

## 卒業研修プログラム3 ARTの最近の話題

## 2) 薄い子宮内膜の原因と対策

座長：関西医科大学  
神崎 秀陽KKR札幌医療センター斗南病院  
生殖内分泌科  
東口 篤司聖マリアンナ医科大学  
石塚 文平

## はじめに

1989年 Gonen が「妊娠群では非妊娠群より子宮内膜が有意に厚い」と報告して以来<sup>1)</sup>、妊娠率と子宮内膜の厚さについては多くの論文が発表されている。内膜厚は妊娠率に関係しないとする主張もみられるが、概して薄ければ妊娠率が下がるとする報告が多い。特に妊娠が成立するためにはある程度以上の内膜厚が必要であるという考えは広く受け入れられており、着床に必要な最低の内膜厚として5mm から8mm までの数値が報告されている<sup>2)</sup>。

しかし何故子宮内膜は薄くなるのか、薄いと何故妊娠できないのか原因、病態についてはほとんど報告がない。提唱されている治療は、薬剤で子宮の血流量を増やすことによって内膜を厚くしようとするものに限られる。原因が不明なので予防という概念は現在のところない。本研究では薄い子宮内膜の原因、病態、治療および予防についてどのような理解が可能か私見を交えて考察したい。

## 対象と方法

205症例の自然周期1,035周期(平均35.3±4.2歳, 22~45歳)を対象とし、1人あたり4~6周期の着床期における平均内膜厚を経腔超音波断層法で調べ、内膜厚ごとの妊娠率をみた。Dilatation and Curettage(D&C)=内膜搔爬術に関する臨床所見を分析した。血中 estradiol, progesterone は着床期に採血した。子宮内膜は着床期に生検し、光顕、走査型電顕、免疫組織化学、RT-PCR に供した。標本の面積の算出には NIH image を用いた。子宮内膜の血流は3-dimensional power Doppler angiography(3D-PDA)のデータを Virtual organ computer aided analysis(VOCAL)で解析した。

薄い内膜に対する治療は pentoxifylline(PTX)800mg, tocopherol nicotinate(VE)400mg<sup>3)</sup>, vitamin C(VC)2,000mg を1日量とし PTX, VE, VC あるいは VE, VC の組み合わせで最低9カ月連日投与し効果を判定した。

## Etiology and Treatment of Patient with a Thin Endometrium

Atsushi AZUMAGUCHI

Dept. of Reproductive Endocrinology, Sapporo Medical Center, Tonan Hospital, Sapporo

Key words: Thin endometrium · D&amp;C · Pentoxifylline · Tocopherol

(表 1)

| EM 厚<br>mm | 症例数 | 妊娠数 | 妊娠率 % | D&C 既往を<br>有する症例数 | D&C<br>既往率 % | Asherman<br>症候群合併数 | Asherman<br>症候群合併率 % |
|------------|-----|-----|-------|-------------------|--------------|--------------------|----------------------|
| 4          | 3   | 0   | 0     | 3                 | 100          | 2                  | 66.7                 |
| 5          | 4   | 0   | 0     | 4                 | 100          | 2                  | 50.0                 |
| 6          | 5   | 1   | 20.0  | 4                 | 80.0         | 1                  | 20.0                 |
| 7          | 9   | 5   | 55.6  | 6                 | 66.7         | 0                  | 0                    |
| 8          | 28  | 10  | 35.7  | 11                | 39.3         | 0                  | 0                    |
| 9          | 41  | 22  | 53.7  | 12                | 29.3         | 1                  | 2.4                  |
| 10         | 50  | 27  | 54.0  | 14                | 28.0         | 0                  | 0                    |
| 11         | 31  | 14  | 45.2  | 6                 | 19.4         | 0                  | 0                    |
| 12         | 25  | 17  | 68.0  | 5                 | 20.0         | 0                  | 0                    |
| 13         | 6   | 2   | 33.3  | 2                 | 33.3         | 0                  | 0                    |
| 14         |     |     |       |                   |              |                    |                      |
| 15         | 2   | 1   | 50.0  | 0                 | 0            | 0                  | 0                    |
| 16         |     |     |       |                   |              |                    |                      |
| 17         |     |     |       |                   |              |                    |                      |
| 18         |     |     |       |                   |              |                    |                      |
| 19         | 1   | 1   | 100   | 0                 | 0            | 0                  | 0                    |

