

## 子宮内膜ポリープを契機に子宮体癌と診断され、 妊孕性温存治療後に生殖補助医療で分娩に至った2症例

組橋 佳純<sup>1)</sup>・樫野 千明<sup>1)</sup>・西田 康平<sup>1)</sup>・久保光太郎<sup>1)</sup>  
光井 崇<sup>1)</sup>・鎌田 泰彦<sup>1)</sup>・中塚 幹也<sup>2)</sup>・増山 寿<sup>1)</sup>

1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室  
2) 岡山大学大学院保健学研究科

### Uterine cancer diagnosed from endometrial polyps in infertile women: Successful pregnancies via assisted reproductive technology after fertility preservation

Kasumi Kumihashi<sup>1)</sup>・Chiaki Kashino<sup>1)</sup>・Kohei Nishida<sup>1)</sup>・Kotaro Kubo<sup>1)</sup>  
Takashi Mitsui<sup>1)</sup>・Yasuhiko Kamada<sup>1)</sup>・Mikiya Nakatsuka<sup>2)</sup>・Hisashi Masuyama<sup>1)</sup>

1) Department of Obstetrics & Gynecology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences  
2) Graduate School of Health Sciences, Okayama University

不妊症精査の過程で子宮内膜ポリープを認め、偶発的に子宮体癌と診断される症例は少数だが存在する。子宮内膜に限局した類内膜癌や子宮内膜異型増殖症 (atypical endometrial hyperplasia: AEH) では妊孕性温存治療としてメドロキシプロゲステロン (medroxyprogesterone acetate: MPA) を用いた高用量黄体ホルモン療法が施行される。しかし再発率は26.3~40.6%と高く、MPA療法後は早期の不妊治療開始や生殖補助医療 (assisted reproductive technology: ART) への移行を検討すべきである。今回、子宮内膜ポリープを契機に子宮体癌と診断され、MPA療法後にARTで妊娠成立し出産に至った2症例を報告する。

【症例1】33歳、0妊。挙児希望で前医を受診し、子宮内膜ポリープおよび高度肥満の診断で紹介された。子宮鏡検査で子宮内膜ポリポーシスを認め、子宮内膜細胞診は陰性であった。外科での減量手術後に、子宮鏡下子宮内膜ポリープ切除術を施行したところ、病理診断は類内膜癌Grade 1であり子宮内膜全面搔爬でも同様の結果であった。MPA療法後に一般不妊治療を施行するも妊娠せず、ARTへ移行後に妊娠が成立し、妊娠39週3日で2,646gの女児を経膣分娩した。

【症例2】31歳、0妊。前医で不妊治療中に子宮内膜ポリープが疑われ紹介された。子宮鏡検査で子宮内膜ポリポーシスを認め、子宮内膜組織診は類内膜癌であった。子宮内膜全面搔爬を施行し、病理診断はAEHであった。MPA療法後に一般不妊治療を施行するも妊娠せず、ARTへ移行後に妊娠が成立し、妊娠41週5日で3,708gの女児を経膣分娩した。

肥満や排卵障害を伴う不妊症女性に子宮内膜ポリープを認めた場合、悪性の可能性を念頭においた精査および加療が必要である。また妊孕性温存が可能であっても再発率は高く、生児獲得にむけて早期より不妊治療による介入が必要である。

A few cases of endometrial carcinoma are diagnosed during infertility evaluations due to the presence of endometrial polyps. For endometrioid carcinoma confined to the endometrium or atypical endometrial hyperplasia (AEH), high-dose progestin therapy with medroxyprogesterone acetate (MPA) is performed as a fertility preservation treatment. However, due to the high recurrence rate, early initiation of infertility treatment and transition to assisted reproductive technology (ART) should be considered after MPA therapy. We report two cases in which endometrioid carcinoma was diagnosed as a result of endometrial polyps and pregnancy was achieved by ART after MPA therapy.

