

嚢胞性腺増殖症の内膜癌前癌病変としての性格

癌研究会附属病院婦人科

*富山医科薬科大学医学部産婦人科

横須賀 薫 手島 英雄 山川 義寛* 荷見 勝彦

Characteristic of Cystic Glandular Hyperplasia as a Precursor of Endometrial Carcinoma

Kaoru YOKOSUKA, Hideo TESHIMA, Yoshihiro YAMAKAWA*
and Katsuhiko HASUMI

Department of Gynecology, Cancer Institute Hospital, Tokyo

**Department of Obstetrics and Gynecology,*

Toyama Medical and Pharmaceutical University, Faculty of Medicine, Toyama

概要 子宮内膜癌の前癌病変として嚢胞性腺増殖症 cystic glandular hyperplasia (以下 CGH), 腺腫性増殖症 adenomatous hyperplasia (以下 ADH), 異型増殖症 atypical hyperplasia (以下 ATH) が挙げられるが, ATH に比して CGH・ADH の癌化について, その自然史には不明な点が多い. 今回 CGH 52例を 6 カ月～5 年 follow-up して, その自然史と前癌病変としての性格を検討し, 以下の結果を得た.

1. CGH 52例中, 高位病変をみた症例は, 5 例 (9.6%), CGH を持続した症例は12例 (23.1%), 病変の消失をみた症例は35例 (67.3%) であった. また, follow-up 中に内膜癌が認められた症例は1例 (1.9%) で, 高分化型腺癌 (G1) であった.

2. 随時内膜搔爬及び外科的療法が施行された25例の結果は, 病変消失17例 (68.0%), CGH 持続 5 例 (20.0%), 高位病変出現 3 例 (12.0%) であった. これに対し, ホルモン療法 (estrogen 製剤, progesterone 製剤, Danazol, Buserelin 等) 併用施行の27例の最終内膜組織診の結果は, 各々18例 (66.7%), 7 例 (25.9%), 2 例 (7.4%) であり, ホルモン療法の併用は, CGH に対し有効でなかった.

3. Flow Cytometry を用いて CGH 8 例の DNA study を行い, 細胞周期を解析してその増殖・分裂能を検討した. CGH の G_{0+1} 期細胞数は84.9%, S 期細胞数8.3%, G_2+M 期細胞数7.4%, Proliferation Index ($S+G_2+M$ 期細胞数, 以下 PI) は15.7%であった. これを正常内膜 (増殖前期・後期, 分泌前期・後期), ADH, ATH, 内膜癌 G1 と比較すると, CGH の細胞増殖・分裂能は, 増殖後期を除く正常内膜より高く, ATH・G1 より低く ADH と同等と推察された (p : NS).

以上より, CGH の癌化率は低く, PI から CGH は ADH と同等の細胞増殖・分裂能を有することが示唆された. また, 内膜癌の共存の可能性もあり, 月経不順, 肥満等を伴う CGH 症例では, とくに厳重な follow-up を要すると考えられた.

Synopsis The natural history and biological behavior of cystic glandular hyperplasia (CGH), which has been considered to be a precursor of endometrial carcinoma, still remain unclear.

The present prospective study included 52 patients with CGH, who were followed up for 6 months to 5 years with occasional curettage, surgical procedures or hormonal therapy. The lesion disappeared in 35 cases (67.3%), persisted in 12 cases (23.1%) and became more serious in 5 cases (9.6%). Of these 5 cases, one case was found to have endometrial carcinoma during her follow-up.

Nuclear DNA analysis was performed by Flow cytometry in 8 CGH cases. Eighty four point nine% of the cells from these 8 cases were in G_{0+1} phase, 8.3% in S phase and 7.4% in G_2+M phase. The proliferation index for CGH was 15.7%.

Proliferative and mitotic activities of CGH were found to be similar to those of adenomatous hyperplasia, and the levels of these activities were between those of normal endometrium and atypical hyperplasia・G1.

