

子宮体がん・子宮内膜異型増殖症に対する高用量 メドロキシプロゲステロン酢酸療法後の 子宮内再発症例に対する再投与の検討

小原久典* 藤岡磨里奈 内山夏紀 品川真奈花 竹内穂高
安藤大史 井田耕一 山田 靖 宮本 強 塩沢丹里

信州大学医学部産科婦人科学教室

Effect of Re-administration of High-dose Medroxyprogesterone Acetate for Patients with Intrauterine Recurrence of Endometrial Cancer and Atypical Endometrial Hyperplasia after High-dose Medroxyprogesterone Acetate Therapy

Hisanori KOBARA, Marina FUJIOKA, Natsuki UCHIYAMA, Manaka SHINAGAWA, Hodaka TAKEUCHI
Hirofumi ANDO, Koichi IDA, Yasushi YAMADA, Tsutomu MIYAMOTO and Tanri SHIOZAWA
Department of Obstetrics and Gynecology, Shinshu University School of Medicine

Objective: Although high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) has been used as a fertility-preserving therapy for early stage, G1 endometrioid carcinoma and atypical endometrial hyperplasia (AEH), the therapy was associated with a high recurrence rate. However, there is little evidence regarding the usefulness of re-administration of MPA for intrauterine recurrence, therefore, we investigated its effectiveness and safety.

Methods: We retrospectively analyzed 29 patients of endometrioid carcinoma G1 and AEH who underwent high-dose MPA therapy from 1998 to 2020 at Shinshu University hospital.

Results: Of a total 29 patients, eight were endometrioid carcinoma G1, and 21 were AEH. The median age at the start of the first MPA therapy was 34 years (25-46 years), and the complete response (CR) rate was 88 % for endometrioid carcinoma G1 and 95 % for AEH. The recurrence rate was 78 % (21 of 27 CR patients). Eight patients (endometrioid carcinoma G1: two patients, AEH: six patients) underwent the re-administration of MPA, and the CR rate was 100 %. A total hysterectomy was finally performed on 18 patients, all patients are alive and disease-free. Eight of 12 patients (67 %) who attempted pregnancy after high-dose MPA therapy achieved pregnancy, and six patients (50 %) delivered a healthy full-term live birth. Only after MPA re-administration, the rate was 50 %.

Conclusion: Although this study was conducted in a small number of cases, the CR rate with MPA re-administration was high, and several cases achieved live births, therefore, it was considered to be a treatment option. *Shinshu Med J 72: 31-37, 2024*

(Received for publication October 12, 2023; accepted in revised form October 26, 2023)

Key words: endometrial cancer, atypical endometrial hyperplasia, high-dose medroxyprogesterone acetate therapy, re-administration

子宮体がん, 子宮内膜異型増殖症, 高用量メドロキシプロゲステロン酢酸療法, 再投与

I 緒 言

* Corresponding author: 小原久典 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部産科婦人科学教室
E-mail: hkobara@shinshu-u.ac.jp

本邦での子宮体がんの罹患率は1975年には1.8例
(人口10万対)であったが, 2018年には26.3例(人口

10万対)と著明に増加している¹⁾。子宮体がんの79.9%は50歳以上で発症するが、4.3%は30歳台のいわゆるAYA世代で発症する¹⁾。子宮体がんの罹患率増加に伴い、若年で発症する子宮体がんとその前がん病変である子宮内膜異型増殖症(AEH: atypical endometrial hyperplasia)の症例も増加している²⁾³⁾。子宮体がんの前がん病変と考えられているAEHの8~29%は子宮体がんに進展し⁴⁾、さらに生検でAEHと診断された症例のうち43%で子宮摘出術後の最終診断が子宮体がんとなる⁵⁾⁶⁾。子宮体がんとAEHの標準治療法は手術療法であり、子宮摘出術が選択されるが、子宮内膜に限局する類内膜癌の高分化型組織型であるG1とAEHには子宮を温存する妊孕性温存療法の適応があると考えられている⁷⁾。妊孕性温存療法では、プロゲステロンの有する子宮内膜腺上皮増殖抑制作用を利用した高用量メドロキシプロゲステロン酢酸(MPA: medroxyprogesterone acetate)によるホルモン療法が行われている。類内膜癌G1とAEHに対するMPA療法の奏功率はそれぞれ75%、86%、また、完全奏功(CR)率は48%、66%で比較的良好な治療成績であるが、その反面、再発率が34%と25%と高いことが問題となっている⁷⁾。現行のガイドラインでは、妊孕性温存療法を行った後に子宮内に再発した症例に対しては子宮摘出術が勧められるが、妊孕性温存を強く希望する場合には、嚴重な管理のもとにMPAの再投与を提案するとされている⁷⁾。しかし、MPA再投与に関するエビデンスは少ないため、今回その有効性と安全性の検討を行った。

