

臨床研究 子宮外妊娠の治療としてのメソトレキセート単回投与方法

松浦 基樹, 福中 香織, 福中 規功, 田中 恵

Single-Dose Methotrexate Protocols for the Treatment of Ectopic Pregnancy

Motoki MATSUURA, Kaori FUKUNAKA, Noriyoshi FUKUNAKA, Satoshi TANAKA

Key Words : 子宮外妊娠, 治療, メソトレキセート

はじめに

子宮外妊娠の発生率は自然妊娠の場合約1%とされているが, 近年のARTの普及により子宮外妊娠の増加が示唆されている. 現在では, 子宮外妊娠の大部分は未破裂の状態と診断されるようになってきており, 開腹手術に比べ侵襲の少ない, 腹腔鏡下手術, メソトレキセート (MTX) を使用した薬物療法, 待機療法が広く行われるようになってきた.

MTXを使用した薬物療法は1980年代に普及し始め, 現在日本では保険適応はないが, 数多くの施設で行われている. 投与方法はMTX: 1 mg/kgを隔日で筋肉内に投与するとともにロイコポリン: 0.1mg/kgを併用する複数回投与方法と, MTX: 50 mg/m²を1回筋肉内に投与する単回投与方法が主に行われている. 以前は複数回投与方法が優れているとされていたが¹⁾, 近年単回投与方法の有効性が示されてきており^{2) 3) 4) 5)}, 投与回数, 投与量が少なく, 副作用の発現頻度の低い単回投与方法が好まれるようになってきた. 当科においても表1の条件を満たすものには積極的にMTX単回投与方法を行い, 機能温存をはかっている.

表1 MTX療法の適応

未破裂
胎児心拍なし
有痛性腫瘍なし
拳児希望あり

症 例

当科において2006-2007年の間, 23例の子宮外妊娠を経験し, そのうち7例にMTX単回投与方法を行った(表2). 7例のうち成功したのは6例であり(成功率85.7%), 1例のみMTX投与後に卵管破裂を起こし, 緊急手術を施行した. MTX療法後, 7例中3例は妊娠に成功しており, そのうち2症例を呈示する.

表2 患者背景

	年齢	妊娠歴	妊娠週数	hCG (IU/l)	投与回数	転記	その後の妊娠の有無	子宮外妊娠の既往
症例1	31	G0P0	7週1日	1000-3000	1回	成功	妊娠	なし
症例2	25	G2P1	6週6日	1000-3000	2回	成功	妊娠	なし
症例3	26	G2P1	12週4日	<1000	1回	成功	妊娠	なし
症例4	32	G2P0	8週3日	>3000	1回	失敗	なし	あり
症例5	29	G0P0	5週4日	>3000	3回	成功	なし	なし
症例6	27	G1P0	4週5日	>3000	2回	成功	なし	あり
症例7	27	G0P0	7週0日	1000-3000	1回	成功	なし	なし

* 妊娠週数は最終月経より推定
* hCGはMTX投与日の値で, 表中では<1000, 1000-3000, >3000の3つに分類

症例1: 31歳. 0経妊0経産. 特記すべき既往歴なし. 不妊治療(クロミッド+hCG)にて妊娠成功. 当科受診時(最終月経より5週3日), 妊娠反応は陽性であったが子宮内に胎嚢(GS)認めず, 尿中hCG<1000IU/lであるため経過観察とした. 1週間後, 尿中hCGは1000~2000IU/lと上昇していたが, 子宮内にGS認めず, さらにその2日後(7週1日)には尿中hCG>2000IU/lとなったが子宮内にGSを認めないため, 子宮外妊娠の診断で, 十分なインフォームド Consentのもと同日MTX50mg/m²を投与した. Day7のhCGは1500IU/l, Day14には600IU/lまで下降し, さらにその2週間後には妊娠反応陰性となったため治療終了となった. 治療後5ヶ月で自然妊

娠, 妊娠経過も順調であった.

症例2: 25歳. 2経妊1経産. 特記すべき既往歴なし. 自然妊娠にて当科受診(最終月経より5週6日), 子宮内に胎嚢(GS)認めなかったが, 尿中hCG<1000IU/1であるため経過観察とした. 1週間後(6週6日), 尿中hCG>2000IU/1と上昇していたが, 子宮内にGS認めず, 左付属器に2.5cmの血腫と思われる腫瘤を認め, 子宮外妊娠の診断で, 十分なインフォームド Consentのもと同日MTX50mg/m²を投与した. Day7のhCGは1000~2000IU/1と下降していたが, Day14には再度hCG>2000IU/1と上昇したため2回目の投与を行った. その1週間後にはhCG<1000IU/1と下降し, さらにその3週間後には妊娠反応陰性となったため治療終了となった. 治療後7ヶ月で自然妊娠, 妊娠経過も順調であった.

