

慢性子宮内膜炎の現状と今後の課題

竹林明枝、木村文則、花田哲郎、森宗愛菜、高島明子、村上 節

滋賀医科大学 産婦人科学講座

【要約】

慢性子宮内膜炎は持続的なごく軽度の炎症と考えられ、細菌感染やその他の要因による反応性過程と考えられる。症状が乏しいことから、これまで臨床ではあまり意識されていなかった。しかし、近年、慢性子宮内膜炎は原因不明の不妊症や習慣流産と関連し、体外受精の成績を下げる因子であるとの報告され始めており、近年世界的に注目されている。頻度は不妊症患者の約2.8-46%に及ぶことが明らかになっており、われわれは本疾患に着目して研究を行ってきた。

慢性子宮内膜炎の妊孕能に関する報告では反復着床障害の患者の14-31%、原因不明不妊症の28%、反復流産の9-13%に慢性子宮内膜炎を認めると報告されている。この原因の一つとして、我々は子宮内膜組織を用いた研究を行い、慢性子宮内膜炎を有する子宮内膜では間質細胞の脱落膜化障害があるのではないかと推測している。さらに、婦人科領域において近年増加傾向にある子宮内膜症と慢性子宮内膜炎について、子宮摘出標本を用いて調べた結果、両疾患に関連性があることをつきとめた。

慢性子宮内膜炎の治療方法については、現在のところ、抗生剤加療が主流となっている。国内外で複数の報告がなされているが、抗生剤の種類、投与量について統一されていないのが現状である。このように、慢性子宮内膜炎は、多くの難治性不妊症の患者を苦しめているにも関わらず、根本的な原因、治療法を含め、まだ明らかになっていないことが多く、今後も基礎的な研究が必要である。

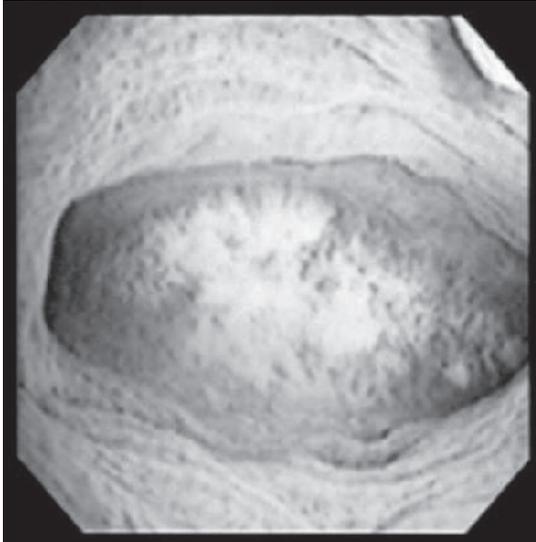
キーワード: 慢性子宮内膜炎、不妊症、習慣流産、脱落膜化、子宮内膜症

1. 慢性子宮内膜炎とは

ヒトの子宮内膜炎は、一般に急性子宮内膜炎と慢性子宮内膜炎に分類される。急性子宮内膜炎は一般に下腹部痛や発熱などの臨床症状を伴う激しい炎症であり、組織学的には好中球の機能層への浸潤を認める。原因は細菌感染などによることが多いとされ、古くから認識されている病態である [1]。これに対し、慢性子宮内膜炎は持続的なごく軽度の炎症と考えられ、細菌感染やその他の要因による反応性過程と考えられる [2]。症状として性器出血や慢性骨盤痛、持続する帯下等を見ることがあるが、一般に臨

床症状に乏しい。このことから、産婦人科医の間でもあまり認知されることがなく、これまで長い間、臨床的意義は不明であった。しかし、近年、慢性子宮内膜炎は原因不明の不妊症や習慣流産と関連し、体外受精の成績を下げる因子であるとの報告され始めており [3-4]、世界的に注目されている。頻度は不妊症患者の約2.8-46%に及ぶとされる [5-9]。組織学的には、正常の子宮内膜では認められない形質細胞の子宮内膜間質への浸潤を免疫組織染色にて確認することで診断される [10]。子宮鏡で子宮内腔を観察すると有茎性、血管新生を伴う1mm以下のポリープや、充血した内膜や複数の赤点斑を認めることが多い (図1)。

(A)



(B)

