

臨床および実験報告

妊娠 30 週で茎捻転をおこした Hyperreactio Luteinalis の 1 例

武内 務¹ 峯 伸也¹ 奥平さやか¹ 桑島 豊彦¹
林 瑞成² 若麻績佳樹² 鈴木 俊治¹

¹ 東京臨海病院産婦人科

² 都立墨東病院周産期産科

A Case of Hyperreactio Luteinalis Complicated by Pedicle Torsion at 30 Weeks' Gestation

Tsutomu Takeuchi¹, Nobuya Mine¹, Sayaka Okudaira¹, Toyohiko Kuwajima¹,

Zuisei Hayashi², Yoshiki Wakaomi² and Shunji Suzuki¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Rinkai Hospital

²Department of Obstetrics, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital

Abstract

We present a case of hyperreactio luteinalis complicated by pedicle torsion at 30 weeks' gestation. The case was diagnosed as hyperreactio luteinalis on the basis of clinical findings and the presence of the D567G mutation.

(日本医科大学医学会雑誌 2005; 1: 175-179)

Key words: hyperreactio luteinalis, pedicle torsion, D567G mutation

緒言

Hyperreactio luteinalis(黄体化過剰反応; 以下 HL) は, 妊娠中の両側卵巣に hyperthecosis を伴った莢膜黄体化嚢胞が多発し, 卵巣過剰刺激症候群様の著明な卵巣腫大を呈する稀な疾患である^{1,2}. 今回われわれは, 妊娠 30 週で茎捻転をおこした HL の 1 例を経験したので報告する.

症例

症例: 33 歳 1 回経妊 1 回経産婦.

主訴: 右側腹部痛 (妊娠 30 週 6 日).

月経歴: 28 日型, 整. 基礎体温表にて 12 日間の高温相が認められた.

前回の妊娠経過: 29 歳, 不妊治療歴なし. 妊娠 7

週から両側卵巣腫大を指摘され, 妊娠 11 週, 両側卵巣腫瘍の診断にて (約 160 mm) 腫瘍核出術施行 (病理: 悪性所見なし, その他詳細不明). 妊娠 38 週に男児, 2,966 g, Apgar score 10 点 (5 分後) を正常分娩した.

今回の妊娠初期までの経過: 拳児希望にて当院 (東京臨海病院) 産婦人科初診となり, 初診時の両側卵巣超音波検査所見は正常であった. 月経開始 3 日目における LHRH テストの結果は, LH (0 分値) 3.9 mIU/ml (正常値: 1.3~5.7 mIU/ml), (30 分値) 16 mIU/ml (正常値: 9.5~26.7 mIU/ml), FSH (0 分値) 8.5 mIU/ml (正常値: 6.1~10.9 mIU/ml), (30 分値) 14 mIU/ml (正常値: 9.2~18.2 mIU/ml) と正常範囲であった. 前回の妊娠時の卵巣腫瘍が HL である可能性があり, 今回の妊娠に際しても同症の発症の可能性あることをインフォームドコンセントを実施した後, クエン酸クロミフェン (50 mg/日, 月経開始 5 日目

Correspondence to Shunji Suzuki, Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Rinkai Hospital, 1-4-2 Rinkai-cho, Edogawa-ku, Tokyo 134-0086, Japan

E-mail: czg83542@mopera.ne.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

表1 妊娠初期血液検査所見

WBC	7,400/mm ³	CEA	0.6 ng/ml
RBC	350 × 10 ⁴ /mm ³	CA125	84 U/ml
Hb	11.2 g/dL	LH	0.60 mIU/ml
Ht	32.3 %	FSH	0.06 mIU/ml
PLT	27.9 × 10 ⁴ /mm ³	テストステロン	545 ng/ml
CRP	0.41 mg/dL	エストラジオール	5,720 pg/ml
		hCG	71,878 IU/ml
		PRL	194 ng/ml
		FT4	0.93 ng/ml
		FT3	2.36 ng/ml
		TSH	1.17 μIU/ml

