症例報告

尿中妊娠反応が陰性であった異所性妊娠破裂の1例

熊本赤十字病院 産婦人科

水田 馨、三好潤也、黒田くみ子、井手上隆史、
田中義弘、松岡智史、吉松かなえ、荒金 太A case of ruptured ectopic pregnancy involving
a negative urinary pregnancy test resultKaori Mizuta, Junya Miyoshi, Kumiko Kuroda, Takashi Idegami,
Yoshihiro Tanaka, Tomofumi Matsuoka, Kanae Yoshimatsu, Futoshi Arakane
Japanese Red Cross Kumamoto Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology

Abstract

Ectopic pregnancy is considered as a possible diagnosis in cases in which women experience acute abdominal pain and a urinary human chorionic gonadotropin (hCG) test produces a positive result. However, we present a case of ruptured ectopic pregnancy involving a negative urinary pregnancy test result. A 34-year-old nulliparous woman was admitted to the emergency room of our hospital due to the sudden onset of lower abdominal pain. Rebound pain in the lower abdomen was detected during a physical examination. Since transabdominal ultrasonography showed massive ascites, and a urinary pregnancy test produced a negative result, we performed a contrast-enhanced computed tomography scan and found a 5-cm right-sided ovarian cyst and extravasation around the left adnexa. We diagnosed the patient with left ovarian hemorrhaging and a right ovarian hemorrhagic luteal cyst. Two hours later, hemorrhagic shock occurred, and an emergency laparoscopic operation was carried out. We detected a swollen left fallopian tube, which had ruptured and was bleeding. We performed left salpingectomy. After the operation, the patient's preoperative serum sample was re-examined to re-assess her hCG level. As a result, her serum hCG level was found to be 23.3 mIU/ml. Pathological examinations showed a very small number of chorionic villi. The final diagnosis was ectopic pregnancy. The patient's postoperative course was uneventful. This case report illustrates the difficulty of diagnosing ectopic pregnancy. Clinicians should include ectopic pregnancy in the differential diagnoses for cases of acute abdominal pain involving women of reproductive age, regardless of the results of urinary pregnancy tests.

Key words: Ectopic pregnancy, Urine pregnancy test, Laparoscopic surgery

概 要

異所性妊娠は通常hCG陽性の場合に考慮される疾患である。今回われわれは、尿中妊娠反応（尿中hCG定性）が陰性であった異所性妊娠破裂の1例を経験したので報告する。

症例は34歳0回経妊0回経産婦人。患者は月経周期38日目に左下腹部の間欠的疼痛のため当院救急外来を受診した。顔面蒼白で反跳痛を認めた。尿中妊娠反応は陰性であった。造影CT-scanで左付属器周囲にextravasationを認め左卵巣出血と

診断した。Hbの低下を認め、ショック状態となったため、緊急腹腔鏡下手術を施行した。腹腔内に多量の血液が貯留し、左卵管膨大部は破裂し出血が持続していた。左卵管膨大部妊娠と診断し左卵管切除術を施行した。腹腔内出血は2400 mlでセルサーバーにて880 ml返血した。病理組織検査で左卵管内に絨毛を確認し、病理組織学的にも異所性妊娠を確認した。術後に確認した血清hCGは23.33 mIU/mlであった。妊娠反応陰性でも腹腔内出血例では異所性妊娠を考慮すべきであると考えられた。

緒 言

異所性妊娠は、通常hCG陽性の場合に考慮される疾患である。今回われわれは、尿中妊娠反応(尿中hCG定性)が陰性であったが、卵管膨大部妊娠破裂によりショックに至った異所性妊娠の1例を経験したので報告する。

症 例

34歳、0回経妊0回経産婦人。既往歴・家族歴に特記すべき事項なし。月経周期は28日型で整。2か月前より月経不順と感じていた。最終月経は14日間持続した。月経周期30日目(cd30)より茶褐色の帯下を認め、cd31には一時的に左下腹部痛を認めたが、自然に軽快したため様子をみていた。cd38の深夜1時より左下腹部痛が出現し、間欠的な痛みが持続したため、同日当院救急外来を受診した。受診時の身体所見は、顔面蒼白で腹痛が強く反跳痛を認めた。バイタルサインは保たれており、血液検査では白血球の上昇以外は特記すべき所見はなかった。尿中hCG定性は陰性であった。腹部超音波断層法で、骨盤内には右側優位にecho free spaceを認めた。この際、右卵巢は観察できていない。hCG陰性であり妊娠が否定的であったため、腹腔内出血を疑い造影CT-scanを施行したところ、low densityを示す5.5 cm大の単房性の右卵巢嚢胞に加え、左付属器周囲にextravasationを認め、肝周囲に至る血液貯留を認めたため、左卵巢出血と診断した(図1)。

