

【原 著】

異所性妊娠における多量出血症例のリスク因子に関する検討：
当院での手術症例132例における後方視的検討福田 大 晃, 磯 野 渉, 南 野 有 紗, 新 垣 亮 輔
野 口 智 子, 林 子 耕

紀南病院産婦人科

(受付日 2024/4/19)

概要 【目的】手術により治療した異所性妊娠の症例に関して、腹腔内出血が500 mL以上となる症例を多量出血と定義し、そのリスク因子を抽出するために後方視的に検討した。【方法】2007年1月から2023年12月に治療した140症例について、メトトレキサート療法などを施行した8症例を除外して、手術を行った132症例を解析の対象とした。その中で、腹腔内出血量が500 mL以上の多量出血22症例の臨床的傾向を解析するために、年齢、分娩歴、最終月経からの推定妊娠週数、尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン値、臨床症状（腹部症状、性器出血）などの因子を抽出した。【結果】推定妊娠週数、卵管膨大部妊娠、腹部症状、性器出血、異所性胎嚢所見、腹腔内液体貯留所見に関して、多量出血の22症例と出血量500 mL未満のコントロール110症例で有意差があった。次に該当する因子を収集できた68症例での多変量解析では、多量出血症例の可能性は腹部症状で有意に多く、卵管膨大部妊娠で有意に少なく、妊娠7週以上、尿中hCG値4,000 mIU/mL以上で多い傾向にあった。【結論】腹部症状があり、妊娠7週以上、尿中hCG値4,000 mIU/mL以上の症例では多量出血のリスクが高い傾向があり、より慎重な対応が必要であると考えられた。〔産婦の進歩77（1）、2025（令和7年2月）〕

キーワード：異所性妊娠、推定妊娠週数、腹部症状、多変量解析、後方視的研究

【ORIGINAL】

Regional core hospital experience with 132 ectopic pregnancy cases over ten years:
a retrospective studyHiroaki FUKUDA, Ayumu ISONO, Arisa MINAMINO, Ryosuke ARAGAKI
Tomoko NOGUCHI and Shiko HAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kinan Hospital

(Received 2024/4/19)

Abstract Background: The aim of this study was to predict risk factors associated with massive blood loss caused by ectopic pregnancy. Methods: We reviewed the medical records of 132 patients who underwent surgery for ectopic pregnancy, including 130 patients who underwent laparoscopic surgery and 2 patients who underwent abdominal surgery. Among these patients, 22 had massive blood loss, defined as more than 500 mL of blood loss detected during the operation. First, we compared the characteristics of the 22 patients with massive blood loss and the other 110 patients. Next, we performed a multivariate logistic regression analysis to assess the influence of the following 9 representative factors on the risk of massive blood loss in 68 patients for whom we could collect records for both gestational week and the urine hCG level; 1) over 7 weeks gestation; 2) a urine hCG level over 4000 mIU/mL; 3) no pregnancy history; 4) no delivery history; 5) the presence of a tubal ampulla pregnancy; 6) the presence of abdominal symptoms; 7) the presence of abnormal vaginal bleeding; 8) the presence of an ectopic gestational sac; and 9) the presence of pelvic fluid. Results: When the characteristics of the 22 patients with massive blood loss and the other 110 patients were compared, the following 7 factors were significantly different: 1) gestational week, 2) amount of blood loss, 3) tubal ampulla pregnancy, 4) abdominal symptoms, 5) abnormal vaginal bleeding, 6) ectopic gestational

sac, and 7) the presence of pelvic fluid. According to the multivariate analyses of the 68 patients, “abdominal symptoms” was significantly more likely to cause massive blood loss, while “tubal ampulla pregnancy” was significantly less likely to cause massive blood loss. There was a tendency for the number of cases with massive blood loss to increase with two factors, including “over 7 gestational weeks” and “a urine hCG level over 4000 mIU/mL”. Conclusions: When patients with a urine hCG level over 4000 mIU/mL at over 7 weeks gestation are suspected of having an ectopic pregnancy and have abdominal symptoms, we need to transfer these patients to core hospitals as soon as possible. [Adv Obstet Gynecol, 77(1), 2025(R7.2)]

