

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11223

研究課題名(和文) 乳癌患者におけるタモキシフェン投与の子宮内膜着床能に及ぼす影響と作用機序の解析

研究課題名(英文) Effect of tamoxifen administration on endometrial implantation in breast cancer patients and analysis of its mechanism of action

研究代表者

山崎 玲奈 (YAMAZAKI, RENA)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：80507062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：1背景：閉経前の乳癌患者に投与するタモキシフェン(TAM)には卵巣過剰刺激作用があることが以前より報告されており、我々も我が国でも強く現れることを報告した。また、TAM投与下の子宮内膜は、直接刺激にて子宮体癌の誘発のみならず、子宮の胚受容性の低下、不妊症を誘導する、との仮説を立てた。2目的：TAMによる卵巣過剰刺激、子宮内膜に対する作用機序を解析し、対策案を立てること。3方法：後方視的、前方視的に多施設にて調査、解析。4成果：卵巣過剰刺激についてTAM投与方法(Gn-RHa併用、化学療法後)や年齢による出現率や出現パターンの違い、TAM投与による内膜異常が半数近くに出現することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

閉経前の乳癌患者に対するホルモン治療の第一選択であるタモキシフェン(TAM)には、高頻度で卵巣過剰刺激作用があること、またTAM投与方法や年齢により出現率やパターンが違ふことが明らかになり、47歳未満、また、単独投与では50歳以上でも注意しなければならないことが分かった。また、TAM投与下の子宮内膜は、半数近くに肥厚を認め、TAMの直接作用による変化を受けていることがわかった。この変化は、年齢に関係なく、妊孕性温存が必要な若年にも影響を与えており、乳癌治療後の妊娠率低下の原因は卵巣機能低下に加えて子宮内膜胚受容機能低下も関わっていることが分かった。

研究成果の概要(英文)：1 Background: Tamoxifen (TAM), the hormone therapy for premenopausal breast cancer patients, has been previously reported to have ovarian hyperstimulation. We have previously reported that among Japanese young women with breast cancer, ovarian stimulation by TAM is strongly present. In addition, the idea is that the endometrium under TAM administration is directly stimulated by TAM, which not only induces endometrial cancer but also induces a new pathological condition of infertility. 2 Purpose: Analyzing the mechanism of action of ovarian hyperstimulation and endometrium change by TAM. 3 Method: Retrospective and prospective view of ovarian hyperstimulation and the thickening and abnormality (polyp, Swiss-cheeselike) of the endometrium. 4 Result: The incidence and pattern of ovarian hyperstimulation by TAM administration method (Gn-RHa combination, after chemotherapy) and age were clarified. It was clarified that endometrial abnormalities due to TAM administration appeared in almost half.

研究分野：生殖周産期

キーワード：タモキシフェン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

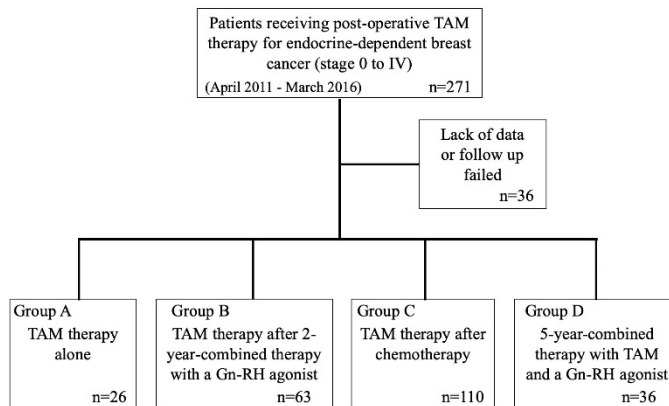
閉経前の乳癌患者に対するホルモン治療の第一選択であるタモキシフェン(TAM)には卵巣過剰刺激作用があることが以前より報告されている。本研究申請者らは以前より我が国の若年女性の乳癌症例にも TAM による卵巣刺激作用が強く現れる患者が存在することを報告し、警鐘を鳴らしてきた (Yamazaki *et al. Springerplus* 2015)。このような症例の子宮内膜は、血中 E2 値が異常に高い条件下で TAM による直接刺激を受けており、子宮体癌の誘発のみならず、子宮の胚受容性の低下をきたす不妊症の新しい病態を誘導する、との発想に至った。