来院後2時間半でHbが11.2 g/dlから8.2 g/dlと低下し、血圧が低下しショック状態となったため、RCC2単位を輸血した。待機的に卵巢出血の止血を待つことは困難と考え、緊急腹腔鏡下手術を施

行した。手術時、腹腔内には多量の血液貯留を認め、右卵巢は鶏卵大に腫大していた。右卵管には異常はなかった。左卵巢はくるみ大で肉眼的に異常はなく出血もなかった。左卵管膨大部は示指頭大で破裂し出血が持続していた(図2)。以上より左卵管膨大部妊娠破裂と診断した。卵管温存は困難と判断し、左卵管切除術を施行し、右卵巢嚢胞摘出を行った。右卵巢嚢胞は術中破綻し、淡黄色透明の内容液が流出した。嚢胞壁は薄く黄色調で黄体嚢胞と思われた。腹腔内出血は2400 mlで、セルセーバーで回収し880 mlを返血した。左卵管内には凝血塊を認めたが、肉眼的に明らかな絨毛成分はなかった(図3)。術後に術前に採血した検体で血清hCGを確認したところ23.33 mIU/mlであった。病理組織所見で腫大した左卵管内に凝血塊を認め、卵管壁は一部破綻していた。少量の絨毛組織が散在しており(図4)、病理組織学的にも卵管妊娠を確認した。右卵巢嚢胞は、単房性のfollicular cystで悪性所見は認めなかった。

術後経過良好で術後3日目に退院した。術後14日目の外来受診時、全身状態良好で、血清hCGは1.20 mIU/ml以下であり治療終了とした。

考 察

異所性妊娠は全妊娠の1～2%の確率で生じるとされ、本症例のように下腹部痛や性器出血を主訴として受診することが多い。尿中hCG陽性で、超音波断層法で子宮内に胎児・胎嚢が確認できないことで疑われ、ダグラス窩にecho free spaceを認めるのが特徴である¹⁾。本症例では急性腹症を訴え救急受診となった。臨床症状に加え、腹部超音波断層法でecho free spaceを認めたことから腹腔内出血を疑った。尿中hCGは陰性で妊娠が否定

a

b

図1：腹部造影CT-scan

a. 肝・脾周囲まで血液の貯留を認めた。

b. 左卵巢周囲にextravasation (→) を認め、また、右卵巢には嚢胞を認めた。

図2：手術所見
a. 開始時、腹腔内に多量の出血を認めた。
b. 左卵管所見：左卵管膨大部が破裂し出血が持続していた。

a

図3：摘出標本（左：左卵管膨大部、右：右卵巣嚢胞）
左卵管膨大部は腫大し、一部破裂していた。右卵巣嚢胞に壁の肥厚や充実部分はなかった。

b

図4：病理組織所見
a. 弱拡大：腫大した左卵管内に凝血塊を認めた。卵管壁は一部破綻していた。(→)
b. 強拡大：少量の絨毛組織が散在していた。(→)

的であり、腹部造影CTで左付属器周囲に extravasation を認めたため、左卵巣出血と判断した。

腹腔内出血の鑑別として、肝臓破裂、急性膵炎、動脈瘤破裂、外傷性出血などがあげられるが、妊娠可能年齢にある女性に特徴的な疾患として異所性妊娠破裂や卵巣出血があり、その重要な鑑別点は 妊娠反応の有無である。近年、妊娠時の尿中hCGを検出する低単位妊娠診断薬により妊娠の早期診断が可能になっており、本症例のような妊娠反応陰性であった異所性妊娠の報告は少ない。妊娠反応が陰性であった異所性妊娠の海外の症例報告をまとめたDaniilidis²⁾の報告(表1)では、妊娠2～6週の妊娠初期に異所性妊娠を生じた症例や、妊娠12週～13週であっても妊娠反応陰性であった症例もある³⁻¹⁰⁾。国内の文献でも、妊娠3～

4週と妊娠初期で異所性妊娠を生じた症例以外に妊娠17週で治療した症例もあった。今回の症例同様に術前診断が卵巣出血である例が多い(表2)¹¹⁻¹⁵⁾。このような症例で異所性妊娠が術前に卵巣出血と診断される背景として、尿中妊娠反応検査キットは感度が高いとされており、迅速検査への信頼が高いことがあげられる。当院で採用している尿中hCGの検査キットの最小検出感度は25 mIU/mlであり、感度・特異度は共に100 %と添付文書に記載されている¹⁶⁾。また、当院で治療した異所性妊娠の症例で、尿中hCGが陰性であった症例はなく、偽陰性の頻度は低いと思われる。Daniilidis²⁾らは、2.6 %から3.1 %の異所性妊娠が妊娠反応陰性となるとしている。妊娠反応が陰性となる要因として、月経不順、稽留流産、絨毛性疾患、異所性妊娠、試薬間のばらつきなどが挙げ

