様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科研費
KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ６ 月 ２９ 日現在

機関番号：３３９２０
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｋ１１３０２

研究課題名（和文）子宮内膜症女性の心血管疾患発症予防のための新しいホルモン療法の開発

研究課題名（英文）Hormone therapy to reduce the risk of cardiovascular disease in women with endometriosis

研究代表者
若槻　明彦（Wakatsuki, Akihiko）

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：９０１９１７１７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,300,000円

研究成果の概要（和文）：子宮内膜症女性は血管内皮機能が低下しており、心血管疾患（CVD）リスクが上昇する。本研究で、エストロゲン欠乏はテストステロン活性を上昇させ、血管内皮機能の低下に関与することが示された。またプロゲスチンに含有されるテストステロン作用は低用量避妊薬(OC)・低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬(LEP)およびプロゲスチン単独療法においても血管内皮機能やHDLコレステロールを低下させることが明らかになった。以上から、テストステロンはCVD発症に促進的に作用することが示された。子宮内膜症女性に対するホルモン治療の際、テストステロン作用がCVDリスクにどのような影響を及ぼすかは更なる研究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義
国内外の研究で子宮内膜症がCVDリスクであることが報告されている。子宮内膜症は性成熟期女性の10%程度が有するとされており、約200-300万人と推定されている。一方、子宮内膜症の治療の中心は月経痛のため、高頻度でOC・LEPやプロゲスチン単独療法などホルモン治療が行われるが、プロゲスチンに含有するテストステロン作用が血管内皮機能や脂質に悪影響を与え、CVDリスクを上昇させる可能性があることを本研究で初めて明らかにした。本研究成果は、子宮内膜症女性のCVD発症予防を目的としたホルモン治療の確立にもつながり、学術的のみならず社会的意義をも有すると考える。

研究成果の概要（英文）：Because of inhibited vascular endothelial reactivity, women with endometriosis may be at risk of cardiovascular disease. Androgen is known to oppose anti-atherogenic effects of estrogen. In the present study, we investigated whether intrinsic testosterone activity or androgenic progestin can affect endothelial function and plasma lipids in such women. Results showed that estrogen deficiency induced increased testosterone activity that may be associated with inhibited vascular endothelial function. In addition, androgenic properties of progestin containing estrogen/progestin or progestin therapy may be responsible for inhibiting endothelial vascular function and lowering HDL cholesterol. These data indicate that enhanced testosterone activity may increase the risk of cardiovascular disease in women with endometriosis. Further studies are needed to evaluate the effects of androgenic properties of progestins on the risk of cardiovascular disease in such women.

研究分野：医歯薬学

キーワード：子宮内膜症　血管内皮機能　脂質　低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬　黄体ホルモン療法　エストロゲン　テストステロン

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

（１）子宮内膜症は CVD リスクである：子宮内膜症は、月経痛、慢性腹痛などの症状を伴うため、就業困難となる症例も多く、女性の QOL を低下させる代表的な疾患である。また、不妊症を高率に合併することも社会的に大きな問題である。子宮内膜症の頻度は性成熟女性の約 10%で、推定 200～300 万人存在するとされている。内膜症の基本病態は組織炎症の存在であり、これまでは発症機序の解明や病態解析、さらには月経痛に対する治療方法などが研究の中心であった。一方、炎症の活性化は、動脈硬化性疾患へ進展する際に、最も早期で鋭敏に反映する血管内皮機能を低下させ、その後の CVD の発症につながる。内膜症の場合、発症の平均年齢が 30 才前後であることから、閉経までの約 20 年間の長期間にわたり炎症にさらされることになる。従って我々は内膜症による慢性的な炎症の持続が血管内皮機能を傷害し、CVD 発症リスクになるとの仮説を立てた。我々はすでに内膜症女性では酸化ストレスや血管炎症の亢進、さらには ADMA の上昇などにより、血管内皮機能が傷害されていることを明らかにしている(3)。また、我々の研究成果はその後の複数の臨床研究の追試により同様の結果が確認されている(4,5)。我々が行なった Japan Nurses' Health Study によると、内膜症の既往女性では閉経後に脳梗塞、一過性脳虚血、狭心症発症の多いことが示され、子宮内膜症は将来の CVD リスクであることが明らかになっている(1)。この本邦での報告をもとに海外で追試された Nurses' Health Study により、子宮内膜症は閉経前から冠動脈疾患リスクが高率であることも証明されている(2)。

