

生殖・内分泌 クリニカルカンファレンス

不妊治療の問題点(難治性不妊症)とその対策

2) 薄い子宮内膜

済生会下関総合病院
高崎 彰久座長：山口大学
杉野 法広

子宮内膜の発育は着床と妊娠成立にとって重要な因子であることはいうまでもない。そして、実際の不妊治療において、われわれは子宮内膜の発育が不十分で子宮内膜が薄い症例(子宮内膜発育不全)をしばしば経験する。

また、子宮内膜発育不全症例では妊娠率が低いという報告もあり¹⁾、子宮内膜不全の原因や治療法を検討することは大きな意義があると考えられる。

子宮内膜発育不全を呈する症例で原因が明らかなものとしては、クエン酸クロミフェン(CC)による抗エストロゲン作用によるもの²⁾や子宮内膜搔爬術後などに起こる機械的なダメージによるもの²⁾がある。

一方、これまで原因不明とされていたものについて、われわれはその多くが子宮内膜の血流不全に起因する事を明らかにした。

本稿では子宮内膜発育不全の中で血流不全を呈する症例に対する血流改善法およびCCの副作用に対する対策について報告する。

子宮血流と薄い子宮内膜

1. 子宮血流と子宮内膜の厚さとの関係

子宮内膜の厚さがどの程度の薄さであれば子宮内膜発育不全と定義するかについては議論の分かれるところである。当院でのIVF-ET症例におけるHCG投与日の子宮内膜の厚さと妊娠率の検討では、8mm未満での妊娠率は5.9%であったのに対し、8mm以上では22.4%であり、8mm未満で有意に低い妊娠率を示した。従って、我々は、子宮内膜発育不全の子宮内膜の厚さを8mm未満と定義した³⁾。

子宮内膜の発育と血流との関係については数々の報告がある。我々は子宮内膜に近い放射状動脈の血流に注目し、経腔超音波装置(aloka SSD-1700)を用い、子宮放射状動脈の血管抵抗値(以下RA-RI値)を測定した^{3)~5)}。HCG投与日の子宮内膜の厚さとRA-RI値との間には有意の負の相関が認められた(図1(A))。

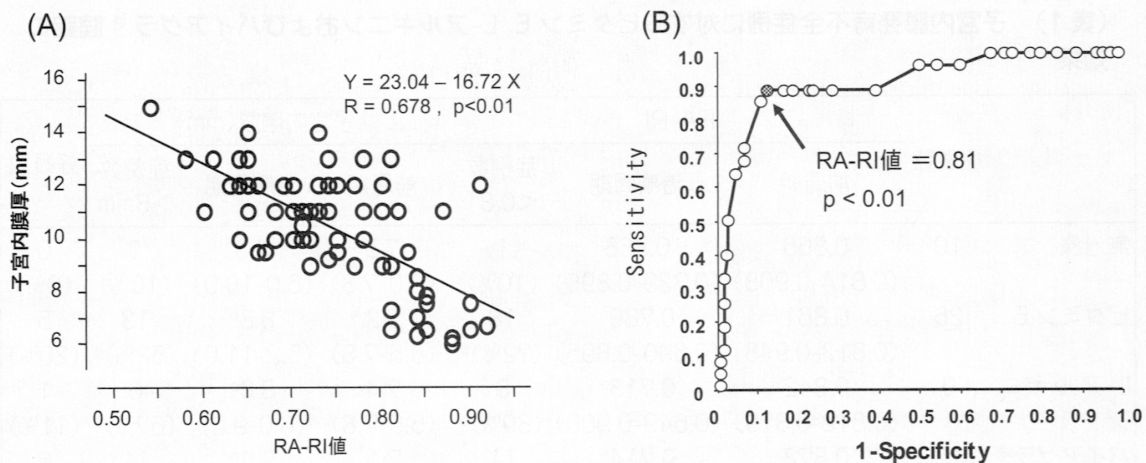
Treatment for the Infertility Women with Thin Endometrium

Akihisa TAKASAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Shimonoseki General Hospital, Yamaguchi

Key words: Thin endometrium · Uterine blood flow · Blood flow improvement · Clomiphen citrate · Antiestrogen

