

着床の成功は一連の複雑な相互作用の結果

着床は子宮内膜と胚の協調的相互作用で成立します。子宮の構造的異常は胚の移動や着床の過程を妨げる可能性があります、影響を及ぼさない場合もあり、数多くの疑問を提起しています。どのような構造的異常の症例に介入すべきでしょうか？ポリープ、腺筋症、子宮筋腫に対して不要な手術や介入を推奨する場合、医療の役割は何か？手術の役割は？新しい画像ガイド技術や他の手法の役割は？本稿は子宮内膜ポリープ、子宮腺筋症、および子宮筋腫が着床に関連する要因、特に子宮内膜の受容性への影響について、現在知られていることについてレビューすることを目的としています。これらの疾患が着床に与える影響に関する証拠を評価するため、系統的レビューを実施しました。

PubMed から子宮内膜ポリープに関連するものは 54 件、腺筋症は 92 件、および子宮筋腫は 148 件の引用がレビューされました。これらのうち、ポリープに 5 例、腺筋症に 24 例、子宮筋腫に 11 例が同定されました。

着床に関連する要因に焦点を当てた研究で、子宮内膜の受容性に関する研究が中心に分子発現や子宮収縮活動に基づく研究も含まれます。腺筋症、ポリープ、および平滑筋腫が子宮内膜の受容性に与える影響に関する既知の知見をレビューする前に、子宮内膜の受容性そのものに関する既知の知見をレビューすることが適切であると考えられます。

子宮内膜の受容能

「着床前」胚と子宮内膜との間で双方向のコミュニケーションが存在し、着床を調整・促進することが明らかです (10)。子宮内膜の受容性は厳密に協調されたホルモンや遺伝子が重要な役割を果たします。特に重要な役割を果たすのが、homeobox (Hox) 遺伝子です。39 種類の Hox 遺伝子ファミリーは女性生殖器系の正常な発達、月経周期中の子宮内膜発達、特に子宮内膜の受容性に不可欠です。Hox-A10 と -A11 が最も重要と考えられており、増殖期に子宮内膜で発現し、分泌期中期にピークを示します (3, 4)。さらに、両者は着床率が低い女性において分泌期に欠損していることが示されています (4, 5)。この二つの遺伝子は標的遺伝の活性化または抑制を通じて、子宮内膜受容性に影響を与える下流因子を調節します (2)。

・マクロファージと NK 細胞：免疫細胞の血管外浸出が観察 (6)

サイトカイン (LIF:白血球抑制遺伝子) を介して作用(14-16)

・子宮内膜表面のピノポードの発現増加 (7)：

胚はピノポードが豊富に存在する領域に着床する

・インテグリンやオステオポンチンなどの細胞接着分子の発現増加 (8, 9)。

・胚の着床成功は、サイトカイン、モルフォゲン、ステロイドホルモン、接着分子、成長および転写因子を含む複数の因子が促進する侵襲的過程の結果であると考えられる。

・IL-11 はトロフォブラストの浸潤調節に役割を果たし、欠損すると分泌期子宮内膜におけ

る NK 細胞の局所レベル低下(12)、マウスでは早期妊娠損失と関連しています(17)。

・NK 細胞は着床窓 (WOI) における主要な免疫細胞。免疫寛容の調節、血管内皮成長因子 (VEGF) および胎盤成長因子 (PGF) を介した血管新生、およびトロフォブラストの移動と浸潤に重要な役割を果たすようです (18, 19)。

・成長因子:ヘパリン結合上皮成長因子 (EGF) は、トランスフォーミング成長因子 (TGF) - β ファミリータンパク質であり、骨形態形成タンパク質 (BMP) -2 の分泌を誘導し、脱落膜化の形成に不可欠な役割を果たします (20-22)。BMP-2 の分泌減少は、子宮内膜間質細胞における HOXA-10 と LIF の発現低下と関連しています (23)。

・子宮の蠕動運動:受精と着床に必要な要因です。子宮の蠕動運動の障害は、子宮内膜症や腺筋症などの複数の疾患の病態形成に寄与し、精子や胚の輸送および着床を妨げる可能性もあります (24)。これについては後で詳しく説明します。

子宮異常 (ポリープ、アデノミオシス、子宮筋腫) が着床に与える影響

子宮内膜ポリープは 8%~12% (25, 26)、アデノミオシスは 35% (27)、子宮筋腫は 50 歳までに 70%~80%の頻度です (28)。

・これらの病変が、着床に必要な分子因子や子宮内膜の受容能、成長因子、サイトカイン、および子宮筋層の収縮など、着床を妨げるような形で異常な発現を引き起こすのはいつなのか、ということです。

