

症例報告

術後 17 年目に多発肺転移にて晚期再発を来し、 タモキシフェン投与にて長期生存を得ている男性乳癌の 1 例

北野 早映*, 本田 晶子, 森本 雅美, 糸井 尚子, 李 哲柱

京都第一赤十字病院乳腺外科

A Case Report of Metastatic Male Breast Cancer with Long-term Survival Achieved by Tamoxifen for Multiple Lung Metastasis 17 years After Surgery

Sae Kitano, Akiko Honda, Masami Morimoto, Naoko Itoi and Tecchuu Lee

Department of Breast Surgery, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

抄 録

症例は 83 歳男性。59 歳時、男性乳癌と診断。1996 年に右乳房切除、腋窩リンパ節郭清および植皮術を施行。病理組織診断は充実腺管癌、T3N0M0, Stage II B, ER/PgR 陽性であった。術後は化学療法、右胸壁照射および内分泌療法を行った後、経過観察していた。77 歳時、術後 17 年目（2014 年）の CT にて両肺に多発肺結節を認め、同年 6 月の気管支鏡下肺生検にて乳癌多発肺転移と診断された。タモキシフェンを開始し、5 ヶ月後の CT で縮小傾向となった。2016 年 3 月には PR、2020 年 2 月にはほぼ CR となり長期間奏功している。

転移・再発男性乳癌は患者数が少なく大規模な臨床試験がないため女性乳癌に準じて治療を行うが、まとまったデータはない。過去にタモキシフェンの有効性を示す報告があるため本症例ではタモキシフェンを選択し、長期間の奏功が得られた。

また、乳癌は晚期再発を来すことも稀ではないが、男性乳癌での晚期再発の報告は少ない。

今回われわれは、術後 17 年目に多発肺転移を来し、タモキシフェン投与で再発後 6 年半以上の長期 CR を得ている男性乳癌を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

キーワード：男性乳癌、晚期再発、タモキシフェン。

Abstract

The 83-year-old male patient was diagnosed with right breast cancer at the age of 59 and

令和 2 年 12 月 23 日受付 令和 3 年 4 月 7 日受理

*連絡先 北野早映 〒605-0981 京都市東山区本町15丁目749番地

sae-kitano@kyoto1-jrc.org

doi:10.32206/jkpum.130.05.323

underwent mastectomy, axillary dissection, and skin grafting. The pathological diagnosis was solid-tubular carcinoma, T3N0M0, Stage II B, ER and PgR positive. He received chemotherapy, radiation to the chest wall, and endocrine therapy as adjuvant therapy.

At 77 years, CT showed multiple nodules in both lungs. Transbronchial biopsy confirmed metastatic breast cancer. Tamoxifen was initiated. The lung metastasis reduced over 5 months of treatment. Partial response and near-complete response were achieved after 22 months and 69 months, respectively, and the patient has since had long-term survival with tamoxifen.

Male breast cancer is a rare disease (1% of all breast cancers), and metastasis in such cases is even rarer.

Due to the rarity of male breast cancer, its treatment has been based on the treatment optimized for female breast cancer. Therefore, there is little data regarding the treatment of male breast cancer, and optimal treatment strategies have not yet been established.

Tamoxifen is the first choice of endocrine therapy for hormone receptor-positive male metastatic breast cancer.

Key Words: Male breast cancer, Late recurrence, Tamoxifen.

緒 言

男性乳癌は全乳癌の1%程度と比較的稀な疾患である¹⁾。転移・再発男性乳癌はさらに患者数が少ないため大規模な臨床試験が存在せず、基本的には女性乳癌に準じた治療が行われる。