表1：妊娠反応陰性であった異所性妊娠の過去の症例（海外文献）

報告者(発表年度)	臨床所見	無月経期間	診断(子宮外妊娠のタイプ)
Lonky & Sauer (1987)	急性腹症 β-hCG 5 mIU/mL 以下	13週	卵管流産
Maccato, et al (1993)	腹痛、嘔気、嘔吐 β-hCG 5 mIU/mL 以下	20日	異所性妊娠破裂
Bozoklu, et al (1997)	12時間の急性増悪する腹痛、嘔気 β-hCG は検出不可	36日	異所性妊娠破裂 (急性虫垂炎合併)
Brennan, et al (2000)	1) 14時間の急性増悪する右下腹部痛 2) 2ヶ月間の急性増悪する間欠的な骨盤痛	4日 通常月経	異所性妊娠破裂 異所性妊娠破裂
Kalinski & Guss (2002)	急性発症の腹痛、意識消失。 2回の尿中β-hCG陰性、血清β-hCG 7 mIU/mL	6週	異所性妊娠破裂
Tse, et al (2006)	5日間の腹痛	4週	卵管流産
Lee & Lamaro (2009)	下腹部痛と意識消失	12週	左卵管膨大部妊娠破裂
Present case (2011)	下腹部痛と意識消失 血清β-hCG 13 mIU/mL	7週	右卵管峡部妊娠破裂
Grynberg, et al (2009)	急性腹症、動悸、出血性ショック 血清β-hCGは検出不可	2週	右卵管妊娠破裂

表2：妊娠反応陰性であった異所性妊娠の過去の症例（国内文献）

報告者(発表年度)	臨床所見	無月経期間	術前診断	診断(子宮外妊娠のタイプ)
Takeshi Hosaka, et al (1998)	1) 3日間の腹痛 尿中β-hCG陰性 (50 IU/L)	20日	右卵巢出血	右卵管膨大部妊娠破裂
	2) 肛門周囲痛、下腹部痛 尿中β-hCG陰性 (50 IU/L)	24日	左卵巢囊腫捻転	左卵巢妊娠破裂
Akihiro Takeda, et al (2002)	不正性器出血 尿中β-hCG 陰性 (50 IU/L)	不明	卵巢腫瘍出血 虫垂腫瘍出血	右卵管膨大部妊娠破裂、 右皮様囊腫
Hiroshi Sakuma, et al (2009)	1) 軽度下腹部痛、卵巢内 膜症疑いで4ヶ月後手術 術中血清β-hCG 2 mIU/mL 未満	通常月経	卵巢内膜症	卵管稽留流産
	2) 前医でChemical abortionとの診断	不明	Chemical abortion	卵管稽留流産
Ichiro Sato, et al (2010)	急性発症の下腹部痛、不正性器出血 尿中β-hCG陰性 (25 IU/L))	不明	卵巢腫瘍出血	右卵管膨大部妊娠破裂
Minoru Nagashima, et al (2013)	不正性器出血、下腹部痛 尿中β-hCG 陰性、術中β-hCG 陰性	17週	変性子宮筋腫	右卵管妊娠

られる。さらに、畑瀬ら¹⁷⁾は、ある試薬で妊娠反応が陰性であっても、異なる試薬では妊娠反応が陰性となる場合があることを報告しており、検査方法の違いによっても検査結果が異なる可能性がある。尿中hCG検査では免疫反応が測定結果に影響する。一般的に多尿や希釈尿により値は低値を示す。血尿・蛋白尿の場合は免疫反応に影響がみられるといわれている。また、異所性妊娠や流産などの異常妊娠は妊娠週数から期待される値よりも低いhCG濃度を生ずることがある。検出試料が尿である場合、尿中には多様な成分が含有され、

さらに組成や比重にも相違があるため、免疫化学結合に少なからず影響を与え、免疫化学結合を利用するアッセイ法による結果の正確さを左右する妨害因子となっている。これらの妨害因子の影響を最小化するために、クレアチニン補正¹⁸⁾等補正手段を種々組み入れた対処が行なわれている。異所性妊娠ではトロホプラストの卵管内発育と筋層内浸潤の程度によりhCG値が低値となること¹⁹⁾も知られており、尿中hCG検査が陰性となった一因と考えられる。病理組織学的な検討からは、今回の症例は妊娠初期で絨毛が少なく、壊死像がな

