

平成22年 5月24日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19591908
 研究課題名（和文）シネモード磁気共鳴画像診断による子宮内膜症および月経困難症治療の有効性評価
 研究課題名（英文）Evaluation of effectiveness for endometriosis treatment using cine-mode MRI
 研究代表者
 今野 良（KONNO RYO）
 自治医科大学・医学部・教授
 研究者番号：70271905

研究成果の概要（和文）：月経痛の重度症例では、シネモードMRIにおいて子宮内膜直下筋層の低信号域の面積が広く、低信号を呈している時間が長かった。収縮が強くなると子宮筋に虚血が生じ、月経痛を引き起こすものと考えられた。また、血清オステオポンチン値が子宮内膜症の重症度や癌化を判定するマーカーとしての有用であった。無作為二重盲検比較試験によってロイコトリエン受容体拮抗剤の新しい内膜症治療薬可能性を示唆した。シネモードMRIと血清オステオポンチンを用いた研究が子宮内膜症重症度及び治療薬の有効性判定に有用である。

研究成果の概要（英文）：The cine-mode MRI suggested that the area of the low signal in the muscle layer right under the endometrium was broad and sustained in the patients with severe dysmenorrhea. Ischemia and pain was caused in the uterine muscle with strong shrinkage. Moreover, the value of serum osteopontin was useful biomarker to judge the severity of symptoms and to detect ovarian cancer related with endometriosis. The prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study resulted that leukotrien receptor antagonist was an effective alternative for treatment of endometriosis. It resulted that further studies using the cine-mode MRI and the value of serum osteopontin are enable to evaluate the severity of dysmenorrhea and the effectiveness of the treatment for endometriosis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：産婦人科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：子宮内膜症、月経痛、MRI、子宮収縮、サイトカイン、ロイコトリエン

1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症の患者は国内に100万人以上い

るといわれる。子宮内膜症の主な症状は月経痛、下腹部痛、腰痛、性交痛などの疼痛と不

妊である。その中でも、疼痛は多くの女性の日常生活に多大な影響を与えるが、症状に悩みながらも、必ずしも医療機関での治療を受けていない。厚生省の調査（1998年）では、全国で受診している女性は、年間約13万人であった。治療を受けていない理由としては、病態の正確な把握と適切な治療が必要であるにもかかわらず、疼痛のメカニズムが十分に解明されておらず、その評価法も確立されていないうえに、有効な治療手段が存在しないことが挙げられる。

子宮内膜症は近年増加が著しい疾患であるが、さまざまな原因仮説があるものの明確なものはない。私たちは、その発症・進展は免疫学的機構の関与した慢性炎症性増殖性疾患であると考えて研究を行ってきた。月経痛の患者において子宮内膜、平滑筋にleukotrienesが多く含まれること、さらにロイコトリエン受容体が子宮に存在すること、ロイコトリエン受容体が肺と同程度、内膜と子宮筋に局在することなどが報告されている。また月経血中のLTCsub4、LTDsub4濃度が月経困難症患者に高濃度であることも報告された。私たちは免疫組織染色によって、内膜症におけるCysLT1受容体の病巣の腺上皮、肥満細胞、マクロファージにその局在が認められることを確認した。

世界的な子宮内膜症の増加は、食生活を反映した脂質摂取を原因の一つと仮定し、アラキドン酸を介する脂質代謝と炎症反応の関連から子宮内膜症の病態を捉え、新たな治療戦略を模索している。アラキドン酸は主として動物および植物由来の ω 6系の不飽和脂肪酸（リノール酸など）を由来として、プロスタグランジンやロイコトリエンなどのケミカルメディエーターを産生し、これらが内膜症の発症や疼痛に関与するとされている。一方、魚由来の ω 3系の不飽和脂肪酸（エイコサペンタエン酸：EPA）からはアラキドン酸と同一の酵素を介して、同様のケミカルメディエーターが産生されるが、これらは ω 6系由来のものに比べて明らかに活性が弱く炎症惹起作用が抑制されている。 ω 3系の炎症抑制効果については、この摂取により動脈硬化や気管支喘息、慢性関節リウマチにおいて証明されており、子宮内膜症においても有効である可能性がある。そこで、ラット子宮内膜症モデルにEPAを投与し、組織学的評価および遺伝子発現の検討を行い、子宮内膜症に関わる遺伝子発現や内膜症組織中のプロスタグランジンやロイコトリエンなどの産生への影響、炎症の変化などについて検討した。組織学的評価において、EPA投与により内膜症の炎症の活動性部分が抑制されていた。cDNAマイクロアレイ解析ではEPA投与群で細胞接着にかかわるMMP13、MMP8の発現低下、炎症にかかわる各種サイトカイ

