

平成30年6月18日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10691

研究課題名(和文) 妊娠可能な子宮内膜症の治療法；アポトーシス抵抗性からの解放とI型アレルギー対策

研究課題名(英文) Natural conception and recurrence in women with endometrioma following surgery may be related to pollinosis.

研究代表者

五十嵐 敏雄 (IGARASHI, TOSHIO)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：10311622

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：卵巣チョコレート嚢胞を有する不妊症患者は自然妊娠を期待して嚢胞病変摘出術を受ける。術後119名に関する多因子分析を行い、自然妊娠までは平均15ヶ月間要したが、患者さんがエピナスチンなどの花粉症薬を使用した場合は平均2.7ヶ月で自然妊娠に至っていた。また花粉症合併症例は3.3倍再発が多いが、3.9倍自然妊娠も多いという結果になった(95%信頼区間;1.065-15.007)。つまり、卵巣チョコレート嚢胞花粉症合併例は、再発のハイリスクだが、妊娠に関しては花粉症薬のためか早期自然妊娠しやすい。現在、自然妊娠しやすい術式を開発中で、病変のアポトーシス抵抗性からの解放も今後続けて検討していきたい。

研究成果の概要(英文)：Pollinosis and epinastine may be related to natural conception in women with pollinosis and endometrioma following surgeries. One hundred and nineteen child-bearing or infertile women with EMoma following a laparoscopic surgery were retrospectively enrolled. We excluded IVF-ET pregnancies and retrospectively compared patient backgrounds including incidence of pollinosis and reproductive outcomes for 3 years between the natural conception group (n=43) and the non-conception group (n=50). Natural conception occurred around 15 months following surgery, while users of epinastine were pregnant around 2.7 months following the onset of administration. Non-users of epinastine were pregnant around 15 months following surgery (P=0.051). EMoma patients with pollinosis were easy to get recurrence of EMoma (3.3 fold) and natural conception (3.9 fold) following surgery. Our results suggest that pollinosis may be complicatedly related to recurrence of EMoma and natural conception following surgery.

研究分野：産婦人科

キーワード：子宮内膜症 再発 妊娠 花粉症

## 1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症(以下、内膜症)の逆流説を補足する説として、アポトーシス抵抗説がある。内膜症患者ではアポトーシスが不十分な子宮内膜が腹腔内に逆流する。内膜症患者で逆流子宮内膜が貪食を受けない説明としてナチュラルキラー細胞異常なども報告されているが、健常者と内膜症患者の子宮内膜におけるタンパクや遺伝子発現は異なっており、逆流した子宮内膜の方の問題である可能性もある。内膜症患者の逆流血はアポトーシスの程度が軽くて細胞が生きていて貪食されにくく、健常女性の子宮内膜ではアポトーシスの程度が重く細胞が死んでいるために貪食されると考えられる。

最近、五十嵐正雄らが治療薬として有望であると報告した3-エチルピリジン(3EP)は食品添加物で、ホルモン作用ではなく正常細胞に障害を及ぼさずに局所投与により直接的に病変を攻撃できる。動物実験から3EPは安全で遺伝毒性もなく、排卵も抑制しないとされる。作用機序はCD44とテネイシンのインヒビターとして働くものの、内膜症病変でCD44とテネイシンを抑制することの意義は明らかでない。五十嵐正雄らはCD44が細胞接着因子の一つとして内膜症の発症に、テネイシンはMMPsを促進して浸潤に関与すると主張しているが、3EPは腔内の局所投与により後腔円蓋にある内膜症病変を消失させるほどの効果を発揮するものであり、発症予防や増悪化予防の薬ではない。CD44は内膜症病変中に多量に存在し、アポトーシス抵抗性に関与していることが示唆されており、3EPによりCD44が抑制されアポトーシス抵抗性が無くなって病変消失すると考えると説明が可能である。

一方、内膜症病変で肥満細胞浸潤が観察され、I型アレルギーが内膜症に関与するという報告が複数ある。動物実験でI型アレルギーを抑える塩酸エピナスチンなど一般的なアレルギー薬が有効で、間質細胞とくに線維芽細胞にアポトーシスが誘導されると報告されている。内膜症患者の多くは不妊に悩んでおり、手術療法が有効であるが、術後2年を過ぎても妊娠に至らないケースもある。皮膚科などからたまたまエピナスチンを処方されたところ、すぐに妊娠に至った例を複数経験した。

