

30年の間に増加の一途をたどっているといわれる。この原因は女性のライフスタイルの変化によると説明される。すなわち子宮内膜症はエストロゲン依存性の疾患で、初経年齢の低下、月経周期の短縮、月経期間の延長などはリスク因子として挙げられている。近年日本でも女性のいわゆる晩婚化、出産年齢の高齢化や少子化により月経を経過する回数が増加しこれが子宮内膜症のリスクを高めるというものである。今回の調査でも子宮内膜症群で初経年齢が低いこと、妊娠、出産回数などこの説明に矛盾しない成績が得られた。ただしこれらの因子については複合する点もあり、文献的にも必ずしも一致した見解が示されているわけではない。従ってケースコントロールスタディーによるより正確な評価が必要であり、アンケートIIはそのような観点から作成した。

もう一つ注目すべき点としてこの数十年間で環境中に増加している内分泌攪乱物質の影響がある。内分泌攪乱物質はエストロゲンの作用を攪乱するため、エストロゲン依存性疾患である子宮内膜症の発症や増悪に関係しないかという推論である。その中でダイオキシンと子宮内膜症の関連が特に注目を集めたのは、Rierらの報告による。すなわち彼らは赤毛サルに4年間ダイオキシンを投与、その後10年間経過を観察したところ無投与群、連日126 pg/kg/day相当投与群、630 pg/kg/day相当投与群で子宮内膜症の発生率は各々2/6 (33%)、5/7 (71%)、6/7 (86%) でダイオキシンの投与量に比例して増加を認めた。重症度も用量反応的に増加した。なお630 pg群では腸管狭窄など子宮内膜症が原因で死亡したものも含まれていた。この実験からダイオキシンが子宮内膜症の発症に関係ないし症状の進行を促進する可能性が示唆された。ただし子宮内膜症の発症が対照群でも33%とヒトの発症率より高いこと等一概に比較できない点にも留意する必要がある。またこの結果からは、ダイオキシンが直接的に子宮内膜症の発症や進行に関与したのか、またはダイオキシンが雌サルの生殖能を低下、流産、死産等を起こし、その結果二次的に子宮内膜症が起きたのかは不明である。

日本におけるダイオキシンの許容摂取量としては厚生省の耐容一日摂取量10pg/kg/日がある。さらに1998年WHOは1-4pg/kg重量/日を奨めている。ところがダイオキシンは脂肪中に蓄積され、母

乳中には非常に高濃度に含有される。母乳のダイオキシン量から試算すると乳児の摂取量は50ないし100pg/kg重量/日となり基準をはるかに超過している。母乳中のダイオキシンの乳幼児の発育への影響はもちろん、小児期や成人に達してからの健康への影響が危惧される。先に述べたようにダイオキシンは先の赤毛サルの実験で微量(126pg/kg/day)でも子宮内膜症の病因となりうる可能性が示めされた。最も少ないダイオキシンの負荷量で発生した疾患が子宮内膜症ということもできる。そこで、本人が母乳保育で育ち乳児期にダイオキシンに被曝したことが後々の子宮内膜症の発症リスクとなりうるかアンケート調査で明らかにしようとした。その結果は図2に示したように、対照群の母乳保育の割合が子宮内膜症群より高かった。これより母乳保育により相対的に高いダイオキシンの被曝を受けることは子宮内膜症発症のリスクとはならないことが示唆された。逆に母乳は子宮内膜症の発症を予防する可能性もあり、母乳が優れた栄養源でありかつ、少なくとも過去において安全性に問題がなかったことを支持するデータと考えられる。なお図2上の成績で臨床的子宮内膜症群が子宮内膜症群と対照群の中間の値を示すことは、臨床的子宮内膜症群には実際に子宮内膜症の患者である場合と症状は子宮内膜症に類似するが子宮内膜症の病変を欠く場合を含んでいることに起因すると考えられる。

