

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：24303

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22983

研究課題名(和文)子宮内膜症とそのホルモン治療が動脈硬化関連バイオマーカーに及ぼす影響について

研究課題名(英文) Atherosclerosis-Related Biomarkers in Women with Endometriosis: The Effects of Dienogest and Oral Contraceptive Therapy

研究代表者

前田 英子 (Maeda, Eiko)

京都府立医科大学・医学部附属病院・専攻医

研究者番号：30883011

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では子宮内膜症患者と対照群で炎症・酸化ストレスマーカー、動脈硬化性指標を測定した。トリグリセライドは非疾患群・未治療群・DNG群よりもLEP群で高かった。log高感度CRPは、非疾患群よりも未治療群で高く、LEP群でさらに増加した。血清d-ROMs値は非疾患群よりも未治療群で高く、LEP群でさらに増加したが、DNG群では非疾患群、未治療群とも有意差はなかった。酸化LDLは、全群間で差はなかった。全群間で年齢調整CAVIおよびABIに有意差は認めなかった。スピアマンの順位相関係数では、LEPの投与期間とCAVIの間に正の相関関係を認めたと、DNGの投与期間とCAVIに相関関係はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

未治療子宮内膜症女性では、炎症および酸化ストレスマーカーが増加し、OCによりこれらはさらに増加するが、DNGでは有意差は認めないことが示された。さらに、DNG治療とOC治療では動脈硬化指数には変化はなかったが、子宮内膜症に対するOCの投与期間と動脈硬化性変化には正の相関があることが明らかとなった。これらの結果から、子宮内膜症治療において、DNGはアテローム性動脈硬化のリスクを高めることなく投与が可能であると考えられ、また、OC投与期間中は動脈硬化関連マーカーの定期的な観察が望ましいと考えられた。このように、子宮内膜症に対する内分泌治療が動脈硬化に及ぼす影響を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：109 women with endometriosis and 42 control women without endometriosis were enrolled. The endometriosis group was divided into the untreated (n = 34), DNG therapy (n = 33), and LEP therapy (n = 42) groups. Lipid profile serum levels, inflammatory markers, oxidative stress markers, and atherosclerosis indicators (cardio-ankle vascular index [CAVI] and ankle-brachial pressure index [ABI]) were measured.

Triglyceride levels were higher in the LEP group than in the other three groups. Regarding markers of inflammation and oxidative stress, log high-sensitivity C-reactive protein and diacron-reactive oxygen metabolites levels were higher in the untreated group than in the control group, and these markers were further increased in the LEP group, but not in the DNG group. There was no difference in the CAVI and ABI among all groups. Spearman correlation revealed a positive correlation between duration of LEP therapy and CAVI, but no correlation between the duration of DNG therapy and CAVI.

研究分野：産婦人科

キーワード：子宮内膜症 動脈硬化 酸化ストレス 炎症 内分泌治療

1. 研究開始当初の背景

女性の死因は悪性新生物を上回り心血管疾患が第1位である。この原因となるのがアテローム動脈硬化である。脂質異常症、糖尿病、高血圧といった生活習慣病や喫煙が動脈硬化の危険因子であるのは周知の事実であるが、子宮内膜症の既往も将来の心血管疾患の危険因子であることはあまり知られていない。

子宮内膜症とは、腹腔内に逆流した月経血と共に子宮内膜またはその類似物質が子宮以外の部位で増殖、発育、機能することによって生じる慢性炎症性疾患である。近年、子宮内膜症が血管内皮機能障害、動脈硬化、将来の心血管疾患のリスクを増加させることが大規模コホート研究により示され¹⁾、その要因は、慢性炎症や酸化ストレスの増加、脂質プロファイルの異常とされる。このように、従来、骨盤内の炎症とされていた子宮内膜症が全身疾患と関連することが明らかとなってきた。子宮内膜症の薬物療法を中心とするホルモン治療には、低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬(LEP)と、第4世代黄体ホルモン製剤であるジエノゲスト(DNG)がある。これらは子宮内膜症抑制作用を示し病巣局所の炎症を制御し症状を軽減する。では、子宮内膜症においてDNGあるいはLEPによるホルモン治療で子宮内膜症が改善すると、動脈硬化のリスクも改善するのだろうか。研究代表者らはこれまでに患者を対象として、子宮内膜症では高感度CRPおよび酸化ストレスマーカーが増加しており、これらはLEPでさらに増加すること、さらに、LEPの投与期間が長くなると動脈硬化性指標が上昇することを報告した²⁾。

