原 著

乳癌の術後補助療法としての放射線照射の意義と適応

帝京大学医学部第1外科

浅 越 辰 男 黒 澤 努 斉 藤 康 子
箭 本 浩 花 上 仁 根 本 明 久
北 野 善 昭 宮 川 貞 昭 四 方 淳 一

平塚市民病院外科

青 木 明 人 中 山 隆 市

1970年7月より1985年9月までの15年3ヵ月間に取り扱った原発乳癌根治術施行262例と、そのうち拡大乳房切断術を施行した92例の検討より、乳癌術後照射の意義と適応に関して次の結論を得た。

1) 乳癌の根治術後の放射線照射による生存曲線の向上は認められず、術後照射を画的に施行しても、生存率の向上にはつながらなかったと考えられた。特に、腫瘍径T2群、リンパ節転移(-)(n0)では、非照射群の生存率の方が照射群より良かった。

2) 術後照射の適応は、①拡大乳切施行例では、胸骨旁リンパ節転移陽性症例、②定乳切施行例では、腋窩リンパ節転移個数10個以上の症例に対して、胸骨旁部および鎖骨上部に50Gy.以上必要と考えられた。

3) 術後照射症例に対しては、遠隔臓器転移予防の目的で、免疫化学療法剤全身投与の付加が必要と考えられた。

索引用語：乳癌，術後照射，胸骨旁リンパ節

はじめに

放射線照射療法は、乳癌に対する補助複合療法のひとつとして、1) 根治術後の局所再発防止の目的、2) 進行乳癌・再発乳癌の治療などに古くより行なわれてきたが、照射症例の生存率に関する検討をはじめ、その意義と適応に関しては意見の分れている現状である¹⁾²⁾³⁾。術後照射の価値を評価するためには、①統計的にみた生存率の向上、②局所再発の減少、③進行癌照射例の長期生存が必要である⁴⁾。このためには手術単独の場合と、手術+術後照射との比較検討を行なうべきであり、こうした報告も多くみられているが、なお議論も多く、いまだ照射の評価は一定していない現状といえる。

そこで今回は、我々が最近15年3ヵ月間に経験した原発乳癌症例273例を用いて、臨床医の立場より、術後照射の意義と適応に関して検討して報告する。

検索対象および方法

検索対象は1970年7月より1985年9月までの15年3ヵ月間に、著者らに取り扱った原発乳癌症例273例のうち、根治手術を施行した262例である。

病期分類ならびに組織型分類は、乳癌取り扱い規約⁵⁾によった。

また累積生存率の算出は、Kaplan-Meier 法⁶⁾により、統計処理はSPSS⁷⁾を使用した。

結 果

1. 原発乳癌273例の手術術式

1970年7月より1984年7月まで平塚市民病院外科、1984年8月より1985年9月まで帝京大学医学部第1外科において、合計15年3ヵ月間に著者らに取り扱った原発乳癌症例は273例で、このうち根治手術が施行できた症例は262例(96%)であった。手術術式の内訳は、拡大乳房切断術92例(34%)、定型的乳房切断術125例(46%)、非定型的乳房切断術45例(16%)であった(表1)。

2. 照射群、非照射群の腫瘍径別累積生存率

昭和61年2月12日受付 61年5月14日採用

我々は、乳癌根治術後の補助複合療法として、放射線照射を画一的に施行していた時期があり、その照射方法は、原則として術後14日目からリニアック X 線を、患側腋窩、鎖骨上窩、胸骨旁部の 3 照射野に 50Gy. 5W 照射を目標としていた。総照射線量 40Gy. 未満の症例は除外して、腫瘍径別⁹⁾に照射群、非照射群の間に累積 10 年生存率の比較を検討してみた。その結果、腫瘍径 T0, T1 群では、照射群、非照射群の間に生存曲線の差は認められず、T2 群, T3, T4 群では非照射群の生存曲線の方が照射群より良い傾向が認められ、特に T2 群では両者間に有意差が認められた (図 1)。

3. リンパ節転移別累積生存率

乳癌根治術後の照射群、非照射群のリンパ節転移別⁹⁾の累積生存曲線を図 2 に示す。1 症例ごとのリンパ節検索個数が 10 個以上の症例のみ対象とした。その結果、n1 α 群, n1 β 以上群では、照射群、非照射群の間に生存曲線の差は認められなかったが、n0 群では、非照射群 108 例の生存曲線の方が照射群 17 例より有意に良い傾向が認められた (図 2)。

