

卵巣過剰刺激症候群の発来後に両側卵巣部分 切除術を施行し妊娠に成功した1例

林谷 誠治¹⁾ 平岡 仁司²⁾ 松崎日出夫³⁾
磯部 孟生³⁾ 藤生 太郎³⁾

Key words : primary infertility,
ovarian hyperstimulation syndrome

はじめに

HMG-HCG 療法は重篤な排卵障害に対し
て強力な排卵誘発作用があり、不妊患者に対
して大きな福音をもたらしている。しかしな
がら性腺への刺激が強力な為、五つ子などの
多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群などの副作用
があり、問題となっている。今回我々は、難
治性の無排卵症例に対し HMG-HCG 療法を
施行後に高度の卵巣過剰刺激症候群 (ova-
rian hyperstimulation syndrome, OHSS) を
発来し、急激な腹部膨満感、呼吸困難をきた
した症例に対して両側卵巣部分切除術を施行
し、全身症状改善後に妊娠、分娩に成功した
症例を経験したので、文献的考察を加えて報
告する。

症 例

患 者：27歳，主婦

- 1) 北九州総合病院産婦人科
- 2) 小坂産病院
- 3) 足立クリニック

主 訴：下腹部痛

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

月経歴：初潮13歳

結婚歴：結婚23歳

妊娠歴：0 妊 0 産

現病歴：23歳で結婚し育児希望があったが
妊娠せず、2年8ヵ月の不妊期間後に原発性
不妊症で足立クリニックを受診し、以下の治
療を受けた。

1986年

10月 原発性不妊症で足立病院受診

診 断：第1度無月経

検 査：1) BBT 低温一相性

2) HSG 正常

3) Rubin test 正常

4) CM 0.1 ml CDS (++)

5) Hühner test 正常

6) 精液検査 正常

7) LH-RH テスト

(月経12日目：1986年10月)

F S H直後 5.3, 30分後

10.4 mi.u./ml

LH 直後 45.2, 30分後
93.7 mi.u./ml
PRL 10.8 ng/ml
(月経66日目:1986年12月)
FSH 8.0 mi.u./ml
LH 39.9 mi.u./ml
PRL 10.8 ng/ml

10月プロルトンデポー125 mg 排卵 (一)
11月プロルトンデポー125 mg 排卵 (一)
12月クロミッド 1 T×5 + HCG 排卵 (一)
1987年

1月クロミッド 2 T×5 + HCG 排卵 (一)
3月クロミッド 3 T×5, 1 T×5
(2段投与) 排卵 (一)

6月クロミッド 3 T×5
セキソビッド 2 T×10 排卵 (一)

9月クロミッド 3 T×5 + HCG
排卵 (一)

10月 PMS + HCG 排卵 (一)

1988年

2月1日～(表1)

HMG 150E×8 + HCG 10,000 i.u.

2月10日 背部痛出現

12日 下腹部痛にて九州労災病院内科

受診。胃炎の診断にて消化剤投与
2月23日 腹部膨満感, 呼吸困難発現し, 小
波瀬病院受診

同日 当科に紹介

初診時所見: 栄養状態良好, 身長157cm, 体
重66 kg, 腹部全体の膨隆著明, 表在性リンパ
節触知 (一)。

内診所見: 外陰部は浮腫著明, 子宮は鶏卵
大, 左付属器は小児頭大の嚢胞性腫瘤, 右附
属器には手拳大相当の嚢胞性腫瘤を触知した。

検査所見: 血液検査はWBC 16,800, RBC
482×10⁴, Hb 14.7g/dl, Ht 44.3%, Th
29.5×10⁴, BSR 54/1hr. 尿検査は尿糖
(一), 尿蛋白(+), urobilinogen 正常. 胸
部X線検査: 水平位心 (図1). 心電図: 正
常. 肺機能: FVC 1.781 ml, %VC 62.2%,
FEV_{1.0} 84.26%。DIP: 正常. 肝機能: 正
常. 腎機能: 正常. 超音波・CT: 両側嚢胞性
卵巣腫瘍 (図2, 3). 腫瘍マーカー: α-Fet
4 ng/ml, CEA 0.9 ng/ml, CA19-9 32U/
ml, CA125 1,710 U/ml, TPA 95 U/l, E₁
7,335 pg/ml, E₂ 22,070 pg/ml, E₃ 132 pg/
ml, Prog 351 ng/ml.

