

術後化学療法後に持続性無月経であったが高エストロゲン血症を呈した閉経前乳癌の1症例

齋藤 互, 田中 克浩, 紅林 淳一, 小池 良和, 太田 裕介,
山下 哲正, 下 登志朗, 山本 裕

川崎科大学乳腺甲状腺外科学, 〒701-0192 倉敷市松島577

抄録 ホルモン感受性乳癌患者においては、内分泌療法を選択する上で、閉経状況が重要である。また、先行する化学療法によって無月経になることがあり、閉経前・後の判断は難しい。今回、我々は化学療法後に無月経状態であったにも関わらず、高エストロゲン血症を呈した1症例を経験したので報告する。症例は診断時42歳の女性。左乳癌に対して左乳房切除及び腋窩リンパ節郭清術を施行した。病理検査結果は硬癌、核グレードⅢ、エストロゲン受容体陽性、プロゲステロン受容体陽性、HER2陰性、リンパ節転移2個であり、術後補助療法として複合化学療法施行後にタモキシフェンを内服していた。化学療法中より無月経であったが、化学療法開始後2年4ヶ月後にホルモン状態を確認したところ血清エストラジオール (E2) は567.2 pg/ml と高値であった。化学療法後に1年以上無月経であっても、卵巣機能は保持されている症例があり、定期的な血清中のE2およびFSHを測定し、閉経状況を評価する必要がある。

(平成25年8月22日受理)

キーワード：乳癌, 化学療法, 閉経, 無月経, エストロゲン

緒言

ホルモン感受性乳癌患者における内分泌療法の選択は、閉経前後で大きく異なる。また、ホルモン感受性閉経後乳癌患者において、タモキシフェン (TAM) よりもアロマターゼ阻害剤 (AI) の再発予防効果が優れていることが、最近の臨床試験で示されている¹⁻³⁾。従って、内分泌治療を選択する際は、血清のエストロゲン濃度が重要であるが、一般には月経の状態で判断することが多い。閉経後の臨床的判断は無月経が12か月以上持続することで定義される。しかし、閉経前患者では、先行する化学療法によって無月経になることがあり、血清エストロゲン濃度の判断は月経状態から判断することは

より難しいのも事実である⁴⁾。今回、術後化学療法施行後に長期の持続性無月経状態であったにも関わらず、高エストロゲン血症を呈した乳癌症例を経験したので報告する。

【症例】

42歳の女性 (診断時)

【現病歴】

2004年夏頃に左乳房の腫瘤を自覚したが放置していた。2005年1月に腫瘤の増大と痛みを自覚、3月に血性乳頭分泌を認めたため、4月に近医を受診した。左乳房の外上領域に4cm大の硬く可動性不良の腫瘤を認め、穿刺吸引細胞診でクラスV (腺癌) であり、当科に紹介された。

別刷請求先
齋藤 互
〒701-0192 倉敷市松島577
川崎医科大学乳腺甲状腺外科学

電話：086 (462) 1111
ファックス：086 (464) 1194
Eメール：wataru.54.54@med.kawasaki-m.ac.jp

【既往歴】

両側単径ヘルニア，十二指腸潰瘍

【家族歴】

特記事項なし

【初経】

14歳

【出産歴】

出産回数：2回（30歳と32歳）

【臨床経過】

左乳癌（T2N0M0，stage II A）に対して，左乳房切除及び腋窩リンパ節郭清術を施行した。病理検査結果は硬癌，核グレードⅢ，エストロゲン受容体陽性，プロゲステロン受容体陽性，HER2陰性，リンパ節転移2個であった。術後補助療法として，CE（C：シクロフォスファミド 600 mg/m²，E：エピルビシン 100 mg/m²，3週毎）療法を4サイクル後，パクリタキセル（120 mg/m²，2週毎）を4サイクル後，タモキシフェン（TAM）20 mg/日の方針となった。

CE療法施行中に無月経となり，化学療法終了後は血清エストラジオール（E2）は<8 pg/mL，FSHは76 mIU/mL（図1）と閉経状態であった。

TAM内服2年4か月後に，無月経が継続し

ていたためAIへの変更を考慮し，血清E2の測定を行ったところ567.2 pg/mL（図1）と高値であった。

エストロゲン産生腫瘍も考え，骨盤MRI施行したが卵巣などに異常所見は認めなかった。また，血清プロゲステロンが感度以下であった。プロゲステロン投与後1週間で月経を認めたため1度無月経と診断した。その後，LH-RH アゴニストとTAMの併用療法に切り替えた。本療法施行中は，血清E2は低下（図1）している。現在，無再発生存中である。

考 察

顆粒膜細胞に取り込まれた状態の原始卵胞は，月経時に5～15個程度発育する。まずFSHによって原始卵胞の発育が開始され，顆粒膜細胞の外側を莢膜細胞が取り囲む。その莢膜細胞にLHが作用してアンドロステンジオンが合成，アンドロステンジオンが顆粒膜細胞に取り込まれてテストステロンが合成，テストステロンにアロマトラーゼが作用してエストロゲンが産生される。エストロゲンにより子宮内膜の増殖・肥厚をきたし，いわゆる増殖期を示す。エストロゲンの上昇が引き金となりLHサーージが出現

