

ホルモン補充療法により予防的性腺摘出術の際に 安全に子宮を温存できた XY 純粋型性腺形成不全症の 1 例

小原久典^{1)*} 岡 賢二¹⁾ 品川真奈花¹⁾ 井田耕一¹⁾ 山田 靖¹⁾
宮本 強¹⁾ 小原美幸²⁾ 浅香志穂³⁾ 古庄知己⁴⁾ 塩沢丹里¹⁾

- 1) 信州大学医学部産科婦人科学教室
- 2) 松本市立病院産婦人科
- 3) 信州大学医学部病態解析診断学教室
- 4) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター

A Case of Pure Gonadal Dysgenesis Whose Uterus was Safely Preserved during Prophylactic Laparoscopic Gonadectomy with Use of Hormone Replacement Therapy

Hisanori KOBARA¹⁾, Kenji OKA¹⁾, Manaka SHINAGAWA¹⁾, Koichi IDA¹⁾, Yasushi YAMADA¹⁾
Tsutomu MIYAMOTO¹⁾, Miyuki KOBARA²⁾, Shiho ASAKA³⁾, Tomoki KOSHO⁴⁾ and Tanri SHIOZAWA¹⁾

- 1) *Department of Obstetrics and Gynecology, Shinshu University School of Medicine*
- 2) *Department of Obstetrics and Gynecology, Matsumoto City Hospital*
- 3) *Department of Laboratory Medicine, Shinshu University School of Medicine*
- 4) *Center of Medical Genetics, Shinshu University Hospital*

In female patients with pure gonadal dysgenesis (PGD, Swyer syndrome, 46 XY karyotype), prophylactic gonadectomy is recommended because of the malignant potential of streak glands. We herein present a case of PGD whose uterus was safely preserved during prophylactic laparoscopic gonadectomy with use of hormone replacement therapy (HRT).

A 15-year-old female visited our hospital complaining of an absence of menarche. She had female-type external genitalia, however, the corpus uteri and bilateral ovaries were not identified on MRI. Hormonal tests showed hypogonadism and chromosome analysis revealed a 46 XY karyotype. Accordingly, she was diagnosed with PGD. After the diagnosis, HRT was started at the age of 16. One month later, the uterus was markedly enlarged, and the uterine body and endometrium became visible on MRI. Prophylactic laparoscopic gonadectomy was performed at the age of 17. Intraoperatively, the fallopian tubes and streak gonads were located at normal sites of the fallopian tubes and ovaries. Although the uterine size was small, it was easily identified. The fallopian tubes and gonads were safely removed without any uterine damage by power sources, because appropriate distances from the uterine body were secured.

Successful pregnancies were reported in patients with PGD using donated eggs. HRT, even for a short period of time, may be advantageous to preserve fertility because the enlarged uterine body enables safe gonadectomy. *Shinshu Med J 69: 135–140, 2021*

(Received for publication January 5, 2021; accepted in revised form January 25, 2021)

Key words: pure gonadal dysgenesis, prophylactic laparoscopic gonadectomy, hormone replacement therapy
純粋型性腺形成不全症, 予防的性腺摘出術, ホルモン補充療法

I 緒 言

* 別刷請求先: 小原久典 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部産科婦人科学教室
E-mail: hkobara@shinshu-u.ac.jp

XY 純粋型性腺形成不全症 (Swyer 症候群) は、
46XY の核型を有する性分化疾患で、索状性腺から悪

性腫瘍が発生する可能性があるために予防的性腺摘出術が推奨される¹⁾。今回、術前のホルモン補充療法により子宮体部が認識できるようになり、腹腔鏡下性腺摘出術の際に安全に子宮を温存できた1例を経験したので報告する。

II 症 例

症例は15歳の未経妊の女性で、既往歴と家族歴に特記事項はなかった。出生後より女兒として育てられ、身体上の明らかな異常は認められなかった。月経の発来がみられないために前医を受診したところ、骨盤部MRI検査で子宮と卵巣が同定できず、末梢血染色体検査で染色体核型が46XYであったために当科を紹介された。

