

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：11401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659721

研究課題名(和文) 生殖臓器としての子宮の伸展性の定量評価と不妊、周産期医療への展開

研究課題名(英文) Quantitative extensibility evaluation of the uterus as a reproductive organ, and technical application to reproductive and perinatal medicine

研究代表者

佐藤 直樹 (Sato, Naoki)

秋田大学・医学部・講師

研究者番号：40447199

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は子宮の伸展能力を客観的に評価する技術の開発である。生殖医学や周産期医学領域において、子宮の弾性コンプライアンス定数は生殖臓器としての機能を評価する新しい指標となる。婦人科手術で摘出した子宮標本での局所測定を重ね、占拠性病変が伸展能に与える影響を定量的に解析し、暫定的に定数算出の理論式候補を導いた。子宮全体の機能を評価しうる圧トランスデューサー付きの測定装置を開発中である。子宮の生殖機能を、非侵襲的・定量的に把握することを可能にする展望である。妊娠および周産期予後が最終評価となるため、慎重な評価と対象の観察を継続している。臨床的意義を追求しつつ、幅広い技術活用を目指している。

研究成果の概要(英文)：The purpose of our study is the development of a technology to evaluate the ability to extend of the uterus objectively. In reproductive and perinatal medicine area, elastic compliance constant of the uterus is a new indicator to judge the function of the reproductive organs. We repeated the local measurement of the uterus specimen resected in gynecologic surgery and quantitatively analyzed the influence that an occupation lesion gave to the compliance, and provisionally led the theoretical equation candidates of elastic compliance. A measuring device with a pressure transducer, which can evaluate the elastic function of the entire uterus is being developed. We are going to evaluate the uterine reproductive function, noninvasively and quantitatively. Because the pregnancy and perinatal prognosis are the last evaluation, we are continuing a careful evaluation and participant observation. While pursuing the clinical significance, we wish to utilize the wide range technologies.

研究分野：生殖医学、周産期医学

キーワード：弾性コンプライアンス 子宮奇形の形成術 子宮筋腫核出術 流早産予防

1. 研究開始当初の背景

子宮は主として平滑筋にて構成される袋状の臓器である。生殖現象におけるその役割は膨らむことにより、内腔に宿った胎児を受け入れ育み、ある時期が来ると娩出することである。産婦人科の日常臨床をしていると子宮の膨らみには個人差が存在し、それが個人の妊孕能に大きく反映していることを稀ならず実感する。例を挙げると、流産、早産を繰り返す症例には子宮中隔や子宮筋腫が存在することが多く、これらは子宮の膨らみを低下させることが想定される。これらの病変を切除あるいは摘出することにより、その後の妊娠の成立や継続に良い影響を及ぼすことは周知の事実である。しかし、なぜ摘出することにより妊孕予後が改善するかは不明であり、現在まで臨床経験的なエビデンスが報告されているのみである。妊娠成立による子宮構成細胞に関しての細胞生物学的な解析は基礎生物学研究者らにより進められている。すなわち、内分泌的要因を中心とする妊娠成立による変化が子宮筋の電気生理的な状況や細胞骨格に影響を与え、子宮自体が肥大し膨らむ機序に関して解明が進みつつある。しかし、子宮を膨らむことを機能とする管腔臓器と捉え、その定量評価を試みた臨床研究は未だ存在しない。子宮がどの程度伸展するかを定量的に評価できれば、不妊、不育症例の治療方針の構築およびその治療効果の予測に客観的な判断をすることが可能になる。また、その評価法は対象である生殖年齢の若い女性にあまり負担をかけない簡便な方法が望ましい。

2. 研究の目的

本研究の目的は内腔で胎児を育む機能を有する子宮という管腔臓器の膨らむ能力、すなわち子宮弾性コンプライアンス定数を客観的に評価しうるシステムの開発である。子宮弾性コンプライアンス定数は、子宮奇形の形成術や子宮筋腫摘出術などの適応の判断などの生殖医学領域、また、流早産予防などの周産期医学の領域に生殖臓器としての子宮機能の評価の新しいパラメーターとなることが期待される。

