

ISSN 2185-1409

# 香川産科婦人科雑誌

Official Journal of the Kagawa Society  
of Obstetrics and Gynecology

*KJOG*

*Kagawa Journal*  
*of*  
Obstetrics and Gynecology

*September 2015*  
*volume 17, number 1*

## 目 次

### 総 説

- 婦人科がん診療と家族性腫瘍  
四国がんセンター 婦人科 ..... 竹原 和宏 1
- 視床下部一下垂体一性腺軸における最近の話題  
島根大学医学部産科婦人科 ..... 金崎 春彦 7

### 原 著

- 香川県の産婦人科医師の現状（若手医師へのアンケート結果よりの考察）  
香川県立中央病院産婦人科 ..... 堀口 育代, 他 11
- 月経周期に伴う気分の変調における芳香療法の効果  
島根県立大学看護学部看護学科 ..... 藤田小矢香, 他 15

### 症例報告

- 尿道原発無色素性悪性黒色腫の一例  
香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学 ..... 天雲 千晶, 他 21
- 骨形成不全症合併妊娠の一例  
香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学 ..... 伊藤 恵, 他 29

## 香川産科婦人科雑誌 投稿規定

---

1. 本誌に投稿するものは原則として本会の会員とする。
2. 本誌に掲載された論文の著作権は本会に帰属する。
3. 本誌の和文略称は香産婦誌，英文略称は Kagawa J Obstet Gynecol とする。
4. 総説，原著，症例報告の3種類とする。
5. 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。
6. 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。
7. 論文の記述は，表題，所属，著者名，索引語（キーワード）（5語以内），以上を日本語と英語で併記し，概要（800字以内），緒言，対象および方法，結果，考察とする。
8. 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。
9. 論文の長さは印刷で10ページ以内とする。
10. 文献は引用箇所の右肩に引用順に番号を打って記載する。文献は著者名全員と論文の表題を入れ次のように記載する。雑誌名については，和文雑誌は公式の略称，英文雑誌はIndex Medicusに従って略したものをを用いる。  
例) 1) 金西賢治，塩田敦子，秦 利之. 胎児共存奇形の取扱い. 臨婦産 2012 ; 66 : 630-634.  
2) 秦 利之，秦 幸吉. 胎児の形態異常. (江口勝人編)ハイリスク妊娠の診療を極める 永井書店，2009 ; 238-250.  
3) 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.  
5) Hata T, Tanaka H, Noguchi J, Hata K. Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta. Placenta 2011 ; 32 : 105-115.  
6) eMedicine. Medscape. Situs inversus imaging.  
<http://emedicine.medscape.com/article/413679-overview> [23 January 2011].
11. 写真は白黒とし，カラー写真は使用しない。
12. 印刷の初校は著者が行う。
13. 別刷りについては送料を含め全額著者負担とする。
14. 投稿に際しては，原稿とともに本文，文献，図表の説明をMicrosoft Word形式でCD-R等に保存したものを提出する。ラベルには筆頭著者名，論文タイトルを明記する。
15. 罰則規定について：  
本誌はねつ造，二重投稿，剽窃・盗用などの不正行為を禁止する。発覚した場合は，採録を取り消し，筆頭著者・共著者は，その後3年間投稿禁止とする。

16. 転載許諾について:

- 1) 本誌に掲載された図表の、他誌への転載を希望する場合には、「転載許諾のお願い」を香川産科婦人科学会ホームページからダウンロードして記載し、切手を貼付した返信用封筒を同封の上、本会宛てに郵送する。
- 2) 転載の可否は、編集委員会で協議し決定する。承諾の場合には、転載許諾印を押し返却する。
- 3) 転載の際には、掲載を予定する書籍にその出典を明示する必要がある。

17. 原稿送付先・問合せ先

〒 761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1 香川大学医学部周産期学婦人科学教室内

香川産科婦人科学会 編集委員会 宛

TEL : 087-891-2174 FAX : 087-891-2175 E-Mail : jsog@med.kagawa-u.ac.jp

## 香川産科婦人科学会 平成 27 年度役員

---

香川産科婦人科学会	会 長	秦 利之
	副 会 長	藤田卓男
	理 事	総務担当 金西賢治, 沼本篤男, 花岡有為子*
		会計担当 橋本 公, 林 敬二, 露木佳子*
		学術担当 石原 剛, 大野義雄, 後藤真樹, 西田荘哉, 清水美幸*, 山下瑞穂*
		編集担当 齋藤 央, 塩田敦子, 田中宏和, 前田和寿, 高田雅代* (*特任理事)
	監 事	川田昭徳, 米澤 優
日産婦学会代議員	田中宏和, 秦 利之, 藤田卓男	
日産婦学会名誉会員	神保利春, 半藤 保	
日産婦学会功労会員	猪原照夫, 高田 茂, 原 量宏	
中国四国産科婦人科学会	理 事	秦 利之
	評 議 員	金西賢治, 田中宏和, 藤田卓男
	名誉会員	猪原照夫, 神保利春, 高田 茂, 沼本 明, 原 量宏, 半藤 保, 樋口和彦
四国産科婦人科学会	理 事	秦 利之
	評 議 員	大野義雄, 金西賢治, 田中宏和, 藤田卓男
(委員会)		
専門医制度香川地方委員会		
	委 員 長	秦 利之
	委 員	大野義雄, 塩田敦子, 田中宏和, 後藤真樹
編集委員会	委 員 長	秦 利之
	委 員	齋藤 央, 塩田敦子, 田中宏和, 前田和寿
	査読委員	青木昭和(松江赤十字病院), 岩成 治(島根県立中央病院), 高橋健太郎(滋賀医科大学), 秦 幸吉(島根県立大学), 片山富博, 本郷淳司
選挙管理委員会	委 員 長	金西賢治
	委 員	河西邦浩, 露木佳子, 花岡有為子, 山下瑞穂

## — 総説 —

## 婦人科がん診療と家族性腫瘍

四国がんセンター 婦人科

竹原 和宏

## Clinical management of hereditary gynecologic cancer

Kazuhiro Takehara

Department of Gynecologic Oncology, Shikoku Cancer Center

## 概要

婦人科診療で遭遇する可能性のある遺伝子腫瘍として Lynch 症候群と遺伝性乳がん卵巣がん (Hereditary Breast and Ovarian Cancer : HBOC) 症候群、Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群などが知られている。今回は遭遇する頻度の高い Lynch 症候群と HBOC について解説をした。

Lynch 症候群は、婦人科領域では子宮内膜がん、卵巣がんの生涯発症リスクを増加させる。原因は DNA ミスマッチ修復 (mismatch repair; MMR) 遺伝子の生殖細胞系列変異で、次世代に優性遺伝で受け継がれる。一方、HBOC は *BRCA* 遺伝子変異が原因で、卵巣がん、卵管がんあるいは腹膜がんに罹患する確率が増加する。どちらの疾患も正しい知識と適切なサーベイランス、予防処置を講じることでがんによる死亡の確率を低減することが可能となってきた。

索引語: 遺伝性腫瘍、Lynch 症候群、遺伝性乳がん・卵巣がん、婦人科がん

Key words: hereditary gynecologic cancer, Lynch syndrome, hereditary breast and ovarian cancer, clinical management

## はじめに

がんは遺伝子の病気であり、正常遺伝子 DNA の損傷 (体細胞突然変異) が蓄積した結果、発症する。遺伝子 DNA の損傷は様々な原因で発生するが、1、細胞分裂時の DNA 複製の誤り、2、発がん物質への暴露、3、DNA の酵素的修飾、4、DNA 修復系の異常、などが知られている。

以前よりがん (腫瘍) が家系内に集積することが知られており、家族性腫瘍として、生活習慣や環境因子などの原因が考えられてきた。近年分子生物学の進歩により遺伝子レベルでの疾患原因が解明されつつある。

## 家族性腫瘍 (遺伝性腫瘍) とは

がん (腫瘍) が家系内に集積し、その原因遺伝子が特定されている場合、遺伝性腫瘍と定義され、狭義の家族性腫瘍として取り扱われるようになってきた。遺伝性腫瘍は、1、若年発症、2、多重がん (1 臓器に複数、複数臓器に別々にがんができる)、あるいは両側性がん、3、家系内に多発、4、常染色体優性遺伝の形式でがん

が発症しやすい体質が 100%受け継がれる、といった特徴があげられる。婦人科診療で遭遇する可能性のある家族性腫瘍としては、Lynch 症候群、遺伝性乳がん卵巣がん (Hereditary Breast and Ovarian Cancer : HBOC) 症候群、Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群などが知られている。

本稿では HBOC と Lynch 症候群について述べる。

## Lynch 症候群

## 概要

遺伝性大腸がんのひとつである、Lynch 症候群 (遺伝性非ポリポーシス性大腸がん: Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer : HNPCC) は、若年発症の大腸がんと子宮内膜がんの特徴づけられる遺伝性がん症候群である。全大腸がんの 2-5%程度が Lynch 症候群と考えられ、最も頻度が高い遺伝性腫瘍の一つとされている。

Lynch 症候群は 1913 年 Alfred Warthin により“Family G”として初めて報告され<sup>1)</sup>、その後しばらくして Henry Lynch がこの家系を再調査し、1971 年に「癌家系症候群」

表1 アムステルダム基準II (以下の項目をすべて満たす必要がある)

- ・家系内に少なくとも3名のHNPPCに関連したがん(大腸がん、子宮体がん、小腸がん、尿管あるいは腎盂がん)が認められ、そのうち1名は、他の2名に対して第1度近親者(親、子、兄弟姉妹)にあたる
- ・少なくとも、2世代にわたって発症している
- ・少なくとも1名は50歳未満でのLynch関連がんである
- ・家族性大腸腺腫症が除外されている
- ・それぞれのがんは、病理学的検査で確認されている

Vasen HFA, et al. Gastroenterology 116: 1453-56, 1999<sup>31)</sup>

として報告された<sup>2)</sup>。さらに、2005年に特定の遺伝子の関与が明らかとなった<sup>3)</sup>。

Warthinからの最初の報告では子宮内膜がんの重要性が認識されていたが、その後の研究で大腸癌のリスクに焦点があてられたため、Lynch症候群に対する婦人科医の認識が薄くなったと考えられる。

1990年代に入り臨床的特徴に加え、原因となるDNAミスマッチ修復(mismatch repair; MMR) 遺伝子 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* など) の生殖細胞系列変異が優性遺伝することも明らかにされ、最近では、頻度は低いものの、*EPCAM*<sup>4)</sup> も原因1つに加えられている。MMR 遺伝子のいずれかに機能不全が生じるとゲノムが不安定になり、その結果、がんが発症する。

Lynch 症候群の患者は多臓器にがんを発症するが、とくに大腸がんや子宮内膜がんの発症リスクが非常にたかい。70歳までに大腸がんを発症するリスクは82%で、子宮内膜がんは約71%、卵巣がんは約12%とされている。これは一般集団と比較して大腸がんが41倍、子宮内膜がんが47倍、卵巣がんが12倍の相対リスクとなる。

### 診断

Lynch 症候群は MMR 遺伝子のシーケンスにより診断される。遺伝子検査に至る前のスクリーニングとして年齢や家族歴があり、ついで腫瘍組織の検査がなされるが、現在多くの施設ではがん発症者の腫瘍組織を調べるようになってきている。その理由は家族歴などのスクリーニング法として利用されているアムステルダム基準II (表1) の基準が厳密であるがために Lynch 症候群の68%が見逃される<sup>5)</sup> ことによる。腫瘍組織の検査としては MSI (microsatellite instability) 解析と免疫組織化学検査 (IHC : immunohistochemistry test) が実施されている。MSI はミスマッチ修復の破たんが存在することの代表的なマーカーの一つで、20-30%の子宮内膜がん認められる。一方、腫瘍組織の ICH は、主に *MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* の MMR タンパクについて解析を行っているが、MMR 遺伝子の異常によって腫瘍が発生したかに加え、どの MMR 遺伝子が関与しているかの

情報も得られる。注意すべきは、*MLH1* についてはプロモーターの高メチル化によるエピジェネティックな変化で MMR 機能が破たんするため、生殖細胞変異かどうかは遺伝子検査を行い確認する必要がある。

### 婦人科がんの特徴

婦人科腫瘍医にとって、子宮内膜がん患者が Lynch 症候群に該当するかを判断するための着目点としては、①若年発症、②同時性、異時性がん、③家族歴、とされている。特に若年者の検討では、Lynch 症候群関連子宮内膜がんの26.1%が40歳以下で診断されているとの報告がある<sup>6)</sup>。

*MLH1*、*MSH2* の変異の保持者では子宮内膜がん、卵巣がんのリスクがある。*MSH6* では子宮内膜がんや異型内膜増殖症の報告<sup>7)</sup>が多く、*MLH1*、*MSH2* 変異よりもより高率に子宮内膜がんを発症する<sup>8,9)</sup>。

組織型としては、孤発性の子宮内膜がん同様、類内膜腺癌が大多数を占めるが、漿液性腺癌や明細胞腺癌、癌肉腫などの子宮内膜がんも発生する<sup>10-12)</sup>。大腸がんのようなユニークな病理学的所見が存在するかどうかは現在明らかにされていない。子宮峡部発生内膜がんの約29%は MMR 遺伝子の異常を認め、*MSH2* との関連が示唆されている<sup>13)</sup>。

予後に関しては孤発性の子宮内膜がん同様であるが、51%の女性において子宮内膜がんが約11年大腸癌より先行するために、この時点で Lynch 症候群と診断することで、センチネル癌として取り扱える<sup>14)</sup> ため重要である。

卵巣がんに関しては組織型、予後とも孤発性の卵巣がんと同様である。

### サーベイランス

Lynch 症候群に関する化学予防については CAPP2 trial<sup>15)</sup> で aspirin の効果が報告されたが、いまだ十分な evidence とは解釈されていない。

Lynch 症候群の患者の大腸がんはサーベイランスすることで発症リスクは低減される。1~2年ごとの大腸ファイバーを、20-25歳もしくは25歳以下の家族で最も若く発症した人の発症時年齢の2-5年間前から開始する。



一方、婦人科がんは35歳以上で妊孕性の保持を希望しない女性には予防的子宫卵管卵巣摘出がリスク低減のオプションとなる。リスク低減のための子宮摘出と卵巣卵管摘出術については、その効果が示されており、結腸直腸がんの手術を受ける際は子宮摘出と卵巣卵管摘出術の同時施行を考慮すべきである。

不正出血があったら精査をすべきだが、内膜がんのスクリーニングの有用性を示すエビデンスはなく、年1回の内膜生検はオプションとされている。また、定期的な卵巣のサーベイランス、たとえば経膈超音波検査とCA125を用いるなど、の有用性を支持するエビデンスはないが、医師の裁量内として考慮してもよい。

## HBOC

### 概要

HBOCは家系内に乳がん、卵巣がんなどの固形腫瘍が多発する常染色体優性遺伝疾患である。原因遺伝子としてBRCA1遺伝子とBRCA2遺伝子の2種類が知られている。BRCA遺伝子は2本鎖DNAの修復、いわゆる相同組み換え修復(homologous recombination)に関与している。BRCA1遺伝子変異を有する女性の約40%は70歳までにBRCA関連婦人科がん(卵巣がん、卵管がんあるいは腹膜がん)に罹患する可能性がある。これは一般集団と比較して約40倍の相対リスクに相当し<sup>16-17)</sup>、BRCA2遺伝子変異を有する女性では10~27%が70歳までにBRCA関連婦人科がん(卵巣がん)に罹患する可能性がある。これは一般集団と比較して6~20倍の相対リスクとなる。

### 診断

HBOCの診療において家族歴は大きな情報を含んでいる。通常、家族歴は第一度近親者から始まり第三度近親者(いとこ、曾祖父母、大おじ大おば、曾孫)までの聴取が必要とされる。NCCNのガイドラインによると、家族歴より表1のような臨床的パラメーターが当てはまる場合、BRCA1またはBRCA2遺伝子の突然変異によって引き起こされるHBOCの遺伝性がんのリスクを考慮し、遺伝性腫瘍の専門知識を持つ医療者へ紹介すべきでとされている。

