労省がサプリメントとして積極的に取るように指導しているが、一方、葉酸は血栓予防効果をもつ。葉酸が欠乏すると血中ホモシステインが上昇する(図3)。血中ホモシステインが増加すると血管内皮障害が起こりやすくなることが知られている。図8に妊娠高血圧症候群と正常妊婦の血中ホモシステインを示したが、妊娠高血圧症候群では血中ホモシステインが有意に上昇している²⁰⁾。妊娠高血圧症候群の予防のためにも妊娠中の十分な葉酸摂取が勧められる。

以上妊娠高血圧症候群の予防対策として大切なものをあげた。妊娠高血圧症候群の要因は単独に存在することは少なくお互いのクロストークしている。たとえば高インスリン血症では交感神経の活性化が起こることが知られている。間食等で高インスリン血症となると交感神経の刺激状態すなわちストレス状態になることを示唆するものである。悪い生活習慣は連鎖していることが多く悪循環を形成する。したがって悪い生活習慣病があれば解決できるものから一つでも二つでも行えば、他の悪い生活習慣も改善されるのである。

21世紀は予防医学の時代である。妊娠高血圧症候群のような周産期疾患の発症も生活習慣と密接に関係している。子宮胎盤循環の向上、良い胎盤形成は周産期の多くの疾患を予防すると考えられる。今後、我々がより多くの妊婦に対して生活指導、運動療法に係わる必要があると思われる。

参考文献

- 1) Kumar D. Chronic placental ischemia in relation to toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1962;84:1323-9.
- 2) Hodari AA. Chronic placental ischemia in relation to toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1967;97:597-607.
- 3) Sowers JR, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with preeclampsia in African-Americans *Am J Hypertens* 8: 1-4,1995.
- 4) Coombs CA, Katz MA, Kitzmiller JL, Brescia RJ. Experimental preeclampsia produced by chronic constriction of the lower aorta: Validation with longitudinal blood pressure measurements in conscious rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:215-23.
- 5) Zhou Y et al. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 91: 950,1993.
- 6) Lunell NO. Obstetric complications in diabetic pregnancy. *Acta Endocrinol Supp* 277:117-211, 1986.
- 7) van Selm M, Kanhai HH, Gravenhorst JB. Maternal hydrops syndrome: a review. *Obstet Gynecol Surv* 46: 785-8, 1991.
- 8) Gherman RB, Incerpi MH, Wing DA, Goodwin TM. Ballantune syndrome: is placental ischemia the etiology? *J Matern Fetal Med* 7: 227-9,1998.
- 9) Dekker GA et al. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 42:422-35, 1999.
- 10) Uchide K, Ueno H, Inoue M, et al. A case of preeclampsia? *Lancet* 355:114,2000.
- 11) Kobayashi T, Tokunaga N, Sugimura M, et al. Left renal vein and early-onset preeclampsia. *Thromb Haemost* 84:930-1,2000.
- 12) Tokunaga N, Kanayama N, Sugimura M, et al. Dilatation of the left renal vein in preeclampsia. *J Maternal-Fetal Med* 9:356-359,2000.
- 13) Gratton RJ, Gandley RE, Genbacev O, et al. Conditioned medium from hypoxic cytotrophoblasts alters arterial function. *Am J Obstet Gynecol* 184: 984-90, 2001.
- 14) Page NM, Woods RJ, Gardiner SM, et al Excessive placental secretion of neurokinin B during the third trimester causes pre-eclampsia. *Nature* 405: 797-800, 2000.
- 15) Manyonda IT, Slater DM, Fenske C, et al. A role for noradrenaline in pre-eclampsia: towards a unifying hypothesis for the pathophysiology. *Br J Obstet Gynecol* 105: 641-8, 1998.
- 16) Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N et al. Nonadipose tissue production of leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 9: 1029-33, 1997.
- 17) Wacker J, Werner P, Walter-Sack I, Bastert G. Treatment of hypertension in patients with preeclampsia: a prospective parallel-group study comparing dihydralazine with urapidil. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 318-325.
- 18) Ahokas RA, Reynolds SL, Wang YF et al. The effect of carbohydrate overfeeding on blood pressure in the pregnant, spontaneously hypertensive rats. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1113-8.
- 19) Kanayama N, Tsujimura R, She L, Maehara K, Terao T. Cold-induced stress stimulates the sympathetic nervous system, causing hypertension and proteinuria in rats. *J Hyper* 1997;15:383-389.
- 20) Rajkovic A, Catalano PM, Malinow MR. Elevated homocyst(e)ine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1997;90:168-71.

— 総説 —

子宮腺筋症の温存療法

滋賀医科大学医学部産科学婦人科学講座

高橋 健太郎

はじめに

子宮腺筋症は、一般的に更年期前後(40歳から50歳代)の経産婦に多く認められる疾患であるが、若年、未婚、未妊の症例も多々存在しており、その正確な発生頻度を特定することは困難である。性成熟期婦人にも20～30%は存在すると推定されている¹⁾。本症例は、近年の晩婚化に伴い治療する機会が増加しており、また、時として治療に苦慮するような重症症例に出会うこともある。

子宮腺筋症は、子宮内膜上皮細胞および間質細胞あるいはそれらの類似細胞が子宮筋層内で増殖する疾患であり(図1)、子宮内膜症と同様にエストロゲン依存性に増殖する。婦人科のエストロゲン依存性良性疾患に対する薬物療法としてはGnRH agonistやdanazolがよく用いられており、子宮腺筋症におけるその有効性の報告^{2,3)}も存在するが、効果が不安定であり、保険適応もない。GnRH agonist療法中に大量出血を来した症例を経験しているのは我々だけではないと思われる。

子宮腺筋症細胞の特徴は、正常子宮内膜と同様に卵胞ホルモンの刺激により増殖し、消退出血の際には子宮筋層内で剥離するが、これらが完全にapoptosisを起こすことなく、新たに子宮筋層内にimplantし病巣を増加させることにある。また、子宮腺筋症組織はaromataseを有しており、細胞内でエストロゲンを産生し、自ら増殖能を高めている。故に組織内のエストロゲン濃度は大変

高くなっていると推察される。さらに、これら増殖した子宮腺筋症細胞は、子宮内膜症とは異なり、子宮筋層内に腫瘤を形成し、びまん性にも増殖する。このことがさらに子宮腺筋症の治療を困難にしていると言える。

GnRH agonistは卵巣からのエストロゲンのみを減少させ、子宮腺筋症組織への直接的萎縮作用は無いと思われる。また、danazolは、子宮腺筋症局所における抗aromatase作用を有しているが、その副作用に比し効果は不十分である。そこで、保存的治療として、単独の薬物治療に抵抗する症例のsecond lineの治療としてGnRH agonistとaromatase阻害薬の併用療法を考案した。

一方、子宮腺筋症の妊孕能に及ぼす影響は議論のあるところであるが、少なくともこれらの薬物治療施行期間は、妊娠することができない。また、長期の薬物治療は、その副作用が問題となることがあり、子宮腺筋症組織の摘出術も選択肢の一つである。子宮筋腫が、正常子宮筋層と境界が明瞭であるのに対し、子宮腺筋症は正常子宮筋層とは境界が不明瞭であり、摘出は一般に困難である。当科においては、漿膜を出来るだけ温存した正常子宮筋層と思われる組織でフラップを作成し、子宮腺筋症組織を極力切除した後、そのフラップで子宮を形成するようにしている。

子宮腺筋症の治療は、どの治療も一長一短であり、これらを組み合わせる必要があると考えられるが、本稿では滋賀医科大学女性診療科において施行している子宮腺筋症に対する温存療法を紹介する。

子宮腺筋症の症状のメカニズム

子宮腺筋症の症状のうち最も有名なのは骨盤内疼痛(月経困難症、性交痛、下腹部痛、腰痛)の中の月経困難症と月経異常(過多月経、過長月経、不正出血)の中の過多月経であろう。

月経困難症の疼痛のメカニズムは子宮筋層内の急性、慢性炎症がPGsの産生を促す。プロスタグランジンは子宮筋の過剰収縮をもたらす。また、子宮腔内に貯留した血塊はそれを排泄するための子宮筋の過剰収縮を惹起

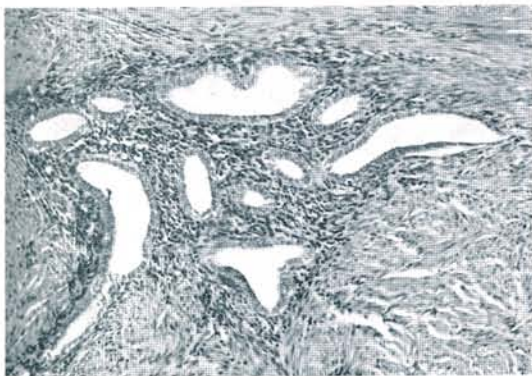


図1 子宮腺筋症組織

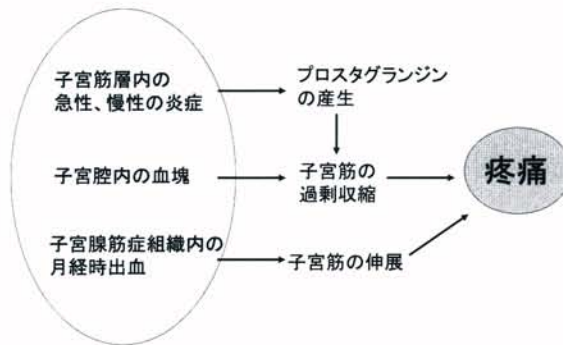


図2 子宮腺筋症における月経困難症のメカニズム

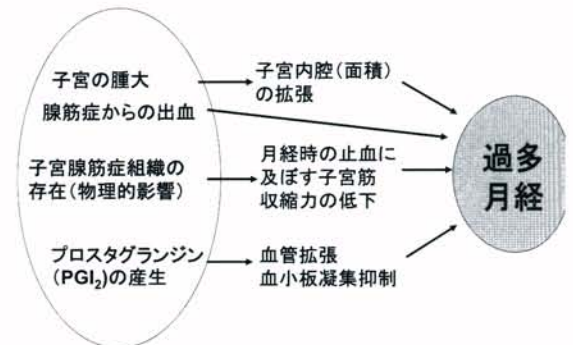


図3 子宮腺筋症における過多月経のメカニズム

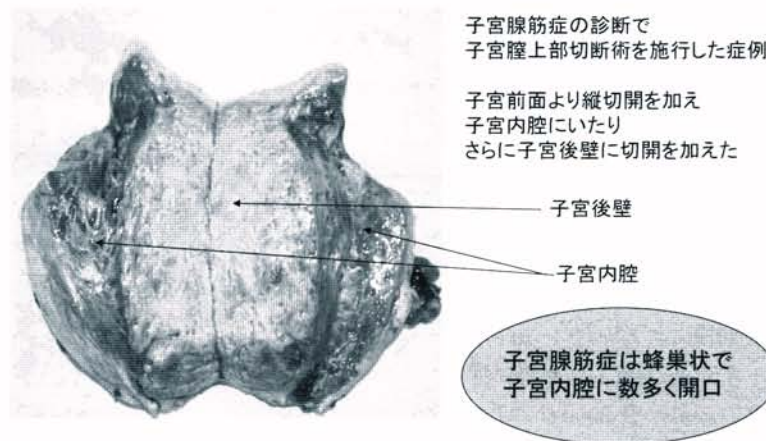


図4 子宮腺筋症の摘出標本

する。この子宮筋の過剰収縮は疼痛として認識される。一方、子宮腺筋症組織内の月経時出血は子宮筋を伸展させ疼痛の原因となる(図2)。

過多月経のメカニズムは子宮の腫大による子宮内腔(面積)の拡張や子宮腺筋症組織からの出血による月経量の増加である。子宮腺筋症症例の子宮内腔には蜂巢状の数多くの小腺孔が認められる(図3)。子宮腺筋症組織そのものの存在が月経時の止血に及ぼす子宮筋の収縮力の低下をもたらす、その結果月経量が増加することも考えられる。さらに、 PGI_2 の産生は血管拡張や血小板凝集抑制をもたらす、過多月経の原因となる(図4)。

子宮腺筋症の特殊性

子宮腺筋症の特殊性として3つが挙げられる。まず、子宮腺筋症は子宮筋腫と異なり子宮筋層との境界が不明瞭であり、病巣の外科的処置が完全には行えない。次に、子宮内膜症と異なり異所性子宮内膜病変である病巣がかなり大きくなることがあり、そのために輸血や緊急手術を要するほどの大量性器出血を起こすことがある。最後に、

