

川崎医科大学 産婦人科学 1

下屋 浩一郎

2014年4月17日（木）12：40-13：05 第3会場

第66回日本産科婦人科学会学術講演会

専攻医教育プログラム 1

『救急医療』

産婦人科の救急医療

- 産科救急
 - 妊娠初期の異常
 - (⇒プログラム2 綾部琢哉先生『異所性妊娠』)
 - 妊娠中期・後期の異常
 - (⇒プログラム6 大口昭英先生『妊娠高血圧症候群』)
 - (⇒プログラム6 鮫島 浩先生『胎児機能不全』)
 - 分娩・産褥期の異常
 - (⇒プログラム1 鈴木 直先生『医療安全（血栓塞栓含む）』)
 - 妊婦の外傷
- 婦人科救急
 - 急性腹症（下腹痛）
 - 性器出血
- 性犯罪被害者への対応

妊娠初期の出血・腹痛の鑑別

	早期の正常妊娠	流産	子宮外妊娠	胞状奇胎
診察所見	子宮は軟 やや腫大	性器出血 子宮は腫大 付属器は正常or 黄体嚢胞	性器出血 付属器腫大 強い腹痛 出血性ショック	性器出血 子宮は軟 子宮は腫大 黄体嚢胞
超音波検査	5週子宮内に胎嚢 7週胎児心拍	子宮内に胎嚢 胎児心拍 (-)	子宮内に胎嚢 (-) 付属器に胎嚢 ダグラス窩にエコーフリー	子宮内にsnow storm様 黄体嚢胞
検査所見	hCGが順調に上昇 (2日で倍)	hCG上昇不良	hCG3000以上で子宮内に胎嚢無ければ可能性大	hCG異常高値 肺などへの転移に注意
治療	経過観察 1-2週後再診	流産処置 待機療法	子宮外妊娠手術 MTX治療 待機療法	子宮内容除去 必要ならMTX治療 年齢によっては子宮摘出

正確な妊娠週数の評価を
最終月経起算
妊娠反応陽性 (妊娠4週)
胎嚢の確認 (妊娠5週)

妊娠後半期の出血・腹痛

疾患名	出血	腹痛	腹部所見	全身所見	胎児心音	その他
常位胎盤 早期剥離	主に内出血 (少量の外出血)	激痛	子宮硬直 圧痛著明	重篤	消失	妊娠高血圧症候群の合併 DICに至る危険
前置胎盤	外出血 (警告出血) 陣痛発作時増強	(通常) 無痛	児頭の下降不良	それほど侵 されない	正常	経産婦・高齢が危険因子 過去の子宮内操作・手術 経膈超音波検査が診断に有効
早産	外出血(少量)	陣痛が見 られるが 激痛では ない	陣痛様収縮	良好	正常	子宮内感染(絨毛羊膜炎) 危険因子: 多胎・羊水過多・ 早産の既往・円錐切除術後など
子宮破裂	主に内出血	激痛	圧痛著明. 胎児部分を直接 触知	重篤	消失	前回帝王切開術や子宮筋腫核 出術などの手術の既往.過強 陣痛

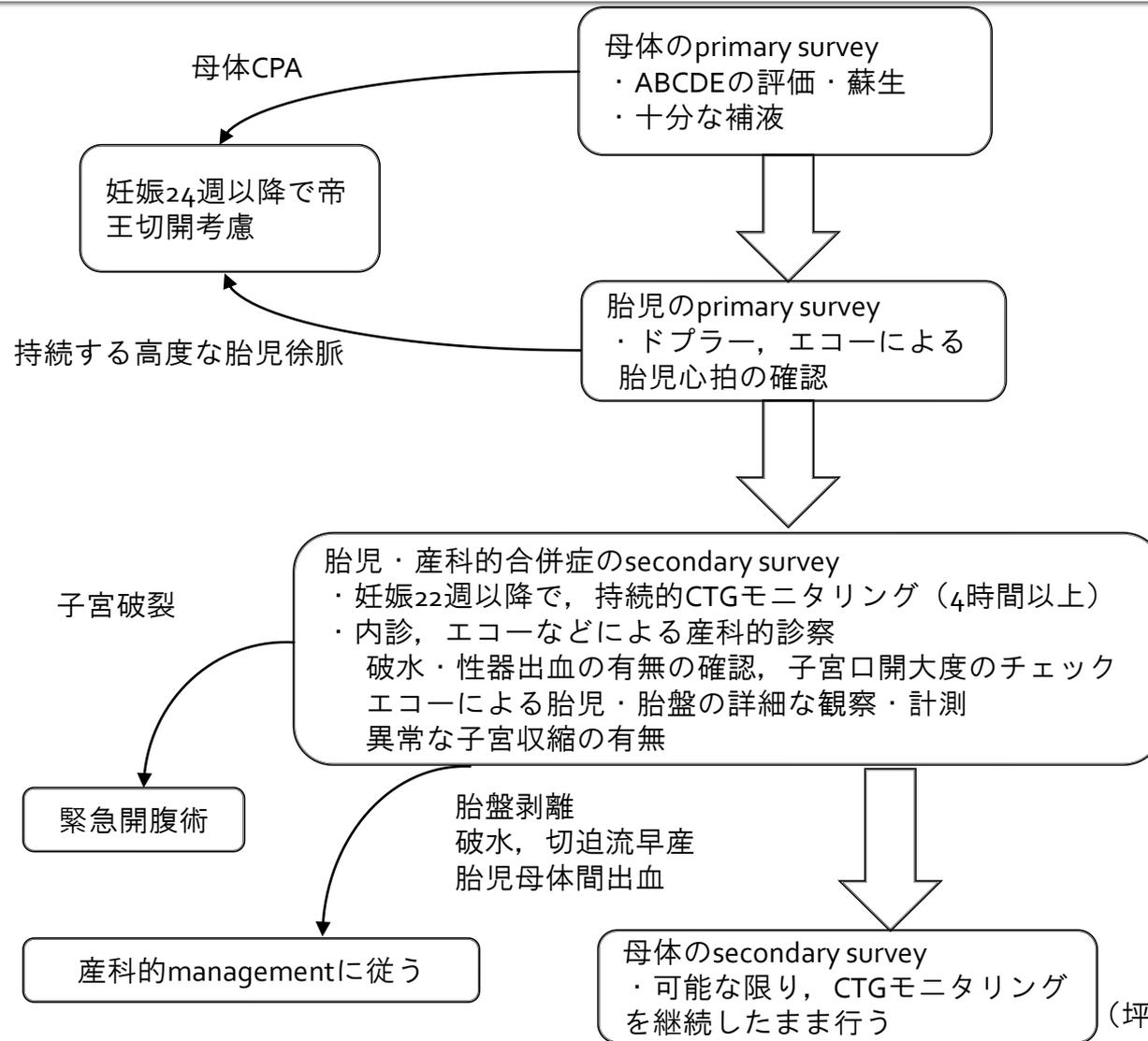
分娩後の出血性疾患・救急疾患

	弛緩出血	頸管裂傷	子宮内反症	子宮破裂	羊水塞栓症	肺塞栓症
時期	胎盤娩出後	胎盤娩出前	胎盤娩出後	通常、陣痛後	破水後	第一歩行後
出血の様子	外出血	外出血	外出血	外出血+腹腔内	外出血	
危険因子	多産婦 遷延分娩 巨大児 羊水過多	難産	臍帯の牽引	帝王切開後 筋腫核出後	アレルギー歴	安静臥床 多胎妊娠 妊娠高血圧症候群
特徴	原因として最多 胎盤・卵膜遺残				ショック型 (心肺停止) DIC型	突然の呼吸苦 最重症で心肺停止
治療	子宮収縮薬 マッサージ 氷冷	縫合	整復術	開腹手術	全身管理 抗DIC療法	全身管理 血栓溶解療法 ヘパリン投与

妊婦の外傷

- 妊婦は妊娠中、6～7%に何らかの外傷に遭遇し、米国ではその内訳は交通外傷（49%）、転落（25%）、暴行（18%）、銃創（4%）、熱傷（1%）となっている。
(Am J Obstet Gynecol 190: 1661-8, 2004)
- 日本では交通外傷（66%）、転落（11%）、薬物障害（9%）、自殺未遂（5%）暴行（5%）と報告されている。
(日産婦雑誌52:1635-9, 2000)
- まず、母体のprimary survey, 次に胎児のprimary survey
- 外傷に伴う産科的合併症
 - 子宮破裂：重篤な腹部鈍的外傷の1%以下と報告
 - 常位胎盤早期剥離：重篤な交通外傷の約50%、軽微な交通外傷で1~6%
 - 切迫流早産・破水：重篤な腹部鈍的外傷の30%
 - 胎児損傷：稀ではあるが、頭蓋内出血、脾損傷、骨折などの報告
 - 胎児母体間出血：母体Rh(-)の時のR-ブリン投与
 - 母体心肺停止：perimortem cesarean section

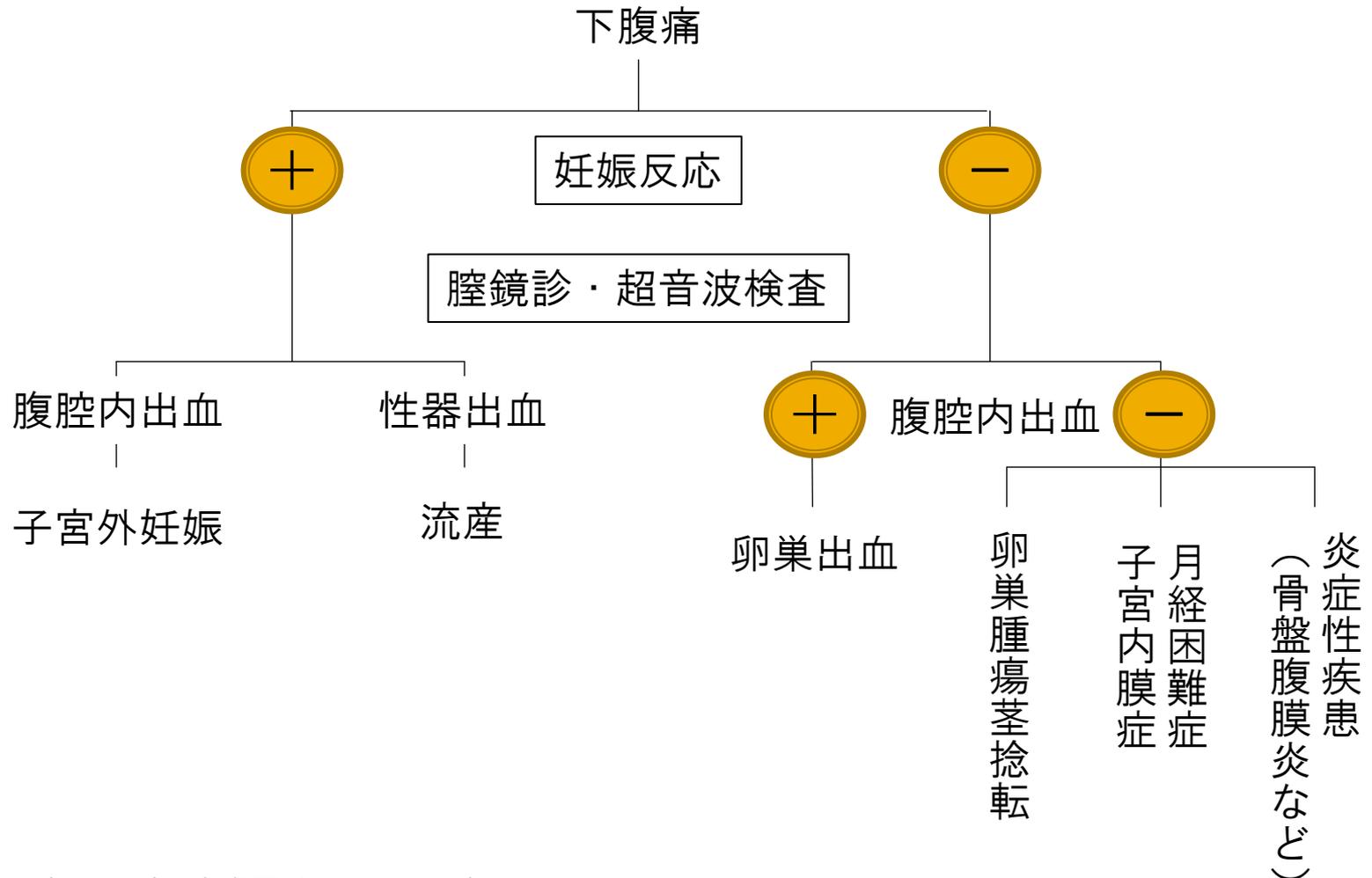
妊婦の外傷（特に交通外傷）の管理



下腹痛・外陰部痛をきたす疾患

	思春期前後	性成熟期 (20～30歳台)	性成熟期 (30～40歳台)	更年期	老年期
外陰部		性器ヘルペス			
膣					
子宮頸部		子宮筋腫分娩			
子宮体部		子宮筋腫の変性・感染 子宮内膜炎 子宮留膿腫	子宮内膜炎 子宮留膿腫 子宮留水腫（子宮体癌など）	子宮留水腫 （子宮体癌など）	
卵管		卵管炎			
卵巢	卵巢腫瘍 （茎捻転）	卵巢腫瘍（茎捻転） 卵巢出血		卵巢腫瘍（茎捻転）	
腹腔		子宮内膜症 骨盤腹膜炎			

下腹痛の鑑別



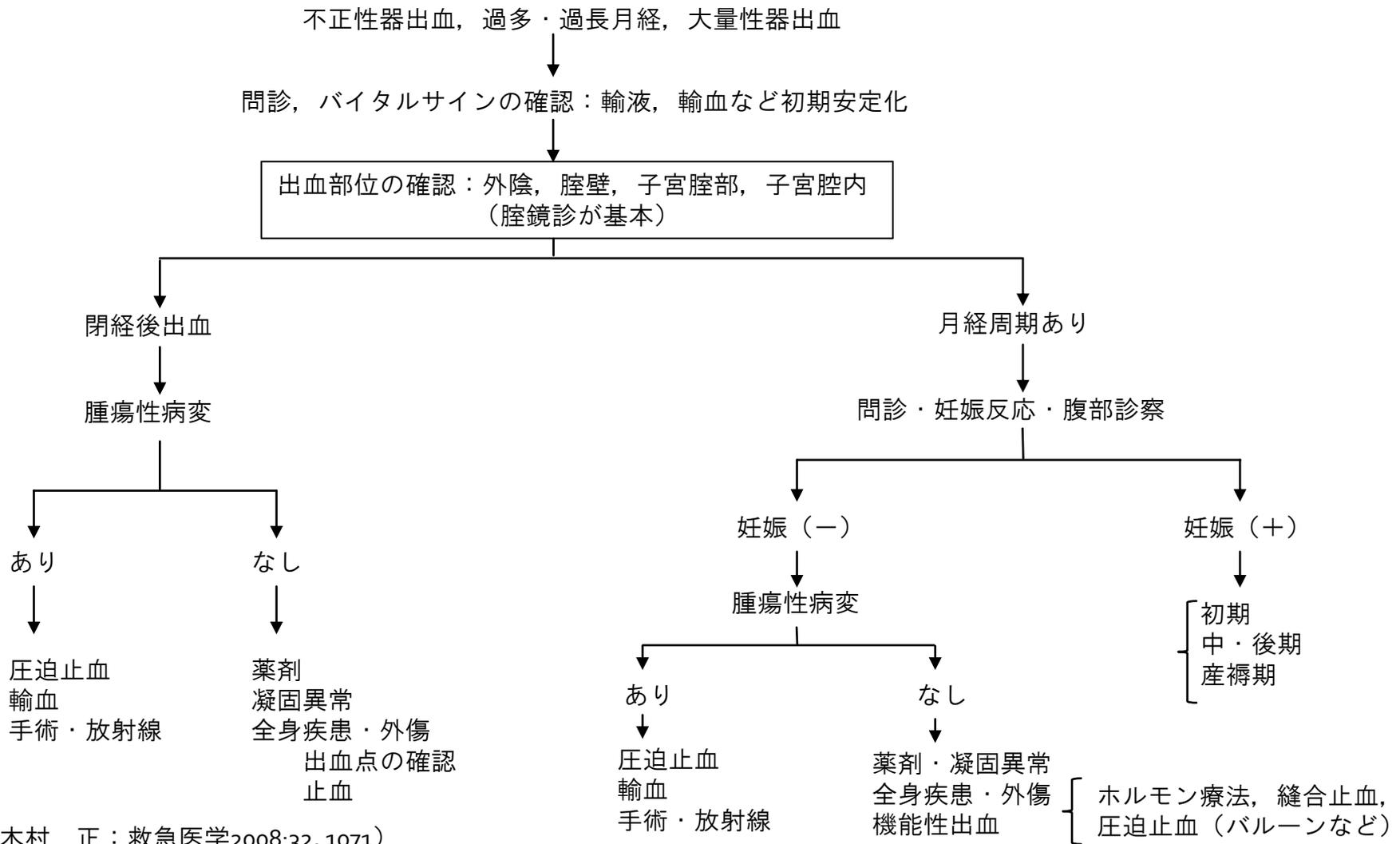
不正性器出血をきたす疾患

	思春期前後	性成熟期 (20～30歳台)	性成熟期 (30～40歳台)	更年期	老年期
外陰部	外傷	性器ヘルペス			
膣				膣癌	萎縮性膣炎 膣癌
子宮頸部		異型上皮 子宮頸癌 子宮筋腫分娩			異型上皮 子宮頸癌
子宮体部		子宮内膜増殖症 子宮体癌 子宮内膜ポリープ			子宮体癌
卵管					
卵巣	機能性出血				
腹腔					

非妊娠時の不正性器出血・過多月経・大量性器出血を来たす疾患

- 機能的出血
- 子宮内膜の総面積が大きくなる疾患
 - 子宮筋腫（肉腫）
 - 子宮腺筋症
 - 可能性は少ないが、子宮内膜ポリープ
- 悪性腫瘍
 - 子宮頸癌
 - 子宮体癌
- 出血性素因（ITPなど）

不正性器出血・過多月経・大量性器出血に対する対応



性犯罪被害者の診察の流れ

事件発生地所轄警察からの診察の依頼

被害者は警官（原則は婦人警官）とともに来院

発生状況について問診：被害者と警官それぞれに対し

診察、検体（証拠）採取

診察結果について被害者および警官へ説明

処方：緊急避妊ピル、感染症予防薬

再診時期に関する説明

診断書、警察への提出書類の記載

性犯罪被害者の診察は 通常の婦人科診察の延長ではない

- 被害者は必ずしも自分の意志で診察に来ている訳ではない。被害者の家族が付き添っている場合は少なく、付き添いは警察関係者のみのことがほとんどである。
- 被害の状況は以後の診察で慎重に観察する点と密接に関連してくるので、出来るだけ正確な情報が必要であり、容疑者が検挙された際の証拠資料を確実に採取・保存することも重要である。一方、被害にあって間もない状況では、客観的被害状況を述べることは困難であり、不適切な問診が2次被害をもたらす危険がある。被害者自身を呼び込む前に、同行の警察官から事例の事実関係を問いただしておく。共通の問診票を用意することも有用である。
- 診察に当たって事前に診察の目的（健康を守ること、加害者に法的な裁きを与えるためには、今の時点で資料を確保しておくこと）を被害者に伝えるよう努める。

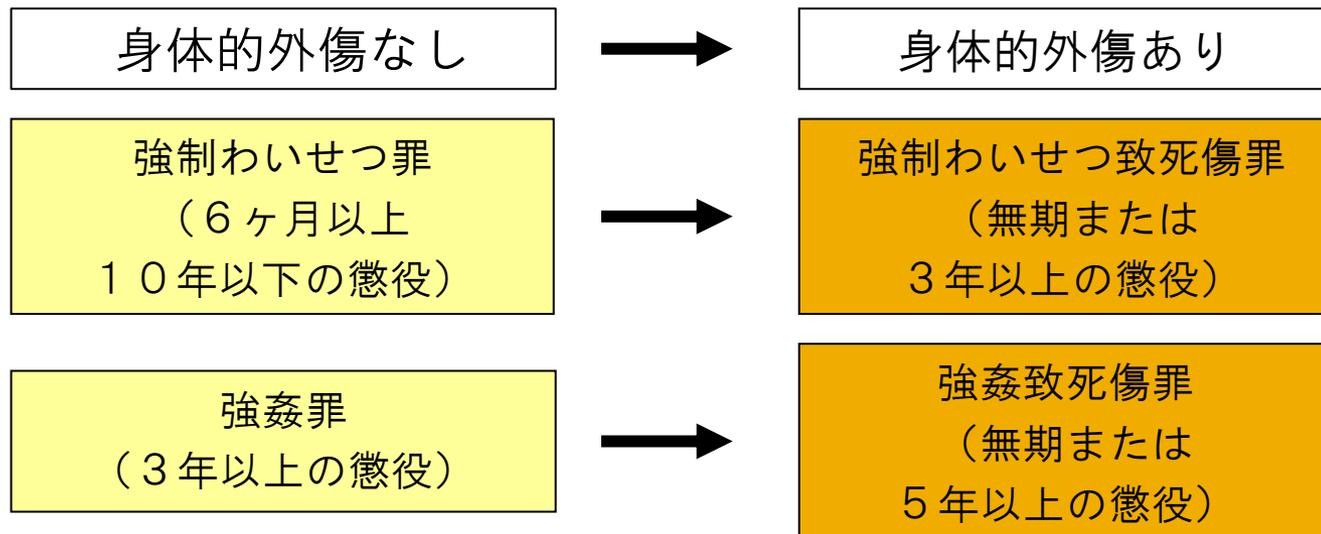
性犯罪における産婦人科医の役割

1. 外傷の評価と治療
2. 正確な証拠採取
3. 妊娠の予防
4. 性感染症の予防
5. 心理的・精神的サポートの提供
6. 長期的影響に対するケア

性犯罪における産婦人科医の役割

外傷の評価と治療

- 性暴力の40%に外傷が認められ、その多くが、外来処置で対応可能であるが、1%入院が必要で0.1%が致死的である。
(Am J Epidemiol 1990; 132: 540-9.)



被害者の救援には初療にかかわる
産婦人科医師の所見が決め手になる。

性犯罪における産婦人科医の役割

外傷の評価と治療

- 重症の場合は救命第一。必要に応じて整形外科、脳神経外科などの協力を
- 診察には看護スタッフの協力も重要：被害者の気持ちに配慮
- 一般には消毒と抗菌薬投与
- 必要に応じて鎮痛消炎薬投与

性犯罪における産婦人科医の役割

正確な証拠採取

- 外傷の確認
- 陰毛などの採取
- 膣内等の分泌物の採取
- 唾液付着の可能性のある部位の綿球等による採取
- 薬物の使用が疑われる場合には尿の採取・保存
（多くは72時間以内であれば検出可能）
- 所有権放棄書と任意提出書

正確な証拠採取：海外での取り組み

Items in a "Rape Kit" and Their use

内容	目的
Instructions, check-off form, and history and physical examination documentation forms	To ensure that all appropriate evidence is collected
Large paper sheet	For patient to stand on while undressing, to collect any evidence that may fall off in the process of undressing
Paper bags	To collect and label evidence (DNA may degrade in a moist environment, which is why plastic is not used)
Envelopes with:	
Cotton-tipped swabs	To collect samples from oropharynx, vagina, and rectum
Comb	To collect evidence from pubic hair
Filter paper	To remove evidence from the comb
Small cardboard boxes	To transport red- and purple-topped tubes used to collect blood samples and other evidence
Patient discharge instructions	To include information with available local community resources, follow-up appointment information, and appropriate telephone numbers

(Am Fam Physician. 2010;81(4):489-495)

正確な診察のために ～疑わしきは被害者の利益に～

- 外陰部、膣の洗浄をいきなり行わない。
これらの部位からは、体液や体毛など犯人を特定できる重要な証拠が採取できることがある。必要なら外陰部の皮膚を生食ガーゼでぬぐって検体提出もできる。
- 膣内溶液の採取、検鏡（必要時）
この後に膣洗浄を行う（⇒医学的意義よりも精神的サポートとして）。
- 性器外傷、性器外外傷は小さいものでも無視しないで人体図に記載する。

性犯罪における産婦人科医の役割

妊娠の予防

- 強姦における妊娠率は5%であり、年間で米国では毎年35,000人の妊娠が発生することになる
(Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 320-4.)
- 緊急避妊法としてYuzpe法
- 本邦においては2011年5月24日よりノルレボ錠 (0.75mg) を「性交後72時間以内に1回1.5mg経口投与」する。妊娠率が1.1%でYuzpe法に比べて悪心・嘔気の割合が低いことが特徴

緊急避妊法 (Emergency postcotal pill)

Morning after pill

Yuzpe method (J Reprod Med 1974; 13: 53-8)

エチンエストラジオール50 μ gとルゲストレル0.5mgを含む製剤（中用量ピル: プラノバル、ドオルトン）を性交後72時間以内に2錠、その12時間後に2錠服用。一般に早いほど（12時間以内）有効

成績：56～89%で妊娠が防止されると報告され、meta analysisでは74%の予防効果

米国のデータでも35%の人は緊急避妊法を知らず、43%の人は米国で利用可能なことを知らない

他の方法としては銅入りのIUDを挿入する（妊娠率は0.2%で長期使用できる利点がある）

(ACOG Practice Bulletin No. 69, 2005)

性犯罪における産婦人科医の役割

妊娠の予防

- 月経が1週間以上遅れたら（被害の日から3週間以上経過して月経が無ければ）、妊娠検査を行う。
- 人工妊娠中絶の際の絨毛組織等の警察への提出に関して関係各所と相談
- 交際相手がいる場合には海外では絨毛組織等を用いた親子鑑定も選択肢の一つになるとされているが、本邦では現実的には困難

性犯罪における産婦人科医の役割

性感染症の予防

- 細菌感染予防
 - 淋菌：セフトリキソン（セフトリアキソン）1回静脈内投与（海外では筋肉内投与）
 - トリコモナス：フラジール（メトロニダゾール）経口投与
 - クラミジア：ジスロマック（アジスロマイシン）経口投与
- ウイルス感染予防
 - B型肝炎ウイルス：免疫グロブリン投与+ワクチン接種
 - HIV：感染リスクに応じて対応
- 破傷風に関しても外傷のある場合は考慮される
- HIVと梅毒に関して6週後、3か月後、6ヶ月後フォロー
- 抗菌薬投与には性感染症予防以外に精神的サポートの役割

(ACOG educational bulletin No.242, Nov 1997)
(*Am Fam Physician.* 2010;81(4):489-495)

HIV予防対策

Type of exposure	Risk of acquiring HIV per exposure	予防対策		
		(HIV感染者)	(超高リスク：10%以上)	(高リスク)
Receptive anal sex	0.1 – 3.0%	○	○	△
Insertive anal sex	0.06%	○	△	×
Receptive vaginal sex	0.1 – 0.2%	○	△	×
Insertive vaginal sex	0.03 – 0.09%	○	△	×
Fellatio with ejaculation	0 – 0.04%	△	△	×
Splash of semen into eye	0.09%	△	△	×
Fellatio without ejaculation		×	×	×
Cunnilingus		×	×	×

超高リスク（10%以上）：ロンドンの男性同性愛者、サハラ砂漠より南のアフリカ人
 高リスク：同性愛者、薬物使用者など

（ Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology(2012) 1–9 ）

性暴力のメンタルヘルスに及ぼす影響

- 鬱（抑うつ状態）
- 不安神経症
- 統合失調症
- 人格障害
- 薬物依存症
- アルコール依存症
- PTSD（心的外傷後ストレス障害）
- 睡眠障害
- 摂食障害

性犯罪被害者が
PTSDを経験する率
は40～80%



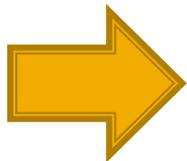
自傷行為、大量の薬物摂取

（ Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology(2012) 1-9 ）

性暴力の長期的健康に及ぼす影響

- 慢性骨盤痛・腰痛
- 線維筋痛症
- 頭痛
- 過敏性腸炎
- 全体的な不健康状態
- 性機能障害
- 身体表現性障害

(*Am Fam Physician*.1998;58(4):920-926, 929-930.)



この点への取り組みは本邦では不十分

第66回日本産科婦人科学会学術講演会
東京国際フォーラム
2014.4.17



専攻医教育プログラム
医療安全（血栓塞栓含む）-婦人科



鈴木直

聖マリアンナ医科大学産婦人科学

医療安全

医療安全管理室



聖マリアンナ医科大学病院

St. Marianna University School of Medicine Hospital

最終確認日：2013/4/16

紹介・アピール

新聞を見ると数えきれないほどの医療事故の報告が毎日紙面のどこかに掲載されています。患者さんの取り違え、手術時にガーゼを体内に置き忘れた、動脈瘤の破裂を心筋梗塞と誤診した、血液型を間違っって輸血した、抗がん薬の投与量を間違っった等々。本当にこんなことが起こるのかと考えさせられるようなことが現実には起こっています。しかし残念ながら、どのように気を付けても事故を完全に無くすことは出来ません。したがって、人間はミスをする動物であるということを十分認識し、引き起こされる事故の要因を検討することが必要になってきます。



図は「ルービンの盃」という有名な絵です。黒い部分に意識をおくと盃に見えますが、その背景となっている白い部分に意識を向けると向き合った女性の横顔に見えてきます。盃と顔の両方を同時に見ると背景である地はその中に溶け込んでしまいます。つまり、人間の脳はこの二つのものを同時に図にすることはできないということです。これが人間の脳の限界と考えられています。

人はいつでも過ちを起こし得ることを十分認識し、心を引き締め、慣れや気の緩みから引き戻ることが大切であり、これが、今後の医療事故減少に繋がると考えています。

医療安全



文字サイズの変更

標準 大 特大

🔍 調べたい語句を入力してください 🔍 検索

御意見募集やパブリックコメントはこちら 🗳️ 国民参加の場

テーマ別に探す

報道・広報

政策について

厚生労働省について

統計情報・白書

所管の法令等

申請・募集・情報公開

ホーム > 政策について > 分野別の政策一覧 > 健康・医療 > 医療 > 医療安全対策 > 主な医療安全関連の経緯

主な医療安全関連の経緯

○主な医療安全関連の経緯

年月	関連事項
平成11年 1月	<u>横浜市立大学事件</u> ・肺手術と心臓手術の患者を取り違えて手術。この事件を契機に医療安全についての社会的関心が高まる。（その後、医師4名と看護師2名が業務上過失傷害容疑で起訴された。）
2月	<u>都立広尾病院事件</u> ・看護師が消毒液とヘパリン加生理食塩水を取り違えて静脈内に投与し、患者が死亡。この事件等を契機に医療事故の警察への届出が増加。（その後、医師が医師法21条違反容疑で起訴される等した。）
平成12年 9月	特定機能病院や医療関係団体へ的大臣メッセージ
平成13年 3月	「患者安全推進年」とし、 <u>「患者の安全を守るための医療関係者の共同行動（Patient Safety Action. P S Aと略す。）」</u> を推進。

医療安全

3 具体的取組

(1) 厚生労働省

(1) 中長期的かつ体系的な医療安全対策の全体構想の構築

- 「医療安全対策検討会議」において、中長期的かつ体系的な医療安全対策の全体構想を構築する。

(2) 医療安全対策を効果的に推進するための組織体制の整備

- 厚生労働省医政局総務課に医療安全推進のための企画、立案などを行う「医療安全推進室」を設置する。
- 幅広い分野の専門家による「医療安全対策検討会議」を開催する。

(3) 医療安全対策の推進

- 医療機関における安全対策の推進
- 医療安全に関する研究の推進（インシデント事例の分析、改善方策の策定など）
- 教育、研修の充実（臨床研修、実務研修の内容充実など）
- 医薬品、医療用具等のインシデント事例の収集及びそれに基づく安全性の確保 など

(2) 各医療関係団体

各医療関係団体の取組については、別紙参照。（省略）

医療安全



ウィキペディア
フリー百科事典

アカウント作成 ログイン

ページ ノート

閲覧 編集 履歴表示

検索



ヒヤリ・ハット

ヒヤリ・ハットは、結果として事故に至らなかったものである
ので、見過ごされてしまうことが多い。すなわち「**ああよかった**」と、**直ぐに忘れがちになってしまうもの**である。

しかし、重大な事故が発生した際には、その前に多くのヒヤ
リ・ハットが潜んでいる可能性があり、**ヒヤリ・ハットの事例
を集めることで重大な災害や事故を予防することができる**。そ
こで、職場や作業現場などではあえて各個人が経験したヒヤ
リ・ハットの情報公開し蓄積または共有することによって、
重大な災害や事故の発生を未然に防止する活動が行われている。

医療安全



ウィキペディア
フリー百科事典

アカウント作成 ログイン

ページ ノート

閲覧 編集 履歴表示

検索



ヒヤリ・ハット



一件の重大なトラブル・災害の裏には、29件の軽微なミス、そして300件のヒヤリ・ハットがあるとされる。詳細は、[ハインリッヒの法則](#)を参照のこと。

ハインリッヒの法則は、「重大事故の陰に29倍の軽度事故と、300倍のニアミスが存在する」ということを示したもので、この活動の根拠となっている。

安全性速報

月経困難症治療剤ヤーズ配合錠による 血栓症について

2010年11月16日の販売開始以降、2014年1月7日までの間に、本剤（ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠）との因果関係が否定できない血栓症による死亡が3例報告されております（推定使用患者187,000婦人年^注）。このような状況を考慮し、本剤の「使用上の注意」に「警告」を新設し注意喚起することに致しました。

注）婦人年：1人の女性が1年間に本剤（1シート28錠）13シートを使用したと仮定して算出した推定使用患者数

本剤のご使用にあたっては、以下の事項に十分ご注意ください。

- 血栓症があらわれ、致死的な経過をたどることがあるので、**血栓症が疑われる次のような症状があらわれた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。**

血栓症が疑われる症状

- 下肢の急激な疼痛・浮腫
- 突然の息切れ、胸痛
- 激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害
- 急性視力障害
等

- 本剤の服用患者には、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明して下さい。
- 本剤の服用患者には、患者携帯カードを必ずお渡しいただき、他の診療科、医療機関を受診する際には提示するよう説明してください。

「警告」を新設し、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項を改訂しましたので、あわせてご連絡いたします。

お問い合わせ先につきましては4頁をご参照ください。

LEP製剤

LEP: 低用量エストロゲン・プロゲステロン配合剤

合成エストロゲンとプロゲステロンの**混合ホルモン剤**である、エストロゲン・プロゲステロン配合剤（EP配合剤）はその殆どが経口避妊薬として製造販売されているが、その他にも様々な適応を有している→**月経困難症**。

エストロゲンとしては**エチニルエストラジオール（EE）**が主に使用されているが、最近では17βエストラジオールのような、より内因性のエストラジオールに近いエストロゲンが利用されている製剤もある。

プロゲステンについては多種多様なものが開発されている。

改訂内容（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂）

改訂後	改訂前
<p>■警告 <u>本剤の服用により、血栓症があらわれ、致命的な経過をたどることがあるので、血栓症が疑われる次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u> <u>血栓症が疑われる症状</u> <u>下肢の急激な疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等</u> <u>患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。</u> <u>〔「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕</u></p>	←新設
<p>2. 重要な基本的注意 (1) (略) (2) 本剤の服用により、<u>年齢（40歳以上）、喫煙、飲酒、経産歴</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意 (1) (略) (2) 本剤の服用により、<u>血栓症があらわれることがあるの</u></p>

医療安全!!

改訂内容（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂）

改訂後	
<p>■警告 <u>本剤の服用により、血栓症があらわれ、致命的な経過をたどることがあるので、血栓症が疑われる次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u> <u>血栓症が疑われる症状</u> <u>下肢の急激な疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等</u> <u>患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。</u> <u>〔「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕</u></p>	←新設

2. 重要な基本的注意

(1) (略)

(2) 本剤の服用により、年齢（40歳以上）、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、血栓症が疑われる初期症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

血栓症が疑われる初期症状

嘔吐・吐き気、頭痛、下肢の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感等

(3) 血栓症のリスクが高まる状態（体を動かさない状態、顕著な血圧上昇、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(4) 本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。

・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。

・血栓症が疑われる初期症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。

・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。

(5) 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。 [「禁忌」(11)の項参照]

(6) 以降省略

血栓塞栓症

PTE, DVTの定義

肺塞栓症とは塞栓子が静脈血流にのって肺動脈（静脈血を酸素化のために肺に送る大血管）あるいはその分枝を閉塞し肺循環障害を来した状態である。塞栓子の多くは血栓であり、この場合肺血栓塞栓症という。肺血栓塞栓症は欧米に多い疾患とされるが、我が国においても生活様式の欧米化、高齢者の増加、本疾患に対する認識および各種診断法の向上に伴い、最近増加している救急疾患である。

一方、四肢の静脈には筋膜より浅い表在静脈と深い深部静脈があり、急性の静脈血栓症は深部静脈の深部静脈血栓症と表在静脈の血栓性静脈炎を区別する。深部静脈血栓症は、発生部位（頸部・上肢静脈、上大静脈、下大静脈、骨盤・下肢静脈）により症状が異なる。婦人科領域においては、四肢の深部静脈、特に発生頻度の高い骨盤・下肢静脈の急性期深部静脈血栓症が臨床的に重要である。

なお、深部静脈血栓症の患者の50%に肺血栓塞栓症が合併し、肺血栓塞栓症の患者の90%に深部静脈血栓症が合併しており、両者は一連の疾患として静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism : VTE）と総称される。

PTE：肺血栓塞栓症

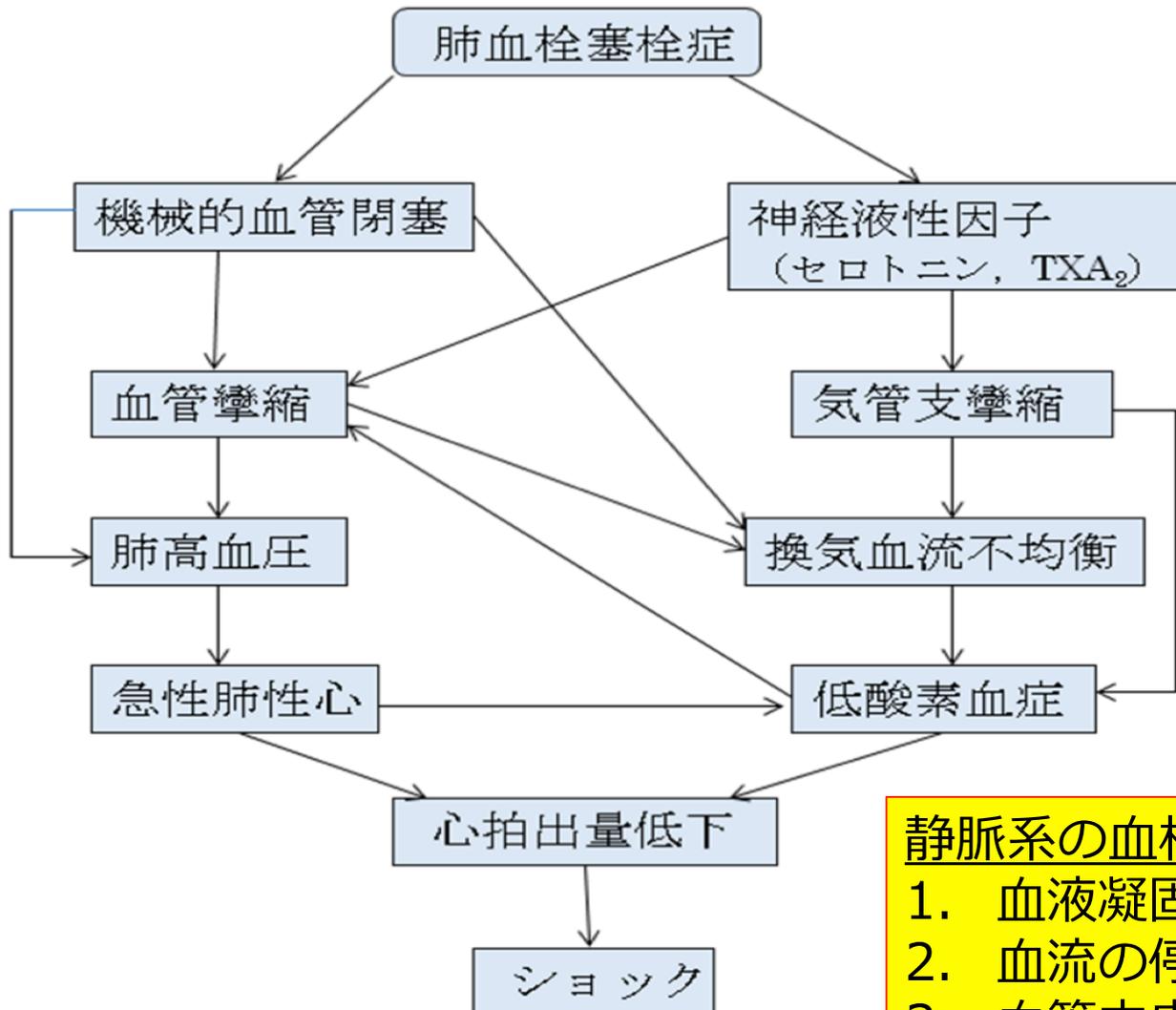
PTEは、静脈、心臓内で形成された血栓が遊離して、急激に肺血管を閉塞することによって生じる疾患であり、その塞栓源の90%以上は、下肢あるいは骨盤内静脈である。

PTEの主たる病態は、**急速に出現する肺高血圧および低酸素症である**。肺高血圧を来たす主な原因は、血栓塞栓による肺血管の機械的閉塞、および血栓より放出される神経液性因子と低酸素血症による肺血管攣縮である。また、低酸素血症の主な原因は、肺血管床の減少による非閉塞部の代償性血流増加と気管支攣縮による換気血流不均衡が原因である。局所的な気管支攣縮は、気管支への血流低下の直接的な作用ばかりでなく、血流の低下した肺区域でのサーファクタントの産生低下、神経液性因子の関与により引き起こされる。

一方、肺梗塞とは肺塞栓症の結果、肺組織に出血性壊死をおこした状態を言い、通常、肺組織は肺動脈と気管支動脈との二重の血液供給を受けており、多くの場合では塞栓症が必ずしも肺組織の壊死とはならない。頻度的には肺梗塞は肺塞栓症の10～15%とされている。

PTE：肺血栓塞栓症

図1 PEの病態生理



静脈系の血栓症：Virchowの三徴

1. 血液凝固亢進
2. 血流の停滞
3. 血管内皮障害

- LEP合剤に限らず女性ホルモン剤を新規に使用する場合は、低用量経口避妊薬 (OC) の使用に関するガイドライン改訂版 2006 (日本産科婦人科学会編) を参照し、「WHOのOC 使用に関する医学的適応基準 (表8)」 を順守し、「服用者向け情報資料」 を提供するなどして充分な問診を行い、インフォームドコンセントを徹底する。問診に際しては「OC初回処方時問診チェックシート」などを利用する。なお、「服用者向け情報資料」は製薬会社が作成した資料でも構わない。

The screenshot shows the website of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG). The main content is a notice titled "女性ホルモン剤使用中患者の血栓症に対する注意喚起" (Attention to thrombotic events in patients using female hormone agents). The notice discusses the use of low-dose oral contraceptives (OC) and references the 2006 revised guidelines. It lists three key points for healthcare providers:

- LEP合剤に限らず女性ホルモン剤を新規に使用する場合は、低用量経口避妊薬 (OC) の使用に関するガイドライン改訂版 2006 (日本産科婦人科学会編) を参照し、「WHOのOC 使用に関する医学的適応基準 (表8)」を順守し、「服用者向け情報資料」を提供するなどして充分な問診を行い、インフォームドコンセントを徹底する。問診に際しては「OC初回処方時問診チェックシート」などを利用する。なお、「服用者向け情報資料」は製薬会社が作成した資料でも構わない。
- 女性ホルモン剤使用中の患者に対しては、上記ガイドラインの「OC処方の際に推奨される検査 (表13)」、「服用を中止すべき症状又は状態 (表14)」を参照して、改めて血栓症のリスクと症状を説明するとともに、定期的に患者を診察し、適宜検査を行う。
- 血栓症に起因するとと思われる症状「服用を中止すべき症状又は状態 (表14)」が認められた場合は、ただちに服用を中止し、その状態に応じて適宜、循環器内科、血管外科、脳神経外科等の専門医に診断・治療を依頼する。

Below the main text, there is a section for "参考資料" (Reference Materials) which includes:

- 低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン改訂版 2006 (日本産科婦人科学会編)
- WHOのOC使用に関する医学的適応基準 (表8)
- OC初回処方時問診チェックシート (付録)
- OC処方の際に推奨される検査 (表13)
- 服用を中止すべき症状又は状態 (表14)

The page is dated November 2025 and is published by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology.

低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン
(改訂版)

平成17年12月

日本産科婦人科学会編

低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン (第2版)

日本産科婦人科学会

日本産婦人科医会

日本不妊学会

日本エイズ学会

日本性感染症学会

日本家族計画協会

「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン」改訂検討委員会

委員

岩下 光利	日本産科婦人科学会
深谷 孝夫	同上
水沼 英樹	同上
田邊 清男	日本産婦人科医会
荻原 稔	日本不妊学会
味澤 篤	日本エイズ学会
松田 静治	日本性感染症学会
川名 尚	同上
北村 邦夫	日本家族計画協会

表2. OCの初回処方前に考慮すべきOCのリスクと避妊以外の利点との特徴^a

リスク	女性 10 万人当たりの割合 (人)	OC 使用による相対危険度
冠動脈疾患 ¹	1500	増加なし
脳卒中 ¹	100	虚血性脳卒中は 2 倍増加 出血性脳卒中は増加なし
VTE	5	レボノルゲストレルおよびノルエチステロンの OC の使用で 3 倍増加 デソゲストレルおよびゲストデンの OC の使用で 5 倍増加
乳癌 ²	女性 9 人当たり 1 例は一生の間に乳癌を発症する。30 歳までの乳癌の発症リスクは概算で 1900 分の 1、40 歳までが 200 分の 1、50 歳までが 50 分の 1 となる	いかなるリスク増加も小さいと考えられる。加齢とともに変化し、中止後 10 年でリスク増加を認めなくなる
子宮頸癌	11	5 年後の増加は小さいが、10 年後で 2 倍増加する
利点		
卵巣癌	22	10 年以上にわたってリスクが半減する
子宮体癌	15	10 年以上にわたってリスクが半減する

2. 女性ホルモン剤使用中の患者に対しては、上記ガイドラインの「OC処方の際して推奨される検査（表13）」、「服用を中止すべき症状又は状態（表14）」を参照して、改めて血栓症のリスクと症候を説明するとともに、定期的に患者を診察し、適宜検査を行う。

The screenshot shows the website of the Japanese Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG). The main content is a notice titled "女性ホルモン剤使用中患者の血栓症に対する注意喚起" (Attention to Thrombotic Events in Women Using Hormone Therapy). The notice explains that the use of hormone therapy (HT) has increased, and there is a growing concern about thrombotic events. It references the JSOG guidelines for OC use and provides three key points for healthcare providers:

1. LEP合剤に限らず女性ホルモン剤を新規に使用する場合は、低用量経口避妊薬 (OC) の使用に関するガイドライン改訂版 2006 (日本産科婦人科学会編) を参照し、「WHOのOC 使用に関する医学的適応基準 (表8)」を遵守し、「服用者向け情報資料」を提供するなどして十分な問診を行い、インフォームドコンセントを徹底する。問診に際しては「OC初回処方時問診チェックシート」などを利用する。なお、「服用者向け情報資料」は製薬会社が作成した資料でも構わない。
2. 女性ホルモン剤使用中の患者に対しては、上記ガイドラインの「OC処方の際して推奨される検査 (表13)」、「服用を中止すべき症状又は状態 (表14)」を参照して、改めて血栓症のリスクと症候を説明するとともに、定期的に患者を診察し、適宜検査を行う。
3. 血栓症に起因するとと思われる症候「服用を中止すべき症状又は状態 (表14)」が認められた場合は、ただちに服用を中止し、その症候に応じて適宜、循環器内科、血管外科、脳神経外科等の専門医に診断・治療を依頼する。

Reference materials (参考資料) include:

- 低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン改訂版 2006 (日本産科婦人科学会編)
- WHOのOC使用に関する医学的適応基準 (表8)
- OC初回処方時問診チェックシート (付録)
- OC処方の際して推奨される検査 (表13)
- 服用を中止すべき症状又は状態 (表14)

The notice is dated November 2015 (平成25年11月) and is issued by the Japanese Society of Obstetrics and Gynecology (公益社団法人 日本産科婦人科学会).

表13. OC処方に際して推奨される検査

検査時期	かならず行う検査	希望があれば行う検査
OC処方前	<ul style="list-style-type: none"> ・問診 ・血圧測定 ・体重測定 	<ul style="list-style-type: none"> ・血栓症のリスクが高い時には血液凝固系検査 ・子宮頸部細胞診 ・ 性感染症検査 ・ 乳房検診
服用開始1ヵ月後	<ul style="list-style-type: none"> ・問診 ・血圧測定 ・体重測定 	
服用開始3ヵ月後 及び以降3ヵ月毎	<ul style="list-style-type: none"> ・問診 ・血圧測定 ・体重測定 	
服用開始6ヵ月後 及び以降6ヵ月毎	<ul style="list-style-type: none"> ・問診 ・血圧測定 ・体重測定 	<ul style="list-style-type: none"> ・血栓症のリスクが高い時には血液凝固系検査 ・性感染症検査 ・乳房検診
服用開始1年後 及び以降1年毎	<ul style="list-style-type: none"> ・問診 ・血圧測定 ・体重測定 	<ul style="list-style-type: none"> ・子宮頸部細胞診

3. 血栓症に起因すると思われる症候「服用を中止すべき症状又は状態（表14）」が見られた場合は、ただちに服用を中止し、その症候に応じて適宜、循環器内科、血管外科、脳神経外科等の専門医に診断・治療を依頼する。

The screenshot shows the homepage of the Japanese Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG). The main content area features a blue header for a notice titled "女性ホルモン剤使用中患者の血栓症に対する注意喚起" (Attention to Blood Clots in Patients Using Female Hormone Therapy). The notice text states that in recent years, the use of hormone therapy for menstrual disorders and endometriosis has increased, leading to a rise in blood clots among women. It lists three key points: 1. When starting hormone therapy, use low-dose estrogen-progestin combinations (LEP) and refer to WHO's medical basis (Table 8) and the 'OC Use Information Sheet'. 2. For patients already on hormone therapy, refer to the 'OC Use Information Sheet' and 'OC Use Check Sheet' (Table 13) to identify symptoms (Table 14) and consult a doctor. 3. If symptoms suggesting blood clots appear, stop the medication immediately and consult a specialist. The notice is dated November 2025 and includes a list of reference materials such as WHO's medical basis and the 'OC Use Information Sheet'.

経過観察中に服用を中止すべき症状や他覚所見

表14. 服用を中止すべき症状又は状態

	服用を中止すべき症状	疑われる疾患
1	片側または両側の下肢（ことに‘ふくらはぎ’）の痛みと浮腫	血栓性静脈炎
2	胸痛、胸内苦悶、左腕、頸部等の激痛	心筋梗塞
3	突然の激しい頭痛、持続性の頭痛（偏頭痛）、失神、片麻痺、言語のもつれ、意識障害	出血性・血栓性脳卒中
4	呼吸困難（突然の息切れ）、胸痛、咯血	肺塞栓
5	視野の消失、眼瞼下垂、二重視、乳頭浮腫	網膜動脈血栓症
6	黄疸の出現、そう痒感、疲労、食欲不振	うっ滞性黄疸、肝障害
7	長期の悪心、嘔吐	ホルモン依存性副作用、 消化器系疾患
8	原因不明の異常性器出血	性器癌
9	肝臓の腫大、疼痛	肝腫瘍
10	体を動かさない状態、顕著な血圧上昇が見られた場合等	静脈血栓症への注意

OCの歴史とエストロゲン量の問題

1960年米国で初めてOCが認可

メストラノール150 μ g (E) + ノルエチノドレル9.85mg (P)
(Enavid 10)

1961年Enavid 10で肺塞栓症の症例が報告



ピルと血栓塞栓症との関連が注目され、世界各国での研究が進行
→ピルの**エストロゲン含量が多いほど血栓リスクは上昇**



1969年FDAエストロゲン含量を**50 μ g以下に抑えるよう勧告**
→発症率は減少



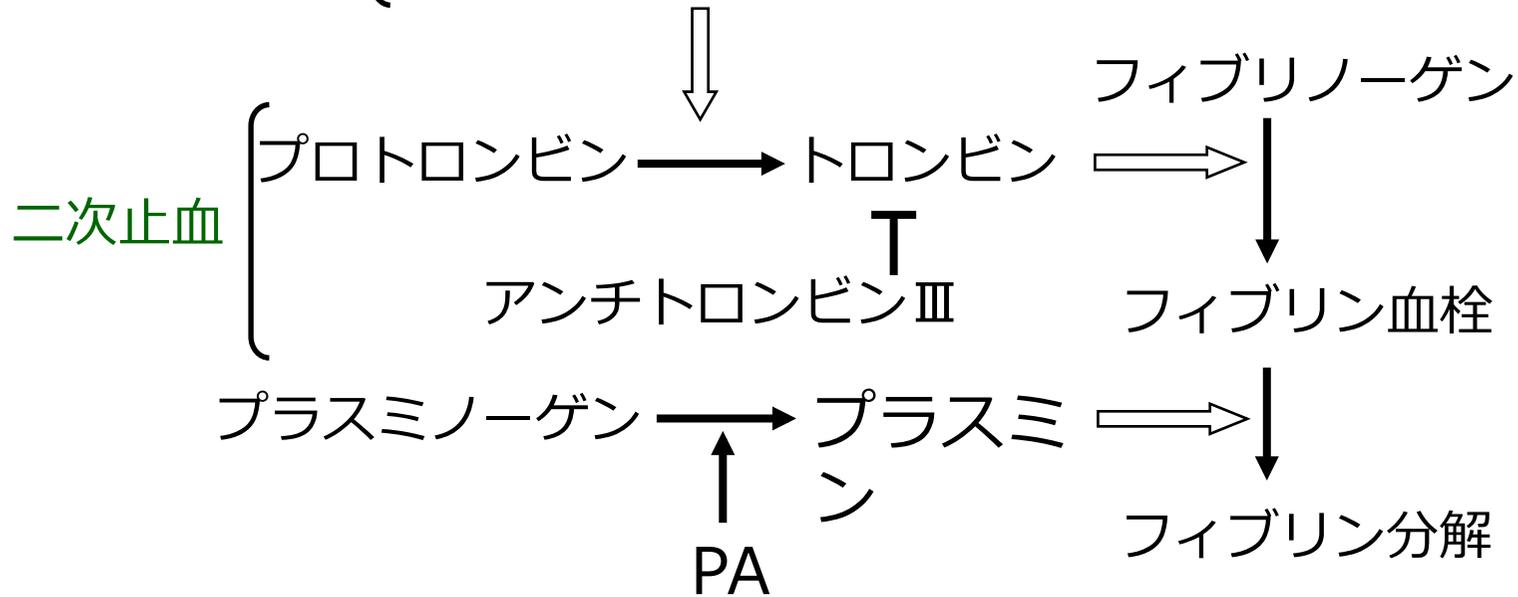
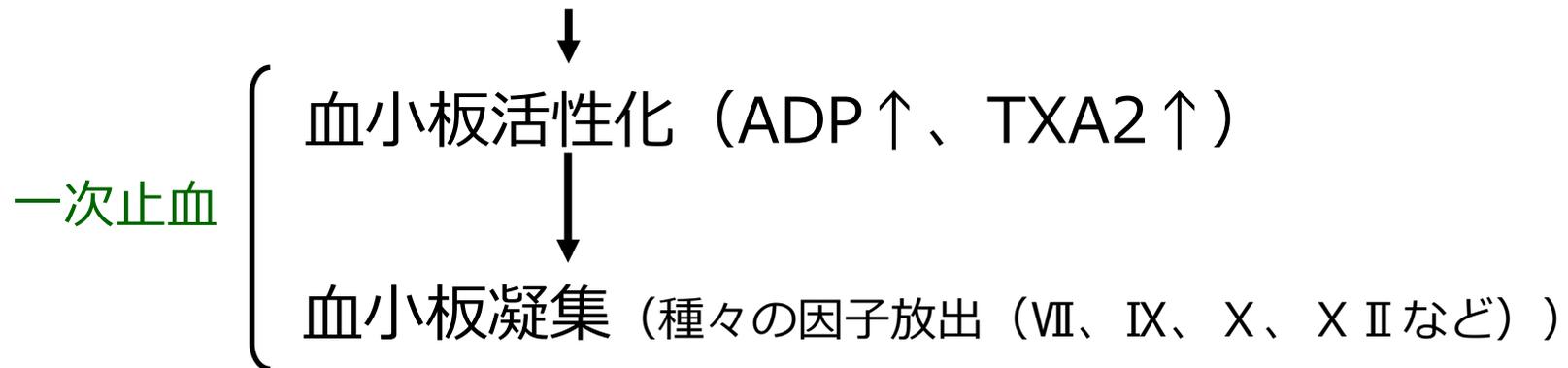
OCはより低用量化へ進む

凝固線溶系における エストロゲンの作用

- ✓ エストロゲンは肝臓のグロブリン合成を促進し、**血液凝固因子タンパクを増加**させる。
- ✓ 門脈を經由して間に至るエストロゲンの first pass effect によるもの。経皮的投与はリスクを増加させない。
- ✓ 一方、**凝固抑制タンパクであるアンチトロンビンⅢを抑制**させる。

凝固線溶機構

内皮損傷



凝固線溶機構

凝固能
の亢進

内皮損傷

一次止血

血小板活性化 (ADP ↑、TXA2 ↑)

血小板凝集 (種々の因子放出 (VII、IX、X、XII など)) ↑

二次止血

プロトロンビン → トロンビン

フィブリノーゲン

アンチトロンビン III ↓

フィブリン血栓 ↑

プラスミノーゲン → プラスミン

PA ↑

フィブリン分解

凝固線溶系における エストロゲンの作用

- ✓ 一方、プラスミノーゲン活性の増加、アンチプラスミン活性の低下などにより、**線溶系も同時に亢進させる**ことがわかっている。

凝固線溶機構

線溶能
の亢進

内皮損傷

一次止血

血小板活性化 (ADP ↑、TXA2 ↑)

血小板凝集 (種々の因子放出 (VII、IX、X、XII など))

二次止血

プロトロンビン → トロンビン

アンチトロンビン III

フィブリノーゲン

フィブリン血栓

↑ プラズミノーゲン → プラスミン

PA

抗プラスミン

フィブリン分解

OCのリスク 静脈血栓塞栓症（VTE） OC服用と日常生活・行動におけるリスクの比較

OCによるVTEリスクの増加は使用開始後4ヵ月以内に認められ、中止後3ヵ月以内に非服用者のリスク値まで戻ると考えられている。

OC	10万人の女性が 1年間に 発生する人数	日常生活・行動	10万人の女性が 1年間に 死亡するリスク
非服用者	5	OC服用時 (健康な非喫煙者)	1
ノルエチステロン 含有	15	妊娠・出産	6
レボノルゲストレル 含有	15	家庭内の事故	3
デソゲストレル 含有	25	交通事故	8
妊娠時	60	喫煙	167

OCのリスク 血栓性素因と静脈血栓塞栓症

- OC服用そのものより、血栓症の素因を持っていないことの確認が重要—
血栓症の既往・家族歴の聴取
- リスク因子のない人に凝固・線溶系のスクリーニングは推奨されない

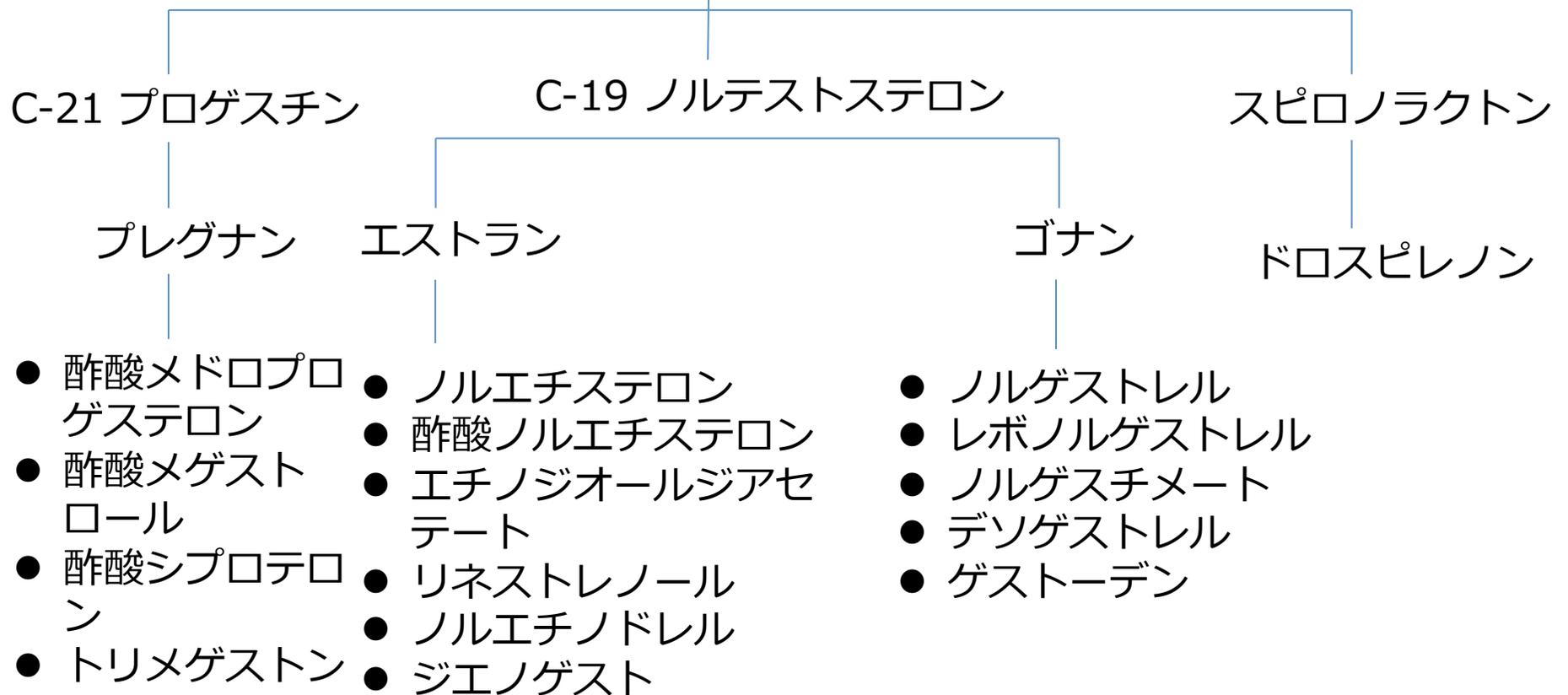
	相対リスク	10万人当たりの 年間発症率
若年女性	1	4~5
妊婦	12	48~60
高用量ピル	6~10	24~50
低用量ピル	3~4	12~20
ライデン突然変異保持者（先天性血栓性素因）	6~8	24~40
ライデン突然変異保持者でOC服用者	30	120~150

John David Gordon : Handbook for Clinical endocrinology and Infertility : 390, 2002

黄体ホルモンと血栓

自然界の黄体ホルモンはVTEを増加させない。しかし合成黄体ホルモンはVTEのリスクを増加させる。

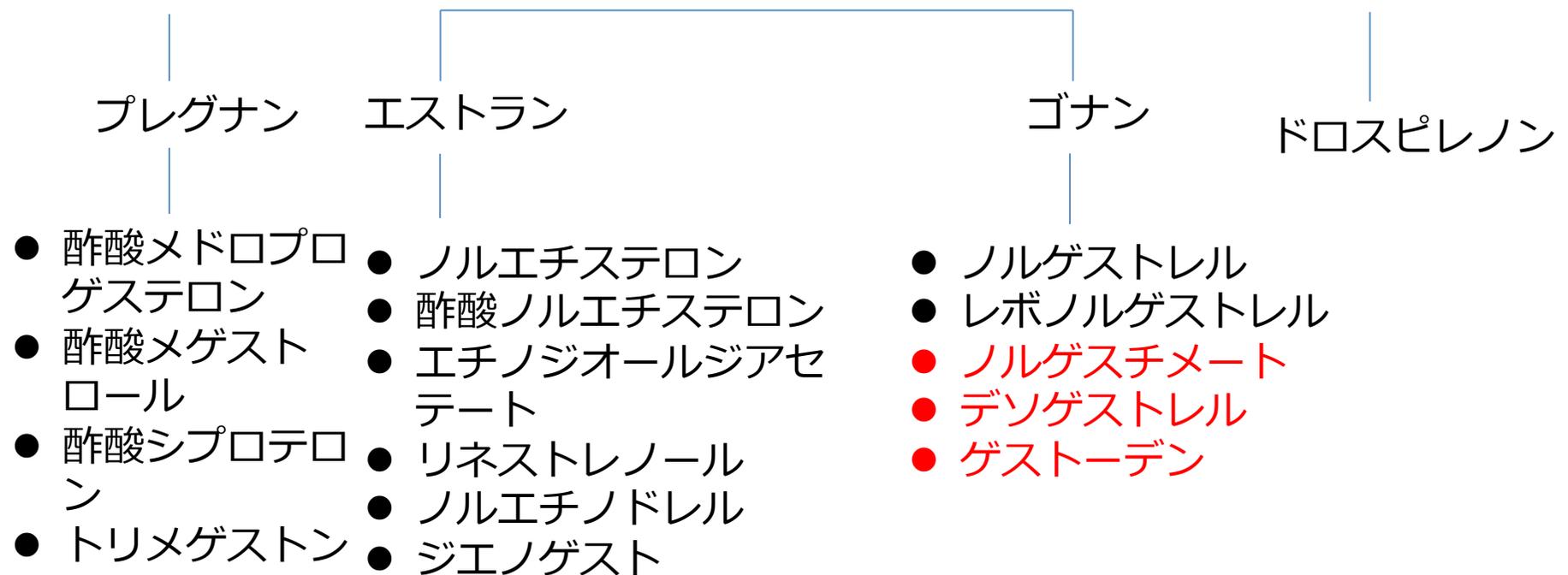
プロゲステロン



エストラン系のプロゲステロンよりも活性の高いゴナン系が開発され、エストラン系が第一世代、ゴナン系が第二世代のプロゲステロンと呼ばれている。

黄体ホルモンと血栓

1980年代に入ると・・・・・・第一世代、第二世代のプロゲステンが有する弱いアンドロゲン活性→心血管系に好ましくないとの懸念によりアンドロゲン活性を低くしたプロゲステンに開発が注がれた。その結果、アンドロゲン活性を低くした第三世代が登場。ノルゲステメート、デソゲストレル、ゲストーデンがこれに該当する。



エストラン系のプロゲステンよりも活性の高いゴナン系が開発され、エストラン系が第一世代、ゴナン系が第二世代のプロゲステンと呼ばれている。

RESEARCH

Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9

OPEN ACCESS

Øjvind Lidegaard *professor of obstetrics and gynaecology*¹, Lars Hougaard Nielsen *statistician*¹, Charlotte Wessel Skovlund *data manager and scientific assistant*¹, Finn Egil Skjeldestad *professor of clinical medicine*², Ellen Løkkegaard *senior registrar in obstetrics and gynaecology*³

2011年10月 British Medical Journal 誌

15-49歳の女性801万人・年を対象としたデンマークの疫学調査でピルの血栓リスクを検証。前回の報告からデータベースが更新されており、新しいOCの情報が加わった。（前回は1995年-2005年）

OCの静脈血栓症発症リスク (エストロゲン量・プロゲステン毎)

OC非服用者の静脈血栓症発現率 = 2.02 / 10,000人・年

OC非服用者を1としたときの罹患率比

	プロゲステンの種類						
	レボノルゲストレル ノルエチステロン	レボノルゲストレル ノルゲステチメート	デソゲストレル ゲストデン	ドロスピレノン シプロテロン			
エストロゲン 50μg	6.24 (2.95 to 13.2)	4.49 (2.94 to 6.85)	—	—	—	—	—
エストロゲン 30-40 μg	2.24 (1.12 to 4.51)	2.92 (2.23 to 3.81)	3.52 (2.90 to 4.27)	6.61 (5.60 to 7.80)	6.24 (5.61 to 6.95)	6.37 (5.43 to 7.47)	6.35 (5.09 to 7.93)
エストロゲン 20 μg	—	—	—	4.81 (4.15 to 5.56)	5.07 (4.37 to 5.88)	6.95 (4.21 to 11.5)	—

OC服用者の血栓リスクは、エストロゲンの量、プロゲステンの種類に関わりなく、OC非服用者よりも高い傾向があった。

OCの静脈血栓症発症リスクのプロゲスチンによる違い

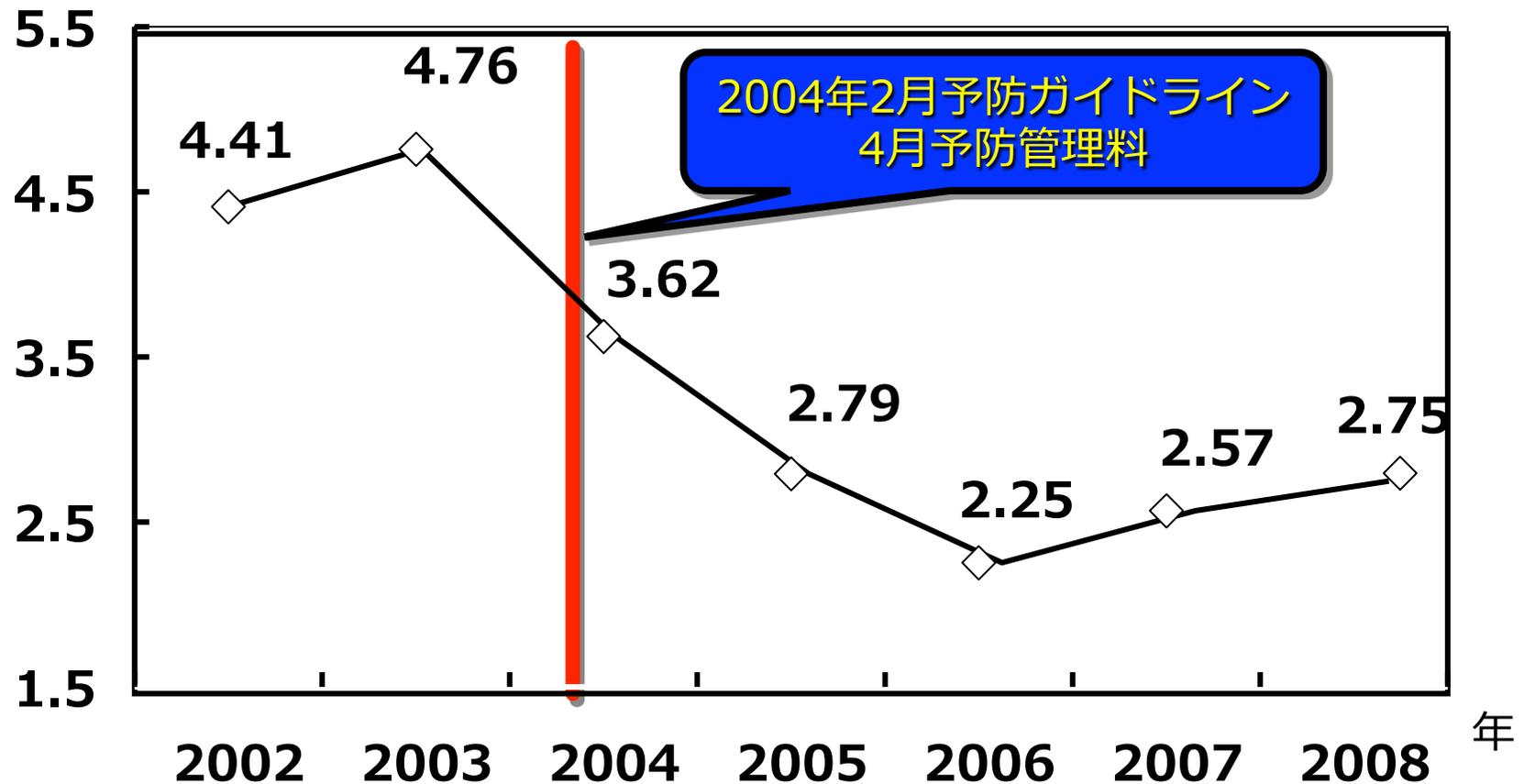
罹患率比

	プロゲスチンの種類						
	ノルエチステロン	レボノルゲストレル ノルゲスチメート	1 (reference)	デソゲストレル ゲストデン	ドロスピレノン シプロテロン		
エストロゲン 30-40 µg	0.76 (0.36 to 1.60)	1 (reference)	1.18 (0.86 to 1.62)	2.24 (1.65 to 3.02)	2.12 (1.61 to 2.78)	2.09 (1.55 to 2.82)	2.11 (1.51 to 2.95)
エストロゲン 20 µg	—	—	—	1.60 (1.20 to 2.14)	1.70 (1.27 to 2.27)	2.22 (1.27 to 3.89)	—
	第一世代	第二世代	第三世代				

2001年以降の調査でも、OCの血栓リスクは世代の古いプロゲスチンの方が低かった。

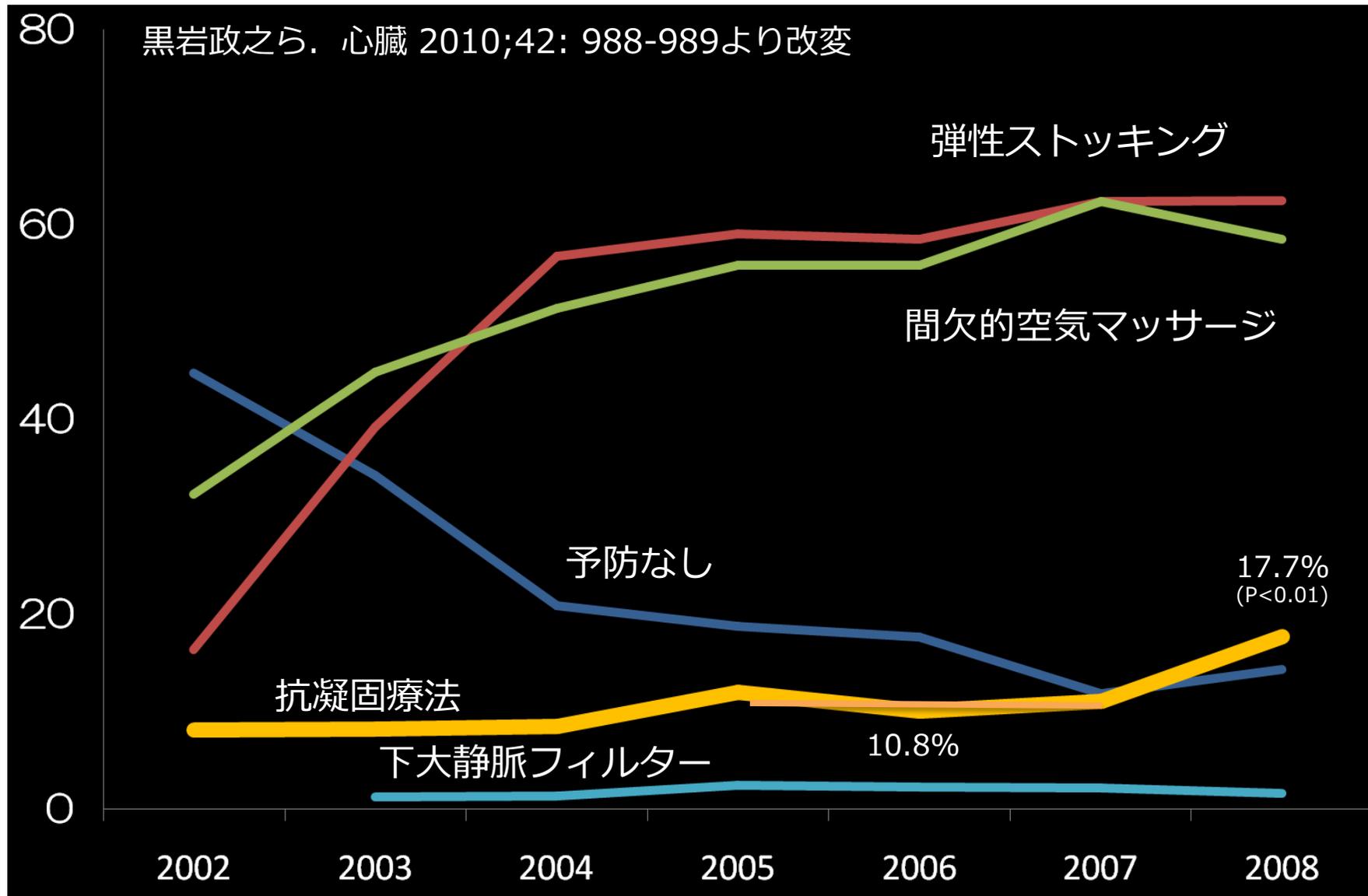
本邦における周術期PTE発症率 ～日本麻酔科学会 PTE調査結果～

(人/1万人あたり)



日本麻酔科学会肺塞栓症調査2002-08 日本麻酔科学会HPよりデータ引用

PTE発症症例における実施予防法の年次推移 ～日本麻酔科学会 PTE調査結果～

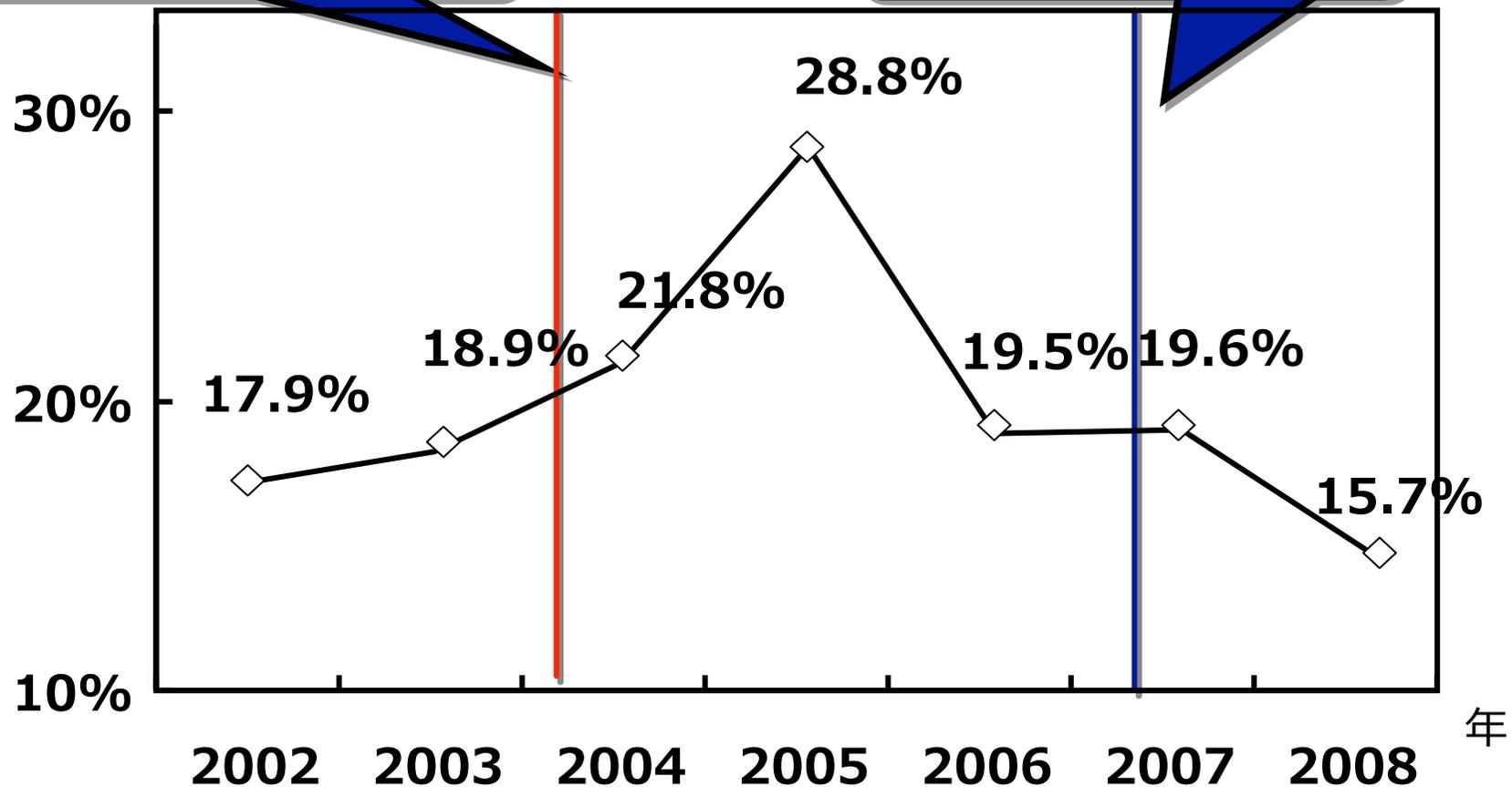


本邦における周術期PTE死亡率

～日本麻酔科学会 PTE調査結果～

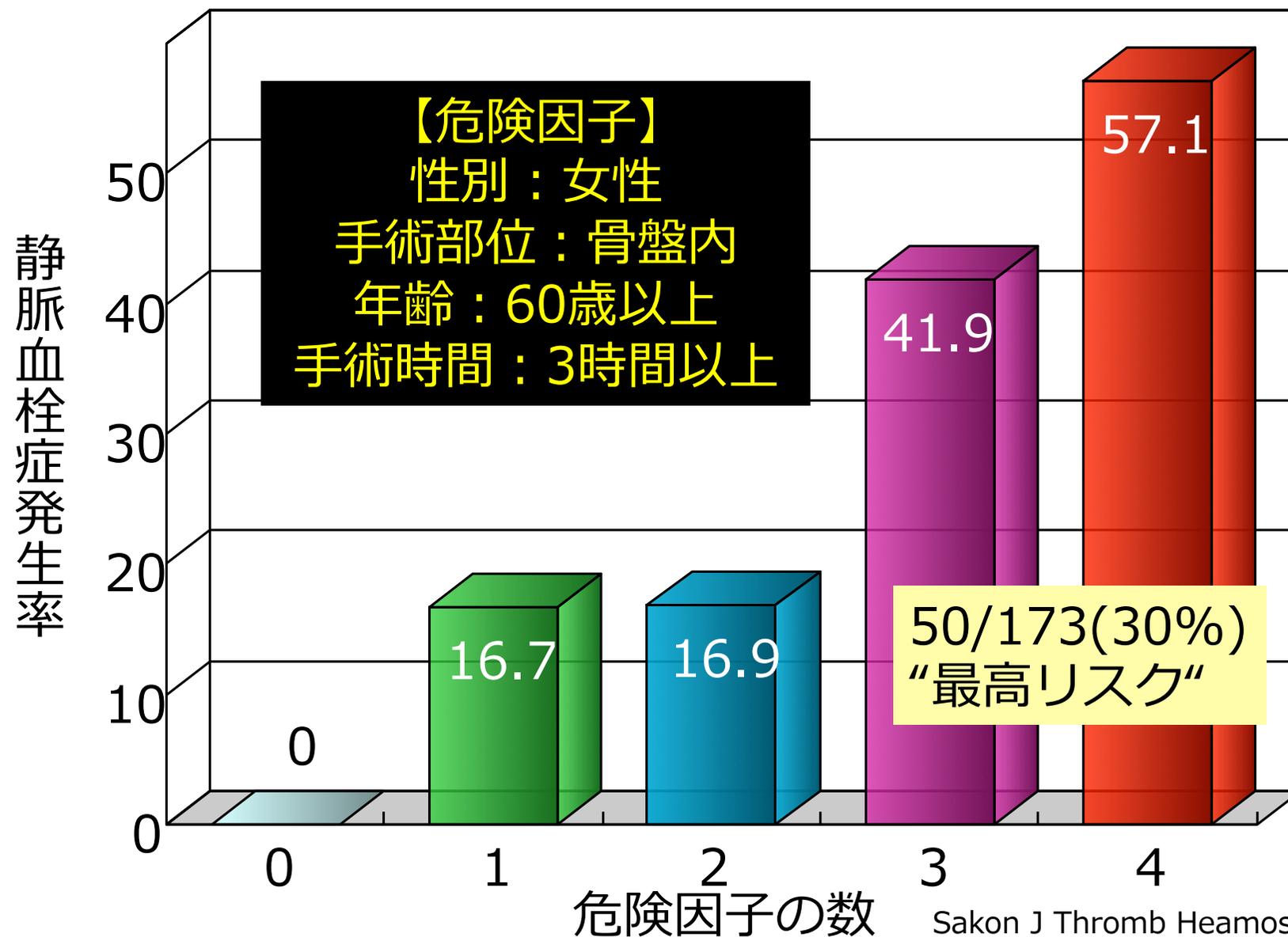
2004年2月予防ガイドライン
4月予防管理料

2007年6月～抗凝固薬
保険償還



日本麻酔科学会肺塞栓症調査2002-08
日本麻酔科学会HPよりデータ引用

危険因子数別にみた静脈血栓塞栓症の頻度



ACCPガイドライン：第8版

American College of Chest Physicians

血栓予防を受けていない患者における無症候性DVTの客観的診断スクリーニングに基づく発生率

入院患者におけるDVT（下肢静脈血栓塞栓症）リスクの概算値

患者群	DVT発生率 (%)
内科患者	10～20
一般外科患者	15～40
婦人科大手術	15～40
泌尿器科大手術	15～40
脳神経外科手術	15～40
脳卒中	20～50
股関節または膝関節形成術、HFS	40～60
重度外傷	40～80
SCI	60～80
集中治療室患者	10～80

婦人科領域における静脈血栓塞栓症（VTE）の特徴

「高リスク」の骨盤内悪性腫瘍根治術にはリンパ節郭清が含まれる場合が多く、

- ①出血量が多いため輸血を行う可能性が高く
- ②手術時間も長くなり、

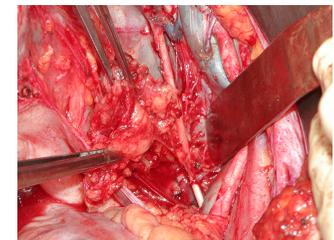
一般外科手術とは全く異なる術中・術後の経過を辿ることとなる。

リンパ節郭清を行うことにより、

- ①術中あるいは術後早期に血栓が形成される可能性が高く、
- ②卵巣癌では術後に癌病巣が残る（担癌状態）ことが少なくないことから

国内ガイドラインにもあるように45%は手術当日にVTEが発症したということからも、手術後24時間からの抗凝固薬のみの開始はVTE発症予防という観点から遅く危険である。

可能な限り術後早期にVTE発症の予防を行う必要性がある。



婦人科疾患における周術期VTE発症の頻度とその内訳 (n=1,232)



聖マリアンナ医科大学
2005.1~2008.6

	VTE発症(n)	術前発症(n)	術後発症(n)
婦人科全疾患(n=1,232)	39	25	14
良性疾患(n=864)	7	3	4
悪性疾患(n=368)	32 [*]	22	10
子宮頸癌(n=100)	3	0	3
子宮体癌(n=117)	3 [*]	1	2
卵巣癌・卵管癌(n=144)	26 [*]	21	5

* : Student's t 検定で有意差あり(p<0.01)

年齢 (歳)	60.6	58.0
(range)	(42~88)	(40~75)
BMI (kg/m ²)	21.7	22.2
(range)	(16.6-28.5)	(16.4-27.8)
腫瘍径 (cm)	16.9 [*]	10.3
(range)	(6-30)	(3-20)

Suzuki N *et al* , Thrombosis
Journal, 2010より

トルーソー症候群

担がん患者は凝固線溶異常を来すことが知られている→トルーソー症候群

1865年に Trousseau は、腹部悪性腫瘍に遊走性静脈血栓症併発が多いことを発表した。次いで1977年には Sack らがトルーソー症候群に微小血管炎、心内膜炎、動脈血栓症を伴う慢性 DIC が含まれることを報告している。

近年ではトルーソー症候群の定義は、悪性腫瘍により凝固亢進状態を生じ、脳の動静脈血栓症を併発して、様々な神経症状を呈する病態であり、傍腫瘍症候群の一つとしてとらえられている。

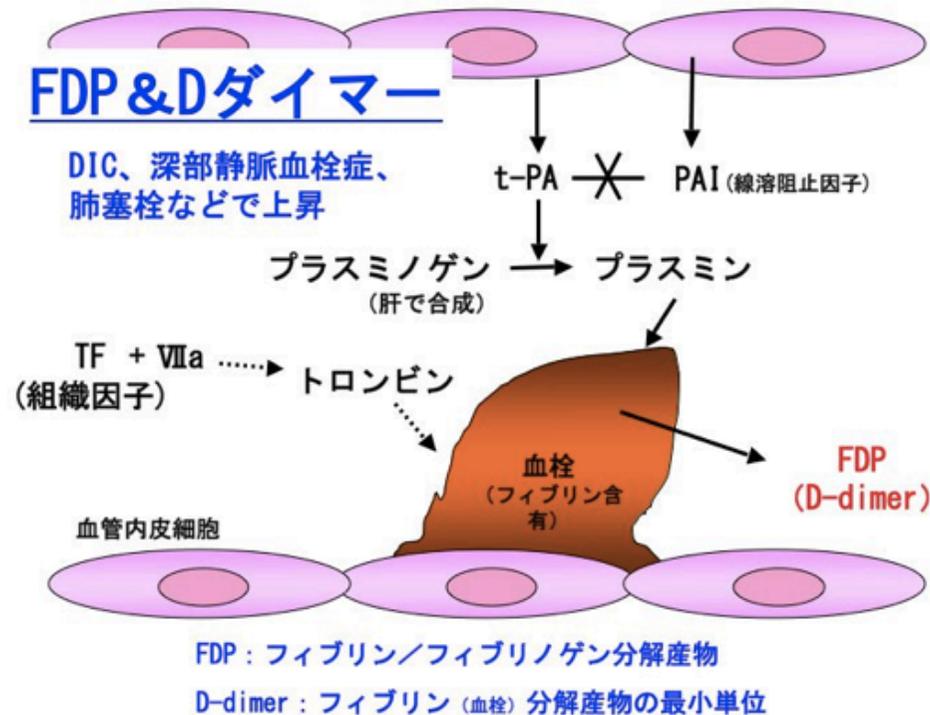
特に、肺がん、膵臓がん、卵巣がんなどでトルーソー症候群を引き起こすことが知られている。組織学的には腺癌が多く、特にムチン産生腺がんにおいては、がん細胞表面の糖鎖の変化（ムチン）が血液凝固異常に関与している可能性が示唆されている。

ムチンは、血小板と白血球との相互作用により、血小板凝集を促進し、一方第X因子を活性化する。さらに、組織因子(TF)などが凝固系カスケードを活性化させ、担がん患者は凝固亢進状態が起こりやすくなっている。

D-dimer

金沢大学血液内科・呼吸器内科HP

FDP&Dダイマー（D dimer）とは：血液凝固検査入門（29）から

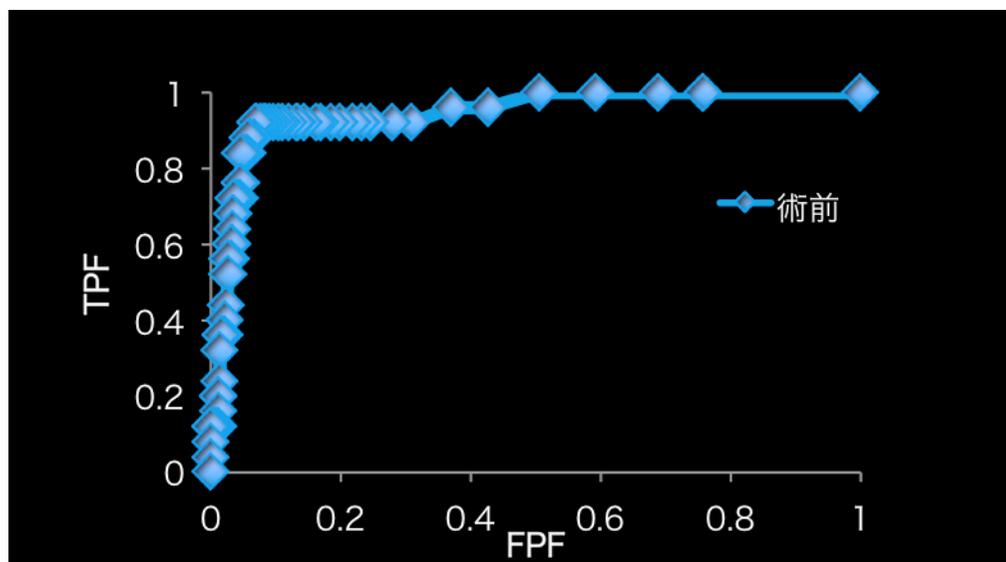


D-dimerが上昇しているというのは、凝固活性化によって血栓が形成されて、かつその血栓が溶解したということの意味する。つまり、凝固活性化も線溶活性化も進行したということの意味する。

術前のD-dimer ROC曲線 : n=733

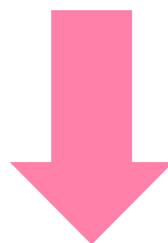


VTEあり25症例
(2005.1~2008.6)



D-dimer 3.0 μ g / mlのとき
感度 (TPF) 0.920
偽陽性率 (FPF) 0.069と最適

オッズ比 154.7
95%CI (3.182 – 3.526)



術前のD-dimerのcut-off値 3.0 μ g / ml

肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防 (静脈血栓塞栓症) ガイドライン

低リスク

早期離床および積極的運動

中リスク

弾性ストッキングあるいは
間欠的空気圧迫法

高リスク

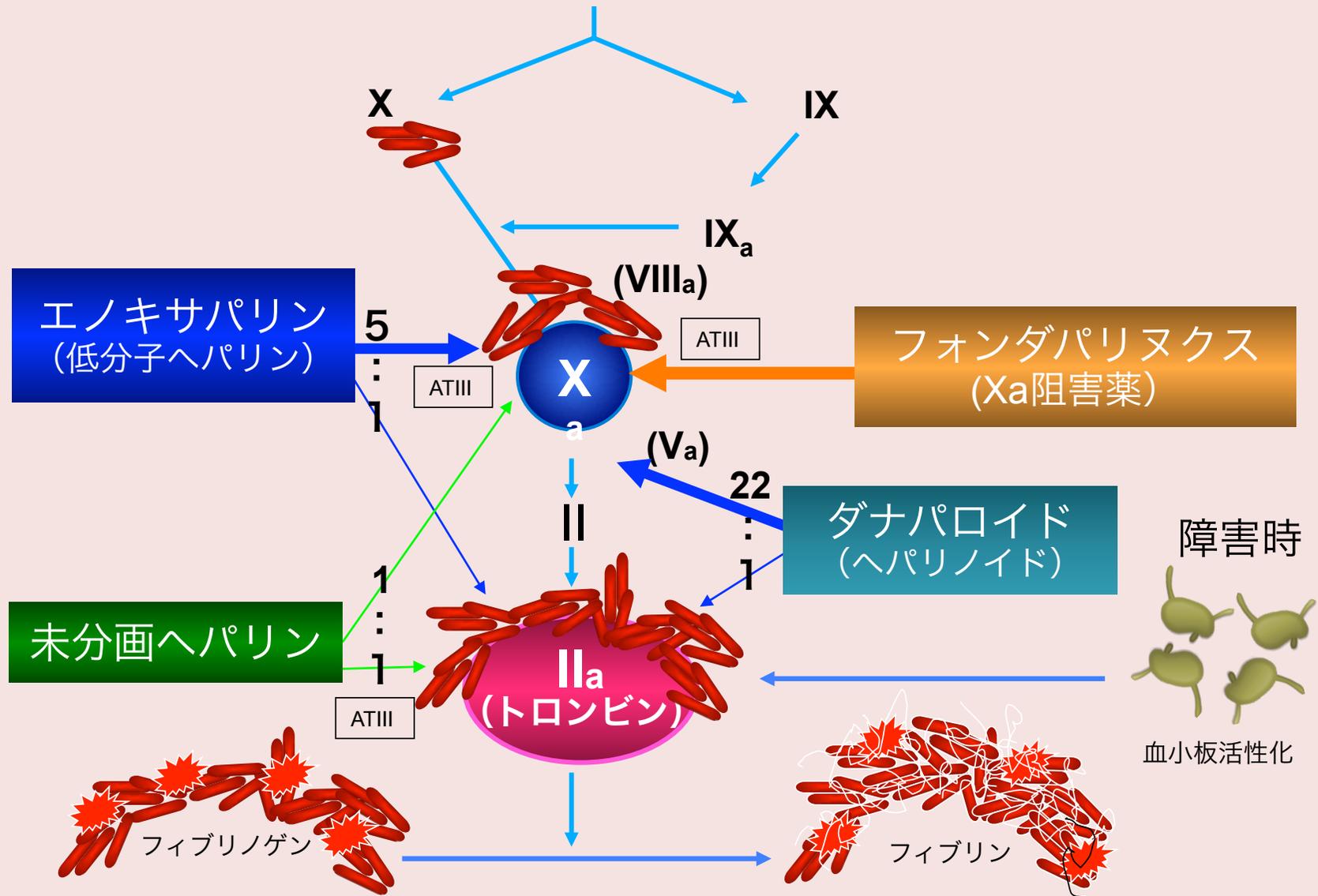
間欠的空気圧迫法あるいは
未分画ヘパリン

最高リスク

未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法
の併用、あるいは弾性ストッキング
との併用

抗凝固薬の作用点の違い

組織因子 / VII_a



硬膜外麻酔施行時の脊髄硬膜外血腫の危険因子

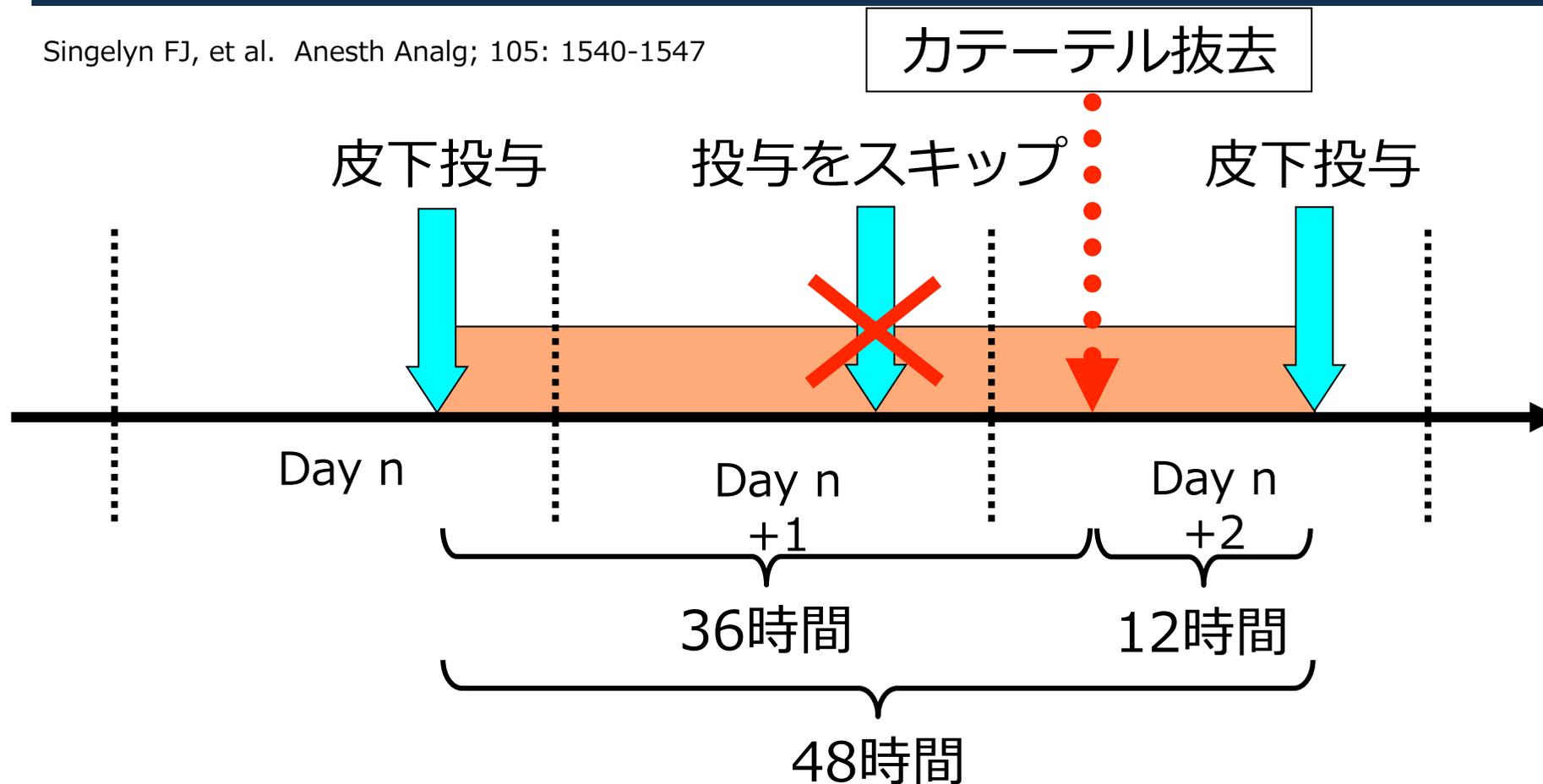


	脊髄硬膜外血腫の 相対リスク	硬膜外麻酔施行時の 推定発現率
ヘパリン不使用		
穿刺時血管損傷なし	1.0	1 : 220,000
穿刺時血管損傷あり	11.2	1 : 20,000
アスピリンを併用	2.54	1 : 150,000
ヘパリン使用		
穿刺時血管損傷なし	3.16	1 : 70,000
穿刺時血管損傷あり	112	1 : 2,000
穿刺後1時間以上経過後に使用	2.18	1 : 100,000
穿刺後1時間以内に使用	25.12	1 : 8,700
アスピリンを併用	26	1 : 8,500

EXPERT試験

フォンダパリヌクスと硬膜外カテーテルの併用 投与のスキップとカテーテルの抜去のタイミング

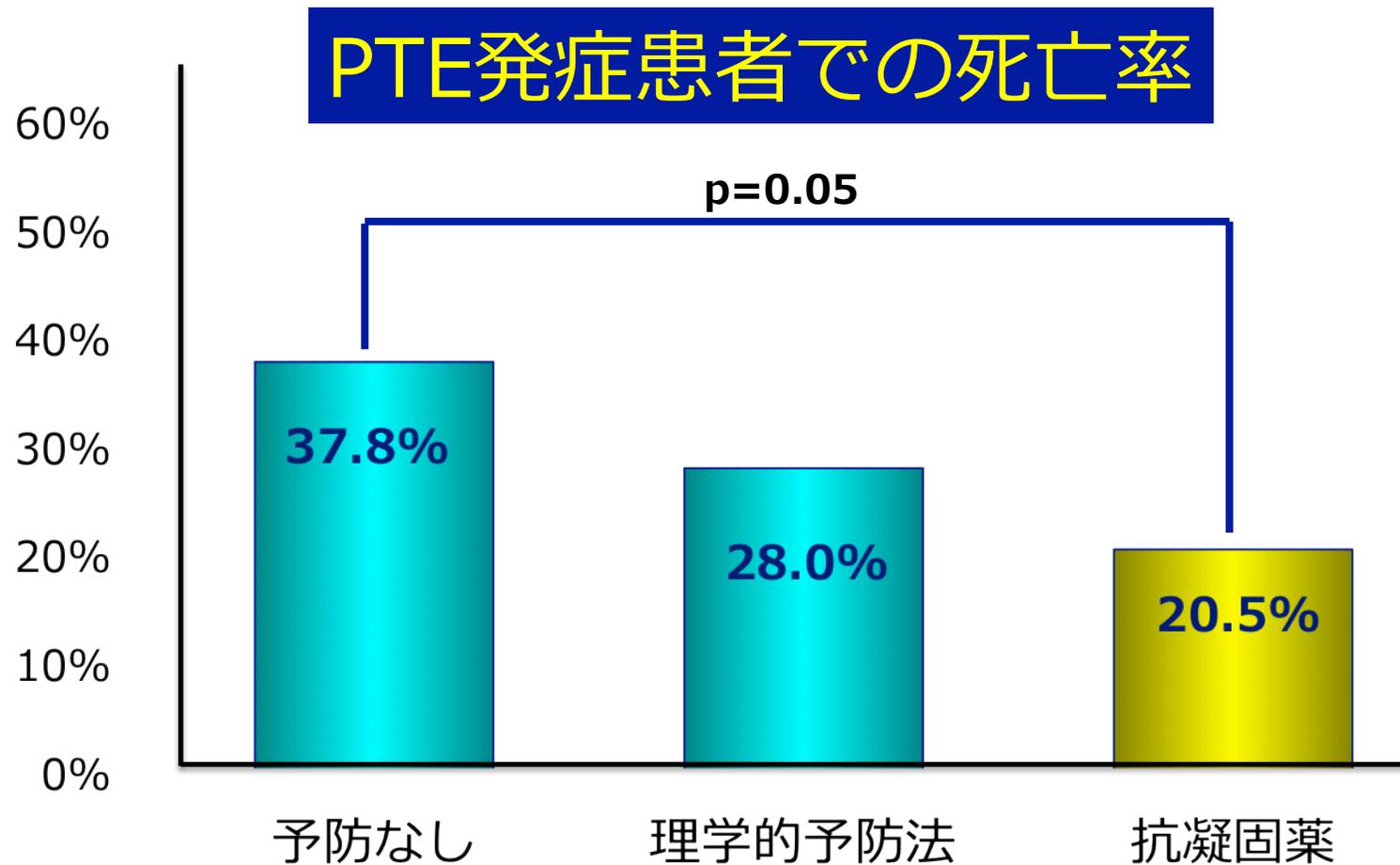
Singelyn FJ, et al. Anesth Analg; 105: 1540-1547



- ◆ カテーテルの有無によって、VTEおよびMajor bleedingの発症率に差はなかった。
- ◆ 硬膜外血腫は認められなかった。

PTE発症症例における予防法別死亡率

～日本麻酔科学会 PTE調査結果～



医療安全（血栓塞栓を含む）

リスクマネジメント [5] 【risk management】

- ①営業活動に伴うさまざまな危険を最小の費用で食い止める経営管理活動。RM。
- ②リスク-アセスメントの結果に基づいて、危険度を一定値以下に抑えるために管理（禁止を含む）する手法。放射線・化学物質などの利用・管理や、リスク一般、広くは社会システムや制度がもつリスク管理をもいう。危険度管理。RM。→リスク-アセスメント

リスクマネージメントとは**リスクを特定**することから始まり、特定したリスクを**分析**して、発生頻度と影響度の観点から**評価**した後、発生頻度と影響度の積＝リスクレベルに応じて**対策を講じる一連のプロセス**。
また、リスクが実際に発生した際に**リスクによる被害を最小限に抑える活動**を含む。