（２）プロゲスチンに含有するテストステロン作用は CVD リスクを上昇させる可能性がある：子宮内膜症の月経痛改善目的に OC・LEP、プロゲスチン製剤が有効であることから広く使用されている。これまで我々は閉経後女性のホルモン補充療法(HRT)の際、プロゲスチンに含有するテストステロン作用がエストロゲンの血管内皮機能や脂質代謝改善効果を相殺することを報告してきた(6)。またテストステロンはインスリン抵抗性をも惹起させることもわかっている。閉経後女性を対象とした臨床試験では、テストステロン/エストロゲン比の高い群は CVD 発症が高率であることや、テストステロン投与は血管の石灰化を促進することも報告されており、テストステロンが動脈硬化性疾患に促進的に作用する可能性が考えられる。従って、子宮内膜症女性へのホルモン治療の際、CVD リスクの観点からテストステロン作用の関与を検討する必要があると考えた。

(参考論文)

1. Kinugasa S et al. Atherosclerosis 2011;219:784-8.

2. Santoro L et al. Hum Reprod 2012;27:1320-6.

3. Tani A et al. J Obstet Gynaecol. 2015;24:1-5.

4. Nagai K et al. BMJ Open, 2015;5:e006360.

5. Mu F et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2016;9:257-64

２．研究の目的

本研究は、子宮内膜症女性を対象として、内因性のテストステロン活性の変化が脂質や血管内皮機能に与える影響を検討することと、OC・LEPやプロゲスチン製剤に含有するテストステロン作用がこれらのパラメーターにどのように影響するかも検討し、子宮内膜症女性の CVD リスク低下を目的としたホルモン治療を確立することが目的である。

３．研究の方法

子宮内膜症女性を対象とし、

(1)Gn-RHa製剤を６ヶ月間投与し、低エストロゲンとした場合の内分泌環境を検討するために、血中エストロゲンやテストステロン活性として遊離テストステロンを測定する。同時に、血管内皮機能を測定する目的で、超音波で前腕動脈の血管拡張反応(flow-mediated vasodilation:FMD)、さらには LDL コレステロールや HDL コレステロールなどの脂質を測定し、投与前後のホルモンの変化とこれらのパラメーターの変化との関連性を検討する。

(2) テストステロンを含有するプロゲスチンと含有しないプロゲスチンの LEP を投与し、各々の LEP 投与前後で総テストステロンと SHBG から計算され、テストステロンを理論的に数値化された free androgen index (FAI)を算出する。さらに LEP 投与が FMD、脂質に与える影響を検討し、テストステロン強度との関連性を検討する。

(3) プロゲスチン単独療法において、テストステロン作用を有するプロゲスチン製剤と有さないプロゲスチン製剤を投与し、投与前後で遊離テストステロン、FAI を計算し、テストステロン活性の変化と血管拡張反応、脂質の変化との関連性を検討する。

４．研究成果

(1) Gn-RHa 投与後、E2 と FSH は著明に低下したが、遊離テストステロンは 1.09±0.23 to 1.29±0.33 ng/mL と有意に上昇した。総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロールは変化なかったが、LDL コレステロールは 101.5±19.8 to 120.9±24.5 mg/dL と有意に上昇し、FMD は 10.2±3.3 to 7.3±3.6 %と有意に低下した。Gn-RHa 投与前後の遊離テストステロンの変化量は FMD の変化量と有意の負の相関(r = 0.49)を認めたが、LDL コレステロールの変化量との間には関連性はなかった。

以上の成績から、低エストロゲン環境になるとテストステロン活性が上昇することが示された。これまでの報告では、閉経後のエストロゲン低下が血管内皮機能を低下させ、LDL コレステロールを上昇させるといわれている。しかし、遊離テストステロンの変化量と血管内皮機能の変化量に負の相関があるが、LDL コレステロールとは関連性がないことから、血管内皮機能の低下は、低エストロゲン環境に加え、テストステロン活性の上昇も関与している可能性が本研究より示唆された。

(2) プロゲスチンにテストステロン作用を含有するテストステロン(+)LEP の場合、FAI は 0.80±0.17 to 1.23±0.15 と有意に上昇し、テストステロン(−) LEP では、逆に 0.66±0.13 to 0.18±0.04 と有意に低下した。LDL コレステロールは両 LEP とも有意に低下した。HDL コレステロールはテストステロン(+)LEP で 67.6±2.6 to 62.9±2.8 mg/dL と有意に低下したが、テストステロン(−) LEP では 67.9±2.7 to 78.6±3.2 mg/dL と逆に有意に上昇した。FMD はテストステロン(+)LEP で変化なかったが、テストステロン(−)LEP では 5.6±0.8 to 10.8±1.2 %と有意に上昇した。LEP 投与前後の FAI の変化量は FMD（r = -0.36）および HDL コレステロール（r = -0.42）の変化量と有意の負の相関を認めた。