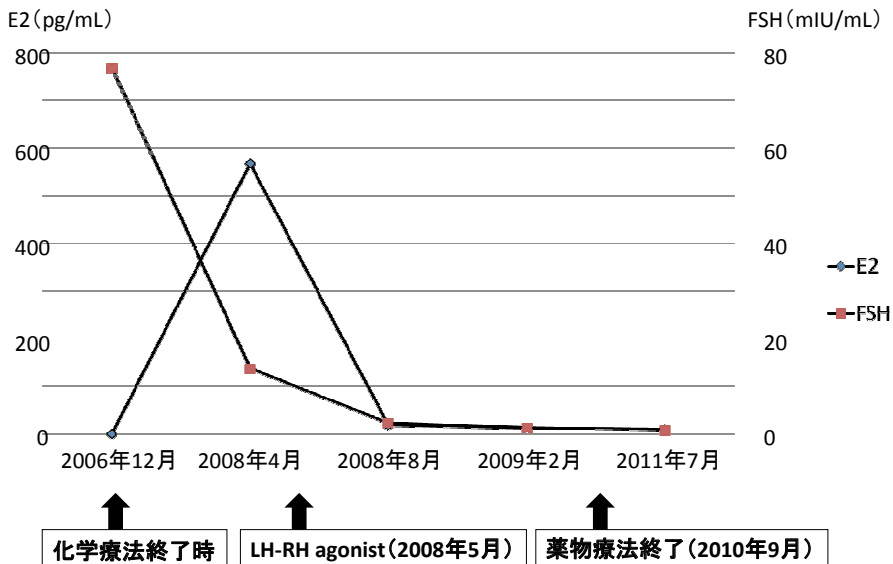


図1 術後血清E2，FSHの推移

し、排卵と黄体化が起こる。卵巣からはエストロゲンに加えて黄体からのプロゲステロンも追加されるが、妊娠がない場合には排卵後10日目頃よりその機能が急速に低下し、排卵後14日目頃に消退出血が起こる。このように、FSH・LH・エストロゲン・プロゲステロンなど様々な作用によって月経が起こる。本症例ではプロゲステロンが低値であったため、高エストロゲン血症にも関わらず無月経であったと考えられる。

化学療法の副作用として卵巣機能抑制による早期の閉経が知られている。化学療法は直接卵巣に作用して卵胞を破壊させる。組織学的には繊維化を起し、内分泌学的にはエストラジオールの低下により臨床的に無月経となる⁵⁾。

また、化学療法後に月経がなく、かつE2やFSHの値から閉経と判断しても、AIを投与すると27%の患者に卵巣機能の回復を認めたという報告もある⁶⁾。これはAIの投与により低エストロゲン状態からのフィードバックに誘発されてゴナドトロピン分泌が促進され、その刺激によって残存していた卵巣機能が回復し、月経の再開を認めたと考えられている。

本症例は、化学療法後は無月経であり、化学療法直後の採血上は閉経状態であり、TAMを使用していた。しかし、化学療法により一旦低下していた卵巣機能が時間と共に回復し、血清E2が上昇したと考えられる。また、TAMの閉経前患者に対する長期投与は、一部の患者において高E2血症を誘導するとの報告もある⁷⁾。

化学療法のレジメンによって無月経出現の頻度が異なることも報告されており⁸⁾、年齢が高いほど閉経になる確率が高くなるという報告が多い^{5,8,9)}。更に、閉経になった群が閉経にならなかった群より予後良好であるという報告もある¹⁰⁾。

無月経の分類は様々であり、原発性が続発性かの他にも、重症度に応じた分類や原因部位に応じた分類がある。重症度に応じた分類は第1度無月経、第2度無月経、子宮性無月経に分類し、予後が良いのは第1度無月経である。原因

部位に応じた分類では視床下部性、下垂体性、卵巣性、子宮性、その他に分類する。診断方法のフローチャートは様々であるが、青野らのフローチャートを参考にすると¹¹⁾、本症例は続発性の第1度無月経である。また、高E2血症を呈した時の血清LHは12.3 mIU/mL、FSHは12.5 mIU/mL、PRLは4.6 ng/mLと正常～低値であったため、原因部位は視床下部-下垂体性であると考えられる。視床下部-下垂体障害による排卵障害の原因は様々であるが¹¹⁾、最も多いのは特発性間脳性無月経である。一般的に治療法はhCG-hMG療法の適応であるが、本症例は乳癌術後であり、また妊娠の希望もないため、血清E2レベルの低下を目指しLH-RHアゴニストを投与することとなった。

