

表 題 帝王切開時両側卵管摘出に関する臨床的課題の検討：情報提供
の必要性、卵巣機能への影響、卵管病理学的所見の観点から

論 文 の 区 分 博士課程

著 者 名 伊田 勉

担当指導教員氏名 藤原 寛行 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
専攻 地域医療学系
専攻分野 生殖・発達医学
専攻科 生殖医学

2021 年 1 月 8 日申請の学位論文

目次

1. はじめに	2
2. 研究 1:不妊手術に関する情報ニーズの実態	5
3. 研究 2:帝王切開時に行う卵管摘出が卵巣機能に与える影響 ...	11
4. 研究 3:卵管における卵巣癌前駆病変の頻度と妊娠との関連 ...	17
5. 考察	24
6. おわりに	30
7. 引用文献	32

はじめに

日本および米国では約 40%の女性が予期しない妊娠の経験があると報告されており(1, 2)、日本では年間 16 万件の人工妊娠中絶が行われている(3)。適切な避妊法を行っている日本人女性は 40%程度にとどまっており(4)、適切な避妊による望まない妊娠の回避は重要な課題と考えられる(表1)(5)。

表1 主な避妊法別の年間妊娠率				
適切な避妊法	コンドーム	経口避妊薬	子宮内避妊具	卵管不妊手術
	2%	<1%	<1%	<1%
不適切な避妊法	カレンダー法	膣外射精		
	14%	20%		

卵管不妊手術は将来の妊娠を望まない女性にとって最も確実な避妊法の 1 つであり、米国では17%の女性が手術を受けている(6)。一方日本では、保険適応外であることなどから医療者が患者に対して情報提供を行うことは少なく、その位置づけは定まっていない。実際に、不妊手術を受けた日本人女性は 4%程度と報告されている(7)。

近年、卵管は卵巣漿液性癌の発生母地と考えられる様になり(8)、両側卵管摘出は卵巣癌リスクの低減に繋がることが期待されている(9)。不妊手術の術式も、従来は主に卵管結紮が行われていたが、卵巣癌リスクの低減を期待して卵管摘出が勧められるようになってきている。不妊手術として行う卵管摘出は、将来の妊娠を望まない女性にとって、高い避妊効果と共に将来の卵巣癌リスクの低減に繋がる可能性があり、適切

な理解の上で自己決定を行うことが望まれる。

不妊手術は帝王切開の際に行われることが多いが(10, 11)、帝王切開時に卵管摘出を行うことに関しての報告は限られており、その位置づけの確立には検討すべき課題がある。まず、周術期安全性についてである。妊娠中は非妊娠時と比較し、骨盤内血流が増加するため、卵管摘出では卵管結紮と比較し出血リスクなどの増加が懸念されていた(12)。帝王切開時に行う不妊手術の周術期安全性について、卵管結紮と卵管摘出を比較したメタアナリシスが報告され、わずかに手術時間延長するものの、出血量の増加はなく、合併症の頻度は同等であった(13)。そのため現在は帝王切開時に行う卵管摘出は卵管結紮と同等の周術期安全性があると考えられている。

次に、卵管摘出による卵巣機能への影響が挙げられる。卵管摘出は卵巣血流、卵巣機能に影響する可能性が以前から指摘されてきた(14)。非妊娠時における卵管摘出に関する報告の多くは、卵巣機能に対する影響を否定している(15)。しかし妊娠時においては、骨盤内血流や解剖学的構造の変化があるため、卵管摘出が卵巣機能へ影響する可能性も否定できない。卵巣機能の低下は、閉経を早める可能性があり、閉経が早まると骨粗鬆症や心血管疾患、認知症のリスクを増加させる(16)。帝王切開時における卵管摘出が卵巣機能に与える影響についての報告は少なく、その影響の有無を明らかにする必要がある。

さらに、日本における低い不妊手術の施行率が、患者のニーズの低さを反映してい

るかは明らかではなく、情報不足など他の要因が影響している可能性も考えられる。

オランダの報告では、87%の女性が帝王切開に際して不妊手術に関する情報提供が必要と回答しており(17)、日本でも同様のニーズがある可能性も考えられるが、患者のニーズや不妊手術の情報提供の実態について報告したものはなく、検討が必要である。

また別の研究的観点として、摘出された卵管に関する検討も挙げられる。帝王切開時に卵管摘出が行われるようになったことにより、従来は通常摘出される事の無かった、妊娠の影響を受けた卵管の評価が可能となった。妊娠は卵巣漿液性癌のリスクを低減させるが(18)、その機序は明らかではない。卵巣漿液性癌は卵管上皮の卵巣癌前駆病変を経て発生すると考えられているが(19)、妊娠と卵巣癌前駆病変の関連についての報告はない。帝王切開時に摘出された卵管に関する病理学的検討によって、妊娠が卵管に与える影響を検討できる可能性がある。

今回、帝王切開時の卵管摘出の臨床的な位置づけを確立するために、①不妊手術の情報ニーズ（研究 1）、②卵管摘出の卵巣機能への影響（研究 2）について研究を行い、また帝王切開時の卵管摘出の臨床的意義が確立されたその先の、更なる意義を探索する目的として、③摘出された卵管における卵巣癌前駆病変と妊娠との関連（研究 3）について研究を行った。

研究 1:不妊手術に関する情報ニーズの実態

背景・目的

反復帝王切開手術を受ける妊婦は、今後の妊娠を望まないことも多いため、不妊手術の適応となりやすい。しかしながら、本邦における不妊手術のニーズ、情報提供の実際は明らかではない。そこで、反復帝王切開を受けた患者における、これら不妊手術の実態を明らかにすることを目的とした。

方法

対象

2010 年 3 月から 2017 年 12 月の間に、東京都立多摩総合医療センターにおいて既往帝王切開のために帝王切開を受けた患者である。調査時点において妊娠中もしくは分娩から 1 年以内の患者、帝王切開時あるいはそれ以降に子宮を摘出した患者、アンケートに回答困難と考えられる患者は除外した。

調査方法

2018 年 10 月から 2019 年 5 月までの間に質問紙の郵送による横断的アンケート調査を行った。質問は不妊手術に関する知識、情報提供に関するニーズ、帝王切開の際に受けた不妊手術の情報提供、帝王切開後の妊娠、避妊、後悔について行った。帝

帝王切開は当院で受けた最後の帝王切開を対象の帝王切開として質問した。主な質問は5段階で回答を得た。回答には個人情報を含まず、質問票に記載した患者識別番号を用いて、診療録情報と連結した。年齢、帝王切開日、不妊手術に関する情報は診療録より収集した。

