

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09616

研究課題名（和文）帝王切開癒痕症候群の病態解明と予防法立案の総合的研究

研究課題名（英文）Research on the pathogenesis and prevention of cesarean scar syndrome

研究代表者

村上 節（Murakami, Takashi）

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：20240666

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：帝王切開分娩後に過長月経、不正子宮出血、月経痛、性交痛や慢性の骨盤痛のほか、不妊症を呈する帝王切開癒痕症候群の病態を検討した。子宮峡部創陥凹ではCD138陽性細胞が検出され、子宮内では炎症性サイトカインが上昇しており、慢性子宮内膜炎と同様の病態を呈していることが判明した。手術療法により、70%が妊娠し、妊孕能回復に貢献することが示された。帝王切開手術時の帝王切開癒痕症候群を予防できる縫合方法の比較試験は現在進行中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

晩婚化少子化の風潮の中で、拳児希望を有する帝王切開後の続発性不妊症の大きな原因となる帝王切開癒痕症候群の病態に対する理解を深め、治療方法の選択基準を示したことは、実地臨床上の大きな成果である。また、帝王切開癒痕症候群を生じさせない縫合方法の比較試験の結果が明らかになれば、社会的にも大きな反響を呼ぶものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the pathogenesis of cesarean scar syndrome, a condition in which the patient presents with excessive menstruation, irregular uterine bleeding, menstrual cramps, painful sexual intercourse and chronic pelvic pain as well as infertility after cesarean delivery. CD138-positive cells were detected in the uterine isthmus wound depression, and inflammatory cytokines were elevated in the uterus, indicating a condition similar to chronic endometritis. Surgical therapy resulted in 70% of pregnancies, contributing to restoration of fertility. A comparative study of suturing methods that can prevent cesarean scar syndrome during cesarean section surgery is ongoing.

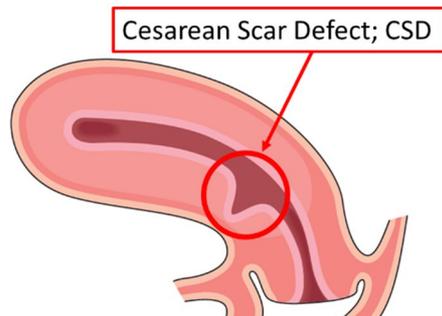
研究分野：生殖医学 内視鏡手術学

キーワード：secondary infertility cesarean section

1. 研究開始当初の背景

帝王切開癒痕症候群という疾患が注目されている

帝王切開により子宮峡部に創陥凹(Cesarean scar defect; CSD)が形成され、液体貯留を認め、不正子宮出血、月経困難症、慢性の骨盤痛および不妊症等をきたす症候群を帝王切開癒痕症候群(Cesarean scar syndrome; CSS)と称する。近年の帝王切開率の上昇と共に、本症候群が注目されている。



CSS は妊孕能を低下させるが機序の解明は進んでいない。

CSS として最初に報告されたのは帝王切開分娩後の過長月経、不正子宮出血、月経痛、性交痛や慢性の骨盤痛である(Morris H. Int J Gynecol Pathol. 1995)。しかしながら、その後不妊症にも関与することが指摘された。実際、帝王切開分娩後の次回妊娠率は経膈分娩後と比べて9%程度低下するという報告があり(Gurol-Urganci I, et al. Hum Reprod. 2013;29:1320-6.)、生殖補助医療技術を用いても、陥凹部の液体貯留を吸引後に良好胚を移植しても妊娠が成立しない、難治性の続発性不妊症患者に遭遇することは稀ではなかった。我々は日本産科婦人科学会の内分泌委員会を通じて、CSS による続発性不妊症について調査を行い、本邦における実態を報告した(Tsuji S, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2015)。出血や疼痛の症状ならびに液体貯留の所見がそろそろほど妊孕能が低下すると考えられたが、その機序は不明であった。

CSS の妊孕能回復のための治療法が確立されていない。

前項の全国調査で体外受精を含めた一般不妊治療より、手術療法(開腹手術、腹腔鏡下手術、子宮鏡手術)の治療後妊娠率が有意に高いことが明らかになった(Tsuji S, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2015)。ところが、子宮鏡手術や腹腔鏡手術の適応や選択については、確立されてはいなかった。

