

短 報

## タモキシフェン投与により高エストラジオール血症を伴う両側性卵巣腫大をきたした1例

岡山中央病院外科

松岡 順治, 小島 一志

岡山済生会総合病院

能勢聡一郎, 浜家 一雄

(指導: 田中紀章教授)

(平成12年3月21日受理)

**Key words:** 閉経前乳癌, ホルモン療法, エストラジオール, LH-RH アナログ

### はじめに

乳癌内分泌療法は乳癌治療の補助療法として確立されており, 化学療法に比して重篤な副作用が少なく安全でメリットの多い治療法と認識されている<sup>1,2)</sup>. しかしながら子宮体部癌の発生をはじめとするさまざまな副作用も報告されており<sup>3)</sup>, 患者の内分泌環境には十分な注意が払われるべきである. われわれは閉経前乳癌術後のアジュバントとしてのタモキシフェン投与により両側卵巣腫大とエストラジオール異常高値を示し, 中止により軽快した1例を経験した. 閉経前乳癌のホルモン療法において示唆するところが大きいと考えられるので報告する.

### 症 例

患 者: 37歳, 女性.

主 訴: 右乳房腫瘍.

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 1998年9月, 第2子出産. 妊娠9ヵ月ころより右A領域に腫瘍を触知していたが腫瘍径に変化なく放置, 出産3日後当科受診した.

現 症: 右A領域に1.2×1.0cmの固い腫瘍を認める. 胸筋との癒着は認めない. 皮膚をつまむと腫瘍上で引きつれを認める. 腋窩リンパ節は触知しない. 乳頭からは乳汁の分泌を認める.

検査所見: エコーでは皮膚直下に不正型の低エコー域の腫瘍を認めた. マンモグラフィーでは明らかな腫瘍影は認められず, 石灰化も認められなかった. 穿刺細胞診ではクラス5であった. CEA, CA15-3は正常であった.

手 術: 以上より乳癌と診断し, 1998年10月27日乳房温存手術(乳腺四分の一扇状切除)を行った. 術中迅速病理診断では断端陰性であった. 腋窩はIaのリンパ節サンプリングを行い5mm大のリンパ節を1個摘出した. 他に触知するリンパ節は認めなかった.

病理診断: 充実性の腫瘍増生巣(左半)と拡張した腺管の見られる授乳時乳腺(右半)(図1, HE×2)を見る. N/C 比の大きな大型多角形

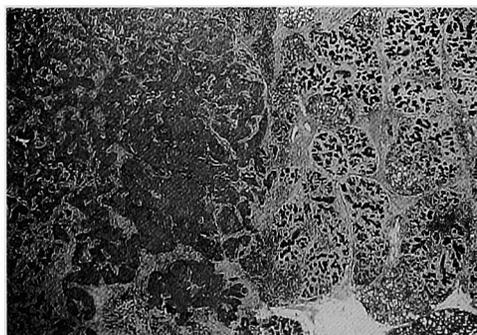


図1 病理組織, HE×2

の腫瘍細胞が不整な胞巣を形成して浸潤性に増殖している。胞巣周囲には炎症を伴う繊維化が見られる(図2, HE×10)。リンパ節には転移を認めた。

ホルモンレセプターは ER 5.3Fmol/mg (陰性), PgR 49Fmol/mg (陽性)であった。

術後経過: 術後乳汁分泌抑制の目的でテルグリド 1 mg/day を 5 日間服用した。若年でリンパ節転移があったことから、化学療法として Epirubicin 100 mg, 5 FU 2500 mg, CBDCA 1500 mg を静脈投与した。さらに術後乳房内再発予防の目的で、放射線照射 50 Gy を行った。プロゲステロンレセプター陽性であったため、ホルモン療



図2 病理組織, HE×10

法として、手術40日後よりタモキシフェン 20 mg/day を投与した。LH-RH アナログは経済的側面と副作用の点から患者が希望しなかったため使用しなかった。2ヵ月間のタモキシフェン内服後、不正性器出血(過多月経)があり婦人科受診したところ両側の卵巣嚢腫を指摘された。右63×54, 左47×45 mmであった。子宮内膜の変化は軽微であった。その後も同量のタモキシフェンを服用したが、1ヵ月後の超音波検査で卵巣の多房性変化と嚢胞の増大を認めた(右, 76×59, 左, 56×40 mm)。この間卵胞期に測定したエストラジオールは 777 pg/ml, 787 pg/ml と異常高値を示した。同時に測定した LH, FSH は正常範囲にとどまった。以上の経過を図3に示す。これらの経過から卵巣腫大, 月経異常はタモキシフェンによる副作用と考え、これを中止し経過を観察した。中止とともに卵巣嚢腫のサイズも縮小しエストラジオールは 271, 230 pg/ml と漸減し、中止3ヵ月後からは 31, 39 pg/ml と正常化し、不正性器出血も消失した。術後18ヵ月経過したが、再発なく経過観察している。

