

[ワークショップ2 / 子宮腺筋症に対する温存術]

子宮腺筋症病巣摘出術 ～どのような患者がその恩恵を受けるのか?～

- 1) 高の原中央病院産婦人科
- 2) 奈良県立医科大学産婦人科学教室

貴志 洋平^{1,2)}, 藪田 真紀¹⁾

緒 言

近年の晩婚化のなか、妊娠を希望する年齢帯で子宮腺筋症を診断する機会が増加し、妊娠を目的とした治療の役割が大きくなっている。妊娠を目的とした場合、その治療選択肢の柱はIVFと手術療法である。IVF成績に子宮腺筋症が及ぼす影響は議論の残るところであるが、腺筋症が着床率や流産率に影響を与えることが指摘されている [1-4]。子宮腺筋症に対する子宮温存病巣摘出手術に関しては最近の総説において、“遂行可能”であろうと結論されているものの、実質的な治療効果については前方視的な研究の必要性を指摘している [5]。また近年の腺筋症に対する認識の変化として、子宮筋層内での局在部位に多様性があることも指摘できる [6]。とくに重症内膜症例における合併腺筋症には、子宮筋層外側に腺筋症病巣が見られ、内側筋層およびJZに変化を伴わないものが頻繁に見かけられる。このような腺筋症は、子宮内膜からの直接浸潤という古典的な発生概念では説明することが難しい。しかしながら、局在部位の違いと妊娠成績の関係について検討を行ったスタディはみられない。

当院では子宮腺筋症合併の不妊患者に対して、腹腔鏡下に子宮腺筋症病巣摘出術を行ってきた。本スタディでは、妊娠成績の分析とともに、術後妊娠の成功要因を分析した。また局在部位の違いもその検討要素として採用した。

方 法

当院で2007-2012年の6年間に子宮腺筋症病巣摘出術を施行した141名を調査対象とした。このうち、102名の女性が術後妊娠を希望した。実質的な妊娠成功と考えられる妊娠12週以降に妊娠が継続した症例を‘clinical pregnancy’と定義した。すべての症例は術前にMRIにて子宮腺筋症の診断がされたものであり、術後組織診断において子宮腺筋症の結果を確認している。妊娠成功に関わる要因の分析には単変量解析、および多変量回帰解析を用いた。分析に用いた因子は age, coexisting endometriosis, coexisting endometrioma, anterior wall involvements, posterior wall involvements, presence of JZ change, history of IVF treatments, weight of adenomyotic nodule, r-AFS score である。

手術手技

Trendelenburg position, Triple trocar 法で腹腔鏡下手術を行う。腺筋症摘出術を行う前の準備として、重症直腸腔中隔内膜症を合併する患者では、内膜症病巣を子宮後壁に残存させたまま直腸前面から内膜症病巣を切離しておく；後ほど子宮後壁に残った内膜症病巣と子宮後壁の腺筋症を一塊にして子宮後壁から切離する。このような準備を行った後、子宮筋層を鉗子で触知し、健常筋層と腺筋症病巣の境界を認識する。子宮腺筋症と健常子宮筋層の境界で、健常筋層側を切離し、病巣の摘出を進めてゆく。JZの変化を伴う腺筋症の場合、腺筋症病巣と健常筋層の境界を切離してゆくと、必ず子宮内膜に到

表1 Pregnancy outcomes

	≤39y (n=75)	≥40y (n=27)
Over all pregnancy, n (%)	36 (48.0)	6 (22.2)
Miscarriage, n (%)	5	5
Ectopic pregnancy, n (%)	0	0
Clinical Pregnancy, n (%)	31 (41.3)	1 (3.7)
Spontaneous, n	16	0
IVF, n	15	1

Median observation period (range), month : 24 (3-60)

