

主論文の要旨

**Predictive factors for massive hemorrhage in
women with retained products of conception:
a prospective study**

Retained products of conception (RPOC) における
多量出血予測因子の検討

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
発育・加齢医学講座 産婦人科学分野

(指導：梶山 広明 教授)

曾根原 玲菜

【緒言】

Retained products of conception (RPOC)は、妊娠終了後に子宮内に残存する胎盤由来の組織である。RPOCは産褥出血の主な原因のひとつであり、時に生命を脅かす程の出血を来す。しかし、RPOCのエビデンスに基づくガイドラインや治療プロトコールは存在しない。多量出血の際は、輸血療法、子宮動脈塞栓術(UAE)、子宮鏡下摘出術(HR)、子宮全摘術などの治療が行われる。UAEやHRは、RPOCの多量出血に対し安全かつ有効な治療戦略であると報告されている。一方、出血リスクが低い場合は待機的管理も選択肢となる。

Power Doppler color scoring (PDCS)は、血流を4段階にスコアリングするシステムで、1は血流なし、4は最も血流が多いことを示す。我々は先行研究で、PDCSがRPOCにおける外科的治療介入の判断に有用である可能性を後方視的に報告した。RPOCの出血リスク因子に関する報告は他にもあるが、後方視的研究のみで前向き研究は存在しない。そこで本研究は、RPOCにおける多量出血予測因子を前向きに検討することを目的とした。

【方法】

倫理委員会の承認(#2016-0448)と書面によるインフォームドコンセントを得て、2017年2月から2020年5月に、当院でRPOCと診断された53名を対象に前向き研究を実施した。RPOCの診断基準は、妊娠終了後に経腔超音波検査で子宮内に遺残組織が確認されることとし、診断が困難な場合はMRI検査や造影CT検査を併用した。診断時にすでに多量出血している症例や、子宮内疾患(子宮内膜ポリープ、粘膜下筋腫)の既往がある症例は除外した。多量出血は、活動性性器出血かつ、意識消失、ショックインデックス >1 、血清Hb値 $<10\text{g/dL}$ のうち少なくとも一つを満たすことと定義した。診断時に年齢、妊娠・分娩歴、先行妊娠(方法、転帰、子宮内操作の有無)について聴取し、検査所見は経腔超音波検査によるRPOCの最大径とPDCS、血清Hb値、血清 βhCG 値を記録した。RPOCと診断後、全例待機的管理を行い、途中で多量出血を認めた場合はUAEかつ/またはHRで治療した。観察終了基準は、RPOCの消失または $\beta\text{hCG}<5\text{IU/mL}$ とし、多量出血を認めなかった症例を非出血群、認めた症例を出血群に分類した。主要評価項目はPDCSの出血予測因子としての有用性、副次評価項目は他の出血予測因子の同定とした。

【結果】

RPOCと診断された53例のうち、2例が除外され、非出血群は35例(66.0%)、出血群は16例(30.2%)であった(図1)。出血群は非出血群に比し、年齢が高く(36.5 [26-48] vs. 32 [22-42] 歳, $P=0.033$)、ART妊娠が多かった(81 [3/16] vs. 34 [12/35] %, $P=0.003$)。またRPOC最大径は大きく(40 [17-71] vs. 28 [6.9-68] mm, $P=0.03$)、血清 βhCG 値は高く(50.6 [2.5-5339.7] vs. 9.2 [1.2-3224.8] IU/L, $P=0.007$)、血清Hb値は低かった(9.6 [6.2-13.9] vs. 11.7 [8.3-14.7] g/dL, $P=0.005$)。非出血群はPDCS1または2が51% (18/35)、

3 または 4 が 49% (17/35) だったのに対し、出血群は全例 3 または 4 であった。一方、妊娠・分娩歴、先行妊娠転帰、妊娠終了時期、子宮内操作の有無に差はなかった。また、妊娠終了から多量出血までの期間は 32.5 (6-74) 日で、妊娠終了から観察終了までの期間は出血群：75 (31-258) 日、非出血群：103 (53-405) 日で差はなかった (表 1)。