特殊なエストロゲン依存性増殖機構を有すること(細胞内にエストロゲン・レセプターを有すると同時にエストロゲン生合成酵素であるアロマターゼを有し、組織内でのエストロゲン活性を増加させている)が考えられる(図5)。このことは未だ証明されていないが、子宮内膜症組織のエストロゲン依存性増殖機構から、容易に推測可能である。すなわち、子宮腺筋症組織はその細胞内にエストロゲン・レセプター(ER)を有する。血中のエストロゲンはERと結合し、エストロゲン-ER複合体はゲノム上のpromoter領域に存在するestrogen responsive elementに結合して、その下流の転写活性を促進する。その結果さまざまな増殖因子などを産生し、これらの作用によって腫瘍組織の増殖が促進される。また、プロゲステロンレセプター(PR)が減少していること¹¹⁾も大量性器出血の原因となりうる。

血中エストラジオール(E_2)濃度は健常女性、子宮内膜症、子宮腺筋症を有する女性の間で有意差はないが、月経血の E_2 濃度は子宮腺筋症、次いで子宮内膜症に高く、健常女性では有意に低いことから^{5,6)}、子宮腺筋症においては局所で E_2 産生が亢進している。

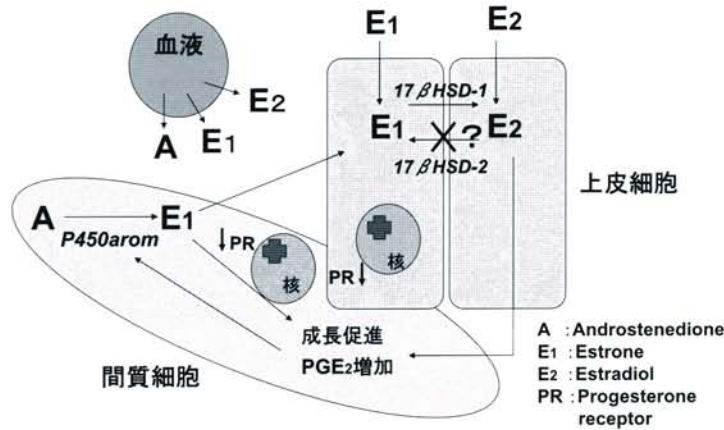


図5 子宮腺筋症の内分泌学的特殊性

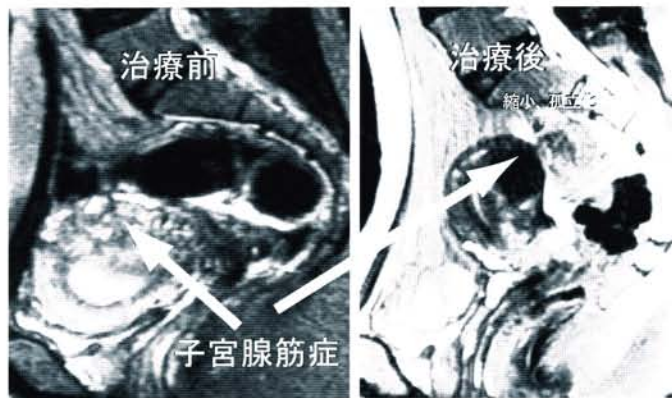


図6 子宮腺筋症における GnRH agonist 著効例

エストロゲンは、アンドロゲンを基質としてチトクロム P450 の一種であるアロマターゼ (aromatase cytochrome P450, P450arom) により生合成されるが、子宮腺筋症組織内には ER だけでなくアロマターゼも同時に有しており、卵巣からのエストロゲンに反応するだけではなく、豊富なアンドロゲンを基質として腫瘍組織自身においてエストロゲンを産生してその局所濃度を高めて、その結果自己の増殖をさらに促進している可能性がある。実際、子宮内膜症組織において P450arom 遺伝子の発現が認められている⁷⁾。

また、正所性子宮内膜では、E₂ を活性の低い E₁ に転換する酵素である 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (17β HSD-2) mRNA とその活性があるが、子宮内膜症組織には 17β HSD-2 mRNA の発現が欠如している⁸⁾ が、その逆反応を司る 17β HSD-1 活性は存在するので、子宮内膜症組織では、E₂ の局所濃度がより高値となると考えられる⁹⁾。

子宮腺筋症の温存療法

子宮腺筋症の温存療法は薬物療法と手術療法がある。薬物療法としては子宮腺筋症組織から産生される PGE₂ が原因となってもたらされる子宮筋の収縮による月経痛の治療薬としてプロスタグランジン拮抗薬の NSAIDs や COX-2 阻害薬が広く用いられている。また、子宮内膜組織を脱落膜化させる progestin^{10,11)} や抗ゴナドトロピン作用で卵巣よりの E₂ 産生を抑制したり、子宮腺筋症組織に直接働きアロマターゼの抑制作用を示す danazol¹²⁾ および下垂体の脱感作をもたらし、結果的に卵巣よりの E₂ 産生を抑制する GnRH agonist^{3,12)} などのホルモン療法が行われており有効例も散見される(図6)が、その効果は絶対的なものではない。

子宮腺筋症の温存療法の問題点としては排卵障害が併発する子宮腺筋症症例においては大量子宮出血の対応が非常に困難なことがある。また、ホルモン療法 (danazol、低用量 danazol、GnRH agonist、draw back 療法など) が長期化する傾向にあり、そのために長期間の

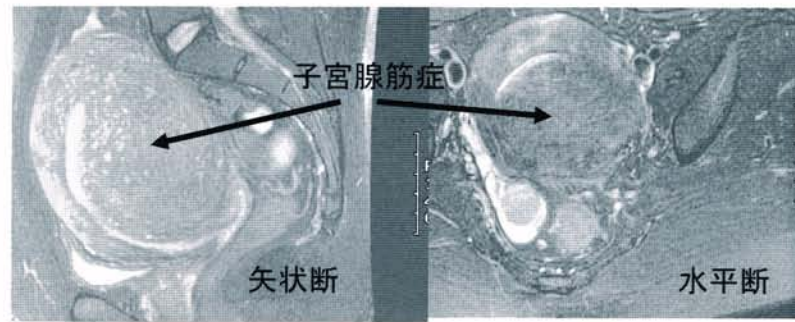


図7 治療前の T2 強調 MR 像

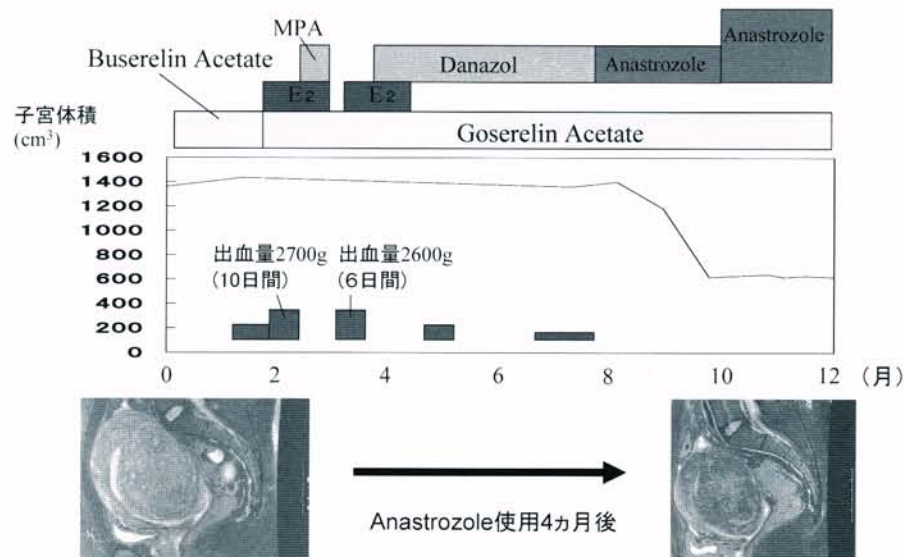


図8 症例の治療経過と MR 像

低 estrogen 状態や progestogen の欠乏状態を引き起こしている。また、手術療法として子宮腺筋症核出術があるが、びまん性子宮腺筋症は有効な子宮腺筋症核出術を行うことが困難であり、ほとんどの症例は短期間で再発する。

GnRH agonist と danazol 無効子宮腺筋症症例における新しい薬物療法の提言

GnRH agonist や danazol の投与が無効な子宮腺筋症症例はしばしば経験されるものである。今回、その 1 症例を示し、子宮腺筋症の新しい薬物療法を提言する。

症例は 0 回経妊の 34 歳の主婦で過多月経と挙児希望を主訴に当科不妊外来を初診した。既往として 30 歳時に子宮腺筋症および子宮内膜症を指摘され、buserelin acetate を 14 か月投与されている。子宮後壁全体を占領するびまん性の子宮腺筋症が認められた (図 7)。患

者が外科的治療を希望されず、buserelin acetate の点鼻を再開した。治療開始 35 日目頃より性器出血が認められ、出血量は徐々に増加を示し、55 日目には Hb 4.2 g/dl に低下した。それでも患者は手術療法を頑なに拒否した。この時のホルモン値は LH 1.1 IU/l、FSH 2.1 IU/l、 E_2 13.5 pg/ml であった。goserelin acetate の皮下注に変更し、Kaufmann 療法を施行した。その間、10 日間で性器出血は 2700 g にも達した。いったん止血はしたものの Kaufmann 療法終了後の消退出血は大量 (6 日間で 2600g) であった。danazol の局所作用の効果を期待し、goserelin acetate と danazol の併用療法を開始した。大量子宮出血は認められなくなったが、子宮の体積は治療前の 1400cm^3 のままで子宮腺筋症は縮小しなかった。3 か月を経過したところより子宮出血が認められるようになり、子宮腺筋症組織から産生されている E_2 が大量性器出血に関与していると思われ、子宮腺筋症組織内の aromatase を制御する治療を考案し、goserelin

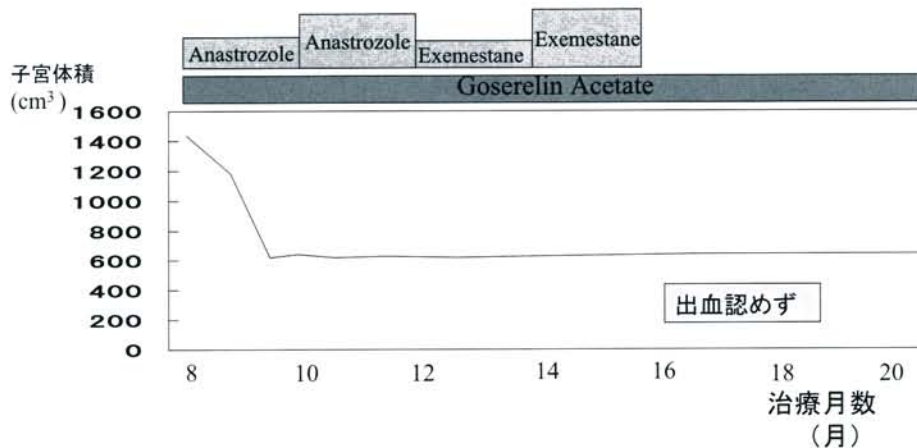


図9 症例のその後の治療経過

acetate と aromatase inhibitor の併用療法を開始した。まず, anastrozol 1 mg/day を投与した。性器出血は認められず, 投与開始 45 日目の子宮体積は 600cm³ に縮小 (縮小率 60%) した (図 8)。その後, 子宮体積の縮小は認められず, anastrozol 2 mg/day に増量した。その後, exemestane 1 mg/day, 2 mg/day と変えてみたが, 子宮腺筋症の縮小は認められなかった。しかし, aromatase inhibitor の投与を中止し, goserelin acetate 単独の治療を行っているが, その後, 子宮出血は認められていない (図 9)。このことから aromatase inhibitor の効果は子宮腺筋症細胞が萎縮しているのみならず, 子宮腺筋症細胞の性質が変化している可能性がある。

本症例は世界初の子宮腺筋症例における GnRH agonist と aromatase inhibitor の併用療法として Fertility and Sterility に掲載¹³⁾されたところであるが, このような症例をその後, 数例経験したことから, 未婚症例で手術療法を極力回避したい症例, 子宮出血の制御や腫瘍の縮小効果が困難な症例に対しては GnRH agonist と aromatase inhibitor の併用療法が有効と思われる。さらに, 併用療法により子宮腺筋症細胞の性質が変化したと考えるならば, 併用療法後に progestogen 単独療法などの負担の少ない治療を継続することが有意義と思われる。

