



静岡産科婦人科学会雑誌 12巻1号 [全体]

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2024-12-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000305

2024 年 第 12 卷 第 1 号

ISSN 2187-1914

静岡産科婦人科学会雑誌

Journal of the Shizuoka Society of Obstetrics and Gynecology

静岡産科婦人科学会

静岡産科婦人科学会雑誌 2024 年 第 12 卷 第 1 号

目 次

1. 目次 1 頁
2. 当院におけるリスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)を行った症例の検討 2-7 頁
平井みつ子他
3. 子宮頸部腺癌IVB 期に対してパクリタキセル/シスプラチン+ベバシズマブ+ペムブロリズマブ療法が著効した一例 8-16 頁
平山雄一朗他
4. 重症妊娠悪阻を契機に発症したリフィーディング症候群の 1 例 17-22 頁
大島直紀他
5. 後天性子宮動静脈奇形に対して下大静脈フィルターと内腸骨動脈バルーンオクルージョンカテーテルを使用し子宮動脈塞栓術後に生児を得た 1 例 23-31 頁
田中利隆他
6. 発行者 32 頁

当院におけるリスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)を行った症例の検討

A case study of risk-reduced salpingo-oophorectomy at single-center (Juntendo hospital)

順天堂大学産婦人科

平井みつ子 平山貴士 柳原康穂 石井純麗 平沼賢悟 藤原里紗 吉田恵美子
藤野一成 金田容秀 田中利隆 寺尾泰久 板倉敦夫

Obstetrics and gynecology, Juntendo University

Mitsuko HIRAI, Takashi HIRAYAMA, Yasuho YANAGIHARA, Sumire ISHII, Kengo HIRANUMA,
Risa FUJIHARA, Emiko YOSHIDA, Kazunari FUJINO, Hiroshi KANEDA, Toshitaka TANAKA,
Yasuhisa TERAOKA and Atsuo ITAKURA

キーワード : HBOC, BRCA, RRSO, STIC, STIL

〈概要〉

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) の患者に RRSO を施行した約 3% に Serous tubal intraepithelial carcinoma(STIC)を、約 4% に Serous tubal intraepithelial lesion(STIL)を認めることが知られている。しかし、本邦においては RRSO 後の病理結果に関する報告は少ない。2015 年 8 月から 2022 年 5 月までに *BRCA1/2* の病的バリエントを有し RRSO を施行した 35 例を対象として、臨床的背景と病理学的所見を後方視的に検討した。*BRCA1* の病的バリエントは 22 例、*BRCA2* は 13 例であった。RRSO 施行時年齢の中央値は 50.5 歳であった。そのうち 3 例(8.6%)で STIC を、4 例(11.4%)で STIL を認めた。STIC 症例は全て *BRCA1* の病的バリエントを有しており、STIL 症例は *BRCA1* が 3 例、*BRCA2* が 1 例であった。STIC/STIL を認めた症例において、再発は認めていない。本検討では STIC と STIL の割合が既報と比較して高かった。この背景には、RRSO の保険適用などの HBOC を取り巻く問題点と課題がある。また病理結果で STIC/STIL を認めた際の術後管理には一貫した指針がなく、今後の全国的なデータの解析が

必要である。

Abstract

It is known that about 3% of patients with Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome (HBOC) who underwent risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) have serous tubal intraepithelial carcinoma(STIC) and about 4% have serous tubal intraepithelial lesion(STIL). In Japan, however, there are few reports on the pathological results after RRSO. In the present study, we retrospectively reviewed the clinical background and pathological findings of 35 patients who had *BRCA1/2* variants and underwent RRSO from August 2015 to May 2022. Pathological variants in *BRCA1* and *BRCA2* were present in 22 and 13 cases, respectively. The median age at RRSO was 50.5 years. Three (8.6%) of the patients had STIC and 4 (11.4%) had STIL. All STIC cases had pathological variants in *BRCA1*, and 3 STIL cases had *BRCA1* and 1 had *BRCA2*. No recurrence was observed in patients with STIC and STIL. The proportion

of STIC and STIL was higher in this study than in previous reports. This is due to issues surrounding HBOC, such as insurance coverage for RRSO. In addition, there are no consistent guideline for the postoperative management of patients with STIC/STIL in pathology results, and nationwide future analysis is needed.

〈緒言〉

一般人口の中で、卵巣癌の有病率は 1.3%であるのに対して、*BRCA1/2* 遺伝子バリエントを有する人では 80 歳までに卵巣癌の発症率がそれぞれ 44%、17%に上昇するというデータ¹⁾と、アンジェリーナ・ジョリーが *BRCA1* の遺伝子バリエントを有する家系であり、予防的乳房切除を行ったことを公表した「The Angelina Effect」によって、世界的に遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC: Hereditary Breast and Ovarian Cancer) が知れ渡ることとなった。本邦においても 2019 年に CHARLOTTE study として、卵巣癌患者における *BRCA* の病的バリエントを有する患者の割合が全体で 14.7%、*BRCA1* で 9.9%、*BRCA2* で 4.7%であることが報告された²⁾。その背景を受けて、*BRCA1/2* の病的バリエントを有する患者においてリスク低減卵管卵巣切除 (RRSO: risk reducing salpingo-oophorectomy) という予防手術が行われるようになり、その有効性としては将来の卵巣癌、卵管癌のリスクを 83%減少させ、乳癌発症リスクを 75%減少させることが示されている^{3,4)}。*BRCA1/2* の病的バリエントを有する場合の卵巣癌発症リスクが上昇する年齢に関しては、*BRCA1* の場合 30 歳以降から徐々に、*BRCA2* の場合 50 歳以降で上昇する⁵⁾ことから、NCCN ガイドラインにおい

ては *BRCA* 遺伝子の病的バリエントを有する患者に対する RRSO 施行の推奨年齢は 35-40 歳としている。ただし、*BRCA2* の場合、卵巣癌の発症は 8-10 年遅いことが示されており、RRSO 施行に関しては 40-45 歳まで遅らせるのが妥当とされている。病理学的には、*BRCA1/2* の病的バリエントを有する患者に RRSO を施行した 2.6%に Serous tubal intraepithelial carcinoma(STIC)を、3.9%に STIC の前駆状態と考えられる Serous tubal intraepithelial lesion(STIL)を認めることが知られており、予防手術という意味に加えて早期治療的な意義も期待されている⁶⁾。

このような *BRCA* 遺伝子の機能解析と HBOC の疾患としての全体像が明らかにされたことを受けて、本邦においても 2020 年 4 月から RRSO は保険収載された。しかし、RRSO の保険適応は *BRCA1/2* の病的バリエントを有する乳癌既発症患者に限定されており、家族の乳癌、卵巣癌既往から本人の *BRCA* の病的バリエントがすでに判明している、もしくは HBOC を強く疑う濃厚な家族歴を有する乳癌未発症者は依然として RRSO を希望したとしても自費での対応とせざるを得ない。すなわち、現在の日本の保険制度で施行可能な RRSO が適切なタイミングなのかの評価を再検討する段階に来ているが、今までに本邦における RRSO の病理学的所見からそのタイミングに関して考察した報告は少ない。そこで本研究では、順天堂医院で RRSO を施行した患者の臨床背景と病理学的所見を後方視的に検討し、本邦における *BRCA* の病的バリエントを有する患者に対する RRSO のタイミングと術後管理を再考することを目的とする。

〈方法〉

2015 年 8 月から 2022 年 12 月までに、BRACAnalysis^R 診断システムを用いて、遺伝子検査を施行した患者のうち、*BRCA1/2* の病的バリエントを有し、RRSO を施行した患者を対象として、その臨床背景と病理学的所見を後方視的に検討した。RRSO の術式に関しては、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC: Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer) の推奨に従い、原則腹腔鏡下で施行し、腹腔内を十分に観察し播種がないことを確認したのち、腹腔洗浄細胞診を提出した。卵巣近位部の卵巣提索を 2cm、子宮角までの全ての卵管、卵巣及び卵管を覆う全ての腹膜を十分な切除範囲を確保して切除した。病理組織学的診断に関しては、sectioning and extensively examining the fimbriated end(SEE-FIM)プロトコールに準じて標本を作成し、専門的知識を有する病理医によって診断した。STIC は病理学的に、核の多形性、明瞭な核小体、N/C 比の増加や極性の消失を伴う非線毛細胞の偽重層化、細胞間結合の消失という形態的特徴に加えて、*p53* の過剰発現、*Ki-67* 陽性率>15%の特徴を有する卵管病変と定義した。一方で、STIL は形態的には STIC とするほどの強い形態学的な異常は認めない非線毛細胞で、*p53* の過剰発現を認めるが、*Ki-67* 低陽性率≤15%の特徴を有する卵管病変と定義した⁷⁾。本研究は、順天堂大学医学部附属順天堂医院の倫理委員会で承認を受け、病理学的検索に関しては患者の同意を得て施行している。

〈結果〉

本研究期間において、*BRCA1/2* の病的バリエントを有し RRSO を施行した患者は 35 人であった。患者の背景を表 1 に示す。*BRCA1* の

バリエントは 22 人(62.9%)、*BRCA2* のバリエントは 13 人(37.1%)であった。

表1. 対象患者の臨床的背景

	合計	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
人数 (%)	35	22 (62.9%)	13 (37.1%)
遺伝子検査時年齢 (歳)	51.0 (39-77)	51.5	49.0
RRSO施行時年齢 (歳)	50.5 (36-77)	51.5	49.0
乳癌の既往歴	32 (91.4%)	20 (90.9%)	12 (92.3%)
乳癌、卵巣癌の家族歴 (%)	24 (68.6%)	18 (81.8%)	6 (46.2%)
閉経 (%)	23 (65.7%)	15 (68.2%)	8 (61.5%)
RRSOの保険適応の有無 (%)	28 (80.0%)	21 (95.5%)	7 (53.8%)
遺伝子検査後1年以内のRRSO施行の有無 (%)	31 (88.6%)	20 (90.9%)	11 (84.6%)

BRACAnalysis^R 施行時の年齢の中央値は全体で 51 歳 (39-77 歳)、*BRCA1* で 51.5 歳、*BRCA2* で 49 歳であった。RRSO 施行時の年齢は全体で 50.5 歳 (36-77 歳)、*BRCA1* で 51.5 歳、*BRCA2* で 49 歳であった。乳癌の既往歴を有する割合は 32 人(91.4%)であり、乳癌または卵巣癌の家族歴を有する人は全体で 24 人(68.6%)、*BRCA1* では 18 人(81.8%)、*BRCA2* で 6 人(46.2%)であった。閉経後は全体で 23 人 (65.7%)、*BRCA1* で 14 人(63.6%)、*BRCA2* で 8 人(61.5%)であった。RRSO 施行年齢を年齢別に見てみると、40-54 歳までの間に施行していることが多く、50-54 歳が最も多かった (図 1)。また、BRACAnalysis^Rにより遺伝子診断の結果が判明してから 1 年以内に RRSO を施行した割合は全体で 31 人 (88.6%)、*BRCA1* で 20 人(90.9%)、*BRCA2* で 11 人 (84.6%) であった。

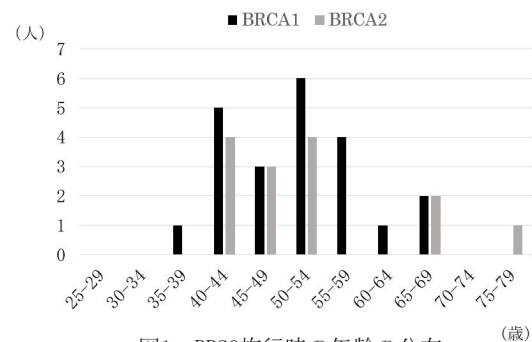


図1. RRSO施行時の年齢の分布

病理学的に、STIC を認めた症例は 3 例 (8.6%) で、いずれも *BRCA1* の病的バリエントを有する患者であった。STIL を認めた症例は 4 例 (11.4%) で *BRCA1* の病的バリエントを有する患者が 3 人、*BRCA2* が 1 人であった。本検討の STIC と STIL の典型的な病理画像を図 2 に示す。