### 婦人科がんの特徴

BRCA変異陽性女性の卵巣がんの特徴として、漿液性腺癌が70~80%を占め、残りは明細胞腺癌と未分化癌である。粘液性腺癌と類内膜腺癌は合わせて0~10%にすぎない<sup>18-22)</sup>。Risk reduction surgery(以下RRSO)の検体より卵管遠位部のOccult Cancerが約5-6%に発見されたことより、BRCA変異陽性女性における骨盤漿液性腫瘍の発癌モデルとして注目されている。

最近のいくつかの研究では、BRCA1/2変異を有する卵巣がん患者では保有しない患者より予後がよいことが

報告されている。卵巣漿液性腺癌を対象とした研究では、BRCA1変異では予後や化学療法に対する反応との関連は認めないが、BRCA2変異保持者では化学療法による奏効率が非保持者およびBRCA1変異保持者に比べ有意に高いとの報告<sup>23)</sup>もある。

最近ではBRCA変異のある婦人科がん患者に合成致死のメカニズムを利用した新たな分子標的薬、Poly ADP-ribose polymerases (PARP) 阻害剤の開発が行われている<sup>24)</sup>。

### サーベイランス

BRCA変異陽性女性の卵巣がんスクリーニングの最近の推奨として、CA125測定と経膈超音波によるスクリーニングを年2回実施し、30~35歳の間、あるいはもし家族の中に卵巣がんと診断された女性がいる場合は、彼女が最初に診断された年齢より5~20年早く開始することが提示されている<sup>25,26)</sup>。しかし前述のBRCA変異陽性女性の発がんモデルを考えた場合、卵管采の微細な変化を経膈超音波でtimelyに発見できるのかは疑問で、またCA125検査は偽陽性および偽陰性のいずれもあり得るため、現時点の早期発見のためのスクリーニングには限界があると考えざるを得ない。

化学予防として経口避妊薬で卵巣がんのリスクをある程度低下させることが期待できるが、NCCNのガイドラインでは、risk/benefit ratioが不明確だとして推奨まではせず、「考慮」にとどめている。そのため、現状ではHBOCの女性が将来卵巣がんを命を失わない最良の方法はRRSOと考えられている。RRSOは、腹腔内細胞診を含めた腹腔内の観察と両側の卵巣、卵管の摘出である。摘出物の病理検査では、術前にがんが疑われていなくても卵管采などにオカルトがんが無いのか、詳細な検討が必要とされる。腹腔内細胞診の検索も同様である。

RRSOを行うことでBRCA変異陽性女性の卵巣がん発症リスクを85~90%低減させる<sup>27-28)</sup>。一方で、RRSO後でも原発性腹膜がん発症リスクが1~6%あること<sup>28-29)</sup>は術前に十分に説明する必要がある。

RRSOは卵巣がん発症リスクとともに乳がん発症リスクも低下させる。閉経前のより若い年齢でRRSOを受けたBRCA1変異を有する女性でより大きい乳がんリスクの減少が認められている<sup>30)</sup>。

卵巣がんスクリーニングの限界と卵巣がんの予後の厳しさを考慮するとmasutectomyより有用性があると思われるが、RRSOを受けることによる精神的な負担やQOLについては今後の大きな課題である。

## 四国がんセンターでの取り組み

四国がんセンターでは乳がん、大腸がん、婦人科がん



で入院治療を受けられた患者ほぼ全員の家族歴を認定遺伝カウンセラーが聴取し、それをもとに月1回、婦人科、乳腺外科、消化器外科、内科、緩和ケア科の医師と看護師、患者支援センターの職員を含めたパラメディカルでミーティングを行い、リスクのある患者家系のスクリーニングを行っている。遺伝性腫瘍の可能性が高いと考えられた患者に医師より家族性腫瘍について説明がなされ、希望があれば遺伝性腫瘍に詳しい医師と認定遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングが行われる。さらに希望があれば遺伝子検査を受けることとなる。

一般の方を対象とした家族性腫瘍セミナーを月1回開催し、遺伝と疾患に関する知識と理解を深め、倫理的なハードルが少しでも取り除かれるように努めている。院外からの相談についてはがん相談支援センターが対応する。院内外の医療スタッフに対する勉強会も定期的に開催し遺伝性腫瘍の診療の意義や最新情報を提供している。

## おわりに

適切なカウンセリングや遺伝子検査、サーベイランスを行うことで若くしてがんで死亡するリスクを低減することが可能となってきた現在、「家族性腫瘍」に関する知識はプライマリ・ケアを行う産婦人科医にとって重要である。

現時点では、わが国の遺伝性腫瘍に対する医療システムはまだ十分確立されていないが、今後それぞれの疾患のデータベースなどが構築されることで実態が明らかになり、予防や早期発見・早期治療、さらに社会的サポートの充実が図られるであろう。

## 文献

- 1) Warthin A. Hereditary with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan. *Arch Intern Med* 1913; 12: 546-555.
- 2) Lynch HT, Krush AJ. Cancer family "G" revisited: 1895-1970. *Cancer* 1971; 27: 1505-1511.
- 3) Douglas JA, Gruber SB, Meister KA, Bonner J, Watson P, Krush AJ, Lynch HT. History and molecular genetics of Lynch syndrome in family G: a century later. *JAMA* 2005; 294: 2195-2202.
- 4) Rumilla K, Schowalter KV, Lindor NM, Thomas BC, Mensink KA, Gallinger S, Holter S, Newcomb PA, Potter JD, Jenkins MA, Hopper JL, Long TI, Weisenberger DJ, Haile RW, Casey G, Laird PW, Le Marchand L, Thibodeau SN. Frequency of deletions of *EPCAM* (TACSTD1) in MSH2-associated Lynch syndrome cases. *J Mol Diagn* 2011; 13: 93-99.
- 5) Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, Campbell H, Dunlop MG. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 2751-2763.
- 6) Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, Daniels MS, White KG, Boyd-Rogers SG, Conrad PG, Yang KY, Rubin MM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 261-269.
- 7) Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, van der Klift H, Moller P, Stormorken A, Meijers-Heijboer H, Lindhout D, Menko F, Vossen S, Moslein G, Tops C, Brocker-Vriends A, Wu Y, Hofstra R, Sijmons R, Cornelisse C, Morreau H, Fodde R. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet* 1999; 23: 142-144.
- 8) Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Jarvinen HJ, Myrhoj T, Sunde L, Wijnen JT, Lynch HT. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008; 123: 444-449.
- 9) Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Burn J, Capella G, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Mecklin JP, Moller P, Nagengast F, Parc Y, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007; 44: 353-362.
- 10) Boks DE, Trujillo AP, Voogd AC, Morreau H, Kenter GG, Vasen HF. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102: 198-200.
- 11) Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, Daniels MS, Conrad P, Munsell MF, White KG, Luthra R, Lu KH. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer* 2006; 106:

- 87-94.
- 12) Carcangiu ML, Radice P, Casalini P, Bertario L, Merola M, Sala P. Lynch syndrome--related endometrial carcinomas show a high frequency of nonendometrioid types and of high FIGO grade endometrioid types. *Int J Surg Pathol* 2010; 18: 21-26.
  - 13) Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, Luthra R, Bodurka DC, Lu KH, Broaddus RR. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5965-5971.
  - 14) Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, Bandipalliam P, Chen LM, Allen B, Conrad P, Terdiman J, Sun C, Daniels M, Burke T, Gershenson DM, Lynch H, Lynch P, Broaddus RR. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 569-574.
  - 15) Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, Eccles D, Evans DG, Maher ER, Bertario L, Bisgaard ML, Dunlop MG, Ho JW, Hodgson SV, Lindblom A, Lubinski J, Morrison PJ, Murday V, Ramesar R, Side L, Scott RJ, Thomas HJ, Vasen HF, Barker G, Crawford G, Elliott F, Movahedi M, Pylvanainen K, Wijnen JT, Fodde R, Lynch HT, Mathers JC, Bishop DT, Investigators C. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 2081-2087.
  - 16) Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401-1408.
  - 17) Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struewing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, Zelada-Hedman M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-689.
  - 18) Pal T, Permeth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, LaPolla J, Hoffman M, Martino MA, Wakeley K, Wilbanks G, Nicosia S, Cantor A, Sutphen R. *BRCA1* and *BRCA2* mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005; 104: 2807-2816.
  - 19) Werness BA, Ramus SJ, DiCioccio RA, Whittemore AS, Garlinghouse-Jones K, Oakley-Girvan I, Tsukada Y, Harrington P, Gayther SA, Ponder BA, Piver MS. Histopathology, FIGO stage, and *BRCA* mutation status of ovarian cancers from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 29-34.
  - 20) Shaw PA, McLaughlin JR, Zweemer RP, Narod SA, Risch H, Verheijen RH, Ryan A, Menko FH, Kenemans P, Jacobs IJ. Histopathologic features of genetically determined ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21: 407-411.
  - 21) Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, Takahashi H, Morgan MA, LiVolsi VA, Berchuck A, Muto MG, Garber JE, Weber BL, Lynch HT, Boyd J. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of *BRCA1*. *N Engl J Med* 1996; 335: 1413-1416.
  - 22) Werness BA, Ramus SJ, Whittemore AS, Garlinghouse-Jones K, Oakley-Girvan I, DiCioccio RA, Tsukada Y, Ponder BA, Piver MS. Histopathology of familial ovarian tumors in women from families with and without germline *BRCA1* mutations. *Hum Pathol* 2000; 31: 1420-1424.
  - 23) Yang D, Khan S, Sun Y, Hess K, Shmulevich I, Sood AK, Zhang W. Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA* 2011; 306: 1557-1565.
  - 24) Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 852-861.

- 25) Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G, Thomson E, Varricchio C. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. *BRCA1* and *BRCA2*. Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA 1997; 277: 997-1003.
- 26) Armstrong K, Micco E, Carney A, Stopfer J, Putt M. Racial differences in the use of *BRCA1/2* testing among women with a family history of breast or ovarian cancer. JAMA 2005; 293: 1729-1736.
- 27) Finch A, Shaw P, Rosen B, Murphy J, Narod SA, Colgan TJ. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 *BRCA1* and *BRCA2* carriers. Gynecol Oncol 2006; 100: 58-64.
- 28) Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL, Prevention, Observation of Surgical End Points Study G. Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. N Engl J Med 2002; 346: 1616-1622.
- 29) Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. N Engl J Med 2002; 346: 1609-1615.
- 30) Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J, Kim-Sing C, Neuhausen SL, Gilbert L, Ghadirian P, Manoukian S, Rennert G, Friedman E, Isaacs C, Rosen E, Rosen B, Daly M, Sun P, Narod SA, Hereditary Breast Cancer Clinical Study G. Hormone therapy and the risk of breast cancer in *BRCA1* mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1361-1367.
- 31) Hans F.A. Vasen, Patrice Watson, Jukka-Pekka Mecklin, Henry T. Lynch. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. Gastroenterology 1999; 116: 1453-1456.

## — 総説 —

## 視床下部—下垂体—性腺軸における最近の話題

島根大学 医学部 産科婦人科

金崎 春彦

## Recent Topics in HPG axis

Haruhiko Kanesaki

Shimane University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology

## はじめに

20 世紀初頭、下垂体茎を切断すると動物の性周期が停止する事を発見した研究者がいた。その後、下垂体エキスをラットに注射すると、卵巣に黄体が形成されることが証明された。下垂体から卵巣に作用して性周期の形成に関与する因子の存在が示唆されていた訳であるが、その因子がゴナドトロピン (LH, FSH) であることが分かったのは 1931 年の事であり、1971 年にゴナドトロピン分泌を制御する視床下部因子 gonadotropin-releasing hormone (GnRH) を単離・同定した A Shally 及び R Guillemin は後にノーベル賞に輝いている。GnRH を頂点とする視床下部—下垂体—性腺軸 (Hypothalamo-Pituitary-Gonadal axis: HPG axis) の概念が最近の新たな研究で変わりつつある。

## GnRH によるゴナドトロピン制御機構

視床下部に存在する GnRH ニューロンは成中隆起の終末から GnRH を下垂体門脈に分泌する。GnRH は下垂体門脈から下垂体前葉のゴナドトロピン産生細胞に作用し LH, FSH の合成分泌を制御する。下垂体から分泌されたゴナドトロピンは卵巣に作用し、卵胞形成・エストロゲン分泌を促進する。エストロゲン分泌量が十分になると LH サージが生じて排卵が促され、排卵後の黄体からプロゲステロンが分泌される。エストロゲンの影響で増殖した子宮内膜は、排卵後のプロゲステロンの影響で分泌期内膜となり、約 14 日間の黄体持続期間中に妊娠が成立しないと消褪出血 (月経) が生じる。この現象がいわゆる視床下部—下垂体—性腺軸による性周期調節機構である (図 1)。

GnRH によるゴナドトロピンの制御は興味深い。更に詳しく記すと、ヒトにおいて FSH は卵胞期初期から中期にかけて LH よりも優位に分泌され、卵巣において卵胞発育、エストロゲン分泌を促進する。一方、卵胞期後期になると FSH よりもむしろ LH が多く分泌されるように

なり、LH は卵巣においてコレステロールからアンドロゲン合成を促進し、FSH との共同作用でさらにエストロゲン合成を増加させる。LH, FSH は GnRH で制御されるが、どちらを有意に合成分泌させるのかその特異性を決定しているのは GnRH 分泌パルスの頻度である。GnRH は視床下部からパルス状に分泌される。パルス状分泌とは一定濃度が持続的に分泌されるのではなく一定間隔で律動的に分泌されることである。GnRH は卵胞期初期には比較的低頻度の間隔 (低頻度パルス状) に分泌され、FSH が優位に合成分泌される。一方卵胞期後期にかけて GnRH パルス分泌は高頻度になり、それに伴い LH の合成分泌が優位になる。このような GnRH パルス頻度依存性 LH, FSH 特異的制御機構に関しては不明な点が多いが、我々はそのメカニズムに関して研究を行い、GnRH パルス頻度の違いによる情報内伝達様式の相違点や<sup>1)</sup>、ゴナドトロ

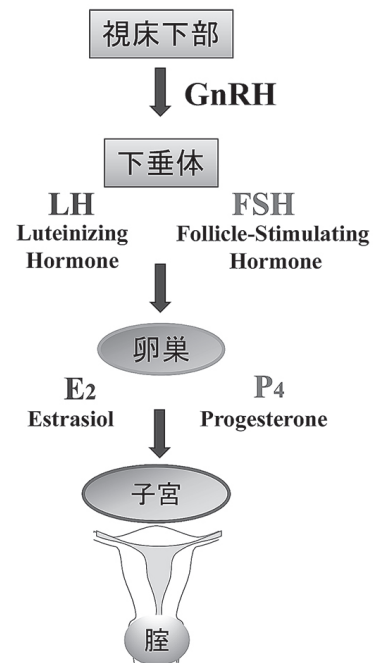


図 1 視床下部—下垂体—性腺軸による性周期調節機構

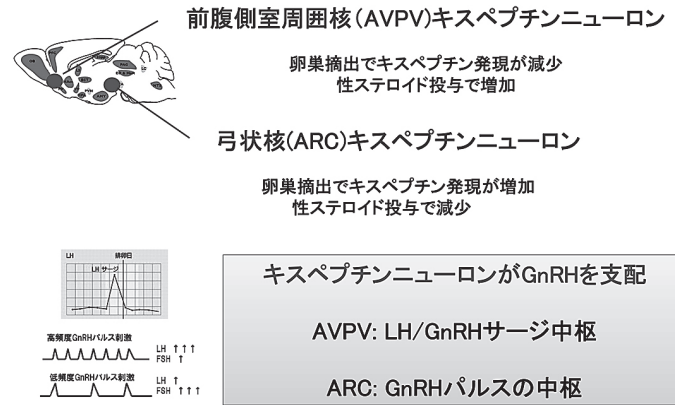


図2 ラットにおけるキスペプチンニューロンの局在と作用

ピン産生細胞自体の性質の変化などについて注目している<sup>2)</sup>。

### GPR54 変異と性腺機能低下症 : メタスチンからキスペプチンへ

G protein coupled receptor 54 (GPR54) はゲノム情報より見出されたオーファン受容体、つまりリガンド(結合物質)が分からない受容体であった。2001年にGPR54の内因性リガンドは、癌転移抑制遺伝子として知られていた「メタスチン」であることが分かった<sup>3)</sup>。その数年後、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の原因としてGPR54遺伝子の変異をアメリカとフランスのグループがほぼ同時に発表し<sup>4,5)</sup>、GPR54のノックアウトマウスの性腺は著明に萎縮する事から、GPR54の生殖機能における重要性が示された<sup>4)</sup>。つまり癌抑制因子として見つかった「メタスチン」がGPR54に結合することで、性腺機能を維持する役割を果たすのではないかという仮説が立てられたのである。「メタスチン」はKiss1という遺伝子によりコードされた54個のアミノ酸からなるペプチドであるが、生殖生理学的な研究が進むに伴い「メタスチン」はKiss1にコードされた「キスペプチン」と呼ばれるようになり現在はこの名称が定着している。その後、キスペプチンはLH,FSHの分泌に対して強い促進作用を持つことが明らかにされ、更にはその作用がGnRH分泌を介する事が証明されるようになった。

