子宮内膜癌・子宮内膜異型増殖症に対する妊孕性温存治療の治療効果と 妊娠成績、周産期予後

田村 公·山本 由理·湊 沙希·柳原 里江·鎌田 周平 谷口 友香·阿部 彰子·西村 正人·苛原 稔·岩佐 武

徳島大学大学院医歯薬学研究部 産科婦人科学分野

Oncologic and reproductive, perinatal outcomes with fertility preservation therapy in women with endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia

Ko Tamura · Yuri Yamamoto · Saki Minato · Rie Yanagihara · Syuhei Kamada Yuka Taniguti · Akiko Abe · Masato Nishimura · Minoru Irahara · Takeshi Iwasa

Obstetrics and Gynecology, The University of Tokushima, Institute for Health Biosciences

【緒言】子宮内膜癌(EC)および前癌病変の子宮内膜異型増殖症(AEH)に対しては、手術による子宮摘出が標準的治療とされている。しかし、子宮体癌の4.4%は40歳未満の若年者に発症し、そのうち70%以上は未経産とされる。妊孕性温存を考慮する場合は、MPA(medroxyprogesterone acetate, 400-600mg/日)療法による保存治療が適応されている。今回、徳島大学病院におけるMPA療法の治療効果と、寛解後の妊娠成績について検討した。

【方法】 2002年 1 月から2020年 8 月にかけて、徳島大学病院でAEHまたはEC(IA期)と診断された中で、妊孕性温存を目的にMPA療法を施行された26~40歳の19症例を後方視的に検討した。

【成績】MPA療法により19症例中17例でCR、2例でPRが得られたが、その後6例に再発を認めた。その内4例では再度MPA療法が施行されCRが得られた。19症例中13例には挙児希望があり、13例全例に対して妊娠を目的として排卵誘発/生殖補助医療(ART)が施行された。MPA療法後直ちにARTを施行した症例は7例で、他の6例では排卵誘発が選択された。これらの治療の結果、10症例において合計20回の妊娠が成立し、9症例において合計12名の生児が獲得された。7例は流産、1例は重症妊娠高血圧症を合併し妊娠19週で人工妊娠中絶となった。

【結論】MPA療法により高い寛解率が得られた。また、寛解後に挙児希望患者の約77%で妊娠が成立しており、妊孕性温存を希望する症例にとってMPA療法は有効な治療法であると考えられる。一方、約32%の症例では再発を認めており挙児希望のある症例に対しては積極的な介入により早期の妊娠を図ることが望ましいと考えられた。MPA療法後の妊娠において、流産率約41%、早産率約25%といずれも高い傾向にあり、今後さらなる検討が必要と考えられる。

Objective: Medroxyprogesterone acetate (MPA) is a treatment for endometrial carcinoma that preserves fertility. We evaluated the efficacy of MPA therapy and fertility outcomes after remission.

Methods: Among patients diagnosed with endometrial cancer or atypical complex endometrial hyperplasia at Tokushima University Hospital between January 2002 and October 2020, we retrospectively analyzed 19 patients aged 26-40 years who underwent conservative management using MPA (400-600 mg/day).

Results: Seventeen (89%) patients achieved CR, and two (11%) patients achieved partial remission. Relapse occurred in 6 (32%) patients who achieved CR. Of the patients who relapsed, 4 resumed MPA therapy and went into remission. Of the 19 patients, 13 attempted pregnancy after their treatment. All patients underwent ovulation induction or assisted reproductive technology. Ten (77%) patients had twenty pregnancies, and nine (69%) of them had twelve live births. Spontaneous abortion rate was 35% (7/20).

Conclusion: MPA therapy resulted in a high remission rate and is considered an effective treatment for patients who wish to preserve their fertility. However, recurrence was observed in 32% of patients, and it was considered desirable to aim for early pregnancy by active intervention. In pregnancy after MPA therapy, the miscarriage rate and preterm birth tend to be high.

