

子宮内膜癌（総説）NEJM, Nov. 19, 2020

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 2021.10 仲田和正

Endometrial cancer (Review Article)

著者

• Karen H. Lu, M.D.

The Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine
The University of Texas, MD Anderson Cancer Center

• Russell R. Broaddus, M.D., Ph.D.

The Department of Pathology and Laboratory Medicine
University of North Carolina School of Medicine

NEJM, Nov. 19, 2020 に子宮内膜癌（子宮体癌）の総説がありました。

ずっと気になっていた総説でしたのでまとめてみました。

子宮内膜癌（総説、NEJM, Nov. 19, 2020）の最重要点は以下の13です。

- ① 子宮内膜癌の57%は肥満。無排卵月経でエストロゲン（プロゲステロン無し）で内膜増殖(CAH)。
- ② 米国で肥満増加とともに子宮内膜癌増加。特に黒人。予防効果は経産、経口避妊薬。
- ③ 内膜癌の8割は類内膜癌で estrogen 過剰、若年、肥満、grade 1-3（腺<固形）に分類。
- ④ 2割は非類内膜癌（漿液性腺癌、明細胞癌、癌肉腫）でホルモン無関係、閉経後発生。
- ⑤ リスク因子は肥満, DM, 多嚢胞性卵巣症候群, HRT（プロゲステロンなし）, ルバテックス。

- ⑥ 内膜癌予防効果があるのは経産、経口避妊薬(数十年有効)、プロゲステロン含有 IUD。
- ⑦ リンチ症候群は内膜癌の3%, ミスマッチ修復系異常, 免疫チェックポイント阻害剤有効。近親者調査。
- ⑧ 予後予測遺伝子: MMR, CTNNB1, TP53（予後不良）, POLE（予後良）, L1CAM
- ⑨ 手術時、子宮頸部に ICG 注入し sentinel lymphnodes を確認。偽陰性率 2.8-4.3%。
- ⑩ stage1 の5年生存率>90%、高中間リスク群は膣近距離照射。

- ⑪ grade 3, 筋層>50%浸潤で全骨盤照射効果? 漿液性腺癌は化学療法+膣近距離照射。
- ⑫ リンパ節転移の場合、放射線に化学療法（パラプラチン+タキソール）併用可否は不明。
- ⑬ 進行癌標準治療: パラプラチン+タキソール, HER2(+): ハセプチン, PR(+): プロゲステロン, MSI-H: キートルーダ

この主著者は MD Anderson Cancer Center 婦人科の女医です。

このがんセンターを調べたところ全米一位の癌専門病院でした。

米国の Best Hospital (入院後 30 日生存、在宅復帰率、患者の評判、患者数、専門家数、ICU、技術力、患者サービス、ナース数、専門家意見) のランキングでなんと 100/100、全米一位なのです。

全米の上位 6 位の癌センターは次の通り、小生聞いたことのないのは 2 番目だけです。

- ① MD Anderson Cancer Center (Houston, TX)
- ② Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York)
- ③ Mayo Clinic (Rochester, MN)
- ④ Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center (Boston, MA)
- ⑤ Cleveland Clinic (Cleveland, OH)
- ⑥ Johns Hopkins Hospital (Baltimore, MD)

そう言えば中学生の頃、1 学年 7 クラスだったのですが運動会の後、学校の文集に小生「残念ながら我がクラスは、6 位入賞はならなかった」と書きました（ビリじゃん）。この総説を一読して非常に驚いたのは「これほど肥満と密接に関連する癌が存在するのか」ということでした。小生、全く知りませんでした。とくに肥満した不妊女性が子宮内膜癌のリスクが高いのです。多産婦はリスクが低くなります。肥満と子宮内膜癌が関連することの教育が必要です。

1. 子宮内膜癌の 57%は肥満。無排卵月経でエストロゲン（プロゲステロン無し）で内膜増殖(CAH)。

妊婦と言えば以前、外来で畳屋さんが「ニンプ」を二人雇っているというので、怪訝に思い「どうしてまた妊婦を二人も？」と尋ねたところ妊婦でなく人夫でした。

また昔、「てなもんや三度笠」という映画があり藤田まことが新選組を訪ね、土方歳三（ひじかたとしぞう）に向かって「こちらがドカタ（土方）さんでっか？」と尋ねて土方が怒り出すシーンがありました。小生、函館を訪れたとき土方歳三の墓参りをしてきました。

米国で子宮内膜癌の 57%は肥満と関係します。他の癌と比較し最も肥満と関係します。

正常 BMI（体重kg÷身長mの2乗）の場合、内膜癌の生涯リスクは3%ですが BMI が 5 増加するごとにリスクは何と 50%増加するのだそうです。

肥満した子宮内膜癌患者は無排卵（anovulatory）のことが多くエストロゲン過剰でプロゲステロンを欠きます。

これにより子宮内膜が前癌状態の complex atypical hyperplasia(CAH)となり初期内膜癌となるのです。

小生、学生時代に習ったこの辺のエストロゲン、プロゲステロンの作用がもはや忘却の彼方 (Long ago, in the galaxy far away. Star Wars) で、また経口避妊薬の理屈も全く解っていなかったなので、調べてみました。NPPV の時、total-face mask(口、鼻、眼を覆うマスク)を自分に着けておもむろに看護師の方を振り返ると気分はもうすっかりダース・ベーダーで、突然「Star Wars」のテーマ音楽が沸き起こってくるような気がします。

まず妊娠の仕組みです。視床下部から GnRH(gonadotropin releasing hormone、性腺刺激ホルモン)が放出され下垂体前葉を刺激、前葉からは二つの性腺刺激ホルモン、即ち FSH（卵胞刺激ホルモン）と LH（黄体形成ホルモン） が分泌されます。

FSH は卵巣に作用して卵胞（卵子を守る袋）を発育させ卵胞からはエストロゲンが分泌されます。この時期は低体温です。エストロゲンは子宮内膜を厚くして妊娠の準備、女性らしい体づくり（乳房発育、丸みのある体）を行います。