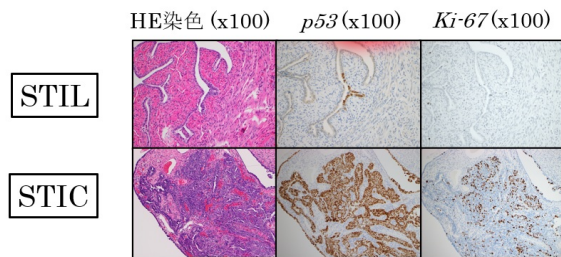


図2. STIL/STICの代表的な病理学的所見
STIL: *p53* 陽性かつ*Ki-67* 陽性率<15%
STIC: *p53* 強陽性かつ*Ki-67* 陽性率≥15%

STIC 症例では、前述の形態学的所見を全て満たし、かつ *p53* の強発現を認め、*Ki-67* は 30%程度であった。一方 STIL 症例では、形態学的に核の多形性や N/C 比の増加を認め、*p53* も陽性であるが、*Ki-67* はほぼ発現していない状態であった。RRSO を施行した全例で卵巣、卵管、腹膜に浸潤癌を認めず、腹水洗浄細胞診は陰性であった。現在までに STIC/STIL を認めた症例含めて全例で明らかな再発転移を認めていない。

〈考察〉

本研究では、STIC は 3 例の 8.6%、STIL は 4 例の 11.4%の患者で認められた。これは患者数が少ないとはいえ既報と比較すると明らかに高い。その最大の理由は、RRSO の施行年齢がガイドラインや NCCN の推奨年齢と比較して高いことが挙げられる。当院で RRSO を施行した年齢の中央値は全体で 50.5 歳、*BRCA1* バリエントでは 51 歳、*BRCA2* バリエントでは 49.5 歳という結果であり、推奨されている

年齢よりも 10 歳程度高いことになる。この結果は当院だけのものではなく、野村らの既報でも、RRSO153 例を対象とした後方視的研究で遺伝子検査施行年齢の中央値は 48.5 歳、RRSO 施行年齢の中央値は 49.5 歳であった⁸⁾。すなわち、RRSO 施行年齢が推奨年齢より高いという本研究の結果は日本全体での傾向であり、その背景に日本の HBOC 診療の問題点と今後の課題が見えてくる。

日本では前述のように、乳癌既発症の患者にのみ RRSO は保険適用となるため、家族の *BRCA* バリエントがあり、本人にもそれが引き継がれていることが分かったとしても、乳癌を発症しない限り RRSO を保険の中で施行することはできない。一方で、韓国では先進諸国に先んじて、2013 年に *BRCA* の病的バリエントを有する患者全てに RRSO が保険適用となっている。その影響もあり、韓国のデータでは RRSO 施行年齢は 46 歳と当院や本邦の既報と比較して低い年齢となっている⁹⁾。また、遺伝子検査によりバリエントが検出されてから RRSO 施行までの年齢を見てみると、当院ではほとんどの年齢で診断から半年以内、少なくとも一年以内に施行している結果であった。これは野村らの結果も同様であった。RRSO が保険適応になってからの RRSO 施行の動向をまとめた野村らの報告では、確実に RRSO 施行数は増えており、本邦においても HBOC の認知度と RRSO の必要性が国民に浸透していることが示されている¹⁰⁾。以上のことから、HBOC という疾患が徐々に浸透している中で、遺伝子検査や RRSO の保険適応がボトルネックとなり、その年齢が高い状況にあることが背景としてあり、今後の日本の課題と言えるだろう。

RRSO 施行時に STIC が認められた場合、原発性腹膜癌を発症する 5 年および 10 年リスクはそれぞれ 10.5%、27.5%と報告されている¹¹⁾。累積発症率は 5 年で 0.1-0.2%、10 年で 0.2-0.3%と決して高いわけではないが、予防手術と定義している以上、STIC のようにすでに上皮内とは言え、癌化している状態になる前の段階で手術を行うようにすべきである。本検討では、幸い病理学的に STIC を認めた症例でも、観察期間が約 3 年程度と短い期間ではあるが、原発性腹膜癌を発症している症例は認めなかった。しかし、本邦の保険適用の縛りが変わらない限り、遺伝子検査、RRSO の施行年齢が上昇することで、STIC を発症する割合が増加し、最終的には予防しうる原発性腹膜癌も増える可能性を秘めている。RRSO 時に STIC や STIL を認めた時の取り扱いに関しては、現時点で明らかな指針は示されていない。RRSO 時に STIC を認めた症例に対しての治療とその転帰についての報告がある。STIC を認めた 36 例に対して 11 例で staging 手術を追加で施行していた。36 例のうち 4 例で RRSO 後に再発を認めていた。この 4 例はいずれも追加手術をしなかった症例であり、staging 手術施行した 11 例では再発を認めていない¹²⁾。症例数も少なく、明確なことは言えないが、STIC を認めた症例に対しては staging 手術や補助化学療法も検討する余地があり今後の大規模な予後解析と介入試験が望まれる。また、STIC の前駆病変という位置づけにある STIL についての病的な意義とその取り扱いに関してはいまだに報告がない。当院のデータでは、STIC/STIL を認めた 7 例で再発は認めていない。その管理方法と予後に関しては、RRSO の保険収載を受けて HBOC を取り巻く診療が産婦人科領域で

全国的に広がっていくことが予想されるため、STIC に加えて STIL の病理学的な意義に関しての検討も今後の大きな課題となってくるだろう。

結論

本検討では STIC と STIL の割合が既報と比較して高かった。この背景には、本邦における RRSO の保険適用などの HBOC を取り巻く問題点と課題があると考えられる。また病理結果で STIC、STIL を認めた際の術後管理には一貫した指針がなく、今後の HBOC 患者で RRSO を施行した患者の予後解析を含めた全国的なデータの集積が重要である。

〈利益相反状態〉

すべての著者は開示すべき利益相反はない

〈参考文献〉

- 1.Kuchenbaecker, K.B, Hopper.J.L, Barnes.D.R, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA 2017; 317: 2402-2416
2. Enomoto T, Aoki D, Hattori K, et al. The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer. CHARacterizing the cross-sectionaL approach to Ovarian cancer genetic of BRCA(Charlotte). Int J Gynecol Cancer 2019; 29(6): 1043-1049
3. Eleje GU, Eke AC, Evebialu IU et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. Cochrane Database Syst Rev 2018; 24(8): CD12464
4. Kauff ND, Satagopan JM, Robson Me, et

- al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2022; 346(21): 1609-1615
5. Antoniou A, Pharoah P, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J hum genet* 2003; 72: 1117-1130
6. Saccardi C, Zovato S, Spagnol G, et al. Efficacy of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1-2 variants and clinical outcomes of follow-up in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma(STIC). *Gynecol Oncol* 2021; 163: 364-370
7. Gross AL, Kurman RJ, Vang R, et al. Precursor lesions of high-grade serous ovarian carcinoma: morphological and molecular characteristics. *J Oncol* 2010; 2010:126295
8. Nomura H, Sekine M, Yokoyama S, et al. Clinical background and outcomes of risk-reducing salpingo-oophorectomy for hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *Int J Clin Oncol* 2019; 24: 1105-1110
9. Lee Y, Lee S, Kim K, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy(RRSO) in germline BRCA mutation carriers with breast cancer: significance of bilateral RRSO at the optimal age in germline BRCA mutation carriers. *J Gynecol Oncol* 2017; 28(1): e3
10. Nomura H, Abe A, Fusegi A, et al. Impact of the coverage of risk-reducing salpingo-oophorectomy by the national insurance system for women with BRCA pathogenic variants in Japan. *Sci Rep* 2023; 13: 1018
11. Sttenbeek M, vanBommel M, Bulten J, et al. Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing salpingo-oophorectomy: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2022; 40(17): 1879-1841
12. Hoeven NMA, Wijk KV, Bonfrer SE, et al. Outcome and prognostic impact of surgical staging in serous tubal intraepithelial carcinoma: A cohort study and systematic review. *Clin Oncol* 2018; 30(8): 463-471

子宮頸部腺癌IVB 期に対してパクリタキセル/シスプラチン+ベバシズマブ +ペムブロリズマブ療法が著効した一例

順天堂大学医学部附属静岡病院産婦人科

平山雄一郎、金田容秀、大島直紀、星野将輝、岩垣杏奈、伊地知航司、九鬼紗葵、瀬山理恵、熊谷麻子、矢田昌太郎、田中里美、田中利隆

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School of Medicine Shizuoka
Hospital

Yuichiro HIRAYAMA, Hiroshi KANEDA, Naoki OHSHIMA, Masaki HOSINO, Anna IWAGAKI,
Koji IJICHI, Saki KUKI, Rie SEYAMA, Asako KUMAGAI, Shotaro YATA, Satomi TANAKA,
Toshitaka TANAKA

〈概要〉

進行子宮頸癌に対する全身化学療法は従来タキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法が標準治療であったが、2017年にはベバシズマブを追加したレジメンが標準治療となった。さらに免疫チェックポイント阻害薬の研究が進み、本邦でも2022年にペムブロリズマブが進行子宮頸癌に対する治療として適応承認を得た。今回我々は、73歳の子宮頸部腺癌IVB期に対してパクリタキセル/シスプラチン+ベバシズマブ+ペムブロリズマブ療法を3コース行い、明らかな有害事象なく病巣の縮小と腹水の減少を認めた症例を経験した。ペムブロリズマブは活性化T細胞上に発現するPD-1受容体に結合するモノクローナル抗体であり、PD-L1とPD-L2との相互作用をブロックすることで腫瘍細胞が免疫監視を回避するのを阻害する。本症例を通して、進行子宮頸部腺癌に対して免疫チェックポイント阻害薬が有効であることを示した。(363文字)

〈abstract〉

Traditionally the systemic chemotherapy

for advanced cervical cancer has been a combination of taxane and platinum, but in 2017, bevacizumab was combined with the regimen as standard therapy. Recently, the research on immune checkpoint inhibitors has progressed, and pembrolizumab was approved in Japan in 2022 for the treatment of advanced cervical cancer. In this study, we report a case of stage IVb cervical adenocarcinoma with three courses of paclitaxel/cisplatin plus bevacizumab and pembrolizumab therapy. After the treatment, reduction of both primary tumor and metastasis and ascites was observed without any adverse events. Pembrolizumab is a monoclonal antibody that binds to the PD-1 receptor on Tcell and blocks the interaction between PD-L1 / PD-L2 and PD-1, thereby preventing tumor cells from evading immune surveillance. Through this case, we suggest that immune checkpoint inhibitors can be a good treatment option for advanced cervical adenocarcinoma.

〈緒言〉

本邦における子宮頸癌の罹患率は高く、がん統計によると年間 10,879 人が罹患し (2019 年)、2,894 人が死亡している (2020 年) ¹⁾。子宮頸癌の治療には、進行期に応じて手術療法、放射線療法、化学療法が選択されるが、再発や遠隔転移を有する場合は、化学療法が治療の主体になる。

進行子宮頸癌に対する全身化学療法としてシスプラチンを含む 2 剤併用療法の有用性が第Ⅲ層試験で示され、タキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法が標準レジメンとなった ²⁾。その後 2014 年の GOG240 試験において、血管新生阻害薬であるベバシズマブ併用による有効性が認められ ³⁾、2017 年の本邦ガイドラインより推奨レジメンとされた。これらの結果から、進行性および再発性子宮頸癌に対しては、パクリタキセル・シスプラチンもしくはパクリタキセル・カルボプラチンの併用療法を中心として、ベバシズマブの上乗せを考慮することが標準治療と考えられており、これは扁平上皮癌・腺癌とも同様である。一方で、これらの治療でも進行性および再発子宮頸癌の予後が著しく改善されたわけではなく、治療効果が乏しい症例に対しては有効な治療法がないのが現状である。

このような中、様々な癌種で免疫チェックポイント阻害薬の有効性が評価された。子宮頸癌においては組織の PD-L1 の発現が正常な組織と比較して亢進していることが報告されており ⁴⁾⁵⁾、子宮頸癌における免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待され、様々な臨床試験が進められた。プラチナ製剤を含む化学療法に対して免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブの上乗せによる有効性を検証した KEYNOTE826 試験が行われ、ペムブロリズ

マブ併用群が全生存期間 (overall survival: OS)、無増悪生存期間 (progression free survival: RFS) を有意に延長した ⁶⁾。この結果を受け、本邦でも 2022 年 9 月よりペムブロリズマブは進行または再発の子宮頸癌に対する治療として適応承認を得た。

今回我々は、子宮頸部腺癌Ⅳb 期に対してパクリタキセル/シスプラチン+ベバシズマブ+ペムブロリズマブ療法を行い、高い治療効果が得られた一例を経験した。

〈症例〉

73 歳、4 妊 4 産 (正常経膣分娩 4 回)。

既往歴：高血圧、メニエール病、B 型肝炎 (根治)

