原 著

子宮内膜症合併不妊における腹腔鏡下手術後の妊娠予後の検討

高知大学産科婦人科

泉谷知明、谷口佳代、前田長正、深谷孝夫

Efficacy of laparoscopic surgery for endometriosis-associated infertility

Chiaki Izumiya, Kayo Taniguchi, Nagamasa Maeda, Takao Fukaya

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Medical School

Objective: To evaluate the efficacy of laparoscopic surgery for endometriosis-associated infertility.**Design:** Retrospective study.**Setting:** Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Medical School.**Patient(s):** Sixty-five women with endometriosis-associated infertility.**Intervention(s):** Laparoscopic evaluation and treatment of endometriosis.**Main outcome Measure(s):** Background of 65 women with endometriosis-associated infertility. Clinical pregnancy rate (PR) of 57 women, who were followed > 6 months after laparoscopic surgery for endometriosis.**Result:** Of 57 women who underwent laparoscopic surgery, 34 conceived (clinical PR, 59.6%), including 28 non-ART pregnancies and 6 ART pregnancies. Eighty percent of non-ART pregnancies conceived within 1 year after laparoscopic surgery. In women with minimal and mild endometriosis, the clinical PR of non-ART after laparoscopic surgery was 61.1%, and in women with moderate and severe endometriosis the clinical PR of non-ART was 43.8%. The clinical PR of non-ART in women < 35 years of age (67.6%) was significantly higher than in older women (27.2%).**Conclusion:** Women with endometriosis-associated infertility can be expected to conceive spontaneously within 1 year after laparoscopic surgery. When patients fail to conceive 1 year after laparoscopic surgery, ART should be considered.**Key Words:** endometriosis, infertility, laparoscopic surgery

【はじめに】

子宮内膜症は生殖年齢女性に発症し、月経痛などの疼痛をきたすだけでなく、その約半数に不妊を合併することから、女性のQOLを著しく低下させる疾患である。日本産科婦人科学会の『子宮内膜症取扱い規約』では子宮内膜症合併不妊症例に対してはまず腹腔鏡などによる手術療法を行い、その後卵管の状態や年齢によって治療法を選択することが推奨されている¹⁾。今回、当科における子宮内膜症合併不妊の管理を考察するため、腹腔鏡下に子宮内膜症の診断、治療を行った症例の妊娠予後について検討した。

【対象と方法】

当科では、月経痛などの疼痛症状がNSAIDsで

コントロール困難なものや疼痛症状に不妊を伴うもの、内診でダグラス窩に圧痛を伴う硬結を認めるもの、画像所見で卵巣チョコレート嚢胞が疑われるものに対して、子宮内膜症の確定診断および治療を目的とした腹腔鏡下手術を行う方針としている。1999年1月から2008年12月までの間に、この方針に沿って当科で子宮内膜症に対して腹腔鏡下手術を施行したものは312例であった。

今回の検討では、挙児希望があり避妊をしない性生活を1年以上送りながら妊娠しない症例を不妊例としたが、子宮内膜症に対して腹腔鏡下手術を行った312例のうち不妊を合併していたものは79例(25.3%)であった。腹腔鏡下手術の妊孕性改善に対する有用性を検討するため、男性因子・排卵障害といった他の不妊因子を有した症例と、腹腔鏡施行時に両側卵管閉塞が確認された症例を除

外した。この条件を満たしたのは79例のうち65例で、これを今回の検討の対象とした。

腹腔鏡下手術は、妊孕性改善のため可及的な病巣除去と癒着により変位した子宮付属器を解剖学的に正常な位置に戻すことを目標とし、全例気腹法で表1に示すような術式を行った。卵巣チョコレート嚢胞に対しては、嚢胞摘出を基本としているが、比較的小さく（嚢胞径3cm未満）卵巣実質と嚢胞壁の剥離が困難なものでは嚢胞壁焼灼を行った。

表1 施行した術式

病巣焼灼術	30例
癒着剥離術	38例
チョコレート嚢胞	
内腔焼灼術	16例
嚢胞摘出術	30例
付属器切除	1例

（重複あり）

対象とした65例で、その背景を検討し、さらに65例中術後6ヵ月以上追跡可能であった57例の術後妊娠予後について、後方視的に検討した。統計学処理は χ^2 検定、Student-t検定、ステップワイズ重回帰分析で行い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