CSS を予防するための帝王切開時の至適縫合方法の検討が十分でない。

そもそも CSS の予防の本質は、帝王切開による CSD の発生を防ぐことである。帝王切開後の子宮峡部創陥凹の形成は創傷治癒過程の問題と推定されるが、子宮切開創の縫合方法に関して現在明らかにされているのは、子宮筋層を1層縫合するより2層縫合が、または運針中にロックをかけないアンロック縫合が、子宮峡部創陥凹形成予防に有用であるという(Stegwee SI, et al. BJOG. 2018, Kaif Qayum et al. Cureus. 2021)こと、および1層連続縫合と1層単結紮縫合では、1層単結紮縫合の方が CSD になりにくい(Oronzo Ceciet et al. JOGR 2012)という程度であった。しかし、本法の多くの施設で行われている2層連続縫合と2層単結紮縫合の比較はなされておらず、前向き無作為比較試験を行う必要があると考えられた。

2. 研究の目的

CSS の妊孕能低下の機序を明らかにし、妊孕能回復手術療法の適応と方法を確立し、CSS に発展しないような帝王切開方法を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

病態の解明について

本研究は当院倫理委員会の許可を得て後方指的に検討した。帝王切開既往があり良性疾患のため子宮全摘術を行った21症例(control群)を対照群として、CSSのためCSDを切除した63症例(CSS群)を研究対象とした。検討方法は、HE染色、免疫染色(CD3, CD20, CD56, CD68, CD138, myeloperoxidase, tryptase)を行い検討した。陽性細胞数は顕微鏡高倍率視野下(HPF)にランダムに5視野で陽性細胞をカウントし合計数を平均した。

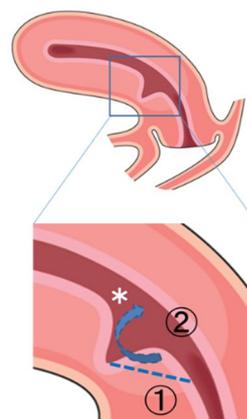
次に2020年1月から2021年12月までの間に当院で不妊症と診断され、慢性子宮内膜炎(Chronic endometritis; CE)検査を受けた患者を対象とし、CSS群と非CSS群の2群に分けてCE率を比較した。検査前にホルモン療法、抗菌薬治療を受けていた患者や、子宮内膜ポリープ、粘膜下筋腫、感染、子宮頸部異形成の患者は除外した。CD138陽性細胞が400倍ランダム10視野1個以上をCE陽性とした。

さらに、2014年9月から2021年1月までに当院で行った腹腔鏡補助下子宮鏡下癒痕焼灼術を受けた患者についてカルテを調査し、CSS患者における子宮内膜症の頻度を調査した。また、2020年4月から2021年4月にかけて、子宮内腔の炎症性サイトカインを前向きに測定した。月経周期が規則的で帝王切開の既往があり、過多月経、過長月経、異常子宮出血を認めない患者をcontrol群とした。子宮腔内に4mLの生理食塩水を注入後回収し、3500rpmで10分間遠心分

離し、上清はサイトカイン分析まで-80 で保存した。サンプルは、株式会社 SRL に送付し、酵素結合免疫吸着法(ELISA)で TNF- α と IL-1 β 濃度を分析した。

治療について

当院で挙児希望を主訴とする CSS に対して腹腔鏡補助下に右図①を切削し、②を焼灼する子宮鏡手術を行った 70 症例を対象とし後方視的検討を行った。有効性は術後の妊娠率で評価し、安全性は術中、術後の合併症の有無、およびその後の妊娠における産科合併症の有無で評価した。



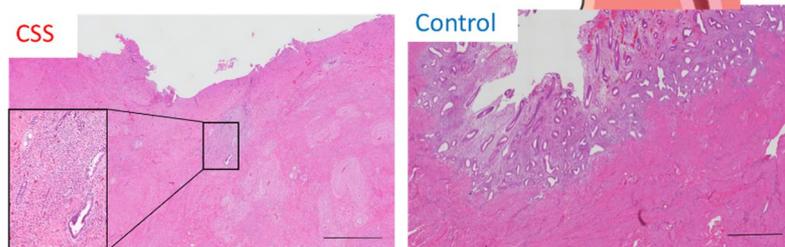
至適縫合方法の検討について

当院で行う帝王切開を無作為に 2 群に分けて、2 層単結紮縫合と 2 層連続縫合で修復。産後 6-8 か月後に CSD の有無について sonohysterography にて評価した。

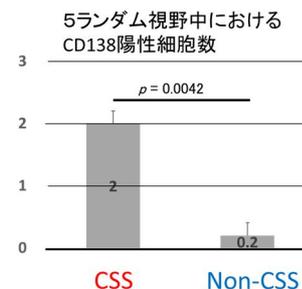
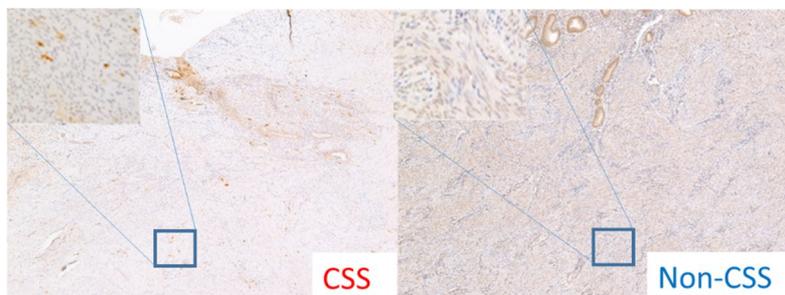
4. 研究成果