家族歴：特記事項なし

現病歴：数か月前から体重減少を認め、その後腹部膨満感と不正出血を認め、前医を受診した。前医で施行した腹部造影 CT 検査にて子宮頸部に腫瘍性病変、腹水貯留と腹膜結節および直腸浸潤を認めた。下部消化管内視鏡検査を施行し大腸癌は否定的され、内診にて膣内に腫瘍を触知したため子宮頸癌を疑われ当院紹介受診となった。

初診時所見

身体所見：体重 38 kg、身長 152 cm、血圧 104/64 mmHg、脈拍 91/分、意識鮮明

膣鏡診・内診所見：褐色帯下、子宮頸部から後膣円蓋部にかけて乳頭状の腫瘍を触知した。

経膣・経腹超音波断層法検査：子宮頸部に 35 mm 大の腫瘍性病変を認め、膀胱子宮窩にエコーフリースペースを認めた。(図 1)

血液検査：(表 1)

子宮頸部細胞診：核偏在性の異形細胞が不規則

な重積集塊で散見され、核は大小不同・不整が見られ腺癌の所見を認めた。

子宮頸部組織診：腺癌は管状、乳頭状の増生が主体で、endocervical adenocarcinoma usual type であった。(図2)

骨盤部造影 MRI 検査：子宮頸部に 45mm 大の乏血性腫瘍(図3)、子宮右側や子宮傍組織への浸潤と考えられる突出像を認めた(図4)。

頸部～骨盤造影 CT 検査：子宮頸部に腫瘍性病変を認め(図5)、骨盤内と傍大動脈リンパ節は多数腫大を認めた(図6)。腹膜播種と腹水貯留も認めた(図7)。

治療経過：

以上より、子宮頸部腺癌IVB期の診断となった。食思不振による著名な脱水を認めたため、補液により全身状態が改善した後に、パクリタキセル/シスプラチン+ペバシズマブ+ペムブロリズマブ療法を行った。3コース終了した時点で、子宮頸部腫瘍の縮小(図8)と骨盤リンパ節腫大の縮小(図9)および腹膜播種病変の縮小を認め、腹水は消失した(図10)。CA125は、1コース終了後 1785 μ g/ml、2コース終了後 499 μ g/ml、3コース終了後 72 μ g/ml と減少した。明らかな有害事象はなく経過した。

〈考察〉

子宮頸癌はほとんどが扁平上皮癌と腺癌からなり、その中でも扁平上皮癌が大半を占め、手術療法と同時化学放射線療法による加療が奨励されている。一方、腺癌は子宮頸癌の約 25%を占めており国際的にも増加傾向で⁷⁾、扁平上皮癌に比べて予後不良とされている⁸⁻¹⁰⁾。今回我々は、予後不良が予想された進行子宮頸部腺癌に対して、パクリタキセル/シスプラチン+

ペバシズマブ+ペムブロリズマブ併用療法を行い、高い治療効果が得られた。

ペムブロリズマブは、PD-1 受容体に結合するモノクローナル抗体である。腫瘍細胞上の PD-L1/PD-L2 は T 細胞上の PD-1 受容体と結合することで T 細胞の免疫反応を回避する。ペムブロリズマブはこの結合を阻止し T 細胞の免疫応答の再獲得を促す¹¹⁾。子宮頸癌(扁平上皮癌 156 例、腺癌 49 例)の PD-L1 の発現を検討した研究では、扁平上皮癌は腺癌に比べて PD-L1 の陽性の頻度が高く(扁平上皮癌 54%、腺癌 14%)、PD-L1 陽性の腫瘍関連マクロファージがより多く認められた(扁平上皮癌 53%、腺癌 12%)⁵⁾。また抗 PD-L1 抗体が使用される以前は、PD-L1 陽性の腫瘍関連マクロファージを認める腺癌患者は認められない患者に比べて疾患特異的生存率が有意に不良であった($p=0.014$)。

CPS(combined positive score)とは PD-L1 陽性細胞率を算出した値で、(PD-L1 を発現した腫瘍細胞+リンパ球やマクロファージなどの腫瘍浸潤免疫細胞)/総腫瘍細胞 $\times 100$ で表される。KEYNOTE826 試験では、ペムブロリズマブの上乗せにより、全生存期間のハザード比が CPS<1 で 0.64 (95%CI: 0.53-1.89)、 $1 \leq$ CPS<10 で 0.67 (95%CI: 0.46-0.97)、CPS ≥ 10 で 0.61 (95%CI: 0.44-0.84)と CPS が高値であるほど全生存期間を延長させた(表2)。また、無増悪生存期間のハザード比は CPS<1 で 0.62 (95%CI: 0.52-1.70)、 $1 \leq$ CPS<10 で 0.65 (95%CI: 0.49-0.94)、CPS ≥ 10 で 0.58 (95%CI: 0.44-0.77)と CPS が高値であるほど無増悪生存期間を延長させた⁶⁾(表3)。

その一方で肺癌、胃癌、大腸癌、腎細胞癌、膀胱癌や悪性黒色腫など、PD-L1 陰性の原

発腫瘍を持つ患者でも、抗 PD-L1 治療への治療効果が示されている¹²⁻¹⁵⁾。さらに子宮頸部腺癌、腎細胞がん、卵巣がんで腫瘍細胞の PD-L1 の発現が原発巣と転移巣で異なるという報告も見られる⁵⁾¹⁶⁻¹⁸⁾。またタキサン製剤＋プラチナ製剤（±ベバシズマブ）の全身化学療法後に増悪した子宮頸癌 608 例（扁平上皮癌 477 例、腺癌/腺扁平上皮癌 131 例）を対象とした、セミプリマブ（遺伝子組み換え抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体）の有効性を検討した EMPOWER-Cervical 試験では、PD-L1 発現別のサブグループ解析（254 例）が行われた。セミプリマブは単剤化学療法と比べて全生存期間の死亡ハザード比が 0.69、無増悪生存期間の死亡ハザード比が 0.75 と減少させた。またセミプリマブは単剤化学療法と比べて PD-L1 の発現が 1%以上の死亡ハザード比が 0.7、1%未満の死亡ハザード比が 0.98 であり、PD-L1 発現率が低い患者でもセミプリマブが有効となる可能性が示唆された。¹⁹⁾。このように、子宮頸癌には PD-L1 の発現が認められ抗 PD-L1 抗体が治療効果を示すが、PD-L1 の発現率が予後因子改善となるのかは不明である。免疫チェックポイント阻害薬を投与する際には、免疫関連有害事象（immune-related Adverse Event: irAE）の出現に注意する必要がある。発現頻度と重症度から特に注意したい有害事象として、肝炎、甲状腺機能低下、大腸炎・小腸炎、間質性肺炎、皮膚障害（紅斑、水泡、口内炎など）などがあげられ、これらに対する早期発見と適切な対処・治療が必要である²⁰⁾。本症例は明らかな irAE は認められなかった。現在新たな治療の選択肢として、抗 PD-L1 抗体薬のバルスチリマブと CTLA-4 抗体薬のザリフレリマブを併用する ICI 併用療法の有効

性と安全性が検証されている。155 人を対象にした第 II 層試験では全奏効率（overall response rate: ORR）が 25.6% (95%CI: 18.8-33.9)で、より多くの患者に奏功する可能性が示唆されている²¹⁾。そのほか抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate: ADC）であるチソツマブ ベトチンの単剤療法の有効性が評価され、ORR は 24% (95%CI: 16-33)であった²²⁾。

結論

極めて予後不良で治療の選択肢が少ない IVB 期の進行子宮頸部腺癌に対してパクリタキセル/シスプラチン＋ベバシズマブ＋ペムブロリズマブ療法が奏功し、免疫チェックポイント阻害薬が有効であることを示唆した。

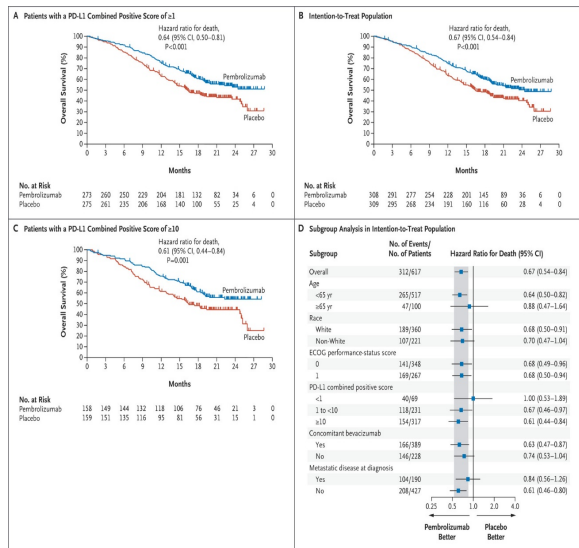
(表 1)

血算/凝固	数値
WBC	8800/ μ l
RBC	39 万/ μ l
Hb	11.5g/dl
Plt	40 万/ μ l
D ダイマー	22.6 μ g/ml

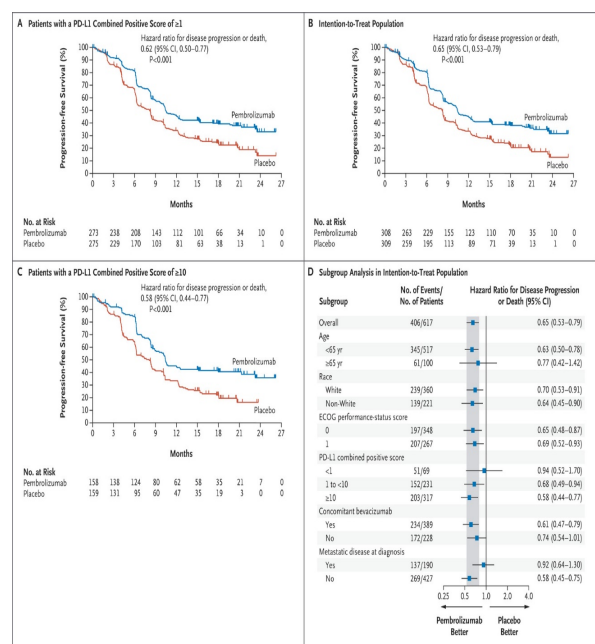
生化学	数値
AST	22U/l
ALT	13U/l
LD	231U/l
BUN	28.4mg/dl
Cre	0.64mg/dl
CRP	3.43mg/dl