アロマターゼ阻害剤は, アロマターゼの酵素反応を阻害して生成物であるエストロゲン合成を抑制する物質であり, ステロイド性と非ステロイド性に分類される。ステロイド性阻害剤は阻害剤そのものがアロマターゼによって酵素反応を受け, その代謝物が非可逆的に結合して酵素を失活化させる。このことから自殺基質阻害剤ともよばれている。一方, 非ステロイド性阻害剤は, アロマターゼの基質であるアンドロステンジオンを競合的に阻害する。われわれが使用した, anastrozole は非ステロ

イド性阻害剤で exemestane はステロイド性阻害剤であり, とともに第三世代として開発されたアロマターゼ阻害剤でその阻害効果, 選択性ともに高い薬剤である。

子宮腺筋症は子宮内膜症と比べて大きな腫瘤を形成し, しかも子宮局所では E₂ 濃度は高いものと思われるので, その治療法も異なるべきものであると容易に推察できよう。すなわち, 子宮内膜症の治療法は GnRH agonist 療法後に維持療法として低容量ピルの投与と思われるが, 子宮腺筋症の治療法は GnRH agonist と aromatase inhibitor の併用療法後に維持療法として progestogen (ミニピル) 単独療法が推奨される。

当科における子宮腺筋症の核出術

薬物療法が無効な症例に対して, 子宮腺筋症核出術が行われる。しかし, 子宮腺筋症は正常子宮筋層とは境界が不明瞭であるので, その摘出は一般的に困難であり, 不完全な病巣摘出術でもあるので, 妊孕能の温存は可能であるが, 再発率は高い。また, 症状の改善効果が乏しい場合もある。さらに, われわれが子宮筋腫で行っている腹腔鏡下マイクロ波凝固療法¹⁴⁾を利用し, 近い将来子宮腺筋症組織の凝固療法も低侵襲療法としての地位を得るかもしれない。

当科における子宮腺筋症の核出術について述べる。子宮腺筋症は子宮後壁に発生することが多く, 直腸や S 字状結腸と強固に癒着していることが多いのでそれを丁寧に, 完全に剥離することから始まる (図 10)。次に, 漿膜を出来るだけ温存した正常子宮筋層と思われる組織でフラップを作成し, 子宮腺筋症組織を針状電極を用いて, 極力切除した後, そのフラップで子宮を形成するようにしている (図 11)。この時の注意点は, 死腔を残さないことと, 癒着防止に努めることであり, 癒着防止の注意

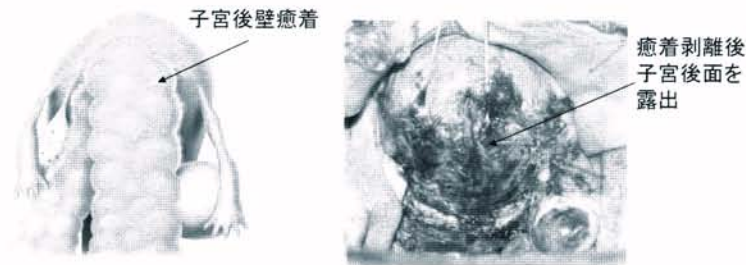


図 10 子宮腺筋症核手術1

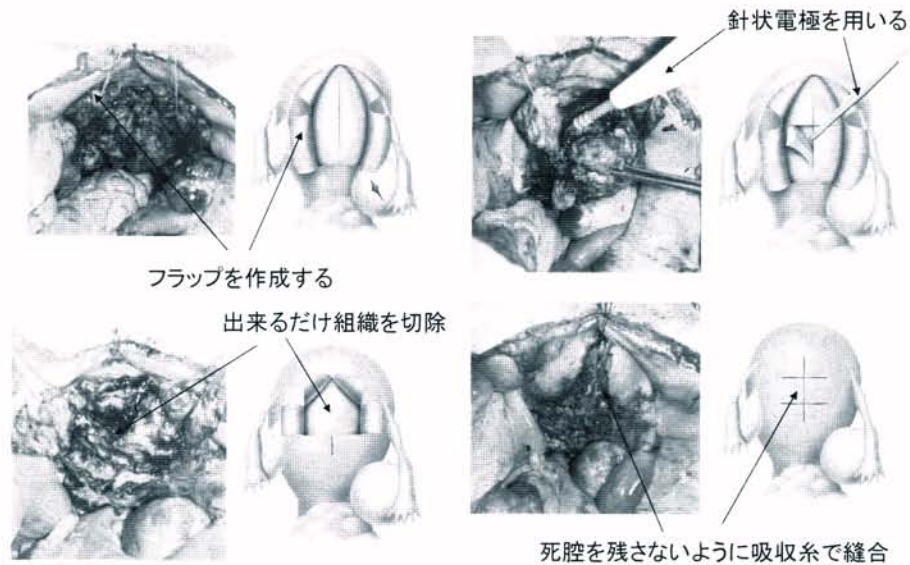


図 11 子宮腺筋症核手術2

点は子宮筋腫核出術の時と同様である¹⁵⁾。術後妊娠までの期間は子宮筋腫核出術¹⁶⁾と同様に3か月を一応の目安としている。

おわりに

子宮腺筋症組織はその細胞内にエストロゲン・レセプター (ER) とエストロゲン生合成酵素であるアロマトラーゼも同時に有しており、腫瘍組織自身においてもE₂を産生してその局所濃度を高め、自己増殖を促進している可能性がある。その特殊な内分泌環境にメスを入れるべく、今回、子宮腺筋症の温存治療法の一つとしてGnRH agonistの治療下にアロマトラーゼ阻害剤を併用する薬物療法を提唱した。

文 献

- 1) Vercellini P, Ragni G, Trespidi L, Oldani S, Panazza S, Crosignani PG. Adenomyosis: a deja vu? *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48: 789-794.
- 2) Igarashi M. A new therapy for pelvic endometriosis and uterine adenomyosis: local effect of vaginal and intrauterine danazol application. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1990; 16: 1-12.
- 3) Grow DR, Filer RB. Treatment of adenomyosis with long-term GnRH analogues: a case report. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 535-539.
- 4) Tamaya T, Motoyama T, Ohno Y, Ide N, Tsurusaki T, Okada H. Steroid receptor levels and histology of endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 1979; 31: 396-400.
- 5) Takahashi K, Nagata H, Kitao M. Clinical usefulness of determination of estradiol level in the menstrual blood for patients with endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Japonica* 1989; 41: 1849-1850.
- 6) Takahashi K, Nagata H, Abu-Musa A, Yoshino K,

- Kitao M. Clinical usefulness of determination of CA-125 and E2 levels in the serum and menstrual blood for patients with endometriosis. *Infertility* 1989; 12: 15-21.
- 7) Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, Fushiki S, Osawa Y, Honjo H. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod* 1997; 57: 514-519.
- 8) Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, Suzuki T, Moghrabi N, Andersson S, Johns A, Meng L, Putman M, Carr B, Bulun SE. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4474-4480.
- 9) 北脇 城. 子宮内膜症の治療 新しい治療戦略—アロマターゼ阻害剤—. *産婦実際* 2004; 53: 1481-1488.
- 10) Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dotra M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997; 68: 426-429.
- 11) Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1999; 60: 173-175.
- 12) Ozaki T, Takahashi K, Okada M, Kurioka H, Miyazaki K. Live birth after conservative surgery for severe adenomyosis following magnetic resonance imaging and gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Int J Fertil Women M* 1999; 44: 260-264.
- 13) Kimura F, Takahashi K, Takebayashi K, Fujiwara M, Kita N, Noda Y, Harada N. Concomitant treatment of severe uterine adenomyosis in a premenopausal woman with an aromatase inhibitor and a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 2007 ; 87: 1468.e9-1468.e12.
- 14) 高橋健太郎、四方寛子、野田洋一. 子宮筋腫に対するマイクロ波凝固療法. *産婦人科治療* 2006; 92: 289-293.
- 15) 高橋健太郎. 子宮筋腫核出術のコツと術後癒着防止の工夫. *日本生殖外科学会雑誌* 2006; 19: 56-66.
- 16) Shunichiro Tsuji, Kentaro Takahashi, Izumi Imaoka, Kazuro Sugimura, Kohji Miyazaki, Yoichi Noda. MRI evaluation of the uterine structure after myomectomy. *Gynecol Obstet Inves* 2006; 61: 106-110.

— 原著 —

健康女性の末梢循環機能と日常の身体活動の検討

香川県立保健医療大学保健医療学部看護学科

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

概 要

目的 女性の健康支援のために、健康女性の末梢循環機能について加速度脈波を用いて評価し、加齢と身体特性および日常の身体活動との関連を検討する。

方法 健康女性 61 名(年齢 24 ~ 55 歳)を対象として、年齢、Body Mass Index (BMI) などの特性および加速度脈波を用いた末梢循環機能評価、多メモリ加速度計測装置付歩数計(生活習慣測定計)を用いた日常の身体活動評価を行った。

結果 年齢、体格等の対象特性と末梢循環機能である加速度脈波係数(Accelerated plethysmogram Index: APG Index)との関連を検討した結果、APG Index と有意な正の相関を示したものは身長、逆に負の相関を示したものは年齢、体重、BMI、SBP、DBP であった。そこで、年齢の影響を補正して検討した結果、APG Index は BMI と SBP、DBP と有意な負の相関を示し、体格と血圧との関連が認められた。

また、日常の身体活動量として 1 日あたりの平均歩数と年齢との関連を検討した結果、有意な正の相関を示し、加齢とともに身体活動の増加が認められた。そこで、40 歳、7000 歩を基準として年齢別における 7000 歩未満と 7000 歩以上に分類し、年齢別に APG Index を比較した。統計的有意差は認められなかったが、どちらの年齢群においても 1 日 7000 歩以上歩いている対象の APG Index が高い傾向にあった。

結論 末梢循環機能は年齢とともに低下するが、日常の身体活動が多ければ高い末梢循環機能を維持できることが示唆された。

緒 言

末梢循環動態を比較的簡単にとらえるために、従来から循環動態の指標として指尖容積脈波が用いられている。この指尖容積脈波を 2 回微分して得られる加速度脈波は、指尖容積脈波と同じ時相で末梢循環動態をより容易にとらえることができるため、末梢循環機能の評価に有用な検査である^{1,2)}。また、この加速度脈波は、循環器系の検査として一般的に測定される血圧に比べ身体状態をうまく反映しているといわれる³⁾。加齢に伴う循環機能の変化と同様に、加速度脈波は加齢とともに低下するが、運動習慣や身体運動を一定期間継続するなどの運動療法が加速度脈波の改善に有用であるとの報告がある⁴⁾。したがって、加速度脈波から得られる加速度脈波係数(Accelerated plethysmogram Index: APG Index)は、日常の身体活動やライフスタイルなどの健康要因への影響を判断する有用な指標であると考えられる。

そこで、女性の健康支援のために、健康女性を対象として、末梢循環機能について加速度脈波を用いて評価し、加齢と身体特性および日常の身体活動との関連について検討した。

II 研究方法

1. 対象

2004 年から 2006 年に A 県で健康診査を受け、インフォームド・コンセントの得られた女性 61 名である。なお、61 名は重複のない 1 人 1 回の受診である。

2. 方法

年齢、身長、体重などの対象特性の把握には自記式での質問紙調査を行った。

末梢循環機能はサンメディカル社製加速度脈波計(BC チェッカー: Blood Circulation Checker)を用いた。測定時には室温 24 ~ 25℃、食後 2 時間以上経過したことを確認し、測定場所の椅子に座り 5 分間安静にした後

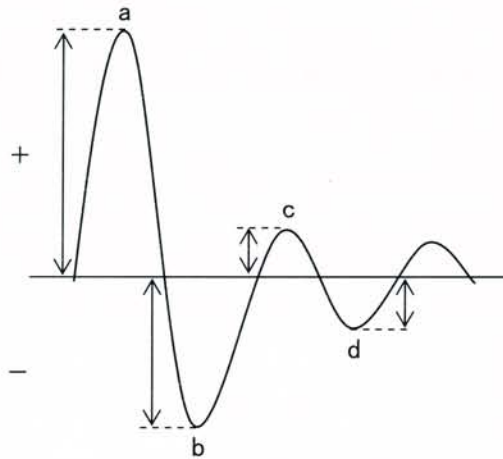


図1 加速度脈波の基本波形

a: 波高, b: 心拍出量(心臓が収縮した際に動脈側に押し出される血液の量を反映), c: 静脈の収縮を反映, d: 心臓の負担(血液を供給するために心臓にかかる負担の度合)

