

閉経前乳がん患者における タモキシフェン (TAM) 内服による エストラジオール (E2)、卵胞刺激ホルモン (FSH) の経時的変化 — 約2年間にわたる20例の検討から —

塩田 敦子¹⁾*, 多田 達史²⁾, 武部 晃司³⁾,
新井 貴士³⁾, 安毛 直美³⁾, 兼近 典子³⁾

¹⁾ 香川大学医学部医学科健康科学

²⁾ 香川県立保健医療大学保健医療学部臨床検査学科

³⁾ たけべ乳腺外科クリニック

要旨

TAMによる卵巣過剰刺激作用はかねてより問題となっているが、性腺系への作用、経時的変化の実態は明らかになっていない。初発の乳がん患者において術前から術後TAM内服22か月までのホルモン値を測定し、高エストロゲン血症の発症頻度を含む経時的変化を明らかにした。乳腺外科クリニックにて、同意の得られた閉経前ホルモン感受性陽性乳がん患者に対し、術前から術後(4,10,16,22か月)の定期フォロー時エストラジオール(E2)、性腺刺激ホルモン(LH, FSH)を測定した。20例の平均年齢は $44.9 \pm 2.81(40-50)$ 歳であった。術前の月経は19例で順調であり、LH高値のPCOを疑わせる月経不順の1例のみ術前高E2($>400\text{pg/ml}$)を示した。術後の総測定回数は78回で、そのうち18回(12例)で高E2がみられた。3か月間無月経でも異常高値をみるものが2例あった。今回の検討症例は40代の症例がほとんどであったにもかかわらず、高エストロゲン血症の発症頻度が今まで報告されてきたより多く、患者の年齢により高エストロゲン血症の発症頻度が変わることはなかった。年齢は少なくとも独立した因子ではなく、卵巣の予備能や環境因子の影響が大きいと考える。予想以上に多くの症例でE2は高値を示すことがわかったが、持続して高値を示すことは多くないこともわかった。内膜への影響の報告もあり、TAM治療の際には乳腺外科と婦人科の連携が必須である。

Key Words: 閉経前乳がん (premenopausal breast cancer), タモキシフェン (tamoxifen), 卵巣過剰刺激 (ovarian hyperstimulation), 高エストロゲン血症 (hyperestrogenism), 経時的変化 (temporal changes)

はじめに

日本人女性の乳がん罹患率は増加しており、国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計)によれば、2018年のデータに基づく累積がん罹患リスクは10.6%, 9人に1人となっている。¹⁾

タモキシフェン(TAM: Tamoxifen)は選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM: selective estrogen

receptor modulator)の一種であり、代表的な抗エストロゲン製剤である。英国では1973年に、我が国では1981年に発売された。その再発抑制・対側乳がん発症抑制の効果の高さから、ホルモン感受性陽性乳がんの術後補助療法として、多く用いられている。TAMは閉経後女性の子宮に対しエストロゲン作用をもたらすことがあり²⁾、子宮内膜がんの発生の増加が閉経後女性において認められるが、死亡率増加はなく、閉経前女性では発生リスクも増加しないとされている。³⁾

*連絡先: 〒761-0793 香川県木田郡三木町大字池戸1750-1 香川大学医学部健康科学 塩田敦子

E-mail: shiota.atsuko@kagawa-u.ac.jp

<受付日 2021年10月15日> <受理日 2021年11月18日>

TAM は排卵誘発剤の clomiphen と同様, エストロゲン を抑制することで negative feedback の機構を介して, ギナドトロピン放出ホルモン (Gn-RH: gonadotropin releasing hormone) 分泌, Gn 分泌を増加させ卵巣を過剰に刺激し, 高エストロゲン血症を惹起することがあることは臨床的に経験されることであり、症例報告も散見される。^{4), 5)}

日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会における『性成熟期乳癌患者におけるタモキシフェンの卵巣過剰刺激作用の実態調査』の先行研究において, 62 名の乳癌患者の 11 名に 400pg/ml 以上のエストロゲン高値を認め, 約半数の症例で発育卵胞が 1 個のみであったという。そのことより排卵期のエストロゲンによる positive feedback をも抑制し, 卵胞存続による高エストロゲン血症をも惹起する可能性が示されている。^{6), 7)}

しかし経時的变化の実態は未だ明らかになっておらず, また高エストロゲン血症を起こす患者の背景には年齢、多嚢胞性卵巣 (PCO: polycystic ovary) などの特徴はあるのか, 高エストロゲン血症は再発に関与しないのかといった点も解明されていない。

