

クリニカルディベート 3) 生殖

③卵管妊娠治療と妊孕性温存—卵管線状切開術か MTX 療法か

5) 卵管線状切開適応の立場に立って

済生会長崎病院
藤下 晃座長：高知大学
深谷 孝夫

はじめに

経腔超音波断層法の普及および低単位 hCG 検出薬の開発により、異所性妊娠(卵管妊娠)も破裂前の早期に診断される例が増加している。また、未婚例や挙児希望例に対する妊孕性温存療法としては、薬物療法と保存手術(線状切開)が挙げられる。薬物療法としては高張ブドウ糖液、KCL、プロスタグランジン(PGF) 2α 、アルコールおよびメソトレキセート(MTX)などが用いられているが、最も数多く報告されてきたのは MTX である。卵管線状切開は、以前は開腹手術で行われていたが、手術侵襲や術後成績などの再評価が行われ、最近では腹腔鏡下手術が適用されている。線状切開術後の合併症として、hCG 値が上昇したり、破裂する外妊存続症(PEP: persistent ectopic pregnancy)と患側卵管に反復する反復外妊例が問題となる¹⁾。本稿では、自験例を中心に線状切開を支持する立場で論じる。

MTX 療法の長所および短所

1982年 Tanaka et al.²⁾が間質部妊娠に対して MTX の全身投与を行い、その後の卵管疎通性が確認できたことを最初に報告して以来、非観血的治療法として一時期脚光を浴び、さまざまな追試が行われてきた。筋肉内投与よりも直接卵管内に注入した方が効果的ではないかという考えから、経腔超音波ガイド下にあるいは腹腔鏡下に注入する方法も試みられた。その後、経腔超音波ガイド下と腹腔鏡下の比較試験、経腔超音波ガイド下と筋肉内(全身)投与との比較試験あるいは MTX 全身投与と腹腔鏡手術などのさまざまなランダム化試験なども行われてきた¹⁾。卵管妊娠に対する MTX 療法の長所は低侵襲であることで、全身麻酔や手術のリスクを避けることができる。腹腔鏡下保存手術と比較して成功率や妊娠率には差がないとする報告、および単回投与で完治できた場合には、治療後の QOL は良好とする報告がみられる。また頸管、間質部、帝王切開瘢痕部妊娠などの特殊なケース

Conservative Therapy for Tubal Pregnancy—Linear Salpingotomy Versus MTX Therapy

Laparoscopic Linear Salpingotomy is Superior to MTX Therapy for Tubal Pregnancy

Akira FUJISHITA

Department of Gynecology, Saiseikai Nagasaki Hospital, Nagasaki

Key words: Ectopic pregnancy · Linear salpingotomy · Conservative therapy · MTX therapy · Laparoscopic surgery

(表 1) MTX 療法の長所および短所

長所	短所
全身麻酔や手術のリスクを避けることができ、低侵襲である 腹腔鏡下保存手術と比較して、成功率や妊娠率に差がないとする報告がある 単回投与で完治できた場合には、治療後のQOLは良好	本邦では保険適応が認められていない 至適投与量は？(5mg, 12.5mg, 25mg, 50mg, 100mg, 1mg/m ² などさまざま) 投与経路は？ 全身投与 vs 経腔投与 vs 腹腔鏡下投与 単回投与 or 複数回投与 (複数回投与ではロイコボリン併用) hCG が下降するまでに日数がかかる 抗癌剤であることの十分なICが可能か？
頸管、間質部、帝切瘢痕部妊娠にはMTXを先行し、手術のリスクを避けられる可能性がある	副作用(口内炎、悪心・嘔吐、胃腸炎、皮膚炎、骨髄抑制、肝機能・腎機能障害、間質性肺炎、光線過敏症、脱毛など)
保存手術との併用でPersistent EP発生率を減少 Persistent EPの際には再手術を避けることが期待される	入院期間が長い Persistent EPのリスク、腹腔内出血による緊急手術のリスク

