

200/0451

厚生科学研究研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

子宮内膜症病態解明を目的とした罹患同胞対連鎖及び
患者・対照群相関解析を用いた遺伝学的要因の関与に
関する研究

平成 13 年度 総括研究報告書

主任研究者 田中 憲一

平成 14 (2002) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

子宮内膜症病態解明を目的とした罹患同胞対連鎖及び患者・対照群相関解析を用いた遺伝学的要因の関与に関する研究 ————— 1

田中 憲一

(資料) 子宮内膜症患者さんへのアンケート調査用紙

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）

総括研究報告書

子宮内膜症病態解明を目的とした罹患同胞対連鎖及び患者・対照群相関解析を用いた
遺伝学的要因の関与に関する研究

主任研究者 田中 憲一 新潟大学医学部産科学婦人科学教室教授

研究要旨

本研究は患者・対照群相関解析により、子宮内膜症発症に関与する疾患感受性遺伝子を同定し、本症の発症メカニズムの解明、発症予防、また、新たな治療法の開発に貢献することを目的とした。子宮内膜症組織において高頻度の欠失が報告され、子宮内膜症の発症・進展に関与する遺伝子の存在が示唆されている第 22 染色体全領域を最初の候補領域とし、約 200kb ごとに設定した 167 のマイクロサテライトマーカーを用いた Individual DNA genotyping 法による患者・対照群相関解析を行った。AP000346.1 (22q11.23)、D22S929 (22q12.2)、AL022238.1 (22q13.1) の 3 マーカーにおいてアレル数で補正した後の p-value が 0.05 以下 (カイ 2 乗検定) を示し、これらのマーカー近傍に候補遺伝子の存在する可能性が示唆された。次に、ゲノムワイドに設定した約 3 万個 (約 100kb に 1 個の間隔) のマイクロサテライトマーカーを用いて、Pooled DNA genotyping 法による患者・対照群相関解析を開始した。子宮内膜症 200 例、対照群 200 例の Pooled DNA を作製し、現在までに約 15000 マーカーの解析を終了し、全染色体領域にわたり約 700 マーカーで有意な相関 ($p\text{-value} \leq 0.05$) を認めている。数ヶ月以内に一次スクリーニングを終了する予定であり、新たな子宮内膜症 200 例、対照群 200 例を対象とした二次スクリーニングにより約 70 個の候補マーカーを選出する。これらの候補領域内の SNPs (single nucleotide polymorphisms) マーカーを用いて連鎖不平衡を検出すると同時に、アミノ酸配列からの機能予測により細胞の成長、分化、分裂あるいは免疫異常、環境ホルモンに影響される因子など子宮内膜症の発症に関連があると予測される候補遺伝子を選定する。ハプロタイプ相関解析及び突然変異解析、あるいは子宮内膜症組織における発現解析を行い、子宮内膜症発症に関与する疾患感受性遺伝子の同定を目指す。

(分担研究者)

谷上 信 : 大塚製薬株式会社藤井記念
研究所所長
岡村 均 : 熊本大学医学部産科婦人科
学教室教授
伊熊健一郎 : 宝塚市立病院産婦人科部長

杉並 洋 : 国立京都病院産婦人科
副院長

(研究協力者)

石丸 忠之 : 長崎大学医学部産科婦人科
学教室教授

A. 研究目的

子宮内膜症は生殖年齢女性において頻度の高い疾患であり、平成 9 年度厚生省心身障害研究によると、本邦の子宮内膜症受療患者数は 12 万人以上にものぼり、10~60 歳の女性における受療率は人口 10 万対 298 人であった。腹痛、腰痛などの月経困難症状をきたし、患者の日常生活に著しく支障を来すばかりでなく、不妊症の原因となることも知られている。本疾患はがん、難病のように生命を脅かすものではないが、働く女性の QOL の向上や、少子化の克服等、わが国の解決すべき重要課題として、本症の発症予防と有効な治療法の開発は社会的急務である。病因については未だ不明な点が多いが、家系内集積を認めること、患者の第一度近親者における罹患率が一般人口の 6~9 倍であること、双胎研究において一卵性双胎では二卵性双胎に比べ子宮内膜症の発症一致率が 2 倍程度高いことなどから遺伝因子の関与が推定されており、本疾患は複数の遺伝因子と環境因子の影響により発症が決定される多因子疾患であると考えられている。

本研究は、マイクロサテライトマーカー及び SNPs マーカーを用いた患者・対照群相関解析により、子宮内膜症発症に関与する疾患感受性遺伝子を同定し、本症の発症メカニズムの解明、発症予防、また、新たな治療法の開発に貢献することを目的とする。

研究方法

1. 検体収集

研究参加施設において、下記対象となる患者及び対照症例より文書による同意を取

得し、検体収集を行う（全血 10ml）。ゲノム DNA はフェノールクロロホルム法にて抽出する。

[子宮内膜症症例]

(1) 腹腔鏡検査あるいは開腹手術下にて診断された R-AFS 分類 III・IV 期の子宮内膜症症例

(2) 画像診断にて測定可能な 2 あるいは 3 方向の平均値が 3cm 以上の卵巣子宮内膜症性嚢胞を認める臨床的子宮内膜症症例

[対照症例]

