

クロミフェンクエン酸塩による排卵誘発後にタイミング指導を行い、 子宮内妊娠と卵巣妊娠の正所異所同時妊娠が成立した一例

近藤 恒正¹⁾・高橋かすみ¹⁾・池田 翼²⁾・見尾 保幸³⁾

1) 落合病院 産婦人科

2) 川崎医科大学附属病院 麻酔・集中治療科

3) ミオ・ファティリリティ・クリニック

A case of ovarian and intrauterine heterotopic pregnancy following induction of ovulation with clomiphene citrate

Tsunemasa Kondo・Kasumi Takahashi¹⁾・Tsubasa Ikeda²⁾・Yasuyuki Mio³⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Ochiai Hospital

2) Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Kawasaki Medical School Hospital

3) Mio Fertility Clinic

正所異所同時妊娠 (HP) は自然妊娠では30,000妊娠に1例の頻度で発生するとされているが、近年生殖補助医療 (ART) が盛んにおこなわれるようになったことで発生率が高くなったという報告がある。一方で、クロミフェンクエン酸塩 (CC) で排卵誘発を行った周期で妊娠してHPとなったケースの報告もいくつかみられる。CCで妊娠した場合には、HPにも注意を払うべきだという論文もみられている。今回我々は、CCとhuman menopausal gonadotropin (hMG) による排卵誘発後にタイミング指導を行い、子宮内妊娠と卵巣妊娠のHPが成立した症例を経験したので報告する。症例は27歳、1妊0産。子宮内妊娠が確認された後に強い腹痛を訴えて受診した。子宮内に心拍を伴う胎芽を認めたが、右付属器にも胎嚢様の低エコー像を認め腹腔内出血を伴っていたためHPを疑った。出血性ショックの状態となり、緊急で開腹手術を施行した。病巣部は右卵巣の表層部に存在しており、そこから緩徐かつ持続性に出血していた。子宮内妊娠と卵巣妊娠の同時妊娠と考えられた。出血部位を楔状切除し、手術を終了した。その後子宮内妊娠は順調に経過して、帝王切開により妊娠38週で生児を得るに至った。CC+hMGによる排卵誘発後の妊娠で子宮内に胎嚢が認められても、付属器周囲を注意して観察することが必要であると考えられた。

Spontaneous heterotopic pregnancy (HP) is estimated to occur in 1/30,000 pregnancies. The incidence of HP has increased in recent years because of the escalating use of assisted reproductive technology. We report a case of heterotopic ovarian pregnancy conceived after timed intercourse following treatment with clomiphene citrate (CC) and hMG. A 27-year-old woman (gravida 1, para 0) presented to our hospital with severe lower abdominal pain. She had already been diagnosed with an intrauterine pregnancy. Ultrasound examination revealed a viable fetus in an intrauterine gestational sac, with a low echoic part similar to the gestational sac in the right adnexa. Furthermore, fluid collection was observed in the cul-de-sac pouch. On the basis of these findings, HP was suspected. Because her condition progressed to hemorrhagic shock, an emergency laparotomy was performed. Hematoperitoneum was found, and actively bleeding tissue was present on the surface of the right ovary. Wedge resection of the bleeding part was performed. Thereafter, the intrauterine pregnancy proceeded smoothly and resulted in a healthy baby by cesarean section at 38 weeks of gestation. Careful observation of the adnexal area is necessary for pregnancies after CC-induced ovulation, even if a gestational sac is detected in the uterus.

