

NEJM 勉強会 Case 28-2016 : A 31-Year-Old Woman with Infertility

C プリント

2016 年 10 月 27 日 中安杏奈

本症例では 2 回の人工授精と胚移植後もなお不妊を訴えている。原発性不妊症の原因としては卵管閉塞が診断されるが、着床障害・不育症の鑑別はどうだろうか。

着床障害・不育症の鑑別は習慣流産と同様に考えられる。

★着床障害・不育症の鑑別

胚因子	染色体異常 年齢による胚の劣化
子宮	先天性の奇形（双角子宮など） 後天性（子宮内膜ポリープ、粘膜下筋腫） 子宮内膜炎
卵管	卵管留水症
骨盤	子宮内膜症
その他母体側 因子	血栓症（抗リン脂質血症、など） コントロール不良の全身疾患（自己免疫疾患、甲状腺疾患、DM2）

今回の症例の鍵は生検で肉芽種が見られたことで、子宮内膜肉芽種の鑑別は広く、感染性と非感染性の原因が考えられる。鑑別にあって考慮すべきポイントは以下のとおりだ。

- ネパールで生まれ育ち、インドに数年住んでいたこと
- BCG ワクチンを小児期に受けていること
- 健康状態は良く、全身疾患や免疫不全はない
- 卵巣機能は正常でパートナーの精子と優良な胚が受精されている
- 既往歴として感染や手術歴はない
- 子宮卵管造影では両側卵管閉塞
- 子宮内膜生検では非乾酪性肉芽種
- 子宮鏡検査では正常に見える子宮内腔

★子宮内膜肉芽種の鑑別

感染性	細菌	M. tuberculosis, M. bovis, M. Africanus, M. microti Brucella
	真菌	Blastomycosis, Coccidioidomycosis, Cryptococcosis, Candidiasis
	ウイルス	Herpes simplex virus, Cytomegalovirus, HPV
	原虫	Schistosomiasis, Echinococcosis, Toxoplasmosis, Cryptosporidiosis
非感染性	異物	化学物質, 子宮内装置
	術後	子宮内膜アブレーション, 放射線
	免疫	サルコイドーシス, 血管炎

【感染性】

<結核>

子宮内膜の肉芽腫で最も頻度が高い原因としてあげられる。

○ Tb はネパール・インドでは頻度高い（45%が既感染とのデータ）、BCG を受けていても感染リスクは 50%しか減らせない

× BCG を受けている、肉芽腫が非乾酪性（結核では通常乾酪性）、播種性結核のエビデンスがない

- ・ 性器結核では菌が原発巣から血行性もしくはリンパ行性で卵管に入り、子宮内腔に到達するので、50-75%の場合で子宮内膜が影響を受ける。
- ・ 卵管内に見られる“leopard skin pattern” は肉芽腫によるものと考えられる？
- ・ 生殖器の女性では定期的に内膜が剥がれるので肉芽腫が乾酪化するまでに時間が掛かる。高齢女性では出来やすい。これを考えると、分泌期後期に採取されたサンプルであれば乾酪性肉芽腫が見られるかもしれない。

<その他>

子宮内膜肉芽種を作る真菌感染はいくつかある

	○	×
Coccidioides	アメリカ南西部で蔓延している	免疫不全患者の播種性病変や閉経後の女性で見られるケースが多い。
CMV	健常女性でも子宮内膜肉芽種を作る	核内封入体が病理で見える。
Schistosoma		ネパール、インド、アメリカ、いずれの場所でも見ることは少ない。Ova が肉芽種の中で見られる。

【非感染性】

<異物> foreign body reaction

タルク（手術時の手袋）子宮内装置などがありうる

×子宮内装置は入っていない。Foreign body を支持する極体物質が肉芽種内にはない。

<サルコイドーシス>

肉芽種がある患者さんでは常に考えるべきだが、除外診断である。

○ 性器の中では子宮が最も影響を受けやすく、子宮内膜生検で診断する。非乾酪性肉芽種

×北ヨーロッパやアフリカ出身の人に多い。肺病変なしに性器だけということはレア。

<血管炎>

×頸部の肉芽種はありうるが、子宮内膜は稀

↓

【臨床診断】結核性子宮内膜炎

【病理学的所見】

病歴と疫学からも結核による子宮内膜炎が強く疑われたので、月経血の培養と再度の生検が実施された。

- ・ 内膜の深部をとらえたサンプルでは、乾酪性肉芽腫が検出。
- ・ 抗酸菌染色は陰性。（性器結核では菌量は少ないことが多く、染色より培養やPCRで検出するべき。）
- ・ 月経血と生検組織の培養ではM. tuberculosisが陽性。
- ・ 卵管壁の不整は肉芽種、卵管憩室は骨盤内の慢性炎症による牽引で説明できて、卵管炎を原因として矛盾はない。

→ **【最終診断】結核性子宮内膜炎**

【治療】

抗結核療法（isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide, pyridoxine、計12カ月）

定期的な月経血培養（治療開始から3か月の辞典で陰性）

最後に内膜損傷の再評価（将来の妊孕性を評価）

子宮鏡検査→正常

低用量ゴナドトロピンを用いて再度人工授精と胚移植を行った。

→妊娠したが、6週後に性器出血で流産となる。

→10 か月後再度の胚移植で子宮内妊娠し、妊娠高血圧に苦しみながらも 34 週で帝王切開にて出産。

【性器結核について】

①概要

性器結核は通常の肉眼診察や内診では正常に見えることが多い。初期感染は卵管で起きることが多いが、その症状すら現れにくく、生検でやっと肉芽腫が見える程度だ。

[文献] Gilles RG Monif and David A Baker. Infectious Diseases in OBstetrics and GYnecology sixth edition. informa healthcare. (2008)

②インドにおける疫学

不妊に悩むインド人女性 285 名の内膜生検サンプルを調査すると、うち 111 名にて PCR で M. tuberculosis が検出された。性器結核がインドではいかにコモンな病態かわかると思う。

TABLE 1. Comparative analysis of smear microscopy results for AFB detection, histopathological examination, culture, and N-PCR for 393 patients investigated with various complaints

Clinical category (no. of patients)	No. of positive samples/no. tested (%)			
	AFB detection ^a	Histopathology ^b	Culture ^c	PCR ^d
Infertility ^e (285)	16/285 (5.6)	7/220 (3.2) ⁱ	8/174 (4.6) ⁱ	111/285 (38.9)
Menstrual dysfunction ^f (80)	2/80 (2.5)	0	2/71 (2.5) ⁱ	9/80 (11.3)
Chronic lower abdominal or pelvic pain ^g (17)	2/17 (11.8)	0	0	1/17 (5.9)
Miscellaneous ^h (11)	0	0	1/11 (9.0)	2/11 (18.1)
Total (393)	20/393 (5.1)	7/295 (2.4) ^j	11/262 (4.2) ^j	123/393 (31.3)

[文献] Kumar P et al. Association of Tuberculous Endometritis with Infertility and Other Gynecological Complaints of Women in India. J Clin Microbiol. 2008 Dec;46(12):4068-70