

生殖・内分泌 クリニカルカンファレンス

不妊治療の問題点(難治性不妊症)とその対策

1)子宮内膜症合併不妊

鳥取大学
岩部 富夫座長：山口大学
杉野 法広

はじめに

子宮内膜症は、子宮内膜類似の組織が子宮外に発生する疾患であり、生殖年齢女性のおよそ10%に発生し、産婦人科の日常診療でよく遭遇する。本症は主に骨盤内に発生し、赤色、黒色および白色の腹膜病変、卵巣にできるチョコレート嚢胞そして癒着など多彩な病変を呈する。月経時の下腹部痛や腰痛などの月経痛と不妊を主症状とする。本稿では子宮内膜症合併不妊について解説する。

子宮内膜症と不妊

子宮内膜症と妊孕能については、月ごとの妊孕能は正常婦人では0.15~0.2人/月であるのに対し、無治療の子宮内膜症症例では0.02~0.10人/月と低下する疫学調査がある¹⁾。非配偶者間の人工授精において、内膜症のない対照群での治療周期あたりの妊娠率は11~14%であり、軽症子宮内膜症の症例では2~6.5%と有意に低下する²⁾。これらの報告から、子宮内膜症は妊孕能を低下させ、不妊症と強く関連していることがわかる。

長期間の不妊症患者に対して、当科で行った腹腔鏡検査の成績では、子宮内膜症は465例中234症例と約半数に存在し、米国生殖医学会の臨床進行期分類では軽症のⅠ期・Ⅱ期症例が約7割を占めることが明らかとなった(表1)。腹膜病変のみの子宮内膜症例においても不妊との関連が強く示唆される成績であった。

不妊の機序として考えられるものを表2に示す。重症の子宮内膜症では、癒着などの病変で解剖学的な位置異常により卵管による卵子のピックアップ障害が起こることは容易に理解されるが、軽症の子宮内膜症でも不妊となることから、さまざまな因子による骨盤内環境の悪化なども不妊原因として考えられる。これらの機序を考慮して内膜症における不妊治療を取り扱うことが重要である。

Yasui et al. は、本邦における閉経の年齢と子宮内膜症との関連で興味ある報告をしている³⁾。40歳以上の閉経女性24,153人を対象とした検討で、本邦の閉経年齢は平均50歳であった。そして、閉経を早める因子を解析すると喫煙と不妊が挙げられ、不妊の原因を

The Treatment of Endometriosis-associated Infertility

Tomio IWABE

*Division of Reproductive-Perinatal Medicine and Gynecologic Oncology, Tottori University
Faculty of Medicine, Tottori***Key words** : Endometriosis · Infertility

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

(表 1) 不妊症患者における内膜症の頻度

子宮内膜症合併不妊症の頻度：234/465
(50.3%)

臨床進行期	例数
I 期	94(40%)
II 期	62(26%)
III 期	43(18%)
IV 期	35(15%)
合計	234(100%)

(鳥取大学 1989 ~ 1998)

(表 2) 不妊原因の機序

- ・癒着による骨盤内臓器の解剖学的異常
- ・慢性炎症による骨盤内環境
- ・卵子の質的低下
- ・卵巣機能低下
- ・着床機能の低下

検討すると、子宮内膜症だけが閉経年齢が早くなることと関係があった。一方で、内膜症を不妊と独立した因子として解析すると閉経を早めることとは関係がなかった。したがって、内膜症に対する何らかの不妊治療の介入が閉経を早めることに関与している可能性が考えられた。