Case 1: A 33-year-old woman with infertility, endometrial polypsis, and severe obesity was referred to our hospital. After weight reduction, the patient underwent hysteroscopic endometrial polypectomy, and the pathological diagnosis revealed endometrioid carcinoma, with the same results obtained after endometrial curettage. After MPA therapy, she conceived using ART and delivered a 2,646 g female infant at 39 weeks of gestation.

Case 2: A 31-year-old woman was referred to our hospital with suspected endometrial polyps during infertility treatment. Hysteroscopy revealed endometrial polypsis and endometrial biopsy revealed endometrioid carcinoma. Endometrial curettage confirmed a diagnosis of AEH. After MPA therapy, she conceived using ART and delivered a 3,708 g female infant at 41 weeks of gestation.

In infertile women with obesity or ovulatory disorders who have endometrial polyps, detailed examination and treatment are necessary with consideration of potential malignancy. Early reproductive intervention is necessary due of the high recurrence rate.

キーワード：子宮内膜ポリープ、子宮体癌、MPA療法、妊孕性温存、生殖補助医療

Key words: Endometrial polyp, endometrial cancer, MPA therapy, Fertility preservation, Assisted reproductive technology

## 緒 言

子宮体癌患者のうち40歳未満は4.4%<sup>1)</sup>であり、これらの症例ではリスク因子である肥満や排卵障害を伴うことが多い。一方、不妊症女性においても同様のリスク因子を有し、不妊症精査の過程で子宮体癌や子宮内膜異型増殖症 (atypical endometrial hyperplasia: AEH) と診断される場合がある。

子宮内膜に局限した類内膜癌Grade 1やAEHでは、妊孕性温存希望がある場合にメドロキシプロゲステロン (medroxyprogesterone acetate: MPA) を用いた高用量黄体ホルモン療法が選択されるが、寛解率は76.0~85.6%であるのに対し、再発率は26.3~40.6%と高い<sup>2, 3)</sup>。したがってMPA療法終了後速やかに不妊治療を開始し、症例に応じて生殖補助医療 (assisted reproductive technology: ART) への早期移行が検討される。

今回、肥満や排卵障害を伴う不妊症女性への子宮内膜ポリープの精査および加療を契機に子宮体癌と診断され、MPA療法後早期からの不妊治療により妊娠成立し出産に至った2症例を経験したため報告する。

## 症 例 1

症例：33歳，女性，既婚，0 妊

身長：161cm，体重：133kg，BMI：51.3 既往歴：脂肪肝，アトピー性皮膚炎

X-2年5月に結婚し，X-1年9月に月経不順，挙児希望を主訴に前医を受診した。その際に，子宮鏡検査とMRIで子宮内膜ポリープを指摘された。子宮内膜細胞診は陰性であり，子宮内膜ポリープ切除手術が検討されたが高度肥満があり，精査加療目的にX年7月に当院紹介となった。

初診時の血液検査では，LH 6.3mIU/ml，FSH 8.5mIU/ml，E2 35.7pg/ml，テストステロン22.3ng/dlであり，経陰超音波検査では子宮内膜は15.8mmと肥厚していた。前医の単純MRIでは，子宮内膜は12mmであったが，明らかな悪性所見は認めなかった (図1)。高度肥満のため現状での子宮内膜ポリープに対する手術はハイリスクであると判断し，減量を優先した。内科にてまずは食事・運動療法による減量が開始された。減量している間はMPA内服により消退出血を起こしつつ，定期的に子宮内膜細胞診を施行したが悪性所見は認めなかった。X+2年6月に92.4kg (BMI 35.6) まで減量したと

