

〔ランチョンセミナー 1〕

子宮内膜症合併不妊の取り扱いについて

メディカルパーク湘南

田中 雄大

緒 言

一般に、妊孕能を有する女性の内膜症罹患率は10人に1人といわれる。また、不妊症患者が内膜症に罹患する確率は25~50%、そして子宮内膜症患者が将来不妊症となる可能性は30~50%と報告されている〔1-4〕。背景には晩婚化と初産年齢の上昇があるといわれているが、不妊治療の現場では「内膜症を見たら不妊と思え」といえるほど、この両者は深い関係にある。

「子宮内膜症取り扱い規約 第2部 治療編・診療編」が刊行されたのは2010年である。この中で、子宮内膜症合併不妊に関しては、「現時点で普遍的な治療ガイドラインを提案するのは困難である。」と記載されている〔5〕。日頃診療を行っていて、子宮内膜症合併不妊ほど、その治療方針に一貫性がみられない疾病もないように思う。患者が受診した先が不妊専門クリニックであるか、あるいは一般病院であるかによって、その後の方針に大きな違いが生じているのが現状である。また、患者の側にも選択権がある。体外受精(ART)は高価な自費診療である。ARTの必要性をわかってはいても、経済的に踏み込めない患者も多くいるだろう。過去2年間に子宮内膜症合併不妊の治療を目的とした初診患者297人の来院経緯を解析してみると、このうち91例(31%)がセカンドオピニオン目的であった。内膜症合併不妊の患者が、いかに迷っているかを端的に示しているといえるだろう(図1)。そして、これらの患者に最も多い質問が「自分は内膜症の治療と不妊治療のどちらを優先するべきか」という質問である。多くの場合、患者がいう「内膜症の治療」とは手術を意

味し、「不妊治療」とはARTを意味している。

子宮内膜症合併不妊の治療の両輪は腹腔鏡手術とARTである。この両者は、対立軸として捉えられがちであるが、当院では両者を組み合わせる試みを続けている。われわれはこの手法を「Hybrid ART」と命名し、2016年のエンドメトリオーシス学会ランチョンセミナーで発表する機会を頂戴した〔6〕。本稿はその続編として、過去4年間のHybrid ARTの成績を紹介する。また、内膜症合併不妊の大きな問題点の1つに子宮腺筋症があるが、腺筋症切除の是非についても考察を加えたい。

対象と方法

2014年から2017年の4年の間に子宮内膜症に対して、メディカルパーク湘南で腹腔鏡手術を行った355例を対象に、その後の妊娠成績について前方視野的に追跡した。妊娠については、全体の妊娠・タイミングまたは人工授精による自然妊娠・ART妊娠の3群に分けて、Kaplan-Meyer法によって検討を加えた。ART施行者

