

子宮内膜症と不妊症

福井大学・産科婦人科
折坂 誠, 白藤 文

はじめに

子宮内膜症は疼痛と不妊を主症状とする疾患で、生殖年齢女性の10~15%に発症する。必ずしも「子宮内膜症」イコール「不妊症」という訳でないが、子宮内膜症患者の半数近くは不妊症を合併しており、難治性不妊症の原因の1つに挙げられる。本稿では、①子宮内膜症の不妊メカニズム、②卵巣チョコレート嚢胞に対する腹腔鏡下手術、③子宮内膜症患者の不妊治療、④子宮内膜症患者の産科リスクについて、最近のコンセプトを概説したい。

①子宮内膜症の不妊メカニズム

子宮内膜症は、骨盤内で子宮内膜が異所性に生着する疾患である。子宮内膜症の病期分類で最も汎用される Revised ASRM 分類は、もともと腹腔鏡所見をスコア化したものだが¹⁾、近年は超音波やMRIの画像所見に基づくいわゆる臨床子宮内膜症のステージ予測にも応用されている。

まず、子宮内膜症Ⅰ期~Ⅱ期の初期病変が妊孕性を低下させるという明確なエビデンスは存在しない。子宮内膜症が進行し卵巣チョコレート嚢胞や骨盤内癒着が形成されると、Revised ASRM 分類Ⅲ期~Ⅳ期に分類される。このような中等症~重症の内膜症は骨盤内解剖が大きく変化するため、排卵、卵子ピックアップ、精子運動性、子宮筋収縮、受精、胚輸送といった種々の妊娠成立メカニズムを障害すると考えられている^{2,3)}。また高度な子宮内膜症では、卵胞発育が障害されたり⁴⁾、卵子の受精能が低下する可能性⁵⁾も報告されている。ちなみに子宮内膜症モデルのサルでの妊娠率は、子宮内膜症Ⅰ期40%、Ⅱ期36%に対して、Ⅲ期・Ⅳ期は12%であり、特に卵巣周囲に癒着を認めるケースは妊娠率0%であった⁶⁾。

異所性子宮内膜によって誘導される炎症性免疫反応が、妊孕性に悪影響を及ぼす可能性も推測されている。異所性子宮内膜は、骨盤内でプロスタグランジンやサイトカイン、ケモカインの過剰産生を誘導したり、マクロファージやナチュラルキラー細胞を活性化することで、

卵巣・卵管・腹膜・子宮内膜の機能を障害し、卵胞発育・受精・着床のプロセスを障害すると仮説されている^{3,7)}。実際に子宮内膜症患者では、腹水中のマクロファージや炎症性サイトカインレベルが上昇しており³⁾、その腹水が精子や卵管の機能を障害することも *in vitro* 実験で報告されている⁸⁾。

②卵巣チョコレート嚢胞に対する腹腔鏡下手術

「子宮内膜症と不妊」が「腹腔鏡下手術」と強固に結び付いたのは1990年前後であった。中等症の子宮内膜症が自然妊娠できる確率は33%、重症内膜症で0%に対して⁹⁾、腹腔鏡下手術後に中等症内膜症の67%、重症内膜症の69%で妊娠成立を認めたと報告され、大きな反響を呼んだ¹⁰⁾。2006年の報告でも、子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術後3年間の累計妊娠率は、Ⅰ期51%、Ⅱ期45%、Ⅲ期46%、Ⅳ期44%であり、子宮内膜症合併不妊に対する腹腔鏡下手術の有用性は疑いがない¹¹⁾。さらには、子宮内膜症に伴う月経困難症や慢性骨盤痛といった痛み症状には、腹腔鏡下手術が極めて有効である³⁾。

しかしながら近年問題になっているのが、腹腔鏡下手術後に妊娠できなかった残り半数の子宮内膜症合併不妊で、卵巣機能が著しく低下していたという事実である³⁾。実際に卵巣チョコレート嚢胞を核出後、卵巣機能が著しく低下するケースは少なからず存在し^{3,12)}、最も典型的なのは27~28歳で卵巣チョコレート嚢胞の核出術を受けた女性が、術後6~7年で早発卵巣不全に陥るケースと報告されている¹³⁾。むろん卵巣チョコレート嚢胞の核出症例がすべて早発卵巣不全に陥る訳でないが、術後の卵巣機能低下・喪失に苦悩する子宮内膜症合併不妊の女性は多い。とくに卵巣チョコレート嚢胞の術後再発症例に再手術を行うと、卵巣機能が廃絶するリスクが一気に高まることから、再手術は行うべきでない^{3,12)}。

