

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 子宮内膜増殖症および子宮内膜異型増殖症の natural history と治療 —特に若年女性における妊孕能温存について—

近畿大学
産科婦人科助教授
山本嘉一郎

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
北里大学助教授 蔵本 博行

はじめに

子宮体癌取り扱い規約によると, 子宮内膜増殖症および子宮内膜異型増殖症は「上皮性腫瘍と関連病変」の項目中後者の関連病変として分類されている。そして子宮内膜の過剰増殖を上皮細胞の異型の有無により, 子宮内膜増殖症と子宮内膜異型増殖症に分けさらに腺構造の異常の程度により単純型と複雑型に分類している。子宮内膜増殖症が悪性になることはほとんどないが複雑型子宮内膜異型増殖症は適切に治療しないと癌に進行する可能性がある。単純型子宮内膜異型増殖症の癌化についての成績はまだ十分でない。そこでこれから4病変, 単純型子宮内膜増殖症 endometrial hyperplasia, simple (以下 EH-S), 複雑型子宮内膜増殖症 endometrial hyperplasia, complex (以下 EH-C), 単純型子宮内膜異型増殖症 atypical endometrial hyperplasia, simple (以下 AEH-S), 複雑型子宮内膜異型増殖症 atypical endometrial hyperplasia, complex (以下 AEH-C) の natural history について検討する。また若年女性では, 多嚢胞性卵巣症候群 polycystic ovary syndrome (以下 PCOS) や不妊症の患者に合併する頻度が高いため, 妊孕能をいかに温存することができるかが治療の重要なポイントになる。

子宮内膜増殖症および子宮内膜異型増殖症の natural history

1. Kurman et al., Lindahl and Willen の成績

Kurman et al. によると(表1) 癌へ進行した症例は, EH-S では93例中1例(1%), EH-C では29例中1例(3%), AEH-S では13例中1例(8%), AEH-C では35例中10例(29%)であった。これら4病変における癌化率の相違には傾向はあるものの統計学的な有意差は認められていない。しかし EH-S+EH-C の群における癌化率は1.6%(122例中2例)であったのに対して AEH-S+AEH-C の群における癌化率は23%(48例中11例)と高値を示し有意差が認められた($p=0.001$)と報告している。この集計にはホルモン等による治療を受けた症例も含まれているため本来の natural history を反映しているとは必ずしもいえないが参考までに, 治療を受けていない症例のみを集計しなおしても同様の傾向を示している(表2)。Lindahl and Willen の報告でも EH-S+EH-C の群における癌化のリスクは正常子宮内膜症例と比較して, 高くなることはないが AEH-S+AEH-C の群では癌化のリスクは上昇すると指摘している。

2. 本邦における成績

本邦では Terakawa et al. の Endometrial Hyperplasia Study Group による報告がある。これは4病変の natural history を明らかにするために計画された prospective study で, central pathological review で病理診断を確定した51症例を6カ月間無治

(表1) 子宮内膜病変の変化

(文献1より引用, 改変)

増殖症分類	症例数	退行	存続	癌への進行
EH-S	93	74 (80%)	18 (19%)	1 (1%)
EH-C	29	23 (80%)	5 (17%)	1 (3%)
AEH-S	13	9 (69%)	3 (23%)	1 (8%)
AEH-C	35	20 (57%)	5 (14%)	10 (29%)

EH-S: endometrial hyperplasia, simple (単純型子宮内膜増殖症)

EH-C: endometrial hyperplasia, complex (複雑型子宮内膜増殖症)

AEH-S: atypical endometrial hyperplasia, simple (単純型子宮内膜異型増殖症)

AEH-C: atypical endometrial hyperplasia, complex (複雑型子宮内膜異型増殖症)

(表2) 子宮内膜病変の変化—無治療群—

(文献1より引用, 作成)

増殖症分類	症例数	退行	存続	癌への進行
EH-S	74	58 (78.4%)	15 (20.3%)	1 (1.3%)
EH-C	16	12 (75.0%)	4 (25.0%)	0 (0%)
AEH-S AEH-C	37	22 (59.5%)	7 (18.9%)	8 (21.6%)

(表3) 子宮内膜病変の変化 (%)

(文献3より引用, 改変)

増殖症分類	症例数	退行	存続	癌への進行
EH-S	35	74.2 ^{a)}	17.1 ^{a)}	8.6 ^{a)}
EH-C	4	75.0 ^{a)}	25.0 ^{a)}	0 ^{a)}
AEH-S	7	85.7 ^{a)}	14.3 ^{a)}	0 ^{a)}
AEH-C	5	0 ^{b)}	80.0 ^{b)}	20.0 ^{b)}

