

原 著

原発性両側乳癌症例の臨床的検討

広島大学第2外科

大 城 望 史 片 岡 健 角 舎 学 行 杉 桂 二
高 橋 護 春 田 る み 浅 原 利 正 土 肥 雪 彦

1968年から1998年までの30年間に当教室で経験した乳癌手術例709例のうち、原発性両側乳癌症例は33例4.7%であった。このうち、同時性症例は11例1.6%、異時性症例は22例3.1%であった。以下、両側乳癌と一側乳癌を臨床的に比較し検討した。

異時性第一癌の手術時平均年齢は42.9歳と他と比較し有意に若かった。両側乳癌は癌家族歴、重複癌を有するものが多かった。異時性第二癌を腫瘍として自覚したものは80%であり、同時性乳癌を両側とも自覚できたもの27%と比較し有意に多かった。5年生存率は、一側性で86.9%、同時性で88.9%、異時性で76.7%であった。

以上より、対側乳腺に対し、腫瘍の早期発見と治療が重要であることを再認識した。

索引用語：Bilateral breast cancer, Clinicopathological study, Breast preserving operation

緒 言

近年の診断技術の進歩に伴い、乳癌患者は長期生存を得るようになった。このため対側にも乳癌が発生することもあり、術後の follow up が重要なことはいうまでもない。われわれは、過去30年間に当教室で加療した原発性両側乳癌33例において、それぞれの危険因子および予後に関して検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1968年10月より1998年10月までの30年間に、当教室で加療した原発性乳癌症例709例中、両側乳癌症例は33例4.7%であった。このうち同時両側手術例は11例1.6%で、また異時性かつ両側とも当教室手術例は11例であった。なお原発性両側乳癌の判定基準は、両側とも当科手術例は癌研の霞ら¹⁾の基準、即ち第2癌組織における乳管内進展を認める症例とした。一方、一側のみ当科手術例は、主として臨床的判定基準からなるMoertel²⁾や北条ら³⁾の基準、即ち非浸潤癌であり、乳管内進展を認め、対側腫瘍が乳腺内に留まる症例とした。また、手術間隔が6カ月未満のものを同時性、6カ月以上のものを異時性と分類した。

以下、一側乳癌676例と両側乳癌33例について比較検

討した。癌家族歴陽性の判定は、三親等以内に癌患者がある場合と定義した。また、臨床病期分類の項では、T0乳癌のうち occult cancer 例は除外した。有意差検定には χ^2 検定あるいは t 検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。累積生存率は Kaplan-Meier 法により算出し、その有意差検定には一般化 Wilcoxon 検定を用いた。

結 果

1. 手術時年齢 (表1)

同時性乳癌の手術時年齢は、一側乳癌、異時性第2癌とほぼ同等であったが、異時性第一癌は、一側乳癌、同時性乳癌と比較し有意に若かった (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$)。また、異時性両側乳癌の発生間隔は平均8.6年であった。

2. 遺伝的背景因子 (表2)

表1 手術時年齢

	同時性	異時性		一側性
		第一癌	第二癌	
手術時年齢 (歳)	52.9 ±12.1	42.9 ±11.2	51.5 ±12.5	52.5 ±12.1
	★		★★	

★ $p < 0.05$

★★ $p < 0.01$

1999年4月12日受付 1999年8月30日採用

両側乳癌症例は33例中19例58%に癌家族歴が陽性であった。一側乳癌症例の癌家族歴陽性率は38%であり、両側乳癌症例の方が有意に陽性率が高かった (p<0.05)。

家系内乳癌陽性率は、両側乳癌で33例中5例15%であり、一側乳癌は8%であった。

両側乳癌症例の他臓器重複癌の陽性率は33例中5例15%であり、一側乳癌5%と比較し有意に高率であった (p<0.05)。両側乳癌の多臓器重複癌の内訳は、同時性が甲状腺癌2例、異時性が子宮癌、肺癌、直腸癌それぞれ1例ずつであった。これに対し一側乳癌では、甲状腺癌9例、子宮癌8例、結腸癌8例、胃癌5例、肺癌3例の順に多かった。

3. 組織型 (表3)

同時性では非浸潤性乳管癌が比較的多かったのに対し、異時性第一癌では硬癌が、第二癌では充実性腺管

癌が比較的多かった。一側性では充実腺管癌、硬癌がほぼ同等であった。

なお組織型の左右一致率は、同時性で55%(6/11)、異時性で18%(2/11)であった。

4. T分類 (表4)

一側性ではT2症例が46%を占め、最も多かった。異時性第一癌、第二癌も同様にT2症例が多かった。これに対し、同時性ではTis症例、T1症例が59%と過半数を占めた。なお、T0症例、Tis症例、T1症例を合わせて小腫瘍径群としたが、同時性乳癌は他の乳癌と比較しても有意差は認めなかった。

