症 例

両側乳癌

東京医科歯科大学第 2 外科

邑 山 洋 一* 三 島 好 雄**

BILATERAL BREAST CARCINOMAS

Yoichi MURAYAMA and Yoshio MISHIMA

Second Department of Surgery, School of Medicine,
Tokyo Medical and Dental University

乳癌263例中にみられた両側乳癌18例を対象に転移性と原発性の臨床的事項及び病理組織学的事項の差異を検討し、一側乳癌患者の対側乳癌発生の危険率について検討した。

原発性群では転移性群に比して、第一癌から第二癌発生までの期間が長く、MIRROR IMAGEの頻度が高いなどの特徴をそなえていた。また原発性群では、第一癌、第二癌共にtnm病期で病期I, IIが多く認められたが、転移性群では、病期III, IVが多く、原発性群の予後は良好であった。両側乳癌は一側乳癌に比較し小葉癌の頻度が高く、転移性群では硬癌が多く、原発性群では乳頭腺管癌が多く認められた。原発性、転移性の両群共に第一癌と第二癌の組織型は必ずしも一致しなかった。一方、原発性両側乳癌の粗発生率は、3.4%であり、一側乳癌発生患者の対側乳癌発生の危険率は正常婦人の乳癌発生危険率より高いと推定された。この高危険率の原因を究明する事が重要であると考えられる。

索引用語：両側乳癌、乳癌術後照射

両側乳癌の発生頻度は、乳癌発生頻度の増加とともに漸増している。再発乳癌による残存乳房への転移もよく認められるが、一方、原発性乳癌により乳房切断術を受けた患者で残存乳房に第2の原発性乳癌が発生するRisk¹⁾は、同世代の正常婦人より、はるかに高く、術後のfollow upの中でも、残存乳房のcheckは重要なポイントの一つである。両側乳癌は、診断、治療、病理組織学等の多くの分野で問題点を含んでいる。これらの問題について、両側乳癌の自験例を中心に文献的考察を加え考察してみたい。

対象及び分類

TNM分類(乳癌研究会)で、病期I, II, III, IV乳癌、263例のうち両側乳癌の18例を対象とした。手術術式の記載、腫瘍占居部位、組織学的分類、tnm病期分類、t及びn分類は乳癌取扱い規約²⁾に従った。

定 義

両側に乳癌を認めたものを、両側乳癌として扱った。原発性、転移性の鑑別は、第二癌でintraductal spread³⁾またはintralobular spread³⁾が認められれば、原発性乳癌とし、ない場合には転移性乳癌とした。原発性両側乳癌の判定基準は、上記の病理組織像をそなえていることを前提とし、さらに、同時性、異時性は下記の条件を満たすこととした。

異常性：

(1) 第一癌に対し、乳房切断術を施行した症例であること。

(2) 第一癌の手術から第2癌発見までの間隔が6ヵ月以上であること。

(3) 病理組織学的に一侧がin situのものはindependentとすること。

同時性：

(1) 各側の乳癌が、乳房切断術の対象となりえること。

*助手 **教授

(2) 第1癌の手術から第2癌発見までの間隔が6カ月以内であること。

(3) 異時性第3項と同じ

症 例

① 原発性、転移性、及び同時性、異時性

18例中で原発性は9例、転移性が9例、原発性の中、同時性3例、異時性6例であった。第1癌と第2癌の間隔は、原発性同時性の症例では、全例0カ月であった。一方、原発性異時性症例では、最短13カ月、最長8年4カ月で、6例中5例は2年以上の間隔を持っていた。平均±標準偏差は58±35(月数)となった。転移性両側乳癌の第1癌から第2癌までの間隔は、平均±標準偏差でみると、15±11(月数)であった(表1)。

② 家族内発生及び年齢、他臓器癌の合併

転移性、原発性両群とも家族内発生を示した症例は認められなかった。年齢分布は転移性群では49±14歳(平均±標準偏差: $m \pm SD$)、原発性群では46±11歳($m \pm SD$)であり、その分布は近似していた。他臓器癌の合併として、胃癌が原発性同時性両側乳癌の1例にみられた。胃癌の手術を乳癌手術前に受けている。

③ 月経及び Sex Hormone Binding Globulin⁴⁾ (SHBG)

