



静岡産科婦人科学会雑誌 13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: 2025-03-28 キーワード: 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000372

2025年 第13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 2025年 第13巻 第1号

目次

1. 目次 1頁
2. 妊娠 24週に頸部腫瘤として発見された子宮頸部腺癌 IIB期の1例 2-10頁
藤原 回海勇他
3. 診断的腹腔鏡手術により診断できた悪性腹膜中皮腫の2例 11-18頁
角 暢浩他
4. 反復着床不全の精査中に判明した結核性子宮内膜炎の1例 19-23頁
渥美 優志他
5. 子宮頸管妊娠に対するMTX局所投与後の血清hCG値推移と再投与基準の検討 24-32頁
吉田 貴光他
6. 発行者 33頁

妊娠 24 週に頸部腫瘍として発見された子宮頸部腺癌 IIB 期の 1 例

A case of stage IIB adenocarcinoma of the cervix identified as cervical mass at 24 weeks' gestation

富士宮市立病院産婦人科¹ 浜松医科大学産婦人科²
藤原回海勇¹ 伊藤敏谷² 東堂祐介² 松家まどか²、
安立匡志² 柴田俊章² 村上浩雄² 安部正和²

Emiyu FUJIWARA¹, Toshiya ITO², Yusuke TODO², Madoka MATSUYA²

Masashi ADACHI², Toshiaki SHIBATA², Hirotake MURAKAMI², Masakazu ABE²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Fujinomiya city general hospital

²Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu university school of medicine

キーワード : uterine cervix, cervical cancer in pregnancy, adenocarcinoma

〈概要〉

妊娠に合併した子宮頸部扁平上皮癌は妊娠初期の頸部細胞診で診断できることが多いが、腺癌は細胞診の正診率が低いことが知られている。妊娠初期の頸部細胞診で指摘されず、妊娠中期に粗大な頸部腫瘍として発見され、診断に苦慮したが根治治療を行った子宮頸部腺癌ⅢC1期の1例を経験した。患者は29歳、4妊2産。前医で行った妊娠初期の頸部細胞診はNILMであった。妊娠24週に6cm大の頸部腫瘍が出現した。擦過細胞診はAGCで腺癌が疑われたが、組織診で確定診断できず、妊娠27週に当院へ紹介となった。頸部後唇に9cmの腫瘍を認め、直腸診では右基靭帯に硬結を触知した。針生検を施行したがやはり確定診断出来なかった。臨床的に頸部腺癌ⅡB期を強く疑い、周産期科および新生児科と検討の上、妊娠28週で帝王切開、その4週間後に広汎子宮全摘術を施行した。病理診断は子宮頸部腺癌（通常型内頸部腺癌と粘液性癌の混在、pT2bN1M0）で、

腫瘍内に異なる組織型が混在していた。術後同時化学放射線療法を行い、治療終了後、再発所見なく経過観察中である。妊娠中の頸部腫瘍は悪性腫瘍を念頭におき、進行期や妊娠週数を十分に検討した管理・治療が重要である。

Abstract

In pregnant women, cervical squamous cell carcinoma can often be diagnosed in early pregnancy by cervical cytology, but adenocarcinoma is difficult to diagnose by cytology. The patient was 29 years old (gravida 4, para 2). Cervical cytology in early pregnancy found that she was negative for intraepithelial lesions or malignancy. A 6-cm cervical mass appeared at 24 weeks' gestation. Uterine cervical adenocarcinoma was suspected, but histology could not confirm the diagnosis, and the patient was referred to our hospital at 27 weeks' gestation. A 9-cm cervical mass was found. A

needle biopsy was performed, but the diagnosis could not be confirmed. Clinically, we strongly suspected stage IIB cervical adenocarcinoma, and, after consulting the perinatology and neonatology departments, we performed a cesarean section at 28 weeks' gestation, followed by abdominal radical hysterectomy four weeks later. The pathological diagnosis was adenocarcinoma of the cervix (mixed with endocervical adenocarcinoma, usual type and mucinous carcinoma, pT2bN1M0). The patient was treated with concurrent chemoradiotherapy and is under observation with no evidence of recurrence at 20 months after treatment. It is important to manage and treat cervical masses during pregnancy with malignancy in mind after carefully considering the disease stage and stage of pregnancy.

〈緒言〉

妊娠合併子宮頸癌の頻度は全子宮頸癌の約3%¹⁾、10万妊娠に対して1.4~4.6例と報告されている²⁾。妊娠中の子宮頸癌の多くは扁平上皮癌で、妊娠初期に行う頸部細胞診で容易に診断できることが多いため、早期子宮頸癌の頻度が高く³⁾、進行子宮頸癌は0.05~0.1%と稀である²⁾。一方、腺癌では頸部細胞診によるスクリーニングの効果が低いことが知られている^{4)~6)}。妊娠初期の頸部細胞診で異常が指摘されなかったが、妊娠中期に頸部腫瘍が出現し、診断に苦慮したが頸部腺癌と臨床診断し集学的治療により根治治療を行った子宮頸部腺癌 IIB期の1例を報告する。

〈症例〉

症例は29歳、4妊2産1回自然流産。身長

165 cm、体重59 kg、BMI 21 kg/m²、既往歴に喘息があり、家族歴に特記事項はなかった。自然妊娠し、妊娠反応陽性のため妊娠7週4日に前医を受診した。腔鏡診、内診、経膈超音波で子宮頸部に異常所見なく、頸部細胞診はNILMで、妊娠8週での妊娠健診では頸部腫瘍は指摘されなかった。妊娠24週4日の妊婦健診時に血性帯下の訴えがあり、腔鏡診で子宮頸部右側から腔内に発育する6 cm大の易出血性腫瘍を認め、直腸診では頸部の可動性は不良で、右基靭帯に硬結を触知した。腫瘍から綿棒で採取した擦過細胞診において、腺上皮の多彩な異型細胞を認め、AGC-FNであった。子宮頸部腺癌を疑い、妊娠26週3日に頸部組織診用の通常の生検鉗子を用いて腫瘍から1箇所生検を行ったが細胞異型は目立たず、明らかな間質浸潤を認めなかった。免疫染色でp16がびまん性に陽性であった点から頸部腺癌の可能性が疑われるものの診断には至らなかった(図1)。妊娠26週4日に行った骨盤部単純MRI検査では、頸部後唇右側から腔内に突出する9 cm大の腫瘍を認め子宮頸癌が疑われた(図2)。

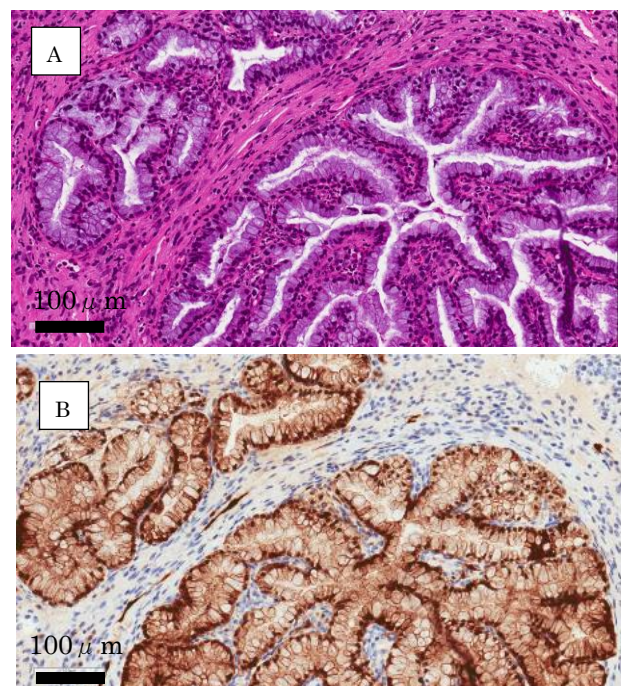


図 1 前医で施行した腫瘍生検の病理組織像
(妊娠 26 週)

好中球などの炎症細胞浸潤が目立ち、腺上皮に軽度の核腫大を認めるが、極性の乱れや核分裂像は乏しく異型は目立たない (A : HE 染色)。免疫染色では、p16 が腺上皮にびまん性に陽性であった (B)。

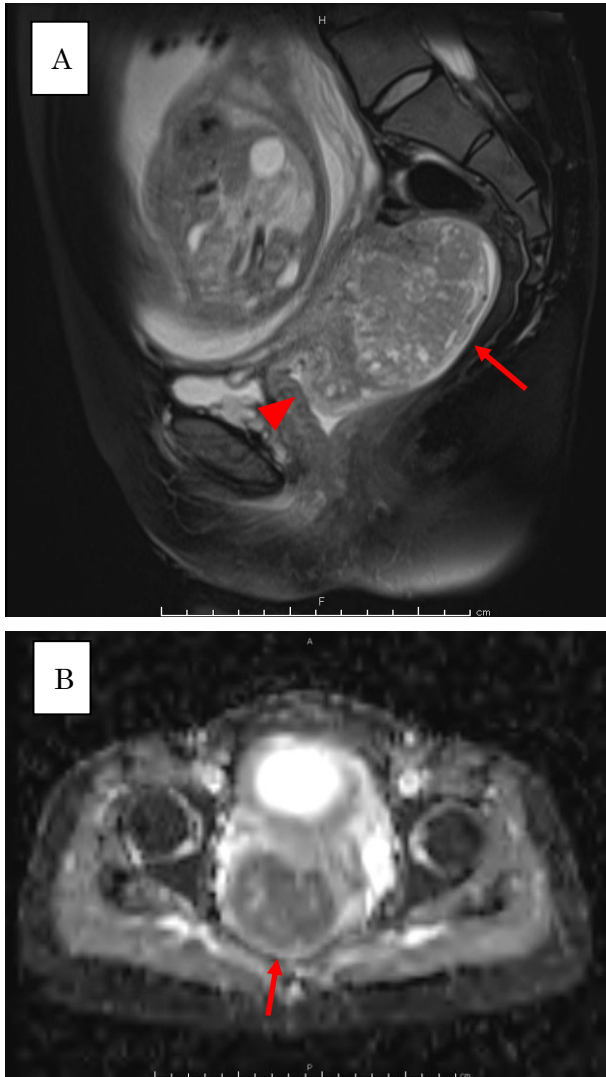


図 2 骨盤部単純 MRI 検査 (妊娠 26 週)

A : T2 強調矢状断像 : 子宮頸部後唇から発生した内部に高信号領域を含む 9cm 大の腫瘤を認める (矢印)、矢頭は子宮頸部前唇。

B : Apparent Diffusion Coefficient (ADC) map : 腫瘤に一致した ADC の低下を認める (矢印)

子宮頸部腺癌合併妊娠の疑いで、妊娠 27 週 2 日に当院紹介となった。胎児推定体重は 1,261 g(+0.1 SD) で胎児発育良好であり、早期の妊娠終了を考慮して母体にベタメタゾンを投与した。より確実な生検と多量出血への対応のため、妊娠 27 週 3 日に手術室で腰椎麻酔下に、通常の狙い組織診に加えて針生検で頸部腫瘤の組織を採取した。針生検はファインコア® (東レ・メディカル) を用いて、腫瘤の中心部を採取するため 4 cm の深さで刺入し 4 ヶ所生検した。HE 染色では腺組織で細胞の極性の乱れを認め、核異型は散在していたが、間質浸潤は認めなかった。免疫染色では MUC6(+), p16(+), HIK1083(-), ER(-), PgR(-), p53(-)を示し、Ki-67 はばらつきがあるものの高頻度陽性を示した (図 3) ことから胃型粘液性癌、通常型内頸部腺癌が鑑別診断として挙げられたが、前医同様に確定診断はできなかった。腫瘍マーカーは、CEA 0.8 ng/ml、CA19-9 312 U/ml、CA125 20 U/ml、SCC 0.8 ng/ml で、CA19-9 が高値だった。

妊娠 27 週、子宮頸部腺癌 II B 期疑いの診断で、婦人科、周産期科、新生児科で合同カンファレンスを行い、早期に妊娠終了し精査後に根治手術の方針とした。妊娠 28 週 5 日に、選択的帝王切開術を施行した。後の広汎子宮全摘を考慮して子宮の切開は体部縦切開とした。手術時間 1 時間 10 分、出血量 565 g であった。出生児体重は 1,335 g、Apgar スコアは 1 分値 5 点、5 分値 7 点、臍帯動脈血は pH 7.348 であった。

