

招 請 講 演
特 別 講 演
教 育 講 演
ワー ク シ ョ ッ プ

座長：寺田 幸弘（秋田大学大学院医学系研究科医学専攻
機能展開医学系産婦人科学講座 教授）

「バイオリソースとしての生殖臓器」

演者：吉村 泰典（慶應義塾大学医学部 産婦人科 教授）

生物は生殖により次世代を産生し、個体の死を超えて存在することを可能にしている。ヒトはあくまで生物であり、ヒトもまた生物の例外でなく、生殖により子孫をつくり出す。近年の生殖医学の進歩には目覚ましいものがあり、生殖現象の解明のみならず、ヒトの生殖現象を操作する新しい技術も開発されている。雌性生殖器官は、性周期に伴う構造・機能変化を通じて、卵胞発育・排卵・受精・着床・妊娠維持・分娩などの生殖イベントの場を周期的に提供する。この周期性・反復性といった特性は、雌性生殖器官特有の再生メカニズムや幹細胞システムの存在を強く示唆する。また、再生医学に利用できる組織、臓器、細胞供給源として、子宮、胎盤、臍帯など生殖臓器が注目されている。例えば、月経血に由来する細胞が骨格筋や心筋細胞へ分化することが明らかになっている。培養し、増殖させた月経血由来細胞は間葉系細胞と考えられ、その分化は骨髄由来の間質細胞または間葉系幹細胞のような骨、軟骨、脂肪、骨格筋、心臓、神経といった分化形質とやや異なり、骨格筋、心筋への分化傾向が強いと考えられている。

21世紀の生殖医療は、神に代わって人が新しい生命をつくり出す時代と言えるかもしれない。生殖とは大変魅力的で発展性のある学問領域である。今われわれ研究者が求められているもの、それは確かな基礎科学研究である。医療への応用は最重要課題であるが、その前に乗り越えなければならないハードルはいくつもある。しかし、いつの時代でも忘れてはならないことは生命の尊厳に対する畏れと謙虚さである。

座長：菊池 昭彦（岩手医科大学医学部 産婦人科学講座 教授）

「熱ストレスによる増精障害に関する研究」

演者：熊谷 仁（秋田大学医学部附属病院 産婦人科 講師）

一般に全夫婦の10%が不妊であり、その約40%に男性不妊を認めると言われている。男性不妊の90%が造精障害であるが、その約70%が原因を特定できず特発性として分類されているのが現状である。一方、臨床ではIVF-ICSIなどのARTのめざましい進歩により、造精障害の原因究明のための研究は下火になっている。しかし、ARTによる患者夫婦の経済的および社会的負担の大きさを考慮すると自然に近い形の妊娠をめざす治療法の探求を継続することが必要と考える。

当大学では以前より造精障害の原因の一つとして挙げられている熱ストレスについて研究を重ねてきた。熱ストレスによる造精障害に起因する疾患として、停留精巣に着目し、動物実験ではラット停留精巣モデルを作成し生化学的検討を行い、また、停留精巣の原因遺伝子を特定し、分子生物学的検討を重ねてきた結果を報告する。

ラット精巣を精囊から腹腔内に外科的に移動し留置すると、精原細胞を除く精細胞はアポトーシスにより死滅する。その停留精巣モデルラットを用いて実験したところ、以下の知見を得た。

- 1) 熱ストレスによる精細胞のアポトーシスには活性酸素が関与し、抗酸化剤によりアポトーシスは抑制される。
 - 2) 特にキサンチンオキシダーゼ(XO)阻害剤が強くアポトーシス抑制効果を発揮した。
 - 3) 精巣には広くXOが局在し、また、熱ストレスにより精巣内のXOの基質が増加している。
- 以上より、熱ストレスによる精細胞のアポトーシスはXOを介した活性酸素により惹起されていると考えられた。

