

症 例

妊孕性温存療法を行った若年性子宮体癌

弘前大学大学院医学研究科産科婦人科学講座

福 山 麻 美・藤 井 俊 策・阿 部 和 弘
福 井 淳 史・水 沼 英 樹

Young women with endometrial cancer who underwent the fertility-sparing treatment

Asami FUKUYAMA, Shunsaku FUJII, Kazuhiro ABE
Atsushi FUKUI, Hideki MIZUNUMA

Department of Obstetrics and Gynecology Hirosaki University Graduate School of Medicine

はじめに

欧米において子宮体癌は最も多い婦人科癌である。全世界で毎年142,000人が罹患し、42,000人が死亡する¹⁾。その多くは閉経後に発症するが、25%は閉経前、2.5~14.4%は40歳未満の若年者に発生する。我が国においても子宮体癌は増加傾向にあり、2006年度の集計によると罹患数は4,653人で婦人科癌の49.2%を占め、40歳未満の割合は5.8%で253人と報告されている²⁾。

子宮体癌の標準治療は子宮摘出である。しかし、女性の社会進出が定着し、晩婚化が進み、それに伴い妊娠・分娩が高齢化しているため、若年者の子宮体癌で挙児希望がある場合には子宮摘出に代わる妊孕性温存療法が強く望まれる。子宮体がん治療ガイドライン(日本婦人科腫瘍学会編, 2009年版)では、妊孕性温存療法は子宮内膜全面搔爬で高分化型類内膜腺癌(G1)と診断され、かつIa期相当で、筋層浸潤および子宮外転移がないことを基本としている³⁾。

子宮体癌の妊孕性温存療法には以前より黄体ホルモン療法が行われ、近年、生殖補助医療(assisted reproductive technology; ART)

の積極的な導入により生児を獲得できる患者が増えてきている。当科でも妊孕性温存療法を希望する子宮体癌患者は増加しており、平成13年からの過去9年間で4症例に対し、酢酸メドロキシプロゲステロン(medroxyprogesterone acetate; MPA)療法を行ったので、その成績を報告する。

症例 1

40歳, 身長161cm, 体重75kg

主訴: 挙児希望

妊娠分娩歴: 0経妊0経産

月経歴: 初経13歳, 周期30日型整順

既往歴・家族歴: 特記事項なし

現病歴: 平成13年10月に原発性不妊症, 多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovary syndrome; PCOS)のため前医より紹介となった。PCOSのためスクリーニング検査として施行した子宮内膜細胞診断でclass III, 内膜組織診断では類内膜腺癌, G1であった(図1)。MRI検査ではIa期~Ib期の診断であった(図2)が挙児希望が強く, 十分なインフォームドコンセントを得たうえでMPA(ヒスロンH[®])600mg/日を開始した。8週間投与後の子宮内膜組織診断では類内膜腺癌, G2

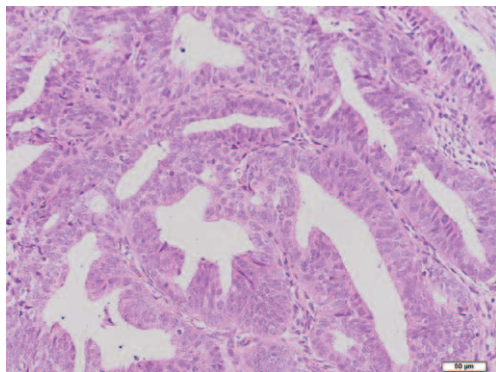


図1 類内膜腺癌, G1 (HE染色, ×200)
異型細胞が管状に増殖し, back to backの構造異型を認める。

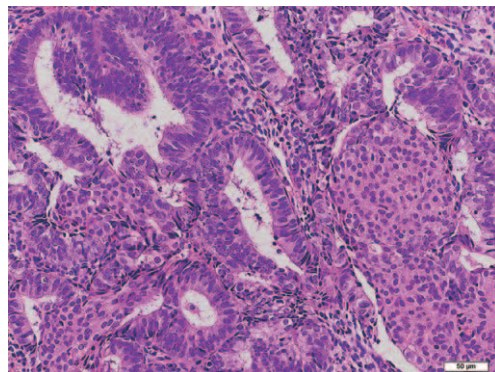


図3 類内膜腺癌, G2, with squamous differentiation (HE染色, ×200)

