

(様式4)

学位論文の内容の要旨

小林 未央 印

(学位論文のタイトル)

Serum leucine-rich α -2 glycoprotein as a possible marker for inflammatory status in endometriosis

(子宮内膜症における炎症状態マーカーとしての血清ロイシンリッチ α -2グリコプロテイン)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

1. 背景と目的

子宮内膜症は生殖可能年齢女性の約10%に発症する、一般的な疾患である。子宮外の子宮内膜様組織による局所的な炎症が慢性的に進行し、月経困難症、慢性骨盤痛、さらには卵巣組織周囲の線維化に伴う不妊症を生じ、女性のQOL低下につながる。

初期の微小な子宮内膜症病変を診断するには腹腔鏡検査が必要だが、侵襲性の高さから診断的手術は減少の傾向にあり、経膈超音波断層法やMRIによる画像診断が汎用されている。しかし、これらの画像検査で診断に至るまでには8~10年を要すると報告されており、診断の遅れが問題である。診断の遅れを解消すべく、より侵襲が少なく、現実的な診断マーカーが求められるが、現在、感度・特異度の高いマーカーはない。

ロイシンリッチ α -2グリコプロテイン(LRG)は炎症性サイトカインに応答してマクロファージや肝細胞など様々な細胞で産生され、潰瘍性大腸炎や関節リウマチをはじめとする炎症性疾患のマーカーとして有用であることが確認されている。そこで本研究では、子宮内膜症女性における血清LRGレベルを調査し、診断マーカーとしての有用性を評価することを目的とした。

2. 対象と方法

2019年1月から2022年1月までに群馬大学医学部附属病院を受診した子宮内膜症性嚢胞症例を対象とした。対照は子宮内膜症のない良性卵巣腫瘍、および生殖補助医療を受けた卵巣疾患のない不妊女性とした。手術前後1ヶ月で血清サンプルを採取し、保存血清を用いて血清LRG濃度を測定した。ホルモン療法前後の評価には、既存の報告(Muraoka A et al. Impact of pe

rioperative use of GnRH agonist or dienogest on ovarian reserve after cystectomy for endometriomas: a randomized controlled trial.

Reprod Biol Endocrinol. 2021;19(1):179)より、ジエノゲスト 2 mg/日を術前2ヶ月、術後6ヶ月間投与した症例の保存血清を使用した。また、手術で摘出した子宮内膜症組織より組織サンプルを採取し、ウエスタンブロッティングでLRG発現を評価した。

統計分析はStatistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows (バージョン22.0; International Business Machines Corporation) を用いて行った。

3. 結果

95例（対照群30例、良性卵巣腫瘍群22例、子宮内膜症群43例）を解析した。LRG濃度の平均±標準偏差/中央値は、対照群、良性卵巣腫瘍群、子宮内膜症群でそれぞれ $57.8 \pm 22.3/57.8$ 、 $65.1 \pm 27.0/63.4$ 、 $80.0 \pm 36.3/74.4 \mu\text{g/mL}$ であった。血清LRG値は子宮内膜症群で有意に高値であった ($p=0.0265$ vs. 良性卵巣腫瘍群; $p=0.0028$ vs. 対照群)。ROC曲線を用いてLRGの診断精度を評価した。子宮内膜症鑑別のためのカットオフ値は $65.1 \mu\text{g/mL}$ であった。感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率は、それぞれ0.698、0.673、0.638、0.729であった。

子宮内膜症で手術を受けた26例において、術前および術後1ヵ月の血清LRG値の平均±SD/中央値は、それぞれ $77.8 \pm 29.8/73.1$ および $69.3 \pm 20.1/71.9 \mu\text{g/mL}$ であった。血清LRG値は術後で有意に低下した ($p=0.0484$)。またジエノゲストを投与した10例の血清LRG変化を連続的に評価した。開始前、投与後1、3、6ヵ月の血清LRGの中央値（四分位範囲）は、それぞれ75.6 (68.9–81.2)、56.8 (54.9–72.5)、49.1 (45.9–60.5)、39.2 (32.6–50.6) $\mu\text{g/mL}$ であり、投与開始後に一貫して減少傾向を示した。さらに、子宮内膜症組織と正常子宮内膜におけるLRG発現を比較した。ウエスタンブロッティングの結果、子宮内膜症組織では正常子宮内膜と比較してLRG発現が有意に増加していた。

4. 考察

子宮内膜症群の血清LRG値は、子宮内膜症のない不妊女性、その他の良性卵巣腫瘍群に比較し有意に高値であった。さらに手術前後のジエノゲスト投与により、血清LRG値が連続的に低下することが示された。術前、術後の比較においても、術後の血清LRG値は有意に低下した。この結果は、血清LRGが子宮内膜症の検出や炎症状態の評価に有用であることを示唆している。血清LRGは潰瘍性大腸炎など他の炎症性疾患でも上昇するが、生殖年齢女性

においては子宮内膜症の有病率がより高く、子宮内膜症の補助的診断マーカーとしても有用であると考えられる。

ウエスタンブロッティングの結果より、子宮内膜症組織におけるLRG発現は、正常子宮内膜よりはるかに強いことも明らかになった。しかし本研究においては子宮内膜症組織におけるLRG産生機序については調査できていない。今後、子宮内膜症におけるLRGの産生機序や、病態生理と関連した機能解析を進めることで、LRGの診断マーカーとしての意義について理解できるだろう。

5. 結論

血清LRG値は子宮内膜症において有意に上昇し、手術やホルモン療法における反応性の指標として用いることができる。子宮内膜症の病態生理と関連したLRGの局所的、全身的機能の解析をさらに進めることで、子宮内膜症の診断マーカーとしての意義が理解できると期待される。