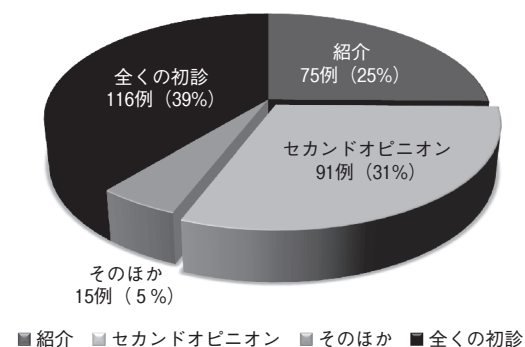


図1 内膜症合併不妊の治療目的で受診した患者297人の解析

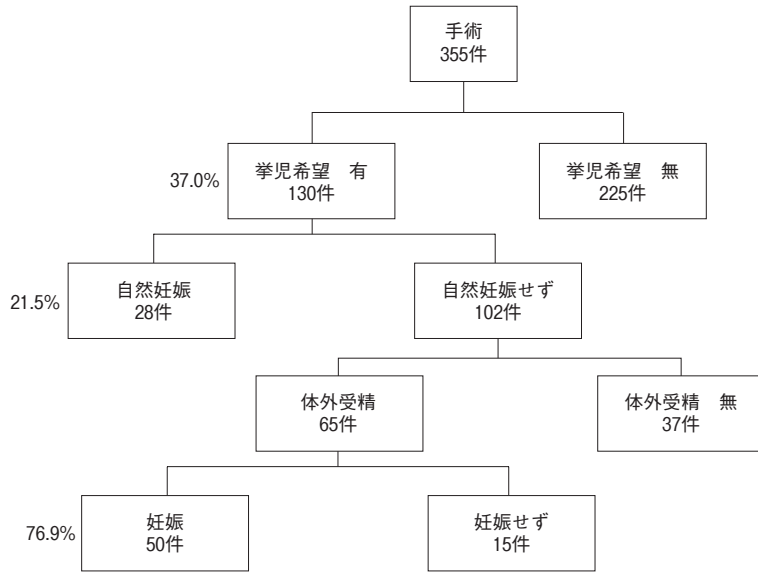


図2 内膜症に対して手術を施行した355例のコホート（2014～2017年）

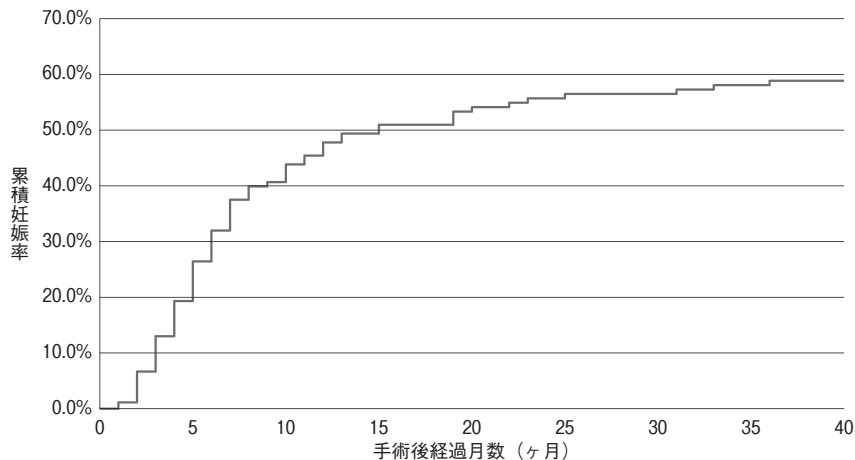


図3 内膜症手術後の累積妊娠率（全体）

に関しては、同期間にARTを施行した非子宮内膜症患者339例を対照群とし、妊娠率および妊娠するまでの平均移植回数について比較検討を行った。次に、2011年から2017年までの過去7年間に子宮内膜症性嚢胞の手術を施行した患者547例のうち、深部子宮内膜症(deep infiltrating endometriosis ; DIE)病変切除の有無、病理診断上の異所性子宮内膜の有無について分類した。

成 績

腹腔鏡手術を行った患者のうち、明確な挙児

希望があった患者は130例（37%）であった（図2）このうち、78例（60%）が妊娠した。28例（36%）が自然妊娠であり、残りの50例（64%）がART妊娠であった。図3～5はそれぞれ、全体、自然妊娠、ART妊娠のKaplan-Meyer曲線である。ART妊娠に関しては、対照群の累積妊娠率も重ねた。最終的な妊娠率はそれぞれ76.9%、74.3%と、どの時点でも有意差は認めなかった（図5）。また、内膜症手術施行群と非内膜症群で、妊娠するまでの平均移植回数は、いずれも2.0回でt検定にて有意差は認めなかつ