【結 果】

① 対象の背景

対象とした65症例の背景を表2に示す。平均年齢は 32.0 ± 3.8 歳で、平均不妊期間は 48.6 ± 37.5 ヵ月、原発性不妊は49例（75.4%）、続発性不妊は16例（24.6%）であった。同時期に腹腔鏡下手術を行った子宮内膜症症例で、疼痛もしくはチョコレート

表2 対象の背景

平均年齢（歳）	32.0 ± 3.8
平均不妊期間（月）	48.6 ± 37.5
R-ASRMスコア（点）	41.4 ± 34.7
R-ASRM進行期（例）	
I期	12
II期	8
III期	17
IV期	28
付属器癒着スコア（点）	
卵管	2.73 ± 7.51
卵巣	7.44 ± 9.71
卵管+卵巣	9.73 ± 15.63
チョコレート嚢胞あり（例）	44

嚢胞の指摘を主訴とした症例と、R-ASRM分類の進行期および点数・付属器癒着スコア・卵巣チョコレート嚢胞の有無について比較したが、いずれも有意差はなく、不妊症例に特徴的な内膜症病変の同定はできなかった。

② 術後の不妊治療

当科における腹腔鏡下術後の不妊治療の方針としては、待機療法（タイミング指導含む）・調節性卵巣刺激（COS）・COS併用の人工授精（COS+AIH）・ARTの順にstep upしていくことを基本としている。各治療を何周期行うかは、年齢や不妊期間、手術前の不妊治療内容を考慮し決定している。

術後6ヵ月以上追跡可能であった57例（平均追跡期間は 16.3 ± 14.4 ヵ月）において、実際に行われていた不妊治療としては、待機療法のみが28例、COSは20例、COS+AIHが17例、最終的にARTにいたったものが9例であった（重複あり）。step upまでの施行周期数は、待機療法が1～8周期、COSが1～6周期、COS+AIHが1～7周期であった。

ARTを行った症例とART行わなかった症例の背景を比較したところ、ART施行例では年齢が有意に高く（ 33.7 ± 4.0 歳 v.s. 31.0 ± 3.41 歳）、不妊期間が有意に長かった（ 71.6 ± 49.1 ヵ月 v.s. 31.8 ± 22.4 ヵ月）。また、日本産科婦人科学会の『子宮内膜症取扱い規約』で早期のARTへのstep upが推奨されている38歳以上または35歳以上のIV期症例は9例であったが、このうちARTを希望した症例は3例のみで、いずれも術後6ヵ月以内にARTを開始していた。

③ 術後妊娠率

術後6ヵ月以上追跡可能であった57例で、腹腔鏡下手術後の妊娠予後を検討した。術後妊娠成立したものは34例（59.6%）で、妊娠方法の内訳は、自然妊娠（タイミング療法を含む）23例、調節性卵巣刺激（COS）5例、ARTが6例であった。

子宮内膜症の重症度により軽症群（R-ASRM I期+II期18例）と重症群（R-ASRM III期+IV期39例）にわけ、術後妊娠率を比較した（表3）。軽症群に比べ重症例の術後妊娠率は有意に低かったが、ARTによる妊娠例を除くと術後妊娠率は両群間で有意差を認めなかった。

また、ART以外の妊娠例の累積妊娠率（図）では、軽症群・重症群ともに術後6ヵ月までに半数以上が妊娠し、さらに術後1年までに両群とも約80%が妊娠成立していた。

④ 妊娠予後に関与する因子

術後6ヵ月以上追跡可能であった57例のうち、ARTを施行した9例を除いた48例を、妊娠成立症例（妊娠例28例）と妊娠に至らなかった症例（非妊娠例20例）にわけ、妊娠に影響すると思われる因子として年齢・不妊期間・R-ASRM分類の点

数および卵管・卵巢の癒着スコア・卵巢チョコレート嚢胞の有無を比較検討した（表4）。

その結果、年齢は両群間で有意差はなく、不妊期間は非妊娠例で長い傾向を認めたが有意差はなかった。またR-ASRM分類の点数および卵管・卵巢の癒着スコアは、非妊娠例で高い傾向を認めたが有意差はなかった。また、ステップワイズ重回帰分析を用いて妊娠成立に寄与する因子を検討したところ、卵巢チョコレート嚢胞の有無が抽出され、チョコレート嚢胞が存在しそれに対し手術療法を行った症例で、術後妊娠予後が不良となるという結果であった。

