

厚生労働省 令和3年度子ども・子育て支援推進調査研究事業

「難治性不妊の病態と新規医療技術の評価・分析に基づく不妊症診療の質向上と普及に資する研究」

(研究実施機関：東京大学医学部産婦人科)

治療の難しい不妊症 のためのガイドブック



はじめに

現在の日本では5.5組に1組の夫婦が実際に不妊の検査や治療を受けています。また、この数は年々増えているといわれ、今や不妊症は我が国の国民病といっても過言ではありません。しかし、不妊症の検査・治療にはさまざまな障害があり、これらの障害を克服していく必要性に迫られています。

幸いなことに、経済的な負担は不妊症診療の保険適用により改善が期待できます。また、保険適用に伴う啓発活動などにより、適切な情報の普及も期待されています。しかしながら、体外受精の治療周期あたりの妊娠率は成績が良好な30歳以下においても30%未満であり、現在の治療技術をもって治療が困難な不妊症が未だ数多く存在します。また、これらの不妊症については一般向けの情報が少なく、専門家以外が体系立てて情報を得ることが困難でした。

この情報の壁を乗り越えるべく、本冊子では治療が難しいさまざまな不妊症に対する最先端の検査・治療技術について体系的に整理して、現時点での情報を専門家以外向けにコンパクトにまとめました。なお、不妊症については研究も日進月歩のため、実際の検査・治療にあたっては改めて担当医からの説明を受けていただければと存じます。

子どもをほしいと願う人が、前向きに検査・治療に取り組めるためにこの冊子をお役立ていただければ幸いです。

厚生労働省 令和3年度子ども・子育て支援推進調査研究事業

「難治性不妊の病態と新規医療技術の評価・分析に基づく不妊症診療の質向上と普及に資する研究」

事業担当代表者

東京大学医学部産婦人科学教室 主任教授

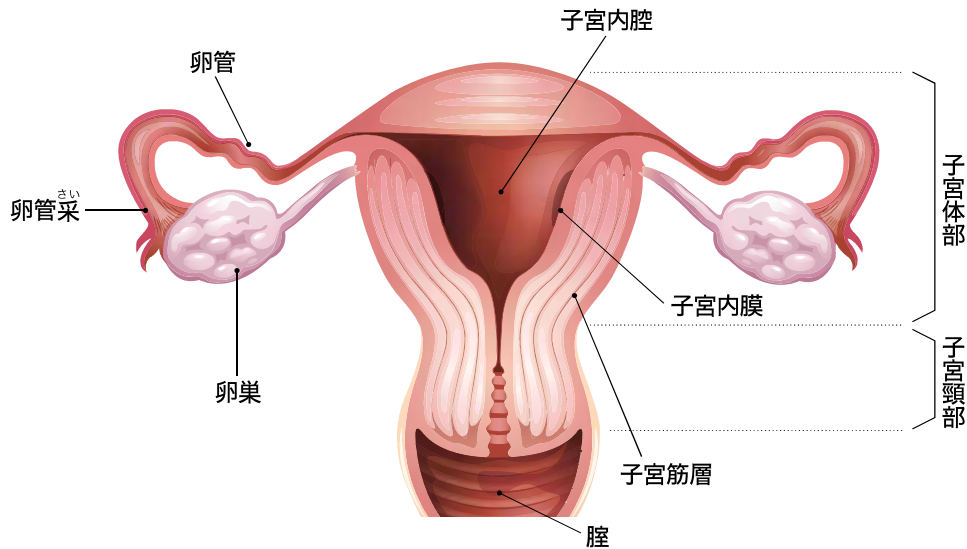
大須賀 穰

目次

はじめに	1
生殖医療の基本知識	4
Guide 1 女性の加齢と不妊症	6
Guide 2 子宮筋腫の人の不妊症	9
Guide 3 子宮腺筋症の人の不妊症	12
Guide 4 子宮内膜症の人の不妊症	16
Guide 5 子宮内膜が薄い人の不妊症	19
Guide 6 子宮内膜ポリープによる不妊症	21
Guide 7 帝王切開癒痕部症候群の人の不妊症	24
Guide 8 <small>たのうほうせい</small> 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の人の不妊症	27
Guide 9 <small>らんかんりゅうすいしゅう</small> 卵管留水症の人の不妊症	30
Guide 10 <small>かすいたいせいせいせんきのうていか</small> 下垂体性性腺機能低下症の人の不妊症	32
Guide 11 慢性子宮内膜炎の診断と治療	34
Guide 12 子宮収縮検査 (<small>シネ</small> cine MRI検査)	36
Guide 13 子宮内細菌叢検査 (<small>そう</small> 検査)	38
Guide 14 子宮鏡を用いた観察 (診断)・検査・治療	40
Guide 15 子宮内膜遺伝子発現検査	43
執筆者一覧	48

生殖医療の基本知識

生殖器の構造



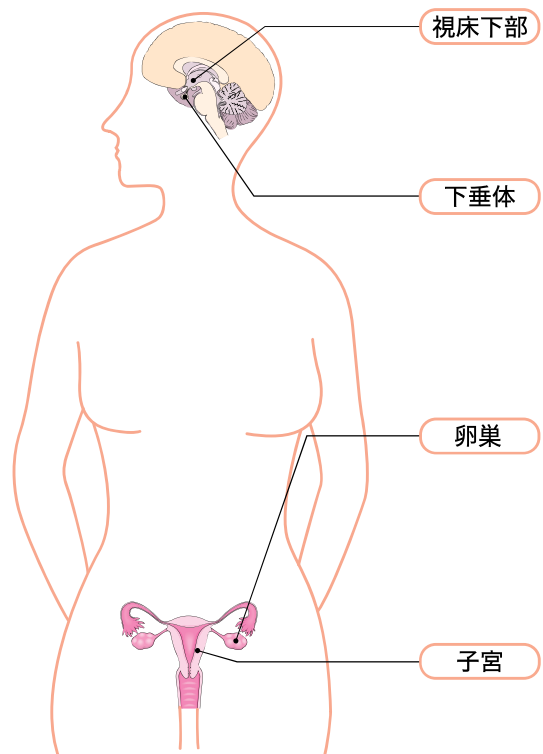
生殖に関わる臓器とホルモン

卵胞刺激ホルモン (FSH)

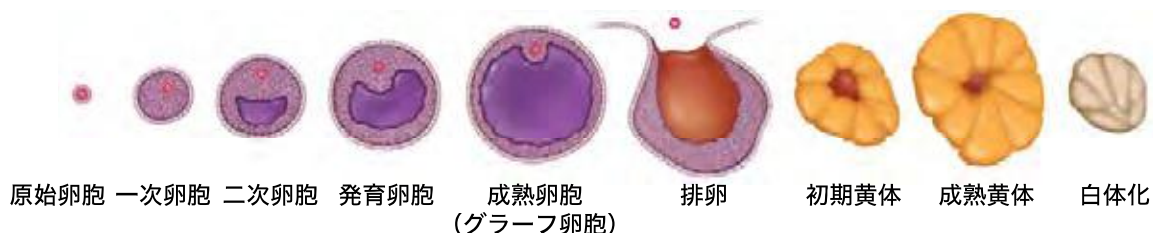
脳の下垂体から分泌される性腺刺激ホルモンのひとつ。卵巣を刺激して、卵胞の発育を促す働きがある。

黄体化ホルモン (LH)

卵胞刺激ホルモン (FSH) と同じく、脳の下垂体から分泌される性腺刺激ホルモン。卵巣を刺激して、排卵を促す働きがある。



卵巣内における卵胞の変化



卵胞

卵巣にある、卵子を含んだおおよそ球状の細胞の集合で、排卵によって卵子が放出される。卵胞は、その発育過程に応じて「原始卵胞」、「胞状卵胞」、「成熟卵胞 (グラーフ卵胞)」などと呼ばれる。

生殖医療の基本用語

一般不妊治療

体外受精・胚移植以外の不妊治療。自然もしくは排卵誘発剤による排卵のタイミングに合わせて性交渉を行うタイミング法や、射出した精子を体外で濃縮し、濃縮した懸濁液 (けんたくえき) を細い管で子宮に注入する人工授精を指す。

生殖補助医療 (ART: Assisted Reproductive Technology)

一般不妊治療に比べてより専門的な不妊治療。以下のものがある。

- 体外受精

経腔超音波下で卵巣から卵子を採取し、体外で精子と受精させて数日培養し、育った受精卵 (胚) を子宮内に移植する治療方法。

- 胚移植

体外受精のあとに、妊娠を目的として受精卵 (胚) を子宮に戻すこと。

- 顕微授精

体外受精において、受精を人工的に行う方法

女性の加齢と不妊症

Point

- ① 妊娠率は、加齢とともに低下します。
- ② 卵胞(*1)の数は、加齢とともに減少します。
- ③ 卵子の質は加齢とともに低下します。
- ④ 流産率は、加齢とともに上昇します。
- ⑤ 加齢とともに婦人科の病気にかかりやすくなることも、不妊症のリスクとなります。

加齢とともにリスクが高まる不妊症

卵巣は、胎児期に性腺が分化して作られます。卵巣内には妊娠に必要な成熟した卵子のもととなる原始卵胞(*1)があります。原始卵胞は胎児期に減数分裂(*2)を開始しますが、途中で一旦休止します。

原始卵胞は、胎児期の5~6か月頃に600万~700万個とピークを迎えますが、その後、急速に数が減少していきます。出生時には100万~200万個となり、排卵が起こり始める思春期頃には、20万~30万個まで減少します。その後も減少し続け、50歳前後では1,000個以下になり閉経に至ります¹⁾。

不妊治療において、「卵巣予備能」という言葉があります。卵巣予備能は、卵巣の中に残っている原始卵胞の数と質から総合的に考えて推測されますが、原始卵胞の質を評価する方法はなく、多くの場合は卵巣に残る原始卵胞の数で評価されます。

卵巣予備能の指標となる検査には、月経中の卵胞刺激ホルモン(FSH)(*3)の値、経膈超音波検査で見た^{ほうじょう}胞状卵胞(*4)の数(AFC:Antral Follicle Count)、抗ミュラー管ホルモン(AMH)(*5)の値などがあります。検査結果としては、FSH値の上昇、AFCの低下、AMH値の低下として現れます。個人差がありますが、30歳代後半から40歳代になると原始卵胞の数が減少している、つまり卵巣予備能が低下していると評価されることが多くなり、加齢によって妊娠率が低下すると考えられています。

前述のように、卵巣内にある原始卵胞は出生前に形成されていて、新たに作られることはありません。加齢にともない卵子も年を重ねていくため、卵子の質も低下していきます。

卵子の質が低下するメカニズムはまだ明らかになっていませんが、妊娠できる能力(妊孕能)が低下する原因のひとつと考えられています²⁾。

卵子の染色体異常も原因に

加齢にともなう不妊の原因として、卵子の染色体異常(数的異常)(*6)も挙げられます。原始卵胞は減数分裂の途中で細胞分裂が停止していますが、排卵期に黄体化ホルモン(LH)(*7)が大量に分泌されることにより、減数分裂が再開します。

再開までの長期間にわたって減数分裂が休止していると、細胞分裂の過程で染色体が適切に分離しないことがあり、染色体の数に異常が生じる卵子が形成される要因になると考えられています。加齢によ

る染色体異常(数的異常)は、不妊の原因になるだけでなく、妊娠しても流産率が上昇することが知られています³⁾。

図のグラフは、日本国内の体外受精(ART: Assisted Reproductive Technology)の治療成績を示しています。35歳を超えると急激に妊娠率が低下して、流産率が上昇しています⁴⁾。