### GnRH パルス中枢及び GnRH サージ中枢 としてのキスペプチンニューロン

キスペプチン及びその受容体であるGPR54の生殖内分泌への関与が明らかになって以降研究は更に進み、ラットにおいては視床下部の2つの領域にキスペプチン

ニューロンが存在している事、この2群のキスペプチンニューロンにはGnRHニューロンには無いとされてきたエストロゲン $\alpha$ 受容体を発現している事、またキスペプチンニューロンにおけるKiss1遺伝子の発現がエストロゲンにより制御されることが分かってきた。ラットにおいては前腹側周囲核(AVPV)領域に存在するキスペプチンニューロンにおいて、Kiss1 mRNA発現は卵巣摘出で減少しエストロゲンにより増加する一方、弓状核(ARC)領域のキスペプチンニューロンにおいてはKiss1 mRNA発現は卵巣摘出により増加、エストロゲンにより抑制される<sup>6,7)</sup>。キスペプチンがGnRHを制御するという知見、さらにエストロゲンによりキスペプチン発現が減少、あるいは増加するという現象は、まさにこのニューロンがエストロゲンによるネガティブフィードバックあるいはポジティブフィードバックの中枢であることを示している。あくまでも動物で解析であるが、現在AVPV領域に存在するキスペプチンニューロンはLHサージを引き起こすサージ中枢、ARC領域はGnRHのパルス状分泌をもたらすパルス中枢と考えられている(図2)。

### GnRH パルス中枢の本質

GnRHはパルス状に分泌され、そのパルス頻度が下垂体からの分泌されるLH,FSHの特異性(優位な分泌)を決定している。卵巣摘出により増加、エストロゲンにより減少するKiss1遺伝子をもつキスペプチンニューロンがARC領域に存在する事から、このARC領域のキスペプチンニューロンがGnRHのパルス状分泌をもたらすパルスジェネレーターではないかと考えられている。ではどのようにして間欠的なGnRH分泌をもたらす事が出来るのであろうか?ラットにおいてキスペプチンニューロンはARC領域とAVPV領域に存在しているが、厳密に



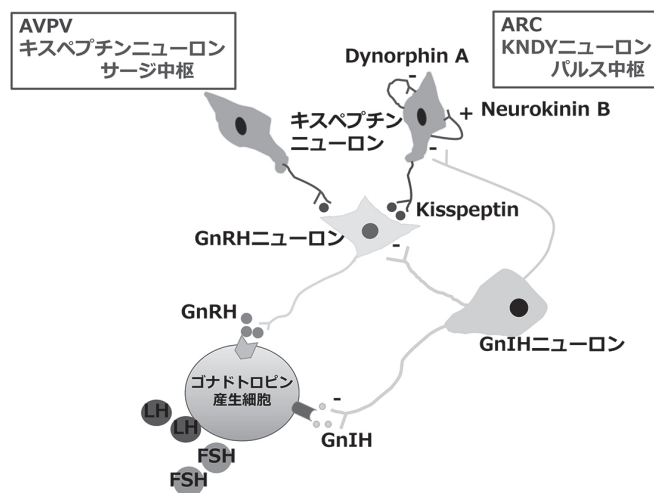


図3 キスペプチン及びゴナドトロピン分泌の中樞性制御機構

は両領域のキスペプチンニューロンの性質が異なるとされる。パルス中枢であるARC領域のキスペプチンニューロンは細胞体に neurokinin B(NKB) 及び Dynorphin A (Dyn) というニューロペプチドを共発現している。従って Kisspeptin-NKB-Dyn の頭文字をとりARC領域のキスペプチンニューロンは KNDY ニューロンと言われる。興味深いことに Multiple-unit-activity(MUA) と呼ばれるARC領域のニューロン (KNDY ニューロンを含む) から得られる多ニューロン発火活動は、NKBの投与で促進され、Dynの投与で抑制されることが分かった<sup>8)</sup>。MUAはLHパルスに同期することから、KNDYニューロンにおいては自身が分泌するNKBによりニューロン自体が活動化し、反対に自身が分泌するDynによりその活動が抑制されるのではないかと考えられている。ニューロン自体のActivationとInhibitionの両制御因子を自分自身に持つことで、キスペプチンを介したGnRHパルスを発生させる機構があるのではないかと考えられている。しかし、これらの実験はヤギで行われた実験であり、この仮説に関しては議論のあるところである。

### Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) の発見

2000年に早稲田大学の筒井らはゴナドトロピンの放出を抑制する新規の脳ホルモンを、鳥類のウズラの視床下部から発見しゴナドトロピン放出抑制ホルモン (GnIH) と名付けた<sup>9)</sup>。GnIHはGnRHと正反対の作用を持ち、下垂体に直接作用してLH、FSHの分泌を抑制することで性ステロイドの生合成を抑制している。GnIHを産生分泌するニューロンが視床下部に存在し、GnIHは下垂体門脈を介して下垂体に作用する他、視床下部のGnRH

ニューロンにも神経終末を投射し、GnRHニューロンを直接抑制する作用を持つとされる。また最近ではGnIHが直接キスペプチンニューロンに投射するという報告もある。鳥類で発見されたGnIHであるが哺乳類やサル・ヒトなどの霊長類にも存在する事から、ヒトのHPG axisに影響を与えている可能性がある。

### おわりに

近年明らかとなったHPG axisの上位中枢における制御機構を図3に示す。これまで生殖機能の調節はGnRHを頂点とした視床下部-下垂体-性腺軸により制御されていると考えられてきた。しかし、キスペプチン及びその受容体であるGPR54の役割が解明されるにつれ、GnRHはHPG axisの頂点に君臨しているのではなく、ただキスペプチンの支配を受けているに過ぎないという可能性がある。このことは、律動的、パルス状に分泌されるGnRHのパルスジェネレーターがキスペプチンニューロンであるという可能性を示している。ただ、キスペプチンによるGnRH制御機構に関しては、モデル動物、実験方法などにより相反するデータが発表されていることも事実である。GnRHのパルス中枢とされるARC領域のKNDYニューロン、GnRHサージ中枢とされるAVPV領域のキスペプチンニューロンの役割に関してはラットなどの動物実験で明らかになっているが、ヒトにおけるキスペプチンニューロンの存在領域はやや異なるとされる。また下垂体ゴナドトロピン産生細胞GnRHニューロン、しいてはキスペプチンニューロンを直接抑制するGnIHニューロンの存在も明らかになっている。今後更に研究が進み、HPG axisのより中枢側での詳細が明らか

かになってくると思われる。このことは、新たな排卵誘発法や性ホルモン分泌抑制法などの開発に繋がる可能性を秘めている。

### 参考文献

- 1) Kanasaki H, Bedecarrats GY, Kam KY, Xu S, Kaiser UB. Gonadotropin-releasing hormone pulse frequency-dependent activation of extracellular signal-regulated kinase pathways in perfused LbetaT2 cells. *Endocrinology* 2005;146: 5503-5513.
- 2) Kanasaki H, Purwana IN, Miyazaki K. Possible role of PACAP and its PAC1 receptor in the differential regulation of pituitary LHbeta- and FSHbeta-subunit gene expression by pulsatile GnRH stimulation. *Biol Reprod* 2013; 88: 35.
- 3) Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Masuda Y, Ishibashi Y, Watanabe T, Asada M, Yamada T, Suenaga M, Kitada C, Usuki S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001;411: 613-617.
- 4) Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwinof KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MB, Crowley WF Jr, Aparicio SA, Colledge WH. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349:1614-1627.
- 5) de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:10972-10976.
- 6) Kinoshita M, Tsukamura H, Adachi S, Matsui H, Uenoyama Y, Iwata K, Yamada S, Inoue K, Ohtaki T, Matsumoto H, Maeda K. Involvement of central metastin in the regulation of preovulatory luteinizing hormone surge and estrous cyclicity in female rats. *Endocrinology* 2005;146: 4431-4436.
- 7) Adachi S, Yamada S, Takatsu Y, Matsui H, Kinoshita M, Takase K, Sugiura H, Ohtaki T, Matsumoto H, Uenoyama Y, Tsukamura H, Inoue K, Maeda K. Involvement of anteroventral periventricular metastin/kisspeptin neurons in estrogen positive feedback action on luteinizing hormone release in female rats. *J Reprod Dev* 2007;53: 367-378.
- 8) Wakabayashi Y, Nakada T, Murata K, Ohkura S, Mogi K, Navarro VM, Clifton DK, Mori Y, Tsukamura H, Maeda K, Steiner RA, Okamura H. Neurokinin B and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. *J Neurosci* 2010;30:3124-3132.
- 9) Tsutsui K, Saigoh E, Ukena K, Teranishi H, Fujisawa Y, Kikuchi M, Ishii S, Sharp PJ. A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;275: 661-667.



— 原著 —

## 香川県の産婦人科医師の現状 (若手医師へのアンケート結果よりの考察)

香川県立中央病院 産婦人科

堀口 育代、岡本 和浩、永坂 久子、高田 雅代、本郷 淳司、斎藤 央、米澤 優

### The current problems of the obstetrics and gynecology in Kagawa prefecture (consideration questionnaire result to young doctors)

Ikuyo Horiguchi, Kazuhiro Okamoto, Hisako Nagasaka, Masayo Takata, Atsushi Hongou,  
Hiroshi Saitou, Masaru Yonezawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Kagawa prefectural central hospital

### 概要

香川県において産婦人科医師の高齢化、女性医師の増加のため産科医療の現状は厳しく、今後の状況も厳しいと推測される<sup>1)</sup>。香川県の産婦人科の未来のためにできることを考え、実践していくために、将来を支える若手医師(勤務15年目以下)が勤務している県内12施設にアンケートを送付し、解答の得られた12施設、また若手医師20名の結果を解析した。アンケートは平成26年9月に実施した。結果として常勤医師数の半数近くが女性医師であり、特に20代、30代は女性医師の割合が高かった。職場環境に対しての満足度は高かったが改善を希望する意見も多く、仕事内容、キャリアアップ、給料、オンコール回数に関して多くみられた。これらの結果をもとに香川県の産婦人科の現状について考察を行った。

索引語:産婦人科、若手医師、香川県、キャリア、支援システム

Key words: obstetrics and gynecology, young doctor, Kagawa prefecture, career, support system

### 緒言

中井らの全国調査<sup>1)</sup>によると、産婦人科医師の高齢化(50歳以上が過半数)と、女性医師の増加のため、産科医療の現状は厳しいものとなっている。その調査で香川県は「現状が厳しく、今後も早急な改善が難しいと推測される9自治体」のうちの一つにあげられた。香川県における産婦人科のよりよい未来のための方策の一環として、香川県内の勤務医、とくに若手医師の状況を把握し、勤務環境を整える必要があると考え、その検討を行った。

### 対象および方法

香川県内の勤務医の職場環境を把握するため、若手医師(勤務15年目以下)が勤務している県内12施設にアンケートを送付し、解答の得られた12施設、また若手医師20名の結果を解析した。アンケートは平成26年9月に実施し、記入は自由意思であり、個人情報保護の

ため匿名とした。実際のアンケート内容を表1、表2に示す。

### 結果

#### 1) 香川県産婦人科勤務医の現状(12施設のアンケート結果より)

香川県内施設に勤務している勤務医は岡山大学からの派遣が18名、徳島大学からの派遣が17名、香川大学からの派遣が15名、京都大学6名であった(これは各施設での人数の合計であり、非常勤医師数含む)。常勤医師数は男性28人(57%)、女性21人(43%)で半数近くが女性医師であった。非常勤医師数は男性6人、女性1人であった。非常勤医師の内訳は出産育児中の女性医師は少なく、定年後の男性医師がほとんどであった。

医師の年齢(図1)は20代、30代は医師数としては22名いるが女性医師が7割をしめていた。一方50代、60代は男性医師が多く、病院の実質的な支えとして勤務している状況である。

表 1 就労環境に関するアンケート (代表者様用)

以下の質問にご回答をお願いいたします。当てはまるほうに○をつけてください。  
 プライバシーにも関わりますので不都合であればその部分は空白をお願いいたします。

①平成25年度年間分娩数 約 件 NICU あり なし  
 ②平成25年度手術件数 約 件

③医師数 常勤医師数: 人 非常勤医師数: 人  
 常勤医師 男性 人 女性 人 非常勤医師 男性 人 女性 人  
 医師の年齢 20代 男性 人 女性 人  
 (非常勤もふくむ) 30代 男性 人 女性 人  
 40代 男性 人 女性 人  
 50代 男性 人 女性 人  
 60代 男性 人 女性 人

④育児中(子供が15歳、中学3年以下)  
 女性医師 あり( 人) なし  
 男性医師 あり( 人) なし  
 妊娠中の医師 あり( 人) なし  
 産休中の医師 あり( 人) なし  
 育児中の女性医師、男性医師の勤務体制 内容( )

⑤育児短時間勤務制度の導入 あり なし  
 ⑥院内保育 あり なし、病時保育 あり なし、夜間保育 あり なし  
 (それぞれ看護師専用ではなく医師は利用可能かどうか、医師も利用可能なら2重丸をお願いします)

⑦当直翌日の勤務緩和 あり なし  
 ⑧オンコールが当直制か。 オンコール 回/月、当直 回/月  
 その他( )  
 オンコール手当 あり( 円) なし  
 当直料金 ( 円)

⑨分娩手当 あり(分娩1件につき 円) なし  
 ⑩その他ご意見 ( )

表 2 就労環境に関するアンケート (若手医師用、勤務 15 年目以内程度)

以下の質問にご回答をお願いいたします。当てはまるほうに○をつけてください。  
 プライバシーにも関わりますので不都合であればその部分は空白をお願いいたします。

①医師免許取得後 年目 男性 女性  
 ②産婦人科専門医 あり なし  
 ③その他の専門医・認定医・資格 あり( ) なし  
 ④産婦人科専門医の次のサブスペシャリティの専門医の取得希望  
 あり なし  
 ありの場合( )

⑤学位取得 あり なし 5将来取得希望 あり なし  
 ⑥現在の職場環境の満足度 大変満足 まずまず満足 不満足  
 ⑦現在の職場環境で改善を望むところ(複数回答可)  
 仕事内容 理由( )  
 職場環境 理由( )  
 勤務時間 理由( )  
 給料 理由( )  
 その他( )

⑧産婦人科を志望した理由 ( )  
 ⑨将来の目標像 ( )  
 ⑩その他ご意見 ( )

表 3 若手医師の改善希望内容

内容	人数	理由
仕事内容	7	・今のままの職場ではキャリアアップができない ・やりたい仕事内容ではない
給料	5	・時間外手当、分娩手当など労働に見合った手当を希望
勤務時間	3	・当直、オンコール回数が多い ・当直明けの勤務緩和がない

2) 若手医師の現状 (若手医師に対するアンケート結果より)  
 若手医師 20 名に対し職場の満足度について尋ねたところ、現在の職場環境に対して不満足との回答は 20 人

中 1 人のみで (図 2)、満足度は高かったが、改善内容の希望は多くみられた(表 1)。今の職場ではキャリアアップができない、やりたい仕事内容でない、給料(分娩手当、時間外手当)に関して、オンコール(当直)回数が多い

