

## 子宮内膜症における卵巣予備能低下のメカニズム

長崎大学医学部 産科婦人科学教室  
北島 道夫, 増崎 英明

はじめに

卵巣予備能 (ovarian reserve) とは, ある時点における卵巣に存在する卵胞・卵子の総数とその質と定義される [1]. 卵巣予備能の評価法には種々の検査が報告されているが, 経膈超音波断層法検査による胞状卵胞数 (antral follicle count; AFC) の計測や血清 AMH 濃度が臨床で用いられている. 子宮内膜症はエストロゲン依存性の慢性炎症性疾患であり, 疼痛と不妊を主徴とする. 子宮内膜症性不妊の原因は多岐にわたるが, 卵巣予備能の低下はその1つであり, 子宮内膜症では, AMH あるいは AFC の低下している症例は少なくない. 卵巣の子宮内膜症病変である卵巣チョコレート嚢胞に対する外科処置は卵巣予備能に影響を与える [2]. また, 手術のみならず, 卵巣チョコレート嚢胞の形成・進展そのものが正常卵巣組織の恒常性に影響を与えることが報告されている [3]. 原始卵胞の活性化およびゴナドトロピン非依存性の初期卵胞発育のメカニズムは必ずしも明らかでないが, 子宮内膜症では原始卵胞のリクルートメントと発育初期卵胞の閉鎖 (アポトーシス) がいずれも重複して亢進することにより, 卵巣予備能の低下が進行している可能性がある. これらは, 子宮内膜症の炎症による原始卵胞の消耗 (burn-out) ととらえることができる [4]. 本稿では, 子宮内膜症 (卵巣チョコレート嚢胞) が卵巣予備能に及ぼす影響について述べてみたい.

### 原始卵胞のリクルートメントの調節機序

ヒト卵巣の原始卵胞は胎生期に形成され, 閉経に至るまで卵胞発育および閉鎖を絶えず繰り返す. 卵胞はその発育段階により下垂体ゴナドトロピンへの依存性が異なり, また, 卵子および卵子周囲の体細胞から産生される卵胞発育に関わる調節因子も卵胞の発育段階により異なる. 卵巣予備能を構成する卵胞は, 休眠状態 (dormancy) にある原始卵胞 (pre-established reserve) と, 発育を開始して胞状卵胞に到達しゴナドトロピン感受性を有す

る選択受容能のある卵胞のコホート (dynamic reserve) に分けられる [5]. これら dynamic reserve のコホートサイズは血中 AMH あるいは超音波検査による AFC で評価され, 年齢や ART における反応性とよく相関する. このことは, pre-established reserve と dynamic reserve のサイズは相互に密接に関連することを示唆している. 原始卵胞の活性化やその後の active cohort の形成は, PTEN (phosphatase and tensin homolog) /PI3K (phosphatidylinositol-3 kinase) /PDK1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1) による細胞シグナル伝達経路あるいは AMH や BMP (bone morphogenic protein) に代表される TGF (transforming growth factor)  $\beta$  スーパーファミリーに属する蛋白と SMAD による経路により調節されている. 子宮内膜症による局所炎症に関連するサイトカインやケモカイン, あるいは組織内で亢進した酸化ストレスは, これらの調節機構に影響を与える可能性がある.

### 卵巣チョコレート嚢胞が卵巣予備能に与える影響

卵巣チョコレート嚢胞に対する外科処置は, 術後の血中 AMH 濃度や AFC を低下させ, ART において採卵キャンセルが増加し, 採卵数および受精率などは低下することが報告されている [6]. 卵巣チョコレート嚢胞の発生に関する病態には諸説がある. 卵巣表層あるいは近傍の内膜症腹膜病変により卵巣と腹膜が癒着し, そこに出血を繰り返すことで嚢胞性病変 (仮性嚢胞) が生じるとの説や, 卵巣表層上皮の陥入 (invagination) から生じる封入嚢胞 (inclusion cyst) の壁組織が上皮化生を起こしてチョコレート嚢胞になるという化生説などが考えられている. いずれの発生仮説によっても, 子宮内膜類似組織と線維化組織からなるチョコレート嚢胞壁の近傍には原始卵胞を有する正常卵巣組織が存在し, チョコレート嚢胞に対する外科処置は物理的な組織損傷により卵巣予備能に影響を与えることが推察される.

