

【40】

氏 名	茂 木 絵 美
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第805号
学位授与の日付	令和2年10月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Efficacy and complications of emergent transcatheter arterial embolization for the management of intractable uterine bleeding （難治性の子宮出血に対する緊急TAEの有効性と副障害）
論文審査委員	（主査）教授 小 野 一 之 （副査）教授 小 橋 元 教授 福 田 宏 嗣

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

産科危機的出血や難治性の婦人科出血性病変に対する、子宮動脈塞栓術（uterine arterial embolization：UAE）を主とした経カテーテル動脈塞栓術（transcatheter arterial embolization：TAE）は、子宮を温存可能で低侵襲かつ有効な治療手段である。しかしながら、TAEによる無月経や子宮内膜の障害、および続発性の不妊症などの副障害も報告されており、一貫した結論は得られていない。

【目 的】

当施設で難治性の子宮出血に対し緊急でTAEを施行した症例についてその有効性と副障害について検討した。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学病院臨床研究審査委員会の承認を得て行った（承認番号：R-18-6J）。本研究は後方視的観察研究であるため、外来に本研究情報を掲示し、研究対象者が研究参加について拒否する機会を設けた（オプトアウト）。なお、TAEに際しては対象者のインフォームド・コンセントを得たのちに施行した。

当施設で2010年～2019年に難治性の子宮出血に対して緊急のTAEを施行した38例を対象とした。妊娠・産褥期症例（A群：23例）と悪性腫瘍を除く婦人科疾患症例（B群：15例）の2群に分類し、治療内容とその有効性および副障害（TAEに伴う副障害、月経の変化、月経再開までの期間、妊娠

の有無と転帰など)について後方視的に検討した。

A群は年齢中央値37歳(25~44歳)で、胎盤遺残7例、分娩後出血(postpartum hemorrhage: PPH) + 播種性血管内凝固症候群(DIC)4例、癒着胎盤2例、仮性動脈瘤2例、頸管妊娠2例、帝王切開癒着胎盤部妊娠1例、分娩後の原因不明の出血5例(経陰分娩後1例、帝王切開後4例)であった。B群は年齢中央値39歳(25~51歳)で、仮性動脈瘤4例、子宮動静脈奇形2例、子宮筋腫3例、子宮腺筋症1例、原因不明5例であった。全例、超音波断層法、造影MRI、造影CTなどの画像診断で診断され、保存的な治療で止血が困難との診断の時点で子宮温存の希望があり、TAEに同意が得られた症例であった。TAEは放射線科医により施行され、塞栓血管の選択や塞栓物質のゼラチンスポンジ(GS)、tris-acryl gelatin microspheres (TAGM) およびN-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) の使い分けは個々の症例に応じて行われた。

TAE施行後の患者のフォローアップは、2週間後、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、その後は3~6ヶ月ごとの診察を行った。

【結 果】

TAE施行後のフォローアップ期間の中央値は26.5ヶ月(4-114ヶ月)であった。A群の塞栓血管の内訳は子宮動脈17例、内腸骨動脈9例、卵巣動脈2例、子宮円靭帯動脈1例(重複あり)であった。B群は子宮動脈15例、卵巣動脈1例(重複あり)であった。A群はB群に比較し、複数の血管の塞栓を要した。また塞栓物質はA群でGS13例、NBCA14例(重複あり)であったのに対し、B群ではGS13例、NBCA4例、TAGM2例(重複あり)で、A群でNBCAの使用頻度が高かった。

有効性に関しては、1回のTAEで33例(86.8%)に止血効果を認めた。追加のTAEを施行した症例は5例あり、内訳は子宮頸管妊娠1例、帝王切開後の原因不明の出血1例、子宮仮性動脈瘤2例、原因不明の出血1例であった。いずれも2回目のTAEで止血可能であった。根治治療として子宮摘出術を行った症例は3例(子宮腺筋症1例、頸部筋腫1例、癒着胎盤1例)であった。

副障害に関しては、1例(3.6%)にTAEに伴う副障害(一過性の臀部痛、足趾の虚血症状)を認めた。経過観察可能であった33症例全例に月経が再開した。月経再開までの期間はA群(n=20)では中央値3ヶ月(1~13ヶ月)で、B群(n=13)では中央値1ヶ月(1~6ヶ月)であった。TAEに伴う副障害を認めた1例に過少月経を認めた。塞栓血管の違い、塞栓物質の違いで月経再開に明らかな差はなかった。

明らかな妊娠希望があった13症例中3例(23%)に自然妊娠を認めた。妊娠症例は全部で4例(のべ6妊娠)あり、3回が正期産、2回が自然流産であり、1例は妊娠希望がなく、1回が人工妊娠中絶であった。正期産の1例に原因不明のPPH(出血量1300g)を認めたが、その他の周産期合併症は認めなかった。

【考 察】

緊急TAEを要した難治性の子宮出血38例、全例がTAEにより出血コントロールが可能で、TAEの高い治療効果が確認された。妊娠・産褥期症例では止血のために複数の血管塞栓が必要であった。重症のPPHでは卵巣動脈の塞栓の有用性について報告されており、本検討でも3例に卵巣動脈の塞栓

