

IV 乳癌の浸潤・転移

乳癌胃・子宮転移の臨床的特徴

Clinical significances of metastasis to stomach or uterus, from breast cancers

藤井 宏二¹
竹中 温¹

石井 亘¹
桂 奏²

谷口 弘毅¹

Key words : 乳癌, 胃転移, 子宮転移

はじめに

乳癌の胃・子宮転移はまれであるが、その多くが浸潤性小葉癌(invasive lobular carcinoma: ILC)によることが特徴的である。

ILCの遠隔転移の特異性は1984年にHarrisら¹⁾によって初めて指摘され、乳管癌に比し消化管・婦人科臓器への転移が多いと報告されている。

これまで我が国のILCの頻度は浸潤性乳癌の1-2%と欧米(5-10%)の半分以下であったが、2006年の日本乳癌学会の集計では浸潤性乳癌の3.45%(表1)と近年漸次上昇傾向にあり、それに伴って乳癌の胃・子宮転移が増加することが懸念されている。

ILCはびまん性に浸潤する傾向が強く、乳管癌に比し診断に苦慮することが多い。一方、その生物学的特徴はホルモン受容体陽性例、HER2陰性例が多いことが特筆され、予後はこれまでと異なり同一病期であれば他の癌型に遜色がないようである。またILC(非浸潤性もの)の多くにE-cadherin遺伝子の変異があるとされ²⁾、細胞接着性を欠くことが本型の特性を形作る要因である。

臨床例での胃・子宮転移の診断は容易ではなく、術後の病理検査で初めて転移が判明するこ

表1 浸潤性乳癌の組織型別頻度

組	織 型	症例数	%
浸潤性乳管癌	乳頭腺管癌	5,352	30.28
	充実腺管癌	3,293	18.63
	硬癌	6,533	36.96
	亜型不明・混在	669	3.79
特殊型	粘液癌	590	3.34
	髄様癌	87	0.49
	浸潤性小葉癌	610	3.45
	腺様囊胞癌	21	0.12
	扁平上皮癌	35	0.20
	紡錘細胞癌	24	0.14
	アポクリン癌	219	1.24
	骨・軟骨化生を伴う癌	25	0.14
	管状癌	48	0.27
	分泌癌	4	0.02
	その他	164	0.93
総 計		17,674	100

日本乳癌学会 2006年度全国乳がん患者登録調査報告より集計(男性患者を除く)。

とも少なくない。

本稿では、乳癌(主にILC)の胃・子宮転移の臨床的特徴を述べる。

¹Kouji Fujii, Wataru Ishii, Hiroki Taniguchi, Atsushi Takenaka: Department of Surgery, Kyoto 2nd Red Cross Hospital 京都第二赤十字病院 外科 ²Kanade Katsura: Department of Pathology 同 病理

表 2 悪性腫瘍の原発部位と転移臓器

年度	悪性腫瘍剖検例	胃転移例	乳房原発 胃転移例	子宮転移例	乳房原発 子宮転移例	乳房原発 剖検例
2000	45,349	1,130	28	345	29	1,059
2001	42,730	1,023	9	310	16	1,005
2002	40,153	975	17	278	19	889
2003	34,018	808	15	279	16	766
2004	31,919	795	14	253	13	730
2005	30,055	782	15	249	14	706
2006	27,019	650	16	219	9	541
2007	25,684	662	12	201	9	449
2008	24,047	631	10	226	10	418
2009	20,731	558	9	158	7	388
総計	321,705	8,014	145	2,518	142	6,951

日本病理学会病理剖検輯報(2000-2009)より集計.

1 転移頻度(表 2)

1) 胃 転 移

悪性腫瘍の胃への転移頻度を剖検例で調べると、日本病理学会が公開する‘日本病理学会病理剖検輯報(2000-2009)’(以下‘剖検輯報’)を集計した結果、悪性腫瘍の胃転移率は2.49%(321,705例中8,014例)と低率であった。

原発巣は乳癌、肺癌、悪性黒色腫、食道癌などで、乳癌胃転移の臨床例の報告で最も多いものは洋の東西を問わず ILC であり、我が国では 50% を占めるとの報告もある³⁾。乳癌の中では少数である ILC に胃転移が多いことは、ILC の特異性を示すものと考えられる。‘剖検輯報’の集計では乳癌剖検例の 2.09%(145/6,951)に胃への転移が認められた。

