

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 2019*  
*volume 21, number 1*

## 目 次

### 総 説

- 卵巣癌治療における PARP 阻害薬  
東京女子医科大学産婦人科学講座 ..... 田畑 務 1
- 絨毛性疾患の診断・治療と最近の話題  
和歌山県立医科大学産科婦人科学教室 ..... 井篁 一彦 9
- 児の視点からみた妊娠糖尿病  
愛媛大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座 ..... 杉山 隆 15

### 原 著

- 思春期女子アスリートの指導者への意識調査から見えた  
産婦人科が介入すべき課題  
屋島総合病院産婦人科 ..... 河西 邦浩, 他 19

### 症例報告

- 悪性卵巣ブレンナー腫瘍の一例  
香川県立中央病院産婦人科 ..... 矢野 友梨, 他 27
- 当院で経験した稀少部位子宮内膜症について  
香川労災病院産婦人科 ..... 清水 美幸, 他 33
- 当科で経験した外陰部悪性腫瘍の 5 症例  
香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学 ..... 山下 智也, 他 39

## 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 令和元年度役員

---

香川産科婦人科学会 会 長 金西賢治  
副 会 長 藤田卓男  
理 事 総務担当 井下秀司, 沼本篤男, 花岡有為子  
会計担当 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 塩田敦子, 高田雅代, 田中宏和, 新田絵美子\*  
前田和寿 (\*特任理事)  
監 事 川田昭徳, 米澤 優

日産婦学会代議員 金西賢治, 田中宏和, 藤田卓男  
日産婦学会名誉会員 神保利春, 秦 利之, 半藤 保  
日産婦学会功労会員 猪原照夫, 原 量宏, 樋口和彦

中国四国産科婦人科学会 理 事 金西賢治  
評 議 員 田中宏和, 花岡有為子, 藤田卓男  
名誉会員 猪原照夫, 神保利春, 沼本 明, 秦 利之,  
原 量宏, 半藤 保, 樋口和彦

四国産科婦人科学会 理 事 金西賢治  
評 議 員 大野義雄, 田中宏和, 花岡有為子, 藤田卓男

(委員会)

専門医制度香川地方委員会

委 員 長 金西賢治  
委 員 大野義雄, 後藤真樹, 塩田敦子, 高田雅代, 田中宏和

編集委員会

委 員 長 田中宏和  
委 員 塩田敦子, 高田雅代, 新田絵美子, 前田和寿  
査読委員 青木昭和(宇治徳洲会病院), 市塚清健(昭和大学横浜市北部病院),  
片山富博, 金崎春彦(島根医科大学), 高橋健太郎(滋賀医科大学),  
田畑 務(東京女子医科大学), 長谷川潤一(聖マリアンナ医科大学),  
本郷淳司(川崎医科大学総合医療センター), 松岡 隆(昭和大学)

選挙管理委員会

委 員 長 花岡有為子  
委 員 河西邦浩, 露木佳子, 森 信博, 山下瑞穂

## — 総説 —

## 卵巣癌治療における PARP 阻害薬

東京女子医科大学 産婦人科学講座

田畑 務

## Ovarian cancer treatment by PARP inhibitor

Tsutomu Tabata

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University

索引語: 卵巣癌、PARP 阻害薬、分子標的治療

Key words: ovarian cancer, PARP inhibitor, targeted therapy

## はじめに

ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (poly ADP-ribose polymerase: PARP) は、DNA の 1 本鎖が切断されたときに修復を行う酵素である。PARP 阻害薬が投与されている時に 1 本鎖切断が起こると、この 1 本鎖切断は修復されずに 2 本鎖切断となる。通常であれば 2 本鎖切断は BRCA 遺伝子の作用により相同組み換え (homologous recombination: HR) が起こり修復されるが、BRCA 1/2 遺伝子異常があると、HR が行われずに細胞は死に至る。この過程を合成致死と呼び、PARP 阻害薬の作用機序とされる。

2018 年 10 月 European Society for Medical Oncology (ESMO) meeting で SOLO-1 試験の結果が発表され、翌日には New England Journal of Medicine に掲載され、世界に衝撃を与えた<sup>1)</sup>。BRCA 変異を有する進行卵巣癌患者において、初回治療後に complete response (CR) または partial response (PR) を得た患者では、オラパリブによる維持療法がプラセボ群に比べ優位に progression free survival (PFS) を伸ばすというものであった<sup>2-5)</sup>。そこで、これまでの PARP 阻害薬に関する臨床試験を中心に、卵巣癌治療について述べる。

## PARP 阻害薬

現在、本邦の婦人科領域で保険適応とされている PARP 阻害薬はオラパリブのみである。しかし、それ以外の PARP 阻害薬も臨床試験が行われており、Niraparib、Rucaparib、Veliparib が代表的な薬剤である。これらの薬剤も PARP を阻害するのが主な作用機序であるが、その臨床試験の対象患者は少し異なっているのが注意が必要である。オラパリブは本邦では、進行卵巣

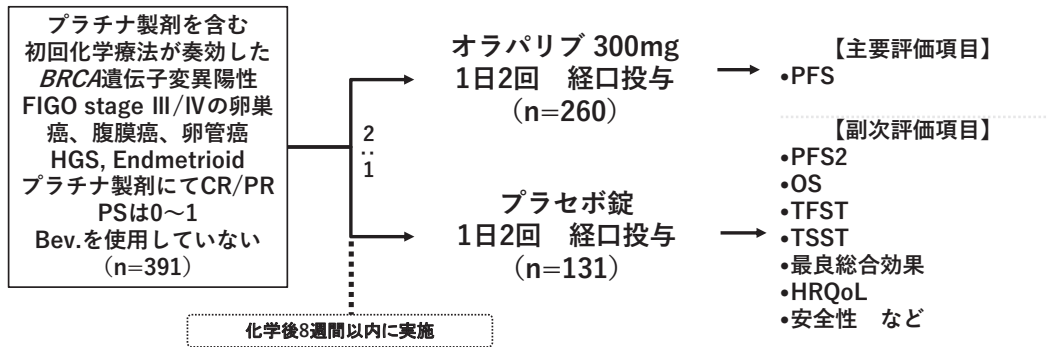
癌とプラチナ感受性再発卵巣癌に保険適応とされているが、初発例は BRCA 遺伝子変異陽性者に限られ、再発例は BRCA に関係なく、プラチナ感受性再発卵巣癌患者でプラチナ製剤に奏効した患者が適応とされ、ともに化学療法後の維持療法として使用される。

Niraparib を用いたプラチナ感受性再発卵巣癌患者に対する臨床試験では、BRCA 遺伝子変異に関係なく維持療法として用いられているが<sup>6)</sup>、homologous recombinant deficiency (HRD) 陽性者では治療としても用いられ良好な成績が報告されている<sup>7)</sup>。HRD 陽性の判定は Myriad 社 (Myriad Genetics; Salt Lake City, Utah, USA) の Myriad myChoice HRD test が用いられている。この検査は、loss of heterozygosity (LOH)、large-scale state transitions (LST)、telomeric allelic imbalance (TAI) の 3 つのバイオマーカーを用いて点数化したものである。生殖系 BRCA 検査は血液で行うが、Myriad myChoice HRD test は組織検体を用いて測定するので注意が必要である。

## 進行卵巣癌初回治療・維持療法

進行卵巣癌を対象とした初回治療に PARP 阻害薬を用いる場合、化学療法終了後に維持療法として用いるものと、最初から抗癌剤と併用するものの 2 種類がある。前者で既に報告されているものは SOLO-1 試験である (図 1)<sup>1)</sup>。本試験は、BRCA 遺伝子変異を有する III / IV 期の高異型度漿液性癌または類内膜癌でベパシズマブを併用しないプラチナ製剤による化学療法に奏効した症例を対象に、維持療法としてオラパリブを投与する群とプラセボ群を 2:1 で割り付け、プライマリーエンドポイントを PFS とした無作為化第三相比較試験である。結果は、オラパリブ群がプラセボ群に比べ優位に

# SOLO 1



\* 層別因子：初回化学療法でCR/PR

2年間または病勢進行が認められるまで、継続投与

図1 SOLO-1 試験

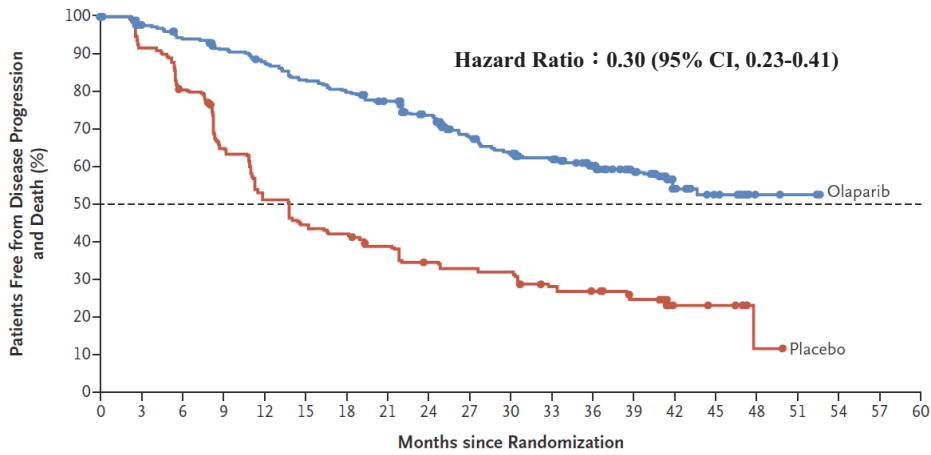


図2 SOLO-1 試験 : PFS

PFSを伸ばし、そのHazard Ratio (HR) は0.30 (95% confidence interval (CI) ; 0.23-0.41) であり、オラパリブ投与群では50% PFSにまだ達していないというものであった(図2)。この結果を受け、本邦でもBRCA 遺伝子変異陽性の進行卵巣癌における初回化学療法後の維持療法として2019年6月より保険収載された。同時にBRCA 遺伝子変異を調べる体外診断薬も保険収載され、今後は、進行卵巣癌においては、積極的にBRCA 遺伝子変異が検索されるものと思われる。ただし、本試験では対象症例の8割近くが手術療法により完全切除が得られ、ベバシズマブが使用されていない患者が対象であることは注意が必要である。今後、初回化学療法としてBRCA 遺伝子変異陽性で大量腹水などがある場合に、最初からアバスチンを使用してその後の維持もアバスチンで行うか、または、アバスチンを使用せずにTC療法を

行いオラパリブを維持療法で用いるかどうかはさらなる検討が必要である。

維持療法としては、他にNiraparibを用いたPRIMA試験(NCT02655016)が進行中でありその結果が待たれる(図3)。本試験とSOLO-1試験との主な相違点は、PRIMA試験では対象症例がBRCAに関係なく、III/IV期の卵巣癌、腹膜癌、卵管癌であることである。主要評価項目として、全体でのPFSとHRD陽性者のPFSの2つを用いているのも特徴である。おそらく、HRD陽性者では優位な差が出ると推定されるが、HRD陰性症例でPARP阻害薬の効果があるのかが興味深いところである。

Rucaparibを用いた維持療法としては、ATHENA試験(NCT03522246)が、ヨーロッパのEuropean Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT)

## PRIMA

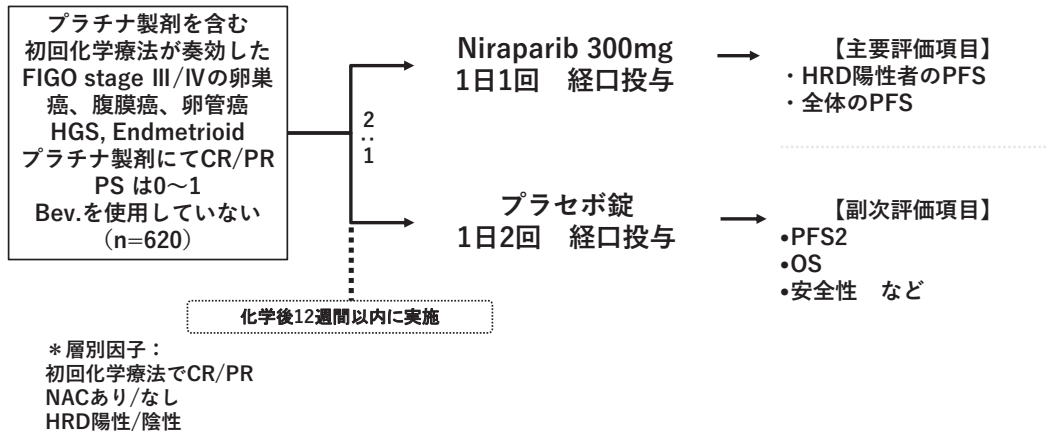


図3 PRIMA 試験

## PAOLA - 1

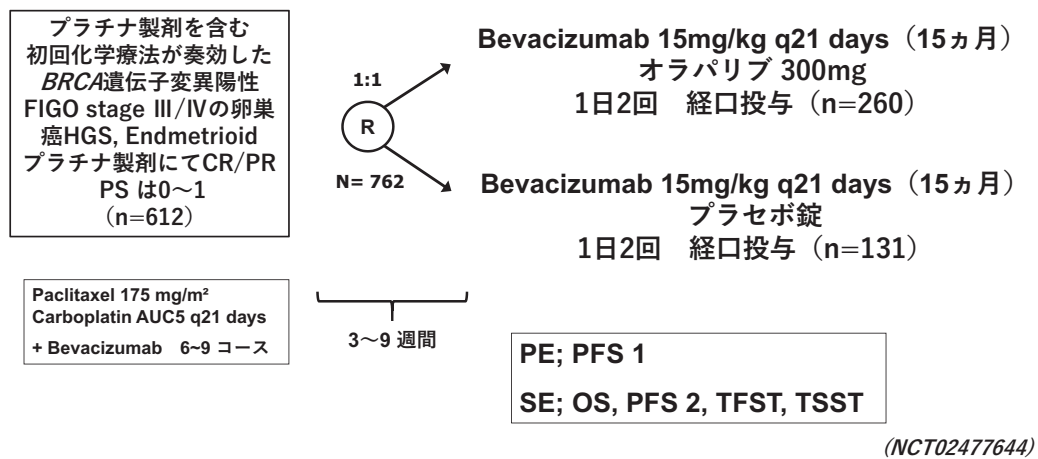


図4 PAOLA-1 試験

によって行われている。本試験はこれまでの試験と同様にⅢ / Ⅳ期の進行卵巣癌に対してプラチナ製剤にてPRまたはCRを得たものを対象に、4アームに分けてPFSを比較する試験である。まず、維持療法として①Rucaparibを経口投与で用いる群、②免疫チェックポイント阻害剤であるNivolumabを静脈投与で用いる群、③Rucaparib + Nivolumabを用いる群、④プラセボ群である。本試験では、PARP阻害剤の維持療法の有用性だけでなく、免疫チェックポイント阻害剤であるNivolumabの維持療法としての有用性ならびに、その比較ができるデザインとなっている。2024年に登録が終了する予定であるが、その結果に期待したい。

2019年ESMOでの発表が期待されているPAOLA-1試験(NCT02477644)は、BRCA遺伝子変異を有する進行卵巣癌において、維持療法としてベバシズマブにオラパリブを上乗せする効果があるかどうかを見る試験である。本試験では、初回治療としてTC+ベバシズマブ療法を用い、その後、ベバシズマブを15ヵ月間維持療法として使用する。維持療法ではベバシズマブにオラパリブを併用する群とベバシズマブのみの群とを比較する試験である(図4)。本試験ではベバシズマブ使用後にオラパリブとベバシズマブを併用して治療効果は高まるのかを証明するものであり、その結果に期待が寄せられている。



## Olaparib ; Maintenance Therapy

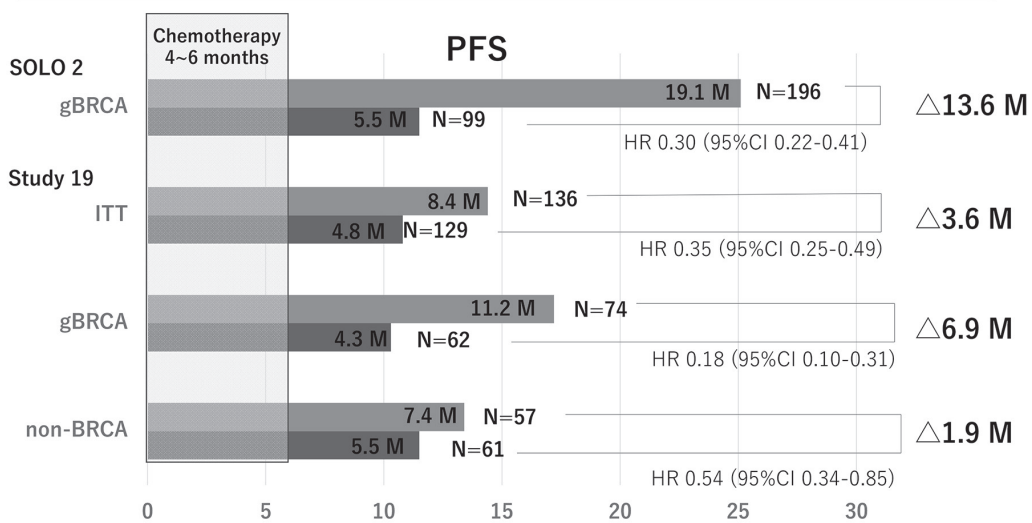


図5 オラパリブ維持療法

### 進行卵巣癌初回治療・治療

進行卵巣癌の初回治療として、化学療法と共に PARP 阻害薬を用いる臨床試験も進んでいる。TC 療法と Veliparib を用いた VELIA 試験 (NCT02470585) が近いうちに報告されるものと思われる。そして、進行卵巣癌を対象に、化学療法に免疫チェックポイント阻害剤の Durvalumab とベバシズマブを用いて治療を行い、さらにこれにオラパリブの3剤を用いて維持療法を行う DUO-O 試験 (NCT03737643) も進行中である。本試験では卵巣癌で使用できる分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤をすべて盛り込んだもので、その成果が期待されている。しかし、費用があまりにも高額になるため、その点でも注目が集まっている臨床試験である。

### プラチナ製剤感受性再発卵巣癌・維持療法

Study 19 試験<sup>2,3,4)</sup>は、無作為化第Ⅱ相試験であり、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌を対象に、BRCA 変異の有無に関係なく、オラパリブの維持療法はプラセボ群に比較して有意に良好な無増悪生存期間を示した (HR=0.35,  $p<0.001$ )。その後発表された SOLO 2 試験では<sup>5)</sup>、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者の中で、BRCA 遺伝子変異を有しプラチナ製剤で PR または CR が取れた症例を対象に、オラパリブ群とプラセボ群を比べたところ、PFS はそれぞれ 19.1 ヶ月と 5.5 ヶ月、HR=0.30 という非常に優れた治療効果を示した (図5)。現在、本邦では BRCA 遺伝子変異に関係なくプラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対して保険適応とされている。

他の PARP 阻害薬を用いた臨床試験として、Niraparib をプラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対して維持療法として用いた NOVA 試験がある<sup>6)</sup>。本試験では、対象症例を BRCA 遺伝子変異陽性群、BRCA 遺伝子変異が陰性で HRD 陽性群、BRCA 遺伝子変異陰性群に分け PFS が検討された。その結果、それぞれのグループの中の Niraparib とプラセボ群の PFS は、21.0 ヶ月 vs 5.5 ヶ月、12.9 ヶ月 vs 3.8 ヶ月、9.3 ヶ月 vs 3.9 ヶ月と全ての群において Niraparib の有用性が認められた (図6)。この臨床試験では、HRD 群に分類する方法として前述の Myriad 社の myChoice が使われ、HRD score が陽性のものを HRD 群としている。

Rucaparib を用いた同様の臨床試験は ARIEL 3 試験と呼ばれ<sup>8)</sup>、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者における化学療法後の維持療法として検討されている (図7)。本試験では、BRCA 遺伝子変異に関係なく集められ、germline または somatic BRCA 遺伝子変異陽性群、HRD 群、Intension to treat 群の3群に分け検討された。この HRD 群では、loss of heterozygosity (LOH) の程度を次世代シーケンサーを用いて High と Low に分け、High-LOH を HRD 群としている。なお、HRD 群では BRCA 遺伝子変異陽性群を含んでいる。結果は、全ての群で Rucaparib の維持療法としての有用性が示されている。

### プラチナ製剤感受性再発卵巣癌・治療

2019年の American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting にて SOLO-3 試験 (NCT02282020) の結果が

