

## Ⅲ. クリニカル・コンパス

1. 子宮内膜増殖症, 前癌病変の取り扱い  
—ホルモン療法—

京都府立医科大学  
産婦人科助教授  
山本 宝

座長：杏林大学病理学教授 坂本 穆彦  
岩手医科大学教授 利部 輝雄  
鳥取大学教授 寺川 直樹  
北里大学教授 蔵本 博行

## はじめに

内膜増殖症の発生と発育は unopposed estrogen と密接に関連している。また、増殖性内膜と同様、内膜増殖症や前癌病変の大部分の組織はエストロゲン受容体 (ER) 陽性、プロゲステロン受容体 (PR) 陽性のため、臨床的にエストロゲン枯渇 (阻害) 療法は内膜増殖症に対し、一定の効果が期待できる (図1)。

## ホルモン療法

## A) プロゲストーゲン療法

抗エストロゲン作用をもつプロゲストーゲンは最もよく使われるが、エストロゲニック・プロゲストーゲンとノンエストロゲニック・プロゲストーゲンの2種類があるため、主に内膜へのプロゲストーゲン効果の強いノンエストロゲニック・プロゲストーゲンがよい。特に、酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) は内膜の増殖性病変に対し、種々の直接的抗腫瘍効果も認められており、よく用いられる。内膜異型増殖症の有無や患者の年齢により、MPA の投与量、投与法には差がある。通常、複雑型内膜異型増殖症に対しては高分化型内膜癌に準じ、高用量の MPA の経口投与がよい (注：MPA の血中濃度は個人差が大きいので、同一投与量であっても人によって血中濃度が1/3になることもあり、効果に差が出ることもある)。

## 内膜増殖症 (単純型, 複雑型)

低用量 MPA：40歳以下で挙児希望症例には、10mg/day, 1周期に10日～14日間経口投与する (3～6 周期)。40歳以上では10mg 以上/day を投与した方がよい。内膜増殖症は内膜癌へ進行するよりも自然退縮する方が多いため、MPA の投与量は10mg/day でもよいが、効果のない場合もあるので注意する。

## 内膜異型増殖症 (単純型, 複雑型)

高用量 MPA：低用量の MPA 投与により、その後内膜癌に移行する症例も報告されているため、内膜異型増殖症は前癌病変と位置づけて400～600mg/day, 12週間以上経口投与した方がよい (なお、内膜増殖症の予防には、1周期に MPA 10mg/day, 7～14日間投与すればよい)。

## MPA の副作用

高用量 MPA を投与した場合、血栓症の発生は0.1%程度である (高用量 MPA の投与により、主に、プラスミノゲン (↑),  $\alpha$ -プラスミノゲン・インヒビタープラスミン複合体 (↑), アンチトロンビンⅢ (AT-Ⅲ) (↑)。したがって、MPA の投与前に、FDP やAT-Ⅲをあらかじめチェックしておいた方がよい)。なお、MPA を高用量投与した場

- (原理): エストロゲン枯渇 (阻害) 作用 + 内膜への抗腫瘍作用
- 1) プロゲステロン療法  
    ノンエストロゲン・プロゲステロン (MPA)
  - 2) ダナゾール療法
  - 3) GnRH アゴニスト療法
- (その他 タモキシフェン…問題点がある)

(図 1) ホルモン療法

合、投与 2 週間後に線溶・凝固能が最も高くなり、以後横ばいなし、やや低下する。

### B) ダナゾール療法

ダナゾールは内膜、内膜癌細胞の増殖を直接抑制し、内膜を萎縮させる作用があるため、内膜増殖症にも一定の効果が期待できる。

(臨床報告)

(1) 内膜増殖症 25 症例 (嚢胞性増殖症 14 例、腺腫性増殖症 6 例、異型増殖症 5 例: 20 ~ 55 歳) に対し、ダナゾール 400mg/day を 12 週間投与した。その結果、嚢胞性増殖症は 13 例 (92.9%) に内膜の萎縮が認められ、腺腫性増殖症は 5 例 (83.3%)、異型増殖症は 2 例 (40%) が正常化した。したがって、異型増殖症には効果が期待できない (水野ほか, 1992 年)。

(2) 内膜増殖症 76 症例 (単純型又は複雑型内膜増殖症) に対し、ダナゾール 400mg/日、12 週間投与した結果、63 例の内膜が正常化した (82.8%) (Mariani, et al. 1994 年)。

(3) 内膜増殖症 48 症例 (単純型内膜増殖症 34 例、複雑型内膜増殖症 14 例) に対し、ダナゾール 400mg/日、12 週間投与した結果、46 例の内膜が正常化した (95.9%) (Sedati, et al. 1992 年)。

### C) GnRH アゴニスト療法

下垂体のダウン・レギュレーションを介して内膜へのエストロゲン作用を低下するほかに、内膜癌細胞から分泌される細胞増殖因子 (IGF) への直接阻害により細胞増殖を抑制する。

(臨床報告)