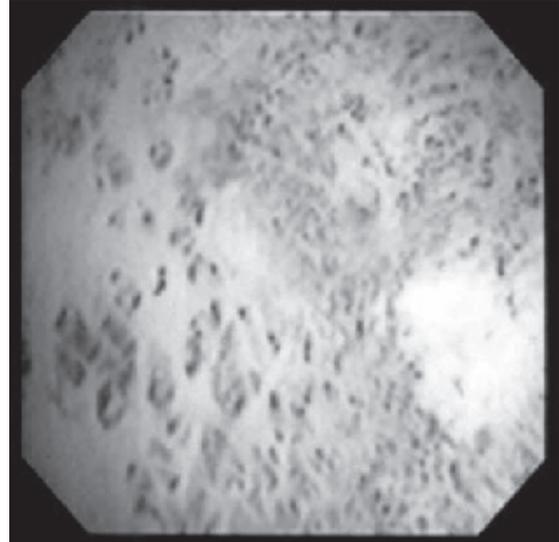


図1 子宮鏡による子宮内腔の観察
(A) 内子宮口付近より子宮腔を観察 (B) 子宮底付近の子宮内膜を観察 ともに多数の赤点斑を認める。

2. 慢性子宮内膜炎の妊娠への影響

慢性子宮内膜炎の妊孕能に関する報告では反復着床障害の患者の14-31%、原因不明不妊症の28%、反復流産の9-13%に慢性子宮内膜炎を認めるという[3, 10-12]。さらに慢性子宮内膜炎を加療することで体外受精の成績を改善するという報告がある[13]。これらのことから慢性子宮内膜炎患者では子宮内膜の胚受容能が低下している可能性があるかと推察される。その原因として、慢性子宮内膜炎では、排卵期に認められる、汲み上げるような子宮内膜の動きを呈する症例が有意に少なく、このことが着床を阻害している可能性があるという報告[14]や、子宮内膜のリンパ球のsubpopulationをフローサイトメトリーで解析し慢性子宮内膜炎の有無でその分布が異なることから何らかの免疫学的異常がおきている可能性を示唆した報告[15]がある。しかしこれまでのところ、子宮内膜組織への直接的影響は明らかになっていない。

そこでわれわれは慢性子宮内膜炎における脱落膜化について調べることにした。脱落膜化とは間質細胞がエストロゲンとプロゲステロンの影響で変化し、母胎間の栄養、ガス、排泄物の交換に寄与し、プロラクチン、インスリン様成長因子結合タンパク質、interleukin-15などを産生し、着床と妊娠の維持に重要な機能をもつ

ように変化することである[16-19]。ヒトの正常の子宮内膜間質細胞は着床にむけて脱落膜化をおこすことが知られており、われわれは慢性子宮内膜炎患者における脱落膜化への影響を調べた。17人の患者(慢性子宮内膜炎陽性9名、陰性8名)より排卵後7-8日目の子宮内膜組織を採取し、子宮内膜間質細胞を単離、培養(13日間)した後、エストロゲン、プロゲステロンを添加後、培養液を解析し脱落膜化の指標であるプロラクチン(以下PRL)、インスリン様成長因子結合タンパク質-1(IGFBP-1)の濃度を測定した。また、6well dish中の細胞総数についても、慢性子宮内膜炎の有無で比較、検討した。その結果、PRL、IGFBP-1の濃度は慢性子宮内膜炎群で有意に低く($p < 0.01$)、細胞総数は慢性子宮内膜炎群で有意に高かった($p < 0.05$) (図2)。このことから、慢性子宮内膜炎において脱落膜化が障害されている一方で細胞の増殖能が亢進していることが推測された。さらに、エストロゲン受容体($ER\alpha$, $ER\beta$)、プロゲステロン受容体(PRA, PRB)について免疫組織染色を行いH-scoreを慢性子宮内膜炎群と非慢性子宮内膜炎群で比較した。その結果、 $ER\alpha$, $ER\beta$ のH-scoreは子宮内膜間質、上皮とも慢性子宮内膜炎群で有意に高く、PRA, PRBについても間質細胞では慢性子宮内膜炎群において有意に高かった。PRBは上皮細胞では慢性子

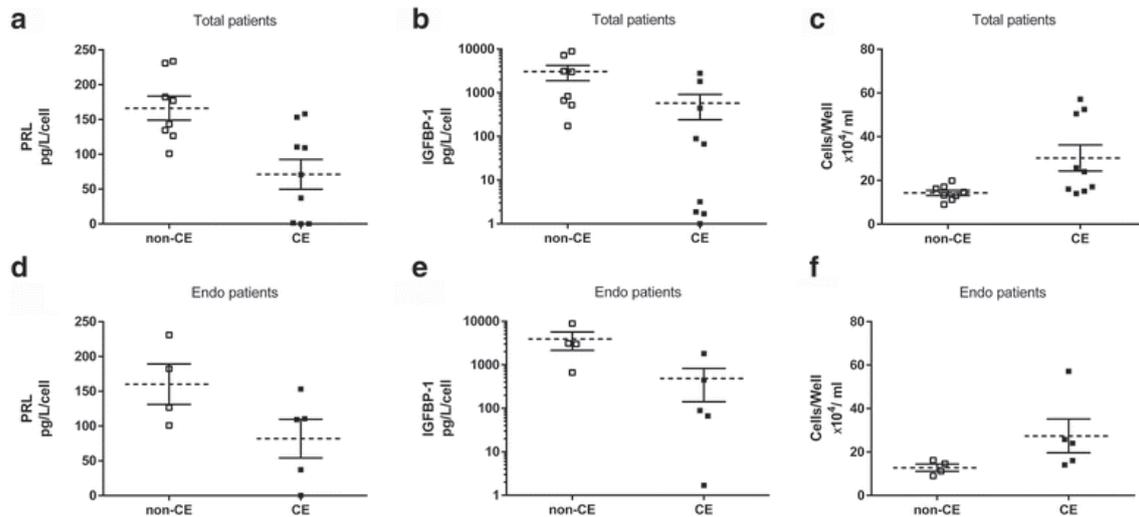


図2 子宮内膜間質細胞を培養しエストロゲン、プロゲステロン添加後の脱落膜化の解析。PRL、IGFBP-1の濃度は慢性子宮内膜炎群で有意に低く ($p < 0.01$)、細胞総数は慢性子宮内膜炎群で有意に高かった ($p < 0.05$)。子宮内膜症患者のみ抽出し、慢性子宮内膜炎の有無で比較検討した結果、PRL濃度は慢性子宮内膜炎群で低い傾向があり ($p = 0.09$)、IGFBP-1の濃度は慢性子宮内膜炎群で有意に低く ($p < 0.05$)、細胞総数は有意差を認めなかった。