入院後の経過: 2月24日に入院後, 諸検査

表1 HMG投与による治療経過

投与 日	月 経 周 期	BBT (°C)	HMG (E)	CM (ml)	CDS	卵胞の大きさ (超音波断層法)	尿 エストロ ゲン (ng/ml)	尿 LH (iu/l)
1	5		150					
2	6		150					
3	7		150					
4	8		150					
5	9		150					
6	10	36.65	150	0.3	(H)	右2ヶ所		
7	11	36.5	150	0.3	(H)	右4ヶ所		
8	12	36.8	150	0.2	(H)	右5ヶ所 左8ヶ所	120	50
9	13	36.4						
10	14	36.6	HCG 10,000 E	0.1	(±)	右3.0 cm 左不明		
11	15							

所見から HMG 投与後の卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) と共に悪性卵巣腫瘍の可能性を考慮した。そして腹部膨満感増大と共に呼吸困難も出現したため、2月26日に開腹手術を施行した (図4)。

開腹時所見：子宮は鶏卵大で正常、左卵巣は小児頭大で多嚢泡性、右卵巣は手拳大で同じく多嚢泡性、両側卵管は正常であった。腹水は漿液性で、5,500ml。腹水細胞診はI (一)。腹腔内には癒着はなく、肝にも悪性腫瘍などの転移を思わせる所見は認められなかった。術式：開腹時 Meigs 症候群と確定したため、妊孕性を考慮して卵巣温存の目的で両側卵巣部分切除術とした。部分的に切除した左卵巣嚢腫は110g、右卵巣嚢腫は120gで、肉眼上は polycystic であり、OHSS 発来前は多嚢泡卵巣 (PCO) を推測させた (図5)。

病理組織像：simple cyst (図6)、follicle cyst (図7)、luteinizing cyst (図8)。

手術後の経過：手術後経過は良好で、3月12日に退院。2週間後の3月26日に外来受診し異常所見を認めず、術後に排卵し易い事を指導して再び足立病院に紹介した。

その後は漢方薬と黄体ホルモン投与のみで経過観察中に、5月30日を最終月経とし妊娠した。妊娠中経過良好で、1989年2月21日に2,962g、Apgar10の健康女児を無事分娩した。