(1) 高度の月経困難症を認めずまた不妊治療の既往のない 2 回経産の健常婦人

(2) 開腹手術あるいは腹腔鏡下手術にて子宮内膜症病変を認めなかった症例

2. 解析方法

(1) Individual DNA genotyping 法を用いた第 22 染色体全領域における患者・対照群相関解析：子宮内膜症組織において高頻度の欠失が報告されている第 22 染色体全領域を候補領域とし、約 200kb 間隔のマイクロサテライトマーカー設定を行った（図 1）。これらのマーカーを用いて、患者・対照群相関解析を行い、各マーカーにおけるアレル頻度をカイ 2 乗検定し、アレル数で補正した後の $p\text{-value} \leq 0.05$ を有意基準として、子宮内膜症との間に相関を認めるマーカーの近傍を候補遺伝子領域とする。

(2) Pooled DNA genotyping 法を用いたゲノムワイドの患者・対照群相関解析：ゲノムワイドに設定した約 3 万個（約 100kb に 1 個の間隔）のマイクロサテライトマーカーを使用する（図 2）。PicoGreen という蛍光色素を用いた定量法により Individual DNA の量、すなわちゲノム DNA 分子のコピー数を正確に揃えた Pooled DNA を鋳型として PCR を行う。

推定アリル頻度は、GeneScan 解析により得られた波形パターンから全てのピークの高さの総和を求め、その値に対してそれぞれのピークの高さの割合を求めることで算出される。このようにして求めた推定アリル頻度を2つの集団間でカイ2乗検定することにより相関解析を行う。膨大な数のマーカーを用いることによる厳しい補正により、逆に多くの領域が偽陰性として取りこぼされてしまう可能性があるため、対象集団をいくつかのフェーズに分け、まず、200例で検出力の高い相関解析を補正なしで行うことで有意な相関を示す領域を一次スクリーニングする。その後、相関を示したマーカーに関して別の200例の集団で、補正ありで二次スクリーニングを行い候補領域を検出する。

(3) 疾患感受性遺伝子の同定：候補領域内のSNPsマーカーを用いて連鎖不平衡を検出する。同時に、アミノ酸配列からの機能予測により細胞の成長、分化、分裂あるいは免疫異常、環境ホルモンに影響される因子など子宮内膜症の発症に関連があると予測される候補遺伝子を選定する。ハプロタイプ相関解析及び突然変異解析、あるいは子宮内膜症組織における発現解析を行い、子宮内膜症発症に関与する疾患感受性遺伝子の同定を目指す。

(倫理面への配慮)

検体収集にあたっては、主治医により研究の目的、プライバシーの保護、期待される結果、患者へのメリット、デメリット、危険性の有無についてインフォームドコンセントを実施し、患者あるいは家族の同意を文書で得て行う。なお、本研究は平成13年6月19日に新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会において承認されている。

C. 研究結果

1. 検体収集：研究参加施設より患者・対照群相関解析の一次、二次スクリーニングに必要な子宮内膜症400例の集積を終了している。平均発症年齢は32.1才であり(表1)、臨床進行期はR-AFS分類III期144症例(35.6%)、IV期166症例(41.1%)、臨床的子宮内膜症94症例(23.3%)であった(表2)。子宮内膜症の発症に月経血の関与が示唆され、初経年齢11歳以下、月経期間7日以上、正常より短い月経周期であることが子宮内膜症の危険率が高いと報告されているが、今回集積した症例では、平均初経年齢12.2歳、平均月経期間6.1日、83.1%の症例が正常な月経周期であり有意なものは認めなかった(表3)。主訴として61.4%の症例が鎮痛剤を必要とする高度の月経困難症を訴え、27.7%の症例が不妊を訴えていた(表4)。妊娠分娩歴では既婚者の56.6%に妊娠歴を、45.2%に分娩歴を認めた(表5)。また、不妊治療の既往を既婚者の38.5%、分娩歴を有する症例の28.7%に認めた(表6)。平成11年度厚生省子ども家庭総合研究では子宮内膜症症例の約7%に姉妹発症を認めているが、今回集積した症例では、19症例(4.8%)に姉妹発症、2症例(0.3%)に母娘発症を認めた(表7)。また、15症例(3.6%)において卵巣癌の家族歴を認めた(表8)。内訳は叔母6例、母親5例、祖母3例、姉妹1例であった。

発症年齢に関与する因子の検討では、九州地方において関東地方より、BMIが20以下の症例において20以上の症例より有意に発症年齢が若いという結果を得た(表9)。また、子宮内膜症の家族歴を認める症例において若年発症が予想されたが、有意差を認めなかった。

2. Individual DNA genotyping 法を用いた第 22 染色体全領域における患者・対照群相関解析：子宮内膜症 200 例を用いて解析を行い、有意な相関を認めたマーカーにおいて (表 10)、子宮内膜症 200 例を追加し解析を行った。AP000346.1 (22q11.23)、D22S929 (22q12.2)、AL022238.1 (22q13.2) の 3 マーカーにおいてアレル数で補正した後の p-value が 0.05 以下 (カイ 2 乗検定) を示した (表 11)。D22S929 (図 3) は NF2 (neurofibromin 2) 遺伝子のイントロン 1 に存在し、また、AP000346.1 (図 4) の近傍に IGLL1 (immunoglobulin lambda-like polypeptide 1) 遺伝子、MMP11 (matrix metalloproteinase 11) 遺伝子、AL022238.1 (図 5) の近傍に ADSL (adenylosuccinate lyase) 遺伝子、GPR24 (G protein-coupled receptor 24) 遺伝子が存在し、これらの遺伝子の子宮内膜症発症への関与が示唆された。