一方, 外科処置の有無にかかわらず, 卵巣チョコレ

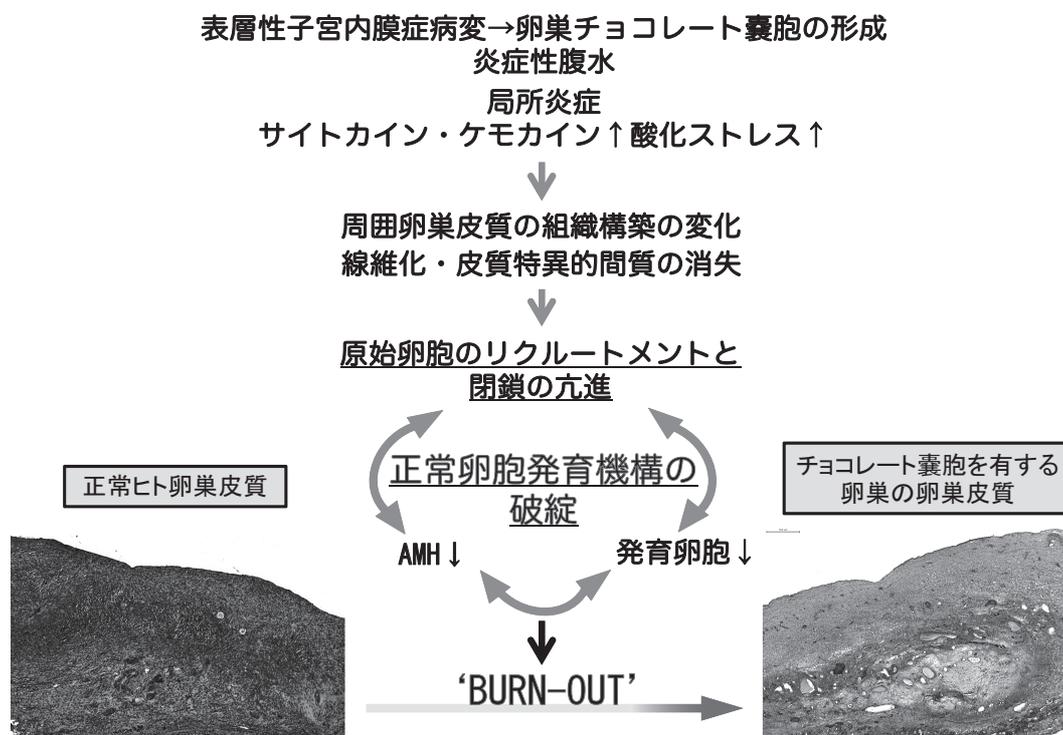


図1 子宮内膜症における卵巢予備能低下—BURN-OUT—

ト嚢胞の存在のみでも卵巢予備能に低下を与える可能性がある。卵巢チョコレート嚢胞を有する卵巢における正常卵巢組織では、チョコレート嚢胞のない対側卵巢でのそれらに比較して、線維化している率が高く、単位体積あたりの原始卵胞数が有意に低下している [3]。性成熟期のヒト卵巢は、外側から層構造を呈する組織形態をもつ。皮質と髓質に分けられるが、正常の卵巢皮質は、性成熟女性では厚さおよそ1～2 mmである。外側から、単層の円柱上皮である卵巢表層上皮、その内側に疎な結合織からなる卵巢白膜 (tunica albuginea)、そのさらに内側に線維芽細胞状の間質細胞が密に集簇した帯状構造があり、そこには胞巣状に原始卵胞が存在する。原始卵胞の恒常性の維持には、密に集簇した間質構造 (cortex specific stroma) が重要と考えられており [7]、この破綻は、休止状態にある原始卵胞の恒常性 (dormancy) の破綻に繋がる。原始卵胞が存在する卵巢表層皮質の近傍で、組織内出血と炎症細胞の浸潤、血管新生、線維化を伴いながらチョコレート嚢胞が発育・進展していく過程において、cortex specific stroma とそこに存在する原始卵胞は線維化とともに消失することが推測される。