### Niraparib ; Maintenance Therapy

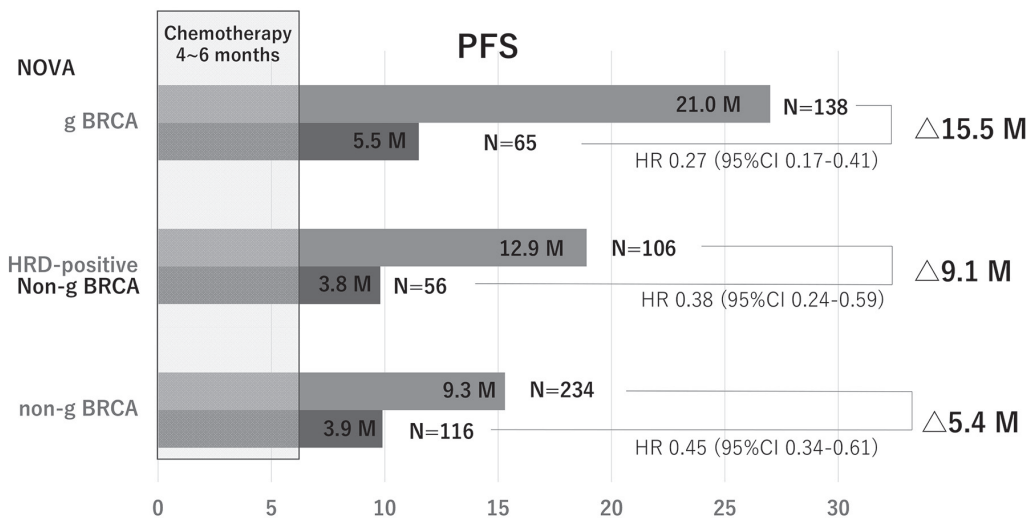


図6 Niraparib 維持療法

### Rucaparib ; Maintenance Therapy

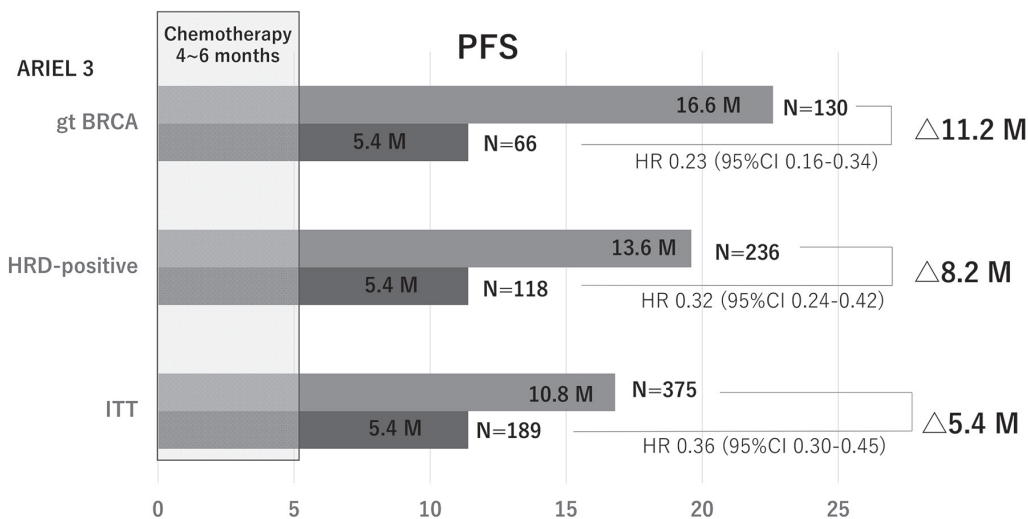


図7 Rucaparib 維持療法

報告された。本試験は、前治療に2レジメン以上の既往があるBRCA遺伝子変異陽性のプラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者で、オラパリブ群と化学療法群に分けた第三相無作為化比較試験である。本対象患者がプラチナ感受性であるが、2レジメン以上の既往があり、片方を化学療法単剤、もう一方をオラパリブを投与して、その奏効率をプライマリーエンドポイントとした試験である。プライマリーエンドポイントは奏効率であり、化学療法群は51%、オラパリブ群は72% (Odss Ratio=2.53, 1.40 - 4.58, P=0.02) とオラパリブ群で優位に良好な奏効

率であった。前治療の化学療法が3レジメン以上に限れば、その奏効率は39%と59% (Odss Ratio=2.21, 0.96 - 5.20) とその差は少なくなる傾向が認められた。

QUADORA試験は、プラチナ感受性再発卵巣癌患者で前治療に3レジメン以上の既往があるHRD陽性症例を対象に、Niraparibを治療として用いてその奏効率を調べたものである<sup>7)</sup>。結果は、対象症例47例中13例に奏効が認められ(奏効率28%)、Niraparibが治療として有効であることが示された。

化学療法とオラパリブを併用した無作為化第二相試験

である Study 41 が既に報告されている<sup>9)</sup>。本試験では BRCA 遺伝子変異に関係ないプラチナ感受性再発卵巣癌患者を対象に TC 療法と TC 療法+オラパリブ群に分け、その治療効果を比べたものである。その結果、PFS はそれぞれ 9.6 カ月と 12.2 カ月 (HR=0.51, 95% CI:0.34 - 0.77, p = 0.0012) であり、TC 療法にオラパリブを併用し、さらにオラパリブで維持療法を行うことも推奨されることが判明した。本治療法は BRCA 遺伝子変異を有する症例でその治療効果は顕著であり、今後、さらに第三相試験が望まれている。

## おわりに

近年、卵巣癌に対して PARP 阻害薬が本邦でも保険適応となり、その治療戦略の幅が広がった。特に SOLO-1 試験のデータは素晴らしく、BRCA 遺伝子変異を有する進行卵巣癌でプラチナ製剤に奏効した症例では、オラパリブの維持療法が推奨されるものと思われる。そして、再発卵巣癌ではプラチナ感受性症例を対象に、化学療法後の PARP 阻害薬の維持療法も期待が持たれている。さらに、頻回の治療を行った症例でもプラチナ感受性であれば、PARP 阻害薬を治療として用いることも有用であることが報告されている。今後のさらなる臨床試験の結果に期待が寄せられている。

## 文献

- 1) Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2495-2505.
- 2) Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382-92.
- 3) 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: 852-61.
- 4) Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Rowe P, Lowe E, Hodgson D, Sovak MA, Matulonis U. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1579-1589.
- 5) Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Poveda A, Pignata S, Friedlander M, Colombo N, Harter P, Fujiwara K, Ray-Coquard I, Banerjee S, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Pautier P; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1274-1284.
- 6) Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, Fabbro M, Ledermann JA, Lorusso D, Vergote I, Ben-Baruch NE, Marth C, Mądry R, Christensen RD, Berek JS, Dørum A, Tinker AV, du Bois A, González-Martín A, Follana P, Benigno B, Rosenberg P, Gilbert L, Rimel BJ, Buscema J, Balser JP, Agarwal S, Matulonis UA; ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:2154-2164.
- 7) Moore KN, Secord AA, Geller MA, Miller DS, Cloven N, Fleming GF, Wahner Hendrickson AE, Azodi M, DiSilvestro P, Oza AM, Cristea M, Berek JS, Chan JK, Rimel BJ, Matei DE, Li Y, Sun K, Luptakova K, Matulonis UA, Monk BJ. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 636-648.
- 8) Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, Colombo N, Weberpals JJ,

- Clamp A, Scambia G, Leary A, Holloway RW, Gancedo MA, Fong PC, Goh JC, O'Malley DM, Armstrong DK, Garcia-Donas J, Swisher EM, Floquet A, Konecny GE, McNeish IA, Scott CL, Cameron T, Maloney L, Isaacson J, Goble S, Grace C, Harding TC, Raponi M, Sun J, Lin KK, Giordano H, Ledermann JA; ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:1949-1961.
- 9) Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RH, Sonke GS, Colombo N, Špaček J, Vuylsteke P, Hirte H, Mahner S, Plante M, Schmalfeldt B, Mackay H, Rowbottom J, Lowe ES, Dougherty B, Barrett JC, Friedlander M. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 87-97.



## — 総説 —

## 絨毛性疾患の診断・治療と最近の話題

和歌山県立医科大学 産科婦人科学教室

井篁 一彦

## Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease and its current topics

Kazuhiko Ino

Department of Obstetrics and Gynecology, Wakayama Medical University

キーワード: 絨毛性疾患、胎状奇胎、絨毛癌、PSTT

Key words: Gestational trophoblastic disease, hydatidiform mole, choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumor (PSTT)

## はじめに

日本では 1970 年～80 年代頃までは、侵入奇胎や絨毛癌の患者が多くみられたが、近年の妊娠・分娩数の減少や胎状奇胎後の管理の確立などにより、絨毛性疾患は減少し、今や Rare Tumor としての位置付けとなっている。しかしながら臨床の現場で稀に絨毛性疾患を疑う患者に遭遇することがあり、特に本疾患の治療経験の少ない産婦人科医は正確な診断や治療に難渋するを経験する。本稿では絨毛性疾患の病態の特徴、臨床的取り扱いと最近の話題について述べる。

## 絨毛性疾患の定義、臨床的分類と最近の動向

絨毛性疾患とは、胎盤絨毛を構成する栄養膜細胞（ト

ロホプラスト）の異常増殖・腫瘍性変化をきたす疾患の総称であり、2011 年の絨毛性疾患取扱い規約第 3 版<sup>1)</sup>において、胎状奇胎、侵入奇胎、絨毛癌、胎盤部トロホプラスト腫瘍 (PSTT)、類上皮性トロホプラスト腫瘍 (ETT)、存続絨毛症 (奇胎後 hCG 存続症、臨床的侵入奇胎、臨床的絨毛癌) の 6 つのカテゴリーに臨床的に分類されている (表 1)。この中で胎状奇胎を除く疾患については、臨床的にも病態的にも腫瘍性病変として管理・治療する必要があるため、国際的には絨毛性腫瘍 (Gestational trophoblastic neoplasia : GTN) として扱われている。国内では日本婦人科腫瘍学会による子宮体がん治療ガイドライン 2018 年版<sup>2)</sup>において、これらの治療指針が整備された。また 2016 年 1 月からは、日本産科婦人科学会の全国の腫瘍登録施設において、胎状奇胎を除く絨毛性腫瘍を対象とした全国登録が開始

表 1 絨毛性疾患の臨床的分類 (絨毛性疾患取扱い規約第 3 版<sup>1)</sup>を改変)

1. 胎状奇胎	Hydatidiform mole		FIGO GTN分類
(1) 全胎状奇胎 (全奇胎)	Complete hydatidiform mole		
(2) 部分胎状奇胎(部分奇胎)	Partial hydatidiform mole		
2. 侵入奇胎	Invasive hydatidiform mole	—————→	Low risk GTN
3. 絨毛癌	Choriocarcinoma	—————→	High risk GTN
4. 胎盤部トロホプラスト腫瘍	Placental site trophoblastic tumor (PSTT)		
5. 類上皮性トロホプラスト腫瘍	Epithelioid trophoblastic tumor (ETT)		
6. 存続絨毛症	Persistent trophoblastic disease		
(1) 奇胎後 hCG 存続症	Post-molar persistent hCG	—————→	Low risk GTN
(2) 臨床的侵入奇胎	Clinical invasive mole	—————→	GTN
(3) 臨床的絨毛癌	Clinical choriocarcinoma	—————→	High risk GTN

胎状奇胎を除く 2～6 は、臨床的に腫瘍として扱い、国際的には、絨毛性腫瘍 Gestational trophoblastic neoplasia (GTN) と総称する。

表 2 全奇胎、部分奇胎、水腫様流産の鑑別 (絨毛性疾患取扱い規約第3版<sup>1)</sup>より)

	全奇胎	部分奇胎	水腫様流産
<b>組織学的所見</b>			
絨毛形態(輪郭)	貝殻膜様 八つ頭状	貝殻膜様 フィヨルド様	球状 フットボール状
絨毛間質			
間質細胞の増生	あり	なし	なし
毛細血管の増生	あり(早期)	なし	なし
線維化	まれ	あり	あり
栄養膜細胞の増殖	広範囲 異型性しばしば	局所的 異型性なし	なし
<b>免疫組織化学的所見</b>			
p57 <sup>kip2</sup> , TSSC3の染色性	陰性	陽性	陽性
<b>遺伝子解析</b>			
	父方2haploid (雄核発生)	父方2haploid 母方1haploid	父方および母方の 両haploid

されている。一方最新のWHO2014分類<sup>3)</sup>においては、病理学的診断が重視された分類となっており、日本の規約においては非腫瘍性病変として絨毛性疾患からはずされている過大着床部および着床部結節も、WHO分類にはNon-neoplastic lesionsとして記載されている。また侵入奇胎(Invasive mole)は、WHO分類ではMolar pregnanciesの中の1つとして分類されている。

### 胞状奇胎の病態と鑑別診断

胞状奇胎は絨毛栄養膜細胞の異常増殖と間質の浮腫を特徴とする病変と定義され<sup>1)</sup>、確定診断は病理組織学的に行う。超音波検査でVesicular patternを認め、血中hCG値は通常の妊娠より高値を示す。細胞遺伝学的に全ての遺伝子が父方由来である全奇胎と、2精子受精による3倍体である部分奇胎に分類される。近年、経膈超音波検査の進歩により胞状奇胎を疑う病変に対する子宮内容除去術が早い週数(多くは10週未満)で行われるようになったため、絨毛の水腫化が目立たない症例もあり、全奇胎と部分奇胎、水腫様流産の3者の鑑別が重要となる(表2)。

病理組織学的には、全奇胎では大部分の絨毛が水腫状腫大し、広範囲に栄養膜細胞の過増殖を認め、しばしば異型性を伴うことが特徴である。部分奇胎では正常と水腫状の2種の絨毛からなり、栄養膜細胞の増殖は全奇胎に比べ軽度で局所的である。水腫様流産では絨毛は水腫状に腫大するも栄養膜細胞の過増殖は認めない。つまり、肉眼的な水腫化の程度でなくトロホプラストの増殖の程度・有無に着目して病理学的に鑑別することがポイントである。インプリンティング遺伝子である

p57<sup>kip2</sup>の免疫染色は簡便で有用な補助診断となるため、日常臨床においてもルーチンな検査として併用することが望ましい。細胞性栄養膜細胞と絨毛間質細胞の核染色において、母方の遺伝子を有さない雄核発生である全奇胎はp57<sup>kip2</sup>陰性だが、両親由来の遺伝子を有する部分奇胎・水腫様流産は陽性である(表2)。さらに可能であればSTRマーカーを用いたDNA多型解析が行われることもある。

### 侵入奇胎と絨毛癌のスコアリングによる鑑別診断と治療方針の決定

侵入奇胎はほぼ100%が胞状奇胎後に発症し、先行妊娠から発症までは6ヶ月以内のことが多く、通常は奇胎除去後のhCGの管理中に診断される。雄核発生全奇胎からは15~20%が侵入奇胎へと進展するが、3倍体部分奇胎からは0.5~2%程度と続発は稀である。一方、絨毛癌は胞状奇胎のみでなく、流産や正期産を含むあらゆる妊娠が先行妊娠となり得る。

図1に絨毛性腫瘍の診断・治療のフローチャートを示す。先行妊娠からの経過やhCG値の推移などから絨毛性腫瘍を疑った場合はまず画像検査を行う。子宮病巣の検出には超音波断層法(カラードプラ・パワードプラ併用)および骨盤MRIが有効である。転移病巣の検出には造影CTを用いる。侵入奇胎の段階では、肺、膈以外には転移しないので肺CTを、絨毛癌を疑う場合は腹部、頭部のCTも必要である。画像検査により病巣が検出された場合は絨毛癌診断スコア<sup>1)</sup>を用いて臨床的侵入奇胎と臨床的絨毛癌を鑑別する。胞状奇胎後で侵入奇胎を疑うが画像上病巣が検出されない場合は、奇胎

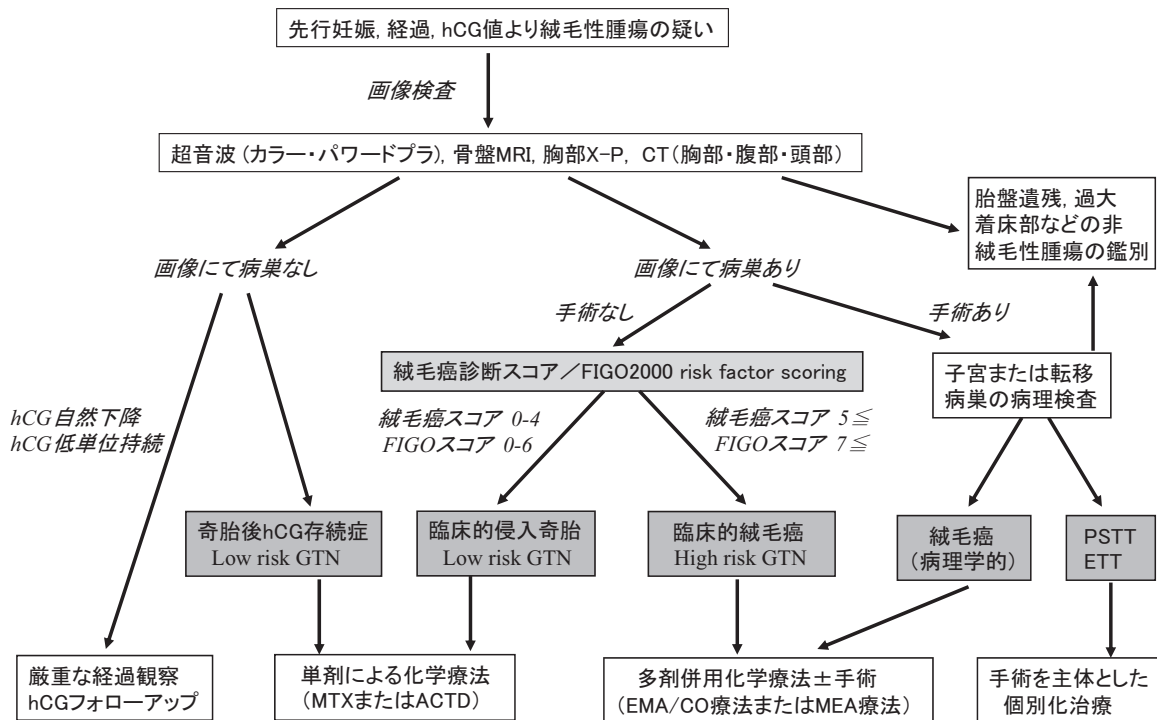


図1 絨毛性腫瘍 (GTN) の診断・治療フローチャート

表3 絨毛性腫瘍に用いる化学療法

侵入奇胎・奇胎後hCG存続症 (Low risk GTN)	
1st line	1) Methotrexate (MTX) 単独 (day1-5) 2) MTX-Folinic acid (MTX-FA) (day1,3,5,7-day2,4,6,8) 3) Actinomycin D (ACTD) 単独 (day1-5)
2nd line	4) ACTD単独 5) Etoposide 単独 (ETP) 6) EA (ETP/ACTD), MA (MTX/ACTD)
絨毛癌 (High risk GTN)	
1st line	1) EMACO (ETP/MTX/ACTD + CPA/Vincristine) 2) MEA (MTX/ETP/ACTD)
2nd line	3) EP/EMA (ETP/CDDP + ETP/MTX/ACTD) 4) FA (5-FU/ACTD) 5) TP/TE (Paclitaxel/CDDP + Paclitaxel/ETP)

後 hCG 存続症と診断する。一方、FIGO2000 スコア<sup>4)</sup>ではGTNをlow risk GTNとhigh risk GTNに分類しており、前者は概ね臨床的侵入奇胎や奇胎後hCG存続症に、後者は概ね臨床的絨毛癌に相当する(表1)が、両スコアが一致しない場合は絨毛癌診断スコアを優先することが推奨されている<sup>2)</sup>。子宮原発病巣や転移病巣の切除が行われた場合は、その病理所見により絨毛癌と診断されることもある。なおPSTTとETTの診断には病理診断が必須であり、スコアリングは適用されない。

### 侵入奇胎 (low risk GTN) の治療

臨床的侵入奇胎および奇胎後hCG存続症 (low risk GTN) に対する初回治療はメトトレキサート (MTX) またはアクチノマイシン D (ACTD) の単剤投与が推奨されている(用量・用法の詳細は子宮体がん治療ガイドライン<sup>2)</sup>参照)。初回治療による寛解率は60~80%程度であるが、1st lineに抵抗性を示す症例や重篤な有害事象を示す症例には2nd lineとして、MTXからACTDへの変更、エトポシド (ETP) 単剤、または2剤併用療法 (EA療法やMA療法) を行う(表3)。血中hCGがカットオフ



