



子宮頸管妊娠に対するMTX局所投与後の血清hCG値推移と再投与基準の検討

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2025-03-28 キーワード (Ja): 異所性妊娠, 子宮頸管妊娠, メソトレキセート, 局所投与, ヒト絨毛性ゴナドトロピン キーワード (En): ectopic pregnancy, cervical pregnancy, methotrexate, local injection, human chorionic gonadotropin : hCG 作成者: 吉田, 貴光, 谷, 洋彦, 喜多, 眞梨子, 坂本, 敬哉, 村越, まどか, 上林, 翔大, 小山, 瑠梨子, 浮田, 真沙世, 小阪, 謙三 メールアドレス: 所属: 静岡県立総合病院
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000378

子宮頸管妊娠に対する

MTX 局所投与後の血清 hCG 値推移と再投与基準の検討

静岡県立総合病院産婦人科

吉田貴光 谷洋彦 喜多眞梨子 坂本敬哉

村越まどか 上林翔大 小山瑠梨子 浮田真沙世 小阪謙三

Department of Obstetrics and Gynecology, Shizuoka prefectural Hospital Organization

Takaaki Yoshida, Hirohiko Tani, Mariko Kita, Takaya Sakamoto,

Madoka Murakoshi, Shota Kanbayashi, Ruriko Oyama, Masayo Ukita, Kenzo Kosaka

キーワード：ectopic pregnancy（異所性妊娠）、cervical pregnancy（子宮頸管妊娠）
methotrexate（メソトレキセート）、local injection（局所投与）
human chorionic gonadotropin：hCG（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）

〈概要〉

子宮頸管妊娠に対するメソトレキセート（methotrexate：MTX）局所投与法の有益性を示す報告が近年増えている。ただし、MTX 投与後に血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン（human chorionic gonadotropin：hCG）値上昇を示す症例も多く、一過性の上昇なのか治療不十分で MTX の再投与を要するのか判断に苦慮することが少なくない。MTX の再投与基準としては 1991 年に Stovall らが示した投与 4 日目と比較して 7 日目に上昇を認める場合再投与を行うとするものがあるが、これは卵管妊娠に対する全身投与における検討であり、子宮頸管妊娠は卵管妊娠と病態が異なるため 7 日目での再投与は必須ではない可能性が示唆されている。今回、2013 年 1 月から 2022 年 12 月に当院で MTX の局所投与を行った子宮頸管妊娠 7 症例を後方視的に検討したところ、投与 4 日目から 7 日目に血清 hCG 値上昇を認めた 3 例を含め全 7 症例で 10

日目には血清 hCG 値が減少に転じていたことが確認された。子宮頸管妊娠は卵管妊娠に比べて MTX 投与後の hCG 値の低下が遅れる可能性があり、早期破裂のリスクも卵管妊娠よりは低いと考えられるため、投与 7 日目ではなく 10 日目までは再投与を延期して安全に管理できる可能性が高いと考えられた。

Abstract

A growing number of reports have shown the benefit of local methotrexate (MTX) therapy for cervical pregnancy. However, many patients experience an increase in human chorionic gonadotropin (hCG) levels after MTX administration, making it difficult to determine whether the increase is transient or if additional MTX treatment is required because of insufficient treatment. Regarding the criteria for MTX readministration, Stovall et al. reported in 1991 that MTX

should be readministered when an increase in hCG levels is observed on Day 7 compared with Day 4 after systemic administration for tubal pregnancy. However, since the pathological condition of cervical pregnancy differs from that of tubal pregnancy, it has been suggested that cervical pregnancy may be safely monitored for several days without immediate readministration. We retrospectively investigated seven women with cervical pregnancy who received local MTX therapy at our hospital between January 2013 and December 2022. Serum hCG levels began to decrease on Day 10 in all seven cases, including three cases where hCG levels had risen between Day 4 and Day 7. The decrease in serum hCG levels after MTX administration may be delayed in cervical pregnancy compared with tubal pregnancy, and the risk of early rupture differs between these conditions. We conclude that cervical pregnancy may be safely managed without MTX readministration until Day 10 instead of Day 7.