Key words: Cystic glandular hyperplasia・Precursor・Endometrial carcinoma・Proliferative activity

緒 言

子宮頸癌における前癌病変としての異形成の位置付けは明確であり、HPV 感染等の関与、その自然史も明らかになりつつある。しかし、子宮内膜癌の前癌病変とされる嚢胞性腺増殖症 cystic glandular hyperplasia (以下 CGH)、腺腫性増殖症 adenomatous hyperplasia (以下 ADH)、異型増殖症 atypical hyperplasia (以下 ATH) に関しては、自然史を初めとして不明な点が多い。これらの中で ATH に関する検討は多く^{1)~7)}、その癌化率は60~80%で、非閉経例の内膜癌における共存率が高いことなどより、臨床的には内膜癌0期と同様に取り扱われている。しかし、CGH・ADHの生物学的特性に関しては多くの問題が残されている。

今回われわれはCGH症例に対してprospective follow-up studyとFlow Cytometry (以下FCM) によるDNA studyを行い、その増殖・分裂能を検討し、CGHの自然史と内膜癌の前癌病変としての性格について検討した。

対象及び方法

1. 1986年4月~1992年1月の間に癌研究会附属病院婦人科外来を受診し、子宮内膜組織診にてCGHと診断された74例のうち、6カ月~5年のfollow-upが可能であった52例を対象とした。このうち25例は外来にて4方向の子宮内膜組織診(随時内膜搔爬 occasional curettage)を中心にfollow-upされ、27例はこれにホルモン療法が併用された。

今回のホルモン療法は、排卵誘発2例(estrogen+progesterone療法1例, clomid+progesterone療法1例), Danazol療法11例(400mg/day), Buserelin療法8例(900 μ g/day), tamoxifen+medroxyprogesterone acetate併用療法6例(各30mg/day, 400mg/day)を、3カ月又は3コース以上投与して、その効果を判定し、6カ月~1年follow-upした。このように、ホルモン療法の内容が多岐に亘ったため、今回は一括してホルモン療法群とした。また、外科的療法Surgical Treatmentは、全面搔爬とそれに続く子宮全摘術を意味し、摘出標本の検討からhyperplasia

のgradeを決定した。

2. CGH 8例についてNuclear DNA studyを行った。ホルマリン固定後のパラフィン包埋病理切片を50 μ mに薄切し、脱パラフィン・再水和後、RNase処理・Propidium Iodide染色を行いFCMにより核DNA量を測定した。細胞周期の解析にはSOBR法⁸⁾を用い、有意差検定はStudent's t-testにて検討した。対照として、正常子宮内膜の増殖前期・後期、分泌前期・後期(各5例)、ADH 5例、ATH 9例、高分化型内膜癌(以下G1) 5例を用い、比較検討した。

3. CGHの臨床的背景を検討した。同期間に当科において、組織診にて診断されたADH 13例とATH 37例の、年齢、妊娠・出産、主訴、閉経、不整月経の有無、子宮筋腫合併、肥満について比較した。

成 績

1. CGHのfollow-up study

1カ月以上の間隔で、2回以上の組織学的検査が施行され、6カ月以上のfollow-upが可能であった症例は、52例であった。

(1) 52例中、高位病変出現症例(CG→ADH, ATH, G1:以下A群)は5例(9.6%)、CGH持続症例(CG→CG:以下B群)は12例(23.1%)、CGH消失症例(CG→正常内膜:以下C群)は35例(67.3%)であった。follow-up中に内膜癌が認められたのは、1例(1.9%)のみでG1であった。1回のcurettageによって以後CGHを認めなかった症例が14例認められた。

随時内膜搔爬及び外科的療法(D & C, 子宮全摘術 hysterectomy)によるA群は3例(12.0%)、B群5例(20.0%)、C群17例(68.0%)であった。ホルモン療法併用によっても各々2例(7.4%)、7例(25.9%)、18例(66.7%)であり、ホルモン療法の有無による差は認められなかった(p: NS)(表1)。A群とfollow-up期間の関係を検討すると、随時内膜搔爬及び外科的療法例では、3年までのfollow-up期間内に高位病変がみられ、ホルモン療法併用例では、3~4年の間に高位病変が認められた。治療法によるA群の出現率に差はなかった(p: NS)。また、B群のCGHの持続期間

表1 Follow-up of 52 patients with cystic glandular hyperplasia by type of treatment