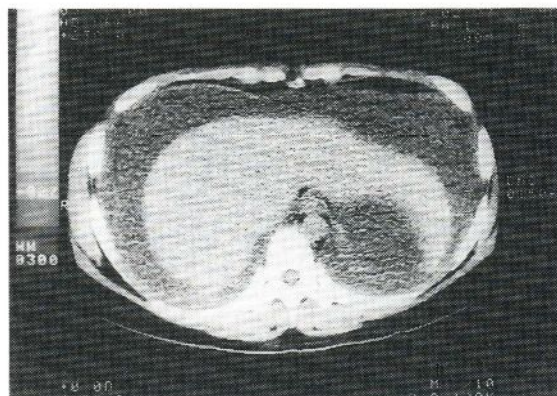


図2 上腹部 CT

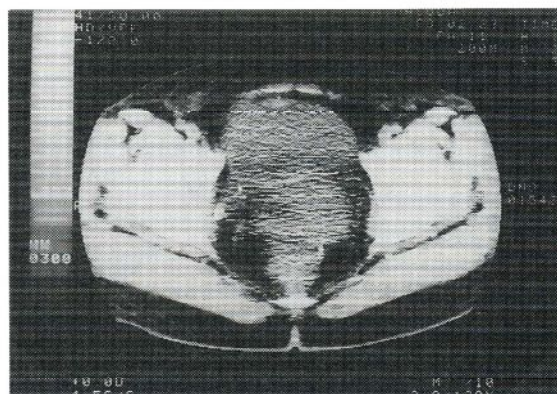


図3 骨盤 CT



図1 術前の胸部 X-p



図4 術前の腹部肉眼写真

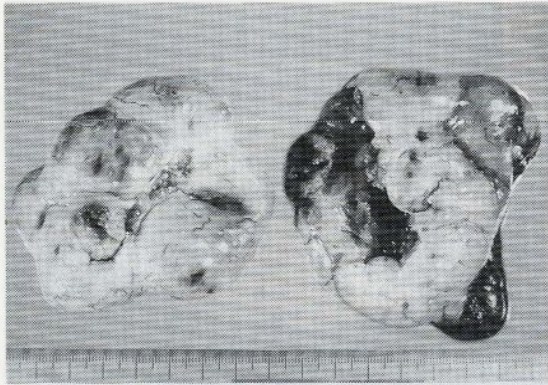


図5 部分切除した卵巢嚢腫



図6 HE染色 ×40

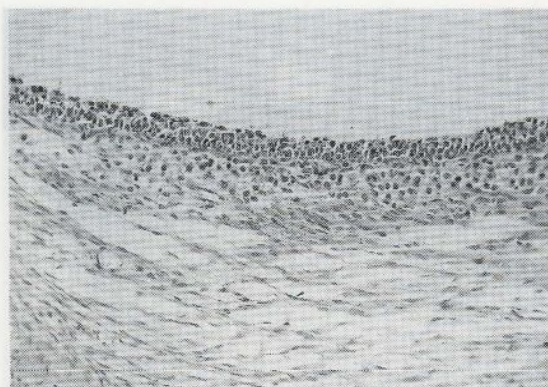


図7 HE染色 ×40



図8 HE染色 ×100

表2 不妊症の原因別頻度

原因	頻度 (%)
排卵因子	20 ~ 25
卵管因子	30 ~ 40
子宮因子	15 ~ 20
頸管因子	10 ~ 15
男性因子*	40 ~ 50

(*女性因子との重複例を含む)

考 案

不妊症の原因別頻度は表2のごとく考えられているが¹⁾, このうち排卵障害などの排卵因子によるものは20—25%となっており, 卵管通過障害を主とした卵管因子について女性不妊の主要原因になっている. この無排卵症に対しては, 排卵機序の解明とともに排卵誘発法も進歩し、特に Greenblatt (1961)²⁾ によって clomid を用いての排卵誘発法が発表されたのに続き, HMG が HCG との併用によりすぐれた排卵誘発作用がおこる事を Lunenfeld (1963)³⁾ が実証した. この成績に基づいて, 閉経後婦人の尿中から抽出・精製された HMG が医薬品として供給されるようになり, 1966年以降は本邦でも臨床治験がすすめられ, 1975年から保険診療適用の薬剤となった. クロミッドの排卵率は40~80%, 妊娠率も20~40%と良好な成績⁴⁾であるが, 今回の症例はクロミッド投与で排卵しなかったために HMG-HCG 療法が施行された.

HMG療法については、Rabauら(1967)⁵⁾が75.4%の排卵率を報告した他、Thompsonら(1970)⁶⁾やCapsiら(1974)⁷⁾が多数例についての成績を報告している。本邦では倉智(1980)⁸⁾が全国主要33病院の統計を出しており、72.2%の排卵率を認め、妊娠率については症例別で33.6%、周期別で14.3%と報告している。

このHMG-HCG療法の副作用として流産率が高い事や、多胎妊娠、卵巣過剰刺激症候群としての卵巣の腫大や胸腹水の貯溜などがあげられている。一般に自然排卵による妊娠では流産率は10~15%とされているが、HMG-HCG療法による妊娠での流産率は全体として22.0%であり、クロミッドによる妊娠の流産率18~22%と同様にかなり高率とされている⁹⁾。

HMG-HCG療法による多胎妊娠の頻度については、Rabauら(1967)⁵⁾が35.3%と報告したのにつき、Thompsonら(1970)⁶⁾の19.9%、Hackら(1970)¹⁰⁾の39.7%、Tsapaulisら(1978)¹¹⁾の7.3%の報告があり、7.3%から39.7%と大きな開きがある。本邦での報告は、五十嵐(1969)¹²⁾が20~21.1%と報告したのにつき、青野(1977)¹³⁾が33.3%、平野(1977)¹⁴⁾が23.5%、成田(1981)¹⁵⁾が18.1%と報告している。我が国における自然排卵による妊娠の多胎率は0.8%前後であり、またクロミッドによる多胎率2.2%¹⁶⁾~12.5%¹⁷⁾に比較してもHMG-HCG療法による多胎妊娠の頻度は明らかに高頻度である。また品胎以上の多胎も頻繁に報告され¹⁸⁾¹⁹⁾、九つ児の出産も記録されている²⁰⁾。そして、HMGが保険診療の適用になって1年後の1976年1月に鹿児島市立病院でHMG-HCG療法による五つ子が誕生したのをはじめとし、本療法による六つ子、五つ子、四つ子などの多胎児の出生が相次ぎ、またNICUなど未熟児医療の進歩とともにこれらの未熟児が救命されるに及んで、社会的にも大きな反響と関心を呼んでい

