症 例

MMC を主体とした化学内分泌療法にて著効の 得られた乳癌肝転移の2例

けいゆう病院外科

嶋 田 昌 彦 浦 上 秀次郎 川 本 清
松 本 秀 年 森 光 生 渡 辺 衛

同時性および異時性の乳癌肝転移の2例に対し、MMC を主体とした化学内分泌療法を行い、著効が得られた。症例1は41歳の女性で、右乳癌 T2aN1bM1 (H3) の診断で、1993年12月9日非定型的乳房切除術を施行した。入院中に、ADM, CPA, 5-Fu を投与し、退院後は MMC 10mg/M $\times$ 10, 5'-DFUR 1,200mg/D, TAM 20mg/D で治療を行っている。術後1年のCT検査にて肝のLDA はほぼ消失し、CA15-3は術前124U/ml が9U/ml まで低下した。症例2は55歳の女性で、左乳癌 T1aN0M0にて1987年12月14日定型的乳房切除術を施行した。L-ScLN 転移のため1993年6月23日左頸部リンパ節郭清を行い、術後に radiation を行った。その後、CEA, CA15-3の上昇を認め、1994年5月に肝転移 (H2) と診断された。MMC 10mg/M $\times$ 10, UFT 400mg/D, MPA 600mg/D の治療を行い、CT 上肝のLDA はほぼ消失し、CEA 2.3ng/ml, CA15-3 8U/ml と下降した。2例ともに ER 陽性, PgR 陽性であった。

索引用語: 乳癌, 肝転移, 化学内分泌療法

緒 言

再発進行乳癌は化学内分泌療法に良く反応するが、肝転移を有する症例の予後は極めて不良であり、その生存期間の中央値は5～10カ月^{1)~3)}といわれている。肝動注⁴⁾やTAE⁵⁾さらには肝切除⁶⁾なども行われているが、これらの治療は入院を要し、苦痛を伴うことも多い。今回われわれは同時性および異時性の乳癌肝転移の2例に対し、MMC (mitomycin C) を主体とした化学内分泌療法を行い、外来治療のみで長期の腫瘍縮小効果が得られたので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1: 41歳, 女性。

主訴: 右乳腺腫瘍。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1993年9月頃より右乳腺腫瘍に気が付き、同年11月24日近医より紹介された。右乳頭よりやや外上側に3.6 $\times$ 3.5cm 大の弾性硬、可動性不良な腫瘍を認め、乳頭は陥凹していた。右腋窩には、示指頭大のリン

パ節と思われる硬い腫瘍を認めた。mammography, 超音波検査の結果も乳癌を強く疑う所見であり、cytology はclass V であった。右乳癌の診断にて、12月2日に当科に入院した。

入院後経過: 入院後の腹部CT検査にて、図1のごとく肝両葉に数個のLDA (low density area) を認め、肝転移(H3)と診断した。12月9日、右乳癌 T2aN1bM1 の診断で Auchincloss 法による非定型的乳房切除術を施行した。病理診断は硬癌で、ly1, v0, n1 α (1/21) であった。ER は10.5fmol/mg prot., PgR は12.9 fmol/mg prot. であった。また術前のCEA は7.6ng/ml, CA15-3は124U/ml であった。

術後経過: 図2に術後の化学内分泌療法とCEA, CA15-3の推移を示す。術当日および第7病日にCAF (CPA 100mg, ADM 30mg, 5-Fu 500mg) の静注を行い、第14病日より5'-DFUR 1,200mg/day を投与した。さらに、第27病日よりTAM 20mg/day を追加した。1994年1月5日より4週間に1度の割合で、10月26日までMMC を10mg, 10回静注した。CEA の変化は殆どみられなかったが、CA15-3は急速に低下し、術後約5カ月目の1994年5月25日には20U/ml と正常値

1996年3月5日受付 1996年4月17日採用

図1 腹部CT検査：肝両葉に多発性の転移を認める（症例1）。

となり、以後の上昇はみられない。5'DFUR は1994年12月21日より600mg/day に減量している。1995年7月21日のCT検査では図3のごとく、術前に認められた両葉のLDAはほぼ消失し、S4, S7に1cm大の腫瘤陰影を認めるのみである。以後1996年2月の現在に至るまで肝転移巣の増大を認めていない。

症例2：55歳、女性。

左乳癌 T1aN0M0にて1987年12月14日定型的乳房切除術を施行した。病理組織学的診断は、充実腺管癌で、ly0, v0, n0(0/18)であった。ERは47.1fmol/mg prot., PgRは102fmol/mg prot.であった。

