原 著

当科における乳癌と他臓器との重複癌114例の臨床的検討

社会保険広島市民病院外科

森 山 裕 熙 岡 村 進 介 桧 垣 健 二 小野田 正
塩 崎 滋 弘 大 野 聡 二 宮 基 樹 池 田 俊 行
小 林 直 広 朝 倉 晃

最近26年間に当科で経験した原発性乳癌1,600例のうち114例(7.125%)に他臓器との重複癌を認めた。乳癌を第1癌とするものは65例(A群), 他臓器癌が先行するものは男性1例を含む27例(B群), そして乳癌との間隔が1年未満とした同時性例は22例(C群)であった。第1癌の治療ののち発生した第2癌は, A群では1次関数的に増加しているの 비해, B群では約半数の症例が10年をすぎても認められた。重複臓器別では, 一般と同様に消化器系が多いほか, B群では子宮が44.8%と最多で同じ女性ホルモンの環境がうかがわれた。乳癌進行度はA・B群ともI・II期が多く, 予後は重複癌の進行度に左右されることが多かった。乳癌後の後療法による第2癌の発生に関しては統計学的有意差は見られなかったが, CPAの影響が推測された急性リンパ性白血病の発生を1例経験したので併せて報告する。

索引用語: 原発性乳癌, 重複癌, 後療法

結 言

乳癌の予後の向上に伴い, 他臓器癌との重複症例も少なからず見られるようになってきた。しかも健常人の癌発生率よりも高率であるといわれており, 第1癌後の後療法が第2癌の発生に影響を及ぼしているのではないかという懸念もある。そこで, 当科にて経験した原発性乳癌のうち他臓器癌(以下, 非上皮性悪性腫瘍を含む)との重複例(両側乳癌を除く)を臨床的に検討するとともに, 最近CPAの後療法による二次発癌が推測された急性リンパ性白血病(以下ALL)を経験したので, 後療法の影響も併せて検討した。

対象および方法

当科において, 1970年1月から1995年12月の間に経験した原発性乳癌1,600例のうち, 両側性乳癌を除く他臓器との重複癌を認めた114例(7.125%)を対象とした。重複癌の定義としては, 一般に用いられているWarren and Gatesの基準¹⁾にもとづき, 乳癌を第1癌とするものをA群, 他臓器癌が先行するものをB群, そして乳癌との間隔が1年未満とした場合の同時性例をC群として検討した。さらに, 後療法の第2癌発生

に及ぼす影響をみるため, 乳癌治癒切除症例のうち術後5年以上経過症例に限って検討した。なお, 統計学的有意差の検討には χ^2 検定を用いた。

結 果

1) 各群別内訳と年齢

原発性乳癌1,600例のうち114例(7.1%)に他臓器との重複癌を認め, 3重複癌が各群2例, 4重複癌がB群に1例みられた。A群は65例(57.0%), B群27例(23.7%), C群22例(19.3%)と乳癌先行例が多く, B群の男性1例以外はすべて女性であった。乳癌時平均年齢は, A群55.7歳, B群61.7歳, C群62.2歳であった。A群では一般の乳癌と同様であるが, 第1癌時でみると, B群は50.5歳となり, A群やC群よりも若い傾向にあった(表1)。

2) 第1癌と第2癌の間隔

第1癌から第2癌診断までの間隔を経年的に検討した。図1・2の如くA群は症例数に大きな変化はなく, 累積症例数でみると年に比例して増加しているようであった。一方, B群はA群に比べて, 経年的増加はとくにみられず, 10年をすぎても約半数(51.9%)に第2癌の発生を認めた。

表1 両側性乳癌を除く重複癌
：合計114例(7.125%)

(1970～1975)		
	症例数	平均年齢
A 群	65(57.0%)	55.7歳
B 群	27(23.7%)	61.7歳
C 群	22(19.3%)	62.2歳
合 計	114	