値 (0.2-1.0 mIU/mL、必ず mIU/mL の単位で測定する) 以下に下降後、1～3 コースの追加化学療法は必要である。寛解後は1年間血中 hCG が正常値を持続すれば次回妊娠を許可する。稀 (3～8%) に侵入奇胎寛解後の再発を認め、その場合は絨毛癌に対する治療を行う。

### 絨毛癌 (high risk GTN) の治療

絨毛癌 (high risk GTN) に対しては初回より多剤併用療法が必須であり、MEA 療法 (ETP, MTX, ACTD) または EMA/CO 療法 (ETP, MTX, ACTD、シクロホスファミド (CPA)、ビンクリスチン (VCR)) が推奨されている (用量・用法の詳細は子宮体がん治療ガイドライン<sup>2)</sup> 参照)。初回治療による寛解率は 80% 程度であり、初回治療抵抗性の絨毛癌には、2nd line としてシスプラチン含む EP/EMA 療法、5-FU を含む FA 療法、パクリタキセルを含む TP/TE 療法などが使用される (表 3)。絨毛癌では血中 hCG がカットオフ値 (0.2-1.0 mIU/mL) 以下に下降後、少なくとも 3～4 コースの追加化学療法を行い、hCG 値の上昇がなければ寛解と判定する。寛解後は1年間 hCG 値の再上昇がない場合に次回妊娠を許可できる。

絨毛癌に対する手術適応は限定的である。しかしながら子宮出血や子宮穿孔により保存的治療で制御困難な場合や病巣が子宮に局限した妊孕性温存希望のない症例は子宮全摘術の適応となる。一方、化学療法抵抗性を示す子宮病巣や孤立性の転移病巣に対して、他の病巣が化学療法にて十分に制御されている場合に外科的切除の適応となる。ただし hCG 正常値化後に残存する瘻痕を摘出する意義はない。

脳転移に対する手術は、意識障害などの脳圧亢進症状がある場合に行われることがある。脳転移に対して以前は全脳照射が行われていたが、晩期障害を避けるため、孤立性病変に対してはγナイフなどの定位手術的照射を用いることもある。

### PSTT、ETT の病態と治療

PSTT と ETT は共に中間型栄養膜細胞由来の稀な絨毛性腫瘍であり、診断には病理組織学的所見が必須である。通常血中 hCG 値は 500～1000mIU/mL 以下と低値であり、10mIU/mL 以下の症例も存在する。画像検査では充実性または一部嚢胞性の混在する豊富な血流を伴う腫瘍像を呈する。絨毛癌や侵入奇胎とも類似しており PSTT に特異的な画像所見に乏しい。また過大着床部や胎盤遺残などの非腫瘍性病変との鑑別が困難な症例もあり、専門性の高い病理医の診断と hCG 値の推移非

腫瘍性病変は血中 hCG 値が自然低下傾向を示す場合が多いなど総合的に慎重に治療方針を決める必要がある。

PSTT は化学療法に対する感受性は一般に低く、治療の基本は手術であり、子宮全摘術が第1選択として推奨されている<sup>2)</sup>。転移を有する FIGO stage II 以上の症例に対しては化学療法が施行され、EMA/CO 療法や EP/EMA 療法が用いられるが、有効なレジメンは確立していない。ETT は良性の経過を示す症例が多いが、悪性の経過をとることもある。化学療法の効果はあまり期待できず、治療は子宮摘出など病巣の外科的切除が推奨される<sup>2)</sup>。

### 絨毛性腫瘍の免疫寛容システムと標的治療の展望

妊娠性絨毛性腫瘍 (GTN) は父方抗原を有するいわば“移植腫瘍”であるという免疫学的特徴を有する。例えば雄核発生の全奇胎に由来する絨毛癌であれば、腫瘍は父方抗原のみを有する allograft であり、正常分娩や流産・部分奇胎に由来する腫瘍であれば、正常胎児と同様に父方・母方双方の DNA を有する semi-allograft である。このような宿主と免疫学的に異なる抗原を有する絨毛性腫瘍が宿主免疫監視からの回避機構 (免疫寛容) を獲得し、拒絶されずに旺盛な増殖・転移をするのはなぜかという疑問が湧く。これまでの研究で、絨毛癌細胞自身による HLA-G や Fas-ligand の発現、HLA Class I の低下、hCG 分泌による免疫抑制作用、さらには宿主側の免疫細胞から産生される免疫抑制性サイトカインの分泌など、妊娠における母子免疫寛容と共通した機序が報告されてきたが未だ不明な点も多い。

筆者らは妊娠の母子免疫寛容に重要なトリプトファン代謝酵素である Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) が卵巣癌細胞に強発現すること、IDO が腫瘍微小環境内でトリプトファン枯渇および毒性代謝産物のキヌレニン産生を介して細胞障害性 T 細胞 (CTL) や NK 細胞を抑制することにより、卵巣癌の腹膜播種において主要な免疫寛容誘導分子として働き、その進展を促進することを報告した<sup>5)</sup>。さらに近年固形癌の主要な免疫抑制性シグナル分子 (免疫チェックポイント) である Programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1)/PD-1 経路が解明され、それらを標的とする抗体療法が臨床応用されている。筆者らは、PD-L1 分子が卵巣癌に発現しその免疫寛容誘導に重要であることを最近報告した<sup>6)</sup>。これらの免疫チェックポイント分子である IDO や PD-L1 が、絨毛性腫瘍の免疫寛容にも関与するという仮説に基づき研究をおこなった。手術検体を用いた免疫組織化学染色では、IDO および PD-L1 が絨毛癌や PSTT の腫瘍細胞に高頻度に

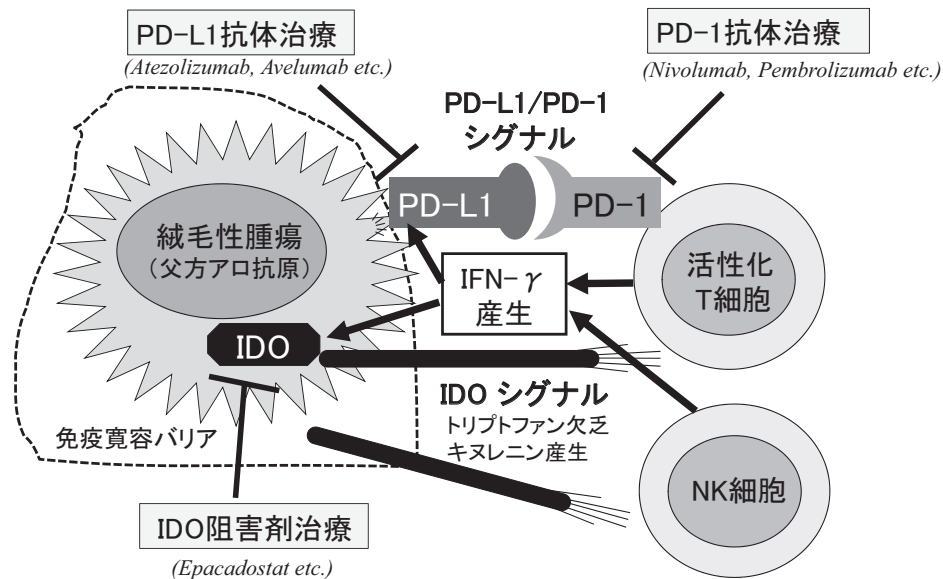


図2 絨毛性腫瘍の免疫寛容システムとその標的治療の展望

強発現していた。また絨毛癌細胞株を用いた *in vitro* 実験において、IFN- $\gamma$  添加により絨毛癌細胞上の IDO および PD-L1 の発現が誘導されることを見出した。これらの結果より、アロ抗原を有する絨毛癌細胞を活性化 CTL や NK が攻撃しようと IFN- $\gamma$  を産生すると、IFN- $\gamma$  依存性に免疫寛容分子である IDO や PD-L1 の発現が誘導され、免疫寛容的微小環境を自ら構築し、バリアを形成している可能性が考えられる (図2)。最近、難治性絨毛癌に対して PD-1 抗体による免疫療法が有効であったとする症例が報告された<sup>7)</sup>。アロ抗原を有する絨毛性腫瘍は理論的には免疫チェックポイント阻害薬の良いターゲットとなる可能性を秘めており、PD-L1 抗体、PD-1 抗体、IDO 阻害薬を用いた難治性症例への新規免疫療法が期待されている (図2)。

### おわりに

絨毛性疾患の分類、鑑別診断、治療方針および最近の話題について述べた。(1) 病理診断と p57<sup>kip2</sup> 染色による胞状奇胎の正確な診断、(2) 侵入奇胎と絨毛癌の適切なスコアリングによる鑑別とそれぞれの最適な化学療法を選択、(3) 絨毛癌に対する集学的治療と追加化学療法の必要性、(4) PSTT や ETT を疑う症例に遭遇した場合の正確な病理診断と過大着床部や胎盤遺残等の非腫瘍性病変との鑑別、(5) 難治性絨毛癌に対する免疫チェックポイント阻害薬を用いた新規免疫療法への期待、の5つが重要である。

### 文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編. 絨毛性疾患取扱い規約 2011 改訂第3版. 金原出版, 東京, 2011.
- 2) 日本婦人科腫瘍学会編. 子宮体がん治療ガイドライン 2018 年版. 金原出版, 東京, 2018.
- 3) WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4TH Edition. Kurman RJ et al.(ed). International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2014.
- 4) FIGO Oncology Committee: FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynecol Obstet* 2002;77: 285-287.
- 5) Ino K. Indoleamine 2,3-dioxygenase and immune tolerance in ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:13-18.
- 6) Yahata T, Mizoguchi M, Kimura A, Takashi O, Toujima S, Kuninaka Y, Nosaka M, Ishida Y, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Hemmi H, Iwahashi N, Noguchi T, Kaisho T, Kondo T, Ino K. PD-L1 disruption by CRISPR/Cas9-genome editing promotes antitumor immunity and suppresses ovarian cancer progression. *Cancer Sci* 2019;110:1279-1292.
- 7) Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Joneborg U, Carlson JW, Akarca A, Marafioti T, Quezada SA, Sarwar N, Seckl MJ. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet* 2017;390:2343-2345.



## — 総説 —

## 児の視点からみた妊娠糖尿病

愛媛大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座

杉山 隆

## Gestational diabetes mellitus from the perspective of the fetus, newborn, and offspring

Takashi Sugiyama

Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime University Graduate School of Medicine

索引語：妊娠糖尿病、GDM、胎児、新生児

Key words: gestational diabetes mellitus(GDM), fetus, infant

## 1. 糖代謝異常合併妊娠とは？

妊娠中に取り扱う糖代謝異常には、1) 妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus; GDM)、2) 妊娠中の明らかな糖尿病 (overt diabetes in pregnancy)、3) 糖尿病合併妊娠 (pregestational diabetes mellitus) の3つに分類される。

## 2. 妊娠糖尿病の定義

最近、妊娠前から耐糖能低下を有する女性が増加しており、これらの症例のなかに糖尿病合併症や先天異常が含まれることから、妊娠中および妊娠後のより注意深い管理を要することから、2010年に International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) は妊娠糖尿病の定義を以下のように提案し<sup>1)</sup>、わが国でもそれを追認する形となった。すなわち、日本糖尿病学会<sup>2)</sup>、および日本糖尿病・妊娠学会、日本産科婦人科学会<sup>3)</sup>は、妊娠糖尿病の新しい定義を「妊娠中に初めて発見または発症した糖尿病に至っていない糖代謝異常である。妊娠中の明らかな糖尿病 (overt diabetes in pregnancy) や糖尿病合併妊娠は含めない」とした<sup>2,3)</sup>。

## 3. 妊娠糖尿病の病態・成因

妊娠糖尿病は当初、妊娠時にのみ高血糖状態を呈し、分娩後には正常化するような比較的軽症の耐糖能異常として認識されていた。その後、妊娠時に発見されるさまざまな程度の耐糖能低下をすべて含む広い概念に変化した。妊娠糖尿病の成因についても、妊娠時に特有の耐糖能低下という概念から、必ずしも妊娠中に生じる特

有な耐糖能異常ではなく、妊娠糖尿病のリスク因子は2型糖尿病のリスク因子である家屋歴、肥満、運動不足、加齢、高血圧、脂質代謝異常、薬剤 (ステロイド)、胎児・新生児期の低栄養状態、妊娠糖尿病などと同一であることから、その多くは発症する前の2型糖尿病が妊娠時に偶然、あるいは妊娠時のインスリン抵抗性によって顕性化したものであるという概念として捉えればよい。妊娠時、特に妊娠後半期にはインスリン抵抗性が増大する。インスリン分泌能が正常の女性では、妊娠時のインスリン抵抗性を代償すべくインスリン分泌が増加し、耐糖能はほぼ正常範囲に保たれる。しかし、潜在的なインスリン分泌異常が存在する女性が妊娠した場合には、妊娠後半期に出現するインスリン抵抗性を代償するだけのインスリン分泌が起こらず、その結果、血糖値の上昇をきたし、妊娠糖尿病として認識されるものと考えられる。

## 4. 妊娠糖尿病における臨床上的問題点

## 1) 妊娠・周産期合併症

糖尿病は母体および胎児・新生児に各種の合併症を引き起こす。妊娠高血圧症候群 (hypertensive disorders of pregnancy; HDP) の合併は血管合併症を有する糖尿病妊婦に多い。特に糖尿病腎症合併妊婦はほぼ必発と考えてよい。早産は血糖コントロール不良や泌尿生殖器の感染症あるいは高血圧を合併した糖尿病妊婦で多いとされる。

胎児・新生児合併症では、胎児機能不全、胎児死亡、HFD児、巨大児、巨大児に伴う分娩障害、胎児発育不全、新生児低血糖症、新生児高ビリルビン血症、新生児低Ca血症、多血症、新生児呼吸窮迫症候群、肥厚性心筋症、先天奇形などがあげられる。多くの合併症は妊娠中の血糖コントロールの不良により生じる。

先天奇形や流産の頻度の上昇は、妊娠初期の血糖コ

ントロール不良により生じることが多くの報告で示されている。その機序としては、糖尿病状態における酸化ストレスなどが関与することが報告されている。

胎児機能不全や胎児死亡は、ケトアシドーシスを合併する際に生じやすい。胎児死亡のメカニズムは明らかではないが、ケトアシドーシスによって子宮胎盤血流量が減少することがその一因であると考えられる。

## 2) 妊娠糖尿病の2型糖尿病への進展

妊娠糖尿病では、将来高率に2型糖尿病に進展することがよく知られている。事実最近のメタ解析では、妊娠糖尿病群は妊娠中に正常耐糖能であった群に比べ、2型糖尿病に罹患するリスクが約7.4倍に及ぶことが報告されている<sup>4)</sup>。

## 3) 糖尿病妊婦から生まれた児の成長期の合併症

Pettittら<sup>5)</sup>は、ピマインディアンの研究により、妊娠中にすでに糖尿病を発症していた母体から生まれた児は将来、成長したときに高率に糖尿病を発症することを報告した。糖尿病を発症したが妊娠中にはまだ発症していなかった女性から生まれた児の糖尿病発症率は高くなかった。このことから、子宮内環境が将来の糖尿病発症に関与する可能性を示唆した。また hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study (HAPO study)<sup>6)</sup>の母児のフォローアップスタディでは、妊娠糖尿病母体より出生した児(平均11歳時)の脂肪量等が非妊娠糖尿病群より有意に多いことが明らかとなっている。

## 5. 検査・診断

### 1) 妊娠糖尿病の診断基準

以前の妊娠糖尿病の診断基準のエンドポイントは、母体の将来の糖尿病発症であった。一方、周産期合併症の防止のために治療的介入を行うべき集団を選別することが妊娠糖尿病診断の意味であるならば、周産期合併症の頻度によって診断基準が定められるべきであるという考えも以前からあった。しかし、周産期合併症の頻度、例えば巨大児の頻度は母体の血糖値の上昇に伴って直線的に増加する傾向にあり、カットオフ値を定めにくいという問題点があった。

2010年、国際共同観察研究であるHAPO study<sup>6)</sup>に基づく診断基準が先述のIADPSGにより設定された<sup>1)</sup>。75g 経口ブドウ糖負荷試験(75g OGTT)において92-180-153 mg/dlのうち1点以上満たした場合に妊娠糖尿病と診断する<sup>7)</sup>。

### 2) 妊娠中の明らかな糖尿病の診断法

空腹時血糖、随時血糖あるいはHbA1c値を測定し、①空腹時血糖が126 mg/dl以上、あるいは②HbA1c値が6.5%以上の場合、妊娠中の明らかな糖尿病と診

断する。随時血糖値が200 mg/dl以上あるいは75g OGTTで2時間値が200 mg/dl以上の場合は、妊娠中の明らかな糖尿病の存在を念頭に置き、上記①または②の基準を満たすかどうか確認する。ちなみに妊娠前にすでに診断されている糖尿病あるいは確実な糖尿病網膜症が存在する場合は、糖尿病合併妊娠である。

## 6. 分娩後の耐糖能の評価と長期フォローアップの必要性

妊娠糖尿病は分娩後にたとえ耐糖能が正常化しても、将来の糖尿病の発症が高いことから、分娩後の長期フォローアップが重要である。分娩後の耐糖能再評価は分娩後1~3カ月の間に行い、日本糖尿病学会の基準に従って、空腹時血糖値、75g OGTTなどによって糖尿病(型)、境界型、正常型に分類する。分娩後境界型のものはその後3~6カ月ごとに反復検査を行う。分娩後正常型のものでも、将来の糖尿病発症が高率であることから、少なくとも1年毎に耐糖能の評価を行うことが望ましい。

## 7. 妊娠糖尿病のスクリーニング法

全妊婦に75g OGTTを実施することは実際的ではなく、従来より簡易な方法でスクリーニング試験を行い、陽性者に75g OGTTを行う方法が用いられている。尿糖陽性、肥満、糖尿病家族歴、巨大児出産の既往、高齢などの糖尿病の危険因子によるスクリーニングがなされていたが、現在でもなお、最善のスクリーニング法については議論がある。わが国における多施設共同研究の結果に基づき産婦人科診療ガイドライン<sup>7)</sup>では、妊娠初期に随時血糖、中期に随時血糖あるいはグルコースチャレンジテスト(50g グルコース経口負荷後1時間の静脈血漿グルコース値が140 mg/dl以上を陽性とする)を施行することが推奨されている。

## 8. 管理・治療

### (1) 妊娠糖尿病の管理法

最近、妊娠糖尿病に対する管理の有効性を示す2つのRCTが報告された。オーストラリアにおける妊娠糖尿病の管理に関するRCT<sup>8)</sup>では、治療介入群(食事療法・血糖自己測定・インスリン療法)において治療非介入群(通常の健診群)より母体合併症や新生児合併症が低くなることを示している。また米国における軽度の妊娠糖尿病に対するRCTにおいても治療介入群は非介入群よりも有意に母体や児の予後が良好であり<sup>9)</sup>、妊娠糖尿病に対する血糖コントロールが重要であることが示された。

### 1) 血糖コントロール目標

日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会では、1985年に糖尿病妊婦における血糖コントロールの目標値として、静脈血漿グルコース値が食前値 100 mg/dl 以下、食後 2 時間値 120 mg/dl 以下としている<sup>10)</sup>。米国糖尿病学会<sup>11)</sup>では、妊娠前の管理目標（毛細血管全血値で、食前値 70～100 mg/dl、食後 2 時間値 < 140 mg/dl、HbA1c 正常上限 + 1%以内）は妊娠中（食前値 ≤ 95 mg/dl、食後 1 時間値 ≤ 140 mg/dl、食後 2 時間値 ≤ 120 mg/dl）よりもやや高め目標値を示している。

### 2) 血糖値のモニタリング

現在、糖尿病患者の血糖値のモニターとしては、簡易血糖測定器による血糖自己測定 (self-monitoring of blood glucose; SMBG) が用いられている。SMBG を頻回に行うことは、厳格な血糖コントロールが要求される糖尿病合併妊婦においては、低血糖症の防止のためにも有用である。現在、SMBG は妊娠糖尿病のうち、診断時の 75g 経口ブドウ糖負荷試験のカットオフ値が 2 点以上陽性、あるいは 1 点陽性でも肥満合併の場合は保険適応がある。食前値 100 mg/dl、食後 2 時間値 120 mg/dl 以下という血糖コントロール目標を厳格に達成するためには、血糖を測定する回数は、毎食前 30 分、毎食後 2 時間、就寝前の 1 日 7 回にすることが原則である。ただし、血糖値が安定している場合は、1 日の測定回数を減らす。この際、すべてを食前だけの血糖測定にするのではなく、食後の血糖値が胎児発育に大きく影響するという報告<sup>12)</sup>があることから、食後の血糖値も測定することが大切である。