術後経過：第14病日より5-Fu 200mg/dayを開始したが、食欲不振のため42日間で投与中止となった。術後2年目ごろより左鎖骨上窩に弾性軟の腫瘤を触知するようになったが、1990年2月2日の頸部CT検査の結果はlipomatosisであった。左鎖骨上窩の腫瘤が更に増大したため、リンパ節転移を疑い、1990年5月23日よりTAM 20mg/dayの投与を開始した。腫瘤の縮小がみられず、また肺、肝、骨といった他臓器に遠隔転移が認められないため、1993年6月23日に左頸部リンパ節郭清を行った。病理診断はmetastatic adenocarcinomaであり、7月6日より8月6日まで

図2 術後の化学内分泌療法とCEA, CA15-3の推移（症例1）

図3 腹部CT検査：術前に認められた両葉の low density area はほぼ消失している（症例1）。

図4 腹部CT検査：S2, S8に low density area を認める（症例2）。

total 50Gy を左頸部に照射した。再手術後9カ月目の1994年3月16日の採血でCA15-3 45U/ml, CEA 11.3 ng/ml と上昇し、1994年4月25日の超音波検査でS2, S8に肝転移が疑われた。図4は1994年6月6日の体部CT検査である。S2に2cm大のLDA, S8に1~2cm大

の ill-defined LDA を認める。1994年5月25日には、CA15-3 118U/ml, CEA 35.4ng/ml と上昇した。MMC 10mg を4週毎に計10回静注し、UFT 400mg/day, MPA 600mg/day を開始した。図5のごとくCA15-3, CEA は急速に下降し、投与開始後3カ月目の1994年8月31日にはCA15-3 12U/ml, CEA 5ng/ml となり、その後の再上昇はみられない。1994年9月19日のCT検査にてLDA は早くも消失した。図6は1995年4月24日の体部CT像である。肝内にはS4の tiny cyst 以外の mass を認めない。その後の腹部CT検査でも肝転移巣の増大は認められず、症例1と同様に1996年2月の現在もPSを良好に維持して生存中である。

考 察

肝が乳癌の初発再発部位となる頻度は、5.3%⁷⁾, 7.2%⁸⁾と決して高くなく、肝転移は全身転移の一部として認められることが多い。しかし、初発再発部位が肝である場合、予後は極めて不良である。初発再発部位別にみると、北村ら⁷⁾によれば骨が最も良好であり、次いで局所、リンパ節および肺、胸膜であり、肝は有意に不良である。肝転移を有する症例の生存期間の中央値は5カ月¹⁾, 8.5カ月²⁾, 9.5カ月³⁾と報告されている。肝転移症例に対してはADMを含む多剤全身化学療法が第一選択とされる事が多いが、奏効率は高くても、奏効期間は短く、生存期間の延長につながらないのが現状である。またADMの副作用である脱毛に対して拒絶を示す症例も少なくない。肝動注⁴⁾やTAE⁵⁾

図5 術後経過とCEA, CA15-3の推移(症例2)

図6 腹部CT検査:肝内にS4のtiny cyst以外のmassを認めない(症例2)。

も全身化学療法と併用あるいは単独で行われているが、奏効率の割には生存期間の延長は得られず、使用薬剤、投与方法、投与期間などに更なる創意が必要と思われる。肝切除を行い長期生存が得られた症例の報告⁶⁾も散見されるが、肝切除の対象となる症例は稀である。

今回、われわれはMMCを4週毎に10mg iv.を計10回、総量100mg投与した。この量は諸家の報告⁹⁾に比べやや多いが、骨髄抑制や、腎障害などの副作用は認めず、G-CSFの投与も必要なかった。また、嘔気、嘔吐等の消化器症状も許容範囲内であり、制吐剤も必要としないかった。症例1, 2ともに、ER陽性、PgR陽性であり、症例1では5'FUとTAMを、症例2ではUFTとMPAを内服投与した。症例2はTAMが前投与されているが、MPAは前治療が無効であった症例に対しても高い有効性を示すことが報告¹⁰⁾されている。以前にわれわれが報告¹¹⁾したように、乳癌の臓器転移に対してCA15-3は81%と高い陽性率を示し、今回の症例でも肝転移巣の縮小とともに正常化し、乳癌の化学内分泌療法の良い指標になると思われた。