る。

一方、PasettoおよびMontaninoら(1964)²¹⁾はHMG-HCG療法によって排卵誘発を行い、妊娠に成功したが排卵後30日目に至って腫大卵巣の破裂をきたした最初の1例を報告した。このHMG-HCG療法によって卵巣腫大がおこり、胸水、腹水の貯溜、ひいては血液濃縮、血液凝固能の亢進という血液性状の変化に至る一連の副作用が一括して卵巣過剰刺激症候群と呼ばれている。この症候群の臨床的定義としては一般にJewelwiczら(1975)の基準²²⁾が汎用され、これによると自・他覚的症状の有無にかかわらず、電子スキャンにより卵巣直径が5 cm以上のものをすべてOHSSと定義している。さかのぼってRabauおよびLunenfeldら(1967)⁵⁾は以下のように述べている。すなわちHMG投与後の卵巣過剰刺激は、多くの症例においては単に尿中estrogen及びpregnanediolの増量をきたすのみで、卵巣の腫大をもたらす事は比較的少ない。そして重症となるにつれて卵巣腫大に腹水を伴い、さらに胸水も伴ってMeigs症候群と類似の病像を起こしてきたり、血液性状の変化(blood volume, viscosityの変化, hypercoagulability)をおこすもので、これらの臨床的程度により分類される。またMozesら(1965)²³⁾はHMG投与後血栓症をきたした2症例を経験し、1例はcarotid embolismのため死亡、他の1例は下肢の切断を行ったと報告している。このような血液性状の変化に伴う血栓症の報告は他にも散見されており、最も注意しなければならない合併症と思われる。

HMGによるOHSSの発生機序については、まだ十分に解明されていない。卵巣腫大については、成田¹⁵⁾らはOHSSの卵巣楔状切除例の観察から、HMGの強力な性腺刺激作用により多数の卵胞が同時に発育成熟し、排卵による多数の黄体産生、間質の浮腫などをもたらすことが原因としている。胸腹水の発

生に関しては Engel ら (1972)²⁴⁾の報告が有名で、HMG によって卵巣腫大が起こると共に、一方では大量に増加した estrogen により毛細血管の透過性亢進をきたし、血液成分が腹水や胸水として貯溜され循環血液量が減少し、低血圧、ヘマトクリット値の上昇、頻脈、乏尿などを惹起させるとしている(図9)。一方で Polishuk や Knox ら (1974)²⁵⁾は全身の血管、特に腫大した卵巣の血管の透過性亢進により腹水が発生すると述べている。しかしながら OHSS 発生時には estrogen や progesterone の著名な分泌増加をきたす他に、17-hydroxyprogesterone, testosterone, Δ^5 -steroids の分泌増加があることから、血管透過性の亢進は単に estrogen の分泌増加のみならず²⁶⁾、多発排卵をきたした卵巣から以上のごとき種々のホルモン及び中間代謝物質

が過剰に放出するためといわれている²⁷⁾。また prostaglandin が OHSS の発生に関与しているとの報告²⁸⁾もあり、多数の発育卵胞から分泌される多量の estrogen が prostaglandin の産生を促進し、それが血管の透過性亢進に重要な役割をはたしているといわれている。事実、prostaglandin の blocker である indomethacin の使用は、腹水の発生を防止するとの報告もある。

また近年 OHSS において血清中の CA125 値が上昇するという報告もあり、これは卵巣の囊胞壁において産生される CA125 が腹水や血清に反映されるものと考えられている²⁹⁾。

HMG-HCG 療法後の OHSS の発生時期については、Thompson ら (1970)⁶⁾は治療終了後2週間以内に発生すると報告しており、Schenker 及び Weinstein ら (1978)²⁷⁾は大部