腫瘍マーカー	数値
SCC	0.8ng/ml
CA125	7515 μ g/ml
CEA	1.0 μ g/ml
CA19-9	7.0 μ g/ml

(表 2) N Engl J Med 385: 1856-1867. 2021
より引用



(表 3) N Engl J Med 385: 1856-1867. 2021
より引用

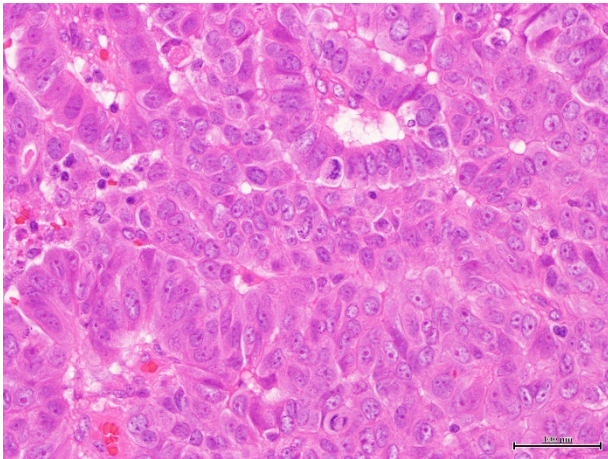


(図 1) 経膈超音波検査



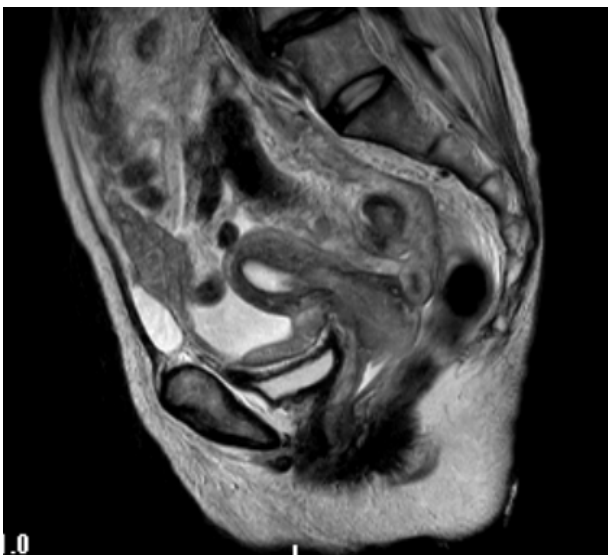
子宮頸部腫瘍とエコーフリースペースを認める。

(図 2) 子宮頸部組織診 HE 染色 x400



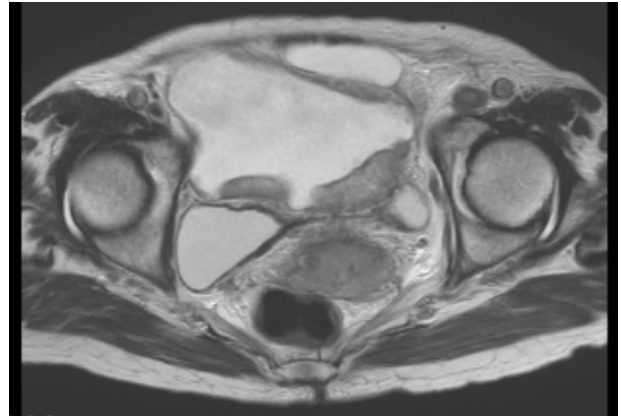
endocervical adenocarcinoma usual type

(図 3) 造影 MRI T2 強調像 矢状断



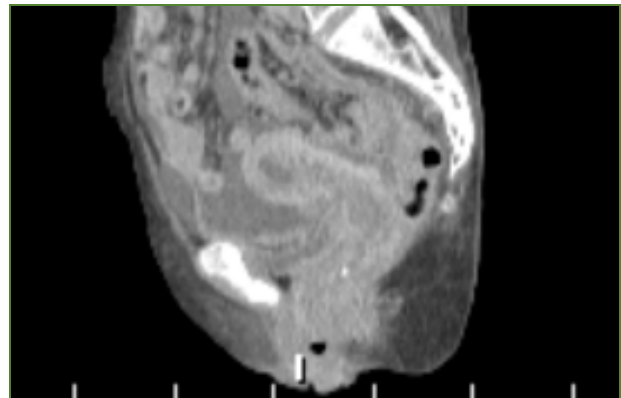
子宮頸部に腫瘍性病変を認める。

(図 4) 造影 MRI T2 強調像 水平断



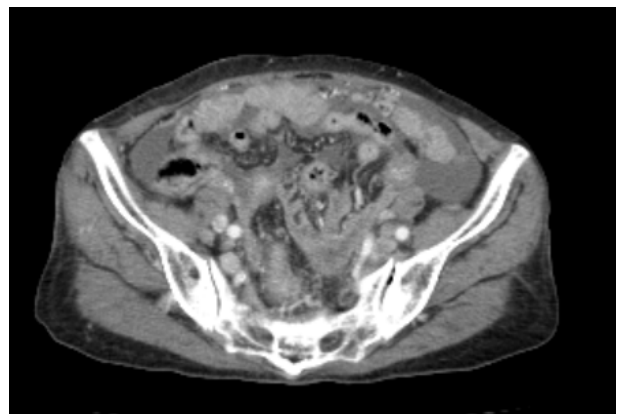
子宮傍組織への浸潤を認める。

(図 5) 頸部～骨盤造影 CT 矢状断



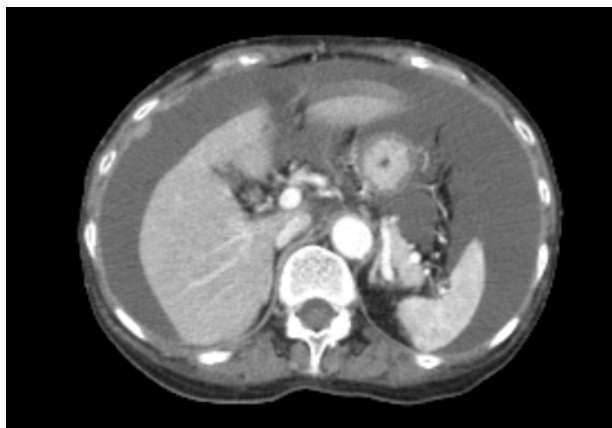
子宮頸部腫瘍を認める。

(図 6) 頸部～骨盤造影 CT 水平断



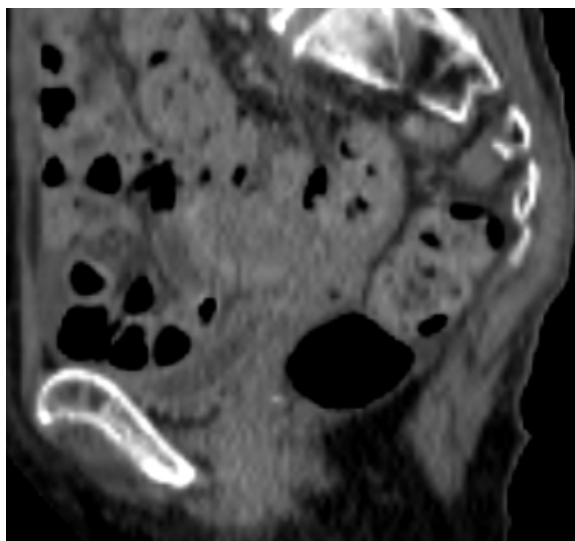
骨盤リンパ節腫大を認める。

(図 7) 頸部～骨盤造影 CT 水平断



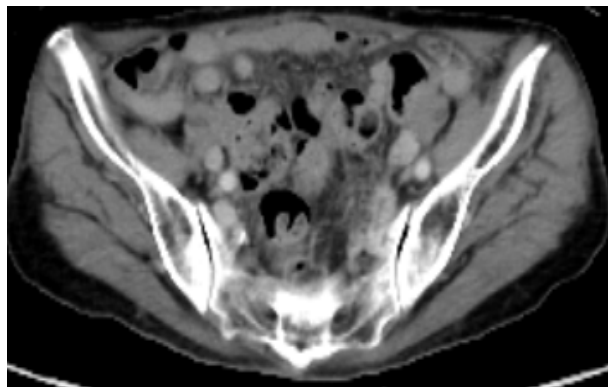
腹膜播種と腹水貯留を認める。

(図 8) 頸部～骨盤造影 CT 矢状断



子宮頸部腫瘍の縮小を認める。

(図 9) 頸部～骨盤造影 CT 水平断



骨盤リンパ節腫大の縮小を認める。

(図 10) 頸部～骨盤造影 CT 水平断



腹水の減少と腹膜播種の縮小を認める。

〈参考文献〉

- 1) がん情報サービス : ganjoho.jp.
- 2) Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al : Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 27(28) : 4649-4655 2009.
- 3) Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al : Bevacizumab for advanced cervical cancer : final overall survival and adverse event

analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 390 (10103) : 1654–1663, 2017.

4) Enwere EK et al : Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pretreatment specimens of locally advanced cervical cancer. *Mod Pathol* 30 : 577-586, 2017.

5) Heeren AM, Punt S. Bleeker MC, et al : Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Mod Pathol* 29 (7) : 753-763, 2016.

6) Colombo N, et al: KETNOTE-826 Investigators Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 385: 1856-1867. 2021

7) Seoud, M.; Tjalma, W.A.; Ronsse, V. Cervical adenocarcinoma: Moving towards better prevention. *Vaccine* 29: 9148–9158. 2011

8) Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR et al. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States— a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* 78:97–105. 2000

9) Yamauchi M, Fukuda T, Wada T et al. Comparison of outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in patients with surgically treated stage I–II cervical cancer. *Mol Clin Oncol* 2:518–524. 2014

10) Biewenga P, van d V, Mol BW et al.

Prognostic model for survival in patients with early stage cervical cancer. *Cancer* 117:768–776. 2011

11) Khoja L, Butler MO, Kang SP, Ebbinghaus S, Joshua AM. Pembrolizumab. *J Immunother Cancer* 3:36. 2015

12) Powles T, Eder JP, Fine GD et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 515: 558–562. 2014

13) Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther* 14:847–856. 2015

14) Carbognin L, Pilotto S, Milella M et al. Differential activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the tumor expression of programmed death-ligand-1 (PD-L1): sensitivity analysis of trials in melanoma, lung and genitourinary cancers. *PLoS One* 10:e0130142. 2015

15) Zhong R, Zhang Y, Chen D, Gao S, Han B, Zhong H. Single-cell RNA sequencing reveals cellular and molecular immune profile in a Pembrolizumab-responsive PD-L1-negative lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 70: 2261-2274. 2021

16) Callea M, Albiges L, Gupta M et al. Differential expression of PD-L1 between primary and metastatic sites in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Res* 3: 1158–1164. 2015

17) Lalani AA, et al. Differential expression of c-Met between primary and metastatic

sites in clear-cell renal cell carcinoma and its association with PD-L1 expression.

Oncotarget 8: 103428-103436. 2017

18) Parvathareddy SK, et al. Differential expression of PD-L1 between primary and metastatic epithelial ovarian cancer and its clinic-pathological correlation. Sci Rep. 11: 3750. 2021

19) Tewari KS et al. Investigators for GOG Protocol 3016 and ENGOT Protocol En-Cx9: Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med. 386: 544-555. 2022

20) 津村志保, 温泉川真由. 免疫チェックポイント阻害薬の使い方&irAE 対策 婦人科がん. 薬事 65: 1128-1132. 2023

21) O'Malley DM et al. Dual PD-1 and CTLA-4 Checkpoint Blockade Using Balstilimab and Zalifrelimab Combination as Second-Line Treatment for Advanced Cervical Cancer : An Open-Label Phase II Study. J Clin Oncol 40: 762-771. 2022

22) Coleman RL et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6) : a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 22: 609-619. 2021

重症妊娠悪阻を契機に発症したリフィーディング症候群の1例 A case of refeeding triggered by severe hyperemesis gravidarum

順天堂大学医学部附属静岡病院産婦人科

大島直紀、矢田昌太郎、平山雄一郎、星野将暉、岩垣杏奈、伊地知航司
九鬼紗葵、瀬山 理恵、熊谷麻子、田中里美、金田容秀、田中利隆

Department of Obstetrics and Gynecology, Shizuoka Hospital,
Juntendo University School of Medicine

Naoki OHSHIMA, Shotaro YATA, Yuichiro HIRAYAMA, Masaki HOSINO
Anna IWAGAKI, Koji IJICHI, Saki KUKI, Rie SEYAMA, Asako KUMAGAI,
Satomi TANAKA, Hiroshi KANEDA, Toshitaka TANAKA

キーワード : refeeding syndrome、severe hyperemesis、hypophosphatemia、
hypokalemia、rhabdomyolysis

〈概要〉

Refeeding syndrome(以下 RFS)とは、長期の飢餓状態・低栄養状態に急激な栄養補充を行い、体液量と電解質の変化に関連した重篤な機能障害を引き起こす病態である。重症妊娠悪阻を契機に発症した RFS の一例を経験したので報告する。

症例は26歳女性、2妊0産。前医で悪阻に対し補液を行ったが、16週時に肩関節や股関節の疼痛、全身倦怠感を認め、増悪したため当院へ母体搬送となった。妊娠悪阻に加え、低カリウム血症、低リン血症、QT延長を認め、その後横紋筋融解症を発症し RFS と診断した。電解質補正、摂取エネルギー管理で、徐々に全身状態は改善し、その後の妊婦健診では異常なく経過し、妊娠39週3日に経膈分娩となった。

妊娠悪阻などによる低栄養は、RFS が発症する可能性があることや、低カリウム血症、低リン

血症により、致死的な合併症をきたす恐れがあるため、栄養管理には十分な注意が必要である。

Abstract

Refeeding syndrome (RFS) is a condition in which prolonged starvation and undernutrition are followed by rapid nutritional replacement, causing severe functional impairment related to changes in fluid volume and electrolytes. We report a case of RFS that developed as a result of severe hyperemesis gravidarum.

