

**分担課題:子宮奇形を持つ反復流産患者の妊娠帰結調査
手術・非手術の比較多施設共同研究**

主任研究者 齋藤 滋 富山大学大学院医学薬学研究部教授
分担研究者 杉浦真弓 名古屋市立大学大学院医学研究科教授
分担研究者 竹下俊行 日本医科大学教授
研究協力者 杉 俊隆 東海大学医学部非常勤教授
分担研究者 丸山哲夫 慶應義塾大学医学部講師
分担研究者 小澤伸晃 国立成育医療研究センター医長
分担研究者 中塚幹也 岡山大学大学院保健学研究科教授
分担研究者 藤井俊策 むつ総合病院産科婦人科産科部長
研究協力者 西田正人 霞ヶ浦医療センター病院長
研究協力者 林 保良 川崎市立川崎病院婦人内視鏡科部長

研究要旨

子宮奇形に対して手術が実施されているが、不育症患者に対する子宮形成術が生児獲得に寄与しているというエビデンスはない。中隔子宮に対する内視鏡的中隔切除術は生児獲得のために有効であった。双角子宮に対する形成術の有効性は明らかにできなかった。本研究は手術の有効性を Evidence level II の研究デザインによって世界で初めて示すことが出来た。

A. 研究目的

「不育症における子宮奇形の impact」研究により双角子宮、中隔子宮が次回妊娠に影響があることが明らかになった。これらの子宮奇形に対し形成手術が実施されているが、合併症もあり、手術が生児獲得に寄与しているかどうか検討した報告は世界中に存在しない。

B. 研究方法

2002年1月から2007年12月に不育症精査のために受診した患者に子宮卵管造影を行い双角子宮、中隔子宮、単角子宮、重複子宮を持つ患者をエントリーし、手術・比手術例について

- ① 診断後初回妊娠成功率
- ② 不妊症率
- ③ 累積生児獲得率

を比較検討した。本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

227人が子宮奇形を持つ不育症患者として登録された。患者背景は Table 1 に示した。56人は双角子宮(1名は転座保因者)、145人は中隔子宮、12人は単角子宮、14人は重複子宮だった。

中隔子宮の39人は開腹形成手術、88人はTCRを受けた。双角子宮の16人は開腹形成手術、3人はTCRを受けた。単角子宮の1人は開腹形成手術を受けた。

妊娠帰結は Table 2 に示した。中隔子宮について、手術群 81.3% (78/96)、非手術群 53.8% (7/13) が診断後初回妊娠で出産できた(p=0.025)。双角子宮について、手術群 66.7% (8/12)、非手術群 75.0% (21/28) が診断後初回妊娠で出産できた(NS)。単角子宮について、手術をしたものを含めて妊娠した6人はすべて出産できた。重複子宮について、45.5% (5/11) が診断後初回妊娠で出産できた。

観察期間中の累積生児獲得率は、双角子宮手術群 75.0% (9/12)、非手術群 82.1% (23/28)、中隔子宮手術群 85.4% (82/96)、非手術群 61.5% (8/13) であった。

観察期間中の不妊率は双角子宮手術群 14.3 %、非手術群 6.7 %、中隔子宮手術群 12.7 %、非手術群 13.3 %であった。

観察期間中のすべての患者あたりの生児獲得率は双角子宮手術群 64.3 %、非手術群 76.7 %、中隔子宮手術群 74.5 %、非手術群 53.3 %であった。

D. 考察

中隔子宮においては手術によって、診断後初回妊娠、累積生児獲得率ともに改善されることが明らかになった。

子宮奇形に対する開腹形成手術は 1882 年に報告された。その後術式の工夫がなされ、中隔子宮に対しては内視鏡による中隔切除が主流である。この手術は開腹に比較して負担が少なく、しばしば行われてきた。しかし、対照が設定されていない研究しかなく、本研究で初めて手術・非手術の比較が出来た意義は極めて大きい。

手術後の不妊症も心配されたが、本研究結果によれば手術の影響はさほど大きいと考えなくていいと思われた。

また、双角子宮は開腹手術が行われているが、生児獲得率が改善できないことが明らかになった。

現在、双角子宮、中隔子宮、弓状子宮を鑑別する世界標準的基準が存在しない。また、本研究の施設での診断方法、術式の統一も困難であった。ただし、子宮奇形を 227 人集めて解析した研究という視点でも本研究は世界で初めての貴重な研究である。

本研究をきっかけに世界の多施設研究によるさらに症例数の多い case-control study が待たれる。

E. 結論

中隔子宮に対する内視鏡的中隔切除術は生児獲得のために有効である。双角子宮に対する形成術の有効性は明らかにできなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿中
2. 学会発表
発表準備中

Table 1 Baseline characteristics of patients with congenital uterine anomalies

	Patients receiving surgery (n=147)	Patients receiving no surgery (n=80)	p
Maternal age Mean (SD)	33.0 (4.5)	32.0 (4.3)	NS
Number of previous miscarriages	2.73 (1.59)	2.68 (1.04)	NS
0	16	2	
1	4	2	
2	52	35	
3	35	28	
4	25	8	
5	9	4	
6	1	1	
7	4	0	
8	0	0	
9	1	0	
No. of previous stillbirths	0.22 (0.60)	0.13 (0.43)	NS
0	123	73	
1	19	4	
2	4	3	
5	1	0	
No. of previous live births*	0.12 (0.44)	0.09 (0.28)	NS
0	133	73	
1	12	7	
3	2	0	
The D/C ratio before surgery	0.97 (1.0)	0.74 (0.74)	NS

*Including preterm births

Table 2 Comparison of successful pregnancy outcomes between patients with and without surgery

	Bicornuate (n=56)			Septum (n=145)		
	With surgery (n=19)	Without surgery (n=37)	p	With surgery (n=127)	Without surgery (n=18)	p
Mean age (SD)	32.0 (4.0)	31.1 (4.3)	NS	33.0 (4.2)	33.2 (4.1)	NS
No. of previous miscarriages	2.79 (1.99)	2.80 (1.11)	NS	2.72 (1.54)	2.89 (1.05)	NS
No. of previous stillbirths	0.37 (1.16)	0.14 (0.49)	NS	0.20 (0.47)	0.11 (0.32)	NS
No. of previous live births	0.16 (0.37)	0.06 (0.24)	NS	0.12 (0.45)	0.11 (0.32)	NS
No. of patients who could be followed up	14	34*		115**	15	
Live birth rate at the first pregnancy after examination	66.7 % (8/12)	75.0 % (21/28)	NS	81.3 % (78/96)	53.8 % (7/13)	0.025
Abnormal embryonic karyotype	0/0	1/4		1/1	2/3	
Infertile after diagnosis***	2 (14.3 %)	2 (6.7 %)	NS	14 (12.7 %)	2 (13.3 %)	NS
Cumulative live birth rate	75.0 % (9/12)	82.1 % (23/28)	NS	85.4 % (82/96)	61.5 % (8/13)	0.049
Cumulative live birth rate per patient	64.3 % (9/14)***	76.7 % (23/30)	NS	74.5 % (82/110)	53.3 % (8/15)	0.086

*One patient with a bicornuate uterus was terminated at 20 weeks' gestation because of fetal anomaly. One patient with a bicornuate uterus and translocation miscarried because of unbalanced chromosomes. **One couple did not try to conceive. These cases were all excluded from the analysis. ***Infertile was determined as not pregnant after one year trying to conceive.

7 patients are trying to conceive now. We could not follow up outcomes of 27 patients after diagnosis.