

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10674

研究課題名(和文) 子宮内膜症の骨盤内慢性炎症が卵巣予備能を低下させる分子病理学的機序に関する研究

研究課題名(英文) The mechanism of diminished ovarian reserve caused by pelvic inflammation and endometriosis.

研究代表者

北島 道夫 (KITAJIMA, Michio)

長崎大学・病院(医学系)・講師

研究者番号：50380845

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：卵巣チョコレート嚢胞への手術により、卵巣予備能のマーカーである血中AMH濃度は、術直後に一過性に低下したのち再上昇し、続いて再下降して術後約1年で定常値となる例が多く、手術処置の卵巣への作用をAMHで評価する場合は測定時期が重要であることが示唆された。プロゲステンを併用した2期的チョコレート嚢胞手術では、1期的手術に比較して術後の卵巣予備能の低下が緩徐であり、妊孕性温存手術に有用である可能性がある。腹水中の向炎症性サイトカインであるIL-6、IL-8およびIP-10はプロゲステンにより半数の症例で50%以上低下した。とくにIP-10はプロゲステンの抗炎症作用のマーカーとなりうる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Surgery for endometriomas may cause significant decline in serum AMH levels, ovarian reserve maker, just after the surgery and it may increase soon after primary decline, and then decrease again till steady levels at around one year after the surgery. The time points when one measure serum AMH levels to evaluate the effect of surgery on ovarian reserve is important. Three step surgery utilizing dienogest may show less decline in serum AMH levels. Progestin may affect intraperitoneal pro-inflammatory cytokines and chemokines, such as IL-6, IL-8, and IP-10. IP-10 can be a marker for anti-inflammatory effects of progestins.

研究分野：生殖内分泌

キーワード：子宮内膜症 骨盤内炎症 卵巣予備能 腹水 サイトカイン ケモカイン プロゲステン

1. 研究開始当初の背景

近年本邦では晩婚化、初産年齢の上昇が顕著であり、不妊治療を希望する女性の年齢は上昇している。卵巣に存在する遺残原始卵胞の数とその質(卵巣予備能)は、不妊治療の成否を強く規定する要因のひとつで、卵巣予備能は年齢とともに低下するが、生活環境や基礎疾患、外科手術、抗がん剤、放射線療法などの医原性要因が影響を与える。

子宮内膜症は、性成熟期女性の5-10%、不妊女性の50%に認められる、エストロゲン依存性の慢性炎症性疾患である。卵巣チョコレート嚢胞は卵巣に発生する子宮内膜症病変であり、多くは腹腔鏡下に外科的に摘出されることが多い。子宮内膜症合併不妊症の病態は様々であるが、(北島ら, 2003, 2009)、チョコレート嚢胞に対する外科処置後に卵巣予備能が低下し、術後の不妊治療に抵抗性を示す例が多い(北島ら, 2008)。

抗ミュラー管ホルモン (AMH) は、卵巣顆粒膜細胞からのみ産生され、卵巣予備能を評価する指標となるが、卵巣チョコレート嚢胞に対する外科処置後には有意に血中 AMH が低下する (Kitajima et al., 2011a)。そして、AMH の低下は、手術時の正常卵巣組織への影響が大きかった例において顕著であった (Kitajima et al., 2011a)。これらは、同様の手技であっても嚢胞周囲の正常卵巣組織への損傷の程度が相違することを示しており、その一因として個々の卵巣チョコレート嚢胞の進展過程における正常卵巣組織への影響の程度が相違することが予想される。一方、チョコレート嚢胞自体が卵巣予備能を低下させる可能性が考えられ、卵巣チョコレート嚢胞では原始卵胞数が有意に低下し、また、その低下は卵巣皮質の線維化と有意に関連していた (Kitajima et al., 2011b)。これらの結果は、子宮内膜症の進展が卵巣皮質組織局所で強い炎症を惹起することにより、周囲の卵巣皮質組織の維持機構に影響して原始卵胞を減少させることを示唆するものである。また、チョコレート嚢胞を有する卵巣皮質では、原始卵胞の減少とともに一次卵胞へ移行するものが増加し、一方で閉鎖卵胞が増加し、これらの卵胞では顆粒膜細胞の増殖性の亢進と閉鎖卵胞におけるアポトーシスが確認された (Kitajima et al., 2014)。これらは、子宮内膜症による局所炎症により、原始卵胞のリクルートメントが亢進する一方で、選択された卵胞ではアポトーシスによる閉鎖卵胞が増加することで卵巣予備能の低下が進行することを示している。

