症例

子宮体部筋層への転移病巣から診断された両側乳癌の1例

京都市立病院外科¹⁾, 同放射線科²⁾, 同臨床検査科³⁾, 秋田大学消化器外科⁴⁾, 九州ガンセンター乳腺科⁵⁾

久米 真¹⁾⁴⁾ 中村 吉昭¹⁾⁵⁾ 森本 泰介¹⁾

武田 亮二¹⁾ 早川 克己²⁾ 浦田 洋二³⁾

山本 雄造⁴⁾ 向原 純雄¹⁾

Metastatic Uterine Cancer from Bilateral Breast Cancer : Report of a Case

Makoto KUME¹⁾⁴⁾, Yoshiaki NAKAMURA¹⁾⁵⁾, Taisuke MORIMOTO¹⁾,
Ryoji TAKEDA¹⁾, Katsumi HAYAKAWA²⁾, Yoji URATA³⁾,
Yuzo YAMAMOTO⁴⁾ and Sumio MUKAIHARA¹⁾

Department of Surgery¹⁾, Department of Radiology²⁾,

Department of Laboratory Medicine³⁾, Kyoto City Hospital

⁴⁾Department of Gastroenterological Surgery, Akita University School of Medicine

⁵⁾Department of Breast Oncology, National Kyushu Cancer Center

子宮体部筋層への転移巣を契機として診断された両側乳癌の1例を報告する。症例は47歳、女性。子宮筋腫(悪性腫瘍の疑い)の診断で腹式子宮全摘術, 両側付属器摘出術が施行された。病理組織学的に転移性子宮癌と診断され, 原発病巣精査の結果両側乳癌と判明した。全身化学療法の後, 左乳房切除術, 右乳房部分切除術を施行し, 術後は化学療法と左胸壁, 右温存乳房, 右腋窩に放射線治療を施行したが癌性腹膜炎のため術後22カ月で死亡した。本邦では乳癌の子宮転移は稀とされているが, 最近22年間の日本病理剖検輯報を集計すると乳癌症例の6%に子宮転移を認めることが明らかとなった。従って乳腺は転移性子宮癌の原発臓器として重要と考えられた。

索引用語: 両側乳癌 (breast cancer), 転移性子宮癌 (uterine metastasis)

緒 言

欧米と比較すると, 本邦では骨盤外を原発巣として子宮に転移する癌は胃癌が多く, 乳癌の子宮転移は極めて稀と報告されてきた¹⁾²⁾。しかしながら, 本邦でも乳腺を原発とした転移性子宮癌の報告は近年増加傾向にある³⁾。われわれも子宮体部筋層への転移病巣が契機となって両側乳癌と診断された症例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 47歳, 女性。

主 訴: 下腹部膨満感。

既往歴: 1992年慢性関節リウマチと診断され, 1999年12月まで内服薬を処方された。初経14歳, 結婚23歳, 3子出産(23歳, 25歳, 30歳), 1子死産(29歳), 未閉経。飲酒歴なし, 喫煙歴なし。

家族歴: 父, 糖尿病。母, 高血圧。

現病歴: 2000年3月から左乳房の硬結を自覚したが放置していた。その頃から下腹部の違和感も自覚した。5月から急激に下腹部が膨満し腫瘤を触知するようになり月経血に多量の凝血塊を混じるようになったため, 6月下旬に近医を受診した。腹部超音波検査で巨大子宮筋腫と診断され当院婦

人科に紹介された。同年8月手術目的で入院となった。

入院時現症：身長152cm，体重53kg。全身状態良好。下腹部に小児頭大の腫瘤を触知。

入院時検査所見：貧血あり (RBC $366 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hgb 8.3g/dl, Hct 26.1%)。腫瘍マーカー高値 (CEA 3ng/ml, CA19-9 15U/ml, CA125 75U/ml, CA15-3 251U/ml)，炎症反応陽性，リウマチ反応陽性 (CRP 0.32mg/dl, CH50 52U/ml, RF 246IU/ml, RAPA 1,280倍)。子宮頸部擦過細胞診は異常なし。

骨盤部MRI：T1強調画像では比較的高信号と低信号の混在した腫瘍が存在し，豊富な血流によるflow voidがみられた。T2強調画像では腫瘍は著明な高信号と低信号の混在した不均一な腫瘤として描出され，均一な信号として描出される通常の子宮平滑筋腫とは異なる信号強度を示していた。子宮頂部において筋層が断絶しており，この腫瘍は筋層に浸潤している可能性も疑われたことから癌や肉腫の可能性も否定できないと診断された。