II 対象と方法

信州大学医学部附属病院で1998年1月から2020年10月に病変が子宮内膜に限局し、筋層浸潤がなく、他臓器への転移がない子宮体がん類内膜癌G1またはAEHで妊孕性温存希望のある症例に対して同意を得て高用量MPA療法を行った29症例を対象とし、診療録より臨床経過を後方視的に検討した。筋層浸潤の有無の評価はMRIを、他臓器転移の評価はCTを用いて行った。MPA投与量は、400mg/日で投与した1例を除き600mg/日を経口投与し、血栓症予防のために低用量アスピリンを併用した。MPA投与中は2か月毎に子宮内膜全面搔爬(D&C: dilation & curettage)を行い、病理学的検索を行った。病理学的に病変が消失するまでMPA投与を継続し、6か月後の病理検査で病変が残存する場合は原則子宮摘出を勧めるが、妊

孕性温存を強く希望する場合には、MRIやCTなどの画像診断で病状の進行がないことを確認し、高用量MPA療法を継続した。CRが確認され治療を終了した症例では、その時点で挙児希望がある場合には積極的に生殖医療班が介入し妊娠を目指し、挙児希望がない場合にはホルムストローム療法または経過観察とした。治療後の経過観察では適宜子宮内膜細胞診や子宮内膜組織診を行い、異常が認められた場合にはD&Cを行い、病理学的に類内膜癌やAEHと診断した場合に再発とした。再発時には原則子宮摘出術を勧めるが、強く妊孕性温存を希望する症例では、筋層浸潤と他臓器の転移がないことを確認した上で、投与中の病状進行などのリスクを本人と家族へ十分に説明し、インフォームドコンセントを得てからMPAを再投与した。MPAは、600mg/日を経口投与し、原則初回治療と同様に管理した。患者背景、初回とMPA再投与時の奏功率、投与後の再発の有無、再発までの期間、副作用、不妊治療の有無、妊娠転帰につき検討した。尚、本研究は信州大学医学部医倫理委員会の承認のもとに行った。

III 結 果

高用量MPA療法を行った29症例を表1に示す。29例中類内膜癌G1は8例、AEHは21例であった。初回MPA投与時の年齢中央値は34歳(20-46歳)(類内膜癌G1: 33歳(20-37歳)、AEH: 34歳(25-46歳))で、82.8%(類内膜癌G1: 100%、AEH: 76.2%)が未妊の症例であった。投与期間中央値は7か月(3-19か月)(類内膜癌G1: 7.5か月(6-19か月)、AEH: 6か月(3-19か月))で、CR率は93%(27/29例)(類内膜癌G1: 88%(7/8例)、AEH: 95%(20/21例))、部分奏功(PR)率は7%(2/29例)(類内膜癌G1: 13%(1/8例)、AEH: 5%(1/21例))であり、病状が進行した症例は認められなかった。1例で副作用と考えられる血液濃縮を生じたが、その時点でCRと判断し、以降の投与は行わなかった。29例中PRであった類内膜癌G1の1例とAEHの1例は初回治療後に子宮摘出術を施行した。

初回治療でCRであった27例中21例(78%)が子宮内再発し、再発率は類内膜癌G1で100%(7/7例)、AEHでは70%(14/20例)で、初回治療開始前にAEHであった14例中4例で再発時の病理診断は類内膜癌G1であった。再発までの期間の中央値は13か月(6-101か月)(類内膜癌G1: 22か月(8-101か月))、