体外受精だけでなく、自然妊娠でも、妊娠できる能力(妊孕能)は35歳以降に急速に低下することが知られています⁵⁾。

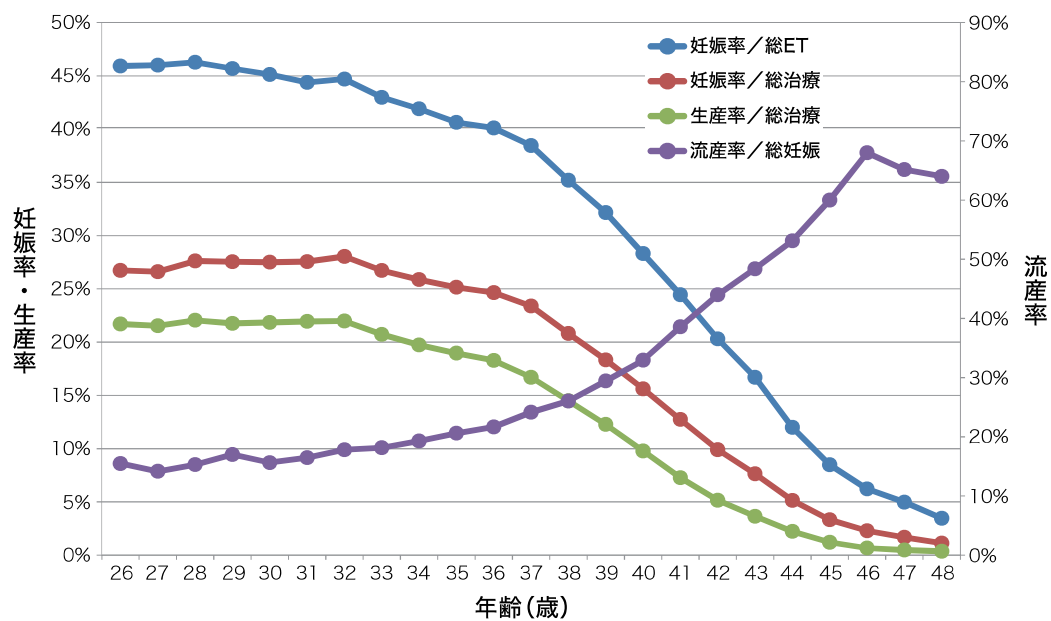


図: ARTによる妊娠率・生産率・流産率(2019年) ARTデータブック2019より引用

婦人科特有の病気によるリスク

このほか、女性の不妊症の原因としては、婦人科の病気の罹患率が増えていることが考えられます。近年、女性の社会進出やライフスタイルの変化にともない、晩婚化・晩産化が進んでいます。そのため、月経の回数が増加し、子宮内膜症や子宮腺筋症などの発症リスクが上昇します。子宮筋腫も不妊症や流産・早産の原因となる場合があります。

また、加齢にともなって子宮頸がんや乳がんなど悪性腫瘍の罹患率も上昇しますが、治療で用いる抗がん剤や放射線治療は、卵巣機能を低下させます。

妊娠できる能力(妊孕能)は年齢によって大きく影響を受けることを知り、自分のライフプランをしっかり立てることと、それを社会全体がサポートする体制づくりが大切です。

用語解説

*1:卵胞／原子卵胞

卵巣にある、卵子を含んだおおそ球状の細胞の集合で、排卵によって卵子が放出される。卵胞は、その発育過程に応じて「原始卵胞」、「胞状卵胞」、「グループ卵胞(成熟卵胞)」などと呼ばれる。

*2:減数分裂

精子や卵子が形づくられるときに行われる細胞分裂。減数分裂で生じた細胞では、もともとの細胞と比べると染色体の数が半分になる。

*3:卵胞刺激ホルモン(FSH)

脳の下垂体から分泌される性腺刺激ホルモンのひとつ。卵巣を刺激して、卵胞の発育を促す働きがある。

*4:胞状卵胞^{ほうじょう}

月経周期の「卵胞期」早期に、経膈超音波で確認できる直径2～10mm程度の卵胞。

*5:抗ミュラー管ホルモン(AMH)

胎児期に性腺の発生を制御する働きをもち、卵胞の発育や成熟に影響を与える。

*6:染色体異常(数的異常)

本来2本のペアである染色体が、3本になったり1本になったりして数の異常を呈すること。

*7:黄体化ホルモン(LH)

卵胞刺激ホルモン(FSH)と同じく、脳の下垂体から分泌される性腺刺激ホルモン。卵巣を刺激して、排卵を促す働きがある。

【参考文献】

- 1) Baker TG: A Quantitative and Cytological Study of Germ Cells in Human Ovaries. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 158: 417-433, 1963. PMID 14070052
- 2) 高井泰:【女性のアンチエイジングー老化のメカニズムから予防・対処法まで】部位別 老化のメカニズムと予防・対処法 卵巣・卵子の老化. 臨床婦人科産科. 72: 1220-1227, 2018. 医中誌ID 2019023411
- 3) Nybo Andersen AM, et al: Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ. 320: 1708-1712, 2000. PMID 10864550
- 4) ART データブック 2019年 (https://www.jsog.or.jp/activity/art/2019data_202107.pdf)
- 5) Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. Obstet Gynecol. 123: 719-721, 2014. PMID: 24553169

子宮筋腫の人の不妊症

Point

- ①子宮筋腫は、30歳以上の女性の約30%にみられる良性腫瘍（がんではない腫瘍）です。複数個できることが多く、個数や大きさはさまざまです。
- ②子宮筋腫は、できる場所によって大きく3つに分けられます。場所によっては受精卵の着床に影響したり、不妊症の原因になったりします。
- ③診断方法として、「超音波検査」、「子宮鏡検査」、「MRI検査」があります。また、子宮の動きを記録する方法として「シネcineMRI検査」という検査方法もあります。
- ④不妊治療中の子宮筋腫の治療方針は、年齢や体外受精治療の有無などを踏まえ、個々の患者さんに合わせて決定します。

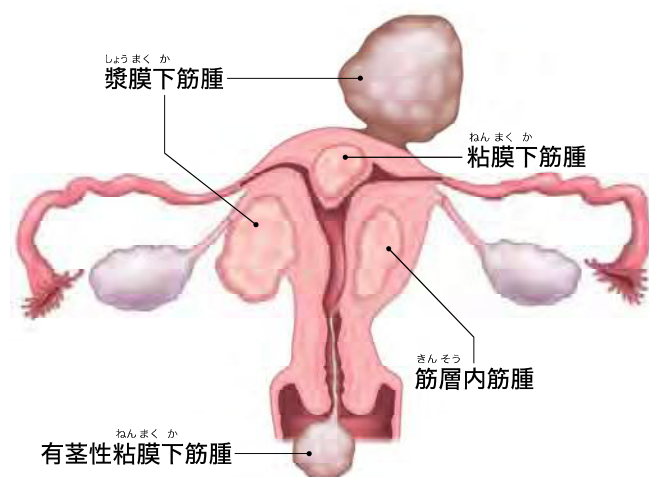
子宮筋腫はおもに3種類

子宮筋腫は、小さいものも含めると30歳以上の約30%の女性にみられ、女性ホルモンの影響で大きくなる良性腫瘍（がんではない腫瘍）です¹⁾。ほとんどの場合、閉経すると小さくなります。

子宮筋腫は、できる場所によって、子宮の外側にできる「漿膜下筋腫」、子宮の筋肉の中にできる「筋層内筋腫」、子宮の内側にできる「ねんまくか粘膜下筋腫」の3つに分けられます（図）。

筋層内筋腫と粘膜下筋腫は、子宮の内側（子宮内腔）が変形したり子宮の蠕動運動が活発になって受精卵の着床を邪魔する可能性があるため、不妊の要因になります^{2,3)}。

主な症状は経血量の増加や月経痛などで、粘膜下筋腫の場合は小さくても症状が強く出ることがあります。



子宮筋腫の検査

子宮筋腫を診断する方法には超音波検査、子宮鏡検査、MRI検査などがあり、筋腫ができた部位や個数、大きさの特定を行います。

また、子宮筋腫などが原因で、着床期(受精卵が子宮内膜に着床する時期)に子宮の異常な動きが起こり、着床に影響を及ぼすことがあります⁴⁾。この異常な動きをみる検査方法として、着床期に同じ部位を短時間で連続撮影し、子宮の動きを評価する「シネ cineMRI検査」があります。手術が必要かどうか迷う場合、cine MRI検査によって子宮の動きの異常の有無を確認し、判断材料のひとつにすることがあります^{4,5)}。

子宮筋腫の治療

子宮筋腫の治療には、女性ホルモンを抑える薬物療法と、子宮筋腫のみを摘出する手術(子宮筋腫核出術)があります。薬物療法を行っている間は妊娠することができません。手術をするかしないか、するとすればいつするのかなど、治療方針は年齢や体外受精(*1)の有無などを踏まえ、個々の患者さんに合わせて決定します。

手術は大きく2つに分けられます。

■子宮鏡手術

腔から子宮の中に内視鏡を入れて子宮筋腫を摘出する方法で、子宮の内側に大きく突出する子宮筋腫(おもに粘膜下筋腫)に対して行います。

■腹腔鏡手術／開腹手術

おなか側(子宮の外側)から子宮筋腫を摘出する方法です。子宮鏡手術が行えない、子宮の内側にあまり突出していない粘膜下筋腫や筋層内筋腫、漿膜下筋腫しょうまくかに対して行います。

子宮鏡手術の場合は、術後1か月程度経過すれば妊娠を試みることができます。しかし、腹腔鏡手術や開腹手術では、多くの場合、筋腫の縮小と手術中の出血量の減少を目的として、術前にホルモン療法を行い、女性ホルモンを約3か月程度抑えます。さらに、妊娠中に子宮破裂のリスクがあることから術後3～6か月の避妊が勧められています⁶⁾。そのため、手術前後を含めると約6か月以上、長期間にわたる避妊が必要となり、特に卵巣予備能(*2)がすでに低下している人(30歳代後半の人や卵巣手術の経験がある人など)にとっては、妊娠を目ざすうえでマイナスに働く可能性があります。

最近では、先に採卵を行って十分な数の受精卵(胚)を確保し、凍結したうえで子宮筋腫核出術を行って、避妊期間終了後に胚移植(*3)を行う、体外受精治療と手術を組み合わせたECBS(*4)という方法の有効性が明らかになっています。東京大学医学部附属病院では、個々の患者さんの状態(年齢、手術歴、不妊期間、不妊治療歴、卵巣予備能、子宮筋腫の位置や個数など)を検討し、有効と考えられる場合は積極

的にECBSを勧めています。

用語解説

* 1:体外受精

経腔超音波下で卵巣から卵子を採取し、体外で精子と受精させて数日培養し、育った受精卵(胚)を子宮内に移植する治療方法。

* 2:卵巣予備能

原始卵胞は卵巣のなかにあり、成熟した卵子のもととなるが、出生後に新たに作られることはないため、年齢とともにその数は減少する。また、特に30代後半以降は原始卵胞の数と質が低下すると考えられている。卵巣予備能は、卵巣の中に残る原始卵胞の数と質から総合的に考えて推測されるが、原始卵胞の質を評価する方法はなく、卵巣に残っている原始卵胞の数を用いて評価することが多い。原始卵胞の数は、血液中の抗ミュラー管ホルモン(AMH)値などで評価する。

* 3:胚移植

体外受精のあとに、妊娠を目的として受精卵(胚)を子宮に戻すこと。

* 4:ECBS (Embryo Cryopreservation Before Surgery)

採卵を先に行き、十分な数の受精卵(胚)を凍結保存した後に、手術により胚移植を行うこと。

【参考文献】

- 1) Verkauf BS: Myomectomy for fertility enhancement and preservation. Fertil Steril. 58: 1-15, 1992.
- 2) Pritts EA, et al.: Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. Fertil Steril. 91:1215-23, 2009.
- 3) Somigliana E, et al: Fibroids and natural fertility: a systematic review and meta-analysis. RBMO, 43 (1): 100-110, 2021.
- 4) Yoshino O, et al: Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids. Hum Reprod. 25: 2475-2479, 2010.
- 5) Togashi K: Uterine contractility evaluated on cine magnetic resonance imaging. Ann N Y Acad Sci. 1101:62-71, 2017.
- 6) 日本産科婦人科学会 / 日本産婦人科医会 編集・監修: 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2017. 92-93, 2017.
- 7) Takahashi N, et al.: Factors associated with successful pregnancy in women of late reproductive age with uterine fibroids who undergo embryo cryopreservation before surgery. J Obstet Gynecol Research. 44(10): 1956-1962, 2018.