キーワード：正所異所同時妊娠、卵巣妊娠、クロミフェンクエン酸塩による排卵誘発

Key words: heterotopic pregnancy, ovarian pregnancy, induction of ovulation with clomiphene citrate

緒 言

正所異所同時妊娠 (HP) は自然妊娠では30,000妊娠に1の頻度で発生するとされている¹⁾が、近年生殖補助医療 (ART) が盛んにおこなわれるようになったことで発生率が高くなったという報告がある²⁾。一方で、

クロミフェンクエン酸塩 (CC) による排卵誘発後の妊娠でHPが発生したという報告例がいくつかある^{3)~5)}。今回我々は、CCとhuman menopausal gonadotropin (hMG) による排卵誘発後にタイミング指導を行い子宮内妊娠と卵巣妊娠のHPが成立し、生児を得た症例を経験したので報告する。

症 例

症例：27歳，初経14歳，月経周期28日順，25歳で結婚，1妊0産

家族歴：特記事項なし

既往歴：8歳 虫垂炎手術

当院受診までの経過：挙児希望で前医を初診した際にルーチン検査を行ったところ，クラミジアIgG抗体が陽性であった。これまで無治療であったため，クラリスロマイシン内服による治療を行った。その後CC 50mg×5およびhMG 225IU 1回の投与を行い，左右の卵巣に成熟卵胞が1個ずつ確認された。発育卵胞数からovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) 発症のリスクは高くないと考え，human chorionic gonadotropin (hCG) 5000IUの投与により排卵惹起を行った。その後の確認で2個の卵胞はともに排卵しており，かつOHSSの状態は認められなかった。推定排卵日から15日目に尿中hCG測定キットで弱陽性，21日目に陽性を確認した。排卵確認後とgestational sac (GS) 確認前に，それぞれプロゲステロン50mgを筋注投与した。子宮内GSおよび心拍が確認されたときには，両側付属器を含め骨盤内に特記すべき異常は認められなかった。

前医を受診した3日後に，胃痛，下腹部痛，めまい，冷汗といった症状を自覚したため，当科を初めて受診した。仰臥位での腹部触診で，心窩部と左下腹部に圧痛と反跳痛を認めた。内診では，子宮の周囲に強い圧痛を認め後陰門蓋に波動を伴っていた。腔内には出血は認めなかった。

初診時の経腔超音波所見：子宮内に長径19.7mmのGS 1個を認め，その内部に心拍を伴う6.0mmの胎芽を確認した（図1①）。右付属器に相当する部分に長径17.6mmのGS様の低エコー部分を認め，その辺縁は周囲組織に比べてやや高輝度となっており（図1②），内部には卵

黄嚢や胎芽と思われる像は認めなかった。骨盤腔内には微細な内部エコーを伴う低エコー域を認め，腹腔内出血が起こっていると考えられた。

身長 146cm，体重 40kg，血圧 96/56mmHg，脈 89bpm，shock index = 0.92

血液検査所見：WBC 15270/ μ L，RBC 265×10⁴/ μ L，Hb 8.2g/dl，Ht 24.0%，Plt 20.3×10⁴/ μ L，TP 6.4g/dl，AST 13IU/L，ALT 10IU/L，Na 133mEq/L，K 3.7mEq/L，Cl 100mEq/L，CRP 0.88mg/dl

初診時診断：妊娠6週相当，正所異所同時妊娠の疑い，卵管妊娠の疑い，腹腔内出血

診察途中で出血性ショックの状態に進展していると疑われたため，全身麻酔下での緊急開腹手術を施行した。手術所見：凝血を伴う腹腔内出血を認めた。これを除去すると右卵巣に暗赤色の病巣部を認め，そこから緩徐かつ持続性に出血しているのを確認した（図2①）。病巣は右卵巣の表層に存在しており，電気メスによる楔状切除を行い直径約1.5cmの病巣部分を除去した。切除後には右卵巣の大部分が残った。右卵管（図2②），左卵巣，左卵管，ダグラス窩には明らかな異常は認めなかった。腹腔内を生理的食塩水で洗浄し閉腹した。腹腔内出血は738g，手術時間は46分であった。肉眼的に，摘出物に絨毛と思われるものが付着しているのを認めた。病理組織検査では，脱落膜化を示す内膜組織，トロホブラスト，絨毛が認められた（図3）。手術後の経過は順調で，7日目に退院となった。退院時の超音波検査では，子宮内に心拍を伴う10.6mmの胎芽が確認され，右卵巣に19.1mmの黄体嚢胞と思われる無エコー域を認めた。しばらくの期間は前医で経過観察を行った後に，改めて妊娠19週で当院に紹介となり，その後の妊娠経過は順調であった。正期産の期間に入っても児頭が全く下降しなかったため，X線骨盤計測を行った結果児頭骨盤不均衡と診断した。妊娠38週1日に，脊髄くも膜下麻酔と硬膜外麻酔下に選択的帝王切開術を行い，女児を出産した。

