

## 〔一般演題／基礎3〕

## 子宮内膜症重症度マーカーとしての血清オステオポンチン値

- 1) 自治医科大学附属さいたま医療センター産婦人科
- 2) 名瀬徳州会病院産婦人科
- 3) 自治医科大学産婦人科

根津 幸穂<sup>1)</sup>, 小田切幸平<sup>2)</sup>, 浅尾 有紀<sup>1)</sup>  
林 由梨<sup>1)</sup>, 藤原 寛行<sup>3)</sup>, 今野 良<sup>1)</sup>

## 緒 言

子宮内膜症の確定診断や重症度分類は腹腔内所見にて行われるが、病変を推定するための血清マーカーとしてはCA125, CA19-9などの腫瘍マーカー、およびIL-6, TNFなどのサイトカインが検討されている[1-3]。現在のところ、CA125が最も感度、特異度が高いとされているが、月経周期における変動や卵巣癌、子宮筋腫、骨盤内炎症においても上昇するため、CA125単独での評価は困難である。

オステオポンチン(OPN)は卵巣癌において血清腫瘍マーカーとしての有用性が報告されている。これまでの検討にて正常と比較し、子宮内膜症(重症群)でも高値をとることがわかった[4]。今回、子宮内膜症の重症度判定マーカーとしての可能性について症例を追加して検討した。

また、卵巣子宮内膜症性嚢胞が卵巣明細胞腺癌の発生母地になりうることに注目されているが、OPNは卵巣明細胞腺癌に高率に発現するHepatocyte nuclear factor-1 beta(HNF-1beta)の標的遺伝子であり、卵巣明細胞腺癌の発生に関与している可能性が考えられている[5]。そこで、子宮内膜症と卵巣明細胞腺癌合併例、卵巣明細胞腺癌例におけるOPNも検討した。

## 方 法

2002年4月から2009年3月の手術症例より対象を選択した。コントロール群は月経痛を認めない子宮頸部異形成患者37例、子宮内膜症群は

腹腔鏡下手術にて子宮内膜症と診断された57例(I-II期 27例, III-IV期 30例)、子宮内膜症からの卵巣癌発生群は病理組織学的に子宮内膜症と卵巣明細胞腺癌が同時に確認できた7例(I期 7例)、卵巣癌群は卵巣明細胞腺癌11例(I期 5例, III期 5例, IV期 1例)とした。血清は術前1カ月半以内に採血、遠心分離し、-70℃で凍結保存したものを使用して、血清OPNをELISA法にて測定した。採血および検体保存は倫理委員会の承認を得、インフォームドコンセントを行ったうえで施行した。

## 成 績

血清OPN値はコントロール群で $40.2 \pm 11.1$  ng/ml、子宮内膜症群で $44.3 \pm 13.5$  ng/mlであり、両群に有意差はなかった(ns)(図1)。子宮内膜症軽症群(I-II期)では $40.2 \pm 12.4$

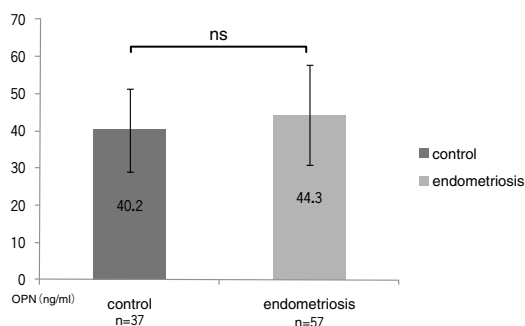


図1 子宮内膜症とOPN。血清OPN値はコントロール群 $40.2 \pm 11.1$  ng/ml、子宮内膜症群 $44.3 \pm 13.5$  ng/mlであり、両群に有意差はなかった。(by Mann-Whitney's U test)

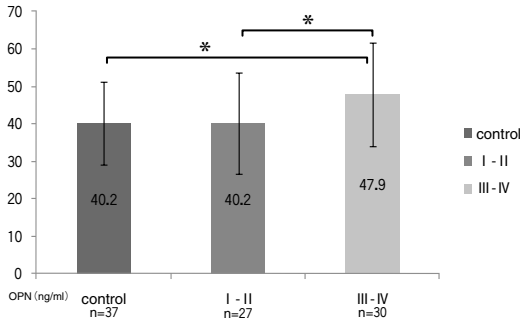


図2 子宮内膜症重症別 OPN

子宮内膜症軽症群 (I - II期)  $40.2 \pm 12.4$  ng/ml, 重症群 (III - IV期)  $47.9 \pm 13.9$  ng/ml と重症群で有意に高値であった。