表1 対象の特性

対象の特性	平均値	標準偏差	最小値	最大値
年齢(歳)	37.6	9.4	24	55
身長(cm)	156.4	5.0	143.0	167.0
体重(kg)	52.5	6.9	40.0	69.0
BMI(kg/m ²)	21.5	2.7	17.0	27.9
SBP(mmHg)	115.5	13.1	87.0	155.0
DBP(mmHg)	73.7	11.5	53.0	106.0

BMI: Body Mass Index

SBP: systolic blood pressure

DBP: diastolic blood pressure

(n=61)

に右手第2指の指尖部にて測定した。被験者は座位姿勢にて、右腕の肘から指先まで、机の上にゆったり乗せた姿勢で、測定部を心臓レベルに保持し測定した。末梢循環機能測定後、血圧測定と脈拍測定を行った。血液循環機能の評価は次の計算式により算出される総合的な指標であるAPG Indexを用いた。図1に示すように、基線から変曲点aの波高を100とした際の基線から各変曲点b(心拍出量:心臓が収縮した際に動脈側に押し出される血液の量を反映), c(静脈の収縮を反映), d(心臓の負担:血液を供給するために心臓にかかる負担の度合)までの波高を求めた後、変曲点bの波高からc, dの波高を差し引き定量化するための式、 $-b+c+d/a \times 100$ (5秒間測定数値の平均値)で算出される。このAPG Indexは、5拍の脈波の平均値をその代表値とし、高値であるほど末梢循環機能が良いと判断される。

日常の身体活動評価は加速度計測装置付歩数計(Life Corder[®] スズケン医療機社製)を用いた。この機器は腰部のベルトなどに装着することで上下運動による振動

を検知し、1日毎に消費エネルギー量・歩数・運動量や運動強度を計算・記憶できる。また、150 m / 分以下の平地歩行をとらえるのに有効であるといわれ、身体活動の評価に使用されている^{7,8)}。今回は2週間装着し、2週間における1日あたりの平均歩数を日常の身体活動として算出した。

3. 分析

主要変数の記述統計、変数間の関連性にはSpearman順位相関係数、さらに年齢の影響を補正するために偏相関分析を行った。APG Indexと身体活動の検討においては、APG Indexの年齢からの影響を考慮するため、年齢を40歳未満と40歳以上の2群に分類し、日本人女性の1日平均歩数⁹⁾を参考に7000歩を基準として年齢別における7000歩未満と7000歩以上でAPG Indexの平均値を比較した。この平均値の差の検定にはノンパラメトリック検定(Mann-Whitney検定)を行った。いずれも危険率5%以下を有意水準とした。

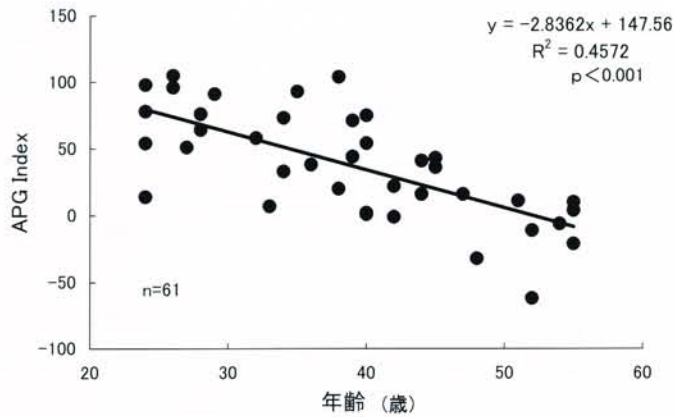


図2 年齢とAPG Indexとの関連

表2 対象特性とAPG Indexとの関連

対象の特性	APG Index			
	年齢補正前		年齢補正後	
	r_s	p	pr	p
身長 (cm)	0.358	0.005	0.123	0.348
体重 (kg)	-0.240	0.063	-0.221	0.089
BMI (kg/m^2)	-0.417	0.001	-0.276	0.033
SBP (mmHg)	-0.571	<0.001	-0.408	0.001
DBP (mmHg)	-0.604	<0.001	-0.479	<0.001

BMI: Body Mass Index
SBP: systolic blood pressure
DBP: diastolic blood pressure

(n=61)

III 結果

1. 対象の特性

対象の特性は表1に示すとおりである。

2. 対象特性と末梢循環機能との関連

年齢と末梢循環機能であるAPG Indexとの関連性を検討した結果、図2に示すように、有意な負の相関が認められた($r_s = -0.672$, $p < 0.001$)。また、年齢以外の体格等の対象特性とAPG Indexとの関連性を検討した結果、表2に示すように、APG Indexと有意な正の相関を示したものは身長であった。逆に、有意な負の相関を示したものは体重、BMI、SBP、DBPであった。年齢はAPG Indexとの強い負の相関を示したことから、偏相関分析を用いて年齢の影響を補正した結果、有意な相関が認められたものは、BMIとSBP、DBPであった。

3. 日常の身体活動量と末梢循環機能との関連

1日あたりの身体活動量は、平均歩数8415歩/日(SD=3206, 2784~21027歩/日)であった。1日あたりの平均歩数と年齢との関連性を検討した結果、図3に

示すように、有意な正の相関が認められた($r_s = 0.289$, $p = 0.024$)。そこで、年齢の影響を考慮するため、40歳未満33名(54.1%)と40歳以上28名(45.9%)の年齢別2群に分類し、身体活動量のうち1日平均歩数とAPG Indexの関連を検討した。7000歩を基準として各年齢別における7000歩未満と7000歩以上に分類し、それぞれAPG Indexを比較した。表3に示すように統計的有意差は認められなかったが、どちらの年齢群においても1日7000歩以上歩いている対象のAPG Indexが高い傾向にあった。

IV 考察

年齢、体格等の対象特性と末梢循環機能であるAPG Indexとの関連性を検討した結果、APG Indexは年齢と強い負の相関を示した。すなわち、先行研究^{1,10,11)}と同様に、加齢とともにAPG Indexは低下することが明らかになった。そこで、加齢が末梢循環機能に強い影響を及ぼすことを考慮し、年齢を補正したうえで対象特性と

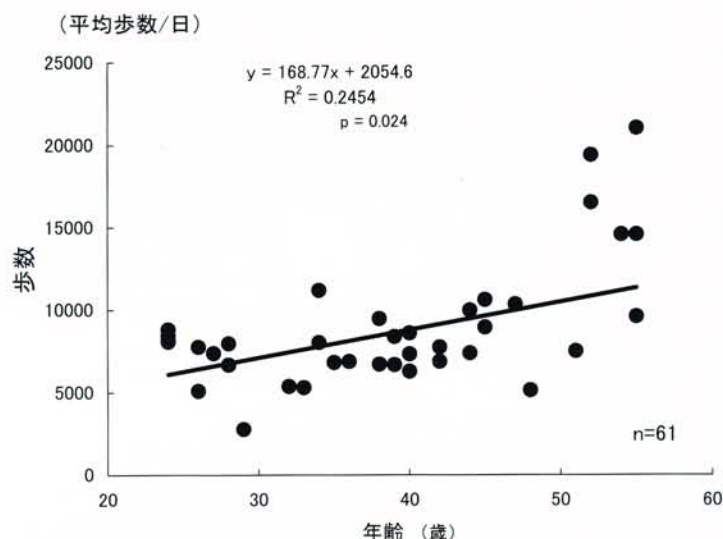


図3 1日あたりの平均歩数と年齢との関連

表3 年齢と歩数からみた APG Index

		APG Index		p
		平均値	標準偏差	
40歳未満	7000歩/日未満 (n=15)	58.46	33.92	0.520
	7000歩/日以上 (n=18)	65.66	28.49	
40歳以上	7000歩/日未満 (n=6)	-3.33	24.28	0.082
	7000歩/日以上 (n=22)	19.86	32.20	

(n=61)

末梢循環機能である APG Index との関連性を再検討した結果、BMI および血圧 (SBP, DBP) との有意な負の相関が認められ、体格と血圧が末梢循環機能に影響していることが示唆された。この結果は、西村ら¹¹⁾の報告と一致した。

一方、運動習慣や身体トレーニングが血圧や末梢循環機能の指標である加速度脈波の改善に有効であるとの報告もあることから⁴⁻⁶⁾、日常の身体活動量や生活習慣からの影響も考えられる。そこで、対象の2週間の1日あたりの身体活動量をみると、1日平均歩数 8415 歩で、年齢との有意な正の相関が認められた。対象の平均歩数は日本人女性の平均歩数 7268 歩⁹⁾より多く、特に中高年の対象は歩行数の多いことが明らかになった。このことから、対象のうちの中老年女性は、加齢により影響される身体の諸機能の維持のために意識的に身体活動を増し、健康を意識した生活を送っていることが推察された。

次に、身体活動のうちの1日平均歩数と APG Index との関連をみた。40歳以降では身体トレーニングや生活習

慣の違いを反映し、加速度脈波の各波形にばらつきがみられること¹⁾や日本人女性の1日平均歩数が7268歩で、20～60歳代での1日平均歩数が7000～8000歩であること⁹⁾から、40歳および7000歩を基準として APG Index の平均得点を比較した結果、統計的有意差は認められなかった。しかし、どちらの年齢群においても、1日7000歩以上歩行している対象の APG Index が高い傾向にあり、年齢に関係なく日常の身体活動からの影響が示唆された。

今後は、身体活動の指標として歩数だけでなく、加速度計測装置付歩数計で測定可能な運動強度と末梢循環機能との関連を検討していく必要があると考えられる。また、APG Index は生活習慣の改善に伴って変化する指標でもあることから、女性の健康支援のための指導と教育に役立つことが考えられる。したがって、教育プログラムの開発をめざし、運動習慣や食生活などの生活習慣からの影響を検討していくことが重要であると思われた。

文 献

- 1) 佐野裕司, 片岡幸雄, 生山 匡, 和田光明, 今野廣隆, 川村協平, 渡辺 剛, 西田明子, 小山内博. 加速度脈波による血液循環の評価とその応用. 労働科学 1985 ; 61 : 129-143.
- 2) 高沢謙二, 伊吹山千晴. 加速度脈波の有用性. 臨床検査 1989 ; 33 : 858-862.
- 3) 佐野裕司, 片岡幸雄, 小山内博. 高年齢者の歩行能力と加速度脈波からみた末梢循環動態. 柔道整復・接骨医学 1993 ; 1:3-9.
- 4) 佐野裕司, 杉下知子, 片岡幸雄. ウォーキングが中高年高血圧者の血圧と加速度脈波に及ぼす影響. 家族看護学研究 1996 ; 2 : 28-35.
- 5) 西村千尋, 今村裕行, 森脇千夏, 二神友美, 城田知子, 今村英夫, 嶋田良子, 内田和宏. 運動療法が中高年女性の加速度脈波に及ぼす効果について. 日本運動生理学雑誌 1998 ; 5:145-152.
- 6) 堀松英紀, 佐野裕司, 渡辺 剛, 片岡幸雄. 水中運動が体組成, 血圧及び加速度脈波に及ぼす効果. スポーツ整復療法学研究 2001 ; 3 : 25-32.
- 7) Suzuki I, Kawakami N, Shimizu H. Accuracy of Calorie Counter method to assess daily energy expenditure and physical activities in athletes and nonathletes. J Sports Med Phys Fitness 1997 ; 37:131-136.
- 8) 新実光朗, 武内陽子, 中村玲子, 大井 浄, 加藤泰久, 横地正裕, 津下一代. 多メモリー加速度計測装置付歩数計(生活習慣測定計)による身体活動の評価. プラクティス 1998 ; 15 : 433-438.
- 9) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室. 国民栄養の現状 平成12年国民栄養調査結果. 厚生労働省, pp64,2002.
- 10) 西村千尋, 今村裕行, 森脇千夏, 二神友美, 宮本徳子, 内田和宏, 上濱龍也, 嶋田良子, 城田知子, 中田健次郎, 今村英夫. 加速度脈波からみた末梢循環機能と最大酸素摂取量との関係. 日本総合健診医学会誌 1999 ; 26 : 401-405.
- 11) 西村千尋, 芹沢幹雄, 中田健次郎. 加速度脈波からみた末梢循環機能の加齢変化. 東海保健体育科学 1994 ; 16 : 1-6.