ホルモンと言えば研修医の時、内科の医長が静岡ホルモン同好会とかいうのに連れてってくれるというので居酒屋にでも行くのかと思ったら内分泌の勉強会だったのには心の底からがっかりしました。

エストロゲンは日本人女性では平均初経年齢 12 歳 2 か月から増加、第 1 子出産年齢 30.7 歳でピーク、50.5 歳閉経で減少し更年期となります。

なお閉経の定義は無月経が 12 ヶ月続くことです（ちっとも知らなかった）。無月経が 3 ヶ月、月経周期が 42 日以上になると閉経切迫（impending）です。40 歳以下の閉経は早発閉経（premature menopause）と言います。更年期の hot-flash で困っている時は、子宮がある場合はエストロゲン+プロゲステロン併用（内膜増殖、子宮内膜癌を防ぐ）を、子宮がない場合はエストロゲン単独投与で可です。

月経後 2 週間は FSH の刺激が続き卵胞からのエストロゲンが増加、さらに増加すると下垂体への positive feed back により月経後 14 日目に下垂体からの LH（黄体形成ホルモン）分泌が増加し（LH サージ）卵胞から排卵が起こり、残った卵胞は黄体になりこれからプロゲステロンが分泌されます。LH サージがなければ排卵は起こりません。排卵から次の月経までの間（黄体期）はエストロゲンとプロゲステロンが分泌され子宮内膜の質が変わり固い内膜がふかふか軟らかくなります。またプロゲステロンは基礎体温を上昇させ、この黄体期は高体温（+0.3~0.6 度）です。黄体の寿命は 14 日に決まっていますその後は白体に変化します。

排卵 1 週間後からプロゲステロンは減り始め受精卵が着床しなかった場合、厚くなった子宮内膜が剥がれ落ち月経として体外に排出されます。プロゲステロンはエストロゲンに拮抗しプロゲステロンがないと子宮内膜増殖症、腺癌に発展します。子宮内膜はプロゲステロン投与で退行します。

排卵が起こらない場合、卵子は排出されず卵胞も黄体に変化しないので本来の生理は起こりません。しかしエストロゲンにより厚くなった子宮内膜が耐えきれずに剥がれて出血が起こりこれを無排卵月経と言い、この場合生理周期が乱れやすくなります。ということは月経不順の場合、無排卵月経の可能性を考えるということです。

経口避妊薬（OC、oral contraceptive：エストロゲン+プロゲステロン）を飲むと下垂体は自分の卵巣からエストロゲンとプロゲステロンを分泌しなくて良いと判断、その結果脳から分泌される FSH と LH が減少するため卵胞は発育せず排卵も起こりません（そういうことだったのか！！この歳になって初めて知りました）。エストロゲンとプロゲステロンを外から投与して下垂体を騙しているのです。LH サージがなければ排卵は起こらないのです。

経口避妊薬（OC）は1相性と3相性があります。1相性OCはエストロゲンとプロゲステロン両者が一定量入った錠剤を21日内服した後、何も入っていない錠剤を7日内服すると消退出血が起こるものです。

3相性OCは錠剤中のエストロゲンとプロゲステロンの含量が3相に変化します。

まず21日間は、低量エストロゲン+低量プロゲステロンで開始した後、中等量エストロゲン+中等量プロゲステロン、その後高量エストロゲン+低量プロゲステロンとし、最後の1週間は何も入っていない錠剤とします。

小生、研修医の時、最初の2ヶ月回ったのが産婦人科でした。頭位分娩は18例介助しました。普通に内診をしていたので、その後救急外来で急性腹症の婦人に内診をしたところ横にいた外来婦長に「前代未聞です！」と怒られ、そんなに突拍子もないことだったのかと意外でした。

子宮内膜癌のリスク因子は肥満、糖尿病、polycystic ovary syndromeです。

HRT (hormone replaced therapy) でエストロゲンをプロゲステロンなしで使用した場合もリスクが高くなります。

Tamoxifen (ノルバデックス)は乳癌で抗エストロゲン作用がありますが、なんと子宮では向エストロゲン (proestrogenic effect) があり5年以上使用すると子宮内膜癌発生を4倍増やすそうです。

2. 米国で肥満増加とともに子宮内膜癌増加。特に黒人。予防効果は経産、経口避妊薬。

肥満は子宮内膜癌の最も重要なリスク因子です。

米国で肥満者の増加とともに子宮内膜癌（子宮体癌）の罹患率、死亡率が激増しています。

米国の人々が過去数十年の間にどのように体型が変わったのか調べてみました。

1960年代で肥満者は12-13%でした。ところが2000年には30%に増加しました。

この肥満の理由として下記論文では次のような理由を挙げています。

<https://www.brown.edu/Research/Shapiro/pdfs/obesity.pdf>

(Why have Americans become more obese? Journal of Economic Perspectives, Vol 17, Number 3, Summer 2003, p93-118)

米国では数十年前は工場、農場での作業が多かったのに現在は座業が増加しました。

またポテトフライの調理は家庭では皮むきから始まって非常に手間がかかり昔はあまり食べられることはありませんでしたが容易に口にすることができるようになり1977年から94年にかけてポテト消費は実に30%増加しました。やはりこういうジャンクフードの影響は大きいのでしょう。また調理済み料理が簡単に手に入ることで料理時間が減りました。

1960年代には米国の主婦は家事に従事する時間が2時間以上でしたがそれが減り、現在主婦の肥満が増加しています。家内によると30年以上前、子供がいなくても家事は6時間、現在は3-4時間だそうです。我が家でもロボット掃除機を使っており単純労働が減り随分楽になりました。この掃除機がいったいどういう風に家の中を認識して掃除の順序を決めているのか不思議でなりません。実に奇想天外な動きをしますがちゃんと全床面をカバーします。中国製ですが拭き掃除もしてくれます。これを見ると中国のIT技術、監視技術は侮れないとつくづく思います。