表1 患者背景・治療成績・転機

	類内膜癌 G1	AEH	類内膜癌 G1 + AEH
症例数	8	21	29
年齢中央値 (min-max)	33歳 (20-37)	34歳 (25-46)	34歳 (20-46)
未経妊率	100 % (8/8)	76.2 % (16/21)	82.8 % (24/29)
初回治療			
MPA 投与期間中央値 (min-max)	7.5か月 (6-19)	6か月 (3-19)	7か月 (3-19)
完全奏功 (CR) 率	88 % (7/8)	95 % (20/21)	93 % (27/29)
部分奏功 (PR) 率	13 % (1/8)	5 % (1/21)	7 % (2/29)
進行 (PD) 率	0 %	0 %	0 %
再発症例数	7	14	21
再発率	100 % (7/7)	70 % (14/20)	78 % (21/27)
再発までの期間中央値 (min-max)	22か月 (8-101)	13か月 (6-75)	13か月 (6-101)
MPA 再投与			
症例数	2	6	8
MPA 投与期間中央値 (min-max)	9か月 (7-11)	6か月 (6-9)	6か月 (6-11)
完全奏功 (CR) 率	100 % (2/2)	100 % (6/6)	100 % (8/8)
再発症例数	1	3	4
再発率	50 % (1/2)	50 % (3/6)	50 % (4/8)
再発までの期間中央値 (min-max)	42か月	10か月 (8-31)	20.5か月 (8-42)
子宮摘出症例数	6	12	18
子宮温存症例数	2	9	11
妊娠した症例数	3	5	8

AFH: atypical endometrial hyperplasia, MPA: medroxyprogesterone acetate

AEH: 13か月 (6-75か月)) であった。再発した症例では13例で子宮摘出術が行われ、MPAを再投与した症例は8例で、類内膜癌 G1が2例、AEHが6例であった。再投与時の投与期間中央値は6か月 (6-11か月) (類内膜癌 G1: 9か月 (7-11か月), AEH: 6か月 (6-9か月)) で、CR率は類内膜癌 G1とAEHともに100%であった。MPA再投与の際に副作用で投与を中止した症例はなかった。

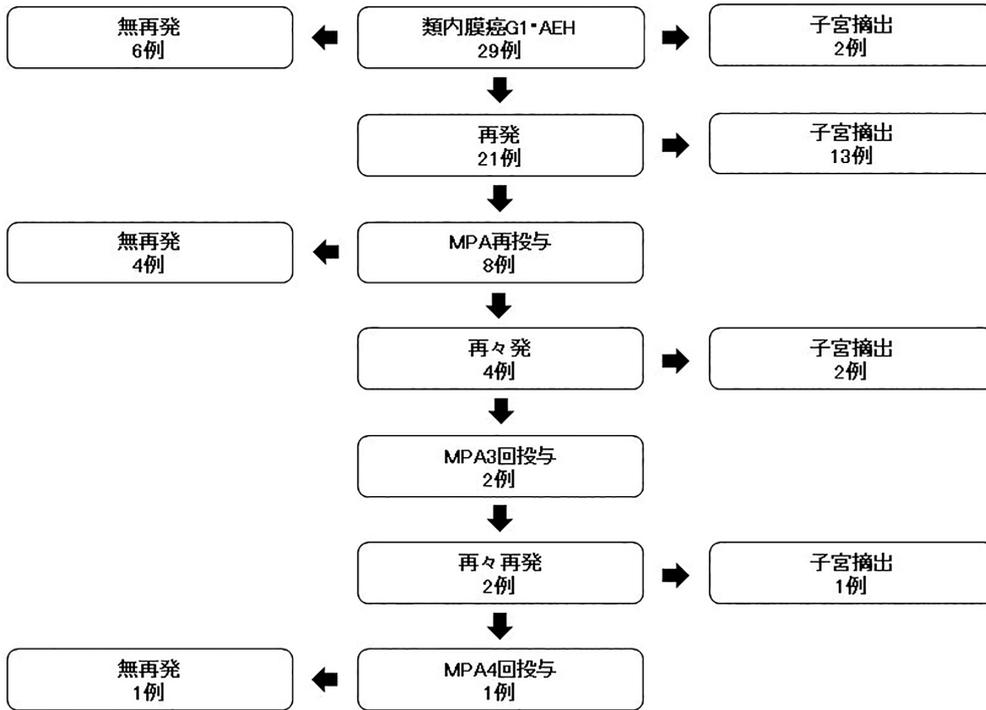
4例 (50%) で子宮内に再々発し、再々発率は類内膜癌 G1で50% (1/2例)、AEHで50% (3/6例) であった。類内膜癌 G1の1例は42か月で再々発し、AEHの再々発までの期間の中央値は10か月 (8-31か月) であった。MPA再投与後4例は無再発で経過している。再々発した4例のうち2例で子宮摘出術が行われ、残りの2例でMPAを再度投与した。類内膜癌 G1の1例で3回目のMPAを投与し、投与後CRとなったが、7か月後に子宮内再発し子宮摘出術を行った。さらに、AEHの1例では合計4回MPAを投与し、いずれもCRとなり、4回投与後再発なく経過している。観察期間の中央値は64か月 (5-200か月) で18例に子宮全

