



静岡産科婦人科学会雑誌 13巻2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: 2025-09-10 キーワード: 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000517

2025年 第13卷 第2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2号

目次

1. 目次 1-2 頁
2. 妊孕性温存療法に抵抗性であったミスマッチ修復機能欠損若年子宮体癌 2 症例の検討 3-12 頁
喜多眞梨子他
3. 当院における卵巣顆粒膜細胞腫再発例の術後療法に関する検討 13-19 頁
吉田旭輝他
4. 当院におけるリスク低減卵管卵巣摘出術 23 例の臨床的検討 20-26 頁
近藤有紀他
5. 青年期の瘻孔を有する処女膜閉鎖症に対して Granjon 手術を施行した一例 27-32 頁
戸田愛理他
6. 副角を伴う単角子宮に対して腹腔鏡下副角摘出術を行った一例 33-38 頁
金井亜未他

7. 全腹腔鏡下子宮全摘出術における予防的卵管切除で漿液性卵管境界悪性腫瘍と診断された2例
千本木航他
39-46 頁
8. 発行者
47 頁

妊孕性温存療法に抵抗性であった

ミスマッチ修復機能欠損若年子宮体癌 2 症例の検討

Two cases of endometrial cancer in young woman with mismatch repair deficiency refractory to fertility-sparing treatment

1. 静岡県立総合病院 産婦人科 2. 静岡県立総合病院 病理診断科
喜多眞梨子¹、浮田真沙世¹、鈴木誠²

田代舞¹、戸田愛理¹、坂本敬哉¹、西郷奈津子¹、吉田旭輝¹
高橋小百合¹、上林翔大¹、小山瑠梨子¹、谷洋彦¹、小阪謙三¹

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Shizuoka General Hospital

2. Department of Pathology, Shizuoka General Hospital

Mariko KITA¹, Masayo UKITA¹, Makoto SUZUKI²

Mai TASHIRO¹, Airi TODA¹, Takaya SAKAMOTO¹, Natsuko SAIGO¹, Teruki YOSHIDA¹
Sayuri TAKAHASHI¹, Shota KANBAYASHI¹, Ruriko OYAMA¹, Hirohiko TANI¹, Kenzo KOSAKA¹

キーワード : Endometrial cancer、Atypical endometrial hyperplasia、Mismatch repair deficiency、Fertility-sparing treatment、Lynch syndrome

〈概要〉

子宮体癌に対する妊孕性温存療法は再発率が高いことで知られ、中には治療抵抗性症例も認める。今回ミスマッチ修復機能欠損を背景に持つ若年患者で子宮内膜異型増殖症と診断され、妊孕性温存療法を行うも類内膜癌へ進行し、最終的に子宮全摘に至った 2 例を経験した。症例①は 39 歳、子宮内膜異型増殖症に対して妊孕性温存療法を開始し、一旦治療効果を認めたが、5 か月後に MRI で子宮内膜の異常信号域拡大を認め、最終的に子宮体癌と診断された。症例②は 35 歳、子宮内膜異型増殖症の再発に対して再度妊孕性温存療法を開始したが、3 か月後に子宮体癌へ進行し治療効果をほとんど認めず、合計

9 か月治療を施行したが類内膜癌の残存あり、子宮全摘の方針となった。いずれの症例も免疫組織化学でミスマッチ修復蛋白発現消失を認め、症例①は遺伝学的検査でリンチ症候群 (LS) の診断に至り、症例②も既往歴と家族歴から LS の可能性が極めて高いと考えられた。

Abstract

Fertility-sparing treatment of endometrial cancer is associated with a high recurrence rate, and some cases are refractory to treatment. We encountered two cases of young patients with mismatch repair deficiency who were diagnosed with atypical endometrial

hyperplasia and underwent fertility-sparing treatment, but progressed to endometrial cancer, ultimately resulting in total hysterectomy. Case 1 was a 39-year-old patient who initiated fertility-sparing therapy for atypical endometrial hyperplasia and once responded to treatment. After five months, MRI revealed an enlarged abnormal signal area in the endometrium, which was ultimately diagnosed as endometrial cancer, indicating resistance to treatment. Case 2 was a 35-year-old patient who re-initiated fertility-sparing treatment for recurrent atypical endometrial hyperplasia. Three months later, however, the tumor progressed to endometrial cancer, with almost no treatment effect. Hormone treatment was administered for nine months, but the endometrial cancer persisted, and we decided to perform a total hysterectomy. In both cases, immunohistochemistry revealed loss of mismatch repair proteins. Genetic testing for Case 1 led to the diagnosis of Lynch syndrome. Lynch syndrome was also considered likely in Case 2 based on past medical and family history.

〈緒言〉

早期子宮体癌や子宮内膜異型増殖症の標準治療は子宮全摘を含む手術治療であるが、患者が妊孕性温存を強く希望する場合、子宮内膜異型増殖症または子宮内膜に限局した類内膜癌 Grade1(G1)の症例に限り、妊孕性温存療法が考慮される。本邦ではメドロキシプロゲステロン酢酸エステルを用いた高用量プロゲスチン (medroxyprogesterone acetate;MPA)療法が保

険収載されている唯一の妊孕性温存療法である¹⁾。

今回若年で子宮内膜異型増殖症と診断され、高用量 MPA 療法を行うも類内膜癌 G1 へ進行し治療は奏功せず、最終的に子宮全摘に至った 2 例を経験した。高用量 MPA 療法は病変消失率が高い一方、再発率も高いという問題点が知られている。また、MPA 治療中に病勢が進行する可能性もあり、妊孕性温存療法の治療効果や再発リスクを予測できる因子は極めて重要である。今回の症例ではいずれも腫瘍組織の免疫組織化学 (Immunohistochemistry;IHC) でミスマッチ修復 (mismatch repair;MMR) 蛋白の発現消失を認め、うち 1 例は Lynch 症候群 (Lynch syndrome;LS) の診断がついており、もう 1 例も家族歴と既往歴から LS の可能性が高いと考えられる症例であった。MMR 蛋白の発現と高用量 MPA 療法の臨床転帰との関連について文献的考察を加えて報告する。

〈症例〉

症例① 39 歳

妊娠歴：G0 未婚

既往歴：うつ病

家族歴：

母方祖父：大腸癌

母：子宮体癌(50 歳)、膵臓癌(61 歳)

現病歴：

X-1 年 11 月、過多月経を主訴に前医を受診した。経腔エコーで子宮内膜肥厚を認め、黄体ホルモンを投与されたが、出血は持続し、精査加療目的に X 年 1 月に当院紹介となった。経腔エコーで子宮内膜ポリープが疑われたが、造影 MRI では内膜ポリープと、T2 強調で淡い低信号、

DWIで淡い高信号、ADCでやや低値を示す結節あり、子宮体癌も疑われた(図1a)。X年2月に子宮鏡検査、子宮内膜ポリープ切除術、内膜全面搔爬術を施行した。病理診断は子宮内膜異型増殖症であり(図2a)、妊孕性温存希望があることからX年2月よりバイアスピリン併用で高用量MPA療法(600mg/日)を開始した。治療開始3か月後の子宮内膜全面搔爬術では、病理検査で一部子宮体癌を疑う所見を認めるものの(図2b)、大部分は治療への反応性を認め(図2c)、高用量MPA療法を3か月追加する方針とした。治療開始4か月の時点で子宮内膜は12-14mmと肥厚を認めたため、子宮内膜吸引組織診を提出したところ、間質の脱落膜変化を認め、異型増殖症や悪性像は認めず、治療継続とした。しかし治療開始5か月の造影MRIでは明らかな筋層浸潤は認めないものの子宮内膜の異常信号域の拡大を認め(図1b)、治療開始6か月後の子宮内膜全面搔爬術では病理検査でback to back構造や腺密度の増加が散見され、類内膜癌G1と診断された(図2d)。また、MMR IHCではMSH6の欠失を認めた(図3)。

子宮全摘術を提案し同意されたため、術前診断子宮体癌(類内膜癌 G1)IA 期(FIGO2008)に対して、X年11月全腹腔鏡下子宮全摘術+両側付属器切除術を行った。病理検査で類内膜癌 G1、pT1aNxM0、断端陰性、摘出検体のMMR IHCではMSH6の欠失を認めた。

術後再発低リスク群に該当するため、補助化学療法なしで経過観察となった。術後に当院遺伝診療科で遺伝カウンセリングを受け、MMR関連遺伝子のスクリーニングを希望された。その結果、MSH6に病的バリエーション[c.1806_1809del(p.Glu604Leufs*5)]を認め、LSの診断に至った。若年のため術後3か月後よ

りERTを開始し、現在術後1年7か月、再発なく経過している。また、当院にてLSに対するサーベイランスも実施している。

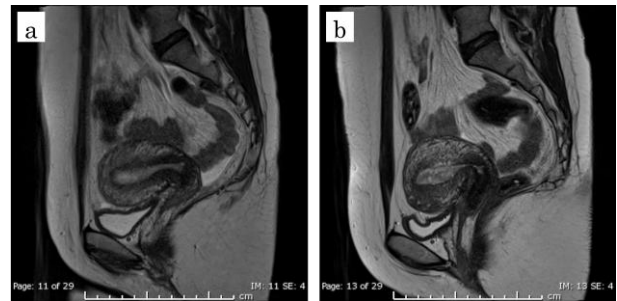


図1 骨盤部MRI画像(T2強調矢状断像)

a: 高用量MPA療法開始前

b: 高用量MPA療法開始5か月後

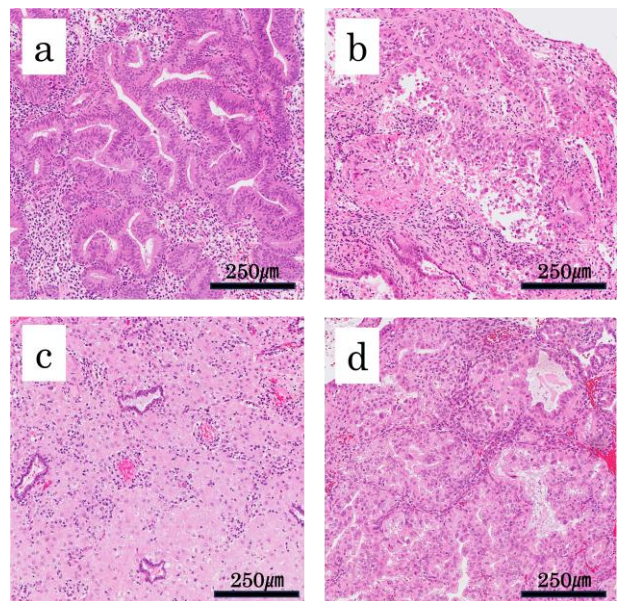


図2 子宮内膜組織の病理組織像(HE染色)

a: 当院初診時

b: MPA療法開始3か月後、一部類内膜癌G1の診断

c: MPA療法開始3か月後、大部分は治療に反応あり

d: MPA療法開始6か月後

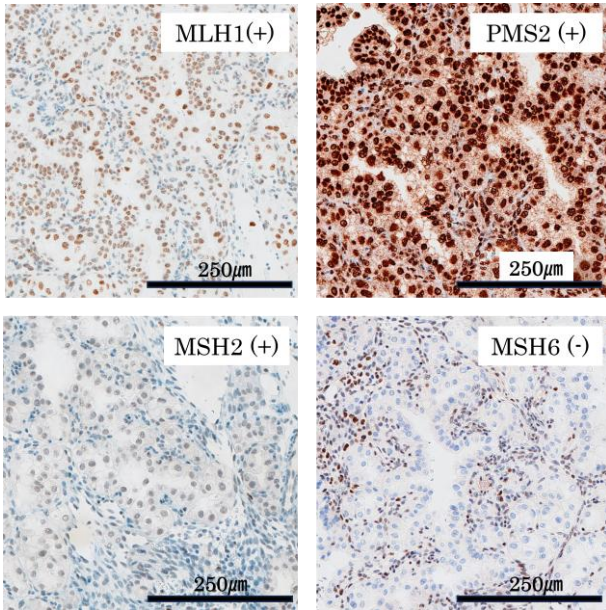


図3 子宮内膜組織のMMR免疫組織化学

症例② 35歳

妊娠歴：G2P0 自然流産2回

既往歴：直腸癌(33歳)

家族歴：

父方祖母：大腸癌(84歳)、乳癌(86歳)

父：胃癌(61歳)

母：大腸癌(40歳)、子宮体癌(50歳)

妹：大腸癌(20歳)

現病歴：

反復流産後に近医で子宮内膜ポリープを指摘され、Y-1年に子宮内膜ポリープの治療目的で前医を受診し、子宮鏡手術後の病理検査で子宮内膜異型増殖症と診断された。Y年1月より子宮内膜異型増殖症に対して前医にて高用量MPA療法(600mg/日)を開始した。3か月後に子宮内膜全面搔爬術を行い、病理検査で悪性所見なく、治療は終了した。

Y年5月、痔核の検査で直腸癌を指摘され、当院消化器外科でロボット支援腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術を施行した。術後病理検査で

pT2N1aM0 pStageIIIaの診断となり、その後追加で右鼠経リンパ節郭清術を施行され、術後補助化学療法なく経過観察となった。直腸癌組織のMMR IHCでMSH2、MSH6の欠失を認め(図4a)、家族歴からもリンチ症候群の可能性が高いことからY年8月に遺伝カウンセリングを受けたが、遺伝学的検査は希望されなかった。

Y年10月、前医の子宮内膜細胞診で擬陽性となり、子宮内膜組織診で子宮内膜異型増殖症もしくは局所的な子宮体癌の可能性を指摘された。Y年12月に当科初診となり、Y+1年2月に子宮内膜全面搔爬術を施行し、病理検査で子宮内膜異型増殖症再発と診断された(図5a)。再発時の治療としてはあくまで子宮全摘術が原則であることを説明した上で、強い挙児希望あり、再度妊孕性温存療法として高用量MPA療法(400mg/日)を開始した。高用量MPA療法3か月終了後の子宮内膜全面搔爬術では、類内膜癌G1の診断、MPA療法による内膜腺上皮の萎縮や間質の脱落膜変化をほとんど認めなかった(図5b)。また、MMR IHCでMSH2、MSH6の欠失を認めた(図4b)。妊孕性温存希望は強く、MPA600mg/日へ増量し治療を継続した。その後MPA増量後3か月では腫瘍量は減少し治療効果を認め(図5c)、さらに3か月治療を延長し合計9か月施行したが、Y+1年12月の子宮内膜全面搔爬術で類内膜癌G1の明らかな残存を認めた(図5d)。造影MRIでは病変の指摘は困難であり、造影CTではリンパ節転移や遠隔転移を疑う所見は認めず、術前診断子宮体癌(類内膜癌G1)IA期(FIGO2008)に対して、根治治療を行う方針となった。

Y+2年2月に全腹腔鏡下子宮全摘術+両側付属器切除術を施行した。病理検査で類内膜癌G1、pT1aNxM0、断端陰性、腫瘍病変はわず

かであり、術後再発低リスク群に該当するため補助化学療法なしで経過観察となった。若年のため、術後3か月後よりERTを開始した。術後1年3か月、再発なく経過している。