これまでの私どもの子宮内膜症における知見および他施設における卵巣皮質組織の移植実験から、卵巣予備能の維持には皮質組織の静的恒常性の維持が重要であり、炎症や血流障害が容易に原始卵胞を活性化すると同時に消失させるように働くことが予想され、ここに働いている分子生物学的機構を解析することは、女性の妊孕性の向上につながる

ると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、臨床的に骨盤内の炎症が卵巣予備能にどのように影響し、また手術手技の工夫によりどれだけ改善することができるか、子宮内膜症女性をモデルとして検討する。子宮内膜症女性において薬物療法を併用した2期的な手術を施行し、それらにおいて術前後の卵巣機能、卵巣組織の形態学的変化、腹腔内炎症の評価を行い、挙児希望女性においては薬物療法を施行していない例と比較して術後の経時的な妊孕性の変化を評価し、炎症が卵巣機能に与える影響をヒトで検討する。

一方、挙児希望を有する性成熟期女性の卵巣組織を多数収集することは困難な場合も多いと考えられる。本研究では、動物を用いた基礎的な検討として、子宮内膜症モデルマウス (Kitajima et al, 2005) あるいは加齢モデルマウスにおいて、リポポリサッカライド (LPS) 投与により腹腔内炎症を惹起して、炎症が卵巣組織に与える影響を病理形態学的に評価する。加えて、これらのモデルマウスの卵巣に物理的あるいは化学的に微小な損傷を加えることにより卵巣に存在する原始卵胞にどのような影響がでるか組織学的に検討する。

3. 研究の方法

(1) 薬物療法を併用した2期的手術が卵巣予備能に与える影響の検討

薬物療法を併用した2期的腹腔鏡手術
腹腔鏡下手術を受ける子宮内膜症女性に対してインフォームド・コンセントを得たうえで薬物療法を併用した2期的手術 (Donnez, 2007; Tsolakidis, 2010) を行う。初回手術 (腹腔鏡検査) 時に末梢血、腹水、子宮内膜症病変および近傍の腹膜組織を採取する。初回手術後3ヶ月間薬物療法を行う。薬物療法は GnRHa, ジエノゲストの2群に分けて行う。薬物療法終了後に2回目手術を行う。2回目手術の際にも末梢血、腹水、子宮内膜症病変および近傍の腹膜組織を採取したうえで、子宮内膜症病巣の可及的除去 (切除・焼灼) を行う。また、チョコレート嚢胞に対して1期的に手術を行った若年女性をコントロールとして比較検討する。

採取した組織および腹水の検討

子宮内膜症組織は、2切片に分けて、1切片はブアン固定ののちパラフィン包埋切片を作成してその後の組織学的検討に供する。1切片は、RNA later で処理したのち組織を細切してホモジナイズし RNAqueous-Micro kit (Ambion) を用いて total RNA を抽出し-80 で保存する。腹水は遠沈後に上清を採取して-80 で保存する。採取した卵巣および腹膜組織、腹水において以下の検討を行う。

a. 組織中の炎症性変化の有無の検討

・Masson-Trichrome 染色による線維化の有無

- ・CD68 陽性細胞の定量的計測による活性化マクロファージ浸潤の評価
- ・皮質の連続切片の評価による卵胞密度の計測

b. 腹水中炎症性サイトカインの測定

採取した腹水中で、これまで子宮内膜症患者腹水での報告がある炎症惹起性サイトカインおよび卵巣予備能のマーカーである AMH 濃度を ELISA 法により計測する。

術後の経過観察

術後 1,3,6,9,12 ヶ月の時点で子宮内膜症の自覚症状の再発の有無と卵巣機能評価を行う。腹腔内炎症のひとつの指標として血中 CA125 の測定、経膈超音波検査(TVUSG)で卵巣腫大や腹水の有無を評価し、卵巣機能は血中 AMH 値と TVUSG による卵巣容積および胞状卵胞数の計測を行う。