〈緒言〉

異所性妊娠は全妊娠の約 2%程度の頻度で発生し子宮頸管妊娠はそのうちの 1%以下と報告されている¹⁾。子宮頸管妊娠は大量の性器出血を来し妊産婦死亡の原因ともなりうる病態のため子宮動脈塞栓術や場合によっては子宮全摘術を余儀なくされる場合がある。しかし、近年は超音波断層法の発達により早期に診断されることが多く、母体死亡や子宮全摘術を余儀なくされる症例は稀でメソトレキセート

(methotrexate : MTX) 投与など侵襲がより低く妊孕性の温存に問題の少ない治療法が実施されることがほとんどである。MTX 局所投与法は、子宮動脈塞栓術で懸念される治療後の生殖機能への影響が少なく、また全身投与法と比較して絨毛組織中でより高度の MTX 濃度が期待されること、全身投与に比べ副作用の発現率が低く症状も軽微であるため近年報告が増えており、一定の有効性・安全性が認められている。ただし、子宮頸管妊娠に対する MTX 局所投与法では投与後一過性の血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin : hCG) 値上昇を多くの症例で認め、治療効果判定や追加投与の必要性に苦慮することがある。MTX 追加投与の基準に関して、卵管妊娠に対する全身投与においては Stovall らの報告²⁾があるが、子宮頸管妊娠に対する局所投与に関して詳細な報告はない。今回、われわれは子宮頸管妊娠に対する MTX 局所投与後の hCG 値の推移を後方視的に検討し、追加投与の判断基準についても考察したので報告する。

〈方法〉

2013 年 1 月から 2022 年 12 月までに当院で MTX の局所投与を行った子宮頸管妊娠 7 症例を後方視的に検討した。MTX の局所投与は経膈超音波プローブに体外受精-胚移植法で用いる採卵用ガイドを装着し 21 ゲージの採卵針を用いて超音波ガイド下に胎嚢を穿刺した。胎嚢内の液体を吸引後、MTX 25~50mg/body を胎嚢に局所投与した。MTX 投与当日を 1 日目とし、7 日目を過ぎても血清 hCG 値が上昇を続ける場合に原則再投与を行う方針のもとフォローアップした。診療情報を後方視的に収集・検討し、年齢、妊娠歴、妊娠方法、胎嚢のサイズ、頭殿長、胎児心拍、診断時および治療時週数、診断時およ