3. Pooled DNA genotyping 法を用いたゲノムワイドにおける患者・対照群相関解析：東海大学医学部分子生命科学教室との共同研究により、ゲノムワイドに設定した約 3 万個 (約 100kb に 1 個の間隔) のマイクロサテライトマーカーを用いて Pooled DNA genotyping 法による患者・対照群相関解析を開始した。子宮内膜症 200 例、対照群 200 例の Pooled DNA を作製し、現在までに約 15000 マーカーの解析を終了している。推定アリル頻度を患者と対照群間でカイ 2 乗検定することにより相関解析を行い、全染色体領域にわたり約 700 マーカーで有意な相関 (p-value \leq 0.05) を認めた (図 6)。12q23.1-2、15q21.3、15q24.2-3、16p13.13、17q23.1-2 領域において 3 マーカー連続して有意差を認めている領域が存在するため、特にこれらのマーカー近傍に子宮内膜症発症に関与する

疾患感受性遺伝子の存在が示唆された (図 7)。

D. 考察

子宮内膜症の発症要因には、外因の一つとしてダイオキシンなどの環境因子が挙げられるが、近年、疾患感受性に影響を及ぼす内因として遺伝要因の関与が注目され、子宮内膜症は複数の環境因子と遺伝因子の相互作用で発症する多因子疾患としてとらえられてきている。欧米では古くから子宮内膜症の家系内集積が報告されており、Simpson らは米国では子宮内膜症患者の一度近親者での子宮内膜症の存在がコントロール群に比べ 7 倍高率であること、Coxhead らは英国においては 6 倍高率であることを報告している。また、一卵性双胎では子宮内膜症の発症一致率が高いことなどからも、子宮内膜症発症に遺伝的要因が関与することが考えられてきている。今回集積した症例では、19 症例 (4.8%) に姉妹発症、2 症例 (0.3%) に母娘発症を認めた。家族歴を有する症例の方が若年発症であると予測されたが、家族歴を認める症例と認めない症例との間に発症年齢において有意差は認められなかった (表 9)。このような疫学的データから、英国オックスフォード大学のグループ (The Oxford Endometriosis Gene Study : OXEGENE) は約 100 例の姉妹発症家系を集積し、疾患感受性遺伝子の同定を目的とした罹患同胞対解析を行っているが、未だ候補領域の同定に至っていない。また、子宮内膜症発症関連候補遺伝子の解析では、ロシア、フランスにおける glutathione S-transferase (GST) M1 遺伝子および英国、フランスにおける N-acetyltransferase (NAT) 2 遺伝子多型の子宮内膜症発症への関連が報告されている。

子宮内膜症の染色体不安定性を解析した報告は少ないが、Jiang らは 40 例の子宮内膜症組織の LOH (loss of heterozygosity) 解析を行い、9p (18%)、11q (18%)、22q (15%) に LOH を認めたと報告し、Gogusev らは 18 例の子宮内膜症組織の CGH (comparative genomic hybridization) 解析を行い、欠失を 1p (50%)、22q (50%)、5p (33%)、6q (27%)、7p (22%)、9q (22%)、16 (22%) に認め、増幅を 6q (6%)、7q (6%)、17q (6%) に認めたと報告している。

本研究では、これらの LOH 解析及び CGH 解析にて高頻度の欠失が報告されている領域の中から最も頻度が高い第 22 染色体全領域を最初の候補領域とし Individual DNA genotyping 法を用いた相関解析を施行した。子宮内膜症 200 例を用いて解析を行い、有意な相関を認めていたマーカーにおいて、子宮内膜症 200 例を追加し解析を行った。AP000346.1 (22q11.23)、D22S929 (22q12.2)、AL022238.1 (22q13.2) の 3 マーカーにおいてアレル数で補正した後の p-value が 0.05 以下 (カイ 2 乗検定) を示し、これらのマーカー近傍に子宮内膜症発症に関与する疾患感受性遺伝子の存在が示唆された。

近年、一般集団において高い有病率を有し複数の疾患感受性遺伝子が個体に集積されることで発症にいたると考えられている common disease においてゲノムワイドでの罹患同胞対連鎖解析が数多く行われている。また、アルツハイマー病、乾癬、高血圧などの疾患で、候補遺伝子内の SNPs を用いた患者・対照群相関解析により疾患

感受性遺伝子が明らかになってきている。common disease の遺伝解析では生体内での機能から推測した候補遺伝子に頼る方法には限界があるので、ゲノムワイドでのスクリーニングが候補遺伝子の遺伝子座特定に威力を発揮すると考えられる。真の疾患対立遺伝子多型との連鎖不平衡を検出するための遺伝的マーカーとして SNPs を用いることが考えられているが、Kruglyak はコンピューターシミュレーションにて検証し、SNPs では有効な連鎖不平衡を示す物理的距離は 3kb 以下にしかならず、Whole genome では 50~100 万個の SNPs が必要であると報告している。一方、マイクロサテライトマーカーは、通常 10 個以上の対立遺伝子を有し、約 200kb にわたり連鎖不平衡を維持できると報告されている。このため、マイクロサテライトマーカーを用いた方が効率的であると考えられるが、偽陽性、偽陰性の問題もあり、今後の検証が望まれる。