いことから陳旧性異所性妊娠ではなかったと考えられる。月経が不整であったことも考慮すると、hCG産生の少ない極初期の異所性妊娠が破裂したため、尿中妊娠反応は陰性であったと考えられる。また、過去の報告例でも今回同様に破裂例が多いが、これは破裂以外の症例では症状に乏しく、手術が行われないため異所性妊娠の診断に至らない可能性も考えられる。本症例も卵管破裂に至った症例であり、来院後2時間でショックバイタルとなった。手術の決断が遅れば、患者はさらに重篤な状態となった可能性がある。卵巣出血などの診断の場合、様子観察とすることもあるため、患者の状態などを十分に観察し、遅滞なく手術を行うことが重要と考える。

妊娠反応が陰性であり異所性妊娠の術前診断が困難であった1例を経験した。妊娠診断薬はあくまでも補助診断であるという認識が必要であり、妊娠初期であっても卵管破裂となり大量出血をきたす異所性妊娠があるため、妊娠反応が陰性であっても注意が必要である。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会：産婦人科診療ガイドライン産科編2014
- 2) Daniilidis A et al. : A unique case ruptured ectopic pregnancy in a patient with negative pregnancy test - a case report and brief review of the literature : HIPPOKRATIA 2014 ; 18 (3) : 282-4
- 3) Lonky NM, Sauer MV : Ectopic pregnancy with shock and undetectable beta-human chorionic gonadotropin. A case report : J Reprod Med ; 1987; 32 (7) : 559-60.
- 4) Maccato ML¹, et al. ; Ectopic pregnancy with undetectable serum and urine beta-hCG levels and detection of beta-hCG in the ectopic trophoblast by immunocytochemical evaluation : Obstet Gynecol ; 1993 ; 81 (5) : 878-80.
- 5) Bozoklu S¹, et al. : Ruptured ectopic pregnancy with undetectable beta-hCG levels coexisting with acute appendicitis : Acta Obstet Gynecol Scand ; 1997 : 76 (2) : 181-2.
- 6) Brennan DF¹, et al. : Chronic ectopic pregnancy--two cases of acute rupture despite negative beta hCG : J Emerg Med ; 2000 : 19 (3) : 249-54.
- 7) Kalinski MA, Guss DA : Hemorrhagic shock from a ruptured ectopic pregnancy in a patient with a negative urine pregnancy test result : Ann Emerg Med ; 2002 : 40 (1) : 102-5.
- 8) Tse KY, et al. : Haemoperitoneum due to tubal abortion in a patient with negative urine pregnancy test: case report and literature review : Hong Kong J Gynaecol Obstet Midwifery ; 2006 : 6 : 45-48
- 9) Lee JK, Lamaro VP : Ruptured tubal ectopic pregnancy with negative serum beta hCG--a case for ongoing vigilance? : N Z Med J ; 2009 : 122 : 94-9.
- 10) Grynberg M, et al. : Rupture of ectopic pregnancy with negative serum beta-hCG leading to hemorrhagic shock : Obstet Gynecol ; 2009 : 113 : 537-9
- 11) 保坂 猛, 他 : 妊娠反応陰性の子宮外妊娠の2例 : 日産婦神奈川会誌 1998 ; 35(1) : 44-6
- 12) 竹田明宏, 他 : 腹腔鏡下手術により診断治療を行った慢性 (陳旧性) 子宮外妊娠4症例の検討 : 日産婦内視鏡学会 2002 ; 18 (1) : 125-29
- 13) 佐久間 洋, 他 : 術前診断し得なかった陳旧性卵管妊娠の2例 : 日本産科婦人科関東連合地方部会会誌 2009 ; 46 (2) 201-1
- 14) 佐藤伊知朗, 他 : 妊娠反応陰性の子宮外妊娠の1例 : 第494回日本大学医学会例抄録2010 ; 69 (1) :
- 15) 長島 稔, 他 : 腹腔鏡下手術で診断治療した尿中hCG検査陰性の陳急性異所性妊娠の1例 : 日産婦内視鏡学会 2013 ; 29 (1) : 201-5
- 16) ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンキット, 尿中ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (hCG) 検出用, プライムチェック®, 免疫クロマトグラフィー, 製造 アルフレッサファーマ株式会社
- 17) 畑瀬哲郎, 他 : 低単位妊娠診断補助薬の問題点 : 新薬と臨牀 2003 ; 52 (4) : 134-42
- 18) 岸野吉純, 他 : 妊娠、流産および胞状奇胎症例における血中hCG値と尿中hCG値の関係 : 臨床病理 2014 ; 62 : 38-44
- 19) Cole LA : Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits and metabolites : Clin Chem 1997 ; 43 : 2233-43

投稿日：2016年7月10日

採択日：2017年6月5日