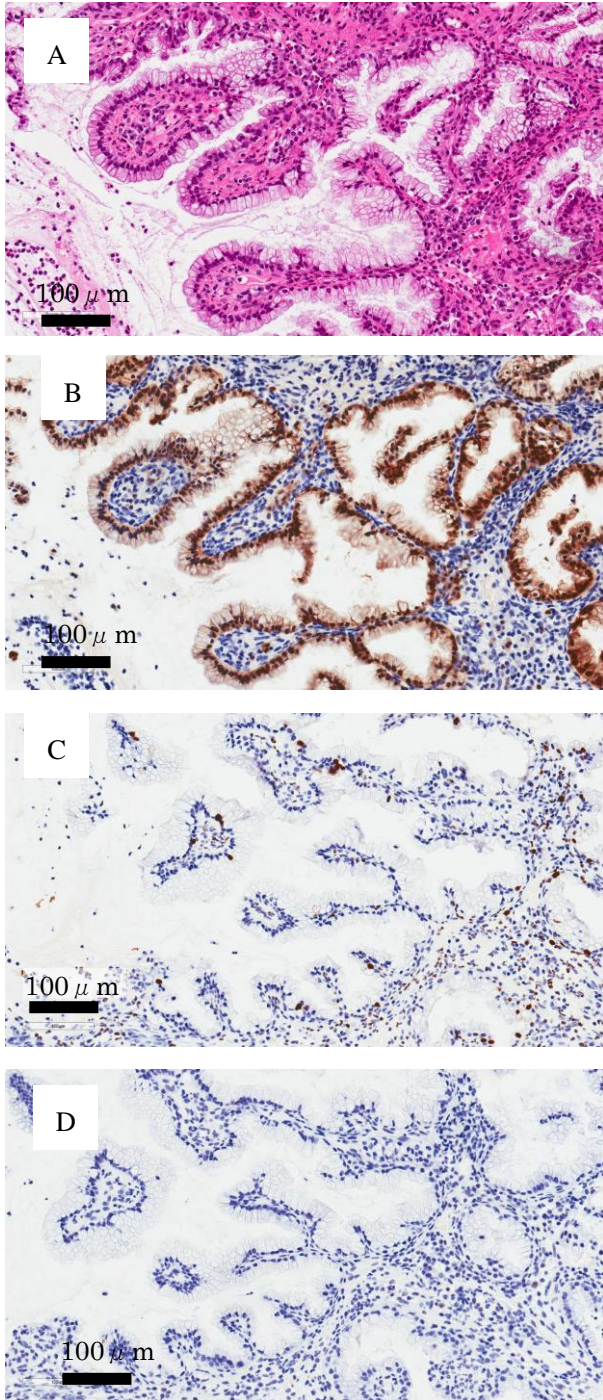
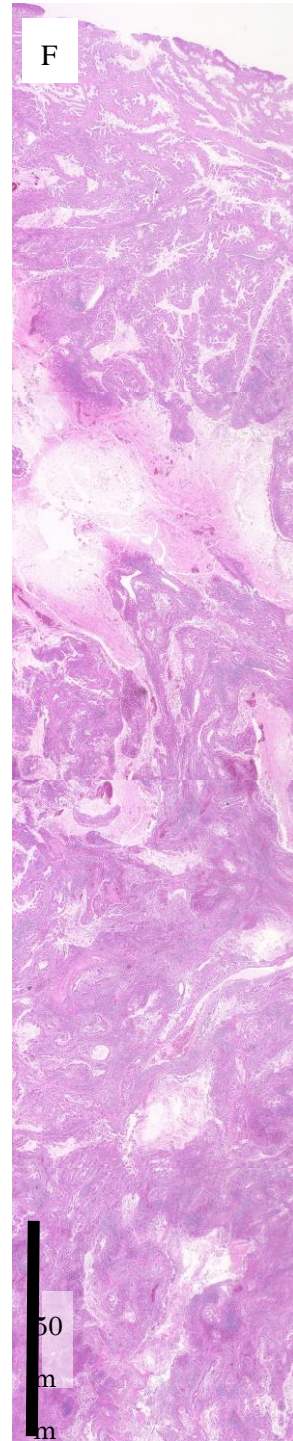
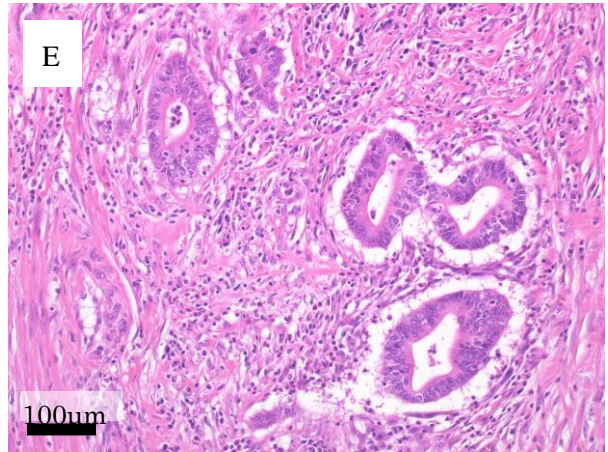
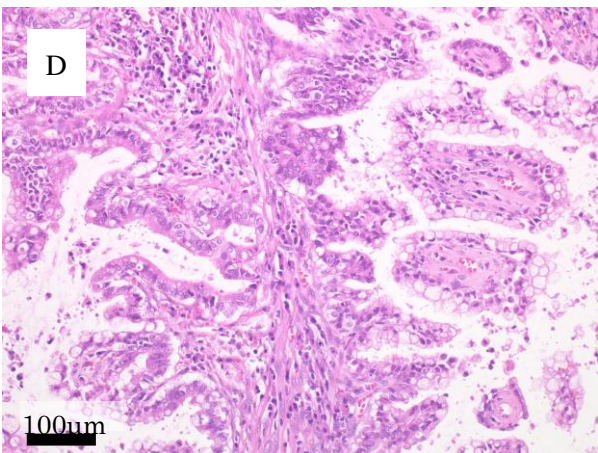
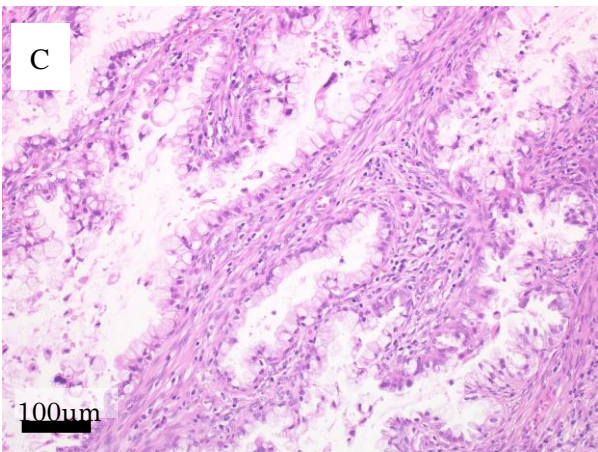
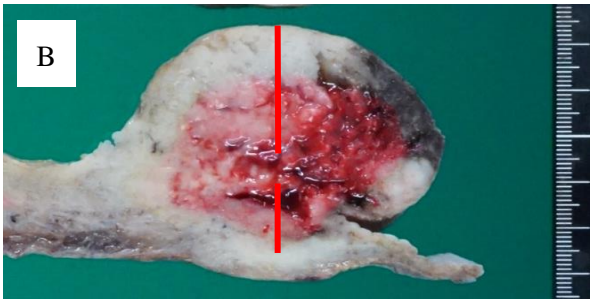
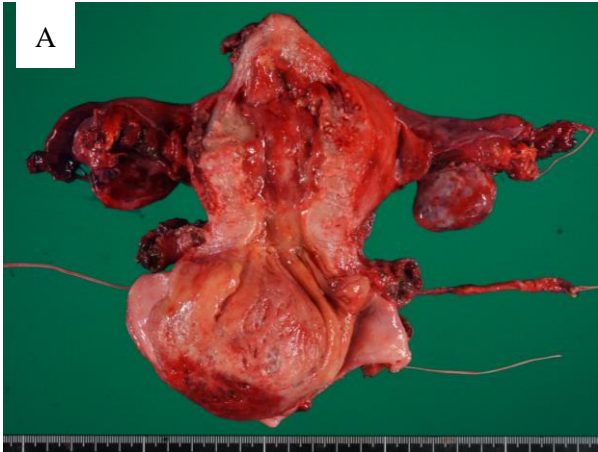


図3 当院で施行した生検の病理組織像
腺組織で細胞の極性の乱れと核異型の散在を認めた。(A : HE 染色)、
免疫染色では p16 が陽性 (B)、Ki-67 が強陽性 (C)、p53 は陰性 (D) であった。

産褥 6 日目の造影 CT 検査で両側総腸骨、右内腸骨、両側外腸骨領域に腫大リンパ節を認め、肺野に結節影を認めた。産褥 17 日目の造影 MRI 検査では、T2 強調画像で内部に点状高信号を認め、造影効果は認めない頸部右側から腔内へ突出する 7 cm の腫瘍を認めた。産褥 24 日目の PET-CT 検査では、頸部腫瘍に集積を認めたが、肺の結節影や腫大リンパ節への集積は認めなかった。以上の検査と内診・直腸診の所見から子宮頸部腺癌 IIB 期と診断し、産褥 32 日目に、広汎子宮全摘術+傍大動脈リンパ節郭清術+大網部分切除術を施行した。手術時間 12 時間 33 分、出血量 3115 g であった。摘出標本の肉眼像では、子宮頸部背側に腔内への隆起を伴う 7 cm 大の黄白色調腫瘍を認め (図 4A)、顕微鏡像は主に腫瘍の中層に存在する粘液性癌 (図 4C、D) と深部に存在する通常型内頸部腺癌 (図 4E) が混在していた。最終病理診断は子宮頸部腺癌 III C1 期 (FIGO 2018) (pT2bN1M0) で、通常型内頸部腺癌と粘液性癌が混在し、右子宮傍組織と腔壁に浸潤を認め、切除断端は陰性、骨盤リンパ節転移陽性 (4/165) (右内腸骨、左基靱帯節、左骨盤リンパ節)、傍大動脈リンパ節転移陰性、大網転移陰性、腹水細胞診陰性であった。再発高リスク群であり、同時化学放射線療法 (全骨盤照射 50.4 Gy、weekly cisplatin 40 mg/m²、5 サイクル) を施行し、術後 26 ケ月の時点で再発なく経過している。



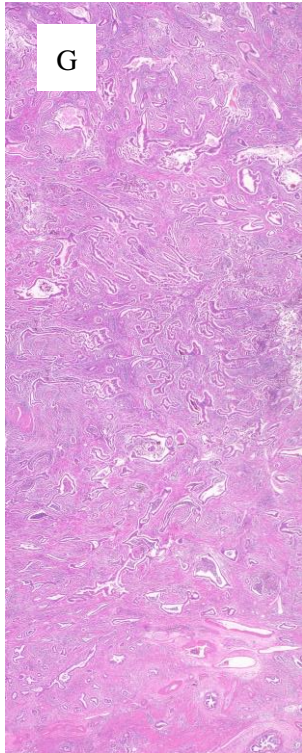


図 4 摘出検体のマクロ所見と病理組織像 (HE 染色)

腔内に突出した頸部腫瘍を認め (A)、点線の箇所で作成した標本の断面が (B) で、F が浅部側、G が深部側である。腫瘍は弱拡大像 F、G で示されるように浅部～深部まで異なった病理像を示した。腫瘍の表層 (F の浅部側) には細胞異型は目立たず粘液を認めており (C)、中層 (F の深部側) では細胞異型が目立ち始め (D)、深層 (G の領域) では細胞異型の強い通常型内頸部腺癌を認めた (E)。

〈考察〉

妊娠合併子宮頸癌は妊娠初期の頸部細胞診で発見されることが多いが、本症例は妊娠初期の診察所見や細胞診で異常がなく、妊娠 24 週時に 6cm 大の頸部腫瘍が出現しかつ II B 期以上の進行癌が疑われた非常に稀な 1 例である。生検による確定診断が困難であり方針決定に苦慮したが、臨床的に子宮頸部腺癌 II B 期を強く

疑い、婦人科、周産期科、新生児科が連携することで早期に妊娠を終了し、精査を経て根治手術と術後同時化学放射線療法による根治治療を行うことができた。

子宮頸部腺癌は発生母地である頸管腺が頸管内部に位置しているため、妊娠初期の頸部細胞診では十分な腺細胞の採取が困難であり、頸部細胞診によるスクリーニングの効果が低いと言われている⁴⁾。Castanon らは、英国のデータベースの後方視的検討において、頸部スクリーニングが頸部腺癌の早期診断とダウンステージングにつながるかどうかを検討し、II 期以上の進行癌の発見率は上昇したが、I A 期の早期癌の診断には寄与しなかったと報告している⁴⁾。

本症例は診察所見や画像所見からは進行子宮頸癌と考えられたが術前の狙い組織診、針生検による病理組織学的な確定診断が出来ず、摘出標本で初めて悪性腫瘍と診断した。子宮頸部病変の診断のためには通常コルポスコープ下狙い組織診が行われるが、本症例のように診断困難な症例に対して、針生検の有用性に関する報告が散見される。金森らは 9cm 大の子宮頸部腫瘍に対して針生検を行い、子宮頸部悪性リンパ腫と診断した症例で、上皮に病変が乏しく針生検による深部間質から組織採取することで診断が可能であったと報告している⁷⁾。本症例でも針生検を行なったが、採取された組織には異型細胞は散在するものの間質浸潤像は認めず子宮頸癌の診断には至らなかった。手術検体での腫瘍の顕微鏡像では大きく表層、深さ 2～3 cm までの中層、深層の 3 層で異なった病理像を示していた (図 4F、G)。表層は多くが正常像で細胞異型は目立たず、中層では核異型・構造異型の弱い粘液性癌様の組織が存在し (図 4C、D)、深層では構造異型、浸潤を認める通常型内頸部

