

自然妊娠後に発症した正所異所同時妊娠の1例

高谷 優・大平安希子・栗山 千晶・坂田周治郎・大石 恵一
末森 彩乃・中藤 光里・大羽 輝・三苫 智裕・加藤 正和
三島 桜子・桐野 智江・牧 尉太・衛藤英理子・増山 寿

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

Heterotopic pregnancy after spontaneous pregnancy: A case report

Yu Takaya・Akiko Ohira・Chiaki Kuriyama・Shujiro Sakata・Keiichi Oishi
Ayano Suemori・Hikari Nakato・Hikaru Oba・Tomohiro Mitoma・Masakazu Kato
Sakurako Mishima・Satoe Kirino・Jota Maki・Eriko Eto・Hisashi Masuyama

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Science

正所異所同時妊娠 (HP; Heterotopic Pregnancy) は、子宮内妊娠と異所性妊娠が共存している状態である。生殖補助医療 (ART) が要因の1つと考えられているが、自然妊娠後に発生したHPの1例を経験したので報告する。

症例は30歳、4妊1産。自然妊娠にて妊娠成立し前医で妊娠管理していた。妊娠8週2日に急激な右下腹部痛が出現し前医に救急搬送された。子宮内に週数相当の胎芽と、ダグラス窩に液体貯留、右卵巢周囲に血腫像が疑われ、一時的に血圧低下を認めたため当院へ転院。卵巢出血に対して保存的加療を開始した。しかし翌日に血圧低下と腹腔内出血の増悪を認め、循環血液量減少性ショックと診断し緊急手術となった。術中所見より右卵管膨大部妊娠破裂と診断、右卵管切除術が施行された。術後経過良好で術後5日目に退院となった。その後の妊娠経過は良好であり、妊娠40週6日に経陰分娩にて男児を出産した。

正所異所同時妊娠は子宮内妊娠の存在により子宮外の嚢胞を黄体嚢胞と間違えやすく、診断が困難である。ART後妊娠の他に骨盤内炎症性疾患、卵管手術歴、卵巢刺激などが正所異所同時妊娠のリスク因子と考えられているが、本症例は該当せず診断に苦慮した1例であった。妊娠初期に子宮内妊娠を確認した後の急性腹症、循環血液量減少性ショックの原因として、正所異所同時妊娠の可能性を考慮する必要があると考えられた。

A heterotopic pregnancy refers to the coexistence of intrauterine and ectopic pregnancies. Assisted reproductive technology (ART) is a known contributor to this abnormality.

We describe a woman (G4P1) who conceived spontaneously and developed sudden right lower abdominal pain at 8 weeks and 2 days of pregnancy. She was transported to her physician as an emergency, and examination revealed a fetus in utero, fluid accumulation in the Douglas fossa, and a hematoma around the right ovary. She was transferred to our hospital for management of hypotension, and we initiated conservative treatment for ovarian hemorrhage. Her blood pressure decreased and intra-abdominal bleeding increased the following day, necessitating emergency surgery. Intraoperatively, we detected a ruptured right fallopian tube pregnancy, which was resected. The patient had an uneventful postoperative course and was discharged. She subsequently delivered a male neonate at 40 weeks and 6 days of gestation.

Diagnosis of a heterotopic pregnancy is challenging in cases of a concomitant intrauterine pregnancy, and risk factors include post-ART-induced pregnancy, pelvic inflammatory disease, previous fallopian tube surgery, and ovarian stimulation. Heterotopic pregnancy should be considered among the differential diagnoses in cases of acute abdomen and hypovolemic shock during the early stages of pregnancy.

キーワード：正所異所同時妊娠、循環血液量減少性ショック、自然妊娠、生殖補助医療

Key words: heterotopic pregnancy, hypovolemic shock, spontaneous pregnancy, assisted reproductive technology

緒言

正所異所同時妊娠 (HP; Heterotopic Pregnancy) は、子宮内妊娠と異所性妊娠が共存している状態である¹⁾。稀な疾患であるが、生殖補助医療 (ART; Assisted

Reproductive Technology) が要因の1つと考えられており、自然妊娠での発症率が約30,000例に1例であるのに対し、ART後妊娠では約1,000例に1.5例に増加すると報告されており²⁾、ART後妊娠の場合は子宮腔内に妊娠を確認した場合でも異所性妊娠の可能性を考慮する必