初診時の全身所見は、身長は161 cm (+0.7SD)、体重は48 kg (-0.5SD)で、乳房と恥毛の発育はTanner分類で乳房I度、恥毛I～II度であった。外性器は女性型で正常の陰入口部も認められたが、陰鏡診は行えなかった。ホルモン検査ではE2 5.0 pg/ml (卵胞期の正常値: 28.8～196.8, 黄体期の正常値: 44.1～491.9, 閉経期の正常値: ≤47), LH 13.7 mIU/ml (卵胞期の正常値: 1.4～15, 黄体期の正常値: 0.5～15, 閉経期の正常値: 11～50), FSH 63.2 mIU/ml (卵胞期の正常値: 3～10, 黄体期の正常値: 1.3～6.2, 閉経期の正常値: 26～120), テストステロン0.22 ng/ml (閉経前女性の正常値: 0.15～0.44, 男性の正常値: 1.92～8.84)と性腺機能不全パターンであり、hCG負荷テストでは血中テストステロンの増加は認められなかった。前医での末梢血染色体検査で染色体核型は46XYであったが、FISH法でSRY (sex determining region Y) 遺伝子に欠失は認められなかった。当科で再検した骨盤部MRI検査で小さな子宮頸部は認められたが、子宮体部と両側卵巣は同定できなかった(図1 a)。また、性腺から腫瘍の発生を疑う所見はなく、腫瘍マーカーもLDH 208 U/l, AFP 1.9 ng/ml, HCG < 0.50 mIU/mlと正常範囲であった。以上の所見よりXY純粋型性腺形成不全症と診断し、性腺から腫瘍は発生していないと判断した。

当院遺伝子診療部医師と協力しながら、本人と家族へ病状を説明した。予防的性腺摘出術の施行時期を検討しながら16歳時よりE2貼付剤0.72 mg/隔日でホルモン補充療法を開始した。ホルモン補充療法開始1か月後の骨盤部MRI検査では子宮体部は著明に増大し、子宮内膜も同定できるようになった(図1 b)。3か月

後よりE2貼付剤0.72 mg/隔日に加え、ジドロゲステロン錠5 mg 1日3錠を追加した。この際のMRI検査でも卵巣は同定できなかったが、卵巣動静脈と考えられる血管に連続する軟部陰影があり(図1 c, d)、通常の卵巣の位置に両側の性腺が存在している可能性が高いと判断した。さらに、この時点でも性腺から腫瘍の発生を疑う所見はなく、LDH 195 U/l, AFP 1.9 ng/ml, HCG < 0.50 mIU/mlと腫瘍マーカーも上昇していなかった。

17歳時に予防的性腺摘出術に同意されたために同手術を腹腔鏡下に施行した。本人の承諾のもとに行った術前の全身麻酔下での陰鏡診で正常の子宮腔部を確認できた。オプティカル法にて腹腔内にアプローチした。トロッカー配置はダイヤモンド型で臍上に径5 mm エンドパス[®]XCEL ブレードレストロッカーOPTIVIEW[®]を設置し、カメラポートとした。左下腹部に径11 mm, 右下腹部および下腹部正中に径5 mmのトロッカーを留置した。術中所見では、黄色腹水を少量認め、術中洗浄腹水細胞診は陰性であった。通常の卵管と卵巣の位置に両側の卵管と性腺が存在し、両側卵管は肉眼的に正常の卵管で、両側性腺は白色索状であった(図2 a-c)。子宮体部は年齢に比して小さく扁平であったが子宮体部として十分に同定できたために子宮体部筋層を損傷したり、パワーソースによる熱変性を生ずることなく、適切な距離をとって卵管と卵巣固有靱帯をLigaSure[™] Marylandにて切断し、両側性腺と卵管を安全に摘出し得た(図3 a, b)。摘出物した性腺に肉眼的に明らかな腫瘍はなく、術後病理検査で索状性腺と判断し、gonadoblastomaやdysgerminomaは認められなかった。

術後経過は良好で術後3日目に退院し、術後1か月よりE2貼付剤とジドロゲステロン錠によるホルモン補充療法を再開した。

III 考 察

核型が46XYにもかかわらず表現型が女性を呈する46XY女性には、XY純粋型性腺形成不全症やアンドロゲン不応症、Leydig細胞欠損症、テストステロン合成異常症、5 α レダクターゼ欠損症などが含まれる¹⁾。