卵巢皮質において形態学的に閉鎖卵胞と判断される初

期卵胞数を計測し、チョコレート嚢胞の有無により比較したところ、チョコレート嚢胞が存在する卵巢では、形態的に閉鎖卵胞と判断される初期卵胞の割合が有意に増加していた [4]。また、これらの閉鎖卵胞を除外したうえで、viable な初期卵胞を卵子周囲の顆粒膜細胞の形態から、その発育段階を評価し、初期卵胞総数に対する各発育段階の卵胞の割合を比較した。チョコレート嚢胞を有する卵巢皮質では、周囲に平坦な線維芽細胞状の細胞のみが周囲に存在する primordial (原始卵胞) と判断される初期卵胞数が有意に低下しており、周囲顆粒膜細胞の一部が円柱状になっている transitional (移行卵胞) および1層の円柱上皮で取り囲まれている primary (一次卵胞) と判断される初期卵胞が有意に増加していた [4]。これらは、チョコレート嚢胞を有する卵巢の皮質では、dormancy を保っていた原始卵胞が活性化されてリクルートメントが亢進し、結果的に原始卵胞の割合が減少し、初期卵胞の発育が亢進している状態にあることを示している。上述の結果から、卵巢表層の子宮内膜症の微小病変から卵巢チョコレート嚢胞に至る過程において、周囲の卵巢皮質では局所的な出血や炎症が繰り返され、そこに存在する休止状態の原始卵胞が活性化されり

クルートメントが亢進することが示唆される。一方で、炎症環境にある卵巣皮質では、発育を開始した初期卵胞はアポトーシスに陥り、閉鎖卵胞として消失する卵胞が増加する。このような状態では、AMHの産生を主に担っている前胞状卵胞や早期胞状卵胞が減少することが予測される。AMHは原始卵胞のリクルートメントを抑制的に調節すると考えられており、AMHの低下は、さらなる原始卵胞のリクルートメントを亢進させる方向へと導く。これらは子宮内膜症がもたらす卵胞発育障害の悪循環 (viscious circle) であり、子宮内膜症の炎症が卵巣予備能を形成する原始卵巣を焼き尽くす “burn-out 現象” と表現することができる (図1)。リクルートメントの亢進による burn-out は抗がん剤治療後の卵巣や妊孕性温存の場合の凍結融解卵巣組織の再移植のときも認められるとされており [8, 9], 卵巣予備能を低下させる病態の1つの過程を示しているものと考えられる。

#### おわりに

子宮内膜症の発生病理には諸説があるが、骨盤内局所の慢性炎症がその病態を形成している。卵巣チョコレート嚢胞はそれ自身あるいはそれらに対する外科処置により、卵巣予備能に影響を与える。骨盤内炎症と卵巣予備能の調節機構に関わる研究は、子宮内膜症合併不妊症の新たな治療ストラテジーの構築につながる可能性があり、今後の本領域の発展を期待したい。

#### 引用文献

1. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB (2006) A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 12, 685-718.
2. Kitajima M, Khan KN, Hiraki K, Inoue T, Fujishita A, Masuzaki H (2011) Changes in serum anti-Müllerian hormone levels may predict damage to residual normal ovarian tissue after laparoscopic surgery for women with ovarian endometrioma. *Fertil Steril* 95, 2589-2591. e1.
3. Kitajima M, Defrère S, Dolmans MM, Colette S, Squifflet J, Van Langendonck A, Donnez J (2011) Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril* 96, 685-691.
4. Kitajima M, Dolmans MM, Donnez O, Masuzaki H, Soares M, Donnez J (2014) Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril* 101, 1031-1037.
5. Monniaux D, Clément F, Dalbiès-Tran R, Estienne A, Fabre S, Mansanet C, Monget P (2014) The ovarian reserve of primordial follicles and the dynamic reserve of antral growing follicles: what is the link? *Biol Reprod* 90, 85, 1-11.
6. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y (2015) The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 21, 809-825.
7. Hornick JE, Duncan FE, Shea LD, Woodruff TK (2012) Isolated primate primordial follicles require a rigid physical environment to survive and grow in vitro. *Hum Reprod* 27, 1801-1810.
8. Dolmans MM, Martínez-Madrid B, Gadioux E, Guiot Y, Yuan WY, Torre A, Camboni A, Van Langendonck A, Donnez J (2007) Short-term transplantation of isolated human ovarian follicles and cortical tissue into nude mice. *Reproduction* 134, 253-262.
9. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, Fishel-Bartal M, Ligumsky H, Paglin S, Wolf I, Kanety H, Sredni B, Meirou D (2013) Cyclophosphamide triggers follicle activation and “burnout”; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med* 5, 185ra62.
1. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk