



〔原著〕 当科における異所性妊娠に対する
メソトレキサート療法の検討

高橋 諭 慎¹⁾ 西脇 哲 二¹⁾ 大見 健 二¹⁾
奥谷 理 恵¹⁾ 佐藤 明日香¹⁾ 羽生 裕 二¹⁾
松本 玲 子¹⁾ 岩崎 秀 昭¹⁾ 碓井 宏 和²⁾

(2017年12月27日受付, 2019年3月4日受理, 2019年6月10日公表)

要 旨

本研究は、当科における異所性妊娠に対する、メソトレキサート (MTX) 療法を後方視的に検討し、MTX療法の適応について再検討することを目的とした。2008年8月から2016年12月までの期間に、血中hCG値、経膈超音波所見から、臨床的に異所性妊娠と診断し、MTX療法を施行した83例を対象とした。患者背景、超音波所見、hCG値、MTX投与回数、MTXの有害事象、手術的介入有無・介入理由、手術所見、治療期間、治療後の妊娠分娩歴などを診療録から収集した。MTX療法は、Single-dose regimen (50mg/m²) を用いた。投与4日目 (D4)・7日目 (D7) に血中hCG値を測定し、D7の血中hCG値がD4の血中hCG値に比較して15%以上下降していない場合には、2回目のMTX投与を行った。MTX成功群は72例 (89%)、MTX不成功群は9例 (11%) であった。8例は、緊急手術を要した。治療前hCG値が5,000mIU/mL以上では、MTX不成功の割合が43% (3/7) に達した。一方、3,000mIU/mL未満に限定すると、MTX不成功の割合は5% (3/56) であった。本研究の結果および最近の各種ガイドライン・推奨を鑑みると、治療前hCG値が5,000mIU/mL以上の異所性妊娠には、MTX療法ではなく手術療法の選択が望ましいと考えられた。

Key words: 異所性妊娠, メソトレキサート療法, hCG

略語一覽: hCG: human chorionic gonadotropin, MTX: methotrexate

I. 緒 言

異所性妊娠は、従来子宮外妊娠と呼ばれていた疾患であり、産婦人科領域の代表的な救急疾患である。下腹痛を主訴に救急外来を受診した女性を診察する際には、産婦人科医のみならず、必ず念

頭に置くべき疾患である。異所性妊娠は、受精卵が子宮腔以外の場所に着床し、生育した状態をいう。発生頻度は全妊娠数の1 - 2%である[1]。発生部位別では卵管妊娠が最も多く、次いで腹膜妊娠、卵巣妊娠の順である。卵管破裂や卵管流産によるショックや急性腹症として見つかることが

¹⁾ 千葉市立青葉病院産婦人科

²⁾ 千葉大学大学院医学研究院生殖医学

Yushin Takahashi¹⁾, Tetsuji Nishiwaki¹⁾, Kenji Omi¹⁾, Rie Okuya¹⁾, Asuka Sato¹⁾, Yuji Habu¹⁾, Reiko Matsumoto¹⁾, Hideaki Iwasaki¹⁾, and Hirokazu Usui²⁾. Systemic single-dose methotrexate treatment for an unruptured ectopic pregnancy: a single institute experience.

¹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Chiba Aoba Municipal Hospital, Chiba 260-0852.

²⁾ Department of Reproductive Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Phone: 043-227-1131. Fax: 043-227-2022. E-mail: tetsu-n@jcom.zaq.ne.jp

Received December 27, 2017, Accepted March 4, 2019, Published June 10, 2019.