び MTX 投与直前の血清 hCG 値、MTX 投与後の血清 hCG 値の推移、MTX の投与量・投与回数、転帰、合併症を確認した。

本研究は静岡県立総合病院の倫理委員会の承認を得て行った（承認番号：SGHIRB#2023060）。

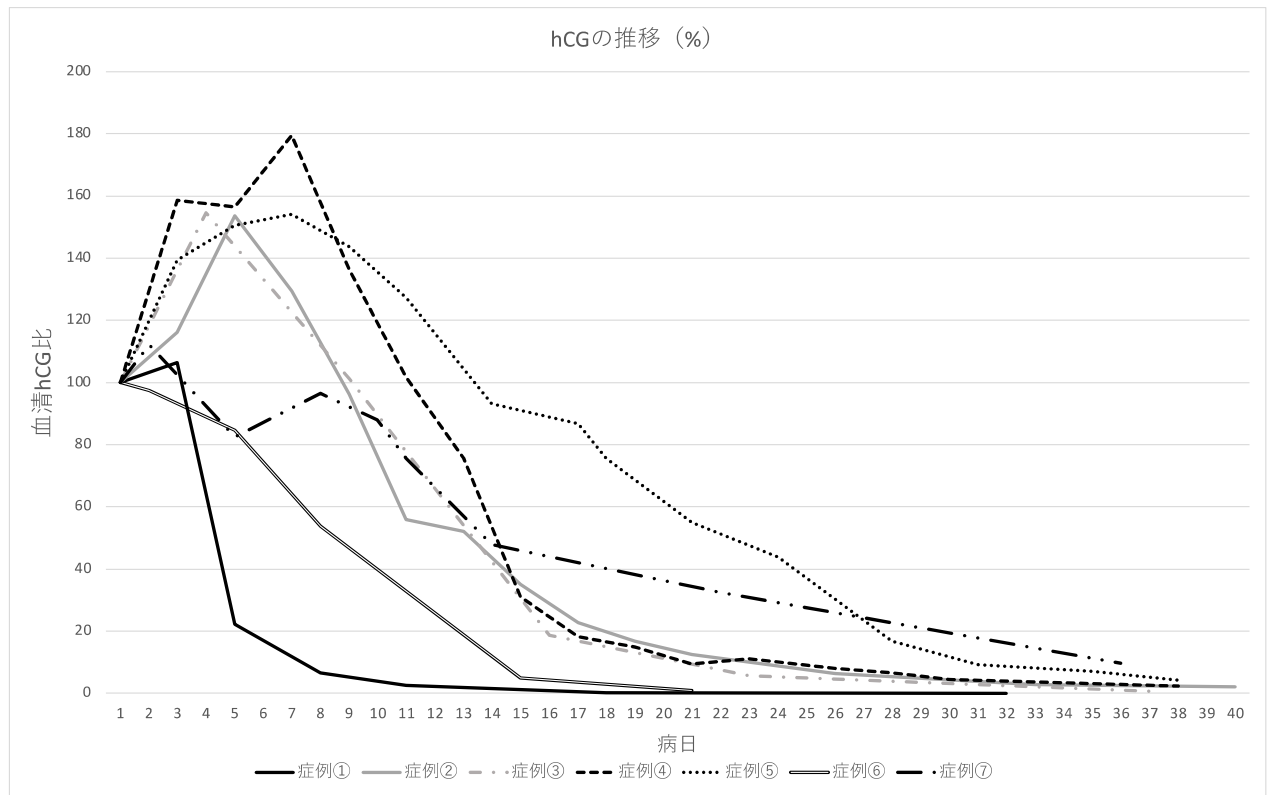
〈結果〉

本研究の対象となった子宮頸管妊娠症例は 7 例であった。患者の年齢は中央値で 36 歳（33-44 歳）、妊娠方法は 6 例が体外受精-胚移植法、1 例が自然妊娠であった。診断時の妊娠週数の中央値は 6 週 0 日（5 週 1 日-7 週 1 日）、治療

開始時の妊娠週数の中央値は 6 週 4 日（5 週 5 日-8 週 2 日）であった。診断時の血清 hCG 値の中央値は 5,715mIU/mL（1,225mIU/mL-17,584mIU/mL）、治療直前の血清 hCG 値の中央値は 8,645mIU/mL（1,319-27,256mIU/mL）、胎児心拍は 1 例（症例①）のみ陽性、胎嚢サイズの中央値は 12mm（4.8mm-37mm）、頭殿長を測定できる症例はなかった。全ての症例で MTX の局所投与のみで重篤な副作用なく治療を完遂した（表 1、図 1）。

【表 1 対象の臨床的背景】

症例	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
年齢（才）	36	44	36	42	38	36	33
妊娠歴	3妊1産 自然流産1	1妊0産	3妊0産 人工妊娠中絶2	2妊0産 自然流産1	2妊0産 人工妊娠中絶1	1妊0産	4妊1産 自然流産1
妊娠方法	体外受精-胚移植	体外受精-胚移植	体外受精-胚移植	体外受精-胚移植	自然妊娠	体外受精-胚移植	体外受精-胚移植
診断時週数	5週4日	6週4日	5週1日	6週2日	6週0日	7週1日	5週5日
治療時週数	6週0日	7週1日	5週5日	6週4日	6週4日	8週2日	6週0日
診断時hCG値 (mIU/mL)	3387	13956	2654	17584	10795	1225	5715
治療直前hCG値 (mIU/mL)	7801	20158	8645	17584	27256	1319	6976
胎児心拍	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし
胎嚢サイズ (最大径)	15mm	12mm	4.8mm	8.7mm	37mm	6.3mm	13mm
MTX投与方法 (初回投与量)	25mg局注	25mg局注	25mg局注	25mg局注	25mg局注	25mg局注	50mg局注
投与回数	1回	1回	1回	1回	3回	1回	1回
妊娠部位	子宮頸部	子宮頸部	子宮頸部	子宮頸部	子宮頸部	子宮頸部	子宮頸部
副作用	なし	なし	なし	なし	なし	なし	嘔気



