

報 告

婦人科腫瘍委員会報告

〔「SERM が発生誘因となる婦人科腫瘍に関する調査小委員会」報告〕

日本産科婦人科腫瘍委員会

委員長：植木 實

委 員：井上正樹，葛谷和男，工藤尚文，蔵本博行，
関谷宗英，田中憲一，西田 敬，長谷川和男，
長谷川壽彦

SERM が発生誘因となる婦人科腫瘍に関する調査小委員会

委員長：井上正樹

委 員：植田政嗣，榎本隆之，加来恒壽，佐藤信二，
手島英雄，蜂須賀徹，村上弘一

報 告 書

タモキシフェン：Tamoxifen (TAM) は非ステロイド系の抗エストロゲン剤で SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) に分類されている。TAM は近年乳癌術後の再発予防の維持補助療法として汎用されているが，長期服用により子宮体癌の発生頻度の増加が欧米で報告され，注意が喚起されている。しかし，日本人での子宮体癌をはじめとした婦人科腫瘍の発生に関する検討はいまだなされていない。この度，日産婦

学会腫瘍委員会は，“SERM が発生誘因となる婦人科腫瘍に関する調査小委員会”を設置し，日本での TAM 服用者の取り扱いの検討をした。本委員会の調査結果について①SERM の薬理作用，②子宮体癌の発癌機序，③SERM 服用に関連した腫瘍の臨床像と欧米の実情，④日本における報告，⑤今後の対応，として下記に報告します。

SERM に関する調査小委員会報告書

選択的エストロゲン受容体調節薬 (Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM) に関する調査小委員会における調査結果を以下の項目で報告します。

- I. SERM の種類とその薬理作用
- II. SERM の婦人科腫瘍発生機序と遺伝子変異解析
- III. SERM により発生しうる婦人科腫瘍の病理組織

学的特徴

- IV. SERM により発生しうる婦人科腫瘍の発生頻度，予後
- V. SERM により発生しうる婦人科領域以外の腫瘍
- VI. SERM 投与患者に対する婦人科検診

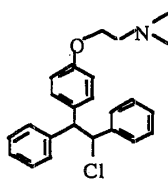
I. SERM の種類とその薬理作用

エストロゲン作用に拮抗する薬剤として抗エストロゲン剤が開発され，抗エストロゲン剤に関する知見が蓄積されるにつれて，抗エストロゲン剤が組織特異的にエストロゲン作用と抗エストロゲン作用の両方を示すことが明らかにされてきた。このような組織特異的なエストロゲン・抗エストロゲン作用を示す薬剤を選択的エストロゲン受容体調節薬 (SERM) として取り扱うようになり，その臨床応用が進められている。

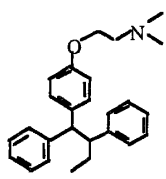
1. SERM の種類

SERM の構造は芳香環を含む基本骨格からなり，4 種類に分類されている (図 1)。現在，治験も含めて臨床で使用されている SERM はクロミフェン (Clomiphene)，タモキシフェン (Tamoxifen, TAM)，トレミフェン (Toremifene) およびラロキシフェン (Raloxifene) の 4 剤である。

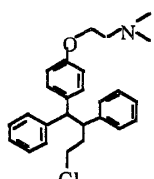
また，抗エストロゲン作用とエストロゲン作用の組



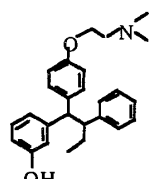
クロミフェン



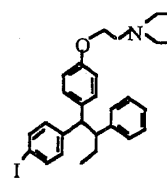
タモキシフェン



トレミフェン

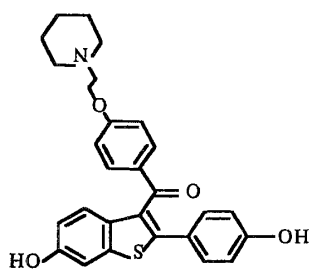


ドロロキシフェン

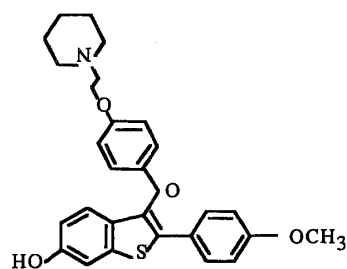


ヨードキシフェン

1. Triphenylethylene 誘導体 (第1世代)

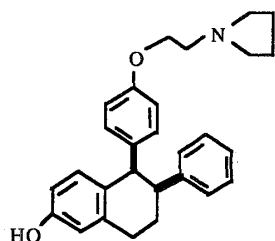


ラロキシフェン

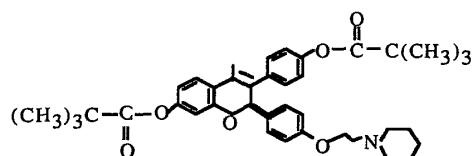


LY353381

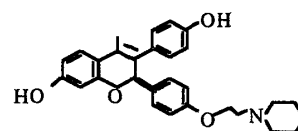
2. Benzothiophene 誘導体 (第2世代)



CP 336,156



EM 800



SC 5705 (EM 652)

3. Tetrahydronaphthalene 誘導体

4. Benzopyran 誘導体

図1 SERMの種類

表1 SERMの組織特異性

	薬剤名	乳腺	子宮	骨	脂質代謝	中枢神経	凝固能
抗エストロゲン剤	ICI 182780	-	-	-	-	-	ND
第一世代 SERM	Tamoxifen	-	+	+	+	-	+
第二世代 SERM	Raloxifene	-	-	+	+	ND	+
エストロゲン	17 β -Estradiol	+	+	+	+	+	+

