原 著

ジェノゲスト投与による子宮内膜ポリープの臨床病理学的検討 —子宮鏡手術における術前投与期間による、病理学的変化について—

JA静岡厚生連 静岡厚生病院 産婦人科¹⁾、俵IVFクリニック²⁾、日本医科大学武蔵小杉病院 病理部³⁾
中山 毅¹⁾、宮野奈緒美¹⁾、石橋武蔵¹⁾、田中一範¹⁾、俵 史子²⁾、北山康彦³⁾

Clinicopathological Investigation of Endometrial Polyps Following Preoperative Administration of Dienogest

Takeshi Nakayama¹⁾, Naomi Miyano¹⁾, Musashi Ishibashi¹⁾, Kazunori Tanaka¹⁾,
Fumiko Tawara²⁾, Yasuhiko Kitayama³⁾

Department of Gynecology & Obstetrics, Shizuoka Kosei Hospital¹⁾,

Fumiko Tawara IVF clinic²⁾,

Department of Pathology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital³⁾

[Abstract]

Objective: To evaluate the histological influence of preoperative treatment with dienogest on the resection of endometrial polyp.

Designs: Retrospective Study

Setting: General hospital

Methods: We explained the study to, and obtained informed consent from, 15 patients diagnosed with an endometrial polyp between April 2008 and February 2012. Dienogest was administered orally to these women at a dose of 2 mg/day from the second day of the menstrual cycle until the evening of the day before surgery. The histological effects of dienogest were examined based on a postoperative histopathological examination.

Results: Histological examination showed that the boundary between a polyp and the normal endometrium was distinct and also that the endometrial polyp showed some discriminative changes. These included hemorrhagic erosion of the epithelial surface, atrophic changes in deep glands, decreases in stromal cells, edematous accumulation in the stroma, and infiltrations, mostly by lymphocytes, findings that are rarely seen in the normal endometrium. Obvious changes in both the surface epithelium and the stroma were observed after about 7 days' preoperative administration of dienogest, whereas changes were limited to the surface area after about 14 days' treatment.

Conclusions: Dienogest seems to induce an acute inflammatory reaction in the endometrial polyp after about one week of treatment, and repair occurs in the stromal area after 2 weeks. Further investigation of the appropriate duration of preoperative administration with dienogest is needed.

Key words: Transcervical resection of endometrial polyp (TCR), Dienogest, Clinicopathology

【緒 言】

子宮内膜ポリープは、不正性器出血や不妊症の原因となり、稀に悪性化も報告されているため、日常診療の中でも注意すべき疾患のひとつである^{1,2)}。治療法としては手術療法として、子宮内膜

搔爬術や子宮鏡手術が行われるが、ポリープの再発や残存を考慮すると、子宮鏡手術を行うことが望ましいとされる³⁾。子宮鏡手術を行う場合には、視野確保の点から月経周期も考慮する必要がある、特に黄体期は子宮内膜が肥厚し、正常子宮内膜と子宮内膜ポリープとの判別が困難となること

があり、手術の完遂度の低下や正常子宮内膜へのダメージも懸念される^{4,5)}。

ジェノゲストは子宮内膜症治療に用いられる、アンドロゲン作用を持たない第4世代経口プロゲステンである。最近、ジェノゲストが子宮内膜に対して脱落膜化による分化促進と増殖抑制作用を示し、子宮内膜が菲薄化することにより、子宮鏡手術の術前投与が有効であると報告されている⁶⁾。しかし現在まで、臨床病理学的な検討を行った報告はないため、今回ジェノゲストの術前投与による子宮内膜ポリープの特徴的な変化について、病理組織学的側面から検討をおこなった。

【対象と方法】

2008年4月から2012年2月までに、術前Sonohysterography (SHG)、子宮鏡検査により子宮内腔病変が観察され、手術加療が必要と判断した子宮内膜ポリープ15症例(38.1±6.1歳)に対して、全身麻酔下に子宮鏡手術を施行した。十分なインフォームドコンセントを実施し、同意が得られた症例に対しジェノゲスト2mg/日を、月経開始2日目から手術前日の夕方まで内服、術前投与とした。手術に用いた子宮鏡はOLYMPUS社製のモノポーラーシステム、灌流液は3% D-ソルビトールを用いた。術後の病理組織診断により、ジェノゲストが及ぼす子宮内膜ポリープの変化につき、表面上皮、内膜腺、間質組織密度に区分して検討を行った。腺管の萎縮や脱落、浮腫や間質