が施行されており有用であった。卵巢動脈の塞栓の追加により子宮卵巢の側副血行路が遮断され、卵巢機能の低下をきたすことも報告されている。しかしながら、今回の検討では3例とも早期に月経が回復しており、卵巢機能低下も回避可能であったものと思われる。

塞栓物質については妊娠・産褥期症例で永久塞栓物質であるNBCAの使用がより高頻度であった。一時塞栓物質と永久塞栓物質の使用の比較では、永久塞栓物質使用で卵巢機能や子宮内膜に与える影響はより大きいと想定されたが、月経再開までの期間は両者で差はなかった。妊孕性に関しては妊娠希望例の23%に自然妊娠を認めた。この結果は、今までの報告よりはやや低率であったが、フォローアップ期間が短い症例も多いことから、観察期間の延長とさらなる症例蓄積による再検討が必要と思われた。周産期合併症に関してTAEが悪影響を及ぼすか否かについては、今までの報告でも相反する結果がでている。本検討では1例にPPHを認めたが、TAEの影響かは不明である。TAEに伴う副障害として1例に一過性の臀部痛、足趾の虚血症状を認めたのみで、重篤な副障害は認められなかった。

我々の検討では、当施設のTAEの治療効果は極めて高く、副障害も少ない治療と考えられた。TAEに際しては産婦人科医と熟練の技術を有する放射線科医との連携が不可欠と思われた。

【結 論】

難治性の子宮出血に対する当施設でのTAEは極めて有効であり、副障害も軽微であった。我々の検討では、月経周期や妊孕性に大きな影響は与えなかったことより、卵巢機能や子宮内膜機能は十分維持されているものと思われた。しかしながら、妊孕性や卵巢機能に影響を与えるとの報告もあることから、未だ議論の余地がある。今後、症例数を蓄積し、さらなる長期間の前向き試験が必要と考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

生命を脅かす出血に対する動脈塞栓術（transcatheter arterial embolization：TAE）は1970年代に発表され、産婦人科領域の子宮動脈塞栓術（uterine arterial embolization：UAE）は1979年にBrownらが初めて報告し、以後、緊急時の止血操作として普及し、近年では外科的止血操作の代替治療として地位を確立している。治療の有効性に関しては確立されてきているが、治療後の副障害、月経、妊孕性への影響については未だcontroversialな報告もあり、未解決な問題点も残されている。申請論文では当施設における難治性子宮出血に対し緊急TAEを施行した38例の治療効果と副障害について詳細に検討している。1回のTAEで33例（86.8%）が止血効果を認め、2回目のTAEを施行した症例が5例（13.1%）あったが、いずれも2回目に止血できていた。1例（2.6%）に副障害（一過性の臀部痛、足趾の虚血症状）を認めた。経過観察可能であった33症例のうち全例に月経が再開した。月経再開までの期間は妊娠・産褥期症例（n=20）では中央値3ヶ月（1～13ヶ月）で、悪性腫瘍を除く婦人科症例（n=13）は中央値1ヶ月（1～6ヶ月）であった。副障害を認めた1例に過少月経を認めた。塞栓血管の違い、塞栓物質の違いで月経再開に明らかな差はなかった。妊娠症例は4例（のべ6妊娠）

であり、3回が正期産、2回が自然流産、1回が人工妊娠中絶であった。正期産の1例は分娩時出血量が1300gと多かったが、その他の周産期合併症は認めなかった。この結果より、難治性子宮出血に対する当施設でのTAEは極めて有効であり、副障害も軽微であることが明らかとなった。また月経周期は早期に回復し、妊娠例も認めていることから、卵巣機能や子宮内膜機能は維持されうると報告している。しかしながら、症例数が少ないため、さらなる症例数の蓄積と、長期間の前向き観察研究も必要であると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

本研究は獨協医科大学病院臨床研究審査委員会の承認を得ておこなっている。申請論文では、当施設でTAEを施行した38症例について、重症度、緊急度などの疾患背景を踏まえて妊娠・産褥期と悪性腫瘍を除く婦人科疾患症例に分類し、治療効果、治療後の影響を後方視的に検討しており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

1 施設での多疾患にわたるTAE施行症例について、塞栓血管、塞栓物質の詳細を含む治療効果の検討、また治療後のQOLに関わる月経周期回復の期間や妊孕性について検討している報告は少なく、新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、当施設におけるTAEの有用性は極めて高く、治療後の副障害も少ないことより優れた治療法であることが改めて検証されている。また治療後の月経周期の回復は良好で、妊娠例もあることから、近年TAEが出血性疾患に対する第一選択として位置づけられている現状を支持するものであり、妥当なものであると評価できる。

【当該分野における位置付け】

申請論文で、産婦人科領域におけるTAEの有効性と治療後のQOLへの影響を詳細に検討し、今後解決が期待される問題点を明確にしたことは、この分野のさらなる発展に大いに役立つ意義深い研究と評価される。

【申請者の研究能力】

申請者は産婦人科領域のinterventional radiology (IVR) について、理論と実践を学び、知識を有した上で、本研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は学術誌への掲載が受理されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Dokkyo Journal of Medical Sciences

(47 : 15-25, 2020)