### 3) 母体の体重の重要性

母体の肥満が血糖値とは独立して児発育に影響を与えることが知られている。事実、HAPO スタディの 2 次解析により、肥満が血糖値と独立して HFD 児の発症と関連することを報告している<sup>13)</sup>。妊娠前の BMI が妊娠合併症に関連することはよく知られた事実であり、妊娠中の体重増加量も HFD 児を含む妊娠合併症と関連する。したがって、糖代謝異常合併妊婦の場合、妊娠中の体重増加量に十分に注意しながら管理することが重要である。

### 4) 食事療法

糖代謝異常合併妊婦の食事療法の基本は、妊婦として適正な栄養を摂取させることである。妊娠時には非妊娠時の栄養所要量に加えて、エネルギー、蛋白質、ビタミン、ミネラルなどの付加量を加える必要がある。2015 年の日本人の栄養摂取基準<sup>14)</sup>におけるエネルギー付加量は、妊娠中では初期・中期・後期においてそれぞれ 50kcal、250kcal、450kcal として加え、授乳婦では 350 kcal を付加することが勧められている。糖代謝異常合

併妊婦の場合、同様の付加量を設定するかに関する根拠は、現時点でないが、一法である。

肥満妊婦については、妊娠中の体重減少やケトosis が生じるほどの食事制限は好ましくないとされているが、すでに脂肪細胞にエネルギーが蓄積されていると考えられるので、妊娠期の付加量を省略する摂取カロリー制限は好ましいと考えられる。3 回食で、食前値 100 mg/dl 以下、食後 2 時間値 120 mg/dl 以下という目標血糖値を達成できない場合は、各食事を 2:1 程度に分割し、1 日 4～6 回食にすることも有効な方法の一つである。

### 5) インスリン療法

適切と考えられる食事療法を行ってもなお SMBG において目標血糖値が達成できない場合には、インスリン投与の適応となる。妊娠時はより軽症の耐糖能異常女性に対しても、目標血糖値を達成できなければ積極的にインスリンを投与する。

## (2) 胎児 well-being の評価と分娩時の管理

### 1) 胎児 well-being の評価

一般的に糖尿病合併妊婦に対する妊娠中の胎児監視の必要性は、国際的にも認識されている。しかし、大規模なランダム化された比較対照試験による有効性を証明するエビデンスは、まだ十分に得られていないのが現状である。

糖尿病合併妊婦における胎児監視を開始する時期や方法について、一定の定まったプロトコールはないが、例えば妊娠 32 週から NST を毎週行い、妊娠 36 週からその回数を週 2 回に増やすことが一法である<sup>15)</sup>。ただし、高血圧、妊娠高血圧症候群、羊水過多、血糖コントロール不良などの合併がある場合には、より早期から胎児監視を開始し、頻度も多くする。また、NST を含めた biophysical profile scoring (BPS)、子宮収縮負荷試験 (contraction stress test : CST) のいずれが最も適切な胎児監視の手段であるかについては十分な結論は得られていない。妊娠週数が早いと未熟性のために NST の信頼性は低下するので、BPS や CST を使うべきであるという報告もある<sup>16,17)</sup>。

### 2) 分娩時の管理

分娩時期については、以前は糖尿病妊婦では分娩予定日近くの周産期死亡率が高かったことから、36 週以前の早期の分娩が推奨されていた。しかし、最近では血糖コントロールの改善や胎児管理の発達などにより周産期死亡率は低下したので、糖尿病妊婦に対してルーチンの人工早産を行うことはなくなった。ただし、血糖コントロールがよく、CTG でリアシユアリングパターンが得られている場合に、子宮内胎児死亡のリスクがあるかどうかについてはよくわからない面がある。一般に、血糖コントロールが良好で児が well-being と考えられる場合に

は、通常の産科的管理に準じればよいと考えられる。

分娩時の血糖管理：妊娠・分娩・産褥の経過中にはインスリン需要量が大きく変化するので、インスリンの投与量に関して注意が必要である。個人差も大きい妊娠末期にはインスリンの投与量を約2倍に増量しなければならない場合が多い。分娩時にはインスリン需要量が急激に変化すること、および分娩の進行に伴い食事摂取が困難となることより、注意深い血糖管理が必要である。一般に分娩第1期にはインスリン需要量が減少し、第2期には再び増加し、分娩後は再び減少する。分娩時の血糖管理にはいくつかの方法があるが、インスリン需要量の変化の激しい分娩時や手術時に対処する一つの方法として、分娩の開始とともに5～10%グルコースを含む電解質液を1時間に100～120mlの速度で投与し、インフュージョンポンプによる静脈内インスリン投与があげられる。血糖値は1～2時間ごと、必要に応じてより頻回に測定する。インスリン投与速度は0.5単位/時から開始し、血糖値の変動をみて調節する。

## 文献

- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-682.
- 糖尿病診断基準検討委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* 2010;53:450-467.
- 日本糖尿病妊娠学会・妊娠糖尿病診断基準検討委員会. 2010;62:1525.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-1779.
- Pettitt DJ, Bennett PH. Long-term outcome of infants of diabetic mothers. *Diabetes Mellitus in Pregnancy* (2nd ed). Reece EA, Coustan DR (ed). Churchill Livingstone, New York, 1998:379-88.
- HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 991-2002.
- 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: 産婦人科診療ガイドライン産科編 2017. P26-28, 日本産科婦人科学会, 東京, 2017.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Australian carbohydrate intolerance study in pregnant women (ACHOIS) Trial Group: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-2486.
- Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-1348.
- 妊婦の糖尿病診断基準ならびに管理検討小委員会: 栄養代謝問題委員会報告; 妊娠糖尿病, 糖尿病合併妊娠の管理指針(案). *日本産科婦人科学会雑誌* 1985;37:473-477.
- American Diabetes Associations. Clinical practice recommendations 2001. *Diabetes Care* (Suppl. 1) 2001.
- De Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1237-1241.
- Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: association of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012;35:780-786.
- 厚生労働省: 日本人の食事摂取基準(2015年版). 第一出版, 東京, 2015.
- Lagrew DC, Pircon RA, Towers CV, et al. Antepartum fetal surveillance in patients with diabetes: When to start? *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1820-1825.
- Johnson JM, Lange IR, Harman CR, et al. Biophysical profile scoring in the management of the diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:841-846.
- Dicker D, Feldberg D, Yeshaya A, et al. Fetal surveillance in insulin-dependent diabetic pregnancy: predictive value of the biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:800-804.

— 原著 —

## 思春期女子アスリートの指導者への意識調査から見えた 産婦人科が介入すべき課題

屋島総合病院 産婦人科  
河西 邦浩、香西 祥子

Issues that should be intervened by obstetrics and gynecology,  
considered from a survey of the adolescent female athletes' coaches

Kunihiro Kawanishi, Shouko Kouzai

Department of Obstetrics and Gynecology, Yashima General-Hospital

### 概要

目的：一般の思春期女性アスリートの指導者に意識調査を行い、思春期女性アスリートの健康管理に産婦人科が介入すべき課題を検討する。方法：県内の中学 23 校、高校 20 校の女子選手の指導者を対象に無記名でアンケートを行った。結果：19 種目の 59 名から回答を得た。選手の月経の把握は 61% が本人任せだった。月経の相談は女性指導者では 40% 以上が受けていたが、対応は婦人科受診を勧めたと回答した指導者が多かった一方で、「様子を見るよう指導した」も多かった。全体の 59% が産婦人科の勉強会参加を希望した。月経困難症に OC・LEP が有効なことは女性指導者の 91% が知っていたが選手の月経コントロールには積極的ではなかった。選手の健康管理については中学指導者の 70% は気を付けていないと回答した。管理内容は体重や食事が多く月経関連は少数だった。指導で困難な点は体重、月経など産婦人科関係の内容が含まれた。指導歴が 10 年未満と 30 年以上の指導者では勉強会参加希望の割合が比較的高かった。結論：産婦人科的な健康支援には月経関連の知識や対策などの啓発と、産婦人科と思春期女性アスリートの現場との連携を深めることが必要と考える。

索引語：思春期、女性アスリート、指導者、経口避妊薬、低用量ピル

Key words: Adolescent, female athlete, coach, oral contraceptives, low dose estrogen progestin

### 緒言

東京オリンピック開催が間近に迫り、国内女性アスリートの活躍が目立つようになってきた。一方、女性アスリートの健康管理、特に産婦人科関連の知識などの理解が重要な問題となってきた。また、トップアスリートに注目が集まりがちだが、一般の思春期女性アスリートについてはあまり調査されていない。そこで今回我々は産婦人科が介入すべき課題を検討するために、県内中学高校生女性アスリートの指導者に対する意識調査を行ったので報告する。

### 対象および方法

当院生命倫理委員会の承認後（香厚屋生倫 H30-007）、香川県内の中学 23 校、高校 20 校の女子選手の指導者を対象に、各学校にアンケートを配布し、個人の特定ができないように無記名で回答して郵送にて回収した。中

学は全て公立中学であり、高校は公立が 15 校、私立が 5 校だった。スポーツ推薦枠がある学校は、中学校は無く、高校は公立 4 校と私立 4 校だった。アンケート内容は表に示す（表 1）。

### 結果

回答は 43 校中 59 名より得られた。また指導種目についても、審美系、瞬発系、持久系など 19 種目からの回答が得られた（表 2）。

#### 指導者の男女比と指導歴（図 1）

指導歴の平均は中学が 10.3 年（標準偏差 ± 10.2）、高校が 15.1 年（標準偏差 ± 12.1）だった。中学は女性指導者の割合が 74% で、高校では男女比は 56% と 44% だった。

#### 選手の月経について把握していますか（図 2）

大体把握が 14%、不調の生徒のみ把握が 25% に対して本人任せにしているが 61% と過半数を超えていた。



表1 アンケート内容

1.女子選手の月経について把握していますか？（月経がはじまっているかなど）					
本人まかせ ・ 大体把握 ・ 不調の生徒のみ把握 ・ ほかの先生が把握 ・ その他（ ）					
2.女子選手から月経について相談を受けたことがありますか？					
ある ・ ない					
あるとお答えいただいた方はどのような内容の相談ですか？					
（例えば、月経痛ひどいなど ）					
3.女子選手から月経に関する相談を受けた際に、どのように対応されていますか？					
婦人科受診を勧めた・養護の先生に相談を勧めた・ほかの先生に相談した・様子を見るように指導した・そのほか（ ）					
4.月経痛、月経不順にピルを服用できることを知っていますか？					
はい ・ いいえ					
5.ご指導されている女子選手でピルを服用している選手はいますか？					
はい ・ いいえ ・ わからない					
6.女子選手の月経コントロールにピルを使用することをどのように思いますか？					
積極的に使用したほうがよい ・ 希望があれば使用してもいい ・ 使用しないほうがよい ・ わからない					
7.女子選手の健康管理について気を付けていることがありますか？					
はい（ ） ・ いいえ					
8.女子選手の指導で困ったことや難しいことがありましたか？					
はい（ ） ・ いいえ					
9.女子選手の月経などについての勉強会があれば参加しようと思いませんか？					
思う（理由： ）					
思わない（理由： ）					
年齢	20代 ・ 30代 ・ 40代 ・ 50代 ・ 60代 ・ 70代				
性別	男性 ・ 女性				
学校	中学校 ・ 高等学校				
指導種目	（ ） 複数種目の場合はすべて記入してください				
指導歴（年）	（ ）				
集計結果は関係する学会・勉強会で使用させていただく場合があります。その他第三者に提供することはありません。					
使用に同意されない場合のみチェックしてください。 <input type="checkbox"/> 回答の使用に同意しない					

表2 指導種目

指導種目	指導者数(人)	指導種目	指導者数(人)	指導種目	指導者数(人)
陸上競技	7	ソフトボール	2	野球	1
ソフトテニス	2	バドミントン	5	バスケットボール	5
ハンドボール	6	バレーボール	9	弓道	2
柔道	4	卓球	1	剣道	4
空手道	1	なぎなた	1	ウェイトリフティング	1
ホッケー	2	ヨット	1	新体操	1
保健体育などその他	4				

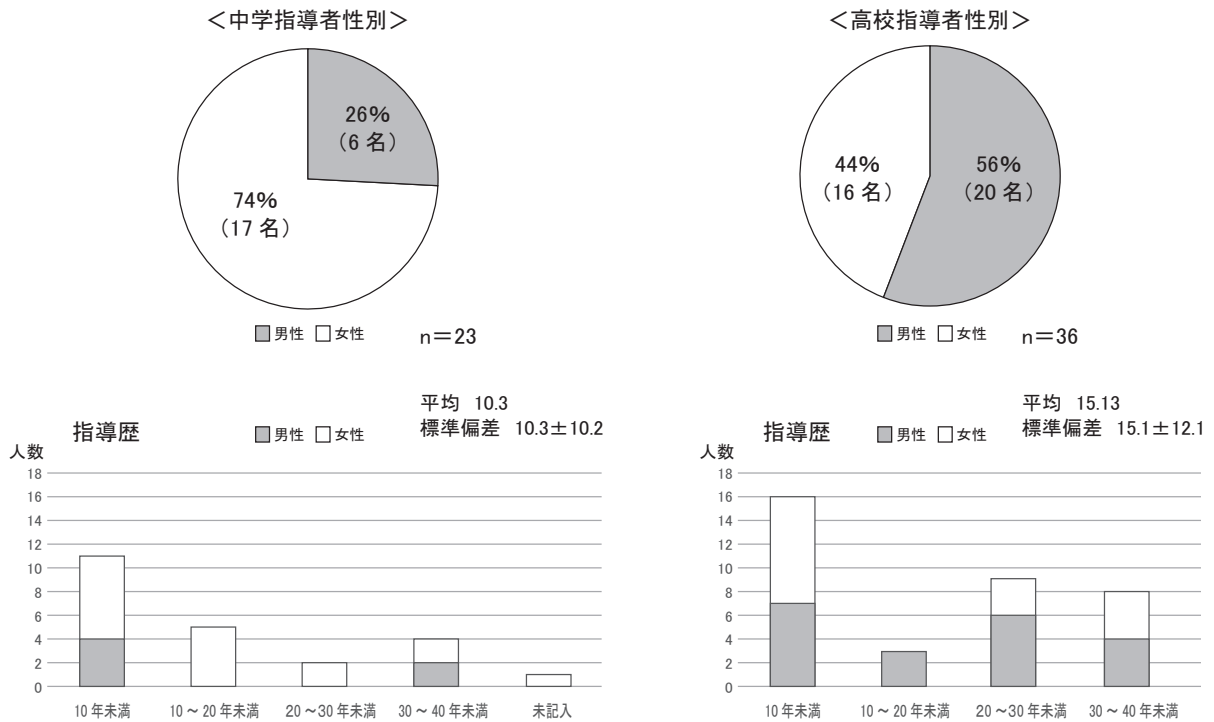


図1 指導者の男女比と指導歴

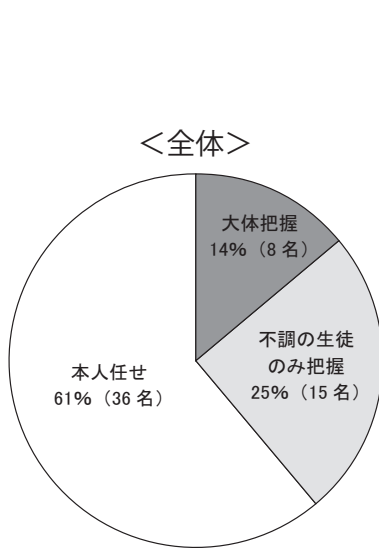


図2 選手の月経について把握していますか

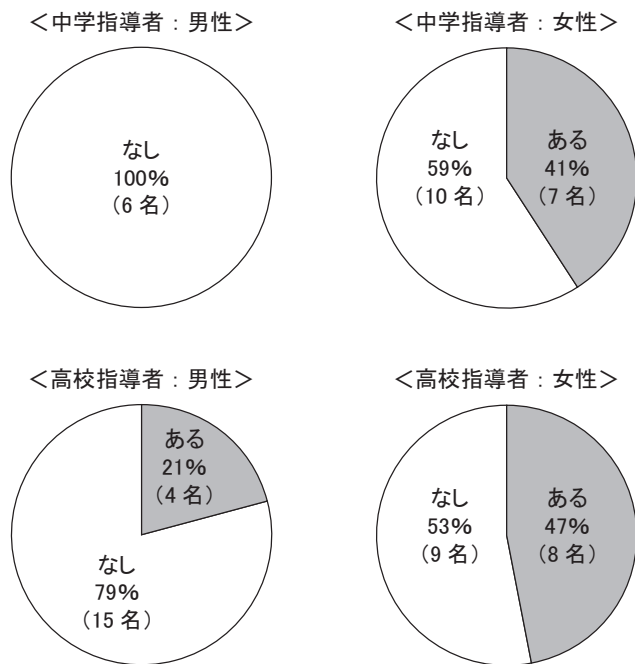


図3 選手から月経について相談を受けたことがありますか

選手から月経について相談を受けたことがありますか (図3)

中学の男性指導者では相談を受けたことがあると答えた人はいなかった。中学、高校ともに女性指導者の方が相談を受ける割合が高かった。

選手から月経に関する相談を受けた際に、どのように

対応されていますか (図4)

全体として婦人科受診を勧めたと回答した指導者が多かった一方で、様子を見るように指導したとの回答も多かった。

月経痛、月経不順にピルを服用できることを知っていますか (図5)