ポリープ

子宮内膜ポリープは子宮内膜から発生する子宮内膜に局限した腫瘍。

- ・ポリープの形態 数 mm から数 cm / 無茎性・有茎性 / 単発・多発
- ・自然消失が最大 27% (26)

【ポリープと不妊症】

正常な女性と不妊症女性における子宮内膜ポリープの有病率が近似しているため、子宮内膜ポリープが不妊症の病因となっているのか疑問があり、ポリペクトミー (ポリープ切除) の効果について研究が行われています。

有病率: 不妊症女性の 32% (31)。前述で生殖年齢の 8~12%の女性にみられる。

【ポリペクトミーの影響】

IUI で妊娠の可能性が 2 倍に増加 (32-35)。妊娠率に変化なしの報告もある (36-37)

IVF でポリープ切除術後の ET の適切なタイミングに関する調査では有意差なし。

487 例の非ランダム化研究でポリペクトミー 1 周期後・2~3 周期後・3 周期以上経過

ET に着床率・臨床妊娠率・自然流産率・生児出生率に差は認められなかった (38)。

着床率 (42.4%、41.2%、42.1%)、臨床妊娠率 (48.5%、48.3%、48.6%)、

自然流産率 (4.56%、4.65%、4.05%)、生児出生率 (44.0%、43.6%、44.6%)

- ・子宮内膜分子発現の影響
- ポリープが不妊に悪影響を及ぼす可能性のあるメカニズム
- 物理的接触、精子輸送や胚着床に悪影響を及ぼす分子。
- グリコデリン (39)、アロマターゼ (40)、炎症マーカー (41) の増加
 - HOXA-10 と-11 の減少 (42)
- ポリペクトミー前後でのこれらの発現を比較した研究は見つかりませんでした。

子宮腺筋症

【定義と背景】

子宮腺筋症は、子宮筋層内に異所性子宮内膜組織が存在する状態で病変の分布は内膜下筋層の肥厚、および外膜下筋層、局所的・拡散性の病変領域が存在する。診断は高解像度の超音波検査と MRI で検出される。

【病因】

= 内膜側から発生の場合 (図 1) =

子宮内膜と筋層の境界部における外傷が発生境界領域の蠕動運動の増加を引き起こす (48)。局所的な外傷と修復メカニズム (組織損傷と修復) を引き起こし、局所的なエストロゲン (E2) 濃度の上昇 (49) をもたらす。この状況はさらに過度の蠕動運動を促進し、局所的な損傷を増加させ、子宮内膜が子宮筋層に「浸潤」し病変が拡大する (50, 51)。

= 外側から発生の場合 =

子宮外内膜症からの浸潤で二次的に発生する可能性が提唱されています (52)。遺伝的解析では、腺筋症を有する女性の正常な子宮内膜において、対照群と比較して 1,000 を超える異常な発現亢進または発現低下を示す遺伝子があることを示唆しています (53)。

【腺筋症と不妊】

腺筋症は不妊、特に ART の結果に負の影響を与えることは示唆されています (54) (55)。

- ・正常な子宮蠕動を妨げ、精子輸送に悪影響を及ぼす。
- ・着床マーカーの欠陥や異常と関連する子宮内膜受容能の低下。
- ・無症状の腺筋症を有する女性の ET 成功率は、腺筋症のない女性と類似している (56)。

重要な注意点として、腺筋症の表現型にはスペクトラムが存在し、症状の有無、疾患の部位や重症度、その他の関連する病態特徴を調整しない限り、研究結果の解釈に影響を与える可能性があることが指摘されています (57)

【分子的影響 (図 1)】

子宮内膜受容性に重要な分子発現に与える影響を調査する研究が蓄積されています (図 1)。

- ・ Hox-A10 遺伝子：不妊女性の分泌期内膜 (59) で低下。
- ・ LIF (白血球抑制因子)：着床の窓の時期に調整異常 (58, 60, 61)。
- ・ NR4A と FOXO1A：機能障害により脱落膜化を障害 (62)。

- ・炎症性マーカーの上昇：IL-1 β ・コルチコトロピン放出ホルモン（63）・NK細胞・マクロファージ（64）・多様なサイトカイン（65）。
- ・細胞接着因子の調整障害：インテグリン β -3とオステオポンチンの低下（68）
b-カテニン（66）とL-セレクチンの増加これらのタンパク質
- ・血清オステオポンチン濃度：限局性病変で低下（69）
- ・エストロゲン（E）：正常部分の内膜でE低下（70）
- ・エストロゲン抵抗性・プロゲステロン抵抗性（70, 71）

