

病理病期 I 期乳癌の臨床病理学的検討

—再発症例を中心として—

藤野昇三, 手塚則明, 井上修平, 澤井 聡,

小西孝明, 浅田佳邦, 加藤弘文, 森 渥視

滋賀医科大学 外科学第二講座

A Clinico-Pathological Study of Stage I Breast Cancer

— a review of 115 cases with relapses —

Shozo FUJINO, Noriaki TEZUKA, Shuhei INOUE, Satoru SAWAI,

Takaaki KONISHI, Yoshikuni ASADA, Hirofumi KATO, Atsumi MORI

Second Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

Abstract: Outcome and relapse were investigated retrospectively in one hundred and fifteen patients with stage I breast cancer who underwent surgical treatments during a period of 17 years from October 1978 to June 1995. There were relapsed 7 patients, of whom three died of breast cancer. The 5-year survival rate was 94.4%. No correlation was found between outcome and histological type or various methods of surgical operation employed. Significant difference in outcome was found among groups according to tn-classifications, i. e., there were no cases with relapse in t1n0 cases, while more than 10% of the patients relapsed in the t2n0 cases and t1n1 α cases. The average interval without relapses was 45.9 months after surgery, and the sites where initial metastasis were observed were distant organs from the initial site, i. e., liver, lung, bone in three cases: regional lymph nodes in two cases: local skin in one case: and pleurae in one case. Active local therapies, including resection of the relapsed site, intrapleural chemotherapy, had beneficial effects for long survival.

Key words: stage I breast cancer, relapses, outcome

はじめに

乳癌は、近年、その発生率が急速に増加しており、

やがて女性の悪性腫瘍の第一位になるのもそれ程先のことではないと思われる¹⁾。周知のように早期に発見され治療された乳癌の予後は良好であり、手術方法は拡大手術あるいは定型手術から非定型手術へ

平成7年12月25日受理

滋賀医科大学外科学第二講座 藤野昇三 〒520-21 大津市瀬田月輪町

と縮小され、さらに最近では乳房温存手術が全体の20%を占めるにいたっている。しかし、病理病期Ⅰ期の乳癌でも時として再発あるいは再発死亡を認めることがある。本稿では当科で経験した病理病期Ⅰ期乳癌症例を再発症例を中心に検討し、とくに予後不良因子の解析と再発時の治療方針について考察を加えた。

対象と方法

1978年10月の開院以来1995年6月末までの16年9ヵ月間に当科において経験した乳癌切除例は198例であった。男性症例が2例含まれており、女性例196例の術後病理病期は、Ⅰ期115例、Ⅱ期42例、Ⅲ期27例、Ⅳ期12例であった。今回は、女性乳癌症例196例中のⅠ期症例115例（両側症例は含まれず）を対象とし、再発を認めた7例（6.1%）を中心に検討を加えた。生存率は、Kaplan-Meier法（他病死は打ち切り例として扱った）により算出し、統計学的有意差検定はカイ2乗検定、student t-testにて行った。

成 績

1. Ⅰ期症例の生存率及び健存率

術後病理病期Ⅰ期115症例の予後をKaplan-Meier法（他病死は打ちきり例として扱った）で算出すると、術後生存率及び健存率は5年10年ともに生存率94.4%、健存率93.1%であった。

2. 年 齢

全Ⅰ期症例115例の平均年齢は54.2歳であり、再発症例7例では43.3歳、非再発症例108例では54.8歳であった。再発症例は、非再発症例と比較し有意に若年であった（t検定、 $P<0.05$ ）。

3. 術式別再発率

115例の手術術式をみると表1に示すように、拡大乳房切除術16例（13.9%）、定型的乳房切除術21例（18.3%）、非定型的乳房切除術（主として兎玉法）63例（54.8%）、乳房温存手術9例（7.8%）、その他（単純乳房切除術、胸筋温存手術+胸骨傍リンパ節廓清など）6例（5.2%）であった。それぞれの術式別に再発率をみると、拡大乳房切除術2/16例（12.5%）、定型的乳房切除術1/21例（4.8%）、非定型的乳房切除術4/63例（6.3%）であり、乳房温存手術症例9例には他術式と比較し観察期間が短いこともあり現在までのところ再発を認めていない。その他の術式6例にも再発例はない。拡大乳房切除術において非定型的乳房切除術より再発率が有意に高かった（ X^2 検定、 $P<0.05$ ）が、その他の術式間には再発率において有意な差は認められなかった。

4. tn 分類

現在の乳癌取扱規約²⁾では病理病期Ⅰ期には、腫瘍径が5 cm以下でリンパ節転移のないt1no、t2noと腫瘍径が2 cm以下で腋窩リンパ節転移が3個以下のt1n1αが含まれる。表2に115例のtn分類の分布とそれぞれの再発率を示す。t1no48例には再発例はなく、t2no60例中6例（10.0%）、t1n1α7例中1例（14.3%）に再発がみられた。t1no群はt2no群と比較して有意に再発率が低かった（ X^2 検定、