本研究では東海大学医学部分子生命科学教室との共同研究により、ゲノムワイドに設定した約 3 万個 (約 100kb に 1 個の間隔) のマイクロサテライトマーカーを用いて、Individual DNA genotyping 法に比べ時間とコストの大幅な軽減が期待でき、多数の DNA サンプルから成る Pooled DNA を鋳型として PCR を行う Pooled DNA genotyping 法による患者・対照群相関解析を開始している。子宮内膜症 200 例、対照群 200 例の Pooled DNA を作製し、現在までに約 15000 マーカーの解析を終了している。推定アレル頻度を患者と対照群間でカイ 2 乗検定することにより相関解析を行い、全染色体領域にわたり約

700 マーカーで有意な相関 ($p\text{-value} \leq 0.05$) を認めている。

子宮内膜症の卵巣癌 (明細胞腺癌・類内膜腺癌) への関与が多く報告されているが、今回集積した症例では、叔母 6 例、母親 5 例、祖母 3 例、姉妹 1 例の計 15 症例 (3.6%) において卵巣癌の家族歴を認めている。子宮内膜症を合併していたのか、また、卵巣癌の組織型は不明であるが、高頻度に子宮内膜症の家系内に卵巣癌症例が存在する可能性が示唆された。

本疾患感受性遺伝子が解明された暁には、治療薬の創生による治療法の改善、あるいは高感受性対象者における発症前診断による予防法の確立等に貢献するのみならず、遺伝的要因の疑われる他疾患、特に、悪性腫瘍、common disease など従来原因遺伝子の単離が困難であるとされてきた疾患の原因遺伝子究明にも大きな進歩をもたらすものと期待される。

E. 結論

Individual DNA genotyping 法を用いた患者・対照群相関解析により第 22 染色体領域の AP000346.1 (22q11.23)、D22S929 (22q12.2)、AL022238.1 (22q13.2) の 3 マーカーで子宮内膜症に有意な相関が認められ、これらのマーカー近傍に疾患感受性遺伝子の存在する可能性が示唆された。現在までに Pooled DNA genotyping 法によりゲノムワイドの約 15000 マーカーの患者・対照群相関解析を終了し、全染色体領域にわたり約 700 マーカーで有意な相関 ($p\text{-value} \leq 0.05$) を認めている。今後は、一次、二次スクリーニングにより候補領域を選出し、子宮内膜症

発症に関与する疾患感受性遺伝子同定へと進む計画である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

加嶋克則、西川伸道、藤下 晃、石丸忠之、田中信幸、岡村 均、田中憲一。子宮内膜症病態解明を目的とした患者・対照群相関解析を用いた遺伝学的要因の検討。第 54 回日本産科婦人科学会。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表1. 発症年齢

| | |
|-----|----------------|
| 平均 | 32.1 ± 7.4 才 |
| 10代 | 7例 (1.7 %) |
| 20代 | 160例 (39.7 %) |
| 30代 | 164例 (40.5 %) |
| 40代 | 72例 (17.9 %) |
| 50代 | 1例 (0.3 %) |

表2. 臨床進行期

| | |
|------------|----------------|
| R-AFS III期 | 144例 (35.6 %) |
| R-AFS IV期 | 166例 (41.1 %) |
| 臨床的子宮内膜症 | 94例 (23.3 %) |

表3. 月経歴

| | | | | |
|------|------|----|-------|---------|
| 初経 | 12.2 | ± | 1.2 | 才 |
| 月経周期 | 順調 | | 83.1% | |
| | | 周期 | 27.2 | ± 2.6 日 |
| | | 期間 | 6.0 | ± 1.4 日 |
| | 不順 | | 16.9% | |
| | | 周期 | 26.4 | ± 5.2 日 |
| | | 期間 | 6.4 | ± 1.6 日 |

表4. 主 訴

| | |
|-----|--------|
| 月経痛 | 61.4 % |
| 不妊 | 27.7 % |
| 下腹痛 | 27.4 % |
| 腰痛 | 3.3 % |
| | (重複あり) |

表5. 妊娠分娩歴

| | | |
|-------|-----|-------|
| 結婚 | 既婚 | 73.9% |
| | 未婚 | 26.1% |
| 妊娠歴あり | 既婚者 | 56.6% |
| | 未婚者 | 7.7 % |
| 分娩歴あり | 既婚者 | 45.2% |
| | 未婚者 | 0.0 % |

表6. 不妊治療歴

| | | |
|----------------|----|--------|
| 不妊治療歴 | あり | 38.5 % |
| (既婚者) | なし | 61.5 % |
| ◎分娩歴ありで不妊治療歴あり | | 28.7 % |

表7. 子宮内膜症の家族歴

| | | |
|------------|----|---|
| 21例 (5.1%) | | |
| 姉妹 | 19 | 例 |
| 母親 | 2 | 例 |

表8. 卵巣癌の家族歴

| | | |
|------------|---|---|
| 15例 (3.6%) | | |
| 叔母 | 6 | 例 |
| 母親 | 5 | 例 |
| 祖母 | 3 | 例 |
| 姉妹 | 1 | 例 |

表9. 発症年齢における有意差検定

| | | | | |
|--------|-------|------|-------------|--------|
| 地 域 | 新潟 | 192例 | 32.7 ± 7.9才 | p<0.05 |
| | 九州 | 99例 | 30.8 ± 6.7才 | |
| | 近畿 | 58例 | 32.3 ± 7.2才 | |
| | 東北 | 23例 | 31.5 ± 9.0才 | |
| | 関東 | 19例 | 34.0 ± 5.3才 | |
| | 中部 | 13例 | 31.6 ± 5.7才 | |
| BMI | ～20 | 177例 | 30.6 ± 6.5才 | p<0.05 |
| | 20～25 | 199例 | 33.4 ± 7.8才 | |
| | 25～ | 28例 | 33.6 ± 9.2才 | |
| 内膜症家族歴 | あり | 21例 | 31.7 ± 7.4才 | N.S. |
| | なし | 383例 | 32.2 ± 7.4才 | |

