症 例

術後内分泌療法中にIgA血管炎を合併した82歳乳癌の1例

市立伊丹病院乳腺外科¹⁾, 同 病理診断科²⁾

野 崎 由 夏¹⁾ 三 嶋 千恵子¹⁾ 千 原 陽 子¹⁾

宋 美 紗²⁾ 山 本 正 之¹⁾

症例は82歳、女性。右乳癌の診断で乳房部分切除術とセンチネルリンパ節生検を施行。術後病理学的診断でホルモン受容体陽性であったため、術後内分泌療法としてアナストロゾール（ANA）内服を開始した。内服開始後9カ月、両下腿浮腫、上気道炎症状に続き下肢紫斑、下腹部痛が出現したため、精査加療目的に当院へ入院となった。病歴より血管炎を疑い、下腿紫斑より皮膚生検を行ったところ、IgA、C3の沈着を伴う血管壁の炎症を認め、薬剤性のIgA血管炎と診断した。被疑薬であるANA中止後、速やかに紫斑が消退し始め、CRPも正常化した。現在、内分泌療法をタモキシフェンに変更し、血管炎の再燃なく無再発生存中である。高齢者乳癌において術後ANA内服を契機に発症したIgA血管炎を経験したので、文献的考察を加え報告する。

索引用語：アロマターゼ阻害剤, IgA血管炎, 高齢者乳癌

緒 言

近年、乳癌と診断される高齢者は増加傾向であるが、併存症や臓器機能の点から術後十分な薬物療法が施行できない症例も多い。ホルモン受容体陽性乳癌に対する内分泌療法は、高齢者においても治療による再発抑制効果も認められることから、ガイドライン上も投与が推奨されている¹⁾。閉経後に使用されるアロマターゼ阻害剤（AI）は、骨折・骨粗鬆症に留意すれば比較的安全に使用可能で、高齢者にも広く使用されている。一方、AI投与後の稀な有害事象として様々な自己免疫性疾患発症との関連を示唆する報告も散見されており、高齢者に限らず念頭に置く必要がある。今回、高齢者乳癌において術後アナストロゾール内服を契機に発症したIgA血管炎を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：82歳、女性。

主訴：右乳房腫瘍。

既往歴：高血圧症、脂質異常症、誤嚥性肺炎。

内服薬：アムロジピンベジル酸塩、エルデカルシト

ール、アレンドロン酸ナトリウム、エソメプラゾール、レバミピド。

現病歴：2017年7月下旬より2 cm大の右乳房腫瘍を自覚し、当院当科を受診。針生検にてInvasive ductal carcinomaの診断となり、右乳癌（cT1N0M0, Stage I）に対し右乳房部分切除、センチネルリンパ節生検を施行した。術後診断はInvasive ductal carcinoma, Tubule forming type, Nuclear Grade 1, Histological Grade 1, ER 100%, PgR 50%, HER2 score 1, Ki-67 labeling index：3 %でpT1cN0M0, Stage Iであった。高齢であったがPS良好であり、同年10月より術後内分泌療法としてアナストロゾール（ANA）内服を開始した。開始後早期には特に有害事象は認めなかったが、2018年7月（内服開始後9カ月）に両下肢浮腫を自覚し、近医内科で利尿薬処方を受けていた。8月上旬に咽頭痛、湿性咳嗽があり、続いて8月下旬より両下肢紫斑、下腹部痛、関節痛が出現し、精査加療目的に当院免疫アレルギー内科に入院となった。

現症：意識清明。身長147cm、体重55kg、血圧145/90mmHg、脈拍78回/分、体温37.0℃、SpO₂ 98%。頸部リンパ節腫大なし。呼吸音清、左右差なし。心音整、雑音なし。腹部は平坦、軟で腸蠕動音正常、右下腹部に自発痛あり。両下腿に圧痕を伴う浮腫を認め、浸潤を伴う爪甲大までの触知可能な紫斑が散在してい