➤ LEP製剤による血栓塞栓症

ガイドラインの遵守、医学的適応・除外・禁忌の理解、患者への情報提供、迅速な対応

➤ 婦人科疾患と血栓塞栓症：

術前の評価、術後の予防、リスク因子の抽出、硬膜外カテーテル

参考

専攻医教育プログラム：
医療安全（血栓塞栓含む）-婦人科
聖マリアンナ医科大学
産婦人科学 鈴木直

OC処方ができない場合

WHO 分類 3—利益を上回るリスク	WHO 分類 4—容認できない健康上のリスク
<p>母乳栄養—分娩後6週～6カ月の間で母乳栄養が主体のもの 分娩後—21日以内 喫煙—35歳以上で1日15本未満の喫煙者 高血圧—BPが測定できない場合には高血圧歴、BPが測定できる場合は適切に測定されたBP、収縮期140～159mmHgおよび拡張期90～99mmHgの高値 片頭痛—限局的症状のない35歳以上の女性 乳房疾患—乳癌の既往歴があって3年間再発がない 胆嚢疾患—症候性で内科的に既治療または罹患中 肝硬変—軽症で代償性 よく使用する肝酵素に影響を及ぼす薬剤^b—抗生物質（リファンピシンおよびグリセオフルビン）および特定の抗痙攣薬（フェニトイン、カルバマゼピン、バルピツール酸系薬剤、プリミドン）</p>	<p>母乳栄養—分娩後6週以内 喫煙—35歳以上で、1日15本を超える喫煙者 心血管疾患—動脈系の心血管疾患に関する種々の危険因子があるもの 高血圧—収縮期160mmHg、拡張期100mmHgを超えるBP VTE—罹患または既往歴 長期の安静臥床を要する大手術 虚血性心疾患患者 脳卒中 心弁膜疾患—肺高血圧合併、心房細動、亜急性細菌性心内膜炎歴 片頭痛—年齢に関わらず局在性神経徴候を有する者 乳房疾患—乳癌患者 糖尿病—腎症、網膜症、神経障害または他の血管疾患があるか、20年を超える糖尿病 肝硬変^c—重症で非代償性 肝腫瘍—良性または悪性</p>

OC服用者の経過観察の項目と頻度（表12）

フォローアップ時の検査

○問診（服薬状況、副作用発現のチェック）

○血圧測定

○心循環器系の症状発現をチェック

表15. 服用を中止すべき他覚所見、検査所見

1 血圧の上昇、 2 AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇 3 理学的所見の異常

4 子宮の増大、 5 乳房腫瘍の出現、 6 貧血の出現、 7 出血・凝固系検査の異常、 8 性器癌検査の異常

9 体重の急速な増加、 10 血中脂質の増加、 11 原因不明の異常性器出血

医療機関使用欄

ヤーズ®配合錠服用開始日

年 月 日

(201402)YAZ-400.0(10/オピ)(DI/DI)

ヤーズ®配合錠に関するお問い合わせ
バイエル薬品株式会社 くすり相談
ヤーズ専用ダイヤル:0120-113-225
受付時間:365日24時間

資料記号 YAZ-14-1001

患者携帯カード

月経困難症治療薬

ヤーズ®配合錠を服用している方へ

- ヤーズ®配合錠を服用すると、**血栓症(血管内に血のかたまりが詰まる病気)**を発現する可能性があります。
- 血栓症の早期発見のためにも**定期的な診察**を受けてください。
- 次のような症状があらわれた場合は、**すぐに救急医療機関を受診**してください。

- 突然の足の痛み・腫れ
- 手足の脱力・まひ
- 突然の息切れ、押しつぶされるような胸の痛み
- 激しい頭痛、舌のもつれ・しゃべりにくい
- 突然の視力障害(見えにくいところがある、視野が狭くなる) など

他の診療科、医療機関を受診する際には、
このカードを必ず提示してください。

医療機関使用欄

ルナベル®服用開始日

年 月 日

ルナベル®に関するお問い合わせ
日本新薬株式会社 医薬情報センター：
075-321-9064
受付時間：9時～17時30分(土、日、祝日
その他当社の休業日を除く)

患者携帯カード

月経困難症治療薬

ルナベル®を服用している方へ

- ルナベル®配合錠、ルナベル®配合錠LD、ルナベル®配合錠ULDを服用すると、**血栓症(血管内に血のかたまりが詰まる病気)**を発現する可能性があります。
- 血栓症の早期発見のためにも**定期的な診察**を受けてください。
- 次のような症状があらわれた場合は、**すぐに救急医療機関を受診**してください。

- 突然の足の痛み・腫れ
- 手足の脱力・まひ
- 突然の息切れ、押しつぶされるような胸の痛み
- 激しい頭痛、舌のもつれ・しゃべりにくい
- 突然の視力障害(見えにくいところがある、視野が狭くなる) など

他の診療科、医療機関を受診する際には、
このカードを必ず提示してください。

患者携帯カード

月経困難症治療薬

ヤーズ®配合錠を服用している方へ

- 次のような症状があらわれた場合は、血栓症の疑いがあります。症状が軽くても飲むのをやめて**すぐに医師に相談**してください。

足の痛み・腫れ・しびれ・発赤・ほてり、頭痛、嘔吐(おうと)・吐き気 など

- 次のような状態になった場合、飲むのをやめて**すぐに医師に相談**してください。

体を動かさない、脱水 など

長時間同じ姿勢でいたり、水分が不足したりすると血栓症が起こりやすくなります。適度に体を動かしたり、こまめに水分をとるようにしましょう。

受診医療機関の先生方へ

- この患者さんはヤーズ®配合錠(卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤)を服用しています。
- 患者さんが本カードの赤枠内に記載されている症状を訴えて受診した場合には、卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤に関連した**血栓症***の可能性を**念頭においた診察をお願いします。**
 - ※主に下肢静脈血栓症、肺血栓塞栓症、まれに頭蓋内静脈洞血栓症、脳梗塞、腸間膜血栓症、網膜血栓症、心筋梗塞等
- 異常な症状があれば必要に応じて処方医にご相談ください。

患者携帯カード

月経困難症治療薬

ルナベル®を服用している方へ

- 次のような症状があらわれた場合は、血栓症の疑いがあります。症状が軽くても飲むのをやめて**すぐに医師に相談**してください。

足の痛み・腫れ・しびれ・発赤・ほてり、頭痛、嘔吐(おうと)・吐き気 など

- 次のような状態になった場合、飲むのをやめて**すぐに医師に相談**してください。

体を動かさない、脱水 など

長時間同じ姿勢でいたり、水分が不足したりすると血栓症が起こりやすくなります。適度に体を動かしたり、こまめに水分をとるようにしましょう。

受診医療機関の先生方へ

- この患者さんはルナベル®配合錠、ルナベル®配合錠LD、ルナベル®配合錠ULD(卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤)を服用しています。
- 患者さんが本カードの赤枠内に記載されている症状を訴えて受診した場合には、卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤に関連した**血栓症***の可能性を**念頭においた診察をお願いします。**
 - ※主に下肢静脈血栓症、肺血栓塞栓症、まれに頭蓋内静脈洞血栓症、脳梗塞、腸間膜血栓症、網膜血栓症、心筋梗塞等
- 異常な症状があれば必要に応じて処方医にご相談ください。

公益社団法人 日本産科婦人科学会
Japan Society of Obstetrics and Gynecology

Google™カスタム検索 サイト内検索 検索方法

JSOG HOME 学術講演会 学会誌・刊行物 専門医申請関連 会員専用 Login パスワード変更

日本産科婦人科学会について Home > お知らせ

声明

倫理に関する見解

学会活動について

一般のみなさまへ

医学生・研修医のみなさまへ

入会案内

関連リンク集

公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局
〒113-0033 東京都文京区 本郷2丁目3番9号
ツインビュー御苑の水3階
TEL : 03-5842-5452
FAX : 03-5842-5470

Home > お知らせ

低用量ピルの副作用について心配しておられる女性へ

平成25年12月27日
公益社団法人 日本産科婦人科学会

低用量ピルの副作用である静脈血栓症による死亡例が報道されました。この件に関する、本会の見解をご案内します。

近年、わが国においての類似薬剤は、避妊の目的だけでなく、そのルを服用している女性のルモン剤服用中の女性を在、厚生労働省研究班で科学会は、以下の見解を

1. 低用量ピルは避妊経前症候群の症状の有効性は大きい血栓症などもあり
2. 海外の疫学調査に検査発症のリスク用量ピル服用女性分娩後12週間のあたり5-20人おに比較すると低用
3. カナダ産科婦人科学となるのは100人あたり1人以下と報
4. 低用量ピルの1周期度内服を開始するスクを再びもたら
5. 喫煙、高齢、肥いといわれており
6. 欧米では、静脈血とが報告されてい医療機関を受診
A : abdominal pa
C : chest pain (み)
H : headache (頭)
E : eye / speech のもつれ、失神、
S : severe leg pa になっている)

低用量ピルおよびその効果的であります。しす。低用量ピル内服中のと重篤化するケースもあは、ただちに服用を中止診断、治療により重症化

低用量ピルの副作用について心配しておられる女性へ

平成25年12月27日

公益社団法人 日本産科婦人科学会

低用量ピルの副作用である静脈血栓症による死亡例が報道されました。この件に関する、本会の見解をご案内します。

近年、わが国においても、女性ホルモンの一つである低用量ピルおよびその類似薬剤は、避妊の目的だけでなく、月経困難症や子宮内膜症に対する有効な治療薬として、その使用頻度が増加しています。しかし最近、低用量ピルを服用している女性の静脈血栓症による死亡例が報道されました。女性ホルモン剤服用中の女性を対象とした静脈血栓症発症の実態については、現在、厚生労働省研究班で調査中ですが、事態の緊急性に鑑み、日本産科婦人科学会は、以下の見解を公表します。

1. 低用量ピルは避妊のみならず月経調整、月経痛や月経過多の改善、月経前症候群の症状改善などの目的で多数の女性に使用されており、その有益性は大きいです。一方、有害事象として頻度は低いですが静脈血栓症などもあります。
2. 海外の疫学調査によると、低用量ピルを服用していない女性の静脈血栓症発症のリスクは年間10,000人あたり1-5人であるのに対し、低用量ピル服用女性では3-9人と報告されています。一方、妊娠中および分娩後12週間の静脈血栓症の発症頻度は、それぞれ年間10,000人あたり5-20人および40-65人と報告されており、妊娠中や分娩後に比較すると低用量ピルの頻度はかなり低いことがわかっています。

み)

H : headache (激しい頭痛)

E : eye / speech problems (見えにくい所がある、視野が狭い、舌のもつれ、失神、けいれん、意識障害)

S : severe leg pain (ふくらはぎの痛み・むくみ、握ると痛い、赤くなっている)

低用量ピルおよびその類似薬剤の有益性は大きく、女性のQOL向上に極めて効果的であります。しかし、一方で静脈血栓症という有害事象もあります。低用量ピル内服中の静脈血栓症の発症頻度は低いものの、一旦発症すると重篤化するケースもありますので、服用中に上記の症状がみられた場合は、ただちに服用を中止し、処方元の医療機関を受診してください。早期の診断、治療により重症化を防ぐことができます。


日本産科婦人科学会
 Japan Society of Obstetrics and Gynecology

Google® カスタム検索 サイト内検索 検索方法

JSOG HOME 学術講演会 学会誌・刊行物 専門医申請関連 会員専用 Login パスワード変更

日本産科婦人科学会について Home > お知らせ
 声明
 倫理に関する見解
 学会活動について
 一般のみなさまへ

低用量ピルの副作用について心配しておられる女性へ
 平成25年12月27日
 公益社団法人 日本産科婦人科学会

低用量ピルの副作用である静脈血栓症による死亡率が報道されました。この件に関する、本会の見解をご案内します。

3. カナダ産婦人科学会によると、**静脈血栓症発症により、致命的な結果となるのは100人あたり1人で、低用量ピル使用中の死亡率は10万人あたり1人以下と報告されています。**
4. **低用量ピルの1周期（4週間）あるいはそれ以上の休薬期間をおき、再度内服を開始すると、使用開始後数ヶ月間の静脈血栓症の高い発症リスクを再びもたらずので、中断しないほうがよいといわれています。**
5. **喫煙、高年齢、肥満は低用量ピルによる静脈血栓症の発症リスクが高いといわれており、注意が必要です。**

とが報告されていますので、低用量ピル内服中に症状を認める場合には医療機関を受診して下さい。

A : abdominal pain (激しい腹痛)

C : chest pain (激しい胸痛、息苦しい、押しつぶされるような痛み)

H : headache (激しい頭痛)

E : eye / speech problems (見えにくい所がある、視野が狭い、舌のもつれ、失神、けいれん、意識障害)

S : severe leg pain (ふくらはぎの痛み・むくみ、握ると痛い、赤くなっている)

低用量ピルおよびその類似薬剤の有益性は大きく、女性のQOL向上に極めて効果的です。しかし、一方で静脈血栓症という有害事象もあります。低用量ピル内服中の静脈血栓症の発症頻度は低いものの、一旦発症すると重篤化するケースもありますので、服用中に上記の症状がみられた場合は、ただちに服用を中止し、処方元の医療機関を受診してください。早期の診断、治療により重症化を防ぐことができます。



6. 欧米では、静脈血栓症の発症は以下の症状（ACHES）と関連することが報告されていますので、低用量ピル内服中に症状を認める場合には医療機関を受診して下さい。

A : abdominal pain (激しい腹痛)

C : chest pain (激しい胸痛、息苦しい、押しつぶされるような痛み)

H : headache (激しい頭痛)

E : eye / speech problems (見えにくい所がある、視野が狭い、舌のもつれ、失神、けいれん、意識障害)

S : severe leg pain (ふくらはぎの痛み・むくみ、握ると痛い、赤くなっている)

H : headache (激しい頭痛)

E : eye / speech problems (見えにくい所がある、視野が狭い、舌のもつれ、失神、けいれん、意識障害)

S : severe leg pain (ふくらはぎの痛み・むくみ、握ると痛い、赤くなっている)

低用量ピルおよびその類似薬剤の有益性は大きく、女性のQOL向上に極めて効果的です。しかし、一方で静脈血栓症という有害事象もあります。低用量ピル内服中の静脈血栓症の発症頻度は低いものの、一旦発症すると重篤化するケースもありますので、服用中に上記の症候がみられた場合は、ただちに服用を中止し、処方元の医療機関を受診してください。早期の診断、治療により重症化を防ぐことができます。

女性ホルモン剤使用中患者の血栓症に対する注意喚起

近年わが国においても、月経困難症や子宮内腫瘍などの治療や避妊の目的での女性ホルモン剤、とくに低用量のエストロゲン・プロゲステン合剤（以下LEP合剤）の使用が増加しています。それとともに、LEP合剤使用中女性における血栓症の発症が増加し、最近では死亡例の報告もみられました。女性ホルモン剤使用中女性の血栓症の発症の実態については、現在厚生労働省研究班（村田満穂；研究分担者 小林隆夫）で調査中ですが、事態の緊急性に鑑み、日本産科婦人科学会は、以下の注意を喚起するものです。

1. LEP合剤に限らず女性ホルモン剤を新規に使用する場合は、低用量経口避妊薬（OC）の使用に関するガイドライン改訂版 2006（日本産科婦人科学会編）を参照し、「WHOのOC使用に関する医学的適応基準（表8）」を厳守し、「服用者向け情報資料」を提供するなどして充分な問診を行い、インフォームドコンセントを徹底する。問診に際しては「OC初回処方時問診チェックシート」などを利用する。なお、「服用者向け情報資料」は製薬会社が作成した資料でも構わない。
2. 女性ホルモン剤使用中の患者に対しては、上記ガイドラインの「OC処方に際して推奨される検査（表13）」、「服用を中止すべき症状又は状態（表14）」を参照して、改めて血栓症のリスクと症状を説明するとともに、定期的に患者を診察し、適宜検査を行う。
3. 血栓症に起因すると思われる症状「服用を中止すべき症状又は状態（表14）」が見られた場合は、ただちに服用を中止し、その症状に応じて適宜、循環器内科、血管外科、脳神経外科等の専門医に診断・治療を依頼する。

（参考資料）

[低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン改訂版 2006（日本産科婦人科学会編）](#)

- ・ WHOのOC使用に関する医学的適応基準（表8）
- ・ OC初回処方時問診チェックシート（付録）
- ・ OC処方に際して推奨される検査（表13）
- ・ 服用を中止すべき症状又は状態（表14）

平成25年11月

公益社団法人 日本産科婦人科学会

OC初回処方時間診チェックシート

記入日： 年 月 日

氏 名			
年 齢	歳	OC服用経験	有 ・ 無

1. 妊娠中または妊娠している可能性がありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
2. 現在授乳中ですか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
3. 喫煙しますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
はい（喫煙する）とお答えの方にお尋ねします。喫煙年数	() 年
喫煙本数	1日 () 本
4. 高血圧と言われたことがありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
5. 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患、心臓弁膜症などの心血管系疾患またはその既往がありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
6. 過去2週間以内に大きな手術を受けましたか、または今後4週間以内に手術の予定がありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
7. 脂質代謝異常（高脂血症）と言われたことがありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
8. 激しい頭痛や片頭痛があったり、目がかすむことがありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
9. 不正性器出血がありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
10. 乳癌や子宮癌と診断されたことはありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
11. 糖尿病と言われたことがありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
12. 胆道疾患や肝障害と診断されたことはありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
13. 現在服用中の薬剤やサプリメントがありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
はいとお答えの方は () 内に記入してください。 ()	

黄体ホルモンの世代と代表化合物

世代	代表化合物	プロゲステロン 活性*	アンドロゲン 活性**	製剤
第1世代	ノルエチステロン (NET)	1.0 (1.0) #	1.0 (1.0) #	ルナベルオーソム (OC、1相性) NET 1 mg EE 35µg
第2世代	レボノルゲストレル (LNG)	5.3 (0.3~0.7)	8.3 (0.4~1.0)	トリキュラー (OC、3相性) LNG 50~125µg EE 30~40µg
第3世代	デソゲストレル (DSG)	9.0 (0.9)	3.4 (0.5)	マーベロン (OC、1相性) DSG 150µg EE 30µg
	ゲストデン (GTD)	12.6 (0.9)	8.6 (0.6)	Gynera (OC、1相性、海外) GTD 75µg EE 30µg
第4世代	ジエノゲスト (DNG)	5.3 (10.6)	0.0 (0.0)	ディナゲスト (内膜症適応) DNG 2 mg (1 mg × 2)
	ドロスピレノン (DSPR)	0.6 (1.8)	0.0 (0.0)	Yaz (OC、1相性、海外) DSPR 3 mg EE 20µg
その他の プロゲスチン	酢酸メドロキシ プロゲステロン (MPA)	0.3 (1.5~4.5)	0.1 (0.5~1.5)	ヒスロン錠 MPA 5~15 mg
	ジドロゲステロン (DYG)	0.2 (2.0~4.0)	0.0 (0.0)	デュファストン (内膜症適応) DYG 10~20 mg

* : 経口におけるプロゲステロン活性 (内膜に対する作用) をノルエチステロンを1とした相対的活性。

Dickey 1998 9th edition (NET、LNG、DSG、GTD、MPA) およびSchindler 2003 (DNG、DSPR、DYG) を参考

** : ノルエチステロンを1とした相対的活性 NET、LNG、DSG、GTDはDickey1998のラット前立腺検定を参考にして表示。

DNG、MPA、DYGはKatsuki et al. 1997より推定。DSPRはPeter M 1995より。

: 括弧内は各製剤に含まれるプロゲスチン量を加味した活性

EE : エチニルエストラジオール

日本産科婦人科学会
第66回学術講演会

専攻医教育プログラム 2
2014年4月17日

異所性妊娠

帝京大学医学部産婦人科
綾部琢哉

異所性妊娠の概念

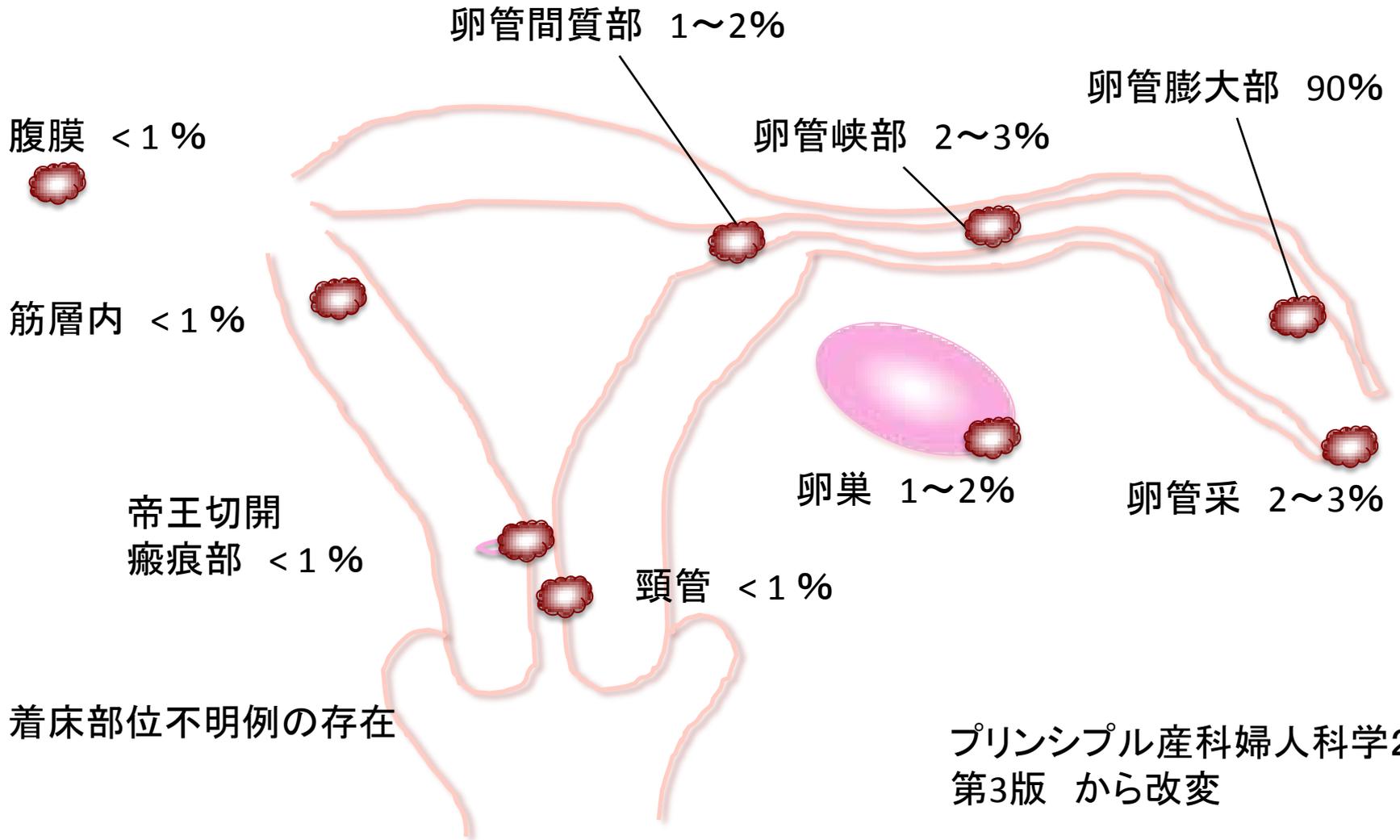
- 子宮体部内膜以外の場所に起こる妊娠
 - － 子宮外妊娠
 - － 子宮内異所性妊娠
 - 間質部
 - 頸管
 - 帝王切開瘢痕部
 - 筋層内

全妊娠の約1～2%

異所性妊娠に対する一般行動目標

- 一般的な異所性妊娠に対して
 - 正常妊娠でないことを診断することができる
 - 妊娠部位を推測することができる
 - 治療方針を具体的に述べるすることができる
 - 治療後の経過を追うことができる
- 稀少な部位の異所性妊娠に対して
 - その存在を想起することができる

異所性妊娠の部位と頻度

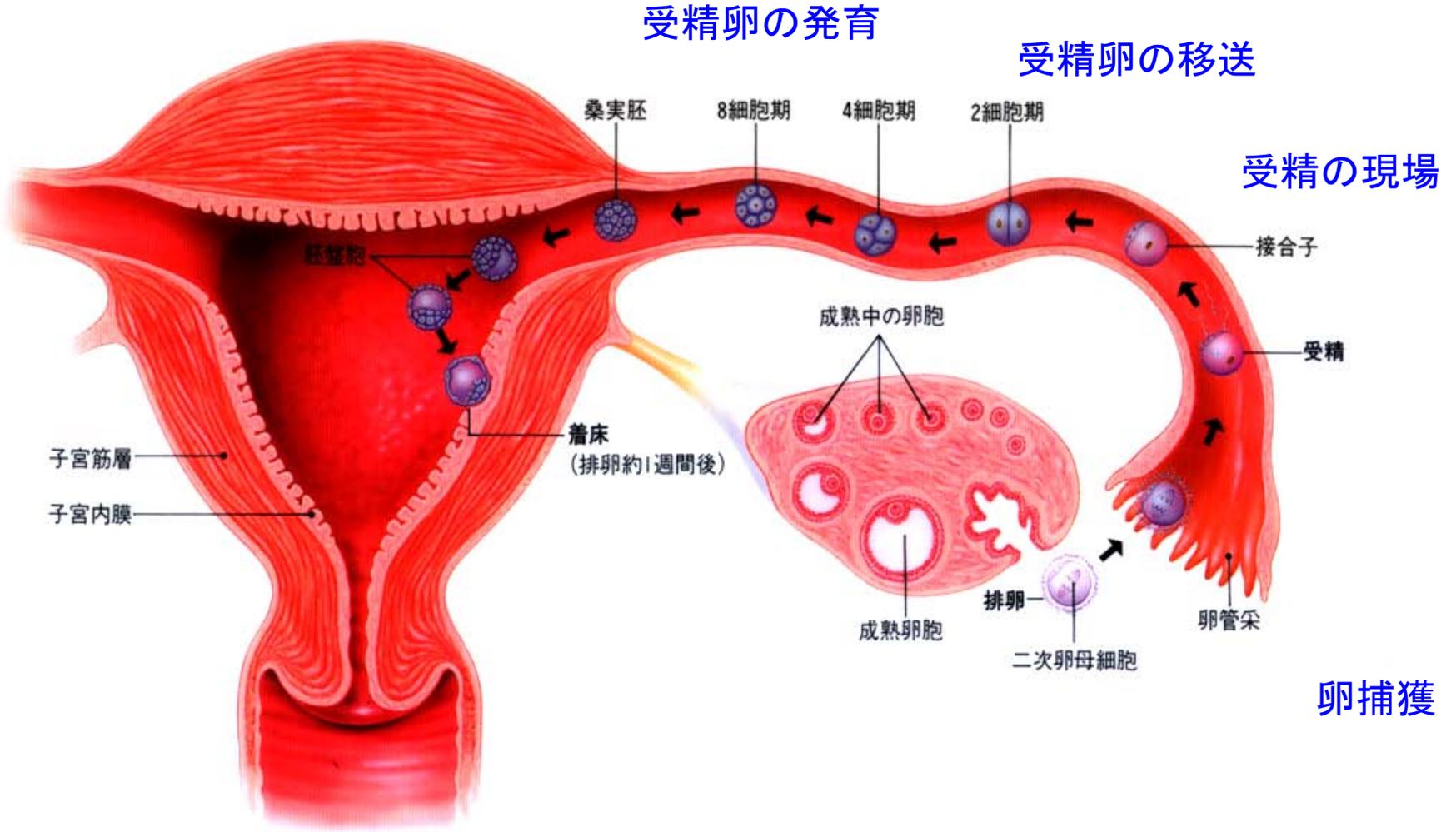


異所性妊娠(卵管妊娠)の原因

- 受精卵の移送障害
- 卵管内環境
 - － 受精卵が早期に着床
 - － ART 子宮内膜の着床時期に合わず、卵管内へ？

Shaw JLV et al: Hum Reprod Update. 2010;16:432-44.

妊娠への道程



卵-卵丘細胞複合体と卵管采との接着 (Hamster)



Talbot P :Reprod Biol Endocrinol 2005,3;52

Progesterone が精子尾部のCalciumチャンネル (Catsper)を活性化する



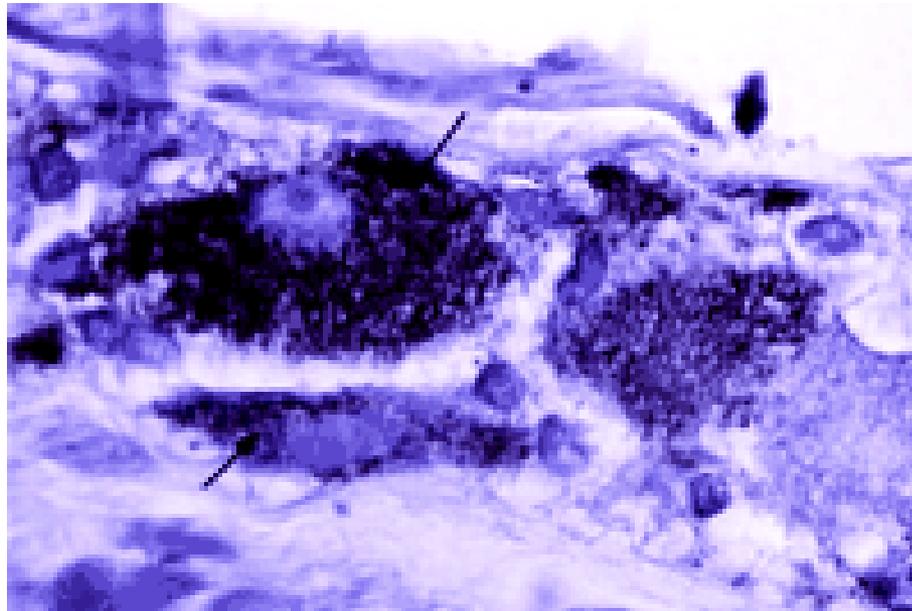
卵丘細胞が産生するprogesterone が精子の運動性を高める

Strunker T: Nature 2011; 7338:382-6

Lishko PV: Nature 2011; 7338:387-91

卵管のCajar 細胞(human)

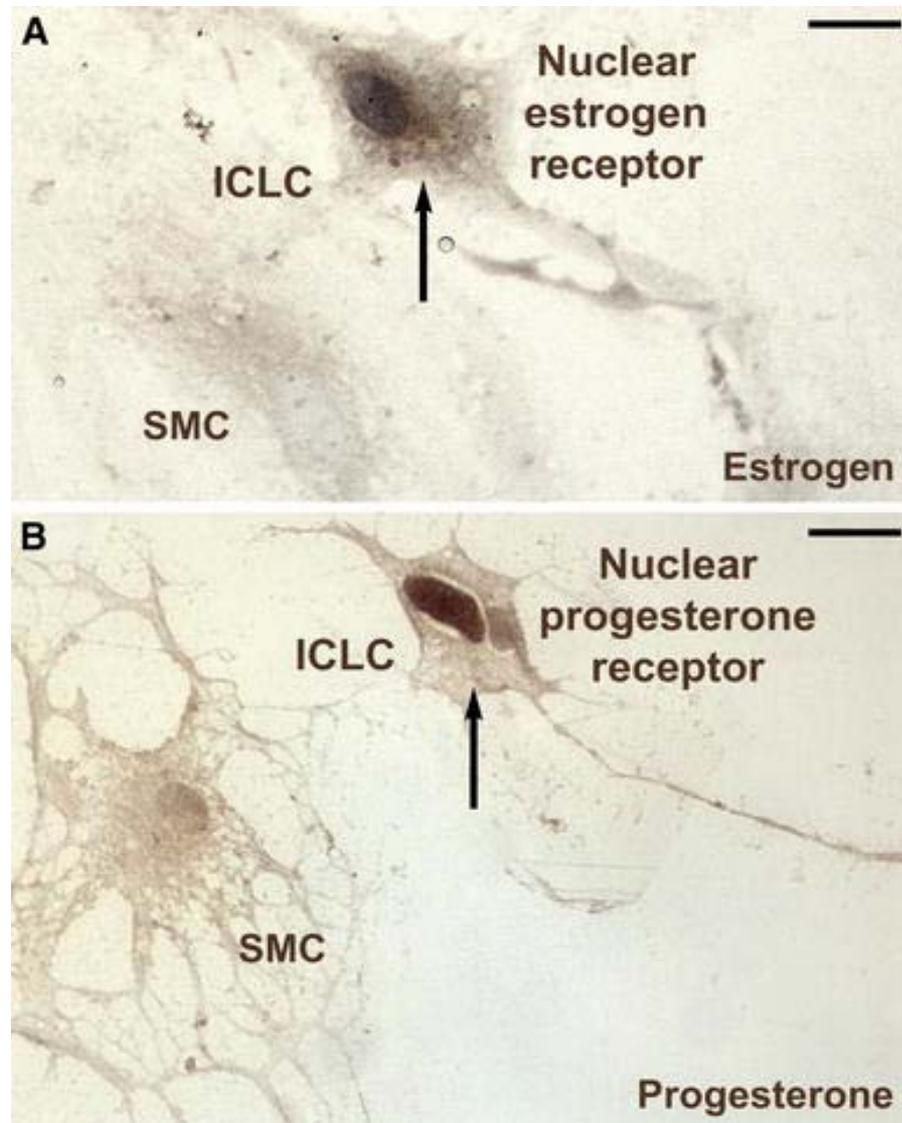
卵管筋層にあり卵管運動を調整していると考えられている



Shafik A : Mol Hum Reprod 2005; 11:503-5

Popescu LM : J Cell Mol Med 2005; 9:479-523

卵管のinterstitial Cajal-like cells は
ER- α , PR-A を発現している (Human)



Cretoiu : J Mol Hist
2009; 40:387-94

Chlamydia感染と異所性妊娠

Chlamydia感染は卵管のpacemaker 細胞を
阻害する

Dixon RE: Biol Reprod 2009;80:665-73

Dixon RE: Biol Reprod 2010;83:244-53

喫煙と異所性妊娠

- 卵管采による卵子の捕獲
- 卵管の蠕動運動
- 卵管内腔の絨毛運動

喫煙はすべての段階を抑制する

Tablot P :Reprod Biol Endocrinol 2005; 3:52

ARTにおける異所性妊娠

ART治療周期における異所性妊娠発生率

卵管因子(+) 7.0% (27/387)

卵管因子(-) 0.6% (2/338)

Strandell A : Fertil Steril 1999;71:282-6

- 初期胚は子宮に移植しても卵管に戻る？
- 卵管温存はARTになっても意味がある？

胚盤胞移植と異所性妊娠

全妊娠 13,654, 異所性妊娠 277 1998-2011

day 3 ET 2.1% vs day 5 ET 1.6%

Risk ratio 0.71 (95% CI 0.46-1.10)

Smith LP: Reprod Biomed Online 2013;27:407-13

新鮮胚移植 1460, 凍結融解胚移植 690 (いずれも胚盤胞)

2004-2011

部位特定できた異所性妊娠 1.5% vs 0%

部位不明の異所性妊娠 2.5% vs 0.3%

Risk ratio 7.3 (95% CI 1.7-31.0)

Shapiro BS: Fertil Steril 2012;98:1490-4

異所性妊娠 診断の基本

- hCG測定により受精卵が少なくともどこかに着床していることを診断する
- 超音波断層法検査により胎嚢 (gestational sac : GS) を探す

恐れることは

- 正常妊娠を異所性妊娠と間違えること
- 異所性妊娠破裂による母体出血危機

異所性妊娠の診断

- 問診 妊娠時期の推定
 - 受精後10～12日でhCG 25 IU/L 陽性
 - 不正出血を月経と表現されることがある
 - 基礎体温 低温相に下がりきらない上下動
 - 内診 妊娠部位に圧痛 子宮揺動痛

 - 腹腔内出血
 - Douglas窩穿刺
 - 出血性黄体嚢胞との鑑別
 - LHと交叉反応のない抗hCG抗体の出現で比較的容易になった
- 破裂例では急激に出血性ショックにおちいるので迅速に
対応

異所性妊娠の超音波診断

- 胎嚢(GS) をさがす

- pseudo GS 子宮内腔の液体貯留像、子宮内膜浮腫 など
 - white ring
 - GS growth speed の目安 おおよそ Φ 1 mm/day
- 妊娠黄体との鑑別

異所性妊娠のGSが正所性妊娠のGSと同じ様な構造を有するとは限らない

超音波画像も異所性妊娠では正常とは異なる可能性

異所性妊娠の診断

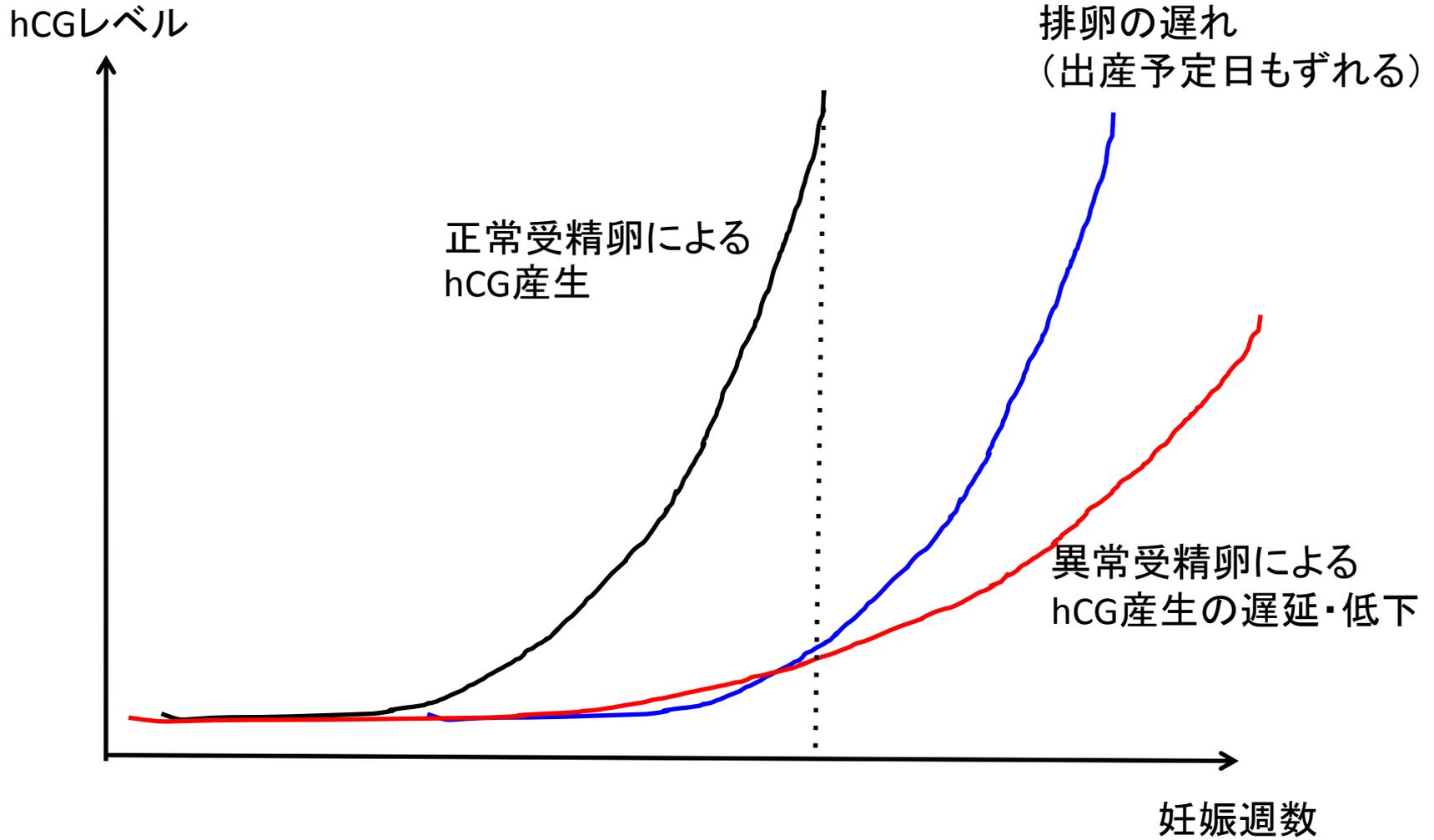
- GS が見えないとき

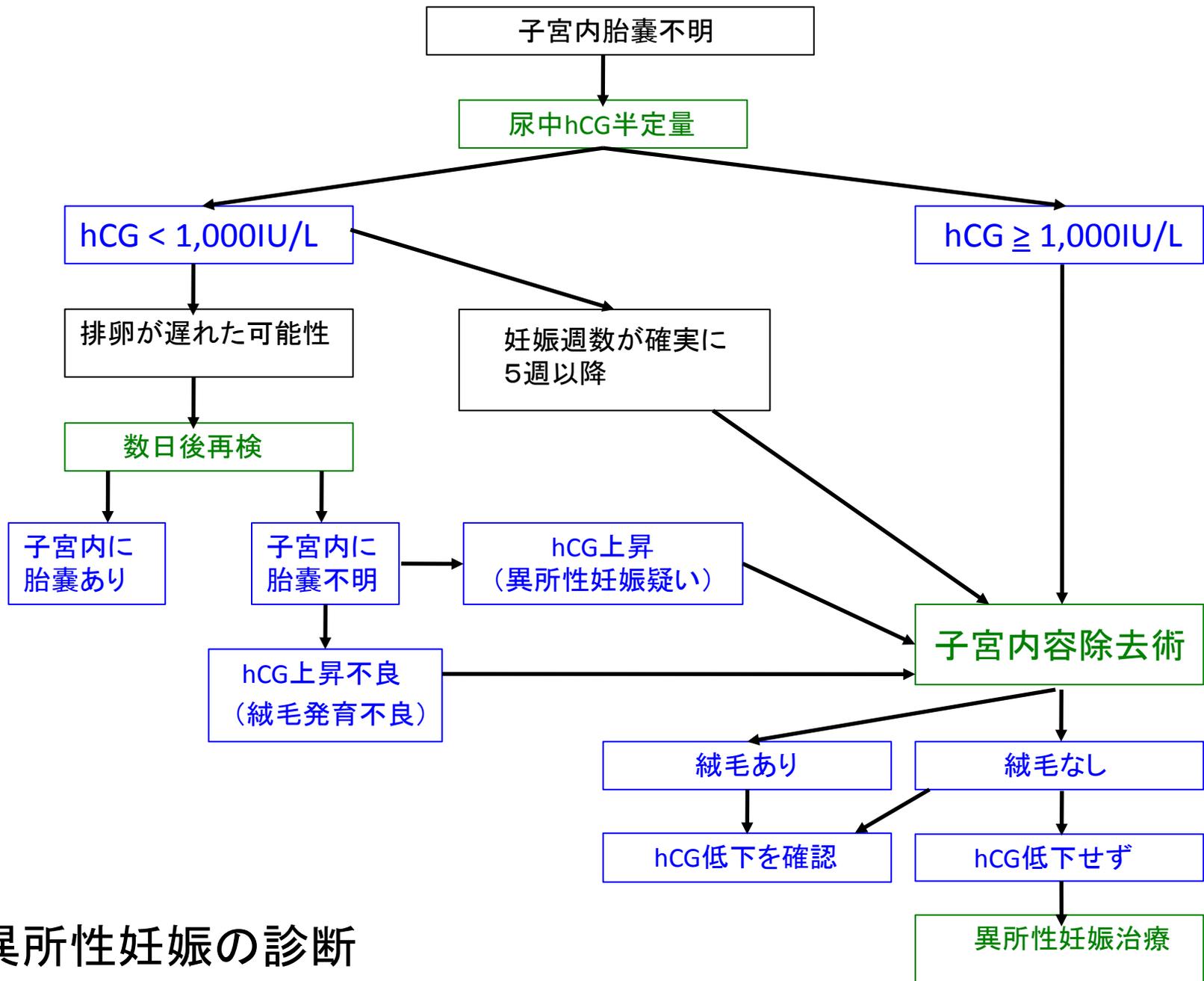
正常妊娠では経膈超音波検査で
妊娠4週末からGS検出可能

hCG レベル 約1日で2倍に上昇
半減期も約1日

hCG 1,000 IU/L で子宮内にGS確認できると考えてよい

妊娠経過とhCGLレベル





異所性妊娠の診断

異所性妊娠の診断

子宮内容物による判断補助

- 試験搔爬
- 子宮内容物の浸漬上清によるhCG半定量

子宮内容物の 浸漬上清	異所性妊娠	子宮内妊娠 流産	計(例数)
hCG陽性	0	11	11
hCG陰性	42	10	52
計(例数)	42	21	63

異所性妊娠の診断と治療

	正所性妊娠	異所性妊娠
正常発育	正常妊娠	破裂の危険
発育不良	流産	流産 遺残の危険

異所性妊娠の治療

- 待機 自然吸収をまつ
- 薬物 MTX
 - 全身投与
 - 局所投与 超音波ガイド下・腹腔鏡下
- 動脈塞栓術
 - 頸管妊娠
 - 帝王切開瘢痕部妊娠
- 手術
 - 卵管温存 峡部・間質部妊娠での温存手術は難しい
 - 異所性妊娠反復率 10～15%
 - 切開 縫合の有無は妊娠予後に差がない
 - milking
 - 卵管切除 切除するならば十分に

異所性妊娠におけるMTX療法・待機療法の 選択基準(産婦人科診療ガイドライン産科編2011)

	MTX 療法	待機療法
全身状態	良好	良好
破裂の有無	未破裂	未破裂
hCGレベル	< 3,000 ~ 5,000 IU/L 特に < 3,000 IU/L	< 1,000 IU/L
腫瘍径	< 3 ~ 4 cm	< 3 ~ 4 cm
胎芽	+/-	-

MTX療法は異所性妊娠に対しては適応外使用になる

MTX 1回投与法

(Stovall TG: Obstet Gynecol 1991;77:754-757 から改変)

- 50 mg/m² 筋注
- 血中hCG値 測定 筋注後4日目 7日目
7日目が4日目より15%以上低下していなければ
50 mg/m² 2回目の筋注
- 血中hCG値 陰性化まで1wごとに測定
- 口内炎、白血球減少、脱毛、間質性肺炎 などに注意

術後の異所性妊娠存続症

卵管妊娠以外の異所性妊娠

着床部位不明異所性妊娠(hCG低値持続例など)

にも有効

卵管温存手術の適応

(日本内視鏡外科学会ガイドライン2007)

- 挙児希望あり
- 病巣の大きさ < 5 cm
- 血中hCG値 $\leq 10,000$ IU/L
- 初回卵管妊娠
- 胎芽・胎児心拍なし
- 未破裂卵管

異所性妊娠の治療成績

	報告数	症例数	治療成功率 (%)	患側卵管疎通率 (%)	治療後妊娠率	
					正所性妊娠	異所性妊娠
腹腔鏡下手術	32	1,626	1,516(93%)	170/223(76%)	366/647(57%)	87/647(13%)
MTX複数回投与	12	338	314(93%)	136/182(75%)	55/95(58%)	7/95(7%)
MTX単回投与	7	393	340(87%)	61/75(81%)	39/64(61%)	5/64(8%)
MTX局所投与	21	660	502(76%)	130/162(80%)	87/152(57%)	9/152(6%)
無治療待機	14	628	425(68%)	60/79(76%)	12/14(86%)	1/14(7%)

異所性妊娠の治療成績

- どの治療方法でも、成功すれば
 - 将来の妊孕性
 - 異所性妊娠反復率は変わらない
- 卵管温存後の卵管開通率
 - 卵管の開通は必要条件にすぎない
 - 温存した卵管の機能評価は難しい
- 待機療法・MTX療法は時間が長くかかる
 - 緊急時に間に合う体制

特異な経過をたどる異所性妊娠

- 異所性妊娠存続症 persistent ectopic pregnancy
 - hCGの半減期 約1日(30時間) に沿ってhCGレベルが低下しない場合
- 腹腔内にこぼれた絨毛の再着床
 - 腹腔内出血の中の絨毛の探し方
 - 大きなビニール袋に出血を回収
 - 押しつぶして白い絨毛を探す
- 絨毛性疾患

「稀少部位」異所性妊娠

- 頸管-峡部妊娠
- 間質部妊娠
- 帝王切開瘢痕部妊娠
- 子宮筋層内妊娠
- 異所正所(子宮内外)同時妊娠

子宮筋腫合併例では診断に経腹超音波
MRIを要することもある

頸管妊娠

- 流産でGSが頸管内にまで下降してきたものとの鑑別
 - 経腔超音波プローブで頸部をおした時にGSが動かない
 - カラー Doppler・パルス Doppler でGS周囲に血流
- 流産絨毛の頸管内再着床

峡部-頸管妊娠

子宮体部下縁に着床した絨毛組織が子宮峡部から
頸管にまで浸潤した isthmico-cervical pregnancy

Davidらの子宮頸管妊娠の分類

1. Isthmico-cervical pregnancy 体部側に着床した妊卵の絨毛が峡部、頸管側へ発育、侵入したもの
2. Cervico-isthmic corporeal pregnancy 頸管に着床したが上方の峡部へ発育したもの
羊膜腔の一部が体部まで侵入
3. Cervico-isthmic pregnancy 頸管に着床し、峡部へ発育したもの
胎盤付着は頸部および峡部
胎盤は解剖学的内子宮口を越えない
4. Pure cervical pregnancy 一般的な頸管妊娠で、妊卵の着床、発育が頸部に限局

異所正所同時妊娠(子宮内外同時妊娠) heterotopic pregnancy

- 自然妊娠 2/30,000 から 1/30,000
- 生殖補助医療 15/10,000 から 1/100

「稀少部位」異所性妊娠

- 子宮筋層内妊娠
 - － 病理学的に着床部位が完全に子宮内腔や卵管から離れており、かつ子宮筋層によって囲まれたもの

Cave EF: Am J Obstet Gynecol. 1978;131:214-6.
黒田敬史: 北産婦誌 2011;55:42-45

「稀少部位」異所性妊娠

- 帝王切開瘢痕部妊娠

- 診断

- 癒着胎盤のリスク 膀胱まで穿通する例も
- MRI 考慮

- 治療

- MTX
- 動脈塞栓術
- 妊娠組織除去・修復術
- 子宮全摘術

謝辞

講演の機会を下さいました

筑波大学 吉川裕之 会長

座長の労をおとり下さいました

広島大学 工藤美樹 教授

に深く感謝いたします。

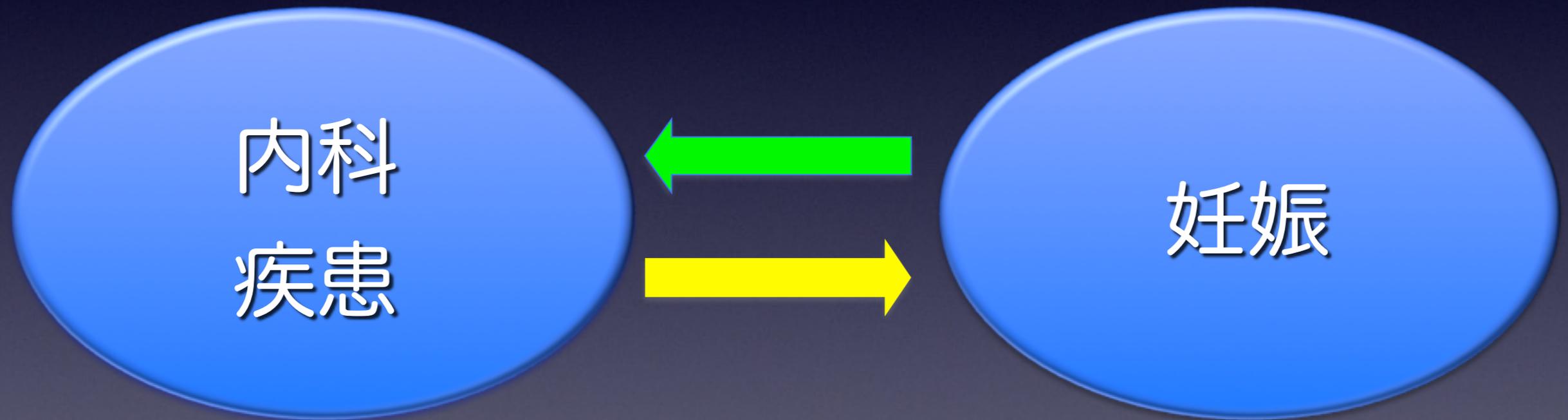
第66回日本産科婦人科学会学術講演会
専攻医教育プログラム2

内科合併症と妊娠

-自己免疫疾患合併妊娠を中心として-

順天堂大学医学部附属浦安病院 産婦人科
吉田幸洋

内科疾患と妊娠



全身性エリテマトーデス (Systemic Lupus Erythematosus: SLE)

- ✓ 全身の多臓器が障害される臓器非特異性自己抗体による自己免疫疾患
- ✓ 女性に多い（男女比1:9）
- ✓ 治療による長期寛解例の増加と軽症例の早期診断によって患者数は増加の傾向にある
- ✓ 妊娠可能年齢の女性の500人に1人

SLEと妊娠



SLEの分類改訂基準

Hochberg MC : Arthritis Rheum, 1997

1. 顔面紅斑
2. 円板状皮疹
3. 光線過敏症
4. 口腔内潰瘍
5. 関節炎
6. 漿膜炎
 - 1) 胸膜炎
 - 2) 心膜炎
7. 腎病変
 - 1) 蛋白尿
 - 2) 細胞円柱
8. 神経学的病変
 - 1) 痙攣発作
 - 2) 精神異常
9. 血液学的異常
 - 1) 溶血性貧血
 - 2) 白血球減少
 - 3) リンパ球減少
 - 4) 血小板減少
10. 免疫学的異常
 - 1) 抗dsDNA抗体
 - 2) 抗Sm抗体
 - 3) 抗リン脂質抗体
11. 抗核抗体

観察期間中に、同時あるいは時期を隔てても、
上記11項目中4項目以上あれば、SLEと分類してよい

SLE患者の顔面紅斑

malar rash 蝶型紅斑



妊娠出産の容認

- 病態がステロイド維持量で10ヶ月以上寛解状態にあること
- 重篤な臓器病変がないこと
- ステロイドによる重篤な副作用の既往がないこと
- 免疫抑制剤の併用がないこと
- 抗リン脂質抗体、抗SS-A、抗SS-B抗体が陰性であることが望ましい*
- 出産後の育児が可能であること

*これらの抗体が陽性である場合には、そのリスクについて十分説明する必要がある

抗リン脂質抗体と不育症

抗リン脂質抗体症候群診断基準

臨床所見

血栓症

- ・ 1回またはそれ以上の
- ・ 動脈血栓
- ・ 静脈血栓
- ・ 小血管の血栓症（組織・臓器を問わない）

妊娠の異常

- ・ 3回以上の連続した原因不明の10週未満の流産（解剖学的、遺伝的、内分泌学的原因を除く）
- ・ 1回以上の胎児形態異常のない10週以上の原因不明子宮内胎児死亡
- ・ 1回以上の新生児形態異常のない34週以下の重症妊娠中毒症または重症胎盤機能不全に関連した早産

検査所見

抗カルジオリピン抗体

- ・ IgGまたはIgM（中・高抗体価）
- ・ 6週間以上の間隔をあけて2回以上陽性
- ・ β 2-glycoprotein I 依存性抗カルジオリピン抗体を検出し得る標準化されたELISAで測定

ループスアンチコアグラント

- ・ 6週間以上の間隔をあけて2回以上陽性
- ・ International Society on Thrombosis and Hemostasisのガイドラインに従って検出

臨床所見が1つ以上、検査所見が1つ以上存在した場合、抗リン脂質抗体症候群と診断する

抗リン脂質抗体の種類と対応抗原

抗リン脂質抗体	対応抗原	リン脂質
抗カルジオリピン抗体	β	陰性荷電リン脂質 (カルジオリピン)
Lupus Anticoagulant	Prothrombin	陰性荷電リン脂質 (フォスファチジルセリン)
抗エタノルアミン抗体	キニノゲン	中性リン脂質 (フォスファチジル エタノルアミン)
抗	Anexin V プロテインC プロテインS	陰性荷電リン脂質

胎盤病理所見

(抗リン脂質抗体陽性SLE合併妊娠)

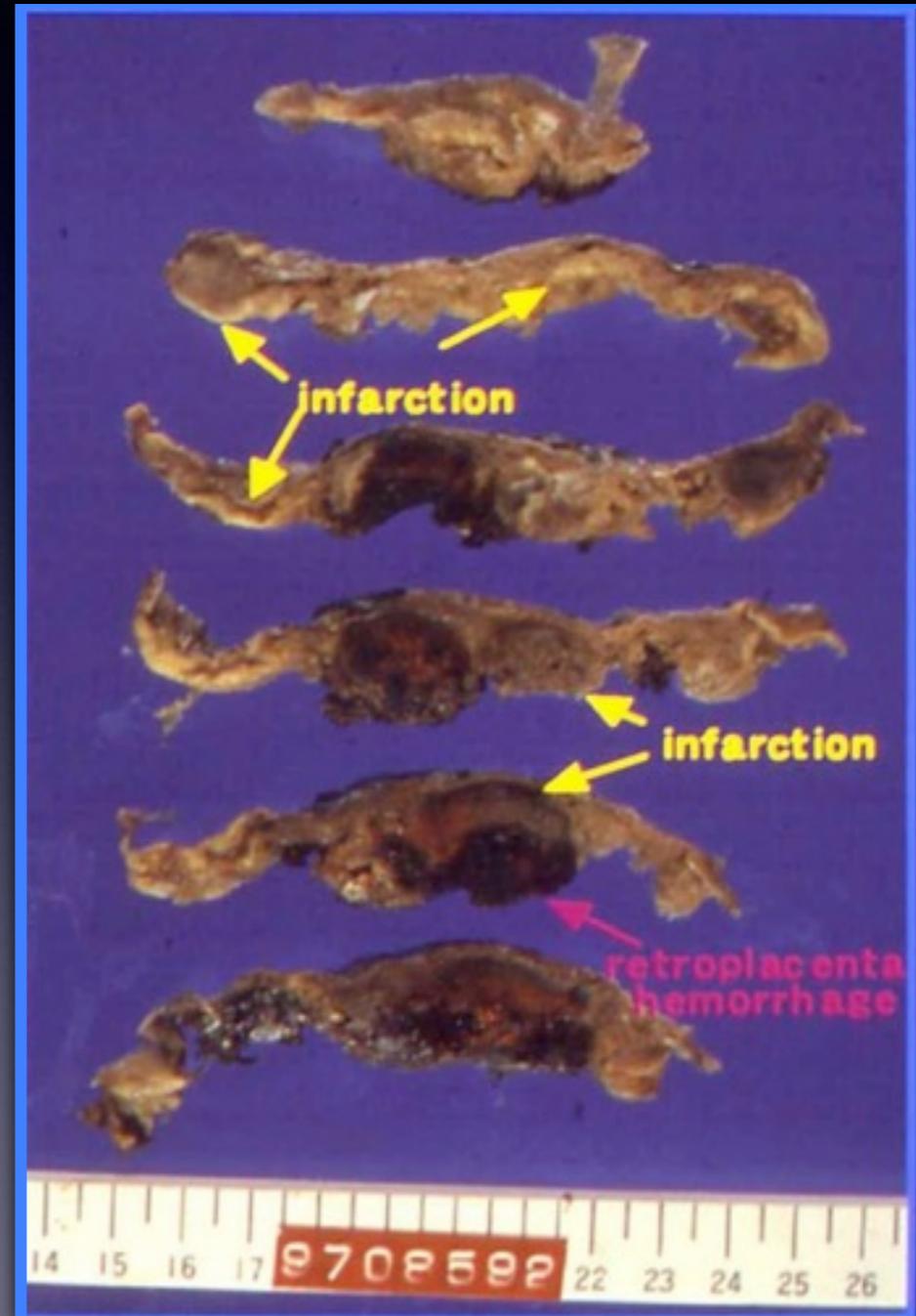


妊娠25週

抗CL β 2GPI (+), LAC(+)

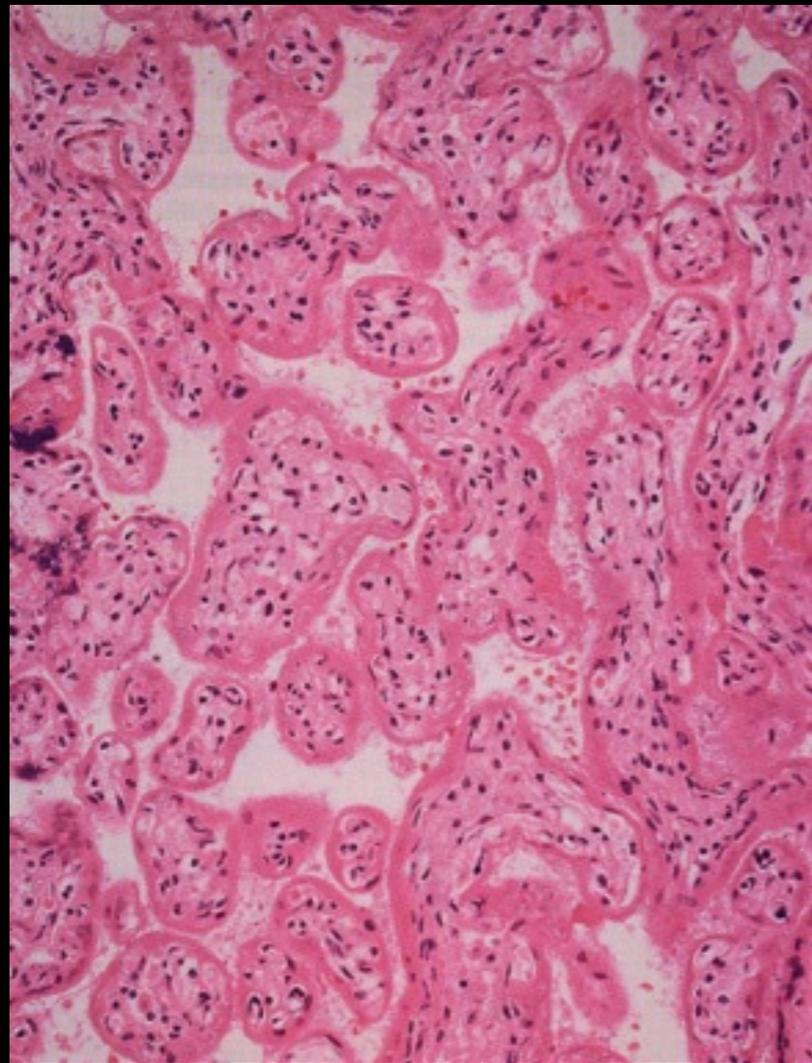
児体重 425g

胎盤重量 120g



胎盤病理所見

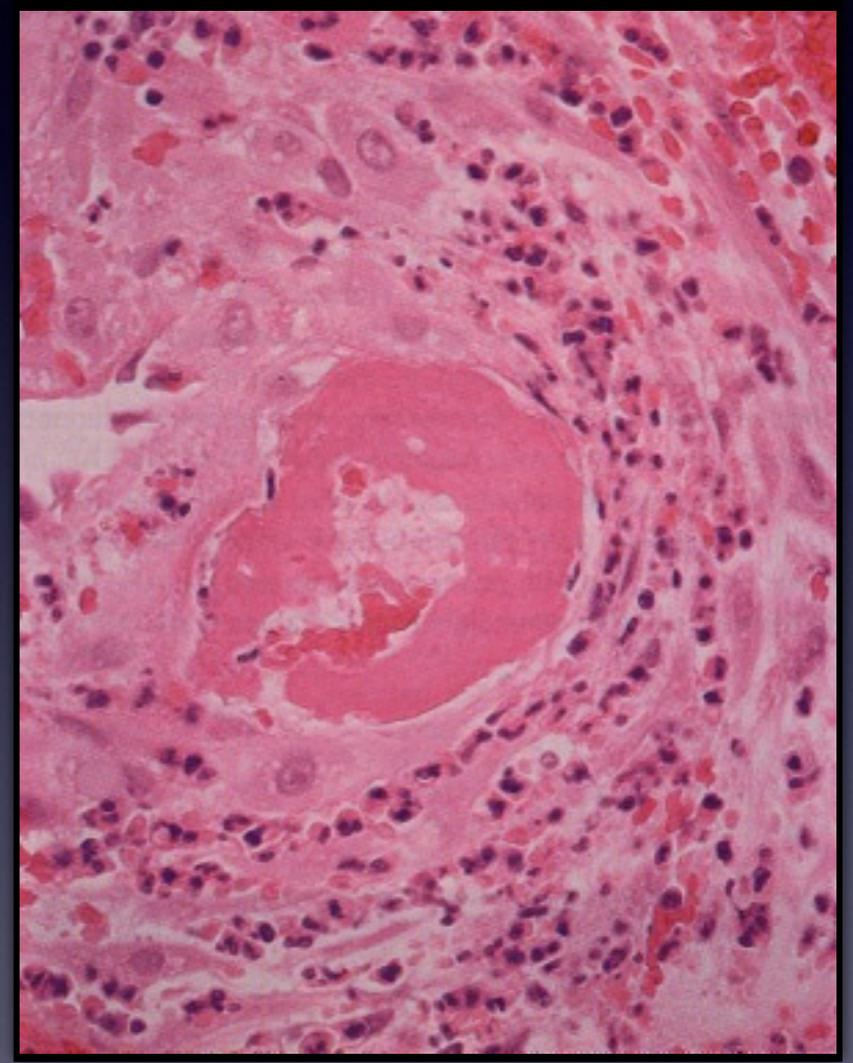
(抗リン脂質抗体陽性SLE合併妊娠)



a
Perivillous fibrinoid change



b
Decidual vasculopathy



c
Thrombosis in decidual arterioles

抗リン脂質抗体症候群の妊婦に対する 妊娠維持を目的とした治療法

✓ 抗体産生抑制

- 副腎皮質ステロイド
 - Lubbe W, et al. *Lancet* 1983; i: 1361-3
- ガンマグロブリン療法
 - Carreras LO, et al. *Lancet* 1988; ii: 393-4

✓ 血漿からの抗体除去

- 血漿交換（血漿吸着）療法
 - Frampton G, et al. *Lancet* 1987; 2: 1023-4
 - Nakamura Y et al. *AJRI* 1999; 41: 307-311

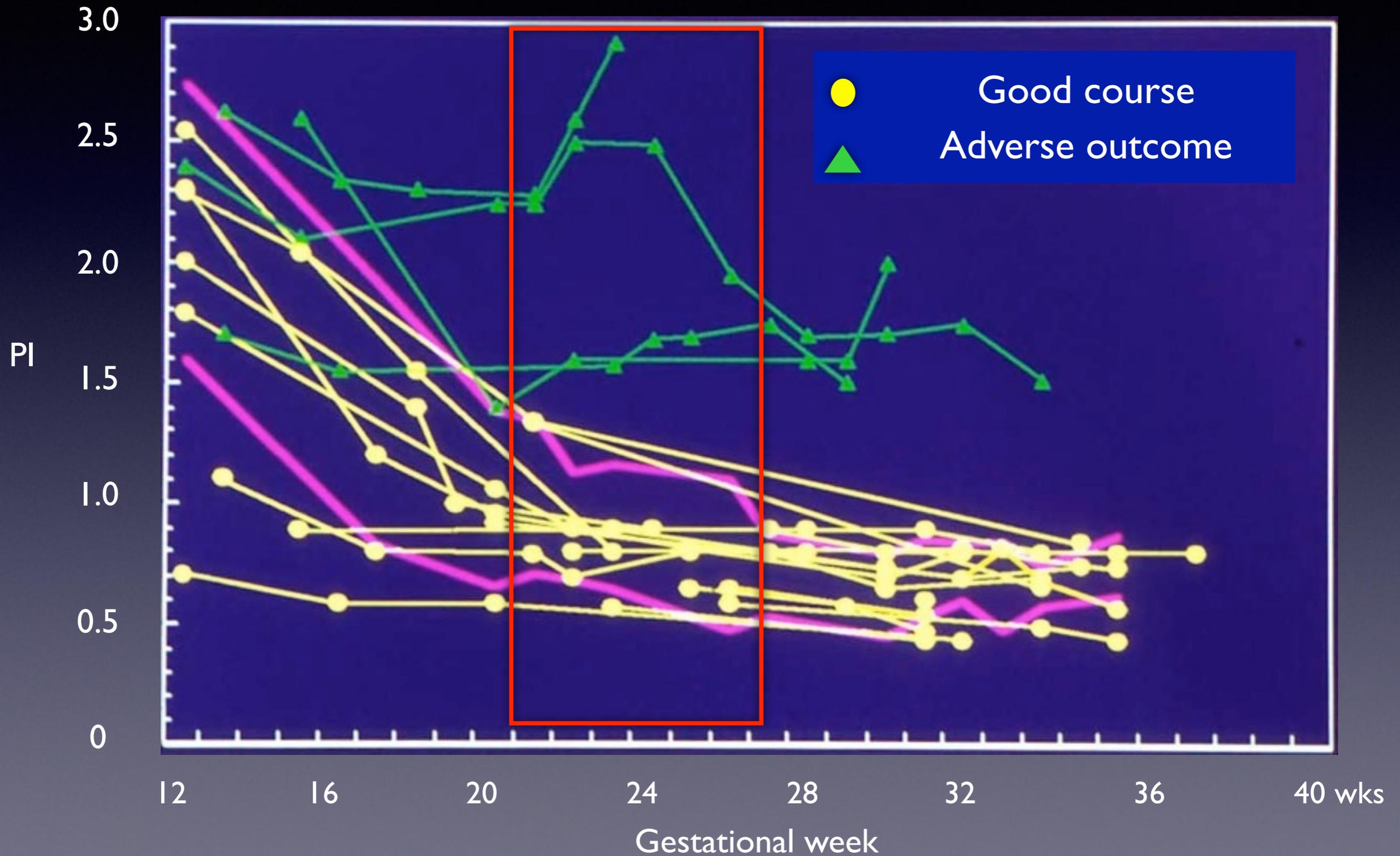
✓ 血栓形成の抑制

- 低用量アスピリン療法
 - Elder M, et al. *Lancet* 1988; i: 410
- ヘパリン療法
 - Mary A, et al. *AIRI* 1992; 28: 216-8

SLE合併妊娠の管理

- ✓ 胎児発育のチェック
 - ➔ 胎児well beingのチェック
 - ➔ Fetal biophysical score
- ✓ パルズドプラー法による血流計測
 - ➔ 子宮動脈
 - ➔ 臍帯動脈

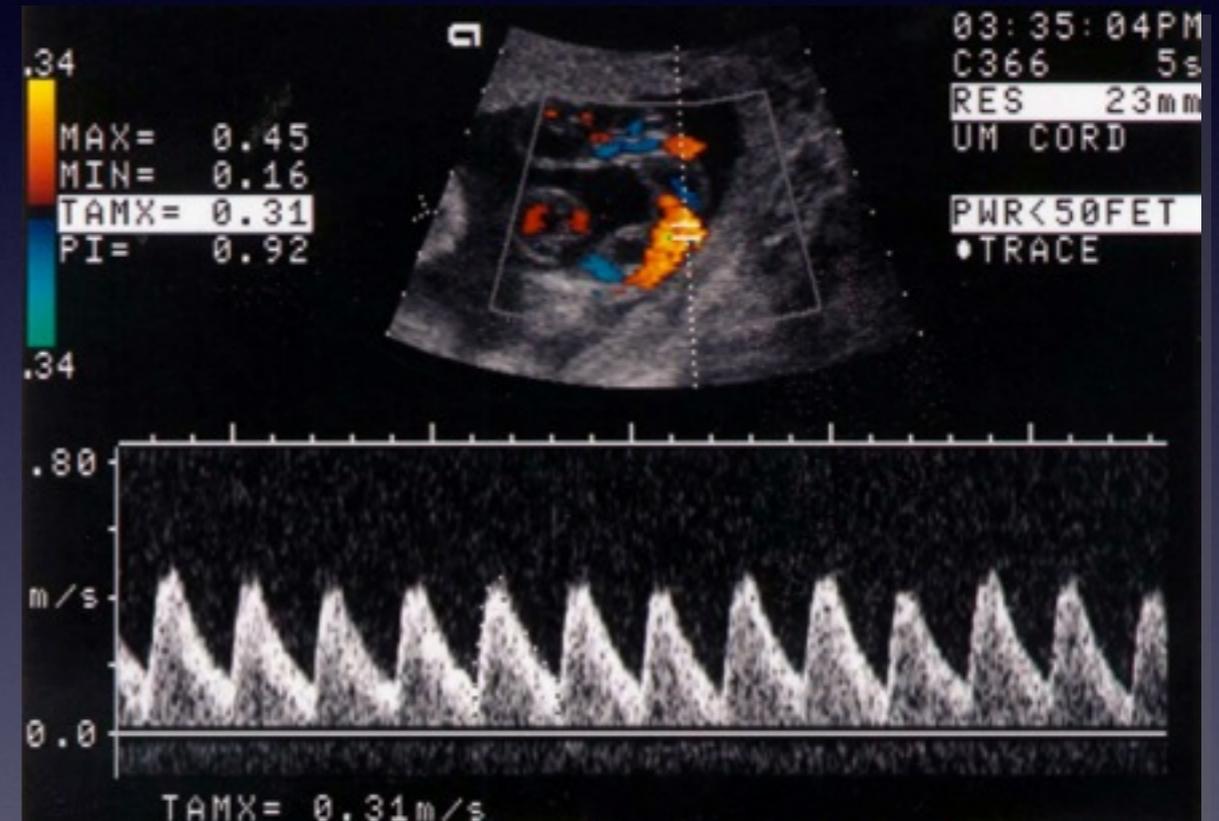
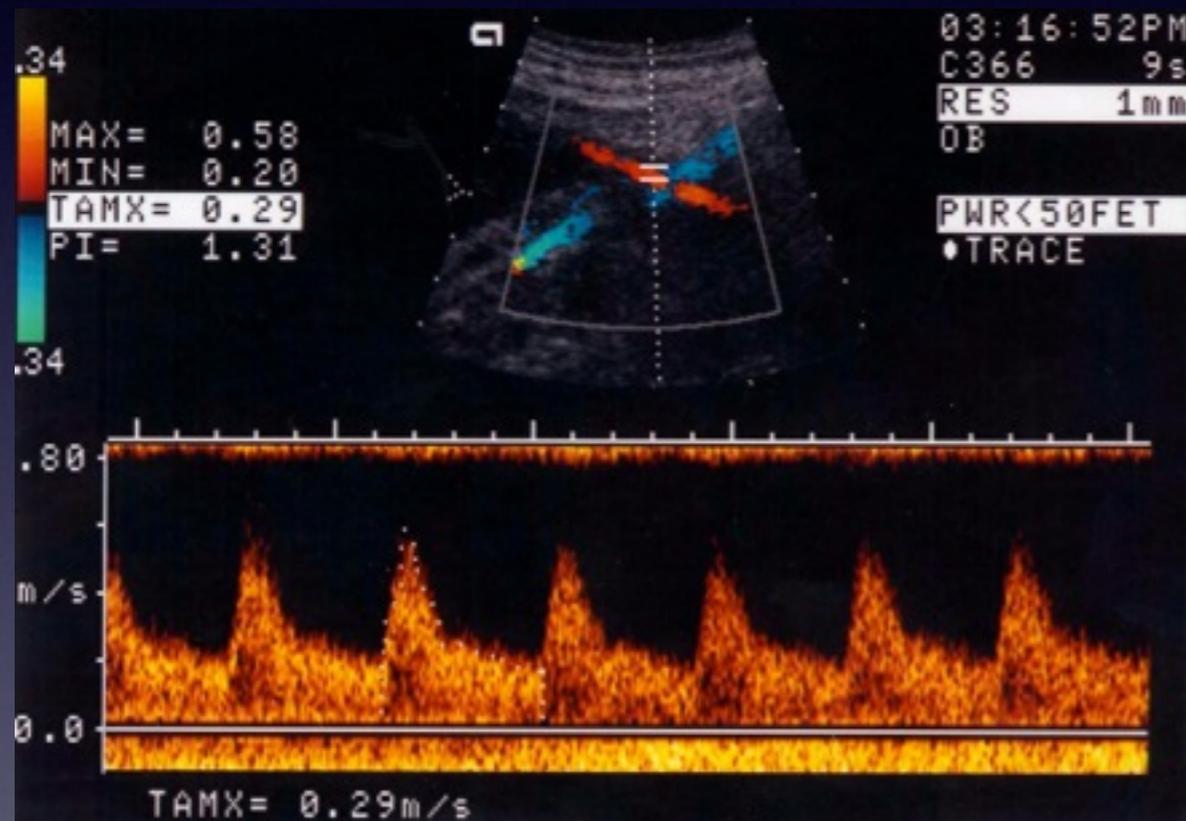
子宮動脈血流波形と妊娠予後 SLE合併妊娠 n=25



パルスドプラ法による血流計測

子宮動脈

臍帯動脈

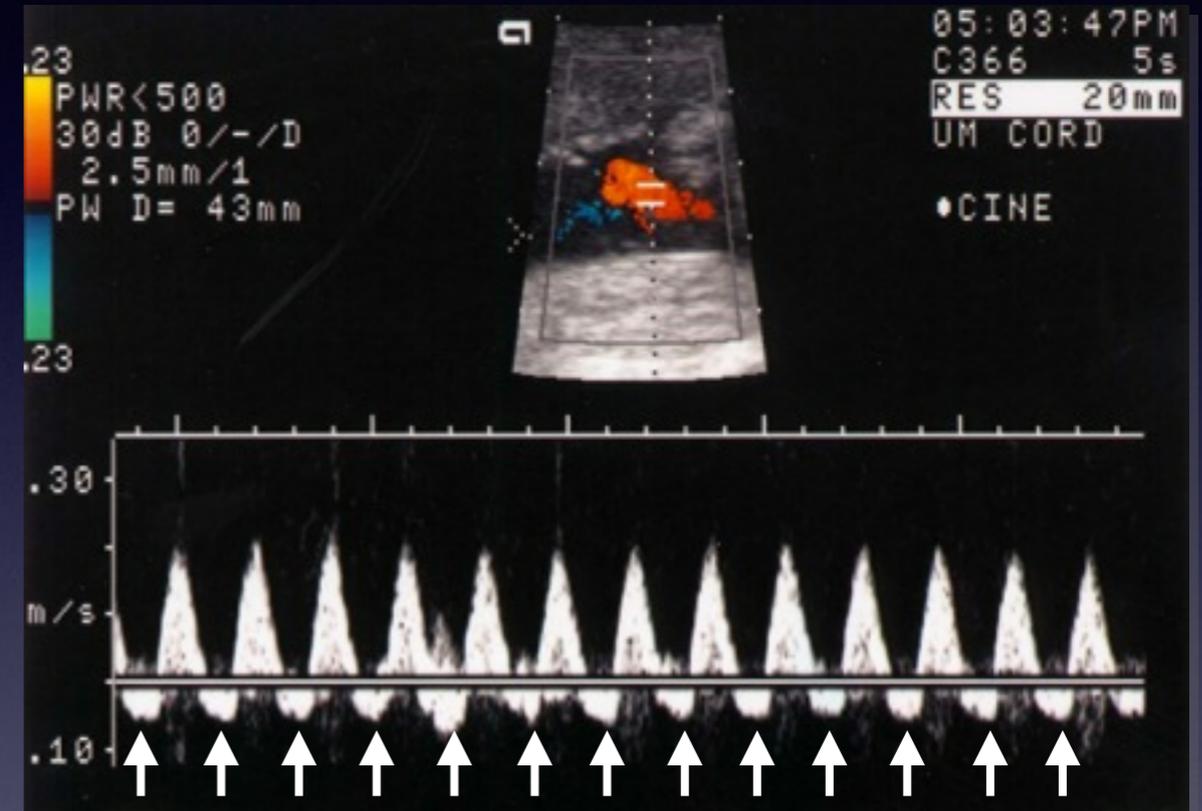
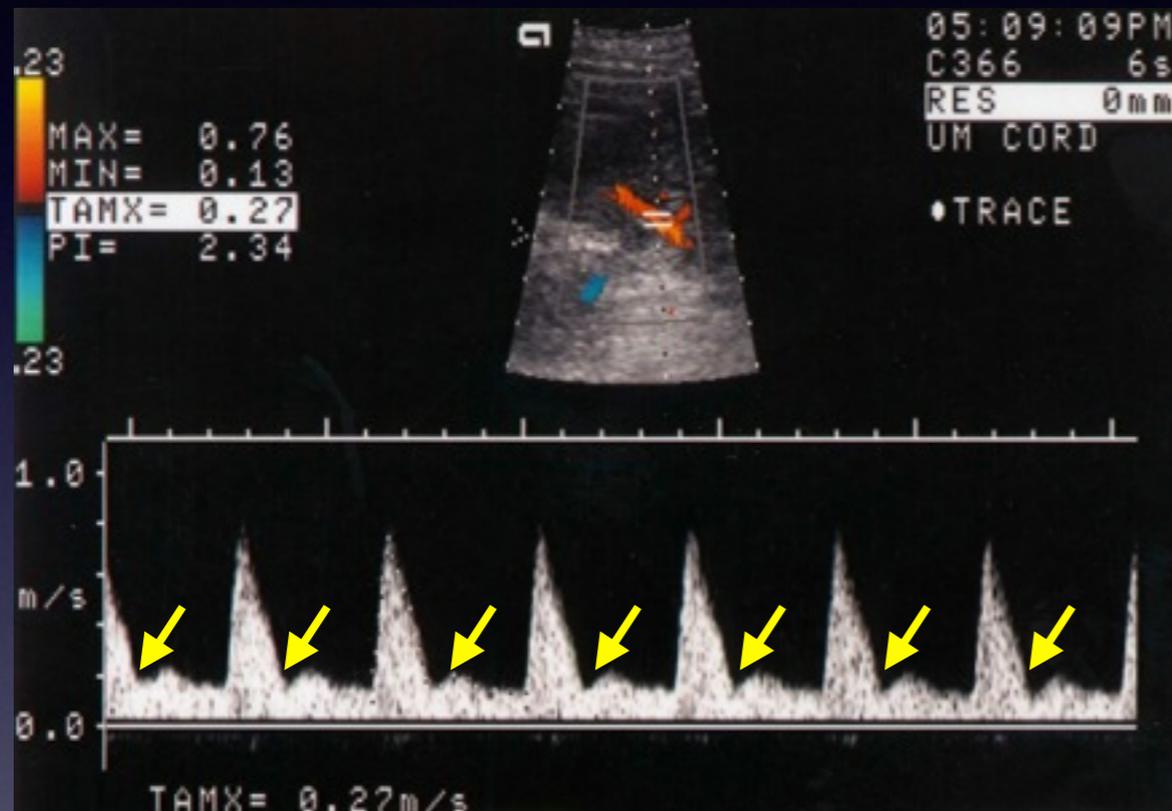


今回の妊娠時の
子宮動脈および臍帯動脈の血流波形 (妊娠24週)

パルスドプラ法による血流計測

子宮動脈

臍帯動脈



妊娠25週で死産となった妊娠時の
子宮動脈および臍帯動脈の血流波形 (妊娠24週)

抗リン脂質抗体症候群まとめ

- ✓ SLEが寛解期にあっても、抗リン脂質抗体陽性例では妊娠した場合の母児のリスクが高い
 - ➔ 母体の血栓症
 - ➔ 不育症
- ✓ 治療法としては低用量アスピリン療法とヘパリン投与を中心とした抗血栓療法が主体となる
- ✓ 妊娠中の管理には子宮動脈血流血流波形解析が有用である

抗Ro/SS-A抗体および抗La/SS-B抗体と 新生児ループス

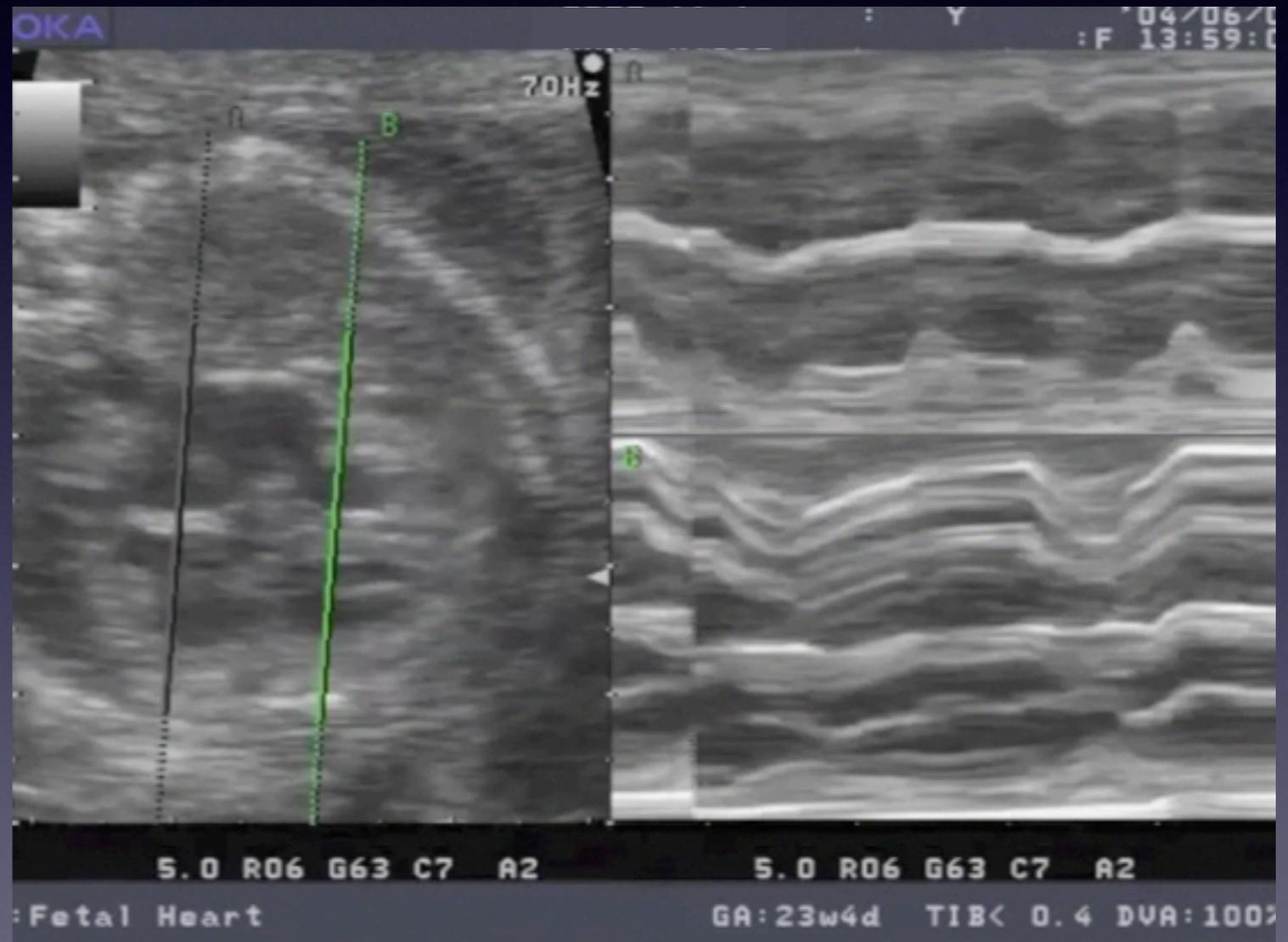
新生児ループス Neonatal Lupus (NLE)の病態

- 亜急性皮膚ループス (SCLE)
- 受動抗体が消失する生後 6～8ヶ月で軽快する



新生児ループス Neonatal Lupus (NLE)の病態

- 先天性心ブロック (CHB)
 - ✓ 周産期死亡率 20~80%
 - ✓ 人工ペースメーカー >60%



新生児ループスNeonatal Lupus (NLE)の病因

- 抗Ro/SS-A抗体および抗La/SS-B抗体の
経胎盤移行による受動免疫疾患
- 皮膚および心臓が障害される
メカニズムについては不明

抗Ro/SS-A抗体と新生児ループス

- 新生児ループスを発症した例では、ほぼ全例に抗Ro/SS-A抗体が検出される
- 抗Ro/SS-A抗体を有する例は多く、そのなかで新生児ループスを発症する例はごくわずかである (20%)
- CHBの発生例は全ての新生児ループスの約10%である
- CHB児出産歴のある母親の再発率は18%と高い

“The same womb, the same symptom”

NLEに関する問題点

- ✓ 抗Ro/SS-A抗体のリスクは明らかであるが
どのような場合を治療対象とするか？
 - 52kD componentに対する抗体
 - 60kD componentに対する抗体
- ✓ 治療はどのように行うか？
 - 血漿交換療法（二重膜濾過）？
 - Glucocorticoid？

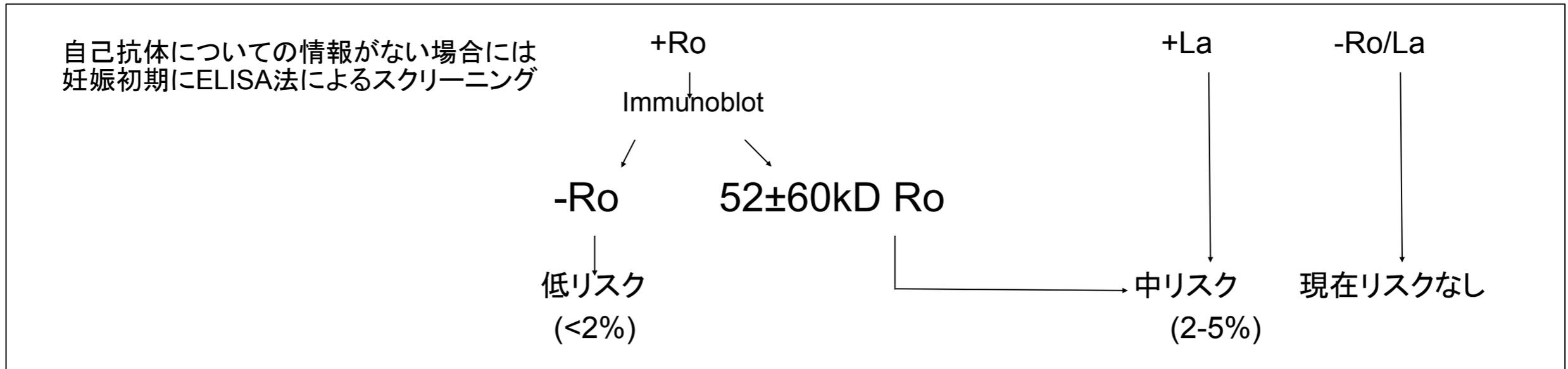
先天性心ブロックの予防・治療戦略

- 母体にデキサメタゾンを経口投与することによって胎児の房室ブロックの予防・治療が期待できる
- 先天性心ブロックの発生率が低いこと
(抗SS-Aと抗SS-B抗体を有する妊婦の2-5%)
デキサメタゾンの母児に対するリスクを考慮すると心臓に何らかの症状が認められないうちは予防投与の正当化は困難である
- EKG によらなくとも パルスドプラ法によれば PR intervalに相当する時間の計測が可能となってきた
- 胎児心ブロックを初期の段階で捕まえることができればデキサメタゾン投与によって完全房室ブロックへの進行を防ぐことができる

PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) study

新生児ループスのリスクのある妊娠の管理指針

自己免疫疾患合併妊娠の検索



予防的アプローチ



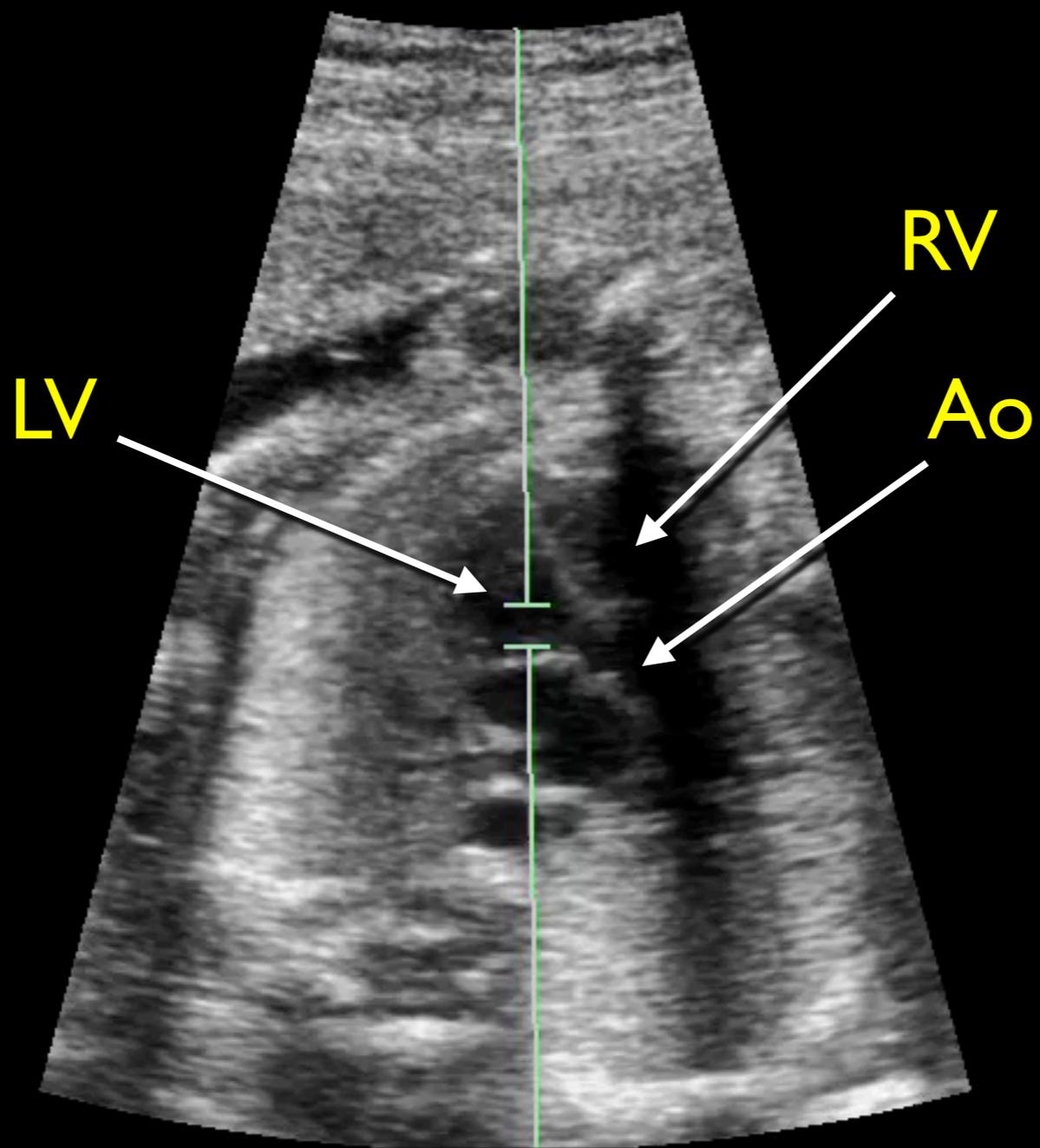
16~24週に胎児エコーを行うことが最も重要である。もし超音波機器の準備が整わない場合には頻りに心音聴取する。

胎児エコー上で、機械的PR間隔の延長、もしくはより程度の進んだブロックが発見された場合...

