

## 学位論文題名

## 不妊症症例における腹腔鏡および

## 卵管鏡を用いた卵管の評価

## 学位論文内容の要旨

緒 言

不妊症の原因として卵管因子の占める割合は約 40~45%といわれており、卵管の癒着・閉塞などを認める症例に対して開腹下のマイクロサージャリー、腹腔鏡下の卵管形成術あるいは近年では卵管鏡下卵管形成術が行われる。しかし、癒着を剥離し、卵管采を形成し卵管内腔の閉塞を解除しても術後の妊娠成立に関する成績は必ずしも良好とはいえない。本研究では、腹腔鏡・卵管鏡を同時併用し観察される卵管所見と従来から不妊の原因に関与すると考えられている腹膜因子との関連を明らかにするとともに、術後の妊娠症例と非妊娠症例とを比較検討し、妊娠に至るための条件の分析を試みた。

研究材料と方法

## 研究 1 卵管所見と各因子との相関についての解析

1997 年 9 月より 1999 年 9 月までに、北海道大学医学部附属病院産婦人科において腹腔鏡および卵管鏡を同時に施行し、腹腔内所見、卵管所見を確認し得た 163 例（不妊症例 95 例、非不妊症例 68 例、平均年齢  $32.0 \pm 4.2$  歳、 $\text{mean} \pm \text{SD}$ ) を対象とし、骨盤内開腹手術、子宮外妊娠での保存手術などの既往を調べた。また血清 *Chlamydia Trachomatis*(CT) IgA・IgG 抗体価、子宮頸管からの CT 抗原、腹腔内 CT 抗原（腹水または腹腔内洗浄液）を測定した。腹腔鏡を行い、卵管周囲癒着(peritubal adhesions; PTA)、卵管采周囲癒着(perifimbrial adhesions; PFA)、卵管采の形態(fimbria) を観察した。また子宮内膜症病変の有無を観察し、改定米国不妊学会(R-AFS)分類に従って臨床進行期を分類した。卵管・卵管采に癒着があれば、これを可及的に剥離し、卵管采の形成術を腹腔鏡下に行った。同時に卵管鏡(テルモ社製 FT システム)を用いて卵管内腔(cavity)を観察した。骨盤内開腹手術既往、子宮外妊娠保存手術既往、子宮頸管 CT 抗原、腹腔内 CT 抗原、血清 CTIgA 抗体、血清 CTIgG 抗体、子宮内膜症 R-AFS 分類(0~4 期の 5 段階)の 7 種類の項目を独立変数とし、PTA、PFA、fimbria、cavity のそれぞれの所見に対しておよぼす影響の強さを検討した。統計解析には Logistic 解析(categorical modeling)を用いたが、その際、子宮内膜症は 0~3 期と 4 期の 2 段階にカテゴリーを分割した。

## 研究 2 卵管所見が妊娠成立におよぼす影響の検討

研究 1 において検討した全 163 例のうち不妊症例 95 例の中で、無排卵周期症・早発閉経を除外し、夫の精液所見が 1987 年の WHO の基準に照らし正常であることを確認し得た 81 症例(原発性不妊 56 例、続発性不妊 25 例、平均年齢  $31.7 \pm 4.2$  歳、不妊期間  $42.0 \pm 32.1$  月、 $\text{mean} \pm \text{SD}$ )を対象とした。観察期間内に体外受精-胚移植に移行した症例ならびに卵管采~卵管膨大部の癒着が手術的に解除できなかった症例は除外した。この 81 例について、上記の fimbria、cavity の所見、CT 抗体の有無、ならびに子宮内膜症の進行度が術後の妊娠成立のための予後因子として有用か否かを検討した。術後全症例を 2000 年 3 月まで観察し、IVF-ET によらない妊娠の成立をエンドポイントに設定し解析を行った。統計解析には比例ハザードモデルによる生存分析を用いた。