一方、停留精巣の原因遺伝子は、INSL3とLGR8のノックアウトマウスが共に表現型として停留精巣を示したことで見付き、そのシグナル伝達と造精への影響を検討した。

- 1) 停留精巣の原因遺伝子であるLGR8はINSL3の主な受容体であり、精巣下降に働く精巣導帯に発現し、そのシグナル伝達にはcAMPを介する。
- 2) LGR8は精巣に強く発現し、精細管内の精細胞に局在している。
- 3) INSL3はGnRH antagonistによる精細胞のアポトーシスを抑制し、その精細胞におけるシグナル伝達にはプロテインGiを介する。

以上より、停留精巣の原因遺伝子が明らかとなり、INSL3-LGR8の反応系は造精にも関与していると考えられる。

我々が行ったフィンランドの停留精巣症例23例のLGR8の遺伝子解析では有意なMutationは見つからなかったが、その後のいくつかの報告によると停留精巣症例でINSL-3およびLGR8の活性を下げるMutationが見つまっている。停留精巣症例が手術治療後も造精が回復しない症例が多く見られることもあり、更なる検討を行いたい。

座長：水上 尚典(北海道大学大学院医学研究科
生殖・発達医学講座 産科・生殖医学分野 教授)

「子宮体癌とアディポサイトカイン」

演者：八幡 哲郎(新潟大学医学部医歯学総合研究科 産婦人科学講座 准教授)

近年、子宮体癌の罹患数は一貫して増加傾向にあり本邦における推定罹患数は7,253人(2004年がん統計)と子宮頸癌・卵巣癌より罹患数は少ないが、最近20年間ではおよそ2倍に増加し、数年以内に最も罹患数の多い婦人科がんになることはほぼ確実と予想される。この子宮体癌の増加はいかにして生じているのであろうか？

子宮体癌は肥満との関連性が最も高い癌であることが疫学的調査から示されている。本邦では、BMI:30以上の肥満の頻度はまだ3%と欧米諸国と比較すると低いものの、子宮体癌の好発年齢である50才以上の女性の人口の増加により肥満人口は増加しており、閉経後女性における肥満の増加が子宮体癌の増加の一因となっている可能性が考えられる。肥満と子宮体癌をlinkする分子機構については、estrogen, insulinおよびinsuline-like growth factorを介する系が関与していることが知られているが、最近になり脂肪細胞から分泌されるadipocytokineを介する系が新たな分子機構のひとつとして注目されている。多くのadipocytokineの中でも、LeptinとAdiponectinは肥満関連悪性腫瘍において研究が進んでおり、血清Leptin値は乳癌や子宮体癌発症リスクと正の相関を有し、逆に血清Adiponectin値は負の相関を有することが指摘されている。

肥満の頻度が低い日本人女性においても、LeptinやAdiponectinが子宮体癌の発症リスクと関連しているかどうかを検討する目的で、当科で治療を行った子宮体癌患者を対象とし、子宮体癌発症リスクとの関連性について検討を行った。子宮体癌患者においては、血清Leptin濃度の上昇およびAdiponectin濃度の有意な低下が認められ、Leptin-Adiponectin比(以下L/A ratio)も対照群の2倍以上に上昇していた。子宮体癌発症のオッズ比はLeptinおよびL/A ratioが高値になるほど上昇し、Adiponectinが低値になるほど上昇していた。年齢、BMI、合併症の有無による交絡因子で補正を行っても、LeptinおよびL/A比では有意差を認めており独立した危険因子になっていた。さらに内臓脂肪組織および子宮体癌組織におけるLeptin濃度およびLeptin受容体の発現を解析し子宮体癌患者における病理組織学的因子との関連性について検討を行ったのでこれについても報告する。LeptinやAdiponectinは癌細胞への直接的な影響を与えることが示唆されている。Leptinの細胞増殖作用や抗apoptosis作用、Adiponectinの細胞増殖抑制やapoptosis促進作用に関する報告がある。さらに、LeptinにおいてはInsulinやEstrogenとの相互作用を有することが示されている。当科においてもin vitroにおける子宮体癌細胞への影響について検討を行ったのでこれについても報告する。

Adipocytokineが悪性腫瘍の発症、進展に関与する分子機構についてはいまだ不明な点が多いものの、Adipocytokineは子宮体癌発症のmodifierとして関与している可能性があり、近年の報告も含めて子宮体癌とAdipocytokineの関連性について解説を行う予定である。