目 的

ホルモン感受性陽性乳がんでのホルモン治療では, TAM の有効性が確立されており、閉経前患者に広く使われている。TAM による卵巣過剰刺激作用が問題となっているが、その発症頻度、経時的变化の実態、高エストロゲン血症を起こす患者の背景の特徴について、年齢や PCO 等の関与があるのかを明らかにするために、初発の閉経前ホルモン感受性陽性乳がん TAMS 内服中患者の E2、性腺刺激ホルモン (LH、FSH) を測定した。

方 法

調査対象は、たけべ乳腺外科クリニックにて診断、治療を行っている初発の閉経前乳がん患者で、術後摘出物の免疫組織化学法 (IHC : immunohistochemistry) にてホルモン感受性が認められ、術後 TAM 治療 (20mg/日) が導入された患者のうち化学療法、Gn-RH 療法の併用のない患者 20 名である。調査期間は 2015 年 11 月～2018 年 6 月であり、TAM 内服開始は 2015 年 11 月～2016 年 8 月であった。

術前および術後 TAM 内服開始後の定期的フォロー時 (4,10,16,22 カ月後) の採血に 5cc 追加、遠心分離、凍結保存した血清にて E2,FSH,LH を測定した。測定装置および試薬キットは「パスファースト」(LSI メディエンス)を用いた。その際、月経の様子についても確認し記載した。

統計学的解析は IBM SPSS Statistics24.0 を用いて解析した。

倫理的配慮

研究は香川県立保健医療大学倫理審査委員会の承認を得た。(承認番号 169) また研究参加については自由意思であり、参加せずとも不利益を被らないこと、途中で参加を撤回できることを十分説明した。

結 果

参加した 25 例中術前、および術後 TAM 内服中の 4,10,16,22 カ月後にホルモン採血結果が得られたものは 20 例であった。2 例で内服中の 1 回測定できていなかったが、検討に加えた。

20 例の平均年齢は $44.9 \pm 2.81(40-50)$ 歳で、術前の月経周期は順調なものが 19 例で 22～30 日周期であった。不順なものは 1 例で 35～45 日周期であり、術前の LH,FSH 値 (LH30.3,FSH9.47) から PCO が疑われた。

術前の E2 値については、異常高値を $>400\text{pg/ml}$ と定義した。先行研究^{5), 6)} に倣ったことと、今回使用した試薬キットにおいて基準値が排卵期において $66.7 \sim 375\text{pg/ml}$ であったことによる。

術前に異常高値 (529pg/ml) を示したものは 1 例で、PCO を疑った月経不順例であり、採血時期は月経 33 日目であった。採血時期より排卵前期と思われた 2 例で 306pg/ml , 190pg/ml とやや高値を示した。また月経期のため低値 ($<20\text{pg/ml}$) と思われるものも 2 例あった。20 例における術後採血総のべ測定回数は 78 回で、そのうち E2 異常高値を示したのは 18 回で、症例は 12 例であった。頻度については、症例で 60% (12/29)、測定回数では 23.1% (18/78) であった。

経過中 3 か月以上の無月経を呈したものは 7 例あったが、無月経中でも 2 例で E2 異常高値を示したポイントがあった。全例で FSH が 40mIU/ml を超えることはなかった。

図 1 に全 20 例における術前、4,10,16,22 カ月後の E2 値を経時的に示した。PCO を疑う症例は高値 ($250-606\text{pg/ml}$) を持続していることがわかるが、他の症例では高値を持続するものはないこともわかる。図 2 には、20 例におけるその時点での平均値を箱ひげ図で示した。16 か月後に E2 は最も高くなっているが、22 か月後には落ち着いている。

図 3 には全 20 例における術前、4,10,16,22 カ月後の FSH 値を経時的に示した。図 4 には、20 例におけるその時点での平均値を箱ひげ図で示した。FSH は 22 か月後に最も高くなっており、E2 が 22 か月後に低くなったことに相応している。

E2 異常高値を示した 12 例と 3 か月以上無月経を呈した 7 例において、手術時年齢に差があるか t 検定したものを表 1 に示した。平均年齢に有意差は認められなかった。46 歳以下 13 例と 47 歳以上 7 例の群に分けて検討