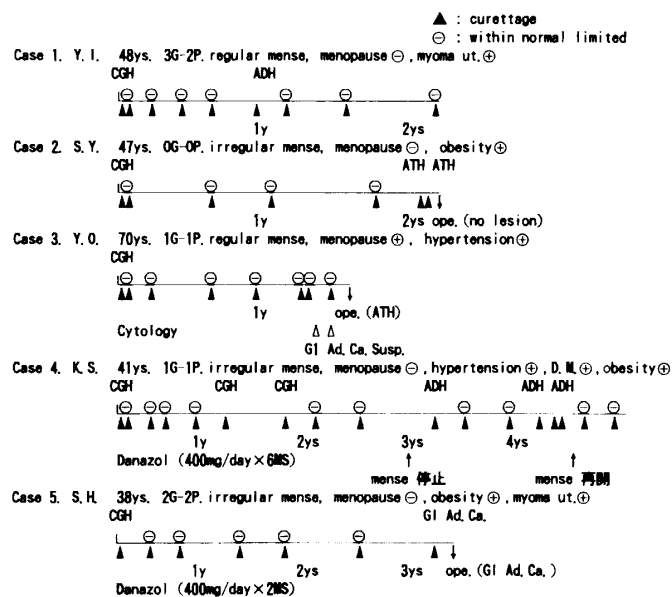
	No. of patient	Group A No. (%)	Group B No. (%)	Group C No. (%)
外科的療法	25	3(12.0)	5(20.0)	17(68.0)
随時内膜掻爬*	23	1 [→ ADH]	5 ①	17 ①
内膜掻爬 及び 子宮摘出	2	2 ① [→ ATH]		
ホルモン療法**	27	2(7.4) [→ ADH] [→ G1 Ad. Ca.]	7(25.9) ①	18(66.7) ④
Total	52	5(9.6) ①	12(23.1) ②	35(67.3) ⑤

* 1 回の curettage にて、以後 CGH を認められなかった症例が14例あり、検査法かつ治療法の一つと考えた。

**Clomid+progesterone, Danazol, Buserelin, Medroxyprogesterone acetate, Tamoxifen+Medroxyprogesterone acetate による治療

Menopause case : ○

表2 Clinical course of progressed 5 patients with cystic glandular hyperplasia



をみると、随時内膜掻爬及び外科的療病例(5例) 21.4 ± 11.9 カ月 (mean $\pm$ S.D.), ホルモン療法併用例(7例) 24.4 ± 9.5 カ月と両者間に有意差は認められなかった (p : NS).

A 群 5 例 (7.7%) における高位病変の内訳は ADH 2 例, ATH 2 例, 内膜癌 G1 1 例であった。各症例の経過を表 2 に示す。高位病変が出現するまでに要した期間は 1 年～3 年 2 カ月であった。Case3 は 70 歳で CGH の診断を受け 1 年 10 カ月で ATH が出現しており、20 年以上の降圧剤服用歴

が認められている。Case 4 は糖尿病を合併しており、follow-up 開始後 3 年で肥満の増悪と共に無月経を来し、その直後 ADH の診断を受けている。この後、糖尿病の control を厳重に行って体重減少に努め 4 年 6 カ月より月経が再開し、以後 hyperplasia を認めていない。

閉経例は 8 例であった。A 群 1 例 (12.5%), B 群 2 例 (25.0%), C 群 5 例 (62.5%) と、CGH 52 例全体の数値と同様であり、閉経の有無と高位病変の出現との間に関連性は見出せなかった。ホルモン療法の有無からみると随時内膜掻爬及び外科的療法では閉経 3 例中 1 例に、ホルモン療法併用では閉経 5 例中 4 例で病変の消失が認められた (p : NS)。

2. CGH の核 DNA 量の検討 (表 3)

CGH 症例の病理組織標本のうち FCM による検討に適する 8 例を選び、その核 DNA 量を測定し細胞周期を解析した。8 例の内訳は、B 群 6 例、C 群 2 例であった。

CGH の G_{0+1} 期細胞数は 84.9% で、ADH の 85.4% と近似していた。S 期細胞数は 8.3% と増殖前期内膜・ADH と同様の値を示し、分泌期内膜より多く ATH・内膜癌 G1 より少ない傾向がみられた。 G_2+M 期細胞数は 7.4% で ADH・ATH と共に G1 の値を上回っていた。Proliferation Index ($S+G_2+M$ 期細胞数, 以下 PI) は 15.7% で ADH

