症 例

同時性両側非浸潤性乳管癌の1例

山口県立総合医療センター外科¹⁾, 同 病理診断科²⁾

藤 井 雅 和¹⁾ 野 島 真 治¹⁾ 金 田 好 和¹⁾

須 藤 隆一郎¹⁾ 田 中 慎 介²⁾

症例は58歳の女性で、近医での超音波検査で右C区に不整形低エコー病変を認めた。MRIを施行し、両側乳腺の広範囲に造影効果を伴い、悪性を否定できなかった。針生検で右乳腺は非浸潤性乳管癌（以下DCIS）もしくは微小浸潤癌、左乳腺は腫瘍性病変なしの診断であった。更なる精査加療目的で当院に紹介となった。左CDE区にかけて乳管拡張を認め、斑状構造を呈した部分を認めたため、改めて針生検を行ったところ、DCISと診断された。同時性両側乳癌の診断で、両側に乳房切除術+センチネルリンパ節生検を施行した。病理組織学的所見は、右はDCIS, ER(+), PgR(+)であり、左はDCIS, ER(-), PgR(-)で、両側ともTis, N0, M0, Stage 0であった。訴えのない対側乳腺の診断にも注意深く対応し、また手術術式やバイオマーカーの多様化で術後補助療法などの複雑化も懸念され、適切な治療方法を選択が必要である。

索引用語：両側乳癌，同時性，非浸潤性乳管癌

緒 言

同時性両側乳癌の場合、多くが一方の乳腺の異常を自覚して受診していることが多く、対側乳癌の見落としが生じる可能性がある。また、術後補助療法に関しては病理学的進行度の高いほうに準じて行うのが一般的と言われているが、今後は手術術式やバイオマーカーの多様化により複雑化してくることも懸念される。今回われわれは、同時性両側DCISを経験したので報告する。

症 例

症例：58歳，女性。

主訴：両側乳房の異常画像所見。

現病歴：平成22年4月頃より、左乳房の違和感の訴えで近医開業医を受診したが、触診・超音波検査・マンモグラフィ検査で異常所見を認めなかったため、定期的な検査で経過観察されていた。回顧的には平成28年頃から、マンモグラフィ検査で右C区の濃度上昇および構築の乱れが認められ始めたとのことであった。平成30年8月の近医開業医での超音波検査で右C区に

不整形低エコー病変を認めたため、MRIを施行したところ両側乳腺に広範囲に造影効果を伴い、両側ともtime intensity curveでrapid-plateau patternを呈し悪性所見を否定できなかったため、近医総合病院に紹介となった。針生検で右乳腺は非浸潤性乳管癌（以下DCIS）もしくは微小浸潤癌、左乳腺は腫瘍性病変なしの診断であった。精査加療目的で当院に紹介となった。

既往歴：高血圧，高脂血症。

家族歴：実姉が乳癌（30歳台前半で罹患し、20年前に死亡）。

理学所見：触診上は両乳腺に腫瘍性病変を触知せず、両腋窩リンパ節も触知せず、明らかな皮膚病変は認めなかった。

血液生化学検査所見：コレステロール・中性脂肪の軽度上昇を認めたが、貧血や肝腎機能の異常所見は認めなかった。腫瘍マーカーはCEA・CA15-3・NCC-ST439は陰性であったが、BCA225は310U/ml（基準値：0-160U/ml）と上昇していた。

超音波検査：右CD区に12.4×7.0mmの辺縁不整境界不明瞭な低エコー領域を認め、その周囲径約7cmにわたり乳管の拡張を認めた（Fig. 1a）。右乳腺は前医の針生検で悪性所見が確定していたため、針生検は行わなかった。左CDE区にかけて乳管拡張を認め、

2019年5月13日受付 2019年7月31日採用

〈所属施設住所〉

〒747-8511 防府市大崎10077

Fig. 1 a：右CD区に12.4×7.0mmの辺縁不整境界不明瞭な低エコー領域を認め、その周囲径約7cmにわたり乳管の拡張を認めた。
b：左CDE区にかけて乳管拡張を認め、斑状構造を呈した部分を認めた。

斑状構造を呈した部分を認めたため、改めて針生検を行ったところ、DCISと診断された (Fig. 1b)。

マンモグラフィ検査：右M外側領域に構築の乱れを認め、カテゴリー4と診断した。左M外側に局所的非対称性陰影と構築の乱れを認め、カテゴリー4と診断した。明らかな石灰化病変は認めなかった (Fig. 2a～d)。