(2) マウス子宮内膜症モデルにおける腹腔内炎症と加齢が卵巣予備能に与える影響に関する検討

子宮内膜症モデルの作成

B6C3F1 マウスおよび加齢促進マウスにおいて、Ketamine (75mg/kg, Pfizer) および medetomidine (1mg/kg, Pfizer) の腹腔内投与による麻酔下に処置を行う。処置後にはこれらの麻酔薬の拮抗剤である atipamezole (1mg/kg, Pfizer) の投与を行う。片側子宮を摘出したうえ細切し 2 mm 大の小組織片を作成する。これらをマウスの腸管膜上にフィブリン糊を用いて生着させる (Kitajima et al., 2005)。2 週間後にマウスを実験動物の処置ガイドライン (<http://www.iacuc.ucsf.edu>) に沿って頸部脱臼を行ったのち、開腹して腹腔内を検索し腸管膜上に嚢胞性病変を形成している内膜症病変を摘除する。また、卵巣も摘除する。心臓穿刺により採血し血清分離し -80 で保存する。子宮内膜症組織は、2 切片に分けて、1 切片はブアン固定ののちパラフィン包埋切片を作成してその後の組織学的検討の供する。1 切片は、組織を細切してホモジナイズ後に total RNA を抽出し -80 で保存する。

マウス内膜症モデルでの卵巣、内膜症組織および血清を用いた検討

a. マウス卵巣および子宮内膜症病変における炎症性変化と卵巣予備能についての組織学的計測

- ・Masson-Trichrome 染色による線維化の有無
- ・CD68 陽性細胞の定量的計測による活性化マクロファージ浸潤の評価
- ・皮質の連続切片の評価による卵胞密度の計測

b. マウス卵巣での炎症と原始卵胞の活性化に関わる遺伝子発現の検討

卵巣組織から抽出した RNA を用いて原始卵胞の活性化に関わる c-Kit, KL, GDF9 mRNA 遺伝子；炎症促進性サイトカインおよびその細胞内シグナル伝達経路に関わる IL-6, IL-8, AKT, PI3K mRNA 遺伝子の発現を RT-qPCR で定

量的に解析する。

c. 血清中 AMH 濃度を ELISA 法で計測する。

4. 研究成果

卵巣チョコレート嚢胞を有し、インフォームドコンセントが得られた例において薬物療法を併用した 2 期的手術を行った。コントロールとして 1 期的手術の症例でも腹水等の臨床検体を採取したうえ、2 期的手術群と比較した。卵巣チョコレート嚢胞に対する手術後に血中 AMH 値はほとんどの例で一旦下降したのち、術後 3 - 6 ヶ月後に再上昇した。その後 12 ヶ月目ごろまでに再度ゆるやかに下降を示した。これらは、初期発育卵胞より産生される AMH が、手術侵襲による発育卵胞の閉鎖・消失によって一旦下降し、一方で AMH の低下によって原始卵胞のリクルートメントの亢進が促されるため AMH が再上昇するものと考えられた。その後原始卵胞のコホートが手術後に再構成されたのち、卵巣予備能が保たれている例ではもとの AMH 値に近い値に戻り安定すると推察される。術後の卵巣予備能の評価には時期が重要であると考えられた。2 期的手術のほうが 1 期的手術に比して術後の AMH の変化がより緩徐であり、経過観察中に 4 例が妊娠し、2 期的手術の有用性が示唆された。

卵巣組織中の初期卵胞と周囲間質において、顆粒膜細胞や間質細胞の活性化の状態と関連すると考えられる steroidogenic factor 1 (SF-1) の発現動態を検討した。SF-1 は顆粒膜細胞および卵巣皮質間質の核に発現局在が認められた。炎症の進行所見である線維化との関連は明らかでなかった。