XY純粋型性腺形成不全症は、内性器の発育不全はあるものの身体的には完全に女性型を呈し、性腺は両側ともに索状性腺となる²⁾。おおよそ100,000出生に5人とされ³⁾、未分化性腺形成後に胎児精巣または胎児卵巣への分化過程の障害に起因する⁴⁾。SRYを代表

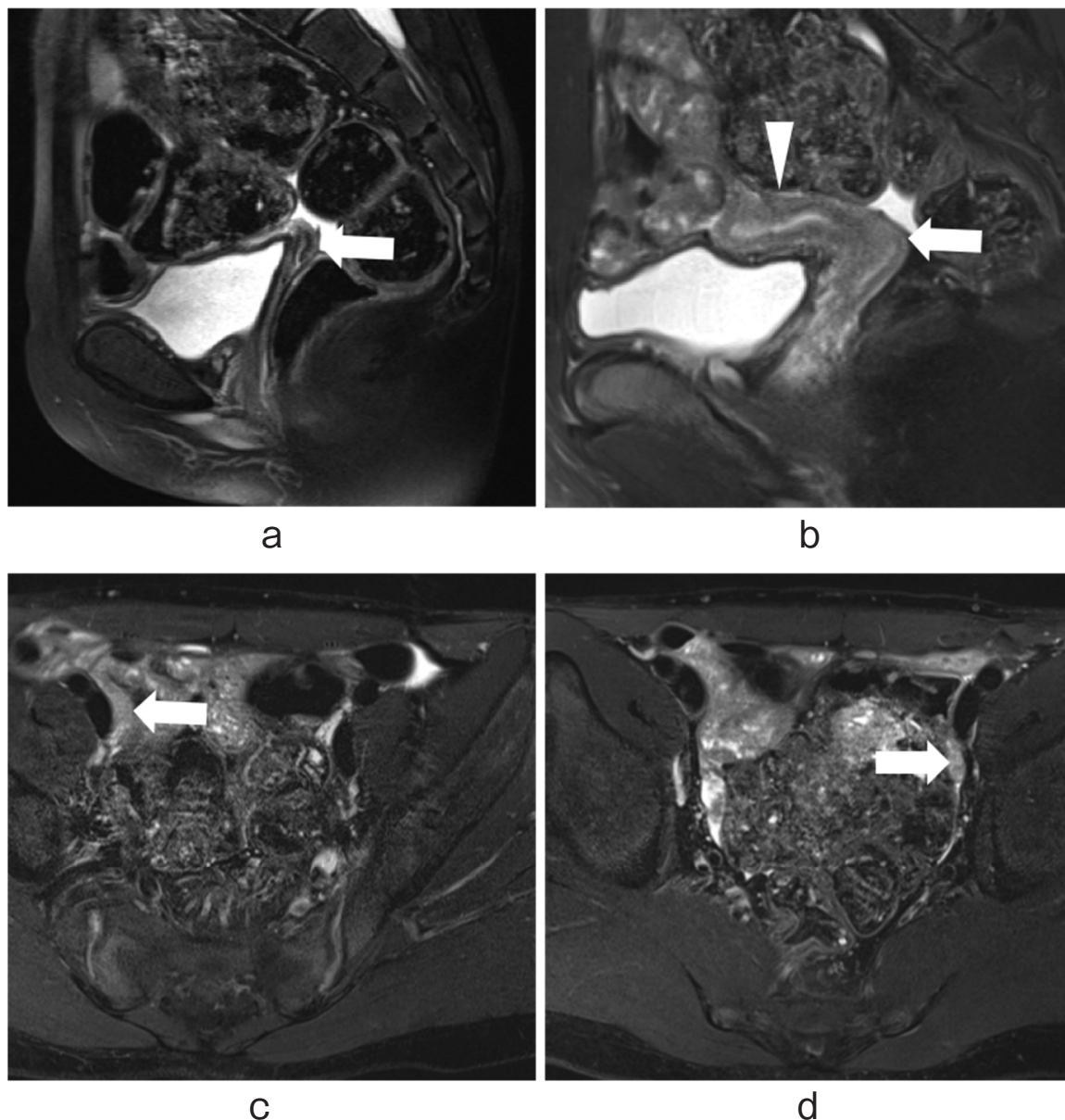


図1 骨盤部MRI検査

- a : 脂肪抑制 T2強調像矢状断 (15歳時 (初診時)), 小さな子宮頸部 (矢印) は認められたが, 子宮体部と両側卵巣は同定できなかった。
- b : 脂肪抑制 T2強調像矢状断 (エストロゲン補充療法1か月後), 子宮体部 (矢頭) は著明に増大し, 子宮内膜も同定できるようになった。子宮頸部 (矢印)。
- c, d : 脂肪抑制 T2強調像水平断 (エストロゲン補充療法1か月後), 卵巣動静脈と考えられる血管に連続する軟部陰影 (矢印)。