#### 考 察

タモキシフェン投与によって高エストラジオール血症と両側卵巣腫大をきたしたと考えられ

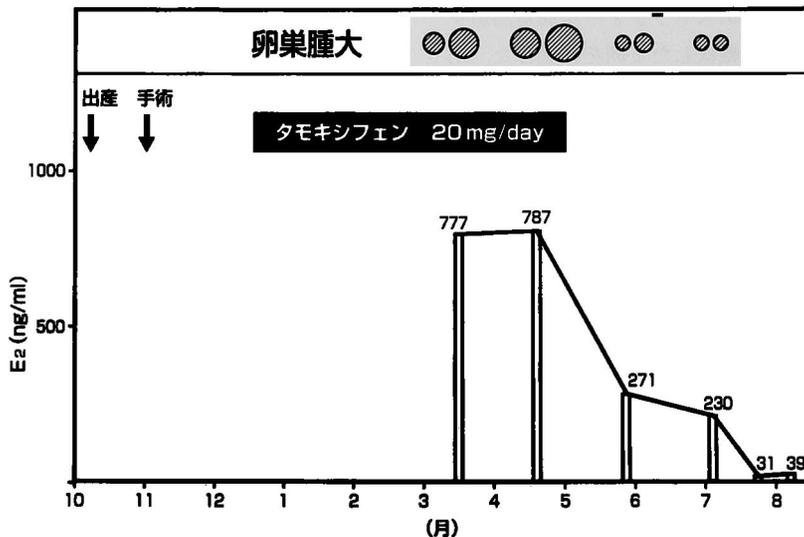


図3 病状経過, タモキシフェン投与とエストラジオールレベル, 卵巣嚢腫サイズの推移。

る閉経前乳癌の1例を経験したので報告した。本症例においてはタモキシフェン投与によって、投与後約2ヵ月で不正性器出血が出現し卵巣の腫大を認めた。投与中は $E_2$ の異常高値を示し、卵巣の増大を認め、投与中止によって正常化した。

乳癌のホルモン療法はホルモンレセプター陽性の乳癌に対する術後アジュバント療法としてその有効性が確立されている<sup>1,2)</sup>。タモキシフェンは、それ以前に行われていた卵巣摘出や性ホルモン投与に替わり、重篤な副作用も少なく有効な治療法として特に多用されている。タモキシフェンはエストロゲンの少ない閉経後環境において特に有効であるが、閉経前乳癌においてもレセプター陽性例において生存、再発予防に有効であるとされている<sup>3)</sup>。近年副作用として子宮体癌発生増加が見られたとの報告があり<sup>3)</sup>、定期的な検査と適切な処置の必要性が勧められている。

タモキシフェンはエストラジオールのエストロゲンレセプターへの結合を競合的に阻害するが、その結合能はエストラジオールの約0.7%—1%と報告されている<sup>4)</sup>。タモキシフェン20mgを経口投与24時間後の血中タモキシフェン濃度は約100nMでありその半減期は7日であったことから、通常投与量では約1nMのエストラジオールと拮抗する。このエストラジオール濃度は正常の閉経前婦人のエストラジオール量より高く、タモキシフェンのエストロゲン拮抗剤としての作用を裏付けている<sup>5)</sup>。しかしながら、エストロゲンがそれより少しでも高い場合や血中タモキシフェン濃度の低下のある場合にはその効果は急速に失われ乳癌のホルモン療法剤としての意義を失う。

ホルモン環境は個人差が大きく、また同一個人においても変化の幅が大きいため、タモキシフェンの長期投与におけるホルモン環境における影響には未だ検討すべき点が多いが、Ravdinらは卵巣機能の残存している19例のうち13例でタモキシフェンによるエストラジオール高値が見られたと報告している<sup>6)</sup>。安村等も Estron sulfate を測定し同様の報告をしており、閉経前乳癌患者におけるタモキシフェン投与に注意が

