

結果報告

【研究課題名】 Dダイマーの妊娠・産褥期の変化と深部静脈血栓症の
予測因子、分娩時出血の予測因子としての有用性の検討

【対象】 当院で予定帝王切開で出産された妊婦 278 名

【結果】 ①対象となった方で深部静脈血栓症となった方は 7 名でした

②長期入院や双胎妊娠は血栓のリスクが高いといえます

③Dダイマーは血栓のある方の方が高いことも確認できました

④下肢腫脹などの症状がなくても D ダイマーが高い場合、血栓に関する精密
検査をする方がよいといえます

⑤Dダイマーと分娩時の出血量の因果関係は証明できませんでした

【当院の方針】 これらの結果を踏まえ、当院では

①無症状でも Dダイマー 2.0 以上の方

②下肢腫脹の症状のある方

③血栓のリスクの高い方（長期入院、双胎妊娠、35 歳以上、血栓既往、凝固
異常、膠原病類縁疾患、喫煙歴など）

の方々には、帝王切開の前に下肢静脈血栓の有無について検査をさせていただきます。

当院に搬送された異所性妊娠 43 例に関する臨床的検討

はじめに

異所性妊娠は急性腹症の代表的疾患で、その緊急性は高い。また、治療により医原性の不妊症を引き起こす可能性がある事もあるため診断及び治療方針の決定は迅速かつ確実なものである必要がある。経膈超音波検査や高感度検出薬(hCG)の発達により従来の開腹手術に加えて腹腔鏡下卵管切除(もしくは卵管温存)術や薬物療法(メソトレキサート(MTX))による治療の割合が増加している。こうした低侵襲治療が増えている一方で、異所性妊娠の再発や絨毛存続症(PEP)も新たな問題となっている。そこで、当院での治療成績について若干の文献的考察を加えて行う事とした。

対象と方法

2014年6月から2017年6月までに県民健康プラザ鹿屋医療センターに搬送された異所性妊娠疑いは62例だった。うち異所性妊娠と診断されたのは48例で、1例は癒痕部妊娠、4例でhCGが未定量であった。これら除外した43例を本研究における解析対象とした。さらに対象を手術治療群(30例)と非手術治療群(13例)に分け、診療録を用いて治療方針に関連する因子を後方視的に検討した。検定方法はフリー統計ソフト「R」による単変量回帰分析及び多変量回帰分析、 χ^2 検定を用いた。 $p < 0.05$ を有意差ありとした。手術治療群、非手術治療群に分けた上で妊娠週数、hCG、病変部位(左右)、年齢、経妊回数、腹水、クラミジア感染既往、喫煙、気管支喘息、貧血、腹痛の11項目に関して単変量回帰分析を行った。尚、クラミジア感染の結果は全ての症例で術後に結果が判明した。有意差があったものに関しては他因子の関連の可能性も考慮して多変量回帰分析を施行する事にした。連続変数である年齢やhCGで有意差が出た場合はそのカットオフ値(近似値)を求めるために任意のカットオフ値を仮定し χ^2 検定を繰り返して $p = 0.05$ に最も近づく値を本研究におけるカットオフ値とした。連結特定不可能としてデータ解析を行ったが、診療目的以外のデータ使用となるため、院内倫理委員会承認を得て解析を行った。

結果

対象の背景は、平均31.0歳(22-45)、妊娠週数は平均6.0週(4-12)、経妊回数は平均1.9回(0-7)、初診時hCG平均値5239.1mIU/ml(143.1-41769.0)、喫煙率は37.2%(一般集団9.7%)、喘息有病率9.3%(一般有病率5.4%)、クラミジア有病率20.9%(一般有病率は約2%)であった。

各項目に対しての単変量回帰分析の結果を示す(図1)。hCG($p = 0.0265$)及びクラミジア感染($p = 0.00659$)で優位差を認めた。他の項目に関してはどれも有意差は得られなかった。hCG 9,600mIU/mlのときに $p = 0.059$ と最もp値が0.05に近づき、hCG 9,600以上が当院での現時点でのカットオフ値といえる。

次に多変量回帰分析の結果を示す。hCG、クラミジア感染既往、喘息の3項目で解析した。標準化偏回帰係数とp値を表2に示す。3項目いずれも有意差をもって手術適応と関連していた。hCG高値であることと喘息合併例ではより手術となりやすく、クラミジア感染既往のある例では保存的治療となる傾向がある。

今回検討した43例中5例(9.3%)が異所性妊娠を反復して発症していた。異所性妊娠の同側卵管発生率は60%、反対側卵管発生率は40%であった。更に各因子の強さを確認するために気管支喘息、喫煙、クラミジア感染の3因子間で標準化偏回帰係数を求めた。気管支喘息で0.3202、喫煙で-0.0563、クラミジア感染で0.4571となり、いずれも有意差を認めた。

薬物治療から手術治療に移行した症例が1例存在した。この症例では初診時血中hCG 1175.0 mIU/mLであり、MTX療法(MTX 50mg/m²筋注)を施行したが、下腹痛の増悪を訴え手術に移行しており、PEPとはなっておらず、MTX療法そのものの効果は認めたケースと考える。43例でPEP症例はなかった。