表2 アンケートの質問事項

- ご自身が帝王切開を受ける前に不妊手術についての情報を聞きたかったと思いますか
 - 医師や看護師から不妊手術についての情報提供はありましたか。その情報は十分だったと思いますか
 - 医師や看護師以外から(知人、テレビ、雑誌など)不妊手術についての情報はありましたか。その情報は十分だったと思いますか
 - 不妊手術を受けた、または受けなかったことについて、後悔をしたことはありますか
 - 現在、妊娠の希望はありますか
 - 当院で受けた最後の帝王切開の後に、妊娠をしたことはありますか。あれば妊娠の結果を教えてください。予定外の妊娠(意図しなかった妊娠)があれば回数を教えてください
 - 現在、避妊法を使用していますか、使用している方法も教えてください※
 - 最近の性交渉の頻度はどれくらいですか
- (回答は5段階の選択肢より選択(※を除く))

倫理的事項

本研究は自治医科大学および東京都立多摩総合医療センター倫理委員会の承認を得て行った。アンケートの送付時に研究内容に関する説明書を同封し、回答用紙内において書面による同意を得た。

結果

アンケートは 756 人に送付し、292 人 (39%) より回答を得た。8 人は回答内容から除外基準に相当したため、284 人 (38%) を解析対象とした (図 1)。

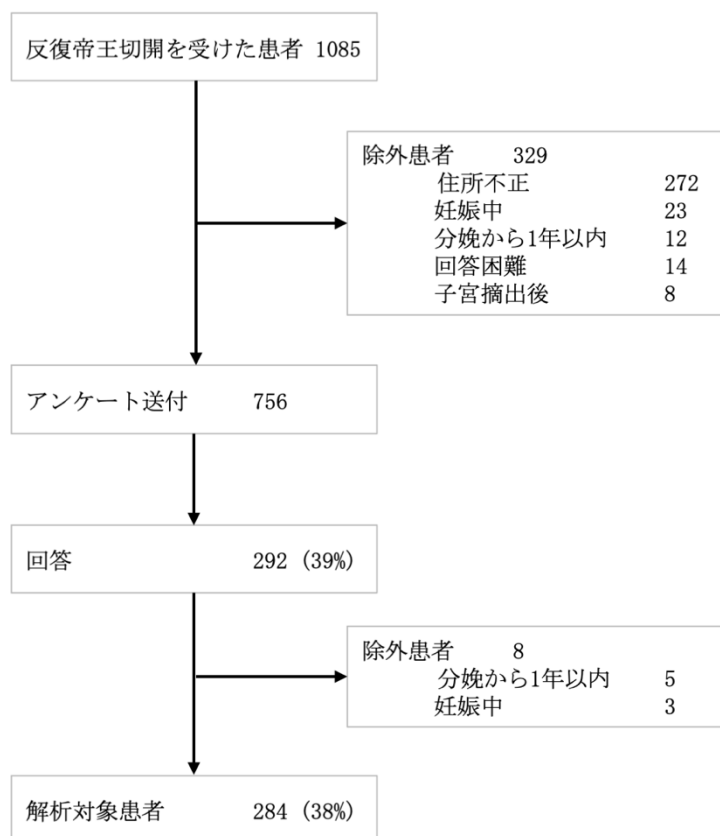


図 1: 患者フロー

患者背景を表 3 に示した。解析対象のうち、60 人 (21%) は帝王切開時に不妊手術を受けており、224 人 (79%) は受けていなかった。不妊手術の術式は、卵管結紮 27 人、卵管摘出 33 人であった。妊娠回数、経産回数、帝王切開回数は不妊手術あり群で有意に多かった。患者は全例日本人であった。

表 3 患者背景

	不妊手術あり (n=60)	不妊手術なし (n=224)	P*
帝王切開時年齢、歳	40 (25-50)	39 (23-51)	0.91
帝王切開から調査までの期間、月	47 (16-107)	40 (16-109)	0.95
経妊回数	3 (2-8)	2 (2-7)	<0.01
経産回数	3 (2-6)	2 (2-4)	<0.01
帝王切開回数	3 (2-4)	2 (2-3)	<0.01

*Mann-Whitney U 検定

帝王切開の前に不妊手術に関する情報提供が必要と回答した患者の割合は、不妊手術を受けた患者の方が受けていない患者よりも有意に多くみられたが(48 人(80%) vs 135 人(60%)、 $p<0.01$ (χ^2 検定))、受けていない患者でも多くが情報を必要としていた。医療者から実際に十分な情報提供を受けていた患者の割合は、不妊手術を受けた患者では 71%であったのに対し、不妊手術を受けなかった患者では 8%と有意に少なかった($p<0.01$)(表 4)。知人や書籍など医療者以外から十分な情報が得られていた患者は全体で 18 人(8%)であった。

表 4 不妊手術に関する情報提供のニーズと情報提供の実際

	帝王切開前の不妊手術に関する 情報提供				医療者からの十分な情報提供		
	必要	不必要	どちらとも 言えない	P	あった	無かった	P
不妊手術あり	48 (80)	4 (7)	8 (13)	<0.01*	41 (71)	17 (29)	<0.01*
不妊手術なし	135 (60)	49 (22)	40 (18)		18 (8)	200 (92)	

* χ^2 検定

不妊手術を受けたあるいは受けなかったことに対する後悔は、手術を受けた患者の 8 人(13%)、受けなかった患者の 23 人(10%)に認められた。不妊手術を受けた患者では、十分な情報提供があった患者は有意に後悔した割合が少なく(4 人(10%) vs 4 人(24%)、 $p<0.01$ (Fisher の正確確率検定))、不妊手術を受けなかった患者では、十分な情報提供があった患者は後悔した割合が、統計学的に有意ではないものの、少ない傾向を認めた(0 人(0%) vs 23 人(12%)、 $p=0.123$ (Fisher の正確確率検定))。

帝王切開後の妊娠および避妊については、不妊手術を受けなかった患者では、16 人(7%)が妊娠していた。そのうち 9 人は望まない妊娠だったと回答し、3 人は人工妊娠中絶を受けていた。不妊手術を受けた患者では妊娠した者はいなかった。不妊手術を受けなかった患者の中、109 人(49%)が妊娠希望はないが性交渉を行っていた。そのうち 47 人(43%)は適切な避妊を行っていなかった。

小括

多くの患者が帝王切開に際して不妊手術の情報提供が必要と考えていた。しかしながら、情報を得る機会に限られており、不妊手術に関する自己決定は十分にはなされていないと考えられた。不妊手術を受けていない患者では、適切な避妊を行っていな

