

子宮内膜症に対するハイブリッド ART

メディカルパーク湘南

田中 雄大

諸 言

妊孕能を有する女性の内膜症罹患率は0.5～5%前後といわれるが、症患者におけるそれは、25～50%と5～10倍になると推定される。また、子宮内膜症の患者が将来不妊症になる可能性は30～50%と報告されている〔1-5〕。Akankeらは、不妊治療患者の3年間の累積妊娠率は対照群では54%であったのに対し、内膜症患者では36%と有意に低下していた、と報告している〔6〕。

子宮内膜症にまつわる問題点を集約すれば、「痛み」、「不妊」、「癌化」の3点に行きつく。このうち、「痛み」と「癌化」に関しては、エビデンスが相当蓄積されつつあるものの、こと「不妊」との関係についてのエビデンスはきわめて乏しいといわざるを得ない。「子宮内膜症取扱い規約」のなかでは、子宮内膜症合併不妊について、「現時点でガイドラインを作成するのは困難である」と明記されている〔1〕。

その背景にはさまざまな要因があろう。同じような内膜症の病変をもっている、患者の年齢、過去の不妊治療の経過などによって方針は当然変わりうる。患者の治療方針への要望によって治療方針を大きく変更させることもありうる。医療者のスタンスによっても変わる可能性がある。すなわち、体外受精など、自費診療中心の不妊専門クリニックであるか、あるいは、公立・私立問わず、保険診療が主体である病院であるかによって、治療方針の決定過程に違いが出ている可能性がある。前者の不妊専門クリニックでは、内膜症という病気の治療より、高度生殖医療技術（ART）を含めた不妊治療に目

標が置かれるであろう。後者の病院施設では、不妊治療そのものよりも、内膜症に対する外科手術や薬物療法に重きがおかれる傾向は否めないものだと思う。

不妊治療ばかりを優先してしまうと、毎月の月経痛がそのまま無治療になってしまう可能性、チョコレート嚢腫が邪魔で、正確な卵胞計測ができない可能性、ARTの採卵時にチョコレート嚢腫を穿刺してしまい、感染を引き起こす可能性、さらには癌化を見逃してしまう可能性などのデメリットが想定される。

一方、内膜症に対する外科治療だけを優先した場合、術前の準備、術後の回復に関わる時間的ロス、手術後の卵巣機能低下の可能性等のデメリットが考えられる。実際手術によって、AMHの値が下がることはよく知られた事実である。

ARTは不妊治療のなかで、いわば「最終手段」と位置付けられる方法であるが、当院では内膜症治療のなかで、ARTを積極的に組み込みながら治療を進めている。この内膜症治療とARTを融合させる考え方を「Hybrid ART」と呼んでいる。その実際の成績を紹介したい。

対象と方法

2013年1月から2015年10月までに、不妊治療目的で当院を受診した患者2057例のうち、超音波検査、CA125などの血清マーカー、およびMRIなどにより、チョコレート嚢胞、子宮腺筋症などの子宮内膜症の存在を強く疑われた297例（14%）の経過を解析した。このうち、91例（31%）がセカンドオピニオンとして来院した患者であった。この297例の初動治療方針を、①すぐに手術を行った群（手術群）、②す