に関しては、MTXを先行し、手術のリスクを避けられる可能性がある。保存手術との併用でPEPの発生を予防したり、PEPに対する再手術を回避するために使用することは認容されると思われるが、卵管妊娠に第一選択として用いるのにはいくつかの問題点がある。最大の欠点は、MTXは本邦では保険適用外の使用である点である。抗癌剤であることから患者への十分なインフォームドコンセント(IC)が必要である。投与経路、投与量などに関しても文献的にはさまざまな報告があるが、一定のコンセンサスが得られているわけではない(表1)。临床上MTX投与後のhCG値の下降が線状切開に比べて緩徐であることから、入院管理も必要となる。また口内炎、悪心・嘔吐、胃腸炎、皮膚炎などに加え、肝機能・腎機能障害、血液毒性の問題点もあり、稀ではあるが肺炎などの重篤な呼吸器合併症も報告されている。我々も1991年からMTXを腹腔鏡下に注入しており、MTXの局所濃度を上げるために油性造影剤として用いられているリピオドールとの懸濁液を作製し、臨床応用してきた³⁾。しかし、MTX懸濁液を用いても破裂した例があり、1993年に腹腔鏡下子宮外妊娠手術が保険適用として認められて以降、もっぱら腹腔鏡下手術を行っている。自験例から、たとえ十分なICが得られたとしても、いったん破裂が起こり、緊急手術になれば、家族や親戚などからのクレームがついて対応に難渋したこともある。また、MTXに伴う重篤な副作用が出現した場合、医薬品医療機器総合機構が管轄している医薬品副作用被害救済制度の支援も得ることができないことも知っておくべきであろう。また、本邦でMTXを真に普及させるために、医師指導型の臨床試験を計画するほどの覚悟がない限り、安易な使用は慎むべきと考える。

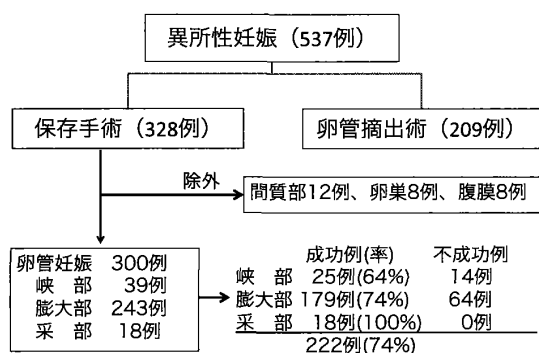
自験例における保存手術の治療成績

卵管妊娠に対する保存手術は1950年代から行われてきたが、卵管機能温存という面では、満足すべき成績は得られていなかった。しかし1970年代の後半にmicrosurgeryの器具および手術手技が保存手術にも導入され、卵管疎通性も保たれ、子宮内妊娠率も向上してきたことから、次第に普及してきた。その後は腹腔鏡下手術の導入、普及に伴い、開

腹手術と遜色ない成績が報告されるにつれ、最近では、低侵襲である腹腔鏡下手術が行われるようになってきている。卵管保存手術の多くは線状切開であるが、手術手技に関してはそれほど難しい術式ではない⁴⁾⁵⁾。

1993年5月～2011年3月までに我々の施設で取り扱った症例を検討した(図1)。同期間に取り扱った異所性妊娠は537例であり、このうち挙児希望がない症例、ショック状態や保存手術の適応外と判断した209例は卵管摘出術を施行しており、保存手術は328例(61%)に施行していた。保存手術のなかで、間質部12例、卵巣8例および腹膜妊娠8例を除く卵管妊娠300例を解析の対象とした。卵管妊娠300例中、膨大部妊娠が243例(81%)と最も多く、峡部39例(13%)、采部18例(6%)であった。卵管妊娠全体での保存手術の成功率は74%(222/300例)であり、采部100%、膨大部74%、峡部64%の順であった。保存手術を試みたものの、内腔からの出血が持続したり、卵管粘膜が完全断裂した例が78例(26%)あり、これらは卵管摘出術に切り替えた。術後卵管疎通性の検査は、原則初回手術の3周期後に施行しており、222例中170例(77%)に実施した。内訳は子宮卵管造影法(HSG)128例、セカンドルックラパロスコピー(SLL)42例であった。患側卵管疎通率は膨大部86%(119/139例)、采部85%(11/13例)および峡部56%(10/18例)となり、

峡部例ではやや疎通率が低いものの推計学的な有意差は認めなかった。また、対側卵管は既摘出例が11例みられたために、卵管全体で89%(142/159例)の疎通率であった(表2)。術後3周期後の卵管疎通性の検査後に妊娠を許可し、電話調査などで妊娠の有無を調査した。未婚例、その後諸事情により妊娠を望まなくなった例、lost follow 例を除く134例(60%)が追跡できた。その結果、卵管部位別の妊娠率をみると、峡部80%(16/20例)、膨大部74%(75/102例)、采部50%(6/12例)となり、



