

## 乳癌検診における甲状腺同時検診の意義

片岡 健<sup>1)</sup> 後藤 孝彦<sup>1)</sup> 岡本 太郎<sup>1)</sup> 貞本 誠治<sup>1)</sup>  
土肥 雪彦<sup>1)</sup> 西亀 正之<sup>2)</sup> 中川 芳明<sup>3)</sup> 河上 巖<sup>3)</sup>

広島大学医学部第2外科<sup>1)</sup>

広島大学医学部保健学科<sup>2)</sup>

広島県健康福祉センター<sup>3)</sup>

乳癌集団検診における甲状腺同時検診の意義について、当教室の甲状腺疾患合併乳癌症例を併せて検討した。広島県集団検診では、1985年より1991年の間にのべ約27万人の30歳以上の女性を対象として、乳癌146人と甲状腺癌56人を発見した。その発見率はそれぞれ0.05%、0.02%であった。発見乳癌および甲状腺症例の平均年齢はいずれも約50歳で、年齢別発生率にも差を認めなかった。一方、広島大学第2外科において1965年から1991年末までに加療した原発性女性乳癌506症例中、診断の得られた甲状腺疾患合併症例は32例、6.3%であった。そのうち特に甲状腺癌および甲状腺機能亢進症がそれぞれ10例と多く見られた。また甲状腺疾患合併群には比較的早期の乳癌が多く、逆に進行例が少ない傾向が見られ、したがってその生存率も非合併群に比して比較的良好であった。

甲状腺疾患と乳癌発生のリスクに関しては依然として未解明な点も多く、また今回、甲状腺機能検査値からは明らかな相違を見出せなかった。しかし乳腺疾患と同様、甲状腺疾患も女性に多い疾病の1つとしてまったく無関係とは言い難く、また重複癌例では乳癌家系や両側乳癌例、被曝例が多いなど両者の発生要因として、共通の内分泌あるいは遺伝・環境因子の関与が示唆された。したがって乳癌検診時に同時に甲状腺の視・触診を行うこと、また甲状腺疾患の既往などを十分聴取することの意義は大いにあるものと考えられた。

Key words : 乳癌検診, 甲状腺疾患, 重複癌, ハイリスク, 予後

### 緒 言

乳癌検診の最終目的は、早期乳癌の発見により乳癌死亡率を減少させることである。したがって、より質の高い検診体制づくりが必要であり、また乳癌ハイリスク・グループの設定など検診対象者を如何に効率良く選別できるかも、今後重要な課題となるであろう<sup>1)</sup>。一方、乳腺および甲状腺ともに異常を認める症例は稀ではなく、検診時にも時に見受ける。しかし両疾患の発生とその因果関係については未だ明確にされていない。

そこで今回、広島県の乳癌集団検診時における甲状腺癌発見状況と、これまで当教室で加療した原発性乳癌症例中、甲状腺疾患合併例を分析することによって、乳腺および甲状腺の同時検診が特に早期乳癌発見の面から、果たして意義のあるものか否かについて検討した。

### 1. 対象および方法

広島県の乳癌集団検診は、昭和52年度より広島県健康福祉センター(旧成人病予防協会)を母体として、県地域保健対策協議会の協力を得て開始された。検診範囲は一部の市町村を除く県内のほぼ全域に及んでいる(但し平成元年からは政令指定都市である広島市の検診は県原爆障害対策協議会に

別冊請求先：〒734 広島市南区霞1-2-3 広島大学医学部第2外科 片岡 健

分割された)。その対象者は30歳以上の女性で、検診医は主として当教室医局員または市町村の開業医が担当した。検診方法は出張方式により、日本対ガン協会の標準方式に従った視・触診で実施している。また昭和60年度からは乳腺・甲状腺の同時検診を開始し、その検診方法はやはり視・触診のみで行っている。