い患者は多く、望まない妊娠を経験した患者も認められた。医療者からの適切な情報提供が必要と考えられた。

研究 2: 帝王切開時に行う卵管摘出が卵巣機能に与える影響

背景・目的

抗ミュラー管ホルモン(anti-Müllerian hormone, AMH)は前胞状卵胞から分泌されるホルモンであり、加齢に伴う卵胞数の減少により低下し、卵巣予備能を反映すると考えられている(20)。月経周期による影響を受けないことから、非妊娠時における卵巣予備能を評価する指標として最もよく用いられている。一方で妊娠中は卵胞成熟が抑制されるため、生理的な変動があることが報告されている(21)。妊娠週数の進行と共に AMH 値は経時的に低下し(22)、分娩後は AMH が再上昇すると報告されているが(22, 23)、その詳細は未だ不明である。帝王切開時の卵管摘出が卵巣機能に与える影響を検討するためには、分娩後の AMH の変化も明らかにする必要がある。

また卵巣周囲の侵襲的処置が卵巣機能に与える影響を評価するためには、6 ヶ月間の観察が必要と報告されており(15)、帝王切開時に行う卵管摘出が卵巣機能に与える影響を明らかにするためには、帝王切開後の生理的な AMH の経時的な変化を含めた術後 6 ヶ月までの評価が必要と考えられる。しかしながら、帝王切開後あるいは帝王切開＋卵管摘出後 6 ヶ月までの AMH について報告したものはない。

本研究では、帝王切開のみを行った症例と帝王切開＋卵管摘出を行った症例について術後 6 ヶ月までの AMH 値を評価し、帝王切開後の AMH の生理的変化および卵管摘出の影響を検討することを目的とした。

方法

対象

東京都立多摩総合医療センターにおいて、2017 年 9 月から 2020 年 3 月の期間に妊娠 36 週以降で帝王切開を受けた患者および帝王切開時に卵管摘出を受けた患者を対象とし、前方視的観察研究を行った。帝王切開以前に卵巣を摘出した症例、帝王切開時に卵巣手術を併施した症例は除外した。研究期間中、帝王切開を予定した患者に対して研究説明を行い、同意が得られた症例を登録した。術後 3 ヶ月の評価を行わなかった症例は解析から除外した。

AMH の測定

帝王切開前日、術後 3 ヶ月、術後 6 ヶ月に院内で静脈血を採取し、外注臨床検査会社(SRL、東京)に送付し、測定した。測定まで凍結は行わず、検査会社のプロトコルに則り検体毎に測定した。アッセイキットは Lumipulse G AMH assay (富士レビオ、同時再現性<10%、検出限界 0.011ng/mL)を用いた。

統計学的事項

本研究における主要評価項目は、帝王切開後 6 ヶ月の AMH 値とした。帝王切開後 6 ヶ月の AMH 値は先行報告がなく、検出力の計算に基づく症例数設定は困難であっ

た。本研究はパイロット研究と位置づけ、症例登録は帝王切開のみの患者および帝王切開と卵管摘出を受けた患者ともに 3 ヶ月の評価を 30 例行うこととし、その後 50%までの脱落が生じても 6 ヶ月の評価を両群 15 例以上の評価が可能と考えた。

統計解析において、AMH は対数変換後に解析し、指数変換後に幾何平均および幾何標準偏差で表記した。

倫理的事項

本研究は自治医科大学および東京都立多摩総合医療センター倫理委員会の承認後に、UMIN 臨床試験登録システムに登録の上行った (UMIN000028966)。すべての患者から症例登録時に研究参加に関する書面による同意を得た。

結果

帝王切開のみを行った患者は 3 ヶ月評価を 30 例行った時点で登録を終了し、その後 20 例が 6 ヶ月後まで評価出来た(帝切のみ群)。帝王切開と卵管摘出を行った患者については、COVID-19 の感染拡大により登録を早期終了し、20 例を 3 ヶ月まで、13 例を 6 ヶ月まで評価した(帝切+卵管摘出群)(図 2)。患者背景では、両群間に明らかな差を認めなかった(表 5)。

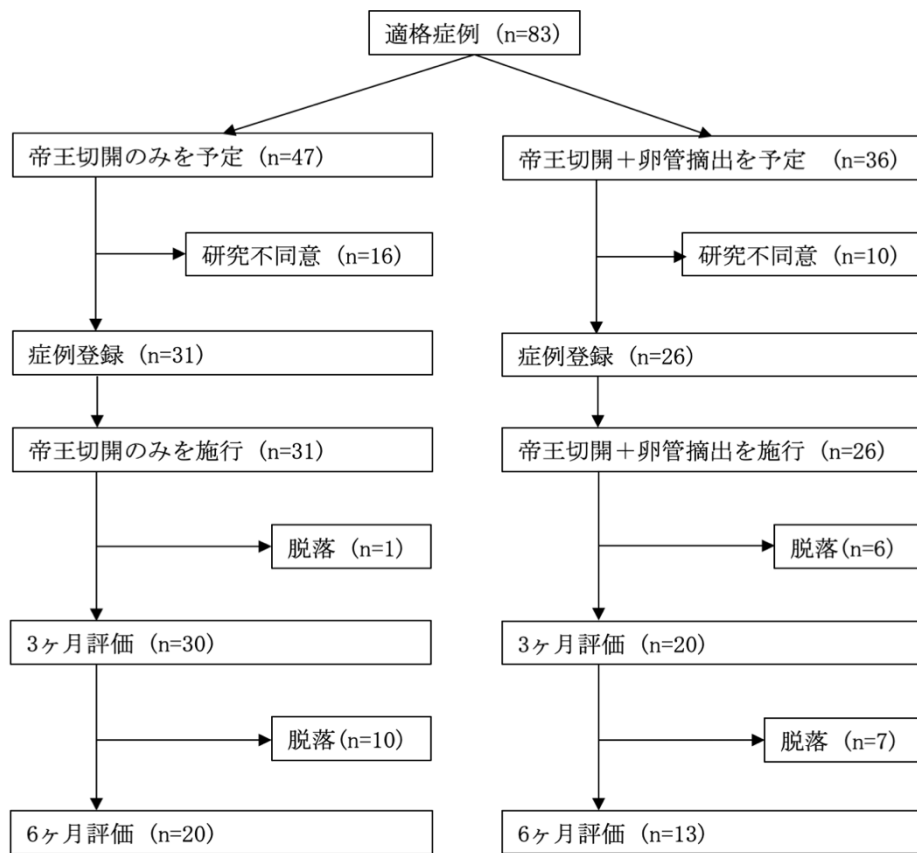


図2 患者フロー

表5 患者背景

		帝切のみ (n = 30)	帝切+卵管摘出 (n = 20)
年齢、歳		36.9 ± 3.9	34.6 ± 5.0
経妊回数		2 (1-5)	3 (3-6)
経産回数		1 (0-3)	2 (2-3)
帝切時 BMI, kg/m ²		25.2 ± 2.8	26.6 ± 4.2
喫煙	妊娠前	3 (10%)	1 (1%)
	分娩後	0 (0%)	0 (0%)
卵巣手術既往		1 (3%)	1 (1%)
分娩週数		38w3d	38w2d
		(36w0d-38w6d)	(36w3d-38w6d)
授乳	3ヶ月	38 (93%)	19 (95%)
	6ヶ月	17 (85%)	9 (70%)