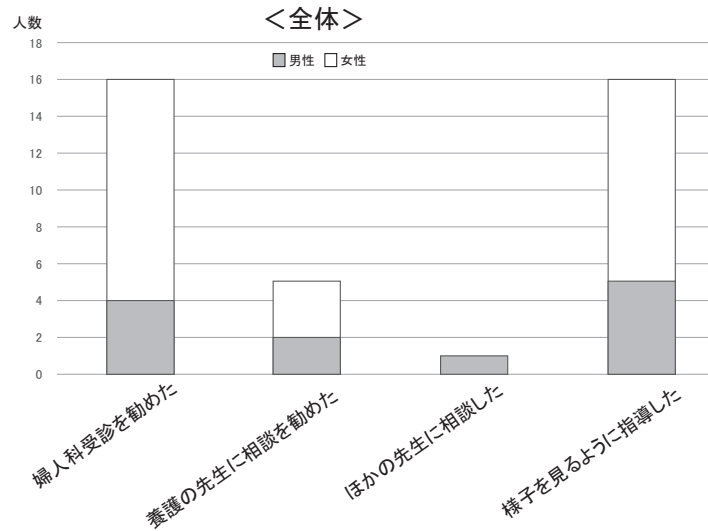


図 4 選手から相談を受けた時に、どのように対応されていますか

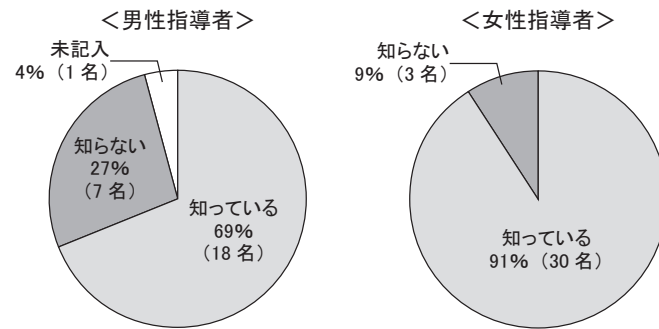


図 5 月経痛、月経不順にピルを服用できることを知っていますか

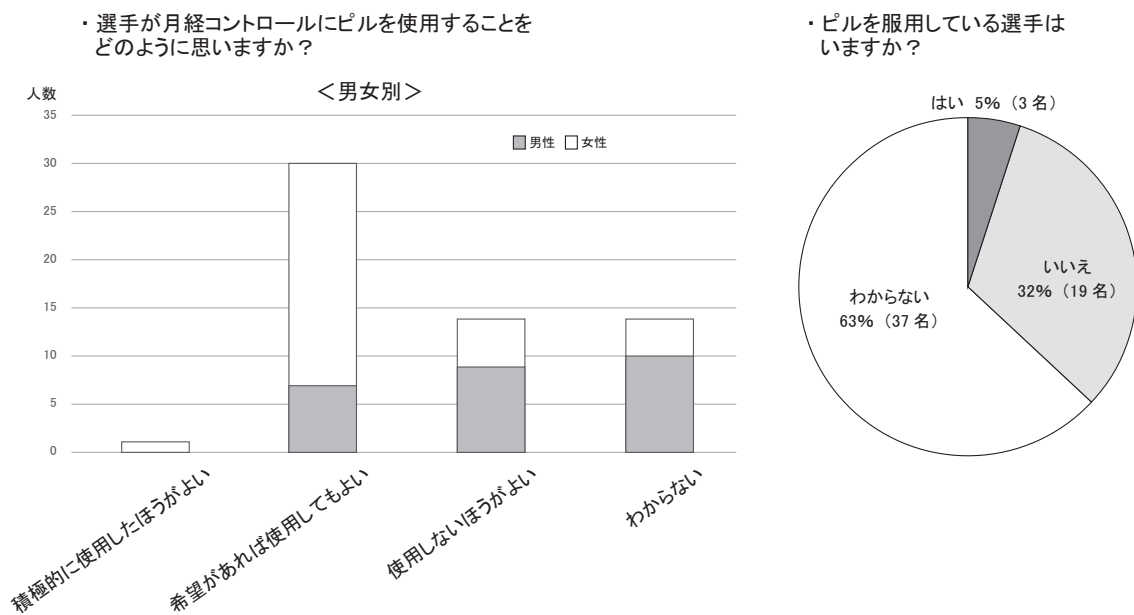


図 6 選手が月経コントロールにピルを使用することをどのように思いますか？  
ピルを服用している選手はいますか？

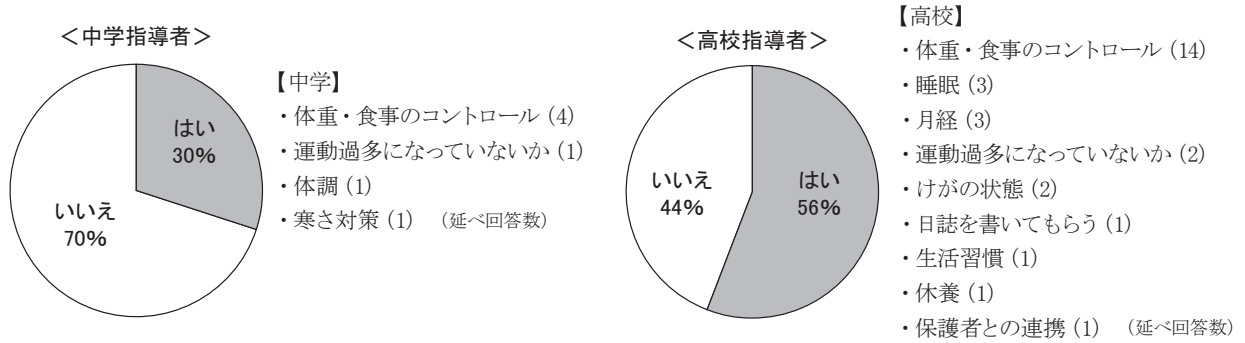


図7 選手の健康管理について気を付けていることがありますか

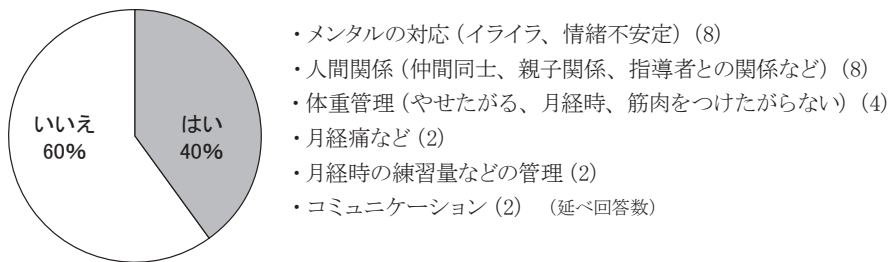


図8 女子選手の指導で困難に思っていることはありますか

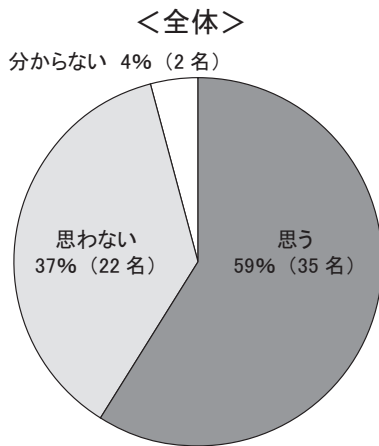


図9 勉強会があれば参加しようと思えますか

男女ともに知っていると感じた人が多く、女性指導者では91%が知っていると感じた。

選手が月経のコントロールにピルを使用することをどのように思えますか/ピルを服用している選手はいますか (図6)

積極的に使用した方がよいと感じた人は少なく、「本人の希望があれば使用してもいい」や「使用しない方がいい」との回答が多かった。また、ピルを服用している選手については、わからないと感じた指導者が63%だった。

選手の健康管理について気を付けていることがありますか (図7)

中学の指導者では70%が気をつけていないと感じていた。高校では気を付けていると感じた人が半数を超えていた。内容については体重や食事のコントロールを挙げた指導者が中学高校ともに多かったが、月経については少数だった。

選手の指導で困難に思っていることはありますか (図8)

全体で40%の指導者が困難を感じていた。内容はイライラや情緒不安定などメンタルの対応、人間関係、やせたがるや筋肉をつけたがらないなど体重管理、月経関連、コミュニケーションなどであった。

月経などの勉強会があれば参加しようと思えますか (図9、10)

全体の59%の指導者が参加しようと思うと感じていた。

その内訳を見ると、中学の男性指導者は参加しないと回答した人はいなかった。中学の女性指導者では参加しないとの回答が約59%だった。参加しない理由として「そこまで困っていない」「必要に迫られていない」「保護者の責任と思っている」などの回答がかえってきた。高

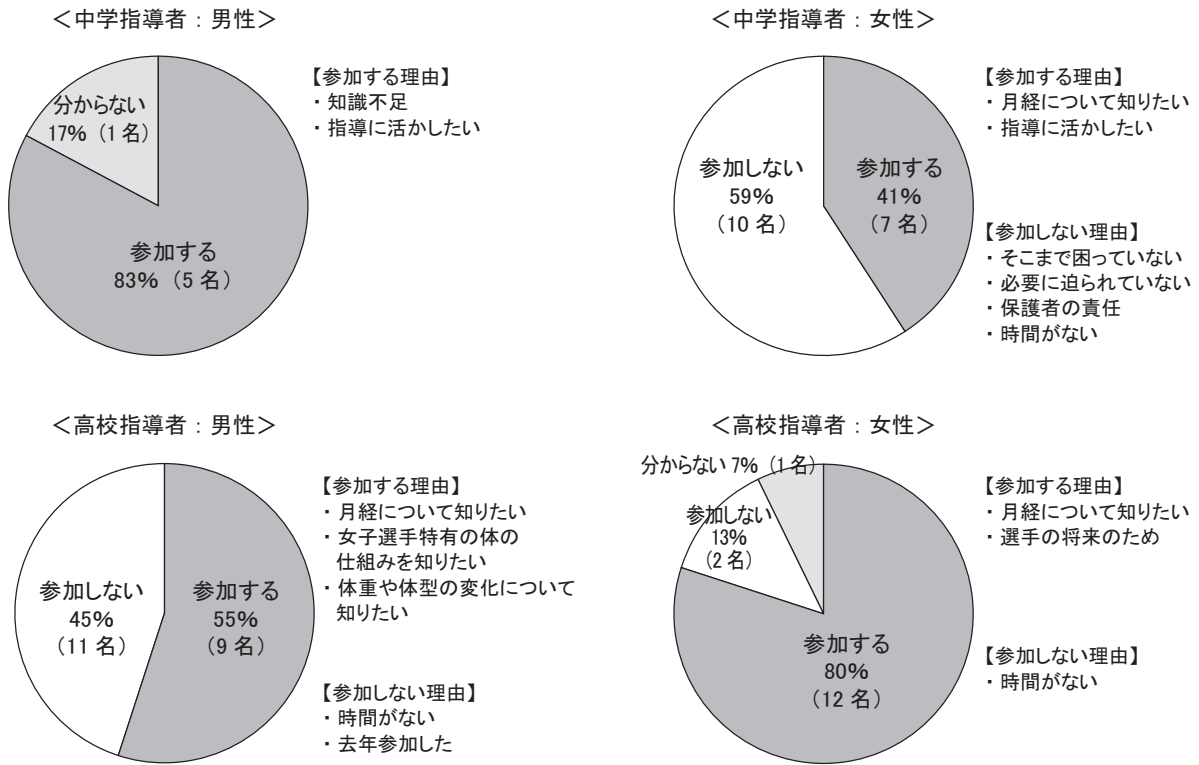


図 10 勉強会があれば参加しようと思いませんかの内訳

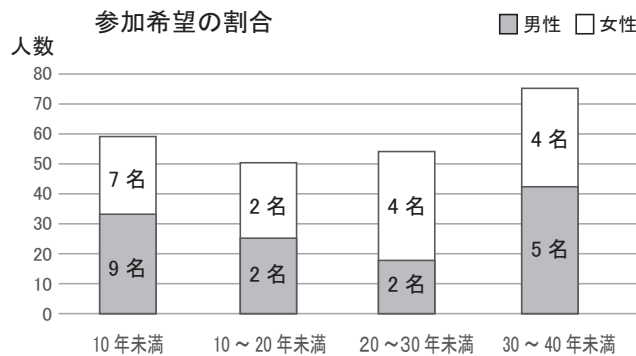


図 11 指導歴別にみた勉強会参加希望の割合

校の指導者では参加すると回答した人は男性で55%、女性は80%だった。参加しない理由として「時間がない」「去年参加した」などであった。

**指導歴別にみた勉強会参加希望の割合 (図 11)**

勉強会参加希望の割合を指導歴別にみると、指導歴が10年未満と30年以上の指導者では勉強会参加希望の割合が比較的高かった。

**考察**

今回我々はトップアスリートではなく一般の思春期女性

アスリートに焦点を当て、その思春期女性アスリートに直接影響を与える指導者を対象とした意識調査を行い、女性アスリートの健康管理に産婦人科が介入すべき課題を検討した。東京オリンピックに対する期待とともに女性アスリートの健康管理や産婦人科関連の知識などの理解が重要な問題となってきている。しかしトップアスリートを対象にした報告は散見されるが<sup>1)2)3)</sup>、一般の思春期女性アスリートについてはあまり調査されていない。今回の調査では中学、高校の指導者59名からの回答を得た。その指導種目も審美系、瞬発系、持久系など19種目と幅広い種目から回答を得ることができた。

選手の月経の把握については6割以上が本人任せとされていた。一方、40%以上の中学高校の女性指導者は選手からの月経の相談を受けていた。しかし月経の相談の対応では「様子を見るよう指導した」が多くみられていた。興味深いことに勉強会への参加希望の理由には男女、中学高校問わず月経についての知識の習得が挙げられていた。指導者は時として選手の月経に関連した健康管理に直面することもあり、思春期女性アスリートを指導する上で月経についての知識の習得は必要不可欠なものと考えられる。

月経困難症等に oral contraceptives, low dose estrogen progestin (OC・LEP) を使用することを知っているという回答した指導者は男女とも多かった。女性指導者に限れば91%が知っているという回答していた。しかし選手のOC・LEP使用状況の把握は十分とはいえなかった。さらに選手が月経のコントロールにOC・LEPを使用することについても積極的とはいえなかった。月経の周期、月経困難症や月経前症候群により練習が妨げられたりパフォーマンスの低下が引き起こされることがあるが<sup>4)5)6)</sup>、このような選手に対してはOC・LEPの使用により改善が期待される。OC・LEPについては初経開始後の使用は認められており<sup>7)</sup>、またドーピング禁止物質に該当しない<sup>8)</sup>。このことから指導者のOC・LEPに対する知識が十分であるかどうかの把握を行うことが必要と考える。

中学の指導者は女性指導者が多く、比較的指導経験年数が浅い人が多かった。そして選手の健康管理に気をつけていると答えたのは30%に過ぎなかった。さらに勉強会への参加希望の割合も中学女性指導者では男性指導者や高校女性指導者に比べ少なかった。希望しない理由として「そこまで困っていない」「必要に迫られていない」「保護者の責任」などが挙げられていた。一方、高校の指導者は男女が約同数で、指導経験年数が20年以上のベテランも多く含まれていた。勉強会への参加希望の割合は高校女性指導者で80%と多く、中学の女性指導者と大きく異なっていた。この差の理由については不明であるが、アンケート対象の中学校はすべて公立中学校だったが高校はスポーツ推薦のある公立や私立が含まれていたことから、高校はその種目に特化した指導者が担当している可能性が考えられ、健康管理のみならず成績を向上させるための知識の習得にも期待するところがあるのかもしれない。また選手の方も中学生と高校生では自我同一性の獲得など精神発達に差があるため、指導者に自分の状況を伝えるコミュニケーション能力が影響した可能性も考えられる。いずれにせよ中学と高校では指導者のスポーツに対する取り組み方に違いがある可能性があり、各々の背景を考慮した対応が求められる。

選手の健康管理については、体重や食事のコントロー

ルを挙げた指導者が多かったが月経については少数だった。しかし実際には指導で困った事柄としてイライラ、情緒不安定などのメンタル面の対応、痩せたがるや筋肉をつけたがらないなどの体重管理、月経痛や月経時の練習量の管理など産婦人科に関連する内容が多くみられた。特に体重については女性アスリートの三主徴として利用可能エネルギー不足と無月経や骨粗鬆の問題が広く知られている<sup>9)</sup>。特に骨粗鬆症については現役中の疲労骨折の問題だけではなく<sup>10)11)</sup>、20歳頃に獲得すべき最大骨量の低値に伴う将来的な骨粗鬆症発症の恐れがあり<sup>12)13)</sup>、指導者はこれらの知識も知っておく必要がある。

指導歴と勉強会参加希望の割合をみると、指導歴が30年以上の指導者では勉強会参加希望の割合が高かった。1999年にOC・LEPが国内で認可されてまだ20年しか経っておらず、2012年のロンドンオリンピックに出場した国内女性トップアスリートですらOC・LEP服用は7%に過ぎなかった<sup>4)</sup>。30年以上のベテラン指導者にとっては十分な知識がなければOC・LEPを選手に服用させることについての判断が難しいことが想像される。ベテラン指導者に勉強会参加希望の割合が高いのは、時代の変遷とともに産婦人科知識の習得の必要性を感じていることの現れではないだろうか。

今回のアンケート調査から見えてきた産婦人科が介入すべき課題として、①思春期アスリートやその指導者に対して月経関連の知識や対策などを啓発すること②産婦人科も思春期アスリートの現場を理解すること③そのためには双方の連携を深めることなどである。そして双方の連携を深めるための架け橋が不可欠である。これには指導者のみならず保護者、養護教諭や学校医の協力、さらには行政を含めた健康支援の組織化を進めることなどが必要と考える。女性アスリートの健康支援が東京オリンピックのレガシーの一つとして発展していくことを期待する。

## 利益相反

本論文に関連し、開示すべきCOI状態はない。

## 文献

- 1) 能瀬さやか. 月経困難症を伴うアスリートの治療経験. 日女性医学誌 2016; 23: 337-342.
- 2) 久保田俊郎. 若年アスリートの今日的課題. HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 2017; 24: 179-183.
- 3) 大島乃里子, 尾林 聡. 女性アスリートとPMS/

- PMDD. 産科と婦人科 2016;12:1445-1449.
- 4) 能瀬さやか, 土肥美智子, 難波 聡, 秋守恵子, 目崎 登, 小松 裕, 赤間高雄, 川原 貴. 女性トップアスリートの低用量ピル使用率とこれからの課題 日臨スポーツ医会誌 2014;22:122-127.
  - 5) Takeda T, Imoto Y, Nagasawa H, Muroya M, Shiina M. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder in Japanese Collegiate Athletes. J Pediatr Adolesc Gynecol 2015;28:215-218.
  - 6) Takeda T, Imoto Y, Nagasawa H, Takeshita A, Shiina M. Stress fracture and premenstrual in Japanese adolescent athletes: a cross-sectional study. BMJ Open 2016;6:e013103.
  - 7) OC・LEP ガイドライン. 日本産科婦人科学会 2015;25-26.
  - 8) 女性アスリートのヘルスケアに関する管理指針. 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会 2017;35-39.
  - 9) Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, Sanborn CF, Sundgot-Borgen J, Warren MP. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. Med Sci Sports Exere 2007;39:1867-1882.
  - 10) 難波聡. 女性アスリートの3主徴 — 無月経. 産科と婦人科 2015;3:255-259.
  - 11) 岩本潤. 女性アスリートの3主徴 — 骨粗鬆症. 産科と婦人科 2015;3:265-269.
  - 12) 松田貴雄. 女性アスリートの諸問題の克服. 日臨スポーツ医会誌 2015;32:208-212.
  - 13) Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3951-3963.

## — 症例報告 —

## 悪性卵巣ブレンナー腫瘍の一例

香川県立中央病院 産婦人科

矢野 友梨、永坂 久子、堀口 育代、高田 雅代、米澤 優

## A case of Malignant Brenner tumor of the ovary

Yuri Yano, Hisako Nagasaka, Ikuyo Horiguti, Masayo Takata, Masaru Yonezawa

Kagawa Prefectural Central Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology

## 概要

卵巣ブレンナー腫瘍は全卵巣腫瘍の1-2%にみられ、なかでも悪性ブレンナー腫瘍 (MBT) はそのうちの5%未満とされる稀な腫瘍である。半数以上がI期であり外科手術が行われることが多いが、標準的な化学療法は確立していない。今回、MBTの一例を経験したため報告する。症例は77歳、3妊3産。検診にて卵巣腫瘍を指摘され、当科受診となった。画像検査で左卵巣に5cm大の充実性腫瘍を認め、血液検査でCA-125は7U/mLであった。良性腫瘍の可能性が高いと考え、経過観察を行ったが増大傾向を認めたため手術の方針とした。手術待機期間に茎捻転を起こし緊急手術を施行、病理検査において左卵巣MBTと診断された。術中腹腔内所見および病理所見を検討し、追加治療は行わず経過観察とし再発なく経過している。MBTは稀な疾患のため標準的治療は確立しておらず、症例毎に進行期、組織所見などから適切な治療を検討することが重要である。

索引語:悪性ブレンナー腫瘍、卵巣腫瘍、上皮性腫瘍

Key words: Malignant Brenner tumor, ovarian tumor, epithelial tumor

## 緒言

卵巣ブレンナー腫瘍は上皮性腫瘍に分類される稀な腫瘍であり、卵巣腫瘍全体の1-2%を占める。そのうち、90%近くが良性であり、悪性 Brenner 腫瘍 (MBT) は5%未満のみとされている。MBTのうち50%以上がI期と報告されており、初回治療として外科手術が選択されることが多いが、稀な腫瘍であるため標準的な化学療法は確立していない。今回、MBTの一例を経験したため報告する。

## 症例

症例:77歳

妊娠分娩歴:3妊3産

月経歴:初経 12歳、閉経 46歳

既往歴:61歳 くも膜下出血に対して開頭脳動脈瘤クリッピング術

未破裂動脈瘤(残存あり、経過観察中)

63歳 高血圧

家族歴:兄 胃癌

主訴:自覚症状なし

現病歴:婦人科癌検診目的に近医産婦人科を受診したところ、左卵巣腫瘍を認めたため精査加療目的に当科紹介受診となった。経膈超音波で44mm大の充実性腫瘍を認め、MRI検査を施行した。MRI検査でも同様に左卵巣に53mm大の充実性腫瘍を認め(図1)、T1強調像、T2強調像共に低信号を呈し、拡散強調画像で明らかな異常信号を認めないことから繊維腫などの良性腫瘍が疑われた。腫瘍マーカーはCA125、CA19-9、CEAすべて基準値範囲内であった。このため、外来にて定期的な経過観察を行っていたが、初診から1年後の診察で卵巣腫瘍の明らかな増大を認め、MRI検査を行ったところ新たに多房性嚢胞成分が出現し腫瘍は122mmに増大していた(図2)。また、充実成分の辺縁に拡散強調像で異常信号と比較的強い造影効果を認めた。このときもCA125、CA19-9は基準値内であったが、E2 44pg/mL、FSH 11.5mIU/mLとホルモン分泌を認めた。経過より悪性腫瘍の可能性が否定できず、手術の方針とし待機していたが茎捻転と不正性器出血を起こしたため、準緊急手術として開腹単純子宮全摘、両側付属器切除術を施行した。