^{a)}vs^{b)}, $p < 0.05$

(表4) 子宮内膜病変の変化

(近畿大学)

増殖症分類	症例数	退行	存続	進行
EH-S	12	10 (83.3%)	0 (0%)	2 (16.7%)
EH-C	55	50 (90.9%)	4 (7.3%)	1 (1.8%)
AEH-S	6	5 (83.3%)	0 (0%)	1 (16.7%)
AEH-C	1	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

(表5) 不妊患者における子宮内膜増殖症の割合—内膜日付診による診断—

(近畿大学)

内膜組織診 (日付診) 施行症例数	内膜増殖 症症例数	EH-S	EH-C	AEH-S	AEH-C
319	21 (6.6%)	1	20	0	0

(表6) 不妊症合併子宮内膜増殖症の変化—19症例の検討—

(近畿大学)

増殖症分類	症例数	退行	存続	進行
EH-S	1	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
EH-C	18	16 (88.8%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)

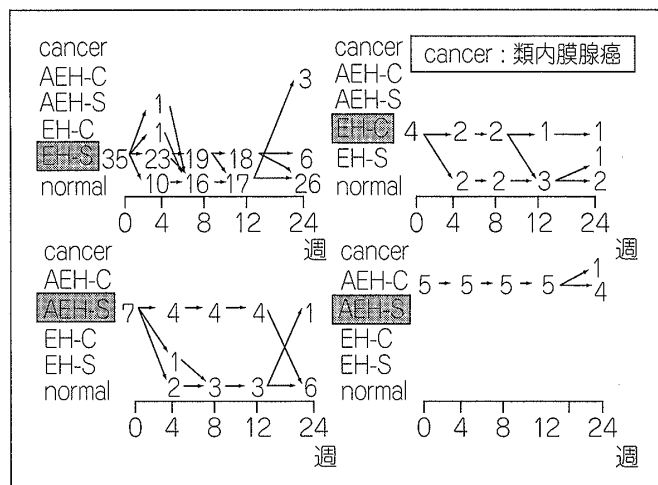
(表7) 不妊症合併子宮内膜増殖症における排卵, PCOS の合併の有無

(近畿大学)

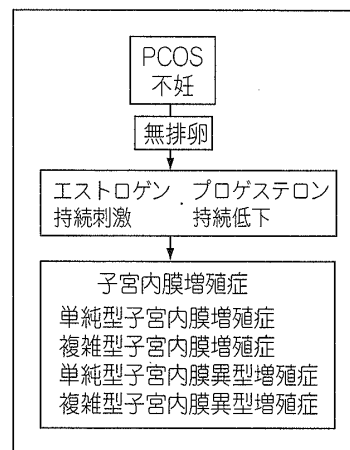
	排卵	PCOS
有	18	0
無	3	21

療で観察している。結果は、69% (35/51) の症例は観察期間中に正常内膜に戻った。元の病変がそのまま存続した症例はEH-Sでは17% (6/35), EH-Cでは25% (1/4), AEH-Sでは14% (1/7), AEH-Cでは80% (4/5)であった(表3)。進行した症例は4例で、3例はEH-SからAEH-Cに、1例はAEH-Cから癌に進行した(図1)。

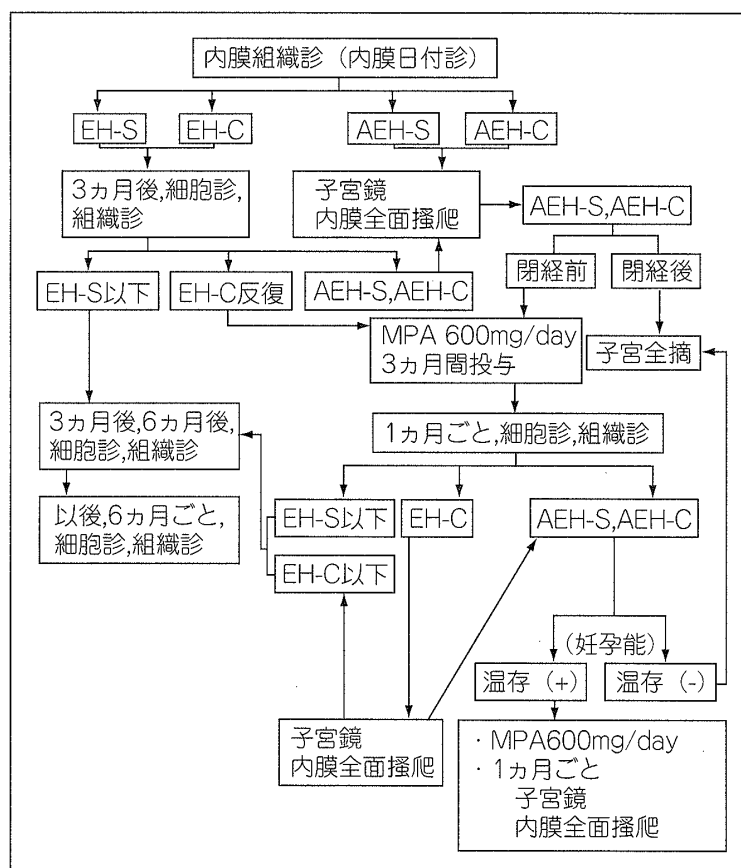
結論としてAEH-Cを除く他の3病変すなわちEH-S, EH-C, AEH-Sではほとんどの症例は短期間で自然消失したと報告している。近畿大学産科婦人科(以下, 当科)における症例の検討(1992年4月から1997年9月までの無治療群)では、ほとんどの症例94.6% (70/74) が存続あるいは退行を示した。一方、残り5.4% (4/74) の症例では病変の進行が認められたが癌への進行はなかった(表4)。