ROC 曲線分析 (補図 S1) により、血清 Hb 値、血清 β hCG 値、RPOC 最大径が多量出血予測因子となり得るかを検討した。血清 Hb 低値 (AUC 0.75、感度 75.0%、特異度 70.6%、 $P=0.003$)、 β hCG 高値 (AUC 0.73、感度 68.8%、特異度 67.6%、 $P=0.001$)、RPOC 最大径が大きいこと (AUC 0.68、感度、56.3%、特異度 44.1%、 $P=0.019$) は、有意な多量出血予測因子であると推測された。カットオフ値は、それぞれ Hb : 10.8 g/dL、 β hCG : 25.1 IU/L、最大径 : 30.5 mm であった (補表 S2)。

次にロジスティック回帰分析を行った。単変量回帰分析では、PDCS、ART、血清 Hb 値、血清 β hCG 値に有意差を認めたが、最大径と妊娠終了時期に有意差は認めなかった (表 2)。多変量回帰分析は 4 つのモデルで行った。PDCS と ART は全モデルの説明変数に加え、3 つ目の変数に血清 Hb 値、血清 β hCG 値、最大径、妊娠終了時期のうち 1 つを選択した。PDCS は、全モデルで一貫して有意差を認め (メインモデル : $P=0.004$ 、モデル 1 : $P=0.004$ 、モデル 2 : $P=0.002$ 、モデル 3 : $P=0.002$)、ART は 3 つのモデルで有意差を認めた (メインモデル : $P=0.022$ 、モデル 2 : $P=0.031$ 、モデル 3 : $P=0.001$)。メインモデルの PDCS、ART、血清 Hb 値のオッズ比 (OR) [95%CI、 P 値] は、それぞれ 22.39 [2.25-3、087.92、 $P=0.004$]、5.72 [1.28-33.29、 $P=0.022$]、and 4.24 [0.97-22.99、 $P=0.056$] であった (表 2)。さらに決定木法により、PDCS、ART、血清 Hb 値が多量出血予測因子として同定された (図 2)。PDCS3 または 4、ART 妊娠、血清 Hb ≤ 10.8 g/dL のすべての因子を満たした場合、83% の確率で多量出血を起こす可能性がある と推測された。

【考察】

PDCS が多量出血の最も有用な予測因子であることが確認された。PDCS1 または 2 の症例は全例多量出血を認めず、PDCS3 または 4 の症例は約半数に多量出血を認めた。これは、PDCS1 または 2 は出血リスクが低く、待機的管理の妥当性を支持するもの と考える。一方、PDCS3 または 4 は出血リスクの高い症例を見極め、外科的介入を慎重に検討するべき と考えられる。このためには、PDCS 以外の出血予測因子が必要である。

本研究は、初めて ART と RPOC 多量出血リスクの関連について報告した。ART は自然妊娠と比較して癒着胎盤スペクトラムのリスクが約 13 倍になることや産褥出血リスク因子であると報告されている。また、血清 Hb 値低下も有用な出血予測因子である可能性が示唆された。妊娠終了時期 (妊娠第三半期での分娩)、血清 β hCG 値、RPOC 最大径は、臨床的に重要な因子であると考えられ、これらの出血予測因子としての有用性は、より大規模な患者集団を対象としたさらなる検討によって実証される可能性がある。

【結語】

PDCSがRPOCにおける最も有用な多量出血予測因子であることが明らかとなった。他の多量出血予測因子(ART 妊娠、血清 Hb 値)を考慮することにより、出血リスクの高い RPOC 症例を効率的に抽出でき、より適切な管理へつながることが期待される。

表1. Patient characteristics.