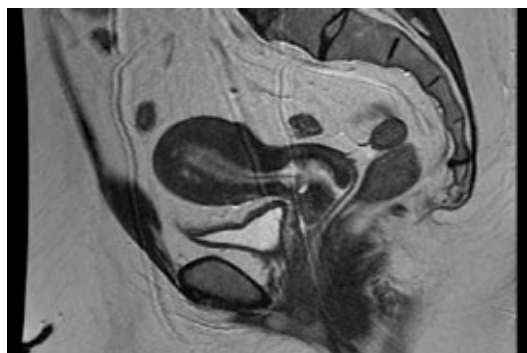


図1

(症例1)：前医単純MRI：T2強調像では子宮内膜12mm，悪性所見は認めなかった。

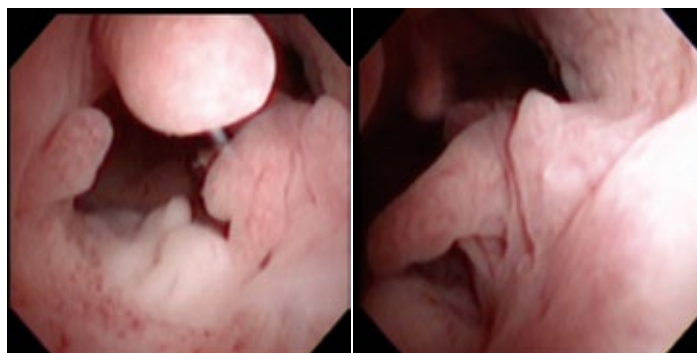


図2

(症例1)：子宮鏡検査：子宮内腔に多発するポリープあり。

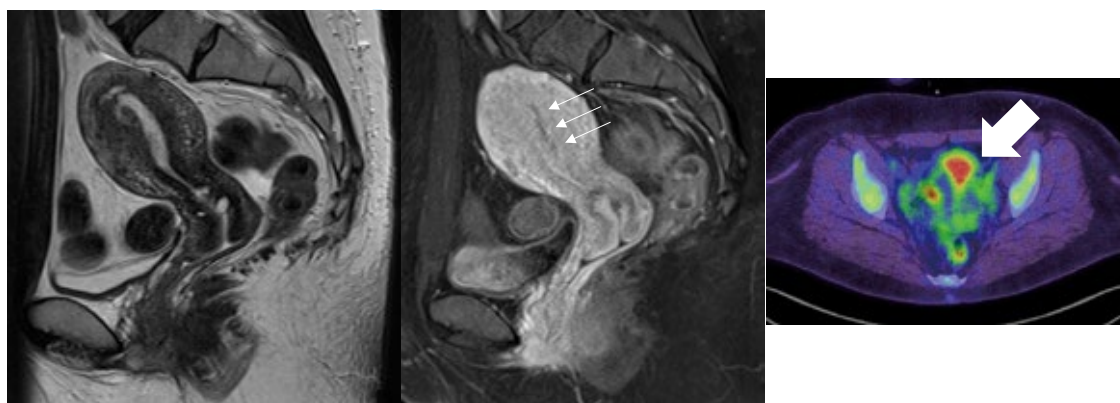


図3

(症例1)：MRI・PET-CT：(左) T2強調像では子宮内膜5.5mm。(中央) 造影T1強調像では子宮内膜の表面に帯状の低信号領域あり (矢印)。(右) PET-CTにて子宮内膜にSUVmax 9.0の異常集積あり (矢印)。

ここで肥満症に対する外科的治療を行うこととなり、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術を施行した。術後は1年間の避妊指示があり、妊娠許可となる前に子宮内膜ポリープ切除を行う方針とした。