National Cancer Comprehensive Network (NCCN)のガイドラインの閉経判定基準では¹²⁾、①両側性卵巣摘出術、②60歳以上、③60歳未満で化学療法・内分泌療法がないにも関わらず12か月以上にわたり無月経で、FSHとE2が閉経後の範囲にある、④60歳未満でタモキシフェンまたはトレミフェンを使用している場合は、FSHとE2が閉経後の範囲にある、と示されている。また、治療誘発性無月経の女性でAIの使用を考慮する場合は、閉経状態を確保するために卵巣摘出術やFSHとE2の連続的測定が必要である、ということも付記されている。NCCNガイドラインではAIの使用を考慮する場合にFSHやE2の連続的測定が必要と記されているが、本症例のように化学療法による持続性無月経となっても、その後、卵巣機能が回復し続発性第1度無月経である可能性もあるため、閉経前や閉経期の乳癌女性でAIの使用の有無に関わらず、E2・FSHの連続的測定が必要であると思われた。また、化学療法後の月経再開期間が1～24か月で平均9.5か月という報告もあり¹³⁾、この期間はより一層の注意が必要である。

結 語

化学療法後に無月経となりTAM投与してい

たが、無月経持続にも関わらず2年4か月後の採血で高エストロゲン状態であった乳癌症例を経験したので報告した。術前は未閉経であるが化学療法後に無月経となった閉経前や閉経期の乳癌症例では、卵巣機能が残存している可能性があるため、定期的なE2およびFSHの測定が必要である。

引用文献

- 1) Howell A, Cuzick J, Baum M: Result of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365: 60-62, 2005
- 2) Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, *et al.*: A randomized trial of exemestane after two or three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 350: 1081-1092, 2004
- 3) The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 353: 2747-2757, 2005
- 4) Clemons M, Simmons C: Identifying menopause in breast cancer patients: considerations and implications. *Breast Cancer Res Treat* 104: 115-120, 2007
- 5) 櫻井 健一, 榎本 克久, 天野 定雄: 術後補助化学療法終了後のホルモン環境の変化. *乳癌の臨床* 25: 31-35, 2010
- 6) Smith IE, Dowsett M, Yap YS, Walsh G, Lønning PE, Santen RJ, Hayes D: Adjuvant aromatase inhibitors

for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 24: 2444-2447, 2006

- 7) Ravdin PM, Fritz NF, Tormey DC, Jordan VC: Endocrine status of premenopausal node-positive breast cancer patients following adjuvant chemotherapy and long-term tamoxifen: *Cancer Res* 48: 1026-1029, 1988
- 8) Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, Sukumvanich P: Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: A Prospective Study. *J Clin Oncol* 24: 1045-1051, 2006
- 9) Han HS, Ro J, Lee KS, Nam BH, Seo JA, Lee DH, Lee H, Lee ES, Kang HS, Kim SW: Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 115: 335-342, 2009
- 10) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 365: 1687-1717, 2005
- 11) 青野 敏博, 苛原 稔, 安井 敏之, 漆川 敬治, 福家 義雄, 森下 一, 松崎 利也, 東 敬次郎, 高橋 久寿, 植田 敏弘: 内分泌異常と不妊症: 最新不妊症診療マニュアル (青野 敏博, 編): 83-143, 1993
- 12) http://www.jccnb.net/guideline/images/g1_2011_2.pdf (2012.4.12)
- 13) 六反田 奈和, 鯉淵 幸生, 堀口 淳: 補助化学療法後の卵巣機能の変化と閉経状況. *乳癌の臨床* 25: 23-29, 2010

Premenopausal breast cancer patient who developed amenorrhea after postoperative adjuvant chemotherapy despite a high serum estrogen level

Wataru SAITO, Katsuhiko TANAKA, Junichi KUREBAYASHI, Yoshikazu KOIKE, Yusuke OHTA, Tetsumasa YAMASHITA, Toshiro SHIMO, Yutaka YAMAMOTO

*Department of Breast and Thyroid Surgery, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki 701-0192, Japan*

ABSTRACT In patients with endocrine-sensitive breast cancer, the menopausal status is important for the selection of endocrine therapy. When chemotherapy is administered prior

to endocrine therapy, it becomes more difficult to judge the menopausal status. We report a premenopausal breast cancer patient who developed amenorrhea after postoperative adjuvant chemotherapy despite a high serum estrogen level.

The patient was a 42-year-old woman diagnosed with left breast cancer. She underwent left mastectomy and axillary lymph node dissection. The pathological findings revealed scirrhous carcinoma, which was estrogen receptor-positive, progesterone receptor-positive, and HER2-negative, with two positive lymph nodes. She received tamoxifen after combined cytotoxic chemotherapy as postoperative adjuvant therapy. She developed amenorrhea during the chemotherapy, which continued for two years and four months. Her serum estradiol (E2) level was very high (562.2 pg/ml). After further examinations, she was diagnosed with hypothalamus-pituitary gland-related amenorrhea. Even if amenorrhea persists over a year after chemotherapy, the ovarian function might be preserved, as in this case. Therefore, serum levels of E2 and FSH should be periodically measured during endocrine therapy.

(Accepted on August 22, 2013)

Key words : Breast cancer, Chemotherapy, Menopause, Amenorrhea, Estrogen

Corresponding author

Wataru Saito

Department of Breast and Thyroid Surgery, Kawasaki
Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki 701-0192,
Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1199

E-mail : wataru.54.54@med.kawasaki-m.ac.jp