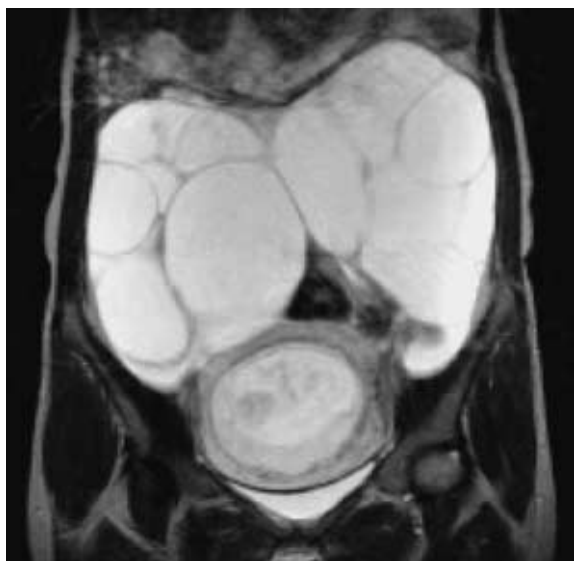


図1 妊娠14週の腹部MRI検査所見
両側卵巣は約150 mm大のスムーズな隔壁を伴う多胞性の卵巣腫大を認める。

から5日間内服)・hCG(5,000 IU/日, 卵胞径23 mm 時から隔日で2回筋肉注射)・黄体ホルモン(ジドロゲステロン: 15 mg/日, hCG注射翌日から10日間内服)使用にて妊娠にいたった。

妊娠9週の健診時に60~70 mm大の両側卵巣腫大を指摘されたが、腹水は認めなかった。妊娠9週5日、軽度の下腹部痛(子宮収縮感)を主訴に外来受診、長径77および55 mmの両側卵巣腫瘍を認め、卵巣腫瘍合併の妊娠9週切迫流産の診断にて入院管理となった。妊娠14週に両側卵巣は約150 mmにまで増大したが(図1)胎児発育は正常で腹水は認められなかった。

表1に妊娠13週6日での血液検査所見を示す。母体血Ht値は32.3%と正常範囲で、腫瘍マーカーのCA125およびCEA値にも異常は認められなかった。その他の内分泌検査所見として、母体血中LH、

FSH、エストラジオール、hCG、プロラクチンおよび甲状腺機能検査値に関して妊娠初期の正常範囲を示していたが、血中テストステロン値は545 ng/ml(正常: 10~60 ng/ml)と異常高値を示した。しかし多毛などの男性化徴候は認められなかった。

以上の臨床経過よりHLと診断。下腹部痛(子宮収縮感)も軽減したことから、妊娠16週6日より外来フォローとした。

入院後の経過: 妊娠30週6日、右下腹痛のため救急車にて来院した。腹部は軟らかく、反跳痛は認められなかった。血圧: 94/59 mmHg, 体温: 36.2℃, 脈拍: 88/分とバイタル所見に異常を認めなかった。胎児心拍モニターおよび内診所見で切迫早産症状を認めず、超音波検査所見は胎盤・羊水所見ともに正常で、児の推定体重は1,600 gであった。左および右卵巣は約70 mmおよび約50 mmと多胞性の腫大を認めたが、腹水貯留は認めなかった(図2)。表2に入院時血液検査所見を示す。母体白血球数、CRP値など炎症反応は陰性で、その他生化学検査などに異常を認めなかった。茎捻転や腫瘍内出血が否定できなかったことから入院とし、安静、輸液および禁食にて経過観察とした。子宮収縮抑制剤や鎮痛剤を使用するも疼痛が継続、入院時の母体血Hb値11.0 g/dLから14時間後に9.5 g/dLと低下し貧血の進行を認めた。その後もイレウス症状や炎症所見の陽性化は認められなかったが(入院24時間後: WBC: 9,800/mm³, Hb値: 9.8 g/dL, CRP: 0.42 mg/dL), 疼痛コントロール不良であることから開腹手術の可能性を考慮、妊娠31週1日(入院2日目)に周術期の胎児管理の必要性から総合周産期母子センターである都立墨東病院へ母体搬送を行った(同日に施行した超音波ドップラー検査において右卵巣の血流が認められたことから、この時点でのわれわれの診断は茎捻転よりはむしろ右卵巣腫瘍内出血であった。)

表2 入院時血液検査所見

WBC	7,350/mm ³	ALB	3.2 g/dL
RBC	347 × 10 ⁴ /mm ³	AST	13 IU/L
Hb	11.0 g/dL	ALT	9 IU/L
Ht	32.3 %	T-Bil	0.4 mg/dL
PLT	23.2 × 10 ⁴ /mm ³	BUN	12 mg/dL
CRP	0.31 mg/dL	CRE	0.49 mg/dL
		CPK	67 IU/L
		Na	136 mEq/L
		K	3.4 mEq/L
		Cl	103 mEq/L