摘術が施行されたが、11例が無再発で妊孕性が温存され、再投与した症例に限ると5例 (62.5%) で子宮が温存されている。さらに、全例が無病生存中である (図1)。

MPA終了後に妊娠を目指した12例中8例 (67%) が妊娠に至り、2例が流産であったが、6例 (50%) は生児を得た (図2)。このうち、MPAを2回以上投与した症例に限ると、妊娠を試みた2例中1例 (50%) が妊娠し、生児を得ている。また、MPAを4回投与したAEHの症例では流産となったが妊娠した。妊娠を目指した12例中10例は当院妊孕外来に通院し、8例でタイミング法や排卵誘発剤などの一般不妊治療を受け、2例では体外受精・胚移植が行われた。妊娠した8例中2例 (25%) は自然妊娠であったが、6例 (75%) は一般不妊治療をうけた。生児を得た6例は、全例経膈分娩で癒着胎盤の症例はなかった。

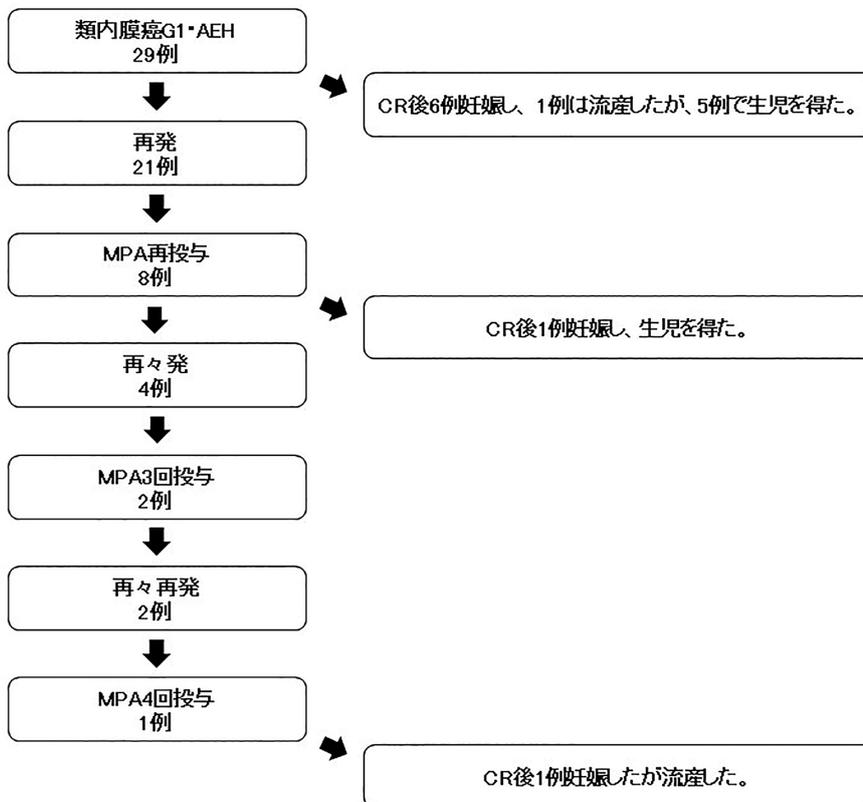
IV 考 察

妊孕性温存を希望する子宮体がん類内膜癌 G1とAEHに対する黄体ホルモン療法では、有用で良好な



AEH: atypical endometrial hyperplasia, MPA: medroxyprogesterone acetate

図1 転機



AEH: atypical endometrial hyperplasia, CR: complete response, MPA: medroxyprogesterone acetate