よって、図 1、図 2 の結果より、術後照射を画一的に施行しても生存率の向上は認められなかった。

4. 拡大乳房切断術施行 92 例の内訳

著者らは、原則として内側 2cm 以上、外側 5cm 以上か手術中に腋窩リンパ節転移個数 4 個以上と考えられ

図 1 腫瘍径別累積生存率

図 2 リンパ節転移別累積生存率

る進行症例に対して、胸骨旁リンパ節郭清を含む拡大乳房切断術を施行しているが¹⁰⁾、前述の如く現在までに92例を数えた(表1)。このうち、胸骨旁転移陽性は15例(16%)で、うち腋窩転移陽性14例(93%)、腋窩転移陰性1例(7%)であった(表2)。

5. 胸骨旁リンパ節転移陽性15例の構成

胸骨旁リンパ節転移陽性症例は、周知のごとく予後

表1 原発乳癌273例の手術術式

拡大乳房切断術	92 例 (34%)
定型的乳房切断術	125 例 (46%)
非定型的乳房切断術	45 例 (16%)
	262 例 (96%)
単純乳房切断術	9 例 (3%)
非手術	2 例 (1%)

(1970.7-1985.9)

表2 拡大乳房切断術施行92例

胸骨旁 腋窩	転移陰性	転移陽性	計
転移陰性	48 (98%)	1 (2%)	49 (53%)
転移陽性	29 (67%)	14 (33%)	43 (47%)
計	77 (84%)	15 (16%)	92 (100%)

表3 胸骨旁リンパ節転移性15例

平均年齢	43.9歳 (28-68歳)
部位	内上7 (46%), 内下1 (7%) 外上1 (7%), 全体6 (40%)
腫瘍径	T1: 2 (13%), T2: 4 (27%) T3: 4 (27%), T4: 5 (33%)
腋窩リンパ節 転移	陰性 1 (7%) 陽性1-3個: 3 (20%) 陽性4個以上: 11 (73%)
組織型	乳頭3 (20%), 充実7 (47%) 硬 5 (33%)
転帰	健在生存 6 (40%) 再発生存 3 (20%) 再発死亡 6 (40%)

不良の乳癌といわれているが¹¹⁾、腫瘍径5cm以上が60%、腋窩リンパ節転移個数10個以上が67%と、予後を左右する¹²⁾腫瘍径T因子、リンパ節転移n因子ともきわめて進行した症例が多数を占めていた。また組織型では、充実腺管癌47%、硬癌33%、乳頭腺管癌20%であった(表3)。

胸骨旁転移陽性15例の転帰は、現在のところ健在生存6例(40%)、再発生存3例(20%)、再発死亡6例(40%)であった。

6. 胸骨旁リンパ節転移陽性15例の転帰の内訳

胸骨旁リンパ節転移陽性15症例のそれぞれの病期、放射線照射・転帰の内訳を表4に示す。このうち、健在生存6例のうち、No. 1から3までの3例はいずれも腋窩陽性10個以上、胸骨旁陽性率100%、臨床病期もStage II, IIIa, IIIbときわめて進行した症例にもかかわらず、術後127から49カ月の現在健在生存しており、確実な手術的郭清と、照射線量50Gy以上の術後照射が奏効したものと考えられた(表4)。この他にも3例健在生存症例があり、同様の長期生存を期待している。

一方再発例は9例(60%)で、初発再発部位として対側乳房・腋窩が33%あるものの、これらを含めて9例とも遠隔臓器転移を来しており、照射とともに術後の全身療法の必要性が強く示唆された。

表4 胸骨旁リンパ節転移陽性15例の転帰

	No	年齢	TN Stage	Ax. PS	照射	転 帰
健在生存 6例(40%)	1	49	T3aN1b(IIIa)	14/20, 1/1	⊕ 50 Gy	術後 127月 健
	2	51	T2aN1b(II)	17/53, 1/1	⊕ 60 Gy	119月 健
	3	46	T4bN2(IIIb)	10/34, 3/3	⊕ 60 Gy	49月 健
	4	40	T1aN0(I)	2/32, 3/3	⊕ 50 Gy	17月 健
	5	68	T1aN0(I)	0/18, 1/3	なし	7月 健
	6	48	T4bN1b(IIIb)	12/30, 2/3	⊕ 60 Gy	4月 健
再発 (生存) 3例	7	28	T2aN0(II)	2/13, 1/3	なし	93月 骨転移 再発後31月 生存中
	8	30	T2aN0(II)	4/35, 3/4	⊕ 38 Gy	10月 骨転移 再発後41月 生存中
	9	28	T3aN2(IIIa)	24/27, 2/2	なし	47月 対側乳房 再発後24月 生存中
再発死亡 6例(40%)	10	47	T3aN2(IIIa)	13/14, 2/2	⊕ 50 Gy	封鎖 → 肺
	11	55	T3aN2(IIIa)	12/17, 1/1	⊕ 50 Gy	封鎖 → 肺
	12	55	T4bN2(IIIb)	16/16, 3/3	なし	肝
	13	29	T4bN2(IIIb)	18/13, 4/4	⊕ 30 Gy	骨 → 肝
	14	46	T2aN0(II)	10/16, 5/5	なし	骨 → 肺
	15	38	T4bN0(IIIb)	3/27, 1/1	なし	脳