宮内膜炎において高い傾向がみられ、PRAは上皮細胞においては同等であった (図3)。つまり、通常であれば分泌期には発現量が減少するはずのERsとPRsが、慢性子宮内膜炎では子宮内膜間質細胞のERsとPRsおよび上皮細胞のERsの発現が高く維持されていることが示唆された。これは、エストロゲンとプロゲステロンに対する月経周期本来の反応性が阻害されていると考えられ、このことが脱落膜化障害に関わり胚受容能を低下させている可能性がある」と推察した [20]。

3. 慢性子宮内膜炎の原因と治療

現在、慢性子宮内膜炎の主たる原因は *Escherichia Coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus*, and *Staphylococcus*) and/or *Mycoplasma/Ureaplasma* などの感染と考えられている。この細菌の子宮内腔への侵入経路について Cicinelli らは 438 人の慢性子宮内膜炎患者について腔分泌物と子宮内膜組織の培養を行い、同一菌が検出された症例は 32.6% に過ぎず、異なる菌が検出された割合は 67.4% に及んだと報告している [21]。つまり、慢性子宮内膜炎の細菌感染の経路については必ずしも腔内細菌の上行性感染とは限らない可能性があり、今後の研究を積み重ねていく必要がある。

一方、慢性子宮内膜炎の治療は抗生剤投与が主流となっている。Cicinelli らは、慢性子宮内膜炎陽性の子宮内膜組織を培養し培養結果に基づいて抗生剤を投与している。投与された抗生剤は、グラム陰性菌に対しニューキノロン系、グラム陽性菌に対しアモキシシリン/クラバン酸、マイコプラズマ、ウレアプラズマに対しジョサマイシン、難治症例に対しミノマイシンが経口投与されている。培養結果が陰性症例に対してもセフェム系+テトラサイクリン系+メトロニダゾールが経口投与されている。抗生剤投与後に慢性子宮内膜炎の有無を再確認して、まだ慢性子宮内膜炎が認められた場合には抗生剤を繰り返し最大3クールまで投与されている。その結果、慢性子宮内膜炎が治癒された群が75.4%、治癒しなかった群が24.6%であった。両群の体外受精の成績を比較すると治癒された群が妊娠率、生児獲得率が有意に高く、着床率も有意差はないものの高い傾向があると報告している [22]。また、Kitaya らは 1st line ドキシサイクリン 200 mg 14 日間、その後、慢性子宮内膜炎が持続している患者は 2nd line メトロニダゾール 500 mg 14 日間とシプロフロキサシンヒドロクロリド 400 mg 14 日間内服加療している。その結果、1st line 内服にて 92.3% が治癒され、2nd line にて 99.1% が治癒