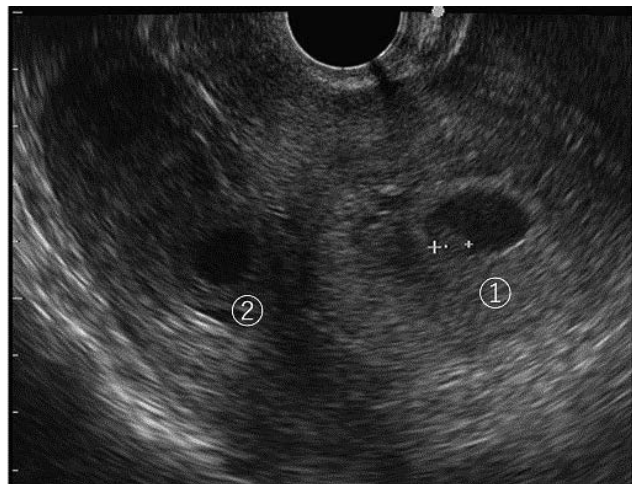


図1 経腔超音波所見
①子宮内GS ②GS様の低エコー部分

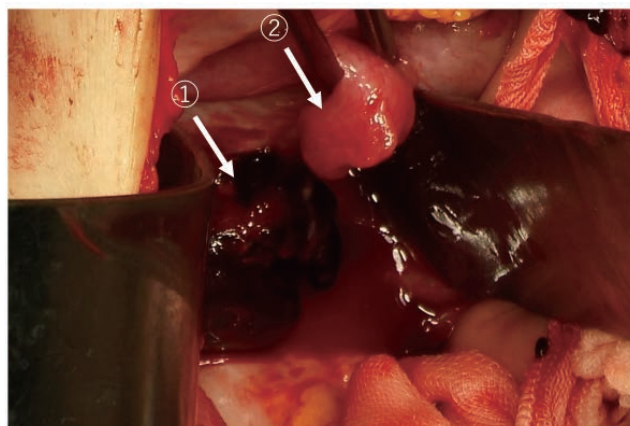


図2 手術所見
①右卵巣 ②右卵管

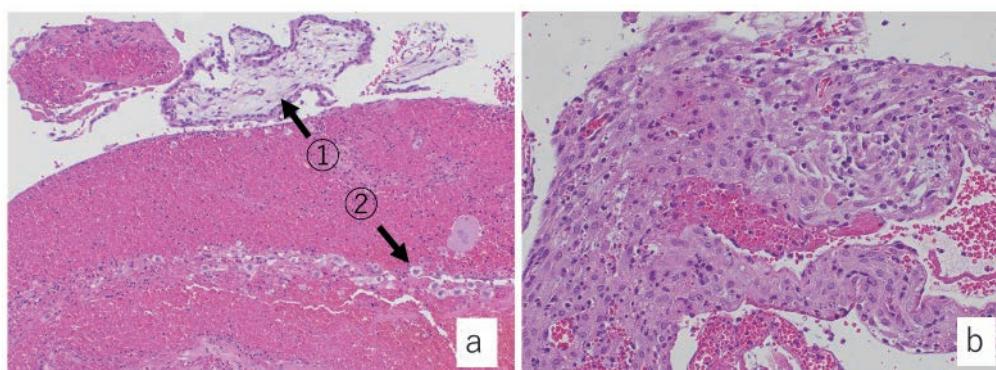


図3 摘出物の病理組織所見 (HE染色)