細胞の減少といった所見を伴うものと、伴わないものを認めたため、これらを炎症変化群(腺上皮の減少、間質細胞の減少や浮腫の所見を同時に認めるもの)と非炎症変化群(両者ともに認めないもの)に大別し、年齢、BMI、妊娠回数、分娩回数、ジェノゲストの術前内服期間、ジェノゲスト投与前および投与後の子宮内膜ポリープ径(mm)の各項目に対し、間質の炎症変化に影響を与えた因子につき、探索的に2群間の比較検討を行った。

【結 果】

15例の子宮内膜ポリープ患者に対して、子宮鏡手術を施行した。術前ジェノゲストの投与期間は、6-18日間(平均10.8日間)であった。手術当日、8症例(53.3%)に性器出血を認めたが、いずれも少量であり手術日の変更を要した症例や視野確保の妨げになった症例はなかった。その他、子宮穿孔、水中毒といった合併症の発生もなかった。

術後の病理組織学的所見として、子宮内膜ポリープに、表面の出血性びらん、深部腺管の萎縮、間質の浮腫や間質細胞の減少あるいは脱落膜化、リンパ球主体の炎症細胞の浸潤といった、どの月経周期の正常子宮内膜や子宮内膜ポリープにはみられないことがない、特徴的な所見を認めた。これらの所見は、同一切片における子宮内膜の病理検査所見においては乏しいため、病理組織学的にも子宮内膜ポリープと子宮内膜との境界面が明瞭となっている印象であった。しかし術前にジェノゲ

表1 対象と病理組織所見の結果

	年齢 (歳)	BMI	妊娠 回数	分娩 回数	ジェノゲスト投与 期間 (day)	術前 不正出血	投与前ポリープ径 (mm)	投与後ポリープ径 (mm)	病理所見			
									上皮のびらん	腺管の萎縮	間質の浮腫	リンパ球の浸潤
1	31	19.9	0	0	7	少量	10	8	+	-	-	+
2	42	26.2	1	0	7	なし	20	16	+	-	+	+
3	49	23.7	4	1	13	なし	19	18	+	-	-	+
4	40	29	2	2	14	なし	9	10	-	-	-	+
5	44	21.2	2	0	14	中等量	14	12	+	-	-	+
6	30	19.3	0	0	16	中等量	16	12	+	-	-	+
7	33	23.4	1	0	16	少量	17	13	+	-	+	+
8	34	18.6	3	2	18	少量	12	8	+	-	-	+
9	39	16	0	0	7	なし	16	13	+	+	+	+
10	46	22.2	2	2	7	中等量	12	4	+	+	+	+
11	42	27.3	3	1	7	中等量	18	17	+	+	+	+
12	31	24.7	1	1	7	少量	22	16	+	+	+	+
13	31	19.8	0	0	8	なし	14	14	+	+	+	+
14	43	17.8	1	1	10	なし	13	9	+	+	+	+
15	38	19.5	0	0	12	なし	16	13	+	+	+	+

症例1～8は、深部腺管の萎縮、間質細胞の減少や浮腫の両者が認めない症例(非炎症変化群)
 症例9～15は、深部腺管の萎縮、間質細胞の減少や浮腫の両者が認めた症例(炎症変化群)

図1 子宮鏡所見および病理組織所見

A：子宮鏡所見
B～D：術後病理組織所見（HE染色）。術前ジェノゲスト内服7日間。表面上皮の出血性びらんによる脱落（矢印①）、深部腺管の萎縮（矢印②）、間質細胞の減少や浮腫、リンパ球の浸潤（矢印③）をみた

ストを投与した症例のすべてに、この特徴的な所見を認めるわけではなかったため、詳細に検討したところ、表面上皮の出血性びらんによる脱落は14例（93%）の症例に認めていたが、一方で深部

腺管の萎縮は7例（47%）、間質細胞の減少や浮腫は9例（60%）と明らかな頻度の違いがあり、表面上皮の出血性びらんのみで、腺管の萎縮や間質の炎症所見が乏しい症例が多く存在した。そこで、これらの病理所見の相違と関連する因子を調査するために、年齢、BMI、経産回数、ジェノゲストの術前内服期間、ジェノゲスト投与前後の子宮内膜ポリープ最大径の各項目につき比較検討したところ、ジェノゲストの術前投与期間にのみ関連を認めていた。そこで、ジェノゲストの投与期間を7～10日間（7日前後の投与）、12～18日間（14日前後の投与）に分けて、特徴的な病理所見である出血性びらん、深部腺管の萎縮、間質細胞の減少と浮腫、リンパ球の浸潤についての頻度を検討した。すると深部腺管の萎縮、間質細胞の減少と浮腫は、7日前後の投与ではそれぞれ75%、88%、14日前後の投与では、14%、29%と明らかに頻度の違いをみた。さらに病理所見について詳細に検討したところ、7～10日の投与では上皮細胞の出血性びらんによる脱落と深部では腺管の萎縮がみられ、通常の間質が殆どなくなっていた。時に腺