現在の乳癌診療ガイドラインでは、ホルモン受容体陽性転移・再発男性乳癌に対する第一選択は、過去の男性乳癌の治療経験の報告をふまえ、タモキシフェンとなっている²⁾。

また、乳癌は多臓器の癌と比較して晩期再発が多く、術後10年以上経過してからの晩期再発も時に経験するが、男性での晩期再発症例の報告は少ない³⁾。

今回われわれは、術後17年目に多発肺転移を来し、タモキシフェン投与にて長期CRを維持している男性乳癌を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：83歳，男性
主訴：右乳輪下部腫瘍
既往歴：高血圧，大腿骨骨折
家族歴：食道癌（兄），乳癌の家族歴なし
現病歴：59歳時，右乳癌と診断。1996年11月に右乳房切除術，腋窩リンパ節郭清（Level II）および植皮術を施行した。

病理組織診断は，solid-tubular carcinoma, f,

ly1, v0, 6×4.2×3.7 cm, n0 (0/16), ER (+), PgR (+), T3N0M0, Stage II Bであった。

術後はエピルピシン+5-FU×4サイクルおよび右胸壁照射（44Gy/22fr）を行い，内分泌療法としてタモキシフェン，ファドロゾール，トレミフェンなどを3年間投与し，その後は半年毎に経過観察していた。

77歳時，術後17年目（2014年5月）のCTにて両肺に多発結節を認め，PET-CTでも同部位に集積を認めた（図1）。気管支鏡検査にて，右B2a気管支は分岐直後に壁外性に圧排されて閉塞していた（図2）。気管支鏡下肺生検の結果，solid-tubular carcinoma, ER (3+), PgR (2+), HER2 (-), MIB-1 index: 11.4%であった。乳癌原発巣組織（図3）と気管支鏡下生検組織（図4,5）の病理形態学的所見が類似していることに加え，CK7 (partly+)，CK20 (-)，TTF-1 (-)，napsinA (-)，△Np63 (-)などの免疫組織化学検査の結果，既知の乳癌転移と診断した。

併発していた肺炎が改善したのち，2014年7月よりタモキシフェンを開始した。5ヶ月後のCTで縮小傾向，2016年3月にはPR，2020年2月にはほぼCRとなり，現在も持続している。（図6）腫瘍マーカーは再発診断時も正常であり，上昇傾向なく経過している。

本症例ではタモキシフェンによる有害事象は認めていない。

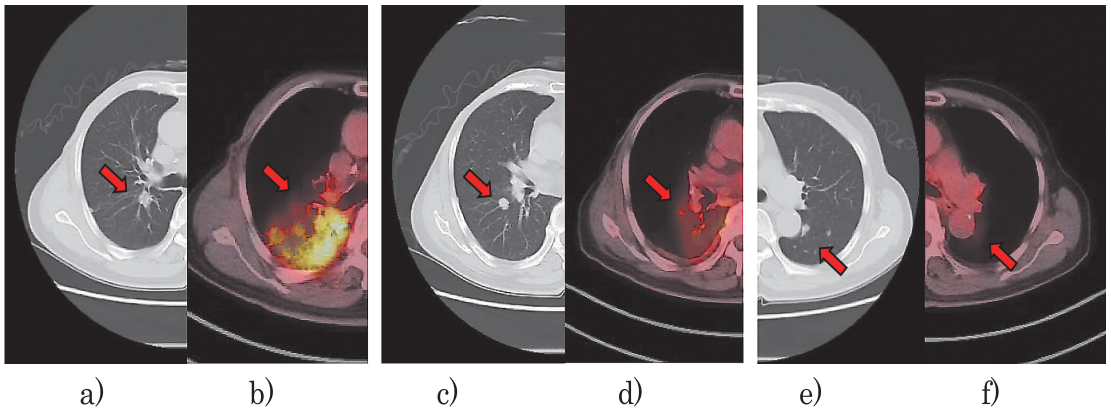


図1 a) c) e) は 2014 年 5 月 22 日の胸部単純 CT
 b) d) f) は 2014 年 6 月 4 日の PET-CT
 a) B2a 気管支を閉塞する S2 の結節性病変 (生検部位).
 b) S2 に強い集積があり, 肺炎を併発している. 結節性病変はこの陰影内にマスクされている.
 c) S6 の結節性病変.
 d) S6 の結節性病変にも軽度の集積を認める. S6 にも FDG 集積を伴う陰影を認め, 肺炎を併発している.
 e) f) 左肺にも軽度の FDG 集積を伴う結節性病変を認める.