	No hemorrhage group (n=35)	Hemorrhage group (n=16)	P value
Age (y)*	32 (22-42)	36.5 (26-48)	0.033†
Past pregnancy (%)			
Yes	18 (51)	8 (50)	1.0**
No	17 (49)	8 (50)	
Preceding pregnancy (%)‡			
Method			
Ni	23 (66)	3 (19)	0.003**
ART	12 (34)	13 (81)	
IVF-ET	11	13	
IUI	1	0	
Outcome			
SA	20 (57)	5 (31)	0.19**
AA	5 (14)	4 (25)	
VD	10 (29)	6 (36)	
CS	0 (0)	1 (8)	
Trimester at delivery			
first	20 (57)	6 (38)	0.37**
second	6 (17)	3 (19)	
third	9 (26)	7 (43)	
Intrauterine intervention §			
Yes	17 (49)	7 (43)	0.77**
No	18 (51)	9 (57)	
Findings at first visit			
Maximum diameter (mm)*	28 (6.9-68)	40 (17-71)	0.03†
PDCS (%)			0.005**
1	10 (29)	0 (0)	
2	8 (22)	0 (0)	
3	7 (20)	7 (44)	
4	10 (29)	9 (56)	
βhCG (IU/L)*	9.2 (1.2-3,244.8)	50.6 (2.5-5,339.7)	0.007†
Hb (g/dL)*	11.7 (8.3-14.7)	9.6 (6.2-13.9)	0.005†
Clinical course			
HR (%)	1 (3)	13 (81)	-
Time from delivery to massive hemorrhage	-	32.5 (6-74)	-
Time to end of follow-up (days)			
From delivery*	103 (53-405)	75 (31-258)	0.29†
From first visit*	40 (10-340)	34 (17-202)	0.77†
Time from delivery to βhCG regression*	58 (26-146)	64.5 (16-91)	0.52†

Comparison between the no hemorrhage and hemorrhage groups. Ni, natural intercourse; ART, assisted reproductive technology; IVF-ET, in vitro fertilization-embryo transfer; IUI, intrauterine insemination; SA, spontaneous abortion; AA, artificial abortion; VD, vaginal delivery; CS, cesarean section; PDCS, power Doppler color scoring; βhCG, serum β-human chorionic gonadotropin; Hb, serum hemoglobin; HR, hysteroscopic resection. *median (range), ‡pregnancy responsible for RPOC, §dilatation and curettage and manual removal of placenta, †Mann–Whitney *U* Test, **Fisher exact test.

Statistical significance was set at a *P* value of < 0.05.

表2. Odds ratio of variables for massive hemorrhage in univariable and multivariable logistic regression models.

Variable	OR [95% CI] (<i>P</i> value) in univariate analysis	Adjusted OR [95% CI] (<i>P</i> value) in multivariable analysis†			
		Main model	Model 1	Model 2	Model 3
PDCS	34.89 [4.13-4,573.57] (0.000)	22.39 [2.25-3,087.92] (0.004)	20.43 [2.25-2,710.32] (0.004)	29.95 [2.79-4,171.13] (0.002)	22.40 [2.49-2,966.14] (0.002)
ART	7.25 [2.02-32.59] (0.002)	5.72 [1.28-33.29] (0.022)	4.17 [0.94-21.69] (0.06)	4.83 [1.15-24.34] (0.031)	7.40 [1.56-51.58] (0.01)
Hb	5.68 [1.66-22.61] (0.005)	4.24 [0.97-22.99] (0.056)	-	-	-
βhCG	4.45 [1.35-16.36] (0.014)	-	1.86 [0.41-8.35] (0.414)	-	-
Diameter	1.68 [0.53-5.51] (0.38)	-	-	0.76 [0.17-3.47] (0.715)	-
Trimester	1.58 [0.83-3.09] (0.16)	-	-	-	2.35 [0.98-6.98] (0.057)

Multivariable analysis was evaluated in four models. OR, odds ratio; CI, confidence interval; PDCS, power Doppler color scoring; ART, assisted reproductive technology; Hb, serum hemoglobin; βhCG, serum β-human chorionic gonadotropin. †Logistic regression model with Firth's correction method. *P* value of < 0.05 were considered statistically significant.

