

3期症例30例の全例に、4期症例63例のうち56例に対して手術療法が実施されていた。

表9；疼痛症状・既往治療歴別臨床進行期毎の手術療法の頻度

疼痛症状の有無		既往治療歴		Re-AFS (期)		手術療法の有無	
有り	330例	なし	206例	I	38例	(有り) 27例	(なし) 11例
				II	18	(有り) 16	(なし) 2
				III	57	(有り) 52	(なし) 5
				IV	87	(有り) 87	(なし) 0
				記載なし	6	(有り) 4	(なし) 2
		有り	124例	I	14	(有り) 14	(なし) 0
				II	8	(有り) 8	(なし) 0
				III	30	(有り) 30	(なし) 0
				IV	63	(有り) 56	(なし) 7
				記載なし	9	(有り) 5	(なし) 4
なし	176例						

8. 有痛症例の、臨床進行期別・治療法別・再発率の検討

研究方法の項でも述べたが、ここでいう有痛症例とは程度の軽重を問わず疼痛症状のある例の全てを含み、再発例とは鎮痛剤の服用を要する程度以上の疼痛症状にまでなった症例のみを含んでいる。

有痛症例の手術療法・薬物療法の歳による再発率の検討を行い、その後に1群の症例数は小になってしまうが、臨床進行期別・薬剤別の再発率の検討も行った。

1) 有痛症例の手術療法・薬物療法の差異による再発率の検討 (表10)

有痛症例330例のうち、手術療法を受けなかった症例は12例、さらに薬物療法も受けなかった例は17例であったが再発例5例(29.4%)であった。薬物療法単独例は15例であったが、うち7例(46.7%)が再発した。手術療法単独治療群は136例で、うち50例(36.8%)に再発をみた。手術療法と薬物療法の両者を受けた162例のうち85例(52.5%)が再発した。

表10 ; 手術療法・薬物療法の歳による再発率の検討

疼痛症状のある例 (再発率)	手術療法の有無		薬物療法の有無 (再発率)		再発の有無		備考
	なし	有り	なし	有り	なし	有り	
再発例数 147例/330例 (44.5%)	なし 12例/32例 (37.5%)	32	なし 5例/17例 (29.4%)	17	なし	12	妊娠3例
					有り	5	妊娠1例
			有り 7例/15例 (46.7%)	15	なし	8	妊娠3例
					有り	7	妊娠2例
	有り 135例/298例 (45.3%)	298	なし 50例/136例 (36.8%)	136	なし	86	妊娠24例
					有り	50	妊娠12例
			有り 85例/162例 (52.%)	162	なし	77	妊娠16例
					有り	85	妊娠21例

2) Re-AFS 1期症例の解析 (表11-1)

有痛症例でRe-AFS 1期症例は52例で、うち9例は手術療法も薬物療法も受けずに、診断的腹腔鏡のみで6例に再発をみている。薬物療法単独例は2例で2例とも再発した。手術療法を受けた41例のうち、薬物療法を受けていない26例についても再発例は8例(30.8%)であった。手術療法と薬物療法の両者を受けた15例は、2例がダナゾール投与をうけ再発例はなかった。GnRHaの投与を受けた8例のうち5例は再発がなく3例に再発を認めた。鎮痛剤投与の4例は再発が2例であり、偽妊娠療法を受けた1例は再発した。

表11-1 ; Re-AFS 1期症例の治療法別・再発率

	手術療法	薬物療法	薬物の種類	再発	備考	
I 期 52例 22例/52例 (42.3%)	なし11 (72.7%)	なし 9 (67%)		なし 3	妊娠2例	
				あり 6	妊娠1例	
			あり 2 (100%)	あり 2		
	あり 41 (34.1%)	なし 26 (30.8%)		なし 18	妊娠3例	
				あり 8		
		あり 15 (40.0%)	ダナゾール 2 (0%)		なし 2	
			GnRHa 8 (38%)		なし 5	妊娠2例
					あり 3	
鎮痛剤 4 (50%)			なし 2			
		あり 2	妊娠1例			
偽妊娠療法 1 (100%)		あり 1				

3) Re-AFS 2期症例の解析 (表11-2)

Re-AFS 2期症例26例のうち、手術療法も薬物療法も受けていない3例は共に再発がない。手術療法を受けた6例のうち薬物療法との併用をしていない19例は8例が再発し11例が再発していない。手術療法と薬物療法の併用を受けた4例は3例がGnRHaの投与を受けており、1例がダナゾールの投与を受けているが再発例はなかった。

表11-2 ; Re-AFS 2期症例の治療法別・再発率

	手術療法	薬物療法	薬物の種類	再発	備考	
2期 26例 8例/26例 (30.8%)	なし 3	なし 3		なし 3		
	あり 23	なし 19		なし 11	妊娠5例	
				あり 8	妊娠3例	
		あり 4	GnRHa 3		なし 3	
			ダナゾール 1		なし 1	妊娠1例

4) Re-AFS 3期症例の解析 (表11-3)

Re-AFS 3期症例87例のうち、手術療法も薬物療法も受けていない2例は再発もなく、うち1例は妊娠が成立している。薬物療法のみ3例のうちダナゾールの投与を受けた1例は再発せず、GnRHaおよび鎮痛剤の投与を受けた各1例は共に再発したが妊娠している。手術療法のみを受けた40例のうち14例が再発した。手術療法と薬物療法の両者を受けた42例のうち、ダナゾール投与を受けた10例は再発例6例であったがうち3例には妊娠が成立している。手術療法とGnRHaの投与を受けた24例は、16例に再発を見た。手術療法と鎮痛剤投与を受けた7例は4例が再発しており、偽妊診療法を

