

P1-14-3 慢性子宮内膜炎と子宮内膜症の関連性に関する検討

滋賀医大¹, 高の原中央病院², 滋賀医大地域周産期医療学講座³竹林明枝¹, 木村文則¹, 貴志洋平², 杉並 洋², 清水良彦¹, 高島明子¹, 高橋顕雅¹, 山中章義¹, 喜多伸幸¹, 高橋健太郎³, 村上 節¹

【目的】慢性子宮内膜炎とは子宮内膜の間質に形質細胞の浸潤を認めるものと定義されている。自覚症状が乏しくこれまで病的意義については不明であった。しかし、近年、習慣性流産、原因不明不妊等との関連性が指摘されている。今回我々は、慢性子宮内膜炎と子宮内膜症との関連を調べる事とした。なお、本研究は所属機関の倫理委員会の承諾、インフォームドコンセントを得ている。【方法】2001年4月から2012年4月の間に子宮全摘術を施行された月経周期を有する49歳以下患者のうち、GnRH agonist、ホルモン剤を使用しておらず、正常の子宮内膜を有する71症例(子宮内膜症群34症例、非子宮内膜症群37症例)を対象とした。パラフィンブロックを用いて形質細胞の特異的マーカーであるCD138の免疫組織染色を施行した。光学顕微鏡下に観察し慢性子宮内膜炎の診断を行った。【成績】患者背景は年齢、BMI、月経周期、増殖期・分泌期の割合は同等であった。子宮の病理組織結果は、子宮内膜症群は子宮筋腫33例、子宮腺筋症16例、CIS1例であった。非子宮内膜症群は子宮筋腫35例、子宮腺筋症2例、CIS2例であった。免疫組織染色の結果、慢性子宮内膜炎の陽性率は子宮内膜症群52.9%、非子宮内膜症群27.0%であり子宮内膜症群が有意に高かった($p<0.05$)。子宮筋腫のみを有する症例に限って検討すると、子宮内膜症群64.3%、非子宮内膜症群27.3%であり子宮内膜症群が有意に高かった($p<0.05$)。子宮内膜症群において子宮腺筋症を含む群と含まない群を比較すると子宮腺筋症を含む群50.0%、含まない群55.6%であり同等であった。【結論】今回の研究により、慢性子宮内膜炎と子宮内膜症の関連性が示唆された。

P1-14-4 ジェノゲストは子宮内膜症性嚢胞局所におけるエストラジオール生合成酵素群を抑制する

京都府立医大¹, 持田製薬(株)開発研究所²菅沼 泉¹, 田中佑輝子¹, 佐々木綾¹, 伊藤文武¹, 松尾精記¹, 楠木 泉¹, 佐藤歩美², 清水 豊², 岩破一博¹, 北脇 城¹

【目的】子宮内膜症の増殖進展に最も強く寄与する病巣局所由来のエストラジオール(E2)はアロマトラーゼ(CYP19A1)、STS(steroid sulfatase)およびHSD17β1により産生される。一方、HSD17β2およびEST(estrogen sulfotransferase)はE2を不活性型に代謝する。合成プロゲステリン製剤であるジェノゲスト(DNG)は子宮内膜症治療薬として広く使用されているが、その薬理機序には未解明な点が多い。今回我々は子宮内膜症性嚢胞由来間質細胞を用いてDNGが上記エストロゲン代謝酵素群に及ぼす影響を網羅的に検討した。【方法】倫理委員会の承認および患者の同意のもと、子宮内膜症性嚢胞摘出術により得た組織をコラゲナーゼ処理し、間質細胞を単層培養した。対照として正所性子宮内膜間質細胞を用いた。DNG、プロゲステロン(P4)を添加し、上記酵素群のmRNA発現をリアルタイムPCRで測定した。【成績】子宮内膜症間質細胞では正所性内膜間質細胞と比較しCYP19A1、HSD17β1とSTSの発現が高く、HSD17β2とESTの発現は低かった。DNG(10^{-7} M, 10^{-6} M)投与により子宮内膜症間質細胞のCYP19A1とHSD17β1のmRNA発現量は用量依存性に減少した($p<0.01$)。しかし、その他の遺伝子群およびP4投与群では有意な変化は認めなかった。【結論】子宮内膜症組織ではE2生合成酵素群の活性が優位である。DNGは子宮内膜症性嚢胞由来子宮内膜症間質細胞におけるCYP19A1とHSD17β1のmRNA発現を抑制した。DNGが活性型のE2産生経路を阻害することが示された。

P1-14-5 子宮内膜症病巣に対するジェノゲスト効果に関する網羅的遺伝子発現解析

慶應大¹, 東京都済生会中央病院², 新百合ヶ丘総合病院³伊藤嘉佑子¹, 有馬宏和¹, 西山絃子², 古谷正敬¹, 内田 浩¹, 浅田弘法³, 青木大輔¹, 吉村泰典¹

【目的】ジェノゲスト(DNG)は卵巣機能抑制及び子宮内膜症病巣への直接作用により子宮内膜症に対する有効性を示すと言われているが、その詳細な機構は明らかでない。また子宮内膜症の進展と酸化ストレスの関連や、子宮内膜症患者の卵胞液中のホモシステイン(HCY)濃度と不妊についての報告もあり、組織へ酸化障害を起こすとされるHCYと子宮内膜症との関連も示唆される。そこで我々はDNGが子宮内膜症病巣に与える影響を明らかにするために遺伝子の発現解析を行い、HCYをメチオニンへ代謝する酵素であるメチオニンシンターゼ(MTR)に注目して解析を進めることとした。【方法】当院で手術適応のある子宮内膜症性嚢胞をもつ患者に同意を得たのち腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術を行った。手術時に卵胞期、黄体期、DNGを投与していた各群5名ずつを対象とし、各患者の子宮内膜症病巣組織を用いてマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析、リアルタイムPCRによる定量的遺伝子発現解析、免疫染色による蛋白発現量解析を行った。また術前にDNGを投与した3名と非投与3名の子宮内膜症性嚢胞患者の嚢胞内溶液中のHCY濃度を測定した。【成績】マイクロアレイとリアルタイムPCRの両者で有意差を認めたものはMTRのみであり、黄体期群と比較してDNG群で有意な発現の上昇を認めた。各群の卵巣嚢腫組織をMTRで免疫染色を行ったところDNG群の病巣において特に腺上皮細胞で強い染色を示した。また嚢腫内溶液のHCY濃度は、術前にDNGを投与した群で有意に低かった。【結論】DNGは子宮内膜症病巣においてMTRを介した抗酸化作用、抗炎症作用などの効果により子宮内膜症の進行を抑制している可能性が示唆された。