Key words: ectopic pregnancy, over 7 gestational weeks, abdominal symptoms, multivariate analysis, retrospective study

緒 言

異所性妊娠は卵管を中心に子宮内腔以外に受精卵が着床して生育した疾患であり、全妊娠の1-2%の発生頻度である¹⁻³⁾。そのため産婦人科領域において、下腹部痛を主訴にした代表的な救急疾患であり、産婦人科医師以外でも遭遇する可能性が高く、ショックや急性腹症として診断されることもある。現在治療法としては腹腔鏡下の卵管摘出術もしくは卵管線状切開術が標準的であり、早期の発見が望ましい。そのなかで、当院は和歌山県南部の地域医療の中核を担い、医療圏で唯一緊急の婦人科腹腔鏡手術が可能な救急医療センターであり、紹介もしくは救急外来受診によって、当医療圏における異所性妊娠症例のほぼ全てを受け入れることとなっている。したがって、当院において治療した異所性妊娠の全症例のデータを収集することで、実質当医療圏で発生する異所性妊娠の大半を把握することが可能であると考えられる。加えて、当院での治療の大半は手術によって行われているため、本研究では手術時に発見される多量出血症例のリスク因子を手術前に同定することを主目的とした。具体的には、術中に計測された出血量の平均値や過去の報告を参照として、多量出血症例を出血量500 mL以上であった症例と定義したうえで⁴⁾、手術治療を行った症例を後方視的に解析した。

研究方法

本研究は、2007年1月から2023年12月の間に当院で異所性妊娠と診断し、治療した全ての症例を対象としたが、そのうちメトトレキサートによる薬物療法のみを選択した症例、他院でメ

トトレキサート療法を施行後に当院で腹腔鏡下卵管摘出術となった症例、頸管妊娠症例、著しいデータ不足があった症例を除外した。異所性妊娠の診断は、経腔超音波において子宮内に胎嚢が確認されないことや尿中・血清ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（human chorionic gonadotropin；hCG）値、場合によってはmagnetic resonance imaging（MRI）所見から診断され、最終的には切除した卵管や回収した妊娠組織などの手術検体の病理組織診断によって行われた。

解析対象となる症例については、患者の年齢、body mass index（BMI）、妊娠回数、分娩回数、最終月経からの推定妊娠週数、尿中hCG値、血清hCG値、手術時間、出血量（手術中に除去した腹腔内血腫含む）、卵管膨大部妊娠の症例数を診療録から収集した。超音波所見としては、異所性胎児心拍所見（子宮内以外の位置に心拍ありなどの所見がカルテ記載にあった場合など）、異所性胎嚢所見（子宮内以外の胎嚢様の所見がカルテ記載にあった場合など）、付属器異常所見（付属器腫大や血腫などの所見がカルテ記載にあった場合など）、腹腔内液体貯留所見を抽出し、症状としては性器出血の他に、受診の際に腹痛、嘔気・嘔吐の症状を訴えた症例を腹部症状ありとして症例数をカウントした。また、医療へのアクセス方法と治療結果の関連性を検討するために、来院時における紹介状の有無、田辺市外からの受診かどうか、に関する情報も収集した。

解析方法としては、腹腔内血腫を含めた出血量500 mL以上の多量出血22症例とその他の110症例の患者背景を単純に比較するために、t検

定・カイ二乗検定・マン・ホイットニーのU検定を使用して、収集した患者情報から抽出した20因子に関して解析した。その後、最終月経からの推定妊娠週数が診療録に記載されている110症例に関して、推定妊娠週数ごとに全症例数と多量出血症例数を集計して比較し、尿中hCG値が記載されていた81症例に関しても同様に、尿中hCG値ごとに全症例数と多量出血症例数を集計して比較した。これらの比較は、本研究の症例においてリスクとなりうる推定妊娠週数や尿中hCG値の基準値を探索することを目標として行った。