CT検査：造影CTで、右乳房CE区に48×53×60mmの、左乳房CDEに12×13×16mmの造影領域を認めた。両側腋窩には明らかに腫大したリンパ節は認めなかった。また、肺・肝転移などの遠隔転移も認めなかった (Fig. 3a～c)。

MRI検査：右乳房CE区に39×26×48mmの、左乳房CDEに17×12×24mmの境界不明瞭に造影される領域を認め、両側ともtime intensity curveでrapid-

plateau patternを呈していた (Fig. 4a, b)。

治療方針：同時性両側乳癌で、右は病変の広がりを知るDCISもしくは微小浸潤癌、左は乳頭部に近い部位のDCISの診断で両側に乳房切除術+センチネルリンパ節生検を施行することとした。

手術所見：定型的に両側乳房切除術を施行した。両側センチネルリンパ節生検を施行し、迅速病理結果で陰性を確認し手術を終了した。

病理組織学的検査所見：両側センチネルリンパ節は永久標本でも陰性であった。右はDCIS, ER(+; 90%), PgR(+; 50%), MIB-1 10~15%, 核異型度2であったが、左はDCIS, ER(-), PgR(-), MIB-1 20%, 核異型度1であった (Fig. 5a～f)。左右ともTis, N0, M0, Stage 0であった。

術後治療方針：経過良好で術後7日目に退院した。

Fig. 2 a : 右MLO, b : 左MLO, c : 右CC, d : 左CC.

右M外側領域に構築の乱れを認め、カテゴリ4と診断した。左M外側に局所的非対称性陰影と構築の乱れを認め、カテゴリ4と診断した。

本人との話し合いで了承されたため、術後補助療法は行わず外来follow中である。

考 察

日本乳癌学会 2015年次乳癌登録集計（確定版）によると、同時性両側乳癌は6.0%に認められ¹⁾、ここ数年はほぼ横ばいである。しかしながら近年乳癌の罹患率は上昇傾向にあり、同時性両側乳癌の症例数は増加してきているのではないと思われる。これまで同時性両側乳癌の扱いとしては、両側同時または片側初回治療開始から対側の治療が1年以内に開始になった乳癌症例としているものが多かった。現在、手術症例に関して本邦ではNational Clinical Database (NCD)²⁾に登録することになっているが、NCDでの乳癌登録に際して、同時性は「同時に手術された両側乳癌であること」と定義されている。しかし、乳癌取扱い規約や乳癌診療ガイドライン³⁾には記されておらず、明確な定義が存在しないのが現状である。今後は統一した定義が必要であると思われる。本症例は「同時に手術された両側乳癌」であるが、本論文においては、これまで多くで用いられていた「両側同時または片側初回治療開始から対側の治療が1年以内に開始になった乳癌症例」を定義として考察していく。

同時性両側乳癌の発見動機としては、ほとんどの場合、片側乳腺異常を認めて受診する場合が多く、霞⁴⁾の報告では両側乳腺異常を自覚していた例は26% (12/47例)であり、大城ら⁵⁾の報告では両側乳腺異常を自覚していた例は27% (3/11例)、池谷ら⁶⁾の報告では腫瘍や乳頭分泌異常で両側乳腺異常を自覚していた例は24% (5/21例)で、多くの場合もう一方の乳癌は医療機関にて画像などで診断されている。しかし、医療機関においても患者本人が自覚している方の乳腺は重点的に診断しているが、訴えのない方の乳腺に関しては注意を怠ったりあるいは視触診や画像診断でも異常所見がわかりづらい場合、診断の見落としが生じる可能性があるため、訴えのないもう一方の乳腺に対しても同時性両側乳癌の可能性を念頭に置いて、注意深く診断しなければならない。本症例も前医で右側はDCISと診断されていたが、左側も画像上悪性の可能性を否定できなかったが針生検で悪性所見なしと診断されていた。しかし、やはり当院でも画像上悪性の可能性を否定できなかったため、再度針生検を施行したことが見落としを回避できた要因であったと思われる。診断に懸念が残る場合は念入りに検査などを行うことが重要であると思われる。

Fig. 3 a : 水平断, b : 右矢状断, c : 左矢状断.
造影CTで, 右乳房CE区に $48 \times 53 \times 60$ mmの, 左乳房CDEに $12 \times 13 \times 16$ mmの造影領域を認めた.