【図 1 血清 hCG 値の経時的変化：1 日目=100%】

症例⑥を除く 6 例で MTX の局所投与後に血清 hCG 値の一過性上昇を認めた。そのうち 3 例（症例④、⑤、⑦）は、4 日目から 7 日目にかけて hCG 値が上昇傾向にあり、MTX の再投与は行わず経過観察を継続したところ 10 日目には全例で低下傾向に転じた。MTX 単回投与で治療を完遂したのは 7 例中 6 例で、7 例中 1 例（症例⑤）のみ MTX の複数回投与を行った。症例⑤は観察中に血清 hCG 値の低下が緩徐になったため、17 日目に MTX 50mg の局所投与を追加した。その後、入院が長期化したため少しでも早期の退院が可能となることを期待して 38 日目にも MTX 50mg の局所投与を追加した。1 例（症例⑦）に MTX の副作用が否定できない軽度の嘔気が認められた。血清 hCG 値の減少が確認された日の中央値は 7 日（1 日-10 日）、血清 hCG 値陰性化（1.2mIU/mL 未満）までの日数の中央値

は 76 日（30 日-109 日）だった。

〈考察〉

子宮頸管妊娠に対する MTX の局所投与法は成功率が高く有用であるとする報告³⁾⁻⁵⁾が近年増加している。局所投与法を治療効果・有害事象の二つの観点から全身投与法と詳細に比較検討した報告は見当たらないが、同様の治療が行われる帝王切開瘢痕部妊娠においては局所投与法が全身投与法よりも治療成功率が高く有害事象も少ないとされている⁶⁾。治療成功率が高い理由としては MTX を絨毛組織内あるいは近傍に直接投与するため絨毛組織内の薬剤濃度が高いことが一因と推察される。また、MTX による有害事象として一般に口内炎、骨髄抑制、間質性肺炎、消化管障害、肝障害などが知られているが、局所投与法では有害事象の頻度が低いと報告されており⁵⁾、その理由としては全身に循環する

MTX の血中濃度が全身投与法と比較して低い
ためと推察される。局所投与法において、子宮
頸管妊娠は帝王切開瘢痕部妊娠と類似した臨
床経過をたどると考えられるため、このよう
な知見を基に当院では全身投与法ではなく局
所投与法を採用しており、今回検討した7例
とも局所投与法のみで治療完結し、有害事
象としてはGrade I の嘔気が1例のみであ
った。このように、子宮頸管妊娠に対する
MTX 局所投与法は治療効果が高く有害事
象も少ないことが今回の我々の検討でも改
めて確認された。

MTX 投与後に血清 hCG 値の一過性上昇が
起こり得ることは、卵管妊娠に対する全身投
与法、子宮頸管妊娠に対する全身投与法/局
所投与法いずれでも知られている³⁾⁷⁾。では、
どの程度の上昇率あるいは持続期間までは
経過観察が可能で、どのような状況となれ
ば再投与が必要かを明確に提示した報告は、
Stovall らによる卵管妊娠に対する全身投
与例での検討のみである。すなわち「MTX
投与当日を1日目とし、投与4日目と7日
目の血清 hCG 値を比較して、15%以上の
低下がない場合に追加投与が必要である」と
され、その根拠はMTX 投与後少なくとも3
日間は血清 hCG 値の上昇が認められ、7日
目までには全例で低下した⁸⁾という彼ら自
身の観察結果に基づいている。この基準は
異所性妊娠に関する多くの論文で引用され
ているが、注意しなければならないのはこ
の観察結果はあくまで卵管妊娠に対するMTX
全身投与例によることである。卵管と子宮
頸管とではその間質や筋層の構造が全く異
なり、絨毛組織の浸潤・拡大程度や治療
開始時の血清 hCG 値も異なることが予想
される。また卵管妊娠に対する全身投与と
子宮頸管妊娠に対する局所投与とでは絨毛
組織内のMTX 濃度も異なり、hCG 値推移
を決めるMTX 投