考 察

メソトレキセート(MTX)は葉酸代謝拮抗剤であり, 産婦人科領域では絨毛性疾患に使用されることが多い薬剤である⁹⁾. 子宮外妊娠に対しては1980年代より使用される頻度が多くなり, 現在では機能温存療法として, 保険適応外ではあるが日本の多くの施設で行われている. 投与方法としては前述したように複数回投与方法と単回投与方法が知られているが, 我々の施設では, 簡便で副作用も少ない単回投与方法を行っている. 両者を直接比較した研究では²⁾, 複数回投与方法と単回投与方法の成功率は95%および90%で有意差はなく, 単回投与方法ではMTX投与量は有意に少なかったと報告している.

単回投与方法はMTX: 50mg/m²を1回筋肉内に投与し, 投与1週間後にhCGの下降が不良な場合には再投与し, 3回まで投与してもhCGの下降が悪ければ外科的治療が必要となってくる.

MTX単回投与方法の有効性を最初に示したのはstovallらで⁷⁾, 96.7%の成功率と報告している. 最近の報告でも90%以上の成功率を示しているものが多く, 子宮外妊娠に対する機能温存療法としては確立した治療法となってきた.

機能温存療法を選択した場合は, 治療後の卵管疎通性の有無, そして妊娠可能かどうかというところ

ころが重要な問題となってくる. 卵管閉塞を起こす原因はtrophoblastの浸潤によるものと考えられているが, Elitoらは⁸⁾, 卵管閉塞を起こす危険性の指標としてβ-hCGの値, 腫瘤径, 超音波所見が大事であると報告している. また, MTXを使用した薬物療法後の卵管閉塞については, 単回投与の方が複数回投与に比較して卵管閉塞を起こす頻度は低いとの報告もあり⁴⁾, 今後さらなる検討が望まれる.

MTX投与後の治療効果の指標としては様々な報告があるが^{9) 10) 11) 12) 13) 14)}, MTXを投与したにも関わらず急激なhCGの上昇があれば, 破裂の危険性が高いと言われている. またday4からday7にかけてhCGの下降が見られなければ再投与を考慮するが, 15%以下の下降であれば失敗の可能性が高くなると報告されている¹²⁾.

このように, すでに確立した治療法となってきたMTX療法であるが, 我々の施設においても機能温存療法を望む患者に対して十分なインフォームド Consentのもと, 積極的にMTX単回投与方法を行い, 良好な成績を収めている. 今後は, 症例の選択, 治療効果の指標, 腹腔鏡下手術との比較などについて検討していきたい.

文 献

- 1) Barnhart KT, Gosman G et al: The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing single dose and multidose regimens. *Obstet Gynecol* 101: 778-84, 2003
- 2) Gary H. Lipscomb, Vanessa M. Givens et al: Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 192: 1844-8, 2005
- 3) Mehmet E, Ahmet E et al: Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 270: 201-204, 2004
- 4) Guven ES, Dilbaz S et al: Comparison of the effect of single-dose and multiple-dose methotrexate therapy on tubal patency.

- Fertil Steril 88 : 1288-92, 2007
- 5) Stovall TG, Ling FW et al:Single-dose methotrexate:an expanded clinical trial. Am J Obstet Gynecol 170 : 1840-1, 1994
- 6) 松浦 基樹, 鈴木 孝浩 他:難治性絨毛癌に対しFA療法が有効であった1例. 産科と婦人科 74 : 357-361, 2007
- 7) Stovall TG, Ling FW et al:Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 77 : 754-7, 1991
- 8) Elito J Jr, Han KK et al:Values of beta-human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy. Acta obstet Gynecol Scand 84 : 864-7, 2005
- 9) Dilbaz S, Caliskan E et al:Predictors of methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. J Reprod med 51 : 87-93, 2006
- 10) Natale A, Candiani M et al:Pre-and post-treatment patterns of human chorionic gonadotropin for early detection of persistence after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 117 : 87-92, 2004
- 11) Lipscomb GH, McCord ML et al:Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. N Engl J Med. 341 : 1974-8, 1999
- 12) Kirk E, Condous G et al:A validation of the most commonly used protocol to predict the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. Hum reprod 22 : 858-63, 2007
- 13) Dudley PS, Heard MJ et al:Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. Fertil Steril 82 : 1374-8, 2004
- 14) Gabbur N, Sherer DM et al:Do serum beta-human chorionic gonadotropin levels on day 4 following methotrexate treatment of patients with ectopic pregnancy predict successful single-dose therapy? Am J Perinatol 23 : 193-6, 2006