

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 2018
volume 20, number 1

目 次

総 説

プラチナ感受性再発卵巣癌の治療 三重大学医学部産科婦人科学講座	田畑 務	1
「アスリートに学ぶ女性のヘルスマネジメント」 月経困難症、PMS/PMDD 治療のコツ 近畿大学東洋医学研究所	武田 卓	11
超音波でみる胎児機能不全 昭和大学横浜市北部病院産婦人科	市塚 清健	17

症例報告

遺伝性血管性浮腫合併妊娠の1例 三豊総合病院産婦人科	石川 陽子, 他	25
覚醒剤使用妊婦の一例 香川県立中央病院産婦人科	三島 桜子, 他	31
卵巣静脈血栓症を伴った産褥熱に周産期心筋症を合併した一例 香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学	森 亜優美, 他	35
妊娠後期に発症した深部静脈血栓症に対し、腎静脈上に 下大静脈フィルターを留置し肺血栓塞栓症を予防し得た1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 平成 30 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 林 敬二, 松本光弘, 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, 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	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, 原 量宏, 樋口和彦	
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, 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, 後藤真樹, 塩田敦子, 高田雅代, 田中宏和
編集委員会	委 員 長	秦 利之
	委 員	塩田敦子, 高田雅代, 田中宏和, 前田和寿
	査読委員	青木昭和(宇治徳洲会病院), 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(川崎医科大学附属川崎病院)
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 —

プラチナ感受性再発卵巣癌の治療

三重大学医学部 産科婦人科学講座

田畑 務

Treatment of recurrent platinum-sensitive ovarian Cancer

Tsutomu Tabata

Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University School of Medicine

索引語: プラチナ感受性、再発卵巣癌、手術

Key words: platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer, surgery

はじめに

再発卵巣癌は化学療法終了後から半年以内に再発したものをプラチナ製剤抵抗性、半年以上経過後に再発したものをプラチナ製剤感受性再発卵巣癌と呼ぶ。卵巣癌の初回化学療法はプラチナ製剤を含んだ多剤併用療法が基本治療であり、化学療法終了後から半年以上経過した再発卵巣癌では、再度、プラチナ製剤に奏効することが多いためこのように名付けられた次第である。また、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌の場合には、手術療法を用いられることも多い。本稿では、2018 年半ばまでの、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対する治療に関し、臨床試験によるエビデンスを中心に述べる。

手術療法

プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対する手術療法に関して、本邦の「卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版」¹⁾では、「再発に対する腫瘍減量術は化学療法と比較して予後を改善するとは言えず、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対する secondary debulking surgery (SDS) は十分なエビデンスがないため、標準治療としては推奨することはできず、慎重に SDS の適応を決定する(グレード C1)」となっている。しかし、「SDS を行う際は、可能な限りの腫瘍の完全切除を目指す(グレード C1)」とも記載されている。そこで、2017 年と 2018 年の American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting で、2 つの無作為化第三相比較試験が報告されたので紹介する。

まず、2017 年の ASCO で du Bois らにより報告されたのが、DESKTOP III 試験である²⁾。これまで DESKTOP I 試験で³⁾、ドイツの婦人科腫瘍のグループ (AGO) により、再発卵巣癌に対する手術療法が後方視的に検討

された(図 1)。これは、再発卵巣癌症例に対して、完全切除を行う指標として、① Performance Status (PS) がよい、②初回手術時に残存腫瘍がなく完全切除ができている、③再発時の腹水が 500ml 以下、の 3 つを AGO score として、全てを満たす症例のうち、手術療法にて完全切除ができた割合を調査した。2000 年から 2003 年に AGO グループ 25 施設で、AGO score 陽性の 267 例が集められた。その結果、これらの症例の 79% で腫瘍の完全切除が可能であり、再発卵巣癌に対して最大限の腫瘍減量術 (cytoreductive surgery) を行う場合には、AGO score が有用であることが示された。その後、DESKTOP II 試験では⁴⁾、初回再発のプラチナ製剤感受性再発卵巣癌の中で、AGO score 陽性症例の完全切除率を前方視的に検討した。その結果、76% の症例で完全切除が可能であり、AGO score の有用性が前方視的にも証明された(図 2)。これらの結果を踏まえ、2017 年の ASCO で報告されたのが DESKTOP III 試験である

再発卵巣癌に対して手術を行った 267 人 (25 施設、2000 ~ 2003 年) を後方視的に調査

AGO Score

- (1) good PS (ECOG 0)
- (2) 初回治療で残存なし
- (3) 腹水が 500 ml 以下

3 つを満たす再発卵巣癌の 79% で Complete Resection が可能であった

図 1 DESKTOP I 試験

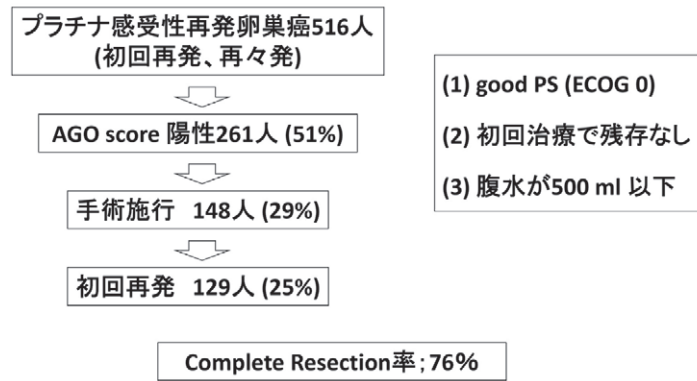
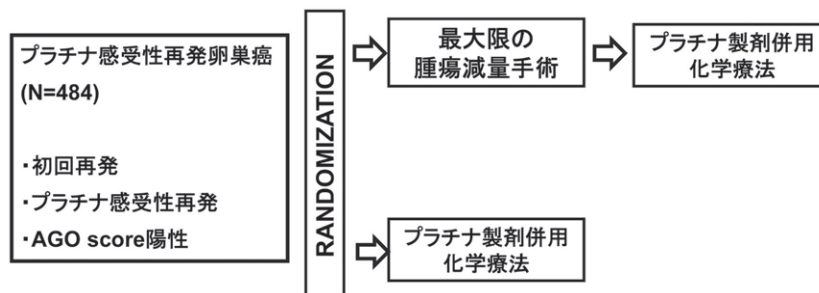


図2 DESKTOP II試験



Primary Endpoint: Overall survival (OS)

Secondary Endpoint: Progression free survival (PFS)、Response Rate (RR)、Toxicity

図3 DESKTOP III試験

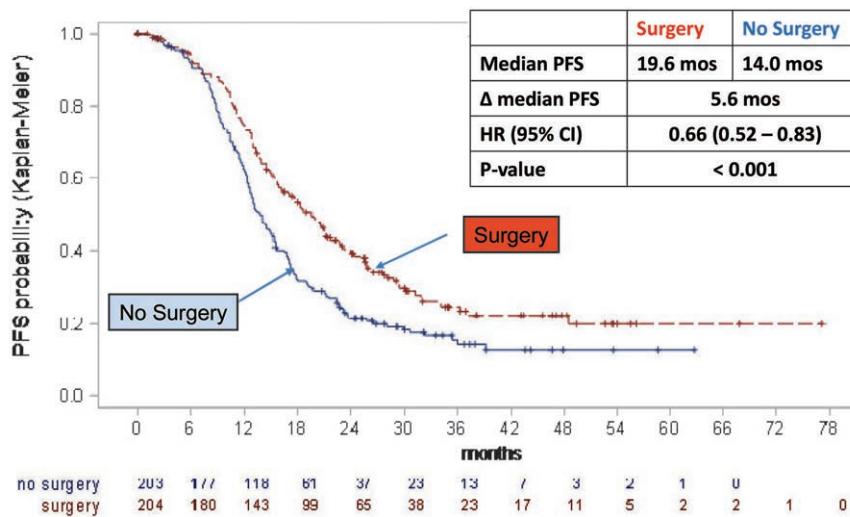


図4 DESKTOP III試験：(PFS, ITT population)

(図3)。本試験では、AGO score 陽性の初回再発のプラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者 484 例に対し、手術療法群と化学療法群に無作為に分け、その予後を検討した。Primary Endpoint は OS (overall survival, 全生存期間) で、Secondary endpoint は PFS (progression free survival, 無増悪生存期間)、RR (Response Rate, 奏効

割合)、有害事象である。2017 年の ASCO では OS の結果はまだであったが、PFS が報告された(図4)。その結果、手術群の PFS は 19.6 ヶ月、化学療法群の PFS は 14.0 ヶ月であり、HR (Hazard ratio, ハザード比) = 0.66, 95% CI (95% confidence interval, 95%信頼区間) : 0.52-0.83, p<0.001 であり、統計学的に有意な

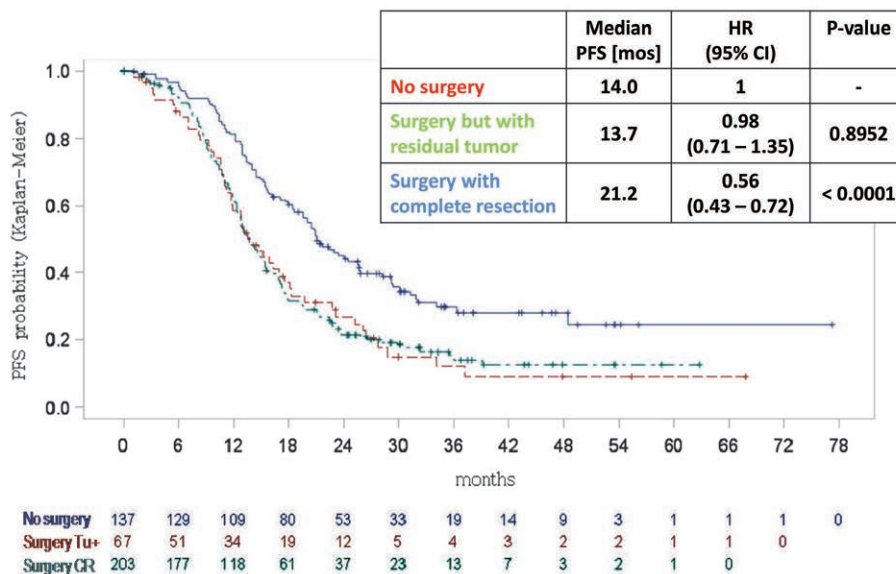


図5 DESKTOP III試験：(PFS by surgical outcome)

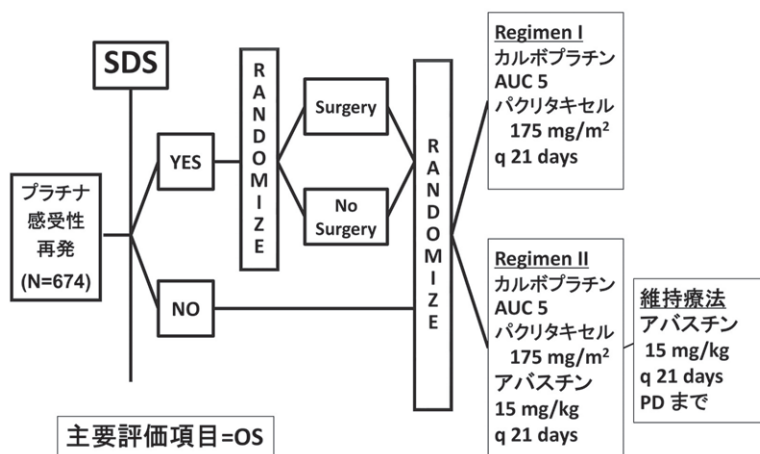


図6 GOG 213 試験

差を持って手術療法群で良好な成績であった。さらに、手術療法群を完全切除が可能であった群と残存腫瘍があった群に分け、PFSが検討された。その結果、完全切除が可能であった群は、残存腫瘍があった群ならびに化学療法群と比べ優位に予後良好であった(図5)。すなわち、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対して手術療法を行う際には、完全切除を目指すべきであると結論付けられた。

GOG (Gynecologic Oncology Group, 米国婦人科腫瘍グループ) 213 試験⁵⁾では2つの事象が検証された(図6)。本試験はプラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対し、プラチナ製剤併用化学療法群にベバシズマブの上乗せ効果があるかどうか、また、手術可能症例では手術療法の有効性があるかを検討した試験である。まず、2015

年の ASCO で化学療法に対するベバシズマブの上乗せ効果が示され、次に、2018 年の ASCO で手術療法についての結果が報告された。2018 年の報告では、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌を対象に手術療法後に化学療法を行う群と手術療法は行わず直ちに化学療法を行う群で比較検討された。Primary Endpoint は OS で、手術療法群と化学療法群ではそれぞれ 53.6 ヶ月と 65.7 ヶ月、HR = 1.28, 95% CI: 0.92-1.78 であり、手術療法の有効性は示せず、DESKTOP III 試験とは相反する結果であった(図7)。さらに、手術療法にて完全切除できた症例と化学療法群を比較した場合、PFS は完全切除例で優位に良好な成績であったが、OS に関しては両群で差が認められなかった(図8)。そのため、結論としては、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌において、手術療法は直ちに

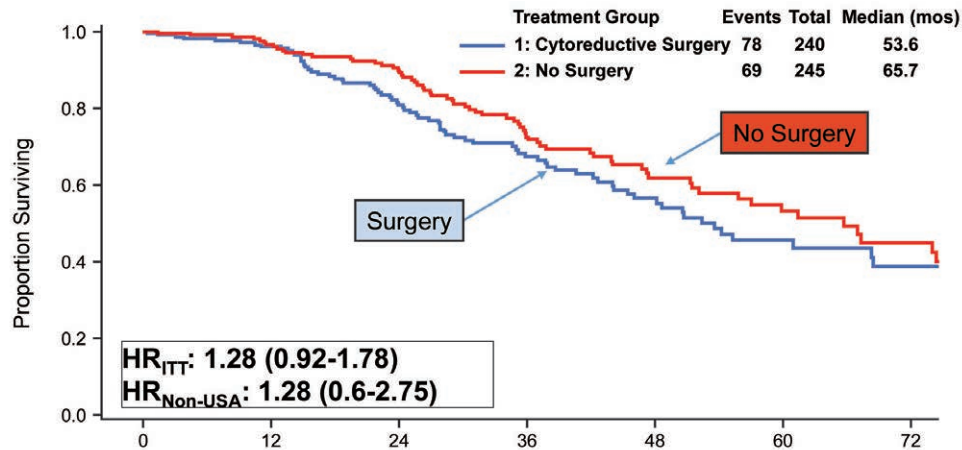


図7 GOG 213 試験: OS: Surgery vs. No Surgery

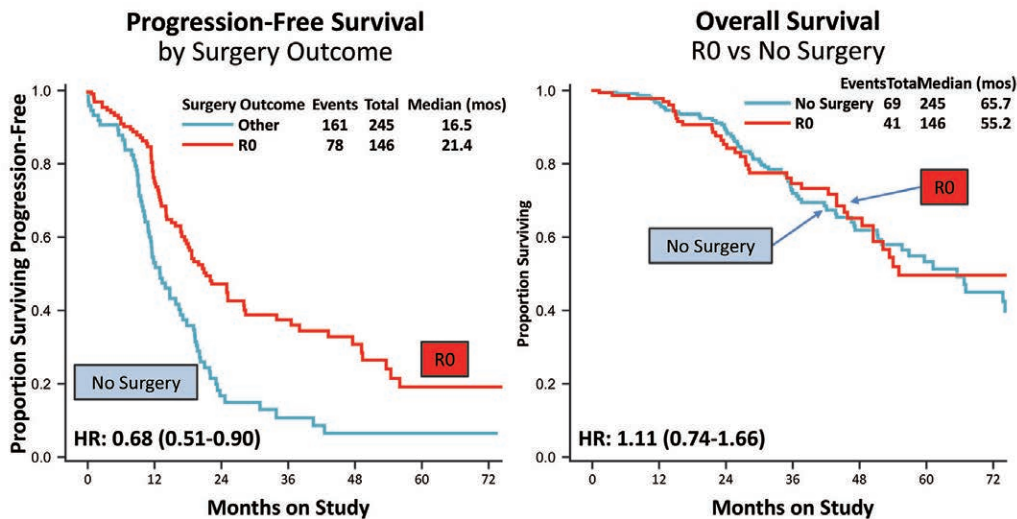


図8 GOG 213 試験: Surgical R0 vs. No Surgery

化学療法を行う群に比べ、有効性を示せなかったとされている。また、DESKTOP III²⁾試験では、ペバシズマブの使用が20%程度であったのに対し、GOG 213試験ではペバシズマブが84%の患者で使用されており、その治療効果があった可能性もある。今後、DESKTOP III試験のOSの結果をみて、再発卵巣癌に対する手術療法の位置づけが決まるものと思われる。

化学療法

「卵巣がん治療ガイドライン 2015年版」¹⁾では、化学療法を行う場合、プラチナ製剤を併用した多剤併用療法が推奨されている。これは、プラチナ製剤感受性症例に対し、単剤療法と多剤併用療法を比較した試験では全て多剤併用療法の方が良好であったためである。プラチナ製剤感受性再発卵巣癌を対象として、単剤と多剤を

比べた代表的な試験のうち、多剤併用療法の結果を図9に示した⁶⁻¹⁰⁾。プラチナ製剤感受性再発卵巣癌を対象とした試験であるが、対象症例のうちDFI (disease free interval, 無病生存期間)が6ヶ月以上12ヶ月未満の、いわゆるプラチナ製剤部分感受性症例は25%から50%であり、定まっていない。結果は、多剤併用療法のPFSは9.4~12ヶ月であり、おおよそ1年未満であった。また、OSは18から33ヶ月であった。これらの試験は、全てカルボプラチンとタキソール、ゲムシタビン、リポソーム化ドキシロビシンとの併用療法であるが、どの組み合わせが最も治療効果が高いかは定かではない。

分子標的治療

本邦でも2013年より、血管内皮増殖因子に対する抗体薬であるペバシズマブが使用できるようになった。プ

	ICON IV ⁷⁾	GEICO ⁸⁾	CARYPSO ⁹⁾		SWOG ¹⁰⁾	OVAR 2.5 ¹¹⁾
Regime	タキソール カルボプラチン	タキソール カルボプラチン	タキソール カルボプラチン	ドキシル カルボプラチン	ドキシル カルボプラチン	ゲムシタピン カルボプラチン
N	392	38	508	466	31	178
Partial sensitive	25 %	40 %	36 %	35 %	50 %	40 %
Prior Taxane	43 %	87 %	99 %	99 %	NR	68 %
PFS months	12	11.2	9.4	11.3	12	8.6
OS months	29	NR	33	31	31	18

図9 プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対する併用療法

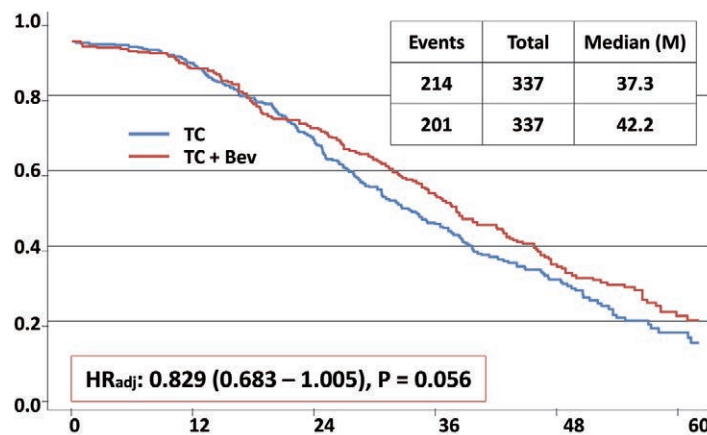


図10 GOG 213 試験: OS: TC 療法 vs. TC + Bev 療法

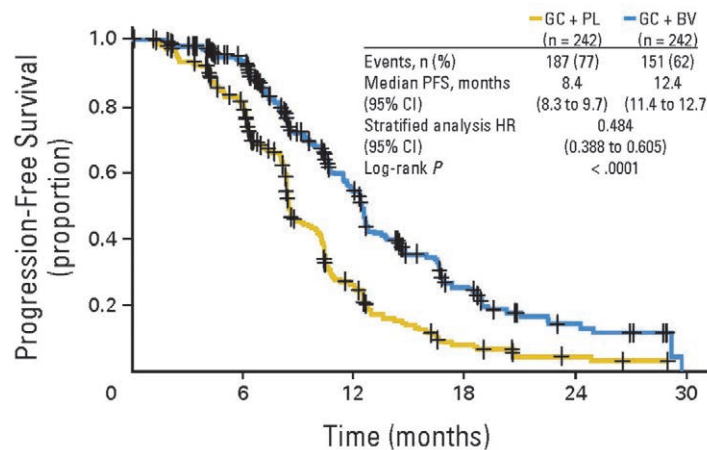


図11 OCEANS 試験: PFS

ラチナ製剤感受性再発卵巣癌を対象としたベバシズマブの第三相試験は、GOG 213 試験⁴⁾と OCEANS 試験¹¹⁾の二つある。GOG 213 試験はプラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対し、パクリタキセルとカルボプラチンの併用療法 (TC 療法) 群とこれにベバシズマブ併用 (TC + Bev 療法) 群を比べたものである (図6)。Primary

endpoint の OS はそれぞれ、TC 療法群で 37.2 ヶ月、TC + Bev 療法群で 42.2 ヶ月 HR = 0.829, 95% CI: 0.683 - 1.005, P=0.056 という結果であり、統計学的有意差はでていないものの、TC + Bev 療法が有効な可能性が示唆された (図10)。