受けた1例には再発を見ていない。

表11-3; Re-AFS 3期症例の治療法別・再発率

	手術療法	薬物療法	薬物の種類	再発	備考
III期 87 42例/87例 (48.3%)	なし 5 2例/5例 (40%)	なし 2		なし 2	妊娠1例
		有り 3	ダナゾール 1	なし 1	
			GnRHa 1	あり 1	妊娠1例
		鎮痛剤 1	あり 1	妊娠1例	
	あり 82 40例/82例 (48.9%)	なし 40		なし 26	妊娠3例
				あり 14	
		ダナゾール 10	なし 4	妊娠1例	
			あり 6	妊娠2例	
		GnRHa 24	なし 8	妊娠4例	
			あり 16	妊娠2例	
鎮痛剤 7	なし 3				
	あり 4	妊娠1例			
偽妊娠療法 1	なし 1				

5) Re-AFS 4期症例の解析 (表11-4)

Re-AFS 4期症例150例のうち、手術療法も薬物療法も受けていない例は1例であった。薬物療法単独治療の6例のうち、ダナゾールまたはGnRHaを受けた各2例には再発がなく、偽妊娠療法を受けた2例は2例とも再発していた。しかしダナゾール群と偽妊娠療法群両には妊娠例が1例ずつあった。手術療法を受けた143例では、単独治療を受けた46例のうち再発例は18例で、うち2例には妊娠が成立した。薬物療法との併用治療を受けた97例のうち、ダナゾール投与を受けた22例では再発例は9例、GnRHa投与を受けた68例では再発例は41例であった。鎮痛剤併用の4例では再発は2例、偽妊娠療法を受けた3例中1例に再発した。

表 1 1 - 4 ; R e - A F S 4 期症例の治療法別・再発率

	手術療法	薬物療法	薬物の種類	再発	備考	
IV期 150例 再発 73例/150例 (48.7%)	なし 7 2例/7例 (29%)	なし 1		なし 1	妊娠1例	
		あり 6 2例/6例 (33%)	ダナゾール 2	なし 2	妊娠1例	
			GnRHα 2	なし 2		
			偽妊娠療法 2	あり 2	妊娠1例	
	あり 143 71例/143例 (49.7%)	なし 46 18例/46例 (39.1%)			なし 28	妊娠1例
					あり 18	妊娠2例
			あり 97 53例/97例 (54.6%)	ダナゾール 22 9例/22例 (40.9%)	なし 13	妊娠1例
					あり 9	妊娠2例
				GnRHα 68 41例/68例 (60.3%)	なし 27	妊娠6例
					あり 41	妊娠12例
			鎮痛剤 4	なし 2		
				あり 2		
		偽妊娠療法 3	なし 2			
			あり 1	妊娠1例		

6) R e - A F S 未記載症例の解析 (表 1 1 - 5)

R e - A F S の記載がなかった 1 1 例では、手術療法も薬物療法も受けなかった 2 例のうち 1 例が再発していた。薬物療法のための 2 例は 2 例とも GnRHα の投与を受けており、再発 1 例であり、再発のなかった 1 例には妊娠が成立した。手術療法単独の 3 例では再発例はなかった。手術療法と薬物療法の両者を受けた 4 例のうち、GnRHα の投与を受けた 2 例、鎮痛剤投与 1 例、偽妊娠療法 1 例の計 4 例にはすべて再発していない。

表 1 1 - 5 ; 有痛症例で臨床進行期未記載例の治療法別再発率

	手術療法	薬物療法	薬物の種類	再発	備考	
記載なし 15例 2例/15例 (13%)	なし 4	なし 2		なし 2		
		あり 2	GnRHα 2	なし 1	妊娠1例	
				あり 1		
	あり 11	なし 5			なし 3	
					あり 1	妊娠1例
		あり 6	GnRHα 4		なし 4	妊娠1例
			鎮痛剤 1		なし 1	
偽妊娠療法 1			なし 1			

9. 手術療法の有効性に関する検討

1) 子宮摘出術と疼痛症状の再発； 手術療法単独例は、全有痛症例330例中136例であった。うち、子宮摘出術を施行した例が12例あり、卵巢機能温存例4例中2例に疼痛症状の再発、卵巢摘出術も併用した8例中1例に疼痛症状の再発を見ている。(表12)

表12；子宮摘出術の疼痛症状への効果

	症例数	疼痛再発の有無
子宮摘出術 (卵巢温存)	4	再発なし 2
		再発 2
子宮摘出術および附属器摘出術	8	再発なし 7
		再発 1

2) 卵巢嚢腫摘出術 (附属器摘出術も含む) の疼痛症状への効果

有痛症例で卵巢嚢腫摘出術のみを受けた症例は4例で、治療無効例1例、再発例1例であった。他方、他術式と併用で卵巢嚢腫摘出術を行った例は62例有り、治療無効例9例、再発例20例であった。(表13)

表13：卵巢嚢腫摘出術 (附属器摘出術も含む) の疼痛症状への効果

	症例数	効果
卵巢嚢腫摘出術のみ	4	無効 1
		再発 1
		再発なし 2
卵巢嚢腫摘出術と他術式併用	62	無効 9
		再発 20
		再発なし 33

3) LUNA (仙骨子宮靭帯切除術) の疼痛症状への効果

有痛症例でLUNAのみを受けた症例は8例で、治療無効例2例、再発例1例であった。他方、他術式と併用でLUNAを行った例は116例有り、治療無効例12例、再発例32例であった。(表14)

表 1 4 : L U N A (仙骨子宮靱帯切除術) の疼痛症状への効果

	症例数	効果
L U N A 施行せず	1 1 6	無効 1 2
		再発 3 2
		再発なし 7 2
L U N A 施行例	8	無効 2
		再発 1 (32月後)
		再発なし 5