腺癌がみられた (図 4E)。これは深部の頸管腺から外向性に腫瘍が発生したことを示唆している。本症例では妊娠初期スクリーニング検査である擦過細胞診では異型細胞は検出されず、針生検では腫瘍の中心の組織を採取すべく刺入した深さが 4 cm であったため、異型が弱い部分の組織が採取され術前の診断が困難であった原因と考えられた。妊娠合併子宮頸癌のみならず腫瘍形成した腫瘍を針生検する際は、腫瘍の浅部、中層、深部に分けた穿刺を行うことで診断能力が向上すると考えられた。いうように分けて生検の方法を行うことで診断率が向上する可能性がある。

妊娠合併子宮頸癌の進行期に関して、Halaska ら⁸⁾の 1990-2012 年の欧州における多施設データベースを用いた後方視的な検討では、妊娠合併子宮頸癌 132 症例のうち、I B 期までが 80.3 %を占め、II 期が 13.6 %、III 期以上は 6.1 %であり、診断時の妊娠週数は中央値 18.4 週 (7-39 週)、腫瘍径は中央値 30 mm (1-90 mm) で、多くの症例は I 期かつ妊娠早期に診断されていた。27 症例が再発し、うち 19 症例が死亡している (観察期間中央値 67 ヶ月 (2-269 ヶ月)) が、妊娠自体は予後不良因子とならないと報告しており、妊娠合併子宮頸がんの予後に関して多くの既報でも同様の考えである⁹⁻¹⁰⁾。妊娠合併子宮頸がん腫瘍径が 4cm を超える症例の報告は少なく、Leproux らは、妊娠 33 週で診断された 41 mm 大の子宮頸癌 II A 期に対して、妊娠 36 週で帝王切開を施行し、術後同時化学放射線療法を施行するも、早期再発し診断から 15 か月で死亡した症例を報告している¹¹⁾。また、Benhaim らは妊娠 22 週で診断された 70 mm の子宮頸癌 III B 期症例で、シスプラチンによる術前化学療法を行い妊

娠継続し、妊娠 28 週で帝王切開により生児を得、その後カルボプラチンを併用した同時化学放射線療法を施行するも治療開始から 10 ヶ月後に死亡した症例を報告した¹²⁾。一方で、Tewari らの報告では、妊娠 21 週で診断した腫瘍径 70mm の子宮頸癌 I B2 期に対して、ビンクリスチンとシスプラチンによる術前化学療法を 4 コース行い妊娠 32 週で帝王切開の後に子宮全摘を施行し産褥 2 年で再発を認めず、術前化学療法による妊娠継続の有効性に関して報告している¹³⁾。

Wong らは妊娠 20 週で診断された 37mm 大の子宮頸癌 III B 期に対して、カルボプラチンとパクリタキセルによる術前化学療法を行い妊娠継続し、妊娠 33 週に帝王切開術を施行して術後同時化学放射線療法を行うも、診断から 11 ヶ月で死亡した症例を報告しており¹⁴⁾、発見時の局所進行子宮頸癌は非妊娠時と同様に予後不良である。

本症例では妊娠中に発見された腫瘍径 6 cm と比較的大きな子宮頸癌 II B 期の稀な症例であったが、根治的治療を行うことができ、再発なく経過できている。

妊娠合併子宮頸癌の治療方針については、妊娠週数や進行期に応じて個別化された対応が必要とされている。稀であるが故に大規模な研究が困難で、複数の症例報告などをもとに専門家会議が開催されてきた。最新の ESMO ガイドライン 2019 では、I B 期までに関しては妊娠週数と進行期に応じて、妊娠中の腹腔鏡下骨盤リンパ節郭清術や neoadjuvant chemotherapy、出産後までの delayed treatment、子宮頸部切除術など様々な治療方針を提示している²⁾。Song らは妊娠第 2~3 三半期の妊娠合併子宮頸癌症例に対して術前化学療法としてプラチナ

製剤を使用した 39 論文、88 症例の総説で、59 症例中 47 症例は再発を認めず有効であり（観察期間 4.75-156 月）、胎児に対しても安全に行えること報告した¹⁵⁾。Guo らは、妊娠 13 週に発見された 5 cm 大の子宮頸部扁平上皮癌 I B3 期 (FIGO 2018) に対して、パクリタキセル+カルボプラチンによる術前化学療法を 5 コース施行し、妊娠 35 週で帝王切開術と同時に広汎子宮全摘術を行い良好な経過を辿った一例を報告しており、手術時には子宮頸部腫瘍は 3.5cm 大に縮小していた¹⁶⁾。Salvo らは、I B1 期の妊娠合併子宮頸癌に対して、妊娠 12~19 週で単純子宮頸部切除術+骨盤リンパ節郭清術を施行し、術後の妊娠経過が良好かつ再発を認めていない症例を報告している¹⁷⁾。一方、II B 期以上またはリンパ節転移陽性の場合、妊娠終了と早期の標準治療を推奨している。本邦の子宮頸癌診療ガイドライン 2022 では、リンパ節転移陽性例やII 期以上の進行症例では速やかに妊娠を終了し標準治療を行うことが提案する（推奨の強さ 2、エビデンスレベル C）¹⁸⁾。すなわち、進行子宮頸癌に関しては、妊娠週数を問わず早期の妊娠終了に続く標準治療が推奨される。本症例は発見された時点で腫瘍は 6 cm で IIB 期が疑われたが、生検による病理組織学的な確定診断が出来ず治療方針の決定に苦慮した。婦人科、周産期科、新生児科との合同カンファレンスでは、妊娠 27 週かつ胎児の発育が良好なのである程度良好な出生児の予後が見込まれたことや、MRI 像や診察所見から臨床的に子宮頸部腺癌 IIB 期が強く疑われたことで、早期の妊娠終了と引き続く標準治療の方針を決定した。

結論

妊娠 24 週で発見された子宮頸部腺癌 IIB 期の

1 例を経験した。腫瘍かつ混在した組織型のため術前病理診断で確定に至らなかったが、臨床所見から産科、婦人科、新生児科で最善と思われる治療方針を決定し根治治療が可能となった。妊娠中の頸部腫瘍は悪性腫瘍を念頭におき、進行期や妊娠週数を十分に検討した管理・治療が重要である。

本論文の内容は令和 2 年度秋季静岡産科婦人科学会学術集会で発表した。

〈参考文献〉

- 1) Donegan, W. L. Cancer and pregnancy. *CA. Cancer J. Clin.* 1983; **33**, 194–214
- 2) Peccatori, F. A, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; **24**, 160–170
- 3) Abe, Y, et al. Cervical cytologic examination during physical checkup of pregnant women: cervical cancer screening in women under the age of thirty. *Tohoku J. Exp. Med.* 2004; **204**, 221–228
- 4) Castanon, A., Landy, R. & Sasieni, P. D. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix. *Int. J. Cancer* 2016; **139**, 1040–1045
- 5) Pettersson, BF., Hellman K., Vaziri R, et al. Cervical cancer in the screening era: Who fell victim in spite of successful screening programs? *J. Gynecol. Oncol.* 2011; **22**, 76–82
- 6) Mancini, S, et al. Incidence and survival trends of cervical adenocarcinoma in Italy: Cytology screening has become more

effective in downstaging the disease but not in detecting its precursors. *Int. J. Cancer* 2017; **140**, 247–248

7) 金森 康展, 宮田 知子, 西村 典子, 他. 針生 検にて診断した子宮頸部悪性リンパ腫の1症例. *現代産婦人科* 2015; **64**, 153–157

8) Halaska, M. J. et al. Characteristics of patients with cervical cancer during pregnancy: A multicenter matched cohort study. An initiative from the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2019; **29**, 676–682

9) Zemlickis, D. et al. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1991; **9**, 1956–1961

10) Hopkins, M. P. & Morley, G. W. The prognosis and management of cervical cancer associated with pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1992; **80**, 9–13

11) Leproux C, Awazu E., Boughalem E, et al. Invasive cervical cancer diagnosed in an 8-month pregnant woman: a case report. *J. Mol. Clin. Med.* 2020; **3**, 109

12) Benhaim, Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy for advanced stage cervical cancer in a pregnant patient: report of one case with rapid tumor progression. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2008; **136**, 267–268

13) Tewari, K, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy: a report of two cases and review of issues

specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. *Cancer* 1998; **82**, 1529–1534

14) Wong J WH, Sperling M M., Harvey, S A, et al. A fight-and-flight for life: A rare case of advanced cervical cancer in pregnancy. *Gynecol. Oncol. Reports* 2020; **32**, 100565

15) Song Y, Liu Y, Lin M, et al. Efficacy of neoadjuvant platinum-based chemotherapy during the second and third trimester of pregnancy in women with cervical cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2019; **13**, 79–102

16) Guo Y, Zhang D, Li, Y, et al. A case of successful maintained pregnancy after neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery for stage IB3 cervical cancer diagnosed at 13 weeks. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; **20**, 1–4

17) Salvo G, Frumovitz M, Pareja R, et al. Simple trachelectomy with pelvic lymphadenectomy as a viable treatment option in pregnant patients with stage IB1 (≥ 2 cm) cervical cancer: Bridging the gap to fetal viability. *Gynecol. Oncol.* 2018; **150**, 50–55

18) 日本婦人科腫瘍学会 (編). 妊娠合併子宮頸癌の治療. *子宮頸癌治療ガイドライン (2022年版)* 2022; **189-198**

診断的腹腔鏡手術により診断できた悪性腹膜中皮腫の2例

Two cases of malignant peritoneum mesothelioma diagnosed by diagnostic laparoscopic surgery

静岡県立静岡がんセンター 婦人科
角 暢浩、高橋 伸卓、平嶋 泰之

Division of Gynecology, Shizuoka Cancer Center
Nobuhiro KADO, Nobutaka TAKAHASHI, Yasuyuki HIRASHIMA

キーワード : Malignant mesothelioma、peritonitis carcinomatosa、diagnostic laparoscopic surgery

〈概要〉

悪性中皮腫は主に胸膜、腹膜に発生する予後不良な疾患である。アスベスト曝露との関連性がよく知られているが、明らかではない症例もみられる。そして悪性腹膜中皮腫は稀な疾患であり、臨床的に特異的な所見もないため鑑別に苦慮する。今回我々は癌性腹膜炎を指摘され、診断的腹腔鏡手術により悪性中皮腫と診断できた2例を経験した。症例1: 37歳 発熱、食欲不振を主訴に近医を受診し癌性腹膜炎のため紹介されたが、腹水細胞診、セルブロック法による確定診断は困難であった。症例2: 65歳 咳嗽を主訴に近医を受診し、癌性腹膜炎のため当科を紹介されたが腹水貯留は限定的であり、腹腔穿刺を実施できなかった。2症例とも診断的腹腔鏡手術を行い、症例1は悪性腹膜中皮腫肉腫型もしくは二相型、症例2は悪性腹膜中皮腫もしくは胸膜中皮腫 上皮型と診断された。癌性腹膜炎の原因疾患は多岐にわたり、その確定診断はしばしば困難なこともある。その中でも稀な悪性腹膜中皮腫の2症例の確定診断に診断的腹腔鏡手術が有用であった。

Abstract

Malignant mesothelioma is a disease with a poor prognosis that occurs primarily in the pleura and peritoneum. Although the association with asbestos exposure is well known, it is unclear in some cases. Malignant peritoneal mesothelioma is a rare condition characterized by the absence of specific findings, making it difficult to distinguish. In this report, we describe two cases of malignant mesothelioma diagnosed through diagnostic laparoscopic surgery in patients with peritonitis carcinomatosa. Case 1: A 37-year-old woman was referred for peritonitis carcinomatosa due to fever and anorexia. However, the diagnosis was difficult to make by cytology and cell block of ascites. Case 2: A 65-year-old woman was referred for peritonitis carcinomatosa with a chief complaint of cough. Nevertheless, the ascites was limited in some area and abdominal paracentesis could not be performed. Consequently, diagnostic

laparoscopic surgery was performed in both cases. We found that the diagnosis of Case1 was malignant peritoneal mesothelioma sarcomatoid type or biphasic and that of Case2 was malignant peritoneal mesothelioma or pleural mesothelioma epithelioid type. The diagnosis of peritonitis carcinomatosa is complicated and malignant peritoneal mesothelioma should be considered as a differential diagnosis, and diagnostic laparoscopic surgery proved to be a valuable option in achieving a precise diagnosis.