医学中央雑誌(2002-2011)から我が国の過去 10 年間の乳癌胃転移の報告をみると、28 編 29 症例であった。

2) 子宮転移

悪性腫瘍の子宮への転移頻度を‘剖検輯報’から集計すると、同期間の悪性腫瘍剖検例の 0.78%(321,705例中2,518例)と、胃より更にまれであった。

原発巣は欧米では乳癌が多いが、我が国では胃、卵巣、結腸が多く、乳癌はこれらに比し少ない。欧米に比べ我が国での乳癌罹患率が低く、

更に ILC が少ないことが要因と思われる。‘剖検輯報’の集計では乳癌剖検例の 2.04%(142/6,951)に子宮への転移が認められた。これは胃への転移率とほぼ同等であるが臨床的な報告はより少なく、医学中央雑誌(2002-2011)で我が国の過去 10 年間の乳癌子宮転移の報告をみると 16 編 17 症例で、臨床例での子宮転移の発見が胃転移より困難なことを表しているものと思われる。

‘剖検輯報’から集計すると転移性子宮腫瘍の 5.64%(2,518例中142例)が乳房原発であった。

乳癌の組織学的分類からみた転移臓器の大規模な検討は見当たらなかった。

2 転 移 形 式

1) 胃 転 移

悪性腫瘍の胃転移(消化管転移)のまれな原因は、肝や肺に比し胃の血管網が単純で癌細胞のトラップが起こり難いためと考えられている⁴⁾。

それにもかかわらず生じた胃の一般的な転移性腫瘍の多くは M ~ U 領域の大彎側にみられ、粘膜下層に初発するとされる。これは胃の血行支配の形態学的特徴によるとされ⁵⁾、同部に血行性転移をきたす要因と考えられている。この場合肉眼的には粘膜下腫瘍(SMT)様を呈する。

これに対し乳癌からの胃転移はリンパ行性が

多く、形態的には原発性胃癌(こと Borr. 4)様を呈するものが多い。これは胃壁のリンパ管が粘膜下層の中でも、より浅層の粘膜筋板側に豊富であることから、リンパ行性に同部位に転移して粘膜面に接するように病巣を拡大していくためと考えられている⁶⁾。

また佐野は癌の胃転移巣の間質反応を検討して乳癌で最も線維化が強いとしており⁷⁾、これも Borr. 4 型に類似した形態を取らせる要因と考えられる。

2) 子宮転移

骨盤外臓器の悪性腫瘍からの婦人科領域への転移は卵巣が最も多く、子宮への転移(子宮体部筋層や筋腫内)は極めてまれである。その理由として子宮動脈の分岐角度や子宮筋組織の運動性などがあげられている⁸⁾。

子宮転移の多くは卵巣転移から二次的にリンパ管を経由して生じるもので、腹膜播種を伴う例が多い。子宮単独転移は極めてまれとされるが、その際は血行性に転移するものと考えられている⁸⁾。

3 診 断

胃転移、子宮転移ともに病巣の主体は非粘膜病変で初期症状に乏しいため、進行した病態で発見されることが多い。

臨床例での頻度が少ないうえに術後の他臓器への転移の精査中に指摘されることが多く、単独転移例での早期の診断は容易ではない。

1) 胃 転 移

転移性胃腫瘍の肉眼的所見は内視鏡的に分類され⁹⁾(表 3)、約半数が SMT 様を呈し¹⁰⁾、その多くが肺癌や消化管癌からの転移であるという。これに対して特徴的なものは Borr. 4 型類似型で、乳癌からの胃転移に特徴的¹¹⁾とされるが、肉眼的には原発性 Borr. 4 型との鑑別は困難とされる。転移初期にはタコいぼびらん様を呈し進行につれ癒合して Borr. 4 様になるものと考えられている¹²⁾。

病変の主座が粘膜下層であることから組織を得るには boring biopsy が有用である。粘膜面

表 3 転移性胃腫瘍の内視鏡像分類
(文献⁹⁾より改変)

SMT like type	
中心陥凹(+)	
中心陥凹(-)	
primary gastric cancer type	
早期癌類似	type 0
進行癌類似	type 1
	type 2
	type 3
	type 4
black spot type	黒色斑点状
others	

の生検だけで signet ring cell carcinoma と診断されて原発性 Borr. 4 型との判断で胃切除術が施行され、術後に ILC の胃転移と判明することも少なくない。