表5 再発した n0症例

	年齢	TNM Stage	手術術式	照射部位	組織型 n	潜在期間 再発形式
照射群	35	T2aN0(II)	定	Ax. Ps. Sc.	乳頭 0/18	43月 骨→肝
	46	T2aN0(II)	拡	Ax. Ps. Sc.	充実 0/16	17月 肺→骨
	46	T2aN0(II)	拡	Ax. Ps. Sc.	充実 0/10	75月 骨→腹膜
	48	T2aN0(II)	拡	Ax. Ps. Sc.	充実 0/11	54月 骨
	32	T3aN1a(III a)	定	Ax. Ps. Sc.	充実 0/33	15月 局所→肺・骨
	63	T3aN1a(III a)	拡	Ax. Ps. Sc.	充実 0/10	15月 肝
非照射群	46	T2aN0a(II)	拡		充実 0/27	54月 肺→肝
	48	T2aN0(II)	定		充実 0/28	55月 骨

7. 再発した n0乳癌症例の内訳.

n0乳癌の再発症例 8 例の術後照射群 6 例, 非照射群 2 例別再発様式の内訳を表 5 に示す. 術後15カ月で局所再発し, その後肺・骨転移した 1 症例を除き, いずれも骨・肺・肝の血行性転移が初発部位で, n0群の再発は血行性転移が多い傾向にあるものの, 照射の有無による再発様式の差異は認められなかった (表 5).

考 察

乳癌に対する根治術後照射の価値を評価するためには, ①局所再発, リンパ節再発の減少, ②統計的にみた照射症例の生存率の向上とが必要である⁴⁾. このためには, 手術単独の場合と, 手術+術後照射との比較検討を行なうべきであり, こうした試みの上での報告もみられているが¹³⁾⁻¹⁵⁾, 照射の効用, 意義に関してはなお議論も多く, 評価の定まっていない現状といえる.

まず局所再発の再発形式としては, ①遺残癌細胞, ②癌細胞の implantation, ③リンパ管中の癌細胞の dissemination, ④血行性転移があげられるが¹⁶⁾¹⁷⁾, 局所再発防止の目的での術後照射の効用に関しては, Fisher³⁾, Zimmerman¹⁸⁾は一応評価しており, 前述の局所再発様式の①②③は, 確実な手術操作と症例に合わせた術後照射によりカバーできるものと考えられる. ただ著者らは, 骨・肺転移出現後に照射した術野皮膚に小結節撒布型の局所再発を 1 例経験しており, これは Dao¹⁹⁾が動物実験で実証した術後の照射によ

る全身的または局所的な defence mechanism の障害のための血行性転移と考えられた. 我々の経験した現在までの根治術後の再発症例は 48 例で, このうち全経験中に局所皮膚に再発を認めた症例は 8 例 (17%), 初発部位であった症例は 1 例 (2%), 前述の如く照射野内の皮膚再発は 1 例 (2%) で, 他の照射後局所再発症例 5 例 (10%) はいずれも照射野の周りに出現したものであった. この点に関して小山²⁰⁾は, 術後照射が局所皮膚再発を抑制しているとはいえないと報告し, また Cole²¹⁾は, 照射野の周りに早期に再発する傾向があるので, 術後照射は控えるべきであると述べている. こうした照射野内外の局所皮膚再発の原因は, 局所および全身の免疫力の低下のためと考えられるが, 山下²²⁾は, 照射によって局所の免疫誘導が招来しても, 抗腫瘍性を発揮するまでいかなないと述べ, また橋本²³⁾は照射 10 から 20Gy. 時, リンパ球特に T-cell の減少が著しいので, 免疫療法の併用が望ましいと報告しており, 進行症例に対する照射による局所再発防止の確率を高めるためには, non-specific immunotherapy の追加が必要と考えている.