表3 DNA study of endometrial hyperplasia by FCM

	early Prolife. EM (n=5)	late Prolife. EM (n=5)	early Secret. EM (n=5)	late Secret. EM (n=5)	CGH (n=8)	ADH (n=5)	ATH (n=9)	G1 EM. adeno. Ca. (n=5)
G ₀₊₁	89.5 ±3.1	81.8 ±12.8	92.2 ±3.0	91.8 ±4.4	84.9 ±9.4	85.4 ±4.4	79.4 ±12.1	79.0 ±11.3
S	6.0 ±2.5	16.2 ±12.5	3.4 ±1.1	2.8 ±1.5	8.3 ±9.9	6.6 ±3.5	11.1 ±11.1	14.1 ±7.1
G ₂ +M	4.5 ±1.3	2.0 ±2.7	4.4 ±1.8	5.5 ±3.0	7.4 ±6.9	8.2 ±2.4	9.2 ±3.4	6.6 ±5.5
Proliferation Index	10.5	18.2	7.8	8.3	15.7	14.8	20.3	20.7

Mean±S.D. (%)

表4 Background of endometrial hyperplasia

	Cystic glandular Hyperplasia	Adenomatous Hyperplasia	Atypical Hyperplasia
Case	74	13	37
Age (year)	50.7	49.8	49.8
Gravidity-Parity	2.7-1.8	2.3-1.4	2.4-1.5
C. ocomplaint (%)			
Bleeding	60.5	46.2	70.3
Prolonged mense	25.0	30.8	
Irregular mense	7.9	7.7	5.4
Hypermenorrhea	1.3		5.4
Polymenorrhea	1.3		
Fluor			2.7
No sign	3.9	15.4	16.2
Menopause (%)	22.4	30.8	35.1
Irregular mense (%)	43.4	30.8	35.1
Myoma uteri (%)	22.4	30.8	40.5
Obesity* (%)	72.7(8/11)	66.7(4/6)	22.2(8/36)

*Obesity: Weight>(Height-100)×0.9×1.2

表5 Follow-up of 52 patients with cystic glandular hyperplasia by age

Age range (year)	No. of patients	Group A No. (%)	Group B No. (%)	Group C No. (%)
31-40	4 <3>	1 <2>		3 <2>
41-50	41 <20>	3 <1>	10 <6>	28 <13>
51-60	6 <4>		2 <1>	4 <3>
61-70	1	1		
Total	52 <27>	5 <2> (9.6)	12 <7> (23.1)	35 <18> (67.3)

< >: hormonal treatment case

follow-up period: 6m-5y. 0m

(14.8%)と近似し、増殖後期内膜(18.2%)を除く正常内膜(7.8~10.5%)と、ATH(20.3%)・

G1(20.7%)との中間の数値を示す傾向がみられた(p: NS)。

3. CGHの臨床的背景(表4)

臨床的背景は、同期間に当科外来で診断されたADH 13例・ATH 37例と比較した。

年齢、妊娠・出産、主訴等においてCGHと他の2群の間には有意差が認められず、閉経例・子宮筋腫合併例が病変のgradeの上昇につれて増加する傾向がみられたのみであった(p: NS)。また、診断時年齢がCGHの予後に関連するか否かを検討してみたが、関連性は見出せなかった(表5)。

考 察

Meyer⁹⁾が hyperplastic endometrium のなか

ら early carcinoma が発生している症例を報告したのは1923年のことであった。それ以後, endometrial hyperplasia の癌化に関する多くの報告^{1)~7)}がみられている。

CGH に関して, Kurman et al.⁵⁾は simple hyperplasia (CGH+ADH) の検討より1%の癌化を認め,ほとんどの症例で病変が持続あるいは,消失したと報告し,加えて Wagner et al.³⁾は chromosomal and micro-spectrophotometric DNA study より,また Welch and Scully⁴⁾も CGH の前癌病変としての性格は弱く,他の hyperplasia よりも悪性化の頻度は低いと報告している。本検討は6カ月~5年の比較的短い follow-up であったが,1例(1.9%)の内臓癌が認められ,やはり癌化率は低かった。高位病変を認めた症例では,月経不順,高血圧,肥満の因子がみられていた。

