

# 琉球大学学術リポジトリ

## [症例報告]不妊症治療中に発生した乳癌の1例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): breast cancer, infertility, ovulation-inducing agents, IVF-ET 作成者: 国吉, 正一郎, 富田, 秀司, 平良, 薫, 竹島, 義隆, 出口, 宝, 武藤, 良弘, 宮城博子, Kuniyoshi, Shoichiro, Tomita, Shuji, Taira, Kaoru, Takeshima, Yoshitaka, Deguchi, Shigeru, Muto, Yoshihiro, Miyagi, Hiroko メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016115">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016115</a>

## 不妊症治療中に発生した乳癌の1例

国吉正一郎, 富田秀司, 平良 薫, 竹島義隆, 出口 宝, 武藤良弘, 宮城博子\*

琉球大学医学部外科学第一講座

\*同 産科婦人科学講座

(1997年6月20日受付, 1997年9月4日受理)

### Breast cancer in an infertile woman from the use of ovulation-inducing agents: A case report with a brief literature review

Shoichiro Kuniyoshi, Shuji Tomita, Kaoru Taira, Yoshitaka Takeshima,  
Shigeru Deguchi, Yoshihiro Muto and Hiroko Miyagi\*

*First Department of Surgery and \*Department of Obstetrics and  
Gynecology, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, Japan*

#### ABSTRACT

We describe a case of breast cancer in an infertile woman treated with ovulation-inducing agents and in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) for six years. The patient became infertile after her first childbirth. Later, she was referred to our surgical clinic where a diagnosis of left breast tumor was made. Mastectomy and axillary nodal dissection were performed (Auchincloss procedure). Histology showed invasive ductal carcinoma (solid tubular type) and she was diagnosed pathologically stage II. She received radiochemotherapy and is doing well without any recurrence 1.5 years after surgery. Our patient may be the first case report of breast cancer occurrence during the treatment of infertility. The association of breast cancer with treatment of infertility is not clear. *Ryukyu Med. J., 17(2)111~113, 1997*

Key words: breast cancer, infertility, ovulation-inducing agents, IVF-ET

#### はじめに

乳癌の発生には性ホルモン等の内分泌環境が深く関わっていると考えられている。特に Estrogen は癌の発生, 成長に強く関与していることが示唆されており, そのメカニズムについて遺伝子レベルでの研究がなされている。今回筆者らは, 6年以上の長期におよぶ排卵誘発剤を含む不妊症治療中の患者に発症した乳癌の一症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

#### 症 例

患者: 41歳, 女性  
主訴: 左乳房腫瘍  
既往歴, 家族歴: 特記事項なし  
妊娠, 分娩歴: 昭和49年から53年の間に4回経妊, 1回経産  
不妊症治療歴: 7年の不妊(卵管閉塞)期間の後, 昭和61年から62年の2年間, 排卵誘発剤による不妊症治療を施行されたが妊娠は成立しなかった。その後3年間治療を中断した後,

平成3年から5年の2年間に再び排卵誘発剤による治療が6回施行された。さらに平成5年から6年の2年間には体外受精5回が試みられ, 5回目に妊娠が成立したが, 胎児は妊娠8週目に子宮内で死亡した。排卵誘発剤および人工受精による不妊症治療は合計6年間施行された。排卵誘発剤として clomifene citrate (CC), human menopausal gonadotropin (HMG) が用いられた。

現病歴: 平成6年6月, 不妊症治療中に左乳房腫瘍を自覚したが放置していた。同年12月, 子宮内胎児死亡が起きた際, 左乳房腫瘍の増大に気付き, 平成7年1月5日に紹介入院した。