手術時、漿液性腹水を少量認め、左卵巣腫瘍に90°の茎捻転を認めた。術中破綻をきたすも、腹腔内に播種



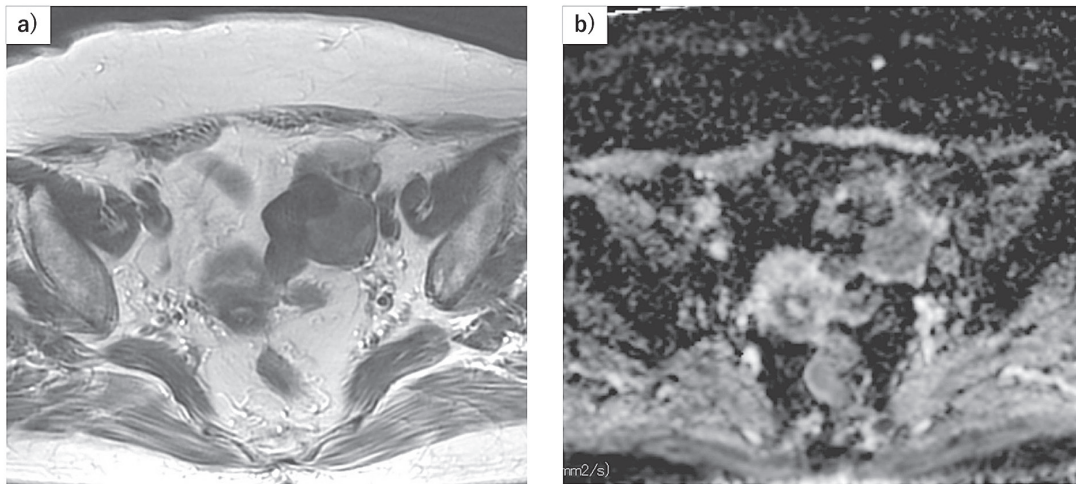


図1 初診時MRI画像  
a) T2強調像 b) ADC map

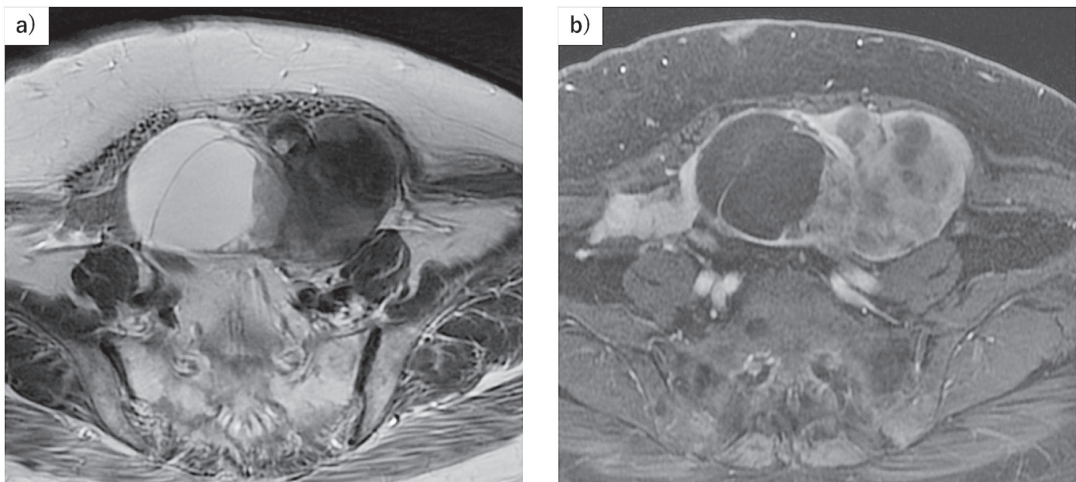


図2 初診から1年後MRI画像  
a) T2強調像 b) T1強調造影像

を疑う所見はなく肉眼的残存腫瘍なく手術を終了した。

左卵巣腫瘍は7.5cmの灰白色充実性結節と10cmの多房性嚢胞からなり、嚢胞内容は漿液性であった(図3)。病理組織学所見では、充実部に線維性間質と上皮胞巣がみられ、胞巣内の細胞核にcoffee bean signを認めブレンナー腫瘍と診断した(図4)。また、嚢胞部には胞巣が拡大し核異型を伴う領域がみられ、胞巣辺縁が平滑な境界悪性部と間質浸潤を伴う悪性部が認められた。2014年WHO分類より背景に良性もしくは境界悪性ブレンナー腫瘍領域を伴わない場合には漿液性癌あるいは類内膜癌である可能性が高いと記載されているが、本症例では間質浸潤を伴わない領域が明らかに存在しておりMBTと診断、腹水細胞診はclass III a、上皮結合を呈する細胞集塊を認めるが異型に乏しく、陰性とした。以

上より、最終診断は卵巣癌、組織型MBT、手術進行期分類IC1期、pT1c1NXM0となった。術前に不正性器出血、E2上昇を認めていたが、子宮内膜は年齢に比し軽度ではあるが嚢胞状萎縮がみられ、増殖様変化は認めなかった。

術後治療については肉眼的残存腫瘍を認めず、稀な腫瘍であり術後補助療法が確立していないこと等を説明したところ経過観察を選択され、現在14カ月の無再発生存を得られている。

## 考察

卵巣ブレンナー腫瘍は尿路上皮に類似した腫瘍細胞からなる腫瘍であり、卵巣腫瘍の1-2%を占める。その

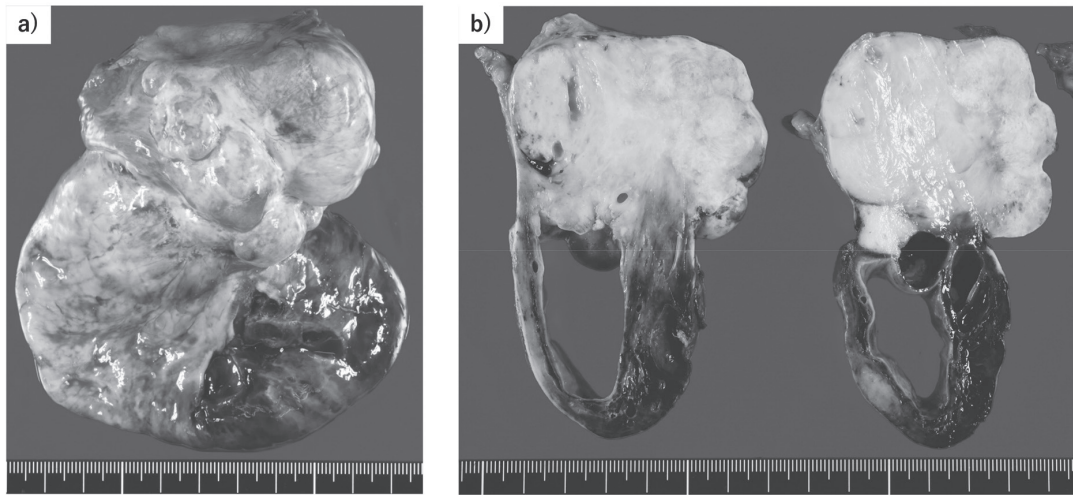


図3 卵巣腫瘍の肉眼像  
a) 腫瘍全体像 b) 断面像

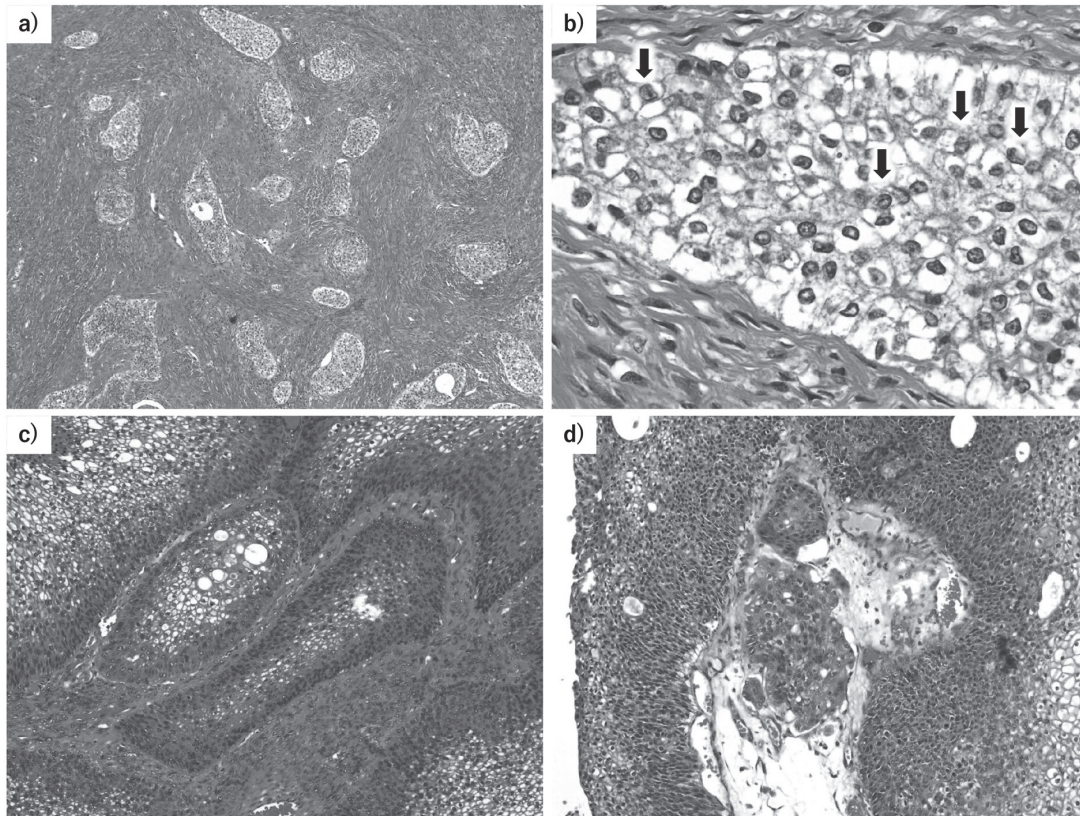


図4 病理組織像 (HE 染色)

- a) 充実部弱拡大像 (倍率 x20)    b) 上皮胞巣部強拡大像 (倍率 x400)  
c) 境界悪性領域 (倍率 x100)    d) 悪性領域 (倍率 x100)

充実部では上皮胞巣内に核に縦の溝をもつ (coffee beans sign) 細胞 (b 矢印) を認める。嚢胞部には胞巣が拡大し核異型を伴う領域がみられ、胞巣辺縁が平滑な境界悪性領域 (c) と胞巣辺縁不整で、間質内に突出、浸潤を呈する悪性領域 (d) が存在する。

ほとんどが良性腫瘍であり、MBTはブレンナー腫瘍のうちの5%未満である。50歳以上に好発し、腹部腫瘤感や腹痛を呈することが多いが、不正性器出血を認める場合もある。診断時には約80%が卵巣限局であり、12%で両側性に腫瘍を認める<sup>1)</sup>。MBTは稀な腫瘍であり、他の上皮性悪性腫瘍における標準的治療を適応することに関するevidenceは確立していない。

MBTとその治療についての症例集積研究がいくつか報告されている。Nasioudisらによる米国SEER(Surveillance Epidemiology and End Results)データを使用した207症例を対象とした解析研究では、初回治療として202例(97.6%)で外科手術が選択され、そのうち99例(47.8%)にリンパ節郭清が行われたが陽性例は5例(5.1%)に留まった。疾患特異的生存率(DSS)においてもリンパ節郭清の有無で有意差は認めず(p=0.2)、標準的なリンパ節郭清の施行については検討が必要と考察している。また、病期分類においては卵巣限局であるI期と卵巣外に腫瘍が浸潤、転移しているII~IV期では実測生存率(OS: observed survival)中央値(p=0.049)、5年DSS(p<0.001)で有意差を認め、組織型ではlow grade群(Grade1&2)とhigh grade群(Grade3)の間に5年DSSで有意差(p<0.001)を認めた<sup>2)</sup>。

Hanらは単施設でのMBT10症例の治療経過を報告しており、そのうち6例に術後補助化学療法を行った。化学療法の適応としては進行期IC期以上もしくはincomplete surgery症例であり、初回regimenはタキソール-シスプラチン併用療法1例、パクリタキセル-カルボプラチン併用(paclitaxel-carboplatin;TC)療法5例が選択され、全例で完全奏功(complete response; CR)が得られた。進行期II~IV期の4症例で再発を認め、再発までの期間の中央値は11カ月であった<sup>3)</sup>。また、Gezginçらによる単施設でのMBT13症例の治療経過に関する報告では、進行期IC期以上の10例に術後補助化学療法を行い、全例でTC療法が選択され、9例で3カ月以上の無病期間が得られている。13症例中7例(53.8%)で再発を認め、再発までの期間の中央値は23.8±14.46カ月であった<sup>4)</sup>。このように様々な報告がされているが、術後補助化学療法としてはプラチナ製剤を含む多剤併用療法の有効性報告があり、副作用などの観点からTC療法は許容されると考えられる。

また、投与サイクル数に関しては、卵巣癌I・II期のうち再発リスク群に対する第3相臨床試験の結果、漿液性癌では3サイクル投与と比較して有意に6サイクル投与で無再発生存期間が延長したと報告されている<sup>5)</sup>。このためMBTにおいても6サイクル投与を選択している報告が多いが、同試験では漿液性癌を除く組織型では6サイクル群と3サイクル群の有意差が示されなかったことから

ら3サイクル後に治療効果判定を行うことを提案する報告もある<sup>6)</sup>。MBTは稀な腫瘍であることから単独での標準治療の確立は困難であり、個々の症例において術後補助療法の必要性を検討したうえで、TC療法を主としたプラチナ製剤を含む多剤併用療法の3サイクル~6サイクル投与は妥当な選択肢となると考える。

再発に対する治療として化学療法や放射線治療が施行されており、治療に反応したとの報告がある。ただし、化学療法では選択されるレジメンが多様であり、タキソール、トポテカン、ドキシソルビシン、ゲムシタビン、ベバシズマブ、エリブリンの使用報告があるがいずれも投与後再発を来さず報告があり、再発MBTにおける標準的な薬剤は検討が難しい。また、放射線治療の効果は現時点では再発後の緩和照射もしくは局所制御に限定されている<sup>7)</sup>。

本症例では初回手術で肉眼的残存腫瘍のない手術が行えており、リンパ節郭清術の追加は意義が乏しいと判断した。術後補助化学療法に関しては卵巣がん治療ガイドラインに準じて施行を検討したが、MBTにおける術後補助療法は確立しておらず上皮性卵巣癌に準じた治療になることを本人、家族へ説明したところ希望されず、病理所見において細胞異型・構造異型ともに乏しく高分化であることも考慮し経過観察を許容すると判断した。

## 結語

稀な腫瘍であるMBTを経験したため報告した。症例数が少なく、MBTを対象とした標準的治療の確立は難しく、上皮性悪性腫瘍としてガイドラインに準じた治療が検討される。しかし、リンパ節郭清や術後補助化学療法のサイクル数に関しては考慮すべき報告があり、今後の症例の蓄積と更なる検討が必要と考えられた。

本論文を作成するにあたり、病理所見をご提供いただきました当院病理診断科 中村聡子先生、安藤 翠先生に深謝致します。

## 文献

- 1) Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu, C. Simon Herrington, Robert H. Young, WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, WHO Classification of Tumors, 4, WHO Press, Lyon, 2014 Aufl.
- 2) Nasioudis D, Sisti G, Holcomb K, Kanninen T, Witkin SS. Malignant Brenner tumors of the ovary;

- a population-based analysis. *Gynecol Oncol* 2016; 142: 44-49.
- 3) Han JH, Kim DY, Lee SW, Park JY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Intensive systemic chemotherapy is effective against recurrent malignant Brenner tumor of the ovary: An analysis of 10 cases within a single center. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54: 178-182.
  - 4) Gezginç K, Karatayli R, Yazici F, Acar A, Çelik Ç, Çapar M, Tavitil L. Malignant Brenner tumor of the ovary: analysis of 13 cases. *Int J Clin Oncol* 2012; 17: 324-329.
  - 5) Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, Bell J. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: An exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 301-306.
  - 6) Lang SM, Mills AM, Cantrell LA. Malignant Brenner tumor of the ovary: Review and case report. *Gynecol Oncol Rep* 2017; 22: 26-31.
  - 7) Zhang Y, Staley SA, Tucker K, Clark LH. Malignant Brenner tumor of the ovary: Case series and review of treatment strategies. *Gynecol Oncol Rep* 2019; 28: 29-32.



## — 症例報告 —

## 当院で経験した稀少部位子宮内膜症について

香川労災病院 産婦人科

清水 美幸、木下 敏史、大倉 磯治、川田 昭徳

## Case reports of heterotopic endometriosis treated at our hospital

Miyuki Shimizu, Toshifumi Kinoshita, Isoji Okura, Akinori Kawada

Department of Obstetrics and Gynecology, Kagawa Rosai Hospital

## 概 要

女性内性器以外に発症する非典型的な子宮内膜症は、「稀少部位子宮内膜症」と定義されている。当科において過去 10 年間で「子宮内膜症」の病名で症例を検索したところ、疑い病名を除くと全 595 例が該当した。そのうち稀少部位子宮内膜症と考えられた症例は 10 例あり、内訳は腸管 5 例、胸腔 2 例、鼠径 2 例、膀胱 1 例であった。

症例 1: 35 歳未婚。月経痛あり LEP 使用中。月経時に排尿痛に加え血尿を認めるようになったため当院泌尿器科を受診した。膀胱鏡検査で内膜症が疑われたため、当科紹介となった。MRI 検査でレチウス窩に腫瘤あり、脂肪抑制されない T1WI で点状の高信号領域あり膀胱子宮内膜症と診断。GnRH agonist 療法を開始した。

症例 2: 45 歳 2 経産。呼吸困難感あり当院救急外来を受診されたところ、右大量血胸を認めた。入院後外科にて胸腔ドレーンを挿入されたが、ドレーンより持続出血あり、頻回に輸血を施行されるも止血困難であった。異所性内膜症も鑑別にいれ、胸腔鏡下血腫除去術及び右胸膜生検術を施行された。胸膜生検結果は胸腔内子宮内膜症であった。骨盤内にも内膜症性卵巣嚢腫を認めたため当科紹介となり、腹式子宮全摘+両側付属器切除術を施行した。術後再発は認めない。

症例 3: 45 歳 2 経産。腹痛あり近医内科で腸閉塞を疑われ当院紹介。CT 検査で大腸イレウスと診断された。婦人科診察では異常所見は認められなかった。外科にて開腹、腫瘤生検され、迅速病理診断は高分化腺癌疑い(鑑別に内膜症)であったためハルトマン手術を施行されたが術後永久病理結果は S 状結腸内膜症であった。

稀少部位子宮内膜症は稀な疾患であるが、多臓器に発症するため内科、外科、泌尿器科など他科との連携が必要になる。また多彩な症状や所見を呈するため、常にこの疾患を念頭に置く必要があり、個々に応じた治療方法の選択が求められる。不妊治療、ホルモン治療、手術療法等をいつどのように組み合わせるかが重要と思われる。

索引語: 子宮内膜症、稀少部位子宮内膜症

Key words: Endometriosis, heterotopic endometriosis, polypoid endometriosis

## 緒言

女性内性器以外に発症する非典型的な子宮内膜症は、従来「異所性子宮内膜症」と呼称されていたが、2012 年の日本エンドメトリオーシス学会において「稀少部位子宮内膜症」という定義が発表された。女性の晩婚化や少子化がすすむ影響で、子宮内膜症の発生が増加しているが、それに伴い稀少部位子宮内膜症症例も増加していると推測される。子宮内膜症は、「子宮内膜類似の組織が子宮内腔以外の組織や臓器に異所性に存在する」という組織所見を共通とし、様々な臓器に発症する可能性があり、多彩な病態を呈する。

