

月経血貯留および慢性子宮内膜炎に対する子宮内洗浄を行い妊娠成立し得た一例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2022-03-22 キーワード (Ja): キーワード (En): infertility, intrauterine lavage, radical trachelectomy, cervical stenosis, chronic endometritis 作成者: 松田, 理沙, 加藤, 恵, 地阪, 光代, 小谷, 倫子, 栗原, みずき, 根本, 泰子, 市川, 義一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004086

月経血貯留および慢性子宮内膜炎に対する子宮内洗浄を行い

妊娠成立し得た一例

Uterine lavage for residual menstrual blood and chronic endometritis led to successful conception: A case report

静岡赤十字病院産婦人科

松田理沙、加藤恵、地阪光代、小谷倫子、栗原みずき、根本泰子、市川義一

Department Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital
Risa MATSUDA, Megumi KATO, Mitsuyo JISAKA, Noriko ODANI, Mizuki KURIHARA,
Taiko NEMOTO, Yoshikazu ICHIKAWA

キーワード : infertility, intrauterine lavage, radical trachelectomy, cervical stenosis, chronic endometritis

〈概要〉

帝王切開癒痕症候群では、子宮内の月経血貯留を生じ、続発性不妊の原因となることが知られるが、月経血貯留が不妊に関与する機序については明らかにされていない。慢性子宮内膜炎は着床障害や反復流産に関与し、抗菌薬治療の効果が明らかになっている。我々は、月経血貯留・子宮内膜炎に対し、子宮内洗浄後に人工授精（以下 IUI）を行い、妊娠成立した例を経験した。症例は 36 歳。26 歳で子宮頸癌に対し広汎子宮頸部摘出術を施行後、28 歳で第 1 子を得たが、その後反復流産および続発性不妊を生じていた。IUI 3 回目で妊娠したが流産し、その後 IUI を 2 回行うも妊娠に至らなかった。頸管狭窄に伴う月経血貯留を生じており、子宮鏡および内膜生検にて慢性子宮内膜炎と診断した。月経血貯留および子宮内膜炎に起因する子宮内環境悪化が着床障害の原因と考え、卵胞期に子宮内洗浄を施行したところ、IUI で 2 回連続して

妊娠成立した。しかし、1 回目は 6 週で流産し、2 回目は 16 週で破水し死産となった。子宮内洗浄は貯留月経血や炎症性メディエーターを物理的に除去することで子宮内環境を改善し、妊娠率を改善する可能性がある。

<Abstract>

Cesarean scar syndrome causes menstrual blood retention in the uterus and is known to be a cause of secondary infertility, but the association between menstrual blood retention and infertility has not been clarified. Chronic endometritis is associated with implantation failure and repeated miscarriages, and antimicrobial therapy has been shown to be effective. We experienced a case of successful conception after intrauterine lavage for residual menstrual blood and chronic endometritis. The patient was a 36-year-old woman who had undergone radical

trachelectomy for stage IB1 cervical cancer at 26 years old and delivered a live infant 2 years later but had subsequently suffered repeated miscarriages and secondary infertility. One pregnancy was achieved through five cycles of intrauterine insemination (IUI), but it ended in miscarriage. Given that we detected residual menstrual blood due to cervical stenosis, and hysteroscopy and an endometrial biopsy revealed chronic endometritis, implantation failure due to deterioration of the intrauterine environment was suspected. Prior to IUI, intrauterine lavage was performed in the follicular phase, which resulted in two consecutive successful conceptions: the first miscarried at 6 weeks, and the second resulted in a stillbirth due to premature rupture of the membranes at 16 weeks. Uterine lavage may improve the intrauterine environment by physically removing residual menstrual blood and inflammatory mediators, thereby improving conception rates.

〈緒言〉

不妊治療の反復不成功例においては着床障害の克服が重要な課題となる。近年、慢性子宮内膜炎は着床障害や反復流産に関与し、抗菌薬治療により妊娠成績が改善すると報告されている^{1,2)}他、帝王切開瘢痕症候群においては、瘢痕部に生じる月経血貯留が続発性不妊に関与すると考えられている³⁾が、その機序は解明されていない。広汎子宮頸部摘出術 (Radical trachelectomy: 以下 RT) や円錐切除術後の頸管狭窄により月経血貯留を生じる場合があるが、子宮内の月経血貯留が不妊に与える影響についてはこれまでに明らかにされていない。今回、

RT後の頸管狭窄に伴う月経血貯留・子宮内膜炎に対し、子宮内洗浄後に人工授精 (以下 IUI) を行うことで、IUIによる妊娠率の向上が得られた1例を経験した。

〈症例〉

症例は36歳。既往歴: 26歳で子宮頸癌IB1期に対しRTを施行した。手術時に残存子宮峡部および体部下部を2号ポリエステル非吸収糸で2重に縫縮し neo-cervix を形成した。妊娠分娩歴: 2妊1産 (28歳 自然妊娠 妊娠37週で選択的帝王切開、34歳 自然妊娠 自然流産)。月経周期26~31日。持続5日間。第2子希望のため36歳よりタイミング指導を開始し、タイミング法1回目で妊娠成立した。上行性感染予防のため妊娠14週よりクロラムフェニコール膣錠の投与を行ったが妊娠16週の帯下培養で *Candida albicans* が検出され、オキシコナゾール膣錠、フルコナゾール膣錠を投与したが妊娠19週で破水し、帝王切開での死産分娩となった。胎盤病理組織検査でBlanc分類 Stage IIIの絨毛膜羊膜炎を認めた。36歳時に再度タイミング法で妊娠するも化学的流産となった。その後9ヶ月間タイミング指導を行うも妊娠成立せず。自然排卵周期によるIUIを開始した。頸管狭窄により人工授精用カテーテルが挿入困難な場合は、頸管拡張を施行した。LH-RH/TRH 負荷試験で負荷後に prolactin (PRL) 120 ng/ml と高値を認め、潜在性高PRL血症と診断しIUI2回目よりカベルゴリン内服を開始した。また、基礎体温の高温相が10日程度とやや短く、IUI3回目より黄体期の経口プロゲステロン投与を開始した。3回目のIUIで妊娠したが妊娠7週で自然流産となった。

