

臨床懇話会

## 第 466 回東京医科大学臨床懇話会

### 妊娠中に化学療法をおこなった悪性腫瘍合併妊娠症例

#### Chemotherapy for breast cancer during pregnancy – case report –

日 時：平成 29 年 4 月 18 日（火）17:00～18:00  
会 場：東京医科大学病院 教育研究棟（自主自学館）3 階 大教室  
当 番 分 野：東京医科大学産科婦人科学分野  
関連診療科：東京医科大学病院乳腺科  
東京医科大学病院小児科  
司 会：久慈 直昭（産科婦人科学分野 教授）  
発 言 者：川井 沙織（乳腺科）  
石井 宏樹（小児科）  
吉田 梨恵（産科婦人科）

久慈（司会）：今日は、妊娠中に化学療法を施行した乳がん合併妊娠の一例を紹介させていただきます。

妊娠中に悪性腫瘍が合併する症例は、およそ 1,000 例の妊娠に 1 例と言われ、あまり多いものではありません。ただ妊娠年齢がだんだん上がってくるので、これから少しずつふえてくると思いますし、同時に年齢が上がってくるとこれが最後の妊娠という人が多くなるので、治療の方法もそれだけ慎重になる必要があります。

まずどんな種類の悪性腫瘍が合併しやすいかというと、一番多いのは子宮頸がんです。子宮頸がんは好発年齢が比較的低いのと、女性には多いがんですし、あとは検診が発達しているので見つかりやすいこともあります。ただ早期に見つかることが多く、局所治療が主ですから、問題になるなり方が他の癌種とは少し異なります。

その次に多いのが乳がんですが、乳がんの場合は、遠隔転移や、リンパ行性転移を考える必要があります。頸がんと違って多くの場合全身治療が必要になります。妊娠中問題になるのは化学療法と放射線治療ですが、これを、いつどのくらいするかということが

問題になります。

胎児がお腹の中にいる間はできない治療もあり、例えば放射線等は禁忌に近いですが、そうするといつ妊娠を中断して胎児を外に出すかということが問題になってきて、発見されるのが早い週数ほど悩ましいことになります。何週まで赤ちゃんを体内で育てて、何週になったら出してもいいのかということ、を、現病である癌の組織型、病期とを考えながら決めていくことになるわけです。

今回の症例は 36 歳で、初めてのお子さんで、かつ年齢的に最後かもしれないという症例であり、もう 1 つ悩ましかったのは、一絨毛膜二羊膜双胎だったということです。双子だと通常の妊娠よりは胎児成熟がおくれるので、通常の妊娠だったら、この週数なら大丈夫だろうというのが通用しない可能性があります。

この方は妊娠 10 週に、左乳房に腫瘤を認めて、針生検をして乳がんと診断されていますから、比較的早く見つかっています。妊娠継続を強く希望したので、16 週から化学療法をして、33 週で分娩となりました。まず妊娠中の治療が母体や胎児に影響があるのかないのかということを考えながら行い、生

まれた新生児を小児科のほうで受け取っていただいたのですが、これが元気に育って、化学療法の影響があったのかないのか。それから出産をしたお母さんのほうに、分娩後に再発の兆候があるのかないのかということを考えていく必要があります。そこでまず産婦人科で症例呈示をしますが、その後、現病の乳腺科の先生にコメントをいただきますし、赤ちゃんのほうは小児科のほうにコメントをいただきたいと思います。

では最初に、産婦人科の吉田先生のほうから症例呈示をお願いします。

### 症 例 提 示

それでは、乳がん合併妊娠の症例を呈示させていただきます。

症例は36歳の1経妊0経産、自然妊娠で妊娠された方です。

特記すべき既往はなく、また婦人科がんや乳がんの家族歴等ありませんでした。

現病歴ですが、2年前より左乳房の腫瘤を自覚していましたが、病院を受診することなく、そのまま経過観察していました。

最終月経より妊娠5週相当時に、市販の妊娠検査薬が陽性であったため当院を受診し、その後、妊娠10週の時点で経膈超音波断層法で一絨毛膜二羊膜双胎と診断しました（図1）。1つの胎嚢内に2つの羊膜腔を認め、それぞれに胎児がいるということで、1絨毛膜2羊膜双胎と診断されます。右側の写真において羊膜が真ん中に見られ、いわゆるTサインが陽性で、一絨毛膜二羊膜双胎で矛盾ない所見と考

えられます。

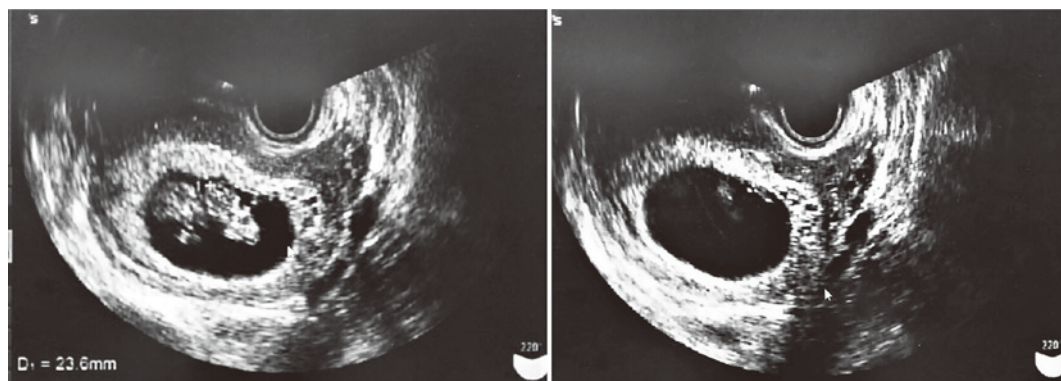
同時期より以前から認めていた左乳房腫瘤の増悪、左乳房痛の増悪を認めたため乳腺科へコンサルトさせていただき、精査をしていただきました。乳腺科で施行していただいた超音波検査では左乳房中央に57ミリ大の腫瘤影を認め、さらに同側の腋窩に4～10ミリ大のリンパ節の腫脹が認められました。触診では左乳房中央部から広範囲に硬結を触知し、さらに固定した左の腋窩リンパ節腫脹、1センチ大を触知されております（図2）。