2010年発刊の子宮内膜症取扱い規約では、不妊患者に3~4 cm以上の卵巣チョコレート嚢胞を認める場合、核出術を推奨している¹⁴⁾。ところが最新のUpToDateでは、子宮内膜症合併不妊の女性が、35歳以上、卵巣チョコ

卵巣チョコレート嚢胞に隣接して、多数の原始卵胞が休眠している

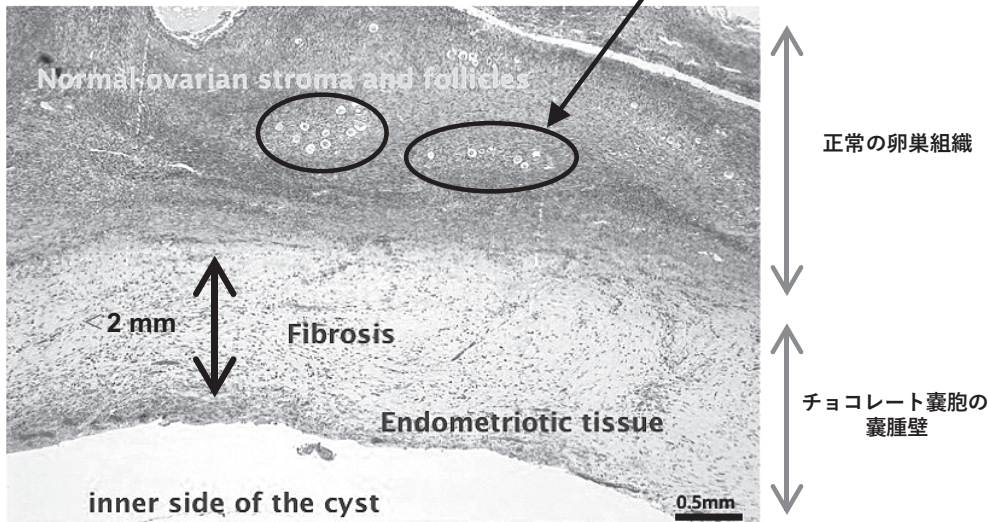


図1 卵巣チョコレート嚢胞の嚢胞壁は厚さ2 mmを超えない(文献22の図を改変)

チョコレート嚢胞, Revised ASRM Ⅲ～Ⅳ期, 男性不妊のいずれかを伴う場合は, 腹腔鏡下手術でなく, 直ちに体外受精や顕微授精といった生殖補助医療(ART)にステップアップするよう推奨している¹⁵⁾。

近年, 不妊女性では「痛み症状を伴わない卵巣チョコレート嚢胞は, 腹腔鏡下手術でなくART」という論調が盛んになっている¹⁶⁻²⁰⁾。不妊女性の卵巣チョコレート嚢胞を手術してよいのは, ①月経困難症や慢性骨盤痛, 性交痛といった痛み症状を伴うケース, ②悪性を否定できない, 感染や破裂を伴うなど, 婦人科腫瘍学的に必要なケース, ③癒着で卵巣が偏位し採卵が困難なケースに限定すべきでないか, というのが最新のUpToDateのコンセプトである¹⁵⁾。

UpToDateほど過激でないものの, アメリカ生殖医学会(ASRM)の“a committee opinion”や欧州ヒト生殖医学会(ESHRE)のガイドラインは, 以下の2点を強調している。①Revised ASRM I～II期であれば, 腹腔鏡下手術は術後に妊娠率を改善する。②Revised ASRM Ⅲ～Ⅳ期の場合, 妊娠率が改善するメリットと卵巣予備能が低下するデメリットのバランスを慎重に見定めて, 手術の適否を決定すべきである。なお腹腔鏡下手術を行っても, 術後にARTの成功率は改善しない^{3, 21)}。このように, 両者とも以前に比べて卵巣チョコレート嚢胞の核出術に慎重さを求めている点が印象的である。

卵巣チョコレート嚢胞には, 休眠中の原始卵胞が数多く隣接している(図1)。ここで再認識しておきたいの

は, 「子宮内膜症病変が, チョコレート嚢胞壁を2 mm以上超えて, 正常卵巣組織に浸潤することはない」という病理組織学的事実である²²⁾。すなわち, われわれが核出すべきチョコレート嚢胞壁の厚みは, わずか2 mmということになる。

筆者は何も「卵巣チョコレート嚢胞を手術するな」と強弁している訳ではない。ただ現時点で, 卵巣機能を温存しうる術式は確立しておらず, 一旦失われた卵巣機能は取り戻すことができない。少なくとも以前のようにチョコレート嚢胞壁を分厚くむしり取るような核出術は, 多くの原始卵胞を喪失し卵巣予備能を著しく低下させるため, 極力避けるべきであろう。

