原 著

当院における挙児希望患者に対する子宮鏡下手術199例の検討

新百合ヶ丘総合病院産婦人科

佐藤美和、竹本周二、栗山恵里沙、松川 淳、佐々木恵子、
関川佳奈、原周一郎、齋藤 裕、田島博人、浅田弘法

Outcomes of hysteroscopic surgery in women with infertility

Miwa Sato, Shuji Takemoto, Erisa Kuriyama, Jun Matsukawa, Keiko Sasaki,
Kana Sekigawa, Shuichiro Hara, Yutaka Saito, Hiroto Tajima, Hironori Asada
Department of Obstetrics and Gynecology, Shin-Yurigaoka General Hospital, Kanagawa, Japan

Abstract

Objective: To determine the efficacy and safety of hysteroscopic surgery in women with infertility admitted to our hospital.**Design:** Retrospective study.**Setting:** Department of Obstetrics & Gynecology at a general hospital.**Patients:** This study included 199 women with infertility who underwent hysteroscopic surgery for intrauterine lesions at our hospital between August 2012 and July 2017.**Intervention:** Hysteroscopic surgery.**Main Results:** The mean age of the women in this study was 36.5 ± 4.2 years and 163 (81.9%) were nulliparous. Malignancy was detected postoperatively in 5 of the 199 (2.5%) women. One woman underwent an additional operation, whereas the other 4 received medroxyprogesterone acetate and continued with treatment for infertility. Notably, 70 of 122 (57.4%) women successfully conceived within a year of surgery; however, among these 70, miscarriage occurred in 10 women. Detailed obstetric data were available for 46 women with live births following surgery. Among these 46 women, 19 underwent a cesarean section. No detrimental effects were observed on reproductive and obstetric outcomes.**Conclusions:** Hysteroscopic surgery was safely and effectively performed in women with infertility admitted to our hospital. Hysteroscopic surgery may contribute to successful treatment of infertility in women with intrauterine lesions.**Key words:** hysteroscopic surgery, infertility, hysteroscopy

【緒 言】

近年、子宮内膜ポリープや子宮粘膜下筋腫などの子宮腔内病変に対する治療として、侵襲の少ない子宮鏡下手術（経頸管的切除術Transcervical resection, TCR）が主流となっている。昨今の晩婚化・晩産化に伴い、挙児希望年齢の高齢化が進み、子宮内膜ポリープや子宮粘膜下筋腫などの子宮腔内病変を有する挙児希望患者は増加傾向にあると思われる。子宮腔内病変は着床障害の原因になりうるため、当科では挙児希望患者に対して積極的に子宮鏡検査、TCRを行っている。TCRは

多くの施設で一般的に行われていると思われるが、これまで国内から多数例の報告は少なく、術後の不妊治療や周産期予後を追跡したものも少ない。我々は当科で施行した挙児希望患者に対するTCRについて術後の妊娠・分娩転帰を含めて分析し、TCRを行う意義と有用性を検討した。

【対象および方法】

2012年8月から2017年7月までの5年間にTCRを施行した延べ566例のうち、腹腔鏡下手術を併用した62例を除外し、挙児希望を有した199例を対象とした。診療録をもとに、臨床的背景・

手術成績・術後経過・摘出物の病理組織学的診断・術後妊娠の有無・不妊治療の内容・妊娠例の周産期予後について後方視的に解析した。

当科では経膈超音波検査で子宮の内膜形態異常を疑う場合や不妊原因が明らかでない例には全例において外来で子宮鏡検査を行っている。子宮筋腫が疑われる場合はMRI検査も追加する。挙児希望患者で子宮腔内病変を認めた場合は個々の患者の年齢、不妊期間、治療歴、またカップルの希望を重視した上で手術のタイミングを決めている。手術施行前には子宮内膜細胞診を行い、悪性疾患の除外をしておく。手術は可能な限り月経終了後早期に計画するよう努めている。2cm以上の大きい粘膜下筋腫には術前にGnRHアゴニストを2周期程度投与する。

当科の入院時の管理方針を以下に述べる。手術当日午前中に絶食の上入院とし、前処置として外子宮口にラミセル®を挿入・留置し、子宮頸管の拡張を行う。午後よりラリンジアルマスクを用いた全身麻酔下に碎石位でTCRを施行する。ヘガール子宮頸管拡張器を用いて頸管を拡張し、KARL STORZ社製モノポーラレゼクトスコープを用いて病変を切除する。高周波電流発生装置はERBE VIO300D/APC®を用い、パワーピークシステムで最大出力値300Wの範囲内に自動調整される。灌流液は3%D-ソルビトール（ウロマチック®）を使用する。手術終了時には灌流液の使用量と吸

