

〔一般演題／不妊・妊孕能〕

妊娠につながる子宮内膜症治療を目指して

帝京大学ちば総合医療センター産婦人科

五十嵐敏雄, 馬場 聡, 中林 正雄, 青墳 愛理, 古村 絢子
杉原 武, 中村 泰昭, 鶴賀 哲史, 中江 華子, 梁 善光

緒 言

子宮内膜症（以下、内膜症）は不妊症と関連があり、不妊症と痛みと同時に悩む女性が多い。内膜症性不妊に対して現在のところ画期的な治療法はないが、文献的考察および当院の過去の子宮内膜症術後の妊娠例と妊娠していない例の術後経過に関する検討から妊娠につながる子宮内膜症の治療について考えてみた。

内膜症と不妊症の関連について、不妊症の人は不妊症でない女性よりも内膜症合併が6～8倍多いなど、内膜症の存在が不妊症の原因になるとする報告が今まで多数なされてきた。内膜症患者が不妊症になる機序としてさまざまなものが考えられていて、①周辺臓器との癒着等による器質的原因が関係する状況は意外に少なく、②腹水中のマクロファージやナチュラルキラー細胞による精子/卵子の貪食（骨盤内の免疫系異常や炎症）が中心的な役割をすると考えられている。他に、③子宮内膜症の存在自体や手術の影響などから卵巣予備能低下による排卵障害や卵子の質の低下による受精障害をきたしたと考えられる例が報告され、④正所性子宮内膜の変化や子宮の蠕動運動異常や高プロラクチン血症・黄体機能不全などから着床障害を起こすとする論文もある。

内膜症性不妊に対する治療としては、基本的に手術療法、すなわち病変や腹水・癒着の除去が中心である。多くの施設で腹腔鏡下手術などによる病変の摘出と腹水と癒着の除去が行われていて、それにより術後2年間程度、妊娠率が改善して自然妊娠が多くなるとする報告が多

い。しかしながら、最近では手術による卵巣の正常部分に対するダメージを問題視して、すぐに体外受精を勧める施設もみられるが、内膜症性不妊というだけで体外受精を勧めるのは、もしかしたら不必要かもしれない肉体的かつ経済的負担を患者に強いることになるし、不妊症の原因解明に蓋をしてしまうことにもなり、患者の年齢や状況を考えて判断すべきであり、すべての患者に体外受精を勧めるのは早計であると筆者は判断している。

内膜症患者を妊娠させる治療法はどうあるべきか？ と考えると、排卵を抑制せず、できるだけ全身と局所のエストロゲンを低下させずに病変を除去または弱体化させて、骨盤内の免疫系異常や炎症を抑えるようなものが望ましいといえる。内膜症は主として骨盤内という局所に広がる疾患であり、全身投与である必要はなく、基本は局所療法で対応すべきである。手術はある意味局所療法であり、病変や腹水の除去に加えて、癒着の改善、大量通水などを行うことにより腹腔内の炎症を一時的に沈静化させることもできる。しかしながら、最近では正常卵巣へのダメージを問題視して手術療法を行わないようにする施設もでてきている。

薬物の局所療法は報告が少ないが、①ダナゾールなどホルモンを含んだ腔 pessary による内分泌療法、②3-エチルピリジン（3-EP）などの非ホルモン性の内膜症治療薬の局所投与〔1〕で妊娠例の報告がある。3-EPは海産物の加熱などにより生成される食品添加物であり、内膜症組織に多いとされるCD44とテネイシン

を阻害して病変を直接攻撃するとされる。安全性に関しては食品添加物としては米国食品医薬品局と日本内閣府食品安全委員会の報告では人体に無害なものとされ、厚生労働省の動物実験、遺伝毒性・反復投与毒性試験から遺伝毒性はなく、0.22mg/kg 体重/日以下は無影響量と判断されている。報告では基本的に妊娠は許可していないが、投与量は0.013mg/kg 体重/日に相当し、治療中の妊娠は問題ないと予想され、実際、数例の妊娠・出産例があり、異常はなかったとされている。局所の薬物療法では卵巣ダメージは少ないと考えられるが、腹腔内炎症は残ると予想される。