AMH 値の幾何平均では、術前、術後 3 ヶ月、術後 6 ヶ月のいずれの時点でも帝切のみ群と帝切+卵管摘出群に有意な差を認めなかった(幾何平均 [幾何標準偏差]、術前 0.69 [2.07] vs. 0.49 [2.61] ng/mL, $p=0.64$ 、術後 3 ヶ月 1.35 [2.64] vs. 1.45 [2.40] ng/mL, $p=0.79$ 、術後 6 ヶ月 1.74 [2.86] vs. 2.60 [2.42] ng/mL, $p=0.27$)(図 3)。全症例における術後 6 ヶ月 AMH 値の中央値は 2.53 ng/mL であった。

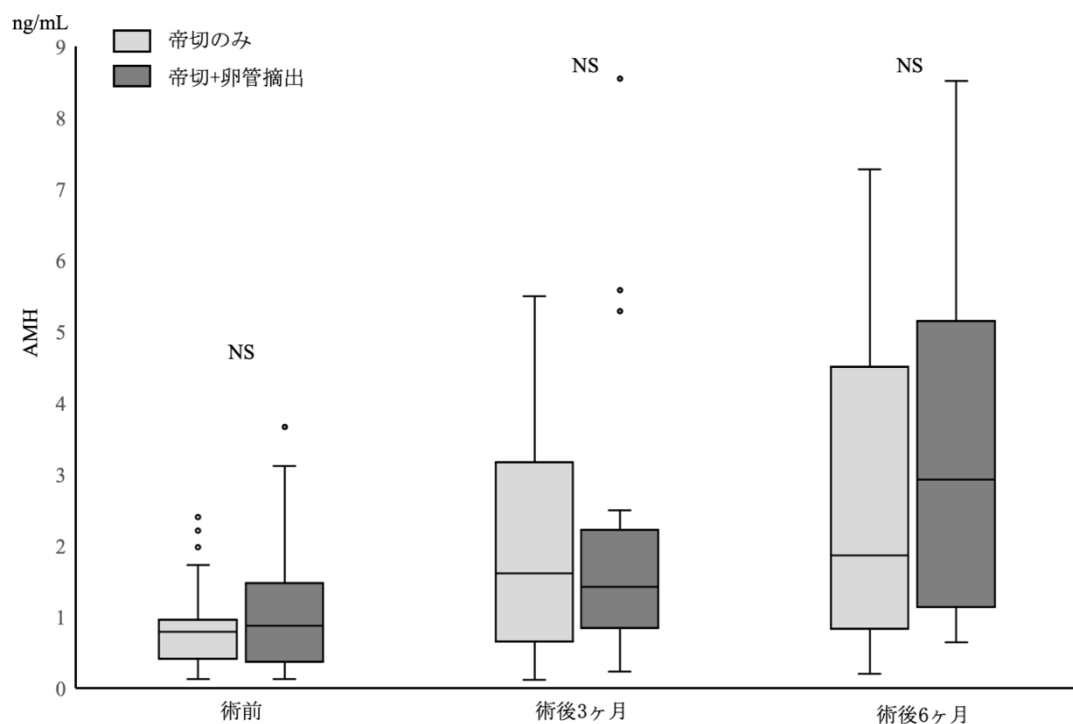


図 3 両群の AMH 値

評価日における術後日数の中央値(interquartile range) は 90 (88-99) 日 (3 ヶ月)、182 (178-188) 日 (6 ヶ月) であった。AMH, anti-Müllerian hormone; NS, not significant

6 ヶ月までの評価を行った 33 例の検討では、AMH 値の幾何平均は 6 ヶ月まで経時的に有意に上昇した ($p<0.01$)。卵管摘出は有意な被験者間要因ではなかった ($p=0.42$)(表 6)。

表 6 6 ヶ月まで評価を行った症例における AMH の推移

	術前	術後 3 ヶ月	術後 6 ヶ月
全症例 (n=33)	0.73 (0.51-1.04)	1.37 (0.93-2.02)	2.13 (1.49-3.06)
帝切のみ (n=20)	0.67 (0.43-1.04)	1.20 (0.73-1.95)	1.75 (1.11-2.75)
帝切+卵管摘出 (n=13)	0.80 (0.46-1.38)	1.56 (0.85-2.86)	2.60 (1.49-4.56)

AMH の幾何平均 (95%信頼区間) (ng/mL)。3 群共に経時的に有意な上昇を示し ($p < 0.01$, 反復測定 ANOVA)、同一群内ではいずれの測定時点間でもその差は有意であった ($p < 0.01$, t 検定、bonferroni 補正)。卵管摘出は有意な被験者間要因ではなかった ($p = 0.42$, 反復測定 ANOVA)

小括

本研究では、帝王切開後の AMH 値が術後 6 ヶ月まで経時的に上昇することを示した。また帝王切開時に行う卵管摘出の有無と術後 6 ヶ月までの AMH 値に有意な関連はなかった。卵管摘出は卵巣予備能に影響を与えないと考えられた。

研究 3: 卵管における卵巣癌前駆病変の頻度と妊娠との関連

背景・目的

卵巣癌は主要な婦人科悪性腫瘍の中で最も予後が不良である(24)。近年、その多くを占める漿液性癌は卵管上皮を発生母地とし、卵管上皮に発生する p53 signature, serous tubal epithelial lesion (STIL), serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)などの上皮内病変を前駆病変としていると考えられる様になった(19, 25)。

卵管上皮細胞の分類、およびその分化は未だ確立していない。現在までの報告では卵管上皮細胞は 2-4 種類に分類されるとされており、共通しているのは線毛細胞と分泌細胞である(26)。幹細胞存在は想定されているものの、同定はされていない(26)。

卵巣漿液性癌は分泌細胞に由来すると考えられている(25)。

妊娠は卵巣漿液性癌のリスクを低減することが報告されているが(18, 27, 28)、その機序は明らかではなく、これらの前駆病変との関連も明らかではない。

帝王切開時に不妊手術として摘出された卵管は妊娠の影響を受けており、卵巣癌前駆病変に与える妊娠の影響を検討できる可能性がある。本研究では、帝王切開時に不妊手術として摘出された卵管と非妊娠時に摘出された卵管における、卵巣癌前駆病変の発生頻度を比較し、妊娠の影響を検討することを目的とした。

方法

対象

2017 年 4 月から 2018 年 8 月の間に、東京都立多摩総合医療センターで両側卵管を摘出した産科患者および婦人科良性疾患患者を対象として、前方視的観察研究を行った。産科手術は妊娠 36 週以降に行われた帝王切開時の両側卵管摘出術および産褥期の子宮全摘術、婦人科手術は非妊娠時の付属器手術と子宮摘出術とした。両側卵管采の病理学的評価が可能である症例のみを解析対象とし、婦人科悪性腫瘍の既往がある症例は除外した。