A 群：乳癌が第1癌

C 群：同時性

B 群：他臓器癌が第1癌

図1 第1癌から第2癌診断までの間隔

図2 第1癌からの累積第2癌症例数

3) 他臓器部位別内訳

重複癌の部位別では、A 群は胃14例(20.8%)、大腸が7例(10.3%)と消化器系が多く見られ一般と同様であったが、B 群では子宮が13例(44.8%)と最多であった。C 群では、消化器系が多いのに変わりはない(表2)。

4) 乳癌進行度分類

乳癌進行度別頻度は、図3の如く不明例が多いもののA 群・B 群とも、I・II期が多くそれぞれあわせて

表2 他臓器部位別頻度

部位	A 群	B 群	C 群
胃	14(20.8%)	6(20.8%)	8(33.3%)
大腸	7(10.3%)	8(27.6%)	4(16.7%)
肺	7(10.3%)	0	0
子宮	6(8.8%)	13(44.8%)	2(8.3%)
卵巣	6(8.8%)	0	1(4.2%)
膵	6(8.8%)	0	2(8.3%)
肝	5(7.4%)	0	2(8.3%)
甲状腺	3(4.4%)	1(3.4%)	1(4.2%)
胸腺	2(2.9%)	0	0
血液	2(2.9%)	0	0
食道	2(2.9%)	0	0
皮膚	2(2.9%)	0	0
膀胱	2(2.9%)	0	0
その他	4(5.9%)	1(3.4%)	4(16.7%)
計	68	29	23

(重複あり)

図3 各群における乳癌進行度分類

67.8%、63.0%を占めているが、これに比べるとC 群ではIII・IV期の進行例が多かった。

5) 予後

死因が不明である例が多いものの、A 群での乳癌死はI期の2例で、B 群では乳癌死はI・II期の1例ずつであることから、特に乳癌が予後を左右するとは思われず、重複癌の進行度が予後に関係するものと思われる。一方C 群では、乳癌死がI～IV期それぞれ1例ずつと、6例が重複癌によるもので、ほとんどがより進行度の高い悪性腫瘍による死亡であった(表3)。

6) 後療法別重複癌の頻度

第1癌後の後療法を手術単独、化学療法、内分泌療法、そして放射線療法と分けて検討した(重複あり)。手術またはいずれかの組み合わせがほとんどで(表4)一律でないため、これらの及ぼす影響を検討するために、乳癌治癒切除後5年以上経過した1,300例について

表3 予後

	生存	死 因		
		乳癌	重複癌	不明
A群	43(66.1%)	2(3.1%)	12(18.5%)	8(12.3%)
B群	20(74.1%)	2(7.4%)	1(3.7%)	4(14.8%)
C群	9(40.9%)	4(18.2%)	6(27.3%)	3(13.6%)
合計	72	8	19	15

表4 第1癌後の後療法

後療法	A群	B群
手術単独	17	3
+化療±他療	39	4
+内療±他療	15	1
+放療±他療	1	5
不明	5	16
計	77	29

重複癌の頻度をみた。結果は表5の通りで統計学的有意差は見られなかった($p=0.8156$)が、CPAの影響が推測された二次発癌症例を1例経験した。

7) CPAによる二次発癌が推測された急性リンパ性白血病

症例は54歳・女性で、定型的左乳房切断術施行。術中MMC 20mg i.v., 以後2年間テガフル600mg・TAM 20mgを内服しているが、5年5ヵ月後に骨転移を認めたため、放射線治療と併せてCPA 100mg・MPA 1,200mgの内服(約2年9ヵ月)を行っている。そして、術後8年3ヵ月目に腹水を認め、細胞診・骨髓穿刺検査にてALLと病理学的に診断され、臨床的にCPAによる二次発癌が推測された。

考 察

われわれはWarren & Gates (1932)の定義⁹⁾を基準として、転移かどうかの証明が難しい両側性乳癌を除く原発性乳癌1,600例のうち、男性1例を含む114例(7.125%)に他臓器との重複癌を認めた。これは、1.7%~4.1%²⁰⁻²¹⁾という諸家の報告に比べやや多いが、対象に生存例も含むため単純な比較は難しいと思われる。