Unpaired t-test

表10. 第22染色体における患者・対照群相関解析の結果
(一次スクリーニング：患者200例・対照200例)

| Marker | Region | Position* | Allele | Pc-value |
|------------|----------|-----------|--------|----------|
| AP000346.1 | 22q11.23 | 20568kb | 193 | 0.0014 |
| D22S929 | 22q12.2 | 26720kb | 121 | 0.0371 |
| D22S422 | 22q12.3 | 31832kb | 118 | 0.0173 |
| Z79996.2 | 22q12.3 | 32723kb | 242 | 0.0374 |
| AL022238.1 | 22q13.1 | 37452kb | 217 | 0.0248 |
| D22S1141 | 22q13.31 | 42354kb | 272 | 0.0221 |

Position* : p-telomereからの距離

X²-test

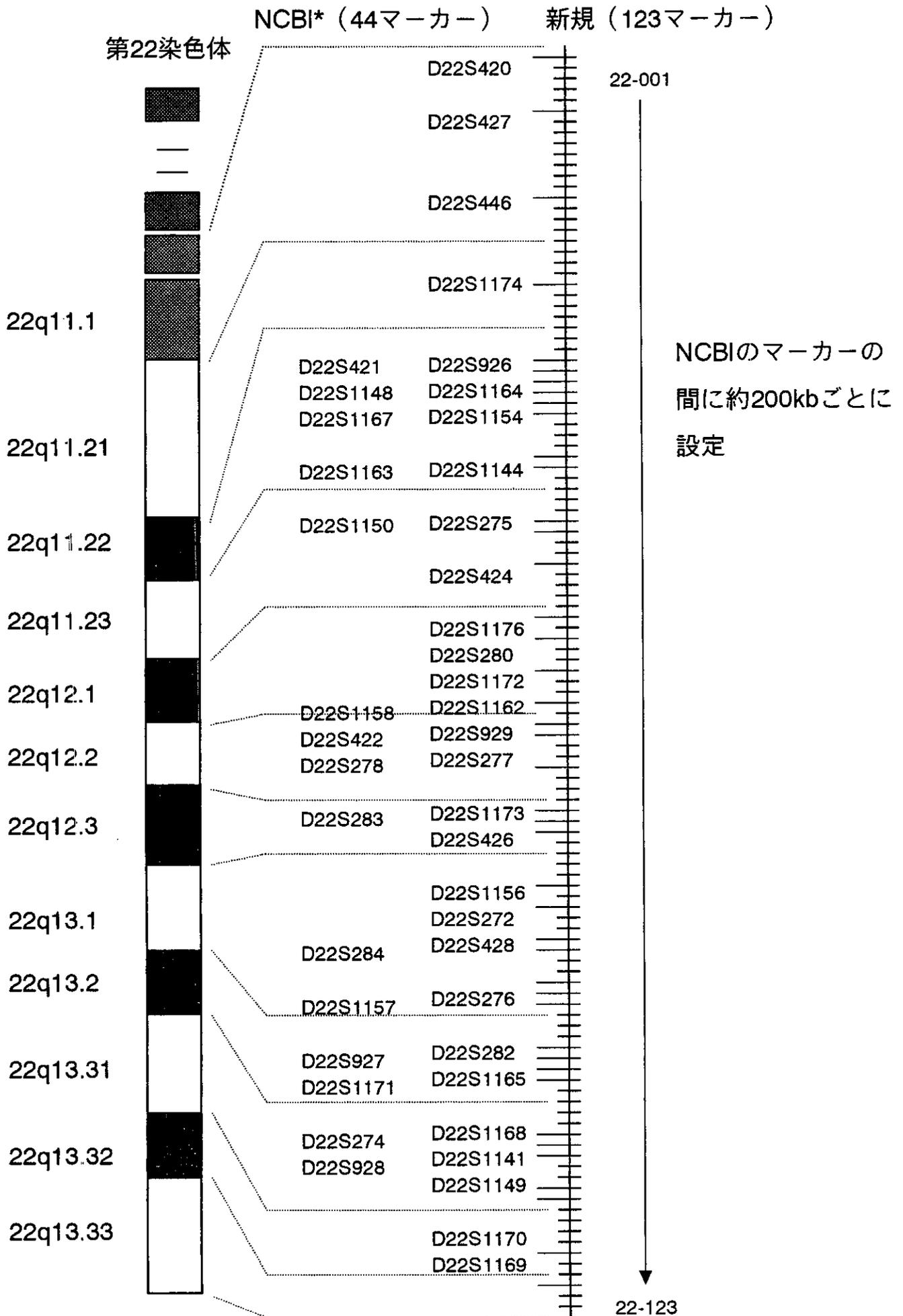
表11. 第22染色体における患者・対照群相関解析の結果
 (二次スクリーニング：異なる集団の患者200例・対照200例)

| Marker | Region | Position* | Allele | Pc-value |
|------------|----------|-----------|--------|----------|
| AP000346.1 | 22q11.23 | 20568kb | 193 | 0.0106 |
| D22S929 | 22q12.2 | 26720kb | 121 | 0.0466 |
| D22S422 | 22q12.3 | 31832kb | 118 | N.S. |
| Z79996.2 | 22q12.3 | 32723kb | 242 | N.S. |
| AL022238.1 | 22q13.1 | 37452kb | 217 | 0.0459 |
| D22S1141 | 22q13.31 | 42354kb | 272 | N.S. |