Mechanical PR intervalの測定

- ✓ 左心室腔内にsampling volumeを置く
 - ➔ 僧帽弁の前尖直下で大動脈弁の下方
- ✓ 上向大動脈と上大静脈が同時に描出される部分で、両血管にまたがってsampling volumeを置く

MI: 1.1



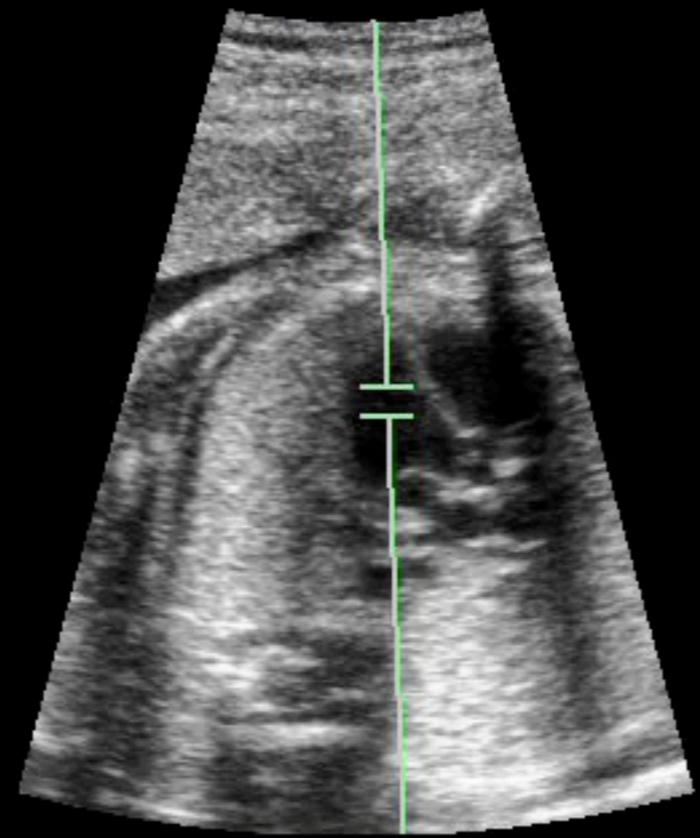
66fps

8cm

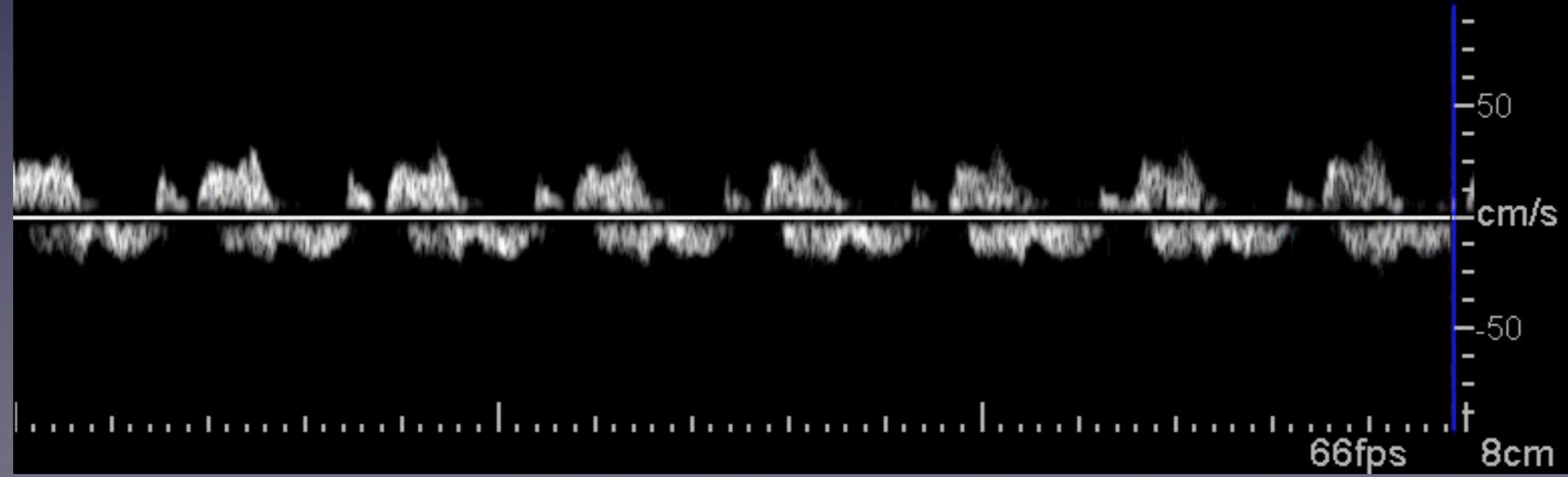
TIS: 0.9
TIB: 3.0



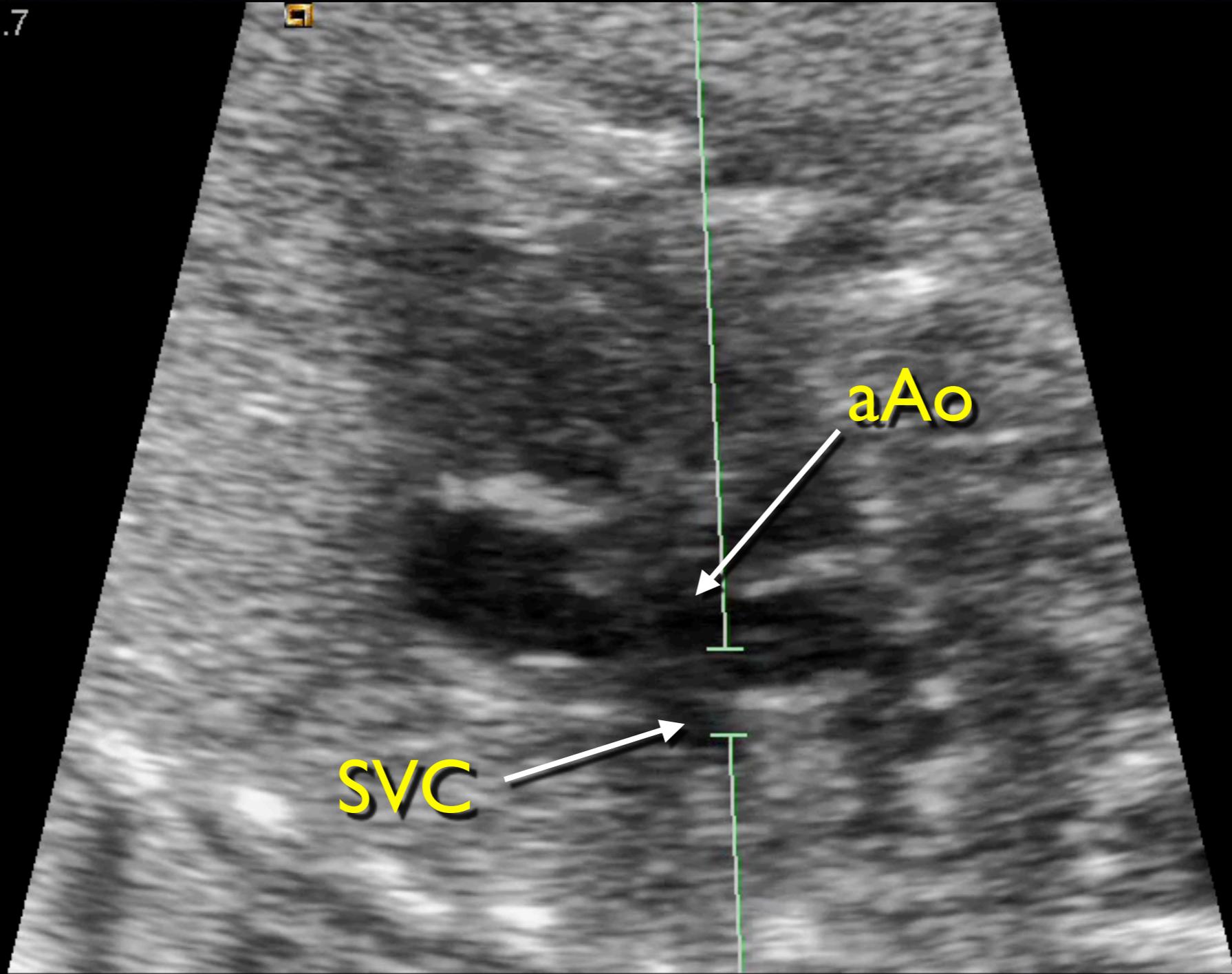
—



37mm



MI: 0.7

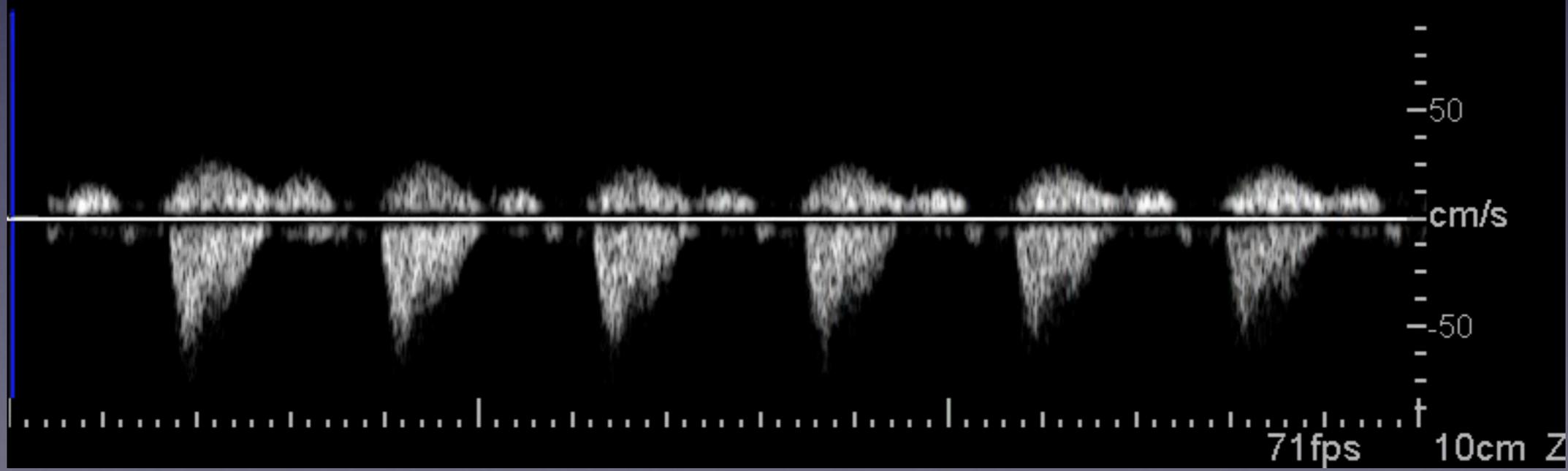
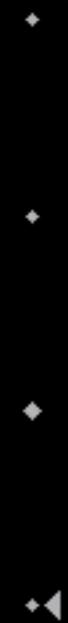
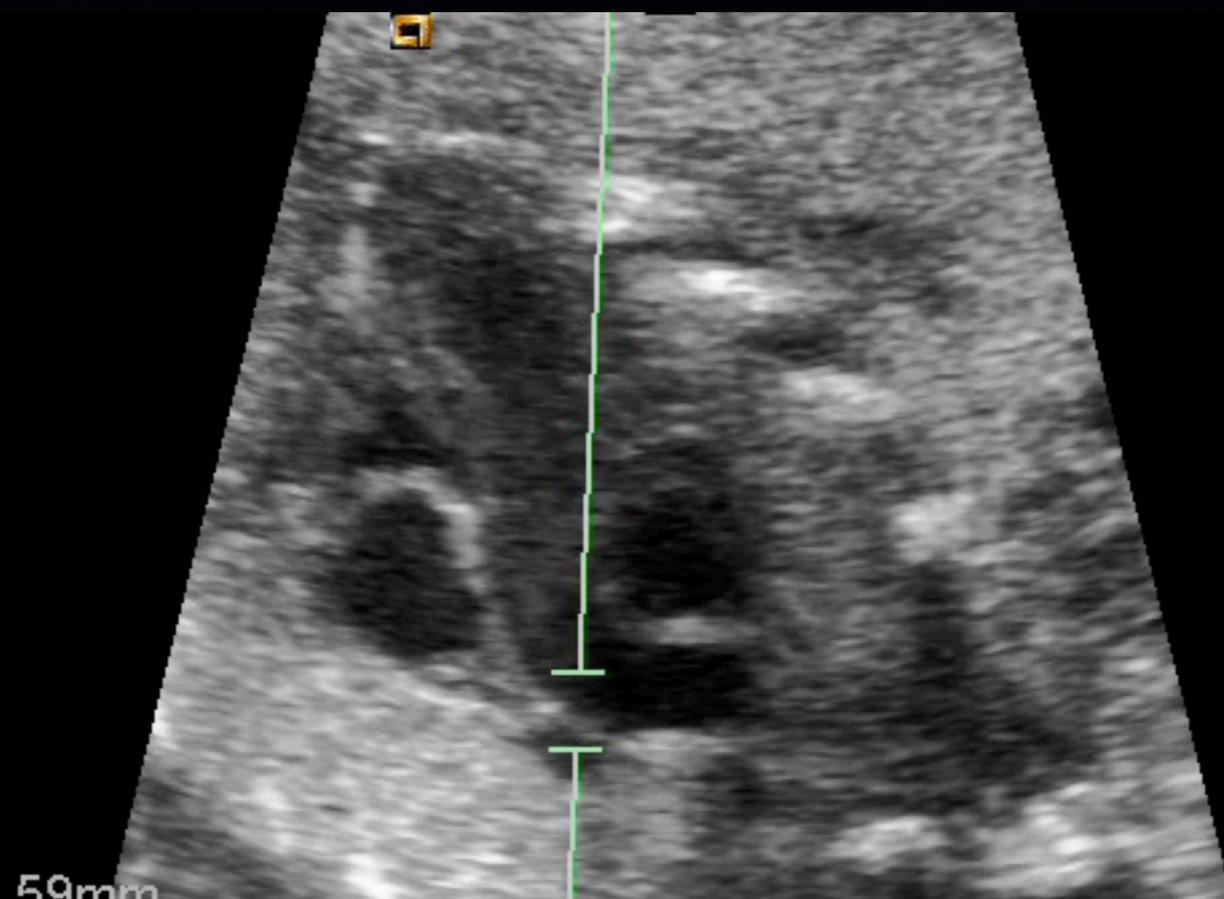


aAo

SVC

71fps 10cm Z

TIS: 1.1
TIB: 3.4



JUNTENDO URAYASU HP

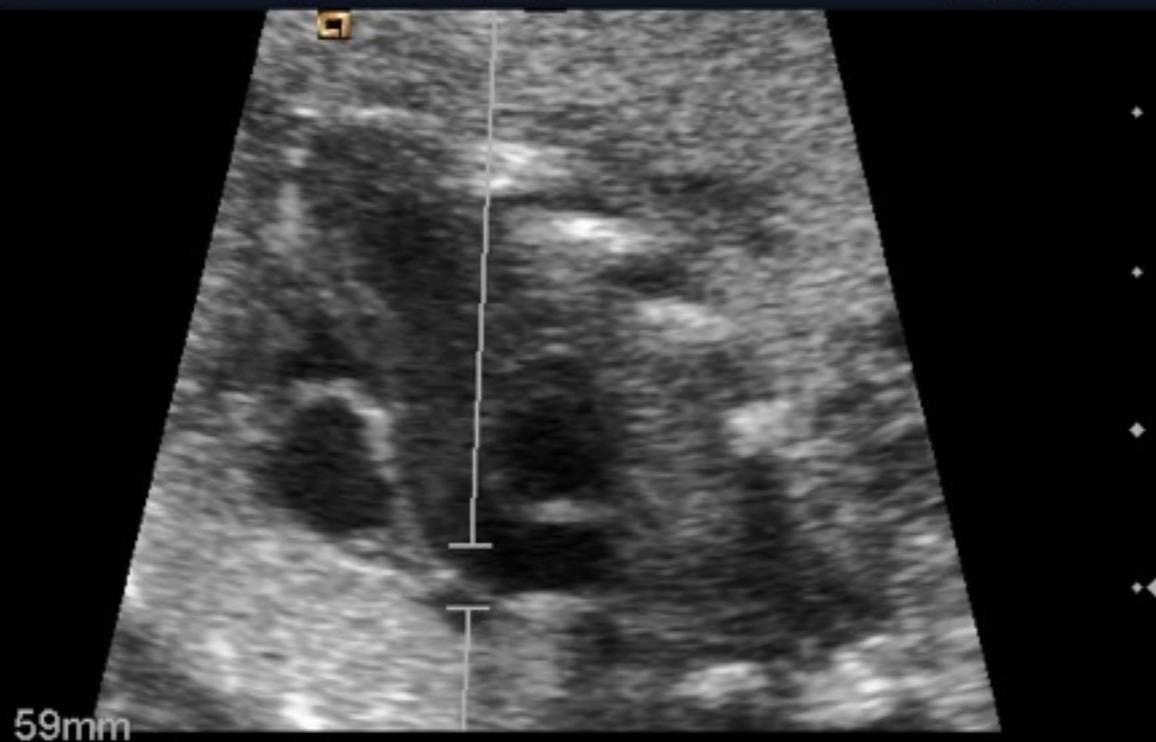
9:22:07 AM 4/22/2010

5511-38-0

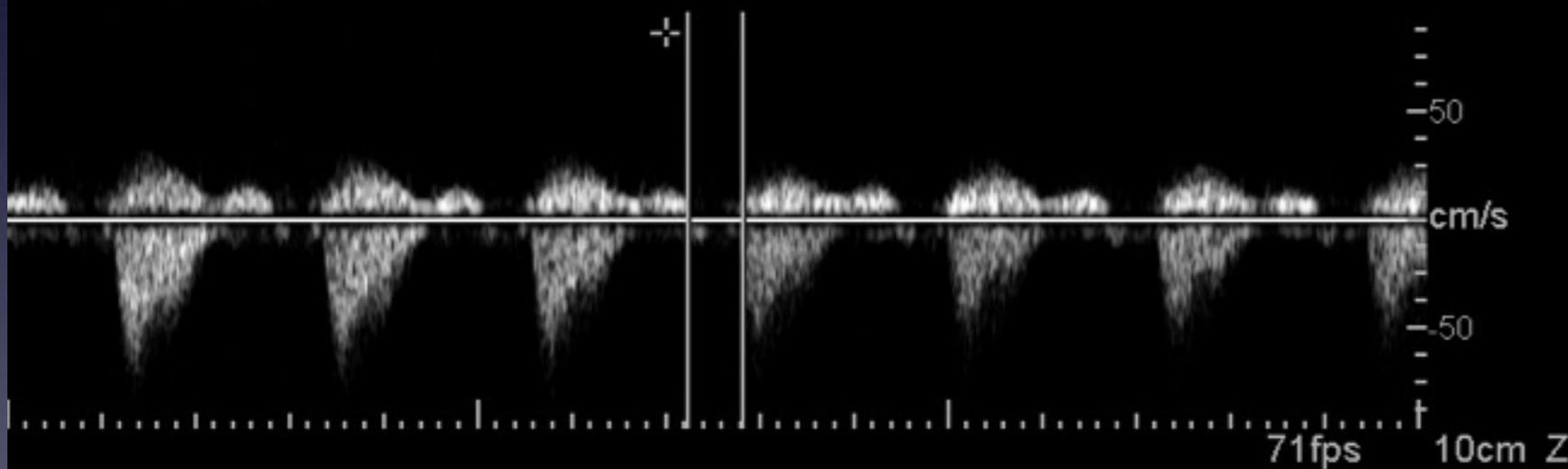
24w 4d

EDC 8/8/2010

TIS: 1.1
TIB: 3.4



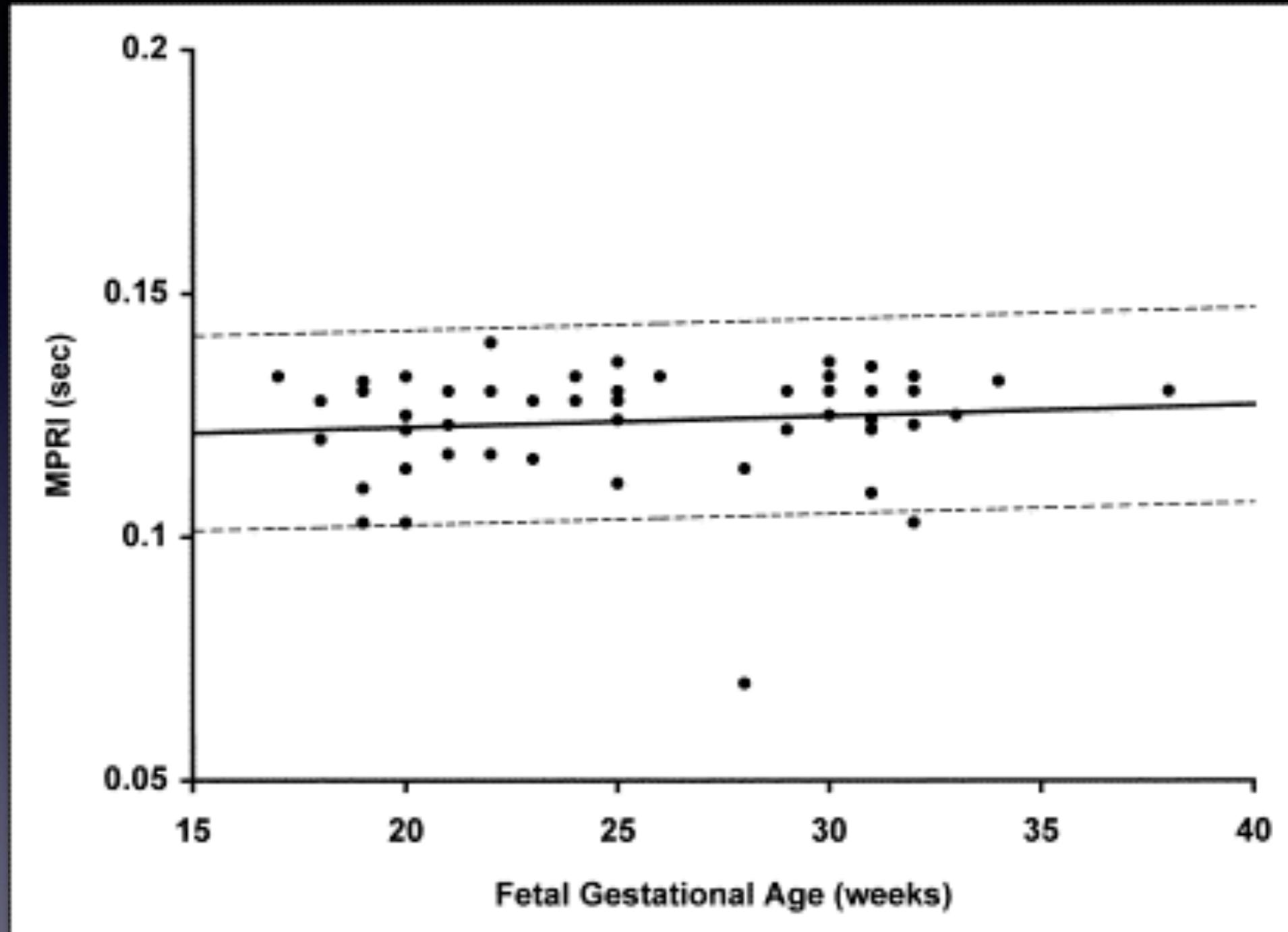
SIEMENS
CH6-2 / *VVI
2D
THI / 3.33 MHz
15 dB / DR 60
SC Off
Map G / RS 1
D
PW / 2.5 MHz
65 dB / DR 55
PRF 6250 / F 187
±T=0.117 sec



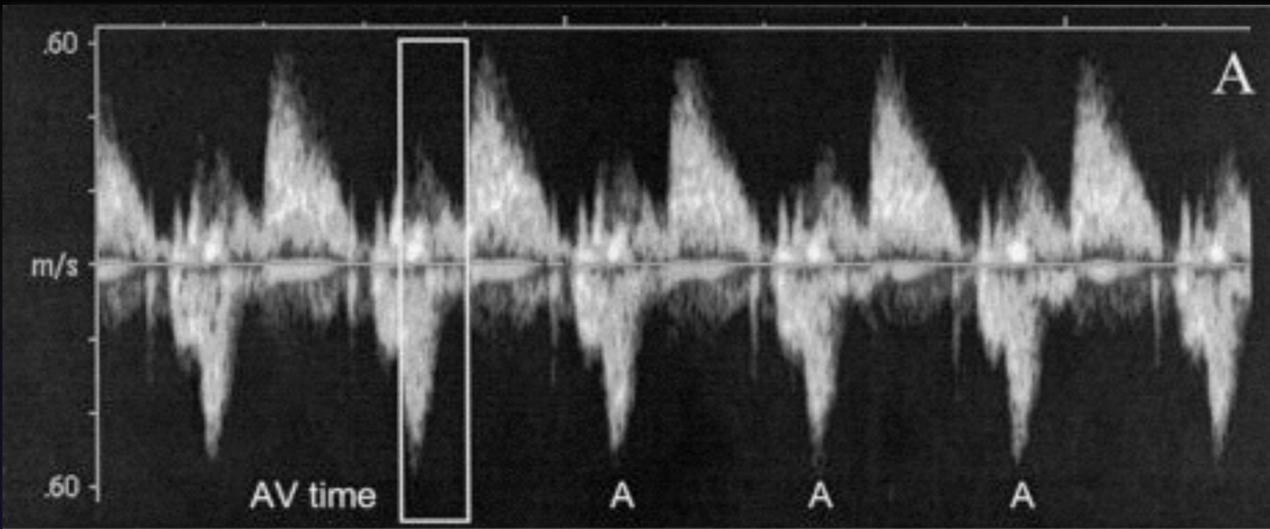
Col1616

Mechanical PR interval = 117msec

パルスドプラ法によるPR間隔の計測

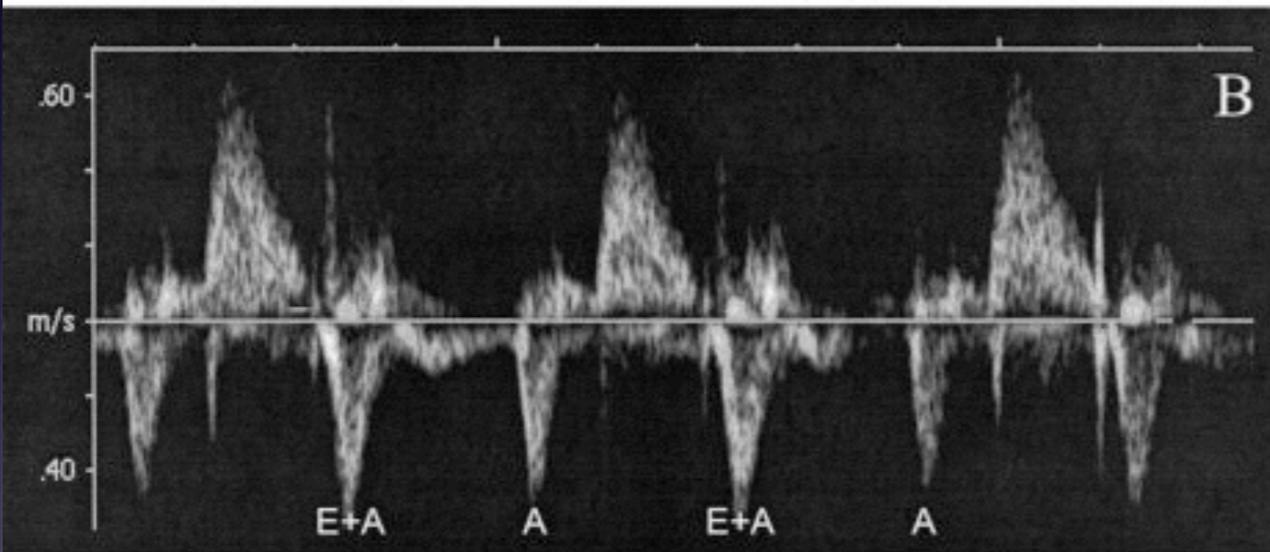


The mean PR interval 0.12 ± 0.02 (95%CI:0.10 to 0.14)

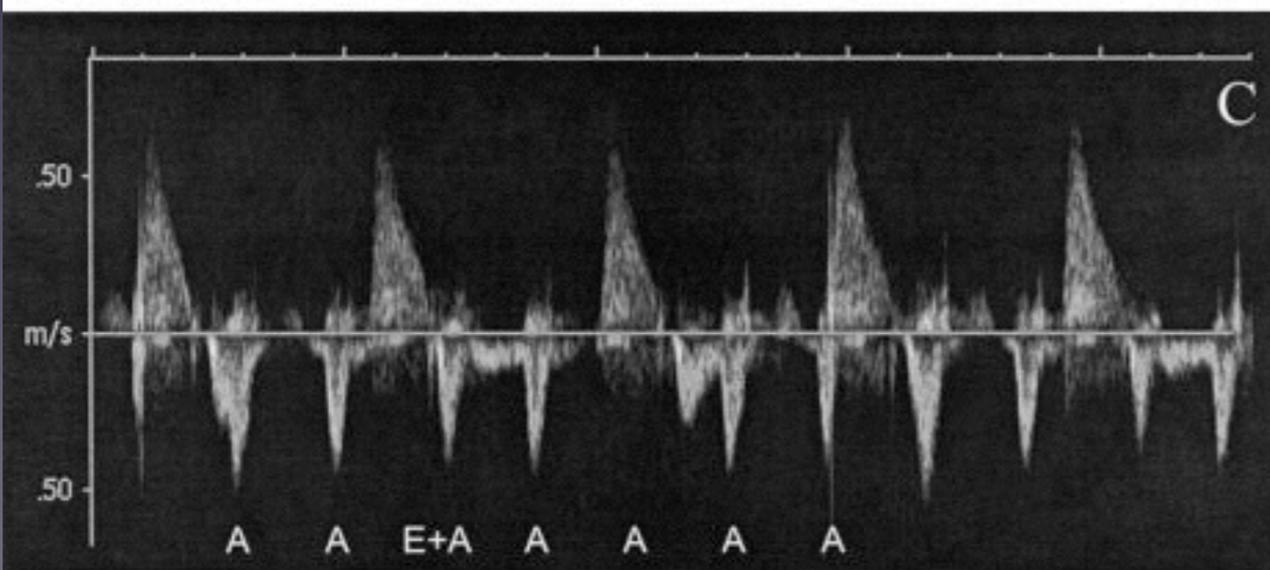


I° AV block

PR interval > 150msec



II° AV block



III° AV block

胎児期に心ブロックが発見された場合の治療的アプローチ

状況	治療
<p>1. 観察時のブロックの程度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ III度（発見から2週以上経過） ・ III度（発見から2週以内） ・ II度/III度の所見が交互にあらわれる ・ II度 ・ 機械的PR間隔の延長（I度） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 頻回の胎児エコーおよびechocardiogramにより評価治療は行わない ・ <u>dexamethasone 4mg/日を6週間経口投与</u> 変化かなければ漸減 II度以下に改善した場合、分娩まで投与し以後漸減 ・ <u>dexamethasone 4mg /日を6週間経口投与</u> III度に進むようなら漸減 II度以下に改善した場合、分娩まで投与し以後漸減 ・ <u>dexamethasone 4mg /日を分娩まで経口投与し以後漸減</u> III度に進むようなら6週間経口投与し、漸減
<p>2. ブロックに心筋炎、心不全徴候 かつ/または 胎児水腫所見をともなう</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>dexamethasone 4mg /日を改善するまで経口投与し以後漸減</u>
<p>3. 高度の胎児水腫</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>dexamethasone 4mg /日に加えて、</u> <u>迅速に母体血中抗体を除去する最終手段として、</u> <u>血漿交換療法をおこなう</u> あるいは、肺成熟がみられれば娩出

分娩に際して： 新生児検査として心電図、血算、ALP、AST、ALT

母体、胎児共に日光曝露を避ける

次回妊娠時の再発率について説明しておく 児の兄弟姉妹に心電図検査をおこなう

NLEまとめ

- ✓ SLE合併妊娠のなかでも抗Ro/SS-A抗体陽性の妊婦では、児にNLEが発症する可能性がある
- ✓ NLEの症状のなかでも皮膚症状は出生後軽快するが、CHBは死亡率が高いだけでなくペースメーカーが必要になる例が多い
- ✓ CHBを有する児の出産の既往のある妊婦と、52kDSS-A蛋白に対する特異性を有する抗Ro/SS-A抗体を有する場合はCHB発症のリスクが高い
- ✓ パルスドプラー法によってCHBの早期診断を行い、デキサメタゾン投与による予防の試みが始まっているが、結論はまだ出ていない

生物学的製剤と妊娠中の安全性

一般名 (商品名)	作用機序	安全性
Etanercept (エンブレル)	TNF阻害剤	効果>リスク
Infliximab	TNF- キメラ型モノクローナル抗体	アナフィラキシー
Adalimumab (ヒュミラ)	TNF- ヒト型モノクローナル抗体	
Certolizumab (シムジア)	TNF- α 中和抗体 Fab断片PEG型	Fc受容体を介する 能動輸送 (一)
Rituximab (リツキサン)	抗CD20モノクローナル抗体 B細胞活性化阻害	Unknown Risk
Abatacept (オレンシア)	T細胞活性化阻害	Unknown Risk
Tocilizumab (アクテムラ)	IL-6受容体モノクローナル抗体	Unknown Risk
Tacrolimus (プロGRAF)	免疫抑制剤	比較的安全

Take Home Message

- ✓ SLEの内科的管理法の進歩によって、長期寛解例や軽症例が増加し、妊娠例も増えている
- ✓ SLEが軽症であっても、抗リン脂質抗体や抗Ro/SS-A抗体を有する例では、妊娠した場合に不育症やNLE発症などの問題がある
- ✓ 妊娠中のSLEの治療の中心はステロイドであり、生物学的製剤における妊娠中の使用の安全性に関する知見はまだ無い
- ✓ SLE合併妊娠の管理においては、SLE合併妊娠の病態を理解した、産科医・内科医・新生児科医の緊密な連携が必要である

謝 辞

- 本講演の発表の機会を与えて頂きました、
第66回日本産科婦人科学会学術講演会
吉川裕之会長に心より御礼申し上げます
- 座長の労をお執り頂きました広島大学工藤美樹
教授に深謝いたします

子宮頸がんの妊孕性温存治療

鹿児島大学 小林 裕明

第66回日本産科婦人科学会学術講演会
利益相反状態の開示

小林裕明（鹿児島大学・産婦人科）

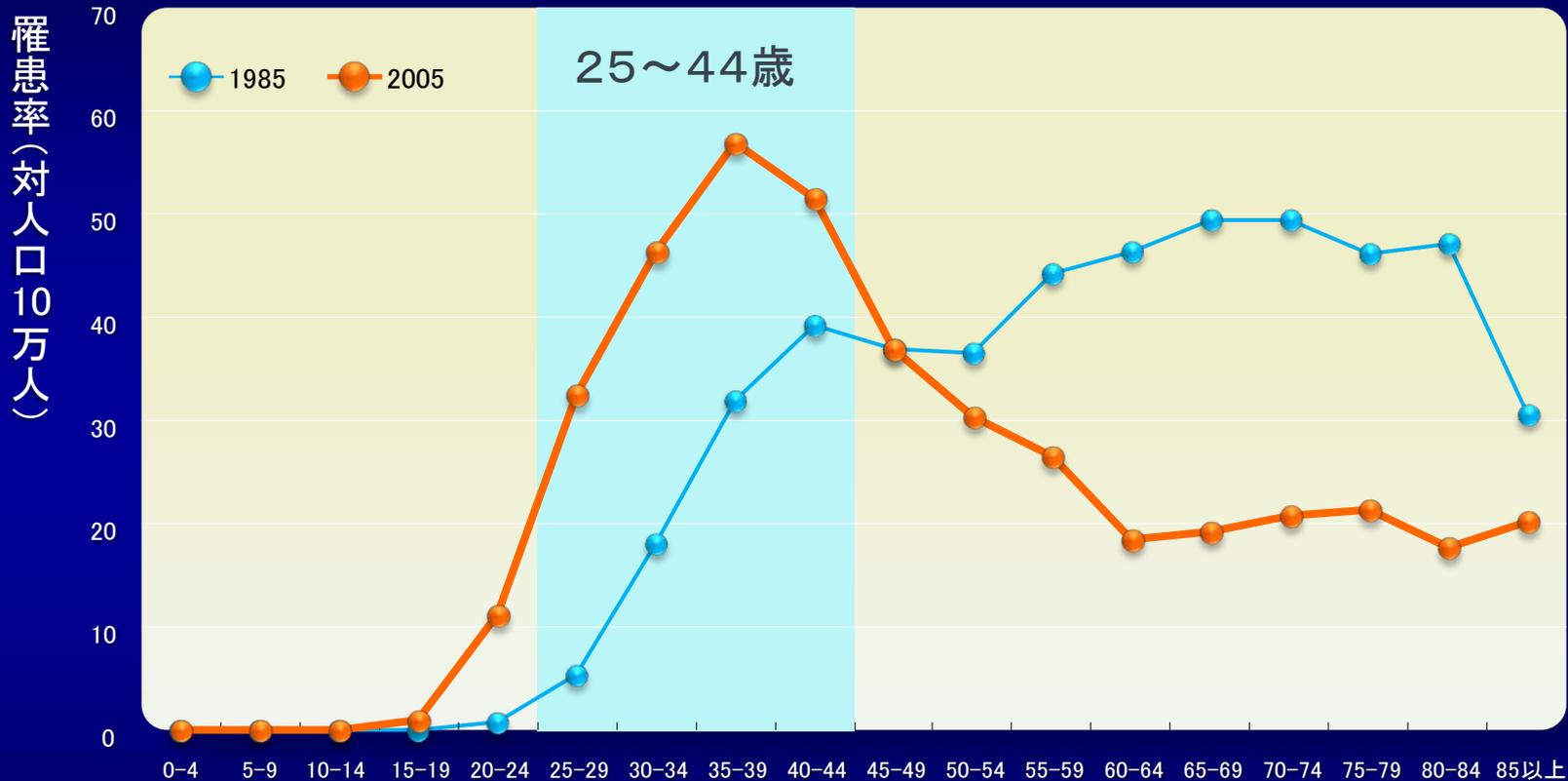
今回の講演に関連し、開示すべきCOIはありません

本発表における2005年6月から2014年2月までの子宮頸部摘出術のデータは九州大学在籍時のものです

増加する若年者の子宮頸がん

本邦における年代別子宮頸癌罹患率

国立がんセンターがん対策情報センター 地域癌登録
全国推計によるがん罹患データ(1990年～2005年)



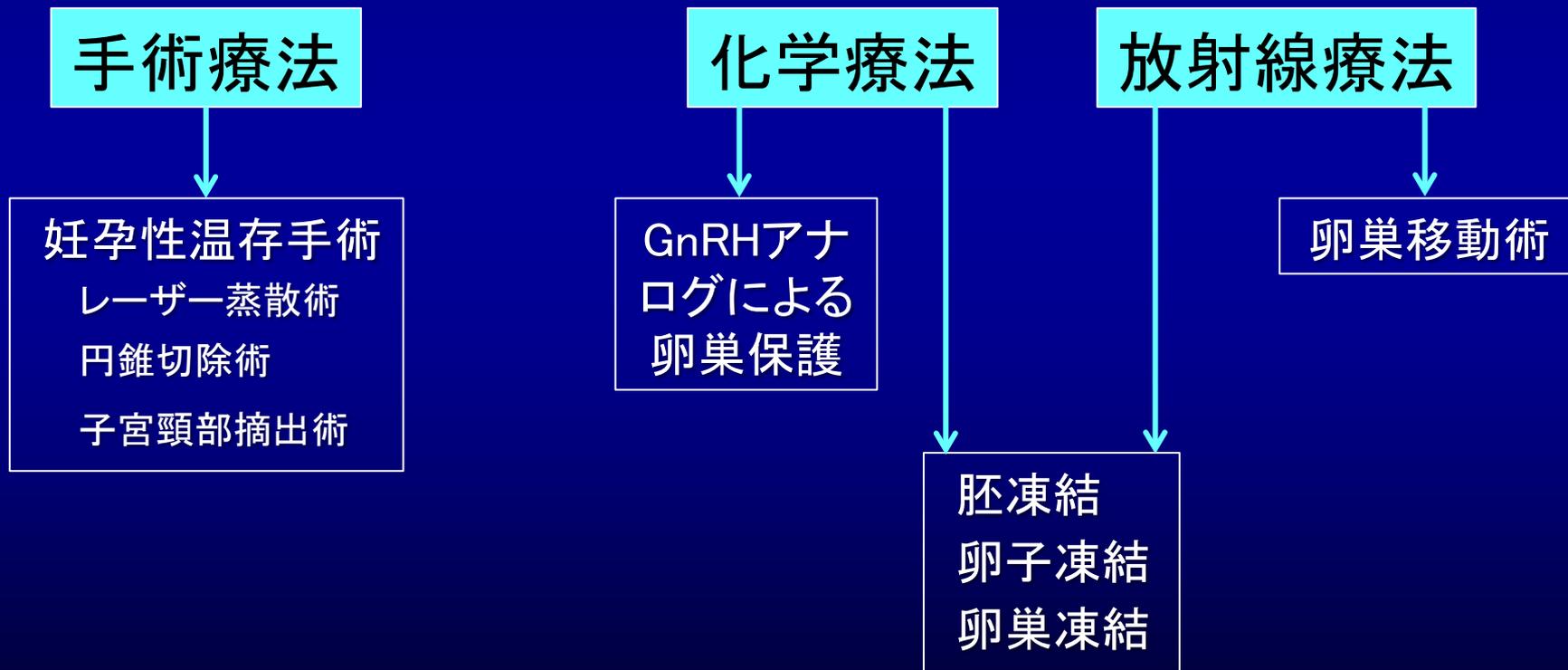
IA1期からIB1期の39歳以下患者数は1,149人で全患者の17%を占める
婦人科腫瘍委員会報告(2010年度患者年報)

診断年齢(歳)

妊孕性温存治療のニーズが高まっている！

妊孕性温存治療とは

妊孕性温存手術は、正確な病理と進行期診断、患者と家族に対する十分なインフォームドコンセント、術後長期にわたる嚴重な経過観察などを要する集学的治療



妊孕性温存治療とは

妊孕性温存手術は、正確な病理と進行期診断、患者と家族に対する十分なインフォームドコンセント、術後長期にわたる嚴重な経過観察などを要する集学的治療

手術療法

妊孕性温存手術
レーザー蒸散術
円錐切除術
子宮頸部摘出術

化学療法

GnRHアナログによる
卵巣保護

放射線療法

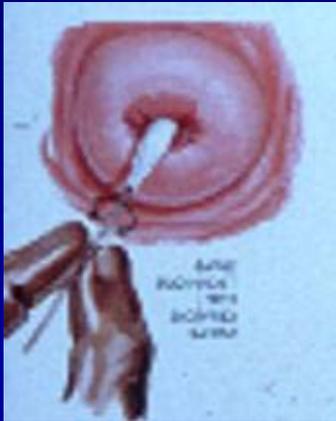
卵巣移動術

胚凍結
卵子凍結
卵巣凍結

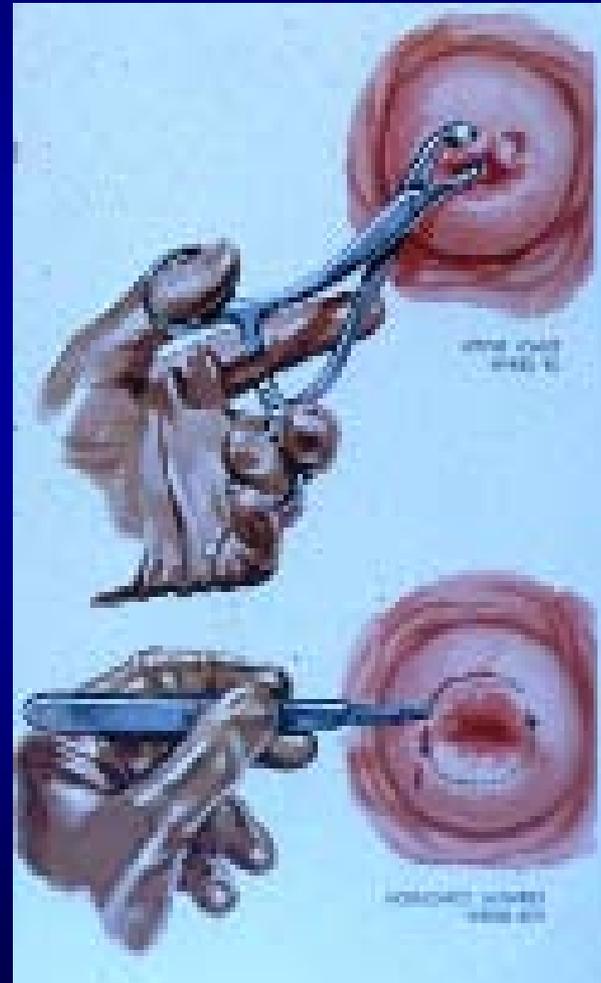
本日は頸がんの妊孕性温存治療について

子宮頸がん/前がん病変の診断

1. 頸部細胞診(スメア)



3. 組織診(狙い組織診・円錐切除術)



2. 腔拡大鏡(コルポスコープ)

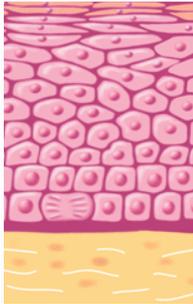
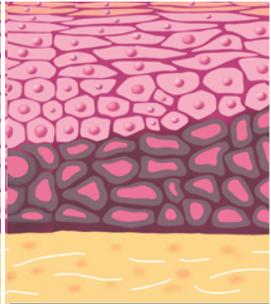
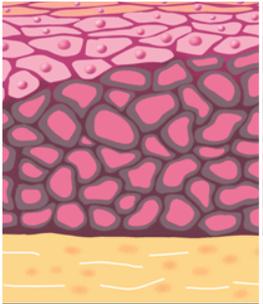
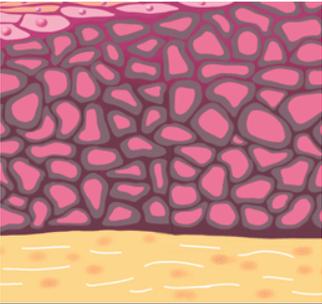


子宮頸癌とその前癌病変

CIN1: 軽度異形成

CIN2: 中等度異形成

CIN3: 高度異形成 + 上皮内癌(CIS)

子宮頸部上皮内腫瘍	正常	CIN1	CIN2	CIN3	浸潤癌
頸部扁平上皮の組織検査所見					

CIN: cervical intraepithelial neoplasia, CIS: carcinoma *in situ*

CIN(子宮頸部上皮内腫瘍): 異形成と上皮内癌をひとつの連続した病理学的スペクトラムであるとして一括して呼ぶ名称

CIN3の治療法

1. 円錐切除術(単純子宮全摘を行う場合も有)

頸管上部を頂点として、子宮腔部を底面とした円錐形に切除する。術後妊娠時の早産率が高くなる(x1.5-2.5程)

2. レーザー蒸散術

レーザーを照射し、病巣を蒸散除去する

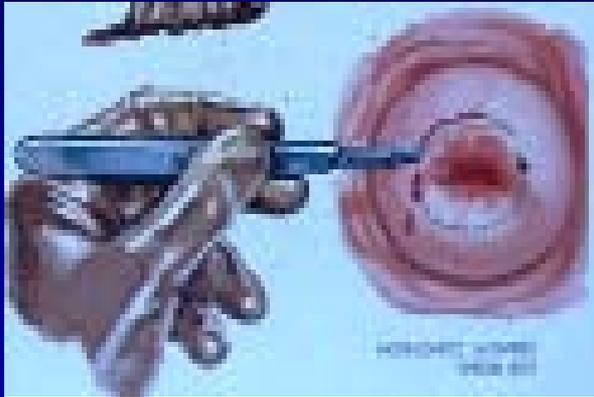
3. 凍結療法

外子宮口を中心に子宮腔部を凍結させ、病巣を除去する

4. 光線力学療法(PDT: photodynamic therapy)

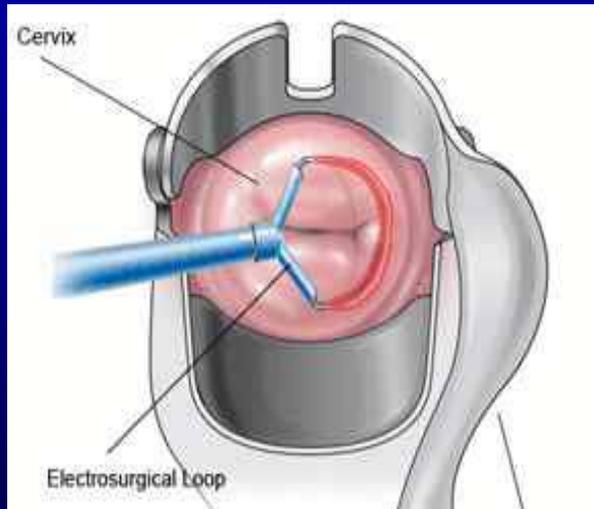
腫瘍親和性光感受性物質と低出力レーザー照射との併用療法。光過敏症の有害事象や入院日数が比較的長期のため、まだ試験的治療の段階

円錐切除術



cold conization: メスによる切除

- ・ 熱変性なく断端の病理検索に適している
- ・ 安価
- ・ 凝固止血能力なし → 術中出血量増加 → Sturmdorf縫合などで止血すると経過観察に不利



hot conization: 高周波電流によるLEEP (左図: loop electrocautery excision procedure)、レーザー(CO₂やYAG)、超音波によるハーモニクスカルペルなどを用いた切除

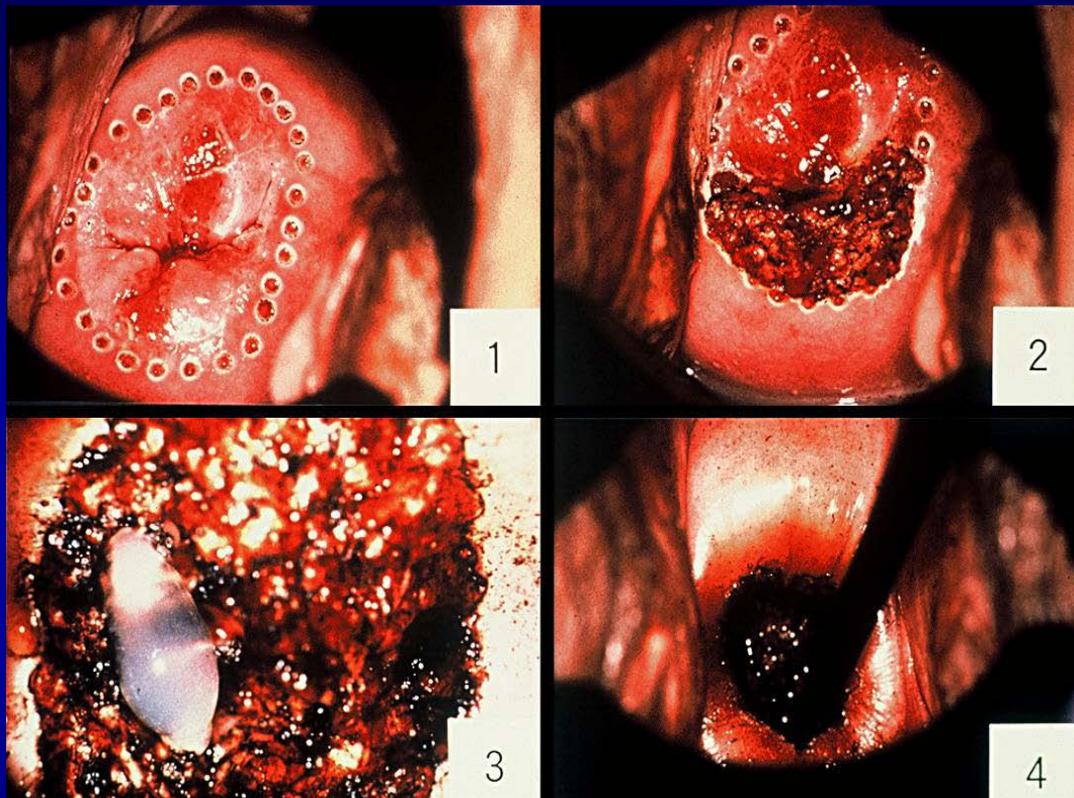
- ・ 凝固止血により出血量少ない
- ・ LEEPは外来でも可能
- ・ 熱変性により断端の病理診断が困難

レーザー蒸散術



コルポスコープに装着した
炭酸ガスレーザー発生装置

- ・ 症例の妊娠・分娩に対する影響が少ない
- ・ 蒸散部の組織学的な検索が不可能



SCJの外側にマーキングし(1)、
6時方向から蒸散(2)。
12時方向に向けて順次蒸散し(3)、
頸管の通過性を確認して終了(4)。

凍結療法



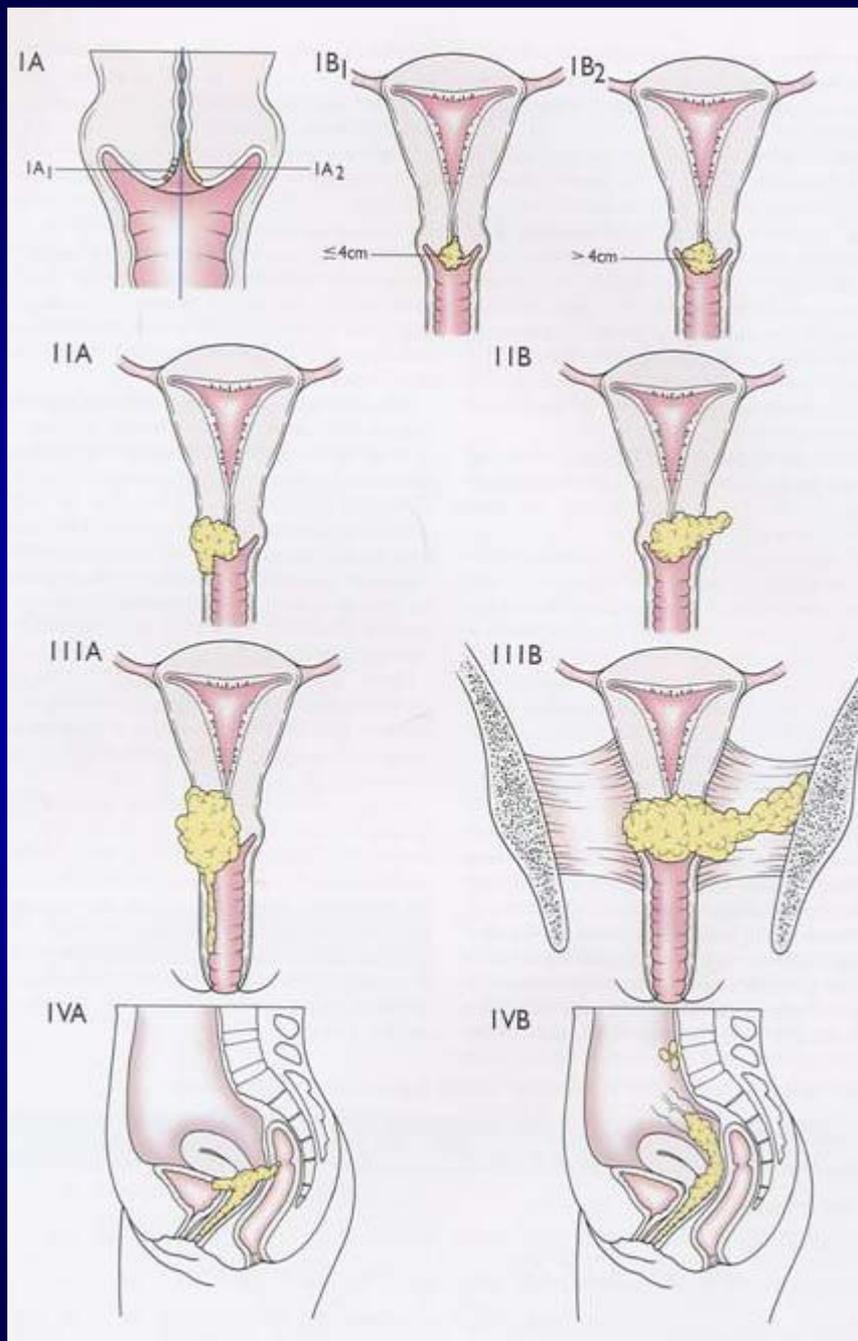
凍結療法で作るアイスボール

- ・ 病変部位の個人差への対応難
- ・ 凍結部の組織学的な検索が不可能



凍結療法の機器と液体窒素ポンプ

子宮頸がん
の臨床進行
期分類
(日産婦2011)



I期:子宮頸部に限局

- I A1: 微小浸潤癌(≤3mm)
- I A2: 微小浸潤癌(3~5mm)
- I B1: 腫瘍径≤4cm
- I B2: 腫瘍径>4cm

II期:子宮頸部をこえるが、

- II A: 腔壁下1/3に達しない
- II B: 骨盤壁に達しない

III期:子宮頸部をこえて、

- III A: 腔壁下1/3に達する
- III B: 骨盤壁に達する

IV期:更にひろがり、

- IV A: 膀胱・直腸粘膜へ浸潤
- IV B: 小骨盤腔をこえる

子宮頸がんの標準的治療

扁平上皮癌

進行期	治療法
CIS	円錐切除
I A1期	単純子宮全摘
I A2期	準広汎子宮全摘
I B期	広汎子宮全摘 あるいは 根治的放射線療法 + 高危険因子群に術後補助療法
II A期	
II B期	
III 期	同時化学放射線療法 (CCRT)
IVA期	
IVB期	全身化学療法
再発	個別化治療

腺癌・腺扁平上皮癌

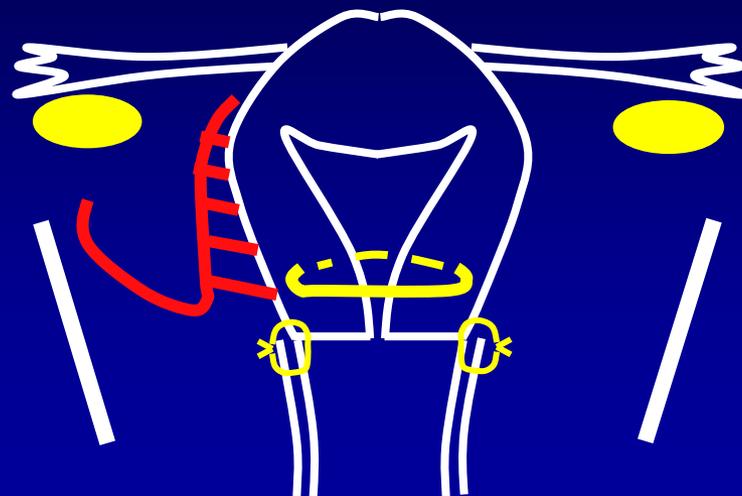
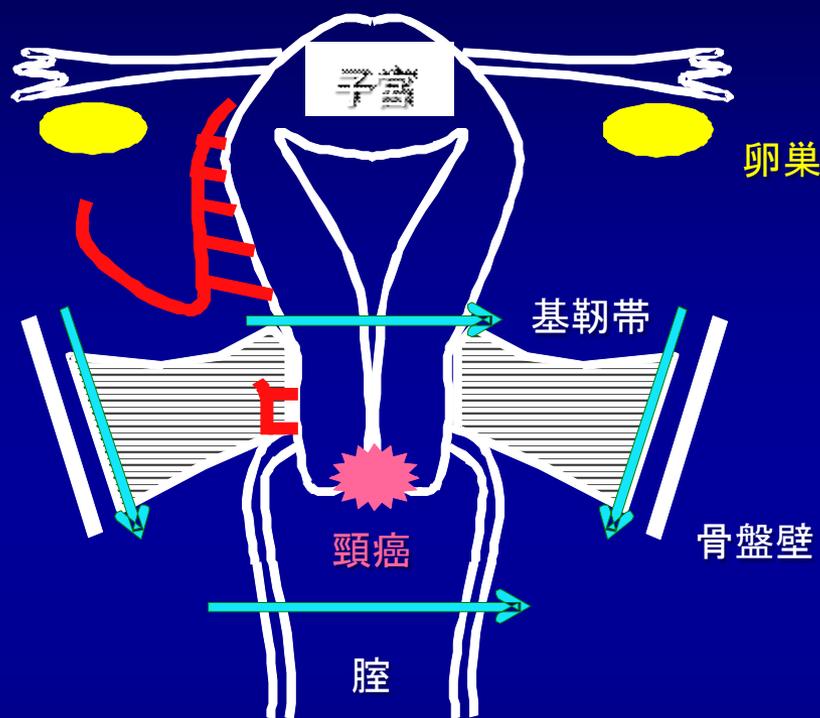
進行期	治療法
AIS(上皮内腺癌)	単純子宮全摘
I A期(微小浸潤腺癌)	単純～広汎子宮全摘
I B期/II 期	広汎子宮全摘
III期/IVA期	根治的放射線療法 または CCRT
IVB期または再発	全身化学療法
術後再発高危険群に 対する追加治療	術後全骨盤照射 (化学療法併用考慮)

頸癌治療ガイドライン2011年版をもとに作成

腺癌の予後は、扁平上皮癌に比べて不良(放射線感受性が低い、転移しやすい)

現状では、腺癌に対してどのような治療法が有効なのか？扁平上皮癌と別な治療法をすることで腺癌の予後を改善できるのか？に関して明確なエビデンスがないのが現状

広汎子宮頸部摘出術 (radical trachelectomy) とは

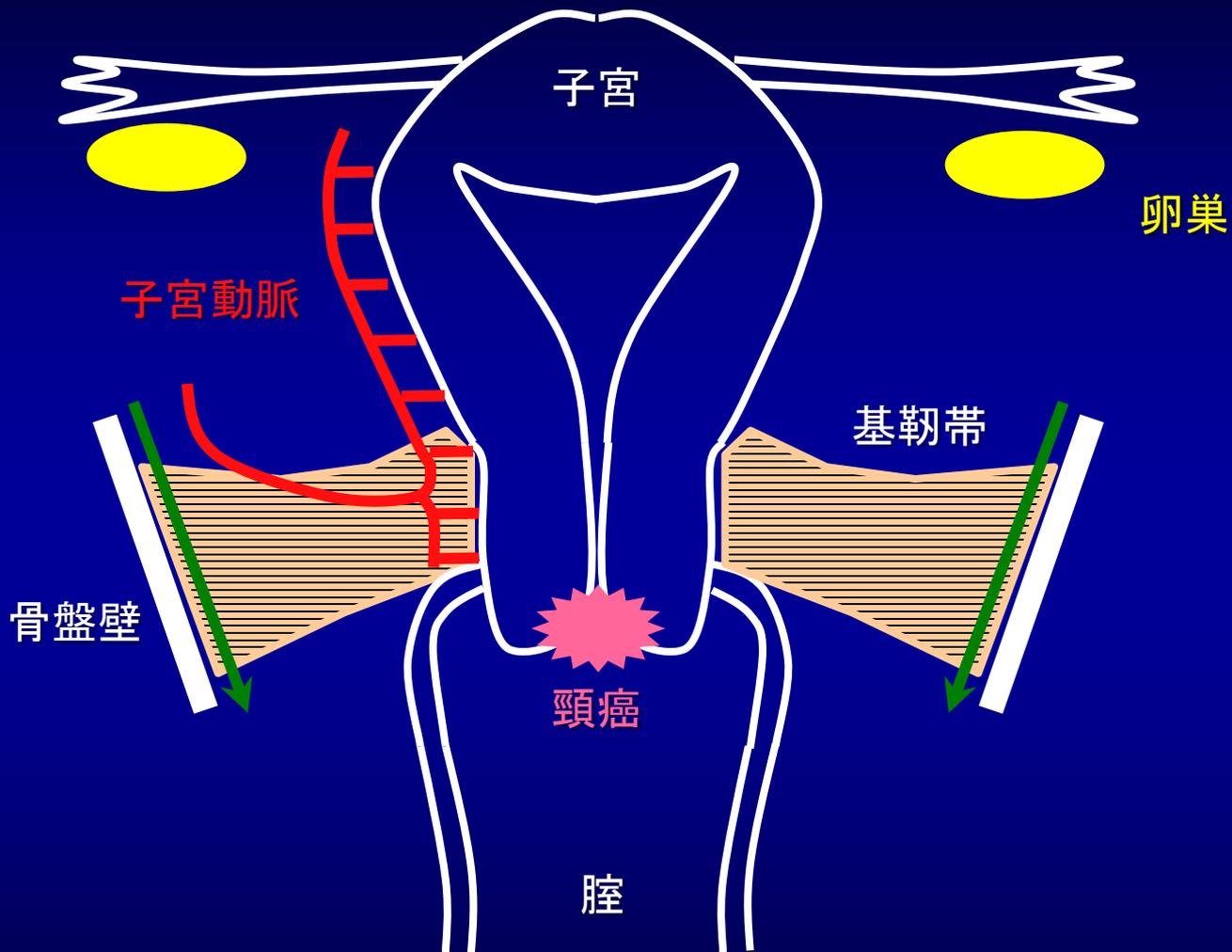


癌を含む頸部に周囲組織をつけて切除後、
新たな頸部と膣管を吻合し子宮を再建

→ 根治性を保ちつつ体部を温存

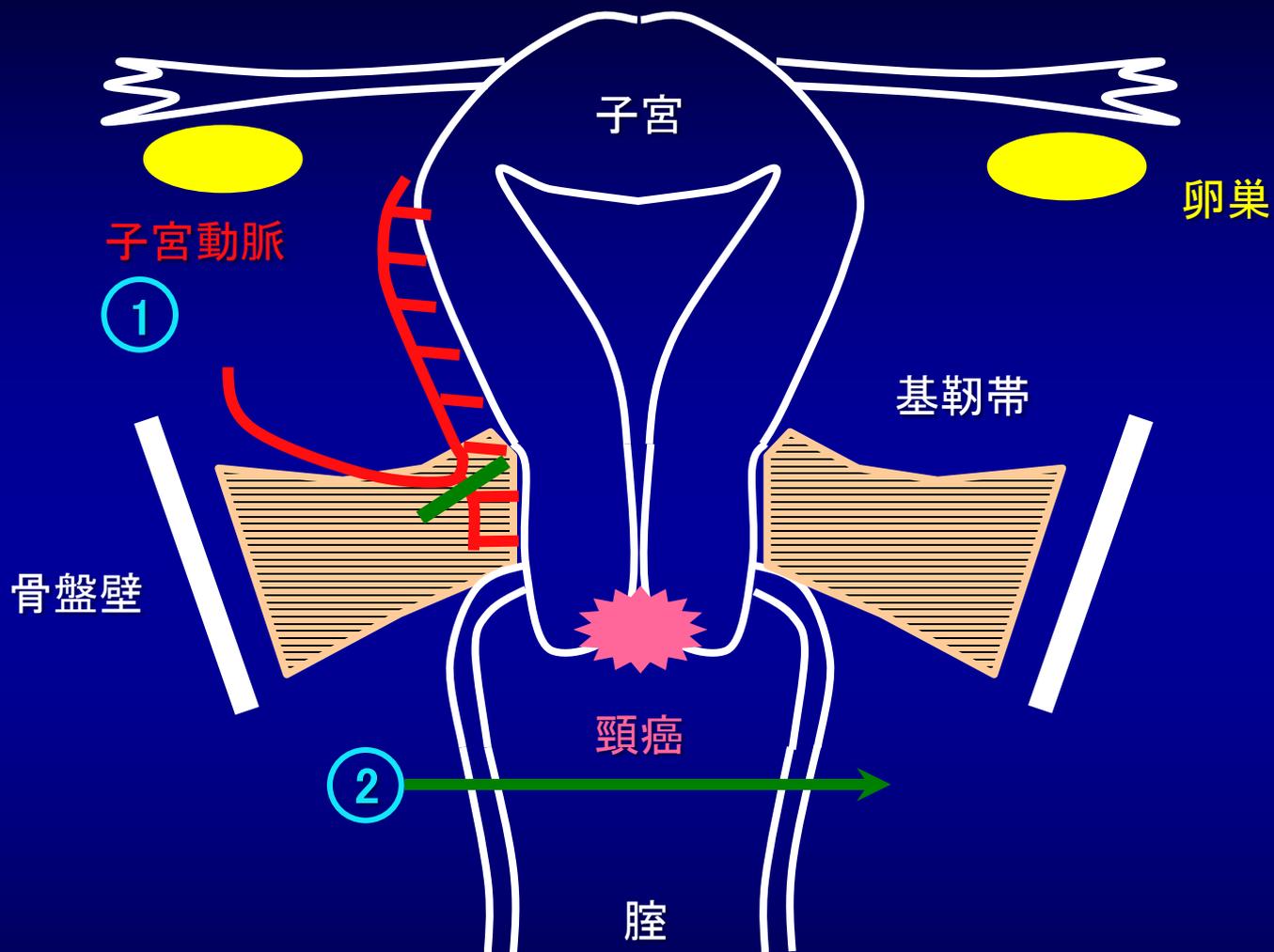
- ・ 早期症例で腫瘍径が同等であれば子宮全摘と同等の再発率とする報告が多い
- ・ 腹式術式は傍子宮結合織をより根治的に切除可能で、普及性に優れるとされる
- ・ 膣式術式は腹腔内癒着が少なく、術後の妊娠率が高いとされる
- ・ 両術式とも術後頸管狭窄や頸管粘液の減少による不妊傾向や、妊娠時の早産傾向など妊娠・分娩が困難となる傾向有

腹式広汎子宮頸部摘出術の手順1（基靱帯切除）



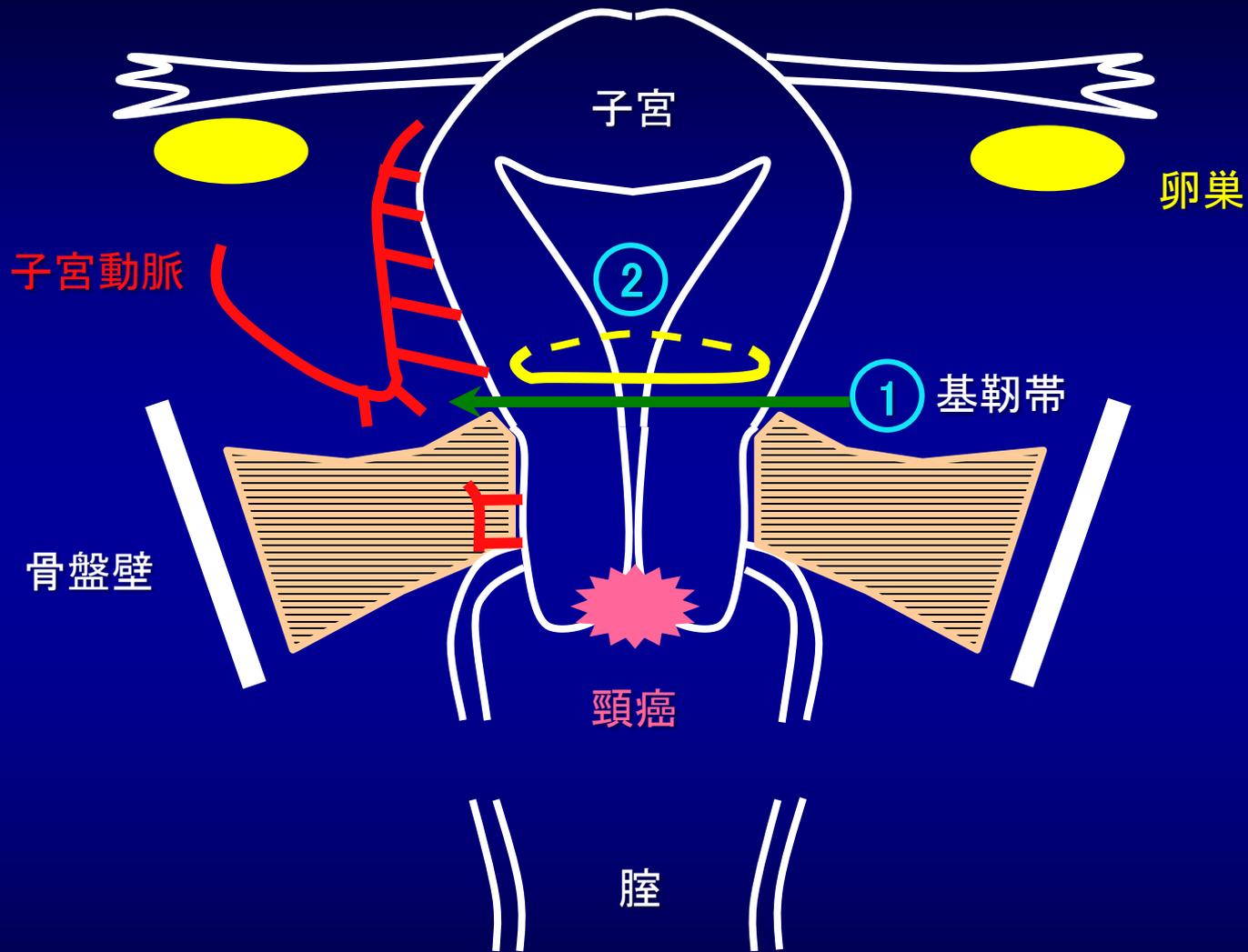
センチネルリンパ節転移陰性を確認後、子宮動脈を子宮壁の近くまで露出させ、骨盤内臓神経を温存しながら、基靱帯を骨盤壁側で切断

広汎子宮頸部摘出術の手順2（子宮動脈分離と腔管切断）



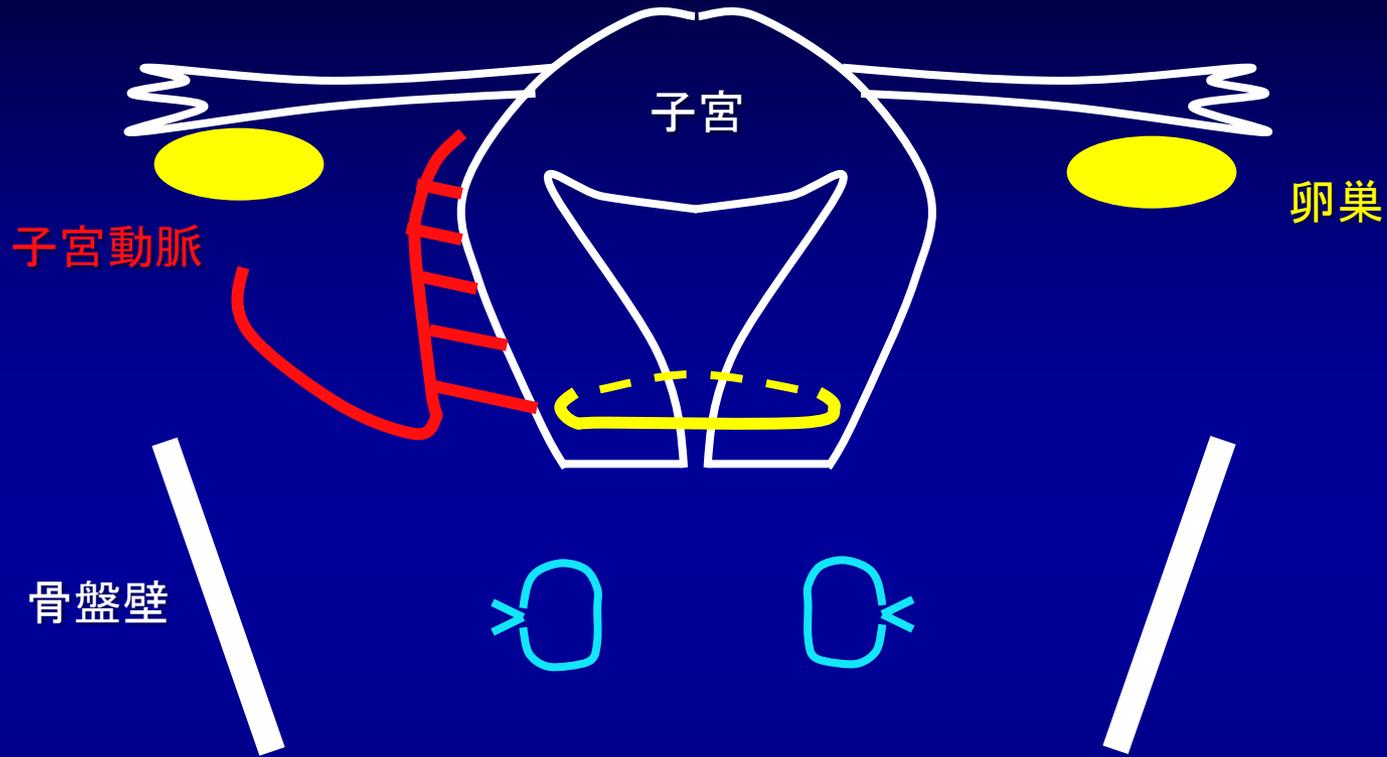
- ①子宮動脈を分岐まで露出後、下降枝を切断。術前MRIと術中USTから求めた頸部の切除予定の高さまで上行枝の分枝を順次切断し、子宮動脈を遊離
- ②十分な腔壁をつけて腔管を切断

広汎子宮頸部摘出術の手順3(頸部切断と頸管縫縮術)

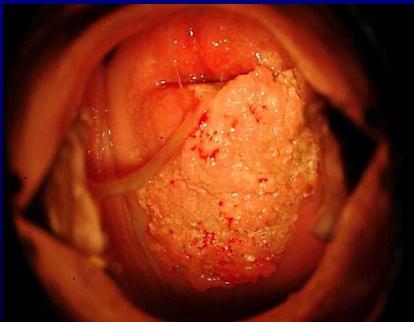


- ①頸部を切断し、断端と5mmの断面に癌組織が無いことをフローズンで確認
- ②将来の流産予防の目的で、新たな頸部に頸管縫縮術を二重に施行

広汎子宮頸部摘出術の手順4（子宮と腔の吻合）



手術前の子宮頸部



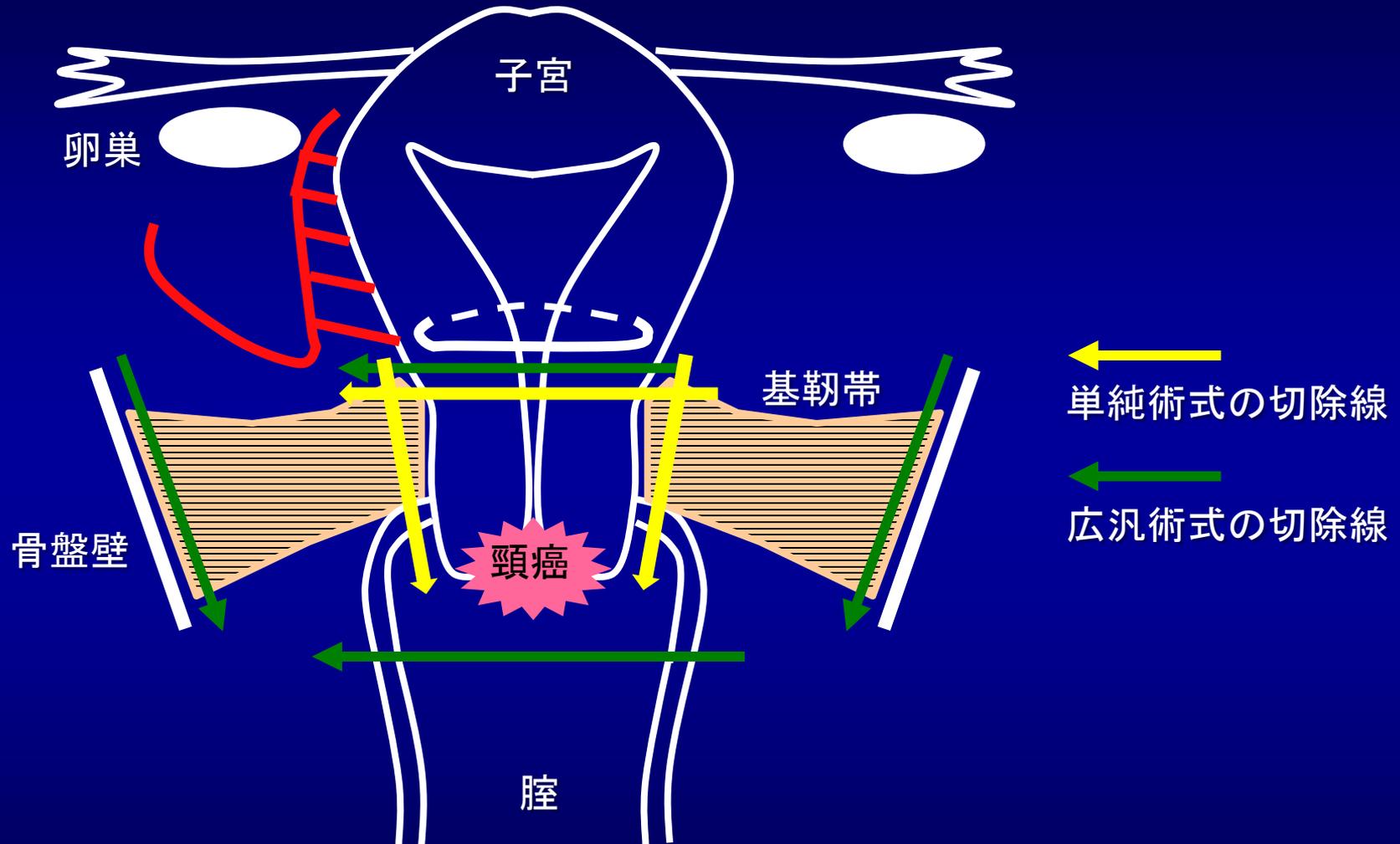
手術後の子宮頸部



切断後の断端を形成し新たな子宮腔部を作成

新たな子宮頸部と腔管を吻合し子宮を再建
円靭帯を再建後、骨盤腹膜を閉鎖

子宮頸部摘出術における広汎術式と単純術式の違い



トラケレクトミーのうち、単純術式では基靱帯と腔壁は切除しない
両術式とも将来の妊娠時の早産対策として、頸管縫縮術を行う

進行期別・組織別妊孕性療法

黄色部分は頸癌治療ガイドライン2011年版より

I A1期(扁平上皮癌)

妊孕性温存希望例は、脈管侵襲(+)、切除断端(+)、頸管内搔爬組織診(+)
なら、円錐切除術のみで観察可能(グレードB)

脈管侵襲(+)**の標準治療は準広汎全摘+骨盤リンパ節郭清も有(グレードC1)**
→ 妊孕性温存目的にトラケクトミーを行う場合には準広汎頸部摘出術を選択か？

我々は従来より脈管侵襲(+)**のみの理由で準広汎を選択しておらず、単純頸部摘出術を適用(ただし、トラケクトミーの提案は円錐切除術のみで経過観察できないハイリスク症例や細胞/組織診異常持続例に限る)**

I A2期(扁平上皮癌)

標準治療は骨盤リンパ節郭清を含めた準広汎全摘以上を推奨(グレードC1) →
妊孕性温存希望例は(準)広汎頸部摘出術の適応となりうる(NCCNガイドライン:
:腺癌も含め広汎子宮頸部摘出術を推奨)

我々も円錐切除術のみでの経過観察はせず、準広汎頸部摘出術(術中センチネルリンパ節生検を併用)を施行

進行期別・組織別妊孕性療法

黄色部分は頸癌治療ガイドライン2011年版より

I A1期(腺癌)

標準治療はリンパ節郭清なしの単純全摘も考慮(グレードC1) → 妊孕性温存希望例は症例を選択すれば円錐切除術で子宮温存も可能(グレードC1)

我々はハイリスク例に対してのみ単純頸部摘出術(術中センチネルリンパ節生検を併用)を行っている

I A2期(腺癌)

標準治療は骨盤リンパ節郭清を含めた準広汎全摘以上を推奨(グレードC1) → 妊孕性温存希望例は広汎頸部摘出術の適応となりうる

我々は(準)広汎頸部摘出術(術中センチネルリンパ節生検を併用)を行い、円錐切除術のみでの経過観察しない

上記は新臨床進行期分類(日産婦2011)の I A期腺癌分類に準じ、ガイドラインを読み替え

進行期別・組織別妊孕性療法

I B1期

ガイドラインでも広汎頸部摘出術について言及：

- ・根治性、術後管理、妊娠時周産期管理などコンセンサスが得られていない面も多く、適応については慎重な判断が必要
- ・適格条件 → I A2か I B1期の 脈管侵襲(－)症例、I A1期の 脈管侵襲(＋)症例、頸管内に限局した腫瘍径2cm以下の例、リンパ節転移(－)症例



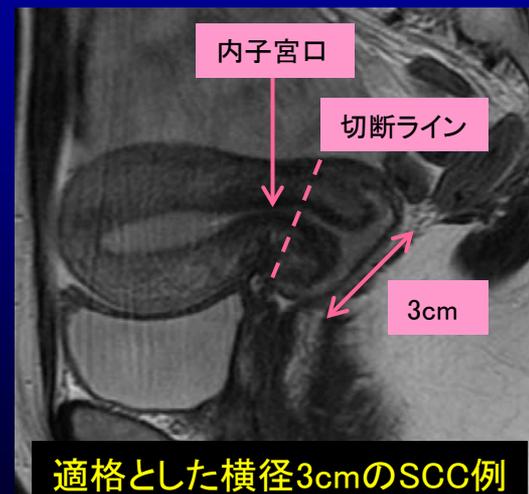
本邦の広汎全摘に準じた頸部摘出術では、2cm以上の病巣も対象とできるはず！

2005年から以下の独自基準で臨床試験を開始(九州大学)

- ・術前検査で浸潤癌と診断すれば円錐切除はあえて施行せず
- ・脈管侵襲の有無は問わない、SCCは早期II A期まで許容
- ・早期症例には単純子宮頸部摘出術を考慮

扁平上皮癌：横径 \leq 3cm、内子宮口からの無病巣頸管長 \geq 10mm

腺癌：横径 2cm以下、浸潤が極軽度の表在型か外向発育型



頸部摘出術を試みた143例(広汎129例)の転帰 (本年2月末まで)

骨盤リンパ節郭清: センチネル節を術中細胞診および組織診に提出

陰性

陽性

広汎子宮全摘出術へ: 11例

切除頸部を術中組織診に提出(断端とそれより5mmの面における病巣の有無)

陰性

陽性

広汎子宮全摘出術へ: 4例

頸管縫縮術および子宮-腔管縫合

計15例(広汎術式の12%)が術中変更

術後追加治療

広汎子宮頸部摘出術完了(114例) → 17例(化学療法15例、全骨盤照射等2例)

単純子宮頸部摘出術完了(14例) → なし

完遂例	計128例 (SCC 88例、Adeno/Adesqu 40例)
観察期間	中央値 41ヶ月 (1-105ヶ月)、再発例なし
妊娠例	8例 (37、33、31、28週の分娩4例、妊娠中2例、稽留流産2例)

未婚、未産の患者にとって子宮を失うことは深刻

不正出血があり産婦人科にかかったところ、子宮頸がんの前がん病変の疑いがあるといわれ、A病院を紹介されました。半年ごとに検査に通っていました。が、ある時「予期しないほど進行していきます。子宮をとるの将来の妊娠はあきらめてください」と言われました。結婚を前提に付き合っていた彼がおり、あまりのショックに泣き暮らす毎日でした。

手術を翌週に控えたとき、大学病院では子宮頸部のみを摘出する手術ができるとの情報を彼がインターネットで調べてくれました。暗闇に光が差した気がして受診しましたが、既に腫瘍が深く入り込んでいて温存手術はできな

異見医見

子宮を残したかった

いとの診断でした。結局、A病院で子宮摘出術を受けました。幸い再発もなく、彼も私を見捨てず結婚してくれましたが、子供が産めない体になり、彼と彼の両親に引け目を感じながら生きています。大学病院のことを調べてくれた彼を思うと、やっぱり子供は欲しいのにそれを隠して私に優しく接してくれているんだと涙が込み上げてきます。

温存手術のことを早くに知っていたら、最初から大学病院に行っていたでしょう。頸がんが増え、未婚のまま一生を過ごす人も多いと思います。子宮が残せる手術もあることを積極的に知らせてほしい。間に合わなかった私の心からの願いです。
(匿名)

紹介受診された患者さんの約3割はトラケレクミーにすら案内できない！ →
ワクチンによる予防と検診率の向上に加え、妊孕性温存治療の発展が肝要

絨毛性疾患

千葉大学大学院医学研究院
生殖医学
碓井 宏和

1

絨毛性疾患とは

絨毛性疾患取扱い規約 第3版

- 胞状奇胎
- 侵入胞状奇胎
- 絨毛癌
- 胎盤部トロホプラスト腫瘍
- 類上皮性トロホプラスト腫瘍
- 存続絨毛症

2

絨毛性疾患

胞状奇胎

全胞状奇胎
部分胞状奇胎

侵入胞状奇胎 絨毛癌

中間型トロホプラスト腫瘍
胎盤部トロホプラスト腫瘍
(PSTT)
類上皮性トロホプラスト腫瘍
(ETT)

存続絨毛症

(絨毛癌診断スコア)
臨床的侵入奇胎
臨床的絨毛癌

奇胎後hCG存続症

(FIGO2000分類)
Gestational trophoblastic
neoplasia (GTN)

3

絨毛性疾患地域登録



(2011年)

1道20県

人口比で約半数をカバー

日本産科婦人科学会 婦人科腫瘍委員会 絨毛性疾患登録

4

絨毛性疾患地域登録

2011年報告数 (1~12月)	
胞状奇胎	793
侵入奇胎	10
絨毛癌	5
PSTT	1
ETT	0
存続絨毛症	55
奇胎後hCG存続	10
臨床的侵入奇胎	40
臨床的絨毛癌	5

日本産科婦人科学会 婦人科腫瘍委員会 絨毛性疾患登録

5

絨毛性疾患地域登録

登録年	胞状奇胎	侵入奇胎	絨毛癌	PSTT	存続絨毛症			
					総数	奇胎後hCG存続症	臨床的侵入奇胎	臨床的絨毛癌
1974-1978	9,333	435	283		558			
1979-1983	8,309	393	223		399			
1984-1988	8,216	385	202		390			
1989-1993	6,279	291	128		400	40	94	25
1994-1998	4,899	170	78	7	386	103	230	40
1999-2003	3,826	124	56	11	288	89	171	28
2004-2008	2,933	86	46	10	245	55	160	30

初版
1988

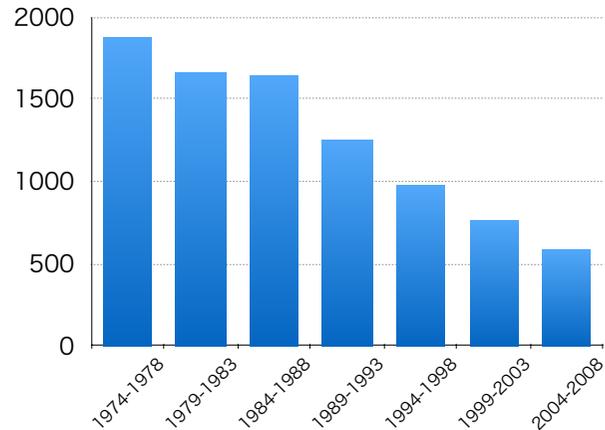
第2版
1995

日本産科婦人科学会 婦人科腫瘍委員会 絨毛性疾患取扱い規約第3版より

6

胞状奇胎症例数の推移

(発生数/年)

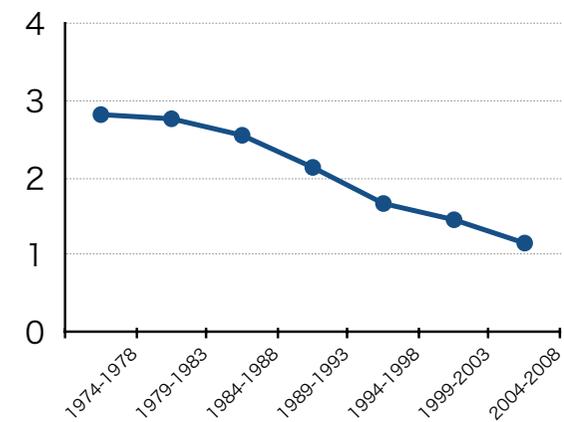


絨毛性疾患取扱い規約 第3版より

7

胞状奇胎発生率の推移

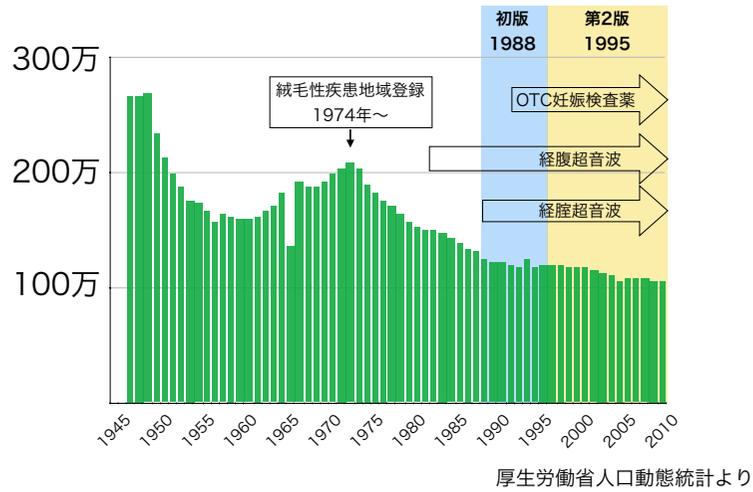
(出生1,000あたり発生数)



絨毛性疾患取扱い規約 第3版より

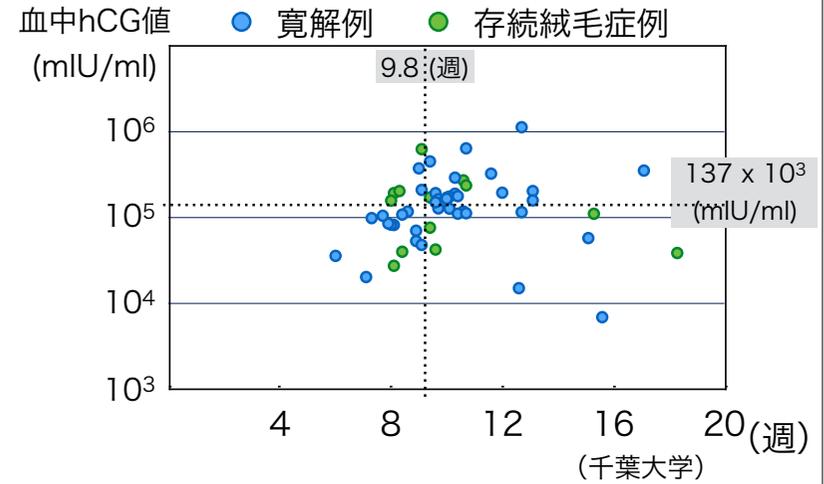
8

出生数の推移と絨毛性疾患



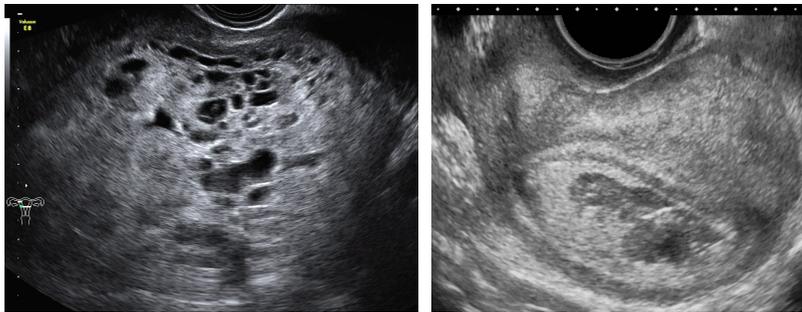
9

胞状奇胎娩出週数とhCG値



10

注意すべき超音波像



全奇胎
典型例

全奇胎
非典型例

11

絨毛性疾患の動向

- ・ 絨毛性疾患は症例数の少ない疾患
- ・ 絨毛性疾患は減少傾向
- ・ 胞状奇胎も減少傾向

12

胞状奇胎の定義

第2版

肉眼診断

組織診断の併用が望ましい

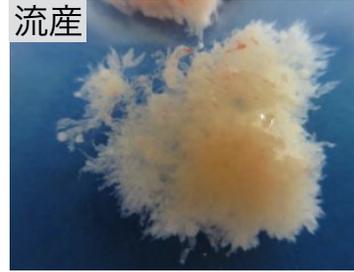
第3版

肉眼的所見ではなく
組織学的所見に基づく

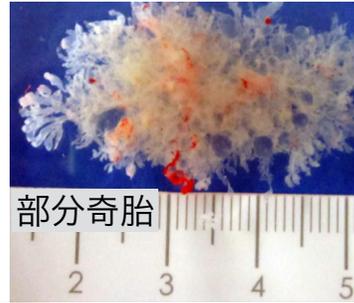
診断が困難な場合
免疫染色
遺伝子検査
を行うことが望ましい

13

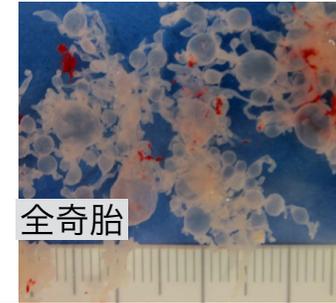
流産



肉眼所見



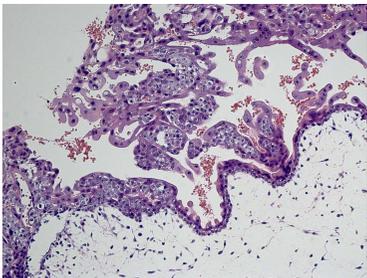
部分奇胎



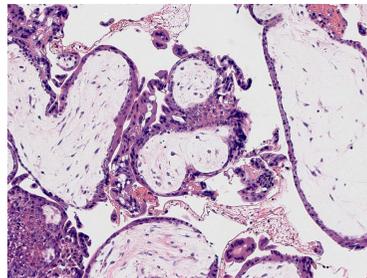
全奇胎

14

病理組織所見



全胞状奇胎



部分胞状奇胎

15

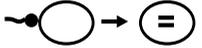
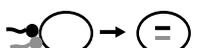
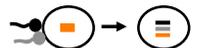
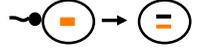
病理学組織学的鑑別点

	全奇胎	部分奇胎	水腫様流産	
胎児成分	なし	あり	あり	
絨毛形態	水腫状変性	大部分	一部	
	輪郭	貝殻模様 八つ頭状	貝殻模様 フィヨルド様	球状 フットボール状
絨毛間質	槽形成	あり	あり	
	間質細胞の増生	あり	なし	なし
	毛細血管の増生	あり (特に早期)	なし	なし
	繊維化	まれ	あり	あり
	核崩壊像あるいはアポトーシス	あり	まれ	まれ
栄養膜細胞	増殖	広範囲 (CT, ST, IT)	局所的 (主にST)	なし
	異型性	しばしばあり	なし	なし
	間質への封入	あり	あり	まれ
	着勝負の異型性	あり (IT)	軽度あり	なし

絨毛性疾患取扱い規約 第3版より

16

胞状奇胎の細胞遺伝学的発生機序

	発生機序	続発症発生率
全奇胎	雄核発生1精子受精 	10~20%*
	雄核発生2精子受精 	
部分奇胎	3倍体(父2母1) 	2~4%*
流産	両親由来2倍体 	ほぼゼロ

* 絨毛性疾患取扱い規約 第3版より

17

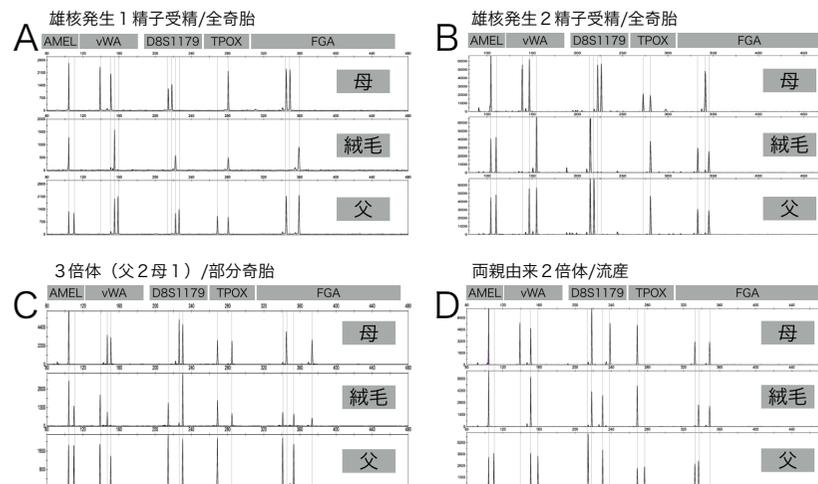
胞状奇胎のDNA診断

Short tandem repeat 多型

- 絨毛組織、血液からDNA抽出
- Multiplex PCR
- キャピラリー電気泳動

18

胞状奇胎のDNA診断



19

胞状奇胎の免疫組織学的診断

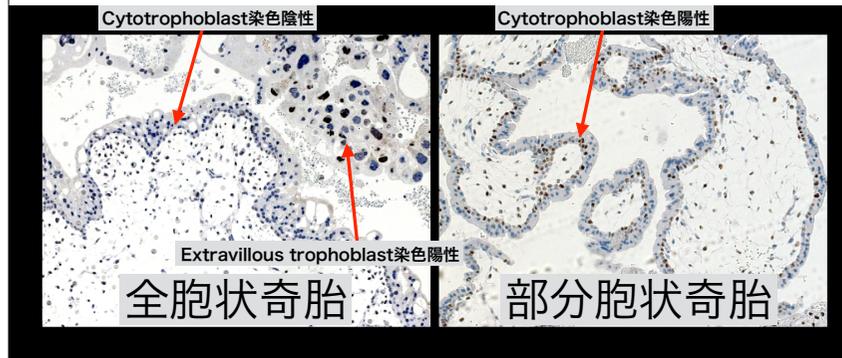
- DNA診断はいつでも、どこでもできるものではない
- 免疫組織診断 (p57^{KIP2}, TSSC3) は雄核発生奇胎の診断においてはDNA診断とほぼ対等

20

免疫組織学的診断

p57^{KIP2}: 母方アレル由来の遺伝子のみ発現

➡ 雄核発生奇胎では染まらない



21

p57KIP2免疫染色

		細胞性 栄養膜細胞	合胞体性 栄養膜細胞	中間型 栄養膜細胞	脱落膜
全奇胎	雄核発生	(-)	(-)	(+)	(+)
部分奇胎	3倍体 (父2母1)	(+)	(-)	(+)	(+)
水腫様 流産	両親由来 2倍体	(+)	(-)	(+)	(+)

22

胞状奇胎の診断

- ・ 胞状奇胎の診断は、病理組織診断で
- ・ 子宮内容物は必ず病理組織検査へ
- ・ 免疫組織診断・DNA診断も大切
- ・ 診断が難しい症例もあります

23

胞状奇胎後の管理・存続絨毛症の診断

病理組織診断なしで診断

妊孕性温存が基本

存続絨毛症

(絨毛癌診断スコア)

臨床的侵入奇胎

臨床的絨毛癌

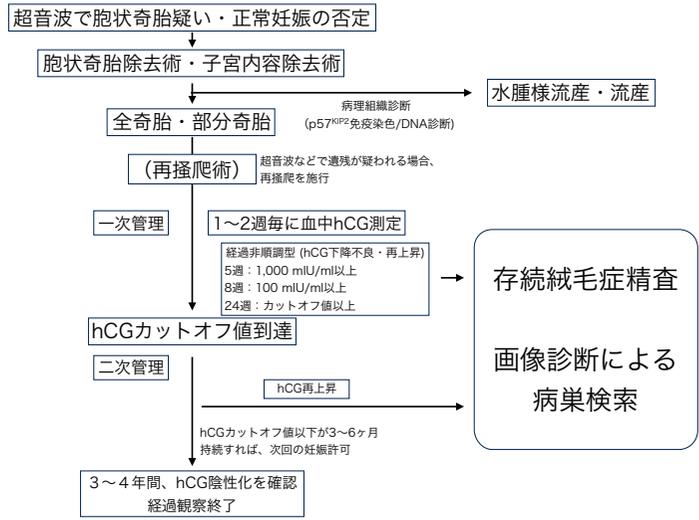
奇胎後hCG存続症

(FIGO2000分類)

Gestational trophoblastic neoplasia (GTN)

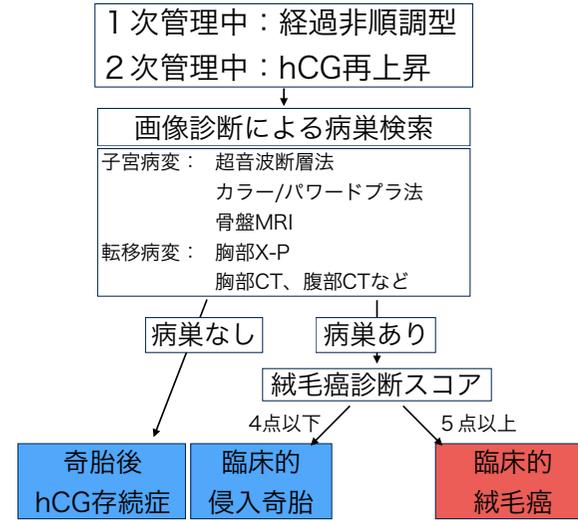
24

胞状奇胎後の管理



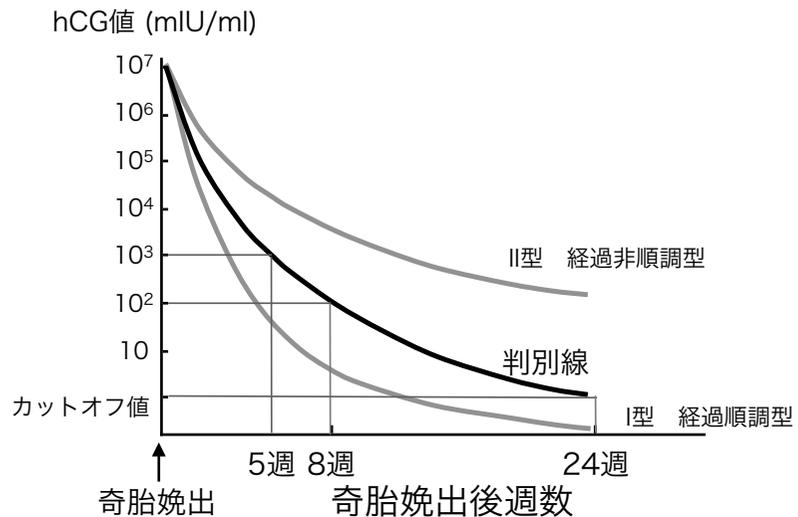
25

存続絨毛症の診断



26

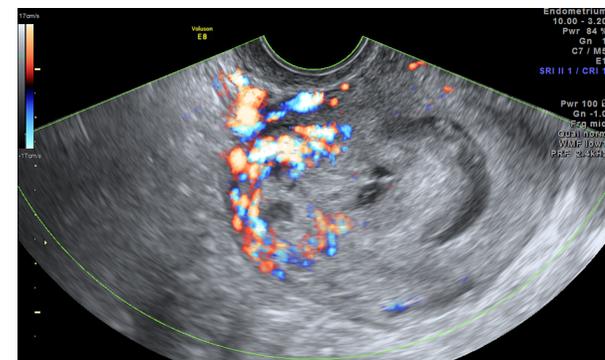
胞状奇胎娩出後のhCG値の減衰パターン分類



絨毛性疾患取り扱い規約 第3版より

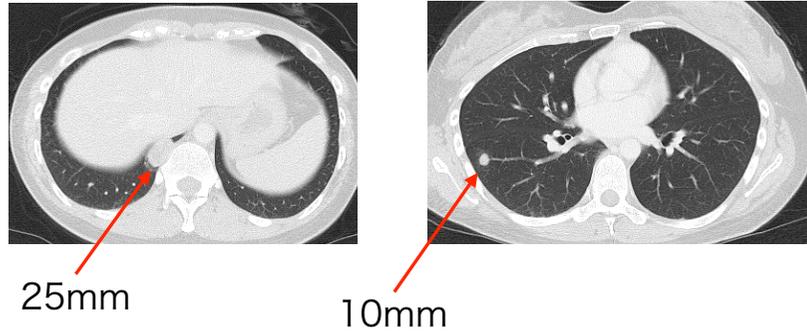
27

経膈超音波像



28

胸部CT



29

胸部レントゲン



30

絨毛癌診断スコア

スコア (絨毛癌である可能性)	0 (~50%)	1 (~60%)	2 (~70%)	3 (~80%)	4 (~90%)	5 (~100%)
先行妊娠	胞状奇胎			流産		正期産
潜伏期	6ヶ月未満				6ヶ月以上 3年未満	3年以上
原発病巣	子宮体部 子宮傍結合織 腔			卵管 卵巢	子宮頸部	骨盤外
転移部位	なし 肺 骨盤内					骨盤外 (肺を除く)
肺転移巣	直径	20mm未満		20~30mm		30mm以上
	大小不同性	なし			あり	
	個数	20以下				21以上
hCG値 (mIU/ml)	10	10		10		
基礎体温 (月経周期)	不規則・1相性 (不規則)					2相性 (整調)

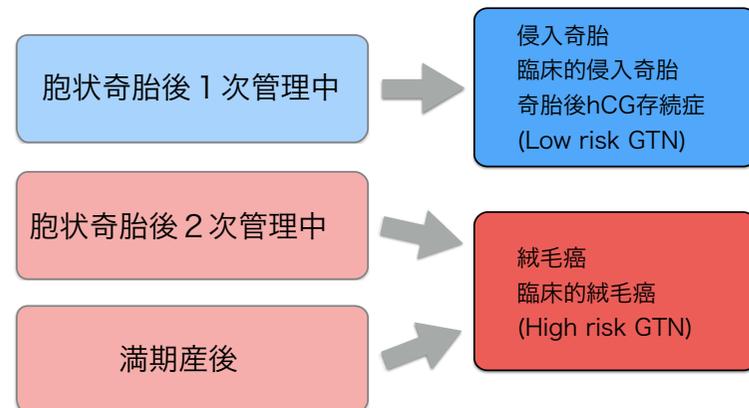
5点以上：臨床的絨毛癌

4点以下：臨床的侵入奇胎

絨毛性疾患取り扱い規約 第3版より

31

診断時期と続発症の種類



32

絨毛癌、臨床的絨毛癌の初発症状

胞状奇胎以外の妊娠からの続発の場合はその発症を疑うのは必ずしも容易ではない

- 胞状奇胎娩出後の2次管理中のhCG再上昇
- 不正子宮出血
- 脳出血、肺出血、消化管出血、腹腔内出血など（他科で見つかる場合も少なくない）

33

Criteria for the diagnosis of post-hydatidiform mole trophoblastic neoplasia (GTN)

- (1) hCGが3週間にわたり4回以上plateauを示す場合
(day1, 7, 14, 21)
- (2) hCG値が少なくとも2週間にわたり3回以上連続して増加を示す場合
(day1, 7, 14)
- (3) hCGが、胞状奇胎娩出後の6カ月以上存続して検出される場合。
- (4) 組織学的検査でchoriocarcinomaの場合

International Journal of Gynecology & Obstetrics 77 (2002) 285-287

34

FIGOスコア

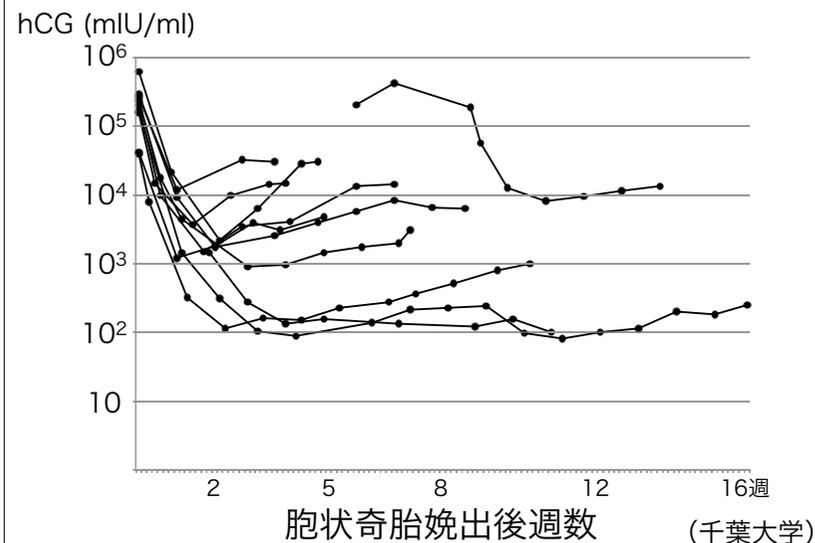
	0	1	2	4
Age (years)	< 40	≥ 40		
Antecedent pregnancy	Mole	Abortion	Term	
Interval months from index pregnancy	< 4	4 ~ < 7	7 ~ < 13	≥ 13
Pre-treatment serum hCG (IU/L)	< 10	10	10	≥ 10
Largest tumor size (cm) (including uterus)	< 3	3 ~ < 5	≥ 5	
Site of metastases	Lung	Spleen, kidney	Gastro-intestinal	Liver, brain
Number of metastases		1 ~ 4	5 ~ 8	> 8
Previous failed chemotherapy			Single drug	2 or more drugs

6点以下： low risk GTN 7点以上： high risk GTN

International Journal of Gynecology & Obstetrics 77 (2002) 285-287

35

奇胎後続発症例の血清hCG推移



36

絨毛性腫瘍の治療

	治療	予後
奇胎後hCG存続症 臨床的侵入奇胎	単剤化学療法	ほぼ100%
侵入奇胎	単剤化学療法 (+手術)	ほぼ100%
絨毛癌 臨床的侵入奇胎	多剤併用化学療法 (+手術)	約90%
中間型トロフォブラスト腫瘍 (PSTT・ETT)	手術	

37

まとめ

- 胞状奇胎の診断は病理診断で（絨毛をよく観察、病理を提出）
- 免疫組織診断とDNA診断も重要
- 胞状奇胎後のhCG測定は1～2週に1回
- hCGの測定は単位がmIU/mlで行う
- 存続絨毛症・GTNを適切な時期に診断を
- 絨毛癌診断スコア：肺転移巣スコア評価にCT所見は使わない

38

39

40

問題

41

症例 2 : 36歳 未経妊

- 最終月経3月23日 (月経は順調)
- 4月30日 前医初診、妊娠の診断
- 5月16日 超音波で胎状奇胎疑い(hCG 408,201 mIU/ml)
- 5月19日 子宮内容除去術：肉眼診断；全胎状奇胎
病理組織診断；全胎状奇胎
- 5月26日 再掻爬術 hCG free β 150.3 ng/ml
- 6月9日 (D&C後 3週0日) hCG free β 45.3 ng/ml
- 6月23日 (D&C後 5週0日) hCG free β 122.6 ng/ml

42

- 6月25日 (D&C後 5週2日) 当院に紹介
 - hCG 62,150 mIU/ml (total hCG)
 - 経膈超音波
 - CT
 - 胸部レントゲン

43

第66回日本産科婦人科学会学術講演会
専攻医教育プログラム4

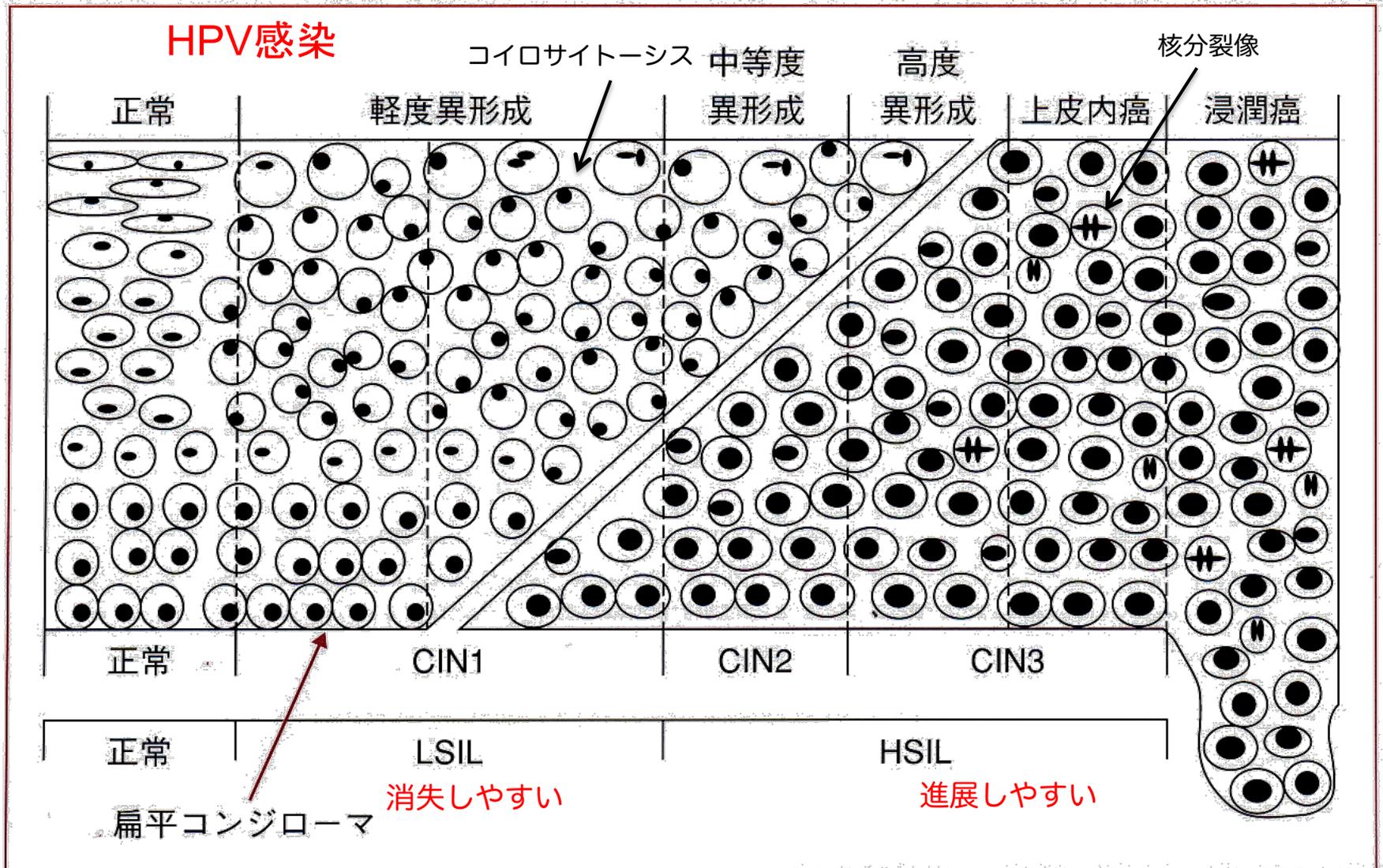
子宮頸部上皮内病変

佐賀大学産科婦人科
横山正俊

子宮頸部上皮内腫瘍の分類

子宮頸癌 取り扱い規約 第2版(1997年)	異形成 dysplasia			上皮内癌
	軽度異形成	中等度異形成	高度異形成	
WHO分類 (1973年)	mild dysplasia	moderate dysplasia	severe dysplasia	CIS
子宮頸癌 取り扱い規約 第3版(2012年)	CIN1	CIN2	CIN3	
ベセスダシステム 2001	LSIL (low grade SIL)	HSIL (high grade SIL)		

