

乳癌術後 tamoxifen 療法の閉経女性性器への影響

癌研究会附属病院婦人科

*癌研究会癌研究所病理部

**至誠会第二病院産婦人科

杉山 裕子 片瀬 功芳 手島 英雄 秋山 太*
横須賀 薫** 山内 一弘 荷見 勝彦

The Effect of Tamoxifen on the Female Genital Organs in Post Menopausal Breast Cancer Patients

Yuko SUGIYAMA, Katsuyoshi KATASE, Hideo TESHIMA, Futoshi AKIYAMA*,

Kaoru YOKOSUKA**, Kazuhiro YAMAUCHI and Katsuhiko HASUMI

Department of Gynecology, Cancer Institute Hospital, Tokyo

**Department of Pathology, Cancer Institute, Tokyo*

***Department of Obstetrics and Gynecology, Second Shiseikai Hospital, Tokyo*

概要 目的：抗エストロゲン剤として乳癌の内分泌療法に使用されている tamoxifen (TAM) の閉経女性性器に対する作用を検討した。

方法：1980年1月から1990年12月までの11年間に癌研究会附属病院乳腺外科で乳癌の手術を受けた症例は4,734例であった。そのうち定期的に婦人科検診を受けた876例中、322例の閉経後症例(閉経後平均6.2年)を調査した。すなわち、TAM内服群147例を対象とし、TAM非内服群175例をコントロールとした。経過観察期間は1996年12月までで、乳癌の手術から最低6年間とした。婦人科検診は、問診、内診、細胞診(腔、頸部、内膜)、コルポスコピーを全例に施行し、必要な症例には内膜組織診、骨盤内超音波断層法、CT、MRI検査を行った。

成績：TAM内服群では、1. 非内服群に比して、不正出血を訴える症例が多かった($p<0.01$)。2. 子宮腔長は内服前に比し増加し($p<0.01$)、内服終了後縮小した($p<0.01$)。3. 腔プールのスメア所見上、表層型扁平上皮細胞が優位となり、内服終了後は再び萎縮像を呈した。4. 子宮筋腫、卵巣病変の合併は、TAM非内服群との間に有意差を認めなかった。5. 子宮内膜癌と子宮内膜増殖症の合併に関しても、有意差は認められなかった。6. TAM内服中に特徴的に認められた内膜組織像は、間質の増生を伴った内膜の肥厚像であった。内膜腺は年齢不相応で、小腺管が密に増殖する部分と、年齢相応に萎縮している部分が混在していた。間質の浮腫、毛細血管の増生と拡張も認めた。

結論：TAM内服中は不正出血の頻度が増え、腔プールのスメア所見上エストロゲン効果を認めた。また、組織学的にもエストロゲン効果に類似の内膜組織像を認めた。

Synopsis Tamoxifen is commonly used in the management of patients with breast cancer. To assess the effect of tamoxifen on the female genital organs and associated pathologic changes in the endometrium of post menopausal breast cancer patients, three hundred and twenty-two postoperative breast cancer patients, who were followed up at the Cancer Institute Hospital from Jan. 1, 1980 to Dec. 31, 1996 were studied retrospectively. Of 322 patients, 147 had been treated with tamoxifen (TAM group) and 175 had not (non-TAM group). We compared these two groups as to gynecological signs, cytological findings and histological findings in the endometrium, and obtained the following results.

1. In the TAM group there was significant post menopausal bleeding.
2. In uterine sound measurement, size was significantly greater in the TAM group.
3. In cytological findings, the TAM group showed a significant estrogenic effect on the vaginal

epithelium.

4. There was no difference between the two groups in the complication of leiomyoma and ovarian tumors.

5. There was no difference between the two groups in the incidence of endometrial hyperplasia and endometrial adenocarcinoma.

6. Of 56 patients examined in the TAM group, 38 showed histological findings in the endometrium characterized by a mixture of atrophy and proliferation of glandular cells, and stromal thickness with edema.

In conclusion, tamoxifen had estrogenic effects on the vaginal wall and endometrium.