転移性群の月経分布は、閉経前4例、閉経初期及び晩期5例であったが、原発性群では各5例、4例であった。SHBG値を測定し得た症例で、高SHBG値の分布をみると転移性群では2/5例、原発性群では2/5例であった。従って、ホルモン依存性癌の分布はほぼ均等と推定しうる。

④ 組織型

原発性群の中、第1癌と第2癌の組織型が一致しているものが5/9例であった。第1癌で非浸潤癌は0/9であったが、第2癌では2/9例に存在した。原発性群には乳頭腺管癌が多いが、転移性群には硬癌が比較的多く認められた。両側乳癌の場合、一側乳癌に比較し、小葉癌が多く存在した(4/36: 11%) (表2)。

⑤ 発生部位

原発性群、転移性群ともにC, Aに発生するものが多

表1 第1癌から第2癌発生までの期間

	期 間 (平均±標準偏差, 月数)
原発性異時性 (N=6)	58±35
転 移 性 (N=7)	15±11

($p < 0.05$)

表2 組織型

組 織 型	原発性両側乳癌		転移性両側乳癌	
	第一癌 (N=9)	第二癌 (N=9)	第一癌 (N=9)	第二癌 (N=9)
I. 非浸潤癌				
通常型	0	2	0	0
特殊型	0	0	0	0
II. 浸潤癌				
通常型				
1) 乳頭腺管癌	4	3	0	0
2) 髓様腺管癌	1	1	1	1
3) 硬 癌	2	3	6	6
特殊型				
1) 粘液癌	0	0	1	1
2) 小葉癌	2	0	1	1
3) その他	0	0	0	0

表3 発生部位

発生部位	原発性両側乳癌		転移性両側乳癌	
	第一癌 (N=9)	第二癌 (N=9)	第一癌 (N=9)	第二癌 (N=9)
A	3	4	4	0
B	0	0	0	1
C	6	5	2	5
D	0	0	0	0
E	0	0	1	1
全	0	0	2	2

* 発生部位は乳癌研究会の分類⁴⁾による。

表4 Mirror image

部 位	原発性両側乳癌 (N=9)	転移性両側乳癌 (N=9)
A-A	2	0
B-B	0	0
C-C	3	2
D-D	0	0
E-E	0	0

* 部位は乳癌研究会規約⁴⁾による。

い(表3)。原発性群ではMIRROR IMAGEを示すものが5/9(56%)と多いのに比較し、転移性群では2/9(22%)と少なく(表4)、かつ第1癌と第2癌の発生部位もまちまちであった(表3)。

⑥ tnm 病期

原発性群では第1癌、第2癌とも病期I、病期IIがほとんどで、病期III: 1/9(第1癌)、0/9(第2癌)、病期IV: 各0/9、0/9であった。一方、転移性群では、病期III: 5/9、2/9、病期IV: 2/9、7/9で共に多く、病期I、IIが少ない。病期IVの第2癌が多いのは、遠隔転移によるものである。原発性群に比較して転移性群の第1癌には病期III、IVが多く認められた。一方、原

発性の第1癌と第2癌を比較すると、第1癌より第2癌の病期に若いものが多い傾向が認められた(表5)。組織学的な所属リンパ節転移は、原発性群では第1癌、第2癌ともに n_0 症例が多く、転移性群では両癌ともに n_2 症例が多く認められた(表6)。組織学的な腫瘍浸潤レベルは、原発性群に於て第1癌、第2癌ともに t_1 , t_2 が多いが、転移性群では t_3 が多く認められた(表7)。

⑦ 治療

原発性群は第1癌、第2癌共に全乳乳房切断術を受けている。術式は、第1癌に比較し第2癌でmodified operationが多かった。一方、転移性群の場合には、第1癌の中2/9例は乳房切断術を受けていない。これは皮膚胸郭等への浸潤が高度な為の切除不能例であった。第2癌は9例中7例が切除不能例であったが、これは技術的に切除不能な場合と、切除可能であっても遠隔転移が高度で、Reduction Surgeryの効果がないと判断された症例である(表8)。第1癌に対する術後補助療法は、下記の適応で受けている。

補助化学療法 n_0 : 5FU 300mg/day, 6ヵ月間

$n_{1\alpha}$: 5FU 300mg/day, 1年間

表5 tnm 病期

tnm病期	原発性両側乳癌		転移性両側乳癌	
	第一癌 (N=9)	第二癌 (N=9)	第一癌 (N=9)	第二癌 (N=9)
I	6	8	2	0
II	2	1	0	0
III	1	0	5	2
IV	0	0	2	7