“+”エストロゲン作用，“-”抗エストロゲン作用，“ND”臨床データなし

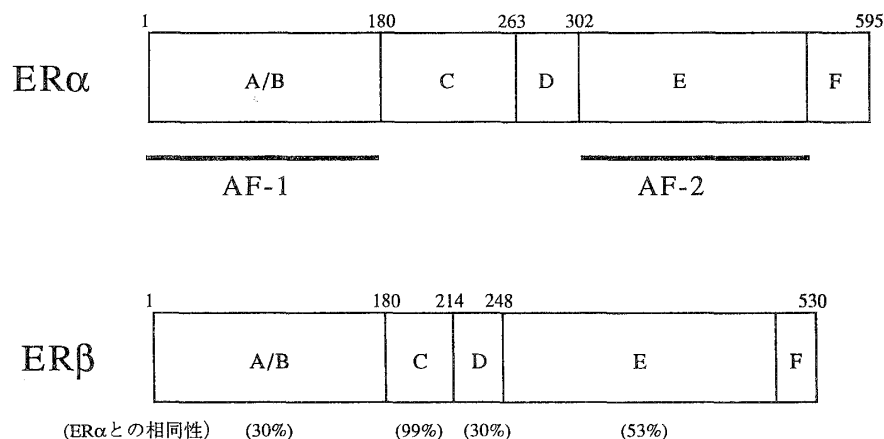
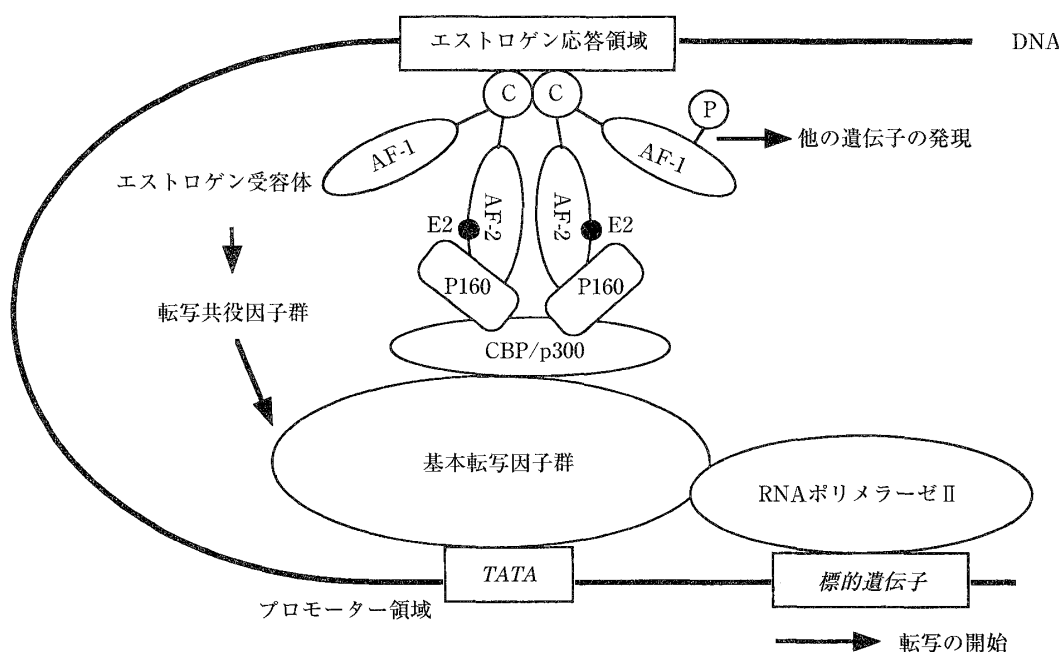
図2 エストロゲン受容体(ER α とER β)の構造と転写活性化領域

図3 エストロゲン受容体と遺伝子発現の転写機構

組織特異性により、TAMを中心とする第一世代とラロキシフェンを中心とする第二世代に分けられる¹⁾(表1)。エストロゲン作用の主な標的臓器としては、乳腺、子宮、骨、脂質代謝、中枢神経、血液凝固系などが上げられるが、第一世代のTAMは、乳腺、中枢神経には抗エストロゲン作用を示すが、子宮、骨、脂質代謝、凝固系に対してはエストロゲン作用を示す。これに対し、ラロキシフェンを中心とする第二世代のSERMには子宮に対するエストロゲン作用がみられない。

2. SERMの薬理作用

1) エストロゲンの作用機序

標的臓器に到達したエストロゲンは、細胞内に入り

核内受容体であるエストロゲン受容体と結合し、種々の関連タンパクと複合体を形成してエストロゲンの標的遺伝子を発現させて、エストロゲンとしての作用を表現する。

エストロゲン受容体には、ER α とER β の2種類が知られている。エストロゲン受容体は6つに分けられる機能領域(functional domain, A~F)よりなる。エストロゲン受容体が転写因子として働くためにはA/B領域に位置するAF-1, E領域に位置するAF-2の2つの領域が重要であり、転写活性化領域(activation functions, AF)と呼ばれている²⁾(図2)。ER α とER β は、そのアミノ酸構造配列の類似性が高いことやほぼ同程度

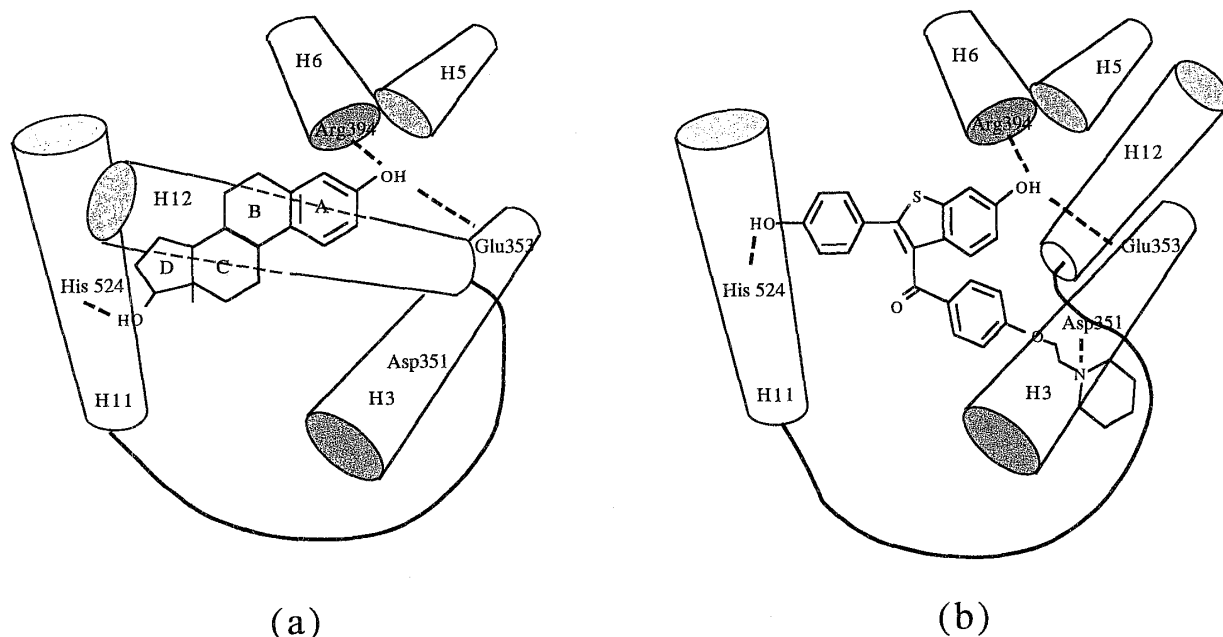


図4 AF-2領域へのエストロゲンとSERMの結合による立体構造変化
(a)エストロゲンが結合した場合(b)ラロキシフェンが結合した場合

のエストロゲン親和性を有することから、ほぼ同様な機能を有すると考えられている。

AF-1は、エストロゲンの存在に関係なく恒常的な転写活性発現に参与し、この領域のリン酸化の有無により活性が変化する。特に、AF-1中の118番目セリン残基のリン酸化が主要な役割をはたし、mitogen-activated protein kinase(MARK)がこのセリン残基をリン酸化するため、成長因子をはじめとする細胞膜受容体を介したシグナル伝達機構がエストロゲン作用発現に参与している³⁾⁴⁾。さらに、AF-1の作用は細胞の種類によりかなり異なることが示唆されている。