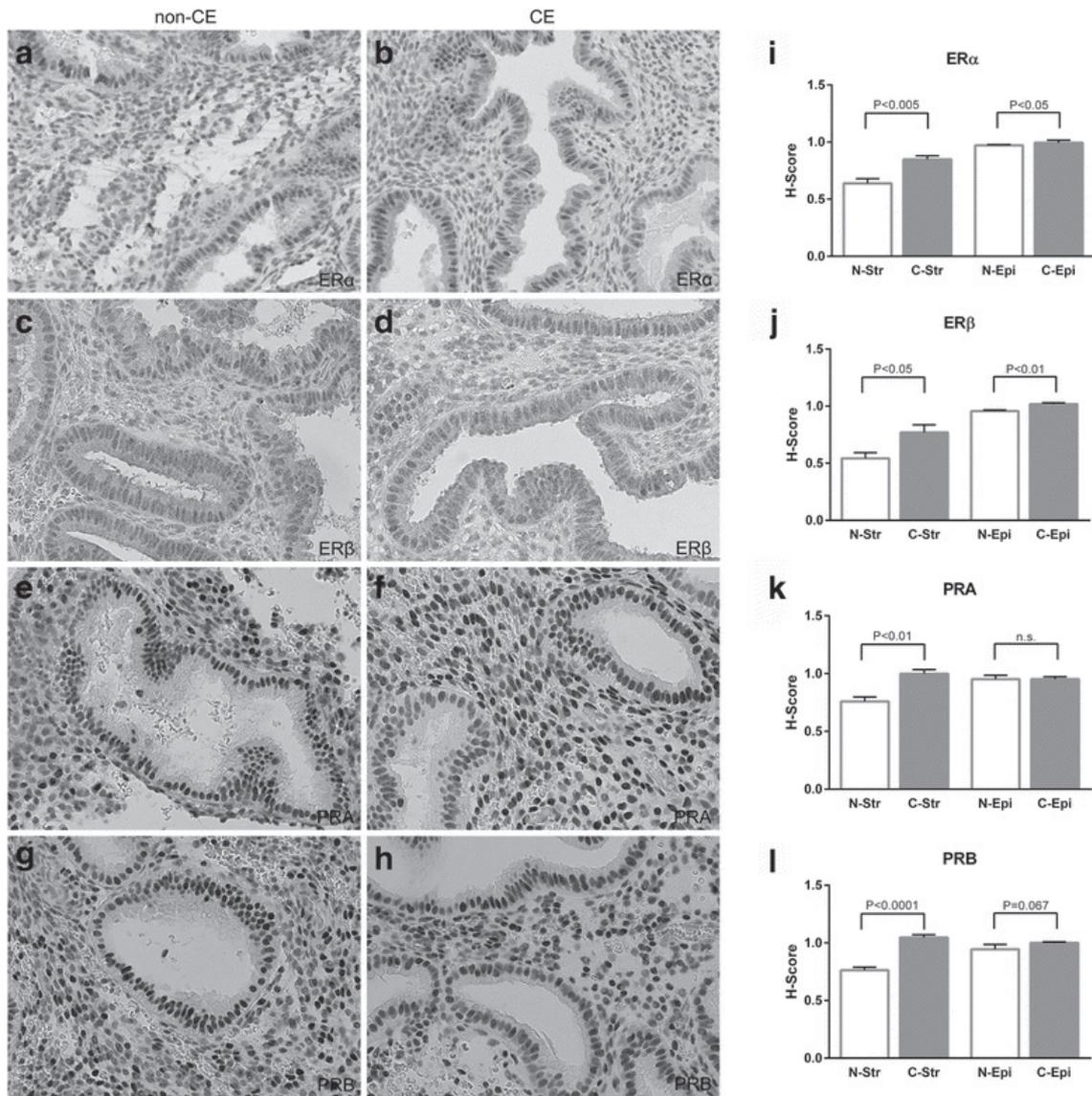


図3 エストロゲン受容体 (ER α 、ER β)、プロゲステロン受容体 (PRA、PRB) について免疫染色を行いH-scoreを慢性子宮内膜炎群と非慢性子宮内膜炎群で比較した。その結果、ER α 、ER β のH-scoreは子宮内膜間質、上皮とも慢性子宮内膜炎群で有意に高く、PRA、PRBについても間質細胞では慢性子宮内膜炎群において有意に高かった。PRBは上皮細胞では慢性子宮内膜炎において高い傾向がみられ、PRAは上皮細胞においては同等であった。

したとしている。さらに治癒した群は慢性子宮内膜炎陰性群と比較して生児獲得率が有意に高くなると報告している [23]。以上のように国内外で抗生剤の有効性を示す複数の報告がなされているが、抗生剤の種類、投与量について統一されていないのが現状である。

4. 慢性子宮内膜炎と子宮内膜症

ところで、ヒト特有の疾患として、子宮内膜症という病態が知られている。子宮内膜症とは子宮内腔にしか存在しないはずの子宮内膜や子宮内膜様の組織が、子宮以外の場所 (卵巣・ダ

クラス窩・S状結腸・直腸・仙骨子宮靱帯・膣・外陰部・膀胱・腹壁・肺・臍などに生着し徐々に進行し、月経困難症や性交痛、不妊症を伴い、長期にわたって女性の quality of life を脅かす慢性疾患であり [24]、生殖世代の女性の約 10-15% に認められる [25-26]。発生原因は Sampson により 1927 年に提唱された、月経時に剥がれ落ちた子宮内膜の一部が卵管を逆走して卵巣や腹部臓器に達して増殖する、月経血逆流説が最も有力視されているが [27]、今日に至るまで確固たる原因は明らかになっていない。

こうした状況を背景として、子宮内膜症組織において、B細胞が存在しないのに形質細胞が存在しているとの報告 [28] があること、また、慢性子宮内膜炎と子宮内膜症ともに子宮内膜に関連する疾患で慢性炎症が存在することから慢性子宮内膜炎と子宮内膜症の関連性について調べることにした。

良性の婦人科疾患にて子宮摘出を行った71症例について子宮内膜症の有無で分類し（子宮内膜症群34名、非子宮内膜症群37名）、慢性子宮内膜炎の陽性率を比較した。子宮内膜を含むパラフィン切片をCD138（形質細胞の特異的マーカー）で免疫組織染色を行い、子宮内膜間質に2個以上の形質細胞が認められるものを慢性子宮内膜炎と診断した（図4）。その結果、子宮内膜症を有する患者の52.9%に慢性子宮内膜炎を認めたのに対し、子宮内膜症を持たない患者では27.0%にしか認められなかった（ $p=0.031$ ）（表1）。さらに、慢性子宮内膜炎陽性群と陰性群に分けて患者背景を検討したとこ