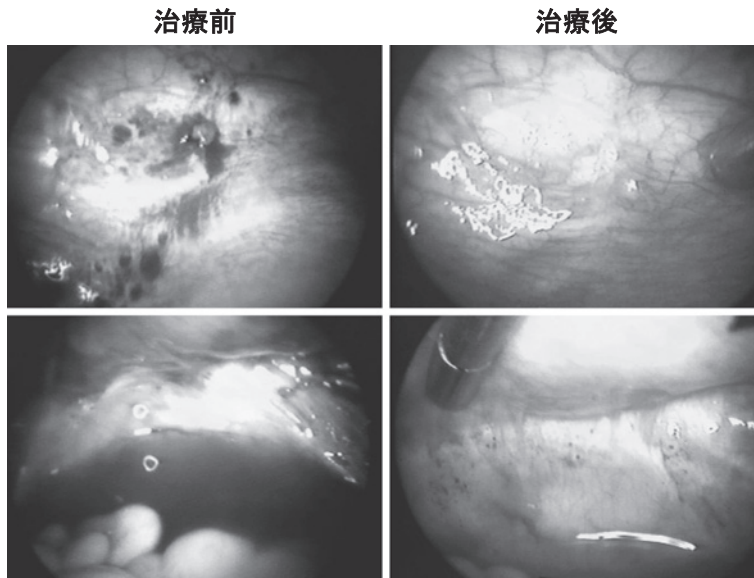
軽症子宮内膜症の取り扱い

米国臨床進行期分類の I・II 期症例である軽症子宮内膜症においては、子宮内膜症病変は主に腹膜病変と軽度の癒着で構成されている。現在、内膜症に対して行っている治療は、ホルモン剤を主とした薬物療法、腹腔鏡下の手術療法および生殖補助医療操作(assisted reproductive technology, ART)である。内膜症合併不妊にこれらの治療法をどのように組み合わせるべきかを解説する。

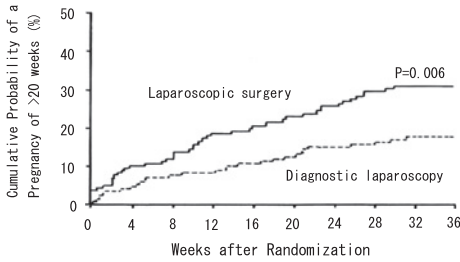
不妊症精査の目的で腹腔鏡検査を行ったときに腹膜病変を認めた症例に対して、手術時にはその病変には処置を加えず、その後6カ月間ホルモン療法を行った後に再度腹検査を施行したときの所見を図1に示す。薬物療法により膀胱子宮窩やダグラス窩の腹膜病変が退縮していることがわかる。しかし Cochran Review では、さまざまなホルモン剤による排卵抑制治療と偽薬による治療との比較が行われ、いずれの薬剤も妊孕能の向上に寄与しないことが明らかとなった⁴⁾。したがって、薬物療法は、腹膜病変を退縮させることはできるが、排卵の抑制により妊娠の機会を奪うのみであり不妊症の治療として行わないほうがよい。

手術療法については、カナダで行われた I 期・II 期の軽症子宮内膜症例に対する大規模な無作為化比較試験の成績を図2に示す⁵⁾。腹膜病変には手をつけず腹腔内洗浄のみを行った Diagnostic laparoscopy 群に比して、病変の焼灼除去を追加している Laparoscopic surgery 群の方が、累積妊娠率は有意に高くなった。この成績は、子宮内膜症の腹膜病変が不妊症に関与している可能性を示す成績であり、腹膜病変の除去は妊娠率を向上させることを示している。しかしながらその改善率は8%程度であり、新たな妊娠を一人獲得するのに12人の腹腔鏡手術が必要になる。最近では、不妊症症例に対して腹腔鏡検査を積極的に行うのではなく、腹腔鏡手術を行った際に内膜症病変があれば除去すべきと考えられるようになってきている。

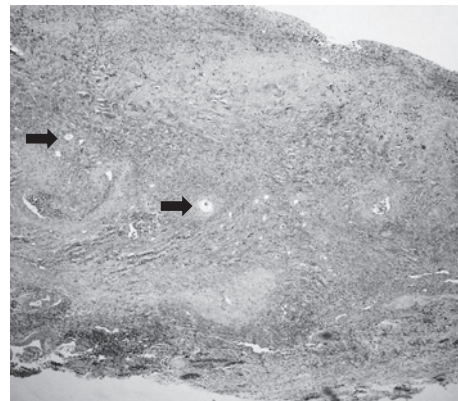
次に、人工授精についてはどのように取り扱うべきであろうか。軽症の子宮内膜症症例に対して人工授精と待機療法の無作為化比較試験の報告では、軽症子宮内膜症患者に対し、排卵誘発を行った後に人工授精を行った群と待機療法のみを行った群に分類し、4周期間