キーワード:子宮内膜癌、子宮内膜異型増殖症、MPA療法、妊孕性温存

Key words: endometrial cancer, atypical endometrial hyperplasia, medroxyprogesterone acetate (MPA)

treatment

緒 言

子宮内膜癌 (Endometrial cancer: EC) および前 癌病変の子宮内膜異型増殖症(Atypical endometrial hyperplasia: AEH) の患者数は年々増加傾向にあり、40 歳未満の子宮体癌症例数についても同様である。2018年 の日本産婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告によると40歳 未満の子宮体癌症例数は493例であり全子宮体癌症例数 の内4.4%を占める。1)標準治療は手術による子宮摘出が 標準とされている。しかし若年で子宮体癌と診断された 場合、妊孕性温存について考慮する必要があり、40歳未 満の若年者に対して妊孕性温存を希望される症例につ いては病理組織学的診断、画像検査所見(MRIによる筋 層浸潤の有無, CTによる卵巣を含めた遠隔転移の有無 など). 臨床所見、安全性についての十分な評価、患者 に対して十分なインフォームドコンセントを施行した 上で, 妊孕性温存療法が考慮される。2) 妊孕性温存療法 としては黄体ホルモン療法が有用とされており、MPA (medroxyprogesterone acetate, 400~600mg/日) また はMA (megestrol acetate, 160~320mg/日) が推奨さ れている。また、LNG-IUS (levonorgestrel intrauterine system) やメトホルミンの併用も考慮される。妊孕性 温存療法により子宮体癌では70-80%, 子宮内膜異型 増殖症では80-90%の症例が寛解に至るが、それぞれ 40%, 20-30%の症例で再発すると報告されている。³⁾ 寛解後の妊娠成績や周産期予後についての報告は少な い。今回徳島大学病院でのECまたはAEHに対する黄体 ホルモン療法治療成績と治療後の妊娠成績について後方 視的に検討した。

方 法

徳島大学病院でのECまたはAEHに対する妊孕性温存療法のプロトコルを図1に示した。ECはIA期で高分化腺癌(G1)の症例のみ対象とした。EC(IA期G1)またはAEHと診断された患者の内、妊孕性温存を希望する患者に対してMPA療法を施行し、12週毎に子宮体部組織診でフォローを行った。CRが得られた症例に追加で12週間MPA療法を施行し、その後挙児希望がある患者には可及的速やかに不妊検査・治療を行った。(図1)

今回2002年1月から2020年8月にかけて,40歳未満でAEHまたはECと診断され,妊孕性温存を目的にMPA(400-600mg/日)療法を施行された患者19例を対象とした。

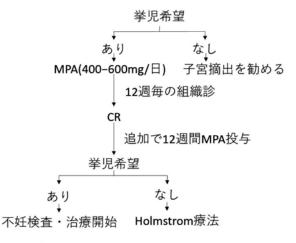
原疾患に対するMPA療法の治療期間, 寛解率や再発率, MPA療法後の妊娠率, 出生率, 流産率等について後方視的に検討した。

成 績

対象とした19症例の内7症例がEC, 12症例がAEHで あった。年齢は26歳から40歳であり19症例の平均年齢 は33歳であった。診断された時点で18症例が未経産で あり、1症例は1経産であった。MPA療法により19症 例中17症例 (89%) でCR (complete response), 2症 例(11%)でPR (partial response)が得られたが、そ の後6症例(35%)に再発を認めた(表1)。EC/AEH それぞれでは、ECで7症例中6症例(85%)、AEHで 12症例中11例(92%)でCRが得られた。ECでは7症例 中2症例(29%), AEHでは12症例中4症例(33%)で 再発を認めた。再発例6症例全てで再度MPA療法が施 行され内4例 (EC2例, AEH2例) でCRが得られた。 CRが得られなかった2例(AEH2例)に対してはそれ ぞれ単純子宮全摘出術、腹腔鏡下子宮・両側付属器切除 術を施行した。19症例中13例には挙児希望があり、13例 全例に対して妊娠を目的として排卵誘発/生殖補助医療 (ART) が施行された。MPA療法後直ちにARTを施行 した症例は7例で、他の6例では排卵誘発が選択され た。これらの治療の結果,10症例(77%)において合計 20回の妊娠が成立し、 9 症例において合計12名の生児が 獲得された (表2)。周産期予後では全妊娠20例の内, 生産率は60%(12/20症例)であり、内15%(3/20症例) は早産であった。7例(35%)は流産、1例は重症妊娠 高血圧症を合併し妊娠19週で人工妊娠中絶となった(表 3)。

考 案

今回の検討では19症例に対してMPA療法を施行しCR は89%(EC85%, AEH92%), 再発率は32%(EC29%, AEH33%)であった。559症例(EC408症例, AEH151 症例)に対して検討が行われたGallos et al.の報告では、