Position* : p-telomereからの距離

X²-test

図1. Individual DNA genotyping法に用いたマイクロサテライトマーカーの概要



NCBI *: National Center for Biotechnology Information

図2. Pooled DNA genotyping法に用いたマイクロサテライトマーカーの概要

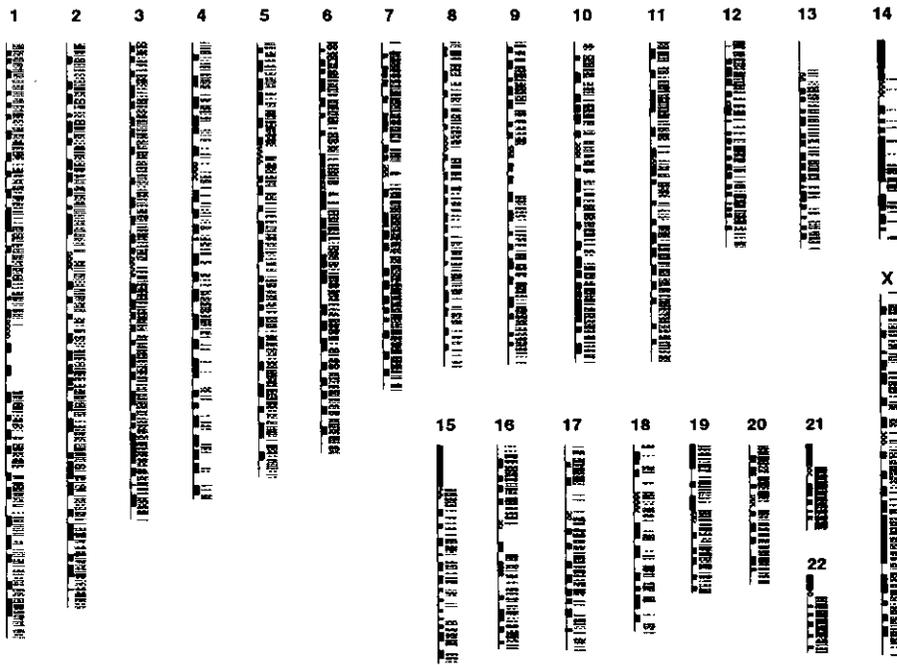


図3. 候補領域 1

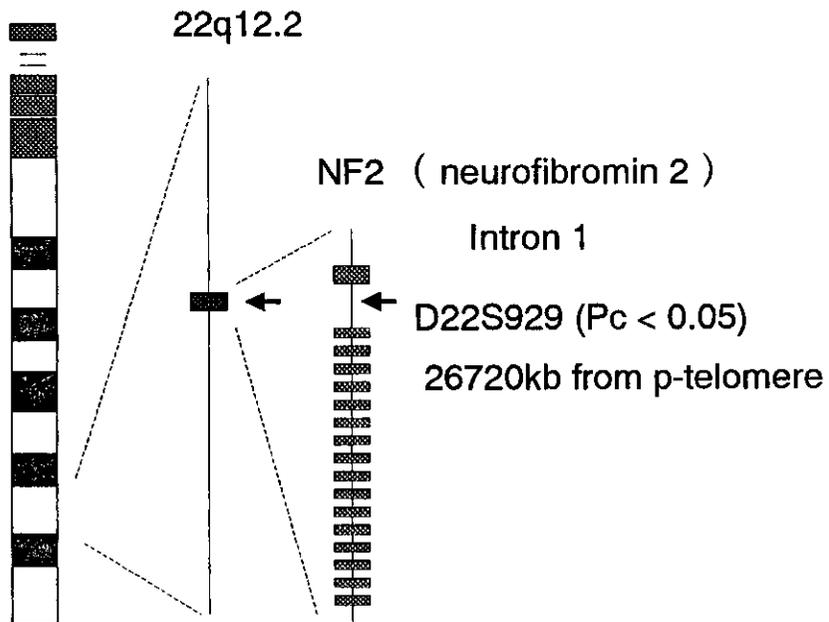


図4. 候補領域 2

