

原著

妊娠期乳癌に対する治療介入時期と 新生児予後の症例集積研究

後藤なつみ^{1) 2)}、遠藤俊²⁾、濱田裕貴²⁾、熊谷祐作²⁾、富田英弥²⁾、只川真理²⁾、岩間憲之²⁾、大塩清佳²⁾、
星合哲郎²⁾、八重樫伸生²⁾、齋藤昌利²⁾

1) 国立病院機構仙台医療センター 産婦人科

2) 東北大学病院 産婦人科

抄録

【緒言】 妊娠期乳癌 (Pregnancy-Associated Breast Cancer; PABC) は全乳癌症例の 1% 程度と報告されており、晩婚化や分娩年齢の上昇に伴い増加が予想されている。PABC に対する治療は、2017 年 9 月以前は治療による胎児への影響を考慮し全例で医原性早産の後の乳癌治療介入が選択されていたが、2017 年 10 月以降は乳癌診療ガイドラインの改訂に伴い、妊娠中から PABC に対する治療介入を開始し、可能な限り妊娠期間を延長する方針へと変更された。本研究は、対象施設における PABC に対する治療方針の変遷が新生児予後に与えた影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】 2012 年 1 月から 2021 年 7 月までに対象施設で周産期管理を行った PABC 症例を対象とする症例集積研究を行った。ガイドライン改訂前後に伴う PABC の治療開始時期に基づき、分娩後治療開始群、妊娠中治療開始群の 2 群に分類し、統計学的解析を行った。

【結果】 対象期間の総分娩 9,574 件のうち PABC は 14 例 (0.15%) であった。分娩後治療開始群 (N = 8) に対し、妊娠中治療開始群 (N = 6) において、妊娠 34 週未満の早産、低出生体重児、NICU 入院が有意に少なかった。また、出生体重が -1.5 SD 以下の児は、2 群間で有意差を認めなかった。分娩後治療開始群には 1 例に脳内出血を発症した児を認めたが、妊娠中治療開始群では追跡期間中に合併症を発症した児はいなかった。

【結語】 PABC に対する治療方針が、医原性早産による分娩後治療開始から妊娠中治療開始へと変わったことにより、新生児予後の改善につながったと考えられる。

キーワード：妊娠期乳癌、症例集積研究、周産期予後、早産、低出生体重児

(2022 年 6 月 12 日受稿、2022 年 7 月 13 日受理、連絡先：濱田裕貴・〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1 東北大学医学部 産科学婦人科学教室)

【諸言】

近年、妊娠中の悪性腫瘍の発生率は増加傾向にあり、本邦では妊娠中の悪性腫瘍は頻度の高い順に、子宮頸癌、乳癌、卵巣癌である¹⁾。なかでも、妊娠中あるいは出産後 1 年以内または授乳中に診断さ

れた乳癌は妊娠期乳癌 (Pregnancy-Associated Breast Cancer; PABC) と呼ばれ、妊娠可能年齢女性における乳癌の 2.6%、全乳癌症例の約 1% を占める²⁾。近年、乳癌の罹患率はすべての年代で増えており、晩婚化や分娩年齢の上昇に伴い PABC の

増加が見込まれている。

乳癌の標準治療は乳房切除とリンパ節切除で、組織型により内分泌治療や抗 HER2 療法が選択される³⁾。PABC は、ホルモン抵抗性の進行例が多いと報告されている一方で、妊娠中や授乳のために使用できる薬剤に様々な制約がある (表 1)。手術療法においては、画像診断に用いる造影剤やセンチネルリンパ節生検に用いる色素の使用が制限されるため、手術療法の術式が制約される。薬物療法においては、内分泌療法が制限されているため、化学療法が第一選択となる⁴⁾。従来の乳癌診療ガイドラインにおける PABC に対する治療方針は、妊娠中の手術や化学療法の影響を考慮し、妊娠を中断し分娩後に乳癌治療を開始することが推奨されていた。しかし近年、妊娠期間中における乳癌治療の安全性が証明されたため^{5) 6)}、2018 年版のガイドラインにおいて、妊娠を継続しながら乳癌に対する治療を開始し満期での分娩を目指す方針が変わった。