(図1) 各種子宮内膜病変の変化 (文献3より引用, 改変)



(図2) 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) および不妊と子宮内膜増殖症



(図3) 子宮内膜増殖症の治療指針 (近畿大学)

若年者における子宮内膜増殖症の病態

PCOS や不妊の症例では, 子宮内膜増殖症がしばしば合併する. これは PCOS や不妊の患者では無排卵を呈することが多く, この場合は卵胞からエストロゲンが持続的に分

泌され同時にプロゲステロンが欠乏するため子宮内膜がエストロゲンの増殖作用を持続的に受けることによるものである(図2)。

1992年4月から1997年9月までに当科不妊外来で内膜日付診を目的として内膜組織診を施行した症例は319例でそのうち21例(6.6%)が内膜増殖症と診断された。内訳はEH-Cが20例と最も多くEH-Sが1例であった。AEH-S, AEH-Cはなかった(表5)。これら21例中経過不明例2例を除いた残り19例では、ほとんどの症例94.7%(18/19)が存続あるいは退行を示した。一方、残り5.3%(1/19)の症例では進行が認められた。この症例は不妊治療としてクロミフェンを約1年間投与されたが妊娠せずその約1年後にG1腺癌への進行が認められた(表6)。また当科の成績では、排卵の有無に関してはむしろ85.7%(18/21)の症例で認められ、またPCOSを合併した症例はなかった(表7)。

子宮内膜増殖症の治療

図3に当科における子宮内膜増殖症の治療指針を示した。ここでは特に不妊症を合併している症例の治療も含めて解説する。

1. EH-S, EH-C の場合

図3のごとく経過観察あるいはプロゲステロン剤を投与して経過をみる。不妊症を合併している症例、特に無排卵の症例では排卵誘発剤を投与することにより排卵周期を回復させることが子宮内膜増殖症の治療にもつながる。

2. AEH-S, AEH-C の場合

a. 閉経後の場合

図3のごとく子宮全摘が適応となる。

b. 閉経前の場合

図3のごとくMPA 600mg/dayを投与し経過を観察する。効果が認められずAEH-S, AEH-Cが存続するときは子宮全摘の適応となる。しかし、妊孕能を温存しなければならないときはMPA 600mg/day投与と内膜全面搔爬で経過を観察する。病変が消失し不妊症を合併している場合は排卵を誘発し早期の妊娠成立をめざす。妊娠がなかなか成立せず、病変が繰返し出現するような症例では子宮全摘出も考慮しなければならない。またMPA投与中は血栓症発現に注意する必要がある。

《参考文献》

- 1) Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "Untreated" Hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985; 56: 403—412
- 2) Lindahl B, Willen R. Spontaneous endometrial hyperplasia. A prospective, 5 year follow-up of 246 patients after abrasio only, including 380 patients followed-up for 2 years. Anticancer Res 1994; 14: 2141—2146
- 3) Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, Endometrial Hyperplasia Study Group. The Behavior of Endometrial Hyperplasia: A Prospective Study. J Obstet Gynaecol Res 1997; 23: 223—230
- 4) 藤井信吾. 若年婦人の子宮内膜増殖症. 日産婦誌 1991; 43: N-149—N-152
- 5) 玉舎輝彦. 若年者における機能温存・機能代償・子宮体癌. 産と婦 1998; 65: 729—736