他にも、③油性の造影剤を用いた子宮卵管造影も内膜症性不妊に有効であるという報告〔2〕が最近あり、病変を改善するわけではないのに妊娠率が上がるという点で注目に値する。

手術後症例は病変が除去され、骨盤内環境の改善もなされ、自然妊娠する例がそれなりにあるが、なかなか妊娠せずに体外受精が必要となる例もある。自然妊娠する群と自然妊娠しない群に違いはないのか？ 術後再発しなくても骨盤内の免疫系異常や炎症が残って不妊症にならないのか？ 本研究ではこの問題を解決すべく、当院の内膜症術後症例について経過を調査した。

目 的

現状の内膜症治療薬は多くがホルモン療法であり、治療中の妊娠は期待できない。子宮内膜症は不妊症の原因でもあり、妊娠につながるような治療や薬物療法はないのか？ 当院手術後の妊娠症例と妊娠していない症例を後方視的に比較検討することを目的とした。

研究方法

当院で2009年2月～2011年11月までの2年8ヵ月に腹腔鏡下卵巣チョコレート嚢胞を摘出した内膜症120症例のうち、術後に挙児を希望した38例のうち、今までに妊娠した症例群と妊娠していない症例群の背景と検査・治療内容と妊娠予後について後方視的に検討した。子宮腺筋症切除症例や無精子例等、妊娠予後に大きく影

響するものは除いた。2群間の統計学的検定には *t* 検定を用いた。

結 果

対象の38例のうち、IVF-ETを含め妊娠した例（妊娠群）は21例で、IVF-ET 妊娠はそのうちの3例、一般不妊治療までで妊娠した例（自然妊娠群）は18例で、調査期間までに妊娠しなかった例（非妊娠群）は17例であった。非妊娠群にも IVF-ET 移行例が5例含まれていた。これより、自然妊娠率は47.4% (18/38)、IVF-ET 例を含めた全妊娠率は55.3% (21/38) となり、一般的な報告と近い数字を示した。

卵巣チョコレート嚢胞を有する挙児希望や不妊症例で腹腔鏡下手術を行って、術後に IVF-ET を含む不妊治療を行った場合は表1に、一般不妊治療まで行ったか自然経過をみた場合は表2に妊娠群と非妊娠群別の患者背景を示した。やはり平均年齢29歳と有意に若年者に妊娠例が多

表1 患者背景 (IVF-ET 妊娠を含む場合)

	妊娠群 (n=21)	非妊娠群 (n=17)	P 値
年齢 (Years)	29.1±4.0*	33.3±3.9	0.0026
術前不妊症率 (%)	47.6	52.9	
術前不妊期間 (Y)	1.7±1.9	2.7±2.8	0.2291
ASRM score	57.4±33.9	58.3±33.2	0.9375
CA125 (U/ml)	62.1±46.4	74.1±102.7	0.6369
最大嚢腫径 (cm)	6.0±1.8	6.4±1.4	0.4449
両側の割合 (%)	47.6	47.1	
術前 E2	139.7±109.8	137.1±125.0	0.9586
術前 FSH	5.8±3.7	4.6±2.0	0.4274

表2 患者背景 (IVF-ET 妊娠を含まない場合)

	自然妊娠群 (n=18)	非妊娠群 (n=17)	P 値
年齢 (Years)	28.6±3.6*	33.3±3.9	0.0080
術前不妊症率 (%)	50	52.9	
術前不妊期間 (Y)	2.0±2.0	2.7±2.8	0.3950
ASRM score	53.6±27.5	58.3±33.2	0.6480
CA125 (U/ml)	60.0±47.7	74.1±102.7	0.6035
最大嚢腫径 (cm)	5.9±1.6	6.4±1.4	0.3216
両側の割合 (%)	44.4	47.1	
術前 E2	123±100	137.1±125.0	0.7740
術前 FSH	5.1±2.4	4.6±2.0	0.6293