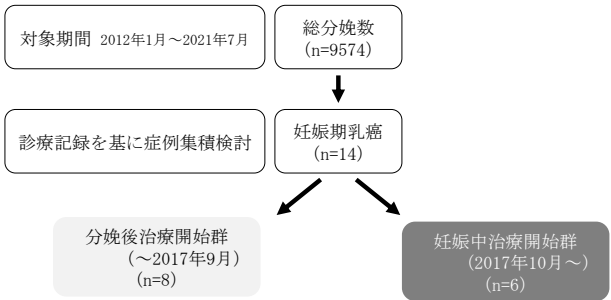
このような PABC に対する治療方針の変遷は新生児予後に影響を与えることが予想されるが、本邦において新生児予後について比較した報告はまだない。そこで対象施設において PABC に対する治療方針の変遷が新生児予後に与えた影響を明らかにすることを目的とし、PABC の症例集積研究を行った。

	PABC	Non-PABC
手術	乳房切除+リンパ節切除	乳房切除+リンパ節切除 (+センチネルリンパ節生検)
薬物療法	妊娠中は化学療法のみ 分娩後に内分泌療法や抗HER2療法の追加考慮	組織型別
		Luminal A/B(ER+) 内分泌治療
		HER2 陽性 抗HER2療法
		Triple negative 化学療法

(表 1) PABC と non-PABC に対する治療

【方法】

2012 年 1 月から 2021 年 7 月までの 10 年間に、対象施設において周産期管理を行った PABC 症例を対象とした症例集積研究を行った (図 1)。対象施設内のデータベースより症例を抽出し、診療録に基づき以下の評価項目につき解析を行った；診断時の乳癌病期、組織型、分娩時の母体年齢、分娩週数、児の出生体重、Apgar スコア、NICU 入院の有無、新生児期合併症の有無。対象施設では 2017 年 10



(図 1) 本研究のフローチャート

月より現行の乳癌治療ガイドラインに基づき妊娠中に乳癌治療を開始する方針となったため、分娩後治療開始群 (2012 年 1 月～2017 年 9 月、8 例) と妊娠中治療開始群 (2017 年 10 月～2021 年 7 月、6 例) の 2 群に分類し、統計学的な解析を行った。周産期予後については、自然流産の 1 例 (妊娠 13 週 5 日、分娩後治療開始群) を除き解析を行った。2 群間の差の検定には Fisher の正確検定および Wilcoxon の順位和検定を用いた。本研究における統計学的有意水準は、 $P < 0.05$ とした。なお、対象施設は宮城県仙台市に位置する総合周産期医療センターであり、ハイリスク症例を中心に年間およそ 900 件の分娩を取り扱っている。本研究は対象施設の倫理委員会の承認を得ている (2021-1-1075)。

【結果】

[母体背景]

母体背景の結果を表 2 に示す。分娩時の母体年齢の中央値および四分位範囲は PABC 全 14 例で 33 (31-35.5) であり、分娩後治療開始群 (32.5 (29-35)) と妊娠中治療開始群 (34 (33-36)) の 2 群間で統計学的な有意差を認めなかった。PABC 症例の全例が乳癌初発であり、診断時の乳癌進行期は 1 期 5 例 (分娩後治療開始群：妊娠中治療開始群＝

		全例 (n=14)	分娩後治療開始群 (n=8)	妊娠中治療開始群 (n=6)	P 値
年齢中央値 (四分位範囲)歳		33 (31-35.5)	32.5 (29-35)	34 (33-36)	・
進行期, n (%)	I	5 (35.7)	1 (12.5)	4 (66.7)	0.18
	II	5 (35.7)	4 (50.0)	1 (16.7)	
	III	3 (21.4)	2 (25.0)	1 (16.7)	
	IV	1 (7.1)	1 (12.5)	0 (0.0)	
サブタイプ, n (%)	Luminal A	4 (28.6)	3 (37.5)	1 (16.7)	0.24
	Luminal B	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	
	HER2 positive	2 (14.3)	2 (25.0)	0 (0.0)	
	Triple negative	5 (35.7)	3 (37.5)	2 (33.3)	
	Unknown	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (33.3)	