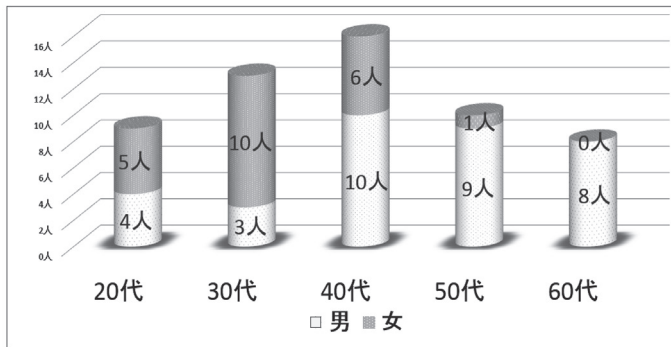


図1 医師の年齢 (N=56、香川県 12 施設)

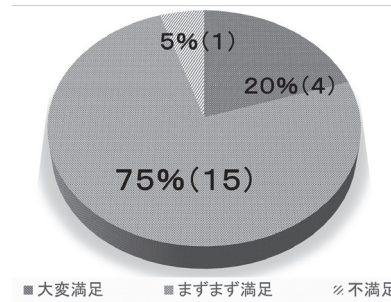


図2 若手医師の現在の職場への満足度 (N=20)

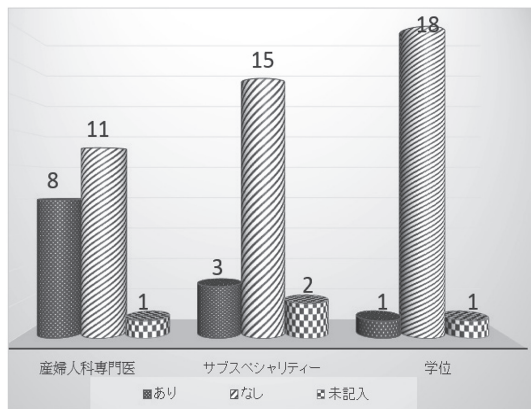


図3 若手医師の現在の状況 (N=20)

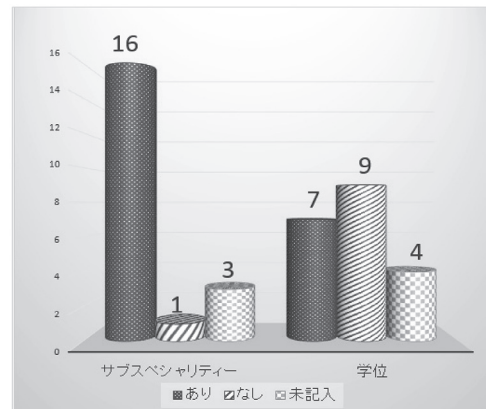


図4 若手医師の将来の希望 (N=20)

などがあげられた。全年齢層の医師で育児中（15歳、中学3年生以下）の医師は女性医師9名、男性医師9名であった。若手医師で育児中の女性医師の意見に関しては当直回数を減らしてほしい（免除してほしい）、急な呼び出しを減らしてほしい（免除してほしい）、他の県に勤務するのは困難、県内の病院をローテーションして勉強できるシステムがあるとよい、などがあげられた。

また、サブスペシャリティ、学位取得の希望に関しては、若手医師はサブスペシャリティの取得希望はあるが、実際には修練や取得ができていないのが現状である（図3、図4）。香川県内の病院でサブスペシャリティの取得可能な施設は、周産期3施設、腫瘍3施設、生殖は認定施設なし（開業医ではあり）、内視鏡は認定施設がないという状況であった。

### 考察

香川県の産婦人科医師数を確保するためにはまず香川県のみならず、産婦人科医師の全体数を増やす必要がある。産婦人科はチーム医療であり、マンパワーを確保するために各施設で勤務医が産婦人科の魅力や医学部や

初期研修医に日々伝え、積極的に働きかけ、研修及び指導、リクルートに努める意識が肝要である。

日本産婦人科学会では医学部学生や初期研修医を対象としたサマーセミナーなど、学会を挙げて医師確保に励んでいるが、香川県においても香川県産婦人科学会主導で平成25年よりスプリングセミナーを開催しており、産婦人科医師との交流を深めることにより、産婦人科の魅力や医学部学生、初期研修医に伝える努力はなされている。スプリングセミナーの参加者は、平成25年は医学生5名、運営スタッフ10名、平成26年は医学生3名、初期研修医1名、運営スタッフ11名、平成27年は医学生3名、初期研修医2名、運営スタッフ11名であった。若手医師の職場への改善希望の一つとしてサブスペシャリティが取れないという意見がみられた。確かに香川県で取得できるサブスペシャリティは限られている。現在香川県内の産婦人科医数の充足は香川大学以外では、それぞれの大学の派遣に依存している状況である。派遣元の人事が厳しくなれば香川県への派遣がなくなる不安が常にある。香川県の各施設で、自分の施設のレベルを高め、若手医師の派遣先の病院としてあるいは、研修、修練をするための施設として初期研修医、医学生にも魅

力ある施設とする努力をすることが必要である。

香川県は幸い日本一面積が狭い県なので、派遣先の大学の枠を超えて、これらの病院が協力して香川県の医療に役立ちたいという若手医師を指導、場合によっては医師の交換、派遣を行うこと、例えば、A病院へ派遣された医師が自分の希望するサブスペシャリティをB病院で取得することなどが可能となれば、より香川県への定住希望を満たすことになり、医療資源が有効に活用できる可能性がある。

香川県では20代、30代は医師数としては22名(全勤務医の約4割)おり決して少なくはない。そのうち女性医師は7割とほぼ全国調査と同様である。女性医師に対するアンケート結果に育児に関しては当直回数を減らしてほしい、急な呼び出しを減らしてほしいというのが見られた。子供を持つ女性医師が仕事を継続するためには育児との両立の壁を乗り越える必要があり、これらの要望は考慮されてしかるべきである。現状では上記の要望は各施設の事情、例えば同僚の医師の理解の程度に左右されていると考えられる。

男女を問わず産婦人科を選択している時点で、楽をしたいという医師はいないはずである。また、男女にかかわらず、仕事と家庭を両立して仕事を続けたいはずである。一方で育休が終われば、速やかにフルタイム勤務に戻る意識も必要である。関口は<sup>2)</sup>男女共同参画が叫ばれながら、わが国では子供を持つ男性医師は大変でないのに、なぜ女性医師は大変なのかという面から、夫の家事、育児分担意識の必要性を説いている。総務省の調査<sup>3)</sup>によると先進国では夫婦の育児、家事にかかわる時間は妻の時間が夫の時間の2倍にもならないのに対して日本では妻の時間が夫の時間の4倍近い数字になる。この状況だけで医師に限らず子供のいる日本の女性がフルタイムで仕事を続けることがいかに難しいかがわかる。したがって女性医師が継続して仕事をするためには、医師のみならず夫婦の家事、育児分担意識という男性の意識改革を強く希望する。

## 謝辞

最後になりましたが、お忙しい中アンケートにご協力いただいた、三豊総合病院、高瀬第一病院、四国こどもと大人の医療センター、香川労災病院、回生病院、高松赤十字病院、高松市民病院、屋島総合病院、香川大学医学部付属病院、内海病院、さぬき市民病院の諸先生方に深謝するとともに、今後のご活躍をお祈り申し上げます。

## 文献

- 1) 中井章人. 平成26年度厚生労働省科学研究費補助(地域医療基盤開発推進研究事業)「地域格差是正を通じた周産期医療体制の将来ビジョン実現に向けた先行研究」日本産科婦人科学会医療改革委員会、日本産婦人科医会勤務医部会共同「日本産婦人科学会会員の勤務実態調査」中間報告.
- 2) 関口敦子. 女性産婦人科医の勤務継続の問題点～何が「グラスシーリング」を構成しているのか～. 日産婦医会報(付録)平成27年第67巻第3号No.773:5.
- 3) 内閣府平成22年度男女共同参画社会の形成の促進施策概要:23.

## — 原著 —

## 月経周期に伴う気分の変調における芳香療法の効果

島根県立大学看護学部看護学科

藤田 小矢香、秦 幸吉

## The effect of Aromatherapy to the feeling during the menstrual cycle

Sayaka Fujita, Kohkichi Hata

Department of Nursing, The University of Shimane

## 概 要

本調査の目的は、月経周期に伴う気分の変調が芳香療法で改善するかを明らかにすることである。調査対象は公募で募集した女性 40 名で、平均年齢は 19 歳から 28 歳。調査期間は 2013 年 6 月から 2015 年 4 月。2013 年度調査群を対象群、2014 年度調査群を芳香群とした。芳香群は夜間睡眠中に、芳香療法を連続約 30 日間行った。月経前と月経期の気分の評価として日本語版 Profile of Mood States 短縮版 (以後 POMS) を使用した。その結果、月経前では、POMS 得点の「怒り - 敵意 (A-H)」において芳香群が対象群より有意に得点が低かった ( $p < 0.05$ )。その他の項目において有意な差はみられなかった。月経期では「緊張 - 不安 (T-A)」において、芳香群で有意に得点が低かった ( $p < 0.05$ )。その他の項目では有意な差はみられなかった。夜間の芳香療法は月経前、月経期の気分変調の改善に効果があることが示された。

索引語: Profile of Mood States 短縮版、アロマセラピー、月経期、月経後

Key words: Profile of Mood States-brief form aromatherapy, menses phases, after menses phases

## 緒 言

月経周期に伴う気分の変化を感じている女性は多い。看護学生を対象とした月経に関する調査<sup>1)</sup>において、約 9 割が月経時に不快症状を有しており、3 割程度の者は日常生活に支障を来し、約 6 割は月経に関する悩みや不安を持っていた。伊藤<sup>2)</sup>らは「月経周期と睡眠の調査で、睡眠特性について、除波睡眠に変動が認められ、基礎体温の低温相において高温相よりも増加していた。このような変動の要因として性ホルモン並びに体温リズムの影響が推察された」と述べている。また月経前である黄体期の気分変調について糸井<sup>3)</sup>らは、黄体期は怒りや敵意を示す得点が上昇することを報告している。月経周期に伴う睡眠の変化や心理的变化を成熟女性は少なからず感じて生活している。

気分をリラックスさせるまたは不安を和らげる目的で芳香療法 (アロマセラピー) が用いられることがある。白川<sup>4)</sup>らは足浴にアロマセラピーを併用した調査において、芳香療法を行った群でネガティブな得点が低下したと報告している。中村<sup>5)</sup>らは褥婦の睡眠にアロマセラピーを使用し、芳香療法後寝付きや気分の良さなどが改善されており、睡眠への満足が得られる結果となったと報告

している。月経周期に伴う変化に芳香療法を用いた報告は少ない。

本調査の目的は、月経周期に伴う気分の変調は芳香療法を用いることで改善するかを明らかにすることである。

## 対象および方法

## 1. 調査期間・対象

調査期間は 2013 年 6 月から 2015 年 4 月。対象は A 大学に在籍する 19 歳から 28 歳までの月経周期が規則的で、月経不順のない女性 40 名。

## 2. 調査方法

## 1) 対象者の属性に関する項目

質問紙にて年齢、身長、体重、月経開始年齢、月経周期、月経持続期間調査した。

## 2) 芳香療法

対象者は公募で募集し、2013 年度調査対象者は、アロマセラピーを使用しない群 (以後対象群) とした。

2014 年度調査対象者は、アロマセラピーを使用する群 (以後芳香群) とした。芳香群は調査期間の約 30 日間、毎日就寝時にラベンダー (生活の木ロット no67) ま



表1 月経前のPOMS比較(ラベンダー vs スイートオレンジ)

		n	平均ランク	順位和	有意差
緊張-不安 (T-A)	ラベンダー	10	11.2	112.0	NS
	スイートオレンジ	11	10.8	119.0	
抑うつ-落ち込み (D)	ラベンダー	10	10.6	105.5	NS
	スイートオレンジ	11	11.4	125.5	
怒り-敵意 (A-H)	ラベンダー	10	10.5	105.0	NS
	スイートオレンジ	11	11.5	126.0	
活気 (V)	ラベンダー	10	11.5	114.5	NS
	スイートオレンジ	11	10.6	116.5	
疲労 (F)	ラベンダー	10	11.8	117.5	NS
	スイートオレンジ	11	10.3	113.5	
混乱 (C)	ラベンダー	10	12.4	124.0	NS
	スイートオレンジ	11	9.7	107.0	
合計得点	ラベンダー	10	11.3	113.0	NS
	スイートオレンジ	11	10.7	118.0	

NS, not significant.

Mann-Whitney U検定

表2 月経期のPOMS比較(ラベンダー vs スイートオレンジ)

		n	平均ランク	順位和	有意差
緊張-不安 (T-A)	ラベンダー	10	10.5	104.50	NS
	スイートオレンジ	11	11.5	126.50	
抑うつ-落ち込み (D)	ラベンダー	10	12.0	120.00	NS
	スイートオレンジ	11	10.1	111.00	
怒り-敵意 (A-H)	ラベンダー	10	11.4	114.00	NS
	スイートオレンジ	11	10.6	117.00	
活気 (V)	ラベンダー	10	12.8	127.50	NS
	スイートオレンジ	11	9.4	103.50	
疲労 (F)	ラベンダー	10	10.7	106.50	NS
	スイートオレンジ	11	11.3	124.50	
混乱 (C)	ラベンダー	10	11.7	116.50	NS
	スイートオレンジ	11	10.4	114.50	
合計得点	ラベンダー	10	9.8	98.00	NS
	スイートオレンジ	11	12.1	133.00	

NS, not significant.

Mann-Whitney U検定

たはオレンジスイート(生活の木ロットno69)の精油を2~3滴滴下し芳香させた。芳香にはアロマストーン(直径4cm 厚さ7mm)を使用した。香りの種類は、調査実施前に好みのものどちらかを選択してもらった。尚、芳香群はアレルギー等がないことを確認した上での参加とした。

### 3) 気分を評価する質問紙

気分を評価する目的で日本語版 Profile of Mood States 短縮版(以後 POMS)<sup>6)</sup>を使用した。POMSは過去1週間の気分を評価する質問紙法の1つである。30項目で構成されている。気分は以下の6つの尺度で構成されている:「緊張と不安:T-A(tension-Anxiety)」「抑うつ-落ち込み:D(Depression-Dejection)」「怒り-敵意:A-H(Anger-Hostility)」「活気:V(Viger)」「疲労:F(Fatigue)」「混乱:C(Coufusion)」

対象群、芳香群それぞれに調査期間中の月経開始1日目と月経開始10日後に調査を行った。POMSは過去1週間の気分を評価するため、本調査では混乱を避けるため月経開始1日目の調査を月経前、月経開始10日目の調査を月経期と表記する。

### 3. 分析方法

統計ソフトSPSS ver21 for windowsを用いて分析を行っ

た。対象の属性は独立したT検定、POMSの群間比較にはMann-Whitney-U検定を用いた。有意水準は5%以下とした。

### 4. 倫理的配慮

研究協力者は公募で募集した。研究参加への同意を得る際に、口頭と文書で研究目的と方法について説明し、研究への参加は自由意思に基づくものであること、また研究への不参加によってなんら不利益を生じないこと、研究への参加に同意した後でも、参加を取りやめることができ、その際も何ら不利益を生じないことを説明した。また、研究データの使用目的と管理、守秘義務について説明した。研究への参加は同意書への署名によって確認した。本調査は、島根県立大学研究倫理審査委員会(承認番号109,122)の承認を得て実施した。

## 結果

### 1. 芳香別の比較(表1、表2)

芳香療法では2種類の精油を使用した。月経前と月経期の精油の比較は表2、表3に示す。2群間で有意な差はみられなかった。

表3 対象者の属性

		N	平均値	標準偏差	有意差
年齢 (year)	対象群	19	20.2	2.6	NS
	芳香群	21	21.1	2.5	NS
身長 (cm)	対象群	19	159.0	6.6	NS
	芳香群	21	157.3	6.2	NS
体重 (kg)	対象群	19	54.3	6.6	NS
	芳香群	20	50.6	7.4	NS
BMI	対象群	19	21.5	2.0	NS
	芳香群	20	20.5	2.2	NS
月経持続日数 (days)	対象群	19	5.6	1.4	NS
	芳香群	18	6.3	2.7	NS
月経周期 (days)	対象群	17	29.9	2.7	NS
	芳香群	20	30.7	3.4	NS