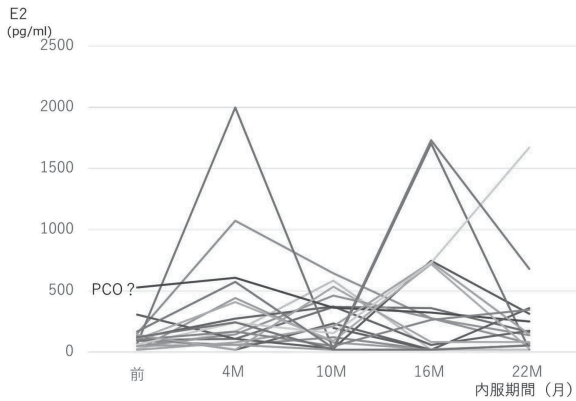


図1 20例における経時的E2の変化

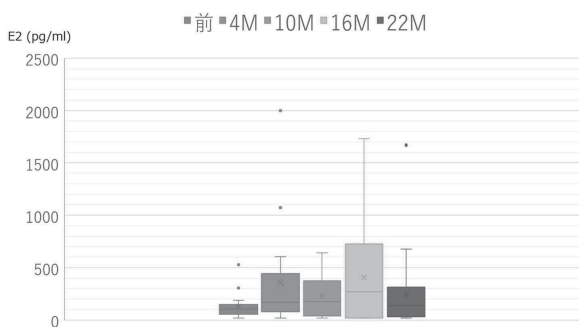


図2 測定時期毎の平均E2

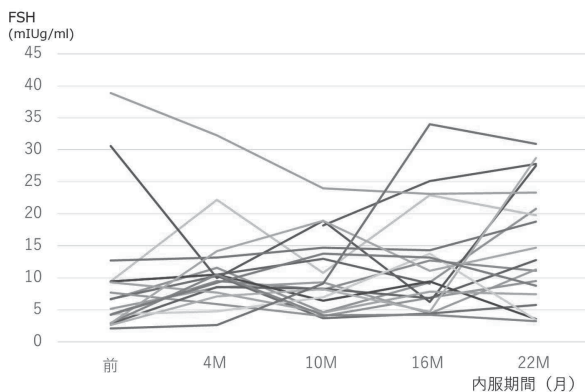


図3 20例における経時的FSHの変化

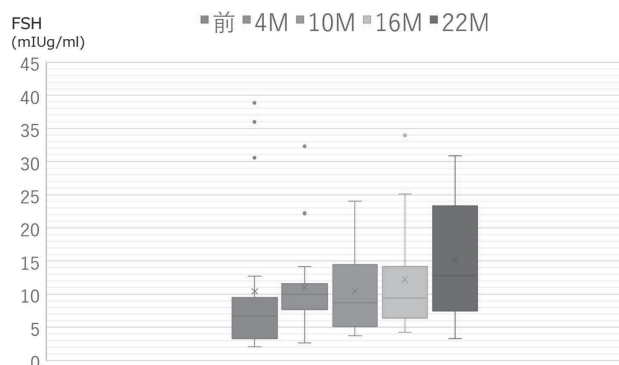


図4 測定時期毎の平均FSH

表1 高E2を示した群と無月経群の平均年齢

高E2を示した群と無月経群の平均年齢について、t検定にて有意差はなかった。

($t=-.850$, $df=17$, 有意確率 0.407)

	N	平均年齢±標準偏差(歳)
1群(高E2)	12	45.3±2.6
2群(無月経)	7	46.3±2.5

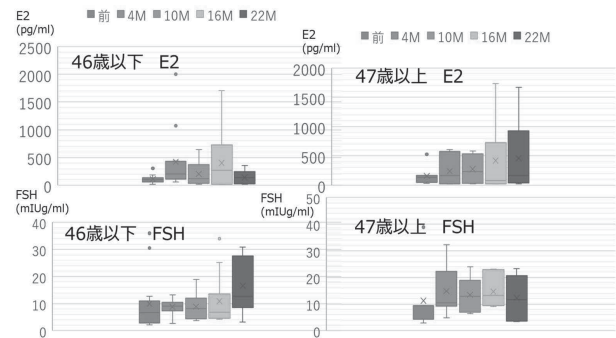


図5 46歳以下と47歳以上のE2, FSH値

46歳以下13例と47歳以上7例の群に分けて検討を行ったがE2, FSH値に有意な差を認めなかった。

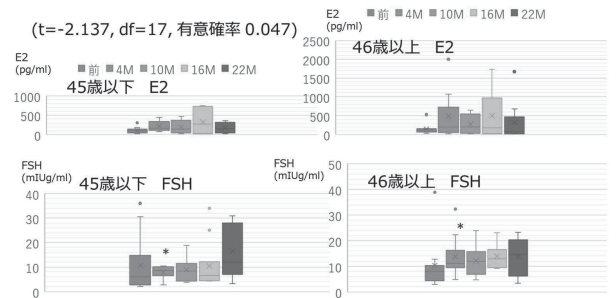


図6 45歳以下と46歳以上のE2, FSH値

45歳以下10例と46歳以上10例の群に分けて検討したところ、4か月時のFSHのみ有意差をもって46歳以上で高値であった。

($t=-2.137$, $df=17$, 有意確率 0.047)