プロゲステロンあるいは GnRH アナログによる薬物療法が腹水中サイトカイン・ケモカイン濃度に及ぼす影響を検討した。初回および 2 回目の腹腔鏡手術の際に採取した腹水における炎症惹起性サイトカイン、すなわち IL-1、IL-6、IL-8、TNF、MCP-1 および IP-10 を測定し、薬物療法の前後での変化を評価した。ジエノゲストを投与した 8 例中 4 例において IL-6、IL-8 および IP-10 が初回手術時に比較して 50% 以上低下し、ジエノゲストの抗炎症作用が示唆された。また、IP-10 は進行した子宮内膜症 III-IV 期で低下したり、黄体期で低下することが報告されているが、本研究でプロゲステロン治療後に低下することが初めて示され、治療効果のマーカーになり得る可能性が示唆された。

プロゲステロンが腹水中サイトカイン・ケモカイン発現に及ぼす影響の意義を検討する目的に、子宮内膜症由来の卵胞液中物質の解析を行った。体外受精時に得られた卵胞液中の免疫複合体の網羅的解析をイムノコンプレキソーム解析法を用いて行った。子宮内膜症に特異的な複数の免疫複合体の発現上昇あるいは減少が認められたが、プロゲステロンの作用に直接的に影響を及ぼす候補蛋白は同定されなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)

- 1) Kitajima M, Khan KN, Harada A, Taniguchi K, Inoue T, Kaneuchi M, Miura K, Masuzaki H. Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2018 Jan 1;10:92-102.(査読あり)
- 2) 北島道夫, 増崎英明. 子宮内膜症における卵巣予備能低下のメカニズム. *日本生殖内分泌学会雑誌* 22:52-54, 2017. (査読なし)
- 3) 北島道夫, 増崎英明. 産婦人科・生殖内分泌領域での超音波検査. *臨床と研究* 94 巻 8 号, 63-69, 2017. (査読なし)
- 4) Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, Muto H, Kitajima M, Masuzaki H, Kitawaki J. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 199:69-75, 2016. (査読あり)
- 5) Khan KN, Fujishita A, Kitajima M, Masuzaki H, Nakashima M, Kitawaki J. Biological differences between functionalis and basalis endometria in women with and without adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 203:49-55, 2016. (査読あり)
- 6) Inoue T, Kitajima M, Taniguchi K, Masuzaki H. Three-dimensional saline-infusion sonohysterography is useful for the identification of endometrial polyp. *J Obstet Gynaecol Res* 42:855-9, 2016. (査読あり)
- 7) 北島道夫, 増崎英明: チョコレート嚢胞と卵胞発育障害. *臨婦産* 70(12): 1130-36, 2016. (査読なし)
- 8) Kitajima Y, Doi H, Ono Y, Urata Y, Goto S, Kitajima M, Miura K, Li TS, Masuzaki H. Estrogen deficiency heterogeneously affects tissue specific stem cells in mice. *Sci Rep* 5:12861, 2015. (査読あり)
- 9) Miura K, Higashijima A, Mishima H, Miura S, Kitajima M, Kaneuchi M, Yoshiura KI, Masuzaki H. Pregnancy-associated microRNAs in plasma as potential molecular markers of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 103: 1202-8, 2015. (査読あり)
- 10) Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. Decreased expression of human heat shock protein 70 in the endometria and pathological lesions of women with adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 187:6-13, 2015. (査読あり)
- 11) Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. Involvement of hepatocyte growth factor-induced epithelial-mesenchymal transition in human adenomyosis. *Biol Reprod* 92:35-, 2015. (査読あり)
- 12) Khan KN, Kitajima M, Inoue T, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. 17 β -estradiol and lipopolysaccharide additively promote pelvic inflammation and growth of endometriosis. *Reprod Sci* 22:585-94, 2015. (査読あり)
- 13) 北島道夫, 増崎英明: がん治療と性腺毒性. *週間日本医事新報* No4748. 18-25, 2015. (査読なし)