要性がある。

今回、自然妊娠後に正所異所同時妊娠を発症した稀な症例を経験した。正所異所同時妊娠は子宮腔内の妊娠の存在のため異所性妊娠の存在が見落とされやすい疾患であるが、本症例はART後妊娠ではないことから、さらに診断に苦慮した1例となったため報告する。

症 例

30歳，4妊1産（①自然妊娠，経膈分娩にて出産 ②自然妊娠，7～8週で自然流産後に自然排出 ③人工授精，7～8週で自然流産後に自然排出），初経11歳，月経は31日周期，7～8日持続，順，多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の指摘はない。既往歴：子宮頸部高度異形成に対し円錐切除術を施行している。アレルギー：なし。家族歴：なし。

前回の流産後に月経発来なく自然妊娠にて妊娠成立し，前医にて妊娠管理していた。妊娠8週2日に急激な右下腹部痛が出現し前医に救急搬送された。血圧は91/50mmHgと低下しており，子宮内にCRL 14.7mm（妊娠8週2日相当）の胎芽と胎児心拍，ダグラス窩に液体貯留，右卵巣周囲に血腫を疑う低エコー像を認めた。血圧低下が改善せず，右下腹部痛の増悪を認めたため，当院へ転院搬送となった。当院搬送時，血圧93/61mmHg，心拍数85回/分であった。血液検査所見は，WBC 15,390/ μ L，RBC 345万/ μ L，Hb 10.3g/dL，PLT 24.2万/ μ L，PT 78%，APTT 29.5sec，CRP 0.09mg/dL，hCG 77,028.0mIU/mLであった。経膈超音波検査にて前医と同様に，子宮内に胎児心拍を伴うCRL 11.3mm（妊娠7週4日相当）の胎芽を認めるとともに，ダグラス窩に約40mmの液体貯留を認めた（図1-a）。さらに，右卵巣周囲に46mm \times 27mmの血腫を疑う腫瘍影と24mm \times 26mmの嚢胞様の低エコー像を認め，卵巣出血が疑われた（図1-b）。

図1-a



血圧96/55mmHg，心拍数74回/分と増悪なく経過したため，輸液と鎮痛による保存的加療を開始した。しかし翌日早朝に血圧84/46mmHg，心拍数90回/分とショックバイタルとなり，血液検査にてHb 8.3g/dLと貧血の進行があり輸液を増量した。しかし，血圧65/37mmHg，心拍数111回/分とさらにショックバイタルが進行した。超音波検査を再度施行したところ，肝表面にまで液体貯留が増悪しており，腹腔内活動性出血による循環血液量減少性ショックと診断し緊急腹腔鏡手術の方針となった。

術中，腹腔内には肝表面に及ぶ多量の血液貯留を認めた。右付属器を観察したところ，右卵管膨大部は腫大しており，右卵管采からは血液流出とわずかな妊娠組織の露出を認めた（図2-a，b）。以上より右卵管膨大部妊娠の破裂と診断し，右卵管切除を施行した。手術時間は1時間19分，総出血量は2,100mL，濃厚赤血球6単位を輸血した。摘出した右卵管を病理検査に提出したところ，右卵管采に栄養膜細胞を認め同部位に着床したと考えられた。

術後経過良好で術後5日目に退院となった。

その後円錐切除術の既往もあり切迫流産に注意して経過観察したが，安静にて頸管長短縮なく，妊娠経過は良好であった。妊娠40週6日に高位破水のため入院した。入院後陣痛発来し，経膈分娩にて出産した。児は男児，体重2,784g，Apgar Score 8点（1分）/9点（5分），UmApH 7.271で出生した。

考 案

異所性妊娠とは，受精卵が子宮内腔外に着床することであり，全妊娠の約1～2%の頻度で発症する¹⁾。異所性妊娠の症状は，無月経に続く下腹部痛と性器出血であり，症状で流産と区別することは難しい。異所性妊娠はその着床部位により，卵管妊娠，間質部妊娠，頸管妊娠，帝王切開瘢痕部妊娠，卵巣妊娠，腹腔妊娠，着床部

