

19. 妊娠初期流産に対する待機管理療法の手術療法にかわる標準治療になりうるか

○後藤健次（公立丹南病院）

【研究目的】

妊娠初期の流産に対する治療は、外科的流産手術がスタンダードとされている。流産手術は、麻酔が必要なこと、半日以上の入院が必要なこと、さらに子宮穿孔などの副損傷や子宮内感染のリスクがあることなど、患者にとっても術者にとってもストレスが多い手術である。妊娠初期流産の患者は往々にして自然に完全流産に至る。この現象を利用した待機管理療法が、手術療法に代わる、流産に対する標準治療になりうるか否かを検討した。

【研究の必要性】

近年、欧州を中心に妊娠初期流産に対する待機管理療法、薬物療法、手術療法のランダム化試験が報告された。薬物療法にはプロスタグランジンアナログ製剤や抗プロゲステロン剤製剤が用いられているが、我が国では適応がない。それら報告では、概ね待機管理療法の効果が手術療法に劣らないという結果である。日本にはこのような臨床研究の報告はなかったが、我々は2012年に、流産診断後に約2週間の待機管理療法を行い、76例中57例（75%）の症例が自然完全流産にいたる、というプレリミナリーな報告を行った¹⁾。この研究では流産診断後の待機管理期間が2週間と短かったために、やむなく手術療法に移行したケースが多かった。

そこで本研究では、前回の報告の実績に基づき、待機管理療法の期間を約6週間に延長し、自然完全流産の症例が増加するか否かを検討した。この待機管理療法が、従来の手術療法と同等以上の治療効果があり、かつ有害事象がなければ、患者に身体的、経済的なメリットをもたらす妊娠初期流産治療のオプションとなることが期待できる。

【研究計画】

当院で妊娠10週までの初期流産と診断された症例を対象とした。そのうち胎嚢のみが観察され胎児あるいは胎芽がみられない anembryonic pregnancy 群と一度確認された心拍が停止した胎児あるいは胎芽を認める稽留流産群で比較した。この研究では進行流産は除外した。十分なインフォームドコンセントを行い、患者に待機管理療法と流産手術のどちらかを選択してもらった。

待機管理療法は流産診断日から約6週間を最長の待機管理期間とした。その期間に子宮内容物の自然排出があれば来院してもらい、自然排出がなければ、診断後2週後、4週後、5週後、6週後に再診してもらい、症状、他覚所見、超音波検査などを観察した。診断後、4週あるいは5週後異常経過しても自然流産が起こらない症例で、希望があれば流産手術へ移行した。流産診断後、6週間経過しても自然流産がない症例は、全例が流産手術に移行した。

自然に流産が進行して、妊娠組織が排出された場合には、病院に連絡してもらい診察を予約した。その際、排出された妊娠組織は持ってきてもらい、病理検査に供した。診察時に妊娠組織を肉眼的に確認し、超音波検査で子宮内膜の厚さが 10mm 以下となった場合を自然完全流産とした。子宮内容物の自然排出後や流産手術後には、4 日間の抗生物質と子宮収縮剤を処方した。

流産診断からの経時的な自然完全流産率、流産手術移行率、母体の感染や異常出血などの経過不良の出現率について検討した。

【実施内容・結果】

表 1 に各群の年齢、経産数、流産数、自然流産率、流産手術への移行率を示す。両群間で年齢や経産数、流産数に差はみられなかった。6 週間の待機管理中に出現した自然流産は、anembryonic pregnancy 群では 67/70 例 (95.8%)、稽留流産群では 42/45 例 (93.3%) であった。

流産手術移行数は、anembryonic pregnancy 群で 3/70 例 (4.3%) 稽留流産群で 3/45 例 (6.7%) であった。うち 6 週間の待機観察期間を過ぎても自然流産がみられず、流産手術に移行した症例は、anembryonic pregnancy 群で 1/70 例 (1.4%) 稽留流産群で 1/45 例 (2.2%) であった。

今回の研究では、子宮からの強出血や子宮内感染あるいは予期せぬ緊急入院や手術などが必要な症例は 1 例もみられなかった。

表 2 に分娩歴の有無による成績の内訳のちがいを比較した。anembryonic pregnancy 群、稽留流産群の両群間で、分娩の有無による自然流産率に明らかな差はみられなかった。