- 症例報告 -

NAC と Chemoradiotherapy を施行した進行子宮頸癌の1例

高松市民病院 産婦人科¹⁾、放射線科²⁾、検査科³⁾大野 義雄¹⁾、山下 瑞穂¹⁾、森 英俊¹⁾、黒部 来¹⁾、
坂東 義教²⁾、林 義典²⁾、熊谷久治郎³⁾

概 要

米国 National Cancer Institute (NCI) によって support された5件の concurrent chemoradiotherapy (CCR) の大規模かつ無作為化の clinical trial の結果から、1999年2月米国 NCI は緊急提言を行い、進行子宮頸癌に対して、シスプラチンを主体とした化学療法と放射線療法を同時併用する治療法を推奨した。それにより我が国においても、進行子宮頸癌における放射線療法として CCR が第一選択として採用されつつある。しかし CCR でも local recurrence が約 5 ~ 25% 認められている。特に腫瘍サイズの大きい進行子宮頸癌では、local recurrence の可能性がより高くなる。今回我々は、腫瘍サイズの大きい進行子宮頸癌に対して、neoadjuvant chemotherapy (NAC) として動注化学療法を施行し腫瘍サイズを小さくした後、CCR を施行した。患者は現在まで disease free である。CCR だけでは不安が残る腫瘍サイズの大きな進行子宮頸癌に対して、NAC の効果を早期に判定し有効ならば、NAC に CCR を組み合わせる治療方法も選択の一つであると考えられた。

緒 言

進行子宮頸癌の治療として、単独の放射線療法より放射線とシスプラチンを主体とした化学療法を併用する concurrent chemoradiotherapy (CCR) が、治療成績が良いとの報告が出され²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾、本邦でも進行子宮頸癌の治療法として CCR が採用されつつあるが、それでもまだ local recurrence がある程度の割合で報告されている⁷⁾。特に腫瘍サイズの大きい子宮頸癌では、local recurrence の可能性がより高くなる¹⁾。今回我々は、腫瘍サイズの大きい進行子宮頸癌に対して neoadjuvant chemotherapy (NAC) を施行し腫瘍サイズを小さくさせた後、CCR を施行し良好な成績を得たので報告する。

症 例

患者：53歳、経妊6回、経産3回
主訴：不正性器出血
既往歴：特記すべきことなし
現病歴：平成13年11月より不正性器出血があり、平成14年3月12日、当科初診。
現症：内診所見としては、子宮頸部が腫大しダグラス窩の方向へ発育し、子宮の可動性なし。子宮腔部も大きく径約5~6cm)、脆く、カリフラワー状となり易出血性であり、

肉眼的に子宮癌の疑いあり。腔壁への浸潤も疑われた。両側付属器は触知せず、分泌物は血性で中等量であった。直腸診では、子宮旁組織が左右とも硬く、骨盤壁との free space はなかった。

検血、生化学検査では、Hb が 10.0g/dl と軽度低下し尿酸が 6.1mg/dl (2.4 ~ 5.6) とやや上昇していた以外は、異常を認めなかった。子宮腔部および腔壁細胞診はクラスV、子宮腔内細胞診はクラスII、子宮腔部生検の結果は、squamous cell carcinoma, invasive, keratinizing type であった (図1)。腫瘍マーカーは SCC 抗原が 14ng/ml (<1.5) と上昇し、CEA、TPA は異常なかった。入院期経過：3月14日に入院。コルポスコピー所見は、

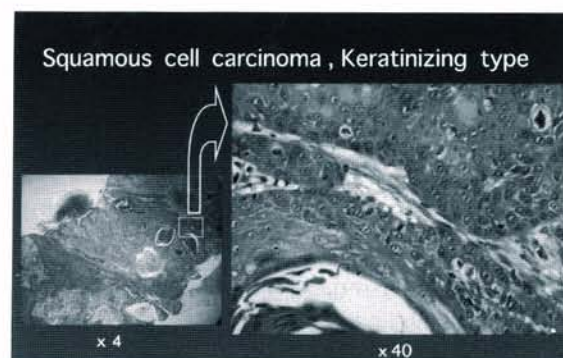


図1 子宮腔部の組織像

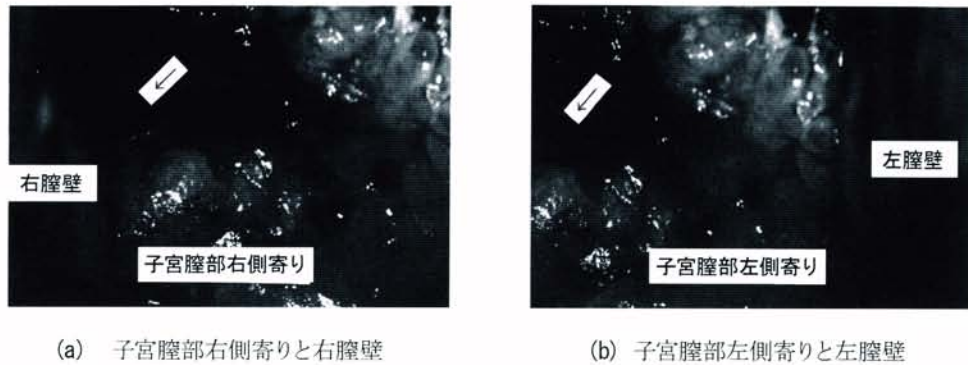


図2 コルポスコピー所見：子宮膣部は大きく腫大し、一枚の画面には、入りきらない。
←(矢印)は、子宮膣部の癌組織が深く掘れ込んでいる。

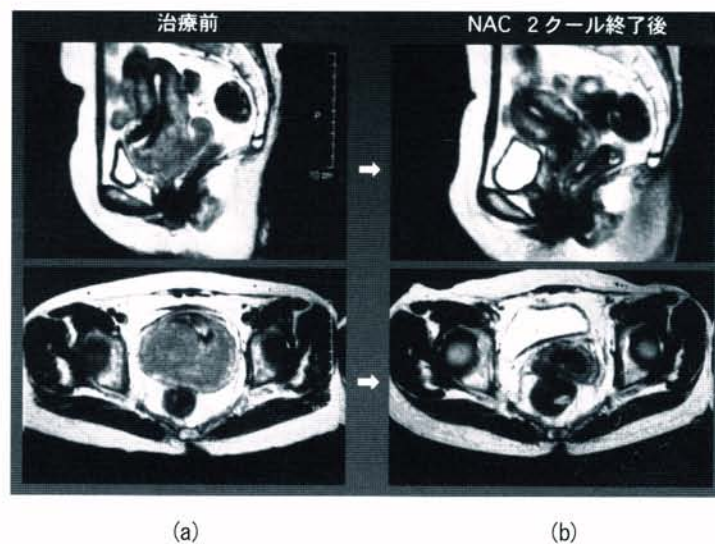
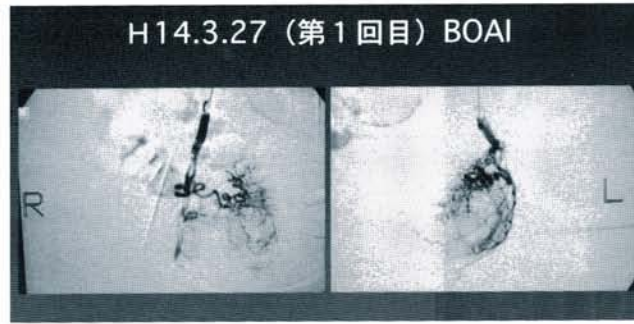


図3 (a) 治療前のMRI T2強調画像
上：矢状断 下：水平断
(b) NAC 2クール終了後のMRI T2強調画像
上：矢状断 下：水平断

子宮膣部(図2)、膣壁上3分の1までのIC-b。膀胱鏡、直腸鏡、DIP、骨シンチは異常なし。全身ガリウムシンチは、子宮以外に明らかな異常集積なし。骨盤MRIでは子宮頸部後壁を中心に大きいmass lesionがあり子宮頸癌が疑われた(図3a)。CTでは明らかな骨盤リンパ節転移、大動脈リンパ節転移は、認められなかった。以上より本症例は子宮頸癌Ⅲb(squamous cell carcinoma, keratinizing type)と診断した。子宮頸部、膣部が大きく腫大し、すぐにchemoradiotherapyを施行すると癌組織が遺残あるいは将来local recurrenceを起こす可能性もあり得るので、まずneoadjuvant chemotherapy(NAC)として、動注化学療法を施行し腫瘍サイズを小さくする事を目標とした。3月27日に、上殿動脈より抹消部の内腸骨動脈まで、カテーテルを挿入しそこでバルーンを

膨らませ血流を遮断した上で、抗癌剤として左右合計シスプラチン(CDDP)(ランダ®)100mg、硫酸ペブロマイシン(PEP)(ペブレオ®)20mgを動注した(balloon occluded atrial infusion: BOAI¹⁾)(図4)。動注2週間後の判定では、腫大した子宮頸部、膣部は著名な縮小傾向が認められたため、2回目の動注を4月18日に施行した。2回目の動注はカテーテルを子宮動脈まで挿入し同じ抗癌剤を同量動注した。動注化学療法を2クール終了後、腫大していた子宮頸部、膣部は著名に縮小し(図3b)、腫瘍マーカーも著減した(図5)。

BOAIの副作用としては、Grade 2の白血球減少と、1回目のBOAI翌日にGrade 1の臀部痛が認められたが、1、2回のBOAIとも下肢、足底部のしびれ等末梢神経毒性は、認められなかった。



(a) 右側内腸骨動脈造影 (b) 左側内腸骨動脈造影

図4

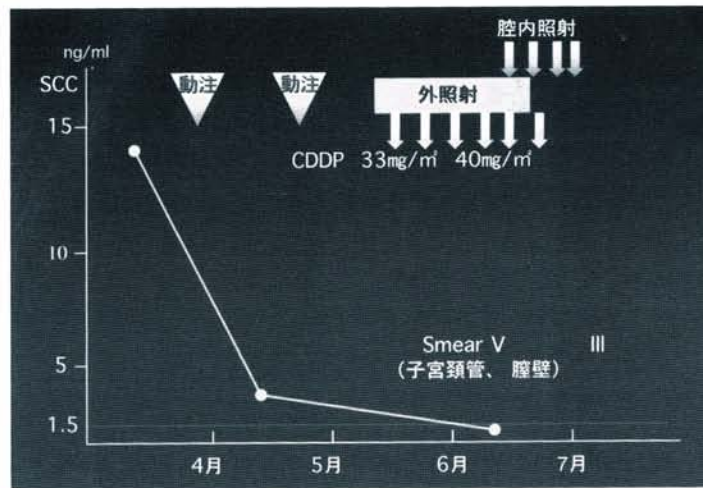
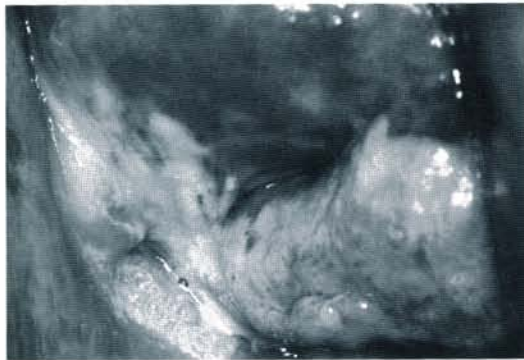


図5 患者の臨床経過図



(a) 腫瘍は著明に縮小



(b) 6時から8時の方向で、子宮腔部と膣壁との境を黒いピンセットで持ち上げてみると、その部位は深い掘れ込みがあり、浸潤癌が疑われた。

図6 NAC 2クール終了後のコルポスコピー所見

コルポスコピー所見でも腫瘍は著明に縮小したが(図6a)、後膣壁にはまだ深い浸潤があり(図6b)、子宮の可動性も悪いので、手術よりもradiationと共に抗癌剤を併用するCCRを選択し、5月8日より施行した。抗

癌剤としてCDDPを33~40mg/m²/weekの割合で6回点滴静注した。Radiationとしては外部照射を計50Gy/25回/42日(全骨盤28Gy、中央遮蔽22Gy)(5月8日~6月18日)、子宮腔内照射としてA点線量23Gy/4回

TOF^[2]. Another study has demonstrated the potential of real-time 3D to serve as a screening tool for fetal heart disease. The sensitivity for detecting congenital heart disease was as high as 93 per cent^[3]. Our preliminary study has also shown that real-time 3D echocardiography was a novel means for evaluation of fetal heart in the second and third trimesters, without the need for cardiac gating, and with less potential for artifact related to fetal motion during the acquisition^[4]. In the present report, the patient was diagnosed with TOF by both conventional 2D and real-time 3D echocardiography, and the later showed a more comprehensive visualization of fetal heart on a beat-to-beat basis.