X + 2年11月に子宮鏡検査を施行したところ、多発する子宮内膜ポリープを認めた(図2)。X + 3年4月に脊髄くも膜下麻酔にて子宮鏡下子宮内膜ポリープ切除術を施行したところ、病理組織検査では類内膜癌、Grade 1相当であった。術後の精査では、腫瘍マーカーはCA19-9 10.4U/ml, CA125 10.9U/mlと上昇なく、MRIでは子宮内膜5.5mm、造影T1強調像では子宮内膜表面に帯状の低信号領域があり、PET-CTでは子宮内膜にSUVmax 9.0の異常集積を認め、転移はみられなかった(図3)。病変は子宮内膜に局限しており、X + 3年5月に子宮内膜全面搔爬術を施行したところ、病理検査結果は類内膜癌、Grade 1であったため、子宮体癌IA期(cT1aN0M0)と診断した。妊孕性温存の強い希望があり、術後よりMPA療法(MPA600mg/day + アスピリン100mg/day, 24週間)を開始した。4週間ごとに血液検査、経腔超音波検査、子宮内膜細胞診・組織診を行ったが、悪性所見はなく経過した。24週間後のMRI、子宮内膜全面搔爬術で子宮内膜増殖症や悪性所見がないことを確認し、X + 4年4月に妊娠許可とした。

タイミング指導、人工授精を3回行うも妊娠成立せず、速やかにARTへ移行した。AMHは5.53ng/mlであり、アロマターゼインヒビターを併用したプロゲスチン併用卵巣刺激(Progestin-primed ovarian stimulation: PPOS)法で調節卵巣刺激を行った。消退出血開始3日目よりMPA15mg/dayを併用しながらurinary FSH(uFSH) 150IU/dayとhuman menopausal gonadotropin(hMG) 150IU/dayの投与を開始し、卵巣刺激3日目よりレトロゾール2.5mg/dayを追加した。卵巣刺激11日目にhuman chorionic gonadotropin(hCG) 10,000IUを投与し、36時間後の採卵で卵子を4個獲得、通常法での媒精後に胚盤胞3個を凍結保存した。X + 5年3月に5AA胚1個をホルモン補充周期凍結融解胚移植し妊娠成立し

た。妊娠経過は順調であり、X + 5年11月に妊娠39週3日で2,646gの女児を経腔分娩した。産褥経過は良好であり、子宮体癌の根治的治療として子宮摘出を勧めたが、強い子宮温存と第2子の希望があり、現時点では慎重な経過観察を行っている。

## 症 例 2

症例：28歳，女性，既婚，0 妊

身長：161cm，体重：55kg，BMI：21.22 既往歴：特記事項なし

X - 2年12月に結婚し、挙児希望を主訴に前医を受診した。排卵障害があり、X - 1年4月より排卵誘発剤(クロミフェンクエン酸塩, recombinant FSH(rFSH))を使用しタイミング指導をされていた。その際に、経腔超音波検査で子宮内膜ポリープを指摘されたため、精査加療目的にX年5月に当院紹介受診となった。

初診時の経腔超音波検査では子宮内腔に7.7×4.3mmの高輝度腫瘍を認め、両側卵巣は多嚢胞性卵巣であった。また、子宮鏡検査では血管増生を有する多発する大小のポリープ病変を認めた(図4)。悪性の可能性が疑われたため、同日に子宮内膜組織診を施行したところ、類内膜癌、Grade 2相当の診断であった。腫瘍マーカーはCA19-9 9.5U/ml, CA125 6.8U/mlと上昇なく、MRIでは造影T1強調像にて子宮内膜に弱い造影効果を示す領域があり、PET-CTでは子宮内膜にSUVmax 4.8の異常集積があり、転移は認めなかった(図5)。病変は子宮内膜に局限しており、X年7月に子宮内膜全面搔爬術を施行したところ、病理組織検査より最終的にAEHと診断された。妊孕性温存の強い希望があり、術後よりMPA療法(MPA600mg/day + アスピリン81mg/day, 24週間)を開始した。4週間ごとに血液検査、経腔超音波検査、子宮内膜細胞診・組織診を行ったが、悪性所見はなく経過した。24週間後のMRI、子宮内膜全面搔爬術で子宮内膜増殖症や悪性所見がないことを確認し、X + 1年4月に妊娠許可とした。