図2 妊娠転機

表2 高用量黄体ホルモン再投与に関する報告

	年	完全奏成功率		再々発率		予後
		類内膜癌 G1	AEH	類内膜癌 G1	AEH	
Ushijima et al	2007	75 %		NA	NA	1例腹膜癌で死亡
Yu M et al	2009	NA	50 %	NA	NA	全例無病生存
Eftekhari Z et al	2009	67 %	NA	NA	NA	NA
Perri T et al	2011	100 %	NA	45 %	NA	全例無病生存
Park JY et al	2013	85 %	NA	19 %	NA	全例無病生存
Yamagami W et al	2018	98 %	96 %	81 %	66 %	5年生存率：100 %
Tamauchi S et al	2018	100 %	92 %	NA	NA	NA
北澤ら	2019	100 %	100 %	58 %	35 %	NA
Murakami et al	2023	81 %		36 %		1例原病死
本検討	2023	100 %	100 %	50 %	50 %	全例無病生存

AEH: atypical endometrial hyperplasia, NA: not available

奏成功率を示すという報告が多いが、その再発率は高い。子宮体がんに対する治療法としては子宮摘出術が原則であり、妊孕性温存療法はあくまでも選択肢とされ、妊孕性温存治療後に子宮内再発した場合には子宮全摘術を勧めるべきとされている⁷⁾。しかし、若年子宮体がんの症例では、再発時にも強く妊孕性温存を希望する可能性がある。

子宮内再発例に対する黄体ホルモン療法に関する有効性のエビデンスは未だに十分ではないが、これまでに複数の報告がある。これまでの高用量黄体ホルモンの再投与に関する報告では、再投与時のCR率は、類内膜癌G1で67~100%、AEHで50~100%であった²⁾⁸⁻¹⁵⁾(表2)。本検討の再投与時のCR率も類内膜癌とAEHともに100%と良好な結果であり、妊孕性温存を希望する症例には有効な治療の選択肢となり得ると思われる。しかし、初回治療と同様に再発率は類内膜癌G1で45~81%、AEHで35~66%と共に高い。また、再投与した1例で病状が進行し原病死したり、その他腹膜癌を発症し死亡した1例が報告されている。また、一般的に卵巣転移率は子宮体がんのI期では5%程度だが、若年子宮体がん症例に限ると7~30%と高いことや⁷⁾、妊孕性温存療法後に卵巣転移や卵巣の重複癌を4%に認めたという報告もある¹⁶⁾。今回の検討では病状が進行したり、卵巣がんを合併した症例はなかったが、安易に子宮温存を選択するべきではなく、強く妊孕性温存を希望する症例に対して行われるべきであり、本人と家族への事前の十分な説明と治療中の厳重な管理が必要と思われる。

本検討では、MPA終了後に妊娠を目指した12例中8例(67%)が妊娠に至り、再投与に限ると2例中

1例(50%)で妊娠し、生児を得た。これまでの報告では、MPA療法後に妊娠を試みた31.6~40.6%で妊娠したという報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。本検討の症例数は少ないが再投与時の妊娠率も50%と同程度であり、比較的良好的な結果と考えられた。さらに、MPAを4回投与したAEHの症例では流産となったが妊娠しており、再投与も妊孕性温存に有効であると考えられた。

本検討で妊娠した8例中2例(25%)は自然妊娠であったが、6例(75%)では一般不妊治療が行われた。類内膜がんやAEHの症例では排卵障害といったホルモン異常を伴うことが多く、自然妊娠を目指すとその前に再発する可能性がある¹⁹⁾。これまでの報告でも妊娠が成立した症例のうち38.5%で一般不妊治療を要し、生殖補助医療が行われた症例が46.1%~54.1%であったという報告もあり¹⁷⁾、MPA療法後は早期に生殖医療班と協力し妊娠を目指すべきと思われる。本検討の再投与後に妊娠した症例も一般不妊治療を受けている。しかし、再投与の1例を含む2例で体外受精・胚移植を行ったが妊娠には至っていない。D&Cにより子宮内膜が菲薄化することなどが影響している可能性が考えられる。

D&Cは癒着胎盤のリスク因子となるが、高用量MPA療法を施行した症例での癒着胎盤の発生率に関する検討では、高用量MPA療法により癒着胎盤の発生頻度が上昇する。さらに高用量MPA療法を受けた症例の中では、D&Cを6回以上受けた症例で癒着胎盤が有意に多く、D&Cの回数が6回以上の症例では3回以下に比べて6倍リスクが高いことが示されている²⁰⁾。今回の検討では癒着胎盤となった症例はなかったが、再投与を選択した場合は、D&Cの回数も必然