The patient was a 26-year-old two gravida nulliparous woman. She had been treated for hyperemesis gravidarum by her previous physician, but at 16 weeks, she developed worsening symptoms of shoulder and hip joint pain and general malaise, then she was transferred to our hospital. In addition to

hyperemesis gravidarum, hypokalemia, hypophosphatemia and QT prolongation were observed at admission and rhabdomyolysis was subsequently developed, therefore, she was diagnosed as RFS. With electrolyte replacement and energy management, her general condition gradually improved. Antenatal checkups were uneventful, and she was delivered vaginally at 39 weeks 3 days. Hyperemesis gravidarum could lead to severe malnutrition. Once RFS is developed, fatal complications might be happened for both mother and fetus. Careful management of nutrition during pregnancy is recommended.

〈緒言〉

Refeeding syndrome (以下 RFS)とは、長期の飢餓状態・低栄養状態の患者に対して急激な栄養補充を行った際に、体液量と電解質の変化に関連して起こる病態である。電解質濃度の低下に伴って、神経学的（痙攣、昏睡、感覚障害、ウェルニッケ脳症）、循環器（不整脈、心不全、心停止）、呼吸器（呼吸不全）、および骨格筋（横紋筋融解症、脱力）などの重篤な機能障害を引き起こす。

今回重症妊娠悪阻を契機に発症した RFS の 1 例を経験したので報告する。

〈症例〉

26 歳、2 妊 0 産、妊娠 16 週 2 日

生活歴：飲酒、喫煙なし、既往歴：子宮内膜症、家族歴：特記事項なし

非妊娠時の身長：153 cm、体重：66 kg、body mass index (以下、BMI と略)：28.2

現病歴：自然妊娠にて妊娠成立し妊娠初期から、

前医で妊婦健診施行されていた。悪阻症状を主訴に、妊娠 7 週 3 日に前医を受診した。3 号維持輸液（フィジオゾール® 3 号輸液）500ml にリン酸チアミンジスルフィド・B6・B12 配合剤（ビタメジン®）、制吐薬として塩酸メトクロプラミド（プリンペラン®）10mg を加え外来で点滴を行っていた。その後も 2 週間おきに外来で点滴を行っていたが、妊娠悪阻の症状は改善せず、嘔気・嘔吐により食事を摂取できない状態が 2 ヶ月以上持続していた。14 週頃から口渇と多尿を認めており、16 週 0 日から肩関節、股関節の疼痛が出現した。肩関節、股関節の疼痛増強により、動くことができなくなり、16 週 2 日に前医より当院へ母体搬送となった。

入院時現症：身長:153 cm、体重:48 Kg（非妊時から 18 kg（-27%）減少）、BMI:20.5 kg/m²
体温:36.5℃、血圧:119/78 mmHg、脈拍:91 拍/分、SpO2:99%

身体所見：両側肩関節の疼痛あり、挙上困難、両手指に強度こわばりあり、股関節痛あり、屈曲伸展可能、体動困難、明らかな感覚障害なし
血液検査所見：表 1 参照

尿検査所見：白血球 -、細菌 -、アセトン 3+
12 誘導心電図：QT 延長、II、III、aVF にて ST の低下

経腹超音波断層法：胎児心拍正常、児頭大横径 35.0 mm（0.5 SD）、胎盤・羊水に異常所見なし

血算						Na		
WBC	32.4	×10 ³ /L ↑	Alb	3.4	g/dl ↓	K	1.5	mEq/l ↓
RBC	4.80	×10 ³ /L	AST	37	IU/l	Cl	96	mEq/l
Hb	14.6	g/dl	ALT	27	IU/l	Ca	9.4	mEq/l
Ht	39.4	%	LDH	282	IU/l ↑	P	2.3	mEq/l ↓
PLT	308.0	×10 ³ /L	γ-GTP	28	IU/l	CRP	0.06	
			CPK	269	IU/l ↑	FreeT3	3.1	pg/ml
凝固			Amy	52	IU/l	FreeT4	1.5	ng/dl
PT	12.4	sec	Glu	203	mg/dl ↑	TSH	<0.01	mIU/L
APTT	26.4	sec	T-cho	156	mg/dl	尿定性		
D-dimer	0.5	Mg/ml	TG	188	mg/dl	K	12.9	mEq/l
			BUN	2.1	mg/dl ↓	Cre	119	mg/dl
			Cre	0.65	mg/dl			
			UA	5.3	mg/dl			

表 1 入院時血液検査所見

入院後経過：嘔気の訴えあり、血液検査より低リン血症、低カリウム血症、心電図より QT 延長を認めたため、悪阻による電解質異常と診断し、点滴によるカリウム補正を開始した。補液（アミノ酸・糖・電解質・ビタミン(4)キット（ビーフリッド®）1000 ml、ブドウ糖加乳酸リンゲル 1000 ml）と KCL、アスパラカリウム錠（ $C_4H_6KNO_4$ ）にて、1 日あたりグルコース：125g、ナトリウム：166 mEq、カリウム：60mEq、クロール：185 mEq、カルシウム：8mEq、カロリー：620 kcalを補充した。しかし、カリウムの値は 1.5-1.8mEq と低値を推移しており、心電図上 QT 延長を認めるため硫酸マグネシウムの投与を行った。尿中でのカリウム部分排泄率（以下 FEK:Factional Excretion of K と略）は 0.3%（正常値は 10-20%）と、低カリウム血症に伴い FEK は低下しており、腎性でのカリウムの喪失は否定的であった。第 2 病日に 1600kcal/日の経口摂取を開始したがほぼ摂取できていなかった。第 4 病日、7270 ml/日の多尿および高度房室ブロックを認め、さらに低カリウム血症（1.9 mEq/l）、低リン血症（2.1 mEq/l）が改善されず、また CPK 5253 IU/l と著明な上昇を伴う横紋筋融解症を認め、RFS と診断した。集中治療室に転室し中心静脈カテーテルを挿入し、カリウム補充に加え、リン酸水素ナトリウム水和物・リン酸二水素ナトリウム水和物（ NaH_2PO_4 ）注射液にてリンの補充を開始し、補液で 860 Kcal/日のカロリー補充を行った。第 6 病日、リン 2.9 mEq/l、カリウム 2.5mEq/l まで上昇し、四肢の運動も上肢と下肢共に徒手筋力テスト（MMT：Manual Muscle Testing）にて 4 と改善傾向を認め、十分量の経口摂取が可能となったため、点滴でのカロリー補充、KCl、リン酸 Na 補正液の投与を終了した。第 7 病日か

ら内服でのカリウム（27 mEq）補充を開始した。その後、カリウム値は 3.6-3.9 mEq/l を推移し、カリウム値の改善に伴い CPK の値も減少傾向となり、四肢の症状も改善された。第 15 病日よりカリウムの内服を徐々に減量し、第 18 病日にカリウムの内服を中止した。その後も CPK およびカリウムの値が正常範囲であることを確認し、第 23 病日に退院となった。その後の妊婦健診では異常なく経過し、妊娠 39 週 2 日に陣痛発来し妊娠 39 週 3 日に分娩第 2 期遷延のため鉗子分娩にて出生した。児は 2656g の男児で Apgar score 1 分値 8 点、5 分値 9 点、臍帯動脈血 pH7.22 であった。母児ともに経過問題なく出産後 4 日目に退院となった。

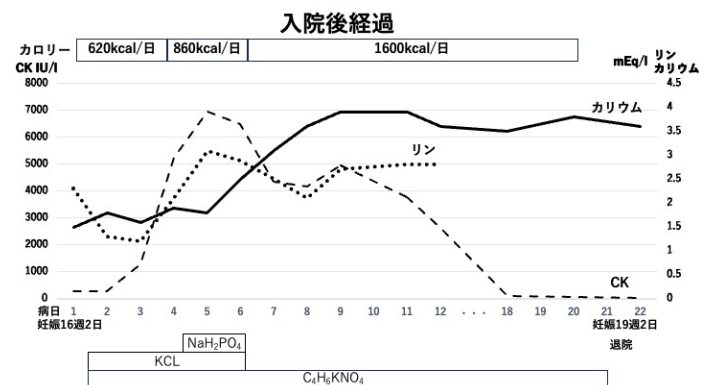


図 1 (K,P,CK の相関図)

〈考察〉

長期の飢餓状態・低栄養状態になるとインスリン分泌が減少するため、体がエネルギー源として蛋白質や脂肪を利用するように変化する¹⁾。この状態で急激に栄養補充を行うと、糖質・アミノ酸が体内に取り込まれることでインスリンの分泌が増加し、蛋白質、脂肪、グリコーゲンの合成が促進される。摂取された糖質は細胞内に取り込まれ ATP 産生に利用され、その際大量のリンが消費される。同時にリン、マグネシウム、

カリウムが細胞内へ取り込まれることによって、低リン血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症が生じ、それぞれの欠乏症が生じる^{2,3,4}。特に、RFSの生化学的特徴は低リン血症であり、それに起因する末梢組織の低酸素が最も危険とされている。低リン血症は血清リンが3.0 mg/dl以下が定義となり、リン1.0 mg/dl以下となると意識障害、不整脈、心不全、呼吸不全を引き起こすとされている^{5,6}。本症例では血清リン値は1.2mg/dlまで低下し、極めて危険な状態であった。

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) のクライテリアでは、RFSを発症する高リスク群が記載されている。

(表2) また米国静脈経腸栄養学会 (ASPEN: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) のクライテリアでは、RFSのリスクを増加させせる疾患の1つとして妊娠悪阻が挙げられている⁷。妊娠悪阻による過度の嘔吐や食欲不振状態は、長期間の飢餓、電解質の異常を引き起こす可能性があり⁸、この重篤な状態では、栄養療法または経口摂取においてもRFSが発症することがある²。今回の症例において、3か月で18 kg (-27%) 減少し、食事を十分に摂取できない状態が2か月以上続いており、また当科受診時にはすでに低カリウム血症、低リン血症を認めていたことから、RFSを発症するリスクが極めて高い症例であった。

RFS発症のリスクを有する症例に対する栄養管理では、治療開始前に血液生化学検査や心電図検査などを行い、心機能、呼吸機能、腎機能や血清電解質値を確認し、治療開始後は臨床症状と血液生化学検査を慎重にモニターしながら行うことが重要である。また栄養投与を開始する前に、あらかじめビタミンB群を中心とした

ビタミン製剤や微量元素製剤を投与する。続いて栄養投与を行うが、表2のクライテリアを満たさない中等度リスクの症例では、必要栄養量の50%以下、または20 kcal/kg/日以下から開始する。高リスク症例では、10 kcal/kg/日以下から栄養の投与を、4-7日以上かけて目標投与量まで増加させていく。さらに、BMIが14 kg/m²以下、もしくは2週間ほとんど栄養摂取をしていない超高リスク症例には、5 kcal/kg/日から開始し高リスク症例よりもさらに時間をかけて投与する必要がある⁹。本症例はRFS発症の高リスク群であり、入院後620 kcal/日で栄養投与を開始したことは、入院時体重が48 kgから考えると少し多かった可能性がある。入院時にRFSがすでに発症していた可能性もあるが、輸液開始後の第2病日にさらなるリンの低下や横紋筋融解症を認めており、治療開始後にRFSが発症した可能性も否定できない。入院時にRFSの発症を強く念頭においていなかったことは大きな反省点であるが、経過からRFSと診断した後に、リン酸水素ナトリウム水和物・リン酸二水素ナトリウム水和物注射液での補充など、RFSに対する治療を速やかに行ったため、大きな合併症をきたすことなく全身状態を改善することができた。

医中誌およびPubMedで検索し、2005年以降に報告された妊娠に伴ってRFSを来した8症例について表3にまとめた¹⁰⁻¹⁵。発症年齢は21～36歳で、2例は子宮内胎児死亡のため流産となり、2例が早産となり、正期産は2例であった。子宮内胎児死亡となった2例と妊娠29週で緊急帝王切開となった1例は、RFSの影響を強くうけている可能性が高く、周産期的リスクも高いと考えられる。RFSの発症契機としては、5例が妊娠悪阻であり、妊娠悪阻がRFSの大きなリ

スク因子であることが再認識された。また基礎疾患として拒食症や摂食障害といった精神疾患合併が2例^{11),15)}、クローン病合併が1例報告されており¹⁶⁾、もともと栄養状態に問題がある場合更なる注意が必要である。妊娠悪阻により症状が早期に出ていても診断に難渋し、診断までに時間がかかり、早期診断が難しいと考える。体重減少に関しては、少ない体重減少でも生じることがあると考えられる。症状としては電解質異常に伴うそれぞれの欠乏症状以外にも横紋筋融解症やQT延長などを認める症例もあり、診断の補助になると考えられる。また、肝機能上昇や血小板減少を認める症例もあり、HELLP症候群との鑑別も必要となる。

