

氏名

原田 龍介

【目的】子宮内膜症は月経困難症、月経過多、慢性腹痛などの症状に関連している婦人科疾患である。我々はこれまで子宮内膜症女性の血管内皮機能の低下には、血管炎症の亢進や内因性 NOS 抑制因子 (ADMA) の上昇が密接に関与することを報告してきた。gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa)療法はエストロゲン低下作用を有し、子宮内膜症の病巣縮小に有効である。一方、エストロゲンの低下は血管内皮機能を低下させると報告されており、子宮内膜症女性の血管内皮機能はさらに低下する可能性が考えられる。今回、子宮内膜症女性における GnRHa 療法が血管内皮機能に与える影響を検討し、その機序を解明する目的で、血管内皮機能に影響する内因性 NOS 抑制因子 (ADMA)、糖脂質代謝、血管炎症マーカー、酸化ストレスマーカー等の変化も検討した。

【方法】愛知医科大学病院にてインフォームドコンセントを得た子宮内膜症女性群 17 人を対象として以下の検討を行った。子宮内膜症女性群には毎月 1.88mg GnRHa (リュープロレリン酢酸塩) の皮下注射を 6 ヶ月間行い、GnRHa による治療前と 3 ヶ月および 6 ヶ月後に採血を行った。採血項目はエストラジオール (E2)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、CA125、脂質、グルコース、インスリン、HOMA-R、炎症マーカーとして、高感度 CRP (hs-CRP)、血清アミロイド蛋白 A (SAA)、および IL-6、また、細胞間接着分子 (ICAM-1)、血管細胞接着分子 (VCAM-1)、および E-selectin、内因性 NOS 抑制因子 (ADMA)、酸化ストレスマーカーとして活性酸素代謝物の d-ROMs (diacron-reactive oxygen metabolites)、抗酸化因子の指標の BAP (biological antioxidant potential) も測定した。また、前腕部を 5 分間駆血し、その前後での上腕動脈の血管拡張率 (FMD) を測定し、血管内皮機能の指標とした。

【結果】血中 E2 と FSH は治療 3 ヶ月で有意に低下した。FMD は治療 3 ヶ月後で $8.93 \pm 1.01\%$ から $6.97 \pm 0.93\%$ へ 6 ヶ月後で $6.35 \pm 0.97\%$ と有意に低下した。ADMA は治療後 6 ヶ月で $380.6 \pm 16.2 \text{ pmol/L}$ から $455.0 \pm 17.9 \text{ pmol/L}$ と有意に増加した。LDL コレステロールも GnRHa 療法 3 ヶ月後で $96.7 \pm 5.2 \text{ mg/dL}$ から $108.2 \pm 6.4 \text{ mg/dL}$ へ 6 ヶ月後で $113.3 \pm 9.6 \text{ mg/dL}$ ($P < 0.0001$) と有意に増加した。炎症マーカーについては、GnRHa 療法は SAA を変化させなかったが、hs-CRP や IL-6 を治療後 3 ヶ月、6 ヶ月で有意に減少させた。細胞接着分子については ICAM-1、VCAM-1 および E-selectin はいずれも治療後 3 ヶ月、6 ヶ月で有意に増加した。GnRHa 療法での酸化ストレスマーカーの d-ROMs や BAP、インスリンおよびグルコースに有意な変化は認めなかった。

【結論】GnRHa 療法は抗炎症作用を有するが、エストロゲン低下による ADMA、細胞接着分子および LDL コレステロールの上昇がその良好な効果を相殺し、子宮内膜症の女性における血管内皮機能を低下させることが示された。従って、長期間の GnRHa の投与は、子宮内膜症女性の血管内皮機能をさらに低下させ、将来の心血管系疾患のリスクとなりうることを考えられた。