ろ（陽性群28名、陰性群43名）、慢性子宮内膜炎陽性群では64.3%の患者が子宮内膜症を有したにも関わらず、慢性子宮内膜炎陰性群では37.2%のみであった。（ $p=0.026$ ）。そこで慢性子宮内膜炎に関わる因子について調べるために多変量解析を施行した結果、慢性子宮内膜炎に影響のある因子は子宮内膜症のみであった（表2）。その他、子宮内膜症進行期別の慢性子宮内膜炎陽性率を比較したが有意差は見られなかった（表3）。以上の結果より、統計学的に慢性子宮内膜炎と子宮内膜症の関連性が示唆されることを報告した。しかし、子宮内膜症と慢性子宮内膜炎の因果関係は不明であり、腹腔内の子宮内膜症組織から分泌される何らかの因子が経卵管的に子宮内に流入することにより慢性子宮内膜炎が発症している可能性も推測された [29]。

さて、子宮内膜症患者が不妊にいたるメカニズムとしては骨盤内癒着による卵管機能低下、腹腔内の炎症物質の卵母細胞、精子、胚への影

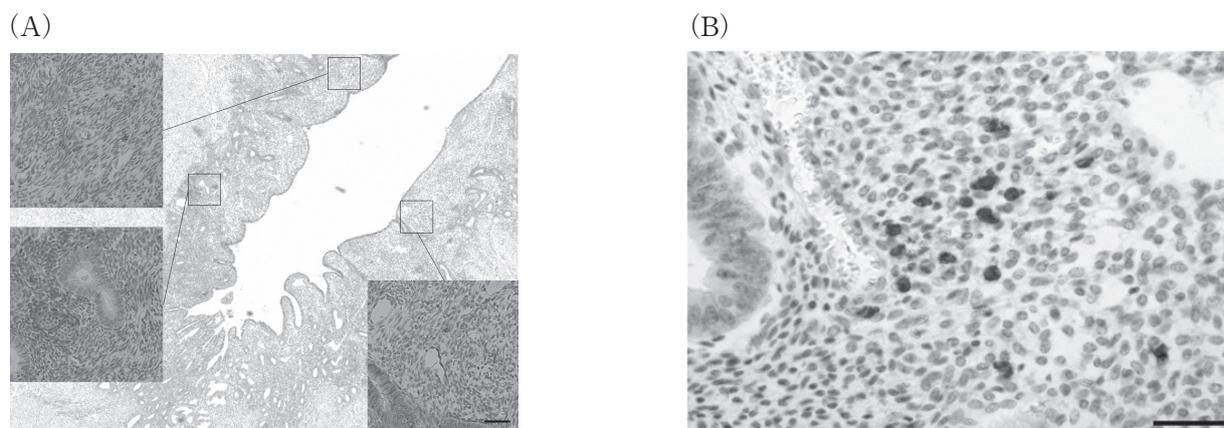


図4 子宮内膜を含むパラフィン切片をCD138（形質細胞の特異的マーカー）で免疫組織染色を施行。慢性子宮内膜炎陽性症例では形質細胞は子宮内膜の広範囲に認められた。
(A) $\times 40$ (B) $\times 400$ Bar = $100\mu\text{m}$

表1 子宮内膜症を有する患者の52.9%に慢性子宮内膜炎を認めたのに対し、子宮内膜症を持たない患者では27.0%にしか認められなかった。

	慢性子宮内膜炎発生率 (%)	p-value
子宮内膜症群 n=34	52.94 (18/34)	0.031
非子宮内膜症群 n=37	27.02 (10/37)	

表2 慢性子宮内膜炎に関わる因子について調べるために多変量解析を施行した。結果、慢性子宮内膜炎に影響のある因子は子宮内膜症のみであった。

変数	回帰係数	P	オッズ比	95%CI
子宮内膜症	1.111	0.028	3.037	1.129-8.174

表3 子宮内膜症進行期別の慢性子宮内膜炎陽性率を比較した。結果、有意差は見られなかった。

r-AFS 分類	慢性子宮内膜炎 発生率 (%)	Stage I+II vs. III+IV	p-value
Stage I (n=5)	40.0 (2/5)	44.4 (4/9)	P=0.7027
Stage II (n=4)	50.0 (2/4)		
Stage III (n=10)	70.0 (7/10)	56.0 (14/25)	
Stage IV (n=15)	46.7 (7/15)		

響、黄体機能の低下、卵母細胞の質の低下、子宮内膜の胚受容能の低下などが推測されている [30]。胚受容能に関する報告では、Simon らが子宮内膜症を有さない donor の卵子を子宮内膜症を有する recipient に移植した場合、妊娠率、生産率は低下しないが、子宮内膜症を有する donor の卵子を子宮内膜症のない recipient に移植した場合、妊娠率、生産率は低下するという報告がなされ、子宮内膜症は卵の質に影響するが子宮内膜には影響しないのではないかと推測された [31]。しかし、この報告は recipient 側が移植の際にホルモン剤等の影響により、子宮内膜が適切な環境に変わった可能性も考えられる [32]。一方で、最近の報告では、子宮内膜症を有する患者の自然流産率が高いことや [33]、体外受精において着床率や妊娠率が低いことが報告されており [34]、子宮内膜症患者の子宮内膜の胚受容能に関してはいまだ未解明と思われる。子宮内膜症の正所性子宮内膜は遺伝子発現の異常や免疫学的異常を認めること、また骨盤内子宮内膜症病巣の再発率が高