一方、当教室で過去27年間(1965年から1991年)に加療した原発性乳癌506例(男子は除く)のうち、これまでに各種画像診断とともに、組織診または細胞診により確診の得られた甲状腺疾患合併例は32例(6.3%)であり、併せて検討した。

## 2. 結果

### 1) 検診における乳癌・甲状腺癌発見率

広島県乳癌集団検診の実施状況のうち、甲状腺同時検診を開始した昭和60年度以降の乳癌および甲状腺癌発見率を表1に示した。その間の受診者の延べ人数は約27万人であり、そのうち発見乳癌は146症例、その発見率は0.05%であった。同様に甲状腺癌は56例みられ、0.02%の発見率であった。

検診発見乳癌および甲状腺癌の年齢別発生頻度を図1に示した。年齢別には乳癌・甲状腺癌ともに平均約50歳であり、40歳台、50歳台にピークがあるものの、その発生頻度はほぼ同様である。ま

表1. 広島県乳癌集団検診年度別実施状況  
(広島県健康福祉センター関連分のみ)

年度	総受診者数 (人)	乳癌		甲状腺癌	
		症例数 (人)	頻度 (%)	症例数 (人)	頻度 (%)
1985	35,222	8	0.02	11	0.03
1986	38,435	25	0.07	6	0.02
1987	38,573	32	0.08	5	0.01
1988	40,080	17	0.04	6	0.02
1989	39,516	24	0.06	7	0.02
1990	38,142	14	0.04	10	0.03
1991	39,956	26	0.07	11	0.03
計	269,924	146	0.05	56	0.02

たそれぞれの発生年齢は総受診者(平成2年度分)の平均年齢構成にほぼ一致している。なおこのグラフは、年齢別繰返し受診者の割合は考慮していない。したがって、60歳台に受診者の割合に比してその発見率が低くなっているが、これは60歳台で繰返し受診者が多かったためと思われる。

### 2) 乳癌・甲状腺疾患合併例

広島大学第2外科で、過去27年間に初回手術した原発性女性乳癌506例中、乳癌治療前または後に甲状腺疾患を合併した症例を32例(6.3%)認めてい

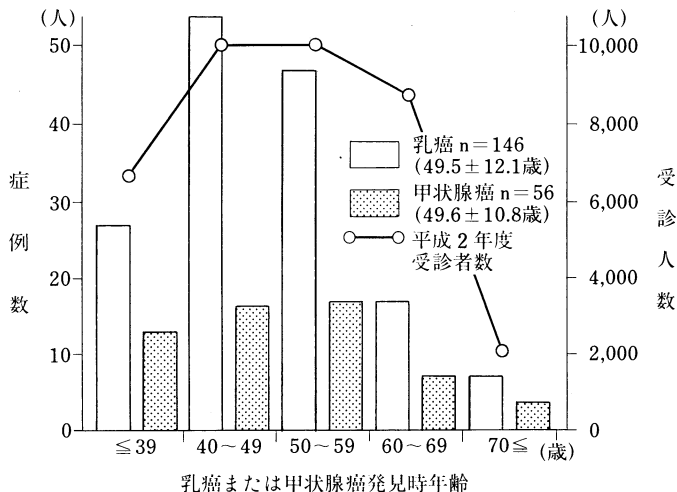


図1. 検診発見乳癌および甲状腺癌の年齢別頻度

表 2. 乳癌症例における甲状腺疾患発生頻度  
(1965-1991年：広島大学第2外科)

原発性乳癌全症例(男子を除く)	506例
甲状腺疾患合併症例*	32(6.3%)
甲状腺癌	10
甲状腺機能亢進症	10
甲状腺腺腫	5
慢性甲状腺炎	5
腺腫様甲状腺腫	2