表 3 に流産歴の有無により成績を比較した。分娩歴の有無の場合と同様に、anembryonic pregnancy 群、稽留流産群の両群間で、流産の有無による自然流産率の差は明らかではなかった。

表 1 患者背景と自然流産率、流産手術移行率

	anembryonic pregnancy 群	稽留流産群
年齢	33.4	32.9
経産数	1.3	1.2
流産数	0.39	0.36
自然流産数		
～2 週	49	29
2～4 週	16	12
4～6 週	2	1
計	67	42
流産手術移行数		
2～4 週	0	0
4～6 週	2	2
6 週～	1	1
計	3	3

表 2 分娩歴の有無と自然流産率、流産手術移行率

分娩歴	anembryonic pregnancy 群		稽留流産群	
	あり	なし	あり	なし
自然流産数				
～2 週	26	23	13	16
2～4 週	8	8	7	5
4～6 週	0	2	0	1
計	34	33	20	22
流産手術移行数				
	1	2	2	1

表 3 流産歴の有無と自然流産率、流産手術移行率

流産歴	anembryonic pregnancy 群		稽留流産群	
	あり	なし	あり	なし
自然流産数				
～2 週	22	27	12	17
2～4 週	8	8	6	6
4～6 週	1	1	1	0
計	31	36	19	23
流産手術移行数				
	1	2	0	3

【考察と今後の課題】

6 週間の待機管理療法で、115 例の妊娠初期流産症例のうち 109 例 (94.8%) が自然に完全流産した。診断後 4 週間から 6 週間の待機管理後に 4 例の希望の流産手術があった。もし流産手術を行わなければさらに自然流産率が増えた可能性も考えられるが、患者の都合や不安などを無視する医療行為は行うべきではないであろうと思われる。anembryonic pregnancy 群と稽留流産群では、待機管理療法による自然流産率に差が見られなかった。

待機管理療法による自然流産の成功率を検討する場合、待機療法の期間、対象とする流産の種類やその定義の仕方などで成績は変化する。Nielsen らは、妊娠 13 週までの不完全流産を対象に 3 日間の待機

管理期間で79%の自然流産を観察している²⁾。Luiseらは、妊娠初期（週数不明）の不全流産、稽留流産、anembryonic pregnancyを対象に4週間の待機管理期間で、それぞれ91%、76%、66%の自然排出をみとめたと報告している³⁾。最近のHuangらの報告では、anembryonic pregnancyを対象に3週間の待機管理期間で、83.3%の症例が自然流産に成功している⁴⁾。

我々は、流産診断後に約2週間の待機管理療法を行い、76例中57例（75%）の症例が自然完全流産にいたる、というプレリミナリーな報告を行った¹⁾。この研究では流産診断後の待機管理期間が2週間と短かったために、やむなく手術療法に移行したケースが多かった。本研究は、待機管理療法の期間を約6週間に延長した研究であるが、待機管理期間を6週間に延長できれば、妊娠初期流産の9割以上が自然に完全流産に至るという結果であった。また幸いなことに、子宮内感染や予期せぬ緊急入院や手術などの有害事象は1例もみられなかった。

妊娠初期流産の症例数が115例と少ないが、6週間の待機管理療法で9割以上の治療効果が認められた。今後さらに症例数を増やして、流産治療のオプションとなりうるかを検討したい。

【参考文献】

- 1) 後藤健次 妊娠初期流産に対する待機管理療法—プレリミナリー報告— 日本受精着床学会誌 29 (1): 192-194, 2012.
- 2) Nielsen, S., Hahlin, M. : Expectant management of first-trimester spontaneous abortion. Lancet, 345: 84-86, 1995.
- 3) Luise, C., Jermy, K., May, C., Costello, G., Collins, W. P., Bourne, T. H. : Outcome of expectant management of spontaneous first trimester miscarriage: observational study. BMJ 324: 873-875, 2002.
- 4) Huang, Y. T., Horng, S., G., Lee, F., K., Tseng, Y. Z. : Management of anembryonic pregnancy loss: an observational study. J. Chin. Med. Assoc., 73: 150-155, 2010.

【経費使途明細】

超音波検査費 (1回 1,500円 累計 234回)	351,000 円
データ保存用増設ハードディスク (1個)	15,980 円
合計	366,980 円
大同生命厚生事業団助成金	300,000 円