ンIL-1,IL-1r,IL-10、子宮収縮を起こすプロスタグランジン合成酵素Ptges、増殖やサイトカイン産生にかかわるとされているNF- κ Bの発現低下が認められた。子宮内膜症に対し、EPAを投与すると組織中の ω -3/ ω -6比は上昇し、アラキドン酸が相対的に低下し、内膜間質の増殖は抑制された。遺伝子発現解析においても炎症にかかわるサイトカイン、内膜症の進展に関与する遺伝子の発現低下を認めた。EPAは子宮内膜症における慢性炎症を減弱し、病巣の進展を抑制する働きがある可能性が示唆された。

上記の研究成果を踏まえ、子宮内膜症に対する新規薬剤として、ロイコトリエン受容体拮抗剤およびEPAにその将来性を期待していた。しかし、子宮内膜症の病態を正確に把握するための臨床検査としての血清バイオマーカーや画像診断、特に機能的画像診断の方法は確立されておらず、薬剤有効性の評価の方法の開発が今後の課題となっていた。

2. 研究の目的

(1) 本研究は、治療の難しい子宮内膜症および月経困難症の疼痛に対する新規治療を開発するための評価方法として、非侵襲的で客観性の高い斬新なシネモード磁気共鳴診断装置(MRI)法を用いた疼痛の客観的評価方法を確立すること。

(2) 子宮内膜症の重症度診断および癌化の関連において重要な指標となる血清バイオマーカーを探索すること。

(3) 上記を用いて子宮内膜症の新規薬剤として期待されるロイコトリエン拮抗剤およびEPAなどの有効性を証明することを目的とする。

3. 研究の方法

研究対象は周期的な月経を有する女性で、研究の内容に関して説明を受け、同意したボランティアとする。本研究は臨床試験として疫学臨床試験倫理委員会の承認を得て行われる。

(1) 非侵襲的で客観性の高い斬新なシネモード磁気共鳴診断装置(MRI)法を用いた疼痛の客観的評価方法について

MRIの撮像は当施設の放射線科医(代表:放射線科長 田中修助教授)によって、月経の第1, 2, 3日に行われる。MRIは1.5-T-magnet unitで撮像される。一般的なMR禁忌の症例は対象から除かれる。T2強調像はFASE (fast advanced spin echo)法によって得られる。被検者は安静位で、子宮の長軸を捕らえるmidsagittal像を3分間3秒毎にFASE法(3000/80 [repetition time msec / echo time], 300-mm fold of view, 5-mm section thickness, 226 x 256 matrix)で連続撮像される。T2強調Sagittal fast