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。



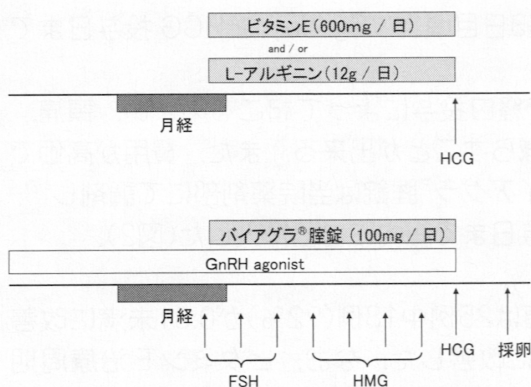
(図1) 子宮内膜厚と子宮放射状動脈 RI 値(RA-R1 値)との関係

(A)子宮内膜厚と RA-R1 値との相関関係(n=66)

有意な負の相関関係を認めた。

(B)ROC 曲線を用いた基準値の設定

カットオフ値を 0.81 に設定(感度: 89.3%, 特異度: 87.6%)



(図2) ビタミン E, L-アルギニンおよびバイアグラ®錠の使用法

ビタミン E (600mg/日, n=25) は月経 3 日目頃より HCG 投与日まで投与した。

L-アルギニン(6g/日, n=9)およびバイアグラ®錠(100mg/日, 腔内, n=12)は月経 3 日目頃より HCG 投与日まで投与した。

2. 子宮内膜発育不全の治療

以上のように子宮内膜の発育と RA-R1 値との間には密接な関係が示されたため、子宮内膜発育不全に対して RA-R1 値の基準値を ROC 曲線を用いて検討した(図1(B)). 図のごとく、高い精度(感度=89.3%, 特異度=87.6%)で RA-R1 値の基準値を 0.81 と設定することができた。したがって、RA-R1 値 > 0.81 を子宮内膜血流不全と定義した。

そこで、子宮血流が低下(RA-R1 値 > 0.81)し、子宮内膜発育不全を呈している症例に対し、ビタミン E, L-アルギニンおよびクエン酸シルデナフィル(バイアグラ®)錠を投与し、子宮内膜の血流を改善させることで子宮内膜の発育が改善するかどうかを検討した⁴⁾⁵⁾。

ビタミン E は、脂質代謝改善作用、微小循環賦活作用、生体膜安定化作用や抗酸化作用を持っており、種々の臓器で血流を改善す

ることが示されている。我々は、ニコチン酸トコフェロール(ユベラ N ソフトカプセル®: エイザイ(株))600mg/日を月経3日目より HCG 投与日まで投与した(図2)。

また、血管内皮細胞から産生される一酸化窒素(NO)は、主に cyclicGMP(cGMP)を活性化することによって、血管平滑筋を弛緩させ血流を増加させる。L-アルギニンは NO の基質として、バイアグラ®は 5-ホスホジエステラーゼインヒビター(5-specific phosphodiesterase inhibitor)として働き、cGMP を増加させることで、血流増加作用を発揮する。

(表1) 子宮内膜発育不全症例に対するビタミン E, L-アルギニンおよびバイアグラ® 錠錠の効果

	症例数	RA-RI			子宮内膜厚(mm)			妊娠数
		前周期	治療周期	症例数 <0.81	前周期	治療周期	症例数 >8mm	
無治療	10	0.866 (0.814-0.908)	0.866 (0.729-0.895)	1 (10%)	7.3 (6.0-7.8)	6.8 (6.0-10.0)	1 (10%)	0 (0%)
ビタミン E	25	0.861 (0.812-0.948)	0.780 ^a (0.690-0.895)	18 (72%) ^c	7.2 (5.5-7.8)	8.3 ^b (5.2-11.0)	13 (52%) ^d	5 (20%)
L-アルギニン	9	0.842 (0.812-0.879)	0.713 ^a (0.649-0.900)	8 (89%) ^c	7.4 (5.5-7.8)	8.0 ^b (6.0-9.2)	6 (67%) ^d	1 (11%)
バイアグラ® 錠錠	12	0.872 (0.815-0.931)	0.714 ^a (0.603-0.815)	11 (92%) ^c	7.1 (5.5-7.8)	9.4 ^a (7.0-12.0)	11 (92%) ^c	6 (50%)

子宮内膜厚<8mmかつRA-RI値>0.81を示す56症例を対象とした。子宮内膜厚およびRA-RI値の計測はHCG投与日に行った。血流改善薬を投与しない10例をコントロールとした。