表6 所属リンパ節転移

n	原発性両側乳癌		転移性両側乳癌	
	第一癌 (N=9)	第二癌 (N=9)	第一癌 (N=9)	第二癌 (N=9)
n_0	6	8	2	1
$n_{1\alpha}$	1	0	0	1
$n_{1\beta}$	2	1	1	0
n_2	0	0	5	5
n_3	0	0	1	2

表7 腫瘍浸潤

t	原発性両側乳癌		転移性両側乳癌	
	第一癌 (N=9)	第二癌 (N=9)	第一癌 (N=9)	第二癌 (N=9)
t_1	3	5	0	1
t_2	5	4	2	2
t_3	1	0	6	5
t_4	0	0	1	1

表8 手術術式

術式	原発性両側乳癌		転移性両側乳癌	
	第一癌 (N=9)	第二癌 (N=9)	第一癌 (N=9)	第二癌 (N=9)
Br+Ax+Mj+Mn (定型乳房切断術)	4	2	0	0
Br+Ax+Mj+Mn+Ps (拡大乳房切断術)	4	1	6	2
Br+Ax+Mn (Patey法)	1	2	0	0
Br+Ax (Auchincloss法)	0	3	0	0
Br+Ax+Ps (邑山式) ¹⁸⁾	0	1	1	0
Br (單純乳房切断術)	0	0	0	0
C	0	0	2	7

* 術式分類は乳癌研究会規約¹⁾に従った。C:手術不能症例

$n_{1\beta}$ 以上: CAF⁵⁰2~3kur

術後照射 $n_{1\beta}$ 以上の症例に適応

しかし、古い4症例については必ずしも上記の適応によっていない。原発性群の9例の第1癌の中、術後照射例は5例、術前動注例は2例であった。転移性群の第2癌に対しては、全例、化学療法、ホルモン療法、免疫療法を組合わせ集学的治療を行っている。原発性異時性両側乳癌6例中3例が術後照射(γ 線、電子線、5,000~6,000rad, 分割)を受けていた。

⑧ 予後

原発性群の場合、術後5年から16年のfollow upで9例中2例に再発をみたが、その中、死亡は1例であった。一方、転移性群の場合、初診時から3年以上のfollow upで全例死亡している。

考 察

(1) 両側乳癌の RISK について

両側乳癌の発生率は、術後2年以上経過症例を含む263例中18例、6.8%の頻度であり、原発性が9例、3.4%であった。原発性群の中、同時性の症例は3例、1.1%であった。この成績は対象症例、特にcontrolが手術後10年以上経過した症例ばかりではないので、もう少し増加する可能性はあるが、これまでの諸家の報告^{1)3)6)~10)}と近似した成績になっている(表9)。ここでは問題となるのは、一側乳癌発生患者における原発性両側乳癌発生危険率が正常婦人の危険率より高いかどうかであるが、著者の原発性両側乳癌の発生頻度と比較した場合、Controlとして、宮城県女性、昭和40~42年の乳癌訂正罹患率:人口10万あたり、13.9¹¹⁾を採用すると、一側乳癌発生患者の両側乳癌発生頻度は、正常人の245倍という計算になる。263例を10年以

表 9 原発性両側乳癌の頻度

報 告 者	全乳癌患者数	両側乳癌(数及び頻度)	同時性(数及び頻度)	異時性(数及び頻度)
Berge and Ostherg ^{a)}	687	77 11.2%	6 0.9%	71 10.3%
Harrington ⁷⁾	6149	274 4.4%	62 1.0%	212 3.4%
Robbins and Berg ¹¹⁾	1458	91 6.2%	4 0.27%	87 6.0%
Slack et al ¹²⁾	2734	52 1.9%	0 0%	52 1.9%
Haagensen ¹³⁾	626	36 5.7%	5 0.8%	31 5.0%
癌 研(霞) ³⁾ 1976	3365	92 2.7%	23 0.7%	69 2.1%
第7回 乳癌研究会 ¹⁴⁾ 32施設集計 1967	8567	183 2.1%	52 0.6%	131 1.5%
邑山, 三島	263	9 3.4%	3 1.1%	6 2.3%

上 follow up すれば、両側乳癌発生頻度はもっと増加すると考えられるので、この倍率ももっと上昇すると思われる。この異常な High Risk の原因として次の4つの可能性があげられる。