核異型の強い異型細胞が管状に増殖。核異型, back to backの構造異型を認める。また, 扁平上皮化生を認める。

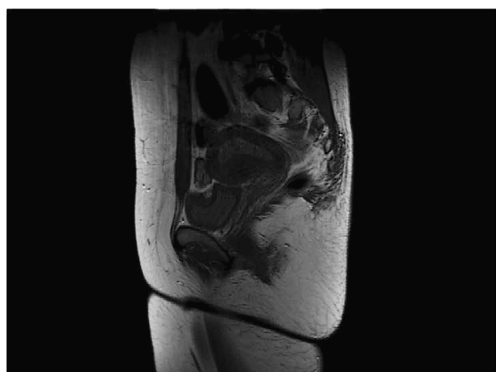


図2 単純MRI, T2強調矢状断
やや不均一な中等度の信号強度を呈する。筋層との境界は明瞭で, 子宮頸部への浸潤もない。

であり, 子宮内膜全面搔爬を施行した後にMPA療法をさらに4ヶ月間継続した。子宮内膜細胞診断はclass IIとなりARTを行う方針となった。しかし, MPA終了5ヶ月後の子宮内膜組織診断では子宮内膜異型増殖症であり, 再度子宮内膜全面搔爬を施行したところ, 類内膜腺癌, G1の診断であった。子宮摘出が勧められたが, 子宮温存を強く希望し, 2回目のMPA療法が約7ヶ月間行われた。投与終了後の子宮内膜細胞診断はclass IIであり, ARTを開始したが, 5ヶ月後の子宮内膜組織診断で複雑型子宮内膜異型増殖症～類内膜腺癌, 子宮内膜全面搔爬で類内膜腺癌, G2, with squamous differentiation

の診断となり(図3), さらに3回目のMPA療法を11ヶ月間継続した。しかし, 治療後の子宮内膜組織診断で類内膜腺癌, G2であり, 根治手術の方針となった。平成17年6月, 40歳時に準広汎子宮全摘術, 両側付属器切除術, 骨盤リンパ節郭清術, 傍大動脈リンパ節郭清術を施行, 臨床進行期Ib期, 病理組織診断で腺扁平上皮癌, G2, pT1b, N0, M0となった(図4A, B)。術後はCAJ(CBDCA 525 mg, FAR 50 mg, CPA 400 mg)療法を3クール行い, 4年半経過した現在再発はない。

症例2

32歳, 身長154 cm, 体重49 kg

主訴: 挙児希望

妊娠分娩歴: 1経妊1経産(37週, 骨盤位のため選択的帝王切開分娩)

月経歴: 初経13歳, 周期60~90日型不整

既往歴・家族歴: 特記事項なし

現病歴: 平成17年, 30歳から続発性不妊, PCOSの診断にて前医で不妊治療を受けていた。経腔超音波検査で子宮内膜の不整を認めたため子宮内膜全面搔爬を施行したところ, 子宮内膜異型増殖症疑いとなり, 平成19年2月に妊孕性温存療法のセカンドオピニオンを目的として当科紹介・初診となった。当科で病理組織標本を検討した結果, 子

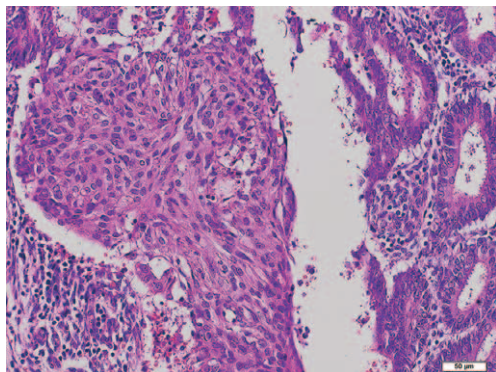


図4A 腺扁平上皮癌 (HE 染色, × 200)
腺成分, 扁平上皮成分が混在し, ともに悪性像を示す。

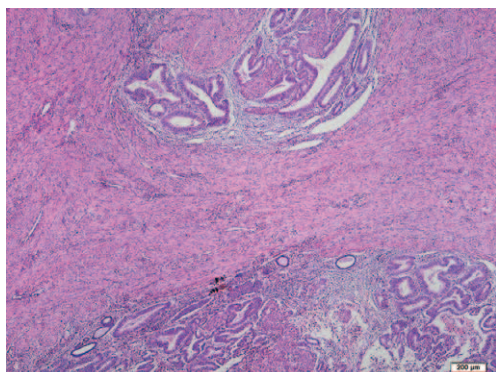


図4B 筋層浸潤 (HE 染色, × 100)
上側が筋層であり, 癌胞巣の筋層への浸潤を認める。

宮内膜異型増殖症～上皮内腺癌 (G1) 以下と診断し, 妊孕性温存療法を行う方針となった。前医にてMPA (ヒスロンH®) 600 mg/日を25週投与した後, 治療効果判定のため当科を再受診した。内膜組織診では residual endometrial hyperplasia, complex, without atypia の診断であり, 経口避妊薬内服後, ARTを開始した。MPA療法終了5ヶ月後の経腔超音波検査で子宮内膜像が不整であったため, 子宮内膜全面搔爬を施行し complex atypical hyperplasia without anaplasia の診断となった。骨盤MRI検査にて筋層浸潤がないことを確認し, 再度MPAを8週間投与した。子宮内膜全面搔爬にて treated



図5 経腔超音波検査像
子宮内膜が13.7 mmと肥厚している。

complex endometrial hyperplasia, without atypia の診断となり, 約1年経過した現在もARTを継続中である。

症例3

31歳, 身長161 cm, 体重53.7 kg

主訴: 挙児希望

妊娠分娩歴: 0 経妊 0 経産

月経歴: 初経12歳, 周期28日型整順

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 祖父が膀胱癌

現病歴: 平成20年3月, 30歳時に2年間の原発性不妊症として前医を受診し, 配偶者間人工授精 (artificial insemination with husband's semen; AIH) を3周期施行したが妊娠に至らなかった。前医にて子宮内膜肥厚を認め, 子宮内膜全面搔爬を施行したところ, 類内膜腺癌, G1の診断であり, 妊孕性温存療法を目的として平成20年9月に当科紹介・初診となった。当科初診時の経腔超音波検査で子宮内膜13 mmと肥厚しており (図5), 再度施行した子宮内膜全面搔爬では, 類内膜腺癌, G2の診断であった (図6)。MRI検査で筋層浸潤や頸部浸潤を認めず, CT検査で遠隔転移はなく, CA125 14 U/ml, CEA 1.0 ng/mlと正常であった。分化度がG2のため妊孕性温存療法の適応外であったが, 夫婦とも挙児希望が強く, 十分なインフォームドコンセントを得たうえで, MPA療法を行うことになった。MPA (ヒスロンH®) 600

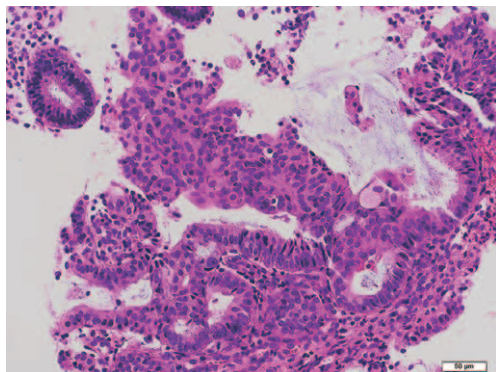


図6 類内膜腺癌, G2 (HE 染色, ×200)
異型細胞が管状に増生。核異型, back to backの構造異型を認める。充実性増殖は50%以下である。

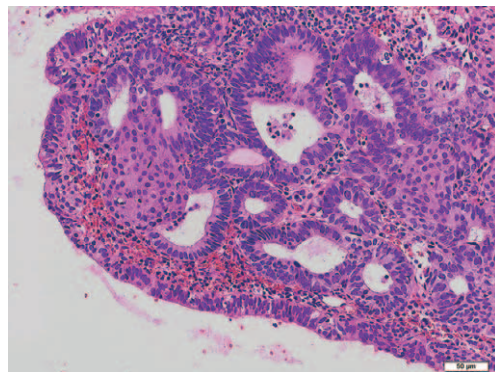


図7 類内膜腺癌, G1, with squamous differentiation (HE 染色, ×200)
異型内膜腺上皮が不整な腺を形成し, 扁平上皮化生を伴っている。

mg/日を12週間投与した後の子宮内膜組織診断で treatment effect が grade 3であったため, 平成21年1月から直ちにARTを開始し, 1回目の胚移植にて妊娠が成立した。妊娠6~8週に重症妊娠悪阻にて入院管理となったが, 妊娠10週で里帰り分娩のため転院し, 妊娠41週0日に吸引分娩(出口部難産)にて2982gの健全な女児を出産した。現在まで再発は認められていない。

症例4

39歳, 身長164.4cm, 体重49.6kg

主訴: 拳児希望

妊娠分娩歴: 0経妊0経産

月経歴: 初経13歳, 周期30日型整順

既往歴・家族歴: 特記事項なし

現病歴: 平成20年, 38歳から前医にて不妊治療を行っていた。経膈超音波検査で子宮内に約1cmのポリープ状の腫瘍が認められ, 組織診断にて子宮内膜癌が疑われたため, 平成20年9月に当科紹介となった。当科の子宮内膜組織診断では複雑型子宮内膜異型増殖症であり, 子宮内膜全面搔爬を施行したところ類内膜腺癌, G1, with squamous differentiationの診断であった(図7)。MRI検査では子宮筋層および頸管への浸潤はなく, CT検査でも遠隔転移がなかったため,

インフォームドコンセントを得たうえでMPA(ヒスロンH[®])600mgを12週間投与した。治療後の子宮内膜全面搔爬で悪性所見はなく, treatment effectはgrade3であった。直ちにARTを開始し, 平成21年8月, 40歳時に2回目の胚移植で妊娠が成立した。現在, 妊娠28週で順調に経過している。

考 察

妊孕性温存療法を希望する子宮体癌患者は増加しており, 当科でも進行期や組織型などから適応外となる症例も含めると年間2~3名が紹介され初診している。若年者の子宮体癌患者が増加している社会的背景には晩婚化があるが, 内因性エストロゲンの過剰や排卵障害による内膜の剥離障害が基本にある⁴⁾。PCOSなどによる慢性的な無排卵, 肥満, 未経産などのリスクファクターを有し⁵⁾, 高分化型の類内膜腺癌, 早期癌であることも特徴である。PCOSの5%, hyperthecosisの30%が子宮体癌を合併すると報告されている⁴⁾。

今回, 妊孕性温存療法を行った4例中3例でMPA療法が奏功し, うち2例でARTによって妊娠が成立し, 1例は現在ARTを継続している(表1)。子宮体癌のリスク因子としては, 症例1, 3, 4に未経産, 症例1に

表1 4症例のまとめ

症例 No.	年齢 (歳)	BMI (kg/m ²)	経妊 経産	PCOS	病理診断		MPA療法			不妊 治療	妊娠	
					組織型	分化度	用量 (mg/日)	期間 (週)	病巣		成立までの 期間(週)	転帰
1	40	29	0-0	あり	類内膜腺癌	G1	600	96	不変	-	-	-
2	32	21	1-1	あり	子宮内膜異型増殖症	-	600	33	消失	ART	-	-
3	31	21	0-0	なし	類内膜腺癌	G2	600	12	消失	ART	8	正期産
4	39	18	0-0	なし	類内膜腺癌	G1	600	12	消失	ART	27	28週 継続中

BMI = body mass index, PCOS = polycystic ovary syndrome, MPA = medroxyprogesterone acetate, ART = assisted reproductive technology.