多かった時代から、市販の妊娠検査薬、経膈超音波検査・hCG値の迅速測定の普及にともない、無症状で診断される症例が多数を占めるようになった。

ショックや急性腹症を呈する異所性妊娠に対しては、手術療法が絶対的適応であり、最近では、腹腔鏡下手術が選択される場合も多い。一方、無症状で診断される異所性妊娠に対しては、諸外国では、手術と同様にメソトレキサート(methotrexate: MTX)による薬物療法も治療の選択肢とされる[2-4]。日本では、卵管切除が原則とされるが、適応を満たす場合には、薬物療法、待機療法も考慮される[1]。薬物療法の長所は、手術が回避できること、卵管の解剖学的な温存が可能であることが挙げられる。一方、破裂などによる緊急手術の可能性があること、確定診断(鏡視下・直視下の着床部位が確認)ができず、病理組織診断が得られないこと、異所性妊娠存続症になる場合があること、治療期間が長いことなどが短所と考えられる(表1)。

当科では、諸外国の報告[2]をもとに、従来から、異所性妊娠に対するMTX全身投与による薬物療法を行ってきた。2008年にはじめて刊行された産婦人科診療ガイドライン産科編CQ203で、子宮外妊娠(異所性妊娠)の取り扱いが取り上げられ、薬物療法についても、その適応等についての指針が示された[5]。本研究は、当科で施行した異所性妊娠に対するMTXの全身投与による薬物療法の実績(成功率、治療期間、手術介入例の

経過など)を後方視的に検証し、MTX療法の適応について再検討することを目的とした。

II. 対象と方法

本研究は異所性妊娠に対する当科におけるMTX療法を検証する後方視的観察研究であり、千葉市立青葉病院倫理審査委員会での承認されている(承認番号 2018千病青倫0101)。2008年8月から2016年12月までの期間に、当科で血中hCG値、経膈超音波所見から、臨床的に異所性妊娠と診断し、MTXによる薬物療法で治療を開始した症例は87例であった。経過中に子宮内妊娠の流産と診断した4例を除外した83症例を対象とした。臨床的異所性妊娠の診断は、経膈超音波所見(子宮内に胎嚢が観察されない、付属器領域に胎嚢様エコー所見を認める、腹腔内にエコーフリースペースが存在するなど)および血中hCG値の推移に基づき診断した。頸管妊娠、間質部妊娠、および帝王切開痕跡部妊娠は除外した。付属器領域に胎嚢様エコーを認めた場合は卵管妊娠、エコー上胎嚢様エコーを同定できなかった場合は着床部位不明妊娠に分類した。経膈超音波診断装置は、当初はSiemens社製SONOVISTA C3000、2013年2月よりGE Healthcare社製Voluson E8を併用した。2014年3月からはSONOVISTA C3000よりSONOVISTA FXに変更し使用している。

臨床的に未破裂の異所性妊娠と診断され、患者の全身状態が安定している場合、手術療法、

表1 異所性妊娠に対する管理の比較

	手術療法 ¹⁾	薬物療法
長所	<ul style="list-style-type: none"> ・根治的 ・病理組織診断が得られる場合が多い ・鏡視下または直視下に観察できる 	<ul style="list-style-type: none"> ・卵管の解剖学的な温存が可能 ・手術が回避できる
短所	<ul style="list-style-type: none"> ・手術が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ・治療期間が長い ・異所性妊娠存続症 ・破裂などによる緊急手術の可能性 ・病理組織診断が得られない
方法	腹腔鏡下・開腹、卵管切除 ²⁾	MTX
適応	全身状態 ショック・急性腹症 ³⁾ 、良好 破裂 破裂・未破裂	良好 未破裂

1) 異所性妊娠(卵管妊娠)の治療法は原則手術療法であるが、条件を満たした場合に薬物療法の選択も可能である。

2) 卵管切除が根治的である。卵管温存術式として卵管切開術・卵管圧出術などがある。

3) ショック・急性腹症の場合は、手術療法を選択する。

MTX療法の方法・長所・短所を患者に説明した。MTX療法の禁忌（血液凝固検査や肝機能・腎機能異常，免疫不全，MTXアレルギー，授乳中，肝機能障害，経過観察不能など）がなく[2]，超音波上の腫瘍径が4cm未満で，血中hCG値が原則5,000mIU/mL以下の基準を満たし，患者がMTX療法を希望した場合にMTX療法を選択した（患者の強い希望があった場合は，hCG値が8,000mIU/mLまでであれば許容）。異所性妊娠に対するMTXの使用に際しては，適用外使用であることを含めて，文書による同意を得た上で行った。

MTX療法は，Single-dose regimen (50mg/m²)を用いた。原則として，投与4日目(D4)・7日目(D7)に血中hCG値を測定し，D7の血中hCG値がD4の血中hCG値に比較して15%以上下降している場合は2回目の投与は行わず経過観察した。D7にhCG値が15%以上下降していない場合には，2回目のMTX投与（同量）を行った[2]。血中hCG値が陰性化(<2.0mIU/ml)するまで，血中hCG値を1週間ごとに測定した。血中hCG値が陰性化した時点で「治癒」と判定した。MTX療法だけで治癒に至った場合を，「MTX成功」，手術的介入を行った場合を，「MTX不成功」と定義した。

患者の年齢，妊娠回数，分娩回数，最終月経からの妊娠週数，体重，超音波所見，hCG値，MTX投与回数，MTXの有害事象，手術的介入有無・介入理由，手術所見，治療期間，治療後の妊娠分娩歴などを，診療録から収集した。

統計学的検定は，Excel (Microsoft) を用いた。連続変数に対しては，マンホイットニー U 検定，カテゴリ変数に対してはフィッシャー直接確率検定を行った。P<0.05で統計学的有意とした。散布図上には，対数近似により近似直線を求め表示した（相関係数はピアソンの積率相関係数を用いた）。階級ごとの傾向評価には比率の傾向検定（カイ二乗検定）を用いた。

Ⅲ. 結 果

対象83例の年齢は21歳から45歳，中央値は33歳，既往分娩数は67% (56/83) が0回であった。診断時の妊娠週数の中央値は7週2日（範囲：5週0日-10週3日）であり，超音波診断による妊娠部位は，右卵管36例，左卵管20例，着床部位不明は27例であった。治療開始前の血中hCG値の中央値は2,090mIU/mL（範囲38-6,681）であった（表2）。

MTX成功群は72例（89%），MTX不成功群は9

表2 患者背景・診断・治療結果

N = 83		症例数, 中央値 (範囲)						
年齢 (歳)		33 (21 - 45)						
妊娠回数 ¹⁾		0	1	2	3	4	5	6
(例数)		28	30	10	5	6	2	1
分娩回数		0	1	2	3	4	5	6
(例数)		56	18	6	3	0	0	0
妊娠週数		7週2日 (5週0日 - 10週3日)						
体重 (kg)		52 (40 - 88)						
妊娠部位 (超音波診断)	右卵管	36						
	左卵管	20						
	着床部位不明	27						
血中hCG値 (mIU/mL)	(治療開始前)	2,090 (38 - 6,681)						
	(4日目)	2,438 (25 - 11,800)						
	(7日目)	1,550 (5 - 11,566)						
MTX投与回数	1回	59						
	2回	23						
	3回	1						
治療期間 (MTX成功例) (日)		35 (10 - 84)						
手術的介入を要した症例数 (MTX不成功例)		9						
介入までの期間 (日)		15 (3 - 28)						

1) 今回（異所性）妊娠は含まない。

例 (11%) であった。治療前hCG値とMTX成功・不成功の分布をヒストグラムで示した (図1A)。治療前hCG値が5,000mIU/mL以上では、MTX不成功の割合が43% (3/7) に達した。3,000mIU/mL未満に限定すると、MTX不成功の割合は5% (3/56) であった。3,000mIU/mL以上5,000mIU/mL未満では、15% (3/20) であり、hCGが高値になると不成功になりやすかった (傾向検定: $p=0.0003$)。

MTX投与回数は、1回が59例、2回が23例、3回が1例であった。MTX成功例に対して、治療前hCG値とMTX投与回数の分布をヒストグラムで示した (図1)。MTX 2回投与が必要な症例は、どの治療前hCG値階級にも認められた。MTX成功例における治療開始からhCG陰性化までの期間の中央値は、35日 (範囲10-84日) であった (表

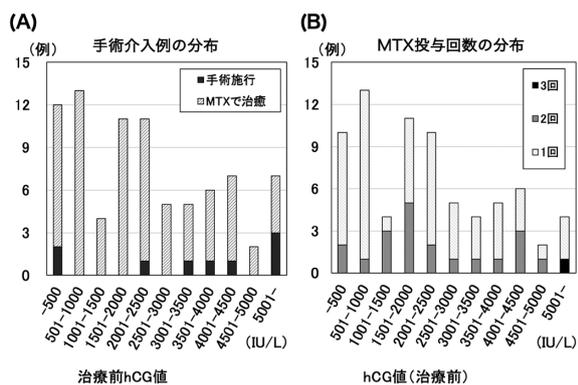


図1 治療前hCG値と手術介入例・MTX投与回数の分布

(A) 対象83例のMTXだけで治癒した症例と手術介入を要した症例を治療前hCG値500mIU/mLごとのヒストグラムで示した。(B) MTX療法だけで治癒した74例のMTX投与回数を治療前hCG値500mIU/mLごとのヒストグラムで示した。

2)。また、治療までの期間と治療前のhCG値は軽度の正の相関を認めた (図2; ピアソンの相関係数 $r=0.43$)。

MTX不成功であった症例を表3にまとめた。1例 (症例6) はMTX療法開始3日目に本人の希望で手術が行われたが、8例は緊急手術が行われた。ショックを来した1例 (症例9) をはじめとして、4例は腹痛などの症状を契機に腹腔内出血と診断され手術が行われた。MTX不成功例は、治療前hCGが高い (3,000mIU/mL以上) 症例が多かったが、500mIU/mL以下の症例でもMTX不成功例を認めた (図1A)。

各臨床因子について、MTX成功群とMTX不成功群とで比較した (表4)。本人の希望でMTX開始3日目に手術を施行した1例は除いて解析を行った。超音波診断による妊娠部位が卵管妊娠の

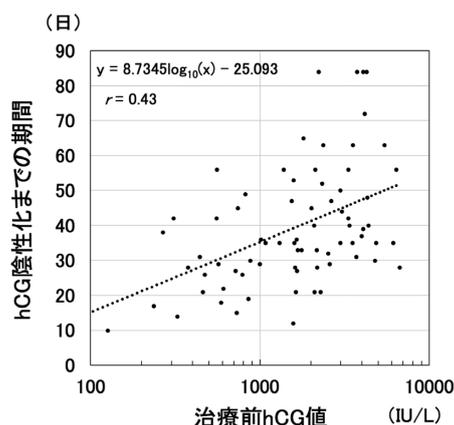


図2 治療前hCG値とMTX療法開始からhCG陰性化までの期間の関係

MTX療法だけで治癒した74例を散布図にプロットした。横軸 (治療前hCG値) は対数スケールで表示している。対数近似により近似直線を求め表示した (相関係数 r はピアソンの積率相関係数)。

表3 手術介入を行った症例

年齢 (歳)	治療前hCG値 (mIU/mL)	MTX回数	手術までの期間 (日)	介入理由	術前hCG値 (mIU/mL)	手術所見	
1	35	279	1	7	腹腔内出血, 腹痛	241	左卵管流産
2	31	500	2	28	腹腔内出血, 嘔吐増強	433	左卵管流産
3	29	3,120	1	16	腹腔内出血	1,573	左卵管峡部破裂
4	36	3,682	2	15	貧血の進行	2,782	右卵管 (継続)
5	38	4,272	1	8	hCG上昇	11,556	右卵管峡部 (継続)
6	41	5,069	1	3	本人希望		左卵管妊娠
7	26	6,226	1	21	腹腔内出血	854	右卵管妊娠破裂
8	38	6,564	2	10	腹腔内出血, 腹痛	8,411	右卵管流産
9	29	7,730	1	15	腹腔内出血, ショック	699	右卵管峡部破裂

表4 手術介入に関連する因子の検討

	手術介入なし (MTX成功) (N=74)	手術介入あり ¹⁾ (MTX不成功) (N=8)	P-value	
年齢(歳)	32.5 (21-45)	33 (26-38)	0.83 ²⁾	
妊娠回数 ³⁾	1 (0-6)	1 (0-4)	0.57 ²⁾	
分娩回数	0 (0-3)	0 (0-1)	0.20 ²⁾	
妊娠週数	7週2日 (5週0日-10週3日)	7週1日 (5週5日-10週0日)	0.84 ²⁾	
体重	52 (40-77)	50.5 (43-88)	0.81 ²⁾	
妊娠部位 (超音波診断)	卵管 着床部位不明	47 8 0	0.047 ⁴⁾	
hCG値(mIU/mL)	治療開始前	1,785 (38-6,681)	3,401 (279-6,564)	0.18 ²⁾
	4日目	2,346 (25-9,421)	5,094 (241-11,800)	0.13 ²⁾
	7日目	1,340 (7-9,353)	4,313 (546-11,566)	0.01 ²⁾
MTX投与回数	1回	53	5	0.71 ⁴⁾
	2回	20	3	
	3回	1	0	

データは、中央値(範囲)または症例数で示した。

1) 希望により手術を選択した1例は除いた。

2) マンホイットニーU検定

3) 今回(異所性)妊娠は含まない。

4) フィッシャー直接確率検定

方が着床部位不明の場合に比べてMTX不成功の割合が高かった(p=0.047,フィッシャー直接確率検定)。また、D7のhCG値は2群間で有意差を認めた(p=0.01,マンホイットニーU検定)。

MTX療法中の有害事象としては、腹痛34例(41%)、嘔気21例(25%)、下痢9例(11%)、口内炎1例(1%)で認めた。また、次回妊娠は18名で確認された。15例は子宮内妊娠であったが、3名(のべ4例)は異所性妊娠であった。

IV. 考 察

本研究のMTX成功率は、諸家の報告と大きい違いはなかった[6-8]。Meganら[6]、Watanabeら[7]、Pulatogluら[8]は、それぞれ、MTX成功率が85%、83%、77%と報告している。また、Watanabeらの報告では、hCG陰性化までの期間と治療開始時のhCG値が相関しており、われわれのデータと一致していた。

治療前hCG値の高い症例でMTX成功率が低くなるのは、ほぼすべての報告で一致していた[9]。われわれのデータでも、3,000mIU/mL以上、特に5,000mIU/mL以上の集団での不成功率は、それぞれ22%、43%と上昇していた。American

College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG)の1999年のPractice Bulletinでは、薬物療法選択のhCG値上限の目安として、6,000-15,000mIU/mLと示されていた[2]。Menonら[9]による2007年に報告されたメタ解析の結果、5,000mIU/mLでは、14.3%の不成功率である一方、5,000mIU/mL未満では不成功率が3.7%であった。現在のACOG Practice Bulletinでは、境界値を5,000mIU/mLとしている[3]。Royal College of Obstetricians and Gynaecologistsのガイドラインでも、MTX療法はhCG値5,000mIU/mL以下、1,500mIU/mL以下が望ましいとされている[4]。また、日本の産婦人科診療ガイドラインでも、薬物療法の適応として、hCG値の上限を3,000-5,000mIU/mLが薬物療法の選択基準(参考)として提示されている。われわれの施設では、個々の患者との相談の上、現在のMTX薬物療法の目安5,000mIU/mLよりも高値の患者に対しても、少数ながらMTX療法を行ってきたが、本研究の5,000mIU/mL以上の症例の不成功率が43%であったことや、最新の各種ガイドラインの推奨[1,3,4,10]を考慮すると、hCG値が5,000mIU/mL以上の患者にはMTX療法を行わず、手術療法を行うべきであると考えられた。

MTXの2回目の投与を、D4とD7のhCG値の推移に基づき行ったところ、2回目の投与が必要と判断された症例は、hCG値が高値の症例に限らず、すべての階級に分布していた(図1)。このことから、治療前のhCG値とMTXの反応性には、直接関係がないことが示唆された。また、不成功群の症例の中には、治療前hCG値が低い(279と500mIU/mL)にも関わらず、その後に腹腔内出血をきたし、緊急手術に至った症例があることから、2回目のMTX投与の必要性(MTXの反応性)や治療前hCG値だけでは、成功・不成功を見極めることはできないと考えられた。