(\* $p < 0.05$ , by Mann-Whitney's U test)

ng/ml, 重症群 (III - IV期) では  $47.9 \pm 13.9$  ng/ml と, 重症群で有意に高値であった ( $p = 0.03$ ) (図2). 子宮内膜症からの卵巣癌発生群にて  $94.7 \pm 43.9$  ng/ml であり, 正常, 内膜症群と比較し, 有意に高値であった. さらに, 卵巣癌群で  $237.4 \pm 387.6$  ng/ml と高値であった (図3). 正常群と内膜症群において5歳ごとの年齢別に検討を行ったが, 25~29歳で  $42.9 \pm 13.6$  ng/ml と  $45.8 \pm 13.6$  ng/ml (ns), 30~34歳で  $40.3 \pm 5.5$  ng/ml と  $41.2 \pm 9.2$  ng/ml (ns), 35~39歳で  $37.9 \pm 16.4$  ng/ml と  $42.6 \pm 13.6$  ng/ml (ns), 40~44歳で  $37.8 \pm 3.3$  ng/ml と  $45.0 \pm 19.0$  ng/ml (ns) と両群にて有意差は認めなかった. また両群間における年齢との相関も認められなかった (図4).

## 考 察

OPN は活性化マクロファージ, Tリンパ球から分泌され細胞の接着・遊走に関与し, 炎症を制御する作用をもつ細胞外マトリックスである. これまでの検討で, 子宮内膜症と卵巣癌で共通に発現している遺伝子について cDNA マイクロアレイ解析を行い, up regulate していた15個の遺伝子のなかに OPN を確認した[6]. さらに免疫組織化学にて, 分泌期正常子宮内膜, 子宮内膜症, 卵巣癌における OPN の発現を確認した[7]. そこで, 血清 OPN について検討を行った.

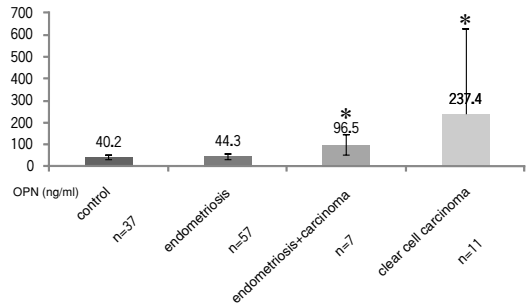


図3 子宮内膜症と卵巣癌における OPN

子宮内膜症 (endometriosis) からの癌発生群 (endometriosis+carcinoma) にて  $94.7 \pm 43.9$  ng/ml であり, 正常, 内膜症群と比較し, 有意に高値であった. さらに, 卵巣癌群 (clear cell carcinoma) で  $237.4 \pm 387.6$  ng/ml と高値であった.

(\* $p < 0.01$  vs. control by Mann-Whitney's U test)

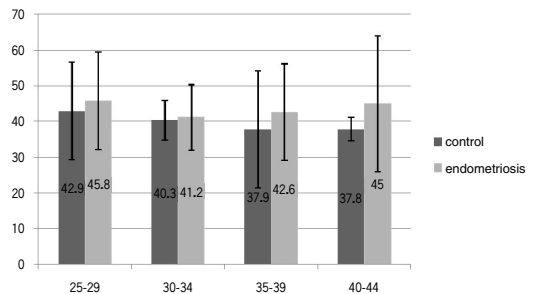


図4 正常群と内膜症群における5歳ごとの年齢別 OPN

25~29歳で  $42.9 \pm 13.6$  ng/ml と  $45.8 \pm 13.6$  ng/ml (ns), 30~34歳で  $40.3 \pm 5.5$  ng/ml と  $41.2 \pm 9.2$  ng/ml (ns), 35~39歳で  $37.9 \pm 16.4$  ng/ml と  $42.6 \pm 13.6$  ng/ml (ns), 40~44歳で  $37.8 \pm 3.3$  ng/ml と  $45.0 \pm 19.0$  ng/ml (ns), と両群にて有意差は認めなかった. また両群間において年齢間の相関は認められなかった.