一般に卵巣チョコレート嚢胞など卵巣内膜症病変は不妊症に関連する。妊娠を希望する患者の多くは、妊娠率改善のためにまず腹腔鏡下手術を行い、術後2年くらいホルモン療法をせずに不妊治療を行う。その結果、約半数の人が妊娠できるが、内膜症が再発して妊娠を断念する人も多い。嚢胞の存在自身が卵巣健常部にダメージを与えたり、骨盤内で貪食細胞が精子や卵子を貪食したりするためと考えられてきた。病変や腹水を手術で取り除くことで妊娠率の改善が期待できると

されて手術が行われてきたが、最近手術による卵巣健常部分へのダメージや術後の内膜症再発率が高いことが問題視されている。最近基本的には全ての内膜症例に術後に体外受精による早期妊娠を勧めたり、手術をせずに体外受精+嚢胞穿刺を勧めたりする医療施設が増えてきている。内膜症関連不妊患者は本当に体外受精をしなければ妊娠できないのか?我々は大いに疑問を感じ、内膜症性不妊の特徴を明らかにすることで手術をせずに自然妊娠を期待できる症例、術後に自然妊娠を期待できる症例、術後に自然妊娠を期待できない症例を明らかにしたいと考えた。

## 2. 研究の目的

ホルモン療法に頼らない、治療中に妊娠可能な内膜症の治療法の開発。特に内膜症のアポトーシス抵抗性とI型アレルギーに着眼し、内膜症患者でアポトーシス抵抗性の機序としてCD44を中心に調べる。病変をCD44のインヒビターとなる3EPの局所療法でアポトーシス抵抗性から解放してアポトーシスへと導けるか実験的に確認し、さらに妊娠率をあげるために、抗アレルギー薬のエピナスチンなどの影響を検討するものである。

## 3. 研究の方法

1)臨床検体におけるアポトーシスの有無・程度をウエスタンブロットや免疫組織学的に確認する。(2)実験的に子宮内膜や内膜症組織の培養中でCD44がアポトーシスに影響するか、腹水中での子宮内膜の貪食にCD44がアポトーシスに影響するかを確認する。(3)内膜症患者と健常者で腹水中での子宮内膜貪食に関してタイムラプスで顕微鏡下に観察する。(4)エピナスチン投与の単独療法と併用療法による治療効果をアポトーシスとI型アレルギーと妊娠率を評価する。(5)内膜症性の不妊症例において塩酸エピナスチン投与の有無で妊娠率や再発率が変わるか、比較検討する。

## 4. 研究成果

基礎的な実験は現在も調査継続中であり、公表できる段階にない。臨床的な調査は進み、卵巣チョコレート嚢胞を有する不妊症患者は自然妊娠を期待して嚢胞病変摘出術を受けるが、当院で手術を行った術後119名に対して分析を行い、自然妊娠までは平均15ヶ月間要したが、患者さんがエピナスチンなどの花粉症薬を使用した場合は平均2.7ヶ月で自然妊娠に至っていた。また多因子分析から花粉症合併症例は3.3倍再発が多いが(95%信頼区間;1.255-8.407)、3.9倍自然妊娠も多いという結果になった(95%信頼区間;1.065-15.007)。つまり、卵巣チョコレート嚢胞を有する不妊症患者は自然妊娠を期待して嚢胞病変摘出術を受けるが、当院で手術を行った術後119名に対して分析を行い、自然妊娠までは平均15ヶ月間要したが、患者さんがエピナスチンなどの花粉症薬を使用した場合は平均2.7ヶ月で自然妊娠に至っていた。また多因子分析から花粉症合併症例は3.3倍再発が多いが(95%信頼区間;1.255-8.407)、3.9倍自然妊娠も多いという結果になった(95%信頼区間;1.065-15.007)。

ト嚢胞の花粉症合併例は、再発のハイリスクになるが、妊娠に関しては花粉症薬のためか早期自然妊娠しやすい。花粉症例で再発が多いことを指摘したのは本研究が初めてである。当院の内膜症症例の花粉症頻度は3割で、一般の頻度とかわらない。花粉症患者が術後に妊娠しやすくなる理由は何か？花粉症患者が手術後に再発しやすくなるメカニズムは何か？以上の疑問を受けて、現在、自然妊娠しやすい術式を開発中であり、病変のアポトーシス抵抗性からの解放も今後続けて検討していきたい。