RFSの発症を予防するためには、RFSという病態を常に意識し早期に対応することが最も重要である。産婦人科医にとって、妊娠悪阻は日常診療でしばしば加療が必要な疾患であるが、治療の開始には十分な注意が必要である。特に、著しい体重減少や長期間の食事摂取不良の場合には、治療開始前に電解質などを確認し、RFSの発症予防に努めなければならない。RFS合併妊娠の報告はまだ少なく、母体および胎児に与える影響などは不明な部分も多く、また治療についても妊娠に特化したガイドラインは存在しない。今後症例を蓄積し、RFS合併妊娠に関する管理指針が作成されることが望まれる。

下記の基準が1つ以上	下記の基準が2つ以上
BMIが16kg/m ² 未満	BMIが18.5kg/m ² 未満
意図しない体重減少が過去3-6ヶ月で15%以上	意図しない体重減少が過去3-6ヶ月で10%以上
10日間以上の栄養摂取がごくわずか、もしくは全くない	5日間以上の栄養摂取がごくわずか、もしくは全くない
再摂食前の低カリウム、リン、マグネシウム血症	アルコール依存の既存、またはインスリン、抗がん剤、制酸薬、利尿薬の使用

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence)
IUFD:intrauterine fetal death, DD:dichorionic diamniotic, CS:caesarean section, eCS:emergency cesarean section

表2 RFSを発症する高リスク症例を判定する
NICE クライテリア

著者	年齢	妊娠	発症契機	症状発症時期	診断週数	体重減少	妊娠経過	合併症
Amit	36	4妊3産	妊娠悪阻	first trimester	30	40lb (18.1kg)	正常産	横紋筋融解症、肝酵素上昇、血小板減少
Xiyu	29	3妊2産	妊娠悪阻	10週より前	14	不明	14週 IUFD	Wernicke脳症、溶血性貧血、血小板減少
Kondo	34	5妊1産	妊娠悪阻	4-5週	17	17kg	39週 分娩	尿崩症、横紋筋融解症、QT延長
Kaitlyn	32	5妊4産	妊娠悪阻	不明	16	30lb (13.6kg)	16週 IUFD	
Soyama	35	0産	神経性無食欲症	不明	19	2kg	36週 帝王切開 (双胎妊娠)	全身浮腫
有浦	21	1妊0産	摂食障害	7週頃	19	不明	20週 人工妊娠中絶	QT延長
S. Majumdar	32	不明	妊娠悪阻	不明	不明	6kg	不明	けいれん
L. Chiarenza	23	0産	クローン病による嘔吐	19週頃	27	不明	切迫早産 29週 帝王切開	

表3 RFS 合併妊娠

〈結語〉
今回我々は妊娠悪阻を契機としてRFSをきたした1例を経験した。妊娠悪阻患者はRFSのリスクがあることを常に意識し、またRFSのリスクを最小限に抑えるため、治療前に電解質異常の有無を確認後、異常があれば積極的に是正し、重症度に応じた量で栄養療法を導入すべきである。

RFSは早期に治療をしなければ極めて重篤な状態となるが、早期に診断し適切な栄養管理を行えば、治療可能な疾患であることを認識する。

〈参考文献〉
1. S.Majumdar & B.Dada(2010) Refeeding syndrome: A serious and potentially life threatening Complication of severe hyperemesis-

- s gravidarum Journal of Obstetrics and Gynaecology,30:4,416-417
2. Masayo ARIURA, Yuka OI, Furoahi SEKIGUCHI, et al. Refeeding syndrome during pregnancy: a case Report
3. Klein CJ, Stanek GS, Wiles CE, Overfeeding macronutrients to critically ill adults. Metabolic complications J Am Diet Assoc. 1998,98(7):795-806
4. Khan LU, Ahmed J, Khan S, Macfie J. Refeeding syndrome: a literature review. Gastroenterol Res Pract. 2011;2011:410971
5. Skowronska A, Sojta K, Strzelecki D. Refeeding syndrome as treatment complication of anorexia nervosa. Psychiatr Pol.2019;53(5):1113-23
6. 下地彩：低リン血症患者の栄養管理、栄養評価と治療 2014;31:89-93
7. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, et al. Parenteral Nutrition Safety and Clinical Practice Committees, American Society for Parenteral and Enteral nutrition. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome.Nutr Clin Pract 2020 Apr;35(2):178-195
8. Koren G, Ornoy A, Berkovitch M. Hyperemesis gravidarum-Is it a case of Abnormal fetal brain development? Reprod Toxicol 2018,79:84-88
9. 大村 健二：Refeeding 症候群. 栄養-評価と治療 2009;26:412-413
10. Kondo T, Nakamaru M, Kawashima J, Matsumura, et al. Hyperemesis Gravidarum followed by refeeding Syndrome causes electrolyte Abnormalities induced rhabdomyolysis and diabetes insipidus, The Lapan Endocrine Society, 2019, 66(3), 253-258
11. Soyama H, A case of refeeding syndrome in pregnancy with anorexia nervosa. Obstetric Medicine 2018, Vol. 11(2)95-97
12. Ramrattan A, Mohammed S, Rahman M (July 23, 2022) Refeeding Syndrome With Hyperemesis Gravidarum: A case Report. Cureus 14(7): e27178. DOI 10. 7759/ Cureus. 27178
13. Pan et al. Hyperemesis gravidarum induced refeeding syndrome causes blood cell destruction: a case report and literature review: BMC Pregnancy and Childbirth(2021)21: 366
14. Kaitlyn Huegel Mayer, Second Trimester Fetal Loss in a Patient With Hyperemesis Gravidarum Complicated by Refeeding Syndrome, OBSTETRICS & GYNECOLOGY, 2019;133(6):117-1170
15. 有浦 雅代: Refeeding syndrome 合併妊娠の一例. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2016 第 52 巻 第 1 号; 115-119
16. L. CHIARENZA, Refeeding syndrome in early pregnancy, MINERVA ANESTESIOLOGICA 2005;71:803-8

後天性子宮動静脈奇形に対して下大静脈フィルターと 内腸骨動脈バルーンオクルージョンカテーテルを使用し 子宮動脈塞栓術後に生児を得た 1 例

A case of successful pregnancy following acquired uterine arterial embolization for a
uterine arteriovenous malformation using an inferior vena cava filter and internal
iliac artery balloon occlusion catheter

順天堂大学医学部附属静岡病院 産婦人科
田中利隆、田中里美、矢田昌太郎、金田容秀

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School of Medicine Shizuoka
Hospital

Toshitaka TANAKA, Satomi TANAKA, Shotaro YATA, Hiroshi KANEDA

キーワード：子宮動静脈奇形、子宮動脈塞栓術、下大静脈フィルター、内腸骨バルーンオクルージョンカテーテル

〈概要〉

後天性の子宮動静脈奇形（uterine arteriovenous malformation : UAVM）は、致死的な大量出血を来すことがあり、その治療として妊孕性を温存する場合子宮動脈塞栓術（uterine artery embolization : UAE）が第一選択となる。しかし UAE には妊孕性への影響や、肺塞栓などの重篤な合併症の報告もある。今回、後天性の UAVM に対して UAE で治療し、その後生児を得た症例を経験した。35 歳、1 妊 0 産、凍結胚盤胞移植後、双胎妊娠となったが、妊娠 9 週 0 日に進行流産となった。流産から 146 日目に大量の性器出血を認め、当院受診され、UAVM の穿破による大量出血と診断した。UAVM の血流が高流量であったため、下大静脈フィルターと、内腸骨動脈バ

ルーンオクルージョンカテーテルを挿入した後に UAE を施行した。UAE 後 7 か月で妊娠し、妊娠 39 週に経膈分娩で生児を得た。UAE を施行する前に、下大静脈フィルターとオクルージョンカテーテルを挿入することは合併症を予防するとともに、高流量の UAVM に対する有効な治療選択肢となりうる。

Abstract

An acquired uterine arteriovenous malformation (UAVM) is a rare condition, sometimes provoking abnormal life-threatening uterine hemorrhage. Uterine artery embolization (UAE) is a first-line treatment for symptomatic UAVMs. However, UAE is associated with several potential

problems. It may diminish ovarian reserve and reduce uterine perfusion, and other complications. This report highlights the case of a 35-year-old woman who was treated with unilateral embolization due to heavy uterine bleeding from an acquired UAVM after a miscarriage.

Because of the high-flow and high-velocity UAVM, an inferior vena cava filter was inserted to protect against pulmonary embolism caused by high venous return through the UAVM, and an internal iliac artery balloon occlusion catheter was inserted to control blood flow to the shunt. The patient was successfully treated with unilateral UAE. Seven months after the UAE, she conceived, and at 39 weeks of gestation, she delivered a live baby. The insertion of an inferior vena cava filter and transarterial balloon occlusion prevented complications and could be an effective treatment option for high-flow UAVMs.

〈緒言〉

子宮動静脈奇形 (uterine arteriovenous malformation : UAVM) は、子宮動脈系と子宮静脈系の血管間の異常な短絡であり、先天性と後天性に分類されている。後天性の UAVM は通常、生殖年齢の女性において、帝王切開や子宮内膜搔把など子宮に対する外科的な処置と関連することが多く¹⁾²⁾、まれではあるが病変が子宮内腔に穿破した場合には致死的な大量出血を来すことがある³⁾。UAVM の穿破により致死的な大量性器出血をきたした場合、治療として子宮動脈塞栓術 (uterine artery

embolization : UAE) が有効とされており³⁾⁴⁾⁵⁾、妊孕性の温存を希望する女性では、子宮摘出にかわって選択されることが多くなっている⁶⁾⁷⁾。

しかしながら、UAE にはいくつかの潜在的問題がある。UAE は卵巣予備能を低下させ、子宮の血流を低下させる可能性があり、その結果、子宮内膜が薄くなり、子宮内癒着、無月経やその他の合併症を引き起こす⁸⁾。また UAE による長期の帯下異常、感染症など合併症も報告されており^{9) 11)}、特に肺塞栓症の合併には十分な注意が必要である¹²⁾。今回我々は自然流産後に発生した後天性の UAVM が大量出血を来した症例に対して、UAE の前に肺塞栓予防のため下大静脈フィルターを挿入し、同時にシャント部位の血流コントロールを目的とした内腸骨動脈バルーンオクルージョンカテーテルを挿入した後に、片側の UAE を行い、止血を得た。そして UAVM の消失を確認した後、不妊治療で妊娠に至り、妊娠 39 週に経膈分娩で生児を得ることができた。

〈症例〉

症例は 1 妊 0 産の 35 歳の女性で、凍結胚盤胞移植により妊娠成立し、妊娠 6 週 5 日に一絨毛膜二羊膜双胎と膜性診断した。妊娠 8 週 0 日に両児とも胎児心拍の消失を認め、稽留流産の診断となった。妊娠 9 週 0 日に進行流産となり、侵襲的処置は行わず、再度凍結胚盤胞移植を行う方針となっていたが、進行流産から 75 日後に不正性器出血を認めたため、当院に紹介された。血中 hCG 値が 23.7mIU/ml、経膈超音波検査で子宮前壁筋層内に動脈波形と静脈波形が混在した血流豊富な不均一な腫瘤像を認め (図 1)、骨盤部造影 CT 検査では同部位

に複数の流入血管を伴った造影効果のある腫瘍性病変を認めたことから（図 2-1 2-2 2-3）、UAVM および RPOC（retained product of conception）による不正性器出血と診断した。性器出血は少量であったため、自然縮小を期待して外来経過観察の方針とした。流産後 100 日目、116 日目、144 日目の血中 hCG 値はそれぞれ 15.5mIU/ml、6.7mIU/ml、2.2mIU/ml と緩徐に低下したが、子宮筋層内の高輝度腫瘍像とそれに伴う血流像に大きな変化は認めなかった。

