

ホルモン

Q&A

〈回答〉

金沢大学医薬保健研究域医学系産科婦人科学特任准教授 小野 政徳

金沢大学医薬保健研究域医学系産科婦人科学教授 藤原 浩

Q₁

乳癌でホルモン治療中の若年女性患者を診察する際に留意すべきことを教えてください。

A₁

日本人女性の乳癌の罹患率は大腸癌や肺癌とともに極めて早いペースで増加しており、閉経前の性成熟期でもこの40年間に3倍から4倍に増加している。このような背景のなか、晩婚化により挙児を希望する生殖年齢の乳癌女性が増え、妊孕能の温存が乳癌治療の重要な課題となっている一方で、ホルモン療法そのものが乳癌女性患者の生殖機能に与える影響も問題になりつつあり、閉経前の患者においてホルモン治療が卵巣を過剰刺激する症例が問題となってきている。

現在、乳癌の主なホルモン療法としては性腺刺激ホルモン放出ホルモン(gonadotropin releasing hormone ; GnRH)アナログ製剤、抗エストロゲン製剤、アロマターゼ阻害薬、プロゲステリン製剤が使用されており、代表的な抗エストロゲン製剤としてタモキシフェンが挙げられる。タモキシフェンは乳腺細胞ではエストロゲンに対して拮抗的に作用し、これが乳癌細胞に対する主な薬理作用の機序とされている一方で、骨や心血管系に対してはエストロゲン様の作用を示すとされている。問題となるのはタモキシフェンが視床下部に対してはエストロゲンに拮抗する作用を有する点であり、この作用は排卵誘発薬として広く用いられているクロミフェンと基本的な機序は同様である。

排卵誘発薬としてのクロミフェンの作用機序を整理すると、クロミフェンは主として視床下部へのエストロゲンの作用をブロックする。これにより負のフィードバック機構を介してGnRHの分泌が促進され、その結果、下垂体からのゴナドトロピンの分泌を亢進し、卵胞発育が誘導されると考えられている。タモキシフェンの場合は卵巣から分泌されるエストロゲンの乳腺細胞に対する作用をブロックするが、骨に対してはアゴニストとして作用する。一方で視床下部ではエストロゲンの作用をブロックするため、理論的には負のフィードバック機構を介してGnRHの分泌、さらにゴナドトロピンの産生を亢進することになり、その結果卵胞発育とエストロゲンの産生亢進をきたし、タモキシフェン自身が産生亢進したエストロゲンの乳腺細胞に対する作用をブロックするという一見矛盾したことが起こると考えられる。

したがって、閉経前の患者にタモキシフェンを投与すると、①タモキシフェンによって視床下部への負のフィードバックが抑制され、②その結果ゴナドトロピンの分泌が亢進して過排卵が誘発され、③排卵後にプロゲステロンが分泌されて月経が発来する、などの一連の過程が引き起こされると推察される(図1)。一方で正のフィードバックも抑制され、その結果黄体形成