(図1) 薬物療法と腹膜病変



(図2) 腹腔鏡検査後の累積妊娠率



矢印は卵胞

(図3) 卵巣チョコレート嚢胞摘出時の組織像

観察している⁶⁾。生児獲得率はそれぞれ11%と2%であり、オッズ比は5.6であった。この成績から、年齢や不妊期間を考慮しながら、待機療法とARTに移行するまでの間の治療に排卵誘発を併用した人工授精行うことが選択肢の一つとなる。これらの成績から、2010年に発刊された子宮内膜症取り扱い規約第二版の治療指針に基づいて不妊症治療を行う。

重症子宮内膜症

臨床進行期Ⅲ・Ⅳ期の重症子宮内膜症例では、高度の癒着病変と卵巣チョコレート嚢胞の取り扱いが問題となる。不妊症との関連では、癒着はダグラス窩の癒着よりも付属器周囲の癒着が問題となり、腹腔鏡手術を行った際には可及的に癒着剥離術を行う。しかしな



ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4	Normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Mild Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Moderate Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	Severe Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	Absent or Nonfunctional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

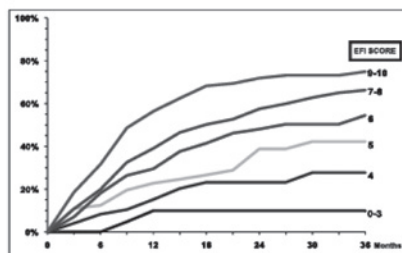
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	<input type="checkbox"/>	+	<input type="checkbox"/>	=	<input type="text"/>
	Left		Right		LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score		
	If years infertile is > 3	0	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1	
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0	
	If there is no history of prior pregnancy	0	AFS Total Score		
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input type="text"/>	+	<input type="text"/>
			Historical		Surgical
					= <input type="text"/>
					EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



(図 4) Endometriosis Fertility Index

がら、卵管などの損傷が大きく自然妊娠が望めない場合は ART を行うこととなる。一方、卵巣チョコレート嚢胞の取り扱いに関しては、最近議論も多くまだ一定の見解が得られていないのが実情である。

Guputa et al. の IVF に関するメタアナリシスでは、チョコレート嚢胞の存在は妊娠率に影響を及ぼさないが採卵数と卵巣刺激に対する反応性は有意に低下することが報告されている⁷⁾。卵巣チョコレート嚢胞の存在そのものが妊孕能低下に関与している可能性がある。

当科では、卵巣チョコレート嚢胞に対して積極的に腹腔鏡下手術を行ってきた。手術を行ったチョコレート嚢胞の130例の所見としては、両側性が50例と約4割を占め、片側だけの割合は6割であり、右28例と左52例と左側が多い傾向であった。嚢胞径の大きさは平均40ミリから50ミリ程度のもが多く、卵巣周囲に癒着のなかった症例はそのうち3例のみで、ほとんどの症例は癒着を伴っていた。卵巣チョコレート嚢胞摘出術を行った時の組織像では、摘出標本にいくつかの卵胞が確認できる(図3)。松崎 et al. は、摘出した卵巣チョコレート嚢胞壁に正常卵巣組織が確認されたものは6割程度と報告しており、手

術操作による卵巢予備能の低下も懸念される⁹⁾。

Demiroglu et al. は、ART 実施前に嚢胞摘出術を行った場合、無治療と比較して受精率、着床率および妊娠率に有意差はないが、卵巢刺激日数の延長、FSH 総投与量の増加および成熟卵子数の減少が起こると報告している⁹⁾。嚢胞摘出術後に抗ミュラー管ホルモン (AMH) を測定して卵巢予備能の示標として検討した報告では、片側性の手術では低下していないが、両側性の嚢胞摘出術では低下することが示された。したがって、両側性のチョコレート嚢胞に対する手術療法を行う際には卵巢予備能への配慮が必要である¹⁰⁾。

