

クリニカルカンファレンス6 子宮内膜症治療の up-to-date

2) 子宮内膜症と不妊症

座長：近畿大学
星合 昊鳥取大学
原田 省徳島大学
苛原 稔

はじめに

子宮内膜症は生殖年齢女性のおよそ10%に発生し、月経痛をはじめとする疼痛および不妊を主症状とする疾患である。近年、女性の晩婚化や少子化に伴い本症は増加傾向にあり、社会的関心も高まっている。子宮内膜症患者のおよそ半数は不妊症を合併するといわれているが、本症による不妊の発生機序はいまだ明らかでない。

本稿では、現在までに得られている子宮内膜症性と不妊症に関する最新のエビデンスを紹介し、解説する。

子宮内膜症と不妊発生機序

子宮内膜症患者のおよそ50%に不妊が合併する。一方、原因不明不妊症患者には、高率に内膜症が診断される。内膜症による癒着が卵巣や卵管を巻き込んでいる重症例で不妊となることは容易に理解されるが、軽症子宮内膜症がどのような機序で妊孕能低下を惹き起こすかは明らかではない。現在考えられている子宮内膜症の不妊発生機序を表1にまとめた。

a. 卵巣・卵管機能の障害

子宮内膜症が進行し、卵巣チョコレート嚢胞や内膜症病変による癒着が骨盤内臓器の解剖学的位置異常を招き、卵管の可動性を制限することや卵管通過性を障害することで不妊となる。

子宮内膜症患者では、高プロラクチン血症や黄体化未破裂卵胞(luteinized unruptured follicle: LUF)により排卵障害がおこることが推測されている。子宮内膜症に高プロラクチン血症が合併する頻度は高くないとするものと、内膜症のおよそ30%に存在するとの報告もある。LUFは術後癒着の存在する症例にも高率に認められ、卵巣周囲癒着による機械的な卵胞破裂の障害がその一因と考えられる。

子宮内膜症患者や原因不明不妊症では、LHサーージ時の血中エストロゲン値が低く、卵

Endometriosis and Infertility

Tasuku HARADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori University Faculty of Medicine, Tottori

Key words: Chocolate cyst · Laparoscopy · RCT · ART

(表1) 子宮内膜症合併不妊の発生機序

a. 卵巣・卵管機能の障害
1) 卵巣・卵管の機械的障害
2) 排卵障害
高プロラクチン血症
黄体化非破裂卵胞
3) 卵胞発育の異常
卵胞発育遅延
顆粒膜細胞のホルモン産生能低下
顆粒膜細胞のアポトーシス亢進
b. 免疫異常
1) 液性免疫の亢進
2) 抗子宮内膜抗体
c. 腹腔内貯留液の影響
1) 活性化マクロファージの影響
2) サイトカイン
受精卵発育異常
精子運動能低下
卵管機能の抑制
d. 子宮内膜異常
1) 着床に必須のサイトカイン産生低下
2) 脱落膜化の異常

胞径も小さく、黄体期のプロゲステロン値も低いことが報告されている。内膜症患者においては卵胞顆粒膜細胞のステロイド合成能が低下しているとの報告もあることから、卵胞発育異常が内膜症患者の妊孕能低下に關与する可能性がある。

b. 免疫異常

子宮内膜症と免疫異常の關連が指摘されている。子宮内膜症においては、polyclonalなB細胞の賦活化、遺伝による家族発生例の存在、SLEなどの自己免疫疾患との合併率が高いことなどから、本症を自己免疫疾患の一型とする意見もある。

抗子宮内膜抗体は着床を障害し、不妊原因となるものと考えられているが、その詳細な機序は明らかではない。

c. 腹腔内貯留液(腹水)の影響

子宮内膜症患者の腹腔には貯留液(腹水)の量が増加している。腹水がどのような機序で妊孕能低下を惹き起こすかについては、排卵された cumulus-oocyte complex の卵管へ

の取り込みを妨害すること、精子機能の障害や受精卵の発育を阻害することが考えられている。腹腔内のマクロファージの精子貪食能とマクロファージが産生するプロスタグランジンやサイトカインが不妊症発生に關与するとされている。

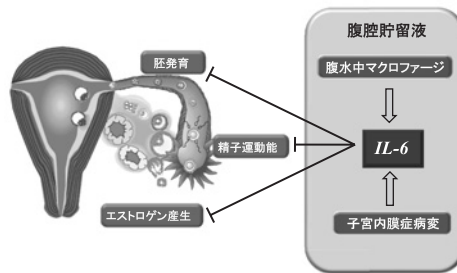
子宮内膜症患者では腹水中、血清中および卵胞液中のIL-6濃度が高い。腹水中濃度のIL-6がマウス初期胚発生を抑制すること、ヒト精子運動能を低下させること、顆粒膜細胞のエストロゲン産生を抑制することなどが示されている。内膜症患者の復水中や血液中に増加したサイトカインが妊孕能低下に關与する可能性が示唆される(図1)。

d. 子宮内膜異常

子宮内膜症が子宮内膜に影響を及ぼして着床障害をもたらすことが提唱されている。最近の成績では、子宮内膜症患者の正所性内膜では、子宮内膜症のない患者の内膜に比較して、プロラクチンなどの脱落膜化マーカーの発現が低下していること、この低下には腹腔貯留液中に増加しているTNF α が關与していることが示されている¹⁾。臨床的なエビデンスは示されていないが、子宮内膜機能の低下も不妊の一因となる可能性がある。