〈緒言〉

悪性中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に発生する悪性腫瘍であり、発生部位としては胸膜が 80~85%、腹膜が 10~15%である¹⁾。悪性（腹膜）中皮腫は、組織分類では上皮型、肉腫型、両方の成分が混在する二相型に分類される。また組織分類は予後に関係し、肉腫型および二相型が予後不良と言われている²⁾。原因として、欧米男性の 78~88%、女性では 23~65%の悪性中皮腫ではアスベスト（石綿）の曝露との関連性を指摘されているが、アスベストの曝露が明らかではない症例もある。アスベストが関与する症例では、曝露開始から発症までの潜伏期間が 25~50 年とされており、本邦における今後の悪性中皮腫の発生ピークは 2030 年頃で、年間 3,000 人程度の罹患者数が予測されている。本邦の悪性腹膜中皮腫の発生頻度は年間 85 人と稀であり、臨床ではほとんど遭遇する機会がなく³⁾、疾患の特異的な所見もないため原発性腹膜癌などの固形癌の癌性腹膜炎との鑑別に苦慮する場合がある^{4) 5)}。今

回我々は癌性腹膜炎を疑われ、診断的腹腔鏡手術により悪性中皮腫と確定診断できた 2 例を経験した。

〈症例〉

症例 1 : 37 歳 1 妊 1 産

主訴 : 発熱、食思不振

既往歴 : 特記事項なし

嗜好歴 : 機会飲酒、喫煙歴なし

職業歴 : 梱包作業、アスベスト曝露歴なし

家族歴 : 母 乳癌 (45 歳)

現病歴 : 来院 1 か月前に心窩部痛、悪心、発熱を主訴に近医救急外来を受診した。CT 検査では腹腔内に広範に腹膜播種が同定された。また発熱に対して抗生剤を投与するも改善はなかった。ダグラス窩穿刺による腹水細胞診は Adenocarcinoma の診断結果であり、癌性腹膜炎の精査・加療目的で当院に紹介された。

初診時現症 : 身長 161.5 cm、体重 102.1 kg、BMI : 39.2 kg/m²、PS (ECOG) : 2

腹部所見 : 特記事項なし

経膈超音波検査 : 子宮頸部、子宮内膜 : 異常所見なし、両側付属器 : 腫大なし
ダグラス窩に echo free space を認めたが、明らかな結節は同定できなかった。

初診時血液検査所見

血液・生化学検査 : 白血球 10040 / μ L、ヘモグロビン 9.3 g/dL、血小板 664000 / μ L、総蛋白 6.6 g/dL、アルブミン 2.0 g/dL、GOT 28 U/L、GPT 32 U/L、LDH 132 U/L、ALP 143 U/L、コリンエステラーゼ 112 U/L、尿素窒素 6.5 mg/dL、クレアチニン 0.50 mg/dL、総ビリルビン 0.4 mg/dL、CRP 31.90 mg/dL
腫瘍マーカー : CEA 1.2 ng/mL、CA19-9 4U/mL、CA125 93U/mL であった。

上部内視鏡検査（前医）：異常所見はみられなかった。

下部内視鏡検査：AV 30cm の S 状結腸に軽度管腔狭小を伴う粘膜浮腫域を認め、通常のスコープで強い抵抗があった。大腸の粘膜面の変化はなく原発巣となる病変を指摘できなかった。

造影 CT 検査（図 1）：両側卵巣は軽度腫大していたが、明らかな腫瘍性病変は認めなかった。大網は著明に肥厚し、腹膜播種を認めた。腹腔内の壁側腹膜はびまん性に肥厚し、淡い造影効果がみられた。その他の臓器に原発巣となるような腫大はみられなかった。

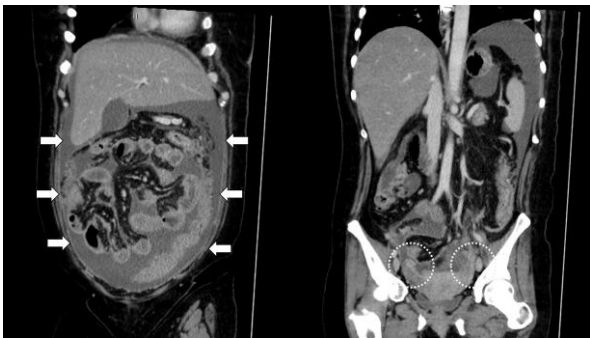


図 1 造影 CT 検査（冠状断）（症例 1）
壁側腹膜は淡く造影され（矢印）、腹腔内に腹水貯留を認めた。両側卵巣（点線円）に腫瘍性病変を認めなかった。

各種検査からは原発性腹膜炎による癌性腹膜炎が考えられ、鑑別診断としては他臓器原発もしくは原発不明癌による癌性腹膜炎、悪性中皮腫などが挙げられた。

病理学的診断のためダグラス窩穿刺で腹水を採取し、セルブロック法を用いて評価した。腹水には炎症細胞とともに大型の異型細胞が散在性にみられ、免疫染色では Ber-EP4（-）、CEA（-）、ER（-）、PAX-8（-）、WT-1（+）、SHEG1 判定不能、p53 変異型（+）、Ki-67（+）、MOC31 少数陽性、BAP1 判定困

難であった。加えて腫瘍細胞は少数かつ散在性であり確定診断は困難であった。また、前医の腹水細胞診では carcinoma もしくは悪性中皮腫などの組織型の推定は困難であった。

以上から確定診断目的に診断的腹腔鏡手術を実施した。

手術所見：全身麻酔下に診断的腹腔鏡手術を施行した。臍部に 12 mm カメラポート、および臍部左、左側腹部それぞれに 5 mm ポートを挿入し、診断的腹腔鏡手術を開始し、腹腔内全域を観察した。壁側腹膜は大小微細な播種で置換され、大網には著明な播種がみられた。壁側腹膜の播種を切除し、回収バッグへ収容し体外へ搬出した。手術時間は 57 分、出血量は少量であった（図 2）。



図 2 術中写真（症例 1）
壁側腹膜と大網（矢印）は微細な腹膜播種で置換されていた。

病理組織学的検査（図 3）

HE 染色：異型紡錘形細胞が密に増殖する病変で錯綜状に配列する。一部硝子化のように見える部分もある。深部では異型紡錘形細胞は脂肪組織に達している。

免疫組織化学染色：Ber-EP4（-）、CEA（-）、CAM5.2（+）、SHEG1（+）、WT-1 少数陽性、Calretinin 一部陽性、MTAP および BAP1 欠失は明らかではない。肉腫型中皮

腫を考えるが、腹水細胞診の異形細胞は上皮型様にも見えるので二相型の可能性も鑑別に挙げられた。

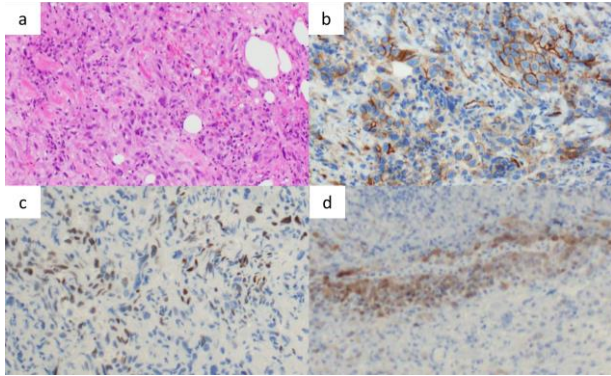


図 3 腹膜播種の病理画像 (症例 1)

- a. HE 染色
- b. SHEG1 染色：陽性
- c. WT-1 染色：少数陽性
- d. Calretinin 染色：一部陽性

術後経過：術後から癌性腹膜炎に対する低アルブミン血症に対してアルブミン補充を行った。また水分摂取が過多であったため、胸水、腹水の増悪を予防するため飲水量の調整を行った。第 2 病日に胸部レントゲンでの左胸水貯留を認めた。第 4 病日に酸素飽和度が 80% 台に低下し、精査した結果、誤嚥性肺炎の診断で、酸素投与、抗生剤を使用した。第 6 病日に小腸イレウスを併発したため胃管を挿入した。その後左胸水の増悪を認め、意識障害、呼吸状態の悪化をきたし、第 8 病日に誤嚥性肺炎のため永眠された。

症例 2：65 歳 2 妊 2 産

主訴：咳嗽

既往歴：咳喘息、卵巣嚢腫 (定期フォロー中)

嗜好歴：機会飲酒、喫煙歴なし

職業歴：自営業、アスベスト曝露歴なし

家族歴：父 膀胱癌 (85 歳)、母方叔父 膀胱癌 (50 歳)

現病歴：来院 2 か月前より出現した咳嗽が改善しないため、前医を受診した。CT 検査では胸水貯留、胸膜播種を疑う所見を認めたが、肺内には明らかな結節影を認めなかった。腹腔内には腹水貯留もあり、卵巣癌による癌性腹膜炎を疑われ、当院へ紹介受診された。

初診時現症：身長 151.4 cm、体重 51.1 kg、BMI：22.3 kg/m²、PS (ECOG)：0

腹部所見は特記事項なし

経膈超音波検査：子宮頸部、子宮内膜、両側付属器：異常所見なし

初診時血液検査所見

血液・生化学検査：白血球 7790 / μ L、ヘモグロビン 13.9 g/dL、血小板 488000 / μ L、総蛋白 7.4 g/dL、アルブミン 3.5 g/dL、GOT 15 U/L、GPT 11 U/L、LDH 152 U/L、ALP 58 U/L、コリンエステラーゼ 250 U/L、尿素窒素 8.1 mg/dL、クレアチニン 0.59 mg/dL、総ビリルビン 0.4 mg/dL、CRP 0.78 mg/dL

腫瘍マーカー：CEA 1.1 ng/mL、CA19-9 5 U/mL、CA125 23 U/mL

上部・下部内視鏡検査：異常所見なく、原発巣を疑う所見はみられなかった。

単純 CT 検査：子宮周囲は high density な構造と一塊となっていた。骨盤内の一部、傍結腸溝から上腹部に腹水が限局して貯留し、大網肥厚がみられた。その他右胸水、右鎖骨上窩リンパ節に腫大を認めた。

単純 MRI 検査：下腹部から骨盤内に多発する腹膜播種を認めたが両側卵巣は同定できなかった。また腹膜播種の子宮浸潤が疑われた (図 4)。

PET-CT 検査：腹膜播種を疑う異常集積が多

発しており、両側の胸水貯留を認めた。また胸膜播種を疑う点状集積、右鎖骨上窩リンパ節への集積を認めた。

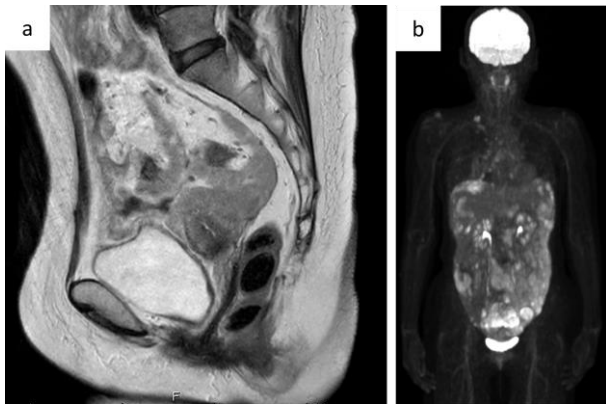


図4 画像所見 (症例2)

a. MRI 検査 (T2 強調画像) :

ダグラス窩に粗造な播種結節があり一部子宮に浸潤している

b. PET-CT 検査：腹膜播種を疑う異常集積が多発している

精査の結果、癌性腹膜炎・胸膜炎を認めるが、原発性腹膜癌の可能性よりも他臓器原発もしくは原発不明癌による癌性腹膜炎、悪性中皮腫などが鑑別診断として挙げられた。確定診断目的に診断的腹腔鏡手術を実施した。

手術所見：全身麻酔下に診断的腹腔鏡手術を施行した。臍部 3 cm 下方から 12 mm カメラポート、および臍部左上、左下腹部それぞれに 5 mm ポートを挿入し診断的腹腔鏡手術を開始、腹腔内全域を観察した。子宮底部は確認できたが、播種のため両側付属器は観察できなかった。大網や腸管表面には多数の播種がみられ、横隔膜下面にも播種を認めた。壁側腹膜の播種を切除し、回収バッグへ収容し体外へ搬出した。手術時間は 63 分、出血量は少量であった (図5)。

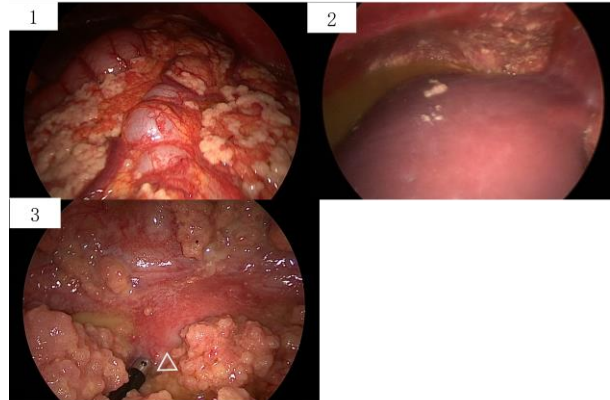


図5 術中写真 (症例2)