AF-2は、エストロゲンが結合することにより活性化される。AF-2に結合したエストロゲンによりER α は2量体を形成し、遺伝子上のERE(Estrogen Responsive Element)に結合する。このER α 2量体に種々の核内タンパク(転写共役因子, transcription coregulators)が結合し、基本転写因子群の転写活性が誘導される⁵⁾(図3)。

以上のようにAF-1とAF-2はそれぞれ別個に転写を活性化しうるが、多くの場合、協調作用を示しEREを介したエストロゲン作用を発現させる⁶⁾。ER α にはこれ以外にタンパク相互作用によるc-Fos, c-Junのリン酸化が知られており、AP-1を介した転写を活性化するが、ER β は活性化しない。しかし、TAMがER α とER β に結合した場合、全く逆の活性を示す⁷⁾。

2) SERMの薬理作用

SERMはその構造類似性により、AF-2のエストロゲン結合部位においてエストロゲンと拮抗し、その結合を阻害する。AF-2のエストロゲン結合部位には、アミノ酸鎖のヘリックス(helix)3, 5/6および11よりなる疎水性のポケットが形成され、ここにエストロゲンが結合するとヘリックス12がこのポケットを覆う。これらの立体構造の変化により、ERは種々の核内タンパクや他の転写因子などと複合体を形成し転写が開始される。SERMはこの疎水性ポケットに結合するが、基本骨格である芳香環からのびる側鎖がヘリックス3と反応してヘリックス12の位置を変える(図4)。このタンパク立体構造の変化により、転写共役因子(主に coactivators)がERに結合できなくなり、転写複合体形成が阻害される⁸⁾。SERMの抗エストロゲン作用はこの疎水性ポケットへの結合によるERの立体構造変化に基づくものであるが、側鎖の種類によりヘリックス12の位置は微妙に異なり、転写共役因子の結合能も変化する。SERMにおけるエストロゲン作用と抗エストロゲン作用の強弱は、SERMの基本骨格から伸びる側鎖の違いによる種々の核内タンパクのERへの結合親和性の差としてとらえることができる。

3) SERM作用の組織特異性

以上のAF-2を介した機構により、SERMは抗エストロゲン作用を示すと考えられているが、組織によるエストロゲン作用と抗エストロゲン作用発現の違いを十

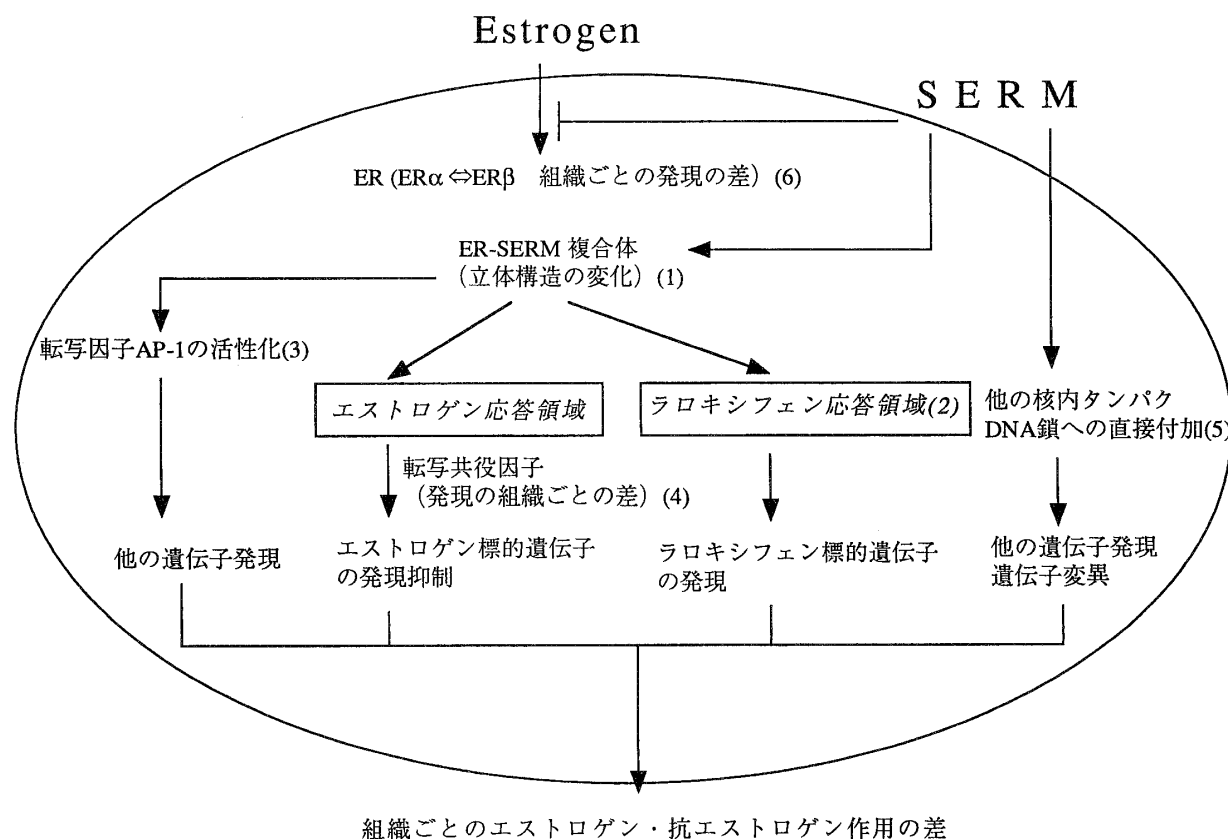


図5 SERMの組織ごとのエストロゲン・抗エストロゲン作用の差を発生させる因子
()内の番号は本文中の記載項目と一致

分には説明できない。SERMのそれぞれの組織における効果を規定する因子として

- (1) 上述のERタンパク立体構造の変化
 - (2) SERM-ER複合体に特異的な遺伝子プロモーター(raloxifene responsive element, RRE)の存在
 - (3) SERM-ER複合体によるAP-1の活性化
 - (4) SERM-ER複合体に結合する転写共役因子の組織ごとの発現量の違い
 - (5) 新たな核内タンパク(nuclear matrix protein)との相互作用
 - (6) ER α とER β の組織ごとの発現量の差
- などがあげられている(図5)。

