

症例

膠原病を合併した乳癌症例の検討

石本達郎*¹ 片岡 健*¹ 岡本太郎*¹
 後藤孝彦*¹ 貞本誠治*¹ 西亀正之*¹
 土肥雪彦*¹

Breast Cancer Cases Associated with Collagen Disease: Ishimoto, T., Kataoka, T., Okamoto, T., Gotoh, T., Sadamoto, S., Nishiki, M., Dohi, K. (2nd Dept. of Surgery, Hiroshima Univ. School of Med.) In the past 5 years, we surgically treated for 173 patients with breast cancer. Five of them (2.9%) had a history of collagen vascular disease (CVD). The type of CVD was rheumatoid arthritis in 3 patients, systemic lupus erythematosus (SLE) in 1 and mixed connective tissue disease in 1. Three of these patients had been given immunosuppressive agents before surgery. One patient who was identified as having SLE after breast conservation received radiation therapy without complications.

Key words: Breast cancer, Collagen vascular disease, Conservative surgery, Radiation therapy

Key code: 1749, 80013; 04, 80013.

Jpn. J. Breast Cancer, 8(4): 603~607, 1993.

はじめに

膠原病と悪性腫瘍の合併についてはこれまでも多くの報告があり、とくに多発性筋炎 (PM)、皮膚筋炎 (DM) に合併する固形腫瘍としては本邦でも欧米でも乳癌が上位に報告されている¹⁻³⁾。一方、多発性筋炎や皮膚筋炎以外の膠原病と固形腫瘍の合併については未だ明らかではないが、乳房温存療法を施行する際に強皮症 (PSS)、全身性エリテマトーデス (SLE)、慢性関節リウマチ (RA) に合併した乳癌患者に対する術後照射後の皮膚合併症が問題となりつつある⁴⁻⁶⁾。最近当科で経験した5例の膠原病に合併した乳癌について検討を行ったので、若干の文献的考察を加えて報告する。

対象

過去5年間に当科で経験した乳癌手術症例は173例であり、そのうち膠原病の確診が得られた症例は5例 (2.9%)であった。RA 3例, SLE 1

例, 混合性結合組織病 (MCTD) 1例であり3例にステロイドなどの免疫抑制剤による治療歴を認めた。乳癌の臨床病期分類では Stage I 1例, Stage II 4例でありこれらに対して定型的根治的乳房切除術2例, 非定型的根治的乳房切除術2例, 乳房温存療法1例を施行した。組織型による分類では非浸潤性乳管癌2例, 硬癌2例, 充実腺管癌1例であり, またホルモンレセプターについてはER (+) 2例, PgR (+) 3例であった。乳癌の組織型と膠原病の病型との間に明らかな関連は認めなかった (表1)。これら5例のうちとくに興味深い2症例について症例提示を行う。

症例

症例3: 39歳, 女性。

主訴: 右乳房腫瘤。

家族歴: 母親に慢性関節リウマチがある。

既往歴: 32歳時, 子宮筋腫にて単純子宮全摘術を受ける。

現病歴: 34歳より両手指のレイノー症状が出現し, 次第に手指関節痛を伴うため近医でプロスタグランディン製剤の投与を受けていた。しかし,

*1 広島大学医学部外科学第二教室

表1 膠原病を合併した乳癌症例

(1987.3~1992.3: 広島大第二外科)

症例	年齢	性	合併した膠原病			乳癌**					
			病型	病恸期間	免疫抑制剤*	部位	腫瘍最大径 (cm)	臨床病期分類	術式	病理組織型	ER/PgR
1	54	F	RA	14年間	(-)	Rt-CE	2.2	T2aN0M0	Br+Ax+Mj+Mn	2a2	+/-
2	54	F	RA	2年間	PRED	Rt-A	3.4	T2aN0M0	Br+Ax+Mj+Mn	2a3	+/+
3	39	F	MCTD	5年間	PRED CPM	Rt-CD	2.5	T2aN0M0	Br+Ax	2a3	-/+
4	38	F	SLE	術後発症	(-)	Rt-CD	1.2	Tis	Gl+Ax	1a	-/+
5	54	F	RA	33年間	PRED	Lt-CD	4.5	Tis	Br+Ax	1a	-/-

* PRED: Predonine CPM: Cyclophosphamide ** 乳癌取扱い規約に準じた

症状増悪のため1991年7月当院第二内科に入院、MCTDの診断の下にプレドニゾン40mg/day、シクロホスファミド50mg/dayの経口投与ならびに血漿交換による治療を開始した。同年9月