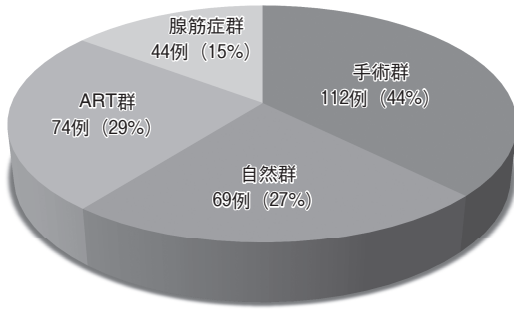


図1 初動治療方針による分類

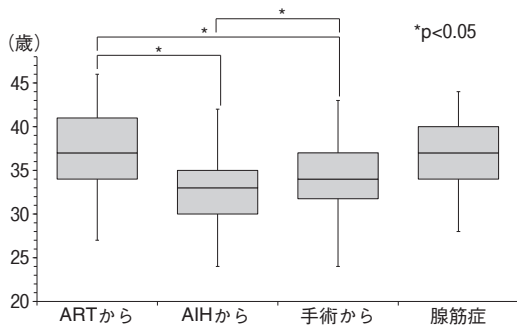


図2 各群の平均年齢と各群間の検定結果（腺筋症群はのぞく）

くにARTを行った群（ART群）、③人工授精（AIH）またはタイミング療法（TI）から始めた群（自然群）、④子宮腺筋症の群（腺筋症群）、の4群に分け、その後の治療経過を prospective に解析した。子宮腺筋症とチョコレート嚢胞を合併している場合には、臨床的に考えて、メインになっている病変で分類した。手術はすべて腹腔鏡で行い、内膜症性嚢胞の切除に加えて、癒着剥離も行った。ダグラス窩に癒着がある場合には、必ずダグラス窩完全開放まで同時に行った。解析は χ^2 乗検定、および student-t 検定で行った。

成 績

297例のうち、手術群が112例（44%）、ART群が69例（27%）、自然群が74例（29%）、腺筋症群が44例（15%）であった（図1）。各群の平均年齢はそれぞれ、34.1（24~43）歳、37.0（24~42）歳、33.0（27~46）歳、36.9（28~41）歳であり、腺筋症群以外のそれぞれの群間で χ^2 乗検定を行ったところ、すべて有意差を

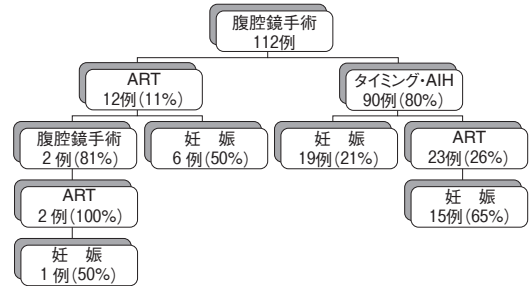


図3 手術群（直ぐに腹腔鏡手術から始めた群）の解析

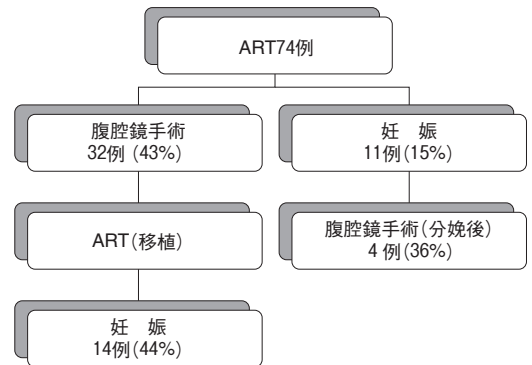


図4 ART群（直ぐにARTから始めた群）の解析

認めた（図2）。全症例のうち、経過観察中にARTを行った症例が148例（49.8%）、手術を行った症例が186例（62.6%）、癌化をきたした症例が2例（0.7%）あった。各群のその後の経過をフローチャートで示した（図3~6）。

妊娠率は全体では41%（122/297）で、手術群、ART群、自然群、腺筋症群の妊娠率はそれぞれ、37%（41/112）、34%（25/74）、58%（40/67）、36%（16/44）であった（図7）。

手術の有無による妊娠率の違いについて検討したところ、手術施行群と非施行群での妊娠率はそれぞれ38.9%、43.9%であり、非施行群での妊娠率の方が高い傾向はみられたものの、有意な差はなかった。

次に、各群の妊娠者のうち、自然妊娠と体外受精によるART妊娠の比率を検討した（図8）。全体では61%と3分の2近くがART妊娠であった。手術群では自然妊娠、ART妊娠はそれぞれ54%、46%とほぼ同数であった。一方、自然群では、逆に60%がタイミングかAIHによ

