

子宮内膜症と関連する各種疾患・病態について

東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座 准教授 甲賀かをり

はじめに

子宮内膜症は、子宮内膜類似組織が子宮外に発育増殖する疾患、と定義される(1)。本症では、「三徴」として、不妊症・月経困難症・卵巣がんが合併することが古くから良く知られてきており、逆に‘妊娠すれば治る’、‘閉経すれば治る’と信じられ、管理されてくるが多かった。しかし、昨今の国内外の報告によると、子宮内膜症に罹患した女性は、上記3つの問題だけでなく、妊娠した際に周産期合併症を起こしやすい、卵巣がん以外の悪性腫瘍の罹患率が高い、周閉経期に心脈管系の疾患の罹患率が高い、骨粗鬆症発症のリスクが高い、といったことが明らかになってきた。本稿では、子宮内膜症に関連するこれら各種疾患・病態について、疫学データを紹介し、機序についても推論する。

Key words: 子宮内膜症、不妊症、周産期合併症、悪性腫瘍、心脈管系疾患、骨粗鬆症、女性ヘルスケア

① 不妊症

子宮内膜症が不妊症の原因となるということには疑う余地はなく、多くの臨床データからも根拠づけられている。最も N 数が大きく、かつ前方視的疫学研究は、米国の女性看護師 4000 名強を対象とした前向きコホートがある(2)。これによると外科的診断のついた子宮内膜症では、背景を補正しても、不妊症のリスクが 1.78 倍高くなると報告されている。

子宮内膜症が不妊症の原因となる機序には、卵管周囲癒着による卵子の卵管内へのピックアップ障害が有名である。しかしそのような物理的障害以外にも、子宮内膜症病変あるいはマクロファージなどの免疫担当細胞由来のプロスタグランジンやサイトカインなどの生化学的因子による、卵子や精子に対する負の影響も知られている。さらに、子宮内膜症は卵巣機能を低下させ、生殖補助医療を行っても妊娠率が上昇しない場合も多い(3)。最近我々の研究室では、子宮内膜症がPI3K-Akt-Foxo3系を介して原始卵胞の枯渇を起し、卵巣性不妊症の原因となっていることを発表しており(図1)(4)、子宮内膜症による卵巣機能不全に対する、新たな治療法を探索中である。

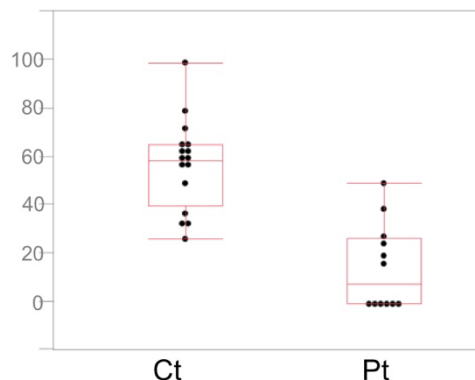


図1 FOXO3発現陽性原始卵胞の割合 (%)
 対照群 (Ct) 卵巣チョコレート嚢胞症例群 (Em)
 文献4より改変

②周産期合併症

上述のように、子宮内膜症は不妊症の原因となるため、以前は、子宮内膜症患者はそもそも妊娠に至らず、結果として子宮内膜症患者が妊娠した際の周産期予後についてはほとんどデータがなかった。しかし昨今の生殖補助医療の発展の恩恵により、これまで妊娠が望めなかったような子宮内膜症患者が多数妊娠するようになり、それらの患者の周産期予後のデータが蓄積され、2015年頃から急速に国内外からの報告が増加してきた。これまでにデンマーク(5)、カナダ(6)などから大規模スタディーの報告があり、帝王切開率・Preeclampsia・早産・前置胎盤などのリスクが高いことが報告されている。当科のART症例に限定した報告でも、外科的診断のついた子宮内膜症患者で、前置胎盤・早産等の合併症が有意に高く(7)、本邦の妊婦10,000名近くを対象としたエコチル調査でも、妊娠前に子宮内膜症を指摘されていた妊婦では、前置胎盤、常位胎盤早期剥離、切迫早産のリスクが高いことが報告されている(8)。