\*組織診または穿刺吸引細胞診により確診の得られた症例のみ

る(表2)。そのうち甲状腺癌10例, 甲状腺機能亢進症10例が最も多く, 以下, 甲状腺腺腫, 慢性甲状腺炎, 腺腫様甲状腺腫の順となっている。

甲状腺疾患合併乳癌32症例と, 甲状腺疾患を合併しないそれ以外の原発性女性乳癌474例の各背景因子を比較すると(表3), 平均年齢では合併群が非合併群に比べて約3歳高くなっているが, それぞれの年齢分布には差がなかった。また病期別には合併群で Tis や病期 I が若干高率で, 逆に病期 III や IV の進行癌が少なくなっている。したがって累積生存率は合併群でやや良好となっている。

また甲状腺疾患と乳癌の罹患時期を表4に示した。乳癌手術以前から甲状腺疾患に対して治療されている症例が17例と最も多く, 全体の53%を占めている。なお良性疾患は乳癌術後の follow up 中に偶然発見された症例がより多くみられた。次に同期間の乳癌と他臓器重複癌は31例, 6.1%にみられ, 両側乳癌を除けば特に甲状腺癌が最も多く, 以下, 子宮癌, 大腸癌の順となっている(表5)。このうち甲状腺癌との重複癌10例についてみると(表6), 1年以内に手術された同時性2例, 1年以上の異時性8例であり, 同時性の症例 No. 2 は一期同時手術例である。甲状腺癌の組織型では, 濾胞腺癌は1例のみで, 他はすべて乳頭腺癌であった。異時性8例では甲状腺癌の先行が6例と多かった。特に症例 No. 1 から4では術後10年以上の長期間に甲状腺剤を投与されていた。乳癌組織型では非

表 3. 甲状腺疾患を合併した乳癌症例  
(1965-1991年：広島大学第2外科)

	甲状腺疾患 合併乳癌	その他の 乳癌
症例数	32例	474例
平均年齢	52.1歳	49.3歳
臨床病期*		
Tis	4(12.5%)	43(9.1%)
I	9(28.1%)	112(23.6%)
II	15(46.9%)	225(47.5%)
III a+b	4(12.5%)	70(14.7%)
IV	0(0.0%)	24(5.1%)
累積生存率		
5生	85.2%	82.0%
10生	81.4%	74.9%

\*両側乳癌は除く

表 4. 甲状腺疾患合併乳癌の罹患時期

甲状腺疾患	乳癌 手術前	同時	乳癌 手術後	小計
甲状腺癌	6	2	2	10
甲状腺機能亢進症	6	2	2	10
腺腫	1		4	5
慢性甲状腺炎	3		2	5
腺腫様甲状腺腫	1		1	2
合計	17	4	11	32

浸潤癌1例, 他は浸潤癌, 通常型であった。また両側乳癌を2例認め, さらに3親等以内の乳癌家系を保有するもの2例, 3km以内の原爆被爆者は実に半数にみられた。

最近3年間に当教室で手術した乳癌症例に対して, 術前甲状腺機能検査を施行した(図2)。血清 TSH, フリーT<sub>3</sub>, フリーT<sub>4</sub>値では大部分の症例が正常値を示したが, 異常値を示した症例では TSH 高値, フリーT<sub>3</sub>またはフリーT<sub>4</sub>低値を示す甲状腺機能低下の症例が多い傾向がみられた。

### 3. 考案

乳癌の発生や増殖に対して, 各種のホルモンが関与していることは良く知られている。特に性ホルモンに関しては, エストロゲン・レセプター(ER)などを介したホルモン作用機構や, 幾つかの増殖因子などの関与が徐々に解明されつつある<sup>2)</sup>。一方,

表 5. 乳癌と他臓器重複癌症例

原発性乳癌総数	506例
他臓器との重複癌症例*	31(6.1%)
甲状腺	10
子宮	8
結腸・直腸	6
胃	2
皮膚	2
肺	1
卵巣	1
食道	1
両側性乳癌	13(2.6%)