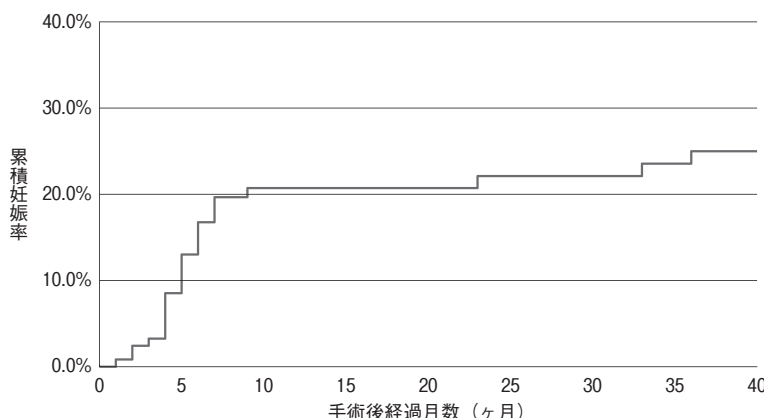


図4 内膜症手術後の累積妊娠率 (タイミング療法・人工授精)

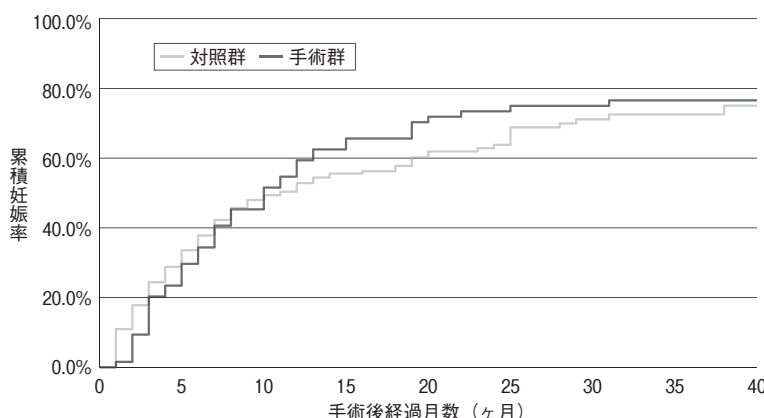


図5 内膜症手術後の累積妊娠率 (タイミング療法・人工授精)

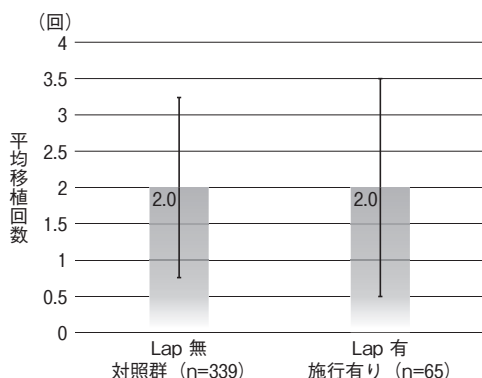


図6 内膜症手術の有無による妊娠までの移植回数

た (図6). 7年間に子宮内膜症嚢胞の手術を施行した547件のうち, DIE 病変の切除を行っていたのは214件 (39%) であった. このうち, 病理にて子宮内膜腺組織が証明されたのは193件 (90%) で, 残りの21件 (10%) では切除検

体の中には繊維組織のみを認めた. 両者の間に, 術後妊娠率に有意差は認めなかった (図7).

考 察

1) Hybrid ART について

Akande ら〔7〕は軽症の子宮内膜症患者と機能性不妊患者との3年間の累積自然妊娠率を比較している. それによれば, 内膜症患者の妊娠率が36%であったのに対し, 機能性不妊患者では54%であった. 内膜症の存在が妊娠率を18ポイントも押し下げてしまうのである. このように, 子宮内膜症が妊娠能を低下させる要因になることは明確といえる. そして, 内膜症組織を外科的に除去することによって, 自然妊娠率が向上することもほぼ明確になっている. 一方, 卵巣の予備能評価方法として, Anti-Müller 管 ホルモン (AMH) が簡便に測定できるようになり, 手術によって卵巣機能が低下することも明らかになってきている.