## 成績

### 研究 1

#### (1) PTA に対するリスク因子

子宮内膜症 4 期症例では、0~3 期症例と比較して **filmy adhesion** が 7.4 倍( $p<0.01$ )、**dense adhesion** は 15.8 倍( $p<0.01$ )の頻度で観察された。骨盤内開腹手術既往、子宮外妊娠保存手術既往、CT 抗原の有無は影響を及ぼさなかった。血清 CTIgA 抗体陽性例では、陰性例に比較して **filmy adhesion** が 3.2 倍( $p<0.01$ )、血清 CTIgG 抗体陽性例では陰性例に比較して **dense adhesion** が 3.5 倍( $p<0.05$ )の頻度でそれぞれ観察された。

#### (2) PFA に対するリスク因子

子宮内膜症 4 期症例では、0~3 期症例と比較して **filmy adhesion** が 2.6 倍( $p<0.05$ )、**dense adhesion** は 5.8 倍( $p<0.01$ )の頻度で観察された。骨盤内開腹手術既往、子宮外妊娠保存手術既往は影響を及ぼさなかった。血清 CTIgA 抗体陽性例は陰性例に比較して **filmy adhesion** が 3.3 倍( $p<0.05$ )、**dense adhesion** が 7.7 倍( $p<0.01$ )の頻度で観察された。

#### (3) 卵管采の変形に対するリスク因子

子宮内膜症 4 期症例では、0~3 期症例に比較して **poor** 所見が 10.4 倍( $p<0.01$ )、**obstruction** 所見が 12.4 倍( $p<0.05$ )の頻度で観察された。骨盤内開腹手術既往、子宮外妊娠保存手術既往、CTIgA 抗体価は変形に対して影響を及ぼさなかった。CT 抗原陽性例は、陰性例に比較して **obstruction** 所見が 10.9 倍( $p<0.01$ )の頻度で観察された。血清 CTIgG 抗体陽性例は、陰性例に比較して、**fair** 所見が 2.5 倍( $p<0.05$ )、**poor** 所見が 3.5 倍( $p<0.05$ )の頻度で観察された。

#### (4) 卵管内腔の変化に対するリスク因子

子宮内膜症 4 期症例では、0~3 期症例に比較して、**poor** 所見が 3.1 倍( $p<0.05$ )、**obstruction** 所見が 4.5 倍( $p<0.01$ )の頻度で観察された。骨盤内開腹手術既往、子宮外妊娠保存手術既往、CT 抗原の有無、血清 CTIgA 抗体価は内腔変化に対して影響を及ぼさなかった。血清 CTIgG 抗体陽性例は、陰性例に比較して **poor** 所見が 3.1 倍( $p<0.05$ )、**obstruction** 所見が 3.5 倍( $p<0.05$ )の頻度で観察された。

### 研究 2

観察期間内に 25 例の妊娠が成立した。血清 CTIgG 抗体陽性例は陰性例に比較して術後妊娠率が 0.47 倍( $p<0.001$ )と低かった。また、卵管内腔所見 **good** に対し、**fair** 例では妊娠率が 0.58 倍( $p<0.01$ )、**poor** 例では 0.43 倍( $p<0.005$ )と低下した。子宮内膜症 4 期症例では、0~3 期に比較して妊娠率は 0.52 倍( $p<0.05$ )に低下した。術後の累積妊娠率は少なくとも一方の卵管内腔が良好に保たれていれば約 40%であった。

## 考察

卵管やその周囲に癒着をもたらす因子として、近年ではクラミジア感染、子宮内膜症、骨盤内の開腹手術の既往などが知られているが、卵管鏡による卵管内腔所見とこれらの因子との関連について比較検討した成績はない。本研究では、腹腔鏡ならびに卵管鏡を同時併用して得られた卵管所見とこれらの因子との関連を明らかにし、さらに妊娠例、非妊娠例におけるこれらの因子や卵管所見との関連を検討した。

クラミジアはウサギを用いた実験では卵管炎を引き起こし、卵管周囲癒着や内腔の著明な線維化をきたすことが報告されている。血清クラミジア抗体、特に IgG 抗体が陽性の症例においては IgA 抗体陽性症例やいずれも陰性の症例に比べて重症例が多い結果となった。クラミジアの持続感染によって卵管が障害されたと推測され、IgG 抗体陽性例は卵管精査の適応と考えられた。