4) 病巣焼灼術の疼痛症状への効果

有痛症例で病巣焼灼術のみを受けた症例は 2 3 例で、治療無効例 2 例、再発例 6 例であった。他方、他術式と併用で病巣焼灼術を行った例は 5 6 例有り、治療無効例 7 例、再発例 1 6 例であった。(表 1 5)

表 1 5 : 病巣焼灼術の疼痛症状への効果

	症例数	効果
病巣焼灼術のみ	2 3	無効 2
		再発 6
		再発なし 1 5
病巣焼灼術と他術式併用	5 6	無効 7
		再発 1 6
		再発なし 3 3

1 0. 薬物療法の効果

全有痛症例 3 3 0 例中薬物療法は 1 7 7 例に施行されていた。薬物療法単独例は 1 5 例,手術療法併用例も含め薬物療法使用例は 1 7 7 例、薬物不使用例は 1 5 3 例であった。薬物療法単独群は各群の症例数が少ないが、全体で 4 7 %の再発率であった。(表 1 6)

表 1 6 : 薬物療法単独群の疼痛症状への効果

	薬物の種類	効果	
		再発	再発なし
薬物療法単独 15 (再発率; 47%)	GnRHa 7	再発	2
		再発なし	5
	ダナゾール 3	再発なし	3
	偽妊娠療法 2	再発	2
	鎮痛剤 3	無効	2
		再発	1

薬物療法と手術療法との併用治療群も含めて薬物治療を受けた177例中、GnRHaが112例、ダナゾールが38例、偽妊娠療法が8例、鎮痛剤が19例に施行されていた。各々の再発率は、GnRHaが55.4%、ダナゾールが39.5%、偽妊娠療法が50%、鎮痛剤が57.9%であった。(表17)

表 1 7 ; 薬物療法の効果 (手術との併用例も含む)

	薬物の種類	効果	
		再発	再発なし
薬物療法有り 177	GnRHa 112	無効	6
		再発	56
		再発なし	50
	ダナゾール 38	無効	1
		再発	14
		再発なし	23
	偽妊娠療法 8	無効	1
		再発	3
		再発なし	4
	鎮痛剤 19	無効	4
		再発	7
		再発なし	8
薬物療法なし 153	無効	19	
	再発	36	
	再発なし	98	

11. 再発症例の再発までの期間 (表18)

本研究の有痛症例で、治療無効例も含めて再発を確認した症例は147例であった。これは全有痛症例の44.5%にあたる。再発した症例のうち31例は再発と言うより治療無

効例であり、治療終了直後から疼痛症状が再発している。このほかに26例（17.7%）が治療終了後3カ月以内に再発していた。全有痛症例で、1年以内に30.6%、2年以内に36.7%が再発し、3年以上追跡調査をすると147例（44.5%）が再発していた。

表18；再発症例の再発までの期間

再発までの期間	再発症例数 (例)	再発例中の (%)	全症例中の累積 (%)
0 (治療無効)	31	4.7	9.4
3月 \geq	26	17.7	17.3
4～6月	14	9.5	21.5
7～12月	30	20.4	30.6
13～18月	15	10.2	35.2
19～24月	5	3.4	36.7
25～30月	10	6.8	39.7
31～36月	6	4.1	41.5
37月 \leq	10	6.8	44.5
合計	147		147例/330例

IV. 考案

今回は昨年度と同様12施設より集積された症例は<腹腔鏡または開腹で確認された子宮内膜症>という基準で集積した症例である。そのため有痛症例の頻度を見ると施設間で44.8～95.8%までの違いが見られた。このことは子宮内膜症が疼痛と不妊の愁訴を持つために、腹腔鏡の適応を<臨床子宮内膜症>が主の施設と<不妊症>が主の施設での違いと推論できる。このことは、疼痛のない症例の年齢分布が20歳代後半～30歳代後半までに一応に分布しているのに対し、有痛症例では20歳以下の症例も含め、20歳代前半～30歳代前半と無痛症例に比して若い世代に分布している。今回解析していないが、この分布の差は<疼痛を主訴とする症例>と<不妊を主訴とする症例>との違いと推論できる。

疼痛症状の有無とRe-AFS臨床進行期との関連の解析により、現在既に世界の通説となっているように、Re-AFSによる進行期と子宮内膜症の疼痛症状との関連性は見いだせなかった。すなわち、本研究の対象症例だけを見ても、1期症例の57.8%は疼痛症状を訴えており、4期症例の27.9%は疼痛症状を訴えていない。この結果からも、日本産科婦人科学会が子宮内膜症取り扱い規約で結論づけているように、子宮内膜症の正確な診断は腹腔鏡または開腹によらねばならないと結論出来る。

子宮内膜症の有痛症例の背景の解析結果から、未婚婦人が26.1%いたことが明らかにな

った。既婚者の結婚年齢および既往妊娠・分娩回数の解析結果から、今回対象となった93.5%の婦人は30歳までに結婚していたが、61.1%の既婚婦人は妊娠を経験おらず、未産婦は71%におよんだことから、子宮内膜症と不妊症との関連の重要性が再認識された。さらに有痛症例の疼痛症状の初発年齢を解析すると、11.5%は既に10歳代前半から疼痛症状を持っており、10歳代(含;20才)に症状が初発した例は全体の27.1%にもおよぶ事が明らかとなった。これらの結果は、有職婦人が増加している現代社会において、また少子化問題が極めて重要な国家的課題である現代社会において、子宮内膜症性疼痛は若年からの診断・治療が極めて重要であることを示唆した。