\*Warren&Gates の判定基準(1932年)による

甲状腺ホルモンも性ホルモンの代謝を調節し、乳癌の発育に対して直接的あるいは間接的に影響を及ぼしていると考えられてきたが、未だ不明の点が多い。

甲状腺疾患と乳癌発生に関する臨床的・疫学的論文はこれまでも数多く報告されている。そのなかでも特に甲状腺機能低下症の患者に、乳癌発生のリスクが高いとする報告が多くみられる。Back-

winkel ら<sup>3)</sup>は乳癌患者の18.5%に甲状腺機能低下症を認め、Hoffman ら<sup>4)</sup>も機能低下症患者の2.8%は数年以内に乳癌発生を認めたと論じている。また Itoh ら<sup>5)</sup>は橋本病患者における乳癌発生率は、わが国の成人女性の乳癌罹患率の約5.4倍高率であると述べている。また乳癌患者においては、血清 TSH レベルが上昇しているとの報告もあり、いわゆる視床下部-下垂体-甲状腺系のホルモン動態と乳癌発生のリスクが何らかの関係があると思われる。基礎実験においても、ラットの甲状腺機能低下モデルを用いて、DMBA による乳癌発生率が、正常ラットより有意に高率であったと報告されている<sup>6)</sup>。しかし逆に甲状腺機能低下症において乳癌発生率は決して高くないとの報告<sup>7)</sup>もあり、臨床症例では一定の見解を得ていない。

当教室における乳癌と甲状腺疾患の合併率は6.3%であり、本邦の他の報告<sup>8,9)</sup>より若干高率である。しかし、これは当教室の主な治療対象疾患の偏りや、被爆者が他の報告者より多いなど<sup>10)</sup>のバイアス加わったためと思われる。また合併した甲状腺疾患の中では、甲状腺治療開始時に機能亢進であった症例が最も多くみられるが、治療後にむ

表 6. 乳癌・甲状腺癌の重複癌症例

症例	第 1 癌		発現間隔 (年)	第 2 癌		乳癌家系	被爆歴 (km)	予後(年)	
	部位	組織型		部位	組織型			H3.12末	
同時性									
1	甲状腺	PAC	0.1	乳腺	2a3	—	1.5	健在	1.5
2	甲状腺	PAC	0.0	乳腺	2a2	—	—	健在	1.3
異時性									
1	甲状腺	PAC	12.3	乳腺	2a1	—	1.3	健在	16.6
2*	甲状腺	FAC	16.9	乳腺	2a3	—	—	死亡	2.7
3	甲状腺	PAC	19.6	乳腺	2a2	—	1.5	死亡	3.9
4	甲状腺	PAC	22.7	乳腺	2a3	—	1.2	健在	7.0
5	甲状腺	PAC	6.4	乳腺	2a3	姉	1.5	健在	4.8
6	甲状腺	PAC	3.0	乳腺	1a	—	—	健在	2.2
7*	乳腺	2a1	24.3	甲状腺	PAC	—	—	生存	4.6
8	乳腺	2a1	4.9	甲状腺	PAC	姉	—	生存	11.2