HPVから子宮頸癌への移行模式図



CINの診断

子宮頸部細胞診でスクリーニング
(ベセスダシステム2001)

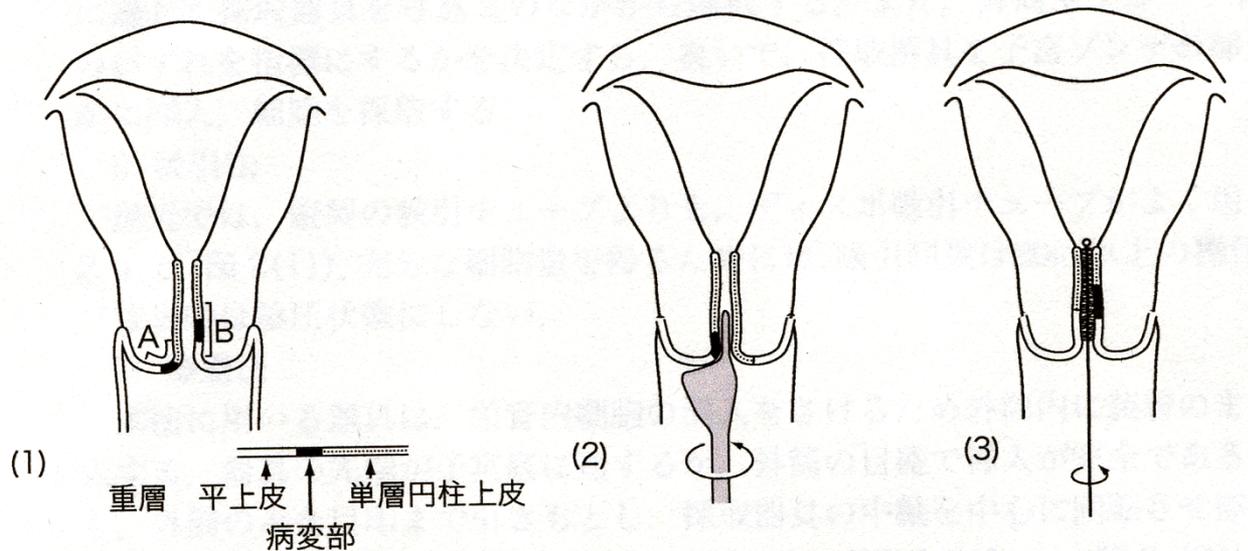


コルポスコピー・生検

子宮頸部細胞診の適切な採取法

1. 子宮頸部の扁平上皮－円柱上皮境界(SCJ)領域を中心に細胞を採取する(B)
2. 妊娠女性以外では、綿棒ではなく、ヘラ、ブラシ(ブルーム型含む)での細胞採取を行う(C)

産婦人科診療ガイドライン－婦人科外来編2014(案)
A:強く勧める B:勧められる C:考慮される



子宮頸部の初期癌，異形成の存在部位
A: 平円柱上皮境界が外頸部にある。
B: 平円柱上皮境界が頸管内にある。

子宮頸部細胞診採取器具

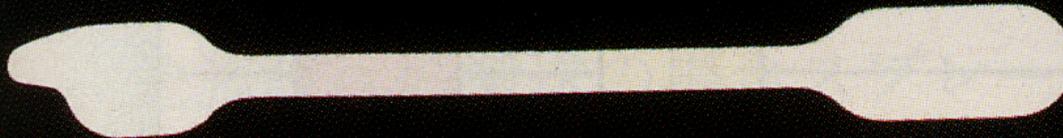
綿棒



サーベックスブラシ



スパーテル



サイトピック



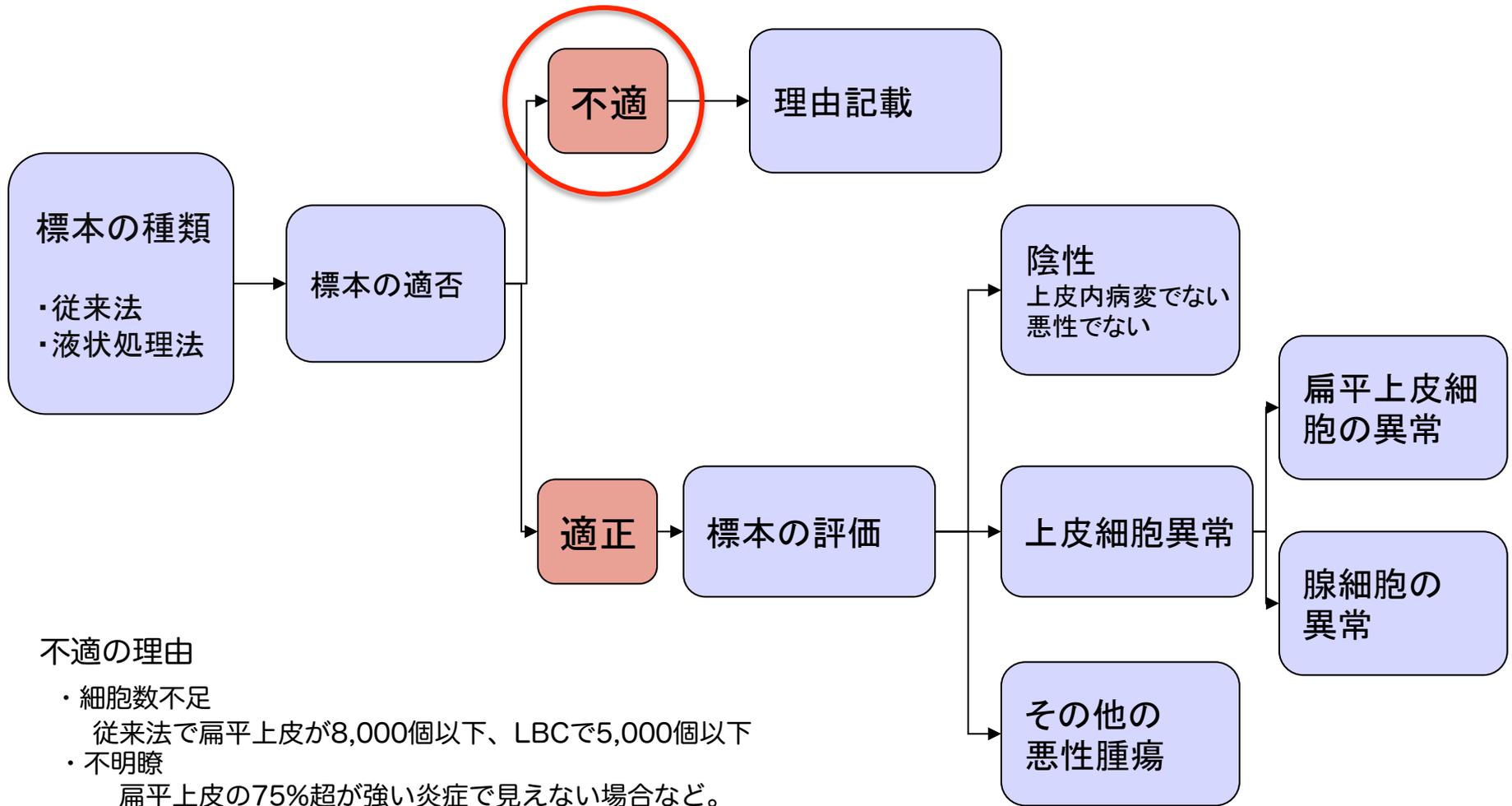
サイトブラシ



ベセスダシシステム2001完全導入の理由

1. 検診の精度管理のため、単なるクラス分類ではなく推定病変を記述する必要がある。
2. 標本の適正・不適正を評価し、不良（不適正）標本をなくす。
3. 診断困難な異型細胞に対して新しいクライテリアを設ける必要がある。
4. 子宮頸がんの発癌におけるヒトパピローマウイルス（HPV）関与のエビデンスを取り入れる。

ベセスダ2001による診断のアルゴリズム



ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診（扁平上皮系）

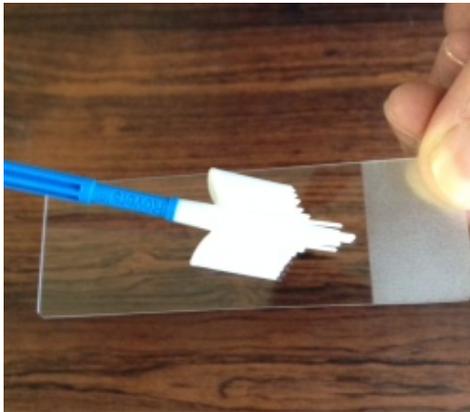
結果	略語	推定される病理診断	従来のクラス分類	英語表記	運用
1) 陰性	NILM	非腫瘍性所見、炎症	I、II	Negative for intraepithelial lesion or malignancy	異常なし：定期検査
2) 意義不明な異型扁平上皮細胞	ASC-US	軽度扁平上皮内病変疑い	II-III a	Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)	要精密検査： ① HPV 検査による判定が望ましい。 陰性：1年後に細胞診、HPV 併用検査 陽性：コルポ、生検 ② HPV 検査非施行 6ヵ月以内細胞診検査
3) HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞	ASC-H	高度扁平上皮内病変疑い	III a-b	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL (ASC-H)	
4) 軽度扁平上皮内病変	LSIL	HPV 感染 軽度異形成	III a	Low grade squamous intraepithelial lesion	要精密検査： コルポ、生検
5) 高度扁平上皮内病変	HSIL	中等度異形成 高度異形成 上皮内癌	III a III b IV	High grade squamous intraepithelial lesion	
6) 扁平上皮癌	SCC	扁平上皮癌	V	Squamous cell carcinoma	

ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診（腺系）

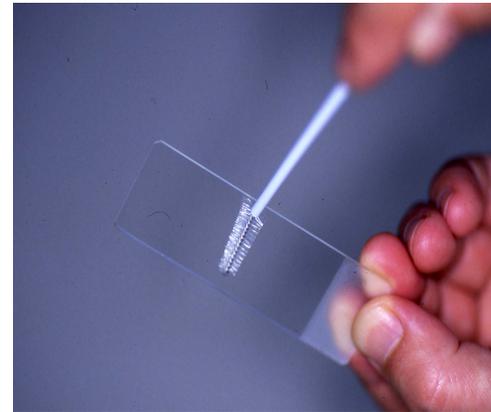
結果	略語	推定される病理診断(※1)	従来ofクラス分類	英語表記	取扱い(参考)
7) 異型腺細胞	AGC	腺異型または腺癌の疑い	Ⅲ	Atypical glandular cells	要精密検査: コルポ、生検、頸管および内膜細胞診または組織診
8) 上皮内腺癌	AIS	上皮内腺癌	Ⅳ	Adenocarcinoma in situ	
9) 腺癌	Adenocarcinoma	腺癌	Ⅴ	Adenocarcinoma	
10) その他の悪性腫瘍	Other malig.	その他の悪性腫瘍	Ⅴ	Other malignant neoplasms	要精密検査: 病変検索

子宮頸部細胞診の注意点

- 1.細胞診採取後は直ちにスライドグラスに塗抹する。
- 2.乾燥をさけるために、直ちに95%エタノールなどで固定する。
- 3.30分以上の固定後、乾燥させて保管し1週間以内にパパニコロー染色を行う。



ブルーム型は、スライドグラスの長軸と器具の長軸を一致させ、長軸方向へ引き均一に塗抹する。



スパーテルやサイトブラシは、採取器具の長軸をガラスと直角に保ち水平移動させ、均一に塗抹する。

採取器具による標本の不適率

綿棒	74/248(29.8%)
スパーテル	18/247(7.3%)
サイトブラシ	1/265(0.4%)
サーベックス	3/264(1.2%)

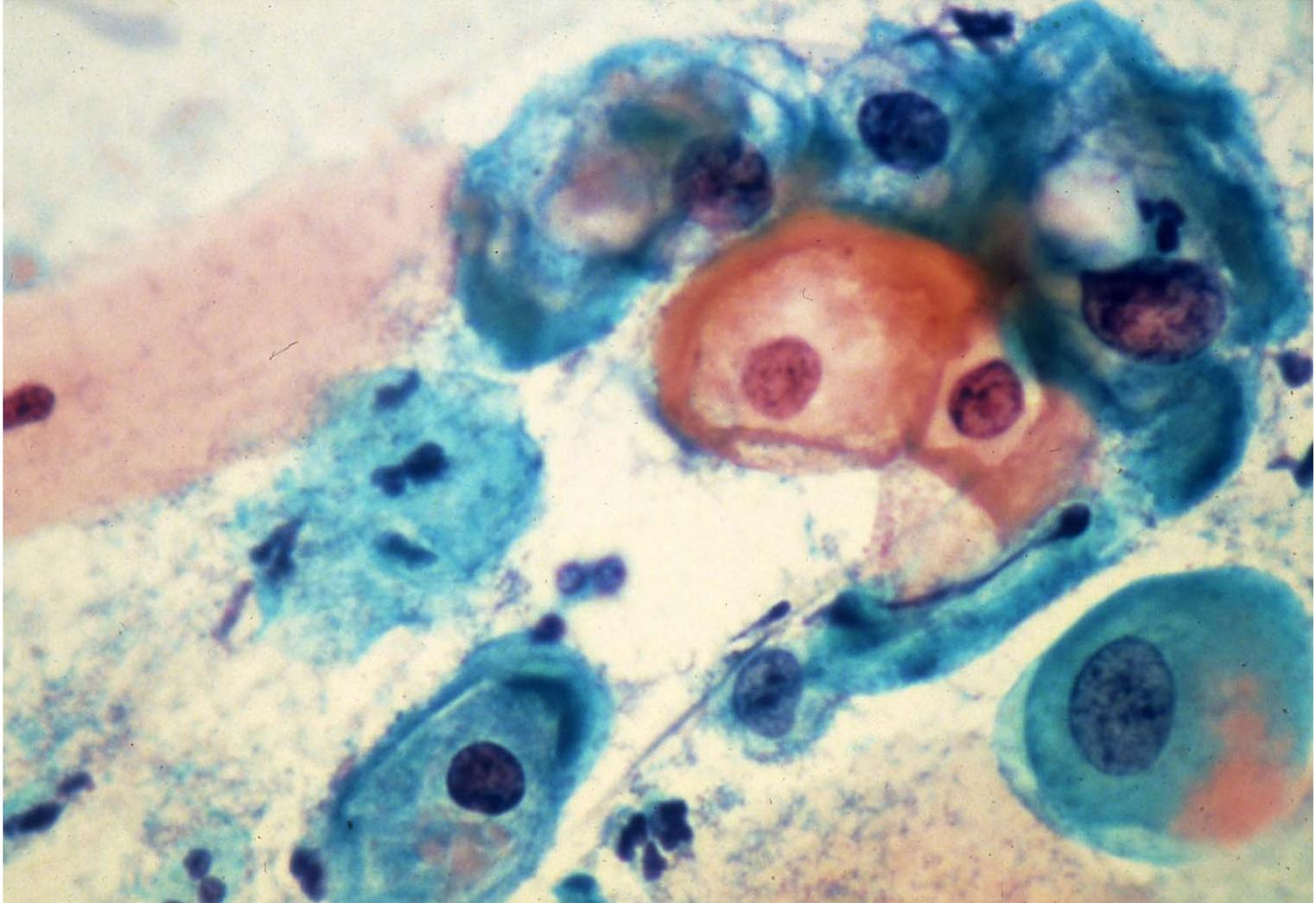
(日臨細胞誌 43:161-165,2004)

子宮頸がん検診における不適率の推移

	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度
集団検診	1.5%	1.1%	0.6%	0.9%
個別検診	8.3%	4.9%	3.1%	2.3%
総計	3.5%	2.3%	1.5%	1.3%

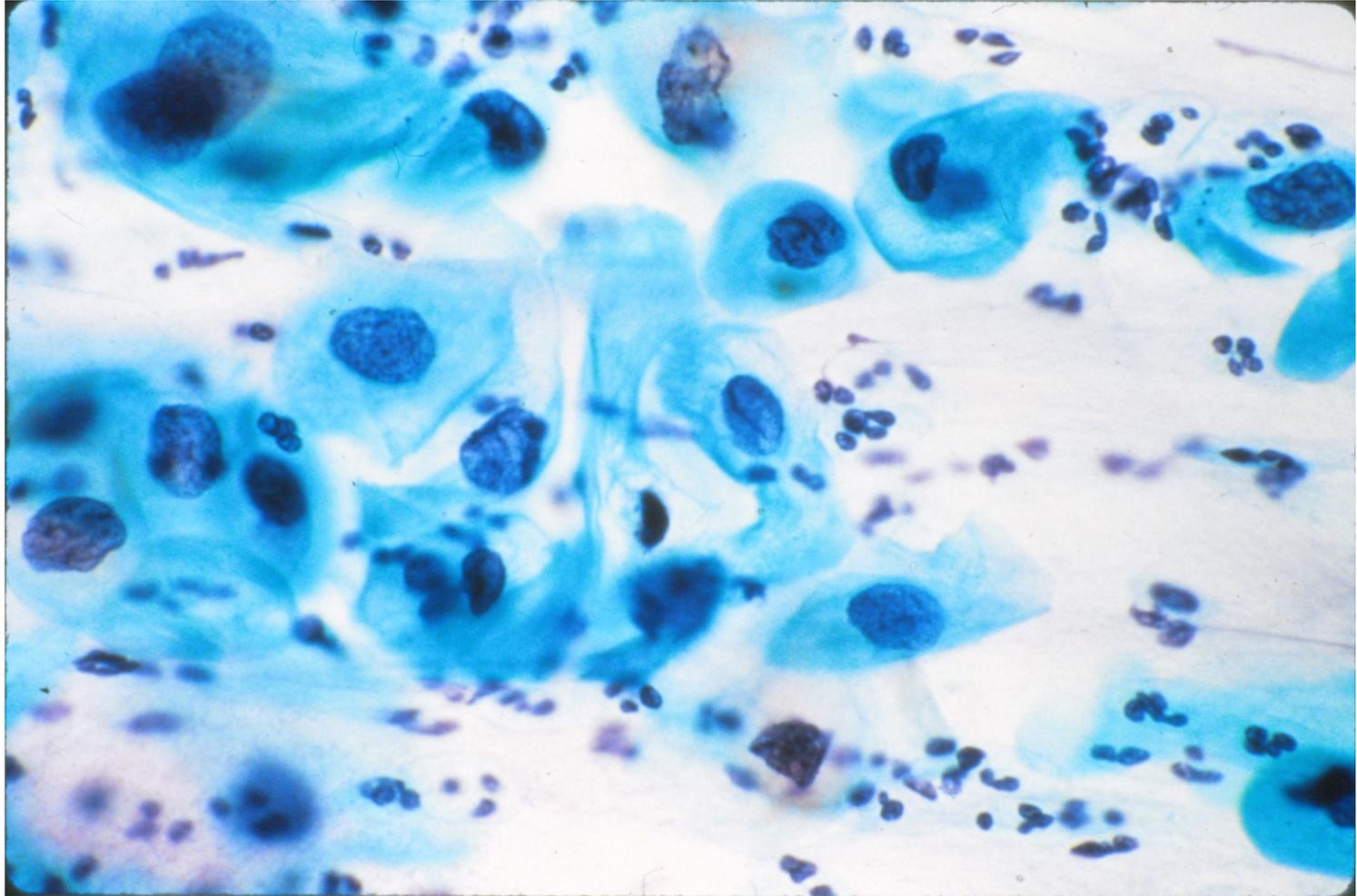
- ・ 不適の原因の60-70%は、細胞数過小による。
- ・ ブラシの導入で不適率が下降した。

軽度異形成(LSIL)



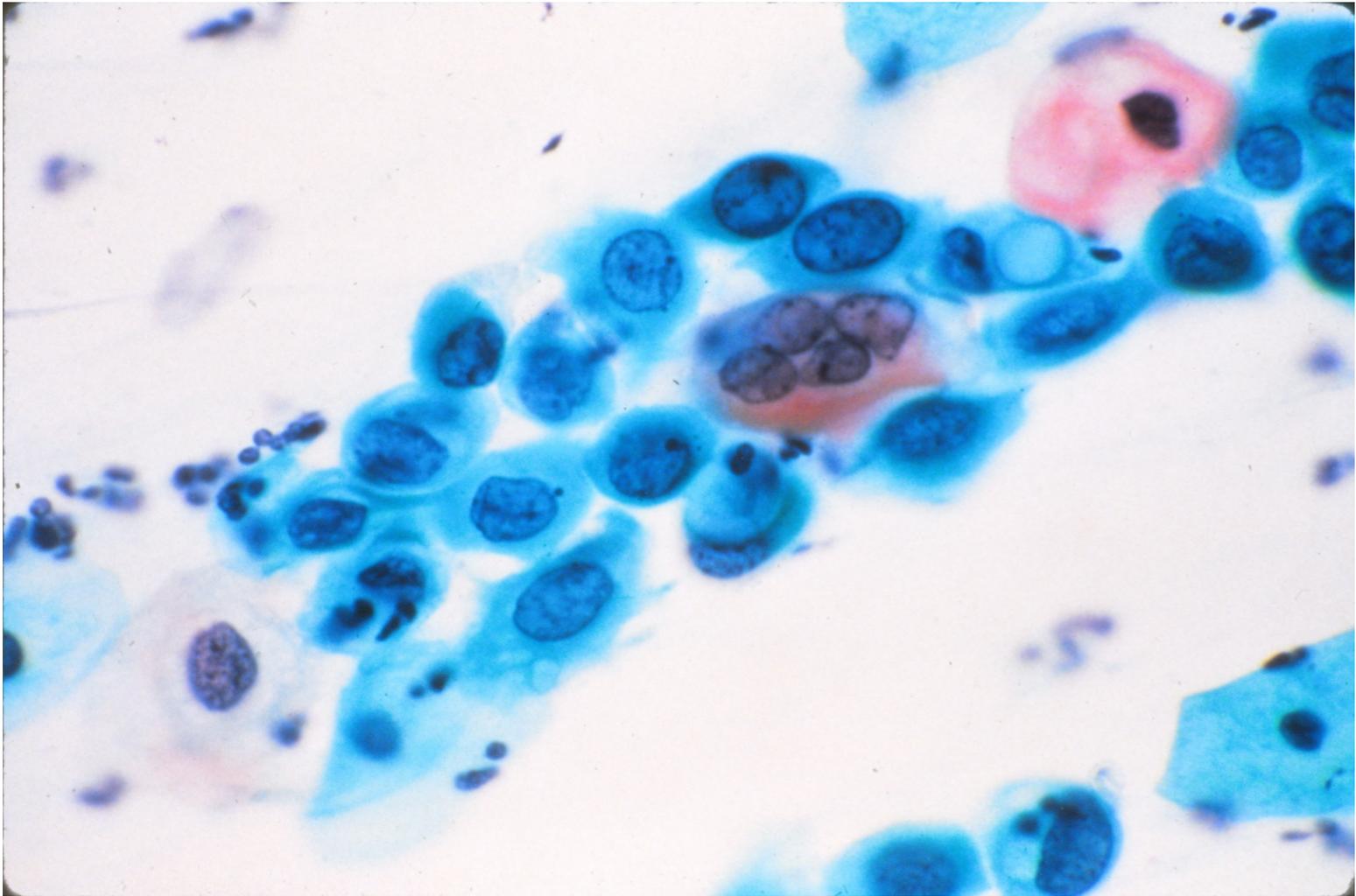
コイロサイトーシスと、核の軽度腫大とクロマチンの増量を示す。

中等度異形成(HSIL)



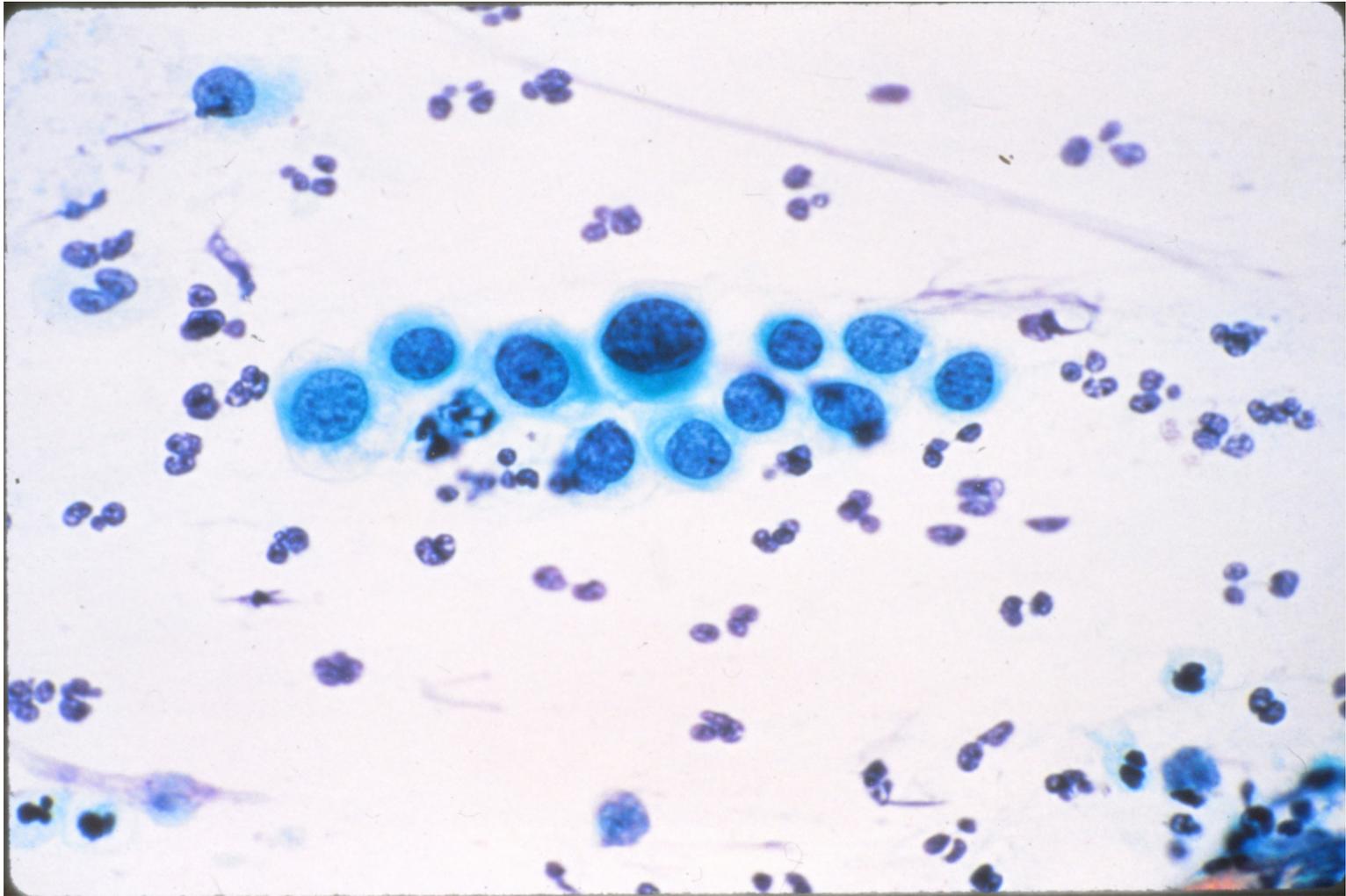
主として中層型異型細胞が多数みられる。その細胞質は正常中層細胞と同様であるが、核は腫大し、N/C比は軽度増大する。クロマチンは細顆粒状で増量しているが、分布は均一である。核小体は目立たない。ベセスダ分類ではHSILになる。

高度異形成(HSIL)



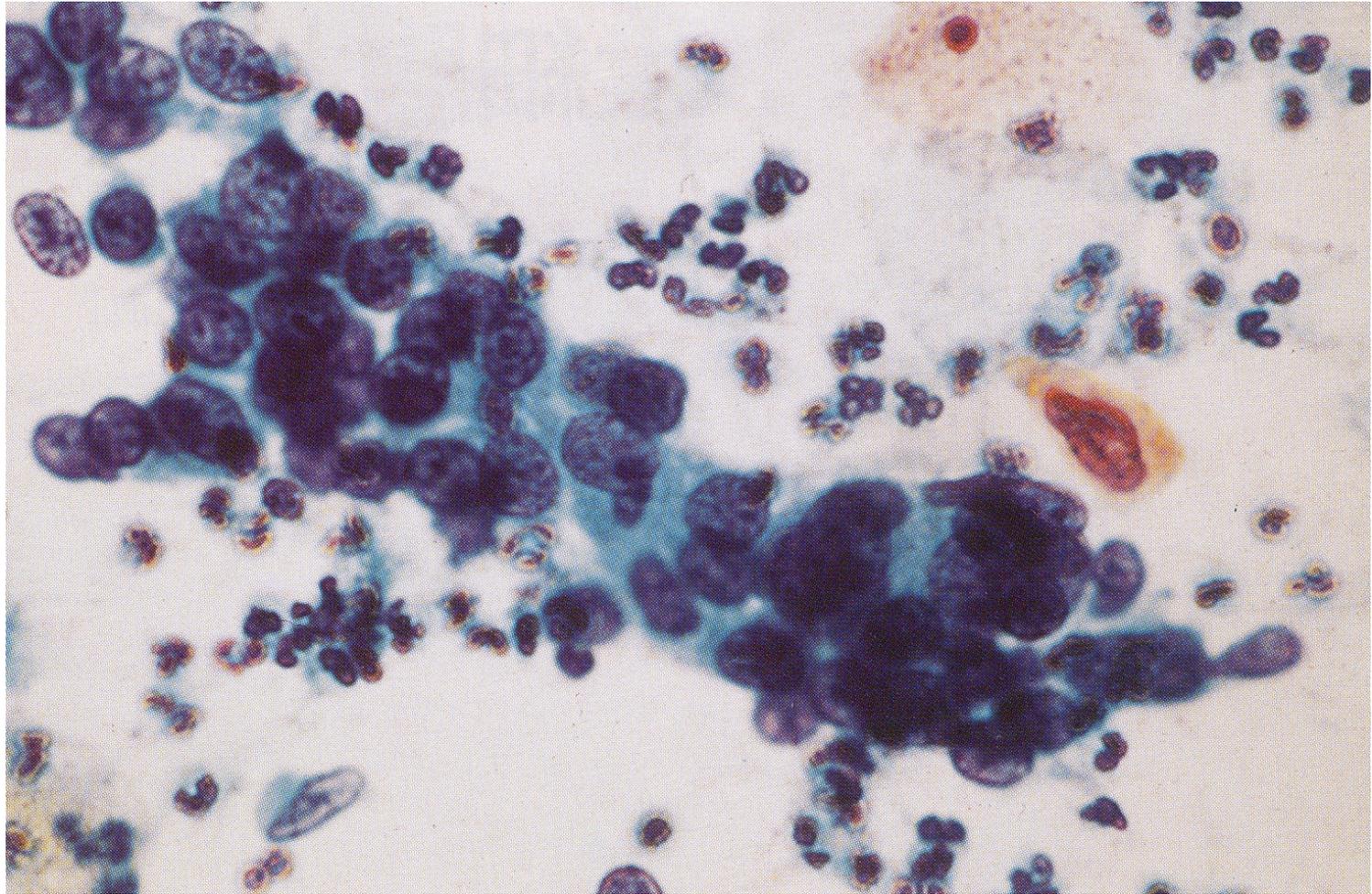
核は腫大し、N/C比はさらに増大し、クロマチンは細顆粒状から粗顆粒状で増量しているが、均一分布を示すことが多い。核縁は不整を示す。

上皮内癌(HSIL)



きれいな背景の中に、小型の傍基底細胞型異型細胞が出現する。散在性、数珠状あるいはシート状または合胞状に出現する。N/C比は80%を超え、クロマチンは粗顆粒状で増量しているが、均一性を保っている。核縁は、平滑で緊満感を有するのが、高度異形成との鑑別点である。

微小浸潤癌



核クロマチンは粗顆粒状であり、大小不同がややある。核小体が認められる。細胞質がエオジン好性の異型細胞も認める。上皮内癌と比較して、多数しかも大きな合胞状集塊で出現することが多い。

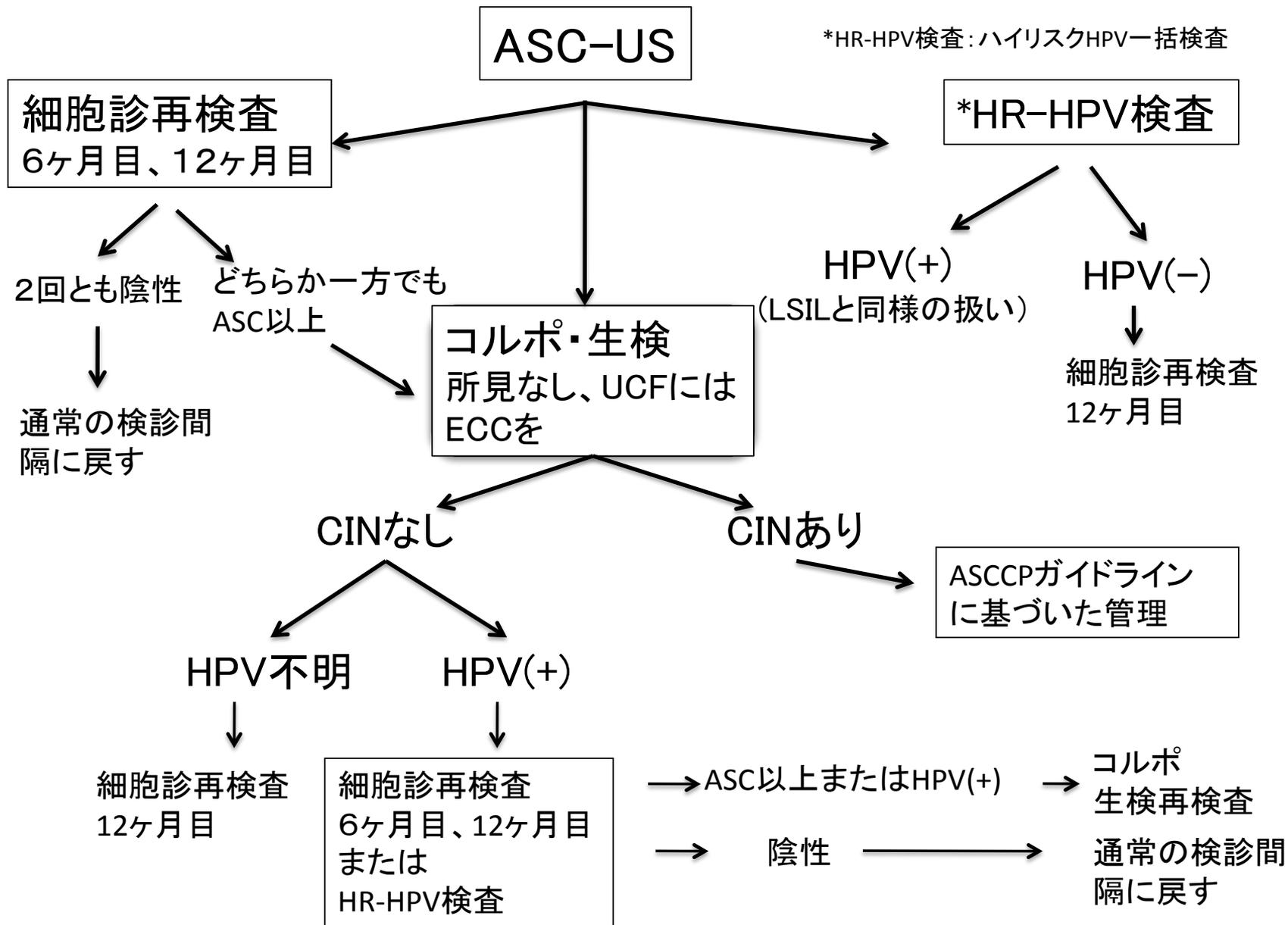
扁平上皮系異型細胞の特徴

	核所見			その他の所見
	クロマチン	核縁	核形	
高度異形成	不規則 細顆粒状 細網状	しわ	不整が目立つ	N/C比60%程度
上皮内癌	ほぼ均等分布 細顆粒状 顆粒状	緊満感 不規則肥厚	円～卵円形	N/C比80%以上 腫瘍性背景(-)
微小浸潤癌	不均等分布 顆粒状 粗顆粒状	不規則肥厚 一部不整	円～卵円形	核小体が目立つこと多い 腫瘍性背景(±) 集団で出現

細胞診異常が認められた時のコルポスコピー・生検

- 1.子宮頸部細胞診が ASC-US では次の場合に行う。
 - ・ハイリスク HPV 検査が陽性の場合(B)
 - ・ハイリスク HPV 検査が施行不可能な施設*¹ では、ただちに、または、6か月と12 か月後の細胞診再検で ASC-US 以上の場合(B)
- 2.子宮頸部細胞診がASC-H,LSIL,HSIL,SCC,AGC,AIS, adenocarcinoma, その他の悪性腫瘍のときはただちに行う(B)

*¹:ハイリスク HPV 検査を保険医として実施するには一定の施設基準を満たす必要がある



ASCCP(米国コルポスコピー子宮頸部病理学会) のガイドライン

HPV検査

```
graph LR; A[HPV検査] --- B[ハイリスクHPV一括検査  
(ハイブリッドキャプチャーII、アンプ  
リコアHPV、サービスタ HPV HR、  
コバスHPV、アキュジーンm-HV)]; A --- C[HPVタイピング検査  
(クリニチップ HPV)];
```

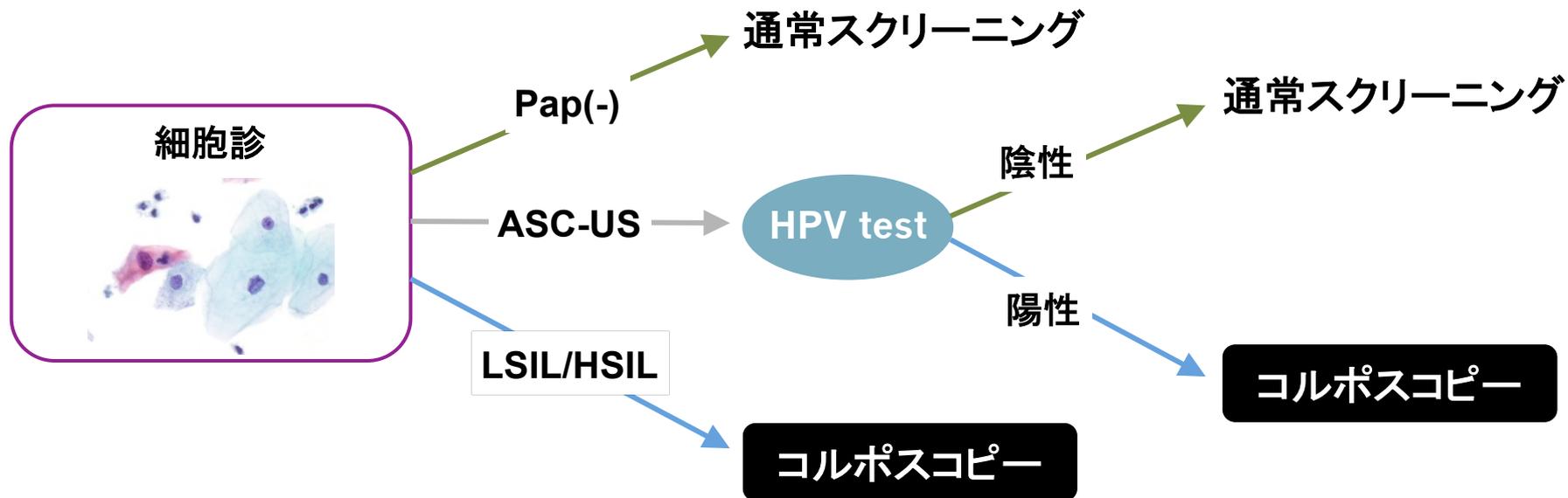
ハイリスクHPV一括検査
(ハイブリッドキャプチャーII、アンプ
リコアHPV、サービスタ HPV HR、
コバスHPV、アキュジーンm-HV)

HPVタイピング検査
(クリニチップ HPV)

ハイリスクHPV一括検査法の比較

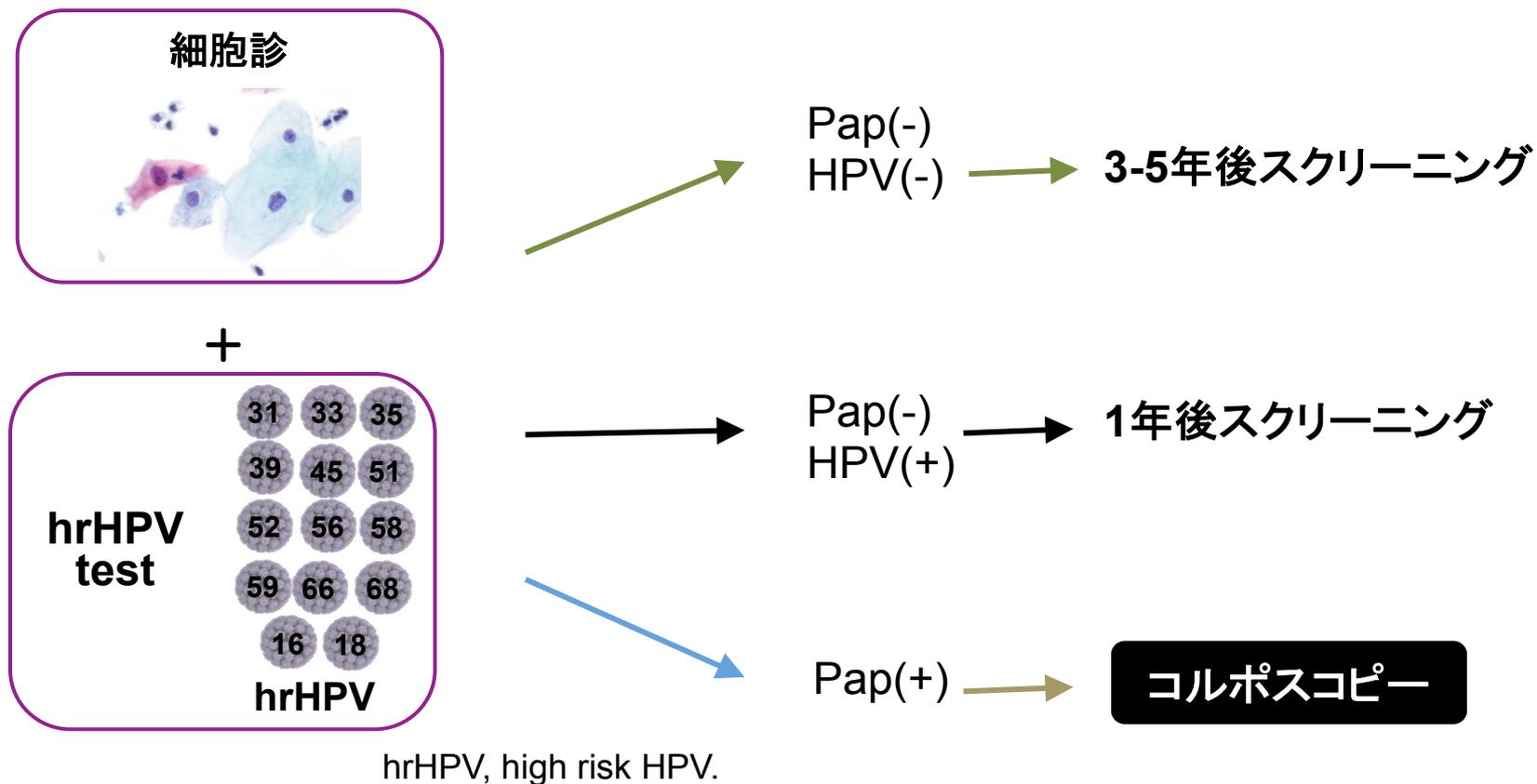
キット名	検出原理	検出タイプ	長所	短所	感度
Hybrid Capture II (ギアゲン) 2002年1月承認	Hybrid Capture assay	HPV16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68 (一括検査)	<ul style="list-style-type: none"> 信頼性が高い ブラシ直接塗抹後の残り検体使用可 FDA承認 大規模スタディあり 	<ul style="list-style-type: none"> 他のHPVと交差反応 型別判定不能 偽陰性が判断できない 	10万コピー/ml 5千コピー/test
アンプリコアHPV (ロシュ・ダイアグノスティックス) 2008年9月承認	PCR法	HPV16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68 (一括検査)	<ul style="list-style-type: none"> 高感度、交差反応少 ブラシ直接塗抹後の残り検体使用可 carry overを防止 インターナルコントロールを使用 (偽陰性を判断) 	<ul style="list-style-type: none"> 型判定不能 大規模スタディなし 	480コピー/ml
Cervista HPV HR (サードウェイブジャパン) 2012年3月承認	インベーター法	HPV16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68 (一括検査)	<ul style="list-style-type: none"> L1と発癌遺伝子(E6, E7)が標的プローブ インターナルコントロールを使用 (偽陰性を判断) FDA承認 	<ul style="list-style-type: none"> 型別判定不能 検出検体がLBC検体のみ 大規模スタディなし 	5,000コピー/test
コバスHPV (ロシュ・ダイアグノスティックス) 2012年11月承認	リアルタイムPCR法	HPV31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68(一括検査) HPV16,HPV18は型別判定	<ul style="list-style-type: none"> HPV16,18を型判定 carry overを防止 インターナルコントロールを使用 (偽陰性を判断) FDA承認 大規模スタディあり 	<ul style="list-style-type: none"> HPV16,18以外の型別判定不能 	80-2,400コピー/ml (ASC-USに対する感度はHCIIと同等)
アキュジーンm-HV (アボットジャパン) 2012年11月承認	PCR法	HPV31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68(一括検査) HPV16,HPV18は型別判定	<ul style="list-style-type: none"> HPV16,18を型判定 インターナルコントロールを使用 (偽陰性を判断) FDA承認 	<ul style="list-style-type: none"> HPV16,18以外の型別判定不能 大規模スタディのデータがない 	5,000コピー/test

細胞診→ASC-USのみHPV検査



現在の日本での標準的な子宮頸がん検診の方法

HPV検査併用細胞診



子宮頸がん検診の精度向上、効率化のために導入が始まっている方法

コルポスコピーの実際

- 1.子宮腔部細胞診採取をする場合は酢酸加工前に実施する。
- 2.加工前の所見にも注意する。血管像を観察する場合はグリーンフィルターを用いる。
- 3.十分粘液を除去してから酢酸加工をする。
- 4.酢酸加工後は少なくとも1～2分の時間をかけて観察する。
- 5.所見はデジタルカメラなどで撮影し、保存することが望ましい。

改訂コルポスコピー所見分類：日本婦人科腫瘍学会2014

軽度所見 Grade1(minor)

白色上皮 (軽度)	Thin acetwhite epithelium	W1
モザイク (軽度)	Fine mosaic	M1
赤点斑 (軽度)	Fine punctation	P1
不規則・地図状辺縁	Irregular, Geographic border	B1

高度所見 Grade2(major)

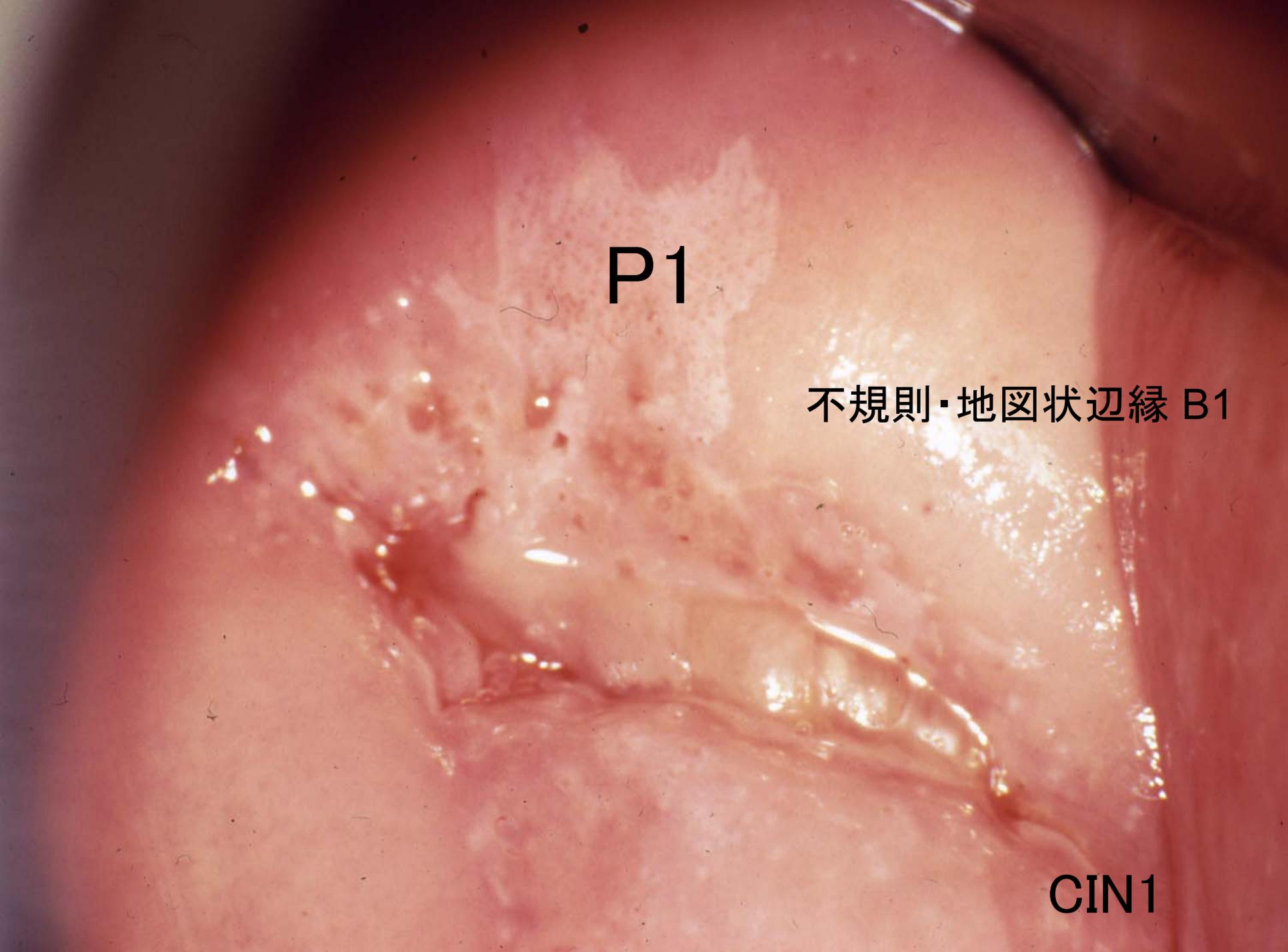
白色上皮	Dense acetwhite epithelium	W2
モザイク	Coarse mosaic	M2
赤点斑	Coarse punctation	P2
異常腺開口	Abnormal gland opening	aGo
鋭角辺縁、内部境界、尾根状隆起	Sharp border, Inner border, Ridge sign	B2

非特異的所見 Nonspecific findings

白斑 (角化、過角化)	Leukoplakia (keratosis , hyperkeratosis)	L
びらん	Erosion	Er

浸潤癌所見 Suspicious for invasion

異型血管	IC	
付随所見	Atypical Vessels	aV
	Additional signs: fragile vessels, irregular surface necrosis, ulceration (necrotic), tumor or gross neoplasia	



P1

不規則・地図状辺縁 B1

CIN1

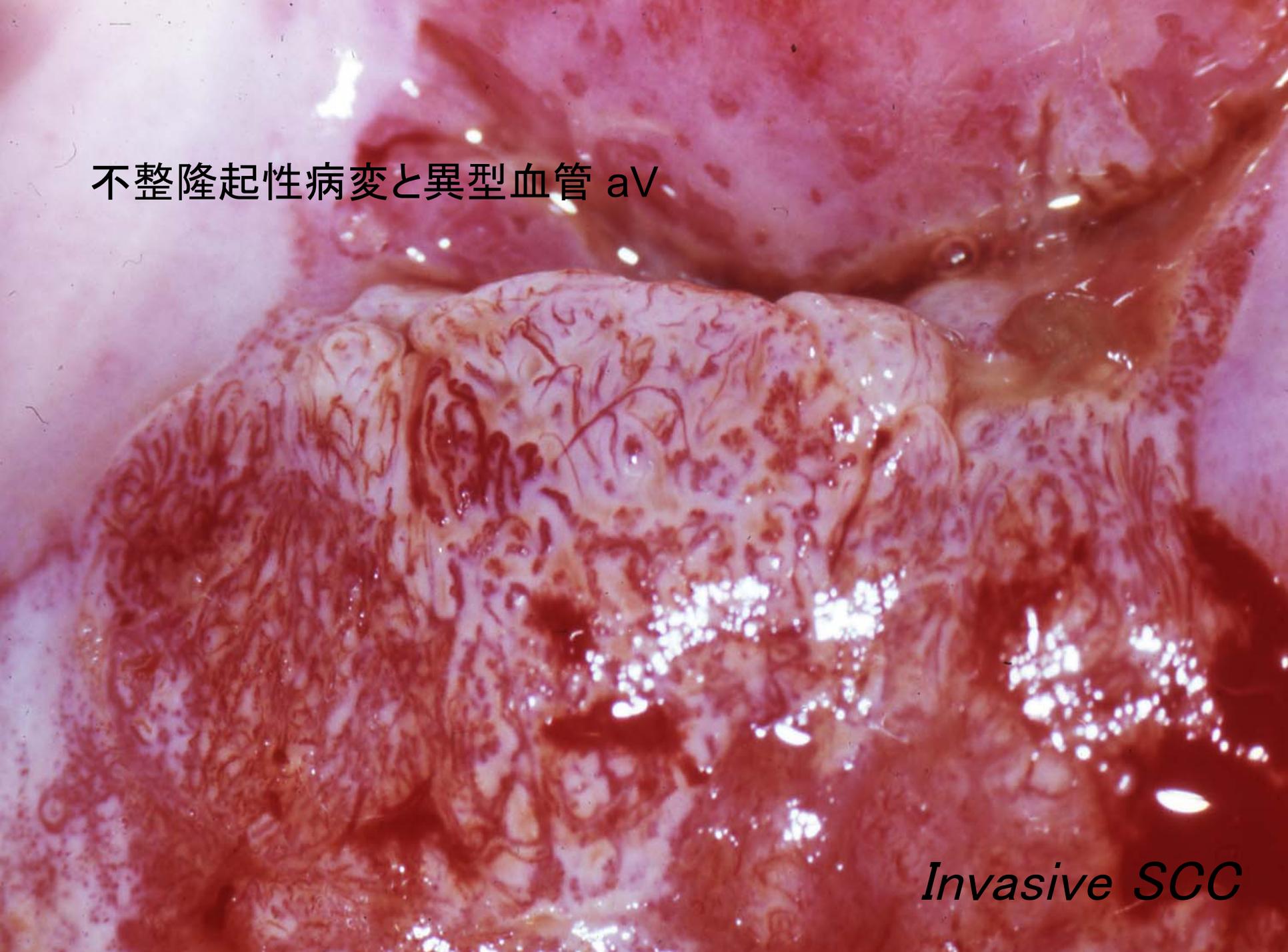
An endoscopic photograph showing a large, irregularly shaped, white, thickened area on a reddish mucosal background. The white area has a somewhat lobulated or cauliflower-like appearance. The surrounding mucosa is pinkish-red and appears relatively normal. The overall view is through a circular endoscopic lens.

W2

厚みのある白色上皮
辺縁との境界は明瞭 : 鋭角辺縁 B2

CIS

不整隆起性病変と異型血管 aV



Invasive SCC

生検鉗子

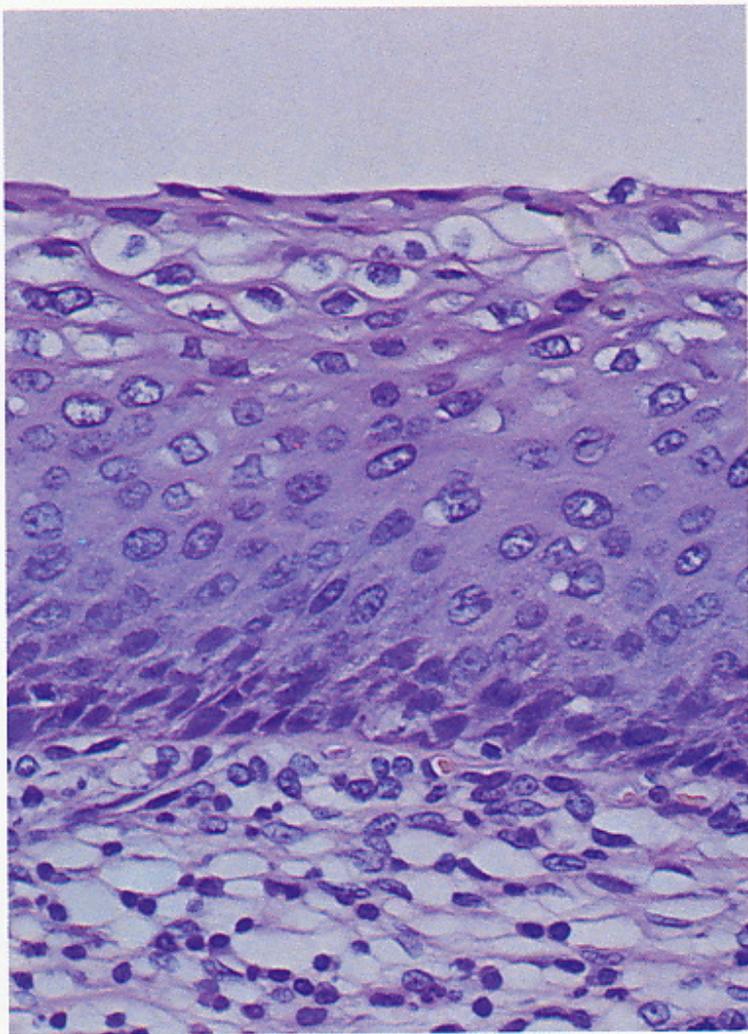


頸管キュレット

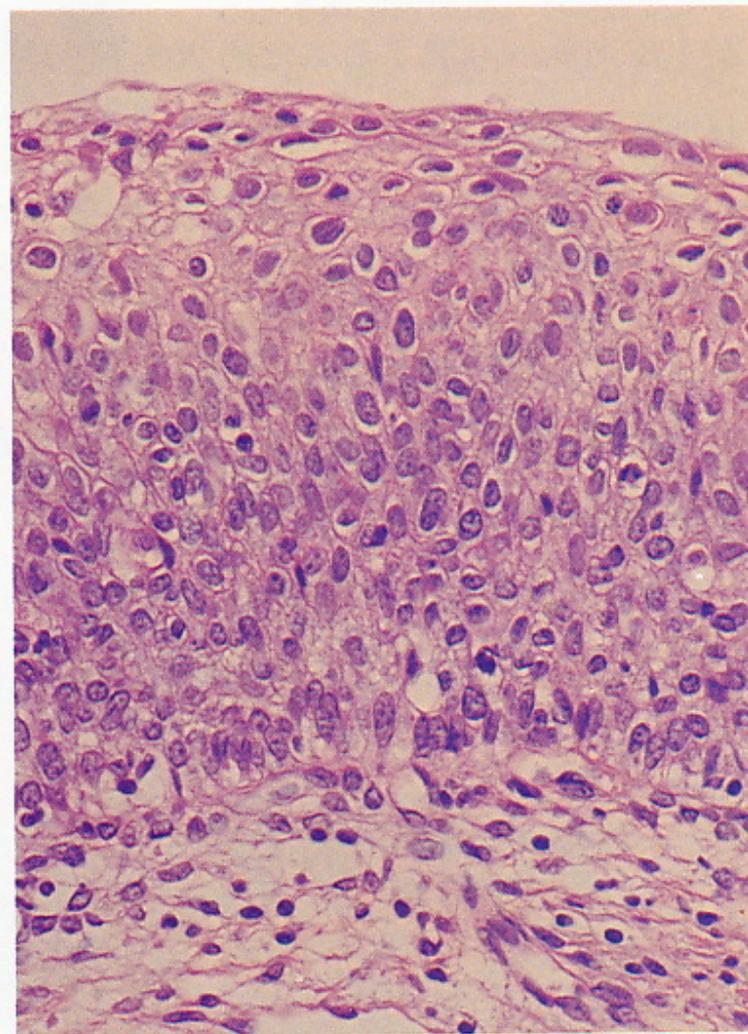


頸管摂子

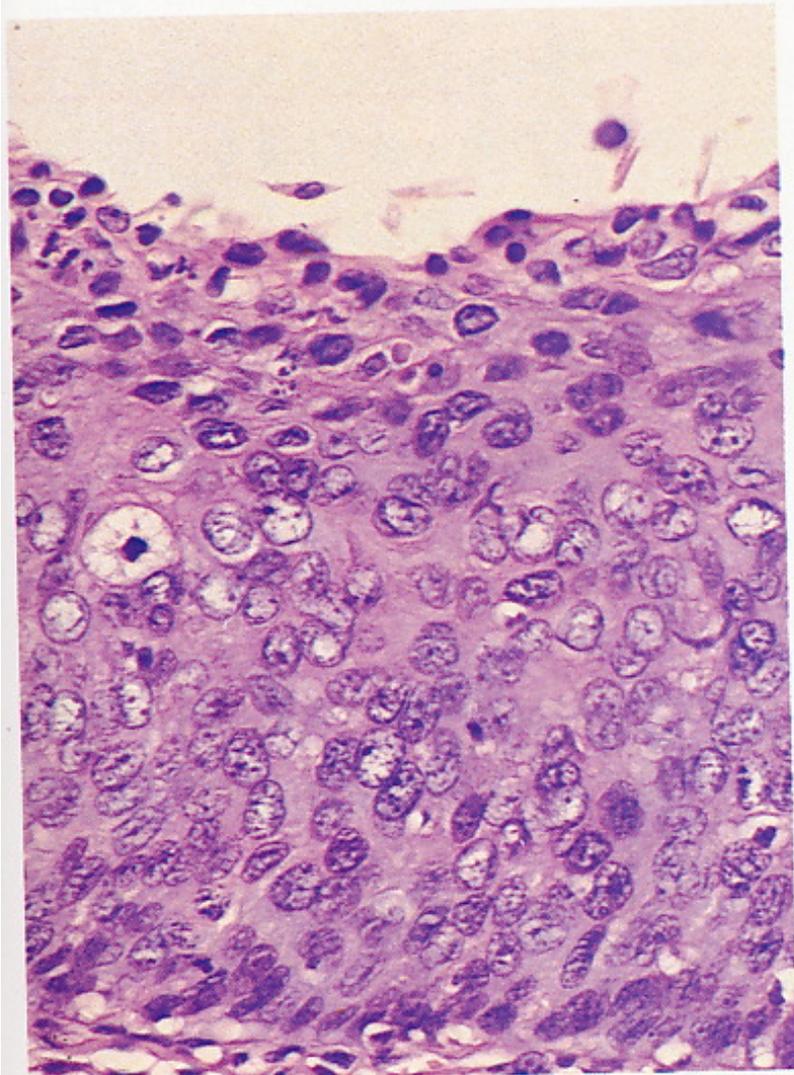




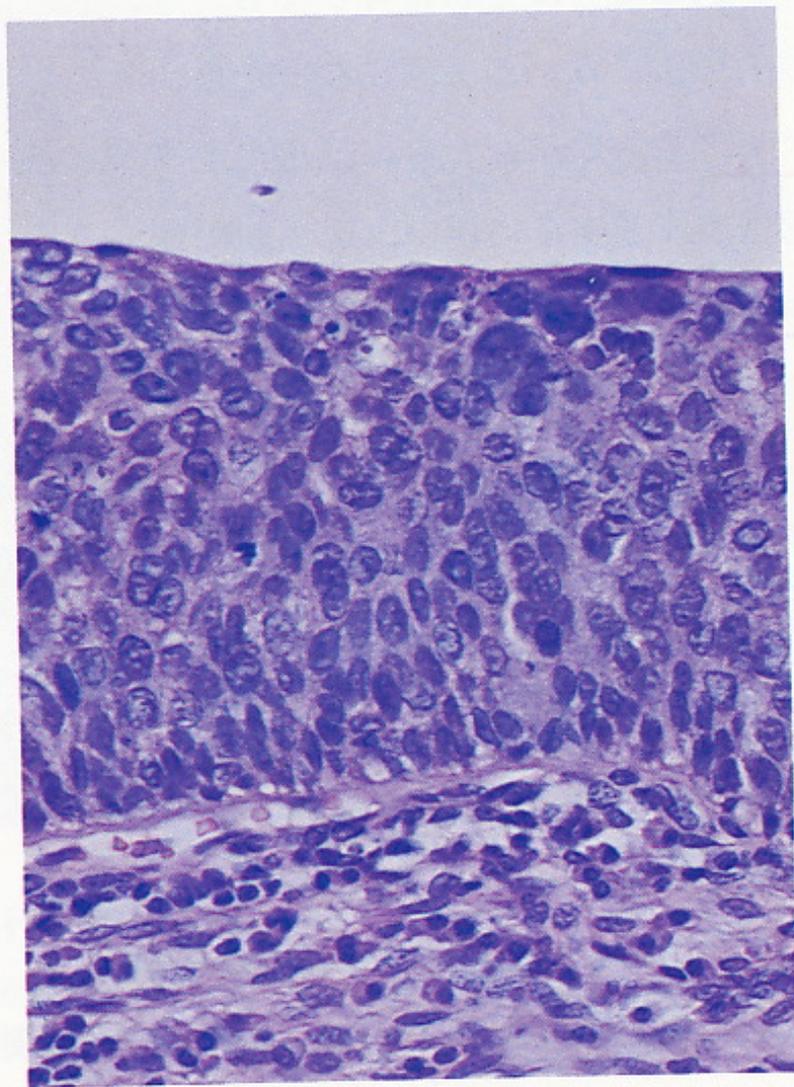
轻度異形成



中等度異形成



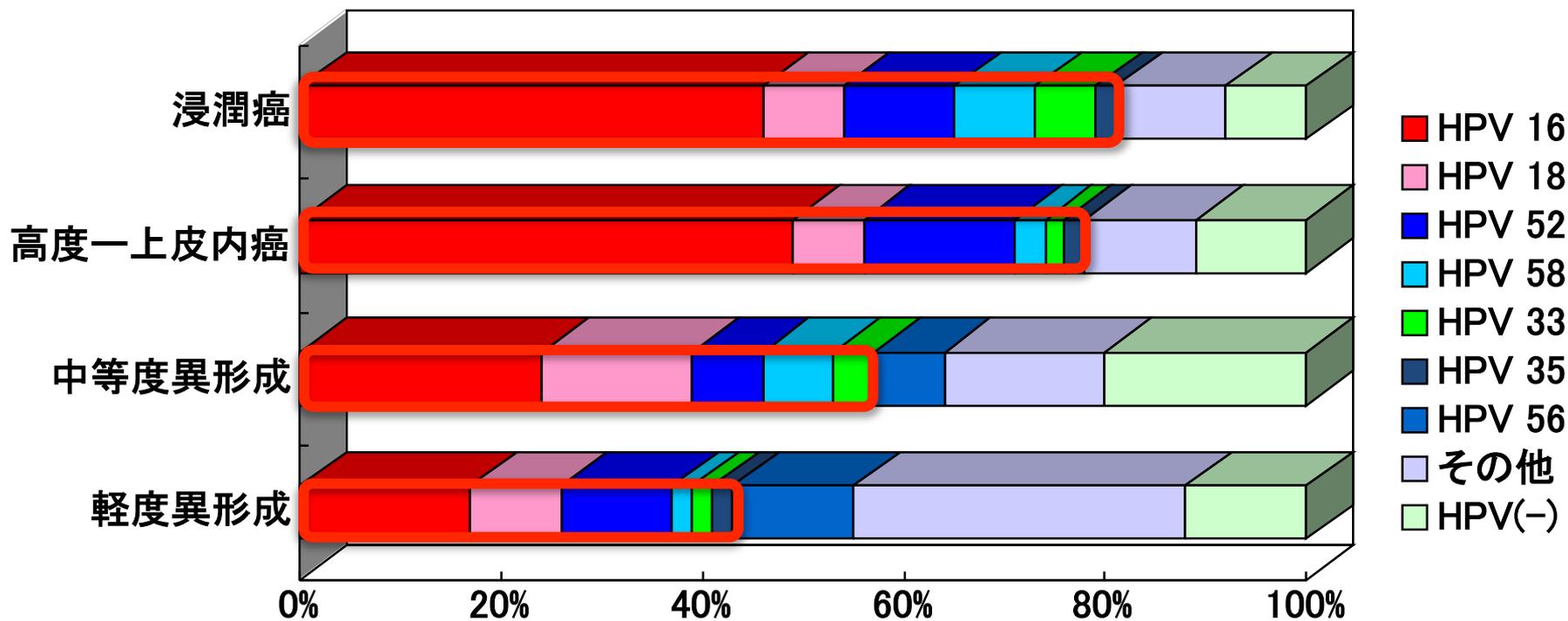
高度異形成



上皮内癌

CINの管理・治療

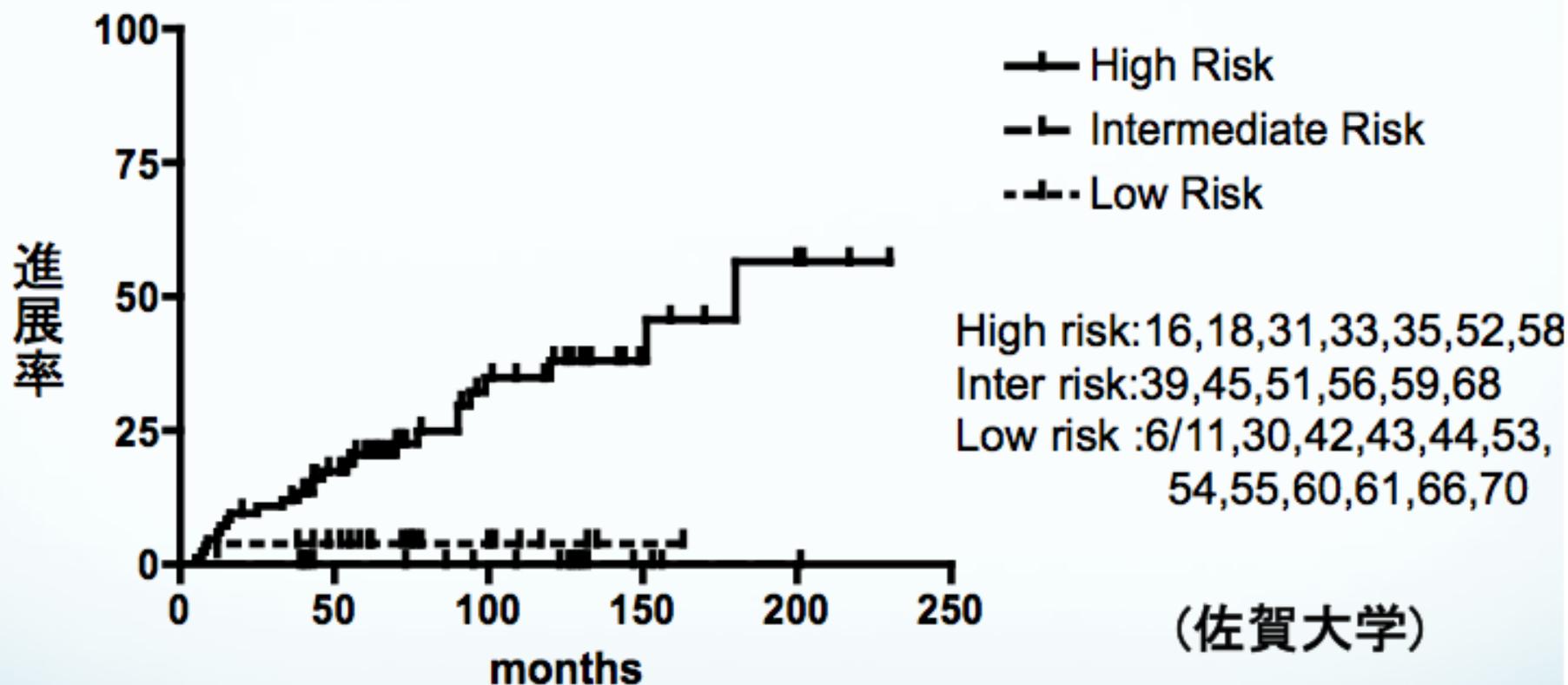
子宮頸部病変において検出されるHPVの型



佐賀大学

HPV16/18/31/33/35/52/58は、浸潤癌の約80%を占める。

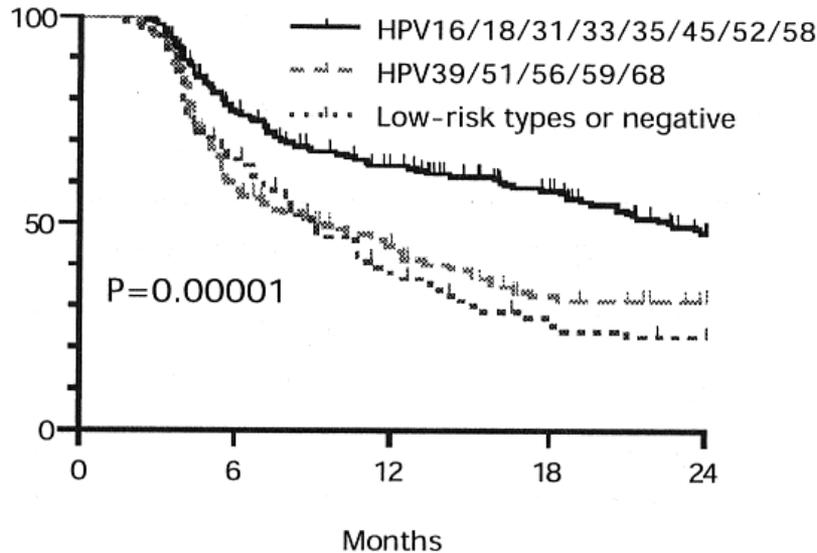
CINにおけるHPVリスク別の長期予後



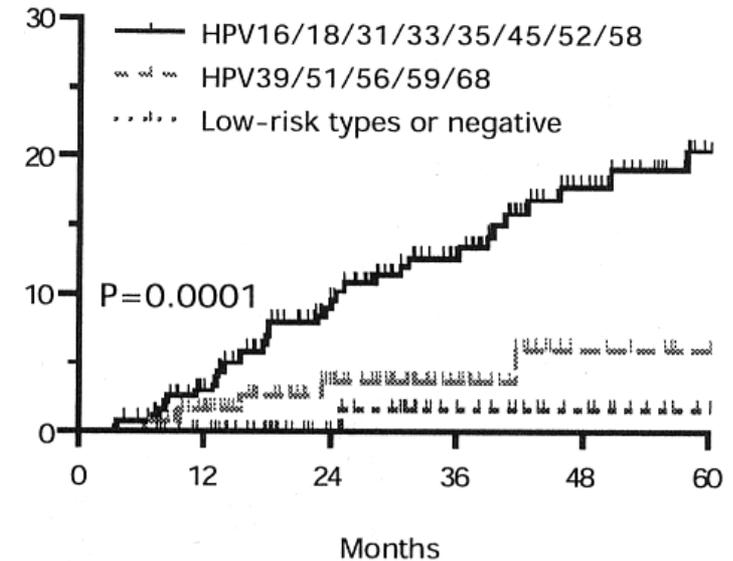
グレード	5年CIN進展率 %	10年CIN進展率 %	HR
High risk	20.5	38.1	7.59(1.21-7.62)
Intermediate risk	0	0	
Low risk	3.8	3.8	1.0

HPVタイプとLSILの自然消失・CIN3への進展の関連

A) Regression to normal cytology



B) Progression to CIN3



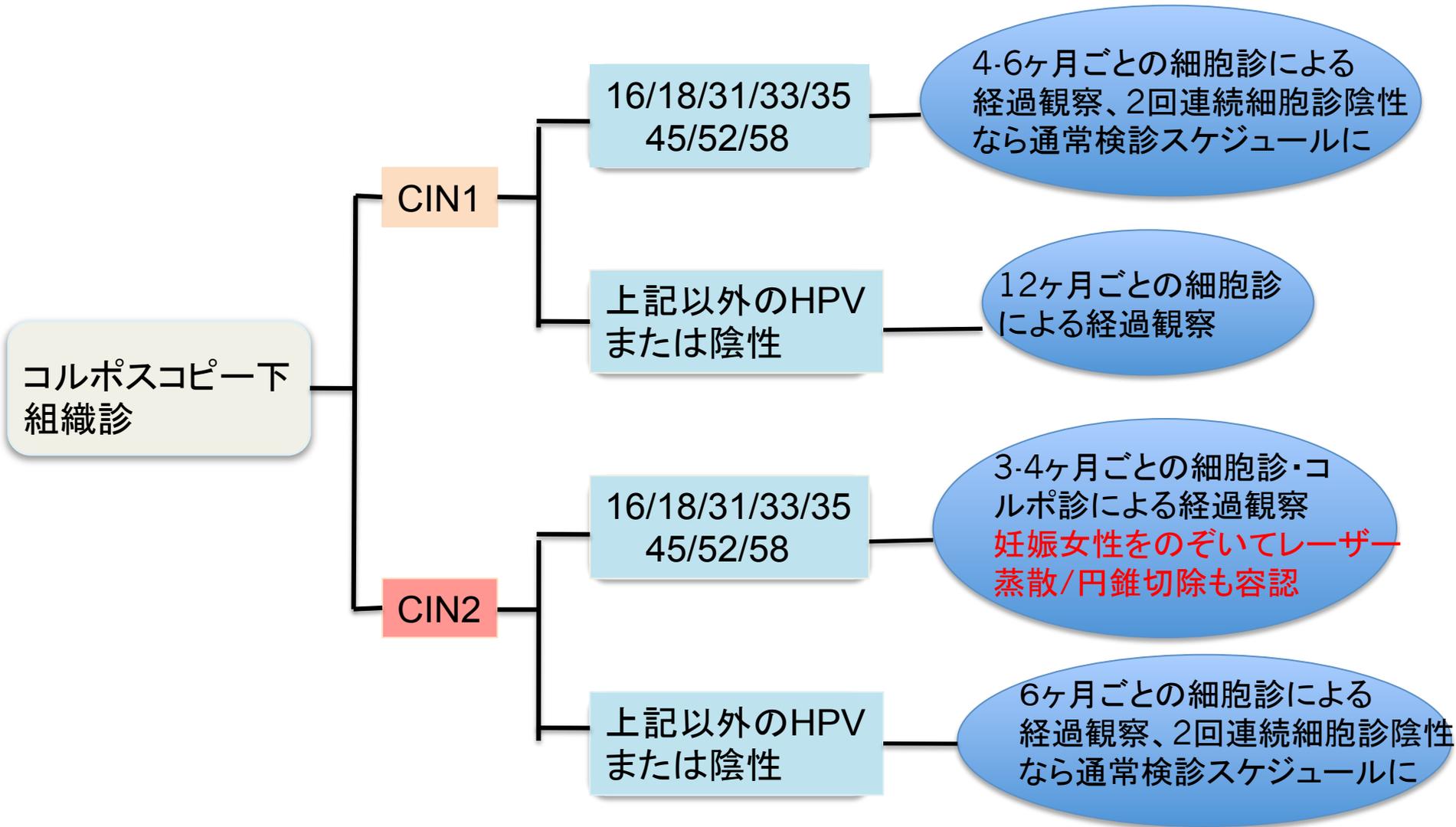
	Regression within 2 yrs		Progression within 5 yrs	
	%	Median time	%	Hazard ratio
HPV16/18/31/33/35/45/52/58	51.6%	22.7 m	20.5%	12.0 (1.64-88.3)
HPV39/51/56/59/68	68.7%	9.4 m	6.0%	4.04 (0.47-34.7)
Low-risk types + HPV Negative	77.4%	9.0 m	1.7%	1.00 (reference)

(松本光司、日産婦誌 63:2130-2138,2011)

組織診で確認されたCINの管理・治療

1. CIN1は6ヶ月ごとに細胞診と必要に応じてコルポスコピーで経過観察する。(B)
2. CIN2は3-6ヶ月ごとに細胞診とコルポスコピーを併用して厳重な経過観察をする。(B)
3. CIN1/2の進展リスク評価のためにHPVタイピング検査を行う場合にはHPV16,18,31,33,35,45,52,58のいずれか陽性と、それ以外のHPV陽性あるいはHPV陰性例とは分けて管理する。(B)
4. CIN2は妊娠女性を除き、以下のような場合に治療することができる。(B)
 - 1)1-2年の経過観察で自然消失しない場合
 - 2)HPV16,18,31,33,35,45,52,58のいずれかが陽性の場合
 - 3)患者本人の強い希望がある場合
 - 4)継続的な受診が困難な場合

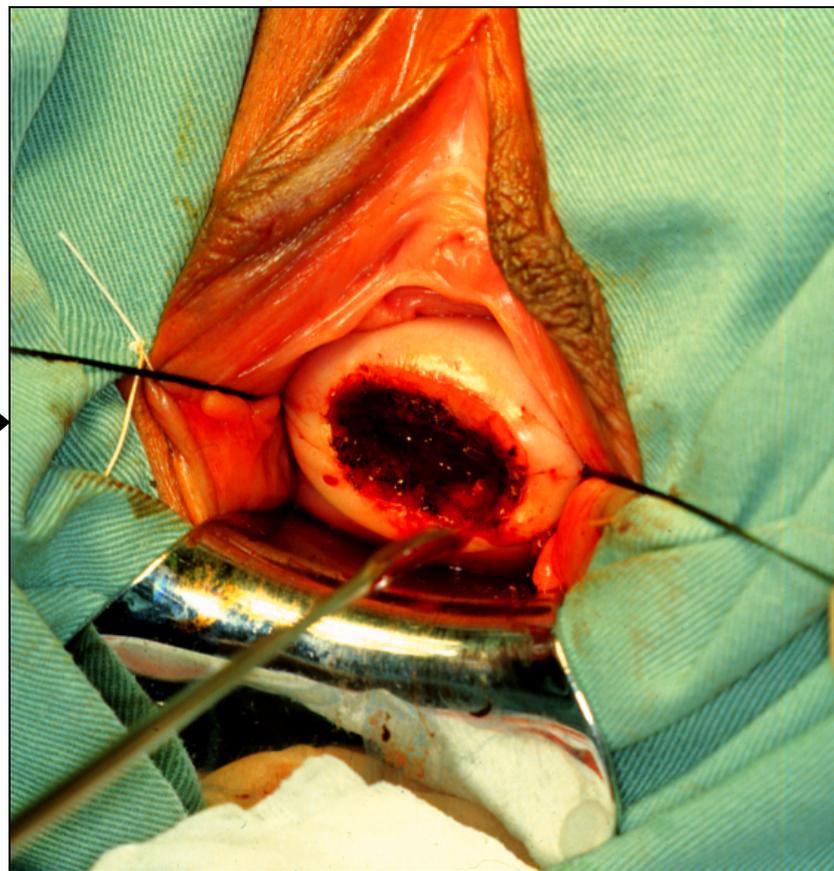
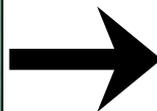
HPVタイピング検査を行う場合のCIN管理指針



CINの治療法の比較

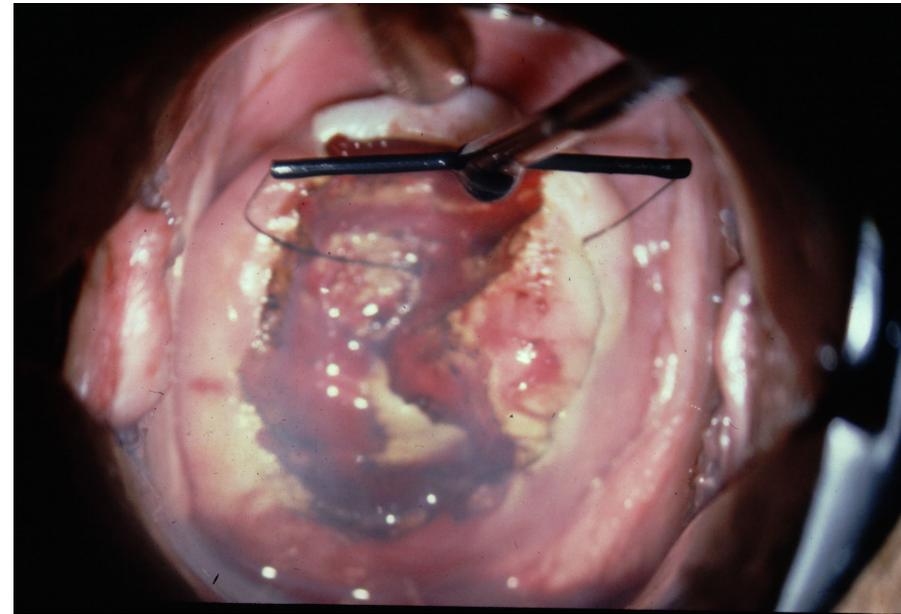
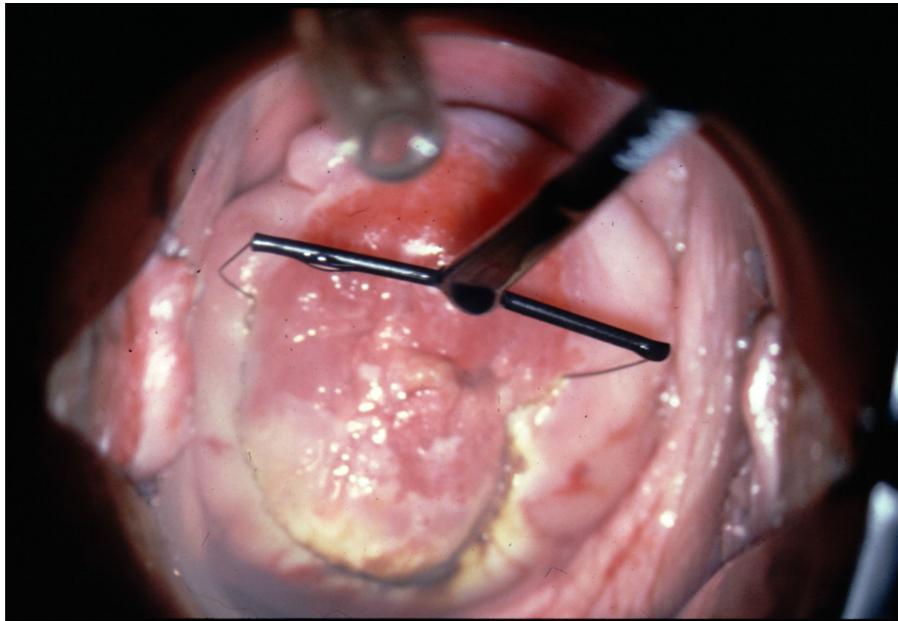
	円錐切除術 (レーザー)	LEEP	レーザー蒸散術
適応	病変の局在部位にかかわらずすべてのCIN	<ul style="list-style-type: none"> ・組織診で確認され病変が可視下にあるCIN2, CIN3 ・頸管内深くに病変がない 	<ul style="list-style-type: none"> ・複数回の組織診で確認されたCIN2 ・複数回の組織診で確認され病変が可視下にある若年CIN3 ・頸管内病変がない
切開能力 凝固止血能力 蒸散能力 術後組織診断	優 良 優 确实	優 優 なし 頸管内は不确实、組織再構築困難なこともあり	不可
早産のリスク	あり	あり	なし
長所	十分な範囲、奥行きで切除可能 治癒率が高い	手術時間短く容易 安価、外来でも可能 追加手術容易	手術時間短く容易 外来で無麻酔でも可能 周産期リスクを上げない

レーザーメスによる円錐切除



LEEP

(Loop Electrosurgical Excision Procedure)



適切なサイズのループ型電極を用い、横あるいは縦方向に切除する。

範囲が広い場合は追加切除する

子宮頸部上皮内病変の治療

1. CIN3の治療

- ・子宮頸部円錐切除術が推奨される。妊孕能温存が必要なければ子宮全摘術も考慮される。
- ・組織診で確認され、*病変の全範囲がコルポスコピーで確認でき、病変が頸管内深くに及んでいなければLEEPも行うことができる。
- ・若年女性では、複数回の組織診で確認し、**病変の全範囲がコルポスコピーで確認でき、頸管内病変がなければレーザー蒸散も許容される。

2. CIN2の治療

- ・組織診で確認されたCIN2で1の適用条件*を満たし、適応があればLEEPを行うことができる。
- ・複数回の組織診で確認されたCIN2で、1の適用条件**を満たし、適応があればレーザー蒸散を行うことができる。

妊娠に合併したCINの取り扱い

1. 妊娠初期に細胞診でスクリーニングし、異常がある場合は速やかにコルポスコピー、生検を行う。
2. 細胞診、コルポスコピー、生検でCIN3までの病変と診断された場合は、治療は延期し、分娩後4~8週後に再評価する。
3. 1A期以上の病変や上皮内腺癌(AIS)が疑われる場合は、妊娠14週~24週までに円錐切除を行う。頸管内搔爬は禁忌。

注意点

- ・ 妊娠中のコルポスコピーは、週数が進むと正確な診断が難しくなる。
- ・ 週数が進むと生検時の出血が多くなる。

参考資料

子宮頸癌取扱い規約第3版（2012年）

Office Gynecologyのための婦人科腫瘍関連マニュアル(日本産婦人科医会 平成23年12月)

産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2014

子宮頸癌治療ガイドライン2011年版

改訂コルポスコピースタンダードアトラス：日本婦人科腫瘍学会 2014

ベセスダシステム2001準拠 子宮頸部細胞診報告様式理解のために（平成20年12月）

婦人科外来診療のための細胞診・組織診のすべて（日本産婦人科医会 平成24年12月）

ベセスダについての患者説明用資材：HPV感染と子宮頸がんに至るまでの病理学的変化/HPVと子宮頸がん（日本産婦人科医会がん対策委員会 平成25年11月）

平成26年4月17日
東京国際フォーラム
日本産婦人科学会総会
専攻医教育プログラム4

HPVワクチン

藤田保健衛生大学

産婦人科学教室

藤井多久磨

第66回 日本産科婦人科学会学術講演会 利益相反状態の開示

筆頭演者名：藤井 多久磨

所属：藤田保健衛生大学産婦人科

今回の演題に関して開示すべき利益相反状態は以下のとおりです。

内容

講演料など

企業名

MSD株式会社

ハイリスクHPV

International Agency for Research on Cancer (IARC)⁽²⁾

リスクとなる候補23種類のHPVを分類

Group1 Carcinogenic:16,18,31,33,35,39,45,51,52,52,56,58,59

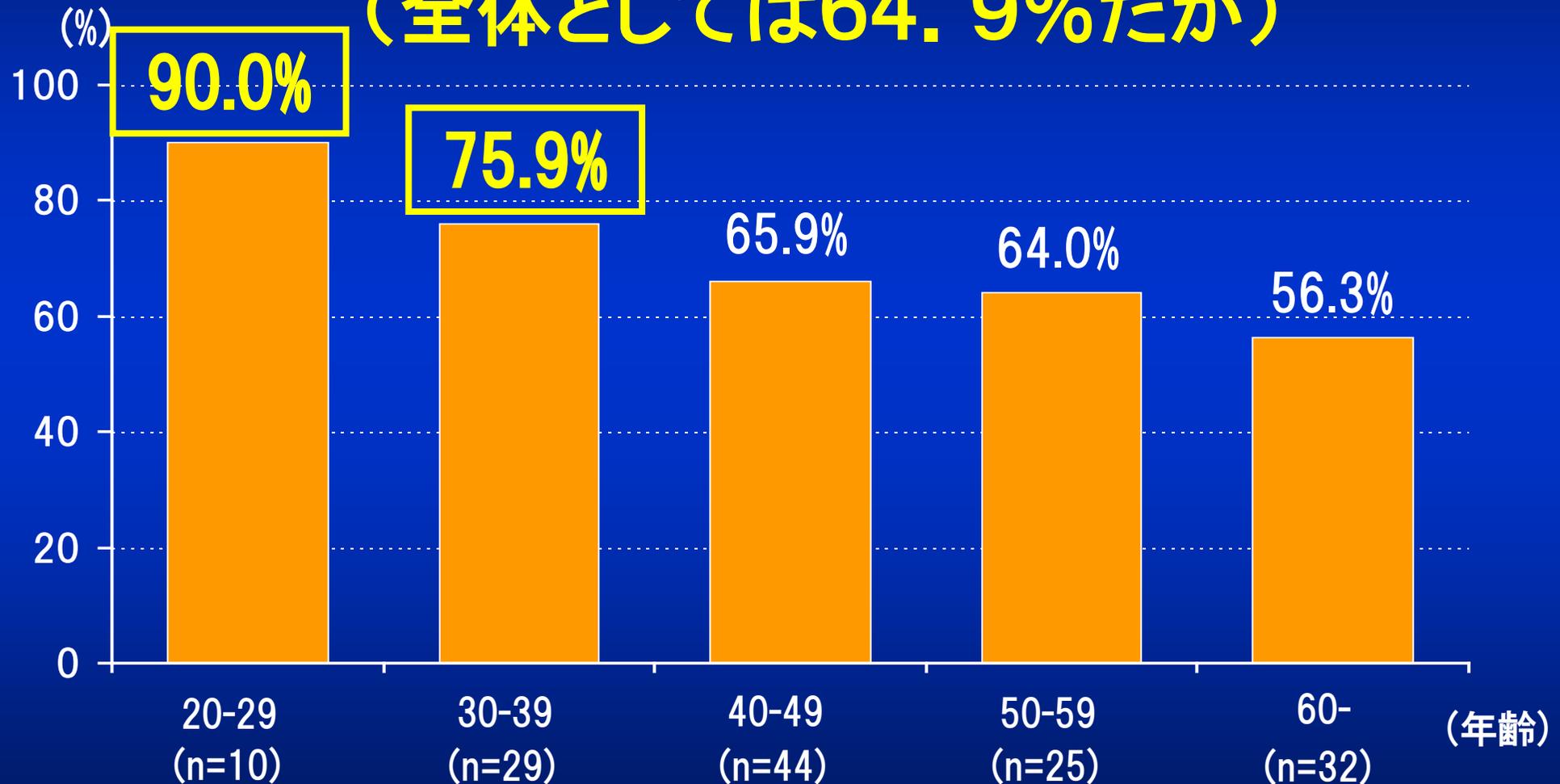
Group2A probably carcinogenic: 68

Group2B possibly carcinogenic: 26,53,64,66,67,69,70,73,82

(1) van Hamont D, J Clin Microbiol,44,3122,2006,

(2) Schiffman M, Infect agents and Cancer,4:8, 2009

日本人子宮頸がん患者における年齢別 HPV16/18の感染頻度 (全体としては64.9%だが)



HPV感染が引き起こす 腫瘍性変化についての最近の研究結果

- ・ HPVのDNAは通常、6－18ヶ月（中央値 約8ヶ月）で検出できなくなる
- ・ 治療が必要な「前がん病変」への進展がHPV16型の持続感染（3－5年）で40%のリスクがある
- ・ 細胞診による検診ではHPV18型感染による「前がん病変」が見つけにくい

(Lancet 890,370, 2007)

HPVワクチンの有効性

4価HPVワクチン接種プログラムによる重要な知見

・ HPV感染率の減少

- HPV6/11/16/18の感染率低下(18-24歳女性;オーストラリア)
- HPV6/11/16/18の感染率低下(13-19歳女性;アメリカ)

・ 尖圭コンジローマの減少

- 尖圭コンジローマ発生率低下(21歳未満女性;オーストラリア)など

・ 前がん病変発症率の減少

- CIN2,CIN3/AIS発症率の減少(HPVワクチン接種者;オーストラリア)
- CIN3,CIN2/3,異形成以上の病変発症率が減少(HPVワクチン接種プログラム対象コホート;デンマーク)
- CIN2+発症率の減少(21-24歳女性;アメリカコネチカット州)

・ 子宮頸がん発症率・死亡率の減少

- 未報告

前がん病変(CIN2)に対する予防効果

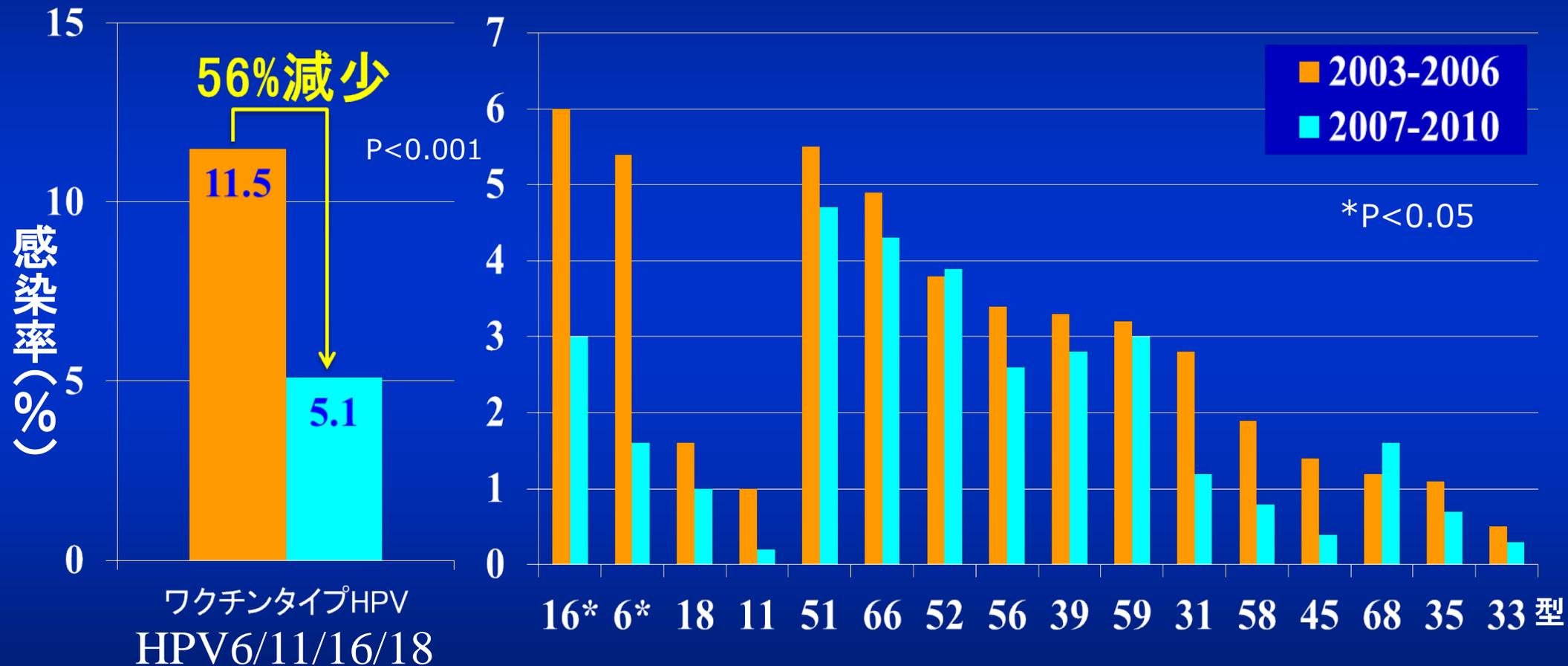
ワクチンがカバーするウイルスタイプ(HPV16, 18)によるもの

対象 (16-26歳女性)	ワクチン接種群 発症数/母数	対照群 発症数/母数	ワクチンの有効性 (95% CI)
ワクチン3回接種完了し、14 のHPV型に未感染女性の集 団 【学童女性を想定】	0/4616	45/4680	100% (91.4 to 100)
ワクチンを1回以上接種した HPV既感染女性を含む集団 【全ての女性を想定】	79/8562	168/8598	53.0% (38.2 to 64.5)

ワクチンはHPVに感染する前に接種することが重要

14のHPV型: HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59

HPVワクチン導入前後のHPV感染率変化 (14-19歳女性:アメリカ)



● 2010年HPVワクチン接種率:32%(3回接種;13-17歳)

HPVワクチン接種※によりCIN2+の発症リスクが減少 (オーストラリア)

2007年の 年齢	コントロール	細胞診異常		CIN2+	
		正常細胞診数	発症数	オッズ比 (95% CI)	発症数
11-14歳	1410	129	0.60 (0.45-0.80)	6	0.71 (0.19-2.66)
15-18歳	15367	1461	0.64 (0.59-0.69)	59	0.43 (0.31-0.62)
19-22歳	4188	314	0.70 (0.61-0.79)	29	0.47 (0.32-0.70)
23-27歳	2022	109	0.72 (0.59-0.88)	25	0.95 (0.63-1.45)
All ages	22987	2013	0.66 (0.62-0.70)	119	0.54 (0.43-0.67)

※3回接種完了者

HPVワクチン接種により子宮頸部異形成のリスクが減少；検診受診者（デンマーク）

ワクチン接種と未接種群での比較

出生コホート (ワクチン接種率)	異形成以上の病変		CIN 2/3		CIN3	
	ハザード比 (95% CI)	P	ハザード比 (95% CI)	P	ハザード比 (95% CI)	P
1989-1990 (14.3%)	0.75 (0.66 - 0.86)	< 0.001	0.85 (0.65 - 1.11)	0.23	0.75 (0.52 - 1.09)	0.13
1991-1992 (26.7%)	0.64 (0.53 - 0.77)	< 0.001	0.77 (0.51 - 1.16)	0.21	0.88 (0.49 - 1.58)	0.67
1993-1994 (88.1%)	0.47 (0.34 - 0.65)	< 0.001	0.33 (0.13 - 0.83)	0.02	0.25 (0.07 - 0.90)	0.03
1995-1996 (89.8%)	0.63 (0.25 - 1.61)	0.34	—	—	—	—
1997-1999 (86.0%)	—	—	—	—	—	—

4価ワクチン予防効果の持続性

対象	被験者数	フォロー期間	予防効果の確認
16-26歳女性 (FUTURE II)	1724例	8.4年	HPV16及び18型に関連したCIN2/3、AISまたは子宮頸がんの発生なし
24-45歳女性 (FUTURE III)	684例	6年	HPV6/11/16/18型に関連したCIN1/2/3、AIS、尖圭コンジローマの発生なし
9-15歳男女	女兒 246例	8年	HPV6/11/16/18型に関連した疾患の発生なし

長期フォローデータの間接報告では、ガーダシル接種群において
HPV6/11/16/18関連の疾患は発症していない(プロトコール遵守群)

2価ワクチン予防効果の持続性

対象	被験者数	フォロー期間	予防効果の確認
15-25歳女性 (HPV-023試験)	437例	9.4年	HPV6/11/16/18型に関連した疾患の発生なし

長期フォローデータの間接報告では、サーバリックス接種群においてHPV16/18関連の疾患は発症していない

HPV感染予防ワクチン接種が推奨されている年齢の国際比較

年齢	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
アメリカ			優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象
イギリス			優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象
フランス			優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象
ドイツ			優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象
イタリア			優先接種対象	キャッチアップ接種は地域により異なる														
オランダ			優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象
スイス		優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象
スペイン		優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象
ポルトガル			優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象
オーストラリア			優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象
ニュージーランド			優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象
マレーシア			優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象
日本(ガイドライン)		優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象
日本(定期接種)			優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象	優先接種対象

■ 優先接種対象
 ■ キャッチアップ接種対象

HPVワクチン公費助成実施国（58カ国）



平成26年3月現在

日本産科婦人科学会 「産婦人科診療ガイドライン－婦人科外来編」

HPV ワクチン接種の対象は？

Answer: **最も推奨される10-14歳の女性に接種する**
次に推奨される15-26歳の女性に接種する

優先接種対象

キャッチアップ
接種対象



2製品のHPVに対する感染予防ワクチンから選択

ガーダシル: HPV6, 11, 16, 18型の感染予防、MSD

サーバリックス: HPV16, 18型の感染予防、ジャパンワクチン)

子宮頸がんのワクチンによる予防

● 公費助成によるHPV感染予防ワクチン

『子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業』

- ー 平成22年度より実施
- ー 中学1年生～高校1年生の女子が対象（原則）
- ー 2製品のHPV感染予防ワクチンから選択
 - ガーダシル: HPV6, 11, 16, 18感染を予防、MSD
 - サーバリックス: HPV16, 18感染を予防、ジャパンワクチン

● 定期接種

平成25年度より実施

平成25年6月より積極的な接種推奨の中止

接種スケジュール

- ・ 接種回数

- 3回

- ・ 接種間隔

- 4価ワクチン:0,2,6ヶ月

- ・ 許容範囲:0,1-3,4-8ヶ月

- ・ その他の報告 ① 0,2,12ヶ月

- ② 0,3,9ヶ月

- ③ 0,6,12ヶ月

- 2価ワクチン:0,1,6ヶ月

- ・ 許容範囲:0, 1-2, 5-12ヶ月

JID, 208,1325,2013, J Women's Health, 19,1441,2010,

ガーダシル添付文書4版、2013年6月改定、サーバリックス添付文書7版、2013年6月改定
予防接種に関するQ&A集 2013年版、日本ワクチン産業協会編、PP145

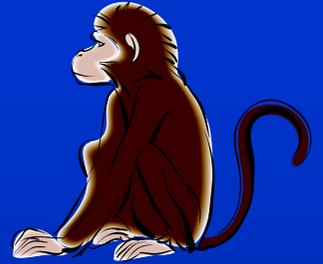
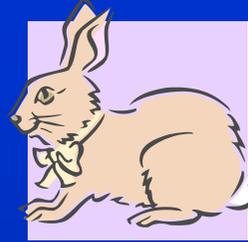
日本におけるHPV感染予防ワクチン導入 における効果の推計

- ・ 子宮頸がん予防ワクチン投与により、累積子宮頸がん罹患率を約1%から約0.5%程度に下げることができる
- ・ 子宮頸がん予防ワクチンの国内での販売開始以降、予防接種により回避することができた子宮頸がん罹患患者数は13,000人-20,000人、死者数は3,600-5,600人と推計される

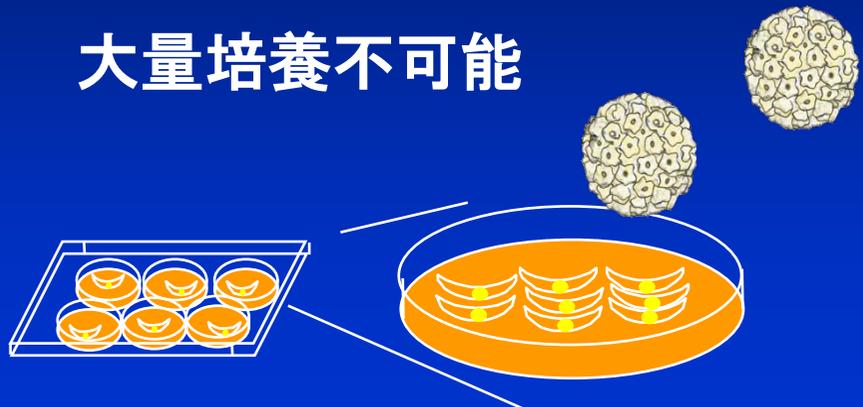
HPVワクチンの安全性

ワクチンが簡単に作れない理由

種特異性



大量培養不可能



高度な分子生物学的遺伝子組み換え技術
とアジュバント添加

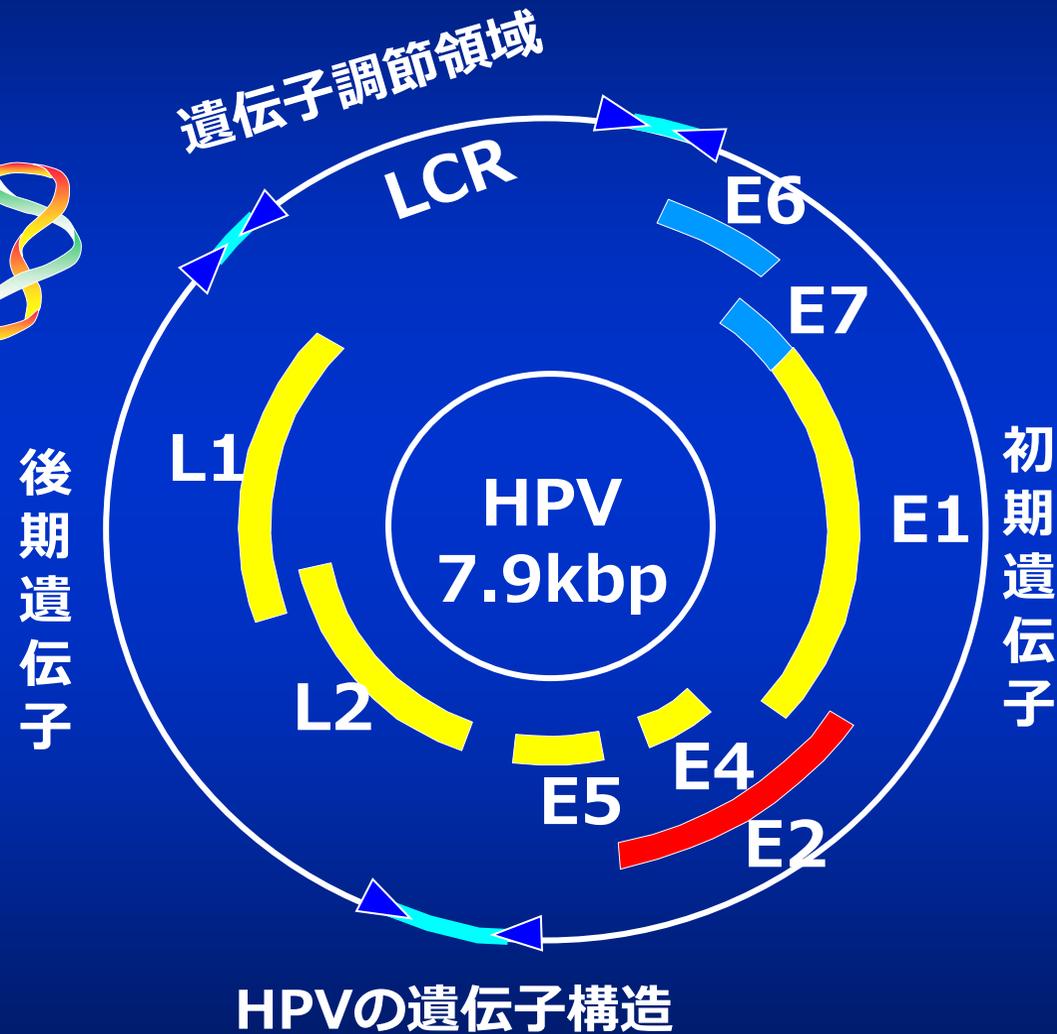
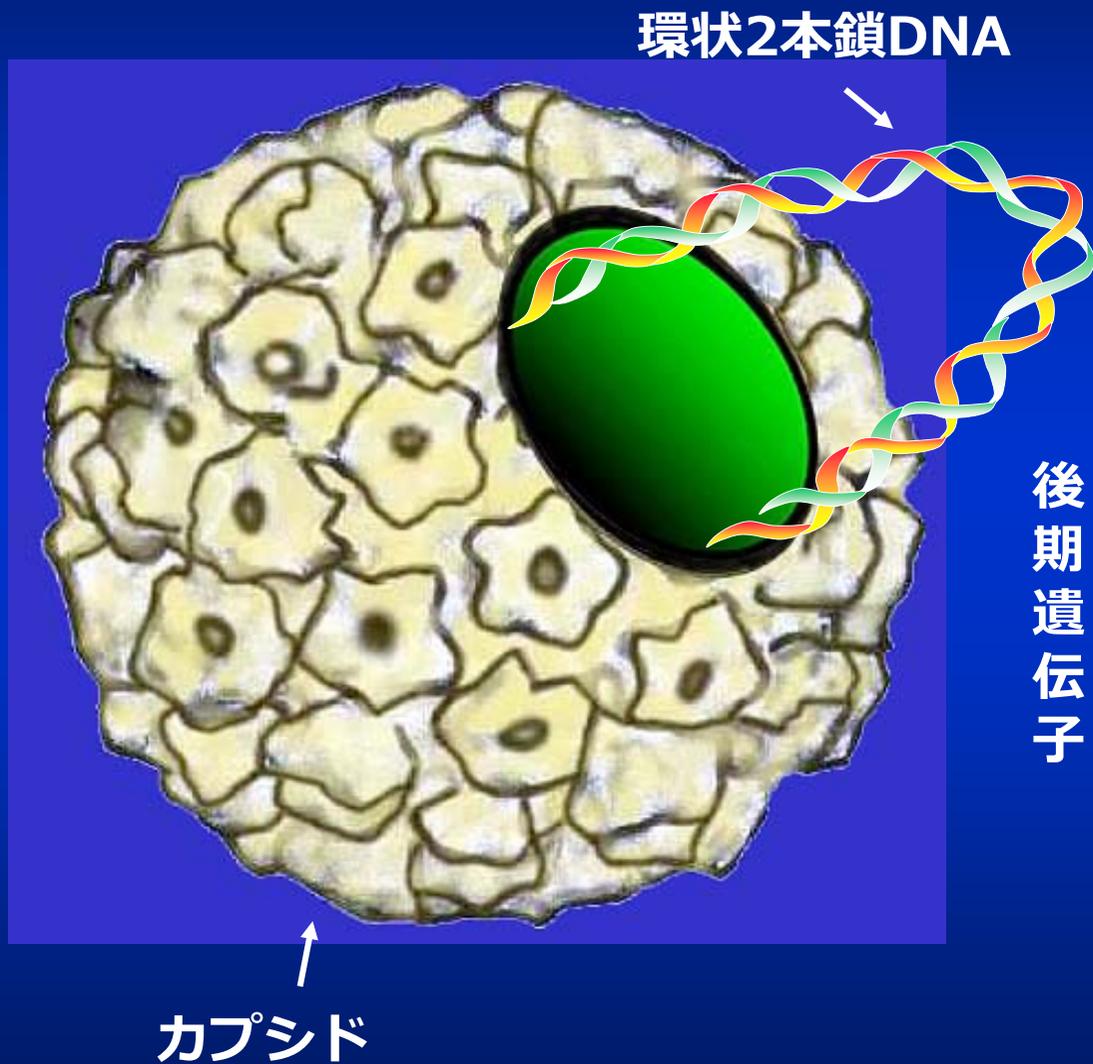


値段が高い

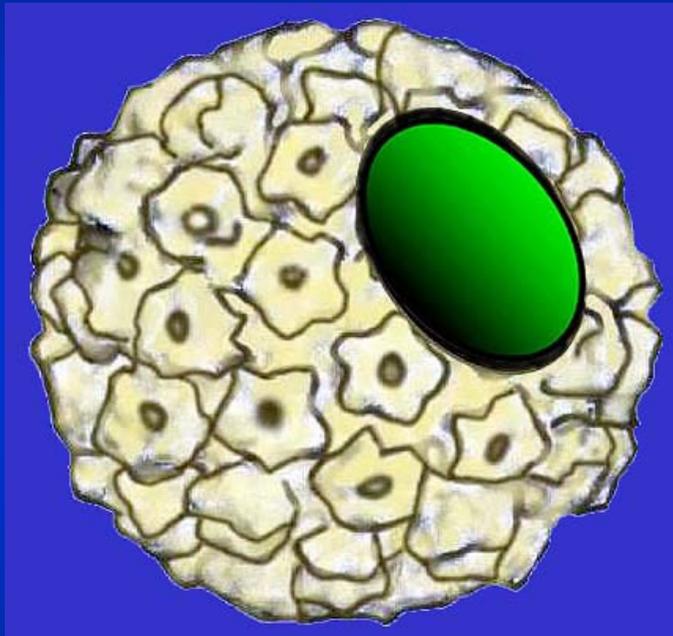
副反応？

動物実験が困難

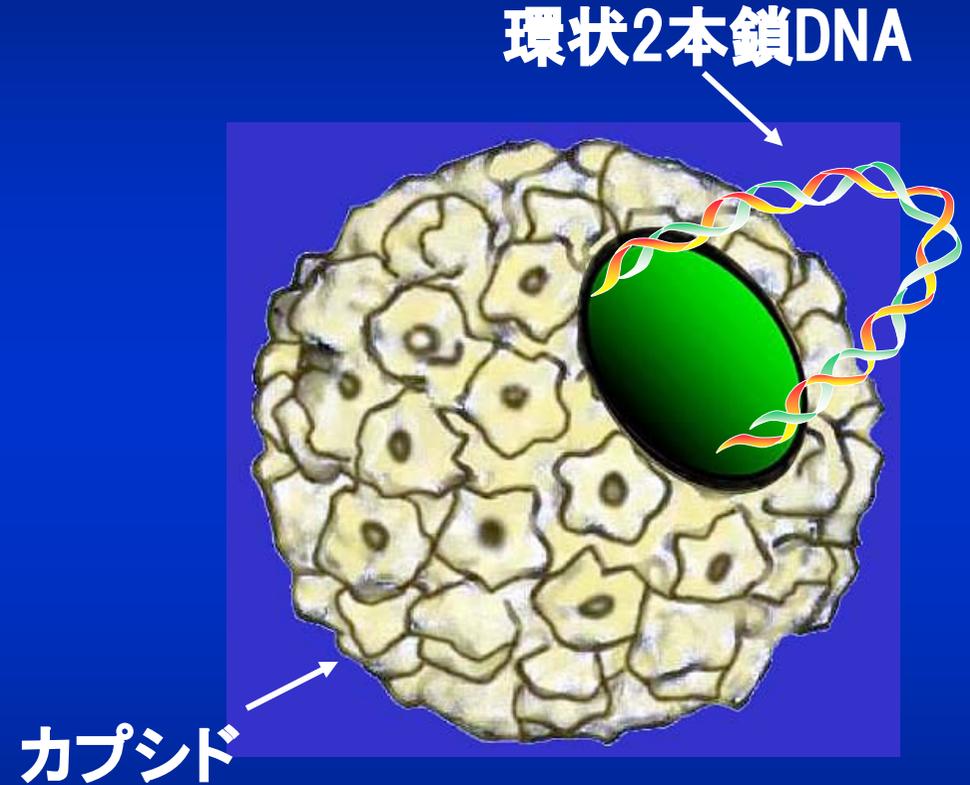
パピローマウイルスの構造



HPVワクチン接種では、感染しない



ウイルス様粒子(ワクチン)



自然界に存在するHPV

HPVワクチン接種後の重篤な副反応報告 4カ国比較:10万接種当たりの副反応報告頻度

副反応				
全ての報告	26.1	53.9	103.6	22.3
重篤な報告	6.1	3.3	31.8	1.3
個別の副反応(例)	(重篤のみ)	(重篤のみ)	(重篤+軽症)	(重篤のみ)
局所反応	0.09	0.2	10.9	0.03
失神	0.6	0.4	8.4	0.3
過敏症反応	0.3	0.2	-	-
アナフィラキシー	0.2	0.03	1.1	0.04
ギラン・バレー症候群	0.1	0.1	0.08	-
横断性脊髄炎	0	0.04	-	-
静脈血栓症	0	0.2	-	-
複合性局所疼痛症候群 (CRPS)	0.1	-	0.1	-
死亡	0.01	0.1	0.03	-
接種部位以外の広範な疼痛	1.1	0.1	0.6	0.1
合計ワクチン接種数	約890万	約2,300万	約600万	約700万

HPVワクチン接種後における 重篤な副反応報告の状況(平成25年9月30日まで)

	サーバリックス (件)	ガーダシル (件)	2剤合計 (件)	発生率 (10万接種対)
失神・意識レベルの低下	59	26	85	0.9
発熱	67	9	76	0.9
過敏症(アレルギー障害)	28	3	31	0.3
アナフィラキシー	16	5	21	0.2
四肢痛	15	5	20	0.2
筋力低下	13	4	17	0.2
注射による四肢の運動低下	14	0	14	0.2
関節痛	10	4	14	0.2
CRPS	8	5	13	0.1
痙攣	7	5	12	0.1

CRPS:複合性局所疼痛症候群

医療機関報告と企業報告の合計

平成25年度第6回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会資料より

HPVワクチンのリスク

国内で報告されたHPVワクチン接種後の重篤な副反応

報告疾患	頻度
アナフィラキシー	10万接種あたり0.2件
ギラン・バレー症候群	10万接種あたり0.06件
複合性局所疼痛症候群(CRPS)	10万接種あたり0.1件
接種部位以外の広範な疼痛	10万接種あたり1.1件

※副反応報告は因果関係を問わずに収集している
※診断名は報告医によるもの

HPVワクチンの安全性に関するステートメント

2014年3月12日

GACS has not found any safety issue that would alter any of the current recommendations for the use of the vaccine.