次に、OCEANS 試験¹¹⁾は、プラチナ製剤感受性再発

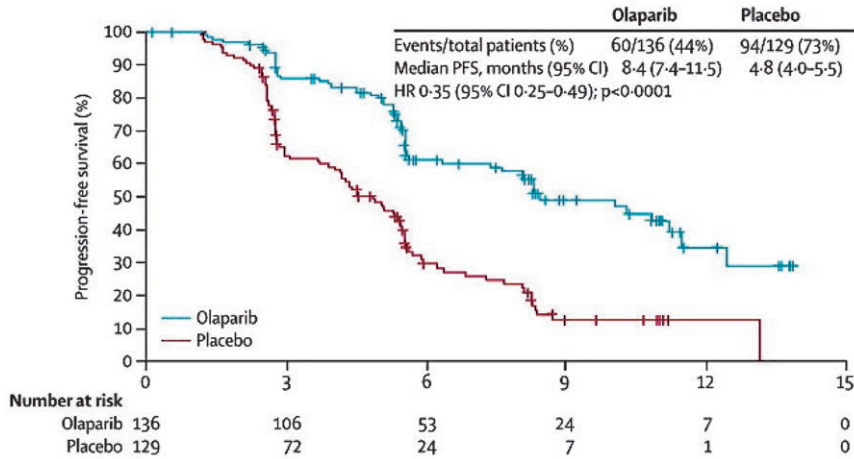


図 12 Study 19 試験 : PFS

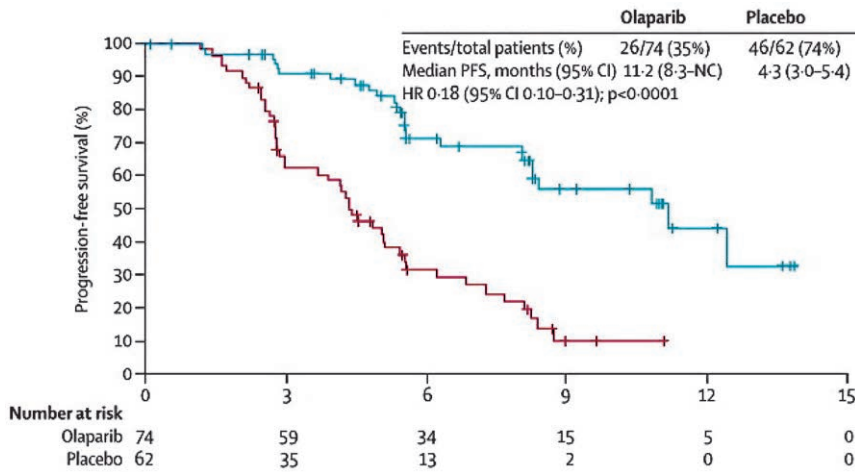


図 13 Study 19 試験 : PFS(BRCA 変異陽性)

卵巣癌を対象として、ゲムシタビン+カルボプラチン療法 (GC 療法) と GC 療法+ベバシズマブを比較した第三相試験である。PFS はそれぞれ 8.4 ヶ月と 12.4 ヶ月、HR = 0.48, 95% CI: 0.39-0.61, P<0.001と有意な差を持ってベバシズマブの上乗せ効果が示された (図 11)。GOG 213 試験と OCEANS 試験の結果を踏まえ、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対して化学療法のための PFS は 1 年未満であることを考慮すると、化学療法に対するベバシズマブの上乗せ効果があるのは明らかである。

2018 年の 4 月から、PARP 阻害剤であるオラパリブが保険収載された。これは、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対して、プラチナ製剤にて治療後奏功した症例を対象に、オラパリブの維持療法を行う方法である。Study 19 試験¹²⁻¹⁴⁾ と SOLO 2 試験¹⁵⁾ の 2 つが代表的な臨床試験である。Study 19 は無作為化第二相試験であり、前治療に 2 レジメン以上を有したプラチナ製剤感受性再発卵巣癌を対象に、直前の化学療法により CR (complete response, 完全寛解) または PR (partial response, 部

分寛解) が得られた症例に対し、オラパリブを維持療法として投与する群とプラセボ群を無作為に割り付けたものである。PFS はオラパリブ投与群で 8.4 ヶ月、プラセボ群で 4.8 ヶ月であり、HR=0.35, 95% CI: 0.25-0.49 とオラパリブの有効性が示された (図 12)。本試験では BRCA 変異に基づくサブグループ解析が行われ、BRCA 変異陽性患者では、PFS はそれぞれオラパリブ群 11.2 ヶ月、プラセボ群 4.1 ヶ月、HR=0.17, 95% CI: 0.25-0.49 であり、オラパリブの治療効果が高いことが示された (図 13)。さらに、BRCA 野生型 / 意義不明の症例でも、オラパリブ群の PFS は 8.3 ヶ月、プラセボ群で 5.5 ヶ月、HR=0.50, 95% CI: 0.29-0.82 と、BRCA 変異陰性の症例も良好な PFS が得られることが示された (図 14)。

次に SOLO 2 試験¹⁵⁾ は、BRCA 変異を有するプラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対して、ベバシズマブを含まない化学療法を 4 コース以上行い、CR または PR を得た症例に対する維持療法としてオラパリブ投与群とプラセボ群を比較した第三相試験である。オラパリブ群

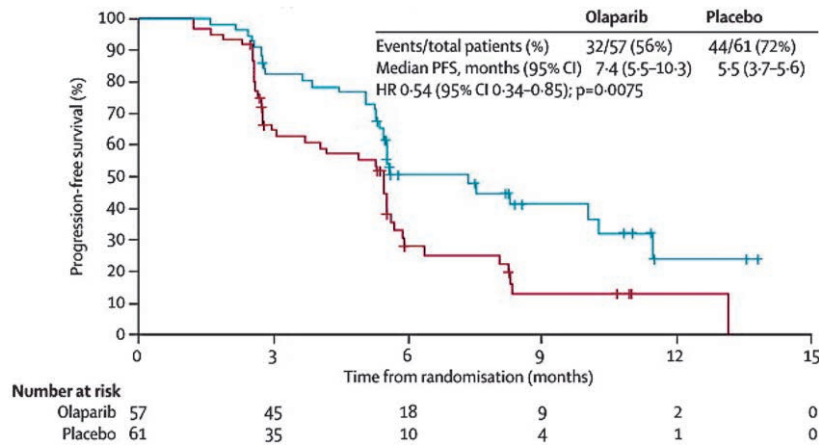


図 14 Study 19 試験 : PFS(BRCA 野生型 / 意義不明)

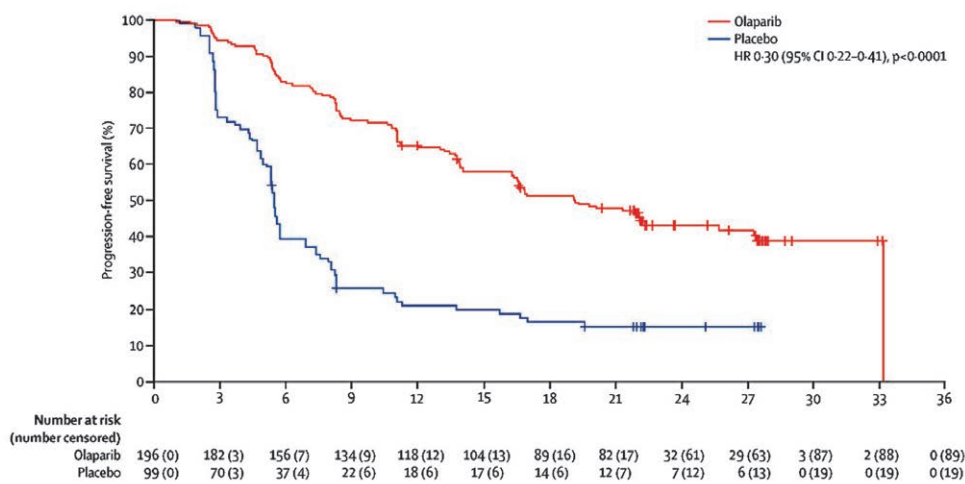


図 15 SOLO 2 試験 : PFS (BRCA 変異陽性)

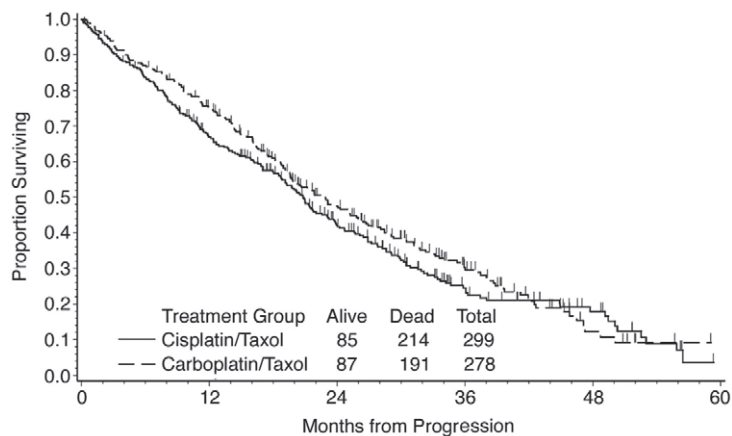


図 16 GOG 158 試験 : 再発症例の予後

とプラセボ群の PFS はそれぞれ、19.1 ヶ月と 5.5 ヶ月、HR=0.30, 95% CI: 0.22-0.41 であり、有意な差を持ってオラパリブの維持療法の有効性が示された (図 15)。しかし、オラパリブの有害事象として、Grade 2 以上の嘔気が約 3/4 の症例に出現することが示されており、今後、

本邦においても QOL を含めた検討が必要である。

おわりに

図 16 に GOG 158 試験¹⁶⁾の結果の一部を示した。

GOG 158 試験は、Ⅲ期の進行卵巣癌を対象に Optimal な手術（最大残存腫瘍径が 1cm 未満の手術）ができた症例を対象に、TC 療法とパクリタキセル＋シスプラチン療法の非劣勢を証明した試験である。本試験には約 800 例の症例が登録されたが、約 600 例が再発をきたした。図 16 はその再発例の予後を見たものである。このグラフから言えることは、進行卵巣癌では、例え Optimal な手術ができて、その後、再発を来した場合、5 年後の生存率は 10%未満ということである。そのため、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌の治療は、QOL も重視した治療戦略を練ることが重要と考えられる。

文献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会編、卵巣がん治療ガイドライン 2015、金原出版、東京、2017.
- 2) Andreas Du Bois, Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 2017; 35(Suppl): abstr #5501.
- 3) Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Gropp M, Huober J, Fink D, Schröder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, Pfisterer J, Wollschlaeger K, Meerpohl HG, Breitbach GP, Tanner B, Sehouli J. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1702-10.
- 4) Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, Mahner S, Vergote I, Reinthaller A, Burges A, Hanker L, Pölcher M, Kurzeder C, Canzler U, Petry KU, Obermair A, Petru E, Schmalfeldt B, Lorusso D, du Bois A. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 289-95.
- 5) Robert L. Coleman, Danielle Enserro, Nick Spirtos, Thomas J. Herzog, Paul Sabbatini, Deborah Kay Armstrong, Byoung Kim, Keiichi Fujiwara, Joan L. Walker, Patrick J. Flynn, Angeles Alvarez Secord, David E. Cohn, Mark F. Brady, Robert S. Mannel. A phase III randomized controlled trial of secondary surgical cytoreduction (SSC) followed by platinum-based combination chemotherapy (PBC), with or without bevacizumab (B) in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer (PSOC): A NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J Clin Oncol* 2018; 36(Suppl) abstr #5501.
- 6) Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, Wheeler S, Swart AM, Qian W, Torri V, Floriani I, Jayson G, Lamont A, Tropé C; ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099-106.
- 7) González-Martín AJ, Calvo E, Bover I, Rubio MJ, Arcusa A, Casado A, Ojeda B, Balañá C, Martínez E, Herrero A, Pardo B, Adrover E, Rifá J, Godes MJ, Moyano A, Cervantes A. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005;16: 749-55.
- 8) Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, Volgger B, Vergote I, Pignata S, Ferrero A, Sehouli J, Lortholary A, Kristensen G, Jackisch C, Joly F, Brown C, Le Fur N, du Bois A. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3323-9.
- 9) González-Martín AJ, Calvo E, Bover I, Rubio MJ, Arcusa A, Casado A, Ojeda B, Balañá C, Martínez E, Herrero A, Pardo B, Adrover E, Rifá J, Godes MJ, Moyano A, Cervantes A. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005; 16: 749-55.
- 10) Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R, Olbricht S, Le T, Emerich J, Kuhn W, Bentley J, Jackisch C, Lück HJ, Rochon J, Zimmermann AH, Eisenhauer E; AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC

- GCG. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4699-707.
- 11) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nycum LR. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2039-45.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R; Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194-200.

— 総説 —

「アスリートに学ぶ女性のヘルスケアマネジメント」

月経困難症、PMS/PMDD 治療のコツ

近畿大学東洋医学研究所

武田 卓

Tips about managing dysmenorrhea and PMS/PMDD

Takashi Takeda

Research Institute of Traditional Asian Medicine, Kindai University

概要

PMS/PMDD は多くの女性の QOL を障害し、アスリートでは競技におけるパフォーマンス障害を引き起こす。大学アスリートでの検討では、PMS によるパフォーマンス障害については、44.3%の者が何らかの障害を自覚するという結果を得ている。月経痛と PMS/PMDD は病態生理学的には全く異なるものであるが、両者にはかなりの相関関係を認める。月経痛重度の者においては、25%で中等度以上の PMS を認めており、両者を考慮して治療する必要性がある。高校運動部員のデータからは、月経痛よりも PMS による社会生活への障害度のほうがより重度であり、月経痛の管理だけでなく、PMS に対する管理も併せて実施する必要がある。薬物治療に関しては、セロトニン調節としての選択的セロトニン再取り込阻害薬 (SSRI) が PMDD に対する標準治療の一つとされるが、パフォーマンス低下の可能性もある。排卵抑制からの治療では、GnRH アゴニストが重症例に対しては投与しうるが、これもパフォーマンス低下は必発であり、投与は困難と考えられる。排卵抑制で使用される OC/LEP の投与が、パフォーマンス障害がなく、アスリートへのファーストチョイスである。OC は様々な種類の製剤があるが、すべてがドーピング禁止薬とはならない。月経困難症に対する治療として、各種の LEP/OC 製剤が使用されているが、PMS/PMDD に関して言えば、従来型の LEP/OC 製剤は身体症状に対する改善効果のみで、精神・身体症状両者に対する改善効果の EBM が存在するのはエチニルエストラジオール・ドロスピレノン配合錠だけである。従来型 OC の実薬 21 日 / プラセボ 7 日投与レジメやヤーズの実薬 24 日 / プラセボ 4 日投与レジメに対して、連続投与はホルモン変動が少なく、理論上は PMS/PMDD に対して、有利である。英国産婦人科学会の PMS に対するガイドラインでは、周期的投与より連続的投与の使用が支持されている。従来型の実薬 24 日 / プラセボ 4 日投与の YAZ と 168 日投与の extended flexible 投与の比較では、延長投与の PMS 症状改善における有意性が報告されており、我が国における今後の活用が期待される。

キーワード : 月経困難症、月経前症候群、月経前気分不快障害、女性アスリート

Key words: Dysmenorrhea, Premenstrual syndrome, Premenstrual Dysphoric Disorder, Female athlete

緒言

月経困難症や月経前症候群 (Premenstrual syndrome, PMS) とその重症型である月経前気分不快障害 (Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD) は月経関連疾患の代表的疾患であり、思春期から成人までの多くの女性の QOL を著しく損なう。月経困難症に比べて PMS/PMDD はこれまで日本の社会における疾患そのものに対する認知が遅れているのが現状である。アスリートにおいても、無月経や月経不順といった月経異常に

ばかり注意が払われ、PMS/PMDD に関してはあまり実態が検討されてこなかった。女性アスリートにおいては、PMS/PMDD は社会日常生活での障害となるだけでなく、パフォーマンス障害の原因ともなり競技成績向上のためにも適切な管理治療が必要である。両者が合併する場合も多く、治療においては月経困難症と PMS/PMDD の両者を考慮する必要がある。ここでは、アスリートにおける PMS/PMDD の実態を紹介するとともに、パフォーマンスも考慮した月経困難症治療のコツを概説したい。

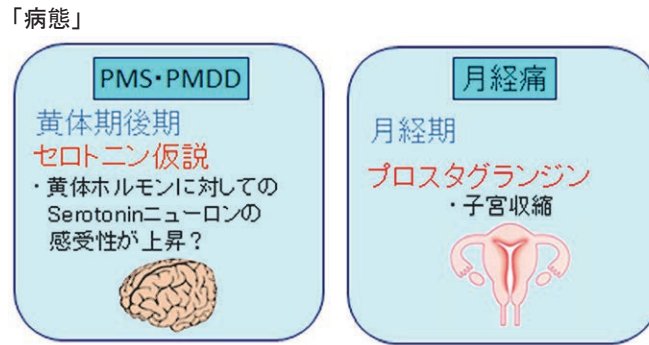


図1 月経痛とPMS/PMDDの病態

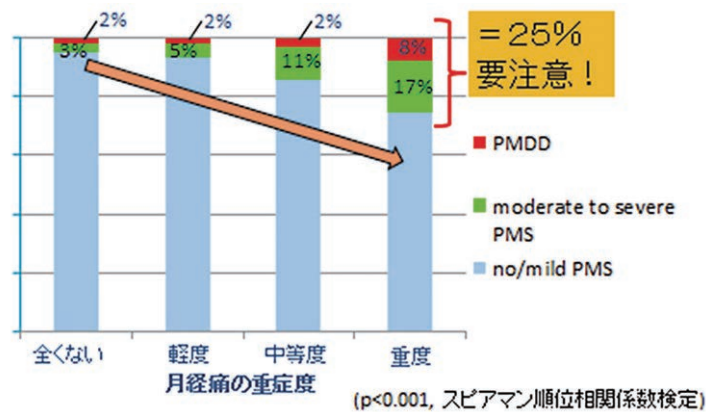


図2 PMS/PMDD重症度と月経痛の相関関係 (文献1より引用)

I PMS/PMDDと月経困難症

(1) 病態

月経痛はプロスタグランジンによる子宮収縮の痛みであり、PMS/PMDDに関しては、今なお詳細な病態は不明であるが、脳のセロトニン作動性ニューロン（うつ状態を誘導）の黄体ホルモンへの感受性亢進説が有力である。このように、両者はまったく別々の病態と考えられている（図1）。

(2) PMS/PMDD重症度と月経痛の相関関係

仙台市内の高等学校2校1296名で、PMS/PMDD重症度と月経痛に関して自記式アンケート調査を実施した。月経痛の重症度とPMS/PMDDの重症度には、有意な相関関係を認めた(rs=0.479) (図2)¹⁾。月経痛が重度の者においては、25%において中等度以上のPMSを認めており、両者を考慮して治療する必要性が考えられた。

II アスリートにおけるPMS/PMDDによるパフォーマンス障害

(1) 大学アスリートでの実態

平成24年度にオリンピック選手や国体選手を多数含

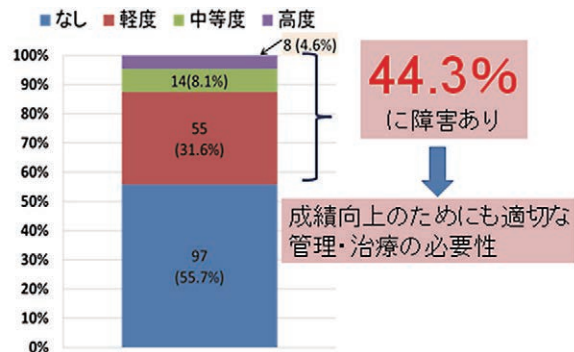


図3 PMS症状による練習・試合への障害度 (文献2より引用)

む近畿大学全学体育会所属の女性アスリート232名を対象としたPMS/PMDDの実態調査を実施した²⁾。有効回答例174名を解析したところ、PMS症状による練習・試合へのパフォーマンス障害については、実に半数近い44.3%の者が何らかの障害を自覚する結果を得た(図3)。

(2) 高校生運動部員での実態

先述の仙台市内の高等学校2校の現役運動部員394名を対象として、社会日常生活への障害度を月経痛とPMS/PMDDで比較検討した³⁾。「仕事・家事・勉強の

月経痛 vs PMS (東北思春期コホート・平成 26 年度実施)