*MPA; medroxyprogesterone acetate

図1 徳島大学病院における温存療法の流れ

ECで76.2%,AEHで85.6%の割合でCRが得られ,再発率はECで40.6%,AEHで26.3%であり今回の治療成績と同等の結果であった。 $^{3)}$ Gunderson et al.の報告からはCRはAEHで有意に高く(AEH65.8% vs EC48.2%),再発率に関してもECで有意に高かったと報告されている(AEH23.2% vs EC35.4%)。 $^{4)}$ 今回の成績ではCR率に関してはAEHで高い傾向を認めるが,再発率に関してはAEHで高い傾向にあり症例数が少ないことが影響していると考えられる。寛解率に関する因子としては肥満が挙げられ,Park et al.の報告では非肥満群ではCRが85.4%であったのに対し,肥満群ではCRが66%と有意に低かったと報告されている。 $^{5)}$ 再発率に関する因子としても同報告で肥満があげられており,非肥満群に対し肥

満群で明らかに再発率が高かった(22.4% vs 46.2%)。 近年,肥満患者に対するメトホルミンの有用性が報告されており,Mitsuhashi et al.の報告ではMPA療法にメトホルミンを併用することで,BMI<25の患者群と比較しBMI ≥ 25 の患者群において有意に予後が良かったと報告されている。 6

投与量薬剤・用量に関しては明確なコンセンサスはないがMPA($400\sim600$ mg/日)またはMA($160\sim320$ mg/日)が推奨されており、またLNG-IUSやメトホルミンの併用も考慮されている。 $^{7)}$ AEHと診断された20症例の内12症例に対して低用量MPA(10mg14日間投与、14日間休薬、6 サイクル)、8 例に対して高用量MPA(400mg/日)を投与した研究では、いずれにおい

診断時 初診時 症例 診断 発見契機 合併症 MPA療法 MPA後再発(月) 子宮摘出 観察期間(月) 妊娠出産歴 年齡 診断 期間(月) 効果 術式 不妊検査 AEH 34 G0P0 ATH+BS endometrial hyperplasia 86 AEH G0P0 CR 88 EC 26 検診 G0P0 CR 49 191 G0P0 ATH+BS EC G1 AEH 検診 CR 29 21 101 関節リウマチ 5 EC 35 不妊検査 G0P0 6 PR ATH+BS AEH 32 シェーグレン病 EC 不妊検査 G0P0 12 CR 17 119 G0P0 EC 検診 CR 97 AEH CR 20 不妊検査 17 STH AEH AEH CR 10 30 不妊検査 G0P0 CR 156 _11 DM AEH 38 不妊検査 G0P0 CR 77 AEH G0P0 CR 12 検診 82 8(途中 1ヶ月半休薬) AEH 82 検診 G0P0 CIN3→円錐切除 CR 15 EC 33 検診 G0P0 CR 61 G2P1SA1 4 TLH+BSO 16 AEH 35 検診 CR EC 50 EC G0P0 Peutz-Jeghers症候群 AEH GOPO CR 38 30 多発軟骨炎、網膜剥離 19 AEH 検診 G0P0 CR 26

表1 徳島大学病院における治療成績

*AEH; atypical endometrial hyperplasia, *EC; endometrial cancer, *PR; partial response, *CR; complete response, *ATH; abdominal total hysterectomy
*BS; bilateral salpingectomy, *STH; simple total hysterectomy, *TLH; total laparoscopic hysterectomy, *BSO; bilateral salpinge-oophorectomy, *DM; diabetes mellitus

症例 診断 年齢 妊娠歴 ВМІ 月経 不妊治療歴 不妊原因 不妊治療 不妊治療成績 妊娠 出産 両側卵管閉塞 1 AEH 34 G0P0 23 正常 なし 遅発排卵 IVF 3 1 男性因子 CC 2 AEH 31 G0P0 23 希発月経 なし 男性因子 0 0 自然 CC 3 G0P0 希発月経 なし PCOS 2 FC 26 22 2 AIH timing 黄体機能不全 IVF 5 EC 35 G0P0 16 不整 1 1 AIH 希発月経 希発月経 2 2 6 EC 35 G0P0 21 timing IVF 高PRL血症 無排卵 8 **AEH** 40 G0P0 30 不整 なし 転居 男性因子 9 EC 35 G4P0SA4 19 希発月経 CC **FSH** 0 不明 1 遅発排卵 FSH-AIH 10 G0P0 希発月経 なし 4 2 AEH 30 21 自然-AIH 黄体機能不全 **PCOS** CC×4 希発月経 CC 14 AFH 31 COPO 34 1 1 PTA FSH × 1 なし 15 EC 33 G0P0 34 不整 無排卵 **IVF** 3 1 17 EC 28 G₀P₀ 18 無月経 なし CC 0 0 amenorrhea 排卵障害 18 AEH 30 G₀P₀ 32 希発月経 あり IVF 2 1 19 あり **PCOS IVF**