2010年、米国の平均BMI（体重kg/身長mの二乗）は男性26.6、女性26でした。

なお健康的BMIは18.5-24.9で肥満は30以上です。

米国でBMI正常者（18.5-24.9）は1960年代に50%、2000年で32-33%に減少しました。

日本では2016年にBMI平均は男性23.8、女性22.6でした。

米国で子宮内膜癌の罹患時平均年齢は63歳ですが1990年から50歳以下で持続的に増加しています。

子宮内膜癌は過去10年とくに黒人女性で激増しましたがこの原因は不明です。

とくに50歳以下の黒人女性では組織学的に侵襲性の高いnonendometrioid tumor（非類内膜腫）であることが多く、高齢でやせた黒人女性はuterine serous cancer（子宮内膜漿液性癌）です。ステージ、組織型を調整しても、黒人で死亡率は最も高く初期ステージの黒人女性は同ステージの白人と較べると死亡率は24%高いのです。

子宮内膜癌予防効果があるのは経産（parity, 多いほど癌発生低下）、経口避妊薬使用（子宮内膜癌を30-40%減らす）で中止した後も予防効果は数十年続きます。

3. 内膜癌の8割は類内膜癌で estrogen 過剰、若年、肥満、grade 1-3（腺<固形）に分類。

子宮内膜癌は子宮内膜表層細胞（lining cell）から発生し大きく2種に分かれます。

エストロゲン過剰や、プロゲステロンなしのエストロゲン単独使用、エストロゲン産生腫瘍（ovarian granulosa-cell tumors）から生ずるのは類内膜癌（endometrioid tumor）です。

FIGO（the International Federation of Gynecology and Obstetrics）systemでは腺組織と固形組織の割合から1-3のgradeに分類します。固形組織が多いほど予後不良です。

- grade1: 固形組織<6%、予後良い。
- grade2: 固形組織6-50%、予後良い。
- grade3: 固形組織>50%、予後は中間から不良。

4. 2割は非類内膜癌（漿液性腺癌、明細胞癌、癌肉腫）でホルモン無関係、閉経後発生。

子宮内膜癌の20%は非類内膜癌（nonendometrioid tumor）でホルモンと無関係で前駆病変は知られていません。閉経後の老人で発生します。

非類内膜癌には次の3つがあります。

- ・子宮内膜漿液性腺癌（endometrial serous carcinoma）
一番多く予後不良。子宮内膜の間質や筋層の浸潤がなくても37%で子宮外病変がある。

- ・明細胞癌（clear-cell carcinoma）上記より予後不良。

- ・癌肉腫（carcinosarcoma: malignant mixed muellerian tumors）
最も悪性。悪性の表皮（carcinomatous）と悪性間葉（sarcomatous）両者の成分がある。再発や転移のパターンはsarcomaよりもcarcinomaを反映。遺伝子分析からは同じ前駆体からcarcinomatousとsarcomatousの成分ができる。

5. リスク因子は肥満, DM, 多嚢胞性卵巣症候群, HRT（プロゲステロンなし）, ノルバデックス。

子宮内膜癌のリスク因子には肥満、糖尿病、polycystic ovary syndromeがあります。HRT (hormone replaced therapy) でエストロゲンをプロゲステロンなしで使用した場合もリスクが高くなります。

なお閉経後10年以上経ってからのHRTはエストロゲンに心血管疾患を起こすリスクがあるので推奨しません。詳しくは下記The Lancetの骨粗鬆症（総説）をご覧ください。

http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/2019/conference_2019_07.pdf

骨粗鬆症（セミナー）The Lancet, Jan. 29, 2019（西伊豆早朝カンファ）

肥満した子宮内膜癌患者は無排卵（anovulatory）のことが多くエストロゲン過剰でプロゲステロンを欠きます。

これにより子宮内膜が前癌状態のcomplex atypical hyperplasia(CAH)となり初期内膜癌となります。子宮摘出に代わる保存治療としては経口プロゲステロン（progestin）かprogestinを含有するIUD（intrauterine device）です。

Tamoxifen（ノルバデックス）は乳癌で抗エストロゲン作用、子宮ではなんと向エストロゲン作用（proestrogenic effect）のある選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM: selective estrogen receptor modulator）で5年以上使用すると子宮内膜癌発生を4倍増やします。

乳癌治療後は定期的に子宮癌の検診を行う必要があります。Tamoxifenは乳癌細胞で乳癌が増殖に必要とするホルモンへのアクセスを阻止します。

Raloxifene (エビスタ) や bazedoxifene(ビビアント)は閉経後骨粗鬆症に使用する SERM ですがエストロゲン受容体を介して骨にはアゴニストとして作用して骨吸収を抑制、子宮・乳房にはアンタゴニストとして作用しエストロゲン製剤の欠点がカバーされます。

なおSERMは、椎体骨折は減らしますが非椎体骨折、大腿骨近位部骨折は減らさないので小生は使ったことはありません。

6. 内膜癌予防効果があるのは経産、経口避妊薬(数十年有効)、プロゲステロン含有 IUD。

逆に子宮内膜癌予防効果があるのは経産 (parity, 多いほど癌発生低下)、経口避妊薬使用 (子宮内膜癌を 30-40%減らす) で中止した後も予防効果は数十年続きます。

経口 progestin(経口プロゲステロン：国内ヒスロン、プロベラ、デュファストン)のメタ解析でCAH (complex atypical hyperplasia) の 65.8%、子宮内膜癌患者の 48.2%で完全な反応がありました。

プロゲステロン含有 IUD12 ヶ月で CAH の 91%、内膜癌の 54%で反応がありました。

高グレードの癌、筋層まで浸潤している場合は保存治療にはならず子宮摘出が標準治療です。

7. リンチ症候群は内膜癌の 3%, ミスマッチ修復系異常, 免疫チェックポイント阻害剤有効。近親者調査。

子宮内膜癌の有名人を検索したところ、カミーユ・グラマー (Camille Grammar) という女優が出てきました。「Real Housewives of Beverly Hills」というドラマの主演女優だそうですが、子宮体癌で子宮摘出しました。母親は卵巣がんでした。カミーユはこの総説の著者のいる MD アンダーソンで治療しました。34歳の時BRCA 1, 2を検査し「リンチ症候群」と診断されました。