腺筋症はエピジェネティックな遺伝子調節の異常と関連している可能性を示唆（73, 74）。

【子宮の蠕動】

内側子宮筋層は外側子宮筋層と胚発生学的に異なる構造で子宮蠕動に大きく影響します。腺筋症の肥厚部位によっては正常な蠕動運動に悪影響を及ぼす可能性があります。

- ・精子と胚の輸送を促進するための子宮筋層の動きを抑制する（75）。
- ・自然周期・刺激周期の胚移植で妊娠率、着床率、および生児出産率が低下する(76-80)

腺筋症が胚移植期の子宮蠕動に与える影響を評価したデータは限られており、子宮内膜症と腺筋症の頻回な合併は、既存の文献の解釈を困難にしています（24）。

【治療の影響】

子宮腺筋症と子宮内膜受容性との関連性を理解するための証拠はほとんどありません。

- ・**GnRH アゴニスト**：凍結胚移植後の妊娠率を改善する可能性を示唆されています(82, 83)。
組織炎症や血管新生の減少、およびアポトーシス指数の上昇（84）、局所的高エストロゲン状態の軽減の可能性がある等。
- ・**高強度焦点超音波**：複数の症例報告と小規模な非ランダム化研究が存在するが分子生物学的評価はない（85, 86）。
- ・**子宮腺筋切除術**：系統的なレビューやメタアナリシスが存在（87-90）、不妊治療の成果に改善が見られるものの、保存的治療との比較研究は存在しない。受容性に関連する子宮内膜のマーカーの発現などに与える影響を評価する研究は存在しません。

子宮筋腫

子宮筋腫は、正常な子宮筋層細胞の、the mediator complex subunit 12 (MED12)、the high-mobility group AT-hook2 (HMGA2) 遺伝子に点変異が生じることで発症する（91, 92）。

【筋腫のタイプによる妊娠率】

- ・粘膜下筋腫を有する女性はない女性と比較して着床率が低く（3.0%–11.5% vs. 14%–30%）、早期妊娠流産リスクが高い（47% vs. 22%）ことが示された（104-107）。
- ・筋層内平滑筋腫は生殖能力への影響が不明確です。妊娠損失率の増加と生殖能力の低下と関連しているとの報告(107, 108)や前向き研究で関連性を認めない報告もある(109, 110)。

【粘膜下平滑筋腫による影響】

着床に悪影響を及ぼす可能性のあるメカニズムは複数存在し、子宮収縮の異常増加、子宮内

膜のサイトカイン発現による障害、異常な血管新生、慢性子宮内膜炎症が挙げられます。特に注目されているメカニズムの一つは、子宮内膜に隣接する平滑筋腫によって産生される TGF- β 3 により BMP-2 抵抗性が生じて HOXA-10 のレベルが低下している。(図 2)

・HOXA-10 の低下は、筋腫そのものの上にある組織だけでなく、子宮内膜腔内の他の部位の子宮内膜でも観察されています (42) (図 2)。これは、TGF- β 3 が関与するシグナル伝達メカニズムの存在を示唆しています (103)。

このメカニズムは、HOXA-10 や LIF など着床に必要な因子の発現低下と関連しており、不完全な脱落膜形成や着床成功率の低下を説明できる可能性があります (23,111,112)。

【筋層内筋腫】

子宮内膜受容異常における役割を評価する研究は、結果が複雑化しています。その理由は筋層内の定義の多様性と、子宮筋腫の位置を定義する手法の相違があるからです。国際産科婦人科学会 (FIGO) の筋腫の亜分類システム (図 3) はこの問題に対応していますが (113, 114)、このシステムを使用した研究は比較的少ない。腫瘍の体積、数、遺伝的異質性、子宮筋層の厚さなどの他の交絡因子が、子宮内膜受容性に影響を与える分子発現の差に影響をきたす可能性があります。

・分子的影響：HOXA-10 の発現の低下、E-cadherin (細胞接着分子) の低値 (126)。

・筋腫の大きさ：直径 < 4cm の漿膜下子宮筋腫と筋層内腫瘍は IVF-ET 率に影響を与えないが、直径 \geq 4cm を超える筋層内筋腫は妊娠率の低下と関連している (124, 104, 107, 110)。