病理学的評価

摘出した卵管は Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End (SEE-FIM) に則り標本を作成した(29)。卵管采は長軸方向に 4 切片作成し、残りの卵管部分は 2-3mm 毎に全割した。1 卵管あたりの切片数の中央値は 13 (範囲:8-19) 切片であった。すべての切片に対してヘマトキシリン・エオジン染色 (HE 染色)、p53 免疫染色、Ki-67 免疫染色、PAX8 免疫染色を行った。

卵管における卵巣癌前駆病変の診断基準は、①p53 signature: HE 染色で正常形態を呈する分泌細胞が、12 細胞以上連続して p53 陽性を呈し、Ki-67 の陽性率が 10% 未満のもの、②STIL: 軽度の細胞異型を呈する分泌細胞が 12 細胞以上連続して p53

陽性を呈し、Ki-67 の陽性率が 10-50%のもの、③STIC:分泌細胞が中等度から高度の細胞異型を呈するか 50%以上の Ki-67 陽性率を呈するもの、とした(25)。PAX8 は分泌細胞に陽性で、線毛細胞は陰性を示すと報告されており(30)、PAX8 陽性細胞を分泌細胞と判断した。病理学的評価は婦人科医 1 名と病理医 1 名により独立して行った。

倫理学的事項

本研究は自治医科大学および東京都立多摩総合医療センター倫理委員会の承認を得て、UMIN 臨床試験登録システムに登録の上行った (UMIN000028966)。すべての患者から症例登録時に研究参加に関する書面による同意を得た。

結果

患者背景を表 7 に示す。113 人の患者を登録し、うち 67 人は婦人科症例、46 人は産科症例であった。卵巣癌の遺伝的リスクを referral screening tool を用いて行い、112 人(99%)は陰性であった。

表 7 患者背景 (n=113)			
年齢、歳(中央値、範囲)		44 (23-80)	
BMI, kg/m ² (中央値、範囲)		22.7 (15.5-36.3)	
閉経		18 (16%)	
経産回数	0	23 (20%)	
	1	11 (10%)	
	≥2	79 (70%)	
喫煙者		20 (18%)	
手術適応	婦人科疾患	67 (59%)	
		子宮筋腫	33 (29%)
		子宮腺筋症	7 (6%)
		その他良性子宮疾患	4 (4%)
		卵巣内膜症性嚢胞	6 (5%)
		その他卵巣良性疾患	16 (14%)
		卵管水腫	1 (1%)
	産科症例	46 (41%)	
		帝王切開時両側卵管摘出術	43 (38%)
		産褥期子宮全摘出術	3 (3%)

21 人(19%)に図 4 の様な p53 signature を認め、STIL および STIC は認めなかった。

21 人のうち 18 人は p53 signature は 1 部位、3 人は 2 部位であった。24 部位の p53

signature のうち、21 個(88%)は卵管采に認め、3 個(12%)は膨大部に認めた。

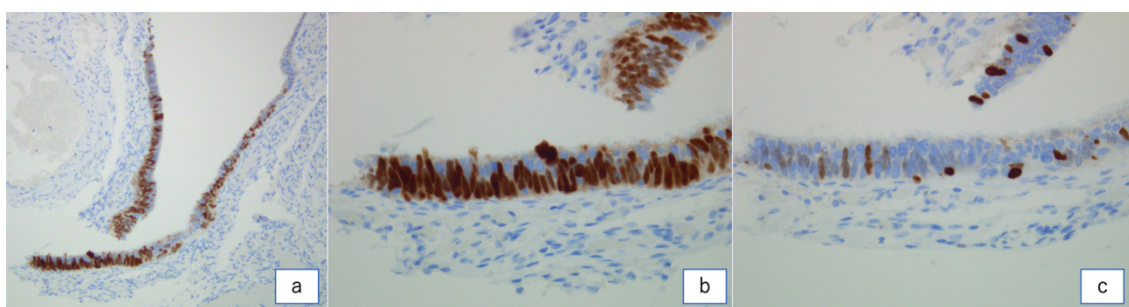


図4 p53 signature の1例。a) p53 免疫染色(弱拡大)、b) p53 免疫染色(強拡大)、c) ki-67 染色
卵管上皮に p53 陽性細胞の集簇を認め、ki-67 陽性率は低値である。

p53 signature の有無と患者背景との関連を表6に示した。単変量解析では、p53 signature 陽性群では有意に年齢が高く、閉経後症例が多く、経産婦、産科症例が少なかった。多変量解析では産科症例のみが有意に p53 signature の頻度に関連していた(表8、9)。

表8 p53 signature と患者背景の関連

		p53 signature		P
		陽性 (n=21)	陰性 (n=92)	
年齢、歳 (中央値、範囲)		47 (35-75)	41 (23-80)	0.03*
BMI, kg/m ² (平均値)		24.2±4.2	22.7±3.3	0.08†
閉経 (n)		7 (33%)	11 (12%)	0.04‡
喫煙者 (n)		5 (24%)	15 (16%)	0.53‡
経産回数 (n)	0	10 (48%)	13 (14%)	<0.01‡
	1	2 (10%)	9 (10%)	
	≥2	9 (43%)	70 (76%)	
	経産婦	11 (53%)	79 (86%)	
手術適応 (n)	婦人科症例	19 (90%)	48 (53%)	<0.01‡
	産科症例	2 (10%)	44 (47%)	

BMI, body mass index、*Mann-Whitney U 検定、†t 検定、‡Fisher の正確確率検定

表 9 多変量解析による p53 signature と患者背景の検討

	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比	P	オッズ比	P
年齢、/1 歳	1.051 (1.011-1.092)	0.01*	0.973 (0.893-1.061)	0.54*
BMI, /1 kg/m ²	1.124 (0.985-1.282)	0.08*	1.075 (0.927-1.248)	0.34*
閉経	3.682 (1.220-11.110)	0.02*	3.129 (0.430-22.748)	0.26*
産科症例	0.115 (0.025-0.522)	0.01*	0.112 (0.017-0.731)	0.02*

BMI, body mass index、*ロジスティック回帰分析

妊娠以外の要因を検索するために、婦人科症例のみについて検討を行ったところ、p53 signature 陽性群では経産婦が有意に少なく、その差は多変量解析でも有意であった(表 10)。