以上より子宮平滑筋腫が最も疑われたが，悪性腫瘍を否定できないという術前診断で婦人科による開腹術が施行された。

婦人科手術所見：子宮は腫大し体部に径約150mmの境界明瞭な硬い腫瘤を形成していた。周囲への浸潤は認めなかった。右卵巣は萎縮し，右卵管に腫瘍様の結節が充満していた。左卵巣周囲に水腫を認めた。子宮平滑筋肉腫の可能性があると判断され，子宮全摘術と両側付属器摘出術が施行された。摘出子宮重量は1,396gであった。

病理組織学的所見：子宮平滑筋腫の結節内に細胞接着性に乏しく異型の強いpolygonalな細胞が索状，びまん性に浸潤，増殖しているのが認められた。この細胞は子宮頸部と右卵管にも浸潤していた。脈管侵襲が著しく，一部に印環細胞も認められたことから転移性の低分化腺癌と考えられた (Fig. 1)。

この結果を受けて消化管のスクリーニング検査が行われたが腫瘍の原発巣は発見されなかった。8月末に，3月から左乳房の硬結，腫脹を自覚していたことが明らかとなったため外科にコンサル

トされた。左乳房に乳頭を中心とした70×80mm大の硬い腫瘤を触知し，左鎖骨上窩および左腋窩にリンパ節腫大を認めた。右乳腺腫瘤は触診では判然としなかった。

乳腺超音波検査：左乳腺内に内部エコーが不均一な腫瘤像を認め，腋窩リンパ節腫脹を伴っていた。右乳腺C領域にも径約10mm大の腫瘤を認めた。両側乳癌と考えられた。

MMG：左E領域を中心に辺縁不明瞭な径50mmの高濃度腫瘤像を認めた。顆粒状の微小石灰化像，乳頭陥凹と皮膚肥厚を伴っていた。右BD領域に辺縁不明瞭で石灰化は伴わない低濃度の放射線不透過性腫瘤像 (径15mm) を認めた。両側乳癌と診断。

左乳房腫瘤の吸引細胞診でClass IV・悪性の疑いと診断されたため，まず術前全身化学療法 DMpC (Doxifluridine 800mg/day, Medroxyprogesterone 800mg/day, Cyclophosphamide 100mg/day) を施行し，10月に左胸筋温存乳房切除術，左腋窩リンパ節郭清，右乳房部分切除術を施行した。

手術所見：左乳房全域が硬く，大胸筋筋膜とともに左乳房を全摘した。左腋窩Iaリンパ節が硬く5～7mm大に多数腫大していた。術中の触診と超音波検査で右乳房C領域に径約10mmの腫瘤を確認したため，これを含めて広範囲に切除した。

病理組織学的所見：Invasive lobular carcinoma, pT3, n1(+)。後の免疫組織学的検索でもestrogen receptor(+), progesterone receptor(-), E-cadherin(-)でinvasive lobular carcinomaに合致する所見であった。治療効果は，左Grade 1a, 右Grade 2であった (Fig. 2)。

術後経過：左胸壁，右温存乳腺，右腋窩の3カ所に合計60Gyの術後放射線照射を行った。11月よりMedroxyprogesteroneとCyclophosphamideの内服を中止し，Doxifluridine 600mg/day単独とした。関節リウマチの治療を兼ねてMethotrexate 4mg/weekを開始して外来通院治療に切替えた。この間に腫瘍マーカーは一旦低下した (CEA 3ng/ml, CA125 15U/ml, CA15-3 24U/ml)。しかし，術後16カ月目に腫瘍マーカーの再上昇を認め (CEA 12ng/ml, CA125 34U/ml, CA15-3 40U/

Fig.1 Histological findings revealed invasion of atypical neoplastic cells into the leiomyoma nodule of the uterus. PAS stain positive signet ring cells were observed in the tumor ((A) PAS×400, (B) HE×200).