1：大網播種が散在している

2：横隔膜下面に粗造な腹膜播種がみられる

3：骨盤内では子宮と腹膜播種が一塊として存在している (△：子宮底部)

病理組織学的検査 (図6)

HE 染色：立方状の上皮様腫瘍細胞が乳頭状に増殖する病変で砂粒体を伴う。核異型は高度ではなく、核の大きさは比較的均質である。壊死や核分裂像は目立たない。

免疫組織化学染色：Ber-EP4 判定不能、SHEG1 (+)、WT-1 (+)、Calretinin (+)、MTAP retain、BAP1 loss、HNF1B (-)、p53 wild type、Ki-67 index low、Claudin-4 (-)、明らかな脂肪浸潤は認めないが、BAP1 の欠失が見られることから悪性中皮腫と考えられた。

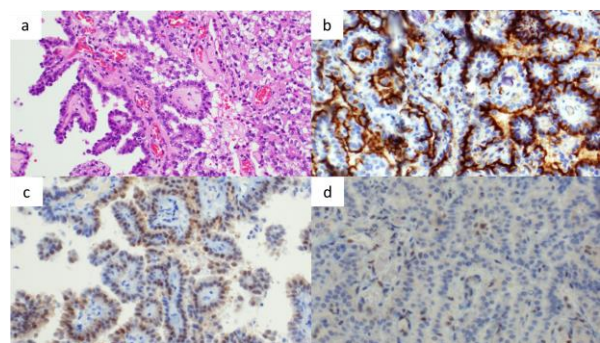


図6 腹膜播種の病理画像 (症例2)

a. HE 染色

- b. SHEG1 染色：陽性
- c. Calretinin 染色：陽性
- d. BAP1 染色：欠失

術後経過：術後経過は良好であり第4病日に退院した。悪性中皮腫（上皮型）（腹膜原発もしくは胸膜原発）の診断で当院消化器内科にて治療を開始された。（第30病日：Ipilimumab＋Nivolumab療法）

〈考察〉

癌性腹膜炎が疑われ、診断的腹腔鏡手術による生検で悪性中皮腫と診断された 2 症例を経験した。アスベスト曝露歴がなくても悪性中皮腫を生じる例があり、診断的腹腔鏡手術による生検が確定診断に有用であることが示された。

アスベスト曝露による悪性中皮腫の形成は正常な中皮細胞に対する進行中の炎症反応により最終的に中皮腫細胞に変化することで起こるとされる⁶⁾。一方で腫瘍抑制遺伝子である *BAP1* の生殖細胞系列変異をもつと、悪性中皮腫の他に、ブドウ膜メラノーマ、腎癌、皮膚メラノーマなどが好発し、*BAP1* tumor predisposition syndrome (*BAP1*-TPDS: *BAP1* 腫瘍易罹患性症候群) と呼ばれる症候群を生じる^{1), 7)}。*BAP1* 以外で悪性中皮腫の原因となる生殖細胞系列変異として、*BRCA2*、*CHEK2* などの遺伝子変異も報告されている¹⁾。症例 1 は若年発症ではあるため遺伝性腫瘍の可能性が鑑別にあがる。*BAP1* 腫瘍易罹患性症候群は常染色体顕性遺伝であり、現在までの報告では、診断された症例のほとんどが親も罹患者であり、*de novo* 発症の報告は 1 例である。症例 1 は特記すべき家族歴がないことから、*BAP1* 腫瘍易罹患性症候群の可能性は低いと考えられる。アス

ベスト曝露や遺伝性素因以外の要因が悪性腹膜中皮腫の発症に関与していると推測される。

今回経験した 2 症例は診断的腹腔鏡手術による生検が確定診断に有用であった。悪性中皮腫の診断に使用される方法としては、細胞診、セルブロック法、CT ガイド下生検、診断的腹腔鏡（胸腔鏡）手術があげられる。細胞診の感度は32-51%と報告とされている^{8), 9)}。これは細胞像では中皮腫は反応性中皮と類似し、中皮腫の病理診断に重要な浸潤所見を判断することができないためである¹⁰⁾。したがって中皮腫の鑑別には、セルブロックを含む細胞診標本で免疫染色を検討することが推奨されている¹¹⁾。（表1）

表 1 悪性中皮腫（上皮型/二相型）と癌腫、反応性中皮との鑑別に必要な免疫染色

陽性マーカー	陰性マーカー	反応性中皮との鑑別
Calretinin*	CEA	BAP1
D2-40*	Ber-EP4	MTAP
SHEG1*	MOC-31	
WT-1	ER*	
	Claudin 4*	
	PAX 8*	

*は卵巣癌との鑑別に有用

症例1はセルブロック法のみでは確定診断に至らなかった。橋本らのセルブロック法における悪性中皮腫の診断精度の検討では、感度 81.8%、特異度 100%、陽性的中率 100%であった¹²⁾。偽陰性となった4 症例の内訳は上皮型 3例、二相型1 例であった。上皮型3 例が偽陰性となった原因は中皮腫細胞が胸膜表層に存在していな

かったためと述べられている。悪性胸膜中皮腫では上皮型が最も多く胸水貯留をきたしやすいのでセルブロックによる診断は有用とされる一方、肉腫型では胸水が貯留することは少なく、胸水細胞診そのものが肉腫型の診断に適さないと考えられている。二相型の症例では肉腫成分を有するため、胸水中にこぼれた中皮腫細胞数が少なかったため偽陰性となったと推察されている¹²⁾。以上から肉腫型もしくは二相型の疑いである症例1では、腹水中に存在する中皮腫の細胞数が少なかったため、セルブロック法では検出できなかったと考えられた。現状では診断的腹腔鏡手術が悪性腹膜中皮腫を評価する精度の高い方法としてあげられている⁵⁾。加えて悪性中皮腫の診断においては間質あるいは脂肪組織への浸潤が最も確実な所見であることから直接的な組織生検は重要である²⁾。また癌性腹膜炎に対する診断的腹腔鏡手術は、①直接播種を生検することで原発臓器の同定・推定が可能となる、②腫瘍の遺伝子変異に基づく治療が検討できる、③進行卵巣癌では初回手術でoptimal以上の手術可能かを判断しsuboptimal surgeryとなる症例を低減できることが有用とされる¹³⁾。一方で悪性中皮腫は局所浸潤性が非常に高く、針生検や胸膜生検の創部皮下への腫瘍浸潤が報告されているため手術の際には創部は最小限であること、またその後の手術の際の切開と重なるような創部とすることが必要である^{14),15)}。

悪性腹膜中皮腫は稀な疾患ではあるが、疾患との関係性が深いアスベスト曝露歴がなくても中皮腫を生じる例がある。またその確定診断には診断的腹腔鏡手術による生検が有用であることが分かった。卵巣に腫瘍を認めないなど、進行卵巣癌の病態として非典型的な癌性腹膜炎をみた場合は、悪性腹膜中皮腫も鑑別の1つとして

考慮する必要がある。

結論

悪性腹膜中皮腫ではしばしば癌性腹膜炎に似た病態をきたすため、その診断には組織学的検査が重要となる。診断的腹腔鏡手術による生検は診断精度が高く、かつ低侵襲で実施できる方法だと考えられる。

〈参考文献〉

1. 日本肺癌学会 編集. 肺がん診療ガイドライン 2022 年度, 金原出版
2. 日本肺癌学会 編. 悪性胸膜中皮腫病理診断の手引き 第 1.0 版
3. 北原健志, 尾上謙三, 高田美奈子, 他. 腹膜悪性中皮腫の 1 例と本邦報告例の検討. 日臨外会誌 1993;54: 1659-1663
4. 山田靖, 小原久典, 杉山結理佳, 他. 審査腹腔鏡にて診断できた悪性腹膜中皮腫の 1 例. 信州医誌 2023;71(2): 109-114
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Mesothelioma: Peritoneal, Version 2. 2023
6. Timothy AY, Joachim GA, Sanjay P, et al. Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy. Nat Rev Cancer 2017; 17(8): 475-488
7. Gene Reviews Japan. “BAP1 腫瘍易罹患候群”. Gene Reviews 日本語版サイト. 2023. <http://grj.umin.jp/grj/bap1tpds.htm>, (参照 2023-1-1).
8. Renshaw AA, Dean BR, Antman KH, et al. The role of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of

- malignant mesothelioma. *Chest* 1997
111: 106-109
9. de Pangher Manzini V, L. Recchia, M Cafferata, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. *Annals of Oncology* 2010; 21: 348-353
10. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma: 2012 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136:1-21
11. Fetsch PA, Abati A. Immunocytochemistry in effusion cytology: a contemporary review. *Cancer* 2001; 93: 293-308
12. 橋本昌樹, 結城美智子, 中道徹, 他. 悪性胸膜中皮腫診断におけるセルブロックを併用した胸水細胞診の有用性についての単一施設後ろ向き研究. *肺癌* 2020; 60: 972-978
13. 日本婦人科腫瘍学会 編. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年度, 金原出版
14. K Kawaguchi, T Taniguchi, N Usami N, et al. FDG PET/CT is useful for detecting infiltration to the port site in patients with malignant pleural mesothelioma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 157-162
15. Agarwal PP, Seely JM, Matzinger FR, et al. Pleural mesothelioma: sensitivity and incidence of needle track seeding after image-guided biopsy versus surgical biopsy. *Radiology* 2006; 241: 589-594

反復着床不全の精査中に判明した

結核性子宮内膜炎の1例

A case of tuberculous endometritis discovered during examination of repeated implantation failure

焼津市立総合病院産婦人科

渥美優志、牧瑛子、仲神宏子、黒田健治

Department of Obstetrics and Gynecology, Yaizu City Hospital

Masashi ATSUMI, Eiko MAKI, Hiroko NAKAGAMI, Kenji KURODA

キーワード : tuberculous endometritis、Chronic endometritis (CE)、female genital tuberculosis (FGTB)、infertility、repeated implantation failure (RIF)

〈概要〉

性器結核は自覚症状がなく経過するため診断が難しいが、不妊症の検査を契機に発見されることがある。今回我々は子宮腔内癒着疑いに対し精査の結果、結核性子宮内膜炎と診断した1例を経験したので報告する。症例は40歳、フィリピン出身、0妊。不妊を主訴に前医を受診した。3回胚移植するも妊娠成立せず、反復着床不全の精査目的に子宮鏡検査を行なったところ、子宮腔内の癒着を疑われ当院に紹介された。子宮内膜組織を病理検査に提出したところ、リンパ球の浸潤、多核巨細胞と共に類上皮細胞肉芽腫、Ziehl-Neelsen染色陽性桿菌を認めた。インターフェロン γ 遊離試験陽性、子宮内膜を用いた抗酸菌培養及び、結核菌核酸増幅法は陽性であった。現在肺結核に準じた治療を行なっている。結核性子宮内膜炎は肺外結核の中でも稀な疾患であり遭遇する機会は少ないが、治療には長期間を有するため、不妊を伴う子宮内膜炎が疑われた場合には鑑別に挙げるべきである。

Abstract

Genital tuberculosis is difficult to diagnose because it progresses asymptotically, but it is sometimes discovered during treatment of infertility. We report a case of tuberculous endometritis diagnosed after careful examination of suspected intrauterine adhesions. The patient is a 40-year-old woman gravida 0 from the Philippines. She visited previous doctor with the chief complaint of infertility. Despite three times embryo transfers, no pregnancy was achieved, and when a hysteroscopy was performed to investigate repeated implantation failures, adhesions within the uterine cavity were suspected, and the patient was referred to our hospital. The endometrial tissue was examined pathologically. Upon submission, we found infiltration of lymphocytes, epithelioid cell granulomas with multinucleated giant cells, and bacilli with positive Ziehl-Neelsen

staining. Moreover, positive interferon γ release test, positive endometrial acid-fast bacterium culture, and positive tuberculosis PCR test were observed. The patient is treated according to pulmonary tuberculosis.

Tuberculous endometritis is a rare disease among extrapulmonary tuberculosis, and the chances of encountering are low. If associated endometritis is suspected, it should be included in the differential diagnosis.