本研究参加施設での治療法の選択は、既往治療歴の有無に関わらず大部分の施設で手術療法が選択されている事が明らかとなった。強いて解析すれば、既往治療歴のある症例に対してこの傾向は強く、Re-AFSによる進行期の程度によらない。むしろ最重症例のRe-AFS4期例7例に手術療法が行われていないのは、体外受精一胚移植術による治療法を選択したためと推察できる。

治療効果に関して手術療法・薬物療法の組み合わせより再発率を検討した。特に本研究では、婦人の日常生活のQOLを鑑み、再発の基準を<鎮痛剤を服用しなくては通常の日常生活ができない>と定義してみた。そのため、有痛症例での全体の再発率は44.5%と昨年度のもの”疼痛症状の再発”を再発の基準とした解析と比し極めて高率であった。

治療法別の解析結果では、”手術療法の有無に関わらず薬物療法を施行した症例に再発率が高い(52.0%)”という結果が得られた。しかし本研究は後方視的研究であるため、<手術後に再発の可能性のある症例に薬物療法を併用した>または<手術の完遂度の違いによる薬物療法の併用>との疑念が取れない。可能ならば前方視的なコホート研究を行い結論を出さねばならない。さらに詳細な治療効果を解析するために、Re-AFS進行期の各期毎に、手術療法の有無・薬物療法の有無・使用薬剤に分類し再発率を解析した。詳細な条件付けを行ったことにより各群の症例数が少数となり明確な結果は得られなかったが、各期別再発率が1期;42.3%、2期;30.8%、3期;48.3%、4期;48.7%、と疼痛症状の再発の可能性は進行期による重症度と相関しないことを確認した。特に注意すべきことは、1期症例のため手術療法を施行しない症例(薬物療法単独も含む)の72.7%が再発していることから、腹腔鏡診断により軽症であっても、万全の治療が必要であると断言できる。

有効な治療法を模索するために、昨年度より症例数の増加したことを元に治療法の詳細な解析を試みた。

子宮内膜症性疼痛の最後の手段とも言うべき子宮摘出術を施行しても、卵巣を温存すると半数に、さらに卵巣摘出を行っても疼痛症状が遺残する例があることは衝撃的である。子宮内膜症性疼痛はこの病変から発生しやすいかは定説がないが、少なくとも卵巣嚢腫摘出術・LUNA・病巣焼灼術では30%以上の再発が見られたことは、本疾患に対して絶対的に有効な手術療法はないとの結論を得た。

薬物療法は、今回の集積症例では手術療法の補助的に使われている傾向であることが推察された。少数例の薬物療法単独例・多数の手術療法との併用例でも、絶対的な薬物療法はないとの結論を得た。

治療後の再発時期の解析では、今年度は治療後0カ月での再発すなわち治療無効例を算

出してみた。治療無効例は全有痛症例の9.4%であった。また無効例も含めた3カ月以内の再発をが全再発例の22.4%に認められた。全有痛症例を対象とした治療後の累積再発率を見ると30.6%が1年以内に再発していることが明かとなり、3年の追跡期間に41.5%が再発している。治療後3年以上経過しても再発した例が6.8%に認められたことは、治療法の更なる改良と共に、長期の追跡管理・治療が必要であるとの結論できた。

V. 結論

1. 子宮内膜症の疼痛症状の頻度は、診療施設が子宮内膜症を”疼痛性の疾患”と捉えるか”不妊症の原因疾患”と捉えるかによって大きく異なる。
2. 子宮内膜症の正確な診断には腹腔鏡または開腹術が必要である。
3. 子宮内膜症の疼痛症状は10歳代前半から生じているため、早期治療の必要性がある。
4. 子宮内膜症の60%以上が不妊症となるため、疼痛症状の初発も考慮すればより早期からの管理が望まれる。
5. 子宮内膜症の治療法としては、90%以上に手術療法が選択されている。
6. 薬剤の種類による効果の違い・手術療法との併用効果を含め、手術療法・薬物療法ともに、絶対的に有効な治療法はない。
7. 再発の基準を今回の研究のように定義すれば、再発率は44.5%と極めて高率である。
8. 再発する例の多くは治療後1年以内に再発し、治療後3年以上を経過しても再発の可能性は否定できない。

VI. 今後の展開

今回の収集したデータにより、子宮内膜症性疼痛の長期予後の極めて不良なことが確認でき、治療法に関して絶対的な方法のないことが確認できた。すなわち本件給の目的である”子宮内膜症性疼痛の長期予後と管理法”に関して、極めて否定的な結論を得た。そこで今後は視点を変え、早期診断・早期治療に関しての研究が必要であるとの結論を得た。

上記に報告した項目に加え今回の集積症例を基に、下記の項目についての解析を行う予定である。

- 1) 症状の初発年齢および進行程度と初経年齢との関係
- 2) 症状と社会生活特に有職婦人のQOLとの関連
- 3) 未婚婦人に対する有効な診断法
- 4) 症状の再発防止に関して、現治療法の時間的経過を考慮した組み合わせ法の検討

VII. 研究結果の公表の予定

1. 研究報告書として厚生省に報告。
2. 学術雑誌への公表は研究総括者の指示により、随時論文とする。

平成11年度厚生省子ども家庭総合研究

「リプロダクティブヘルスからみた子宮内膜症等の対策に関する研究」

(主任研究者：武谷 雄二・東京大学医学部産科婦人科教授)