そこで、チョコレート嚢胞に関して、さらにその局在と施行した術式についての検討を行った。その結果を表5に示すが、術後妊娠率は、チョコレート嚢胞が片側性の症例と両側性の症例の間に有意差はなく、また嚢胞摘出術施行例と内腔焼灼術施行例との間にも有意差はなかった。

表3 術後妊娠率

	術後妊娠率	ARTを除いた妊娠率
軽症 (n=18)	77.8% ┐ *	61.1%
重症 (n=39)	51.3% └	43.8%
全体 (n=57)	59.6%	49.1%

(* p<0.05)

図 累積妊娠率

表4 妊娠例と非妊娠例の患者背景

	妊娠例 (n=28)	非妊娠例 (n=20)
年齢 (歳)	30.9±3.1	32.9±4.6
不妊期間 (月)	37.7±26.1	49.1±45.0
R-ASRMスコア (点)	34.9±29.2	41.1±33.5
付属器癒着スコア (点)		
卵管	1.30±3.69	1.85±5.57
卵巢	6.09±8.33	8.08±8.87
卵管+卵巢	6.52±10.44	9.92±13.67
チョコレート嚢胞 (例)		
両側	5	5
片側	11	11

(全てn.s.)

表5 卵巣チョコレート嚢胞の局および嚢胞に対する術式と術後妊娠率

		術後妊娠率	
		嚢胞摘出	内腔焼灼
片側性	39.1%	41.1%	33.3%
両側性*	42.8%	50.0%	33.3%

(全てn.s.)

*：両側性の症例は、両側とも同一の術式を行った症例のみとした

妊娠予後に関与する因子として、年齢および不妊期間についてさらに検討を加えた（表6）。年齢については35歳未満と35歳以上とで比較したが、術後妊娠率は35歳未満で67.6%、35歳以上で27.2%であり、両者に有意差を認めた。不妊期間については4年未満とそれ以上とで比較したところ、術後妊娠率は4年以下のものでは65.5%、4年以上では47.4%と不妊期間が短いもので術後妊娠率は高かったが、統計学的有意差は認めなかった。

表6 年齢・不妊期間と術後妊娠率

年齢	術後妊娠率	不妊期間	術後妊娠率
<35歳	67.6% $\downarrow$	<48ヵ月	65.5%
35歳 $\leq$	27.2% $\uparrow$	48ヵ月 $\leq$	47.4%

(* p<0.05)

【考 察】

2004年に日本産科婦人科学会より『子宮内膜症取扱い規約 第2部治療編・診療編』が発行され、子宮内膜症不妊患者の治療方針が示された。2010年1月にその第2版が発行されたがその治療方針は同様であり、軽症例での待機療法の期間は3から6ヵ月とし、待機療法で妊娠成立しなかった軽症例および37歳以下の重症例でCOSもしくはCOS併用のIUIを3から4周期ずつ行うことが推奨されている。さらに、卵管癒着が高度のもの、38歳以上もしくは35歳以上のⅣ期症例では、早期のARTを考慮すべきとしている。今回の対象とした症例には取扱い規約が発行される以前の症例も多く含まれていたが、その治療内容を検討したところ、待機療法は最長で8周期であり、またCOSもしくはCOS併用のIUIを行った期間は7周期までであり、ほぼこの治療方針に沿った形で行われていた。

子宮内膜症が妊孕性を低下させる要因となることは、多くの疫学的データにより示されているが、子宮内膜症による妊孕性低下のメカニズムは十分に解明されていない。このため、現在のところ子宮内膜症に伴う不妊に対する普遍の治療法は確立されていないが、日本産科婦人科学会だけでなくESHRE²⁾ やASRM³⁾ といった国際的な学会からもこれまでに得られたエビデンスをもとにした治療ガイドラインが示されている。腹腔鏡下手術の有用性は、軽症例において明らかとされており⁴⁵⁾、また重症例においてはRCTがなく明らかな有用性を示すエビデンスはないものの、いずれのガイドラインも可及的な病巣除去を推奨している。今回の検討でも、軽症例の術後妊娠率は60%以上と高率であり、また重症例であっても約40%がART以外の方法で妊娠成立していることから、腹腔鏡下手術が妊孕性改善に有用と考えられた。