NS, not significant. 独立したT検定  
\*体重、BMI、月経持続日数、月経周期について未記入者あり

表4 月経前のPOMS比較

		n	平均ランク	順位和	有意差
緊張-不安 (T-A)	対象群	19	23.1	439.0	0.18
	芳香群	21	18.1	381.0	
抑うつ-落ち込み (D)	対象群	19	22.8	434.0	0.23
	芳香群	21	18.4	386.0	
怒り-敵意 (A-H)	対象群	19	24.9	473.0	<b>0.02</b>
	芳香群	21	16.5	347.0	
活気 (V)	対象群	19	21.1	401.0	0.74
	芳香群	21	20.0	419.0	
疲労 (F)	対象群	19	21.0	398.0	0.82
	芳香群	21	20.1	422.0	
混乱 (C)	対象群	19	19.6	372.0	0.63
	芳香群	21	21.3	488.0	
合計得点	対象群	19	22.0	417.0	0.46
	芳香群	21	19.2	403.0	

Mann-Whitney U検定

表5 月経期のPOMS比較

		n	平均ランク	順位和	有意差
緊張-不安 (T-A)	対象群	19	24.3	461.5	<b>0.04</b>
	芳香群	21	17.1	358.5	
抑うつ-落ち込み (D)	対象群	19	22.9	435.5	0.20
	芳香群	21	18.3	384.5	
怒り-敵意 (A-H)	対象群	19	21.5	409.0	0.57
	芳香群	21	19.6	411.0	
活気 (V)	対象群	19	20.0	379.0	0.78
	芳香群	21	21.0	441.0	
疲労 (F)	対象群	19	23.8	453.0	0.08
	芳香群	21	17.5	367.0	
混乱 (C)	対象群	19	23.9	454.8	0.07
	芳香群	21	17.4	365.5	
合計得点	対象群	19	24.1	458.0	0.06
	芳香群	21	17.2	362.0	

Mann-Whitney U検定

## 2. 対象者の属性

対象者の属性を表3に示す。対象群19名、芳香群21名で属性において対象群と芳香群で有意な差はみられなかった。

## 3. 月経前の気分の違い (表4)

「怒り-敵意 (A-H)」において、芳香群で有意に得点が低かった ( $p < 0.05$ )。その他の項目に有意差はみられなかった。

## 3. 月経期の気分の違い (表5)

「緊張-不安 (T-A)」において、芳香群で有意に得点

が低かった ( $p < 0.05$ )。その他の項目では有意差はみられなかった。

## 考察

## 1. 芳香別の比較と対象者の属性

2種類の精油を使用した、ラベンダーとスイートオレンジの月経前と月経期のPOMS得点に有意な差はなかった。このことからラベンダー使用とスイートオレンジ使用をまとめて芳香群として検討を行う。対象群と芳香群の



属性に有意な差はみられなかった。これにより、2群間の比較は可能であることを確認した。

## 2. 月経前の気分の違い

月経前の気分の違いについて検討したところ、POMSの6尺度のうち、「怒り-敵意(A-H)」で対象群と芳香群に有意差がみられた。「怒り-敵意(A-H)」得点の高い場合は、不機嫌だったり、いらいらが募っていることを示す<sup>4)</sup>。月経前に身体的、精神的症状を呈する代表的疾患に月経前症候群があり、月経前症候群の主な精神症状に不安感、いらいら、情緒不安定等がある<sup>7)</sup>。病因は不明であり、症状も多岐にわたっているためいまだ確立した治療法はなく、対症療法にたよるざるを得ない<sup>7)</sup>。黄体後期に2回ラベンダーオイルを使用し、POMS得点の変化を調査したTamaki<sup>8)</sup>らの報告では、「抑うつ-落ち込み(D)」と「混乱(C)」でラベンダー使用群は有意に得点が低かった。本調査では、違う結果が示された。今回芳香療法は約30日間連続して行っており使用方法や回数が違うことも結果の違いにつながっているのかもしれない。大曾根<sup>9)</sup>らの報告では、月経周期の後半にいらいらを感じる人の割合は52.9%であり、月経前のいらいら感は特別なものではない。薬剤とは違い手軽に使用できる芳香療法は、多くの女性が体験している月経前のいらいらを抑制する効果が期待されることが示唆された。久保<sup>10)</sup>らは男女によるラベンダー精油の効果の違いを示しているが、ラベンダーの女性への効果としてPOMS得点の「怒り-敵意」や「疲労」の得点が低下すると報告している。本調査においてもラベンダー使用が怒り-敵意を低下させていると考える。オレンジスイートの効果について「怒り-敵意」の低下を及ぼす文献は見当たらなかった。今回芳香群は2種類の香りから自分の好みの精油を1つ選択してもらっている。金子<sup>11)</sup>らは香りの好みが精神状態に影響するのであれば、精油が持つ香りへの好みも少なからず自律神経に影響を及ぼす可能性があるとし唆している。好きな香りを選択していることが自律神経に作用し、リラックス効果やいらいらした感情の抑制効果につながると考える。今後、自律神経や香りの好みの影響も含めて調査する必要がある。

## 3. 月経期の気分の違い

月経期においては、POMSの6尺度のうち「緊張-不安(T-A)」において、対象群と芳香群で有意差がみられた。芳香療法は月経期の緊張-不安の得点を低下させていた。「緊張-不安(A-H)」得点の増加は、緊張および不安感を表しており、リラックスすべきであることを示す<sup>4)</sup>。思春期女性を対象に月経随伴症状を調査した小田川らの報告において、月経中の心の症状で得点が高かったのは抑うつ、集中力がなくなる、気が散る、い

らいら、落ち着きがないであった<sup>12)</sup>。安納<sup>13)</sup>はPOMSとストレスの関係において、ストレスの指標となるコルチゾール濃度と「緊張-不安」「活気」「混乱」との間で月経周期による有意差を認めており、月経期はストレス状態にあることが考えられる。実験動物においてリナロールは鎮静作用を示すことが明らかになっている<sup>14)</sup>。今回使用した精油のリナロール含有量はラベンダーで29.6%、スイートオレンジで0.43%である。リラックス効果のある精油を使用したことで、月経期の緊張-不安を和らげることが出来たと考える。また、夜間のみ芳香において効果があることから、時間を限定した使い方が示された。

今回、芳香開始日と月経周期の統一をはかっていないため、芳香療法の効果発現時期に違いが生じていた可能性が考えられる。また、排卵日特定は行っていないため、無排卵の対象者が入っている可能性も考えられ一般化は難しいと考える。今回は様々な制約があり同じ症例のアロマセラピー前後の調査や全症例でアロマセラピー開始時期を揃えることはできなかった。今後、同一症例でアロマセラピーなしの月経前・中のPOMS得点、続けて月経終了後から次回月経終了までアロマセラピーを行って月経前・中のPOMS得点を比較したいと考える。

## まとめ

月経周期に伴う気分の変調が芳香療法を用いることで改善するか明らかにする目的で調査を行った。夜間の連続した芳香療法は月経前の「怒り-敵意」、月経期の「緊張-不安」の得点を有意に低下させる効果があった。精油の成分や好みの香りにより、リラックス効果をもたらしたと考える。今後、自律神経への影響や好みの香りの影響、その他の精油での効果について検討が必要である。

## 引用文献

- 1) 池内佳子. 看護学生の月経随伴症状とセルフケア. 和歌山県立医科大学保健看護学部紀要 2005;1:45-53.
- 2) 伊藤ますみ, 香坂雅子, 本間研一, 福田紀子, 本間さと, 勝野由美子, 河合育子, 本間裕士, 森田伸行, 宮本環, 小山司. 月経周期に伴う生体リズムおよび睡眠の変調. 精神神経学雑誌 1995;97:155-164.
- 3) 糸井裕子, 岡田隆夫. 健康な女子大学生の課題に伴う精神性発汗と月経周期の関連. 発汗学 2011;18:48-58.

- 4) 白川かおる, 竹田千佐子, 月田佳寿美, 長谷川智子, 高橋幸江, 中島晃子, 長谷川美穂, 吉田いづみ. 足部温浴のリラックス効果の実験研究—ラベンダーオイル使用時および未使用時の比較—. 福井医科大学研究雑誌 2002; 3: 39-47.
- 5) 中村登志子, 有吉浩美. アロマセラピーによる褥婦の睡眠への検討. 日本アロマセラピー学会誌 2007; 6: 41-47.
- 6) 横山和仁, 荒記俊一著. 日本版 POMS 手引 金子書房, 2010; 5-22.
- 7) 矢嶋聰, 中野仁雄, 武谷雄二編集. NEW 産婦人科学 南江堂, 2004; 54-55.
- 8) Tamaki Matsumoto, Hiroyuki Asakura, Tatsuya Hayashi. Does lavender aromatherapy alleviate premenstrual emotional symptoms?: a randomized crossover trial. BiopsychoSocial Medicine 2013; 7: 1-8.
- 9) 大曾根洋, 田村哲彦, 遠藤正彦, 野口貴司, 兼子智. 相談薬局を窓口にした未病管理への検討—月経前症候群を例にとつて—. 日本未病システム学会雑誌 2004; 10: 118-120.
- 10) 久保位可子, 高田孝二. アンドロスタジエノンの気分には及ぼす影響—ラベンダー精油による効果の装飾—. 日本味と匂学会誌 2007; 14: 577-580.
- 11) 金子仁子, 鈴木志保, 富田美穂子, 三溝真紀, 前島真也. 自律神経に及ぼす精油の効果. 日本アロマセラピー学会誌 2014; 13: 17-23.
- 12) 小田川寛子, 白戸なほ子, 長塚正晃, 千葉博, 木村武彦, 岡井崇. MDQ スコアによる思春期女子の月経随伴症状に関する検討. 昭和医会誌 2008; 68: 155-161.
- 13) 安納信子. 月経周期に伴うメンタル・ストレス反応の変化. 久留米医学会雑誌 2006; 69: 14-23.
- 14) ロバート・ティスランド/トニー・バラッシュ著, 高山林太郎訳. 精油の安全性ガイド上巻 フレグランスジャーナル社, 2005; 116-117.

## — 症例報告 —

## 尿道原発無色素性悪性黒色腫の一例

香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学

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

## A case of primary amelanotic malignant melanoma of the female urethra

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

Department of Perinatology and Gynecology, Kagawa University Graduate School of Medicine

## 概 要

悪性黒色腫の原発部位として、泌尿生殖器系は頻度が低く、早期発見、診断が難しく進行も早いため予後不良との報告が散見される。今回我々は、閉経後の不正性器出血を主訴に受診し、精査の結果尿道原発の悪性黒色腫を疑い、手術療法と抗がん化学療法を行った症例を経験したので報告する。

症例は 70 歳女性。性器出血を主訴に近医受診するが診察で特に異常認めず経過観察となった。その後も性器出血が持続するため 4 ヶ月後に前医受診したところ外陰部に黒色斑を認めた。悪性黒色腫を疑われ当院紹介となり、画像検査や尿細胞診より尿道原発の悪性黒色腫を疑った。根治目的に広汎外陰切除、鼠径リンパ節郭清、膀胱子宮腔全摘、両側付属器切除を施行し尿路変向と外陰部再建も同時に行った。病理組織診断は尿道原発の無色素性悪性黒色腫で進行期はⅢc 期であった。術後再発予防目的にダカルバジン単剤で化学療法を施行し現在経過観察中である。

索引語：女性尿道原発悪性黒色腫、手術療法

Key words: primary malignant melanoma of the female urethra, surgical therapy

## 緒言

悪性黒色腫の外陰部発生は約 2%であり、その中でも女性尿道原発は約 0.2%と極めて稀である<sup>1)</sup>。50～70 歳代に好発し、不正性器出血や血尿を主訴に受診することが多い<sup>2)</sup>。早期からリンパ行性または血行性に転移をきたすことが多く予後は不良である。今回我々は、泌尿生殖器系原発の悪性黒色腫を疑い、複数科合同で手術を行った症例を経験したので報告する。

## 症例

患者：70 歳、女性  
主訴：持続する不正性器出血  
妊娠分娩歴：0 経妊 0 経産  
月経歴：初経 12 歳、閉経 52 歳  
既往歴：60 歳 脊柱管狭窄症手術  
家族歴：特記事項なし

合併症：2 型糖尿病、本態性高血圧、高脂血症、冠攣縮性狭心症

現病歴：

201X 年 5 月に性器出血を認め、近医婦人科クリニック受診するが特に異常指摘されず経過観察となる。その後も時折性器出血がみられていたため、同年 9 月に前医泌尿器科を受診。視診で外陰部に黒色斑を認めたため前医皮膚科に紹介となる。皮膚科診察の結果、悪性黒色腫を疑われ、精査加療目的に当院皮膚科に紹介となった。当院皮膚科の診察で、外陰部皮膚だけではなく尿道口や膣入口部粘膜にも黒色斑を認めたため、当院泌尿器科と当科に紹介となった。

初診時現症：

視診では小陰唇や陰核、尿道口、膣前庭の粘膜に地図状の境界不明瞭な黒色斑を認めた(図 1)。触診で空豆大で弾性硬に腫大した左鼠径リンパ節を認めた。膣鏡診では子宮腔部は母指頭大でびらんを認めず、子宮腔部や膣粘膜に黒色斑は認めなかった。内診で子宮、付

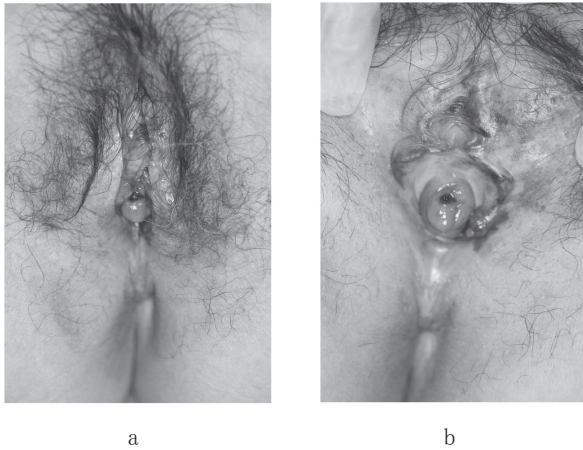


図1 初診時外陰部所見

- a 一見すると正常所見である。  
 b 大陰唇を広げると小陰唇、尿道口、膣前庭粘膜に地図状の不規則な黒色斑を認めた。

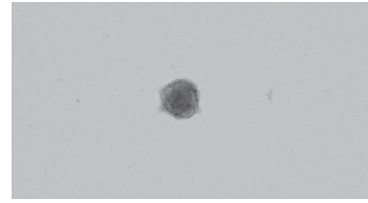


図2 尿細胞診所見

N/C比が高く、メラニン顆粒を含んだ異型細胞が検出された。

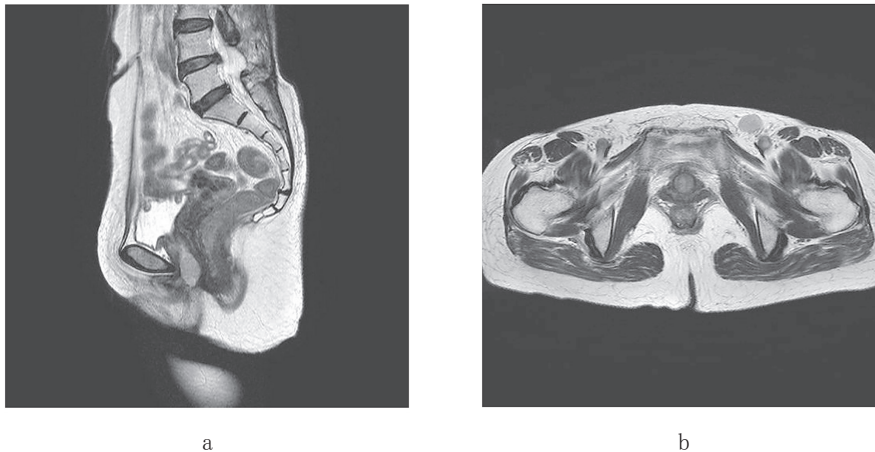


図3 骨盤MRI所見

膣と尿道の間に  $28 \times 17 \times 15$ mm 大の腫瘤影を認めた。T2 強調画像では高信号であった。膣や尿道への浸潤が疑われた。ガドリニウムで左鼠径リンパ節の腫脹を認めた。