5. n分類 (表5)

一側乳癌、両側乳癌ともにn0症例が過半数を占めたが、このうち同時性ではn2以上のリンパ節転移を認めなかった。

6. Tnm分類 (表6)

一側乳癌、両側乳癌ともにstage I 症例が過半数を

表2 遺伝的因子

	両側性			一側性
	①同時性	②異時性	①+②	
癌家族歴 あり	7(64%)	12(55%)	19(58%)	258(38%)
(3親等以内) なし	4(36%)	10(45%)	14(42%)	418(62%)
家系内乳癌あり	2(18%)	3(14%)	5(15%)	53(8%)
(3親等以内) なし	9(82%)	19(86%)	28(85%)	623(92%)
他臓器 あり	2(18%)	3(14%)	5(15%)	35(5%)
重複癌 なし	9(82%)	19(86%)	28(85%)	641(95%)

★ p<0.05

表3 組織型

	同時性	異時性		一側性
		第一癌	第二癌	
1a (非浸潤性乳管癌)	4(18%)	1(7%)	1(5%)	55(8%)
2a1 (乳頭腺管癌)	4(18%)	0	5(24%)	106(16%)
2a2 (充実腺管癌)	7(32%)	4(29%)	10(48%)	229(34%)
2a3 (硬癌)	6(27%)	6(43%)	4(19%)	226(33%)
2b2 (髄様癌)	0	1(7%)	0	9(1%)
2b3 (浸潤性小葉癌)	1(5%)	2(14%)	1(5%)	18(3%)

表4 T分類

	同時性	異時性		一側性
		第一癌	第二癌	
Stage I	16(73%)	9(69%)	11(55%)	410(61%)
II	4(18%)	1(8%)	5(25%)	131(20%)
III	0	3(23%)	1(5%)	76(11%)
IV	2(9%)	0	3(15%)	53(8%)

表5 n分類

	同時性	異時性		一側性
		第一癌	第二癌	
n0	14(64%)	9(69%)	12(60%)	401(69%)
n1 α	3(14%)	1(8%)	4(20%)	124(19%)
n1 β	5(23%)	2(15%)	2(10%)	68(10%)
n2	0	1(8%)	1(5%)	60(9%)
n3	0	0	1(5%)	17(3%)

表6 Stage (Tnm) 分類

	同時性	異時性		一側性
		第一癌	第二癌	
0	0	0	0	5(1%)
Tis	4(18%)	1(8%)	1(5%)	61(9%)
1	9(41%)	2(15%)	4(20%)	193(29%)
2	7(32%)	7(54%)	13(65%)	309(46%)
3	0	2(15%)	1(5%)	59(9%)
4	2(9%)	1(8%)	1(5%)	43(6%)

表7 Hormone-receptor

	同時性	異時性		一側性
		第一癌	第二癌	
ER陽性	6 (38%)	4 (50%)	5 (42%)	215 (49%)
陰性	10 (62%)	4 (50%)	7 (58%)	228 (51%)
PR陽性	9 (64%)	3 (50%)	5 (50%)	182 (53%)
陰性	5 (36%)	3 (50%)	5 (50%)	164 (47%)

表8 発見動機

	同時性 (non dominant側)	異時性	
		第一癌	第二癌
自覚	3 (27%)	12 (92%)	16 (80%)
検診	0	1 (8%)	0
外来指摘	3 (27%)	0	4 (20%)
入院後指摘	5 (45%)	0	0

★ p<0.05

表9 術式

	同時性	異時性	
		第一癌	第二癌
非定型乳切	15 (68%)	1 (8%)	6 (30%)
定型乳切	3 (14%)	6 (50%)	7 (35%)
単乳切	1 (5%)	1 (8%)	0
乳房温存	3 (14%)	4 (33%)	7 (35%)

占めた。異時性第二癌ではstageIV症例を3例認めたが、両側ともに当教室にて手術を行った11例のうち、第一癌と比較してstageが進行したのは2例であり、第一癌と第二癌が同じstageの症例は7例、逆に第一癌の方が進行していたものが2例であった。

7. ホルモンレセプター (表7)