③子宮内膜症患者の不妊治療

冒頭で述べたように, 必ずしも「子宮内膜症」イコール「不妊症」ではない。子宮内膜症患者では卵巣チョコレート嚢胞の有無に目を奪われがちだが, 男性因子を含む不妊症スクリーニング検査で, カップルの現状を正確に把握する必要がある。また, 子宮内膜症合併不妊に対するARTの有用性が強調されているが¹⁵⁻²⁰⁾, 「子宮内膜症患者の不妊治療」イコール「ART」でもない。年齢や子宮内膜症のステージ, その他の不妊因子を総合的に評価し, 妊娠成立への最善解を見つけ出すことが求められている。

子宮内膜症合併不妊の治療ガイドラインは確定していないが, 例えば35歳未満でRevised ASRM I期・II期の場合, まずタイミング指導を6コース行い, 妊娠が成

立しなければ、クロミフェンやhMG製剤を用いた排卵誘発と人工授精(AIH)を組み合わせていくのが一般的と思われる^{3,21,23,24}。排卵誘発剤+AIHを4~6コース試みても妊娠が成立しなければ、ARTへのステップアップを考慮する。

Revised ASRM I期・II期でも35歳以上の場合は、タイミング指導をスキップし、速やかにクロミフェン/hMG+AIHを試みるべきと考える。AIH1回あたりの妊娠率は8~10%に過ぎないが、トライする価値は十分にある。ただし、AIHを2~3コース試みても妊娠が成立しなければ、ARTへのステップアップを考慮する。

次はRevised ASRM III期・IV期の場合である。4cm前後の卵巣チョコレート嚢胞を合併していても、クロミフェン/hMG+AIHで妊娠するケースを時折経験しており、2~3コースのAIHは許容されるかもしれない。一方で、卵巣チョコレート嚢胞に伴う排卵障害や、骨盤内癒着による卵管機能の低下は当然予想されるため、ARTが最も近道であることは疑いがない^{11,15}。

とくに37~38歳以上や、FSH高値、抗ミュラー管ホルモン(AMH)低値といった卵巣予備能の低下が懸念されるケースは、直ちにARTをスタートすべき、というのが最近の共通認識であろう。

子宮内膜症がARTの成績に及ぼす影響について、Revised ASRM I期・II期は妊娠・生産率に影響しないことが明らかになっている²⁵。一方Revised ASRM III期・IV期では、採卵数、着床率、妊娠率が軒並み低下する²⁵⁻²⁷。とくに卵巣チョコレート嚢胞の存在は、卵巣予備能の低下と採卵数の減少に直結し、ARTの成功率を押し下げる要因となる²⁸。繰り返すが、腹腔鏡下手術を行ってもARTの成功率は改善しない^{3,21}。

40歳以上の不妊女性が重症の子宮内膜症を合併する場合、海外では卵子提供も考慮されるが、卵子提供が容認されない日本では、成功率の低いARTを繰り返すことになる。

④子宮内膜症患者の産科リスク

最近のメタ解析によると、子宮内膜症を有する妊婦は、妊娠高血圧症候群1.2倍、妊娠糖尿病1.3倍、前置胎盤3.3倍、妊娠中の入院管理3.2倍、胎位異常1.7倍、難産1.5倍、帝王切開1.9倍、前期破水(preterm PROM)2.3倍、早産1.7倍、低出生体重児1.3倍、児のNICU入院1.4倍、死産1.3倍、新生児死亡1.8倍と、産科リスクが軒なみ上昇する²⁹。これらの現象はおそらく、子宮筋筋症あるいは

は子宮や骨盤内・全身性の炎症性背景に起因すると推測されている²⁹。

おわりに

筆者は以前、卵巣チョコレート嚢胞を見つけたら、よかれと思って反射的に腹腔鏡下手術を行っていた。ところが術後に卵巣機能が著しく低下し、ARTの採卵すら難しくなるケースを何人も経験し、腹腔鏡下手術への立ち位置を変えざるを得なかった。最近、卵巣チョコレート嚢胞の腹腔鏡下手術を行う前に、「手術のタイミングは本当に今がベストか?」「術後の卵巣機能低下に思いが至っているか?」いつも自問自答している。

子宮内膜症合併不妊の治療コンセプトが、腹腔鏡下手術からARTへシフトしつつある現状を、よく認識しておく必要がある。一方で、卵巣チョコレート嚢胞を有する不妊女性がすべてARTの適応かという点、それにも違和感を覚える。腹腔鏡下手術とARTのメリット・デメリットを公平に評価し、妊娠成立への最善解を導き出すことが最も重要だが、その方針決定は今も決して容易でない。