子宮内膜症合併不妊と手術療法

腹腔鏡下手術は、子宮内膜症合併不妊に対して、確定診断と治療を同時にできるという意味からも第一選択とされている。Jacobson et al. は、2つのRCT(無作為化比較試験)によるメタアナリシスを行い、I～II期の子宮内膜症患者に対して治療的腹腔鏡下手術(病変焼灼および癒着剝離)を行うと、診断的腹腔鏡下手術(腹腔内観察および洗浄)と比較して妊娠率が有意に高まることを示した(オッズ比1.64, 95%CI 1.05～2.57)²⁾。しかしながら、その効果は決して大きいものではなく、NNT(number needed to treat)は12であり、つまり一人の妊娠例を出すのに12人の治療を必要とする。



(図1) 腹腔内環境と妊孕能の低下

の区別がない，ARTによる治療の割合がわからない，対照がないので手術の効果が明らかでないなどの問題点がある．これらのことから，実際の妊娠率は25%程度と推測されている．

チョコレート嚢胞に対して手術療法を行う場合は妊孕性改善，卵巢予備能低下，および再発を考慮して術式を選択すべきである．Hart et al.のメタアナリシスによると，嚢胞摘出は嚢胞壁凝固と比較して術後の自然妊娠率が5.21倍と高く(オッズ比5.21, 95%CI 2.04~13.29)月経痛および病巣の再発が少ない⁴⁾．この報告は術後の自然妊娠について検討したものであり，ART実施前にどちらの術式を選択するべきかを示唆するものではない．

Demiroglu et al.は3~6cmのチョコレート嚢胞を有する子宮内膜症患者に対してIVF/ICSIの前に嚢胞摘出を行った場合，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く，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認められることを示した⁵⁾．すなわち，3~6cmのチョコレート嚢胞に対して嚢胞摘出を行ってもARTの成績は向上せず卵巢予備能が低下するということになる．一方で，嚢胞摘出術によって採卵時の合併症の減少，破裂の予防，病理診断ができるなどの利点もある．

深部子宮内膜症(Deeply infiltrating endometriosis; DIE)は，組織学的には腹膜表面から5mm以上深部に子宮内膜組織が存在するものとして定義されている．DIEに対するexcisional surgery(ダグラス窩開放と深部病巣切除)は，高度の技術を有する術者にとってさえ合併症のリスクを伴う難易度の高い手術である．

DIEに対して開腹あるいは腹腔鏡によるexcisional surgeryを行った場合の術後妊娠率は24~54%と報告されている．excisional surgeryが妊孕能に及ぼす影響について検討したRCTは存在せず，疼痛改善における有用性も明らかではない．excisional surgeryには重大な合併症を伴うことから，不妊のみのDIEには適応とならない．

子宮内膜症合併不妊と薬物療法

子宮内膜症の治療薬は，いずれも子宮内膜症による疼痛に対して有効であるが，不妊治療における有用性は認められていない．しかしながら，ART実施前に行われる薬物療法については有用性が認められている．

IVF/ICSIを実施する前に3~6カ月間GnRHアゴニストを投与すると妊娠率が改善する(オッズ比4.28, 95%CI 1.08~78.22)という3つのRCTからなるメタアナリシスにより，薬物療法が子宮内膜症患者におけるARTの成績を向上させることが示されている⁶⁾．

(表2) 子宮内膜症不妊の手術療法に関するガイドライン

	ESHRE 2005	ASRM 2006	RCOG 2006
I～II期	推奨 効果は限定される	推奨 効果少ない	推奨 証拠あり
III～IV期	推奨 可能性あるが証拠ない	推奨 可能性あり	推奨 可能性あり
術後薬物療法	推奨しない	推奨しない	推奨しない
IVF 前の手術	チョコレート嚢胞が 4cm 以上の場合推奨	推奨しない 効果疑わしい	チョコレート嚢胞が 4cm 以上の場合推奨
再発内膜症	推奨しない	推奨しない	推奨しない

欧米のガイドライン

ESHRE, ASRM, RCOG は子宮内膜症合併不妊の取り扱い、特に手術療法に関して表2のようなガイドラインを示している³⁾。

I～II期では手術療法が推奨されているが、ESHRE と ASRM はその効果を限定している。III～IV期では手術療法は有効な可能性があるとし、ESHRE と ASRM はチョコレート嚢胞摘出を推奨しているが、RCOG はこれについて言及していない。IVF 実施前の手術療法は、ESHRE と RCOG によって4cm 以上のチョコレート嚢胞がある場合は推奨されているが、ASRM はその効果を疑わしいとしている。また、いずれのガイドラインにおいても再発子宮内膜症に対する手術療法は推奨されていない。取り扱い規約を含むガイドラインの存在は日常診療の助けとなるが、現時点で全ての患者に適用することは困難であり、患者の希望とガイドラインの背景を理解したうえで治療方針を検討する方がよいだろう。

《参考文献》

1. Minci F, et al. Endometrium and human infertility : a new investigation into the role of eutopic endometrium. Hum Reprod 2008 ; 23 : 530—537
2. Jacobson TZ, et al. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. The Cochrane Library 2003 ; Issue 3
3. Vercellini P, et al. Surgery for endometriosis-associated infertility : a pragmatic approach. Hum Reprod 2009 ; 24-2 : 254—269
4. Hart RJ, et al. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometrioma. The Cochrane Library 2005 ; Issue 3
5. Dermiroglu A, et al. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome : a prospective randomized study. Reprod Biomed Online 2006 ; 12 : 639—643
6. Sallam HN, et al. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 ; Issue 1. Art. No. : CD004635