2. 研究の目的

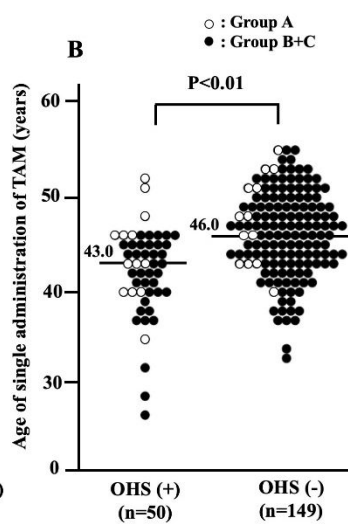
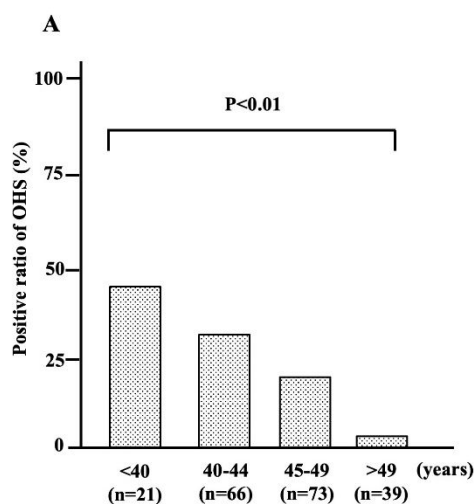
TAM による卵巣過剰刺激下の子宮内膜に対する作用機序を解析し、その知見をもとに抜本的な対策案を立てることを目的とした。

3. 研究の方法

閉経前乳癌患者で TAM を投与されている患者を後方視的、前方視的に多施設にて調査した。調査内容は患者背景、TAM 投与方法 (単独、Gn-RHa 併用後単独、化学療法後単独) により分類し、卵巣過剰刺激所見の有無 (高エストロジオール血症、卵巣腫大)、月経状態、子宮内膜肥厚、異常所見 (スイスチーズ様超音波所見、ポリープ形成) の有無について調査、解析した。フローチャートは後方視的観察方法を示す。