リンチ症候群とわかれば子宮摘出が合理的予防策です。

リンチ症候群は常染色体優性遺伝なので性別に関わらず 1/2 (50%) の確率で遺伝します。

カミーユは術後ダンスやウォーキングを始め女性がん財団の依頼で講演をするようになったとのことです。

米国では有名人が癌になるとこのように積極的に社会貢献をする人が多いようです。

リンチ症候群 (Lynch syndrome) は「DNA のミスマッチ修復系」で働く蛋白をコードする遺伝子変異によります。これには MLH (1, 3) と MSH (2, 3, 6)、PMS2 の 6 つがありまとめて MMR(mismatch repair) 遺伝子と呼ばれます。

リンチ症候群の場合は、白血球の DNA から MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 の 4 つと EPCAM 遺伝子 (MSH2 の上流に隣接する遺伝子で MSH2 の発現低下を起こす) を調べます。

もし MSH2、MSH6、PMS2 の欠損がある場合リンチを疑います。

MLH1 欠損がありかつ MLH1 methylation のある場合 sporadic cancer (散发性癌) であり MLH1 methylation がなければリンチです。

ミスマッチ修復系遺伝子変異により子宮内膜癌の生涯リスクは実に 40-60%、発症年齢中央値 48 歳で一般の内膜癌発症年齢 63 歳より若いのです。リンチ症候群は子宮内膜癌の 3%、50 歳以下の子宮内膜癌の 9% でありますので発端者 (proband) がいる場合、その近親者の検索が必要です。

リンチ症候群が起こしやすい癌は大腸癌 (5.5%)、子宮内膜癌 (2.7%)、卵巣がん (1.6%)、その他胃癌、胆道癌、尿管癌、小腸癌、脳・中枢神経系腫瘍、皮脂腺腫瘍、膵癌があります。カミーユは子宮内膜癌でしたが母親が卵巣がんでした。

リンチ症候群だった場合、20-25 歳から 1、2 年毎大腸癌検索、30-35 歳からは子宮・卵巣癌が半年~1 年毎、胃癌 1-2 年毎、胆道・膵臓は 1-2 年毎、尿路は 1-2 年毎の検査が推奨です。

(遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版、金原出版 2016)

このミスマッチリペアとか MSI (microsatellite instability) って何だろうと調べてみました。DNA 複製の際、複製エラーにより本来の DNA と異なった塩基配列 DNA が複製されることがあり (DNA ミスマッチ) これを修復する機能があります。

DNA ミスマッチは特に microsatellite と呼ばれる DNA の 2 塩基 (特に C と G) または 3 塩基の何十、何百の「繰り返し配列」部分で起こりやすく翻訳開始点前のプロモーター領域に多いのです。 カラオケを歌っていてリフレイン (繰り返し) が多いと、

「あれ、何回繰り返ししたっけ？」と判らなくなるようなものです。

意外に RNA ポリメラーゼは間抜けのようです。

DNA の翻訳開始点はアミノ酸のメチオニンを指定するコドン (暗号) の ATG (Adenine-Thymine-Guanine) で、翻訳終了点の終止コドンは TAA, TAG, TGA の 3 つです。

暗号と言えば河野太郎氏が防衛大臣だった時、Twitter で日露戦争、日本海海戦の本物の電文をアップされていて深く感動しました。

例の「敵艦隊見ユトノ警報ニ接シ聯合艦隊ハ直チニ出動、之ヲ撃沈滅セントス。

本日天気晴朗ナレドモ波高シ」の有名な電文です。

大臣だとこんな国宝ものの電文にアクセスできるのですねえ。

1976 年、学生の時、友人と下関から釜山へフェリーで渡り、この海戦のあった付近を航行し感動しました。下関・釜山往復のフェリー代が 8800 円、韓国ではユースホステルを泊まり歩いて 1 周、18 日間で総計 56,937 円でした。しかしこのうち新幹線などの国内移動費 (静岡-下関往復) が 11,732 円で、韓国内だけなら 36,405 円でした。

翻訳開始点より上流にあるプロモーター（勸進元、興行主）とは、細胞が子宮や大腸に分化する際、「場所（子宮、大腸）、時期を決定するゲノム領域」で命令を下す親分です。

土肥金山を見学していたら江戸時代の古文書があり、幹部は親分、坑夫たちは子分と書いてありました。

以前、病院の駐車場で、ヤクザらしい人たちの「親分、こんなところに透析がありますぜ」「おう、そりゃ助かるなあ」という会話を聞いてしまい小生思わず身震いしました。

プロモーター（勸進元）という小生、義経の勸進帳を思い出します。ただ「義経記」では歌舞伎のように石川県小松の安宅（あたく）関所ではなくて富山県の河の渡しの出来事になっています。

安宅は小生、家族旅行で訪れました。そう言えば、義経と弁慶が出会ったのも五条の橋の上でなくて義経記では五条天神宮なのです。

五条天神宮は、昔は大きな神社だったのですが、現在は庭の一部が残るだけです。

義経記では河渡しの平権守（たいらのごんのかみ）に義経一行と見破られ武蔵坊弁慶が義経を打ち据えます。その後、涙ながらに弁慶が義経に謝る感動的場面が以下の文です。

「如意の渡にて義経を弁慶打ち奉る事」（義経記）

武蔵走り寄りて判官の御袂に取り付きて、声を立てて泣く泣く申しけるは

「何時まで君を庇い参らせんとて、現在の主を打ち奉るぞ。冥頭の恐も恐ろしや。

八幡大菩薩も許し給え。浅ましき世の中かな」とて、さしも猛き弁慶が伏し転び泣きければ、

侍ども一つ所に顔を並べて、消え入るように泣き居たり。判官「是も人の為ならず。

斯程まで果報拙き義経に、斯様に志深き面々の、行末までも如何と思へば涙の零（こぼ）るるぞ」

とて、御袖を濡らし給ふ。

DNA ミスマッチを起こす microsatellite は特に Cytosine と Guanine の 繰り返し -C-p-G-p-C-p-G- (p はリン酸) がたくさんあり、繰り返し回数の エラーを起こしやすいのです。