図3で母乳保育をおこなうことが子宮内膜症のリスクを下げる可能性が示唆された。これには2つの説明がありうる。一つは授乳期間があることによって無月経の期間が延長し、その結果として子宮内膜症のリスク因子である月経の経験回数が減少することである。もう一つは母乳保育による母親のダイオキシン量の減少である。母乳保育により母親のダイオキシン濃度が減少することは実証されている。ダイオキシンが子宮内膜症のリスク因子であるとすれば、母乳保育経験者に子宮内膜症が少ないことを説明することになる。ただし、子宮内膜症とダイオキシンの関係は十分に解明されておらず、ひとつの仮説にすぎない。その検証には先に述べたケースコントロールスタディーが不可欠である。

子宮内膜症の主な症状は月経困難症である。今回の調査でも子宮内膜症群では月経困難症を有する者が87.0%と高く、しかも月経困難症の程度も鎮痛剤を服用しても日常生活に支障があると答えた者が30.2

%に上り、女性のQOLを著しく損なう疾患であることが浮き彫りになった。本研究は第一段階を終了したところであるが、今後子宮内膜症の発症予防対策の手がかりを模索することも視野に置いて、女性のライフスタイルの変化あるいは内分泌攪乱物質を含めた環境ホルモン因子に着目して研究を展開する必要があると痛感された。なお今回の子宮内膜症を指標とした研究成績から母乳の安全性が示唆されたが、動物実験では胎盤や母乳から次世代にわたった微量のダイオキシンが各種性機能に障害を与えている成績は無視できず、母乳をこれ以上のダイオキシン類の汚染から守り、その安全性をさらに検証する取り組みは必要と考えられる。

E. 結論

子宮内膜症の発症には月経に関連した諸因子等を通じて女性のライフスタイルの変化が深く関与していることが示された。母乳にダイオキシンが高濃度であることおよび動物実験で微量のダイオキシン負荷により子宮内膜症の発症がみられることから母乳保育と子宮内膜症について検討した。その結果母乳保育は子宮内膜症のリスクを下げることを示唆されて、母乳の安全性を裏付けることができた。

F.研究発表

1.論文発表

- 1 Tsutsumi O, Uechi H, Sone H, Yonemoto J, Takai Y, Momoeda M, Tohyama C, Hashimoto S, Morita M, Taketani Y: Presence of dioxins in human follicular fluid: their possible stage-specific action on the development of preimplantation mouse embryos. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 250: 498-501, 1998
- 2 Okagaki R, Osuga Y, Momoeda M, Tsutsumi O, Taketani Y: Laparoscopic findings after ultrasonoud-guided tranvaginal ethanol sclerotherapy for ovarian endometrial cyst. *Human Reproduction* (in press)
- 3 Osuga Y, Tsutsumi O, Okagaki R, Takai Y, Fujimoto A, Suenaga A, Maruyama M, Momoeda M, Yano T, Taketani Y: Hepatocyte growth factor (HGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Human Reproduction* (in press)
- 4 Tsutsumi O: Treatment of infertility by laparoscopic surgery. *Asian Medical Journal* (in press)
- 5 Yano T, Jimbo H, Yoshikawa H, Momoeda M, Tsutsumi O, Taketani Y: Molecular analysis of clonality in ovarian endometrial cysts. *Gynecologic and Obstetric Investigation* (in press)
- 6 堤 治: 特集不妊治療の最前線 腹腔鏡下手術による不妊治療 日本医師会雑誌 120: 713-716, 1998
- 7 堤 治: 腹腔鏡・子宮鏡検査 生体・機能検査のABC 日本医師会雑誌 120: S267-268, 1998
- 8 堤 治: 産婦人科における内視鏡手術の現況と将来 臨床婦人科産科 52: 1460-1463, 1998
- 9 百枝幹雄、大須賀穰、堤 治、武谷雄二: Recto-vaginal endometriosis の診断と治療 エンドメトリオーシス研究会誌 19: 58-61, 1998
- 10 堤 治: 腹腔鏡検査 新女性医学大系 15巻 不妊・不育 中山書店 東京 104-112, 1998
- 11 堤 治: 特集環境ホルモン 内分泌攪乱物質と卵・初期胚発育 産婦人科の世界 51: 95-101, 1999
- 12 堤 治: 内分泌攪乱物質(環境ホルモン)と生殖機能 日本母性保護産婦人科医報 51: 12-13, 1999
- 13 堤 治、武谷雄二: 特集・子宮内膜症 当科における子宮内膜症の診断と治療 78: 201-206, 1999
- 14 堤 治: 母乳分泌のメカニズム チャイルドヘルス 2: 3-4, 1999
- 15 堤 治、高井泰: 内分泌攪乱物質の生殖機能への影響 産科と婦人科 66: 235-243, 1999
- 16 堤 治、武谷雄二: ダイオキシンと子宮内膜症 周産期医学 (印刷中)
- 17 堤 治: ダイオキシンとヒト生殖 日本産科婦人科学会雑誌 (印刷中)
- 18 堤 治: 環境ホルモン汚染と問題点 日本産科婦人科学会雑誌 (印刷中)
- 19 堤 治: ダイオキシンと生殖機能 日本医事新報 (印刷中)
- 20 堤 治: 内分泌攪乱物質(環境ホルモン)と生殖機能 母子保健情報 (印刷中)
- 21 堤 治: 特集環境ホルモン研究の展開 内分泌攪乱物質と胚発育 医学のあゆみ (印刷中)