与後の絨毛組織の崩壊・死滅様式も当然異
なることが推察される。

妊娠部位によるhCG 値推移の差異に関し
てはStovall らの報告⁸⁾をSong らの報告⁹⁾
と比較考察することが有用である。Song
らは子宮頸管妊娠に対してMTX の全身投
与を行った場合、血清 hCG 値が初めて低
下するまでに中央値14日(9-17日)を要
したことを報告しており¹⁹⁾、卵管妊娠
を対象としたStovall の報告よりも血清
hCG 値が低下するまでにより時間を要し
たことが判る。また、治療開始時のhCG
値を比較すると、Stovall らの卵管妊娠
に対する全身投与例では治療前hCG 値
の平均が4,558 mIU/mL (130-16,700
mIU/mL)であったのに対して、Song
らの子宮頸管妊娠に対する全身投与例
では治療前hCG 値の平均が20,732
mIU/mL (580-196,000 mIU/mL)であ
った。このように、卵管と比較すると子
宮頸管では治療開始時の絨毛組織の進
展がより高度でhCG 値もより高い傾向
にあり、経過観察中hCG 値が低下する
までにより長期間を要することが推察さ
れる。そこで、我々は緊急出血時に迅速
な対応が可能なよう入院管理を継続した
うえで慎重に経過観察を行うことで、7
日目にhCG 値が低下しない症例に対
しても追加投与を行わずに経過観察を行
った。

その結果、症例④は4日目と7日目の
血清 hCG 値を比較すると13.9%の上
昇、症例⑦は4日目と7日目の比較で
17.1%の上昇を認めたが、10日目には
血清 hCG 値が低下傾向となったため
再投与を行わなかった。症例⑤は3、5、
7、9、11日目でhCG 値測定が行われ
ており、3日目と7日目との比較では
10.5%、5日目と7日目との比較では
2.3%の上昇を認めたが、9日目には
低下傾向となり11日目にはさらにhCG
値の低下を認めたため再投与を行わな
かった。す

なわち、卵管妊娠に対する Stovall の基準には従わず追加投与を行わなかった 3 例とも投与後 10 日目には hCG 値の低下を認めた。このうち 2 例（症例④、⑦）では再投与を必要とせず単回投与で治療が完了している。症例⑤でも hCG 値は一貫して低下を認めていたが、14 日目と 17 日目の比較で hCG 値の低下率が 7.0%とやや緩徐となったこと、治療前 hCG 値が今回検討した 7 例中最も高い 27,256 mIU/mL であり 17 日目における絶対値も 23,635 mIU/mL と依然比較的高値であったため慎重な対応として MTX の追加投与を行ったが単回投与で治癒していた可能性も否定はできない。

このように、当院の検討例では投与 7 日目において血清 hCG 値の上昇が続いた症例も含め、投与 10 日目には全例で hCG 値が減少傾向に転じていた。また、hCG 値が投与前の値を下回するのに最も時間を要した症例でも投与 14 日目であった。従って、子宮頸管妊娠に対して MTX の局所投与を行う場合、Stovall の基準に倣って投与 7 日目で MTX の再投与を行うのは時期尚早である可能性が高い。また、梅宮らは子宮組織が卵管よりも破裂をきたしにくいと、子宮内を着床部とする異所性妊娠は卵管妊娠と比較して治療後のより長い待機が可能であると述べている¹⁰⁾。以上から我々は、MTX の再投与の必要性を判断するために Stovall が提唱した投与 7 日目ではなく、投与 10 日目の血清 hCG 値が低下傾向にあるなら再投与が不要である可能性が高いと考える。ただし、症例数が少ない点と以下に示す Hung ら¹¹⁾の提唱する予後不良因子を複数持つような妊娠部位の活動性が高い症例の検討が不足している点を考慮し、今後も検討を重ねていく必要がある。