交絡因子の影響を除外して多量出血症例のリスク因子を指摘するために、多変量解析を行った。具体的には、推定妊娠週数、尿中hCG値の両方が診療録に記載された68症例（うち、多量出血6症例）に関して、推定妊娠週数7週以上、尿中hCG値4,000 mIU/mL以上、未経妊、未経産、卵管膨大部妊娠、腹部症状、性器出血、異所性胎嚢所見、腹腔内液体貯留所見の9因子の有無で2グループに分類して多重ロジスティック回帰分析を行った。

統計処理には、Microsoft Excel (Microsoft Corporation, レッドモンド, ワシントン州) と JMP version 12 for Windows (SAS Institute, Inc., 東京, 日本) を使用し、P値0.05未満を統計学的有意差ありと設定した（本研究は紀南病院倫理委員会承認されている）。

結 果

前述の除外基準のため、132症例が対象となり、そのうち130症例が腹腔鏡下手術（卵管摘出術107症例、卵管線状切開術7症例、卵巣部分切除術3症例、妊娠組織を回収した13症例）、2症例が腹式手術（卵管摘出術）を施行されていた（図1）。7割以上の症例が他院からの紹介であり（93/132症例）、およそ9割の症例で異所性妊娠の可能性を指摘してから7日以内に手術が施行されていた（114/132症例）。132症例の内訳は、術中所見・病理結果から判断して、卵管膨大部妊娠78症例、卵管峡部妊娠30症例、卵管間質部妊娠7症例、腹膜妊娠7症例、卵巣妊娠5症例、卵管流産5症例であった。132症例の中で手術中に500 mL以上の出血量を指摘された症例は22症例あり、そのうち10症例で輸血が施行されていた。

多量出血22症例とその他の110症例の患者背景を単純に比較した結果、前者で推定妊娠週数と尿中hCG値が有意に大きくなり、性器出血あり・腹部症状ありの症例数、異所性胎嚢所見ありの症例数、腹部液体貯留所見ありの症例数が多くなった（表1）。また、有意差はなかったが、多量出血22症例で手術時間が長くなる傾向が検出された。一方で、多量出血22症例においては、卵管膨大部妊娠の症例数、性器出血ありの症例数が有意に少なくなり、未経妊患者・未経産患者の症例数が少なくなる傾向が示された（表1）。



図1 解析対象

表1 患者背景

	全症例	多量出血症例	その他の症例	P値（注3）
年齢（歳）	30.8 ± 5.0（n=132）	30.1 ± 4.7（n=22）	30.9 ± 5.1（n=110）	0.47
BMI（kg/m ² ）（注1）	23.3 ± 4.4（n=116）	24.0 ± 4.7（n=19）	23.1 ± 4.3（n=97）	0.45
妊娠歴（G）	1.4 ± 1.4（n=132）	1.5 ± 1.1（n=22）	1.4 ± 1.5（n=110）	0.96
出産歴（P）	0.9 ± 0.9（n=132）	1.0 ± 0.8（n=22）	0.8 ± 1.0（n=110）	0.32
推定妊娠週数	7.2 ± 1.5（n=110）	8.2 ± 2.0（n=16）	7.1 ± 1.4（n=94）	<0.01
手術時間（分）	57.8 ± 24.5（n=132）	67.1 ± 18.9（n=22）	56.0 ± 25.1（n=110）	0.052
術中出血量（mL）（注1）	22.5（0.0-300.0）（n=132）	891.5（700.0-1463.8）（n=22）	0.5（0.0-100.8）（n=110）	<0.01
術前hCG値				
尿中hCG値（mIU/mL）	3784.0（1530.0-9956.0）（n=81）	8059.0（5580.7-21293.5）（n=10）	3326.0（1425.0-8746.0）（n=71）	0.023
血清hCG値（mIU/mL）	2461.6（1631.0-5477.4）（n=33）	1388.5（1025.9-1597.7）（n=4）	2909.4（1742.2-6348.3）（n=29）	0.065
紹介状なし	n=39/132（29.5%）	n=10/22（45.5%）	n=29/110（26.4%）	0.073
市外在住者数	n=59/132（44.7%）	n=7/22（31.8%）	n=52/110（47.3%）	0.18
未経妊患者数	n=40/132（30.3%）	n=3/22（13.6%）	n=37/110（33.6%）	0.062
未経産患者数	n=59/132（44.7%）	n=6/22（27.3%）	n=53/110（48.2%）	0.072
卵管膨大部妊娠数	n=83/132（62.9%）	n=7/22（31.8%）	n=76/110（69.1%）	<0.01
症状				
腹部症状（注2）	n=59/132（44.7%）	n=20/22（90.9%）	n=39/110（35.5%）	<0.01
性器出血	n=32/132（24.2%）	n=2/22（9.1%）	n=30/110（27.3%）	0.049
術前経腔超音波所見				
異所性胎児心拍所見	n=11/132（8.3%）	n=0/22（0.0%）	n=11/110（10.0%）	0.12
異所性胎嚢所見	n=50/132（37.9%）	n=4/22（18.2%）	n=46/110（41.8%）	0.037
付属器異常所見	n=57/132（43.2%）	n=9/22（40.9%）	n=48/110（43.6%）	0.81
腹腔内液体貯留所見	n=73/132（55.3%）	n=21/22（95.5%）	n=52/110（47.3%）	<0.01