^a; p<0.01 and ^b; p<0.05 v.s. 前周期(Mann-Whitney U test)

^c; p<0.01 and ^d; p<0.05 v.s. コントロール(χ^2 -test)

L-アルギニン(Now Foods, IL, USA)は月経3日目頃より6g/dayをHCG投与日まで投与した(図2)。

バイアグラ®は、腔坐薬として投与することで経口投与によって起こるめまい、頭痛、ふらつきおよび動悸などの循環器系の副作用を減らすことが出来る。また、費用が高価であることから、対象は体外受精症例に限った。バイアグラ®錠錠は当院薬剤部にて調剤し⁴⁾⁵⁾、月経3日目頃より25mg/個を一日4回、HCG投与日まで腔内に自己挿入した(図2)。

成績を表1に示す。

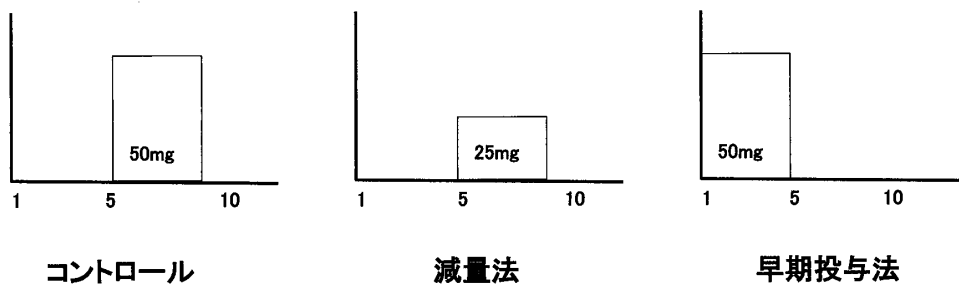
ビタミン E 投与は25症例に行った。RA-RI値は25例中18例(72%)が0.81未満に改善し、13例(52%)は子宮内膜の厚さが8mm以上に改善した。なお、ビタミン E 治療周期に5例が妊娠した。

L-アルギニン投与により、RA-RI値は9例中8例(89%)が0.81未満に改善し、6例(67%)は子宮内膜の厚さが8mm以上に改善した。なお、L-アルギニン投与周期に1例が妊娠した。

バイアグラ®錠錠投与により、RA-RI値は12例中11例(92%)が0.81未満に改善し、11例(92%)は子宮内膜の厚さが8mm以上に改善した。なお、バイアグラ治療周期に6例が妊娠した。

クエン酸クロミフェンによる副作用としての薄い子宮内膜

CC投与症例では、子宮内膜が薄くなることしばしば認められる⁶⁾。我々の検討では通常の投与方法(月経周期5日目からCC 50mgを5日間投与)で子宮内膜の菲薄化は41%で認められ、看過できるものではない。これらの症例ではRA-RI値は他の子宮内膜発育不全症例と比較して低値を示し、子宮内膜の血流動態は良好であった。このことよりCC投与症例での子宮内膜発育不全は子宮内膜への直接的な抗エストロゲン作用によるものであり、子宮内膜の血流変化は関与していないと考えられる。



(図3) 各治療の方法

前周期クロミフェン投与(月経5日目から50mg 5日間投与)で子宮内膜厚<8mmを対象

封筒法にて以下の3つ治療法に振り分けた。

コントロール; 月経5日目からクロミフェン50mgを5日間投与(N=20)

減量法; 月経5日目からクロミフェン25mgを5日間投与(N=20)

早期投与法; 月経1日目からクロミフェン50mgを5日間投与(N=21)

(表2) 各治療法の影響

症例数	発育卵胞数		卵胞期 日数(日)	黄体期中期 P4値 (ng/ml)	子宮内膜厚		妊娠率	
	>15mm	>18mm			平均±SD (mm)	改善率(%)		
コントロール	20	1.9±1.0	1.4±0.5	12.0±1.5	22.3±11.3	7.0±1.3	10.0% (2/20)	0.0% (0/20)
減量法	20	1.8±0.9	1.4±0.6	13.6±2.7 ^b	18.8±7.3	8.6±1.5 ^c	70.0% (14/20) ^d	5.0% (1/20)
早期投与法	21	2.2±0.9 ^a	1.4±0.6	11.8±2.3	19.3±10.1	9.3±1.5 ^c	90.5% (19/21) ^d	9.5% (2/21)