子宮内膜症で不妊となる機序については、癒着発生による機械的障害、腹水中のマクロファージや子宮内膜細胞が産生するサイトカインによる配偶子の受精障害などが考えられる。また子宮内膜症と内分泌異常との関連も推察されている。子宮内膜症による不妊の機序は卵管外部の環境の変化であって卵管内に内膜症が関与するためではないと考えられているが本研究では子宮内膜症によると考えられる血管拡張、上皮の癒着化、線毛の減少などが観察された。すなわち、子宮内膜症は卵管内腔に悪影響を及ぼす可能性があるが、R-AFS4 期の重症内膜症でのみ有意にその変化が認められた。

子宮外妊娠における卵管膨大部の線状切開、他の開腹手術既往歴などは、個々の症例では強い癒着を形成していることもあるが、有意な因子としては認められなかった。これは症例数が少なかったためか、手術操作の工夫や癒着防止剤などの使用によって卵管への障害が軽減されていることによるのかもしれない。

術後妊娠については、血清クラミジア IgG 抗体陰性、卵管内腔の良好所見および子宮内膜症が重症でないことが待機すべき症例の選択基準になりうると考えられた。本研究において、いずれか一方の卵管内腔所見が良好に保たれた症例、重症子宮内膜症でも病変の完全な焼灼、切除が可能であった症例などは術後妊娠も多く、したがって卵管内腔の所見が良好に保たれている場合には、術後の妊娠を期待して可及的に病巣切除ならびに焼灼を施行すべきであると考えられた。このことから、卵管性不妊症症例の治療方針を決定するうえで、腹腔鏡と卵管鏡を同時併用した卵管に対する詳細な評価が重要であることが示唆された。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 藤 本 征 一 郎  
副 査 教 授 杉 原 平 樹  
副 査 教 授 水 上 尚 典

学 位 論 文 題 名

## 不妊症症例における腹腔鏡および 卵管鏡を用いた卵管の評価

1997年9月より1999年9月までに、腹腔鏡および卵管鏡を同時に施行し、腹腔内所見、卵管所見を確認し得た163例(不妊症例95例、非不妊症例68例、平均年齢 $32.0 \pm 4.2$ 歳、 $\text{mean} \pm \text{SD}$ )を対象とし、骨盤内開腹手術、子宮外妊娠保存手術などの既往を調べ、血清 Chlamydia Trachomatis(CT) IgA・IgG 抗体価、子宮頸管からのCT抗原、腹腔内CT抗原を測定した。腹腔鏡を行い、卵管周囲癒着(PTA)、卵管采周囲癒着(PFA)、卵管采の形態(fimbria)を観察した。子宮内膜症病変の有無を観察し、臨床進行期(R-AFS)を分類した。卵管・卵管采に癒着があれば、可及的に剥離し、卵管采の形成術を腹腔鏡下に行った。同時に卵管鏡(FT システム)を用いて卵管内腔(cavity)を観察した。骨盤内開腹手術既往、子宮外妊娠保存手術既往、子宮頸管CT抗原、腹腔内CT抗原、血清CTIgA抗体、血清CTIgG抗体、子宮内膜症R-AFS分類(0~4期の5段階)の7種類の項目を独立変数とし、PTA、PFA、fimbria、cavityのそれぞれの所見に対しておよぼす影響の強さを検討した。

全163例のうち不妊症例95例の中で、無排卵周期症・早発閉経を除外し、夫の精液所見が正常であることを確認し得た81症例(原発性不妊56例、続発性不妊25例、平均年齢 $31.7 \pm 4.2$ 歳、不妊期間 $42.0 \pm 32.1$ 月)を対象として、fimbria、cavityの所見、CT抗体の有無、ならびに子宮内膜症の進行期と術後の妊娠成立との関係を検討した。

PTAに対するリスク因子として、子宮内膜症4期症例では、0~3期症例と比較してfilmy adhesionが7.4倍( $p < 0.01$ )、dense adhesionは15.8倍( $p < 0.01$ )の頻度で観察された。骨盤内開腹手術既往、子宮外妊娠保存手術既往、CT抗原の有無は影響を及ぼさなかった。血清CTIgA抗体陽性例では、陰性例と比較してfilmy adhesionが3.2倍( $p < 0.01$ )、血清CTIgG抗体陽性例では陰性例と比較してdense adhesionが3.5倍( $p < 0.05$ )の頻度でそれぞれ観察された。