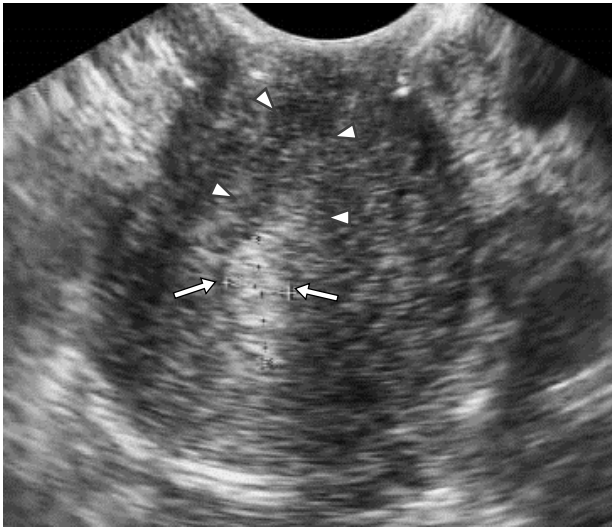


図1 経膈超音波検査 (月経 11 日目)
子宮内腔 (白矢頭) 底部に 7 × 15 mm の
高エコー域 (白矢印) あり。

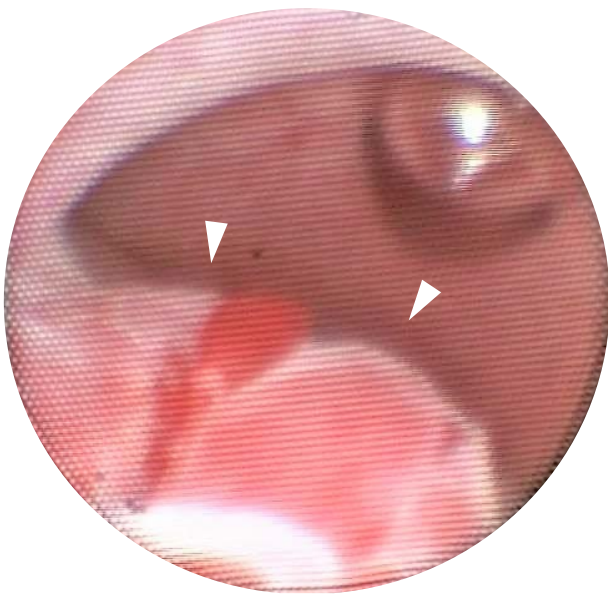


図2 子宮鏡 (月経 12 日目)
子宮内腔に凝血塊が貯留。後壁内膜の一部に
肥厚・発赤部位あり。頸管粘膜は粗造であった。
排卵前の経膈超音波検査 (図 1) にて子宮内腔
に 1 cm ほどの高エコー領域を認め、頸管狭窄に
よる月経血貯留が原因と考えられた。月経血貯留
による子宮内環境の悪化を懸念し、IUI 4 回目
では子宮内貯留物をネラトンチューブで吸引除

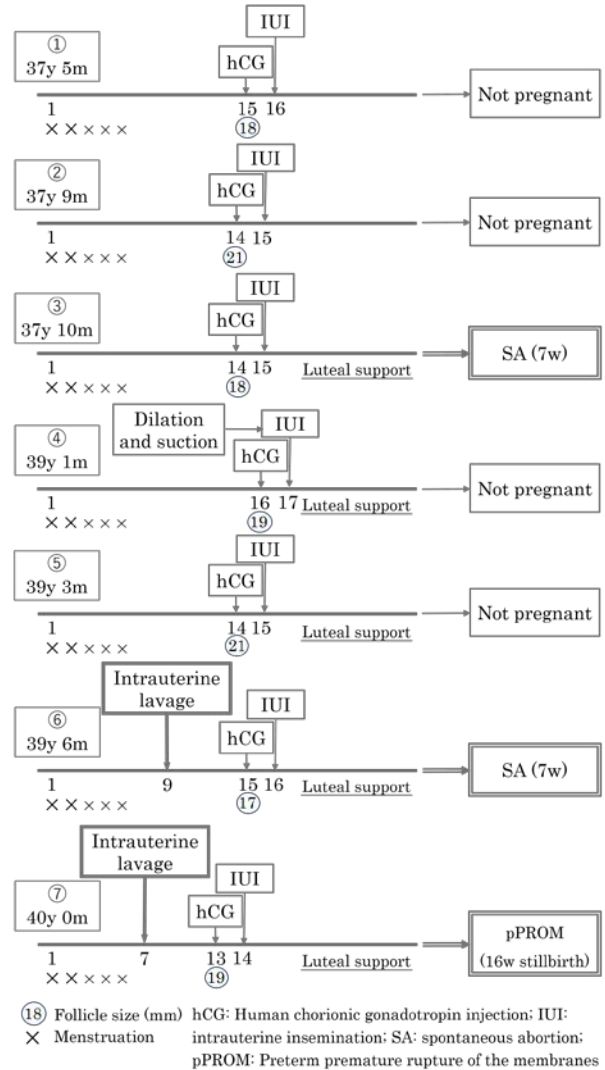


図3 IUI 計 7 回の概要

去した上で IUI を施行したが妊娠に至らなかった。
月経開始 12 日目に施行した子宮鏡 (図 2) で子宮内腔に凝血塊貯留を認めた。後壁内膜の一部に肥厚・発赤部位があり慢性子宮内膜炎の所見を認めた。内膜組織診では間質中にリンパ球浸潤を認めるものの CD138 免疫組織染色陽性の形質細胞は 1-2 個/400 倍視野であった。
月経血貯留や子宮内膜炎による子宮内環境の悪化が着床障害や精子運動能に影響した可能性を考えた。瘢痕部に月経血貯留を呈する帝王切開瘢痕症候群における治療に準じ、子宮内洗浄を