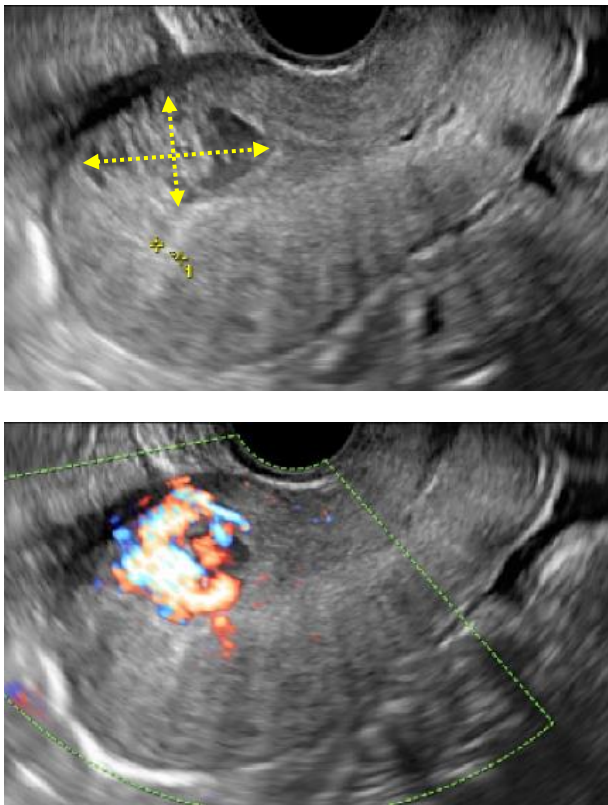


図 1 経膣超音波検査

上段：子宮前壁に 3.1×1.8cm 大（黄矢印）の管腔状の無エコー領域を伴った不均一像あり。
下段：上記部位に一致した部位に豊富な血流を認める。

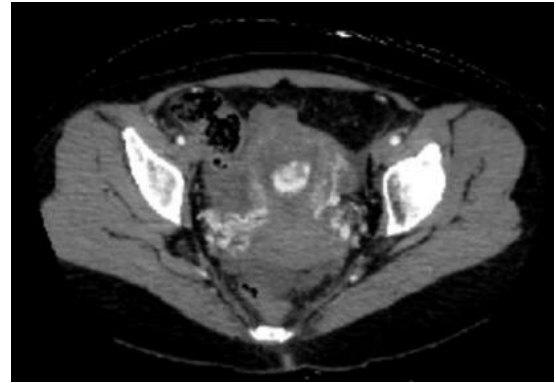


図 2-1 造影 CT 検査、骨盤部、水平断

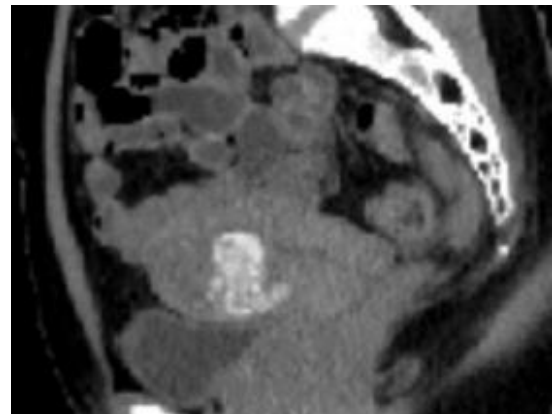


図 2-2 造影 CT 検査、骨盤部、矢状断

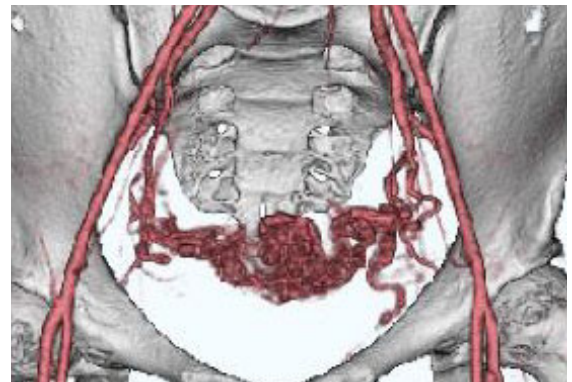


図 2-3 造影 CT 検査 3D 構築

子宮筋層に造影効果を伴った腫瘍性病変あり。腫瘍に流入する複数の血管あり。

流産から 146 日目に、突然の大量性器出血を認めたため救急車で来院された。経膣超音波検査で、子宮体部前壁筋層内に認めていた血流を伴った高輝度腫瘍像に変化はなく、骨盤部造影 CT 検査では左子宮動脈から腫瘍に流入する

動脈が認められ、子宮静脈が動脈相で著明な造影効果を認めることから動静脈の短絡が示唆された。UAVM の子宮内への穿破と診断し、合計赤血球液 16 単位、新鮮凍結血漿 16 単位の輸血を行い、同時に一時的な止血を得るためメトロイリントルによる子宮内バルーンタンポナーデを行った。再出血のリスクがあること、妊孕制の温存が必要なことから十分なインフォームドコンセントの後 UAVM に対して UAE を行う方針とした。塞栓目的に最初の血管造影検査を行った際に、左子宮動脈の造影で UAVM のほぼ全体が描出され (図 3)、右子宮動脈の造影では UAVM への少量の流入を認めたことから、流入動脈は左有意の両側子宮動脈であった。UAVM からの主な流出静脈は右子宮静脈で、動静脈シャントを流れる血流は高流量で高速であった。

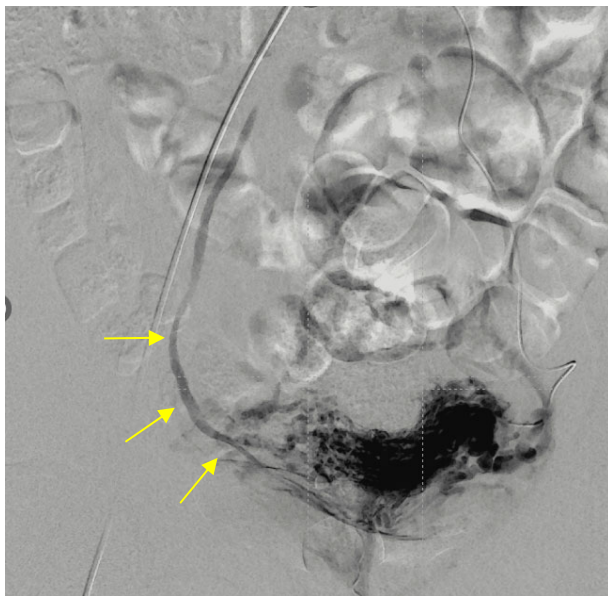


図 3 血管造影検査

左子宮動脈の造影でナイダス (異常な血管塊) のほぼ全体が描出される。左子宮動脈造影後、右子宮静脈から右内腸骨静脈への早期描出あり (黄矢印)。

UAE の施行に際し、塞栓物質による肺塞栓を予防する目的で下大静脈フィルターを留置した。また、流入する左子宮動脈からの血流をコントロールするため、左内腸骨動脈内にバルーンオクルージョンカテーテルを挿入した。その後左子宮動脈より 1~2mm のゼラチンスポンジ細片を用いて塞栓を行った (図 4)。

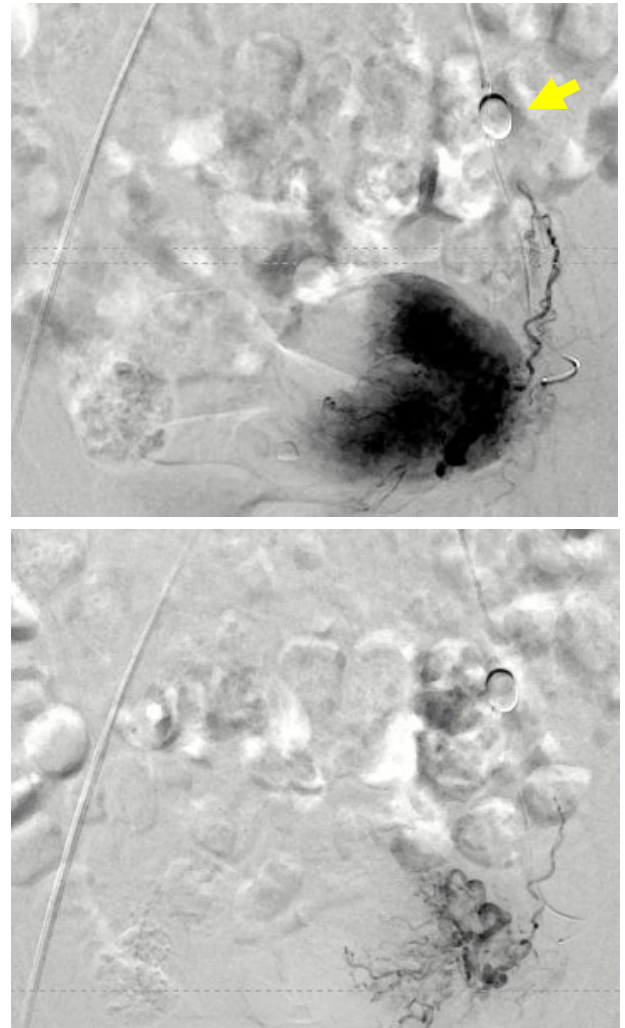


図 4 血管造影、子宮動脈塞栓術

上段：塞栓前、内腸骨動脈オクルージョンカテーテル (黄矢印) 挿入後

下段：塞栓後、左子宮動脈からのシャント血流減少

左子宮動脈を塞栓後の血管造影で、右子宮動脈から UAVM への血流は少量であったこと、

選択的に右子宮動脈へのカテーテル挿入が困難であったことから、卵巢機能や子宮内膜への影響を考慮して、右子宮動脈に対して塞栓は行わなかった。左子宮動脈塞栓後より、UAVM への血流は減少し、性器出血も著明に減少した。塞栓から 53 日目の経腔超音波検査では UAVM は消失し、異常血流は認められず (図 5)、109 日目の骨盤造影 CT 検査でも UAVM の再発は認めなかった。

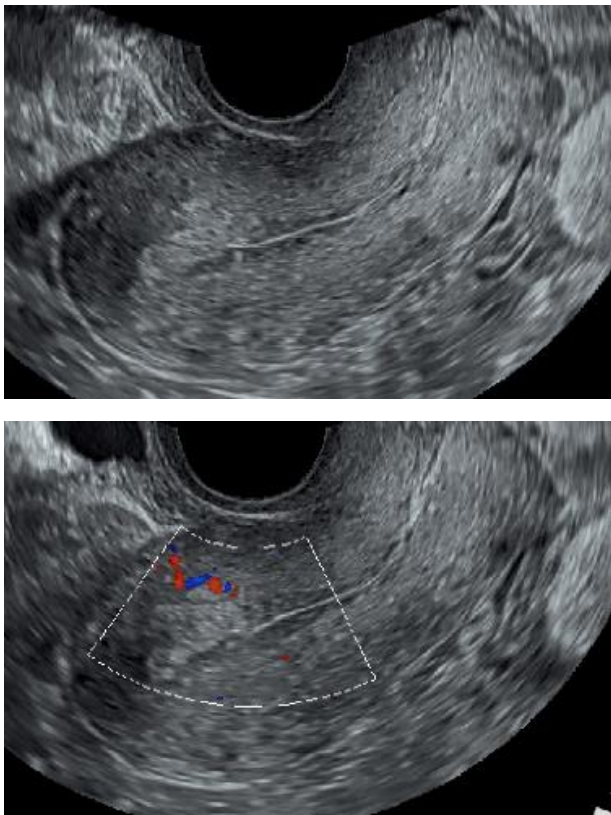


図 6 経腔超音波検査

UAVM 消失、異常血流なし

その後月経周期、月経量に異常はなく、6 か月後より不妊治療を再開し、IVF-ET で妊娠が成立した。妊娠経過は特に問題なく、妊娠 39 週 2 日に 2844g の児を経腔分娩した。

〈考察〉

現在 UAVM の治療には、保存的療法、外科

的手術、UAE など様々な方法が選択されている。保存的療法としては、待機的管理¹³⁾、メチルエルゴメトリンマレイン酸の内服または筋注¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、経口避妊薬の内服¹⁷⁾²³⁾、ダナゾールの内服²⁴⁾²⁵⁾、GnRH (ゴナドトロピン放出ホルモン) アゴニストの皮下注射²⁶⁾³⁰⁾や、GnRH アゴニストの皮下注射に加えてアロマターゼ阻害薬およびトラネキサム酸の併用³¹⁾などが報告されている。症候性の UAVM に対する根治療法としては子宮摘出が選択肢になるが、妊孕性の温存が必要な場合は通常 UAE が第一選択となる⁶⁾⁷⁾。