22堤 治：環境ホルモンと子宮内膜症 エンドメトリオーシス研究会誌（印刷中）

2.学会発表

- 1堤 治：子宮筋腫の治療とGnRHアゴニスト 群馬県GnRH研究会 平成10年6月11日 前橋
- 2 堤 治：ランチョンセミナー「腹腔鏡下手術」 第95回日本産科婦人科学会 関東連合地方部会 平成10年6月21日 東京
- 3 堤 治：内分泌攪乱物質（環境ホルモン）と生殖機能 第25回徳島不妊内分泌研究会 9月17日 徳島
- 4 堤 治：内分泌攪乱化学物質の女子性腺への影響 日本内分泌学会内分泌攪乱化学物質研究会 9月27日 東京
- 5 環境ホルモンと卵・初期胚 第36回日本不妊学会東北支部総会 10月24日 福島
- 6 堤 治：ランチョンセミナー「不妊症の診断・治療と腹腔鏡」 第43回日本不妊学会 平成10年11月12日 鹿児島
- 7 堤 治：母乳哺育の安全性に関する統計的考察：母乳中に含まれる環境ホルモン（ダイオキシン類）が子宮内膜症の発症リスクとなりうるか 第43回日本不妊学会 平成10年11月12日 鹿児島
- 8 堤 治：内分泌攪乱物質ダイオキシンと卵・初期胚発育 アートフォーラム 平成10年11月13日 内分泌攪乱物質ダイオキシンと卵・初期胚発育
- 9 堤 治：ダイオキシンの初期胚発育への影響 日本医学会シンポ 環境ホルモンの健康への影響 平成10年12月4日 東京
- 10堤 治：Presence of dioxins in human reproductive fluid and its action on the development of preimplantation mouse embryos 第1回環境ホルモン学会研究発表会 平成10年12月12日 京都
- 11堤 治：婦人科領域の腹腔鏡下手術 第5回奈良県内視鏡下手術研究会 平成11年1月23日 奈良
- 12堤 治：環境ホルモンと子宮内膜症 第20回エンドメトリオーシス研究会ランチョンセミナー 平成11年1月29日 大宮
- 13堤 治：婦人科領域の腹腔鏡下手術 第6回北海道産婦人科内視鏡手術研究会 平成11年2月13日 札幌
- 14堤 治：婦人科疾患への腹腔鏡下手術の応用 愛媛県婦人科腫瘍懇話会 平成11年2月27日 松山
- 15堤 治：環境ホルモンと子宮内膜症－発生原因から最新の治療まで－ 北総産婦人科医会学術講演会 平成11年3月12日 柏
- 16堤 治：環境ホルモンと母性衛生 第25回広島県母性衛生学会 平成11年3月13日 広島