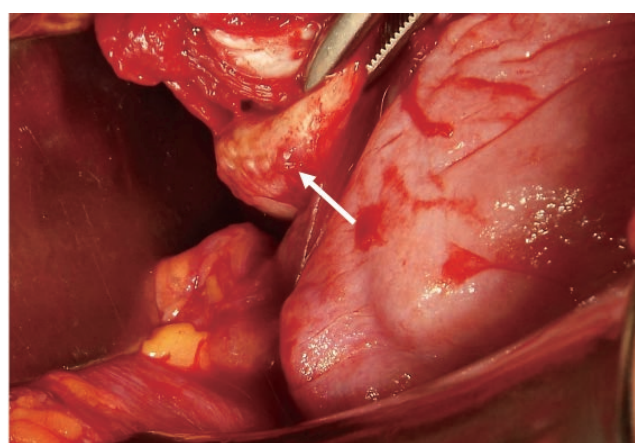
- a. ①トロホプラストと絨毛 ②卵巣実質内の原始卵胞×100
b. 脱落膜化を示す内膜組織×200

児体重は2,644g, アプガースコア 1 分値 8, 5 分値 9 であった。手術時間は48分, 出血量は875g (羊水込み) であった。先の緊急手術の際には確認できなかったが, 帝王切開の開腹時には左右卵巣の表面に褐色のものが付着しており (図4 矢印), 肉眼的所見では子宮内膜症の存在が疑われた。帝王切開術後は, 母児ともに順調に経過した。

考 案

De Voe et al.¹⁾ はHPが自然発生する確率は30,000妊娠に1例と報告し, Reece et al.⁶⁾ は589例のHPの報告を検討した結果, 10,000妊娠に1例の発生率と算出した。その後, ARTが普及すると多胎妊娠の発生率が高くなるのに伴ってHPの発生率も高くなり, 1990年Dimitry et al.²⁾ はARTでのHPの発症率は2.9%であったと報告した。年代が下って, Clayton et al.⁷⁾ はARTでのHPの発症率が0.15%であったと報告した。本邦でもARTの結果多胎妊娠が高率に起こっていた時期があり, 1990年代以降ARTのどの治療においても約15%から20%の多胎妊娠率であった⁸⁾。2007年には, 日本生殖医学会から多胎妊娠防止のためのガイドライン⁹⁾ が発表された。2008年の日本産科婦人科学会によるARTにおける多胎妊娠防止に関する見解¹⁰⁾ では, 「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。」とした。その後体外受精, 顕微授精, 凍結融解した胚を用いた治療で多胎率は急激に低下し, 本邦での2018年のARTによる多胎妊娠率は2.9%であった¹¹⁾。ARTにおける多胎妊娠発生率の低下に伴い, HPの発生率も減少すると思われる。

Tal et al.¹²⁾ が1971年から1993年までに報告された139例のHPを詳細に分析した結果, 妊娠にいたるまでの治療方法が確認できた101例のうち51.5%でCCが使われていた。CCの関与については, 卵管のエストロゲンレセ

図4 帝王切開時所見
矢印は右卵巣

プターに対してCCの抗エストロゲン効果が作用して局所的にエストロゲンとプロゲステロンの比率が変化した結果, 卵管の蠕動が阻害されたということで説明できるとしている。そのほかにも, CCによる卵巣刺激後の妊娠でHPが発生したという報告例がいくつかある^{3)~5)}。CCは一般的に安全性が高いと考えられていることにより無排卵症に対して広く使われているが, Selo-Ojeme et al.³⁾ は, CCによる排卵誘発で妊娠した場合には子宮内妊娠と卵巣妊娠との同時妊娠のリスクがあることに注意すべきであると警鐘を鳴らしている。本症例では, CCとhMGによる卵巣刺激後にタイミング療法を行った周期でHPとなった。Verhulst et al.¹³⁾ は, ARTで妊娠した3,800例を分析した結果, CCとhMGを使った群ではgonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) とhMGを使った群に比べて有意に異所性妊娠の発生率が高かったと報告した。