spin-echo は月経第 1 日目に撮像することを原則とする。

A. 定性的評価

1) Inner layer of the myometrium that exhibited low signal intensity

Grade 1, 2, 3

2) Endometrial distorsion

Grade 0, 1

3) Uterine peristalsis

Grade 0, 1

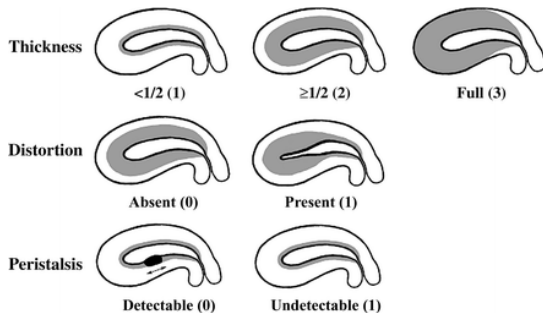
B. 定量的評価

4) Uterine area

Midsagittal 像での子宮において、内子宮口より上方の子宮筋層面積を子宮の全面積から子宮内膜面積を引くことによって計算する。

5) Contraction ratio

月経第 1 または 2 日目の最大 uterine area を Sd1, 2、月経第 3 日目の最小 uterine area を Sd3 とし、 $(Sd3 - Sd1) \times 100 / Sd3$ で算出する。



(2) 子宮内膜症の重症度診断および癌化の関連において重要な指標となる血清バイオマーカーの探索

血液中のプロスタグランジン、ロイコトリエン、脂質分画、MCP-1、MMP 9, MMP 13, IL1 β 、TNF- α 、オステオポンチンなどのサイトカインや細胞外マトリックス、CA125、CA199 などなどの生化学的パラメーターを測定して、有効なマーカーを探索する。

(3) ロイコトリエン拮抗剤およびEPAなどの有効性の証明

月経痛の程度によってコントロール（非月経困難症）群と月経困難症群の 2 群に分類する。後者はさらに薬剤投与前と薬剤投与後の 2 回評価する。月経痛の強度は VAS (visual analogue scale) を用いセルフアセスメントによってスコア化される。研究対象は子宮に子宮筋腫や腺筋症、悪性腫瘍などの器質的疾患がある場合は除外する。

月経困難症群（子宮内膜症を含む）とコントロール（非月経困難症）群に対して、それ

ぞれ、上記（1）、（2）、（3）の解析を行い、ロイコトリエンおよびEPAの子宮内膜症および月経困難症への治療効果を評価する。

4. 研究成果

(1) シネモード磁気共鳴診断装置 (MRI) 法を用いた疼痛の客観的評価方法について

これまで、子宮内膜症および月経困難症の重症度、疼痛の強さを客観的に評価する方法がなく、これを新たに確立するためのシネモード MRI を用いる臨床試験を行った。パイロット研究として、子宮内膜症患者 7 名と健常女性 5 名を対象に MR 撮像を行い、シネモードを作成した。その結果、シネモードの撮影条件等に関しては、ほぼ確立し、上記の図（研究方法）のような評価基準をもって疼痛の判断を行うことが可能であった。月経痛を要する女性では不規則な収縮、虚血性変化などが観察された。

月経痛の重度症例では、T2 協調画像における子宮内膜直下筋層の低信号域の面積が広く、低信号を呈している時間が長かった。月経痛の原因は子宮で産生されるプロスタグランジンやロイコトリエンにより子宮筋が収縮することと考えられている。収縮が強くなると子宮筋に虚血が生じ、月経痛を引き起こすものと考えられた。今回シネモード MRI を施行し、月経困難症症例において虚血になっている部分と時間を同時に確認することができることを明らかにした。月経期の疼痛は生理的な子宮収縮が乱れることにより、過度の不規則な収縮をきたし虚血を来していることに由来するものと推察できる。これには、気管支喘息の際の気道攣縮、動脈硬化による冠動脈のスパズムなどが、病態の把握の考察に寄与することが推定された。

ただし、被験者の試験への参加を募るのが難しく、多くの症例を確保するには、手術前患者を対象にさらに積極的に症例数を積み重ねる必要があった。今後、さらに症例を追加して、今後の解析を行いたい。

(2) 子宮内膜症の重症度診断および癌化の関連において重要な指標となる血清バイオマーカーの探索

子宮内膜症の生化学的パラメーターの探索では、8 種類のサイトカインや細胞外マトリックス関連因子と CA125, CA199 の測定を行った。その結果、以下のようにオステオポンチン (OPN) が子宮内膜症の重症度に従って高値をとること及び内膜症性嚢胞から発生した卵巣癌に更なる高値をとることが判明した。