こうした現状から, 子宮内膜症合併不妊に対して当院で積極的に取り組んでいるのが Hybrid ART である. Hybrid ART の手法を一言でいうなら「先に複数の受精卵を凍結しておいたうえで内膜症手術を行うこと」という説明になる. 凍結胚の存在は患者にとって何にも代えがたい将来の妊娠への「貯金」である. 凍結胚という貯金さえあれば, われわれは術後の卵巣機能低下への懸念なしに徹底的に骨盤内を「攻める」ことができるし, また患者の側も術後にはあらためて納得するまで自然妊娠を試みることができるのである.

この Hybrid ART の方法を用いることによって, 当院では, 3年間で58%が妊娠していた.

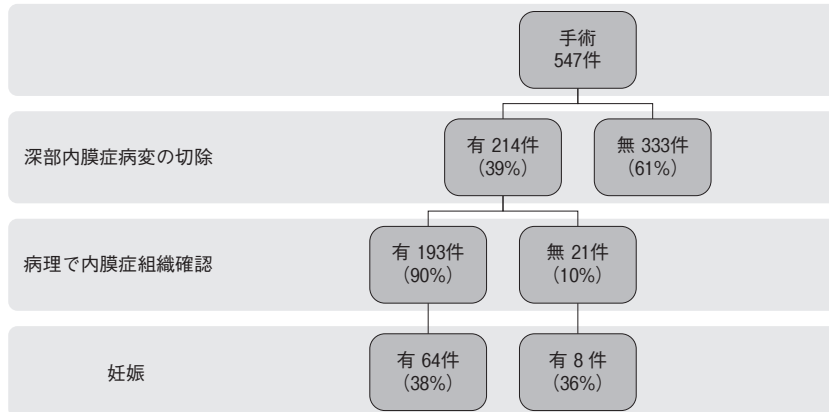


図7 チョコレート嚢腫手術を深部内膜症病変切除の有無で分類した

ART 妊娠だけに限っていえば、妊娠率は76.9%に達し、対照群の治療成績と比較しても同等であった。この結果を基に、当院では、これから治療を受けようとしている内膜症合併患者に対しては「手術によって卵巣機能低下（すなわちAMH 値の低下）があったとしても、妊娠率には影響しない」と説明している。

自然妊娠の累積妊娠をみると、術後10ヵ月を過ぎたあたりから妊娠率は頭打ちになり、いわゆる「golden time（内膜症の手術後約1年は妊娠率が高い期間が持続するが、それを過ぎると手術前とほぼ同じ状況に戻る）」を忠実に反映する結果となっている。ここで留意すべきは、一定期間自然妊娠しない患者の相当数が、その後ARTに進んでいることである。つまり、golden time という傾向が生じる背景には、時間経過とともに自然妊娠を試みる母集団そのものの数的減少があることを忘れてはならない。

Hybrid ARTを実際に行っていくためには障壁もある。第一が病院設備の問題である。子宮内膜症合併不妊治療に一貫性をもたせるためには、当然手術もARTも同じ施設内で、さらに同一の医師が担当することが理想である。しかし本邦では、手術は総合病院で、ARTは不妊専門クリニックで、という形での分業体制が進んでおり、当院のHybrid ARTはいわばその流れに逆行するものでもある。不妊専門クリニックの大多数は無床診療所であり、手術を行おう

にも設備的な限界がある。外来診療を行っている、採卵時にチョコレート嚢腫内容を吸引した結果、骨盤腹膜炎を起こした患者、チョコレート嚢腫を放置したままARTを続けていて癌化をきたした患者、また過去に内膜症の手術を複数回行っている結果、卵巣機能不全に陥ってしまっている患者など、さまざまな患者に遭遇する。これらの症例に共通していることは、内膜症の治療と不妊治療が別々の病院でなされているために、情報の共有ができていないことである。そこで今後必要となってくるのが、医療機関同士の連携だと思っている。すなわち、不妊専門クリニックと一般病院の間で患者さんのやりとりを密にしていくのである。当院は神奈川県のはば中央にある藤沢市に位置するが、当院をハブとして、東京都内、横浜市や川崎市も含め、近隣10施設程の不妊専門クリニックや総合病院と密に連携しつつ、患者さんの紹介・逆紹介を行っている（図8）。こうした取り組みによって、すべての治療を同一施設内で完結できなくても、きめ細かな治療の実現可能となり、結果的に妊娠率の向上につながると考えている。