図1-b

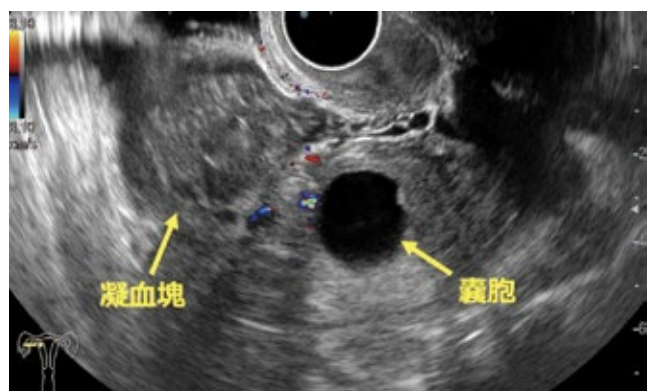


図1 当院搬送時の経膈超音波所見

- a. 子宮内に胎嚢と胎児心拍を認める。ダグラス窩には液体貯留を認める。
b. 右卵巣付近。嚢胞と思われる低エコー域と凝血塊を認める。カラードプラ像で活動性出血を疑う血流像は認めない。

位不明異所性妊娠に分類される²⁾。最も頻度が多いのは卵管妊娠であり、異所性妊娠の約95%を占める。適切な管理が遅れると破裂をきたし、多量出血により命を落とす場合もある疾患である³⁾。

正所異所同時妊娠とは、子宮内妊娠と異所性妊娠が共存している状態である⁴⁾。その発症率は妊娠30,000例に1例と考えられており⁴⁾、非常に稀な疾患である。しかしART後妊娠や排卵誘発後に成立した妊娠では頻度が上昇し、ART後妊娠では0.15~1%に増加すると報告されている⁵⁾。よって子宮腔内に妊娠を確認しても異所性妊娠の可能性を除外することはできない。ARTが正所異所同時妊娠を引き起こす原因としては、複数個胚の移植が報告されている。また、胚移植時に子宮腔からの逆行性運動によって起こる可能性や、胚移植時のカテーテル先端の留置位置や胚注入に使用した培養液や圧力の過多、手技による子宮内膜損傷などが考えられている⁶⁾⁷⁾。その他のリスク因子としては、異所性妊娠のリスク因子と同様であり⁸⁾⁹⁾、骨盤内炎症性疾患の既往、卵管手術歴、卵巣刺激、高齢妊娠、喫煙、異所性妊娠の既往などが含まれる⁸⁾⁹⁾。ARTを必要とする患者はしばしばこれらの要因を有している。本症例はいずれのリスク因子も該当しておらず、診断に苦慮した症例であった。

正所異所同時妊娠の臨床症状は無症候性、腹痛、付属器や腹部全体の圧痛、性器出血、循環血液量減少性ショックなどであり、特異的な症状に乏しい¹⁰⁾。超音波検査においては、子宮内妊娠の存在により子宮外嚢胞を黄体嚢胞、ルテイン嚢胞、卵巣過剰刺激症候群による腹水などとの鑑別が困難な疾患である⁴⁾。特に胎芽や胎児心拍が確認できない場合の診断は非常に困難である⁴⁾。超音波カラードプラ法のring of fire像が異所性妊娠の診断に有効である(感度96%、特異度93%)¹¹⁾。

ring of fire像は腫瘤を取り囲む血流像として観察され、成長した絨毛の血流を反映している。本症例では子宮外嚢胞内に胎芽や胎児心拍を認めず、嚢胞周囲のring of fire像も観察されなかったため、経膈超音波検査での診断が困難であった。

正所異所同時妊娠の管理について確立したガイドラインはないが、異所性妊娠の治療に準じることが一般的であり、手術療法、待機療法が選択される³⁾。正所異所同時妊娠の場合、異所性妊娠のみの場合とは異なり、子宮内妊娠の温存も治療の重要なポイントとなるため、治療選択をより困難なものとしている。下腹部痛など有症状の場合や、血行動態が不安定な場合、破裂の徴候がある場合には手術療法が強く推奨される。卵管妊娠では卵管切除術か卵管切開術が行われる¹²⁾。対側卵管の状態が悪いときは卵管切開術が卵管切除術より妊孕性が優れていると報告されているが¹³⁾、対側卵管の状態が正常であれば術後の妊孕性に両者で大きな差はない¹⁴⁾。日本産婦人科内視鏡学会で提案されている卵管切開術の適応基準は、挙児希望あり、腫瘤径5cm未満、血清hCG<10,000mIU/mL、初回卵管妊娠、胎児心拍陰性、未破裂卵管の6項目である³⁾。待機療法は全身状態が良好な場合に選択可能である¹⁵⁾。異所性妊娠における待機療法の基準は、胎児心拍が存在しないこと、腫瘤径が30mm未満であること、血清 β -hCG値が1,500mIU/mL未満であることが挙げられている¹⁶⁾。正所異所同時妊娠の場合、hCG値での評価は子宮内妊娠の存在のため判断が困難であるため慎重な経過観察が必要である。本症例は血清hCG値を経時的に測定した(図3)。hCGは胎盤絨毛で生成、分泌される糖タンパク質ホルモンであり、胎盤機能を反映するよい指標とされている。構造的には α と β の2つのサブユニットからなる。 α サブユニットは下垂体前葉から分泌されるLH、FSH、TSHと共通で