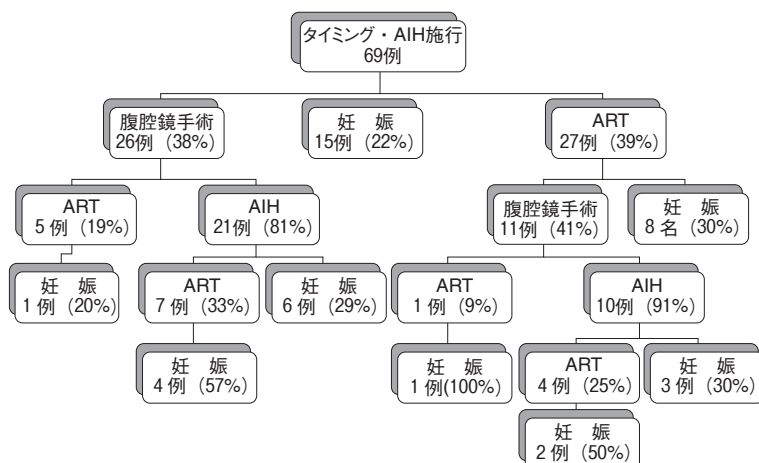


図5 自然群（タイミング療法または人工授精から始めた群）の解析

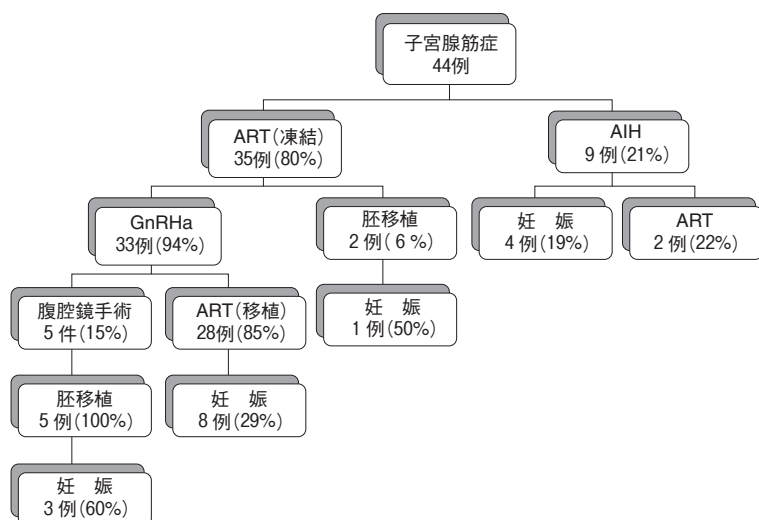


図6 腺筋症群の解析

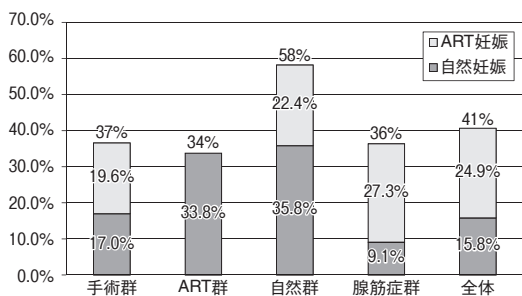


図7 各群および全体の妊娠率

る自然妊娠で、残りの40%がART妊娠であった。子宮腺筋症では全体の75%がART妊娠であった。ART群では当然のことながら全例が

100%ART妊娠であった。

手術による卵巢機能への影響を検討した。手術を施行した患者のうち13名について、手術前後のAMHの測定が可能であった。手術によって明らかにAMHの値が低下する傾向が認められた。卵巢嚢腫切除後にARTを行った48例について、その後の採卵個数に左右差があるかどうかを解析した。全体のうち、手術をした側の卵巢から、術後は全く採卵できなくなっている症例が5例(10%)あった。また、嚢腫切除後も回収はできているものの、左右の有意差を認めた症例が8例(17%)あった(図9)。