Hung らは、子宮頸管妊娠に対する MTX の全

身投与と局所投与の両者を含む症例の解析で予後不良因子として、①妊娠 9 週以降、②血清 hCG 値が 10,000mIU/mL 以上、③胎児心拍陽性、④頭殿長 10mm 以上、の 4 項目を挙げている。我々の症例では、血清 hCG 値が 10,000mIU/mL 以上の症例は症例②、④、⑤の 3 例あり、胎児心拍陽性は症例①のみに認めたが、再投与を行ったのは血清 hCG 値が 27,256 mIU/mL と最も高値であった症例⑤のみであった。従って、単に②血清 hCG 値が 10,000mIU/mL 以上であるのみでは必ずしも予後不良とならないケースも少なくないことが示唆された。ただし、血清 hCG 値の予後不良とする新たな基準値を提案するには本検討では症例数が少ないためさらなるデータの蓄積が必要と考えられる。

また、子宮頸管妊娠に対する MTX の全身投与法と局所投与法での臨床経過や血清 hCG 値の推移の違いも興味を持たれるところである。Song らは全身投与法で hCG 値が減少に転じる時期が中央値 14 日（9-17）と報告しており、我々の今回の検討での 7 日（1-10 日）と比較して長期間を要している。このように局所投与法は全身投与法と比較して短期間で hCG 値が減少に転じる可能性も考えられるが、治療開始時の hCG 値の差異などもあるためあくまで推測にとどまる。吉田らは、子宮頸管妊娠に対する MTX の局所投与 2 例、全身投与 2 例の検討で類似した血清 hCG 値の推移を報告している¹²⁾が症例数は少ない。

血清 hCG 値の推移以外に再投与の判断をする他の検査方法としては超音波検査も候補として考えられる。しかし、Song や Api らは MTX 投与後の胎嚢のサイズの変化だけでは治療の成否は予測できず、胎嚢の消失は血清 hCG 値の消失に大きく遅れることを報告している¹³⁾¹⁴⁾。ま

た、hCG 値の推移と共に胎嚢周囲の血流変化をカラードプラで観察した報告もあるが、hCG 値の減少とは相関せず、治療の後半まで豊富な血流が観察されており、胎嚢周囲の血流は絨毛活性の指標とはなり得ず、治療効果の判定にも適さないと報告されている¹⁵⁾。以上から、胎児心拍陽性が継続している場合を除き超音波検査では MTX の再投与の必要性を判断することは困難と考えられる。

大量出血の観点からは、MTX 投与後の血清 hCG 値がどの程度まで低下すれば出血の大きなリスクがなくなるかは不明で、超音波検査もその補助的診断が行えるような報告はされていない。今のところ、子宮頸管妊娠において MTX 治療後の血清 hCG 値の推移と大量出血のリスクの関係性を示唆するまとまった報告は確認できなかった。梅宮らは、治療開始時に血中 hCG 値 10,000 mIU/mL を超える症例 12 症例中、子宮内バルーンタンポナーデ法による止血処置を要した症例は 3 例(25%)、輸血を要する出血を来した症例は 1 例のみ(8.3%)であり、輸血例の治療開始時 hCG 値は 140,887 mIU/mL と高値、出血エピソードがあった時点での hCG 値は 8,797 mIU/mL であったことを報告している¹⁰⁾。その他にも本邦から、治療前血清 hCG 値が 236,731mIU/mL と著明高値で hCG 値が 1 万まで低下した時点で大量出血をきたした症例の報告²³⁾がある。このような知見から、大出血を起こす可能性が高いのは治療開始時に hCG 値が高い症例である可能性も推察される。また、hCG 値が著明に低下した状況でも大量出血をきたす可能性のあることが判る。この理由として日高らは、hCG 値は絨毛活性の指標にはなるが局所血流量を直接に反映するものではなく、治療前に局所血流が著しく増加したものでは絨毛が壊死