子宮腺筋症の人の不妊症

Point

- ① 一般不妊治療(*1)において、子宮腺筋症と不妊症の関連についての明らかな結論は出ていません。
- ② 子宮腺筋症を発症している場合、体外受精・胚移植(*2)による臨床的妊娠率(*3)が低くなるとされています。
- ③ 子宮腺筋症を発症している場合、体外受精・胚移植による流産率が高くなることが知られています。
- ④ 体外受精・凍結融解胚移植(*2)を行う場合、胚移植前に GnRH アゴニスト製剤(*4)を使うことで、臨床的妊娠率や流産率が改善するという報告があります。
- ⑤ 子宮腺筋症の病変を除去する手術によって、流産率が改善するという報告があります。一方で、臨床的妊娠率が改善するかどうかについては不明な点が多いです。

子宮腺筋症とは？

子宮腺筋症は、30代から40代の女性に起こりやすい良性の病気です。病気が起こる原因についてはまだはっきりとわかっていません。

通常、月経は子宮内膜が剥がれることで起こります。子宮腺筋症は子宮内膜に似た組織が子宮の筋肉の中に発生する病気で、月経痛や慢性的な腹痛、性交時の痛み、排便時の痛み、過多月経(経血量の増加)、不正出血(月経時以外の出血)などの症状を引き起こすことがわかっています。



子宮腺筋症の人の不妊治療

これまで、子宮腺筋症と不妊症との関連については不明な点が多かったのですが、近年、いろいろなことがわかってきました。

①子宮腺筋症と不妊症の関連

不妊症の原因には、卵管や精子の異常などさまざまな要因があることが知られています。子宮腺筋症も不妊症を引き起こす要因のひとつと推測されていますが、一般不妊治療に子宮腺筋症が影響を及ぼすかどうかの明らかな結論は出ていません。

一方で、体外受精・胚移植における妊娠成績については、次のようなことがわかってきました。

②体外受精・胚移植における子宮腺筋症と臨床的妊娠率の関係

近年の研究では、子宮腺筋症を発症している女性は、そうでない人と比較して、体外受精・胚移植による臨床的妊娠率が低下することが明らかになってきています¹⁻⁵⁾。

③体外受精・胚移植における子宮腺筋症と流産率の関係

子宮腺筋症を発症している女性は、そうでない人と比較して、体外受精・胚移植における妊娠後の流産率が上昇することが明らかになってきています¹⁻⁵⁾。

④胚移植前のGnRHアゴニスト製剤の使用

上記②と③への対策として、胚移植前にGnRHアゴニスト製剤を使うことの有効性について、議論が深まりつつあります。GnRHアゴニスト製剤には、女性ホルモンの分泌量を減らすことで子宮腺筋症の勢いを緩和して、一時的に病変を縮小させる効果があります。

子宮腺筋症では着床率の低下や流産率の上昇がいらわれていますが、採卵時にGnRHアゴニスト製剤を長期的に使用する方法(ロング法、ウルトラロング法)を採用したり、胚移植によって体外受精で得られた受精卵を子宮に戻す前に、1~2か月間、GnRHアゴニスト製剤を使用して子宮腺筋症を縮小させる方法により、着床率や流産率に改善がみられたという報告があります⁶⁾。

⑤子宮腺筋症の病変のみを除去する手術と妊娠の関係

従来より、子宮腺筋症の根本的な治療は子宮摘出術(子宮をすべて摘出する手術)とされており、現在もその基本的な考え方は変わっていません。しかし、妊娠を希望する場合は子宮の摘出はできません。近年、子宮を残しつつ、子宮腺筋症の症状(痛み、出血など)を改善する目的で、子宮腺筋症の病変のみを切除する手術療法(「子宮腺筋症病巣除去術」、「子宮腺筋症核出術」などと呼ばれる)が行われています⁷⁾。この手術によって症状が改善し、手術後の妊娠が可能となることはわかっていますが、妊娠率が改善するかどうかの結論はまだ出ていません。

しかし、流産率が減少するという報告は見られています⁸⁾。ただし、手術後の妊娠には子宮破裂(*5)といった合併症が生じるリスクがあるため、妊娠を目的とした子宮腺筋症病巣除去術については今後の検討課題といえます。

治療法開発に向けたさまざまな研究

近年、子宮腺筋症そのものの治療法開発のため、さまざまな基礎研究が行われています。東京大学や順天堂大学、国立がん研究センター研究所の共同研究では、子宮内膜や子宮腺筋症病巣の遺伝子異常が病気の発生にかかわる可能性を報告しています⁹⁾。また、東京大学ではマウスを用いた動物実験モデルを報告しており、子宮腺筋症の発生・悪化にかかわる遺伝子についての研究が進みつつあります¹⁰⁾。これらの基礎研究によって、不妊治療に影響を与えない子宮腺筋症に対する薬物療法の開発が期待されています。

用語解説

*1:一般不妊治療

体外受精・胚移植以外の不妊治療。自然もしくは排卵誘発剤による排卵のタイミングに合わせて性交渉を行うタイミング法や、射出した精子を体外で濃縮し、濃縮した懸濁液を細い管で子宮に注入する人工授精を指す。

*2:体外受精・胚移植・凍結融解胚移植

体外受精とは、卵巣に直接針を刺して卵子を回収（採卵）し、体外で卵子と精子を受精させた後、受精卵（胚）を培養皿の中で成熟させること。胚移植は、体外受精の後に、妊娠を目的として受精卵（胚）を子宮に戻すこと。採卵した周期に胚に戻す「新鮮胚移植」と、胚を一度凍結させ、別の周期に融かして子宮に戻す「凍結融解胚移植」がある。

*3:臨床的妊娠率

経膈超音波で「胎嚢」と呼ばれる胎児を包む袋が確認できた状態を「臨床的妊娠」といい、臨床的妊娠に至る確率を「臨床的妊娠率」という。妊娠判定で陽性でも胎嚢が確認できていない状態は「生化学的妊娠」といい、妊娠回数には含めない。

*4:GnRHアゴニスト製剤

子宮腺筋症を悪化させるエストラジオール（女性ホルモン）は、卵巣から分泌される。GnRHアゴニスト製剤は脳の下垂体に作用して卵巣のホルモン分泌を抑える働きがあるため、エストラジオールの分泌が抑えられて子宮腺筋症の勢いが弱まる。GnRHアゴニスト製剤には「リュープロレリン」などの製剤が含まれる。

*5:子宮破裂

妊娠によって子宮が増大した際に、手術をした子宮の傷跡が断裂し、大出血をきたす病態。母児の生命にかかわる重大な産科合併症のひとつ。

【参考文献】

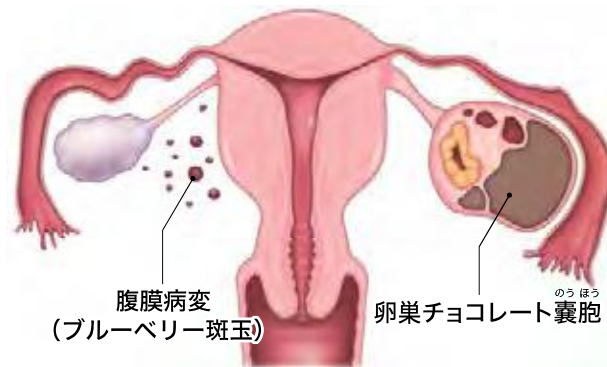
- 1) Buggio L, et al.: Adenomyosis: Impact on Fertility and Obstetric Outcomes. *Reprod Sci.* 28(11): 3081-3084, 2021.
- 2) Horton J, et al.: Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 25(5): 592-632, 2019.
- 3) Nirgianakis K, et al.: Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 42(1): 185-206, 2021.
- 4) Vercellini P, et al.: Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 29(5): 964-977, 2014.
- 5) Younes G, et al.: Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 108(3): 483-490, e3, 2017.
- 6) Rocha TP, et al.: Fertility-Sparing Treatment of Adenomyosis in Patients With Infertility: A Systematic Review of Current Options. *Reprod Sci.* 25(4): 480-486, 2018.
- 7) Fujishita A, et al.: Modified reduction surgery for adenomyosis. A preliminary report of the transverse H incision technique. *Gynecol Obstet Invest.* 57(3): 132-138, 2004.
- 8) Tamura H, et al.: Clinical outcomes of infertility treatment for women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol.* 16(3): 276-282, 2017.
- 9) Inoue S, et al.: Uterine adenomyosis is an oligoclonal disorder associated with KRAS mutations. *Nat Commun.* 10(1): 5785, 2019.
- 10) 平岡毅大 他: マウス子宮腺筋症モデルを用いた子宮腺筋症発生における転写因子 STAT3 の機能解析. *日エンドメトリオーシス会誌.* 42: 34-35, 2021.

Point

- ①子宮内膜症とは、子宮内膜に似た組織が子宮の外に発育し、月経のたびに出血や炎症を起こして痛みや不妊症の原因となる病気です。
- ②子宮内膜症が不妊症の原因になるメカニズムとしては、卵管の周りなどが癒着することによる物理的なものと、子宮内膜症の病巣から分泌されるプロスタグランジンなどの生理活性物質が腹腔内の環境に悪影響を及ぼす化学的なものがあります。
- ③子宮内膜症がある不妊症の治療は、年齢、卵巢予備能（卵巢がもっているであろう力）、卵管の機能、パートナーの精液の状態などの検査結果を総合的に判断して決定します。
- ④卵巢子宮内膜症性^{のうほう}嚢胞（*1）に対する手術療法は、自然妊娠を望む人には有効ですが、生殖補助医療（*2）が必要な人への効果は十分ではありません。
- ⑤子宮内膜症がある不妊症には、多くの場合、生殖補助医療が有効です。その妊娠率は年齢により左右されるため、生殖補助医療の開始時期を逸しないことが重要です。

子宮内膜症とは？

子宮内膜症は、子宮内膜に似た組織が子宮外に生着し、月経のたびに出血や炎症を起こして痛みや不妊の原因となる病気です²⁾。卵管周囲にできると、癒着を起こしたり、腹腔内や卵巢および子宮に免疫学的・内分泌学的影響（*3）を及ぼし、卵子や受精卵に影響を与えられています。子宮内膜症がある女性の約3割が不妊症になるといわれ、また不妊症の女性の約半数に子宮内膜症が見つかるといわれています。

子宮内膜症の人の不妊治療¹⁾

子宮内膜症による不妊症が疑われる場合、以下の項目を総合的に判断して治療方針を決定します³⁻⁷⁾。

- 年齢
- 卵巢予備能
 卵巢がもっているであろう力。下垂体ホルモン、卵巢ホルモン、抗ミュラー管ホルモン（AMH）値や超音波で卵巢を観察して測定します。

- 卵管の機能
子宮卵管検査などで診断します。
- パートナーの精液の状態 など

年齢が高い場合(子宮内膜症取扱い規約では36歳以上)は、手術適応のある子宮内膜症がなければ生殖補助医療を考えます。35歳以下の場合是一般不妊治療(*4)も可能ですが、長くても12か月で妊娠にいたらなければ腹腔鏡手術を検討します。不妊治療中は子宮内膜症の状態が悪化することが多く、また治療成績は年齢に左右されます。同じ治療法を長期間継続することは避け、生殖補助医療にステップアップする時期を逃さないことが大切です^{8,9)}。

なお、子宮内膜症に対するホルモン療法は、自然排卵を抑制する方法のため、一般不妊治療を前提とする場合は適していません。生殖補助医療を前提とする場合も、基本的には積極的に勧められません。

子宮内膜症の治療薬への期待

現在、東京大学産婦人科をはじめとするいくつかの施設で、子宮内膜症が腹腔内の環境や卵巣機能に悪影響を及ぼすメカニズムや、その改善方法に関する研究が行われています¹⁰⁻¹²⁾。その結果によっては、今後新たな治療薬などで子宮内膜症による不妊症が克服される可能性があります。

用語解説

*1: 卵巣子宮内膜症性嚢胞^{のうほう}

子宮内膜症が卵巣にできた状態。病巣が袋状になり中に古い血液のような液体が溜まるため「嚢胞」と呼ぶ。チョコレート嚢胞とも。

*2: 生殖補助医療 (ART: Assisted Reproductive Technology)

一般不妊治療に比べてより専門的な不妊治療。卵子と精子を体外に取り出して受精させてから子宮に戻す「体外受精」、受精を人工的に行う「顕微授精^{けんび}」、受精卵(胚)を子宮に移植する「胚移植」などの総称。

*3: 免疫学的・内分泌学的影響

子宮内膜症の病巣で生理活性物質が作られたり、卵巣などから分泌されるホルモンなどが低下することで、炎症や組織の変性、癒着などが起こり、排卵や受精・着床など妊娠の過程に影響を与えること。

*4: 一般不妊治療

体外受精・胚移植以外の不妊治療。自然もしくは排卵誘発剤による排卵のタイミングに合わせて性交渉を行うタイミング法や、射出した精子を体外で濃縮し、濃縮した懸濁液^{けんたくえき}を細い管で子宮に注入する人工授精を指す。

【参考文献】

- 1) 子宮内膜症取り扱い規約第2部 診療編 第三版. 日本産科婦人科学会編. 金原出版, 2021.
- 2) Hart RJ, et al.: Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev.* (2):CD004992, 2008.
- 3) Olive DL, et al.: Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 44(1):35-41, 1985.
- 4) Barbosa MA, et al.: Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 44(3):261-278, 2014.
- 5) Hamdan M, et al.: The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 21(6):809-825, 2015.
- 6) Muzii L, et al.: Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 110(5):932-940, e1, 2018.
- 7) Somigliana E, et al.: Ovarian stimulation and endometriosis progression or recurrence: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 38(2):185-194, 2019.
- 8) Dunselman GA, et al.: ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 29(3):400-412, 2014.
- 9) Brown J, et al.: Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* (3):CD009590, 2014.
- 10) Tamura H, et al.: A pilot study to search possible mechanisms of ultralong gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in IVF-ET patients with endometriosis. *J Ovarian Res.* 7:100, 2014.
- 11) Izumi G, et al.: Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 44(2):191-198, 2018.
- 12) Takeuchi A, et al.: Endometriosis Triggers Excessive Activation of Primordial Follicles via PI3K-PTEN-Akt-Foxo3 Pathway. *J Clin Endocrinol Metab.* 104(11):5547-5554, 2019.