肥満, 症例1と2にPCOSを認めた。MPA奏功例では600 mg/日の12週間連日投与にて病変の消失を認め, 妊娠成立までに2~7ヶ月の期間を要した。

子宮体がん治療ガイドラインでは, 妊孕性温存療法の適応は子宮内膜全面搔爬で高分化型類内膜腺癌(G1)と診断され, かつIa期相当で, 筋層浸潤および子宮外転移がないこととしている³⁾。経陰・経腹超音波検査, CT検査, MRI検査などを用いて筋層浸潤がないことや, 重複卵巣腫瘍や骨盤もしくは傍大動脈リンパ節腫大がないことを検出しなければいけない⁶⁾。

若年者の子宮体癌では, 卵巣癌を重複する頻度が高いことに注意を要する。Gitschらは, 閉経前の45歳未満の子宮体癌17例中5例(29.4%), 45歳以上の子宮体癌237例中11例(4.6%)に卵巣癌が重複し, 若年者ではその割合が有意に高かったと報告している⁷⁾。Walshらは, 24~45歳の子宮体癌102例中23例に卵巣癌の重複, 3例に卵巣への転移があり, 卵巣癌の92%が類内膜腺癌であったと報告している⁸⁾。今回の4症例では卵巣癌の重複は認められなかった。

我が国で保険収載となっている唯一の高用量黄体ホルモン製剤はMPAである。600 mg/日の連日投与が一般的であり, 当科でもMPA 600 mg/日の12週間連日投与を基本としている。しかし, 至適投与量や投与期間などについては議論の余地があり, 進行・再発子宮体癌へのMPA療法では200 mg/日

と1,000 mg/日とで有意差を認めなかったとも報告されている⁹⁾。

MPAの治療効果に関しては, 臨床進行期がIa期, 高分化型の類内膜腺癌, G1, プロゲステロンレセプターが陽性であることなどが規定因子とされている^{5,10)}。また, アポトーシスを抑制するphosphorylated Akt (Phospho-Akt) や Phospho-Aktの生成を抑制して腫瘍の増殖を阻害するphosphatase and tensin homolog detected on chromosome ten (PTEN)の発現が治療効果を規定するとの報告もある¹¹⁾。

MPA療法の奏効率は子宮体癌では57%~76%, 子宮内膜異型増殖症では83~92%と報告されている¹²⁾。Chivara¹³⁾は, 45歳未満の子宮体癌133例に200~600 mg/日のMPAを連日投与し, 76%が平均12週間で奏効したと報告している。Ushijimaら¹²⁾は, 39歳以下の子宮内膜異型増殖症17例, 子宮体癌38例に対して, MPA 600 mg/日とアスピリン 81 mg/日を26週間連日投与し, 子宮内膜増殖症では17例全例が治療を完遂し, complete response (CR)は8週で9例, 16週で11例, 26週で12例(82%)であり, 子宮体癌では22例が治療を完遂し, CRは8週で6例, 16週で11例, 26週で12例(55%)であったと報告している。

しかし, MPA療法後の再発率は11~50%と高い¹²⁾。先述したChivaraらの報告¹³⁾では約6ヶ月間のMPA療法後に34%が平均20ヶ月で再発し, そのうち70%の患者には標準

手術が行われたが、残りの30%にはMPAを反復投与して80%の奏効率が得られている。Ushijimaらの報告¹²⁾では、25～73ヶ月(平均47.9ヶ月)の観察期間における再発率は子宮内膜異型増殖症で38%、子宮体癌で57%であり、無排卵症例の再発率が73%と高かった。また、再発例14例中8例にMPAを反復投与し、そのうち6例で病変の消失を認めたと報告している。また、再発率の高さから、出産または家族計画が終了した後は予防的な子宮摘出を勧めるべきという意見もある^{14,15)}。いずれにしろ、再発例に対するMPA反復投与や、出産後の予防的子宫全摘術のエビデンスは確立されておらず、個別に対応しているのが現状と思われる。

MPAの副作用としては、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症など重篤な血栓症があり、定期的に凝固系検査をしておく必要がある。また、体重増加や肝機能異常などを認めることがある³⁾。われわれは、MPA療法の際に必ず低用量アスピリン(81mg/日)を併用しており、今回の4症例においてもMPAによる重篤な副作用は認められなかった。