その後施行した乳房の経皮的針生検法では乳がん（invasive ductal carcinoma）、浸潤性乳管がんと診断されております。また腫瘍マーカーも一部陽性のものが見られました。なおこの時点で、CT検査は、本症例は妊娠初期であったため施行しておりません。

以上より臨床病期分類においてIII期以上の乳がん合併妊娠、1絨毛膜2羊膜双胎と診断されました。

このような症例の場合、妊娠中に化学療法を施行する場合もありますし、手術を施行する場合、または、もちろん中絶を選択する場合もあるのですが、今回は妊娠継続の意思が強く、胎児や母体へのリスクをお話しした上で、本人の意思を尊重し、妊娠継続のまま化学療法を施行するという方針になりました。

器官形成期である12週までを避けて、妊娠16週0日より、AC療法（アドリアシン、エンドキサン）を開始していただきました。レジメンどおり3週ごとに施行していただき、随時超音波検査にて治療効果の判定をしていただいております。AC療法2コー



一絨毛膜二羊膜双胎(妊娠10週相当)

図1 経膈超音波断層法所見

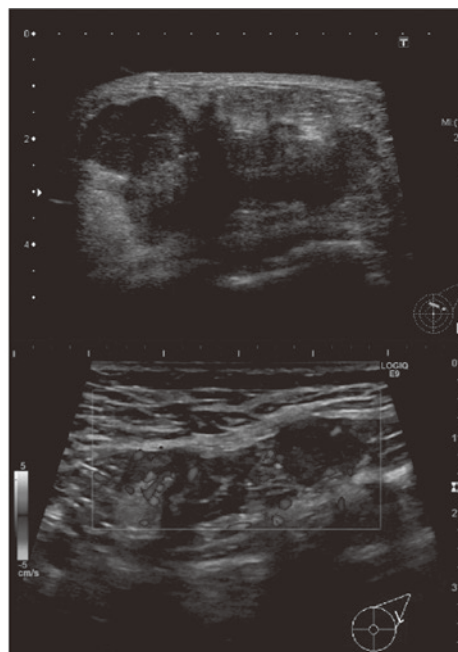
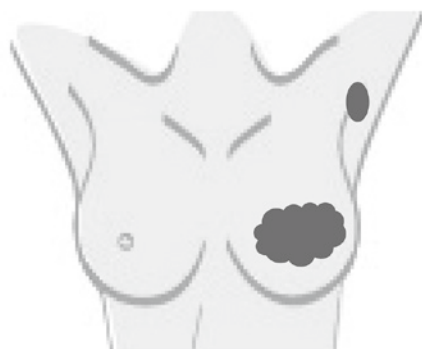


図 2 初診時乳房超音波所見

ス終了時点では、SD (stable disease) と評価されました。妊娠 24 週 6 日まで、AC 療法を 4 コース施行していただいております。この時点でも変わらず stable disease の状態でしたが、触診ではやや腫瘍は縮小傾向なのではないかとされておりました。

この時点で妊娠経過も良好であったことから、レジメンの変更などはせずに、AC 療法を追加で 2 コース施行し、妊娠 34 週という、胎児を娩出してもほぼ影響のない週数となってから帝王切開と乳房全摘術を順次施行する方針を決定しました。

その後 AC 療法を 1 度施行した妊娠 29 週 3 日の時点で、産科的に頸管長 10 mm と短縮を認め、切迫早産の診断で産科入院管理となりました。その後、30 週 6 日で AC 療法 6 回目施行しました。

妊娠 32 週ごろから頸管長 8 mm と短縮し、子宮収縮も頻回となり、切迫早産の進行が考えられました。また、このころから胎児発育遅延も見られており、両児ともにマイナス 2.0SD ほどまで発育の遅延が疑われておりました。胎児状態はエコーや NST 上、良好と判断されたため、また娩出は化学療法直後の骨髄抑制の影響等も考慮して避けるべきと判断、そのまま待期とさせていただいております。

妊娠 33 週 2 日で破水、陣痛発来したため、妊娠 33 週 3 日緊急帝王切開を施行いたしました。第 1 子は男児で 1,585 グラム、アプガースコアは 8 点・9 点、第 2 子は男児で 1,571 グラム、アプガースコ

アは 8 点・9 点、児のほうは早産であることもあり、NICU 管理とさせていただいております。母体の術後経過は良好でした。

その後、産褥 7 日目に母親は乳腺科へ転科し、産褥 9 日目に、乳腺科のほうで左乳房切除と左腋窩リンパ節郭清術を施行いただきました。術後 5 日目(産褥 14 日目)に退院し、以後、外来にてフォローとなっております。

児のほうは、いまだ NICU 管理中ですが、第 1 子、第 2 子ともに早産児と低出生体重児ですが、明らかな奇形は認めず、現在フォロー中です。

術後の病理診断を示します。胎盤は一絨毛膜二羊膜性胎盤で、胎盤血腫や羊膜混濁等なく、異常所見は認められておりません。左乳房に関しては、49 ミリ大の乳がん(浸潤性乳管がん)が認められ、摘出された腋窩リンパ節 13 個中 1 つ陽性でした。

乳がんは、病理診断所見から今後治療として、ドセタキセルによる化学療法を施行していただく予定です。

以上、症例呈示を終わります。

久慈：どうもありがとうございました。結局本症例は、意図的なターミネーションではなく早産になってしまったということですね。双胎が早産の原因であるとも考えられますが、例えば単胎でも、先生の知っている範囲で化学療法をすると早産になりやすいということはあるのでしょうか。