とする性分化に関与する遺伝子の機能喪失により, 未分化性腺から精巣へ分化せず AMH (anti-Mullerian hormone) が産生されない。このために, ミュラー管が退縮せず, 女性型の内性器が形成され, さらにアンドロゲンが分泌されないために外性器も女性型となる⁴⁾⁵⁾。SRY 遺伝子変異が10~20%で認められるが, その他は原因不明で SRY 遺伝子の上流または下流の ZFY, SOX9, SFI, WT1, DYZ1, DAX1などの遺

伝子異常が想定されている³⁾⁴⁾。本症例では, SRY 遺伝子の欠失は認められず, 原因遺伝子は同定されていない。

索状性腺から10~75%で gonadoblastoma や dysgerminoma が発症するために^{2)~4)}, 診断後速やかな予防的性腺摘出術が推奨されている¹⁾。腹腔鏡を用いた予防的性腺摘出術が増えているが¹⁾, その問題点としては, 術前の画像診断で性腺の位置の特定が困難なこ

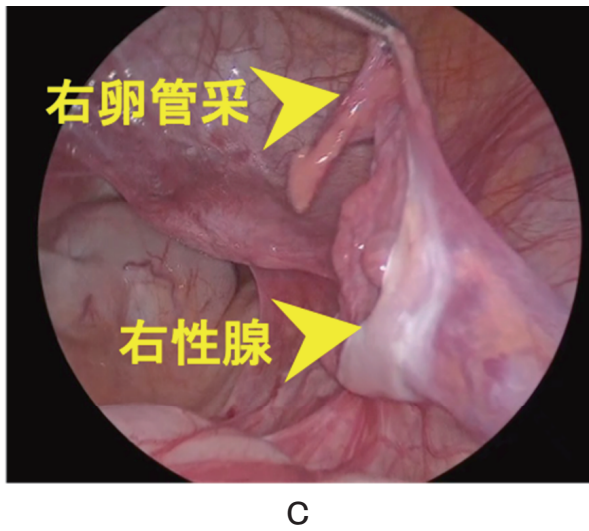
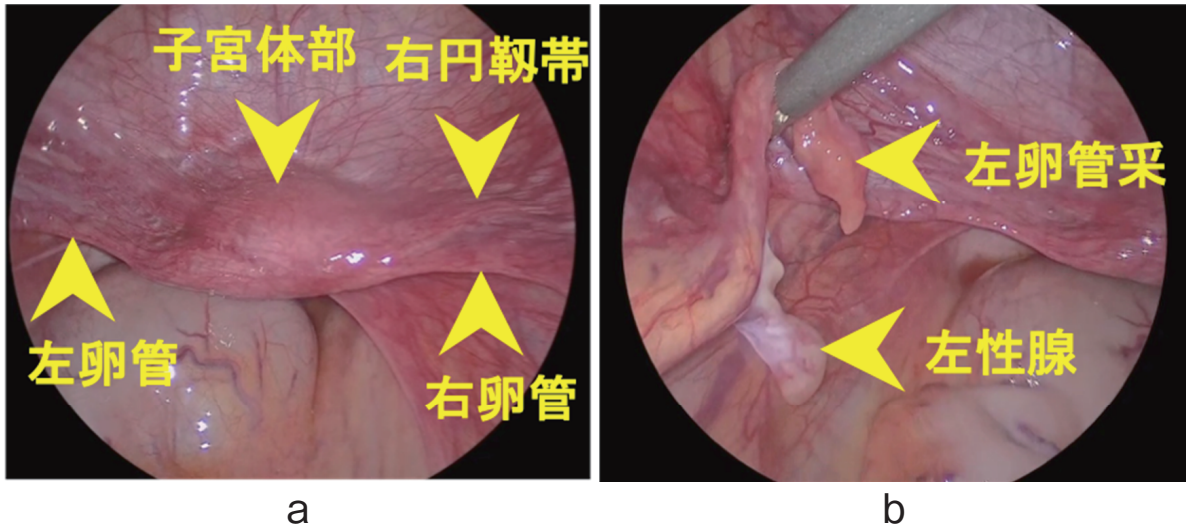