表2 炎症変化群と非炎症変化群の比較

	炎症変化群	非炎症変化群	P-value
症例数	7	8	
年齢	38.4 ± 5.6	37.9 ± 6.9	n.s
BMI	21.0 ± 4.0	22.5 ± 3.5	n.s
妊娠回数	1.0 ± 1.2	1.7 ± 1.4	n.s
分娩回数	0.7 ± 0.8	0.6 ± 0.9	n.s
ジェノゲスト術前投与期間(day)	8.3 ± 2.0	13.0 ± 4.0	P < 0.01
投与前子宮内膜ポリープ径(mm)	15.9 ± 3.4	14.5 ± 4.0	n.s
投与後子宮内膜ポリープ径(mm)	12.4 ± 4.5	12.1 ± 3.6	n.s

表3 ジェノゲストの投与期間と、病理所見の関連について

ジェノゲストの術前投与期間	上皮の出血性びらん	深部腺管の萎縮	間質細胞の減少 間質の浮腫	リンパ球浸潤
7日～10日間 (8症例)	8/8 (100%)	6/8 (75%)	7/8 (88%)	8/8 (100%)
12日～18日間 (7症例)	6/7 (86%)	1/7 (14%)	2/7 (29%)	7/7 (100%)

図2 非炎症反応群の子宮鏡、病理組織所見

A：子宮鏡所見
B～D：術後病理組織所見（HE染色）。術前ジェノゲスト内服16日間。表面上皮の菲薄化（矢印①）、リンパ球の浸潤をみたが、深部腺管の萎縮や間質細胞の減少や間質の浮腫は乏しい（矢印②）

管のghost化も生じていた。また間質細胞の減少によって細胞密度が低くなり、これらの変化が相まって、子宮内膜ポリープ全体としては萎縮傾向にあると判断された。増殖期中期の正常子宮内膜の所見とは、間質の浮腫という点では一致するが、腺管の形態が異なるものであり、通常の子宮内膜には認めないものであった。一方で、12～18日間の投与では内膜腺上皮や間質細胞も再生増殖してきており、浮腫や炎症といった間質の特徴的な所見は乏しくなり、ポリープは全体として細胞密度が増し、元のcompactな状態に修復されてきている印象であった。腺上皮や間質は修復され、正常子宮内膜と子宮内膜ポリープとの間の組織学的な境界が不明瞭であった。

【考 察】

子宮内膜ポリープは、30歳から40歳の女性に多く認め、不正性器出血、過多月経、不妊症などの原因となるほか、稀に悪性化も報告されていることから、临床上注意すべき疾患の一つである^{1,2)}。治療法としては、薬物的治療と手術療法があるが、不妊症患者には手術療法が妊娠率を高めるという報告があり、また保存的治療では悪性所見を見逃す可能性が潜在するため、手術療法が行われることが多い。手術法としては、子宮内膜搔爬術、子宮鏡手術がある。子宮内膜搔爬術は、入院期間や手術時間、費用効果といった患者負担を軽減するという利点があるが、一方で子宮鏡手術は子宮内膜ポリープを直視下に切除することができるため、再発率や残存率が低いことから、より確実な

手術法であるとされる³⁾。しかし子宮鏡手術には、病変部と正常部の境界が確認できることが必要であり、不明瞭な場合には余剰な切除やポリープの残存、再発の可能性がある。また稀であるが、異常出血、子宮穿孔、水中毒などの重篤な合併症も報告されている。これらは子宮内腔が非常に狭い空間であるため、特に黄体期に手術を行う場合など、子宮内膜が肥厚し易出血性である状態の場合、視野確保が困難となることとも関連している^{4,5)}。そのため、手術日程の選択に月経周期や子宮内膜の状態、さらに性器出血の程度が手術の完遂度に強く影響する。

