

氏 名 森宗 愛菜

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 博士乙第 462 号

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項

学位授与年月日 令和 3 年 9 月 8 日

学位論文題目 The effects of chronic endometritis on the pregnancy
outcomes

審査委員 (慢性子宮内膜炎の妊娠転機への影響)
主査 教授 一杉 正仁

副査 教授 宇田川 潤

副査 教授 谷 眞至

論文内容要旨

※整理番号	466	(ふりがな) 氏名	もりむね あいな 森宗 愛菜
学位論文題目	The effects of chronic endometritis on the pregnancy outcomes (慢性子宮内膜炎の妊娠転機への影響)		
<p>【目的】慢性子宮内膜炎 (Chronic endometritis: CE) は、子宮内膜の持続的で軽微な炎症であり、細菌感染や種々の要因における反応過程と考えられている。子宮内膜への形質細胞の浸潤によって診断され、自覚症状は少ないが、近年、反復着床障害、不育症との関連性が報告されている。これらの報告により、CE の検査対象は、主に着床障害患者であり、その結果に対する妊娠転機は、CE 以外の着床障害因子が、影響を及ぼしている可能性が否定できず、実際の CE の妊娠転機に対する影響を検証できていないことが問題であった。今回は、着床障害や不育症の要素を持つ症例を対象から除外し、CE の妊娠転機に対する影響を検討することを目的とした。</p> <p>【方法】対象は、2013 年 9 月から 2017 年 12 月までに、着床期に子宮鏡検査ならびに子宮内膜組織検査による CE 検査を行い、かつ体外受精治療中の患者とした。40 歳以上、反復着床障害症例、反復流産症例、着床障害を来すと考えられる所見のある症例、CE 治療目的に抗生剤加療が行われた症例は除外した。</p> <p>子宮内膜パラフィン包埋標本に対して、CD138 免疫組織染色を施行し、形質細胞が 1 個/10 HPF 以上認めるものを CE と診断した。CE 群と非 CE 群に分類した後、診療録を用いて、患者背景、および CE 検査から 1 年間の妊娠の有無と、その妊娠転機について後方視的に検討した。さらに、後方視的研究であったため、流産、早産、正期産、生児獲得率の目的変数に対して、7 つの不妊原因と CE を説明変数として、ロジスティクス解析を行った。</p> <p>分析前にサンプルサイズの決定を行った。未治療 CE 群と抗生剤加療後 CE 群の流産率の報告を参考として計算した結果、コントロール群 33 例、対象群 30 例が必要であった。</p> <p>【結果】93 名の患者が CE 検査を行い、そのうち、除外基準に則り 23 名が除外され、計 70 名 (非 CE 群 38 名、CE 群 32 名) が対象となった。2 群間の患者背景に有意差は認めず、追跡した 1 年間で、非 CE 群は 38 人、CE 群は 32 人妊娠した。1 年間で 2 回妊娠した症例が、非 CE 群で 1 人、CE 群で 3 人であったため、非 CE 群は 39 妊娠、CE 群は 35 妊娠となった。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2 千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

非 CE 群と CE 群の妊娠に対する流産率、早産率、正期産率、生児獲得率は、12.8 % (5/39) 対 40.0 % (14/35) ($P < .03$)、2.6 % (1/39) 対 14.3 % (5/35) ($P = .095$)、84.6 % (33/39) 対 45.7 % (16/35) ($P < .001$)、84.6 % (33/39) 対 57.1 % (20/35) ($P < .03$)であった。非 CE 群と CE 群の継続妊娠に対する早産率、正期産率、生児獲得率は、2.9 % (1/34) 対 23.8 % (5/21) ($P < .03$)、97.1 % (33/34) 対 76.2 % (16/21) ($P < .03$)、100 % (34/34) 対 95.2 % (20/21) ($P = \text{N.S.}$)であった。ロジスティクス解析で、CE の妊娠症例における流産率、正期産率、生児獲得率のオッズ比は、4.8 (95%CI:1.4-16.3) ($P < .03$)、0.11 (95%CI: 0.03-0.39) ($P < .001$)、0.18 (95%CI: 0.052-0.61) ($P < .01$)であった。また、CE の継続妊娠症例における早産率、正期産率のオッズ比は、16.3 (95%CI: 1.3-204.6) ($P < .05$)、0.61 (95%CI: 0.005-0.77) ($P < .05$)であった。

