

〔ランチョンセミナー〕

子宮内膜症，その謎を追う —逆流経血と免疫監視システム—

高知大学医学部産科婦人科学教室

前田 長正

はじめに

子宮内膜症（内膜症）では，その30～50%に不妊症が存在し，また不妊症患者の25～35%に内膜症が合併していることから，不妊症の大きな要因と考えられる．また月経困難症（89%）をはじめ性交痛や排便痛等の疼痛を伴うことが多く，さらに卵巣チョコレート嚢胞では高率（約0.7%）に卵巣癌を合併することも明らかとなっている．このように女性のQOLを著しく損なう内膜症であるが，その機序については十分に解明されていない．このため，近年内膜症の病因として注目されている免疫学的な機序に関して概説する．

子宮内膜症の発症機序

子宮内膜症（内膜症）は，子宮内膜組織が異所性に増殖し機能する疾患である．内膜症の発症機序として，従来 Sampson の子宮内膜移植説および Meyer の体腔上皮化生説が提唱されているが，近年，内膜症の発症・進展に宿主の免疫応答の脆弱性の関連が注目されている．月経血逆流現象が生理的現象であるならば，健常婦人では正所性子宮内膜で月経期に生じ腹腔内に流入する逆流経血は，次の月経までには腹腔内で処理されていると考えられる．Natural killer (NK) 細胞やマクロファージらがその役割を担っていると考えられるが，これらに機能低下があると内膜組織が腹腔内に遺残し，この繰り返して内膜症を発症するのではないかと考えられる．

NK 細胞

1990年代はじめに Oosterlynck によって報告された内膜症婦人の NK 活性低下は，その後多くの研究者に追試実証され，現在コンセンサスの得られた免疫応答となっている．内膜細胞に対して細胞傷害を示す腹腔 NK 活性の低下は，内膜組織遺残の要因と考えられる．NK 活性低下の原因については，筆者らは，抑制型 NK receptor が関与していること，またその認識抗原については，月経期に子宮内膜に発現する HLA-G や HLA-C であることを明らかとしてきた．

マクロファージ

マクロファージは，異物の貪食・抗原提示・サイトカイン産生などの機能を有し，周囲の免疫細胞と協調して異物処理にあたっている．

マクロファージの最も重要な機能は，貪食した抗原の T 細胞への抗原提示である．この抗原提示の場としてマクロファージと T 細胞間の免疫シナプス形成が注目されている．筆者らの検討では，内膜症の腹腔マクロファージでは，免疫シナプスを構成する HLA と補助 signal 分子 ICAM-1 の発現が低下しており，抗原提示能の低下が示唆された．このため内膜症では逆流経血にともなう腹腔抗原の処理には不利と考えられる．

プロゲステロン製剤であるディナゲストは，in vitro において内膜症マクロファージの HLA 発現を増強することから，内分泌とは異なる免疫系を介した処理機構の増強に関わっていると考えられた．

タイムラプス

月経時の腹腔内貯留液を採取し、それに含まれるマクロファージ、NK細胞、リンパ球の動態を CCD カメラで撮像し、30秒1コマによるタイムラプス撮影を行った。その結果、非内膜症ではNK細胞を中心として各種細胞が総動員で逆流内膜細胞を攻撃し消滅させているのに対し、内膜症では、攻撃能力が弱く、内膜細胞が次回月経前まで遺残していることが明らかとなった。免疫細胞の攻撃能力の差異を視覚的に証明できたと考えている。

まとめ

子宮内膜症の病態には腹腔の「負の免疫応答」が強く関わっていると考えられる。とくに逆流経血という周期的な抗原曝露に対する宿主の「免疫学的監視機構」の低下がその発症・進展を決定している可能性が高い。細胞傷害においては、まずNK細胞がコンタクトを取り、次にマクロファージなど周囲の免疫系へと波及していると考えられる。これが繰り返され、不妊や疼痛、卵巣チョコレート嚢胞といった子宮内膜症の病態が完成するものとする。今後、逆流経血と免疫担当細胞のさらなる研究により、内膜症の発症メカニズムが解明され、新しい診断法や治療法の開発に貢献すると考える。