これら子宮内膜症患者が妊娠した際に合併症を来す機序については、現在のところ明らかとなっているものはない。考えられる機序としては、子宮内膜症患者では、正所性内膜の脱落膜の遺伝子発現の異常があることが知られる(9)が、それが着床や胎盤発育に負の影響を及ぼす可能性がある。また子宮内膜症患者で見られる非妊時の子宮筋層の異常収縮(10)が、着床部位に影響を及ぼす可能性もある。いずれも確定的ではなく、今後の研究が待たれる。

一方、子宮内膜症の病変が妊娠中にどのような変化をするかについても、最近になって報告が増えてきた。

卵巣チョコレート嚢胞については、大阪大学の報告で、24例中5例で妊娠中に嚢胞は増大し、6例で破裂・感染・悪性の疑い等の適応で手術を要したとされている(11)。実際妊娠初期に血流を伴う充実部分を有する卵巣チョコレート嚢胞に遭遇することは多い(図2)。

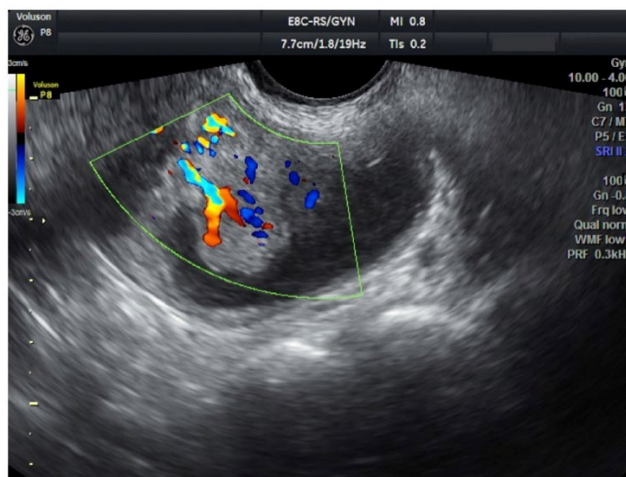


図2 卵巣チョコレート嚢胞の脱落膜化 妊娠9週 自験例

腸管内膜

症については、京都大学から妊娠28週での回盲部破裂と大量出血をきたした症例報告と関連のシリーズ報告がある(12)。いずれも妊娠中のプロゲステロンの急激な増加による病変の脱落膜化や骨盤への血流の増加、子宮の増大などが関連していると考えられ、かつ妊娠中のため腫瘍マーカーも診断に有用でなく、CT検査・造影MRI検査等の画像検索を躊躇する傾向も加わり、診断の遅延やそれに伴う重症化が問題となることが多いようである。さらに最近提唱されている疾患概念に Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy(SHiP)がある(13)。これは妊娠中に突然血清腹水を来す病態を指し、悪性腫瘍や肝臓由来のものもあるが、多くの症例で腹膜等の子宮内膜症病変の関与があることがわかってきている。これについても妊娠による子宮周辺組織の進展に加えプロゲステロンによる脱落膜化が関与していると考

えられる。いずれにせよ、妊娠すれば子宮内膜症は治る、と安易に考えることは危険であり、周産期管理の際には、むしろ子宮内膜症の既往はリスク因子と捉えることが必要である。

③悪性腫瘍

子宮内膜症性卵巣嚢胞が卵巣がんの発生母地になることはよく知られ、実際に疫学的にも、例えば静岡県の6398例の前向きコホートでは、46例(0.7%)に卵巣がんが発生し、子宮内膜症性卵巣嚢胞のある症例の標準化罹患比は8.95となっている(14)。子宮内膜症と卵巣がんについては他のコホートでも関連が示唆されている(15-17)。卵巣がん以外の悪性腫瘍については確定的なデータはないが、ノンホジキンリンパ腫(15)、子宮体がん(16,17)、乳がん(16)などで弱い関連が示唆されている。一方子宮頸がんに関しては負の関連が示唆されている(16)。