【考察】CE 群は、妊娠症例において、流産率が高くなることにより、正期産率が有意に低かった。体外受精での流産率は、15-20 %とされているが、妊娠症例における CE 群の流産率は、40 %と高値であった。早産となった非 CE 群と CE 群の原因は、非 CE 群は前置胎盤 1 例、CE 群は前期破水 2 例、切迫早産 1 例、妊娠高血圧症候群 1 例、胎児胸水 1 例であった。CE 群で認めた前期破水や切迫早産は、炎症との関連が報告されている。

一般的に炎症は、流早産の大きな要因と考えられている。我々は、CE の子宮内膜では、炎症性サイトカインが上昇していること、また、流産検体を用いて慢性脱落膜炎 (Chronic deciduitis: CD) を検討し、CE 群では、非 CE 群と比較し CD の頻度が高いことを報告した。妊娠前の軽微な炎症である CE の一部は、妊娠後も継続し CD となり、流産や早産といった妊娠転機に悪影響を与えることが考えられた。

形質細胞数と妊娠転機について検討したが、流産、早産、正期産で有意差は認めず、CE の有無が妊娠転機に影響を与えていると考えられた。

現在、着床障害患者に CE 検査が行われているが、今後、体外受精後妊娠で流早産となった患者に対して、次回妊娠前に CE 検査を推奨できる可能性があると考えられた。また、CE は抗生剤加療で妊娠率が上昇することが示されており、今後、抗生剤加療後の CE の妊娠転機に関して検討する必要がある。

【結論】CE 患者が体外受精で妊娠した場合、流産率が増加することによって、正期産率が低下する。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	466	氏名	森宗 愛菜
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本論文では、着床期に子宮鏡検査及び子宮内膜組織検査で慢性子宮内膜炎 (CE) の有無を確認した体外受精治療中の患者を対象に、CEが妊娠転機に及ぼす影響について検討した。その結果、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">1) CE と診断された対象者 (CE 群) と、非 CE 群との間で、背景因子に有意差はなかった。2) CE 群では非 CE 群に比べて有意に流産率が高く、正常産率及び生児獲得率は有意に低かった。3) 継続妊娠例に限っても、CE 群では非 CE 群に比べて有意に早産率は高く、正常産率は有意に低かった。4) 妊娠転機に影響を与える因子を加味し、ロジスティック解析で CE の妊娠に及ぼす影響を検討した。その結果、CE の流産、正常産及び生児獲得に対する odds ratio (95% C. I.) は、それぞれ、4.8 (1.4-16.3, $p<0.03$) , 0.11 (0.03-0.39, $p<0.001$) , 0.18 (0.052-0.61, $p<0.01$) であった。妊娠継続症例に限った検討では、CE の早産及び正常産に対する odds ratio (95% C. I.) は、それぞれ、16.3 (1.3-204.6, $p<0.05$) 及び 0.61 (0.005-0.77, $p<0.05$) であった。 <p>本論文は、CE 患者が体外受精で妊娠した場合に、流産率が増加することによって正常産率が低下することを明らかにした。体外受精患者において、CE が妊娠転機に及ぼす影響を明らかにし、体外受精に関する新たな知見を与えた。さらに、体外受精患者の妊娠率向上に向けた有用な知見を導き出した。</p> <p>また、最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p>			
(総字数 575 字)			
(令和 3 年 8 月 25 日)			