座長：水沼 英樹（弘前大学大学院医学研究科 産科婦人科学講座 教授）

「アンドロゲンが卵胞発育に及ぼす光と影」

演者：折坂 誠（福井大学医学部附属病院 産科婦人科 講師）

従来 男性ホルモン（アンドロゲン）は、卵胞閉鎖を誘導するなど、卵胞発育のあらゆるステージに対して抑制的に作用すると考えられてきた。しかしながら最近、卵胞発育の調節メカニズムは、①後半の胞状卵胞の発育・成熟プロセスが卵胞刺激ホルモン（FSH）に強く依存するのに対して、②卵胞腔が形成されるまでの前半の卵胞発育は必ずしもFSHを必要とせず、卵巣局所における卵子～顆粒膜細胞～莖膜細胞間のネットワークが中心的な役割を担うことが明らかになっている。すなわち、アンドロゲンが卵胞発育に及ぼす影響も、卵胞の発育ステージで大きく変化する可能性が推測されている。

具体的には、（後半の）胞状卵胞ではアンドロゲンが卵胞閉鎖を誘導するのに対して、初期の卵胞発育においては、アンドロゲンがその発育を促進する可能性が報告されている。我々のラット前胞状卵胞を用いた検討でも、卵子由来の増殖分化因子（GDF）-9が、前胞状卵胞から胞状卵胞への発育に、アンドロゲン産生を介して寄与していることが明らかになっている。もしかすると、莖膜細胞で産生される至適レベルのアンドロゲンは、初期の卵胞発育を促進的に制御する重要なプレーヤーの1つなのかもしれない。

一方、過剰なアンドロゲンが卵胞発育に悪影響を及ぼす疾患として、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）が知られている。PCOSでは卵胞発育が小胞状卵胞の段階で停止してしまい、排卵障害や不妊症の深刻な原因となる。①PCOSの本態は莖膜細胞に由来するアンドロゲン活性の亢進であること、②日本を含めたアジア人女性に典型的な肥満を伴わないPCOS（non-obese PCOS）では黄体化ホルモン（LH）高値が特徴的であることから、本邦におけるPCOS診療を念頭に置いた場合、LHが卵胞発育やアンドロゲン産生に及ぼす影響を明確にすべきと考えた。

そこでラット前胞状卵胞を種々の濃度のLHで刺激したところ、LHは卵胞発育を有意に促進した。このとき、①LHが卵胞のアンドロゲン産生を亢進すること、②アンドロゲン受容体の特異的阻害剤を添加するとLH誘導性の卵胞発育が抑制されたことから、LHが莖膜細胞のアンドロゲン産生を介して卵胞発育を促進するメカニズムが推測された。一方、LHによって増大した卵胞では、FSH受容体のmRNA発現が有意に減弱していた。さらには、LHで前培養した卵胞をFSHで刺激しても、本来観察されるはずのFSH誘導性の卵胞発育が抑制されることが明らかになった。すなわち、高LH環境→アンドロゲン活性亢進を背景に発育した前胞状卵胞は、FSHに対する通常の反応性を失っており、その後のFSHに依存する胞状卵胞の発育・成熟も損なわれている可能性が推測された。

アンドロゲンは、卵胞の発育促進作用と閉鎖促進作用を兼ね備えた、いわば諸刃の剣かもしれない。それでもなお、アンドロゲンの制御が、PCOSに対する排卵誘発だけでなく、初期の卵胞発育の誘導など、様々な不妊臨床へのフィードバックにつながる可能性を期待し、研究を続けている。

座長：藤森 敬也(福島県立医科大学 産科婦人科学講座 教授)

「産科大量出血への新しい挑戦」

演者：小林 隆夫(浜松医療センター 院長)