[学会発表](計 33 件)

- 1) 北島道夫. 卵巣チョコレート嚢胞に対する薬物療法を併用した 2 期的手術の検討. 第 7 回プロゲスチン研究会 2018 年 2 月 10 日(東京都港区, TKP ガーデンシティ品川)
- 2) 北島道夫. 若年女性における医原性妊孕能低下への対策と留意点. 生殖医療・がん連携センター講演会 2018 年 2 月 8 日(熊本市, 熊本大学医学部附属病院)
- 3) 北島道夫, 谷口 憲, 原田亜由美, 村上直子, 北島百合子, 塚本大空, 三浦清徳, 増崎英明. ワークショップ 2 「子宮腺筋症と不妊」子宮腺筋症合併不妊症に対する外科処置の有無と ART の治療成績の検討. 第 39 回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会 2018 年 1 月 27-28 日(京都市, メルパルク京都)
- 4) 北島道夫, 谷口 憲, 原田亜由美, 村上直子, 北島百合子, 塚本大空, 三浦清徳, 増崎英明. 子宮腺筋症合併不妊症に対する外科処置の有無と ART の治療成績の検討. 第 62 回日本生殖医学会学術講演会. 2017 年 11 月 16-17 日(下関市, 海峡メッセ下関, ドリームシップ)
- 5) 北島道夫. 産婦人科領域における内分泌薬物療法の基礎. 子宮内膜症・腺筋症ファーマシーセミナー. 2017 年 10 月 24 日(長崎市, 持田製薬株式会社長崎事業所会議室)
- 6) 北島道夫, 増崎英明. がん治療が生殖機能に及ぼす影響と妊孕性温存: 若年女性がん患者の QOL. 第 17 回長崎県放射線治療研究会. 2017 年 10 月 7 日(長崎市, 長崎大学病院)
- 7) 北島道夫, 増崎英明. パネルディスカッション 産婦人科 1 「不妊治療における医用超音波の意義と再評価」「子宮腺筋症合併不妊症に対する生殖補助医療での画像評価の意義」日本超音波