- ① ホルモン環境の異常、発癌物質への接触。
- ② 発癌物質に対する組織の感受性の異常。
- ③ 術後放射線、化学療法による第2癌発生の可能性、特に放射線発癌の可能性。
- ④ 手術等に起因する術後免疫能の異常。

これら4つの因子の総合作用としての第2次癌発癌の可能性が高いと思われるが、特に問題となるのは③である。術後のこれらの補助療法は、一方では再発率の減少という効果も報告されているが、他方では対側乳房への第2次癌発生の Risk 上昇の危険性を残していると考えられるわけで、今後は再発確率の算出による、より正確な情報をもとに、再発確率の低い、low Risk Group には、術後補助療法はできるだけ行なわれない方がよいとも考えられる。また、一方では原発性の第2癌は、第1癌発生時に occult metastasis が反対側乳房にあり、それが発育したものではないかという考えもあると思うが、病理組織学的に分析した発育形式では、原発性の場合基底膜を破らない、intraductal spread である為、このような可能性はないと考えたい。

(2) 同時性、異時性の問題について

今回の報告では6カ月の時差を基準にとったが、この基準を1年または2年とする報告もあり、1カ月と短くとるものもある。しかし、tumor の成長速度の大きな分散、患者及び医師の診断能力、5mm 以下の最小癌の診断の困難性等を考え合わせると、両者の区別を診断時の時差でつけるのは不可能と言える。従って、

この区別は、臨床上、便宜的につけざるを得ないと言えよう。

(3) ホルモン依存性について

原発性第1癌と第2癌のホルモン依存性は、一部の症例で SHBG の測定を行ない、把握しているが、原発性で再発した症例は2例のみであった。その中1例は Von Recklinghausen Disease を合併しており、low SHBG であったが、再発病巣は Tamoxifen、卵巣摘除、副腎摘除に対して各部分効果 (U.I.C.C. 臨床効果判定規程)¹²⁾を示した。1例は high SHBG で、骨転移に対して Tamoxifen が有効であったが、両側のどちらが再発したか不明である。従って、両側乳癌の場合のホルモン依存性の検索には SHBG の他に、各種癌のホルモン・レセプター¹³⁾の測定が必要であると思われる。

(4) 組織型について

組織型については、原発性群の第1癌と第2癌で組織型の一致しているものが多く認められたことや MIRROR IMAGE の頻度が高いことは、両癌の発癌環境の類似性を示唆するものではないかと思われる。小葉癌が比較的多いのも興味深い。

(5) 病期について

原発性群の第1癌の tnm 病期の分布は、I : 67%, II : 22%, III : 11% となっている。TNM 分類と tnm 分類は一致しないが、UICC 乳癌調査 (TNM 分類) 小委員会による乳癌全国集計成績¹⁴⁾と比較すると、病期 I が比較的多い傾向を認める。病期 I に第2癌の発生が多く、病期 III に発生が少ないのは、病期 III の場合、再発率が高い為と推定している。

(6) 手術術式及び治療について

写真 1 同時性原発性両側乳癌の一期的両側乳房切断術施行例

予防的両側乳房切断術については問題が多い。手術術式については、原発性と転移性の病期の差が現われている。原発性の第 2 癌に対して縮小手術が多いのは、第 2 癌の病期が早い他に、術後機能障害、呼吸障害を最小限度にとどめようと配慮したためである。写真は同時性原発性両側乳癌の症例で、一期的に両側乳房切断術を行った症例である。術後 1 カ月までは約 12% の呼吸機能 (%VC) の抑制が認められたが、2 カ月では抑制が認められなかった。従って、必ずしも 2 期的に乳房切断を行う利点は余り存在しないと思われる。また、2 チームで行なう RATZER¹⁵⁾ の両側乳癌に対する手術手技は参考になると思う。