(図1) 異所性妊娠の治療内容(1993年5月～2011年3月)

(表2) 術後卵管疎通率および妊娠率と予後

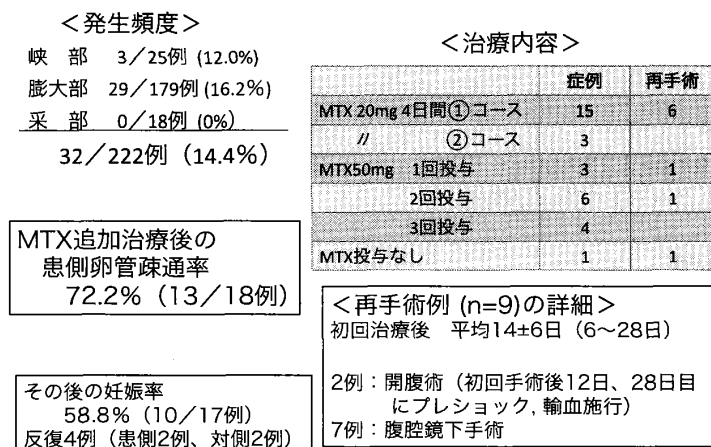
部位	検査施行率	患側疎通率	対側疎通率
峡部	72%(18/25 例)	56%(10/18 例)	89%(16/18 例)
膨大部	78%(139/179 例)	86%(119/139 例)	89%(114/128 例*)
采部	72%(13/18 例)	85%(11/13 例)	92%(12/13 例)
計	77%(170/222 例)	82%(140/170 例)	89%(142/159 例)

※初回手術の3周期後に検査、HSGは128例、SLLは42例(25%)

(*既摘出11例)

部位(保存術施行例)	挙児希望例	妊娠例(率)	子宮内/流産/反復
峡部(25 例)	20 例	16 例(80%)	13/2/1 [†]
膨大部(179 例)	102 例	75 例(74%)	60/5/10 [§]
采部(18 例)	12 例	6 例(50%)	5/0/1 [†]
全体(222 例)	134 例	97 例(72%)	78/7/12 (80%/8%/12%)

([†]患側反復、[§]患側6例、対側4例)



(図2) Persistent ectopic pregnancy 症例の検討

12例)であった。線状切開術後の初回妊娠の予後は、妊娠継続中を含む子宮内妊娠78例(80%)、流産7例(8%)および反復例12例(12%)であった。反復例については、峡部および采部妊娠は患側反復、膨大部妊娠の反復例10例の内訳は患側が6例、対側が4例であった。癒着のある例では反復しやすいとの報告もあるが、自験例で患側8例と対側4例での臨床データを解析したが、妊娠週数、血中hCG値、最大径、癒着の有無および程度などには関連性を見いだすことはできなかった。

卵管線状切開の問題点としては、PEPが挙げられる。PEPの定義、診断基準などに関してはさまざまな報告があるが、自験では、線状切開後にhCG値が再上昇したり、あるいはhCG値の下降が遷延し、何らかの追加処置を必要とした症例と定義した。自験でのPEPの発生頻度は14.4%(32/222例)であり、峡部12%(3/25例)、膨大部16.2%(29/179例)、采部では0%(0/18例)であった(図2)。PEPに対しては、以前はMTX 20mg、4日間の筋肉内注射を1コースとする追加治療を行っていたが、2005年以降はMTX 50mgを週1回投与する治療を行っている。MTX投与中にもかかわらず2例がプレシヨックとなり開腹術を行い、7例では下腹痛が出現したり、hCG値が下降しないなどの理由により腹腔鏡下の卵管切除術を施行した。再手術は初回治療後平均14±6(6～28)日に実施していた。なお、PEP 32例中18例(56.3%)では術後3周期後に卵管疎通性を検査しており、18例中13例(72.2%)では、患側卵管の疎通性を確認できた。また、PEPで術後妊娠転帰が調査できた17例中10例(58.8%)が妊娠しており、10例中反復例が4例であり、患側および対側がそれぞれ2例ずつであった。

線状切開術の長所および短所

卵管線状切開術の長所は、保険適用が認められていることで、腹腔鏡下子宮外妊娠手術点数としては18,600点(K912)、癒着剥離を行った場合には子宮付属器癒着剥離術(K886-2)17,900点の50/100の加算も請求できる。緊急症例の場合は、緊急加算も算定できる。最近では大学病院といえども診療報酬の増加を要求される時代であり、保険適用がないMTXを研究費で購入したり、患者へ自己負担を強いることは疑問である。また、手術手技は比較的容易であり、必ずしも切開部位を縫合する必要がないこと⁵⁾、入院期間が短期間ですむこと、術後のhCG値はMTX療法に比較して速やかに下降することなども長所として挙げられる。