を行ったがE2, FSH値に有意な差を認めなかった。(図5) 45歳以下10例と46歳以上10例の群に分けて検討したところ、4か月時のFSHのみ有意差をもって46歳以上で高値であった。(図6)

現在も1例で中止した他19例ではTAMを3年半以上内服経過観察しているが、再発を来した症例はない。

考 察

SERMの一種であるTAMは、乳腺細胞ではエストロゲンに対して拮抗的に作用し乳がんの再発予防に寄与するが、骨や心血管系に対してはエストロゲン様の作用を示す。視床下部に対してはエストロゲンに拮抗するため、排卵誘発剤として用いられている同じくSERMで

ある clomiphen と同様, エストロゲンを抑制することで negative feedback の機構を介して, Gn-RH 分泌, Gn 分泌を増加させ卵巣を過剰に刺激, エストロゲン分泌が亢進するということが起こる. 一方で positive feedback も抑制され, LH サージが阻害され排卵が抑制されたまま卵胞が存続して増大化しやはり高エストロゲン血症を惹起することも考えられる^{6), 7)}. (図7) まだ TAM の

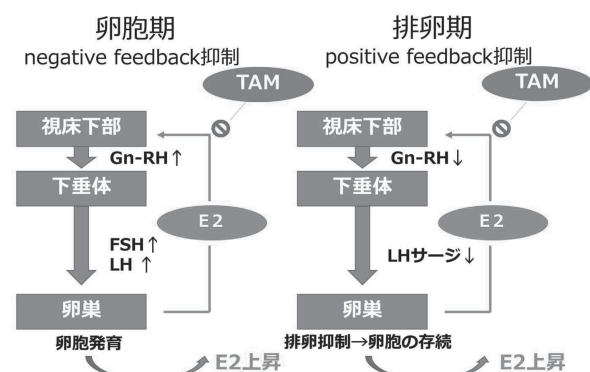


図7 TAMのHPGaxisへの作用

視床下部-下垂体-性腺軸（HPG axis: hypothalamic-pituitary-gonadal axis）への影響の全貌はわかっておらず、また個人差も大きいと思われる。

TAMの乳腺細胞に対する抗エストロゲン作用は、高エストロゲン血症下でも十分に発揮されるのか、高エストロゲン血症が起こりやすい年齢・ホルモン環境などがあるのか、内服期間によって高エストロゲン血症の起こりやすい時期があるのか、またそれは持続するのか、など未だ解明されていない疑問は多い。

今回の検討症例は40代の症例がほとんどであったにもかかわらず、高エストロゲン血症の発生頻度が今まで報告されてきたより高く、1回でも異常高値を示した例が60%あり、3か月以上無月経でも高値を示すものが2例あった。内服期間については、期間が長くなれば高エストロゲン血症を来しやすいということはなかった。

患者の年齢によって高エストロゲン血症の発症頻度がかわることがなかったことより、年齢は少なくとも独立した因子ではなく、卵巣の予備能や環境因子の影響が大きいと考える。

PCOについては1例のみで疑われ、この1例のみで高エストロゲン血症がある程度持続していたため、関連のある可能性は否定できない。しかしPCOを疑った症例以外では持続して高値を示すことはなく、測定回数での頻度は23.1%であった。そのため再発に関与することは少ないと考えることができるかもしれない。

婦人科の臨床では、子宮筋腫・子宮内膜症をもった患者において、乳腺外科で術後TAMの内服が行われた際に月経の異常が起こり、月経量が増加して貧血を来たすケースに遭遇することもあり、そんなときGn-RH療法の併用などの選択肢について気軽に相談できるような乳

腺外科との関係が望ましい。内膜への影響も看過できず、TAM治療など術後ホルモン治療の際には乳腺外科と婦人科の連携が必須である。

結 論

閉経前乳がん患者のTAM内服22か月間の観察において高エストロゲン血症は20例中12例でみられた。無月経となったものは7例あったが高エストロゲンを示すものもあり注意が必要である。

高エストロゲン血症のリスクは年齢と関係がみられず、卵巣の予備能、環境因子によるものが考えられた。PCOを疑った1例では高エストロゲン血症が持続したが、それ以外の症例では持続することはなかった。

高エストロゲン血症が閉経前乳がんの経過に、あるいは子宮内膜にどのような結果をもたらすかはこれからさらなる検討が必要である。

子宮筋腫・子宮内膜症の合併、内膜への影響も看過できず、TAM治療など術後ホルモン治療の際には乳腺外科と婦人科の連携が必須であると考えられる。

おわりに

今回我々は22か月間という長期間にわたり、閉経前ホルモン感受性陽性乳がんにてTAM内服中の患者20例について、のべ78回の採血にて経時的なE2,FSHの変化をみた。まだTAMのHPG axisへの影響の全貌はわからないが、少なくとも今までいわれているより高率に高エストロゲン血症は引き起こされているが、持続はしていないことがわかった。

謝 辞

研究に参加して下さったたけべ乳腺外科クリニックの患者様、また研究を支えて下さった同スタッフの皆様に厚く御礼を申し上げます。

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計), 2021-10-15
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 2) Shiota A, Igarashi T, Kurose T, Ohno M, Hando T. Reciprocal effects of Tamoxifen on hormonal cytology in postmenopausal women. Acta Cytol 46(3): 499-506, 2002.
- 3) 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン2 疫学・診断編 2018年版[追補2019], 金原出版, 東京, 9-10, 2019.
- 4) Baigent A, Lashen H. Ovarian hyper-stimulation

syndrome in a patient treated with tamoxifen for breast cancer. *Fertil Steril* 95(7): 2429e5-7, 2011.

- 5) 岡田正子, 高橋健太郎, 金崎春彦, 藤脇律人, 内田昭弘他. 乳癌術後のタモキシフェン投与による両側卵巣腫大の症例 内分泌動態を中心として. *産婦治療*. 73(6): 708-712, 1996.
- 6) Yamazaki R, Inokuchi M, Ishikawa S, myojo S, Iwadare J.et al. Tamoxifen-induced ovarian hyperstimulation during premenopausal hormonal therapy for breast cancer in Japanese women. *SpringerPlus*(2015)4:425 2015.
DOI 10.1186/s40064-015-1223-0
- 7) 藤原 浩. 乳癌患者ホルモン治療による卵巣過剰刺激作用. *日産婦誌* 68(9): 1833-1837, 2016.

Temporal Changes in Estradiol and Follicular Stimulating Hormone due to Oral Tamoxifen in Premenopausal Patients with Breast Cancer: Examination of 20 Cases over Approximately 2 Years

Atsuko Shiota^{1)*}, Satoshi Tada²⁾, Koji Takebe³⁾
Takashi Arai³⁾, Naomi Yasumo³⁾, Noriko Kanechika³⁾

¹⁾ *Department of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kagawa University*

²⁾ *Department of Medical Technology, Faculty of Health Sciences, Kagawa Prefectural University of Health Sciences*

³⁾ *Takebe Breast Care Clinic*

Abstract

Adjuvant hormone therapy for hormone-sensitive breast cancer has established the efficacy of tamoxifen (TAM). TAM is widely used in premenopausal patients. In the present study, hormone levels were measured beginning preoperatively to 22 months after oral administration of TAM in patients with first-episode breast cancer. Changes over time, including the frequency of hyperestrogenism, were evaluated. With patient consent, estradiol (E2) and gonadotropin (luteinizing hormone [LH], follicle-stimulating hormone [FSH]) levels were measured at regular follow-up at 4, 10, 16, and 22 months in premenopausal, hormone-sensitive, positive breast cancer patients treated at a Breast Surgery Clinic. The mean age of 20 patients was 44.9 ± 2.81 (40-50) years. Preoperative menstruation was regular in 19 patients. Only one patient with high LH and suspected polycystic ovary syndrome had high preoperative E2 (>400 pg/mL). The total number of postoperative measurements was 72. Of these, 18 (12 cases) showed high E2. There were two cases in which abnormally high values were observed even after amenorrhea for 3 months. Most of the patients in this study were in their 40s. However, the frequency of hyperestrogenism was higher than previously reported, and the frequency of hyperestrogenism did not change with patient age. Age was at least not an independent factor. However, ovarian reserve and environmental factors are believed to have significant impacts. E2 was high in more cases than expected, but was not often persistently high. Effects on the endometrium have been reported, and breast surgery and gynecological cooperation are essential for TAM treatment.

Key Words : premenopausal breast cancer, tamoxifen, ovarian hyperstimulation, hyperestrogenism, temporal changes

*Correspondence to : Atsuko Shiota, Department of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kagawa University, 1750-1, Ikenobe, Miki-cho, Kita-gun, Kagawa 761-0793, Japan
E-mail : shiota.atsuko@kagawa-u.ac.jp