子宮内膜症が悪性腫瘍と関連する機序についても不明な点が多い。卵巣癌については子宮内膜症性卵巣嚢胞中の鉄が酸化ストレスなどを惹起し遺伝子変異に寄与している

という説がよく知られる。嚢胞摘出後(18)、薬物治療中(19)でも卵巣がんは発生し得るため注意が必要である。また2017年

表1 当科での嚢胞摘出後がん化症例4例のまとめ 文献18より改変

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
嚢胞摘出時年齢	32	32	38	41
Revised ASRM score	56	52	38	80
最大嚢胞径 (cm)	5	10	6	10
嚢胞摘出から再発までの期間	3y4m	11y8m	3y2m	1y
嚢胞再発時の嚢胞径 (cm)	4	10	3	4
嚢胞再発後の最大嚢胞径 (cm)	4	10	5	10
年齢(卵巣がん発症時)	45	44	42	45
嚢胞再発から卵巣がん発生までの時期	7y9m	7m	6m	2y11m
卵巣がんの組織型	明細胞腺癌	癌肉腫	明細胞腺癌	明細胞腺癌
チョコレート嚢胞とがんの連続性	あり	あり	あり	あり
FIGO分類	1c	2c	1a	1c

のNew England Journal of Medicine誌では、癌を合併していない子宮内膜症病変においても、ARIDAやKRAS等の癌関連遺伝子の体細胞変異が高い確率で認められることが報告され(20)、子宮内膜症病変がすでに前癌病変の性格を持つことが示唆されている。

④周閉経期のヘルスケア

以前に比べて子宮内膜症患者を長期フォローするようになり、多くの女性が周閉経期を迎えると、様々な健康上の問題が生じることも明らかになってきた。本邦の女性看護師5万人弱を対象としたコホート研究（Japan Nurses' Health Study）では、子宮内膜症の既往のあった女性では、一過性脳虚血発作・脳梗塞・狭心症・高血圧・高脂血症・骨粗鬆症の発症率がそれぞれオッズ比 1.91, 2.10, 1.55, 1.26, 1.30 と僅かではあるが有意に高いことが明らかとなった(17)。米国の看護師の外科的診断のついた子宮内膜症患者 5000例と対象群 10万例を比較した同様の研究でも、子宮内膜症患者で狭心症・心筋梗塞・冠動脈血管手術のリスクがそれぞれ 1.52, 1.91, 1.35倍と有意に高かった(21)。さらに興味深いことに、これらのリスクの差は閉経年齢よりやや若い層で顕著で閉経後しばらくたった後は縮まることが報告されている(21)。

子宮内膜症がこれら周閉経期の諸問題、特に心脈管系疾患と関連する機序については、疾患そのもの、すなわち子宮内膜症による慢性炎症や酸化ストレスが、脂質代謝異常や血管機能障害を引き起こす可能性に加え、子宮内膜症に対する偽閉経療法などの薬物療法や去勢術等の外科的療法が関与している可能性もある。子宮内膜症に対する介入方法はこの数十年で変容を遂げており、現在治療を経験している女性が周閉経期を迎える頃にはデータが変わってくる可能性もある。何れにせよ、現在のところは、閉経や治療により子宮内膜性が治癒しても子宮内膜症既往の患者に対しては、これらのリスクが高いことを念頭においたケアが必要である。

さいごに

アメリカ生殖医学会の勧告には「子宮内膜症は慢性疾患であり生涯にわたる管理が必要」と書かれている(22)。「妊娠すれば治る」、「閉経すれば治る」と考え、短期的な治療を施すだけでなく、患者の生涯のヘルスケアを見据えた予防・治療・管理が必要であり、そのために、薬物療法の選択・手

術療法との使い分けをどのように最適化すればよいかについては今後さらなる知見の集積が待たれる。

【参考文献】

1. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Vigano P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):9.
2. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Barbieri RL, Missmer SA. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod*. 2016;31(7):1475-1482.
3. Sanchez AM, Vigano P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):217-230.
4. Takeuchi A, Koga K, Satake E, Makabe T, Taguchi A, Miyashita M, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Yoshino O, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Endometriosis triggers excessive activation of primordial follicles via PI3K-PTEN-Akt-Foxo3 pathway. *J Clin Endocrinol Metab*. in press