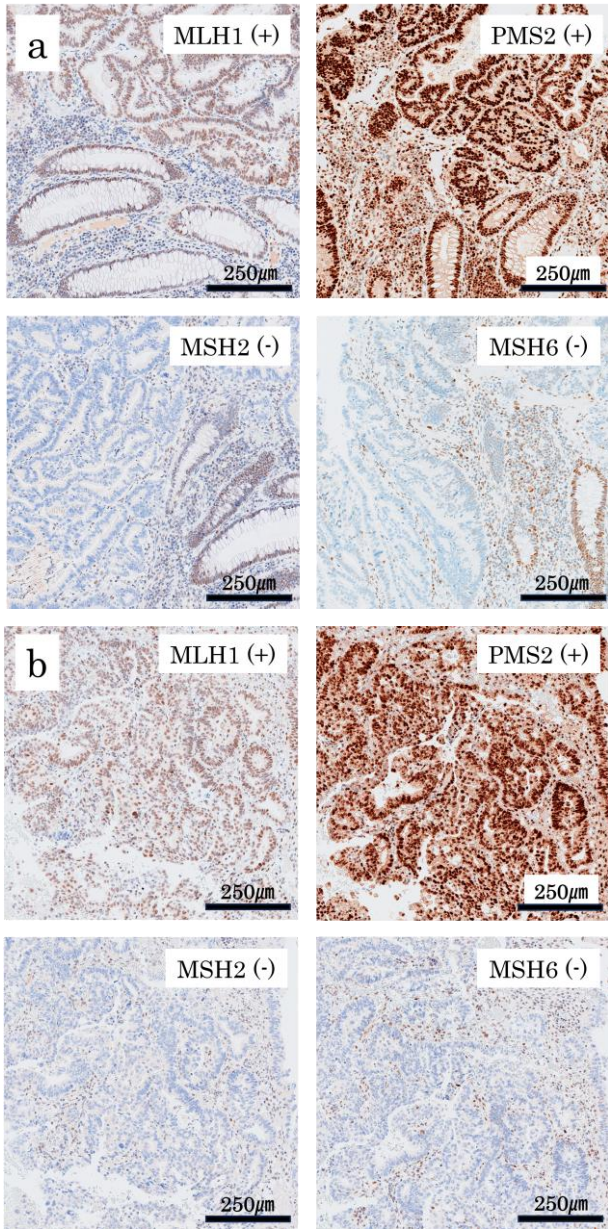


図4 MMR免疫組織化学

- a : 直腸癌組織
- b : 子宮内膜組織

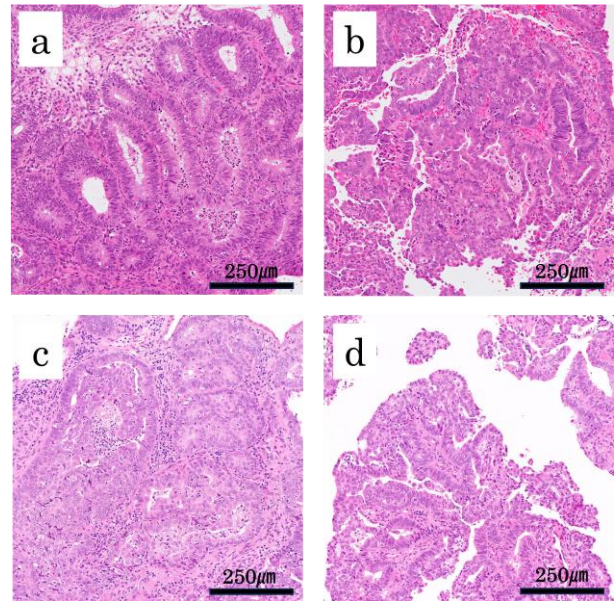


図5 子宮内膜組織の病理組織像(HE染色)

- a : 当院初診時
- b : MPA療法開始3か月後
- c : MPA療法開始6か月後
- d : MPA療法開始9か月後

〈考察〉

今回、2例とも妊孕性温存は叶わず最終的に子宮全摘術となった。子宮内膜異型増殖症、早期子宮体癌を対象とした34論文のメタアナリシスでは、高用量MPA療法の病変消失率は子宮内膜異型増殖症では85.6%、早期子宮体癌では76.2%、再発率は子宮内膜異型増殖症で26.0%、早期子宮体癌では40.6%と報告されている²⁾。報告により多少の差はあるものの、病変消失率が高い一方で再発率も高い点が妊孕性温存療法の問題点である。症例①は当初子宮内膜異型増殖症の診断で、治療開始3か月では大部分に治療への反応を認めたものの、その後、ホルモン治療中にも関わらず子宮内膜肥厚の増悪と治療開始5か月での造影MRIで子宮内膜の異常信号域拡大を認め、最終的には子宮体癌と診断され、

ホルモン治療に対して明らかに抵抗性であった。症例②は子宮内膜異型増殖症の再発例であり、再発治療開始3か月後に類内膜癌 G1 へ進行を認め、その時点の子宮内膜全面搔爬術で病理学的に黄体ホルモンによる内膜腺上皮の萎縮や間質の脱落膜変化を全く認めなかったところが特筆すべき点である。

近年 The Cancer Genome Atlas(TCGA)による網羅的分子遺伝学的解析では、子宮体癌は POLE 群、MSI 群、copy number high 群、copy number low 群の4つのサブタイプに分類されそれぞれ予後に相関しているが³⁾、臨床応用に向け現在より簡便化した proactive molecular risk classifier for endometrial cancer(ProMisE)分類が提唱されている^{4,5)}。ProMisE 分類では、MMR IHC、POLE 変異、p53 IHC の順に調べ、dMMR 群、POLE 変異群、p53 異常群、p53 野生型の4つに分類する。今回の2例は MMR IHC で MMR 蛋白の発現消失を認め、ProMisE 分類の dMMR 群に該当する。

MMR 蛋白発現と妊孕性温存療法の臨床転帰との関連について着目した(表1)。Chung らの ProMisE 分類を用いた妊孕性温存療法における57例の検討では、dMMR を9例に認め、p53 野生型の45例に比べ、奏効率が44.4%vs.82.2%($p=0.018$)と低く、また6か月時点でのCR率が11.1%vs.53.3%($p=0.010$)と有意に治療成績が不良であった⁶⁾。また、Zakhour らは dMMR 群では初期診断の時点で浸潤癌が多く、いずれもホルモン治療に反応せず6例全例が子宮全摘を行ったのに対し、MMR proficient 群(pMMR 群)の病変消失率は78例中41例(53%)であり、dMMR 群で優位に治療への反応性が低いと報告している($p=0.028$)⁷⁾。さらに、Raffone らの69例の検討では、治療抵抗性を示

したのは dMMR 群と pMMR 群で 33.3% vs.15.9%($p=0.2508$)、dMMR 群では治療が奏効した4例全例が再発し、再発率は dMMR 群と pMMR 群で 100% vs.26.4%($p<0.0001$)であった⁸⁾。本邦においても、阿部らの13例の報告で、dMMR の2例でいずれも MPA 療法が奏効したものの、1例で再燃を認め子宮全摘を行っている⁹⁾。これまでの報告から、dMMR の患者は妊孕性温存療法に対して治療抵抗性である可能性が高く、再発リスクも高いことが示唆され、dMMR は妊孕性温存療法において治療効果予測に関するバイオマーカーの1つとして期待される。また、dMMR 症例では、治療開始3ヵ月で病勢進行し、初期診断は G2 であったが、子宮全摘標本では、筋層浸潤を伴う G3 であったとの報告もあり¹⁰⁾、Chung らは、dMMR 症例では、子宮全摘後の Upstage を75%に認めたと述べている⁶⁾。dMMR 症例においては妊孕性温存療法の継続可否や効果判定、病期診断についてもより慎重に扱うべきと考える。

今回、1例は LS の診断がついており、もう1例も直腸癌と子宮体癌で同じ MMR 蛋白の発現消失パターンを認め、家族歴からも LS の可能性が極めて高いと考えられる症例であった。2例とも子宮全摘術の段階では LS の診断はついていなかったが、家族歴や MMR 蛋白発現消失から LS の可能性が濃厚であり、LS の場合の卵巣癌の生涯罹患率は3-13%¹¹⁾で、術後の病理診断次第でホルモン補充療法が適応となることを説明した上で同時に両側付属器切除術を行うことを提案し、同意された。今回の2例では術後の病理組織学的検査でいずれも卵巣に悪性所見は認めなかったが、Burleigh らの報告では若年子宮体癌患者において、同時性卵巣癌の有病率は、高エストロゲン群の5.3%に比べて LS もしくは

dMMR 群では 22.2%と有意に高かった¹²⁾。また、Ryan らのリンチ症候群関連卵巣癌の報告では、同時性子宮体癌を約 19%に認めており¹³⁾、子宮体癌と卵巣癌の同時性重複癌についても留意する必要がある。

LS を背景に持つ若年子宮体癌患者と妊孕性温存療法に関する報告は少ないが、Catena らの報告では dMMR6 例のうち 3 例が LS と診断され、いずれも CR を得たが、妊娠には至らず全例で再発を認めている¹⁴⁾。また、MPA 治療にて CR を得たのちにも、他臓器癌発症のリスクがあり、MPA 治療後 24~105 カ月後にトリプルネガティブ乳癌、非浸潤性乳管癌、結腸癌を発症した症例が報告されている^{10),15)}。LS の子宮体癌患者に対する妊孕性温存療法後に挙児を得た症例報告はあるものの¹⁶⁾、LS では妊孕性温存療法の効果が劣ることや再発率が高いことが推察され、同時性卵巣癌や将来的な他臓器癌の発症リスクについても治療前に十分カウンセリングを行うことが重要である。本邦の子宮体がん治療ガイドラインでは、LS 患者への妊孕性温存療法については明記されていないが、ESGO/ESHRE/ESGE の妊孕性温存療法に関するガイドラインでは、LS 患者では同時性癌、異時性癌を検索し、他患者と比べて病変の持続・再発リスクが高いことを知らされるべきとされ、LS 患者における妊孕性温存療法は症例毎の検討が推奨されている¹⁷⁾。また、ヨーロッパの 116 の施設を対象としたアンケート調査では、半数の施設で LS 患者は妊孕性温存療法の禁忌としており¹⁸⁾、LS 患者に妊孕性温存療法を適応すべきかどうかは慎重に判断するべきである。

LS に関連した子宮体癌は、生殖細胞系列での MMR 遺伝子の病的バリエーションを主な原因とし、エストロゲンとは無関係の発癌経路を持つと推

察されている。実際、dMMR の患者では、pMMR の患者に比べて BMI も低く ($p=0.05$)、低 BMI と MSI 陽性は相関を認める¹⁹⁾。LS 関連子宮体癌がホルモン刺激と無関係であれば、妊孕性温存療法の治療成績不良の一因として、ホルモン受容体発現との関連が考えられる。dMMR 群では pMMR 群と比べてエストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PgR)発現が低いとの報告がある^{6),19)}。

近年 ProMisE 分類は子宮内膜癌の FIGO2023 進行期分類にも組み込まれ、POLE の変異解析には課題が残るものの、今後日常臨床に実装化されていくことが予想される。現在、子宮体癌においては、LS の補助診断として MMR IHC は保険適用できず、免疫チェックポイント阻害剤のコンパニオン診断としてのみ MMR IHC が保険診療として実施できる。ProMisE 分類が診断過程に組み込まれ、子宮内膜組織検体を用いて早期に分子生物学的情報を得ることができれば、予後予測にとどまらず、LS の補助診断や妊孕性温存療法の治療選択における意思決定にも重要な役割を果たすことになるかと考える。LS や dMMR 症例に対する妊孕性温存療法は、治療抵抗性である可能性が高く、再発リスクも高いことが示唆され継続可否や効果判定、病期診断についてもより慎重に扱うべきと考える。

結論

子宮内膜異型増殖症や子宮体癌に対する高用量 MPA 療法は、挙児希望のある若年患者にとって、妊娠の可能性を残すことができる唯一の治療法である。しかし、妊孕性温存療法の目標は最終的に生児を得ることであり、癌の根治治療としては標準治療ではない。dMMR の患者では

治療抵抗性、再発リスクが高いことが予想され、MPA への反応性を慎重に評価し、根治治療の子宮全摘へ切り替えるタイミングを逃さぬよう注意深く治療にあたることが重要である。また、LS を背景に持つ若年子宮体癌患者に対して、妊孕性温存療法を適応するべきか今後さらなる検討が必要である。

〈参考文献〉

- 1.日本婦人科腫瘍学会(編):子宮体がん治療ガイドライン 2023 年版.東京,金原出版,2023.
- 2.Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):266.e1-12
- 3.Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73
- 4.Kommos S, McConechy MK, Kommos F, et al. Final validation of the promise molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018; 29:1180-1188
- 5.日本婦人科腫瘍学会,日本病理学会(編):子宮体癌取扱い規約(病理編)第5版.東京,金原出版,2022.
- 6.Chung YS, Woo HY, Lee JY, et al. Mismatch repair status influences response to fertility-sparing treatment of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(4):370.e1-e13.
- 7.Zakhour M, Cohen JG, Gibson A, et al. Abnormal mismatch repair and other clinicopathologic predictors of poor response to progestin treatment in young women with endometrial complex atypical hyperplasia and well-differentiated endometrial adenocarcinoma: a consecutive case series. *Bjog.* 2017;124(10):1576-83.
- 8.Roffone A, Catena U, Travaglino A, et al. Mismatch repair-deficiency specifically predicts recurrence of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial carcinoma after conservative treatment: A multi-center study. *Gynecol Oncol* 2021;161:795-801
- 9.阿部彰子,香川智洋,祖川英至,他.生殖年齢期に発生した子宮内膜癌・異型内膜増殖症におけるミスマッチ修復蛋白発現に関する検討. *遺伝性腫瘍* 2020;20:30-34
- 10.Falcone F, Normanno N, Losito NS, et al. Application of the Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE) to patients conservatively treated: outcomes from an institutional series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;240:220-5.
- 11.Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007;44:353-362
- 12.Burleigh A, Talhouk A, Gilks CB, et al. Clinical and pathological characterization of endometrial cancer in young women: identification of a cohort without classical risk factors. *Gynecol Oncol* 2015;138:141-146
- 13.Ryan NAJ, Evans DG, Green K, et

- al.Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome-associated ovarian cancer. *Gynecol oncol* 2017;144:491-495
- 14.Catena U, Corte LD, Raffone A, et al. Fertility-sparing treatment for endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia in patients with Lynch Syndrome: Molecular diagnosis after immunohistochemistry or MMR proteins. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:948509.
- 15.Ueda M, Tsubamoto H, Kashima M, et al. Challenges in Managing Patients with Hereditary Cancer at Gynecological Services. *Obstet Gynecol Int*. 2019:4365754.
- 16.Marton I, Vranes HS, Sparac V, et al. Two cases of successful pregnancies after hysteroscopic removal of endometrioid adenocarcinoma grade I, stage IA, in young women with Lynch syndrome. *J Turk Gynecol Assoc* 2014;15:63-66
- 17.Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, et al. ESGO/ESHRE/ESGE Guideline for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33:208-223
- 18.Russa ML, Zapardiel I, Halaska MJ, et al. Conservative management of endometrial cancer: a survey amongst European clinicians. *Arch Gynecol Obstet* 2018;298:373-380
- 19.Garg K, Shih K, Barakat R, et al. Endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger: tumors associated with loss of DNA mismatch repair proteins comprise a distinct clinicopathologic subset. *Am J Surg Pathol* 2009;33(12):1869-

表 1 妊孕性温存療法における dMMR に関する報告

著者	発表年	症例数		結論
Zakhourら ⁷⁾	2017	84例(dMMR6例,pMMR78例)	病変消失率 治療抵抗性 子宮摘出率	dMMR 0% vs.pMMR 52.5% (p=0.028) dMMR 50% vs.pMMR 30.7% (p値記載なし) dMMR 100%vs.pMMR 51.2%(p=0.03)
阿部ら ⁹⁾	2020	13例(d MMR2例,pMMR11例)	dMMR2例で奏功	うち1例で再燃し子宮摘出施行
Chungら ⁶⁾	2021	57例(dMMR9例,p53野生型45例, POLE群2例,p53変異群1例)	治療奏効率 6か月時点のCR 再発率	dMMR 44.4%vs.p53野生型 82.2% (p=0.018) dMMR 11.1%vs.p53野生型 53.3% (p=0.010) dMMR 25.0%vs.p53野生型 43.2% (p=0.629)
Raffoneら ⁸⁾	2021	69例(dMMR6例,pMMR63例)	治療抵抗性 再発率	dMMR 33.3%vs.pMMR 15.9% (p=0.2508) dMMR 100%vs.pMMR 26.4% (p<0.0001)

当院における卵巣顆粒膜細胞腫再発例の術後療法に関する検討

A study on postoperative therapy for recurrent ovarian granulosa cell tumor in our hospital

静岡県立総合病院産婦人科

吉田旭輝、堀川直城、谷洋彦、敖礼、稲山嘉英、梅宮楨樹、黒田亮介、兪沙英、藤塚捷、小阪謙三

Department of Obstetrics and Gynecology, Shizuoka General Hospital

Teruki YOSHIDA, Naoki HORIKAWA, Hirohiko TANI, Rei GOU, Yoshihide INAYAMA, Maki

UMEMIYA, Ryosuke KURODA, Sae YU, Suguru FUJITSUKA, Kenzo KOSAKA

キーワード：卵巣顆粒膜細胞腫、術後療法、ベバシズマブ

〈概要〉

卵巣顆粒膜細胞腫(granulosa cell tumor: GCT)に対する術後療法の基準は明確には定まっていない。

再発を反復する症例の臨床経過から、術後療法の要否や化学療法レジメンに関する検討を行った。2006年以降、当科で経験した顆粒膜細胞腫全9症例の病期はIa期4例、Ic期4例、IV期1例で、4例(Ic期3例、IV期1例)に再発を認めた。全9症例のうち、初回術後療法としてIV期1例及びIa期の1例に対してBEP(bleomycin+etoposide+cisplatin)療法が、Ia期1例に対してCAP療法(cyclophosphamide+doxorubicin+cisplatin)が施行された。再発を反復している2症例のうち1例では4度目の再発術後にddTC(dose-dense paclitaxel+carboplatin)+Bev(bevacizumab)、Bev維持療法を行い、長期間の無病生存を得ることが可能であった。顆粒膜細胞腫Ic期は再発リスクが高く慎重な経過観察の必要性が示唆された。再発腫瘍の術後維持療法にはddTC+Bev、Bev維持療法が有用である可能性がある。

〈Abstract〉

Since there are no clear postoperative guidelines for ovarian granulosa cell tumor (GCT) yet, we aimed to investigate its necessity along with a well-defined chemotherapy regimen based on the clinical course of patients with repeated recurrences. Nine cases of GCT have been reported at our department since 2006, of which 4 cases were stage Ia and stage Ic each, and 1 case was stage IV. Among these cases, 4 patients (3 at stage Ic, 1 at stage IV) experienced recurrence. Among the nine enrolled patients, the initial postoperative therapy was BEP (bleomycin+etoposide+cisplatin) in one stage IV patient and one stage Ia patient, whereas one stage Ia patient received CAP (cyclophosphamide+doxorubicin+cisplatin) treatment. Furthermore, in one of the two cases with repeated recurrences, ddTC (dose-dense paclitaxel+carboplatin)+ Bev (bevacizumab) and Bev maintenance therapy after the 4th recurrence surgery resulted in long-term disease-free survival. We observed a

high risk of recurrence in stage Ic GCT, necessitating a comprehensive follow-up. Furthermore, it can be concluded that ddTC+Bev along with Bev maintenance therapy may prove to be more effective postoperatively for such recurrent tumors.