CSS の病態解明について

CSS 群は control 群に比べ CSD 部の子宮内膜が覆っている症例は有意に少なく、異所性子宮内膜を CSD 部に認める症例は有意に多かった(右図参照)。一方、CD3, CD20, CD68, tryptase 陽性細胞は CSS 群で有意に少なく ($p < 0.0001$, $p = 0.0015$, $p = 0.0006$, $p < 0.0001$)、CD138 陽性細胞は CSS 群で有意に多かった ($p = 0.0042$)。(下図参照)

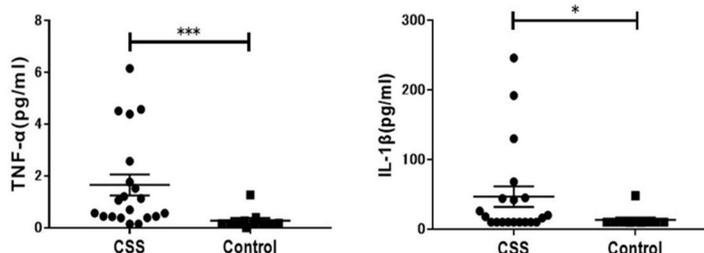


	CSS (n=63)	Control (n=21)	P-value
子宮内膜	22%	62%	0.0023
異所性子宮内膜	43%	14%	0.0195



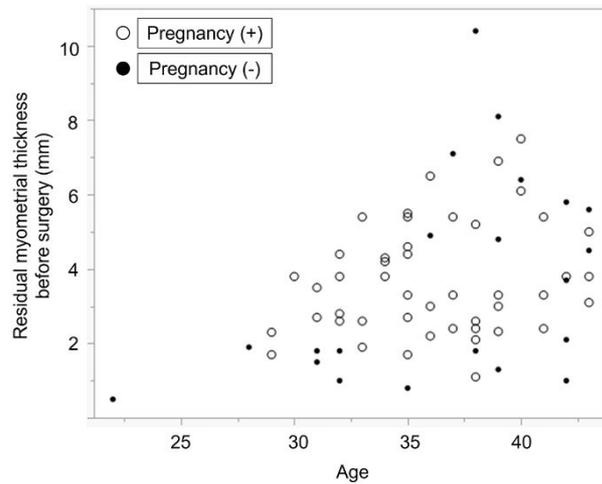
CE についての調査では、対象者は合計 201 人で、CSS 群は 38 人、非 CSS 群は 163 人であった。年齢に有意差はなかったが、CSS 群で妊娠回数、出産回数、帝王切開数が多かった。CE と診断されたのは CSS 群では 25 例 (65.8%)、非 CSS 群では 75 例 (46.0%) であり CSS 群の CE 率は有意に高かった。腹腔鏡補助下子宮鏡下癒痕部焼灼術は対象期間中に 73 人に実施された。このうち 51 名 (70%) に子宮内膜症が認められた。米国生殖医学会の子宮内膜症重症度分類によると、子宮内膜症患者の 45 名 (88%) が stage I-II の軽症であった。

炎症性サイトカイン解析には、CSS 群 20 名、control 群 11 名の合計 31 人が参加した。年齢、妊娠回数、出産回数、帝王切開数は両群間で有意差はなかった。ELISA 分析によると、TNF- α 濃度は、CSS 群で 0.88 (0.43-2.37) pg/ml、control 群で 0.15 (0.15-0.30) pg/ml であり、CSS 群で有意に高値であった ($p = 0.0002$)。また、IL-1 β 濃度も CSS 群の方が有意に高値であった ($p = 0.0217$)。