MPA療法後の生児獲得率は16～70%と報告されている¹⁶⁾。多くは治療後1～4ヶ月間に妊娠が成立しており、近年の報告ではARTによる妊娠が多い。ARTは妊娠の可能性を高めるばかりでなく妊娠までの期間も短縮するため¹⁵⁾、病変の消失後、速やかに開始するべきであるとする報告が多い。Niwaら¹⁷⁾はMPA療法終了後の3ヶ月間で自然排卵が起こらなかった症例にクロミフェンを投与し、10例中7例が妊娠し、5例が正期産したと報告している。また、Yamazawaらの報告¹⁰⁾では、3ヶ月の無病期間後に排卵誘発を行い、8例中3例がART、1例がAIHで妊娠に至っている。Ushijimaら¹²⁾は、妊娠した11例のうち自然妊娠した1例を除く10例に排卵誘発を行い、うち5例はARTにて妊娠に至ったと報告し、速やかな妊娠にはARTが有用であると述べている。

さらに、子宮内膜全面搔爬によるAsherman

症候群や内膜菲薄化など医原性の子宮性不妊も起こり得る。治療後に自然妊娠を期待して経過観察する場合でも、排卵期の子宮内膜の状態を確認しておく必要がある。

ま と め

若年者の子宮体癌の妊孕性温存にMPA療法は有用であり、ガイドラインでは妊孕性温存療法の適応外とされているG2症例でも、慎重に管理することにより生児を得ることができた。妊孕性温存療法を希望する女性に対しては、適応、治療効果、再発のリスクなどについて十分なインフォームドコンセントを得たうえで慎重に管理し、治療後は積極的にARTを行うことにより妊娠を期待できると思われる。

文 献

- 1) Amant F, Moerman P, Neven P, et al: Endometrial cancer. *Lancet*, 2005; 366: 491-505.
- 2) 小西郁生, 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. *日産婦誌* 2008; 60: 1050-1051.
- 3) 日本婦人科腫瘍学会編: 子宮体がん治療ガイドライン, 127-131, 金原出版, 東京, 2009.
- 4) 井上正樹. 若年性子宮体癌 - 保存的療法. *婦人科学入門* 2006; 126-134.
- 5) Ota T, Yoshida M, Kimura M, et al: Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer*, 2005; 15(4): 657-662.
- 6) Gadducci A, Spirito N, Baroni E, et al: The fertility-sparing treatment in patients with endometrial atypical hyperplasia and early endometrial cancer: a debated therapeutic option. *Gynecol Endocrinol*, 2009; 25(10): 683-691.
- 7) Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, et al: Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol*, 1995; 85(4): 504-508.
- 8) Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, et al: Co-existing ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 2005; 106(4): 693-699.

- 9) Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al: Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*, 1999; 17(6): 1736-1744.
 - 10) Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, et al: Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict response, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod*, 2007; 22(7): 1953-1958.
 - 11) Minaguti T, Nakagawa S, Takazawa Y, et al: Combined phospho-Akt and PTEN expression associated with post-treatment hysterectomy after conservative progestin therapy in complex atypical hyperplasia and stage Ia, G1 adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Letters*, 2007; 248: 112-122.
 - 12) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al: Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol*, 2007; 25(19): 2798-2803.
 - 13) Chiva L, Lapuente F, Gonzalez-Cortijo L, et al: Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 111(2 Suppl): 2008; S101-104.
 - 14) Wang CB, Wang CJ, Huang HJ, et al: Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer*, 2002; 94(8): 2192-2198.
 - 15) Yahata T, Fujita K, Tanaka K: Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod*, 2005; 21(4): 1070-1075.
 - 16) 上坊敏子, 今井 愛, 新井 努. 子宮体癌と子宮内膜増殖症に対する妊孕能温存療法. *産婦実際* 2009; 58: 315-358.
 - 17) Niwa K, Tagami K, Onogi K, et al: Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG*, 2005; 112(3): 317-320.
-