

子宮内膜症罹患女性の妊娠・出産について

名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター
准教授 小谷 友美

はじめに

子宮内膜症は、妊娠年齢の高齢化・少子化といった女性のライフスタイルの変化に伴う、生涯に経験する月経回数の増加が、その罹患率や増悪に影響していると考えられており、今日的な疾患といえる。疾患の詳細については、「子宮内膜症と関連する各種疾患・病態について」(2019年8月号 東京大学 甲賀かをり先生)を参照していただきたい。本稿では、周産期専門の立場から、罹患女性の妊娠・出産に伴う合併症について、最新の知見を紹介していきたい。不妊症の原因となる疾患であり、罹患女性においては、妊娠し生児を獲得できるかという点も重大な関心事のひとつである。近年、生殖医療分野の進歩により、妊娠率および生児獲得率が向上したことは、罹患女性にとって福音となっている。一方で、最近では、妊娠・出産に伴う合併症の調査研究が進み、各種合併症リスクが増加するという報告が散見されるようになってきた。したがって、罹患女性においてこれら合併症の解決が、周産期医療に課せられた喫緊の課題となっている。そのために、まずは、その実態を明らかにしていく必要があると考えた。

Key words: 流産、早産、前置胎盤、胎児発育不全

産科合併症との関連

内膜症の病態として、マクロファージ活性化、Th17細胞と制御性T細胞(Treg)のバランス不全を中心とした免疫応答異常、腹水中の炎症サイトカインの上昇など慢性炎症状態が知られている。こうした状態は、流産・早産・妊娠高血圧腎症などの病態とも関連しており、罹患女性においては各種産科合併症のリスク増加が指摘されるようになってきた。

今回、2016/1/1-2020/12/31の期間に報告されたメタアナリシス論文および最新のメタアナリシス解析以降に報告された研究論文について、Pubmedで網羅的検索を実施し、タイトルとアブストラクトでスクリーニングを行い、該当した

メタアナリシス 6 文献と、それらに含まれない新規の 7 文献についてレビューをおこなったので、以下に解説する。

流・早産、前置胎盤発症リスクの増加

メタアナリシス 6 文献の検討結果を表 1 に概括した。罹患女性においては、コントロール群の女性と比較し、流産・早産のリスクは約 1.5 倍程度、前置胎盤は約 3 倍程度の増加を認めた。さらに、帝王切開率も約 1.5 倍も高いという結果であった。これらのリスクは ART（生殖補助医療）妊娠によっても増加するリスクであり、ART による影響を排除するために、妊娠成立方法別によって示している。内膜症は、一般女性における罹患率 10% に対し、不妊症女性における罹患率は 30-50% ともいわれているため、臨床現場においても、罹患女性が ART 妊娠成立した場合と自然妊娠した場合と区別して、リスクを比較し示したほうがわかりやすい。しかし、実際には、妊娠法別に検討した研究報告数は現時点では多くなく、信頼性の高い大規模研究があり研究報告数が多いのは、妊娠方法によらず検討した結果となっている。

表 1 内膜症と周産期予後(メタアナリシス 6 文献のまとめ)

文献	著者	発表年	期間	妊娠方法	流産	早産	前置胎盤	帝王切開
1	Horton J et al.	2019	1989— 2018.12	自然妊娠 +ART	1.30 [1.25-1.35]	1.38 [1.01-1.89]	3.09 [2.04-4.68]	1.98 [1.64-2.38]
					40808 vs 243100(3)	26023 vs 1206556(9)	26023 vs 1206556(9)	20537 vs 1642096(10)
2	Lalani S et al.	2018	1990— 2017.12		ND	1.70 [1.40-2.06]	3.31 [2.37-4.63]	1.86 [1.51-2.29]
					43267 vs 3919058(23)	27395 vs 1178425(18)	41974 vs 2952659(20)	
3	Bruun MR et al.	2018	1950— 2017.10	ND	1.47 [1.28 -1.69]	ND	ND	
				19489 vs 433890+a(16)				
4	Zullo F et al.	2017	未— 2017.2	1.75 [1.29-2.37]	1.63 [1.32-2.01]	3.03 [1.50-6.13]	1.57 [1.39-1.78]	
				31775 vs 140906(9)	19458 vs 149766(14)	5754 vs 39005(10)	20583 vs 1523281(13)	