腹腔鏡下手術にて子宮内膜症と診断された 57 例、月経痛がない子宮頸部異形成患者 37 例 (コントロール)、病理組織学的に内膜症と卵巣癌組織が同時に確認できた 8 例 (癌化群) について血清 OPN 値を ELISA 法にて測定

した。血清 OPN 値はコントロール群 40.2±11.1ng/ml、子宮内膜症群 44.3±13.5ng/ml であり、有意差はなかったが(p=0.10)、子宮内膜症軽症群 (I-II期) 40.2±12.4ng/ml、重症群 (III-IV期) 47.9±13.9ng/ml と重症群で有意に高値であった(p=0.03)。さらに癌化群にて 94.7±43.9ng/ml と高値であった。正常群、内膜症群において5歳ごとに年齢別の検討を行ったが有意差は認めなかった。子宮内膜症重症群では血清 OPN 値が高値であり、術前に子宮内膜症の重症度を判定するマーカーとしての有用性が示唆された。さらに卵巣癌では高値をとることから、癌化を示唆するマーカーとしての可能性も考えられた。

さらに、子宮内膜症や月経困難症の原因となるロイコトリエンを標的としたロイコトリエン拮抗剤とプラセボの無作為二重盲検試験を行い、ロイコトリエン拮抗剤が有意に症状を軽減することを明らかにした。

(3) ロイコトリエン拮抗剤およびEPAなどの有効性の証明

子宮内膜症や月経困難症の原因となるロイコトリエンを標的としたロイコトリエン拮抗剤とプラセボの無作為二重盲検試験を行い、ロイコトリエン拮抗剤(モンテルカスト)の月経困難症に対する有用性を検討した。

62例の重傷月経困難症女性を無作為二重盲検比較試験の対象とし、モンテルカスト群とプラセボ群に分けた。解析は26例のモンテルカスト群と24例のプラセボ群に対して行った。2群における痛みの評価はVAS(Visual analogue scale)と鎮痛剤であるNSAIDの服用量に関して、服用前と服用後の比較を行った。その結果、モンテルカスト群ではプラセボ群に比較して、より多くのVASおよびNSAID服用量の減少を認めた。これはホルモン治療によらない新しい治療法の選択肢となることを示唆した。

以上の検討から、今後、シネモードMRIと血清オステオポンチンによる重症度判定をパラメーターとして、ロイコトリエン拮抗剤や既に私たちが動物モデル実験で有用性を示したEPAならびにその他の子宮内膜症治療薬の更なる臨床的有用性を検討したい。

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)

- ① Fujiwara H, Konno R, Netsu S, Odagiri K, Taneichi A, Takamizawa S, Ohwada M, Suzuki M.: Efficacy of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for

the treatment of dysmenorrhea: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 Nov 25. [Epub ahead of print] 査読有

- ② Odagiri K, Konno R, Fujiwara H, Netsu S, Yang C, Suzuki M.: Smooth muscle metaplasia and innervation in interstitium of endometriotic lesions related to pain. Fertil Steril. 2009 Nov;92(5):1525-31. 査読有
- ③ Netsu, S., Konno, R., Odagiri, K., Soma, M., Fujiwara, H, and Suzuki, M. : Oral eicosapentaenoic acid supplementation as possible therapy for endometriosis. Fertil Steril. 90(4 Suppl):1496-502, 2008. 査読有
- ④ 藤原寛行, 今野 良, 鈴木光明: 子宮内膜症の薬物治療とその選択. 産婦人科治療, 96: 266-271, 2008. 査読無
- ⑤ 根津幸穂, 今野 良, 藤原寛行, 小田切幸平, 鈴木光明: 【子宮内膜症の新しい考え方】ロイコトリエン受容体拮抗薬による治療. 産科と婦人科, 1: 21-25, 2008. 査読無
- ⑥ 根津幸穂, 藤原寛行, 今野 良: 生殖医学 臨床分野での進歩 子宮内膜症の新しい治療法. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌, 2008: 215-221, 2008. 査読無
- ⑦ 今野 良, 根津幸穂, 小田切幸平, 原寛行, 鈴木光明: 【子宮内膜症の薬物療法】臨床応用が期待される薬物療法 ロイコトリエン受容体拮抗薬 子宮内膜症の痛みと慢性炎症を抑制する機序. HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY, 14: 347-356, 2008. 査読無
- ⑧ Konno R, Fujiwara H, Netsu S, Odagiri K, Shimane M, Nomura H, Suzuki M. Gene expression profiling of the rat endometriosis model. Am J Reprod Immunol. 58: 330-43, 2007. 査読有
- ⑨ Odagiri K, Konno R, Fujiwara H, Netsu S, Ohwada M, Shibahara H, Suzuki M. Immunohistochemical study of osteopontin and L-selectin in a rat endometriosis model and in human endometriosis. Fertil Steril. 88 (4 Suppl): 1207-11, 2007. 査読有