Key words: Breast cancer • Tamoxifen • Post menopausal

緒 言

Tamoxifen(TAM)は抗エストロゲン剤として乳癌の内分泌療法に頻繁に使用されている。TAMの使用によって乳癌の無病生存率は上昇し、対側の原発性乳癌の発生は抑制されるといわれている¹⁾。すでに、TAM内服が女性性器に与える影響については多数の報告がなされている。Fornander et al.²⁾は、乳癌術後にTAMを内服している女性では子宮内膜癌発生の危険率は、対照症例に比べ6.4倍となり、内服が2年を超える症例では危険率がさらに上昇することを示した。逆に、TAM内服と子宮内膜癌発生とは関連がないとする報告もある^{3,4)}。これらの報告は子宮内膜の経時的変化について明らかでない部分がある。このため我々は、乳癌の手術を受けた閉経後症例において、子宮内膜の変化のみに限らず、TAM内服の有無で女性性器にどのような変化が起きるのかを経時的に検討した。

研究方法

1980年1月から1990年12月までの11年間に癌研究会附属病院乳腺外科で乳癌の手術を受けた症例は4,734例であった。そのうち、定期的に婦人科外来を受診した876例中、322例の閉経後症例(閉経後平均6.2年)を調査した。すなわち、TAM内服群147例を対象とし、TAM非内服群175例をコントロールとした。経過観察期間は1996年12月までで、乳癌の手術から最低6年間とした。

TAM内服は、乳癌術後、封筒法により内服群と非内服群が決定された。TAM内服群は最低2年間内服し、その後再び封筒法によって、2年で終了する群と5年間又はそれ以上継続する群とに分けられた。

婦人科検診では、問診、内診、細胞診(腔、頸部、内膜)、コルポスコピーが全例に施行された。不正出血を認める症例には内膜組織診が施行された。内診上異常を認めた症例には骨盤内超音波断層法が施行され、必要に応じてCT、MRIが追加された。以上の検査はTAM内服前、中、後にわたって経時的に3～6カ月の間隔で行われた。TAM非内服群についても、同様に検診が行われた。特に、1. 自覚症状としての不正出血、2. 子宮腔長(子宮ゾンデによる計測)、3. 腔プールのスメア所見、4. 合併病変(子宮筋腫、卵巣腫瘍、子宮内膜増殖症、子宮体癌)の有無、5. 内膜組織像について検討した。

研究成績

1. 背景因子(表1)

TAM内服群、非内服群で身長、体重、妊娠回数、経産回数、乳癌発症時年齢、初経及び閉経年齢などの、背景因子に有意差(ANOVA)は認めなかった。TAM服用量は1日20～40mgで、服用日数は731～4,717日間(中央値1,168日)であった。TAM総内服量は14.62～94.34g(中央値36.5g)であった。

表1 背景因子

	TAM 非内服群 (n=175)	TAM 内服群 (n=147)	
身長(cm)	153.3±5.2	152.3±5.6	n.s.
体重(kg)	51.9±7.7	53.5±6.6	n.s.
妊娠回数	3.3±2.3	3.0±2.1	n.s.
経産回数	1.8±1.1	1.7±1.2	n.s.
乳癌発症時年齢(歳)	52.8±7.3	54.1±7.7	n.s.
初経年齢(歳)	14.1±1.6	14.0±1.6	n.s.
閉経年齢(歳)	47.4±5.2	48.1±5.0	n.s.

2. 婦人科的自覚症状(表2)

不正出血の頻度は、TAM 内服群が38.9%, 非内服群が18.7%で両群間でカイ 2 乗検定上有意差 ($p<0.01$) を認めた。

3. 子宮腔長の変化(図1)

1) TAM 内服群

カルテから子宮腔長が検索可能であったものは101例であった。TAM 内服中は内服前に比べると、 $6.9\pm10\%$ 子宮腔長が増加し、カイ 2 乗検定で有意差 ($p<0.01$) を認めた。内服終了後は内服前に比べ $9.2\pm8.9\%$ 子宮腔長が縮小し、カイ 2 乗検定で有意差 ($p<0.01$) を認めた。