〈緒言〉

卵巣顆粒膜細胞腫は比較的稀な腫瘍で、性索間質性腫瘍に分類される¹⁾。従来、境界悪性腫瘍として取り扱われてきたが、WHO分類(2014)では低異型度の悪性腫瘍と明記されており、2017年の日本産科婦人科学会の年報でも悪性腫瘍として取り上げられている²⁾。その多くはI期症例で長期予後は良好とされているが、約20~30%の症例で再発し、晩期再発が認められることも知られている³⁾。顆粒膜細胞腫の初回治療は手術療法が原則であるが、再発時の治療は手術療法、化学療法や放射線療法がおこなわれている⁴⁾ものの、エビデンスは少なく施設毎に方針が異なるのが現状である。今回当院で治療した卵巣顆粒膜細胞腫9例を抽出し、術後療法や再発治療に関する検討を行った。

〈方法〉

2006年~2019年の14年間に静岡県立総合病院で経験した顆粒膜細胞腫9症例を抽出した。初回治療及び再発治療について後方視的に検討した。本研究は当院倫理委員会の承認を得た(受付番号SGHIRB#2021041)。

〈結果〉

顆粒膜細胞腫9症例の患者背景を表1に示す。年齢は32歳~76歳で、40歳以上が7例(78%)と多く、中央値は53歳であった。腫瘍径は10cm以上が4例(45%)、腫瘍の皮膜破綻を4例(45%)で認めた。組織型は成人型が8例(90%)、若年型が

1例(10%)であり、臨床進行期はIa期が4例(45%)、Ic期が4例(45%)、IV期が1例(10%)であった。

表1 患者背景

患者背景	n=9
年齢(歳)中央値	53歳(32~76)
BMI中央値	21.47(15.67~25.28)
進行期	
1A	4
1C1	1
1C2	2
1C3	1
IV	1
組織型	
若年型	8
成人型	1
初回術後化学療法	
あり	3
なし	6

全症例の初回治療と再発の有無を表2に示す。初回治療は全ての症例で手術が選択され、術式は子宮全摘及び両側付属器切除が4例(45%)、片側付属器切除が4例(45%)、両側付属器切除が1例(10%)であった。初回の術後に補助化学療法が施行されたものは3例で、BEP療法(bleomycin+etoposide+cisplatin)が2例、CAP療法(cyclophosphamide+doxorubicin+cisplatin)が1例であった。

再発を来したものは4例(45%)で、Ic期が3例、IV期が1例であった。このうちIV期1例では初回術後に補助化学療法が施行されていた。

表 2 卵巣顆粒膜細胞腫症例の臨床的特徴、治療成績

症例	初発年齢 (歳)	腫瘍径 (cm)	皮膜破綻	進行期	初回術式	病理	初回術後化学療法	再発有無	再発までの期間 (ヶ月)
1	54	不明	なし	I a	TAH+BSO+PEN	成人型	CAP	なし	—
2	62	14	あり	I c	USO	成人型	なし	あり	52
3	76	13	あり	I c	TAH+BSO	成人型	なし	あり	8
4	39	10	あり	I c	USO	成人型	なし	なし	—
5	51	17	不明	IV	TAH+BSO+胸膜生検	成人型	BEP	あり	48
6	65	9	なし	I a	TAH+BSO	成人型	なし	なし	—
7	46	9	あり	I c	BSO	成人型	なし	あり	18
8	32	9	なし	I a	USO	若年型	なし	なし	—
9	53	不明	なし	I a	USO	成人型	BEP	なし	—

表 3 再発 4 症例の経過

再発4例 症例	再発回数	再発①		再発②		再発③		再発④		再発⑤	
		部位	治療	部位	治療	部位	治療	部位	治療	部位	治療
2	2	骨盤内	手術のみ	骨盤内	手術のみ						
3	1	肝転移	BSC								
5	2	横隔膜	手術のみ	横隔膜+骨盤内	手術+ddTC/Bev						
7	5	骨盤内	手術+BEP	骨盤内	手術のみ	骨盤内	手術のみ	骨盤内	手術+ddTC/Bev	骨盤内+胸膜	手術

再発 4 症例の経過を表 3 に示す。再発部位は骨盤内、横隔膜、上腹部、胸膜などが見られたが、BSC となった 1 例を除き、それぞれ肉眼的残存腫瘍なく手術切除としている。3 例で 2 回以上、延べ 9 回の再発を認めた。再発切除術後に補助化学療法を施行したものは延べ 3 例で、レジメンは BEP 療法 1 例、ddTC(dose-dense paclitaxel+carboplatin)+Bev(bevacizumab)が 2 例であった。1 例は本人の拒否により再発切除術後の補助化学療法を行わなかった。再発を繰り返した 3 例(症例 2, 5, 7)について経過の詳細を示す。

症例 2 : 53 歳時に子宮筋腫と右卵巣嚢腫で子宮全摘及び右付属器切除術の既往あり。62 歳で 14 cm 大の左卵巣腫瘍の捻転破裂が疑われ、左付属器切除術を施行し顆粒膜細胞腫 I c 期と診断された。術後療法を希望されず、術後 4 年 8 ヶ月後に腹

膜播種再発、再発術後 1 年で再々発となり、再手術の後、無治療経過観察中である。1 年 8 ヶ月経過し、再発の兆候を認めていない。

症例 5 : 51 歳で 17 cm 大の卵巣腫瘍及び胸膜播種を認め、胸膜播種切除+子宮全摘及び両側付属器切除術が施行された。顆粒膜細胞腫 IV 期と診断され、初回術後補助化学療法として BEP 療法を 4 コース施行した。4 年 8 ヶ月に横隔膜播種再発を来した。再発術後は術後療法なく、2 年 9 ヶ月後に横隔膜播種及び腹膜播種再発となり、手術施行された。現在 ddTC+Bev6 コース施行の後、Bev 維持療法にて 1 年 4 ヶ月再発無く経過している。

症例 7 : 43 歳時に子宮筋腫で子宮全摘術の既往あり。46 歳で 9 cm 大の右卵巣腫大を認め、BSO を施行し顆粒膜細胞腫 I c 期と診断された。術後療法なく、術後 1 年で多発性に腹膜播種再発を来した。再発術後に BEP 療法を 4 コース行うも

1 年 6 ヶ月後に腹膜播種再発を認め手術施行された。術後療法なく、以後 1 年ごとに腹膜播種再発、手術を 2 度反復した。それぞれの手術では肉眼的残存腫瘍なく手術が終了している。4 度目の腹膜播種再発切除術では、計 13 個の再発腫瘤切除に加え、左尿管合併切除が必要であった。術後に ddTC+Bev6 コース後 Bev 維持療法を合計 30 コース行い、2 年 9 ヶ月が経過したところで胸膜に 5 度目の孤発再発を認め、胸腔鏡下に切除を行った。術後 ddTC+Bev の再投与を予定している。

(考察)

卵巣顆粒膜細胞腫はその組織学的特徴から、成人型と若年型に分類される。日本産科婦人科学会の年報によれば、2013 年～2017 年の 5 年間に、成人型顆粒膜細胞腫は 826 例が登録され、卵巣悪性腫瘍の 2.7% を占めている²⁾。顆粒膜細胞腫の多くを占める I 期症例では予後良好とされているものの、本検討に含まれるように再発を反復する例⁵⁾や、急速な転帰をたどる例も存在する⁶⁾。顆粒膜細胞腫の予後因子としては、進行期、腫瘍径 15 cm 以上、両側性、腫瘍破綻などが挙げられるが⁷⁾、病理所見と予後の関係などに見解の不一致もあり、多くの研究で支持されているのは進行期である⁸⁾。臨床進行期 I 期の再発中～高リスク群、II 期以上の症例、初回手術時に残存病変が存在する症例は術後療法が考慮される⁴⁾。当院では 4 症例に対し初回手術後に化学療法が実施されていたが、I c 期 4 症例中 3 症例は化学療法の承諾が得られず化学療法が実施されておらず、そのうち 2 例で再発を認めており、被膜破綻は再発高リスクであることが伺える。NCCN ガイドライン 2022 年版や ESMO ガイドラインでは、術後療法のレジメンとして BEP 療法及び TC 療法が挙げられている。⁹⁾¹⁰⁾ 一方で、初期の顆粒膜細胞腫に対する術後補助化学療法が予後を改善する

かについては、後方視的研究の範囲でエビデンスは明らかでないとの意見もある¹¹⁾ため、術後療法を行うか否かは施設毎で個別に判断されているのが現状である。

顆粒膜細胞腫の初回治療は手術療法が原則であるが、再発時の治療法についてはエビデンスが少なく明確な基準はないため、限局した病変であれば手術療法や放射線療法、手術不適症例では化学療法が選択されるのが一般的である。

当院では複数個所に再発病巣を認めていても手術を試み、再発手術を実施した全症例で完全切除を達成することができている。腹腔外の胸膜病変であったとしても、呼吸器外科と合同で手術を行い、肉眼的腫瘍を切除することが可能であった。多発再発例であっても切除可能であれば予後延長効果が期待できるため、再発例は複数科で共同し根治的な手術を実施できるような管理が必要である。しかし、症例 7(図 1)のように、再発時に完全切除を行ったとしても短期間で再発する症例も存在するため、有効な再発術後療法の同定が望まれる。初回術後化学療法に準じてプラチナ含有レジメンによる化学療法が候補となるが、症例 7 では初回再発術後に BEP 療法を行ったにもかかわらず術後 18 ヶ月で腹腔内再発を認め、その後は術後療法を行わず短期間で再発を反復した。4 度目の再発において ddTC+Bev、Bev 維持療法を行った結果、33 ヶ月の無病生存期間を得ることが可能であった。

表4 症例7経過

症例7	再発①	再発②	再発③	再発④	再発⑤
再発までの期間	18m	18m	14m	11m	33m
治療方針	手術+BEP	手術のみ	手術のみ	手術+ ddTC/Bev	手術
手術内容	腹膜播種切除術 計5個完全切除	腹膜播種切除術 計9個完全切除	腹膜播種切除術 計9個完全切除	腹膜播種切除術 左尿管合併切除 尿管膀胱新吻合 計13個完全切除	胸膜播種切除術 完全切除

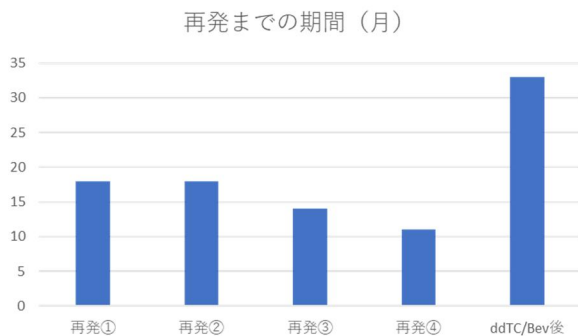


図1 症例7 再発までの期間

顆粒膜細胞腫に対するタキサン製剤の効果は、測定可能病変を有する再発例での奏効率が42%との報告がある¹²⁾。また、再発顆粒膜細胞腫に対する抗VEGF抗体(Bevacizumab)単剤による治療効果も報告されている¹³⁾。初発及び再発顆粒膜細胞腫にVEGF(vascular endothelial growth factor)やその受容体であるVEGFR2の発現が報告されており¹⁴⁾、VEGFが顆粒膜細胞腫の再発、進展に関わる可能性がある。ddTC療法はtri-weekly TC療法と比較し1コース当たりパクリタキセルが多く投与されるレジメンであり(ddTC療法:240mg/m²/course, tri-weekly TC療法:175mg/m²/course)、進行卵巣癌においてはtri-weekly TC療法と比較しddTC療法の有効性が報告されている(JGOG3016試験)¹⁵⁾。顆粒膜細胞腫におけるddTC療法の報告は認められていないが、パクリタキセルの効果を期待できると考

え、当科ではddTC療法を実施している。GOG0262試験では、進行卵巣癌におけるddTC療法に対するbevacizumabの上乗せ効果は否定的な結果であったものの¹⁶⁾、顆粒膜細胞腫におけるbev維持療法の有効性を期待して、ddTC療法にbevを併用する方針としている。

再発病変が限局している場合には放射線療法も選択肢となる。放射線療法によって進行あるいは再発顆粒膜細胞腫14例中6例で病巣の消失を認めたとの報告がある¹⁷⁾が、症状緩和のための姑息的な照射となることが多く、手術困難症例に限定されることになる。術後放射線照射の有効性を示した報告もあるが、顆粒膜細胞腫は腹膜播種再発が多く、腹部領域の照射は腸管合併症のリスクが危惧されるため、症例を選別して行う必要がある。

本研究は計9症例と数少ない症例での検討であり、治療有効性の評価は難しい。顆粒膜細胞腫は稀少疾患であるため、多施設で症例を蓄積し、再発予測因子や有効な術後療法の同定が望ましい。

結論

顆粒膜細胞腫Ic期は再発リスクが高く化学療法を含めた慎重な管理の必要性が示唆された。再発腫瘍の術後療法にddTC+Bev、Bev維持療法が有用である可能性がある。

〈参考文献〉

1. 日本産科婦人科学会・日本病理学会 編. 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約 病理編 第1版, 2016.
2. 公益社団法人 日本産科婦人科学会 婦人科腫瘍委員会. 腫瘍登録データブック 患者年報2013年-2017年
3. Thrall M.M, Paley P, Pizer E, et al. Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 242-5
4. Jalid S, Frank S.D, Alexander M, et al. Granulosa cell tumor of the ovary:10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Res* 2004 Mar-Apr;24(2C):1223-9.
5. 松崎 結花里, 星野 亜紗子, 廣岡 潤子, 他再発を繰り返す成人型顆粒膜細胞腫に対し腹腔鏡下骨盤内臓全摘術を施行した一例. *共済医報* (0454-7586). 2020; 69 (3): 271-276 (2020.08)
6. Sonoyama A, Kanda M, Ojima Y, et al. Aggressive Granulosa Cell Tumor of the Ovary with Rapid Recurrence: a case report and review of the Literature. *Kobe Journal of Medical Sciences* (0023-2513)61-4 Page E109-E114(2015.12)
7. Susan T.S, Stephen A.C. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003 Mar 15;21(6):1180-9.
8. Zhang M, Cheung M.K, Shin J.Y, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary-an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 396-400
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 3.2022).
10. I Ray-Coquard, Morice P, Lorusso D, et al. ESMO Guidelines Committee. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2018; 29(suppl 4): iv1-iv18
11. Zhuang Y, Zhang S, Liu Y, et al. Can adjuvant chemotherapy improve the prognosis of adult ovarian granulosa cell tumors? A narrative review. *Medicine*, 01 Mar 2022; 101(11):e29062
12. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, et al. The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3517-23
13. Brown J, Brady W.E, Schink J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in recurrent sex cord-stromal ovarian tumors: Results of a phase 2 trial of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 2014; 120: 344-51
14. Anniina F, Mikko A, Jurate P, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 are highly expressed in ovarian granulosa cell tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2011; 164: 115-122
15. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): A randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):1020-6.
16. Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H,

Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(8):738-48.