上段：月経痛、下段：PMS

仕事・家事・勉強の能率低下 no.(%)	230(58.4)	131(33.2)	27(6.9)	6(1.5)
	211(53.6)	139(35.3)	41(10.4)	3(0.8)
	p = 0.031			
趣味・社会活動クラブ活動参加への障害 no.(%)	331(84.0)	52(13.2)	8(2.0)	3(0.8)
	339(86.0)	36(9.1)	13(3.3)	6(1.5)
	p = 0.891			
対人関係への障害 no.(%)	341(86.5)	42(10.7)	9(2.3)	2(0.5)
	330(83.8)	43(10.9)	17(4.3)	4(1.0)
	p = 0.004			
練習試合でのパフォーマンス障害 no.(%)	261(66.2)	104(26.4)	25(6.3)	4(1.0)
	232(58.9)	111(28.2)	42(10.7)	9(2.3)
	p < 0.001			

By Wilcoxon signed-ranks test

図 4 月経痛と PMS・PMDD の社会生活への障害度 (文献3より引用)

能率低下」「対人関係障害」「練習・試合でのパフォーマンス障害」において、PMS/PMDD のほうが、月経痛よりも有意に障害度が重度であった (図 4)。思春期の月経関連疾患では、月経困難症ばかりが重視されているが、PMS/PMDD に対する対応の必要性が改めて確認される結果となった。

Ⅲ パフォーマンスからみた月経困難症・PMS/PMDD 治療

(1) PMS/PMDD に対する薬物療法

薬物療法のターゲットは、排卵抑制とセロトニン調節の二つに大きく分けられる (図 5)。排卵抑制で使用される oral contraceptive pill (OC) / low dose estrogen progestin (LEP) の投与が、パフォーマンス障害がなく、アスリートへのファーストチョイスである。OC は様々な種類の製剤があるが、すべてがドーピング禁止薬とはならない。一般では、セロトニン調節としての選択的セロトニン再取り込阻害薬 (SSRI) も PMDD に対する標準治療の一つとされる⁴⁾。SSRI はドーピング禁止薬ではないが、アスリートに対しての投与はパフォーマンス低下の可能性があり、投与は現実的ではないと思われる。排卵抑制からの治療では、GnRH アゴニストが重症例に対しては投与しうるが、これもパフォーマンス低下は必発であり、投与は困難と考えられる。

(2) オーストラリアスポーツ医学会の PMS に関する Fact Sheet

世界的にもアスリートの PMS/PMDD に関する管理指針と呼べるようなものはほとんど存在しない。唯一、オーストラリアスポーツ医学会からの Fact Sheet に記載を認

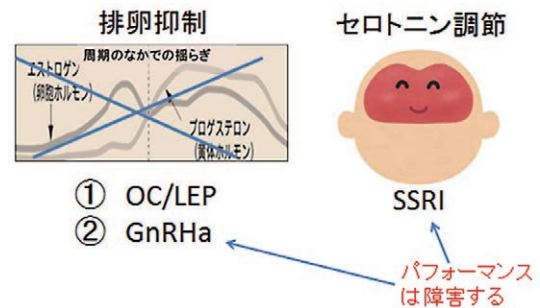


図 5 PMS/PMDD に対する薬物療法

めるので紹介したい。これによると、治療の第一段階は症状日誌による病状の把握であり、これはアスリート以外の一般患者でも同様である。月経前のトレーニングや試合のスケジュールを変更することにより、ストレス軽減をはかる。食生活については健康的なバランスのとれた食事を心がける。生活習慣改善が無効の場合に薬物治療をおこなう。薬物療法としては、ホルモン治療 (OC) が記載されている。水泳選手のように月経そのものを避けたい場合の継続的な OC 投与 (extended-cycle pills) が紹介されている。治療の基本としては、PMS 症状は多様であるため個別化した対応が必要であるとしている。

(3) 日本人月経困難症患者における PMS 症状に対する ヤーズ®配合錠の有用性検討

月経困難症に対する治療として、各種の LEP/OC 製剤が使用されているが、PMS/PMDD に関して言えば、従来型の LEP/OC 製剤は身体症状に対する改善効果のみで⁵⁾、精神・身体症状両者に対する改善効果の EBM が存在するのはドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠 (ヤーズ®配合錠; EE + DRSP) だけである⁶⁾ (ヤーズ®配合錠は月経困難症に対して保険適応)。日本人月

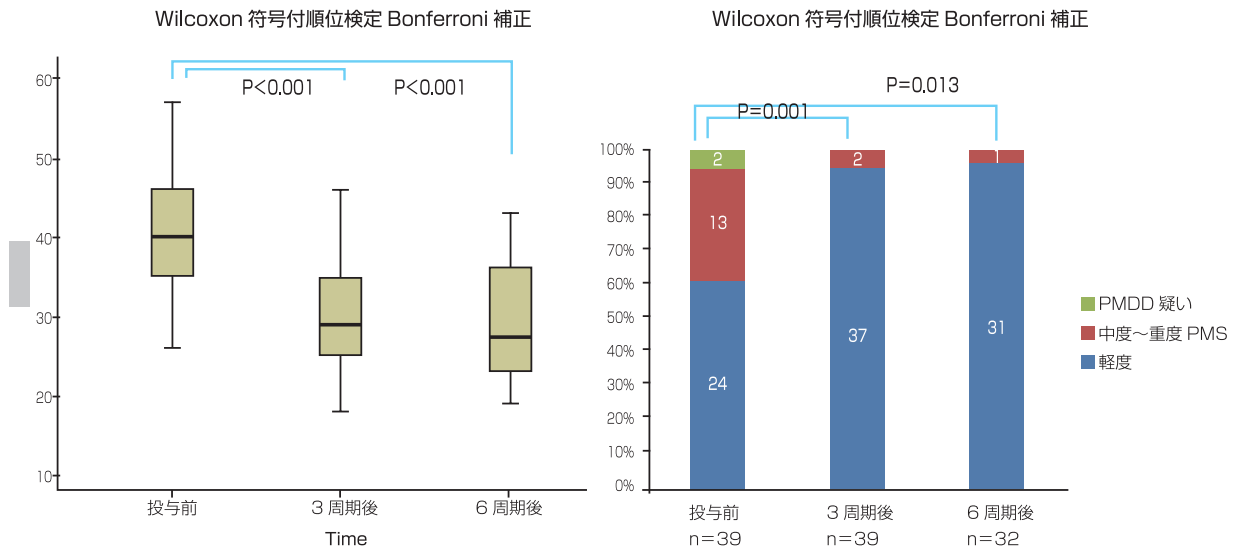


図 6 日本人月経困難症患者における月経前症候群症状に対するヤーズ配合錠[®]の有用性検討 (文献 8 より引用)

経困難症患者における PMS 症状に対するヤーズ[®]配合錠の有効性が確認されており、投与開始 3 周期目から症状の改善効果を認めている (図 6)⁷⁾。ヤーズ[®]配合錠は月経痛だけでなく、併存する PMS/PMDD に対する治療効果も併せて期待できる。

(4) 黄体ホルモン製剤、levonorgestrel (LNG) 放出性 intrauterine system (IUS) (ミレーナ[®]) が PMS/PMDD に及ぼす影響

LEP/OC 製剤以外の月経困難症治療薬はどうだろうか？黄体ホルモン製剤は排卵抑制からの効果が期待できる一方で、黄体ホルモンによるうつ様症状を引き起こす場合があり (Progestogen-induced premenstrual disorder)、パフォーマンスに対して、悪影響を及ぼす可能性がある。一方、ミレーナ[®]に関しては、黄体ホルモンとして LNG を使用するが局所療法であり、ほとんど血中濃度が上昇しないことから、パフォーマンスに対しての黄体ホルモンの悪影響は考えにくい。むしろ、PMS に対しての症状改善効果も報告されており⁸⁾、少なくとも悪影響を及ぼす心配はなさそうである。

(5) LEP/OC 製剤の連続投与は PMS/PMDD に有効か？

従来型の OC の実薬 21 日 / プラセボ 7 日投与レジメやヤーズの実薬 24 日 / プラセボ 4 日投与レジメに対して、連続投与はホルモン変動が少なく、理論上は PMS/PMDD に対して、有利なはずである。英国産婦人科学会の PMS に対するガイドラインでは、周期的投与よりは連続的投与の使用が支持されている⁹⁾。また、従来型の実薬 24 日 / プラセボ 4 日投与の YAZ と 168 日投与の extended flexible (e. Flex) 投与の比較では、PMS 症状の治療前からの変化率において、各周期ごとの比較で、eFlex 投与が実薬 24 日 / プラセボ 4 日投与より有意に改

善させた¹⁰⁾。我が国においては、月経困難症に対する新たな治療薬であるヤーズフレックス[®]配合錠が、120 日間連続投与可能な薬剤として発売されており、今後の活用が期待できる。

おわりに

このような PMS/PMDD も同時に視野に入れた月経困難症治療は、アスリートに限ったことではなく、政府の成長戦略のなかの女性の活躍促進という意味でも、すべての女性がベストパフォーマンスで活躍するうえで、同様のことに留意する必要があると思われる。そのなかで、我々産婦人科医は EE + DRSP の特性と連続投与の有効性を十分に理解し活用することが重要であると考ええる。

文献

- 1) Kitamura M, Takeda T, Koga S, Nagase S, Yaegashi N. Relationship between premenstrual symptoms and dysmenorrhea in Japanese high school students. Arch Womens Ment Health 2012;15:131-3.
- 2) Takeda T, Imoto Y, Nagasawa H, Muroya M, Shiina M. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in Japanese collegiate athletes. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology 2015;28:215-8.
- 3) Takeda T, Imoto Y, Nagasawa H, Takeshita A, Shiina M. Stress fracture and premenstrual

- syndrome in Japanese adolescent athletes: a cross-sectional study. *BMJ open* 2016; 6 e013103.
- 4) Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet* 2000;356:1131–1136.
 - 5) Bäckström T, Hansson-Malmström Y, Lindhe BA, Cavalli-Björkman B, Nordenström S. Oral contraceptives in premenstrual syndrome: a randomized comparison of triphasic and monophasic preparations. *Contraception* 1992;46:253-68.
 - 6) Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD006586.
 - 7) Leminen H1, Heliövaara-Peippo S, Halmesmäki K, Teperi J, Grenman S, Kivelä A, Tuppurainen M, Paavonen J, Hurskainen R. The effect of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system on premenstrual symptoms in women treated for menorrhagia: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:318-25.
 - 8) Takeda T, Kondo A, Koga S, Hayakawa J, Hayakawa K, Hiramatsu K, Yaegashi N. Effectiveness of ethinylestradiol/drospirenone for premenstrual symptoms in Japanese patients with dysmenorrhea: Open-label pilot study. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:1584-1590.
 - 9) Green LJ, et al: Management of premenstrual syndrome. *BJOG* 2017;124:e73–e105.
 - 10) Machado RB, Pompei LM, Badalotti M, Ferriani R, Cruz AM, Nahas E, Maia H Jr. Effects of an extended flexible regimen of an oral contraceptive pill containing 20 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone on menstrual-related symptoms: a randomised controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017;22:11-16.

— 総説 —

超音波でみる胎児機能不全

昭和大学横浜市北部病院 産婦人科
市塚 清健

Evaluation of non-reassuring fetal status from the ultrasound's viewpoint.

Kiyotake Ichizuka

Showa University Northern Yokohama Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology

キーワード：胎児機能不全、超音波ドプラ、胎児血流、バイオフィジカルプロファイルスコア

Key words: Non-reassuring fetal status, Doppler mode, fetal blood flow, Biophysical profile score

はじめに

胎児機能不全とは、妊娠中あるいは分娩中に胎児の状態を評価する臨床検査において「正常ではない所見」が存在し、胎児の健康に問題がある、あるいは将来問題が生じるかもしれないと判断された場合をいう、と定義されている。その診断は、分娩中においては主に胎児心拍数子宮収縮図を用いて行われ、妊娠中はそれに加え Biophysical profile scoring (BPS)、その他の検査に位置付けられている胎児血流計測により総合的に行われる。特に超音波ドプラ法を用いた胎児血流評価は、胎児心拍数子宮収縮図や BPS では判断が困難な場合や Fetal growth restriction (FGR) などハイリスク妊娠などでの詳細な臨床判断に用いられることが多く、血流の計測は正しく行うことが求められる。本稿では胎児血流を計測する際の超音波ドプラの原理、血流計測の正しい計測方法や注意点、評価対象となる臍帯動脈、中大脳動脈、静脈管血流の臨床的意義から妊娠中の胎児機能不全の診断について解説する。

超音波ドプラ法の血流速度計測原理

超音波が移動する物体（血流計測では主に赤血球）にあたり反射した場合には、プローブからの送信周波数 (f_0) と反射波の周波数 (f_1)、すなわちプローブが受信する受信周波数は変化する。この変化を利用して血流の絶対速度を求める。音源（プローブ）に移動物体（赤血球）が近づいてくる場合に f_1 は高い方にシフトし、遠ざかる場合に f_1 は低い方にシフトする。ドプラシフト周波数 ($fd: f_1 - f_0$) は次式で表される。 $fd = 2V \cos \theta / c \times f_0$ すなわち血流 V は $V = c / 2 \cos \theta \times fd / f_0$ で表される (θ : 血流と超音波ビームのなす角度。 c : 音速。超音波速度は生体

内で組織により若干異なるが、超音波診断装置には水中の音速に近い 1530mm/sec に統一してインプットされている) (図 1)。

血流計測を行う際の設定項目と正しい設定条件
サンプリングボリューム (SV)

血管内の血流は中心ほど早く血管壁に近いところは血管壁と血流との間に抵抗が生じるため遅い。このように血管内では比較的速度分布が広いため血管内全体の血流プロファイルを知る上では血管幅に合ったサンプリングボリュームを設定し、正しい位置にサンプリングボリュームを置く必要がある。例えば胎児中大脳動脈のように比較的細い血管でサンプリングボリュームが狭くまた血管壁に近いところにサンプリングボリュームを置くと拡張期の血流が検出されないことがある (図 2)。

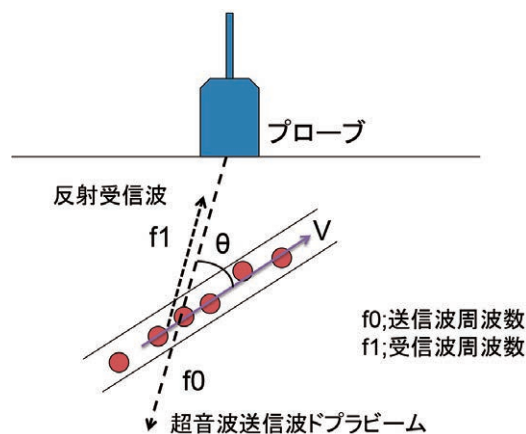
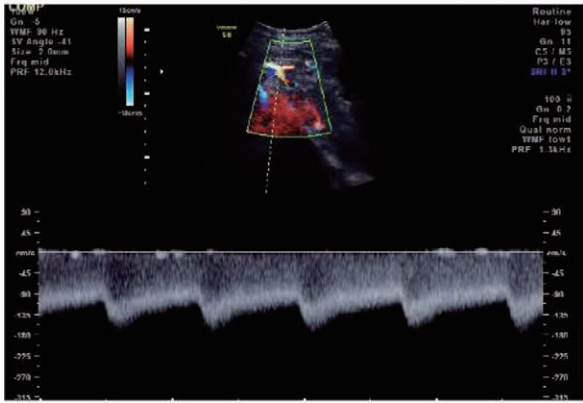
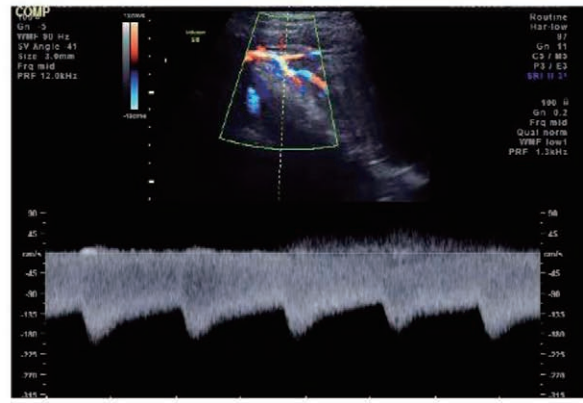


図 1 パルスドプラ計測原理



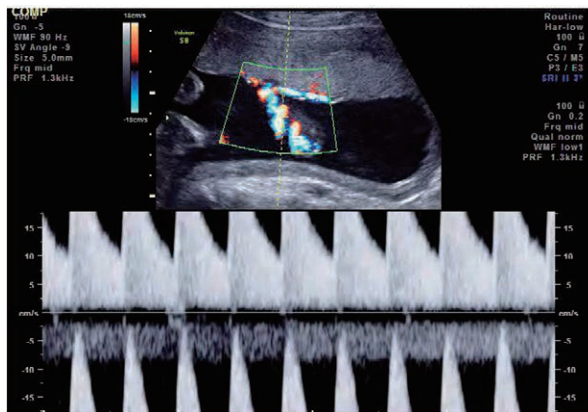
SV を小さく設定しているため血流分布がせまく FFT 波形が高輝度線状に表示されている



SV を大きく設定しているため血流分布が広く FFT 波形全体が高輝度線状に表示されている

サンプリングボリュームのサイズの違いで FFT 波形の輝度が異なる

図 2



PRF が低い (流速レンジが狭いため) エイリアシングが生じている

図 3

パルス繰り返し周波数

(PRF; pulse repetition frequency)

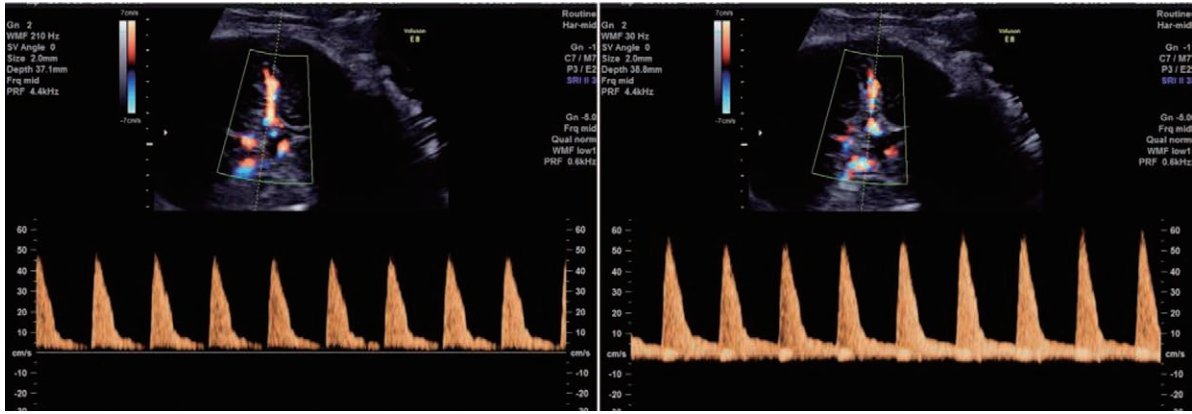
通常は血流速度レンジとも呼ばれる。プローブ内の振動子は送信と受信を同時に行うことはできず、1つの振動子が送信と受信を繰り返し行っている。1秒間あたりの送信と受信の繰り返し数を繰り返し周波数と呼び、 $PRF(Hz)=1/\text{繰り返し周期}$ で表される。PRF を調整することで計測できる Vmax 値が変化する。ドブラシフト周波数 (fd) が $PRF/2$ を超えてしまう場合は折り返し現象 (エイリアシング) が生じてしまうため PRF を上げ、計測可能な Vmax を上げる。ただし PRF を上げると計測可能な深度が浅くなるため対象部位にあった PRF を設定する必要がある。その他エイリアシングを回避する方法としてはベースラインを調整する、B モードやカラードブラ表示をフリーズさせ Vmax を上げるなど適宜対応する (図 3)。

Low cut filter (Wall motion filter)

パルスドブラ計測では血流由来ではない遅い動きを FFT 波形から除去する目的のフィルター機能がある。本来の拡張期などの遅い血流がフィルタリングされてしまうことがあるので、遅い血流を計測する際には low cut filter の設定にも留意する。中大脳動脈の拡張期血流は比較的遅いため、low cut filter の設定が高いとあたかも拡張期途絶しているように描出され、正しく RI や PI が計測できないことがしばしばある。胎児血流計測では Low cut filter は最低値 (30-50Hz) に設定するよう心がける (図 4)。

アングル補正

血流速度を計測する際には超音波ビームと血流のな



Low cut filter の設定の違いにより FFT 波形で拡張期の途絶のように見えてしまう。
 右図は Low cut filter が 210Hz に設定されており拡張期が途絶しているように見える。
 同じ血管血流を Low cut filter 30Hz で計測している右図では拡張期に血流があることがわかる。