GACS: the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, an expert clinical and scientific advisory body ,was established by WHO

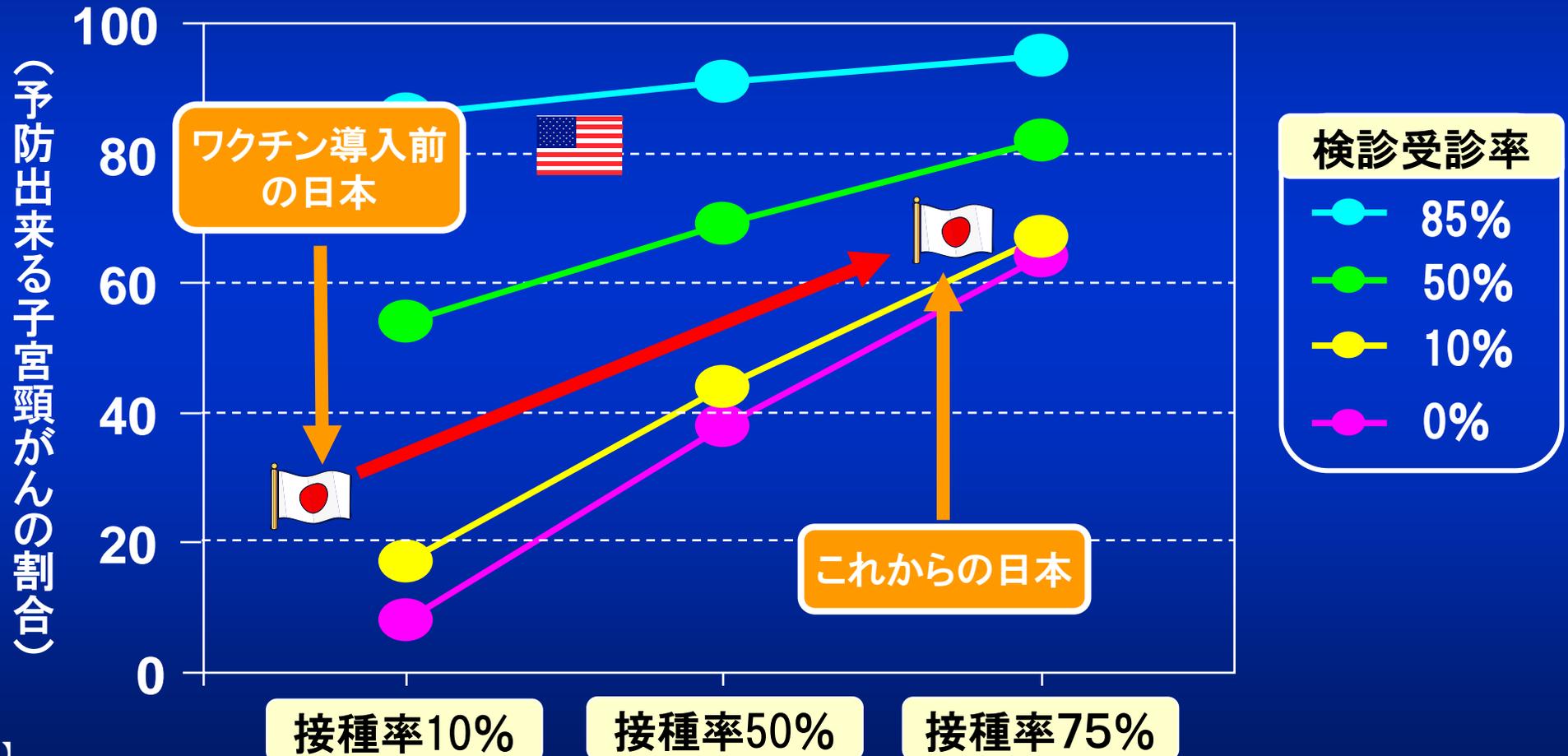
http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP_V_12_Mar_2014.pdf

定期接種の積極的勧奨の中止とその後の議論の概要

- ・ ワクチンと副反応の因果関係の究明
- ・ 痛みの頻度の調査
- ・ 痛みに対する診療を受けられる体制の整備

- ・ 海外においてはワクチン安全性への懸念とは捉えられていない
- ・ 機能的な身体症状（心身の反応）の可能性があり、患者と医療者の症状に対する意識のすりあわせが重要である
- ・ 安心して接種が受けられるようにかかりつけ医等なじみのある医療環境での接種が望ましい

検診とHPVワクチンによって 防ぐことが可能な子宮頸がんの割合



【前提条件】

- ・ HPVワクチンによって 75% の子宮頸癌がカバーできる
- ・ 質の高い検診プログラムが実施される

公衆衛生上の取り組みとしての 予防接種

20世紀の偉大な10大公衆衛生業績 (米国疾病管理予防センター)

1) 予防接種

- 2) 車の安全性向上
- 3) 労働安全性の向上
- 4) 伝染病予防・対策
- 5) 心筋梗塞・脳梗塞死亡率の減少

6) 食物安全性の向上

- 7) 母子保健の向上
- 8) 避妊など家族計画
- 9) フッ素入り水道水の普及
- 10) 煙草の有害性の周知

MMWR 1999,48(50) P1141-1147

- ワクチンは生物医学と公衆衛生の最も偉大な業績の一つ
- すべての年齢層におけるワクチン接種率を高める努力が、全体的な公衆衛生への恩恵をもたらす。

子宮頸がんを予防するには

子宮頸がんの1次予防

予防ワクチン

思春期における性を含めた生活指導

9歳

12歳

16歳

28歳

48歳

子宮頸がんの2次予防

効率のよいスクリーニング
(検診)

ハイリスク患者の抽出

感染

癌

骨盤位分娩の管理

第66回日本産科婦人科学会学術講演会専攻医教育プログラム



筑波大学医学医療系 総合周産期医学 小畠真奈

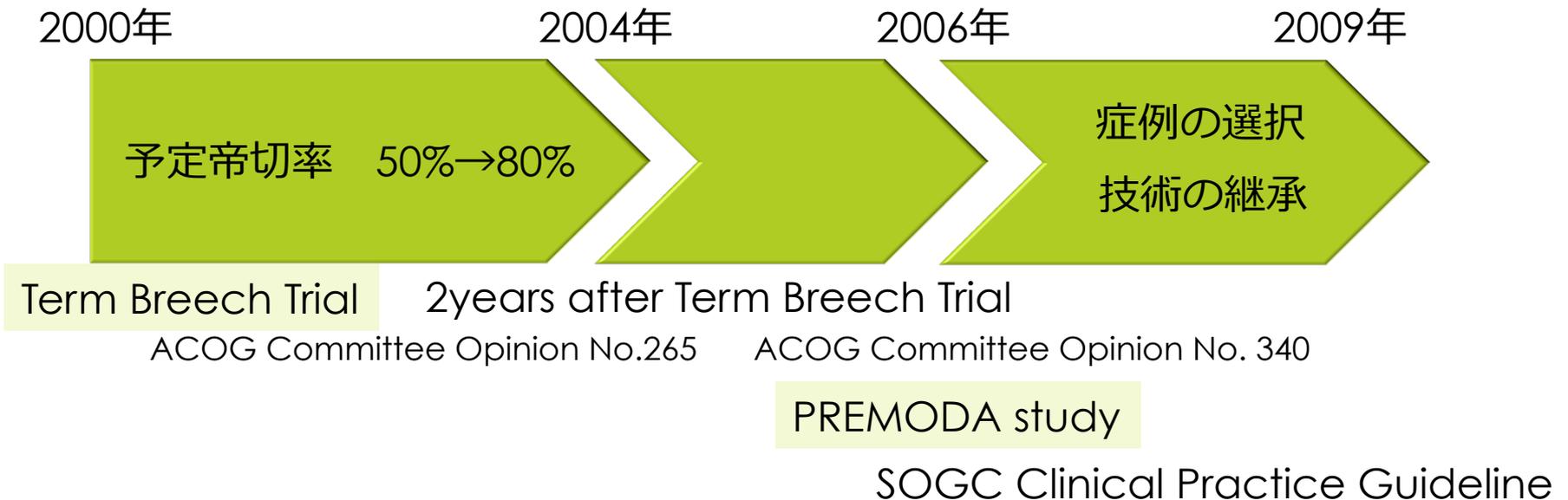
平成26年4月17日

本日お話しする内容

1. 骨盤位分娩に関する臨床試験
2. 骨盤位の分娩管理方針決定に関わる要素
3. 骨盤位経膈分娩の管理

1. 骨盤位分娩に関する臨床試験

□ 骨盤位経膈分娩は前世紀の遺物か？



Term Breech Trial

Hannah ME, et al., *Lancet*, 2000

- 26カ国 121施設 2183人
- 予定帝切群の児の短期予後が、予定経膣群よりも明らかに良い一方で、母体の短期予後は両群で有意差が認められなかった

Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial

Mary E Hannah, Walter J Hannah, Sheila A Hewson, Ellen D Hodnett, Saroj Saigal, Andrew R Willan, for the Term Breech Trial Collaborative Group*

Summary

Background For 3–4% of pregnancies, the fetus will be in the breech presentation at term. For most of these women, the approach to delivery is controversial. We did a randomised trial to compare a policy of planned caesarean section with a policy of planned vaginal birth for selected breech-presentation pregnancies.

Methods At 121 centres in 26 countries, 2088 women with a singleton fetus in a frank or complete breech presentation were randomly assigned planned caesarean section or planned vaginal birth. Women having a vaginal breech delivery had an experienced clinician at the birth. Mothers and infants were followed-up to 6 weeks post partum. The primary outcomes were perinatal mortality, neonatal mortality, or serious neonatal morbidity; and maternal mortality or serious maternal morbidity. Analysis was by intention to treat.

Findings Data were received for 2083 women. Of the 1041 women assigned planned caesarean section, 941 (90.4%) were delivered by caesarean section. Of the 1042 women assigned planned vaginal birth, 591 (56.7%) delivered vaginally. Perinatal mortality, neonatal mortality, or serious neonatal morbidity was significantly lower for the planned caesarean section group than for the planned vaginal birth group (1.7 of 1039 [1.6%] vs 5.2 of 1039 [5.0%]; relative risk 0.33 [95% CI 0.19–0.56]; $p < 0.0001$). There were no differences between groups in terms of maternal mortality or serious maternal morbidity (4.1 of 1041 [3.9%] vs 3.3 of 1042 [3.2%]; 1.24 [0.79–1.95]; $p = 0.35$).

Interpretation Planned caesarean section is better than planned vaginal birth for the term fetus in the breech presentation; serious maternal complications are similar between the groups.

Lancet 2000; **356**: 1375–83
See Commentary page 1368

Term Breech Trial の2年後

Whyte H, et al., *Am J Obstet Gynecol*, 2004

- 予定帝切は2歳の時点での児の死亡や神経発達遅延のリスク減少にはつながらなかった。

Hannah ME, et al., *Am J Obstet Gynecol*, 2004

- 2年後の母体予後のアンケート調査では、予定帝切と予定経膣でほぼ同じであった。

Su M, et al., *BJOG*, 2004

- 予定帝切は予定経膣よりも分娩中の問題による周産期予後のリスクを減少させる

Term Breech Trial の問題点

Glezerman M., *Am J Obstet Gynecol*, 2006

- 多施設共同研究：国・施設による周産期医療レベルの差
- RCT: 除外基準と振り分けは適切であったか
- 周産期死亡の原因は分娩様式に関連しているか
 - 予定帝切群 1039例中 17例
 - 予定経膣群 1039例中 52例
- Peer reviewは適切に行われたか

ACOG Committee Opinion

No. 265, *Obstet & Gynecol*, 2001

- 満期単胎骨盤位の予定経膈分娩は、もはや妥当とはいえない

No. 340, *Obstet & Gynecol*, 2006

- 満期単胎骨盤位の分娩様式は、熟練した医師の判断に委ねられるべきである



PREMODA study

Goffinet F, et al., *Obstet & Gynecol*, 2006

- フランスとベルギーにおける観察研究
- 厳密な基準によって症例を選択することにより、満期の骨盤位経膈分娩は安全な選択肢となる

American Journal of Obstetrics and Gynecology (2006) 194, 1002-11



American Journal of
**Obstetrics &
Gynecology**
www.ajog.org

Is planned vaginal delivery for breech presentation at term still an option? Results of an observational prospective survey in France and Belgium

François Goffinet, MD, PhD,^{a,b} Marion Carayol, Midwife,^a Jean-Michel Foidart, MD, PhD,^c Sophie Alexander, MD, PhD,^d Serge Uzan, MD,^e Damien Subtil, MD, PhD,^f Gérard Bréart, MD,^{a,e} for the PREMODA Study Group

INSERM U149, Epidemiological Research Unit on Perinatal Health and Women's Health, Université Pierre et Marie Curie Paris VI, Hôpital Tenon^a; Université Paris-Descartes Paris 5, Faculté de médecine, Service de gynécologie et obstétrique de Port-Royal, Hôpital Cochin Saint-Vincent-de-Paul, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,^b France; Department of Obstetrics and Gynaecology, La Citadelle Hospital,^c Liège, Belgium; School of Public Health School,^d Bruxelles, Belgium; Department of Obstetrics and Gynaecology, Tenon Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Pierre et Marie Curie Paris VI;^e France; Department of Obstetrics and Gynaecology, Jeanne de Flandre Hospital,^f Lille Cedex, France

Received for publication June 30, 2005; revised September 30, 2005; accepted October 27, 2005

SOGCのガイドライン 2009

1. 骨盤位経膣分娩は選択的帝切よりも周産期死亡率と新生児短期予後不良のリスクが高い
2. 近代的な施設において慎重に症例を選択して管理すれば、選択的帝切と同様の安全性が得られる。
3. 満期の単胎骨盤位は、症例を選べば経膣分娩は妥当な選択である。
4. 慎重に症例を選択して管理すれば、骨盤位の周産期死亡率は1000出生に約2人、重篤な新生児短期予後不良は2%である。
5. 新生児の短期予後が重篤であっても、長期的な神経学的予後は、どの分娩様式を予定したかによる差はない。

International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2009

2. 分娩管理方針決定に関する要素

- a. 骨盤位の基礎知識
- b. 分娩管理方針
- c. 試験骨盤位経膣分娩の必要条件

a. 骨盤位の基礎知識

□ 骨盤位の頻度

- 妊娠28週 25%
- 妊娠36週以降 2-3%

□ 骨盤位の要因

- 母体（狭骨盤、子宮奇形）
- 羊水・胎盤
- 胎児（先天異常）

□ 骨盤位の種類

- 単臀位 Frank 複臀位 Complete
- Incomplete（膝位 Keeling 足位 Footling）

b. 分娩管理方針

- 外回轉
- 選択的帝王切開
- 経膈分娩

C. 試験経腔分娩の必要条件

- 膝位、足位でないこと
- 2500g以上であること
- 37週以降であること
- 母体骨盤が十分な大きさがあること
- Hyperextension of the neckがないこと
- 文書による妊婦の同意が得られていること

3. 骨盤位経腔分娩の管理

- a. 陣痛室・分娩室で
- b. 骨盤位分娩の三種の神器
- c. 骨盤位経腔分娩の分娩手技

a. 陣痛室・分娩室で

- 骨盤位分娩に習熟した医師が管理する
- 分娩進行が順調であることを適宜評価する
- 胎児心拍数陣痛モニタリングを行う
- 破水時はすぐに内診し、臍帯脱出がないことを確認する
- 分娩第二期は手術室に近接した部屋で管理する
- 分娩時には新生児蘇生に習熟した医師が立ち会う

b. 骨盤位分娩の三種の神器

- 支脚器
- タオル
- 後続児頭鉗子

C. 骨盤位経膣分娩の分娩手技

- 自然経膣分娩
 - 臍輪までは自然娩出を待つ
 - Bracht手技
- 部分的な骨盤位牽出術
 - 肩甲娩出法：横8字法、古典的上肢解出
 - 後続児頭娩出法：Veit-Smellie法、後続児頭鉗子
- 骨盤位牽出術
 - 全牽出術は可能な限り回避し、帝王切開を選択する

CQ402 骨盤位の取り扱いは？

産婦人科診療ガイドライン産科編2011

1. 外回転術を施行する場合は、以下のすべての条件を満たす症例とする。(C)
 1. 緊急帝王切開が可能である
 2. 帝王切開既往がない
 3. 児が成熟している
2. 膝位、足位、低出生体重児、早産、児頭骨盤不均衡のいずれかまたはそれを疑わせる場合には帝王切開を行う。(C)
3. 以下2点を共に満たす場合には、2以外の骨盤位に対して、経膈分娩も(が)選択できる。(C)
 1. 骨盤位牽出術への十分な技術を有する医療スタッフが常駐すること
 2. 経膈分娩と帝王切開双方の危険と利益とを妊婦に充分説明すること
4. 分娩様式選択に際しては、文書による同意を取る。(A)

まとめ

- 慎重に分娩方針を選択した場合、骨盤位の経膣分娩は、帝王切開分娩を予定する場合と同等に安全である可能性がある。
- 骨盤位経膣分娩の管理は、選択肢の一つとしてその技術を継承するとともに検証していかなくてはならない。

第66回日本産科婦人科学会学術講演会

専攻医教育プログラム5

産科手術-吸引・鉗子分娩

東京女子医科大学産婦人科学教室

牧野 康男

第66回日本産科婦人科学会学術講演会
利益相反状態の開示

筆頭演者氏名：牧野康男
所属：東京女子医大産婦人科

私の今回の演題に関連して、開示すべき

利益相反状態はありません

CQ406 吸引・鉗子分娩の適応と要約，および， 施行時の注意事項は？

1. 吸引手技ならびに鉗子手技は急速遂娩法として実施する。(A)

解説

吸引・鉗子分娩は分娩第2期における急速遂娩術の1方法である。

したがって，これらを実施し，分娩に至らない場合は緊急帝王切開を行う。

CQ406 吸引・鉗子分娩の適応と要約，および， 施行時の注意事項は？

2. 吸引・鉗子は原則としてその手技に習熟した医師本人，あるいは習熟した医師の指導下で医師が行う。（B）

解説

吸引分娩による帽状腱膜下血腫等の事故の多発

1998年アメリカ食品医薬品局

「これらの防止のため，吸引分娩にあたっては，産道方向に沿って一定の力で牽引し，前後左右に揺り動かしたり，回転させる動きは危険である」と警告

CQ406 吸引・鉗子分娩の適応と要約, および, 施行時の注意事項は？

3. 吸引・鉗子による分娩中は可能な限り胎児心拍数モニターを行う。 (C)

解説

吸引・鉗子分娩中には児頭の下降により臍帯圧迫



正常であった胎児心拍パターンが胎児機能不全を疑わせるものに変化する場合がある



できる限り胎児心拍パターンをモニター

CQ406 吸引・鉗子分娩の適応と要約，および， 施行時の注意事項は？

4. 以下の場合，吸引・鉗子分娩の適応がある。（B）

- ・ 分娩第2期遷延や分娩第2期停止
- ・ 母体合併症（心疾患合併など）や母体疲労のため分娩第2期短縮が必要と判断された場合
- ・ 胎児機能不全（non reassuring fetal status）

解説

分娩第2期停止の診断基準

第2期所要時間	初産婦	2時間以上
	経産婦	1時間以上

硬膜外麻酔等による無痛分娩中は

初産婦	3時間以上
経産婦	2時間以上

CQ406 吸引・鉗子分娩の適応と要約, および, 施行時の注意事項は?

5. 吸引手技を実施する場合は以下を満たすことを条件とする.
- 35週以降 (C)
 - 児頭骨盤不均衡の臨床所見がない (A)
 - 子宮口全開大かつ既破水 (B)
 - 児頭が嵌入している (解説参照) (B)

解説

吸引分娩を行う場合には児頭が嵌入 (ステーション 0) していることを確認後に行う.

吸引分娩に成功しない場合には緊急帝王切開が必要となる.
したがって, より成功が見込める児頭位置 (ステーション + 2 より下降) での吸引が望ましい.

CQ406 吸引・鉗子分娩の適応と要約，および， 施行時の注意事項は？

6. 原則として陣痛発作時に吸引・鉗子牽引する。 (B)

解説

速やかな胎児娩出には圧出力（陣痛による）と牽引力（吸引・鉗子による）がともに有効に働く必要がある。

そのため，吸引・鉗子分娩は陣痛発作にあわせて行うことを原則とする。

CQ406 吸引・鉗子分娩の適応と要約，および， 施行時の注意事項は？

7. 吸引分娩における総牽引時間（吸引カップ初回装着時点から複数回の吸引分娩手技終了までの時間）が 20 分を超える場合は，鉗子分娩あるいは帝王切開を行う。 (B)

解説

推奨レベルが B となった！！

吸引分娩総牽引の制限時間や何回まで牽引が可能であるか，滑脱の許容範囲は何回までか等についてのエビデンスなし

初回カップ装着から分娩までの所要時間，あるいは初回カップ装着から複数回吸引手技終了までの時間が 30 分を超えると，児の頭蓋内出血危険性が増加

CQ406 吸引・鉗子分娩の適応と要約，および， 施行時の注意事項は？

8. 吸引分娩総牽引時間20分以内でも，吸引術（滑脱回数も含める）は5回までとし，6回以上は行わない。 (B)

解説

推奨レベルがBとなった！！

吸引分娩例中，88～96%は3回以下の牽引で分娩

(日本産婦人科医会 急墜分娩 研修ノート 1998)

吸引分娩の回数が3回を超えた場合，その後の吸引分娩は失敗に終わることを認識し，吸引分娩を断念すべき

(フランス産婦人科学会ガイドライン 2011)

CQ406 吸引・鉗子分娩の適応と要約，および， 施行時の注意事項は？

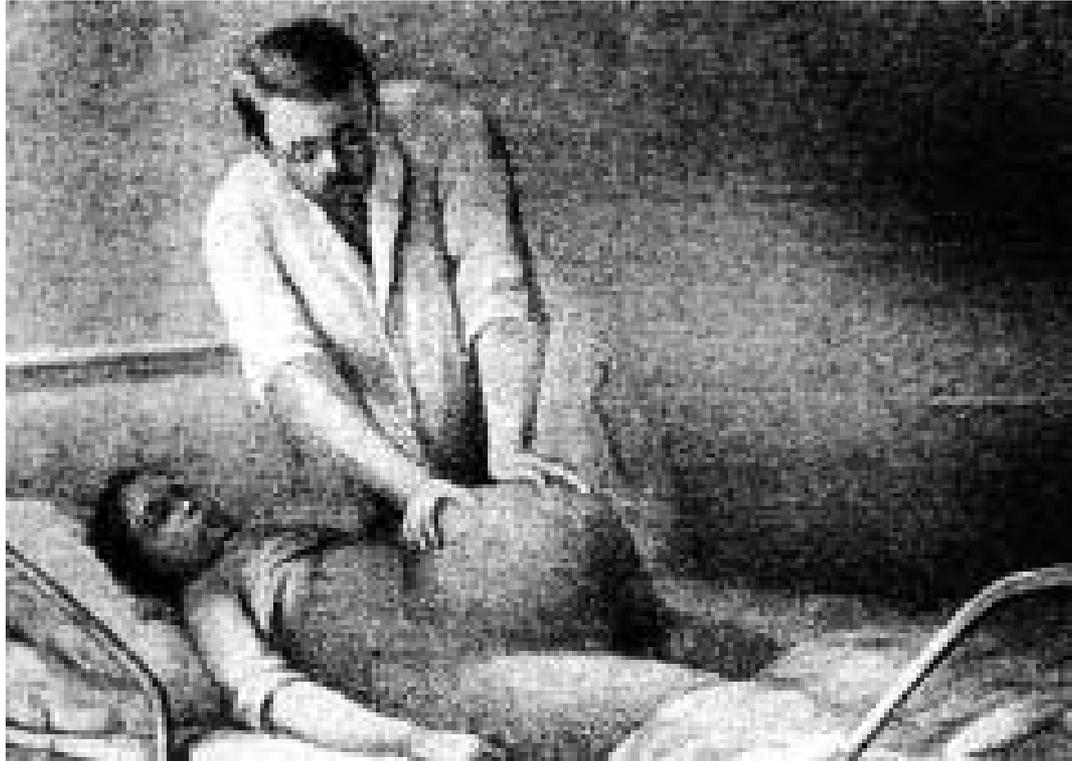
9. 鉗子分娩は出口部，低在（低位），低い中在（中位）において，かつ，前方後頭位で矢状縫合が縦径に近い場合（母体前後径と児頭矢状径のなす角度が45度未満）においての施行を原則とする。

回旋異常に対する鉗子や高い中在の鉗子は，特に本手技に習熟した者が施行または指導することが必要である。（B）

解説

熟練者あるいは熟練者の指導下で厳密な適応ならびに要約下で実施される。

参考：子宮底圧迫法（クリステレル胎児圧出法）



- 分娩第2期において、子宮の収縮力と子宮内圧を高めるために使用
- オリジナルは（Kristeller's procedure 1867）？
 - 子宮底に両手の手掌をおいて子宮をマッサージする。産道の長軸方向に向かって短時間に何度も押す。

クリステレル圧出法の実施条件

- 1) 急速遂娩が必要と判断される
 - 2) 子宮口全開大，かつ先進部がステーション+4～+5に達している．あるいは「吸引・鉗子分娩時の補助として必要」と判断される
 - 3) 双胎第一子ではない
 - 4) 手技者は分娩台のかたわらに立ち実施する
 - 5) 陣痛発作に合わせて実施
 - 6) 実施回数は5回以内
-

設問

設問. 子宮底圧迫法（クリステレル胎児圧出法）について，次のうちから一つだけ答えてください

- 1 赤色：子宮底圧迫法は原則，施行しない
- 2 青色：子宮底圧迫法は単独で施行する場合がある
- 3 黄色：子宮底圧迫法は吸引分娩時に併用して行う
- 4 白色：上記のいずれでもない

謝 辞

第66回日本産科婦人科学会学術講演会
において、「専攻医教育プログラム」の講演の
機会を与えて頂いた吉川裕之学術集会長をはじめ、
関係の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

また、座長の労をおとりいただいた自治医科大学
松原茂樹教授に深謝致します。

専攻医教育プログラム6

妊娠高血圧症候群

自治医科大学

大口昭英

妊娠高血圧症候群の4つの病態

1. 妊娠高血圧腎症 preeclampsia (2-7%)

妊娠20週以降の高血圧, 蛋白尿の出現

早発型妊娠高血圧腎症: 妊娠32週以前発症 (0.5-1%)

2. 妊娠高血圧 gestational hypertension (1-3%)

妊娠20週以降の高血圧

3. 加重型妊娠高血圧腎症 superimposed preeclampsia (1%?)

- 慢性高血圧→蛋白尿出現
- 慢性腎炎(蛋白尿陽性)→高血圧出現
- 慢性腎炎(高血圧+蛋白尿陽性)→何れかあるいは両方とも悪化

4. 子癇 eclampsia (0.05-0.1%)

妊娠後期に発生する強直間代性痙攣

妊娠高血压腎症

妊娠高血圧腎症のリスク因子

リスク因子

抗リン脂質抗体陽性

DM

既往PE

家族にPE

母親がPE

初産婦

多胎

BMI高値

SBP ≥ 130

DBP ≥ 80

年齢40歳以上

妊娠高血圧腎症の発症予知

2. 妊娠初期, 妊娠中期の血清マーカー

				SE	SP	LR+
2008 Crispi F	中期	PIGF	PE/IUGR with onset <32w	84	95	17
2009 Kusanovic JP	中期	PIGF	PE with onset <34w	100	4.2	24
2008 Stepan H	中期	PIGF/sEng比	PE with onset <34w	100	1.7	59
2008 Diab AE	中期	sFlt-1/PIGF比	PE with onset <34w	100	10	10
2013 Ohkuchi A	中期	sFlt-1/PIGF比	PE with onset <32w	82	5	15
2013 Moore Simas TA	中期・後期	sFlt-1(中期) + sEng 変化(中期→後期)	PE with onset <34w	86	4	22
2011 Ohkuchi A	26-31週	sFlt-1	PE with onset <32w	100	8	13

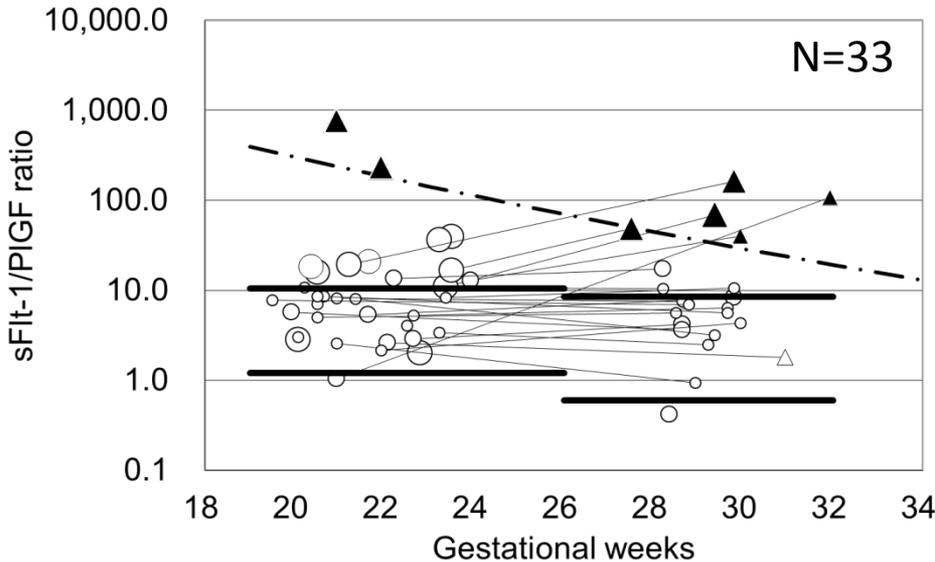
SE, sensitivity; SP, specificity; LR+, positive likelihood ratio; PE, preeclampsia; IUGR, intrauterine growth restriction
PIGF, placental growth factor; sEng, soluble endoglin; MAP, mean arterial pressure;
sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase 1

sFlt-1/PIGF比のPE発症閾値による imminent onset of PE予知

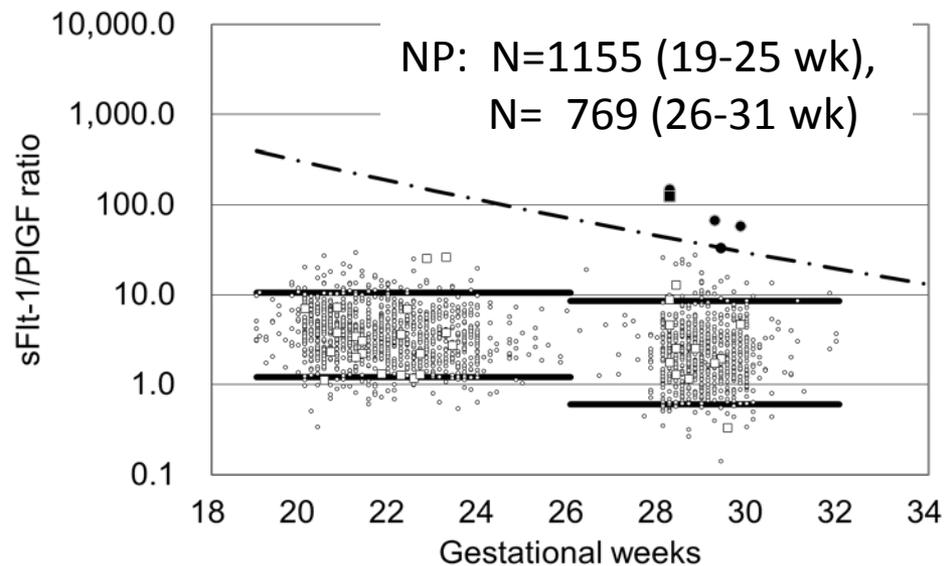
- PE: 妊娠32週未満発症 △ PE: 妊娠32週未満発症, 採血後4週間以内に発症
- PE: 妊娠32~35週発症 △ PE: 妊娠32~35週発症, 採血後4週間以内に発症
- PE: 妊娠36週以降発症 △ PE: 妊娠36週以降発症, 採血後4週間以内に発症

- 正常妊娠
- GH

コホート: PE発症



コホート: 正常またはGH



▲ ▲ ▲ ≥ sFlt-1/PIGF比の発症閾値

● 正常妊娠 ≥ sFlt-1/PIGF比の発症閾値
■ GH ≥ sFlt-1/PIGF比の発症閾値

Ohkuchi, Hypertension 2011;58:895

Ohkuchi, et al. Hypertens Res 2013;36:1073

II 診断の基礎

1. 血圧測定, 高血圧の診断

CQ.妊婦における自由行動下 血圧測定方法とその意義は？

推奨

1. 自由行動下血圧測定は仮面高血圧や白衣高血圧の診断, 血圧日内変動の評価に有用である。

(グレードB)

2. 妊娠高血圧腎症(重症)で夜間に血圧が低下しないもの(夜間非降圧;non-dipper), 夜間血圧が増加するもの(夜間昇圧:riser)が大半を占める。

(グレードB)

II 診断の基礎

1. 血圧測定, 高血圧の診断

CQ. 妊婦の家庭血圧測定は？

推奨

1. 白衣高血圧を疑う場合は, 家庭血圧測定を行う。

(グレードB)

2. 家庭血圧測定のよい適応は, PIH発症の高リスク妊婦である(表1)。

(グレードC)

II 診断の基礎

1. 血圧測定, 高血圧の診断

CQ. 妊婦における白衣高血圧の診断は？

推奨

1. 白衣高血圧の診断には家庭血圧を使用する方法と、24時間自由行動下血圧測定を使用する方法がある。

(グレードB)

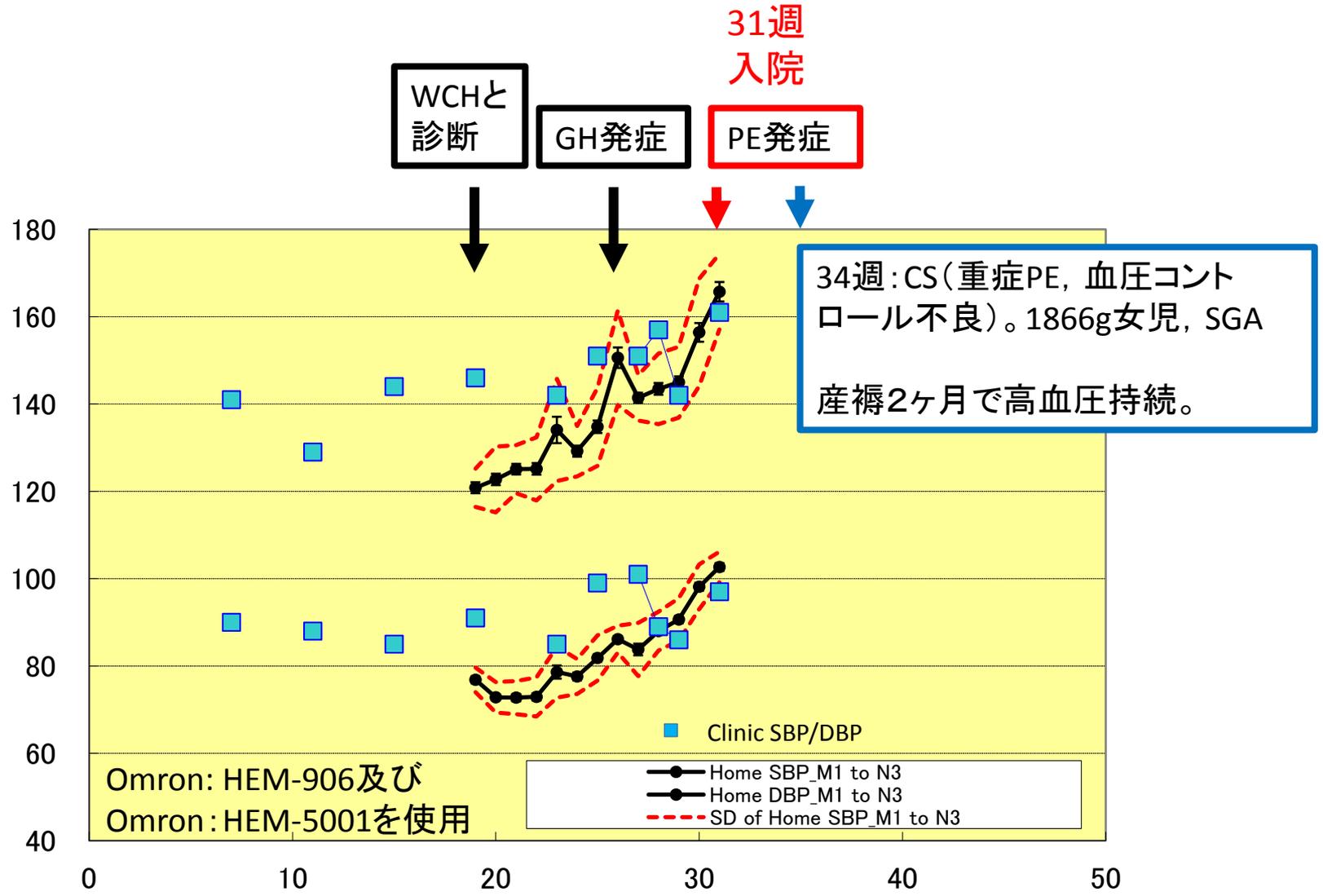
2. 白衣高血圧と診断された妊婦は、妊娠高血圧症候群の妊婦に比較し、一般に母児の予後は良好である。

(グレードB)

3. 白衣高血圧と診断された妊婦は、妊娠経過に伴い真の高血圧に移行する場合がありますので経過観察が必要である。

(グレードB)

妊娠高血圧腎症：典型例



妊娠高血圧腎症の診断と取扱いは？

診断について

1. 以下の場合、随時尿中の蛋白とクレアチンを定量し蛋白/クレアチン比を求める。(C)
 - 1) 高血圧妊婦に試験紙法で蛋白尿 $\geq 1+$ が検出された場合
 - 2) 正常血圧妊婦に試験紙法で蛋白尿 $1+$ が連続2回あるいは、 $\geq 2+$ が検出された場合
2. 蛋白/クレアチン比 > 0.27 は24時間尿中蛋白量 $> 0.3\text{g}$ に相当すると説明する(尋ねられたら)。(C)
3. 蛋白尿 ($\geq 1+$) が検出されている妊婦に、高血圧(収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ あるいは拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$)を認めたら、0~48時間後に血圧再検と蛋白尿定量検査(随時尿中の蛋白/クレアチン比あるいは24時間蓄尿中の蛋白定量)を行う。(C)

妊娠高血圧腎症の診断と取扱いは？

管理(診断後)について

4. 原則として入院管理する。(B)
5. 血圧, 母体体重, 血液検査(血算, アンチトロンビン活性, AST/LDH, 尿酸)結果, 尿検査結果, 胎児発育, ならびに胎児well-beingを定期的に評価する。(B)
6. 早発型(32 週未満発症例)は低出生体重児収容が可能な施設と連携管理する。
(B)
7. 腹痛(上腹部違和感), 嘔気嘔吐, 頭痛, 眼華閃発などを訴えた場合, 以下を検査する。
 - 1) 血圧測定 (A)
 - 2) NST (A)
 - 3) 以下のすべてを含む血液検査 (B)
血小板数, 血中アンチトロンビン活性, AST/ALT/LDH
 - 4) 超音波検査 (C)

妊娠高血圧腎症の診断と取扱いは？

管理(診断後)について

8. 36週以降の軽症の場合、分娩誘発を検討する。(B)
9. 経膈分娩時は、血圧を定期的に測定するとともに、緊急帝王切開に備えて、飲食を制限し、インフォームドコンセントを得ておく。(B)
10. 分娩中は分娩監視装置を用いて連続的胎児心拍数モニタリングを行う。(B)
11. 降圧薬使用に関しては表 2 を参考にする。(B)

妊娠高血圧腎症の診断と取扱いは？ (降圧剤使用法と注意点)

1.妊娠中

1)降圧剤投与は高血圧重症レベル(160/110mmHg)で開始し,降圧目標は高血圧軽症レベル(140~159/90 ~109mmHg)とする。

2)高血圧は妊娠高血圧腎症の重症度を示す 1つの徴候であって, 血圧の適正化は妊娠高血圧腎症の改善を意味しない。適切な分娩時期を決定するにあたっては, 血圧以外の母体理学所見(体重推移,浮腫の程度,訴え等) や血液検査所見 (Ht値・血小板数・アンチトロンビン活性値・尿酸値・AST・LDH値推移), 胎児の発育・健康状態も参考にする。

3)降圧剤は以下の **4薬剤**を単独あるいは併用で使用する。

- **メチルドパ** (250~ 2,000mg/日)
- **ヒドララジン**(30~200mg/日)
- 徐放性ニフェジピン(20~40mg/日)(妊娠20週以降使用可, 2011年に妊婦禁忌条項削除)
- ラベタロール(150~450mg/日)(2011年に妊婦禁忌条項削除)

4)**ACE阻害薬とARBは胎児発育不全, 羊水過少, 先天奇形,ならびに新生児腎不全の危険を高めるので使用しない。**

妊娠高血圧腎症の診断と取扱いは？ (降圧剤使用法と注意点)

2.分娩中の急激な血圧上昇(> 160/110mmHg)時

子癇(CQ315参照)か危惧されるのでMgSO₄を投与する(初回量として4gを20分以上かけて静脈内投与, 引き続いて1~2g/時間の持続点滴静注)。場合により以下のいずれかを併用する。

- ヒドララジン(注射用, 1アンプル中 20mg)

1アンプル(20mg)を筋注, あるいは 1アンプルを徐々に静注(1/4アンプルを bolus で,その後 20mg/200mL 生理食塩水を1時間かけて点滴静注)。

- ニカルジピン(注射用, 2mg, 10mg, 25mgの製剤あり)

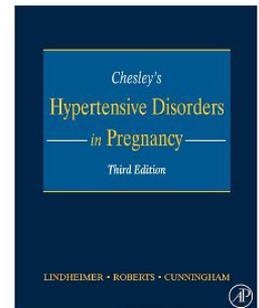
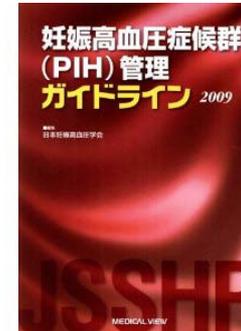
10mg/100mL生理食塩水を 0.5 μ g/kg/分[†](60kg妊婦では 20mL/時間)で投与開始する。

†, MgSO₄にニカルジピンを併用した場合, 過度の降圧が観察される場合があるので注意する。そのような場合, 0.25 μ g/kg/分での開始も考慮される。

「妊娠高血圧症候群」情報の入手法

◆ ガイドライン

- ◆ 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2014
- ◆ 妊娠高血圧症候群(PIH)ガイドライン 2009



◆ 成書

- ◆ Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, Third edition
- ◆ 妊娠中毒症から妊娠高血圧症候群へ，過去から未来へ
- ◆ 妊娠と高血圧，内科医・産科医のための薬剤療法マニュアル



まとめ

1. 妊娠高血圧症候群のうち、妊娠高血圧腎症(加重型, 子癇を含む)と診断した場合, 原則として入院管理する。
2. 降圧剤は以下の **4薬剤**を単独あるいは併用で使用する。
 - メチルドパ (250～ 2,000mg/日)
 - ヒドララジン(30～200mg/日)
 - 徐放性ニフェジピン(20～40mg/日)(妊娠20週以降使用可, 2011年に妊婦禁忌条項削除)
 - ラベタロール(150～450mg/日)(2011年に妊婦禁忌条項削除)
3. ACE阻害薬とARBは胎児発育不全, 羊水過少, 先天奇形,ならびに新生児腎不全の危険を高めるので使用しない。
4. ガイドラインを何度も読み返す。

専攻医教育プログラム6 胎児機能不全

宮崎大学産婦人科

鮫島 浩

FHRの理解：80~90%は単純明快

産科医療補償制度

脳性麻痺事例の胎児心拍数陣痛図

波形パターンの判読と注意点

2014年1月

公益財団法人 日本医療機能評価機構
胎児心拍数モニターに関するワーキンググループ

胎児機能不全

non-reassuring fetal status

1. 胎児機能不全とは
2. FHRの基本
3. Decelerationとは
4. 基線の細変動とaccelerationとは
5. 経時的変化
6. NSTとCST

胎児機能不全の定義

生理学的定義

胎児が子宮内で呼吸ならびに循環機能が障害された状態

胎児機能検査の評価

『胎児が健康である』所見とは異なる所見

FHRでの胎児機能不全

FHRの評価

『胎児が健康である』所見とは異なる所見

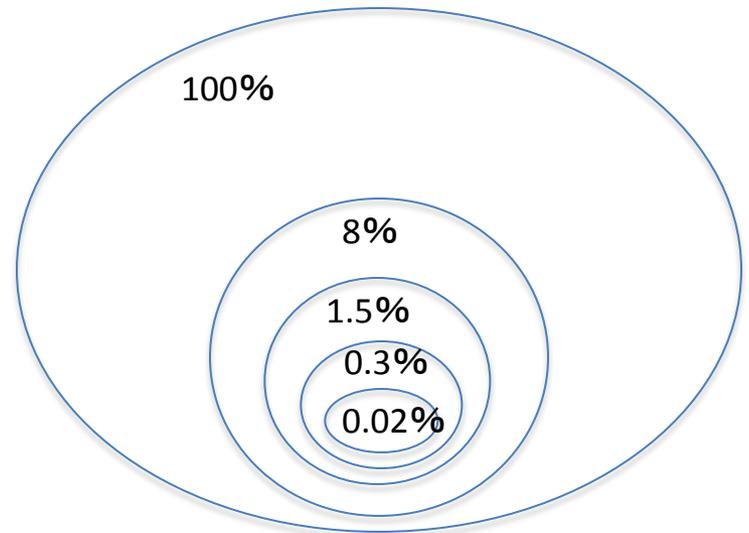
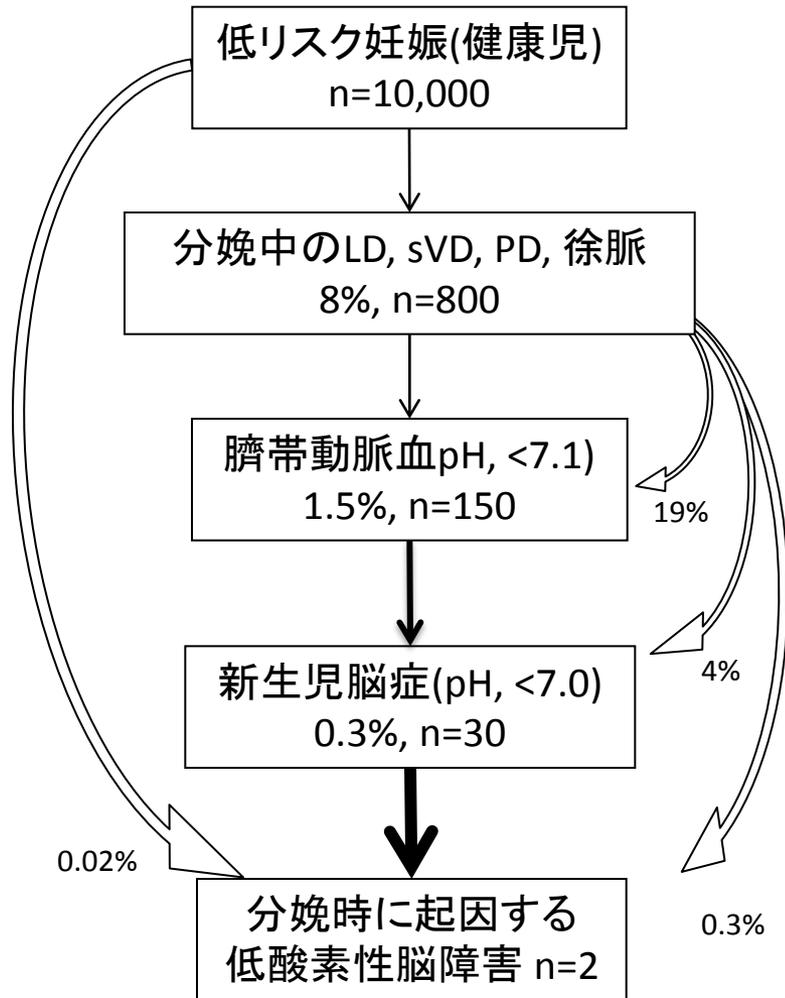
『胎児ジストレス、fetal distress』

healthy – stress - distress (dying) - death

『non-reassuring fetal status, NRFS』

『胎児機能不全』

胎児心拍数モニタリングの目的



疫学(Nelson): 99%以上が偽陽性
管理が正しければ100%偽陽性

低リスク妊娠であれば1.6/10,000

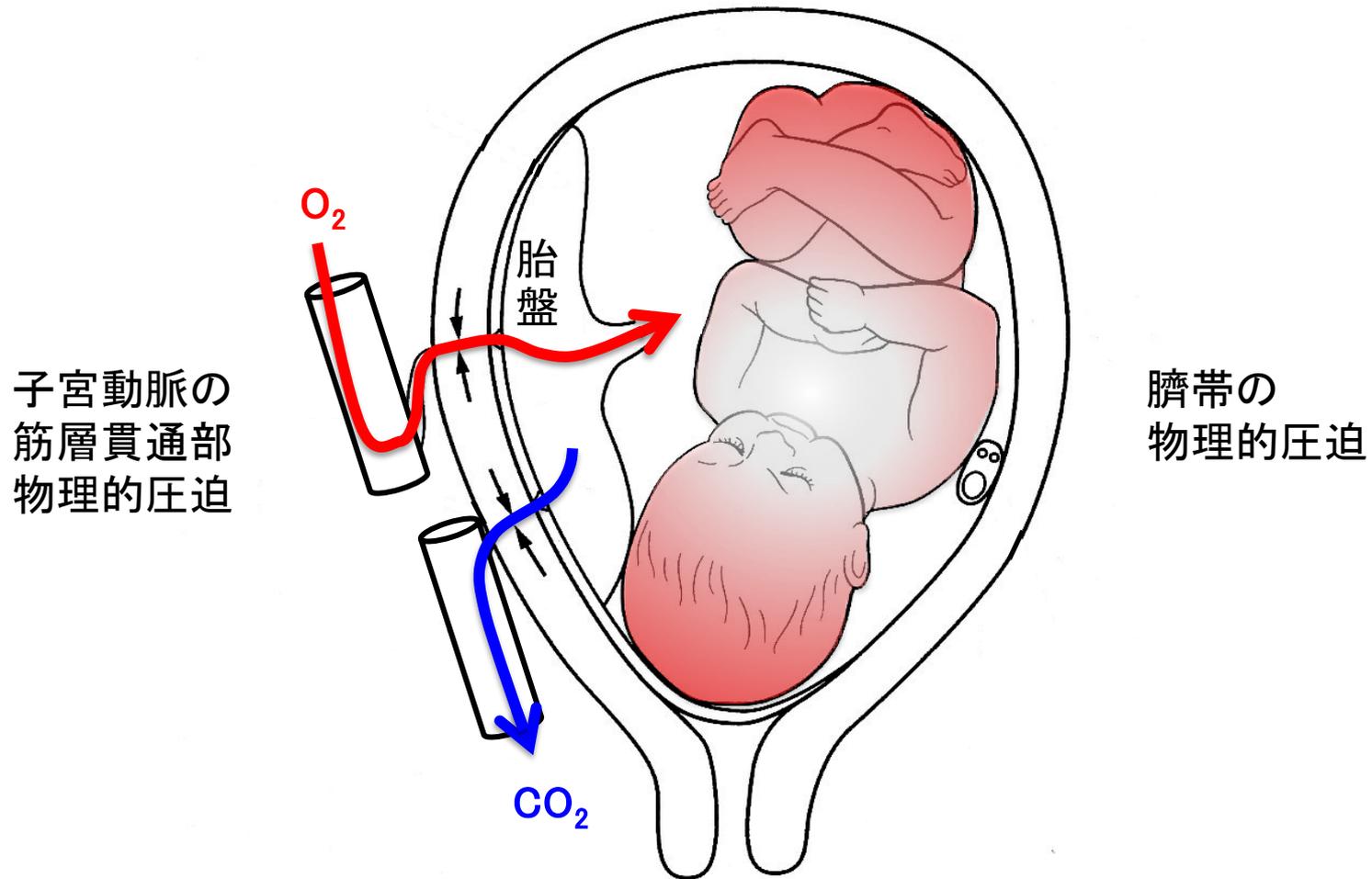
胎児機能不全

non-reassuring fetal status

1. 胎児機能不全とは
2. FHRの基本
3. Decelerationとは
4. 基線の細変動とaccelerationとは
5. 経時的変化
6. NSTとCST

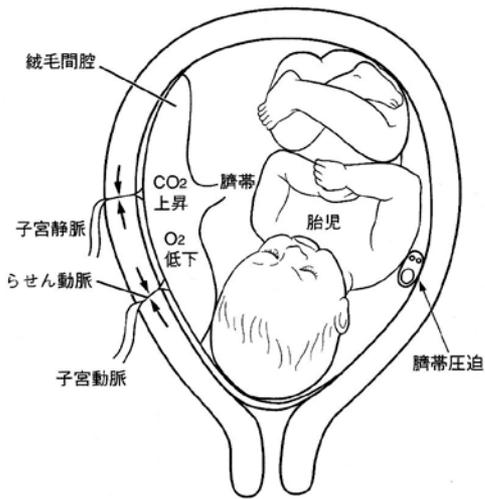
FHRの基本

分娩時FHR(intrapartum, UCあり)



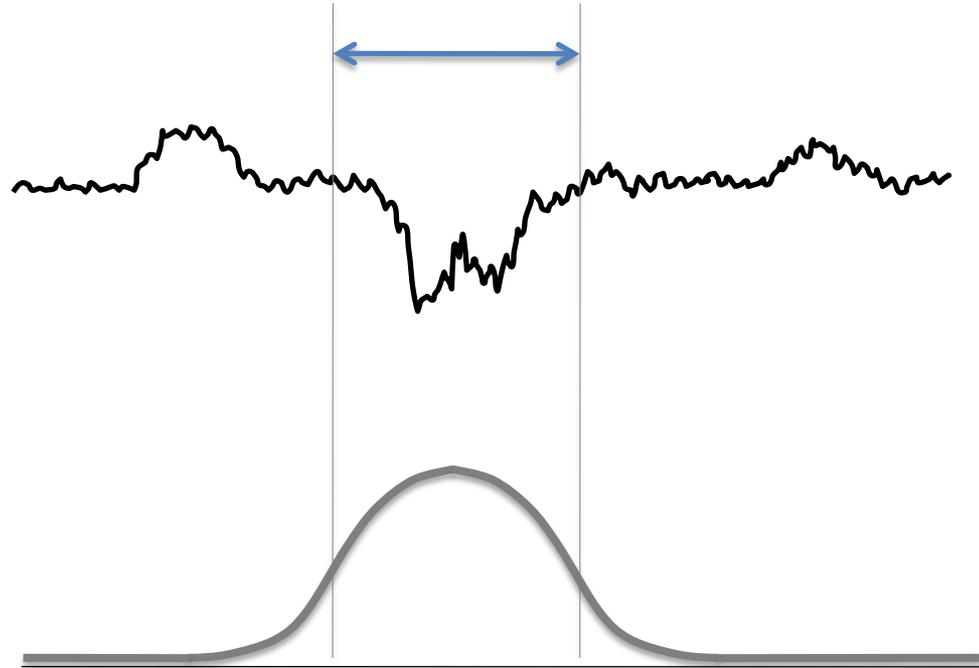
FHRの基本

分娩時(intrapartum, UCあり)

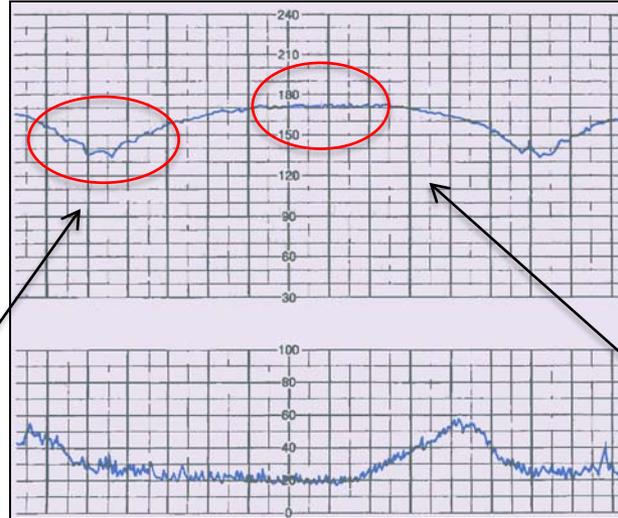


Stress-free時の反応
(Resting condition)

Stressへの反応
刺激へのresponse



胎盤機能不全
胎児低酸素血症

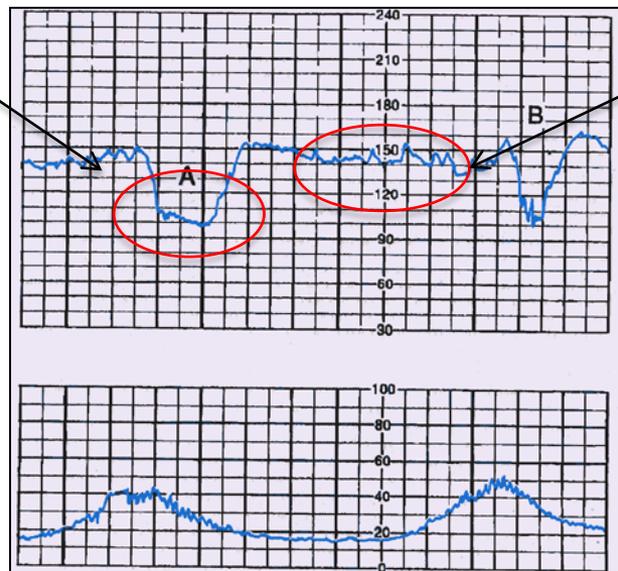


Acidosis疑

一過性徐脈は
病因を示唆し
ストレスへの反応性

基線細変動は
restingでの病態
acidosisの有無

臍帯因子



Acidosisなし

胎児機能不全

non-reassuring fetal status

1. 胎児機能不全とは
2. FHRの基本
3. Decelerationとは
4. 基線の細変動とaccelerationとは
5. 経時的変化
6. NSTとCST

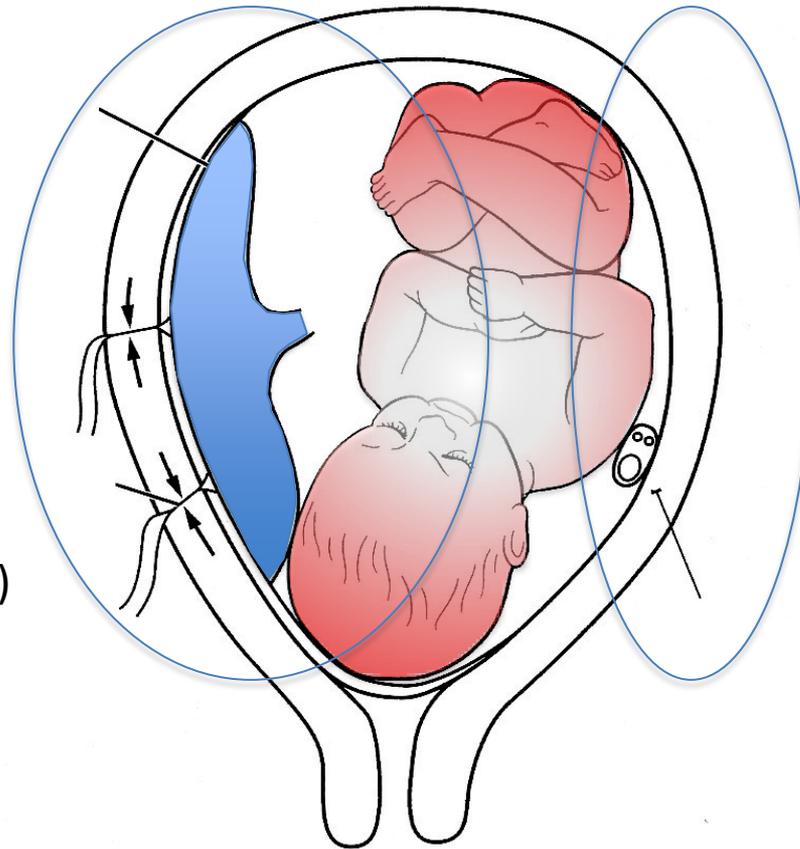
胎児=胎盤依存性(Hon/Quilligan)

胎盤因子
胎児因子



LD, late deceleration

子宮収縮の度に
似たようなパターン
繰り返し出現
uniform(同一ではない)



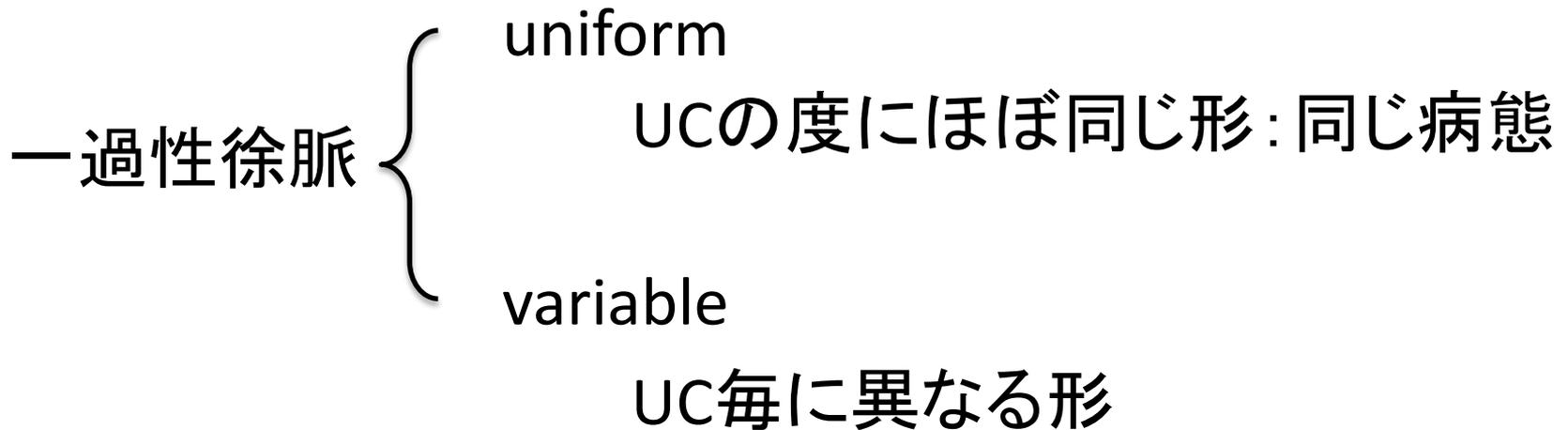
臍帯因子



VD, variable deceleration

子宮収縮の度に
異なるパターン
variable

Hon・Quilligan分類



Hon EH, Quilligan EJ. The classification of fetal heart rate.
Conn Med 31(11) 1967

Hon・Quilligan分類

Uniform Decel

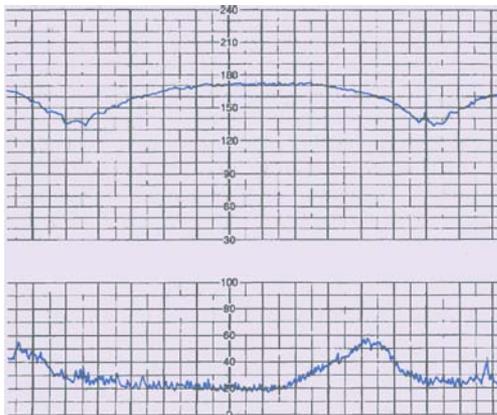
The FHR waveform is **relatively uniform** in appearance, and the slope of the descending limb is falling at about the same rate that the ascending slope of the associated UC is rising, so that each FHR pattern largely reflects the shape of the associated UC.

Hon EH, Quilligan EJ. The classification of fetal heart rate.
Conn Med 31(11) 1967

ユニフォームとは

子宮収縮毎に、割りと同様のパターンを示す。

一過性徐脈の下降曲線は、子宮収縮曲線の上昇曲線と ほぼ同じ傾きである



Williams Obstetrics, 23rd Ed

Hon・Quilligan分類

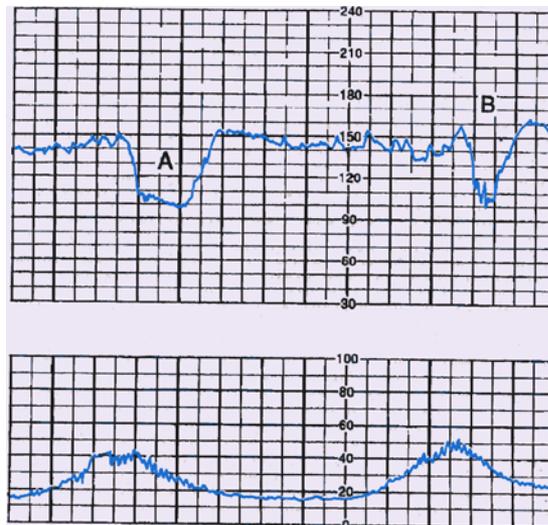
Variable Decel

The slope of the descending limb of the FHR pattern is falling faster than the ascending slope of the associated UC is rising, and the FHR pattern **varies in shape** from from contraction to contraction.

Hon EH, Quilligan EJ. The classification of fetal heart rate.
Conn Med 31(11) 1967

変動一過性徐脈

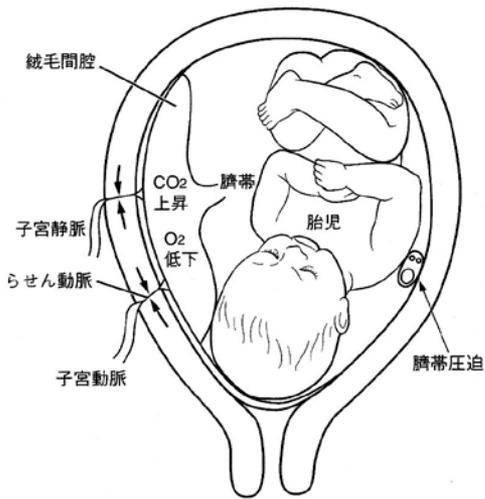
一過性徐脈の下降曲線は、子宮収縮曲線の上昇曲線よりも、傾きが急である。
一過性徐脈は、子宮収縮毎に形が異なる



Williams Obstetrics, 23rd Ed

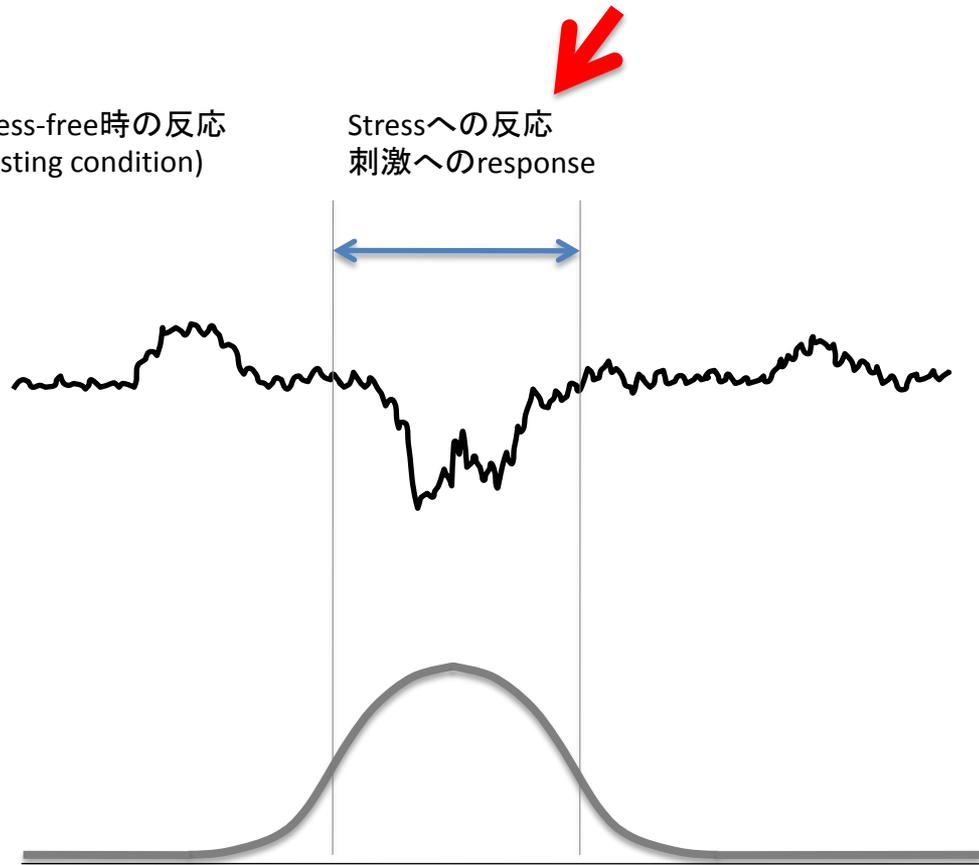
FHRの基本

分娩時(intrapartum, UCあり)



Stress-free時の反応
(Resting condition)

Stressへの反応
刺激へのresponse



臨床研究

Observations on heart rate and pH in the human fetus during labor

F. W. KUBLI, M.D.
EDWARD H. HON, M.D.
A. F. KHAZIN, M.D.
H. TAKEMURA, M.D.

Eighty-five human fetuses were studied during labor by continuously monitoring the fetal heart rate (FHR) and uterine contractions and correlating FHR patterns with 218 averaged values of fetal pH derived from 618 single samples. The FHR patterns in the 20 minutes immediately preceding the fetal blood sampling period were used for correlation. In general, the correlation between FHR base-line levels and fetal pH is poor. When tachycardia was present slightly more than half of the pH values were in the pH range above 7.25, and slightly less than 30 per cent were in the range of 7.20 or less. Specific FHR deceleration patterns are definitely associated with disturbances in acid-base balance. This is especially true of late deceleration and severe variable deceleration. Moderate variable deceleration is also associated with a minor shift to the acid side. Of the 102 pH values associated with an innocuous FHR pattern, 94 per cent were above 7.25 pH units.

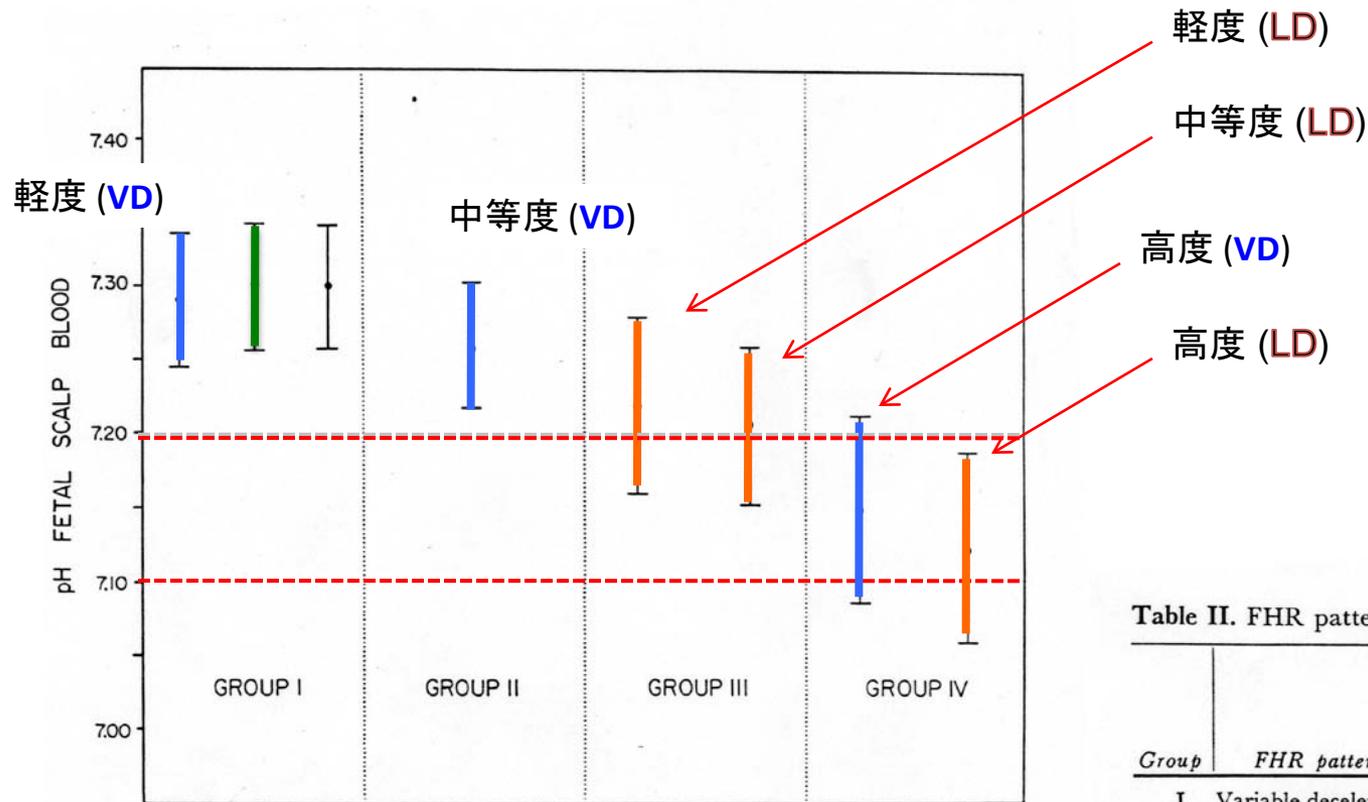


Fig. 3. Graph showing relationship between pH of fetal scalp blood and FHR patterns (85 patients, 218 averaged pH determinations, 618 single pH determinations). Note four separate groups of mean pH together with the standard deviation for each category (see Table II for details).

Table II. FHR patterns and pH values

Group	FHR pattern	Mean \pm S.D.	Averaged samples* (No.)
I	Variable deceleration (CC)—mild	7.29 \pm 0.046	42
	No deceleration	7.30 \pm 0.042	71
	Early deceleration (HC)	7.30 \pm 0.041	16
II	Variable deceleration (CC)—moderate	7.26 \pm 0.044	35
III	Late deceleration (UPI)—mild	7.22 \pm 0.060	27
	Late deceleration (UPI)—moderate	7.21 \pm 0.054	7
IV	Variable deceleration (CC)—severe	7.15 \pm 0.069	10
	Late deceleration (UPI)—severe	7.12 \pm 0.066	10

*218 averaged pH samples from 618 single pH samples.

重度になるにつれてpH低下
pH:7.1-7.2は、VDでは高度で、LDでは全て

VD (変動一過性徐脈)

	>30sec	>60sec
<80bpm	軽度	軽度
<70bpm	軽度	中等度
	軽度	重度

一過性頻脈なし	7.30±0.04
軽度	7.29±0.05
中等度	7.26±0.04
重度	7.15±0.07

LD (遅発一過性徐脈)

	Deceleration深さ
↓15bpm	軽度
↓45bpm	中等度
	重度

no deceleration	7.30±0.04
軽度	7.22±0.06
中等度	7.21±0.05
重度	7.12±0.07

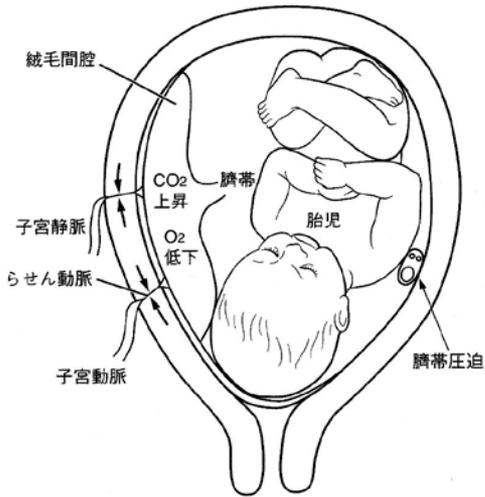
胎児機能不全

non-reassuring fetal status

1. 胎児機能不全とは
2. FHRの基本
3. Decelerationとは
4. 基線の細変動とaccelerationとは
5. 経時的変化
6. NSTとCST

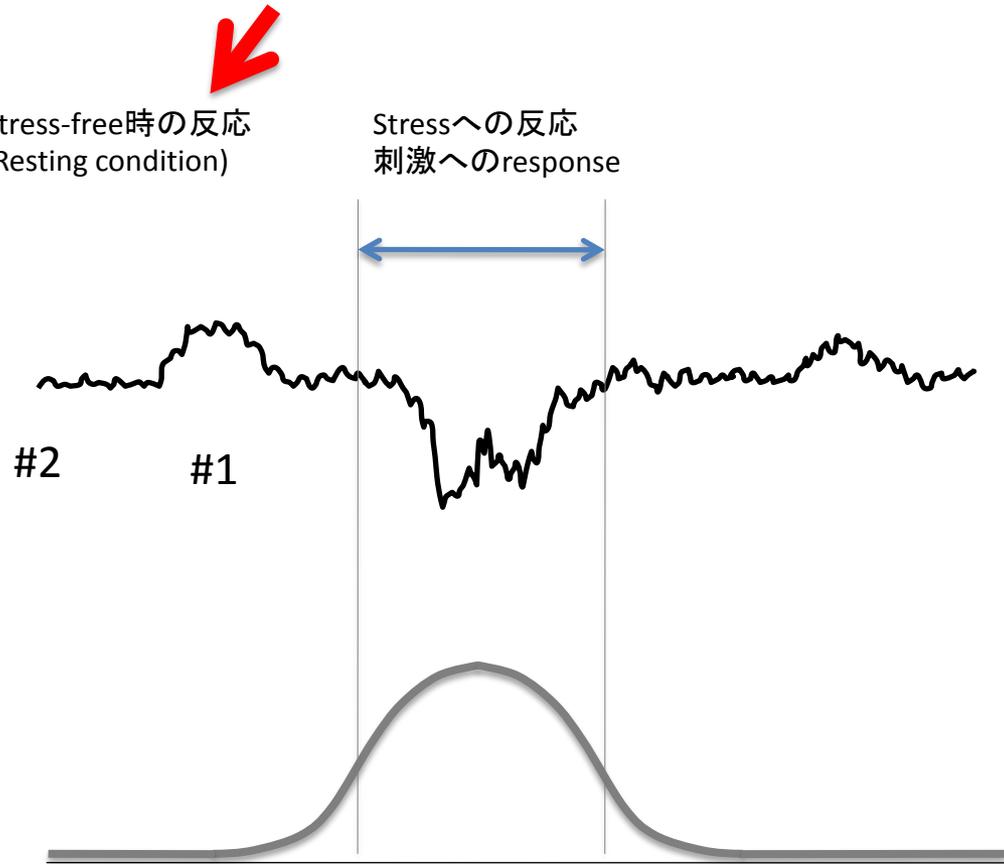
FHRの基本

分娩時(intrapartum, UCあり)



Stress-free時の反応
(Resting condition)

Stressへの反応
刺激へのresponse



#2臨床研究

The scalp stimulation test: A clinical alternative to fetal scalp blood sampling

Steven L. Clark, M.D., Martin L. Gimovsky, M.D., and Frank C. Miller, M.D.

Los Angeles, California

Intrapartum fetal heart rate response to various scalp stimuli and its correlation with scalp pH was studied in a prospective manner. One hundred fetuses with heart rate tracings judged by the resident responsible for the patient to be suggestive of fetal asphyxia were entered into the study. Each fetus was subjected to firm digital pressure on the head followed by a gentle pinch of the scalp with an atraumatic clamp. Scalp blood sampling was then performed in the usual manner. Response to either of these stimuli by an acceleration of the fetal heart rate of 15 bpm lasting at least 15 seconds was uniformly associated with a scalp blood pH of ≥ 7.19 . Fifty-one fetuses so stimulated responded with an acceleration. Of the remaining fetuses, 19 had a scalp pH < 7.19 and 30 were associated with a pH > 7.19 . Clinical application of such a scalp stimulation test could, therefore, reduce the necessity for scalp blood sampling by approximately 50% in the presence of a fetal heart rate pattern suggesting acidosis. Such a provocative test may also be very useful with an abnormal fetal heart rate pattern suggestive of acidosis when the cervix is sufficiently dilated to permit scalp blood sampling. (AM. J. OBSTET. GYNECOL. 148:274, 1984.)

分娩中にFHRパターンに異常があり、レジデントが
胎児アスフィキシアと判断した100症例を対象
 (96例 $\geq 37w$, 4例 33-35w)

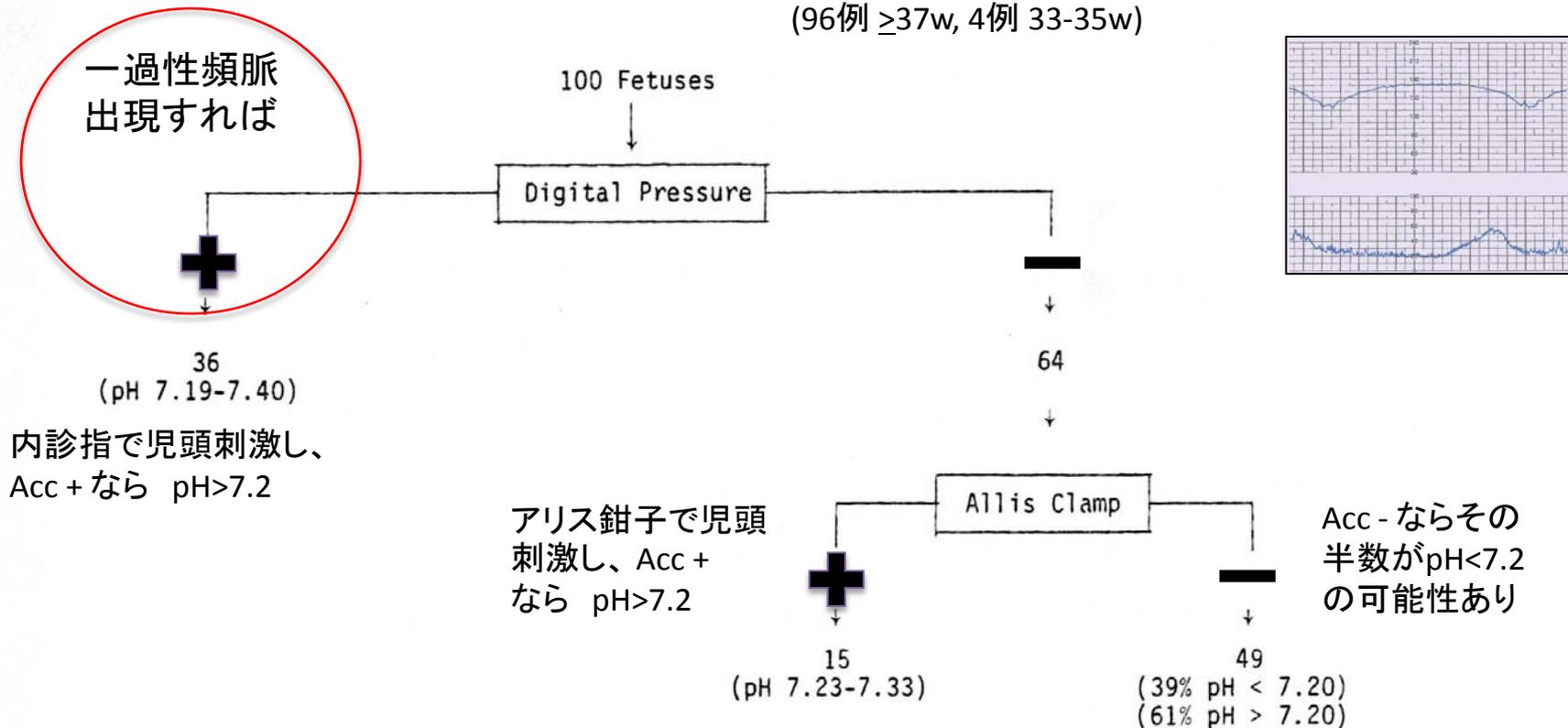


Fig. 2. Response to fetal scalp stimulation.

Acc(+)でpH>7.2、Acc(-)で半数はpH<7.2。児頭血採血は、児頭刺激試験の普及で、米国ではほとんど行われなくなった。欧州ではいまでも行われている。

#5臨床研究

Clinical fetal monitoring

VII. The evaluation and significance of intrapartum baseline FHR variability

RICHARD H. PAUL, M.D.

AIDA KHAZIN SUIDAN, M.D.

SZE-YA YEH, M.D.

BARRY S. SCHIFRIN, M.D.

EDWARD H. HON, M.D.

Los Angeles, California

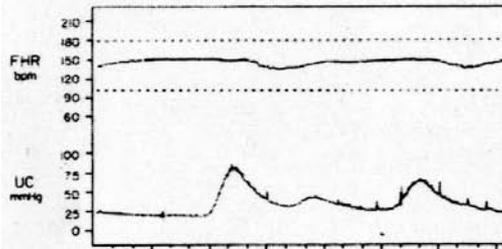
The clinical usage of intrapartum fetal monitoring has increased dramatically in the past few years. Understanding of the pathophysiologic significance of FHR patterns has been further elucidated, but quantitation and prediction on an individual basis at times present a practical clinical dilemma. Baseline FHR variability was evaluated in order to see if it provided additional commentary on fetal status. The presence of FHR variability appears to be a favorable commentary regarding both fetal and newborn status. A clinical method of appraising FHR is presented and the significance of FHR variability suggested.

Am J Obstet Gynecol 1975;123:206-210

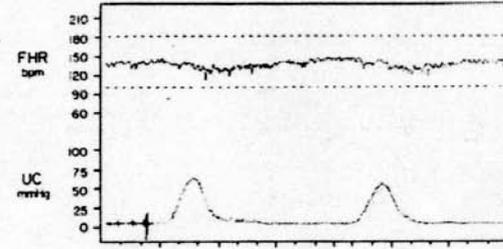
遅発一過性徐脈と基線細変動との組み合わせが重要

Late decelerations

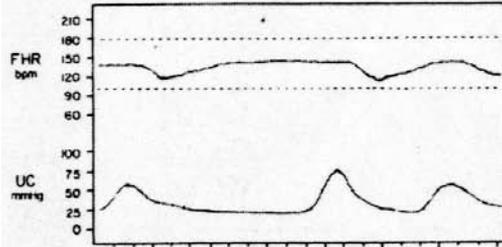
軽症



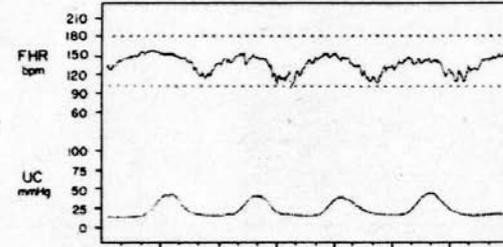
MILD



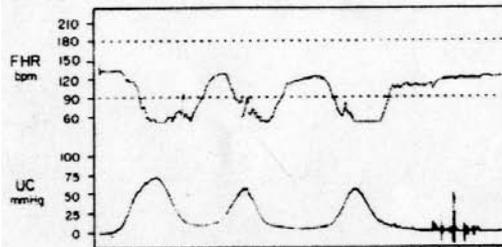
中等症



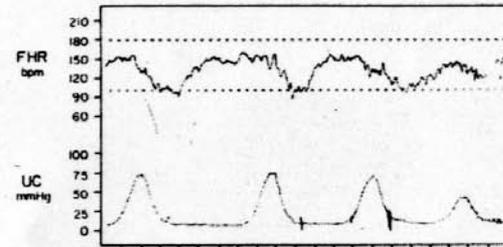
MODERATE



重症



SEVERE



細変動減少

DECREASED VARIABILITY

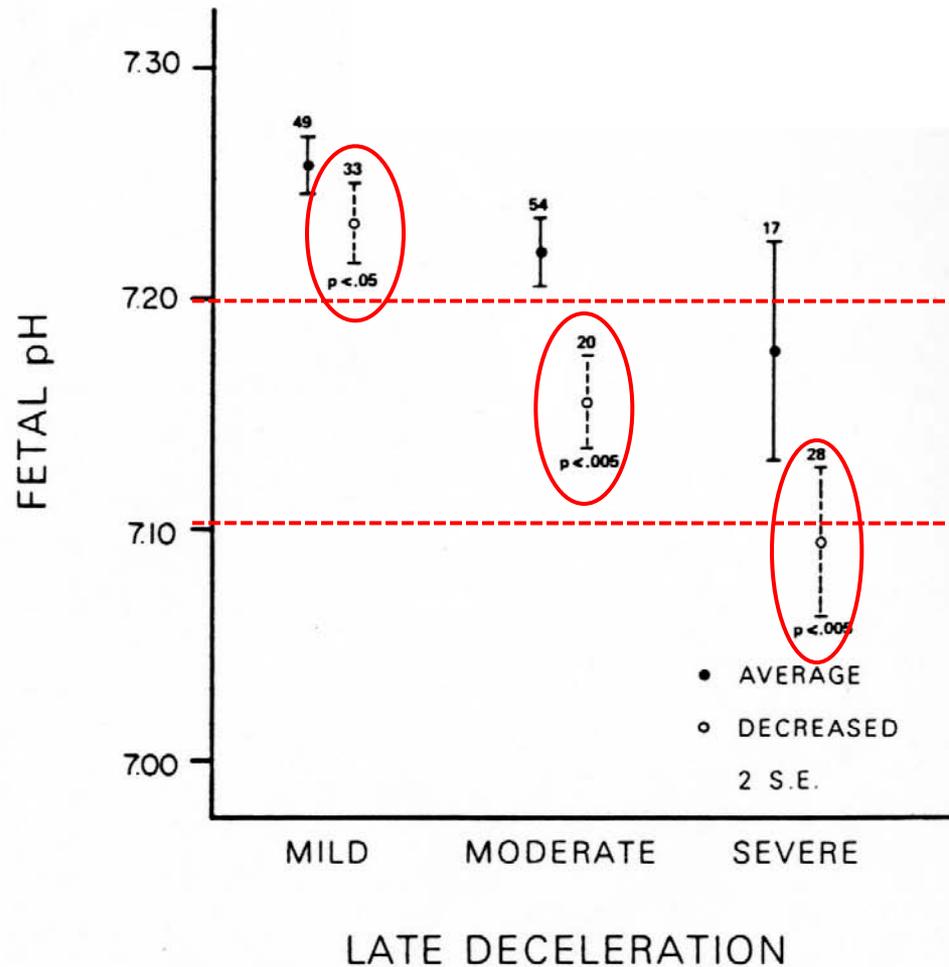
細変動正常

AVERAGE VARIABILITY

1 min.

Fig. 2. Late decelerations FHR patterns are separated into mild (<15 b.p.m.), moderate (15 to 40 b.p.m.), and severe (>40 b.p.m.) groups. Examples associated with decreased variability, on the left, can be contrasted with those showing average or greater variability on the right.

Variability comes first!



Variable deceleration
でも、多分、同様

Fig. 3. As late deceleration patterns become more marked, the mean pH value falls. However, when FHR variability is present in association with late deceleration patterns, the mean pH is consistently higher than when it is absent.