17. Wolf J.K, Mullen J, Eifel P.J, et al. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1999 Apr;73(1):35-41.

当院におけるリスク低減卵管卵巣摘出術 23 例の臨床的検討
A case series of 23 risk-reducing salpingo-oophorectomy and
literature review

- 1) 聖隷浜松病院 産婦人科
- 2) 聖隷浜松病院 臨床遺伝センター
- 3) 聖隷浜松病院 支持療法科

近藤有紀¹⁾、安達博¹⁾、滝沢真由¹⁾、吉井るい¹⁾、織田愛実¹⁾、濱田友里¹⁾、清水陽彦¹⁾、
清水由実¹⁾、伊賀健太郎¹⁾、今野寛子¹⁾、森岡将来¹⁾、小林光紗¹⁾、精きぐな¹⁾、
高木偉博¹⁾、小林浩治¹⁾、村越毅¹⁾、柴田亜貴子²⁾、平川聡³⁾

- 1) Department of Obstetrics and Gynecology, Seirei Hamamatsu General Hospital
 - 2) Department of Clinical Genetics, Seirei Hamamatsu General Hospital
 - 3) Department of Supportive care, Seirei Hamamatsu General Hospital
- Yuki KONDO¹⁾, Hiroshi ADACHI¹⁾, Mayu TAKIZAWA¹⁾, Rui YOSHII¹⁾, Aimi ODA¹⁾,
Yuri HAMADA¹⁾, Haruhiko SHIMIZU¹⁾, Yumi SHIMIZU¹⁾, Kentaro IGA¹⁾, Hiroko KONNO¹⁾,
Masaki MORIOKA¹⁾, Misa KOBAYASHI¹⁾, Kiguna SEI¹⁾, Yoshihiro TAKAKI¹⁾,
Hiroharu KOBAYASHI¹⁾, Takeshi MURAKOSHI¹⁾, Akiko SHIBATA²⁾, Satoshi HIRAKAWA³⁾

キーワード : BRCA1; BRCA2; Hereditary breast and ovarian cancer; Risk-reducing salpingo-oophorectomy.

所在地

1) 2) 3) 静岡県浜松市中央区住吉 2-12-12

〈概要〉

遺伝性乳がん卵巣がん (HBOC) におけるリスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) は現在のところ卵巣癌、卵管癌に対する最も有効な手段である。2020年4月の保険収載以降、当院で施行したRRSO 23例について臨床的検討をおこなったので報告する。

RRSO 施行年齢は中央値 47 歳 (40–71 歳)、婦人科初診より手術施行までの期間は中央値 6 ヶ月 (2–168 ヶ月) だった。手術は全て鏡視下に施行し、子宮全摘を併施した症例は 5 例 (22 %) だったがリスク低減乳房切除術 (RRM) を併施した症例はなかった。SEE-FIM プロトコルにて評価した全例において病理所見では *BRCA1* 病的バリエント陽性の 2 例 (9 %) に漿液性上皮内癌 (STIC) を認め、また別の 1 例において術後 16 ヶ月時に腹膜がんの発症を認めた。

RRSO は当院でも安全に施行できていると思われるが、STIC 症例の取り扱い、腹膜がんサーベイランス方法、子宮全摘やRRMとの併施手術など検討課題は多く、今後も症例の集積と多施設での協議が重要である。

Abstract

Currently, risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) for ovarian and fallopian tube cancers in hereditary breast-ovarian cancer syndrome is the most effective treatment option. We clinically reviewed and reported 23 RRSO cases performed at our hospital in April 2020.

The median age of patients who underwent RRSO was 47 (40–71) years and median time from initial gynecological consultation to surgery was 6 months (2–168 months). All

surgeries were laparoscopic. Five patients underwent total laparoscopic hysterectomy with RRSO, but none underwent concomitant risk-reducing mastectomy (RRM). All patients underwent pathologic examination according to the SEE-FIM protocol, and serous intraepithelial carcinoma (STIC) was found in two patients (9%) with positive *BRCA1* pathologic mutations. One case developed primary peritoneal cancer 16 months postoperatively.

Although RRSO may be performed safely at our hospital, there are many points to consider, such as the handling of STIC cases, surveillance methods for peritoneal cancer, and combination with total hysterectomy and RRM. Moreover, continuously accumulating cases and conducting multicenter studies are important.

〈緒言〉

遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC:

Hereditary breast and ovarian cancer) は *BRCA1* あるいは *BRCA2* の生殖細胞系列の病的バリエントに起因する乳癌および卵巣癌をはじめとする癌の易罹患性症候群であり、常染色体優性遺伝形式を示す。

HBOC 患者においてはがんの早期発見・早期治療が重要であるが、卵巣癌、卵管癌に対する有効なサーベイランスが示されていない。一方で *BRCA* 病的バリエント保持者に対するリスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO: Risk-reducing salpingo-oophorectomy) の卵巣癌、卵管癌の発症予防効果および全生存期間の延長効果が知られており¹⁾、現在のところ HBOC における卵巣

癌、卵管癌に対する最も有効な対策は RRSO であると考えられる。

本邦において、2020 年 4 月の診療報酬改定より乳癌患者の一部およびすべての卵巣癌、卵管癌、腹膜癌患者に対する *BRCA1/2* の遺伝学的検査 (*BRCA*Analysis 診断システム) と、*BRCA* 病的バリエーション保持者に対する RRSO が保険適用となった。RRSO は予防的手術であることから、安全性と有効性について十分に検討する必要がある。今回、当科で施行した RRSO 症例 22 例について臨床的検討を行った。

〈方法〉

当科において、2020 年 4 月 1 日から 2022 年 12 月 31 日までの 2 年 8 か月の間に RRSO を施行した 22 例を対象とした。RRSO を施行した際の患者背景 (年齢、当科初回受診から手術施行までの期間、経産歴、*BRCA*Analysis 診断システムの検査背景および結果)、術式、手術成績、摘出標本の病理診断、術後の経過を後方視的に検討した。追跡期間は 2023 年 12 月までとした。

なお、当院では RRSO を考慮するクライアント全例に対して、当院または紹介元施設において遺伝カウンセリングが施行され、RRSO について十分な情報提供を受けたうえで医療者とともに協働意思決定のもと RRSO の施行を決定した。

RRSO 実施前には経膈超音波検査、血清 CA125 検査、子宮卵巣 MRI 検査を実施した。手術は日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC: Japan Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer) の遺伝性乳癌卵巣癌診療ガイドライン 2021 年版²⁾で推奨されている手順・術式に則り、腹腔鏡下での実施、洗浄腹水の採取、腹腔内の十分な観察、卵管の全域

および卵管を覆う腹膜と卵巣提索の十分な切除、検体回収袋の使用を遵守した。また、子宮筋腫に対する腹腔鏡下子宮全摘術 (TLH: total laparoscopic hysterectomy) を併施した症例も含めた。手術はいずれも日本産婦人科内視鏡学会認定腹腔鏡技術認定医が術者あるいは第一助手で行った。

摘出した卵管・卵巣の病理組織学的診断に関しては、sectioning and extensively the fimbriated end (SEE-FIM) プロトコールに準じて標本を作成し評価した。

〈成績〉

RRSO を実施した 23 例に関する患者背景を表 1 に示す。RRSO 施行年齢の中央値は 47 歳 (40-71 歳) であり、そのうち *BRCA1* 病的バリエーション保持者は 9 例 (39%) で年齢中央値 45 歳 (40-71 歳)、*BRCA2* は 14 例 (61%) で年齢中央値 51 歳 (41-61 歳) だった。未経産症例は 3 例 (13%) で、うち 1 例 (4%) は未婚であり、いずれも閉経前だった。婦人科の初診時から RRSO 施行までの期間は中央値 6 か月 (2-168 か月) だった。22 例の *BRCA* 保険検査適応は乳癌・卵巣癌・膵癌の家族歴が 17 例、乳癌診断時の年齢 45 歳以下が 11 例、両側または片側 2 個以上の原発性乳癌の既往が 5 例、サブタイプがトリプルネガティブの乳癌が 5 例 (重複あり) であり、がん未発症でシングルサイト施行例は 1 例 (4%) だった。施行した術式は RRSO 単独が 18 例 (78%)、TLH 併施が 5 例 (22%) だった。TLH の適応はいずれも子宮筋腫で保険適用だった。またリスク低減乳房切除術を併施した症例はなかった。

表 2 に当院での RRSO 手術成績を示す。RRSO 単独の手術時間は中央値 72 分 (56-97

表 1 RRSO 実施症例の背景 (n=23)

RRSO 実施年齢	47 歳	(40 歳-71 歳)
未経産	3 例	(14 %)
初診から手術までの期間	6 か月	(2-168 か月)
手術前 CA125 (mIU/mL)	10.3	(5.3-29.7)
<i>BRCA</i> 検査適応 (重複あり)		
乳癌、卵巣癌、膵癌の家族歴	17 例	(74 %)
乳癌発症年齢 45 歳以下	11 例	(50 %)
2 個以上の原発性乳癌	5 例	(23 %)
トリプルネガティブの乳癌	5 例	(23 %)
シングルサイト (自費)	1 例	(5 %)
<i>BRCA</i> 病的バリエーション		
<i>BRCA1</i>	9 例	(39 %)
<i>BRCA2</i>	14 例	(61 %)
術式		
RRSO 単独	18 例	(78 %)
RRSO+TLH	5 例	(22 %)

分)、出血量中央値は 3 g (1-10 g) で、TLH 併施の手術時間は 163 分 (105-189 分)、出血量は 10 g (10-15 g) だった。

表 2 当院での RRSO 手術成績 (n=23)

RRSO 単独 (n=18)		
手術時間	72 分	(56-97 分)
出血量	3 g	(1-10 g)
RRSO+TLH (n=5)		
手術時間	163 分	(105-189 分)
出血量	10 g	(10-15 g)

表 3 に RRSO 術後の病理組織学的診断の結果とその後の経過について示す。病理組織学的診断の結果、腹腔洗浄液細胞診陽性症例およびオ

カルト癌症例はなかったが、漿液性上皮内癌 (STIC: serous tubal intraepithelial carcinoma) を 2 例 (9 %) に認めた。2 例はいずれも *BRCA1* 病的バリエーション保持者だった。

当院では RRSO 実施後は腹膜癌サーベイランスとして血清 CA125 検査と経膈超音波検査を術後 6 か月から 6 か月ごとに実施している。観察期間は中央値 20 か月 (12 - 43 か月) で脱落症例はなかった。このサーベイランス中の経過において、術後 16 か月時に腹膜癌が発生した 1 例を認めた。STIC 症例とは別の *BRCA1* 病的バリエーション保持者で、試験開腹術を行った結果、腹膜癌 III C 期 (高異型度漿液性癌) の診断となり

化学療法を実施している。また、術後にRRMが施行された例は1例(4%)で、その症例において非浸潤性乳管癌が検出された。なおRRSO前、既にリスク低減乳房切除術(RRM: risk reducing mastectomy)が施行されていた例は14例(61%)だった。

表3 RRSO後の評価とその後の経過 (n=23)

病理組織学的診断		
腹腔洗浄液細胞診陽性	0例	
卵巣・卵管組織学的診断		
STIC	2例	(9%)
オカルト癌	0例	
術後サーベイランス期間	20か月	(12-43か月)
原発性腹膜癌の発症	1例	(4%)

RRSO術後、更年期症状に対して投薬を要した症例は6例(26%)で、内訳はトフィソパム4例、漢方薬2例、エストラジオール製剤1例(癌未発症例)(重複あり)だった。

〈考案〉

2020年4月よりBRCA病的バリエントが確認されている乳がん患者に対してRRSOが保険適応となった。RRSOはBRCA病的バリエント保持者に対する卵巣癌、卵管癌の発症リスクの低減(リスク比:0.17(95%CI:0.04-0.75, P=0.02))および全生存期間の延長(ハザード比:0.32(95%CI:0.19-0.54, P<0.001))に寄与することが確認されており¹⁾、さらにRRSOによる乳癌の発症リスク(ハザード比:0.58(95%CI:0.37-0.78))と再発リスク(ハザード比:0.50(95%CI:0.31-0.69, P<0.001))が低減することが示されている²⁾ことから、HBOCに対するRRSOの有効性は示

されている。一方で、保険適用より2年8か月の間に当院では23例のRRSOを行っており、うちRRSO単独は18例(78%)、RRSO+TLHは5例(22%)だった。手術時間や出血量については当院における他の腹腔鏡下手術の成績と同等であり、また23例の中では手術による合併症も認めなかった。RRMとの併施についても適切な症例に対する施行を検討しており、対象期間は0例だったが、対象期間以降には数例実施している。RRSOはHBOCに対する有用な手段として妥当であると思われ、今後も他の術式との併施も含めて適切な症例での施行が考慮されるが、予防手術である観点から引き続き安全性には十分留意しなくてはならない。

BRCA病的バリエント保持者に対してRRSOが施行された例のうち2-15%にSTICが検出されたという報告がある^{4,7)}。RRSO後に原発性腹膜癌を発症した36例に対する先行研究において、86.1%がBRCA1病的バリエント保持者であり、リスク低減手術の時点で高齢であることとRRSOでの摘出検体においてSTICが検出されていることを腹膜癌発症のリスク因子として挙げている⁸⁾。また、RRSO施行から原発性腹膜癌発症までの期間(中央値)は54.5カ月であったと報告されている。本研究においてはRRSOが施行された2例(9%)においてSTICが認められ、いずれもBRCA1病的バリエント保持者だった。またこの2例とは異なるBRCA1病的バリエント保持者1例に術後16か月に原発性腹膜癌の発症を認めた。原発性腹膜癌に対する有効なサーベイランスとしてエビデンスがないのが現状であるが、当院ではRRSO施行後には経膈超音波断層法検査と血清CA125検査を6か月毎に実施している。原発性腹膜癌の発症リ

スクを考慮し長期間にわたる定期的なサーベイランスを実施するとともに、適切なサーベイランス方法につき検討していく必要がある。

BRCA1 病的バリエーション保持者の方が *BRCA2* と比較して卵巣癌発症の年齢が若いことが示されており、*BRCA1* の卵巣癌・卵管癌発症ピークは 50-59 歳 (年間リスク 1.7 %) であるのに対して *BRCA2* は 60-69 歳 (0.6 %) と報告されている⁹⁾。また *BRCA1* 病的バリエーション保持者の卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の罹患率は 40 歳未満において 1.5%、40-49 歳において 3.8 %であることが報告されている⁹⁾。このことを踏まえ、NCCN ガイドライン¹⁰⁾は *BRCA1* 病的バリエーション保持者に対しては通常 35-40 歳または出産完了時に RRSO の施行を、*BRCA2* に対しては 40-45 歳まで遅らせて施行することを推奨している。当院における RRSO 施行年齢は、*BRCA1* に対しては中央値 45 歳、*BRCA2* に対しては 50 歳であり、全例が 40 歳以上と推奨年齢で施行できていなかった。その理由としては癌未発症者に対して RRSO が保険適用になっていないため RRSO 実施時期が殆どの症例で乳癌に対する術後となることや晩婚化が進む社会情勢において特に未婚産のクライアントが忌避すること、RRSO に伴う卵巣欠落症状への懸念などが考えられた。STIC が検出された 2 例の RRSO 実施時の年齢は 42 歳、48 歳であり、また腹膜癌発症例の RRSO 施行時の年齢は 71 歳であったことから、推奨されている RRSO 施行年齢は有意義であるように感じた。一方で当院において RRSO 実施時の未婚産症例は 2 例 (9 %)、うち未婚は 1 例 (4 %)であり、この 2 例においてはクライアントと相談のうえで妊孕性温存を考慮した手術や処置は施行しなかったが、晩婚化の進行および

RRSO 施行年齢の低下により更に卵子凍結や胚凍結など妊孕性温存療法の需要が増加していくことが予測されるため、体制を整備していくことが期待される。また RRSO 施行後の卵巣欠落症状に対して 6 例 (26 %) で薬物療法を要しており、乳癌既往も考慮した適切な薬物療法の実施が重要であり、加えて早期閉経に関連した骨粗鬆症や心血管疾患などの長期的なリスクについての検討も望まれる。

〈結論〉

当院において施行した RRSO 23 例の臨床的検討を行った。RRSO は HBOC 診療における卵巣癌、卵管癌に対する手段として現時点で最も有用であると思われるが、子宮全摘や RRM との併施、術前後の腹膜癌サーベイランス方法、STIC 症例の取り扱い、適切な施行年齢とそれに伴う懸念など検討課題は多く、今後も症例の集積および多施設における情報共有や協議が必要であると思われる。

本論文に関わる著者の利益相反はありません。

〈参考文献〉

- 1) Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018 ; 8 : Cd012464.
- 2) 日本遺伝性乳癌卵巣癌症候群総合診療制度機構 (JOHBOC) . 遺伝性乳癌卵巣癌症候群ガイドライン 2021 年版. 東京: 金原出版,2021.
- 3) Xiao YL, Wang K, Liu Q, et al. Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer:

Meta-analysis and Systematic Review. *Clinical Breast Cancer*. 2019 ; 19 : e48-e65.