図 4

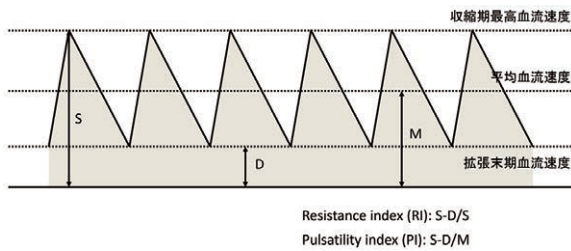


図 5 RI と PI

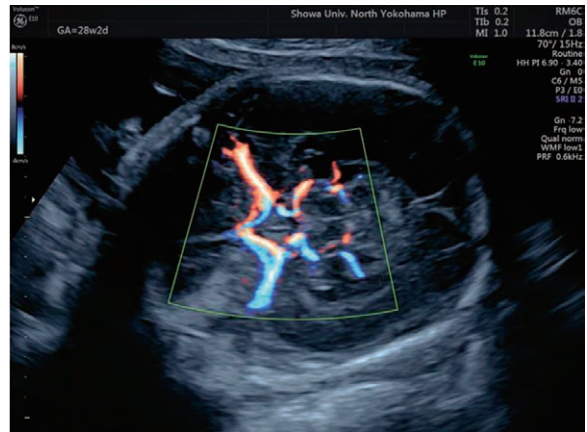


図 6 ウイリス動脈輪

す角度 (θ) を補正する必要がある。この角度が小さいほど計測誤差が小さく、60 度を超えると計測誤差が大きくなるため 60 度を超えないようになるべく小さくなるようにプローブの位置を操作して計測するように努める。尚、妊娠初期に胎児染色体リスク評価を目的として静脈管の血流を計測する際はアングル角度は 25 度以内と規定されている。

超音波ドプラ指標

産科臨床では、超音波パルスドプラ法を用いた胎児の中大脳動脈 (MCA)、臍帯動脈 (UA)、静脈管 (DV) の血流評価が広く行われている。超音波パルスドプラ法から得られた FFT (Fast Fourier Transform) 波形は縦軸が血流速度、横軸が時間を示している。この波形より resistance index (RI : (収縮期最高血流速度-拡張終期血流速度) / 収縮期最高血流速度) と pulsatility index (PI : (収縮期最高血流速度-拡張終期血流速度)

/ 平均血流速度)) を計測する (RI や PI の計測に於いて角度補正は不要であるが、超音波ビームと血流のなす角度をできるだけ小さくすることで、きれいな FFT 波形表示が可能となり、正確な血流評価につながる)。血流計測部位より末梢側の血管抵抗がこれらの index を左右する最も重要な規定因子と考えられており、血管抵抗が高ければ RI、PI は高値を示し、血管抵抗が低ければ RI、PI は低値を示す。しかしながら、それらの index は心拍数などでも変動することが知られており、必ずしも血管抵抗のみを反映するわけではないので注意が必要である。RI が 1 であることは拡張期の途絶を意味する (図 5)。

中大脳動脈

中大脳動脈 (MCA) の血流波形は大横径 (BPD) の断面から尾側方向にプローブを平行移動させ、ウイリス動脈輪と共に MCA を描出し同定することで行う (図 6)。

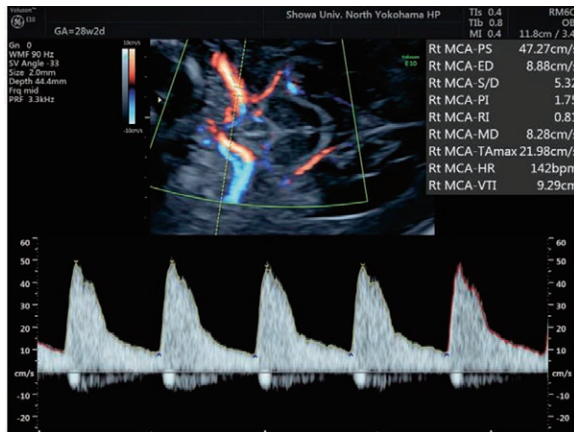


図7 中大脳動脈血流波形 (正常例)

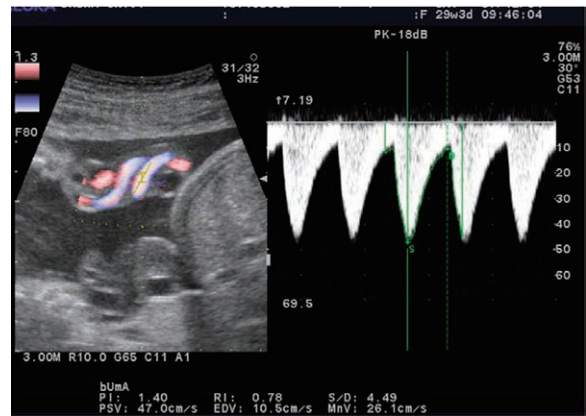


図8 臍帯動脈血流波形 (正常例)

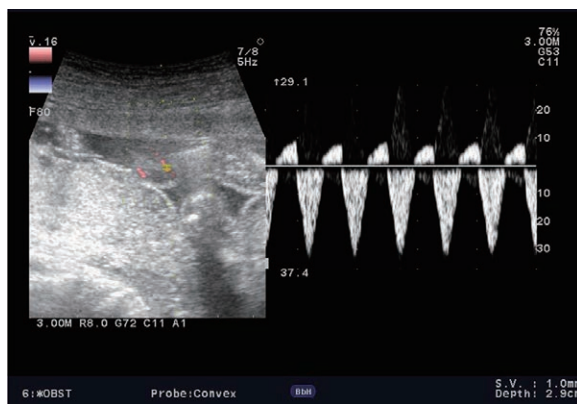


図9 臍帯動脈血流波形 (異常例)

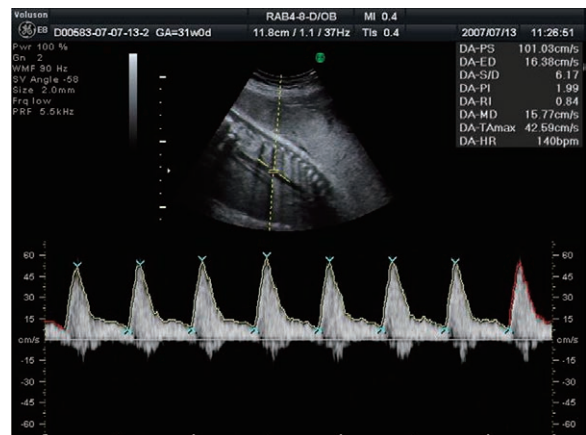


図10 下行大動脈血流波形

MCAのRIとPIの正常域は妊娠週数とともに漸減傾向を示す。正常胎児のMCA血流波形を(図7)に示す。低酸素状態では、MCAの血管抵抗を下げ脳への血流再分配 (brain sparing effect) が起こる。そのためMCA RI、PI値は低下することが知られており、実際、臍帯穿刺により得られたSGA児における臍帯静脈血 PO_2 値とMCA PIは正の相関を示すことが報告されている¹⁾。脳その他、血流の再分配が起こる臓器は副腎と心臓冠血管であり、再分配が最も大きく起こる臓器は副腎である。MCAとUAのRI値は通常MCARI>UARIであるが、再分配が起こった状況ではMCARI<UARIとなることが多い。血流再分配とはMCARI値よりもUARI値が大きくなることを指しているのではなく、低酸素状況下において重要臓器である副腎、脳、心臓冠血管に臍帯、腸管などの他臓器の血流をシフトさせることで重要臓器の低酸素状況を回避するためのレギュレーションのことをさす生理学的用語である。血流再分配が起きていることを知るために産科臨床ではMCAとUAのRIやPIを計測しているにすぎない。

臍帯動脈

臍帯動脈の血流波形は臍輪部近傍、free loop、臍帯胎盤附着部位近傍で異なることが知られている。RI、PIでは胎児側に近づくに従いその値は大きくなる²⁾³⁾。しかしながら、臍帯動脈血流波形を用いて胎児管理を行うに際して、どの部位で測定するかについてのコンセンサスはないのが現状である。臍帯動脈血流も中大脳動脈と同様にRIやPIなどのインデックスを用いて評価されることが多い。正常胎児のUA血流波形を(図8)に示す。UA PIは臍帯動脈のpHと負の相関があることが報告されている⁴⁾。臍帯動脈血流波形は胎盤における血管抵抗や胎児循環動態の変化を表しており、胎児の状態が悪化するに従いUA RI、UA PI値は上昇し、特に臍帯動脈血流の拡張期途絶 (absent end-diastolic velocity: AEDV) やさらなる病態進行所見である拡張期逆流 (reverse end-diastolic velocity: REDV) は胎児低酸素状態やアシドーシスなど胎児胎盤循環不全を示唆する重要な所見であり⁵⁾、児の娩出が考慮される。FGR症例のREDV超音波ドプラ像を(図9)に示す。

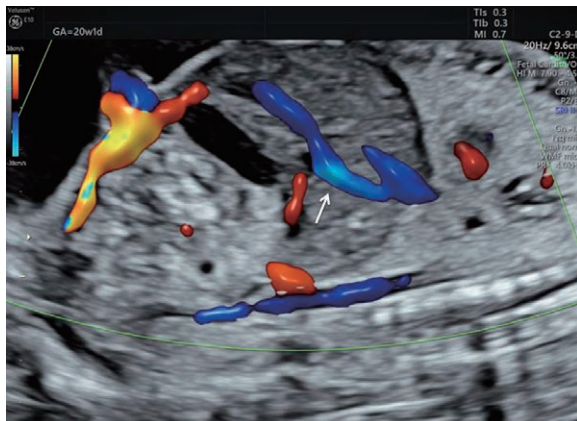
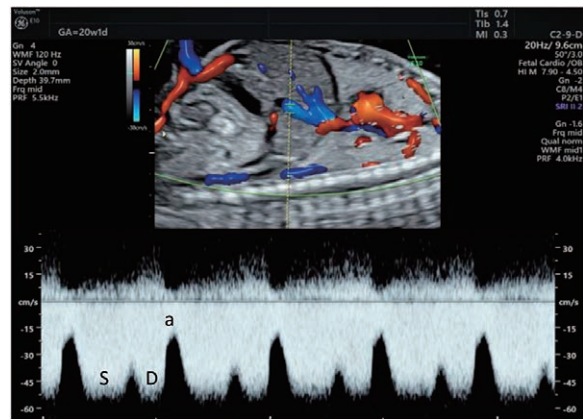


図 11 静脈管カラードプラ (→)



S ; 心室収縮期ピーク

D ; 心室拡張期早期受動的血流

a ; 心室拡張後期における心房収縮からの逆流による減速

図 12 正常静脈管血流ドプラ

Cerebroplacental ratio (CPR)

CPR は中大脳動脈のドプラ指標を臍帯動脈のドプラ指標で除して算出される。使用されるドプラ指標としては PI や RI や PI の Mom 値などが用いられる。臨床では多くの場合 PI 値が用いられている。正常産児では CPR は左心拍出量と相関する⁶⁾。SGA 児症例に関する胎児機能不全の予知では早産児のみならず正常産児においても CPR の低値 (Ratio<1.1) が有用であると言われている⁷⁾。妊娠後期の SGA 児および AGA 胎児における CPR 低値は MCA および UA の個々の評価や BPS に比べより早期に新生児予後不良を予知できるとの報告がある⁸⁾。一方で、妊娠後期に CPR をスクリーニングとして計測することの有用性は少ないが⁹⁾ 分娩時の胎児適応での帝王切開の予知には CPR<1.0 が有用である可能性が示唆されている¹⁰⁾。本邦での現状では SGA 児などのハイリスク胎児において CPR を胎児機能不全の予知や胎児 well-being の評価に用いるのが現実的と思われる。
<http://www.ajog.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ymob/CPR/index.htm>
 のサイトで CPR 計算ソフトが利用できる。

下行大動脈

下行大動脈の血流は横隔膜の部位で計測する (図 10)。通常血流速度の絶対値で評価するため、計測時は超音波ビームと血流とのなす角度を 60 度以下になるようにする。下行大動脈の平均血流速度は PO_2 と pH とは正の相関を示し、 PCO_2 とは負の相関を示すといわれている¹⁰⁾。

静脈管

静脈管血流は胎児静脈系のなかで最も早い血流速度をもつ。静脈管は、胎児の仰臥位矢状断面で、臍静脈から連続し、下大静脈が右心房に流入する手前で狭小化した部位として描出される。静脈管血流のカラードプラ像 (図 11) および血流波形を示す (図 12)。カラードプラでは静脈管は周囲に比べ血流が早いためエイリアシングを伴うことがあり前後との血流と比較的鑑別が容易である。静脈管血流はホースをつぶしたように狭小化した解剖学的構造を有しており、それにより上述のごとく早い血流を維持し指向性を有する。その血流方向は右心房を通して卵円孔の方を向いているため、静脈管を通った酸素化された血流が左心房に流入することを可能にしている。この現象を、Kiserud らはカラードプラで証明した¹²⁾。静脈管の血流計測断面は胎児の矢状断または冠状断で臍静脈から静脈管へ移行した直後の部分に肝静脈波形が混ざらないように 2-3mm のサンプリングボリュームで計測する。計測時は胎児呼吸様運動がないこと、子宮収縮がないこと、胎児の脈拍が安定 (120-160bpm) していることを確認する。3-5 波形の測定波が安定している時に計測する。静脈管血流波形における心房収縮期 (a 波) の血流途絶や逆流所見は胎児状態の悪化を疑うサインと考えられており¹⁰⁾、FGR の静脈管における a 波の途絶や逆流が持続する場合 (図 13) (中央値で 6 日間) は独立した因子として死産との関連が示されている¹³⁾。

下大静脈

下大静脈の血流波形は心機能評価のパラメーターの

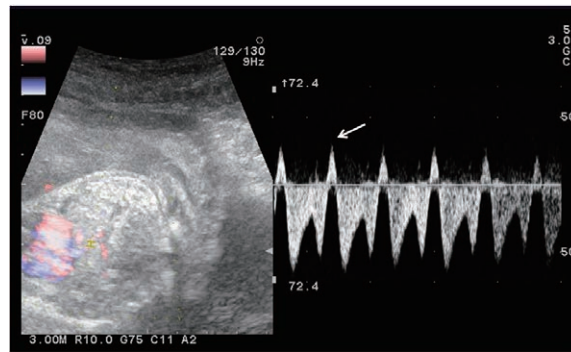


図 13 異常静脈管血流ドプラ
a 波の逆流が認められる→

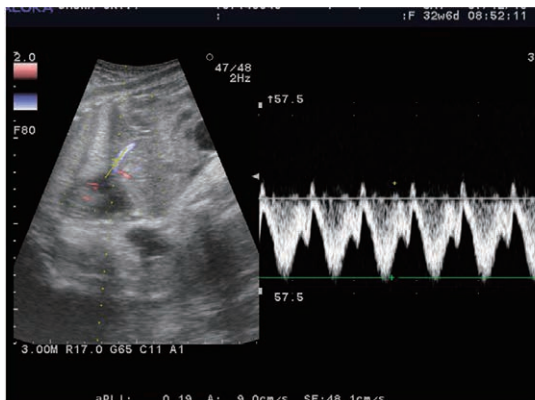


図 14a 正常下大静脈血流ドプラ

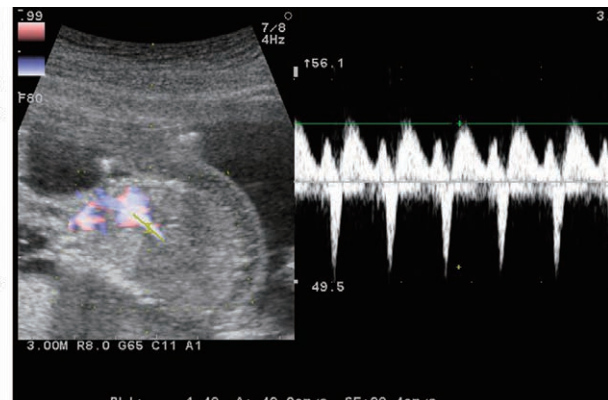


図 14b 異常下大静脈血流ドプラ

一つとして用いられている。胎児の矢状断で下大静脈をカラー・パワードプラで描出し、右心房になるべく近く安定した波形が得られる部位にサンプリングボリュームを置き計測する。計測条件は静脈管と同様である。正常では(図 14a)の様な波形を呈するが、心房収縮時の逆流波は心臓前負荷の増加による右心房圧の上昇にともない増大する。下大静脈血流波形は preload index (PLI: 逆流波 / 収縮期流入波) で評価されることが多く、PLI は心臓の前負荷を反映すると考えられている。PLI が 0.5 を超えた場合には胎児うっ血性循環不全の存在が示唆される。TTTS の受血児は典型的なうっ血性心不全を呈するが、この場合も、前負荷は増大しており、PLI も高値を示すことが報告されている¹⁴⁾。胎児心不全に伴う胎児水腫症例で PLI が 1.4 と異常高値を示した下大静脈波形を示す(図 14b)。下大静脈波形の計測に際して、胎動や胎児呼吸様運動がある時は安定した血流波形が得られないのでそれらが無い時に計測するのが良い。また PLI は子宮収縮があると高値を示すため、子宮収縮のないときに計測を行うことも大切である¹⁵⁾。

臍静脈・臍帯静脈

臍静脈・臍帯静脈の評価ではいわゆる肝内臍静脈で計測するのか、または臍帯静脈 (free loop) で計測するのかについてのコンセンサスがないのが現状であり報告により計測部位が異なる。当院では再現性の良さから Acharya らの方法¹⁶⁾で肝内臍静脈を用いて臍静脈血流の評価を行っている。(図 15) に肝内臍静脈の超音波像を示す。FFT 波形を得るには臍帯動脈のときと同様に、血管内腔をすべてカバーするように SV を設定し、アングル角度もできる限り小さくなるように走査し、エイリアシングをおこさないよう適切な PRF を設定する。臍静脈を用いる指標としては定量的指標であり臍帯静脈血流量 (umbilical venous blood flow volume: UVFV) と定性的指標である pulsation の有無が挙げられる。UVFV の計測は肝内臍静脈が直線状に描出される断面で画面いっぱい拡大する。次に臍静脈径 (d) をキャリパーは高輝度に描出される血管壁の辺縁に置いて計測する。次に臍静脈の FFT 波形を描出するが、この時アングルはなるべく 0 度になるように走査する(図 16)¹⁷⁾。UVFV は

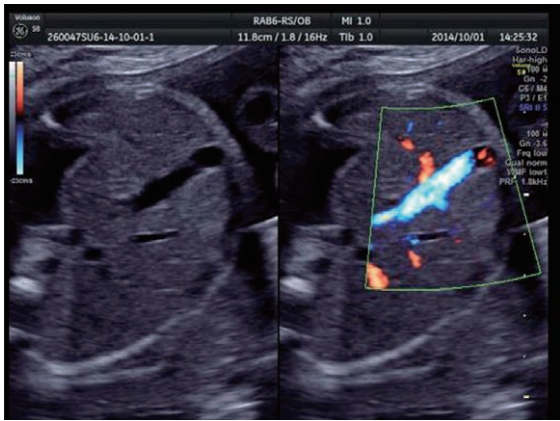


図 15 肝内臍静脈超音波像
(左;Bモード 右;カラードプラ像)

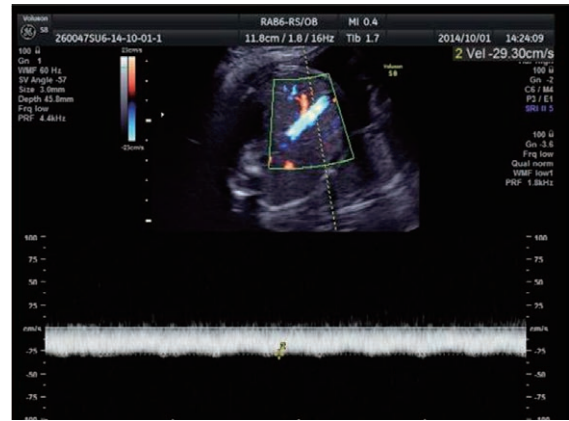


図 16 肝内臍静脈超音波ドプラ波形

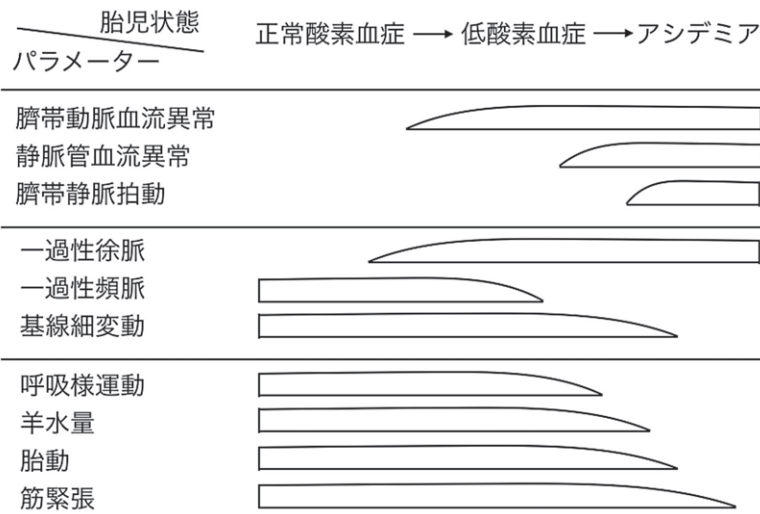


図 17 胎児状態悪化に伴うパラメーターの変化

平均血流速度 (cm/s) × UV 断面積 ($\pi \times d \times 1/2$) (cm²) × 60(sec) で求められる。この時の平均血流速度とは各時相の平均流速をトレースし時間平均して求めた時間平均血流速度 (TAV: time averaged flow velocity) を指す。この場合、血管内の速度分布も反映されるため SV は血管内腔全体をカバーするようにセットすることが重要となる。ただし、この方法は血管壁の動きなどにより誤差を生じることもあるため、簡便な方法として収縮期最高血流速度 (Vmax) × 1/2 を平均血流速度の近似値として用いても時間平均血流速度を用いて計算された臍静脈血流量とほとんど差はないと言われている¹⁶⁾。FGR 症例では臍静脈に pulsation などの血流異常が出現した場合は、NRFS などによる分娩時期が DV の a 波の逆流所見の直前に出現する胎児血流ドプラ所見であるとの報告がある¹⁸⁾。