表1 手術術式の分布と再発率

術 式	症例数	(115例中の%)	再発症例数	再発率(%)
拡大乳房切除術	16	(13.9)	2	12.5*
定型的乳房切除術	21	(18.3)	1	4.8
非定型的乳房切除術	63	(54.8)	4	6.3*
乳房温存手術	9	(7.8)	0	0
そ の 他	6	(5.2)	0	0
計	115	(100)	7	6.1

* $P<0.05$

表 2 tn 因子の分布と再発率

tn 因子	症例数	(115例中の%)	再発症例数	再発率(%)
tlno	48	(41.7)	0	0*
t2no	60	(52.2)	6	10.0*
tlnl α	7	(6.1)	1	14.3
計	115	(100)	7	6.1

* P < 0.05

表 3 組織型の分布と再発率

組 織 型	症例数	(115例中の%)	再発症例数	再発率(%)
非 浸 潤 癌	5	(4.3)	0	0
乳 頭 腺 管 癌	48	(41.7)	3	6.3
充 実 腺 管 癌	17	(14.8)	1	5.9
硬 癌	22	(19.1)	1	4.5
浸潤性乳管癌(詳細不明)	6	(5.2)	0	0
特 殊 型	15	(13.0)	2	13.3
不 明	2	(1.7)	0	0
計	115	(100)	7	6.1

P < 0.05).

5. 組織型

非浸潤癌 5 例には再発例はなく、通常型浸潤癌では乳頭腺管癌 48 例中 3 例 (6.3%), 充実腺管癌 17 例中 1 例 (5.9%), 硬癌 22 例中 1 例 (4.5%) に再発を認め 3 者の間に再発率の差はみられなかった。特殊型 15 例では 2 例 (13.3%) に再発を認めた (表 3)。各組織型間に再発率において有意な差は認められなかった。

6. ホルモンレセプター

古い症例を中心に未測定のものが多いが、estrogen receptor (ER) に関しては陽性 33 例中再発 1 例 (3.0%), 陰性 32 例中再発 4 例 (12.5%), 不明 50 例中再発 2 例 (4.0%), で陽性例と比較し陰性例が有意に再発率が高く (X^2 検定, $P < 0.05$), 一方 progesterone receptor (PgR) に関しては陽性 23 例中再発 3 例 (13.0%), 陰性 32 例中再発 2 例 (6.3%), 不明 60 例中再発 2 例 (3.3%) で陽性例において再発率が高い傾向がみられたが有意な差ではなかった。

7. 再発症例

再発症例 7 例の内容を表 4 にまとめて示す。

初回再発までの期間は 15~140 ヶ月平均 45.9 ヶ月であり、初回再発部位としては遠隔臓器 3 例 (肝, 肺, 骨), 所属リンパ節 2 例, 局所 1 例, 癌性胸膜炎 1 例であった。

再発時の治療は、放射線及び化学療法が中心となったが、胸筋内再発の 1 例に対しては再手術、癌性胸膜炎症例に対しては自己免疫賦活リンパ球の胸腔内注入 (養子免疫療法 Adoptive Immunotherapy AIT³⁾) を行い、それぞれ再発治療後 25 ヶ月, 28 ヶ月非担癌生存中である。癌性胸膜炎症例 (症例 2) の再発後の経過を図 1 に示す。

再発後の腫瘍死は 3 例 (115 例の 2.6%) に認めており、それぞれ術後 16, 55, 56 ヶ月であった。

考 察

I 期乳癌は予後良好な悪性腫瘍の代表的なものの一つといえるが、時として再発がみられ、これらの再発に対する早期発見, 予防が重要となる。我々の I 期症例の術後生存率及び健存率は、5 年 10 年とも生存率 94.4%, 健存率 93.1% と良好であるが、そ

表 4-1 I 期乳癌再発症例 (1)

症例	年齢	左右	部位	術式	t	n	組織型	ER	PgR
1	57	L	E	拡大	2	0	2b2		
2	40	R	CA	拡大	1	1 α	2a1		
3	33	L	AB	胸筋温存	2	0	2b11	—	—
4	35	L	AE	定型	2	0	2a2	—	+
5	50	R	CDE	胸筋温存	2	0	2a3	—	—
6	40	L	AB	胸筋温存	2	0	2a1	—	+
7	48	L	CD	胸筋温存	2	0	2a1	+	+

2a1: 乳頭腺管癌, 2a2: 充実腺管癌, 2a3: 硬癌, 2b2: 特殊型 (小葉癌), 2b11: 特殊型 (その他),
ER: Estrogen receptor, PgR: Progesterone receptor

