

特別講演 1

妊娠の高齢化と乳腺疾患への対応

—乳がんを中心に—

徳島大学大学院医歯薬学研究部産科婦人科学分野

苛原 稔

はじめに

35歳以上の分娩数は全分娩の27%を超え、40歳以上の分娩数も年間50,000となり、現代の日本は高齢出産時代となった。加えて核家族化が進み、妊娠・分娩・子育てにおいて母親は孤独な戦いをしなければならず、周産期や新生児の医療を巡る環境は急速に悪化している。社会的にも医療的にも産前・産後・子育てを支援する取り組みは喫緊の課題と言える。

産前・産後・子育て時代の医療において、母体の乳房疾患のケアは大切な項目である。まず、母乳栄養の確立促進の観点から妊娠中の乳頭亀裂等のケアは必要である。また、産褥初期には乳汁分泌不全・乳汁分泌過剰や乳腺炎の治療が切実な問題となる、さらに、授乳中の薬物投与へのコンサルトが問題となる。一方、母体年齢の高齢化により母体の妊娠・産褥・子育て中の乳がん発生も増加しているので(図1)、乳がん検診も重要となってきた。本項では、特に産前・産後・子育て時代の乳がん検診を中心に最近の状況を報告する。

I. 乳がん検診について

近年、日本女性の乳がんは急増している。2016年の統計では、乳がん罹患数は年間約10万人で女性の11人に1人が生涯に乳がん罹患するといわれている。また、乳がんの死亡数は年間約14,000人と、25～64歳の日本女性の癌死亡の第1位である。

日本での急速な乳がんの増加の原因としては、少子・高齢出産化に伴う女性のライフスタイルの変化による生涯の内分泌形態の変化、食生活の欧米化に伴う肥満の増加、平均寿命の延長などが考えられる。

欧米では過去10年間で罹患数は増加しているものの死亡数は減少している一方、日本では罹患数・死亡数ともに増加している。欧米で死亡数が減少している理由は、マンモグラフィ(MMG)を中心とした乳がん検診の普及によると考えられている。一方、日本で死亡数が増え続けている理由は、検診受診率の低さが最大の原因といわれている。すなわち欧米のMMG検診受診率：70～80% (40歳以上女性) に対し、日本の受診率はH22年24.3% (430万人) と大きな差があり、日本では「進行がん」になってから受診するケースが多い。

乳がん検診には、住民検診・職域検診（対策型検診）、人間ドック・総合健診（任意型検診）、有症状者の保険診療（診療検診）がある。MMGによる乳がん検診は死亡率減少効果評価判定で有意に死亡率減少効果があるとする十分な根拠があるとされているので、対策型検診における対象年齢別乳がん検診の間隔と方法については、40-49歳マンモ2方向撮影+視触、50歳以上マンモ1方向撮影+視触を隔年で行うことが定められている。一方、超音波検査（USG）の有用性は研究面では評価されているが、対策型検診への導入は未定である。しかし、日本での大規模試験の結果、MMGとUSGの併用健診の有用性が示され、これからの課題となっている（図2）。

MMGは客観性・再現性、全体の観察に優れ、微小浸潤癌の検出感度にも優れている一方、USGは費用対効果、高濃度乳腺の対応、精密検査への移行などに優れており、若年女性ではUSGが多用されると思われる。特に有用性が高いのは高濃度乳腺の場合で、MMG単独63%に対しMMG+超音波93%と報告されている。

II. 妊娠・産褥での乳房管理

1) 乳腺炎

全乳腺炎の80%が授乳中である。乳汁のうっ滞があり感染に至っていない「うっ滞性乳腺炎」は発赤や発熱がないのが特徴である。感染を伴うと「急性化膿性乳腺炎」となり発赤や熱感や発熱を伴う。急性化膿性乳腺炎が進行すると、膿瘍を形成し乳腺膿瘍となる（表1）。

2) 炎症性乳癌

乳腺炎との鑑別が重要なのは炎症性乳癌である。炎症性乳癌は、乳癌のうち腫瘤を認めず、皮膚のびまん性発赤、浮腫、硬結を示すものを指す。皮内リンパ管が癌細胞によって塞栓された状態であり、予後は不良である。発赤と浮腫状硬化所見が乳房皮膚の1/3以上を占め、発赤の範囲が不明瞭で広い、抗生物質などの治療に反応しない炎症性乳癌を疑う場合は、発赤部の皮膚と乳腺硬結部の組織検査を行う。また、乳頭からの異常分泌に注意する。

3) 乳癌

単一乳管孔からの漿液性または血性分泌は乳がんの可能性があるため潜血反応を行う。潜血反応が陰性であれば乳癌の可能性は低い。塗抹細胞診、CEAおよびMMGや超音波検査を行なう。無腫瘤性乳癌では、乳頭分泌中CEAのカットオフ値を400ng/mlとした場合、感度と特異性は70~80%程度と高率を示す。