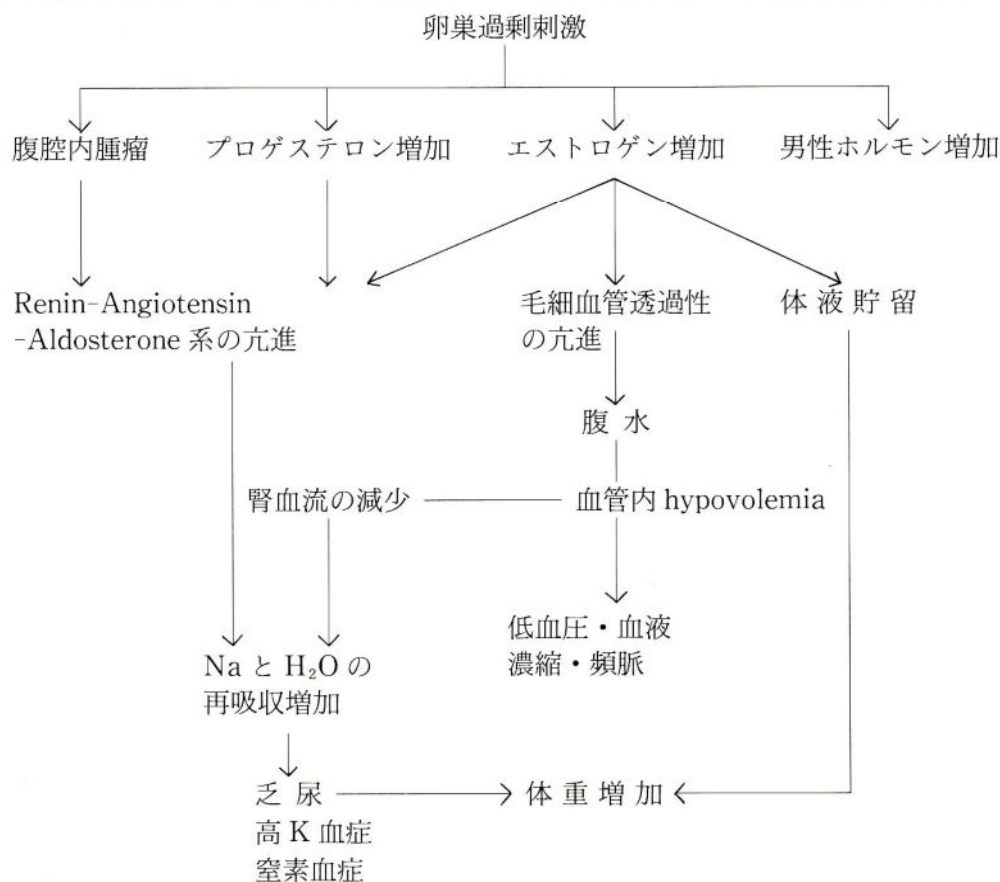


図9 卵巣過剰刺激症候群の発生機序 (Engel, 1972)

分の症例は HCG 投与後 3～10 日以内であると述べている。

OHSS の病理組織像については、高野 (1977)³⁰⁾ は multicystic な卵巣腫大、著明な黄体化、間質の浮腫、卵巣内血管の栓塞、壊死、急性炎症像などの存在を挙げている。

OHSS の自然経過に関しては、卵巣腫大のみの軽症の場合は HMG-HCG 投与後はやくて 2—3 日して卵巣腫大の発現をみ、これらは通常 1～2 週間して次第に退縮していくといわれる。しかし妊娠した場合には卵巣腫大は比較的長期間持続し、10 週目頃から徐々に縮小傾向をたどるといふ³¹⁾。

OHSS の予防としては、HMG の投与中は初期には 2—3 日に 1 回、後期には連日婦人科的診察を行い、頸管粘液の量と性状の変化、及び卵巣腫大の有無などをチェックする。頸管粘液は卵胞成熟の指標となり、驚卵大以上の卵巣腫大が触知されたら HCG の投与を控える。そして HCG の投与後も内診を行って卵巣腫大の有無を調べ、黄体期の HCG の追加投与の可否を判断する³²⁾。頸管粘液量については五十嵐、松本ら (1957)³³⁾ は、とくに 400 mm³ を卵胞成熟徴候として排卵誘発に応用する方法を発表している。一方 estrogen との関係については、青野ら (1978)²⁰⁾ は血中 estrogen 値 301～800 pg/ml の時点で HMG を中止し、HCG を投与して排卵率と妊娠率の上昇を認め、800 pg/ml をこえた場合は OHSS の発生が高率にみられたと報告しているが、迅速な血中 estrogen 値などの測定は一般病院では困難で実用的でない。そこで Rabau ら (1967)⁵⁾ は HMG 投与中は毎日 estrogen を定量し、その結果にもとづいて HMG の投与量を加減する方法が最も合理的と発表している。

