

[ワークショップ I-4 / 子宮腺筋合併不妊症の治療と妊娠予後～妊娠合併症からみた治療方針の決定～]

子宮腺筋症の ART 治療成績と妊娠合併症についての検討

1) セントマザー産婦人科医院

2) 順天堂大学産婦人科学講座

市山 卓彦¹⁾, 御木多美登¹⁾, 山口 貴史¹⁾, 永吉 基¹⁾
 田中威づみ¹⁾, 田中 温¹⁾, 竹田 省²⁾

目 的

子宮腺筋症は子宮内膜の間質を伴った腺管構造が子宮筋層内に非腫瘍性に増殖した疾患とされ, その症状は子宮の腫大や月経困難症, 過長月経, 過多月経, 不正性器出血などが代表的である。また子宮腺筋症は度々難治性の不妊症をきたすといわれており, 妊娠率は低く流産率も高い [1]。

子宮腺筋症の頻度は, 報告によって差はあるが女性の 1% に認められ 40~50 歳代の経産婦に多いとされる [2]。近年の晩婚化に伴い, われわれ ART 施設においても, 重症化をきたした子宮腺筋症患者に出会う機会は多くなっているが, 比較的まれである。そのため子宮腺筋症と ART や妊娠合併症の関連性について述べた文献も多くはない。

そこで今回われわれは子宮腺筋症患者における ART 治療の臨床成績と妊娠合併症, 内科, 外科的治療の有無による ART 治療の臨床成績について検討したので, その結果について報告する。

対象と方法

1) 対象

2007 年 1 月~2014 年 12 月に当院で ART 治療を行った子宮腺筋症患者 143 名 (新鮮胚移植 258 例, 凍結胚移植 169 例) を対象とした。当院で ART 治療を行った子宮内膜症患者 838 名 (新鮮胚移植 996 例, 凍結胚移植 390 例) と, 子宮腺筋症および子宮内膜症を認めない一般不妊患者 3847 名 (新鮮胚移植 4603 例, 凍結胚移植 3202 例)

をコントロール群とした。

2) 方法

子宮腺筋症と子宮内膜症の診断には経陰もしくは経腹超音波断層法を用いた。使用した超音波診断装置は日立 EUB-7000 および日立 AVIUS (6.5MHZ) であった。排卵誘発法はクエン酸クロミフェン内服, レトロゾール内服, GnRH アゴニストを用いた Long 法と Short 法, GnRH アンタゴニスト法をそれぞれの症例に応じて使用した。子宮腺筋症患者とコントロール群における ART 治療の臨床成績, 出産に関する臨床成績を比較検討した。また子宮腺筋症患者における内科, 外科的治療の有無による ART 治療の臨床成績についても比較検討した。内科的治療の詳細については OC/LEP, ジエノゲスト, GnRH アゴニストに分類した。外科的治療後の ART 治療の臨床成績については子宮腺筋症だけでなく子宮内膜症や子宮筋腫, 卵管留水腫についても比較検討した。

3) 統計学的検討

統計学的分析方法には χ^2 検定を用いて $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

結 果

A) 子宮腺筋症患者とコントロール群における ART 治療の臨床成績の比較を示す。子宮腺筋症患者の新鮮胚移植ではコントロール群と比べ妊娠率, 出生率は有意に低く, 流産率は有意に高かった。また凍結胚移植では子宮内膜症患者と比べ, 妊娠率, 出生率は有意に低かった。凍結胚移植においては妊娠率, 生産率は有意に

表1 ART治療の臨床成績の比較

	子宮腺筋症患者		子宮内膜症患者		一般不妊患者	
	新鮮胚	凍結胚	新鮮胚	凍結胚	新鮮胚	凍結胚
妊娠率	10.5% ^a (27/258)	20.7% ^{a'} (35/169)	18.7% ^b (186/996)	32.1% ^{b'} (125/390)	16.6% ^c (765/4603)	28.6% (915/3202)
流産率	44.4% ^d (12/27)	25.7% (9/35)	22.6% ^e (42/186)	20.8% (26/125)	22.4% ^f (171/765)	19.4% (177/915)
生産率	5.8% ^g (15/258)	14.8% ^{c'} (25/169)	13.9% ^h (138/996)	24.9% ^{d'} (97/390)	12.2% ⁱ (562/4603)	22.3% (713/3202)

a-b, a-c, d-e, d-f, g-h, g-i: p<0.05

a'-b', c'-d': p<0.05

表2 ART治療の臨床成績の比較(34歳以下)

	子宮腺筋症患者		子宮内膜症患者		一般不妊患者	
	新鮮胚	凍結胚	新鮮胚	凍結胚	新鮮胚	凍結胚
妊娠率	29.7% (11/37)	37.8% (14/37)	27.9% (83/298)	35.8% (58/162)	33.6% (290/863)	39.2% (319/813)
流産率	45.5% ^a (5/11)	28.6% (4/14)	16.9% (14/83)	19.0% (11/58)	12.4% ^b (36/290)	12.9% (41/319)
生産率	16.2% (6/37)	27.0% (10/37)	21.5% (64/298)	29.0% (47/162)	28.7% (248/863)	33.3% (271/813)

a-b: p<0.05

表3 ART治療の臨床成績の比較(35~39歳)

	子宮腺筋症患者		子宮内膜症患者		一般不妊患者	
	新鮮胚	凍結胚	新鮮胚	凍結胚	新鮮胚	凍結胚
妊娠率	11.3% (11/97)	23.6% (17/72)	19.4% (82/423)	32.4% (55/170)	19.2% (306/1593)	36.0% (422/1171)
流産率	54.5% ^a (6/11)	23.5% (4/17)	23.2% (19/82)	16.4% (9/55)	20.2% ^b (62/306)	17.1% (72/422)
生産率	5.2% ^c (5/97)	16.7% (12/72)	14.7% ^d (62/423)	25.9% (44/170)	14.4% ^c (230/1593)	28.9% (338/1171)

a-b, c-d, c-e: p<0.05

低かったが、流産率は有意差を認めなかった(表1)。

B) 年齢別のART治療の臨床成績の比較を示す。39歳以下の子宮腺筋症患者の新鮮胚移植では一般不妊患者に比べ流産率は有意に高かった。また35~39歳の子宮腺筋症患者の新鮮胚移植ではコントロール群と比べて生産率は有意に低かった。40歳以上になると子宮腺筋症患者とコントロール群におけるART治療の臨床成績には有意差を認めなかった(表2~4)。

C) 当院でART治療で妊娠に至った子宮腺筋症患者の出産に関する臨床成績を示す。子宮腺筋症患者ではコントロール群と比べて平均在胎週は有意に短く、児の平均出生体重は有意に低かった。分娩様式については経膈分娩に比して帝王切開術の方が多い傾向にあったが、有意差を認めなかった。また子宮腺筋症患者に明らかな妊娠合併症を認めなかった(表5)。

D) 内科的治療の有無によるART治療の臨床成績の比較を示す。子宮腺筋症患者の16.1%

表 4 ART 治療の臨床成績の比較 (40歳以上)

	子宮腺筋症患者		子宮内膜症患者		一般不妊患者	
	新鮮胚	凍結胚	新鮮胚	凍結胚	新鮮胚	凍結胚
妊娠率	4.0% (5/124)	6.7% (4/60)	7.6% (21/275)	20.7% (12/58)	7.9% (169/2147)	14.3% (174/1218)
流産率	20.0% (1/5)	25.0% (1/4)	42.9% (9/21)	50.0% (6/12)	43.2% (73/169)	36.8% (64/174)
生産率	3.2% (4/124)	5.0% (3/60)	4.4% (12/275)	10.3% (6/58)	3.9% (84/2147)	8.5% (104/1218)

N.S.

表 5 出産に関する臨床成績

	子宮腺筋症患者	子宮内膜症患者	一般不妊患者
出産症例数 (双胎)	40 (5)	235 (35)	1275 (117)
出生児数	45	270	1392
分娩様式 (経膣：帝王切開術)	15：25	121：114	776：499
平均在胎週数 (Min-Max)	37.3±2.7 ^a (28-41)	38.2±2.2 ^b (29-42)	38.5±2.2 ^c (23-42)
平均出生時体重 (Min-Max)	2573.7±657.1 ^d (1130-3818)	2795.3±533.8 ^e (984-3960)	2901.8±551.9 ^f (330-4710)

a-b, a-c: p<0.05

d-e, d-f, e-f: p<0.05

表 6 内科的治療の有無に対する臨床成績

内科的治療	あり		なし	
	新鮮胚	凍結胚	新鮮胚	凍結胚
移植胚	新鮮胚	凍結胚	新鮮胚	凍結胚
妊娠率	15.0% (3/20)	25.9% (7/27)	10.1% (24/238)	19.7% (28/142)
流産率	33.3% (1/3)	14.3% (1/7)	45.8% (11/24)	28.6% (8/28)
出生率	10.0% (2/20)	18.5% (5/27)	5.5% (13/238)	14.1% (20/142)

N.S.

(143人中23例)に内科的治療を行った。内約は OC/LEP 3例, ジエノゲスト10例, GnRH アゴニスト10例であった。内科的治療を行うことで妊娠率や出生率は改善傾向, 流産率は低下傾向にあったが, 症例数が少なく有意差を認めなかった (表 6)。

E) 子宮腺筋症患者の外科的治療の有無による ART 治療の臨床成績の比較を示す。子宮腺筋症患者の 2.8% (143人中 4例) に外科的治療

を行った。子宮腺筋症に対して外科的治療を行っても ART 治療の臨床成績に有意差を認めなかった。また子宮内膜症や子宮筋腫など, その他の婦人科疾患に外科的治療を行った場合と比して, 子宮腺筋症患者の ART 治療の臨床成績は不良となる傾向にあったが, 症例数が少なく有意差を認めなかった (表 7)。

考 察

当院の検討では子宮腺筋症患者の ART 治療

表7 腺筋症患者の外科的治療別臨床成績

外科的治療	あり				なし	
外科的治療を行った 婦人科疾患	腺筋症		内膜症, 水腫, 筋腫 etc			
移植胚	新鮮胚	凍結胚	新鮮胚	凍結胚	新鮮胚	凍結胚
患者数	4		18		121	
妊娠率	20.0% (2/10)	0.0% (0/5)	11.1% (3/27)	33.3% (6/18)	10.0% (22/221)	20.5% (30/146)
流産率	0.0% (0/2)	—	33.3% (1/3)	0.0% (0/6)	50.0% (11/22)	30.0% (9/30)
生産率 (対移植)	20.0% (2/10)	0.0% (0/5)	7.4% (2/27)	33.3% (6/18)	5.0% (11/221)	13.0% (19/146)
生産率 (対患者)	25.0% (1/4)		44.4% (8/18)		24.8% (30/121)	

N.S.

の臨床成績は新鮮胚移植ではコントロール群と比べ妊娠率・出生率は有意に低く、流産率は有意に高かった。また凍結胚移植では子宮内膜症患者と比べ、妊娠率・出生率は有意に低かった。Vercellini ら、Benagiano らは子宮腺筋症患者はその他の一般不妊治療患者と比較して、胚移植あたりの着床率、臨床妊娠率、生産率が低く、流産率が高いと報告したが〔2, 3〕、当院の検討でも同様に子宮腺筋症患者の ART 治療の臨床成績は低値となる傾向にあった。

また子宮腺筋症は一般的に早産や胎児発育遅延といった周産期リスクを増加させるといわれており、その研究や報告も散見される〔4, 5〕。当院の検討でも子宮腺筋症患者において、平均在胎週数および児の平均出生体重はコントロール群と比較して、有意に低い結果となった。