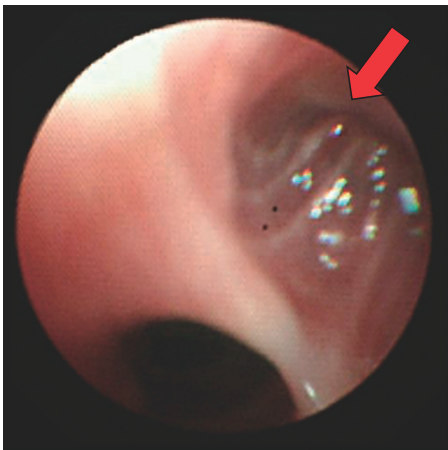


図2 気管支鏡検査 右 B2a 気管支は分岐直後に壁外性に圧排を受け閉塞.

考 察

男性乳癌は全乳癌の 1%未満と報告されており, 2016 年全国乳がん患者登録調査報告では, 全乳癌の約 0.6%であった¹⁾. また, 男性悪性腫瘍の中で乳癌の占める割合は, 0.1%と頻度の低い疾患である⁴⁾.

男性乳癌は, 未だ症例数が少なく, 大規模な

臨床試験を行うのは困難である. 海外では, 'International Male Breast Cancer Program' と呼ばれる, 9 か国 93 施設で 20 年間の間に診断された男性乳癌 1822 例について後方視的に分析した結果が報告され, また, 今後の治療法の確立や予後改善に導くための前向き研究の要素も含まれており, 結果が待たれる⁵⁾.

術後に内分泌療法が必要と判断された場合は, 第一選択としてタモキシフェンの投与が勧められる²⁾.

男性乳癌患者におけるタモキシフェンの副作用は, 過去の報告では約半数でみられ, 約 20%では副作用により早期に治療を中止していた. 女性とは異なる副作用が多くみられ, 体重増加, 性欲減退, ホットフラッシュが高率に生じたと報告されている. 詳細なホルモン濃度の変化は検討されておらず, また, 前立腺癌発症については言及されていない⁶⁾⁷⁾.

前立腺癌も乳癌と同様にホルモン依存性のある癌であるが, 乳癌と相反してアンドロゲン依存性である. タモキシフェンによる体内のホルモン環境が前立腺癌の発症に関与する可能性の報告もあり, 男性乳癌の治療時には, 潜在的な

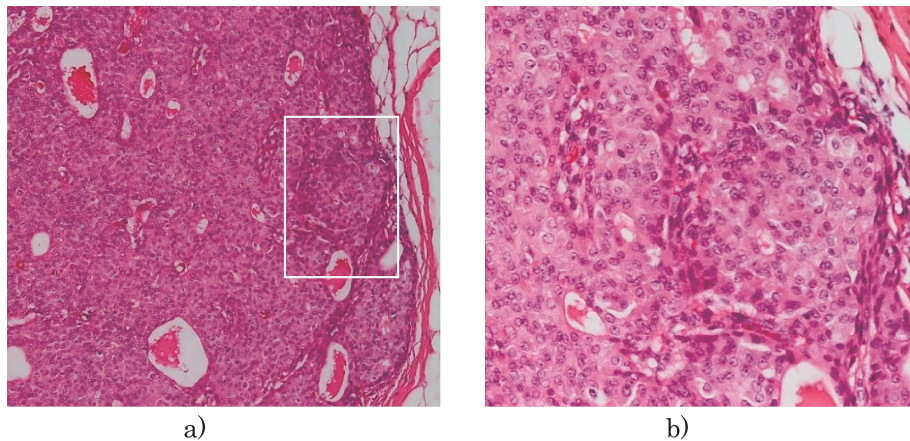


図3 初回手術標本の病理組織像 a) 弱拡大 (H-E 染色) b) 強拡大 (H-E 染色)