(表 2) PABC 合併妊娠の母体背景

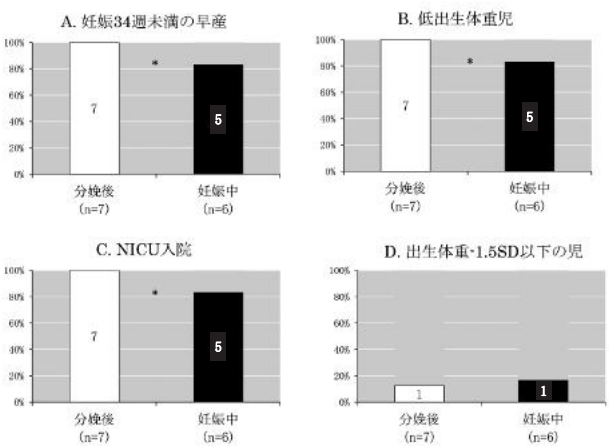
1 例：4 例）、2 期 5 例（4 例：1 例）、3 期 3 例（2 例：1 例）、4 期 1 例（1 例：0 例）であり、2 群間で統計学的な有意差を認めなかった。組織型によるサブタイプ別では、Luminal A 4 例（分娩後治療開始群：妊娠中治療開始群＝3 例：1 例）、Luminal B 1 例（0 例：1 例）、Her2 陽性 2 例（2 例：0 例）、Triple negative 5 例（3 例：2 例）、分類不明 2 例（0 例：2 例）であり、2 群間で統計学的な有意差を認めなかった。

[PABC 合併妊娠の周産期予後]

PABC 合併妊娠の周産期予後の結果を表 3 に示す。分娩週数は、分娩後治療開始群で中央値妊娠 29 週 2.5 日（四分位範囲；妊娠 26 週 0.5 日 - 30 週 0.5 日）、妊娠中治療開始群で妊娠 36 週 6.5 日（妊

		分娩後治療開始群 (n=7)	妊娠中治療開始群 (n=6)	P 値
分娩週数	中央値 (四分位範囲)	妊娠29週2.5日 (妊娠26週0.5日-30週0.5日)	妊娠36週6.5日 (妊娠35週6日-39週6日)	0.006
	妊娠34週未満, n (%)	0 (0%)	5 (83.3%)	0.005
分娩様式	帝王切開, n (%)	7 (100%)	3 (50%)	
	経膈分娩, n (%)	0 (0%)	3 (50%)	
出生体重, n (%)	正出生体重児	0 (0%)	5 (83.3%)	0.005
	低出生体重児	7 (100%)	1 (16.7%)	
	内訳 低出生体重児 (1500-2499g)	2 (28.6%)	0 (0%)	-
	極低出生体重児 (1000-1499g)	4 (57.1%)	0 (0%)	
Apgar スコア 中央値 (四分位範囲)	1 min	6 (5-7)	7.5 (7-8)	0.08
	5 min	8 (8-9)	8.5 (8-9)	0.64
NICU 入院, n (%)		7 (100%)	1 (16.7%)	0.005
合併症		脳内出血：1 例 精神遅滞：1 例	なし	-

(表 3) PABC 合併妊娠の新生児予後



(図 2) PABC 合併妊娠の周産期予後
分娩後治療開始群（分娩後）と妊娠中治療開始群（妊娠中）における周産期予後を比較した。A: 妊娠 34 週未満の早産、B: 低出生体重児、C: NICU 入院、D: 出生体重児 -1.5SD 以下の児。「*」は統計学的有意水準 ($P < 0.05$) を満たしていることを表している。

	n	Triple negative	HER2 陽性	P 値
本研究	14	5		
	14		2	
Lilla M. ら 2013.12	31	15		0.32
	31		3	0.50
Gogia ら 2014.8	19	2		0.09
	21		8	0.13
Anna L.V. ら 2017.11	32	10		0.51
	29		8	0.29
Suelmann ら 2021.2	741	284		0.56
	741		149	0.45

(表 4) 本研究と先行研究における PABC 組織型

娠 35 週 6 日 -39 週 6 日）であり、統計学的有意差を認めた ($P = 0.006$)。特に児の肺のサーファクタント生成が完成せず、呼吸機能の発達が未熟である妊娠 34 週未満の早産は、分娩後治療開始群で 7 例、妊娠中治療開始群で 1 例 ($P = 0.005$) であり、統計学的有意差を認めた (図 2A)。