心血管危険因子の1つである子宮内膜症とその治療が、炎症反応、酸化ストレスなど動脈硬化関連マーカーに及ぼす影響を解明することで、子宮内膜症患者の動脈硬化への早期介入、心血管イベントの予防を織り込んだ子宮内膜症ホルモン治療管理戦略を提唱する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、子宮内膜症に対するホルモン治療が動脈硬化に及ぼす影響を解明し、効果的な治療管理を提唱することである。我々は子宮内膜症では炎症や酸化ストレスが増加し、これらがLEPでさらに増加すること、LEPの投与期間が長くなると動脈硬化性指標が上昇することをすでに明らかにしている。これまでのところ、合成ホルモン剤と血管内皮機能への影響は報告されているが、インスリン抵抗性についての報告はない。本研究では臨床研究にて患者を対象として炎症・酸化ストレスマーカー、動脈硬化性指標を測定する。

3. 研究の方法

本研究のデザインは、横断研究である。対象は、当科通院中の20歳から50歳までの月経を有する女性のうち、DNGあるいはLEPによるホルモン治療の適応となる子宮内膜症患者で、妊娠、がんの既往、心血管疾患の既往、静脈血栓症の既往、薬物治療中の高血圧・脂質異常症・糖尿病などを除外する。子宮内膜症のない群、すなわち健常ボランティアや検診受検者は非疾患群とした。子宮内膜症のある群は治療に応じて未治療群、DNG群、LEP群に分類した。未治療群には、手術予定患者、不妊治療を優先するため内分泌治療の対象とならなかった患者、内分泌治療を開始する前の患者が含まれる。さらに、慢性骨盤痛を認め臨床的に深部子宮内膜症が疑われる患者にはDNGによる内分泌治療、それ以外にはLEPによる内分泌治療を施行しており、これらをそれぞれDNG群、LEP群として分類した。なお、子宮内膜症とは、経膈超音波やMRIにより臨床的に診断された片側あるいは両側の卵巣子宮内膜症性嚢胞と定義した。

これらに対して、

1) 血清脂質プロファイル(総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセライド)

2) 炎症マーカーとして高感度CRP

3) 酸化ストレスマーカーとして、酸化LDLおよびdiacron-reactive oxygen metabolites(d-ROMs)テスト

4) 動脈硬化の指標として心臓足首血管指数(CAVI)および足関節上腕血圧比(ABI)の測定を行った。

4. 研究成果

患者背景は、年齢が、内分泌治療を行なっている群で高値であったが、身長、体重、BMI、妊娠回数、出産回数に差はなく、DNG治療期間の中央値は28か月で、LEPは32.5か月であった。拡張期血圧は、DNG群、LEP群で、非疾患群よりも高値であった。Hbは未治療の子宮内膜症で低値で、内膜症に特徴的なマーカーであるCA19-9とCA125は、未治療の子宮内膜症において高値であった。これらに対し、血清脂質プロファイル、炎症マーカー、酸化ストレスマーカー、動脈硬化指標を測定した。

1) 血清脂質プロファイル

総コレステロールは、DNG群で非疾患群よりも低下していた。トリグリセライドがLEP群で増加していた(図1)。

2) 炎症マーカー(高感度CRP)

Log 高感度 CRP は、非疾患群よりも未治療群で有意に増加し、LEP 群ではさらに増加していた。一方、DNG 群では、非疾患群とも、未治療群とも有意差は認めなかった。この結果から、子宮内膜症が炎症性疾患であることを反映して、未治療群で炎症が増加していること、LEP では内膜症の症状緩和が起こるにもかかわらずさらに炎症は増加していることが示された(図2)。

3)酸化ストレスマーカー(血清 d-ROMs 値と酸化 LDL)

炎症マーカーと同様、d-ROMs は、非疾患群よりも未治療群で有意に増加し、LEP 群ではさらに増加していた。一方、DNG 群では、非疾患群とも、未治療群とも有意差は認めなかった。酸化 LDL は、これらの4群間で有意差はなかった。以前からの報告と同様、未治療群において酸化ストレスが亢進していること、今回の結果より、LEP では酸化ストレスがさらに促進されることが示された(図3)。

図2.