- a: T2 強調画像矢状断面画像  
 b: T2 強調水平断面画像

属器に異常は認めなかった。

初診時検査所見:

膣前庭の黒色斑擦過細胞診は class II で異常所見なかったが、尿細胞診は class IV でメラノサイトを疑う核異型の強い細胞が検出された(図2)。血液検査で、5-S-システニルドーパ(悪性黒色腫の腫瘍マーカー)は  $5.0$  nmol/L で正常範囲内だった。

画像検査所見:

MRI T2 強調画像で、膣と尿道の間に高信号を示す  $2$  cm 大の腫瘤を認めた。尿道や膣壁と腫瘤の境界は不明瞭で周囲への浸潤が疑われた(図3)。PET では MRI で

認めた腫瘤に FDG の強い集積を認めた。また触診で腫大していた左鼠径リンパ節にも FDG の集積を認めた(図4)。その他には有意な FDG 集積は認めなかった。

## 経過

診察や検査結果より、尿道原発の悪性黒色腫を疑った。組織型の確認と浸潤の程度を確認するため、まずは外科的切除を行う方針とした。画像上は尿道や膣への浸潤している可能性は考えられたが膀胱、子宮への浸潤は明らかではなかった。しかし悪性黒色腫の場合、サテ



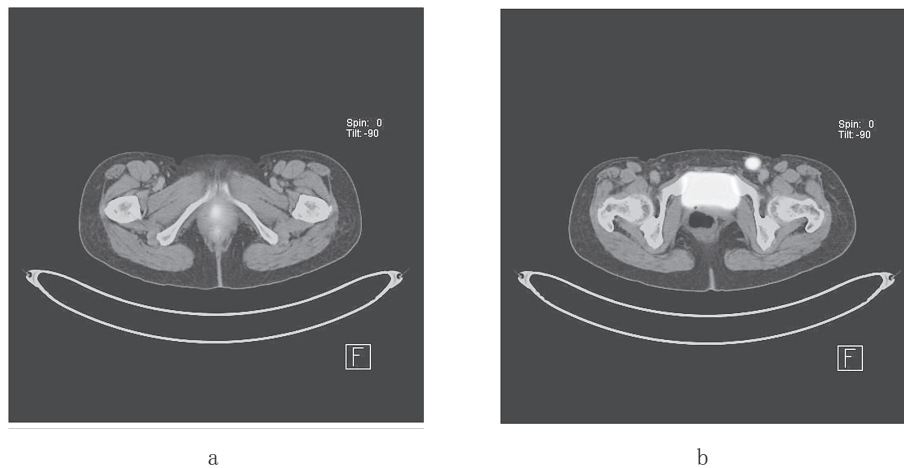


図4 PET-CT画像

a: 尿道と膀胱の間に FDG の集積を認めた。b: 左鼠径リンパ節にも FDG の集積を認めた。

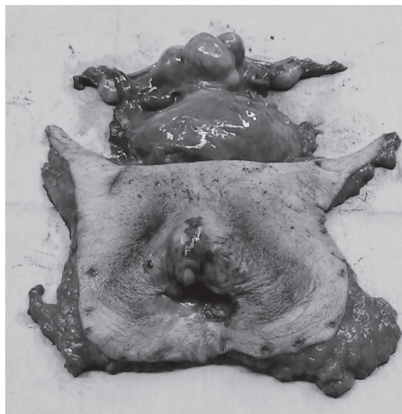


図5 切除した標本

外陰部は en bloc 式に切除し、陰管、子宮、付属器、尿道、膀胱を一塊にして摘出した。

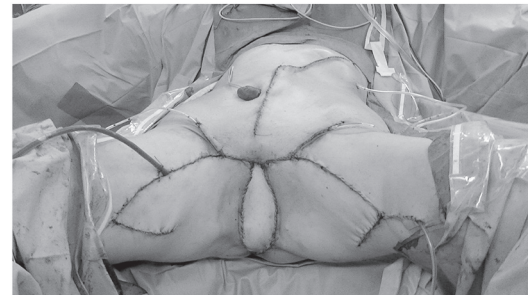
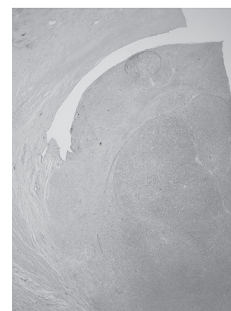


図6 手術終了時所見

外陰部は大腿内側 V-Y 皮弁と有茎性腹直筋皮弁を用いて再建された。

図7 病理組織標本  
HE染色

尿道上皮から発生し、尿道内へポリープ状に隆起した腫瘍を認める。

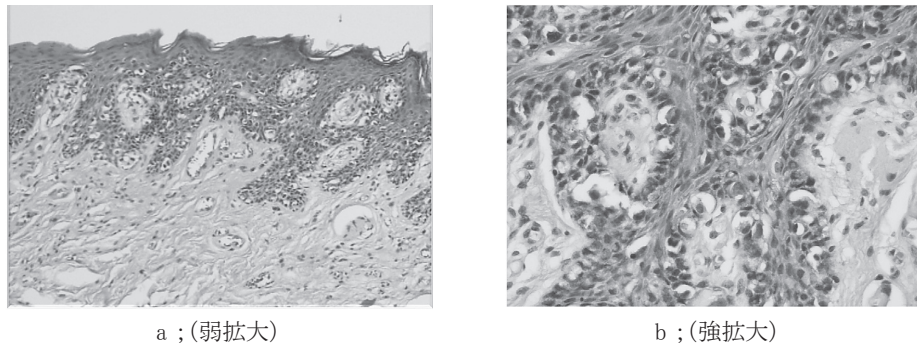
(弱拡大)

ライト病巣が存在する可能性も考えられたため、広汎外陰切除に加え膀胱子宮全摘を行い、尿路変向や外陰部の再建術も同時に行うという術式を提案した。患者にとっては侵襲が強い手術内容であり、術後の QOL の低下が予想されたが、家族も含めて十分に話し合い、手術について同意を得た。

201X年10月、産婦人科、泌尿器科、形成外科3科合同で、広汎外陰切除+両鼠径リンパ節郭清+膀胱子宮全摘+両側付属器切除+回腸導管による尿路変向+外陰部再建術を施行した。皮膚悪性腫瘍ガイドラインに準じて、外陰部の黒色斑から約2cmのマージンがとれるように外陰部を切除した(図5)。手術時間は11時間57分、術中出血量は1062mlだった(図6)。術後は強化インスリン療法にて厳重な血糖コントロールを行い創傷治癒促進に努めた。また、創部の便汚染を防ぐ

ため食事療法や薬剤使用により排便をコントロールし、清潔ケアを重点的に行った。創部感染を起こすことなく順調に経過した。術後15日目に全抜糸し、創癒合は良好であった。

病理組織学的所見：画像検査で認めていた腫瘍は尿道内にポリープ状に隆起しており、異型の強い腫瘍細胞が確認された(図7)。腫瘍細胞は尿道上皮内を上行性に膀胱頸部近傍まで進展していた。腫瘍細胞にメラニン色素はほとんどみられなかった。子宮や陰には悪性所見



a ; (弱拡大)

b ; (強拡大)

図8 外陰部皮膚の病理組織標本、HE 染色

茶褐色のメラニン顆粒を含む異型メラノサイトを真皮内に認める。



a ; (弱拡大) S-100 蛋白陽性

b ; (強拡大) HMB-45 陽性

c ; (強拡大) Melan A 陽性

図9 免疫染色

はみられなかった。外陰部は表皮内から真皮にかけて異型メラノサイトが広範囲に認められたが(図8)、切除断端は陰性だった。触診で腫大していた左浅鼠径リンパ節に転移を認めた。尿道内腫瘍の免疫染色では、腫瘍細胞はS100蛋白、HMB45、およびMelanA陽性であった(図9)。以上より、尿道原発の悪性黒色腫の診断に至った。TMN分類はpT4aN1bM0、病期はStage IIIcであった(表1)(表2)<sup>3)</sup>。

術後は、再発予防目的に化学療法を施行することとなり、皮膚科に転科され、dacarbazine単剤療法を行った。術後1年7ヶ月経過し、再発徴候は認めていない。

### 考察

悪性黒色腫の原発部位としては皮膚、粘膜からの発生が97%以上を占め、外陰部からの発生は約2%と少ない<sup>4)</sup>。さらに女性尿道原発は悪性黒色腫のなかでも約0.2%と極めて稀である<sup>1)</sup>。受診機転としては性器出血や血尿、帯下の増加、排尿障害、外陰部の腫瘍感が多い<sup>5)</sup>。診察で、尿道ポリープや尿道カルシウム、尿道粘膜脱、下疳などと間違いやすく、診断が遅れる一因となる<sup>6,7)</sup>。本症例でも性器出血が認められたことが受診の

動機となっているが、外陰部の黒色斑は潰瘍形成しておらず、膣や子宮にも病変はなかったことより、尿道からの出血であったと考える。本症例でも初診時にすでに鼠径リンパ節の腫大を認め、リンパ節転移が考えられたが、文献的にも外陰部はリンパ流や血流が豊富であるためか初診時にはすでにリンパ行性または血行性転移をきたしていることが多いと報告されており、治療においても解剖学的な制約から手術で不完全切除になりやすい<sup>8,9)</sup>。発見の遅れから初診時に既に進行がんである場合が多いことや抗がん剤による化学療法の奏効率も低いことなどが、皮膚原発の悪性黒色腫より予後不良となる要因と考えられる。

病理組織学的には、悪性黒色腫は肉眼的に色素沈着を認め、HE染色で悪性細胞の細胞質にメラニン顆粒を確認できるものが多いが、肉眼的に色素沈着を認めず、メラニン顆粒が全くないか、ごくわずかにしか認めない無色素性悪性黒色腫と呼ばれる病態もあり診断が困難な場合もある<sup>10)</sup>。これら無色素性悪性黒色腫は、Masson-Fontana染色やHMB-45、S-100、ビオチンなどの免疫染色が診断の補助になる<sup>11)</sup>。本症例では、尿道上皮内から発生した腫瘍は、肉眼的に色素沈着を認めず、HE染色でもメラニン顆粒に乏しかったため、免疫染色

表1 悪性黒色腫のTNM分類 (AJCC/UICC, 2010)

T分類		tumor thickness	潰瘍の状態 / 細胞分裂
Tis	適応しない		
T1	≤ 1mm		a: 潰瘍がなく, かつ細胞分裂像が < 1/mm <sup>2</sup> b: 潰瘍があり, または細胞分裂数が > 1/mm <sup>2</sup>
T2	1.01 ~ 2.0mm		a: 潰瘍なし    b: 潰瘍あり
T3	2.01 ~ 4.0mm		a: 潰瘍なし    b: 潰瘍あり
pT4	> 4.0mm		a: 潰瘍なし    b: 潰瘍あり
N分類		転移リンパ節の数	リンパ節転移の量
N0	所属リンパ節転移なし		
N1	1個のリンパ節転移		a: micrometastasis (顕微鏡的転移) b: macrometastasis (臨床的転移)
N2	2~3個のリンパ節転移		a: micrometastasis (顕微鏡的転移) b: macrometastasis (肉眼的転移) c: リンパ節転移を供わない in-transit 転移または衛星病巣
N3	4個以上のリンパ節転移, 互いに癒合したリンパ節転移, リンパ節転移を伴う in-transit 転移または衛星病巣		
M分類		遠隔転移の部位	血清 LDH (lactate dehydrogenase) 値
M0	遠隔転移なし		適応しない
M1a	遠隔の皮膚, 皮下またはリンパ節転移		正常
M1b	肺転移		正常
M1c	その他の臓器転移 すべての遠隔転移		正常 上昇

表2 悪性黒色腫の解剖学的ステージ分類 (AJCC/UICC, 2010)

	臨床的ステージング			病理学的ステージング			
	T分類	N分類	M分類	T分類	N分類	M分類	
Stage 0	Tis	N0	M0	Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I A	T1a	N0	M0	Stage I A	T1a	N0	M0
Stage I B	T1b	N0	M0	Stage I B	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
Stage II A	T2b	N0	M0	Stage II A	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
Stage II B	T3b	N0	M0	Stage II B	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
Stage II C	T4b	N0	M0	Stage II C	T4b	N0	M0
Stage III	anyT	N > N0	M0	Stage III A	T1a-4a	N1a	M0
					T1a-4a	N2a	M0
				Stage III B	T1b-4b	N1a	M0
					T1b-4b	N2a	M0
					T1a-4a	N1b	M0
					T1a-4a	N2b	M0
				Stage III C	T1a-4a	N2c	M0
					T1b-4b	N1b	M0
Stage III C	T1b-4b	N2b	M0				
	T1b-4b	N2c	M0				
	anyT	N3	M0				
Stage IV	anyT	anyN	M1	Stage IV	anyT	anyN	M1

により最終診断 を得ることが出来た。悪性黒色腫は発生部位や増殖方向から悪性黒子由来型、結節性、表在拡大型、末端部黒子型の4型に分類され、本症例は結節型と考えられたが、結節性が4型の中でもっとも悪性

度が高いとされる<sup>10,12)</sup>。悪性黒色腫は病理学的に2相性の進展を示すことされ、水平に同一面を放射状に増殖し色素斑の拡大を示す horizontal growth を起こすものと、垂直方向の浸潤 vertical growth を起こすものがあるが、



結節性悪性黒色腫は vertical growth を主体とし、腫瘍発生と同時に真皮への浸潤を開始する傾向が強い。早期にリンパ節転移、血行性転移をきたすことが多く、悪性度の高い理由と考えられる<sup>13)</sup>。また、本症例の様に結節性黒色腫では他の型に比べて無色素性のものが多いとされている。

悪性黒色腫の治療は遠隔転移を認めない症例では外科的切除が推奨される。皮膚病変に対しては一般的に tumor thickness に応じて 1～2cm のマージンをとって切除するが<sup>14)</sup>、本症例のように深部に病変を認める場合、標準的な治療は確立されておらず個々の症例で術式を検討しなければならない<sup>15)</sup>。遠隔転移を認めなかったことより、根治性を追究し術式決定を行ったが、摘出標本においてもメラノーマ細胞が尿道上皮内を進展し、膀胱頸部上皮内まで浸潤しており、肉眼では確認できていなかった子宮頸部にも病巣が認められたことより、当初より外陰部および膣全摘に加え膀胱子宮もエンブロック摘出する方針で手術を行ったことで完全摘出が可能であったと考えられる。しかしながら、拡大手術は本症例のように尿路変向や、肛門への進展例では人工肛門造設も選択されることから、術後の QOL 低下は免れないため、患者の ADL や希望も十分考慮されるべきであるといえる。

術後補助療法としては、化学療法、放射線治療、免疫療法などが報告されている<sup>14)</sup>。悪性黒色腫に対して標準的な抗がん剤は dacarbazine であるが、奏効率は 15～20%で、完全寛解率は 5%程度であり<sup>16)</sup>、これによって長期生存がえられることは稀と考えられる。最近では dacarbazine、nimustine、vincristine の 3 剤に加えて IFN- $\beta$  の術創部局注を併用した DAV-feron 療法が II、III 期において 5 年生存率を有意に改善させるというエビデンスもあり、積極的に用いられている<sup>17)</sup>。2014 年に入り、分子標的薬である vemrafenib や遺伝子組み換え抗悪性腫瘍薬である ipilimumab が本邦で薬価収載され、今後の予後改善への寄与が期待されている。

## 文献

- Kim CJ, Pak K, Hamaguchi A, Ishida A, Arai Y, Konishi T, Okada Y, Tomoyoshi T. Primary malignant melanoma of the female urethra. *Cancer* 1993; 71: 448-451.
- Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Tumors of the Kidney, Bladder, and Related Urinary Structures: American Registry of Pathology, Washington, DC, Publishing, 2004: pp363-373.
- 清水 宏. あたらしい皮膚科学 第 2 版. 中山書店, 2011; pp457-462.
- 佐々木英也, 石原和之. 外陰部に発生した悪性黒色腫の病態と予後. *癌と化学療法* 1989; 16: 1721-1727.
- Piedimonte A, Aquinati A, Scalise A, Bertani A. Occult primary melanoma of the urethra: A long-term survival case. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 618-619.
- Filipkowski LA, Barker MA, Karram MM. Primary genitourinary melanoma presenting as voiding dysfunction. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 1141-1143.
- Cho ST, Song HC, Cho B, Choi WS, Lee WK, Lee YS, Lee YG, Kim KK, Park SH, Kim JW. Primary Malignant Melanoma of the Female Urethra. *Korean J Urol* 2012; 53: 206-208.
- Nguyen AT, Kavolius JP, Russo P, Grimaldi G, Katz J, Brady MS. Urol Primary genitourinary melanoma. *Urol* 2000; 57: 633-638.
- Dimarco DS, Dimarco CS, Zincke H, Webb MJ, Keeney GL, Bass S, Lightner DJ. Outcome of surgical treatment for primary malignant melanoma of the female urethra. *J Urol* 2004; 171: 765-767.
- 中村絃子, 藤本英夫, 小出千絵, 内藤博之, 上國愛, 占部悦子, 永田郁子, 宮川法子, 山本美栄, 嘉丸裕. 外陰部の無色素性悪性黒色腫の 1 例. *日臨細胞広島会誌* 2008; 29: 22-27.
- 畑中浩一, 栗田智子, 松浦祐介, 柏村正道, 篠原道興. 外陰部原発の悪性黒色腫の 2 例. *癌の臨床* 2003; 49: 717-720.
- 服部行紀, 蔦 幸治. 悪性黒色腫の病理診断. (山崎直也編) *皮膚の悪性腫瘍 実践に役立つ最新の診断・治療* 中山書店, 2014; pp42-48.
- 大場洋子, 岡元一平, 中谷真紀子, 鈴木賀博, 見延進一郎, 藤堂幸司, 東 学, 鈴木宏明, 山城勝重, 馬詰 武, 服部理史. 膣原発悪性黒色腫の 1 例. *日臨細胞北海道支部会報* 2011; 20: 19-22.
- 日本皮膚悪性腫瘍学会(編): 科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 1 版. 金原出版, 2007.
- 石川公庸, 佐々木春明, 太田道也, 青木慶一郎, 菅原 草, 山本健郎, 林圭一郎. 女性尿道原発無色素性悪性黒色腫の 1 例. *泌尿器外科* 2013; 26: 475-478.
- Hill GJ, Krementz ET, Hill HZ. Dimethyl triazeno

imidazole and combination therapy for melanoma.