引量の確認を行い、翌朝の診察、血液検査で異常がなければ退院とする。切除検体は全例で病理組織学的検索を行い、外来診療時に結果を説明している。子宮内腔癒着を予防するため、術後2か月前後でセカンドルック子宮鏡検査を行う。統計学的解析にはMann-Whitney検定、Fisher's exact testを用い、 $p<0.05$ を有意差ありと判断した。

【結 果】

当科でのTCRの手術件数は年々増加しており、挙児希望を有する症例の割合は増加傾向にある（図1）。患者背景を表1に示す。対象患者199例の平均年齢（mean ± SD）は 36.5 ± 4.2 歳（27-45歳）で、35歳以上が137例（68.8%）を占めた（図2）。199例中163例（81.9%）が原発性不妊であっ

図2 年齢別構成

図1 当科におけるTCR単独手術の年次推移と挙児希望患者の割合 (2012/8月-2017/7月)

表1 患者背景

平均年齢	36.5 ± 4.2歳 (mean ± SD)
原発性不妊	81.9% (163/199)
平均不妊期間	2年4か月

た。平均不妊期間は2年4か月であった。男性因子・卵管因子・内膜症など子宮腔内病変以外の不妊原因を有したものは62例（31.2%）存在した。不妊以外の症状として過多月経12例、不正性器出血9例、月経困難6例、貧血4例、月経不順4例などを認めた（重複あり）が、不妊以外は無症状であった症例が162例（81.4%）と大部分を占めた。手術成績を表2に示す。平均手術時間は19.9 ± 15.3分（1-84分）、出血量はほとんどが少量のみで輸血を必要とした例は認めなかった。術中合併症として筋腫摘出時に子宮穿孔を生じた例を1例認め、緊急で腹腔鏡下に穿孔部を縫合した。水中毒や大量出血、術後の感染などその他の合併症は認めなかった。子宮穿孔の1例以外は入院期間の延長も認めなかった。

摘出物の組織検査による疾患の内訳を表3に示す。199例のうち5例（2.5%）において術後に初めて複雑型子宮内膜異型増殖症または子宮体癌と診断された。子宮体癌を認めた4例の組織型はいずれも類内膜腺癌G1であり、そのうち1例では子宮ポリープ状異型腺筋腫を合併していた。子宮体癌が見つかった1例では挙児希望を断念し、腹腔鏡下に単純子宮全摘術を施行したが、その他の

4例においてはTCR後に高用量MPA療法（medroxyprogesterone acetate, 600mg/day）を6か月施行の後Complete Responseを確認し、妊娠を許可した。

術後122例において不妊治療の経過を観察可能であった。そのうち70例（57.4%）が少なくとも1回は妊娠に至った。70例中、13例（18.6%）が流産に至ったが、13例のうち3例は2回目の妊娠で生児を獲得できていた。妊娠例のうち14例においては分娩情報の詳細を追跡できなかったが、分娩まで追跡可能であった46例において生児獲得が確認できた。妊娠群と非妊娠群の患者背景の比較を表4に示す。妊娠した症例の平均年齢は35.2歳で妊娠していなかった症例（平均年齢38.5歳）より有意に若かった（ $p<0.05$ ）。平均不妊期間、有症状であった割合、病変の大きさ、手術時間については両群間に有意差を認めなかった。発生部位は両群ともに多発病変が最多であった。卵管口付近に発生した7症例では術後に全例が妊娠した。その他の部位に発生した症例では両群間に有意差を認めなかった。手術から妊娠成立までの平均期間は7.8か月であった。40歳未満に限ると術後妊娠率は68.1%（62/91）であったが、40歳以上では

表2 手術成績

手術時間	平均19.9 ± 15.3分 (mean ± SD)
出血量	少量
合併症	子宮穿孔1例
術後妊娠率	57.4% (70/122)
術後生産率	42.6% (46/108)
術後妊娠成立までの期間	平均7.8ヶ月

表3 疾患別内訳

疾患	症例数	割合
子宮内膜ポリープ	137	68.8%
子宮筋腫	33	16.6%
子宮内膜ポリープ+子宮筋腫	10	5.0%
胎盤ポリープ	6	3.0%
子宮体癌	3	1.5%
子宮ポリープ状異型腺筋腫+子宮体癌	1	0.5%
複雑型子宮内膜異型増殖症	1	0.5%
異型のない子宮内膜増殖症	2	1.0%
子宮ポリープ状異型腺筋腫	1	0.5%
アッシャーマン症候群	2	1.0%
その他	3	1.5%

25.8 % (8/31) と有意に低下していた ($p<0.05$)。妊娠方法は自然妊娠13例、タイミング指導8例、人工授精11例、ART 37例、不明1例であった (図3)。周産期転帰まで追跡可能であった46例の分娩転帰は、経陰分娩29例 (63%)、帝王切開17例 (37%) であった。帝王切開の適応は、分娩停止5例、骨盤位4例、前置胎盤2例、低置胎盤1例、既往子宮手術後妊娠2例、双胎妊娠1例、妊娠高血圧症候群1例、不明1例であった。早産は4例