いことから [35]、われわれは子宮内膜症と慢性子宮内膜炎は関連性があるのではないかと推測するに至った。

そこで、子宮内膜症患者の正所性子宮内膜間質細胞のエストロゲン、プロゲステン添加培養実験においても前述したような脱落膜化障害がおきていることが報告されている [36-37] ことから、先に記した研究において、対象から子宮内膜症患者のみ抽出し、慢性子宮内膜炎の有無に分類した上で同様の解析を行った。その結果、PRL 濃度は慢性子宮内膜炎群で低い傾向があり (p=0.09)、IGFBP-1 の濃度は慢性子宮内膜炎群で有意に低く (p<0.05)、細胞総数は有意差を認めなかった。また、Western blotting も施行し、慢性子宮内膜炎患者の IGFBP-1 のタンパク発現は減少していることが示唆された (図5)。さらに PRL と IGFBP-1 の mRNA は定量的 real time PCR においても減少していた (図6)。このことから、慢性子宮内膜炎は子宮内膜症とは独立して脱落膜化を障害している因子であることが示唆された。

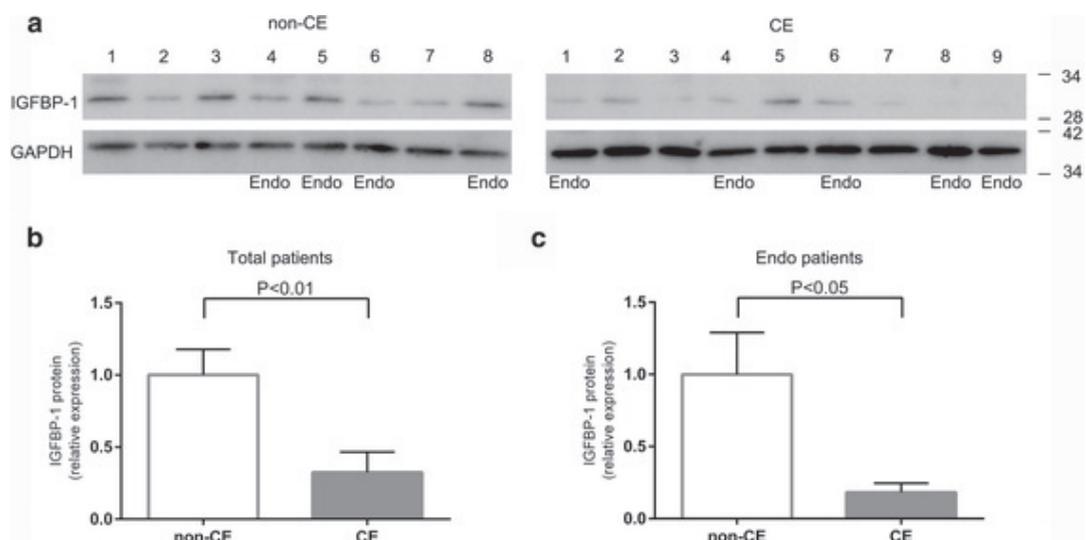


図5 図2の実験の続き Western blotting も施行し、慢性子宮内膜炎患者の IGFBP-1 のタンパク発現は減少していることが示唆された。

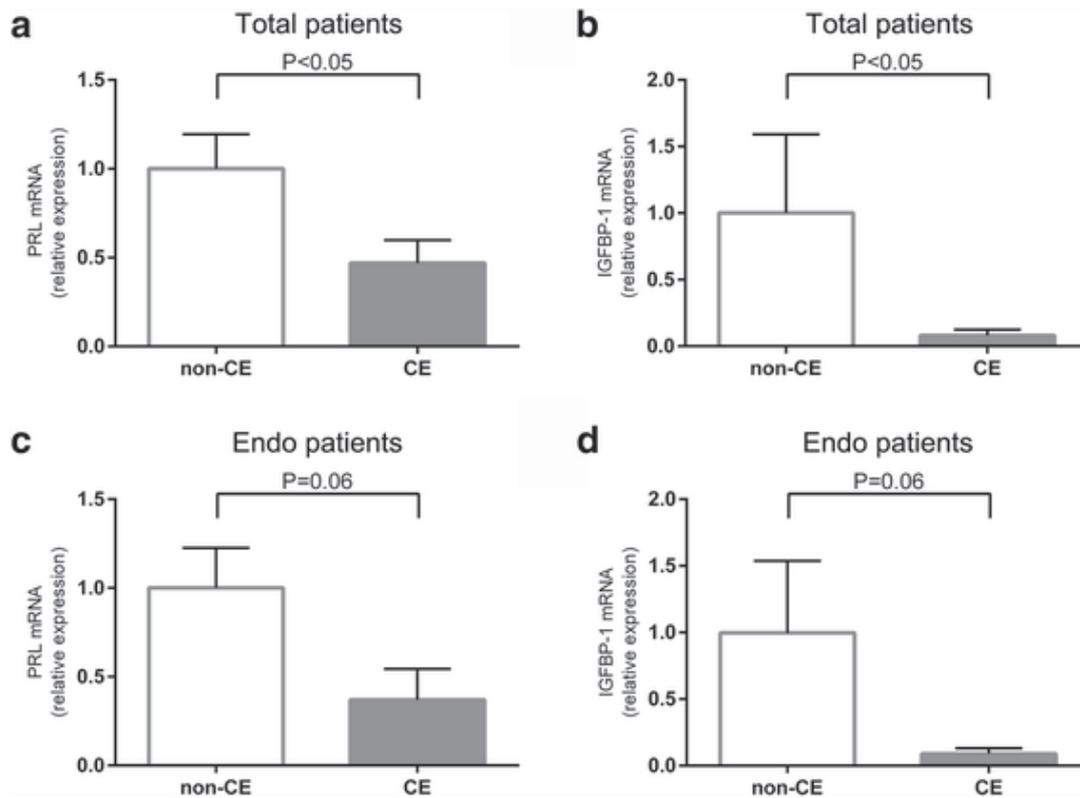


図6 図2の実験の続き PRLとIGFBP-1のmRNAは定量的real time PCRにおいても減少していた。

5. まとめ

慢性子宮内膜炎は、多くの難治性不妊症の患者を苦しめているにも関わらず、根本的な原因、治療法を含め、まだ明らかになっていないことが多く、今後も基礎的な研究が必要である。いまだ謎の多い、着床不全、習慣流産との関連を紐解いていきたい。

引用文献

- [1] Smith, M., Hagerty, K.A., Skipper, B., Bocklage, T. 2010. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 29: 44-50.
- [2] Greenwood, S.M., Moran, J.J. 1981. Chronic endometritis morphologic and clinical observations. *Obstet. Gynecol.* 58: 176-184.
- [3] Johnston-Mac Ananny, E.B., Hartnett, J., Engmann, L.L., Nulsen, J.C., Sanders, M.M., Benadiva, C.A. 2010. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 93: 437-441.
- [4] Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. Kitaya, K. 2011. *Fertil. Steril.* 1;95(3): 1156-8.
- [5] Polisseni, F., Bambirra, E.A., Camargos, A.F. 2003. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol. Obstet. Invest.* 55: 205-10.
- [6] Wild, R.A., Sanfilippo, J.S., Toledo, A.A. 1986. Endometrial biopsy in the infertility investigation. The experience at two institutions. *J. Reprod. Med.* 31: 954-7.
- [7] Kasius, J.C., Fatemi, H.M., Bourgain, C., Sie-Go, D.M., Eijkemans, R.J., Fauser, B.C., Devroey, P., Broekmans, F.J. 2011. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil. Steril.* 96: 1451-6.
- [8] Cicinelli, E., Resta, L., Nicoletti, R., Tartagni, M., Marinaccio, M., Bulletti, C., Colafoglio, G. 2005. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 12: 514-8.
- [9] Johnston-MacAnanny, E.B., Hartnett, J., Engmann, L.L., Nulsen, J.C., Sanders, M.M., Benadiva, C.A. 2010. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 93: 37-41.
- [10] Bayer-Garner, I.B., Korourian, S. 2001. Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with syndecan-1. *Mod. Pathol.* 14: 877-879.

- [11] Kitaya, K. 2011. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil. Steril.* 95:1156-1158.
- [12] Bouet, P.E., E.I. Hachem, H., Monceau, E., Gariépy, G., Kadoch, I.J., Sylvestre, C. 2016. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil. Steril.* 105: 106-110.
- [13] Pinto, V., Matteo, M., Tinelli, R., Mitola, P.C., De, Ziegler, D., Cicinelli, E. 2015. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil. Steril.* 103(4): 1049-52.
- [14] Cicinelli, E., Matteo, M., Tinelli, R., Lepera, A., Alfonso, R., Indraccolo, U., Marrocchella, S., Greco, P., Resta, L. 2015. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum. Reprod.* 30(2): 323-30.
- [15] Matteo, M., Cicinelli, E., Greco, P., Massenzio, F., Baldini, D., Falagario, T., Rosenberg, P., Castellana, L., Specchia, G., Liso, A. 2009. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 61(5): 322-9.