4) Manchanda R, Abdelraheim A, Johnson M, et al. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA carriers and women of unknown mutation status. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011 ; 118 : 814-824.

5) Li HX, Lu ZH, Shen K, et al. Advances in serous tubal intraepithelial carcinoma: correlation with high grade serous carcinoma and ovarian carcinogenesis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014 ; 7 : 848-857.

6) Lamb JD, Garcia RL, Goff BA, et al. Predictors of occult neoplasia in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006 ; 194 : 1702-1709.

7) Wethington SL, Park KJ, Soslow RA, et al. Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013 ; 23 : 1603-1611.

8) Harmsen MG, Piek JMJ, Bulten J, et al. Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer*. 2018 ; 124 : 952-959.

9) Finch AP, Lubinski J, Møller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 ; 32 : 1547-1553.

10) Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast,

Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021 ; 19 : 77-102.

青年期の瘻孔を有する処女膜閉鎖症に対して

Granjon 手術を施行した一例

A case report of Granjon surgery for microperforate hymen in an adolescent woman

静岡県立総合病院 産婦人科

戸田愛理、浮田真沙世、上林翔大、森下 舞、坂本敬哉、喜多眞梨子、高橋小百合、
小山瑠梨子、谷 洋彦、小阪謙三

Obstetrics and Gynecology department of Shizuoka General Hospital

Airi TODA, Masayo UKITA, Shota KANBAYASHI, Mai MORISHITA, Takaya SAKAMOTO,
Mariko KITA, Sayuri TAKAHASHI, Ruriko OYAMA, Hirohiko TANI, Kenzo KOSAKA

キーワード : microperforate hymen, imperforated hymen, Granjon surgery

〈概要〉

処女膜閉鎖は先天性尿生殖洞奇形のひとつで、処女膜が膣入口部を完全に覆う病態である。多くは初経後に膣留血腫や子宮留血腫で診断されることが多い。今回性交障害を主訴に診断された処女膜閉鎖の症例を経験した。小孔を有する不完全閉鎖のため典型的な症状を呈さず、思春期は無症状で経過した。青年期に性交渉を有するようになったことで発覚し、尿道性交の結果として尿路感染症などの二次的な症状を引き起こした。治療として、処女膜閉鎖症に対する術式である Granjon 手術を試み、瘻孔の位置を考慮しながら切開ラインを工夫し、ほぼ原法通りの手術を施行することができた。術後狭窄は認めず、術後 5 ヶ月で性交可能となり、良好な経過をたどっている。

〈Abstract〉

Imperforate hymen is a congenital urogenital sinus malformation, a condition in which the

hymen completely obstructs the vaginal orifice. It is often diagnosed after menarche with hematocolpos or hematometra. We report a case of microperforate hymen found due to dyspareunia. Due to the subtotal hymenal occlusion, the patient did not have the typical symptoms of a microperforate hymen during puberty. The diagnosis of microperforate hymen was made after sexual intercourse in adolescence with secondary symptoms such as urinary tract infection due to urethral intercourse. Granjon surgery, a technique for imperforate hymen, was performed. The incision line was adjusted based on the location of the fistula, and the surgery was largely performed according to the original method. There was no postoperative stenosis and sexual intercourse was possible 5 months after surgery.

〈緒言〉

処女膜閉鎖は稀な先天性尿生殖洞奇形のひとつで、処女膜が膣入口部を閉鎖した状態が保持されることにより、膣の完全閉鎖や不完全閉鎖を生じる病態である¹⁾。完全閉鎖では初経までは無症候性であることが多いが、初経後には月経血の貯留や逆流を引き起こし、膣留血腫や子宮留血腫を引き起こすことが知られる。

処女膜閉鎖に対する根治術として、Granjon手術が知られている。処女膜を膣側と子宮側の二層に分離し、それぞれ十字/X字に切開し、互いの辺縁を縫合することによって膣口を形成する方法である。この術式は術後狭窄を予防するために開発され、単なる処女膜の切開と比較して術後の癒着を認めにくいとされている²⁾。不完全閉鎖では症状は非典型的な場合もあり、術式も定まっていない。

今回、不完全型の処女膜閉鎖に対して瘻孔の位置を考慮しながら切開ラインを工夫し、Granjon手術を行い、良好な経過が得られた症例を経験したため報告する。

〈症例〉

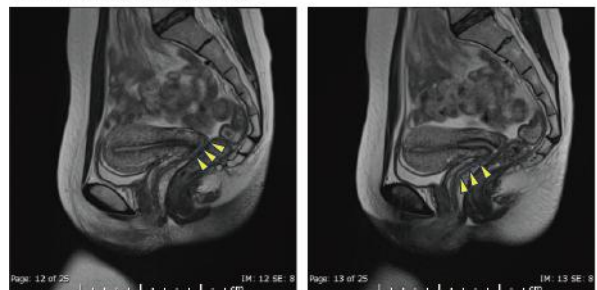
28歳 0妊 初経13歳、以降月経周期は30日整、持続期間は4-7日であり、出血量は中等量、随伴症状は軽度の月経痛を伴う程度であった。既往歴、手術歴も特記すべき事項は認めなかった。

X年5月より初めての性交渉を有するようになったが、男性器の挿入が困難で強い疼痛を伴い、1指の挿入でも疼痛と出血を伴った。また性交渉後に尿道炎症状を発症したことから近医産婦人科を受診した。処女膜強靱症の疑いにて、同年9月に当院へ紹介となった。

当院初診時、膣は一見して閉鎖しているように

みえたが、診察中に同部位からわずかな白色帯下の流出があることに気づき、外尿道口右下方の膣前庭部にピンホール状の開口部を確認した。開口部より外科ゾンデを挿入したところ、7 cmほど内腔へとゾンデを進めることができ、膣腔の存在を盲目下で確認することができた。経直腸超音波検査を併用し、外科ゾンデは尿道に沿って子宮頸部に向かうことが分かった。子宮・両側付属器には異常を認めなかった。前医では、外尿道口を膣口と誤認され、また患者も尿道口を介した性交を試みていたと考えられた。骨盤部造影MRIを撮影したところ、子宮と両側付属器に明らかな形態的異常は指摘されなかった。一方で膣に関しては、尿道の方向に向かって伸びる索状の構造を認めるが、外陰部への開口は確認できず、子宮内腔や膣に血液の貯留を認めなかった(図1)。以上より、処女膜閉鎖症もしくは膣閉鎖症の診断のもと、術後の再狭窄予防が期待できる術式として知られるGranjon手術を行う方針とした。

a. T2 強調矢状断像



b. T2 強調横断断像

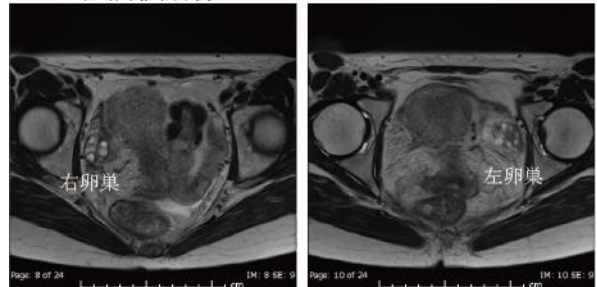


図1. 骨盤部MRI (△は膣腔)

X+1 年 1 月に全静脈麻酔による全身麻酔下に手術を行った。麻酔下で碎石位として膣前庭部を観察すると、既知の瘻孔に加えてさらに外尿道口の左側にも瘻孔を認め、外尿道口の両側やや下方に計 2 つのピンホール状の瘻孔を有することがわかった(図 2)。外科ゾンデを挿入すると膣口の閉鎖部は厚さ数 mm 程度の膜様構造を呈していた。また膣入口部付近には径 1.5 cm 程度の腔があり、膣閉鎖症ではなく処女膜閉鎖症であると考えられた。図 3 で示す通り、瘻孔を起点として十字に皮弁を形成し、膜様部を剥離し、奥側をそれに直交するように十字に切開し、各皮弁の頂点を縫合して膣口を形成した。最終的に形成された膣口はヘガール子宮頸管拡張器 25 号(外径 23 mm)まで挿入することが可能であった。手術時間は 1 時間 7 分で、出血量は少量であった。

術後は翌日より内診台でヘガール子宮頸管拡張器 20 号(外径 17 mm)で狭窄予防をし、手鏡を用いて本人へ挿入指導を実施した。術後 3 日目からはベッド上座位、開脚位で手鏡を用いた自己挿入手技を練習し、手技が獲得できた術後 5 日目に退院とした。退院後には最大径 20 mm の膣ダイレーターでの自己拡張を開始した。

術後 16 日、外来でヘガール子宮頸管拡張器 25 号まで拡張を行ったが、やや抵抗を認め 20 mm のダイレーターでの拡張継続を指示した。術後



図 2. 膣前庭部の瘻孔

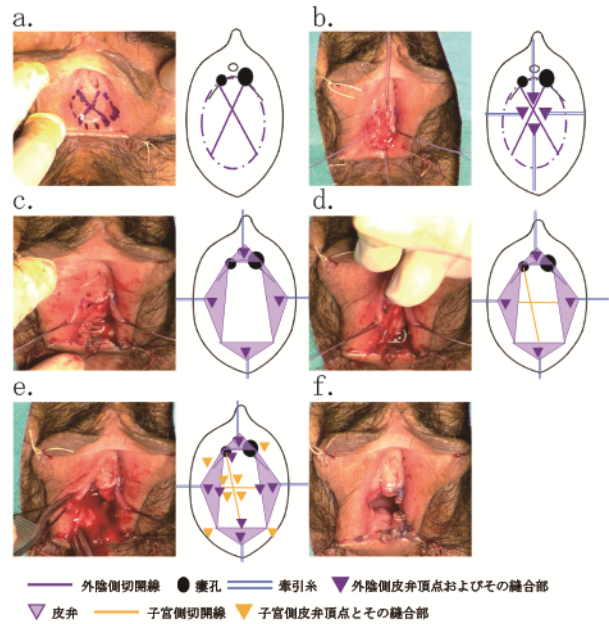


図 3. 手術の流れ

6 週目には自己でのダイレーター挿入時に抵抗を認めなくなっており、外来ではクスコ氏膣鏡 3S サイズでの診察が可能で、膣内腔、子宮腔部に異常所見を認めなかった。良好な拡張が得られていると判断し、最大径 25 mm のダイレーターの使用を指示した。術後 12 週には、クスコ氏膣鏡 S サイズでの診察が可能で、膣の伸展性にも問題なかったため(図 4)性交渉を許可し、術後 20 週で実際に性交渉が得られたとのことであった。



図 4. 術後 12 週の膣入口部

〈考察〉

処女膜は発生学的には尿生殖洞と洞膣球の接合部に位置する上皮細胞による薄い組織である。胎生期にこれが開口するが³⁾、その過程が障害されることにより処女膜閉鎖や **microperforate hymen** といった処女膜の開口異常をもたらす。完全な処女膜閉鎖は処女膜に全く穿孔がない状態を指す。処女膜閉鎖の推定発生率は0.05%~0.1%とされる⁴⁾。一方で不完全閉鎖では開口障害の仕方によって解剖学的なバリエーションが存在する。瘻孔の位置や大きさによって、**microperforate**, **cribriform**, **septate**, **sleeve hymen** といった分類が存在し、本症例はその中の **Microperforate hymen** と考えられる⁵⁾。自覚症状に乏しく、またこの微細な変化について報告されていない症例も多く存在すると考えられ、その発症頻度は不明である⁶⁾。

Microperforate hymen はピンホール大の微小な瘻孔を有しており、そこから経血が流出することが可能であり、月経期間の延長がみられることがあるが、瘻孔の大きさによって正常な月経周期となり、無症状で経過することもある。初経前には無症状であることが多いが、尿が膣内に流入するために外陰膣炎や尿路感染症を繰り返す、小児科や泌尿器科などを受診することもある。多くの症状が顕性化してくるのは思春期以降で、タンポンの挿入が困難であることや性交障害が受診契機となったり、稀ではあるが、膣内にうっ滞した分泌物や経血への感染により、卵管膿瘍や骨盤腹膜炎を発症したりすることがある⁶⁾⁷⁾。

本症例は性交障害が主訴であったが、中には今回のように尿道性交といった異常性交渉が試みられることもある。膣や処女膜の形態異常によって尿道性交につながり、通常は疼痛を伴う

が尿道移行上皮の弾性により繰り返す性交渉への耐性を示し、数年にわたる性交渉を可能にするケースもある¹⁰⁾。興味深いことに、**microperforate hymen** や **separate hymen** は正常な膣性交を妨げるが、不妊症と同義ではない。尿道性交と気づかず、瘻孔を通過した精子が受精することで妊娠成立し、帝王切開が施行されるに至る症例も報告がある¹¹⁾¹²⁾。

診断には外陰部の視診が重要である。膣留血腫に至っていれば膣口の閉鎖、膨隆が認められる。小孔の開口部位は外尿道口直下にあることがほとんどであり¹³⁾、本例でも同部位に認められた。**Microperforate hymen** は通常孤立した異常として存在するが、まれに二分陰核、重複尿管、腎低形成、尿道弁、鎖肛、その他の肛門・直腸の奇形と関連する⁷⁾¹⁴⁾。まずは経膣または直腸超音波検査によって膣留血症の有無について確認し、MRI によって膣腔および膣入口部の組織の厚み、その他の生殖器奇形の有無を確認する¹⁾。瘻孔はサイズによっては針穴程度であり、一見しただけでは誤診の恐れがある。瘻孔が大きい、複数あるものに関しては膣中隔との鑑別も必要である。思春期女兒に対しても、外陰部の視診を躊躇しないことが重要である¹³⁾。

治療方法としては、感染症等の合併症が生じる前に外科治療を施行することが必要である。十字切開やダイレーターを使うことで、術後狭窄や再癒着を防ぐ工夫が試みられてきた。初回手術時に処女膜十字切開のみで縫合を実施しない場合に術後に癒着を認めることが多く、再手術を施行し切開辺縁を縫い合わせることで、それ以降に再発を認めないとの報告があり⁸⁾、切開時の縫合が再発予防に重要である可能性が示唆されている。

Granjon 手術は、本来、完全処女膜閉鎖を想定

した術式で、膣側を十字、子宮側を X 字に切開し、互いの辺縁を互い違いに縫合することによって膣口を形成する方法である。形成外科では咽頭閉鎖、食道閉鎖などで施行されており、W 形成術（連続 Z 形成術）の応用と考えられている²⁾。

本症例は瘻孔が二つあり、切開線がおのずと瘻孔の場所により規定され、正確な十字・X 字の切開を形成することは不可能であった。瘻孔を有するために、特に粘膜の剥離操作には緊張が保ちにくく、子宮側の切開も特得に左上の皮弁は面積が小さくなったが、その制約の中でもほぼ定型通りの Granjon 手術が施行できた。瘻孔の位置は過去の報告からも 10 時方向や 12 時方向など尿道口直下であることが多く¹³⁾、今回のような微細な切開線の調整で Granjon 手術を施行することは可能であると考えられる。また術後はダイレーターを使用し続けることで再狭窄を防ぐことができ、術後 5 か月で性交渉に至れた。

結論

Microperforate hymen は希少疾患かつ自覚症状が様々であり、診断が遅れる可能性がある。外陰部の視診によって比較的容易に疑い、短時間の手術によって改善が望まれる。Granjon 手術は処女膜閉鎖に対する術式であるが、症例毎に対応した工夫を行うことで microperforate hymen にも応用でき、再狭窄なく良好な経過が得られている。

本論文の内容は令和 5 年度静岡産科婦人科学会春期学術集会で発表したものである。

〈参考文献〉

1. ACOG Committee Opinion No.780. Diagnosis and management of hymenal variants. *Obstet Gynecol.* 2019; 133(6): 372-376.
2. 藤本剛史, 牛嶋公生, 嘉村敏治. 膣閉鎖症, 処女膜閉鎖症に対する Granjon 手術. *産婦人科手術.* 2012; 23: 33-41.
3. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology.* 14th ed. Wolters Kluwer; 2023.
4. Lee KH, Hong JS, Jung HJ, et al. Imperforate hymen: a comprehensive systematic review. *J Clin Med.* 2019; 8: 1-56.
5. Hamouie A, Dietrich JE. Imperforate hymen: clinical pearls and implications of management. *Clin Obstet Gynecol.* 2022; 65(4): 699-707.
6. Watrowski R, Jäger C, Gerber M, et al. Hymenal anomalies in twins: review of the literature and case report. *Eur J Pediatr.* 2014; 173: 1407-1412.
7. Tardieu SC, Appelbaum H. Microperforate hymen and pyocolpos: a case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018; 31(2): 140-142.
8. 高橋洋平, 田中優, 甲斐由佳, 他. 処女膜閉鎖症の一例と本邦で発生した 184 例の文献的考察. *高知赤十字病院医学雑誌.* 2017; 22(1): 49-56.
9. Underwood PG, Bauer J, Huguelet P, et al. Delayed diagnosis of microperforate hymen leading to urethral dilation secondary to coital activity. *Obstet Gynecol.* 2019; 133(3): 503-505.
10. Di Donato V, Mancini N, Palaia I, et al.