細変動減少で有意にpHが低下：細変動の重要性

胎児機能不全

non-reassuring fetal status

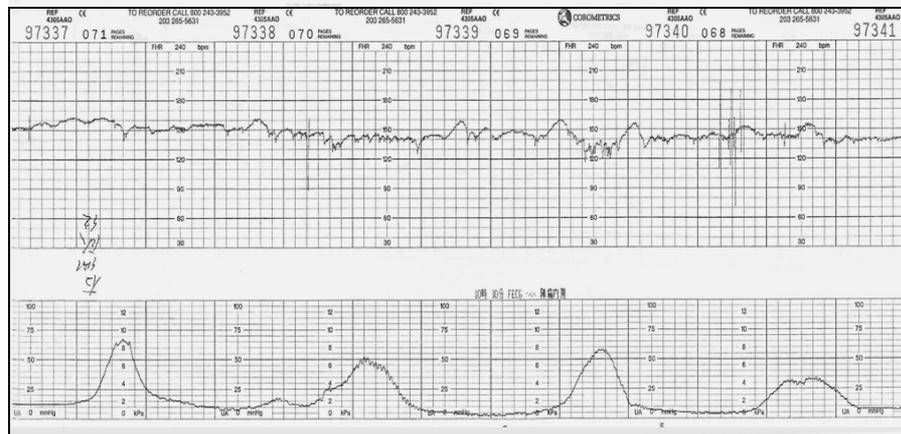
1. 胎児機能不全とは
2. FHRの基本
3. Decelerationとは
4. 基線の細変動とaccelerationとは
5. 経時的変化
6. NSTとCST

経時的変化

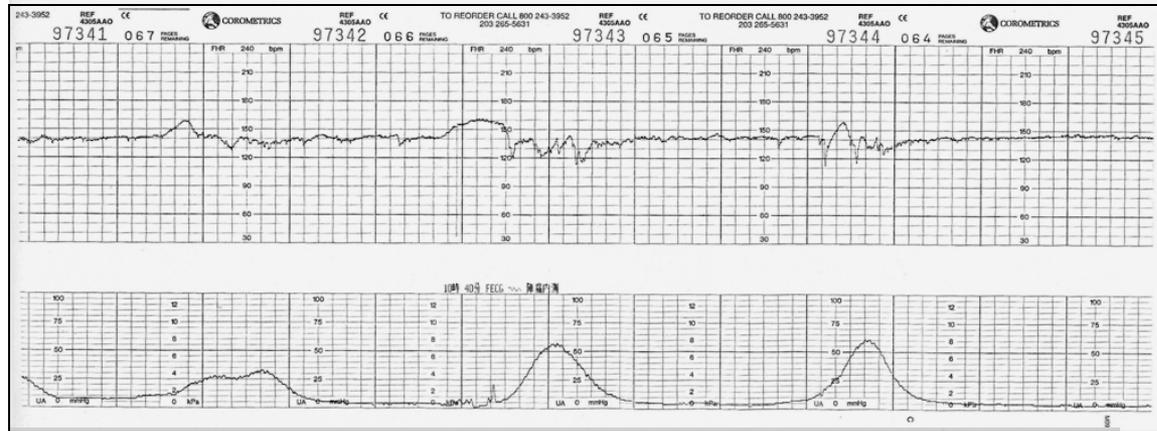
因子	正常	異常	
Acceleration	present (absent)	absent	
Variability (V)	moderate	Decreased Minimal to absent	
Deceleration Late decel	absent	Intermittent to recurrent	shallow – deeper – shallow (V+) (V-)
Deceleration Variable decel	absent (mild)	Moderate to severe (V+) ~ (V-)	

モニタリングの継続と、定期的な評価が大切

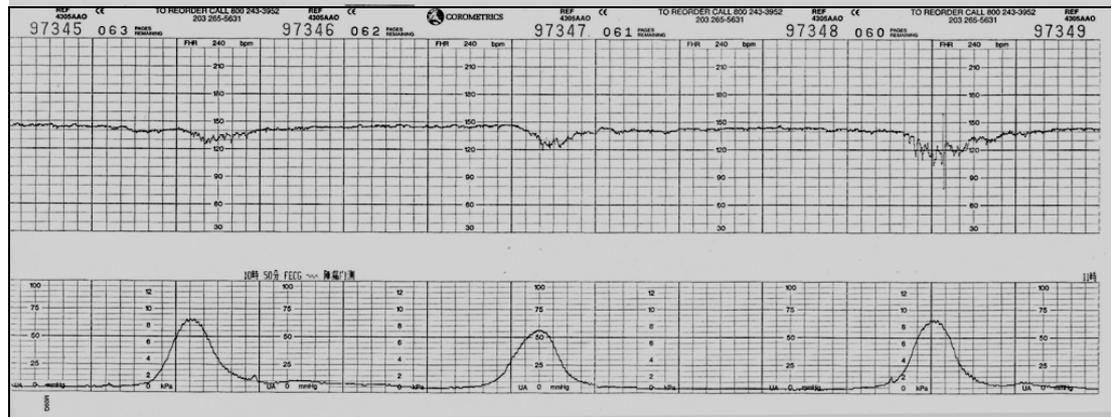
3/15



連続1



連続2



30分後CS
pH 7.04
abruption

Baseline parameters:
resting condition

Decelerations:
刺激への反応

pH	Baseline parameters: resting condition		Decelerations: 刺激への反応		
	一過性頻脈	基線細変動	LD	一過性徐脈 VD	PD
7.3~	cyclic +	cyclic +		軽度	単発 多発
7.2~	消失 (½の症例で)	減少	時々 ↓ >50% (浅)	中等度 ↓ >50% 重度	
7.1~		~消失~	(深) ↓ (浅)	突然の重度徐脈 時間と共に重症化	

3
段階
評価



5
段階
評価



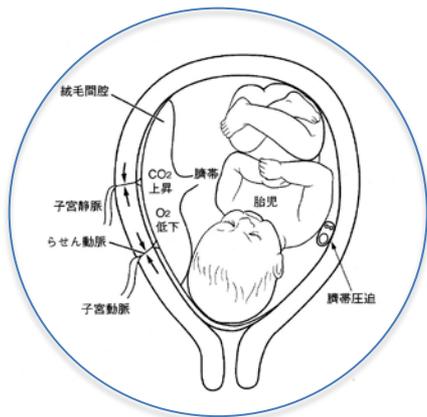
胎児機能不全

non-reassuring fetal status

1. 胎児機能不全とは
2. FHRの基本
3. Decelerationとは
4. 基線の細変動とaccelerationとは
5. 経時的変化
6. NSTとCST

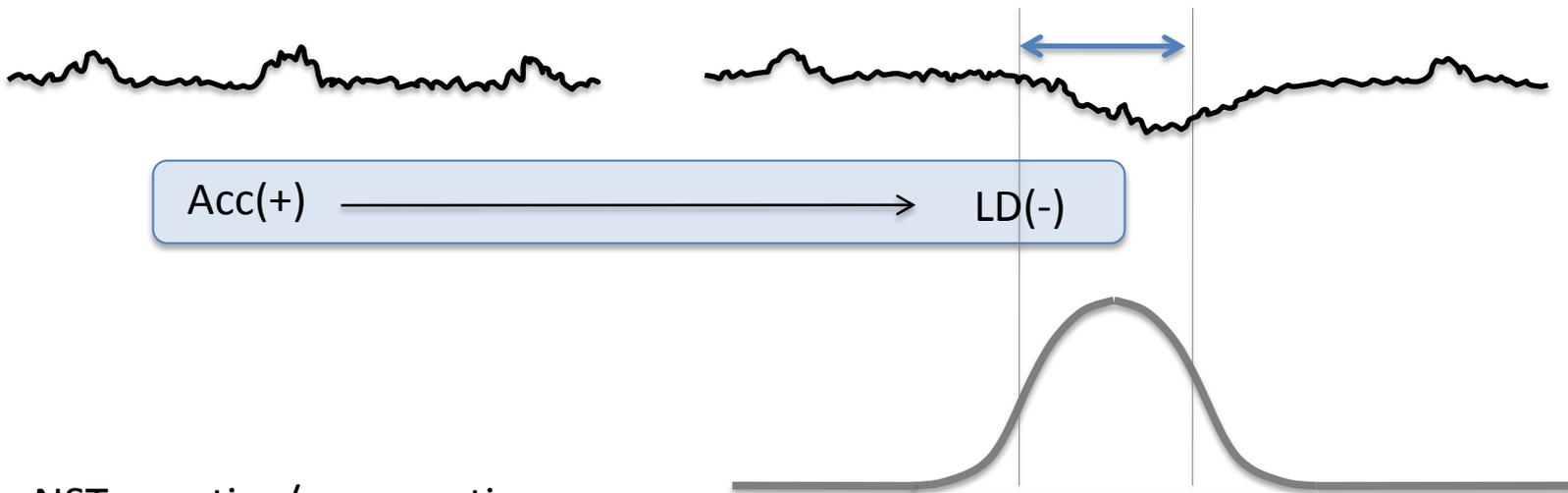
FHRの基本

(antepartum, UCなし)



Stress-free時の反応
(Resting condition)

Stressへの反応
刺激へのresponse



NST: reactive/non reactive

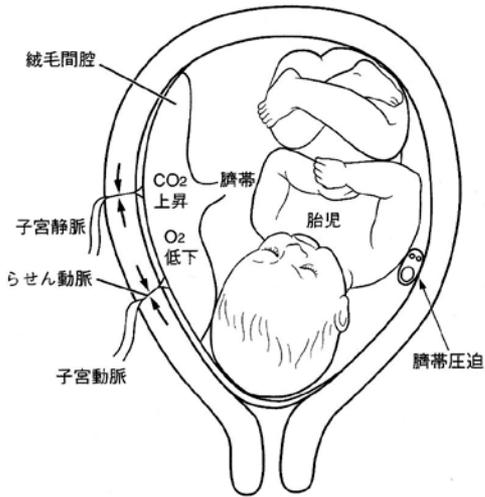
NST



CST: positive/negative/equivocal

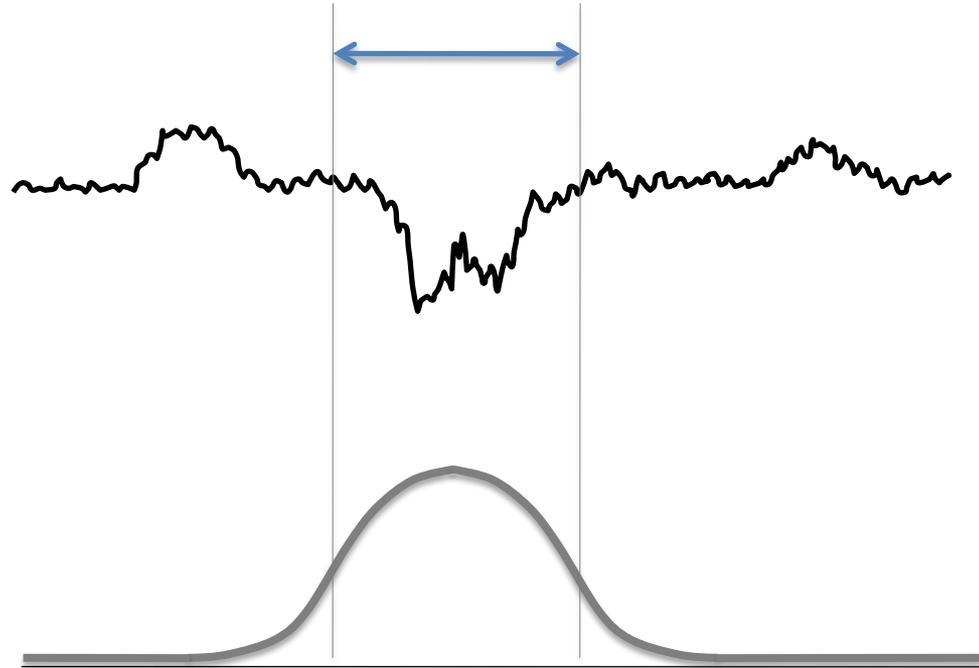
FHRの基本

基線(variability)と刺激への反応(deceleration)



Stress-free時の反応
(Resting condition)

Stressへの反応
刺激へのresponse



病態

病因

2013年4月14日 専攻医特別プログラム

臨床研究の発表の仕方

初めての論文：執筆・投稿



順天堂大学 板倉敦夫

Contents

- Case Reportの書き方は？
- Original article作成の仕方は？
- 査読とは？
- 研究活動における不正行為とは？

会場の皆様への質問

論文を読む機会が一番多いのはどれですか？

1) 学会誌が届いたとき

2) SNS等で論文の情報が届いたとき

3) カンファレンス準備、学会発表、論文執筆のとき

4) まれな疾患の患者さんを担当したとき

5) 研究を進めるとき

こんな論文はいやだ！

1) 研究の目的がわからない

「〇〇を検討することを目的に△△を調査した。」

2) 文献的考察ばかりが並んでいる

「〇〇はこう報告した。△△はこのように述べた。」

3) 研究しなくてもわかってる結論

「子宮頸がんの早期発見には、細胞診が有用である。」

4) 結果と同じ結論

「35歳以上の早産率は、8%であった。」

症例とは？

- 患者：病気やけがの治療を受ける人
- 症例：病気やけがの症状の例（大辞苑）
- 症例の蓄積は医学の進歩を支えている
→ 症例報告

Case Reportを発表する意義

- 世界初の症例でない限り、
珍しさのみで論文報告する意義は少ない。
- 症例の管理で得られた新たな情報を読者に提供する。
- 症例を管理した経験を読者と共有する。

Case Reportの内容

- Abstract
 - 経過だけでなく論文全体の要約
- Introduction
 - この疾患の臨床的重要性等
- Case
 - 全編文章にする(体言止めはNG!)
- Discussion
 - 筆者が症例の管理で学んだこと
 - 文献的考察に終始しない
 - 最終文は読者へのメッセージを

文章記載の注意 1

- 格調高い文章は不必要
- 内容が正確に伝わる最も短い文章で記載
- ○○における△△に関連することが示唆される可能性があると考えられる□□
- ○○の△△に関連が示唆される□□

文章記載の注意 2

- 正確な表現で
 - 産科婦人科用語集に掲載されている用語を使用
 - 漢字の間違いにも注意を
 - ×頸部 ○頸部 、×膻 ○膻
- 学会発表スライドと論文の図は違う！
 - タイトルを図中に書かない。
 - 矢印等は最小限に
 - 印刷に耐えられる図に
 - 赤と青は白黒では区別がつかない
 - 圧縮しすぎた写真はザラつく

Original article (原著)

- 科学研究は「仮説の検証」が基本
- 臨床研究
 - 臨床試験、予後因子研究、疫学研究、妥当性研究
- 研究手法
 - 前向き研究 後ろ向き研究
 - 観察研究: 症例対照研究 コホート研究
 - 介入研究: ランダム化比較試験
非ランダム化比較試験

投稿原稿の構成は？

- 表紙(表題、著者名、所属、住所、連絡先)
- 要約(Abstract)
- 本文
 - Introduction
 - Materials (Patients) and Methods
 - Results
 - Discussion
- 謝辞(Acknowledgment)
- 引用文献(References)
- 図表(Figures & Tables)
- 図の説明(Figure legends)
- Cover(ing) Letter

Abstract

- Structured Abstractで記載
 - Purpose (Aim)
 - Methods
 - Results
 - Conclusions

Introduction

- これまでにわかっていること (Known)
 - 背景 Background
- なぜこの研究をおこなったのか (Unknown)
 - 動機 Motivation
- この研究の目的
 - 目的 Purpose

〇〇はわかっているが、△△がわからないので、
□□を明らかにするために、この研究を行った。

Materials (Patients) and Methods

- できるだけ詳細な記載
 - 研究デザイン(研究と手法の種類)
 - 選択基準、除外基準
 - 研究・実験手法(引用を含めて)
- 倫理的配慮
 - 倫理委員会 (IRB)の承認
 - 被験者からの同意取得
- サンプル数の算定方法
- 使用した統計方法

サンプル数の算定方法

- 仮説検証を行う研究では計画策定の際に必要
 - パイロット研究などのデータに基づいて計算
 - 主要評価項目に関する解析
- α エラーと β エラー
 - α エラー:「差がない」のに「ある」としてしまふ誤り(通常 α は5%)
 - β エラー:「差がある」のに「ない」としてしまふ誤り(通常 $(1-\beta)$ は80-90%)
- 詳細はeラーニングサイトICRwebで

Results

- 重要なDataは図表に記載
- 図表と本文記述の重複は極力避ける
- 「多い」「少ない」との表現は、統計学的有意差がある場合のみに
- 客観的なDataの記載にとどめ、解釈は考察で

Discussion

- 研究成果を議論し適切な結論を導く
- 記載内容
 - 本研究で得られた知見
 - 知見の解釈(先行研究結果との比較も)
 - 知見の臨床的意義
 - 本研究の限界と今後の研究
 - 結論

References, Tables, and Figures

- 投稿規定に則った記載を（熟読を！）
- 表は印刷過程で雑誌の書式に修正する
- 図には固有の著作権が存在するため、印刷過程では修正しない

Cover(ing) Letter

- 研究のアウトラインを記載して、Editorsにアピールを
- COIの開示、二重投稿ではないことを宣言する

査読とは？

- 査読(Peer Review)とは
 - 研究者仲間や同分野の専門家による評価や検証
- 論文採択までのステップ



査読者の選定

- Reviewers選定の権限はEditorsにある。
- しかし、AuthorsにReviewersを推薦する権利を与えている雑誌もある。

JOGR投稿画面

Author Preferred Reviewers:	
Author Non-Preferred Reviewers:	
Author Preferred Editors:	
Author Non-Preferred Editors:	

査読の基本

- この研究成果は
 - 新規性があるか？
 - 正しい研究手順から導かれているか？
 - 医学の発展に貢献するか？
- さらにこの研究論文は
 - 完成されているか？
 - 記述内容は明瞭か？

こうした判断を専門家として行い、Editorsに採否を推薦する。

判定の方法

- Editorsは、読者にとって有益な論文を採択する。
- Reviewersの意見を参考に判定する。
 - Reviewersの意見が正しいとは限らず、Authorsには反論する権利がある。

判定結果

- Accept (受理、採択)
- Minor Revision (軽微な修正の必要あり)
 - 適切に修正されていたらAcceptされる
- Major Revision (大幅な修正の必要あり)
 - 実験や解析を追加し、結果の修正を求める
 - Reviewersによる再査読もあり、採択されるとは限らない
- Reject (掲載拒否)

原稿の修正

- 修正箇所がわかるように、下線あるいは文字の色を変える
- Reviewers, Editorsのコメントに対して、Point by Pointで答え、修正原稿とともに送付する
- コメントのない箇所は修正しない

Acceptされる論文は？

- 医学に貢献できる研究
- 論文として完成している
- 投稿規定に沿った記載

- 読者にとって有益な論文

研究活動における不正行為とは

- 捏造・改ざん・盗用（FFP）とその他の不正行為全体をまとめて「研究活動における不正行為」といいます。
- ただし、誠実な研究行為のなかで起きたミスで、故意によるものではないことが明らかにされたものは不正行為には当たりません。

不正行為の分類

1) 捏造 (Fabrication)

存在しないデータ、研究結果等を作成すること。

2) 改ざん (Falsification)

研究資料・機器・過程を変更する操作を行い、データ、研究活動によって得られた結果等を真正でないものに加工すること。

3) 盗用 剽窃ともいう (Plagiarism)

他の研究者のアイデア、分析・解析方法、データ、研究結果、論文又は用語を、当該研究者の了解もしくは適切な表示なく流用すること。



4) その他

同じ研究成果の重複発表、論文著作者が適正に公表されない不適切なオーサーシップなども不正行為の代表例と考えることができます。

※適切な手続きがなされていない二重投稿は、自己盗用とみなされることがあります。

文部科学省科学技術・学術審議会研究活動の不正行為に関する特別委員会
『研究活動の不正行為への対応のガイドラインについて』

著作権法

- (学校その他の教育機関における複製等)
- **第35条** 学校その他の教育機関(営利を目的として設置されているものを除く。)において**教育を担任する者及び授業を受ける者は、その授業の過程における使用に供することを目的とする場合には、必要と認められる限度において、公表された著作物を複製することができる。ただし、当該著作物の種類及び用途並びにその複製の部数及び態様に照らし著作権者の利益を不当に害することとなる場合は、この限りでない。**

不正とみなされると

- その雑誌への投稿が一定期間禁止される。
- 審議内容によっては、学部長等への通告もある。
- 最悪の場合、その研究機関への研究資金配分の停止もありうる。

Take Home Message

- 目的を明確にした論文を執筆し、読者に有益な情報を提供しましょう。
- 論文投稿の際には、査読システムを十分に理解し、受理(Accept)されるまで、頑張りましょう。
- 不正と判定されると、共著者の名誉も侵害されるので、十分注意しましょう。

第66回日本産科婦人科学会学術講演会
専攻医教育プログラム7

内分泌疾患

東京都立墨東病院産婦人科

久具 宏司

無月経・希発月経・頻発月経

無月経

原発性無月経

満18歳を迎えても初経の起こらないもの

(産科婦人科用語集・用語解説集第3版、日本産科婦人科学会, 2013.5)

The absence of any menstrual flow by age 16

(McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine, 2002)

続発性無月経

これまでであった月経が3か月以上停止したもの

(生理的無月経を除く)

The absence of menstrual periods for three consecutive cycles or a time period of more than six months in a woman who was previously menstruating

初経の年齢

12.3 y (McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine, 2002)

12.43 y (Pediatrics 2006, 118:2245)

12.3 ± 1.0歳 (日産婦生殖内分泌委員会、日産婦誌 1997, 49:367)
日本と海外で大差はない。

既に初経を迎えている女性の割合 (既潮率?)

90% (13.75 y), 98% (15 y) (Pediatrics 2006, 118:2245)

92 ~ 100% (16歳), 98 ~ 100% (17歳) (プリンシプル産科婦人科学1997)

平均12歳ないし13歳で、大部分は満16歳までに発来する。
世界的にみて早発傾向あり。(総合産科婦人科学、1979)

初経を迎えていない女子に、 どの段階で介入するか？

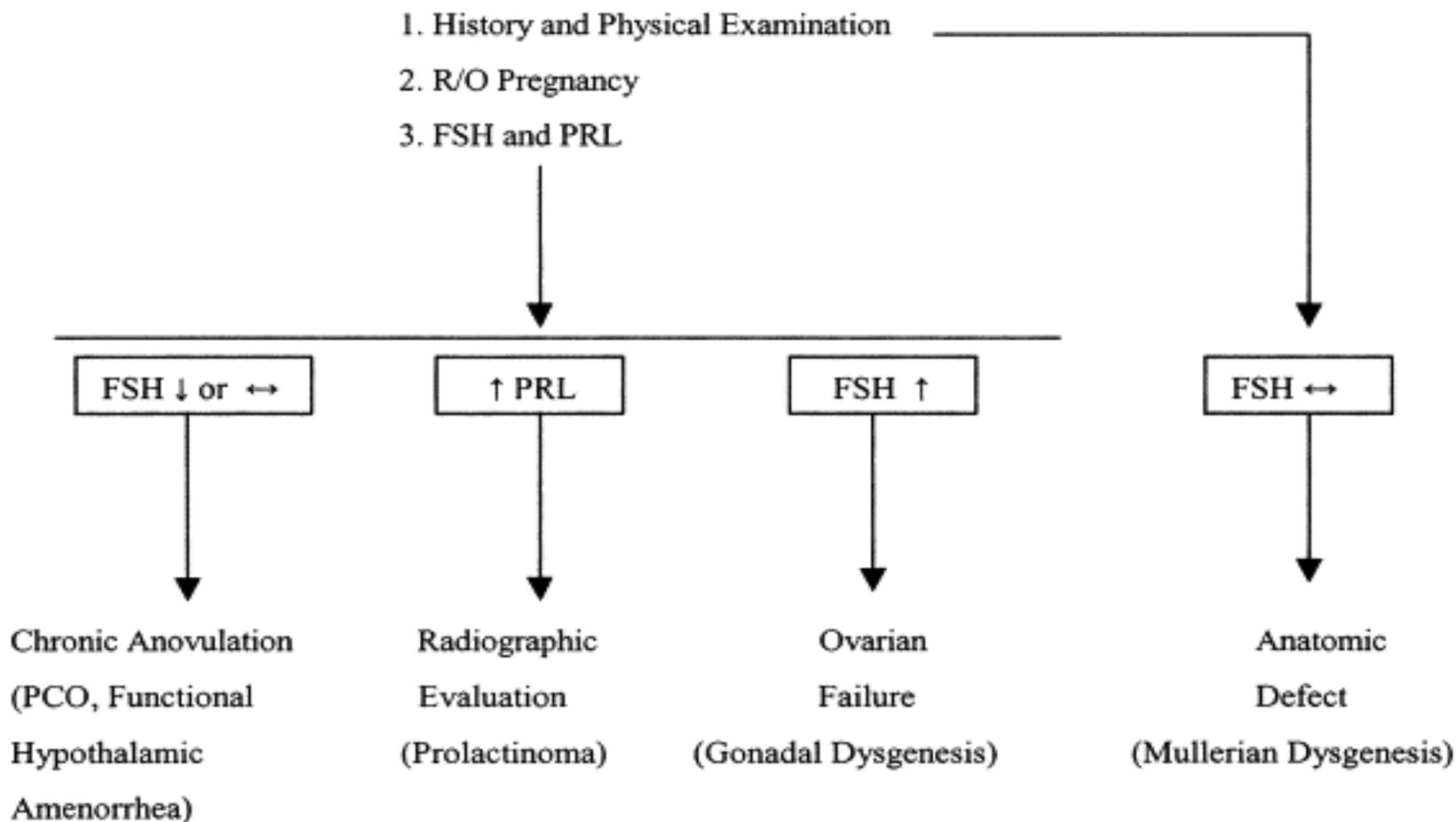
- ・第二次性徴が正常に見られるのに満15歳になるまでに初経が発来しない場合
- ・乳房発育が満10歳未満で見られた場合、その時点から5年以内に初経が発来しない場合
- ・満13歳になるまでに乳房発育が見られない場合

(The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008)

満13歳 ⇒ 満15歳(16歳) まで継続的に観察する

原発性無月経の診断

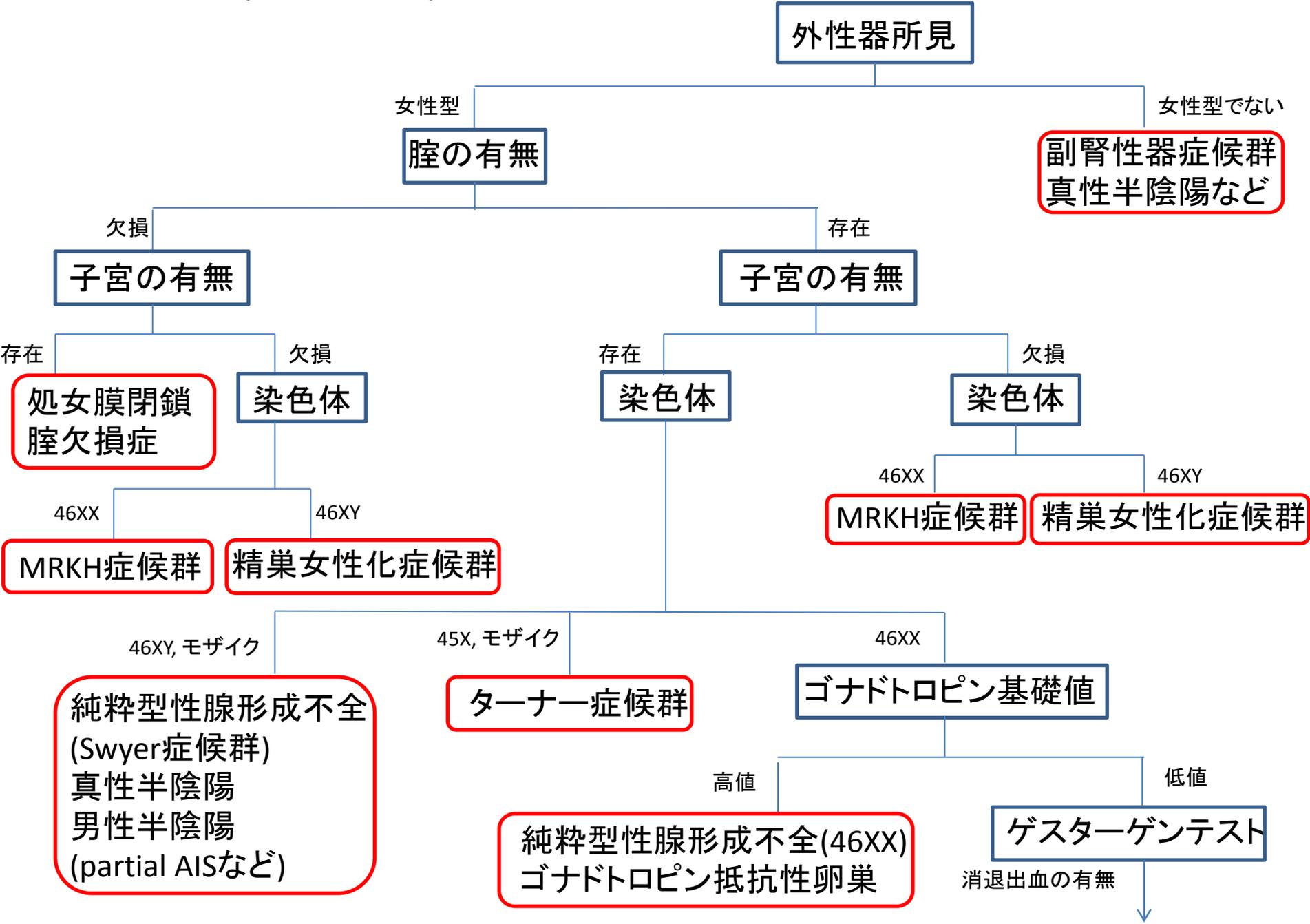
(The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008)

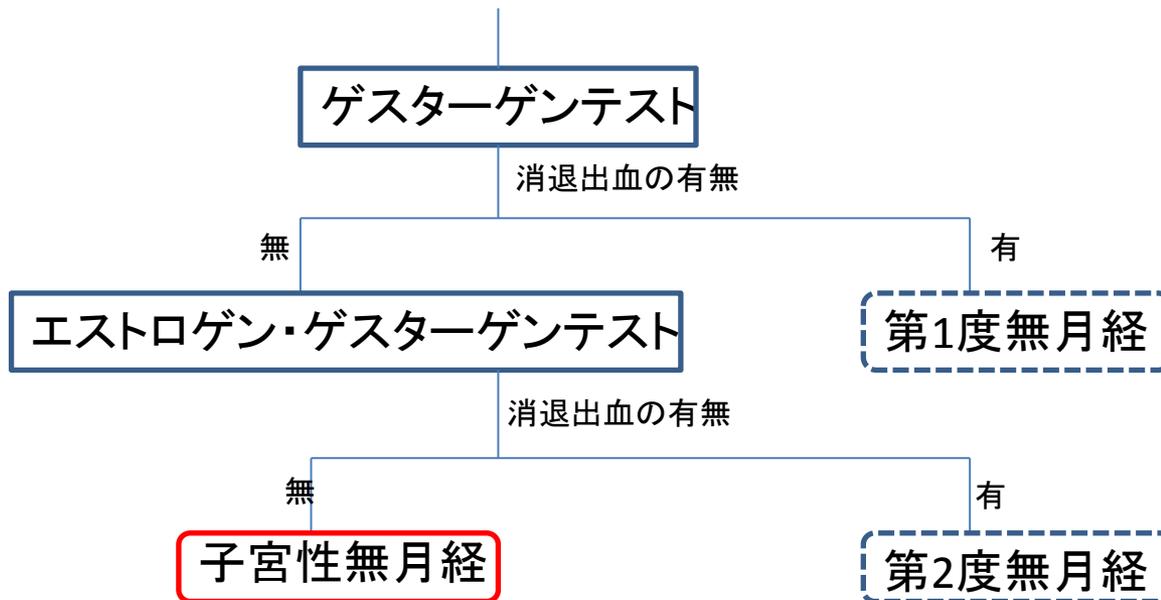


性機能障害の分類(WHO)

type	障害部位	FSH	estrogen	臨床像
I	中枢	low	low	第2度無月経
II	中枢-卵巣系	normal	normal	第1度など軽度無月経
III	卵巣	high	low	卵巣不全
IV	子宮			子宮性無月経
hyperPRL	高プロラクチン	normal	normal	高プロラクチン血症

MRKH症候群: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser症候群





原発性無月経の治療の目標

性交渉の可能性

妊娠の可能性

第二次性徴の進行補助
子宮発育の促進
低エストロゲン状態の回避

原因により異なる

原発性無月経の原因別頻度(概数)

乳房発育不良	%
High FSH	40
46XX	15
46XY	5
abnormal	20
Low FSH	30
constitutional delay	10
prolactinomas	5
Kallmann syndrome	2
other central nervous system	3
stress, weight loss, anorexia	3
PCOS	3
congenital adrenal hyperplasia	3
other	1

乳房発育良好	%
Müllerian agenesis	10
androgen insensitivity	9
vaginal septum	2
imperforate hymen	1
constitutional delay	8

(The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008)

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser症候群 の治療

女児5,000人に1人

性交渉を可能にする → 造膣術

妊娠を可能にする → 子宮移植(報告例あり)
代理懐胎(日本では認可されず)

* 機能性子宮を有する場合は、妊娠の可能性あり

造膣術のいろいろ

術式名	膣となる組織	開腹か否か	利点	欠点
Frank	膣前庭粘膜	非開腹	容易、侵襲小	時間がかかる、浅い
Williams	大陰唇	非開腹	容易	浅い、膣角度不自然
Wharton	肉芽組織	非開腹	容易	分泌物、狭窄、プロテナーゼ使用
McIndoe	腹部や大腿の皮膚	非開腹	比較的安全	感染、瘢痕 プロテナーゼ使用
Ruge	S状結腸	開腹	自然の膣に近い、十分な深さ	手技困難、感染、分泌物、発癌
Davydov	骨盤腹膜	開腹	比較的自然	プロテナーゼ使用
Vecchietti	膣前庭粘膜	開腹	比較的短期間で	特殊な器具使用

開腹に代わり、腹腔鏡下でも行われる。

XY female

頻度 : Pure gonadal dysgenesis (Swyer症候群)

100,000新生児に5人

(Clinical genetic handbook, 2nd ed, Blackwell, Boston, 1993)

Androgen insensitivity syndrome (AIS)アンドロゲン不応症

100,000新生児に1~5人

(Acta Obstet Gynecol Scand, 1992 etc)

アンドロゲン不応症は、アンドロゲン不応の程度により病型が分かれる。

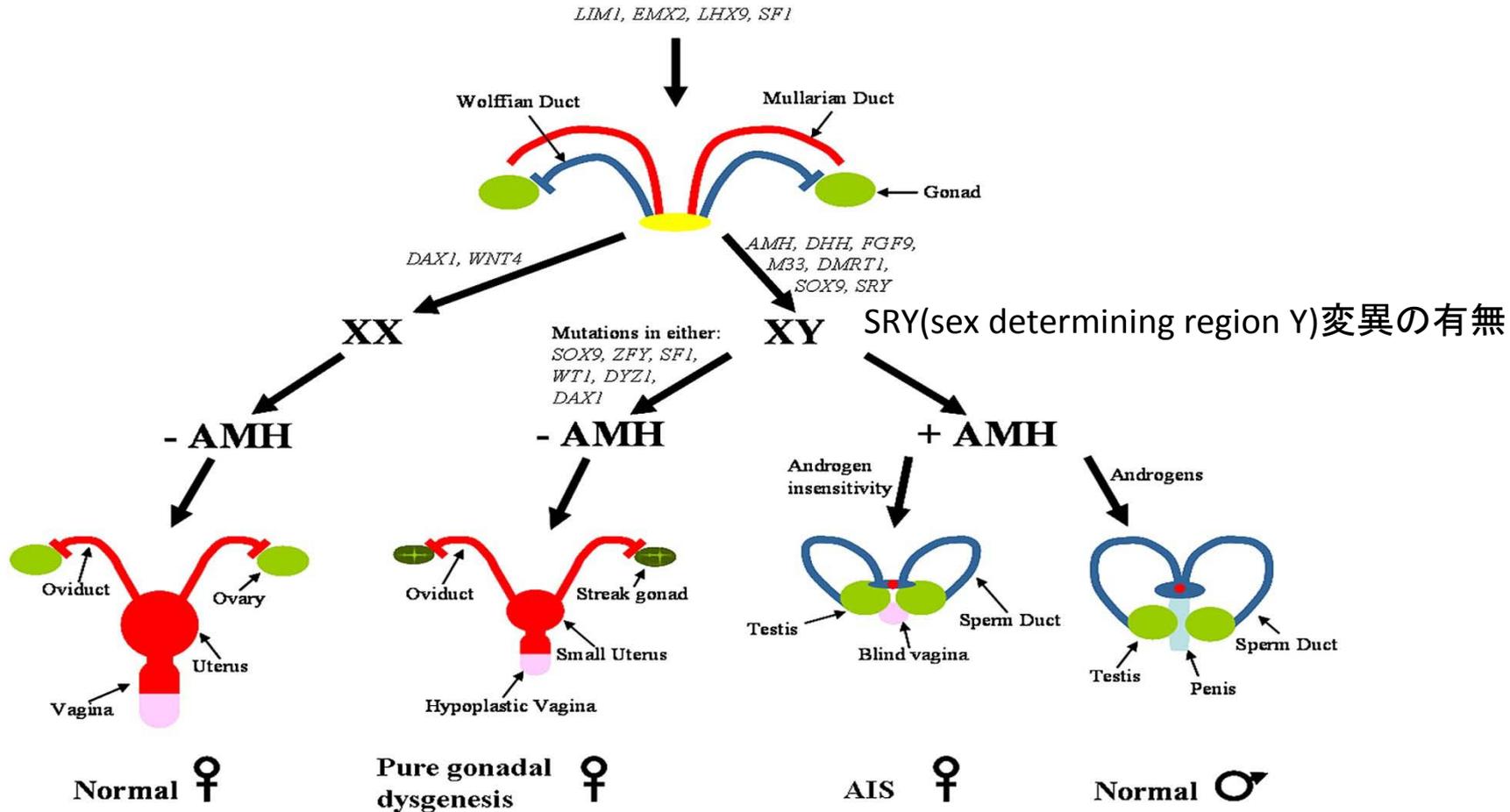
Complete AIS: complete female

Partial AIS: ambiguous genitalia

Minor AIS: infertile male

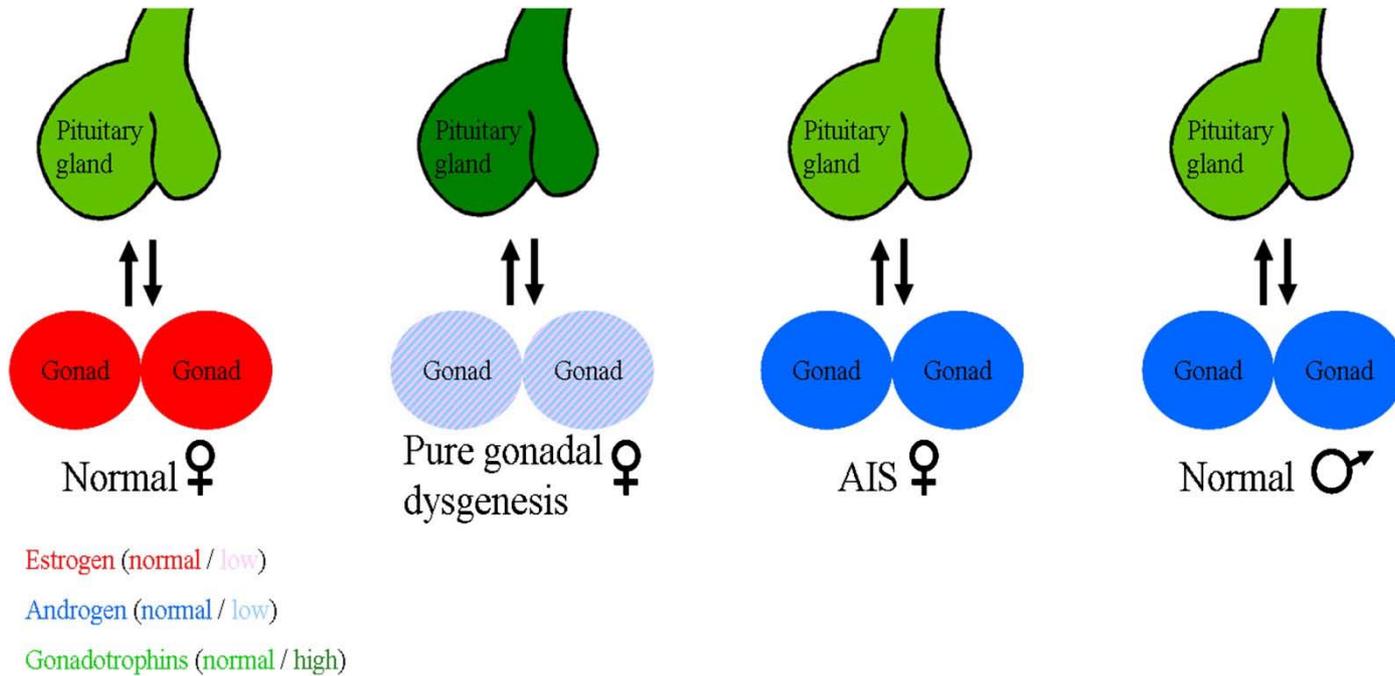
性ステロイド欠如のため、骨粗鬆症や心血管疾患のリスクがある。

Pure gonadal dysgenesisとアンドロゲン不応症 (内外性器の分化)



XY female

Pure gonadal dysgenesisとアンドロゲン不応症 (ホルモン分泌)



Pure gonadal dysgenesisとアンドロゲン不応症

	性腺の特徴	性管の特徴
アンドロゲン不応症	正常精巣	ウォルフ管
Pure gonadal dysgenesis	Streak gonads (ovarian stroma or Undifferentiated stroma)	ミュラー管
Mixed gonadal dysgenesis	Streak gonad + Dysgenetic/normal testis	ミュラー管(発育不良)
Partial gonadal dysgenesis	Dysgenetic testis (bilateral)	ミュラー管+ウォルフ管

Mixed gonadal dysgenesis: XY以外の核型も存在する(45,X/46,XY、モザイク、など)
外陰表現型は、男性型、不明瞭、女性型

XY femaleにおける腫瘍発生

	アンドロゲン不応症	Pure gonadal dysgenesis
腫瘍の種類	Seminoma 他にTeratoma Testicular tubular adenoma	Gonadoblastoma Dysgerminoma
好発年齢、頻度	30歳代後半～50歳代前半 3.6%(25歳), 33%(50歳) Partial type > Complete type	30% (46%, 75%の報告もあり) 年齢とともに上昇
対応	思春期を過ぎてから摘出 (性ステロイド産生あり)	診断が確定しだい摘出 (性ステロイド産生なし)

ターナー症候群

- ・2,500女児に1人の頻度。
- ・第二次性徴の認められる例は、45,Xで14%、モザイクで32%。
- ・思春期の過程を完了する例は、約10%。
- ・自然に妊娠が成立する例は、2%。
- ・腹腔鏡による生検で卵胞が検出される例は、26%。
モザイク、FSH低値、AMH高値、
思春期が自然に発来したもの、初経が自然に発来したもの

ターナー症候群の妊娠

高い流産率

ターナー症候群女性の妊娠は、大動脈解離のリスクのためにハイリスク妊娠となる。

Turner syndrome is a relative contraindication for pregnancy, and patients should be encouraged to consider alternatives, such as gestational surrogacy or adoption.

(Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2012; 97(2):282-284)

ターナー症候群へのホルモン補充

Age	Suggestions
10-11	自然の思春期発来を観察。Tanner stagingと血中FSH値で。
12-13	自然の発来がなくFSH上昇があれば、low dose E ₂ を開始。
12.5-15	E ₂ 用量を漸増し、約2年かけて成人の用量に達せしめる。
14-16	周期的なP投与を開始。E ₂ 単独投与で2年経過、または破綻出血が起きた時
14-30	成人用量のKaufmann療法を30歳まで続ける。
30-50	低用量HRTで十分に骨粗鬆症を予防できる。CEE 0.625mg/day相当。
50<	HRTを行うか否かは他の閉経後女性と同等に考慮。

(The Turner Syndrome Consensus Study Group: J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(1):10-25)

実際の投与方法 (日本小児内分泌学会薬事委員会: 日本小児科学会雑誌 2008; 112(6):1048-1050)

1) エストラジオール貼付剤(エストラナーテープ) 2) 結合型エストロゲン(プレマリン)

1/8枚 2日ごとに貼り替え 6~12か月

1/10錠 1日1回 6~12か月

1/4枚 2日ごとに貼り替え 6~12か月

1/4錠 1日1回 6~12か月

1/2枚 2日ごとに貼り替え 6~12か月

1/2錠 1日1回 6~12か月

1枚 2日ごとに貼り替え 6~12か月

1錠 1日1回 6~12か月

最大量で6か月投与、または破綻出血があればKaufmann療法へ移行。

Congenital hypogonadotropic hypogonadism (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism) = CHH (IHH)

ゴナドトロピン分泌不全による性腺機能低下である。

男性では、4,000～10,000人に1人

女性では、男性よりも2倍以上少ない、とされている。

分類と頻度

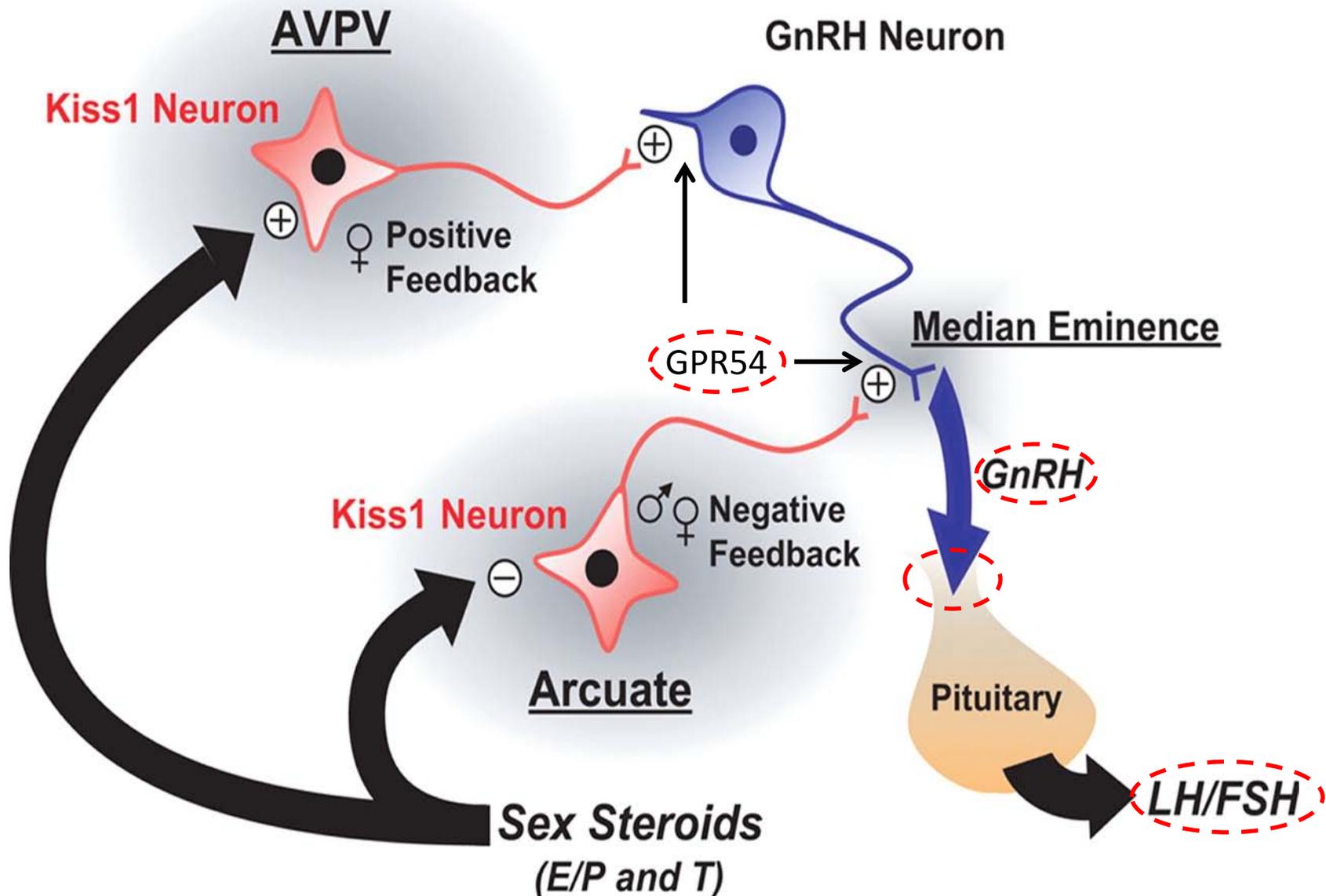
Normosmic non-syndromic CHH	51%
Kallmann's syndrome	41%
Syndromic CHH and adrenal hyperplasia with DAX1 mutations CHH multiple pituitary deficiencies associated with PROP1 mutations CHARGE syndrome Bardet Biedl syndrome Prader-Willi syndrome etc	8%

(Brioude F, et al: Eur J Endocrinol 2010; 162:835-851)

Normosmic non-syndromic CHHの原因

(site of mutation)

1. GnRH receptor (GnRHR)
2. G protein-coupled receptor 54 (GPR54)
3. Neurokinin B (NKB)
4. GnRH1
5. Gonadotropin



(Gottsch MI, et al: Mol Cell Endocrinol 2006; 254-255:91-96 改变)

Syndromic CHHの原因となる遺伝子

遺伝子	KAL 1	FGFR 1	PROK 2	PROKR 2	CHD 7	FGF 8
遺伝形式	X連鎖劣性	常染色体優性	常染色体劣性	常染色体劣性	不明	常染色体優性
随伴症状	片側腎欠損	口唇口蓋裂、歯牙欠損	痙攣、睡眠障害	痙攣、睡眠障害	CHARGE症候群	口唇口蓋裂、色盲

FGF: fibroblast growth factor

FGFR: fibroblast growth factor receptor

PROK: prokineticin

PROKR: prokineticin receptor

CHD 7: Chromodomain helicase DNA binding-protein 7

CHARGE: Coloboma of iris, Heart malformation, Atresia of nasal choanae, Retardation of growth and development, Genitourinary anomaly, Ear anomaly

CHH (IHH)の治療

(1) Kaufmann療法(妊娠希望のない場合)

(2) 排卵誘発

	GnRH療法	Gonadotropin療法
GnRHR異常	無効(軽症例では有効)	有効
GPR54異常	有効	有効
NKB異常	有効	有効
GnRH1異常	有効	有効
Gonadotropin異常	無効	有効
Kallmann syndrome	無効～有効	有効

実際は、Gonadotropin療法が行われることが多い。

GnRH療法は、GnRH(ヒポクライン)を律動的(パルス)に注入するので、生理的状态に近く、過剰刺激のリスクが小さい



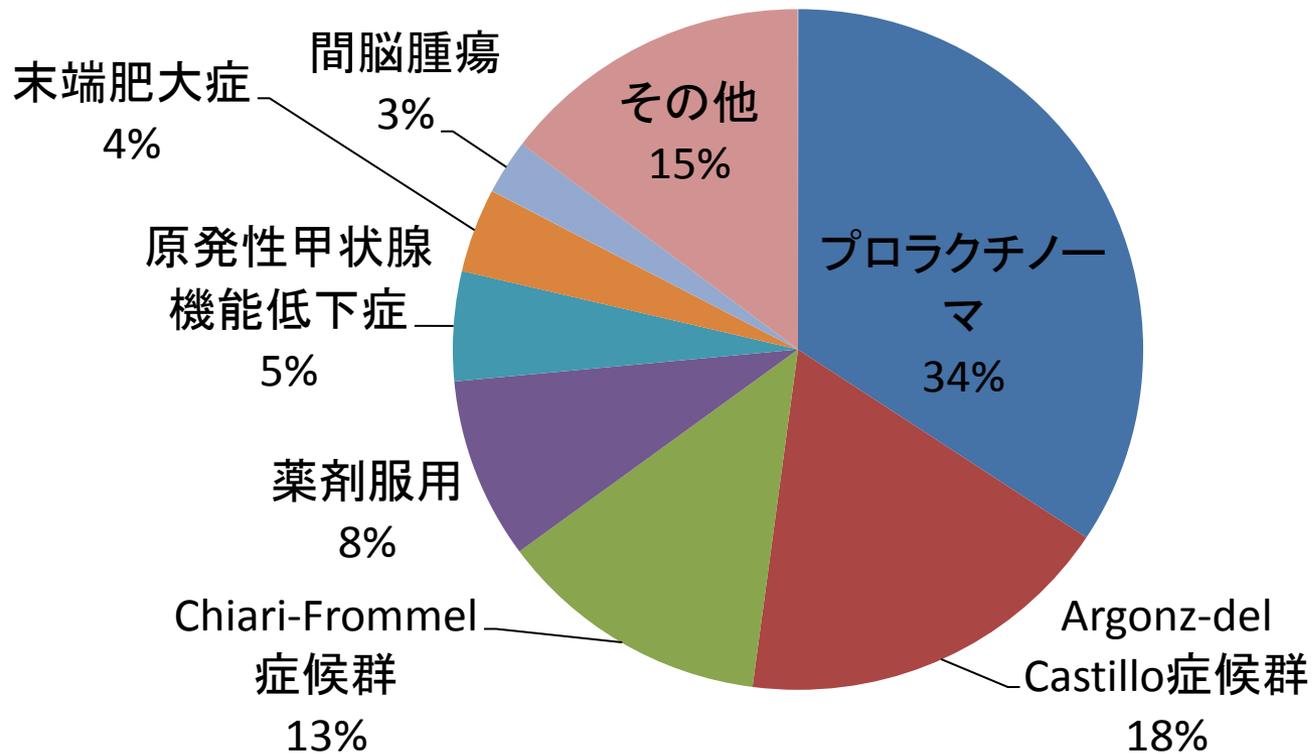
Pituitary causes of amenorrhea

Tumor	Prolactinoma
	Other hormone-secreting pituitary tumors
	Nonfunctional tumors (craniopharyngioma)
	Metastatic tumors
Space-occupying lesions	Empty sella syndrome
	Arterial aneurysm
Pituitary necrosis	Postpartum pituitary necrosis (Sheehan syndrome)
	Panhypopituitarism
Systemic inflammatory disease	Sarcoidosis
	Hemochromatosis
Other	Pituitary stalk interruption syndrome
	Ectopic location of the posterior pituitary

Pituitaryに原因あるものとしては、Hyperprolactinemiaが最も多い。
(Primary hypothyroidismに注意)

高プロラクチン血症の原因

高プロラクチン血症の原因別頻度(N=1112)



(厚生省間脳下垂体機能障害調査研究班、1982)

プロラクチンの分泌調節

PIF (prolactin-inhibiting factor)

dopamine

GABA (γ -aminobutyric acid)

PRF (prolactin releasing factor)

TRH (thyrotropin-releasing hormone)

VIP (vasoactive intestinal peptide)

PHI (peptide histidine isoleucine)

serotonin

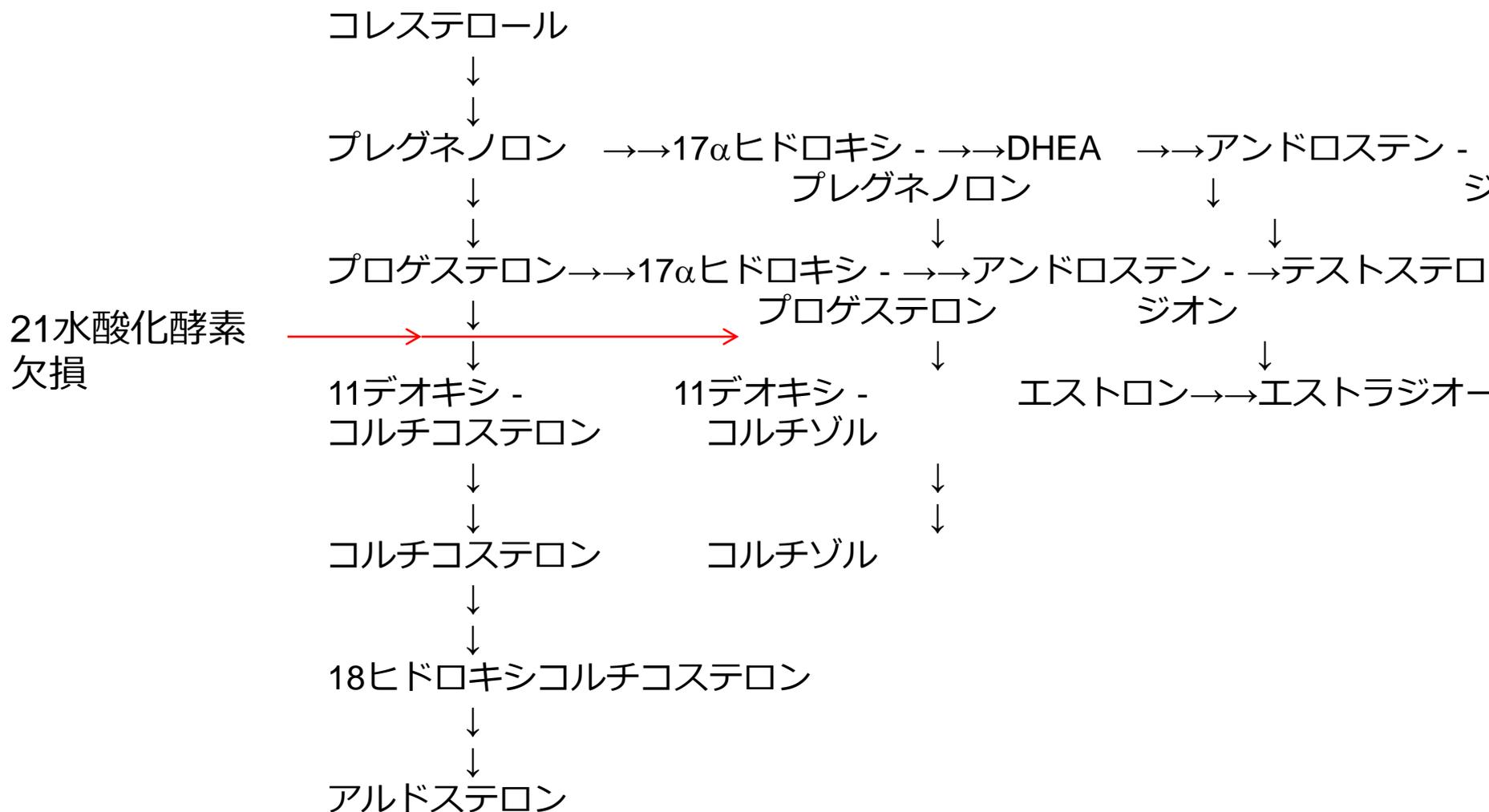
opioid peptides

主たる分泌促進因子は不明のままであった。

Prolactin-releasing peptide (PrRP) の発見(1998)

主要な分泌促進因子??

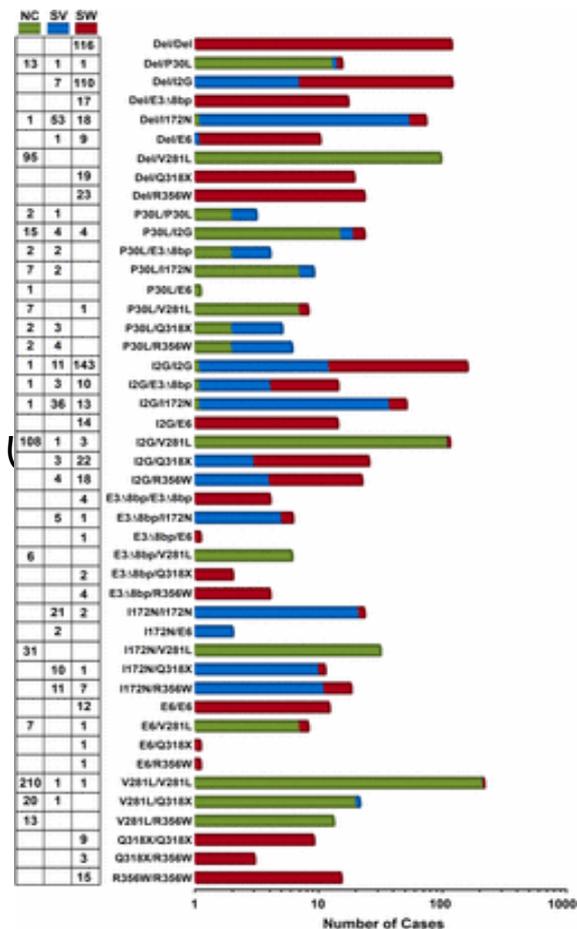
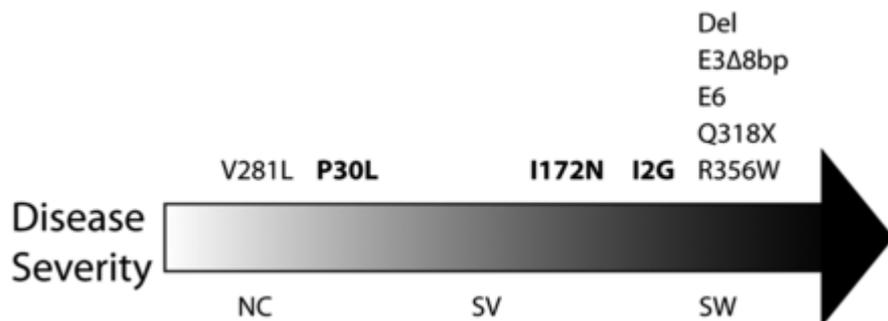
先天性副腎過形成症 (CAH)



先天性副腎過形成症 (CAH)

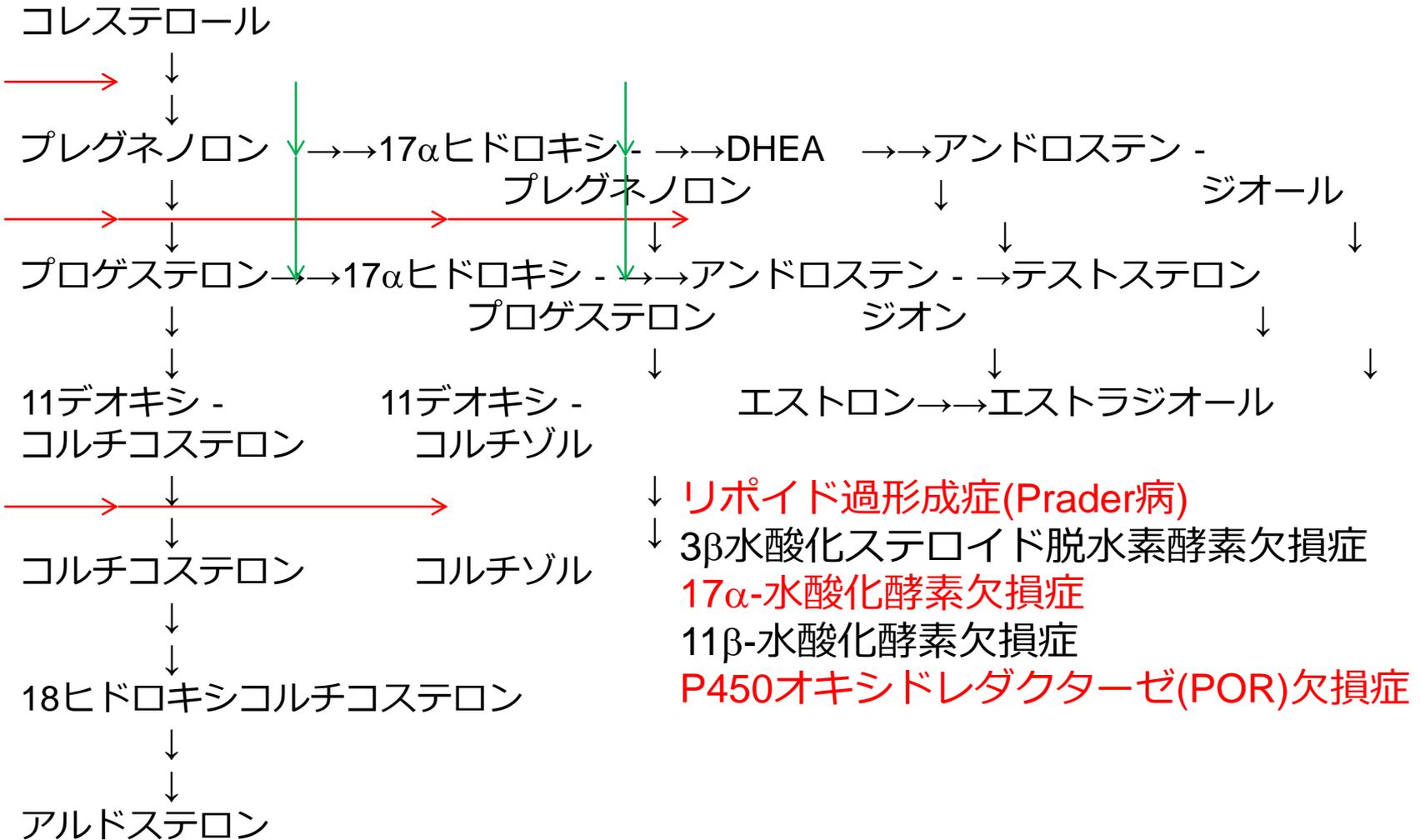
21水酸化酵素欠損症

- CAHの90%以上を占める
- 1.5~2万人に1人の頻度
- 常染色体性劣性遺伝
- 新生児マススクリーニングの対象、
17-OHP高値により診断
- 3つの病型、軽症から順に、非古典型(NC) –
単純男性化型(SV) – 塩喪失型(SW)
- 原因として、さまざまな遺伝子の変異が知られている
- 重症例は、幼時に診断され、
手術を受けている場合が多い。



(New MI, et al: PNAS 2013; 110(7):2611-2616)

その他のCAH



その他

卵巣腫瘍により原発性無月経となっているもの
granulosa cell tumor

(Kota SK, et al: Indian J Endocrinol Metab 2012; 16(5):836-839)

(Adachi T, et al: J Obstet Gynaecol Res 2012; 38(3):597-600)

mucinous cystadenoma (non-functional)

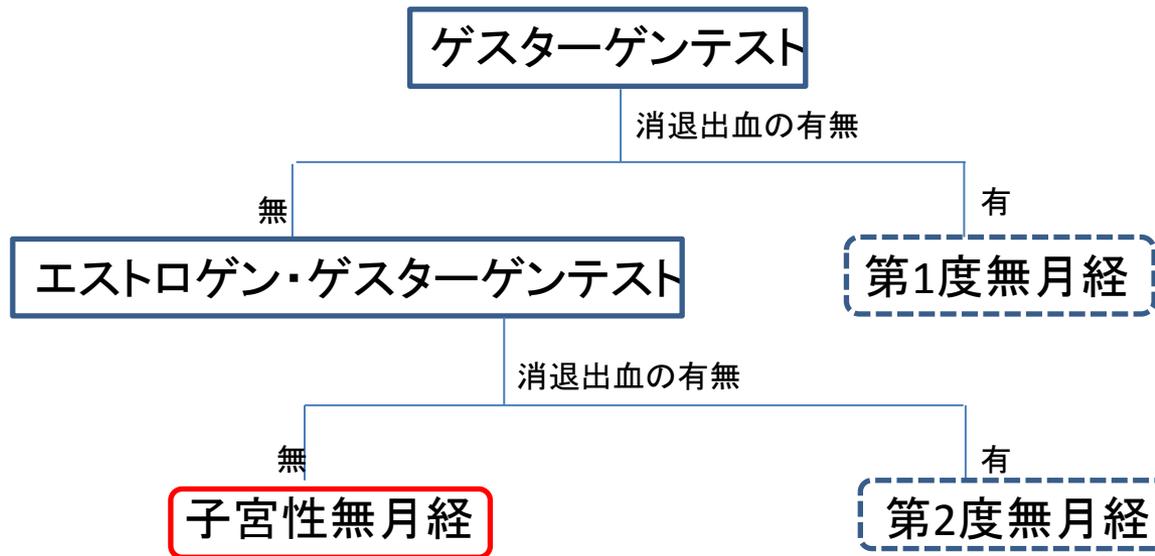
(Thomas RL, et al: Obstet Gynecol 2012; 120(2 Pt2):473-476)

Leydig cell tumor (progesterone-secreting, normal sized)

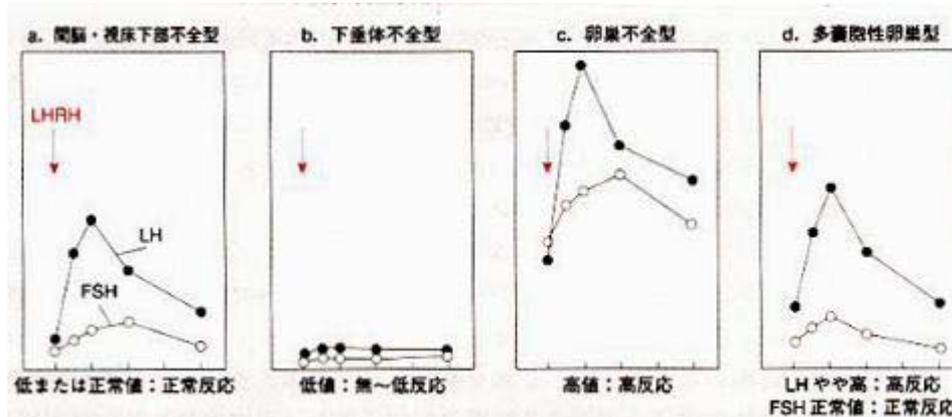
(Bry-Gauillard H, et al: Fertil Steril 2008; 90(4):1198,e1-e5)

いずれも腫瘍摘出により、ゴナドトロピン値が正常化し、初経をみる。

続発性無月経



GnRHテスト



続発性無月経と稀発月経

稀発月経：月経周期が延長し、39日以上で発来
(続発性無月経の軽症とみることもできる)

体重減少性無月経
多嚢胞性卵巣症候群

どちらも、まず食事など、生活習慣の改善

専攻医教育プログラム7 排卵誘発法

滋賀医科大学
木村文則

WHOによる排卵障害の分類

	Group 1	Group 2	Group 3
障害のメカニズム	視床下部・下垂体機能不全	視床下部・下垂体機能低下	卵巣不全 (卵胞を認めず)
LH、FSHレベル	↓ ↓ ↓	正常(PCOSではLH>FSH)	↑ ↑
E2rベル	↓ ↓	正常	↓ ↓
頻度	高い	最も高い	まれ
P test	反応なし	反応あり	反応なし
E+P test	反応あり	反応あり	反応あり
古典的分類	第Ⅱ度無月経	第1度無月経	第Ⅱ度無月経
主な診断名	視床下部性無月経	視床下部性、PCOS	早発卵巣不全
治療	ゴナドトロピン	クロミフェン、ゴナドトロピン	治療なし

中枢性排卵障害

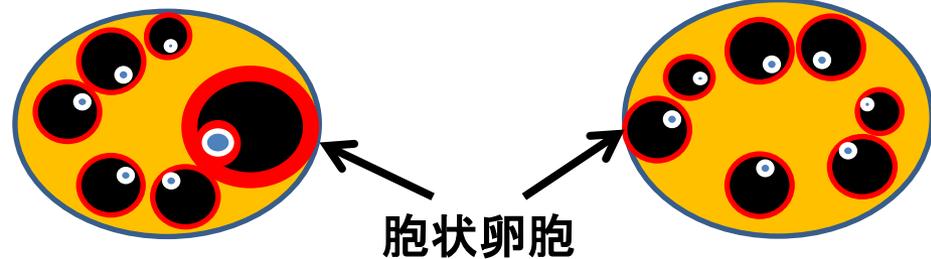
第Ⅰ度無月経
無排卵周期症
稀発月経

第Ⅱ度無月経

• 卵胞発育

中等度以上

小卵胞のみ
あるいは無し



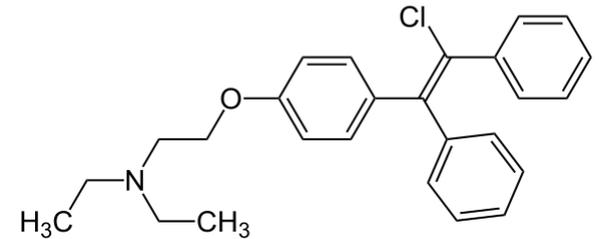
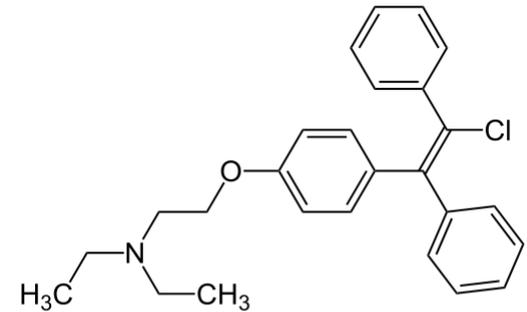
• 排卵誘発法

クロミフェン、Gn

Gn、
(GnRHパルス)

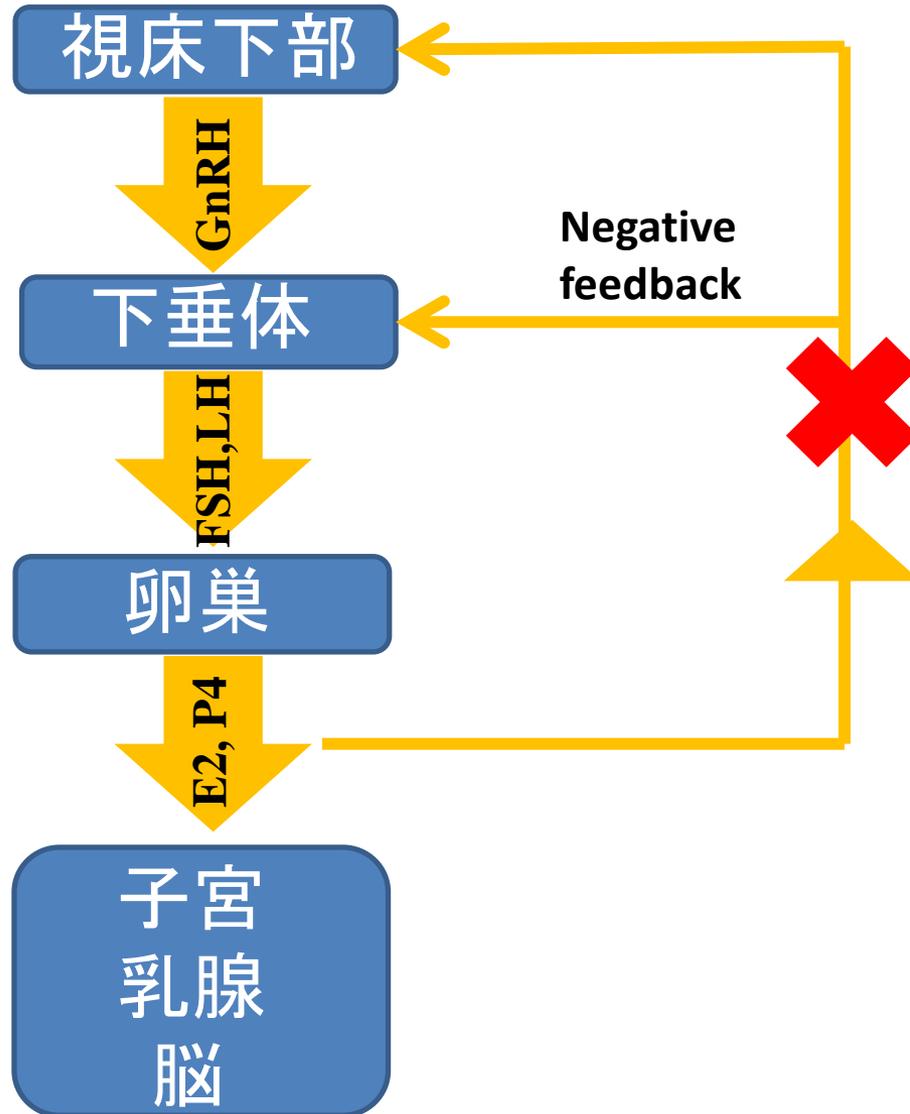
クロミフェン

- クロミフェンクエン酸塩 (CC)
- エストロゲン作用が弱い
生体内では抗エストロゲン作用
- 視床下部で内因性エストロゲンと競合拮抗
GnRH分泌を促進
- en-CCとzu-CC 2種類の光学異性体が含有されている



クロミフェンの作用機序

Negative feedback
が遮断されるため、
GnRH、FSH、LHの
分泌を促進



CCは、エストロゲンの
視床下部、下垂体への
negative feedbackを
遮断

クロミフェン使用の実際

- 適応

第1度無月経となる病態、無排卵周期症、
稀発月経

- 使用方法

クロミッド[®]、セロフェン[®] (50mg)

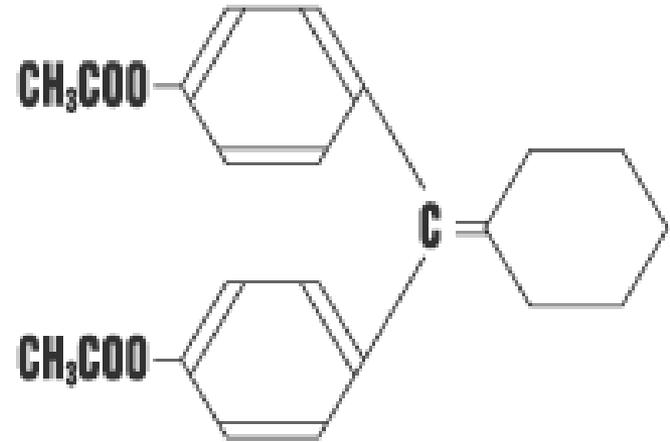
1-3錠 分1-3 月経or消退出血5日目から5日間

- 効果

月経のパターン	排卵率	妊娠率	多胎率	OHSS発生率
無排卵周期症	70-90 % 75.0%	25-30 %	4-6 %	1-3%
第1度無月経	50-70 % 56.3%	25-30 %	4-6%	1-3%

シクロフェニル

- CCと同様の作用機序
- 排卵作用はやや劣る
 - 第1度無月経 39.6%
 - 無排卵周期症 62.4%
- 頸管粘液の分泌抑制が少ない
- 双胎の頻度が低い 2-3%



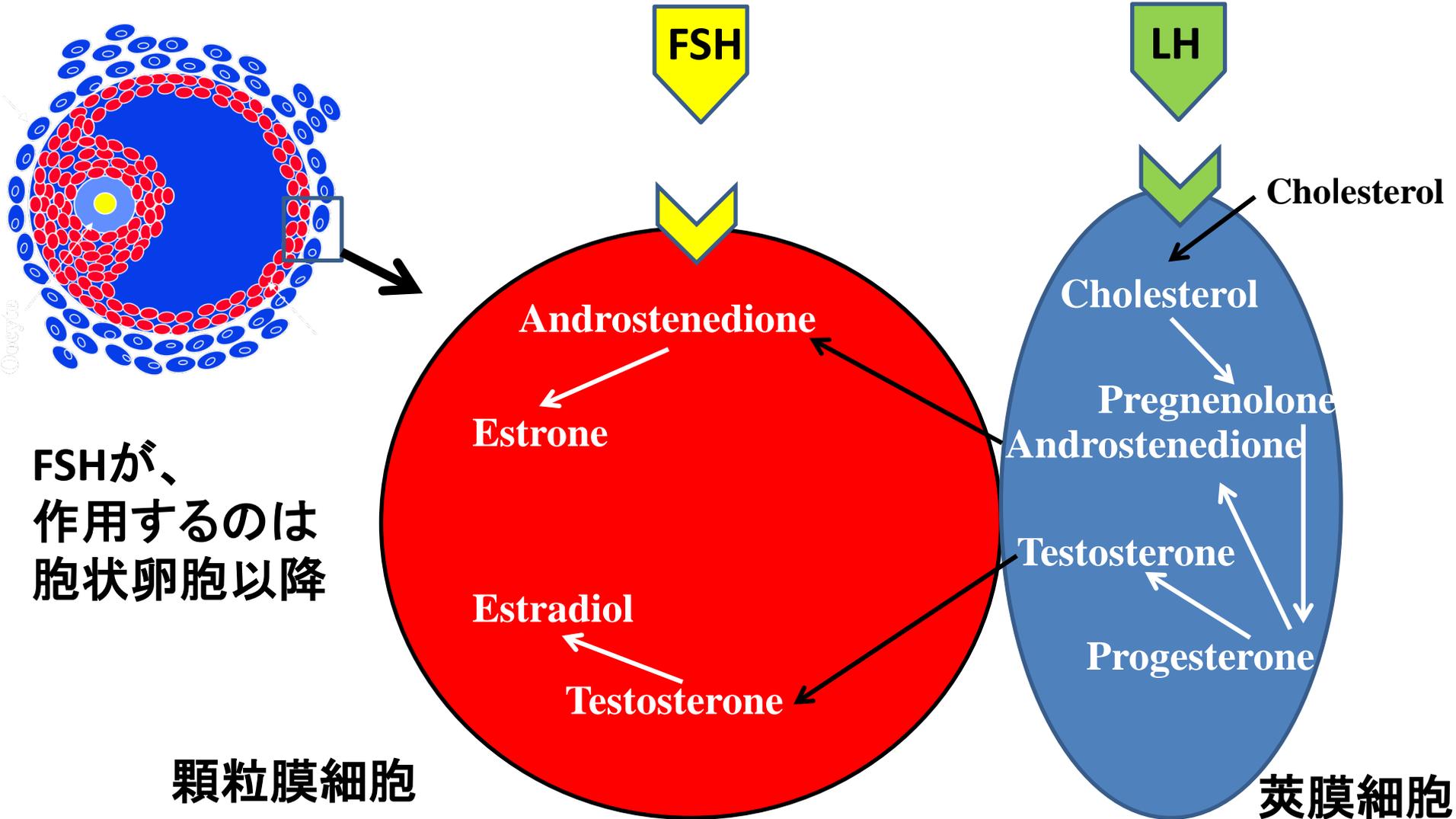
使用方法 1日400-600mg(4-6錠)を2~3回に分けて
5-10日間投与

ゴナドトロピン(Gn)

- 性腺刺激ホルモン
- 下垂体性とヒト絨毛性がある
- 卵胞発育には下垂体性Gn(FSH or hMG)を使用し、
排卵惹起にはヒト絨毛性Gn(hCG)を用いる
- 一般に排卵誘発のためのゴナドトロピン製剤とは、
FSHとhMGを指す

ゴナドトロピンの作用機序

Two cell two gonadotropin theory



ゴナドトロピン療法

- 適応

クロミフェン無効の第Ⅰ度無月経と無排卵周期症
第Ⅱ度無月経

- 使用方法

- ①月経5日目からhMG/FSH 製剤50-225単位を
連日または各日に投与
- ②週2-3回の診察
- ③主席卵胞18mm径となればhCG 5000単位投与
- ④16mm以上の卵胞が4個以上ならhCGキャンセル
- ⑤黄体賦活(高エストロゲンの影響)

ゴナドトロピン療法 多胎率

15mm以上の卵胞数	治療周期	妊娠数	妊娠率 (%)	出生数	多胎	多胎率 (%)
1	277	47	17.1	39	2	5.1
2	77	20	26.0	17	2	11.7
3	32	11	34.4	10	2	20.0
>3	19	5	26.3	4	2	50.0

(Internal report. Loumaye et al. 1995)

FSH低用量漸増療法

1. 初期投与量**50または75単位**/日（特に第1周期）
2. 初期投与量を**7日間**または14日間維持する
3. 増量する場合は**初期投与量の1/2**を加える
4. 卵胞計測は投与開始の1週間後，その後は週に2～3回程度
5. 1cm を超えた卵胞の発育速度は1日2mm 程度と予測する
6. 16mm を超えた卵胞数が4個以上の場合にはhCG をキャンセルする

（松崎利也 日産婦誌 2009）

生殖補助医療

Assisted reproductive technology ; ART

兵庫医科大学 産科婦人科学講座
兵庫医科大学病院 生殖医療センター

柴原浩章

生殖補助医療 (ART)

- 一般に体外受精・胚移植 (IVF-ET)、卵細胞質内精子注入・胚移植 (ICSI-ET)、および凍結・融解胚移植等の不妊症治療法の総称である。
- 本邦では1983年にARTが導入され、以後現在までにARTにより30万人以上の児が誕生している。

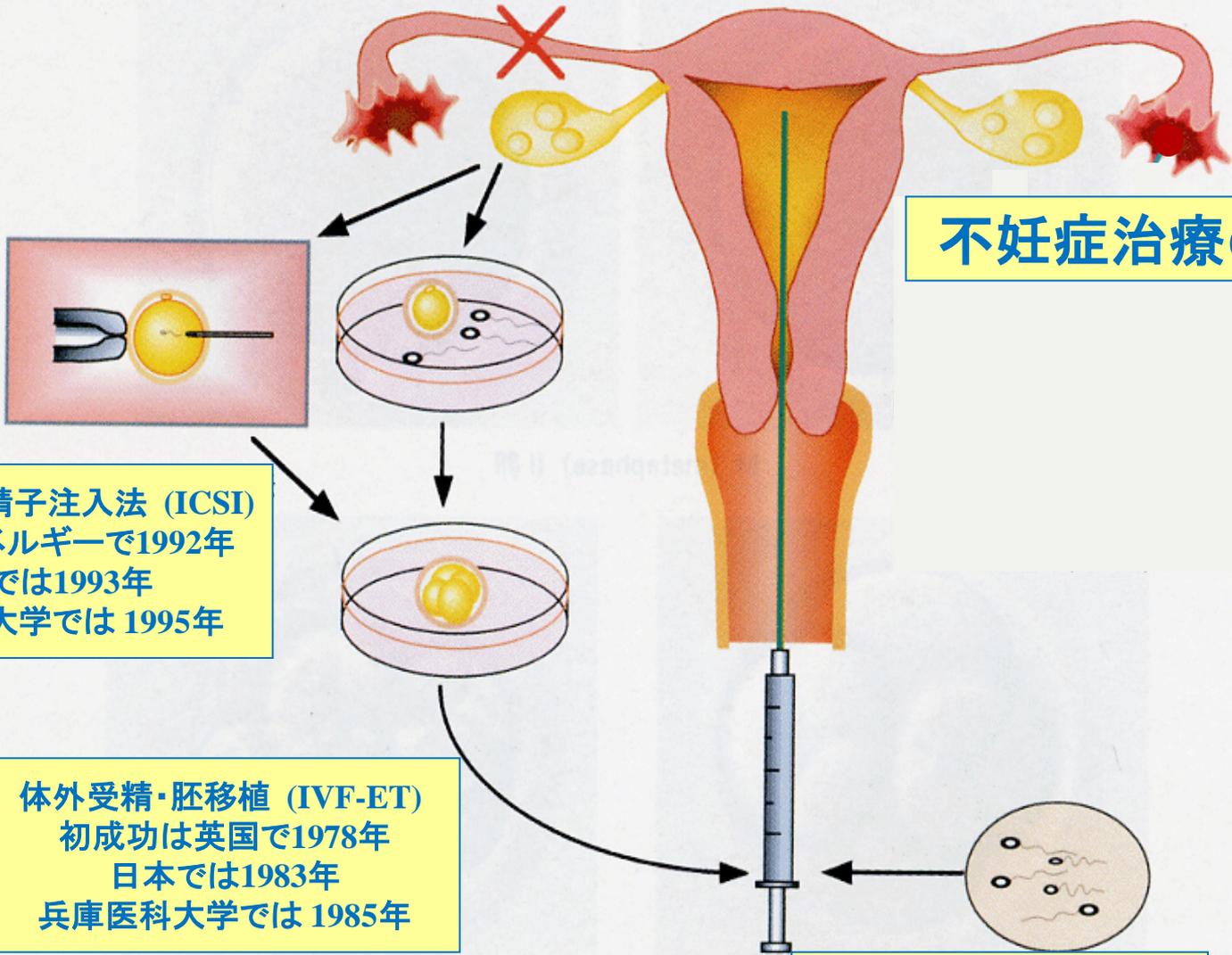
不妊症治療の主役

卵細胞質内精子注入法 (ICSI)
初成功はベルギーで1992年
日本では1993年
兵庫医科大学では1995年

体外受精・胚移植 (IVF-ET)
初成功は英国で1978年
日本では1983年
兵庫医科大学では1985年

人工授精 (AIH) 1799年~

主な生殖補助医療 (ART)



ARTの適応

■ IVFの適応

- 1) 両側の卵管閉塞による卵管性不妊症
- 2) 男性不妊症
- 3) 精子不動化抗体による免疫性不妊症
- 4) 原因不明不妊症

■ ICSIの適応

- 1) IVFによる受精障害 (多くは重度の男性不妊症)
- 2) 精巣精子あるいは精巣上体精子によるART

ARTの発展

- | | | |
|------|---|--|
| 1978 | 世界で初めてヒトのIVF-ETで妊娠・分娩に成功 (イギリス) | Steptoe & Edwards |
| 1980 | オーストラリアでIVF-ETによる妊娠・分娩に成功 | Lopata et al. |
| 1981 | 米国でIVF-ETによる妊娠・分娩に成功 | Jones Jr. et al. |
| 1983 | 日本でIVF-ETによる妊娠・分娩に成功
胚凍結後移植による妊娠・分娩に成功 | 鈴木雅洲 ほか
Trounson et al. |
| 1984 | GnRH agonistを卵巣刺激に応用 | Porter et al. |
| 1985 | 経膈エコーを採卵に応用 | Wikland et al. |
| 1988 | MESAで獲得した精巣上体精子による妊娠・分娩に成功
SUZIによる妊娠・分娩に成功 | Patrizio et al.
Ng et al. |
| 1990 | 胚ガラス化凍結後移植による妊娠・分娩に成功 | Gordts et al. |
| 1992 | ICSIによる妊娠・分娩に成功 | Palermo et al. |
| 1995 | TESEで獲得した精巣精子による妊娠・分娩に成功 | Devroey et al. |
| 1998 | GnRH antagonistを卵巣刺激に応用
胚盤胞培養法の確立 | Itskovitz-Eldor et al.
Gardner et al. |
| 1999 | ガラス化凍結卵子による妊娠に成功 | Kuleshiva et al. |

Edwards博士 & Steptoe博士の偉業に対し、 ノーベル医学生理学賞が授与される (2010年)

366

THE LANCET, AUGUST 12, 1978

Letters to the Editor

BIRTH AFTER THE REIMPLANTATION OF A HUMAN EMBRYO

SIR,—We wish to report that one of our patients, a 30-year-old nulliparous married woman, was safely delivered by caesarean section on July 25, 1978, of a normal healthy infant girl weighing 2700 g. The patient had been referred to one of us (P.C.S.) in 1976 with a history of 9 years' infertility, tubal occlusions, and unsuccessful salpingostomies done in 1970 with excision of the ampullae of both oviducts followed by persistent tubal blockages. Laparoscopy in February, 1977, revealed grossly distorted tubal remnants with occlusion and peritubal and ovarian adhesions. Laparotomy in August, 1977, was done with excision of the remains of both tubes, adhesiolysis, and suspension of the ovaries in good position for oocyte recovery.

Pregnancy was established after laparoscopic recovery of an oocyte on Nov. 10, 1977, in-vitro fertilisation and normal cleavage in culture media, and the reimplantation of the 8-cell embryo into the uterus 2½ days later. Amniocentesis at 16 weeks' pregnancy revealed normal α -fetoprotein levels, with no chromosome abnormalities in a 46 XX fetus. On the day of delivery the mother was 38 weeks and 5 days by dates from her last menstrual period, and she had pre-eclamptic toxæmia. Blood-pressure was fluctuating around 140/95, œdema involved both legs up to knee level together with the abdomen, back, hands, and face; the blood-uric-acid was 390 $\mu\text{mol/l}$, and albumin 0.5 g/l of urine. Ultrasonic scanning and radiographic appearances showed that the fetus had grown slowly for several weeks from week 30. Blood-œstriol and human placental lactogen levels also dropped below the normal levels during this period. However, the fetus grew considerably during the last 10 days before delivery while placental function improved greatly. On the day of delivery the biparietal diameter had reached 9.6 cm, and 5 ml of amniotic fluid was removed safely under sonic control. The lecithin: sphingomyelin ratio was 3.9:1, indicative of maturity and a low risk of the respiratory-distress syndrome.

We hope to publish further medical and scientific details in your columns at a later date.

Department of
Obstetrics and Gynaecology,
General Hospital,
Oldham OL1 2JH

University Physiology Laboratory,
Cambridge CB2 3EG

P. C. STEPTOE

R. G. EDWARDS

The classification of phenomena according to the Registrar General's social classes was a useful procedure when introduced in the 1911 Census and in later medical studies. For instance, it was used to demonstrate neatly and clearly an association between socioeconomic disadvantage and infant ill-health and death. In other words higher rates of infant mortality were associated with evils indicated roughly by the social-class classification which indicated lack of education, poverty, poor housing, hygiene, and nutrition, and so on. This association of low incidence in the professional classes and high incidence in the unskilled was found in many other conditions (e.g., tuberculosis).

Since 1911 jobs have tended to be reclassified because of the illness experienced by those who do them, so statements drawing on the system have tended to become circular. Moreover, socioeconomic changes have rendered the classification less useful. What were often virtually hereditary occupational castes in 1911 (e.g., mining, fishing, and farming) have now so changed that people may be employed in them for only short periods. Mobility, both within and between classes, is common. Income gaps have closed—e.g., in 1948 a consultant in the N.H.S. without a merit award was paid 5 times as much as a coalminer, whereas now, making similar allowances for income tax and other deductions, the differential is 2–2½. Differences in education and skill often remain, especially between social classes IV and V and the rest, and it is often these and the ideologies that accompany them that determine the life-style of the different groups.

Some people have suggested that social-class classification asserts differences which have their origins at conception, and we suspect that this is what Reid et al. are on about, though their paper is not clear on this point. This view, once confidently held by the more favoured members of society, can no longer be entertained. A more plausible statement is that social class is a classification of occupations which put their mark on their members in all sorts of obvious and in many subtle ways. For example, there is indeed a social-class association with cervical cancer but it is not as marked as associations between, for instance, the incidence of cervical cancer and early, frequent, and varied experience of sexual intercourse. What a social-class classification can never do is lend itself to preception. True, medical students will become classified to social class I, provided they pass their exams, but future membership of a profession cannot have any bearing on a protein ratio in sperm. This Aristotelean way of thinking was abandoned by science centuries ago.

How a social-class classification is carried out is important, but Reid et al. give insufficient details of their method. For instance the U.K. subjects are said to have been classified "using



Robert Edwards (pictured in 1989) overcame a series of obstacles to make *in vitro* fertilization a reality.

AWARDS

Baby boom bags Nobel prize

UK pioneer of *in vitro* fertilization wins medicine honour.

BY ALISON ABBOTT

Very few scientists can say that four million people are alive because of their work, but Robert Edwards is one of those few. His development of the technique at the heart of that claim—*in vitro* fertilization (IVF)—has won him this year's Nobel Prize in Physiology or Medicine.

To make IVF possible, Edwards had to solve numerous problems in basic biology—some

of which opened the door for embryonic stem-cell research—while facing bitter opposition from churches, politicians and even some of his eminent colleagues at the University of Cambridge, UK. An outgoing yet thoughtful personality who eagerly engaged in public debate, Edwards was hurt by charges that his work was unethical.

But thanks also to his collaboration with another outsider, Patrick Steptoe, an obstetrician at the Oldham and District General

Hospital, the world's first test-tube baby, Louise Brown, was born in 1978. Within five years, 150 test-tube babies had been born worldwide. Since then, IVF has become mainstream, and Edwards and Steptoe have been lauded for helping give life to millions. Had he not died in 1988, Steptoe would probably have shared the prize.

In 2001, Edwards won a Lasker award, which often presages the Nobel. Two years ago he celebrated the 30th anniversary of IVF at a symposium where the impact of this work on many levels of society—biology and medicine, but also law, ethics, the arts and social anthropology—was discussed. At 85, Edwards is now too frail to give interviews, but his wife told the Nobel Foundation of his happiness at receiving the prize. "No other scientist could have transformed so many aspects of our society," says Martin Johnson, one of Edwards's first graduate students and now professor of reproductive sciences at the University of Cambridge.

Edwards began his research career in the early 1950s working on the reproductive biology of mice. After harvesting eggs from female mice, he learned how to coax them, and eggs from other species, to mature and be fertilized in a test tube. He also worked out how to control the timing of the rodents' ovulation—which annoyingly tended to happen at night—by administering certain hormones.

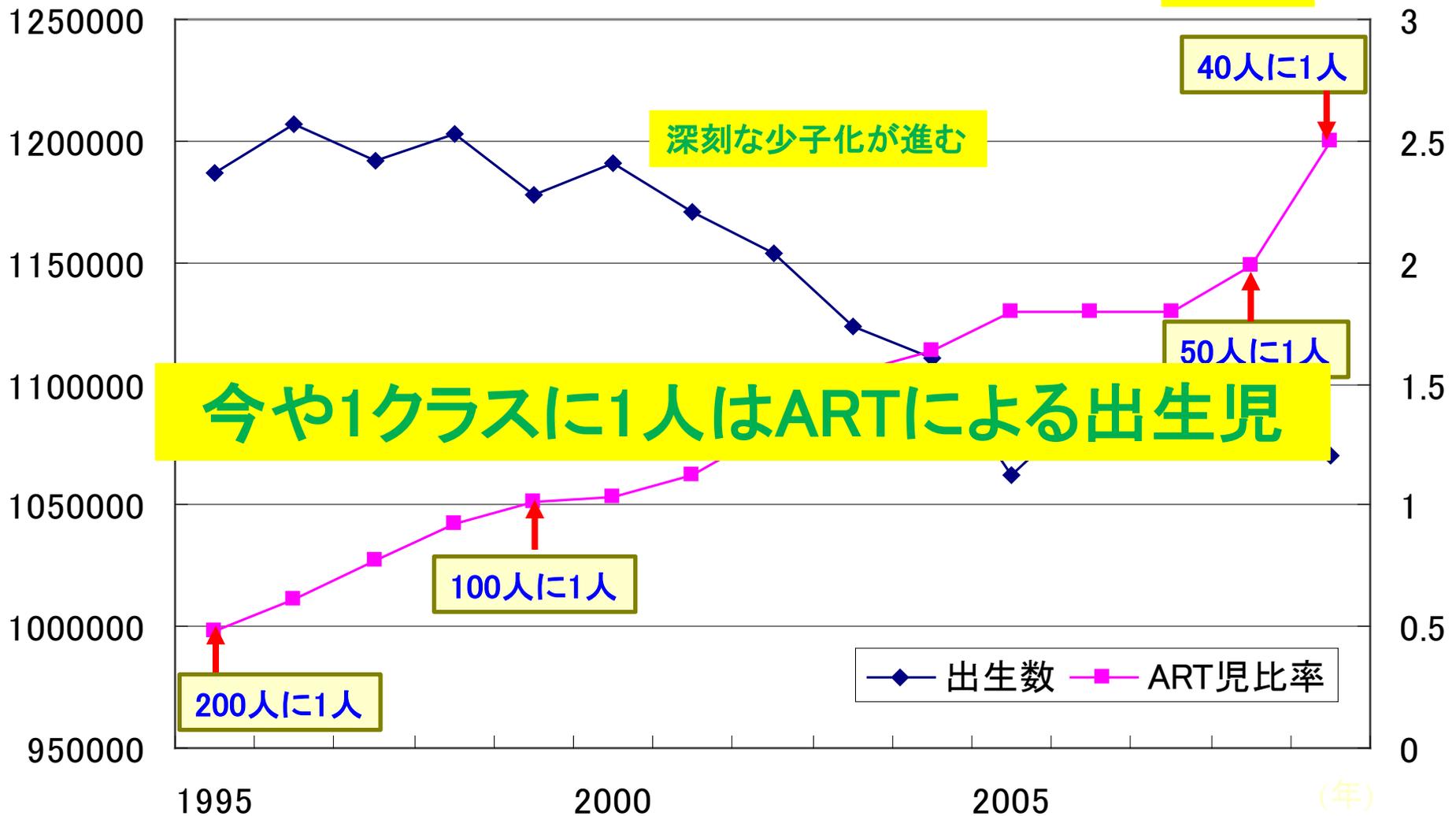
Soon after he joined the National Institute for Medical Research in London in 1958, Edwards began applying his findings, and those of other groups working on reproductive biology, to humans. He acquired slices of human ovaries from surgeons, and from these he isolated immature eggs. He spent two disappointing years failing to coax them to mature *in vitro*, until he realized that the process required at least 24 hours of incubation, not the 12 hours that rodent eggs required. "It is these empirical observations that move science forward," says Ian Wilmut of the MRC Centre for Regenerative Medicine at the University of Edinburgh, UK, who also had to modify the conventional timing of cell incubation to create the first cloned mammal, Dolly the sheep. "These things seem very small in retrospect, but they are critical."

By 1968, Edwards had fine-tuned the maturation of human eggs, learning how to fertilize them with the potential father's sperm and to prod them into forming embryos that could be implanted. Having moved to the University of Cambridge he needed a collaborator to help him apply these techniques in human ▶

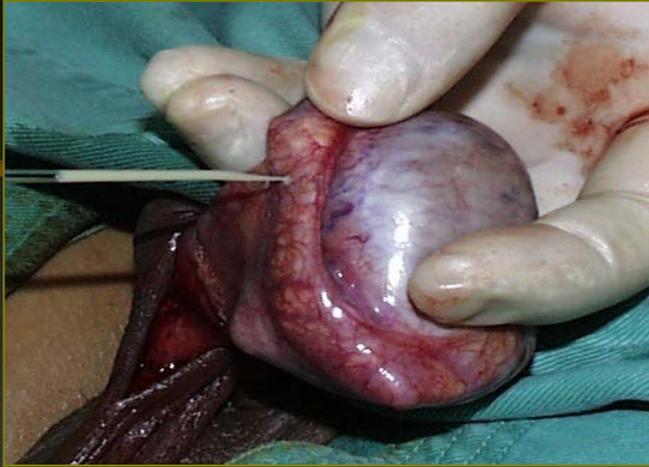
本邦における出生数とART児比率の推移

(人)

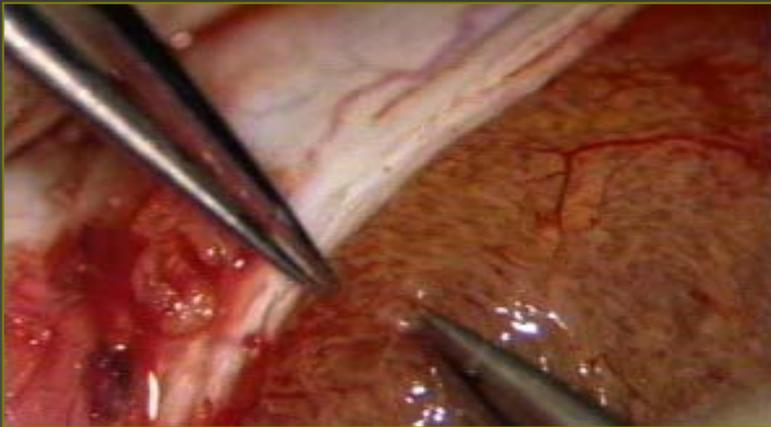
(%)



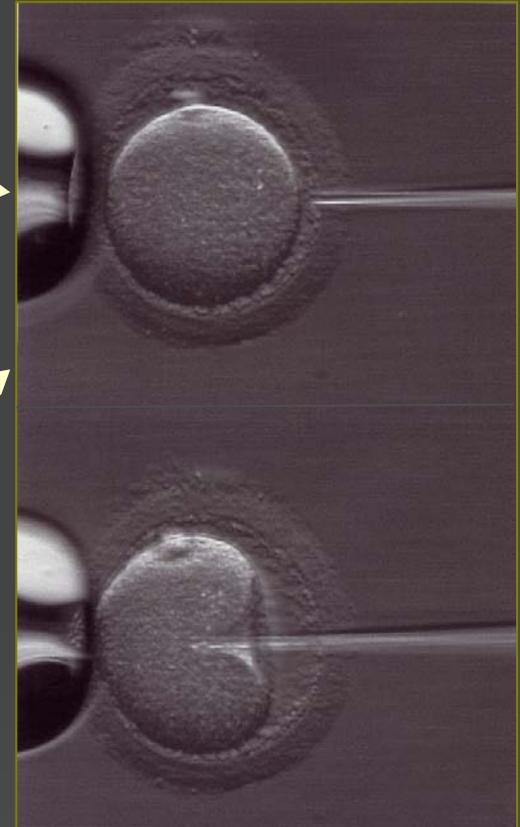
無精子症の不妊治療



MESA: microsurgical epididymal sperm aspiration
(閉塞性無精子症に対する顕微鏡下精巣上体精子吸引術)



MD-TESE: microdissection-testicular sperm extraction
(非閉塞性無精子症に対する顕微鏡下精巣内精子採取術)



ICSI
(卵細胞質内精子注入法)

臨床・研究遂行上倫理的に注意すべき事項に関する会告 (日本産科婦人科学会)

最近の社会情勢に鑑み、学会における臨床・研究活動も倫理的観点から十分考慮されたものでなくてはなりません。そのため、既に学会は会告をもって臨床・研究を遂行する際に、倫理的に注意すべき事項に関する見解を公表してきました。ここに会員各位の注意を喚起すること、また便宜のためにそれら見解を改めて一括掲載します。学会は、会員が日常診療を行うにあたり、これらの会告を厳重に遵守されることを要望致します。会告を遵守しない会員に対しては、速やかにかつ慎重に状況を調査し、その内容により定款に従って適切な対処を行います。

生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解 2010年4月改定

「体外受精・胚移植」に関する見解 2006年4月改定

顕微授精に関する見解 2006年4月改定

ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解 2010年4月改定

精子の凍結保存に関する見解 2007年4月

「XY精子選別におけるパーコール使用の安全性に対する見解」の削除について 2006年4月

「非配偶者間人工授精」に関する見解 2006年4月改定

ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する見解 2013年6月改定

死亡した胎児・新生児の臓器等を研究に用いることの是非や許容範囲についての見解 1987年1月

出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解 2013年6月改定

「生殖補助医療における多胎妊娠防止」に関する見解 2008年4月

「ヒトの体外受精・胚移植の臨床応用の範囲」についての見解 1998年10月

「着床前診断」に関する見解 2010年6月改定

代理懐胎に関する見解 2003年4月

胚提供による生殖補助医療に関する見解 2004年4月

体外受精・胚移植に関する見解

体外受精・胚移植(以下,本法と称する)は,不妊の治療,およびその他の生殖医療の手段として行われる医療行為であり,その実施に際しては,わが国における倫理的・法的・社会的基盤に十分配慮し,本法の有効性と安全性を評価した上で,これを施行する。

1. 本法は**これ以外の治療によっては妊娠の可能性がないか極めて低い**と判断されるもの,および本法を施行することが,**被実施者またはその出生児に有益であると**判断されるものを対象とする。
2. **実施責任者**は日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医であり,専門医取得後,不妊症診療に2年以上従事し,日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植の臨床実施に関する登録施設(注)において1年以上勤務,または1年以上研修を受けたものでなければならない。また,**実施医師,実施協力者**は,本法の技術に十分習熟したものとする。
3. 本法実施前に,被実施者に対して本法の内容,問題点,予想される成績について,事前に文書を用いて説明し,了解を得た上で同意を取得し,同意文書を保管する。
4. **被実施者は婚姻しており,挙児を強く希望する夫婦で,心身ともに妊娠・分娩・育児に耐え得る状態**にあるものとする。
5. 受精卵は,生命倫理の基本にもとづき,慎重に取り扱う。
6. 本法の実施に際しては,遺伝子操作を行わない。
7. 本学会会員が本法を行うに当たっては,所定の書式に従い本学会に**登録,報告**しなければならない。

顕微授精に関する見解

顕微授精(以下,本法と称する)は,高度な技術を要する不妊症の治療行為であり,その実施に際しては,わが国における倫理的・法的・社会的基盤に十分配慮し,本法の有効性と安全性を評価した上で,これを実施する.本法は,体外受精・胚移植の一環として行われる医療行為であり,その実施に際しては,本学会会告「体外受精・胚移植に関する見解」を踏まえ,さらに以下の点に留意して行う.

1. 本法は,男性不妊や受精障害など,本法以外の治療によっては妊娠の可能性がないか極めて低いと判断される夫婦を対象とする.
2. 本法の実施に当たっては,被実施者夫婦に,本法の内容,問題点,予想される成績について,事前に文書を用いて説明し,了解を得た上で同意を取得し,同意文書を保管する.
3. 本学会会員が本法を行うに当たっては,所定の書式に従って本学会に登録・報告しなければならない.

ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解

ヒト胚および卵子の凍結保存と移植(以下、本法と称する)は、体外受精・胚移植や顕微授精の一環として行われる医療行為である。その実施に際しては、本学会会告「体外受精・胚移植に関する見解」、および「顕微授精に関する見解」を踏まえ、さらに以下の点に留意して行う。

1. この見解における凍結保存と移植の対象は、本学会会告「体外受精・胚移植に関する見解」、および「顕微授精に関する見解」に基づいて行われた体外受精・胚移植または顕微授精等で得られた胚および卵子である。
2. 本法の実施にあたってART実施登録施設は、被実施者夫婦に、本法の内容、問題点、予想される成績、目的を達した後の残りの胚または卵子、および許容された保存期間を過ぎたものの取り扱い等について、事前に文書を用いて説明し、了解を得た上で同意を取得し、同意文書を保管する。
3. 凍結されている卵子はその**卵子の由来する女性**に、また凍結されている胚はそれを構成する**両配偶子の由来する夫婦に帰属する**ものであり、その女性または夫婦は、当該ART実施登録施設に対し、凍結卵子または胚の保管を委託する。
4. 胚の凍結保存期間は、被実施者夫婦の婚姻の継続期間であってかつ卵子を採取した**女性の生殖年齢を超えない**こととする。卵子の凍結保存期間も卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないものとする。凍結融解後の胚および卵子は、**卵子採取を受けた女性に移植される**ものであり、ART実施登録施設は施術ごとに被実施者夫婦または女性の同意を取得し、同意文書を保管する。
5. 本法の実施にあたってART実施登録施設は、胚および卵子の保存やその識別が、安全かつ確実に行われるように十分な設備を整え、細心の注意を払わなければならない。
6. 本学会会員が本法を行うにあたっては所定の書式に従い本学会に登録、報告しなければならない。

「多胎妊娠」に関する見解改定について

(平成20年4月12日)

日本産科婦人科学会(以下、本学会)は、生殖補助医療の普及にともない増加した多胎妊娠を防止する目的で、平成8年「多胎妊娠」に関する見解を発表し、会員に遵守を求めてまいりました。その後、生殖補助医療の技術はさらにめざましい進歩を遂げ、治療成績と安全性の向上をみるに至っています。一方、周産期医療の場に目を転じると、母体および新生児の管理を担う体制は、施設、医療者とも、その量において相対的にきわめて不十分な状況となっています。これには、多胎妊娠の増加にともない、管理を要する母体と出生する早産児が増加したことも、その要因として大きく関与していると考えられます。

ここに本学会は、母体および胎児・新生児の健全なる福祉を保持する観点から、生殖補助医療にともなって発生する多胎妊娠をさらに減少せしめることが急務と考え、現在の生殖補助医療技術の水準を基に、次のとおり見解を改定いたします。

生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解

生殖補助医療の胚移植において、移植する胚は原則として単一とする。ただし35歳以上の女性、または2回以上続けて妊娠不成立であった女性などについては、2胚移植を許容する。

治療を受ける夫婦に対しては、移植しない胚を後の治療周期で利用するために凍結保存する技術のあることを、必ず提示しなければならない。

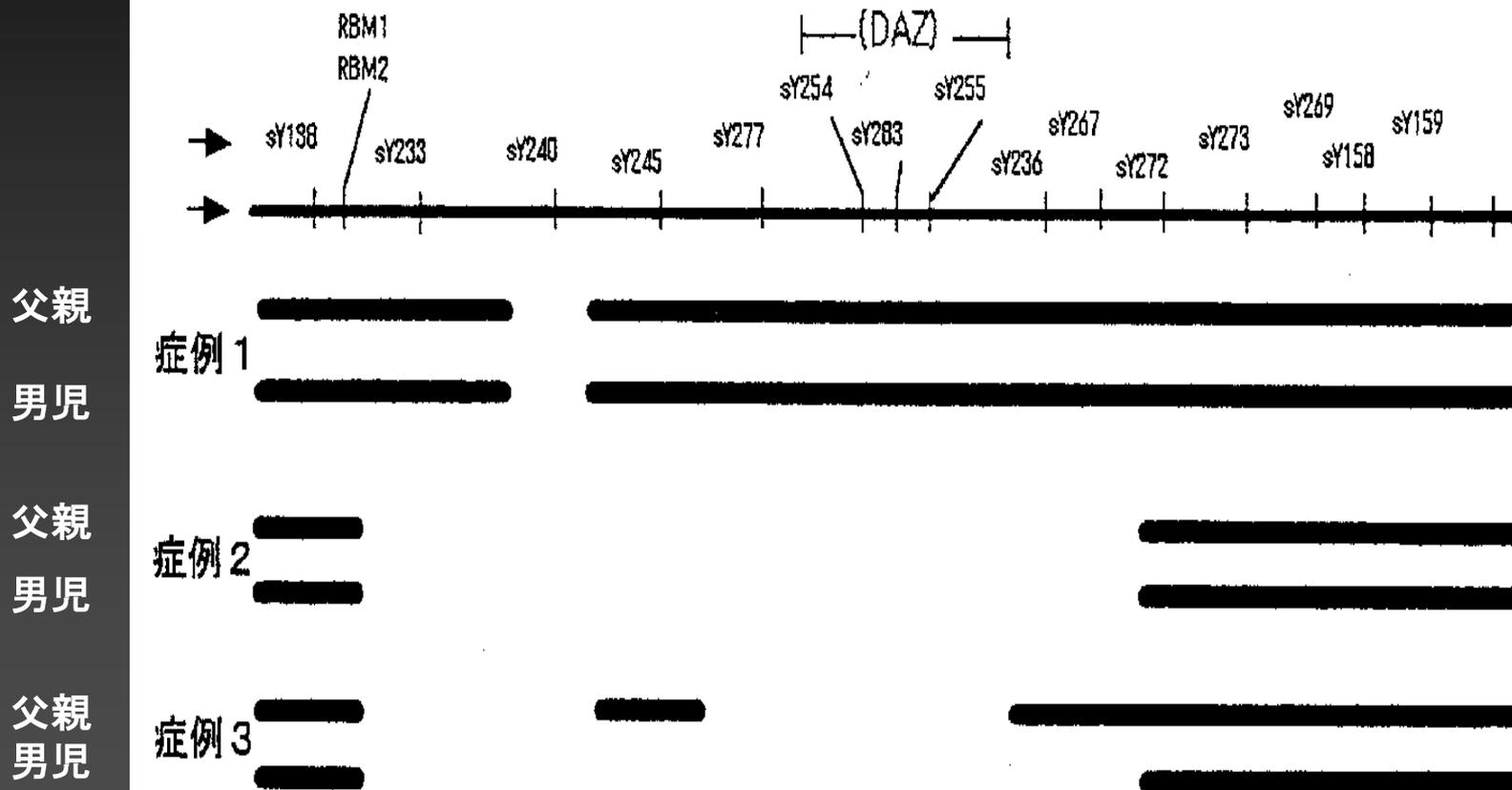
Y染色体微小欠失を有する不妊患者 に対する顕微授精について

近年、**Y染色体長腕上のAZF領域**における微小欠失(Y-microdeletion)が、重症造精機能障害男性に高頻度に認められる一方、その精子を用いた顕微授精(ICSI)により挙児可能となってきた。最近、この**変異遺伝子が次世代男児に伝達される**との報告も散見され、出生児の将来の妊孕性に対する影響が懸念される。

本学会はさきに、染色体異常保有男性の精子を用いるICSIを実施する上での遺伝医学的、倫理的問題点について注意を喚起してきた。Y染色体上の遺伝子異常を保有する患者精子を用いるICSIに際しても、同様の留意と配慮が必要である。

1. Y染色体上の微小欠失と造精機能障害との関連について十分に説明する。
2. ICSIにより妊娠が成立し出生児が男児の場合、同様の遺伝子異常が伝達される可能性があることを十分に説明する。
3. **遺伝カウンセラー**を交えた説明や情報提供が望ましい。
4. 夫婦から文書によるインフォームドコンセントを得ておく。

Y-microdeletionの次世代男児への伝達

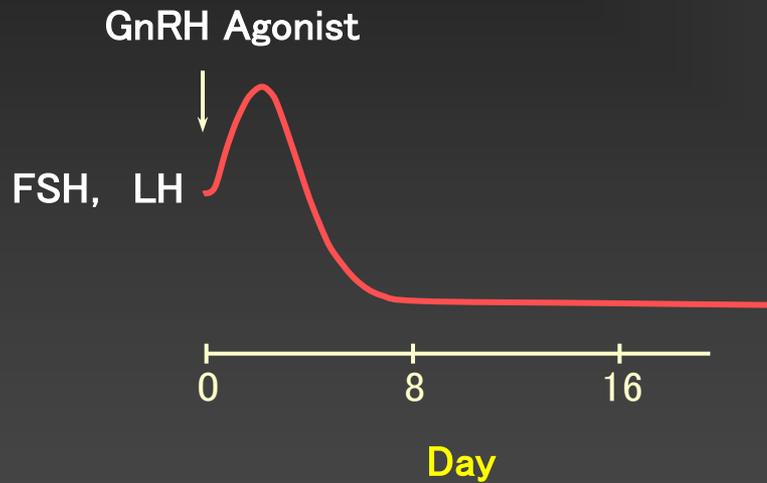


一度の手技で複数個採卵するためのCOS

- 調節卵巢刺激法 (COS)にはGnRH agonistを併用するLong法・Short法、ならびにGnRH antagonist法がある。
- Long法は調節性に優れ、卵巢予備能が低い者にはShort法、高い者にはantagonist法を選択する。
- Gn製剤にはHMG製剤、FSH製剤、recFSH製剤がある。
- 主席卵胞径が18mmに到達し、1卵胞当たりのE₂値が200pg/ml以上を目途にhCG投与に切り替える。

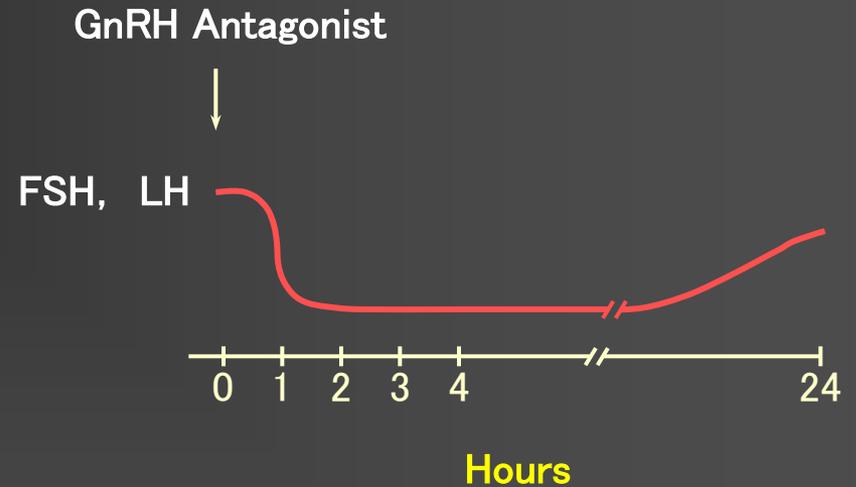
ゴナドトロピン分泌抑制の比較

GnRHアゴニスト



下垂体の GnRH 受容体が脱感作されるまで血中ゴナドトロピン分泌は抑制されない。投与終了後も抑制が持続する。

GnRHアンタゴニスト



投与後数時間でゴナドトロピン分泌が抑制される。投与終了後は速やかに回復する。

ARTの卵巣刺激におけるGnRHアゴニスト併用法と GnRHアンタゴニスト併用法の比較

GnRHアゴニスト

GnRHアンタゴニスト

Gn分泌抑制効果の特徴

一過性のflare up

速効性 (数時間以内)

下垂体機能回復までの時間

長い

短い

LHサージ

抑制

抑制

hMG投与日数

長い

短い

hMG投与量

多い

少ない

採取卵子数

多い

少ない

黄体補充

必須

必要

卵巣刺激費用

高い

安い

生産率

ほぼ同等

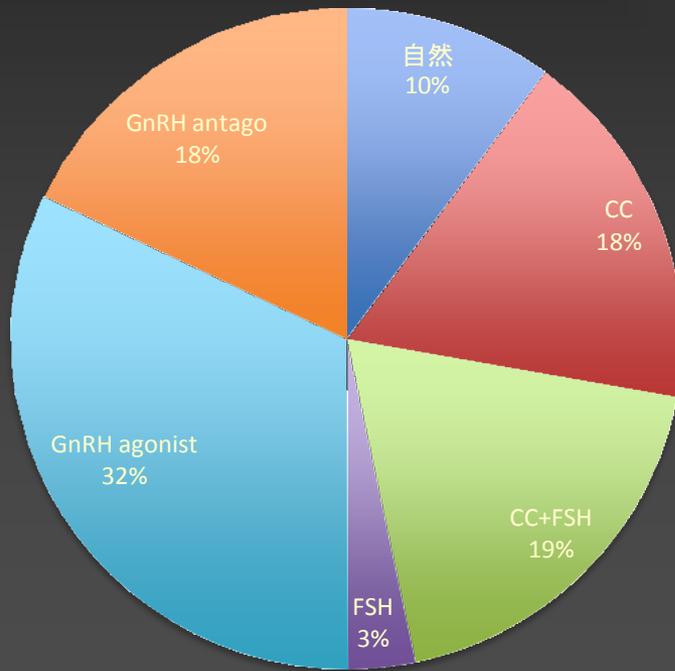
OHSS発症率

高い

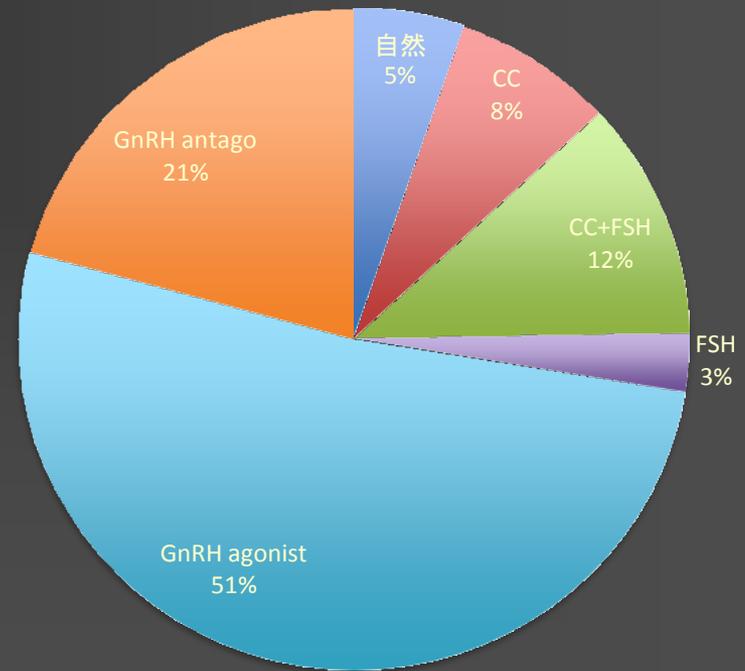
低い

刺激方法別内訳 (2007-2011)

刺激周期



妊娠周期



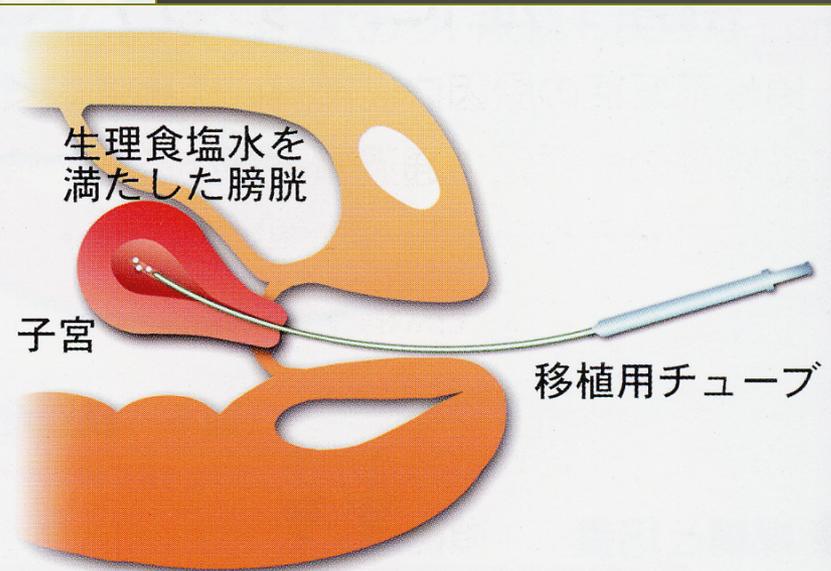
採卵と受精・胚発生

- hCG投与の約36時間後に経腔超音波ガイド下に19G程度の採卵針を用い卵胞液を吸引する。
- 回収した卵子は数時間の前培養のあと、IVFあるいはICSIにより媒精する。
- 翌日2前核の存在により正常受精を確認する。
- 採卵2日後に2~4細胞、3日後に4~8細胞、早ければ4日後に桑実胚、5日後に胚盤胞まで発生する。

採卵 (OPU)と 胚移植 (ET)



経膈超音波ガイド下採卵術



胚移植

OPU; oocyte picking-up
ET ; embryo transfer

ヒト卵子の受精、胚盤胞への発生

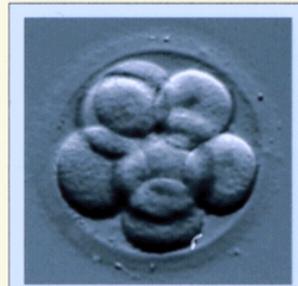
受精後の胚発生



培養1日目: 前核期～2細胞期



培養2日目: 4細胞期



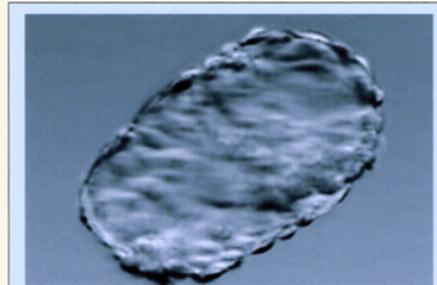
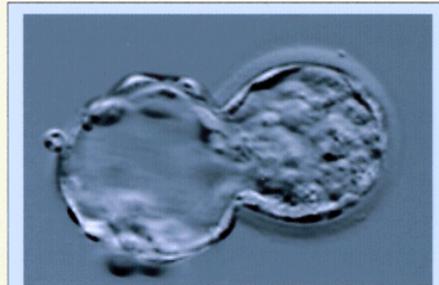
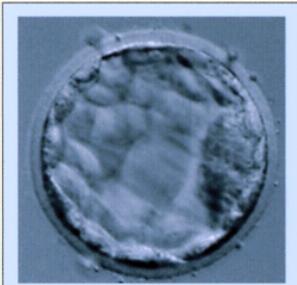
培養3日目: 8細胞期～compaction期



培養4日目: 桑実胚期



培養5～6日目: 胚盤胞期 (完全胚盤胞 / 拡張胚盤胞 / 孵化胚盤胞)



培養6～7日目: 孵化後胚盤胞

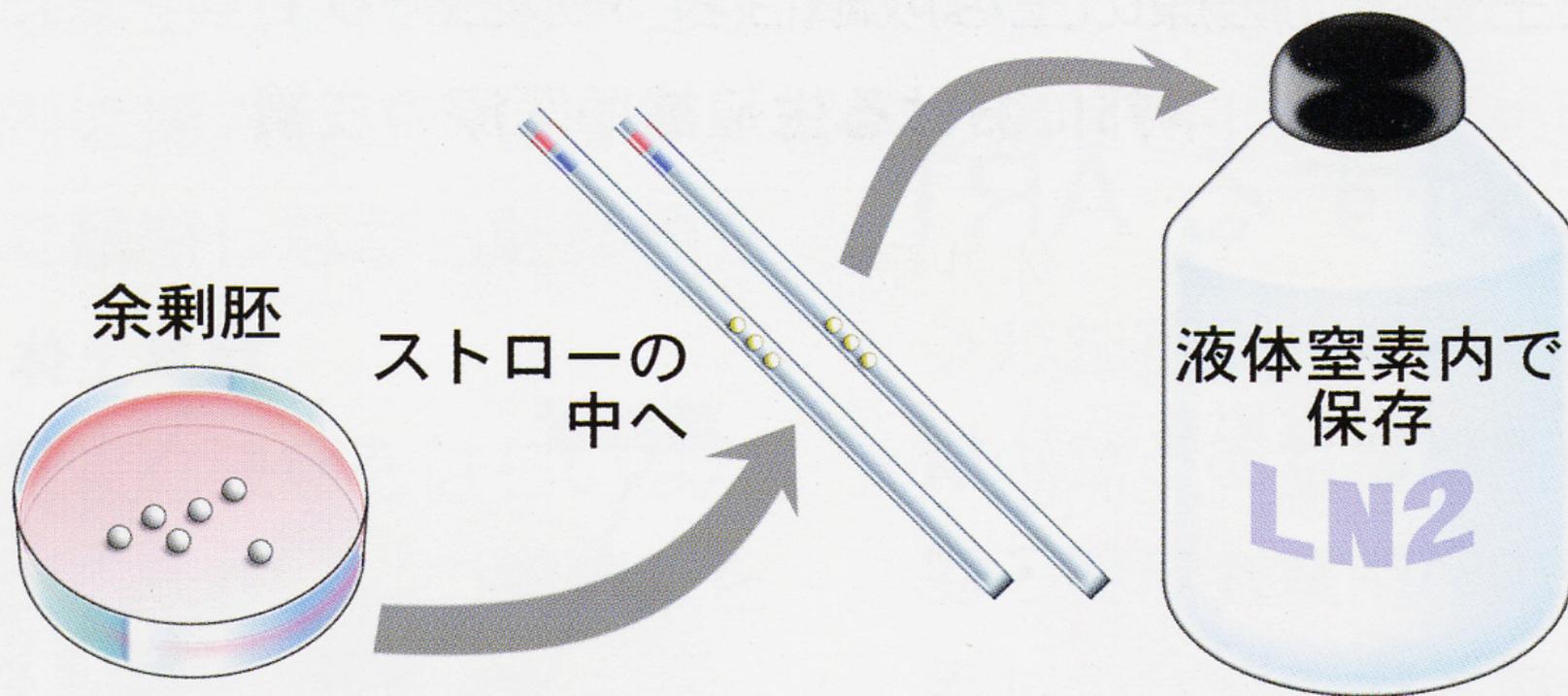
ARTの主な合併症

- ・ 多胎妊娠
 - ・ 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS)
(ovarian hyperstimulation syndrome)
-

胚移植後の多胎妊娠・OHSSの発症予防

- 採卵2～6日後のいずれかの時期に、多胎妊娠発生予防のため子宮内に胚を原則1個移植する。
- 残りの胚は-196℃の液体窒素中で、女性の生殖年齢を超えない45歳程度を目途に凍結保存する。
- 採卵後から黄体補充療法を行うが、OHSSの発症には十分に注意を払う。

余剰胚の凍結保存 ～多胎妊娠の発生予防～



胚の凍結保存

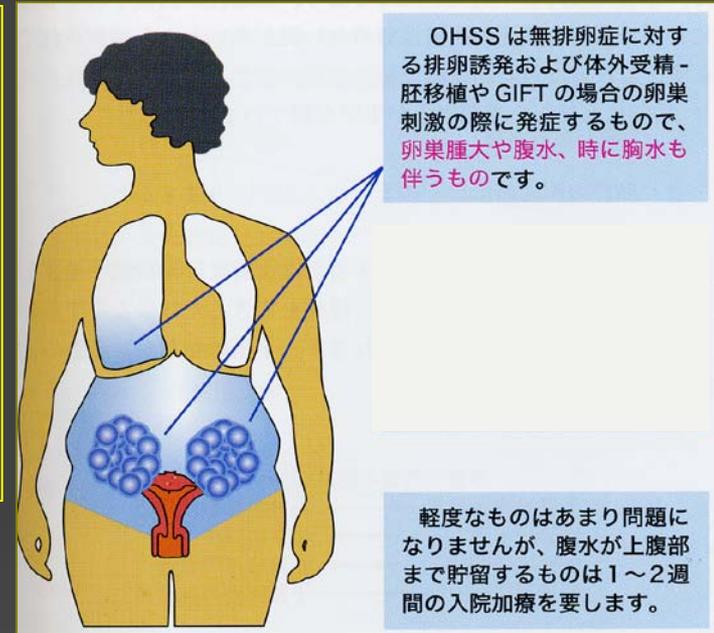
OHSSの病態

- 腫大卵巣あるいは腹膜表面からの蛋白豊富な水分の分泌・漏出量の増加
- 卵胞液中のproreninとreninの増加
- Angiotensinによる毛細血管透過性の変化

血管内からthird spaceへの水分の移動

VEGFも血管透過性亢進に関与し、VEGF量はOHSSの重症度と相関する

その他、多数の因子がVEGFの経路を直接的・間接的に介して病態に関与
例) angiotensin II, IGF-1, EGF, TGF α , TGF β , BFGF, PDGF, IL-1 β , IL-6



OHSSの重症度分類

	軽症	中等症	重症
自覚症状	腹部膨満感	腹部膨満感 嘔気 嘔吐	腹部膨満感 嘔気 嘔吐 腹痛, 呼吸困難
胸腹水	小骨盤腔内の腹水	上腹部に及ぶ腹水	腹部緊満を伴う腹部全体の腹水, あるいは胸水を伴う場合
卵巣腫大	≥ 6cm	≥ 8cm	≥ 12cm
血液所見	血算 生化学検査がすべて正常	血算 生化学検査が増悪傾向	Ht ≥ 45% WBC ≥ 15,000/mm ³ TP < 6.0g/dL または Alb < 3.5 g/dL

ひとつでも該当する所見があれば, より重症なほうに分類する.

卵巣腫大は左右いずれかの卵巣の最大径を示す

中等症以上ならびに妊娠例は嚴重に管理し, 症状や検査結果が改善しない場合は高次医療機関での管理を考慮する.

重症は, 原則的に入院管理を考慮する.

排卵誘発剤による致死的OHSS

■ 排卵誘発剤の副作用に関する統計資料

1. 厚生労働省医薬局安全対策課の報告（平成14年6月25日付）では、1994～2002年までに排卵誘発剤による副作用321人で440件（ひとりに複数件の副作用がある場合があるため）、うち5名死亡、未回復7名（転帰不明を含む）、後遺障害20名（失語症、半身麻痺、卵巣摘出など）などが記録されている。産婦人科学会による調査では死亡例は1例となっているが、厚生労働省の調査では5例となっている。この厚生労働省の調査は、社民党議員の北川れん子さんの国会質問をきっかけにして行われたもので、不妊当事者で組織されているフィンレージの会（<http://www5c.biglobe.ne.jp/~finrrage/>）の会報2002年12月号でも紹介されている。（この件に関する情報はフィンレージの会の鈴木良子さんからご提供いただきました）

* 死亡例 *

1995年	30歳代前半	メーグス症候群
1995年	20歳代後半	腹水、卵巣腫大、脳梗塞
1996年	20歳代後半	脳梗塞、卵巣過剰症候群
1996年	20歳代後半	脳梗塞、卵巣過剰症候群
1999年	30歳代前半	脳梗塞、卵巣過剰症候群

OHSSの予防法

CQ309 卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発症や重症化の予防は？

Answer

1. PCOS 症例と OHSS 既往症例に対してゴナドトロピン療法を行う際は、リコンビナントまたはピュア FSH 製剤を用いて低用量で緩徐に刺激する (B)
2. 一般不妊治療の排卵誘発中に OHSS のリスクが高いと判断したら、hCG 投与を中止する (B)
- ③ ART の卵巣刺激中に OHSS のリスクが高いと判断したら、
 - 1) ルテアルサポートに hCG を使用しない. (A)
 - 2) LH サージの代用としての hCG 投与を延期 (coasting 法) するか減量する (B)
 - 3) 胚移植をキャンセルして全胚凍結する (B)
4. 軽症例には水分を十分に摂取させ、激しい運動や性交を控えさせる (C)
5. 中等症以上ならびに妊娠例は嚴重に管理し、症状や検査結果が改善しない場合は高次医療機関での管理を考慮する. (B)
6. 重症では原則的に入院管理を勧める. (B)

重症OHSSの治療法

第1選択:血液濃縮所見の改善と利尿の回復

- ・輸液 (細胞外液補充液)
- ・ヘパリン (抗凝固療法)
- ・アルブミン製剤 (膠質浸透圧利尿)
- ・低用量ドパミン (腎血流増加による利尿)

第2選択:腹水・胸水による圧迫除去

- ・腹水・胸水穿刺
- ・腹水再還流法 (自己蛋白の再提供)

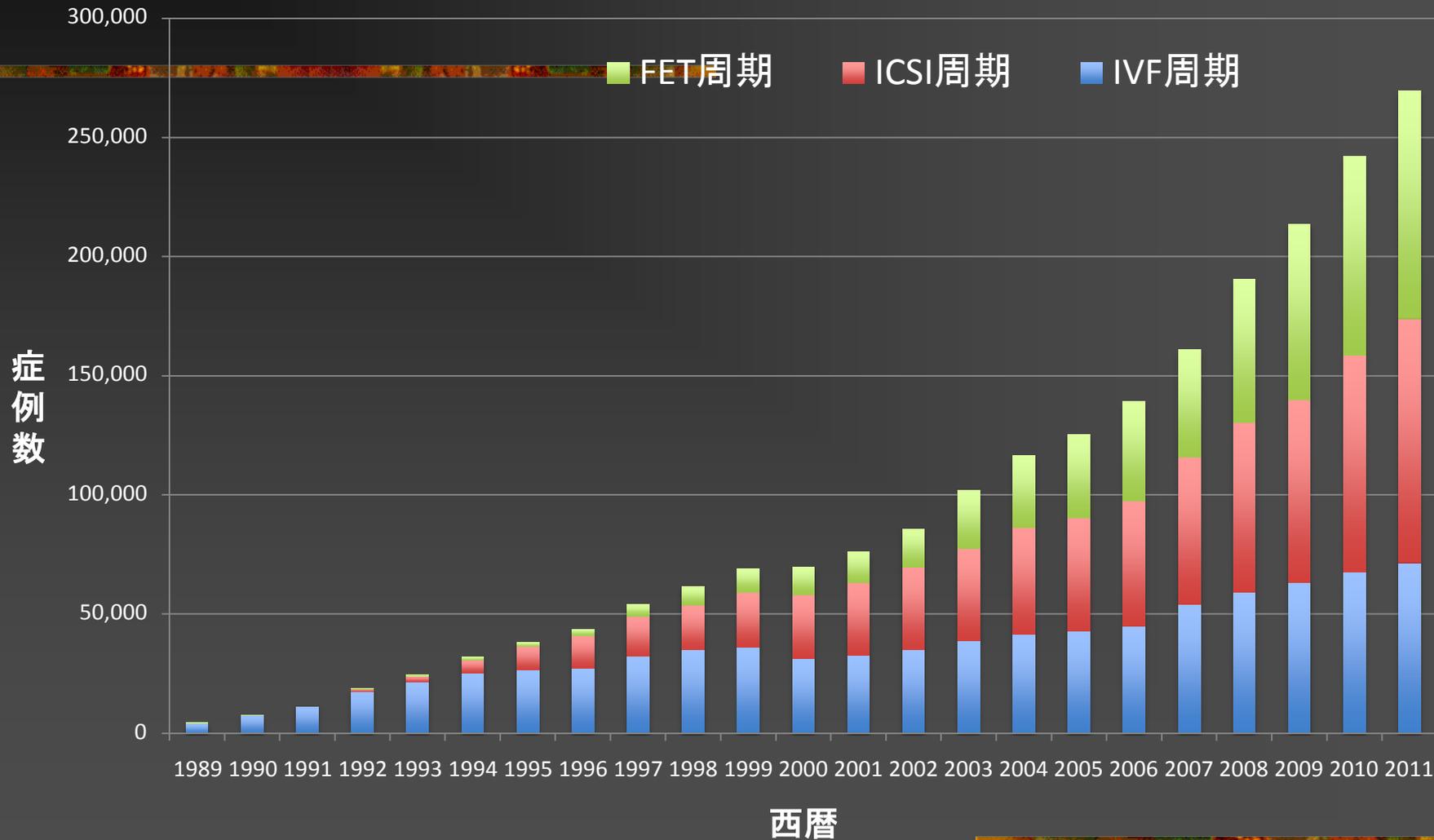
最終選択:人工妊娠中絶

妊娠後の経過と出産の調査

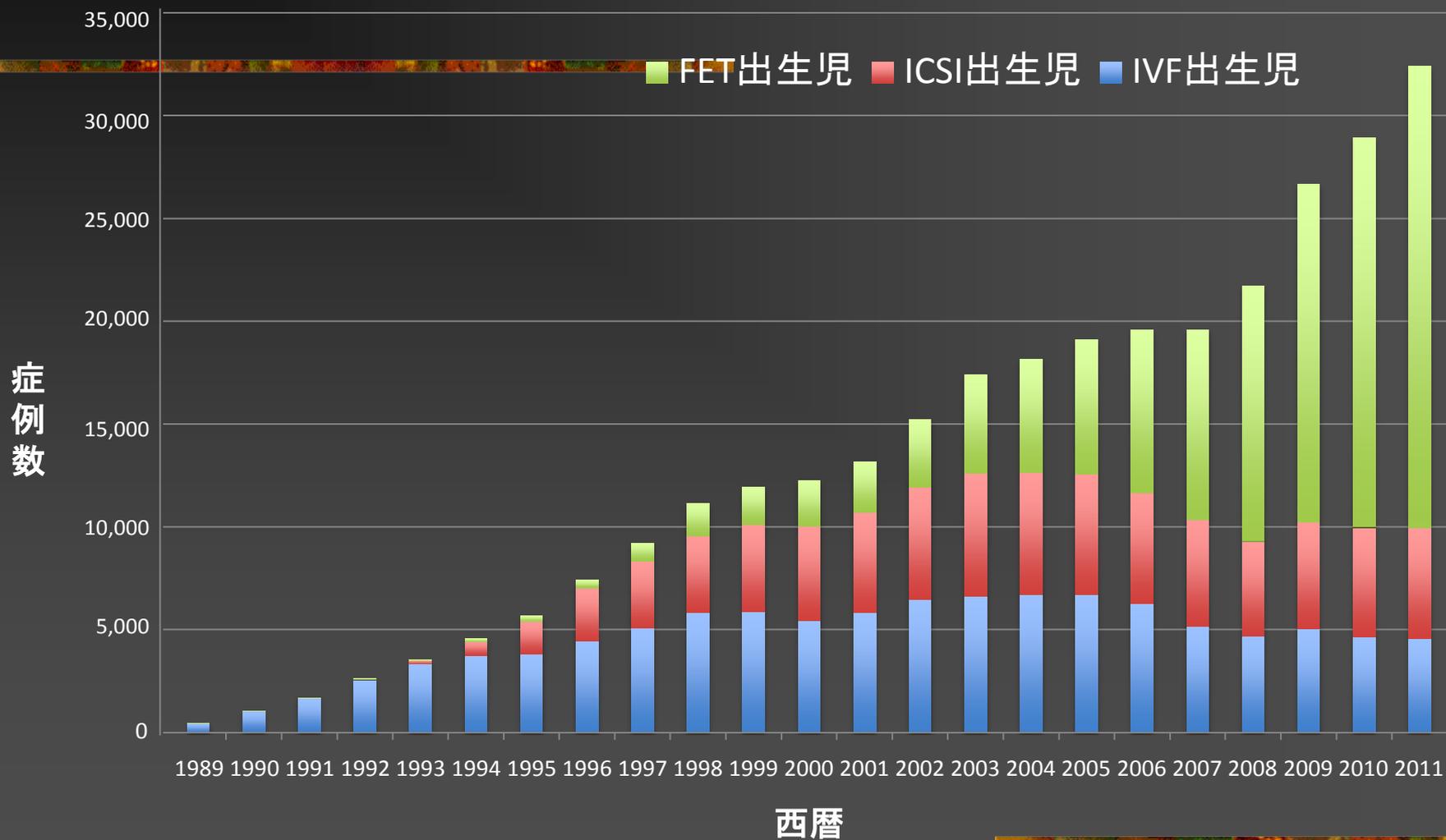
実施登録施設は、次の項目を満たすことが必要である。

- 1) 自医療機関で妊娠経過を観察し分娩する妊婦に関しては**妊娠から出産に至る経過を把握**すること。
- 2) 自医療機関で分娩を取り扱わない場合には、**分娩を取り扱う他の医療機関と適切な連携**を持ち、妊娠から出産に至る経過について報告を受け把握すること。
- 3) 日本産科婦人科学会が実施する「生殖医学の臨床実施に関する調査」に対し、自医療機関の**ART実施の結果を報告**すること。ART登録施設が「生殖医学の臨床実施に関する調査の報告」の義務を果たさない場合はその理由を問わず、**登録を抹消**されることがある。
- 4) ART登録施設の本学会へのART実施結果の報告において連続する3年間、体外受精胚移植・顕微授精・凍結受精卵移植のいずれも行われなかった場合は、その施設における凍結受精卵の保管のないことを照会の後、当該施設の登録を抹消する。当該施設がART実施を再開する場合は、再度登録申請を要する。
- 5) 妊娠し生児を得た症例の不妊治療に関する記録については、**保存期間を20年以上とする**のが望ましい。

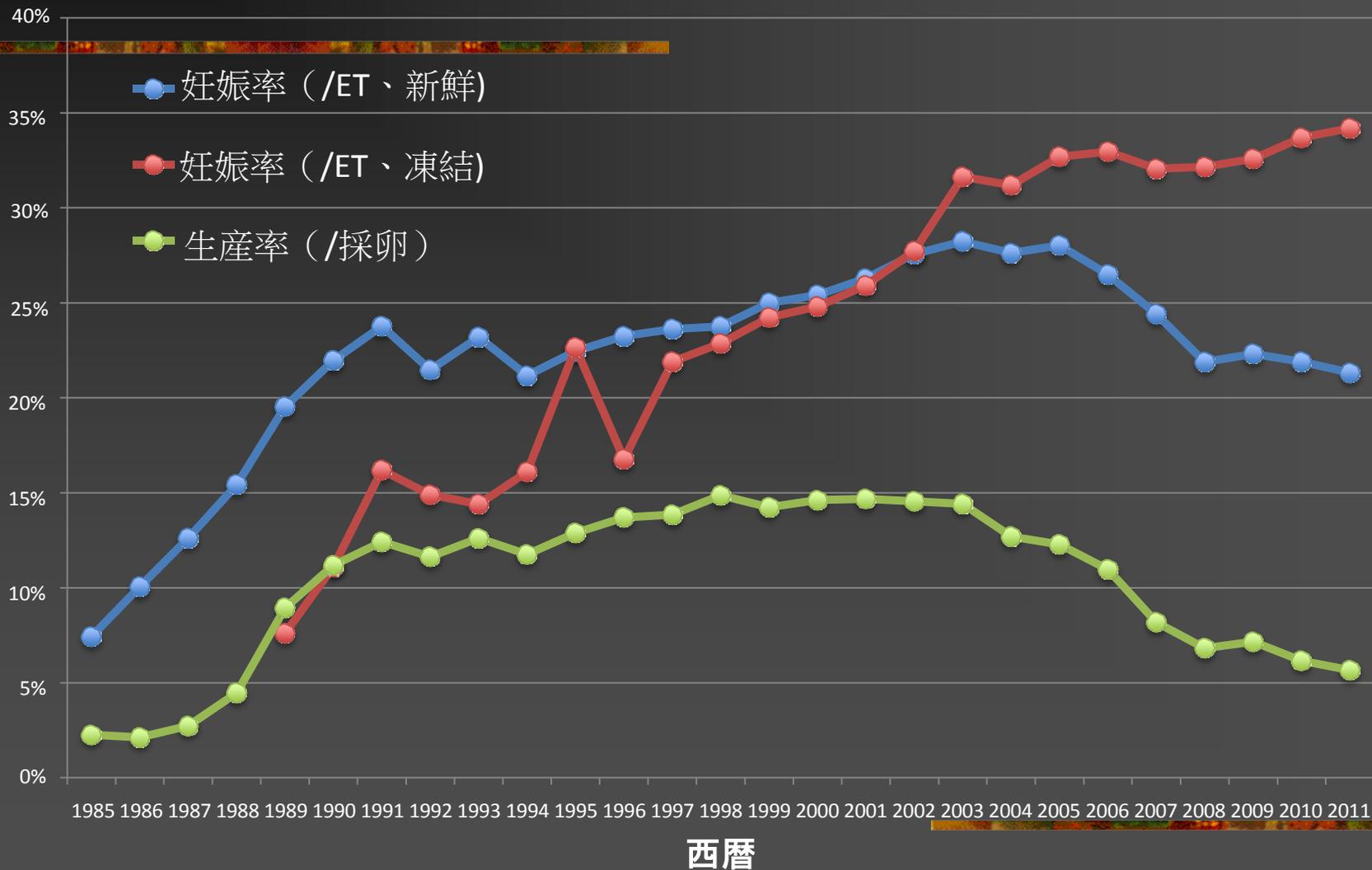
年別治療周期数



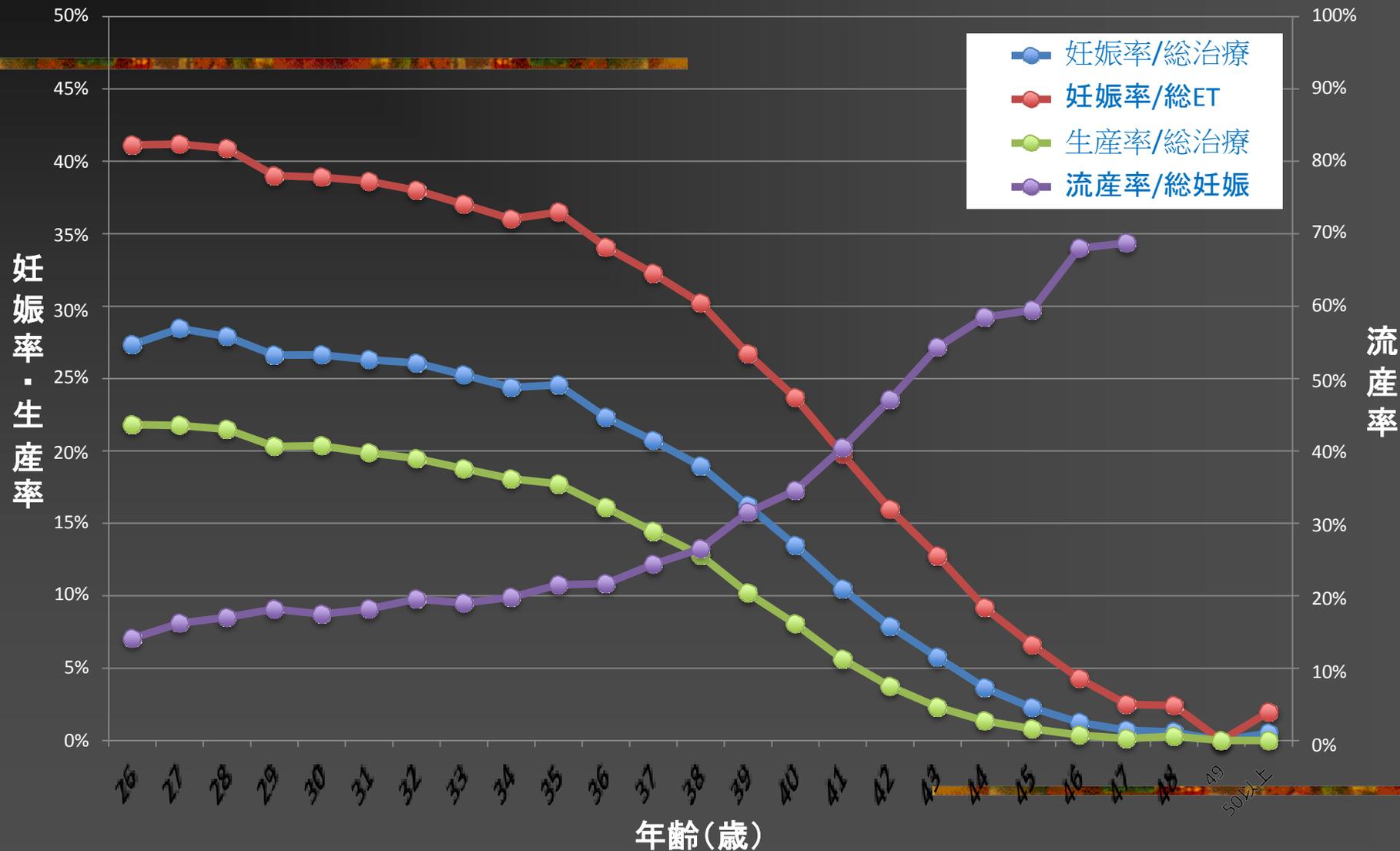
年別出生児数



年別妊娠率・生産率



ART妊娠率・生産率・流産率 2011



設問1. 次のうち正しいのはどれか。

1. これから生殖補助医療を行う施設は、日本生殖医学会に登録する。
2. 日本産科婦人科学会は生殖医療専門医を認定している。
3. 性交後試験がnegativeの場合は、体外受精の適応である。
4. 採取した卵子数が1個だけの場合は、必ず顕微授精を行う。
5. 生殖補助医療により生児を得た症例のカルテは20年以上保存する。

設問2. 次のうち正しいのはどれか。

1. Y染色体短腕上の微小欠失は造精機能障害と深く関わる。
2. AMHが高値の女性には、Short法による卵巣刺激を選択する。
3. GnRH antagonistによる卵巣刺激はflare up効果を利用する。
4. 媒精後、胚盤胞に到達するまでに5～6日を要する。
5. OHSSの発症予防のため、HMG製剤を低用量で投与する。

非典型的な性分化・生殖器の多様性

埼玉医科大学産科婦人科

埼玉医科大学総合医療センター産婦人科

石原 理

DSD (Disorders of Sex Development)

- 2006 米国小児科学会がIntersexを置き換え
(Lee PA et al: Pediatrics 118:e488, 2006)
- 差別的用語ではなく、多様性を認める「非典型的な性分化」とするのが望ましい
- ただし、Disorderとすることへの反発がある
- DSDの動物モデル(ノックアウトマウス)が作製された(Egger S & Sinclair A: Chromosome Res 2012)

DSDの分類

- **Sex Chromosome DSD**

- Turner症候群、Klinefelter症候群、45,X/46,XYあるいは46,XX/46,XY (Ovotesticular DSD)

- **46,XY DSD**

- 性腺発生障害
 - Complete gonadal dysgenesis, Partial gonadal dysgenesis
- アンドロゲン産生/作用障害
 - Androgen biosynthesis defect, AIS, LHR defects, AMH(or AMHR) defect

- **46,XX DSD**

- 性腺発生障害
 - Ovotesticular DSD, Testicular DSD (SRY+ etc), Gonadal dysgenesis
- アンドロゲン過剰症
 - Fetal (21-hydroxylase def. etc.), Fetoplacental (aromatase def. etc), maternal
- その他
 - Cloacal extrophy, Vaginal atresia, MURCS (Mullerian, renal, cervicothoracic somite abnormalities), R-K-H syndrome

Müller管発生過程障害の頻度

症例数	全子宮奇形	低形成子宮	単角子宮	重複子宮	双角子宮	中隔子宮	弓状子宮	T型子宮
9690	441	5	6	8	21	104	204	3
	4.6%	0.1%	0.1%	0.1%	0.3%	1.3%	2.4%	0.03%

Müller管発生過程障害の頻度

- ・AFS分類は、解剖学的所見による分類
- ・Müller管の無形成、癒合不全、中隔吸収不全などにより形成されるという理論に基づく

新しいMüller管発生過程障害の分類

- 1 片側泌尿生殖器の無形成あるいは低形成
泌尿生殖堤の無形成あるいは低形成による
- 2 子宮の重複(双角あるいは重複)と片側腔閉鎖
(または片側子宮腔部と腔無形成)、同側腎欠損
Herlyn-Werner症候群、Wunderlich症候群など
- 3 Müller管単独の子宮および腔の形成障害
AFS分類に含まれ他の障害を合併しないもの
- 4 正常子宮に副次的子宮を伴う
- 5 尿生殖洞の異常
処女膜閉鎖、膀胱腔瘻、総排泄腔異常など
- 6 複合奇形

婦人科診療におけるDSDと関連疾患

- 外陰部がambiguousな例、典型的・特徴的な外見を示す例→新生児期、小児期に精査・診断(と治療)が行われることが多い
- Turner症候群の多数例→小児期までに診断治療が行われることが多い
- 産婦人科専門医が実際に診断にたずさわる例は？
- 婦人科診療において、留意すべきことは？

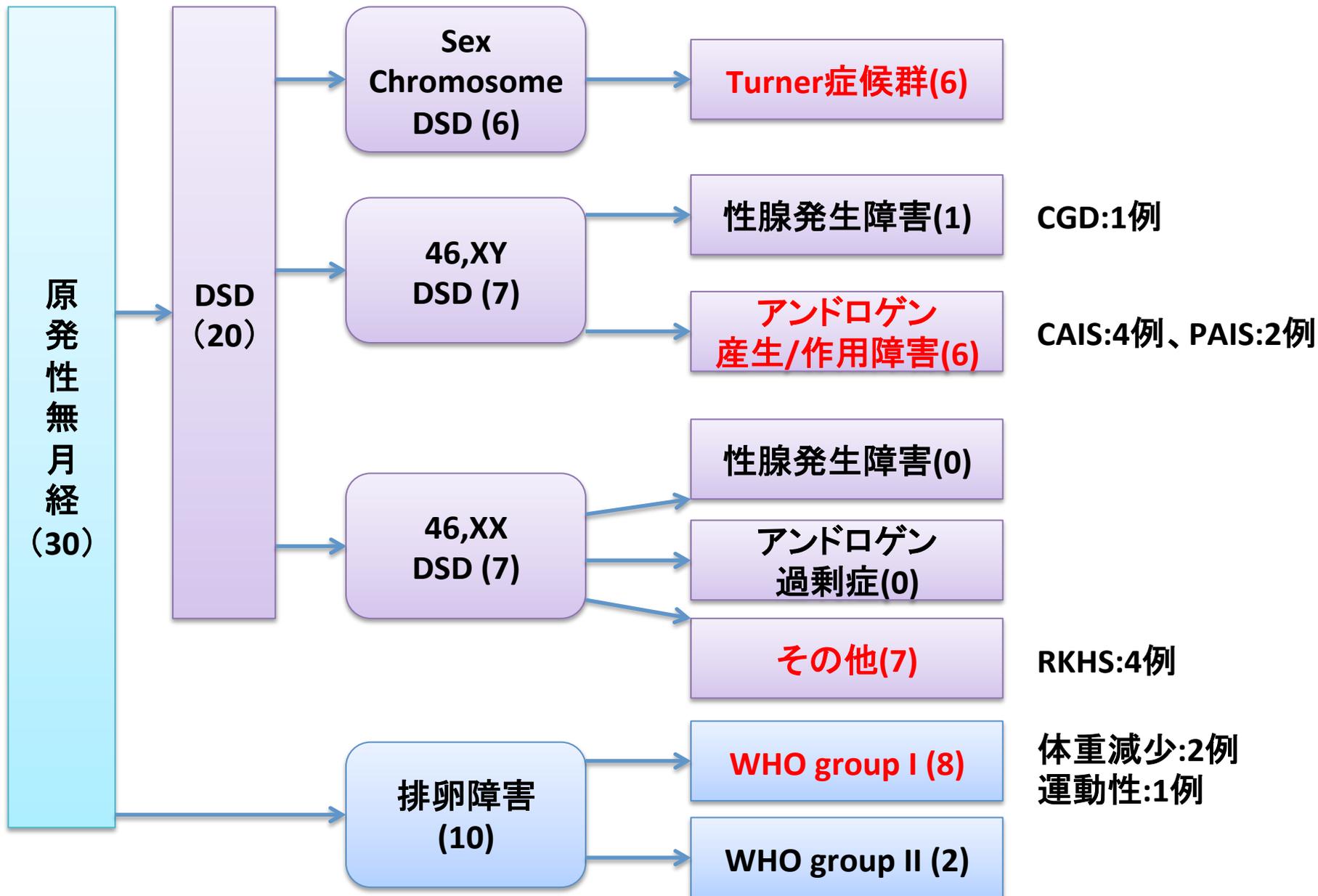
DSDと関連疾患の主訴

- 原発性無月経
- 周期的腹痛・月経困難症（機能性子宮内膜あり）
- （不妊症）

埼玉医大病院産婦人科受診例

- 2008-2013に原発性無月経を含む主訴による来院例(電子カルテによる検索): 30例
- そのうち腹痛を主訴: 4例
- 年齢 20.6 ± 6.7 歳(12-43)(mean \pm SD)
- 45,X (mosaic): 6例、46,XY: 7例、46,XX: 17例

埼玉医大病院における症例のまとめ



婦人科診療におけるDSDと関連疾患

- 思春期以後に婦人科を受診するDSD患者の主訴は、原発性無月経あるいは腹痛であるため、小児科とは、その疾患分布が異なる。
- AISやM-R-M-K症候群の頻度が高いが、典型的な身体的特徴に乏しいTurner症候群例(多くはmosaic)も多い。
- しかし、視床下部性無月経(WHO group I排卵障害)の初診例も多く、DSDと鑑別を要する。

DSDと関連疾患：診断と検査の要点

- 出生時からの生育状況を詳細に聴取（特にヘルニアなど手術歴、定期的な腹痛の有無）
- 特徴的な身体所見の有無、外陰部の観察
- 経直腸超音波、MRなど画像診断
- 染色体検査が不可欠
- LH、FSH、エストラジオール、テストステロンは最低限測定

DSDと関連疾患：産婦人科診療の要点

- 多くの場合、性自認既確立でgender assignmentは不要。
- 機能障害の回復・補充が治療の中心。
- 多くの例で、遺伝子診断は治療上、不可欠でない。一方、責任遺伝子未確定な病態も多数あり、研究的意義はある。
- 停留精巣がある場合、その悪性化可能性を評価し、手術適応と時期について相談する。
- 骨塩量評価、他の合併症可能性について検索する。
- 長期的な健康に対する影響は、解明されていないが、造脛術など手術療法とホルモン療法は、少なくとも、社会的適合をより容易にすると思われる。
- 長期間にわたるホルモン補充の必要性和有用性、問題点を説明し、十分な理解を得た後に開始する。

DSDと関連疾患：当事者対応の要点

- 当事者本人が、「自分の体をよく理解し、かけがえのないものとして、好きになること」がもっとも大切であることを話す。
- ネットなどで、容易にさまざまな疾患に関連する各種情報は得られるので、むしろ診断や理解のために必要な医学的知識を提供し、さらに、DSDの交流サイトや自助グループのあることを積極的に伝える。
- 両親に対しては、支持的・受容的に対応し、多くの同様の方が幸せにすごし、パートナーを得ている事実を説明する。

DSDと関連疾患：今後の課題

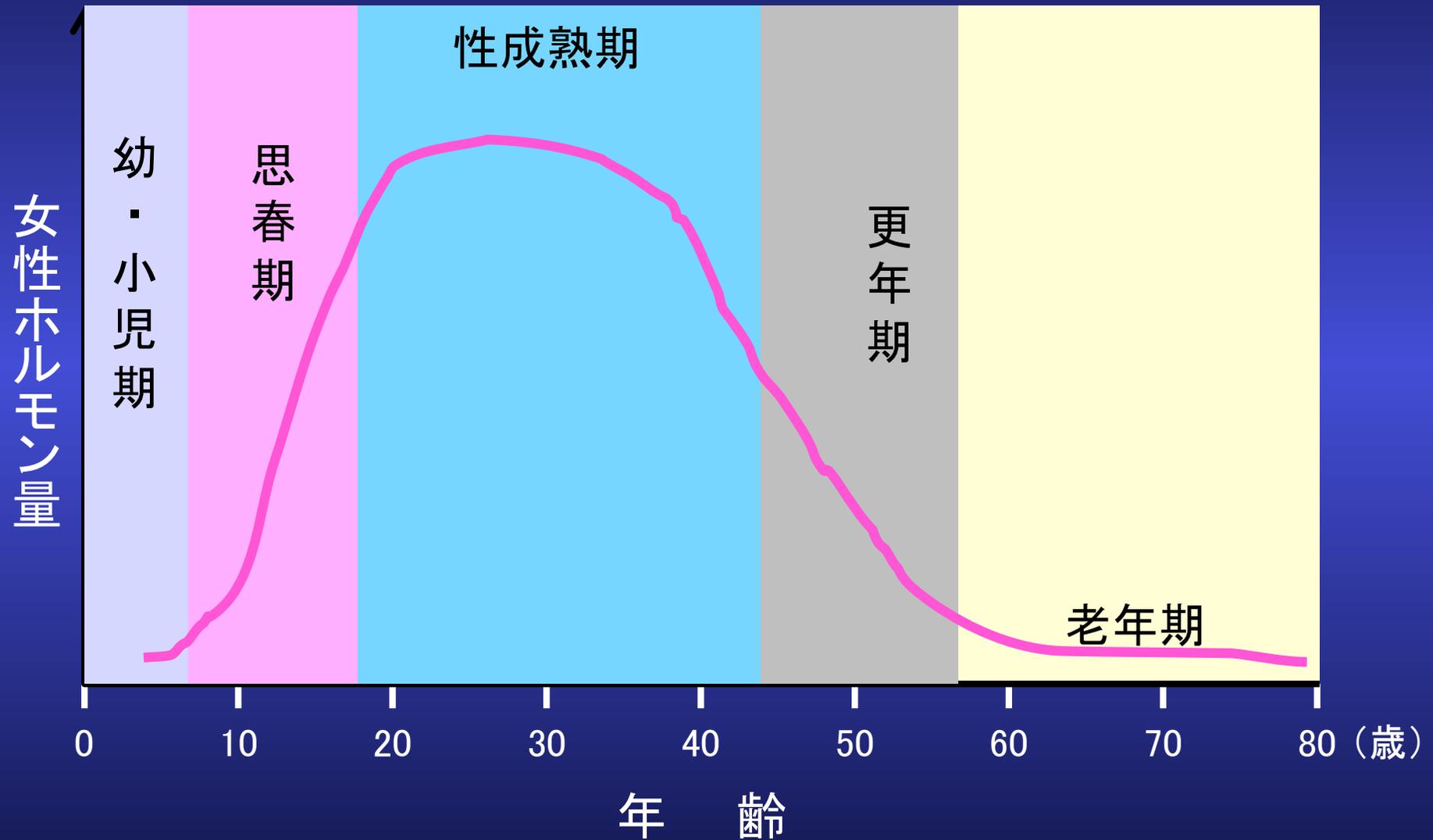
- 新生児期にambiguousな外陰部所見で発見される例に対するgender identity確立以前における非可逆的介入の是非
- 機能回復目的手術の時期と最善術式の検討
- 妊孕性期待に対する産婦人科医の対応方法
- DSDの長期的予後に関する検討

ホルモン補充療法

愛知医科大学産婦人科学

若槻 明彦

女性ホルモン(エストロゲン)の経年的変化



エストロゲンの標的細胞

骨

脳

眼

歯

血管運動系

心

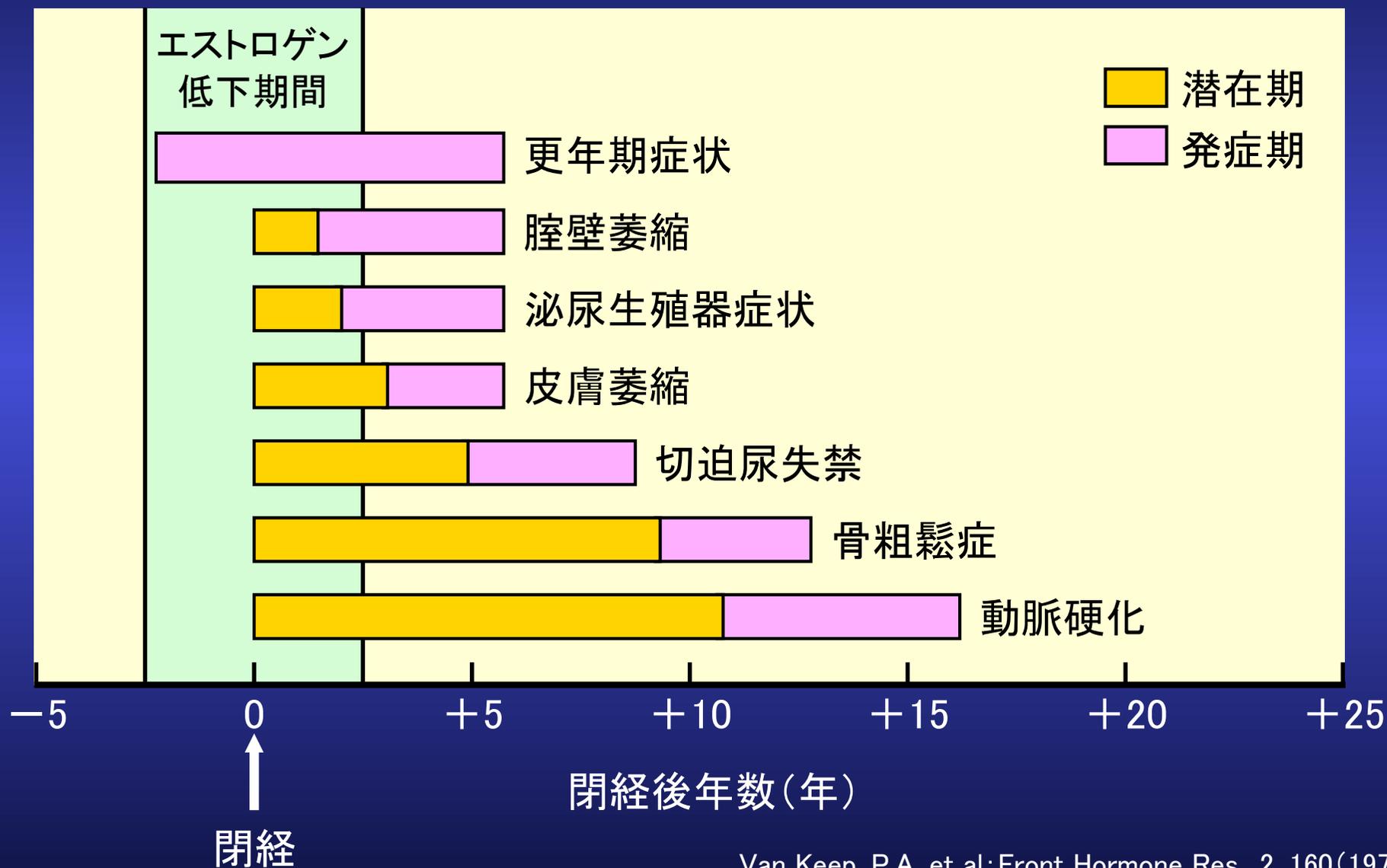
乳房

結腸

泌尿生殖器系



長期的にみた エストロゲンの分泌低下と諸症状



更年期障害とは

更年期指数

簡略更年期指数(SMI)

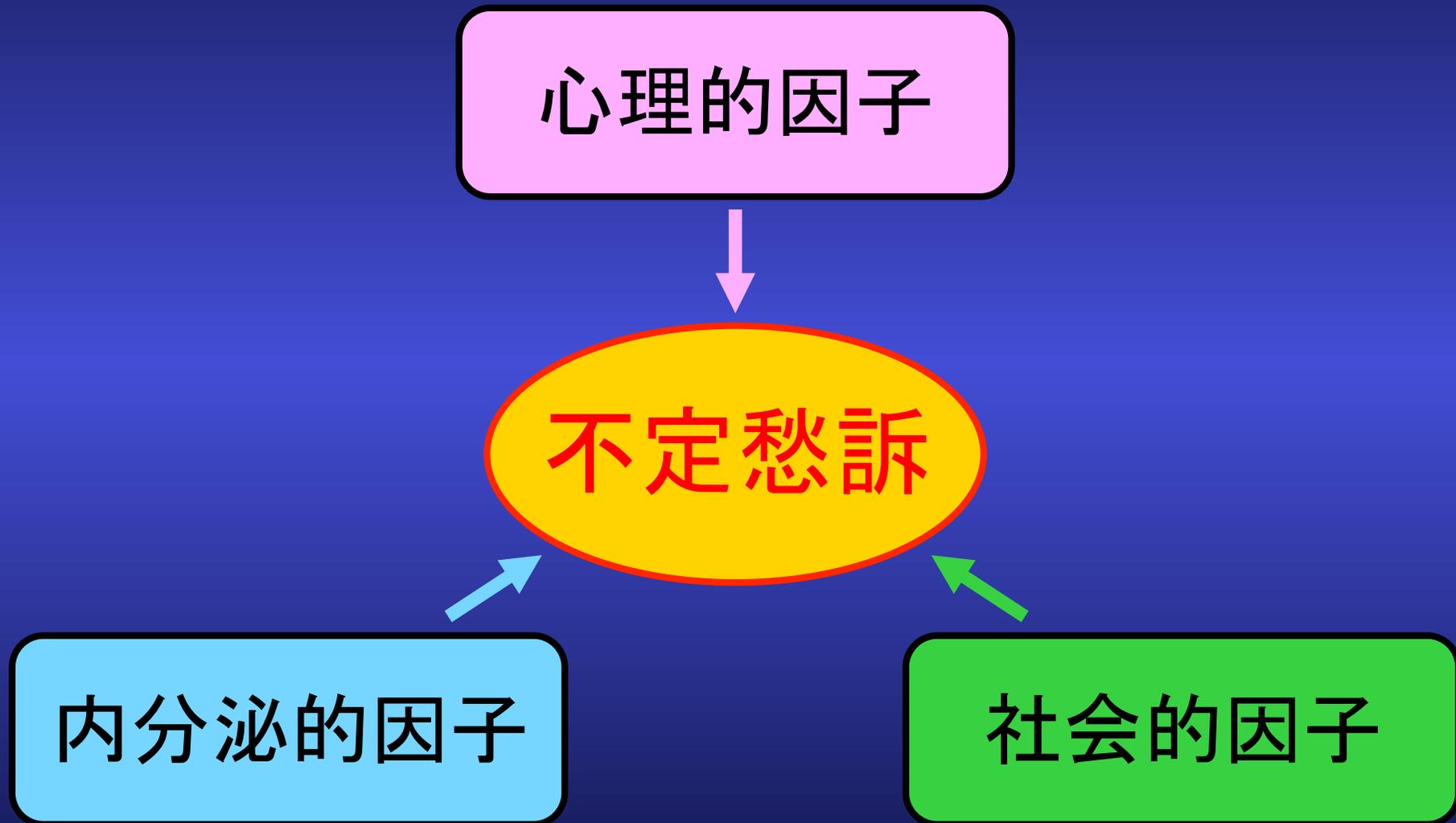
症状の程度に応じ(どれか1つでも症状が強く出れば、強とする)
自分で点数を入れて、その合計点数をもとにチェック

症 状	強	中	弱	なし	点数
①顔がほてる	10	6	3	0	
②汗をかきやすい	10	6	3	0	
③腰や手足が冷えやすい	14	9	5	0	
④息切れ、動悸がする	12	8	4	0	
⑤寝つきが悪い、眠りが浅い	14	9	5	0	
⑥怒りやすく、イライラする	12	8	4	0	
⑦くよくよしたり、憂うつになる	7	5	3	0	
⑧頭痛、めまい、吐き気がよくある	7	5	3	0	
⑨疲れやすい	7	4	2	0	
⑩肩こり、腰痛、手足の痛みがある	7	5	3	0	
合計点					

更年期指数の自己採点の評価法

0～25点・・・異常なし 26～50点・・・食事、運動に注意 51～65点・・・更年期・閉経外来を受診
66～80点・・・長期間の計画的な治療 81～100点・・・各科の精密検査、長期の計画的な対応

更年期障害の発症にかかわる因子

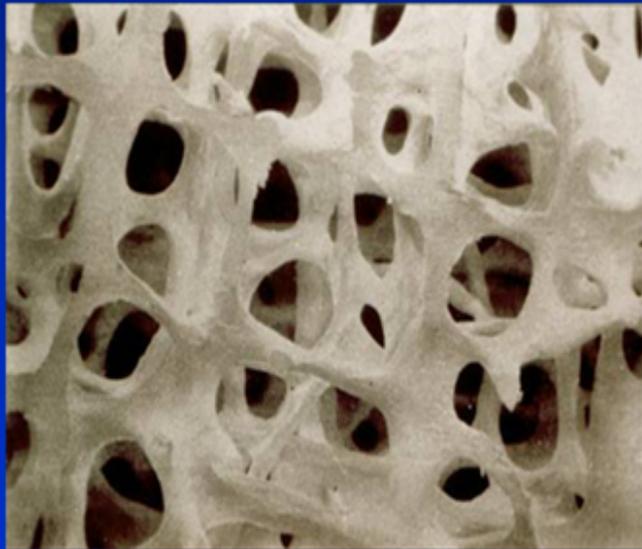


骨粗鬆症 定義および病態

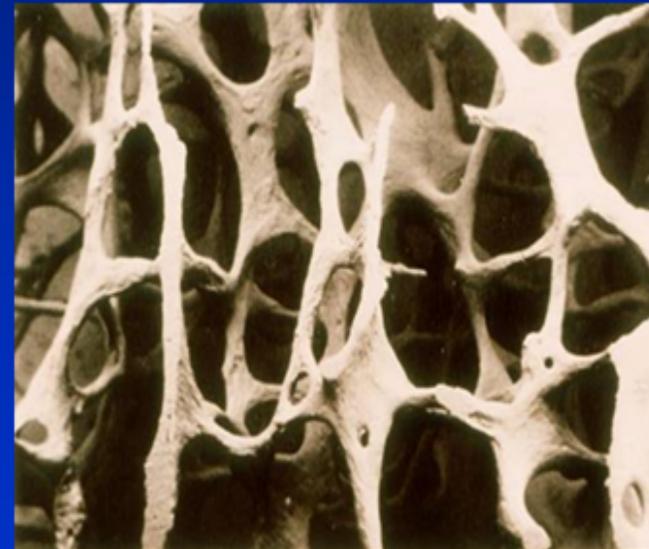
骨粗鬆症の定義

骨粗鬆症は骨強度の低下によって、
骨折のリスクが高くなる骨の障害と定義される。
骨強度は骨密度と骨の質の両方を反映する。

2000年NIHコンセンサス会議



正常な骨梁



骨粗鬆症

骨粗鬆症の進行



正常な
脊柱



50歳 閉経期

更年期症状を呈する



55歳以上 閉経後

他の部位に比べて
椎体骨折のリスクが高くなる



75歳以上 脊柱後弯

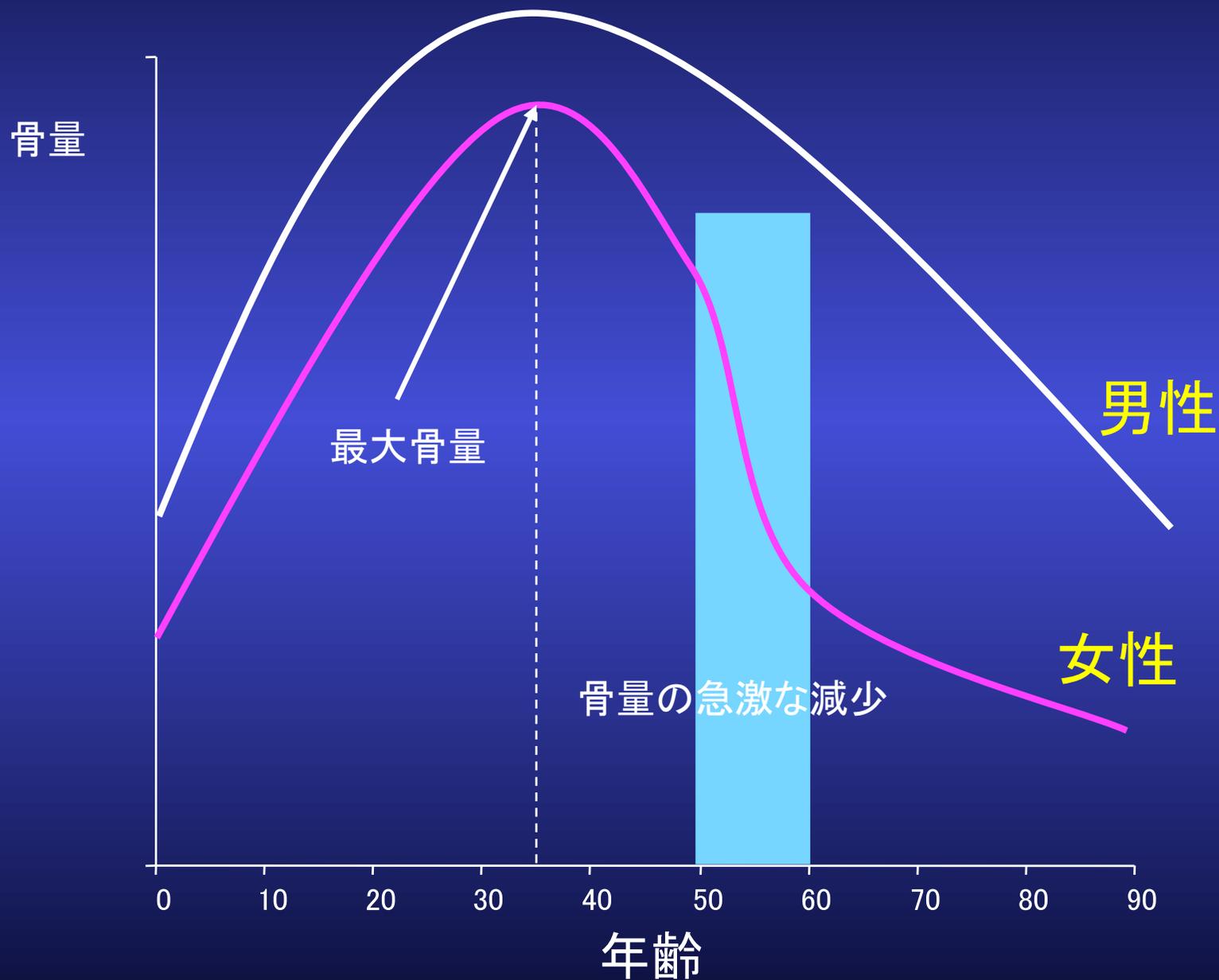
大腿骨頸部骨折の
リスクが高くなる



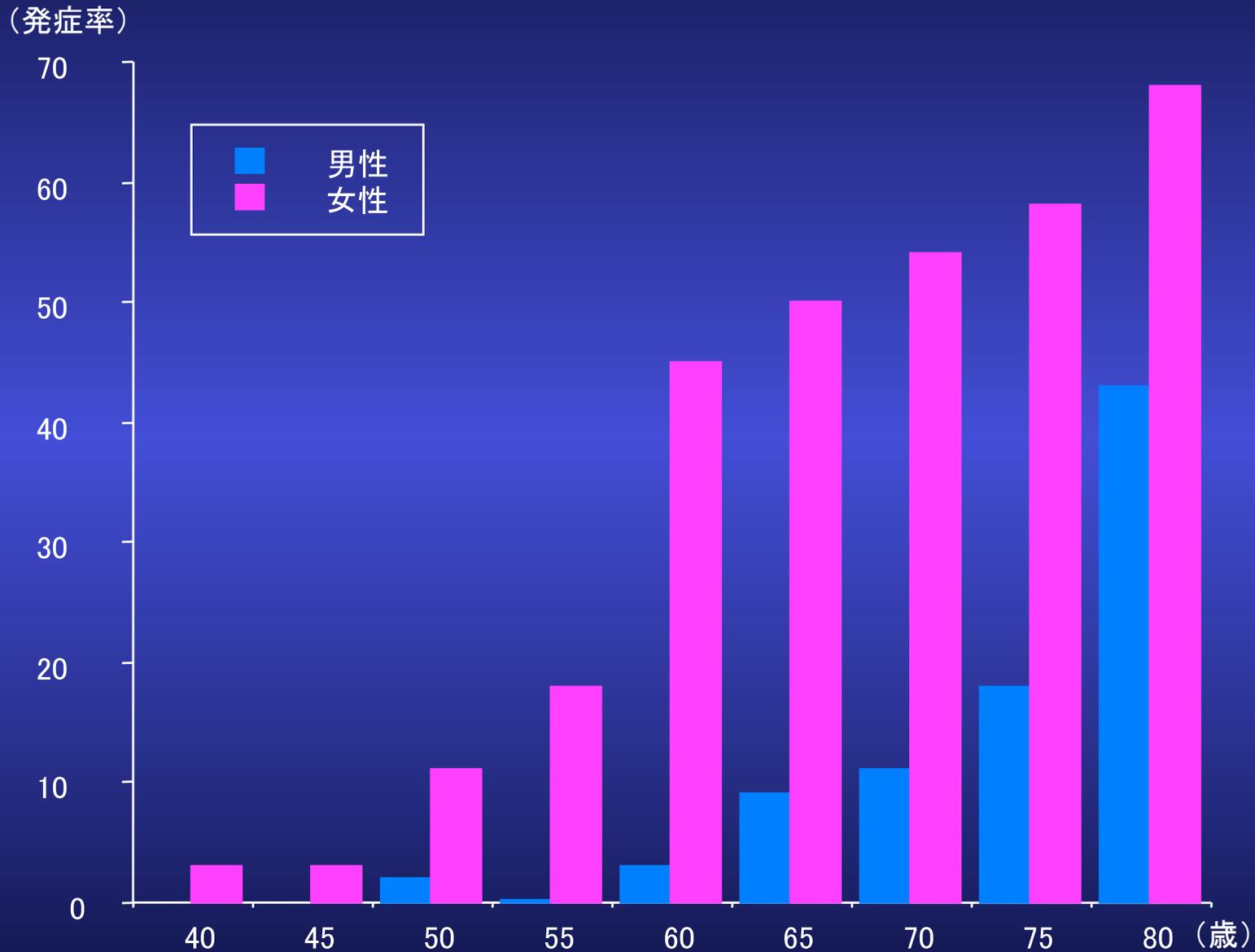
後弯した
脊柱

女性の骨粗鬆症の特徴

男女の経年的骨量の変化



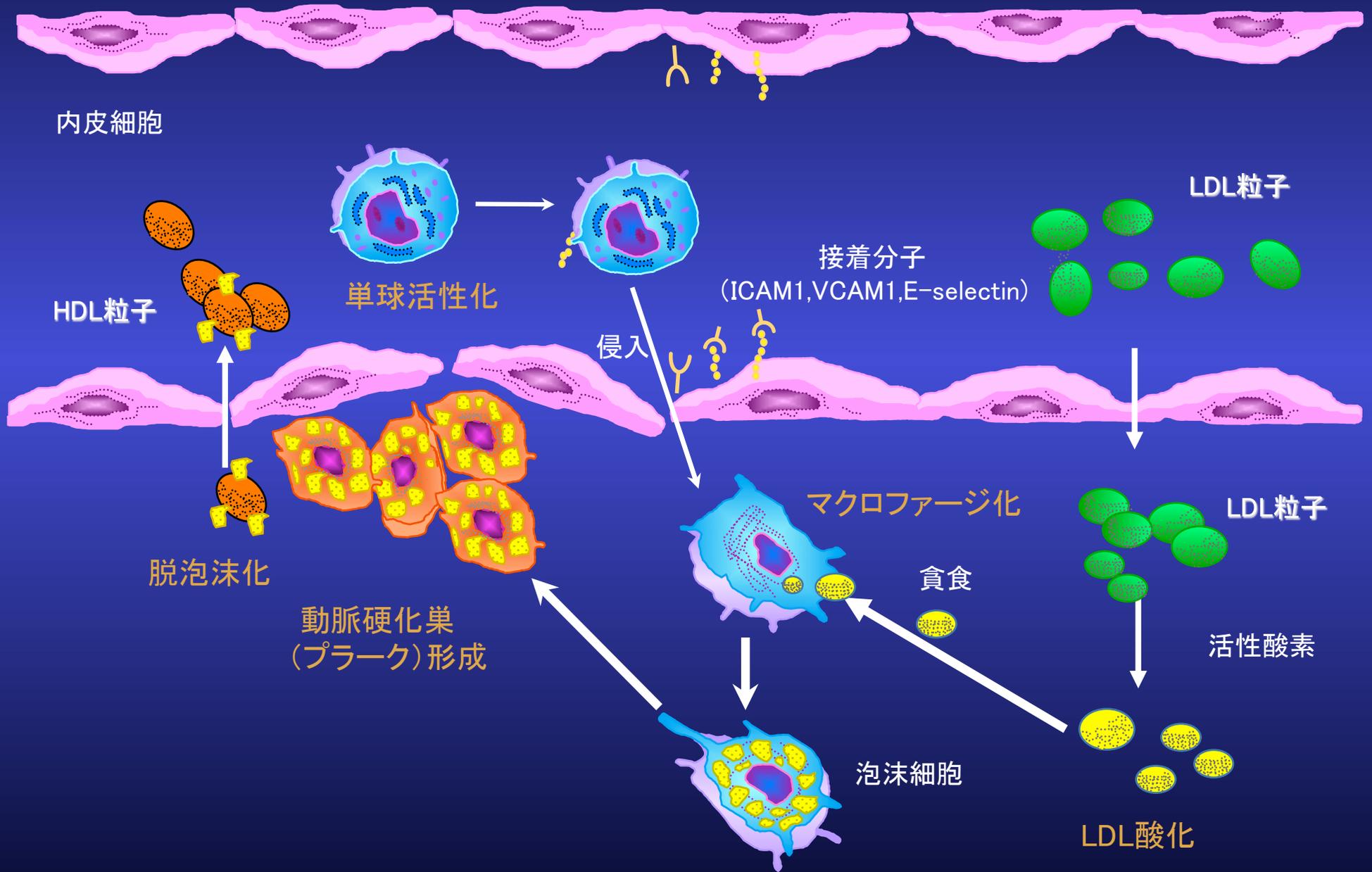
骨粗鬆症の性別・年齢別発症率



〔井上哲朗, 1991〕

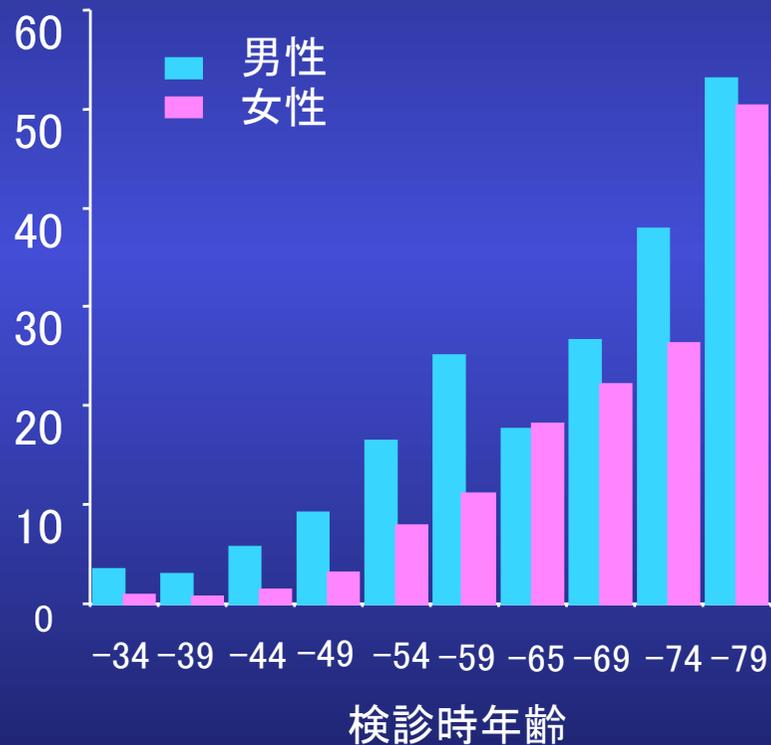
動脈硬化性疾患

粥状硬化の発症機序



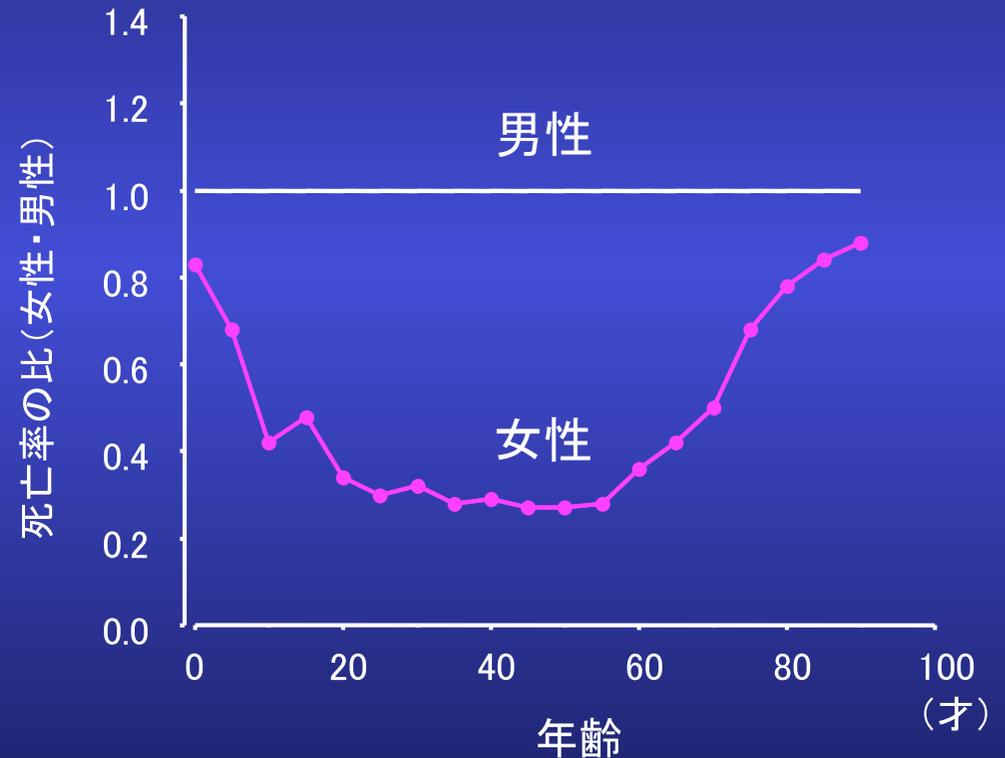
年齢、性別の心血管疾患発症率 (Framingham Study 20年間追跡調査)

(人/1000人/年)



(Kannel et al. Ann Intern Med, 1976.)

本邦における心疾患による 死亡率の男女比



(国民衛生の動向2002年:厚生統計協会)

脂質異常症の診断基準(空腹時採血)

(動脈硬化疾患予防ガイドライン2012)

LDLコレステロール

140 mg/dL以上

高LDLコレステロール血症

120~139 mg/dL

境界型高LDLコレステロール血症

HDLコレステロール

40 mg/dL未満

低HDLコレステロール血症

トリグリセライド

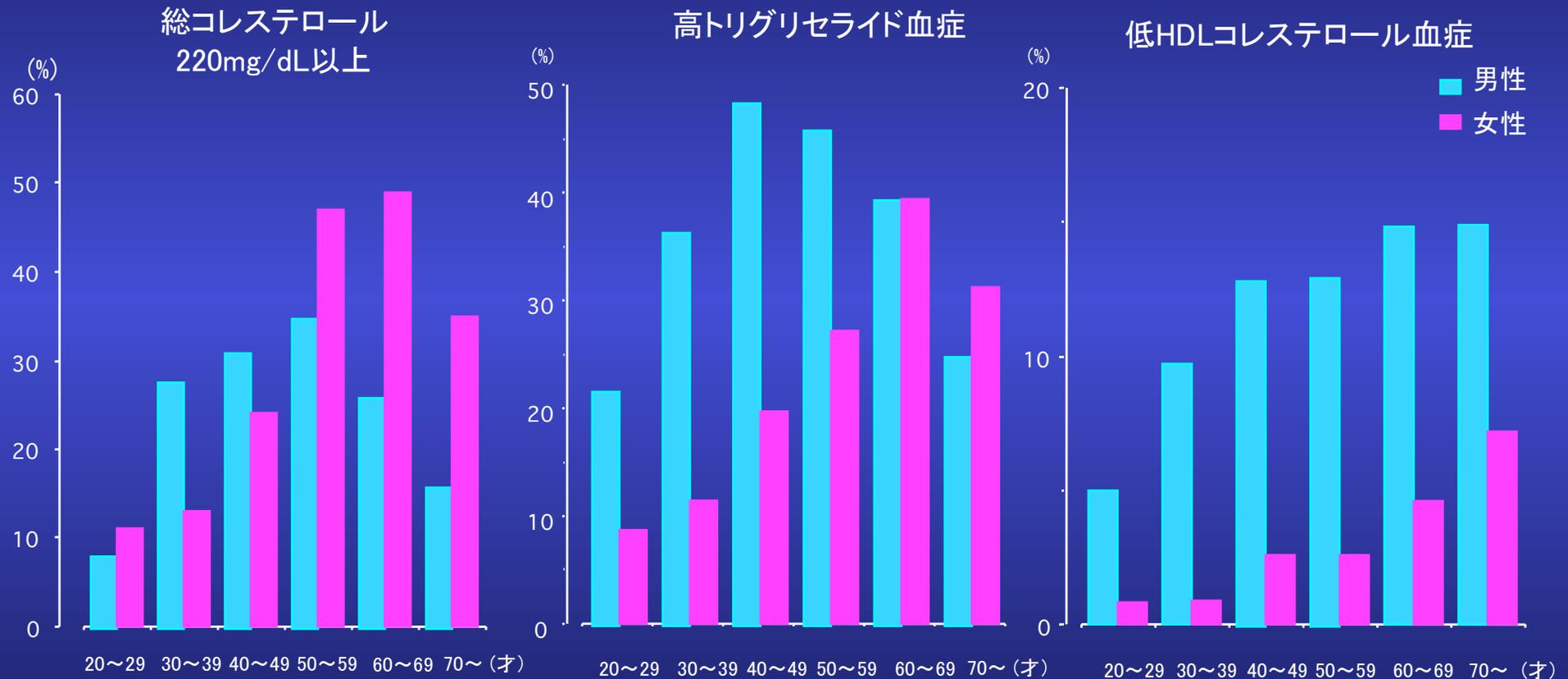
150 mg/dL以上

高トリグリセライド血症

※ LDLコレステロールはFriedewalde ($TC - HDL - C - TG/5$)の式で計算する

※ TGが400 mg/dL以上の場合や食後の場合にはnon HDL-C ($TC - HDL - C$)を使用し、基準はLDL-C + 30 mg/dLとする

脂質異常症の頻度

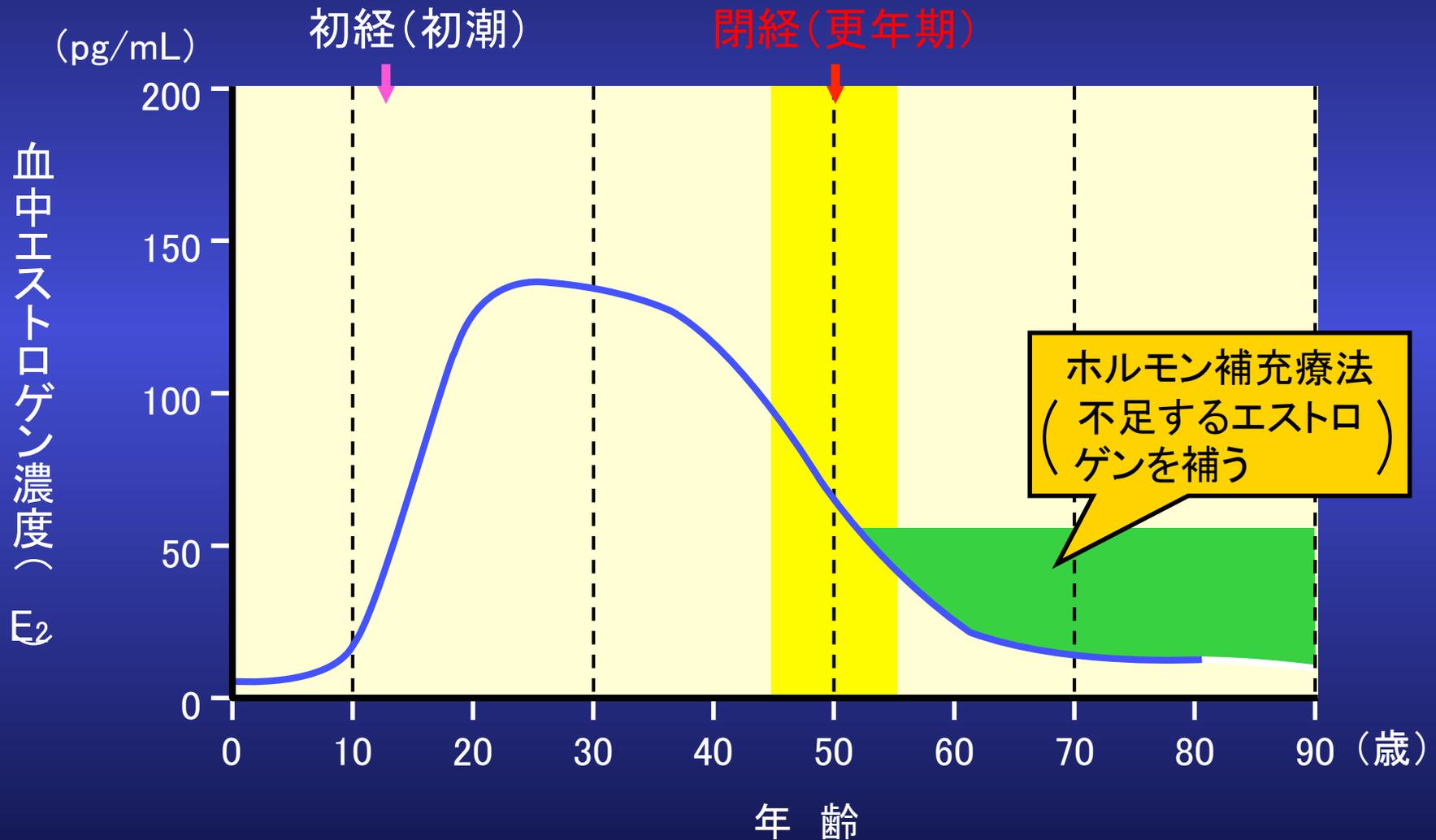


(厚生労働省:平成18年国民健康・栄養調査報告,2005)

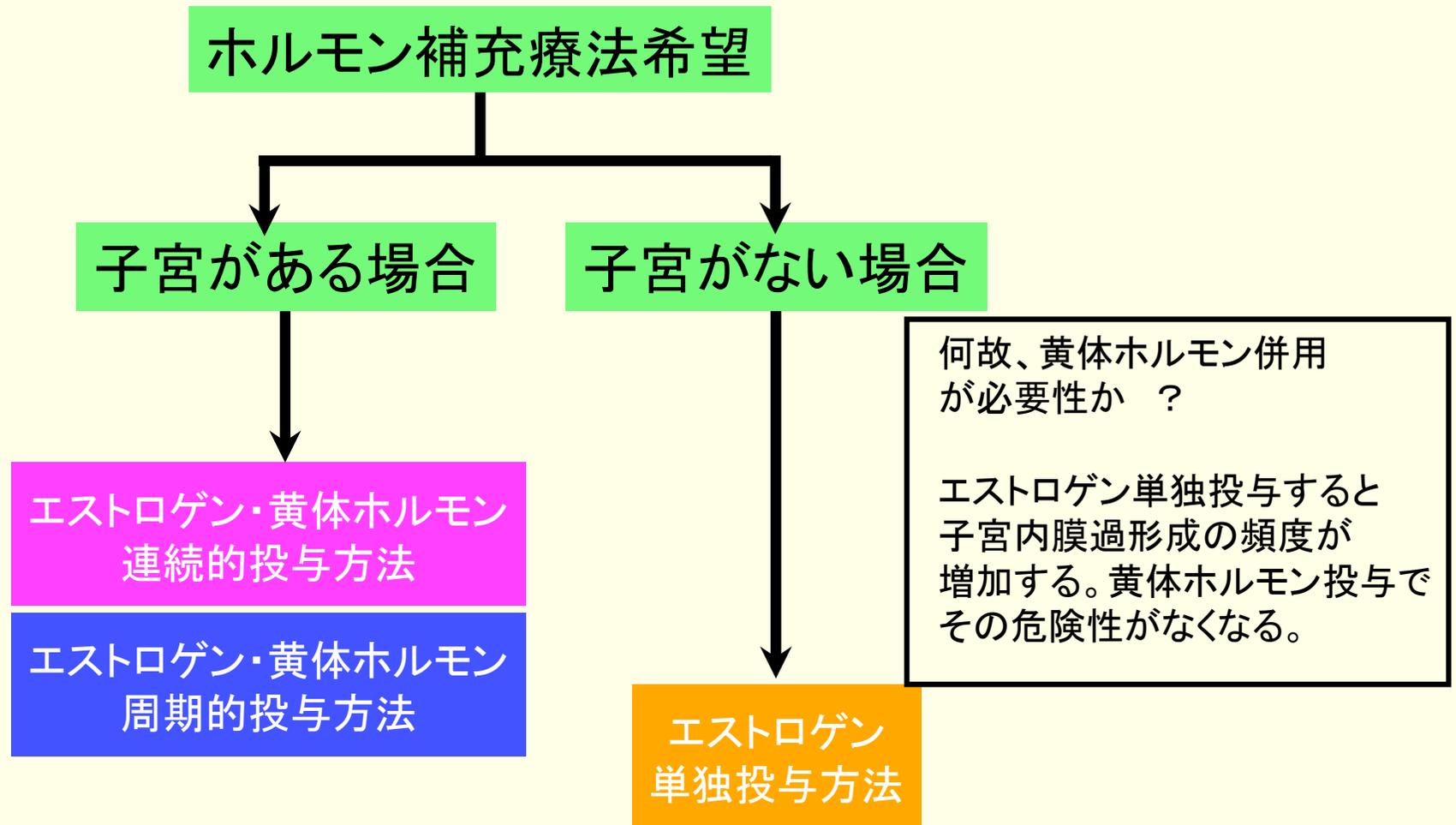
ホルモン補充療法(HRT)

ホルモン補充療法 (HRT) とは

(HRT=Hormone Replacement Therapy)



ホルモン補充療法の選択基準



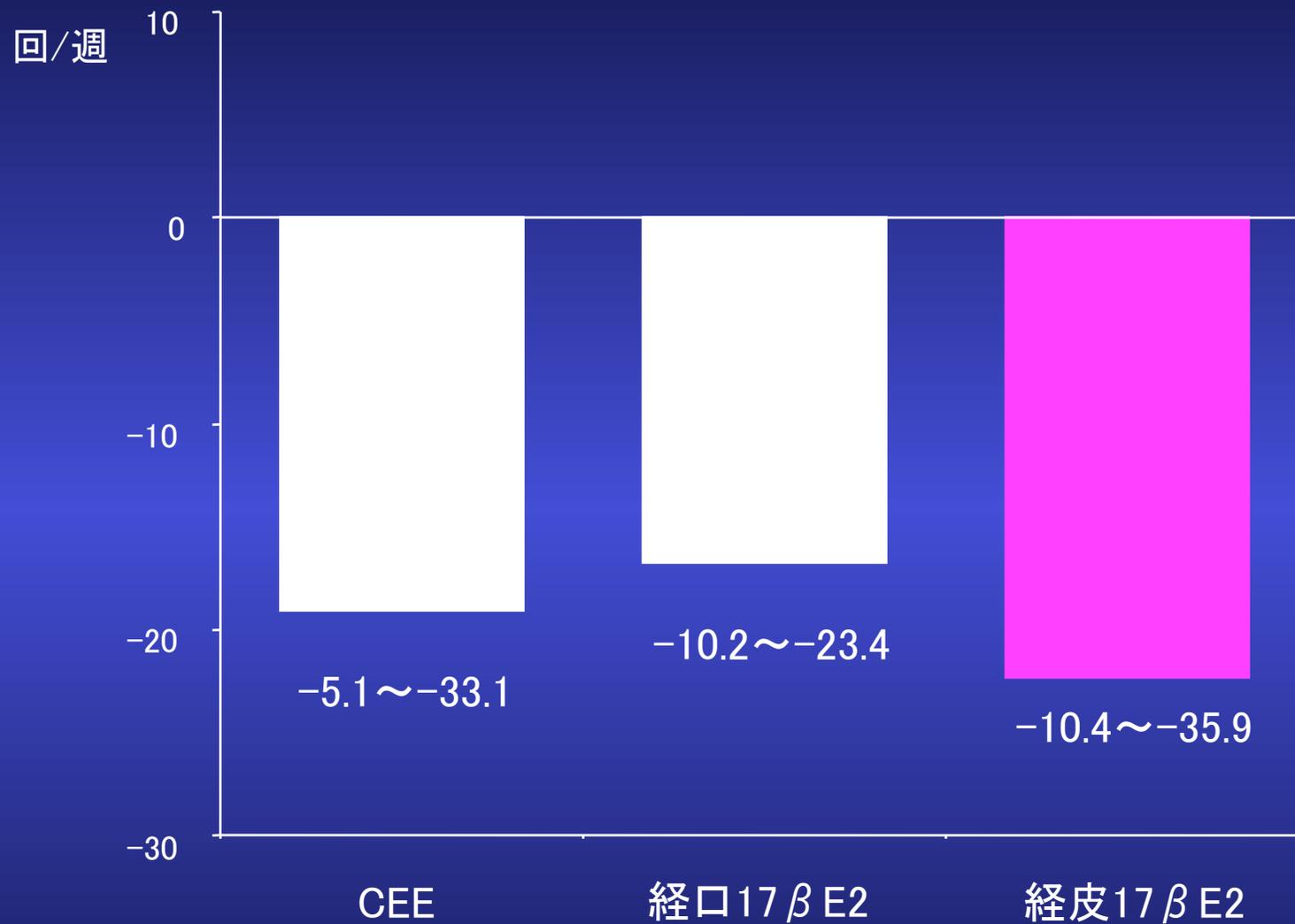
ホルモン補充療法の投与方法

	投与方法
① エストロゲン 単独投与方法	<p>(連続的)</p> <p>エストロゲン</p>
② エストロゲン・ 黄体ホルモン 周期的投与方法	<p>エストロゲン 5~7日間休薬 エストロゲン 5~7日間休薬</p> <p>黄体ホルモン 12~14日間 黄体ホルモン 12~14日間</p>
④ エストロゲン・ 黄体ホルモン 連続的投与方法	<p>エストロゲン</p> <p>黄体ホルモン</p>

 : 消退出血

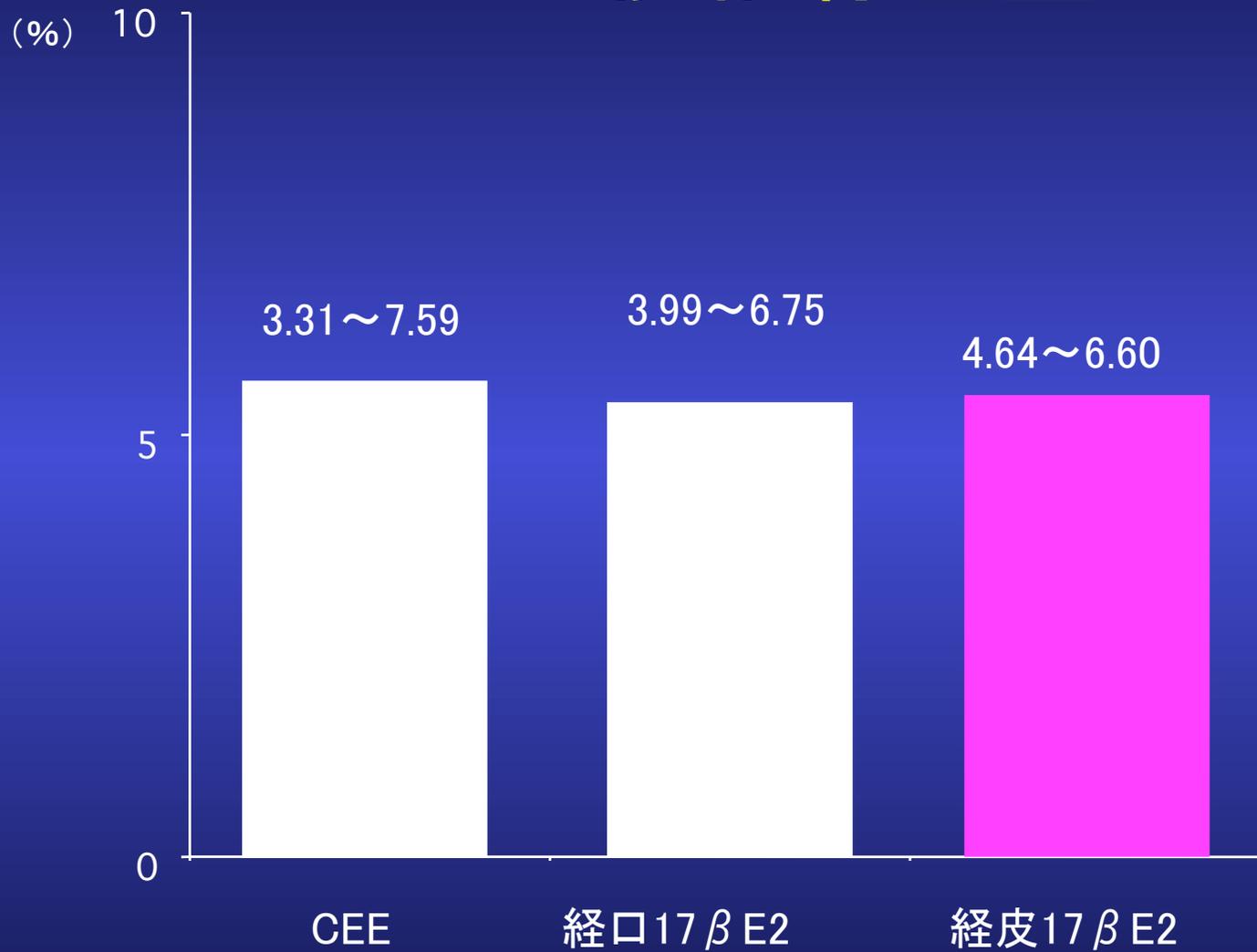
エストロゲンには内服剤と貼布・ゲル剤がある。

HRTとホットフラッシュの頻度



(Nelson HD et al. JAMA, 2004)

HRTと腰椎骨塩量

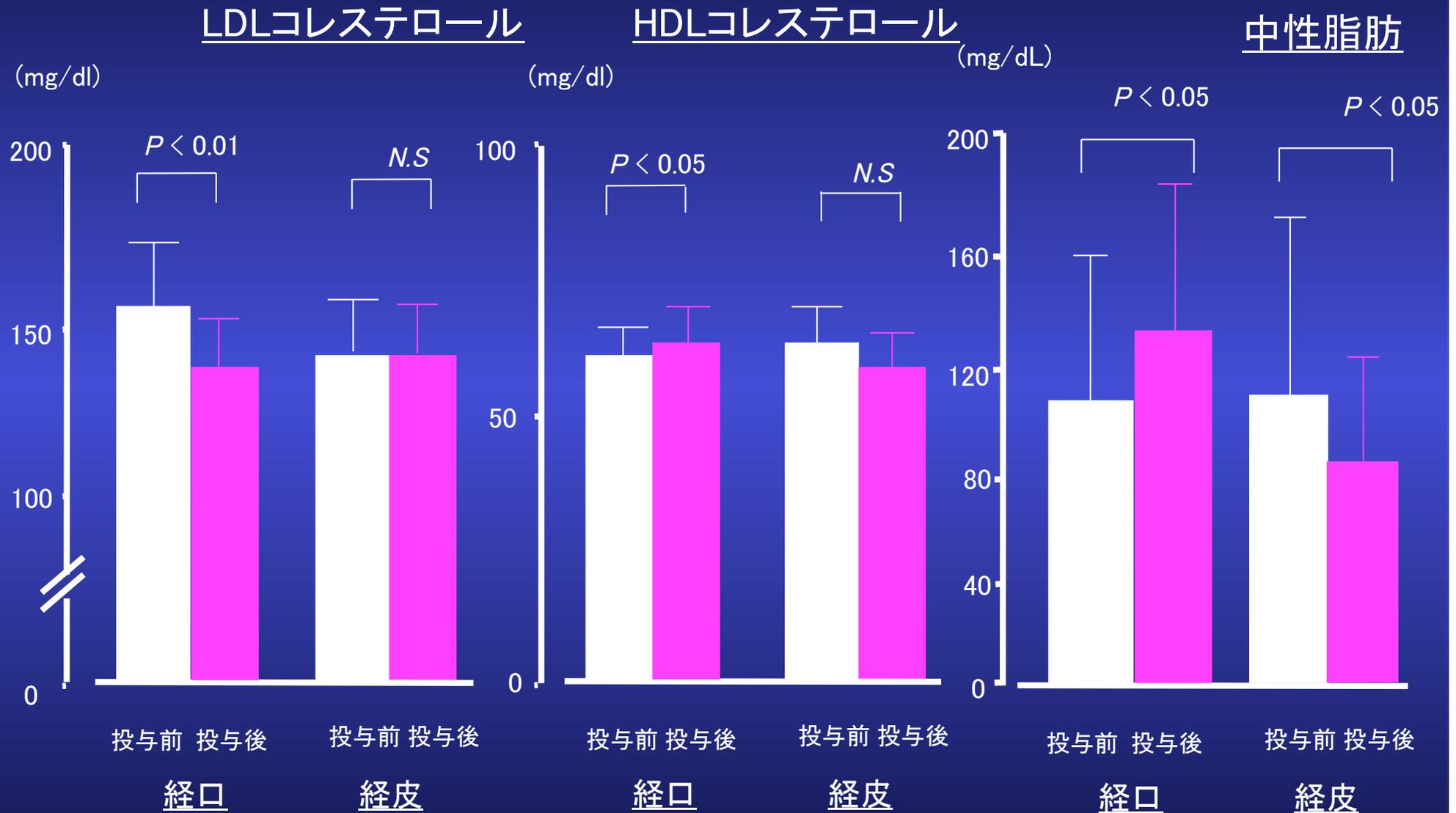


(Wells G et al. Endocr Rev, 2002)