Fig.2 Histopathological findings of the breast tumors. (A) right breast, (B) left breast. Both of the breast tumors are consisted of infiltrating lobular carcinoma (HE×200).

a
b

ml), 左鎖骨上窩リンパ節転移と癌性腹膜炎に伴う両側水腎症が出現した。DMpC療法を再開すると共に右鎖骨上窩に放射線照射を追加したが、症状の進行を阻止することができず2002年8月に死亡した。

考 察

骨盤外腫瘍が子宮に転移する頻度は低いと認識されている¹⁾²⁾が、上坊らは子宮頸部腺癌の35%、体部癌の20%が転移性子宮癌であったと報告している⁴⁾。一方、乳癌は肺、肝、骨、脳など広範な臓器に転移するが、乳癌死亡例の剖検結果をまとめた中村、向山らの論文に乳癌の子宮転移は記述されていない⁵⁾⁶⁾。欧米では転移性子宮癌の原発臓器

として大腸と並んで乳腺があげられている⁷⁾。しかし、本邦では乳癌子宮転移の症例報告は少なく、21論文25症例を数えるのみである³⁾。日本人女性における転移性子宮癌の原発巣は胃が多く、大腸、膀胱がこれに続くとしてきた⁴⁾。その理由として日本人に胃癌の発生率が高く乳癌が少ないことと、人種差に基づく転移の特徴が挙げられている²⁾。しかし、その科学的根拠は定かでなく、奥浜、Sugiyamaらは剖検例を検証すると乳癌症例の子宮に転移巣が見つかることは稀ではないと主張している⁸⁾⁹⁾。江川らはかつて本邦では乳癌症例に占めるinvasive lobular carcinomaの頻度が欧米に比べて極端に低かったが疾病構造のいわゆる欧米化に伴って我が国でもその頻度が増していることも子宮転移の頻度に影響する要素としてあげてい

Table 1 Origin of the metastatic uterine cancer

Origin	Malignant neoplasms in female	Uterine metastasis	Rate of uterine metastasis %
Ovary	6650	1340	13.2
Urinary bladder	1968	386	3.8
Stomach	19874	2153	21.2
Colon / rectum	13441	1304	12.8
Lymphatic system	7505	653	6.4
Pancreas	9531	599	5.9
Breast	10632	612	6.0
Uterus	10323	540	5.3
Gallbladder / extra hepatic bile duct	9938	464	4.6
Hematopoietic system	13507	555	5.5
Lung / trachea / bronchus	17150	342	3.4
Liver / intrahepatic bile duct	15680	222	2.2
Total	150735	10158	100.0

る¹⁰⁾。日本病理剖検輯報第24輯(1982年)から45輯(2003年)までの22年間の記録(剖検総数741,646, 女性274,901, 全悪性腫瘍症例数437,788, うち女性150,735)から集計すると、乳癌症例は10,632, 乳癌の子宮転移数は612件(乳癌剖検例の5.8%)であった(**Table 1**)。これは転移性子宮癌全体の6.0%に相当し、骨盤外臓器原発の腫瘍としては胃、結腸、リンパ網内系に次いで高い比率を占める。もちろん臨床の問題を剖検結果から全て論じることではできないが、本症例のような進行乳癌症例、特にinvasive lobular carcinomaの場合は子宮も検索する意義が大きいと考えられる。逆に子宮から腺癌が確認された場合、転移性を考慮し乳腺も検索することが重要と考えられる¹⁰⁾。

卵巣機能が活発な性成熟期の女性では、卵巣は血行性転移を受けやすい臓器であるとされている¹⁰⁾。本症例における転移経路を断定することはできないが、卵巣に転移巣が認められなかったことから、卵巣を介さず直接子宮に血行性転移し、子宮から卵管に病巣が波及した可能性が高いと考えられる。本症例では肝、肺、骨に転移は明らかでなかったが、一般に乳癌の子宮転移は全身への広範な転移の一部を示していることが多いため^{10)~12)}、子宮転移がみつかった場合には全身への転移を視野に入れた合理的治療戦略を必要とする。今後、乳癌の子宮転移例を多く集積した上でさらに研究されるべき課題と考えられた。

乳癌症例の術後adjuvant chemotherapyとして投与されるtamoxifenはそのエストロゲン作用によって子宮内膜癌発症のリスク因子となることが広く知られている¹³⁾。従って乳癌患者のフォローアップには婦人科的検索が不可欠とされている。

一方、原発巣が確定診断される前に不正性器出血を主訴に婦人科も受診する例もあり、婦人科においても乳癌からの転移性子宮癌を念頭に置く必要がある³⁾¹²⁾。しかしながら、転移は子宮筋層や筋腫内に多く、内膜を含まないことが多いため性器出血などの症状を欠きやすいともいわれている¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。さらに、胃癌では間質細胞から分泌されるホルモンによって二次的に月経異常や性器出血を誘発しやすいのに対し、乳癌の転移巣はその様な内分泌的な影響を及ぼしにくいという性格があり¹⁰⁾、このことが転移巣による随伴症状を伴にくい原因ではないかと考えられる。これが剖検における頻度に比して臨床で診断される子宮転移の頻度が低い原因のひとつであろうと思われる。