図2-a



図2-b



図2 腹腔鏡下手術所見

- a. 右卵管膨大部は腫大し、鮮血が流出している。
b. 右卵管采より妊娠組織が露出している。



図3 本症例における血清hCG値の経過

本症例において血清hCG値は、手術後一時的に低下し、その後再度上昇に転じた。

あるのに対し、 β サブユニットはそれぞれのホルモンに特異的であることから、胎盤絨毛由来のhCG増加を測定するのにしばしば血清 β -hCGが測定される¹⁷⁾。しかし、現在の保険診療において血清hCG値、 β -hCG値を同時に測定した場合、主たる一方のみ算定可能である。産婦人科診療ガイドライン産科編2023において、血清hCG値の推移の観察が正常妊娠、異所性妊娠、流産の鑑別に有用である²⁾と記載されていることから、血清hCG値のみの測定で十分であると考え、本症例では血清hCG値の測定のみをおこなった。通常妊娠8~12週頃までは血清hCG値は上昇し続けるはずであるが¹⁸⁾、本症例は手術翌日である妊娠8週4日の時点で一時的に血清hCG値が低下し、その後再度上昇に転じていた。これは、血清hCG値の経過が待機療法を選択した場合の経過観察に有効である可能性を示唆する所見と考えられた。しかし、血清hCG値検査の診断への有用性については一定の見解がなく、子宮内妊娠の存在によりその診断的価値は限定的であるとされている¹⁹⁾。異所性妊娠の場合、薬物療法としてメトトレキサート局所注射がある。メトトレキサートは絨毛芽細胞の増殖を止め、胚を破壊することで妊娠を中止させる効果をもつ²⁰⁾。異所性妊娠に対するメトトレキサートの適応としては、全身状態が安定していること、血清 β -hCG値が1,500mIU/mL未満(5,000mIU/mL未満までは可能)であること、胎児心拍が確認できないことが挙げられている²¹⁾。正所異所同時妊娠の場合は、子宮内妊娠児への催奇形性のリスクがあり推奨されないと報告されている²²⁾。本症例では、当初正所異所同時妊娠の診断には至らず、卵巣出血が疑われたため、バイタルの変動と腹腔内出血の増悪に注意しながら慎重に保存的加療を開始した。その後ショックバイタルを呈し全身状態の悪化を認めたため速やかな外科的介入が必要と判断し、緊急腹腔鏡手術を施行し、正所異所同時妊娠の診断となった。仮に転院当日から正所異所同時妊娠が強く

疑われていた場合、腹腔内出血を認め破裂の徴候があるため、腹腔内出血が増大し全身状態が悪化する前に手術療法を施行できた可能性がある。しかし、本症例は正所異所同時妊娠の根拠となる所見に乏しく、診断が困難であった。また、子宮内妊娠の存在下で、手術療法を選択するのは難しい状況であったと考えられる。

結 語

自然妊娠後に発症した正所異所同時妊娠の1例を経験した。ART後妊娠では特に注意が必要だが、本症例のように自然妊娠でありその他の発症リスクを有さない症例でも生じる場合があるため、妊娠初期に子宮内妊娠を確認した後の急性腹症、循環血液量減少性ショックの原因として、正所異所同時妊娠の可能性を考慮する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編. 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第4版. 東京: 日本産婦人科学会, 2018; 187.
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医学会編. 産婦人科診療ガイドライン産科編2023. 東京: 杏林舎, 2023; 119-121.
- 3) 日本産科婦人科内視鏡学会編. 産婦人科内視鏡手術ガイドライン2019年版. 東京: 金原出版, 2019; 63-76.
- 4) Harzif AK, Hyaswicaksono P, Kurniawan RH, Wiweko B. Heterotopic Pregnancy: Diagnosis and pitfall in ultrasonography. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2021; 10(1): 53-56.
- 5) Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology

- procedures. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 595-604.
- 6) Oancea M, Ciortea R, Diculescu D, Poienar AA, Grigore M, Lupean RA, Nicula R, Chira D, Strilciuc S, Mihiu D. Spontaneous heterotopic pregnancy with unaffected intrauterine pregnancy: systematic review of clinical outcomes. *Med (Kaunas)* 2020; 56: 665.
 - 7) Luo X, Lim CE, Huang C, Wu J, Wong WS, Cheng NC. Heterotopic pregnancy following in vitro fertilization and embryo transfer: 12 cases report. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 325-329.
 - 8) Faschingbauer F, Mueller A, Voigt F, Beckmann MW, Goecke TW. Treatment of heterotopic cervical pregnancies. *Fertil Steril* 2011; 95(5): 1787.e9-13.
 - 9) Refaat B, Dalton E, Ledger WL. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13: 30.
 - 10) Wu Z, Zhang X, Xu P, Huang X. Clinical analysis of 50 patients with heterotopic pregnancy after ovulation induction or embryo transfer. *Eur J Med Res* 2018; 23: 17.
 - 11) Li XH, Ouyang Y, Lu GX. Value of transvaginal sonography in diagnosing heterotopic pregnancy after in-vitro fertilization with embryo transfer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(5): 563-569.
 - 12) Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E, Shephard LA, Horne AW. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011; 37(4): 231-240.
 - 13) Mol BW, Matthijisse HC, Tinga DJ, Huynh T, Hajenius PJ, Ankum WM, Bossuyt PM, Veen FVD. Fertility after conservative and radical surgery for tubal pregnancy. *Hum Reprod* 1998; 13: 1804-1809.
 - 14) Mol F, Mello NMV, Strandell AS, Strandell K, Jurkovic D, Ross J, Barnhart KT, Yalcinkaya TM, Verhoeve HR, Graziosi GCM, Koks CAM, Klinte I, Hogström L, Janssen ICAH, Kragt H, Hoek A, Trimbos-Kemper TCM, Broekmans FJM, Willemsen WNP, Ankum WM, Mol BW, Wely MVW, Veen FVD, Hajenius PJ. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEPstudy): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1483-1489.
 - 15) Mohr-Sasson A, Tamir M, Mugilevsky D, Meyer R, Mashiach R. Should expectant management of heterotopic pregnancy be considered? *Arch Gynecol Obstet* 2022; 306(4): 1127-1133.
 - 16) Mavrelou D, Nicks H, Jamil A, Hoo W, Jauniaux E, Jurkovic D. Efficacy and safety of a clinical protocol for expectant management of selected women diagnosed with a tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 102-107.
 - 17) Nwabuobi C, Arlier S, Schatz F, Guzeloglu-Kayisli O, Lockwood CJ, Kayisli UA. hCG: biological functions and clinical applications. *Int J Mol Sci* 2017; 18(10): 2037.
 - 18) Skogler J, Moberg T, Tancredi L, Styrnisdóttir L, Hedayati E, Alarcon-Ruiz CA, Khamis A, Persad E, Iskandarani G, Hansson SR, Bruschetti M. Association between human chorionic gonadotropin (hCG) levels and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertens* 2023; 34:124-137.
 - 19) Diallo D, Aubard Y, Piver P, Baudet JH. Heterotopic pregnancy: a report of 5 cases and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000; 29: 131-141.
 - 20) Solangon SA, Wely MV, Mello NV, Mol BW, Ross JA, Jurkovic D. Methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: An individual participant data meta-analysis *Acta Obstet Gynecol Scand* 2023; 102(9):1159-1175.
 - 21) Green-top Guideline No. 21. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BJOG* 2016; 123: e15-55.
 - 22) Farnaghi S, Kothari A. Heterotopic pregnancy: a report of two cases. *AJUM* 2013; 16(1): 30-36.
-
- 【連絡先】**
高谷 優
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話：086-235-7320 FAX：086-225-9570
E-mail：pv7f67z8@s.okayama-u.ac.jp