2020年3月2日受付 2020年4月15日採用

〈所属施設住所〉

〒664-8540 伊丹市昆陽池1-100

Fig. 1 下腿皮膚所見

- (a) 薬剤中止後2日目。浮腫を伴う下肢両側に触知可能な紫斑が散在。
- (b) (a) の足関節部拡大。
- (c) 薬剤中止後14日目。紫斑消退傾向で一部痂皮化した。
- (d) 薬剤中止後28日目。紫斑は完全に消失した。

た。網状皮疹・皮膚潰瘍なし。足関節に腫脹、疼痛、発赤を認めた (Fig. 1a, b)。

入院時血液検査所見ではCRP上昇を認めるのみで、抗核抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCAはいずれも陰性であった。尿検査所見では蛋白(+)、潜血(±)、顆粒円柱(+)、硝子円柱(+)と軽度の腎炎所見を認めた (Table 1)。画像所見では頸部に～骨盤CT、上部下部内視鏡検査において有意な所見を認めなかった。病歴、検査所見より血管炎を疑い、確定診断のため下腿の皮膚生検を行った。

皮膚生検：H.E.染色では真皮浅層から皮下脂肪組織の血管に白血球核破砕像を伴う炎症とフィブリノイド変性を認めた (Fig. 2a, b)。蛍光抗体法では血管壁へのIgAとIgM、C3cの沈着を認めた (Fig. 2c, d)。

病理学的所見によりIgA血管炎と診断、薬剤性を疑いANA内服を中止した。

入院後経過：ANA中止後、速やかに紫斑が消退・平坦化しはじめ、腹痛も改善した。中止後4日目に尿中顆粒円柱が陰転化、7日目にCRPも正常化した。紫斑は退院した14日目にはほぼ痂皮化しており、28日

Fig. 2 下腿皮膚病理組織学的検査

(a, b) H.E. 染色にて真皮浅層から皮下脂肪の血管に白血球破砕像を伴う炎症とフィブリノイド変性を認めた (a, $\times 40$; b, $\times 400$).

(c, d) 蛍光抗体法で血管壁にIgA (c), C3c (d) の沈着を認めた ($\times 200$).

目に完全に消失した (Fig. 1c, d). 現在は, 内分泌療法をタモキシフェン (TAM) に変更し, 紫斑の再燃なく無再発生存中である.

考 察

近年, 乳癌罹患患者は増加の一途をたどっており, 70歳以上の高齢者乳癌の割合は約30%に上る²⁾. 高齢者は併存症や臓器予備能の観点から十分な標準治療を施行できないこともあり, 治療方針の決定には個々の患者のADLや希望を考慮する必要がある. 高齢者においてはホルモン受容体陽性乳癌の割合が約85%と高く, 術後内分泌療法を検討する機会が多い³⁾. TAM, AI共, 無治療と比較し再発率を有意に改善すると報告されており, ガイドライン上も投与が強く推奨されている¹⁾⁴⁾⁵⁾.

当院において2013年から2017年に根治手術を施行した470例のうち, ガイドライン上薬物療法施行にあたっての高齢者と定義されている70歳以上の乳癌133例について検討を行った. ホルモン陽性乳癌は104例で, このうち74例に内分泌療法 (TAM 11例, AI 63例) を行った. 有害事象による休薬はAI投与中の11例にのみ見られたが (関節痛 4例, 嘔気 3例, 倦怠感 3例, IgA血管炎 1例), AI内での薬剤変更やTAMへの変

更により, 2例を除いて治療継続可能であり, 高齢者においても忍容性良好な治療であった. しかし, AIは本報告でのIgA血管炎の他, 関節リウマチ, Sjögren症候群, 皮膚限局型エリテマトーデス, 自己免疫性肝炎などの自己免疫性疾患発症との関連も報告されており, AIによって変容したホルモン環境の持続が免疫・炎症に何らかの影響を及ぼしていると類推される^{6)~11)}.