入院時現症: 身長156cm, 体重55.5kg。左乳房のAC領域に, 4.0cm大の境界不明瞭で弾性硬の腫瘍を触知したが, 皮膚に dimpling sign は見られなかった。入院時血液検査所見: 血液一般及び生化学検査等に異常値は認めないが, tumor maker の NCC-ST439 が 9.9U/ml (正常値7.0以下) と上昇していた。血中 estradiol 濃度は数回の検査で 936~2269pg/dl (正常値400pg/dl以下) と高値であった。画像所見: Mammographyでは明らかな腫瘍陰影は描出されず, 腫瘍触知部

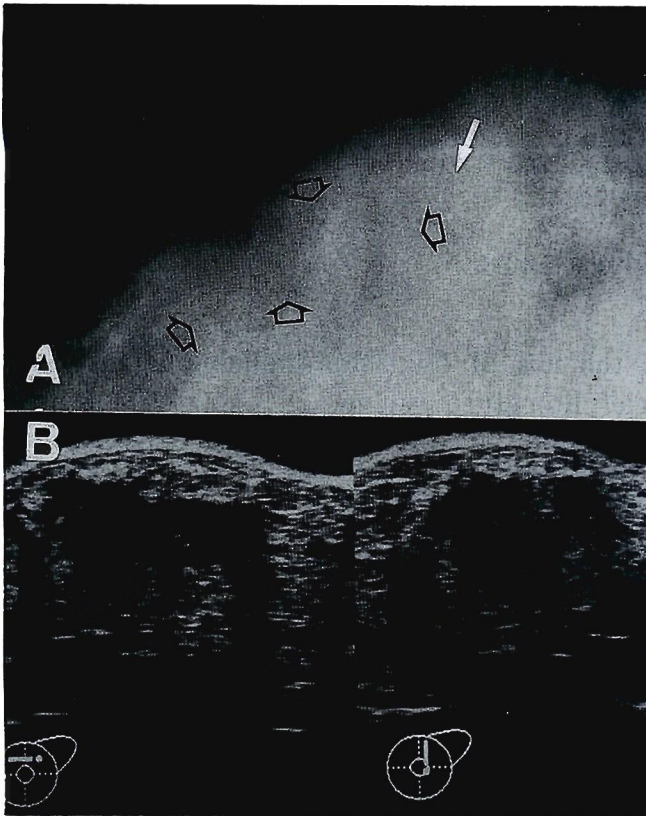


Fig. 1 Mammography of the breast showing faintly outline of the tumor (open arrow heads) and calcification (white arrow) (A). Ultrasonography revealing a heterogeneously hypoechoic mass with irregular margin 4.0 X 1.5 cm in size (B).



Fig. 2 Macro photograph of the tumor on cut surface showing a localized, yellow-white colored tumor (open arrow heads) and calcification (white arrow).

位に一致して微小石灰化像を認めた (Fig. 1, A). 超音波検査では辺縁不整, 境界不明瞭, 内部不均一, 後方エコーの減弱を伴う大きさ4.0×1.5cmの腫瘤像を描写出来た (Fig. 1, B). 平成7年1月5日, 針生検を施行し, 病理組織学的に Invasive ductal carcinoma と診断された. 以上より左乳癌 (T2, N0, M0 Stage II) と診断し, 7年1月27日, 胸筋温存乳房切除術 (Bt+Ax) を施行した. 肉眼所見: 腫瘍の大きさは3.5×2.2

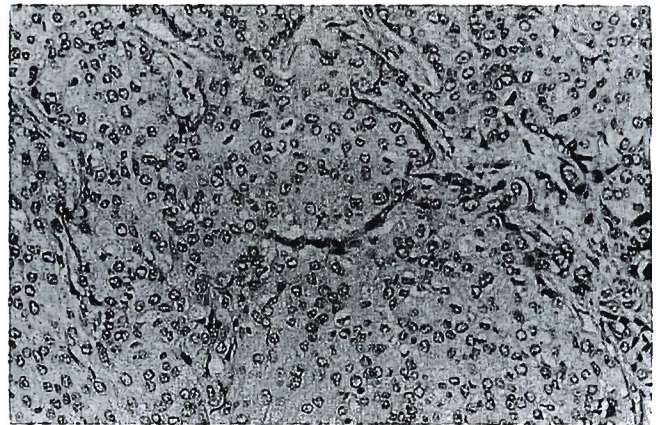


Fig. 3 Microphotograph of the tumor showing solid-tubular carcinoma (HE, X50).

cmで表面不整かつ境界不明瞭であったが, 皮膚および筋膜への浸潤は認められなかった. 断面では, 腫瘤は局限型で, 黄白色調, 充実性であった (Fig. 2).

病理組織所見: 胞巣状の癌細胞がびまん性充実性に増殖していて, Invasive ductal carcinoma (solid-tubular carcinoma) (Fig. 3) と診断された. 病理学的病期は t 2, n 1 β, m0, stage II であった. 癌組織の estrogen receptor (ER) 値は33FMOL/mg (13以下陰性), progesterone receptor (PR) 値は 21 FMO L/mg (10以下陰性) と共に陽性であった.

術後経過: 1a および 1b 群のリンパ節に4個以上の転移を認めたため, 左胸壁から傍胸骨及び左鎖骨上窩に, 合計 50Gy の放射線治療と化学療法 (CMF療法: cyclophosphamide 2800mg, methotrexate 160mg, 5-FU 2000mg) を4週間行った. 合併症もなく術後76日目に退院した. 術後1.5年になるが, 現在再発なく外来通院中である.

## 考 察

自験例のように, 不妊症に対して排卵誘発剤である human menopausal gonadotropin (HMG) や clomifene citrate (CC) の投与, 体外受精-胚移植 (IVF-ET) でも HMG の単剤ないし CC を併用するHMG投与は, 妊娠率の向上のための選択薬となっている<sup>1)</sup>. しかし, 不妊症治療中に乳癌の発生をみた症例の報告はない (Med-line 1990-1996). そこで, 不妊症治療の女性の乳癌リスクに CC と HMG の混合治療が, どのように関与しているかについて考察を試みる.

乳癌のハイリスクグループの要因として未婚, 早い初経年齢, 遅い初産年齢と閉経年齢や, 肥満などが挙げられる<sup>2)</sup>. これらの女性に多く発生することから, 生涯月経回数が多いほど乳癌の発生のリスクが高くなることが推察出来る. 自験例はこれらいずれのハイリスク症例にも該当しなかった.

ホルモン依存性疾患である乳癌は, なかでも estrogen (estradiol) が乳癌の発生になんらかの関与が論じられている. Estrogen の中で, 性ホルモン結合蛋白 (SHBG) に結合していない遊離型 estradiol (E2) の血中濃度が乳癌発生率の高い白人女性において有意に高く<sup>3)</sup>, 前立腺癌に対する estrogen 療法は乳癌が発生しやすく<sup>4)</sup>, 外因性 estrogen 過剰状態において男子乳癌が多数発生したとの報告<sup>5)</sup> などが乳癌と estrogen との関係を示唆する. 生理的排卵期や誘発剤に

よる排卵期には血清 estradiol 値が上昇する。自験例では正常の数倍の高値であった。

乳腺組織は secretory phase で増殖し<sup>6)</sup>, estrogen を含む oral contraceptives<sup>7)</sup> や hormone replacement therapy でも<sup>8)</sup> 乳腺組織が標的組織となっており, 増殖が実証され, この事実が癌の発生につながっていると考えられている。筆者らはこのような症例の乳腺組織の検索を行ったことがない。前述したように乳腺組織の増殖が周知の事と<sup>9)</sup> なり, その結果, 避妊目的の oral contraceptives の服用, 不妊症治療の HMG 療法ないし CC 併用療法および更年期障害の hormone replacement therapy は乳癌発生頻度を増加する可能性が提唱されている。しかし, この問題に対する疫学的実証は乏しい。

ごく最近のコホート研究や症例対照研究では更年期障害の hormone replacement therapy<sup>10,11)</sup> や不妊症に対する CC 療法は<sup>12)</sup> 乳癌のリスクを増大しないとの研究が目につくが, Estrogen 療法と乳癌に関する研究では, 長期投与は乳癌のリスクを高めるとの報告が見られる。乳癌は発生のごく初期ではそのほとんどがエストロゲン依存生である<sup>13)</sup> とされる。ハイリスク症例には該当せず, 癌組織の estrogen receptor (ER) が陽性である自験例は, 排卵誘発剤による長期的で非生理的な高エストロゲン血症の状態が, 乳癌の発生, 発育に関与している可能性も否定できないと考えられる。

Hormone replacement therapy や体外受精-胚移植 (IVF-ET) は登場して日が浅いこともあり, これらの乳癌リスクに対する影響については結論が出ていない。症例数が少なく, 短い調査期間であり, 厳密な統計的分析が成されていないなどのためと考える。今後は, 同様の症例の蓄積検討を行うことが必要と思われる。

## ま と め

症例は41歳の女性で, 卵管閉塞のため不妊症となり, CC と HMG 療法で約6年間排卵誘発および体外受精を合わせて行った後, 乳癌の発生をみた症例を報告した。自験例のような症例の報告はなく, estrogen と乳癌, 不妊症治療と乳癌との関連性について考察した。排卵誘発剤による長期的な高エストロゲン血症の状態は, 乳癌の発生, 発育に関与している可能性も否定できないと考えられた。

## 参考文献

1) 鈴木秋悦 (編): 体外受精-基礎から臨床まで一. pp 24-

- 29, 68-78, メジカルレビュー社, 東京, 1992.
- 2) 富永祐民, 吉田 穰, 高谷 治, 石田常博, 七沢 武, 坂元吾偉, 平山雄廣, 畑 富雄, 村田 紀, 渡辺 昌, 石黒哲生, 加藤育子: 乳癌の high risk group とは. 乳癌の臨床 3: 251-271, 1988.
  - 3) Trichopoulos D., MacMahon B. and Cole P.: Menopause and breast cancer. J. Natl. Cancer Inst. 48: 605-613, 1972.
  - 4) Drelichmann A., Amer M., Pontes E., AL Sarraf M. and Vaikevicius V.K.: Carcinoma of prostate metastasis to breast. Urology 16: 250-255, 1980.
  - 5) 木本誠二: 乳房の外科. 新外科学大系第18巻, PP 287-296, 中山書店, 東京, 1988.
  - 6) Potten C.S., Watson R.J., Williams G.T., Tickle S., Roberts S.A., Harris M. and Howell A.: The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. Br. J. Cancer 58: 163-170, 1988.
  - 7) Anderson T.J., Batterby S., King R.J.B., McPherson K. and Going J.J.: Oral contraceptive use influences resting breast proliferation. Hum. Pathol. 20: 1139-1144, 1989.
  - 8) Goin J.J., Anderson, T.J., Battersby, S. and Macintyre C.C.A.: Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles. Am. J. Pathol. 130: 193-204, 1988.
  - 9) 荻野雅弘, 鹿島敦子, 大江英一, 大川とみ: 乳癌とホルモン. 産科と婦人科 43: 331-337, 1994
  - 10) Bergkvist L., Adami H-O., Person I., Hoover R. and Schairer C.: The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. N. Engl. J. Med. 321: 293-297, 1989.
  - 11) Stanford J.L., Weiss N.S., Voigt L.F., Dailing J.R., Habel L.A. and Rossing M.A.: Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. J.A.M.A. 274: 137-142, 1995.
  - 12) Rossing M.R., Daling J.R., Weiss N.S., Moore D.E. and Self S.G.: Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. Gynecol. Oncol. 60: 3-7, 1996.
  - 13) 野口眞三郎, 小山博記: エストロゲンによる乳癌増殖促進機構. 成人病, 30: 155-161, 1990.