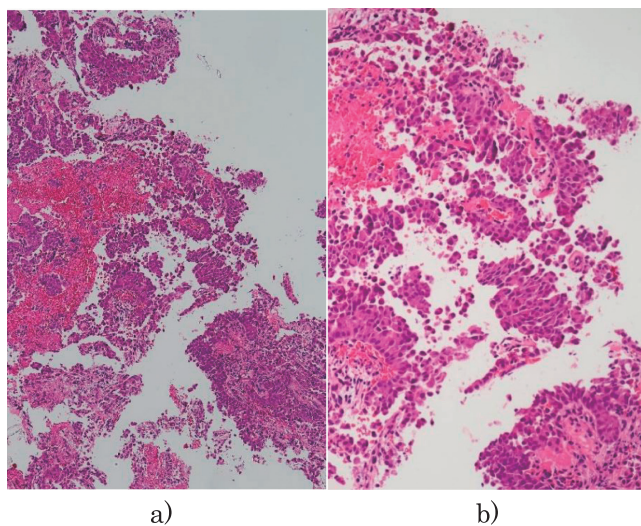


図4 気管支鏡下肺生検の病理組織像 a) 弱拡大 (H-E 染色) b) 強拡大 (H-E 染色)

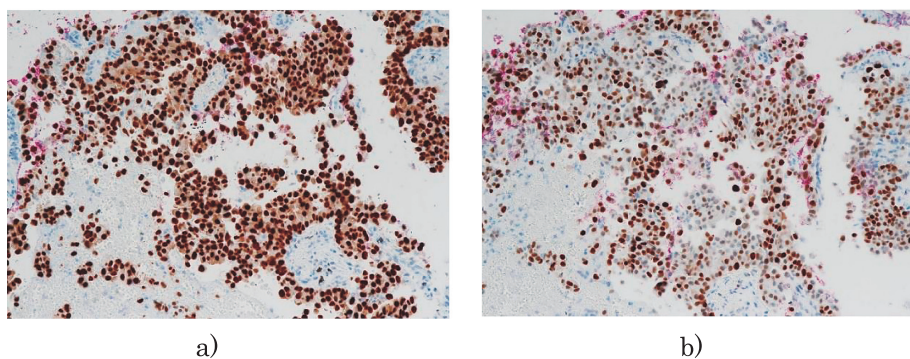


図5 気管支鏡下肺生検の免疫染色像 a) ER: 3+, 80-100% b) PgR: 2+, 60-79%

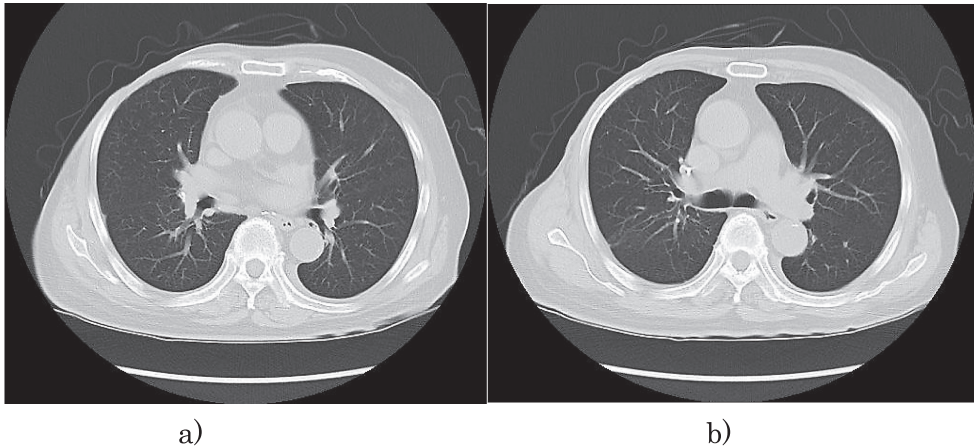


図 6 a) b) 2020 年 2 月の CT：多発肺結節は瘢痕がわずかに確認できる程度で、ほぼ CR を得ている。

前立腺癌の存在や、ホルモン療法による増悪についても留意する必要がある⁸⁾⁹⁾。

そして、転移・再発男性乳癌患者はさらに患者数が少なく、エビデンスに基づいた治療法が確立していないのが現状である。その中で、タモキシフェンの有効性を示すデータがある程度存在することから、現在の乳癌診療ガイドラインでは、ホルモン受容体陽性乳癌に対する第一選択はタモキシフェンである。男性乳癌においては、アンドロゲンをエストロゲンに転換するアロマターゼが密接に関与しており、男性乳癌に対するアロマターゼ阻害剤の有効性がかつて期待されていた。しかし、男性の体内のエストロゲンはその約 80% は末梢でのアンドロゲンからエストロゲンの転換に起因するが、残りの 20% は精巣から直接分泌されるため、実際にはエストロゲン抑制効果が閉経後の女性ほど強くないことが示されており、有用性が不明で基本的には勧められていない²⁾¹⁰⁻¹²⁾。

その他、LH-RH アゴニストの併用、フルベストラントの有効性を示した報告もあるが、一定した見解は得られていない¹³⁻¹⁷⁾。

なお、FDA は 2019 年 4 月に CDK4/6 阻害剤パルボシクリブとホルモン療法併用について、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性の男性転移再発乳癌患者にも適応拡大を承認したと発表している¹⁸⁾。

これら薬剤の有用性はまだ確立されていないが、タモキシフェンで病勢進行した場合の二次治療以降の選択肢や有害事象が懸念される場合など、個々の症例において検討されるべきと考えられる¹⁹⁾。