吉田：化学療法で早産になりやすいというのはないと思います。ただ、もちろん化学療法による胎児発育遅延や子宮内胎児死亡の可能性のリスクは上がりますので、それを回避するというか、子宮内に胎児発育遅延が見られた時点で、ターミネーションを考慮となるということはあると思います。

久慈：今、この赤ちゃんたちは生まれてどのぐらいいたっているのでしょうか。

吉田：ちょうど40日ぐらいだと思います。

久慈：40日というところと6週間、そうすると33週で生まれているから、今で39週ぐらいになっている計算になりますね。

それでは次に、乳腺科の先生に、この症例についてコメントをいただければと思います。

#### 乳腺科的見地より

川井（乳腺科）：乳腺科の川井です。

最近マスメディアでの報道も多くなっているとおり、年々乳がんの罹患率は上昇していて、現在、女性が罹患するがんの第1位となっています。毎年約7万人の人が乳がん罹患していて、発症年齢としては30代後半から始まって、40代後半にピークがあります。

今回のような妊娠期や授乳期の乳がんというのは、比較的まれではありますが、出産年齢の高齢化によって、その頻度は徐々に増加傾向にあると思われます。

これまでは、妊娠関連乳がんに関しては、進行した状態で診断されることが多いので、予後が不良であるというふうに考えられていましたが、最近では年齢や進行度を、妊娠と関係のない乳がんと比較した場合でも、妊娠関連乳がんの予後が必ずしも悪いとは言えないという報告もあります。

では、乳がんの治療方針の決め方の流れについてご説明します。

まず、乳がんの治療方針を決める上で重要なのは、がんのステージと乳がんの性質をあらわすバイオマーカーになります。バイオマーカーに関しては、エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターと、HER2タンパク発現の度合いを考えて治療方針を決めています。

また、がんの進行度に関しては、ほかの臓器のがんと一緒にTNM分類をしています。

乳がんのサブタイプに関しては、主に4つに分け

ることができます（図3）。エストロゲンに感受性のある場合はホルモン療法を行い、HER2が陽性であれば、ハーセプチンという分子標的薬を使用します。また最近では、Ki67というがんの悪性度を示すマーカーも使用されるようになってきました。今回の症例は、針生検の結果、浸潤性乳管がん「ER」8点、「PgR」8点とともに陽性、「HER2」2点で、HER2に関しては、2プラスというのは、陰性か陽性かの中間なので、FISHという遺伝子検査に提出したところ陰性だったので、HER2陰性と判断しました。また、がんの悪性度に関するKi67は30%ということで、この方は、先ほどお示した図からだと、左上のluminal Aタイプとなります。

TNM分類に関してですけれども、この症例の場合は、触診でも左乳房全体に硬結を触れていたことと、あと腋窩リンパ節が周囲の組織に固定した状態で触れていたということが特徴になります。

TNM分類は、表1に示したとおりで、腫瘍径が5センチ以上、腋窩リンパ節が固定されて触れているのでT3N2、stageはIIIA以上ということになります。この方は妊娠しているので、全身の転移検索が十分に行われておらず、stage IVという可能性もありましたが、転移がなければ根治可能な乳がんであるということで、その設定で治療方針を決めるということになりました。

以上のことを踏まえて、治療方針について考えることになります。乳がんの治療というのは、局所治療と全身治療があって、その両方を併用して再発予防を行っていきます。局所療法は手術と放射線治療、全身療法としてはホルモン療法と化学療法があります。





|         | ER(+)  | ER(-)  |
|---------|--|--|
| HER2(-) | Luminal-A<br>           | トリプル<br>ネガティブ<br> |
| Her2(+) | Luminal-HER2<br>タイプ<br> | HER2 タイプ<br>      |

図3 乳癌のサブタイプ

表 1 乳癌の病期分類

| 他の臓器への転移                    | 転移なし (M0) |                    |                                 |                         | 転移あり (M1) |
|-----------------------------|-----------|--------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------|
| リンパ節への転移 (N)<br>しこりの大きさ (T) | なし (N0)   | わきの下 (しこりは動く) (N1) | わきの下 (しこりは固定されている) or 胸骨の横 (N2) | わきの下と胸骨の横 or 鎖骨の上下 (N3) | Ⅳ         |
| しこりを認めない (T0)               | —         | ⅡA                 | ⅢA                              | ⅢC                      |           |
| 最大径が2cm以下 (T1)              | I         | ⅡA                 | ⅢA                              | ⅢC                      |           |
| 最大径が2cm～5cm (T2)            | ⅡA        | ⅡB                 | ⅢA                              | ⅢC                      |           |
| 最大径が5cm超 (T3)               | ⅡB        | ⅢA                 | ⅢA                              | ⅢC                      |           |
| 大きさを問わない (T4)               | ⅢB        | ⅢB                 | ⅢB                              | ⅢC                      |           |

## cT3N2Mx stageⅢA以上

通常再発予防の目的で、術前後に全身療法として薬物療法を行いますけれども、術前に化学療法をすることで腫瘍を縮小させられた場合というのは、その後の手術で乳房の温存を選択できる可能性があるため、温存手術を希望される場合は、術前に化学療法を行います。また化学療法がいずれにせよ必要になるという症例では、術前後に行って、どちらに行っても治療成績が変わらないということから、術前に化学療法を行うということが増えています。化学療法のレジメンとしては、通常アンスラサイクリン系とタキサン系を組み合わせ使用し、HER2 陽性乳がんの場合には、タキサンにハーセプチンを併用しています。

今回の症例は、当科受診時に、妊娠初期であったので、その時点での全身麻酔下での乳がんの手術は困難であると判断しました。日本乳がん学会のガイドラインでは、妊娠中期以降の手術が推奨グレード b で、化学療法に関しても、中期以降であれば推奨グレードは C1 となっていました。

今回の症例は、腫瘍径が 5 センチと大きいことと、腋窩リンパ節の転移もあるので、胎児リスクをご了承いただいた上で、妊娠 16 週中期以降からの術前化学療法を行うことになりました。