G.知的所有権の取得状況

特になし

アンケートI

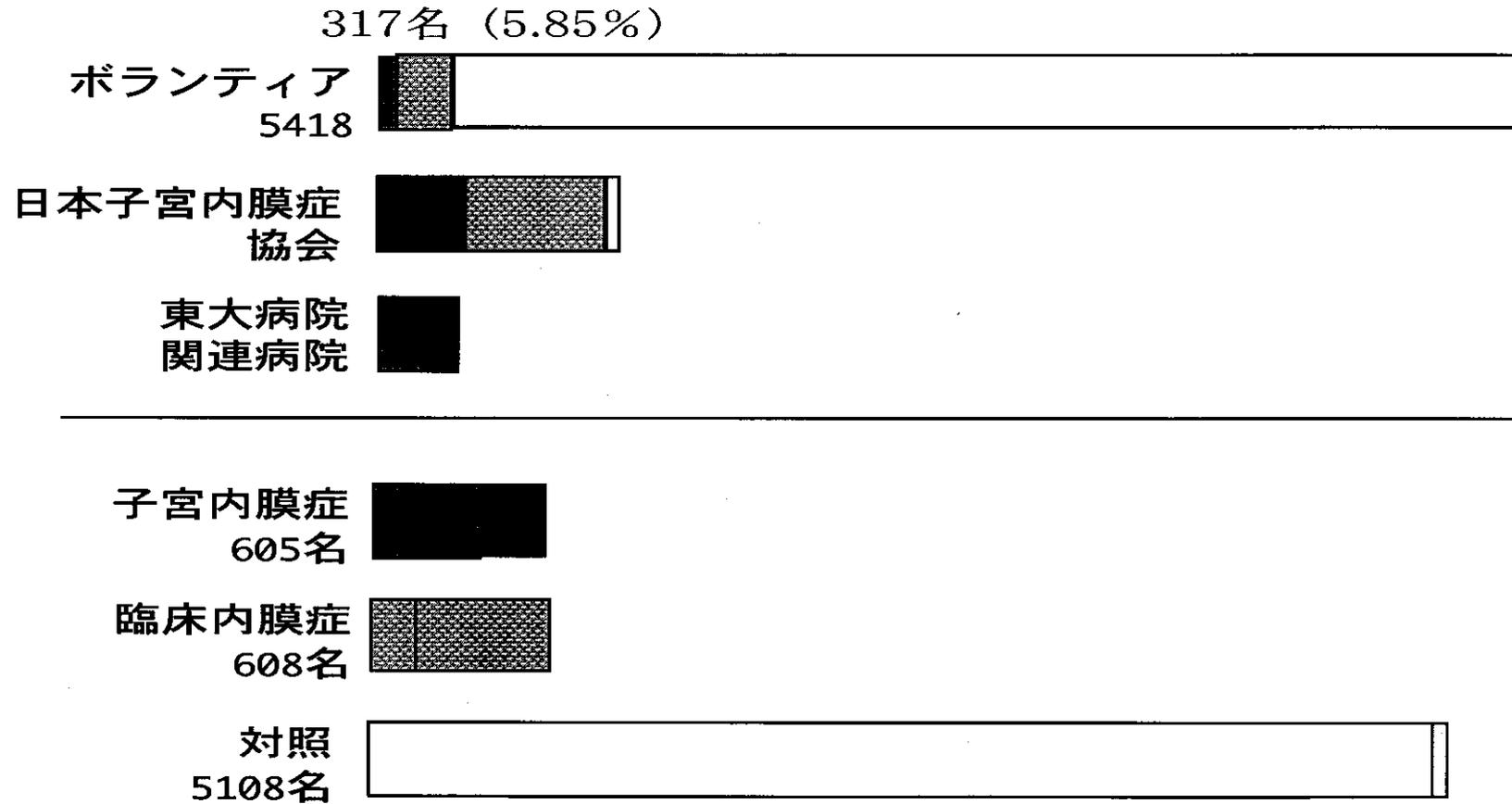
対象

東大産婦人科で診療を受けた子宮内膜症患者
日本子宮内膜症協会会員
一般ボランティア

アンケート項目および内容

- ①年齢 _____才
- ②あなたが乳児だった時の主な授乳方法は（1つだけ選んでください）
1.母乳 2.人工乳 3.混合 4.不明
- ③あなたが今まで主に住んでいた都道府県は _____
- ④比較的多く摂取していると思われる食品は（1つだけ選んでください）
1.魚 2.肉 3.野菜
- ⑤初経は何才でしたか _____才
- ⑥月経の周期は 1.順 2.不順
- ⑦月経の時に痛み（生理痛）などがあるか 1.はい 2.いいえ
- ⑧⑦ではいと答えた方にお尋ねします
1.鎮痛剤なしでも我慢できる
2.鎮痛剤を服用する
3.鎮痛剤を服用しても日常生活に支障がある
- ⑨あなたは結婚していますか 1.している 2.していない
- ⑩妊娠されたことのある方にお尋ねします