従って、テストステロン作用を有するプロゲスチンは、エストロゲンの LDL コレステロール低下作用には影響しないが、血管内皮機能改善効果と HDL コレステロール上昇作用を相殺することが示された。また、それらの悪影響はテストステロン作用の強度と関連することも明らかになった。

(3) テストステロン作用を有するプロゲスチンと有さないプロゲスチンを使用した黄体ホルモン療法を行った。テストステロン(+)プロゲスチンでは、総コレステロール、LDL コレステロールには変化なかったが、遊離テストステロンは 1.13±0.15 to 1.73±0.32 pg/ml、血中のアンドロゲン活性の指標である FAI は 0.66±0.21 to 1.59±0.52 と上昇し、HDL コレステロールは 70.0±15.3 to 58.3±15.1 mg/dl、FMD は 5.7±1.3 to 3.6±1.1 %と低下した。テストステロン(−)プロゲスチンでは、脂質、FMD に明らかな変化はなかった。

黄体ホルモン単独療法の結果からも、テストステロン(+)プロゲスチンで遊離テストステロンと FAI は上昇し、HDL コレステロールと FMD は低下したことから、テストステロン作用は HDL コレステロールを低下し、血管内皮機能を抑制することが示された。

以上の成績から、テストステロン作用は動脈硬化に促進的に作用する可能性が示唆された。従って、子宮内膜症女性にホルモン治療を行うにあたり、月経痛や不妊症のみならず、CVD リスク予防も考慮したホルモン治療を行う必要がある。今後、子宮内膜症女性に対するホルモン治療において、テストステロン作用が CVD 発症に及ぼす影響についてはさらなる研究が必要である。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計9件（うち招待講演　3件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 篠原康一、二井 章太，若槻 明彦
２．発表標題 子宮内膜症女性に対する低用量エストロゲン・プロゲスチン製剤の内皮機能改善効果とfree androgen indexの関連性
３．学会等名 第69回日本産科婦人科学会学術講演会
４．発表年 2017年

１．発表者名 二井章太、篠原康一、若槻明彦
２．発表標題 子宮内膜症のホルモン治療において男性ホルモン作用は脂質代謝に悪影響を及ぼす　LEPの合成プロゲスチンに注目して
３．学会等名 第32回日本女性医学学会学術集会
４．発表年 2017年

１．発表者名 若槻明彦
２．発表標題 女性のトータルヘルスケアのためのホルモン療法ー子宮内膜症女性に対するOC・LEPの選択ー
３．学会等名 平成30年度第2回福岡県産婦人科医会福岡ブロック会学術講演会（招待講演）
４．発表年 2018年

１．発表者名 篠原康一、二井章太、若槻明彦
２．発表標題 「子宮内膜症と女性医学」低用量エストロゲン･プロゲスチン製剤がLDL代謝と脂質合成／吸収マーカーに及ぼす影響
３．学会等名 第39回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会
４．発表年 2018年

１．発表者名
若槻明彦

２．発表標題
DRSP含有LEP連続投与のベネフィット～心血管疾患リスクの観点から考える～

３．学会等名
第71回中国四国産科婦人科学会学術講演会（招待講演）

４．発表年
2018年

１．発表者名
花井 莉菜，篠原 康一，若槻 明彦

２．発表標題
子宮内膜症女性に対するGnRHa療法が,LDL代謝と脂質合成・吸収マーカーに及ぼす影響

３．学会等名
第７１回日本産科婦人科学会学術講演会

４．発表年
2019年

１．発表者名
櫻田 昂大，篠原 康一，若槻 明彦

２．発表標題
子宮内膜症患者に対する低用量エストロゲン・プロゲスチン製剤がLDL代謝と脂質合成・吸収マーカーに及ぼす影響

３．学会等名
第７１回日本産科婦人科学会学術講演会

４．発表年
2019年

１．発表者名
篠原康一、櫻田昂大、若槻明彦

２．発表標題
ジエノゲストの長期投与が子宮内膜症女性のテストステロン活性と血管内皮機能に及ぼす影響

３．学会等名
第34回日本女性医学学会学術集会

４．発表年
2019年

１．発表者名 若槻明彦
２．発表標題 子宮内膜症と心血管疾患
３．学会等名 第41回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会（招待講演）
４．発表年 2020年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考