今回われわれが経験したIgA血管炎は, かつてHenoch-Schönlein紫斑病として知られており, Chapel Hill分類 (2012) では小血管レベルにおいてIgA1有意の免疫複合体沈着を有する血管炎と定義されている¹²⁾¹³⁾. 明確な病因は未だ明らかでないが, IgA1分子ヒンジ部の糖鎖異常が指摘されており, IgA優位の免疫複合体沈着が皮膚, 消化管などの血管壁を侵すことが発症に関与していると考えられている¹²⁾¹³⁾. 発症のピークは小児であるが, 成人発症は約10%に認められ, 小児と比較して再発率が高く, 半数以上で糸球体腎炎を合併するとされる¹²⁾¹³⁾. 触知可能な紫斑 (100%), 関節痛・関節炎 (60~75%), 腹痛 (50~65%), 腎炎 (20~55%) を四徴とし, しばしば上気道炎が先行する (成人30%)¹²⁾¹³⁾. 確定診断には皮膚生検にお

Table 1 入院時臨床検査所見

血算		生化学		免疫学的検査	
WBC	7,500/ μ l	AST	25IU/L	可溶性IL-2レセプター	64IU/ml
Neut	71.9%	ALT	19IU/L	IgG	1,372mg/dl
Hb	11.3g/dl	ALP	193IU/L	IgA	303mg/dl
PLT	27.3/ μ l	LDH	252IU/L	IgM	157.5mg/dl
凝固機能		TP	6.2IU/L	C3	109.4mg/dl
PT	96%	Alb	2.8g/dl	C4	35.4mg/dl
APTT	33.8秒	T.Bil	0.61mg/dl	ASO	271IU/ml
FDP	19.7 μ g/ml	CPK	239IU/L	RF	5IU/ml
尿検査所見		BUN	14.4mg/dl	抗核抗体価	<40倍
蛋白	+	Cre	0.67mg/dl	抗糸球体基底膜	<2.0U/ml
糖	-	AMY	60IU/L	PR3-ANCA	<1.0U/ml
潜血	±	Na	142mEq/L	MPO-ANCA	<1.0U/ml
顆粒円柱	+	K	3.8mEq/L	抗SS-A/Ro抗体	-
硝子円柱	+	Cl	109mEq/L	抗SS-B抗体	-
		Ca	8.3mg/dl		
		CRP	4.27mg/dl		

Table 2 乳癌内分泌療法中のIgA 血管炎の報告例

症例	年齢	内分泌療法	投与期間(月)	臨床症状	病理組織学的所見	治療	転帰
1 ²⁰⁾	56	TAM	6	紫斑	血管壁へのフィブリノイド沈着, 好中球浸潤	薬剤中止のみ	2週間で軽快
2 ²¹⁾	53	TAM	4	紫斑	血管壁へのフィブリノイド沈着, 好中球・リンパ球浸潤	薬剤中止, ステロイド投与	2週間で軽快
3 ²²⁾	80	EXE	0.3	紫斑	血管壁のフィブリノイド壊死, 肥厚, リンパ球浸潤	薬剤中止, ステロイド投与	1週間で軽快
4 ²³⁾	78	ANA	4	紫斑, 浮腫	血管周囲へのリンパ球浸潤, IgA, IgM沈着	薬剤中止のみ	2週間で軽快
5 ²⁴⁾	67	ANA	10	上気道炎→紫斑, 浮腫	血管周囲への白血球浸潤, IgA沈着	薬剤中止のみ	2週間で軽快
6 ²⁵⁾	55	ANA	13	腹痛, 血尿→紫斑	血管周囲への好中球浸潤, フィブリノイド壊死, IgA沈着	薬剤中止のみ	2週間で軽快
7 (自験例)	82	ANA	9	上気道炎→浮腫, 紫斑, 腹痛, 関節痛	血管壁のフィブリノイド変性, 白血球核破砕像, IgA沈着	薬剤中止のみ	4週間で軽快

TAM, タモキシフェン; EXE, エキセメスタン; ANA, アナストロゾール.

ける真皮小血管壁, あるいは腎生検における糸球体メサンギウム領域のIgAの顆粒状沈着が重要であるが, ヨーロッパリウマチ学会の分類基準では触知可能な紫斑の他, 腹痛・関節痛・腎障害のいずれかが存在すれば, IgA血管炎と診断し治療対象となり得る^{12)~15)}. 治療は安静, 対症療法, 原因物質の回避で, ステロイド投与が行われる場合もある¹²⁾¹³⁾.

誘因としてA群 β 溶血性レンサ球菌等の感染, 白血病・リンパ腫等の悪性腫瘍, サリチル酸・アゾ色素

等の食物の他, 薬物があげられ, こうした抗原刺激によって扁桃やその周囲のリンパ組織で糖鎖不全IgA1抗体が作られることが想定されている¹²⁾¹⁶⁾. 原因薬物として報告されているものはアンピシリン, エリスロマイシンをはじめとした抗生物質, インフリキシマブなどのTNF- α 阻害剤の他, 抗悪性腫瘍剤としてEGFR阻害剤などが多く, 乳癌の内分泌療法を契機とした報告はごく僅かである^{12)13)17)~19)}. 本症例はANA中止後速やかに症状改善したことから, ANAによる

薬剤性IgA血管炎と考えられた。

PubMed, 医学中央雑誌で1990年から2019年を対象に, “vasculitis” “tamoxifen” “aromatase inhibitor” をキーワードとして検索した6例に本症例を加えた7例について検討した (Table 2)^{20)~25)}。7例はすべて閉経後乳癌で, 治療の内訳はTAM 2例, AI 5例であった。これらの報告では内分泌療法により励起されたIgA血管炎はいずれも薬剤中止後速やかに消退していた。2例でのみメチルプレドニン投与も施行されたが, 軽快には薬剤中止が重要な役割を果たしており, Table 2の症例1では, 皮疹消退後2カ月で再度TAM投与を試みたところ数日で紫斑が再燃していることから, 薬剤と血管炎発症への強い関与に矛盾ないと考えられた²⁰⁾。前述の如くIgA血管炎は多様な薬剤を誘因とし発症するが, 薬剤投与から発症までの期間は1~数週間との報告がほとんどである²⁶⁾。一方, Table 2の7例では, 投薬開始から発症までの期間が1例を除き4カ月以上と非常に長期である点が注目される。このような発症までの薬剤投与期間の長さからは, 単純な薬剤抗原への感作に伴うⅢ型アレルギーとは異なる血管炎発症機序が推定される。内分泌療法がIgA血管炎発症に関与する機序は明らかにされていないが, AI投与下では血中エストロゲンが約90%低下した状態に維持されることから²⁷⁾, 治療によってもたらされた低エストロゲン状態の持続が発症に何らかの関与を持つ可能性がある。自己免疫疾患が妊娠期間中に軽快することはよく知られており, マウスを用いた研究では高濃度のエストロゲンは胸腺の萎縮を誘導し炎症性サイトカインの産生を抑制するなど, 炎症・免疫にも深く関与するとされる²⁸⁾²⁹⁾。薬剤性でない小児期からのIgA血管炎が妊娠中やエストロゲン・プロゲステロン補充療法を施行中に軽快したという症例報告もあり興味深い³⁰⁾が, この場合他の性ホルモンの影響もあるため, エストロゲン単独の作用を究明することは困難である³⁰⁾。ANA投与前後で乳癌腫瘍組織の遺伝子発現の変化を検証した研究では, ANA投与後には炎症過程に関わる遺伝子発現が上昇したと報告されており, 内分泌療法後の低エストロゲン状態では好中球活性上昇をはじめとする炎症反応が引き起こされ, 血管炎が惹起されるという機序を考えうる⁶⁾²⁸⁾³¹⁾。しかし, 発症機序については不明な点が多く, 今後の症例集積と基礎研究が望まれる。

結 語

本例ではANAによるIgA血管炎という極めて稀な

有害事象を経験した。高齢者乳癌においても比較的安全に施行しうる内分泌療法であるが, AI投与中に紫斑の出現を認めた場合は, IgA血管炎という稀な有害事象の存在も念頭に置く必要がある。IgA血管炎は重篤な腎障害を起こす可能性もあり, 皮膚生検を含めた精査を行うことが望ましいと考えられた。

なお, 本稿の論旨は第27回日本乳癌学会学術総会 (2019年7月, 東京) において発表した。

謝 辞

本稿作成にあたり免疫学的な助言をいただいた当院免疫アレルギー内科の寺田信医師に深謝の意を表す。

利益相反: なし

文 献

- 1) 日本乳癌学会/編: 乳癌ガイドライン 治療編 2018年版. 金原出版, 東京, 2018, p145-153
- 2) Hori M, Matsuda T, Shibata A, et al: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 884-891
- 3) Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, et al: Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2038-2045
- 4) Davies C, Godwin J, Gray R, et al: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2011; 378: 771-784
- 5) Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al: Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509-518
- 6) Caprioli M, Carrara G, Sakellariou G, et al: Influence of aromatase inhibitors therapy on the occurrence of rheumatoid arthritis in women with breast cancer: result from a large population-based study of Italian Society for Rheumatology. *RMD Open* 2017; 3: e000523
- 7) Zarkavelis G, Kollas A, Kamplatsas E, et al: Aromatase inhibitors induced autoimmune disorders in patients with breast cancer: A review.

- J Adv Res 2016 ; 7 : 719–726
- 8) Yasar Bilge NS, Korkmaz C : Does Aromatase Inhibitors Cause Sjogren's Syndrome and Polyneuropathy? World J Oncol 2014 ; 5 : 181–182
 - 9) Klapko O, Ghoulam E, Jakate S, et al : Anastrozole-induced Autoimmune Hepatitis : A Rare Complication of Breast Cancer Therapy. Anti-cancer Res 2017 ; 37 : 4173–4176
 - 10) Kim YJ, Cohen PR : Anastrozole-Induced Dermatitis : Report of a Woman with an Anastrozole-Associated Dermatoses and a Review of Aromatase Inhibitor-Related Cutaneous Adverse Events. Dermatol Ther (Heidelb) 2020 ; 10 : 221–229
 - 11) Chen JY, Ballou SP : The effect of antiestrogen agents on risk of autoimmune disorders in patients with breast cancer. J Rheumatol 2015 ; 42 : 55–59
 - 12) 川上民裕 : IgA 血管炎 (Henoch-Schönlein). 尾崎承一/編, 別冊医学のあゆみ 血管炎の診断と治療, 医歯薬出版, 東京, 2013, p72–77
 - 13) 川名誠司, 陳 科榮 : 皮膚血管炎. 医学書院, 東京, 2013, p107–114
 - 14) Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al : EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis : Ankara 2008. Part II : Final classification criteria. Ann Rheum Dis 2010 ; 69 : 798–806
 - 15) 血管炎症候群の診療ガイドライン2017年改訂版, (Accessed Feb. 1, 2020, at [http : //www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_isobe_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_isobe_h.pdf))
 - 16) Mitsui H, Shibagaki N, Kawamura T, et al : A clinical study of Henoch-Schönlein Purpura associated with malignancy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009 ; 23 : 394–401
 - 17) 弓場達也, 永田一洋, 塩津伸介他 : Erlotinib 投与後に発症したヘノッホ・シェーンライン紫斑病の1例. 日呼吸会誌 2010 ; 48 : 81–84
 - 18) 西川 潤, 細川 歩, 明石桃子他 : 抗 TNF- α 製剤投与により IgA 血管炎を発症したクローン病の1例. 日消誌 2015 ; 112 : 1852–1857
 - 19) 野里恭子, 森島裕子, 古田淳一他 : ゲフィチニブによる薬疹との鑑別に苦慮した Henoch-Schönlein 紫斑病の1例. 日呼吸会誌 2010 ; 48 : 529–534
 - 20) Drago F, Arditi M, Rebora A : Tamoxifen and purpuric vasculitis. Ann Intern Med 1990 ; 112 : 965–966
 - 21) Candelaria M, Hurtado-Monroy R, Vargas-Viveros P, et al : Tamoxifen-associated vasculitis in a breast cancer patient. World J Surg Oncol 2007 ; 5 : 9
 - 22) Santoro S, Santini M, Pepe CA, et al : Aromatase inhibitor-induced skin adverse reactions : exemestane-related cutaneous vasculitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011 ; 25 : 596–598
 - 23) Shoda H, Inokuma S, Yajima N, et al : Cutaneous vasculitis developed in a patient with breast cancer undergoing aromatase inhibitor treatment. Ann Rheum Dis 2005 ; 64 : 651–652
 - 24) Conti-Beltraminelli M, Pagani O, Ballerini G, et al : Henoch-Schönlein purpura (HSP) during treatment with anastrozole. Ann Oncol 2007 ; 18 : 205–207
 - 25) Pellegrini F, Rossi V, Fassone F, et al : Henoch-Schönlein purpura and aromatase inhibitors. Eur J Dermatol 2009 ; 19 : 519–520
 - 26) Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Hernández JL, et al : Drug-associated cutaneous vasculitis : study of 239 patients from a single referral center. J Rheumatol 2014 ; 41 : 2201–2207
 - 27) 小山博記, 阿部力哉, 富永 健他 : 閉経後乳癌患者におけるアナストロゾール (新規第4世代アロマターゼ阻害剤) の第I相試験. 乳癌の臨 2000 ; 15 : 577–583
 - 28) Ray A, Ficek M : Immunomodulatory effects of anti-estrogenic drugs. Acta Pharm 2012 ; 62 : 141–155
 - 29) Okuyama R, Abo T, Seki S, et al : Estrogen administration activates extrathymic T cell differentiation in the liver. J Exp Med 1992 ; 175 : 661–669
 - 30) Merrill J, Lahita RG : Henoch-Schönlein purpura remitting in pregnancy and during sex steroid therapy. Br J Rheumatol 1994 ; 33 : 586–588
 - 31) Mello-Grand M, Singh V, Ghimenti C, et al : Gene expression profiling and prediction of response to hormonal neoadjuvant treatment with anastrozole in surgically resectable breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010 ; 121 : 399–411

BREAST CANCER WITH IGA VASCULITIS DUE TO ENDOCRINE THERAPY IN AN ELDERLY FEMALE UNDERGOING POSTOPERATIVE—A CASE REPORT—

Yuka NOZAKI¹⁾, Chieko MISHIMA¹⁾, Yoko CHIHARA¹⁾,
Misa SONG²⁾ and Masayuki YAMAMOTO¹⁾Department of Breast Surgery¹⁾ and Diagnostic Pathology²⁾, Itami City Hospital

An 82-year-old Japanese woman was diagnosed with right-sided breast cancer and hence underwent partial mastectomy and sentinel lymph node biopsy. Invasive ductal carcinoma was confirmed histologically, and it was estrogen and progesterone receptor-positive and HER2 negative. She was started on 1 mg of anastrozole (ANA) daily as adjuvant endocrine therapy. Nine months later, she experienced leg edema and symptoms of upper airway inflammation, followed by small purpura in both legs and lower abdominal pain. Skin biopsy revealed fibrinoid degeneration and infiltration of dermal vessels by neutrophils. Immunofluorescence staining revealed immunoglobulin A (IgA) and C3c deposits, consistent with IgA vasculitis. Skin lesions and elevated C-reactive protein levels resolved immediately after drug interruption. Tamoxifen was introduced alternatively, and she did not experience exacerbation of the vasculitis. She was continued on tamoxifen without recurrence.

Key words : aromatase inhibitor, IgA vasculitis, breast cancer of elderly woman