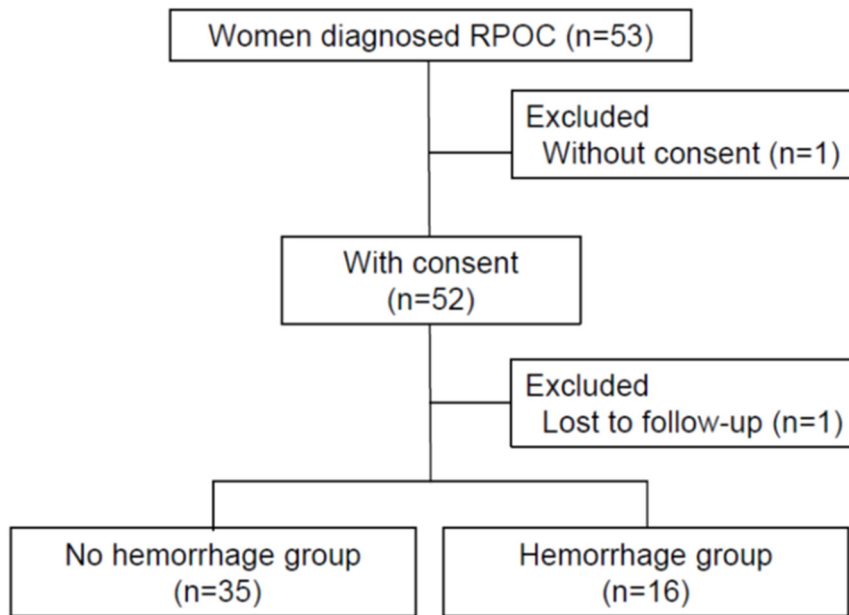


图1. Patient flow chart.

A total of 53 women diagnosed with RPOC were recruited. Among the women included in this study, 68.6% (35/51) of the women did not experience massive hemorrhage (no hemorrhage group), whereas 31.3% (16/51) required intervention for massive hemorrhage (hemorrhage group).