エストロゲンレセプター (ER) 陽性率は、一側性および異時性第一癌ではほぼ50%であったが、同時性および異時性第二癌では約40%であった。

プロゲステロンレセプター (PgR) 陽性率は、同時性で64%と最も高く、他はほぼ50%であった。

なおER, PgRの左右一致率は、同時性でそれぞれ57% (4/7), 67% (4/6), 異時性でそれぞれ75% (3/4), 100% (2/2) であった。

8. 発見動機 (表8)

両側乳癌症例において、発見動機につき検討した。異時性第二癌を腫瘍として自覚できたものは20例中16例80%であった。これに対し、同時性では両側ともに

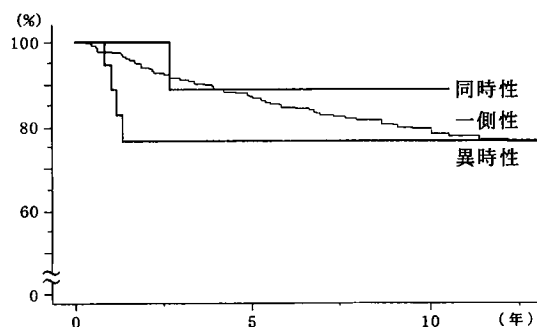


図1 生存曲線

腫瘍を自覚できたものは11例中3例27%に過ぎず (p<0.05), 片側を医師が指摘したものが73%にも及んだ。

9. 術式 (表9)

同時性乳癌において、乳房温存手術を施行したものは22例中3例14%であり、両側ともに温存手術を行ったのは1例のみであった。これに対し、異時性第一癌では12例中4例33%, 異時性第二癌では20例中7例35%に乳房温存手術を行った。なお、異時性で両側ともに温存手術を行ったものは2例であった。

10. 生存率 (図1)

一側性乳癌の手術後5年生存率は86.9%, 10年生存率は78.5%であった。これに対し、同時性の5年生存率は88.9%, 異時性第二癌の5年生存率は76.7%であった。また、異時性で第一癌と第二癌の手術間隔が5年未満の群と5年以上の群とに分類した場合の5年生存率は、それぞれ77.8%, 75.0%と差を認めなかった。

考 察

原発性両側乳癌は、1921年 Kilgore⁴⁾により発表されて以来多くの報告がある。その頻度は欧米では3.1~13.2%^{5)~10)}であり、本邦の3.3~3.9%¹¹⁾¹²⁾と比較するとやや多いものの、発生頻度差から考えるとそれほど差がないと言える。また、近年生活習慣の欧米化に伴いわが国でも乳癌症例は増加してきており、両側乳癌症例と遭遇する機会は徐々に増えてくると思われる。当教室においても最近両側乳癌症例が増え、現在までに33症例4.7%に及んでいる。

両側乳癌では若年発症が特徴であるという報告⁷⁾もあるが、今回われわれの検討では手術時年齢が若いのは異時性第一癌であり、同時性及び異時性第二癌は一側性とほぼ同等であった。乳癌の既往のある患者は、既往のない患者の5~6倍の再発のriskがあると考えられており⁷⁾¹³⁾, また対側乳癌の発生率は毎年4

～7.6%との報告¹¹⁾¹³⁾がある。以上を考慮すると、若年発症した乳癌症例の対側乳腺に乳癌発生が多くなるということになる¹³⁾。

両側乳癌は、遺伝的因子の関与が明らかにされている。霞¹¹⁾は濃厚な乳癌発生家系を呈示し、家系内乳癌の発生は両側性が21%で、一側性4.1%と比較し高率であったと報告している。今回の検討では、両側性15%、一側性8%と有意差を認めなかった。しかし、癌家族歴および他臓器重複癌に関しては両者に有意差を認めたことから、今回の検討からも遺伝的因子の関与が示唆された。重複癌では両者ともに、甲状腺癌や子宮癌、結腸癌などが多かったが、井内ら¹⁴⁾は発生率の高い癌に合併しやすいと報告している。当教室では甲状腺癌の手術例も多いことから、その報告を支持する結果となった。

組織型の一致率は、佐古田ら¹²⁾の報告では同時性35.7%、異時性46.7%であり、当教室においても同時性55%、異時性18%であった。しかし、乳管由来か小葉由来かで分類した場合には、佐古田ら¹²⁾は88.6%、Gogasら¹⁵⁾は62.8%であり、当教室でも同時性、異時性それぞれ91%と高率であった。

癌進行度では、同時性でもっとも Stage I 症例が多く、異時性第二癌でもっとも少ない結果となった。Gustafssonら¹⁶⁾は、Stage I 症例が異時性第一癌で28%、第二癌で43%と有意差を認めたと報告している。逆に、第一癌の方が進行度が低くリンパ節転移も少ないとの報告⁶⁾もあり、一定の見解を得ていない。