\*両側乳癌症例 PAC:乳頭腺癌 FAC:濾胞腺癌

1a:非浸潤性乳管癌 2a1:浸潤性乳頭腺癌

2a2:浸潤性充実腺癌 2a3:浸潤性硬癌

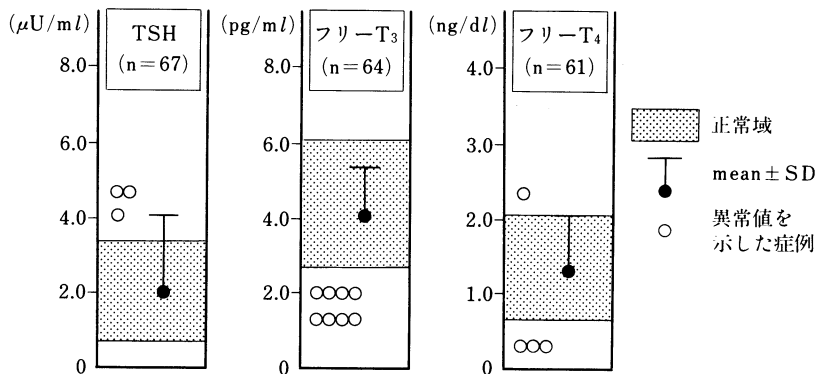


図 2. 乳癌症例における術前甲状腺機能検査データ (1989-1991年: 広島大学第 2 外科)

しろ機能低下となった後に乳癌発生をみた症例が多くみられた。したがって多くの症例が甲状腺剤投与を受けていたために、術前のホルモン検査ではほとんどの症例が euthyroid であった。

甲状腺癌と乳癌とのいわゆる重複癌発生は、その発生機転を考える上で非常に興味深い。Ron ら<sup>11)</sup>は Connecticut Tumor Registry にて甲状腺癌患者の 2.1% (34/1,618) に乳癌発生を、また乳癌患者の 0.06% (24/39,194) に甲状腺癌発生がみられ、それぞれの期待値よりも有意に高率であると報告した。当科における乳癌 506 例中 10 例、2.0% に甲状腺癌発生を認め、また 1971 年から 1984 年の間に当教室で施行した甲状腺癌手術例は 336 例あり、そのうち 2 例 (0.6%) が乳癌発生を認めている<sup>10)</sup>。また重複癌 10 症例のうち、2 例に乳癌の家族歴が、5 例に 3 km 以内の被爆歴があったこと、さらに 2 例に両側乳癌発生を認めたことなどから、特に甲状腺癌・乳癌の重複癌発生には共通のホルモンの影響や遺伝的または環境因子の関与が十分に考えられる。

現在まで甲状腺ホルモンが乳癌の発育や増殖に如何に関与しているかを詳細に検討した論文は少ない。当教室で乳癌術前に甲状腺機能検査を行った症例では、若干甲状腺機能低下を呈する症例がみられたが、他の大部分の症例は euthyroid であり、何ら結論的なことは言えなかった。しかし、甲状

腺ホルモンが性ホルモンの代謝を調節し<sup>12)</sup>、また甲状腺ホルモンの前駆物質であるヨード摂取の多い日本女性において、乳癌発生頻度が欧米に比して低率である事実<sup>13)</sup>などより、甲状腺機能と乳癌発生のリスクが無関係とは思われない。Carbon ら<sup>14)</sup>は T<sub>3</sub>-レセプターが乳癌患者すべてに存在したと報告しているし、Mitra ら<sup>15)</sup>も甲状腺自己抗体の割合は英国と日本の乳癌患者において差がないものの、何らかの相関があると述べている。

最近、ER とその一次構造で homology の高いトリ赤芽球ウィルスの癌遺伝子 v-erb A に対応する c-erb A の cDNA クローンが単離され、これが甲状腺ホルモンレセプター遺伝子であること<sup>16)</sup>が証明されて、ER と甲状腺ホルモンレセプターとの相互作用が示唆された<sup>2)</sup>。またエストロゲンが視床下部-下垂体系に作用して、TSH の分泌を上昇させることも証明されている<sup>17)</sup>。したがって乳癌の発生や増殖に、直接的あるいは間接的に、甲状腺ホルモンが関与している可能性が示唆される。これについては今後さらに検討され、そのメカニズムが解明されるものと思われる。

甲状腺疾患合併乳癌の予後についても、その報告はまちまちで意見の一致をみない。一方で乳癌の予後を判定する上で T<sub>4</sub> や TSH をはじめとする甲状腺機能検査は、その 1 つのパラメーターとして有用とする報告<sup>18)</sup>もある。当教室の症例において