(7) 今後の問題点について

考察の RISK の頃で触れた様に、一側乳癌術後患者の反対側乳腺に於ける発癌率の異常な高さを解明することが、そのまま乳癌の発癌機構解明に大きな役割をはたすことになると思われるので、今後この点を解明してゆきたいと思っている。唯、この問題を検討する前に、今回算出した粗発生率ではなく、真発生率を多数例に於て算出する必要がある。というのは真発生率を計算した論文は少なく、正常人と比較して、どの程度発癌率が高くなっているかを正確に把握する必要があるからである。しかし、真発生率¹³⁾を計算した少数の論文の成績をみると、Haagensen⁹⁾、Robbins & Berg¹⁾、霞²⁾の 3 者の真発生率は、各、5.81%/year, 7.10%/year, 3.44%/year となっており、一側乳癌手術後の患者の単一乳房あたりの発癌率は正常人よりかなり高くなっている。従って、さしあたってこの原因を解明することが重要である。

結 論

(1) 原発性両側乳癌の粗発生率は 3.4% であり、日本人の乳癌訂正罹患率より高く、一側乳癌発生患者の対側乳癌発生の危険率は正常婦人の乳癌発生危険率より高いと推定された。

(2) 第 1 癌から第 2 癌発生までの期間は原発性異時性のものが転移性より有意に長かった。

(3) 原発性両側乳癌の中、第 1 癌と第 2 癌の組織型が一致したものは 9 例中 5 例、56% であった。両側乳癌では一側乳癌に比較して小葉癌の頻度が高かった (4/36, 11%)。

(4) 原発性両側乳癌は 56% の症例で MIRROR IMAGE を示したが、転移性癌では 22% と少なく、第 1 癌と第 2 癌の発生部位もまちまちであった。

(5) 原発性両側乳癌では、第 1 癌、第 2 癌共に、病期 I, II (tnm 病期) が多く n_0 症例が多く認められたが、転移性癌では、第 1 癌、第 2 癌共に、病期 III, IV が多く、 n_2 症例が多数認められた。従って、予後は転移性群よりも原発性群が良好であった。

(6) 一側乳癌発生患者の対側乳癌発生の危険率が高いことの原因を解明することが今後の重要課題であると考えられた。特に術後照射及び X 線検査による放射線発癌の可能性を検討する必要があることが示唆された。

文 献

- 1) Guy F. Robbins and John W. Berg: Bilateral primary breast cancers. A prospective clinicopathological study. *Cancer*, 17: 1501—1527, 1964.
- 2) 乳癌研究会: 乳癌取り扱い規約。金原出版, 1979.
- 3) 霞富士雄, 堀 雅晴, 深見敦夫他: 両側乳癌, 癌の臨床, 22: 1341—1349, 1976.
- 4) Murayama, Y.: Plasma sex hormone-binding globulin (SHBG) and obesity in breast cancer patients. *Cancer Detection and Prevention*, 6: 425—433, 1983.
- 5) 邑山洋一, 長島道夫, 青柳和彦: 進行乳癌に対する CAF 療法, 癌と化学療法, 6: 1037—1041, 1979.
- 6) Berge, T. and Ostherg, G.: Bilateral carcinoma of the female breast. *Acta Clin. Scand.*, 140: 27—32, 1974.
- 7) Harrington: Survival rates of radical mastectomy for unilateral and bilateral carcinoma of the breast. *Surgery*, 19: 154, 1946.
- 8) Slack, N.H., Bross, I.D.J., Nemoto, T., et al.:

- Experience with bilateral primary carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 136: 433—440, 1973.
- 9) Haagensen, C.D.: *Diseases of the Breast*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1971.
- 10) 第 7 回乳癌研究会: 主題 II. 両側乳癌, 癌の臨床, 14: 682, 1968.
- 11) 栗原 登, 瀬木三雄他: 宮城県におけるがん罹患, 厚生指標, 21(3): 1974.
- 12) Hayward, J.L., Carbone, P.P., Heuson, J.C., et al.: *Assessment of response to therapy in advanced breast cancer*. Tokyo: Japan Mammary Cancer Society, 1977.
- 13) McGuire, W.L., Carbone, P.P. and Vollmer, E. P.: *Estrogen receptors in human breast cancer*. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1975.
- 14) 泉雄 勝, 遠藤敬一, 久野敬二郎他: UICC 乳癌調査 (TNM 分類) 小委員会による乳癌全国集計成績—13年間の累積症例の分析と遠隔成績—, 癌の臨床, 28: 111—121, 1982.
- 15) Erick R. Ratzer, Arthur I. Holleb and Joseph H. Farrow: *The technique of bilateral simultaneous radical mastectomy*. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 601, 1966.
- 16) 邑山洋一: 乳癌に対する新しい非定型乳房切断術, 手術, 37: 607—616, 1983.
-