産科における出血性ショックの多くは妊娠後半期から分娩周辺期にかけて発症し、わが国では今だに妊産婦死亡の第一位を占める。産科ショックの特徴は、急性かつ突発的で予測困難な場合が多いこと、母児両面にわたる管理が必要なこと、産科固有の治療法が併用されることなどである。産科DICは母児ともに予後不良のことが多いので、不可逆になる前に早期に診断し、早期に適切な治療をしなければならない。治療成功の可否は、分娩後出血例に対して漫然と対処することなく、常に今後起こり得るすべての事態を想定し、躊躇なく早め早めの対応をとることである。

出血性ショックではフィブリノゲンが著減するが、フィブリノゲン値が100mg/dL以下に減少した場合を通常低フィブリノゲン血症と呼び、凝固障害が起きるため出血傾向が助長される。この際、フィブリノゲンの補充としては新鮮凍結血漿(約1,500ml~1,800mLがフィブリノゲン3gに相当)が推奨されるが、できるだけ早く補充が必要な場合は、保険適用外であるが、フィブリノゲン製剤3gの投与を考慮する。バイタルサインとしてショック指数(脈拍数/収縮期血圧で表される簡便な指標)を参考にしながら輸液・輸血や補充療法の管理を行う。

しかし、産科大量出血例では、大量輸血・新鮮凍結血漿投与、抗ショック療法、アンチトロンビン製剤などの抗DIC療法を行っても止血せず、さらには種々の外科的処置を講じてもお止血困難な症例に遭遇することが稀ではない。このような生命危機的な産科出血に対して、遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子(rFVIIa)製剤は新しい治療手段として注目されている。rFVIIa製剤は現在、インヒビター保有血友病患者の止血治療に広く用いられており、出血性ショックそのものに保険適用はない。rFVIIa製剤は添付された溶解液を全量用いて溶解し、2~5分かけて静脈内に注射する。初回投与量は90 μ g/kgとする。その後は1回投与量として60~120 μ g/kgを、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。なお、投与に際しては緩徐に静注し、投与後の動静脈血栓にはとくに注意する必要がある。とくに、抗線溶剤(トラネキサム酸：トランサミン[®])との併用は血栓症を助長する可能性があるので慎重に行う。

現在国内外で多数例の使用経験が報告されているが、まだどのようなタイミングでrFVIIa製剤を投与すべきか明確な基準はない。理論的には希釈性凝固障害やDICに至る前の早期のrFVIIa製剤使用により、血液製剤の使用量を大きく削減でき、かつ、母体救命のみならず子宮温存の可能性もある。しかし、どの施設でもむやみに使用されると不適切使用が増える可能性があり、血栓症など合併症が皆無ではないことを考慮すると推奨はできない。わが国では2011年7月までに34例に投与が確認されているが、rFVIIa製剤の初回投与前の平均出血量は1万mLを超えており、rFVIIa製剤が一般に周知されてないとはいえ、投与時期が遅すぎる感を否めない。実際、大量出血の結果多臓器不全に陥り、凝固障害が制御不能な状況下では回復は極めて困難なため、最後の止血手段としてrFVIIa製剤の投与タイミングを遅くしすぎるこ

とは望ましくない。わが国での投与例から判断されることは、rFVIIa製剤投与により子宮摘出術を含め外科的インターベンションが避けられる可能性もあるし、逆に出血を軽減させ全身状態の改善をみてから種々の外科的インターベンションを行える可能性もある。外科的インターベンションはすべての施設で行えるわけではないので、rFVIIa製剤投与によりある程度の止血が得られれば、その後必要に応じて適切な高度医療施設に搬送できるかもしれない。

rFVIIaはその作用機序から最低限の血小板が必要であり、止血局所のトロンビンバーストにより強固なフィブリンネットを得るためには第X因子、プロトロンビン、フィブリノゲンは不可欠である。大量出血時のrFVIIa製剤による止血ガイドラインが英国やイスラエルから提唱されており、血小板数は50,000/mL以上に、フィブリノゲン値は100mg/dL以上に維持することが推奨されている。これらの条件下でrFVIIaは血管傷害部位で有効に作用すると考えられる。

「産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編の解説 —世界的にガイドラインがなかった領域を中心に—」