注1：Body mass index

注2：術中出血量は除去された腹腔内血腫を含む。

注3：腹部症状は腹痛（57症例）、嘔気・嘔吐（6症例、腹痛と4症例重複）を含む。

注4：多量出血22症例とその他110症例に関して比較したP値を記載した。

以上の結果から、表1に示される、未経妊患者（ $P=0.062$ ）・未経産患者（ $P=0.072$ ）、卵管膨大部妊娠（ $P<0.01$ ）、腹部症状（ $P<0.01$ ）、性器出血（ $P=0.049$ ）、異所性胎嚢所見（ $P=0.037$ ）、腹腔内液体貯留所見（ $P<0.01$ ）に関しては、P値が0.10未満であり、多量出血のリスク因子となる可能性があると考えられたため、多変量解析の項目とすることとした。また、受診時の状況としては、田辺市内外という居住地での差はなかったものの、紹介状がない患者において多量出血症例が多くなる傾向があった。

132症例の中でカルテから週数を推定できた110症例を週数ごとに分けて、多量出血症例数を比較した。結果、6週6日以下の症例に関しては、53症例中4症例のみであった一方で、7週0日以降では47症例中12症例であり、週数が進行するごとに割合も増加する傾向がみられた（表2）。尿中hCG値に関して81症例を、～1,999、2,000～3,999、4,000～5,999、6,000～7,999、

表2 推定妊娠週数ごとの多量出血症例数と割合

推定妊娠週数	多量出血症例	全症例
4w0d～4w6d	0（0.0%）	2
5w0d～5w6d	4（19.0%）	21
6w0d～6w6d	0（0.0%）	30
7w0d～7w6d	3（11.1%）	27
8w0d～8w6d	4（23.5%）	17
9w0d～9w6d	1（16.7%）	6
10w0d～10w6d	3（75.0%）	4
11w0d～11w6d	1（50.0%）	2
12w0d～12w6d	0（0.0%）	1
全体	16（14.5%）	110

※推定妊娠週数が記載された110症例に関して、推定妊娠週数で9グループに分割して、多量出血症例数と全症例数を比較した。

8,000～9,999、10,000～mIU/mLの6グループに分類したところ、3,999 mIU/mL以下の症例に関しては、44症例中2症例のみであった一方で、4,000 mIU/mL以上では37症例中8症例であり、尿中hCG値の上昇とともに増加する傾向がみられた（表3）。これらの結果から、本研究