表 4-2 I 期乳癌再発症例 (2)

症例	再発前治療	再発部位・時期	再発診断	再発後治療	再発後予後
1	MMC, FT	肝 48M	CT	動注治療	19M生存
2	MMC, 5-FU, TAM	胸水 140M	細胞診	AIT+内分泌療法	28M生存
3	UFT	鎖骨上リンパ節 34M	組織	化療+放治	21M死亡
4	CPM, TAM	頸部リンパ節 42M	組織	放治+内分泌化療	12M死亡
5	HCFU, CPM, TAM	肺 15M	レ線	内分泌化療	1M死亡
6	HCFU, TAM	胸筋 19M	組織	再切除+内分泌化療	25M生存
7	UFT, TAM	骨 23M	シンチ, レ線	放治+内分泌化療	4M生存

MMC: mitomycin C, FT: tegafur, 5-FU: 5-fluorouracil, TAM: tamoxifen, UFT: tegafur-uracil,
CPA: cyclophosphamide, HCFU: carmofur, AIT: adoptive immunotherapy

れでも115例中7例の再発, 3例の死亡を認めている。I期症例に対する術後補助療法の必要性に関してはまだ一定の見解はないが^{4,5)}, 我々は原則として内服による内分泌化学療法を6ヵ月から24ヵ月施行している。尚, 術後補助療法の内容と再発の関係については, 一定の傾向は認められなかった。

今回の検討では再発を生じた7例の平均年齢は非再発症例と比較明らかに若年であり, 年齢が低いことは予後不良の一因子と考えられ, 一般に若年乳癌の予後が不良とされることと一致する。しかし, 年齢との関係を認めなかったとする報告⁶⁾や70歳以上では宿主側の抵抗力の低下によって予後不良となるなどの報告⁷⁾もあり必ずしも一定の傾向にはない。

術式別に検討する場合には, 術式の変遷を無視することはできない。すなわち, 我々の症例においても拡大乳房切除術はすべて1990年以前の手術症例であり, 当然の結果として観察期間が最も長い。逆に乳房温存手術症例は全て1992年以降の症例であり, 観察期間は最も短くしかもごく限定された早期症例

に適応されている。その意味では定型的乳房切除術と胸筋温存術式である非定型的乳房切除術は比較的時代による片寄が少ない。このような観点からそれぞれの術式別の再発率をみると, 一見拡大乳房切除術の予後が不良で乳房温存手術の予後が良好のように思われるが, 術式による再発率の差は明らかではないと考えられる。

先にも述べたように現在の乳癌取扱規約では, 病理病期I期に腫瘍径が5cm以下でリンパ節転移のないt1no, t2noと腫瘍径が2cm以下で腋窩リンパ節転移が3個以下のt1n1 α が含まれる。tn因子が予後に影響を与える可能性が最も高いことは容易に予想されるところであるが, 我々の結果でもt1noには再発例がなく, 一方t2no, t1n1 α では10%を越す再発がみられた。しかし, これに関しても差は見られなかったとするものや, あるいは逆に腫瘍径の大きいものの方が再発が少ない可能性があるとする報告がある⁷⁾。その理由として, n0乳癌においてはむしろ腫瘍径の大きなものは腫瘍径が大きくなって

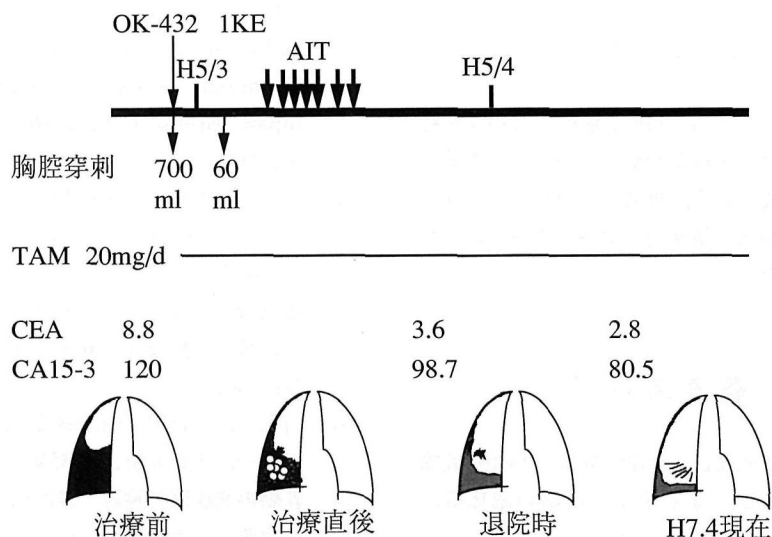


図1 Adoptive Immunotherapy (AIT) 施行例

40歳女性，昭和56年6月18日，右乳癌（CA 領域）に対して拡大乳房切除術を施行．乳頭腺管癌でt1n1a Stage Iであった．平成5年2月の検診で右胸水の貯留を指摘され，細胞診で癌性胸膜炎と診断された．同年3月にOK-432併用下に計7回にわたってAITを施行．胸水は胸膜肥厚を残し消失し，細胞診も陰性となった．平成7年4月現在，CA15-3がやや高値であることを除けば，明らかな再発徴候なく健在である．TAM: tamoxifen, CEA: carcinoembryonic antigen, CA15-3: carbohydrate antigen 15-3