Forssmann らが UAVM に対して妊孕性温存のための治療法として UAE をはじめて報告して以来³²⁾、UAE の有効性を示した多くの報告があるが³⁾⁴⁾⁵⁾、UAE 後の妊孕性については依然として推測の域を出ていない。UAVM に対する UAE 後の妊娠率と転帰に関するシステマティックレビューが 2023 年に Ghanaati らによって報告された⁷⁾。対象症例 189 例で 44 例の妊娠が確認され、妊娠率の統合推定値 (pooled estimate) は 23.3% (95%CI 17.3%-29.3%)、妊娠率は平均年齢が 30 歳以下で高値であり、(50.6% vs 22.2%; $P<0.05$)、妊娠後の生児獲得率の統合推定値は 88.6% (95%CI 78.6%-98.7%) であった。Ghanaati らは妊娠率については、妊娠希望者数が不明であり、妊娠数を全サンプル数で割って算出しているため実際よりも低い妊娠率となっている可能性や、UAVM の大きさ、塞栓の範囲 (片側、両側)、塞栓物質などの違いによる評価はできなかったことを限界として挙げているが、UAVM に対する UAE によって大きく出生率が低下する可能性は低く、妊娠後の生児獲得率は一般集団と大きな差はないと結論づけている。一方で、

UAE 治療後の早発卵巣不全発症リスクの増加³³⁾³⁴⁾や UAVM に対する両側の UAE の有効性を疑問視する報告もあり³⁵⁾、その後の妊娠の安全性を確保するためにどのような方法がいいかは未だ確立していない。

今回致死的な大量出血を来した、妊孕性温存が必要な UAVM に対して UAE を行った。本症例では UAE による妊孕性への影響を最小限にして、かつできる限り完全にシャント部位を閉塞することと、重篤な合併症を防ぐことが最大の課題であった。最初の血管造影検査で流入動脈の大部分が左子宮動脈からであったことより、まず左子宮動脈のみ塞栓をする方針とした。Yammine らは、妊孕性温存が必要な場合は、血管造影で AVM、子宮動脈、卵巣動脈の血流や子宮動脈-卵巣動脈吻合の状態を確認し、条件がそろえば片側のみの塞栓を勧めている³⁵⁾。UAVM の塞栓術では動静脈シャントを通過する血流を制御することで、塞栓物質がシャント部位にとどまり、より完全な閉塞が可能となると同時に、静脈系への塞栓物質の通過を避けることができる。そのため左内腸骨動脈にバルーンオクルージョンカテーテルを挿入し、血流量をコントロールすることで、より少ない量のゼラチンスポンジで塞栓することが可能であった。合併症として Imankulova らは UAVM に対して UAE を行った 2 時間後に、心停止を伴う肺塞栓症を起こし、その後肺塞栓症を繰り返した症例を報告している³⁶⁾。AVM に対して UAE を行う場合は、UAE の適応かどうかを慎重に判断し、事前に肺塞栓症のリスク評価を行い、厳重な術中術後の管理を行うことが重要で、大きなサイズの塞栓物質を使用することを提案している³⁶⁾。巨大な子宮動静脈奇形に対する、経カテーテル動脈塞栓術 (transcatheter

arterial embolization ; TAE) 施行に際し、塞栓物質による肺塞栓を予防するために下大静脈フィルター留置を行った症例報告を参考に³⁷⁾、本症例でも最初の血管造影で UAVM の血流が高流量で、高速であったため、肺塞栓症を起こすリスクがあると判断し、事前に下大静脈フィルターを挿入した。塞栓後再度評価した血管造影では、右側子宮動脈から UAVM へ流入する血流はわずかに残っていたが、カテーテルを右子宮動脈まで挿入できず、右子宮動脈を選択的に塞栓することが困難であり、もしより中枢の血管から塞栓をする場合は塞栓される血管が広範囲になるため、妊孕性にも影響を及ぼす可能性があるかと判断し、左子宮動脈の塞栓のみで終了した。しかしながら、残存した病変に対して複数回の塞栓術を行っている報告もあり³⁷⁾³⁸⁾、どの程度まで治療を行うかどうかの明確な基準はない。一方で、本症例では月経は速やかに回復し、UAVM も完全に消失したため、6 か月後に不妊治療を再開し、7 か月後に妊娠成立し、妊娠・分娩経過は特に問題なく、妊娠 39 週で経膈分娩することができた。この経過から今回の治療は、妊孕性への影響を最小限にするという最初の目的を達成できたと考えている。

今回は症例報告であり、どのような症例にバルーンオクルージョンカテーテルや下大静脈フィルターを挿入したらいいかどうかという点について明確な基準を示すことはできなかった。また、UAVM の大きさ、塞栓の範囲 (片側、両側)、塞栓物質による違いなども、文献報告を含めていまだ結論がでておらず、今後更なる検討が必要である。

結論

今回流産後の危機的な出血を来した UAVM に

対して、下大静脈フィルターと内腸骨動脈にバルーンオクルージョンカテーテルを挿入後、UAE を行うことにより、合併症なく治療することができた。またその後妊娠し、妊娠 39 週に経膈分娩で生児を得ることができた。

高流量の動静脈シャントをともなう UAVM を治療する場合、十分な塞栓効果を得るため、また静脈系への塞栓物質の通過を避けるために、血流をコントロールすることは極めて重要である。また最も重大な合併症の一つである肺塞栓症に十分注意して管理する必要がある。

〈参考文献〉

1. Grivell RM, Reid KM, Mellor A. Uterine arteriovenous malformations: a review of the current literature. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 761-767
2. Szpera-Gozdziewicz A, Gruca-Stryjak K, Bruborowicz GH, et al. Acquired uterine arteriovenous malformation: A diagnostic dilemma. *Ginekol Pol* 2018; 89: 227-228
3. Yoon DJ, Jones M, Taani JA, et al. A Systematic Review of Acquired Uterine Arteriovenous Malformations: Pathophysiology, Diagnosis, and Transcatheter Treatment. *AJP Rep* 2016; 6: e6-e14
4. Peitsidis P, Manolagos E, Tsekoura V, et al. Uterine arteriovenous malformations induced after diagnostic curettage: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 1137-1151.
5. Yang JJ, Xiang Y, Wan XR, et al. Diagnosis and management of uterine arteriovenous fistulas with massive vaginal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89: 114-119
6. Rosen A, Chan WV, Matelski J, et al. Medical treatment of uterine arteriovenous malformation: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2021; 116: 1107-1116
7. Ghanaati H, Avanaki MA, Ghavami N, et al. Pregnancy Rate and Outcomes following Uterine Artery Embolization for Uterine Arteriovenous Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2023; 34: 1184-1191.e2
8. Chen J, Huang D, Yang J, et al. Resection of uterine arteriovenous fistula with temporary occlusion of the internal iliac arteries Case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103: e39442
9. Armstrong AA, Kroener L, Brower M, et al. Analysis of reported adverse events with uterine artery embolization for leiomyomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2019; 26: 667-670.e1
10. Kohi MP, Spies JB. Updates on uterine artery embolization. *Semin Intervent Radiol* 2018; 35: 48-55
11. Keung JJ, Spies JB, Caridi TM. Uterine artery embolization: a review of current concepts. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 46: 66-73
12. Imankulova B, Terzic M, Ukybassova T, et al. Repeated pulmonary embolism with cardiac arrest after uterine artery embolization for uterine arteriovenous

- malformation: A case report and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018; 57: 890-893
13. Ghizzoni V, Gabbrielli S, Mannini L, et al. Spontaneous resolution of an acquired uterine arteriovenous malformation in an elderly primigravida. *Am J Case Rep* 2018; 19: 1140-1145
14. Flynn MK, Levine D. The noninvasive diagnosis and management of a uterine arteriovenous malformation. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 650-652
15. Goldberg RP, Flynn MK. Pregnancy after medical management of a uterine arteriovenous malformation. A case report. *J Reprod Med* 2000; 45: 961-963
16. Onoyama I, Fukuhara M, Okuma A, et al. Successful pregnancy after the noninvasive management of uterine arteriovenous malformation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1148-1149
17. Bagga R, Verma P, Aggarwal N, et al. Failed angiographic embolization in uterine arteriovenous malformation: A case report and review of the literature. *Medscape J Med* 2008; 10: 12
18. Delaloye JF, Maillard C, Laurini R, et al. Acquired uterine arteriovenous fistulas after choriocarcinoma. A case report. *Eur J Gynaec Oncol* 1998; 19: 453-454
19. Khatree MH, Titiz H. Medical treatment of a uterine arteriovenous malformation. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 1999; 39: 378-380
20. Oride A, Kanasaki H, Miyazaki K. Disappearance of a uterine arteriovenous malformation following long-term administration of oral norgestrel/ethinyl estradiol. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 1807-1810
21. Rosa E, Silva JC, deAguiar FM, et al. Conservative management of large uterine arteriovenous malformation: case report. *Fertil Steril* 2008; 90: 2406-2407
22. Sulzdorf L. Uterine arteriovenous malformation: sonographic diagnosis in a patient presenting with heavy postpartum vaginal bleeding. *J Diagn Medical Sonogr* 2002; 18: 25-30.
23. Vilos AG, Vilos GA, De Vrijer B, et al. Fertility and pregnancy outcomes following uterine artery embolization (UAE) for uterine arteriovenous malformation (AVM). *Gynecol Surg* 2010; 7: 401-405
24. Takeuchi K, Yamada T, Iwasa M, et al. Successful medical treatment with danazol after failed embolization of uterine arteriovenous malformation. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 843-844
25. Yazawa H, Soeda S, Hiraiwa T, et al. A case of severe uterine arteriovenous malformation treated with danazol followed by a transarterial embolization of unilateral uterine and ovarian arteries. *Gynecol Min Invasive Ther* 2015; 4: 149-153
26. Katano K, Takeda Y, Sugiura-Ogasawara M. Conservative therapy with a gonadotropin-releasing hormone agonist

- for a uterine arteriovenous malformation in a patient with congenital heart disease. Clin Case Rep 2015; 3: 479–482.
27. Morikawa M, Yamada T, et al. Effect of gonadotropin releasing hormone agonist on a uterine arteriovenous malformation. Obstet Gynecol 2006; 108: 751–753.
 28. Pang YPC, Tan WC, Yong TT, et al. Caesarean section scar pregnancy: a case series at a single tertiary centre. Singapore Med J 2012; 53: 638–642.
 29. Saied S. Medical treatment of uterine arteriovenous malformations: a case report. Int J Gynecol Cancer 2019; 29: A420
 30. Tsuzuki M, Ishida T, Naitou H, et al. Three different clinical courses and the conservative management of uterine arteriovenous malformation (AVM) diagnosed by color Doppler ultrasonography. J Obstet Gynaecol Res 2018; 44: 1622
 31. Vilos AG, Oraif A, Machado M, et al. Resolution of uterine arteriovenous malformation and maintenance of reproduction in 20 women treated with a GnRH agonist concomitantly with an aromatase inhibitor and tranexamic acid. J Obstet Gynaecol Canada 2019; 41: 772–781
 32. Forssman L, Lundberg J, Scherstén T. Conservative treatment of uterine arteriovenous fistula. Acta Obstet Gynecol Scand 1982; 61: 85–87
 33. Czuczwar P, Stepniak A, Wrona W, et al. The influence of uterine artery embolisation on ovarian reserve, fertility, and pregnancy outcomes – a review of literature. Prz Menopauzalny 2016; 15: 205–209
 34. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Broekmans FJ, et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. Hum Reprod 2007; 22: 1996–2005
 35. Yamine K, Osman D, Daher J, et al. Acquired uterine arteriovenous malformation treated with superselective embolization: Case report. Radiol Case Rep 2023; 18: 2204–2208
 36. Imankulova B, Terzic M, Ukybassova T, Bapayeva G, et al. Repeated pulmonary embolism with cardiac arrest after uterine artery embolization for uterine arteriovenous malformation: A case report and literature review. Taiwan J Obstet Gynecol 2018; 57: 890–893
 37. 樋口正太郎, 岡賢二, 小野元紀, 他. 巨大な子宮動静脈奇形に対して, 複数回の動脈塞栓術により生児を得た 1 例. 信州医学雑誌 2019; 67: 299–305
 38. Vilos AG, Vilos GA, Hollett-Caines J, et al. Uterine artery embolization for uterine arteriovenous malformation in five women desiring fertility: pregnancy outcomes. Hum Reprod 2015; 30: 1599–1605

発行日 2024 年 12 月 26 日

2024 年 第 12 卷 第 1 号

発行者

静岡産科婦人科学会

〒431-3192

静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1 浜松医科大学産婦人科教室内

電話：053-435-2309 / FAX：053-435-2308