婦人ライフステージと乳癌(4)

妊娠授乳期乳癌

木村 道夫 平川 久

東北公済病院外科

1988年1月から1999年9月までに東北公済病院で治療を行った原発乳癌は1,154例で、このうち妊娠授乳期乳癌(PABC)は17例で全体の1.5%とそれほど高い頻度ではなかったが、42歳以下の225例に対しては7.5%と高い割合を占めていた。この42歳以下の非PABC症例を対照として検討した。

触診、マンモグラフィ、超音波はPABC群が非PABC群に較べて高い正診率を示した。腫瘍の大きさ(T)、臨床病期、リンパ節転移の頻度もPABC群で進行した例が多かった。病期期間を見ると、PABC群では3カ月以上の症例が約60%あり、乳癌と診断される時期の遅れが進行癌の多い原因の1つと考えられた。累積生存率、健存率はともに有意にPABC群が低く、再発例では全例が3年以内に死亡しているのが特徴的であった。その中でリンパ節転移のない症例にはほとんど再発したものはなく、早期例の予後は良好なことから、触診だけではなく、マンモグラフィや超音波などの補助診断を積極的に行うことで、早期乳癌の発見につとめ、早期治療を行うことで予後の改善が期待できるものと思われた。

Key words : 乳癌, 妊娠授乳期, 早期診断

はじめに

妊娠授乳期乳癌は、かつては急速な増大と早期の遠隔転移をきたす疾患として非常に悪性度の高いものと考えられていた。しかし最近の年齢や病期をあわせた疫学的研究では、妊娠授乳期乳癌は同年代の乳癌症例と比較してそれほど予後に差はなく、全体として予後が悪くなっているのは、乳癌と診断されるまでの期間や治療が開始されるまでの時期の遅れにより、進行癌が多くなっているためとの報告が増えている。また最近になり、視触診以外の乳房撮影や超音波検査等の補助診断法の発達によって、術前診断が安全かつ正確に行われるようになり、妊娠授乳期でも早期癌の比率が

高くなったことが全体の生存率を向上させる要因になっているものと思われる。

そこで今回、われわれの施設で経験した妊娠授乳期乳癌を同年代の非妊娠授乳期乳癌を対照として比較することで、妊娠授乳期乳癌の特徴について検討した。

1. 対象および方法

授乳期に診断された症例の大部分は妊娠期にすでに存在していた可能性が強く、両者を区別して比較することは困難と考え、今回は妊娠期および授乳期、あるいは断乳後でも出産後1年以内に診断された乳癌症例をまとめて、妊娠授乳期乳癌(pregnancy associated breast cancer; PABC)と定義した。

1988年1月から1999年12月の間に東北公済病院で手術を施行した原発乳癌は1,154例であった。このうち妊娠授乳期乳癌は17例で全体の1.5%と

別冊請求先 : 〒980-0803 仙台市青葉区国分町2-3-

11 東北公済病院外科 木村道夫

E-mail address : michio-kimura@muc.biglobe.ne.jp

それほど高い頻度ではなかったが、妊娠授乳期の最高齢である42歳以下の症例225例に対しては、7.5%とかなり高い割合を占めていた。今回は17例の妊娠授乳期および208例の42歳以下の非妊娠授乳期乳癌について、各種因子を比較検討した。

Estrogen Receptor(ER), Progesterone Receptor(PgR)の測定はEIA法で行い、13 fmol/mg. prot 以上を陽性とした。また累積生存率および健存率の比較にはKaplan Meier法を用いた。

2. 結果

症例の内訳は、妊娠中に発見されたものが2例、授乳期が15例と大部分が授乳期に診断されたものであった。年齢は25歳から42歳、平均34.1歳、20歳代は2例、35歳以上が8例と比較的高年齢に多く分布していた。出産数を見ると、今回の妊娠以前に出産したものが14例、初産が5例であった。

各診断方法による診断率をカテゴリー分類を用いて検討した(図1)。触診ではPABC群はカテゴリー4,5が90%近くを占めており、非PABC群の63%に対して高い正診率であった。マンモグラフィでもPABC群ではカテゴリー4,5が65%で、非PABC群の54%に較べて高い正診率を示していた。超音波診断はそれほど大きな差はなかったが、PABC群の診断率は同年代の非PABC群に比べて同等以上の正診率を示していた。一般にPABC例は妊娠授乳による乳腺の増大のため診断が困難と考えられているが、われわれの施設を受診した時点では進行した症例が多くを占めていたため、診断が容易だったものと思われる。