つまり C(cytosine)や G(guanine)が A(adenine)や T(thymine)に誤変換されるのです。

この CpG (Cytosine-phosphate-Guanine) の繰り返し (最低 200 塩基ペアある) 部分を CpG islands (または microsatellite) と言い、この部分が翻訳時不安定なのでこれを microsatellite instability (MSI:マイクロサテライト不安定性)と言います。

昔「夢想花」という歌がありましたが、このリフレイン（繰り返し）を正確に歌える人っているんだろうかと小生ずっと思っていました。You tube で見てください。

・ ・ ・ とんで とんで とんで まわって まわって 回って まわる とんで とんで とんで とんで とんで とんで とんで まわって まわって まわって まわる ・ ・

こういう繰り返しが CpG islands (microsatellite) で、これを歌って間違えるのがマイクロサテライト不安定性 (MSI : microsatellite instability) なのです。よく間違える人が MSI-H(high)、間違えないのが MSI-L(low) です。

この CpG islands はプロモーター領域に多いのです。もし CpG islands に methylation、即ち DNMT (DNA methyl transferase) による メチル基 (CH3) 付加が起こると遺伝子は沈黙します。これを CIMP (CpG island methylator phenotype) と言います。沈黙されるのもまた困るのです。

メチル基付加程度で遺伝子が沈黙するのを エピジェネティック (epigenetic) と言います。Epigenetic とは「DNA 塩基配列の変化を伴わないのに細胞分裂後も継承される遺伝子発現」のことを言います。Epigenetic は「遺伝子を越えて」という意味です。遺伝子が methylation (CH3 付加) で少し修飾されると発現されなくなるのです。

2015 年ノーベル化学賞を受賞したトーマス・リンダールはこの Epigenetic による功績です。家内が大学の同級生達と還暦記念に北欧を旅行してストックホルムのノーベル賞授賞式会場でチョコレートのお土産を買ってきました。金色のノーベル賞のメダルのチョコです。平民 (commoner) にとってはこんなものでも何だか嬉しい。

<https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/lindahl-lecture.pdf>

Tomas Lindahl, The Intrinsic Fragility of DNA、2015 年ノーベル化学賞受賞講演

腫瘍と正常組織の配列を比較して microsatellite (CpG 繰り返し) の長さに差がある状態を microsatellite instability (MSI) と言います。また CpG の余剰塩基配列を切り取り修復する遺伝子をミスマッチ修復 (MMR : mismatch repair) 遺伝子と 言います。

MSI は 5 つ位のマーカーで検出するのですが、2 つ以上のマーカーで検出された場合を MSI-H (high frequency of MSI)、1 つのみなら MSI-L (low frequency of MSI)、いずれのマーカーも陰性なら MSS (microsatellite stable) とします。

Microsatellite を修復する MMR (mismatch repair) 遺伝子の検出には MMR 蛋白を免疫染色で調べます。MMR 遺伝子に異常がなければ proficient MMR (pMMR)、異常があると deficient MMR (dMMR)

と言います。MSI 検査と MMR 蛋白免疫染色の一致率は 90% 以上です。

つまり MSI-H (microsatellite 不安定性が高い) なら dMMR (ミスマッチを修復する酵素が足りない) なのです。

ここで大興奮するのは、MSI-H（マイクロサテライト不安定性高度）の場合、MMR（ミスマッチ修復）機能が低下しますから腫瘍で非同義変異（nonsynonymous mutation、つまり自己でない遺伝子の形成）が起こり、アミノ酸が置換され変異抗原としてHLAに抗原提示されます。

この変異抗原を neoantigen と呼び、これは非自己として認識されるため、組織におけるTh1/細胞傷害性T細胞(CD8)が突然活性化され免疫反応が惹起されます。

免疫反応が惹起されるということはノーベル賞の本庶佑先生が開発した オプジーボ（nivolumab）やキートルーダ（pembrolizumab）などの免疫チェックポイント阻害剤が突然使える状態になることです。

自己に対して使えなかった最新兵器が、癌が変身して他人になったため突然使えるようになるのです。

本庶佑先生とは静岡県医師確保の会議で一緒しました。

丁度、小保方さんの STAP 細胞が話題になっていた頃で、本庶先生に「STAP 細胞って本当でしょうか？」とお聞きしたところ、一言「あんなの嘘ですよ」とのことでした。

細胞傷害性T細胞(CD8)は表面にPD-1（programmed cell death-1）という受容体がありこれで自己か他人の細胞かを判断し、他人なら攻撃します。PD-1は敵を殺す、殺しのライセンスです。

しかし、癌細胞は巧妙にもT細胞の攻撃を逃れるため、殺しのライセンスを封ざるPD-L1（programmed cell death ligand 1）というリガンド（受容体に付く物質）を作ります。

T細胞のPD-1受容体と癌細胞の免罪符、PD-L1リガンドが結合すると「自己細胞」と認識され攻撃が回避されます。

オプジーボは opdivo と綴りますがこの綴りの中の「-pdi-」は殺しのライセンスPD-1のことです。

オプジーボやキートルーダは自身のT細胞のPD-1を封じてT細胞に癌を攻撃させるのです。

味方だと思っていた香港警察がPD-1を封じられて民衆を攻撃するようなものです。

一方、癌細胞側の免罪符、PD-L1を封じる免疫チェックポイント阻害薬は atezolizumab（テセントリク）、durvalumab（イミフィンジ）です。

MSI-H または dMMR の大腸癌は多くはありませんが、キートルーダの効果は極めて良好でした。

MSI-H または CIMP-high の大腸癌は右側大腸癌に多いのです。

小生2年前に stage 2 上行結腸癌の腹腔鏡視下手術を受けました。

大腸癌でこの数年でわかったのは左側大腸癌よりも右側大腸癌の予後が悪いことです。

左右の大腸が胎生学的に異なる（右大腸は中腸由来、左は後腸由来）のは当然ですが、右側大腸癌は BRAF 変異、RAS 変異が多く抗 EGFR 抗体が無効なのです。

大腸癌の8割に上皮成長因子受容体（EGFR）の過剰発現があり抗EGFR抗体、つまり cetuximab

（アベタックス）、panitumumab（ベクテバックス）が有効なのですが BRAF 変異、RAS 変異があると抗EGFR抗体は無効になるのです。

しかし右側大腸癌は MSI-H (マイクロサテライト不安定性が高い) や CIMP-high (メチル基付加する酵素が多い) も多いのです。MSI-H なら切り札の免疫チェックポイント阻害剤が使えますからこれは救いとなります。