もリンパ節転移を生じていないことから生物学的悪性度が低い一群であると考えられるとしている．我々の経験したt3no, t4no 症例7例についてみると，追跡不能症例の1例を除いて34～140ヵ月健存であり，症例数は少ないものの予想以上に予後良好である傾向は伺えた．

腫瘍の組織型と再発の関係においては，一般に硬癌がリンパ節転移を起こしやすい組織型であることから再発を生じやすいと考えられるが，n0乳癌では組織型による差はみられないとする報告が多い^{6,7)}．我々の症例でも通常型浸潤癌3型の間には再発率の差をみとめず，I期乳癌においては組織型による生物学的悪性度の差は認められなかった．腫瘍径に関しても同様に，硬癌といえどもリンパ節転移を生じる以前あるいは極軽度の状態で発見されたものであり，その時点での悪性度は低かったものと考えられる．ただし，当然の結果として他病期と比較しI期乳癌においては硬癌の比率は低くとどまっている．

再発時の治療は，放射線及び化学療法が中心となったがこれだけでは生命予後の長期改善を得ることは困難で，再手術や癌性胸膜炎症例に対する自己免疫賦活リンパ球の胸腔内注入療法などの積極的局所治療が有効であり長期生存に貢献している．とくに癌性胸膜炎症例に対するAITは当科も参加したグループ研究でも好結果が得られており³⁾，本稿では詳細については言及しないが試みられるべき治療法と思われる．尚，AITは京都大学（現洛陽病院）の菅 典道先生の御協力を得て実施した．

I期乳癌再発症例の再発に対する治療開始後の予後に関しては，第41回乳癌研究会の全国集計⁹⁾では5年生存率約25%（対象症例数235例），第44回乳癌研究会の全国集計⁹⁾では5年生存率約44%，10年生存率約35%（対象症例数185例）と比較的良好な数字が報告されている．我々の症例は，現在までのところ28ヵ月生存が最長であるが，再手術症例やAIT施行例は非担癌であり，今後の長期生存が期待される．

ま と め

病理病期 I 期でも t2no, t1n1 α 症例では10%を超える再発が見られ、組織型や術式にかかわらず厳密な経過観察が必要である。再発時の治療は、全身化学療法に加えて局所の積極的な治療が予後改善に繋がると考えられた。

参 考 文 献

- 1) 黒岩哲生, 富永裕民, 広瀬加緒瑠 (1990) 乳癌の罹患・死亡の将来予測, 乳癌の臨床 5, 367-373.
- 2) 臨床病理乳癌取り扱い規約 (1992), 乳癌研究会編, 金原出版, 東京.
- 3) Norimichi Kan, Hiroshi Kodama, Taisuke Hori, Atsushi Takenaka, Tadaki Yasumura, Hirofumi Kato, Hiroki Ogawa, Sumio Mukaiharu, Takashi Kudo, Kiyoshi Ohsumi and Keiichi Mise (1993) Intrapleural adoptive immunotherapy for breast cancer patients with cytologically-confirmed malignant pleural effusions: an analysis of 67 patients in Kyoto and Shiga Prefecture, Japan, Breast Cancer Res. and Treat. 27, 203-210.
- 4) N. C. I. (1988) NCI Alert on node-negative breast cancer, Breast Cancer Res. and Treat. 12, 3-5.
- 5) 福富隆志, 七沢 武, 山本 浩 (1989) no 乳癌に対する術後補助療法の意義, 乳癌の臨床 4, 227-230.
- 6) 河原 悟, 吉田 明, 麻賀太郎, 増澤千尋, 亀田陽一, 山口正直, 飯田萬一 (1993) stage I 乳癌再発症例の検討, 横浜医学44, 629-633.
- 7) 佐伯菊子, 坂本吾偉, 秋山 太, 吉本賢隆, 霞富士雄 (1991) no 乳癌の悪性度因子に関する臨床病理学的検討, 乳癌の臨床 6, 550-556.
- 8) 久保完二 (1992) 乳癌再発後生存期間 (第1報, 第2報), 乳癌研究会アンケート調査集 (II), 185-242.
- 9) 深見淳夫 (1992) 縮小手術に関するアンケート, 乳癌研究会アンケート調査集 (II), 283-320.