また, Hertig et al.²⁾は53%の内臓癌において CGH の共存を認めたと報告している。今回の随時内膜掻爬療法は,全検査回数の約半分しか全面掻爬を施行しておらず,かつ,比較的短期間の follow-up で若年女性(38歳)に内臓癌 G1が認められたことより,CGH と高位病変の共存を考えなければならない。本検討も, Kurman et al. の報告も全面掻爬後の follow-up study ではないため,高位病変の共存という問題を残してしまうが,通常の婦人科外来における follow-up であることより,全例,全面掻爬を施行するのは難しいと思われる。しかし,内膜増殖症の natural history を検討するうえでは,この点について充分注意しなければならないと考える。

本検討における CGH 症例の診断時年齢の平均は50.7歳であったが40歳代が多く,年代と予後との間に関連性を求めてみたが,見出せなかった。

治療法からみると, Kurman et al. は CGH 93例(非閉経例89例)を1~26年 follow-up (5年以上:75例)し,未治療群(初回 curettage 後,最終判定時のみ curettage を施行), curettage 群,ホルモン療法(女性ホルモン剤)群に分けて検討した。治療法別の CGH 消失例は順に100%,47%,84%,CGH 持続例は各々0%,47%,16%,高位病変出現例は0%,5%,0%と報告し,また

ADH でもホルモン療法は100%の奏効率を示したとしている。これに対して,本検討では,ホルモン療法と随時内膜掻爬及び外科的療法,共に CGH 消失例が67%前後と同様の奏効率を示し,かつ随時内膜掻爬のみで外科的療法群の約7割の症例が病変の消失をみており, Kurman et al. の数値(47%)と大きな差が認められた。Kurman et al. の“curettage”については詳細な定義がなされておらず,1方向のみなのか,全面掻爬なのかわからない。また,われわれは随時内膜掻爬を4方向のものとして2回以上施行した点,消失率の差の原因となった可能性がある。

また,今回ホルモン療法は多岐に亘ったため,本検討では一つのホルモン療法群として取り扱った。ホルモン療法併用施行27例のうち高位病変出現2例(7.4%),CGH 持続例7例(25.9%)と治療成績は不良であり,閉経の有無からの差もみられなかったが,随時内膜掻爬(非ホルモン併用)3例の高位病変出現までの期間が18(±6.6)カ月であったのに対し,ホルモン併用療法2例の同期間は37(±1.4)カ月とホルモン療法が CGH の高位病変の出現を遅らせる可能性が示唆された。加えて,未閉経の2例に対する排卵誘発により2例共に CGH の消失がみられ,閉経例5例においては Danazol 等の抗ホルモン療法により4例で CGH の消失が確認された。以上より,CGH の治療として,①全面掻爬後の随時内膜掻爬による follow-up や,②未閉経例においては,CGH の増殖阻止を目標とする薬物療法よりも,排卵を促して生理的な性周期を形成させるホルモン療法が,また,③閉経例では増殖抑制を目的として抗ホルモン療法が有効と考えられ,加えて,④新たな薬剤の開発,既存薬剤の適切な投与法の確率が望まれる。

Hyperplasia, 内臓癌に関する細胞増殖能の報告³⁾⁶⁾⁷⁾は,1960年代からみられ, Wagner et al.³⁾は CGH・ADH・内臓癌を FCM による ploidy pattern から検討して,CGH・ADH と内臓癌は鑑別可能と報告し, Norris et al.⁷⁾も morphocytometric study より,各 hyperplasia と内臓癌を判別可能としている。しかし,これらの検討で

は正常内膜との比較検討がなされていないという問題があった。晴山ら¹²⁾は、抗 PCNA 抗体を用いて正常内膜（増殖前期・後期，分泌前期・後期）と内膜癌の細胞増殖能を検討し，正常内膜と内膜癌の鑑別は可能であるが，増殖後期内膜の PCNA 陽性率は内膜癌より高値を示したと報告している。本検討でも，増殖後期内膜の S 期細胞数は，他の正常内膜，hyperplasia，内膜癌 G1 を上回り最大値16.2%を示し，著明な増殖能の亢進を示していた。