表3 尿中hCG値ごとの多量出血症例数と割合

尿中hCG値	多量出血症例	全症例
～1999 mIU/mL	1 (4.2%)	24
2000～3999 mIU/mL	1 (5.0%)	20
4000～5999 mIU/mL	2 (20.0%)	10
6000～7999 mIU/mL	1 (25.0%)	4
8000～9999 mIU/mL	1 (25.0%)	4
10000～ mIU/mL	4 (21.1%)	19
全体	10 (12.3%)	81

※尿中hCG値が記載された81症例に関して、尿中hCG値で6グループに分割して、多量出血症例数と全症例数を比較した。

表4 各因子の影響力の解析結果

因子	オッズ比 (95%信頼区間, 人数) (注)	P値
推定妊娠週数 7週以上	NA (NA - NA, n=6/39)	0.061
尿中hCG値 4000mIU/mL以上	2.9 (0.5 - 16.9, n=4/29)	0.097
未経妊	0.5 (0.1 - 4.4, n=1/19)	0.45
未経産	0.2 (0 - 1.9, n=1/31)	0.84
卵管膨大部妊娠	NA (NA - NA, n=0/43)	0.024
腹部症状	NA (NA - NA, n=6/25)	0.028
性器出血	NA (NA - NA, n=0/16)	0.31
異所性胎嚢所見	NA (NA - NA, n=0/31)	0.14
腹腔内液体貯留所見	8.3 (0.9 - 75.2, n=5/28)	0.22

※推定妊娠週数、尿中hCG値の両方が記載された68症例に関して、各因子の有無に関して分類して多変量解析を行い、多量出血症例に与える影響力を解析した。

注：人数は、68症例中で各因子について該当する因子ありの症例について、多量出血症例の症例数/全症例数を表示した。

の限られた症例数においてではあるものの、推定妊娠週数に関しては妊娠7週以上 (n=4/53 vs. n=12/57, P=0.045)、尿中hCG値に関しては、4,000 mIU/mL以上 (n=2/44 vs. n=7/37, P=0.020) が基準となることが推測された。過去の報告とおおよそ合致するため^{8,9)}、多変量解析ではこの基準を使用することとした。

推定妊娠週数、尿中hCG値両方が診療録に記載された68症例に関して、9因子に関して多変量解析した結果、腹部症状の因子で有意に多量出血症例が増加した一方で、卵管膨大部妊娠の因子で多量出血症例が有意に減少した (表4)。さらに、有意差は指摘できないものの、推定妊娠週数7週以上 (P=0.061) と尿中hCG値4,000 mIU/mL以上 (P=0.097) の因子で多量

出血症例が増加する傾向がみられた。

考 察

本研究では、当医療圏のほぼ全ての異所性妊娠症例が集積することが予想されるという利点に着目して、主に多量出血症例のリスク因子を指摘することを目的に手術を施行した132症例を解析した。過去の報告を参考にして、術中に指摘された出血量が500 mL以上を多量出血症例と定義したところ、22症例が該当し、おおよそ20%であり、過去の報告と同じような傾向となった⁴⁻⁷⁾。多量出血症例では循環動態が不安定となった状態での救急外来受診、もしくは救急搬送となる可能性があり、腹腔鏡下の卵管線状切開術による病側卵管温存も困難になる。実際に本研究でも紹介状を持たない患者で多量出血症例が多くなる傾向も指摘でき、緊急の対応という意味からも多量出血のリスク因子を抽出してその結果を広く共有することは、地域医療の中核病院として大きな意義があると考えられた。

多量出血の可能性に関して予想通り、推定妊娠週数が大きくなるほど高くなり、同時に腹部症状があることも強い影響力を示した。一方で後方視的にカルテ記載から収集したものであったものの、異所性胎嚢所見や付属器異常所見がある症例では多量出血症例が少ない傾向がみられたことから、経腔超音波での異常所見が早期診断の一助になっている可能性が考えられた。また、卵管膨大部妊娠症例でも有意差をもって多量出血症例が少なく、腹腔内出血量と卵管破裂に注目した過去の報告の結果と類似していた^{4,10)}。以上の結果から、より多く、精度の高いデータから因果関係を調査することが今後の課題として有用と思われた。