(1) 今までに何回妊娠されましたか _____回
(2) 分娩されたのは何回ですか _____回
- ⑪経産婦の方にお尋ねします
母乳を与えたことがありますか 1.はい 2.いいえ
- ⑫⑪ではいと答えた方にお尋ねします
1ヶ月以上母乳を与えたお子さんは何人いますか _____人
- ⑬今までに子宮内膜症と診断されたことがありますか 1.はい 2.いいえ
- ⑭⑬ではいと答えた方にお尋ねします
どの様な検査方法で子宮内膜症と診断されましたか
1.臨床症状や外来での診療による
2.腹腔鏡または開腹手術による
- ⑮手術で診断された方にお尋ねします
進行期はどれくらいでしたか
1.I期 2.II期 3.III期 4.IV期

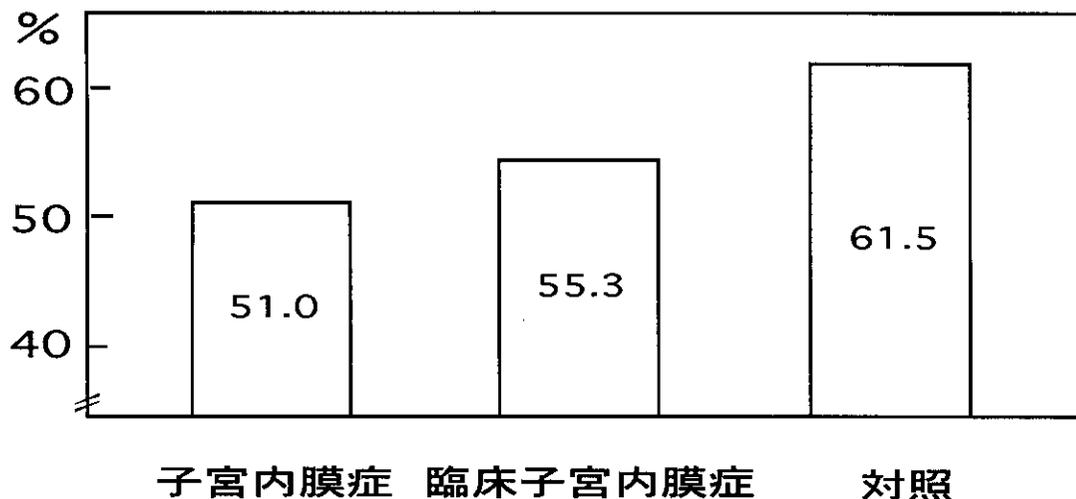
図1.アンケート対象内訳



上段ではアンケート対象となったボランティア、子宮内膜症協会会員、東大病院患者の実数を示し、下段ではそれぞれから抽出された子宮内膜症患者、臨床的子宮内膜症患者および子宮内膜症の診断を受けたことのない対照者を示す。