CGH の各期細胞数，PI は ADH の各値と近似しており，両者の細胞増殖・分裂能は同等と考えられた。また hyperplasia の grade の上昇につれて G₂+M 期細胞数の増加をみ，PI の値は，“増殖後期内膜を除く正常内膜”，“CGH・ADH”，“ATH・G1”の順に高値を示す傾向がみられた。よって，CGH の生物学的な増殖・分裂能は，正常内膜より高く ATH・G1 よりも低く，ADH と同等であると推察され，“正常内膜”，“CGH・ADH” “ATH・G1”は，FCM による Nuclear DNA study により鑑別可能と思われた。この結果は，CGH・ADH を，内膜癌の前癌病変として取り扱うことの妥当性の根拠となろう。われわれの ADH 11例に関する追跡検討から，高位病変をみた症例は5例（45.5%），ADH を維持した症例は1例（9.1%），病変の消失をみた症例は5例（45.5%）であったが，CGH と検討症例数の違いが大きく，両者を同等に取り扱うことに疑問が残るため，この data はあくまで参考にとどめておきたい。

内膜増殖症を follow-up することには，子宮頸癌の前癌病変である異形成のように，細胞診，コルポスコピーを用いて病変を可視下で follow-up することができないという弱点がある。加えて内膜癌の共存という問題もあり，臨床的背景に月経不順，機能性出血，排卵障害，肥満，高血圧等を有する症例については，子宮鏡等による検索や全面搔爬を施行して内膜癌の共存を否定した後に follow-up することが必要である。その後，CGH・ADH を認めた場合，随時内膜搔爬とホルモン療法を適宜選択し，follow-up してゆくことが，内膜癌の発癌過程を明らかにしてゆくうえで

も重要であると考えられた。

稿を終えるにあたり，終始御懇篤なる御指導を賜りました癌研究会附属病院名誉院長故増淵一正先生に深甚なる謝辞を捧げます。

なお，本論文の一部は第44回日本産科婦人科学会学術講演会（1992，千葉）において発表した。

文 献

1. Gusberg SB, Kaplan AL. Precursors of corpus cancer. IV. Adenomatous hyperplasia as stage 0 carcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87: 662—678
2. Hertig AT, Sommers SC, Bengaloff H. Genesis of endometrial carcinoma: III. Carcinoma in situ. *Cancer* 1949; 2: 964—971
3. Wagner D, Richart RM, Turner JY. Deoxyribonucleic acid content of presumed precursors of endometrial carcinoma. *Cancer* 1967; 20: 2067—2077
4. Welch WR, Scully RE. Precancerous lesions of the endometrium. *Hum Pathol* 1977; 8: 503—512
5. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HT. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403—412
6. Katayama KP, Jones HW Jr. Current investigation. Chromosomes of atypical (adenomatous) hyperplasia and carcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97: 978—983
7. Norris HJ, Becker RL, Mikel UV. A comparative morphometric and cytophotometric study of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia and endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 1989; 20: 219—223
8. Dean PN. Data analysis and cell kinetics research. In: Gray JW, Darzynkiewicz Z, eds. Clifton NJ: Human Press, 1987; Chapter 8
9. Meyer R. Überseltenere gutartige und zweifelhafte Epithelveränderungen der Uterusschleimhautim Vergleich mit den ihnen ähnlichen Karzinomen. 1. Endometritis, 2. Schleimhauthyperplasia, 3. Plattenepithelknoten, 4. Polypen, 5. Papillome. *Ztschr Geburtsh u Gynak* 1923; 84: 441—466
10. 蔵本博行，上坊敏子，大河原聡. 若年体癌の諸問題. *産科と婦人科* 1988; 55: 1703—1710
11. McBride JM. Pre-menopausal cystic hyperplasia and endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Brit Emp* 1959; 66: 288—296
12. 晴山仁志，大河内俊洋，武田直毅，西谷雅史，津村宣彦，大久保仁，櫻木範明，牧野田知，田中俊誠，藤本征一郎. 抗 PCNA 抗体を用いた正常子宮内膜および子宮体癌の細胞増殖能の検討. *日産婦誌* 1992; 44: 609—610

(No. 7524 平6・6・10受付)