図3 妊娠方法

表4 妊娠群と非妊娠群の背景

患者背景	妊娠群 (n=70)	非妊娠群 (n=52)	P value
平均年齢 (歳)	35.2 ± 3.8	38.5 ± 3.7	$P<0.05$
平均不妊期間 (ヶ月)	27.3 ± 24.3	39.4 ± 37.3	NS
有症状の割合	14.3% (10/70)	19.2% (10/52)	NS
腔内病変の大きさ (mm)	9.5 ± 6.7	9.9 ± 8.0	NS
手術時間 (分)	16.6 ± 10.1	19.9 ± 12.6	NS
発生部位別症例数			
多発	28 (40.0%)	24 (46.2%)	NS
前壁	9 (12.9%)	9 (17.3%)	NS
後壁	13 (18.6%)	7 (13.5%)	NS
側壁	8 (11.4%)	9 (17.3%)	NS
底部	2 (2.8%)	2 (3.8%)	NS
卵管口周囲	7 (10.0%)	0	$P<0.05$
不明	3 (4.3%)	1 (1.9%)	NS

表5 周産期転帰

転帰	症例数	割合
経陰分娩	29	63%
帝王切開	17	37%
適応: 分娩停止5例, 骨盤位4例, 前置胎盤2例, 低置胎盤1例, 既往子宮手術後妊娠2例, 双胎妊娠1例, 妊娠高血圧症候群1例, 不明1例		
早産	4	8.7%
原因: 前期破水(36週) 2例, 双胎妊娠(35週) 1例, 妊娠高血圧症候群(36週) 1例		

(8.7%) に認め、その原因は双胎妊娠 (35週) 1例と前期破水 (36週) 2例と妊娠高血圧症候群 (36週) 1例であった (表5)。また子宮破裂や癒着胎盤・穿通胎盤などの産科的合併症は認めなかった。

【考 察】

不妊症の原因検索において子宮鏡検査により子宮内環境を評価することは有用とされる。2500人の不妊症患者全てに外来子宮鏡検査を行い573人 (22.9%) に子宮腔内病変を認めたKarayalcinらは、不妊治療前に子宮内環境を適切に評価することが重要と述べている¹⁾。産婦人科内視鏡手術ガイドラインでは子宮粘膜下筋腫や子宮内膜ポリープを認めた場合、他に不妊原因のない挙児希望症例に対しては積極的な手術の実施が推奨されている²⁾。人工授精前に子宮内膜ポリープを切除した群は経過観察群と比較して術後妊娠率が有意に改善した³⁾という報告や、子宮粘膜下筋腫は臨床妊娠率と着床率の低下と関連があり子宮粘膜下筋腫に対するTCRにより妊孕能が有意に改善した⁴⁾という報告

が相次ぎ、近年では不妊症患者に対する子宮鏡検査、病変が存在する場合のTCRは標準化された治療となりつつある。当科でも不妊症患者に対して初期精査の時点で子宮鏡検査を行い、腔内病変が存在する症例には積極的にTCRを行っている。本論文は不妊症患者に対するTCRの多数例の報告として国内では最多の症例数の報告となる。

手術成績からは、当科での不妊症患者に対するTCRは安全に施行できていたと考えられる。一般的なTCRの合併症として、子宮穿孔や隣接臓器の穿孔、水中毒や低Na血症に代表される電解質異常、子宮頸部・内膜の出血、子宮内膜炎などの感染、子宮内癒着などが挙げられる²⁾。当科での検討期間中の合併症発症は、子宮鏡下筋腫核出術において鈍的な剥離により子宮穿孔を生じた例を1例(0.5%)のみに認めたが、腹腔鏡下手術により穿孔部を迅速に縫合し修復可能であった。TCRの特徴的合併症である水中毒は灌流液の流入量・排液量のチェックにより認めなかった。手術のタイミングや子宮筋腫に対する術前のGnRHアゴニスト投与も合併症の減少に寄与している可能性もある。国内で2014年から2016年に行われた婦人科内視鏡手術の合併症に関する全国調査によると、TCRにおいては0.41%の子宮穿孔、0.07%の水中毒、0.06%の大量出血などの発症が報告されている⁵⁾。これらの有害事象を考慮した周術期管理が必要と考えられた。