1	Horton J et al.	2019	1989— 2018.12	自然妊娠	ND	1.42 [1.31-1.53]	ND	1.82 [1.56-2.13]
						記載なし(3)		記載なし(2)
2	Lalani S et al.	2018	1990— 2017.12	自然妊娠	ND	1.70 [1.38-2.10]	6.83 [2.10-22.24]	1.76 [1.51-2.06]
						11264 vs 1435624(7)	458 vs 1015(3)	2326 vs 364017(6)
5	Pérez-López FR et al.	2018	未— 2017.4	自然妊娠	ND	1.59 [1.32-1.90]	ND	ND
1	Horton J et al.	2019	1989— 2018.12	ART	ND	1.50 [1.10-2.03]	3.31 [1.26-8.71]	1.73 [1.00-3.00]
						2090 vs 17394(6)	1810 vs 2836(6)	538 vs 1963(3)
2	Lalani S et al.	2018	1990— 2017.12	ART	ND	1.27 [1.04-1.55]	3.33 [1.52-7.30]	1.24 [0.89-1.71]
						3072 vs 20600(10)	1937 vs 6911(8)	1295 vs 4419(7)
6	Gasparri ML et al.	2018	未— 2018.1	ART	ND	ND	2.96 [1.25-7.03]	ND
							記載なし(5)	
5	Pérez-López FR et al.	2018	未— 2017.4	ART	ND	1.43 [1.14-1.79]	ND	ND
						2804 vs 47842(7)		
4	Zullo F et al.	2017	未— 2017.2	ART	ND	1.26 [1.13-1.76]	ND	ND
						全体 28121(6)		

脚注) 文献番号は引用文献番号を示す。上段は、各合併症のオッズ比[95%信頼区間]を示しており、年齢などの因子による調整オッズ比がほとんどであるが、粗オッズ比も含まれる。下段は症例数 vs 対照群数(メタアナリシスに使用した研究報告数)を示す。ND: 検討されていない。太字は有意なリスク増加を示す。

次に、上記のメタアナリシスの検討には含まれない新規報告 7 文献の概括を表 2 に示すが、おおよそ同様の結果であった。

その他、結果が一致しないものの、これまでに報告されている主な産科合併症として、妊娠糖尿病、妊娠高血圧腎症、胎児発育不全があるが、発症リスクが増加するという結果と変わらないという結果が混在し、現時点では、controversial であると考ええる。さらに増加すると結論づけている報告においても、1.2 倍程度の増加であり、臨床的にはそれほど大きな影響はないと考えられる。

今回の検討結果、すなわち表 1 と表 2 を俯瞰すると、前置胎盤に関する約 3 倍のリスク増加というのは、再現性が高いことが伺える。前置胎盤は、分娩後の大量出血により母体の生命を脅かすこともある疾患である。さらに、通常の処置で止血が得られない場合には子宮摘出を余儀なくされるケースもあり、子宮内膜症による腹腔内癒着が高度であることが予測される症例においては、集学的管理など入念な術前準備が要求される。すべての症例を高次施設で最初から管理する必要はないかもしれないが、分娩管理施設の選択にあたっては、上記リスクに加え地域における周産期医療体制なども考慮する。一方で、前置胎盤発症リスクが増加するといっても、もともとの頻度は 1%未満と高くないため、将来妊娠を希望する罹患女性に対し過度な不安を与えないような情報提供には配慮が必要と思われる。

表 2 内膜症と周産期予後(2019 年以降報告の 7 文献のまとめ)