PFAに対するリスク因子として、子宮内膜症4期症例では、0~3期症例と比較してfilmy adhesionが2.6倍( $p < 0.05$ )、dense adhesionは5.8倍( $p < 0.01$ )の頻度で観察された。骨盤内開腹手術既往、子宮外妊娠保存手術既往は影響を及ぼさなかった。血清CTIgA抗体陽性例は陰性例と比較してfilmy adhesionが3.3倍( $p < 0.05$ )、dense adhesionが7.7倍( $p < 0.01$ )の頻度で観察された。

卵管采の変形に対するリスク因子として、子宮内膜症4期症例では、0~3期症例と比較してpoor所見が10.4倍( $p < 0.01$ )、obstruction所見が12.4倍( $p < 0.05$ )の頻度で観

察された。骨盤内開腹手術既往、子宮外妊娠保存手術既往、CTIgA 抗体価は変形に対して影響を及ぼさなかった。CT 抗原陽性例は、陰性例に比較して obstruction 所見が 10.9 倍( $p<0.01$ )の頻度で観察された。血清 CTIgG 抗体陽性例は、陰性例に比較して、fair 所見が 2.5 倍( $p<0.05$ )、poor 所見が 3.5 倍( $p<0.05$ )の頻度で観察された。

卵管内腔の変化に対するリスク因子として、子宮内膜症 4 期症例では、0~3 期症例に比較して、poor 所見が 3.1 倍( $p<0.05$ )、obstruction 所見が 4.5 倍( $p<0.01$ )の頻度で観察された。骨盤内開腹手術既往、子宮外妊娠保存手術既往、CT 抗原の有無、血清 CTIgA 抗体価は内腔変化に対して影響を及ぼさなかった。血清 CTIgG 抗体陽性例は、陰性例に比較して poor 所見が 3.1 倍( $p<0.05$ )、obstruction 所見が 3.5 倍( $p<0.05$ )の頻度で観察された。

観察期間内に 25 例の妊娠が成立した。血清 CTIgG 抗体陽性例は陰性例に比較して術後妊娠率が 0.47 倍( $p<0.001$ )と低かった。また、卵管内腔所見 good に対し、fair 例では妊娠率が 0.58 倍( $p<0.01$ )、poor 例では 0.43 倍( $p<0.005$ )と低下した。子宮内膜症 4 期症例では、0~3 期に比較して妊娠率は 0.52 倍( $p<0.05$ )に低下した。術後の累積妊娠率は少なくとも一方の卵管内腔が良好に保たれていれば約 40%であった。

公開発表に際し、副査の杉原教授から、クラミジア感染と子宮内膜症との間の因果関係について、卵管周囲癒着、卵管采周囲癒着、卵管采の形状変化、卵管内腔の形状変化の 4 項目が選択された理由と、それらがすべて独立したリスクファクターとする根拠について、内視鏡的に、対応可能な病的所見に対する処置の割合について、卵管采の形状変化とクラミジア抗原陽性との関係について、質問があった。続いて、副査の水上教授からは、子宮内膜症病巣が残存している場合、卵管内腔所見が良好でも妊娠予後が悪いことの機序について、卵管鏡のコストについて、ハイリスク症例の ART への移行について、などの質問があった。最後に、主査の藤本教授からは、子宮内膜症の有無とクラミジア感染率との関係について、卵管内腔の子宮内膜症病変の有無について、卵管内腔不良症例での妊娠までの待機期間について、子宮卵管造影や卵管通色素検査所見と卵管鏡所見との妊娠成立に関する相関について、質問があった。

いずれの質問に対しても、申請者は、対象症例のデータ解析結果、文献的知見、自身の臨床経験などをもとに概ね妥当な回答をなした。

審査員一同は、卵管性不妊症の治療方針を決定するうえで、腹腔鏡と卵管鏡とを同時施行した卵管に対する評価が重要であることを示唆した本研究の成果を評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。