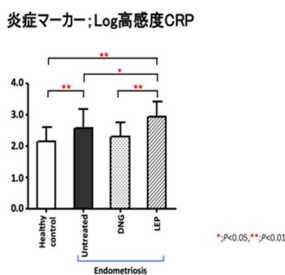


図1. 血清脂質プロファイル

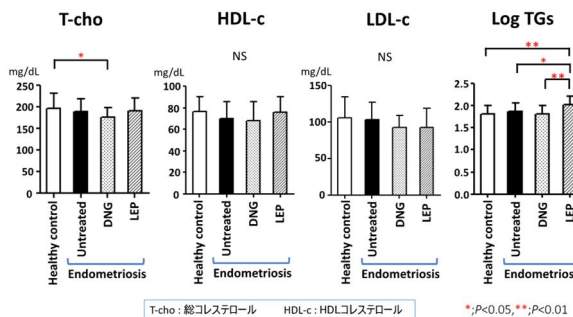
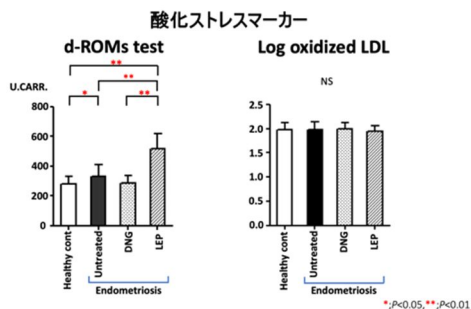


図3.



4)動脈硬化指標(CAVI・ABI)

CAVI とそれぞれの変数とに関する重回帰分析の結果、全被験者の分析では、CAVI は年齢、BMI、トリグリセライドに相関があり、全子宮内膜症患者では、CAVI は年齢、BMI と相関していた。酸化ストレスやDNGの投与や、LEPの投与は、CAVI との関連は認め

図4.

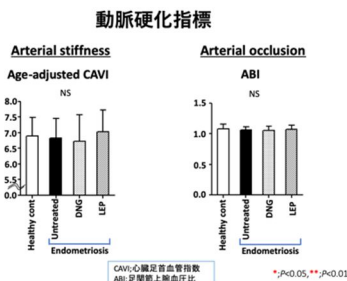
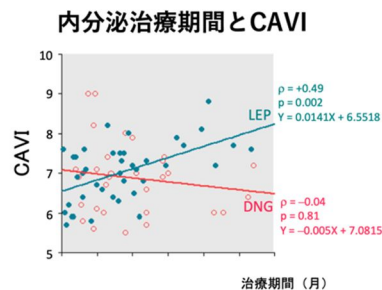


図5.



なかった。年齢が、主要な独立した予測因子であり、CAVI は年齢にて調整を行い解析したところ年齢調整後の CAVI、ABI とともに4群間で有意な差は認めなかった(図4)。治療期間で検討すると、LEPの治療期間が長くなればなるほど CAVI は上昇するが、対照的に、DNGでは治療期間が長くなっても CAVI には変化はなかった(図5)。

5)以上の結果より、高感度 CRP と d-ROMs は、非疾患群よりも未治療の子宮内膜症女性で有意に増加し、LEP 群ではこれらのマーカーはさらに増加したが、DNG 群では増加しなかった。また、動脈硬化の指標に変化はなかったが、LEP 投与期間と動脈硬化性変化の指標との間には正の相関があった。子宮内膜症に対して、DNGは動脈硬化症のリスクを高めることなく使用でき、また、LEP 投与期間中は動脈硬化関連マーカーの定期的な観察が望ましいと考えられた。

< 引用文献 >

- 1) Endometriosis and Risk of Coronary Heart Disease.
Fan Mu, et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(3):257-64.
- 2) Atherosclerosis-related biomarkers in women with endometriosis: The effects of dienogest and oral contraceptive therapy.
Maeda E, et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2020;7:100108.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Maeda Eiko, Koshihara Akemi, Mori Taisuke, Ito Fumitake, Kataoka Hisashi, Okimura Hiroyuki, Sugahara Takuya, Tarumi Yosuke, Kusuki Izumi, Khan Khaleque N., Kitawaki Jo	4. 巻 7
2. 論文標題 Atherosclerosis-related biomarkers in women with endometriosis: The effects of dienogest and oral contraceptive therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X	6. 最初と最後の頁 100108 ~ 100108
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.eurox.2020.100108	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------