

## 血栓症を発症した卵巣癌合併妊娠の 2 例

大西美嘉子・吉田あつ子・中川 奉宇・白河 綾  
香川 智洋・峯田あゆか・西村 正人・岩佐 武・加地 剛

徳島大学病院 産婦人科

### Pregnancy with ovarian cancer complicated by venous thrombosis: Two case reports

Mikako Ohnishi・Atsuko Yoshida・Tomotaka Nakagawa・Aya Shirakawa  
Tomohiro Kagawa・Ayuka Mineda・Masato Nishimura・Takeshi Iwasa・Takashi Kaji

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima University Hospital

【緒言】悪性腫瘍と妊娠はそれぞれ血栓症のリスク因子である。また卵巣明細胞癌は血栓症のリスクが高い癌として知られている。今回我々は治療中に血栓症を発症した卵巣明細胞癌合併妊娠を 2 例経験したため報告する。

【症例 1】41 歳, G2P1, 159cm, 58.5kg (BMI 23.1)。自然妊娠後, 増大する左卵巣腫瘍を認め, 悪性腫瘍が疑われた。妊娠 13 週に腫瘍破裂のため腹式左付属器摘出術を実施, 卵巣癌 (明細胞癌) と診断された。術後は弾性ストッキングと間欠的空気圧迫装置で血栓予防策を行ったが術後 5 日目に視野障害が出現, 多発脳梗塞や下肢静脈血栓, 心内血栓を認めた。人工妊娠中絶と早期の根治術を希望したため, 抗凝固療法で血栓症が改善した妊娠 18 週で子宮摘出を含む卵巣癌根治術を施行した。術後はリバーロキサパンを内服した。

【症例 2】36 歳, G1P0, 157cm, 49.3kg (BMI 20.0)。子宮内膜症性嚢胞を指摘されていたが本人希望により不妊治療を先行した。体外受精・胚移植で妊娠後, 卵巣腫瘍は増大し充実部も出現した。卵巣癌が疑われ, 妊娠 17 週に試験開腹術を実施, 腫瘍の増大と広範囲な播種・癒着のため腫瘍組織の生検のみを行い, 卵巣癌 (明細胞癌) と診断された。術後は弾性ストッキングと間欠的空気圧迫装置に加え, エノキサパリンナトリウムで血栓予防を行ったが, 妊娠 21 週に肺塞栓と下肢静脈血栓を認め, ヘパリンナトリウムで治療を行った。妊娠継続を希望したため化学療法を開始したが, 腫瘍の増大が顕著となり妊娠継続困難と判断し, 妊娠 25 週に帝王切開術を行った。術後は血栓予防策実施の後, リバーロキサパン内服に移行した。

【考案】悪性腫瘍合併妊娠では, 血栓症についても十分な留意が必要である。特に卵巣明細胞癌のように血栓症をきたしやすい癌の場合は, より慎重な予防策が望ましい。

Introduction: Pregnancy and cancer are risk factors for thrombosis. We report the cases of two pregnant patients with ovarian cancer and venous thrombosis.

Case 1: A 41-year-old woman (G2P1, BMI 23.1) underwent left adnexectomy at 13 weeks of gestation and was diagnosed with ovarian clear cell carcinoma. Postoperative visual disturbance was reported. The patient had multiple cerebral infarctions, deep vein thrombosis, and intracardiac thrombosis; anticoagulant therapy was prescribed. At 18 weeks of gestation, the patient underwent surgery for ovarian cancer, including a hysterectomy.

Case 2: An endometrioid cyst was detected in a 36-year-old woman (G1P0, BMI 20.0) before pregnancy. At 12 weeks of gestation, the ovarian tumor enlarged and was suspected to be malignant. At 17 weeks of gestation, a biopsy was performed and revealed ovarian clear cell carcinoma. Enoxaparin sodium was administered postoperatively. However, the patient developed pulmonary embolism and deep vein thrombosis. The patient wanted to continue with the pregnancy and, thereby, underwent chemotherapy; however, her ovarian cancer worsened. At 25 weeks of gestation, a cesarean section was performed. The patient continued to receive postoperative anticoagulant therapy, but the lower extremity venous thrombosis recurred.

Conclusion: In pregnancies with malignant tumors, continuous and careful consideration of thromboprophylaxis is desirable.

キーワード: 悪性腫瘍合併妊娠, 卵巣癌, 明細胞癌, 血栓症

Key words: cancer during pregnancy, ovarian cancer, clear cell carcinoma, venous thrombosis

### 緒言

悪性腫瘍合併妊娠とは, 妊娠中から産後 1 年以内に悪性腫瘍を診断もしくは治療された妊娠を指し, その頻度

は 1000~2000 妊娠に 1 例だが, 高齢妊娠の増加などに伴い近年では増加している<sup>1)</sup>。悪性腫瘍合併妊娠では, 癌の治療や胎児への影響について議論されることが多い<sup>2) 3)</sup>。しかし, 悪性腫瘍と妊娠はともに血栓症のリス

ク因子であり<sup>4) 5)</sup>、悪性腫瘍合併妊娠において血栓症への注意も重要である。今回我々は血栓症を発症した卵巣癌合併妊娠の2症例を経験したため報告する。

【症例1】41歳，G2P1，159cm，58.5kg (BMI 23.1)。血栓症や卵巣腫瘍の既往なし。自然妊娠し，妊娠6週に近医産婦人科で9cm大の左卵巣腫瘍を指摘された。妊娠10週で当院を紹介受診し，腫瘍は13cm大に増大していた。MRIで充実部を含む18cmの腫瘍を確認し(図1)，悪性腫瘍も疑われたが腫瘍マーカーはCA125 26U/ml (施設基準値 $\leq$ 35U/ml)，CA19-9 23U/ml (<37U/ml)と基準値内だった。妊娠11-12週に病状説明の上，左付属器摘出術を行う方針となった。日程調整の結果，方針決定から10日後の妊娠14週に手術予定となった。しかし妊娠13週に強い腹痛を訴え，左卵巣腫瘍の縮小と腹水貯留の所見から腫瘍破裂を疑い，同日緊急で左付属器摘出術を実施した。術中迅速病理組織診断では境界悪性以上の漿液性或いは明細胞腫瘍の診断であり，大網切除を追加した。術後は弾性ストッキングと間欠的空気圧迫装置の着用で血栓予防策を行った。術後5日目に数分間の右目の視野欠損が出現した。他に神経学的所見は認めず，一過性脳虚血発作の精査を実施，頭部MRIで多発脳梗塞を認め，D-dimerは24.9 $\mu$ g/ml (<1.0 $\mu$ g/ml)と上昇していた。心臓超音波検査と下肢静脈超音波検査の結果，右心室の心内血栓と左ヒラメ静脈の深部静脈血栓を指摘された。悪性腫瘍と妊娠による血栓塞栓症が考えられ，ヘパリンナトリウムで治療を開始した。術後，左卵巣腫瘍は卵巣明細胞癌の診断であり，本人と夫が人工妊娠中絶を希望したため，血栓の器質化を確認した妊娠18週に腹式単純子宮全摘出，右付属器摘出，骨盤リンパ節郭清，傍大動脈リンパ節郭清術を

行った。最終病理組織診断はIC2期(T1c2N0M0)であった。術中出血量は1642gで赤血球濃厚液2単位を輸血した。循環器内科と相談し，術後1日目までは弾性ストッキングと間欠的空気圧迫装置の着用を血栓予防策とし，創部止血確認後の術後2日目より血栓症治療としてリバーロキサバン15mgを開始した。その後，リバーロキサバン内服を行いながら，術後化学療法を完遂した。術後2年の時点で血栓症も卵巣癌も再発を認めなかったため，抗凝固療法は終了となった。現在も血栓症・卵巣癌ともに再発なく経過している。

【症例2】36歳，G1P0，157cm，49.3kg (BMI 20.0)，血栓症の既往なし。32歳で拳児希望し産婦人科を受診した際，右卵巣に4cmの子宮内膜症性嚢胞を指摘された。手術を勧められるも本人の強い希望で不妊治療を先行する方針となった。34歳からは当院で不妊治療を継続した。治療中，右卵巣所見に変化はなく，36歳で体外受精・胚移植にて妊娠した。妊娠判明後から右卵巣腫瘍は増大し，妊娠6週には腫瘍径7cmとなり，腫瘍内部には壁在結節を認めた。しかし，妊娠するまでの4年間は所見変化が見られなかったことから，これらの所見について妊娠による変化を疑った。一方で，悪性腫瘍の可能性も否定しきれないため，器官形成期終了後の妊娠15週にMRI検査を予定した。以降，妊娠12週までは卵巣腫瘍の所見に大きな変化を認めなかったため，予定通り妊娠15週にMRI検査を実施した。その結果，充実部を伴う10cmの右卵巣腫瘍を確認，卵巣癌が疑われた(図2)。腫瘍の一部は外向性に発育しており，左卵巣にも2cmの腫瘍を認めた。妊娠16週で病状説明を行い，妊娠17週に右付属器摘出術の方針となった。しかし手術の際，腹腔内は増大した妊娠子宮と播種病変で占拠され，広範囲に癒着を認めた。肉眼的に悪性腫瘍が強く

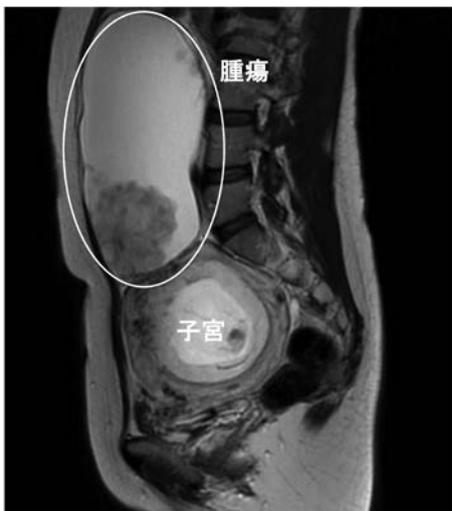


図1 症例1 妊娠10週 骨盤部MRI (T2強調矢状断像) 妊娠子宮の上方に充実部を多数伴う18cmの右卵巣腫瘍を認めた。



図2 症例2 妊娠15週 骨盤部MRI (T2強調矢状断像) 充実部を多数伴う10cmの右卵巣腫瘍を認めた。

疑われたが付属器摘出は困難であり、両側卵巣腫瘍と播種病変の生検のみ実施となった。術後は血栓予防策として弾性ストッキングと間欠的空気圧迫装置の着用に加え、エノキサパリンナトリウムの投与を行った。腫瘍マーカーはCA125 1193U/ml, CA19-9 8548U/mlと著明な上昇を認め、最終病理組織診断は卵巣明細胞癌ⅢC期(T3cNXM0)であった。妊娠継続を希望したため、化学療法を開始の上、妊娠28週に分娩し、卵巣癌治療に専念する方針とした。悪性腫瘍合併妊娠であり、症例1の経過から本症例も血栓症のハイリスクと考え、無症状ではあったが血栓症のスクリーニングとしてD-dimerを測定し、23.4 $\mu$ g/mlと高値であったため下肢静脈超音波検査と心臓超音波検査を行った。右膝下静脈～右下腿静脈の血栓と肺動脈圧の上昇を認め、胸部造影CTでは両側の肺塞栓を認めた。同日よりヘパリンナトリウムで血栓症治療を行い、血栓症と肺高血圧は改善した。また卵巣癌に対しTC療法(パクリタキセル175mg/m<sup>2</sup>, カルボプラチンAUC6)を開始した。妊娠24週に強い腰部痛が出現し、疼痛コントロールが困難となった。MRIで右卵巣腫瘍は23cm大、左卵巣腫瘍は12cm大と顕著に増大しており、上腹部まで播種性病変が広がっていた(図3)。これ以上の妊娠継続は困難と判断し、胎児肺成熟目的にベタメタゾンを投与の上、妊娠25週で帝王切開術を行った。子宮は増大した腫瘍と広範囲な癒着で子宮切開部以外は観察できず、腫瘍減量術は実施できなかった。児は出生体重698g(-1.0SD)の女児でApgar score 1分値6点、5分値10点であった。術後、血栓予防策として弾性ストッキングおよび間欠的空気圧迫装置の着用とエノキサパリンナトリウム投与を行った。また血栓症治療としてリバーロキサバン内服を予定したが、母乳への影響が



図3 症例2 妊娠24週 骨盤部MRI (T2強調冠状断像)  
右卵巣23cm, 左卵巣12cmと腫瘍は著明に増大し、多房性に上腹部まで及んでいた。

否定できなかったため、術後3日目からヘパリンナトリウムの投与を再開し、術後2週間の化学療法再開に伴い、断乳の上リバーロキサバン15mg内服に変更した。術後1ヶ月で右下腿浮腫が出現し、右外腸骨静脈～総大腿静脈に新規血栓を認めたため、リバーロキサバンを一時的に30mgに増量し、血栓の器質化が確認された。以降は、リバーロキサバン15mg内服を継続しながら化学療法を継続中である。

## 考 案

卵巣癌合併妊娠中に血栓症を発症した2例を経験した。悪性腫瘍合併妊娠では癌やその治療、またこれらが胎児へ及ぼす影響、妊娠継続の可否、妊孕性の温存、患者の精神的ケア、など多岐にわたる問題が数多く報告されている<sup>2) 3) 6)</sup>。しかし、悪性腫瘍合併妊娠における血栓症についての報告は非常に少ない<sup>7)</sup>。

悪性腫瘍が存在すると、癌細胞表面の組織因子による血液凝固能亢進やサイトカインによる内皮障害から血栓が形成されやすいことが知られている<sup>4)</sup>。また妊娠も血液凝固能の亢進・線溶能の低下・血小板の活性化、女性ホルモンの静脈平滑筋弛緩作用、妊娠子宮による腸骨静脈・下大静脈の圧迫などにより血栓症リスクを高める<sup>5)</sup>。つまり悪性腫瘍合併妊娠は血栓症について、癌と妊娠の両方のリスクを有し、より一層注意が必要な状態と言える。産婦人科診療ガイドライン2020産科編では妊婦における悪性腫瘍の存在は中間リスクに該当し、妊娠中の抗凝固療法の検討と手術後の抗凝固療法の必要性が記されている<sup>8)</sup>。

しかし、悪性腫瘍合併妊娠がすべて血栓症を来すわけではない。我々は今回の2例が血栓症を発症した要因を2点考えた。まず2例とも卵巣癌という点が挙げられる。悪性腫瘍に合併する血栓症は原発巣によりリスクが異なることが報告されており、特に卵巣癌は血栓症リスクが高いとされる<sup>9)</sup>。これは卵巣癌による組織因子やムチンなど凝固活性化因子の分泌や、骨盤内の巨大腫瘍や多量の腹水貯留による静脈圧排が環流を妨げやすいことなどが原因とされる<sup>10)</sup>。妊婦は血栓症のリスクを複数有するが、卵巣癌のこれら特徴はそのリスクをさらに増大させる。また、血栓症を来しやすい癌として膵臓癌や脳腫瘍なども知られている<sup>9)</sup>。これらを合併する場合も通常より血栓症に留意した管理が望ましいと思われる。

そしてもう1点、いずれも明細胞癌だったことも要因と思われる。卵巣明細胞癌は組織因子の発現が他の組織型より強いため、血栓症を生じやすいとされる<sup>11)</sup>。癌の組織型も血栓症の管理方針の検討材料になり得ると考えられた。

今回の経験を踏まえ、当院で2015年から2021年に診療した悪性腫瘍合併妊娠21例を確認したが、血栓症を発症

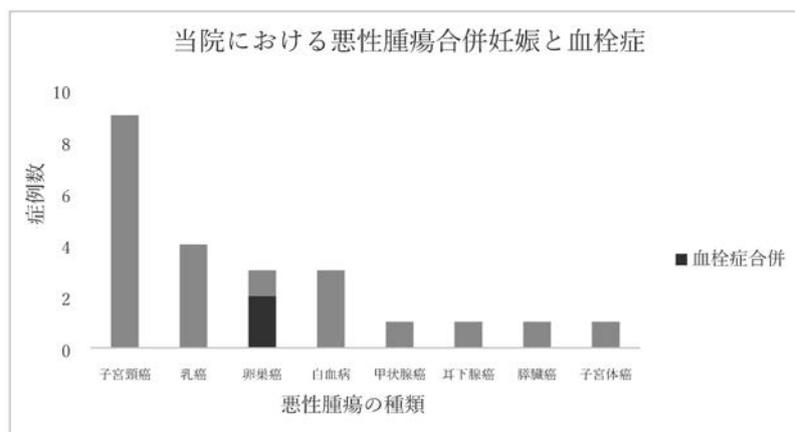


図4 当院における悪性腫瘍合併妊娠と血栓症  
2015年から2021年に診療した悪性腫瘍合併妊娠21症例で、血栓症を発症したのは今回の卵巣癌2例のみであった。

したのは今回の卵巣明細胞癌2例のみであった(図4)。卵巣癌で血栓症を発症しなかった1例は類内膜癌であった。卵巣明細胞癌は悪性腫瘍合併妊娠の中でも血栓症により注意が必要な癌だと改めて認識した。

なお、症例1については、悪性腫瘍合併妊娠と考えられた妊娠13週の時点で血栓症のハイリスク症例と判断し、術後の血栓予防策に抗凝固療法を追加する、あるいは、血栓症スクリーニングを行うなどしていれば、脳梗塞を防ぎえた可能性はある。症例2は症例1の反省を活かし、悪性腫瘍合併妊娠と診断された時点で血栓症スクリーニングを行った結果、無症状で肺塞栓という重篤な合併症を検出できた。