また卵巣腫大を客観的に検査するために、Ylostalo ら (1979)³⁴⁾ は estrogen の測定とあわせて超音波断層法を実施し、多胎妊娠と OHSS の発生を低下せしめたと述べている。

本邦でも、佐藤ら (1980)³⁵⁾ が超音波断層法での follow up を推奨している。そのほか石丸ら (1985)³⁶⁾ は超音波断層法により monitoring した結果、卵胞の総断面積が血中の estrogen とよく相関し、OHSS 発生予知の指標となり、最大卵胞長径が排卵誘発に際しての HCG 切り替え時期の指標に有用と報告している。いずれにせよ、HMG 投与前後には双合診、頸管粘液、尿中 estrogen、超音波断層法などの検査を頻回に行うことが OHSS の予防につながるといえる。

OHSS の治療としては、本症の病態が血管内より腹腔内、胸腔内への大量の体液の shift 現象であり、このために循環血液量が hypovolemic となって hemoconcentration がおこり、腎血流量の低下、無尿、ショックなどが起こる事を十分に理解することが大切である。まず保存的療法として、血液、尿などの生化学的検査にもとづいて輸液療法を行うが、呼吸困難など症状が増悪する場合、卵巣破裂による腹腔内出血、卵巣茎捻転による壊死などの場合は手術療法を行う。この場合は腹水の除去と共に卵巣の部分切除により腫大卵巣の volume を減らし、ホルモン動態の安定をはかる事が必要と思われる。また OHSS が PCO の場合に多い事も考えると、手術術式としては卵巣の楔状切除術が有用である。今回の症例においても妊孕性を考慮して両側卵巣部分切除術を施行したもので、手術後排卵誘発剤を使用しないで排卵がおこり、妊娠・分娩に成功した。

結 語

クロミッド無効の中枢性無排卵症に対して HMG-HCG 療法が施行され、高度の卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) をきたした症例について卵巣部分切除術を施行し、OHSS の症状改善と共に排卵をきたし、妊娠、出産に成功した症例を経験したので報告した。

(本論文の要旨は第50回北九州産婦人科勤務
医懇話会にて発表した。)

引用文献

- 1) 平野睦男：無排卵症と不妊。無排卵症—その診断と治療。44-47, 金原出版, 東京, 1985
- 2) Greenblatt R B et al : Induction of ovulation with MRL/41. JAMA 178 : 101-130, 1961
- 3) Lunenfeld B : Treatment of anovulation by human gonadotropins. J Int Fed Gynecol Obstet 1 : 153-167, 1963
- 4) Coney P : Polycystic ovarian disease : Current concepts of pathophysiology and the-
rapy. Fertil Steril 42 : 667-682, 1984
- 5) Rabau E et al : Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. Am J Obstet Gynecol 98 : 92-98, 1967
- 6) Thompson C R et al : Pergonal (menotropins) : A summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy. Fertil Steril 21 : 844-853, 1970
- 7) Capsi E et al : Induction of pregnancy with human gonadotropins after clomiphene failure in menstruating ovulatory infertility patients. Israel J Med Sci 10 : 249-255, 1974
- 8) 倉智敬一 他 : HMG-HCG 療法による排卵誘発効果と妊娠の転帰。産と婦 47 : 114-120, 1980
- 9) 倉智敬一 他 : HMG-HCG 療法による排卵誘発効果と妊娠の転帰 (5年間累計)。産と婦 50 : 274-281, 1983
- 10) Hack M et al : Outcome of pregnancy after induced ovulation. JAMA 211 : 791-797, 1970
- 11) Tsapoulis A D et al : Observation on 320 infertile patients treated with human gonadotropins (Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin). Fertil Steril 29 : 492-495, 1978
- 12) 五十嵐正雄 : 性腺刺激ホルモン剤の産婦人科的応用。産婦治療 19 : 565-577, 1969
- 13) 青野敏博他 : HMG-HCG 療法と血中ホルモンの推移。産と婦 44 : 614-618, 1977
- 14) 平野睦男 他 : 本邦における HMG による副作用に関するアンケート調査の集計成績。臨婦産 31 : 82-86, 1977
- 15) 成田 収 他 : HMG による排卵誘発成績と ovarian hyperstimulation syndrome の治療。産婦人科の世界 33 : 489-496, 1981
- 16) Gorlitsky G A et al : Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. Obstet Gynecol 51 : 265-269, 1978
- 17) Goldfarb A F et al : Critical review of 160 clomiphene-related pregnancies. Obstet Gynecol 31 : 342-345, 1968
- 18) Gemzell C et al : Pregnancies following treatment with human gonadotropins. Am J Obstet Gynecol 94 : 490-496, 1966
- 19) Turksoy R N et al : Birth of septuplets following human gonadotropin administration in Chiari-Frommel syndrome. Obstet Gynecol 30 : 692-698, 1967
- 20) 青野敏博 : ゴナドトロピン療法による副作用の予防と治療。産婦進歩 30 : 195-200, 1978
- 21) Pasetto N et al : Le gonadotropine umane urinarie (HMG e HCG) nella terapia delle amenorree. Minerva Ginec 16 : 377-386, 1964
- 22) Jewelewicz R et al : Acute hydrothorax as the only symptom of ovarian hyperstimulation syndrome. Am J Obstet Gynecol 121 : 1121-1121, 1975
- 23) Mozes M et al : Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotropins. Lancet 2 : 1213-1215, 1965
- 24) Engel T et al : Ovarian hyperstimulation syndrome. Am J Obstet Gynecol 112 : 1052-1060, 1972
- 25) Knox G E : Antihistamine blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome. Am J Obstet Gynecol 118 : 992-994, 1974
- 26) Davis J S : Hormonal control of plasma and erythrocyte volumes of rat uterus. Am J Physiol 199 : 841-846, 1960
- 27) Schenker J G et al : Ovarian hyperstimulation syndrome : A current survey. Fertil Steril 30 : 255-268, 1978
- 28) Schenker J G et al : The role of prostaglandins in ovarian hyperstimulation syndrome.