おわりに

胎児血流指標は胎児機能不全の診断のみならず予知に使用できる可能性がある。重要な事は対象胎児においてワンポイントの計測値で評価するのではなく、経時的に観察することで傾向としてその値を捉えることである。検査法の原理の理解が十分でないために計測値に検者間誤差が生じている可能性もあり、原理を理解し正しい設定で計測することで精度の高い検査が可能となる。今のところ、血流評価のみで重要な decision making を行うには限界もあり、一方で胎児心拍モニタリングのみでは偽陽性が多い現状があるのは周知の事実である。したがって、これらの検査法を組み合わせることで well-being を評価することで胎児機能不全の診断精度を高めることができる。胎児心拍モニタリング、超音波ドプラ、BPS の各種パラメーターと胎児状態の関係についてこれまでの報告からまとめた一覧表を最後に示す (図 17)。

文献

- 1) Vyas S, Nicolaides KH, Bower S, Campbell S. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxaemia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:797-803.
- 2) Sonesson SE1, Fouron JC, Drblik SP, Tawile C, Lessard M, Skoll A, Guertin MC, Ducharme GR. Reference values for Doppler velocimetric indices from the fetal and placental ends of the umbilical artery during normal pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1993; 21:317-324.
- 3) Acharya GI, Wilsgaard T, Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of blood velocity and pulsatility index at the intra-abdominal portion, and fetal and placental ends of the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26:162-169.
- 4) Ferrazzi E, Pardi G, Bauscaglia M, Marconi AM, Gementi B, Bellotti M, Makowski EL, Battaglia FC. The correlation of biochemical monitoring versus umbilical flow velocity measurements of the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1081-1087.
- 5) Zelop CM, Richardson DK, Heffner LJ. Outcomes of severely abnormal umbilical artery doppler velocimetry in structurally normal singleton fetuses. *Obstet Gynecol* 1996; 87:434-438.
- 6) Alsolai AA, Bligh LN, Greer RM, Kumar S. Correlation between fetoplacental Dopplers and cardiac function in term fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; Mar 24. doi: 10.1002/uog.19056. [Epub ahead of print]
- 7) 折田 剛志, 前川 亮, 村田 晋, 李 理華, 山縣 芳明, 田村 博史, 杉野 法広. Cerebroplacental ratio は胎児発育不全児において胎児機能不全の発症を鋭敏に予測する. *現代産婦人科* 2013; 62:35-41.
- 8) Bakalis S, Akolekar R, Gallo DM, Poon LC, Nicolaides KH. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:409–420.
- 9) DeVore, MD. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 5–15.
- 10) N Bligh L, Alsolai AA, Greer RM, Kumar S. Cerebroplacental ratio thresholds measured within two weeks of birth and the risk of Cesarean section for intrapartum fetal compromise and adverse neonatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; Jun 8. doi: 10.1002/uog.17542. [Epub ahead of print]
- 11) Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:115-120.
- 12) Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 1991; 338:1412-1414.
- 13) Turan OM, Turan S, Berg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 295-302.
- 14) Kanzaki T, Chiba Y. Evaluation of the preload condition of the fetus by inferior vena caval blood flow pattern. *Fetal Diagn Ther* 1990; 5:168-174.
- 15) Takahashi Y, Iwagaki S, Nakagawa Y, Kawabata I, Tamaya T. Uterine contractions might increase heart preload in the recipient fetus in early-onset twin-twin transfusion syndrome: an ultrasound assessment. *Prenat Diagn* 2004; 24:977-980.
- 16) Acharya G, Wilsgaard T, Rosvold Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for umbilical vein blood flow in the second half of pregnancy based on longitudinal data. *Prenat Diagn* 2005; 25:99-111.
- 17) Gungor S, Glosemeyer P, Huber A, Hecher K, Baschat AA. Umbilical venous volume flow in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:800-806.
- 18) Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:160-167.

— 症例報告 —

遺伝性血管性浮腫合併妊娠の 1 例

三豊総合病院 産婦人科

石川 陽子、石原 剛、藤原 晴菜

A case of pregnancy with hereditary angioedema

Yoko Ishikawa, Go Ishihara, Haruna Fujiwara

Department of Obstetrics and Gynecology, Mitoyo General Hospital

概 要

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema :HAE) は補体第一成分阻害因子 (C1-inhibitor:C1-INH) の先天的異常によってブラジキニン産生が亢進し、血管透過性が亢進することで全身に局所的な発作性の浮腫を生じる遺伝性疾患である。顔面や口唇、四肢に限局性の浮腫を呈し、また腸管浮腫では急性腹痛、喉頭浮腫では呼吸困難や窒息を来しうる、有病率 5 万人に 1 人の稀な疾患として知られている。症例は 31 歳女性、5 妊 2 産。22 歳頃より反復する浮腫発作を自覚していたが、受診歴なく、第 2 子出産後に反復する浮腫発作の増強を認めたため HAE と診断された。頻回の浮腫発作に対してアンドロゲン誘導体による長期予防を考慮されていたが、自然妊娠成立し、当院での妊娠管理となった。妊娠初期より浮腫発作が時折認められていたが、外来で妊娠管理を継続した。妊娠 23 週 2 日に急性胃腸炎による脱水症状認め、身体的ストレスが高度と判断し入院管理を行った。入院中は浮腫発作を認めず、妊娠 24 週 0 日で退院後、浮腫発作は軽快していた。妊娠 29 週頃より浮腫発作が再度頻回となり、妊娠 31 週 2 日に C1-INH 製剤を使用し、浮腫の改善を認めた。以後、外来にて妊娠管理を継続し、分娩時に C1-INH 製剤を予防的な使用にて浮腫発作は認めなかった。今回のように妊娠・分娩経過中に C1-INH 製剤を使用した例はまだ少なく、また頻回の浮腫発作に対しての外来管理を継続した例も少ないため、本報告を行った。HAE 合併妊娠の周産期管理の方針に関しては一定の見解が得られてはおらず、各施設に委ねられている状況であり、さらなる報告の蓄積が必要と考える。

索引語：遺伝性血管性浮腫、妊娠、C1 インヒビター

Key words: hereditary angioedema, pregnancy, C1-inhibitor

緒 言

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema :HAE) は補体第一成分阻害因子 (C1-inhibitor:C1-INH) の先天的異常によってブラジキニン産生亢進し、血管透過性が亢進することで全身に局所的な発作性の浮腫を生じる疾患である。顔面や口唇、四肢、腸管や喉頭浮腫も呈し、有病率は 5 万人に 1 人とされている。妊娠や授乳がストレスとなり浮腫発作を増強させるとも報告されており、発作時の治療には C1-INH 製剤の使用が推奨されている。今回我々は C1-INH 製剤を使用しつつ周産期管理を施行した HAE 合併妊娠の 1 例を経験したため、報告する。

症 例

患者：31 歳

妊娠分娩歴：5 妊 2 産 流産回数 1 回、中絶回数 1 回

既往歴：29 歳 アトピー性皮膚炎

家族歴：祖母 Bechet 病、糖尿病

祖父 肝臓癌

父 胃癌、前立腺癌

家族に HAE 発症者は認められない

アレルギー：小児期のみ 柿、なす、パイナップル、キウイ、バナナ

現病歴：9 年前より半年に 1 回程度出現する上下肢浮腫と息苦しさ、腹痛発作を自覚していたが、自然軽快していたため受診していなかった。2 年前より、顔面浮腫が 2～3 週間に 1 回程度出現するようになり、当院内科を受診した。補体 C4 3.9mg/dl (正常 11～31)・血清補体価 CH50 17.6U/ml (正常 23.0～46.0) と低値、IgE 3914IU/ml (正常 0～180) と高値を認め、血管性浮腫鑑別のため大学病院へ精査紹介を行った。C1q 正常、C1-



図1 浮腫発作時の両手所見

a. 左手背・手指に浮腫が認められる。b. 左手指の皺の消失が認められる。

INH 活性 25% (正常 70 ~ 130) と異常低値を認め、孤発例の I 型 HAE と診断され、以後は当院皮膚科で経過観察されていた。浮腫発作が時折出現するため、アンドロゲン誘導体 (ダナゾール 200 mg / 日 ~) の内服加療開始を検討されていたが、自然妊娠が判明したため投薬行わず経過観察となった。その際の妊娠は稽留流産となり、子宮内容除去術を他院で施行された。C1-INH 製剤は使用されなかったが、術中・術後の浮腫発作の増強は認めなかった。その後再度自然妊娠成立し、HAE 合併妊娠の周産期管理目的に当科へ紹介となった。

妊娠経過：妊娠初期より浮腫発作が時折確認されていたが、頻回には認めなかった。妊娠 23 週 2 日に急性胃腸炎による脱水症状を認め、身体的ストレスが高度と判断し入院管理を施行した。入院中は浮腫発作を認めなかったため、C1-INH 製剤は使用せず、妊娠 24 週 0 日で退院とした。その後、浮腫発作は軽快していた。妊娠 29 週頃より浮腫発作が再度出現 (図 1)、頻回となったために妊娠 31 週 2 日で C1-INH 製剤を使用し、浮腫の改善を確認後、外来管理を継続した。浮腫発作は軽快していたが、妊娠 38 週 5 日、夜間に周期的な腹部緊満を感じ来院。前駆陣痛であったが、NST 検査で胎児心拍異常レベル 2 を認め、入院管理を開始した。翌日もレベル 2 の胎児心拍異常が散見され、患者本人と相談の上、誘発分娩方針とした。妊娠 39 週 0 日に Bishop スコア 5 点となり、PGF2 α 製剤を使用し陣痛誘発を開始するも有効陣痛が得られなかった。妊娠 39 週 1 日に再度 PGF2 α 製剤で陣痛誘発を行い、有効陣痛が得られた。21 時 25 分に子宮口が 4cm 開大したため C1-INH 製剤 1000 単

位を投与した。その後、22 時 25 分に 3036g の女児を Apgar Score1 分値 8 点 / 5 分値 9 点で無事経膈分娩となった。分娩時出血量は 118g と少なく、会陰裂傷は認めず、浮腫の出現も認めなかった。産褥入院管理中は母児同室であったが、授乳中においても浮腫発作は出現せず、産褥 5 日目に母児ともに退院の運びとなった。産後 2 週間の母乳外来、産後 1 ヶ月健診でも産後は浮腫発作なく経過した。児は生後から現在に至るまで浮腫発作は出現せず、第 1 子・第 2 子にも浮腫発作は認めていない。

考 察

HAE は 1 ~ 15 万人に 1 人とばらつきは認められるが、約 5 万人に 1 人の有病率と報告されており、病型として 3 つに分類される^{1),2)}。I 型は HAE 全体の 85% を占めるといわれ、常染色体優性遺伝を呈し、C1-INH 蛋白量低値かつ C1-INH 活性低値を示すとされる^{1),2)}。II 型は HAE 全体の 15% を占め、同じく常染色体優性遺伝であり、C1-INH 蛋白量正常または上昇、C1-INH 活性低値を示すとされる^{1),2)}。III 型は稀ではあるが、エストロゲン依存性のためほぼ女性に発症し、C1-INH 蛋白量も C1-INH 活性も正常なものである^{1),2)}。常染色体優性遺伝であり、家系としては米国で 200 家系以上、日本でも 30 家系近くが報告されている¹⁾。家族歴のない孤発例は HAE 全体の約 25% 出現すると報告されており¹⁾、本症例では家族歴のない孤発例の I 型 HAE と診断された。

HAE における浮腫発作はブラジキニンというナノペプチドによる血管透過性亢進が原因であり、C1-INH はブラ

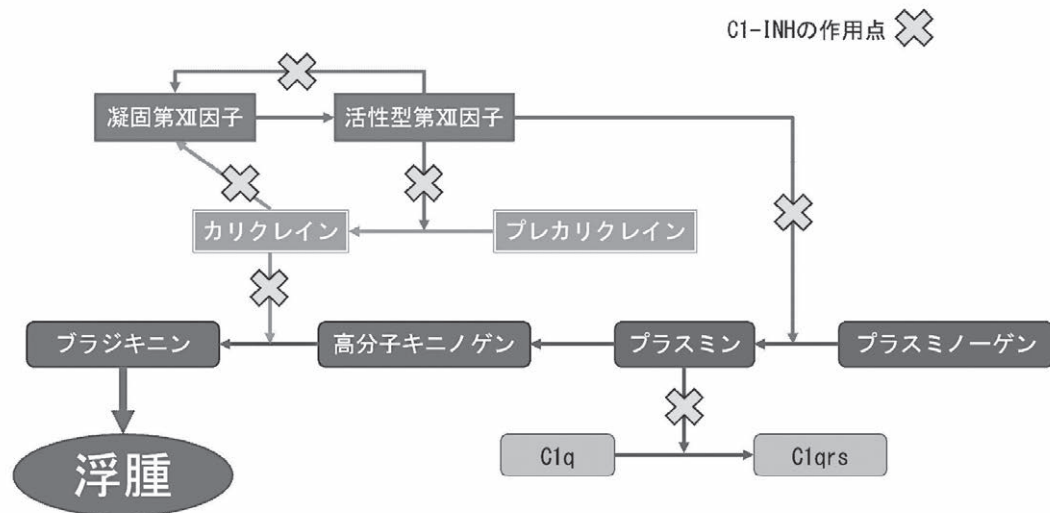


図2 C1-INHの作用点と浮腫発作の機序

ジキニン産生を抑制している因子である^{1),2)}。図2のようにブラジキニンは血漿カリクレインが高分子キノゲンより開裂することによって生成され、その血漿カリクレインは血液凝固第Ⅻ因子により活性化される¹⁾⁻³⁾。C1-INH量と活性が正常であれば、血漿カリクレインと第Ⅻ因子の抑制因子となり、ブラジキニンは産生されない¹⁾⁻³⁾。しかし、C1-INH量または活性が低下するとブラジキニン産生が抑制されず、浮腫発作が出現する¹⁾⁻³⁾。原因遺伝子は第11番染色体の長腕に位置し、現在までに100以上の遺伝子変異が報告されている¹⁾。HAEのI型とII型はC1-INHの遺伝子をコードしているSERPING1遺伝子の変異によりC1-INH量または活性が低下するため、浮腫発作を起こす¹⁾。III型においての遺伝子異常は不明であるが、ブラジキニン産生が増加し、発作につながると報告されている¹⁾。

HAEの浮腫発作の誘因としてはストレス、感染症、外傷、手術、虫刺され、月経、妊娠、アルコール、特定の食物、気候の変化、エストロゲン（エストロゲン製剤、卵胞ホルモン製剤、エストラジオール製剤、経口避妊薬）や降圧薬（ACE-I）など様々である¹⁾⁻³⁾。浮腫発作自体は深部真皮または皮下・粘膜下組織の血管の局所的拡張と血管透過性亢進による組織腫脹を伴う血管反応とされており、様々な部位に出現する。四肢、体幹、消化管への浮腫発作が比較的多く、その他に顔面、頭部、喉頭、生殖器、膀胱などにも出現が確認されている。顔面を除いて通常は非対称性、指圧痕なし、重力と関係なく出現するといわれており、重篤な場合は、消化管浮腫による緊急開腹手術例や喉頭浮腫による死亡例が問題となる¹⁾⁻⁴⁾。喉頭浮腫での死亡率は20～30%と報告されてい

る¹⁾⁻⁴⁾。浮腫の強度は24時間をピークとして増悪していき、48～72時間で徐々に減少していくとされている^{1),2)}。

HAEの治療においてはWAOガイドライン¹⁾では第一選択薬としてC1-INH製剤、エカランタイド（カリクレイン阻害剤）、イカチバント（ブラジキニン受容体拮抗薬）のいずれかの使用が推奨され、上記がない場合はSDP（溶媒処理血漿）、SDPも入手できない場合はFFPでの対応が推奨されており、その他の薬剤投与は効果をなさないと報告されている¹⁾。治療効果としても推奨されている製剤順に高いとされる¹⁾。現状日本ではC1-INH製剤のうち、乾燥濃縮人由来C1-INH製剤の1種類のみ（ベリナート[®]）が承認されている¹⁾⁻³⁾。長期予防治療としてはC1-INH製剤、アンドロゲン誘導体の使用（ダナゾール 2.5～10mg/kg/日、最大600mg）が推奨されているが、日本ではC1-INH製剤は長期予防的使用の適応はなく、アンドロゲン誘導体やトラネキサム酸での予防治療が行われている¹⁾⁻³⁾。C1-INH製剤の効果発現は投与後30分～1時間以内とされ、32～47時間持続すると報告されている³⁾。投与速度は数カ国で4ml/分と定められているが、その他の国ではゆっくり静脈内注射または点滴と記載されている³⁾。本症例では希釈した製剤を4ml/分で点滴静注施行し、投与終了後30分で分娩に至っており、適切なタイミングでの投与が行えたと考えられる。

投与単位はC1-INH製剤であれば急性発作・予防的投与ともに1000～1500単位の投与を行い、急性発作の治療的投与で数時間以内に効果発現が認められない場合または不十分な場合には500～1000単位の追加投与を行う¹⁾⁻³⁾。C1-INH製剤の使用注意点としては血液製剤であるため、HIV・肝炎ウイルス等の感染の危険性、また

妊娠中に胎児への影響を与える可能性のあるヒトパルボウイルス B19 の完全な不活化・除去が困難である点である¹⁾⁻³⁾。

また C1-INH 製剤においては近年、子宮型羊水塞栓症の新しい治療薬として今後の適応が期待されており、実際に使用して救命できた症例が報告されている^{17), 18)}。羊水塞栓症の機序の1つとして考えられているアナフィラクトイド反応が C1-INH 活性の低下より発生していることが報告され、C1-INH 活性の測定が今後羊水塞栓症の診断、病態把握に重要となってくるものと思われる¹⁷⁾⁻²⁰⁾。

周産期においては、HAE 合併妊婦は約 60%~80%で妊娠中に浮腫発作が増加・悪化するとされている⁴⁾⁻⁸⁾。妊娠期間中において浮腫発作の増加報告の時期は文献によって異なるが、悪阻が起こる妊娠初期に多いとするものと、身体的なストレスが増加していく妊娠中期から妊娠後期に向けて徐々に増加すると報告しているものがある⁴⁾⁻⁸⁾。分娩期においては通常の経陰分娩で浮腫発作が誘発されるのは 6~8%、さらに喉頭浮腫が誘発されるのは稀であり、WAO ガイドライン上でも全例における予防的 C1-INH 製剤投与は必要ないとされている^{1), 5)-9)}。しかし、妊娠末期に頻回の浮腫発作が出現した症例や身体的ストレスが強い吸引・鉗子分娩、帝王切開時には予防的投与が推奨されている¹⁾。予防投与を行わずに帝王切開分娩を行った 10 症例中、1 症例のみが 48 時間以内に C1-INH 製剤投与が必要となったという報告もある⁵⁾。また羊水穿刺や人工妊娠中絶、歯科処置の際にも予防投与が推奨されている^{1), 3)-8)}。長期予防としては、妊娠中のアンドロゲン誘導体は禁忌であるため、C1-INH 製剤を妊娠中の予防投与として推奨しており^{1), 9)}、欧米では C1-INH 製剤予防投与を行った周産期管理の報告例もあるが⁵⁾⁻⁹⁾、日本では長期予防投与例としてトラネキサム酸を使用した例 (25mg/kg を 1 日 2~3 回、最大 3~6g/日) が報告されている¹⁰⁾⁻¹⁴⁾。しかし、トラネキサム酸が HAE に対してどのように作用しているかの詳細は不明であることとガイドライン上¹⁾では浮腫発作抑制効果は低いとされているため、妊娠中に増強すると考えられる血栓リスクを考慮しながら慎重な投与が必要である¹⁰⁾⁻¹⁴⁾。なお、トラネキサム酸は用量比較試験やプラセボとの試験は行われていない¹⁾。アンドロゲン誘導体を予防投与中に妊娠が判明し、薬剤中止した症例で浮腫発作のコントロールが不良となり、妊娠中断した症例も報告されており¹⁵⁾、妊娠希望のある女性に対しては予防投与の時点から今後の挙児希望やリスク説明など慎重な対応が望ましい。また欧米ではイカチバントを妊娠中に使用し、生児を得た例も報告されているが¹⁶⁾、現状では妊娠・授乳中に投与可能な治療薬は C1-INH 製剤のみであり、今後の報告が待たれるところである^{1)-3), 5), 8), 9)}。