妊娠・産褥期の乳がん一般に予後不良な症例が多いといわれている。なぜなら、比較的進行した状態で見つかり、リンパ節転移が高頻度で、ホルモン受容体陰性、若年者であるなどの特徴があるからである。しかし、早期に発見できれば予後に大差はないといわれているので、早期発見がまず重要である。

頻度としては、3000 分娩に 1 例程度の発生率と推定される。そのため、乳がん検診では 500 例に 1 例程度の要精検例があるはずであるので、そのことを近年の少産は乳がんリスクを高める（乳癌診療ガイドライン度版）、経産婦に比べ未産婦の方が乳がんを発症しやすい（オッズ比 1.56）、初産年齢が 35 歳以上の女性は 25 歳未満の女性に比較してリスクが高い（オッズ比 2.26）。子供数が多いほどリスクが下がる（オッズ比 0.68）

III. 子育て中に必要な乳がんの知識

1) 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Syndrome、HBOC)

乳がんや卵巣がんの 5~10%は遺伝的要因であり、HBOC は BRCA1/2 遺伝子系変異による遺伝性腫瘍で、70 歳までの乳がんリスクは 84%（日本女性の生涯リスク 7%）、卵巣がんリスクは 64%（同 1%）に高まると報告されている。乳癌 BRCA 変異陽性者では 5 倍、

乳がんや卵巣がんの家族歴があれば HBOC の遺伝カウンセリングを受ける重要性がある（表 2）BRCA が陽性で希望があれば、検診の絶対的な励行（MRI など）、他の家族の検査、予防的な手術などが考えられている（表 3）。

BRCA 検査を全例に行うことは難しいので、検査する対象は、まず乳癌や卵巣癌の既往や家族歴がある場合になる。既往がある場合は勧めることに問題は少ないが、家族歴の場合はその範囲でどのように進めるかが重要になる。結果に対して慎重な取り扱いが必要である。

BRCA 遺伝子変異の対応（日本乳癌学会ガイドライン）では、定期的、計画的なサーベイランス乳房 MRI スクリーニングと超音波による卵巣がん検診また、予防的内分泌療法や予防的切除リスク低減乳房切除術（RRM）：未発例と既発対側リスク低減卵巣卵管切除術（RRSO）

2) 若年乳がんにおける妊孕性の問題点

35 歳以下の乳がんは予後不良群であり、術後化学療法をすることが推奨されている。そのレジメについても、少しでも高い救命率を求めて、intensive な化学療法が広まりつつある。その結果、閉経前早期乳がんに対する卵巣機能抑制療法は予後を改善し、閉経前ホルモン感受性早期乳がんに対するホルモン療法（GnRH アナログ）は化学療法は同等であるため、抗エストロゲン治療を目的に内分泌療法を 2~5 年間行う。経過観察期間は再発までの頻度が高い 2 年は妊娠を待つことが勧められている。

抗がん剤の投与で卵巣機能障害が起こる可能性がある（年齢が 40 歳以下の場合には平均 40%で、40 歳以上では平均 76%で無月経）化学療法終了後から月経再開までの期間：平均 6 ヶ月。60%が 1 年以内に回復し、その 90%は比較的早期に月経再開、卵巣機能障害の可能性、妊孕能への影響については個人差が存在す

る。

乳がん治療後の妊娠許可は、化学療法後 4 ヶ月すれば妊娠許可であると考えられる、タモキシフェンは催奇形性があるので終了後 2 カ月以降にする、乳がん治療終了後の妊娠・授乳により再発が促進されることはないが、再発までの頻度が高い 2 年は妊娠を待つことが勧められている。妊娠初期乳がんは抗がん剤の影響が大きく妊娠維持は困難であり、中期・後期も安全性は確立していない。

妊娠希望者の高齢化のため、未妊娠例の乳がんの増加と妊孕性確保への関心が高まっている。しかし、治療終了後は再発までの頻度が高い 2 年間は妊娠を回避することが勧められているので、治療が終了したとき年齢的あるいは治療の副作用のため妊孕性が低下することが危惧される。そのため、乳がん治療前に卵子を保存することが検討されている。全国的にがん生殖ネットワークなどの整備が進んでいる。

おわりに

高齢妊娠・出産のため、乳がんが増加する時期と妊娠・産褥が重なるようになってきたので、産前・産後・子育て中も乳がんを含めた乳房チェックを効果的に行うべきである。そのために、医療関係者は適切な乳房疾患の知識を広く啓発していくことが望まれる。

謝辞

講演の機会を賜った古谷健一会長に深謝します。

参考文献

1. 乳癌の 10 年生存率(1990 年治療開始)：日本乳癌学会・全国乳癌患者登録調査報告 29 号
2. 乳癌診療ガイドライン 2 疫学・診療編 2018 年版 金原出版、2018
3. 乳がん患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き 2017 年版 金原出版、2017