Although real-time 3D is a feasible and a significant tool for prenatal heart assessment, some limitations have been also pointed out^[11-14]. The size of real-time 3D volume is restricted by a narrow defined region of interest of 20° angle. Moreover, in contrast to high sensitivity for fetal heart disease, the technique's specificity is relatively low (45 per cent). Artifacts related to angle of acquisition should be recognized and minimized.

In conclusion, real-time 3D echocardiography can provide new insights into fetal cardiac morphology and function for prenatal medicine. It will be developed into a widely used clinical tool in the near future.

Reference

- 1) Raymond Hurt. Historical Vignette: Tetralogy of Fallot. *Pediatric Cardiol* 1998; 19: 479.
- 2) Giannopoulos NM, Chatzis AC, Bobos DP, Kirvassilis GV, Tsoutsinos A, Sarris GE. Tetralogy of Fallot: influence of right ventricular outflow tract reconstruction on late outcome. *Int J Cardiol* 2004; 97 Suppl 1: 87-90.
- 3) Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, McGoon DC, Kirklin JW, Danielson GK. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993; 329: 593- 599.
- 4) DeVore GR, Siassi B, Platt LD. Fetal echocardiography. VIII. Aortic root dilatation--a marker for tetralogy of Fallot. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 129-36.
- 5) Lee W, Smith RS, Comstock CH, Kirk JS, Riggs T, Weinhouse E. Tetralogy of Fallot: prenatal diagnosis and postnatal survival. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 583-8.
- 6) Yoo SJ, Lee YH, Kim ES, Ryu HM, Kim MY, Yang JH, ChunYK, Hong SR. Tetralogy of Fallot in the fetus: findings at targeted sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 29-37.
- 7) Tongsong T, Sittiwangkul R, Chanprapaph P, Sirichotiyakul S. Prenatal sonographic diagnosis of tetralogy of fallot. *J Clin Ultrasound* 2005; 33: 431-27.
- 8) Houck RC, Cooke J, Gill EA. Three-dimensional echo: transition from theory to real-time, a technology now ready for prime time. *Curr Probl Diagn Radiol* 2005; 34: 85-105.
- 9) Panza JA. Real-time three-dimensional echocardiography: an overview. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001;17: 227-235.
- 10) McKendrick R, Owada CY. Real-time 3D echocardiography-guided transcatheter device closure of atrial septal defects. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 442-446;
- 11) Maulik D, Nanda NC, Singh V, Dod H, Vengala S, Sinha A, Sidhu MS, Khanna D, Lysikiewicz A, Sicuranza G, Modh N. Live three-dimensional echocardiography of the human fetus. *Echocardiography* 2003; 20: 715-721.
- 12) Acar P, Dulac Y, Taktak A, Abadir S. Real-time three-dimensional fetal echocardiography using matrix probe. *Prenat Diagn* 2005; 25: 370-375.
- 13) Sklansky M, Miller D, Devore G, Kung G, Pretorius D, Wong P, Chang RK. Prenatal screening for congenital heart disease using real-time three-dimensional echocardiography and a novel 'sweep volume' acquisition technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 435-443
- 14) Hata T, Kanenishi K, Tanaka H, Kimura K. Real-time three-dimensional echocardiographic evaluation of fetal heart using instantaneous volume-rendered display. *J Obstet Gynecol Res* 2006; 32: 42-46.

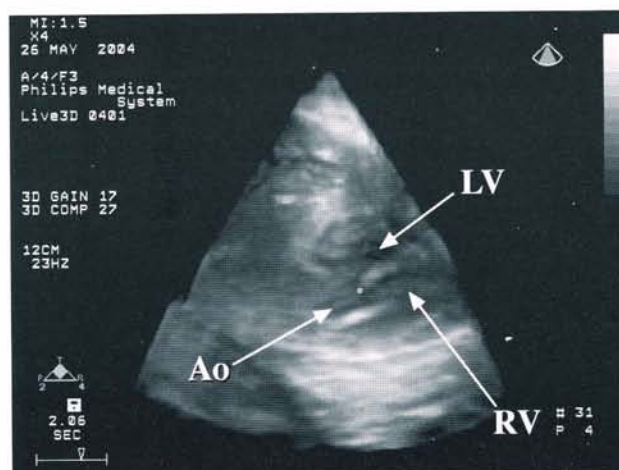


Figure 2 Volume-rendered image of real-time three-dimensional echocardiography in fetus with tetralogy of Fallot. VSD (*) and overriding aorta (Ao) were clearly visualized. LV, left ventricle; RV, right ventricle.

Cardiac size and axis were normal. Real-time 3D fetal echocardiography with instantaneous volume-rendered displays (Philips Sonos 7500, Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) showed beating heart with three spatial dimensions, and VSD and overriding aorta were clearly visualized (Figure 2). Accordingly, the prenatal diagnosis of TOF was made and the patient attended the high-risk prenatal care clinic. Spontaneous vaginal delivery occurred at 41 weeks of gestation. The infant was female, weighing 3,275g and the Apgar scores were both 8 at 1min and 5min. A neonatal echocardiographic examination confirmed the prenatal findings. The infant was doing well and then was transferred to the neonatal intensive care unit for further treatment.

Discussion

Conventional 2D fetal echocardiography is currently the most widely used modality in screening for fetal cardiac disorders. The main prenatal sonographic findings of TOF have been summarized by several study groups⁴⁻⁷⁾. However, because of restriction to 2D images, it is difficult to gain precise evaluation of fetal heart, which has complex structure and dynamic activity. In addition, the acquisition during examination is time-consuming and considerable expertise is required. Interobserver variation also exists due to subjectivity and incomplete information obtained from the flat 2D images.

With the technical advances in transducers and

computational processor speed and capacity, 3D echocardiography emerged and has undergone the equivalent of a “quantum leap” with respect to image quality and ease of acquisition⁸⁾. Real-time 3D echocardiography is the latest technique that acquires a volume of data virtually instantaneously, without the need for any form of reconstruction. It has a clear advantage over 2D echocardiography that images provided by real-time 3D echocardiography are truly volumetric and this may allow a more objective and quantitative assessment of cardiac anatomy and function during a single cardiac cycle. Many efforts have been done to apply this technology to clinical cardiology, including analysis of cardiac volumes and mass, ischemic heart disease, congenital heart disease, and the assessment of valvular pathology⁹⁾. Moreover, it has been reported to be a feasible, safe and effective modality in treatment of atrial septal defects¹⁰⁾.

Compare to adults, the study on fetal heart is relatively difficult due to the fast beating, small volume and fetal movement during examination. The rapidity and accuracy of real-time 3D echocardiography helped us to resolve these problems. Feasibility of using real-time 3D echocardiography to evaluate the fetal heart has been identified by several study groups¹¹⁻¹⁴⁾. Acar et al. investigated both normal fetuses and fetuses with congenital heart disease by this method, and found that real-time 3D imaging was useful in identify fetal heart morphologic abnormalities, including in evaluating ventricular septal defect and pulmonary obstruction of

— Case Report —

Real-time Three-Dimensional Fetal Echocardiographic Features of Tetralogy of Fallot

Shu-Yan Dai, Eisuke Inubashiri, Kenji Kanenishi, Hirokazu Tanaka,
Toshihiro Yanagihara, Toshiyuki Hata

Department of Perinatology and Gynecology, Kagawa University School of Medicine

Abstract

We present herein a case of tetralogy of Fallot diagnosed by conventional two-dimensional fetal echocardiography and real-time three-dimensional fetal echocardiography prenatally. Conventional two-dimensional fetal echocardiography revealed a subaortic ventricular septal defect and an overriding aorta. These findings were visualized clearly by real-time three-dimensional fetal echocardiography with instantaneous volume-rendered displays. In conclusion, real-time 3D echocardiography is a novel modality for prenatal diagnosis of congenital heart disease, although it remains to be improved.

Key words: Tetralogy of Fallot, real-time three-dimensional fetal echocardiography, prenatal diagnosis

Introduction

Tetralogy of Fallot (TOF) is one of the main causes of cyanotic congenital heart disease among newborns, which was described as the combination of pulmonary artery stenosis, high ventricular septal defect (VSD), right ventricular hypertrophy, and overriding of the aorta of both ventricles¹⁾. It has an incidence of approximately 0.5 in 1,000 live births (5-7 per cent of congenital heart lesions). Untreated, 25 per cent of patients die in the first year of life; however, surgical repair has conveyed excellent results with most of patients have a favorable early and late outcome^{2, 3)}. Prenatal diagnosis of TOF may have its great impact on the neonatal management. We present herein a case of TOF diagnosed by conventional two-dimensional (2D) fetal echocardiography and real-time three-dimensional (3D) fetal echocardiography prenatally.

Case Report

A 31-year-old pregnant woman, G1P0, presented for routine antenatal care at 32 weeks' gestation. The sonographic examination revealed that the fetal biometry was consistent with menstrual age and the

volume of amniotic fluid was normal. Conventional 2D fetal echocardiography of the long-axis view revealed a subaortic VSD and an overriding aorta (Figure1). A slightly small pulmonary trunk was also noted.

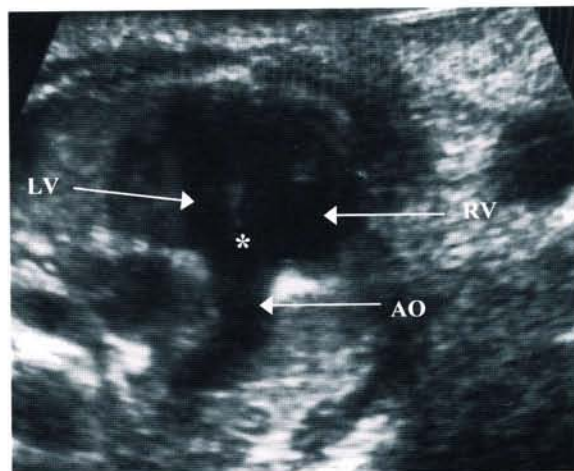


Figure 1 Conventional two-dimensional echocardiography in fetus with tetralogy of Fallot. Long-axis view revealed a subaortic ventricular septal defect (VSD, *) and an overriding aorta (Ao). LV, left ventricle; RV, right ventricle.

- after uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2002;100:869-872.
- 11) 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.

に拍動性の無エコー像として認められる¹⁾。

今回の症例の血管造影では、首部を伴った腫瘍像であり、明らかな nidus を認めず、子宮仮性動脈瘤と診断した。

今回の子宮仮性動脈瘤の原因として 20 年前に受けた子宮内容除去術の影響が疑われる。大出血のエピソードまでの期間が 20 年で、その間には不正性器出血の自覚は全くなかった。諸家の報告でも子宮内操作後から出血まで数ヶ月から数年までとばらつきがみられ⁵⁾、一定の見解は得られていない。しかし、ここから言えることは人工妊娠中絶を含む子宮内操作は数十年を経た後にも、今回のような影響が出ることもあり、後のことも念頭において処置すべきということである。

大量出血を伴う子宮への対処としての、Interventional radiology の技法の長所は、子宮温存が可能である、緊急時にも局所麻酔下で施行可能である、不成功例に対して再度施行が可能であることなどがあげられる。本症例においても、未産婦であり子宮温存の希望が強かったため、塞栓術の適応となった。子宮動脈塞栓術は Heaston らによって 1979 年に産後出血に対して応用されて以来⁶⁾、産婦人科領域では子宮筋腫の治療にも広く用いられている⁷⁾。一方、短所としては正常組織や妊孕性への影響が不明であり、造影剤アレルギーには禁忌であることがあげられ、合併症も約 5%にみられると報告されている⁸⁾。

また今回の症例のように、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残る。塞栓術後の妊娠分娩症例の報告もみられる⁹⁾が、切迫流早産や産褥出血の頻度が上昇するとの報告もあり¹⁰⁾、妊娠の際には慎重な管理を要すると思われる。

子宮動脈塞栓術に用いる塞栓物質には、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るが、5%未満の卵巣機能低下が報告されている¹¹⁾。一方、今回用いたゼルフォームは 7～21 日間で吸収され、動脈が再開通すると考えられていることより、妊孕性の点では期待されると考え今回使用した。再開通による再出血の懸念があるが、現在まで不正性器出血は認めていない。しかし、平成 18 年 10 月よりその使用は禁忌となっており、今回はインフォームドコンセントの後使用したが、今後同様の症例に遭遇した場合の対処については再考が必要である。