本症例では 9 年前からの浮腫発作の自覚を認め、腹痛発作の際の CT 画像では消化管浮腫が指摘され、反復する浮腫発作の精査の結果、孤発例の HAE と診断された。浮腫発作頻度としては 1 ヶ月に 1 度、部位としては四肢・顔面・消化管に多い症例であり、アンドロゲン誘導体での長期予防を検討していた際に自然妊娠成立が成立し、妊娠後期に向けて徐々に浮腫発作の強度・頻度の増加が認められたため、C1-INH 製剤を使用した。その後、浮腫発作の頻度・強度ともに軽減したため、予防的投与の意味も成し得たと考えられる。また分娩時の浮腫発作リスクの高い症例として、予防的投与を行う方針としていたため、患者・家族への疾患の情報提供、受診のタイミングなど頻回にわたりインフォームドコンセントを行った。結果的に胎児心拍異常により管理入院開始し、誘発分娩となったが、患者への適切なインフォームドコンセントにより 15 分前後での前駆陣痛とも取れるタイミングで初期の入院管理を行えることが出来た。経産婦であり、C1-INH 製剤の投与タイミングは有効陣痛を確認できた時または内診所見が進行した時とし、子宮口が 4cm 開大したタイミングで、生食 100ml に C1-INH 製剤 1000 単位を混合し、200ml/hr で投与を行った。投与終了後 30 分で分娩に至ったため、C1-INH 製剤の効果発現時間としても適切なタイミングであったと考える。本症例では分娩後の発作は認めず、予防的投与の効果を得ることができたと思われるが、妊娠中に浮腫発作の増加のない HAE 合併妊娠患者の分娩の際には分娩状況を鑑みながら適切な投与タイミングで対応できるよう、分娩室内または分娩室近辺に C1-INH 製剤と救急対応物品の準備が必要と考える。そのため、24 時間対応が可能なら、常に病棟内・薬剤部などでの連携や情報提供などのチームコミュニケーションが日頃から重要である。

また本症例では効果持続時間を過ぎた後の授乳による浮腫発作の誘発は認められなかった。授乳期間中の長期予防としてトラネキサム酸の投与も検討したが、作用機序が不明確のため、本人より予防内服を希望されなかった。そのため十分なインフォームドコンセントを行い、発作増強時には早急な受診を促した。その後、産褥 3 ヶ月で夜間転倒し、下顎打撲後に同部位から頸部へと拡大する浮腫発作と構音障害を認めたがすぐに受診され、再度 C1-INH 製剤を投与し、発作消失を確認した。患者と家族への十分な情報提供がされており、適切な対応ができた事例と考えられる。

本症例では妊娠経過中と分娩時の 2 回の入院管理中は浮腫発作を認めず、家庭復帰後に浮腫再発、増加が認められた。妊娠後期で浮腫発作が増加する症例では家事や育児、仕事からのストレスからの軽減という目的で入院管理を行うことにより C1-INH 製剤の投与回数を

減少できる可能性があると考えられる。HAE 合併妊娠の周産期管理の方針に関しては一定の見解が得られてはならず、各施設に委ねられている状況であり、さらなる報告の蓄積が必要と考える。

結 語

C1-INH 製剤を妊娠経過・分娩時に使用した HAE 合併妊娠を経験し、外来管理にて妊娠を継続することができた。HAE 合併妊娠の周産期管理の明確な基準はなく、患者の浮腫発作状況、また周囲環境と各施設の管理能力とを考慮して慎重に判断すべきである。

参考文献

- 1) 日本アレルギー学会. 遺伝性血管性浮腫診療のための WAO ガイドライン 2015; アレルギー 64.
- 2) 日本補体学会. 遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン改訂 2014 年版 2014; 補体 51.
- 3) CSL Behring. 乾燥濃縮人 C1- インアクチベーター製剤 ベリナート P 静注用 500 添付文書.
- 4) 名古屋史, 水主川純, 秦ひろか, 鈴木季美枝, 五十嵐豪, 中村真, 鈴木直, 右田王介. 妊娠 25 週に喉頭浮腫を来たすも良好な予後を得た遺伝性血管性浮腫合併妊娠の 1 例. 日周産期・新生児会誌 2015;51:1299-1303.
- 5) Gonzalez-Quevedo T, Larco JI, Marcos C, Guilarte M, Baeza ML, Cimbolek S, Lopez-Serrano MC, Pinero-Saavedra M, Rubio M, Caballero T. Management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:161-167.
- 6) Machado AMRG, Pires RMG, Martins RO, Grumach AS. Pregnancy and postpartum in hereditary angioedema with C1 inhibitor deficit in women who have no access to therapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27:322-323.
- 7) Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:1-7.
- 8) Aleena Banerji and Marc Riedl . Managing the female patient with hereditary angioedema. *Womens Health(Lond).* 2016 ;12:351-361.
- 9) Fox J, B.Vegh A, Martinez-Saguer I, A.Wuillemin M, Edelman J, Williams-Herman D, Rojavin M, Rosenberg M. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:216-221.
- 10) 大野原良昌, 上垣崇, 村上二郎, 木山智義, 周防加奈, 下雅意. 厳重な周産期管理により良好な予後が得られた遺伝性血管性浮腫合併妊娠の 1 例. *産科と婦人科* 2016;83:1364-1367.
- 11) 宇津裕章, 宇津桃子, 磯山響子, 小川万理絵, 福中香織, 福中規功, 田中恵. 遺伝性血管性浮腫合併妊娠に対してトラネキサム酸で長期予防し, ジンプロストン, オキシトシンにて誘発分娩を行い健児を得た一症例. *北産婦誌* 2015;59:11-15.
- 12) 近藤恵美, 松原圭一, 安岡稔晃, 井上彩, 内倉友香, 高木香津子, 森美紀, 松原裕子, 藤岡徹. 遺伝性血管性浮腫合併妊娠の 1 例. *日周産期・新生児会誌* 2015;51:293-296.
- 13) 田内麻依子, 佐々木康, 岡田裕美子, 秋野亮介, 中里佐保子, 宮上哲, 安水渚, 苅部瑞穂, 折坂勝, 安藤直子, 大槻克文, 長塚正晃. 遺伝性血管性浮腫の一例. *関東産婦誌* 2013;50(3):446.
- 14) 小林未央, 定方久延, 家坂直子, 水谷亜紀子, 笠原慶充, 田村友宏, 勝俣祐介, 峯岸敬. 遺伝性血管性浮腫を合併した妊娠の一例. *関東産婦誌* 2012;49:314.
- 15) 高島明子, 榊谷法生, 横山安哉美, 深谷暁, 三宅潔, 矢野ともね, 大高究, 木下俊彦, 伊藤元博. 妊娠継続が困難であった遺伝性血管神経浮腫 (hereditary angioneurotic edema:HANE) 合併妊娠の 1 例. *日産婦関東地方部会報* 2003;40:437-440.
- 16) Zanicheli A, Mansi M, Periti G. Icatibant exposure during pregnancy in a patient with hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:438-455.
- 17) 武田真由子, 田中博明, 村林奈緒, 大里和弘, 神元有紀, 池田智明. 前置癒着胎盤の帝王切開中に臨床的羊水塞栓症をきたし, C1 インヒビター製剤を使用した 1 例. *日産婦新生児血会誌* 2016;26:24-25.
- 18) 田村直顕, 木村聡, 大里和弘, 伊東宏晃, 池田智明, 金山尚裕. 羊水塞栓症における C1 インヒビター活性. *日産婦新生児血会誌* 2015;24:25-30.
- 19) 金山尚裕. 羊水塞栓症. *日周産期・新生児会*

誌 .2016;52:803-814.

- 20) 川合健太, 金山尚裕. 産科的塞栓 (肺血栓塞栓症, 羊水塞栓症). 産婦人科の実際 2018;67:7-15.

— 症例報告 —

覚醒剤使用妊婦の一例

香川県立中央病院 産婦人科

三島 桜子、高田 雅代、堀口 育代、矢野 友梨、梶 笑美子、永坂 久子、米澤 優

A case of pregnancy using a stimulant drug

Sakurako Mishima, Masayo Takata, Ikuyo Horiguchi, Yuri Yano, Emiko Kaji,

Hisako Nagasaka, Masaru Yonezawa

Kagawa Prefectural Central Hospital, Obstetrics and Gynecology

概要

覚醒剤使用者は年々一般にも広がっており、妊婦の覚醒剤使用による胎児への影響が問題視されている。覚醒剤を使用した妊婦症例を経験し、児への影響ばかりでなく、違法薬物届け出の是非や養育に関する対応で難渋したので、報告する。症例は 33 歳、5 妊 4 産。約半年前に近医にて妊娠を確認し、予定日を決定していた。その後覚醒剤使用にて拘留され、妊娠 25 週に当科初診。母体・胎児に異常は認められなかった。以降受診なく、近医にて健診中と思われていた。妊娠 40 週 2 日、腹痛にて連絡あり、当院受診後未受診が判明し、来院を促した。未陣発で、血圧は正常、胎児に明らかな異常は認められなかった。1 週間前に覚醒剤使用したと自己申告があり、薬物尿検査を提案するも同意が得られず帰宅した。翌日破水にて入院し、同意を得て施行した薬物尿検査でアンフェタミン弱陽性であった。同日 3488g の男児を Apgar Score 9/10(1 分 / 5 分)、臍帯動脈血 pH 7.258 で経膈分娩。児は新生児科入院のうえ経過観察され、重篤な離脱症候群の発症を認めなかった。頭部 MRI 検査にて右小脳半球背側に異常影を認めたが、月齢 6 か月のフォローアップでは消失していた。養育に関しては、児の兄弟の育児放棄もあり、母の養育能力なしと判断して、児童相談所へ日齢 20 で一時預け、その後乳児院入所となった。アンフェタミンは交感神経終末に作用し血管収縮作用をもつ。催奇形性はないとされるが、子宮内胎児発育不全や妊娠高血圧症候群、胎盤早期剥離、早産、子宮内胎児死亡、新生児死亡の原因となり得る。また新生児期脳障害との関連についても指摘されている。妊婦に違法薬物使用が疑われた場合、周産期管理を行ううえで、できるだけ正確にその事実確認を行い、出生後も慎重に観察し、産婦人科と小児科、さらに行政機関と密な連携をとりあって、児の予後や養育環境の改善に努めることが重要である。

索引語：アンフェタミン、新生児薬物離脱症候群、違法薬物届け出

Key words: amphetamine, Neonatal Withdrawal Syndrome, report of illegal drug

緒言

覚醒剤使用者は年々一般にも広がっており、妊婦の覚醒剤使用による胎児への影響が問題視されている。覚醒剤を使用した妊婦症例を経験し、児への影響ばかりでなく、違法薬物届け出の是非や養育に関する対応で難渋したので、報告する。

症例

症例：33 歳女性
妊娠歴：5 妊 4 産
既往歴：特記事項なし

家族歴：不明

生活歴：本妊娠パートナー不明、4 人の子供たちは前夫が養育、喫煙 20 本×15 年

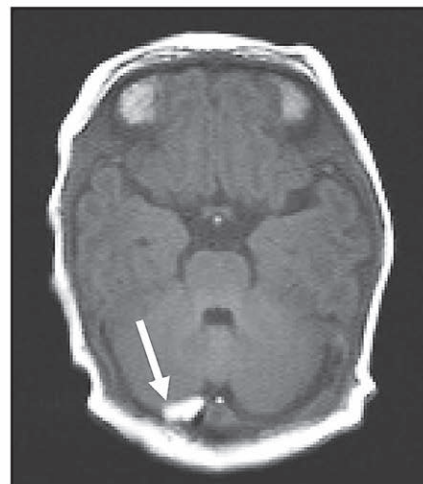
約半年前に近医にて妊娠を確認し、予定日を決定していた。その後覚醒剤使用にて拘留され、警察官に付き添われ妊娠 25 週に当科初診。母体・胎児に明らかな異常は認められなかった。1 か月後受診を指示するも、以降受診なく、近医にて健診中と思われていた。妊娠 40 週 2 日、本人より予定日を過ぎたことと下腹部痛があると電話相談があり、当院受診後未受診であることも判明し、来院を促した。来院時血圧は 132/86mmHg、尿蛋白 1+、児推定体重 3308g、内診所見は子宮口 2cm 開大していた。担当医が覚醒剤使用について確認したところ、1 週間ほ

症状と所見		点数	8点以上で治療することが多いが、それ以下でも、けいれん、無呼吸の頻発や母親の育児困難症状当により治療を適応することがある
A 中枢神経系	傾眠	1	
	筋緊張低下	1	
	筋緊張増加	1	
	不安興奮状態（睡眠障害、哺乳後の啼泣、泣き続ける）	3	
	安静時振戦	3	
	興奮時振戦	2	
	易刺激性（Moro 反射の増強を含む）	2	
	けいれん	5	
B 消化器系	無呼吸発作	5	
	下痢	2	
	嘔吐	2	
C 自律神経系	哺乳不良	2	
	多呼吸	1	
	多汗	1	
D その他	発熱	1	
	頻回の欠伸、表皮剥離（鼻、膝、踵）、徐脈など	1	

図1 磯部のチェックリスト



①脳室の左右差を認める（点線楕円内）



②右小脳半球背側に異常影を認める（矢印）

図2 日齢10 頭部MRI T2強調画像

ど前に使用したと自己申告があった。薬物尿検査を提案するも拒否し、暴れだしたため、守衛が警察官を呼び、事情聴取を受けたのち帰宅となった。

翌日、妊娠40週3日、破水で入院となり、了解を得てトライエージ®（乱用薬物スクリーニング検査キット）を施行したところ、アンフェタミン弱陽性であった。その後陣痛発来し、小児科医立ち会いの下、自然経膣分娩に至った。3488gの男児、Apgar score1分後9点、5分後10点、臍帯動脈血pH7.258であった。

児は小児科入院の上、慎重に管理が行われた。磯部のチェックリスト（図1）を採用し、8点以上で治療対象

とされる中で、入院中は最高5点であり、積極的な治療介入は要さず、重篤な離脱症候群の発症は認めなかった。頭部エコーにて左脳室拡大を認め、頭部MRI撮影したところ脳室の左右差（図2①）、右小脳半球背面に異常影（図2②）を認めた。頭部CTでは外傷性硬膜下血腫と診断され、経膣分娩の際の外的ストレスが原因と考えられ、経過観察となった。月齢6か月のMRIでは脳室の左右差は残存するものの異常影は消失した。

母親はアンフェタミン弱陽性だったため、分娩翌日に警察へ通報した。しかし尿検査の再検を拒否されたので、令状を取得し改めて強制導尿し薬物検査を施行したが、

この際はアンフェタミン陰性であった。この結果については、アンフェタミンは1週間程度で代謝されてしまい、尿中に検出されなくなるため、1日経過して陰性になってしまった、と考えられた。さらに警察官立ち会いのものと検査でないと証拠にならないため、今回は覚醒剤を使用したと判断されず、刑事処分保留となった。

母体の産褥経過は良好で、産褥3日目に本人の強い希望により退院となった。児に愛着があるようにふるまい、小児科で医学的に問題なしと判断されたら児を連れて帰り、養育する意思がある、と訴えたため、我々は対応に苦慮した。しかし退院後数日は児の面会もあるも、次第に面会に来ない日が増加した。児の兄弟の育児放棄や妊娠中にも覚醒剤を使用したことから、児童相談所・保健所・産婦人科・小児科の協議の末、母親の養育能力なしと判断した。児童福祉法に則り、親権者の同意不要な職権保護を適応し、一時保護委託として児童相談所に預けた後、乳児院への入所が妥当であると考えた。病院から児の連れ去りを危惧し、母親には知らせず、日齢20で児童相談所へ直接預けた。そのことが知れると、わが子を奪還するために市役所にナイフをもって怒鳴りこんだり、児童相談所に火炎瓶を投げ込んだりと危険行為に及んだため、警察に逮捕された。母親と児を分離させることはやむを得ない状況だったと判断したが、もう少し母親も納得がいく形で支援できる方法があればこのような危険行為には及ばなかった可能性は考えられる。しかし、妊婦健診を受診せず違法薬物を使用するなど、胎児への虐待といえる行為をとる母親が、児を愛情と責任をもって養育する可能性は低いと判断せざるを得なかった。

考 察

アメリカ産婦人科学会は少なくとも10%の胎児がひとつ以上の違法薬物に曝露していると報告している¹⁾。日本はアメリカとは文化が異なっておりこの限りではないが、違法薬物の胎児への影響は世界でも深刻である。

妊娠中に薬物を乱用すると、子宮内胎児発育不全や早産のリスクが上昇するとされている。しかしこうした事例では複数のドラッグ使用、飲酒、喫煙、不健康な生活、薬物に含まれる不純物などの因子もあり、実際の薬物による胎児への影響は評価困難である。また、曝露に関して患者自身が虚偽申告しているという場合もありうるため、患者の毛髪や尿を採取し曝露量を客観的に評価する必要がある^{2,3)}。

違法薬物にはコカインやモルヒネなどの麻薬、アンフェタミンやメタンフェタミンなどの覚醒剤、大麻、あへんなどがある。日本における検挙数は覚醒剤使用者が最も多く、平成26年は全検挙数13,437人中11,148人と大半

を占める。検挙者数はここ十数年横ばいである⁴⁾。

本例で使用されたアンフェタミンは交感神経作動薬である。このうちメタンフェタミンはヒトでは催奇性なしとされるが、使用者の背景には様々な交絡因子があるために正しい評価ができておらず未だ懐疑的といえる⁵⁾。母犬に投与し出生した子犬の血中濃度がおよそ37%であったとの報告⁶⁾や、ラットに投与したところ1匹あたりの胎仔数が減少し胎仔体重が有意に小さかったとの報告⁷⁾がある。胎盤通過性を有し、曝露された胎児には子宮内発育不全や早産、新生児に軽度の離脱症状、乳幼児期行動異常などのリスクが増加するといわれている³⁾。また、妊娠中のアンフェタミン使用群128例と正常群256例を比較して、アンフェタミン曝露により、母体貧血、早産、胎児の羊水量減少、出生体重減少、small for gestational age(SGA)の増加、新生児期の入院期間の延長、Apgar Scoreの低下を認めたとの報告がある⁸⁾。ただアンフェタミンは肥満症や注意欠陥多動性障害(ADHD)、ナルコレプシーの治療に用いられており、最近の報告では、妊娠中もアンフェタミンによる治療を継続した女性たちについて検討を行ったところ、先天奇形や心奇形が増加するが、統計学的に有意な増加とは言えず、妊娠中にアンフェタミンを中止するよう助言するべきではない、とされている⁵⁾。治療として使用する場合と、本症例のように違法薬物を嗜好するのとでは使用量やその他の背景が違うと思われ、一概には言えない。

また新生児に関しては、脳室内出血や虚血を示唆する頭部エコー異常所見を示すとされる⁹⁾。こうした新生児に起こる脳障害は、アンフェタミンの血管収縮作用と直接関連があるようである。

新生児期薬物離脱症候群は本例のように違法薬物の曝露が疑われる際や、母親が精神神経用薬剤や抗てんかん薬内服中であった際に、発症を見逃さないよう慎重にみていく必要がある。症状としては筋緊張低下、震戦、無呼吸発作、けいれん、消化器症状(嘔吐、下痢)、自律神経症状(異常な発汗、発熱)などが挙げられる。チェックリストスコアにはFinneganのスコアやLipsitzのスコアが国際的に使用されており、我が国ではFinneganのスコアを簡略化した磯部のスコアが用いられている。これによって早期治療介入ができ、母親の児に対する不安感や児の症状の重篤化防止を図る¹⁰⁾。本例では磯部のチェックリストを用いて離脱症状を評価した。

患者が違法薬物を使用した疑いがあった場合、担当医としてどのように行動すべきか。モルヒネやコカインなどの麻薬使用者であれば、麻薬及び向精神薬取締法で医師の届け出義務が定められている。本例は覚醒剤使用者であったが、覚醒剤取締法では届け出の義務はとくに定められていない。また刑法で医師は守秘義務が課せ

られており、患者の覚醒剤使用については情報提供すべきではないとする意見もあるだろう。しかし刑事訴訟法で、我々は一般市民として届け出の自由が与えられている。医師の守秘義務と届け出の自由について問題となった事例があるが、この一件に関し平成17年の最高裁では、覚醒剤使用が判明した際に違法薬物の届け出を行った医師の行動の正当性が認められた¹¹⁾。とくに患者は妊婦であり、胎児への身体的・精神的・社会的影響が及ぶ可能性については必ず評価しておくべきことである。よって患者が違法薬物使用の疑いがあれば、警察署への届け出が望ましく、保健所、児童相談所等の行政機関との連携が不可欠と考える。薬物検査は使用後1週間以内に、本人同意の上、自施設であらかじめ施行し、同意が得られず刑事処分も考慮すれば、警察官立会いのもと、検査を行うことが必要と考える。

結 語

妊婦に違法薬物使用の疑いがある場合は、母体・胎児への影響を考え、本人同意の上で尿検査を施行し薬物反応を確認するべきである。覚醒剤使用の届出は義務ではないが、児への影響・養育環境を考え、届け出るのが望ましい。

覚醒剤を含め違法薬物使用妊婦は、自身を破滅の道へ導くだけでなく、胎児期から児を虐待しているようなものであり、このような症例に遭遇しない世界になってほしいと切望する。

参考文献

- 1) American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 7th ed.2012.
- 2) ウィリアムス産科学 原著24版 南山堂, 2015; 300-302.
- 3) 合併症妊娠 改訂3版 村田雄二編 メディカ出版, 2011;468-470.
- 4) 薬物乱用の現状と対策 平成27年11月 厚生労働省.
- 5) Andrade C. Risk of Major Congenital Malformations Associated With the Use of Methylphenidate or Amphetamines in Pregnancy. J Clin Psychiatry 2018;79(1).
- 6) Lucas R, Petr K, Kamila S, Jakub B, Vera B, Romana S. Sex differences in methamphetamine pharmacokinetics in adult rats and its transfer to pups through the placental membrane and breast milk. Drugs and Alcohol Dependence 2014; 139:138-144.
- 7) 的場梁次, 井上博之. 覚醒剤の胎児に対する影響について 治療 2000;82:2622-2625.
- 8) Phupong V, Darojn D. Amphetamine abuse in pregnancy: the impact on obstetric outcome. Arch Gynecol Obstet 2007;276:167-70.
- 9) Dixon S, Bejar R. Echoencephalographic findings in neonates associated with maternal cocaine and methamphetamine use: incidence and clinical correlates. J Pediatr 1989;115:770-8.
- 10) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 平成22年3月 厚生労働省.
- 11) 【相談16】に対する回答 一家網邦 Medical-Legal Network Newsletter Vol.17, 2012, May. Kyoto Comparative Law Center.