(by Mann-Whitney's U test)

コントロールと子宮内膜症を比較すると有意な差はなかったが, 子宮内膜症重症群 (III - IV期) ではコントロール, 子宮内膜症軽症群 (I - II期) と比較し, 血清 OPN 値が高値であった. 子宮内膜症重症群 (III - IV期) で上昇を認めたことから OPN が子宮内膜症の進行に関わっている可能性が考えられる. 子宮内膜症の血清マーカーとして CA125があるが, 月経周期

による変動がある一方、OPNは月経周期に影響されないとの報告があり [8]、そうだとすれば、臨床上の診断において有用性が高いと考えられる。ほかの研究者からの血漿 OPN に関する報告では正常と比較し、子宮内膜症群全体で OPN が有意に高値であった。今回の検討とは異なる結果であり、血清と血漿による差異なのか、症例の選択方法や嚢胞の大きさなどが関係しているのか、より詳細な検討が今後必要である。

子宮内膜症からの卵巣癌発生群、卵巣癌群ではさらに高値をとることから、癌化を示唆するマーカーとしての有用性も考えられた。CA125 発現の低い卵巣癌において、OPN は高い発現を示し、補完的な分子マーカーとなる可能性が高いとの報告はすでにある [9-11]。子宮内膜症の発症からより重症に進行していく期間、卵巣子宮内膜症性嚢胞が癌化していく期間についての個別の報告例は少なく、重症群、子宮内膜症からの癌発生群、卵巣癌群で OPN が高値をとることが、OPN 高値の子宮内膜症重症群からの癌化の可能性が高いと直接関連づけることに関しては、今後の解決すべき課題である。

子宮内膜症からの癌化のリスクとしては、年齢、嚢胞径、画像所見が主にあげられる。今回の検討では年齢間に有意差がなかったが、その他のリスク因子との検討はしていない。今後、臨床背景と OPN、癌化のリスク因子との関連についての検討が必要であると考えている。

### 結 語

子宮内膜症における OPN について再度症例数を変えて検討したが、前回の検討と同様に重症群で高値であったことから、重症度のマーカーとしての可能性が示唆された。また、子宮内膜症からの癌化にも関わっている可能性が示唆

された。

### 文 献

- [1] Kurdoglu Z et al. Comparison of the clinical value of CA 19-9 versus CA 125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2009 ; 1761 - 1763
- [2] Check JH. CA-125 as a biomarker for malignant transformation of endometriosis. *Fertil Steril* 2009 ; 91 : e35
- [3] Agic A et al. Combination of CCR1 mRNA, MCP1, and CA125 measurements in peripheral blood as a diagnostic test for endometriosis. *Reprod Sci* 2008 ; 15 : 906 - 911
- [4] 根津幸穂ほか. ヒト子宮内膜症血清中のオステオポンチン値に対する検討. *エンドメトリオーシス研究会誌* 2008 ; 29 : 101 - 102
- [5] Kato N et al. Overexpression of osteopontin in clear cell carcinoma of the ovary: close association with HNF-1beta expression. *Histopathology* 2008 ; 52 : 682 - 688
- [6] Konno R et al. Role of immunoreactions and mast cells in pathogenesis of human endometriosis-morphologic study and gene expression analysis. *Hum Cell* 2003 ; 16 : 141 - 149
- [7] Odagiri K et al. Immunohistochemical study of osteopontin and L-selectin in a rat endometriosis model and in human endometriosis. *Fertil Steril* 2007 ; 88 (4 Suppl) : 1207 - 1211
- [8] Cho S et al. Endometrial osteopontin mRNA expression and plasma osteopontin levels are increased in patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2009 ; 61 : 286 - 293
- [9] Rosen DG et al. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005 ; 99 : 267 - 277
- [10] Kim JH et al. Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer. *JAMA* 2002 ; 3 : 287
- [11] Schorge JO et al. Osteopontin as an adjunct to CA125 in detecting recurrent ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 3474 - 3478