分担研究

子宮内膜症合併不妊患者に対する治療法の開発

分担研究報告書

分担研究者

新潟大学医学部産科婦人科

教授・田中 憲一

研究協力者

旭川医科大学産科婦人科 教授・石川 睦男

高知医科大学産科婦人科 教授・深谷 孝夫

新潟大学医学部産科婦人科 講師・倉林 工

I. 研究目的

不妊症女性の約30%に子宮内膜症が認められる。子宮内膜症による不妊症の治療は極めて多岐にわたっており、腹腔鏡下の手術的内膜症病巣除去、GnRH agonist (GnRHa)等によるホルモン療法、通常の不妊症治療治療、さらに体外受精・胚移植(IVF)等の生殖補助医療(ART)があげられる。特に、近年の腹腔鏡下手術の普及および生殖補助医療の進歩や不妊患者の高齢化により、どのような子宮内膜症症例にどの治療法を適応するか、明確な指針が必要とされている

平成9年度厚生省心身障害研究「リプロダクティブヘルスからみた子宮内膜症の実態と対策に関する研究」分担研究『子宮内膜症を有する不妊症の治療に関する研究』では、子宮内膜症による不妊症の治療として、まず腹腔鏡下に癒着剥離、病巣焼灼、腹腔内するように積極的な治療を試みることで、症例によってはIVFを考慮することが重要と考えられた。さらに平成10年度の厚生省子ども家庭総合研究「リプロダクティブヘルスからみた子宮内膜症等の対策に関する研究」では前年度の研究をさらに発展させ、(1)腹腔鏡術前・術後の臨床進行期(R-AFS)は妊娠率に影響しないこと、(2)術後IVF以外の治療を行う症例では、腹腔鏡下手術にて両側卵巣・卵管の癒着剥離、両側卵管疎通性の改善させることが、妊娠率の向上に寄与すること、(3)術後IVF症例では、腹膜病変の存在自体が妊娠率を低下させるため、これらを腹腔鏡下手術で焼灼したり、両側卵巣・卵管の癒着剥離、腹腔内洗浄を十分に行うことが妊娠率の向上に寄与すること、(4)術前および術後ホルモン療法(GnRH agonist療法、ダナゾール療法)は、腹腔鏡後の妊娠率向上に寄与しないことが明らかになった。

そこで今年度の目的は

1. 妊娠率向上のための子宮内膜症性嚢胞に対する腹腔鏡下での適切な治療法の検討。
 2. 腹腔鏡所見からの子宮内膜症性不妊の治療法の選択：すなわち、卵巣、卵管の状態、年齢などを考慮して、ARTにすぐ進むべきか、経過観察が望ましいかの判断基準の設定。
- 以上の2点について検討することにした。

II. 研究方法

1. 全国の13 医育機関において、平成6 年1 月から平成10 年12 月に施行された腹腔鏡で子宮内膜症と診断された不妊症症例をエントリーし、情報収集用紙（別紙）に基づき、カルテ調査による後方視的解析を行った。
2. 平成9 年度厚生省心身障害研究「リプロダクティブヘルスからみた子宮内膜症の実態と対策に関する研究」分担研究『子宮内膜症を有する不妊症の治療に関する研究』、および、10 年度の厚生省子ども家庭総合研究「リプロダクティブヘルスからみた子宮内膜症等の対策に関する研究」分担研究『子宮内膜症合併不妊患者に対する治療法の開発』の継続研究であるが、平成11 年度はあらたに、(1) 体外受精・胚移植のHMG 投与日数、投与量、誘発方法、卵胞数などの詳細を追加、(2) 子宮内膜症性嚢胞の数、大きさを追加、(3) 新規症例115 例の追加、(4) 観察期間を1 年間延長して解析した。
3. 集積された860 症例のうち、腹腔鏡所見（腹腔鏡開始時）、観察期間、不妊症の転帰の明確な818 例（うち妊娠症例315 例、総観察周期数11869 カ月、妊娠率2.65 %/月）について解析を行った。平均年齢：31.1 ± 3.8 才(19~43 才)、平均不妊期間：3.9 ± 2.5 年(0 ~18.8 年)、原発性不妊：75.1%、続発性不妊：24.9%（うち経妊未産婦16.9%、経産婦8.0%）、子宮内膜症以外の不妊因子として、男性因子（運動精子濃度20,000,000/ml 未満）：15.3%、排卵因子（多嚢胞性卵巣症候群、高プロラクチン血症、黄体機能不全など）：28.0%、卵管因子（腹腔鏡下で両側卵管に高度異常あり）：20.9%であった。このうち、腹腔鏡終了時の所見が明らかな症例は726 例（うち妊娠症例285 例、総観察周期数10491 カ月、妊娠率2.72 %/月）であった。
4. 観察期間は、腹腔鏡施行後より、1) 臨床的妊娠（第1 回目）の成立、2) 患者側の治療打ち切り、3) 最終受診日、4) 平成11 年11 月のいずれかの時点までとした。ただし、ホルモン療法(GnRH agonist、ダナゾール)症例は、その治療期間を観察期間から除外した。
5. 妊娠成績は、症例により観察期間に著しい偏りがあるため、症例あたりの妊娠率（= 総妊娠数/総症例数：%/症例）のみでなく、観察期間あたりの妊娠率（= 総妊娠数/総観察期間：%/月）、IVF 症例では周期あたりの妊娠率（= 総妊娠数/総周期数：%/周期）で評価した。
6. R-AFS score について、両側卵管の癒着 score（フィルム or 強固）の項目の点数を取り出して、卵管癒着 score（満点32 点）とした。

7. ART 以外の症例 (n=454: 運動精子濃度 20,000,000/ml 未満の症例を除外)、ART 症例 (n=278: 運動精子濃度 1,000,000/ml 未満の症例を除外) に分けて再解析した。
8. 統計解析は、Stat View 4.0 を用いて、chi-square test、unpaired t-test、ANOVA(post hoc test は、Fisher's PLSD)にて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

III. 研究成績

1. 妊娠の有無別患者背景、子宮内膜症性嚢胞の性状

(1) 妊娠の有無別患者背景 (表 1-1、1-2)