子宮内膜ポリープは、WHOや日本の取り扱い規約において、病理組織学的に、「子宮内膜表面から突出した良性の結節で、内膜腺と間質からなり、典型的に少なくとも一部に線維性の部分があり、また壁の厚い血管を伴う」病態である⁷⁾。1990年代に染色体による解析結果より、一部は間質の増殖性変化による腫瘍であることが証明された⁸⁾。またその発生はエストロゲン作用に依存しているが、間質ではエストロゲンレセプターに対して、相対的にプロゲステロンレセプターが少ないことが、発生の要因の一つとされており、黄体機能不全症と関連があるのではないかと考えられている⁹⁾。

2008年より、新しい子宮内膜症の薬物治療法として、ジェノゲストが用いられている。ジェノゲストは、第4世代プロゲステンであり、GnRHアゴニストと同程度の治療効果があるほか、アンドロゲン作用がなく、血中エストロゲンレベルを過度に下げすぎないことから、骨粗鬆症や脂質代謝異常、血栓症などの副作用が少ない。しかし、一方で不正性器出血の頻度が高く、頻度は約60.6%のジェノゲスト内服患者に認めるとされる。不正性器出血の特徴としては、投与2週間後からはじまり、4週から8週後に持続日数が長くなり、1か月あたり15日から20日程度持続するようになり、以降は経時的にゆるやかに低減する。原因としては、主に子宮内膜への直接的な作用に基づいて形成された偽脱落膜化による破綻出血と推測されている¹⁰⁾。ジェノゲストは子宮内膜間質細胞に対して、脱落膜化による分化促進と増殖抑制作用、抗炎症作用を示すため^{11,12)}、短期間のジェノゲストの投与により、子宮内膜は萎縮ないしは無機能化し、子宮内膜が菲薄化するために、子宮内腔の視野確保や過剰な接触出血を抑制することにつながるとされる。さらに子宮内膜ポリープが、肉眼

的に白色を呈し萎縮するように変化するために、病変の境界面が明瞭となり、切除範囲の決定が容易となるため、正常子宮内膜への熱によるダメージを軽減することができるのではないかと考えられている⁶⁾。しかし病理学的側面から、術前ジェノゲスト投与後の子宮内膜ポリープの変化を検討した報告は現在までない。そこで、今回子宮鏡下子宮内膜ポリープ切除術における、術前ジェノゲスト投与の有効性について、病理学的所見から検討した。

今回15例の子宮内膜ポリープ患者の子宮鏡手術の術前にジェノゲストを投与した。いずれも子宮内膜症を合併した症例であり、投与期間は月経2日目より手術前日の夕方まで内服とした。ジェノゲストの平均投与期間は10.8日（7～18日間）であり、8名（53.3%）の患者において不正性器出血の発現を術前に認めた。しかしいずれの症例も、子宮内腔に血液塊の付着を認めたものの、血液塊はループ型電極を用いて容易に取り除くことができ、視野確保の妨げになった症例はなかった。さらにジェノゲストの投与期間は7～18日間という短期間の投与であったが、子宮内腔は大きく変化していた。子宮内膜は全体的に非薄化していたが、特に子宮内膜ポリープがより白色化していたため、正常子宮内膜と子宮内膜ポリープとの境界面が明瞭となり、切除が容易であった。この子宮内膜ポリープにおける変化の詳細を検討するために、病理組織学的検討を試みたところ、表面の出血性びらんに伴う脱落、深部腺管の萎縮、間質細胞の減少や脱落膜化および間質の浮腫、リンパ球主体の炎症細胞の浸潤といった、特徴的な病理学的所見を子宮内膜ポリープにみた。これらはどの正常月経周期における子宮内膜の変化としても認めない変化であり、ジェノゲストによる効果と考えられる。しかし増殖期中期にかけて間質がエストロゲン作用により、浮腫などの変化を示し、正常の子宮内膜の変化をみている可能性もある。増殖期中期では、内膜腺はやや迂曲し背が高くなり、核クロマチンが濃くなり偽重層化や核小体が明瞭になる等の変化に加え、腺や間質細胞に核分裂像を生じるが、ジェノゲスト投与群のポリープでは、むしろ腺は萎縮、脱落し、間質には浮腫のみならず脱落膜化を認める場合もあり、このような腺および間質の変化、通常増殖期中期ではみられない所見であり、かつ同一切片内に認めた子宮内膜と比較してもその違いは歴然としていた。以上より、月経周期の増殖期の像とは全く異なり、ジェ