ホルモンレセプターについての他の報告¹⁷⁾¹⁸⁾では、同時性でER, PgRともに陽性率が高く、異時性との間に有意差を認めている。今回の検討では、同時性のER, PgRともに左右の一致率は比較的高いものの、陽性率は一側性や異時性と比較し有意差を認めなかった。

異時性両側乳癌では約1/3に温存手術を施行しているのに対し、同時性では14%にとどまった。これは、同時性ではTis症例が多かったこと、乳頭との距離が近いものが多かったこと、画像上石灰化病変が散在するものが多かったことなどによるものと推察する。Gaustafssonら¹⁶⁾によると、両側乳癌95例190例のうち52例に温存療法を行っており、5年生存率は乳房切除例とほとんど差はなかった。わが国では、まだ両側ともに乳房温存手術を行った例は少ないようだが、異時性であれば、十分に可能であるものとする。一方、同時性症例では乳頭下腫瘍が多いという報告¹⁹⁾もあ

り、これはわれわれの結果とも一致していた。

腫瘍の発見動機について、Singletaryら⁹⁾は、同時性では両側ともに自覚したものは16%であったが、異時性第二癌では49%が腫瘍を自覚できたと報告している。われわれの検討においても、同時性では27%、異時性第二癌では80%と有意差を認めた。乳癌患者の病識の高さと真摯な態度が窺われるが、自覚可能になる以前に腫瘍を見つけることができないかという問題点が残る。第二癌および腫瘍再発の早期発見のためには、画像診断併用による長期的follow upが重要であり、その必要性を患者自身に十分指導しなくてはならない。

両側乳癌の予後に関しては、一側乳癌と何ら変りはないとする報告が多い⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾が、Holmbergら²⁰⁾は、一側性の8年生存率が69%で、両側性のそれは53%であったと報告している。今回の検討では、同時性乳癌の生存率は一側性よりも良好であり、異時性第二癌の生存率はやや不良であった。前者は外来受診時あるいは入院後に対側乳腺の触診やmammography, 超音波検査を丹念に行った結果であり、後者は平常の外来診療において定期的follow upが不十分であった可能性も否定できないと考えている。投薬終了後に患者自身が外来通院を中断した場合や、転居などに伴う病院変更のために、術後の長期管理は困難となることも多い。実際今回の検討においても、両側ともに当教室にて手術を施行した異時性11例のうち癌死と考えられたのは2例であり、そのうち1例は、初発乳癌術後16年経過してから、対側乳癌の発見時に肺転移を認めていた。また、1例は第一癌がT4、第二癌はT2aであり、第一癌が優位に進行していた。このように、同一病院で定期的にfollow upされていれば、異時性であっても比較的予後は良好となると考えられる。

一方同時性症例や、異時性第一癌と第二癌の手術間隔の短い症例では予後が悪いという報告⁶⁾¹⁶⁾もある。Gustafssonら¹⁶⁾によると、手術間隔が60カ月以内の症例の5年生存率は58%で、それ以上の症例は95%であった。これは、第一癌が治癒した後に第二癌が早期発見されるから、間隔の長い症例の予後が良好であり、同時性および異時性第二癌の間隔の短い症例では、第一および第二癌の二つの癌が予後に関係するからだと考えられている。今回の検討においては、手術間隔の長短は影響を与えなかった。すなわち、第二癌の予後は第一癌と第二癌両者のstageに依存するというDonovanの説⁷⁾を裏付ける形となった。

両側乳癌の治療方針として、対側乳腺の random biopsy を推奨する報告も多い⁵⁾²¹⁾²²⁾。Urban ら²²⁾は、初発乳癌の12%はすでに両側性（同時性）であり、9%は他側発生（異時性）すると報告している。Wanebo ら⁵⁾は、mammography では限界があり、対側乳房の biopsy によりその18%に画像上臨床上いずれも異常所見を認めなかった、occult cancer を見つけている。当教室においても、超音波検査で対側乳腺に異常所見があるならば躊躇せずに biopsy を行い、両側乳癌の早期発見に努め、可能であれば乳房温存療法を行うようにしている。

結 語

当教室にて経験した乳癌手術例709例のうち、原発性両側乳癌症例は33例4.7%であった。このうち同時性11例1.6%、異時性22例3.1%であり、これらを臨床的に比較検討したので報告した。