術後 ART 以外の治療を行った症例 (以後、IART 以外の症例) では、非妊娠例は妊娠例に比べて、年齢、不妊期間、観察期間、および、術前の卵管癒着 score が有意に高値であった。術後 ART の治療を行った症例 (以後、ART 症例) では、非妊娠例は妊娠例に比べて、年齢、観察期間が有意に高値であった。また ART 症例では、非妊娠例は妊娠例に比べて、平均 IVF 周期数が有意に高値で、平均採卵数、受精数、受精率、移植数は有意に低値であった。

(2) 妊娠の有無別子宮内膜症性嚢胞の性状 (表 2)

平均径について、ART 以外の症例では、非妊娠例は妊娠例に比べやや高値の傾向を示したが、ART 症例では逆に有意に低値であった。平均径を 2cm 毎に群分けし、妊娠率を比べたが、明らかな傾向は認められなかった。子宮内膜症性嚢胞数は妊娠の有無で有意差を認めなかった。

2. 腹腔鏡下での治療法の検討

(1) 内膜症嚢胞処置と妊娠率 (図 1、2、表 3)

内膜症嚢胞処置について、ART 以外の症例では、妊娠率 (%/症例、%/月) は吸引洗浄や嚢胞切除で低く、切開蒸散において高かった。しかし、IVF 症例では妊娠率について各処置毎の有意差がなく、エタノール固定や嚢胞切除で若干高い傾向を示した。さらに、放置 or 吸引洗浄群と、切開蒸散 or エタノール固定 or 嚢胞切除群に 2 分して比べると、ART 症例の妊娠率 (%/症例) について、後者は前者に比べ有意に高値であった。しかし、内膜症嚢胞処置に関しては、各処置毎の症例数が少ないこと、各施設により治療法が偏っ

ているというバイアスがかかっていることから、今後のさらなる検討が必要である。

(2) 卵管卵巣癒着に対する処置と妊娠率 (図 3)

卵管卵巣癒着に対する処置について、全症例で検討すると、癒着なしに比べ放置例、部分剥離例で妊娠率 (%/症例、%/月) が低値であったが、完全剥離例は部分剥離例に比べ妊娠率が有意に高値であった。

(3) 腹膜病変の処置と妊娠率 (図 4)

赤色、白色、黒色病変の処置による妊娠率の違いを検討したところ、赤色病変について、部分焼灼群で妊娠率の改善傾向を認めた。部分焼灼群と放置群は、他群に比べ R-AFS score が高値という背景の違いが存在した。

(4) 腹腔内洗浄と妊娠率 (図 5、6)

腹腔内洗浄について、全症例で検討すると、洗浄施行により妊娠率 (%/症例、%/月) が有意に高値となり、ART 症例では平均採卵数、平均受精数も上昇した。

(5) 腹腔鏡施行以後の治療と妊娠率 (図 7)

ART 以外の症例について、GnRHa 療法、ダナゾール療法、排卵誘発、人工授精施行の有無で、妊娠率 (%/症例) に有意差は認められなかった。

3. 腹腔鏡所見からの術後治療法の選択の検討

(1) 妊娠症例の転帰 (図 8)

流産率 (外妊含む) は、ART 以外の症例 (15.5%) に比べ、ART 症例 (28.8%) で有意に高率であった。

(2) 年齢別妊娠率 (図 9、10)

19-24、25-26、以後 2 才毎、39 才以上の各群に分けて検討した。図 9 の数字は症例数を示す。今回の解析では ART 以外の症例、ART 症例とも 39 才以上の妊娠率が 0 であった。ART 以外の症例では 37 才以上から妊娠率 (%/症例) が低下傾向を示した。これに対し ART 症例では、37 才まで妊娠率 (%/症例) はほぼ一定の傾向を示した。また、ART 症例について、採卵数、受精数は加齢と共に低下傾向を示し、39 才以上ではその低下が顕著であった。

(3) R-AFSstage 別妊娠率 (図 11、12)

全症例では、腹腔鏡下処置前、処置後とも、進行期別の妊娠率 (%/症例) に有意差を認

めなかった。ART 以外の症例では、進行期（特に 4 期）が進むほど妊娠率が低下し、さらに流産率が上昇した。ART 症例では、進行期と妊娠率には相関を認めなかった。

(4) 年齢別、R-AFSstage 別妊娠率（図 13、14）

妊娠率（%/症例）について、R-AFS 1-3 期では ART 以外の症例と ART 症例では、加齢とともにほぼ同様な傾向を示した。しかし、R-AFS 4 期では ART 以外の症例で 35 才以降急激に妊娠率（%/症例）が低下し、37 才以降は妊娠率が 0 であった。すなわち、35 才以上の R-AFS 4 期の妊娠率（%/症例）は、ART 以外の症例で 6.2%（1/16）、ART 症例で 54.5%（6/11）であった。妊娠率（%/月）で ART 以外の症例と ART 症例を比べると、ART 症例は ART 以外の治療で妊娠しないため ART となった症例が多いため、腹腔鏡後の観察期間が長い。そこで、ART 症例について初回 ART 開始時を観察期間の開始として妊娠率（%/月*）を比べると、R-AFS 4 期では ART 以外の症例で 35 才以降急激に低下するのに対し、ART 症例は 35 才以降でも高値であった。

(5) 観察期間中の累積妊娠率（図 15、16）

ART 以外の症例では、腹腔鏡術後 6 か月までに妊娠した患者の 50%、術後 12 か月までに 80%、術後 18 か月までに 90%が妊娠した。また、ART 症例では、術後 14 か月までに 50%、術後 24 か月までに 80%、術後 36 か月までに 90%が妊娠した。さらに、ART 症例について、ART 開始後期間を観察期間として解析すると、2 か月以内（1 回目の ART）で約 50%が妊娠し、12 か月までに 80%が妊娠した。