2017 年 5 月に FDA (米国食品医薬品局) は MSI (microsatellite instability) または MMR (mismatch repair) 遺伝子変異陽性である全ての固形癌 (特に大腸癌、子宮癌) を対象にキートルーダ (pembrolizumab) を承認しました。

効果が非常に高いことから大規模第 3 相試験を経ずに 臓器横断的な承認となったのです。

日本国内で免疫チェックポイント阻害剤が使えるのは、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫で、子宮内膜癌に対してはまだ承認されていません。しかし極めて高額な薬ですから大規模に使われると国庫財政は壊滅的です。

つくづく難しい問題だなあと感じます (キートルーダ 242,355 円/100 mg)。

8. 予後予測遺伝子：MMR, CTNNB1, TP53 (予後不良), POLE (予後良), L1CAM

TCGA (The Cancer Genome Atlas) は National Cancer Institute による癌の遺伝子レベルの包括的分類です。この遺伝子データには次のようなものが含まれます。

- 全 exome (蛋白合成情報をもつ全ての exon 部分のこと)、なお遺伝子のうち、遺伝情報がコードされている部分が exon、ない部分が intron で転写の際はスプライシングで intron を除きます。
- methylation profiles : epigenetic のメチル基付加です。
- microRNA (miRNA) profile : 21-25 塩基の短い non-coding RNA (ncRNA: タンパク質に翻訳されない部分) で mRNA の翻訳を転写後レベルで抑制。悪性腫瘍を促進したり逆に抑制、細胞老化抑制したりする。
- gene expression analysis,
- reverse-phase protein lysate arrays 等を含む。

しかし TCGA の遺伝子解析を子宮内膜癌で実際に行うことは容易ではなく、より単純化した次のような分子変化の検査が行われ予後予測因子となります。

とくにリンチ症候群の MMR は全ての子宮内膜癌で調べます。

- DNA mismatch-repair deficiency (MMR) 、
- CTNNB1 exon3 mutation、
- TP53 mutation : あると予後不良
P53 overexpression, null expression patterns などは類内膜癌で予後不良。
- POLE 変異は生存率が高い。

治療を決める遺伝子変化にはつぎのようなものがあります。

<類内膜癌での治療決定遺伝子変化>

- ・ PTEN 変異
- ・ P13KCA 変異
- ・ P13KR1 変異
- ・ ARID1A 変異
- ・ KRAS 変異
- ・ CTNNB1 変異
- ・ MMR
- ・ ER expression
- ・ PR expression

<非類内膜癌での治療決定遺伝子変化>

- ・ HER2 過剰表出 (漿液性癌)
- ・ ARID1A 変異 (明細胞癌)

9. 手術時、子宮頸部に ICG 注入し sentinel lymphnodes を確認。偽陰性率 2.8-4.3%。

手術は子宮内膜癌の初期治療でありステージングは術後の病理評価により行います。

多くの患者は肥満し合併症が多いのです。

現在の手術は腹腔鏡視下またはロボット手術で子宮、子宮頸部、卵管、卵巣切除を行いリンパ節評価を行います。最小侵襲手術は開腹術に較べ有意に術後合併症が少ないですが、長期予後は変わりません。

過去には標準的に骨盤、大動脈周囲のリンパ節切除が行われ長時間手術となり出血を起こし、また 30%以上でリンパ浮腫を起こしました。

最近 Indocyanine green dye を子宮頸部に注入して両側の sentinel lymphnodes を肉眼で確認、郭清、病的 staging を行うようになりました。また ICG の入ったリンパ節は赤外線カメラで白く写ります。

術後は FIGO2009 に従って staging を行い TNM (tumor-node-metastasis) system (the American Joint Committee on Cancer) を併用、以下のようにリンパ節メタのサイズ分類も行います。

- ・ Isolated tumor cells : $\leq 0.2\text{mm}$ 、
- ・ micrometastasis : $0.2\text{mm}-2.0\text{mm}$ 、
- ・ macrometastasis : $\geq 2.0\text{mm}$.

FIGO ステージングの詳細は下記をご覧ください。

Endometrial Cancer Stages

American Cancer Society

ICG 注入により 385 例で 86%で最低 1 個の sentinel-node のマッピングが出来、偽陰性率は 2.8%でした。

同様に grade 3 腫瘍や serous type などのハイリスク群を含めたスタディで 89%で最低 1 個の sentinel lymphnode のマッピングができ偽陰性率 4.3%でした。

10. stage1 の 5 年生存率 >90%、高中間リスク群は膣近距離照射。

子宮内膜癌の 75%は FIGO stage 1 (子宮体部から頸部に限局) であり 5 年生存率は 90%を超えます。stage 1 の類内膜癌で grade 1 から 2 の場合、生存率は 97%で補助療法 (adjuvant therapy) は不要です。

Grade というのは病理から下記のように腺組織と固形部分の割合から決めます。

- ・ grade 1 : 固形部分 <6% 予後良好
- ・ grade 2 : 固形部分 6-50% 予後まあ良好
- ・ grade 3 : 固形部分 ≥50% 予後不良