抗がん剤と胎児への影響は表 2 に示したとおりで、器官形成期である妊娠初期の抗がん剤やホルモン療法の使用は、自然流産や胎児死亡・先天異常の

リスクが高いとされています。特に、先天異常はおよそ 17% の割合で起きるという報告もあるので、妊娠初期には薬物療法は行わないようにしています。

妊娠中期以降になりますと、先天異常の頻度や胎児への影響というのも比較的少なくなり、先天異常の割合は 17% から 1.3% にまで下がります。しかしながら、妊娠中期以降でも、胎児の発育不全や早産のリスクがないわけではないので、注意深く行っていく必要があるかと思われます。

今回はガイドラインでも唯一アンスラサイクリン系が推奨グレード C1 ということでしたので、術前の化学療法はアンスラサイクリン系を使用して治療を行うということになりました。

アンスラサイクリン系薬剤を使用した治療レジメンは幾つかありますけれども、効果はいずれも同程度ということです。エピルビシンという薬の使用で胎児死亡の報告があったため、今回はアドリアマイシン (Adriamycin) とシクロホスファミド (Cyclophosphamide) を使用することになりました (AC 療法)。

治療効果については、初診時、腫瘍径 57×26 ミリ大でしたが、妊娠 16 週までの間、無治療で経過観察した間に腫瘍径が右上の 70×30 ミリ大まで増大し、妊娠 16 週で、すぐに AC 療法の導入となっています (図 4)。AC 療法 4 回終了後の時点で、腫

表2 抗がん剤が胎児におよぼす影響

|              | 妊娠前期                        | 妊娠中期以降(16週以降)             |
|--------------|-----------------------------|---------------------------|
| アンスラサイクリン系薬剤 | ×<br>(自然流産、胎児死亡、先天異常のハイリスク) | ○<br>(短期的な有害事象の増加なし)      |
| タキサン系薬剤      |                             | ×<br>(使用例少なく安全性が担保されていない) |
| トラスツズマブ      |                             | ×<br>(肺形成不全、筋骨格筋異常、胎児死亡)  |
| ホルモン療法       |                             | ×<br>(先天奇形25%、死産10%)      |

瘤径は 68×24 ミリ大ということで、臨床的には SD 範囲内ですが、初診時、治療開始前と比べて、明らかに乳房の硬結の範囲が小さくなっていることや厚みが減っているということで、化学療法の効果が全くないとは考えず、出産の 34 週まで 1 カ月半あったので、あと 2 コース AC 療法を追加して、帝王切開と乳がんの手術を同時に行うということになりました。右下が化学療法終了後の超音波ですけれども、腫瘍径は 66×22 ミリ大ということで、AC 療法 4 回

終了後よりさらに腫瘍の厚みは減っていました。

乳がんの手術は、乳房の手術と腋窩の手術を行っていて、乳房の手術に関しては、全切除と温存があります。また、腋窩の操作はセンチネルリンパ節生検と、あと腋窩の郭清ということの 2 通りあります。今回に関しては、乳房の全切除と腋窩のリンパ節は郭清を行っています。

当初は、帝王切開術と乳房の切除を同時に行う予定だったんですけれども、先にお子さんが生まれて

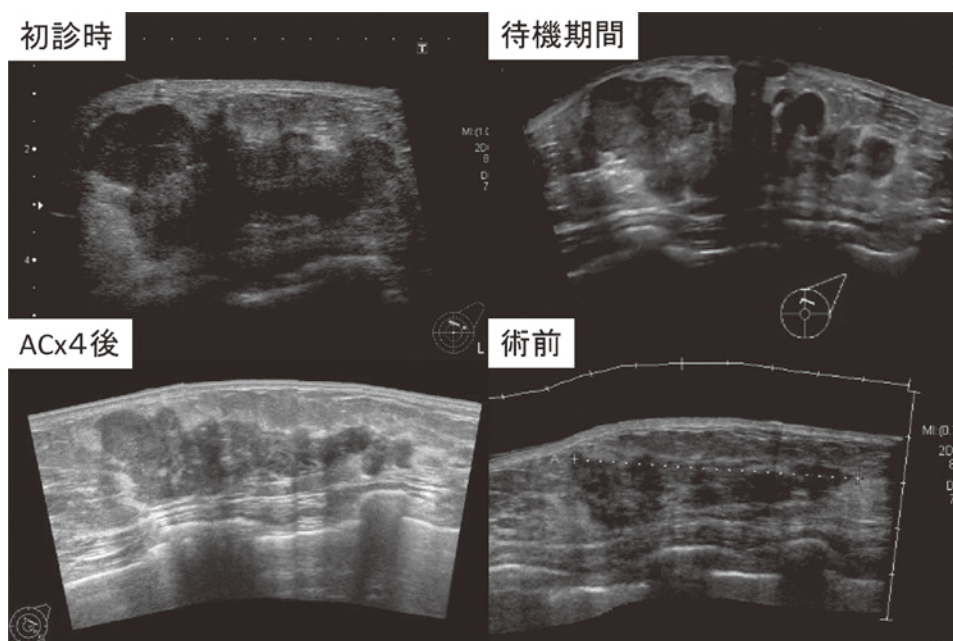


図4 治療効果



いるので、手術当日は乳房の手術のみを行っています。術式は、先ほど申し上げたとおり、乳房の全切除術と腋窩リンパ節郭清で、摘出検体と病理を図 5 に示します。赤い部分が浸潤部で、黄色い部分が非浸潤部というふうになっていますが、乳頭の背側の広範囲を占めていて、超音波の画像とも一致しています。術後病理に関しては、浸潤性乳管がんで浸潤径は長径が 4.9 センチ、リンパ管侵襲があり、腋窩のリンパ節郭清の結果は、13 個摘出したうちの 1 つで転移陽性でした。

また、化学療法の治療効果はグレード 1a と病理では判断されていますけれども、がんの悪性度を示す Ki67 が、術前は 30% あって、術後、化学療法効果は 10% と下がっているもので、効果がなかったわけではないと考えました。