座長：八重樫伸生（東北大学大学院医学系研究科 婦人科学分野 教授）

「CQ211 子宮内膜ポリープの診断法および取り扱いとは？」

演者：伊藤 潔（東北大学大学院医学系研究科 周産期医学分野 准教授）

子宮内膜ポリープは、子宮内膜表面から突出した結節であり、内膜腺と間質からなり、40～50歳代に多い。大きさは様々であり、主に後壁に発生する。症状として不正出血を伴い、そのために貧血となる場合もある。この内膜ポリープに関しては、文献が少なく、海外でも明確な指針が示されていないのが現状であった。産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2011では、

CQ211 子宮内膜ポリープの診断法および取り扱いとは？

として、本邦で初めて内膜ポリープに対する指針を示すこととなった。

このCQに対する答えは、

Answer

1. スクリーニングは経腔超音波で行う。(A)
2. 診断にはソノヒステログラフィーや子宮鏡を用いる。(B)
3. 悪性の否定のため細胞診を行う。(C)
4. 以下の場合には、確定診断と治療のために、子宮鏡下手術、あるいは子宮内膜全面搔爬を行う。(B)
 - 1) 症状があるもの
 - 2) 不妊症で、内膜ポリープが不妊の一要因と考えられるもの
 - 3) 無症状であっても悪性の可能性があるもの
5. 4以外は経過観察をする。(B)

とした。

まず内膜ポリープの診断に関し、スクリーニングは一般に、経腔超音波検査で行うが、不正出血のある女性の子宮内腔病変（子宮内膜ポリープを含む）の診断には、子宮腔内に生食を注入し経腔超音波検査を行うソノヒステログラフィーが、経腔超音波検査に比較して有意に感度、陰性的中率が優れているとされている。また内膜ポリープが疑われた場合には、悪性を否定するために、内膜細胞診を行うことも重要であるが、内膜細胞診は頸部細胞診に比較して精度が低いことを十分に承知しておく必要がある。

つぎに、内膜ポリープの取り扱いに関しては、症状があるものや、不妊症で、内膜ポリープが不妊の一要因と考えられるもの、あるいは無症状であっても悪性の可能性があるもの、については確定診断と治療のために摘出を行う必要がある。ただし、内膜ポリープの摘出は、ポリープの取り残しや、それによる再発、症状の再燃を防ぐために、できれば子宮鏡下に行うことがのぞましい。

内膜ポリープと診断されるものの多くは良性であり、悪性病変が存在するのは約1%弱とされている。ただし内膜ポリープの大きさが約2cmを超えるような症例では悪性病変併存のリスクが高くなる。小さな内膜ポリープでは自然に退縮する場合も多いが、無症状であっても大きさが1cmを超えるようなものは、自然退縮しにくく、また大きくなるにつれて悪性の可能性も出てくるため、特に閉経後の症例では、子宮鏡下の摘出を考慮する必要がある。また、不妊患者に対する子宮鏡下の内膜ポリープ摘出術は妊娠率を高めるとする報告が多くみられる。

以上が、内膜ポリープの診断と取り扱いの指針であり、ここではこれらについて概説する。

「産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編の解説 —世界的にガイドラインがなかった領域を中心に—」

「CQ212 子宮鏡検査はどのような場合に行うか」

演者：齊藤寿一郎（聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 周産期センター センター長）

子宮鏡の歴史は古く1869年にPantaleoniが子宮腔内を観察したことにはじまる。以来、子宮腔内は外陰部、腔壁から容易にアプローチできることもあり多くの先駆者がさまざまな子宮鏡を開発してきた。当初の硬性子宮鏡による検査は、子宮頸管拡張と検査時疼痛のコントロールが必要で多くの煩雑さを伴っていた。1980年代後半から使われているファイバースコープによる軟性鏡は、フレキシビリティによる操作性の向上と子宮頸管拡張が不要で検査時の疼痛も軽減されるなどの有用性から現在では子宮腔部、頸管から子宮腔内の観察に広く使用されている。

子宮鏡検査は子宮腔内に液体（生理食塩水，グルコース，デキストラン）を貯留させることによって子宮内腔を拡張して観察，診断や組織採取を行う。検査は月経終了直後に子宮内膜が肥厚する前に行うことが望ましい。