かったが、他の因子に違いはあまり認められなかった

表3で、術後経過について自然妊娠群と非妊娠群の間で比較した。当院の症例では妊娠までおよそ16ヵ月間もかかっていた。卵管造影は施行例が多かったが、有意ではなかった。興味深いことに妊娠例では有意に花粉症例が多く、エピナスチンなどの投薬がなされていた。さらに、エピナスチンの投薬例3例では投薬開始後1.7ヵ月という短期間に妊娠に至っていた。症例数は少ないが、エピナスチン投与群と非投与群で患者背景を表4で、術後経過を表5で比較すると、年齢が両群間で変わらず、ASRMスコアがエピナスチン投与群の方が高値であったにもかかわらず、エピナスチン非投与群では妊娠までの期間が17ヵ月間と長めで、エピナスチンの投薬例3例では投薬開始後1.7ヵ月という短期間に妊娠に至る傾向があった。

考 察

エピナスチン塩酸塩（アレジオン[®]）は第2世代の抗ヒスタミン薬であり、花粉症などI型アレルギーの薬として広く使用されている。妊娠中は有益性投与の範疇に入る。肥満細胞 mast cell からのヒスタミン、ロイコトリエン等の放出と作用をともに阻害する作用がある。子宮内膜症とI型アレルギーとの関連は、今まであまり取りざたされてこなかったが、菅又らのグループが1998年以降、継続的に報告してきている。彼らは、内膜症組織で肥満細胞の浸潤と脱顆粒と間質成分の増生がみられたことから、内膜症におけるI型アレルギーの関与を指摘しており（1998 Matsuzaki [3], 2003 Konno, 2002-2005 Sugamata, Uchiide, Ihara, 2007 梅澤 [4]）、内膜症動物モデルにエピナスチンなどの抗ヒスタミン薬を投与したところ、病変の縮小をみたとしている。これは、抗ヒスタミン薬なら何でもいいわけではなくて、エピナスチンの他にケトチフェン（ザジテン[®]）、プラナルカスト（オノン[®]）だけであったとしている [4]。

彼らは、これらが内膜症の治療薬や予防薬になるとしているが、今までエピナスチンなどに

表3 術後経過（IVF-ET妊娠を含まない場合）

	自然妊娠群 (n=18)	非妊娠群 (n=17)	P 値
術後～妊娠までの期間 (M)	16.4±14.0*	48.2±17.4 (妊娠していない期間)	<0.0001
再発率 (%)	5.6% (1例)	12% (2例)	
術後 E2	52.8±37.6	150.9±298	0.2915
術後 FSH	5.4±2.5	6.1±4.1	0.6580
HSG 検査施行率 (%)	39% (7例)	17.6% (3例)	0.8529
HSG 施行後～妊娠までの期間 (M)	18.7±14.6	N/A	
エピナスチン使用率 (%)	16.7% (3例)	0% (0例)	0.0783
エピナスチン使用後の妊娠までの期間 (M)	1.7±0.58 (3例)	N/A	
花粉症合併率 (%)	55.6% (10例)*	17.6% (3例)	0.0179

表4 自然妊娠群の患者背景（エピナスチン有無別）

	エピナスチン無 n=15	エピナスチン有 n=3	P 値
年齢 (Years)	28.5±3.6	29±4.4	NS
術前不妊症率 (%)	60	66	NS
術前不妊期間 (Y)	1.7±1.9	2.7±2.5	
ASRM score	48.4±23.6	77.3±38.9	
CA125 (U/ml)	58.6±50	32.1±17.8	
最大嚢腫径 (cm)	6.0±1.6	4.8±0.8	NS
両側の割合 (%)	46.7% (7例)	33% (1例)	NS
術前 E2	139.4±107.3	82.3±67.3	
術前 FSH	5.5±2.6	4.3±1.0	