これらの経験を踏まえ、悪性腫瘍合併妊娠の血栓予防策を当科で改めて検討した。まず、悪性腫瘍合併妊娠と診断された後は定期的にD-dimerの測定と下肢静脈超音波検査を行い、血栓症の評価を行う。D-dimerはフィブリンの分解産物で血栓症の検査に頻用されるが、妊婦では妊娠週数とともに上昇し、ばらつきも大きいので、スクリーニングには不十分との意見もある<sup>12)</sup>。しかし、D-dimerの上昇は凝固能の亢進が示唆され、抗凝固療法が検討される状態でもある。そこで、D-dimerの測定と下肢静脈超音波検査の両方を定期的に行い、いずれかで血栓症が疑われる場合は妊娠中の予防的抗凝固療法を行う。なお、腫瘍を確認してから癌の診断まで時間を要するが、その間も凝固能亢進状態は存在するため、悪性腫瘍合併妊娠が疑われた段階で血栓症スクリーニングを開始することがより安全であると考え。また、癌の種類や組織型から血栓症リスクがより高い悪性腫瘍を合併する場合は、D-dimerや下肢静脈超音波検査の結果によらず、妊娠中の予防的抗凝固療法を実施する。これらの方針については今後の症例についても検討を重ね、有効性を検証したい。

## 結 語

悪性腫瘍合併妊娠で血栓症を発症した2例を経験した。2例とも卵巣明細胞癌であり、血栓症リスクがより高い癌であったことも血栓症発症の一因であった可能性がある。悪性腫瘍合併妊娠では、癌の治療や母児の周産期管理のみならず、血栓予防策についても十分な留意が求められる。

## 文 献

- 1) Kobayashi Y, Tabata T, Omori M, Kondo E, Hirata T, Yoshida K, Sekine M, Itakura A, Enomoto T, Ikeda T. A Japanese survey of malignant disease in pregnancy. *Int J Clin Oncol* 2019; 24: 328-333.
- 2) Behtash N, Karimi ZM, Modares GM, Ghaemmaghami F, Mousavi A, Ghotbizadeh F. Ovarian carcinoma associated with pregnancy: a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8: 1-7.
- 3) Garofalo S, Degennaro VA, Salvi S, De Carolis MP, Capelli G, Ferrazzani S, De Carolis S, Lanzone A. Perinatal outcome in pregnant women with cancer: are there any effects of chemotherapy? *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017; 26: 1-7.
- 4) 塩山 渉. がん関連血栓症 (cancer associated thrombosis: CAT) とは? CATの機序と治療に関する最新知見. *Heart View* 2021; 25: 50-55.
- 5) 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男, 池ノ上克, 安達知子, 小橋元, 前田真. 産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症 - 1991年から2000年までの調査成績 -. *Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol* 2005; 14: 1-24.

- 6) 近藤英司, 池田智明. 妊娠期がんの疫学. 周産期医学 2020 ; 50 : 1529-1532.
- 7) Bleau N, Patenaude V, Abenham HA. Risk of venous thrombo-embolic events in pregnant patients with cancer. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 26: 380-383.
- 8) 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン 産科編2020. 東京：日本産科婦人科学会事務局, 2020 ; 8-21.
- 9) Cronin-Fenton DP, Sondergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, Baron JA, Sorensen HT. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. Br J Cancer 2010; 103: 947-953.
- 10) 川口龍二, 春田祥治, 小林浩. 卵巣がん関連血栓症発症のリスク因子と予後に与える影響に関する検討. 肺塞栓症研究会心臓 2019 ; 51 : 759-760.
- 11) Uno K, Homma S, Satoh T, Nakanishi K, Abe D, Matsumoto K, Oki A, Tsunoda H, Yamaguchi I, Nagasawa T, Yoshikawa H, Aonuma K. Tissue factor expression as a possible determinant of thromboembolism in ovarian cancer. Br J Cancer 2007; 96: 290-295.
- 12) 品川征大, 前川亮, 爲久哲郎, 中島博予, 清水奈都子, 高木遥香, 末岡幸太郎, 田村博史, 杉野法広. 深部静脈血栓症スクリーニングにおける妊娠後期D-dimer測定の有用性. 現代産婦人科 2016 ; 65 : 115-119.

---

**【連絡先】**

大西美嘉子  
徳島大学病院産婦人科  
〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3丁目18-5  
電話：088-633-7177 FAX：088-631-2630  
E-mail：nakahorim@gmail.com