的に増えるために、分娩時には癒着胎盤を念頭において管理が必要と思われた。

今回の検討では、妊娠が成立し、満期経膣分娩となった3例と流産となった1例の4例で妊娠終了後に再発した。無事生児を得た後や年齢などの理由で不妊治療を断念した場合など妊孕性温存希望が喪失した段階で再発の有無を問わず子宮摘出術を行うべきであるという意見もあるが¹⁹⁾、無再発で経過する症例があるために再発していない症例では子宮摘出術は行っていないが、長期的な嚴重な経過観察が必要であると考えており、妊娠終了後には必ず産婦人科を受診するよう

に指導している。

V 結 語

小数例での検討であるが、MPA再投与に関する有効性と安全性について検討した。MPA再投与でのCR率は高く、生児を得る症例もあり、強く妊孕性温存を希望する症例では、選択肢のひとつとなると考えられた。また、嚴重な管理は必要ではあるが、比較的 safely に施行できると思われた。

本論文に関わる著者の利益相反：なし

文 献

- 1) Ohara T, Kuji S, Takenaga T, et al: Current state of fertility preservation for adolescent and young adult patients with gynecological cancer. *Int J Clin Oncol* 27: 25-34, 2022
- 2) 北澤晶子, 山上 亘, 真壁 健, 他: 若年子宮体癌 / 子宮内膜異型増殖症に対する高用量黄体ホルモン療法の再発例の検討. *関東連産婦会誌* 56: 591-596, 2019
- 3) 秋山 梓, 岩田成志, 板垣博也, 他: 【子宮体がん up to date】子宮体がんの手術療法の最近の話題 若年子宮体がん患者の卵巣温存, 肥満の手術. *産婦の実際* 71: 1349-1354, 2022
- 4) Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ: The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 56: 403-412, 1985
- 5) Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al: Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 106: 812-819, 2006
- 6) Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, et al: Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 106: 804-811, 2006
- 7) 子宮体がんガイドライン2023年版 日本婦人科腫瘍学会編
- 8) Murakami I, Machida H, Morisada T, et al: Effects of a fertility-sparing re-treatment for recurrent atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a systematic literature review. *J Gynecol Oncol* 34: e49, 2023
- 9) Yamagami W, Susumu N, Makabe T, et al: Is repeated high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy permissible for patients with early stage endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia who desire preserving fertility? *J Gynecol Oncol* 29: e21, 2018
- 10) Tamauchi S, Kajiyama H, Utsumi F, et al: Efficacy of medroxyprogesterone acetate treatment and retreatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 44: 151-156, 2018
- 11) Park JY, Lee SH, Seong SJ, et al: Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol* 129: 7-11, 2013
- 12) Perri T, Korach J, Gotlieb WH, et al: Prolonged conservative treatment of endometrial cancer patients: more than 1 pregnancy can be achieved. *Int J Gynecol Cancer* 21: 72-78, 2011
- 13) Yu M, Yang JX, Wu M, Lang JH, Huo Z, Shen K: Fertility-preserving treatment in young women with well-differentiated endometrial carcinoma and severe atypical hyperplasia of endometrium. *Fertil Steril* 92: 2122-2124, 2009
- 14) Eftekhari Z, Izadi-Mood N, Yarandi F, Shojaei H, Rezaei Z, Mohagheghi S: Efficacy of megestrol acetate (megace) in the treatment of patients with early endometrial adenocarcinoma: our experiences with 21 patients. *Int J Gynecol Cancer* 19: 249-252, 2009
- 15) 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* 25:

2798-2803, 2007

- 16) 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* 207 : e1-12, 2012
- 17) 小西博巳, 林 正美, 藤原聡枝, 他 : MPA 療法後の妊娠についての後方視的検討. *産婦の進歩* 73 : 185-190, 2021
- 18) Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Daraï E.: Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 101 : 785-794, 2014
- 19) 山上 亘, 坂井健良, 青木大輔 : 【子宮体がん up to date】 子宮体癌の妊孕性温存療法. *産婦の実際* 71 : 1355-1360, 2022
- 20) Oishi M, Kasuga Y, Fukuma Y, et al: Obstetric outcomes after medroxyprogesterone acetate treatment for early stage endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia: a single hospital-based study. *Int J Clin Oncol* 28 : 587-591, 2023

(R 5. 10. 12 受稿 ; R 5. 10. 26 受理)