術後に、全身転移検索を施行しており、胸腹部造影 CT と骨シンチで、いずれも遠隔転移がないということを確認し、今、タキサン系の抗がん剤を追加しています。その後、放射線療法と内分泌療法を追加する予定です。

久慈：確認ですけれども、HER2、ER、PR で分類するとこの患者さんは一番良性のタイプということですね。

川井：そうです。

久慈：それと 16 週まで待てたということは、関係があるのですか。

川井：実際には、16 週まで待っている間に、やはり腫瘍は大きくなっているもので、ホルモン陽性の

タイプは比較のおとなしいものが多いんですけれども、もしかしたら妊娠中だということも関係して、Ki67 も 30% と高かったもので、それで待機中に有意に大きくなったのではないかというふうに思います。

久慈：でも、顔つきはそんなに悪そうではなくて、また妊娠週数が早かったから、リンパ節転移は強く疑われたけれども、16 週まで待って化学療法をしたということですね。

川井：そうですね。16 週前にやると、胎児死亡等の報告もあったので、一応 16 週までは待つということになっています。

久慈：これは、もしも妊娠中でなかったら、標準の治療というのは、術前の化学療法はしないんですか。

川井：妊娠していなかった場合でも、腫瘍径が大きくて、腋窩リンパ節転移もあるので、術前の化学療法の適用があると思います。

久慈：その場合、化学療法剤は変わるのですか。

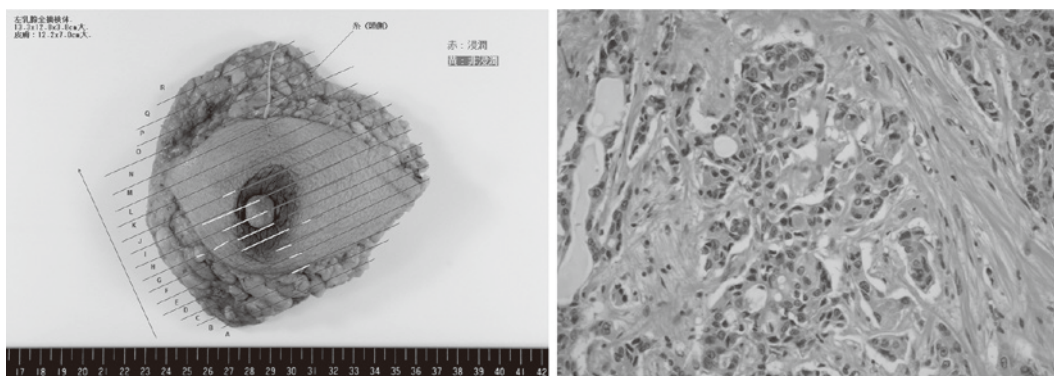
川井：今回は妊娠しているので、AC を 4 回から 5 回最終的にはやっているんですけれども、本来であれば、アンストラサイクリン系とタキサン系両方の薬物を使って、化学療法を行っていきます。

久慈：タキサンが抜かれたということですね。

川井：入っていないです。

寺内（婦人科）：婦人科の寺内です。

仮の話なんですけれども、もし今回は AC 療法で、PR までいかないにしても、割と SD が維持できて



胎盤：一絨毛膜二羊膜性胎盤  
あきらかな胎盤後血腫、羊膜混濁なし

左乳房：49×45×18mm 乳癌(invasive ductal carcinoma)  
腋窩リンパ節：1/13(同側腋窩(下部、中部腋窩)リンパ節転移)

図 5 術後乳腺病巣病理診断

いたので、この方針でよかったと思うんです。けれどもし1、2コースで、PDという状態になった場合、これは産科とも相談になると思うんですけれども、方針としては、その場合、乳腺科はどうする予定でしたか。

川井：主治医の先生がほかの先生なんですけれども、その先生からお話を伺った限りだと、AC2コース終了時点で超音波の検査をしているんですが、その時点で「PDが明らかだったら手術を選択していたと思います」というふうにおっしゃっていました。

久慈：ありがとうございます。

逆に、手術を先にすると、範囲がわかりにくくなるとか、とり切ったかどうかわかりにくくなるとか、妊娠中、そういうことはあるんですか。

川井：乳がんの摘出ということですね。基本的には、腫瘍径5センチと大きいのですが、断端に関しては、通常どおりできるのではないかと思います。

この方、出産後に産婦人科のほうにカバサルを出していただいていたので、授乳期乳腺とか妊娠中の乳腺のような変化もなく、正常乳腺の状態で手術もできていたので、多分妊娠とか出産後ということとは関係なく、乳がんの手術は通常どおりできると思います。

久慈：これも仮定の話になりますけれども、この方は腋窩リンパ節プラスだったので、多分あんまり考えなくてよかったと思うんですけれども、術中にセンチネルリンパ節への転移を確認することは妊娠中もできるんですか。

川井：一応ガイドライン上では、妊婦さんに対しても、RIを使ったセンチネルに関しては注意深く行うように推奨すると書いてあります。

久慈：ガイドライン上、胎児には影響はないんですか。

川井：被曝はあるかと思うんですけれども、妊娠中にRIをやったということで、胎児にどのような影響が出たかというような報告というのは出ていないです。

久慈：あと産科の先生と乳腺科の先生、両方にお聞きしたいんですけれども、24週の時点では、オペをする選択肢と、それから、そのまま化学療法を続行する選択肢が多分あったと思うんですが、どういうお話で、患者さんは化学療法続行ということになったんでしょうか。

吉田：乳腺科のほうの先生とお話をさせていただいて、24週の時点でAC療法が4コース終了してstable diseaseと、全く効いていないというわけではないけれども、若干効いているのではないかというところでした。