文献	著者	年	症例数 vs 対照群数	対象	流産	早産	前置胎盤	帝王切開
7	Yi KW et al.	2020	39,808 vs 1,725,741	自然妊娠+ART、単胎	ND	1.372 [1.300-1.447]	2.659 [2.519-2.807]	1.237 [1.213-1.262]
8	Porpora MG et al.	2020	145 vs 280	自然、腺筋症含む	21% vs 10%, p<0.01	20% vs 8%, p<0.01	3% vs 1%, NS	35% vs 31%, p<0.05
9	Miura M et al.	2019	80 vs 2,689	自然妊娠+ART、単胎	ND	10% vs 12%, NS	3.19 [1.56-6.50]	53.7% vs 43.7%, NS
10	Farland LV et al.	2019	8,875 vs 187,847	自然妊娠+ART、ラパロ診断	1.40 [1.31-1.49]	1.16 [1.05-1.28]	ND	ND
11	Harada T et al.	2019	3,517 vs 93,138	自然妊娠+ART	ND	-27 週 : 1.97 [1.26-3.09]	2.87 [2.19-3.75]	26.1% vs 18.5%, p<0.01
						28 週-: 1.32 [1.15-1.53]		

12	Uccella S et al.	2019	118 vs 1,690	自然妊娠+ ART、単胎	ND	有意に早い分 娩週数	3.4% vs 0.5%, p<0.01	41.5% vs 24.2%, p<0.01
13	Shmueli A et al.	2019	135 vs 61,400	自然妊娠+ ART、単胎	ND	ND	ND	5.0 [3.3-7.4]

脚注) 文献番号は引用文献番号を示す。各合併症のオッズ比[95%信頼区間]を示しており、年齢などの因子による調整オッズ比がほとんどであるが、粗オッズ比も含まれる。NS: 有意差なし。ND: 検討されていない。太字は有意なリスク増加を示す。

前置胎盤発症リスクは、なぜ高いのか？

前置胎盤の病態については不明な点が多いが、臨床的には、ART 妊娠、喫煙、帝王切開術や子宮内膜搔爬術の既往などがリスク増加に関連するとされている。われわれが後方視的研究で前置胎盤のリスク因子について多変量解析をおこなったところ、やはり ART 妊娠と子宮内膜症が独立したリスク因子として同定された(引用文献 9)。さらに、妊娠前に手術歴がある症例 (n=49) ではオッズ比 4.81 (95%信頼区間 2.24-10.35)、進行期分類である rASRM 分類 IV ではオッズ比 8.22 (95%信頼区間 1.88-36.12) と高くなるという結果が得られた。いずれも、症例数が少ないので限界がある。しかしながら、他の文献でも同様の結果が報告されており、その他の部位別の因子としては、深部子宮内膜症で発症リスクが高くなるという報告もある(引用文献 12, 14-16)。今後、さらなる研究報告の蓄積が望まれる領域である。なお、最近では、前置胎盤に限らずいくつかの産科合併症のリスクについて、妊娠前の手術による内膜症病変の摘出および減量により、必ずしも低下しないという報告されている(引用文献 17)。これは、内膜症手術による癒着・炎症によるさらなるリスク増加の可能性に加え、手術症例はもともと重症度が高いという可能性が考えられる。今後の周産期合併症低減にむけた管理を構築する際に興味深い結果ではある。

今後への期待

今回の検討により、罹患女性では前置胎盤などの一部の産科合併症の発症リスクが高いということが判明した。しかし、臨床現場で必要な重症度、部位別、手術既往の有無などの細分化した集団での合併症の予後については、限定的な結果しか得られていないのが現状である。細分化した予後の知見を確立することにより、罹患女性に対し、個別化した周産期管理の提供を行うことが望まれる。

また、前置胎盤については、一般的な発症機序の知見も乏しく、子宮内膜症による発症増加についても機序は未解明である。現時点では、卵胞期後期の子宮の

波動用収縮が不規則のため、着床部位の異常がおきるという説が有力のようである（引用文献 1）。近年では、子宮内膜症の正所性内膜において **genetic/epigenetic** 変化が生じることが明らかとなっており、この機序に関与している可能性が示唆される。