HRTによる骨折の相対危険度



HRTと脂質濃度（経口と経皮）

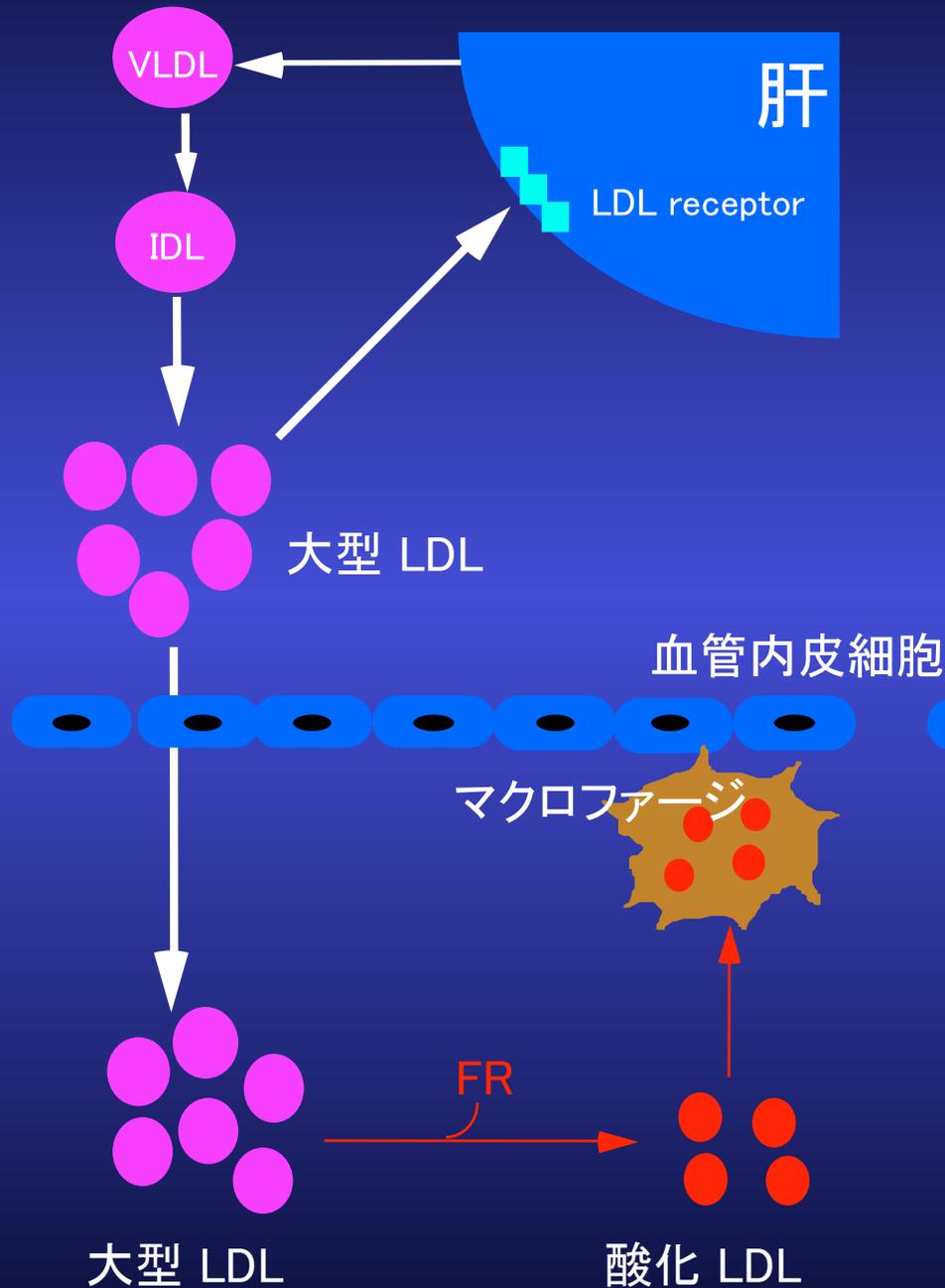


(Wakatsuki A et al., Circulation, 2002)

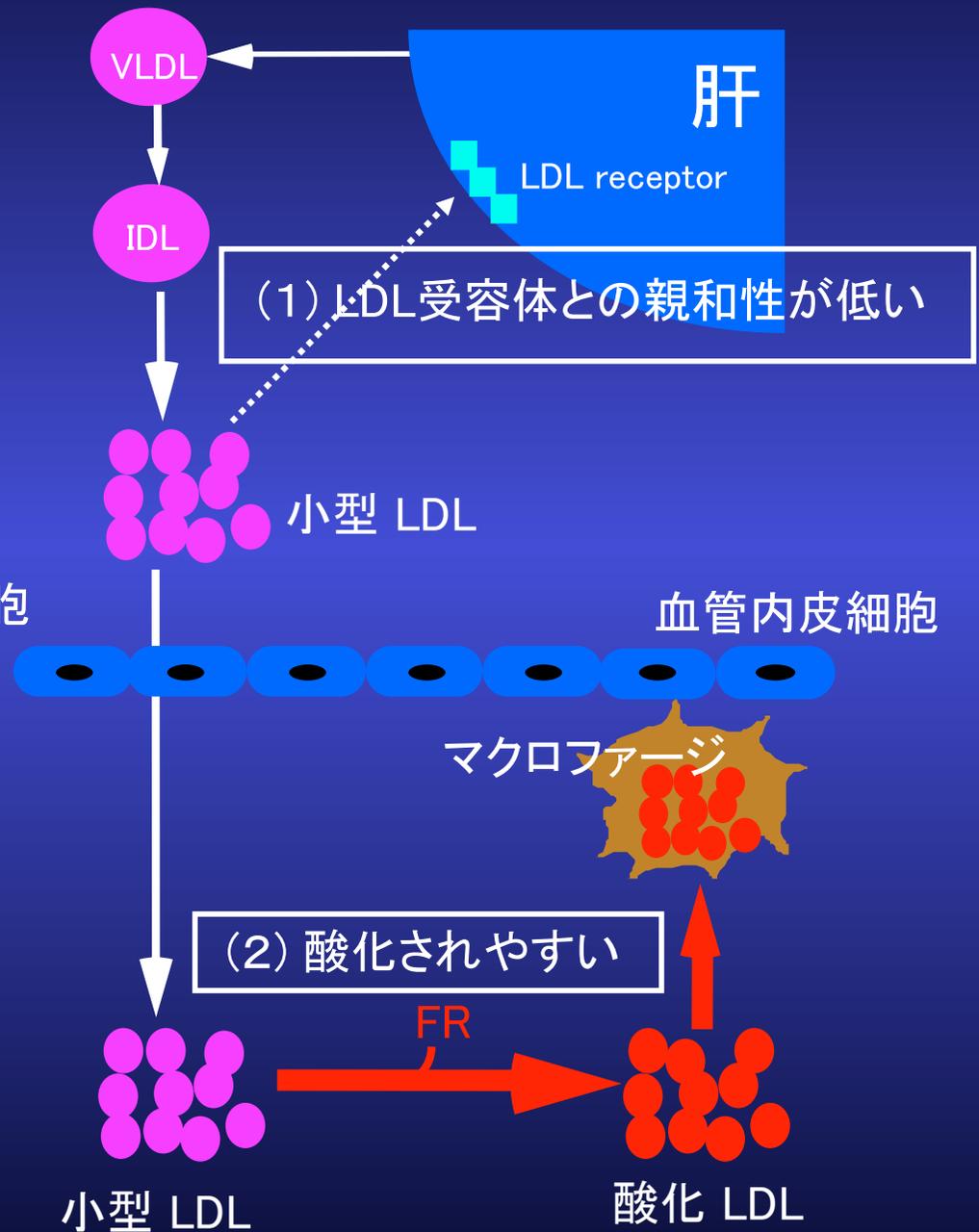
高トリグリセライド血症の問題点

- 1, LDLの小粒子化
- 2, 低HDL血症
- 3, インスリン抵抗性
- 4, 肥満
- 5, 高血圧
- 6, 血栓線溶
- 7, 血管内皮機能低下

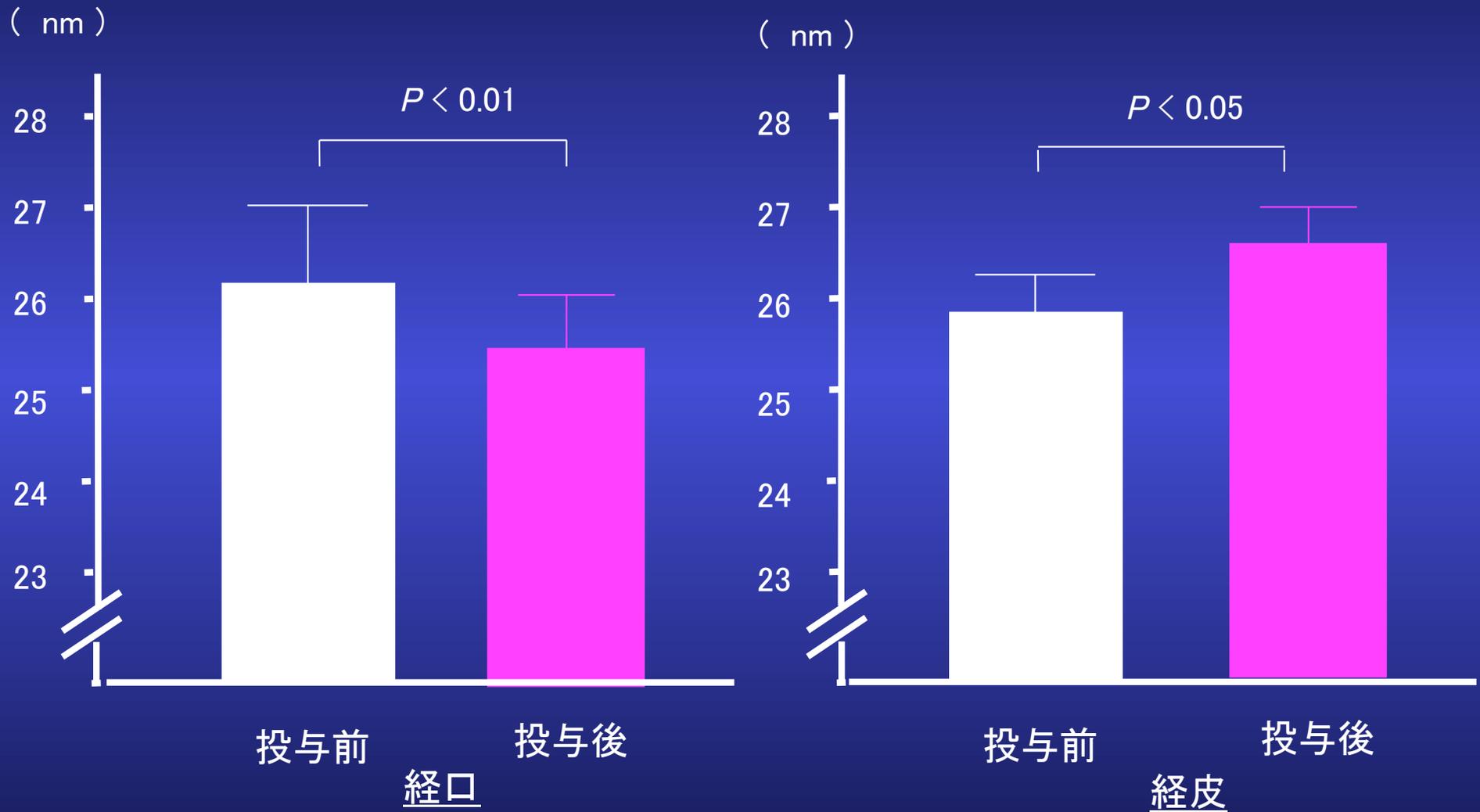
大型LDL粒子



小型LDL粒子

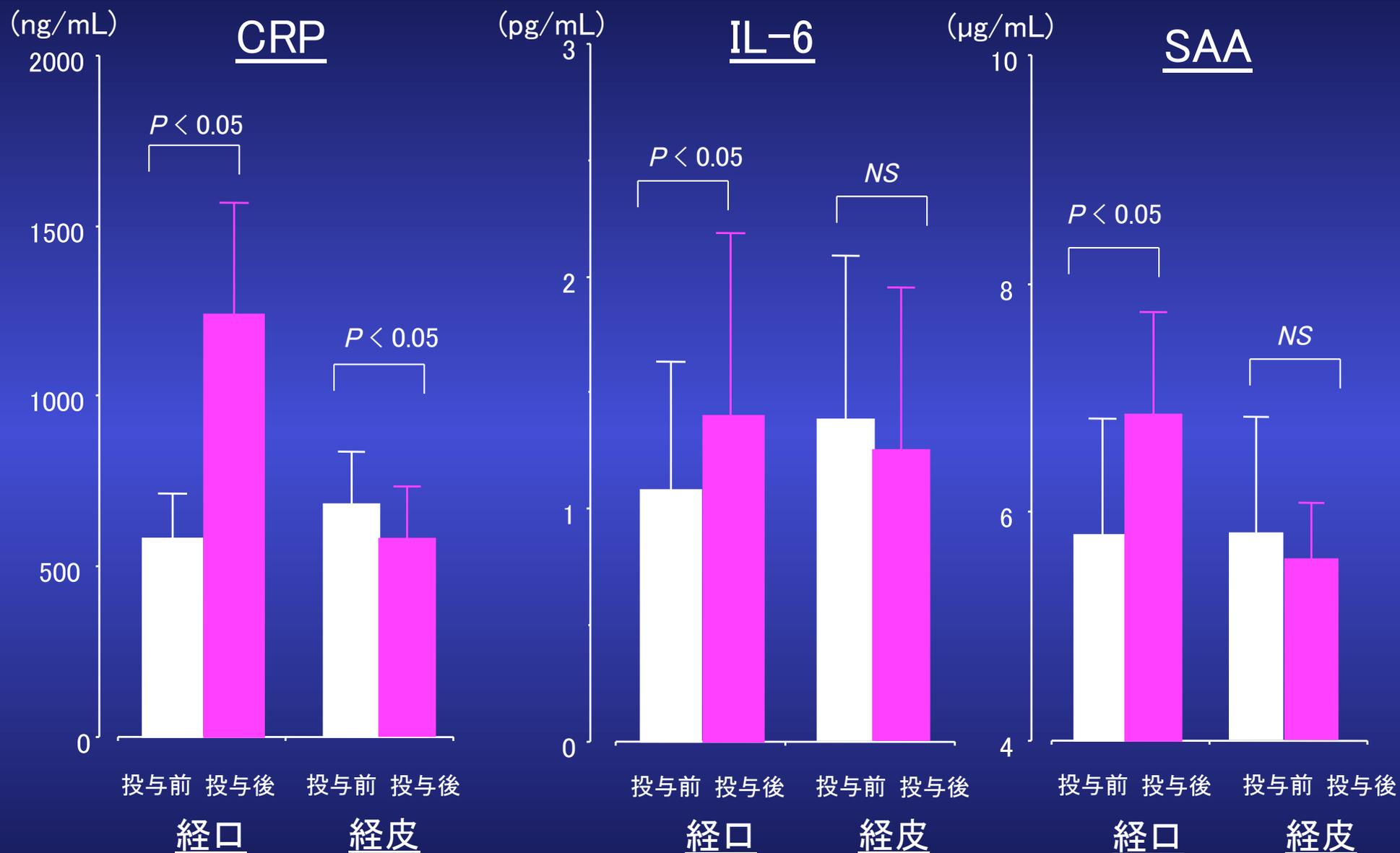


HRTとLDL粒子径(経口と経皮)



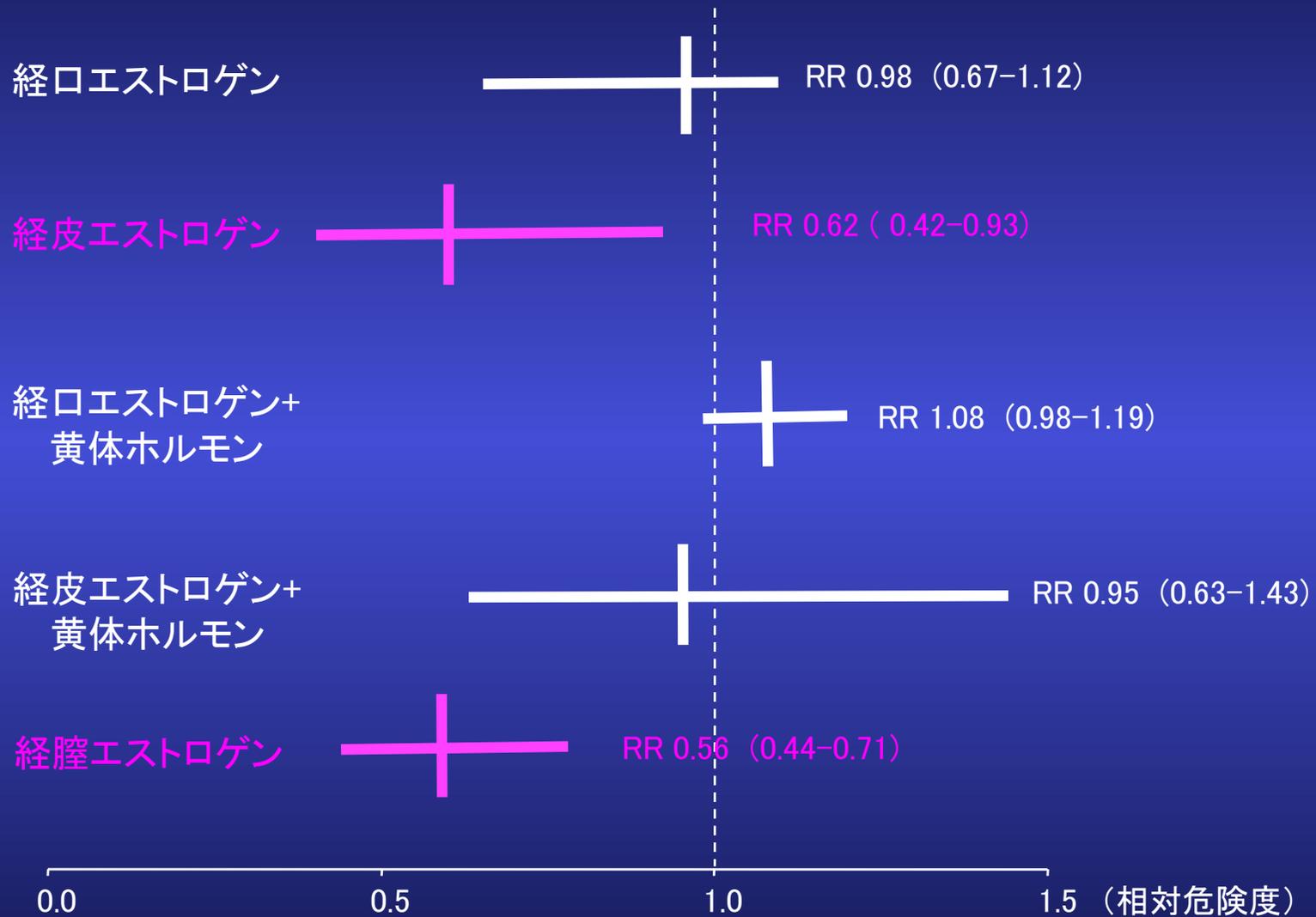
(Wakatsuki A et al., Circulation, 2002)

HRTと血管炎症マーカー（経口と経皮）



(Wakatsuki A et al., Circulation, 2002)

経皮エストロゲンは心筋梗塞のリスクを低下させる



(Lokkegaard E et al., European Heart J, 2008)

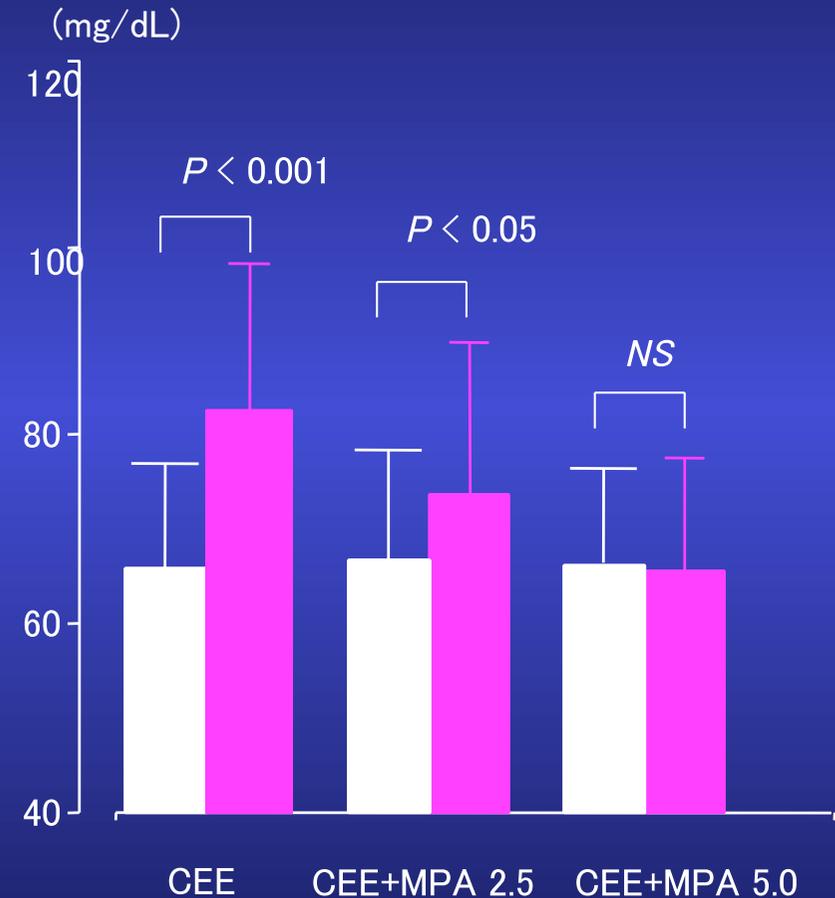
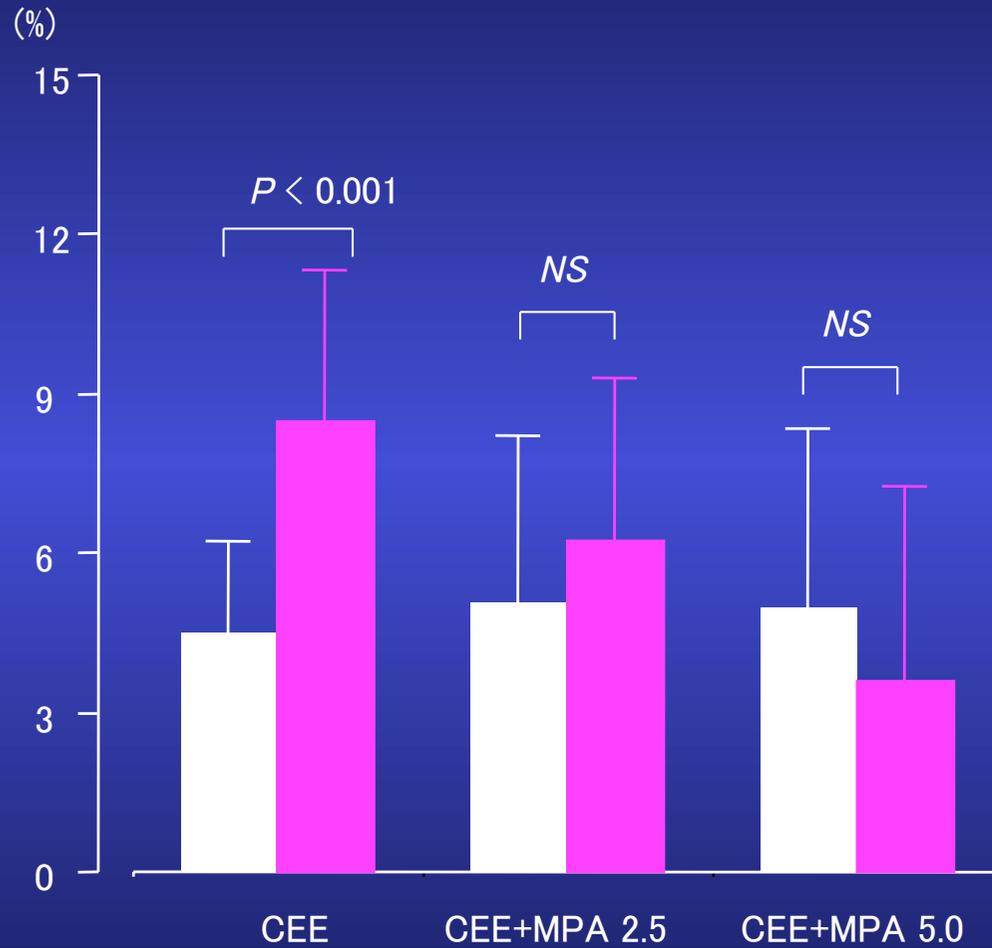
黄体ホルモンのプロファイル

	プロゲステロン 作用	アンドロゲン 作用	抗アンドロゲン 作用	グルココルチコ イド作用	抗ミネラルコル チコイド作用
プロゲステロン	+	-	±	+	+
ジドロゲステロン	+	-	±	-	+
MPA	+	+	-	+	-
ノルエチステロン	+	+	-	-	-
ノルゲストレル	+	+	-	-	-
デソゲストレル	+	+	-	-	-
ドロスピレノン	+	-	+	-	+
ジェノゲスト	+	-	+	-	-

(Σηινδλερ ΑΕ ετ αλ. Ματυριτας 2003)

血管内皮機能 (FMD)

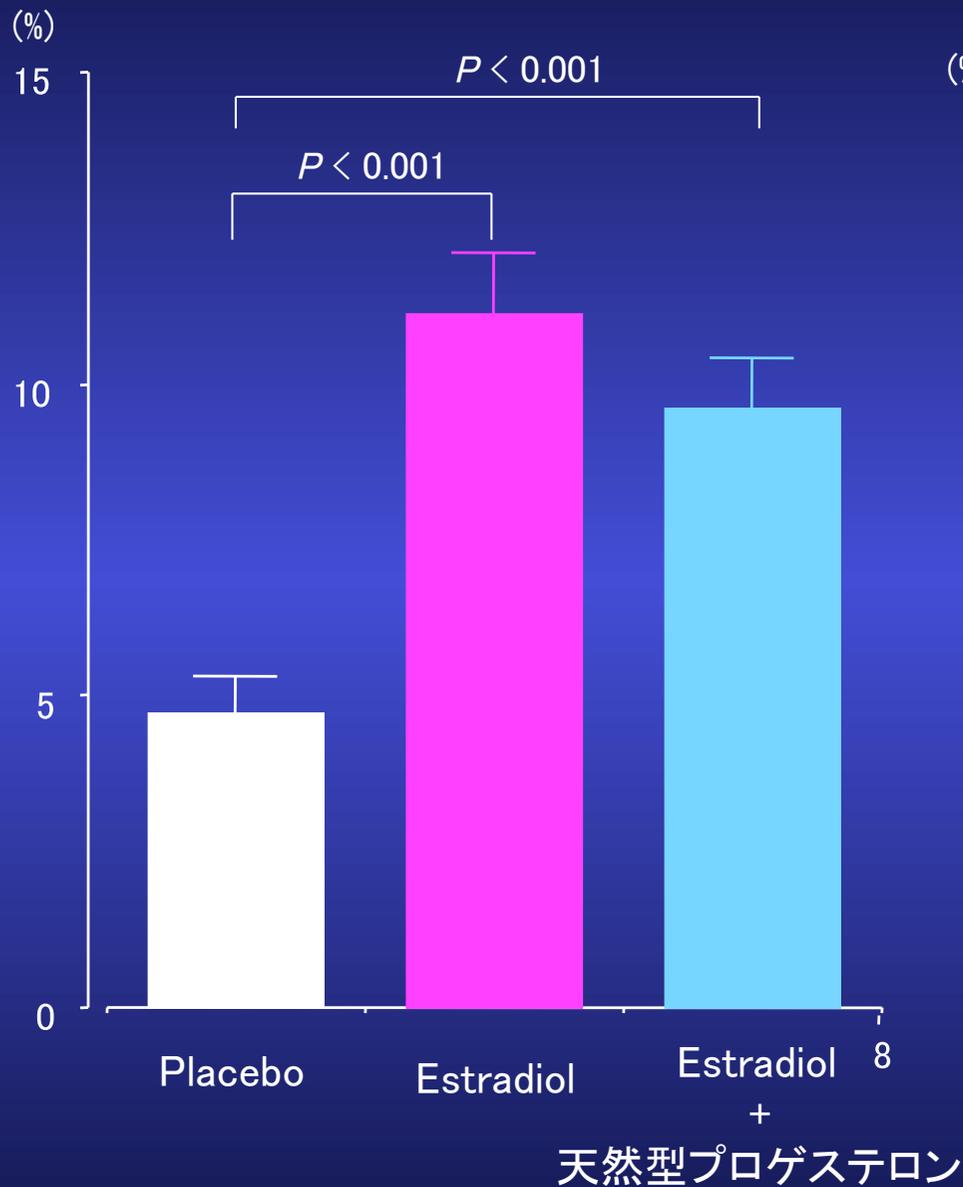
HDLコレステロール



(Wakatsuki et al., Circulation, 2001)

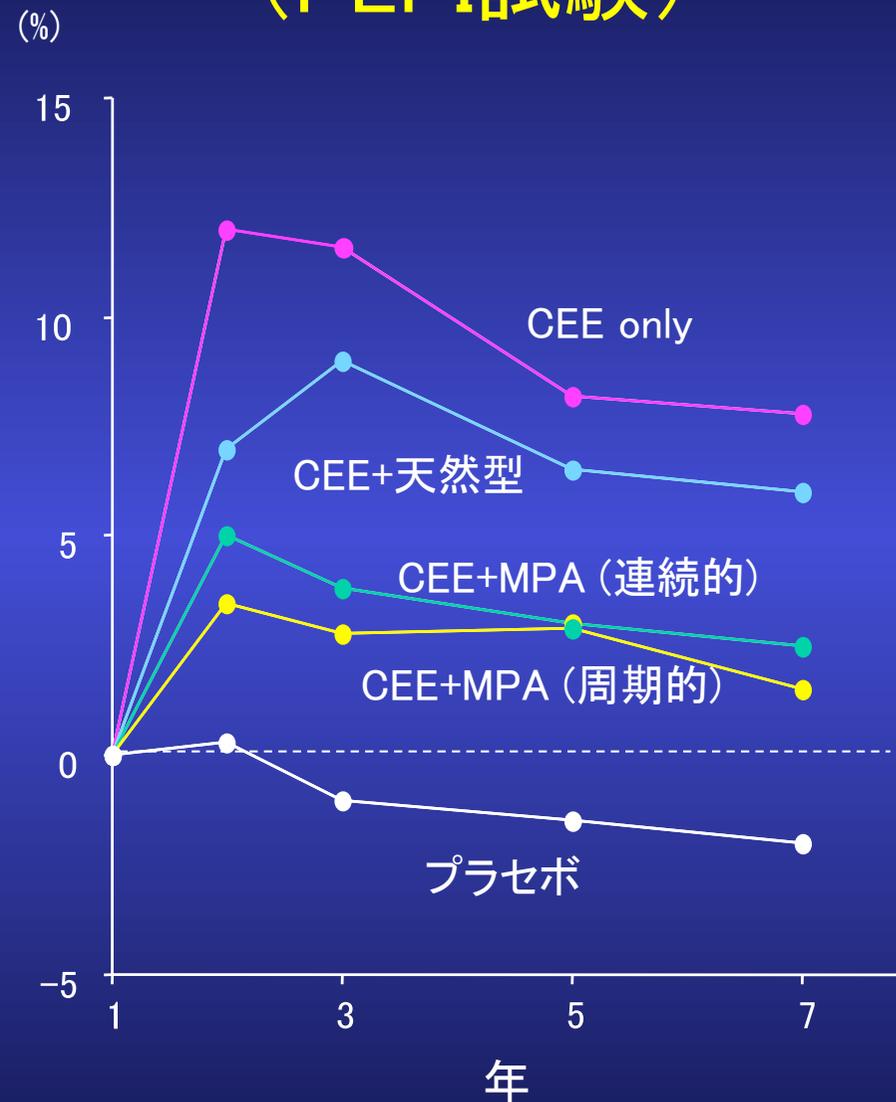
(Wakatsuki et al., Maturitas, 1996)

血管内皮機能



(Gerhard M et al., Circulation, 1998)

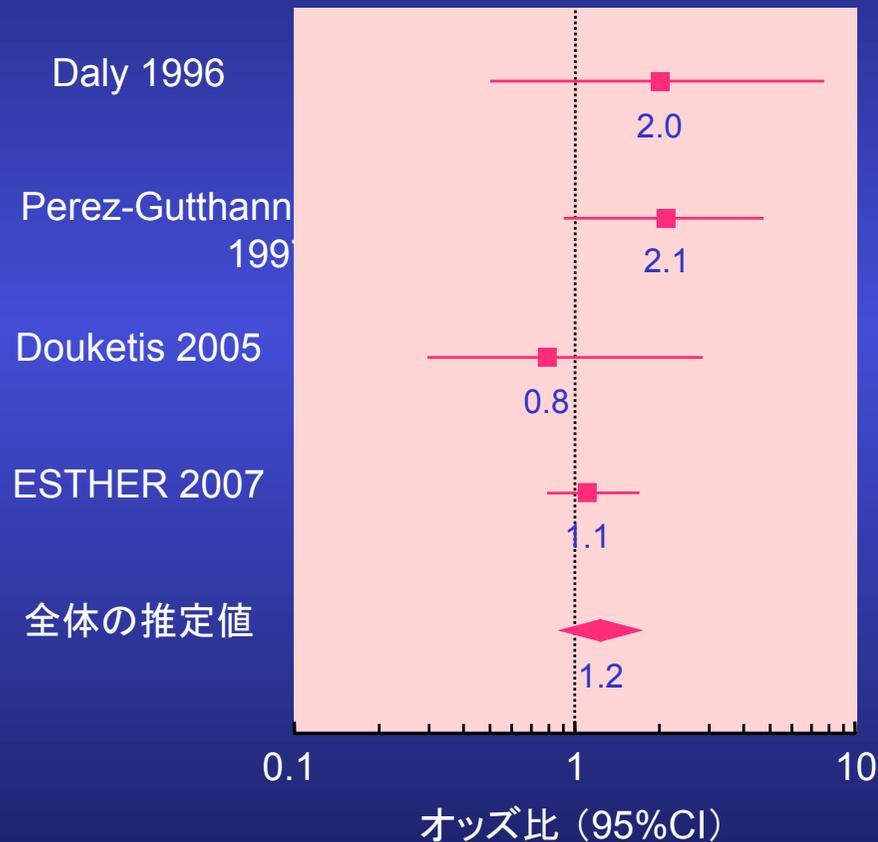
HDLコレステロール (PEPI試験)



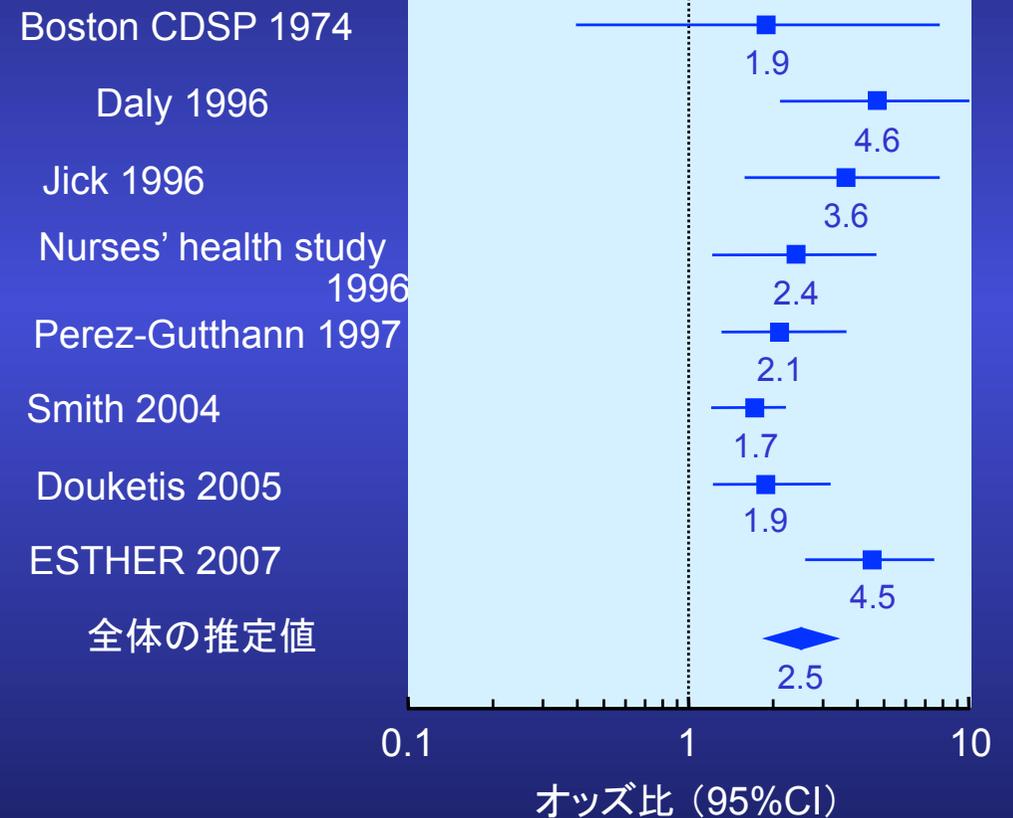
(The Writing Group. JAMA, 1995)

エストロゲン投与経路と静脈血栓症の発症リスク

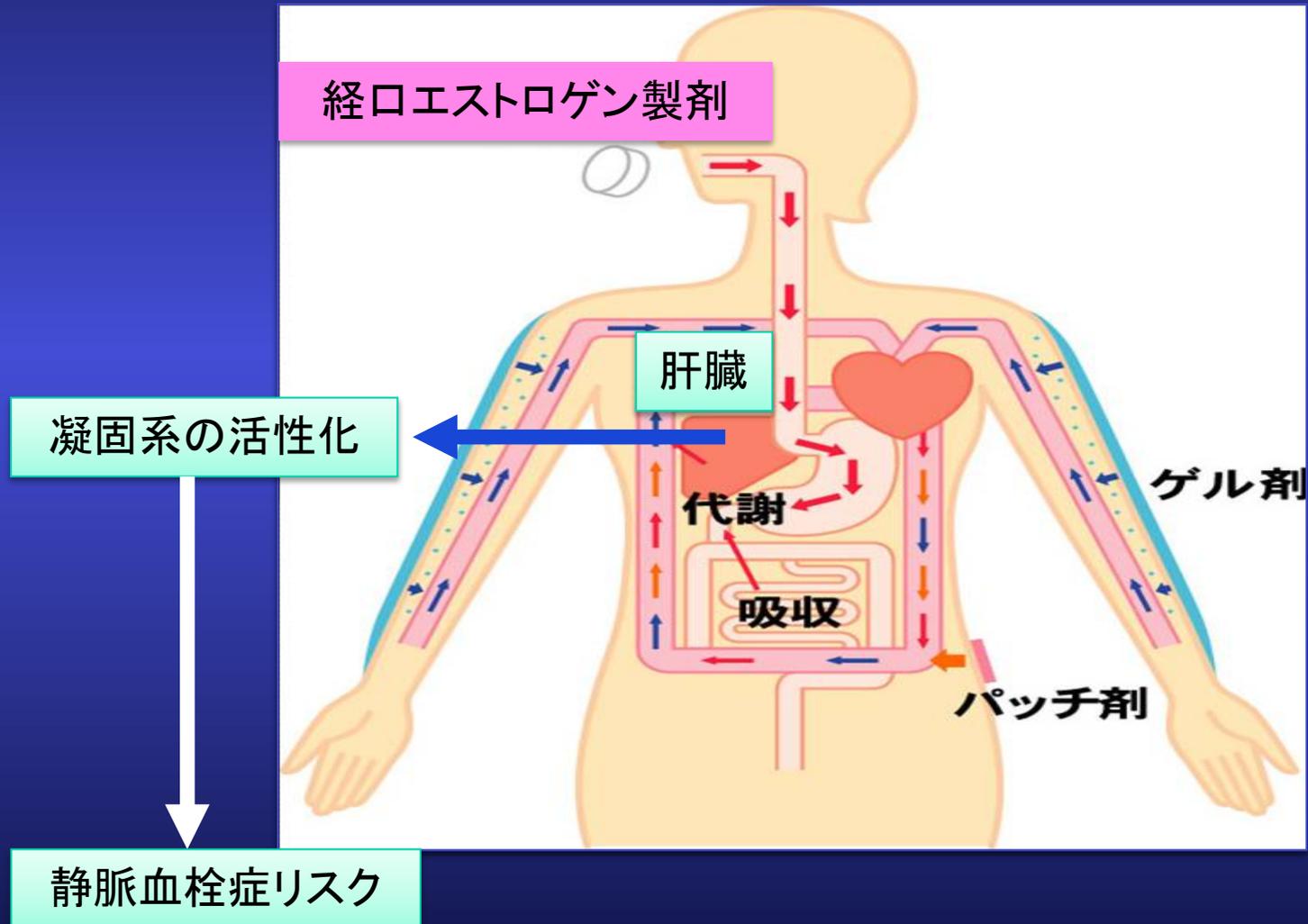
経皮エストロゲン



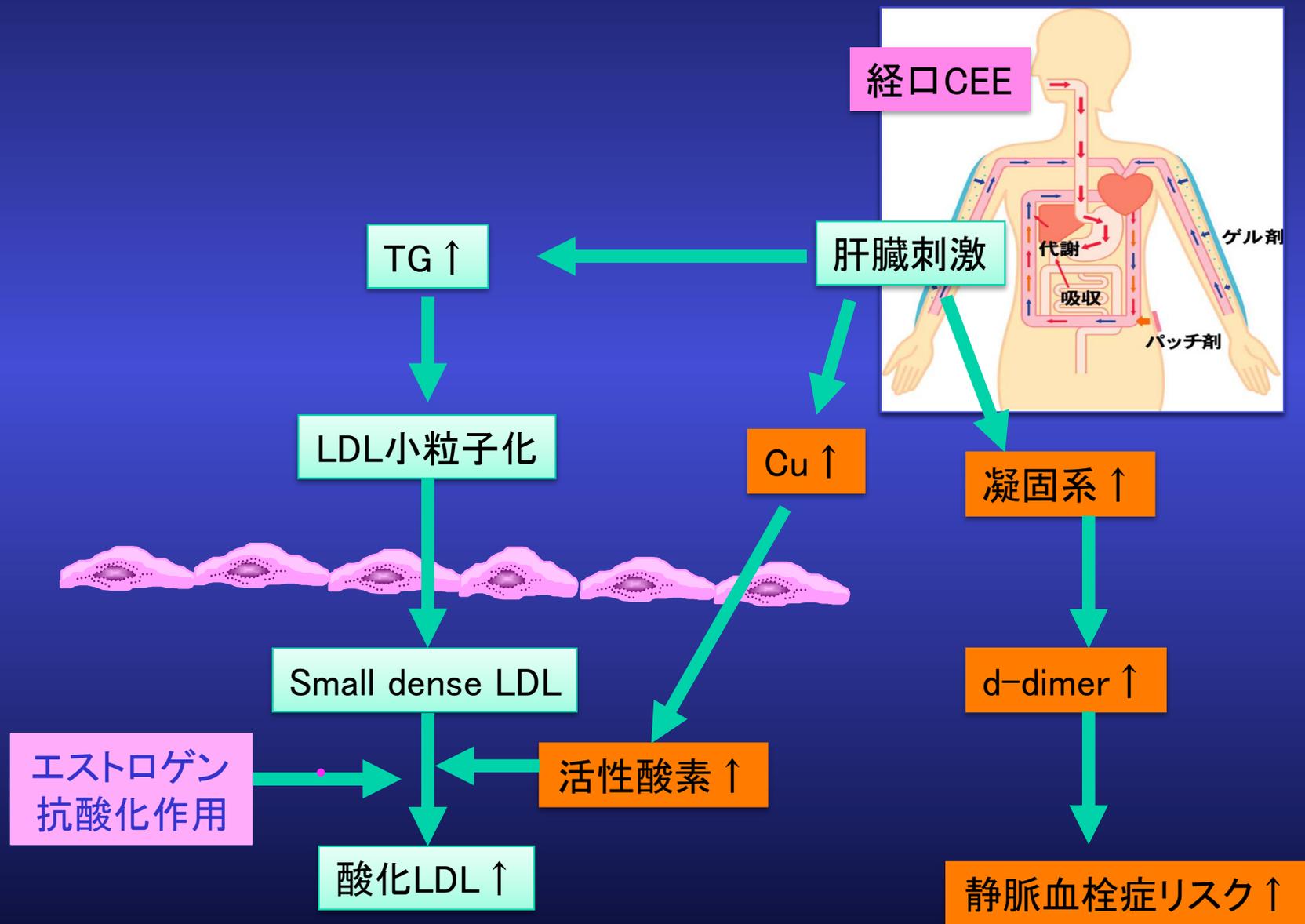
経口エストロゲン



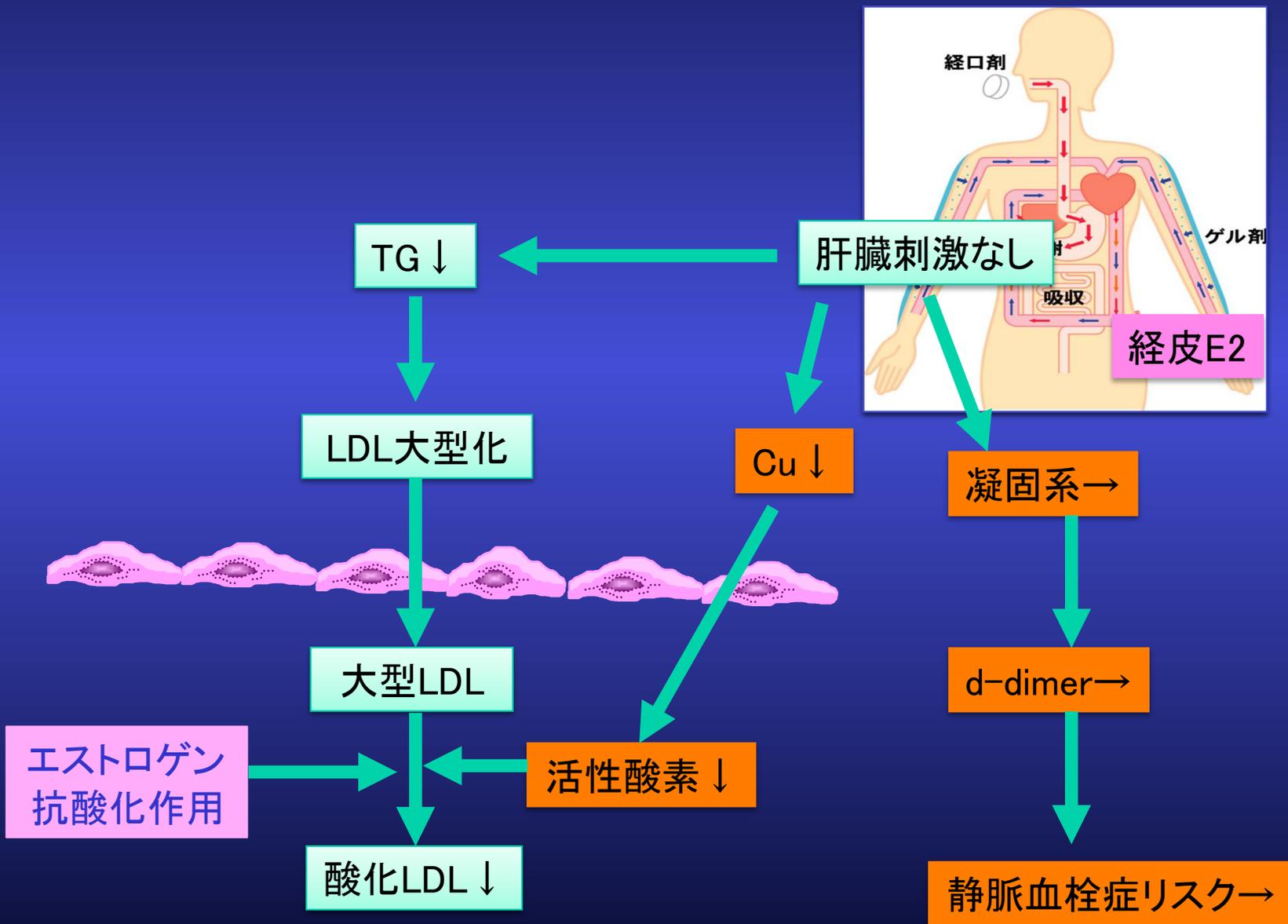
静脈血栓症リスクは経口エストロゲン量と関係する



経口と経皮エストロゲンの差異



経口と経皮エストロゲンの差異



エストロゲン投与ルートの違いによるリスク・ベネフィット

	経口エストロゲン	経皮エストロゲン	
更年期障害	改善	改善	
骨折	予防	予防	
冠動脈疾患	上昇	低下	
脳卒中	上昇	?	
<u>脂質</u>			
TC	減少	不変	— 好影響
TG	上昇	低化	— 悪影響
HDL-C	上昇	不変	
LDL-C	減少	不変	
LDLサイズ	減少	増加	
LDL酸化	不変	抑制	
<u>血管内皮機能</u>			
FMD	上昇	上昇	
<u>血管炎症</u>			
	促進	抑制	
静脈血栓	上昇	不変	
乳癌	上昇	不変～上昇	
胆嚢疾患	上昇	不変	

第66回日本産科婦人科学会学術講演会
2014年4月18日(東京)
専攻医教育プログラム9

骨粗鬆症

山形大学
高橋一広

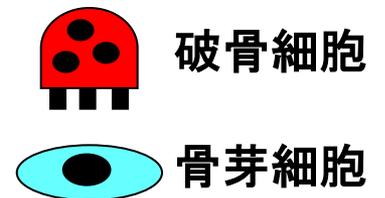
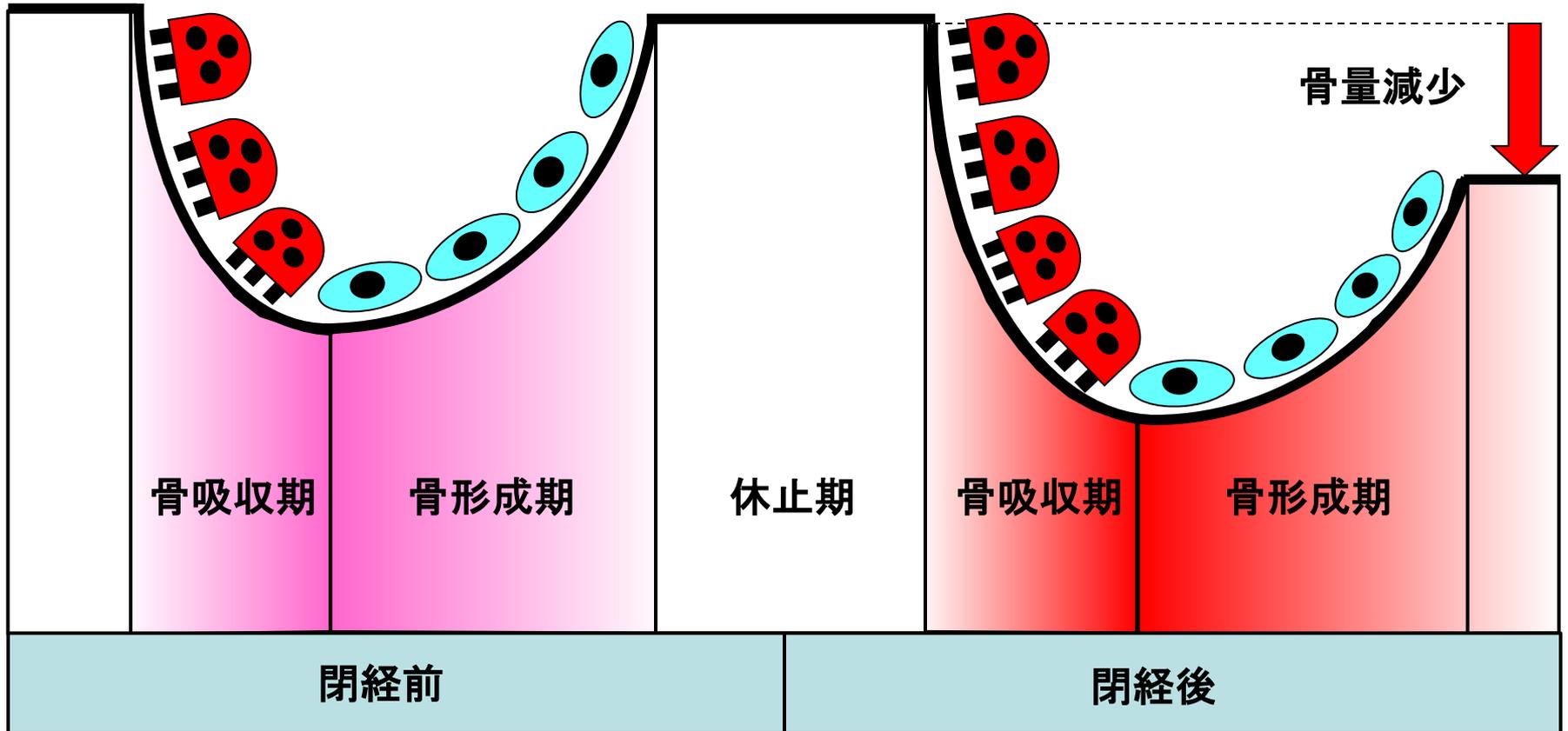
骨粗鬆症

WHOの定義

骨粗鬆症は、低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し、骨折の危険性が増大する疾患である。

A disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk.

閉経後は骨吸収が亢進する



骨強度に及ぼす骨密度と骨質の関係

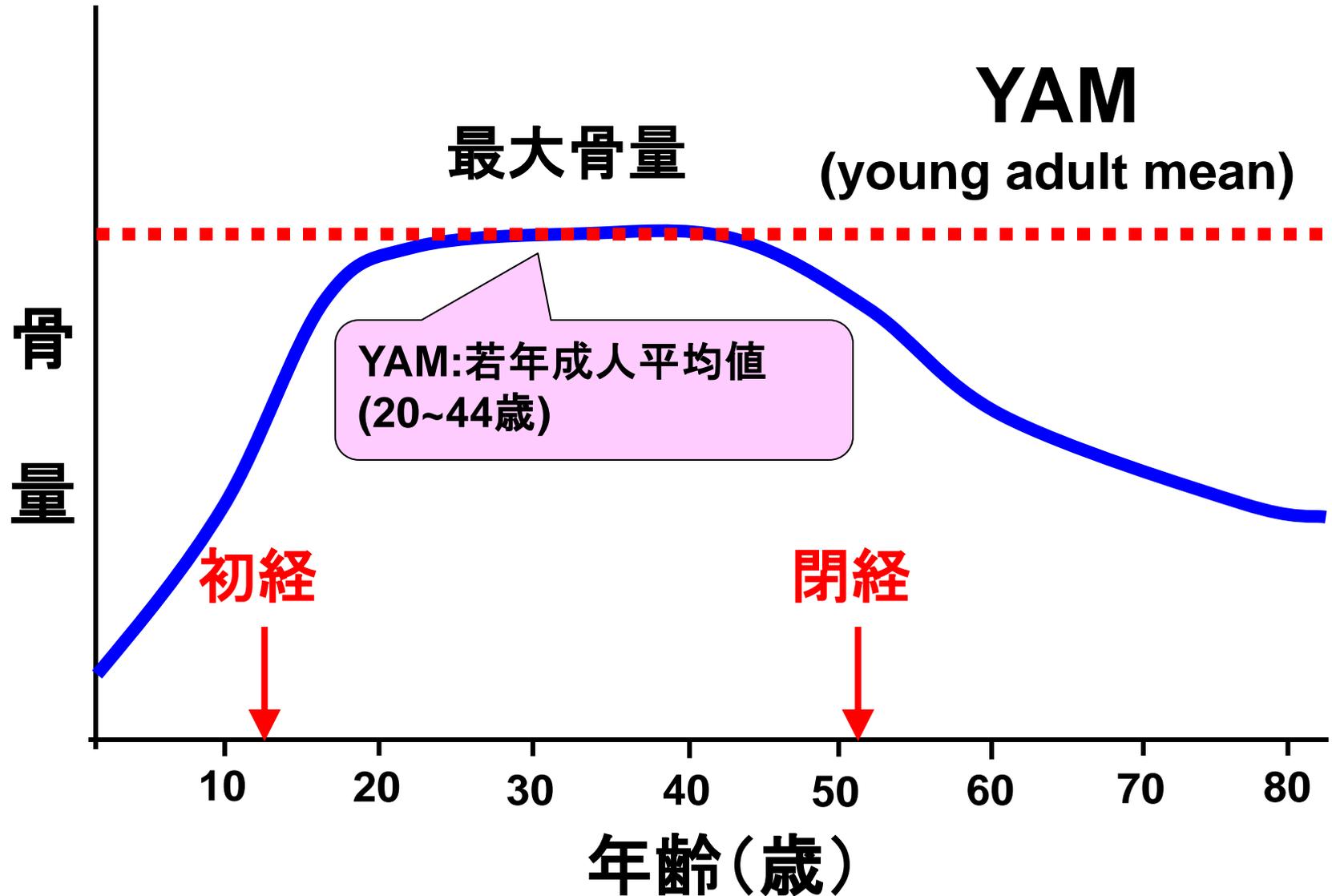


・BMD

- ・微細構造
- ・骨代謝回転
- ・微小骨折
- ・石灰化

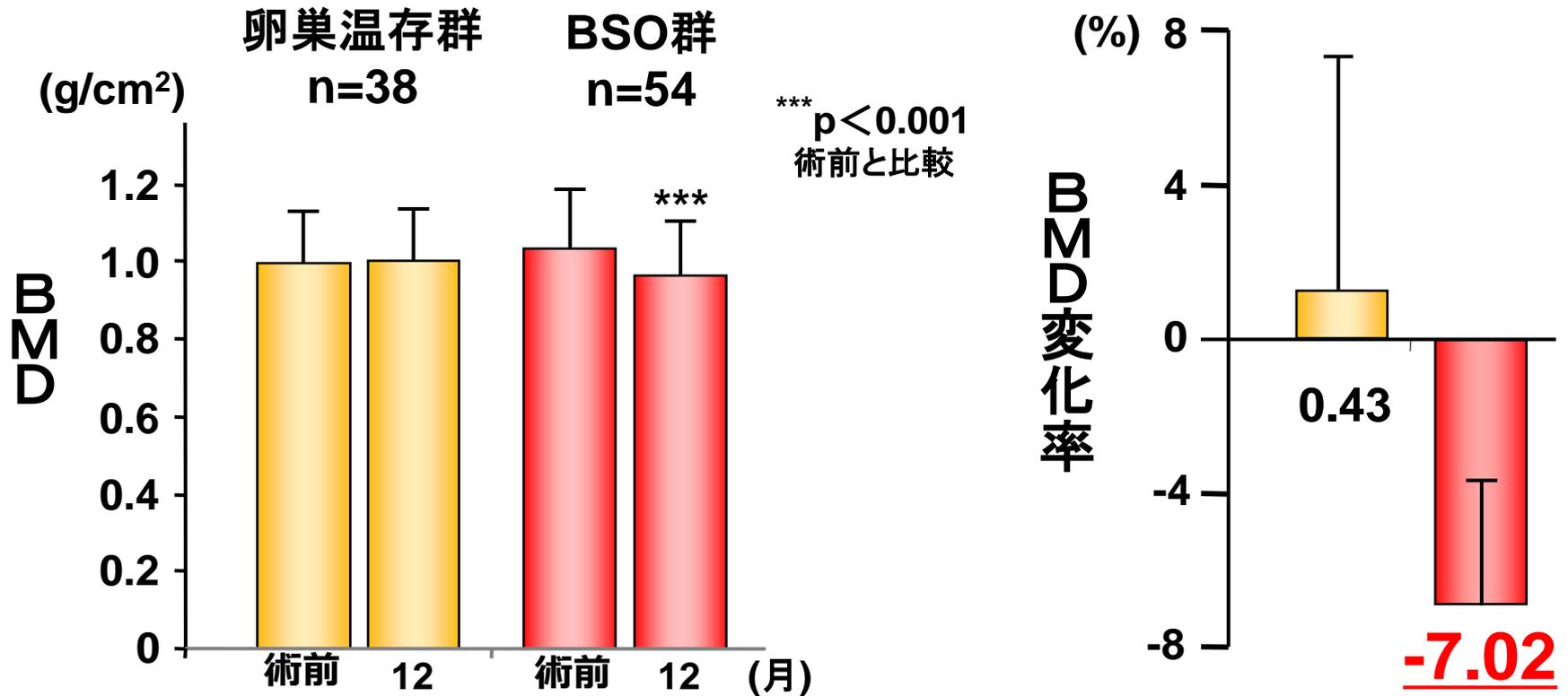
(NIH コンセンサス会議のステートメントより)

加齢による骨量の推移



両側卵巣摘出術は術後1年間で 骨密度を7.0%減少させる

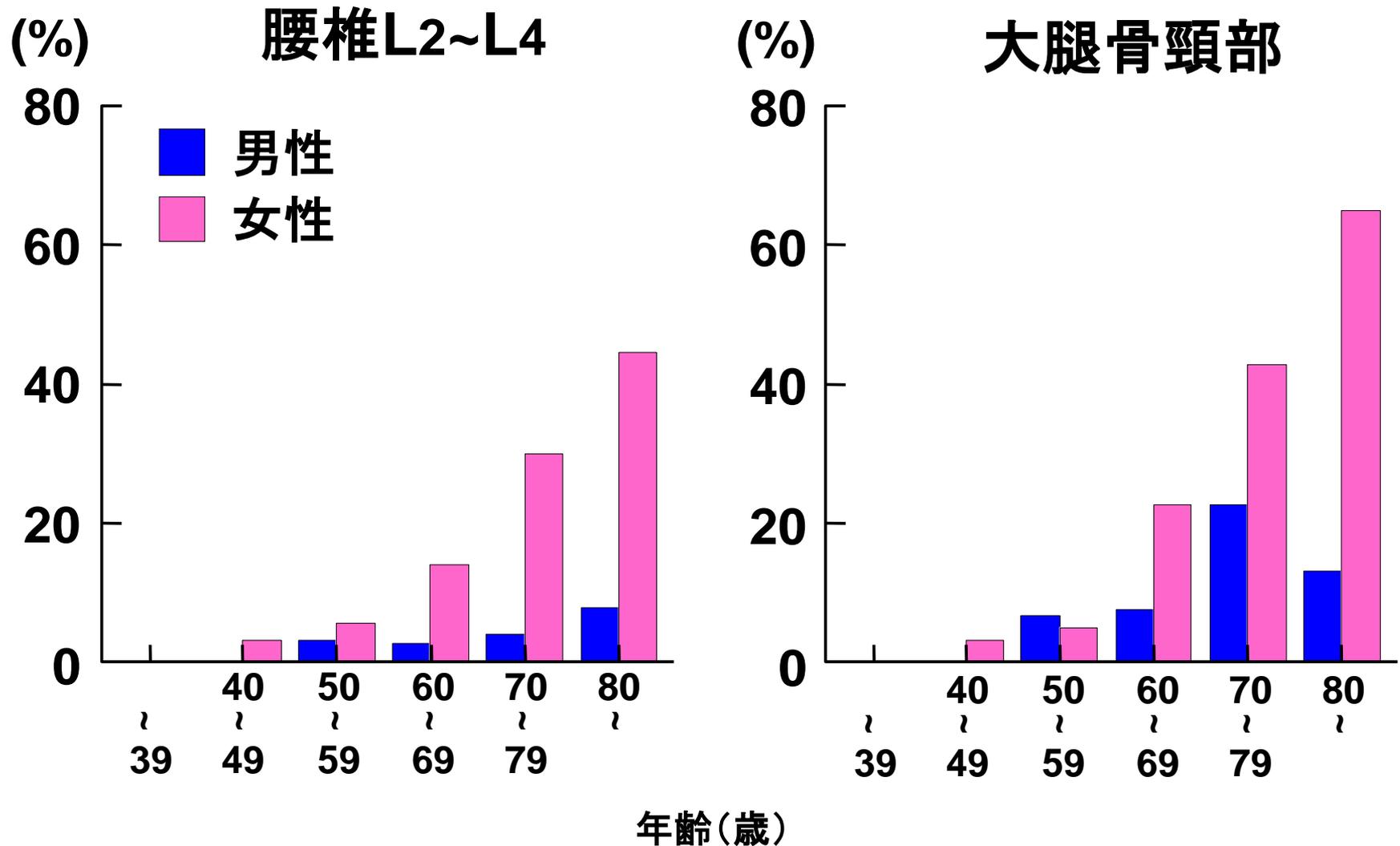
Yoshida T, Takahashi K, Yamatani H, Takata K, Kurachi H. Climacteric. 2011;14:445-52



BSO: 両側卵巣摘出群
BMD: bone mineral density

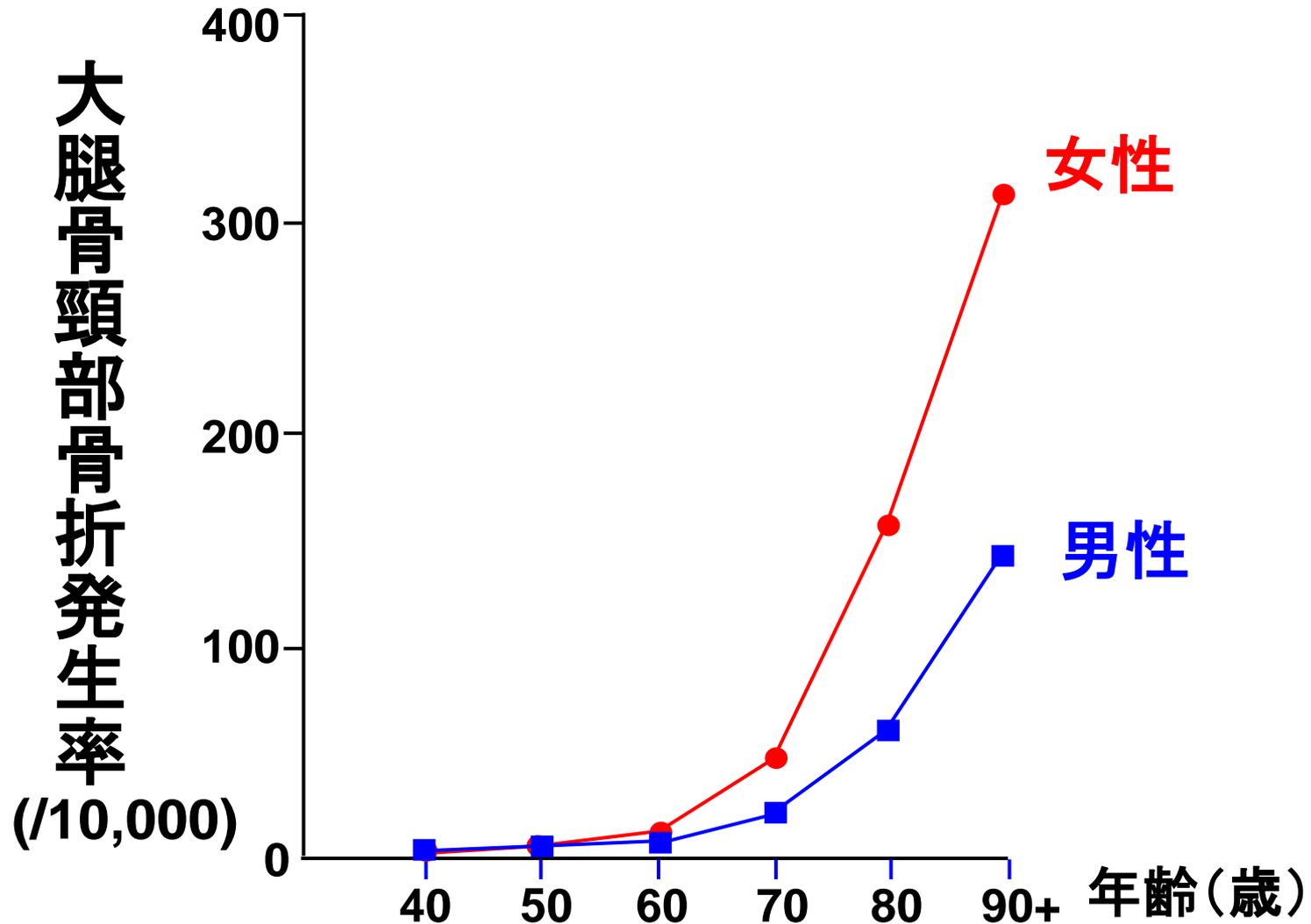
骨粗鬆症の年代別有病率

Yoshimura N, et al. J Bone Miner Metab 2009;27:620



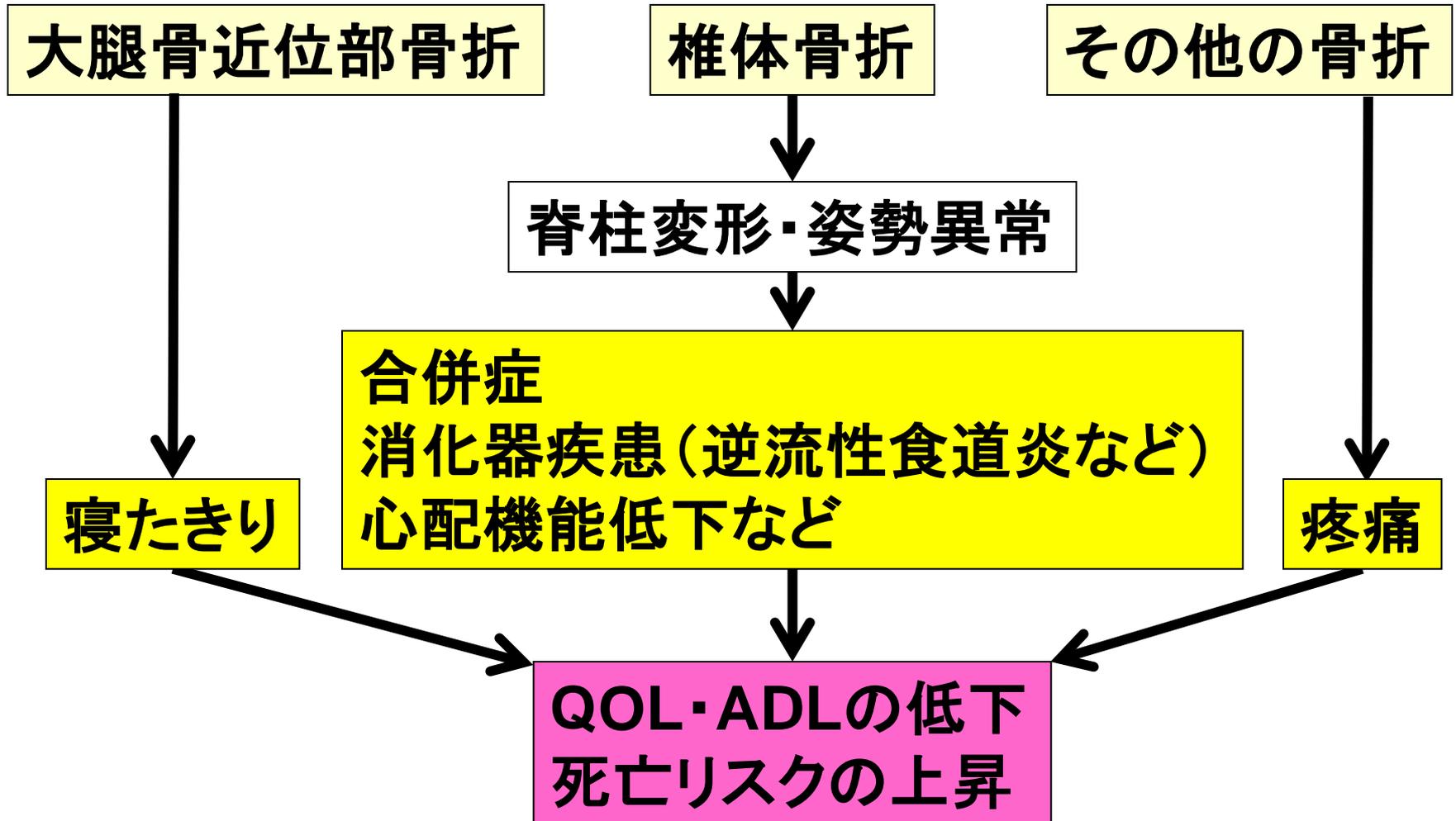
女性の大腿骨頸部骨折発生率は男性の2倍

折茂 肇, 坂田清美. 第4回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績. 医事新報 2004;4180:25



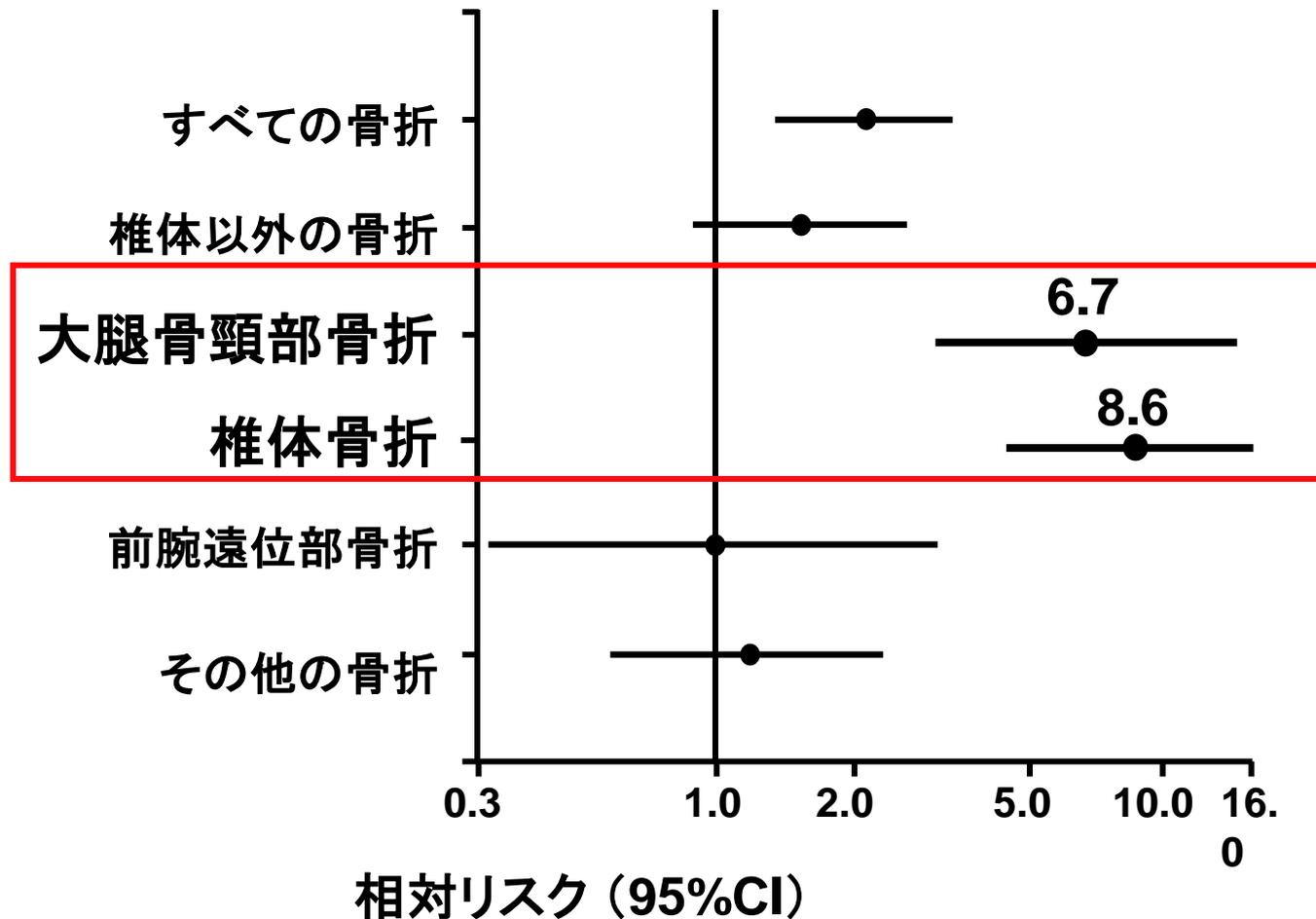
骨折により死亡リスクが上昇する

骨粗鬆症の予防とガイドライン2011年版から抜粋



臨床的骨折発生後の死亡の相対リスク

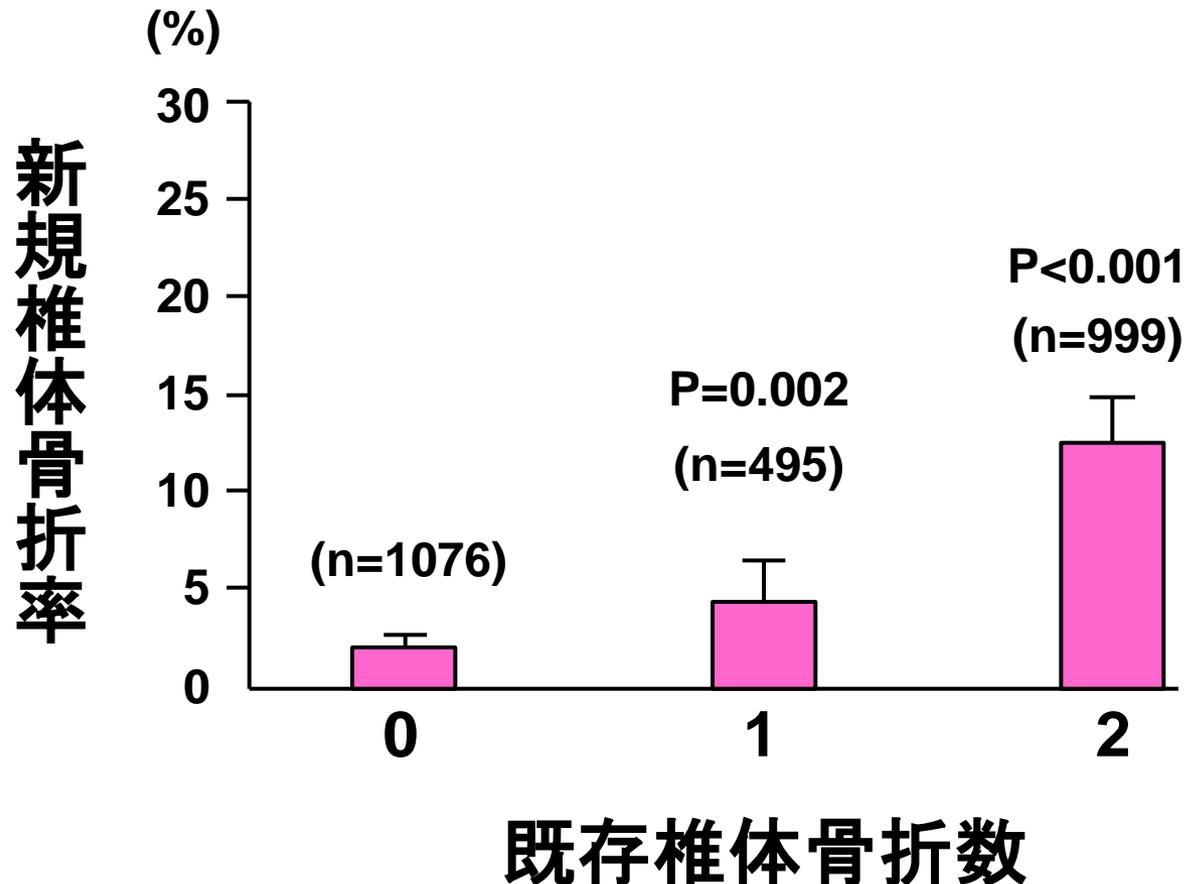
Cauley JA, et al. Osteoporos Int. 2000;11,:556



骨折が骨折をよぶ骨粗鬆症

Lindsay R. et al. JAMA 2001;285:320

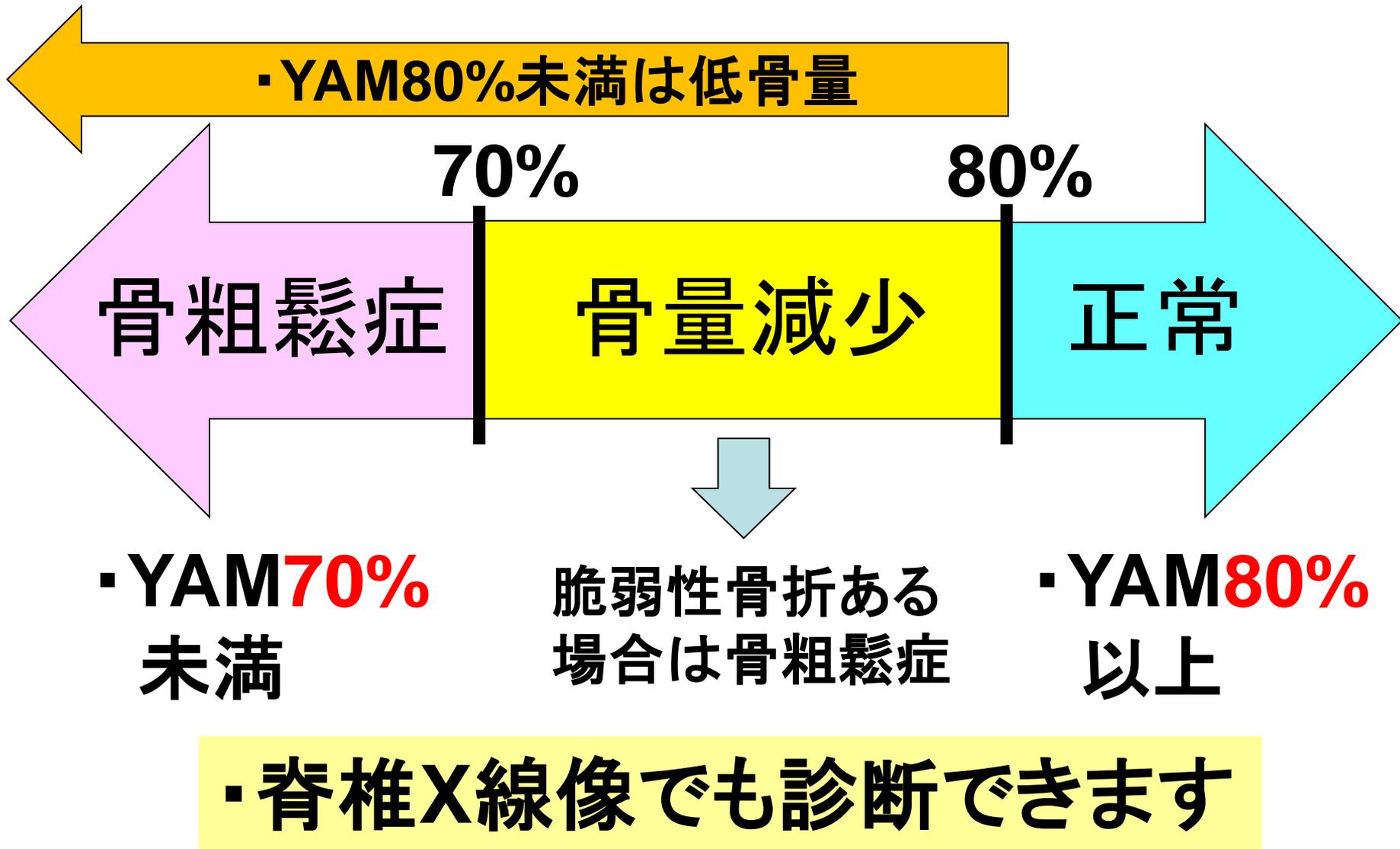
初回の椎体骨折を予防することが大事



骨折の危険因子

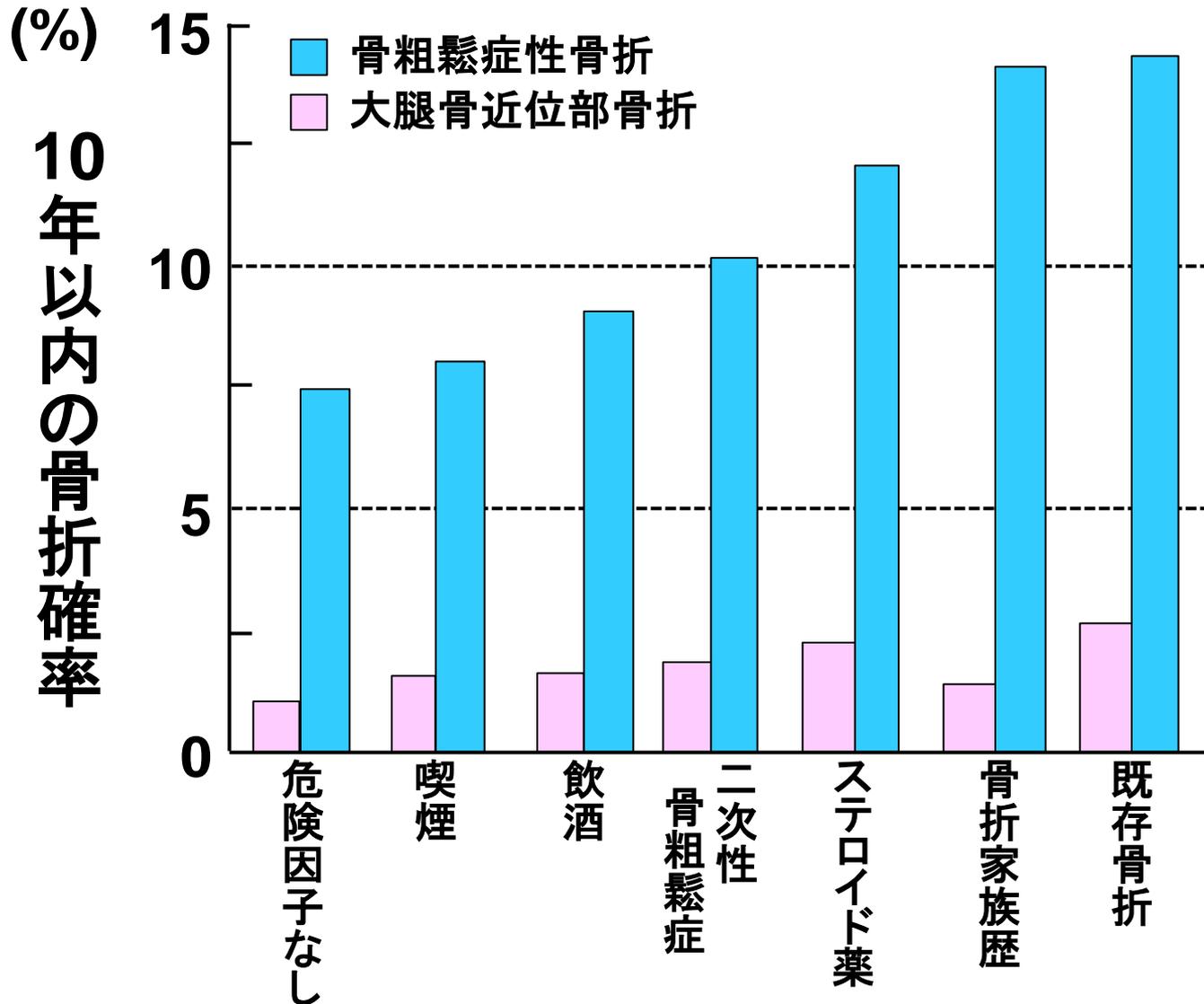
危険因子		
低骨密度		Marshall D, et al. BMJ 1996 Johnell O, et al. J Bone Miner Res 2005
骨密度と独立した危険因子	既存骨折	Klotzbuecher CM, et al. J Bone Miner Res 2000 Kanis JA, et al. Bone 2004
	喫煙	Kanis JA, et al. Osteoporos Int 2005 Vestergaard P. J Intern Med 2003
	飲酒	Kanis JA, et al. Osteoporos Int 2005
	ステロイド薬使用	Kanis JA, et al. J Bone Miner Res 2004 van Staa TP, et al. Osteoporos Int 2002
	骨折家族歴	Kanis JA. Bone 2004
	運動不足	Gregg EW, et al. J Am Geriatr Soc 2000 Joakimsen RM, et al. Osteoporos Int 1997
骨密度を介した危険因子	体重, BMI	De Laet C, et al. Osteoporos Int 2005
	カルシウム摂取	Wells G, et al. Endocr Rev 2002

骨量測定からみた骨粗鬆症診断



危険因子別の10年間骨折確率

骨粗鬆症の予防とガイドライン2011年版



薬物治療開始基準におけるFRAX[®]

FRAX[®] WHO 骨折リスク評価ツール

ホーム

計算ツール

▼ 図表

よくある質問

参考資料

日本語 ▼

計算ツール

10年以内の骨折発生リスクをBMDがある場合と無い場合について計算するために、次の質問に回答してください。



国: 日本

名前/ ID:

リスク要因について

アンケート:

1. 年齢 (40 ~90歳) あるいは誕生日

年齢: 誕生日: 年: 月: 日:

2. 性別

男性 女性

3. 体重 (kg)

4. 身長 (cm)

5. 骨折歴

なし はい

6. 両親の大腿骨近位部骨折歴

なし はい

7. 現在の喫煙

なし はい

8. 糖質コルチコイド

なし はい

9. 関節リウマチ

なし はい

10. 続発性骨粗鬆症

なし はい

11. アルコール(1日3単位以上)

なし はい

12. 骨密度(BMD)

BMDを選びなさい ▼

取り消し

計算する

Weight Conversion

Pounds kg

Convert

Height Conversion

Inches cm

Convert

00195137

Individuals with fracture risk
assessed since 1st June 2011

CQ

DXAをいつ、誰に行うか？

骨粗鬆症の予防とガイドライン2011年版から抜粋

65歳以上の女性、危険因子を有する65歳未満の閉経後から閉経周辺期の女性においては、骨折リスク評価のための骨密度検査は有効である。危険因子とは、過度のアルコール摂取（1日3単位以上）、現在の喫煙、大腿骨近位部骨折の家族歴である。

アルコール1単位に相当する各種酒量

ビール 500 ml、日本酒1合 (180ml)、焼酎100 ml、ワイン 200 ml

骨粗鬆症診断にはdual-energy X-ray absorptiometry: DXAを用いて、腰椎と大腿骨近位部の両者を測定することが望ましく、診断にはYAMに対するパーセンテージの低い方を用いる。

骨密度の測定部位は我が国では原則的には腰椎骨密度だが、国際的には大腿骨近位部骨密度が汎用される。腰椎DXAでは前後方向を測定し、側方向測定は診断に使用しない。

骨代謝マーカー測定

- ・骨代謝回転が亢進しているほど骨密度に関係なく、骨折の危険性が高まることから、骨代謝マーカーは骨折危険性の優れた代用指標となる。
ガイドライン婦人科外来編 2011

骨代謝マーカーの測定は以下の場合に役立つ

- ①治療の必要性に対する患者の理解を更に高めたい場合
- ②薬物治療を予定している場合
- ③治療薬の選択に役立てたい場合
- ④骨粗鬆症の病態などを評価する場合

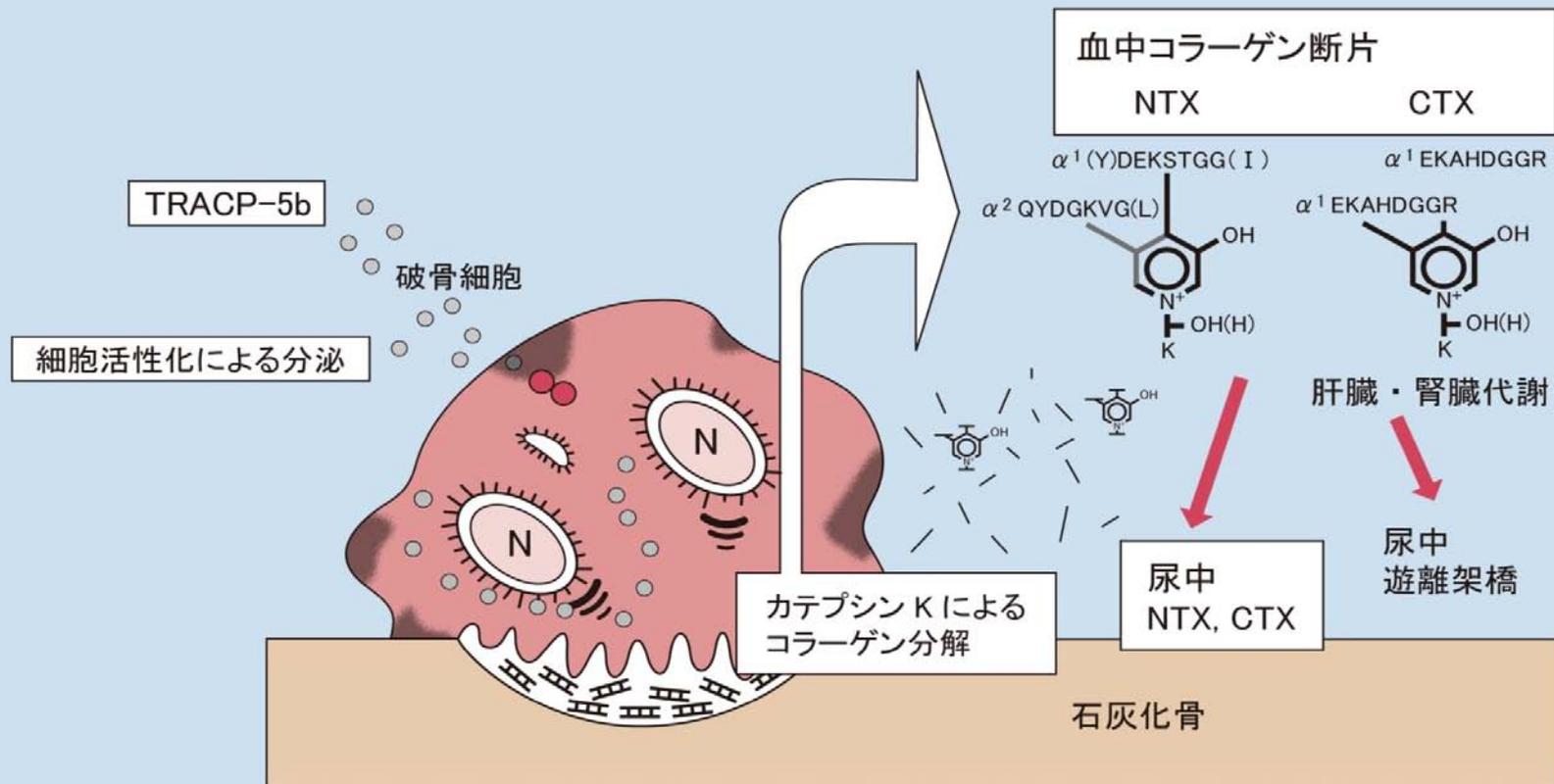
骨粗鬆症の予防とガイドライン2011年版

骨粗鬆症で測定される骨代謝マーカー

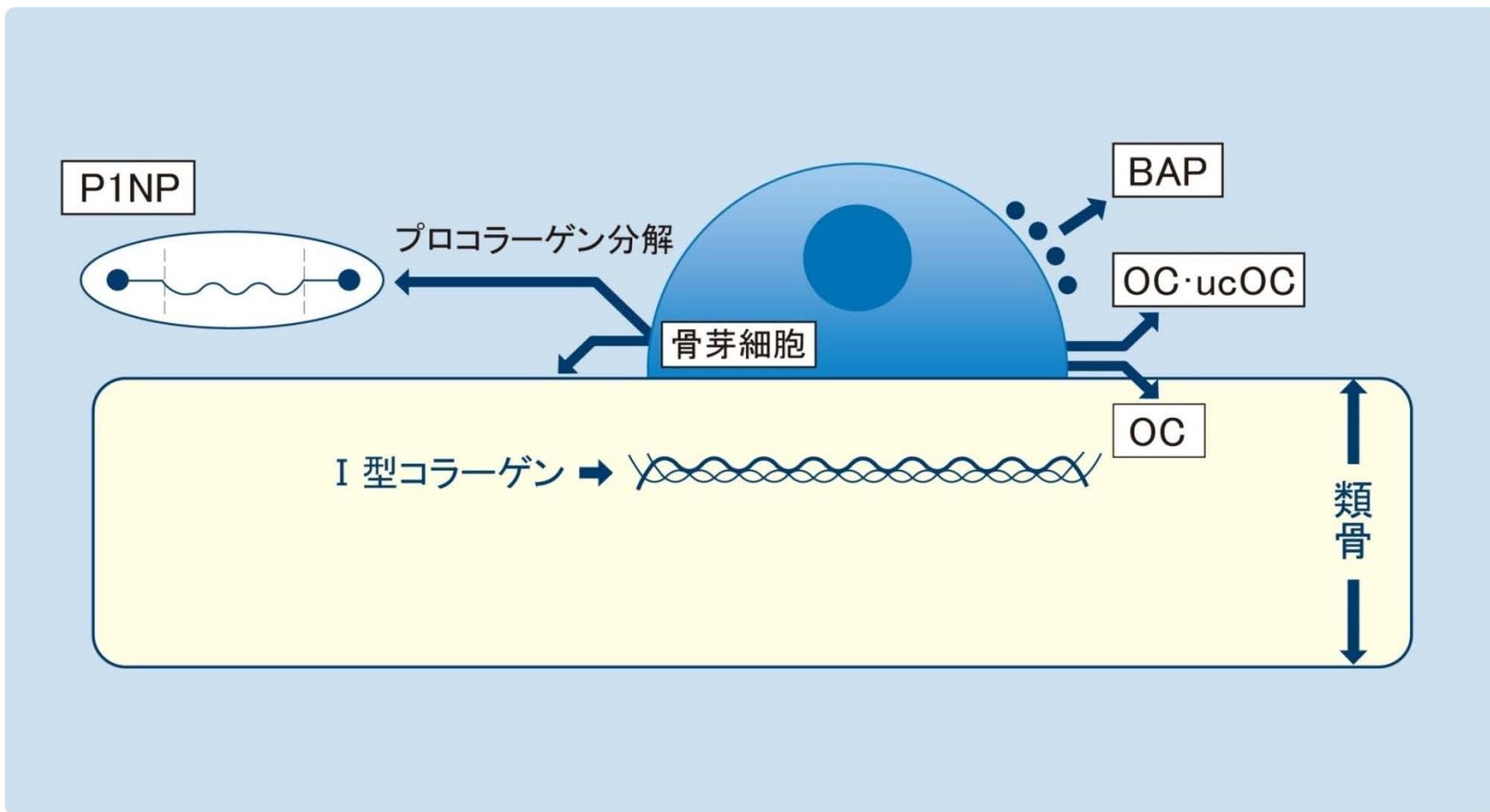
カテゴリー	検体	マーカー名	略語	点数
骨吸収 マーカー	血清	I型コラーゲン架橋N-テロペプチド	NTX	160
	血清・血漿	I型コラーゲン架橋C-テロペプチド	CTX	170
	血清・血漿	酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ	TRACP-5b	160
骨形成 マーカー	尿	デオキシピリジノリン	DPD	200
	尿	I型コラーゲン架橋N-テロペプチド	NTX	160
	尿	I型コラーゲン架橋C-テロペプチド	CTX	170
	血清	骨型アルカリホスファターゼ	BAP	170
	血清・血漿	I型プロコラーゲン-N-プロペプチド	P1NP	170
骨マトリックス 関連マーカー	血清・血漿	低カルボキシル化オステオカルシン	ucOC	170

骨吸収マーカー

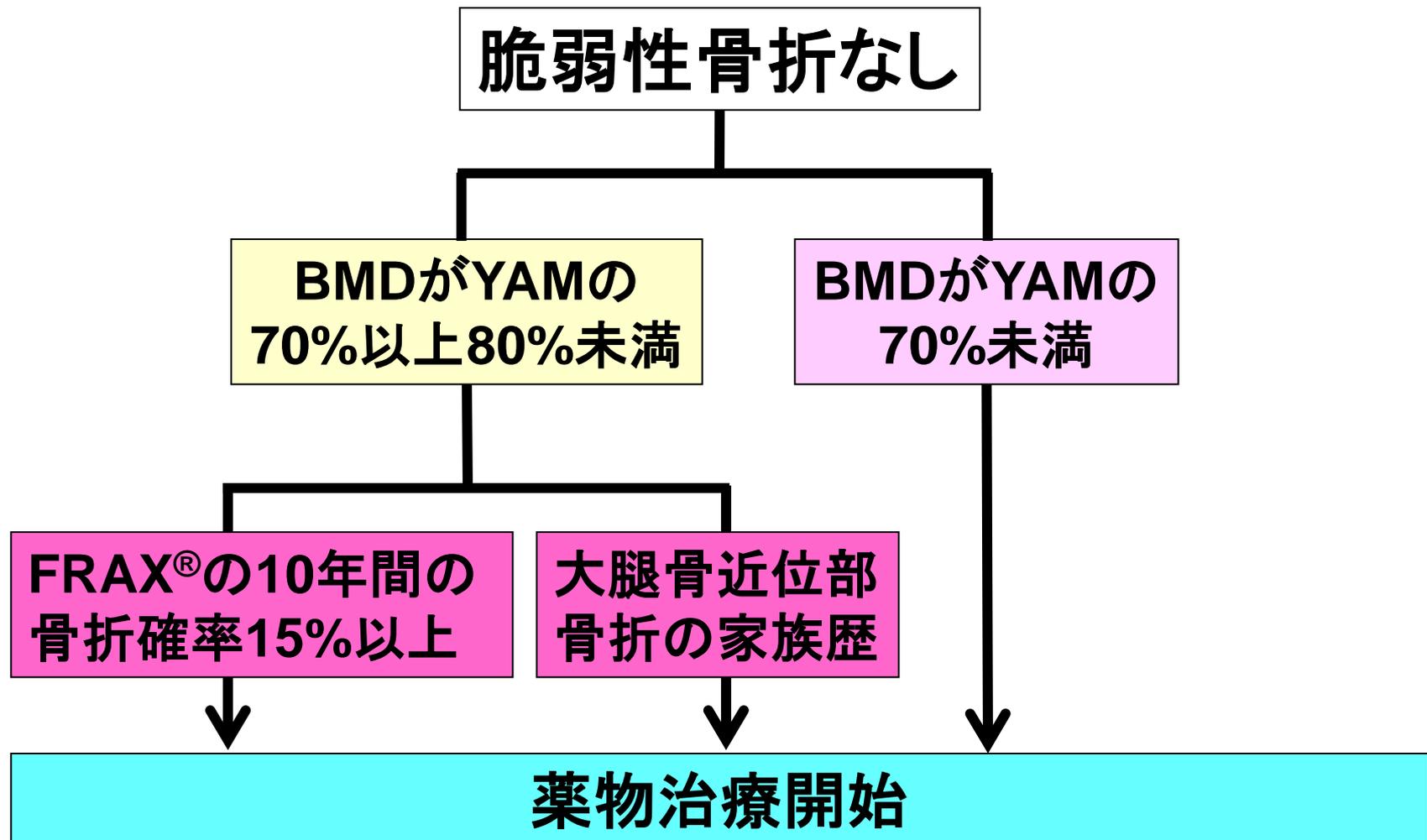
- ・尿中マーカーは日内変動がある。
- ・血清マーカーは日内変動がほとんど見られない。
(ただし、血清CTXは食事の影響を受ける)



骨形成マーカー



原発性骨粗鬆症の薬物開始基準 (脆弱性骨折なしの場合)



骨粗鬆症治療薬の推奨レベル

骨粗鬆症の予防とガイドライン2011年版

	骨密度 増加	椎体 骨折予防	非椎体 骨折予防	大腿骨近位部 骨折予防
エチドロネート	A	B	B	C
アレンドロネート	A	A	A	A
リセドロネート	A	A	A	A
ミノドロン酸	A	A	C	C
ラロキシフェン	A	A	B	C
バセドキシフェン	A	A	B	C
結合型エストロゲン	A	A	A	A
エストラジオール	A	C	C	C
活性型ビタミンD3	A	A	B	C
カルシウム製剤	C	C	C	C

CQ416 閉経後骨粗鬆症の予防と早期診断・治療は？

1. 骨粗鬆症予防のために運動の励行, カルシウム摂取を勧める. (B)
2. 骨粗鬆症の早期発見のためには, 65歳以上の女性, および骨折危険因子を有する65歳未満の女性に骨密度測定または椎体X線撮影を行う. (B)
3. 骨密度の測定は, 基本的に躯幹骨二重エックス線吸収法(DXA)で行うが, 末梢骨DXAないしは踵骨の定量的超音波測定法(QUS)も用いることができる. (C)
4. 骨代謝マーカーは, 薬剤の選択あるいは治療効果の評価の目的で測定する. (C)

CQ416 閉経後骨粗鬆症の予防と早期診断・治療は？

5. 治療の目的は骨折の予防であるので、薬剤治療は骨粗鬆症の診断基準を満たさなくとも骨折危険因子を考慮して開始する. (B)
6. 薬剤治療はビスフォスフォネート製剤, 選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)を第一選択とする. (A)
7. エストロゲン(結合型エストロゲン, 17β エストラジオール)は, 骨代謝以外への作用に留意して使用する. (B)

まとめ

- 女性は男性に比較し、骨粗鬆症の有病率および骨折の発生率が高い。
- エストロゲンの欠乏により骨吸収が亢進する。
- 65歳以上の女性および骨折危険因子を有する65歳未満の女性に骨密度測定を行う。
- 骨密度測定は躯幹骨DXAが望ましい。
- 骨量減少の場合はリスク因子を考慮して治療を開始する。