結 語

1) 同時性および異時性の乳癌肝転移2例に対し、MMCを主体とした化学内分泌療法を行い、著効を得た。

2) 肝転移巣の縮小とともにCA15-3値は正常となった。

3) 肝転移の診断から現在までに、2年2カ月および1年9カ月経過しているが、肝転移巣の再増大を見ていない。

4) 著明な白血球減少や副作用も少なく、外来で通院治療を行うことができた。

なお、本論文の要旨は第57回日本臨床外科学会総会(1995年11月、福島市)にて発表した。

文 献

- 1) 北田昌之, 柴田 高, 高見元敏他: 乳癌肝転移治療成績とこれに対する焼灼・熱凝固療法, 肝動注療法併用の試み. 癌と化療 20: 1601—1604, 1993
- 2) 井上雄弘, 小川一誠, 堀越 昇他: 乳癌肝転移例の臨床像および化学療法効果. 日癌治療会誌 27: 646—653, 1992
- 3) 杉江知治, 菅 典道, 山崎誠二他: 免疫化学療法による乳癌肝転移症例の予後と免疫学的生体反応. Biother 8: 614—616, 1994
- 4) 多田敦彦, 小川一誠, 稲垣治郎他: 乳癌肝転移に対する Adriamycin・Mitomycin C 併用肝動注療法. 癌と化療 13: 70—74, 1986
- 5) 山田龍作, 白井信太郎, 岸 和史他: 乳癌肝転移に対する TAE 治療について. 乳癌の臨 3: 355—366, 1988
- 6) 笠島 学, 津田基晴, 山本恵一: 肝切除後, 長期生存中の乳癌肝転移の1例. 乳癌の臨 7: 620—624, 1992
- 7) 北村正次, 富永 健, 林 和雄他: 乳癌の肝転移に対する全身化学療法. 乳癌の臨 3: 379—387, 1988
- 8) 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集計, 1985
- 9) 内田隆寿, 光吉 貢, 小川吾一他: MMC, MPA, 5'-DFUR 併用療法にて著効の得られた進行・再発乳癌の2症例の検討. 診療と新薬 30: 2165—2172, 1993
- 10) 吉田 稷, 村居 寛, 三浦重人: 再発・進行乳癌に対する Medroxyprogesterone acetate の治療効果. 癌と化療 12: 516—523, 1985
- 11) 嶋田昌彦, 小林英之, 榎本耕治他: 乳癌の腫瘍マーカー: 新しい腫瘍マーカーを中心に. 治療 68: 109—113, 1986

TWO CASES OF BREAST CANCER WITH LIVER METASTASIS EFFECTIVELY
TREATED WITH COMBINATION CHEMOENDOCRINE THERAPY
MAINLY USING MITOMYCIN (MMC)

Akihiko SHIMADA, Hidejiro URAKAMI, Kiyoshi KAWAMOTO, Hidetoshi MATSUMOTO,
Mitsuo MORI and Mamori WATANABE
Department of Surgery, Keiyu Hospital

We experienced two cases of breast cancer with synchronous or metachronous liver metastasis successfully treated with chemoendocrine therapy mainly using mitomycin (MMC). Case 1: A 41-year-old woman with right breast cancer of T2aN1bM1 (liver) underwent a modified radical mastectomy. There after the patient was treated by combination chemoendocrine therapy with ADM, CPA, and 5-FU during hospital stay, followed by the therapy with 5'-DFUR at a dose of 1,200 mg/day, tamoxifen at 20 mg/day p.o., and MMC at 10 mg/month (totally 100 mg) i.v. after discharge. The size of the liver lesions reduced effectively and serum CA15-3 level was normalized (from 124 to 9 U/ml) within a year. Case 2: A 55-year-old woman underwent a standard radical mastectomy for a left breast cancer of T1aNoMo eight years before. She also underwent lymph node on the left side of the neck and radiation therapy against lymph node metastasis 66 months after the mastectomy. The liver metastasis was found by the elevation of serum CEA and CA15-3 levels. She was treated by the similar combination therapy with UFT at a dose of 400 mg/day p.o. Medroxyprogesterone acetate at 600 mg/day p.o. and MMC at 10 mg/month i.v. (totally 100 mg). The low density areas of the liver almost disappeared and serum CEA and CA15-3 levels decreased to 2.3 ng/ml and 8 U/ml, respectively. Both estrogen receptor and progesterone receptor levels were positive in these two cases.