EM厚は着床期の数周期の平均を示し全体の約90%は8mm以上だった。内膜厚が7mm以上あれば症例あたり約50%の妊娠率が期待できるが6mm未満では妊娠例がなかった( $p < 0.01$ )。したがって正常群を8mm以上、薄い群を6mmと定義した。D&Cの既往率は内膜厚に反比例している。Asherman症候群は6mm未満の症例7例中4例に合併していたが、8mm以上の症例では184例中1例にすぎなかった( $p < 0.01$ )。Asherman症候群になると内膜が薄くなることを示している。

予防としては流産後のD&Cを止め、外科的介入が必要な場合には胎盤鉗子と16フレンチの塩化ビニール製吸引カテーテルで対応し、子宮内膜ポリープに対してもD&Cではなく子宮鏡下にポリープのみを切除することとして効果を判定した。

現在、国内における子宮内容除去術がどのように行われているか497施設にアンケート調査を行った。

## 結 果

### (1) 臨床所見

表1に臨床所見を示した。205症例の89.8%が8mm以上だった。7mm以上なら症例あたり51.3%の妊娠率が得られており6mm未満で妊娠している症例はなかった( $p < 0.01$ )。6mm未満の症例は3.4%だった。そこで正常群を8mm以上、薄い群を6mm未満と定義し両群を比較した。一方、内膜厚とD&C既往率は明らかに反比例しており6mm未満の症例はすべてD&Cの既往を有していた。また初診時にD&Cの既往がある群( $n=66$ )の内膜は平均9.8mmだったのに対して、D&Cの既往がない群( $n=138$ )では10.6mmでありD&Cの既往がある群では有意に内膜が薄かった。不妊治療により妊娠したが流産し、外科的介入が必要なことがある。現在、我々は子宮内容除去術を胎盤鉗子と吸引カテーテ

(表 2)

| 方法         | 所見                     | 正常内膜                                   | 薄い内膜                                   | 有意差      |
|------------|------------------------|--|--|----------|
| 血中ステロイド    | estradiol              | 103.2pg/m/ (n = 36)                    | 101.3pg/m/ (n = 5)                     | ns       |
|            | progesterone           | 14.6ng/m/ (n = 36)                     | 13.8ng/m/ (n = 5)                      | ns       |
| 光顕         | 腺の面積                   | 18.7% (n = 12)                         | 12.5% (n = 6)                          | p < 0.05 |
|            | 腺の形態                   | 規則的 (n = 12)                           | 不規則 (n = 6)                            | —        |
|            | 被覆上皮の細胞高               | 26.5 $\mu$ m (n = 8)                   | 18.8 $\mu$ m (n = 7)                   | p < 0.01 |
|            | 単位面積あたりの細胞数            | 317 $\times 10^{-3}$ /pixel<br>(n = 4) | 341 $\times 10^{-3}$ /pixel<br>(n = 6) | ns       |
| 走査型電顕      | Pinopodes              | 2.5% (n = 4)                           | 1.9% (n = 6)                           | ns       |
|            | Cilia                  | 6.1% (n = 4)                           | 25.1% (n = 6)                          | p < 0.01 |
|            | Atrophy                | 1.1% (n = 4)                           | 30.9% (n = 6)                          | p < 0.01 |
|            | Normal area            | 89.9% (n = 4)                          | 42.1% (n = 6)                          | p < 0.01 |
| 血流         | Vascularity index      | 0.96 (n = 19)                          | 0.26 (n = 7)                           | p < 0.01 |
|            | Flow index             | 33.3 (n = 19)                          | 26.9 (n = 7)                           | p < 0.01 |
|            | Vascularity flow index | 0.34 (n = 19)                          | 0.08 (n = 7)                           | p < 0.01 |
|            | 血管量 (平滑筋 Actin)        | 2.71% (n = 4)                          | 0.92% (n = 6)                          | p = 0.01 |
| ステロイドレセプター | Estrogen receptor 1    | 0.4F (n = 13)                          | 0.59F (n = 7)                          | ns       |
|            | Estrogen receptor 2    | 1.12F (n = 13)                         | 6.54F (n = 7)                          | ns       |
|            | Progesterone receptor  | 0F (n = 11)                            | 0.54F (n = 7)                          | ns       |
| 成長因子       | TGF $\alpha$           | 13.0F (n = 13)                         | 4.8F (n = 7)                           | p < 0.01 |
| 酸化ストレス     | 8-OH-deoxyguanosine    | Score2.4 (n = 10)                      | Score3.4 (n = 7)                       | p < 0.01 |
|            | 4-OH-2-nonenal         | Score2.1 (n = 10)                      | Score3.1 (n = 7)                       | p < 0.01 |