第二に「混合診療禁止」という障壁がある。Hybrid ARTでは体外受精と内膜症治療の線引きが曖昧になることが多々あるが、この時、この混合診療禁止の精度が大きく立ちちはだかる。例えば、子宮腺筋症に対するARTでは、GnRHa

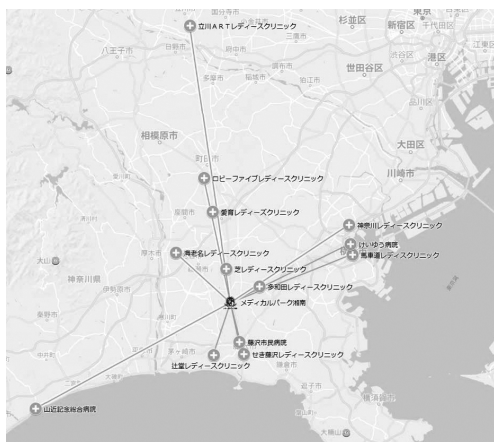


図8 不妊専門クリニックと一般病院との地域連携

を継続して使うことが多いが、その日の診療が保険診療なのか自費診療なのかによって、同じ薬でも外来の患者負担が大きく変わってくる。これがコロコロと変われば、当然患者側の不信感につながる。願わくは、不妊治療に限っては、混合診療が例外的に認められれば診療の幅が大きく広がるはずである。

2) 子宮腺筋症合併不妊について

ある meta-analysis によれば、腺筋症患者では妊娠率が72%に低下し、一方、流産率は2倍に上昇するとされている [8]。Baboon を用いた動物モデルでは、腺筋症をもつ個体は、対照群と比較して将来不妊になる確率が20.6倍に上昇したという [9]。ヒトでは明確なエビデンスが確立はしていないものの、生殖医療の現場では子宮腺筋症は難治性不妊の原因の1つとして捉えられることが多い。そのメカニズムについては諸説あるが、代表的なものは、腺筋症では、junctional zone の構造が破壊されることによって過剰な子宮収縮が生じ、精子の内腔から卵管への輸送が障害される、というものである [10-13]。また、子宮腺筋症では子宮内膜の receptivity 自体が障害されているという報告もある。Ota ら [14] は、腺筋症患者の分泌期内膜では、子宮内膜間質には過剰な血管増生がみられることを明らかにし、このことが子宮内膜環境を破壊と着床能の障害につながるのではないかと推測している。実際、子宮腺筋症の患者では、子

宮内膜が極めて薄くなっているケースに頻繁に遭遇する。当院で子宮内膜菲薄化のために凍結胚の移植の延期を余儀なくされている患者26人を調べたところ、このうち、7人 (27%) に超音波上で明らかな子宮腺筋症を合併していた (図9)。

不妊治療において、腺筋症切除が妊娠につながるかどうかについてははまだ賛否が分かれる。個人的には、不妊治療を目的とした腺筋症切除には極めて否定的な意見をもっている。腺筋症切除後の内腔偏移および内腔癒着が大きな問題であると考えているからである。図10は当院で経験した腺筋症切除後の内腔狭窄の症例である。この症例では、後壁中心に発生した腺筋症を腹腔鏡下に切除したが、その際、術中に子宮内腔への5mmほどの穿破を認めたため、2-0吸収糸で単縫合数針で内膜同士を合わせた。最初の腹腔鏡手術から約2年後不妊治療を開始した。その際、内腔狭窄が明らかになった。レゼクトスコープにて狭窄部位を切除したものの、数ヵ月後には、また柱状の癒着組織を形成してしまい、最終的には不妊治療を断念するに至った。