同時性・異時性いずれの場合でも, 対側乳癌が転移性によるものではなく原発性であるかどうか議論されるところである. 特に異時性の場合, 対側乳腺腫瘍の発見期間が長くなった場合, 原発か転移かの臨床学的診断が困難な場合がある. 病理組織学的には, 一旦間質浸潤した乳癌細胞は既存の乳管や小葉を圧排・破壊するが, 再び乳管内あるいは小葉内に入り込み carcinoma in situ の形をとって進展することはないため⁷⁾, 両側乳癌の定義については霞ら⁸⁾が提唱した, 「明らかに組織型の異なるもの, あるいは両側の癌巣にも intraductal carcinoma を認めるもの」が用いられている. 本症例は両側とも DCIS であり必然的に intraductal carcinoma を認める病態であることから, 両側乳癌の定義と一致している.

両側乳癌の組織型については特別な偏りはなく, 病理組織一致率は同時性で 33~55%, 異時性で 17~46% と報告され, 同時性での一致率がやや高い⁹⁾. 実際の組織型としては, 同時性の場合乳頭腺管癌や硬癌が多いとされ⁵⁾⁽⁶⁾⁽¹⁰⁾, DCIS も比較的多いといわれている. しかし, 同時性乳癌において, 各々の症例で左右どの

Fig. 4 a : 造影MRIで, 右乳房CE区に $48 \times 53 \times 60$ mmの, 左乳房CDEに $12 \times 13 \times 16$ mmの造影領域を認めた.

b : 両側とも time intensity curve で rapid-plateau pattern を呈していた.

組織型であったのかという報告がなされている例は少数であり⁷⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾, 実際どれほどの割合で両側 DCIS であったかは不明であるが, 少なくとも同時性両側 DCIS と記されている症例は, 1977年から2018年11月までの医学中央雑誌で「両側乳癌」と「同時性」をキーワードとして検索(会議録を除く)した結果, 小出ら¹²⁾が報告した6例中1例だけであった.

ホルモンレセプターの一致率は同時性で ER/PgR は 71% / 86% で, 異時性の場合 ER/PgR は 52% / 52% であり, 同時性での一致率がやや高い⁹⁾. 異時性でのホルモンレセプターの一致率が低くなる原因として, 初回乳癌での治療の際の内分泌療法または化学療法による, 体内の癌発生母地環境の変化や, 生物学的悪性度の変化などが考えられる. 特に初回がホルモンレセプター陽性の乳癌で術後内分泌療法を行っている場合は, ホルモンレセプター陽性の乳癌が内分泌療法

Fig. 5 a : 右H.E.染色 ×40. DCISの診断. b : 右ER陽性×40. c : 右PgR陽性×40. d : 左H.E.染色×40. DCISの診断. e : 左ER陽性×40. f : 左PgR陽性×40.

によって発生・進行が抑制されるため、ホルモンレセプター陰性乳癌のみが発生・進行し一致率が低くなるのではないかと考えられる。しかし、本症例では同時性であり、しかも病理組織学的に両側ともDCISであるにもかかわらず右側がホルモン陽性で、左側がホルモン陰性とホルモンレセプターの乖離を認めた。左右が同じ危険因子や環境因子にさらされているのに、同時性でホルモンレセプターの乖離を認めるはっきりとした原因は解明されていない。

本症例は58歳で両側発症、一側はホルモン陰性（DCISのため、HER2は測定されず）であり、かつ実姉が30歳前半で乳癌に罹患していたことを考えると、遺伝性乳癌卵巣癌症候群の可能性もあり¹³⁾、今後BRCA遺伝学的検査についても配慮が必要であると考えられる。

術後補助療法に関しては、本症例の場合は両側乳房切除後のため、対側乳房のイベントについては考慮する必要がなく、本人も了承したため経過観察を行って

いる。また、本症例は両側 DCIS にかかわらず、腫瘍マーカーである BCA225 が 310U/ml と上昇していた。術後無治療での経過観察にもかかわらず、BCA225 は術後 3 カ月目の定期検査の際には陰性化し、術後 8 カ月目の現在も陰性化を継続しており、術前の BCA225 の上昇は腫瘍存在のためと思われた。DCIS での腫瘍マーカーの上昇はまれであり、再発・転移の可能性もかなり低いと考えられるが、BCA225 の上昇が今後再発・転移を示唆する所見として有用な可能性がある。