血流は 3D-PDA と VOCAL で解析した。ステロイドレセプター、TGF $\alpha$  は RT-PCR で、酸化ストレスは免疫組織化学で観察した。内膜が薄い場合には腺の面積が低下し被覆上皮細胞の高さが低下する。Cilia と萎縮上皮が多くなる、血流が低下する、ステロイドレセプターの減少が遅延する、TGF $\alpha$  が減少する、酸化ストレスが亢進することも示している。

ルによる Vacuum extraction で行っているが、それ以前に行っていた D&C の術前と術後の内膜厚を比較したところ D&C 前には平均 10.8mm (n=34) だったのに対して、1 回目 D&C 後は 10.1mm (n=34)、2 回目 D&C 後は 9.4mm (n=9.4)、3 回目 D&C 後は 8.1mm (n=1) と D&C を行うたびに子宮内膜が薄くなる傾向がみられた。この傾向は流産、子宮外妊娠、子宮内膜ポリープ、Asherman 症候群など適応症によって変わることがなかった。Asherman 症候群の頻度は有意に薄い内膜群に多かった。血中 estradiol, progesterone 値と内膜厚との関連は認められなかった。

## (2) 光顕所見

薄い内膜群では有意に腺の面積が低下し、腺、被覆上皮の細胞高が低下していた。しかし間質における単位面積あたりの細胞数には差がなかった。

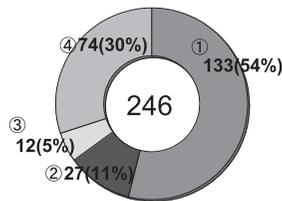
## (3) 走査型電顕所見

薄い内膜群では Cilia と萎縮上皮の面積が増え、正常上皮の面積が低下していた。pinopodes の面積に差はなかったが、薄い内膜群では大小不同の pinopodes や萎縮上皮の背景に孤立した配置を示す異常な pinopodes がみられた。

- 質問1 貴院は a)外来のみのクリニック b)19床以下の医院 c)病院
- 質問2 差し支えなければ 都道府県名を教えてください
- 質問3 妊娠11週以内の自然流産や人工妊娠中絶に外科的処置を必要とする場合、子宮内容清掃術を

- 1) 通常、胎盤鉗子とCuretteで行っている ① ■
- 2) 通常、吸引で行っている
- a) 吸引の後に原則としてCurettagもする ② ■
- b) 吸引の後に原則としてCurettagはしない ③ ■
- 3) 胎盤鉗子とCurette、吸引のどちらも行っている ④ ■

260施設から解答(52%)あり、そのうち246施設が子宮内容清掃術を行っていた



(図 1) 全国(北海道以外)の産婦人科 497 施設にアンケート調査

**(4) ステロイドレセプター**

RT-PCRで estrogen receptor 1および2, progesterone receptor を定量的に測定したところ有意差はないが薄い内膜群で高い傾向を示した。

**(5) Transforming Growth Factor α(TGFα)**

RT-PCRで TGF α を検討したところ薄い内膜群で有意に減少していた。

**(6) 血流量**

3D-PDAでは排卵2~3日前に最も血流が豊富になる。そのため Vascularity index (VI), Flow index(FI), Vascularity flow index(VFI)は排卵2~3日前に測定した。薄い内膜群ではこれら3つのパラメーターが有意に低下していた。平滑筋アクチンを用いた免疫組織化学で血管の面積を比較したところ薄い内膜群では有意に血管量の減少が認められた。

**(7) 酸化ストレス**

8-hydroxy-deoxyguanosine(8OHdG)および4-hydroxy-2-nonenal(4-HNE)を免疫染色し間質における染色された細胞の頻度を点数化(0~25% : score 1, 26~50% : score 2, 51~75% : score 3, 76~100% : score 4)し比較したところ薄い内膜では有意に高頻度の染色性を示した。