検査によって，良性疾患である子宮内膜ポリープ，粘膜下筋腫の診断と病変の位置，大きさ，個数の診断と子宮鏡下手術の手術適応の有無を診断する。子宮奇形では中隔子宮，弓状子宮，双角子宮，重複子宮などの補助診断が可能である。中隔子宮は子宮鏡下手術の手術適応となりうる。無月経，過少月経，不妊症，不育症を主訴とする子宮腔癒着症（Asherman's syndrome）の診断と手術適応の判断を行う。また，不妊症，不育症，子宮卵管造影に異常所見のある症例や不正子宮出血，過多月経，過長月経，過少月経，無月経，重症貧血などの原疾患の検索も子宮鏡検査の適応となる。良性疾患が多い子宮腔内病変は，経過観察が可能な症例がある一方，日常生活に重大な支障を来す月経異常や挙児希望などの症例も数多く存在する。こうした症例には積極的に子宮鏡下手術を行うべきである。子宮内膜増殖症や子宮内膜組織診で異常所見が認められた場合や子宮体癌には子宮内膜細胞診，子宮内膜組織診と子宮鏡を組み合わせで診断を行い，子宮内膜の肥厚，隆起，異常血管像（怒張，蛇行），潰瘍形成などを観察する。流産あるいは奇胎娩出後の遺残や子宮内異物の検索，胎盤遺残，胎盤ポリープの診断を行うこともある。

子宮鏡検査と子宮鏡下手術を積極的に行うことが女性のQOLの向上や挙児希望のニーズに応える一つの手段となっている。

「産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編の解説 —世界的にガイドラインがなかった領域を中心に—」

「CQ217 子宮腺筋症の診断・治療」

演者：五味淵秀人（国立国際医療研究センター 産婦人科 産科医長）

子宮腺筋症は子宮筋腫とともに遭遇する頻度の高い疾患である。いままでは摘出標本から診断されることが多かったが、経膈超音波検査が普及するに従い、予想以上に高頻度に認められるようになったことは、多くの臨床医が感じていることと思われる。子宮腺筋症は過多月経、月経痛に関与していることは明らかであるが、妊孕性への影響などについての明確なエビデンスは少ない。

CQ217「子宮腺筋症の診断・治療」のAnswerとして「症状、内診、超音波検査により診断するが、子宮筋腫や子宮肉腫との鑑別を要する場合にはMRIを行う(B)」「根治療法としては子宮全摘術を行う(B)」について異議はなかったが、治療法、とくにレボノルゲストレルの子宮内システム(LSG-IUS)といわゆる子宮腺筋症核出術(子宮腺筋症病巣除去術あるいは子宮腺筋症切除術などといわれる外科治療)については活発に議論がなされた。LSG-IUSについて「子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編」ではエビデンスレベル:1a、勧告の強さ:Aとなっている。産婦人科診療ガイドラインは一般医に必要なレベルを解説するものと位置づけられるため、避妊具として認可されているLSG-IUSを治療として推奨することは避けた。また、子宮腺筋症核出術は先進医療として行われている現状を鑑み「臨床成績の集積を待つこと」と解説中に記載した。

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2011は、産婦人科診療ガイドライン産科編と同じく日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の共同作業で作成されたものである。最先端の治療方法を求めるのではなく、その疾患への標準的治療を求めた。その内容は作成委員一人の推敲だけではなく、まず各小委員会内で検討され、続いて作成委員の全体会議で検討された。この後、評価委員会を経て修正されたものが学会ホームページに公表された。さらに、複数回のコンセンサスミーティングにおいて会員諸兄から指摘された点を検討し修正された最終案が学会誌に掲載された。今までにないほど多くの専門家達によって推敲され、コンセンサスを得たガイドラインとして2011年3月に出版された。2008年(平成20年)10月に開かれた作成打合会に始まり、出版までにおよそ2年半の歳月を要した。今後、3年ごとの見直し、改訂が行われる予定になっている。