結 語

今回われわれは、同時性両側 DCIS を経験したので報告した。今後、検診の普及や診断技術の進歩で、同時性両側乳癌症例が増加してくるものと考えられる。訴えない対側乳腺の診断にも注意深く対応し、また手術術式やバイオマーカーの多様化で術後補助療法などの複雑化も懸念され、適切な治療方法を選択しなければならぬと思われた。

利益相反：なし

文 献

- 1) 日本乳癌学会 2015 年次乳癌登録集計（確定版），（Accessed Feb. 31, 2019, at <https://memberpage.jbcs.gr.jp/uploads/ckfinder/files/nenjitouroku/2015kakutei.pdf>）
- 2) National Clinical Database, (Accessed Apr. 30, 2019, at <http://www.ncd.or.jp/>)
- 3) 日本乳癌学会／編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1 治療編. 2018 年版, 金原出版, 東京, 2018
- 4) 霞富士雄：両側乳癌. 日外会誌 1985；86：266-279
- 5) 大城望史, 片岡 健, 角舎学行他：原発性両側乳癌症例の臨床的検討. 日臨外会誌 2000；61：11-16
- 6) 池谷哲郎, 池田克実, 西口幸雄他：両側乳癌症例の臨床病理学的検討. 日臨外会誌 2012；73：1869-1874
- 7) 清原 薫, 小杉光世, 田畑 敏他：当科における原発性両側性乳癌症例の検討. 北陸外科会誌 1999；18：23-27
- 8) 霞富士雄, 堀 雅晴, 深見敦夫他：両側乳癌. 癌の臨 1976；22：1341-1349
- 9) 平尾具子, 細井孝純, 中尾 武他：一側が組織型の異なる多発癌であった同時性両側乳癌の 1 例. 日臨外会誌 2012；73：1376-1380
- 10) 坂井威彦, 岩瀬拓士：これからの乳癌診療 2010-2011. 金原出版, 東京, 2010, p111-115
- 11) 高橋章弘, 今村公一, 奥田純一他：原発性両側乳癌の臨床的検討. 山梨中病年報 1998；25：26-29
- 12) 小出紀正, 小川弘俊, 近藤 哲他：同時性原発性両側乳癌 6 例の検討. 外科 1999；61：1174-1177
- 13) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 1. 2018_October 3, 2017, (Accessed Jun. 7, 2019, at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf)

IN SITU SYNCHRONOUS BILATERAL DUCTAL CARCINOMA —A CASE REPORT—

Masakazu FUJII¹⁾, Shinji NOSHIMA¹⁾, Yoshikazu KANEDA¹⁾,
Ryuichiro SUDO¹⁾ and Shinsuke TANAKA²⁾

Departments of Surgery¹⁾ and Pathology²⁾, Yamaguchi Prefectural Grand Medical Center

Ultrasonography detected an irregular hypoechoic lesion in the right C area in a 58-year-old woman. In addition, MRI revealed a wide-enhanced effect on the bilateral mammary gland, and malignancy could not be ruled out. Based on the core needle biopsy, ductal carcinoma in situ (DCIS) or micro invasive carcinoma was diagnosed in the right breast, with no malignancy lesion in the left breast. She was referred to our hospital for further examination and treatment. Ultrasonography revealed mammary ductal dilation in the left CDE area, and a patchy structure was also observed. Core needle biopsy was repeated, and DCIS was diagnosed. Based on the diagnosis of synchronous bilateral breast cancer, bilateral mastectomy and sentinel lymph node biopsy were performed. Histopathological findings were DCIS, ER (+), PgR (+) on the right side, DCIS, ER (-), PgR (-) on the left side, and Tis, N0, M0, and Stage 0 on both sides. The diagnosis of the contralateral mammary gland without complaints had to be carefully addressed. There are concerned regarding surgical complications and adjuvant treatment owing to the consideration of diverse surgical methods and biomarkers, followed by the selection of an appropriate treatment method is necessary.

Key words : bilateral breast cancer, synchronous, ductal carcinoma in situ