表2 妊娠成績

*AEH; atypical endometrial hyperplasia, *EC; endometrial cancer, *AIH; artificial insemination with husband's semen *PCOS; polycystic ovarian syndrome, *CC; clomiphen citrate, *IVF; in vitro fertilization

出生体重 症例 出産時年齢 分娩週数 妊娠合併症 分娩様式 1 38 SA 23週3日 絨毛膜下血種、前期破水 緊急帝王切開術 39 580g 40 SA 3 25週3日 858g 前期破水 経腟分娩 29 切迫早産 32 39週4日 緊急帝王切開術 3914g 弱陣痛による分娩停 5 36 35週6日 2094g 前置胎盤 緊急帝王切開術 6 40週1日 40 3378g 前期破水 経腟分娩 42 39週3日 3330g 9 34 SA 10 32 SA 33 SA 34 41週1日 3166g 妊娠糖尿病 経腟分娩 37 40週3日 3504g 妊娠糖尿病 経腟分娩 14 36 41週0日 2316g **FGR** 経腟分娩 15 35 妊娠高血圧症候群 AA 37 39週2日 2586g 経腟分娩 38 SA 18 32 SA 切迫早産 33 39週1日 3152g 経腟分娩 19 40 40週6日 3306g 妊娠糖尿病

表3 周産期予後

*SA; spontaneous abortion, *AA; artificial abortion, *FGR; fetal growth restriction

表 4	好 型性温 左 療法 を 施 行 1	た患者の妊娠率に関する報告

報告	妊娠を希望した症例数	治療法	妊娠成立した症例	生児を得た症例
Nakao 2004 ⁹⁾	2	MPA	2	2
Yahata 2005 ¹⁰⁾	4	MPA	3	2
Ushijima 2007 ¹¹⁾	20	MPA	11	7
Yamazawa 2007 ¹²	8	MPA	4	3
Fujiwara 2009 ¹³⁾	6	MPA	4	3
Hahn 2009 ¹⁴⁾	12	MPA, MA	10	8
Cao 2013 ¹⁵⁾	34	high-dose progestin	16	12
Kudesia 2014 ¹⁶⁾	12	MPA or MA LNG-IUD both or only	5	4
Mitsuhashi 2019 ⁶⁾	31	MPA+metformin	19	14
Leone 2019 ¹⁷⁾	19	LNG-IUS	14	12
Yang 2019 ¹⁸⁾	60	MPA, LNG-IUS	27	15
Ayhan 2020 ¹⁹⁾	25	MPA hysteroscopic resection LNG-IUD	12	8
	233		127	90
			55%	39%
		今回の検討	77%	69%

*MPA; medroxyprogesterone acetate, *MA; megestrol acetate, *LNG-IUS; levonorgestrel intrauterine system

ても75%の奏効率は得られたが、低用量MPAで治療し た12症例の内2症例では治療中に子宮内膜癌に進行を認 めたことから、高用量MPAでの治療がより安全で効果 的であったと報告されている。⁸⁾

今回, 寛解後に挙児希望患者の約77%(10/13例)で 妊娠が成立し、69% (9/13例)で生児を得られた。 妊孕性温存を希望する症例にとってMPA療法は有効 な治療法であると考えられた。他施設で40歳未満の EC、AEHに対して妊孕性温存療法が施行された報告の 内、妊娠成績について記載のあるいくつかの報告を表 $4^{6)9)-19}$ にまとめた。妊孕性温存療法により寛解が得

られた後に妊娠を希望した233症例で127例(55%)の妊 娠が成立し、90例(39%)で生児を得られている。妊娠 率や生産率についてGallos et al.は生児獲得率が不妊治療 群(142例)では39.4%であったのに対して自然経過群 (309例)では14.9%であったと報告している。3)また、 ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conferenceでも不妊治 療により妊娠率の上昇を認めていることから寛解後の 積極的な不妊治療の介入が勧められている。⁷⁾ これらの 報告に加え、今回の検討ではPCOS (polycystic ovarian syndrome) や無月経など多くの症例で排卵障害を伴っ ていたため治療後妊娠を希望した全例において速やかに

経腟分娩

不妊検査・治療等の介入を行った。その結果従来の報告より妊娠率の上昇を得られることができたと考えられる。MPA療法後の妊娠において、流産率は約41%といずれも高い傾向にあり、今後さらなる検討が必要と考えられる。