TAM 内服中の子宮腔長の増加率と、TAM 総投与量の間には、相関は認めなかった。

2) TAM 非内服群

カルテから子宮腔長が検索可能であったものは111例であった。初回測定時に比べ調査終了時には $8.6\pm8.9\%$ 子宮腔長が縮小し、カイ 2 乗検定で有意差 ($p<0.01$) を認めた。

表2 TAM 内服と不正出血の有無

	出血なし	出血あり	合 計
TAM 非内服群	139(81.3%)	32(18.7%)*	171(100%)
TAM 内服群	88(61.1%)	56(38.9%)*	144(100%)

* $p<0.01$ (数値は例数)

4. 腔プルスメア所見の変化(図2)

腔プルスメア所見上、最も優位にみられた扁平上皮細胞の型(表層型、中層型、旁基底型)の経時的変化を内服群、非内服群で検討した。

1) TAM 内服群

TAM 内服中に腔プルスメア所見上、表層型扁平上皮細胞(ST)を優位に認めた症例は49%で、内服前の38%に比べると、統計上有意差 ($p<0.05$) を認めた。内服終了後にはST 優位症例が4%に減少し、内服前に比べると、統計上有意差 ($p<0.01$) を認めた。

2) TAM 非内服群

初回採取時のST 優位症例は29%で、調査終了時には4%に減少した。統計上有意差 ($p<0.01$) を認めた。

5. 合併病変

1) 子宮筋腫の合併頻度(表3)

TAM 内服群(TAM 内服中)は41.7%, TAM 非内服群は34.9%に子宮筋腫の合併を認め、TAM 内服群にやや多い傾向を認めたが、両群間に有意差は認めなかった。TAM 内服中に子宮筋腫が増大し、内服終了後、縮小する症例を認めた。

2) 卵巣病変の合併頻度(表3)

TAM 内服群(TAM 内服中)は良性卵巣腫瘍9例、顆粒膜細胞腫2例、卵巣癌4例(漿液性囊胞腺

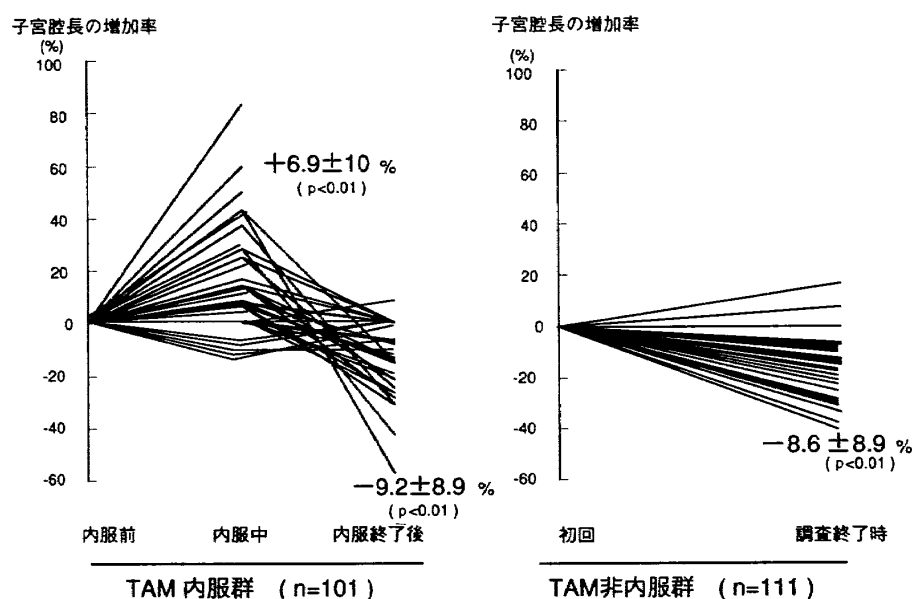
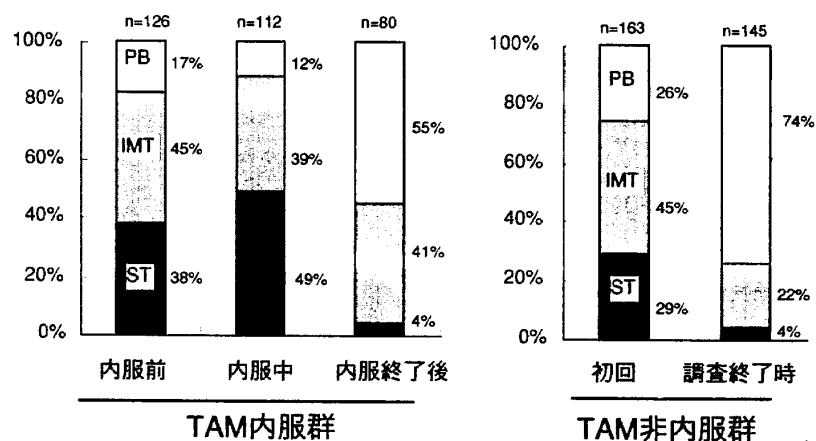