必要としている<sup>6)</sup>。すなわちタモキシフェンの投与がかえって $E_2$ を増加させ乳癌の発育を促進する可能性があり、卵巣機能が旺盛な症例においてタモキシフェンを用いる際には、十分な注意が必要であると考えられる。本症例のようにタモキシフェンによると考えられる $E_2$ の高値のある症例や、閉経前で比較的エストロゲンが高いにも関わらず服薬のコンプライアンスが悪いような症例においては、タモキシフェンとLH-RHアナログの併用もしくはLH-RHアナログの単独投与が適当と考えられる。また従来卵巣腫大、子宮内膜増殖はタモキシフェンのエストロゲン作用によると考えられているが、それとは別に本症例の如く $E_2$ の増加によるものの可能性があり、そのような症例においては $E_2$ 、FSHの定量、タモキシフェンの中止、LH-RHアナログの追加などの適切な処置が必要と考えられる。閉経前乳癌における化学療法の効果は卵巣機能阻害にあることが推察されていることから、閉経前乳癌におけるホルモン療法は非常に重要な位置づけにある。タモキシフェンによる有効な治療を行うためには投与経過中の $E_2$ の測定、コンプライアンスのチェックなどの注意が必要である。またタモキシフェンは安価で患者QOLの点からも使用しやすい薬剤であることからそのホルモン療法における重要性には変わりなく、今後は閉経前のホルモン環境によるより厳密な適応を検討する必要があると考えられる。

## 結 語

タモキシフェンによる高エストラジオール血症と卵巣腫大をきたした症例を経験した。このことから、

1. 閉経前症例においてはタモキシフェンの投与がかえって乳癌発育促進に働くエストラジオール高値をきたす可能性がある。
2. タモキシフェン投与中の卵巣腫大、内膜増殖はエストラジオール高値が原因であることがあり、タモキシフェンの中止、LH-RHアナログの使用などを考慮すべきである。

ことを念頭において治療を行うべきであると考えられた。

## 文 献

- 1) 園尾博司, 紅林惇一: 乳癌ホルモン療法. 臨床と研究 (1997) **74**, 822—828.
- 2) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet*, (1992) **339**, 1—15.
- 3) Seoud M A-F, Johnson Jand Weed JC. Gynecologic tumors in Tamoxifen-treated woman with breast Cancer. *Obst Gyn*, (1993) **82**, 165—169.
- 4) 斎藤一史, 片岡 誠, 小林峻三, 飛岡紀彦, 佐久間修三: 17 $\beta$ -エストラジオールのエストロゲンレセプター結合に及ぼす抗エストロゲン剤 (Tamoxifen) の阻害作用. *薬理と治療* (1979) **7**, 2305—2310.
- 5) Ravdin PM, Fritz NF, Tormey DC, Jordan VC. Endocrine Status of Premenopausal Node-positive Breast Cancer Patients following Adjuvant Chemotherapy and Long-Term Tamoxifen. *Cancer Res.* (1998) **48**, 1026—1029.
- 6) 安村忠樹, 岡 隆宏, 本庄英雄, 岡田弘二: 日外会誌 (1988) **89**, 1267—1272.

## **A Case of Hyperestradiolema induced by Tamoxifen**

**Junji MATSUOKA<sup>a</sup>, Kazushi KOJIMA<sup>a</sup>,**

**Soichiro NOSE<sup>b</sup> and Kazuo HAMAYA<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Department of Surgery, Okayama Central Hospital

<sup>b</sup>Department of Pathology, Okayama Saiseikai General Hospital

Okayama Central Hospital,

Hokancho, Okayama 700-0017, Japan

(Director: Prof N. Tanaka)

A Case of hyperestradiolema induced by Tamoxifen was reported. A 37-year old woman presented with right breast mass 3 days after delivery. The tumor, 1.2×1.0cm, was diagnosed to be cancer and quadrantectomy with axillar lymph node sampling was performed. Metastasis to the sampled lymph node (1/1) was observed. ER was negative but PgR was positive. Postoperative irradiation (50Gy) with adjuvant chemotherapy consisting of Epirubicin, CBDCA and 5FU was performed. After 2 months of Tamoxifen administration (20 mg/day), she developed vaginal bleeding and bilateral ovarian cysts with elevated serum level of estradiol (777 pg/ml). Tamoxifen for another month made the size of ovarian cysts larger and the concentration of estradiol higher (787 pg/ml). By discontinuing Tamoxifen, bilateral ovarian cysts disappeared and the level of estradiol recovered to normal in 3 months. The importance of careful observation of the hormonal environment of premenopausal breast cancer patient on Tamoxifen was discussed.