術後の不妊治療は、年齢・子宮内膜症の重症度・卵管の状態・他の不妊因子の有無などから個々に決定することとなるが、ポイントとなるのは早期のARTを考慮する症例の選択およびARTへのstep up時期の決定である。このポイントを明確にするには、どのような症例でどのくらいの期間ART以外の方法で妊娠が期待できるのかを検討することが必要である。子宮内膜症による不妊における妊娠予後を検討した複数の報告⁶⁻⁸⁾ があるが、年齢・不妊期間・付属器癒着が妊娠予後に関与する因子とされている。

まずART以外の方法による妊娠を期待できる期間については、今回の検討で、軽症例・重症例ともにART以外での妊娠成立例の半数以上が6ヵ月以内であり、さらにその80%が術後1年以内であったことから、ART以外での妊娠成立を試みる期間としては術後6ヵ月から長くても1年以内とするべきであると考えられた。妊娠予後に関与する因子として付属器癒着スコアについてみると、術後妊娠例と非妊娠例の比較で、統計学的有意差は認めなかったものの術後非妊娠例で付属器癒着スコアが高い傾向があった。年齢および不妊期間については、術後妊娠例と非妊娠例との比較では有意差はなかったが、年齢が35歳以上のもので術後妊娠率が有意に低率であり、不妊期間が4年以上のもので有意差はなかったが術後妊娠率が低率であったことから、妊娠予後に年齢・不妊期間が影響すると思われる。

また今回の検討では、これら3つの因子以外に、卵巣チョコレート嚢胞の有無が術後妊娠予後に関

与する因子として抽出されたことから、チョコレート嚢胞に手術操作を加えることが術後妊娠予後に影響していたと考えられた。チョコレート嚢胞に対する術式に関しては、当科では嚢胞径3 cm以上を基準に嚢胞摘出を行っており、今回の検討では約70%の症例が嚢胞摘出を受けていた。嚢胞摘出術のほうが蒸散・焼灼術に比較して、術後妊娠率が高くまた再発率が低いとことが示されているが⁹⁾、その一方で嚢胞摘出の際に正常卵巣組織の一部も摘出されることで卵巣予備能を低下させるとする報告もある¹⁰⁾。ただし、チョコレート嚢胞に関しては、妊孕性の問題だけでなく卵巣癌合併や将来の癌化の問題もあり、日産婦の取扱い規約では嚢胞径が4 cm以上の場合には嚢胞摘出が推奨されている。今回の検討では、チョコレート嚢胞を有する症例の術後妊娠率は、嚢胞摘出術施行例と内腔焼灼術施行例との間に有意差を認めなかったことから、妊孕性温存においていずれの術式が望ましいかを今回の結果のみで判断することは困難である。今後、嚢胞径と術式、止血方法、術後卵巣予備能および術後再発率などを含め詳細に検討し、当科のチョコレート嚢胞に対する手術療法を評価する必要があると考える。

以上の成績より、子宮内膜症不妊症例において腹腔鏡下手術を行うことは、付属器癒着の程度を評価できること、また病巣除去により軽症例だけでなく重症例でも術後ART以外での妊娠が期待できることから有用であるといえる。ただし、軽症例であっても最終的にARTを必要とした症例も存在したことから、ART以外での妊娠を期待する期間は長くても1年以内とするが、高齢の症例や不妊期間が長期の症例では、早期のART導入を検討する必要がある。

【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会編：子宮内膜症の取扱い規約，第2部，治療編・診療編，2010; 53-64，金原出版
- 2) Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al: ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod 2005; 20: 2698-2704
- 3) The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. : Endometriosis and infertility. Fertil Steril 2006; 86: S156-160
- 4) Jacobson TZ, Duffy JMN, Barlow D, et al: Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (1): CD001398.
- 5) Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, et al : Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. Hum Reprod 2009; 24: 254-269
- 6) Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, et al : Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. Gynecol Obstet Invest 2002; 53: 33-39
- 7) 北島道夫，藤下 晃，カレク・ネワズ・カーンほか：当科における子宮内膜症合併不妊症の検討．エンドメトリオーシス研究会会誌 2005; 26: 29-35
- 8) 高橋絵理，林 博，齊藤隆和ほか：子宮内膜症性不妊症における腹腔鏡下手術の治療予後：特に卵管癒着スコアと妊娠率の関連性．日産婦内視鏡学会 2007; 23: 252-256
- 9) Hart RJ, Hickey M, Maouris P, et al : Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (2): CD004992.
- 10) Busacca M, Vignale M: Endometrioma excision and ovarian reserve: A dangerous relation. J Minim Invasive Gynecol. 2009; 16(2): 142-148