は、合併群で生存率が良好であったが、術直前の甲状腺機能がほとんどの症例で正常であり、また合併群で進行癌が少なく、且つ比較的早期癌の割合が高い傾向がみられた。したがって両群の病期を adjust すれば、ほとんどその生存率に有意差がないものと思われ、甲状腺ホルモン自体が乳癌の予後に如何に影響を及ぼすかを論じることは困難であった。

以上のように、乳癌発生のリスクにおける甲状腺ホルモンの関与は、未だ議論のあるところであるが、諸家の報告や基礎実験結果を考慮すれば、それぞれがまったく無関係とは言い難く、したがって乳癌検診における甲状腺疾患の発見も乳癌発生に対する危険因子の1つとして、十分に考慮すべき項目と考える。

わが国での乳癌集検による癌発見率は、検診対象婦人の約0.1%と報告<sup>19)</sup>され、その成績は1日当たりの検診対象者数や繰返し検診者の割合などに左右され易い。これに対して米国の集検(BCDDP)の乳癌発見率は0.4%と、わが国より遙かに高い頻度である<sup>20)</sup>。これは米国女性が乳癌罹患率が高いことや、基本スクリーニングの手段としてマンモグラフィが導入されていることなどが考えられる。したがって、わが国の検診に関しても視・触診のみで良いか否か、現在ホットな議論が行われているが、一方で乳癌・甲状腺癌の同時検診の重要性も論じられている<sup>21)</sup>ことから、今後は本研究結果なども踏まえて、より精度の高い、より効率的な検診体制が確立されることを望むものである。

## 結 語

以上、乳癌集団検診における甲状腺検診の意義について、当教室の甲状腺合併乳癌症例を併せて検討した。甲状腺疾患と乳癌発生の相関に関しては未解明な部分が多く残されているが、乳癌疾患と同様、甲状腺疾患も女性に多い疾病の1つとしてまったく無関係とは言い難く、また甲状腺疾患合併乳癌で比較的早期乳癌が多く、特に甲状腺癌との重複癌例では遺伝・環境因子の関与が十分に推測された。したがって乳癌検診時に甲状腺の

視・触診を行うとともに、甲状腺疾患の既往などを十分に聴取する意義は大いにあるものと思われた。

本論文の要旨は、第2回日本乳癌検診学会総会(1992年11月12, 13日, 福島市)において発表した。

## 【文 献】

- 1) 阿部力哉, 佐藤寿雄, 吉田弘一, 他: 乳癌の集団検診——早期癌発見の試み. 日外会誌, 86: 941-947, 1985
- 2) 佐藤文三: 乳癌の発生と進展に関する最近の知見——内分泌学の立場から. 臨床科学, 29: 354-360, 1993
- 3) Backwinkel K and Jackson AS: Some features of breast cancer and thyroid deficiency. Cancer, 17: 1174-1176, 1964
- 4) Hoffman DA, McConahey WM, Brinton LA, et al: Breast cancer in hypothyroid women using thyroid supplements. JAMA, 251: 616-619, 1984
- 5) Itoh K and Maruchi N: Breast cancer in patients with Hashimoto's thyroiditis. Lancet, 2: 1119-1121, 1975
- 6) Gorman CA, Becker DV, Greenspan FS, et al: Breast cancer and thyroid therapy. JAMA, 237: 1459-1460, 1977
- 7) Baker DG and Yaffe AH: The influence of thyroid stimulation on the incidence of 3-methylcholanthrene-induced tumors. Cancer Res, 35: 528-530, 1975
- 8) 泉雄 勝, 横江隆夫: 乳癌と甲状腺疾患との関連. 癌の臨床(別冊乳癌の臨床I): 117-122, 1985
- 9) 内田 賢, 篠崎 登, 南雲吉則, 他: 甲状腺疾患を合併した乳癌. 乳癌の臨床, 6: 61-64, 1991
- 10) Kataoka T, Nishiki M, Yamane M, et al: Thyroid disease and breast cancer. Hiroshima J Med Sci, 33: 487-492, 1984
- 11) Ron E, Curtis R, Hoffman DA, et al: Multiple primary breast and thyroid cancer. Br J Cancer, 49: 87-92, 1984
- 12) Kirschner MA: The role of hormones in the etiology of human breast cancer. Cancer, 39: 2716-2726, 1977
- 13) Abe R, Hirosaki A and Kimura M: Pituitary