AC療法は本来であれば4コース、追加でやったとしても2コースと聞いており、この時点で効果があるのであれば、そのままAC療法を追加して、その時点で、AC療法の最後が30週と6日、いわゆる31週近くになって、その後、インターバル、いわゆる骨髄抑制の期間の3週間を待って、34週になった時点で、ちょうど胎児発育も、胎児を娩出しても、そこまでリスクのない週数になりますので、そこで同時手術と考えました。

ただ、この時点で仮にPD、いわゆる腫瘍の進展が見られた場合は、もちろん乳腺のほうの手術も先行していただくという形でお話もさせていただいておりましたし、患者様のほうも、それでご納得いただいていたいました。

今回は、AC療法を2コース追加して、先に胎児娩出となっているんですけれども、もちろん、いろいろな可能性がありましたので、維持連携をとらせていただいていたし、患者さんにも、その旨は了解いただいていたいました。

ベビーのほうの麻酔薬の胎盤移行等も、手術になった場合はあると思うんですけれども、ただ、妊娠中期以降、今回13週以降になりますので、それであれば、そこまで胎児への影響も少ないというのは報告されておりますので、本当に化学療法のほうが全く効いていないということになった場合は、乳腺科の手術先行でという形でよかったと思っています。

久慈：乳腺科の先生、何かコメントはありますか。

川井：産婦人科の先生が話してくださったとおりで、AC4コース終了時点で、SDですけれども、効いていないわけではないということで、手応えは多少なりとも感じていたのと、あと、帝王切開の予定日までちょうど1カ月半ということで、ACが3週間ごとで、ちょうど6週間なので、期間も合うということで、追加で2コースやったというふうにお話を伺っています。

久慈：これも結局正解はわからないんでしょうけれども、24週で手術をするというのは、先が見



えている状態では、乳腺科としては、あんまり勧められないものなんですか。

川井：乳腺科としては、お子さんのことをあんまり考えないでいいのであれば、AC4 コースというのが定型なので、それで手術でもいいのかもしれないですけども、双子だったことで、成長がおくれて未熟児で出産されるというリスクも考えて、主治の先生が手術をそんなに急がずに、あと 2 コース AC ができるならということ、追加していると思います。

久慈：そうすると、胎児と妊娠継続のことを考えてくださって、ちょっと加減して 2 コース追加していただいたという感じも少しはあるんですか。

川井：でも、化学療法が全く聞いていなかったわけではないので、マックスで 6 コースできるので、もちろん、6 コースまでは問題ないと思っています。

宮澤（常任監事）：ほかの病院で産婦人科をやっておりまして、今、大学本部にいる宮澤と申します。

お聞きしたいのは 2 点ほど。1 点は予定娩出にしていたと。elective cesarean section ということで予定していたんですが、破水して、結果的に早産の兆候が出て早産になってしまったわけですけども、そこで分娩方針というのは、あくまでも帝王切開だったということでしょうか。経膣分娩ではいけなかったかののでしょうか。

吉田：基本的には、当院では、双胎の場合は帝王切開と決めているんですけども、確かに、この方の場合、両方とも頭位でしたので、もしそのまま分娩が進行していた場合は、経膣分娩でもよかったのかもしれない。ただ、破水後、時間がたっておりまして、いわゆる、帝王切開での分娩が可能であったというふうな意味合いで捉えていただけると、ありがたいかと思います。

宮澤：わかりました。

あと 1 点、先ほど乳がんの顔つきがいいと、久慈先生のほうからお話が合ったんですが、もうちょっと顔つきが悪い乳がんの場合に、妊娠初期、16 週以前でも化学療法をやったかどうか。なぜこんなことを聞くかというと、HIV の感染者が妊娠することがあるんですが、最近ではウイルス量を減らすために、もう妊娠の週数を構わずに、最初から AZT を使ったりするんですね。

特にアメリカなんかでは、そういう治療が主流になっています。ほとんど奇形も——リスクはそれほ

ど多くはないんですが、出ることは出るんですが、催奇性のことも考えずに、妊娠初期から治療しちゃう、化学療法をやっちゃうということなんですから、それに関しては、いかがでしょうか。

吉田：今回、化学療法の開始が 16 週という形で、少しおくれてしましまして、それで乳がんのほうが多量進展しましたので、より早期で施行していただいてもよかったかなと反省しております。

ただ、妊娠第 1・三半期、13 週 6 日以前は、やはり催奇形性が 15% ぐらいという形で言われておりましたので、そちらのほうは、乳腺科の先生にも無理を言わせていただきまして、中期以降、いわゆる 14 週以降やっていただいた形になります。

もし、腫瘍の進展があまりにも強かったというか、進行が早かった場合は、妊娠初期から開始していてもよかったということは反省しております。

宮澤：その場合も 1 度化療してから、手術したほうがいいというふうに判断するのでしょうか。

川井：乳がんの中で、先ほど示したサブタイプの中で、顔つきが悪いものというのが、基本的にはトリプルネガティブタイプか、やや顔つきが悪いとなると HER2 陽性のタイプだと思うんですけども、トリプルネガティブタイプに関しては、術後必ず化学療法をフルコースで行わなくてはならないというのが基本の治療になるので、今回と同様に、術前でも術後でも必ず化学療法は要ということになります。

術前の化学療法の目的に関しては、乳房温存を目的にとお話ししましたが、術前にやるメリットとしては、腫瘍に対してどのぐらい化学療法が効いているかという感受性も見られるので、術後に化学療法をやる症例であれば、術前にやって、どのぐらいの効きがあるのかというのを見ておきたいということもあるので、トリプルネガティブタイプであったとしても、16 週を待って、化学療法を術前にやっていたと思います。

宮澤：わかりました。ありがとうございます。

久慈：この方、妊娠前からもう腫瘍に気づいていらっしゃったと、さっきおっしゃっていたんですが、検診をそのときに受けていたのかどうかというのは、お聞きになりましたか。