18日第二内科入院中に右乳房CD領域に3cm大の腫瘤を認め当科紹介、穿刺吸引細胞診でクラスVの診断を得た。

転科時理学的所見: 顔面には蝶形紅斑やヘリオ

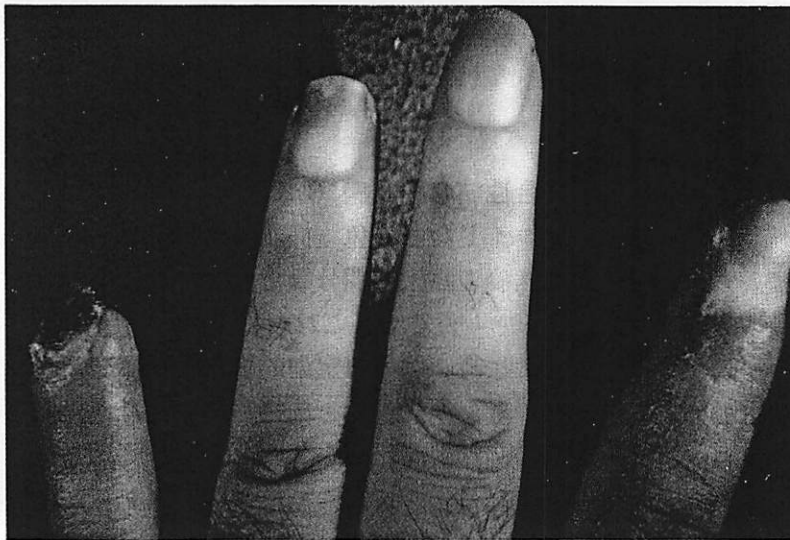


図1 症例3 初診時左手指所見
著しい皮膚の硬化ならびに壊死を認めた。同様の所見が右手指にも見られた。



図2 症例3 初診時両手指サーモグラフィー
指先の皮膚温度は25~26°Cに低下していた。

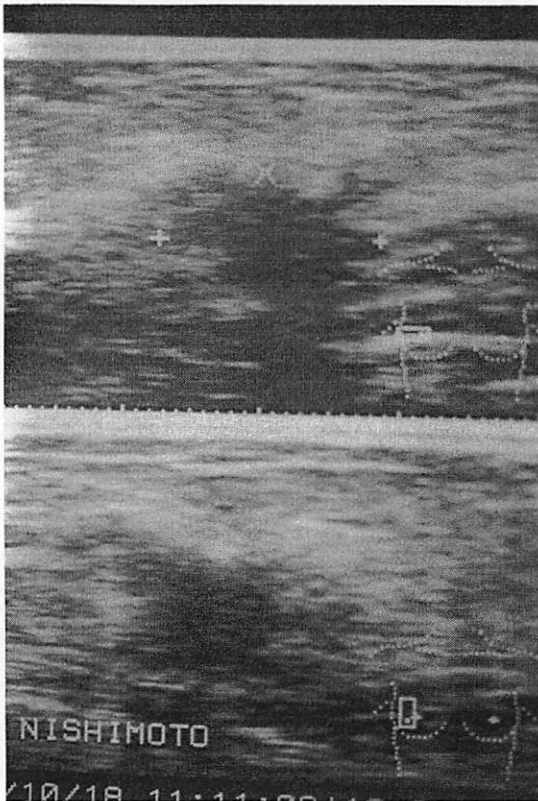


図3 症例3 右乳房エコー像CD領域に30×25 mm大の辺縁不整で内部エコーが一部不均一な充実性腫瘍を認めた。

トロープ皮疹を認めないものの、両側手指には関節の変形を伴わない、著しい皮膚硬化ならびに壊死を認めた(図1)。また、サーモグラフィーでも両側指先の皮膚温は25~26°Cと明らかに低下していた(図2)。

一方、乳房の所見では右CD領域に30×25 mm大の硬い腫瘍を認め、エコー像では、辺縁不整で

内部エコーが一部不均一な充実性腫瘍(D/W=0.84)の所見を呈していた(図3)。

なお、腋窩および鎖骨上窩リンパ節は触知しなかった。

血液検査所見：RBC $399 \times 10^4 / \text{mm}^3$, Hgb 12.8/dl, WBC $9100 / \text{mm}^3$, PLT $19.1 \times 10^4 / \text{mm}^3$, T. Bil 0.4 mg/dl, AST 39 IU/l, ALT 73 IU/l ↑, LDH 599 IU/l ↑, ALP 61 IU/l, BUN 16 mg/dl, Cr 0.5 mg/dl, IgG 1580 mg/dl, IgA 557 mg/dl ↑, IgM 98 mg/dl ↓, C 3 c 56 mg/dl ↓, C 4 15 mg/dl ↓