子宮内膜の遺伝子に変化が生じる可能性はあるものの、受容性に関連する発現は、子宮筋腫の大きさや数に関係なく IVF-ET の成功率と相関した大規模な後ろ向き研究では変化しなかった (127)。子宮内膜との接触が脱落膜化障害と関連しているという証拠から、「子宮内膜と接触している粘膜下筋腫 FIGO 分類タイプ 3」は、筋腫と子宮内膜の間に筋層がある場合と比べて、着床に非常に異なる影響を与える可能性があると考えられます。

・FIGO 分類タイプ 3 の子宮筋腫 (直径 2cm) が、単発性または多発性で存在する場合、対照群と比較して有意に着床率の低下および臨床妊娠率と出生率の減少と関連する (129)。

生化学的妊娠率 (29.1%対 51.4%)、着床率 (22.7%対 34.4%)、

臨床妊娠率 (27.8%対 43.9%)、および出生率 (21.2%対 34.4%)

・タイプ 3 の筋腫に対する筋腫摘出術が妊娠率を改善するかどうかは、まだ明確に示されていません (107, 120)。これは、「内膜下」の定義を見直す必要があり、今後の研究設計において FIGO 筋腫分類システムを考慮すべきであることを示唆しています。

【非特異的筋腫】

筋腫の部位に特異的でない筋腫に関する研究が複数存在します。

・子宮筋腫のサイズ：2009 年報告のメタアナリシスではサイズに関連性を認めない (107)。

サイズに基づく子宮内膜の遺伝子発現に関する研究では、子宮内膜筋腫の直径が 5cm 以上の場合、3つの遺伝子 (glycodelin と aldehyde dehydrogenase 3 family member B2) が

異常発現したのに対し、筋腫が5cm未満では1つの遺伝子（glycodelin）のみ。

- ・子宮内膜と子宮筋層の機械的伸張：多様な遺伝子発現の指摘あり（130–132）。
- ・子宮蠕動運動：cineMRIを用いた子宮筋腫を有する女性の黄体期において、異常な子宮蠕動運動が観察される（133）。着床の窓の期間中の子宮蠕動運動を観察した報告では高頻度収縮は22例中0例の妊娠に対して低頻度収縮は29例中10例と対照的であった（134）。
- ・筋腫摘出術と画像ガイド療法の影響。

子宮鏡下筋腫摘出術が自然妊娠率を21%～39%改善するとの証拠があります(34)(135)。受容性マーカーを評価した唯一の試験では、粘膜下筋腫の筋腫摘出術はHOXA-10レベルの上昇を認めたが、粘膜下筋腫以外の筋腫摘出術では認められなかった（136）。前向きと比較研究はありません。

・ラジオ波焼灼術（137, 138）、MRIガイド下焦点超音波（138, 139）、子宮動脈塞栓術（140, 141）後の妊娠に関する症例シリーズや系統的レビューは存在しますが、子宮筋腫と子宮内膜受容性との関係を理解する上で有用な情報を提供するものではありません。

要約 私たちは何を知っているのでしょうか？

ポリープ、子宮腺筋症、および子宮筋腫は、症状のあり・なし女性双方において、不妊症の患者・妊娠し出産する女性双方において、一般的に認められます。これらの病変は臨床的にいつ重要となるのか、そして関連する疾患を評価するためにどのように評価すべきか？

症状には不妊症と反復流産が含まれます。病変の量、数、位置に起因しますが、主にその分子レベルでの影響があり、精子と胚の輸送メカニズムや着床と早期胚発生に及ぼす作用に関連しています。では、現在の状況は如何でしょうか？

子宮内膜ポリープ

不妊症一般、特に着床障害を引き起こすまたは寄与するという証拠はほとんどありません。当然ながら、ポリープを定義すらできていません—この点は、研究と今後の臨床管理の基盤となる普遍的な分類システムの必要性を示しています。

子宮腺筋症

依然として謎に包まれています。不妊に悪影響を与えることを多くの論文が示唆していますが、ARTでも腺筋症の臨床的影響を同定するのが困難です。私見では、腺筋症がET成功に与える影響は、個人間で内在的な違いが存在し、異常な分子発現と機能不全が子宮筋層収縮の組み合わせとして現れる可能性を示唆しています。子宮腺筋症に対する医療介入は、有益性が期待できる女性に限るべきです。かつては子宮腺筋症手術を愚行と見なされていましたが、腺筋症摘出術を受けた女性は妊娠可能であることが明らかになっています。ただし、通常はARTを必要とし、特に広範囲病変患者の場合、後期妊娠における子宮破裂のリスクが高いことが指摘されています。