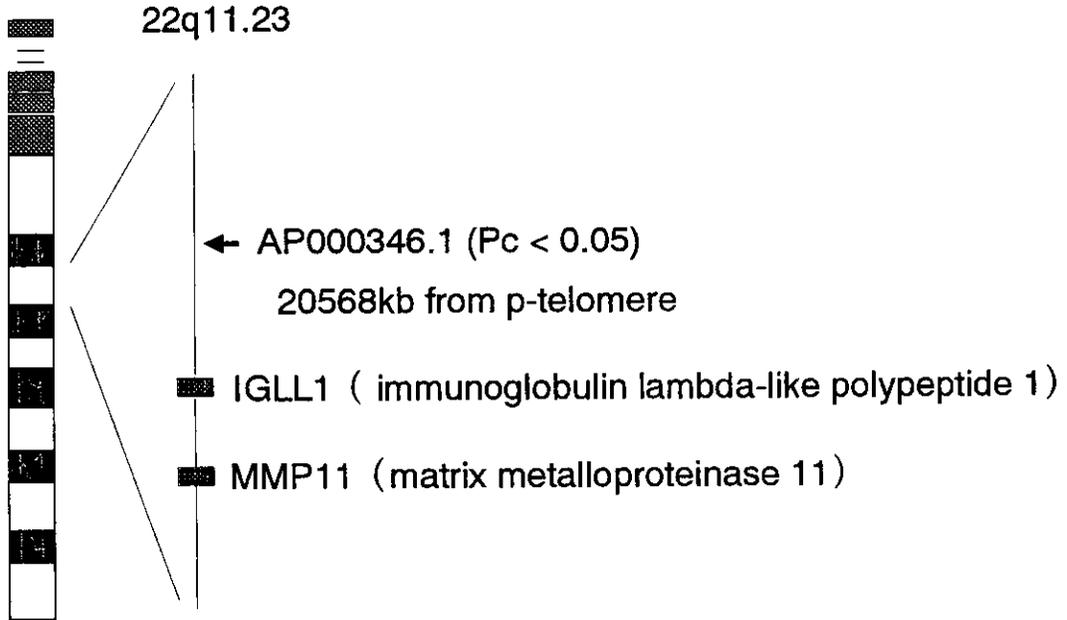


図5. 候補領域 3

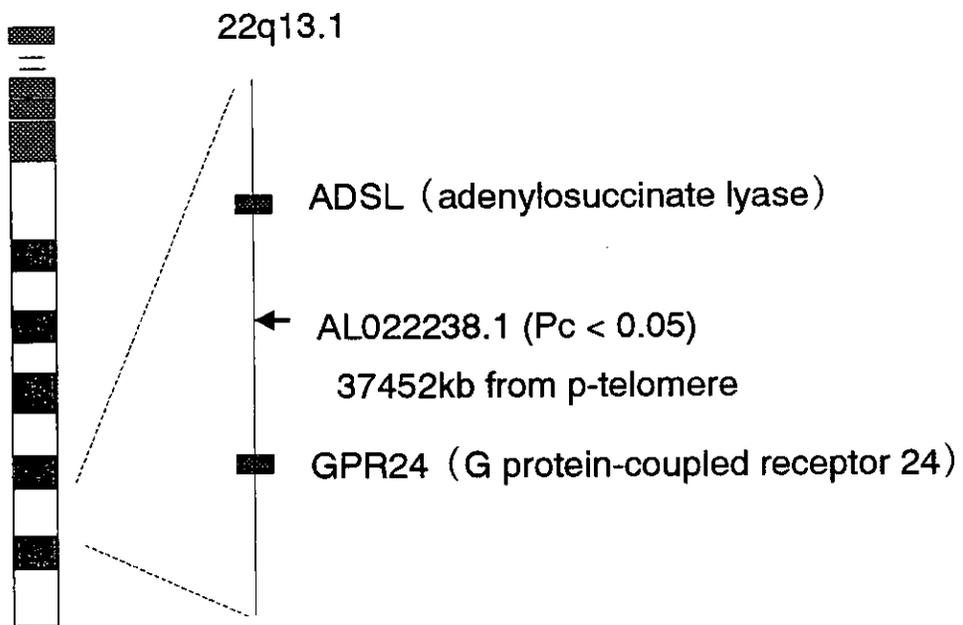


図6. Pooled DNA genotyping法を用いた患者・対照群相関解析にて有意差 ($p \leq 0.05$) を認めたマーカー

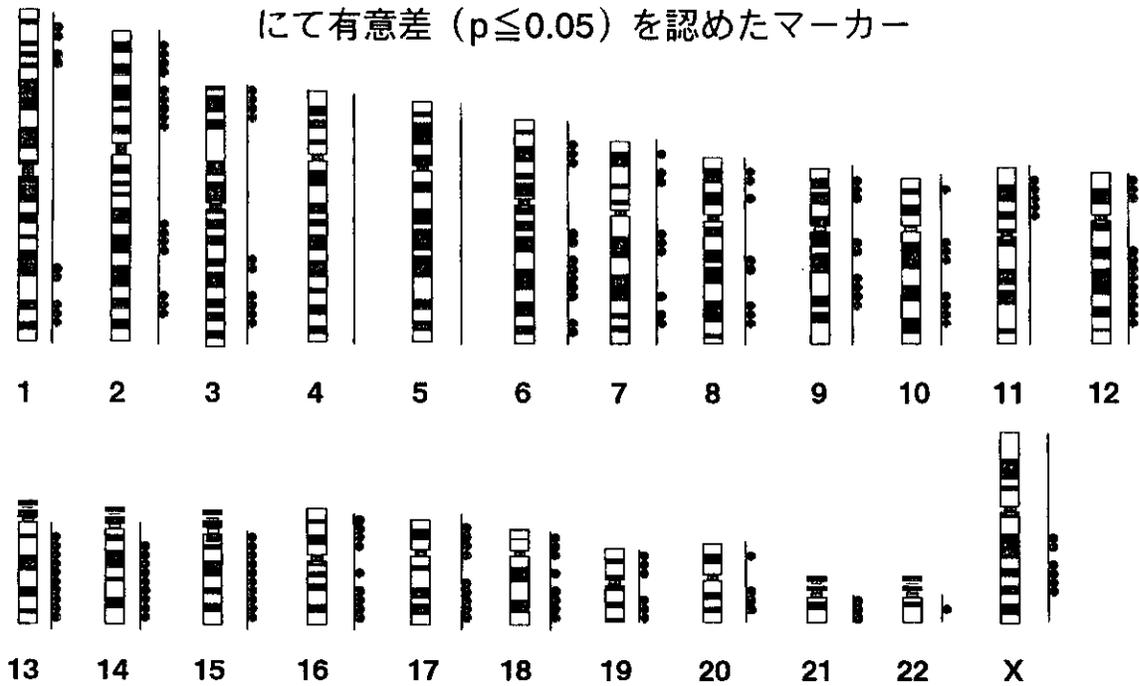
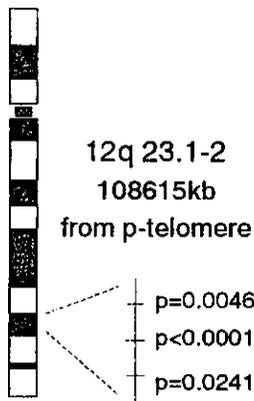
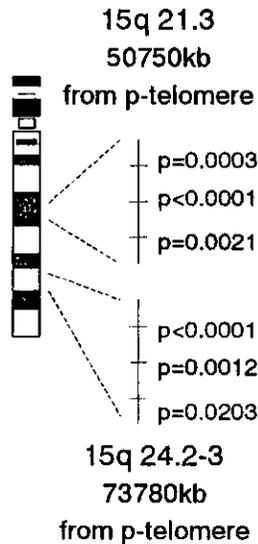