出生体重は、低出生体重児が分娩後治療開始群で 7 例、妊娠中治療開始群で 1 例 ($P = 0.005$) であり、統計学的有意差を認めた (図 2B)。分娩後治療開始群は全例が低出生体重児であり、その内訳は、超低出生体重児 (1,000g 未満) が 2 例 (28.6%)、極低出生体重児 (1,000g 以上 1,500g 未満) が 4 例 (57.1%)、低出生体重児 (1,500g 以上 2,500g 未満) が 1 例 (14.3%) であった。妊娠中治療開始群では、超低出生体重児 (1,000g 未満) が 1 例 (16.7%) であった。

出生児の Apgar スコアの中央値 (四分位範囲) は分娩後治療開始群で 1 分値 6 (5-7)、5 分値 8 (8-9)、妊娠中治療開始群で 1 分値 7.5 (7-8)、5 分値 8.5 (8-9) であった。Apgar スコア 1 分値、5 分値ともに 2 群間で統計学的有意差を認めなかった。分娩様式は分娩後治療開始群では 13 週で死産となった 1 例を除く 7 例が帝王切開であり、妊娠中治療開始群では 3 例が帝王切開、3 例が経膈分娩であった。

NICU 入院は、分娩後治療開始群で 7 例、妊娠中治療開始群で 1 例であり、統計学的有意差を認めた ($P = 0.005$) (図 2C)。新生児合併症では、分娩後治療開始群では全例 NICU へ入院・加療を要し、脳内出血が 1 例、精神遅滞・境界領域知能が 1 例であった。妊娠中治療開始群で NICU 入院となった 1 例 (16.7%) は、超低出生体重児の診断

で入院となり、化学療法の影響も疑われたがその後の発育に問題を認めず、3歳で経過観察終了となった。その他5症例はNICUへの入院なく経過し、1か月健診にて経過観察終了となった。

妊娠中に行った化学療法の影響を調べるために、合併症の一つである胎児発育不全の割合について解析を行った。胎児発育不全は、産婦人科診療ガイドラインに基づき出生体重が -1.5 SD以下の児と定義した。胎児発育不全は両群で1例ずつであり、2群間で統計学的有意差を認めなかった(図2D)。

【考察】

乳癌治療ガイドライン改訂に伴いPABCに対する治療方針は大きく変遷した。従来は妊娠中の手術による侵襲や麻酔、化学療法の胎児への影響を懸念し妊娠後の治療介入が行われていたため、医原性早産による妊娠の中断を余儀なくされていた。現在では妊娠中から手術や化学療法による治療介入が開始され、妊娠を継続する治療方針へと変わったため、周産期医療の観点からは医原性早産が減少し、新生児予後が改善することが期待されていた。本研究は、本邦で初めて、ガイドライン改訂前後の周産期予後について検討を行った症例集積研究である。その結果、分娩後治療開始群に比し妊娠中治療開始群で、早産、低出生体重児、NICU入院が有意に少ないことが明らかとなり、ガイドライン改訂が新生児予後改善に寄与し得ると考えられた。

本研究におけるPABCは対象施設総分娩数の0.15%に当たり、過去に報告されている0.03%に比し割合が高い^{7) 8) 9)}。対象施設は、総合周産期母子医療センター、乳腺外科、緩和医療科、がんセンターを備えているため、県内のPABC症例が集積したと考えられる。乳癌の進行期は本研究においてはⅢ期、Ⅳ期が全体の約30%を占めていた。PABCは発見が遅れる傾向にあり、non-PABCに比して進行例が多いとされ、本研究でも同様であったと言える^{10) 11)}。PABCの組織型は、Triple negativeとHER2陽性例が多いとされており^{12) 13) 14)}、本研究においてもTriple negativeとHER2陽性例の割合は50%であり、過去の複数の報告^{15) 16) 17)}と同様である(表4)。以上より、本研究にて集積され

たPABC症例は、これまでの知見と大きく異なる背景を持った集団ではないと言えよう。なお、PABCはnon-PABCに比較して進行例が多いため予後は悪いが、妊娠中に術前化学療法を行うことでPABCとnon-PABCの予後に差がなくなると報告されている¹⁸⁾。