次に臨床病理学的因子について検討した(図2)。TNM分類による腫瘍(T)についてみると、非PABC群ではT0, T1が40%, T2が47%と両方で全体の90%近くを占めているのに対して、PABC群ではT0, T1が12%のみで、T2が53%, T3以上が全体の25%を占めており、明らかに進行した乳癌の割合が多かった。病期についてみると、非PABC群ではTIS, I期が全体の45%, II期が44%と大部分がII期以下であるのに対し

図1. カテゴリー分類による診断率

て、PABC群ではI期以下は18%にすぎず、II期が35%、特にIII期以上が47%と半数近くを占めており、明らかに進行癌が多くなっていた。組織学的リンパ節転移(n)についても同様で、非PABC群ではn0が70%を占めているのに対してPABC群は41%のみで、転移陽性群の中でもn2, n3をあわせて23%あり、転移が高度な症例の割合が多くなっていた。

図2. PABCと臨床病理学的因子

ER, PgRについてみると、非PABC群の陽性率は各々63.7%, 68.2%であったが、PABC群ではERが46.2%, PgRは30.8%のみが陽性であり、PABC群で明らかにホルモン受容体の陰性例の割合が多くなっていった。

病悩期間について検討した(図3)。非PABC群では1カ月未満が全体の49%, 3カ月未満は68%であったが、PABC群では3カ月未満は41%のみで、約60%が3カ月以上の病悩期間の後に外来

図3. PABCと病悩期間

を受診していた。これらの大部分は、比較的早期に症状を自覚し病院を受診しているにもかかわらず、妊娠授乳期による乳房の硬化として経過観察されたり、乳腺炎の診断で抗生物質や乳房マッサージによる治療が行われた後に来院し、乳癌と診断されたものであった。

PABC症例の治療についてみると、手術術式は乳房切除が大部分で15例、乳房温存手術が1例で、残りの1例は進行癌で手術不能例であった。化学療法は局所進行癌に対して術前動注療法を行ったものが3例、術後補助化学療法が14例に施行されていた。内分泌療法としては卵巣摘出が1例、LH-RH analog 4例、Tamoxifen 7例、MPAが2例に投与されていた。放射線照射は乳房切除後の胸骨傍および鎖骨上窩への予防照射が5例、乳房温存手術後の乳房照射が1例であった。

両群の累積生存率および健存率をみると(図4-A, B), PABC群では生存率、健存率ともに非PABC群に較べて有意に悪く、再発例はいずれも2年以内に再発しており、予後が悪いこととともに、非PABCに較べて早期に再発する症例が多いことが特徴的であった。

3. 症例のまとめ

17例のPABC症例のうちStageⅡ以下は8例あったが(表1-A), リンパ節転移陽性は2例のみで、8例中1例は再発死亡しているが他の7例は生存中である。死亡例の3カ月と非浸潤癌と診断

図 4-A. PBC 症例の累積生存率

図 4-B. PBC 症例の累積健存率

表 1. 症例一覧：(A) Stage II 以下, (B) Stage IIIa 以上

(A) 症例のまとめ

症例	手術時年齢	病悩期間	臨床病期	リンパ節転移	生存期間
A.F	41	0	TIS	(-)	5y 6m
Y.M	31	5m	TIS	n.d.	1y 5m
H.Y	28	10days	I	(+)	8y 8m
M.J	31	3weeks	II	(-)	7y 10m
H.Y	37	3m	II	(-)	2y 0m:+
K.K	37	2weeks	II	(-)	3y 11m
M.Y	33	2m	II	(+)	2y 2m
S.N	36	2weeks	II	(-)	1y 9m

n.d.;リンパ郭清なし
+:死亡症例

(B) 症例のまとめ

症例	手術時年齢	病悩期間	臨床病期	リンパ節転移	生存期間
K.M	31	1m	IIIa	(-)	0y8m:
I.C	42	3m	IIIa	(+)	1y5m:+
M.M	31	1y3m	IIIa	(+)	10y6m
H.A	39	1y6m	IIIa	(+)	2y6m:+
S.Y	32	4m	IIIa	(+)	5y11m
O.K	35	4m	IIIa	(+)	2y1m:+
C.C	37	6m	IIIa	(+)	1y5m
I.T	33	1y4m	IV	(+)	0y7m:+
I.A	25	4m	IV	n.d.	0y2m:+

n.d.;リンパ郭清なし
+:死亡症例

された症例の5カ月を除く6例の病悩期間は、いずれも2カ月以内と短期間であった。一方 Stage IIIa 以上の9例では(表 1-B), リンパ節転移陰性

の1例を除く8例が3カ月以上の病悩期間で、そのうち5例が死亡している。病期の早いものを含めて病悩期間の長いものの大部分は、乳腺炎とし

て抗生物質の投与や乳房のマッサージで経過観察されていたため、診断が遅れたものであった。

4. 考 察

妊娠に関連した癌としては子宮頸癌が最も多く、次が乳癌で3,000妊娠に1例の発現とされている¹⁾。乳癌全体に占める割合は1%前後との報告が多く^{2~4)}、自験例でも全体の1.5%と、他の報告と同程度でそれほど高い頻度ではなかった。ただ42歳以下の比較的若い年代の中では7.5%を占めており、決して少ない頻度ではなかった。