⑩ Konno R. Endometriosis and pain - Smooth muscle hyperplasia and innervation. APEA Newsletter 7, 3-5, 2007. 査読無

⑪ 今野 良 : 臨床応用が期待される薬物療法(1)ロイコトリエン受容体拮抗剤—子宮内膜症の痛みと慢性炎症を抑制する機序—. HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY, 14: 12-76, 2007. 査読無

⑫ 今野 良 : [気をつけたい女性特有の疾患]子宮筋腫 子宮内膜症 子宮頸がん 乳がん:ナーシングトゥデイ, 22:50-53, 2007. 査読無

[学会発表] (計7件)

① 小田切幸平, 今野 良, 藤原寛行, 根津幸穂, 鈴木光明. 抗オステオポンチン抗体を用いた子宮内膜症治療の基礎実験. 第61回日本産科婦人科学会学術講演会, 京都, 2009年4月4日.

② 根津幸穂, 今野 良, 小田切幸平, 藤原寛行, 山川洋光, 大和田倫孝, 鈴木光明: ヒト子宮内膜症血清中のオステオポンチン値に対する検討. 第60回日本産科婦人科学会学術講演会, 横浜, 2008年4月12-15日.

③ 松井伴衣, 根津幸穂, 鈴木有紀, 林由梨, 大丸貴子, 山川洋光, 伊藤雄二, 今野 良 : 子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術の転帰調査. 第48回日本婦人科内視鏡学会, 横浜, 2008年7月31日-8月2日.

④ 藤原寛行, 種市明代, 野中宏亮, 竹井裕二, 嵯峨 泰, 町田静生, 廣瀬典子, 根津幸穂, 今野 良, 鈴木光明: 子宮内膜症症例における月経血中子宮内膜腺上皮IDO陽性細胞の検討. 第47回日本臨床細胞学会秋期大会, 東京, 2008年11月14-15日.

⑤ 平野由紀, 紫原浩章, 伊志嶺めぐみ, 菊池久美子, 種市明代, 高見澤聡, 藤原寛行, 今野 良, 鈴木光明: 胸腔内子宮内膜症による気胸の再発予防に抗ロイコトリエン受容体拮抗薬が奏効する一例. 第113回日本産科婦人科学会関東連合地方部会, 東京, 2008年6月3日.

⑥ 今野 良. 【ワークショップ】脂溶性メデイエーターと炎症 子宮内膜症ラットモデルに対するEPA投与による炎症抑制治療. 第28回日本炎症・再生医学会. 東京,

2007年8月2-3日.

⑦ 今野 良. 【シンポジウム】子宮内膜症、子宮腺筋症の新指針 ロイコトリエン受容体拮抗剤 子宮内膜症の痛みと慢性炎症を抑制する機序. 第114回日本産科婦人科学会関東連合地方部会, 前橋, 2007年10月14日.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今野 良 (KONNO RYO)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号: 70271905

(2) 研究分担者 ()

研究者番号:

(3) 連携研究者 ()

研究者番号: