

論文の内容の要旨

論文題目 子宮内膜症合併不妊に対する腹腔鏡を主とした外科的治療の有用性に関する研究

氏名 丸山正統

子宮内膜症は、子宮内膜あるいはそれと類似する組織が子宮内腔以外の部位に発生し増殖し、周囲組織と強固な癒着を形成する。また性成熟期の女性に好発するエストロゲン依存性の疾患である。症状としては、疼痛と不妊が主なもので、治療には薬物療法と手術療法がある。薬物療法には妊孕性を改善する効果が認められていないが手術療法には効果が認められており、子宮内膜症合併の不妊症の治療としては手術療法が第一選択とされている。手術療法には開腹手術と腹腔鏡手術があるが最近では手術侵襲の少ない腹腔鏡手術が行われている。

今回手術療法を受けた子宮内膜症合併不妊症の妊娠成立に関する予後を調査しその有効性ならびにその機序を検討した。子宮内膜症の臨床進行期の分類として米国生殖医学会の分類(rAFS分類)を使用した。特に、子宮内膜症の不妊原因のひとつとして卵管の癒着が重要な要素であるとの仮説として、腹腔鏡施行時における卵管癒着の有無を検討することとした(研究1)。次に、腹腔鏡後妊娠しない症例はIn vitro fertilization-Embryo transfer(IVF-ET)の適応となるが、IVF-ETの治療を受けた症例において、腹腔鏡施行時の腹腔内所見がIVF-ET施行時の卵巣機能や妊娠予後とどのように関連するかを検討した(研究2)。

II 対象と方法

研究1. 腹腔鏡治療後の妊娠成立の有無の検討

1990年1月から1995年12月までに東京大学医学部附属病院産婦人科で腹腔鏡を施行した不

妊患者の妊娠に関する予後を調査した。高度な男性不妊、不可逆的な両側卵管の完全閉塞、高度な排卵障害は、IVF-ET 以外では妊娠不能と考えられたため対象から除外した。また、40 歳以上の症例は、一般に妊娠予後が極めて不良なため対象から除外した。結果として、186 例が本研究の対象となった。腹腔鏡施行時の年齢は 23-39 歳までの範囲で、平均年齢 \pm SD は 32.7 ± 3.4 歳であった。平均不妊期間 \pm SD は 4.5 ± 2.9 年。原発性不妊は 143 例で、続発性不妊は 43 例であった。腹腔鏡は不妊症のスクリーニング検査を終了した後に施行した。

子宮卵管造影で卵管の閉塞、あるいは癒着が疑われた症例では早期に腹腔鏡が実施され、卵管に異常が認められなかった症例では、検査結果に応じて保存的な不妊治療を 1-2 年間行い、妊娠に至らないものに対して腹腔鏡が施行された。

腹腔鏡施行中に詳細な腹腔内所見がとられ、その内容はビデオで確認された。子宮内膜症は、米国生殖医学会の分類(rAFS 分類)に従って、臨床進行期を確定した。(rAFS 分類では子宮内膜症病変を、病巣の広がり、癒着の程度により、スコアリングし、minimal(I 期)、mild(II 期)、moderate(III 期)、severe(IV 期)に分類している)。

腹腔鏡下で、確認できる範囲で子宮内膜症病変は完全に除去ないし焼灼した。卵管の癒着は内膜症病変の有無に関わらず完全に剥離した。手術は術後再癒着をできるだけおこさないように細心の注意のもとに行った。卵管の疎通性はインジゴカルミンを使用して確認した。子宮内膜症に対する術後薬物治療は行わなかった。原則として腹腔鏡後 6 ヶ月間は妊娠を期待して自然の経過を観察し、その後は排卵誘発や、人工授精などの保存的治療を適宜施行した。妊娠は経陰超音波で胎嚢が認められることによって確認した。すべてのデータは $\text{mean}\pm\text{SD}$ として表記した。累積妊娠率を統計解析するために life table analysis と log-rank test を用いた。

研究 2. 手術療法を受けた子宮内膜症合併不妊における IVF-ET 施行時の卵巣反応性の検討

対象は開腹または腹腔鏡により回復不能な卵管因子と診断された症例と、開腹または腹腔鏡施行後に保存的治療を施行するも妊娠に至らなかった症例で、1992 年 1 月から 1999 年 9 月までに東京大学医学部附属病院産婦人科で初回 IVF-ET を施行した 256 例である。子宮内膜症の臨床進行期とは別に、腹腔鏡施行時の子宮内膜症性卵巣嚢胞核出術の侵襲が卵巣機能に与える影響を比較検討するために、非子宮内膜症群(この群には卵巣に対する手術既往のものは含まれていない)と子宮内膜症の群に分け比較した。子宮内膜症はさらに、子宮内膜症性卵巣嚢胞の有無により分類し、子宮内膜症性卵巣嚢胞のなかった群を子宮内膜症 I II 期非卵巣嚢胞群、子宮内膜症 III IV 期非卵巣嚢胞群に分けた。子宮内膜症性卵巣嚢胞が存在し嚢胞核出術を施行したものは、片側か両側かによって子宮内膜症性卵巣嚢胞片側核出群、子宮内膜症性卵巣嚢胞両側核出群に分けた。結果として 5 群に分類され、内訳は以下に示すとおりである。

a 群：非子宮内膜症群($n=180, 33.8\pm 4.1$ 才)

b 群：子宮内膜症 I・II 期非卵巣嚢胞群($n=22, 34.5\pm 3.5$ 才)

c 群：子宮内膜症 III・IV 期非卵巣嚢胞群($n=18, 34.5\pm 3.5$ 才)

d 群：子宮内膜症性卵巣嚢胞片側核出群($n=20, 34.2\pm 2.9$ 才)

e 群：子宮内膜症性卵巣嚢胞両側核出群(n=16, 32.9±3.6 才)。尚、子宮内膜症性卵巣嚢胞が存在し、何らかの理由により核出術を施行しなかったり、核出術が不完全であった症例については除外してある。各群間の年齢に有意差は認めなかった。発育卵胞数は穿刺した 10mm 以上の卵胞数とした。