- 医学会第 90 回学術集会 . 2017 年 5 月 26-28 日 (栃木県宇都宮市 : 栃木県総合文化センター、宇都宮東部ホテルグランデ、ホテルニューイタヤ)
- 8) Kitajima M, Harada A, Murakami N, Kaneuchi M, Miura K, Masuzaki H. The effects of dienogest on cytokine and chemokine profile in peritoneal fluids of women with endometriosis. 13th World Congress on Endometriosis (WCE2017), 17-20 May 2017, Vancouver, Canada
 - 9) Michio Kitajima, Ken Taniguchi, Yuriko Kitajima, Ayumi Harada, Naoko Murakami, Masanori Kaneuchi, Kiyonori Miura, Hideaki Masuzaki. The comparison of continuation rate of low dose estrogen-progestin (LEP) and dienogest in women with endometriosis. 平成 29 年 4 月 13 日-16 日 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会。(広島市 , 広島グリーンアリーナ、リーガロイヤルホテル広島、NTT クレドホール)
 - 10) 北島道夫, 増崎英明 . 卵巣チョコレート嚢胞の取り扱いにおける卵巣予備能の評価と機能温存の工夫 . 第 16 回東海不妊内分泌研究会 . 2017 年 2 月 18 日 (静岡県静岡市 , レイアップ御幸町ビル)
 - 11) 北島道夫, 原田亜由美, 谷口 憲, 村上直子, 金内優典, 三浦清徳, 増崎英明 . チョコレート嚢胞に対する薬物療法を併用した 2 期的手術後の血中 AMH の推移に関する検討 . 第 38 回日本エンドメトリオース学会 . 2017 年 1 月 21-22 日 (東京都中央区 , 東京コンベンションホール)
 - 12) 北島道夫 . がんサバイバーの QOL : がん治療と生殖機能 ~ 女性での妊孕性温存を中心に . 平成 28 年度第 4 回長崎県がん診療連携拠点病院研修会 . 2017 年 1 月 11 日 (長崎市 , 長崎大学病院)
 - 13) 北島道夫 . 子宮内膜症の発生病理と卵巣機能 . 子宮内膜症 若手医師セミナー in 米子 . 2016 年 10 月 22-23 日 (鳥取県米子市 , 米子ワシントンホテル)
 - 14) 北島道夫 . 子宮内膜症に対する薬物療法の要点 . 子宮内膜症ネットフォーラム . 2016 年 10 月 18 日 ,
 - 15) Michio Kitajima, Khan Khanleque Newaz, Ken Taniguchi, Naoko Murakami, Ayumi Harada, Masanori Kaneuchi, Kiyonori Miura, Hideaki Masuzaki. Symposium 2-4 Infertility and ovarian reserve. The mechanism of reduced ovarian reserve in women with ovarian endometriomas. 5th Asian Conference on Endometriosis (ACE2016) Sept 22-24, 2016, Osaka International Convention Center, OSAKA, Japan
 - 16) 北島道夫 . 月経に関連する諸症状 . 平成 28 年度 (第 138・139 回) 長崎県医師会産業医研修会 . 2016 年 8 月 27 日 (長崎市 , 長崎県医師会館)
 - 17) Michio Kitajima, Hideaki Masuzaki. Ovarian reserve and endometriomas. Taiwan Endometriosis Society International Symposium. Jul 24th 2016, Sheraton Grand Taipei Hotel
 - 18) 北島道夫, 谷口 憲, 原田亜由美, 村上直子, 井上統夫, 金内優典, 三浦清徳, 増崎英明 . 卵巣に生じる救急疾患の小児での留意点 . 第 10 回長崎こどもの救急疾患研究会 . 2016 年 7 月 8 日 (長崎市 , ANA クラウンプラザホテル長崎)
 - 19) 北島道夫 . 女性のライフステージと子宮内膜症 . 第 1 回那須郡市部産婦人科医会学術講演会 2016 年 6 月 9 日 (栃木県那須塩原市 , 乃木温泉ホテル)
 - 20) Michio Kitajima, Ken Taniguchi, Ayumi Harada, Naoko Murakami, Tsuneo Inoue, Masanori Kaneuchi, Kiyonori Miura, Hideaki Masuzaki. Comparison of clinical efficacy of long-term medical treatment with low dose oral contraceptives or progestin in women with endometriosis. 第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 . 2016 年 4 月 21 日-24 日 (東京都 , 千代田区 東京国際フォーラム)
 - 21) 北島道夫, 増崎英明 . 卵巣機能の評価 . 第 12 回日本受精着床学会 ART 研修セミナー . 2016 年 3 月 6 日 (東京都 , 千代田区)
 - 22) 北島道夫, 谷口 憲, 井上統夫, 村上直子, 原田亜由美, 金内優典, 三浦清徳, 増崎英明 . 当科で LEP あるいはプロゲステン製剤を使用して長期フォローした子宮内膜症の検討 . 第 37 回日本エンドメトリオース学会 . 2016 年 1 月 23-24 日 (熊本市 , ホテル日航)
 - 23) 北島道夫 . 子宮内膜症に対する内分泌薬物療法 . 第 228 回大分市医師会産婦人科臨床検討会 . 2016 年 1 月 14 日 (大分市)
 - 24) 北島道夫 . 卵巣チョコレート嚢胞に対する外科療法の工夫 . 長崎産婦人科研究会 . 2015 年 12 月 22 日 (長崎市)
 - 25) 北島道夫, カーン カレク, 谷口 憲, 村上直子, 原田亜由美, 井上統夫, 金内優典, 三浦清徳, 増崎英明 . 卵巣および卵巣表層性子宮内膜症病変における CD68 陽性細胞による組織炎症の解析 . 第 30 回日本生殖免疫学会 . 2015 年 11 月 21-22 日 (熊本市 , パレア熊本)
 - 26) Michio Kitajima, Ken Taniguchi, Naoko Murakami, Ayumi Harada, Masanori Kaneuchi, Kiyonori Miura, Hideaki Masuzaki. Post-surgical transitions of

serum AMH levels may indicate stress-induced modification of selectable follicular cohort in ovaries. 4th world congress for international society for fertility preservation. 2015/11/13-15 (Shanghai, China)