HCGは最大卵胞径が20mmを超えた時点で投与した。

発育卵胞数; HCG投与時の卵胞数を示す。

卵胞期日数; 月経開始日からHCG投与日までの日数を示す。

Progesterone(P4)値; 黄体期中期(HCG後6~8日目)に測定した。

子宮内膜厚; HCG投与日の子宮内膜厚と、子宮内膜厚 \geq 8mmに改善した症例の割合を示す。

妊娠率; 統計学的に差は認められなかった。減量法で5.0%, 早期投与法で9.5%が妊娠に至った。

^a; p<0.05 v.s. 減量法(Mann-Whitney U test)

^b; p<0.01 v.s. コントロールおよび早期投与法(Mann-Whitney U test)

^c; p<0.01 v.s. コントロール(Mann-Whitney U test)

^d; p<0.01 v.s. コントロール(χ^2 -test)

1. CC 減量法および早期投与法

通常の投与法では抗エストロゲン効果は月経周期の12日目頃まで継続するだろうと推測される。つまり、通常であればエストロゲンが増加し、子宮内膜の発育が進んでいる時期に抗エストロゲン作用を有するCCが存在するため子宮内膜の発育が妨げられ、子宮内膜の菲薄化が生じる。

子宮内膜の菲薄化の機序を考え、我々はCCの減量法および早期投与法を試みた。

減量法はCCの抗エストロゲン効果はdose dependentであると考えられる⁷⁾ため通常量の半分である25mgのCCを投与すれば子宮内膜の菲薄化も減少するのではないかと

う発想のもと行った(図3).

また、早期投与法はCCの抗エストロゲン作用を早めに終了させることにより子宮内膜の発育を早期に正常化できるのではないかという発想のもと行った(図3).

2. CCの減量法および早期投与法の効果

CCの通常投与で子宮内膜厚が8mm未満の症例61例に対し当院で行ったRCTの結果を表2に示す.

コントロール群では20人中18人が繰り返し8mm未満の薄い子宮内膜を呈していたのに対し、減量群では20人中14人(70.0%)が、早期投与法では21人中19人(90.5%)が8mm以上に改善した. 15mm以上の発育卵胞数は早期投与法で有意に増加し、卵胞期日数は減量法において有意に延長したが、臨床上大きな問題となるものではないと思われる. また、妊娠例はコントロール群では認められず、統計学的に有意の差はないものの減量法および早期投与法でそれぞれ5%(1/20)、9.5%(2/21)で認められた. したがって、CC投与周期で子宮内膜の菲薄化を認めた場合にはゴナドトロピン療法に進む前に減量するか、投与開始日を早める対策が可能である. 有効性は早期投与法の方が優れている(表2)が、月経開始当日から投与するため前もって処方が必要なこと、妊娠初期の出血を月経と誤って服用してしまう可能性があることなど注意が必要である.

薄い子宮内膜の原因の中には子宮内膜の血流不全やCCの抗エストロゲン作用によるものがあり、これらは血流改善薬の使用やCCの投与法の工夫により改善できる.

《参考文献》

1. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, et al. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989; 52: 446—450
2. 東口篤司. 薄い子宮内膜の原因と対策. *日産婦誌* 2008; 60: 382—388
3. Miwa I, Takasaki A, Sugino N, et al. Pathophysiological features of “thin” endometrium. *Fertil Steril* 2009; 91: 998—1004
4. Takasaki A, Tamura H, Sugino N, et al. Endometrial growth and uterine blood flow: A pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil Steril* 2010; 93: 1851—1858
5. 嶋村勝典, 高崎彰久, 田村博史, 他. 子宮内膜厚と子宮放射状動脈血流との相関に対する研究: クエン酸シルデナフィル膣坐薬は両者を改善する. *日本不妊学会雑誌* 2003; 48: 99—105
6. Nakamura Y, Sugino N, Ono M, et al. Effects of clomiphene citrate on the endometrial thickness and echogenic pattern of the endometrium. *Fertil Steril* 1997; 67: 256—260
7. Roumen, FJ. Decreased quality of cervix mucus under the influence of clomiphene: a meta-analysis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 2401—2405