図7. 3マーカー連続して有意差 ($p \leq 0.05$) を認めている領域

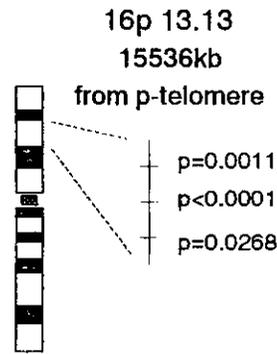
第12染色体



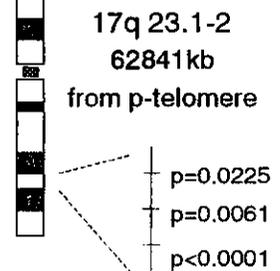
第15染色体



第16染色体



第17染色体



患者さんへのアンケート

記入年月日 平成____年____月____日

1. 氏名 _____ 生年月日 昭和____年____月____日
住所 〒 _____
電話 (____) _____

2. 背景

身長____cm 体重____kg 結婚 未婚 既婚
初経____才 閉経____才(____年____月)
月経周期 順調 不順(____日~____日) 月経の持続____日
妊娠回数(分娩、流産、中絶、子宮外妊娠含む) _____回 分娩回数____回
不妊症の治療歴 あり なし
_____人兄弟のうちの_____番目
自分の乳児期の哺乳状態 母乳(約 _____ヶ月) 混合 ミルク 不明

以下の項目(3と4)は手術や薬物療法をする前の状態をご記入ください。

3. 月経時の自覚症状

- (1)下腹痛 なし 軽度あり 中等度あり 高度(鎮痛剤使用)
(2)腰痛 なし 軽度あり 中等度あり 高度(鎮痛剤使用)
(3)排便痛 なし 軽度あり 中等度あり 高度(鎮痛剤使用)
(4)悪心 なし 軽度あり 中等度あり 高度(薬剤使用)
(5)頭痛 なし 軽度あり 中等度あり 高度(鎮痛剤使用)
(6)月経量 少量 普通 やや多い かなり多い(止血剤・鉄剤使用)

4. 月経以外の自覚症状

- (1)下腹痛 なし 軽度あり 中等度あり 高度(鎮痛剤使用)
(2)腰痛 なし 軽度あり 中等度あり 高度(鎮痛剤使用)
(3)性交痛 なし 軽度あり 中等度あり 高度
(4)排便痛 なし 軽度あり 中等度あり 高度

5. あなたまたはあなたの身内（母親、祖母、おば、姉妹、姪）で卵巣癌にかかった方がいらっしゃいますか。

なし

あり（あなたとの関係： _____ ）

本調査参加についての問い合わせ → 可能ならば以下にご記入ください。

氏名 _____ 生年月日 昭和 _____ 年 _____ 月 _____ 日

住所 _____

電話番号 _____

治療を受けた病院名・所在地・主治医名 _____

6. あなた以外にご姉妹が1人以上いらっしゃいますか。

はい（ _____ 人いる）（7へ） いいえ（終了）

7. あなたのご姉妹のうち、子宮内膜症といわれている方はいらっしゃいますか。

はい（ _____ 人いる）（8へ） いいえ（終了）

8. 子宮内膜症といわれているご姉妹について、わかることのみお書き下さい。

本調査参加についての問い合わせ → 可能ならば以下にご記入ください。

(1) 氏名 _____ 生年月日 昭和 _____ 年 _____ 月 _____ 日

_____ 人兄弟のうちの _____ 番目

住所 _____

電話番号 _____

手術・腹腔鏡検査（あり なし）、薬物療法（あり なし）

治療を受けた病院名・所在地・主治医名 _____

(2) 氏名 _____ 生年月日 昭和 _____ 年 _____ 月 _____ 日

_____ 人兄弟のうちの _____ 番目

住所 _____

電話番号 _____

手術・腹腔鏡検査（あり なし）、薬物療法（あり なし）

治療を受けた病院名・所在地・主治医名 _____