3. 研究の方法

婦人科手術時摘出子宮を展開して、子宮壁局所の弾性コンプライアンス定数を測定する。さらに子宮壁を占拠する病変(子宮筋腫、子宮腺筋症)が壁局所の伸展性に与える影響を検討し、弾性コンプライアンス定数算出の理論式を作成する。次に子宮全体のコンプライアンス定数を測定しうる、圧トランスデューサー付きの測定系を開発する。経腔超音波3D診断装置による加圧時のバルーンの形態を解析する。以上より、子宮全体、子宮局所の弾性コンプライアンス定数の把握が可能になる。それらを、腹腔鏡施術時に施行し、その後の妊孕能を追跡する、子宮筋腫

あるいは腺筋症核出術前後に計測し、その後の妊孕性を追跡、解析し、子宮コンプライアンス定数の臨床的な意義を検討する。

(1) 子宮壁弾性コンプライアンス定数算出式 正常子宮における弾性コンプライアンス定数算出

子宮頸部上皮内癌や卵巣腫瘍の手術時に摘出された、子宮壁に病変を有しない婦人科疾患手術摘出直後の子宮の内腔を展開し、硬度計を用いて一定の荷重をかけた際の子宮壁各所の応力(圧力)を測定する。また、粘弾性測定装置を用いてより広範囲な子宮壁の弾性率を測定する。以上から子宮壁各部位の弾性コンプライアンス定数を算出する理論式を作成する。

病変を有する子宮壁の弾性コンプライアンス定数算出

子宮筋腫あるいは子宮腺筋症などの手術時摘出子宮も同様に上記の2種の測定を行う。子宮壁の占拠性病変の性状(筋腫か腺筋症かそれ以外か)と子宮壁内における位置ごとに測定を行い、子宮壁に占拠性病変がある場合の局所の弾性コンプライアンス定数を算出する回帰式を作成する。これにより、占拠性病変の性状あるいは位置が子宮壁弾性コンプライアンスに与える影響を明らかにする。

(2) 子宮全体の弾性コンプライアンス定数測定系の開発

実際の測定系の開発には、後述する子宮内加圧装置自体の性状を考慮する必要がある。また、加圧装置自体の変形を把握する必要もある。基本的な測定系はシンプルなものを構築したいと考えている。すなわち、子宮内腔に一定の圧力をかけ子宮を膨らませ、圧付加前後の子宮内腔容積の変化を計測する。子宮内腔容積は個々の症例で異なることが予測される。しかるに、一定の容積付加をかけたときの圧力の変化が測定できれば、子宮全体としての弾性コンプライアンス定数が算出される。さらに、上述事項は子宮内腔に変形をきたす子宮中隔、あるいは子宮筋腫などを合併した子宮の伸展性を評価する上で重要であろう。圧トランスデューサーを装着したバルーンの使用を考慮している。

(3) 子宮局所の弾性コンプライアンス定数測定系の開発

子宮の占拠性病変個々が子宮の進展性に与える影響を評価するためには、占拠性病変それぞれにかかる応力を測定する必要がある。そのためには、加圧時のバルーンの形状を測定する必要がある。子宮内腔の形状に関して、我々はすでに経腔超音波3D診断システムにて、その測定に成功している。加圧時バルーンの形状を測定し、検討で導かれた理論式から得られた病変が存在する各所の弾性コンプライアンス定数を算出する

4. 研究成果

婦人科手術時に摘出した子宮 50 標本を展開して、子宮壁局所の弾性コンプライアンス測定を重ね、子宮壁を占拠する病変（子宮体癌、子宮筋腫、子宮腺筋症等）が壁局所の伸展性に与える影響を各部位で定量的に検討し、弾性コンプライアンス定数算出の理論式候補を絞り込んだ。現在は各々に対する検証実験を行っている。子宮全体のコンプライアンス定数を測定しうる、圧トランスデューサー付きの測定系装置を開発・試作中である。超音波 3D 診断装置を応用し、加圧時のバルーン形態を解析して、より実用的機能の評価に繋げる方策も模索している。子宮全体および子宮局所の弾性コンプライアンス定数を、非侵襲的・定量的に把握することが可能となる展望である。機能温存手術前に子宮の弾性を評価し、その後の妊娠能を追跡して、定数の有用性を実証してゆく必要がある。対象患者の妊娠および周産期予後が最終結果となるため、年単位の慎重な評価が求められる。基盤データの蓄積と解析を継続中であるが、臨床的意義を追求して幅広い技術活用を目指している。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 12 件)