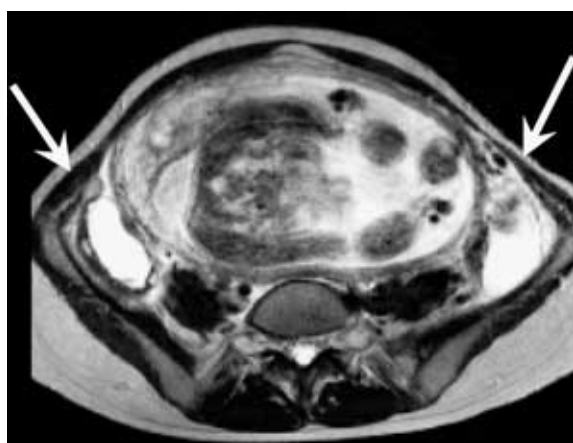


図2 妊娠31週1日の腹部MRI検査所見
左卵巢約70 mm, 右卵巢約50 mmと両側卵巢腫大を認める(矢印)。

疼痛コントロールがつかないことや母体CRP値が1.42 mg/dLに上昇したこと(同日のWBC: 10,140/mm³)から, 搬送の翌日(妊娠31週2日)に開腹によって右付属器切除術が施行された。診断は右卵巢腫瘍茎捻転および鬱血による腫瘍内血腫であった。病理組織検査上悪性所見は認められなかったが, 間質を含め腫瘍全体に著明な出血を認めたこともあって腫瘍組織の確定診断にはいたらなかった。また, 臨海病院入院日のHb値の低下は, 茎捻転による腫瘍内出血に対し母体血流が完全に途絶していなかったためであると推定された。

妊娠34週, 切迫早産症状が落ち着いた後当院へ再紹介となった。妊娠37週0日の健診では, 児の推定体重は2,500 gで左卵巢長径は約50 mmであった。同日, ①分娩・産褥の子宮の変化によって対側卵巢腫瘍の茎捻転が発症する可能性があること, ②対側卵巢腫瘍茎捻転が発症した場合緊急手術が実施されなければ卵巢腫瘍の壊死等を併発し卵巢(腫瘍)全摘出を回避できなくなる可能性があること, ③臨海病院で緊急

手術を実施するには, 医療スタッフのそろった日勤帯に分娩を計画したほうが準備等がスムーズに行えることを本人および家族に説明し, 妊娠37週5日から日勤帯での計画分娩を実施することに対してインフォームドコンセントを得た。翌日(妊娠37週6日), ジノプロストンベータデクス・PGE₂錠(ジノプロストン: 0.5 mg)の1時間おきの内服(計3回)によって陣痛発来し, 男児2,500 g, Apgar score 9点(1分後), 10点(5分後)の正常分娩となった。

図3に産褥2日目のMRI検査所見を示す。左卵巢は多胎性であるが, 約30 mmと縮小傾向にあり産褥5日目より外来フォローとした。分娩3カ月後のCT検査所見では卵巢は正常大に縮小していた。

1カ月健診後, 患者のインフォームドコンセントを得た上で, ベルギー大学遺伝学教室の協力を得て患者のDNA解析を行った。結果として患者にHLに特異的であるD567G mutationが存在することを確認した。

考 察

HLは高hCG状態に対する高感受性と関連することから, 主に絨毛性疾患や多胎妊娠症例などに関連して両側卵巢に発生する多嚢胎性病変である⁶。本症例も妊娠経過中において, 血中hCG値の推移にほぼ相関したHL腫瘍径の変化が認められた。HLの報告例の多くは無症状であり, 妊娠中の超音波検査や開腹時に発見されることが多いが, 母体血中テストステロン値が上昇していることが多く, 14%~25%の症例で母体の男性化がみられたとの報告もある。HLは妊娠中いずれの時期においても診断された報告があり, 妊娠末期の報告例が54%, 妊娠初期例が16%, 産褥期症例が16%であったと報告されている⁷。一方, HLは通常分娩後6カ月以内に退縮して正常大にもどることが知られているため経過観察が望ましいとされているが, 本症例は茎捻転を併発したことより開腹手術の

表3 Hyperrecreatio luteinalis (HL) と Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) の鑑別 (文献1, 2より改変)

	HL	OHSS
性状 顕微鏡的所見	両側性・多発性 内荳膜細胞の黄体化 間質浮腫	両側性・多発性・胸腹水合併 顆粒膜細胞の黄体化 多発性黄体嚢胞
性ステロイド	エストロゲンの軽度上昇 テストステロンの上昇 (時に母体の男性化)	エストロゲンの著明な上昇 テストステロンの上昇 (男性化徴候なし)
血中 hCG 値	正常～上昇	上昇
絨毛性疾患	10～37%に合併	なし



図3 産褥2日目の腹部MRI検査所見
左卵巣は多胞性であるが、約30mmと縮小傾向を認める(矢印)。

適応となった。

HLの鑑別疾患としては卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome; 以下OHSS)があげられる。その鑑別点は表3のようにまとめられる¹²が、その他にHLは排卵誘発剤の使用歴がないことが重要な診断基準の1つとされている(一方、OHSSは近年spontaneous OHSSとして排卵誘発剤使用歴のない症例報告が散見されてきている)⁸。本症例は今回の妊娠においてクエン酸クロミフェンなど排卵誘発剤の使用歴があったが、腹水や胸水の合併がなかったこと、また、前回妊娠時も同様の両側卵巣腫大を認めた既往からOHSSでなくHLと診断した。