さらに、本症例では術後 17 年目に再発を来した。

乳癌は多臓器の癌と比較すると晩期再発をきたすことが多いが、術後 20 年以上の再発は 0.1% と頻度は低い²⁰⁾。

本邦でも乳癌の晩期再発の報告は散見されるが、男性乳癌での晩期再発は少なく、われわれが医学中央雑誌で検索し得た限りでは、男性乳癌の術後 10 年以上の晩期再発の報告はない。再発部位は、局所再発が約 50% と最も多く、遠隔転移では骨が多いとされている²¹⁾。晩期再発のリスク因子としては、ER 陽性、PgR 陽性、リンパ節転移陰性、Ki-67 index < 20 などが挙げられている²²⁾。

その機序としては、2つの仮説がある。1つは、初回治療により休止状態にあった **circulating tumor cells** が加齢や免疫力の低下などによって再活性化し、増殖状態に変化する **tumor dormancy** 説である²³⁾。

これには **cancer stem cell** が関与しているとされており、Gao らは **cancer stem cell** と **dormancy** の関連性について研究を行った。ヒト乳がん細

胞においては、TGF- β がcancer cellのdormant stateを調節することが知られている。Gaoらは、ヒト乳がん細胞を用いて肺転移を起こすのにTGF- β に対する液性の阻害因子であるCocoが重要であることを突き止めた。Cocoは、TGF- β ファミリーであるBMPと直接結合して、BMP受容体との結合を阻害することで下流のTGF- β やWntシグナルを阻害することが知られている。CocoはBMPを阻害して癌細胞をdormancyから目覚めさせ、肺に転移巣を形成することが明らかとなった²⁴⁾。

また、低酸素症や炎症などの肺の微小環境の状態は、tumor dormancyに好ましいことが示されている。Lysyloxidaseは間質成分のコラーゲンとエラスチンを架橋する触媒酵素である。LOX family 遺伝子の中でも、特にLOXL2は上皮間葉転換(EMT)に関与し、癌の転移や浸潤に影響を及ぼしていることが示唆されている。乳がん細胞におけるLOXL2の発現は、より攻撃的な表現型と転移能の増強に関連している²⁵⁾。