筋腫核出中の内腔穿破は決して珍しいことではないが、丁寧に縫合すれば、その後に重篤な子宮内腔狭窄・偏移を引き起こしたことは経験がない。一方、腺筋症切除後のそれは、一度発生してしまうと極めて難治性である。レゼクトスコープを用いて削ってもすぐに再発してしまい、不妊治療としては致命的な打撃となった症例を何度か経験してきている。このため、当院では以前は積極的に腺筋症切除を行っていたが、現在では、術前に筋腫と腺筋症の鑑別診断がつかず、術中の核出時に初めて腺筋症と判明する症例以外では腺筋症切除は行わない方針としている。

腺筋症合併不妊の治療で最も現実的なのは、現時点ではARTと偽閉経療法の組み合わせだと考えている。すなわち、人工授精などにあまり時間を費やさずに、なるべく早めにARTを行い、複数の胚盤胞を凍結したうえで GnRHa

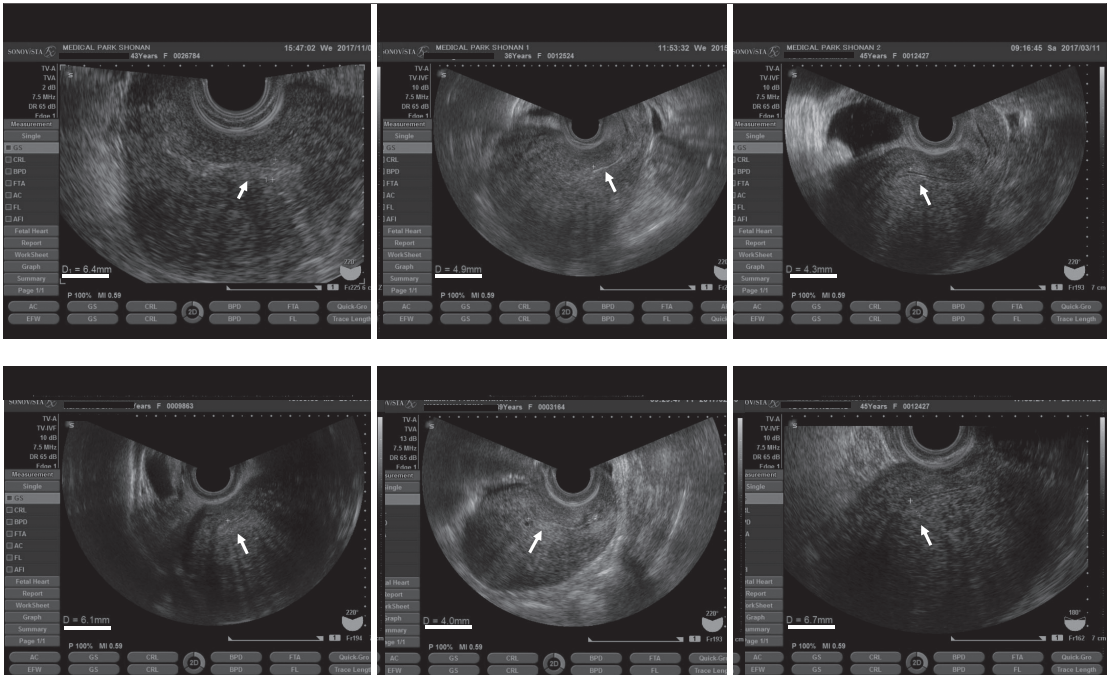


図9 子宮腺筋症では子宮内膜が菲薄化していることが多い

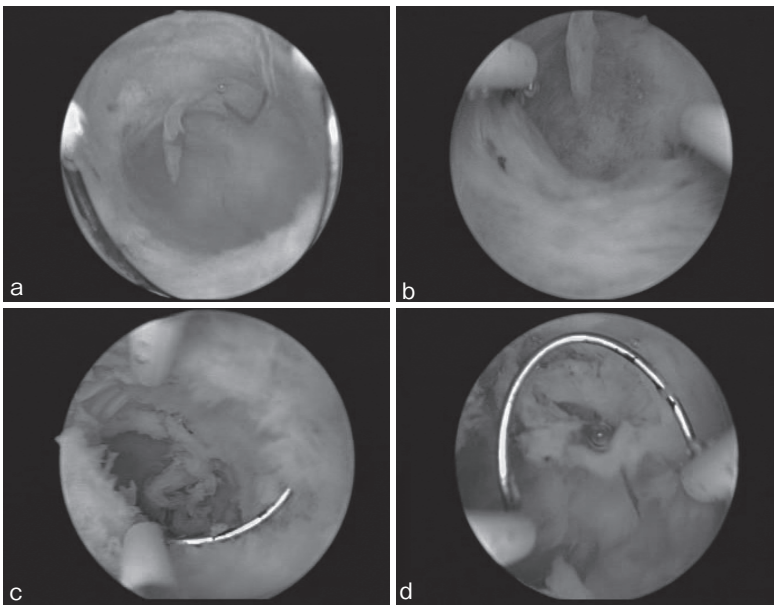


図10 子宮腺筋症手術後に内腔狭窄をきたした症例

a・b レゼクトスコープ挿入時の子宮内腔 全周性の狭窄のために卵管口も確認できない。

c・d モノポーラ電極で狭窄部位を切除している。

e 子宮の狭窄部位の模式図。狭窄は子宮底から約1cm程度頸部寄りに存在した。

を数ヵ月投与し、腺筋症の縮小を試みたのちに凍結融解胚移植を行うものである。2013年1月から2015年10月まで、当院で経験した腺筋症合併不妊患者48名を追跡したところ、妊娠者は16例（36%）であり、このうち半数の8例は上記のART+GnRHa法での妊娠であった〔6〕。

結 語

Hybrid ARTを行うことは、換言すれば「内膜症の治療にも、不妊治療にも、等しく責任をもつ」というスタンスを明確にすることに他ならない。手術という、いわば「マクロの世界」と、体外受精という「ミクロの世界」の完全な両立は相当な労力を伴う。しかし、内膜症で悩んでいた方が手術を経て妊娠した時には、私たち医療者も何にも代えがたい達成感を感じるものである。何十回、何百回と同じ経験をしてもその喜びは薄れることはない。

このHybrid ARTという言葉が、今後市民権を得てくれるのであれば、望外の喜びである。

本論文の内容は、第39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〕 Mahmood TA et al. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1995 ; 63 : 34 - 38
- 〔2〕 Strathy JH et al. Endometriosis and infertility : a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982 ; 38 : 667 - 675