5. Glavind MT, Forman A, Arendt LH, Nielsen K, Henriksen TB. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study. *Fertil Steril*. 2017;107(1):160-166.
6. Chen I, Lalani S, Xie RH, Shen M, Singh SS, Wen SW. Association between surgically diagnosed endometriosis and adverse pregnancy outcomes. *Fertil Steril*. 2018;109(1):142-147.
7. Fujii T, Wada-Hiraike O, Nagamatsu T, Harada M, Hirata T, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):73.
8. Harada T, Taniguchi F, Onishi K, Kurozawa Y, Hayashi K, Harada T, Japan E, Children's Study G. Obstetrical complications in women with endometriosis: a cohort study in Japan. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168476.
9. Marcellin L, Santulli P, Gogusev J, Lesaffre C, Jacques S, Chapron C, Goffinet F, Vaiman D, Mehats C. Endometriosis also affects the decidua in contact with the fetal membranes during pregnancy. *Hum Reprod*. 2015;30(2):392-405.
10. Kido A, Togashi K, Nishino M, Miyake K, Koyama T, Fujimoto R, Iwasaku K, Fujii S, Hayakawa K. Cine MR imaging of uterine peristalsis in patients with endometriosis. *Eur Radiol*. 2007;17(7):1813-1819.
11. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, Fujita M, Yamamoto R, Kanagawa T, Shimizu H, Kimura T. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy. *Fertil Steril*. 2010;94(1):78-84.

12. Nishikawa A, Kondoh E, Hamanishi J, Yamaguchi K, Ueda A, Sato Y, Konishi I. Ileal perforation and massive intestinal haemorrhage from endometriosis in pregnancy: case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):20-24.
13. Lier MCI, Malik RF, Ket JCF, Lambalk CB, Brosens IA, Mijatovic V. Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP) and endometriosis - A systematic review of the recent literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;219:57-65.
14. Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, Imai M, Takakura K, Kuromaki T, Morioka E, Arisawa K, Terao T. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(1):37-43.
15. Melin A, Sparen P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod.* 2006;21(5):1237-1242.
16. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and gynecological cancers and breast cancer: a review of epidemiological data. *Gynecol Oncol.* 2011;123(1):157-163.
17. Nagai K, Hayashi K, Yasui T, Katanoda K, Iso H, Kiyohara Y, Wakatsuki A, Kubota T, Mizunuma H. Disease history and risk of comorbidity in women's life course: a comprehensive analysis of the Japan Nurses' Health Study baseline survey. *BMJ Open.* 2015;5(3):e006360.

18. Haraguchi H, Koga K, Takamura M, Makabe T, Sue F, Miyashita M, Urata Y, Izumi G, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Oda K, Kawana K, Fujii T, Osuga Y. Development of ovarian cancer after excision of endometrioma. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1432-1437 e1432.
19. Yoshino O, Minamisaka T, Ono Y, Tsuda S, Samejima A, Shima T, Nakashima A, Koga K, Osuga Y, Saito S. Three cases of clear-cell adenocarcinoma arising from endometrioma during hormonal treatments. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(9):1850-1858.
20. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, Noe M, Horlings HM, Lum A, Jones S, Senz J, Seckin T, Ho J, Wu RC, Lac V, Ogawa H, Tessier-Cloutier B, Alhassan R, Wang A, Wang Y, Cohen JD, Wong F, Hasanovic A, Orr N, Zhang M, Popoli M, McMahon W, Wood LD, Mattox A, Allaire C, Segars J, Williams C, Tomasetti C, Boyd N, Kinzler KW, Gilks CB, Diaz L, Wang TL, Vogelstein B, Yong PJ, Huntsman DG, Shih IM. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1835-1848.
21. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. Endometriosis and risk of coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(3):257-264.
22. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014;101(4):927-935.