もう1つは、原発の癌細胞の悪性度、増殖能が低いため長期間を経て緩徐に増殖し、顕在化するslow growing tumor説である²⁶⁾²⁷⁾。

自験例でも、過去の報告同様、ER/PgR陽性、リンパ節転移陰性であった。初回手術時の核異型度、組織学的異型度、Ki-67 indexなどは不明であるが、再発時のKi-67 indexが20%未満と低い。そして、ホルモン療法のみで長期間コントロールでき再発後の経過が長いことから、slow growing tumor説に合致すると考えられる。

再発後の治療としては、本症例では術後17

年目の再発で、内分泌感受性があり、life-threateningな状況でもなかったため内分泌療法を選択した。

再発後の予後に関しての検討では、ER陽性乳癌はER陰性乳癌と比較すると再発後の生存期間が有意に長く、Kenneckeらの報告では、再発生存期間の中央値はLuminal A: 2.2年、Luminal B: 1.6年、ER陽性HER2陽性: 0.7年、Basal-like: 0.5年、Triple negative non basal: 0.9年であった²⁸⁾。

本症例では、再発後の一次内分泌療法が6年半と非常に長期間奏功している。

また、術後内分泌療法終了後から1年以上経ってからの再発に対する内分泌療法は、術後内分泌療法と同じ薬剤の再投与も選択肢であるとされている。

故に、本症例では、術後療法としてタモキシフェンを一時期投与していたが、再発後の一次治療としてタモキシフェンを選択し、重篤な副作用もなく、現在に至るまで長期間病勢コントロールを得られている。

転移・再発男性乳癌は症例数が少なく、内分泌療法や化学療法などの薬剤選択においてエビデンスに乏しく、今後症例を蓄積し検討する必要があると思われる。

結 語

術後17年目に多発肺転移にて晩期再発を来し、タモキシフェン投与にて長期生存を得ている男性乳癌を経験した。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 日本乳癌学会／編：2016年次乳癌登録集計（確定版）
- 2) 日本乳癌学会／編：乳癌診療ガイドライン①治療編 2018年版、第4版、金原出版、東京、2018。
- 3) 第41回乳癌研究会：乳癌再発後生存期間に関するアンケート基本集計。乳癌研究会、名古屋、1985、p28。
- 4) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・

- 統計」(全国がん登録)
- 5) F Cardoso, J M S Bartlett, L Slaets, C H M van Deurzen, E van Leeuwen-Stok, P Porter, B Linderholm, I Hedenfalk, C Schröder, J Martens, J Bayani, C van Asperen, M Murray, C Hudis, L Middleton, J Vermeij, K Punie, J Fraser, M Nowaczyk, I T Rubio, S Aebi, C Kelly, K J Ruddy, E Winer, C Nilsson, L Dal Lago, L

