



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1989号
学位記番号	第1400号
氏名	後藤 崇人
授与年月日	令和5年9月25日
学位論文の題名	The association between chronic deciduitis and recurrent pregnancy loss (慢性子宮脱落膜炎の不育症への関与) Journal of Reproductive Immunology
論文審査担当者	主査： 齋藤 伸治 副査： 稲垣 宏, 山崎 小百合

論文内容の要旨

.....

【目的】 不育症とは2回以上流産をしていることを特徴とし、その原因としては染色体異数性流産が40から50%と最多であるが、5から25%が染色体正常流産を認る原因不明の不育症であり、今後その原因の究明が重要である。近年、免疫組織染色法によるCD138陽性形質細胞の有無で慢性子宮内膜炎(Chronic endometritis; CE)を診断する方法が用いられているが、子宮脱落膜でのCD138陽性形質細胞の存在を慢性子宮脱落膜炎(Chronic deciduitis; CD)とする概念が提唱されている。CE、CDともに不育症病態との関連は報告が少なく、今回染色体正常流産、染色体異数性流産の不育症患者へのCDの影響を前方視的に検討した。

【方法】 2011年から2019年にかけて稽留流産の診断で子宮内容除去術を行った40歳未満の不育症患者を対象とし、抗リン脂質抗体症候群、子宮奇形、夫婦の染色体異常、抗炎症薬投与歴のあるもの、絨毛膜羊膜炎や子宮内膜症の既往を認めるものは除外した。49人の不育症患者のうち染色体正常流産群(n=22)、染色体異数性流産群(n=27)と、流産歴のない妊娠初期中絶検体で絨毛染色体正常を確認したもの(n=17)を対照群として、CDの有無を比較検討した。CDの診断については、CD138陽性形質細胞を1つ以上みとめたものをGrade1、HPFで2個以上集簇しているものをGrade2とし、認めないものをGrade0とした。さらに次回妊娠が確認できている46例についてCDの有無による出産率を比較した。本研究はIRB承認のもとインフォームドコンセントを得て行った。

【成績】Grade1のCDは染色体正常流産群で18.2%(4/22)、染色体異数性流産群で37.0%(10/27)、対象群で23.5%(4/17)であった。Grade2のCDは染色体正常流産群で45.5%(10/22)、染色体異数性流産群で55.6%(15/27)、対象群で23.5%(4/17)であった。Fisherの正確比検定を用い、それぞれの群を比較したところ、異数性流産群において、有意にCDの頻度が高かった。(p=0.015) 39人の不育症患者にCDをみとめ、Grade1+2で比較すると、染色体正常流産群で63.6%(14/22)、染色体異数性流産群で92.6%(25/27)、対象群で47.1%(8/17)であった。CDの頻度は染色体異数性流産群で優位に高く(adjusted residuals=3.2)、染色体正常流産群、対象群で有意な差は認めなかった。

49人の不育症患者のうち40人が妊娠しており、30人が生児獲得し、10人が再度流産、また、9人が転帰不明(6名の不妊症をふくむ)であった。生児獲得率は染色体正常流産のCD Grade0、Grade1、Grade2でそれぞれ、71.4%、75.0%、70.0%であった。また、染色体異数性流産群では0%、100%、66.7%であった。いずれもCDの有無にかかわらず生児獲得率に差を認めなかった。また、次回妊娠までの期間においても、CDのGradeにかかわらず差をみとめなかった。

【結論】 我々が知りうる限り、本研究はCDと原因不明の不育症患者との関連を、染色体正常流産、染色体異数性流産の不育症患者を区別して比較した初めての研究である。不育症患者では染色体正常流産、異数性流産ともにCDの頻度が高い傾向にあり、Grade1を含めると異数性流産において有意にCDが多かった。ただ、無治療での生児獲得率や次回の妊娠までの期間はいずれも差がなく、CDは不育症の直接的な原因とはいえない結果となった。CDとCEいずれも、その後の流産の原因として検討するためには、さらなる研究が必要である。

.....

.....