先に行ったのちに IUI を施行した。子宮内洗浄を行う上では、有効性が証明されていないことと、骨盤内感染を惹起しうるリスクを含め、患者本人へ説明を行い、同意を得た。

子宮内洗浄は月経開始 7-9 日目に下記の方法で行った。8 Fr ネラトンチューブを頸管内に挿入し、初めにシリンジで子宮内容物を可能な限り吸引し、生理食塩水 3-5 mL ずつ、計 20 mL で子宮内を洗浄した。初めは洗浄液が血性だったものが、徐々に薄くなり最後はほぼ無色となった。子宮内洗浄後の IUI を開始したところ、2 回連続して妊娠成立に至った (図 3)。しかしながら 1 回目は妊娠 7 週で初期流産、2 回目は 16 週まで妊娠継続したものの、絨毛膜羊膜炎のため破水し帝王切開での死産分娩となった。

〈考察〉

RT の術後合併症として不妊や流産率の増加が知られており、実際に妊娠を試みた内の妊娠率は約 40% であり⁴⁻⁶⁾、頸管狭窄や頸管腺領域の短縮に伴う頸管粘液減少による精子通過障害やバリア低下による易感染性が不妊に関与する^{7,8)}。

RT 後の帝王切開および流産手術では、子宮下筋層の進展が不十分な時期や子宮内感染時の切開が筋層創治癒に影響を及ぼし、続発性不妊に関与する可能性がある。また、RT 後の約 10% に頸管狭窄を生じ⁸⁾、月経血貯留や過少月経の原因となる。

月経血貯留を生じる疾患である帝王切開癒痕症候群では、陥凹性癒痕に月経血貯留を生じ、続発性不妊の原因となる³⁾。月経血貯留が頸管粘液の質の低下や精子通過障害、精子機能の低下、着床障害の原因となる可能性がある³⁾。

一方、慢性子宮内膜炎は内膜間質への形質細胞の浸潤を特徴とする病態で、不妊症の 41-56%、反復流産の 43-56% に存在する¹⁾。慢性子宮内

膜炎は子宮内の免疫応答や細菌叢、血管透過性、脱落膜化、子宮収縮等に影響し¹⁾、経口抗菌薬治療により妊娠成績が改善することが明らかになっている²⁾。

慢性子宮内膜炎に対する子宮内洗浄について、ウマを対象とした報告で、子宮内洗浄を行った 5 頭と行わなかった 5 頭で内膜炎の所見消失までの日数に有意差はなかった (4.6±0.5 日 vs 5.2±0.8 日) もの、子宮内洗浄により洗浄液の混濁度の経時的な改善が示され、子宮内の免疫細胞や炎症成分のクリアランスを促進する可能性が示唆された⁹⁾。

月経血中には IL-1 β 、IL-6、IL-8 などの炎症性メディエーターや免疫細胞が高濃度に含まれる¹⁰⁾。子宮内の細菌成分 (リポ多糖、リポテコール酸) は内膜細胞の TLR4 発現を惹起し、IL-6、IL-8、TNF- α の産生を増加させることが報告されている¹¹⁾。