以上をふまえ、今後、基礎研究、臨床研究両面において、生殖—周産期領域で融合的研究を展開することにより、病態解明、発症予防の開発のブレークスルーが期待される。

【引用文献】

1. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 Sep;25(5):592-632. doi: 10.1093/humupd/dmz012. PMID: 31318420.
2. Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, Bacal V, Walker M, Wen SW, Singh S, Amath A, Hodge M, Chen I. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2018 Oct 1;33(10):1854-1865. doi: 10.1093/humrep/dey269. PMID: 30239732; PMCID: PMC6145420.
3. Bruun MR, Arendt LH, Forman A, Ramlau-Hansen CH. Endometriosis and adenomyosis are associated with increased risk of preterm delivery and a small-for-gestational-age child: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Sep;97(9):1073-1090. doi: 10.1111/aogs.13364. Epub 2018 May 29. PMID: 29753309.
4. Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, Acunzo M, Xodo S, Ceccaroni M, Berghella V. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017 Oct;108(4):667-672.
5. Pérez-López FR, Villagrasa-Boli P, Muñoz-Olarte M, Morera-Grau Á, Cruz-Andrés P, Hernandez AV; Health Outcomes and Systematic Analyses (HOUSSAY) Project. Association Between Endometriosis and Preterm Birth in Women With Spontaneous Conception or Using Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Reprod Sci*. 2018 Mar;25(3):311-319.
6. Gasparri ML, Nirgianakis K, Taghavi K, Papadia A, Mueller MD. Placenta previa and placental abruption after assisted reproductive technology in patients with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Jul;298(1):27-34.
7. Yi KW, Cho GJ, Park K, Han SW, Shin JH, Kim T, Hur JY. Endometriosis Is Associated with Adverse Pregnancy Outcomes: a National Population-Based Study. *Reprod Sci*. 2020 May;27(5):1175-1180.
8. Porpora MG, Tomao F, Ticino A, Piacenti I, Scaramuzzino S, Simonetti S, Imperiale L, Sangiuliano C, Masciullo L, Manganaro L, Benedetti Panici P. Endometriosis and Pregnancy: A Single Institution Experience. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 8;17(2):401.
9. Miura M, Ushida T, Imai K, Wang J, Moriyama Y, Nakano-Kobayashi T, Osuka S, Kikkawa F, Kotani T. Adverse effects of endometriosis on pregnancy: a case-

- control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Oct 22;19(1):373.
10. Farland LV, Prescott J, Sasamoto N, Tobias DK, Gaskins AJ, Stuart JJ, Carusi DA, Chavarro JE, Horne AW, Rich-Edwards JW, Missmer SA. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol*. 2019 Sep;134(3):527-536.
 11. Harada T, Taniguchi F, Amano H, Kurozawa Y, Ideno Y, Hayashi K, Harada T; Japan Environment and Children's Study Group. Adverse obstetrical outcomes for women with endometriosis and adenomyosis: A large cohort of the Japan Environment and Children's Study. *PLoS One*. 2019 Aug 2;14(8):e0220256.
 12. Uccella S, Manzoni P, Cromi A, Marconi N, Gisone B, Miraglia A, Biasoli S, Zorzato PC, Ferrari S, Lanzo G, Bertoli F, Capozzi VA, Gallina D, Agosti M, Ghezzi F. Pregnancy after Endometriosis: Maternal and Neonatal Outcomes according to the Location of the Disease. *Am J Perinatol*. 2019 Jul;36(S02):S91-S98.
 13. Shmueli A, Salman L, Hiersch L, Ashwal E, Hadar E, Wiznitzer A, Yogev Y, Aviram A. Obstetrical and neonatal outcomes of pregnancies complicated by endometriosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Mar;32(5):845-850.
 14. 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 Nov 3;14(1):73.
 15. Vercellini P, Parazzini F, Pietropaolo G, Cipriani S, Frattaruolo MP, Fedele L. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2012 Nov;119(12):1538-43.
 16. Nirgianakis K, Gasparri ML, Radan AP, Villiger A, McKinnon B, Mosimann B, Papadia A, Mueller MD. Obstetric complications after laparoscopic excision of posterior deep infiltrating endometriosis: a case-control study. *Fertil Steril*. 2018 Aug;110(3):459-466.
 17. Farella M, Chanavaz-Lacheray I, Verspick E, Merlot B, Klaczynski C, Henriet C, Tuech JJ, Roman H. Pregnancy outcomes in women with history of surgery for endometriosis. *Fertil Steril*. 2020 May;113(5):996-1004.