以上114例を、乳癌が先行するA群65例(57.0%)、他癌が先行するB群27例(23.7%)、そして乳癌との間隔が1年未満を同時性とした場合のC群22例(19.3%)に分けて検討した。乳癌発生時の平均年齢は、A群55.7歳、B群61.7歳、C群62.2歳とA群は一般乳癌と同様で、間宮ら³⁾の報告ともほぼ同様であった。ま

表5 乳癌治療切除後5年経過症例における後療法別の重複癌の頻度

術後療法	症例数	重複癌	有意差検定
手術単独	244	15(6.1%)	$p=0.8156$
+化療±他療	711	38(5.3%)	
+内療±他療	290	13(4.5%)	
+放療±他療	55	2(3.6%)	

(1970~1990)

た第1癌発生時でみれば、B群は50.5歳となり、A群・C群よりも若く、篠崎ら⁵⁾の平均44.6歳に比べ高齢であった。

第2癌診断までの間隔を経年的に検討したところ、A群は症例数に大きな変化はみられず、三浦²¹⁸⁾が報告しているように、一次関数的に発生しているようだが一定の傾向は見られなかった。B群では、A群と比較して10年経過しても約半数に第2癌が見られたことから、第1癌が臨床的に治癒したと思われるところに乳癌が発生しているように思われた。従って乳癌先行例では、重複癌に対する注意も引き続き必要であり、他癌先行例では、治癒と安心させられる後でも乳癌の重複は念頭に入れておくのが賢明かと思われた。

他臓器部位別頻度は、A群は胃が20.8%、大腸が10.3%で消化器癌が多くみられ、C群とともに一般と同様の傾向であった。しかし、B群では三浦²¹⁸⁾や安部ら⁴⁾のように、消化器癌も多いが、単独では子宮が44.8%と最多となり、同じ女性ホルモン環境下にあることが影響しているのではと考えられる。

乳癌進行度別では、A群は不明を除きI・II期の早期例が88%を占めた。B群でも間宮ら³⁾の報告と同様に、I・II期が94.4%と多くなり、異時性に重複する乳癌は早期例がほとんどとなった。ところが、C群ではIII期18.2%とI・II期とは有意差なく、予後の良い乳癌を合併するA・B群では、その予後は重複する他臓器癌によって左右され、同時性ではより進行度の高いほうに予後が左右されるものと思われた。実際、当科の症例ではA・B群の死亡例中I・II期の乳癌死は13.8%と少ない結果であった。

後療法について、第2癌の発生に及ぼす影響を検討するには小山ら⁹⁾の手法が最適と思われるが、今回は後療法別に手術単独、化学療法、内分泌療法、放射線療法とに分け、乳癌治療切除症例のうち術後5年以上経過した1,300例に限ってみたところ、後療法の違いによる重複癌の発生頻度に統計学的有意差は見られな

かった ($p=0.8156$)。二次発癌の誘発については、いくつかの報告がある^{10)~12)}が当科では経験がなく、A群の子宮癌6例についても、乳癌術後2年以内に内分泌療法を終了しており、二次発癌ではないと考えている。しかし、乳癌術後に内分泌療法を予定している症例については、十分なインフォームド・コンセントのもとに、あらかじめ婦人科受診を勧めることとしている。また、化学療法については証明は難しいが、乳癌後の重複としてALLを発症した症例を経験した。CPAによる治療に続いて血液学的悪性腫瘍を発症する相対的危険性が有意に高いというHassら¹³⁾の報告や、諸家の報告^{14)~16)}も参考に、この症例もCPAの影響ではないかと推測された。