PABCの周産期予後に目を向けると、乳癌治療ガイドライン改訂前に比べ、改訂後で有意に早産(特に妊娠34週未満の早産)、低出生体重児、NICU入院が減少したことが明らかとなり、周産期予後が改善したと言える。緒言で述べた通り、ガイドライン改訂前は妊娠中の乳癌治療介入に対するコンセンサスが得られていなかったため、医原性早産の後に乳癌に対する集学的治療が施されていた。他方、改訂後では、妊娠中の乳癌治療に対する安全性がある程度担保されたため、妊娠を継続しながら並行して乳癌治療を行うことが可能となり、PABCにおいて医原性早産を回避しうることが提唱された。その影響を反映し、本研究でも有意に早産が減少したと考えられる。特に肺のサーファクタント生成が完成せず、呼吸機能が未熟な妊娠34週未満の早産では呼吸器管理が必要となることが多く、このことがNICUの入院率にも差をもたらしたと考えられる。医原性早産が児の後遺症の原因となること¹⁹⁾や、医原性早産は避けるべきこと²⁰⁾は先行研究においても述べられている。本研究でApgarスコアにおいては2群間で有意差を認めなかった。分娩後治療開始群で有意に早産児、低出生体重児が多いのにもかかわらずApgarスコアで差を認めなかった要因は、症例数が少ないことも一因と考えられるが、対象施設における周産期・新生児医療の適切な連携により早産児においても新生児仮死を免れたことも少なからず関与していると推測される。

妊娠中からのPABCに対する介入は、確かに妊娠週数の延長を可能にしたが、胎児への化学療法曝露の影響が懸念される。その一つに胎児発育不全が挙げられるが、これまでの報告⁵⁾で妊娠中の化学療法症例では胎児発育不全の増加は認められず、妊娠中の化学療法は許容され则认为られている。本研究では、分娩後治療開始群と妊娠中治療開始群それぞれの群で1例ずつ胎児発育不全症例を認め、ガ

イドライン改訂前後で統計学的有意差を認めなかったことより、これを支持するものとする。胎児発育不全の早期発見のため、先行研究^{19) 23)}では、4週ごとの超音波検査が推奨され、胎児発育不全を疑う場合は超音波パルスドプラ法による胎児および臍帯の血流評価を行い、胎児発育不全と診断した場合は妊娠32週での娩出が推奨されている。対象施設においては、よりこまめな妊娠健康診査、および超音波検査が行なわれており、胎児発育不全の早期発見に努めている。

胎児への化学療法曝露は、先天異常や胎児発育だけでなく、新生児予後^{21) 22) 23)}、神経経精神発達、一般発達のいずれにも影響しないとされている^{24) 25) 26)}。一方で、長期的な影響については本研究を含めエビデンスレベルは十分ではなく、長期的なフォローアップ・追跡調査による大規模な症例集積研究が望まれる。なお、妊娠中の化学療法に関する長期的な影響については、悪性血液疾患に対する化学療法の影響が追跡調査されており、胎児期に化学療法にさらされた児の84症例を18年以上追跡し、先天異常、神経学的異常、精神発達遅滞のいずれも認めず、観察期間中に児の悪性腫瘍の発症も認めなかったという報告がある²⁷⁾。

本研究は、PABCに対する治療開始時期の変遷が新生児予後に与える影響を検討した国内初の研究であるが、症例数が少ないことや、単施設での研究であることが限界として挙げられる。上述のとおり児への長期的な影響や、母体の乳癌再発のリスク、母体の長期的な予後などに関しては、国単位での大規模かつ長期的な症例集積のシステム構築や研究が望まれる^{28) 29)}。

【結語】

本研究ではPABCに対して妊娠と並行した乳癌治療により、妊娠中の児への化学療法の影響を最小限に保ちながら、早産や低出生体重児を有意に減少しうることが示された。ガイドラインの改訂は新生児予後の改善に寄与する可能性が示唆された。母体と新生児双方の予後を十分に考慮したうえで、妊娠と並行した乳癌治療介入を検討することが重要と考えられる。