図2 術中所見
通常の卵管と卵巣の位置に両側の卵管と性腺が存在していた (b : 左側性腺と卵管, c : 右側性腺と卵管)。子宮体部は年齢に比して小さく扁平であったが子宮体部として十分に同定できた。

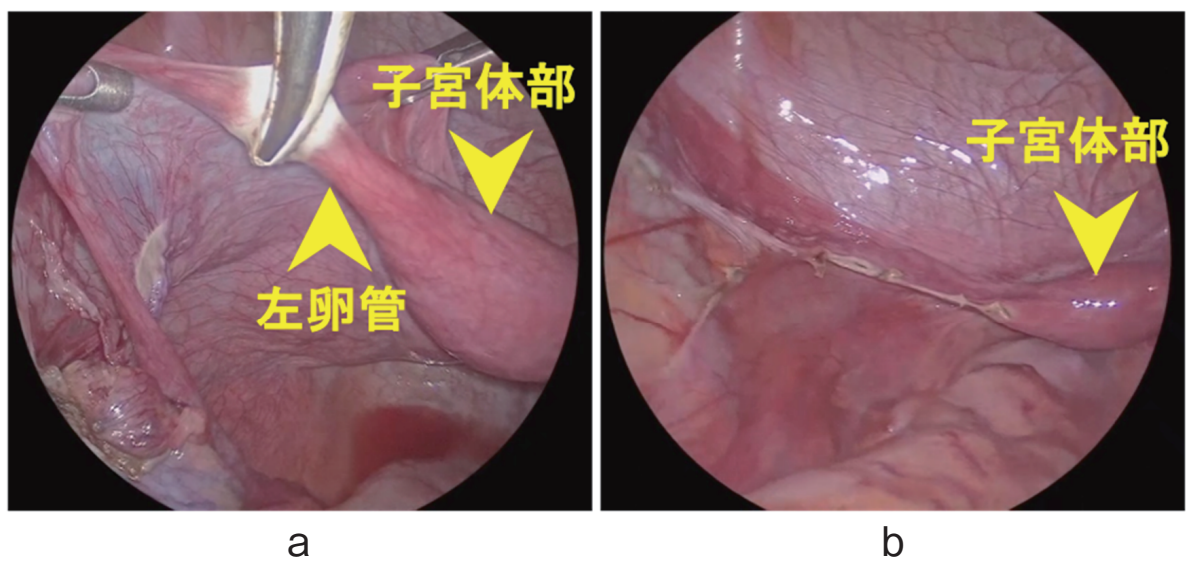


図3 術中所見
a : 適切な距離をとって左卵管を LigaSure™ Maryland にて切断した。 b : 左側性腺と卵管摘出後。

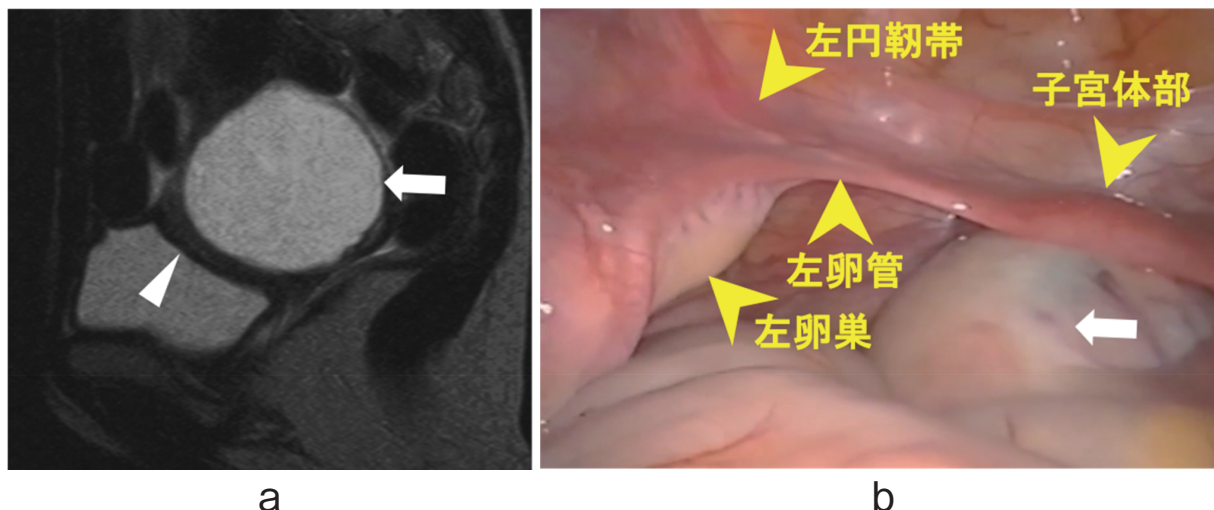


図4 9歳の月経未発来の成熟奇形腫にて腹腔鏡下手術を施行した症例

- a : 術前 MRI 検査, T2強調像矢状断, 子宮体部は扁平で小さい(矢頭)。右卵巢成熟奇形腫(矢印)。
 b : 術中所見, 子宮体部は扁平で薄く, 卵管や靱帯との境界が不明瞭であった。右卵巢成熟奇形腫(矢印)。

とが多く、腹腔内ではなく鼠径管内などの異所性に存在する場合があることである⁶⁾。鼠径管内に存在する場合は、超音波検査が有効であることが多いが腹腔内の検索にはMRI検査が有効とされる。また、術前に性腺の位置が同定できなかった場合の術中の性腺の検索には、性腺動静脈の走行が指標となる⁶⁾。本症例では、性腺動静脈や子宮との位置関係を3方向のMRI画像を用いて慎重に評価することにより事前に性腺の位置を予測することができた。

46XY女性では、以前は患者本人が女性として妊娠や出産することは不可能と考えていたが、本疾患では女性ホルモンを補充すれば子宮は正常に機能するため、生殖医療の進歩により卵子提供による妊娠や出産が報告されている³⁾⁷⁾。現在本邦では、卵子提供は臨床研究として限定的に行われているのみだが、将来の挙児が不可能ではないことを考慮したカウンセリングを行うことは、患者の女性としての幸福を考える上では極めて重要であり、子宮は適切に温存すべきである。索状性腺のために女性ホルモンの分泌や排卵はなく、診断時よりホルモン補充療法を開始することが推奨され¹⁾、子宮は適切なホルモン補充療法により、正常の大きさとなる⁸⁾。ホルモン補充療法の子宮の増大への影響に関しては、ターナー症候群の報告ではあるが、初診時の子宮長 38.0 ± 10.2 mmが、 60.7 ± 6.3 mmに増大したと報告されている⁹⁾。