図2.本人の乳児期の栄養と子宮内膜症

本人の乳児期の主な栄養が母乳哺育の割合



乳児期の主な栄養別の子宮内膜症の割合

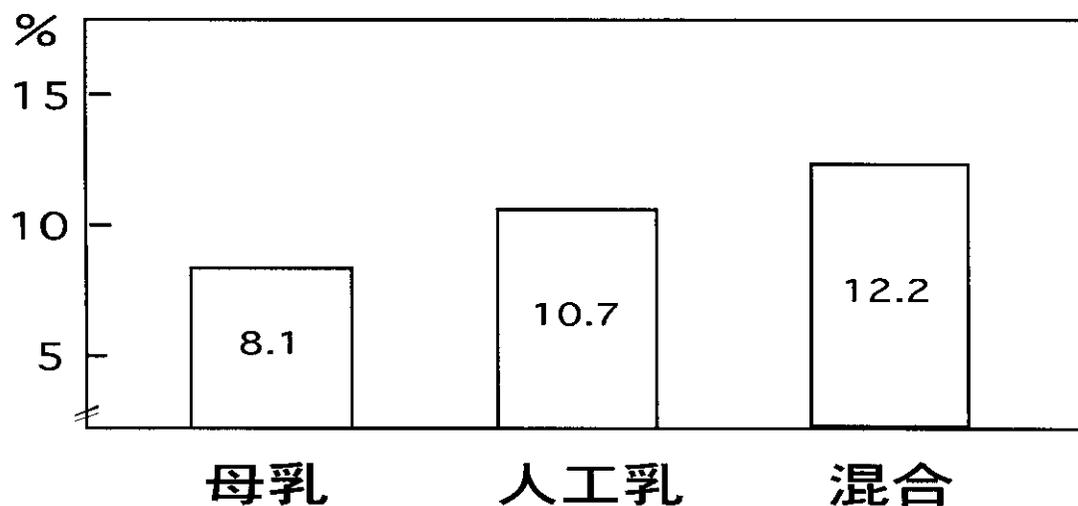
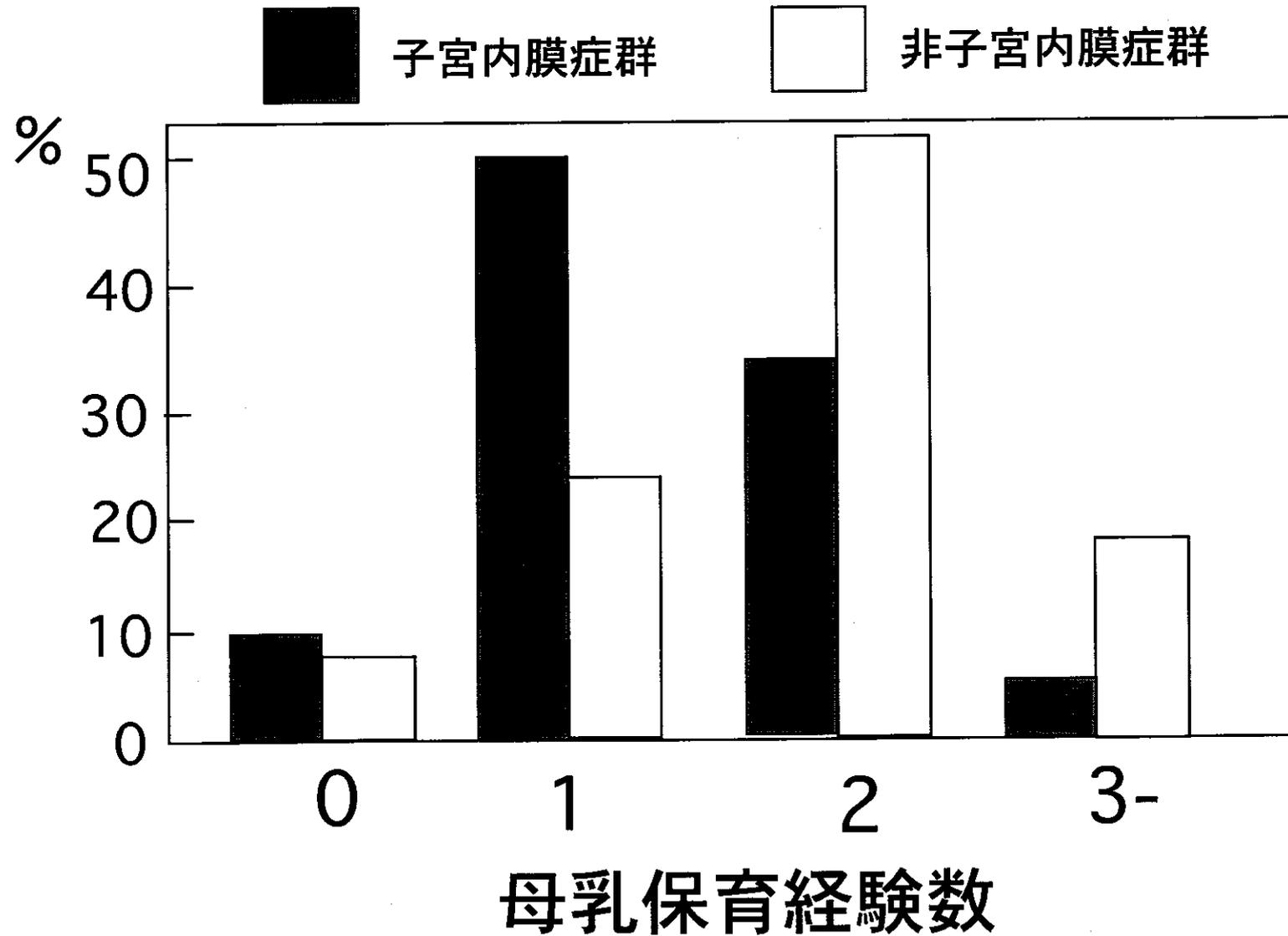