Urethral coitus in a patient with a microperforate hymen. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008; 15(5): 642-643.

11. Goto K, Yoshinari H, Tajima J, et al. Microperforate hymen in a primigravida in active labor: a case report. *J Reprod Med.* 2006; 51(7): 584-586.

12. Padhi M, Tripathy P, Sah A. Microperforate hymen presenting with incomplete abortion: a case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43(8): 1353-1355.

13. 大野原良昌, 佐藤慎也, 伊藤雅之, 他. 初経発来4年後に急性腹症をきたした小孔処女膜症の1例. *臨床婦人科産科.* 2005; 59(3): 235-238.

14. Winderl L, Silverman R. Prenatal diagnosis of congenital imperforate hymen. *Obstet Gynecol.* 1995; 85(5 Pt 2): 857-860.

副角を伴う単角子宮に対して腹腔鏡下副角摘出術を行った一例

Unicornuate uterus treated by laparoscopic resection of a rudimentary uterine horn: a case report

静岡県立総合病院 産婦人科

金井亜未 小山瑠梨子 喜多眞梨子 戸田愛理 吉田貴光 伊田昂平 村越まどか 高橋小百合
辻満 浮田真沙世 谷洋彦 小阪謙三

Shizuoka General Hospital Department of Obstetrics and Gynecology.

Ami KANAI, Ruriko OYAMA, Mariko KITA, Airi TODA, Takaaki YOSHIDA, Kohei IDA,
Madoka MURAKOSHI, Sayuri TAKAHASHI, Mitsuru TSUJI, Masayo UKITA, Hirohiko TANI,
Kenzo KOSAKA

キーワード : rudimentary uterine horn、uterine anomaly、laparoscopic surgery

〈概要〉

単角子宮は比較的稀な子宮奇形である。今回我々は、月経困難症を契機に発見された副角を伴う単角子宮に対して腹腔鏡下副角摘出術を施行した症例を経験したので報告する。症例は17歳女性、月経困難症症状を主訴に婦人科を受診、画像検査から副角を伴う単角子宮が疑われた。月経困難症症状が強く、将来の副角妊娠のリスクも考慮し、手術加療を行った。術中所見では左卵管留血症を思わせる左卵管の腫大と左卵管采を中心とした子宮内膜症様所見、血性腹水が認められ、左副角の機能性内膜からの経血の逆流と子宮内膜症の存在が示唆された。腹腔鏡下副角摘出術+左卵管切除術を施行、術後月経困難症症状は改善した。

副角子宮は月経困難症や子宮内膜症の原因となりうるため、早期の治療によりQOLの改善や子宮内膜症の予防に寄与すると考えられた。

Abstract

A unicornuate uterus is a relatively rare uterine malformation. We report a case of a unicornuate uterus with a rudimentary uterine horn that was discovered due to dysmenorrhea

and treated with laparoscopic removal of a rudimentary horn. The patient was a 17-year-old girl who presented to the gynecology department with dysmenorrhea. Magnetic resonance imaging revealed a unicornuate uterus with a rudimentary uterine horn. She had severe dysmenorrhea and was at risk of future rudimentary horn pregnancy, so we decided to perform surgery. Intraoperative findings included swelling of the left fallopian tube, reminiscent of left hematosalpinx, endometriosis-like findings mainly in the left fimbria, and bloody ascites, suggesting reflux of menstrual blood from the functional endometrium of the left rudimentary horn and the presence of endometriosis. Laparoscopic removal of a rudimentary horn and left salpingectomy were performed, and the dysmenorrhea symptoms improved after surgery. A rudimentary uterine horn may cause dysmenorrhea and endometriosis. Early treatment may help improve quality of life and prevent endometriosis.

〈緒言〉

単角子宮は胎生期の Muller 管の発達・融合不全により発生する先天性子宮形態異常で、その頻度は子宮奇形の約 10 %とされている。その中でも副角を伴う単角子宮は、月経困難症や慢性骨盤痛の原因となり、副角に妊娠した際の周産期合併症のリスクも高いため、早期の診断と治療介入が望ましいと考えられている。今回我々は、月経困難症を契機に発見された副角を伴う単角子宮に対して腹腔鏡下副角摘出術を施行した症例を経験したので報告する。なお、本症例を報告するにあたり、本人および家族に十分な説明をした上で同意を得ている。

〈症例〉

症例：17 歳、0 経妊 身長：153 cm 体重：48 kg

主訴：月経困難症

既往歴：0 歳 低位鎖肛手術、15 歳 膀胱尿管逆流症手術

月経歴：初経 11 歳、月経周期は不規則で 1-2 ヶ月に 1 回程度、持続 6 日間 過多月経なし 初経後早期より月経困難症症状あり

家族歴：母方祖父母に糖尿病、母方祖母に心臓疾患

アレルギー歴：なし

現病歴：

出生時に左腎欠損を指摘されており、膀胱尿管逆流に伴う腎機能障害に対して近医腎臓内科通院中であった。初経後早期より強い月経困難症症状を伴っており、通学に支障が出てきたため前医婦人科を紹介受診、経腹超音波断層法・MRI 検査で副角を伴う単角子宮が疑われ、精査加療目的に当科紹介受診となった。

検査所見：

経腹超音波断層法検査では、下腹部に右子宮角と思われる構造物(内膜 9.5 mm)とその左側に左副角と思われる構造物(内膜 10.8 mm)を認め、両者の間に明らかな連続性はみられなかった。MRI 検査では、骨盤内右側に長径 50 mm で内腔に内膜様の T2WI 高信号の線状領域を伴う腔と連続した構造物を認め右子宮角と考えられた(図 1)。骨盤内左側には右子宮角とは別に長径 30 mm の構造物を認め左副角と考えられた(図 2)。左副角から子宮頸部にかけて索状構造(図 3)を認め、内腔に留血症様の血液貯留像も認められなかったことから、頸部へ開口する交通性副角を伴う単角子宮が疑われた。また、左腎は欠損しており明らかな左の尿管構造は確認されなかった。外陰部は正常女性型であった。月経困難症症状が強く、将来の副角妊娠のリスクも考慮し、手術加療を行う方針となった。

〈術中所見〉

全身麻酔下に碎石位としトロッカーをダイヤモンド法に配置し気腹法(気腹圧 10 mmHg)にて手術を開始した。腹腔内には少量の血性腹水を認め、左副角は右子宮角頸部と連続しており両側の子宮に各々の付属器を認めた。(図 4) 左卵管は棍棒状に腫大し、左卵管・卵巢周囲には強固な癒着と red lesions を認め、子宮内膜症の存在が疑われた。まず側方アプローチで Latzko 直腸側腔を展開し、右子宮角との連結部よりやや頭側で子宮動脈を確認、尿管と思しき構造物は確認されなかった。左円靭帯を切断、左副角周囲の結合組織を慎重に剥離し、卵管起始部と卵巣固有靭帯を切断し卵管を切除したのち、副角の頸部と思われる部位を露出した。子宮動脈を凝固切断し、副角起始部を電気メスで全周性に

切開し副角を摘出 (図 5)、切断面は内膜露出予防のため Z 縫合を行った。(図 6) 術式は腹腔鏡下副角摘出術+左卵管切除術、手術時間は 2 時間 34 分、出血量は 10 g、摘出した副角の重量は 12.2 g であった。術後経過は良好で、術後 4 日目に自宅退院となった。術後病理組織では、副角子宮に内膜と筋層が確認され内膜は増殖期相当の機能層を有していた。切除断端には子宮内膜が露出していたものの右子宮角との交通性は評価困難であった。

術後 1 ヶ月で月経再開、月経困難症症状は改善し、術前 4 日間程度使用していた鎮痛剤は月経 1 日目のみの使用で疼痛コントロール可能となった。月経量は術前と変化なかった。

〈考察〉

卵管・子宮・膣上部は胎生期に Muller 管の分化により形成され、子宮奇形は左右にある 1 対の Muller 管の形成・融合不全により発生する¹⁾²⁾。1998 年にアメリカ不妊学会が提唱したミュラー管奇形分類 (ASRM 分類) では、弓状子宮、中隔子宮、重複子宮、単角子宮、双角子宮に分けられており、副角を伴う単角子宮は ASRM 分類のなかの単角子宮(II 型)に位置し、さらに主角との交通の有無や形状により、交通性 II a、非交通性 II b、無内腔角 II c、副角欠損 II d の 4 つのサブタイプに分類されている。発生頻度は、非交通性副角または無内腔角が 55~83 %、副角欠損が 15~35 %を占めるとされており、交通性副角を伴う単角子宮は最も頻度が低く 0~10 %程度と報告されている³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。本症例は術前の画像検査で副角留血症を認めず頸部瘻孔からの経血の排泄が考えられたため交通性副角を伴う単角子宮と考えていたが、術中所見では左卵管留血症を思わせる左卵管の腫大と左卵管・卵管采を中心とした子宮内膜症様所見が認

められ、左副角の機能性内膜からの経血の逆流とそれに伴う子宮内膜症の存在が示唆され、非交通性副角の可能性も考えられた。副角の交通性・非交通性に関しては超音波断層法や MRI 等の画像検査を行っても評価は難しいとされており、単角子宮腔がごく小さく副角の同定が困難であったため子宮卵管造影検査を行い同時に交通性を同定した報告はあるが⁷⁾、副角を伴う単角子宮は月経困難症や腹痛を契機に診断・手術加療されているものが多く⁸⁾、本症例を含めこれら有症状の副角を伴う単角子宮に子宮卵管造影を施行してまで交通性を評価する意義は乏しいと考えられる。これが交通性副角子宮の報告頻度が低い要因のひとつとなっているのかもしれない。

副角を伴う単角子宮の主な合併症としては副角・卵管留血症が知られている。副角・卵管留血症は、副角に機能性内膜が存在する場合に月経血が副角や卵管内に貯留して発生し、月経血が腹腔内に逆流することで子宮内膜症の原因となりうる。その発生頻度は副角留血症 37.5 %、卵管留血症 31.3 %、うち 25 %が重複例であったという報告がある⁸⁾。月経不順を伴うことは稀だが月経困難症は 65 %に認められ、21 %の症例で子宮内膜症を認めたと報告されている⁹⁾。本症例は月経困難症症状を契機に婦人科を受診し、副角を伴う単角子宮の診断となった。術中所見では左卵管留血症を思わせる左卵管の腫大と左卵管采を中心とした子宮内膜症様所見、血性腹水が認められ、左副角の機能性内膜からの経血の逆流とそれに伴う子宮内膜症の存在が示唆され月経困難症症状の原因となっていたと考えられた。

子宮奇形は初経の遅れや月経困難症症状の出現、不妊症、さらに副角であれば副角妊娠に伴

う急性腹症を契機に発見されることが多いが、腎欠損と子宮奇形には濃厚な関連性があり、副角子宮では31~38%で腎欠損・骨盤腎・馬蹄腎等の腎奇形を伴うという報告がある⁶⁾⁸⁾。本症例は副角子宮に同側の尿管・腎欠損を伴った症例であったが、幼少期より片側腎欠損による腎機能障害や尿路奇形の手術歴があったにも関わらず、月経困難症症状を契機として婦人科を受診した17歳での診断・治療介入となった。早期の発見・治療を行うことで、その後の月経困難症や子宮内膜症の出現を予防し、妊娠可能年齢以前での治療介入が可能となるため、女兒の尿路奇形・腎欠損等の泌尿器科系の異常を診断した際には子宮奇形を伴う可能性に留意する必要があると考えられた。

副角を伴う単角子宮の治療に関しては、月経困難症の改善、子宮内膜症の予防、副角側卵管妊娠や副角妊娠の予防目的で副角切除・患側卵管切除が推奨されている¹⁰⁾¹¹⁾。副角を伴う単角子宮に対する手術は17~26歳での報告が多く、手術侵襲やコスト面だけでなく美容的観点からも腹腔鏡下での手術が選択されているが¹²⁾、腹腔鏡下副角切除術の難易度は単角子宮と副角の連結状態に依存し連結組織が強固なほど手技は複雑化する¹³⁾。本症例では、左副角と右単角子宮との連結部分において子宮内膜と子宮筋層を有していることが予想され、左付属器周囲の癒着も強固であった。そのため、先に広間膜後葉を展開し子宮動脈の走行を確認した上で、左副角子宮角の卵管起始部を単離・切断し卵管の可動域を広げ左卵管の摘出を行った。また、術中に左尿管の走行が確認できず、いわゆる側方処理を行うための術野展開にも難渋した。さらに術前に交通性副角が疑われていたため、単角子宮側の切除断端の内膜露出を防ぐ目的で副角切

除後に断端を縫合し、術後の月経血の漏出および子宮内膜症発生の予防措置も行った。

結論

月経困難症を伴う副角子宮を腹腔鏡下に摘出した症例を経験した。副角子宮は月経困難症や子宮内膜症の原因となりうるため、副角妊娠を予防するだけでなくQOLの改善、子宮内膜症の予防のためにも早期の治療が望まれる。またその発生過程から泌尿器奇形を伴うことが多く、既往症・合併症から子宮奇形を疑うことで早期の診断・介入が可能となると考えられた。術前に副角と単角子宮の交通性の有無を正確に評価することは困難であるため、手術時には尿管の走行や内膜の露出に十分留意する必要があると考えられた。

〈参考文献〉

1. Sadler TW, Langman J. Langman's Medical Embryology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 329-330.
2. Skondras KG, Moutsouris CC, Vaos GC, et al. Uterus didelphys with an obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis: a rare cause of acute abdomen in pubertal girls. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 1200-1201.
3. 佐藤幸保, 伊東宏晃, 藤原浩, 他. 術前に診断し得た副角妊娠の1症例. *産婦人科の進歩* 1996; 48: 12-19.
4. Nahum GG. Rudimentary uterine horn pregnancy: the 20th-century worldwide experience of 588 cases. *J Reprod Med* 2002; 47: 151-163.
5. The American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal

- pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988; 49: 944-955.
6. Heinonen PK. Unicornuate uterus and rudimentary horn. *Fertil Steril* 1997; 68: 224-230.
7. Emmi AM, Lue JR, Munroe JA. Diagnosis of a communicating, non-functioning, rudimentary uterine horn with hysterosonography and 3D. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 279.
8. 山本和重, 中西順子, 広瀬玲子, 他. 腹腔鏡下手術後に妊娠に至った非交通性副角子宮: 同側卵巢チョコレート嚢胞を伴った単角子宮合併不妊症の1症例. *日産婦内視鏡学会誌* 2002; 18: 50-55.
9. Heinonen PK. Clinical implications of the unicornuate uterus with rudimentary horn. *Int J Gynecol Obstet* 1983; 21: 145-150.
10. 加藤俊, 細谷俊光, 田中智人, 他. 腹腔鏡下に切除した非交通性副角を伴う単角子宮の1例. *日産婦内視鏡学会誌* 2007; 23: 96-99.
11. Luigi F, Stefano B, Giovanni Z, et al. Laparoscopic removal of the cavitated noncommunicating rudimentary uterine horn: surgical aspects in 10 cases. *Fertil Steril* 2005; 83: 432-436.
12. Michel C, Arnaud W, Jean Luc Pouly, et al. Laparoscopic management of unicornuate uterus with rudimentary horn and unilateral extensive endometriosis: case report. *Hum Reprod* 1990; 5: 819-820.
13. Falcone T, Hemmings R, Khalife S. Laparoscopic management of a unicornuate uterus with rudimentary horn: *Gynecol Surg.* 1995; 11: 105-107.