2) 子宮転移

子宮内膜への転移であれば内膜細胞診が有用であるが大半は子宮体部筋層への転移であり、自覚症状に乏しい例が多い。あらかじめ細胞診や組織診による診断が困難なため、画像診断に頼らざるをえないが、変性子宮筋腫や子宮肉腫などとの鑑別に画像診断上定まった所見は指摘されていない。

子宮単独転移例では子宮筋腫の診断で手術がなされ、術後の病理検査で判明することが多いようである。

子宮筋腫の診断にあたっては、乳癌の既往例には PET などでの悪性病変との鑑別が有用であろう。

3) 免疫染色

原発巣の判別に免疫組織染色が用いられる。

乳腺に特異性の高いマーカーには GCDFP-15 (gross cystic disease fluid protein-15)、human milk fat globule、mammoglobin などがある。GCDFP-15 は乳房由来で、乳癌での陽性率は約 55 % と高くはないが、ILC での陽性率は 90 % との報告がある¹³⁾。

乳癌の中でも ILC は E-cadherin を欠き、組織型の鑑別に有用である。

IV

ER, PgRは他に婦人科領域の腫瘍でも陽性となりえるが、消化管癌との鑑別には有用と思われる。

管狭窄に伴う消化管の通過障害に対しては、緩和手術としてのバイパス術も選択肢に挙げられるが、個々の病態に応じての慎重な検討が望まよう。

4 治療と予後

胃転移・子宮転移ともに乳癌の Stage 4 の病態であり、他臓器転移も伴う例が多いことから、第一選択は全身療法と思われる。

転移と診断後の平均生存期間は胃が 15.8 カ月¹⁴⁾、子宮が 20 カ月¹⁵⁾との報告があり、その間の QOL 改善のために主に単独転移例では手術の選択もあるとされる¹⁵⁾。また腹膜播種や消化

おわりに

乳癌の胃・子宮転移は、近年の乳癌罹患率の上昇、ことに ILC の増加に伴い遭遇の機会が増えることが懸念される。ILC の患者では消化管、婦人科領域のより長期の経過観察が望まれる。

診断の糸口はまさに乳癌の胃・子宮転移への認識であり、乳癌の既往があれば念頭に置いておきたい。

文 献

- 1) Harris M, et al: A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 50: 23-30, 1984.
- 2) Acs G, et al: Different expression of E-cadherin in ductal and lobular carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 13: 17A, 2000.
- 3) 芥川篤史ほか：胃転移を来した乳癌の一例。日臨外会誌 59: 2808-2812, 1998.
- 4) 安本和生：転移性胃癌の頻度。日本医事新報 No. 4479: 95-97, 2010.
- 5) 斎藤大三ほか：転移性胃腫瘍の内視鏡的検討。Progress of Digestive Endoscopy 20: 138-142, 1982.
- 6) 田邊 渉ほか：転移性胃腫瘍 28 例の検討。倉敷中央病院年報 71: 19-24, 2008.
- 7) 佐野量造：胃疾患の臨床病理。医学書院, 1974.
- 8) Weingold AB, Boltouch SM: Extragenital metastasis to the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 82: 1267-1272, 1961.
- 9) Oda I, et al: Metastatic tumors to the stomach: analysis of 54 patients diagnosed at endoscopy and 347 autopsy cases. *Endoscopy* 33(6): 507-510, 2001.
- 10) 北村 匡：スキルス胃癌と鑑別を要する腫瘍性疾患。胃と腸 45(4): 489-492, 2010.
- 11) Cormier WJ, et al: Linitis plastica caused by metastatic lobular carcinoma of breast. *Mayo Clin Proc* 55: 747-753, 1980.
- 12) 平野 誠ほか：Paclitaxel weekly 投与が奏功した乳癌の胃および腹膜転移再発の一例。乳癌の臨床 16: 621-626, 2001.
- 13) 梅村しのぶ：各臓器、疾患で用いられる抗体とその応用—乳腺。病理と臨床 25(臨時増刊号): 180-181, 2007.
- 14) 唐橋喜美, 松倉史朗：GDP-PET にて検出されず診断に難渋した乳癌胃転移の一例。消化器外科 33: 1489-1493, 2010.
- 15) Kumar A, Schneider V: Metastasis to the uterus from extrapelvic primary tumor. *Int J Gynecol Pathol* 12: 134, 1983.