- Eur J Obstet Gynecol Reprod 6 : 47-52, 1976
- 29) 小林 浩 他 : 子宮内膜症における血中 CA125
上昇機序に関する臨床的考察. 日産婦誌 40 :
467-472, 1988
- 30) 高野利典 他 : 卵巣過剰反応症候群の一例 (特に
病理組織学的所見について). 日不妊誌 22 :
91-96, 1977
- 31) 成田 収 : HMG による排卵誘発. 現代医学
23 : 59-66, 1975
- 32) 青野敏博 他 : Ovarian Hyperstimulation Syn-
drome の処置. 産婦世界 33 : 571-578, 1981
- 33) Igarashi M et al : Induction of human ovula-
tion by individualized gonadotropin therapy in
two phases. Am J Obstet Gynecol 73 :
1294-1298, 1957
- 34) Ylostalo P et al : Measurement of the ovarian
follicle by ultrasound in ovulation induction.
Fertil Steril 31 : 651-655, 1979
- 35) 佐藤芳昭 他 : ゴナドトロピン療法でのOva-
rian hyperstimulation syndrome について. 産
と婦 47 : 1616-1622, 1980
- 36) 石丸忠之 他 : HMG の隔日投与方法. 産婦世界
37 : 333-340, 1985

A Case of Success of Pregnancy which Was Performed Bilateral Partial Ovarian Resection after Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)

Seiji Hayashidani¹⁾, Hitoshi Hiraoka²⁾, Hideo Matsuzaki³⁾,
Takeo Isobe³⁾, Taro Fujio³⁾,

1) Department of Gynecology & Obstetrics, Kitakyushu General Hospital

2) Kosakasan Hospital

3) Adachi Clinic

Abstract :

HMG-HCG therapy is generally performed to a serious anovulation, and it's high ratio of successful pregnancy is reported. But it's strong effect bring about a serious side effect as multiple pregnancy and ovarian hyperstimulation syndrome.

As we experienced a case of success of pregnancy which was performed bilateral partial ovarian resection after ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), we want to report this case.

This case is 27-year-old female and duration of infertility after marriage was 2 years and 8 months. She was diagnosed grade 1 amenorrhea, and was undergone medical treatment with HMG-HCG therapy after progesterone therapy and clomid therapy. And then, acute abdominal full sensation and dyspnea were occurred because of accumulation of ascites and ovarian cysts. We treated by bilateral partial ovarian resection, and she was succeed to be pregnant 3 months later without pecurious hormone therapy.

And a healthy female baby weight 2,962g was born.