抗DNA抗体(+), 抗RNP抗体(+), 抗Sm抗体(+), CEA 0.5 ng/dl, CA 15-3 15 U/ml, BCA 225 35 U/ml, NCC-ST 439 1.0 U/ml

入院後経過：その他の画像診断でも転移を認めず, T 2 aN 0 M 0, Stage IIの診断の下に10月24日非定型的乳房切除術(Brt+Ax, R 2)を施行した。術後経過は順調で1992年11月現在乳癌の再発はなく, MCTDについてもプレドニゾロン20 mgの内服のみでコントロールは良好である。

症例4：38歳, 女性。

主訴：右乳房腫瘍。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：37歳時, 子宮頸部高度異型性の診断の下に単純子宮全摘術を受ける。

現病歴：1991年3月右乳房腫瘍を主訴とし当科を受診した。

初診時理学的所見：顔面の蝶形紅斑や四肢の関節炎などの所見はなく, 右乳房CD領域, 乳頭より7 cmの部位に12×11 mm大の硬い腫瘍を認め,

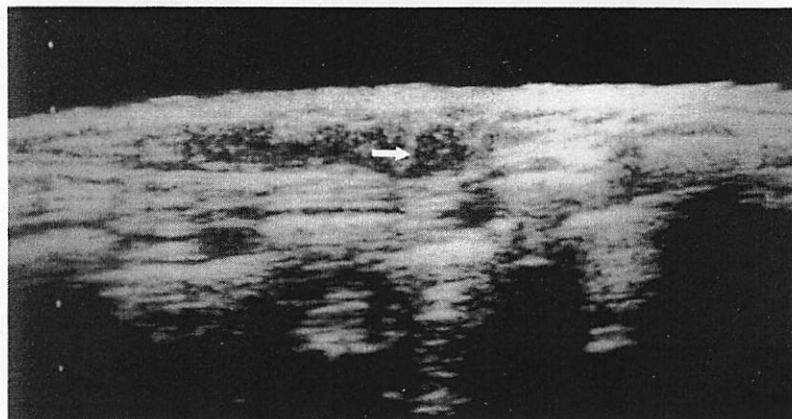


図4 症例4 右乳房エコー像 CD領域に12×11 mm大の境界に不明瞭な充実性腫瘍を認めた。(→)

穿刺吸引細胞診でクラスVの診断を得た。なお、腋窩および鎖骨上窩リンパ節の腫脹は認めなかった。

右乳腺エコー像では境界の不明瞭な充実性病変を認めた(図4)。

入院時血液検査所見：軽度の白血球減少(3600/mm³)を認める以外に異常を認めなかった。また、CEA, CA 15-5, NCC-ST 439, BCA 225はいずれも正常範囲内であった。

入院後経過：以上の所見よりT1aN0M0, Stage Iの診断で3月14日右乳房四分円切除術および腋窩リンパ節郭清を施行した。術後経過は順調で術後10日目に退院し外来通院となったが、4月1日白血球減少(1800/mm³)が進行するため抗核抗体を提出したところ陽性を示したため、膠原病の合併を疑い術後照射の開始を見送ることにした。5月24日より蝶形紅斑が明らかとなりSLEと診断しプレドニゾン20mg/dayによる治療を開始した。その後、白血球減少の改善を待つて温存した右乳房には、皮膚の変化に注意しつつ通常より減量した40Gyの放射線照射を施行したが、副作用もなく再発も認めていない。

考 察

膠原病と悪性腫瘍の合併についてはこれまでに多くの報告がある。とくに皮膚筋炎(DM)は固形腫瘍との因果関係が明らかであり、その合併頻度は6.7~38%と報告され年々増加傾向を認めている。合併する悪性腫瘍の臓器別頻度は本邦では胃癌、肺癌、乳癌の順に多く、欧米では大腸癌、肺癌に次いで乳癌が多いとされ、乳癌の占める割合は全体の6~18%と報告されている¹⁻³⁾。

一方、DM以外の膠原病と固形腫瘍の関係は未だ明らかでないが、PSSでは3~8.4%に悪性腫瘍の合併があり従来から肺癌の合併が多いとされてきたが^{7,8)}、最近乳癌との合併例も報告されている⁹⁾。また、SLEでは3.7~8.5%に、RAでは0.59%に悪性腫瘍の合併が報告されており、ともに従来からリンパ系腫瘍の合併が多いとされてきたが¹⁰⁻¹³⁾、子宮癌や乳癌をはじめとする固形腫瘍の合併も報告されている^{10,14)}。さらにMCTDについても約10%に悪性腫瘍の合併を認めたという報告がある¹⁵⁾。