卵巢チョコレート嚢胞の治療として、主に腹腔鏡下手術を用いて、保存手術は嚢胞摘出術、嚢胞壁の焼灼術、根治術および超音波ガイド下吸引術などが行われている。これらの治療法は卵巢機能にどのような影響をあたえるであろうか。2011年に日産婦学会は体外受精施設に調査を行い、チョコレート嚢胞の大きさを4センチ以上と4センチ未満に分けて、手術なし、嚢胞摘出あるいは焼灼、吸引あるいはアルコール固定後の採卵数をエンドポイントとして検討している¹¹⁾。チョコレート嚢胞の大きさにかかわらず、手術しない場合と手術をしたときの採取卵数の差は認めず、吸引・アルコール固定群で採取卵数が有意に多い結果であった。したがって、採取卵数だけに注目すると嚢胞の穿刺吸引術がよいと考えられるが、妊娠率や生児獲得率を含めた今後の検討が待たれる。

将来的な妊孕能の予測

子宮内膜症の術中所見と術後妊孕能の関連についてはよい指標がなかった。手術所見とその妊娠予後の関連性について Adamson et al. のグループから Endometriosis Fertility Index (EFI) が提唱されている¹²⁾。年齢、不妊期間、妊娠歴と術後の卵管・卵管采および卵巢の状態を評価し一般的に用いられている米国生殖医学会の内膜症臨床進行期分類の付属器のスコアと総スコアで、加点を行い10点満点で算出する(図4)。その EFI スコアは妊娠予後と高い相関と再現性をもっていることが示されている。その成績から、1年以内の妊娠を希望した場合、その累積妊娠率をみると5点で20%、6点で30%そして7~8点で40%程度である。本法は比較的客観的な方法であり、さまざまな術前評価から術後の妊娠率をある程度予測して提示することが可能となり、手術療法を優先して行うかどうかの判断材料になると考えられる。

まとめ

これらのことから、今後は卵巢予備能などを詳細に評価して、症例によっては嚢胞穿刺を行って ART を行うことも選択肢の一つとして考えられる。子宮内膜症を取り扱う際には、重症度に合わせた不妊治療が望ましい。さらに、疼痛や悪性化など不妊以外の問題点も多く、女性のライフスタイルや生涯設計を考慮した広い視野にたって子宮内膜症合併不妊の取り扱いを考えていくことが肝要である。

《参考文献》

1. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993; 59: 963—970
2. Jansen RP. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril* 1986; 46: 141—143
3. Yasui T, Hayashi K, Mizunuma H, Kubota T, Aso T, Matsumura Y, Lee JS,

-
- Suzuki S. Association of endometriosis-related infertility with age at menopause. *Maturitas* 2011 ; 69 : 279—283
4. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vanderkerchove P. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility 2010 ; The Cochrane Library
 5. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 217—222
 6. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997 ; 68 : 8—12
 7. Gupta S, Agarwal A, Agarwal R, Loret de Mola JR. Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. *Reprod Biomed Online* 2006 ; 13 : 349—360
 8. Matsuzaki S, Houille C, Darcha C, Pouly JL, Mage G, Canis M. Analysis of risk factors for the removal of normal ovarian tissue during laparoscopic cystectomy for ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2009 ; 24 : 1402—1406
 9. Demirel A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome : a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2006 ; 12 : 639—643
 10. Iwase A, Hirokawa W, Goto M, Takikawa S, Nagatomo Y, Nakahara T, Manabe S, Kikkawa F. Serum anti-Mullerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *Fertil Steril* 2010 ; 94 : 2846—9284
 11. 生殖・内分泌委員会報告. 本邦における子宮内膜症の治療が卵巣予備能に与える影響に関する検討小委員会. *日産婦誌* 2012 ; 63 : 1294—1314
 12. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index : the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010 ; 94 : 1609—1615
-