(1) ERタンパク立体構造については、SERMとERとの結合によって生じるAF-2の不活性化に伴うAF-1の機能変化や構造変化が明らかでない。TAMはER α と結合し、AF-2を不活性化するがAF-1の機能に変化をもたらさない⁷⁾。しかし、他のSERMがAF-1の機能に影響を及ぼす可能性は残されている。(2) 遺伝子プロモーターについては、新たにRREの存在が示唆されたが、TAMについての比較検討はなく確認されてい

ない⁹⁾。(3) TAM-ER β 複合体はc-Fos, c-Junの結合するAP-1を介して転写を活性化することが示されているが⁷⁾、その作用濃度は高く、純粋な抗エストロゲン剤とされるICI 164,384-ER β 複合体にも同様な作用がみられるなど不明な点が多い。(4) ERに結合する核内タンパクである活性化因子(coactivator), 不活性化因子(corepressor)の発現量が組織ごとに異なることが指摘されており、より多くの活性化因子が発現されている組織ではSERMがエストロゲン作用を示す可能性がある。(5) TAM-ER複合体が核内タンパクの一種であるHET/SAF-B(Hsp27-ERE-TATA binding protein/Scaffold attachment factor-B, ER・転写複合体・RNAポリメラーゼIIに結合する核内タンパク)と結合し、エストロゲンの遺伝子発現を抑制することが示されている¹⁰⁾。(6) ER α とER β 発現量に関しては、ER β が高発現されている組織ではエストロゲン作用が強くなることが示唆されている。また、ER α とER β がヘテロダイマーを形成し、転写活性を亢進させることも知られており、エストロゲンとSERMの生物学的作用の発現にはER α とER β の複雑な相互作用が関与している。

以上, SERM の薬理作用において, SERM は ER α の AF-2 領域へのエストロゲン結合を拮抗阻害し, さらに AF-2 に結合して ER のタンパク立体構造変化を誘導し, 転写共役因子の結合阻害を介して抗エストロゲン作用を示す. 抗エストロゲン作用の強さは, SERM に含まれる側鎖による ER タンパク立体構造の変化の

差と ER への転写共役因子結合親和性の差に影響される. しかし, 組織や動物ごとのエストロゲン作用と抗エストロゲン作用の発現の違いを十分に説明できる薬理機構はいまだ明らかにされていない. また, SERM 長期服用中の内分泌学的検討はいまだに十分に行われていない.

II. SERM の遺伝子変異因子としての作用

化学物質による発癌機序としては化学物質が DNA に直接作用して DNA 付加体を形成し, 遺伝子の突然変異を誘発して結果的に癌遺伝子の活性化や癌抑制遺伝子の不活性化を起こす場合と, DNA に対する障害性はないが, 細胞内情報伝達機構に作用して増殖を促進する場合がある.

1. TAM の DNA 付加体

TAM はラットで肝癌や子宮体癌を誘発することが報告されている¹¹⁾. TAM はラットやヒトの肝臓で代謝され α -hydroxytamoxifen (α -OHTAM), 4-hydroxytamoxifen (4-OHTAM), *N*-desmethyldtamoxifen (*N*-desmethyl-TAM), tamoxifen *N*-oxide 等になる. α -OHTAM はさらに hydroxysteroid sulfotransferase によってサルファ化 (sulfation) され, グアニンと α -(*N*²-deoxyguanosinyl)-tamoxifen (dG-N²-TAM) を形成することが示されている¹²⁾. TAM 投与ラットの肝臓 DNA より TAM の DNA 付加体である dG-N²-TAM が検出されている¹²⁾. また λ /lacI トランスジェニックラットでは TAM はグアニンからチミンへの変異を高頻度起こす¹³⁾. したがって, TAM はラット肝臓では DNA 障害作用をもち, ラット肝癌ではイニシエーターとして働いていると考えられている.

しかし, TAM はヒトにおいては肝癌を誘発しないこと, ヒトの hydroxysteroid sulfotransferase ではラットの hydroxysteroid sulfotransferase ほど効率よくグアニンと dG-N²-TAM を形成しないこと¹⁴⁾, ヒトの肝臓や子宮内膜では従来の手法では DNA 付加物が証明されないことより, TAM の子宮内膜の癌化機構は TAM の DNA への直接作用ではなく TAM のエストロゲン様作用, あるいは他の遺伝子発現を介した作用によると考えられていた. しかし, 最近 TAM のヒト子宮内膜 DNA への直接結合の有無が再検討され, Hemminki et al. は TAM 投与乳癌婦人 7 人の子宮内膜 DNA における TAM-DNA 付加体を³²P ポストラベリング/HPLC 法で検討し, 5 人に TAM-DNA 付加体が 2.7 付加体/10⁹

塩基対のレベルで検出されたと報告した¹⁵⁾. Shibutani et al. は 16 人の TAM 投与患者の子宮内膜 DNA より TAM-DNA 付加体を検討し, TAM-DNA 付加体 dG-N²-TAM を 16 人中 8 人に検出した¹⁶⁾. この結果は TAM 投与によって TAM はラットの肝臓だけでなく, ヒト子宮内膜の DNA のグアニンと結合し trans-dG-N²-TAM 及び cis-dG-N²-TAM を形成し遺伝子変異を起こす可能性を示唆している.

2. TAM-DNA 付加体と突然変異

変異原が突然変異を起こす際に重要なファクターは, 変異原により生じた DNA 付加体の塩基置換能と細胞の DNA 付加体の除去機構である. Terashima et al. は dG-N²-TAM 付加体による塩基置換はグアニンからチミンへの変異が主であることを dG-N²-TAM を含む 15 塩基対のオリゴヌクレオチドを 1 本鎖シャトルベクターに挿入後サル腎細胞株にトランスフェクトして突然変異を検出する系を用いて証明した¹⁷⁾. また, dG-N²-TAM がヒト細胞の除去修復酵素系ではあまり効率よく除去されないことが示され¹⁸⁾, ヒト子宮内膜中の TAM-DNA 付加体の量の個人差はこの除去修復能力の個人差によるのではないかと考えられている.