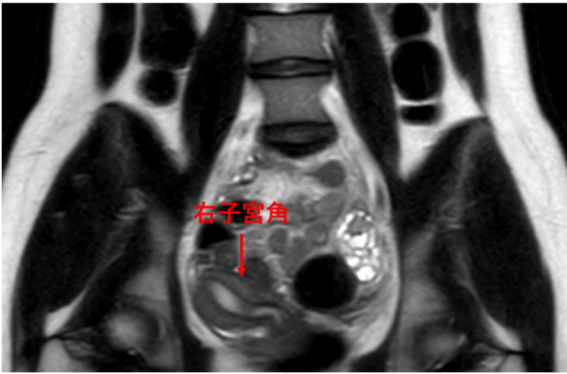


図1: MRI T2 強調像 冠状断
右子宮角は腔と連続

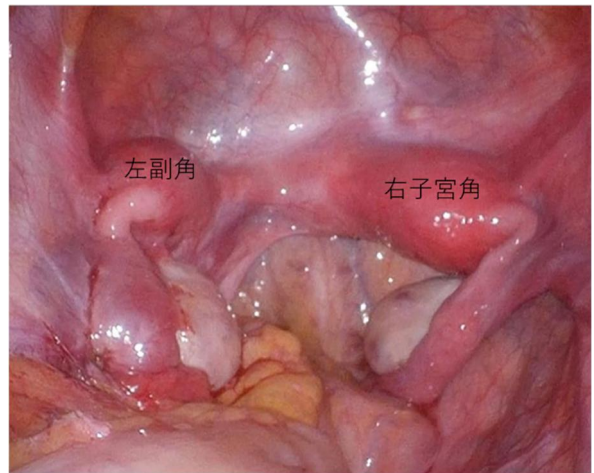


図4: 手術時骨盤腔内所見

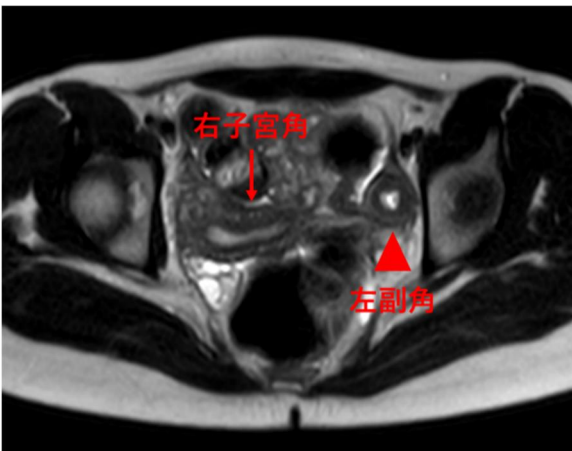


図2: MRI T2 強調像 水平断
右子宮角とは別に内腔に内膜様の T2WI 高信号線状領域を伴う左副角を認めた

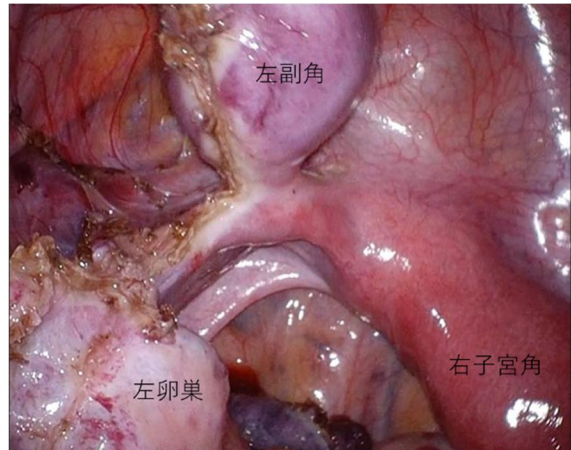


図5: 左副角の摘出

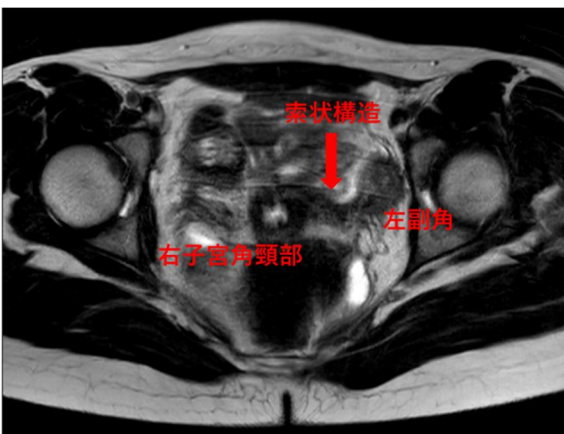


図3: MRI T2 強調像 水平断
左副角から右子宮角頸部に伸びる索状構造を認めた

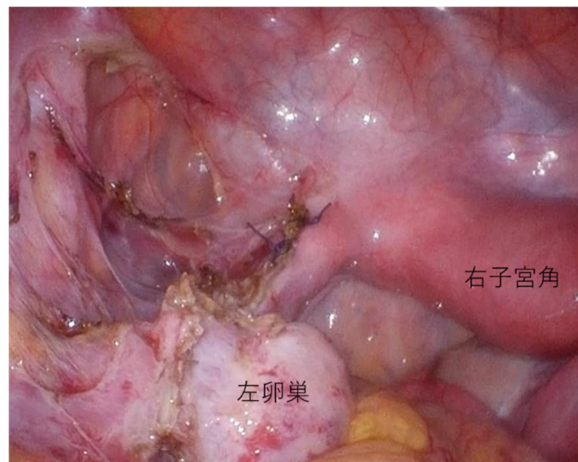


図6: 左副角摘出後

全腹腔鏡下子宮全摘出術における予防的卵管切除で

漿液性卵管境界悪性腫瘍と診断された2例

Serous tubal borderline tumor diagnosed by prophylactic salpingectomy during total laparoscopic hysterectomy: Two case reports

静岡済生会総合病院 産婦人科

千本木航、西子裕規、石川智仁、小林祐太、安藤 健、江河由起子、乙咩三里、小野田亮

Department of Obstetrics and Gynecology, Shizuoka Saiseikai General Hospital

Ko SEMBONGI, Yuki NISHIKO, Satomi ISHIKAWA, Yuta KOBAYASHI, Ken ANDO,

Yukiko EGAWA, Misato OTOME, Ryo ONODA

キーワード : Serous borderline tumor, fallopian tube, prophylactic salpingectomy, total laparoscopic hysterectomy

〈概要〉

漿液性卵管境界悪性腫瘍は極めて稀な疾患である。その症例のほとんどが、健康診断等で子宮付属器腫大を指摘されたり、子宮付属器捻転による急性腹症を起こしたりすることで判明していると言われている。今回、我々は子宮全摘出術に加え卵管切除（予防的卵管切除術）を施行後、術後に漿液性卵管境界悪性腫瘍と診断された2例を経験したので報告する。症例1は50歳、1妊1産。多発性子宮筋腫、過多月経のためにレルゴリクスによる前治療を行った後、全腹腔鏡下子宮全摘出術に加え両側卵管切除術を施行した。術中に卵管病変を指摘できなかったが、病理診断で左卵管の Serous borderline tumor と診断された。卵巣境界悪性腫瘍に準じ、両側卵巣切除術・大網切除術を勧めるも希望されず、現在術後3年経過しているが再発所見は認められていない。症例2は48歳、2妊2産。多発性子宮筋腫、過多月経のためにレルゴリクスによる

前治療を行った後、全腹腔鏡下子宮全摘出術に加え両側卵管切除術を施行した。術中に左傍卵管のう胞を認めた。病理診断で左卵管の Serous borderline tumor と Paratubal cyst と診断された。卵巣境界悪性腫瘍に準じ、両側卵巣切除術・大網切除術を勧めるも希望されず、現在術後1年5か月経過したが再発所見は認められていない。予防的卵管切除により偶発的に卵管病変が診断されることがあり、摘出卵管の病理検査は推奨される。しかし卵管境界悪性腫瘍については未だ報告が極めて少なく、追加治療や経過観察期間などの一定の見解は得られていないため、今後もデータの集積が必要である。

〈Abstract〉

Serous tubal borderline tumor is an extremely rare disease. It is said that most of these cases are discovered when appendage swelling is noted during a medical examination or when

acute abdominal pain occurs due to adnexal torsion. Here, we report two cases in which, after total hysterectomy and salpingectomy (prophylactic salpingectomy), a serous tubal borderline tumor was diagnosed postoperatively. Case 1 is a 50-year-old woman, G1P1. The patient underwent surgery after taking relugolix for multiple myoma and excessive menstruation. In addition to total laparoscopic hysterectomy, bilateral salpingectomy was performed. Pathological diagnosis was a serous borderline tumor of the left fallopian tube. Additional postoperative treatment was recommended, but the patient did not request it, and no recurrence has occurred past 3 years. Case 2 is a 48-year-old woman, G2P2. After taking relugolix for multiple myoma and excessive menstruation, she underwent total laparoscopic hysterectomy and bilateral salpingectomy. A left paratubal cyst was observed. Pathological diagnosis was a serous borderline tumor and paratubal cyst in the left fallopian tube. Although additional treatment was recommended after surgery, the patient did not request it, and no recurrence has occurred past 1 year 5 months. [Conclusion] Fallopian tube lesions may be diagnosed incidentally due to prophylactic fallopian tube resection, and pathological examination of the removed fallopian tubes is recommended. However, there are still very few reports on tubal borderline tumors, and no definitive opinion on additional treatment or follow-up period has been obtained, so data will continue to be collected.

〈緒言〉

漿液性卵管境界悪性腫瘍は極めて稀な疾患であり、その症例の多くは健康診断等で子宮付属器腫大を指摘されることや、子宮付属器捻転による急性腹痛などで判明している¹⁻¹³⁾。一方で、画像所見や術中所見で卵管疾患を疑わず、卵巣癌・卵管癌のリスク低減を目的に予防切除した症例で漿液性卵管境界悪性腫瘍と診断されたという報告はない。今回、我々は子宮全摘術に加え卵管切除(予防的卵管切除術)を施行後、術後に漿液性卵管境界悪性腫瘍と診断された2例を経験したので報告する。

〈症例 1〉

患者：50歳、女性

主訴：過多月経

既往歴：7歳で虫垂炎手術

妊娠歴：1妊1産

家族歴：母が大腸癌

現病歴：健康診断で貧血と子宮筋腫を指摘され当科を受診した。

診療経過：来院時、Hb 9.3 g/dLと貧血を認め、経膈超音波断層法・MRI検査で80 mm大の前壁筋層内子宮筋腫を認めた(図1)。レルゴリクス内服治療を経たのち、全腹腔鏡下子宮全摘出術・予防的卵管切除を施行した。術中所見では子宮筋腫以外に明らかな肉眼的異常所見は認めなかった。手術時間は5時間27分、出血量は90 mlであった。術後病理検査の結果、子宮はleiomyomaであったが、左卵管にSerous borderline tumorを認めた(図2)。全身造影CT検査でリンパ節腫大や転移・播種所見は認められなかった。腫瘍マーカーはCA19-9 5.0 U/ml、CA125 28.5 U/mlで上昇は認めなかった。卵巣

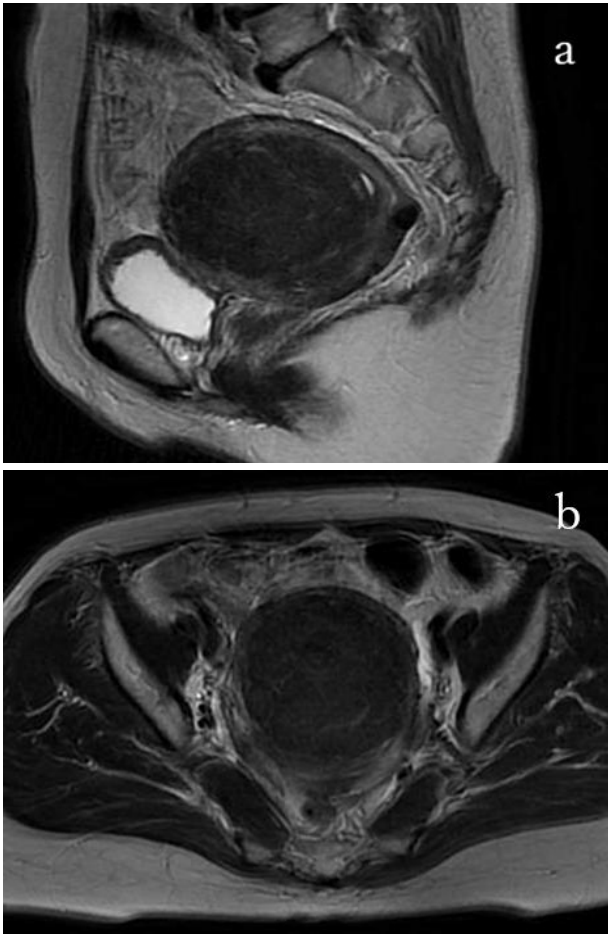


図1 MRI画像

a: T2強調像 (矢状断)

b: T2強調像 (水平断)

子宮前壁筋層内に80 mm大の筋腫を認める。両側付属器領域に異常所見を認めない。



図2 摘出検体の肉眼所見

両側卵管に肉眼的異常所見を認めない。

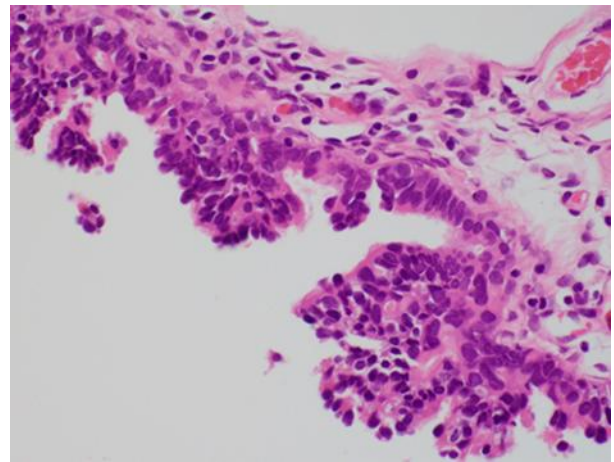


図3 左卵管 HE染色 (×400)

核は腫大し、細胞配列は乱れ、乳頭状の増殖を認める。

境界悪性腫瘍に準じ、両側卵巣切除術・大網切除術を勧めたが患者が希望せず、半年～1年に1回の全身造影CT検査と4か月に1回のCA125測定、超音波断層法検査で経過観察を行っている。術後3年が経過した現在も再発所見はない。

〈症例2〉

患者: 49歳、女性

主訴: 過多月経、貧血

既往歴: なし

妊娠歴: 2妊2産

家族歴: なし

現病歴: 貧血と過多月経を主訴に当科を受診した。

診療経過: 超音波断層法検査およびMRI検査で、粘膜下および筋層内に発生する多発子宮筋腫と診断した(図3)。レルゴリクス内服治療後、全腹腔鏡下子宮全摘出術・予防的卵管切除を施行した。術中所見で多発子宮筋腫と両側傍卵管のう胞を認めた。手術時間は1時間51分、出血量は20 mlであった。術後病理所見では、子宮はleiomyoma、両側にParatubal cystを認め、さ