表 10 婦人科症例における p53 signature と患者背景の関連

	p53 signature		P (単変量)	オッズ比 (多変量)	P (多変量)
	陽性	陰性			
症例数	19 (28%)	48 (72%)			
年齢、歳	48 (39-75)	49 (38-80)	0.90*	0.972 (0.880-1.072)	0.57 §
BMI, kg/m ²	24.3±4.4	23.4±2.9	0.31†	1.086 (0.922-1.280)	0.32 §
閉経	7 (37%)	11 (23%)	0.25‡	4.928 (0.545-44.550)	0.16 §
経産婦	9 (47%)	35 (73%)	0.05‡	0.252 (0.069-0.911)	0.04 §

BMI, body mass index、*Mann-Whitney U 検定、†t 検定、‡ χ^2 検定、§ロジスティック回帰分析

小括

産科症例、経産婦では有意に p53 signature の頻度が減少していた。妊娠により卵巣癌前駆病変や遺伝子障害を受けた卵管上皮細胞が減少する可能性があり、その後の卵巣漿液性癌の減少に寄与する可能性がある。

考察

今回の一連の研究では、反復帝王切開を受けた患者の多くが、不妊手術の情報を必要としていることが明らかとなった。周術期リスクは低く、今回更に明らかな卵巢機能影響も認めなかったことから、帝王切開に際して患者に対して適切な情報提供を行い、不妊手術に対する患者の自己決定の機会を提供することが望ましいと考えられた。また帝王切開時に摘出した卵管の病理学的所見から、妊娠による卵巢癌前駆病変の低減が示唆され、卵巢癌リスク低減の一因である可能性が考えられた。妊娠中の卵管を詳細に検討することは、卵巢癌の病因解明にも寄与するかもしれない。

不妊手術の情報提供について

本研究では、反復帝王切開を受けた患者のうち 80%以上が、帝王切開前に不妊手術の情報提供が必要と考えており、不妊手術を受けていない患者においても、60%の患者でその必要性を認めていた。これはオランダでの研究と同等の頻度であり(17)、避妊に対する考えが異なる日本においても同様にニーズが認められた(7)。不妊手術を受けていない患者では医療者からの情報提供が行われていなかった患者が多く、その他の情報源も乏しいことから、情報提供がなければ、不妊手術について検討する機会は少ないと考えられた。不妊手術を受けなかった患者の 10%は受けなかったことを後悔していたが、その全員が十分な情報提供が得られていなかったと回答しており、

情報不足により機会を失ったことが後悔に繋がっていると考えられた。適切な情報提供によって、これらの後悔を減少させる可能性があると考えられた。

不妊手術を受けなかった患者のうち、その後に適切な避妊法を実践していた割合は43%であり、これは日本における適切な避妊の頻度と同等であった(4)。本研究では、術後に妊娠した症例は少数であったが、その半数以上は予期しない妊娠であり、人工妊娠中絶を選択した患者も見られた。諸外国と比較し、日本では適切な避妊を行っている割合が低い事が報告されており(4)、不妊手術についての情報提供の際には、他の避妊法についての情報も提示し、避妊に関する患者の自己決定の機会を提供すると共に、将来の望まない妊娠を避ける指導も重要と思われた。帝王切開前、特に反復帝王切開の前は、これらの情報提供の絶好の機会であることを、我々医療従事者は十分に認識する必要がある。

卵巣機能への影響について

本研究では術後6ヶ月までのAMH値に、卵管摘出による影響は認められなかった。多くの先行研究において、非妊娠時の卵管摘出や卵管結紮による卵巣機能への影響は否定的である。しかし帝王切開時に行われた卵管摘出や卵管結紮による卵巣機能への影響については限られた報告しかない。後方視的研究では帝王切開時に行われた卵管結紮は1年後のAMH値に影響していなかった(31)。また、小規模のラン

ダム化比較試験により帝王切開時に行われた卵管摘出と卵管結紮の間で、術後 8 週の AMH 値に差を認めなかったと報告されている(14)。本研究の結果は、帝王切開時に卵管摘出を行うことが術後の卵巣機能に影響しない可能性を、術後 6 か月の長期フォローにより示した。

本研究における AMH の幾何平均値は、術前と比較し術後 3 ヶ月で約 2 倍、術後 6 ヶ月で約 3 倍に上昇した。先行研究では、AMH の中央値は分娩後 40 日で約 2 倍(23)、術後 17 週で約 3 倍とそれぞれ報告しているものがある(22)。本研究では、縦断的評価によって、先行研究と同様に経時的な AMH の増加を確認した。先行研究と増加率が異なる要因としては、代表値として幾何平均を用いていること、いずれの研究も小規模であり、統計学的な誤差が大きいことが考えられた。

本研究における術後 6 ヶ月での AMH 値の中央値 (2.53 ng/mL)は、非妊娠日本人女性の 35 歳の中央値 2.62 ng/mL と同等であり(32)、分娩後 6 ヶ月時点で非妊娠時のレベルまで回復する可能性が考えられた。

妊娠と卵巣癌前駆病変について

p53 signature は STIC に併発していることが指摘されているが、卵巣癌リスクを有さない症例においても 20-50%の頻度で認められると報告されている(25, 33, 34)。本研究では卵巣癌の遺伝的リスクを有さない患者を主として検討し、婦人科症例での p53

signature の頻度は 28%であり、先行研究と同等であった。breast cancer susceptibility gene (BRCA) 変異を持ち、卵巣癌リスクが高いと考えられる症例において、経産回数は p53 signature の頻度と負の相関を有すると報告されている(35)。本研究では、卵巣癌低リスク患者においても同様に経産歴と p53 signature も頻度に負の相関を認めた。また、産科症例でも経産歴と同様に、p53 signature の頻度が有意に低下していた。妊婦における頻度の減少は、経産婦に見られたものよりも明らかであり、妊娠中に p53 signature の頻度が低下することが、経産婦における頻度の低下に寄与している可能性が考えられた。

卵管における卵巣癌前駆病変の発生機序は明らかとはなっていない。p53 signature には p53 遺伝子変異と DNA 損傷が認められていることから(33)、何らかの遺伝子傷害によって生じている可能性が考えられている(25)。一方で、細胞老化でも p53 蛋白の発現が増加することや(36)、単独発生の STIC と漿液性癌に併発した STIC では遺伝子変異に差異が見られることも報告されており(37)、p53 signature や STIC には p53 変異を伴い前癌病変の性質を有しているものと、遺伝子傷害や細胞老化に対する生理的反応の範囲内であるものが含まれている可能性がある。

遺伝子傷害の機序の 1 つとして、排卵時の卵管采への卵胞内容液の暴露が考えられる。基礎実験において、卵胞内容液は卵管上皮の DNA 傷害と p53 の蓄積を来すことが報告されている(38)。妊娠中の排卵停止により、この DNA 損傷の頻度は低下す

る可能性が考えられる。しかしながら、排卵頻度に影響すると考えられる初経年齢、閉経年齢、経口避妊薬の使用期間は p53 signature の頻度に関連は認められておらず、妊娠による排卵停止のみでは p53 signature の低下を説明できない(35)。