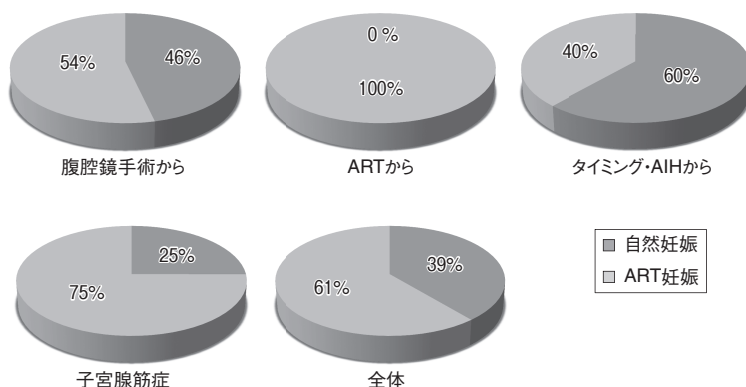


図8 各群の妊娠者における自然妊娠とART妊娠の比率

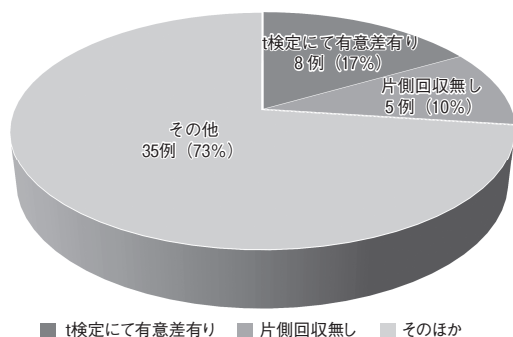


図9 チョコレート嚢腫切除後に採卵を行った48例における左右差の有無

考 察

「不妊治療と内膜症治療のどちらを優先すべきか。」これは、医療者・患者両者にとって、大変悩ましい問題であるし、また今後も継続していく命題であると思う。内膜症と不妊症は密接に関係しており、両者を個別に治療することは理に適わない。そしてそれは、そうした別々の治療を受けることになっている患者にとっても大きな損失であると思う。今回解析した症例のうち、31%がすでに他院で治療を行っているなかで、セカンドオピニオン目的での来院であった。このことは、内膜症合併不妊の治療方針が医療機関ごとに大きく異なっていることを示唆するものであろう。

しかしながら、今回の調査を行ってみて、やはり内膜症合併不妊の取り扱いに関してフローチャート的なマニュアルを設定することは非現

实的だと改めて感じた。治療の経緯は多岐にわたり、そこに、患者の希望、経済的余裕、これまで他院での治療経過など、あまりに多くのファクターが絡んでくるからである。ただ、そのなかで原理原則として提案できることは、なるべく早くARTを行い、凍結胚を複数つくっておくことである。そうすれば、卵子の老化はその時点で止められるわけで、その後どのような治療を選択するにせよ、時間経過をあまり気にせず治療に臨むことができる。とくに術後の卵巢機能低下に関しては、極論をいえば、例えば閉経状態に陥ってしまっても、凍結胚さえあれば、その後の移植による妊娠は十分に期待できるわけである。

297例のうち、累積妊娠率57%という成績は、前述の Akande らの調査における内膜症を有しない対象群の妊娠率よりと同等ないしはそれ以上であった。一般に、内膜症合併不妊は難治性不妊症と捉えられがちであるが、手術と体外受精を適切に組み合わせた Hybrid ART が、治療成績の改善につながっていることを示せたものと思う。

今回の調査のなかで、不妊治療中に腹腔鏡手術を施行した患者は全体の約60%であった。その一方で、手術による卵巢機能低下は軽視できないものだと考えられた。しかし、採卵個数に変化をみない症例もあり、両者の間に規則性は見いだせなかった。

最後に、手術もARTも、できれば同一施設

で同一の医師が一貫して行うべきであることを付記しておく。それによって、治療方針のぶれが少なくなり、トータルで治療を行うことが可能となる。手術後の不妊治療にまで、責任をもつことが、患者との信頼関係の構築につながると考える。

本論文の内容は、第37回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会ランチタイムセミナーにて発表した。

文 献

- [1] 日本産婦人科学会編. 子宮内膜症取り扱い規約 第2部 治療編・診療編. 東京：金原出版 2010；53-64
- [2] Mahmood TA, et al. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1995；63：34-38
- [3] Strathy JH, et al. Endometriosis and infertility：a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982；38：667-675
- [4] Schwartz D, et al. Female fecundity as a function of age：results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *N Engl J Med* 1982；306：404-406
- [5] Huges EG et al. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993；59：963-970
- [6] Akande E, et al. differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis. *Hum Repord* 2004；19：96-103