血液検査ではLH 12.8mIU/ml, FSH 4.7mIU/ml, E2

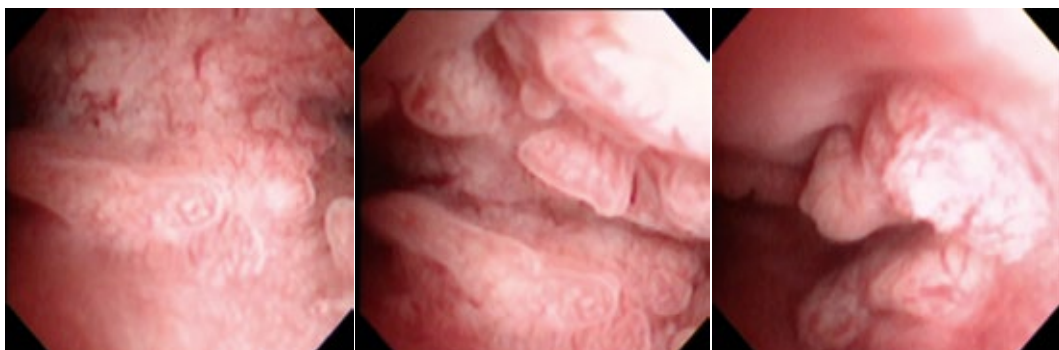


図4

(症例2)：子宮鏡検査：子宮内腔に多発する大小のポリープあり。血管増生を認める。



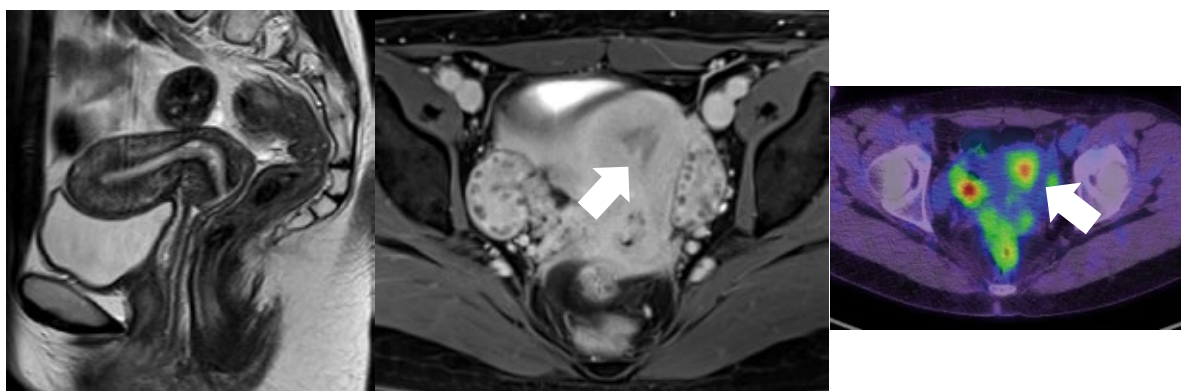


図5

(症例2) : MRI・PET-CT : (左) T2強調像では病変の認識は難しい。(中央) 造影T1強調像では後期相の子宮内膜に弱い造影効果を示す領域あり(矢印)。(右) PET-CTでは子宮内膜にSUVmax 4.8の異常集積あり(矢印)。