- [16] Telgmann, R., Gellersen, B. 1998. Marker genes of decidualization: activation of the decidual prolactin gene. *Hum. Reprod. Update.* 4: 472-9.
- [17] Irwin, J.C., Kirk, D., King, R.J., Quigley, M.M., Gwatkin, R.B. 1989. Hormonal regulation of human endometrial stromal cells in culture: an in vitro model for decidualization. *Fertil. Steril.* 52: 761-8.
- [18] Makrigiannakis, A., Margioris, A.N., Chatzaki, E., Zoumakis, E., Chrousos, G.P., Gravanis, A. 1999. The decidualizing effect of progesterone may involve direct transcriptional activation of corticotrophin-releasing hormone from human endometrial stromal cells. *Mol. Hum. Reprod.* 5: 789-96.
- [19] Okada, S., Okada, H., Sanezumi, M., Nakajima, T., Yasuda, K., Kanzaki, H. 2000. Expression of interleukin-15 in human endometrium and decidua. *Mol. Hum. Reprod.* 6:75-80.
- [20] Wu, D., Kimura, F., Zheng, L., Ishida, M., Niwa, Y., Hirata, K., Takebayashi, A., Takashima, A., Takahashi, K., Kushima, R., Zhang, G., Murakami, T. 2017. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 4;15 (1): 16.
- [21] Cicinelli, E., De, Ziegler, D., Nicoletti, R., Colafoglio, G., Saliani, N., Resta, L., Rizzi, D., De, Vito, D. 2008. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil. Steril.* 89: 677-684.
- [22] Cicinelli, E., Matteo, M., Tinelli, R., Lepera, A., Alfonso, R., Indraccolo, U., Marrocchella, S., Greco, P., Resta, L. 2015. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum. Reprod.* 30 (2): 323-30.
- [23] Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. Kitaya, K., Matsubayashi, H., Takaya, Y., Nishiyama, R., Yamaguchi, K., Takeuchi, T., Ishikawa, T. 2017. *Am. J. Reprod. Immunol.* 13. doi: 10.1111/aji.12719. [Epub ahead of print]
- [24] Jones, G., Jenkinson, C., Kennedy, S. The impact of endometriosis upon quality of life: a qualitative analysis. 2004. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* 25: 123-133.
- [25] Wheeler, J.M. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. 1989. *J. Reprod. Med.* 34: 41-46.
- [26] Giudice, L.C., Kao, L.C. 2004. Endometriosis. *Lancet.* 364: 1789-99.
- [27] Sampson, J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. 1927. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 14: 422-69.
- [28] Hever, A., Roth, R.B., Hevezi, P., Marin, M.E., Acosta, J.A., Acosta, H., Rojas, J., Herrera, R., Grigoriadis, D., White, E., Conlon, P.J., Maki, R.A., Zlotnik, A. 2007. Human endometriosis is associated with plasma cells and overexpression of B lymphocyte stimulator. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 24;104(30): 12451-6.
- [29] Takebayashi, A., Kimura, F., Kishi, Y., Ishida, M., Takahashi, A., Yamanaka, A., Takahashi, K., Suginami, H., Murakami, T. 2014. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS. One.* 18; 9(2): e88354.
- [30] Gupta, S., Goldberg, J.M., Aziz, N., Goldberg, E., Krajcir, N., Agarwal, A. 2008. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil. Steril.* 90: 247-57.
- [31] Simón, C., Gutiérrez, A., Vidal, A., de los Santos, M.J., Tarín, J.J., Remohí, J., Pellicer, A. 1994. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum. Reprod.* 9(4): 725-9.
- [32] Soares, S.R., Velasco, J.A., Fernandez, M., Bosch, E.,