表2 Women with history of IVF treatments

	≤39y (n=23)	≥40y (n=14)
Overall pregnancy, n (%)	16 (69.5)	5 (35.7)
Miscarriage, n	2	4
Ectopic pregnancy, n	0	0
Clinical pregnancy, n (%)	14 (60.8)	1 (7.1)
Spontaneous, n	2	0
IVF, n	12	1

表3 Univariable analysis for clinical pregnancy

	Clinical Pregnancy ⁺ n=32	Clinical Pregnancy ⁻ n=69	P value
Age, median (range), y	33 (25-42)	38 (22-51)	.0006
Coexisting endometriosis, n (%)	22 (66.7)	36 (47.8)	.117
Coexisting endometrioma, n (%)	10 (31.2)	26 (37.6)	.530
Anterior wall involvements, n (%)	15 (46.8)	19 (23.2)	.055
Posterior wall involvements, n (%)	18 (56.2)	60 (86.9)	.0015
History of IVF treatments, n (%)	15 (46.8)	18 (26.1)	.038
Nodule weight, median (range), g	22 (3-316)	44 (2-838)	.0891
Presence of JZ change, n (%)	9/32 (28.1)	29 (42.0)	.179
r-AFS scores, median (range)	24 (2-120)	64 (2-106)	.022

達し、小さな穿孔が生じる。穿孔部位を手がかりに子宮内膜の形状を把握し、子宮内膜から約2-3mmの厚みを残し病巣が摘出できるよう、切離を進める（この際、切離は病巣内部を切離することとなる）。病巣摘出が終了すると、切離断端筋層に明確な残存病巣が見られないことを十分確認する（残存病巣が見られる際は可能な範囲で追加切離を行う）。最後に断端筋層同士を吸収糸で連続縫合する。癒着防止の目的で、最後に生理食塩水を腹腔内に貯留させて手術を終了する。

結 果

妊娠成績を表1に示す。腺筋症病巣摘出術後の‘clinical pregnancy’は全体では31.4% (32

/102)であった。臨床的妊娠症例には12週以降の流産・死産はなく、全て選択的帝王切開で分娩管理されていた。患者を39歳以下と40歳以上の2群に分けると、‘clinical pregnancy’はそれぞれ41.3%、3.7%であった。さらに術前IVF治療に失敗した患者のみを分析した結果を表2に示す。39y≤の群での術後妊娠成功率は60.8%であったのに対し、40y≥の群では妊娠成功例は1例のみで7.1%となった。術前にIVF治療が不成功に終わった患者の妊娠の大部分は、術後再度試みたIVF治療による妊娠であった。さらに‘clinical pregnancy’成功に関わる要因に関して、単変量解析の結果を表3に示す。有意差がでた項目は年齢、後壁腺筋症、IVF

表4 Multivariable analysis for clinical pregnancy

Variable	Odds ratio	95%CI	P value
History of IVF treatments	6.22	1.90-20.33	.002
Age at surgery	0.77	0.67-0.88	.002
Posterior wall involvements	0.18	0.09-0.63	.004

Note: Overall model fit significance level: $P < .001$

Variables used: age at surgery, coexisting endometriosis, coexisting endometrioma, anterior wall involvement, posterior wall involvements, history of IVF treatments, weight of adenomyotic nodule, presence of JZ change, Revised American Fertility Society score.

表5 Obstetrical complications

Age	Complications	Type of adenomyosis	Nodule weight	Treatments	Delivery data	Birth weight	Others
1 35y	Placenta accreta	Ante and post wall, with JZ change.	273g	Postpartum hysterectomy	35w elective C/S	2095g	Site of placenta: fundus post side
2 31y	Placenta accreta	Ant and post wall, with JZ change.	126g	Postpartum hysterectomy	36w elective C/S	2635g	Site of placenta: post wall
3 34y	Threatened preterm birth	Post wall, without JZ change	30g	Tocolytic treatment (27w~)	36w elective C/S	2286g	
4 37y	Threatened preterm birth	Post wall, without JZ change	26g	Tocolytic treatment (26w~)	36w elective C/S	2364g	

の既往, r-AFS score, であった. さらにこれら要素間の影響を考慮した分析を行うため, 多変量回帰解析を行った. 結果として単独で 'clinical pregnancy' に関連があると判断された因子は "IVF 治療歴" "年齢" "後壁腺筋症" であり, それぞれのオッズ比は6.02, 0.77, 0.19であった (表4).