Stage 1 の残りの患者は年齢、grade、組織型、筋層への浸潤、リンパ血管系浸潤などから Low-intermediate-risk, high-intermediate-risk, high-risk subgroups に分類します。

High-intermediate-risk 群に対する補助治療には利益がないので治療は全骨盤放射線療法から膣近距離照射 (vaginal brachytherapy) や surveillance へ de-escalation されるようになりました。

11. grade 3, 筋層 >50%浸潤で全骨盤照射効果？漿液性腺癌は化学療法＋膣近距離照射。

初期ではあっても high-risk、即ち grade 3 で、筋層への 50%以上浸潤 (stage IB) の場合、リンパ血管系浸潤の有無に関わらず再発リスクが高く骨盤照射が行われてきました。

初期、high risk 群での二つのトライアル、GOG249 (the Gynecologic Oncology Group-249) trial と PORTEC-3 (Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Cancer 3) が行われましたがこの亜型に対する骨盤照射に利益はありませんでした。

漿液性腺癌の場合はまだ内膜に限局していても骨盤外転移の可能性が高いので

Stage 1 であっても全身化学療法 (carboplatin, paclitaxel) と vaginal brachytherapy (膣近距離照射治療) が一般に推奨されますが RCT はまだありません。

この治療計画 (regimen) は carcinosarcoma の初期段階でも適応です。

12. リンパ節転移の場合、放射線に化学療法（パラプラチン+タキソール）併用可否は不明。

骨盤内または傍大動脈リンパ節の転移がある場合、局所・遠隔転移の可能性が高いのですが至適補助治療については議論が多い（controversial）ようです。

PORTEC-3 trial では stage 3 で放射線治療と carboplatin（パラプラチン）+paclitaxel（タキソール）の4サイクル投与併用群は、放射線単独群に較べて5年再発フリー率が高かったのです。しかし GOG-258 trial では放射線+4サイクルの carboplatin+paclitaxel 併用群と、6サイクルの carboplatin+paclitaxel 単独群の比較で効果に差はありませんでした。

リンパ節転移陽性の場合、まだ consensus はありませんが、PORTEC-3 で TCGA subtype により p53 変異のある場合、放射線+化学療法群は放射線単独群に較べ再発フリー期間に有意差がありました（59%対36%、P=0.02）。POLE 変異の場合は両者群ともに良好な成績で（100%対97%）de-escalation を考慮してもよいようです。

13. 進行癌標準治療：パラプラチン+タキソール, HER2(+):ハーセプチン, PR(+):プロゲステロン, MSI-H:キートルダ

進行子宮内膜癌の治療には分子学的指標が重要です。

とりわけ Estrogen receptor (ER) と progesterone receptor (PR) の状態、MSI 分析、漿液性癌に対する HER2 (human epidermal growth factor receptor2) が重要 (essential) です。

現在、再発子宮内膜癌に対しては carboplatin（パラプラチン）+paclitaxel（タキソール）が標準治療で progression-free survival 中央値は13カ月、全体生存率37ヶ月です (J Clin Oncol 2020, Sept 29)。

進行、再発子宮癌肉腫の第1選択は carboplatin + paclitaxel です。

「有機化学美術館へようこそ、佐藤健太郎、技術評論社、2007」という本があります。

これにタキソール合成の歴史が書かれていて興奮しました。

タキソールはイチイ（別名アララギ、Taxus cuspidata）の木から抽出され、胃癌、子宮内膜癌、乳癌、卵巣癌などに使われます。小さな赤い実を付け食べることができません（種は有毒）。

以前小生、山形県上山のアララギ（イチイ）派の斎藤茂吉記念館を訪ね短歌集を買いました。茂吉は大正10年から13年にかけてウイーン、ミュンヘン大学医学部に留学しています。大正13年4月18日、ウルムのミュンスター大聖堂で茂吉は「中空（なかぞら）の塔にのぼればドウナウは白くきらひて西よりながる」と詠んでおり小生、学生の時、同じ塔からドウナウ川を見て深く感動しました。

聖徳太子が持っている笏（しゃく）はイチイの木から作られます。仁徳天皇がこの樹に正一位を授けたので「イチイ」と呼ばれたといわれています。小生以前、堺へ行った時、仁徳天皇陵の堀に沿って歩きました。巨大すぎて上空から見ないと形は全くわかりません。ついでに東大阪の司馬遼太郎記念館も見学しました。美しい庭の中に自宅があり、図書館なみの膨大な蔵書にはたまげました。

「竜馬がゆく」の執筆に3000冊の本を購入したといわれています。記念館に4万冊、書斎に2万冊があります。

タキソール（微小管阻害薬）は米国保健省の抗がん剤探索プロジェクトによりイチイの樹皮から発見され1971年に構造が決定し癌に有効であることがすぐわかりました。しかしイチイは成長が極めて遅く（だから木質が硬い）樹皮を剥ぐとすぐ枯れてしまうためタキソールの大量生産ができません。

たった今、近くの山で鹿が鳴きました。最近森林の整備が追い付かず木が生い茂って下草が生えません。

すると鹿の餌が無くなり樹皮を剥いて食べるのです。木の成長点は樹皮の下にありそれより内部は成長しません。樹皮を全周性に剥がれると木は死んでしまい、ますます森林が荒れていきます。西伊豆でも鹿やイノシシが里に出てきて困っています。

有機化学で「全合成」という分野があります。複雑な分子を一から人間の手で一步一步組み立てるのです。

タキソールは構造的に非常にユニークで有機合成化学者の挑戦心をかき立てるに十分でした。タキソールの合成レースには全世界30以上のグループが日本チームも含め参加、有機化学界のオールスターが一堂に会しました。

タキソール合成には最低でも40段階を必要としました。1反応工程の収率が80%で進行したとしても20段階では元の1%に過ぎません。

最終盤に至りトップランナーは第1人者ニコラウ教授と無名のフロリダ州立大ホールトン教授の二人に絞られます。1993年ホールトンがついにタキソールの史上初の全合成を完成し米国化学会誌に投稿しました。しかしわずかに遅れて全合成を達成したニコラウ教授がその論文をNatureに投稿したのです。Natureは論文が審査されてから掲載されるまでが速く、このため発表はニコラウ教授の方が速くなってしまったのです。