結 語

1) 最近26年間に経験した原発性乳癌1,600例のうち、114例(7.125%)に他臓器との重複癌を認めた。

2) 他癌先行例は、乳癌先行例に比べ、第1癌後10年を過ぎても約半数の症例で第2癌(乳癌)の発生を認め注意を要する。

3) 予後は、同時性例ではより進行度の高い方に左右されるが、異時性例では重複他臓器癌に予後が左右されることが多い。

4) 重複癌発生におよぼす第1癌後の治療法の影響は示唆されなかった。

5) 乳癌治療後のCPA投与が影響したのではないかと推測される急性リンパ性白血病を1例経験した。

本論文の要旨は第4回日本乳癌学会総会(1996年6月、東京)において発表した。

文 献

- Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 16: 1358—1414, 1932
- 三浦重人: 乳癌術後の重複癌。癌の臨 30: 1578—1586, 1984
- 間宮規章, 中川智徳, 堀江 卓他: 乳癌と多臓器重複癌症例の検討。北海道外科誌 33: 214—218, 1988
- 安部良二, 中村泰也, 白坂千秋他: 乳癌と多臓器重複癌の臨床的検討。大分病医誌 22: 27—31, 1993
- 篠崎 登, 内田 賢, 細谷哲男他: 癌家族歴からみた乳癌と多臓器癌の重複。癌の臨 32: 469—473, 1986
- 檜垣健二, 西山宣考, 吉井淳哲他: 当院における重複癌の統計的考察。癌の臨 29: 381—388, 1983
- 第38回乳癌研究会。乳癌治療法式と術後の多臓器癌に関するアンケートのまとめ。24, 1993
- 三浦重人: 乳癌における術後補助化学療法と二次発癌の関連性について。癌と化療 13: 1484—1491, 1986
- 小山博記, 和田富雄, 西沢征夫他: 乳癌術後の多臓器癌発生—とくに第2癌としての胃癌について—。成人病 24: 11—19, 1983
- 手島英雄, 池永素子, 横須賀薫他: 乳癌手術後にtamoxifenを長期内服した患者に発生した子宮体癌。医のあゆみ 154: 509—510, 1990
- Fornander T, Rutqvist L, Cedermark B, et al: Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: Occurrence of new primary cancers. *Lancet* I: 117—120, 1989
- 寺内雅美, 内藤 仁: 前立腺癌と乳癌の重複癌の1例—エストロゲン誘発性乳癌の可能性—。臨泌 49: 157—159, 1995
- Hass JF, Kittlemann B, Mehnert WH, et al: Risk of leukemia in ovarian tumor and breast cancer patients following treatment by cyclophosphamide. *Br J Cancer* 55: 213—218, 1987
- Porta C, Casagrande I, Semino G, et al: Chronic myeloid leukemia following cyclophosphamide-containing chemotherapy in a breast cancer patient. *Haematologica* 78: 56—57, 1993
- Nandakumar A, Davis S, Moolgavkar RP, et al: Myeloid leukemia following therapy for a first primary cancer. *Br J Cancer* 63: 782—788, 1991
- 小山博記, 和田富雄, 高橋良和他: 乳癌術後のエンドキサン投与後に発生した造血器悪性腫瘍の2例。日癌治療誌 13: 823, 1978

CLINICAL ANALYSIS OF 114 DOUBLE PRIMARY CANCERS ASSOCIATED WITH BREAST CANCER

Hiroki MORIYAMA, Shinsuke OKAMURA, Kenji HIGAKI, Tadashi ONODA,
Shigehiro SHIOZAKI, Satoshi OHNO, Motoki NINOMIYA,
Toshiyuki IKEDA, Naohiro KOBAYASHI
and Hikaru ASAKURA

Department of Surgery, Hiroshima City Hospital

Double primary malignancies were observed in 114 cases, during the past 26 years (1970-1995) at our department. Sixty-five were cases of breast cancer secondarily occurring (group A), 27 with primary occurrence (group B), and 22 in whom the interval between two malignancies was within a year (group C). Second malignancies increased in proportion annually after the first in group A. On the other hand, more than half of second malignancies were observed ten years after the first in group B. Though the most common site of the other origin was the digestive organs, in group B the uterus was noted most often (44.8%) and it was speculated that they had the same responsiveness to female hormones. Many breast cancers were stage I or II, suggesting that prognosis was decided by the stage of the double primary malignancies. There were no significant differences in the occurrence of second malignancies among therapies after breast cancer operations. However, we have experienced a case of acute lymphatic lymphoma suspected of being influenced by CPA.