術後妊娠に関する産科的合併症を表5に示す. 切迫早産2症例 (入院管理), 前置胎盤2症例 (選択的帝王切開の直後に子宮全摘) がみられた. 前置胎盤の2症例はいずれも子宮内膜直下の筋層に広く病巣が見られる大きな腺筋症であり, 術中に複数箇所の内膜穿孔を生じており, 胎盤の付着部位はいずれも後壁側であった.

考 察

われわれは今回のスタディで, 子宮腺筋症摘出後の妊娠成功の要因をさまざまな因子を用い

て分析した. 全体での 'clinical pregnancy' 成功率は31.4%であり, これは近年の総説での集計結果 (32-36%) と比較して妥当な数字と考えられる [5]. さらに39y \leq と40y \geq に分けると, 'clinical pregnancy' 成功率はそれぞれ41.3%と3.7%であった. 40y \geq では1例の成功例を除き, 全てが初期流産に終わっていた. また多変量回帰解析において "年齢" は妊娠成績にネガティブな影響を与える単独因子として抽出された (オッズ比0.77). さらに, IVF不成功を経て手術を選択した女性について術後妊娠成績を集計した. 39y \leq 群では60.8%の女性が術後妊娠に成功していたのに対して, 40y \geq 群では, わずか1例 7.1% (1/14) の成功率であった. 子宮腺筋症女性の IVF 治療の実質的な妊娠成功率は11-40%と報告されている [1-4]. このような観点から, この種の手術は39歳以下, と

くに IVF 不成功症例に対する治療選択肢としてその恩恵が推定される。一方、40歳以上の女性に関しては、手術の明らかな効果を示すことができなかつたと考えられる。手術を行っても、年齢による妊孕能の低下を補うことは難しいことを認識する必要がある。

われわれの知る限りでは、子宮腺筋症の局在部位の違いと治療効果について分析したスタディは、現在のところみられない。本スタディでは、局在部位の違いを2つの側面（機能的側面と、単純な位置的側面）から分類して検討した。機能的分類として、子宮は内側筋層（JZ）と外側筋層に分けることができ、前者（JZ）は着床や蠕動運動による精液の輸送、収縮による月経の止血に関わるとされ、後者（外側筋層）は分娩時の娩出に関わるとされている。このような見地から、機能的分類として、JZに腺筋症病変がある群とそうでない群に分類した。さらに単純な位置的分類として、前壁と後壁のどちらに病変があるのかを検討要素とした。結果として、妊娠成功と統計的な関連がみられたのは、単純な位置的因子である“後壁に病変があること”であった（オッズ比 0.18）。この結果に関する考察は非常に複雑であると感じている。以前われわれは、子宮内膜症に合併する子宮腺筋症は後壁に好発することを指摘している〔6〕。今回のスタディにおいては、後壁腺筋症群の妊娠成功率が低かつたことに加えて、r-AFS score も有意に高いという結果になった。すなわち不成功群の女性は、より重症度の高い子宮内膜症を有する傾向があつたと考えることができる。また異なる面から分析すると、不成功群の女性は19/69（27.5%）に前後壁の両方に及ぶ腺筋症を有していたことに対し、成功群ではわずか1例のみが前後壁の腺筋症であつた（残りは片側子宮壁に限る腺筋症）。このことから、内膜症の重症度や腺筋症病巣範囲の大きさが、妊娠成功に不利な要因であつたと考え得る。また、もう1つの観点として、後壁に腺筋症があるということそのものが、より強く着床に影響を与えている可能性を挙げることができる。現時点

