

氏 名	伊 田 勉
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 624 号
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 15 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	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 審 査 委 員	(委員長) 高 木 健次郎 教 授 (委 員) 田 中 亨 教 授 桑 田 知 之 教 授

論文内容の要旨

1 研究目的

日本では 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、年間 16 万件の人工妊娠中絶が行われている。適切な避妊法を行っている割合は 40%程度にとどまっており、適切な避妊の実施が必要と考えられる。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 つであると共に、近年、卵管が卵巣漿液性癌の起源として考えられるようになったことから、卵巣癌リスクの低減にも繋がることが期待されるようになった。卵管不妊手術は帝王切開の際に行われることが多いが、帝王切開時に行う卵管摘出に関する報告は少なく、その確立に向けてはいくつかの課題がある。本研究では、不妊手術の情報に関する患者のニーズ、帝王切開時の卵管摘出が卵巣機能に与える影響を検討し、帝王切開時に行う卵管摘出の位置づけを明らかにすると共に、帝王切開の際に摘出された卵管の病理学的所見から、妊娠が卵巣癌リスク低減に繋がる機序を明らかにすることを目的とする。

2 研究方法

不妊手術の情報提供の必要性に関する研究では、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に対して、郵送アンケート調査を行い、帝王切開に際しての不妊手術の情報提供の必要性、手術後の妊娠や避妊などについてのアンケートを行った。帝王切開時の卵管摘出が卵巣機能に与える影響については、2017 年 4 月から 2020 年 3 月までに、同センターで帝王切開および帝王切開＋卵管摘出を受けた患者を対象として術前・術後 3 ヶ月・6 ヶ月時点での、血清 antimüllerian hormone を測定した。帝王切開時に不妊手術として摘出した卵管の病理学的所見についての研究では、2017 年 4 月から 2019 年 3 月までに、同センターで帝王切開時卵管摘出を受けた症例と婦人科良性疾患のために卵管を摘出した症例を前方視的に登録し、両側卵管の卵巣癌前駆病変を検索し、関連する患者背景を検討した。

3 研究成果

アンケート調査では、対象症例 756 例にアンケートの送付し、292 例(38.6%)より回答を得て、

284 例(37.6%)を解析対象とした。60 例は帝王切開時に不妊手術を受けていた。74%が帝王切開に際して、不妊手術の情報提供を必要と回答していたが、不妊手術を行わなかった症例では十分な情報提供があったものは 8%であり、患者のニーズに対して情報提供が不足していた。

帝王切開時の卵管摘出が卵巣機能に与える影響に関する研究では、3 ヶ月、6 ヶ月までの評価を、帝王切開のみ群で 30 人、20 人、帝王切開+卵管摘出群で 20 人、13 人に行った。卵管摘出は術後の AMH の推移に関連していなかった ($p=0.42$)。AMH の幾何平均はいずれの群においても術後 6 ヶ月まで有意に経時的に増加した($p<0.01$)。卵管の病理学的所見についての研究では 113 例(婦人科 67 例、産科 46 例)の卵管について検討し、21 例に卵巣癌前駆病変である p53 signature を認めた。p53 signature の発生頻度に関連する因子として妊婦 (OR 0.112(95%CI 0.017-0.731))、経産婦(OR 0.252 (95%CI 0.069-0.911))が有意にその減少に関連していた。

4 考察

本研究では他国における先行研究と同様に、日本人女性でも不妊手術に対する情報提供のニーズは高いと考えられた。しかしながら、不妊手術に関する情報源は限られており、不妊手術に関する自己決定の機会は十分に得られていないと考えられた。卵巣機能への影響に関しては、卵管摘出は術後の AMH の推移に影響せず、卵巣機能を障害する危険性は低いと考えられた。すでに帝王切開時に行う卵管摘出の周術期安全性は報告されており、帝王切開を受ける患者に対しては、不妊手術についても適切な情報提供を行い、自己決定の機会を提供する必要があると考えられた。卵管の病理学的研究では、産科症例や経産婦で p53 signature が減少しており、これは妊娠が卵巣癌リスクを低減させる一因である可能性が考えられた。帝王切開時に摘出された卵管は妊娠が卵巣癌リスクを低減する機序の解明に寄与する可能性があり、更なる検討が期待された。

5 結論

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巣機能低下はなく、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巣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、卵巣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。

論文審査の結果の要旨

妊娠・分娩は女性にとって人生における重要な事象であり、その選択については女性の意思により適切に決定されなければならないが、国内の帝王切開時の不妊手術に関する情報提供については明らかでない点も多い。申請者らは自施設で、反復帝王切開で分娩した 1085 人にアンケート調査を行い、そのうち 284 人の解析対象者の回答について検討した。その結果、不妊手術に関する情報提供の必要性を訴えたものが過半数あるにもかかわらず、意思決定を下すのに十分な情報が提供されなかった実態を明らかにした。次いで、不妊手術として卵管切除群と非切除群につ

いて、術後の卵巣予備能について antimullerian hormone(AMH)を指標として比較した。妊娠後期から分娩後 3 ヶ月、6 ヶ月後で、それぞれ有意に増加し、また両群間で差は認められず、不妊手術に対する卵巣機能の低下に対する女性の不安を解消する結果であった。

さらに申請者らは、帝王切開時に切除された卵管と婦人科良性疾患で切除された卵管を用いて、漿液性卵巣癌の発症リスクとして、妊娠の影響を卵管采の p53, Ki-67, PAX8 の免疫染色を行い p53 signature を指標に検討した。p53 signature は妊婦、経産婦で少なく、また卵巣癌前駆病変の減少も認められ、卵巣漿液性癌発症リスクを減少させる可能性を示した。

審査の際に、それぞれの審査員から研究の方法や結果の解析と考察、学位論文の記載や誤字・脱字などの問題点が指摘され、申請者に修正を求めた。これらについて適切に修正することを条件として、審査委員全員で合格と判定した。なお、指摘された問題点については、後日適切な修正が行われたことを審査委員全員によって確認した。

最終試験の結果の要旨

申請者は、研究背景や目的、方法、結果、考察について、決められた時間内で要領よく説明した。その内容の骨子は「論文審査の結果」に記載したとおりである。なお、審査委員からなされた主な質問やコメントは以下の通りである。

- 1) p53 signature に関して、生理的な反応レベルなのか、病的な変化なのか等について、その意義を整理する。
- 2) 卵管上皮細胞の役割、分化について知られていることを追記する。
- 3) PAX8 陽性 漿液性細胞が、どの上皮構成細胞に相当するかを記載する。

申請者は、審査委員からの質問に対して的確に返答したが、一部の質問に関しては、現在のところ、分かっていないとのことで、今後の研究課題が明らかにすることができた。また、提出された学位論文では、字句表記の修正や、文献の追加なども指摘されたが、審査委員から指摘された諸点に従って、学位論文および論文要旨が適切に修正、加筆された。

以上の発表および質疑応答から、申請者が十分な資質と能力を有していることが明らかになり、審査委員全員一致で合格と判断された。