- Korde, K Benstead, O Bogler, T Goulioti, A Peric, S Litière, K C Aalders, C Poncet, K Tryfonidis, and S H Giordano. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol*, 29: 405-417, 2018.
- 6) Pemmaraju N, Munsell MF, Hortobagyi GN, Giordano SH. Retrospective review of male breast cancer patients: analysis of tamoxifen-related side effects. *Ann Oncol*, 23: 1471-1474, 2012.
 - 7) Visram H, Kanji F, Dent SF. Endocrine therapy for male breast cancer: rates of toxicity and adherence. *Curr Oncol*, 17: 17-21, 2010.
 - 8) 櫻井照久, 尾浦正二, 谷野裕一, 吉増達也, 中村恭子, 粉川庸三, 松山健次, 内藤泰顕. 男子乳癌と前立腺癌の重複癌の1例. *和歌山医学*, 52: 147-150, 2001.
 - 9) 長谷川 圭, 小田木さやか, 久保浩一郎, 窪田徹矢, 立川隆光, 齋藤隆明, 岡元るみ子, 高濱龍彦. 男性乳癌に対する術後タモキシフェン療法中に前立腺癌を発症した1例. *乳癌の臨*, 30: 357-362, 2015.
 - 10) 野間 翠, 松浦一生, 末岡智志, 板本敏行. 男性乳癌. *日本臨床* 75 巻増刊号, 3: 511-515, 2017.
 - 11) Zumoff B, Fishman J, Cassouto J, Hellman L, Gallagher TF. Estradiol transformation in men with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 26: 960-966, 1966.
 - 12) Volm MD. Male breast cancer. *Curr Treat Options Oncol*, 4: 159-164, 2003.
 - 13) Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer*, 101: 51-57, 2004.
 - 14) Doyen J, Italiano A, Largillier R, Ferrero JM, Fontana X, Thyss A. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Ann Oncol*, 21: 1243-1245, 2010.
 - 15) Di Lauro L, Vici P, Del Medico P, Laudadio L, Tomao S, Giannarelli D, Pizzuti L, Sergi D, Barba M, Maugeri-Saccà M. Letrozole combined with gonadotropin-releasing hormone analog for metastatic male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 141: 119-123, 2013.
 - 16) Kuba S, Ishida M, Oikawa M, Nakamura Y, Yamanouchi K, Tokunaga E, Taguchi K, Esaki T, Eguchi S, Ohno S. Aromatase inhibitors with or without luteinizing hormone-releasing hormone agonist for metastatic male breast cancer: report of four cases and review of the literature. *Breast Cancer*, 23: 945-949, 2016.
 - 17) Zagouri F, Sergeantanis TN, Chrysikos D, Zografos E, Rudas M, Steger G, Zografos G, Bartsch R. Fulvestrant and male breast cancer: a case series. *Ann Oncol*, 24: 265-266.
 - 18) Wedam S, Fashoyin-Aje L, Bloomquist E, Tang S, Sridhara R, Goldberg KB, Theoret MR, Amiri-Kordestani L, Pazdur R, Beaver JA. FDA Approval Summary: Palbociclib for Male patients with Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*, 26: 1208-1212, 2020.
 - 19) Maugeri-Sacca M, Barba M, Vici P, Pizzuti L, Sergi D, De Maria R, Di Lauro L. Aromatase inhibitors for metastatic male breast cancer: molecular, endocrine, and clinical considerations. *Breast Cancer Res Treat*, 147: 227-235, 2014.
 - 20) 第41回乳癌研究会: 乳癌再発後生存期間に関するアンケート基本集計. 乳癌研究会, 名古屋, p28, 1985.
 - 21) 米山米康, 中村博志, 戸部直孝: 術後27年目に多臓器転移を来した乳癌晩期再発の1例. *癌と化療*, 44: 429-432, 2017.
 - 22) Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, Tashima R, Nakano R, Fujisue M, Toyozumi Y, Arima N. Evaluation of factors related to late recurrence-later than 10 years after the initial treatment in primary breast cancer. *Oncology*, 85: 100-110, 2013.
 - 23) Demicheli R, Terenziani M, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Bonadonna G. Local recurrence following mastectomy: support for the concept of tumor dormancy. *J Natl Cancer Inst*, 86: 45-48, 1994.
 - 24) Gao H, Chakraborty G, Lee-Lim A.P., Mo Q, Decker M, Vonica A, Shen R, Brogi E, Brivanlou A.H., Giancotti F.G. The BMP Inhibitor Coco Reactivates Breast Cancer Cells at Lung Metastatic Sites. *Cell* 2012; 150: 764-779, 2012.
 - 25) Moreno-Bueno G, Salvador F, Martin A, Floristan A, Cuevas E.P., Santos V, Montes A, Morales S, Castilla M.A., Rojo-Sebastian A, Martinez A, Hardisson D, Csiszar K, Portillo F, Peinado Hector, Palacios Jose, Cano A. *EMBO Mol.Med*, 3: 528-544, 2011.
 - 26) 白石憲男, 中村 彰, 垣迫健二, 猪股雅史, 安達洋祐, 北野正剛. 長期経過後に再発した乳癌の8例. *日臨外会誌*, 63: 853-856, 2002.
 - 27) 田中規文, 高塚雄一, 河原 勉: 乳癌晩期再発例の検討. *日臨外会誌*, 49: 2248-2251, 1988.
 - 28) Kennecke H, Yarushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Onco*, 28: 3271-3277, 2010.