表1.食事嗜好の子宮内膜症発症に与える影響

対象	合計	魚類	肉類	野菜類
対照	4783	1030(21.5%)	1460(30.5%)	2293 (47.9%)
内膜症*	581	117(20.1%)	217 (37.3%)	247 (42.5%)

*P<0.01 compared by chi-square test.

図3.母乳保育と子宮内膜症の関係



アンケートII

対象

手術により診断確定された20才から45才までの子宮内膜症患者。

対照（非内膜症）は手術により子宮内膜症が否定されている症例（±5才で年齢をマッチさせる）。子宮筋腫、卵巣嚢腫、不妊症など。帝王切開、悪性疾患は除く。原則として医師が問診により記入する。郵送はしない。

記入上の注意

1. 診断時の状況を記入する
2. 不明の項は記入しない
3. ・で区切られている項目は合致するものに○をつける
4. 患者のプライバシーの保護について伝え同意を得る

施設名					
病歴番号	内膜症・非内膜症（子宮筋腫・卵巣嚢腫・不妊症・その他（ ））				
1) 主訴					
受診の契機となった症状		疼痛・不妊・その他（ ）			
疼痛の場合	程度 1・2・3・4	時期	1・2・3・4		
*ページ下参照					
不妊の場合	不妊期間	年	ヶ月		
	不妊因子	男性因子・卵管因子・排卵因子・その他（ ）			
	排卵誘発剤使用経験	有り・なし			
診断年月日	年	月			
2) 月経歴					
初経年齢	才				
周期日数	日型				
年間月経回数	回				
規則性	順・不順				
無月経の経験	有り・なし				
有りの場合その期間	通算	ヶ月			
持続日数	日間				
量	多・中・少				
使用生理用品	タンポン・ナプキン				
避妊の有無	有り・なし	避妊期間	年間	(ピル・リング・コンドーム)	
3) 妊娠・分娩歴					
経産回数	回				
自然流産	回	1、才	2、才	3、才	
人工妊娠中絶	回	1、才	2、才	3、才	
分娩回数、様式	回	1、才	(経膣・帝切)	授乳	ヶ月)
		2、才	(経膣・帝切)	授乳	ヶ月)
		3、才	(経膣・帝切)	授乳	ヶ月)
5) 既往歴					
一般既往症（手術以外）					
手術既往	有り・なし				
有りの場合年齢と内容	1、才	()	2、才	()	
6) 子宮内膜症関連症状					
		程度	時期	発症年齢	発症の仕方
月経困難症	有り・なし	1・2・3・4	1・2・3・4	才	急に・徐々に
月経時以外の骨盤痛	有り・なし	1・2・3・4	1・2・3・4	才	急に・徐々に
(部位)					
性交時痛	有り・なし	1・2・3・4	1・2・3・4	才	急に・徐々に
排便時痛	有り・なし	1・2・3・4	1・2・3・4	才	急に・徐々に
排尿時痛	有り・なし	1・2・3・4	1・2・3・4	才	急に・徐々に
痛みの程度	<p>1：痛みはあるが日常生活は普通。ときどき痛み止めを飲む。軽い痛み。</p> <p>2：日常生活に差し支えることがあるが、鎮痛剤により痛みはおさまるので学校や仕事を休むことはほとんどない。</p> <p>3：明らかに痛みのため日常生活に支障をきたしている。痛み止めはあまり効かず1日のうち何時間かは痛くて横になっているような程度。</p>				

4. 痛みのある日は一日中横になっている程度、かくのもつらい。

痛みの時期

1. 月経中 2. 月経終了後排卵周辺まで
3. 排卵周辺 4. 排卵後月経まで

7-1) 現在の栄養状態

食事の規則性	規則的・不規則
食事の摂取	朝・昼・夜
間食	有り・なし
嗜好	米食・パン食 肉・魚
野菜	よくとる・あまりとらない
乳製品など	よくとる・あまりとらない
偏食の有無	なし・少し・多い

7-2) 過去の栄養状態

過去の体重の増減・増減	有り・なし	ヶ月間に	kg	増加・減少
ダイエットの経験	有り・なし			
本人の乳児期の栄養	母乳・混合・ミルク			

8) 排泄

排便	便秘がち・普通・下痢ぞみ
排便回数	回/週
排尿回数	回/日

9) 居住

主に居住した地域	県・都・道・府	都市部・非都市部
----------	---------	----------

10) 睡眠

睡眠時間	時間	充分・不十分・眠剤使用
------	----	-------------

11) 体格

身長	cm
体重	kg

12) 運動

過去	種目	程度(競技レベル・趣味程度・なし)
現在	種目	程度(競技レベル・趣味程度・なし)

13) 教育・職業

最終学歴	中学・高校・大学・大学院
職種	事務・肉体労働・無職
勤務時間	フル・パート
勤務の規則性	規則的・不規則
夜勤	有り・なし

14) 嗜好品

飲酒	1週間に	日飲む
喫煙	1日に	タバコ 本
コーヒー	1日に	コーヒー 杯

15) 体質と性格

冷え性	有り・なし
アレルギー	アトピー・喘息・花粉症・他()
性格	内向性・外向性 気短・気長
ストレスに対して	強い・普通・弱い

16) 家族

家族構成	人
兄弟姉妹	人の 番目
結婚	未婚・既婚(結婚 才)

17) rAFSSコア

rAFSS コア	点	stage I・II・III・IV
----------	---	-------------------