子宮内膜が薄い人の不妊症

Point

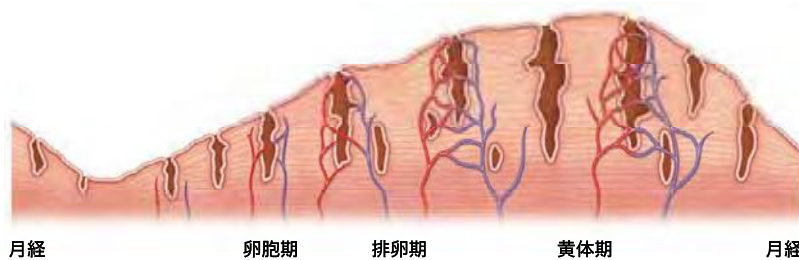
- ① 子宮内膜は、受精卵が着床するために月経周期のたびに厚くなります。子宮内膜が厚くならないと、妊娠率が下がる傾向にあるという報告があります。
- ② 子宮内膜が厚くならない原因には、子宮の手術歴や子宮内膜の癒着（アッシャーマン症候群(*1)）があります。
- ③ 調整した自分の血液を子宮の中に投与する PRP 療法(*2)が、子宮内膜を厚くする新たな治療法として期待されています。

子宮内膜の厚みとは？

子宮内膜とは、子宮の内側にある着床が起こる部分で、子宮の内側を覆う膜のようなものです。子宮内膜は月経中は薄く、月経が終わって女性ホルモンが増加するとともに、排卵日頃まで徐々に厚みを増していきます。

しかし、妊娠しにくい女性では、排卵日になっても子宮内膜が十分に厚くならない人がいます。子宮内膜が薄いほど妊娠率が下がる傾向にあるという報告があり¹⁾、原因には子宮の手術歴（流産手術や子宮筋腫の手術）²⁾や子宮内膜の癒着（アッシャーマン症候群）³⁾などがあります。

子宮内膜の厚みは経腔超音波検査で測定できます。また、アッシャーマン症候群は子宮鏡検査により診断されます。



図：子宮内膜の変化

子宮内膜が薄い人の不妊治療

子宮内膜を厚くする治療については積極的な研究が行われていますが、まだ確立された治療法はありません。現状では、女性ホルモンや血流を改善する薬物治療が行われることがあります。また、一部の施設では PRP 療法によって子宮内膜を厚くする治療が行われています。子宮内膜が薄い人やアッシャーマン症候群などにより妊娠しづらい人に対して、PRP 療法が妊娠率や出産率を改善することが期待されています⁴⁾。

用語解説

*1:アッシャーマン症候群

炎症などが原因で子宮内膜が癒着して狭くなった状態。不妊症の原因となったり、経血量が減るなどの症状が起こる。

*2:PRP (Platelet-rich plasma:多血小板血漿)療法

採取した血液から血小板を多く含む血漿を取り出し、子宮の中に投与する治療法。組織修復を促進する働きがあり、子宮内膜を厚くする作用が期待されている。

【参考文献】

- 1) Liu KE, et al.: The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. Hum Reprod. 33: 1883-1888, 2018.
- 2) Azumaguchi A, et al.: Role of dilatation and curettage performed for spontaneous or induced abortion in the etiology of endometrial thinning. J Obstet Gynaecol Res. 43: 523-529, 2017.
- 3) Zhang Y, et al.: Unresponsive thin endometrium caused by Asherman syndrome treated with umbilical cord mesenchymal stem cells on collagen scaffolds: a pilot study. Stem Cell Res Ther. 12: 420, 2021.
- 4) Kusumi M, et al.: Intrauterine administration of platelet-rich plasma improves embryo implantation by increasing the endometrial thickness in women with repeated implantation failure: A single-arm self-controlled trial. Reprod Med Biol. 19: 350-356, 2020.

Point

- ① 子宮内膜ポリープとは、子宮内腔にできる良性のポリープです。
- ② 子宮内膜ポリープがあると「不正子宮出血」、「過多月経」、「過長月経」などがみられますが、無症状の場合もあります。
- ③ 子宮内膜ポリープは、受精卵の着床を妨げて不妊症の原因になることがあります。
- ④ 不妊症の人の子宮内膜ポリープは、除去により妊娠率、着床率、生児獲得率(*1)を向上する可能性が高いと考えられます¹⁾。しかし、すべてに治療が必要なわけではなく、経過観察する場合があります。
- ⑤ 治療には薬物療法と手術療法があります。確実にポリープを除去するためには、子宮鏡下手術(*2)が勧められます。

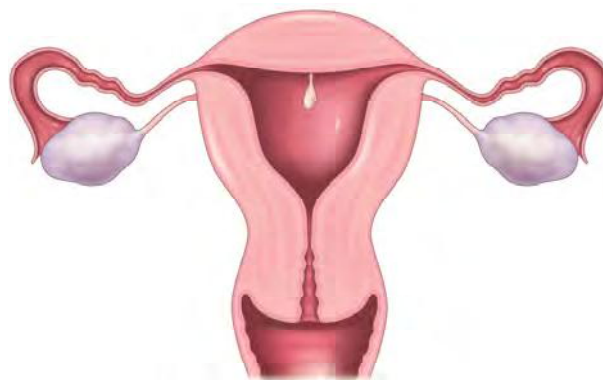
子宮内膜ポリープとは？

子宮内膜ポリープは、子宮内膜が過度に厚くなったり、細胞が増殖することで、子宮内腔に突出してできる良性の腫瘍です。女性ホルモンであるエストロゲンが多く分泌される「エストロゲン作用依存性」などが原因とされています。

月経時期以外に子宮から出血が起こる「不正子宮出血」、1回の経血量が多い(150ml以上)「過多月経」、月経日数が通常より長い(8日以上)「過長月経」など、さまざまな症状を示すこともあれば、無症状の場合もあります。子宮内膜ポリープが一定の大きさになると受精卵の着床を阻害するため、不妊症の原因となることがあります。

子宮内膜ポリープは、一般女性の約10%に存在していると推定されます²⁾。不妊症の人の人では、ポリープの発現率は約24%³⁾といわれています。

超音波検査で子宮内膜ポリープが疑われた場合は、ソノヒステログラフィー(*3)や子宮鏡検査(*4)で直接観察して診断します。



図：子宮内膜ポリープの例

子宮内膜ポリープの治療

すべての子宮内膜ポリープに治療が必要なわけではなく、経過観察する場合がありますが、ポリープを除去することで妊娠率、着床率、生児獲得率が向上する可能性が高いと考えられます¹⁾。妊娠率が向上する理由として、以下がなくなるためと考えられています。

- 不正子宮出血
- 子宮内膜の炎症性変化(* 5)
- 子宮内腔への精子輸送障害(* 6)
- 着床障害(* 7)

治療方法には、低用量ピルまたは中用量ピルを数か月内服する薬物療法と、子宮内腔をすべて搔爬(掻爬)かきとる)する子宮内容除去術と子宮鏡下手術があります。

子宮鏡下手術はポリープを除去することができる確率が高く、安全で確実な方法であり、再発や症状の再燃を防ぐこともできる治療法として勧められます⁴⁾。

用語解説

* 1: 生児獲得率

妊娠が継続して子どもが生まれる確率。

* 2: 子宮鏡下手術

子宮鏡と呼ばれる細い内視鏡(スコープ)を腔から子宮内に挿入し、モニターで観察しながらポリープなどを切除する手術。

* 3: ソノヒステログラフィー

子宮腔内に生理食塩水を注入して子宮内腔を広げ、経腔超音波検査で子宮内膜の異常を調べる方法。

* 4: 子宮鏡検査

子宮鏡と呼ばれる細い内視鏡(スコープ)を腔から子宮内に挿入し、モニターで確認しながら子宮内を観察する検査。

* 5: 子宮内膜の炎症性変化

子宮内膜が損傷を受け、防御反応として起こる変化が起きている状態。

* 6: 子宮内腔への精子輸送障害

通常、精子は子宮頸管から分泌される粘液により子宮腔内に入りやすくなるが、なんらかの影響で精子が通過しづらくなる状態。

* 7: 着床障害

良好な受精卵(胚)を、子宮内に繰り返し移植しても妊娠に至らない状態。

【参考文献】

- 1) Lieng M, et al.: Treatment of endometrial polyps: a systemic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 89: 992-1002, 2010.
- 2) Clark TJ, et al.: A randomised controlled trial of outpatient versus inpatient polyp treatment (OPT) for abnormal uterine bleeding. *Health Technol Assess.* 19(61), 2015.
- 3) Varasteh NN, et al.: Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol.* 94: 168-171, 1999.
- 4) Preutthipan S, et al.: Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril.* 83: 705-709, 2005.

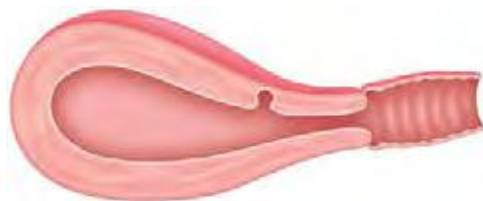
帝王切開癒痕部症候群の人の不妊症

Point

- ①「帝王切開癒痕部症候群^{はんこん}」とは、帝王切開の術後、縫合部位になんらかの不都合が生じる状態のことです。
- ②月経の異常や不正性器出血、月経痛などの痛みなどのほか、不妊症となる可能性もあります。
- ③妊娠を希望する場合、手術が有効なことがあると考えられています。手術にはさまざまな方法があり、患者さんの状態により最適な方法を選択します。

帝王切開癒痕部症候群^{はんこん}とは？

帝王切開術では、子宮の下部を横に切開して赤ちゃんを取り出す「子宮体下部横切開」という方法が一般的ですが、縫い合わせた部位に、術後しばらくしてさまざまな不都合が生じる状態を「帝王切開癒痕部症候群」といいます。妊娠年齢の高齢化などの社会的背景により、帝王切開による分娩は世界の多くの地域で増加傾向にあります¹⁾。帝王切開術の増加にともない、帝王切開癒痕部症候群も増加しています。



図：帝王切開術後に子宮に生じた癒痕部

帝王切開癒痕部症候群の症状

切開した部位がなんらかの理由で正常に治癒しないと、その部分の筋層が薄くなってしまいます。筋層の薄いところに新しく新生血管(*1)が作られると、出血が起こり、血液の溜まりができることで、以下のような症状が起こります。

- 月経の出血が8日以上続く「過長月経」が起こる。
- 月経以外に性器からの出血が見られる「不正性器出血」が起こる。
- 切開によって筋層の連続性がなくなって子宮収縮がうまくいかず、月経痛や性交時痛を引き起こすことがある。
- 出血でできた血液の溜まりが精子の進入を妨げたり、溜まった血液が子宮体部(*2)に流入して着床(*3)を妨げ、不妊症の原因となる。

また、筋層が薄いため、次回の妊娠の際に子宮破裂につながるリスクがあります²⁾。

帝王切開癒痕部症候群になりやすい人とは？

帝王切開癒痕部症候群になりやすい人については、さまざまな研究が行われています。現時点では、次のような場合にリスクが高くなると考えられています³⁾。

- 妊娠糖尿病にかかっていた人
- 帝王切開術を2回以上受けた人
- BMIが高い人
- 長時間の陣痛後、緊急の帝王切開術で出産した人

また、帝王切開術により出産した後に以下の症状がみられる場合は、早めに産婦人科を受診することが大切です。

- 経血量が増えた
- 月経期間が長くなった
- 不正性器出血が見られる
- 次の妊娠を希望してもなかなか妊娠しない など

帝王切開癒痕部症候群の診断と治療

帝王切開癒痕部症候群の診断には、経膈超音波検査、MRI検査、子宮鏡検査が行われます。帝王切開癒痕部症候群の治療法はいくつかあり、妊娠の希望の有無などを含め、患者さんの状態によって治療法を選択します。

■妊娠を希望する場合

手術療法が有効である可能性が高いと考えられています⁴⁾。

手術療法には、子宮鏡(*4)で子宮の内側から癒痕組織を切除し、新生血管を焼灼する方法、腹腔鏡(*5)や開腹手術によって子宮の外側から癒痕部を切除し、子宮を縫い直す方法、膈の方から癒痕部を切除し、子宮を縫い直す方法などがあります。