異所性妊娠の着床部位のほとんどは卵管であり, 卵巣に着床するケースは1~3%であるという報告がある^{14) 15)}。HPの報告例でも, そのほとんどが子宮内妊娠と卵管妊娠との同時妊娠であり, 卵巣妊娠との同時妊娠はきわめてまれである。Tal et al.¹²⁾ が139例の報告例を

解析したものでは、卵巣妊娠との同時妊娠は4例であった。土屋ら¹⁶⁾は2004年から2013年までの10年間における本邦での論文を検索し、自験例を含めて23例を解析したところ、子宮内妊娠と卵巣妊娠によるHPは1例のみであった。

HPで問題となるのは、すでに子宮内に胎嚢が確認されているため、異所にある胎嚢を発見できずに経過して突然異所性妊娠による症状が起こることである。HPの症例の多くは異所性妊娠の部分からの出血による症状が起こってからではじめて発見されており、未破裂で発見されて治療されたという報告は少ない。本症例も、突然の腹部症状が出現したことでHPを発見したという結果になった。出血性ショックは生命に危険を及ぼすため、早急にHPを診断することが重要である。

超音波検査による卵巣妊娠の診断においては、卵管妊娠、出血性黄体嚢胞との鑑別が問題となる。Ling et al.¹⁷⁾は、未破裂の卵巣妊娠はhyperechoic ringを持つembryo sac typeとhyperechoic massを示すhomogeneous mass typeに分けられ、この特徴を確認することで66.7%は術前に正しく診断できたとする一方、既破裂の卵巣妊娠では既破裂の卵管妊娠との鑑別は困難であるとしている。本症例では腹腔内出血の存在があり、それに加えて右付属器に辺縁が高エコー域で縁取られた17.6mmのecho free spaceを認めたことから異所性妊娠を考える根拠となったが、術前には卵巣妊娠ではなく卵管妊娠と考えていた。Jurkovic et al.¹⁸⁾は、未破裂の卵巣妊娠は卵巣の皮質に囲まれていることが卵管妊娠との鑑別点であること、典型的な例では黄体が卵巣妊娠に隣接していること、卵巣妊娠では圧迫を加えながら超音波で観察しても、胎嚢と同側卵巣とを分けることができない(negative sliding organs sign)ことから卵管妊娠との鑑別が可能である。しかし、卵巣妊娠の部分が周囲の組織と癒着している際にはそれは当てはまらないとしている。中川ら¹⁹⁾は卵巣妊娠13例を検討したが、術前に着床部位が卵巣であると診断された例は1例もなかったと報告している。いずれの部位での異所性妊娠であっても、破裂例では発見したらできるだけ早く手術を行い止血することが重要であることには違いはない。

異所性妊娠に関連するリスクファクターとしては、ART・骨盤内炎症性疾患・子宮内膜症・子宮内避妊装置・異所性妊娠の既往などが挙げられている¹⁴⁾が、HPにおいても同様であると考えられる。本症例ではクラミジア抗体が陽性で抗菌剤で治療を行った経緯があり骨盤内の炎症が発症に関連していた可能性があった。一方、組織検査では脱落膜化を示す内膜組織が認められ、帝王切開を行った際には両側卵巣の表面には褐色のものが付着していたことから子宮内膜症が存在していたと考えられた。Novak²⁰⁾は、卵巣妊娠では卵巣の表層に着床する

ケースが多いことから、卵巣表面に子宮内膜症が存在すると受精卵が着床しやすくなるのかもしれないと述べており、本症例でも卵巣表面に存在した子宮内膜症が受精卵の卵巣への着床を助けた可能性は否定できないと考えられた。ただ、Punnonen et al.²¹⁾が41例の卵巣妊娠のうち2例のみで子宮内膜症が確認されたと報告しているように、子宮内膜症が卵巣妊娠の発生に強く関連するという事実を示した報告は多くはない。