本論文の発表に関して開示すべきCOIはありません。

【参考文献】

- 1) Kobayashi Y, Tabata T, Omori M, et al. A Japanese survey of malignant disease in pregnancy. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:328–333
- 2) Lethaby AE, O'Neill MA, Mason BH, et al. Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. *Int J Cancer*. 1996;67:751–755
- 3) 日本乳癌学会：乳癌診療ガイドライン 2018年度版 東京：金原出版株式会社 2018
- 4) Poggio F, Tagliamento M, Pirrone C, et al. Update on the Management of Breast Cancer during Pregnancy. *Cancers (Basel)*. 2020;12:3616
- 5) Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004;5:283–291
- 6) Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. *Oncologist*. 2017;22:324–334
- 7) Paris I, Giorgio D Di, Carbognin L, et al. Pregnancy-Associated Breast Cancer : A Multidisciplinary Approach. *Clin Breast Cancer*. 2021;21:e120–127
- 8) Keyser EA, Staat BC, Fausett MB, et al. Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Rev Obs Gynecol*. 2012;5:94–99
- 9) Untanas A, Grigaitė I, Briedienė R. Imaging in pregnancy-associated breast cancer : a case report. *Acta Med Litu*. 2019;26:134–139
- 10) Genin AS, Lesieur B, Gligorov J, et al. Pregnancy-associated breast cancers : Do they differ from other breast cancers in young women ? *Breast*. 2012;21:550–555
- 11) Enio C, Lucena M De, Maurício C, et al. Prognosis for patients diagnosed with pregnancy-associated breast cancer : a paired

- case-control study. Sao Paulo Med J. 2010;128:119–124
- 12) Bae SY, Jung SP, Jung ES, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of Pregnancy-Associated Breast Cancer: Poor Survival of Luminal B Subtype. Oncology. 2018;95:163–169
- 13) Elshmay WM. The protective effect of longer duration of breastfeeding against pregnancy-associated triple negative breast cancer. Oncotarget. 2016;7:53941–53950
- 14) Cnattingius S, Fredriksson I, Dickman PW, et al. Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. Int J Cancer. 2018;142:1343–1354
- 15) Madaras L, Kovács KA, Szász AM. Clinicopathological Features and Prognosis of Pregnancy Associated Breast Cancer – A Matched Case Control Study. Pathol Oncol Res. 2014;20:581–590
- 16) Gogia A, Svs D, Nk S, et al. Pregnancy associated breast cancer : An institutional experience. Indian J Cancer. 2014;51:167–169
- 17) Suelmann BBM, van Dooijeweert C, van der Wall E, et al. Pregnancy - associated breast cancer : nationwide Dutch study confirms a discriminatory aggressive histopathologic profile. Breast Cancer Res Treat. 2021;186:699–704
- 18) Bae SY, Kim KS, Kim J, et al. Breast Cancer Neoadjuvant Chemotherapy and Prognosis of Pregnancy-Associated Breast Cancer : A Time-Trends Study of the Korean Breast Cancer Registry Database. J Breast Cancer. 2018;21:425–432
- 19) Macdonald HR. Pregnancy associated breast cancer. Breast J. 2020;26:81–5
- 20) Alfasi A, Ben-aharon I. Breast Cancer during Pregnancy – Current Paradigms, Paths to Explore. Cancers (Basel). 2019;11:1669
- 21) 朽久保順平, 小倉廣之, 浅井はるか. 妊娠期乳癌の4例. 日臨外会誌. 2017;78:1738–1742
- 22) Cardonick E, Somer RA. Maternal and Neonatal Outcomes of Dose-Dense Chemotherapy for Breast Cancer in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2012;120:1267–1272
- 23) Tang T, Liu Y, Yang C. Diagnosis and treatment of advanced HER2-positive breast cancer in young pregnant female. Medicine (Baltimore). 2020;99:e22929
- 24) Yu HH, Cheung PS, Leung RC, et al. Current management of pregnancy-associated breast cancer. Hong Kong Med J. 2017;23:387–394
- 25) Royo MP, Espinos J, Pina L, et al. Pregnancy associated breast cancer. EJSO. 2009;35:215–218
- 26) Sule EA, Ewemade F. Management of pregnancy associated breast cancer with chemotherapy in a developing country & CASE REPORT – OPEN ACCESS. Int J Surg Case Rep. 2015;17:117–120
- 27) Avilés A, Neri N. Contribution Hematological Malignancies and Pregnancy : A Final Report of 84 Children Who Received Chemotherapy In Utero. Clin Lymphoma. 2001;2:173–177
- 28) Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of Pregnant Breast Cancer Patients and Outcomes of Children Exposed to Chemotherapy In Utero. Cancer. 2006;107:1219–1226
- 29) Meisel JL, Economy KE, Calvillo KZ, et al. Contemporary multidisciplinary treatment of pregnancy-associated breast cancer. Springerplus. 2013;2:297