- Remohí, J., Pellicer, A., Simón, C. 2008. Clinical factors affecting endometrial receptiveness in oocyte donation cycles. *Fertil. Steril.* 89 (3): 491-501.
- [33] Santulli, P., Marcellin, L., Menard, S., Thubert, T., Khoshnood, B., Gayet, V., Goffinet, F., Ancel, P.Y., Chapron, C. 2016. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women. *Hum. Reprod.* 31 (5): 1014-23.
- [34] Senapati, S., Sammel, Morse, C., Barnhart, K.T. 2016. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil. Steril.* 106 (1): 164-171.
- [35] Taylor, R.N., Ryan, I.P., Moore, E.S., Hornung, D., Shifren, J.L., Tseng, J.F. 1997. Angiogenesis and macrophage activation in endometriosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 26; 828: 194-207.
- [36] Klemmt, P.A., Carver, J.G., Kennedy, S.H., Koninckx, P.R., Mardon, H.J. 2006. Stromal cells from endometriotic lesions and endometrium from women with endometriosis have reduced decidualization capacity. *Fertil Steril.* 85: 564-72.
- [37] Minici, F., Tiberi, F., Tropea, A., Orlando, M., Gangale, M.F., Romani, F., Campo, S., Bompiani, A., Lanzone, A., Apa, R. 2008. Endometriosis and human infertility: A new investigation into the role of eutopic endometrium. *Hum. Reprod.* 23: 530-7.

Present Status and Future Subject of Chronic Endometritis

Authors

Akie Takebayashi

Fuminori Kimura

Tetsuro Hanada

Aina Morimune

Akiko Takashima

Takashi Murakami

Department of Obstetrics and Gynecology,
Shiga University of Medical Science

[Abstract]

Chronic endometritis is a persistent inflammation of uterine endometrium and it is diagnosed histopathologically as plasmacyte infiltration within the endometrial stromal compartment. It is usually asymptomatic or presents only with subtle symptoms such as abnormal uterine bleeding, pelvic pain, dyspareunia, and leucorrhea. Recent studies have reported that chronic endometritis is associated with infertility and recurrent abortion. It occurs 2.8-46% in infertile women.

It has been identified in 14-31% of repeated implantation failures after in vitro fertilization-embryo transfer, 28% of unexplained infertility, and 9-13% of unexplained recurrent miscarriages. We investigated about decidualization of eutopic endometrium with chronic endometritis and suggests that chronic endometritis modifies decidualization of human endometrial stromal cells through untuning the function of sex steroid hormone receptor. Moreover, we recruited endometriosis and non endometriosis women who underwent hysterectomy for gynecological disease. Their specimens of eutopic endometrium were investigated about chronic endometritis. The data suggests the association between endometriosis and chronic endometritis.

A number of investigators reported major treatment is a course of antibiotics. However, the type or dose of antibiotics are not standardized in the world. As described above, cause and treatment of chronic endometritis are less well understood, although a lot of women are disordered. Analysis of the disease is required as soon as possible.

Keywords: Chronic endometritis, Infertility, Recurrent abortion, Decidualization, Endometriosis