表5 自然妊娠群の術後経過（エピナスチン有無別）

	エピナスチン無 n=15	エピナスチン有 n=3	P 値
術後～妊娠までの期間 (M)	17.3±4.0	17±7.0	NS
再発率 (%)	0% (0例)	33% (1例)	NS
術後 E2	51.7±37.8	58±50.9	NS
術後 FSH	5.4±2.5	5.1±3.2	NS
HSG 検査施行率 (%)	40% (6例)	33% (1例)	
エピナスチン使用率 (%)	0%	100%	
エピナスチン使用後の妊娠までの期間 (M)	17.3±4.0	1.7±0.58 (3例)	0.1233
花粉症合併率 (%)	46.7% (7例)	100% (3例)	

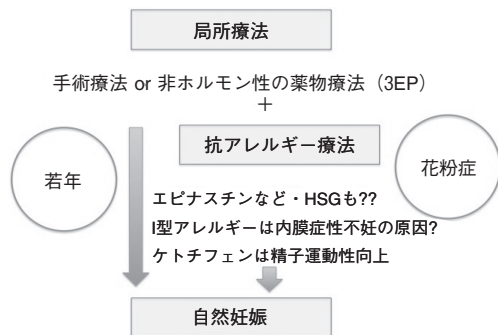


図1 妊娠につながる内膜症治療

より妊娠しやすくなったという報告まではなされていない。本研究では、内膜症性不妊におけるエピナスチンの効果を示したが、これは手術による病変や腹水除去に加え、術後にエピナスチンを投与され、I型アレルギーの抑制が腹腔内環境の炎症改善、精子や卵子の貪食抑制をきたし、早期自然妊娠につながった可能性があると考えられた(図1)。今後は症例を増やして検討したい。

また、リピオドール®など油性造影剤を用いた子宮卵管造影がとくに内膜症性不妊に有効であると最近いわれている[2]。報告によると子宮卵管造影後の臨床妊娠率は内膜症性不妊群と原発不明不妊群でそれぞれ51.1%と39.4%と、有意に内膜症群で有効だったとしている。彼らは卵管疎通性に重きを置いているが、本研究の結果を併せて考えると油性造影剤によるアレルギー抑制効果などによる可能性もあると考えら

れる。本研究における子宮卵管造影もたまたま製造段階のトラブルから水性でなく油性の造影剤を用いて検査を行っていた時期にあたる。内膜症性不妊症例では内膜症病変を除去して感染が起こりにくい状態にしながら、水性ではなく油性造影剤を用いた方がいいなどの工夫が必要かもしれない。

まとめ

- 1) 妊娠につながる内膜症治療としては、手術を含めた局所療法を基本とすべきであるが、術後エピナスチン投与などの抗アレルギー療法も早期妊娠に有効である可能性がある。
- 2) 内膜症性不妊にはI型アレルギーが関与するのかもしれない。

文 献

- [1] 五十嵐正雄ほか. 子宮腺筋症・深部内膜症に対する3-ethyl pyridine 溶液直接注射の効果. 日エンドメトリオーシス会誌 2009; 30: 42
- [2] Johnson NP. Review of lipiodol treatment for infertility - an innovative treatment for endometriosis-related infertility? Aust N Z J Obstet Gynaecol 2014; 54: 9-12
- [3] Matsuzaki S et al. Increased mast cell density in peritoneal endometriosis compared with eutopic endometrium with endometriosis. Am J Reprod Immunol 1998; 40: 291-294
- [4] 梅澤雅和ほか. 子宮内膜症ラットモデル実験系を用いた病態解析. エンドメトリオーシス研究会誌 2007; 28: 36-40