

主論文の要旨

One-year follow-up of serum antimüllerian hormone levels in patients with cystectomy: are different sequential changes due to different mechanisms causing damage to the ovarian reserve?

〔 卵巣腫瘍摘出後の患者における血清 AMH 値の 1 年間追跡調査：
異なるメカニズムにより、卵巣予備能を障害する 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
発育・加齢医学講座 産婦人科学分野

(指導：吉川 史隆 教授)

杉田 敦子

【緒言】

子宮内膜症は子宮内膜組織と類似した組織が子宮外に発生し増殖する疾患である。内膜症の患者のうち約 20%に卵巣内膜症が存在するが、自然妊娠を期待するためや、疼痛を緩和するためにしばしば卵巣内膜症性嚢胞摘出手術や焼灼手術が行われるが、どの治療法が最善なのかということには議論の余地がある。嚢胞摘出術は、再発率が低く、術後妊娠率が高いというメリットがあるが、卵巣予備能が低下する懸念があり、特に両側性で顕著であるといわれている。嚢胞摘出術後に卵母細胞が減少し、体外受精をするための卵巣刺激をしても採取できる卵の数が減少するという報告がある。また、AMH(anti-Müllerian hormone)は卵巣予備能のマーカーとして有用性が期待されているホルモンである。内膜症性嚢胞摘出術直後に値が減少するという報告が多いが、中長期的にどうなるかという報告はされていない。今回、我々は、内膜症性嚢胞摘出術後の AMH 値変化を継時的に評価した。

【対象及び方法】

2008 年 7 月から 2012 年 4 月までに名古屋大学医学部附属病院産婦人科にて卵巣内膜症性嚢胞に対して、嚢胞摘出術を施行した 39 例を対象とした。年齢は 20 歳から 42 歳で、月経周期が整順でないもの、内分泌的異常があるもの、付属器手術歴や悪性所見があるものは除外した。経膈超音波と核磁気共鳴画像検査により診断した。

全身麻酔下に開腹手術もしくは腹腔鏡下手術を行った。嚢胞摘出を行い、止血に最小限ではあるがバイポーラーを使用した。残存卵巣は縫合し、開腹の場合も腹腔鏡と同様な器具を使用した。

内膜症は revised American Society for Reproductive Medicine(rASRM)にて重症度を分類した。病理学的検討は切除標本を用いて評価した。コントロール群として設定した筋腫核出術は正常筋層と筋腫の間の層を、鉗子やモノポーラーを用いて剥離し、止血はバイポーラーを使用した。手術は同じ技術をもつ術者が行った。

手術 2 週間前と手術後 1 か月、1 年で採血を施行し血清を分離、 -80 度で保存した。AMH の値は AMH/MIS EIA Kit (MBL)を使用し測定した。

1 か月後の値に比し 1 年後の値が上昇した Increase 群と、減少した Decrease 群に分けて検討した。

正常卵巣の摘出部分を評価するために、パラフィンブロックを用いて摘出標本を作製、摘出卵胞の数(原始卵胞、一次卵胞、二次卵胞、グラーフ卵胞)をカウントした。

解析は Sigma Plot 11 のプログラムを使用し行った。Student's t test と Fisher exact test を用いて患者の特徴、両側手術例と片側手術例、そして Increase 群と Decrease 群を比較検討した。Mann-Whitney U test は統計学的に必要な時に Student's t test の代わりに用いた。P < 0.05 を有意差ありとした。

【結果】

39 例(片側 22 例、両側 17 例)で検討を行った。Table 1 は臨床的特徴を示してい

る。単房性か多房性か、嚢胞径、出血量、rASRM スコアは片側手術群と両側手術群で有意差を認めた。血清 AMH の値は 1 か月後の値は片側手術に比し両側手術で有意に低下していた。1 年後の AMH の値は片側、両側共に 1 か月後の値と有意な変化を認めなかった。手術前、1 か月後、1 年後の開腹群の AMH は $5.02 \pm 4.42/3.59$ (mean \pm SD/median)、 $2.96 \pm 2.56/2.23$ 、 $2.40 \pm 2.38/1.37$ ng/ml であり、腹腔鏡群の AMH は $5.06 \pm 3.92/3.56$ 、 $2.52 \pm 2.15/1.85$ 、 $2.57 \pm 1.91/2.12$ ng/ml であり、どの時期においても有意差は認めなかった。