Cancer 1984; 53: 1299-1305.

- 17) 齋田俊明, 宇原 久. 悪性黒色腫の化学療法ガイドライン. Skin Cancer 2001; 16: 158-169.

## — 症例報告 —

## 骨形成不全症合併妊娠の一例

香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学

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

## A case of pregnancy and delivery complicated with osteogenesis imperfecta

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

## 概 要

先天性骨形成不全症 (Osteogenesis Imperfecta : OI) は、I型コラーゲン異常により骨脆弱性をきたし、胎児期から成長期に骨折や骨格異常を発症するため、頻回の手術を要す疾患である。この疾患の発症要因として、ほとんどが常染色体優性遺伝であることが知られている。症例は 31 才、1 経妊 0 経産、家族歴なく出生時に両大腿骨骨折、両上腕骨骨折を指摘され、小児科で OI と診断された。その後、頻回の整形外科手術を要し、今回の妊娠前の状態は、身長 100cm、体重 20kg、起立および少しの歩行は可能であったが、主な移動手段は電動車椅子であった。自然妊娠が成立し、当院を紹介受診した。胎児の発育に問題はなく、胎児の骨折は認めなかった。妊娠 29 週 0 日、管理目的に入院後、妊娠 29 週 4 日より切迫早産の診断で治療を開始した。妊娠 30 週 0 日の時点で骨盤レントゲン計測にて、児頭骨盤不均衡と診断した。脊椎の彎曲の為、全身麻酔で帝王切開を予定したが、気道の偏位の為に気道確保が困難であることが予想された。妊娠子宮による母体呼吸・循環への影響を考慮し、さらに緊急手術となることを回避するため、胎児の肺成熟が期待できる妊娠 35 週 0 日に帝王切開を施行した。狭骨盤のため、子宮下部の視野が確保できず、子宮底部横切開で児を娩出した。児は OI の所見なく、正常に発育している。OI 合併妊娠は様々な合併症が報告されているが、本症例は大きな合併症なく妊娠 35 週まで妊娠継続が可能であった。狭骨盤の為、帝王切開術を要することが多く、本症例の様な極端な症例では、術式に工夫を要することも必要となる。麻酔に際しては、脊椎変形の為、脊椎麻酔が困難な事が多く、また気道確保にも注意を要する。

索引語: 骨形成不全症、妊娠

Key words: osteogenesis imperfecta, pregnancy

## 緒言

骨形成不全症は、I型コラーゲンの異常により発症する疾患であり、多くは常染色体優性遺伝である事が知られている。胎児期から成長期に骨折や変形を起こし、手術を繰り返すことが多い事が特徴的な疾患であるが、生後すぐに死亡に至る重篤な症例から成人した後偶然発見される軽微なものまで発症形態は多様である。通常成長終了以降では骨折が減少するため、軽症例では妊娠、出産の報告が散見される。今回、出生時より頻回の整形外科手術を要し、比較的強度の脊椎変形を伴った発育障害をきたした骨形成不全症の妊娠分娩管理を行ったので報告する。

## 症例

患者は 31 才女性、1 経妊 0 経産であり、初回妊娠は稽留流産となり流産手術を実施した。身長は 100cm、体重は非妊時に 20kg であり、日常生活動作は立つことは可能であるが、移動は電動車椅子で行っている。この疾患の多くは常染色体優性遺伝とされているが、家族歴は認められなかった。出生時に両側大腿骨骨折および両側上腕骨骨折を発症し、その後の検査により先天性骨形成不全症と診断された。青色強膜は認めないが、難聴が指摘されている。遺伝子診断は行っていない。治療として生後 14 日よりカルシウム製剤の筋肉注射が開始された。骨の変形に対して、2 才時に両大腿骨分節骨切り術、3 才時に左下腿骨分節骨切り術、5 才時に両大腿骨

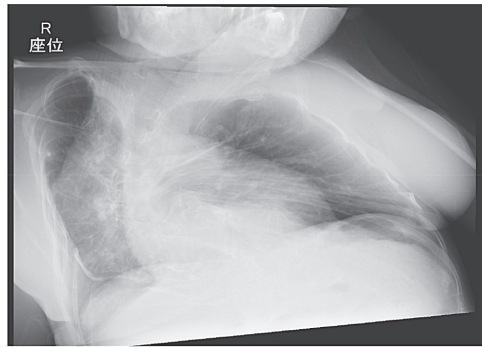


図1 胸部レントゲン

強い側彎により、気道の右方向への偏位を認めた。

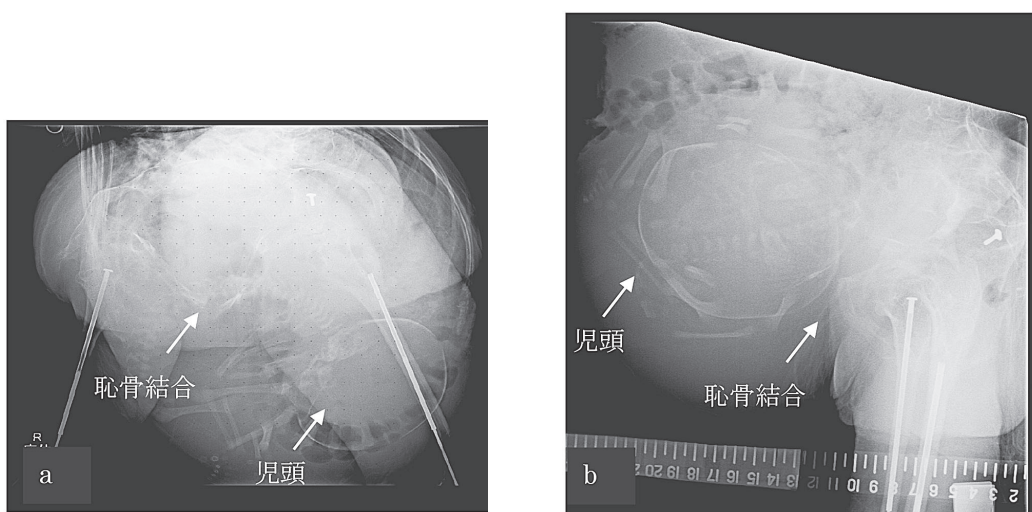


図2 骨盤レントゲン写真

a: Guthmann 産科的真結合線:8.0 闊部前後径:8.6

児は横位で、母体の骨盤には陥入せず、恥骨結合より前に児の頭部～体部が確認された。側彎による胸腔の異常のために、骨盤計測の画像に母体の胸郭が撮影された。

b: Martius 入口部前後径:8.6 入口部横径:7.3 棘間距離:4.2

分節骨切り術、6才時に右大腿骨外反骨切り術、10才時に両下腿骨分節骨切り術が施行された。また年に約3回の頻回の骨折に対し、手術療法もしくは保存療法により加療されている。聴力障害に関しては、聴力が12才頃より低下し、15才、16才時に右耳手術が実施された。16才に鎖骨骨折をきたして以降、骨折は発生していない。

自然妊娠成立後、当院で妊婦健診を実施した。妊婦健診時に、毎回超音波検査を行い、胎児発育および胎児の骨折・骨変形の有無を観察したが、胎児発育・骨格異常ともに観察されなかった。その他妊娠経過には問題はなく、妊娠29週0日に管理目的に入院とした。妊娠29週4日に子宮収縮が増強し、切迫早産の診断にて塩酸リトドリン内服を開始した。妊娠30週0日に胸部レントゲン(図1)、骨盤レントゲン撮影(図2)を行った。

前回稽留流産の手術の時に麻酔導入時にマスク換気困難となった経緯があり、胸部レントゲン撮影も行ったところ、強い側彎により、気道の右方向への偏位を認めた。骨盤レントゲンで骨は全体的に薄く、恥骨結合は離開していた。骨盤入口面は西洋梨状であり、Guthmann法では産科的真結合線が8.0cm、闊部前後径は8.6cm、Martius法では入口部前後径が8.6cm、入口部横径が7.3cm、棘間距離が4.2cmであった。以上より児頭骨盤不均衡と診断し、選択的帝王切開の方針とした。麻酔方法は脊椎の変形により、腰椎麻酔は不可能であり、全身麻酔の予定としたが、気管の偏位に伴う挿管困難である可能性が考慮されたため、できる限り緊急手術は避ける方針とした。妊娠31週0日に子宮収縮の増加を認め、早産の可能性が高いと判断し、ベタメタゾン12mg筋肉





図3 術前の腹部所見



図4 手術所見：子宮下節の展開が困難であり、子宮底部横切開を施行した。  
a；術前患者腹部外観 b；子宮筋層縫合後

注射を2日間行った。その後子宮収縮は軽減し、妊娠を継続した。小児科麻酔科共同のカンファレンスにて、妊娠35週0日に全身麻酔下で選択的帝王切開術の方針となった。全身麻酔はプロポフォルで導入し、自発呼吸下にマックグラスを使用して行った。帝王切開の方法は、狭骨盤による子宮下部の視野確保困難(図3)の為、子宮底部横切開を施行した(図4)。子宮下節は恥骨結合下に存在していた。新生児は体重2166g、身長47cmの男児でアプガースコア1分値2点、5分値9点であった。UApHは7.148であった。母体の帝王切開の術後経過は問題なく、授乳技術獲得のため、術後15日まで入院した後、退院した。新生児はNICUに入室後、多呼吸を認め、nasal-DPAPを装着した。多呼吸の原因は早産に伴う新生児一過性多呼吸が考えられた。多呼吸は徐々に軽快し、日齢3にnasal-DPAPから離脱し、日齢4に酸素投与中止した。以降、呼吸状態の悪化なく、全身状態良好であったため、日齢31に退院となった。

## 考察

骨形成不全症は骨の脆弱性を特徴とする疾患で、古典的には(1)易骨折性、(2)青色強膜、(3)難聴が3徴とされたが、(2)および(3)を有しない例も多い<sup>1)</sup>。Silenceは骨形成不全症を遺伝形式と青色強膜の有無で4つの型に分類し、歯牙形成不全の有無でさらに細分類を試みた。その後ほとんどの骨形成不全症が常染色体優性遺伝であることが判明し、非定型例も報告されたため2001年の国際分類では骨形成不全症は6つの型に分類されている<sup>1)</sup>。I~IV型はI型コラーゲン $\alpha 1(I)$ 鎖(COL1A1)または $\alpha 2(I)$ 鎖(COL1A2)に何らかの遺伝子変異を持つと考えられている<sup>1)</sup>。III型は進行性の骨変形、著明な成長障害を示すことで通常の生活が制限されるものである。今回の症例は、診断されていないため不明であるが、III型が予想された。

頻度は約2万人に一人であり、生まれてすぐ死亡する最重症のケースから、成人してから偶然発見されるケー

表1 身長 100cm 前後の骨形成不全症合併妊娠の日本での報告

報告年	地名	母体年齢	妊娠週数	麻酔	合併症
1996 <sup>7)</sup>	東京	37 歳	36 週	腰椎麻酔	切迫早産
1996 <sup>7)</sup>	東京	39 歳	34 週	腰椎麻酔	切迫早産
2004 <sup>5)</sup>	東京	29 歳	26 週	全身麻酔	切迫早産
2008 <sup>4)</sup>	青森	24 歳	28 週	全身麻酔	切迫早産、子宮不全破裂
2012 <sup>8)</sup>	北九州	31 歳	29 週	全身麻酔	切迫早産
2012 <sup>8)</sup>	北九州	22 歳	31 週	全身麻酔	切迫早産

スまで多彩な症状を示す。易骨折性、骨の変形、側彎、胸郭の異常、低身長、歯牙形成不全、青色強膜、難聴、皮膚の異常が主な症状であり、知能は正常なことが多い。一般に、骨折回数は乳幼児期に多いが、成長とともに減少し、成人ではほとんど認めなくなる。閉経後に骨粗鬆症による易骨折性の再発が問題となってくることもある<sup>2)</sup>。

産科的合併症に関しては、切迫早産<sup>3,4,5,6,7,8)</sup>、子宮破裂<sup>4)</sup>、妊娠高血圧症候群<sup>9)</sup>、腔壁血腫形成<sup>10)</sup>、産道裂傷<sup>9)</sup>が報告されている。I型コラーゲン異常や、体格が小さいことが一因と考えられる。本症例と同じような身長の骨形成不全症の症例では、国内の報告では、30 週前後に陣痛が発来し、全身麻酔下に緊急帝王切開となっている(表1)<sup>3,4,5,6,7,8)</sup>。今回の症例では、妊娠 31 週頃より子宮収縮の増強を認め、ベタメタゾンの投与により早産に備えたが、結果的に妊娠 35 週まで妊娠継続が可能であった。国内の他の症例の報告では、術式は、参考文献に記載が無いことより、子宮下部横切開を行ったと考えられる。本症例も子宮下部横切開を行う予定であったが、妊娠 35 週の時点での妊娠子宮を確認すると、通常切開する臍下を切開するにはかなりの角度があり(図 3, 4)、本人、夫に説明の上、底部横切開を行った。この術式は次回妊娠中の子宮破裂のリスクは証明されておらず<sup>13)</sup>、当時、挙児希望が無かったため選択したが、現在他院で妊娠管理中であり、妊娠子宮への影響が懸念される。

妊娠が骨形成不全症に与える影響は少ないが、関節の可動域制限や骨の痛みの悪化、歯の病状の悪化が考えられる<sup>14)</sup>。

また、多くは常染色体優性遺伝疾患であり、胎児への遺伝の有無や早期診断が重要となる。致死的タイプ(II型)では、妊娠の極早期 14~17 週で診断可能となることもあり、長管骨の彎曲や短縮は妊娠 24 週で認められることもある<sup>11)</sup>。II型では、大腿骨、上腕骨に明瞭に認められる骨折、屈曲、短縮、二次的な肥厚などが特徴的である。頭蓋骨は骨化不良の為に膜様で軟らかく、超音波探触子の圧迫により容易に変形する。肋骨の多発骨折と変形により胸郭はバル状に変形する。II型以外