どの方法が最もよいかは明確にわかっていません。子宮鏡を用いた方法が、子宮の厚みや出血の溜まりの改善に有効とする報告があります⁵⁾。また、子宮筋層がかなり薄くなっている場合は妊娠時の子宮破裂のリスクが高いため、腹腔鏡または開腹手術で子宮を縫い直すことが有効とする考えもあります。

患者さんの状態に適した手術療法を選択することで、術後の症状を改善したり、次の妊娠において良好な結果が得られることが多いようです。

■妊娠を希望しない場合

ホルモン剤の服用により症状が改善することがあります。

用語解説

*1:新生血管

傷が治る過程で、新たに作られる細かい血管。

*2:子宮体部

子宮は、膣とつながる入り口部分の「子宮頸部」と、子宮の奥にある袋状の「子宮体部」から成る。子宮体部は月経が起きたり、妊娠が成立して胎児が育つ場所。子宮頸部には赤ちゃんが出ないように支える役割がある。

*3:着床

子宮の中に入った受精卵(胚)が子宮内膜に着床して、胎盤を形成する過程のこと。妊娠成立の第一段階。

*4:子宮鏡

膣から子宮に挿入し、子宮内の観察や病変の切除などを行うための器具。腹部に傷ができない。

*5:腹腔鏡

腹部に数か所つけた1 cm程度の穴に挿入し、お腹の中の状態を見ながら手術を行うための器具。

【参考文献】

- 1) 厚生労働省：平成29年度（2017）人口動態統計（確定数）。2018.
- 2) Bhagavath B, et al.: Optimal management of symptomatic cesarean scar defects. Fertil Steril. 110(3): 417-418, 2018. PMID 30098693
- 3) ntliia-Langsjö RM, et al.: Cesarean scar defect: a prospective study on risk factors. Am J Obstet Gynecol. 219(5): 458.e1-458.e8, 2018. PMID 30240650
- 4) Tsuji S, et al.: Management of secondary infertility following cesarean section: Report from the Subcommittee of the Reproductive Endocrinology Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. J Obstet Gynaecol Res. 41(9): 1305-1312, 2015. PMID 26096819
- 5) Tsuji S, et al.: Impact of hysteroscopic surgery for isthmocele associated with cesarean scar syndrome. J Obstet Gynaecol Res. 44(1): 43-48, 2018. PMID 28892298

たのうほうせい 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の人の 不妊症

Point

- ①多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)は、排卵障害の最大の要因で、不妊症の原因となります。不妊症以外にも、代謝疾患(2型糖尿病、脂質異常症など)など、さまざまな病気のリスクでもあります。
- ②多嚢胞性卵巣症候群の排卵障害に対する治療の基本は、生活改善、薬物療法、手術療法です。
- ③薬物療法により卵胞の発育がうまくいかない場合、生殖補助医療へのステップアップを検討します。
- ④多嚢胞性卵巣症候群は、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)(*1)の最大のリスク因子です。

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)とは？

卵巣内にある成熟した卵胞から、卵子が排出しないことを「排卵障害」といいます。排卵がなければ妊娠が成立せず、不妊症の原因となります。多嚢胞性卵巣症候群(PCOS:Polycystic Ovary Syndrome)は、排卵障害の最も大きなリスク要因で、男性ホルモンが高くなり、排卵されないまま卵巣内に卵胞が溜まるという症状があらわれます。ゴナドトロピン分泌異常(*2)やインスリン抵抗性(*3)など、さまざまな要因が複雑に関連して起こる病気です¹⁾。不妊症以外にも、周産期合併症、2型糖尿病や脂質異常症などの代謝疾患、心筋梗塞、脳卒中、精神疾患などのリスクが高まることが知られています。



卵巣に溜まった卵胞

そのため、思春期から閉経後に至るまで、それぞれのライフステージに応じて、専門領域の治療法を組み合わせるケアを行うことが必要と考えられています²⁻⁴⁾。

多嚢胞性卵巣症候群で起こる排卵障害の治療

治療の基本は生活習慣の改善(肥満がある場合)と薬物療法で、必要に応じて手術療法も検討します^{5,6)}。多嚢胞性卵巣症候群に対する一般不妊治療(*4)では、薬物療法が適さない場合や、発育卵胞数のコントロールが難しく多胎妊娠(*5)のリスクが高い場合は、生殖補助医療(*6)へのステップアップを考慮します。

多嚢胞性卵巣症候群は卵巣過剰刺激症候群の最大のリスク因子であるため、不妊治療では排卵誘発法などを工夫することが推奨されています^{5,7,8)}。

多嚢胞性卵巣症候群の環境要因に着目した研究

多嚢胞性卵巣症候群は家族性が高い傾向があり、最近の研究から、多嚢胞性卵巣症候群の人の子供(女性)は多嚢胞性卵巣症候群の発症リスクが高いことがわかってきました^{9,10)}。さらに、発症には遺伝学的

な影響よりも、環境が強く関係していることもわかってきています^{11,12)}。

環境要因としては、

- 小胞体ストレス(* 7)など卵胞局所の環境¹³⁻¹⁷⁾
- 胎児期の環境¹⁸⁻²⁰⁾
- 生活習慣

などがあります。これらを改善することは、多嚢胞性卵巣症候群の発症予防や新たな治療につながる可能性があります。

東京大学産婦人科では、多嚢胞性卵巣症候群に対する新たな予防法や治療を確立するため、小胞体ストレスや終末糖化産物(AGEs)(* 8)の蓄積といった卵巣局所の環境、胎児期アンドロゲン過剰曝露(* 9)、腸内細菌叢^{そそう}などの環境因子に着目した多嚢胞性卵巣症候群の病態形成などに関する基礎的研究を行っています。

用語解説

* 1: 卵巣過剰刺激症候群(OHSS: Ovarian Hyperstimulation Syndrome)

排卵誘発剤の刺激が強すぎることで、卵巣が肥大する合併症。全身の毛細血管から液体成分が漏れやすくなり、胸水や腹水が溜まる。重篤な場合は血液が濃縮して血栓塞栓症を引き起こす。

* 2: ゴナドトロピン分泌異常

ゴナドトロピン(性腺刺激ホルモン)は、脳の下垂体から分泌されるホルモン。分泌異常が起こると卵胞の発育・成熟や排卵に支障をきたす。

* 3: インスリン抵抗性

高血糖の状態が続くことでインスリンに対する反応が低下し、血糖を下げるインスリンの作用が十分に発揮できない状態のこと。インスリン抵抗性の状態が続くと2型糖尿病を引き起こす。

* 4: 一般不妊治療

体外受精・胚移植以外の不妊治療。自然もしくは排卵誘発剤による排卵のタイミングに合わせて性交渉を行うタイミング法や、射出した精子を体外で濃縮し、濃縮した懸濁液^{けんたくえき}を細い管で子宮に注入する人工授精を指す。

* 5: 多胎妊娠

ふたご、みつごの妊娠のこと。多胎妊娠では、早産や妊娠高血圧症候群などさまざまな合併症が増加し、単胎妊娠と比べて母児ともにハイリスクとなる。

* 6: 生殖補助医療(ART: Assisted Reproductive Technology)

一般不妊治療に比べてより専門的な不妊治療。卵子と精子を体外に取り出して受精させてから子宮に戻す体外受精、受精を人工的に行う顕微授精、受精卵(胚)を子宮に移植する胚移植などの総称。

* 7: 小胞体ストレス

「小胞体」とは、生体が恒常性を維持するために欠かせない、細胞の小器官のひとつで、タンパク質の取り込みや脂質・糖代謝などを行う小胞体に、正常な構造を取らないタンパク質が蓄積した状態を「小胞体ストレス」といい、糖尿病、神経変性疾患、がんなど、さまざまな病気の発症に関係する。

* 8: 終末糖化産物 (AGEs: Advanced Glycation End Products)

高タンパク、高脂質の食物を高温無加湿で調理した際に多く発生する物質。強い毒性があり、老化を進める原因物質とされる。AGEsが卵巣に多く蓄積すると、多嚢胞性卵巣症候群の原因となることが報告されている。

* 9: 胎児期アンドロゲン過剰曝露^{ばくろ}

胎児が高濃度のアンドロゲン(男性ホルモン)にさらされる状態。多嚢胞性卵巣症候群の人の子宮内は高アンドロゲン状態となる。

【参考文献】

- 1) Azziz R: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 132:321-336, 2018.
- 2) Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group: Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 27: 14-24, 2012.
- 3) Wilde MA, et al.: Cardiovascular and Metabolic Health of 74 Children From Women Previously Diagnosed With Polycystic Ovary Syndrome in Comparison With a Population-Based Reference Cohort. *Reprod Sci.* 25: 1492-1500, 2018.
- 4) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 81:19-25, 2004.
- 5) Teede HJ, et al.: on behalf of the International PCOS Network. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018, available at <https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos>.
- 6) Franik S.: Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril.* 103(2):353-355, 2015.
- 7) Youssef MA, et al.: Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* Oct 31;(10), 2014.
- 8) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril.* 106(7):1634-1647, 2016.
- 9) Crisosto N, et al.: Higher luteinizing hormone levels associated with antimüllerian hormone in postmenarchal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 111(2):381-388, 2019. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.10.011
- 10) Risal S, et al.: Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Nat Med.* 25(12):1894-1904, 2019. doi:10.1038/s41591-019-0666-1
- 11) Escobar-Morreale HF: Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 14(5):270-284, 2018. doi:10.1038/nrendo.2018.24
- 12) Dunaif A: Perspectives in polycystic ovary syndrome: From hair to eternity. *J Clin Endocrinol Metab.* 101(3):759-768, 2016. doi:10.1210/jc.2015-3780
- 13) Harada M, et al.: Endoplasmic reticulum stress: A key regulator of the follicular microenvironment in the ovary. *Mol Hum Reprod.* 27(1):1-13, 2021. doi:10.1093/molehr/gaaa088
- 14) Takahashi N, et al.: Activation of Endoplasmic Reticulum Stress in Granulosa Cells from Patients with Polycystic Ovary Syndrome Contributes to Ovarian Fibrosis. *Sci Rep.* 7(1):1-13, 2017. doi:10.1038/s41598-017-11252-7
- 15) Azhary JMK, et al.: Endoplasmic reticulum stress activated by androgen enhances apoptosis of granulosa cells via induction of death receptor 5 in PCOS. *Endocrinology.* 160(1):119-132, 2019. doi:10.1210/en.2018-00675
- 16) Azhary JMK, et al.: Androgens Increase Accumulation of Advanced Glycation End Products in Granulosa Cells by Activating ER Stress in PCOS. *Endocrinology.* 161(2), 2020. doi:10.1210/endo/bqaa015
- 17) Kunitomi C, et al.: Induction of aryl hydrocarbon receptor in granulosa cells by endoplasmic reticulum stress contributes to pathology of polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reprod.* 27(3):1-13, 2021. doi:10.1093/molehr/gaab003
- 18) Filippou P, et al.: Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS? *Hum Reprod Update.* 23: 421-432, 2017.
- 19) Thackray VG: Sex, Microbes, and Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 30(1):54-65, 2019. doi:10.1016/j.tem.2018.11.001
- 20) Kusamoto A, et al.: Temporal relationship between alterations in the gut microbiome and the development of polycystic ovary syndrome-like phenotypes in prenatally androgenized female mice. *FASEB J.* 35(11):1-16, 2021.

Point

- ① 卵管留水症は、不妊症の原因のひとつです。
- ② 卵管留水症を治療せず生殖補助医療(*1)を行っても、妊娠成績は不良です。
- ③ 治療には、卵管切除術、卵管結紮術、卵管開口術、卵管穿刺、卵管閉塞術といった手術療法が有効な場合があります。

卵管留水症とは？

卵管留水症(卵管留水種とも)は、卵管の中に分泌液が溜まって卵管が拡張した状態です。原因として、クラミジア感染症、子宮内膜症、異所性妊娠(子宮外妊娠)(*2)、腹部手術の経験などが挙げられます²⁾。主な症状として、おりものの増加、不正性器出血、腹痛などがあり、不妊症の原因となります。

卵管留水症は、超音波検査や子宮卵管造影検査により、卵管の拡張を確認することで診断します。月経周期によって卵管が拡張する度合いが変動することがあるため、月経周期を変えて、再度検査を行うこともあります¹⁾。

卵管留水症の人の不妊治療

タイミング法や人工授精などの一般不妊治療で妊娠に至らない場合は、生殖補助医療や手術療法を検討します。しかし、卵管留水症を治療しないまま生殖補助医療を行っても、妊娠成績は不良であるといわれています³⁾。

手術によって術後の生殖補助医療の治療成績が改善したという報告があります⁴⁻⁶⁾。手術療法には以下の方法があります。

卵管切除術	卵管を切って取り除く手術。腹腔鏡で行われることが多い。
卵管開口術	卵管の一部を切って、液体が腹腔内に流れ出るようにする手術。腹腔鏡で行われることが多い。
卵管結紮術	卵管に溜まった液体が子宮に流入しないように、卵管と子宮の間を縛る手術。腹腔鏡で行われることが多い。
卵管閉塞術	卵管に溜まった液体が子宮に流入しないように、卵管の最も子宮に近い部分に、内側から塞栓物質を詰める手術。子宮鏡を用いて行う。
卵管留水症穿刺術	卵管に針を刺し、卵管に溜まった液体を吸い出す方法。主に経膈超音波で見ながら行う。

用語解説

* 1:生殖補助医療(ART:Assisted Reproductive Technology)

一般不妊治療に比べてより専門的な不妊治療。卵子と精子を体外に取り出して受精させてから子宮に戻す体外受精、受精を人工的に行う顕微授精、受精卵(胚)を子宮に移植する胚移植などの総称。

* 2:異所性妊娠(子宮外妊娠)

受精卵が、子宮腔以外の場所で着床し、生育した状態。

【参考文献】

- 1) Osuga Y, et al.: A case of hydrosalpinx associated with the menstrual cycle. Fertil Steril. 90(1):199, e9-11, 2008. PMID: 17920593
- 2) Gorwitz RJ, et al.: Population-attributable fraction of tubal factor infertility associated with chlamydia. Am J Obstet Gynecol. 217(3):336, e1-336.e16, 2017. PMID: 28532600
- 3) Capmas P, et al.: Management of Hydrosalpinx in the Era of Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol. 28(3):418-441, 2021. PMID: 32853797
- 4) D'Arpe S, et al.: Management of hydrosalpinx before IVF: a literature review. J Obstet Gynaecol. 35(6):547-550, 2015. PMID: 25436898
- 5) Chu J, et al.: Salpingostomy in the treatment of hydrosalpinx: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 30(8):1882-1895, 2015. PMID: 26082479
- 6) A Tsiami, et al.: Surgical treatment for hydrosalpinx prior to in-vitro fertilization embryo transfer: a network meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 48(4):434-445, 2016. PMID: 26922863

か すい たい せい せい せん き のう てい か 下垂体性性腺機能低下症の人の不妊症

Point

- ① 女性では、脳の下垂体から分泌される「卵胞刺激ホルモン (FSH: Follicle Stimulating Hormone)」と「黄体化ホルモン (LH: Luteinizing Hormone)」が卵巣に作用することで、卵胞の発育や排卵が起こります。
- ② このホルモン分泌に關与する脳の視床下部と下垂体に何らかの障害が起こると、卵胞刺激ホルモンや黄体化ホルモンの分泌が低下し、卵胞発育や排卵に支障が生じます。無月経や不妊症の原因となるため、必要に応じてホルモン値を調べる血液検査や頭部MRI検査を行います。
- ③ 妊娠を希望する場合は、卵胞刺激ホルモン・黄体ホルモンと同様の作用をもつ薬剤注射により、卵胞の発育を促します。

下垂体性性腺機能低下症とは？

下垂体は脳の一部を構成する臓器で、さまざまなホルモンを分泌する働きがあります。その中でも、卵胞刺激ホルモン (FSH) と黄体化ホルモン (LH) は、卵巣に作用して卵胞の発育と排卵を促すために必要不可欠で¹⁾、思春期以降に分泌が増加します。男性では、この2つのホルモンは精子の形成に必要なホルモンです。

下垂体性性腺機能低下症は、何らかの原因で下垂体の機能が障害され、卵胞刺激ホルモンや黄体化ホルモンの分泌が低下することで、無月経や不妊症を起こす病気です。原因として、先天性疾患、下垂体腫瘍(*1)、外傷、放射線照射、薬剤、シーハン (Sheehan) 症候群(*2)などが知られています^{2,3)}。下垂体腫瘍かどうかを見極めるため、下垂体から分泌されるホルモンを測定したり、必要に応じて頭部MRIなどの精密検査が勧められます⁴⁾。

下垂体性性腺機能低下症の不妊治療

下垂体性性腺機能低下症の患者さんが妊娠を希望する場合は、不足している卵胞刺激ホルモンと黄体化ホルモンと同様の作用をもつ薬剤を注射して、卵胞の発育を促します。また、患者さんの年齢、卵巣予備能(*3)、パートナーの精液の状態を考慮し、生殖補助医療(*4)が勧められることがあります。

用語解説

*1:下垂体腫瘍

下垂体にできる腫瘍で、多くの場合は良性。特定のホルモンを産生する「機能性腺腫」と、産生しない「非機能性腺腫」に分けられる。

*2:シーハン (Sheehan) 症候群

分娩時の大量出血により下垂体が虚血性壊死を起こし、下垂体の機能が低下する病気。

* 3: 卵巣予備能

卵巣内の卵子の数や質は、加齢に伴って低下することが知られている。卵巣予備能は卵巣に残された卵子の大まかな数。抗ミュラー管ホルモン (AMH) などのホルモンの値や、超音波検査で見た卵巣の状態などから推測する。

* 4: 生殖補助医療 (ART: Assisted Reproductive Technology)

一般不妊治療に比べて、より専門的な不妊治療。卵子と精子を体外に取り出して受精させてから子宮に戻す体外受精、受精を人工的に行う顕微授精、受精卵(胚)を子宮に移植する胚移植などの総称。

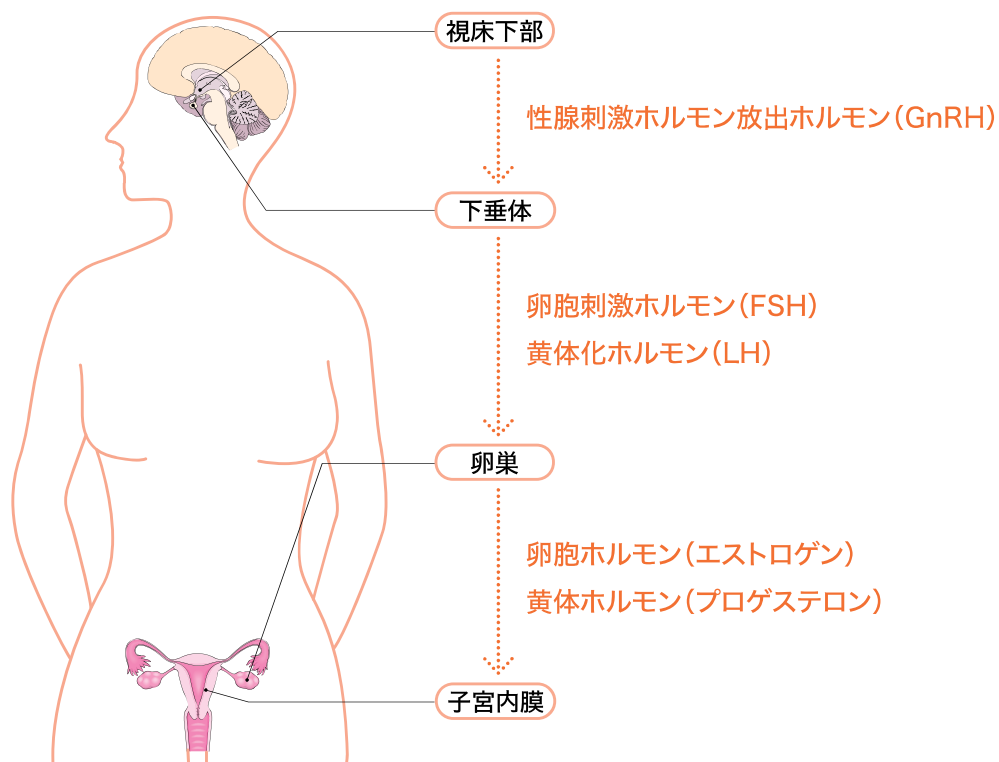


図: 女性ホルモンの調整のしくみ

【参考文献】

- 1) Abreu AP, et al.: Kaiser UB. Pubertal development and regulation. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 4(3):254-264, 2016.
- 2) Alexandraki KI, Grossman A. Management of Hypopituitarism. J Clin Med. 8(12), 2019.
- 3) Kilicli F, Dokmetas HS, Acibucu F. Sheehan's syndrome. Gynecol Endocrinol. 29(4):292-295, 2013.
- 4) Hirano M, Wada-Hiraike O, Miyamamoto Y, Yamada S, Fujii T, Osuga Y. A case of functioning gonadotroph adenoma in a reproductive aged woman. Endocr J. 66(7):653-656, 2019.

慢性子宮内膜炎の診断と治療

Point

- ①慢性子宮内膜炎は、子宮の内側を覆う子宮内膜に、原因となる菌が持続的に炎症を起こしている病気です。
- ②慢性子宮内膜炎は、胚移植(*1)を繰り返しても妊娠しない「反復着床障害」の主な原因になっていることが、最近の研究で明らかになっています。
- ③慢性子宮内膜炎の検査として、子宮内膜の組織診や子宮鏡検査が行われています。
- ④慢性子宮内膜炎を抗菌薬により治療することで、体外受精(*2)・胚移植の成績が改善する可能性があることがわかってきています。

慢性子宮内膜炎とは？

慢性子宮内膜炎とは、子宮内膜に、大腸菌やクラミジア、淋菌、ウレアプラズマなどの菌が持続的に感染し、慢性炎症を起こす病気です¹⁾。

異常なおりものや不正性器出血、下腹部痛などの症状がある場合もありますが、多くの場合は無症状です。そのため、検査をして初めて、慢性子宮内膜炎が判明する患者さんが多いことがわかっています²⁾。

反復着床障害の人では、慢性子宮内膜炎の頻度が高い

体外受精で得られた良い受精卵(胚)を、子宮に何度移植しても妊娠しない状態を「反復着床障害」といいます。反復着床障害は検査をしても原因が不明であることが多いため、妊娠のために胚移植を繰り返すしか方法がない、と追い詰められる患者さんもいます。最近では、症状がない反復着床障害の患者さんに、慢性子宮内膜炎の頻度が高い可能性が指摘されています³⁻⁶⁾。

慢性子宮内膜炎の検査

慢性子宮内膜炎の検査には、子宮内膜の組織診や子宮鏡検査などが行われます。組織診とは、子宮内膜組織の一部を採取し、「染色」という処理をして顕微鏡で異常な炎症細胞の有無を調べる検査です。慢性子宮内膜炎では、子宮内膜に炎症細胞(CD138陽性細胞)が生じるため、「CD138免疫染色法」という診断方法が用いられます⁷⁾。

子宮鏡検査は、子宮の中に細いカメラを入れて子宮内を観察する検査で、外来で行います。慢性子宮内膜炎の場合、子宮内膜が赤くなる、むくむ、などの症状のほか、微細なポリープが見られます⁸⁾。

慢性子宮内膜炎の治療

慢性子宮内膜炎の治療には、抗菌薬が使用されます⁶⁾。反復着床障害の人が、慢性子宮内膜炎が見つかり抗菌薬で治癒した場合、治癒しなかった患者さんと比べて妊娠率や妊娠が維持できる確率が高いとい

う報告があり、反復着床障害の治療としても期待されています。

東京大学医学部附属病院では、2016年に反復着床障害の専門外来を開設し、反復着床障害の原因を調べるスクリーニング検査(*3)を行っています。その結果、2021年6月までに外来を受診した反復着床障害の患者さんの46%が、慢性子宮内膜炎と診断されました。慢性子宮内膜炎と診断された人に抗菌薬治療を行ったところ、その後の不妊治療での妊娠率が高い傾向がみられました。慢性子宮内膜炎に対する抗菌薬の治療は、妊娠率を改善する可能性があると考えられています。

用語解説

*1:胚移植

胚移植は、体外受精の後に、妊娠を目的として受精卵(胚)を子宮に戻すこと。採卵した周期に胚に戻す「新鮮胚移植」と、胚を一度凍結させ、別の周期に融かして子宮に戻す「凍結融解胚移植」がある。

*2:体外受精

体外受精とは、卵巣に直接針を刺して卵子を回収(採卵)し、体外で卵子と精子を受精させた後、受精卵(胚)を培養皿の中で成熟させること。

*3:スクリーニング検査

簡便な検査により、集団の中から特定の病気が疑われる人を選び出す検査。

【参考文献】

- 1) Cicinelli E, et al.: Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 30(2):323-330, 2015. doi:10.1093/humrep/deu292
- 2) Vitagliano A, et al.: Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 110(1):103-112, e1, 2018. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.03.017
- 3) Kitaya K, et al.: Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 78(5), 2017. doi:10.1111/aji.12719
- 4) Johnston-MacAnanny EB, et al.: Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 93(2):437-441, 2010. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.12.131
- 5) Cicinelli E, et al.: Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol.* 79(1), 2018. doi:10.1111/aji.12782
- 6) Kasius JC, et al.: The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum Reprod.* 27(1):153-158, 2012. doi:10.1093/humrep/der341
- 7) Huang W, et al.: Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 140:103146, 2020. doi:10.1016/j.jri.2020.103146
- 8) Cicinelli E, et al.: Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril.* 112(1):162-173, e2, 2019. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.03.004