川井：乳腺の検診歴はないはずです。

久慈：10 週でわかったとき、11 週で結果が出たときにわかったわけですけども、今回諦めるとい

う選択肢はあったと思うんですが、そのときは、乳腺科と婦人科と両方でお話しして、今、お話ししたような経過のことを多分説明したと思います。患者さんの反応というか、考え方というのはどんな感じだったんでしょうか。

吉田：確かに、いろいろなリスクを説明させていただきました。もちろん、胎児リスク、先ほども言いました化学療法の催奇形性等もお話しさせていただいて、第2・三半期から行ったとしても、妊娠中に化学療法を行った症例だと、先天奇形の罹患率は3%ぐらいという形でも言われているので、そのあたりのお話と、もちろん、先ほどと同じお話になっちゃうんですけども、胎児発育遅延や胎児死亡のリスクも、若干ほかの症例よりも高くなるということもお話しさせていただいたのと、または、この方はさらに双胎、一絨毛膜二羊膜双胎でしたので、単胎よりも妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群、切迫早産等で長期の入院になったり、または、母体のほうの合併症も多いというような案内もさせていただきました。

ただ、妊娠期の乳がんとしては、中絶等が予後にはあまり影響しないという形でも、ガイドライン上言われていましたので、ご本人の意思を尊重してという形で、妊娠継続という形でとらせていただきました。

久慈：そのとき、ご家族というか、特にご主人ですけれども、どんな感じだったんでしょうか。

吉田：ご主人ともお話しさせていただいたんですけども、どちらかというと、やはり、予後変わらないのであれば、妊娠中行ってほしいという御希望でした。この症例に関しては、ご主人が反対するというようなことはなかったですね。

久慈：今度は生まれた赤ちゃんのほうの話になりますので、小児科の先生お願いします。

### 小児科の立場から

石井（小児科）：よろしくお願いします。私たちからは生まれてからの児の経過と、一般的に早産児で生まれた児の合併症に関してお話しします。

双胎妊娠は、皆さんご存じの通りハイリスク分娩で、新生児領域では実際の週数より約2週未熟であると考えられています。このため本症例では約32～33週の児と考えられ、また時に一絨毛膜二羊膜双胎は胎児期で双胎間輸血が起き、結果として双胎

間輸血症候群(TTTS)の診断となることがあるため、産科医の胎児超音波による評価は非常に重要です。

NICUで管理した未熟児が無事退院した後も長い期間フォローは必須です。このため発達予後に影響し得る合併症を十分理解する必要があります。

予後に影響し得る合併症を、1) 短期的な合併症、2) NICU管理中で慢性期に起きる合併症、3) 治療可能な合併症に分けました。1) の短期的合併症として未熟児動脈管開存症や壊死性腸炎、胎便性イレウスがあります(表3)。

学生さんがいらっしゃるので、図を書いて説明します。図6で動脈管は大動脈と肺動脈を連結する管で、胎児期において母親から胎児に栄養を送るために必須です。生後の児において動脈管は不要となり、概ね生後24時間以内に閉鎖します。しかし未熟児の動脈管は閉じにくいという性質があります。動脈管開存状態が続くと全身に流れるべき血液が肺動脈に流れます。その結果肺出血や心不全、頭蓋内出血、壊死性腸炎を起こし救命が困難となることがあります。このためバイタルサインや心臓超音波の細かな評価が必要です。

壊死性腸炎(NEC)は背景に腸管構造の未熟性があり、加えて腸管免疫の未熟性や腸管循環障害、長期的な抗生剤投与、経腸栄養開始遅延など様々な要素が組み合わされ発症すると考えられています。腸管壊死を起こすと時に腸管穿孔を起こし緊急手術となる場合や、敗血症で救命が困難となることがあります。

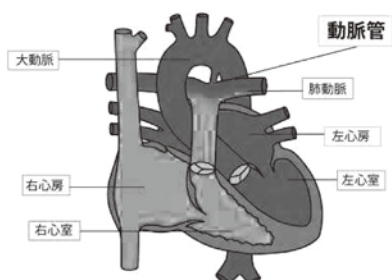
退院までの合併症で児の予後に影響するものは慢性肺疾患(CLD)や脳室周囲白質軟化症(PVL)、未熟児網膜症などが挙げられ、脳性麻痺(CP)や失明原因の第1位の原因となっています(図7)。慢性肺疾患(CLD)は、奇形肺を除き酸素投与を必

表3 早産児におこりえる合併症

|                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|
| (予後に影響しうる短期的な合併症)     |                       |
| 循環                    | : 未熟児動脈管開存症           |
| 消化器                   | : 壊死性腸炎、消化管穿孔、胎便性イレウス |
| (予後に影響する合併症)          |                       |
| 呼吸                    | : 慢性肺疾患               |
| 脳                     | : 脳室周囲白質軟化症、頭蓋内出血     |
| 眼                     | : 未熟児網膜症              |
| (入院中に治療が必要となる短期的な合併症) |                       |
| 血液                    | : 未熟児貧血、鉄欠乏性貧血        |
| 骨                     | : 未熟児骨減少症             |

**動脈管開存症**

Patent Ductus Arteriosus (PDA)

**-症状-**

- ・肺出血
- ・乏尿, 全身浮腫
- ・心不全
- ・頭蓋内出血

**壊死性腸炎**

Necrotizing Enterocolitis (NEC)

- 背景 ①腸管の未熟性  
②腸管免疫の未熟性  
③腸管虚血

**-症状-**

- ・腹部膨満
- ・胆汁性吸引物の増加
- ・血便

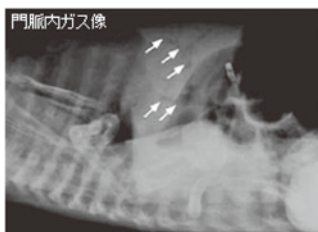
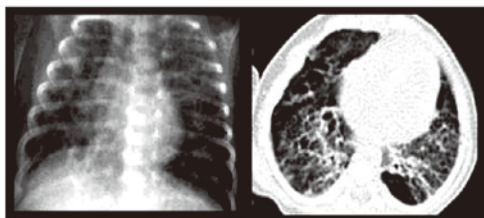