これまでに当科で行った予防的性腺摘出術や子宮の小さな小児での腹腔鏡下手術の経験を踏まえた予防的性腺摘出術の手術時の問題点を検討した。9歳の月経

未発来の成熟奇形腫にて腹腔鏡下手術を施行した症例では、子宮体部は扁平で薄く、卵管や靱帯との境界が不明瞭で適切な切断部位を判断することが難しかった。また、パワーソースを使用した際には卵管や靱帯の収縮が著明であった(図4 a, b)。小児の子宮の長さは2.5~3.5 cmと小さく¹⁰⁾、9歳以下に限れば子宮体部の厚さは平均10 mm以下と扁平で薄いために¹¹⁾、卵管と子宮との境界が不明瞭で適切な卵管の切断部位を把握できず、子宮体部筋層を一部切除してしまう可能性がある。さらに、小児の卵巢周囲の結合組織は未発達のために¹²⁾、パワーソースを使用した際には組織が収縮し、熱変性などの悪影響が子宮に及ぶことも考えられる。本症例では、初診時のMRI検査では子宮体部は認識できなかったが、ホルモン補充療法を行うことにより子宮体部は増大し、手術時には子宮体部として十分に認識でき、卵管との境界が明瞭であった。このために子宮体部に悪影響が及ぶことがない適切な部位を判断し、卵管を切除することができ、安全に子宮を温存できた。医中誌 Webでの検索では、これまでにホルモン補充療法の予防的性腺摘出術時の手術操作に対する影響に関して言及された報告はなく、我々も本症例によりホルモン補充療法が予防的性腺摘出術時のメリットになることを初めて認識させられ、短期間でも術前に行うことが重要であると思われた。尚、ホルモン補充療法により増加する可能性のある疾患として静脈血栓塞栓症、乳癌、冠動脈疾患、脳卒中などがあり¹⁾、術前に使用する場合には、手術前の休薬などの対応を検討する必要がある。

IV 結 語

XY 性腺形成不全症では、卵子提供による妊娠出産例が報告されている。本疾患では診断後速やかな性腺摘出が推奨されるが、短期間でもホルモン補充療法に

より、子宮体部が明瞭になれば、より安全に子宮を温存でき、妊孕性温存に対するメリットになると思われる。

本論文に関わる著者の利益相反：なし

文 献

- 1) 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編, 2020
- 2) 中村優子, 松本光司, 越智寛幸, 他: 予防的腹腔鏡下性腺摘除術にて性腺芽腫が発見された46, XY 純型性腺異形成の1例. 日外科系連会誌 39: 771-774, 2014
- 3) Jorgensen PB, Kjartansdóttir KR, Fedder J: Care of women with XY karyotype: a clinical practice guideline. Fertil Steril 94: 105-113, 2009
- 4) 堀 尚明: 【小児の症候群】内分泌 Swyer 症候群 (XY 純粋型性腺異形成症). 小児科診療 72: 337, 2009
- 5) 渡邊明恵, 高野克己, 鈴木あすか, 他: 成人後に診断され, Informed Consent や対応に工夫を要した Swyer 症候群の1例. 関東産婦誌 57: 67-74, 2020
- 6) 福原 健, 万代昌紀, 三木通保, 藤原 浩, 小西郁生: 腹腔鏡下に性腺を摘出した性染色体異常 (モザイク) の2例. 日産婦内視鏡学会 25: 272-276, 2009
- 7) Sauer MV, Lobo RA, Paulson RJ: Successful twin pregnancy after embryo donation to a patient with XY gonadal dysgenesis. Am J Obstet Gynecol 161: 380-381, 1989
- 8) 川口晴菜: みんなで考える性分化疾患—本人と養育者と医療者のために—. 第1版, p 68 診断と治療社, 東京, 2019
- 9) Nakamura T, Tsuburai T, Nagata T, et al: Efficacy of estrogen replacement therapy (ERT) on uterine growth and acquisition of bone mass in patients with Turner syndrome. Endocr J 62: 965-970, 2015
- 10) 橋場剛士, 吉村泰典: 【子宮疾患・子宮内膜症の臨床 基礎・臨床研究のアップデート】基礎的事項 成長過程の生理変化. 日本臨床 67, 59-65, 2009
- 11) 高谷あゆみ: 【小児科エコー活用術】体幹・表在 女児生殖器. 小児科診療 80: 1376-1380, 2017
- 12) 竹田明宏, 真鍋修一, 河合志乃, 中村浩美: 15歳以下の小児付属器腫瘍に対して腹腔鏡下手術を施行した7症例の検討. 日産婦誌 54: 939-943, 2002

(R 3. 1. 5 受稿; R 3. 1. 25 受理)