#### 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 4 件)

1) 卵巣チョコレート嚢胞の術後妊娠と花粉症と術後再発の関連性

五十嵐敏雄、草本朱里、森岡将来、鈴木陽介、中村寛江、神尊貴裕、中村泰昭、富尾賢介、梁 善光

日エンドメトリオーシス会誌 2018 in press

(査読なし)

2) 卵巣チョコレート嚢胞術後再発の病態には花粉症が関与する

草本朱里、五十嵐敏雄、森岡将来、鈴木陽介、中村寛江、神尊貴裕、富尾賢介、中村泰昭、梁 善光

日エンドメトリオーシス会誌 2018 in press

(査読なし)

3) 卵巣チョコレート嚢胞内 3-Ethylpyridine (CD44 と Tenascin のインヒビター) 注入療法 五十嵐敏雄、五十嵐茂雄、安部由美子、梁 善光、五十嵐正雄

日エンドメトリオーシス会誌

2016;37:125-128

(査読なし)

4) 子宮内膜症性卵巣嚢胞の術後自然妊娠に寄与する因子についての検討

五十嵐敏雄、森岡 将来、馬場 聡、佐川 義英、古村 絢子、中村 寛江、中村 泰昭、鶴賀 哲史、林 正路、梁 善光

日エンドメトリオーシス会誌 2016;37:

106-109 2016年7月

(査読なし)

[学会発表](計 8 件)

1) 2018年3月19日 第72回上総産婦人科臨床検討会

卵巣チョコレート嚢胞と花粉症合併の関連性 五十嵐敏雄

2) 2018年1月 第39回日本エンドメトリオーシス学会(京都)

卵巣チョコレート嚢胞の術後妊娠と花粉症と術後再発の関連性

五十嵐敏雄、草本朱里、森岡将来、鈴木陽介、中村寛江、神尊貴裕、中村泰昭、富尾賢介、梁 善光

3) 2018年1月 第39回日本エンドメトリオーシス学会(京都)

卵巣チョコレート嚢胞術後再発の病態には花粉症が関与する

草本朱里、五十嵐敏雄、森岡将来、鈴木陽介、中村寛江、神尊貴裕、富尾賢介、中村泰昭、梁 善光

4) Epinastine, a histamine H1 receptor antagonist, may contribute to natural conception in the women with pollinosis and endometrioma following surgeries.

17-20 MAY 2017 13th World Congress on Endometriosis in Vancouver

Toshio Igarashi, Akari Kusamoto, Masaki Morioka, Hiroe Nakamura, Takahiro Koso, Yasuaki Nakamura, Tetsushi Tsuruga, Masaru Hayashi, Shan-Guang Liang.

5) 2016年10月4日 第16回千葉リプロダクション研究会(千葉)

子宮内膜症性卵巣嚢胞の術後に自然妊娠した群としていない群についての検討

五十嵐敏雄、森岡将来、馬場聡、佐川義英、古村絢子、中村泰昭、鶴賀哲史、林正路、梁善光

6) 2016年1月24日 第37回 日本エンドメトリオーシス学会(熊本)

卵巣チョコレート嚢胞内 3-Ethylpyridine (CD44 と Tenascin のインヒビター) 注入療法

五十嵐敏雄、五十嵐茂雄、安部由美子、梁善光、五十嵐正雄

7) 2016年1月24日 第37回 日本エンドメトリオーシス学会(熊本)

子宮内膜症性卵巣嚢胞の術後自然妊娠に寄与する因子についての検討

五十嵐敏雄、森岡将来、馬場聡、佐川義英、古村絢子、中村寛江、中村泰昭、鶴賀哲史、林正路、梁善光

8) 2015年7月4日 第149回 関東生殖医学会(東京)

子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出術後の自然妊娠に寄与する因子についての検討

五十嵐敏雄、森岡将来、馬場聡、佐川義英、古村絢子、中村泰昭、鶴賀哲史、林正路、梁善光

[図書](計 0 件)

〔産業財産権〕なし

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 五十嵐 敏雄  
( IGARASHI, TOSHIO )  
帝京大学・医学部・病院教授  
研究者番号：10311622

(2)研究分担者  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：

(4)研究協力者 五十嵐 正雄  
( IGARASHI, MASAO )  
群馬大学・医学部・名誉教授