- thyroid function in patients with breast cancer. *Tohoku J exp Med*, 132 : 231–236, 1980
- 14) Cerbon MA, Pichon MF and Milgram E : Thyroid hormone receptors in human breast cancer. *Cancer Res*, 41 : 4167–4173, 1981
- 15) Mitra I, Perrin J and Kumaoka S : Thyroid and other autoantibodies in British and Japanese women ; An epidemiological study of breast cancer. *Br Med J*, 1 : 257–259, 1976
- 16) Weinberger C, Thompson CC, Ong ES, et al : The *c-erb-A* gene encodes a thyroid hormone receptor. *Nature*, 324 : 641–646, 1986
- 17) De Lean A, Ferland L, Drouin J, et al : Modulation of pituitary thyrotropin releasing hormone receptor levels by estrogens and thyroid hormones. *Endocrinology*, 100 : 1496–1504, 1977
- 18) Macfarlane IA, Robinson EL, Bush H, et al : Thyroid function in patients with benign and malignant breast disease. *Br J Cancer*, 41 : 478–480, 1980
- 19) 第39回乳癌研究会 : 乳癌集団検診の現状と改善案. *日癌治療会誌*, 20 : 149–157, 1985
- 20) Beahrs OH, Shapiro S, Smart C, et al : Report of the Working Group to review the National Cancer Institute—American Cancer Society Breast Cancer Detection Demonstration Projects. *J Natl Cancer Inst*, 62 : 640–709, 1978
- 21) 迫 裕孝, 沖野功次, 阿部 元, 他 : 検診で発見された甲状腺疾患手術症例. *日臨外医会誌*, 53 : 2030–2035, 1992

# Significance of Mass Screening for Simultaneous Thyroid Disease and Breast Cancer

Tsuyoshi Kataoka<sup>1)</sup>, Takahiko Gotoh<sup>1)</sup>, Taro Okamoto<sup>1)</sup>, Seiji Sadamoto<sup>1)</sup>,  
Kiyohiko Dohi<sup>1)</sup>, Masayuki Nishiki<sup>2)</sup>, Yoshiaki Nakagawa<sup>3)</sup>, Iwao Kawakami<sup>3)</sup>

Second Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine<sup>1)</sup>

Faculty of Health Sciences, Hiroshima University School of Medicine<sup>2)</sup>

Health Welfare Center of Hiroshima Prefecture<sup>3)</sup>

Mass screening for thyroid disease simultaneous with breast cancer was started in Hiroshima Prefecture in 1985. A total of 146 cases of breast cancer and 56 cases of thyroid cancer were detected by the mass screening program, the detection rates being 0.05% and 0.02%, respectively.

From 1965 to the end of 1991, 32 (6.3%) cases of breast cancer associated with thyroid disease were found among 506 cases of primary female breast cancer in our department. Of these, 10 patients had thyroid cancer and/or hyperthyroidism, respectively.

The group of patients with both breast cancer and thyroid disease showed a rather early disease stage. Therefore, the cumulative five-year survival rate for patients with breast cancer and thyroid disease was higher than that of patients with breast cancer alone. Although no relationship between thyroid hormones and risk of breast cancer has been demonstrated, the significance of mass screening for thyroid disease combined with that for breast cancer for indicating any cause and effect is clinically indicated, especially for detection of early breast cancer.

**Key words** : mass screening, breast cancer, thyroid disease, multiple primary cancer, high risk, prognosis

---