Ⅲ 結果

研究 1

腹腔鏡治療後、対象を 18 ヶ月間観察した。患者を卵管所見で 3 つのグループに分類した。卵管癒着のない群を A 群 (n=83)、片側卵管が癒着していて対側が正常な群を B 群 (n=46)、両側卵管が癒着していて、少なくとも片側が通過していることが確認されている群を C 群 (n=57) とした。年齢の偏りや、不妊期間などに群間の差はなかった。各々の群の累積妊娠率は、18 カ月の時点で A 群(41.8%)と B 群(45.7%)の間には有意差はなかった。妊娠までの平均期間は A 群 6.7±0.8 カ月と、B 群の 10.6±1.2 カ月に比べ、短かったが、統計的な有意差はなかった。C 群の累積妊娠率は 13.2%で A 群、B 群に比べ、はるかに低率であった。子宮内膜症のあった患者の臨床進行期別の妊娠率では子宮内膜症 I・II 期の患者に対し子宮内膜症 III・IV 期の患者で有意に低かった。18 ヶ月での累積妊娠率は子宮内膜症 I・II 期が 45.1%と最も高率で以下順に非内膜症群 33.8%、子宮内膜症 III・IV 期 27.6%であった。

さらに子宮内膜症の臨床進行期による妊娠率を卵管癒着の程度で層別化し比較検討した。両側卵管に癒着がなかった群では 18 カ月後の累積妊娠率は非子宮内膜症群、子宮内膜症 I・II 期、III・IV 期で有意差はなかった。興味深いことに子宮内膜症合併片側癒着群(B 群)に限って I・II 期の妊娠率が III・IV 期より有意に高かった。子宮内膜症のない B 群の妊娠率は I・II 期と III・IV 期の間であった。同じ傾向は両側癒着群(C 群)でも観察されたが、統計的な有意差は認められなかった。さらに、C 群において癒着の程度が軽度の側の卵管に着目し、当該卵管の癒着スコア別の妊娠率を比較した。その結果、妊娠が認められているのは、少なくとも、当該卵管が癒着スコア 4 点以下の症例に限られており、特に両側 2/3 以上の dense adhesion のある症例では、癒着剥離を施行しても、妊娠した例は 1 例もなかった。

研究 2

1.HMG 製剤投与量に関する検討

a 群(非子宮内膜症群)(1865±839 IU) b 群(子宮内膜症 I・II 期非卵巣嚢胞群) (1898±832IU) c 群(子宮内膜症 III・IV 期非卵巣嚢胞群)d 群(子宮内膜症性卵巣嚢胞片側核出群) (2012±837IU) e 群(子宮内膜症性卵巣嚢胞両側核出群) (2948±1604IU)。HMG 総投与量は a 群、b 群、c 群に比較し e 群で有意に多かった。

2.発育卵胞数についての検討

a 群 (11.1±6.9個) b 群 (9.3±5.1個) c 群 (7.0±4.8個) d 群 (5.6±2.7個)

e群 (5.4±3.3個)。発育卵胞数はa群からe群まで、漸減し、a群とd群、e群との間に有意差を認めた。

3.採卵数についての検討

a群 7.1±4.8個 b群 6.7±3.6個 c群 4.4±3.1個 d群 3.4±2.6個 e群 3.8±2.9個

採卵数はd群 (3.4±2.6個) e群 (3.8±2.9個) に比較しa群 (7.1±4.8個)で有意に多かった。

採卵数はd群、e群に比較しa群に比較しa群で有意に多かった。b群、c群はこれらの中間の値を示した。

4.妊娠率に関する検討

b-e群の子宮内膜症群のあわせ妊娠率は76例中17例 (22.4%) で非子宮内膜症群 (25.0%) と、ほぼ同等であった。子宮内膜症群の中での比較ではb+c群 5/40(12.5%)に対してd+e群 12/36(33.3%)と卵巣嚢胞の核出の既往がある群で妊娠率が高い傾向を認めたが有意差はなかった。子宮内膜症性卵巣嚢胞核出術でIVF-ETを施行するとゴナドトロピンに対する卵巣反応性の低下、発育卵胞数、採卵数が低下したが妊娠率に差はなく胚の質や着床には影響が少ないことが示唆された。

IV まとめ

不妊を訴える子宮内膜症例の腹腔鏡施行後の妊娠性率に関する予後は子宮内膜症の有無と進行期ならびに卵管癒着の有無の組み合わせにより影響されることが明らかになった。腹腔鏡施行後に妊娠しなかった患者に対するIVF-ETの成績は、子宮内膜症卵巣嚢胞を核出した卵巣でゴナドトロピンに対する反応性が低下していることが示唆されたが、最終的に妊娠率に対する明らかな影響は認めなかった。本研究は子宮内膜症合併不妊治療における腹腔鏡の有効性およびその治療機序を考える上で有意義なものと考え