- 27) 北島道夫. 女性のライフステージと子宮内膜症-症例にみる外来管理の要点-第30回日本女性医学学会学術集会 2015年11月7-8日(名古屋市,メルパルク名古屋)
- 28) 北島道夫,カーン カレク,谷口 憲,村上直子,原田亜由美,平木宏一,井上統夫,金内優典,三浦清徳,増崎英明. シンポジウム 3 女性生殖臓器の分子形態学的解析. 形態学的解析からみた子宮内膜症が卵巣機能に及ぼす影響. 第47回日本臨床分子形態学会総会・学術集会. 2015年9月18-19日(長崎市,長崎大学)
- 29) 北島道夫,平木宏一,松本亜由美,谷口 憲,金内優典,三浦清徳,増崎英明. 当科における18才以下の若年女性に対する腹腔鏡下手術の後方視的検討. 第55回日本産科婦人科内視鏡学会. 2015年9月10-12日(横浜市,パシフィコ横浜)
- 30) 北島道夫. パネルディスカッション「ライフステージにあった治療薬の選択とは? -いつ何を,いつまで治療するのか-. 全国子宮内膜症フォーラム. 2015年7月18日(東京都港区,東京プリンスホテル)
- 31) 北島道夫. 子宮腺筋症における不妊治療の要点 -当科での工夫-. 第4回長崎内膜症研究会 2015年5月8日(長崎市)
- 32) Michio Kitajima, Ken Taniguchi, Ayumi Matsumoto, Koichi Hiraki, Kheleque Newaz Khan, Tsuneo Inoue, Kiyonori Miura, Hideaki Masuzaki. Clinical management of infertile women with severe adenomyosis by ART and conservative cytoreductive surgery. IFFS/JSRM 2015, 26-29/Apr/2015 Yokohama, Japan.
- 33) 北島道夫,井上統夫,北島百合子,谷口 憲,三浦清徳,増崎英明. 当科を受診した月経周期異常を呈した10代女性の臨床的特徴の解析. 第67回日本産科婦人科学会学術講演会. 2015年4月10-12日(横浜市,パシフィコ横浜)

〔図書〕(計4件)

- 1) 北島道夫,増崎英明. チャプター10: 子宮内膜症. 女性内分泌クリニカルクエスチョン 90. (pp114-121), 百枝幹雄編集, 診断と治療社, 2017年4月20

日発行

- 2) 北島道夫(作成協力者). 乳がん患者の妊娠出産と生殖医療に関する診療の手引き 2017年版. (pp47-50), 日本がん・生殖医療研究会, 編. 金原出版, 東京, 2017.
- 3) 北島道夫(作成協力者). 小児, 思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2017年版. (pp79-92), 一般社団法人 日本癌治療学会, 編. 金原出版, 東京, 2017.
- 4) 北島道夫, 増崎英明. Q21 ホルモン受容体陽性がんにおける採卵での注意点は? 女性ヘルスケア practice 3 がん・生殖医療ハンドブック-妊孕性・生殖機能温存療法の実践ガイド. (pp150-156), 大須賀 穰/鈴木 直編集 メディカ出版 2017年11月10日発行

〔その他〕

北島道夫. 妊孕性を考慮した子宮内膜症・子宮腺筋症の管理. 平成29年度愛知県不妊・不育専門相談センター・愛知県・名古屋市共催不妊・不育公開講座. 2018年3月17日(名古屋市, ウィンクあいち)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北島 道夫 (KITAJIMA, Michio)
長崎大学・病院(医学系)・講師
研究者番号: 50380845

(2) 研究分担者

カーン カレク (KHAN, Khaleque)
京都府立医科大学・医学研究科・准教授
研究者番号: 60336162