文 献

- 1) 霞富士雄, 堀 雅晴, 深見敦夫他: 両側乳癌。癌の臨 22: 1341—1349, 1976
- 2) Moertel GG, Soule EH: The problem of the second breast: a study of 118 patients with bilateral carcinoma of the breast. Ann Surg 146: 764—771, 1957
- 3) 北条慶一, 渡辺 弘, 阿部令彦他: 両側性乳癌について。癌の臨 14: 394—399, 1968
- 4) Kilgore AR: The incidence of cancer in the second breast. J Am Med Assoc 77: 454—457, 1921
- 5) Wanebo HJ, Senofsky GM, Fechner RE, et al: Bilateral breast cancer: risk reduction by contralateral biopsy. Ann Surg 201: 667—677, 1985
- 6) Gulay H, Hamaloglu E, Bulut O, et al: Bilateral breast carcinoma: 28 years' experience. World J Surg 14: 529—534, 1990
- 7) Donovan AJ: Bilateral breast cancer. Surg Clin North Am 70: 1141—1149, 1990
- 8) Sterns EE, Fletcher WA: Bilateral cancer of the breast: a review of clinical, histologic, and immunohistologic characteristics. Surgery 110: 617—622, 1991
- 9) Singletary SE, Taylor SH, Guinee VF: Occurrence and prognosis of contralateral carcinoma of the breast. J Am Coll Surg 178: 390—396, 1994
- 10) Sears HF, Janus C, McDermott A, et al: Bilateral breast carcinoma: Prospective evaluation of factors assisting diagnosis. J Surg Oncol 32: 203—207, 1986
- 11) 霞富士雄: 両側乳癌。日外会誌 86: 266—279, 1985
- 12) 佐古田洋子, 河野範男, 寒原芳浩他: 当院における両側原発性乳癌の検討。日臨外医学会誌 54: 1439—1444, 1993
- 13) Chaudary MA, Millis RR, Hoskins EOL, et al: Bilateral primary breast cancer: a prospective study of disease incidence. Br J Surg 71: 711—714, 1984
- 14) 井内康輝, 有広光司, 秋葉澄伯他: 広島県腫瘍登録における両側性乳癌および乳癌と他臓器癌の重複例。乳癌の臨 9: 99—105, 1994
- 15) Gogas J, Markopoulos CH, Skandalakis P, et al: Bilateral breast cancer. Am Surg 59: 733—735, 1993
- 16) Gustafsson Å, Tartert PI, Brower ST, et al: Prognosis of patients with bilateral carcinoma of the breast. J Am Coll Surg 178: 111—116, 1994
- 17) 高塚雄一, 津村 勲, 河原 勉他: 両側乳癌におけるホルモン・レセプター。乳癌の臨 7: 82—86, 1992
- 18) Holdway IM, Mason BH, Bennet RC, et al: Estrogen receptor in bilateral breast cancer. Cancer 62: 109—113, 1988
- 19) Ustran JK, Meiss RP: Primary synchronous breast cancer: epidemiological approach. Breast Cancer Res 12: 311—314, 1988
- 20) Holmberg L, Adami HO, Ekblom A, et al: Prognosis in bilateral breast cancer. Effects of time interval between first and second primary tumors. Br J Cancer 58: 191—194, 1988
- 21) Fracchia AA, Robinson D, Legaspi A, et al: Survival in bilateral breast cancer. Cancer 55: 1414—1421, 1985
- 22) Urban JA, Papochriston D, Taylor J: Bilateral breast cancer. Biopsy of the opposite breast cancer. Cancer 40: 1968—1973, 1977

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF PRIMARY
BILATERAL BREAST CANCER

Takafumi OSHIRO, Tsuyoshi KATAOKA, Takayuki KADOYA, Keiji SUGI,
Mamoru TAKAHASHI, Rumi HARUTA, Toshimasa ASAHARA and Kiyohiko DOHI
Second Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine

In a series of 709 patients with breast cancer operated on at the department in a recent three decades from 1968 to 1998, there were 33 (4.7%) patients with primary bilateral breast cancer. Eleven patients (1.6%) had synchronous and 22 patients (3.1%) had metachronous bilateral breast cancers. These 33 patients were clinicopathologically compared with those having unilateral breast cancer.

Average age at operation for the first cancer in metachronous patients was 42.9 years, that was significant younger than others. Patients with bilateral breast cancer had history of familial cancer or other multiple primary cancers in a high frequency. In metachronous patients 80% of them found the second cancer by themselves, which 27% of synchronous patients found it by themselves, with a significant difference. The 5-year survival rates were 86.9%, 88.9% and 76.7% in unilateral cases, synchronous cases and metachronous cases, respectively. Therefore, we have recognized the importance of early discovery and treatment of contralateral breast cancer.