図1 子宮腔長の変化



ST: 表層型扁平上皮細胞優位型 IMT: 中層型扁平上皮細胞優位型 PB: 基底型扁平上皮細胞優位型

図2 腔プールのスメア所見の変化

表3 TAM内服と合併病変

1. 子宮筋腫

	筋腫なし	筋腫あり	合 計
TAM 非内服群	110(65.1%)	59(34.9%)	169(100%)
TAM 内服群	84(58.3%)	60(41.7%)	144(100%)

(数値は例数)

2. 卵巣病変

	卵巣病変なし	良性卵巣病変	顆粒膜細胞腫	卵 巢 癌	合 計
TAM 非内服群	159(90.9%)	9(5.1%)	1(0.6%)	6(3.4%)	175(100%)
TAM 内服群	130(89.6%)	9(6.2%)	2(1.4%)	4(2.8%)	145(100%)

(数値は例数)

癌3例, 明細胞腺癌1例), TAM 非内服群は良性卵巣腫瘍9例, 顆粒膜細胞腫1例, 卵巣癌6例(漿液性嚢胞腺癌3例, 粘液性嚢胞腺癌2例, 明細胞腺癌1例)であった. 両群間に有意差は認めなかった.

3) 子宮内膜増殖性病変(内膜癌を含む)の合併頻度(表4)

a. TAM 内服群とTAM 非内服群では子宮内膜増殖性病変(内膜癌を含む)の合併は, それぞれ7例と5例で両群間に有意差は認められなかった.

b. TAM 内服群の内膜癌は4例で, すべてがgrade 1, 類内膜腺癌で周囲に子宮内膜増殖症を伴っていた. その他3例が単純型子宮内膜増殖症であった. TAM 内服開始後, 内膜癌と診断されるまでの期間は868~3,262日(中央値2,608日)で, TAM 総内服量は17.28~82.68g(中央値46.68g)

表4 TAM内服と内膜病変

	TAM 内服群 (n=147)	TAM 非内服群 (n=175)
子宮内膜癌 G1	4	1
G2	0	1
G3	0	0
複雑型子宮内膜異型増殖症	0	1
複雑型子宮内膜増殖症	0	1
単純型子宮内膜増殖症	3	1
合 計	7(4.8%)	5(2.9%)

(数値は例数)

であった. TAM 内服開始後, 単純型子宮内膜増殖症と診断されるまでの期間は227日, 258日, 1,945日で, TAM 総内服量は5.16g, 17.24g, 18.48gであった.

c. TAM 非内服群の内膜癌は2例で, grade 1, 類内膜腺癌, grade 2, 類内膜腺癌が1例ずつで,



写真1 TAM内服群の特徴的内膜生検像

内膜腺増殖部は部分的に核下空胞を認め、間質は浮腫状で、毛細血管の増生と拡張が認められた(写真上)。内膜萎縮部分では、内膜腺は小嚢腫状に拡張し、萎縮内膜で覆われていた(写真下)。

周囲に子宮内膜増殖症は認めなかった。その他、複雑型子宮内膜異型増殖症1例、複雑型子宮内膜増殖症1例、単純型子宮内膜増殖症1例を認めた。乳癌術後、内膜癌と診断されるまでの期間は1,296日、2,305日で、複雑型子宮内膜異型増殖症、複雑型子宮内膜増殖症、単純型子宮内膜増殖症と診断されるまでの期間はそれぞれ574日、101日、1,716日であった。