最後に、産婦人科診療ガイドライン・婦人科外来編2017の記載を紹介して、本稿を終える³⁰。「チョコレート嚢胞に対する手術の根治性と術後卵巣機能の温存は重要な課題であり、術式として卵巣摘出、嚢胞摘出、嚢胞壁焼灼、エタノール固定、吸引洗浄の順に根治性が高く再発率は低いが、逆に卵胞発育、卵巣機能が喪失・低下するリスクも高い。そこでチョコレート嚢胞の手術療法に際しては、その目的(疼痛緩和、妊孕能改善、悪性化予防)を明確にして、根治性と卵巣機能の温存の観点から術式を選択する。少なくとも、比較的小さな腫瘍で、挙児希望があるものは、経過観察あるいは不妊治療を優先する場合が多い。」ちなみに、ここでいう比較的小さな腫瘍は通常5cm未満である³¹。

引用文献

1. American Society for Reproductive Medicine. (1997) Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*, 67, 817-821.
2. Holoch KJ, Lessey BA (2010) Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol*, 53, 429-438.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2012) Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*, 98, 591-598.
4. Toya M, Saito H, Ohta N, Saito T, Kaneko T, Hiroi M

- (2000) Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*, 73, 344-350.
5. Pal L, Shifren JL, Isaacson KB, Chang Y, Leykin L, Toth TL (1998) Impact of varying stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*, 15, 27-31.
 6. Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD (1984) Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: measurement of peritoneal fluid prostaglandins. *Am J Obstet Gynecol*, 150, 349-353.
 7. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A (2008) Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*, 90, 247-257.
 8. Lyons RA1, Djahanbakhch O, Saridogan E, Naftalin AA, Mahmood T, Weekes A, Chenoy R (2002) Peritoneal fluid, endometriosis, and ciliary beat frequency in the human fallopian tube. *Lancet*, 360, 1221-1222.
 9. Olive DL, Stohs GF, Metzger DA, Franklin RR (1985) Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*, 44, 35-41.
 10. Nezhat C, Crowgey S, Nezhat F (1989) Videolaseroscopy for the treatment of endometriosis associated with infertility. *Fertil Steril*, 51, 237-240.
 11. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG. *Hum Reprod* (2006) Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. 21, 2679-2685.
 12. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F (1996) Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod*, 11, 641-646.
 13. Takae S, Kawamura K, Sato Y, Nishijima C, Yoshioka N, Sugishita Y, Horage Y, Tanaka M, Ishizuka B, Suzuki N (2014) Analysis of late-onset ovarian insufficiency after ovarian surgery: retrospective study with 75 patients of post-surgical ovarian insufficiency. *PLoS One*, 9, e98174.
 14. 日本産科婦人科学会 (2010) 子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編.
 15. Treatment of infertility in women with endometriosis. Hornstein MD, Gibbons WE. UpToDate.
 16. Somigliana E, Benaglia L, Paffoni A, Busnelli A, Vigano P, Vercellini P (2015) Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. *Hum Reprod Update*, 21, 486-499.
 17. Tsoumpou I1, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG (2009) The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 92, 75-87.
 18. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ (2010) Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, CD008571.
 19. 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.
 20. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C (2010) Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*, 376, 730-738.
 21. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; European Society of Human Reproduction and Embryology (2014) ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 29, 400-412.
 22. Muzii L, Bianchi A, Bellati F, Cristi E, Pernice M, Zullo MA, Angioli R, Panici PB (2007) Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertil Steril*, 87, 362-366.
 23. Arici A, Byrd W, Bradshaw K, Kutteh WH, Marshburn P, Carr BR (1994) Evaluation of clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin treatment: a prospective, randomized, crossover study during intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*, 61, 314-318.
 24. Guzik DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroianni L, Buster JE, Nakajima ST, Vogel DL, Canfield RE (1999) Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med*, 340, 177-183.
 25. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y (2015) Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 125, 79-88.
 26. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C (2002) Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 77, 1148-1155.
 27. Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A (2013) The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 120, 1308-1320.
 28. Maignien C, Santulli P, Gayet V, Lafay-Pillet MC, Korb D, Bourdon M, Marcellin L, de Ziegler D, Chapron C (2017) Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility. *Am J Obstet Gynecol*, 216, 280. e1-280. e9.
 29. Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, Bacal V, Walker M, Wen SW, Singh S, Amath A, Hodge M, Chen I (2018) Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 33, 1854-1865.
 30. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 (2017) 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2017.
 31. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2014) Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*, 101, 927-935.