(表 3) 線状切開術の長所および短所

長所	短所
保険適用が認められている 腹腔鏡下手術の診療報酬は 18,600 点 癒着剥離で 17,900 点×50/100 点が加算可	全身麻酔および手術が必要 (腹腔鏡手術では開腹術に比し、手術侵襲は低い)
手術手技は比較的容易 (縫合操作は必ずしも必要としない) 入院期間は短期間ですむ	Persistent EP は 3~20% の頻度で起こる (当科では 14%) まれに破裂し、再手術の必要がある。 (当科の PEP における再手術率は 28%)
術後の hCG 値は比較的速やかに下降する Persistant EP になっても MTX の追加治療で軽快する(当科では 72% が成功) 必ずしも手術側に反復する訳ではない (当科での患側反復率は 67%) (Hallat は 50% が対側に起こると報告)	反復外妊をきたす頻度は 10~20% (当科では 12%)

MTX 療法と異なり、全身麻酔や手術が必要であり、多少の侵襲が加わるのが短所であるが、腹腔鏡下手術であれば手術侵襲は低い。PEP は一般的には 3~20% 程度に起こる(自験例では 14%)。まれに破裂し、再手術の必要があるが、MTX 療法でも破裂の危険性はある。反復外妊の頻度は 10~20% (自験では 12%) であるが、反復外妊が患側か対側かを予想することは困難であり、次回妊娠した際に早めに受診するように説明しておくことが必要であろう。たとえ PEP になっても自験例では全例で再手術を行っているわけではなく、MTX 全身投与で 72% が軽快しており、その後の患側疎通性や妊娠率も比較的良好な成績を示していた(図 2, 表 3)。

最後に卵管線状切開の適応に関しては、産婦人科ガイドライン⁶⁾で提唱されている 5 項目があるが、我々は大きさを 5cm 未満とは規定しておらず、破裂部位が小さい場合で、出血が少ない場合などでも保存手術を行ってきた。我々は腹腔鏡下の線状切開を普及させるために、切開創を縫合するか開放したままで良いのかを評価する目的でランダム化試験を行ってきたが、切開創を縫合してもしなくても、患側卵管疎通率、術後妊娠率には差がないことが判明した⁵⁾。したがって、今後、妊孕性温存を目的とした卵管線状切開がさらに普及することが望まれる。

共同研究者(敬称略)

済生会長崎病院婦人科

松本亜由美、下村友子、吉田至幸、松本加奈子、中山大介

長崎市立市民病院産婦人科

藤田麻美、東 瞳、谷川輝美、小寺宏平

長崎大学附属病院産婦人科

平木宏一、北島道夫、カレク・ネワズ・カーン、増崎英明、石丸忠之(名誉教授)

謝 辞

本講演の機会をお与え頂きました星合 昊会長、そして座長の労をお執り頂きました深谷孝夫教授に心からお礼申し上げます。

《参考文献》

1. Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, et al. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; 24 : Issue 1 : CD000324, DOI : 10.1002/14651858
2. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, et al. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate : report of a successful case. Fertil Steril 1982 ; 37 : 851—852
3. Fujishita A, Ishimaru T, Masuzaki H, et al. Local injection of Methotrexate (MTX) dissolved in saline versus MTX suspensions for the conservative treatment of ectopic pregnancy. Hum Reprod 1995 ; 10 : 3280—3283
4. 藤下 晃. 妊孕性温存と妊娠継続を考慮した内視鏡手術—子宮外妊娠：卵管保存手術—. 日鏡外会誌 2005 ; 10 : 85—90
5. Fujishita A, Masuzaki H, Kaleque NK, et al. Laparoscopic salpingotomy for tubal pregnancy : comparison of linear salpingotomy with suturing versus without suturing. Hum Reprod 2004 ; 19 : 1195—1200
6. 日本産科婦人科内視鏡学会(編). 産婦人科内視鏡スキルアップ(改訂第2版). 東京 : メジカルビュー社, 2010 ; 216—220
7. Fujishita A, Khan KN, Kitajima M, et al. Re-evaluation of the Indication for and limitation of laparoscopic salpingotomy for tubal pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008 ; 137 : 210—216