次に, 術後照射の生存率に対する寄与に関しては, 入江²⁴⁾は 30Gy. 以上で生存率の向上がみられたと報告し, 西口¹⁵⁾, Herman²⁾も局所再発率, 生存率とも照射の効用を認める報告をしている. 一方, Fisher³⁾は 1,103 例の乳癌症例を検討して, 術後照射施行例における遠隔転移率は 40% であったのに比較して, 非照射例は 32% であり, 照射例に遠隔転移の増加をみ, 術後照射は生存率に対し何ら寄与しないと報告している. また Easson¹⁴⁾は, 手術直後の照射と再発時の照射を比較して, 術後照射は遠隔転移を促進させる可能性があると報告しており, Dao¹⁹⁾も術後照射は皮膚転移および肝転移を促進すると述べている. 著者らの検討では, 予後を左右する因子と考えられる腫瘍径 (T) 別⁹⁾, リンパ節転移 (n) 別⁹⁾に術後照射群と非照射群を比較してみても, 術後照射による生存率の向上は認められなかった. また T2 症例, n0 症例では特に照射群の方が非照射群より生存率が低く, 画一的に術後照射を施行してみても生存率の向上につながらないと考えられた.

しかし, 予後不良といわれる¹¹⁾胸骨旁リンパ節転移陽性 15 症例の検討 (表 4) で, 術後 127 から 49 カ月の現在健存している症例がいずれも 50Gy. 以上の術後照射症例であることから, 術後照射の適応を選んで施行すれば, 意義は見出せるものと考えられた. 乳癌は, 他の臓器癌に比べて遠隔転移を来し易い型の癌といわ

表 6 原発乳癌根治術後の補助療法

1) 所属リンパ節非転移(n0)群		
a) 組織学的腫瘍悪性度 Grade I のもの	なし	
b) 組織学的腫瘍悪性度 Grade II, III のもの		
: 5FU 製剤内服		
2) 所属リンパ節転移(n ⊕)群		
5FU 250mg	注 6×/2w+	
MMC 2mg		
Endoxan100mg		
5FU 製剤内服		
3) 胸骨旁リンパ節転移群		
胸骨旁部	リニアック照射5.000R+可能な限り2)	
鎖骨上部		
を加える。		

れており²⁵⁾、術後はむしろ全身療法の必要性が強調されている現状で、術後照射の価値の低下がみられている。しかし、自験例のような術後照射の効用が認められる長期健存例もあり、また胸骨旁陽性例はリンパ行性再発の頻度が高い¹⁰⁾ことより、術後照射の適応に関して我々は、現在のところ、次のように考えている。すなわち、術後の補助複合療法は化学療法剤全身投与を基本とし、胸骨旁リンパ節転移陽性症例に対してのみ、胸骨旁部および鎖骨上部への50Gy.照射を第1に施行して、できる限り化学療法剤の追加を行なうこととしている(表6)²⁶⁾。

結 語

最近15年3ヵ月間に著者らが取り扱った原発乳癌根治術施行症例262例と、そのうち拡大乳房切断術を施行した92例の検討より、乳癌術後照射の意義と適応に関して次の結論を得た。

1) 乳癌の根治術後の放射線照射による生存率の向上は認められず、術後照射を画一的に施行しても生存率の向上にはつながらないものと考えられた。

2) 特に T2群・n0群では、非照射群の生存率の方が照射群より高かった。

3) 術後照射の適応は、①拡大乳切施行例では、胸骨旁リンパ節転移陽性症例、②定乳切施行例では、腋窩リンパ節転移個数10個以上の症例に対して、胸骨旁部および鎖骨上部に50Gy.以上必要と考えられた。