図 6

**慢性肺障害**

Chronic Lung Disease (CLD)

定義; 先天奇形を除く肺の異常により, 酸素投与を必要とする呼吸窮迫状態が新生児期に始まり日齢28を超えるもの。



→在宅酸素療法(HOT)が必要となることがある。

**脳室周囲白質軟化**

Periventricular leukomalacia (PVL)

原因不明

脳性麻痺(CP)の原因の第1位。

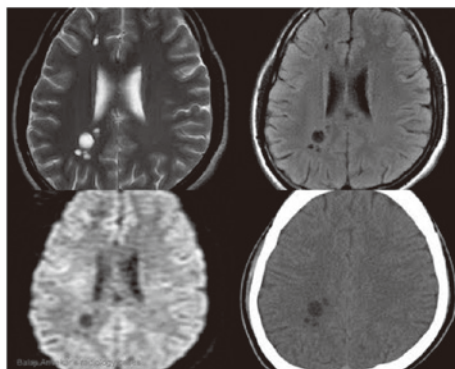


図 7

要とする呼吸窮迫症状が約 1 カ月間要する疾患と定義され、原因やレントゲン像から I~VI 型に分類されます。重症な慢性肺障害の場合には在宅酸素療法 (HOT) 導入します。低酸素血症や貧血は発達に影響するため、退院後も定期的に外来受診し酸素中止時期を綿密に決定します。

脳室周囲白質軟化症 (PVL) は、私たち新生児科医からして、最も懸念される早産児の合併症といって過言ではありません。現在でも原因がわかってい

ませんが、教科書的には感染や循環不全が挙げられています。

在胎 28 週から 32 週頃は母様からの栄養で脳の神経細胞を活発につくり出す時期です。この時期での分娩も脳室周囲白質軟化症に関連するとの報告があります。脳室周囲白質軟化の嫌なところは発症予測ができないこと、障害された神経細胞は修復されないことで定期的な超音波検査が必須なのと、退院後の発達フォローと適切な時期の療育への介入が重要



となります。未熟児網膜症は失明原因の第1位で、まだ網膜への血管分布が完成されてない時期に起こる合併症で、様々な増悪因子があります。未熟性や重症度、感染、無呼吸発作、慢性肺疾患、過剰な酸素投与、ステロイド投与などが挙げられます。未熟児はこれらの増悪因子に少なくとも暴露するため、眼科に相談し定期的に網膜症検査を行います。

入院中に治療が必要となる短期的な合併症としては、未熟児貧血や未熟児骨減少症（くる病）がありますが、栄養強化や内服薬、ホルモン注射（エリスロポイエチン）でコントロール可能です。

本症例は一絨毛膜二羊膜双胎で単胎では約32週相当の児になります。出生体重は1児が1,585 g、2児が1,530 gと体重差はありませんでした。アプガースコアは両児ともに8点（1）/9点（5）で、啼泣はありましたが陥没呼吸が強く両児とも気管挿管して、NICUで1～2日間呼吸管理を行い抜管しています。その後は呼吸状態安定して、動脈管も自然閉鎖しています。経腸栄養も早期の開始し栄養確立して順調な経過です。

我々人間の生育限界は在胎22週0日と考えられています。本邦での新生児死亡率は、22週は約60%、23週は約40%、24週は20%というデータがあります。このため未熟性が強いと新生児の救命が難しくなりますが、本症例では母体が乳癌であり早期に治療が必要な状態であったため児娩出時期の設定は産科との十分な話し合いが必要であったのと、我々新生児科も非常の勉強になった症例でした。

以上です。

石川（乳腺科）：乳腺科の石川です。ありがとうございました。

お伺いしたいのは、未熟児のことではなくて、乳がん的には、First trimester を何とか過ぎてからアンスラサイクリンというのは、これはもう、ある意味で確立されているというか、それ以外にないんですね。どんなサブタイプであっても、それ以外使えないですから。ただ、出産するかどうかということは、ここでも大きな問題ですけども、決まっているんですね。

恐らく、胎児は何とか出産できるということがわかっていると思いますが、First trimester を過ぎた後

にこういう抗がん剤を使った後の長期的な予後はどうでしょう？ 論文的にでもいいんですけども、わかっているのでしょうか。

例えば、もう少し大人になってから問題が起こるとか、そういうことについては。

石井：私の調べた文献の中では抗がん剤で発達に影響を及ぼすという報告を見たことはありませんが、短期的には心毒性があるとの報告はあります。しかし抗けいれん薬や麻酔薬に関しては予後に影響するという報告は見たことがあります。

学生：医学科5年の加藤熙と申します。今日は大変貴重なお話を聞かせていただきまして、本当にありがとうございました。小児科以外のことでちょっと伺いたいことがあるんですけども、29週3日で切迫早産という話があったと思うんですけども、それは薬物が原因で早産になったのかというのは、そのかわりというのはどういうふうになっているんですか。

吉田：抗がん剤自体が原因で早産を引き起こしたかどうかについて、確かに抗がん剤は理論上胎盤機能に影響すると思いますので、それによって、胎児のほうに悪影響を及ぼすことはあると思うんですけども、切迫早産をふやすというのは、あまり聞いたことがありません。

学生：ありがとうございます。

久慈：では、時間になりましたので、先生方どうもありがとうございました。

非常に珍しい症例で、対象となる患者さんが1人でなく、母体と胎児二人であるという decision-making の難しい症例でした。さらに今日は時間の関係で議論できませんでしたが、この患者さんが次にお産をするときの妊孕性（妊娠しやすさ）や産科的リスクも含めて考える必要があります。また、妊娠して初めて乳がんがわかったということですから、回りのご家族に対しても説明するときに注意しなければいけない点があると思います。とても興味深い症例をどうもありがとうございます。では、今回の臨床懇話会を、これで終わらせていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

（石川孝編集委員査読）