本症例では、不正出血は認めなかった。Jith-shan et al.²²⁾の報告例でごく少量の性器出血を認めたとしているが、検索しえたそれ以外の数少ない卵巣妊娠とのHPの報告では性器出血が認められたものはなかった。

手術所見における卵巣妊娠の診断基準は、1878年にSpiegelbergが提唱したcriteriaが有名である。以下Novak²⁰⁾の記載より引用すると、1. 患側の卵管に異常が認められない、2. 胎嚢は卵巣に存在する、3. 卵巣と胎嚢は卵巣固有靱帯によって子宮と連続している、4. 胎嚢壁に明らかな卵巣組織が存在している、の4項目である。本症例はこの4つのcriteriaをすべて満たしていた。

Punnonen et al.²¹⁾は、卵巣妊娠41例における胎嚢の存在部位を検討したところ、30例で卵巣の表層に、11例で卵巣皮質内の深部に存在していたと報告した。中川ら¹⁹⁾は、卵巣妊娠の発育様式を卵巣の本体から外方に発育していくもの(外方発育型)と、卵巣全体が均一に腫大して卵巣嚢腫との区別ができないような形で発育するもの(腫瘤形成型)の2種類に分類して、13例中10例が外方発育型であったと報告している。石川¹⁴⁾によると、卵巣妊娠の成立機序としては、卵管を経由せずに卵巣実質あるいは卵巣表面で受精が起こり着床する場合と、卵管で受精した胚やARTで移植された胚が卵管を逆流し卵管采から腹腔内にこぼれおちて卵巣表面に着床する場合が考えられるとしている。本症例では、病巣部位は卵巣の皮質の深部ではなく表層に認められた。本症例はタイミングによる妊娠であり、精子が卵管を超えて卵胞まで到達してその場で受精したと考えるのは難しく、右卵巣にできた卵胞から排卵された卵が右側の卵管采にピックアップされて受精したが、こぼれて落ちてしまい右卵巣表面に着床した可能性があると考えられる。

卵巣妊娠例での破裂時期に関しては妊娠7週以前に集中していたという報告がある¹⁹⁾が、本症例の破裂時期は推定で妊娠6週であった。

HPの治療では、手術により異所性妊娠の部位の切除が行われることが多い。保存的治療としては、自然に経過観察が行われたものもあるが、特に卵管妊娠とのHPでは卵管内にKCL単独あるいはKCLとmethotrexateを混合したものを注入して生児を得たという報告もある⁹⁾。手術方法としては、開腹手術以外に腹腔鏡での

手術例の報告も出ている²³⁾。手術に関しては、アメリカではACOG（アメリカ産科婦人科学会）はASA（アメリカ麻酔科学会）との共同で、2017年4月にACOG COMMITTEE OPINIONにおいて、「麻酔薬が胎児脳の発達に影響を及ぼすという証拠はないこと、妊娠中の人はどの三半期であっても必要な手術は拒否されてはならず、手術が遅れることがあってはならない」という声明を発表している²⁴⁾。本症例では緊急かつ出血性ショックが疑われる状態であったため、術前には麻酔科医から麻酔方法および麻酔に伴う合併症を含め簡単に説明し、手術終了後に改めて胎児の催奇形性に関して安全に使用できるとされている薬物を最小限に使用したという内容で詳しく説明した。

結 語

CCとhMGによる排卵誘発後にタイミング指導を行い、子宮内と卵巣の正所異所同時妊娠が成立し生児を得た症例を報告した。特にCC排卵誘発後の妊娠においては、子宮内に胎嚢が確認されていても付属器等も慎重に観察することで正所異所同性妊娠を見逃さないようにする必要がある。