今回われわれが経験した乳癌手術症例における膠原病の合併頻度も、一般人口に対する膠原病有病率に比べかなり高いことが注目される。また、症例3, 4のように膠原病の増悪期の前後にしばしば悪性腫瘍の合併が発見されることも知られている。

ところで、ここ数年乳癌に対し乳房温存術が行われるようになり新たな問題が注目されつつある。以前から膠原病患者に局所照射を行うと、多形性紅斑が誘発されることは報告されていたが、1987から1989年にかけてRA, SLE, PSSなどの患者に術後照射を行った場合、照射野に一致した著しい皮膚の線維化や潰瘍形成などの合併症が報告され始めるようになった^{4,5)}。Robertsonら⁶⁾はこの線維化の機序を1)血管内皮細胞の障害による基底膜の露出と、血中への循環抗原の放出→2)抗原抗体反応の促進→3)局所の炎症反応→4)線維化と説明している。

皮膚症状を来した症例の照射線量はいずれも合計45~50Gyであるが、同量の線量でも合併症を来さなかった症例もあり、また20Gy程度の低線量では障害を来さなかった報告もあることから、原因が個体の素因に因るところが大きいのか、あるいは線量に依存しているのか、など不明な点が多いため、術後照射が必ずしも禁忌とは言いがたい。自験例の症例4では術後にSLEが明らかとなったため十分なインフォームド・コンセントを行ったのち、皮膚症状に注意しつつ合計40Gyの照射を施行したが、幸い今日まで合併症は認められていない。

早期乳癌に対する乳房温存手術例が増えつつある今日、このような症例に対して果たしてどのような術式を選択し、補助療法を進めるべきか、今後の検討が必要であると考えられる。

まとめ

当科で最近経験した5例の膠原病に合併した乳癌症例について、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は、第54回日本臨床外科医学会総会(1992年11月22日、東京)にて発表した。

文 献

- 1) Callen, J. P., et al. : The value of malignancy evaluation in patients with dermatomyositis. *Am. Acad. Dermatol.*, 6 : 253-259, 1982.
 - 2) Barnes, B. E., et al. : Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann. Intern. Med.*, 84 : 68-76, 1976.
 - 3) 金子佳世子・他 : 皮膚筋炎と悪性腫瘍。皮膚臨床, 27 : 499-505, 1985.
 - 4) Ransom, D. T., et al. : Scleroderma-a possible contra-indication to lumpectomy and radiotherapy in breast carcinoma. *Austral. Radiol.*, 31 : 317-318, 1987.
 - 5) Fleck, R. S., et al. : Consequences of breast irradiation in patients with preexisting collagen vascular disease. *Int. J. Radiation Oncology. Biol. Phys.*, 17 : 829-833, 1989.
 - 6) Robertson, J. M., et al. : Breast conservation therapy, severe breast fibrosis after radiation therapy in patients with collagen vascular disease. *Cancer*, 68 : 502-508, 1992.
 - 7) 高品尚哉・他 : 膠原病と悪性腫瘍の関連。日内科会誌, 78 : 30-34, 1989.
 - 8) Deslandre, C. J., et al. : Malignancy in progressive systemic sclerosis—Association with breast carcinoma. *J. Rheumatology*, 10 : 665-666, 1983.
 - 9) Forbes, A. M., et al. : Carcinoma of breast and scleroderma : four further cases and a literature review. *Br. J. Rheumatology*, 28 : 65-69, 1989.
 - 10) Canoso, J. J., et al. : Malignancy in a series of 70 patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 17 : 383-390, 1974.
 - 11) Lewis, R. B., et al. : Frequency of neoplasia in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 19 : 1256-1260, 1976.
 - 12) Isomaki, H. A., et al. : Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J. Chron. Dis.*, 31 : 691-696, 1978.
 - 13) Laakson, M., et al. : Cancer mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatology*, 13 : 522-526, 1986.
 - 14) Sulkes, A., et al. : The Infrequent association of systemic lupus erythematosus and solid tumors. *Cancer*, 68 : 1389-1393, 1991.
 - 15) Black, K. A., et al. : Cancer in connective tissue disease. *Arthritis Rheum.*, 25 : 1130-1133, 1982.
-