以上(2)から(7)の病態に関する所見は表2に示した。

**(8) 治療成績**

6mm未満の症例が未治療で妊娠することはなかった。しかし PTX, VE, VC で7中4例が妊娠した。PTX, VE, VC によって使用前5.1±0.6mm だった内膜が5.7±1.1mm(p=0.08)と厚くなる傾向を示した。妊娠した4例中2例は内膜が厚くなることなしに妊娠していた。

**(9) 予防効果**

D&Cによって子宮内膜の希薄化が認められたのとは対照的に流産後の吸引カテーテル

による子宮内容清掃術では術前10.0mm 術後10.8mm(n=10)であり、子宮内膜ポリープの子宮鏡下手術では術前10.6mm 術後10.6mm(n=18)でそれぞれ希薄が認められなかった。

#### (10) 全国アンケート調査結果

497施設のうち259施設から回答があり(52.1%)、そのうち246施設で子宮内容清掃術が行われていた。246施設のうち54%の施設は胎盤鉗子と curettage で対応していた。少なくとも65%の施設は curettage を行っており、胎盤鉗子と吸引あるいは吸引のみで操作しているのは5%の施設にすぎなかった。外来のみのクリニック、19床以下の医院に較べ、病院において curettage が多い傾向(71%)が認められた(図1)。

## 考 察

子宮内膜と妊娠率に関する論文は、妊娠群と非妊娠群の内膜厚を比較するものと内膜厚ごとの妊娠率を比較するものと分けられる。本研究からも推定できるように異常に薄い内膜の頻度は極めて低い。したがって妊娠群と非妊娠群の内膜厚を比較しても差が出てこない可能性が少なくない。内膜厚ごとの妊娠率を比較すべきと思われる。妊娠に必要な最低子宮内膜厚について1990年 Gonen は6mm を提示している<sup>4)</sup>。本研究でも6mm 未満の未治療群で妊娠している症例はなかった。頻度から正常内膜厚とは8mm 以上、妊娠率から薄い内膜とは6mm 未満とすべきではないかと思われた。子宮内膜は蠕動運動をするため同じ瞬間に測っても違う数値がでてくる。子宮内膜の測定は1回のみではなく数周期の平均で表現すべきではないかと考えられる。

子宮内膜の厚さと D&C の既往率をみると明らかに反比例していること、6mm 未満の症例は全例 D&C をしていたこと、D&C をしたことがある症例は有意に内膜が薄いこと、D&C をするたびに薄くなることなどは、異常に内膜が薄くなる主要な原因が D&C ではないかということを示唆している。D&C と内膜の希薄化の関係は多くの産婦人科医が実感しているところではないかと思われる。しかしそのことを体系的に説明している論文は驚くほど少ない。著者が知る限りでは1996年に Netter が繰り返す流産、子宮動脈の血管抵抗の上昇、D&C の既往、薄い子宮内膜の合併をひとつの新しい症候群として報告している<sup>5)</sup>のみである。その後 D&C と内膜の希薄化の関係については検証されていない。

もちろん D&C をしたからといって必ず内膜が薄くなるというわけではない。D&C の程度と内膜側の感受性の問題と考えられる。逆に D&C をすることによって妊娠する症例があることを否定するものでもない。しかし通常臨床家にとって絨毛の「取り残し」は重大な問題である。いつまでも出血が続き、妊娠反応が消えないと患者は当然術者を責める。したがって術者は過度の curettage をしがちとなる。過度に curettage しても当面は何も起きないし、数年して不妊に悩む患者がでてきても術者が責められることはない。これらのことも過度の curettage をしがちとなる一因であろう。

胎盤鉗子と吸引あるいは吸引のみで行うなら内膜の希薄化は起きないかもしれない。しかし全国497施設にアンケート調査をしたところ少なくとも65%の施設が旧態依然とした curettage をしていた。北米、欧州では屈曲性はあるが比較的硬く、curettage も可能な吸引カテーテルを用いることが多いようである。北米、欧州でも curettage の頻度は無視できないのではないかと予想される。

6mm 未満の内膜は形態的に劣化していた。内膜は間質が80%、腺が20%でその厚さを決定する。薄い内膜の間質の浮腫に差がないということは間質の細胞数自体が少ないということの意味する。

一方、血中ステロイドホルモンは両群に差がないにもかかわらず、着床期におけるステロイドレセプターの Down regulation の遅延や、子宮内膜幹細胞の増殖を促進させるといわれる TGF $\alpha$  の減少にみられるように、機能的な劣化も薄い内膜では認められた。

放射状動脈の Resistance index (RI) が子宮内膜血流の良い指標になり、RI の上昇が内膜を薄くする原因ではないかという考えがある<sup>6)</sup>。本研究でも確かに薄い内膜で子宮内膜血流量の低下がみられた。問題は血流が低下したから薄くなったのか、D&Cの結果、血流の減少と内膜の希薄化が同時に発生したのかである。本研究における D&C の内膜厚に対する関与を考えると D&C によって血管、間質、腺、被覆上皮すべての成分がダメージを受けたと考えるほうが合理的ではないかと思われる。更なる研究が必要である。

子宮内膜の血流を 2D-PDA で観察する方法にはかなりの無理がある。第1に、RI は血流の流れやすさであって血流量ではない。第2に、放射状動脈は数本を測って全体を類推することにならざるを得ない。第3に、放射状動脈はすべて内膜に到達するわけではない。それらの理由で 2D-PDA には限界がある。その点 3D-PDA のデータを VOCAL で処理する方法は画期的といえる。VI は Power Doppler signal の量を、FI は Power Doppler signal の強さを、VFI は両者の積を現す。2D-PDA における RI は月経周期によって変化がないか着床期に低下するといわれる。3D-PDA では排卵 2~3 日前に血流量のピークが出現する。したがって 2D-PDA と 3D-PDA では異なったものを観察しているといわざるを得ない。子宮内膜の血流量を測定する技術として 3D-PDA のデータを VOCAL で解析する方法は世界的にも報告が少なく<sup>7)</sup>、広く応用されることが望まれる。

薄い内膜では酸化ストレスが強かった。PTX と VE は血流増加と抗酸化ストレス効果があるといわれる。VC も抗酸化ストレス薬である。これらの薬剤を長期に服用することによって、やや内膜を厚くすることができ、それまで無治療では妊娠することがなかった 6mm 未満の症例も妊娠させることができた。本研究の対象外の症例も含めると現在 6mm 未満の 15 例に使用し 8 例が妊娠し 6 例が分娩している。興味深いのは、決して厚くなっていないのに妊娠している症例が 8 例中 4 例認められたことである。酸化ストレスを抑制することによって厚くならなくても着床できる可能性があるとするれば、薄い内膜に対して厚くすることを目標にする必要はないのかもしれない。今後さらに研究が進められる必要がある。

D&C が内膜を薄くする原因なのであれば、子宮内容除去術の方法を改良することで内膜の希薄化を予防することが可能になる。柔らかい素材で内膜が薄くならないようにやさしく子宮内容を除去できる吸引嘴管の開発が望まれる。

#### 《参考文献》

1. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 52: 446—450
2. Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Human Reprod update* 1996; 2: 323—335
3. Ledee-Batille N, Olivennes F, Lefaix J-L, Chaouat G, Frydman R, Delanian S. Combined treatment by pentoxifylline and tocopherol for recipient women with a thin endometrium enrolled in an oocyte donation programme. *Human Reprod* 2002; 17: 1249—1253

- 
4. Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF). *J Invtro Fert Embryo Transf* 1990 ; 7 : 146—152
  5. Netter AP, Boutableb Y, Hallenz JP, Minh HN, Bessis R, Lambert AE. [Recurrent abortions : unpublished syndrome suggesting the explanation of fetal death]. *C R Acad Sci III* 1996 ; 319 : 637—638
  6. Miwa I, Tamura H, Takasaki A, Yamagata Y, Shimamura K, Sugino N. Pathophysiologic features of "thin" endometrium. *Fertil Steril* 2008 ; article (in press)
  7. Raine-Fenning NJ, Cambell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR. Endometrial and subendometrial perfusion are impaired in women with unexplained subfertility. *Human Reprod* 2004 ; 19 : 2605—2614
-