〈緒言〉

結核の罹患率は日本では低下傾向であり、2023年の結核罹患率（人口10万対）は8.2となった¹⁾。一方依然としてアジア諸国では主要な感染症であり、日本の新規感染者のうち外国出生者が占める割合は20-29歳で一番高く、その割合は77.5%である¹⁾。

我々は反復着床不全と診断された外国籍女性に対して子宮鏡による精査の結果、結核性子宮内膜炎と判明した1例を経験したので報告する。

〈症例〉

患者：40歳，0妊

生活社会歴：フィリピン国籍

33歳日本に移住 周囲に結核の既往者はなし

既往歴：感染性腹膜炎，右卵管留膿症

主訴：不妊症、子宮頸管狭窄

現病歴：10年の不妊期間があり、挙児希望でX-2年前医を受診した。乏精子症により生殖補助医療を行う方針となり、胚移植前に子宮頸部の狭窄を認めたため当院紹介受診となった。子宮頸管搔爬を施行し、病理組織にて炎症細胞浸潤を認めた。子宮鏡検査を施行したところ、子宮腔内に癒着所見等無かったため胚移植可能と判断し、前医にて生殖補助医療を継続する方針となった。X-1年3回胚移植するも妊娠成立せず、

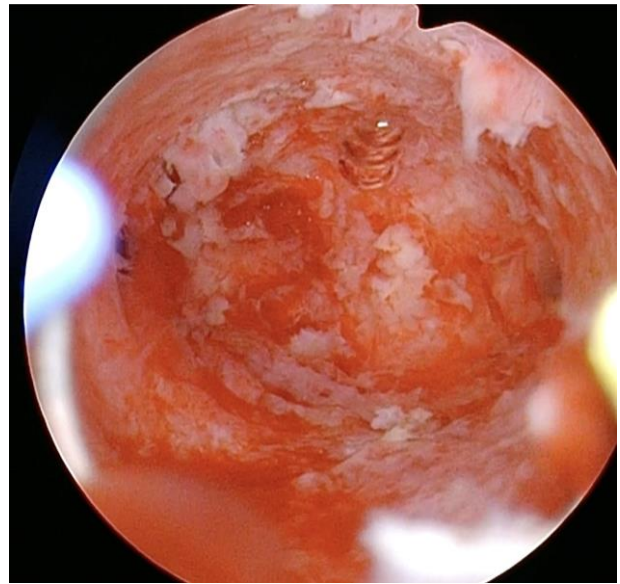


図1 子宮鏡所見
子宮内膜の易出血性や出血点、
局所的うっ血を認めた。

反復着不全の精査目的に子宮鏡検査を行ったところ子宮腔内に線維状の癒着を疑う所見を認めたため、精査加療目的に当院に紹介となった。

子宮鏡所見：外来では子宮頸管の狭窄が強く子宮鏡は挿入困難であり、手術室にて鎮痛鎮静下でヘガール1-13号まで頸管拡張をしたのちに子宮鏡で観察を行った(図1)。頸管拡張の影響か子宮体部腔内に明らかな線維状の癒着はみられなかったが、易出血部や出血点、局所的うっ血所見を認め、慢性炎症を疑い子宮内膜組織診を行った。

病理所見：子宮内膜の病理組織標本では、多数のリンパ球の出現を伴う慢性炎症の背景があり、繊維質の肉芽組織の中に、多角巨細胞と共に淡好酸性の細胞質と明瞭な核小体を伴う類上皮細胞が集積した類上皮細胞肉芽腫を認めた(図2a、

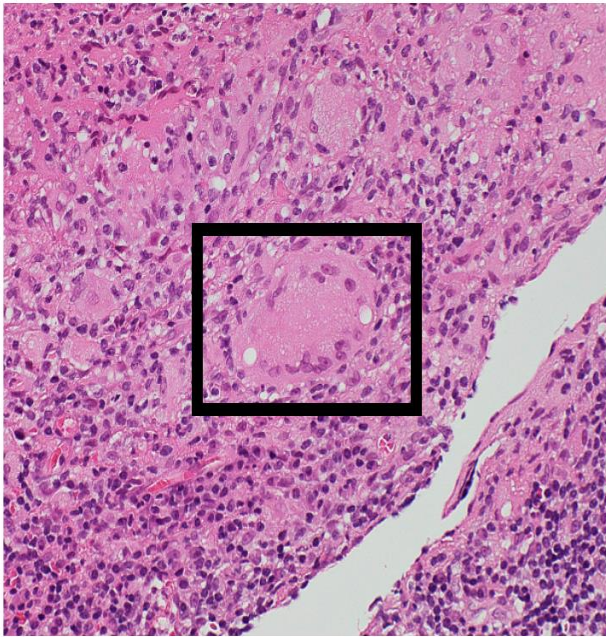


図 2a 病理組織学的所見 HE 染色(20倍)

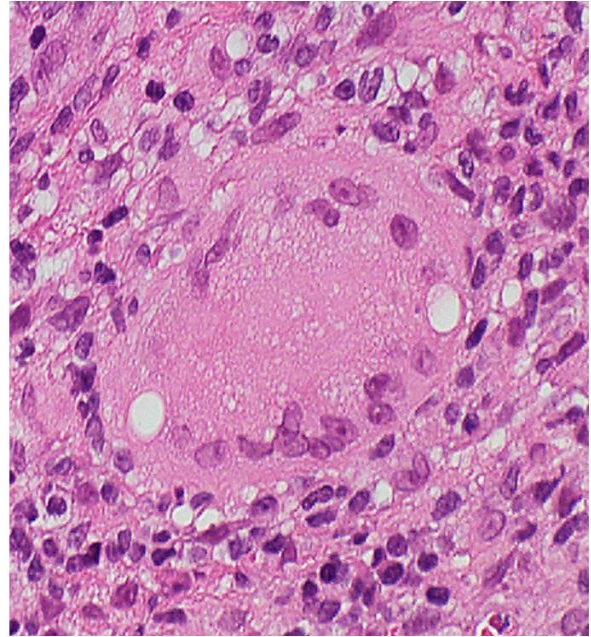


図 2b 図 2a の四角枠部分を拡大

多数のリンパ球の出現を伴う慢性炎症を認め、
中央には類上皮細胞性肉芽腫を認める。

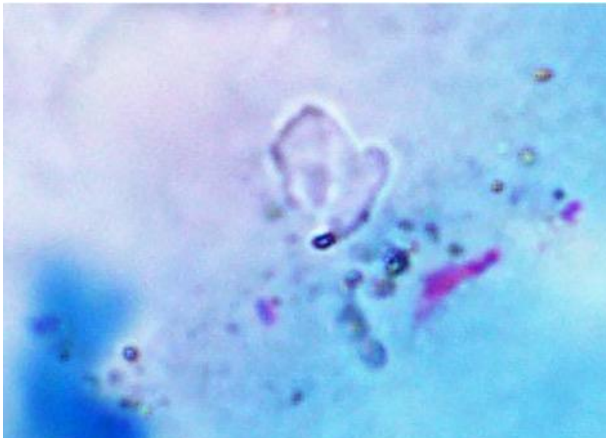


図 3 Ziehl-Neelsen 染色(100倍)
Ziel-Neelsen 染色陽性桿菌を認めた。

b). Ziel-Neelsen 染色を行ったところ陽性を示す桿菌が存在した(図 3)。

検査所見：

WBC 4970 / μ L CRP 0.06 mg/dL

淋菌・クラミジア DNA 陰性

インターフェロン γ 遊離試験(T-spot)陽性
子宮内膜抗酸菌培養 結核菌陽性、結核PCR検査
陽性

画像所見：CT では肺野に非特異的な結節を認めるのみで明らかな肺外結核の所見はなし

以上より結核性子宮内膜炎と診断した。肺結核に準じてイソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトールの4剤での治療を開始した。2か月経過した時点では子宮頸管の狭窄を認めたが、抗酸菌培養は陰性化しており、現在も治療を継続している。(図 4)。

〈考察〉

体外受精において、40歳未満で良好な受精卵を4回以上移植した場合、80%以上が妊娠成立すると言われている。よって、良好な胚を4個以上か

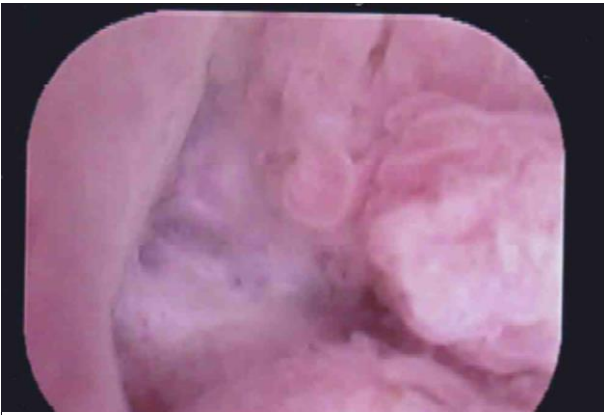


図4 子宮鏡検査（治療開始後2か月時点）
子宮頸管の狭窄を認めた。

つ3回以上移植しても妊娠しない場合を反復着床不全という²⁾。

反復着床不全の原因としては受精卵側の問題、免疫寛容の問題、子宮内の環境の問題が挙げられる。中でも反復着床不全の30%に慢性子宮内膜炎(chronic endometritis:CE)を認めるという報告がある³⁾。CEは形質細胞の存在を特徴とする子宮内膜の持続的な炎症である。CEの治療方法に確立したものはないが、抗生剤による治療後CEの改善が見られた群では治療後CEの改善がない群と比較し、翌年の妊娠率が有意に高かったという報告がある⁴⁾。このことから反復着床不全を認める患者に対しCEの診断に至り、治療が奏功すれば妊娠が期待できると考える。

子宮結核は肺結核の感染者の3-16%にみられる。子宮結核の症状として、不妊症、無月経、月経困難、骨盤痛、不正出血、子宮内癒着、子宮頸管狭窄、骨盤腫瘍、腹水貯留、腹膜炎などが報告されている⁵⁾⁶⁾。しかし子宮結核は基本的に無症状であり、不妊症の精査にて診断されることが多い。

子宮結核感染者の60-80%が不妊症と報告があり、卵管閉塞や子宮内癒着、子宮内膜炎、卵巣組

織の炎症による予備能の低下が原因と考えられている⁷⁾。

肺外結核に確立した治療法はないが、結核医療の基準では肺外結核の治療は一般的な肺結核の治療に準ずるとされているため、本症例も上記のごとくイソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトールの4剤併用で治療を開始した⁷⁾。

肺結核における治療効果の判定に当たっては、結核菌培養検査の成績の推移、特に治療開始2か月目の培養陰性化率を重視する。治療開始時から3か月以内にエックス線陰影の拡大、胸膜炎の合併、縦隔リンパ節腫脹等が認められるとしても、結核菌培養検査の成績が好転している場合は、実施中の化学療法を変更する必要はないとされている⁸⁾。結核性子宮内膜炎も上記に準ずるならば、今回の症例では治療2ヶ月の時点で子宮頸管の再狭窄を認めたが、抗酸菌培養検査は陰性となっていたため、治療内容を変更せず継続して良いと考える。

一方で妊娠成立等に関しては報告が少ないが、薬物療法のみで結核菌治療後の自然妊娠率は19.2%、出生率では7.2%とSindhuらは報告している⁹⁾。よって治療後も生殖補助医療が必要となる可能性が高い。

治療には最低でも6か月はかかることから早期診断が重要である。本症例では、淋菌やクラミジアが陰性の卵管炎の既往、頻回の頸管狭窄を認めたこと、世界上位の結核罹患国であるフィリピン出身であったことから、より早期に疑うことができたのではないかと考える。

〈結論〉

今回我々は反復着床不全の精査で子宮鏡検査を施行したところ、慢性子宮内膜炎の所見を認め、さらに精査によって結核性子宮内膜炎と判明し、

治療に至った症例を経験した。性器結核は稀な疾患であり遭遇する機会は少ないが、治療には長期間を要するため、不妊を伴う子宮内膜炎が疑われた場合には鑑別に挙げるべきである。

(本論文の要旨は令和 6 年度静岡産科婦人科学会春季学術集会で発表した。すべての著者は開示すべき利益相反はない。)

〈参考文献〉

- 1) 公益財団法人結核予防会, 結核の統計 2023. 2023
- 2) Coughlan C, Ledger W, Wang Q, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *RBM online* 2014; 28: 14-38
- 3) Erika B Johnston-MacAnanny, Janice Hartnett, Lawrence L Engmann, et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 93(2): 437-41
- 4) Dana B McQueen, Candice O Perfetto, Florette K Hazard, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2015; 104: 927-931
- 5) Perniola G, Di Tucci C, Derme M, et al. Tuberculous endometritis in woman with abnormal uterine bleeding: a case report and literature review. *J Obstet Gynaecol* 2020; 41: 671-672
- 6) Kesharwani H, Mohammad S, Pathak P. Tuberculosis in the Female Genital Tract. *Cureus*. 2022; 14: e28708
- 7) Tzelios C, Neuhausser WM, Ryley D, et al.

Female Genital Tuberculosis. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Nov; 9(11): ofac543.

8) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会, 結核診療ガイドライン 2024. 2024

9) Sindhu N. Tripathy, Satchida N. Tripathy. Infertility and pregnancy outcome in female genital tuberculosis. *Int J Gynecol Obstet*. 2022; 76: 159-63

子宮頸管妊娠に対する

MTX 局所投与後の血清 hCG 値推移と再投与基準の検討

静岡県立総合病院産婦人科

吉田貴光 谷洋彦 喜多眞梨子 坂本敬哉

村越まどか 上林翔大 小山瑠梨子 浮田真沙世 小阪謙三

Department of Obstetrics and Gynecology, Shizuoka prefectural Hospital Organization

Takaaki Yoshida, Hirohiko Tani, Mariko Kita, Takaya Sakamoto,

Madoka Murakoshi, Shota Kanbayashi, Ruriko Oyama, Masayo Ukita, Kenzo Kosaka

キーワード : ectopic pregnancy (異所性妊娠)、cervical pregnancy (子宮頸管妊娠)
methotrexate (メソトレキセート)、local injection (局所投与)
human chorionic gonadotropin : hCG (ヒト絨毛性ゴナドトロピン)

〈概要〉

子宮頸管妊娠に対するメソトレキセート (methotrexate : MTX) 局所投与法の有益性を示す報告が近年増えている。ただし、MTX 投与後に血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin : hCG) 値上昇を示す症例も多く、一過性の上昇なのか治療不十分で MTX の再投与を要するのか判断に苦慮することが少なくない。MTX の再投与基準としては 1991 年に Stovall らが示した投与 4 日目と比較して 7 日目に上昇を認める場合再投与を行うとするものがあるが、これは卵管妊娠に対する全身投与における検討であり、子宮頸管妊娠は卵管妊娠と病態が異なるため 7 日目での再投与は必須ではない可能性が示唆されている。今回、2013 年 1 月から 2022 年 12 月に当院で MTX の局所投与を行った子宮頸管妊娠 7 症例を後方視的に検討したところ、投与 4 日目から 7 日目に血清 hCG 値上昇を認めた 3 例を含め全 7 症例で 10

日目には血清 hCG 値が減少に転じていたことが確認された。子宮頸管妊娠は卵管妊娠に比べて MTX 投与後の hCG 値の低下が遅れる可能性があり、早期破裂のリスクも卵管妊娠よりは低いと考えられるため、投与 7 日目ではなく 10 日目までは再投与を延期して安全に管理できる可能性が高いと考えられた。

Abstract

A growing number of reports have shown the benefit of local methotrexate (MTX) therapy for cervical pregnancy. However, many patients experience an increase in human chorionic gonadotropin (hCG) levels after MTX administration, making it difficult to determine whether the increase is transient or if additional MTX treatment is required because of insufficient treatment. Regarding the criteria for MTX readministration, Stovall et al. reported in 1991 that MTX

should be readministered when an increase in hCG levels is observed on Day 7 compared with Day 4 after systemic administration for tubal pregnancy. However, since the pathological condition of cervical pregnancy differs from that of tubal pregnancy, it has been suggested that cervical pregnancy may be safely monitored for several days without immediate readministration. We retrospectively investigated seven women with cervical pregnancy who received local MTX therapy at our hospital between January 2013 and December 2022. Serum hCG levels began to decrease on Day 10 in all seven cases, including three cases where hCG levels had risen between Day 4 and Day 7. The decrease in serum hCG levels after MTX administration may be delayed in cervical pregnancy compared with tubal pregnancy, and the risk of early rupture differs between these conditions. We conclude that cervical pregnancy may be safely managed without MTX readministration until Day 10 instead of Day 7.

〈緒言〉

異所性妊娠は全妊娠の約 2%程度の頻度で発生し子宮頸管妊娠はそのうちの 1%以下と報告されている¹⁾。子宮頸管妊娠は大量の性器出血を来し妊産婦死亡の原因ともなりうる病態のため子宮動脈塞栓術や場合によっては子宮全摘術を余儀なくされる場合がある。しかし、近年は超音波断層法の発達により早期に診断されることが多く、母体死亡や子宮全摘術を余儀なくされる症例は稀でメソトレキセート

(methotrexate : MTX) 投与など侵襲がより低く妊孕性の温存に問題の少ない治療法が実施されることがほとんどである。MTX 局所投与法は、子宮動脈塞栓術で懸念される治療後の生殖機能への影響が少なく、また全身投与法と比較して絨毛組織中でより高度の MTX 濃度が期待されること、全身投与に比べ副作用の発現率が低く症状も軽微であるため近年報告が増えており、一定の有効性・安全性が認められている。ただし、子宮頸管妊娠に対する MTX 局所投与法では投与後一過性の血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin : hCG) 値上昇を多くの症例で認め、治療効果判定や追加投与の必要性に苦慮することがある。MTX 追加投与の基準に関して、卵管妊娠に対する全身投与においては Stovall らの報告²⁾があるが、子宮頸管妊娠に対する局所投与に関して詳細な報告はない。今回、われわれは子宮頸管妊娠に対する MTX 局所投与後の hCG 値の推移を後方視的に検討し、追加投与の判断基準についても考察したので報告する。

〈方法〉

2013 年 1 月から 2022 年 12 月までに当院で MTX の局所投与を行った子宮頸管妊娠 7 症例を後方視的に検討した。MTX の局所投与は経膈超音波プローブに体外受精-胚移植法で用いる採卵用ガイドを装着し 21 ゲージの採卵針を用いて超音波ガイド下に胎嚢を穿刺した。胎嚢内の液体を吸引後、MTX 25~50mg/body を胎嚢に局所投与した。MTX 投与当日を 1 日目とし、7 日目を過ぎても血清 hCG 値が上昇を続ける場合に原則再投与を行う方針のもとフォローアップした。診療情報を後方視的に収集・検討し、年齢、妊娠歴、妊娠方法、胎嚢のサイズ、頭殿長、胎児心拍、診断時および治療時週数、診断時およ

び MTX 投与直前の血清 hCG 値、MTX 投与後の血清 hCG 値の推移、MTX の投与量・投与回数、転帰、合併症を確認した。

本研究は静岡県立総合病院の倫理委員会の承認を得て行った（承認番号：SGHIRB#2023060）。

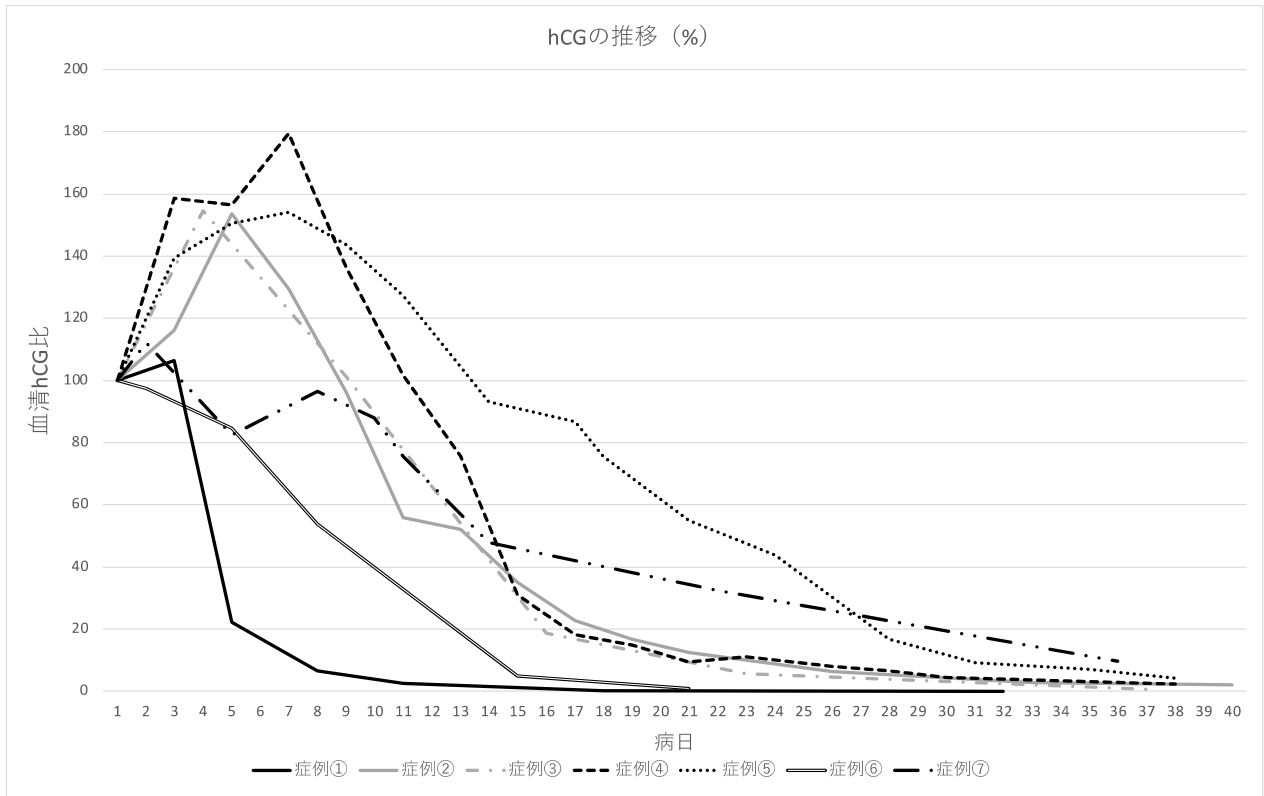
（結果）

本研究の対象となった子宮頸管妊娠症例は 7 例であった。患者の年齢は中央値で 36 歳（33-44 歳）、妊娠方法は 6 例が体外受精-胚移植法、1 例が自然妊娠であった。診断時の妊娠週数の中央値は 6 週 0 日（5 週 1 日-7 週 1 日）、治療

開始時の妊娠週数の中央値は 6 週 4 日（5 週 5 日-8 週 2 日）であった。診断時の血清 hCG 値の中央値は 5,715mIU/mL（1,225mIU/mL-17,584mIU/mL）、治療直前の血清 hCG 値の中央値は 8,645mIU/mL（1,319-27,256mIU/mL）、胎児心拍は 1 例（症例①）のみ陽性、胎嚢サイズの中央値は 12mm（4.8mm-37mm）、頭殿長を測定できる症例はなかった。全ての症例で MTX の局所投与のみで重篤な副作用なく治療を完遂した（表 1、図 1）。

【表 1 対象の臨床的背景】

症例	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
年齢(才)	36	44	36	42	38	36	33
妊娠歴	3妊1産 自然流産1	1妊0産	3妊0産 人工妊娠中絶2	2妊0産 自然流産1	2妊0産 人工妊娠中絶1	1妊0産	4妊1産 自然流産1
妊娠方法	体外受精-胚移植	体外受精-胚移植	体外受精-胚移植	体外受精-胚移植	自然妊娠	体外受精-胚移植	体外受精-胚移植
診断時週数	5週4日	6週4日	5週1日	6週2日	6週0日	7週1日	5週5日
治療時週数	6週0日	7週1日	5週5日	6週4日	6週4日	8週2日	6週0日
診断時hCG値 (mIU/mL)	3387	13956	2654	17584	10795	1225	5715
治療直前hCG値 (mIU/mL)	7801	20158	8645	17584	27256	1319	6976
胎児心拍	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし
胎嚢サイズ (最大径)	15mm	12mm	4.8mm	8.7mm	37mm	6.3mm	13mm
MTX投与方法 (初回投与量)	25mg局注	25mg局注	25mg局注	25mg局注	25mg局注	25mg局注	50mg局注
投与回数	1回	1回	1回	1回	3回	1回	1回
妊娠部位	子宮頸部	子宮頸部	子宮頸部	子宮頸部	子宮頸部	子宮頸部	子宮頸部
副作用	なし	なし	なし	なし	なし	なし	嘔気



【図 1 血清 hCG 値の経時的変化：1 日目=100%】

症例⑥を除く 6 例で MTX の局所投与後に血清 hCG 値の一過性上昇を認めた。そのうち 3 例（症例④、⑤、⑦）は、4 日目から 7 日目にかけて hCG 値が上昇傾向にあり、MTX の再投与は行わず経過観察を継続したところ 10 日目には全例で低下傾向に転じた。MTX 単回投与で治療を完遂したのは 7 例中 6 例で、7 例中 1 例（症例⑤）のみ MTX の複数回投与を行った。症例⑤は観察中に血清 hCG 値の低下が緩徐になったため、17 日目に MTX 50mg の局所投与を追加した。その後、入院が長期化したため少しでも早期の退院が可能となることを期待して 38 日目にも MTX 50mg の局所投与を追加した。1 例（症例⑦）に MTX の副作用が否定できない軽度の嘔気が認められた。血清 hCG 値の減少が確認された日の中央値は 7 日（1 日-10 日）、血清 hCG 値陰性化（1.2mIU/mL 未満）までの日数の中央値

は 76 日（30 日-109 日）だった。

〈考察〉

子宮頸管妊娠に対する MTX の局所投与法は成功率が高く有用であるとする報告³⁾⁻⁵⁾が近年増加している。局所投与法を治療効果・有害事象の二つの観点から全身投与法と詳細に比較検討した報告は見当たらないが、同様の治療が行われる帝王切開瘢痕部妊娠においては局所投与法が全身投与法よりも治療成功率が高く有害事象も少ないとされている⁶⁾。治療成功率が高い理由としては MTX を絨毛組織内あるいは近傍に直接投与するため絨毛組織内の薬剤濃度が高いことが一因と推察される。また、MTX による有害事象として一般に口内炎、骨髄抑制、間質性肺炎、消化管障害、肝障害などが知られているが、局所投与法では有害事象の頻度が低いと報告されており⁵⁾、その理由としては全身に循環する