文 献

- 1)八重樫伸生. 日本産婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告 2018年患者年報. 日産婦誌 2020;72:818-832.
- 2) 日本婦人科腫瘍学会. 子宮体がん治療ガイドライン 2018年版. 東京:金原出版, 2018.
- 3) Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, David ML, Coomarasamy A, Janesville KG. Regression, relapse, and live birth rate with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and meta analysis. Am J Obstet Gynercol 2012; 207: 266, el-e12.
- 4) Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasialasia and grade 1 adenocarcinoma: systematic review. Gynecol Oncol 2012; 125: 477– 482.
- 5) Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, Seong SJ, Kim JW, Kim SM, Bae DS, Nam JH. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). European Journal of Cancer 2013; 49: 868-874
- 6) Mituhashi A, Habu Y, Kobayashi T, Kawaragi Y, Ishikawa H, Usui H, Shozu M. Long-term outcomes of progestin plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients. Gynecol Oncol 2019; 30: e90
- 7) Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Raza M, Sessa C, ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Int J Gynecol Cancer 2016; 26: 2–30.
- 8) Jobo T, Kawaguchi M, Imai M, Kuramoto H. Treatment for complex atypical hyperplasia of the endometrium. Eur J Gynaecol Oncol 2001; 22: 365-

368.

- 9) Nakao Y, Nomiyama M, Kojima K, Matsumoto Y, Yamasaki F, Iwasaka T. Successful pregnancies in 2 infertile patients with endometrial adenocarcinoma. Gynecol Obstet Invest 2004; 58: 68-71.
- 10) Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Tanaka K. Longterm conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. Human Reproduction 2006; 21: 1070-1075.
- 11) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Kunishi I, Yasugi T, Saito T, Nakanishi T, Sasaki H, Saji F, Iwasaka T, Hatae M, Kodama S, Saito T, Terakawa N, Yaegashi N, Hiura M, Sakamoto A, Tsuda H, Fukunaga M, Kamura T. 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: 2798–2803.
- 12) Yanazawa K, Hirai M, Fujito A, Nishi H, Terauchi F, Ishikura H, Shozu M, Isaka K. Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. Human Reproduction 2007; 22: 1953–1958.
- 13) Fujiwara H, Ogawa S, Motoyama M, Takei Y, Machida S, Taneichi A, Ohwada M, Suzuki M. Frequency and characteristics of endometrial carcinoma and atypical hyperplasia detected on routine infertility investigations in young women: a report of six cases. Human Reproduction 2009; 24: 1045–1050.
- 14) Hahn HS, Yoon SG, Hong JS, Hong SR, Park SJ, Lim JY, Kwon YS, Lee IH, Lim KT, Lee KH, Shim JU, Mok JE, Kim TJ. Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 2009; 19: 1068–1073.
- 15) Cao DY, Yu M, Yang JX, Shen K, Huang HF, Cheng NH, Sun ZY, Deng CY, Yu Q, He FF. Pregnant rate and pregnancy-reralting factors of patients with early endometrial carcinoma and severe atypical hyperplasia of endometrium after fertility-preserving treatment by progestin. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2013; 48: 519-522.
- 16) Kudesia R, Singer T, Caputo TA, Holcomb KM, Kligman I, Rosenwaks Z, Gupta D. Reproductive and oncologic outcomes after progestin therapy for endometrial complex atypical hyperplasia or

carcinoma. Am J Obstet Gynecol 2014; 255: e1-e4.

- 17) Leone U, Martinelli F, Dondi G, Bogani G, Chiappa V, Evangelista MT, Liberale V, Ditto A, Ferrero S, Raspagliesi F. Efficacy and fertility outcomes of levonorgestrel-releasing intrauterine system treatment for patients with atypical complex hyperplasia or endometrial cancer: a retrospective study. J Gynecol Oncol 2019; 30: e57.
- 18) Yang B, Xu Y, Zhu Q, Xie L, Shan W, Ning C, Xie B, Shi Y, Luo X, Zhang H, Chen X. Treatment efficiency of comprehensive hysteroscopic evaluation and lesion resection combined with progestin therapy in young women with endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer. Gynecol Oncol 2019; 153: 55–62.
- 19) Ayhan A, Tohma YA, Tunc M. Fertility preservation in early-stage endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia: A single-center experience. Ta J Obstet Gynecol 2020; 59: 415-419.

【連絡先】

田村 公

日本赤十字社高知赤十字病院産科婦人科

〒 780-8562 高知県高知市秦南町一丁目 4 番 63-11 号

電話: 088-822-1201 FAX: 088-822-1056 E-mail: toku50302track@gmail.com