本研究では、超音波診断で着床部位不明の場合、卵管妊娠に比べてMTX成功率が高く、全例でhCGが陰性化していた。卵管妊娠群55例と着床部位不明群27例の間で、治療前hCG値の分布には差がなかった(卵管妊娠中央値: 1,763mIU/mL, 着床部位不明妊娠中央値: 2,119mIU/mL)が、最終月経からの妊娠週数は、着床部位不明妊娠の方が早期であった(マンホイットニーU検定: $p=0.04$, 卵管妊娠中央値: 7週3日, 着床部位不明妊娠中央値: 6週6日)。着床部位不明妊娠でMTX成功率が高かった理由は不明である。着床部位不明妊娠は流産との鑑別が難しいこともある[11]ため、初期流産症例が混ざっていた可能性は完全には否定できない。子宮内腔に胎嚢が見えず着床部位不明妊娠と考えられる場合には、経膈超音波での内膜厚の推移を含めた再検査、hCG値の経時的観察が重要である。

治療中の有害事象は、概ね許容できるものであった。有害事象として最も多かった症状は、腹痛であった。腹痛はMTX療法により引き起こされる治療的な変化にともなう症状と考えられる。腹痛は手術介入が必要な腹腔内出血でも認められる症状であるため、介入が必要な腹痛か経過観察が可能な腹痛かの判断を慎重にする必要がある。

妊娠検査薬が市販され自己検査が可能になったこと、経膈超音波・hCG値の迅速測定が普及したことにより、無症状で診断される異所性妊娠が多くを占めるようになってきた。また異所性妊娠の一部は、自然(卵管)流産として自然に治癒する場合があることも知られてきた(待機療法)。異所性妊娠の治療は手術療法が原則であるが、薬

物療法の方が、個々の患者の希望に沿う場合もある。治療の成功率、治療期間、有害事象、不成功の場合の経過、治療成功後の次回妊娠における異所性妊娠反復率などの情報を十分に説明の上での選択が肝要である。

貢献者

高橋: 研究データの収集・分析・解釈, 論文の草稿作成を行った。西脇: 研究の構想および計画, 研究データの収集・分析・解釈, 論文の作成および最終的な推敲・確認を行った。大見: 研究の構想および計画, 研究データの収集を行った。奥谷, 佐藤, 羽生: 研究データの収集, 分析を行った。松本, 岩崎: 研究データの収集, 分析, 原稿の推敲を行った。碓井: 研究データの分析・解釈, 論文の作成および推敲・確認を行った。

利益相反

著者らは、この論文の内容について財務的および非財務的な利益相反を有しないことを表明する。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会. (2017) 産婦人科診療ガイドライン—産科編2017, 東京: 杏林舎, 130.
- 2) ACOG Practice Bulletin. (1999) Medical management of tubal pregnancy. Number 3, December 1998. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 65, 97-103.
- 3) ACOG Practice Bulletin No. 193. (2018) Tubal Ectopic Pregnancy. Obstet Gynecol 131, e91-e103.
- 4) Elson CJ, Salim R, Potdar N, Chetty M, Ross JA, Kirk EJ, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2016) Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green-top Guideline No. 21. BJOG 123, e15-e55.
- 5) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会. (2008) 産婦人科診療ガイドライン—産科編2008, 東京: 杏林舎, 48.
- 6) Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. (2003) Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. Am J Obstet Gynecol 188, 1192-4.

- 7) Watanabe K, Chigusa Y, Kondoh E, Mogami H, Horie A, Baba T, Mandai M. (2019) Human chorionic gonadotropin value and its change prior to methotrexate treatment can predict the prognosis in ectopic tubal pregnancies. *Reprod Med Biol* 18, 51-6.
 - 8) Pulatoglu C, Dogan O, Basbug A, Kaya AE, Yildiz A, Temizkan O. (2018) Predictive factors of methotrexate treatment success in ectopic pregnancy: A single-center tertiary study. *North Clin Istanb* 5, 227-31.
 - 9) Menon S, Collins J, Barnhart KT. (2007) Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 87, 481-4.
 - 10) Practice Committee of American Society for Reproductive M. (2013) Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril* 100, 638-44.
 - 11) Kirk E, Bottomley C, Bourne T. (2014) Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update* 20, 250-61.
-