以上、子宮仮性動脈瘤の 1 症例を報告した。子宮仮性動脈瘤は稀な疾患であるが、大量の性器出血を認めた場合には、本疾患を含め子宮動脈奇形の可能性を考慮して診療にあたるべきと思われる。また、妊孕性の温存を必要とする症例に子宮動脈塞栓術は、その後の妊娠においては慎重な管理が必要となるにせよ、最初に考

慮すべき治療法と思われた。

参考文献

- 1) Pynar Polat, MD, Sela mi Suma, MD, Mecit Kantarcy, MD, Fatih Alper, MD, Akyn Levent, MD. Color Doppler US in the Evaluation of Uterine Vascular Abnormalities. *RG* 2002;22:47-53.
- 2) 立山尚子, 品川寿弥, 阿部崇, 黒瀬圭輔, 西弥生, 土居大祐, 澤倫太郎, 明楽重夫, 竹下俊行. 産婦人科救急疾患に対する IVR が有用であった症例の検討. *日産婦東京会誌* 2005;54:453-457.
- 3) Diwan RV, Brennan JN, Selim MA, McGrew TL, Rashad FA, Rustia MU, Bellon EM. Sonographic diagnosis of arteriovenous malformations of the uterus and pelvis. *J Clin Ultrasound* 1983;11:295-298.
- 4) Abu Musa A, Hata T, Hata K, Kitano M. Pelvic arteriovenous malformation diagnosed by color flow Doppler imaging. *Am J Radiol* 1989;152:1311-1312.
- 5) Madeline W. Huang, Derek Muradli, Wendy A. Thurston, Peter N. Burns, Stephanie R. Wilson. Uterine Arteriovenous Malformations: Gray-Scale and Doppler US Features with MR Imaging Correlation. *Radiology* 1998;206:115-123.
- 6) Heaston DK, Mineau DE, Brown BJ, Miller FJ Jr. Transcatheter arterial embolization for control of persistent massive puerperal hemorrhage after bilateral surgical hypogastric artery ligation. *AJR Am J Roentgenol* 1979;133:152-154.
- 7) Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, Merland JJ. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet* 1995;346:671-672.
- 8) Spies JB, Spector A, Roth AR, Baker CM, Mauro L, Murphy-Skrynarz K. Complications after uterine artery embolization of leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2002;100:873-880.
- 9) Descargues G, Mauger Tinlot F, Douvrin F, Clavier E, Lemoine JP, Marpeau L. Menses, fertility and pregnancy after arterial embolization for the control of postpartum haemorrhage. *Hum Reprod* 2004;19:339-343.
- 10) Goldberg J, Pereira L, Berghella V. Pregnancy

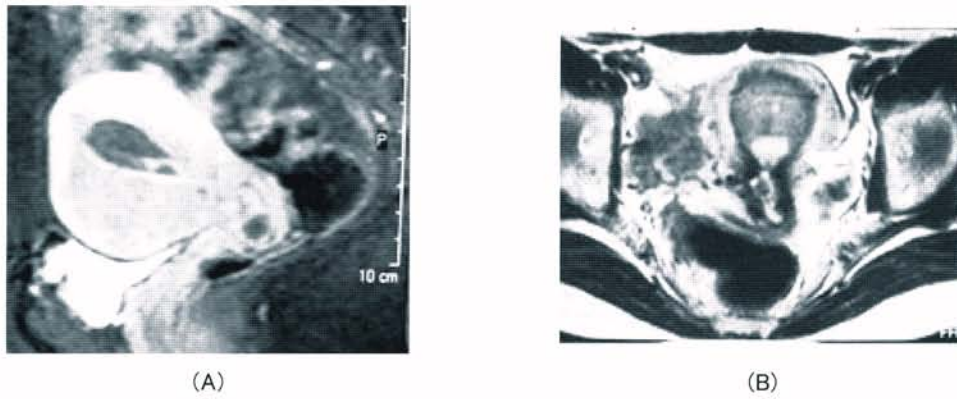


図1 MRI像

AはMRI造影像。子宮腺筋症を認める。
BはMRI T2強調画像。子宮内腔に血液貯留像(⇔)を認める。
いずれにおいても子宮血管奇形は認めない。

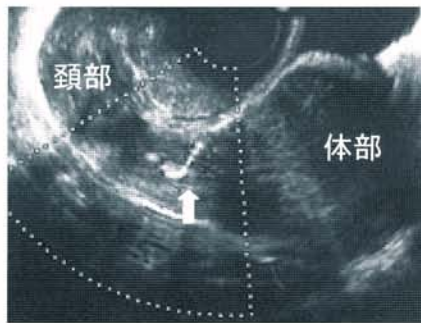


図2 超音波ドブラ法
子宮頸部付近から拍動する嚢
胞性腫瘍(↑)を認める。

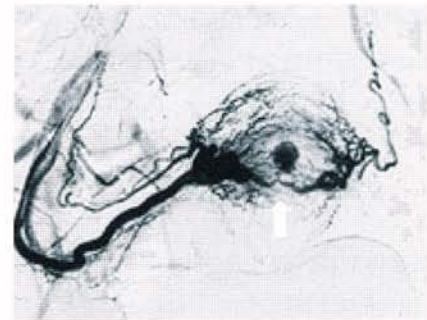


図3 骨盤内血管造影像
子宮中央部で右子宮動脈からの子宮仮性動
脈瘤(↑)を認め、そこから溢血を認めた。



図4 塞栓術後の骨盤内血管造影像
子宮からの溢血を認めず。

考 察

子宮血管奇形の一つである子宮仮性動脈瘤は、動脈壁の破綻により出血した血液が周囲組織に血腫を形成し、この血腫の外層が器質化して壁を形成し融解・吸収された血腫内腔と本来の動脈腔とが交通したもので、動脈瘤の壁が本来の動脈壁でないものをいう。原因として、感染や子宮内容除去術、帝王切開術などによって、血管を損傷することが挙げられる。確定診断は血管造影によるが、超音波検査を用いることで95%診断できるとき

れ、その有用性が報告されている³⁾。超音波上、狭い首で動脈とつながっている拍動性の低エコー腫瘍像を認める。超音波ドブラ法では、双方向性の血流パターンを子宮内に認めるといわれている¹⁾。今回の症例でも、出血性ショック状態にあり、すでに不正性器出血が減少している状態では診断困難であったが、出血している時の超音波検査では子宮内の異常血流が認められた。一方、MRI(図1)については、後方視的検討でも子宮仮性動脈瘤の診断は困難であった。

この他の子宮血管奇形として、子宮動静脈奇形や真性動脈瘤があげられる。子宮動静脈奇形は、nidusによって動脈と静脈がつながっている奇形である。この場合、超音波検査で子宮筋層内に拡張した血管像が低エコー像として認められることが多い。超音波ドブラ法で、子宮筋層内に動脈性血流と静脈性血流とが混在している像が描出される¹⁾。一方、真性動脈瘤は血管の3層構造が保たれた、血管の限局性拡張性病変である。子宮動脈に認めるものは稀であり、超音波検査上、子宮筋層内

— 症例報告 —

子宮動脈塞栓術にて止血できた子宮仮性動脈瘤の一例

高松赤十字病院産婦人科¹⁾, 同 放射線科²⁾保野由紀子¹⁾, 松本美奈子¹⁾, 藤田浩平¹⁾, 後藤真樹¹⁾,
野々垣多加史¹⁾, 竹治 励²⁾

概 要

子宮血管奇形は大量性器出血をきたす稀な疾患である。今回、子宮動脈塞栓術にて止血し得た子宮仮性動脈瘤を経験した。症例は37歳、1経妊0経産。17歳で人工妊娠中絶を施行されている。不正性器出血を主訴に受診し、その後数回にわたり大量の不正性器出血を認め、超音波ドプラ法にて子宮頸部付近からの拍動性の出血を認めたため子宮血管奇形を疑った。大量の性器出血は圧迫止血が困難であったため、輸血を行いつつ施行した骨盤内血管造影にて、右子宮動脈からの子宮仮性動脈瘤と診断された。ゼルフォームで塞栓術を行い止血、後に整順な月経を認めるも不正性器出血は認めていない。

緒 言

子宮動脈奇形は、繰り返される不正性器出血を主症状とし、保存的治療に抵抗性であり、超音波ドプラ法にて診断されることが多い疾患である¹⁾。従来は子宮全摘術が一般的な治療であったが、近年、妊孕性の温存を希望する症例に対して、子宮動脈塞栓術が施行されるようになり、その有用性が報告されている²⁾。今回我々は子宮動脈塞栓術にて止血し得た子宮仮性動脈瘤の症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 37歳

既往歴: 特記すべきことなし

妊娠分娩歴: 1経妊0経産、17歳で人工妊娠中絶1回

月経歴: 周期28日型、整

現病歴: 平成18年10月14日から7日間の最終月経があり、10月28日に不正性器出血を自覚したため、当科を時間外受診した。来院時は、出血は少量で、ヘモグロビンが10.1g/dlと軽度貧血を認めるのみだったため、外来経過観察とし、後日定時の治療を受けるよう指示した。10月30日、近医を受診し、施行された子宮内膜細胞診は陰性であった。11月11日、大量の性器出血を自覚したため、再び近医を受診し尿中hCGが陰性であることを確認後、E・P配合剤(ドオルトン)を処方され帰宅した。翌日には出血量が軽減したが、11月13日のヘモグロビンは8.6g/dlと貧血を認めたため、鉄剤の静注を開始された。

11月15日、再び大量の性器出血を認め、救急車で当科を紹介受診となった。来院時性器出血は少量となっていたが、ヘモグロビンが5.7g/dlと重度貧血を認め、出血性ショックをおこしたため、MAP 4単位の輸血を施行した。超音波検査上、子宮内腔に血液の貯留像を認めた。卵巣は特に異常を認めなかった。ドプラ法にて子宮体部に異常な血流は認められなかった。その後、出血はほとんど認めなくなり、造影MRI(図1)では、子宮腺筋症を認めるのみであったため、経過観察としていたところ、11月22日、再度大量の性器出血を認めた。この時の超音波ドプラ法(図2)にて子宮頸部付近から拍動する嚢胞性腫瘍を認め、同部からの拍動性の出血を認めた。ガーゼによる圧迫では止血困難であったため、子宮摘出が望ましいと思われたが、本人が妊孕性温存を強く希望したため、子宮動脈塞栓術を施行することとした。骨盤内血管造影時(図3)、子宮中央部で右子宮動脈からの子宮仮性動脈瘤を認め、そこから溢血を認めた。子宮仮性動脈瘤にゼルフォームを充填して塞栓を施行した。左子宮動脈から溢血は認めなかった。11月22日の総出血量は1712mlだった。MAP 8単位の輸血をした。塞栓術後(図4)、出血は軽減し、超音波ドプラ法にても血流を認めなかった。術後は下腹部痛を認めたが、ペンタゾシンやNSAIDで対応可能であり、血液データも白血球10100/ulの上昇、CRP0.1mg/dlと炎症反応は軽度であり、11月30日(術後8日目)に退院となった。12月18日から月経の発来を認めるも現在まで不正性器出血は認めていない。

- R. Becerra F. Neoadjuvant chemotherapy (CT) + radiotherapy vs radiotherapy(RT) alone in stage III B cervical carcinoma. Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992 ; 11 : 232(abst).
- 21) Kumar L, Kaushal R, Nandy M, Biswal BM, Kumar S, Kriplani A, Singh R, Rath GK, Kochupillai V. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer : a randomized study. *Gynecol Oncol* 1994 ; 54 : 307-315.
- 22) Leborgne F, Leborgne JH, Doldan R, Zubizarreta E, Ortega B, Maisonneuve J, Mesetti E, Hekimian L, Mezzera J. Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix : a pilot study and phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 37 : 343-350.
- 23) Sundfor K, Trope CG, Hogberg T, Onsrud M, Koern J, Simonsen E, Bertelsen K, Westberg R. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-fluorouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3B and 4A. *Cancer* 1996 ; 77 : 2371-2378.
- 24) Chiara S, Bruzzone M, Merlini L, Bruzzi P, Rosso R, Franzone P, Orsatti M, Vitale V, Foglia G, Odicino F, Ragni N, Ruggiati S, Conte P. Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in FIGO stage II B- III cervical carcinoma. GONO(North-West Oncologic Cooperative Group). *Am J Clin Oncol* 1994 ; 17 : 294-297.
- 25) Souhami L, Gil RA, Allan SE, Canary PC, Araujo CM, Pinto LH, Silveira TR. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage III B carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 970-977.
- 26) Tattersall MHN, Larvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Wong F, Azhar T, Lee HP, Kang SB, Manalo A, Yen MS, Kampono N, Aziz F. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 444-451.
- 27) Kristen F, Atkinson KH, Coppleson JVM, Elliott PM, Green D, Houghton R, Murray JC, Russel P, Solomon HJ, Friedlander M, Swanson CE, Tattersall MHN. Combination chemotherapy followed by surgery or radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1987 ; 94 : 583-588.
- 28) Symonds RP, Burnett RA, Habeshaw T, Kaye SB, Snee MP, Watson ER. The prognostic value of a response to chemotherapy given before radiotherapy in advanced cancer of cervix. *Br J Cancer* 1989 ; 59 : 473-475.
- 29) Park TK, Chol DH, Kim SN, Lee CH, Kim YT, Kim GE, Suh CO, Loh JK. Role of induction chemotherapy in invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991 ; 41 : 107-112.
- 30) Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. (corresponding author : Tierney J) Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer : A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomized trials. *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 2470-2486.