このように症状が出にくい場合CT・MRIなどの画像診断が重要となる¹⁴⁾。一方、子宮頸腔部スミアで悪性細胞陽性と診断された時その解釈に注意が必要といわれている¹⁶⁾。細胞診で捉えた悪性細胞が血行性・リンパ行性に子宮へ転移した癌病巣を示している場合、骨盤内臓器の癌や腹膜に播種した癌病巣から子宮への直接浸潤を反映している場合のほかに、子宮そのものへの転移・浸潤病巣は存在せず癌性腹膜炎に伴う腹水が卵管を経由して頸管や腔に移行し、その腹水中の癌細胞を検出したにすぎない場合を考慮する必要があるというのである。実際に子宮頸腔部スミアで悪性細胞が確認された症例の約70%にしか病理組織学的な子宮転移を確認できなかったという報告がある¹⁶⁾。他方、スクリーニングという意味では子宮頸腔部細胞診のみでは不十分であり、子宮体部癌も視野に入れた子宮内膜細胞診を並施するとともに全身検索を慎重に進めることが重要と考えられる。

結 語

乳癌の子宮転移は、剖検例でみる限り本邦でも決して稀なものではない。乳癌診療の中で子宮検査は必要不可欠であるが、転移性子宮癌の原発巣として乳腺の重要性を再認識する時、今後は婦人科と乳腺外科の治療連携がさらに重要であると考えられた。

参考文献

- 1) 晴山仁志, 平昌功二, 呉 廬恵他: 子宮転移をきたした乳癌の1例. 産と婦56: 2496-2502, 1989
- 2) 中村正雄, 塚原嘉治, 福田 透他: 子宮筋腫核へ転移を来たした乳癌の1例. 産と婦45: 357-360, 1978
- 3) 勝又健次, 富岡英則, 日馬幹弘他: 乳癌子宮転移の1例. 日外科系連合誌27: 820-823, 2002
- 4) 上坊敏子, 脇田邦夫, 蔵本博行: 転移性子宮癌の臨床知見. 臨婦産34: 305-308, 1980
- 5) 中村卓郎, 坂元吾偉, 北川知行他: 乳癌剖検例135例における臓器転移の検討. 癌の臨29: 1717-1720, 1983
- 6) 向山雄人, 小川一誠, 堀越 昇他: 再発・進行乳癌剖検例100例の転移動態, 死因に関する解析. 乳癌の臨4: 121-126, 1989
- 7) Piura B, Yanai-Inbar I, Rabinovich A, et al: Abnormal uterine bleeding as a presenting sign of metastases to the uterine corpus, cervix and vagina in a breast cancer patient on tamoxifen therapy. Eur J Obst Gynaecol Reprod Biol 83: 57-61, 1999
- 8) 奥浜幸博, 山内和雄, 出口 宝他: 子宮転移をきたした両側乳癌の1例. 琉球医学会誌13: 383-387, 1993
- 9) Sugiyama T, Toyoda N, Nose J, et al: Breast cancer metastatic to uterine leiomyoma: A case report. J Obstet Gynaecol 21: 349-355, 1995
- 10) 江川晴人, 小西郁生, 藤田一之他: 乳癌の女性生殖器官転移6例の臨床的検討. 産婦の進歩46: 219-226, 1994
- 11) 草薙鉄也, 工藤隆一, 山内 修他: 乳癌由来転移性子宮癌の1例. 日臨細胞会誌24: 548-553, 1985
- 12) 宮城悦子, 平原史樹, 五来逸雄他: 子宮内膜吸引細胞診により診断された乳癌由来転移性子宮癌の1例. 日臨細胞会誌31: 1058-1062, 1992
- 13) 橋本歳洋, 山田秀和, 小野次子他: 乳癌術後の子宮悪性病変に関する検討. 臨婦産56: 1172-1175, 2002
- 14) 天野康雄, 松本泰二, 隅崎達夫他: 乳癌子宮転移のCT像. 臨放線37: 569-573, 1992
- 15) Kumar NB, Hart WR: Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers. A Clinicopathological Study of 63 Cases. Cancer 50: 2163-2169, 1982
- 16) 佐藤重美, 高村郁世, 桜庭 厚他: 子宮頸膣部スメアに悪性細胞が出現した子宮外腫瘍症例の検討. 日臨細胞会誌: 842-848, 1988