ノゲスト投与による子宮内膜ポリープの変化と考えられる。

さらに通常のジェノゲスト投与時には、不正性器出血の時期は、内服2週間目以降に起こるとされているが、今回の検討では2日目よりも早期から不正性器出血の発現した症例があった。おそらくこの出血は表面の出血性びらんに関連しており、子宮内膜ポリープ由来の出血ではないかと推測している。また子宮内膜ポリープが白色化し、萎縮した所見を呈していたが、これらはポリープ内の脱血、腺管上皮の萎縮・脱落、間質細胞減少による細胞密度の低下および浮腫と関係しているのではないかと考えている。さらにこれらの所見は症例により異なる傾向をみた。詳細な検討を試みたところ、術前ジェノゲストの投与期間との間に因果関係があることが示唆された。術前投与期間が7～10日と短期間の症例の方が、上記の組織学的に急性期の変化が著明にみられ、子宮内膜ポリープは全体的に萎縮していると判断された。一方で、投与12～18日では腺上皮や間質細胞は密に再生してきており、全体的な細胞密度の増加がみられ、浮腫や炎症といった特徴的な所見は乏しくなり、子宮内膜ポリープは全体として、元のcompactな状態に修復されつつあるとみなされた。おそらく病理学的検討からは、ジェノゲスト術前投与の至適投与期間は、子宮内膜ポリープが萎縮し、小型化してきている、7日程度が望ましいのではないかと推測している。なぜこのような変化が起こるのかについては推測の域を超えないが、おそらくジェノゲストの強力なプロゲステロン活性に伴い、選択的に子宮内膜ポリープが脱血や萎縮変化を遂げるが、一方でプロゲステロンレセプターのdown regulationが起こり、その後プロゲステロンの効果が減弱することにより、もとの子宮内膜ポリープに近い形態に戻っていくのではないかと推測している。

子宮内膜ポリープの発生過程に黄体機能低下症や、子宮内膜間質でのプロゲステロンレセプターが減少していることが示されており、黄体ホルモンであるジェノゲストの投与が子宮内膜ポリープに、直接的な影響を与えたと推測している。しかもその影響は正常子宮内膜と比較して、子宮内膜ポリープに対してより選択的に強く影響していた。比較的短期間の投与にかかわらず、子宮内膜ポリープの病理学的変化はダイナミックであった。しかしながらジェノゲストの術前投与についての報告はまだ少なく、現在のところ確立した方

法ではない。子宮内膜ポリープに対するジェノゲストの有効性、そして投与期間による影響について評価するためには、コントロールとしてのジェノゲスト非投与時における病理学的検討も行う必要がある。今後さらなる検討を行ってまいりたい。

【文 献】

- 1) 可世木久幸：近未来の不正子宮出血に対する対応
粘膜下筋腫・内膜ポリープの考え方、臨婦産、1999;
53: 1388-1391.
- 2) 片寄治男、伊藤明子、高橋秀憲：子宮鏡下内膜ポリープ切除によりEndometrial Stromal Sarcoma (low-grade) が診断された一不妊症例、日産婦内視鏡会誌、2009; 25: 424-427.
- 3) 谷村悟、小林寛人、吉本英生、他：子宮内膜ポリープ摘出法に関する検討 子宮内膜搔爬術と子宮鏡下手術の比較、日産婦内視鏡会誌、2001; 17: 25-27.
- 4) 林保良、三雲美穂、中田さくら：子宮鏡 子宮鏡手術の合併症分析と予後、産婦人科の実際、2005; 54: 95-102.
- 5) 林保良：クリニカル・カンファレンス 産婦人科内視鏡サーギカルトレーニング 子宮鏡、日産婦会誌、2003; 55:197-200.
- 6) 中山 毅：子宮鏡下子宮内膜ポリープ切除術における術前ジェノゲスト投与の有効性について、HORM FRONT GYNECOL、2011; 28: 206-211.
- 7) 若狭朋子、若狭研一：子宮内膜ポリープおよび類似疾患、病理と臨床、2008; 26: 368-373.
- 8) Dal CP, Vanni R, Marras S, et al: Four cytogenetic subgroups can be identified in endometrial polyps. Cancer Res 1995; 55: 1565-1568.
- 9) Gul A, Ugur M, Iskender C, et al: Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters. Arch Gynecol Obstet 2010; 281: 479-483.
- 10) 苛原稔、山本哲史、前川正彦：ジェノゲストによる子宮内膜症治療、Prog Med、2008; 28 :1749－1756.
- 11) 百枝幹雄、武谷雄二：ジェノゲストの子宮内膜症患者における用量反応試験、薬理と治療、2007; 35 : 769－783.
- 12) 百枝幹雄：プロゲステンの進化と子宮内膜症治療薬、Prog Med、2008; 28: 135-145.