この騒ぎはニューズウィークなど一般週刊誌を巻き込むほどでした。

結局ホールトン教授の写真判定勝ちとなりました。ホールトンの全工程の平均収率は93%と驚異的なものでした。

しかしその後、イチイの尖った木の葉からバッカチン III（タキソールの側鎖部分を除いた構造）が大量に得られることがわかりこれに人工的に側鎖を付ければタキソールが得られます。

現在使われているタキソールは全てこの半合成によって供給されています。

しかしタキソール全合成で培われた新手法は化合物の合成に生かされています。

合成手法の発展した現代、タキソールほど難しくて魅力的なターゲットはもはや残っていないと言われます。タキソールとアララギの繋がりが意外でした。

もし膜漿液性腺癌 (serous carcinoma) で HER2 過剰発現 (overexpress) している場合 carboplatin+paclitaxel に trastuzumab(ハーセプチン)を追加することにより progression-free survival が延長します。

HER2 (human epidermal growth factor receptor2) はタンパク質のチロシンキナーゼに ATP が結合すると癌細胞増殖が始まります。ハーセプチンは抗分子標的薬の抗 HER2 抗体で漿液性癌の HER2 受容体と癌細胞増殖因子が結合するのを阻害します。

進行・再発の類内膜癌で grade 1 か 2、ER+、PR+の場合、progesterone が 1961 年以来選択肢です。ただし化学療法対ホルモン治療の RCT はありません。

progestin の単独製剤 (medroxyprogesterone acetate/megestrol acetate) + tamoxifen (ノルバデックス、抗エストロゲン) で 27%が反応しそのうち 53%で効果は 20 カ月継続しました。

最近抗ホルモンと生物学的製剤が類内膜腫に効果のあることがわかりました。

Everolimus(アフィニトール、小分子 mTOR 阻害薬)と letrozole (フェマーラ、アロマターゼ阻害薬)の併用で 32%の反応があり更にこれになぜか metformin を追加すると 28%の反応ですが PR(progesterone receptor)陽性例では 45%でした。

従来 of tamoxifen+megestrol acetate と比較しても同等の効果が得られ血液凝固 (blood clots) のリスクは低かったのです。

aromatase inhibitor の fulvestrant(フェソロデックス、抗エストロゲン薬)と tamoxifen(ノルバデックス、抗エストロゲン薬)併用もあり得ます。

第 2、第 3 選択として腫瘍の DNA mismatch-repair を調べる MSI もターゲット治療に役立ちます。

High-MSI 内膜癌に対して pembrolizumab(キイトルーダ、免疫チェックポイント阻害剤)も第 2 選択です。KEYNOTE-158 study で 49 例の high-MSI 内膜癌に対し pembrolizumab の反応は 57%で 16%は完全に反応し、41%は部分的に反応しました。

再発性の子宮内膜癌の全てに対して MSI を確認すべきです。

高 grade 腫瘍で high-MSI でない場合、multityrosine kinase 拮抗薬の lenvatinib(レンビマ、分子標的薬小分子チロシンキナーゼ阻害薬)と pembrolizumab(キイトルーダ、免疫チェックポイント阻害剤)の併用が最近 FDA で認可されました。単独グループの phase 2 trial で無作為の再発性内膜癌 24 カ月での反応は 40%、そのうち 64.5%は効果は最低 12 ヶ月持続しました。

これらの患者は high MSI でなく uterine serous cancer もありました。

ただし lenvatinib の副作用は重大 (高血圧、出血、肝腎障害、血栓等) であるので注意深い観察が必要である。

performance status 良好の患者で第 2、第 3 選択の治療が失敗した場合の標準治療は bevacizumab (アバズチン、分子標的薬抗 VEGF 抗体) , paclitaxel (タキソール、微小管阻害薬タキサン) , doxorubicin (アドリアシン、トポイソメラーゼ II 阻害薬) です。

それでは子宮内膜癌 (総説、NEJM, Nov. 19, 2020) 最重要点 13 の怒涛の反復です！

- ① 子宮内膜癌の 57%は肥満。無排卵月経でエストロゲン (プロゲステロン無し) で内膜増殖 (CAH)。
- ② 米国で肥満増加とともに子宮内膜癌増加。特に黒人。予防効果は経産、経口避妊薬。
- ③ 内膜癌の 8 割は類内膜癌で estrogen 過剰、若年、肥満、grade 1-3 (腺<固形) に分類。
- ④ 2 割は非類内膜癌 (漿液性腺癌、明細胞癌、癌肉腫) でホルモン無関係、閉経後発生。
- ⑤ リスク因子は肥満, DM, 多嚢胞性卵巣症候群, HRT (プロゲステロンなし) , ルバテックス。

- ⑥ 内膜癌予防効果があるのは経産、経口避妊薬 (数十年有効)、プロゲステロン含有 IUD。
- ⑦ リンチ症候群は内膜癌の 3%、ミスマッチ修復系異常、免疫チェックポイント阻害剤有効。近親者調査。
- ⑧ 予後予測遺伝子 : MMR, CTNNB1, TP53 (予後不良) , POLE (予後良) , L1CAM
- ⑨ 手術時、子宮頸部に ICG 注入し sentinel lymphnodes を確認。偽陰性率 2.8-4.3%。
- ⑩ stage1 の 5 年生存率 >90%、高中間リスク群は膣近距離照射。

- ⑪ grade 3, 筋層 >50% 浸潤で全骨盤照射効果？漿液性腺癌は化学療法 + 膣近距離照射。
- ⑫ リンパ節転移の場合、放射線に化学療法 (パラプラチン + タキソール) 併用可否は不明。
- ⑬ 進行癌標準治療 : パラプラチン + タキソール, HER2 (+) : ハーセプチン, PR (+) : プロゲステロン, MSI-H : キートルーダ