当科において過去 10 年間 (2007 年 -2016 年) で「子

宮内膜症」の病名で症例を検索したところ、疑い病名を除くと全 595 例が該当した。そのうち稀少部位子宮内膜症と考えられた症例は 10 例あり、内訳は腸管内膜症 5 例、胸腔内膜症 2 例(月経随伴性血胸 1 例、月経随伴性気胸 1 例)、鼠径部内膜症 2 例、膀胱内膜症 1 例であった。それらのうち最近経験し特に興味深かった 3 症例につき報告し、また、悪性腫瘍との鑑別に苦慮し、術前診断が難しかった polypoid endometriosis 症例につき報告し、文献的考察もふまえて検討する。

## 症例

1)35 歳未婚、性交渉歴なし。

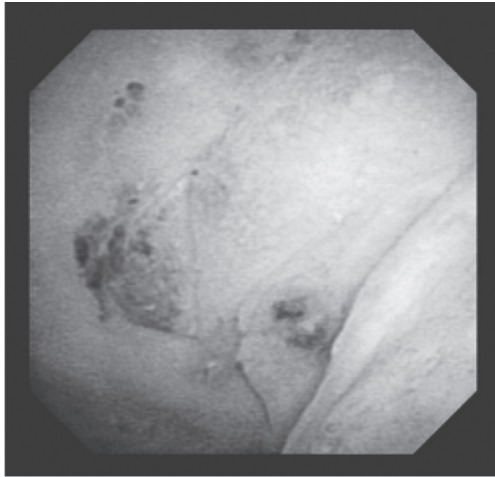


図1 膀胱鏡検査

後壁粘膜は不整に隆起し壁外圧迫疑い。red spot, blueberry spot を認めた。

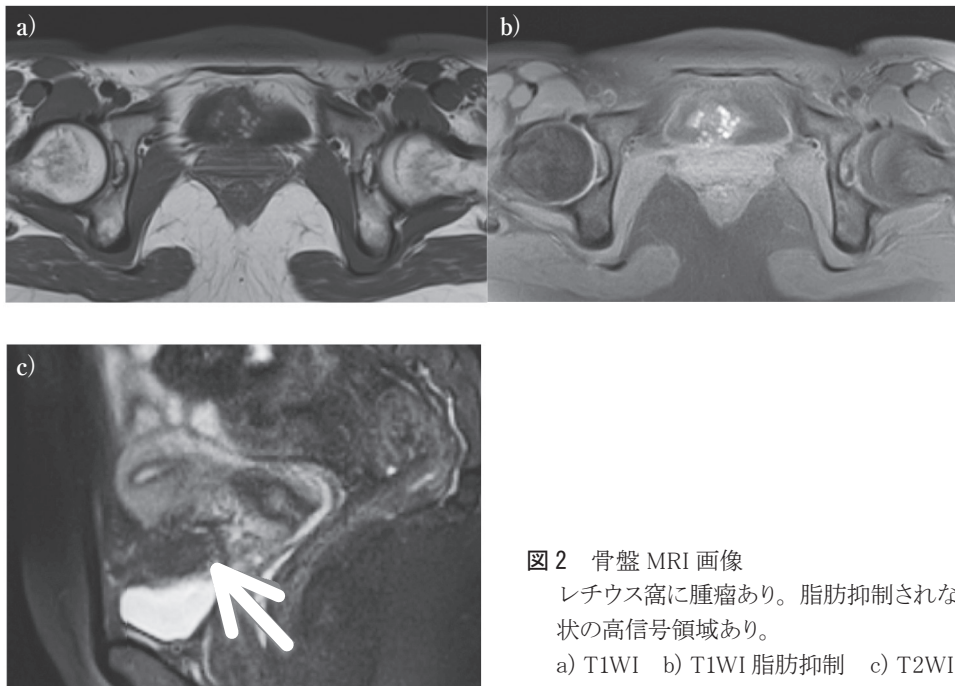


図2 骨盤 MRI 画像

レチウス窩に腫瘤あり。脂肪抑制されない T1WI で点状の高信号領域あり。

a) T1WI b) T1WI 脂肪抑制 c) T2WI SG

既往歴：10年前に内膜症性嚢腫を認め GnRH agonist 療法、LEP 治療歴あり。

現病歴：1年前より月経痛増悪あり近医受診。MRI を撮影し明らかな内膜症性嚢腫等は認められなかったが、月経困難が持続するため LEP 再開となっていた。その後月経時の排尿痛に加え血尿が出現したため当院泌尿器科を受診した。膀胱鏡検査で後壁粘膜は不整に隆起し壁外圧迫が疑われた(図1)。尿細胞診 class II。red spot, blueberry spot を認め内膜症が疑われ、当科紹介となった。CA125:26.8 U/ml。MRI 検査でレチウス窩に腫瘤を認め、脂肪抑制されない T1WI で点状の高信号領域あり膀胱子宮内膜症と診断(図2)し、GnRH agonist 療法を開始した。治療開始後、排尿痛、血尿は改善し、ジェノ

ゲスト内服に変更するも、10カ月目で症状再燃を認めた。手術療法は希望されず GnRH agonist 療法を再開した。

2) 45歳2経産。

既往歴：1年前に大量胸水貯留、自然消失既往あり。現病歴：呼吸困難感あり当院救急外来を受診され、右大量胸水を認めた。穿刺されたところ血性胸水であったため外科に紹介となった。Hb：6.6g/dl。入院後胸腔ドレーンを挿入されたが、ドレーンより持続出血あり、頻回に輸血(濃厚赤血球輸血12単位)を施行されたが止血困難であった。子宮内膜症も鑑別にいれ、胸腔鏡下血腫除去、止血術及び右胸膜、横隔膜生検術が施行された(図3)。胸膜生検結果は胸腔内子宮内膜症であった。骨盤内にも内膜症性卵巣嚢腫を認めたため当科紹

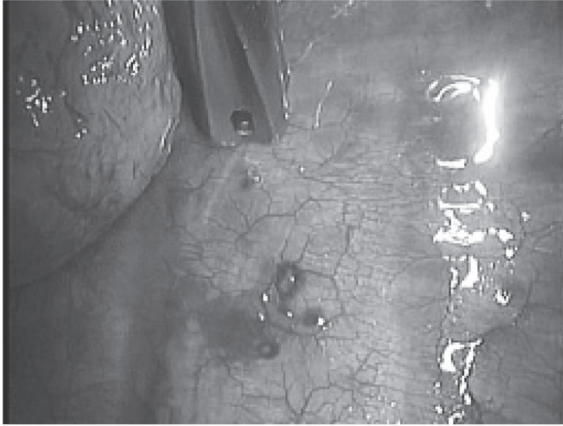


図3 胸腔内所見

横隔膜、胸膜上に血管増生を伴う小結節がびまん性に散在し、同部より oozing あり。

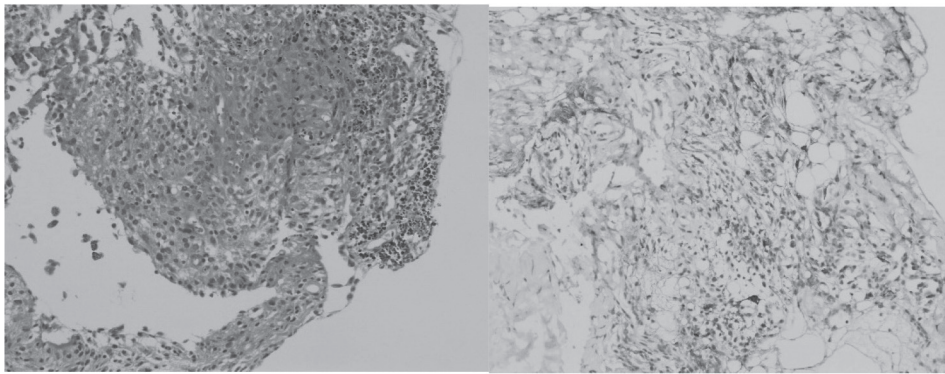


図4 胸膜生検組織

マクロファージのヘモジデリン貪食像あり、CD10 陽性で内膜組織の存在を示唆。胸腔内子宮内膜症として矛盾しない。

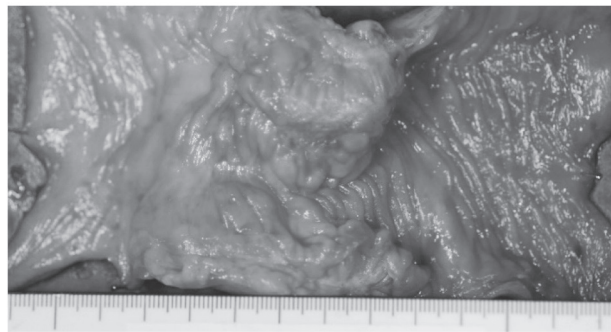


図5 S状結腸腫瘍

介となり、手術療法（腹式子宮全摘＋両側付属器切除術）を施行した。嚢腫は子宮、腸管、骨盤壁に広く癒着を認めた。卵巣表面にヘモジデリン貪食組織球集簇や毛細血管の増生あり、内膜症と診断した（図4）。術後再発は認めない。

3) 45歳2経産。

既往歴：なし

現病歴：3日前から排便なし。腹痛あり近医内科を受診して浣腸されたが排便なく、腹部レントゲンで腸閉塞を疑われたため当院紹介となる。CT検査でS状結腸に腫

瘍性病変があり、口側の腸管が拡張しており、大腸イレウスと診断された。下部消化管内視鏡検査を施行されS状結腸腫瘍を生検されたがGroup 1の診断であった。婦人科診察では異常所見は認められなかった。経肛門的イレウスチューブを挿入し、外科にて開腹手術となった。腫瘍生検されたところ、迅速病理診断は高分化腺癌疑い（鑑別に内膜症）であったためハルトマン手術を施行されたが、術後永久病理結果はS状結腸内膜症であった（図5）。4カ月後人工肛門は閉鎖された。

4) 23歳未婚、未妊。



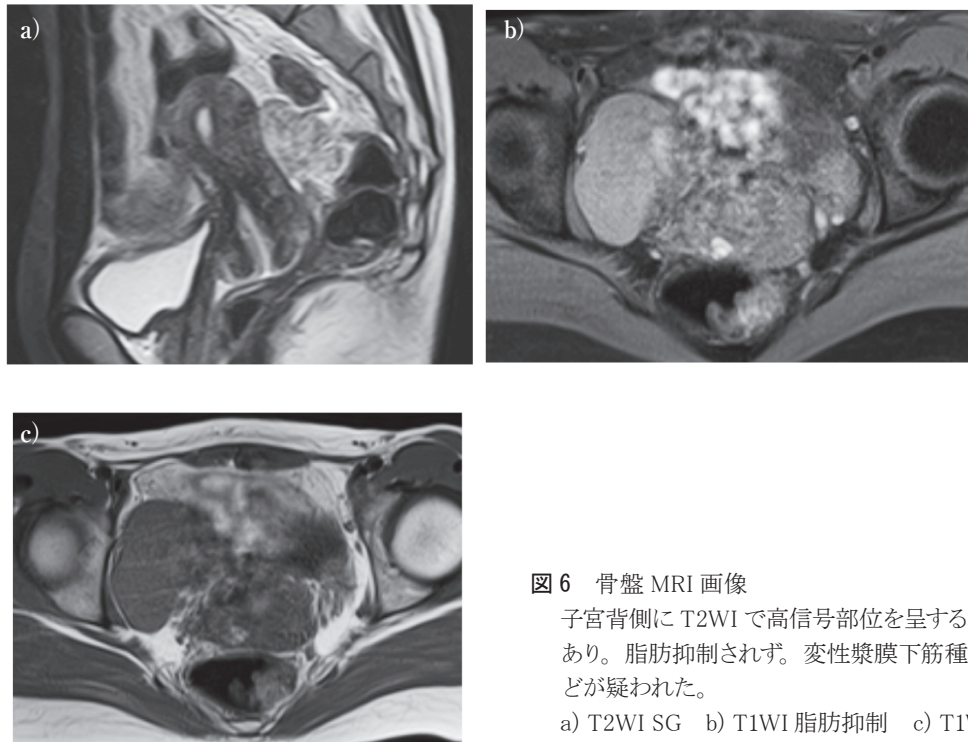


図6 骨盤 MRI 画像

子宮背側に T2WI で高信号部位を呈する不整形腫瘍あり。脂肪抑制されず。変性漿膜下筋腫、内膜症などが疑われた。

a) T2WI SG b) T1WI 脂肪抑制 c) T1WI

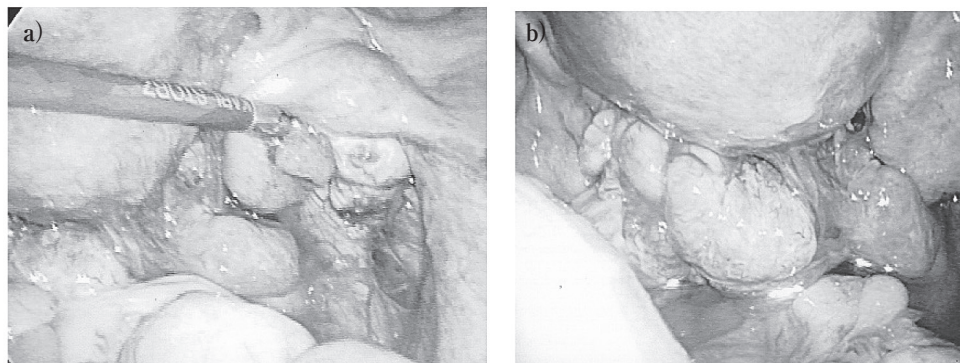


図7 骨盤内所見

子宮後壁に大小多数の不整な充実性腫瘍あり。表面血管怒張し易出血性であった。

a) 子宮体下部後壁から右付属器にかけて b) 子宮体下部後壁

既往歴：月経困難のため救急車要請歴あり。

現病歴：下腹部痛を主訴に前医受診。両側卵巣腫大を認めたため当科紹介となる。経膈超音波検査で両側付属器領域に内部に卵巣様構造を伴う嚢胞性腫瘍と子宮後壁に血流豊富な充実性腫瘍を認めた。MRI 検査では、両側付属器領域の嚢胞性腫瘍は inclusion cyst 疑い、また子宮背側に T2WI で高信号を呈する不整形腫瘍を認め、変性漿膜下筋腫や内膜症などを疑った(図6)。腹痛強く手術療法を希望されたため腹腔鏡手術を施行したところ、子宮体下部後壁に多数の不整な易出血性腫瘍を認めた(図7)。癌性腹膜炎を疑い生検したところ、迅速

病理診断は内膜症であった。内膜症がポリープ状腫瘍を呈した Polypoid endometriosis と診断し、術後 GnRH agonist 療法、ジェノゲスト内服開始。6 カ月後に再度腹腔鏡手術行ったところ、子宮体下部後壁の腫瘍はかなり退縮し血流減少していた。病巣除去を行い、ジェノゲスト内服を再開した。

## 考察

子宮内膜症は生殖年齢女性の 5-10% に発症し、その多くが骨盤腹膜や両側付属器、ダグラス窩に認められる

が、それら以外の部位に発症するものを稀少部位子宮内膜症と定義されている<sup>1)</sup>。

稀少部位子宮内膜症の内臓症全体に占める割合は10～20%で、発生頻度は30歳前半の女性の1/150、軽症を含めると1/10という報告がある<sup>2)</sup>。

それらのうち、尿路系の子宮内膜症は子宮内膜症全体の1.2%であり、そのうち84%が膀胱、15%が尿管、4%が腎、2%が尿道に認められる<sup>3) 4)</sup>。また、胸腔で発症するものは2%程度に過ぎず<sup>5)</sup>、腸管子宮内膜症は子宮内膜症全体の12%で好発部位は直腸、S状結腸で全体の75%前後を占めているとの報告が認められた<sup>6)</sup>。

内膜症の発生機序としては、子宮内膜片が月経時などに卵管から逆流して腹腔内に移植され発生する子宮内膜組織移植説<sup>7)</sup>や、腹膜や卵巣の表面を覆う体腔上皮が化生を起こして内膜症を形成する体腔上皮化生説<sup>8)</sup>をはじめとし、その他様々な仮説が提唱され議論がなされてきた。しかしその病因、病態は一元的に説明することは不可能であり、発生臓器別に異なる機序を経て発生する症候群としてとらえる考え方も提唱されている<sup>9)</sup>。

治療に関しても画一的なものではなく、患者の年齢、挙児希望の有無、臨床症状の重症度などにより、それぞれの症例に応じて治療方法(手術療法や保存療法)、治療時期につき、長期にわたるきめ細やかな対応が必要となる。

手術療法については、内視鏡手術や開腹開胸手術がある。特に骨盤内の手術では妊孕性を温存するためには術後癒着の少ない腹腔鏡手術が望ましいが、内膜症病巣による癒着や線維化などのため手技の難しい手術も多く、高度な技術が求められる。

保存療法の一つであるホルモン療法に関しては、術前に行うGnRH agonist療法や、長期投与としてLEP、ジェノゲストなどの黄体ホルモン製剤も用いられる。挙児希望がある場合には妊娠を優先させるが、ホルモン療法や不妊治療中に症状が再燃した場合は手術療法の検討が必要となる場合もある。

また、Polypoid endometriosisは1980年にMostoufizadehとScullyによって初めて命名された子宮内膜症の稀で典型的な形態の一つである<sup>10) 11)</sup>。肉眼的にポリープ様腫瘍として充実性に発育し、嚢胞性変化や出血を認めることから悪性腫瘍が疑われる。悪性腫瘍と誤認して手術療法を施行した症例報告も散見されており、鑑別疾患の一つとして念頭に置き、術中迅速病理診断などで不要な拡大手術を回避することも重要である。症例4では2度目の腹腔鏡手術の後、ジェノゲスト内服を継続し症状の悪化は認めなかった。その後結婚されたためジェノゲストを中止し、タイミング療法にて妊娠成立し生児を得た。現在も症状再燃は認めない。

## 結語

稀少部位子宮内膜症は稀な疾患であるが、多臓器に発症するため内科、外科、泌尿器科など他科との連携が必要になる。また多彩な症状や所見を呈するため常にこの疾患を念頭に置く必要があり、個々に応じた治療方法の選択が求められる。手術療法、ホルモン療法、場合により不妊治療等をいつどのように組み合わせるかが重要と思われる<sup>12)</sup>。

## 文献

- 1) 百枝幹雄. 比較的稀な臓器に発生する子宮内膜症の呼称に関する提案. 日本エンドメトリオーシス誌 2012; 33:130.
- 2) 武谷雄二. 子宮内膜症の疫学と最近の特徴. 臨婦産 2001; 55:1300-1303.
- 3) Stillwell TJ, Kramer SA, Lee RA: Endometriosis of ureter. Urology 1986; 28:81-85.
- 4) Shook TE, Nyberg LM: Endometriosis of the urinary tract. Urology 1988; 31:1-6.
- 5) Olive DL, Schwarts LB: Endometriosis. N Engl Med 1993; 328:1759-1769.
- 6) Prystowsky JB, Stryker SJ, Ujiki GT, Poticha SM: Gastrointestinal endometriosis. Incidence and indications for resection. Arch Surg 1988; 123:855-858.
- 7) Sampson JA: Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 1927; 14:422-469.
- 8) 太田啓明. 膣子宮内膜症の診断と腹腔鏡下切除および膣壁再建法. 産科と婦人科 2010; 12:1409-1418.
- 9) 片渕秀隆. エニグマティックな骨盤臓器疾患; 子宮内膜症. エンドメトリオーシス研究会誌 2008; 29:22-31.
- 10) 片渕秀隆. 特異部位の子宮内膜症の臓器特異性と組織発生. 日本エンドメトリオーシス会誌 2010; 31:102-109.
- 11) Mostoufizadeh M, Scully RE. Malignant tumors arising in endometriosis. Clin Obstet Gynecol 1980; 23:951-963.
- 12) 北出真理. 子宮内膜症(4)治療における新たな試み 4) 非定型な子宮内膜症の取り扱い. HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 2012; 12:335-343.