< 英文 > すべて査読あり

Sugawara T, Sato N, Shimizu D, Sato T, Makino K, Kito M, Tamura D, Kato A, Terada Y: Efficient Screening strategy for Lynch Syndrome in Japanese Endometrial Cancer. *Tohoku J Exp Med*, 235;117-125,2015.

DOI: 10.1620/tjem.235.117

Otsuki A, Watanabe Y, Nomura H, Futagami M, Yokoyama Y, Shibata K, Kamoi S, Arakawa A, Nishiyama H, Katsuta T, Kudaka W, Shimada M, Sato N, Kotera K, Katabuchi H, Yaegashi N: Paclitaxel and carboplatin in patients with completely or optimally resected carcinosarcoma of the uterus: a phase II trial by the Japanese Uterine Sarcoma Group and the Tohoku Gynecologic Cancer Unit.

International Journal of Gynecological Cancer, 25: 92-97,2015
DOI: 10.1097/IGC.0000000000000302

Shimizu D, Sato N, Sato T, Makino K, Kito M, Shirasawa H, Kumagai J, Terada Y: Impact of adjuvant chemotherapy for stage I ovarian carcinoma with intraoperative tumor capsule rupture. *J Obstet Gynaecol Res*, 41;432-439,2015.

DOI: 10.1111/jog.12551

Futagami M, Yokoyama Y, Iino K, Aoki M, Shoji T, Sugiyama T, Ariga H, Tokunaga H, Takano T, Watanabe Y, Yaegashi N, Jingu K, Sato N, Terada Y, Anbai A, Ohta T, Kurachi H, Kuroda Y, Nishiyama H, Fujimori K, Watanabe T, Sato H, Tase T, Wada H, Mizunuma H: Investigation of the clinicopathological features of squamous cell carcinoma of the vulva: a retrospective survey of the Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *Int J Clin Oncol*, 2015.

DOI:10.1007/s10147-015-0803-x

Otsuki A, Otsuki T, Tokunaga H, Niikura H, Nagase S, Sugiyama T, Toyoshima M, Utsunomiya H, Yokoyama Y, Mizunuma H, Sato N, Terada Y, Shoji T, Sugiyama T, Nakahara K, Ohta T, Yamada H, Tase T, Nishiyama H, Fujimori K, Takano T, Takahashi F, Watanabe Y, Yaegashi N: Evaluation of postoperative chemotherapy in patients with uterine carcinosarcoma: a retrospective survey of the Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *Int J Clin Oncol*, 2014.

DOI: 10.1007/s10147-014-0732-0

Takano T, Otsuki T, Tokunaga H, Toyoshima M, Utsunomiya H, Nagase S, Niikura H, Ito K, Yaegashi N, Yamada H, Tase T, Kagabu M, Shoji T, Sugiyama T, Sato N, Fujimoto T, Terada Y, Nakahara K, Kurachi H, Yokoyama Y, Mizunuma H, Soeda S, Nishiyama H, Matsumoto T, Sato S, Shimada M, Kigawa J:

Paclitaxel-carboplatin for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus: the Japan Uterine Sarcoma Group and Tohoku Gynecologic Cancer Unit Study. *Int J Clin Oncol*, 19;1052-1058,2014.

DOI: 10.1007/s10147-013-0658-y

Tokunaga H, Watanabe Y, Niikura H, Nagase S, Toyoshima M, Shiro R, Yokoyama Y, Mizunuma H, Ohta T, Nishiyama H, Watanabe T, Sato N, Sugiyama T, Takano T, Takahashi F, Yaegashi N: Outcomes of Abdominal Radical Trachelectomy: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study in a Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *International Journal of Clinical Oncology*, 2014.