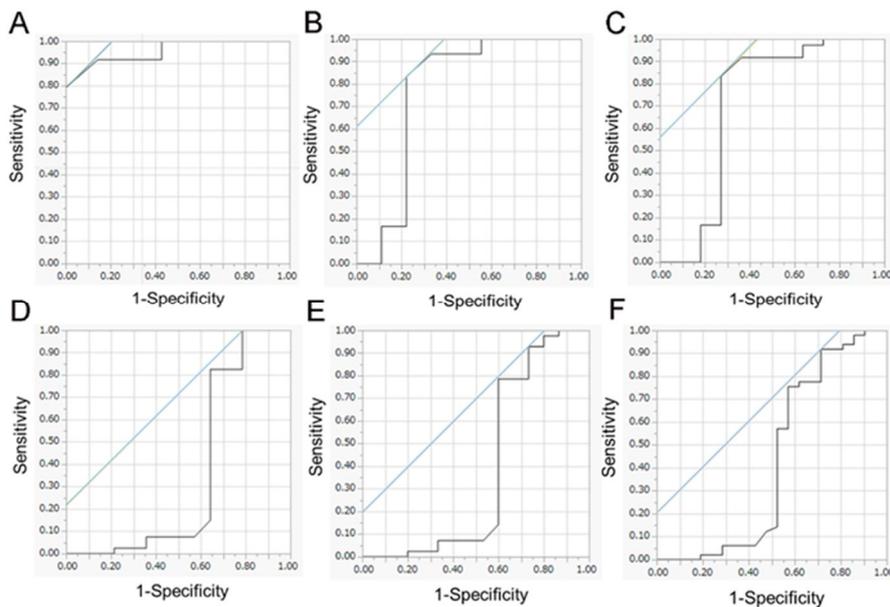
治療について

対象は 70 人であり、術後妊娠は 49 人 (70%)であった。全例、手術中の合併症は認めなかった。妊娠群と非妊娠群の患者背景に差は認めなかった。術前の残存子宮筋層厚 (Residual myometrial thickness: RMT)と年齢の散布図を右に示す。



さらに、RMT による術後妊娠の有無を ROC 曲線にて検討したところ、全年齢では AUC が 0.43 であったが、患者年齢を 38 歳未満に限定すると AUC が 0.77 (RMT cut-off 2.2mm) の ROC 曲線が

描かれ、術後妊娠の有無を予測する指標として有用であることが明らかとなった。また年齢条件を低くすればするほど AUC の値が高くなることも示された。



各年齢層の帝王切開瘢痕症候群の女性における子宮鏡手術後の妊娠率の受信者動作特性 (ROC) 曲線。A. 36 歳未満の患者の ROC 曲線下面積 (AUC) は 0.95 。B. 37 歳未満の患者の AUC は 0.86。C. 38 歳未満の患者の AUC は 0.77。D. 39 歳未満の患者の AUC は 0.71 。E. 40 歳未満の患者の AUC は 0.36。F. 全患者対象の ROC では AUC が 0.43 。

これらは高齢患者においては CSD 以外の妊孕能低下因子が多く、RMT だけでは術後妊娠の成立を予測できないことを示している。以上のことから CSDi に対する子宮鏡手術の適応は 2.2mm 以上が妥当であると考えられ、特に 38 才未満においては妊娠予後予測として有用と考えられた。また、手術に起因すると考えられる周産期合併症は認めず、平均 2877g の児が得られている。また、子宮鏡手術後の妊娠により子宮峡部が高度な菲薄化を認める症例を 2 例認めた。そのような場合にはトリミング技法を用いた修復方法が、有効であることも報告した。

至適縫合方法の検討について

現在 220 名の参加者が本研究に登録されており、産後半年の測定待ちである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Higuchi Asuka, Tsuji Shunichiro, Nobuta Yuri, Nakamura Akiko, Katsura Daisuke, Amano Tsukuru, Kimura Fuminori, Tanimura Satoshi, Murakami Takashi	4. 巻 21
2. 論文標題 Histopathological evaluation of cesarean scar defect in women with cesarean scar syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12431
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/rmb2.12431	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tsuji S, Takahashi A, Higuchi A, Yamanaka A, Amano T, Kimura F, Seko-Nitta A, Murakami T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Pregnancy outcomes after hysteroscopic surgery in women with cesarean scar syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0243421
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0243421.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nobuta Y, Tsuji S, Kitazawa J, Hanada T, Nakamura A, Zen R, Amano T, Murakami T.	4. 巻 258
2. 論文標題 Decreased Fertility in Women with Cesarean Scar Syndrome Is Associated with Chronic Inflammation in the Uterine Cavity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tohoku J Exp Med	6. 最初と最後の頁 237-242
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1620/tjem.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 辻俊一郎
2. 発表標題 子宮鏡手術 その普及と興味の方角性を探る 帝王切開癒痕症候群と子宮鏡
3. 学会等名 第34回日本内視鏡外科学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻 俊一郎
2. 発表標題 帝王切開癒痕症候群に対する子宮鏡下手術の妊娠へのインパクト (ワークショップ)
3. 学会等名 第60回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	辻 俊一郎 (Tsuji Syunichiro) (30601546)	滋賀医科大学・医学部・准教授 (14202)	
研究分担者	樋口 明日香 (Higuchi Asuka) (90613480)	滋賀医科大学・医学部・客員助教 (14202)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------