— 症例報告 —

卵巣静脈血栓症を伴った産褥熱に周産期心筋症を合併した一例

1) 香川大学医学部母子科学講座 周産期学婦人科学

2) 香川大学医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科学

森 亜優美¹⁾、田中 宏和¹⁾、山下 智也¹⁾、山本 健太¹⁾、石橋 めぐみ¹⁾、天雲 千晶¹⁾、
伊藤 恵¹⁾、新田 絵美子¹⁾、森 信博¹⁾、金西 賢治¹⁾、
井上 朋子²⁾、松永 圭司²⁾、石川 かおり²⁾、秦 利之¹⁾

A case of peripartum cardiomyopathy with puerperal fever due to ovarian vein thrombosis

Ayumi Mori¹⁾, Hirokazu Tanaka¹⁾, Tomoya Yamashita¹⁾, Kenta Yamamoto¹⁾, Megumi Ishibashi¹⁾,
Chiaki Tenkumo¹⁾, Megumi Ito¹⁾, Emiko Nitta¹⁾, Nobuhiro Mori¹⁾, Kenji Kanenishi¹⁾,
Tomoko Inoue²⁾, Keiji Matsunaga²⁾, Kaori Ishikawa²⁾, Toshiyuki Hata¹⁾

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

2) Department of CardioRenal and CerebroVascular Medicine, Faculty of Medicine, Kagawa University

概 要

産褥熱の原因は多岐にわたるが、そのひとつに骨盤静脈血栓症が挙げられる。今回我々は、卵巣静脈血栓症による産褥熱、および同時に周産期心筋症を合併した一例を経験したので報告する。

症例は 28 歳、2 妊 1 産の女性。妊娠 38 週 6 日に遷延分娩のため前医で緊急帝王切開術となった。産褥後 3 日目より発熱を認め、抗菌薬を CEZ から CTRX へ変更するも 38 度を超える発熱が持続し、さらに浮腫の増悪と呼吸困難が出現したために、産褥 6 日目に当院へ紹介となった。当院で行った造影 CT では子宮は腫大し、子宮と膀胱の間に液体貯留と遊離ガスを認めた。また右付属器から連続するように右腎門部まで高吸収結節像を認め、右卵巣静脈内血栓症が疑われた。血栓が下大静脈内に進展していたため術前の心機能評価目的に心エコーを施行したところ、左室駆出率の低下と心嚢液貯留を認めた。以上より、卵巣静脈から下大静脈に至る血栓および子宮感染の腹腔内への波及および付属器炎が疑われたため、感染巣の同定と外科的ドレナージを目的に開腹術を施行した。感染巣と考えられた右付属器の切除と腹腔内ドレナージを施行し、その後は抗菌薬による加療を行った。血栓に対する抗凝固療法に関しては、ヘパリンの持続静注やエドキサバンの内服を行い、術後 2 か月に施行した造影 CT で血栓の消失を確認した。また、心機能低下に関しては他の心疾患を除外した上で周産期心筋症が疑われたため、プロモクリプチン療法を行い、徐々に心機能の改善を認めた。

抗菌薬に反応しない産褥熱の原因として、卵巣静脈血栓症を鑑別にあげる必要があり、診断には D-dimer の上昇や造影 CT による画像検索が有用である。また、産褥期に心不全兆候が認められる場合には稀な疾患であるが周産期心筋症の可能性も考慮することも重要である。

索引語：産褥熱、卵巣静脈血栓症、血栓性静脈炎、周産期心筋症

Key words: puerperal fever, ovarian vein thrombosis, thrombophlebitis, peripartum cardiomyopathy

緒 言

産褥期の発熱の原因は多岐にわたるが、その原因の一つに骨盤静脈血栓症がある。骨盤静脈血栓症とは、胎盤剝離面の細菌感染が子宮筋層内の小さな静脈血栓の原因となり、上行性に血栓性の静脈炎を起こしたものである。今回、産褥 2 日目より発症した産褥熱症例で、右側付属器炎から卵巣静脈へ進展し卵巣静脈から下大

静脈にかけて広範囲な血栓性静脈炎に至ると同時に、周産期心筋症による慢性心不全を合併した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：28 歳、女性。

既往歴・家族歴：特記事項なし

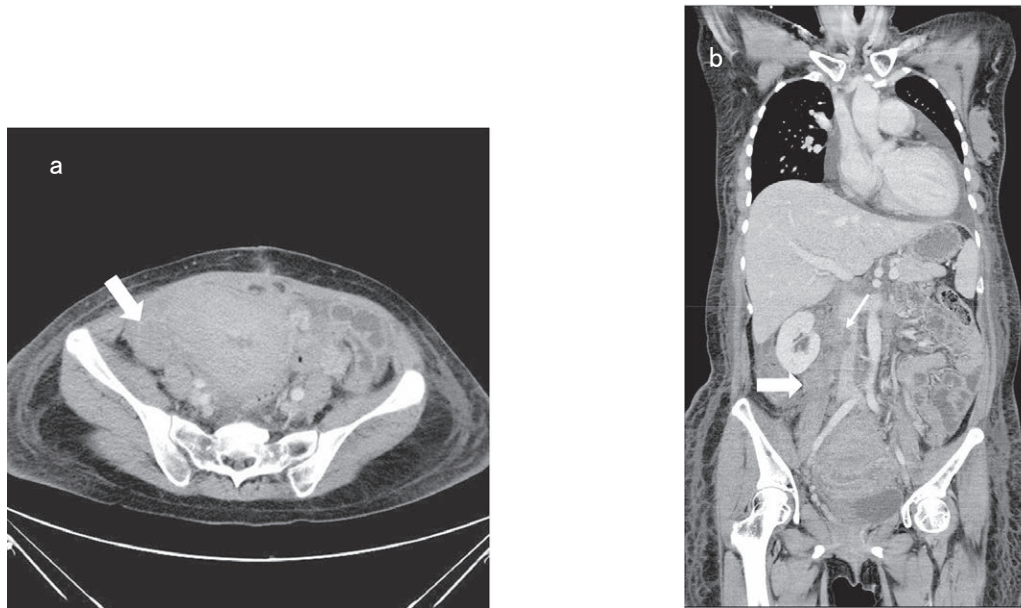


図1 術前胸腹部造影 CT

- a: 水平断 子宮右側に腫瘤病変 (tubo-ovarian complex) を認める (矢印)。
 b: 前額断 卵巣静脈に一致した索上構造物 (太矢印) および下大静脈に血栓が認められ、(細矢印) 心嚢液貯留も認められる。

既往妊娠歴: 2 妊 1 産 (1 回自然流産)

嗜好: 喫煙歴なし

アレルギー歴: 特記事項なし

現病歴: 自然妊娠。前医にて妊婦健診時(妊娠 38 週)に、妊娠高血圧症候群を指摘。

妊娠 38 週 4 日に陣痛発来にて入院。続発性微弱陣痛のため促進開始するも分娩進行を認めず、妊娠 38 週 6 日に軟産道強靱と分娩停止のために緊急帝王切開術を施行。児は 3520g の女兒、アプガースコア-9 点 (1 分後) 10 点 (5 分後)、UApH-7.41 で、特に問題は認めなかった。産褥後 3 日目より発熱を認め、抗菌薬を CEZ から CTRX へ変更するも 38 度を超える発熱が持続した。さらに浮腫の増悪と呼吸困難が出現したために、産褥 6 日目に当院へ紹介となった。

入院時現症: 身長 161 cm、体重 63.7 kg (非妊時 48.5kg)、体温 39.3 度、血圧 125/84mmHg、心拍数 92 回 / 分、SpO₂ 96% (nasal カニューレ 2L/min)。呼吸困難感を認めるも肺音は清・明らかなラ音なし、心音はⅢ音を聴取。腹部は平坦軟で圧痛なし、腸蠕動音は正常、両側上下肢に浮腫を認めた。

血液検査所見: CRP; 17.66mg/dl、WBC; 20,320/ μ l (桿状核球 2.5%、分節核球 89.0%)、Hb; 11.1g/dl、Plt; 190,000/ μ l、プロカルシトニン; 0.26 (基準値: 0.00 ~ 0.49)、D-ダイマー; 11.5 (基準値: 0.0 ~ 1.0)。

入院後経過: 白血球数の増加と CRP17.66mg/dl と高値を示し、高度の炎症所見を認めたため、産褥熱の悪化が考えられた。帝王切開後の産褥熱の原因として骨盤内感染を疑い造影 CT を施行した。CT 所見では子宮は腫大し、子宮と膀胱の間に液体貯留と遊離ガスを認めた。また右付属器から連続するように右腎門部まで高吸収結節像を認め、右卵巣静脈内血栓症が疑われ、下大静脈内に血栓が確認された。さらに胸腹水貯留、心嚢液貯留があり、腹膜炎や間質性肺水腫を疑う所見であった (図 1)。血栓は下大静脈まで進展しており、胸部聴診上Ⅲ音も認めていたことから心不全を来している可能性も考え、心機能評価を循環器内科に依頼した。

循環器内科の行った心臓超音波検査では洞性頻脈、左室拡張末期径(LVDd) 52 mm、左室収縮末期径(LVDs) 46 mm、全周性に左室壁運動低下、左室駆出率 (EF) 26%、IVC20 mm (呼吸性変動は軽度)、軽度僧房弁狭窄症、心嚢液貯留を認めた。

卵巣静脈から下大静脈に至る血栓を認め、子宮感染の腹腔内への波及および付属器炎が疑われたため、感染巣の同定と外科的ドレナージを目的に開腹術を施行した。術中所見では、右側付属器は一塊となり、tubo-ovarian complex の状態であったが骨盤腹膜炎は比較的軽度であった。また、右側付属器から下大静脈にかけて卵巣静脈の走行に一致し連続する索状の硬結が認められた。このことから、感染巣と考えられた右付属器

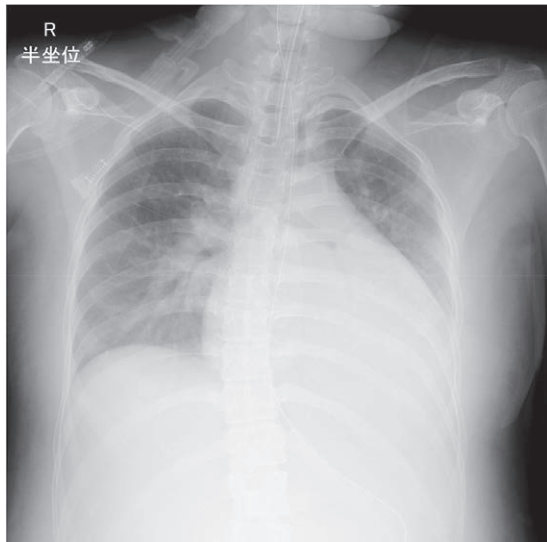


図2 術後胸部レントゲン写真
心拡大（CTR：67%）および肺野の透過性低下が認められる。

の切除と腹腔内ドレナージを施行した。術後は重症の産褥熱と心機能低下のためICU管理となった。摘出した組織の病理組織検査では“腫脹した卵管と一部卵巣組織で表層にフィブリンの析出を認め好中球を主体とした著明な炎症細胞浸潤”が確認された。嫌気性菌へのカバーを考慮し、抗菌薬をCTRXからPIPC/TAZに変更し4.5gを8時間毎に3日間投与。その後も持続する微熱と軽度の炎症反応に対し、CTRX1g×2点滴静注 およびメロニダゾール5mg内服/日を6日間実施し、感染兆候は軽快したため抗菌療法を終了した。ICU管理中、慢性心不全の状態となり（図2）、手術当日より強心薬と利尿薬の投与を開始した。また、心不全に至った原因として周産期心筋症が疑われたため、術後2日目よりプロモクリプチン療法（5mg/日）を開始した。プロモクリプチンは術後16日目に2.5mg/日に減量後、術後2ヶ月まで継続した。この時点で左室駆出率（EF）＝52%まで改善を認めており、プロモクリプチン療法を終了とした。β遮断薬は術後2日目より開始し、心不全の増悪がないか確認しながら慎重に漸増中である。血栓症に対しては、術後6時間より未分化ヘパリン持続静注による抗凝固療法を開始し、術後5日目よりエドキサバン（直接第Ⅹa因子阻害薬）の内服に切り替えた。術後2ヶ月目に施行した造影CTでは下大静脈血栓の消失を確認され、その後もエドキサバンは術後4ヶ月まで継続している。

考 察

産褥熱は、分娩後に生じる子宮を中心とした骨盤内感染症であり、38℃以上の発熱が分娩終了後24時間以降産褥10日以内に2日以上持続する場合と定義される。一般に、腔内や子宮頸部に存在する細菌が上行性に子宮内に波及し、脱落膜から子宮筋層、子宮傍結合織に進展するとされるが、子宮内感染から卵管を介して子宮付属器、骨盤腹膜に進展する経路も考えられる。それらがさらに進展すると、骨盤内の血管（血栓静脈炎）や全身（敗血症）の感染に至る^{1,2)}。今回の症例では子宮の圧痛は軽度であり、術中所見でtubo-ovarian complexの子宮付属器炎の所見を認めたが、骨盤腹膜炎の所見は軽微であり、卵巣静脈から上行性に下大静脈まで進展したものと考えられた。一方で、卵巣静脈の炎症により早期に広範な血栓が形成され、感染が右側付属器から卵巣静脈に局限したために細菌感染が全身に波及（敗血症）しなかった可能性が示唆された。今回、帝王切開後の産褥熱であったが、帝王切開症例では経陰分娩に比して5～13倍の頻度で産褥熱が発生するとされる。また、卵巣静脈血栓症についても帝王切開術はリスクが高いと言われており、卵巣静脈血栓症の原因の多くは産婦人科関連の分娩・手術に伴うものである。臨床症状は、多様でありしばしば非特異的である³⁾が、初発症状としては出産後48時間～96時間後の発熱と下腹部痛が多いとされている。診断に関しては、造影CTが超音波検査よりも感度が高いことが報告されており³⁾、卵巣静脈の拡張と内部の欠損や、本症例で認められたような卵巣静脈に一致した索状構造物の描出により診断できる。一般に、産褥期や婦人科手術後に発熱・腹痛・白血球増多等の症状が認められた場合、骨盤内の感染が疑われ、抗菌薬による治療が開始される。しかしながら難治性と判断され、術後の腹腔内に感染巣が想定される場合やDダイマー異常高値の場合には、卵巣静脈を含む骨盤静脈血栓症を疑い、直ちに造影CT検査などの画像検査を行うことが勧められる。血栓症が確認された場合には速やかに抗凝固療法を行うことが予後改善につながる。

周産期心筋症は、心疾患既往のない女性が、妊娠中から産後にかけて原因不明の心拡大と心収縮力の低下を呈する心筋症である。日本における発症率は、1～2万分娩に1人とされる稀な疾患の一つであるが、約3割に心機能低下が残存し、約1割が母体死亡に至る重篤な疾患である。高齢、妊娠高血圧症候群や慢性高血圧症、多胎、子宮収縮抑制薬（β刺激薬）の使用などが危険因子として挙げられる。治療は一般的な心不全に対する治療のほか、近年特異的な治療としてプロモクリプチン療法が導入されている⁴⁾。今回の症例では、呼吸困

難を生じたことが母体搬送の契機となったが、妊娠高血圧症候群は重症ではなく、また産褥熱の進展による敗血症性ショックに至る状況も否定的であった。術前に心拡大および心嚢液・胸水の貯留が観察され、呼吸困難の原因として心機能低下が示唆された。さらに術後、感染兆候の軽減と血圧が十分に管理されていたにもかかわらず、慢性心不全の状態が持続していた。これに対し原因検索が行われたが、甲状腺機能異常やその他の心機能低下の明らかな原因が確認されず、既往歴や妊娠中を含めた心機能低下を示唆する兆候も認められなかった。加えて妊娠初期に実施された心臓超音波検査でも異常がなかったことが確認されていることから、除外診断として周産期心筋症の可能性が示唆された。診断的治療としてプロモクリブチン療法を実施し、治療開始後より心機能は徐々に改善した。前回分娩時に周産期心筋症と診断されたが、治療により心機能が正常化した女性の次回の妊娠予後については、妊娠前より内科・周産期科が連携して経過フォローを行うことで良好な転帰を得たとの症例報告がいくつか散見される。しかし約20%が心不全を発症したとの報告もあり⁵⁾、次回妊娠の可否に関してはさらなる症例の蓄積が必要である。

結 語

抗菌薬に反応しない産褥熱の原因として、卵巣静脈血栓症を鑑別にあげることがある。診断にはD-dimerの上昇や造影CTによる画像検索が有用であり、産褥期には卵巣静脈血栓症を含めた深部静脈血栓症、さらには肺塞栓症の合併を念頭に置く必要がある。また、複雑な病態に呼吸困難や浮腫など心不全兆候が認められる場合には周産期心筋症の可能性を考慮することも重要である。

参考文献

- 1) 田中宏和、秦 利之. 産褥熱. 周産期医学 2011; 41(Suppl.): 343-344.
- 2) 安井敏之. 産褥期の異常 - 産婦人科テキスト 2008; 中外医学社, 東京: 664-670.
- 3) Sharma P, Abdi S. Ovarian vein thrombosis. Clin Radiol 2012; 67: 893-898.
- 4) 神谷千津子. 知って役立つ心筋症診療のポイント: 二次性心筋疾患のすべて 周産期心筋症. 成人病と生活習慣病 2017; 47: 1316-1321.
- 5) Elkayam U, Tummala PP, Rao K, Akhter MW, Karaalp IS, Wani OR, Hameed A, Gviazda

I, Shotan A. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. N Engl J Med 2001; 344:1567-1571.