内膜増殖症 42 例 (単純型内膜増殖症 30 例、複雑型内膜増殖症 10 例、複雑型内膜異型増殖症 2 例) に GnRH アゴニスト (リュープリン又はトリプトレリン) を 6 カ月間投与した結果、投与 3 カ月後、単純型内膜増殖症 14 例 (47%)、複雑型内膜増殖症 7 例 (58%) に内膜の萎縮が認められた。投与 6 カ月後には、単純型内膜増殖症 21 例 (70%)、複雑型内膜増殖症 9 例 (75%) で内膜萎縮が認められた。投与 6 カ月後には単純型内膜増殖症 30 例中 2 例が内膜増殖症のままであったが、複雑型内膜増殖症 12 例はすべて病変が消失した (Agorastos, et al. 1997 年)。

### その他

近年、乳癌の発症率が増加しているが、これに対し抗エストロゲン剤のタモキシフェン (TAM) は最も効果のある薬剤の一つとして知られている。しかし、乳癌患者や乳癌ハイリスク因子保有者に TAM を投与すると、内膜増殖症や前癌病変の出現する率が 2 ~ 3 倍高いといわれる (図 2) (ちなみに、本邦の 1 年間の TAM 投与症例は約 67,000 例程度 (市販後調査) である)。

TAM の投与期間が長くなるほど、内膜増殖症や前癌病変の増加する傾向を指摘する意

| 報告者<br>(発表年)        | 閉経の<br>前後 | TAM 服用の有無<br>(例数) | 増殖性<br>内膜 | ポリープ | 単純型<br>増殖症 | 複雑型<br>増殖症 | 異型<br>増殖症 | 癌 |
|---------------------|-----------|-------------------|-----------|------|------------|------------|-----------|---|
| Fotiou<br>(1998)    | 後         | 有 (50)            |           | 9    | 4          | 2          |           |   |
| Cheng<br>(1997)     | 前         | 有 (34)            |           | 6    | 1          | 1          |           |   |
|                     |           | 無 (25)            |           | 3    |            |            |           |   |
|                     | 後         | 有 (33)            | 4         | 7    | 5          | 2          | 3         | 1 |
|                     |           | 無 (23)            | 6         | 1    |            |            |           |   |
| Cohen<br>(1996)     | 後         | 有 (164)           |           | 7    | 19         | 5          |           | 3 |
| McGonigle<br>(1996) | 後         | 有 (53)            |           | 25   |            |            |           |   |
|                     |           | 無 (68)            |           | 16   |            |            |           |   |
| Keder<br>(1994)     | 健康人<br>後  | 有 (61)            | 8         | 5    |            |            | 10        |   |
|                     |           | 無 (50)            | 3         | 1    |            |            |           |   |
| Lahti<br>(1993)     | 後         | 有 (51)            |           | 17   |            |            |           |   |
|                     |           | 無 (52)            |           | 5    |            |            |           |   |

(図2) 乳癌患者のタモキシフェン (TAM) 服用後の内膜病変発生

見もある。また、TAM 投与中に経腔エコーで内膜厚が8mm を超えると、内膜ポリープ又は内膜増殖症が100%に認められる (Keder, et al. 1994年)。

#### TAM の内膜へのエストロゲン作用のメカニズム

以下の二つの説が考えられる。

1) ER には細胞特性を示す二つの転写活性ドメイン AF-1, AF-2がそれぞれ A/B, E ドメインに存在している。AF-2は LBD に存在し、リガンド結合誘導性の転写活性を示すのに対して、AF-1はそれ自体構成的な転写活性をもつが、LBD の存在自体がその作用をマスクしている。しかし、LBD に対するリガンドの結合が立体構造の変化を生じ、AF-1の転写活性を発現させる。

ところで、乳腺組織では AF-2, 内膜組織では AF-1が ER の転写活性に重要な役割を担っていると考えられている。そのため、ER の E ドメインに結合した TAM は、AF-2作用優位な乳腺では AF-2の機能発現を抑制し、それ以上の転写活性を発現せずアンタゴニストとして作用する。一方、内膜では AF-1が優位であり、AF-2にリガンドとして TAM が結合し AF-2の転写活性が抑制されても、結合により立体構造変化が生じ、結果として AF-1の作用が発現されアゴニストとして作用する (Dauvois and Parker, 1993年)。

2) ER の作用発現機構は、従来より ER-DNA (ERE) 経路以外に、情報伝達系の他の蛋白との cross talk を介する経路が存在することが明らかになっている。ER は Jun/Fos を介して AP-1 site をプロモーターにもつ遺伝子群に対し、転写活性を発現させることが明らかになっており、この系に対し内膜では乳腺と異なり、TAM の強い関与が示唆されている (Webb, et al. 1995年)。また、内膜では Jun/Fos の過剰発現が認められる (Imai, et al. 1998年)。したがって、低エストロゲン環境下であっても、TAM は十分にこの系を介して、内膜にアゴニスト的な作用を発現すると考えられる。