

氏 名 平田 貴美子

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士乙第 463 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 Histological diagnostic criterion for chronic
endometritis based on the clinical outcome

審 査 委 員 (臨床成績に基づく慢性子宮内膜炎の組織学的診断基準)
主査 教授 久津見 弘

副査 教授 一杉 正仁

副査 教授 渡邊 嘉之

論文内容要旨

※整理番号	467	(ふりがな)氏名	ひらた きみこ 平田 貴美子
学位論文題目	Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome (臨床成績に基づく慢性子宮内膜炎の組織学的診断基準)		
<p>【目的】</p> <p>慢性子宮内膜炎 (CE) は子宮内膜における軽度の慢性炎症と考えられ、臨床症状がほとんどないために組織学的に形質細胞 (PC) の子宮内膜間質への浸潤によって診断されるのが一般的である。近年、我々や他の臨床研究により CE が不妊や着床障害の原因になることが明らかとなってきた。CE は細菌感染が基になっており抗生剤投与で治癒した後は妊娠率が上昇するという報告もある一方で、無効であるという報告もある。相反する研究結果がある理由としては、それぞれ CE の診断基準が異なったり、反復着床障害の患者を対象としていたり、あるいは背景が異なる患者を混在させて解析しているのが原因と考えられる。また、CE が抗生剤によって治癒した症例と CE が残存している症例間の妊娠率などを研究している報告も多い。本研究では、CE が直接的に着床障害を引き起こすかを検討するべく、反復着床不全や反復流産、着床不全になりそうな疾患をすべて除外した上で、臨床成績に基づき CE の診断基準を確立することを目的とし同一のプロトコールの下で検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>滋賀医科大学附属病院において、2014 年 6 月より 2017 年 9 月までに採卵後、体外受精あるいは顕微授精、胚凍結を施行し、初回の胚移植を予定した 41 歳以下の患者を対象とし前方視的に研究した。採卵、胚凍結後、子宮鏡検査及び子宮内膜組織診を施行し、CD138 免疫組織染色にて 10 視野中の PC の数を測定した。組織学的に CE の有無を確認した後、90 日以内にホルモン補充周期にて凍結融解単一胚盤胞移植を施行した。反復着床不全、反復流産、および着床障害の要因となりうる子宮奇形、多発子宮筋腫、子宮内膜ポリープ、卵管留水症、子宮腺筋症を持つ患者は除外した。CE と診断された患者の中で移植前に抗生剤治療を希望した者も除外した。移植前に CE の診断を 10 視野中 1 個以上の PC を認めた場合、2 個以上とした場合、3 個以上とした場合、5 個以上とした場合に分け、主に下記の点につき解析を行った。①PC 数ごとに 4 基準に分け、それぞれ CE 群、non-CE 群に分け、その場合に妊娠率、生児獲得率、流産率で差が出るかを検討した。</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。

次に、②CEを含め、男性因子、卵管因子、子宮内膜症、卵巣因子、抗精子抗体陽性、受精障害、原因不明不妊の8項目の不妊原因を因子として、どの因子が生児獲得率に影響するかをロジスティック回帰分析で分析した。さらに、③どの診断基準の場合において、non-CE群の生児獲得が最も信頼度が高くなるかを検討するため形質細胞の数によって4つの診断基準に分け、Receiver operating characteristic curve (ROC) 曲線で示しカットオフ値を検討した。

【結果】

69名が登録されたが、抗生剤治療を希望した者、複数個移植を希望した者等を除外し最終的に53名が対象となった。①10視野中のPCの数が1個以上の場合をCEと定義した時、non-CE群は27名、CE群は26名であった。妊娠率はnon-CE群で63.0%、CE群で30.8%、生児獲得率はnon-CE群で51.9%、CE群で7.7%、流産率はnon-CE群で17.7%、CE群で75%であった。10視野中のPCの数が2個以上とした場合、3個以上とした場合、5個以上とした場合と比較し、1個以上とした場合に最も妊娠率や生児獲得率が高い一方で流産率は低く、non-CE群とCE群の有意差も最も低くなった。②他の不妊原因となる因子を含めたロジスティック回帰分析の結果、10視野中のPCの数が1個以上の場合、2個以上の場合にCEが生児獲得率低下に寄与している因子となった。また、1個以上の場合に有意差が最も低くなった。③10視野中のPCの数とnon-CEの生児獲得の関係を示したROC曲線のarea under curveは0.78であり、カットオフ値は10視野中のPCの数が1個以上の場合であった（感度87.5%、特異度64.9%）。

【考察】

これまでの研究では、反復着床不全を含んだ患者を対象にしてCEの診断基準や方法、妊娠率を解析している報告が多く、これらは着床障害を引き起こす他の要素も含んでおりCEが着床障害の原因になっていると断定することは難しいと考えられる。反復着床不全や反復流産、その他着床障害の原因となりうる疾患を除外し、同一のプロトコルで凍結融解単一胚盤胞移植をした場合において、10視野中のPCが1個でもあればCEと診断した場合に、CEの罹患が最も妊娠率、生児獲得率を低下させ、流産率を上昇させることが明らかとなった。また、PCが存在しない場合のみ、妊娠率や流産率に有意差は認めないものの生児獲得率を有意に上昇させることが明らかであった。

【結論】

CEの診断は、10視野中にPCが1個でも見つかった場合を診断基準とするのがよいことが明らかとなった。また、本研究は反復着床障害ではない患者を対象にしたことから、CEが妊娠率や生児獲得率に影響することは明らかであり、初回の胚移植症例にも胚移植前にCE検査を行うべきと考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	467	氏 名	平田 貴美子
論文審査委員	<p>.....</p> <p>.....</p>		
<p>（学位論文審査の結果の要旨）※明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと</p> <p>本論文では、凍結融解単一胚盤胞移植を行う患者を対象とし、慢性子宮内膜炎（CE）の組織学的評価及び他の不妊原因と妊娠率、生産率、流産率の関係を検討し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1）単一胚盤胞移植において、CE の有無が妊娠率、生産率、流産率に最も関与しており、着床不全や流産の既往がなくても CE の存在が胚移植の成績を低下させている。 2）子宮内膜組織診において、10 視野中の間質に形質細胞が 1 個以上存在するものを CE 群、0 個を Non-CE 群とした場合と、2 個以上存在するものを CE 群、1 個以下を Non-CE 群とした場合に、CE 群は Non-CE 群に比べて妊娠率、生産率は有意に低く、流産率は有意に高い。3 個以上を CE 群とした場合は、生産率のみが有意に低かったが、妊娠率、流産率には有意差はない。 3）10 視野中間質に形質細胞が 1 個以上存在するものを CE と定義した場合に、上記の有意差は最も大きい。 4）子宮内膜に形質細胞が 1 個でも認められたら CE と診断するのが良い。 <p>本論文は、体外受精－胚移植における慢性子宮内膜炎の関与並びに慢性子宮内膜炎の診断について新たな知見を与えたものであり、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> <p style="text-align: right;">（総字数 552 字）</p> <p style="text-align: right;">（令和 3 年 8 月 25 日）</p>			