3. TAM 投与後に発生したヒト子宮体癌の遺伝子異常解析

子宮体癌の遺伝子異常としては K-ras 癌遺伝子の点突然変異 (10~30%), p53 癌抑制遺伝子の不活化 (25%), PTEN 癌抑制遺伝子の不活化 (30%) などが知られている. しかし, TAM によって誘発された子宮体癌における遺伝子解析はほとんどされていない. Kuwashima et al. は TAM 長期投与中に発生した子宮体癌 7 例と TAM 非投与中に発生した子宮体癌 4 例の p53 と bcl-2 の発現を免疫組織化学染色法にて検討し, p53 は TAM を投与された 1 例のみ強陽性で, bcl-2 の発現パターンは両群では差がないと報告している¹⁹⁾. また, Esteller et al. は TAM を 5 年間投与された 79 歳の婦人に発生した子宮体癌について検討したところ, K-ras

の codon 12 の点突然変異があったが、p53 のヘテロ接合性の消失、cyclinD1、c-erb-B2 の増幅は認めなかったと報告している²⁰⁾。

以上より、TAM による子宮体癌の発生機序は、従来 TAM の内膜におけるエストロゲン様作用と考えられ

ていたが、この数年の間に TAM がヒト子宮内膜でもラット肝癌と同様に DNA 障害作用を示すことが明らかになりつつある。しかし、TAM によって誘発された子宮体癌における癌遺伝子・癌抑制遺伝子の検討はほとんど報告がない。

Ⅲ. SERM により発生しうる婦人科腫瘍の病理組織学的特徴

1. SERM により発生しうる婦人科腫瘍

1) 子宮体部および内膜

閉経女性への TAM の長期投与により子宮筋層の肥大と子宮筋腫の増大をきたす²¹⁾。しかしこれらの効果は TAM が ER に直接結合した作用によるものか、あるいは EGF などのホルモンペプチドメディエータを介した作用かは不明である。子宮筋腫は閉経後あるいは GnRH アナログ使用によって小さくなる一方、エストロゲンレベルの減少に伴って ER の数は増加する²²⁾。おそらくこの ER の up-regulation により子宮筋腫は TAM の持つ弱いエストロゲン刺激に対する感受性が増大すると考えられる。

TAM による子宮の増大効果の一部は adenomyosis を誘導あるいは再活性化することに関連していると思われる。Cohen et al. は子宮摘出術を受けた長期 TAM 投与閉経女性 14 例のうち約 60% に adenomyosis を認めたと報告している²³⁾。TAM により子宮内膜症が再活性化したとの報告もある²⁴⁾。

TAM の子宮内膜における作用は多様で一貫性がないが、これは子宮内膜上皮の TAM に対する反応がそれぞれ異なるためと思われる。閉経女性に TAM を投与した際にみられる最も一般的な所見は内膜の萎縮であるが、増殖期変化、脱落膜変化、内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮内膜癌が起ることも報告されている^{21)24)~26)}。同一症例の中でも子宮内膜の異なる部位、検査ごとに相対する所見を認めることがある²⁵⁾²⁶⁾。

2) 子宮頸部および膣

閉経後婦人に TAM を投与すると子宮頸部、膣の扁平上皮にエストロゲン作用を認める²⁷⁾。しかし、症例の 20% では帯下増加、過敏症、乾燥などの抗エストロゲン作用も認める。

3) 卵巣

TAM 投与による閉経前女性のステロイド産生亢進と機能性卵巣嚢腫の発生増加を指摘する報告がある²⁸⁾。蜂須賀らは、閉経前の TAM 投与乳癌患者 30 例中

10 例に反応性の卵巣嚢腫を認めたが、その殆どは経過観察中に消失したと報告している²⁹⁾。一方、Kathryn et al. は 152 例の卵巣摘出を行った乳癌症例を検討し、良性卵巣嚢腫、機能性卵巣嚢腫、乳癌卵巣転移に関しては TAM 使用の有無と相関を認めていない³⁰⁾。また、無月経が 25% に起こり、月経不順が多くみられている。

閉経後女性では TAM 投与により卵巣表層上皮成分が mucinous, papillary oxyphil cell metaplasia を含めて多様な metaplasia を起こすことが報告されている³¹⁾。一方、閉経後の乳癌患者 111 例を対象に TAM 投与群と非投与群における卵巣嚢腫の発生頻度を比較したところ、卵巣嚢腫を投与群 50 例中 4 例に、非投与群 61 例中 2 例に認めたが卵巣癌はみられず、正常卵巣における大きさにも有意差がみられなかった³²⁾。さらに、閉経前後ともに含む症例の検討では、卵巣癌が TAM 服用例には 53 例中 0 例、非服用例には 99 例中 10 例みられ、TAM 非服用群で有意に卵巣癌の発生が高かったとする報告もある。

現在までに TAM 投与によると考えられる卵巣癌発生の報告はなく、TAM 投与が卵巣に悪影響を及ぼす可能性は殆どないと考えられる。

4) 卵管

卵管腫瘍と TAM の関連を示す報告は少ない。Sonnen-decker et al. は TAM 服用歴のある女性の卵管上皮内腺癌を 1 例報告している³³⁾。Pickel et al. は TAM 服用例の、子宮内膜増殖症に合併した両側卵管の異型増殖症を報告し、両側卵管のほとんどの上皮に異型内膜症を認めたことから全身的なエストロゲン作用による可能性が高いと考察している³⁴⁾。

2. SERM により発生しうる婦人科腫瘍の病理組織学的特徴

1) 子宮体癌に関する海外の報告

いくつかの後方視的研究によると TAM 使用者の子宮体癌は予後の悪い組織型(明細胞腺癌)が多いと述べられている³⁵⁾。しかし TAM 使用の有無で組織型に差がないとする報告もあり、無作為化比較研究でもはっ

表2 SERM と子宮体癌に関する海外の報告

	Fisher ³⁶⁾	Leeuwen ³⁸⁾	Mignotte ³⁹⁾	Fornander ⁴⁰⁾	Barakat ⁴¹⁾	Cohen ⁴²⁾	Magriples ³⁵⁾	Deligdisch ³⁷⁾	Silva ²⁵⁾	計
臨床期分類										
I	21	17	66	18	15	8	8		10	134
Ia	7						2			
Ib	13						4			
Ic	1						2			
II	1	3	18	2	2	0	0		1	27
IIa	0						0			
IIb	1						0			
III	1	0	6	0	5	4	2		2	20
IIIa	0						0			
IIIb	0						0			
IIIc	1						2			
IV	1	0	1	1	1	0	1		1	6
IVa	0						0			
IVb	1						1			9
unknown	1	3		1			4			
組織分化度										
1	14			12	22	7	2	9	2	68
2	4			8	13	1	2	11	1	40
3	5			0	11	4	9	13	9	51
unknown	2			2			2		3	9
組織型										
Endometrioid	17	17	80		16	10	9	20	3	152
Adenosquamous	1	1			1		0	0	0	3
Mucinous	1	0			0		0	0	0	1
Clear	0	1			0		1	3	4	9
Serous	3	4			1	1	3	8	5	25
Carcinosarcoma	2	0	6		5		2	2	1	18
Other	1		5			1			2	9

空欄は記載なし

きりとした差を認めていない³⁶⁾。

Deligdisch et al. は700例の乳癌で TAM 治療を受けた患者の内服組織像の検討を行っている。病変が39.9%で認められ、ポリープ 23.1%, glandular hyperplasia 8%, metaplasia 3%, endometrial cancer 4.7%(33例)であった。子宮体癌の分化度は G1 が9例, G2 が11例, G3 が13例であった。組織型では20例が endometrioid type であり, 13例は non-endometrioid type (serous 8, clear 3, MMMT 2例)であった。33例中15例は polyp より発生しており, 12例は筋層浸潤があり, 4例に脈管侵襲が認められたと述べている³⁷⁾。海外の TAM 投与例における子宮体癌の病理組織学的検討の結果を示した(表2)^{25)37)~42)}。

子宮内膜ポリープも TAM 患者に好発する。これらのポリープは通常のもものと組織学的に異なり, 増殖能

の増加, 異所性の分化, metaplasia, 腺管周囲の間質肥厚, 癌を一部に含むことが報告されている⁴³⁾。Schlesinger et al. は子宮内膜ポリープは TAM 投与で増加し, 非投与に比べポリープの大きさも2.9cm と大きく, 間質の線維化が著明であり, mucinous metaplasia がしばしばみられたと述べている⁴³⁾。Ismail et al. は simple hyperplasia とポリープを伴う子宮体癌を polyp-carcinoma と名付け子宮内膜ポリープを子宮癌に発育する移行期の病変と位置づけている⁴⁴⁾。

2) 子宮体癌に関する国内の報告

日本におけるタモキシフェン (TAM) 使用例における子宮体癌の検討は片瀬らの報告⁴⁵⁾以外に大規模なものはない。それによれば, 乳癌術後患者で婦人科検診を行えた825例を後方視的に検討したところ, 13例 (1.58%) に子宮体癌を認めた。13例中4例が TAM 投与

を受けていたが、TAM 非投与群と比べて相対危険率や組織型に有意差を認めなかった。現在までに国内で報告された症例と九州大学の加来、福岡大学の蜂須賀らの報告によれば、TAM 投与中に発生した子宮体癌において、分化度はG1が58%(14/24)、G2が29%(7/24)、

G3が13%(3/24)であり、組織型では endometrioid type が83%(19/23)、non-endometrioid type が17%(4/23, serous 2, clear 1, carcinosarcoma 1)であった。これらの結果は表3に示した(表3)。

IV. SERM により発生しうる婦人科腫瘍の発生頻度、予後

TAM 使用による子宮体癌の相対危険度は2.0, すなわち TAM 使用者が2/1,000, 非使用者が1/1,000とされている。また, Early Breast Cancer Trials' Collaborative Group によれば, 乳癌患者のうち, TAM 使用患者における子宮体癌の発生頻度は, 未使用例に比して全体で, 2.58倍に増加する。内訳は1年使用例で2.2, 2年使用例で1.8, 5年使用例で4.2である。TAM 使用量では, 20mg/day 使用例と30~40mg/day 使用例で大きな差は認められていない(2.7対2.4)⁴⁶⁾。ちなみにアメリカにおける子宮体癌の発生頻度は一般健常女性で0.1

%前後とされている。

NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-14および P-1無作為臨床試験結果など諸家の報告もほぼ同様であり³⁶⁾⁴⁷⁾, 5年にわたり TAM を使用した患者における子宮体癌の発生頻度は未使用例に比して約3倍余りに増加するという点に異論はないものと考えられる。

また, TAM 投与群に発生した子宮体癌症例の死亡率は約20%であるが, これは一般的な子宮体癌の死亡率と大差ないものと考えられる⁴⁶⁾。

V. SERM により発生しうる婦人科領域以外の腫瘍

現在までに, 例外的に消化器癌の増加を指摘する報告があるものの⁴⁸⁾, 症例対照試験で SERM 投与により

発生頻度が上昇する腫瘍は子宮体癌以外報告されていない。

VI. SERM 投与患者に対する婦人科検診

欧米においてはここ数年, SERM 使用患者への子宮体癌予防対策, 特に不正出血などのない無症状の患者へのスクリーニングはどうあるべきかということが盛んに議論されているが, 費用対効果の問題も絡み, 依然, 結論はでていないようである。

1. 検診間隔

American Society of Clinical Oncology (ASCO) による recommended breast cancer surveillance guidelines (1997)によれば, 婦人科検診は毎年受診することが推奨されている⁴⁹⁾。そしてこの検診間隔は, TAM 服用患者だからといって短縮することは推奨されていない。

2. 婦人科検診の方法

欧米において子宮体癌のスクリーニング上, 多用されるのは経腔超音波検査および(主に外来での)子宮鏡検査であるが, TAM 服用患者においてどちらが有用かは明らかでない。子宮鏡検査は侵襲が大きく, また TAM 服用例でしばしばみられる巨大ポリープ状のものでは判定が困難である。一方, 経腔超音波検査にお

いては, 特に閉経後症例において, 内膜の肥厚が何 mm 以上のものを異常とみなすかという cut off 値自体に明確な基準が定まっていない。Lahti et al.は内膜厚 5 mm 以上を cut off 値とすると TAM 服用例は84%, 非服用例が19%であったと述べ, この診断基準に設定することですべての腫瘍性病変をとらえることができるとしたが, この場合最終的に51%が false-positive であった⁵⁰⁾。また1999年, Love et al.は TAM 服用者357名, 非服用者130名を対象とした大規模な検討を行っている⁵¹⁾。TAM 服用者は非服用者に比較して明らかに内膜が厚く(7.3mm 対2.5mm), 内膜厚 6mm 以上を cut off 値とすると TAM 服用例は41%, 非服用例が0%であったが, この場合も最終的に46%が萎縮内膜, 残りの症例もポリープなどの良性病変であり, 結論として TAM 服用症例であっても無症状のものに経腔超音波検査を施行するのは無用であるとしている。最近, 経腔超音波検査に SHG (sonohysterography) を併用することにより正診率が上がったとする報告もあり⁵²⁾, 今