考察

現在、わが国における異所性妊娠治療は産婦人科診療ガイドラインに則って施行されている。治療の原則は手術療法であるが、条件が揃えばMTXによる保存的治療や待機療法が行われている。ガイドラインが発行され異所性妊娠に対する治療は標準化されつつあるが、実際は患者の状態や意向、診療体制等によりガイドラインに沿った治療が出来ない場合も存在する。こうした中、我々はガイドラインに沿った治療が患者に提供できているかを顧みる機会として本研究を行った。手術に踏み切るカットオフが血中hCG 9600 mIU/mLであった事はガイドラインにおける卵管温存手術と薬物療法の血中hCG値の範囲(hCG 10,000 mIU/mL以下)に収まっており、当院での異所性妊娠に対して標準的治療が提供できていると考える。クラミジア感染の有無は検体を提出しても即座に判明するものではなくこれによる治療方針の決定は実際の臨床現場にはそぐわない。クラミジア感染既往のあるケースが保存的治療になりやすい結果となっていることは、クラミジア感染症例が卵管妊娠を繰り返しやすい背景を考慮すると必ずしも望ましい結果とはいえ、保存的治療の意義について見直す必要がある。現時点で保存的治療の意義については様々な議論がなされており、今後の報告が待たれる。当院ではhCG定量が院内で測定が可能であるが、外注検査としている施設も多いため、hCG値単独で治療方針を決定する事は一部施設のみでの話となってしまう。また、新たな指標としてhCG以外にも血小板減少が異所性妊娠切迫破裂を示唆するといった報告もあり、今後詳細な検討が行われれば破裂リスクをより早期に察知して手術を回避する症例が増加していくと思われる。

さて、異所性妊娠、特に卵管妊娠は卵管障害(卵管線毛上皮運動の異常)がその発症に関連するといわれている。卵管障害の原因として有名なのはクラミジア感染であるが主に持続感染により継続して細胞内寄生している網様体から放出されるクラミジア熱ショック蛋白(cHSP60)によるものである。cHSP60は遅延型過敏反応を引き起こす事が判明しており、感染部位に自己免疫反応を引き起こし慢性炎症が起こる事で卵管障害が惹起される。更にcHSP60は薬剤感受性が低く、一旦引き起こされた卵管障害は不可逆性である。それでも早期発見し治療する事の重要性は変わらない。米国CDCガイドラインでは無症状であっても25歳未満で性交渉歴のある女性、25~30歳でパートナーが変わった、もしくは複数のパートナーを持つ女性に年1回のクラミジアスクリーニングを推奨している。また、妊婦に対しても初診時スクリーニングが行われている。同様に喫煙も卵管上皮に構造的・機能的異常を引き起こし異所性妊娠及び卵管性不妊症を引き起こすといわれている。喫煙による卵管上皮障害が不可逆的なものかどうか詳細は不明であるが少なくとも線毛上皮に影響を及ぼす生活習慣、疾患が卵管上皮にも影響を与える事は想像に難くない。本研究の対象集団内の喘息有病率が9.3%と高率である事から何らかの関連が疑われたが、我々が調べる限り、異所性妊娠と気管支喘息の直接的関連に関する報告はみられなかった。また、気管支喘息と喫煙が異所性妊娠の治療方針に単独に影響を及ぼすものではないという事も今回の解析で判明したが、多変量回帰分析でクラミジア感染を考慮しても気管支喘息は治療方針に影響を与える可能性があるという結果になった。喫煙、クラミジア感染を背景に持つ異所性妊娠は(機械的)卵管障害が高度であり、発症部位が卵管狭部など症状が早い妊娠週数で発生するため、hCGの低い時点で発見されやすく、手術療法まで至らないと考えられる。しかし気管支喘息患者では卵管膨大部など妊娠週数が進んでから発症する部位で起こるため、手術療法へ至ってしまう可能性が示唆された。しかし気管支喘息、喫煙、クラミジア感染の標準化偏回帰係数からは気管支喘息自体にも手術可能性を高める別の因子が存在する可能性があり集団内の喫煙率、気管支喘息有病率が一般集団に比較して明らかに高率である事と集団が小規模であった事を考えると、大規模で解析する必要がある。

結語

当院での異所性妊娠診療は概ねガイドライン通りに施行されている。院内で血中hCG値が判明するので臨床症状や画像所見に過度に依存する事なく治療方針を決定出来るのは大きな強みであり地方にありながらも標準

化された治療が出来るという事の証明にもなる。本研究は規模が小さく手術可能性を予測する新しい因子を特定する事は出来なかったが、より大きい集団規模で解析すれば特定できる可能性があり、今後も検討していく必要がある。

現段階では初診時 hCG 値が手術可能性を予測する最も妥当な客観的項目である。しかし、多変量回帰分析では気管支喘息も治療方針を左右し得るリスク因子として強力なものとなっている。クラミジア感染や喫煙とは異なる機序での卵管因子が存在している可能性もあり集団規模を大きくすれば単変量回帰分析でも有意差が出る可能性がある。今後の検討次第では気管支喘息が単独で異所性妊娠に対する手術可能性を上昇させるリスク因子として特定出来る可能性があるといえる。

妊娠可能女性の生活習慣が妊孕性に与える影響は大きく、広く啓蒙する必要がある。