子宮収縮検査 (シネ cine MRI 検査)

Point

- ① 子宮の筋肉や子宮内膜の外側では、収縮するような運動(蠕動様運動)が起こっています。月経周期にともなって、収縮の頻度と方向が変わります。
- ② 子宮収縮を評価する検査には、超音波断層法を用いる「経腔超音波検査」と「シネ cine MRI 検査」があります。
- ③ 受精卵が子宮内膜に着床する時期に子宮収縮が活発に起こると、不妊症の原因になる可能性があります。
- ④ 子宮筋腫(*1)や子宮内膜症(*2)があると、子宮収縮が活発に起こる可能性があります。
- ⑤ 子宮収縮を抑える薬の中で、不妊症への効果が確立された治療薬はまだありません。

子宮内膜の蠕動様運動とは？

子宮内膜は受精卵が着床する場所です。子宮内膜と、その外側にある子宮筋層では周期的に収縮が起こり、子宮内膜の「蠕動様運動」といいます。

蠕動様運動は、月経周期にともなって、その頻度と収縮の方向が変化します¹⁾。月経期には月経血を子宮の外に排出するため、子宮の奥側(子宮底部)から子宮の入り口(子宮頸部)に向かって収縮します。反対に、排卵期には精子を子宮内に送り込むため、子宮頸部から子宮底部に向かって収縮します。受精卵が着床する黄体期は、子宮収縮の頻度が減少します。

子宮内膜の蠕動様運動を調べる方法

蠕動様運動を調べる方法として、「超音波断層法(経腔超音波検査)」と「磁気共鳴画像法(MRI)」があります。

- 超音波断層法(経腔超音波検査)

通常の産婦人科の診察で使われる超音波プローブを腔内に5分前後挿入したまま、子宮内膜を観察します。

- 磁気共鳴画像法(MRI)

短時間で連続して撮影し、動画を構築する「シネ cine MRI 検査」という方法で行います。

海外の報告では超音波断層法を用いたものが多いですが、日本では cine MRI 検査を用いた報告が多くみられます。cine MRI は、子宮内膜の蠕動様運動のほか、子宮や卵巣の異常を正確に評価することができます。

子宮内膜の蠕動様運動が活発な人への治療

子宮筋腫や子宮内膜症があると、子宮内膜の蠕動様運動が活発に起こる可能性があります^{2,3)}。子宮筋腫があり子宮内膜の蠕動様運動が活発に起こっている場合は、子宮筋腫摘出術などの手術療法により、

妊娠率が向上する可能性があります⁴⁾。

子宮に異常がなくても、着床期に子宮内膜の蠕動様運動が活発に起こっている場合は、受精卵が子宮外に押し出されやすくなるため妊娠しにくくなる可能性があります⁵⁾。子宮内膜の蠕動様運動を抑える薬剤の使用で妊娠率が上昇したという報告もありますが、確立された治療薬はまだありません⁶⁾。今後のさらなる研究が期待されています。

用語解説

*1:子宮筋腫

子宮の筋層にできる良性の腫瘍。 ⇒P9:Guide2参照

*2:子宮内膜症

子宮内膜の組織に似た組織が、子宮の外に発育する病気。 ⇒P16:Guide4参照

【参考文献】

- 1) Togashi K: Uterine contractility evaluated on cine magnetic resonance imaging. *Ann N Y Acad Sci.*1101:62-71, 2007. PMID: 17344519
- 2) Yoshino O, et al.: Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids. *Hum Reprod.* 25(10):2475-2479, 2010. PMID: 20719814
- 3) Leyendecker G, et al.: Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod.* 11(7):1542-1551, 1996. PMID: 8670152
- 4) Yoshino O, et al.: Myomectomy decreases abnormal uterine peristalsis and increases pregnancy rate. *J Minim Invasive Gynecol.* 19(1):63-67, 2012. PMID: 22070929
- 5) Fanchin R, et al.: Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 13(7):1968-1974, 1998. PMID: 9740459
- 6) Kuijsters NPM, et al.: Uterine peristalsis and fertility: current knowledge and future perspectives: a review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 35(1):50-71, 2017. PMID: 28456327

子宮内細菌叢検査

Point

- ① 体内の臓器にはさまざまな細菌が生着し、健康を保つための細菌叢(*1)が形成されています。
- ② 子宮内にも細菌叢が存在し、不妊症やその他の婦人科の病気との関連が調べられています。
- ③ 現段階では、ラクトバチルス属(乳酸菌の一種)が多いことが、良好な子宮内細菌叢と考えられています。

子宮内の細菌叢(フローラ)とは？

細菌は、感染症などの病気の原因となることもありますが、私たちの体にとって大変身近な存在です。体内のさまざまな臓器で細菌叢(フローラ)が形成され、体の健康を保つために一定の役割を担っていると考えられています。

細菌叢を形成する細菌は健康を保つために重要であり、細菌叢の異常は糖尿病などの生活習慣病やアレルギーなど、炎症性および免疫性の病気と関連することが注目されてきています¹⁾。一般的には、腸内細菌叢や、皮膚、口腔内などの細菌叢が知られています。

婦人科領域では、以前から腔内の細菌叢の存在が知られていましたが、子宮内は細菌が存在しない無菌状態だと考えられていました。しかし、科学技術の発達によって細菌の詳細な解析が可能となり、子宮内にも細菌が存在し、細菌叢を形成していることがわかってきました²⁾。

子宮内細菌叢と不妊症の関係

子宮内細菌叢は、子宮内に検査用の細い器具を入れて子宮内膜(*2)の細胞や子宮内腔(*3)の液体を採取し、含まれる細菌を解析して調べます。

現在、不妊症や婦人科の病気と子宮内細菌叢の関係が調べられており、子宮内に乳酸菌(*4)の一種であるラクトバチルス属が多いと、良好な子宮内細菌叢であると考えられています^{3,4)}。

子宮内細菌叢に関してはまだ不明な点が多いですが、不妊症の患者さんの子宮内細菌叢ではラクトバチルス属の割合が少ないという報告があります^{5,6,7)}。

そのため、子宮内細菌叢を調べてラクトバチルス属が少ない場合は、乳酸菌製剤(*5)により子宮内のラクトバチルス属を増やす治療が行われ始めています。

子宮内細菌叢の改善と不妊症

東京大学医学部附属病院で、子宮内細菌叢のラクトバチルス属の割合が低かった不妊症患者さん9名に抗菌薬と乳酸菌製剤を膣から入れる治療を行ったところ、ラクトバチルス属の割合が平均で6～7割増加しました。今後、子宮内細菌叢の治療法の確立に向けて、さらなる研究を行っていきます。

現段階では、子宮内細菌叢についてまだ明確になっていない点が多く、“子宮内細菌叢の改善は、妊娠成立や妊娠維持に本当に有効か”、“子宮内細菌叢に異常がある不妊症患者さんに対する、最も適切な治療法は何か”、“子宮内で細菌がどのような働きをしているのか”など、世界中で研究と議論が続けられています。

用語解説

*1:細菌叢(フローラ)

生きた細菌の集団。そのうち、人の体内に存在するものを「常在細菌叢」という。各臓器で安定した細菌叢を維持することは、免疫などの健康を保つために重要とされる。

*2:子宮内膜

子宮の内側を覆う膜。子宮内膜に、受精卵(胚)が着床して妊娠に至る。

*3:子宮内腔

子宮内膜で覆われている子宮の内側。

*4:乳酸菌

発酵によって糖から乳酸をつくる微生物の総称。

*5:乳酸菌製剤

生きたラクトバチルス属などの乳酸菌を含んだ錠剤や散剤(粉末)などの医薬品やサプリメント。

【参考文献】

- 1) Fan Y, et al.: Gut microbiota in human metabolic health and disease. Nat Rev Microbiol. 19(1):55-71, 2021. PMID:32887946
- 2) Franasiak JM, et al.: Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. J Assist Reprod Genet. 33(1):129-136, 2016. PMID:26547201
- 3) Chen C, et al.: The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. Nat Commun. 8(1):875, 2017. PMID:29042534
- 4) Benner M, et al.: How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. Hum Reprod Update. 24(4):393-415, 2018. PMID:29668899
- 5) Verstraelen H, et al.: Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. PeerJ. 4:e1602, 2016. PMID:26823997
- 6) Moreno I, et al.: Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. Am J Obstet Gynecol. 215(6):684-703, 2016. PMID:27717732
- 7) Kyono K, et al.: Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. Reprod Med Biol. 17(3):297-306, 2018. PMID:30013432

子宮鏡を用いた 観察(診断)・検査・治療

Point

- ①子宮鏡とは、「観察(診断)」、「検査」、「治療」を行うことができる器具です。
- ②子宮鏡で子宮内腔を診ることで、不妊症の原因となりうる病気の観察や検査ができます。
- ③子宮鏡手術には、外来で麻酔なしで行うものと、入院して麻酔をして行うものがあります。
- ④従来の子宮鏡とは異なるモルセレーション器具(*1)により、手術の安全性の向上が期待されています。

子宮鏡とは？

子宮鏡とは、膣から子宮内腔(子宮の内側)に挿入する胃カメラのような器具のことで、観察(診断)、検査、治療を行うことができます。

子宮鏡は、目的により使用する器具が異なります。

表1：子宮鏡の種類

軟性子宮鏡	柔軟性がある子宮用の内視鏡です。
硬性子宮鏡	<ul style="list-style-type: none"> • 細径硬性子宮鏡(外来用) 直線状の細い管の子宮用内視鏡です。 • レゼクトスコープ(入院手術用) 直線状の太い管の子宮用内視鏡です。病変を除去する機能があります。
モルセレーション器具	病変を細かく刻み、小さくして回収することで切除できる新しいタイプの硬性子宮鏡です。

子宮内膜(子宮の内腔を覆っている膜)が厚い時期や、出血があると観察ができないため、月経10日目前後に行うのが望ましいとされています¹⁾。

子宮鏡でできること

子宮鏡を使うことで、不妊症の原因となる病気の「観察(診断)」、「検査」、「治療」を行うことが可能です。

■子宮鏡で観察(診断)できる病気

子宮鏡により子宮内腔を観察することで、不妊症の原因となりうる以下の病気や状態がわかります。

表2：子宮鏡で観察できる病気

慢性子宮内膜炎	子宮内膜に慢性の炎症がある状態で、不妊症の原因になります。
アッシャーマン症候群 (子宮内腔癒着)	子宮内膜の炎症などにより、子宮内腔が癒着により狭くなった状態です。不妊症の原因になったり、経血量が減るなどの症状が起こります。
子宮筋腫	子宮の筋層にできる良性の腫瘍です。
子宮内膜ポリープ	子宮内膜にできる良性の腫瘍です。
子宮奇形	生まれつき、子宮が本来と異なる形をしていることがあります。自覚症状はほとんどありません。

■子宮鏡で行う検査

子宮鏡を用いる検査には、次のような検査があります。

- 選択的卵管通水法

子宮鏡で見ながら細い管を片方の卵管に入れ、色素液を注入して通過性を確認する検査です。卵管が詰まっているか確認できます。保険適用はされていません。

- 子宮内膜生検

子宮鏡で子宮内膜の組織を採取して、顕微鏡で調べる検査です。慢性子宮内膜炎の診断ができます。

■子宮鏡で行う治療 ※表1、表2参照

子宮内膜ポリープや子宮筋腫を摘出したり、アッシャーマン症候群(子宮内腔癒着)による子宮内の癒着を取ることができます。

子宮鏡手術には、外来で麻酔なしで行うものと、入院して麻酔をして行うものがあります。

- 外来で行う手術(麻酔は使いません)

軟性子宮鏡または細径硬性子宮鏡を用いて、子宮内膜ポリープを取り除く「子宮内膜ポリープ切除術」や、癒着した子宮内腔の組織をはがす「子宮内腔癒着剥離術」があります。

- 入院して行う手術(麻酔を使います)

硬性子宮鏡のレゼクトスコープを用います。外来で行う子宮鏡手術では治療できない症例に対して、治療が可能です。

従来の子宮鏡とは異なるタイプのモルセレーション器具は、病変を吸引しながら小さく切って摘出することが可能です。今後、手術の安全性の向上が期待されています。

子宮鏡が不妊治療に果たす役割

子宮内膜の近くにできる子宮筋腫(粘膜下子宮筋腫)があると、妊娠率や着床率が低下することが報告されています²⁾。また、子宮鏡で子宮内腔の形を観察して子宮奇形を発見し、子宮奇形に対する手術を

行うことにより、流産率が低下することが報告されています³⁾。

さらに、子宮鏡で慢性子宮内膜炎を診断して治療をすることで、反復着床不全(*2)の女性の胚移植(受精卵を子宮内に移植する手術)当たりの妊娠率が高くなることがわかっています⁴⁾。慢性子宮内膜炎の診断には、視覚的・組織的にアプローチできる子宮鏡の有用性が高まっています。

用語解説

*1:モルセレーション器具

病変を細かく刻み、小さくして回収することで切除できる新しいタイプの硬性子宮鏡です。

*2:反復着床不全

体外受精で状態の良い胚(受精卵)を複数回、子宮内に移植しても妊娠しない状態。

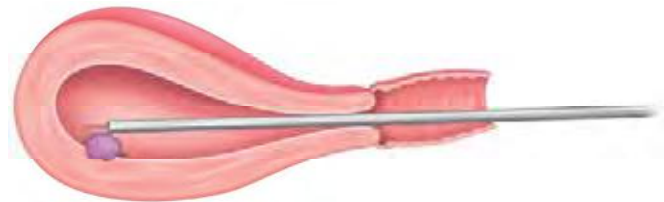


図:子宮鏡による子宮筋腫摘出

【参考文献】

- 1) 福井淳史. 子宮鏡の基礎: 4 適応と禁忌, 実施時期. 子宮鏡 新常識を極める. 日本子宮鏡研究会編. 56, (株) メジカルビュー社, 2019.
- 2) Pritts EA, et al.: Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 91(4):1215-1223, 2009.
- 3) Venetis CA, et al.: Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online.* 29(6):665-683, 2014.
- 4) Cicinelli E, et al.: Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 30(2):323-330, 2015.