(6) 卵管癒着 score と累積妊娠率（図 17）

R-AFS4 期で ART 以外の治療での妊娠症例について、卵管癒着 score と累積妊娠率の関連を解析した。腹腔鏡による処置前は、妊娠した約半数が score0 点、妊娠した約 80%が score14 点以下、処置後は、妊娠した約 60%が score0 点、妊娠した約 80%が score14 点以下であった。すなわち、R-AFS4 期でも卵管の状態がよければ、ART 以外の治療でも妊娠できる可能性が高いといえる。

IV. 結 論

以上の解析から、腹腔鏡所見からの子宮内膜症不妊の治療法の選択（重症の卵管因子、男性因子のない場合）について、図 18 のように考えられる。

- (1) 腹腔鏡検査のさい、腹腔内洗浄のみでなく卵管卵巣癒着の剥離、腹膜病変の焼灼などの腹腔鏡下手術を行う。内膜症嚢胞処置に関しては、今後のさらなる検討が必要である。
- (2) R-AFS 1～3 期では、ART 以外の症例と ART 症例で妊娠率にほとんど差がなかったことから、まず ART 以外の治療を開始する。
- (3) R-AFS 4 期では、ART 以外の治療において 37 才以降は今回の検討で妊娠例が 0 であり、より早期からの IVF 開始が望ましく、35 才以降妊娠率が低下するため、35 才以上は ART からの治療開始が望ましい。ただし、35 才以上の 4 期症例でも卵管因子のない場合は、ART 以外の治療を先行させてもよい。
- (4) ART 以外の治療開始例でも、約 80% が妊娠する 12 か月あるいは約 90% が妊娠する 18 か月を過ぎたら、早めに ART に切り替えることも考慮する。

(1) 患者背景

初診時年齢 妊娠歴 妊 産 不妊期間 年 初診日

(2) 他の不妊因子の有無

- ①運動精子濃度 (x10⁶/ml) [1. ≥20, 2.5~20未満, 3. 1~5未満, 4. 1未満] ()
- ②排卵因子[1.正常、2.PCO、3.高RPL血症、4.視床下部・下垂体性排卵障害、5.早発卵巣不全、 ()
6.黄体機能不全、7.その他]
- ③HSG所見：右卵管[1.正常、2.通過あるも癒着疑、3.閉塞] ()
左卵管[1.正常、2.通過あるも癒着疑、3.閉塞] ()
子宮[1.正常、2.筋腫（内腔変形なし）、3.筋腫（内腔変形あり）、4.子宮奇形] ()

(3) 腹腔鏡施行以前の治療 [0.なし、1.あり]

- ①自然周期待機療法 () () か月 (通算) ②GnRHアゴニスト () () か月間
- ③ダナゾール () () か月間 ④その他の内膜症治療 () () か月間
- ⑤排卵誘発 (CC) () () 周期 ⑥排卵誘発 (HMG) () () 周期
- ⑦AIH (自然周期) () () 周期 ⑧AIH (CC) () () 周期 ⑨AIH (HMG) () () 周期
- ⑩ART () () 周期 ⑪その他の不妊症治療 () () 周期

(4) 腹腔鏡所見 (実施年/月) ()

処置後(術後)のR-AFS分類 [0.記入可能(下記①-③へ記入)、1.不明(以下①-③の記入不要)] ()

- ①病巣[0.なし、1.~1cm、2.1~3cm、3.3~cm] ②癒着[0.なし、1.~1/3、2.1/3~2/3、3.2/3~]

<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">術前</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">術後</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">術前</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">術後</td> </tr> <tr> <td>腹膜：表在性 () ()、深在性 () ()</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>右卵巣：表在性 () ()、深在性 () ()</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>左卵巣：表在性 () ()、深在性 () ()</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		術前	術後	術前	術後	腹膜：表在性 () ()、深在性 () ()					右卵巣：表在性 () ()、深在性 () ()					左卵巣：表在性 () ()、深在性 () ()					<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">術前</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">術後</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">術前</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">術後</td> </tr> <tr> <td>右卵巣：Film様 () ()、強固 () ()</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>左卵巣：Film様 () ()、強固 () ()</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>右卵管：Film様 () ()、強固 () ()</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>左卵管：Film様 () ()、強固 () ()</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		術前	術後	術前	術後	右卵巣：Film様 () ()、強固 () ()					左卵巣：Film様 () ()、強固 () ()					右卵管：Film様 () ()、強固 () ()					左卵管：Film様 () ()、強固 () ()				
	術前	術後	術前	術後																																										
腹膜：表在性 () ()、深在性 () ()																																														
右卵巣：表在性 () ()、深在性 () ()																																														
左卵巣：表在性 () ()、深在性 () ()																																														
	術前	術後	術前	術後																																										
右卵巣：Film様 () ()、強固 () ()																																														
左卵巣：Film様 () ()、強固 () ()																																														
右卵管：Film様 () ()、強固 () ()																																														
左卵管：Film様 () ()、強固 () ()																																														
- ③卵管の状態 術前 術後

右卵管：疎通性[0.良好、1.不良、2.閉塞] () ()				
卵管采[0.正常、1.軽度癒着、2.高度癒着] () ()				
左卵管：疎通性[0.良好、1.不良、2.閉塞] () ()				
卵管采[0.正常、1.軽度癒着、2.高度癒着] () ()				
- ④腹膜病変(処置前：術前) [0.なし、あり(1.完全焼灼、2.部分焼灼、3.放置)、4.不明]