## — 症例報告 —

## 当科で経験した外陰部悪性腫瘍の 5 症例

香川大学医学部母子科学講座 周産期学婦人科学

山下 智也、山本 健太、天雲 千晶、伊藤 恵、新田 絵美子、  
森 信博、花岡 有為子、田中 宏和、金西 賢治

## Experience of 5 cases of vulvar cancer

Tomoya Yamashita, Kenta Yamamoto<sup>1</sup>, Chiaki Tenkumo, Megumi Ito, Emiko Nitta,  
Nobuhiro Mori, Uiko Hanaoka, Hirokazu Tanaka, Kenji Kanenishi  
Department of Perinatology and Gynecology, Kagawa University Graduate School of Medicine

## 概 要

外陰癌は稀な悪性腫瘍であるが、発症は高齢者に多く、近年の高齢化に伴って疾患の重要性が増大している。治療は広汎外陰切除術 + 系統的リンパ節郭清が行われるが、症例ごとに個別に判断し、根治性を保ちながら QOL に配慮した手術が必要となる。今回我々は当院で経験した外陰癌 5 症例について臨床的に検討したため報告する。

診断時平均年齢は 66.6 歳。組織学的分類は 5 症例のうち 1 症例は悪性黒色腫、その他 4 症例は扁平上皮癌 (Squamous cell carcinoma : SCC) であった。術式はいずれも広汎外陰切除術 + 両側鼠径リンパ節郭清の適応となり、各症例に合わせて形成外科や泌尿器科、消化器外科と連携して皮弁や膀胱全摘 + 尿路変更、人工肛門造設術を行った。SCC4 症例ではいずれも鼠径リンパ節転移を認めなかった。一方、悪性黒色腫 1 症例は左鼠径リンパ節転移陽性であった。術後補助治療として、悪性黒色腫 1 症例では術後にダカルバジン単独化学療法を行い、SCC4 症例のうち 1 症例では腔側断端に癌細胞の露出を認めたため、CCRT(weeklyTC) を行った。最長 3 年間の経過観察中に、外陰癌が原因で死亡に至った症例はなかった。

当院で経験した外陰癌はいずれも広汎外陰切除術 + 両側鼠径リンパ節郭清を要する症例であり、QOL をなるべく維持するためにも、形成外科をはじめとした他科と密に連携し、患者ごとに最適な治療戦略をたてることが重要と思われる。

索引語 : 外陰癌、腔癌、外陰部悪性黒色腫、広汎外陰切除術、扁平上皮癌

Key words: vulvar cancer, vaginal cancer, malignant melanoma of the vulva, radical vulvectomy, squamous cell carcinoma

## 緒言

外陰癌は稀な悪性腫瘍であり、女性性器癌における頻度は約 1-3% 程度<sup>1)</sup>と報告されている。高齢者に多いのが特徴であり、近年の高齢化に伴い、疾患の重要性が増大している。

治療については patient delay により早期発見・診断が困難であることや、外陰部のリンパ管分布が発達しており浸潤が浅くても所属リンパ節に転移しうることから、従来は広汎外陰切除術 + 系統的リンパ節郭清が行われてきたが、近年は症例ごとに個別に判断し、根治性を保ちながら QOL に配慮した縮小手術を考慮する傾向にある<sup>2)</sup>。またその上で形成外科など他科との合同手術は不可欠である。今回我々は当院で経験した外陰癌 5 例につ

いて臨床的に検討したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症例 1

【患者】70 歳女性 0 妊 0 産

【現病歴】不正性器出血のため近医泌尿器科を受診されたところ、外陰部に黒色斑を認め、近医皮膚科へ紹介された。悪性黒色腫疑いで当院皮膚科に紹介となり、その後当科・泌尿器科紹介となった。

【既往歴】特記事項なし

【現症】外陰部皮膚や尿道口、膣前庭に不整な黒色斑を認めた (図 1)。また左鼠径リンパ節の母指大腫大を認めた。

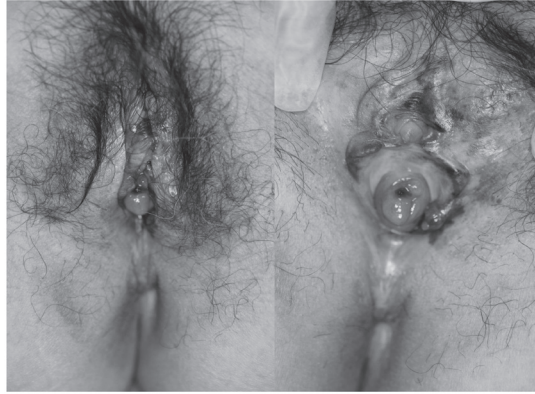


図1 【症例1】初診時の外陰部所見

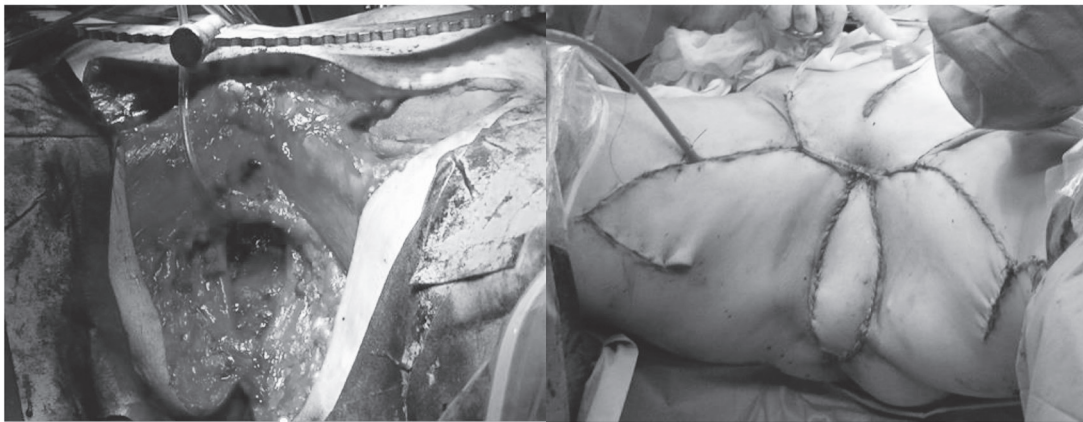


図2 【症例1】術中所見

【各種検査結果】膣前庭部細胞診: class II (メラニン様物質を食した組織球を認める)、外尿道口細胞診: class III (由来不明な核異型細胞を少数認める)、自然尿細胞診: class IV

5-S-CD: 5.0nmol/l (正常値: 1.2-8.0nmol/l)

MRI: 外陰部から浸潤を思わず、尿道と膣に密に接するT2強調高信号を示す境界明瞭な腫瘤を認めた。また左鼠径リンパ節腫大を認めた。

PET-CT: MRIと同部位に集積を認めた。その他遠隔転移を認めなかった。

【治療経過】形成外科、泌尿器科と連携し、広汎外陰切除術+両側鼠径リンパ節郭清+膀胱子宮膣全摘術+尿路変更(回腸導管)+腹直筋皮弁を施行した(図2)。手術時間は11時間57分、出血量1062mlであった。術中輸血としてRBC4単位投与した。病理診断は悪性黒色腫であり、被膜外浸潤を伴う左鼠径リンパ節転移陽性であったことからpT4bN1bM0と診断した。術後はダカルバジン単独化学療法を行い、3年間再発なく経過している。

## 症例2

【患者】69歳女性 2妊2産

【現病歴】X年2月頃から座ると右陰部痛を自覚していた。同年4月に前医を受診したところ外陰癌が疑われたため、当科紹介となった。

【既往歴】2型糖尿病のため、インスリン治療と透析療法中

【現症】会陰6時方向から肛門付近に4cm程度の腫瘤を認めた(図3)。

【各種検査結果】組織生検: SCCの浸潤性増殖を認めた。SCC Ag: 4.1ng/ml (正常値: 0.0-1.5ng/ml)

CT、PET-CT: 外陰癌の転移を疑う所見を認めなかった。下部消化管内視鏡検査: 肛門近傍の皮膚に腫瘍が接しているが明らかな浸潤なし

【治療経過】形成外科、消化器外科と連携し、広汎外陰切除術+両側鼠径リンパ節郭清+大腿内側VY皮弁+腹腔鏡下人工肛門造設術を施行した(図4)。手術時間は8時間4分、出血量955mlであった。術中輸血と



図3 【症例2】術前の外陰部所見

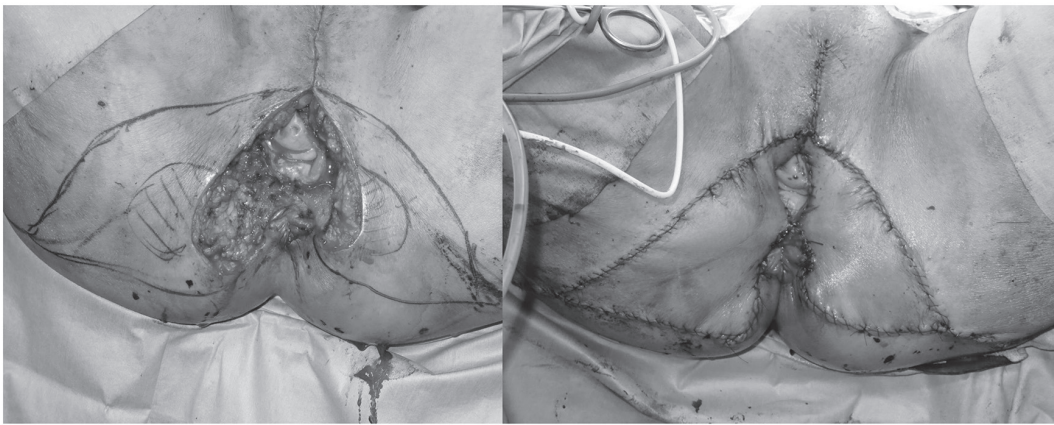


図4 【症例2】術中所見

してRBC4単位投与した。病理診断はSCCであり、浸潤の深さ10mmでリンパ節転移を認めなかったことからpT2N0M0、Stage II期と診断した。術後補助治療なく術後2年間再発を認めなかったが、糖尿病悪化のため永眠された。

### 症例3

【患者】69歳女性 0妊0産

【現病歴】外陰部腫瘍に気づき、前医を受診したところ外陰癌が疑われたため、当院紹介となった。

【既往歴】特記事項なし

【現症】陰核上部に4cm程度の腫瘍を認めた(図5)。

【各種検査結果】組織生検:SCCの浸潤性増殖を認めた。

SCC Ag : 1.7ng/ml (正常値 : 0.0-1.5ng/ml)

MRI : 両側鼠径リンパ節腫大を認めた。

【治療経過】形成外科と連携し、広汎外陰切除術 + 両側鼠径リンパ節郭清 + 大腿内側VY皮弁を施行した(図6)。手術時間は9時間39分、出血量534mlであった。

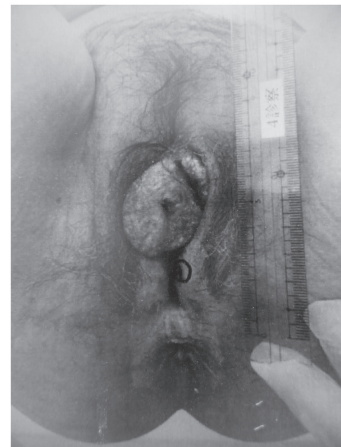


図5 【症例3】術前の外陰部所見

病理診断はSCCであり、浸潤の深さ13mmでリンパ節転移を認めなかったことからpT1bN0M0、Stage I B期と診断した。術後補助治療なく術後3年間再発を認めていない。術後3ヶ月と10ヶ月時の外陰部所見を示す(図7)。



図6 【症例3】術中所見



図7 【症例3】術後3ヶ月後(左)と術後10ヶ月後(右)の外陰部所見

#### 症例4

【患者】62歳女性 3妊3産

【現病歴】外陰部の腫脹を自覚し前医婦人科を受診したところ、組織生検でSCCを指摘されたため、当科紹介となった。

【既往歴】特記事項なし

【現症】①陰核上部に2cm弱の腫瘤と②右大陰唇内側に広範囲のびらん(図8)を認めた。

【各種検査結果】組織生検：①SCCの浸潤性増殖、②SCCを認めた。

SCC Ag：0.7ng/ml(正常値：0.0-1.5ng/ml)

CT、PET-CT：外陰癌の転移を疑う所見を認めなかった。

【治療経過】形成外科と連携し、広汎外陰切除術+両側鼠径リンパ節郭清+殿溝皮弁を施行した(図9)。手術時間は10時間13分、出血量2253mlであった。術中輸血としてRBC6単位投与した。病理診断はSCCであり、浸潤の深さ2mmでリンパ節転移を認めなかったことから



図8 【症例4】術前の外陰部所見

pT1bN0M0、Stage I B期と診断した。術後補助治療なく術後約半年間再発を認めていない。

#### 症例5

【患者】63歳女性 3妊2産

【現病歴】Y年6月に外陰部搔痒感、疼痛、腫脹を自覚

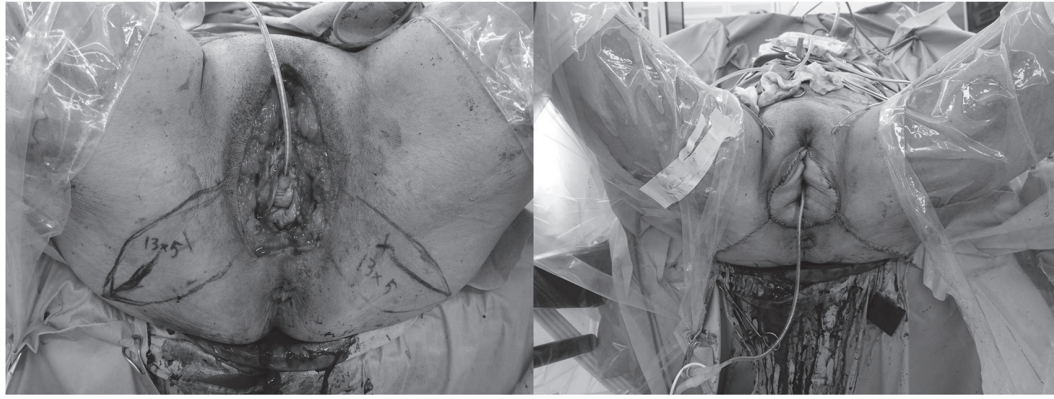


図9 【症例4】術中所見



図10 【症例5】術前の外陰部所見

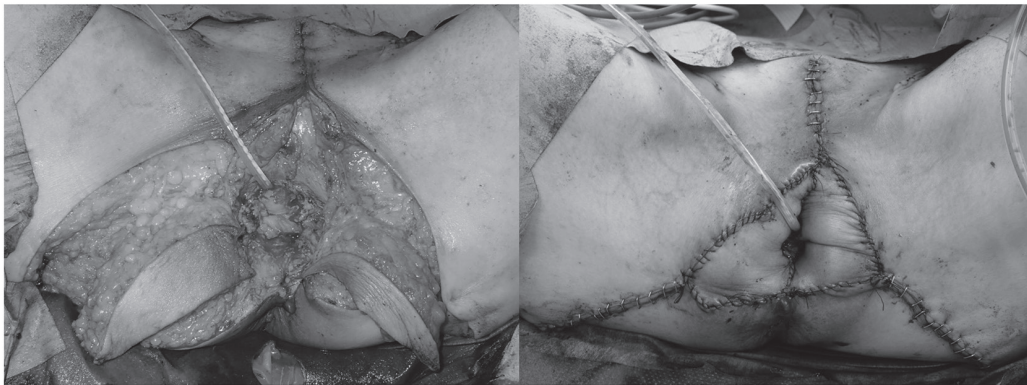


図11 【症例5】術中所見

するも様子を見ていた。同年10月に前医婦人科受診したところ外陰癌が疑われたため、当院紹介となった。

【既往歴】特記事項なし

【現症】①尿道口付近に2cm弱の腫瘍を認め、②右大陰唇にコンジローマ様腫瘍と③左大陰唇内側に腫瘍(図10)を認めた。

【各種検査結果】組織生検：① SCCの浸潤性増殖、②

③異形成(軽度～中等度)を認めた。

SCC Ag : 2.4ng/ml (正常値 : 0.0-1.5ng/ml)

CT、PET-CT : 外陰癌の転移を疑う所見を認めなかった。

【治療経過】形成外科と連携し、広汎外陰切除術+両側鼠径リンパ節郭清+殿溝皮弁を施行した(図11)。手術時間は8時間49分、出血量279mlであった。病理診断はSCCであり、浸潤の深さ10mmでリンパ節転移を認



めなかった。しかし膣側断端の一部癌細胞露出を認めたことから pT2N0M0、Stage II期と診断し、術後 CCRT 中 (weeklyCDDP) である。

## 考察

当院で経験した外陰癌 5 症例の診断時平均年齢は 66.6 歳であった。本邦の報告でも、年齢分布は 70 ~ 79 歳を頂点として、平均 67.4 ± 12.3 歳と報告されており<sup>3)</sup>、当院の症例と一致していた。組織学的分類は当院では 5 症例中 4 症例が SCC であった。本邦では外陰癌のうち SCC が 78% を占めると報告されており<sup>3)</sup>、母数は小さいが割合としてはほぼ一致する結果となった。

外陰癌における SCC の 1 年、3 年、および 5 年生存率はそれぞれ 76.5%、60.4%、57.3% と報告されている<sup>3)</sup>。また鼠径リンパ節転移陰性群の 5 年生存率 83.1% に対し、陽性群では 38.7% と報告されており<sup>3)</sup>、外陰癌では鼠径リンパ節転移の有無が予後に大きく関わることが示されている。当院での症例は比較するにはまだ経過が浅いが、SCC4 症例で鼠径リンパ節転移を認めた症例はなく、今後比較的良好な予後が推測される。

悪性黒色腫の外陰癌に占める割合は全体の 3% 以下<sup>4)</sup> と非常に稀な疾患である。3 年および 5 年生存率はそれぞれ 34% および 18% と言われており<sup>3)</sup>、予後不良な疾患である。症例 1 ではこれに加えて鼠径リンパ節転移陽性であったため、術後 3 年の経過では再発を認めていないが、今後も厳重なフォローアップが必要と考えられる。

治療に関しては、腫瘍径が 2cm を超えるか間質浸潤の深さが 1mm を超える症例には広汎外陰切除術が推奨されている<sup>5)</sup>。当院では症例 2 と 3 は腫瘍径 2cm 超であり、症例 4 と 5 では浸潤 1mm 超であったこと、また病変が正中もしくは両側性であったことから広汎外陰切除術を施行した。症例 1 については悪性黒色腫が疑われたことから、術前の組織生検は施行しなかった。治療は皮膚悪性黒色腫に準じ、第一選択は拡大手術である<sup>6)</sup>。

広汎外陰切除術の術式として、外陰腫瘍切除と鼠径リンパ節郭清を連続した切開線で切除する一括切開法と、鼠径リンパ節郭清は独立した切開線で行う分割切開法がある<sup>5)</sup>。2015 年に刊行されたガイドラインにて、合併症の観点から分割切開法が第一選択とされているが、症例 1 についてはそれ以前の症例であり、一括切開法にて施行した。

外陰を広汎に切除すると形態的な修復のみならず、機能的にも修復が求められる。この際に形成外科的再建術が必要不可欠となる。個々の患者に対して最適な再建方法を、術前の段階で十分吟味することが重要である<sup>7)</sup>。このためにも癌の他臓器浸潤に応じ、産婦人科や形成

外科、泌尿器科や消化器外科と密に連携すべきと考える。

## 結語

当院で経験した外陰癌はいずれも広汎外陰切除術と両側鼠径リンパ節郭清を必要とする症例であった。侵襲の大きい手術であるため、形態的かつ機能的な修復の観点からも、形成外科をはじめとした他科と密に連携し個々の症例に応じた最適な治療選択を行うことで、QOL の維持を目指す必要がある。

## 参考文献

- 1) 中島久良, 山辺徹. 膣・外陰癌の発生頻度, 生存率. 産科と婦人科 1993; 60: 219-221.
- 2) 長谷川清志, 香坂信明, 深澤一雄. 外陰癌・膣癌の疫学. 日本臨牀 2018; 76: 703-711.
- 3) 婦人科腫瘍委員会. 本邦における外陰癌の臨床統計調査報告. 日産婦誌 1995; 47: 685-693.
- 4) Sangeeta Pankaj, Anjili Kumari, Syed Nazneen, Vijayanand Choudhary, Simi Kumari. Malignant Melanoma of Vagina: A Report and Review of Literature. J Obstet Gynaecol India 2016; 66: 394-396.
- 5) 有吉和也, 齋藤俊章. 外陰癌・膣癌の治療. 日本臨牀 2018; 76: 728-734.
- 6) 千葉由幸, 井畑穰, 中山裕樹. 女性器原発悪性黒色腫の 2 例. Skin Cancer 2006; 21: 3: 368-371.
- 7) Höckel M, Dornhöfer N. Vulvovaginal reconstruction for neoplastic disease. Lancet Oncol 2008; 9 : 559-568.

# 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

---

令和元年9月1日印刷  
令和元年9月1日発行

〔非売品〕

発行人 香川産科婦人科学会  
会長 金西 賢治  
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

---