28.6pg/mlであり、low dose rFSH漸増投与による排卵誘発を開始したが、同時に多数の卵胞発育を認めたため多胎のリスクを考え中止とし、ARTに移行した。X + 1年6月よりPPOS法での調節卵巣刺激を行った。消退出血開始3日目よりMPA15mg/dayを併用しながらuFSH 150IUの投与を開始したが、卵胞発育が緩慢であり卵巣刺激6日目よりuFSHに加えてhMG 150IU/dayを開始した。卵巣刺激11日目にhCG 5,000IUを投与し、36時間後の採卵で卵子を11個獲得した。通常法での媒精後に胚盤胞3個を凍結保存し、ホルモン補充周期での凍結融解胚移植を3回施行するも妊娠に至らなかった。X + 2年4月より再度PPOS法での調整卵巣刺激を行った。消退出血開始3日目よりジドロゲステロン20mg/dayを併用しながらuFSH 150IUとhMG 150IUの投与を開始した。卵巣刺激11日目にhCG 10,000IUを投与し、36時間後の採卵で卵子を33個獲得、通常法での媒精後に胚盤胞16個を凍結保存した。X + 2年9月に4AA胚1個をホルモン補充周期凍結融解胚移植し妊娠成立した。血液検査で第Ⅱ因子49% (正常値75–140%) と低下を認め、抗凝固療法として低用量アスピリン内服を併用したが、胎囊のみで自然流産となった。X + 3年3月に再度4AA胚1個をホルモン補充周期凍結融解胚移植し、低用量アスピリン内服を併用の上で妊娠成立した。妊娠経過は順調であり、X + 3年12月に妊娠41週5日で3,708gの女児を経膣分娩した。産褥経過は良好であり、子宮体癌の根治的治療として子宮摘出を勧めたが、強い子宮温存と第2子の希望があり、現時点では慎重な経過観察を行っている。

## 考 案

子宮内膜ポリープは概ね良性であるが、Liangらのsystematic reviewでは0.2–23.8%が前癌病変を、0–12.9%が悪性病変を合併していると報告されている<sup>4)</sup>。また、不妊を主訴に受診し、子宮鏡もしくは超音波検査で子宮内膜ポリープを認め手術加療された1,035症例

において、10症例(0.97%)に術後の病理組織検査にて類内膜癌、AEHと診断された本邦の報告がある(類内膜癌Grade 1 : 3例, Grade 2 : 1例, Grade 3 : 2例, AEH : 4例)<sup>5)</sup>。同報告では子宮内膜ポリープを有し、着床の改善を目的とした手術加療が必要な不妊症女性では、同年齢の不妊症女性と比較して悪性のリスクが32倍高かった<sup>5)</sup>。症例1ではMRI、子宮内膜細胞診で悪性所見を認めず、子宮鏡下子宮内膜ポリープ切除術により子宮体癌が判明し、改めての子宮内膜全面搔爬術で子宮体IA期と確定診断された。子宮内膜ポリープが多発しており、手術前に子宮内膜組織診を確認することでより早く悪性所見を捉えられた可能性がある。その一方で、症例2では症例1での経験や患者背景より、子宮鏡検査で多発する子宮内膜ポリープを認めた際、同時に子宮内膜組織診を施行したことで、手術前に子宮体癌の可能性を示唆するに至った。特に不妊症女性では、子宮体癌のリスクとなる排卵障害や肥満を合併していることもあり、子宮内膜ポリープを認めた場合、類内膜癌やAEHの可能性を念頭におき精査、治療を進める必要がある。

子宮内膜に局限した類内膜癌やAEHでは、妊孕性温存治療としてMPA療法が行われる。寛解率は76.0–85.6%と比較的高い一方で、再発率は26.3–40.6%と高率である<sup>2), 3)</sup>。Koskasらのsystematic reviewではMPA療法後の351症例における妊娠率は31.6% (111例) とされ、そのうち自然妊娠は26.1% (29例) と低く、ARTによる妊娠は54.1% (60例) であった<sup>6)</sup>。本邦の報告でもMPA療法後の妊娠成立例では76.9%が不妊治療によるものであり、自然妊娠は少数であった<sup>7)</sup>。一方で同報告では妊娠に至った完全奏効例においても41.7%が再発し、再発までの期間は約2年であったともされている<sup>7)</sup>。本症例は早期に不妊治療へ移行したが、MPA治療終了後より妊娠成立まで約1–2年の期間を要しており、MPA療法後に完全奏功が得られた場合には挙児にむけ、より速やかな不妊治療開始やARTへの移行を検討