MTX の血中濃度が全身投与法と比較して低い
ためと推察される。局所投与法において、子宮頸
管妊娠は帝王切開癒痕部妊娠と類似した臨床経
過をたどると考えられるため、このような知見
を基に当院では全身投与法ではなく局所投与法
を採用しており、今回検討した7例とも局所投
与法のみで治療完結し、有害事象としては
Grade I の嘔気が1例のみであった。このよう
に、子宮頸管妊娠に対するMTX局所投与法は治
療効果が高く有害事象も少ないことが今回の
我々の検討でも改めて確認された。

MTX 投与後に血清 hCG 値の一過性上昇が起
り得ることは、卵管妊娠に対する全身投与法、
子宮頸管妊娠に対する全身投与法/局所投与法
いずれでも知られている³⁾⁷⁾。では、どの程度
の上昇率あるいは持続期間までは経過観察が可
能で、どのような状況となれば再投与が必要か
を明確に提示した報告は、Stovall らによる卵
管妊娠に対する全身投与例での検討のみである。
すなわち「MTX 投与当日を1日目とし、投与4
日目と7日目の血清 hCG 値を比較して、15%以
上の低下がない場合に追加投与が必要である」
とされ、その根拠はMTX投与後少なくとも3日
間は血清 hCG 値の上昇が認められ、7日目ま
では全例で低下した⁸⁾という彼ら自身の観察結
果に基づいている。この基準は異所性妊娠に関
する多くの論文で引用されているが、注意しな
ければならないのはこの観察結果はあくまで卵
管妊娠に対するMTX全身投与例によることであ
る。卵管と子宮頸管とではその間質や筋層の構
造が全く異なり、絨毛組織の浸潤・拡大程度や
治療開始時の血清 hCG 値も異なることが予想
される。また卵管妊娠に対する全身投与と子宮頸
管妊娠に対する局所投与とでは絨毛組織内の
MTX 濃度も異なり、hCG 値推移を決めるMTX投

与後の絨毛組織の崩壊・死滅様式も当然異なる
ことが推察される。

妊娠部位によるhCG値推移の差異に関しては
Stovall らの報告⁸⁾をSong らの報告⁹⁾と比較考
察することが有用である。Song らは子宮頸管
妊娠に対してMTXの全身投与を行った場合、血
清 hCG 値が初めて低下するまでに中央値14日
(9-17日)を要したことを報告しており¹⁹⁾、
卵管妊娠を対象としたStovallの報告よりも血
清 hCG 値が低下するまでにより時間を要したこ
とが判る。また、治療開始時のhCG値を比較す
ると、Stovall らの卵管妊娠に対する全身投与
例では治療前 hCG 値の平均が4,558 mIU/mL
(130-16,700 mIU/mL)であったのに対して、
Song らの子宮頸管妊娠に対する全身投与例で
は治療前 hCG 値の平均が20,732 mIU/mL (580-
196,000 mIU/mL)であった。このように、卵管
と比較すると子宮頸管では治療開始時の絨毛組
織の進展がより高度でhCG値もより高い傾向に
あり、経過観察中hCG値が低下するまでにより
長期間を要することが推察される。そこで、
我々は緊急出血時に迅速な対応が可能なよう入
院管理を継続したうえで慎重に経過観察を行う
ことで、7日目にhCG値が低下しない症例に対
しても追加投与を行わずに経過観察を行った。

その結果、症例④は4日目と7日目の血清
hCG 値を比較すると13.9%の上昇、症例⑦は4
日目と7日目の比較で17.1%の上昇を認めたが、
10日目には血清 hCG 値が低下傾向となったた
め再投与を行わなかった。症例⑤は3、5、7、
9、11日目でhCG値測定が行われており、3日
目と7日目との比較では10.5%、5日目と7日
目との比較では2.3%の上昇を認めたが、9日
目には低下傾向となり11日目にはさらにhCG値
の低下を認めたため再投与を行わなかった。す

なわち、卵管妊娠に対する Stovall の基準には従わず追加投与を行わなかった3例とも投与後10日目にはhCG値の低下を認めた。このうち2例(症例④、⑦)では再投与を必要とせず単回投与で治療が完了している。症例⑤でもhCG値は一貫して低下を認めていたが、14日目と17日目の比較でhCG値の低下率が7.0%とやや緩徐となったこと、治療前hCG値が今回検討した7例中最も高い27,256 mIU/mLであり17日目における絶対値も23,635 mIU/mLと依然比較的高値であったため慎重な対応としてMTXの追加投与を行ったが単回投与で治癒していた可能性も否定はできない。

このように、当院の検討例では投与7日目において血清hCG値の上昇が続いた症例も含め、投与10日目には全例でhCG値が減少傾向に転じていた。また、hCG値が投与前の値を下回するのに最も時間を要した症例でも投与14日目であった。従って、子宮頸管妊娠に対してMTXの局所投与を行う場合、Stovallの基準に倣って投与7日目でMTXの再投与を行うのは時期尚早である可能性が高い。また、梅宮らは子宮組織が卵管よりも破裂をきたしにくいいため、子宮内を着床部とする異所性妊娠は卵管妊娠と比較して治療後のより長い待機が可能であると述べている¹⁰⁾。以上から我々は、MTXの再投与の必要性を判断するためにStovallが提唱した投与7日目ではなく、投与10日目の血清hCG値が低下傾向にあるなら再投与が不要である可能性が高いと考える。ただし、症例数が少ない点と以下に示すHungら¹¹⁾の提唱する予後不良因子を複数持つような妊娠部位の活動性が高い症例の検討が不足している点を考慮し、今後も検討を重ねていく必要がある。

Hungらは、子宮頸管妊娠に対するMTXの全

身投与と局所投与の両者を含む症例の解析で予後不良因子として、①妊娠9週以降、②血清hCG値が10,000mIU/mL以上、③胎児心拍陽性、④頭殿長10mm以上、の4項目を挙げている。我々の症例では、血清hCG値が10,000mIU/mL以上の症例は症例②、④、⑤の3例あり、胎児心拍陽性は症例①のみに認めたが、再投与を行ったのは血清hCG値が27,256 mIU/mLと最も高値であった症例⑤のみであった。従って、単に②血清hCG値が10,000mIU/mL以上であるのみでは必ずしも予後不良とならないケースも少なくないことが示唆された。ただし、血清hCG値の予後不良とする新たな基準値を提案するには本検討では症例数が少ないためさらなるデータの蓄積が必要と考えられる。

また、子宮頸管妊娠に対するMTXの全身投与法と局所投与法での臨床経過や血清hCG値の推移の違いも興味を持たれるところである。Songらは全身投与法でhCG値が減少に転じる時期が中央値14日(9-17)と報告しており、我々の今回の検討での7日(1-10日)と比較して長期間を要している。このように局所投与法は全身投与法と比較して短期間でhCG値が減少に転じる可能性も考えられるが、治療開始時のhCG値の差異などもあるためあくまで推測にとどまる。吉田らは、子宮頸管妊娠に対するMTXの局所投与2例、全身投与2例の検討で類似した血清hCG値の推移を報告している¹²⁾が症例数は少ない。

血清hCG値の推移以外に再投与の判断をする他の検査方法としては超音波検査も候補として考えられる。しかし、SongやApiらはMTX投与後の胎嚢のサイズの変化だけでは治療の成否は予測できず、胎嚢の消失は血清hCG値の消失に大きく遅れることを報告している¹³⁾¹⁴⁾。ま

た、hCG 値の推移と共に胎嚢周囲の血流変化をカラードプラで観察した報告もあるが、hCG 値の減少とは相関せず、治療の後半まで豊富な血流が観察されており、胎嚢周囲の血流は絨毛活性の指標とはなり得ず、治療効果の判定にも適さないと報告されている¹⁵⁾。以上から、胎児心拍陽性が継続している場合を除き超音波検査ではMTXの再投与の必要性を判断することは困難と考えられる。

大量出血の観点からは、MTX 投与後の血清 hCG 値がどの程度まで低下すれば出血の大きなリスクがなくなるかは不明で、超音波検査もその補助的診断が行えるような報告はされていない。今のところ、子宮頸管妊娠においてMTX治療後の血清 hCG 値の推移と大量出血のリスクの関係性を示唆するまとまった報告は確認できなかった。梅宮らは、治療開始時に血中 hCG 値 10,000 mIU/mL を超える症例 12 症例中、子宮内バルーンタンポナーデ法による止血処置を要した症例は 3 例(25%)、輸血を要する出血を来した症例は 1 例のみ(8.3%)であり、輸血例の治療開始時 hCG 値は 140,887 mIU/mL と高値、出血エピソードがあった時点での hCG 値は 8,797 mIU/mL であったことを報告している¹⁰⁾。その他にも本邦から、治療前血清 hCG 値が 236,731mIU/mL と著明高値で hCG 値が 1 万まで低下した時点で大量出血をきたした症例の報告²³⁾がある。このような知見から、大出血を起こす可能性が高いのは治療開始時に hCG 値が高い症例である可能性も推察される。また、hCG 値が著明に低下した状況でも大量出血をきたす可能性のあることが判る。この理由として日高らは、hCG 値は絨毛活性の指標にはなるが局所血流量を直接に反映するものではなく、治療前に局所血流が著しく増加したものでは絨毛が壊死

に陥ったとしても増生血管は容易に退縮しない可能性が考えられると報告している¹⁶⁾。MTX の治療中には血清 hCG 値が低下を続けていても大量出血をきたす可能性を常に考慮にいれ、手術、カテーテルによる子宮動脈塞栓術、子宮内バルーンタンポナーデ法、および大量の輸血などの迅速な対応ができる施設において管理を行う必要がある。

結論

子宮頸管妊娠に対する MTX の局所投与後に血清 hCG 値が一過性に上昇する症例が多いことが当科における検討でも再確認された。投与後の血清 hCG 値推移を検討した結果、7 日時点で血清 hCG 値の上昇傾向が継続していても 10 日目には全例で低下傾向に転じていたため、投与 10 日目までは MTX の再投与を施行せずに経過観察を行っても安全に管理できる可能性が高いと考えられた。

今回の検討に関して、開示すべき利益相反状態はありません。本論文の内容は令和 4 年度静岡産科婦人科学会春期学術集会で発表した。

〈参考文献〉

- 1) Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. Hum Reprod. 2002 Dec;17(12):3224-30.
- 2) Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol. 1991; 77: 754-757.
- 3) Yamaguchi M, Honda R, Erdenebaatar C,

et al. Treatment of cervical pregnancy with ultrasound-guided local methotrexate injection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:(6).

4) Uludag SZ, Kutuk MS, Aygen EM, et al. Conservative management of cervical ectopic pregnancy: Single-center experience. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43(8).

5) Ferrara L, Belogolovkin V, Gandhi M, et al. Successful management of a consecutive cervical pregnancy by sonographically guided transvaginal local injection: case report and review of the literature. *J Ultrasound Med.* 2007;26 :959-965.

6) Kim YR, Moon MJ. Ultrasound-guided local injection of methotrexate and systemic intramuscular methotrexate in the treatment of cesarean scar pregnancy. *Obstet Gynecol Sci.* 2018; 61: 147-153.

7) H Kung FT, Chang SY. Efficacy of methotrexate treatment in viable and nonviable cervical pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181: 1438-1444.

8). Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991;7 7: 754-757.

9) Song MJ, Moon MH, Kim JA, et al. Serial transvaginal sonographic findings of cervical ectopic pregnancy treated with high-dose

methotrexate. *J Ultrasound Med.* 2009;28: 55-61.

10) 梅宮 慎樹, 河原 俊介, 千草 義継, 他. 子宮内を着床部とした異所性妊娠に対するメソトレキセート局所投与: 当院の成績と文献レビュー. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 56,: 424-431.

11) Hung TH, Shau WY, Hsieh TT, et al. Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review. *Hum Reprod.* 1998; 13: 2636-2642.

12) 吉田 梨恵, 長谷川 瑛, 永光 雄造, 他. 頸管妊娠に対する MTX 局注療法の有用性の検討. *産婦人科の実際*, 2017; 66: 657-662

13) Song MJ, Moon MH, Kim JA, et al. Serial transvaginal sonographic findings of cervical ectopic pregnancy treated with high-dose methotrexate. *J Ultrasound Med.* 2009; 28: 55-61.

14) Api O, Unal O, Api M, et al. Ultrasonographic appearance of cervical pregnancy following successful treatment with methotrexate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 845-847.

15) 秋山 正史, 久野 敦, 金西 賢治, 他. 保存療法により子宮を温存し得た頸管妊娠の一例—治療効果判定におけるカラードプラーの有効性について. *産婦中四会誌*, 1999; 48: 96-99.

16) 日高庸博, 岩佐厚子, 小川昌宣, 他. 異なる経過をとった頸管妊娠の2症例. 産科と婦人科, 2004; 71: 945-950.

発行日 2025年3月31日

2025年 第13巻 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