妊娠授乳期乳癌は、かつては非常に予後の悪い疾患で、適切な治療方法のないものと考えられていた。KilgoreはPABC症例の5年生存率は17%⁵⁾、Harringtonは5.7%⁶⁾に過ぎないと報告している。Haagensenらも当初はPABCはincurable diseaseであり乳房切除は行うべきではないと考えていた⁷⁾。しかし近年の病期をあわせたCohort-matched analysisでは、PABC症例は同世代の非PABC例と比較して、同じ病期では生存率に差のないことが報告されている⁸⁾。

Haagensenらも1967年の論文では妊娠授乳期乳癌はやはりdread diseaseであるが、リンパ節転移のない組織学的悪性度の低いものは、非妊娠授乳期乳癌と同程度の生存が期待できると述べている⁹⁾。

今回の症例でもリンパ節転移のないものの予後は決して悪くはなく、早期例では良好な予後が期待できるものと思われる。全体として予後が悪くなっているのは、StageⅢa以上の進行癌が半数以上を占めているためと考えられた。このように進行癌が多くなっているのは、症状を自覚してから乳癌と診断されるまでの期間が非PABCに比較して長く、特に授乳期に発見された症例では乳腺炎の診断で抗生物質の投与や乳房マッサージを長期に行われたため、発赤や浮腫を伴う炎症性乳癌の状態と診断されるものが多くなっていることも関係しているものと思われる。

PABCの診断は妊娠や授乳による乳房そのものの増大によって、一般に困難であると考えられ

ている。われわれの施設を受診した時点では進行例が多いためか、触診、マンモグラフィ、超音波のいずれもPABC例は非PABCに較べて高い診断率を示しており、結果的に診断は容易であった。妊娠授乳期には触診で小さな腫瘍を見つけることは困難で、マンモグラフィもdense breastのために腫瘍陰影を認識できない場合が多い。一方、超音波で腫瘍を描出することはそれほど困難ではなく、妊娠期にもまったく胎児への影響なく行える方法であり、妊娠授乳期に何らかの症状を訴えて受診した場合には積極的に超音波診断を施行し、腫瘍を認めた場合にはfine needle biopsyを行うべきである。またマンモグラフィは前に述べたように腫瘍陰影の描出は難しいが、石灰化については比較的よく描出され、自験例でも石灰化を伴う乳癌が3分の1強を占めていたこともあり、腫瘍や血性乳頭分泌のある症例に関しては、妊娠期でも可能であれば一方向の撮影を行うことで見落としを少なくすることができるものと思われる。

PABCの早期診断については、妊娠期に乳房検診を行うことも必要ではあるが、触診のみで早期に腫瘍を見つけることはかならずしも容易ではない。自験例の解析では、診断の遅れのもっとも大きな原因は、症状を自覚してから癌と診断されるまでの期間が長いと考えられ、症状を訴えて受診した場合には積極的にマンモグラフィや超音波診断を行い、はっきりした診断がつかない場合には注意深く経過観察する必要があると思われる。

PABCの生物学的特性については数多くの考察がなされている。ホルモン受容体の検索ではER、PgRともに非PABC例に較べて陽性率が低いとの報告が多く見られ^{10,11)}、今回の症例も同様の結果であった。ただ自験例では一般に陽性率が低くなるといわれている進行癌が多く、PABCに特徴的な所見であるかどうかについては証明できなかった。