— 症例報告 —

妊娠後期に発症した深部静脈血栓症に対し、腎静脈上に 下大静脈フィルターを留置し肺血栓塞栓症を予防し得た 1 例

1) 香川大学医学部母子科学講座 周産期学婦人科学
2) 香川大学医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科学

山下 智也¹⁾、金西 賢治¹⁾、森 亜優美¹⁾、山本 健太¹⁾、石橋 めぐみ¹⁾、天雲 千晶¹⁾、
伊藤 恵¹⁾、新田 絵美子¹⁾、森 信博¹⁾、花岡 有為子¹⁾、田中 宏和¹⁾、
蓮井 雄介²⁾、石川 かおり²⁾、野間 貴久²⁾、秦 利之¹⁾

A case of an inferior vena cava filter placed above the renal vein for the deep vein thrombosis developed during third trimester of pregnancy could prevent pulmonary thromboembolism

Tomoya Yamashita¹⁾, Kenji Kanenishi¹⁾, Ayumi Mori¹⁾, Kenta Yamamoto¹⁾, Megumi Ishibashi¹⁾,
Chiaki Tenkumo¹⁾, Megumi Ito¹⁾, Emiko Nitta¹⁾, Nobuhiro Mori¹⁾, Uiko Hanaoka¹⁾,
Hirokazu Tanaka¹⁾, Yusuke Hasui²⁾, Kaori Ishikawa²⁾, Takahisa Noma²⁾, Toshiyuki Hata¹⁾

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

2) Department of Cardiorenal and Cerebrovascular Medicine, Faculty of Medicine, Kagawa University

概要

妊娠中は深部静脈血栓症 (Deep Vein Thrombosis ; DVT) を発症しやすく、肺血栓塞栓症 (Pulmonary Thromboembolism; PTE) への進展に注意が必要である。予防としての下大静脈 (Inferior Vena Cava; IVC) フィルターは腎静脈直下への留置が標準的であるが、妊娠後期は子宮増大により留置困難である。今回、最新のガイドラインを参照し、腎静脈上に IVC フィルターを留置し PTE 発症を予防し得た症例を経験した。

症例は 30 歳、2 妊 1 産。妊娠 38 週 2 日、左下腿の腫脹を主訴に受診され、下肢静脈超音波検査により左 DVT と診断した。同日、腎静脈上に一時留置型 IVC フィルターを留置し、ヘパリン点滴静注による抗凝固療法を開始した。妊娠 38 週 5 日、ヘパリン点滴静注中止 2 時間後よりオキシトシンによる分娩誘発を開始し、健児を得た。分娩後 6 時間、異常出血がないことを確認し、ヘパリン点滴静注を再開した。産褥 2 日目よりワルファリン内服を開始し、PT-INR の延長を確認しながら徐々にヘパリンを減量、中止した。産褥 14 日目に IVC フィルターを回収し、腎静脈下に再留置を行った。産褥 35 日目に IVC フィルターを再回収し、腎静脈下に再々留置を行った。産褥 55 日目の造影 CT 検査で今後 PTE を発症する危険性は低いと判断されるまで血栓の縮小を認め、産褥 63 日目に IVC フィルターを抜去した。以後ワルファリン内服継続し、経過良好である。

DVT 発症妊婦に対する PTE 発症予防としての IVC フィルター留置は、適切な選択で良好な周産期予後が期待できる可能性が示唆され、妊婦特有の血液凝固動態など一般の DVT 管理とは違うことに留意した合併症管理の必要性の検討など、今後の症例を蓄積する必要があると考えられた。

キーワード：妊娠、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、下大静脈フィルター、抗凝固療法

Key words: pregnancy, deep vein thrombosis, pulmonary thromboembolism, inferior vena cava filter, anticoagulant therapy

諸言

妊娠中は様々な要因が絡み合い深部静脈血栓症 (Deep Vein Thrombosis ; DVT) を発症しやすい。また DVT は肺血栓塞栓症 (Pulmonary Thromboembolism ; PTE) に進展し、妊産婦死亡につながる恐れがあるため嚴重な

管理が必要である。PTE の予防として腎静脈直下に留置する下大静脈 (Inferior Vena Cava ; IVC) フィルターがあるが、妊娠後期は子宮の増大に伴い、IVC フィルターを腎静脈下に留置することは困難である。今回妊娠後期発症の DVT に対し、2017 年に改訂された「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関する

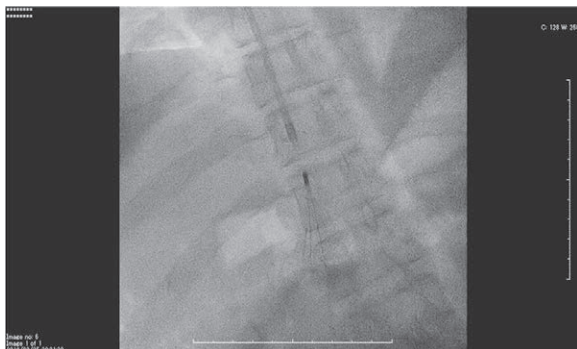


図1 X線血管造影: IVC フィルターの腎静脈上留置 (Th11-12 レベル)

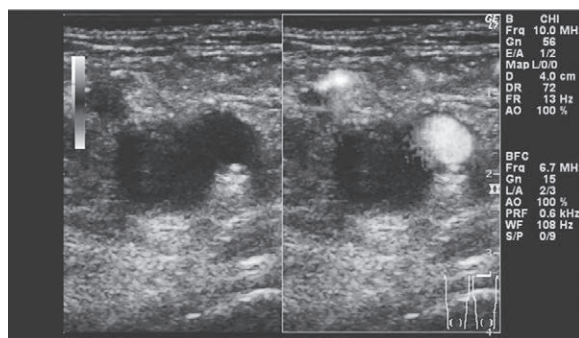


図2 下肢静脈超音波検査(左): 大腿静脈内はカラー表示が欠損しており血栓閉塞が示唆される

るガイドライン」を参照し、腎静脈上に IVC フィルターを留置することで PTE 発症を予防し得た症例を経験したため報告する。

症例

【患者】30歳女性

【妊娠歴】2妊1産、前回出産時に特記すべき異常なし

【現病歴】妊娠経過は順調であった。妊娠38週0日より左下腿の腫脹を自覚していた。妊娠38週2日に左下腿浮腫と疼痛のため前医を受診し、左 DVT を疑われたため当院に母体搬送となった。

【入院時現症】意識清明、身長154cm、体重60.8kg、非妊娠時体重50kg、体温36.8°C、血圧117/71mmHg、脈拍85回/分、SpO2 99% (Room air)、左 Homans 徴候陽性、左下腿腫脹あり

【血液検査所見】

WBC 9300/ μ L、RBC 400万/ μ L、Hb 11.3g/dL、Ht 33.2%、Plt 22.1万/ μ L、CRP 7.74mg/dL、TP 6.2g/dL、Alb 2.8g/dL、BUN 8.2mg/dL、Cre 0.49mg/dL、UA 4.1mg/dL、GOT 14U/L、GPT 8U/L、LDH 198U/L、CK 33U/L、PT 104%、APTT 23.3sec、Fibrinogen 562mg/dL、AT-III 73%、D-dimer 4.7 μ g/mL、FDP 11.1 μ g/mL、プロテイン S 23%、プロテイン C 101%、抗核抗体 40倍未満、抗 ds-DNA 抗体 5.0IU/mL 未満、抗カルジオリピン抗体 8.0U/mL 未満、抗 CL- β 2GP1 複合体 0.7U/mL 未満、ループスアンチコアグラント 1.46

【下肢静脈超音波検査】

左外腸骨静脈から大腿静脈中間部まで血栓像を認め、大伏在静脈入口部にも血栓を認めた

【心臓超音波検査】

左室壁運動正常、右心系拡大や心室中隔圧排所見なし、三尖弁閉鎖不全なし

入院後経過

循環器内科にコンサルテーションし併診した。妊娠38週であり、同日に自然陣痛発来し分娩となる可能性も考慮された。また血栓量が多く、分娩後の子宮収縮に伴い IVC が開放され、血栓が飛散し PTE に至る危険性も考慮されたため、緊急で IVC フィルターを留置する方針とした。IVC フィルターの適応については、2017年に改訂された「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン」を参照し、一時的に腎静脈上 (Th11-12 レベル) に回収可能型 IVC フィルター (ALN フィルター) を留置した (図1)。術中大きな合併症は認められなかった。術後より血栓溶解とフィルターへの血栓付着予防目的にヘパリン点滴静注による抗凝固療法を開始し、APTT がベースラインの1.5-2.5倍となるようコントロールを行った。

IVC フィルターは腎静脈上に留置されており、腎静脈へ脱落するリスクがある点などから早期回収が望ましいと考えられ、また分娩のタイミングに合わせてヘパリンを中止する必要性もあったため、オキシトシンによる分娩誘発を行う方針とした。妊娠38週5日、ヘパリン点滴静注中止2時間後からオキシトシンによる分娩誘発を開始した。分娩進行に問題はなく、約3時間半後に経陰分娩に至った。新生児は女児、2830g、アプガースコア8/9点(1分/5分)、UApH7.371であり、以後良好な経過を辿った。分娩の前後で胸痛や呼吸苦、バイタルサイン低下など全身状態の悪化を認めなかった。分娩後6時間、異常出血がないことを確認し、ヘパリン点滴静注による抗凝固療法を再開した。

産褥1日目に下肢静脈超音波検査を再施行し、左大腿静脈に血栓を認めた (図2)。産褥2日目に造影 CT を撮影し、左総腸骨静脈から内外腸骨静脈と左大腿静脈、左下腿静脈に血栓を認めた (図3)。また抗凝固療

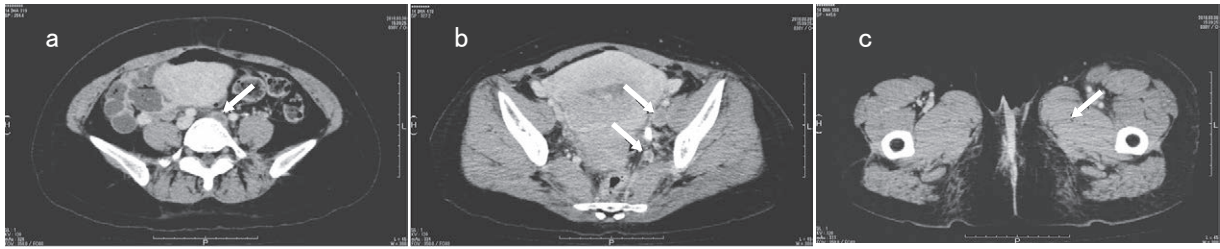


図3 腹部骨盤造影 CT

(a) 左総腸骨静脈、(b) 左内外腸骨静脈、(c) 左大腿静脈内に血栓閉塞を認める(矢印)



図4 X線血管造影: IVC フィルターの腎静脈下留置 (L4 上端レベル)



図5 腹部骨盤造影 CT

(a) 左総腸骨静脈内の血栓は消失したが、(b) 左外腸骨静脈と (c) 左大腿静脈内には血栓閉塞の残存を認める(矢印)

法としてワルファリン内服を開始し、PT-INRの延長を確認しながら徐々にヘパリンを減量、中止した。産褥14日目にIVCフィルターを回収し、腎静脈以下(L4上端レベル)に再留置を行った(図4)。産褥28日目に再度造影CTを撮影し、血栓は縮小傾向にあるが未だ残存していたため、産褥35日目に再度IVCフィルターを回収し、腎静脈以下(L4-5レベル)に再々留置を行った。全身状態は良好であり、その後については外来でワルファリン内服による抗凝固療法を継続しながら血栓のフォローを行っていく方針とし、産褥36日目に退院となった。産褥55日目に外来で造影CTを撮影し、血栓は更に縮小傾向が認められた(図5)。今後致死的なPTEを起こす危険性は低いと判断し、産褥63日目にIVCフィルターを抜去した。その後もワルファリン内服継続し、経過は良好である。

考察

妊娠中は、①血液凝固能の亢進、②子宮増大による静脈圧迫に伴う血流の停滞、③分娩時の静脈壁の損傷など、Virchowの三徴といわれる血栓発症要因を満たす要因が多いことからDVTを発症しやすい¹⁾。また妊娠中のDVT発症率は非妊娠時と比較し、5-10倍高いと報告されている²⁾。更にわが国における妊婦もしくは褥婦のDVT発症率は経膈分娩後0.008%・帝王切開後0.04%、PTE発症率は経膈分娩後0.003%・帝王切開後0.06%、PTEによる死亡率は14.5%という報告があり³⁾、DVTの発症を予防することに加え、DVTを発症した際に如何にしてPTEへの進展を予防するかが、妊産婦死亡を防ぐという点で重要である。本症例では高齢妊娠や肥満妊婦、切迫流早産による長期ベッド上安静など、DVT発症

のリスク因子をいずれも認めなかった。また入院時採血にてルーブスアンチコアグラント1.46と軽度上昇を認めていたが、過去に流産歴なく、約12週後の再検では1.21と低下認めており、抗リン脂質抗体症候群の可能性は否定的と思われた。このことから本症例は、妊娠中発症の特発性DVTと考えられた。

IVCフィルター留置は急性PTEの一次ないし二次予防を目的とする治療として位置づけられており、「抗凝固療法を行うことができない」症例はクラス1で留置が推奨されている⁴⁾。今回の症例でも、近日中に分娩が予測され、妊娠後期の妊婦では抗凝固療法の選択が難しく、分娩後の子宮縮小に伴う遊離血栓の飛散に備えたIVCフィルター留置が選択された。しかしながら、妊娠中のIVCフィルター留置については産婦人科診療ガイドラインでも明記されておらず、未だその適応については意見が分かれている。挿入時の被曝の問題、子宮増大によりフィルターが圧迫、変形して本来の機能を果たさなくなる可能性や血管損傷を引き起こす可能性、また本来なら腎静脈下に置くことが推奨されるが、増大した子宮の影響などでその位置への留置が困難な例などがあり、妊娠中のIVCフィルター留置の適応については個々の施設間で慎重に検討する必要がある。

IVCフィルターの留置位置については、2017年に改訂された「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン」において、腎静脈直下に留置できないケースでは腎静脈より中枢側の留置でも問題ないとされ、その適応には妊娠合併DVTも含まれている⁴⁾。今回の症例も妊娠後期であり、増大した子宮による下大静脈の圧迫が予測されたため腎静脈上留置が選択され、合併症もなく、その後回収も可能であった。また留置の際にIVCフィルターの腎静脈への脱落を防ぐため、より高位の肝部下大静脈に留置することが推奨されている⁵⁾。

IVCフィルター留置はX線透視下で行われるのが一般的である。Aburahma AFらは留置にかかる平均時間は約2分であり、これは0.5Radの被曝線量で胎児には影響しないと報告しているが⁶⁾、子宮からより離れた上位の操作になることで、胎児への被曝軽減も期待できる。

一般的に、一時留置型IVCフィルター使用中のPTE発症率は0-2.1%^{7,8)}と低い報告が多く、一時留置型フィルターを使用することが推奨されている。合併症としては穿刺部出血、フィルター移動、空気塞栓、IVC穿孔やフィルター内血栓形成などがある。妊婦に対する一時留置型IVCフィルターの有用性についての報告では、非妊娠例と同様に留置中のPTE発症はほとんど見られないが、フィルター内の血栓形成とIVC穿孔およびフィルター回収不成功が、非妊娠例に比較して増加する傾向が認め

られるも有意差はなかったとする報告⁹⁾や、妊娠中の合併症は非妊娠例と類似しており安全に行えるとの報告もある^{10,11)}。この報告では妊娠中のフィルター内血栓が増加する傾向について、妊娠中に凝固能が亢進していることを理由の一つとして挙げており、フィルター回収不成功はフィルターの素材や留置期間の問題としている。一方で妊娠初期にDVTを発症し、有効な抗凝固療法が行われた例ではフィルター留置の必要性は高くなく、多量の出血リスクが高いと考えられる妊婦では有効であるとした報告もある¹²⁾。またフィルター留置下において経陰分娩に対する帝王切開の優位性は現段階では確立していない¹³⁾。本症例は満期であり分娩誘発が可能であることからIVCフィルターを留置し、分娩誘発を行った。更に産褥期に抗凝固療法を行い、留置から17日後に合併症なくフィルターを回収できた。このことから妊娠中にIVCフィルターを留置し、適切な抗凝固療法を行い、かつ留置期間をできるだけ短時間に抑えることで、DVT発症妊婦における安全な周産期管理が行える可能性があると考えられた。

IVCフィルター留置後は、静脈血栓形成の大きな要因である血流停滞を防止するため、すみやかにADLを拡大して離床をすすめることが推奨されている⁴⁾。本症例でも、IVCフィルター留置後の安静度はトイレ・洗面歩行可とし、ベッド上安静を課さなかった。分娩時には子宮収縮に伴うIVC圧迫解除により、PTEの発症に注意を払う必要があり、分娩前より生体情報モニターを装着し、分娩後の初回歩行まで常にバイタルサインを監視しておく必要があると考えられる。

DVTの初期治療として、診断後は直ちに未分画ヘパリン5,000単位を単回静脈内投与し、その後は未分画ヘパリン10,000-15,000単位/日を24時間で持続点滴する⁴⁾。APTTがベースラインの1.5-2.5倍となるよう投与量を調整する。計画分娩の場合、持続点滴での未分画ヘパリンは3-6時間前に中止し、分娩後は6-12時間後に再開することが推奨されている。ワルファリンは母乳に移行しないため授乳中の投与は安全であることが分かっているが^{14,15)}、内服開始から効果発現には時間を要するため、分娩後しばらく(Pt-INRが2-3となるまで)は未分画ヘパリンを併用する⁴⁾。近年ワルファリンに代わる新規抗凝固薬(Direct Oral AntiCoagulants: DOAC)が臨床で使用されているが、これらは妊娠女性や胎児への安全性については不明であり、乳汁中への移行が認められているため、妊娠や産褥期のDVT予防や治療としての使用は避けるべきである¹⁶⁾。

結 語

妊娠後期に発症したDVTに対し、一時留置型IVCフィルターを腎静脈上に留置し、適切な抗凝固療法を併用することで、PTEの発症を防ぎ、母児ともに良好な予後を得ることができた症例を経験した。DVT発症妊婦に対するPTEの一次ないし二次予防を目的とするIVCフィルター留置は、適切な選択で良好な周産期予後が期待できる可能性が示唆されるが、これまでの報告も少なく、妊婦特有の血液凝固動態など一般のDVT管理とは違うことに留意した合併症管理の必要性の検討など、今後の症例を蓄積する必要があると考えられた。

参考文献

- 小林隆夫. 血栓塞栓症合併妊娠 産婦人科・新生児領域の血液疾患 診療の手引 日本産婦人科・新生児血液学会編 メジカルビュー社 2017; 41-52.
- 木下 勝之. 妊婦の肺塞栓, 血栓症の対策. 日産婦誌 1997; 49: 155-158.
- 小林 隆夫, 中林正雄, 石川睦男, 池ノ上 克, 安達知子, 小橋 元, 前田 真. 産婦人科領域における深部静脈血栓症肺血栓塞栓症—1991年から2000年までの調査成績. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2005; 14: 1-24.
- 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017年改訂版)
- Greenfield LJ, Proctor MC. Suprarenal filter placement. *J Vasc Surg* 1998; 28: 432-438.
- Aburahma AF1, Mullins DA. Endovascular caval interruption in pregnant patients with deep vein thrombosis of the lower extremity. *J Vasc Surg* 2001; 33: 375-378.
- 猿渡 力, 野澤直樹, 邑山美奈子, 川浦 範之, 梅村 将就, 坂 賢一郎, 井出 桜, 奥田 純, 日比 潔, 木村 一雄. 急性肺血栓塞栓症における一時的下大静脈フィルターの有効性と合併症. *Ther Res* 2007; 28: 1036-1037.
- 尾林 徹, 丹羽明博, 宮本貴庸, 久佐茂樹, 嘉納寛人, 大山明子, 高村千智, 樋口晃司, 鈴木 篤, 関口幸夫, 山内康熙. 急性肺塞栓症に対する一時留置型下大静脈フィルター連続 97 例の検討. *Ther Res* 2007; 28: 1152-1155.
- Crosby DA, Ryan K, McEniff N, Dicker P, Regan C, Lynch C, Byrne B. Retrievable Inferior vena cava filters in pregnancy: Risk versus benefit? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 222: 25-30.
- Abdul-Rahim O, Weinstein J, Brady P. Comments on: Inferior Vena Cava Filters in Pregnancy: A Systematic Review. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27:1774-1776.
- Gupta S, Ettles DF, Robinson GJ, Lindow SW. Inferior vena cava filter use in pregnancy : preliminary experience. *BJOG* 2008; 115: 785-788.
- Konishi H, Miyoshi T, Neki R, Fukuda T, Ishibashi-Ueda H, Ogo T, Nakanishi N, Yoshimatsu J. Intrapartum temporary inferior vena cava filters are rarely indicated in pregnant women with deep venous thromboses. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015; 3: 370-375.
- Rottenstreich A, Kalish Y, Elchalal U, Klimov A, Bloom AI. Retrievable inferior vena cava filter utilization in obstetric patients. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018 ; 2: 1-9.
- Orme ML, Lewis PJ, De Swiet M, Serlin MJ, Sibeon R, Baty JD, Breckenridge AM. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *BMJ* 1977; 1: 1564-1565.
- McKenna R, Cole ER, Vasani U. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Pediatr* 1983; 103: 325-327.
- Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants(DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 206-232.

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 30 年 9 月 1 日印刷
平成 30 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