Figure 1 のように Increase 群 (20 例) と Decrease 群 (19 例) に分けて全例の変化を図に示した。年齢や片側・両側、嚢胞径など患者の特徴に 2 群間で有意差はなかった。出血量や rASRM スコアも同様に有意差はなかった。一方で摘出卵胞数には有意差があり、Decrease 群に比し Increase 群で多かった。

Supplemental figure 1 で示す通り摘出卵胞数によって、AMH の値の変化を検討した。1 か月後の値は摘出卵胞数が 10 未満の群 (n = 11) より 10 以上の群 (n = 28) で低い傾向にあったが有意差はなかった。術前と 1 年後の値は摘出卵胞が 10 以上と 10 未満で同等であった。

コントロール群としての 13 例の筋腫核出のグループの AMH の値の変化には、有意な差を認めなかった。(Supplemental figure 2)

【考察】

我々は以前に、特に両側手術の症例で血清 AMH の値が術前の値に比し、術後 1 か月で低下することを報告した。両側手術で低下する傾向があることは 1 か月後でも 1 年後でも同様なおかつ、症例数が少なく有意差はなかった。

1 か月後と 1 年後の値を比較してみたところ、ほぼ半数の症例で 1 か月後に比し 1 年後は上昇していた。

Supplemental Figure 3 に示すように卵胞が再構築されると AMH の値は回復する。AMH は一次卵胞、前胞状卵胞、小胞状卵胞で産生されるが、原始卵胞や成熟卵胞では産生されない。AMH を産生している卵胞が手術により障害を受けると血清 AMH は低下する。しかしながら正常で健康な原始卵胞がある一定量残存していれば、原始卵胞が成長し卵胞の再構築を行い AMH が回復すると考えられる。

一方で、1 年後も AMH の値が回復していない症例も数例あった。一次卵胞から排卵するまでの卵胞形成はおよそ 180 日かかると言われている。このように 1 か月後以降にさらに 1 年後に低下するのは、残存卵胞による再構築がうまくいっていないからだ と推察される。

卵巣予備能の低下の主要な要因の一つは嚢胞摘出時における意図しない正常卵巣皮質の摘出である。Roman らは正常な卵巣組織は摘出した卵巣内膜症性嚢胞組織の 97% に存在すると報告している。さらに他の要因としては、過剰な電気メスの凝固による血管の損傷や過度の癒着剥離、術後の炎症などが卵巣にダメージを及ぼすと考えられる。Celik らの報告では、摘出した卵巣組織の病理学的解析と AMH の低下に相関

はみられなかったとしているが、我々のデータでは 10 個以上の卵胞を摘出した群は 10 個未満であった群より術後一か月での AMH の値は有意差を認めないものの低下している傾向にあった。さらに、多くの卵胞を摘出してその後 1 年間で AMH 値が回復した Increase 群に対して、回復せず減少した Decrease 群では摘出卵胞数が少ないにも関わらず、AMH が継続的に低下していた。これらの結果から考えると、卵巣摘出によって卵巣皮質がなくなると短い期間での AMH の低下が起こるが、もう少し長期間での変化には血流の低下や手術の炎症などが影響しているのではないかと考えられる (Figure 2)。我々は標準的術式として、腫瘍摘出後に電気凝固を行ったり、卵巣を縫合したりしている。後方視的に電気凝固の時間や強さ、縫合の強さなどを評価することは難しいが、将来的に前向き研究として手術方法の検討や超音波で卵巣の血流評価などを行うべきだと考える。

【結語】

今回の検討では、卵巣内膜症嚢胞摘出後の AMH の変化として 2 つのパターンあることが考えられた。今後、術式によって将来の卵巣予備能への影響を予測するために、中期的長期的な嚢胞摘出後の影響を評価し、さらには妊娠率や術後内膜症再発率などを検討することが必要である。このような研究は術後に卵巣予備能が低下するメカニズムを明らかにするのに有用であり、内膜症性嚢胞に対する術式を最適化することに役立つと考えられる。