表3 SERM と子宮体癌に関する国内の報告

	片瀬 ⁴⁵⁾	井谷	山田	蜂須賀	加采	計
臨床期分類						
I	3	3	3	8	4	21
Ia	0	2	2	1	2	7
Ib	3	1	1	5	1	11
Ic	0	0	0	2	1	3
II	0	0	0	0	0	0
IIa	0	0	0	0	0	0
IIb	0	0	0	0	0	0
III	0	0	2	2	1	5
IIIa	0	0	0	0	1	1
IIIb	0	0	0	0	0	0
IIIc	0	0	2	2	0	4
IV	1	0	0	0	0	1
IVa	0	0	0	0	0	0
IVb	1	0	0	0	0	1
unknown	0	0	0	0	0	0
組織分化度						
G1	3	3	1	4	3	14
G2	0	0	2	5	0	7
G3	1	0	1	1	0	3
unknown						
組織型						
Endometrioid	3		4	9	3	19
Adenosquamous	0		0	0	0	0
Mucinous	0		0	0	0	0
Clear	0		0	0	1	1
Serous	1		0	1	1	3
Carcinosarcoma	0		1	0	0	1
Others	0		0	0	0	0
Total	4	3	5	10	5	27

空欄は記載なし。

後さらなる検討が待たれる。

3. TAM による内膜細胞診像の変化

日常の細胞診断において、年齢不相応な Maturation Index (MI) の右方移動がみられることがある。それらは、エストロゲン産生卵巣腫瘍や内膜癌症例、あるいは漢方薬、降圧剤、ビタミン E、抗高脂血症剤等の服用例であることが多い。一方、本邦では TAM 服用中の乳癌症例でも MI の右方移動とともに内膜の肥厚や内膜腺細胞の増殖性変化が認められることが報告²⁹⁾されている。TAM が 2 年以上投与された場合には子宮体癌の発生リスクが増加することから、たとえ無症状であっても TAM 服用者には長期にわたる定期的な内膜細胞診が必要と考えられる。また、細胞診で何らかの異常が疑われる場合や不正出血、月経異常等の症状が持続

する場合には積極的に子宮内膜の狙い組織診を行って病変の把握に努めるべきである。

4. 最近の動向として

1999 年 7 月、Baraka は TAM 服用者に発生した子宮体癌において、一般的に発生したものと組織型、分化度、Stage、予後の差はなく、TAM 投与群の子宮体癌発生率を 0.2% とした場合、死亡率を 15% として計算すると $0.002 \times 0.15 = 0.0003$ 、毎年の定期検診を TAM 服用者に行い、子宮体癌による死亡をすべて予防し得たとしてもその率は TAM 服用者全体の 0.3% であると報告した⁵³⁾。TAM の乳癌発生予防効果と費用対効果を考えると、有用性の不明な経腔超音波検査をはじめとした検査をスクリーニングとして行うのは余りに高価であり、TAM 服用の有無で子宮体癌のスクリーニング方法、期間を変える必要はないと考えられる。2000 年 10 月に Burstein et al. も同様の報告をしており、この考えが最近の趨勢と思われる⁵⁴⁾。

5. 患者の意識調査

患者の意識レベルに関して、Althuis et al. は乳癌患者 541 例に対する聞き取り調査を行い以下の報告をしている⁵⁵⁾。

1) 乳癌患者の 99% は毎年乳癌検診を受けているが、婦人科検診を過去 3 年に 1 回でも受けたことのあるものは約 50% (TAM 服用者中では 62%)、2 年に 1 回以上の頻度で受けているものは約 30% である。

2) 婦人科検診を 2 年に 1 回以上の頻度で受けているものの割合は TAM 服用者中では 42%、非服用者中では 15% である。

3) 婦人科検診を 2 年に 1 回以上の頻度で受けているものの割合は、65 歳以上の高年齢層では 16% に過ぎず、65 歳未満の 35% と比較すると有意に低い。

NSABP の B-14 試験では、TAM 投与群に発生した子宮体癌は 76% が 60 歳以上の閉経後症例であるとしており、高年齢層での受診率が 16% に過ぎないということは大きな問題であろう。また、TAM 服用者中 38% が過去 3 年に 1 回も婦人科検診を受けていないことは、患者への指導および教育の不備によるところが大きいと考えられる。

6. 最後に

以上、欧米での最近の文献を基に概説してきたが、日本においては以下の検診方法で TAM 服用者を取り扱うべきと考えられる。

1) TAM の服用により子宮体癌の発生頻度が未服用と比べて服用 1 年間で 2.2 倍、2 年間で 1.8 倍、5 年間で

4.2倍(全体で2.6倍)となることから、日本においてはTAM服用患者はすべて子宮内膜癌のリスク因子として投与開始直後より婦人科検診の対象とすべきである。

2) 受診間隔に関しては、原則的にはTAM服用の有無で子宮体癌検診(含内膜細胞診)の期間を変える必要はないが、少なくとも1年に1回、可能であれば6カ月ごとの受診が推奨される。もちろんこれは無症状に経過した場合であり、不正出血などの異常が認められた場合はただちに精査することが必要である。

3) 検診の方法に関しては、侵襲の少ない経膈超音波検査や細胞診が主体となる。超音波像においては内膜の肥厚、ポリープ、嚢胞像などが特徴的所見である。細胞診においては、背景にエストロゲン作用がみられるが、悪性の診断基準は従来の基準と同様と考えられる。細胞診で内膜増殖症または悪性像がみられるときは、子宮内膜生検が必要である。病理所見にて異常所見があれば、TAMの投与中止を考慮すべきであろう。

4) TAM服用は乳癌患者にとっては利点の方が多いが、TAM服用による子宮体癌発生のリスクを十分に説明する必要がある。そのためには担当の外科との緊密な連携がまず第一であろう。

文 献

I. SERMの種類と薬理作用

1. Levenson AS, et al. Selective oestrogen receptor modulation: molecular pharmacology for the millennium. *European J of Cancer* 1999; 35: 1974—1985
2. Kumar V, et al. Functional domains of the human estrogen receptor. *Cell* 1987; 51: 941—951
3. Bunone G, et al. Activation of the unliganded estrogen receptor by EGF involves the MAP kinase pathway and direct phosphorylation. *EMBO J* 1996; 15: 2174—2183
4. Kato S, et al. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. *Science* 1995; 270: 1491—1494
5. Beato M, et al. Interaction of steroid hormone receptors with the transcription initiation complex. *Endocrine Rev*, 1996; 17: 587—609
6. Tzukerman MT, et al. Human estrogen receptor transactivational capacity is determined by both cellular and promoter context and mediated by two functionally distinct intramolecular regions. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 21—30
7. Paech K, et al. Differential ligand activation of es-