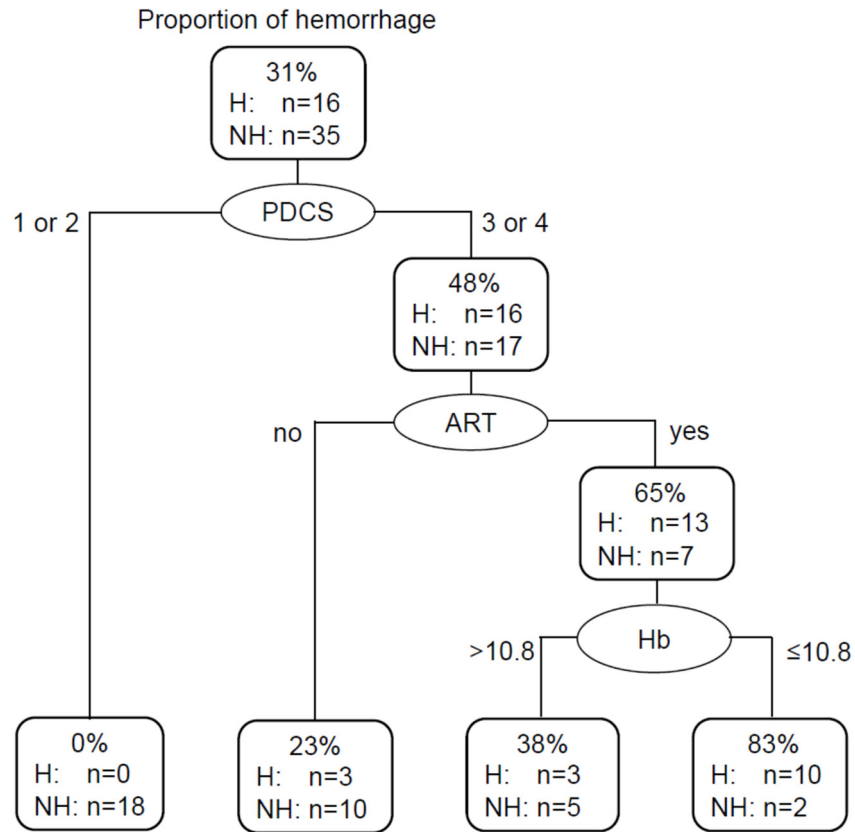
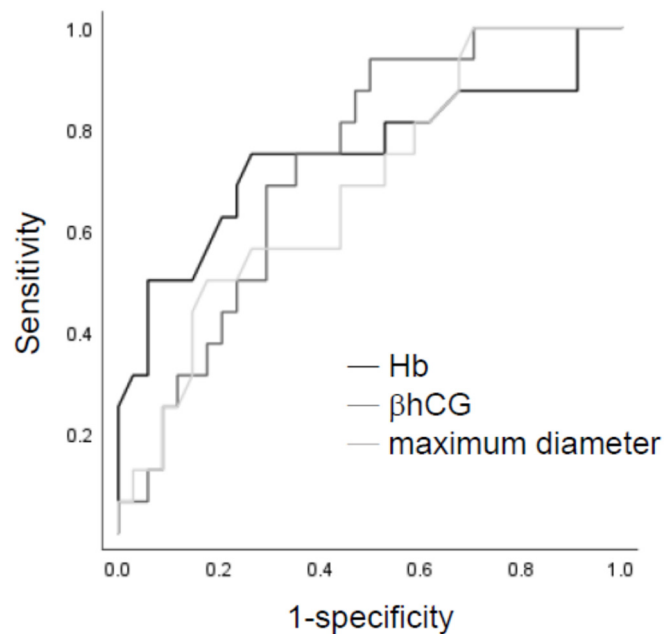


図2. Decision tree model of predictive factors for massive hemorrhage. Decision tree method identified PDCS, ART, and serum Hb levels as effective variables in massive hemorrhage prediction. H: hemorrhage, NH: no hemorrhage, PDCS: power Doppler color scoring, ART: assisted reproductive technology, Hb: serum hemoglobin.



補図 S1. ROC curve in the assessment of prediction factors for massive hemorrhage. ROC curves were calculated to determine the optimal cutoff for each predictive factors of massive hemorrhage such as serum Hb level, serum β hCG level, and maximum diameter of RPOC. ROC: receiver operating characteristic, Hb: serum hemoglobin, β hCG: serum beta-human chorionic gonadotropin.

補表 S2. Cut off values obtained by ROC analysis.

	AUC (95% CI)	P value	Cut off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Hb (g/dL)	0.75 (0.58-0.91)	0.003	10.8	75.0	70.6
βhCG (IU/L)	0.73 (0.59-0.87)	0.001	25.1	68.8	67.6
Maximum diameter (mm)	0.68 (0.53-0.84)	0.019	30.5	56.3	44.1

Low serum Hb levels (<10.8 g/dL) may predict massive hemorrhage (AUC, 0.75; sensitivity, 75.0%; specificity, 70.6%; $P=0.003$). High βhCG (>0.25 IU/L) and large diameter (>30.5 mm) may also predict massive hemorrhage (βhCG: AUC, 0.73; sensitivity, 68.8%; specificity, 67.6%; $P=0.001$, Diameter: AUC, 0.68; sensitivity, 56.3%; specificity, 44.1%, $P=0.019$). Hb: serum hemoglobin, βhCG: serum beta-human chorionic gonadotropin, AUC: area under the curve. P value < 0.05 were considered statistically significant.