本検討の中で、病理学的に4例の子宮体癌と1例の子宮内膜異型増殖症が確認された。いずれも術前の子宮内膜細胞診は陰性であり、腫瘤性病変を認める際の積極的な摘出および組織検査が早期発見を可能にしたと思われた。その結果、子宮全摘を選択した1例以外の4例ではMPA療法を行い、早期に不妊治療を再開することができた。これまでもTCR後に偶発的に前癌病変、癌が発見される可能性はそれぞれ0.8%、3.1%存在したと報告されている⁶⁾。Fatemiらは年齢が上がるほど予期せぬ子宮腔内病変が見つかりやすい⁷⁾ことを指摘しており、昨今の挙児希望年齢の高齢化を考慮すると積極的に子宮鏡検査を行い、子宮因子が疑われる病変を早期に検出し治療する意義は大きいと考える。

術後の妊娠率は57.3% (70/122)、追跡可能であった例の生児獲得率は42.6% (46/108)であった。術後妊娠に至るまでの期間は平均7.8か月と術後1年以内に比較的良好な妊娠率が得られていた。症状の有無は妊娠率に関連がなく、無症状であっ

ても挙児希望を有している場合は積極的に手術を行う意義はあると考えられた。発生部位別の妊娠率についてYanaiharaらは卵管口付近に発生した症例のTCR後の妊娠率は他の部位に発生した症例の術後妊娠率と比較して有意に高い⁸⁾と述べており、当科での検討でも卵管口付近に限局した病変を切除した7症例では術後全例で妊娠が成立していた。卵管口付近の病変はその他の部位に発生したものより治療効果が高いと考えられ、早めに対応することが好ましいと考える。TCRを施行することにより精子・受精卵の輸送障害や着床環境の改善、過多月経・不正性器出血などの症状改善を認め、結果として妊娠環境の改善が期待できると考えられた。妊娠を継続できた場合の分娩方法は経陰分娩が63% (29/46)であった。46例中2例は2児目も経陰分娩可能であった。TCRを行わずに不妊治療を継続する場合との比較ができないため評価困難であるが、これまでの報告ではTCR後の妊娠率は52.8-78.3%⁹⁻¹¹⁾と報告されており、遜色ない成績と思われた。術後妊娠率は40歳未満に限ると68.1% (62/91)であったが、40歳を越えると25.8% (8/31)と有意に低下しており、加齢による卵巣予備能低下などその他の因子の影響が強く表れたと考えられる。

不妊症例においてはその後の妊娠・分娩時の合併症まで念頭に置いた安全な手術が求められる。妊娠症例の周産期予後を検討してみると、分娩まで追跡できた46例中17例(37.0%)が帝王切開による分娩であった。症例数が少なく、TCRと胎位異常や胎盤の位置異常との関連は不明であったが、少なくとも当科で出産した例には有害事象は認めなかった。TCR後に癒着胎盤を認めたという報告¹²⁾もあるが、研究規模は大きいものではなく、さらなる症例の集積が必要と考えられる。これまでの報告では早産との関連は見受けられず、TCRが周産期予後に悪影響を与える可能性は低いと考えられた。子宮腔内病変を認めた場合は特に40歳未満の年齢層においては積極的にTCRを行うことでより負担の少ない治療で妊娠、出産に結び付けることができる可能性があると考ええる。

【結 語】

挙児希望患者に対するTCR多数例の治療経験について報告した。TCRは周到な準備により安全に施行できており、悪性病変の早期発見・早期治療に寄与している可能性が示唆された。妊娠率

はこれまでの報告と遜色なく、挙児希望患者には積極的にTCRを行うべきと思われた。40歳以上の不妊症例では年齢因子により妊孕能改善効果が少ないことが示唆され、早めに対応する必要があると考えられた。

投稿日：2018年12月29日

採択日：2019年4月27日

本論文の要旨は第56回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会にて発表した。すべての著者は開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Karayalcin R, et al.: Results of 2500 office-based diagnostic hysteroscopies before IVF. *Reprod Biomed Online* 2010; 20: 689-683.
- 2) 日本産科婦人科内視鏡学会編. 産婦人科内視鏡手術ガイドライン2013年版. 2013, 106-117.
- 3) Pérez-Medina, et al.: Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005; 20: 1632-1635.
- 4) Pritts EA, et al.: Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009; 91: 1215-1223.
- 5) Taniguchi F, et al.: A nationwide survey on gynecologic endoscopic surgery in Japan, 2014-2016. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44(11): 2067-2076.
- 6) Lieng M, Istre O, Qvigstad E: Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 992-1002.
- 7) Fatami HM, et al.: Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2010; 25: 1959-1965.
- 8) Yanaihara A, et al.: Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. *Fertil Steril* 2008; 90: 180-182.
- 9) Stamatellos I, et al.: Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 395-399.
- 10) Varasteh NN, et al.: Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in fertile women. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 168-171.
- 11) Giatras K, et al.: Fertility after Hysteroscopic Resection of Submucous Myomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 155-158.
- 12) 三沢昭彦ら.: 当院における子宮鏡下粘膜下筋腫核出術後の不妊治療成績および妊娠・分娩予後. 産婦人科の実践 2009, 58(2): 257-261.