trogen receptors ER α and ER β at AP-1 sites. *Science* 1997; 277: 1508—1510

8. Brzozowski AM, et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature* 1997; 389: 753—758
 9. Dana SI, et al. Novel estrogen response elements identified by genetic selection in yeast are differentially responsive to estrogens and antiestrogens in mammalian cells. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 1193—1207
 10. Oesterreich S, et al. Tamoxifen-bound estrogen receptor (ER) strongly interacts with the nuclear matrix protein HET/SAF-B, a novel inhibitor of ER-mediated transactivation. *Mol Endocrinol* 2000; 14: 369—381
- ### II. SERMの遺伝子変異因子作用
11. Carthew P, et al. Tamoxifen induces endometrial and vaginal cancer in rats in the absence of endometrial hyperplasia. *Carcinogenesis* 2000; 21: 793—797
 12. White INH, et al. Genotoxic potential of tamoxifen and analogous in female Fisher F344/n rats, DBA/2 and C57B1/6 mice in human MCL-5 cells. *Carcinogenesis* 1992; 13: 2197—2203
 13. Davis R, et al. Tamoxifen causes gene mutations in the livers of lambda/lacI transgenic rats. *Cancer Res* 1997; 57: 1288—1293
 14. Glatt H, et al. Rat, but not human, sulfotransferase activates a tamoxifen metabolite to produce DNA adducts and gene mutations in bacteria and mammalian cells in culture. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1709—1713
 15. Hemminki K, et al. Tamoxifen-induced DNA adducts in endometrial samples from breast cancer patients. *Cancer Res* 1996; 56: 4374—4377
 16. Shibutani S, et al. Identification of tamoxifen-DNA adducts in the endometrium of women treated with tamoxifen. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1461—1467
 17. Terashima I, et al. Mutagenic potential of α -(N²-deoxyguanosinyl)-tamoxifen lesions, the major DNA adducts detected in endometrial tissues of patients treated with tamoxifen. *Can Res* 1999; 59: 2091—2095
 18. Shibutani S, et al. Excision of tamoxifen-DNA adducts by the human nucleotide excision repair system. *Cancer Res* 2000; 60: 2607—2610
 19. Kuwashima Y, et al. Random Nuclear p53 overexpression pattern in tamoxifen-mediated endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17: 135—139

20. *Esteller M, et al.* Endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patient : clinicopathological, immunohistochemical, and genetic analysis. *Int J Gynecol Pathol* 1999 ; 18 : 387—391
- III. SERM より発生しうる婦人科腫瘍の病理組織学的特徴
21. *Kedar RP, et al.* Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994 ; 343 : 1318—1321
22. *Rein MS, et al.* Fibroids and myometrial steroid receptors in women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1990 ; 53 : 1018—1023
23. *Cohen I, et al.* Adenomyosis in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen : A new entity? *Gynecol Oncol* 1995 ; 58 : 86—91
24. *Ford MRW, et al.* Endometriosis developing during tamoxifen therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1988 ; 158 : 119
25. *Silva EG, et al.* Malignant neoplasms of the uterine corpus in patients treated for breast carcinoma : The effects of tamoxifen. *Int J Gynecol Pathol* 1994 ; 13 : 248—258
26. *Neven P, et al.* Tamoxifen and the uterus and the endometrium. *Lancet* 1989 ; I : 375
27. *Borcard F, et al.* Oestrogen-like actions of tamoxifen on vaginal epithelium in breast cancer patients. *Oncology* 1981 ; 38 : 281—289
28. *Cohen I, et al.* Ovarian overstimulation and cystic formation in premenopausal tamoxifen exposure : Comparison between tamoxifen-treated and non-treated breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1999 ; 72 : 202—207
29. 蜂須賀徹, 他. Tamoxifen 内服乳癌術後患者における婦人科検診の意義. *日癌治誌* 1996 ; 31 : 1099—1105
30. *Kathryn F, et al.* Ovarian histopathology in breast cancer patients receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1999 ; 73 : 402—406
31. *Ismail SM, et al.* Tamoxifen associated postmenopausal endometriosis. *Histopathology* 1997 ; 30 : 187—191
32. *Kedar RP, et al.* Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994 ; 343 : 1318—1321
33. *Sonnendecker HEM, et al.* Primary fallopian tube adenocarcinoma in situ associated with adjuvant tamoxifen therapy for breast carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994 ; 52 : 402—407
34. *Pickel H, et al.* Bilateral atypical hyperplasia of the fallopian tube associated with tamoxifen : A report of two cases. *Int J Gynecol Pathol* 1998 ; 17 : 284—285
35. *Margriples U, et al.* High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 485—490
36. *Fisher B, et al.* Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients : Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994 ; 86 : 527—537
37. *Deligdisch L, et al.* Endometrial histology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 : 181—186
38. *Von Leeuwen FE, et al.* Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994 ; 343 : 448—452
39. *Mignotte H, et al.* Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large french case-control study. *Int J Cancer* 1998 ; 76 : 325—330
40. *Fornander T, et al.* Descriptive clinicopathologic study of 17 patients with endometrial cancer during or after adjuvant tamoxifen in early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; 85 : 1850—1855
41. *Barakat RR, et al.* 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
42. *Cohen I, et al.* Endometrial cancers in postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen treatment. *Int J Gynecol Pathol* 1999 ; 18 : 304—309
43. *Schlesinger C, et al.* Endometrial polyps : comparison study of patients receiving tamoxifen with two control groups. *Int J Gynecol Pathol* 1998 ; 17 : 302—311
44. *Ismail SM.* Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *J Clin Pathol* 1994 ; 47 : 827—833
45. *Katase K, et al.* The incidence of subsequent endometrial carcinoma with tamoxifen use in patients with primary breast carcinoma. *Cancer* 1998 ; 82 : 1698—1703
- IV. SERM により発生しうる婦人科腫瘍の発生頻度・予後
46. Early Breast Cancer Trials' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer ; an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998 ; 351 : 1451—1467

47. *Fisher B, et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer ; report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 1371—1388
- V. SERM により発生しうる婦人科領域以外の腫瘍
48. *Rutqvist LE, et al.* Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87 : 645—651
- VI. SERM 投与患者に対する婦人科検診
49. American Society of Clinical Oncology. Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2149—2156
50. *Lauti E, et al.* Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993 ; 81 : 660—664
51. *Love CDB, et al.* Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2050—2054
52. *Timmerman D, et al.* A randomized trial on the use of ultrasonography or office hysteroscopy for endometrial assessment in postmenopausal patients with breast cancer who were treated with tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 179 : 62—70
53. *Barakat RR, et al.* Screening for endometrial cancer in the patient receiving tamoxifen for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1967—1968
54. *Burstein HJ, et al.* Primary care for survivors of breast cancer. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1086—1094
55. *Althuis MD, et al.* Surveillance for uterine abnormalities in tamoxifen-treated breast carcinoma survivors ; a community-based study. *Cancer* 2000 ; 89 : 800—810
-