その他の機序として、妊娠中に増加するプロゲステロンの影響による p53 signature の淘汰が考えられる。プロゲステロンは p53 変異卵管上皮細胞の細胞死を誘導することが報告されている(39)。妊娠中に非妊娠時の 10 倍まで上昇するプロゲステロン(40)は、p53 signature の減少に寄与している可能性が考えられる。このプロゲステロンの関与の可能性により、閉経後に p53 signature が減少しない理由を、閉経後の卵管上皮でプロゲステロンレセプターやアポトーシスが減少していることから説明することも可能である(41)。経産経験による卵巣癌リスクの低減は 60 歳代後半以降消失し、最後の分娩年齢が遅いほど卵巣癌リスクは低下することが報告されており(27)、妊娠により卵管上皮の卵巣癌前駆病変が淘汰されることも一因になる可能性がある。今回観察された p53 signature の減少は、前癌病変の減少や細胞老化や遺伝子傷害を来した細胞の減少による可能性が考えられるが、いずれも卵巣癌発生に関与する可能性は考えられる。帝王切開時に摘出された卵管の更なる検討により、妊娠による卵巣癌リスク低減の機序を明らかにできる可能性が考えられた。

本研究の限界

本研究における限界として、いずれの研究でも症例数は少なく、検出力の限界があると考えられる。患者ニーズに関する研究では、回答率が低く、必ずしも日本人女性全体の考えを反映しているとは言えない。また横断的研究であり、患者により帝王切開から調査までの期間が異なるため、記憶によるバイアスが含まれている可能性がある。卵巣機能に関する研究では、妊娠前の AMH 値が不明であり、2群間における基礎値の差がある可能性は否定できない。また臨床検査会社において検体毎に測定を行っていることから、検査間誤差の影響も除外できない。卵巣癌前駆病変に関する研究では、p53 signature と妊娠との関連を認めたものの、p53 signature の意義と卵巣漿液性癌に至る機序は未だ確立されておらず、本結果を卵巣漿液性癌と妊娠との関連に必ずしも結びつけることはできない。いずれの研究も更なる検討により確認される必要がある。

おわりに

帝王切開時に行う不妊手術については、多くの患者がその情報を必要としていたが、情報を得る機会は限られていた。帝王切開時の卵管摘出による明らかな卵巢機能低下はなく、卵管摘出を用いた不妊手術であっても有害事象は少ないと考えられるため、帝王切開を予定した患者に対して不妊手術に関する適切な情報提供を行い、不妊手術に対する自己決定の機会を提供する必要があると考えられた。また妊娠により卵管の卵巢癌前駆病変などが減少する可能性があり、帝王切開時に摘出された卵管は、卵巢癌リスク低減の機序を明らかにするための貴重な研究対象となる可能性があり、今後の更なる研究が期待される。

(以下の文献より転載許諾済み)

研究 1: Ida T, Fujiwara H, Taniguchi Y, Kohyama A. Patients' need for information on permanent contraception during a cesarean section: A cross-sectional questionnaire survey. J Obstet Gynaecol Res. 2021.

研究 2: Ida T, Fujiwara H, Taniguchi Y, Kohyama A. Longitudinal assessment of anti-Müllerian hormone after cesarean section and influence of bilateral salpingectomy on ovarian reserve. Contraception. 2021.

研究 3: Ida T, Fujiwara H, Kiri T, Taniguchi Y, Kohyama A. Relationship between the

precursors of high grade serous ovarian cancer and patient characteristics: decreased incidence of the p53 signature in pregnant women. *Journal of gynecologic oncology*. 2019;30(6):e96.

引用文献

1. Finer LB, Zolna MR. Declines in Unintended Pregnancy in the United States, 2008-2011. *N Engl J Med*. 2016;374(9):843-52.
2. Goto A, Yasumura S, Reich MR, Fukao A. Factors associated with unintended pregnancy in Yamagata, Japan. *Soc Sci Med*. 2002;54(7):1065-79.
3. Ministry of Health LaW, Japan. Report on Public Health Administration and Services 2018. 2019.
4. Konishi S, Tamaki E. Pregnancy intention and contraceptive use among married and unmarried women in Japan. *Jpn J Health Hum Ecol*. 2016;82(3):110-25.
5. Robert AH, Anita LN, James T, Carrie C, Patty C, Michael SP, Alison BE, Abigail RAA, Jeanne MM, Deborah K. *Contraceptive Technology*. 21 ed. New York, NY: Ayer Company Publishers, Inc.; 2018.
6. Chan LM, Westhoff CL. Tubal sterilization trends in the United States. *Fertility and sterility*. 2010;94(1):1-6.
7. Sato R, Iwasawa M. Contraceptive use and induced abortion in Japan: How is it so unique among the developed countries? *Japanese Journal of Population*. 2006;4:33-54.
8. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(3):433-43.
9. ACOG Committee Opinion No. 774 Summary: Opportunistic Salpingectomy as a Strategy for Epithelial Ovarian Cancer Prevention. *Obstetrics and gynecology*. 2019;133(4):842-3.
10. Garcia C, Moskowitz OM, Chisholm CA, Duska LR, Warren AL, Lyons GR, Pettit KE. Salpingectomy Compared With Tubal Ligation at Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology*. 2018;132(1):29-34.
11. Powell CB, Alabaster A, Simmons S, Garcia C, Martin M, McBride-Allen S, Littell RD. Salpingectomy for Sterilization: Change in Practice in a Large Integrated Health Care System, 2011-2016. *Obstetrics and gynecology*. 2017;130(5):961-7.
12. Kamran MW, Vaughan D, Crosby D, Wahab NA, Saadeh FA, Gleeson N. Opportunistic and interventional salpingectomy in women at risk: a strategy for preventing pelvic serous cancer (PSC). *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2013;170(1):251-4.
13. Roeckner JT, Sawangkum P, Sanchez-Ramos L, Duncan JR. Salpingectomy at the Time of Cesarean Delivery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2020;135(3):550-7.
14. Ganer Herman H, Gluck O, Keidar R, Kerner R, Kovo M, Levran D, Bar J, Sagiv R. Ovarian reserve following cesarean section with salpingectomy vs tubal ligation: a randomized trial.

American journal of obstetrics and gynecology. 2017;217(4):472.e1-.e6.