では人間の着床部位に関して前壁側優位か後壁側優位かの検証を行ったスタディはみられない。着床部位に関する唯一の見識は、底部付近に偏つて着床が起つているという見識のみになる〔7,8〕。一方、マウスでは着床は常に腹壁側の子宮内膜に着床することが知られている〔9,10〕。この腹壁側優位の着床は重力が原因として考え得る。同じ重力の影響下において、歩行様式の異なるヒトとマウスで着床部位に違いがでる可能性は考え得る。いずれにせよ、本スタディの結果はこれに対して明確な根拠を与えるものではなく、適切なスタディが望ましい。

最後に産科的合併症に関し考察したい。われわれは2症例の癒着胎盤を経験した。いずれの症例も子宮前後壁のJZに広く病変が見られる、規模の大きな腺筋症であつた。摘出時には一定規模の内膜穿孔を生じている。手術時の内膜の穿孔や損傷は、妊娠時に癒着胎盤や穿通胎盤を発生させる一因と考えられる。さらにこの種の手術において議論を避けることができない問題として、子宮破裂が挙げられる。本スタディ期間には子宮破裂はみられなかつたが、最近われわれは子宮破裂症例を経験している。術後の手術ビデオの検討では、腺筋症病巣摘出後の子宮外側筋層断端に肉眼的に明確な腺筋症病巣が認識できている。子宮腺筋症の存在する部位の子宮筋では、平滑筋細胞同士は弾性の低い Collagen fibril で満たされた細胞間質で隔たれており〔11〕、このような構造的な変化は組織の“張力に対する耐久性”を低下させる。肉眼的に明らかな病巣が切離断端筋層に遺残した状態で縫合を行うと、縫合部位の張力に対する耐久性の不足を招く結果となり得るのではないかと考えている。このような見地から、子宮腺筋症の摘出術の適応には一定の限界もあると予測される。極端にサイズが大きい子宮腺筋症例では病巣の完全摘出と正常子宮筋の温存のバランスを取ることが難しい。本スタディ期間におけるわれわれの経験からは、摘出腺筋症重量が推定100g程度以上の症例では、産科的合併症の発生の点でハイリスクであると考えている。一方、内

膜症に伴う子宮後壁の腺筋症はサイズが小さいものが多く、内膜損傷が生じることもまれである。すべての腺筋症摘出後に同じように妊娠時のリスクを考えることは妥当ではないと考えている。このような類の手術を行うにあたっては、各施設における慎重な手術適応の検討と、分娩担当施設への正確な情報提供が最も重要であろうと考える。

文 献

- [1] Costello MF et al. The effect of adenomyosis on in vitro fertilization and intra-cytoplasmic sperm injection treatment outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 ; 158 : 229–234
- [2] Martínez-Conejero JA et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril* 2011 ; 96 : 943–950
- [3] Salim R et al. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online* 2012 ; 25 : 273–277
- [4] Vercellini P et al. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014 ; 29 : 964–977
- [5] Grimbizis GF et al. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril* 2014 ; 101 : 472–487
- [6] Kishi Y et al. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. *Am J Obstet Gynecol* 2012 ; 207 : 114. e1–7
- [7] Baba K et al. Where does the embryo implant after embryo transfer in humans? *Fertil Steril* 2000 ; 73 : 123–125
- [8] Minami S et al. Determination of blastocyst implantation site in spontaneous pregnancies using three-dimensional transvaginal ultrasound. *J Nippon Med Sch* 2003 ; 70 : 250–254
- [9] Wang H et al. Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. *Nat Rev Genet* 2006 ; 7 : 185–199
- [10] Paria BC et al. Cellular and molecular responses of the uterus to embryo implantation can be elicited by locally applied growth factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 1047–1052
- [11] Mehasseb MK et al. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. *Fertil Steril* 2010 ; 93 : 2130–2136