- 3) Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Person DL, Insalaco S. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1144-1153.
- 4) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL III, Walker JL, Gersell D. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage I B cervical carcinoma. *N Eng MED* 1999 ; 340 :1154-1161.
- 5) Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1137-1143.
- 6) Peters WA III, Liu PY, Barret RJ II, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Alberts DS. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000 ;18 : 1603-1613.
- 7) 渡部 洋、野崎晃一、子宮頸癌の化学療法、産科と婦人科 2002 ; 69 : 585-593.
- 8) Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffery J, Johnston D, Lukka H, Maclean G, Souhami L, Stuart G, Tu D. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 966-972.
- 9) Rose PG, Bundy BN, Chemoradiation for locally advanced cervical cancer : Does it help? *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 891-893.
- 10) Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001 ; 358 :781-786.
- 11) Dewit L. Combined treatment of radiation and cis-diamminedichloroplatinum(II) : A review of experimental and clinical data. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1987 ; 13 : 403-426.
- 12) Coughlin CT, Richmond RC. Biologic and clinical developments of cisplatin combined with radiation : Concepts, utility, projections for new trials, and the emergence of the carboplatin. *Semin Oncol* 1989 ;16 :31-43.
- 13) Rose PG. Chemoradiotherapy for cervical cancer. *Eur J Cancer* 2002 ; 38 :270-278.
- 14) Kodaira T, Fuwa N, Kamata M, Furutani K, Kuzuya K, Ogawa K, Toita T, Sasaoka M, Nomoto Y. Clinical assessment by MRI for patients with stage II cervical carcinoma treated by radiation alone in multicenter analysis: Are all patients with stage II disease suitable candidates for Chemoradiotherapy? *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys* 2002 ;52 :627-636.
- 15) Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, Snaidas L, Vighi S, Rueda NG, Paola G. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage I b squamous carcinoma of the cervix : the Final results. *Gynecol Oncol* 1997 ; 67 :61-69.
- 16) Namkoong SE, Park JS, Kim JW, Bae SN, Han GT, Lee JM, Jung JK, Kim SJ. Comparative study of the patients with locally advanced stage I and II cervical cancer treated by radical surgery with and without preoperative adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1995 ; 59 : 136-142.
- 17) Rose PG. Chemoradiotherapy for cervical cancer. *Eur J Cancer* 2002 ; 38 : 270-278.
- 18) Chauvergne J, Rohart J, Heron JF, Ayme Y, Berlie J, Fargeot P, George M, Lebrun-Jezekova D, Pigneux J, Chenol C, Chauvel P, Tigori J, Gerbaulet A, Lhomme C, Goupil A, Davit M. Essai randomise de chimiotherapie initiale dans 151 carcinomes du col uterin localement etendus(T2b-N1, T3b, M0) *Bull Cancer* 1990 ; 77 : 1007-1024.
- 19) Tobias J, Burton EJ, Blackledge G, Mould JJ, Monaghan J, Spooner D, Chetiyawardana A. Neoadjuvant bleomycin, ifosfamide, and cisplatin in cervical cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990 ; 26(Suppl.) : S59-S62.
- 20) Cardenas J, Olguin A, Figueroa F, Pena J, Huizar

表1 子宮頸癌に対する concurrent chemoradiotherapy の治療成績⁷⁾

Study	FIGO stage (N)	Control Group	Comparison Group	Relative Risk of Death	Local Recurrence (Control)
Whitney ²¹⁾ (1999)	II b-IVa (386)	RT+HU	RT+CDDP+5-FU	0.72	24.9% (30.4%)
Rose ²⁾ (1999)	II b2-IVa (526)	RT+HU	RT+CDDP RT+CDDP+5-FU	0.61 0.58	19% 20% (35%)
Keys ¹⁾ (1999)	I b2 (368)	RT	RT+CDDP	0.54	9% (21%)
Morris ⁵⁾ (1999)	I b2-IVa (389)	RT	RT+CDDP+5-FU	0.52	19% (35%)
Peters ⁶⁾ (2000)	I a2-II a (243)	RT	RT+CDDP+5-FU	0.50	5.5% (17%)

RT : radiation, HU : hydroxyurea, CDDP : cisplatin, 5-FU : 5-fluorouracil

なお5.5～24.9%のlocal recurrenceが認められる(表1⁷⁾)。特に腫瘍サイズの大きい子宮頸癌においては、local recurrenceの可能性がより高い¹¹⁾。

NACは、手術不能と判定された進行子宮頸癌のdown stagingをはかる目的や、転移病巣を効果的にコントロールすることによって、手術根治性を高める目的のため、あるいは放射線治療の治療効果増大を期した放射線治療前化学療法として、盛んに行われてきた。現在までの知見によると、手術前化学療法としてのNACの意義は肯定的な報告も見られるが¹⁵⁾¹⁶⁾、まだevidenceとしては十分ではない。放射線治療前化学療法としてのNACは9つの報告を確認すると¹⁷⁾、7つの臨床試験¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾においてNAC後放射線療法と放射線単独の奏効率、生存率に有意差は実証できず、2つの臨床試験²⁵⁾²⁶⁾では、放射線単独の方が生存率が良好であった。以上のように放射線治療前NACでは期待した成績が得られていないが、その理由として(1)NACを行うことによる放射線療法開始の遅れ、(2)NACの副作用が放射線療法を遂行する上に悪影響を及ぼす、(3)NACによって放射線耐性ないし抵抗性癌細胞の選択的増殖がおこる可能性がある、などがあげられている。しかし放射線治療前NACに反応した症例群は、反応しなかった症例群に比較して有意に生存率が高いとの成績は得られているので²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾、NACの効果を早期に判定して、効果があればNACを続行し、反応しなければ直ちにCCRに切り替えるのも一つの方法であると思われる。また放射線治療前NACの実施間隔を短縮するかもしくはCDDPのdose intensityを高めたレジメンではNAC後放射線療法が、放射線単独療法より優位性が認められたという報告もある³⁰⁾。

今回の症例においては、腫瘍径が非常に大きく、CCRをもってしても、local recurrenceの可能性もあったため、NACとして副作用の少ない動注療法を選択し副作用が放射線療法に悪影響を及ぼさないようにし、短期に効果を判定し、有効であったので2回目のNACを施行した。その結果今回の症例においては良好な結果が得られた。今回我々が施行したNACとCCRとの組み合わせによる子宮頸癌の治療法はまだ報告されていないが、CCRだけでは不安が残る腫瘍サイズの大きな子宮頸癌に対しては、NACの早期の効果判定、副作用の少ないNAC、NACの実施間隔の短縮を念頭に入れたNACとCCRの組み合わせは、今後検討されるべき治療法であると思われる。

文 献

- 1) 澤田富夫、蛭原照男、丸山邦之、館山裕子、吉村泰典、河上征治、福島 譲、進行子宮頸癌へのBalloon Occluded Atrial Infusion (BOAI) 療法—静注法 腹腔内投与法との比較。日本産科婦人科学会雑誌 1989 ; 41 : 293-300.
- 2) Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Mifetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, Clarke-Pearson DL, Liao SY. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage II B- IV A carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes : a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 1339-1348.

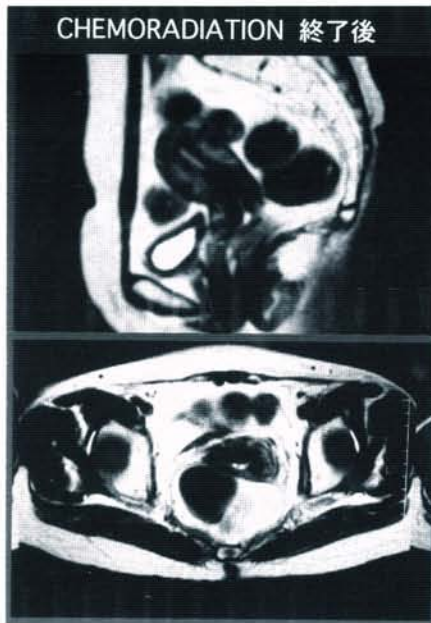


図7 chemoradiotherapy 終了後のMRI T2 強調画像
上: 矢状断 下: 水平断

(6/12、6/19、6/26、7/2) を施行した。副作用は白血球がGrade3、その他の項目は全てGrade2 までであった。その結果、SCC 抗原も1.3ng/mlと正常化し(図5)、MRIでも子宮頸部、膣部の腫大もなくなり(図7)、コルポスコピーでも浸潤癌病変が消失した(図8)。子宮膣部および膣壁細胞診もクラスⅢとなった。外来経過観察予定で7月27日に退院した。その後細胞診はクラスⅡとなり、現在再発徴候もなくdisease freeの状態である。

考 察

近年、米国National Cancer Institute (NCI)によってsupportされた5件のCCRの大規模かつ無作為化のclinical trial (randomized control trial: RCT)²¹⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾の結果から『子宮頸癌に対する放射線療法においては、シスプラチン(CDDP)単独あるいはCDDPと5-FUの併用が予後向上にきわめて有用であり、今後子宮頸癌治療において放射線療法を必要としている患者にはCDDPを基本とした化学療法剤が、放射線療法に組み込まれるべきである。』と結論され、1999年2月米国NCIはその旨を緊急提言した。この5件のCCRの治療成績(表1²⁷⁾)は目を見張るものがあり、control groupと比較してもrelative risk of deathは0.50～0.72である。一方米国NCIの提言後、カナダNCIのtrial²⁸⁾では前述の5件のRCTの結果と相反して生存率および局所制御率は有意に改善されなかったと報告した。しかしカナダNCIのデー



図8 chemoradiotherapy 終了後のコルポスコピー所見

タの解析方法などに対して、いくつかのコメントが寄せられている²⁹⁾。またGreen et al¹⁰⁾も1981年～2000年に行われた19の子宮頸癌に対するRCTの結果からmeta-analysisを行い、CCRは子宮頸癌症例におけるoverall survival, progression free survivalのいずれをも改善し、さらにlocal recurrence およびdistant recurrenceのいずれにも効果的な縮小効果が得られる事を報告した。しかし急性毒性ではgrade3、4の重篤な血液毒性、消化器毒性がCCRにおいて有意に増加し、晩期毒性に関しては治療群間で有意差は認められなかった。以上より、現在子宮頸癌に対するCDDP併用によるCCRはevidence gradeの高い有効な治療方法であるといえる。CCRの抗腫瘍効果として、放射線と抗癌剤との相乗効果sinergistic effectが想定されており、その機序については、腫瘍細胞特にhypoxic tumor cellの放射線感受性増強効果sensitization effect、加えて腫瘍細胞の細胞周期同調作用、放射線障害腫瘍細胞の回復抑制作用などの総和による腫瘍全体への障害増強作用potential effectが指摘されている¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。またその他の利点として、NACにみられるような主治療の遅れがないこと、抗癌剤と放射線との交差耐性誘導の可能性がないこと、微小癌転移の治療効果などが想定される。しかしCDDPの投与量、投与の仕方(weekly, every 3 weeks, every 4 weeks)はまだ一定でなく、本邦女性における最適な投与量、投与方法の確立が望まれている。

しかし、このすばらしい治療成績のCCRにおいても

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。

(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諮り、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