本症例では子宮内に貯留した月経血のドレナージュを目的として、子宮内洗浄後に IUI を施行したところ、2 回連続して妊娠成立に至った。このことから、月経血貯留や慢性子宮内膜炎を背景に生じた炎症性メディエーターを子宮内洗浄によって物理的に除去することで子宮内環境を改善し、IUI による妊娠率が向上した可能性がある。本症例では IUI 3 回目以降に黄体補充を追加しており、子宮内洗浄の他に妊娠率に影響しえた要素としてあげられる。本症例においては、過去の妊娠で長期抗菌薬投与の結果菌交代現象を生じ死産に至った経緯を踏まえ、慢性子宮内膜炎に対する抗菌薬治療は行わなかった。2 回とも妊娠を継続できなかったことから、子宮内洗浄は一時的に子宮内環境を改善させたとしても、妊娠継続の上で課題となる感染制御の点

では不十分と考える。貯留月経血の除去に対しては有効であっても、子宮内の細菌環境や炎症に対して子宮内洗浄が長期的にどのように影響するかは今後の検証を要する。子宮内感染の制御において、単回でなく複数回の子宮内洗浄による効果についても検討が望まれる。

子宮内洗浄は特別な設備や材料を必要とせず、低コストで簡便に行える介入である。比較的低侵襲で安全性の高い方法であるが、本法を行う上で生じうる合併症として骨盤内感染に注意すべきである。慢性子宮内膜炎に対する抗菌薬治療の効果が認められているが、長期抗菌薬投与は菌交代現象の発生や耐性菌出現のリスクを有する。子宮内洗浄によるドレナージと抗菌薬治療を組み合わせることで治療効果を高め、抗菌薬投与期間を短縮できる可能性がある。

子宮内洗浄の効果について、ヒトでの検証は行われていない。RT後に限らず、帝王切開癒痕症候群や円錐切除後の月経血貯留症例や、慢性子宮内膜炎を対象に不妊症に対する子宮内洗浄の効果について今後の検証が望まれる。

結論

月経血貯留に伴う子宮内膜炎、あるいは月経血貯留そのものが不妊の原因となる可能性が示唆された。卵胞期の子宮内洗浄により、月経血貯留に伴う子宮内環境の悪化を改善し IUI による妊娠率が向上する可能性がある。

本論文の内容は令和 2 年度静岡産科婦人科学会秋期学術集会で発表した。

〈参考文献〉

1. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a

- literature systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2020; 37: 2897-2911
2. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019; 45: 951-960
3. Florio P, Filippeschi M, Moncini I, et al. Hysteroscopic treatment of the cesarean-induced isthmocele in restoring infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012; 24: 180-186
4. Kasuga Y, Nishio H, Miyakoshi K, et al. Pregnancy Outcomes after Abdominal Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer: A 13-Year Experience in a Single Tertiary-Care Center. *Int J Gynecol Cancer.* 2016; 26: 163-168
5. Nishio H, Fujii T, Sugiyama J, et al. Reproductive and obstetric outcomes after radical abdominal trachelectomy for early-stage cervical cancer in a series of 31 pregnancies. *Hum Reprod.* 2013; 28: 1793-1798
6. Shepherd JH, Spencer C, Herod J, et al. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *An Int J Obstet Gynaecol.* 2006; 113: 719-724
7. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 192-200
8. Li X, Li J, Wu X. Incidence, risk factors and treatment of cervical stenosis after

- radical trachelectomy: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2015; 51: 1751-1759
9. Mattos R, Castilho LFF, Malschitzky E, et al. Uterine lavage with saline in mares as treatment for endometritis. *Pferdeheilkunde*. 1997; 13: 521-524
10. Guterstam YC, Strunz B, Ivarsson MA, et al. The cytokine profile of menstrual blood of Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology (NFOG). *Acta Obs Gynecol Scand*. 2020; 00: 1-8
11. Rashidi N, Mirahmadian M, Jeddi-Tehrani M, et al. Lipopolysaccharide- and Lipoteichoic Acid-mediated Pro-inflammatory Cytokine Production and Modulation of TLR2, TLR4 and MyD88 Expression in Human Endometrial Cells. *J Reprod Infertil*. 2015; 16: 72-81