DOI: 10.1007/s10147-014-0763-6

Yokoyama Y, Futagami M, Watanabe J, Sato N, Terada Y, Miura F, Sugiyama T, Takano T, Yaegashi N, Kojimahara T, Kurachi H, Nishiyama H, Fujimori K, Tase T, Mizunuma H: Redistribution of resistance and sensitivity to platinum

during the observation period following treatment of epithelial ovarian cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, 2:212-218,2014.

DOI: 10.3892/mco.2013.223

Shirasawa H, Kumagai J, Sato W, Kumazawa Y, Sato N, Terada Y: Retrieval and in vitro maturation of human oocytes from ovaries removed during surgery for endometrial carcinoma: a novel strategy for human oocyte research. *J Assist Reprod Genet*, 30;1227-1230,2013. DOI: 10.1007/s10815-013-0040-z

<和文>すべて査読あり

寺田幸弘(2014)ART プロセスの再検証: 次世代にむけて. *日本産科婦人科学会雑誌* 66(8), 2007-2011.

白澤弘光, 熊澤由紀代, 熊谷仁, 富樫嘉津恵, 佐藤亘, 金森勝裕, 佐藤敏治, 寺田幸弘(2014) Reduced Port Surgery 導入後の当科における腹腔鏡下手術成績の検討. *秋田県産科婦人科学会誌*, 19, 3-8. 熊澤由紀代, 熊谷仁, 金森勝裕, 兒玉英也, 寺田幸弘(2014) 酸化再生セルロース膜を用いて造脛術を行った脛欠損症の1例. *Akita J Med*, 41(1), 35-39.

[学会発表](計5件)

菅原多恵, 佐藤直樹, 加藤彩, 高橋和江, 木藤正彦, 牧野健一, 佐藤敏治, 清水大, 寺田幸弘(2015) 子宮体癌におけるリンチ症候群のスクリーニング戦略: 360 症例の検討. 第21回日本家族性腫瘍学会学術集会, 6月5~6日, ラフレさいたま(埼玉)

菅原多恵, 佐藤直樹, 田村大輔, 木藤正彦, 牧野健一, 佐藤敏治, 清水大, 寺田幸弘(2015) 子宮体癌におけるリンチ症候群の臨床分布とその識別法: 360 症例の検討. 第67回日本産科婦人科学会, 4月10~12日, パシフィコ横浜(横浜) 牧野健一, 木藤正彦, 菅原多恵, 佐藤敏治, 清水大, 佐藤直樹, 寺田幸弘(2015) 子宮体癌術後化学療法後に発症した急性骨髄性白血病の1例. 第67回日本産科婦人科学会, 4月10~12日, パシフィコ横浜(横浜)

寺田幸弘(2014)ART プロセスの再検証: 次世代に向けて.(教育講演) 第66回日本産科婦人科学会, 4月18~20日, 東京国際フォーラム(東京)

菅原多恵, 木藤正彦, 牧野健一, 佐藤敏治, 清水大, 佐藤直樹, 寺田幸弘(2014) 若年で発症し, 卵巣腫瘍との鑑別が困難であった結腸間膜原発血管周皮腫(hemangiopericytoma)の1症例. 第66回日本産科婦人科学会, 4月18~20日, 東京国際フォーラム(東京)

[図書](計2件)

寺田幸弘, 佐藤亘(2014) 第1章生殖生理 2. 女性内分泌 3) 卵胞発育・卵の成熟・排卵・受精・着床. *生殖医療の必修知識*. 一般社団法人日本生殖医学会, 28-34. 熊谷仁(2014) 第2章不妊症 3. 不妊症の治療 2) 一般不妊治療(6) 原因不明不妊症に対する治療. *生殖医療の必修知識*. 一般社団法人日本生殖医学会, 204-209.

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他] ホームページ等: なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤直樹(Sato Naoki)

秋田大学・医学部・講師

研究者番号: 40447199