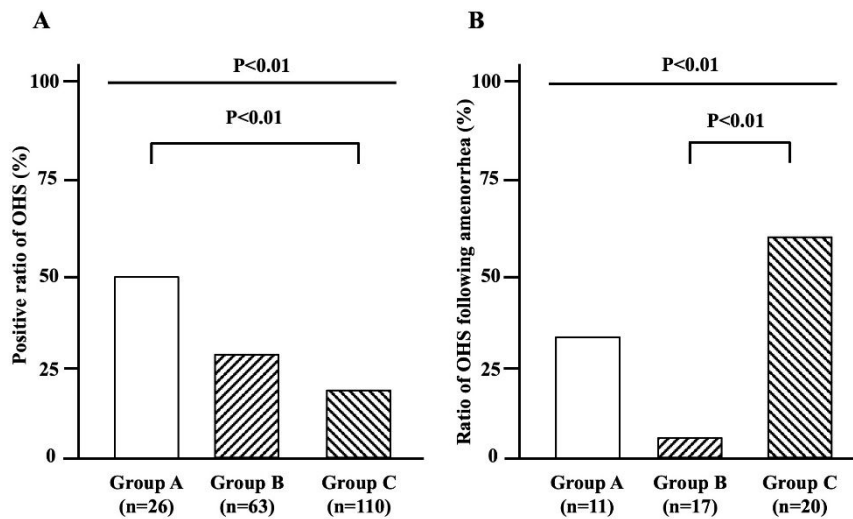
4. 研究成果



卵巣過剰刺激について TAM 投与方法 (Gn-RHa 併用、化学療法後) や年齢による出現率や出現パターンが違ふことを明らかにした。
 ・ TAM 単独投与時の卵巣過剰刺激発生率は 25.1% で予想より高く、特に併用のない単独投与 A の卵巣過剰刺激発生率は 50% にも及ぶため注意した観察が必要である
 ・ 卵巣過剰刺激時の E2 値の中央値は高値であり TAM でブ

ロックできない可能性がある

- ・ Gn-RHa 併用継続では卵巣過剰刺激の出現は観察されなかったことより、TAM の作用は視床下部-下垂体系を介していると考えられる
- ・ 卵巣過剰刺激の発生率は年齢と関連しており 47 歳以上ではその risk は低く、一方で 40 歳未満では注意深い経過観察が必要である
- ・ 化学療法後の TAM 単独加療中は無月経のままの卵巣過剰刺激の出現率は 65.0% と非常に高値であり注意を要する



また、TAM 投与による内膜異常が半数近くに出現することを明らかにした。

- ・子宮内膜異常所見（内膜トリプ、スライス様所見）の出現は内膜が観察できた 88 例中 20 例（22.7%）にみられた。

- ・異常所見出現までの TAM 投与期間の中央値は 2 年かかっておらず、予測よりも早く、子宮内膜変化を生じていた。

- ・子宮内膜肥厚症

例は 47.4%にも認め、約半数に異常変化を生じていた。

また、乳癌治療と周産期予後について調査した医師アンケートにて

- ・分娩時癒着胎盤は 8%と一般集団での発生率が 1%程度であることより、高率であった。TAM による子宮内膜変化が関連している可能性もある。

これら結果は日常診療で遭遇する可能性があるものであるが、実態は把握されていなかった。明らかとなったデータは論文化、学会報告してきた。今後産婦人科医・乳腺科医に周知されるべく広報していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Rena Yamazaki, Masafumi Inokuchi, Satoko Ishikawa, Takuya Ayabe, Hiromitsu Jinno, Takashi Iizuka,	4. 巻 20
2. 論文標題 Ovarian hyperstimulation closely associated with resumption of follicular growth after	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC cancer	6. 最初と最後の頁 不明
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1186/s12885-020-6549-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 井口雅史, 山崎玲奈, 綾部琢哉, 内田聡子, 杉江知治, 松崎利也, 石川聡子, 藤原浩
2. 発表標題 閉経前乳癌におけるタモキシフェンによる卵巣過剰刺激(多施設共同後ろ向き観察研究)
3. 学会等名 日本癌治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎玲奈
2. 発表標題 婦人科医の視点からみた乳癌ホルモン療法の生殖器への影響 当院の症例より
3. 学会等名 日本がん・生殖医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎玲奈
2. 発表標題 当院における乳癌患者に対するタモキシフェンの卵巣過剰刺激作用の調査
3. 学会等名 日本女性医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎玲奈
2. 発表標題 成熟期乳がん患者におけるタモキシフェンの子宮内膜へ与える作用の調査
3. 学会等名 日本生殖医学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	藤原 浩 (Fujiwara Hiroshi) (30252456)	金沢大学・医学系・教授 (13301)	
研究分担者	大黒 多希子 (Daikoku takiko) (30767249)	金沢大学・学際科学実験センター・教授 (13301)	
研究分担者	保野 由紀子 (Bouno Yukiko) (80565416)	金沢大学・医学系・協力研究員 (13301)	
研究分担者	井口 雅史 (Inokuti Msahumi) (90401918)	金沢大学・附属病院・助教 (13301)	
研究分担者	毎田 佳子 (Maida Yoshiko) (20397219)	金沢大学・保健学系・教授 (13301)	