医療介入による異常な分子発現を最小化することを目的とした治療法、超音波やラジオ周

波数電気エネルギーを用いた画像ガイド下アブレーション療法の影響に関する理解は、現在「初期段階」にあり、適切な患者選択、関連する患者アウトカム、またはその後の妊娠リスクに関する十分なデータは存在しません。

子宮筋腫

子宮内膜の受容性に与える役割については最も知られていますが、それでも実際にはそれほど多くはありません。粘膜下筋腫が子宮内膜の環境を変化させる物質を産生し、黄体期中期の子宮内膜環境を変化させることで着床成功率を低下させる可能性があるという合理的な証拠があります。

- ・ FIGO 分類の 0 型、1 型、2 型の腫瘍を除去することは不妊症の改善に役立つ。
- ・ 5 型、6 型、7 型の筋腫は子宮内膜の受容性に影響を与える可能性は低い。
- ・ 3 型、4 型の腫瘍に直面した場合、私たちは現在手探りの状態にあります。影響を示す証拠が不足しているだけでなく、患者の子宮内膜環境に関する証拠に基づく測定はない。

分子レベルの異常が存在することは既に知られており、この情報を活用する時が来ました。

エビデンスギャップと推奨される研究

【1. 一般】

- a. ポリープ、子宮腺筋症、および平滑筋腫の構造的実体はすべて、遺伝的構成および分子内膜受容に関する分子発現は病態によって種々異なる可能性が高いため、画像診断だけで治療法を検討する考え方は不十分である。
- b. 評価は、周期 時間および検査パラダイムの構成要素に関して標準化されるべきである。
- c. ベースラインおよび介入後の分子評価 は、すべての病態について考慮されるべきである。
- d. すべての構造異常が子宮周囲蠕動 および着床周囲蠕動に果たす役割を評価し、分子およびその他の代理物質と関連させるべきである。

【2. ポリープ】

- a. ポリープ研究の設計と解釈の指針として、普遍的に受け入れられた分類システムが必要である。
- b. ポリープの大きさ、数、位置、外観と、関連する分子発現との相関関係を明らかにするための調査を行うべきである。
- c. WOI における受容性に関連した分子発現に異常のある女性に対するポリープ切除術の影響を評価することが重要であろう。

【3. 子宮腺筋症】

- a. 子宮腺筋症の普遍的に認められた分類システムが必要である。
- b. 研究者は、子宮内膜症の有無にかかわらず、子宮腺筋症が自然周期および刺激周期の胚移植の前後における子宮蠕動に及ぼす影響を評価する研究を計画すべきである。
- c. 子宮内膜の受容性の低下を示す分子的小およびその他の局所的指標は、疾病負荷、部位、臨床的特徴と比較されるべきである。

d. 短期的な内科的治療が受容性の分子的発現および受胎に及ぼす影響に関する体系的な研究が優先されるべきである。

e. 子宮腺筋腫摘出術の影響については、疾患負担を慎重に決定し、子宮内膜受容性の分子的発現の変化を含めて評価する。

【4. 子宮筋腫】

a. 研究は、FIGO の亜分類システムおよび一貫した正確な方法論を用いて子宮筋腫を分類するべきである。

b. 1 型、2 型、3 型および 4 型平滑筋腫の子宮内膜の受容性発現に関する研究を繰り返し、発展させることが重要である。適切に分類し、慎重にデザインして、子宮筋腫摘出術前後の研究を実施すべきである。

c. 手術前後の研究で、ベースラインと比較した子宮内膜発現の変化を評価および比較すべきである。

d. 選択的 P 受容体モジュレーターや GnRH 拮抗薬など、新規の医療介入が分子発現に与える影響を評価すべきである。このような研究では、全身的な影響を超えて持続する長期的な効果があるかどうかを明らかにすべきである。

e. 子宮出血の変化に基づいて評価および規制当局の承認を受けた平滑筋腫に対する新しい手技的介入が多数ある。これらの妊孕性の観点から評価されるべきであり、経腹腔および経頸腔ラジオ波焼灼術、および MR ガイド下集束超音波が含まれる。子宮内膜受容性のベースラインおよび介入後の測定値を含めるべきである

P 受容体モジュレーターおよび GnRH アンタゴニストを含む、新規の医療介入が分子発現に及ぼす影響を評価すべきである。

f. 平滑筋腫に対する長期的な薬物療法を提供するように設計された薬剤の出現に伴い、二次予防におけるそれらの役割を評価することが重要になるであろう。