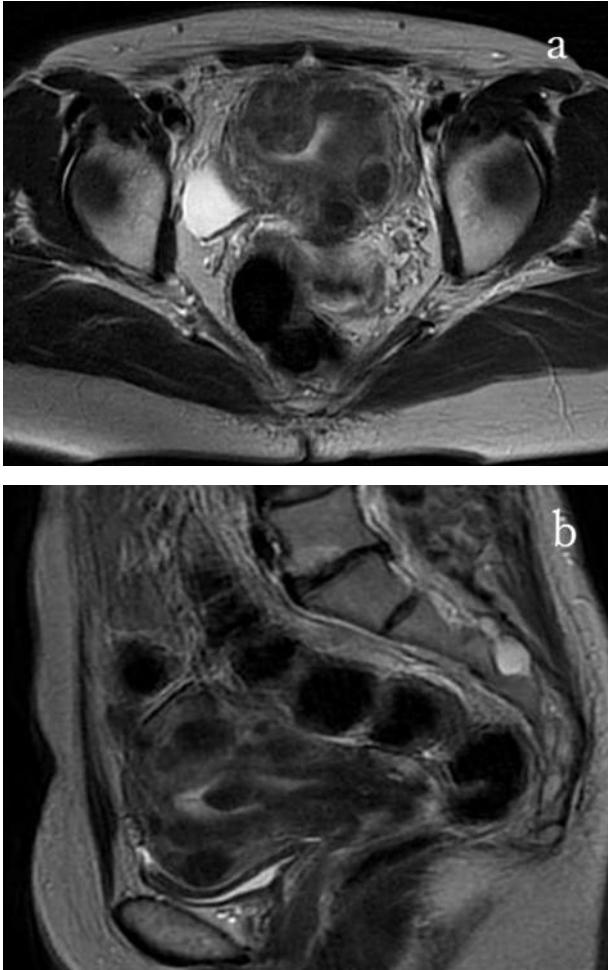


図4 MRI画像

a: T2強調像 (矢状断)

b: T2強調像 (水平断)

子宮筋層・内膜に多数の筋腫を認める。両側付属器領域に異常所見を認めない。

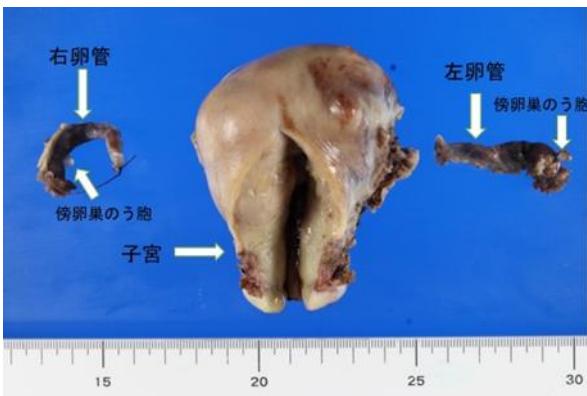


図5 摘出検体の肉眼所見

両側傍卵管のう胞を認める。

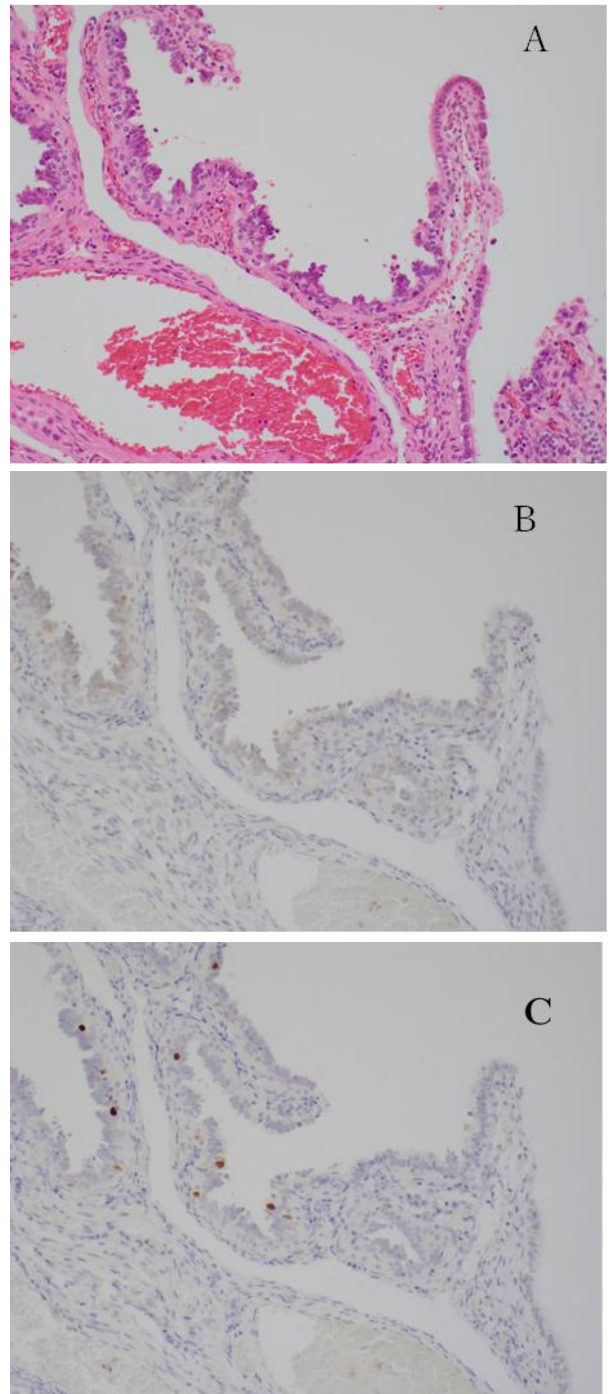


図6 病理検査所見 (左卵管采)

A: HE染色 (×200) 核が濃染し、N/C比が高く、配列が乱れた異型上皮を認め、部分的に乳頭状に増殖している。

B: p53染色 (弱発現)

C: MIB-1 LI: 1~2%

表1 卵管境界悪性腫瘍

筆者	年齢	大きさ	症状	術式
Kobayashi et al ¹⁾	50	4.3 × 3.8cm	検診にて発覚	ATH+BSO+OM
Choi et al ²⁾	25	23 × 21 × 9cm	下腹部痛	Salpingectomy+appendectomy
岸ら ³⁾	16	10cm	続発性無月経	USO
Ondic et al ⁴⁾	41	7 × 5 × 4cm	下腹部痛	ATH+BSO+OM
Ondic et al ⁴⁾	41	7 cm	腹痛 性交痛 尿閉	ATH+BSO+OM+Peritonectomy
Abreu et al ⁵⁾	25	5 × 3 × 2cm	骨盤痛	USO
野口ら ⁶⁾	37	13cm	腹部腫瘍	ATH+BSO+OM+PEN
Krasevic et al ⁷⁾	34	4.4cm	検診にて発覚	Salpingectomy
Alvarado-Cabrero et al ⁸⁾	34	1.7 cm	術中に発覚	-
Zheng et al ⁹⁾	31	6.0 × 5.0 × 4.0cm	下腹部痛	USO+OM+appendectomy
小川ら ¹⁰⁾	20	8.9 × 4.1 × 6.8cm	下腹部痛	Salpingectomy
Villella et al ¹¹⁾	22	3.4 × 3 × 1.1cm	骨盤痛	Partial salpingectomy+ tubal cystectomy
Villella et al ¹¹⁾	43	5 × 1 × 2cm	術中に発覚	ATH+ BSO+OM biopsy+appendectomy+PEN/PAN sampling
Kayaalp et al ¹²⁾	31	13cm	検診にて発覚	Salpingectomy
Haratz-Rubinstein et al ¹³⁾	28	5cm	腹痛	Salpingectomy

ATH: abdominal total hysterectomy; BSO: bilateral salpingo-oophorectomy
USO: unilateral salpingo-oophorectomy; OM: omentectomy
PEN: pelvic lymphadenectomy (or biopsy); PAN: para-aortic lymphadenectomy (or biopsy)

らに左卵管采の一部に Serous borderline tumor を認めた (図 5・図 6)。追加検査として全身造影 CT 検査を行ったが、リンパ節腫大や転移・播種所見は認められなかった。腫瘍マーカーは CA125 49.3 U/ml と軽度上昇していたが、術後 4 か月では 33.4 U/ml に減少し、その後 1 年間増加は認められなかった。卵巣境界悪性腫瘍に準じ、両側卵巣切除術・大網切除術を勧めたが患者が希望せず、術後 1 年 5 か月で患者の転居に伴い他院へ紹介し、当院での経過観察を終了した。

〈考察〉

漿液性卵管境界悪性腫瘍は非常に稀な疾患であり、「漿液性卵管境界悪性腫瘍」または「漿液性卵管低悪性度腫瘍」で文献検索できた症例は 15 例であった (表 1)。本症例を含めた平均年齢は 31.9 歳、中央値は 31 歳であった。腫瘍径が大きい場合は下腹部腫瘍や卵管捻転などの下腹部痛で発症し診断される症例もあるが、腫瘍径が小さい場合は手術中に偶発的に診断されることもある。しかし、本症例のように予防的卵管切除後の病理検索で同定された報告はなかった。卵管境界悪性腫瘍に対する術式は、卵管切除、付

表2 卵巣高異型度/低異型度漿液性癌の違い

	高異型度 (HGSC)	低異型度 (LSGC)
頻度 ¹⁵⁾	95%	5%
臨床進行 ^{16,17)}	早い、初診時に多くは進行癌	緩徐、両側発生、進行癌も稀ではない
抗癌剤感受性 ¹⁶⁾	高い	低い
再発 ^{16,17)}	多く予後不良	残存病変が少なければ再発率低い
遺伝子変異 ¹⁸⁻²¹⁾	TP53変異、BRCA	KRAS/BRAF変異 (慢性炎症の背景)
BRCA1/BRCA2変異 ¹⁹⁾	20%	-
前駆病変 ²⁰⁻²²⁾	STIC	漿液性腺腫/境界悪性腫瘍
術後治療 ²³⁾	化学療法、維持療法	化学療法、アロマターゼ阻害剤

属器切除、子宮全摘出・両付属器切除などが選択されていた。

予防的卵管切除が行われるようになった背景には、一部の卵巣癌が卵管病変を発生起源とするという仮説がある。そして、両側卵管切除によって上皮性卵巣癌のリスクが約40%減少したという報告がある。また、卵管結紮によっても卵巣癌の発症は有意に減少するが、卵巣境界悪性腫瘍の発症率には差がなかったと報告されている¹⁴⁾。

代表的な卵管病変である Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) が高異型度漿液性卵巣癌の発生起源となることは知られているが、漿液性卵管境界悪性腫瘍も低異型度漿液性卵巣癌 (low-grade serous carcinoma : LGSC) の前駆病変と考えられている (表2)。形態学的・分子学的観点では、卵巣上皮封入体腺から漿液性のう胞腺腫や腺線維腫が発生し、やがて境界悪性腫瘍へ緩徐に進行し、最終的にLGSCが発生する。この卵巣上皮封入体腺は、

卵管または卵管内膜症 (endosalpingiosis) が卵管炎や骨盤内炎症性疾患などの炎症を背景に、卵管上皮が乳頭状の増殖性変化を起こす (Papillary tubal hyperplasia : PTH) ことによるとする仮説が報告されている¹⁵⁾。

これらの進行は緩徐であり、Longacre らの研究では、漿液性境界悪性腫瘍と診断されてからLGSCを発症するまでの平均期間は9年であったとされる²⁴⁾。漿液性卵管境界悪性腫瘍に対して確立された治療法や術後の追加治療・サーベイランス方法は存在しないが、これらを踏まえると長期的なフォローが望ましい可能性がある。当院では、2019年1月から2022年12月までに良性疾患に対して子宮全摘出術を予定した全患者に対し、卵巣癌・卵管癌のリスク軽減を目的とした予防的卵管切除について説明し、同意を得られた151例で予防的卵管切除を実施した。そのうち、STIC 1例、漿液性境界悪性腫瘍2例が同定された。予防的卵管切除で微小な卵管浸潤癌が同定された報告もあり²⁵⁾、切除検体の病

理学的検索は重要であると考えられる。

当院では予防的切除した卵管は2~3分割で病理診断を行っているが、遺伝性乳がん卵巣癌症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer : HBOC) に対するリスク低減卵巣卵管摘出術 (Risk-reducing salpingo-oophorectomy : RRSO) では、Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated end (SEE-FIM) プロトコールによりより厳密な評価が行われるため、評価方法についても議論の余地がある。HBOC患者に対するRRSOでSTICが見つかった場合、その後の腹膜癌発生率は5年で10.5%、10年で27.5%と高率である一方²⁶⁾、偶発的に発見された卵管境界悪性腫瘍がその後の予後に及ぼす影響は不明である。そのため、境界悪性腫瘍を早期に発見する意義や、その後の経過観察期間についても現時点では不明であり、今後の症例集積が期待される。

〈参考文献〉

- 1) Kobayashi H, Kawai M. Tubal serous borderline tumor with strongly positive p53 which developed in a 50-year-old woman. *J Clin Gynecol Obstet* 2017; 6: 17-22.
- 2) Choi SM, Choi MY, Kang WD, et al. Serous borderline tumor of the fallopian tube. *Obstet Gynecol Sci* 2014; 57: 334-337.
- 3) 岸秀昭, 北香, 中田俊之, 他. 16歳の卵管境界悪性腫瘍の1例. *臨床婦人科産科* 2013; 67: 1077-1080.
- 4) Ondic O, Kalis V, Sima R, et al. Borderline papillary serous tumor of the fimbriated end of the fallopian tube with peritoneal implants. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 1702-1705.
- 5) Abreu R, Dick M, Simoes Silva T, et al. Serous borderline tumor of the fallopian tube presented as an adnexal mass. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 349-352.
- 6) 野口里, 松本光, 志村玲, 他. 漿液性境界悪性卵管腫瘍の一例. *日産婦関東連合会誌* 2008; 45: 287.
- 7) Krasevic M, Stankovic T, Petrovic O, et al. Serous borderline tumor of the fallopian tube presented as hematosalpinx: a case report. *BMC Cancer* 2005; 5: 129.
- 8) Alvarado-Cabrero I, Navani SS, Young RH, et al. Tumors of the fimbriated end of the fallopian tube: a clinicopathologic analysis of 20 cases, including nine carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16: 189-196.
- 9) Zheng W, Wolf S, Kramer EE, et al. Borderline papillary serous tumour of the fallopian tube. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 30-35.
- 10) 小川千紗, 内海史, 松川哲也, 他. 卵管捻転により判明した卵巣境界悪性腫瘍の一例. *東海産婦内視鏡会誌* 2019; 7: 61-65.
- 11) Vilella JA, Pauli SA, Wang J, et al. Tumors of low malignant potential arising in the fallopian tube: case reports. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 327-329.
- 12) Kayaalp E, Heller DS, Majmudar B, et al. Serous tumor of low malignant potential of the fallopian tube. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 398-400.
- 13) Haratz-Rubinstein N, Fromberg E, Lederman S, et al. Sonographic diagnosis of a serous tumor of low malignant potential of the

- fallopian tube. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 869-872.
- 14) Cecilie M, Louise B, Christian D, et al. Tubal ligation and salpingectomy and the risk of epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumors: a nationwide case - control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 86-94.
- 15) 永瀬智. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2020年度患者年報. https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/2020_nenpo_u.pdf
- 16) Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 496-504.
- 17) Fader AN, Java J, Ueda S, et al. Survival in women with grade 1 serous ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 225-232.
- 18) Jones S, Wang TL, Kurman RJ, et al. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations. *J Pathol* 2012; 226: 413-420.
- 19) Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609-615.
- 20) Singer G, Stöhr R, Cope L, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 218-224.
- 21) Singer G, Oldt R 3rd, Cohen Y, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 484-486.
- 22) Vang R, Shih Ie, Kurman RJ, et al. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology* 2013; 62: 44-58.
- 23) Catherine H, Angeles A. Durable response to hormonal therapy in a patient with rapidly progressive low-grade serous ovarian cancer: a case report. *Gynecol Oncol Rep* 2020; 33: 100598.
- 24) Longacre TA, Mckenney JK, Tazelaar HD, et al. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (≥ 5 -year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 707-723.
- 25) 菅野俊幸, 熊切順, 千ヶ崎一代, 他. 全腹腔鏡下子宮全摘出時に予防的卵管切除により微小な左卵管癌と診断された一例. *日産婦内視鏡会誌* 2020; 32: 127-131.
- 26) Miranda P, Majke HD, Johan B, et al. Risk of peritoneal carcinomatosis after risk-reducing salpingo-oophorectomy: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2022; 40: 17.

発行日 2025年9月10日

2025年 第13巻 第2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