また子宮腺筋症の治療については、その症例数の少なさから現在統一された方針はない。外科的治療については、多くは根治術にあたる子宮全摘出術が行われてきた。近年妊孕能を温存する目的で腺筋症核出術が行われるようになり、術後に妊娠率が上昇するという報告も散見される〔6-8〕。Kishi らは腹腔鏡下子宮腺筋症核出術後に妊娠した102例について検討しており、IVF で妊娠に至らなかった39歳以下の子宮腺筋症患者の60.8%が外科的治療後に妊娠した

と報告している〔9〕。しかし術後に妊娠中の子宮破裂の危険性を高めるという報告もされており〔10-13〕、また術後は子宮筋層の機能回復のために一定期間の避妊を必要とすることから、挙児希望を主訴とする患者には外科的治療の適応は慎重に検討される必要がある。

もともと当院のような ART 施設に子宮腺筋症患者が来院する場合、主訴は挙児希望であり、月経困難症や過多月経を主訴とする患者は少ない。治療には内科的治療、外科的治療、ART 治療の3つの選択肢があるが、ART 施設を訪れる多くの患者は高齢である。そのため内科的治療や外科的治療に要する期間を考えると、まず ART 治療が優先されているのが実状であろう。当院でも子宮腺筋症に対して ART 治療に先んじて内科的治療、外科的治療を行った症例は少なく、当院の検討では ART の臨床成績に有意差を認めなかった可能性もある。挙児を希望して来院した子宮腺筋症患者には、患者の年齢的な背景を考慮すると、ART 治療での早期妊娠・出産を目指すことが最適と考えられる。

文 献

- 田中 温ほか. 子宮腺筋症患者の ART 臨床成績向上のための対策. エンドメトリオーシス研究会誌, 2011; 32: 58-63
- Devlieger R et al. Uterine adenomyosis in the in-

- fertility clinic. *Hum Reprod Update* 2003 ; 9 : 139-147
- [3] Vercellini P et al. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014 ; 29 : 964-977
- [4] Benagiano G et al. Adenomyosis: a life-cycle approach. *Reprod Biomed Online* 2015 ; 30 : 220-232
- [5] Yorifuji T et al. Time spatial labeling inversion pulse magnetic resonance angiography in pregnancy with adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2013 ; 39 : 1480-1483
- [6] Juang CM et al. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG* 2007 ; 114 : 165-169
- [7] 西本光男ほか. 【産婦人科領域での妊孕能向上を目指した形成術】子宮腺筋症核出術. *産婦の実際* 2011 ; 60 : 1001-1007
- [8] 北出真理ほか. 子宮腺筋症に対する治療法の選択基準—Laparoscopic Adenomyomectomy : 術式の安全性と治療効果の検討—. *エンドメトリオーシス研究会誌*, 2011 ; 32 : 70-71
- [9] Grigoris F et al. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril* 2014 ; 101 : 472-487
- [10] Kishi Y et al. Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility?. *Fertil Steril* 2014 ; 102 : 802-807
- [11] 森松友佳子ほか. 【症例からみた妊娠の新しいリスクと対策】子宮腺筋症摘出 子宮腺筋症核出術後の妊娠 子宮破裂の literature review と産科管理について. *産と婦*, 2007-2009 ; 31 : 1047-1053
- [12] 金 美善ほか. 子宮腺筋症核出術後に妊娠・分娩管理を行った2例. *日周産期・新生児会誌*, 2015 ; 51 : 1056-1060
- [13] Wada S et al. Spontaneous uterine rupture of a twin pregnancy after a laparoscopic adenomyomectomy: a case report. *J Minim Invasive Gynecol*, 2006 ; 13 : 166-168
- [14] 中山摂子ほか. 子宮腺筋症核出術後早期に妊娠・分娩に至った2症例. *日エンドメトリオーシス会誌*, 2010 ; 31 : 191-194