HLは前述のごとく高hCG状態に対する高感受性に関連することから、本症例のように単胎正常妊娠に発生することは稀であると報告されていた。これに対して、近年正常単胎妊娠におけるHLに関連した遺伝子突然変異の報告も散見されてきた^{9, 12}。今回われわれは、ベルギー大学遺伝学教室の協力を得て患者の

DNA解析を行い、患者にHLに特異的であるFSH receptorにおけるD567G mutationが存在することを確認した。これは反復する重症のspontaneous OHSSの3症例に共通して確認されたことから報告されたFSHレセプターに対するmutationであり、FSHの低下、hCG、TSHへの高感受性との関連が指摘され、よって、女性におけるHLや男児における精巣腫大の原因として今後さらなる検討が期待されている。このmutationに関する現時点でのカウンセリングの実際は、男児の場合は下垂体摘出後に精巣腫大等をおこした症例報告が1例ある¹¹が、その他に大きな合併症をおこした症例報告はなく殆ど問題とならないであろうことに対して、D567G mutationが遺伝した女兒が将来妊娠した場合は本症例のように著明な両側卵巣腫大をきたす可能性があることがポイントとなる(Smits G: 2003~2004; 著者への私信より)。また、本患者の産褥期以降の血中FSH値等の回復に関しては残念ながら未測定であるが、再度妊娠に至った場合や下垂体機能不全等を発症し、血清下垂体ゴナドトロピン値が大きく低下した場合はHLの再発のリスクがあることもインフォームされるべきことである(Smitsら¹⁰によると、本mutationのhCGへの感受性はFSH低下に対する感受性よりも高く、下垂体機能低下時にHLを発症する可能性は妊娠時よりも低いと推定されている)。また、近年、排卵誘発によって発症したOHSS症例においても同様のmutationが存在し排卵誘発に使用するhCG製剤に対する高感受性が推定される報告も散見されてきた¹²。

結語

妊娠30週で茎捻転をおこしたHLの1例を経験した。本症例は、排卵誘発剤の使用歴があったが、腹水や胸水の合併がなかったこと、前回妊娠時も同様に両

側卵巣腫大を認めた既往のあること, および患者の DNA 解析結果から (OHSS でなく) HL と診断された。

文 献

1. Lambers S, Rosenn B: Hyperreactio luteinalis complicating a normal singleton pregnancy. *Am J Perinatol* 1996; 13: 491-494.
2. 熊谷万紀子, 村岡光恵, 高木耕一郎, 太田博明: Hyperreactio luteinalis を呈した甲状腺機能低下症合併妊娠の一例. 江東・千葉西ブロック産婦人科医合同研修会論文集 2003; 19: 52-55.
3. Bradshaw KD, Santos-Ramos R, Rawlins SC, MacDonald PC, Parker CR Jr: Endocrine studies in a pregnancy complicated by ovarian theca lutein cysts and hyperreactio luteinalis. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 66S-69S.
4. Muechler EK, Ficher J, Zongrone J: Human chorionic gonadotropin, estradiol, and testosterone changes in two pregnancies with hyperreactio luteinalis. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1126-1128.
5. Takeda T, Minekawa R, Makino M, Sugiyama T, Murata Y, Suehara N: Hyperreactio luteinalis associated with severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53: 243-246.
6. Wadja KJ, Lucas JG, Marsh WL: Hyperreactio luteinalis. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 44: 430-440.
7. Foulk RA, Martin MC, Jerkins GL, Laros RK: Hyperreactio luteinalis differentiated from severe ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneously conceived pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1300-1304.
8. Suzuki S: Comparison between spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome and hyperreactio luteinalis. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269: 227-229.
9. Montanelli L, Van Durme JJ, Smits G, Bonomi M, Rodien P, Devor EJ, Moffat-Wilson K, Pardo L, Vassart G, Costagliola S: Modulation of ligand selectivity associated with activation of the transmembrane region of the human follitropin receptor. *Molecular Endocrinology* 2004; 18: 2061-2073.
10. Smits G, Olatunbosun O, Delbaere A, Pierson R, Vassart G, Costagliola S: Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in a follicle-stimulation hormone receptor. *N Eng J Med* 2003; 349: 760-766.
11. Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E: An activating mutation of the follicle-stimulating hormone receptor autonomously sustains spermatogenesis in a hypophysectomized man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1367-1370.
12. Daelemans C, Smits G, Maertelaer V, Costagliola S, Englert Y, Vassart G, Delbaere A: Prediction of severity of symptoms in iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome by follicle-stimulating hormone receptor Ser680 Asn polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6310-6315.

(受付 : 2005年 6 月 13 日)

(受理 : 2005年 8 月 8 日)