(注) 和文で2,000字以内でまとめる

論文審査の結果の要旨

【目的】 不育症とは 2 回以上流産をしていることを特徴とし、その原因としては染色体異数性流産が 40-50%と最多であるが、約 25%が染色体正常流産の真の原因不明の不育症であり、今後その原因の究明が重要である。近年、免疫組織染色法による CD138 陽性形質細胞の有無で慢性子宮内膜炎 (Chronic endometritis; CE)を診断する方法が用いられているが、子宮脱落膜での CD138 陽性形質細胞の存在を慢性子宮脱落膜炎(Chronic deciduitis; CD)とする概念が提唱されている。CE、CD ともに不育症病態との関連は報告が少なく、今回染色体正常流産、染色体異数性流産の不育症患者への CD の影響を前方視的に検討した。

【方法】 2011 年から 2019 年にかけて稽留流産の診断で子宮内容除去術を行った 40 歳未満の不育症患者を対象とし、抗リン脂質抗体症候群、子宮奇形、夫婦の染色体異常、抗炎症薬投与歴のあるもの、絨毛膜羊膜炎や子宮内膜症の既往を認めるものは除外した。49 人の不育症患者のうち染色体正常流産群(n=22)、染色体異数性流産群(n=27)と、流産歴のない妊娠初期中絶検体で絨毛染色体正常を確認したもの(n=17)を対照群として、CD の有無を比較検討した。CD の診断については、CD138 陽性形質細胞を 1 つ以上みとめたものを Grade1、HPF で 2 個以上集簇しているものを Grade2 とし、認めないものを Grade0 とした。さらに次回妊娠が確認できている 46 例について CD の有無による出産率を比較した。本研究は IRB 承認のもとインフォームドコンセントを得て行った。

【成績】 Grade1 の CD は染色体正常流産群で 18.2%(4/22)、染色体異数性流産群で 37.0%(10/27)、対象群で 23.5%(4/17)であった。Grade2 の CD は染色体正常流産群で 45.5%(10/22)、染色体異数性流産群で 55.6%(15/27)、対象群で 23.5%(4/17)であった。Fisher の正確比検定を用い、それぞれの群を比較したところ、異数性流産群において、有意に CD の頻度が高かった(p=0.015)。39 人の不育症患者に CD をみとめ、Grade1+2 で比較すると、染色体正常流産群で 63.6%(14/22)、染色体異数性流産群で 92.6%(25/27)、対象群で 47.1%(8/17)であった。CD の頻度は染色体異数性流産群で優位に高く (adjusted residuals=3.2)、染色体正常流産群、対象群で有意な差は認めなかった。

49 人の不育症患者のうち 40 人が妊娠しており、30 人が生児獲得し、10 人が再度流産、また、9 人が転帰不明 (6 名の不妊症をふくむ) であった。生児獲得率は染色体正常流産の CD Grade0、Grade1、Grade2 でそれぞれ、71.4%、75.0%、70.0%であった。また、染色体異数性流産群では 0%、100%、66.7%であった。いずれも CD の有無にかかわらず生児獲得率に差を認めなかった。また、次回妊娠までの期間においても、CD の Gradeにかかわらず差をみとめなかった。

【結論】 我々が知りうる限り、本研究は CD と原因不明の不育症患者との関連を、染色体正常流産、染色体異数性流産の不育症患者を区別して比較した初めての研究である。不育症患者では染色体正常流産、異数性流産ともに CD の頻度が高い傾向にあり、Grade1 を含めると異数性流産において有意に CD が多かった。ただ、無治療での生児獲得率や次回の妊娠までの期間はいずれも差がなく、CD は不育症の直接的な原因とはいえない結果となった。CD と CE いずれも、その後の流産の原因として検討するためには、さらなる研究が必要である

【審査の内容】 第 1 副査の稲垣教授から 1) 急性、慢性炎症について、2) 形質細胞とは何か、CD138 陽性細胞の局在について、3) CD138 陽性細胞のカウント方法、など 7 項目、第 2 副査の山崎教授から 1) 子宮内膜の免疫細胞による感染防御機構、2) 妊娠維持のための免疫学的寛容機構、3) 形質細胞がどのようにリクルートされるか、など 10 項目、主査の齋藤教授からは 1) 染色体異数性と染色体正常流産を分けた理由、2) 異数性流産において CD が有意に多かった考察について、3) MVA の手技について、など 5 項目の質問がなされた。これらの質問に対して、申請者からはおおむね適切な回答が得

られた。以上より、本論文の著者は学位論文の内容を十分に把握し、また、大学院修了者としての学力を備えていると判断した。よって本論文著者は博士（医学）の学位を授与するに値するものと判定した。

論文審査担当者 主査 齋藤伸治 副査 稲垣 宏 山崎 小百合