

[シンポジウム 2 / 子宮内膜症性疼痛の治療]

新しい子宮内膜症治療薬 3-ethylpyridine 含有腔リングの腔子宮内膜症・深部子宮内膜症性の疼痛に対する効果

- 1) 帝京大学ちば総合医療センター
- 2) 群馬大学
- 3) 群馬中央総合病院

五十嵐敏雄¹⁾, 梁 善光¹⁾, 五十嵐茂雄²⁾, 安部由美子²⁾, 峰岸 敬²⁾, 五十嵐正雄³⁾

I. 緒言；深部子宮内膜症と疼痛

一概に子宮内膜症性の疼痛と言っても病変の部位によってその特徴・原因・治療効果は異なる (Table 1). 深部子宮内膜症 (Deep Endometriosis, Deeply infiltrating endometriosis ; DIE) はダグラス窩～直腸膈中隔に病巣が浸潤する病態であり, 疼痛のメカニズムは基靭帯の副交感神経と仙骨子宮靭帯の交感神経を病変が直接刺激するためと考えられている. 疼痛の特徴も痛みが強く, 薬物治療にも抵抗性で, 努力して外科治療を行なっても再発が多く, 性交痛や排便痛を呈することが多い. 診断が難しいだけでなく, 痛みに関しても他の子宮内膜症性のものとは違って一筋縄では行かないところがある.

現行の子宮内膜症治療薬は, 視床下部・下垂体・卵巢系機能の抑制剤がほとんどで, 子宮内膜症細胞に対する直接的効果はない. 現行薬による投与中の全身的低エストロゲン状態と投与終了後の卵巢ホルモン分泌再開に伴う内膜症再発が問題となっており, 新薬として全身的低エストロゲン状態を惹起することなく子宮内膜症細胞を直接攻撃するものが渴望されている.

腔粘膜は薬物のある程度粘膜下組織に吸収する働きがある. 仮に子宮内膜症細胞を直接攻撃する新薬が存在した場合, 後腔円蓋部腔粘膜からその新薬を吸収させることで深部子宮内膜症病変に直接的効果を期待することができると思われる.

II. 研究背景

新薬の候補としてわれわれはタバコの煙や食品などに香り付け成分として含まれる 3-Ethylpyridine (3 EP) に注目した. 3 EP はアメリカ FDA により食品添加物として承認され, 一般に安全と考えられている物質である. 以下にその 3 EP に注目した背景を述べる.

chick chorioallantoic membrane (CAM, 鶏胚漿尿膜法) は血管新生や細胞増殖の実験系として利用されるが, 子宮内膜症の実験系としても有効であると報告されている [1]. 2004年に California 大学の研究グループは, タバコの煙や食品などに香り付け成分として含まれる 3 EP が微量で CD44 と tenascin (テネイシン) を抑制して細胞増殖を抑制すると報告した [2, 3]. CD44 は代表的ヒアルロン酸受容体で, 多くの細胞表面に存在して細胞接着に関与することが知られており, テネイシンは細胞外マトリック

Table 1
子宮内膜症性疼痛の分類

病変	疼痛程度	疼痛種類	疼痛原因	GnRHanalogs 療法後の再発	局所療法 の効果
腹膜内膜症	+	月経痛	PG, bradykinin Cytokins	++	—
深部内膜症	+++	月経痛/外痛 排便痛 性交痛	神経直接刺激	+++	+++
卵巢内膜症	+-	月経痛? 伸張痛	周囲癒着 神経圧迫	++	++
子宮腺筋症	++	月経痛	PG, bradykinin	+++	+++

ス分子の1つで、メタロプロテアーゼ (MMPs) を刺激することが知られている。

以前にわれわれは、卵巣チョコレート嚢胞内容液中に多量 CD44 の、月経血中に多量 CD44 と tenascin の存在を確認している [4]。さらに最近では他施設より CD44 が内膜症患者の腹水中に多く [5]、tenascin が内膜症組織に発現が多いという報告もある (2007 ASRM)。

Ⅲ. 研究目的

われわれは 3 EP が実際の子宮内膜症組織においても CAM の場合と同様に CD44 と tenascin を抑制して子宮内膜症組織の細胞増殖を抑制するかもしれないと考えて、基礎的に検討し、治療薬としても疼痛に有効かどうか、臨床的な検討も行った。

Ⅳ. 研究方法

1) 子宮筋腫のため全摘した子宮から本人の同意を得て採取した子宮内膜細胞の培養液中に 3 EP を添加後、1～2 日間追加培養した培養液中の CD44 と tenascin を ELISA assay kit で定量した。

2) 3 EP 10mg を含有する腔リングを医療用シリコンゴムで作成し、滅菌したうえ、同意が得られた腔内膜症 5 例、深部内膜症 62 例の腔内に挿入し、その効果と副作用を検討した。

Ⅴ. 成績

1) 子宮内膜細胞培養系に 3 EP 100pg 以上の添加により培養液中の CD44, tenascin 発現は共に用量依存的に減少した。

2) 3 EP 含有腔リングを腔内に挿入した腔内膜症 5 例では、腔鏡診でも生検でも内膜症は全例消失し、月経痛、排便痛も消失した。深部内膜症 62 例ではダグラス窩硬結と圧痛全治 21 例

(36%)、軽快 33 例 (50%)、無効 6 例 (14%)、月経痛に対しては全治 42.1%、軽快 34.2%、無効 23.7% であった。排卵、月経は抑制されず、ホルモン値の変化もなかった。その他、造血能、肝機能などの全身的副作用も全くなく、局所的に少数例で腔炎を併発したが、腔座薬で全治した。

Ⅵ. 考察

3 EP 含有腔リングは腔内膜症、深部内膜症による疼痛に対しきわめて有効であった。作用機序は 3 EP の子宮内膜症病変に対する直接作用で組織内 CD44 と tenascin が抑制された結果、病変に対する神経刺激が少なくなったと考えられた。3 EP は低エストロゲン状態を惹起せずに直接効果を示し、子宮内膜症の新薬として有望と考えられた。

文 献

- [1] Groothuis PG et al. Inhibition of endometrial peritoneal attachment in the prevention and treatment of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57: 52-53
- [2] Ji L, Melkonian et al. Identification of pyridine compounds in cigarette smoke solution that inhibit growth of the chick chorioallantoic membrane. *Toxicol Sci* 2002; 69: 217-225
- [3] Melkonian G et al. CD44 and tenascin play critical roles in growth and vascular development of the chick chorioallantoic membrane and are targets of cigarette smoke. *Anat Embryol* 2004; 208: 109-120
- [4] Igarashi M et al. High CD44 content in ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril* 2003; 80: 1065-1066
- [5] Hasegawa A et al. High soluble CD44 concentration in peritoneal fluid in endometriosis. *Fertil Steril* 2007