15. Van Lieshout LAM, Pijlman B, Vos MC, de Groot MJM, Houterman S, Coppus S, Harmsen MG, Vandenput I, Piek MJM. Opportunistic salpingectomy in women undergoing hysterectomy: Results from the HYSTUB randomised controlled trial. *Maturitas*. 2018;107:1-6.
16. Daan NM, Fauser BC. Menopause prediction and potential implications. *Maturitas*. 2015;82(3):257-65.
17. Verkuyl DA, van Goor GM, Hanssen MJ, Miedema MT, Koppe M. The right to informed choice. A study and opinion poll of women who were or were not given the option of a sterilisation with their caesarean section. *PLoS One*. 2011;6(3):e14776.
18. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, Setiawan VW, Visvanathan K, Weiderpass E, Adami HO, Black A, Bernstein L, Brinton LA, Buring J, Butler LM, Chamosa S, Clendenen TV, Dossus L, Fortner R, Gapstur SM, Gaudet MM, Gram IT, Hartge P, Hoffman-Bolton J, Idahl A, Jones M, Kaaks R, Kirsh V, Koh WP, Lacey JV, Jr., Lee IM, Lundin E, Merritt MA, Onland-Moret NC, Peters U, Poynter JN, Rinaldi S, Robien K, Rohan T, Sandler DP, Schairer C, Schouten LJ, Sjöholm LK, Sieri S, Swerdlow A, Tjønneland A, Travis R, Trichopoulos A, van den Brandt PA, Wilkens L, Wolk A, Yang HP, Zeleniuch-Jacquotte A, Tworoger SS. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2888-98.
19. Soong TR, Howitt BE, Horowitz N, Nucci MR, Crum CP. The fallopian tube, "precursor escape" and narrowing the knowledge gap to the origins of high-grade serous carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2019;152(2):426-33.
20. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, Kelsey TW, La Marca A, Lambalk C, Mason H, Nelson SM, Visser JA, Wallace WH, Anderson RA. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):370-85.
21. McCredie S, Ledger W, Venetis CA. Anti-Müllerian hormone kinetics in pregnancy and post-partum: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(5):522-33.
22. Nelson SM, Stewart F, Fleming R, Freeman DJ. Longitudinal assessment of antimüllerian hormone during pregnancy-relationship with maternal adiposity, insulin, and adiponectin. *Fertility and sterility*. 2010;93(4):1356-8.
23. Gerli S, Favilli A, Brozzetti A, Torlone E, Pugliese B, Pericoli S, Bini V, Falorni A. Anti-müllerian hormone concentration during the third trimester of pregnancy and puerperium: a longitudinal case-control study in normal and diabetic pregnancy. *Endocrine*. 2015;50(1):250-5.
24. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.

25. Meserve EEK, Brouwer J, Crum CP. Serous tubal intraepithelial neoplasia: the concept and its application. *Modern Pathology*. 2017;30(5):710-21.
26. Varga I, Miko M, Kachlik D, Ziskova M, Danihel L, Jr., Babal P. How many cell types form the epithelial lining of the human uterine tubes? Revision of the histological nomenclature of the human tubal epithelium. *Ann Anat*. 2019;224:73-80.
27. Stewart LM, Spilsbury K, Jordan S, Stewart C, Holman CDJ, Powell A, Reekie J, Cohen P. Risk of high-grade serous ovarian cancer associated with pelvic inflammatory disease, parity and breast cancer. *Cancer Epidemiol*. 2018;55:110-6.
28. Wu AH, Pearce CL, Lee AW, Tseng C, Jotwani A, Patel P, Pike MC. Timing of births and oral contraceptive use influences ovarian cancer risk. *Int J Cancer*. 2017;141(12):2392-9.
29. Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, Snijders MP, van Tilborg AA, Bulten J, Massuger LF. Mullerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. *Mod Pathol*. 2014;27(7):1002-13.
30. Li J, Abushahin N, Pang S, Xiang L, Chambers SK, Fadare O, Kong B, Zheng W. Tubal origin of 'ovarian' low-grade serous carcinoma. *Mod Pathol*. 2011;24(11):1488-99.
31. Ozyer S, Moraloglu O, Gulerman C, Engin-Ustun Y, Uzunlar O, Karayalcin R, Ugur M. Tubal sterilization during cesarean section or as an elective procedure? Effect on the ovarian reserve. *Contraception*. 2012;86(5):488-93.
32. 西村 和. AMH(anti-Muellerian hormone:抗ミュラー管ホルモン). *生物試料分析*. 2020;43(2):92-9.
33. Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, Garber J, Birch C, Mou H, Gordon RW, Cramer DW, McKeon FD, Crum CP. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *The Journal of pathology*. 2007;211(1):26-35.
34. Mittal N, Srinivasan R, Gupta N, Rajwanshi A, Nijhawan R, Gautam U, Sood S, Dhaliwal L. Secretory cell outgrowths, p53 signatures, and serous tubal intraepithelial carcinoma in the fallopian tubes of patients with sporadic pelvic serous carcinoma. *Indian journal of pathology & microbiology*. 2016;59(4):481-8.
35. Saleemuddin A, Folkins AK, Garrett L, Garber J, Muto MG, Crum CP, Tworoger S. Risk factors for a serous cancer precursor ("p53 signature") in women with inherited BRCA mutations. *Gynecologic oncology*. 2008;111(2):226-32.
36. Kirschner K, Chandra T, Kiselev V, Flores-Santa Cruz D, Macaulay IC, Park HJ, Li J, Kent DG, Kumar R, Pask DC, Hamilton TL, Hemberg M, Reik W, Green AR. Proliferation Drives Aging-Related Functional Decline in a Subpopulation of the Hematopoietic Stem Cell Compartment. *Cell Rep*. 2017;19(8):1503-11.
37. Asaka S, Davis C, Lin SF, Wang TL, Heaphy CM, Shih IM. Analysis of Telomere Lengths

in p53 Signatures and Incidental Serous Tubal Intraepithelial Carcinomas Without Concurrent Ovarian Cancer. *The American journal of surgical pathology*. 2019;43(8):1083-91.

38. Bahar-Shany K, Brand H, Sapoznik S, Jacob-Hirsch J, Yung Y, Korach J, Perri T, Cohen Y, Hourvitz A, Levanon K. Exposure of fallopian tube epithelium to follicular fluid mimics carcinogenic changes in precursor lesions of serous papillary carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2014;132(2):322-7.

39. Wu NY, Huang HS, Chao TH, Chou HM, Fang C, Qin CZ, Lin CY, Chu TY, Zhou HH. Progesterone Prevents High-Grade Serous Ovarian Cancer by Inducing Necroptosis of p53-Defective Fallopian Tube Epithelial Cells. *Cell Rep*. 2017;18(11):2557-65.

40. Risch HA. Hormonal Etiology of Epithelial Ovarian Cancer, With a Hypothesis Concerning the Role of Androgens and Progesterone. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(23):1774-86.

41. Urabe R, Hachisuga T, Ueda T, Kawagoe T, Kurita T, Kagami S, Hisaoka M, Fujino Y. Effect of menopause on hormonal receptors in ampullae of the fallopian tube with a special reference to the p53 signature. *International journal of women's health*. 2017;9:163-9.