では、胎児期にはほとんど症状を呈さないものから、II型に近い多発骨折を示すものまで多彩な症状を示す<sup>12)</sup>。今回の症例は、家族歴がない孤発例であった。胎児への遺伝を疑う所見も認めなかった。妊娠前より、胎児への遺伝の可能性は十分に認識されており、自身の経験より将来起こりうることを理解されていたため、遺伝カウンセリングに関しては医療者側より行わなかった。遺伝子検査も希望されなかった。

他の骨系統疾患の代表として、軟骨無形成症が挙げられる。近位肢節優位型の四肢短縮と、前頭部突出、鼻根部陥凹、鞍鼻などの顔貌に特徴を有し、頭囲拡大、三尖手等が見られる<sup>1)</sup>。原因遺伝子は fibroblast growth factor receptor3(FGFR3)で、遺伝形式は常染色体優性遺伝であるが9割以上は正常の両親から生まれた突然変異である<sup>1)</sup>。平均身長は成人 120~130cm と今回の症例よりも大きい<sup>1)</sup>が、狭骨盤の為、臓器圧迫症状が出現することや、分娩様式が帝王切開となり麻酔管理を要する<sup>15)</sup>ことが類似している。脊椎変形により脊椎、硬膜外麻酔が困難となることもある<sup>15)</sup>が、大後頭孔の狭窄や環軸椎の変形、頸部可動域制限<sup>1)</sup>のため、全身麻酔の際の気道確保にも注意を要すると思われる。

## まとめ

今回我々は、骨形成不全症合併妊娠の1例を経験した。脊椎の変形により、腰椎麻酔が困難であり、全身麻酔での帝王切開の予定としたが、気管の偏移により気道確保困難となる危険性があり、緊急帝王切開を避けるため、妊娠継続は妊娠 35 週までとした。当初は子宮下部横切開の予定であったが、狭骨盤の為に週数を重ねるごとに子宮が恥骨の前面に張り出し、子宮下節の視野が十分に確保できないことが予想されたため、子宮底部横切開を行い生児を得た。同じ身長、体重の同疾患では、妊娠 30 週前後での早産の報告が多く、今回も早産を想定した妊娠管理を行ったが、満期に近い週数まで妊娠継続が可能な症例であった。当時は挙児希望がなかったが、現在第2子妊娠中であり、子宮底部横切開を行った後の、妊娠子宮への影響について経過観察が必要で

ある。

## 文献

- 1) 鳥巢岳彦, 国分正一. 標準整形外科学第9版 医学書院, 260-261.
- 2) 清野佳紀, 守分正, 田中弘之, 井上勝, 二瓶健次. 骨形成不全症の手引きの作成 278-288.
- 3) 平川尚子, 太崎友紀子, 濱田律雄, 井上修作, 斎藤研祐, 北村知恵子, 山口真一郎, 河野善明, 藤井毅, 浅野仁, 尼田覚, 中並尚幸, 高島健. 身長96cm 体重20kgの骨形成不全症合併妊娠の一例. 福岡産婦会誌 2011; 34: 23-24.
- 4) 佐藤秀平, 小笠原智香. 母体先天性骨形成不全合併妊娠の一例. 日周産期・新生児会誌 2008; 43: 613.
- 5) 山田浩子, 阿部崇, 永野玲子, 弘末卓也, 林瑞成, 大村浩, 若麻績佳樹. 骨形成不全症合併妊娠の1例. 日産婦東京会誌 2004; 53: 125-129.
- 6) 館下夫美恵, 加藤良美, 小野弘恵, 平岡美依奈, 九島令子, 大森意索, 清水光政, 宇野知子, 渡辺とよ子. 骨形成不全症母体より出生した超低出生体重児の1例. 日未熟児新生児会誌 2003; 15: 536.
- 7) 桑江千鶴子, 沢田美奈, 多田雅人. 骨形成不全症合併妊娠分娩の2症例. 日産婦東京会誌 1996; 45: 556-559.
- 8) 平川尚子, 中並尚幸, 太崎友紀子, 濱田律雄, 斎藤研祐, 北村知恵子, 高島健. 骨形成不全症合併妊娠の2症例. 日周産期・新生児会誌 2012; 48: 559.
- 9) Litos M, Michala S, Hadji P. Osteogenesis imperfect and pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 136: 126-127.
- 10) 村田晋, 塚尾麻由, 平野開士, 小林正幸. 骨形成不全症I型合併妊娠の一家系, 2症例. 現代産婦人科 2012; 61: 187-190.
- 11) Thompson EM. Non-invasive Prenatal diagnosis of Osteogenesis Imperfecta. Am J Medical Genetics 1993; 45: 201-206.
- 12) 室月淳, 杉山徹. 胎児骨系統疾患の超音波による出生前診断. 産婦人科治療 2007; 94: 51-60.
- 13) 小辻文和. 前置胎盤と関連病態に対する子宮底部横切開法の適応と診療指針 産婦人科手術 2010; 21: 39-45.
- 14) Osteogenesis Imperfecta foundation <http://www.osteoo.org>.
- 15) 渡場孝弥, 尾見裕子, 和知敏樹, 左合治彦, 林聡, 久保隆彦, 北川道弘, 名取道也. 軟骨無形成症合併妊娠4例の臨床的検討. 日周産期・新生児会誌 2005; 41: 608-611.



# 香川産科婦人科学会会則

## 第1章 総 則

### 名 称

第1条 この団体は、香川産科婦人科学会（以下本学会）と称する。

### 事務所

第2条 本学会は、事務所を香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学教室におく。

## 第2章 目的及び事業

### 目 的

第3条 本学会は、香川県の産科学及び婦人科学の進歩・発展を図り、もって地域社会の福祉に貢献することを目的とする。

### 事 業

第4条 本学会は前条の目的を達成するために次の事業を行う。

- (1) 学術集会の開催
- (2) 機関誌などの刊行
- (3) 本学会会員の研修
- (4) 公益社団法人日本産科婦人科学会専門医制度に関する事業
- (5) 各種の学術的調査研究
- (6) その他本学会の目的を達成するために必要な事業

## 第3章 会 員

### 資 格

第5条 本学会の会員は、本県内に勤務又は居住し、本学会の目的に賛同する医師又はその他の自然科学者とする。

### 入退会

第6条 本学会に入会しようとする者は、その旨を申し出て会長の承認を得なければならない。

2 会員が退会しようとするときは、退会届を会長に提出しなければならない。

3 会員が他都道府県に移動する場合、所属機関が存在又は居住する都道府県の産科婦人科学術

団体に入会する。

### 移 動

第7条 住所又は所属機関に変更がある場合、その旨を本学会へ連絡する。

### 会 費

第8条 会員は下記の会費を完納しなければならない。

会費年額 3,000円

ただし、前年度末現在年齢満77歳以上で、かつ40年以上引き続き会員である者は免除とする。また、初期研修の2年の間に入会した者は当該研修期間においてのみ免除とする。

2 既納の会費は、いかなる事由があっても返還しない。

### 会員の義務

第9条 会員は、本学会の会則を遵守するとともに、所定の会費を納入する義務を負う。

### 会員の権利

第10条 本学会会員は次の権利を有する。

- (1) 本学会の総会に出席し、議決権を行使すること。
- (2) 本学会の主催する学術集会、講演会などに参加すること。
- (3) 本学会の発行する機関誌に学術論文を投稿し、且つその頒布を無料で受けること。
- (4) 公益社団法人日本産科婦人科学会への入会に際し、会長の推薦を得ることができる。

### 会員の資格喪失

第11条 会員は次の事由によってその資格を喪失する。

- (1) 退会したとき
- (2) 死亡若しくは失踪宣告を受けたとき
- (3) 除名されたとき
- (4) 会費を2年以上滞納したとき

### 除 名

第12条 会員が次の各号の一に該当するときは、総会において会員現在数の3分の2以上の決議

を経て、除名することができる。

- (1) この会則その他の規則に違反したとき
- (2) 本学会の名誉を傷つけ、又は目的に反する行為をしたとき

## 第4章 役員

### 役員の設定

第13条 本学会に、次の役員を置く。

- (1) 会長 1名
- (2) 副会長 若干名
- (3) 理事 若干名
- (4) 特任理事 若干名
- (5) 監事 若干名
- (6) 他

### 役員を選任

第14条 理事、特任理事及び監事は、総会の決議により本学会会員中から選任する。

- 2 会長は、理事会の決議によって理事の中から選出する。
- 3 特任理事の選出については別に定める。
- 4 理事、特任理事及び監事は相互に兼ねることができない。

### 役員職務および権限

第15条 会長は本学会の業務を総理し、本学会を代表する。

- 2 理事は理事会を構成し、職務を執行する。
- 3 監事は、理事の職務の執行及び本学会の財産の状況を監査する。

### 役員任期

第16条 本学会の役員任期は2年とし、再任を妨げない。

## 第5章 総会

### 開催

第17条 総会は、定時総会として毎年1回開催するほか、必要がある場合に開催する。

### 召集

第18条 総会は理事会の決議に基づき会長が召集する。

- 2 臨時総会は理事会が必要と認めるとき、会長が召集する。

- 3 前項の他、会員の3分の1以上の請求がある場合、理事会の決議を得て会長は臨時総会を招集する。

### 定足数

第19条 総会は、会員現在数の過半数以上の者が出席しなければ、その議事を開き決議することができない。但し、委任状をもって出席者と見做すことができる。

### 権限及び決議

第20条 総会は、次の事項について決議する。決議は出席した会員の過半数をもって行う。但し、(2)号、(3)号のうち理事、特任理事及び監事の解任及び(6)号については出席した会員の3分の2以上をもって決議する。

- (1) 会員となる資格並びに入会金及び会費の額
- (2) 会員の除名
- (3) 理事、特任理事及び監事の選任又は解任
- (4) 事業報告
- (5) 収支予算書、収支計算書等の承認
- (6) 会則の変更
- (7) その他総会で決議するものとしてこの会則で定められた事項

## 第6章 委員会

### 委員会

第21条 委員会を次の如く定める。

- (1) 地方専門医制度委員会：  
専門医制度の運営に関する業務その他を行うものとする。

- 2 地方専門医制度委員会の構成その他については公益社団法人日本産科婦人科学会専門医制度規約並びに同施行細則に準じて行う。

## 第7章 会計

### 事業年度

第22条 本学会の事業年度は、毎年4月1日に始まり、翌年3月31日に終わる。

### 事業計画及び収支決算

第23条 本学会の事業計画書及び収支予算書については、会長が作成し理事会の承認を得なければならない。

**事業報告及び決算**

第24条 本学会の事業報告及び収支計算書等については、毎事業年度終了後、会長が作成し、監事の監査を受けた上で、理事会の承認を経て、総会の承認を受けなければならない。

**第8章 公益社団法人日本産科婦人科学会  
代議員****選出方法**

第25条 公益社団法人日本産科婦人科学会の代議員を選出するため、会員による選挙を行う。

2 会員は、前項の代議員選挙に立候補することができる。

3 1項及び2項の会員とは、公益社団法人日本産科婦人科学会の会員であることを要する。

4 その方法については別に定める。

**職務**

第26条 公益社団法人日本産科婦人科学会代議員に選出された会員は、公益社団法人日本産科婦人科学会総会に出席し、議決権を行使する。

**第9章 公益社団法人日本産科婦人科学会  
地方連絡委員会****委員の推薦**

第27条 本学会は、公益社団法人日本産科婦人科学会に設置されている地方連絡委員会の委員として本学会会長を推薦する。

**職務**

第28条 公益社団法人日本産科婦人科学会地方連絡委員会委員は、公益社団法人日本産科婦人科学会地方連絡委員会に出席する。また、その職務は公益社団法人日本産科婦人科学会の定款施行細則、専門医制度規約および同施行細則に準ずる。

**第10章 特任理事の選出、その職務  
および権限**

第29条 特任理事は会長推薦により本学会女性会員中から選任する。

2 特任理事は理事会に出席し、職務を執行する。

3 特任理事は日本産科婦人科学会、中国四国産

科婦人科学会、四国産科婦人科学会の代議員、評議員を兼ねることができない。

4 特任理事の任期は2年とし、再任を妨げない。

**第11章 補 則****会則の変更**

第30条 この会則は、総会において、会員現在数の3分の2以上の決議によって変更することができる。

**細 則**

第31条 本会則の施行に必要な細則は別に定める。

**附 則**

この会則は、平成22年3月13日から施行する。  
平成23年4月1日改定。  
平成27年6月13日改定。

# 公益社団法人日本産科婦人科学会代議員選出に関する細則

## 第1章 総則

第1条 本細則は、公益社団法人日本産科婦人科学会代議員選挙規則および香川産科婦人科学会会則第25条にもとづき、本会における公益社団法人日本産科婦人科学会の代議員(以後「代議員」と略す)を選出するための方法を定めたものである。

第2条 公益社団法人日本産科婦人科学会が通知する代議員定数を超える立候補者を擁立し、代議員定数の他、補欠の代議員を会員の直接選挙によって選出するものとする。

## 第2章 代議員の任期

第3条 本細則で選出された代議員の任期は公益社団法人日本産科婦人科学会の定款に定められた任期とする。

2. 選出された代議員が何らかの理由で代議員でなくなった場合は、次点を順次繰り上げるが、次点者がいない場合は補欠選挙を行うものとし、その任期は前任者の残存期間とする。

## 第3章 選挙権・被選挙権

第4条 選挙権者および被選挙権者は、原則として選挙が行われる前年の10月31日時点で公益社団法人日本産科婦人科学会に在籍し、かつその年度の会費を完納している会員とする。

第5条 被選挙権者は前年の3月31日において5年以上公益社団法人日本産科婦人科学会に在籍した会員とする。

2. 被選挙権者は原則として就任する前年の12月31日現在に65歳未満であることが望ましい。  
3. 被選挙権者による立候補は自薦とする。

## 第4章 選挙管理委員会

第6条 選挙の管理は選挙管理委員会が行い、

会長が連携・支援する。

第7条 選挙管理委員会の委員は、会員の中から会長が、若干名を委嘱する。

2. 選挙管理委員会の委員長は委員の中から互選する。

3. 委員の委嘱並びに委員長の選出は、選挙の行われる前年の8月末日までに行われなければならない。

4. 委員および委員長の任期は2年とする。但し再任は妨げない。

5. 選挙管理委員会の業務に関する事項は、別に定める。

## 第5章 選挙方法

第8条 選挙は香川県を全県一区として行う。

第9条 選挙は立候補制とし、被選挙権を有する会員へ書面で立候補を募るものとする。

第10条 立候補する会員は、定められた期日までに立候補する旨を所定の書式により選挙管理委員会あてに文書で申し出るものとする。

2. 選挙管理委員会委員は立候補することが出来ない。

第11条 投票は選挙管理委員会によって定められた数を連記し、無記名で行う。

第12条 得票数の多い順に当選とする。同数の場合には年長者順とする。

## 第6章 選挙管理業務

第13条 選挙管理委員会は選挙権者に対して、文書により選挙を実施することを公示し、同時に投票方法および投票期日とその場所を通知する。

2. 投票は本会総会において行う。

3. 選挙管理委員会は、投票が終了したのち速やかに開票を行う。

第14条 選挙管理委員会は開票終了後直ちにその結果を確認し、会長に報告する。

2. 会長は結果を公益社団法人日本産科婦人科学会に速やかに報告する。

第15条 会長は選挙の結果、選任された代議員の氏名を本会機関誌等により公示する。

第16条 選挙管理委員会は選出作業の経緯と選挙結果を記録し、その記録を少なくとも2年間は保存する。

## 第7章 細則の変更

第17条 本細則の変更は総会において出席会員の過半数の同意を必要とする。

## 第8章 附 則

第18条 本細則は平成22年3月13日より施行する。

平成22年11月10日改定

平成23年4月1日改定



---

平成 27 年 9 月 1 日印刷  
平成 27 年 9 月 1 日発行

〔非売品〕

発行人 香川産科婦人科学会  
会長 秦 利之  
香川県木田郡三木町池戸 1750-1  
香川大学医学部周産期学婦人科学内  
電話 (087) 891-2174  
FAX (087) 891-2175

印刷所 アート印刷株式会社

---