4) 子宮内膜増殖性病変以外の内膜の病理組織学的変化

不正出血を認めた症例(TAM内服群56例とTAM非内服群32例)では、全例に内膜生検を施行し、組織学的変化を検討した。

TAM内服群の内膜生検で特徴的な組織像は、間質の増生を伴った内膜の肥厚像であった。内膜腺は、年齢不相応に小腺管が密に増殖している部分と、年齢相応に萎縮している部分が混在してい

た。内膜腺増殖部は部分的に核下空胞を認め、分泌期初期像であった。間質は浮腫状で、毛細血管の増生と拡張が認められた(写真1上)。内膜萎縮部分では、内膜腺は小嚢腫状に拡張し、萎縮内膜で覆われていた。間質の増生を認め、リンパ球の浸潤も部分的に認めた(写真1下)。内膜生検でこのような変化を認めたものは、TAM内服群56例中38例であった。また、このような変化を認めるまでの期間はTAM内服開始から278～1,450日(中央値1,250日)で、TAM総内服量は5.56～29.0g(中央値25.0g)であった。その量と、このような内膜組織像を認める頻度とは、関係がなかった。内膜ポリープは3例に認められた。内膜ポリープでも小嚢腫状に拡張した内膜腺の増殖が目立ち、内膜間質は浮腫性一部線維性増殖を示した。その他の7例では、年齢に相応した内膜の萎縮像を認めた。

TAM非内服群では、1例が子宮内膜ポリープで残りの26例は内膜の萎縮像を認めた。

考 察

1. 不正出血の頻度

不正出血を認めたものの内膜生検の結果、TAM内服群では間質の増生を伴った内膜の肥厚を認めた。間質は浮腫状で、毛細血管の増生と拡張を認めた。また子宮内膜ポリープの合併例も認めた。これらの所見が、TAM内服群に不正出血が多い原因になると考えられた。Corley et al.⁵⁾もTAM内服で不正出血の頻度が高くなると報告をしている。

2. 子宮腔長の変化

Lahti et al.⁶⁾は経腔超音波を用いて、TAM内服群と非内服群の子宮の体積を測定した。結果、TAM内服中(内服開始後6～95ヵ月、平均30ヵ月間内服)に子宮体積の増大を認めた。また子宮体積の増大と総内服量の間には、相関は認めなかったと報告している。今回の検討でも子宮腔長はTAM内服中は増加したが、増加率と総内服量の間に、相関は認めなかった。

3. 腔プールのスメア所見の変化

TAM長期内服による閉経後の腔上皮の変化は、手島ら⁷⁾、横須賀ら⁸⁾やLahti et al.⁹⁾によって

すでに報告されている。彼らは閉経後の乳癌患者において、TAM は腔上皮に対しエストロゲン効果を示したと報告している。今回の検討は腔プールの変化ではあるが、報告と同様のエストロゲン効果を認めた。

4. 合併病変

1) 子宮筋腫、卵巣病変の合併

TAM 内服によって子宮体積が増大したり⁹⁾、子宮筋腫や子宮腺筋症の合併¹⁰⁾、卵巣病変の合併¹¹⁾¹²⁾が増加するという報告がある。これらは経腔超音波断層法で検討した報告である。今回の検討では、全例に骨盤内超音波断層法を施行したわけではないため、それぞれの合併頻度が低くなっている可能性がある。

2) 子宮内膜増殖性病変(内膜癌を含む)の合併

TAM の内服が子宮内膜癌の発生頻度を増加させるという報告は多くある²⁾⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾。一方、TAM 内服と内膜癌発生とは関係がないとする報告もあり³⁾⁴⁾、いまだ議論のわかれていているところである。

今回の検討では、TAM 内服群で認めた子宮内膜癌はすべて grade 1、類内膜腺癌で周囲に子宮内膜増殖症を随伴していた。しかし、内膜癌の合併頻度を TAM 内服の有無で検討すると、両群間に有意差は認めなかった。Magriples et al.¹⁵⁾は TAM 内服中の内膜癌は grade 3、類内膜腺癌が多く予後が悪いと報告している。一方、Fisher et al.¹³⁾や Richard⁴⁾は TAM 内服群と非内服群でみられた内膜癌は、組織学的にも、予後の点からも違いはなかったと報告している。