子宮内膜遺伝子発現検査

Point

- ① 子宮内膜の遺伝子発現を調べる方法として、不妊治療の病院・クリニックでは子宮内膜着床能検査(ERA)が行われています。
- ② 子宮内膜着床能検査で受精卵が着床できるタイミングを判定し、個別に胚移植(*1)のタイミングを調整します。
- ③ 子宮内膜着床能検査は、良好な胚を移植しても妊娠に至らなかった反復着床不全(RIF)の人を対象として行われることが多く、胚移植のタイミングを調整することで妊娠率が向上するという報告があります。
- ④ 効果が期待できる検査対象者についてはまだ一定の見解がなく、新たな研究成果の発表が待たれています。
- ⑤ 東京大学の研究により、遺伝子の構造を変えずに遺伝子発現の制御に関わる物質の存在が確認され、子宮内膜の胚受容能(*2)にかかわる可能性が示唆されています。
- ⑥ 「白血病阻止因子(LIF)」というタンパク質の一種が、着床する時期の子宮頸部において多く現れることがわかりました。

「遺伝子発現」とは？

私たちの体のすべての細胞内には遺伝情報を司る「核」があり、核の中には鎖状の「DNA(デオキシリボ核酸)」があります。DNAは細胞を作る設計図のようなもので、それを転写して「RNA(リボ核酸)」ができ、細胞として機能するために必要なタンパク質が作られます。この一連の過程を「遺伝子発現」といいます。

DNAは全身で共通ですが、「遺伝子発現」のパターンは臓器ごとに異なります。各臓器の細胞はそれぞれ異なる機能をもち、子宮内膜の細胞の遺伝子には子宮内膜に固有の機能があります。

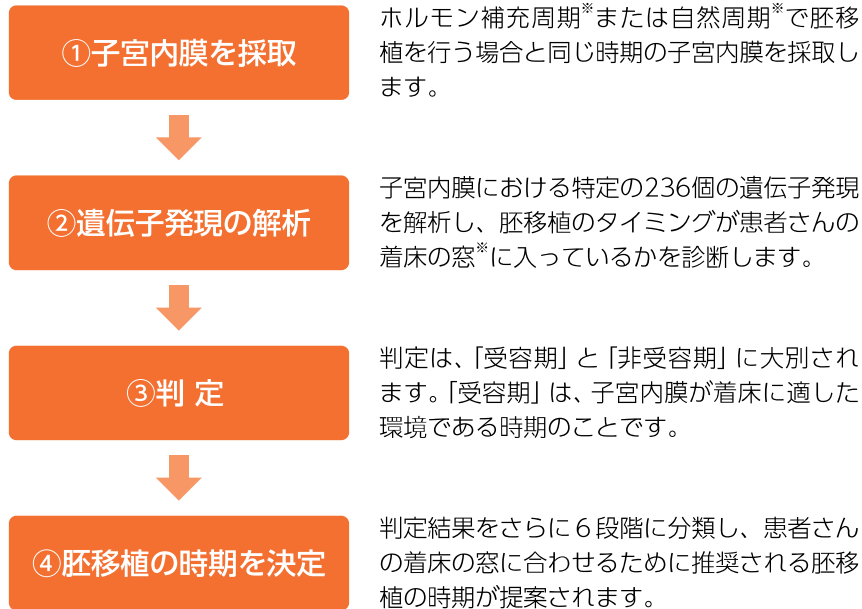
子宮内膜着床能検査(ERA)とは

不妊治療においては、子宮内膜の細胞のRNAを解析して遺伝子発現を調べる「子宮内膜着床能検査(ERA = Endometrial Receptivity Analysis)」という検査があります。この検査で、子宮内膜は胚が着床できる環境か、また胚受容能がある期間に適切に胚移植されているか、を診断します。

この検査の対象は、主に、過去に質が高いと判断をうけた良好胚を移植したにもかかわらず、着床が成立せず妊娠に至らなかった反復着床不全(RIF)の不妊症患者さんを対象として行われています。

子宮内膜着床能検査(ERA)は次ページの手順で行い、検査結果に応じて、ホルモン補充を行う手順や自然周期での胚移植時間などを個別に調整し、胚移植を行います。

〈子宮内膜着床能検査 (ERA) の流れ〉



※ホルモン補充周期

ホルモン剤（エストロジオールとプロゲステロン）を使用し、着床時期に向けて、人工的に子宮内膜の環境を整える周期のこと。

※自然周期

自然な月経周期。排卵を促す薬を注射する場合があります。

※着床の窓

子宮内膜が着床に適した環境にある期間。

反復着床不全 (RIF) の人への対応

前述のように、子宮内膜着床能検査 (ERA) の結果に応じて、個々の患者さんの「着床の窓」に合わせて胚移植のタイミングを調整します。この方法を「個別化胚移植 (pET: Personalized Embryo Transfer)」といい、2013年から、その有効性を評価する研究が報告されるようになってきています¹⁻⁴⁾。

反復着床不全 (RIF) の患者さんで、子宮内膜着床能検査 (ERA) の判定が「非受容期」だった人に対して pET を行ったところ、約半数が妊娠に至ったという研究¹⁾があります。

また、別の研究²⁾でも、反復着床不全の患者さんで「非受容期」だった人に個別化胚移植 (pET) を行ったところ、58.3%の人が妊娠したという結果でした。

これらの結果から、「着床の窓」のズレが反復着床不全 (RIF) の原因になっている場合、個別に着床の窓を調整する個別化胚移植 (pET) を行うことにより妊娠しやすくなる可能性が示唆されています。

子宮内膜着床能検査(ERA)や個別化胚移植(pET)の有効性

2020年、世界各国の16施設が参加した研究⁵⁾が報告されました。その研究では、反復着床不全(RIF)でない人に対して、子宮内膜着床能検査(ERA)や個別化胚移植(pET)を行うと、少ない胚移植の回数で妊娠できる可能性や、累積妊娠成績が改善する可能性があるというものでした。

一方、「子宮内膜着床能検査(ERA)や個別化胚移植(pET)により妊娠率が向上するという証明はできない」、と疑問を投げかける別の報告⁶⁾もあります。

現時点においては、子宮内膜着床能検査(ERA)や個別化胚移植(pET)により妊娠までの期間短縮や妊娠率の向上が得られるかについて、まだ一定の見解がなく、新たな質の高い研究成果の発表が待たれています。

反復着床不全(RIF)の人への遺伝子発現解析

東京大学医学部附属病院では、反復着床不全(RIF)の患者さんを対象として、着床外来を開設しています。

また、着床時期の子宮内膜から採取した組織診の検体の一部を使用し、解析可能なすべてのRNAについて発現量を解析する研究を行っています。これまでの解析結果で、その後の妊娠成績に関わる遺伝子の中に、エピジェネティック(*3)な遺伝子発現制御に関わるものが含まれていることがわかりました。

この解析結果をもとに、新たな胚受容能の診断ツールの開発へ向けた、今後のさらなる検討が待たれています。

白血病阻止因子(LIF)発現についての研究

以前より、着床する時期の子宮内膜では、「白血病阻止因子(LIF = Leukemia Inhibitory Factor)」という、免疫などに関わるタンパク質の一種が増加すること、また、不妊症の女性の子宮内膜では、白血病阻止因子(LIF)が少ないことがわかっていました。

しかし、子宮内膜の胚受容能を診断する子宮内膜組織検査は、体への負担が大きいことから胚移植を行う周期には行うことができません。

東京大学医学部附属病院の研究⁷⁾で、着床時期の子宮頸部において、白血病阻止因子(LIF)が多く現れることが明らかになりました。この研究により、子宮頸部での白血病阻止因子(LIF)の発現上昇を調べれば、子宮内膜組織検査の代わりの指標となる可能性が示されました。診療現場での導入に向けて、今後のさらなる研究成果が待たれています。

用語解説

*1:胚移植

体外受精後に培養した受精卵(胚)を、カテーテルを通して子宮内に移植すること。

*2:胚受容能

子宮内膜の状態が、受精卵(胚)が着床できる環境にあること。着床能とも。

*3:エピジェネティック

遺伝子そのものは変えずに、遺伝子の発現を調節すること。

【参考文献】

- 1) Ruiz-Alonso M, et al.: The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril.* 100: 818-824, 2013. PMID: 23756099
- 2) Tan J, et al.: The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. *J Assist Reprod Genet.* 35: 683-692, 2018. PMID: 29327111
- 3) Neves AR, et al.: What is the clinical impact of the endometrial receptivity array in PGT-A and oocyte donation cycles? *J Assist Reprod Genet.* 36: 1901-1908, 2019. PMID: 31352621
- 4) Bassil R, et al.: Does the endometrial receptivity array really provide personalized embryo transfer? *J Assist Reprod Genet.* 35: 1301-1305, 2018. PMID: 29737471
- 5) Simón C, et al.: A 5-year multicentre randomized controlled trial comparing personalized, frozen and fresh blastocyst transfer in IVF. *Reprod Biomed Online.* 41: 402-415, 2020. PMID: 32723696
- 6) Riestenberg C, et al.: Routine endometrial receptivity array in first embryo transfer cycles does not improve live birth rate. *Fertil Steril.* 115:1001-1006, 2021. PMID: 33461752
- 7) Fukui Y, et al.: Uterine Receptivity is Reflected by LIF Expression in the Cervix. *Reprod Sci.* 2021. doi: 10.1007/s43032-021-00816-8, Epub ahead of print. PMID: 34859388

執筆者一覧

厚生労働省 令和3年度子ども・子育て支援推進調査研究事業

「難治性不妊の病態と新規医療技術の評価・分析に基づく不妊症診療の質向上と普及に資する研究」

研究実施機関

東京大学医学部産婦人科学教室

事業担当代表者

大須賀 穰

事業担当者

平池 修

甲賀 かをり

廣田 泰

原田 美由紀

執筆者(五十音順)

赤枝 俊

國富 千智

能瀬 さやか

泉 玄太郎

小池 洋

平岡 毅大

今井 志織

佐竹 絵里奈

福井 大和

上原 真里

眞田 裕子

眞壁 友子

浦田 陽子

高波 裕喜

牧 瑛子

岡村 明日香

高橋 望

松尾 光徳

草本 朱里

竹内 亜利砂

宮下 真理子

執筆協力

増田 美加(女性医療ジャーナリスト)

本冊子は、厚生労働省 令和3年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「難治性不妊の病態と新規医療技術の評価・分析に基づく不妊症診療の質向上と普及に資する研究」の一環として作成しました。

治療の難しい不妊症のためのガイドブック

第1版発行：2022年3月10日

発行： 東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 CRC-A棟6階

編集・制作：株式会社デュナミス
〒113-0033 東京都文京区本郷3-38-14 NEOSビル6階

※本冊子の内容の一部または全部を無断で複製複製（コピー）することは、法律で認められた場合を除き、権利侵害となるため著作権者の許諾が必要です。