赤色病変(red, red-pink, flamelike, vesicular blots, clear vesicles) ()	
白色病変(opacifications, peritoneal defects, yellow-brown) ()	
黒色病変(black, hemosiderin deposits, blue) ()	

(5) 腹腔鏡下における処置

- ①内膜症性嚢胞に対する処置 [0.嚢胞なし、1.放置、2.吸引(+洗浄)、3.切開・蒸散、
4.エタノール固定、5.嚢胞切除(腹腔内法)、6.嚢胞切除(腹腔外法) 7.その他]

右：処置 () 最大嚢胞の大きさ () x () cm 数 ()	
左：処置 () 最大嚢胞の大きさ () x () cm 数 ()	
- ②卵管・卵巣癒着に対する処置 [0.癒着なし、1.放置、2.部分剥離、3.完全剥離] ()
- ③腹膜病巣に対する処置 [0.病巣なし、1.放置、2.部分焼灼、3.完全焼灼] ()
- ④腹腔内洗浄 [1.施行せず、2.施行] ()
- ⑤癒着防止法 [1.施行せず、2.施行(方法：)] ()

(6) 腹腔鏡施行以後の治療

- ①自然周期待機療法 [0.なし、1.あり] () () か月 開始(年/月) ()
- ②GnRHアゴニスト [0.なし、1.あり] ()
1回目 開始() 終了() 2回目 開始() 終了()
- ③ダナゾール [0.なし、1.あり] ()
1回目 開始() 終了() 2回目 開始() 終了()
- ④排卵誘発(Clomiphene中心) [0.なし、1.あり] () () 周期 開始(年/月) ()
- ⑤排卵誘発(hMG-hCG中心) [0.なし、1.あり] () () 周期 開始(年/月) ()
- ⑥AIH(自然周期) [0.なし、1.あり] () () 周期 開始(年/月) ()
- ⑦AIH(Clomiphene中心) [0.なし、1.あり] () () 周期 開始(年/月) ()
- ⑧AIH(hMG-hCG中心) [0.なし、1.あり] () () 周期 開始(年/月) ()
- ⑨ART [0.なし、1.あり] () () 周期 開始(年/月) ()
- ⑩Second Look Laparoscopy [0.なし、1.あり] () 実施(年/月) ()
- ⑪経腔穿刺エタノール固定 [0.なし、1.あり] () 実施(年/月) ()

(7) ART実施記録

- ①第1回 実施(年/月) () HMG投与日数() 日 HMG総量() 単位
GnRHa[0.なし、1.long、2.short] () 卵胞数(10mm以上/15mm以上) () / ()
採卵() 受精() 移植() 授精法[1.通常、2.ICSI]() その他の手技()
- ②第2回 実施(年/月) () HMG投与日数() 日 HMG総量() 単位
GnRHa[0.なし、1.long、2.short] () 卵胞数(10mm以上/15mm以上) () / ()
採卵() 受精() 移植() 授精法[1.通常、2.ICSI]() その他の手技()
- ③第3回 実施(年/月) () HMG投与日数() 日 HMG総量() 単位
GnRHa[0.なし、1.long、2.short] () 卵胞数(10mm以上/15mm以上) () / ()
採卵() 受精() 移植() 授精法[1.通常、2.ICSI]() その他の手技()
- ④第4回 実施(年/月) () HMG投与日数() 日 HMG総量() 単位
GnRHa[0.なし、1.long、2.short] () 卵胞数(10mm以上/15mm以上) () / ()
採卵() 受精() 移植() 授精法[1.通常、2.ICSI]() その他の手技()
- ⑤第5回 実施(年/月) () HMG投与日数() 日 HMG総量() 単位
GnRHa[0.なし、1.long、2.short] () 卵胞数(10mm以上/15mm以上) () / ()
採卵() 受精() 移植() 授精法[1.通常、2.ICSI]() その他の手技()
- ⑥第6回 実施(年/月) () HMG投与日数() 日 HMG総量() 単位
GnRHa[0.なし、1.long、2.short] () 卵胞数(10mm以上/15mm以上) () / ()
採卵() 受精() 移植() 授精法[1.通常、2.ICSI]() その他の手技()
- ⑦第7回 実施(年/月) () HMG投与日数() 日 HMG総量() 単位
GnRHa[0.なし、1.long、2.short] () 卵胞数(10mm以上/15mm以上) () / ()
採卵() 受精() 移植() 授精法[1.通常、2.ICSI]() その他の手技()
- ⑧第8回 実施(年/月) () HMG投与日数() 日 HMG総量() 単位
GnRHa[0.なし、1.long、2.short] () 卵胞数(10mm以上/15mm以上) () / ()
採卵() 受精() 移植() 授精法[1.通常、2.ICSI]() その他の手技()

(8) 最終転帰

- [0.非妊娠 1.妊娠] () 非妊娠の場合：最終受診年/月 ()
妊娠の場合：1回目妊娠診断年/月 () 妊娠の転帰[1.on going、2.流産、3.外妊、4.その他] ()
妊娠成立周期の治療[1.自然、2.排卵誘発(CC)、3.排卵誘発(hMG-hCG)、4.AIH(自然周期)、5.AIH(CC)、
6.AIH(hMG-hCG)、7.IVF-ET(通常)、8.IVF-ET(ICSI)、9.その他()]()
2回目妊娠診断年/月 () 妊娠の転帰[1.on going、2.流産、3.外妊、4.その他] ()
妊娠成立周期の治療[1.自然、2.排卵誘発(CC)、3.排卵誘発(hMG-hCG)、4.AIH(自然周期)、5.AIH(CC)、
6.AIH(hMG-hCG)、7.IVF-ET(通常)、8.IVF-ET(ICSI)、9.その他()]()