3) 子宮内膜増殖性病変以外の内膜の組織学的変化

TAM 内服群でみられた特徴的な組織像は、間質の増生を伴った内膜の肥厚であった。内膜腺は小腺管が密に増殖する部分と、萎縮する部分が混在していた。間質は浮腫状で、毛細血管の増生と拡張を認めた。エストロゲン投与による子宮内膜の変化として、内膜腺の増殖、間質の浮腫などが報告¹⁶⁾されている。TAM 内服でみられた内膜の変化はエストロゲン投与による変化に似ている。しかし TAM 内服でみられた内膜は、内膜腺の増殖と同時に萎縮像も認め、両者が混在するところ

に違いがあると考えられた。同様に TAM 内服中に内膜の増生と萎縮の変化が同じ内膜生検材料中にみられるという報告がある⁵⁾¹⁰⁾。同じ症例でも TAM 服用期間により多様な変化が出現し、内服量が同じであっても、症例によって内膜の変化はさまざまであったという報告もある⁵⁾。

子宮内膜ポリープに関しては、TAM 内服中に多く出現するという報告⁵⁾⁶⁾もあり、今回の検討でも3例に検出された。これは、体部内膜間質の局所増殖を TAM が引き起こした可能性も示唆された。

稿を終えるにあたり、ご協力いただいた癌研究会附属病院乳腺外科霞富士雄部長を初めとする諸先生に感謝の意を表します。

文 献

1. Breast Cancer Trial Committee. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: Scottish Trial. *Lancet* 1987; 2: 171-175
2. Fornander T, Rutqvist LE, Cedarmark B, Glas U, Mattsson A, Silfversward C, Skoog L, Somell A, Theve T, Wilkingf N, Askergren J, Hjalmar ML. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: Occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989; 21: 117-119
3. Stewart HJ. The scottish trial of adjuvant tamoxifen in node-negative breast cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1992; 11: 117-120
4. Richard RB. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 164-168
5. Corley D, Rowe J, Curtis MT, Hogan WM, Noumoff JS, Livolsi VA. Postmenopausal bleeding from unusual endometrial polyps in women on chronic tamoxifen therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 111-116
6. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 660-664
7. 手島英雄, 池永素子, 横須賀薫, 荷見勝彦, 増淵一正, 吉本賢隆, 霞富士雄, 坂本吾偉. 乳癌術後に tamoxifen を長期服用した患者に発生した子宮体癌. *医学のあゆみ* 1990; 154: 509-510
8. 横須賀薫, 手島英雄, 片瀬功芳, 藤本郁野, 山内

- 一弘, 荷見勝彦, 達木泰裕. 乳癌患者における Tamoxifen 長期服用の膣上皮と子宮内膜への影響および内膜病変の合併. 日産婦誌 1995; 47: 125—132
9. Lahti E, Vuopala S, Kauppila A, Blanco G, Ruokonen A, Laatikainen T. Maturation of vaginal and endometrial epithelium in postmenopausal breast cancer patients receiving long-term tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 410—414
10. Austin HN, Bower D, Ho PK-H. A tamoxifen induced adenomyosis and adenomyomatous endometrial polyp. *Brit J Obstet Gynecol* 1993; 100: 386—392
11. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, Campbell S. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994; 343: 1318—1321
12. Shushan A, Peretz T, Uziely B, Lewin A, Mor-Yosef S. Ovarian cysts in postmenopausal tamoxifen-treated women with breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 141—144
13. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients; findings from the national surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527—537
14. Rutqvist LE, Johansson H, Sigmonklao T, Johansson U, Fornander T, Wilking N. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 645—651
15. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patient. *J Clin Oncol* 1993; 11: 485—490
16. Liane D. Effects of hormone therapy on the endometrium. *Modern Pathology* 1993; 1: 94—106

(No. 7893 平9・10・6受付)