PABCの治療についてはいくつかの問題点が指摘される。手術術式の選択は基本的には非

表 2. PABC 治療上の問題点

妊娠期乳癌治療の問題点

手術術式の選択 化学療法 内分泌療法 放射線照射	自然流産 早産 催奇形性 低体重児 発育遅延(身体、知能) 発癌 不妊 次世代の催奇形性
妊娠の継続	

PABC に準じて行っている。以前は乳房切除が第一選択であったが、最近では乳房温存も非 PABC 例と同じ基準で行っている。ただ、われわれは浸潤癌に対して乳房温存手術を施行した場合には、術後に乳房照射を行うことを原則としているため、妊娠中期までの症例で妊娠を継続する場合には乳房切除を選択することとなる。化学療法も同様で、リンパ節転移陽性で ER, PgR が陰性の症例では、妊娠後期では帝王切開等による早期出産後に化学療法を行い、妊娠早期では相談の上妊娠の中絶を行うこともある。内分泌療法としては、以前はホルモン感受性の有無に関わらず Tamoxifen の投与を行っていたが、最近ではリンパ節転移陽性で ER または PgR 陽性例では LH-RH analog の投与も行っている。

最後に、妊娠授乳期乳癌治療の問題点についてまとめてみた(表 2)。治療方法について問題になるのは主として妊娠期で、手術以外の補助療法を行う上で、妊娠の継続が最も大きな問題となる。妊娠を中絶するにせよ継続するにせよ、本人および家族と十分に話し合ってから方針を決める必要がある。また表の右に示したものは、主として胎児に与える各補助療法の影響をまとめたものである。一般に重度の障害があった場合には自然流産、死産として現れることが多いが、一見正常に分娩しても、児の発育障害、将来の不妊、発癌等の問題については出産の時点では予測がつかず、現在十分に解明されていない部分も多いため、特に妊娠期の治療方針の決定には慎重な検討が必要であ

る。

結 語

妊娠授乳期乳癌症例について検討を行った。全体として病悩期間の長いものが多く進行例が半数以上を占めていたが、早期例の予後は非妊娠授乳期症例と差はなく、早期発見により早期治療を行うことで良好な予後を得ることが期待された。

【文 献】

- 1) Allen HH, Nisker JA: Cancer and Therapy. Therapeutic Guidelines. Mount Kisco, NY, Futura Publishing, 1986, p 4.
- 2) 藤森正雄: 妊娠合併乳癌の取り扱い. 癌の臨床, 16: 589-593, 1970
- 3) 蒔田益二郎, 坂元吾偉, 難波 清, 他: 妊娠授乳期乳癌の病理学的特徴について. 癌の臨床, 36: 39-44, 1990
- 4) 下妻晃二郎, 富永 健, 林 和雄, 他: 妊娠, 授乳期乳癌の検討. 日癌治療会誌, 26: 929-934, 1991
- 5) Kilgore AR: Tumors and tumor-like lesions of the breast association with pregnancy and lactation. Arch Surg, 18: 2079-2098, 1929
- 6) Harrington SW: Carcinoma of the breast. Results of surgical treatment when the carcinoma occurred in the course of pregnancy or lactation and when pregnancy occurred subsequent operation (1910-1933). Ann Surg, 106: 690-700, 1937
- 7) Haagensen CD and Stout AP: Carcinoma of the breast; criteria of operability. Ann Surg, 118: 859-870, 1943
- 8) Zemlickes D, Lishner M, Degendorfer P, et al: Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 166: 781-787, 1992
- 9) Haagensen CD: Cancer of the breast in pregnancy and during lactation. Current Developments. Am J Obstet Gynecol, 98: 141-149, 1967
- 10) 沢野 彰, 木村道夫, 秋元 実, 他: 妊娠, 授乳期乳癌の特徴. 臨床外科, 41: 1311-1315, 1986
- 11) 田中克浩, 園尾博司, 有銘一朗, 他: 当科における妊娠, 授乳期乳癌. 日臨外医会誌, 58: 2289-2294, 1997

Carcinoma of the Breast in Pregnancy and Lactation

Michio Kimura, Hisashi Hirakawa

Department of Surgery, Tohoku Kosai Hospital

From January 1988 to September 1999, a total of 225 patients with primary breast cancer were treated in our hospital. Defining pregnancy-associated breast cancer (PABC) as cancer diagnosed during pregnancy, lactation or 1 year after delivery, 17 patients (7.5%) had PABC and 208 patients younger than 42 years old had non-PABC. The PABC lesions were at stage Tis in 2 cases, I in 1 case, II in 5 cases, IIIa in 7 cases and VI in 2 cases. In 60% of cases, metastatic growth was histologically demonstrated in lymph nodes, and this rate was higher than that for non-PABC.

Diagnostic delay was greater for PABC than for controls. The prognosis of PABC was significantly poorer than that of non-PABC. However, among patients diagnosed as having early-stage PABC (stage I or II), there was no difference in overall survival or disease-free survival compared with the corresponding stage for non-PABC.

These results suggest that the poorer prognosis of PABC is due to a significant delay in diagnosis and treatment.

Key words : pregnancy, lactation, breast cancer