次に、後方視的研究であるために必ずしも全データが収集できなかったという制限があり、68症例中で多量出血6症例に対しての多変量解析を行ったため、十分な結果となっていない可能性はある。実際に、推定妊娠週数、尿中hCG値に関しての多変量解析では有意差が検出できなかった。しかし、推定妊娠週数7週以上、尿

中hCG値 4,000 mIU/mL以上の項目でそれぞれP値が0.061, 0.097であったことから、今後大規模のデータがあれば、妊娠7週、尿中hCG値4,000 mIU/mL以上といったような基準を指摘することが可能であるかもしれない。本研究では132症例に関して患者背景を比較した結果を参考としたうえで、そのなかから68症例に関する多変量解析の項目を検討したため、今後、一貫した臨床データを取得できる大学病院のような施設での研究が有用であると考ええる。

加えて、当院では①不妊症患者が非常に少ないこと、②卵管線状切開術の施行が非常に少ないこと、などの偏りがあった。後ろ向きのデータ収集であり、調査期間が2007年から2023年と長く症例数も限られていることから、尿中・血清hCG値など加療の方針も一定にはならず、症状に関しても腹部症状・性器出血と大まかな分類にとどめることとなり、一般的に出血量と関係があるとされる因子^{4,10)}の抽出も制限されていた。

前述の推定妊娠週数や尿中hCG値の基準値の提案についてと同様に、今後より大規模な研究を行うことで検証していくことが必要であると考えられる。

結 論

132症例の解析結果から、腹部症状があり、推定妊娠週数7週以上、尿中hCG値 4,000 mIU/mL以上の異所性妊娠を疑う症例に関しては多量出血の可能性が高くなる傾向があるため、該当する症例の場合はより慎重な対応が必要である。

利益相反の開示

著者らは、この論文の内容に関して、開示すべき利益相反を有しないことを表明する。

参考文献

- 1) Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. : Sites of ectopic pregnancy:a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod*, 17 : 3224-3230, 2002.
- 2) Gingold JA, Janmey I, Gemmell L, et al. : Effect of Methotrexate on Salpingostomy Completion Rate for Tubal Ectopic Pregnancy:A Retrospective Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol*, 28 : 1334-1342 e3, 2021.
- 3) American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology : ACOG Practice Bulletin No.193:Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 131:e91-e103, 2018.
- 4) 矢澤浩之, 帆保 翼, 矢澤里穂, 他 : 当院における異所性妊娠大量出血症例の手術成績と管理の現状. *日産婦内視鏡会誌*, 37 (1) : 30-37, 2021.
- 5) Odejinmi F, Sangrithi M, Olowu O : Operative laparoscopy as the mainstay method in management of hemodynamically unstable patients with ectopic pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol*, 18 : 179-183, 2011.
- 6) Cohen A, Almog B, Satel A, et al. : Laparoscopy versus laparotomy in the management of ectopic pregnancy with massive hemoperitoneum. *Int J Gynaecol Obstet*, 123 : 139-141, 2013.
- 7) Sagiv R, Debby A, Sadan O, et al. : Laparoscopic surgery for extrauterine pregnancy in hemodynamically unstable patients. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 8 : 529-532, 2001.
- 8) Ammar Al Naimi AA, Moore P, Brüggmann D, et al. : Ectopic pregnancy: a single-center experience over ten years. *Reprod Biol Endocrinol*, 19 : 79, 2021.
- 9) Honda M, Isono W, Tsuchiya A, et al. : Association between Serum hCG Level and Persistent Trophoblasts after Laparoscopic Surgery for Tubal Ectopic Pregnancy:A Retrospective Study. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 50 : 72, 2023.
- 10) Goksedef BPC, Kef S, Akca A, et al. : Risk factors for rupture in tubal ectopic pregnancy:definition of the clinical findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 154 : 96-99, 2011.