すべきである。

不妊治療における排卵誘発剤や調節卵巣刺激による一時的な高エストロゲン状態は、子宮体癌再発リスクの上昇が懸念されるが、MPA療法後に完全奏功を得た症例で、不妊治療の有無による再発リスクに有意差は認めていない<sup>8)</sup>。さらに、体外受精のサイクル数、調節卵巣刺激時の血清エストロゲン値、卵巣刺激の方法、ゴナドトロピン製剤の総投与量は子宮体癌再発リスクに影響を及ぼさないという報告もある<sup>9)</sup>。しかしながら、高用量MPA療法後におけるARTの実施が再発リスクに与える影響については、現時点では十分明らかではなく、不妊治療中も再発に留意した細胞診・組織診での慎重な経過観察が望まれる。

MPA療法後に分娩に至った場合、当院では根治的治療として子宮摘出を勧めているが、2症例ともに強い子宮温存と第2子の希望があり、現時点では経過観察を行っている。類内膜癌やAEHに対するMPA療法後に妊娠成立した場合は、妊娠成立しなかった場合と比較して再発リスクが有意に低かったという報告もあるが<sup>10)</sup>、定期的な超音波検査や子宮内膜細胞診を行い、再発に留意した管理が必要である。

今回、子宮内膜ポリープを契機に子宮体癌と診断され、MPA療法施行後にARTで分娩に至った2症例を経験した。肥満や排卵障害を伴う不妊症女性に子宮内膜ポリープを認めた場合、悪性を念頭におき積極的に精査および加療を進める必要がある。また、MPA療法は寛解率が高く有用であるが再発率も高いことから、早期に不妊治療を開始し、ARTを含めたステップアップを積極的に行うべきである。診断から癌治療、不妊治療、妊娠中から出産後まで長期に渡り、慎重な対応が求められる。

## 文 献

- 1) 日産婦腫瘍委員会. 婦人科悪性腫瘍登録報告 (2020年患者年報). 日産婦誌 2023; 75(1): 151-203.
- 2) Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and Reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 Adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 125(3): 477-482.
- 3) Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(3): 266. e1-12.
- 4) Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89(8): 992-1002.
- 5) Kuribayashi Y, Nakagawa K, Sugiyama R, Motoyama H, Sugiyama R. Frequency of endometrial cancer and atypical hyperplasia in infertile women undergoing hysteroscopic polypectomy. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43(9): 1465-1471.
- 6) Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Darai E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2014; 101(3): 785-794.
- 7) 小西博巳, 林正美, 藤原聡枝, 田中良道, 佐々木浩, 田中智人, 猪木千春, 大道正英. MPA療法後の妊娠についての後方視的検討. 産婦の進歩 2021; 73: 185-190.
- 8) Inoue O, Hamatani T, Susumu N, Yamagami W, Ogawa S, Takemoto T, Hirasawa A, Banno K, Kuji N, Tanaka M, Aoki D. Factors affecting pregnancy outcomes in young women treated with fertility-preserving therapy for well-differentiated endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. *Reprod Biol Endocrinol* 2016; 14: 2.
- 9) Vaugon M, Peigné M, Phelippeau J, Gonthier C, Koskas M. IVF impact on the risk of recurrence of endometrial adenocarcinoma after fertility-sparing management. *Reprod Biomed Online* 2021; 43(3): 495-502.
- 10) Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y, Minaguchi T, Kawana K, Yano T, Kozuma S. The Influence of Infertility Treatment on the Prognosis of Endometrial Cancer and Atypical Complex Endometrial Hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2013; 23(2): 288-293.

### 【連絡先】

組橋 佳純

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室

〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1

電話: 086-235-7320 FAX: 086-225-9570

E-mail: kasumi9384@gmail.com