- 〔3〕 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
- 〔4〕 Huges EG et al. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993 ; 59 : 963 - 970
- 〔5〕 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
- 〔6〕 田中雄大. 子宮内膜症に対するハイブリッドART. *日エンドメトリオーシス会誌* 2016 ; 37 : 72 - 76
- 〔7〕 Akande E et al. differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis. *Hum Reprod* 2004 ; 19 : 96 - 103
- 〔8〕 Vercellini P et al. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014 ; 29 : 964 - 977
- 〔9〕 Barrier BF et al. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril* 2004 ; 82 Suppl 3 : 1091 - 1094
- 〔10〕 Vlahos NF et al. Myomas and Adenomyosis : Impact on Reproductive Outcome. *Biomed Res Int* 2017 ; 6 : 1 - 14
- 〔11〕 Tamura H et al. Clinical outcomes of infertility treatment for women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol* 2017 ; 16 : 276 - 282
- 〔12〕 Kunz G et al. Adenomyosis in endometriosis-prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 2309 - 2316
- 〔13〕 Leyendecker G et al. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod* 1996 ; 11 : 1542 - 1551
- 〔14〕 Ota H et al. Stromal vascularization in the endometrium during adenomyosis. *Microsc Res Tech* 2003 ; 60 : 445 - 449