

特集 選択的性ステロイドホルモン受容体修飾薬

選択的エストロゲン受容体修飾薬の骨外作用(3) 子宮内膜

高松 潔／吉丸 真澄／小川 真里子

Summary

選択的エストロゲン受容体修飾薬(selective estrogen receptor modulators ; SERM)は、乳癌や閉経後骨粗鬆症などに対する有用性をもつが、一方で子宮内膜に対しても影響を及ぼすことが知られている。それぞれの正確な機序はまだまだ明らかにはなっていないが、タモキシフェン(tamoxifen ; TAM)は子宮内膜異常を引き起こすことが知られており、子宮内膜癌についてはプラセボと比較して2～7.5倍のリスクになると報告されている。一方、ラロキシフェン(raloxifene ; RLX)は子宮内膜に対しては少なくともニュートラルな作用を示し、バゼドキシフェン(bazedoxifene ; BZA)は子宮内膜保護作用を有している。これらの薬剤の使用時には子宮内膜への作用も考慮しつつ使用することが必要であると考えられる。

Key words

タモキシフェン●ラロキシフェン●バゼドキシフェン
tissue selective estrogen complex(TSEC)
子宮内膜増殖症●子宮内膜癌

Kiyoshi Takamatsu

東京歯科大学市川総合病院産婦人科教授

Masumi Yoshimaru

東京歯科大学市川総合病院産婦人科助教

Mariko Ogawa

東京歯科大学市川総合病院産婦人科准教授

はじめに

選択的エストロゲン受容体修飾薬(selective estrogen receptor modulators ; SERM)とは、組織によりエストロゲン受容体(estrogen receptor ; ER)へのアゴニスト／アンタゴニスト両作用を示す化合物である。いわゆる第一世代SERMであるタモキシフェン(tamoxifen ; TAM)は、1980年代にはすでにER陽性乳癌に対する臨床効果が確立していたが、一方で、子宮に対するエストロゲンアゴニスト作用が最大の問題とされていた。子宮、特に子宮内膜はさまざまなSERMに対して最も影響を受けやすい組織であり、かつ、不正出血や子宮内膜癌などの有害事象を起こしやすい部位であることから、その後、子宮への影響を回避すべく開発が進められてきた。

SERMの効果は、標的臓器におけるER α ・ β の発現状況、ERと結合したときのER-SERM complexの立体構造、coregulatorと呼ばれる転写共役因子の発現と結合の多様性によって決まるといわれている¹⁾。子宮内膜では腺細胞においては増殖期内膜と比較して、ER α は分泌期後期に発現が有意に低下、一方、ER β は分泌期早期・後期ともに発現が有意に低下するものの、閉経後の萎縮内膜を含めてER α ・ β 両方の発現を認めており²⁾、間質細胞においても同様にER α ・ β を発現していることが知られているが³⁾、上記のことからSERMにはクラスエフェクトはなく、それぞれの物質に特有の作用がある。そこで本稿では、わが国において臨床応用されている、乳癌治療薬