4) 上記術後照射症例に対しては、遠隔臓器転移予防の目的で照射後免疫化学療法剤投与の付加が必要と考えられた。

本論文の要旨は第47回日本臨床外科学会総会(1985年10月、群馬)において発表した。

文 献

- 1) 阿部光幸, 早川克己, 高橋正治他: 乳癌術後照射成績とその意義について, 日医放線会誌, 35: 851—859, 1975.
- 2) Herman, H. and Ivar, O.B.: Combined surgery and radiation therapy versus surgery alone in primary mammary carcinoma. I. The effect of orthovoltage radiation. Acta Radiologica, 14: 25—32, 1975.
- 3) Fisher, B.: Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer of the NSABP clinical trial. An. Surg., 172: 711—730, 1970.
- 4) Raventos, A.: Postoperative radiation therapy. Cancer, 28: 1651—1653, 1971.
- 5) 乳癌研究会編: 乳癌取り扱い規約, 金原出版, 1982.
- 6) 富永祐民: 治療効果判定のための実用統計学, 蟹書房, 1982.
- 7) 三宅一郎: SPSS 統計パッケージ, 東洋経済新報社, 1984.
- 8) 浅越辰男, 青木明人, 中山隆市他: 2cm 以下乳癌症例の診断と治療の問題点, 外科診療, 27: 499—503, 1985.
- 9) 浅越辰男, 青木明人, 中山隆市他: n0乳癌症例の検討と術後補助療法の選択, 日臨外会誌, 44: 360—364, 1983.
- 10) 浅越辰男, 青木明人, 中山隆市他: 拡大乳房切断術の意義と適応, 日臨外会誌, 46: 471—476, 1985.
- 11) 深見敦夫: 乳癌手術療法の最近の趨勢, 手術, 32: 1177—1186, 1978.
- 12) 榎本耕治, 阿部令彦, 浅越辰男他: 乳癌根治手術の遠隔成績, 手術, 32: 143—151, 1978.
- 13) 浅川 洋, 田口千代子: 乳癌死亡例の検討, 日医放線会誌, 23: 1425—1430, 1964.
- 14) Easson, E.C.: Postoperative radiotherapy in breast cancer, In Prognostic Factors in Breast Cancer, 118, Edited by A.P. Forrest, et al., Edinburgh, 1968.
- 15) 西口弘恭: 乳癌術後非照射例の検討—乳癌の術後照射の価値について—, 日医放線会誌, 36: 617—625, 1976.
- 16) Deck, K.B. and Kern, W.G.: Local recurrence of breast cancer. Arch. Surg., 111: 323—325, 1976.
- 17) 和田富雄, 西沢征夫, 小山博記他: 乳癌の局所皮膚再発とその治療方針, 日癌治療会誌, 15: 142—149, 1980.

- 18) Zimmerman, K.W.: Frequency, anatomical distribution and management of local recurrences after definitive therapy for breast cancer. *Cancer*, 19: 67—74, 1966.
- 19) Dao, T.L. and Yogo, H.: Enhancement of pulmonary metastases by X-irradiation in rats bearing mammary cancer. *Cancer*, 20: 2020—2025, 1967.
- 20) 小山博記, 和田富雄, 岩永 剛他: 乳癌の術後照射の意義—照射部位に再発した症例の検討, 癌の臨, 22: 579—583, 1976.
- 21) Cole, H. and Halnan, K.E.: Facilitation of tumor spread in irradiated tissue after prophylactic postoperative X-ray therapy for breast cancer. *Clin. Radiol.*, 22: 133—135, 1971.
- 22) 山下 孝: マウスにおける細胞性腫瘍免疫能に対する放射線の効果, 日医放線会誌, 11: 887, 1981.
- 23) 橋本省三, 宮本 宏: 免疫療法と放射線療法との併用療法, 癌の臨, 24: 510, 1978.
- 24) 入江英雄: 放射線治療と乳癌, 福岡医誌, 62: 881—889, 1971.
- 25) 榎本耕治, 阿部令彦: がんの集学的治療をどうするか, 乳癌, 臨外, 39: 185—192, 1984.
- 26) 浅越辰男, 青木明人, 岡芹繁夫: 乳癌症例の臨床的分析と治療の問題点, 最新医, 40: 1252—1258, 1985.

SIGNIFICANCE AND INDICATION OF POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY AS AN ADJUNCT TO RADICAL MASTECTOMY

Tatsuo ASAGOE¹⁾, Tsutomu KUROSAWA¹⁾, Yasuko SAITO¹⁾, Hiroshi YAMATO¹⁾,
Hitoshi HANAUE¹⁾, Akihisa NEMOTO¹⁾, Yoshiaki KITANO¹⁾, Sadaaki MIYAKAWA¹⁾,
Jun-ichi SHIKATA¹⁾, Akahito AOKI²⁾ and Ryu-ichi NAKAYAMA²⁾

¹⁾1st Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine

²⁾Department of Surgery, Hiratsuka City Hospital

It is important to reveal the worth and significance of postoperative irradiation as an adjunct to radical mastectomy in the treatment of operative breast cancer. Information was obtained from 273 acceptable study patients with primary breast cancer in our hospital from July 1970 to September 1985. Of this number, 49 women were recipients of postoperative (radical mastectomy) axillary, parasternal, and supraclavicular irradiation with over 50 Gy.

Disease status and survival rates were determined for all patients by Kaplan-Meier's methods. These results indicate the following: 1) postoperative irradiation did not increase the survival rate after radical mastectomy 2) parasternal and supraclavicular irradiation effectively decreased the incidence of regional or distant recurrence in the patients with positive parasternal nodes.