この論文内容に関して、開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) DeVoe R, Pratt JH. Simultaneous intrauterine and extrauterine pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1948; 56: 1119-1126.
- 2) Dimitry E S, Subak-Sharpe R, Millis M, Margara R, Winston R. Nine cases of heterotopic pregnancies in 4 years of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 53: 107-110.
- 3) Selo-Ojeme DO, GoodFellow CF. Simultaneous intrauterine and ovarian pregnancy following treatment with clomiphene citrate. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 232-234.
- 4) De Muylder X, De Loecker P, Campo R. Heterotopic ovarian pregnancy after clomiphene ovulation induction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 53: 65-66.
- 5) Sayin NC, Yardim T. Live birth of healthy twins after a heterotopic tubal and intrauterine twin pregnancy in a woman who was stimulated with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2003; 80: 1265-1267.
- 6) Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF, Finster M, Todd WD. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 323-330.
- 7) Clayton HB, Schiebe LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic Pregnancy Risk With Assisted Reproductive Technology Procedures. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 595-604.
- 8) 齊藤英和. クリニカルカンファレンス2（生殖）難治性不妊と治療 3）ART とその成績. *日産婦誌* 2013; 65(9) : N105-N109.
- 9) 多胎妊娠防止のための胚移植数ガイドライン. 日本生殖医学会. 2007, http://www.jsrm.or.jp/guideline-statem/guideline_2007_01.html. [2020.11.27]
- 10) 生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解. 日本産科婦人科学会. 2008, http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=25. [2020.11.27]
- 11) ARTデータブック. 日本産科婦人科学会. 2018, <https://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/>. [2020.11.27]
- 12) Tal J, Haddad S, Gordon N, Timor-Tritsch I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril* 1996; 66: 1-12.
- 13) Verhulst G, Camus M, Bollen N, Van Steirteghem A, Debroey P. Analysis of the risk factors with regard to the occurrence of ectopic pregnancy after medically assisted procreation. *Hum reprod* 1993; 8: 1284-1287.
- 14) 石川博士. 卵巣妊娠, 腹膜妊娠. *産科と婦人科* 2020; 7 (53) : 793-798. 14.
- 15) Gennaro S, Pietro DG, Alessandra S, Pantaleo G. Primary ovarian pregnancy and its management. *JSLs* 2012; 16: 492-494.
- 16) 土屋雄彦, 片桐由紀子, 北村衛, 松江陽一, 前村俊満, 森田峰人. 卵巣刺激後タイミング指導周期に子宮内外同時妊娠をきたした3例の検討. *日本受精着床学会雑誌* 2015; 32(1) : 104-110.
- 17) Ling G, Wenrong S, Lihua W, Lei C, Chenchen G, Qian S, Xinfeng Z. Ultrasound classification and clinical analysis of ovarian pregnancy: A study of 12 cases. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019; 48 (9): 731-737.
- 18) Jurkovic D, Mavrellos D. Catch me if you scan: ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 1-7.
- 19) 中川圭介, 江成太志. 当科で経験した卵巣妊娠13例の検討. *日産婦内視鏡学会* 2004; 20(2) : 158-162.
- 20) Nobak ER, Woodruff JD. Novak's Gynecologic and Obstetric Pathology, 8th edn. Philadelphia:

Saunders, 1979; 556-557.

- 21) Punnonen R, Laurén P. Increased occurrence of ovarian pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1982; 13(3): 139-143.
- 22) Jith-shan C, Tuan-ying K, Pao-chun H. Heterotopic Ovarian Pregnancy. *Taiwan obstet gynecol* 2009; 48(2): 193-195.
- 23) 笠原佑太, 上田和, 上井美里, 横溝陵, 齋藤良介, 白石絵莉子, 駒崎裕美, 岡本愛光. 腹腔鏡下手術により生児獲得に至った卵巣妊娠と子宮内妊娠による子宮内外同時妊娠の1例. *日産婦内視鏡学会* 2019 ; 35(1) :158-162.
- 24) ACOG COMMITTEE OPINION NUMBER 696, APRIL 2017, <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/04/nonobstetric-surgery-during-pregnancy>. [2020.11.27]

【連絡先】

近藤 恒正
落合病院産婦人科
〒719-3141 岡山県真庭市上市瀬 341 番地
電話 : 0867-52-1133 FAX : 0867-52-1160
E-mail : rkondo@mx22.tiki.ne.jp