に陥ったとしても増生血管は容易に退縮しない可能性が考えられると報告している¹⁶⁾。MTX の治療中には血清 hCG 値が低下を続けていても大量出血をきたす可能性を常に考慮にいれ、手術、カテーテルによる子宮動脈塞栓術、子宮内バルーンタンポナーデ法、および大量の輸血などの迅速な対応ができる施設において管理を行う必要がある。

結論

子宮頸管妊娠に対する MTX の局所投与後に血清 hCG 値が一過性に上昇する症例が多いことが当科における検討でも再確認された。投与後の血清 hCG 値推移を検討した結果、7 日時点で血清 hCG 値の上昇傾向が継続していても 10 日目には全例で低下傾向に転じていたため、投与 10 日目までは MTX の再投与を施行せずに経過観察を行っても安全に管理できる可能性が高いと考えられた。

今回の検討に関して、開示すべき利益相反状態はありません。本論文の内容は令和 4 年度静岡産科婦人科学会春期学術集会で発表した。

〈参考文献〉

- 1) Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. Hum Reprod. 2002 Dec;17(12):3224-30.
- 2) Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol. 1991; 77: 754-757.
- 3) Yamaguchi M, Honda R, Erdenebaatar C,

et al. Treatment of cervical pregnancy with ultrasound-guided local methotrexate injection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:(6).

4) Uludag SZ, Kutuk MS, Aygen EM, et al. Conservative management of cervical ectopic pregnancy: Single-center experience. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43(8).

5) Ferrara L, Belogolovkin V, Gandhi M, et al. Successful management of a consecutive cervical pregnancy by sonographically guided transvaginal local injection: case report and review of the literature. *J Ultrasound Med.* 2007;26 :959-965.

6) Kim YR, Moon MJ. Ultrasound-guided local injection of methotrexate and systemic intramuscular methotrexate in the treatment of cesarean scar pregnancy. *Obstet Gynecol Sci.* 2018; 61: 147-153.

7) H Kung FT, Chang SY. Efficacy of methotrexate treatment in viable and nonviable cervical pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181: 1438-1444.

8). Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991;77: 754-757.

9) Song MJ, Moon MH, Kim JA, et al. Serial transvaginal sonographic findings of cervical ectopic pregnancy treated with high-dose

methotrexate. *J Ultrasound Med.* 2009;28: 55-61.

10) 梅宮 慎樹, 河原 俊介, 千草 義継, 他. 子宮内を着床部とした異所性妊娠に対するメソトレキセート局所投与: 当院の成績と文献レビュー. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 56,: 424-431.

11) Hung TH, Shau WY, Hsieh TT, et al. Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review. *Hum Reprod.* 1998; 13: 2636-2642.

12) 吉田 梨恵, 長谷川 瑛, 永光 雄造, 他. 頸管妊娠に対する MTX 局注療法の有用性の検討. *産婦人科の実際*, 2017; 66: 657-662

13) Song MJ, Moon MH, Kim JA, et al. Serial transvaginal sonographic findings of cervical ectopic pregnancy treated with high-dose methotrexate. *J Ultrasound Med.* 2009; 28: 55-61.

14) Api O, Unal O, Api M, et al. Ultrasonographic appearance of cervical pregnancy following successful treatment with methotrexate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 845-847.

15) 秋山 正史, 久野 敦, 金西 賢治, 他. 保存療法により子宮を温存し得た頸管妊娠の一例—治療効果判定におけるカラードプラーの有効性について. *産婦中四会誌*, 1999; 48: 96-99.

16) 日高庸博, 岩佐厚子, 小川昌宣, 他. 異なる経過をとった頸管妊娠の 2 症例. 産科と婦人科, 2004; 71: 945-950.