

第32回 京滋乳癌研究会

日 時：平成8年7月13日（土）

場 所：ルビノ京都堀川

当番世話人：洛陽病院 外科 菅 典道

1) 乳癌組織における Fibroblast Growth factor-1 (FGF-1) の発現と局在について

京都府立医科大学 第二外科

○吉村 了勇, 濱島 高志
中嶋 啓雄, 岡 隆宏
京都府立医科大学 第一内科
佐野 統, 柱本 照

腫瘍における血管新生は腫瘍細胞により直接あるいは間接的に分泌、活性化される血管新生因子により惹起されると考えられる。Fibroblast Growth factor-1 (acidic FGF) は強力な血管新生因子であり、この発現を免疫組織化学染色を用いて乳癌組織で検討した。12例の乳癌組織で調べた所4段階評価で癌部に2-4(+) 乳腺上皮に0~1(+), 間質0~1(+), 血管内皮0.5~2(+), 陽性であった。一方、良性疾患である乳腺症では乳腺上皮に0~0.5(+), 間質0~1(+), 血管内皮0.5~1(+), と発現は極端に少なく、また同様に線維腺腫でも乳腺上皮に0~0.5(+), 間質0.5~1.2(+), 血管内皮0.5~1.0(+), と発現は少なかった。一方、FGF レセプターの検討では、癌細胞に強く発現していたが、乳腺上皮, 間質, 血管内皮ではいずれも陰性であった。以上のことから乳癌では癌細胞自身がFGF-1を産生し、またレセプターを発現することにより血管新生を惹起し同時に Autocrine に増殖する可能性が示唆された。

2) 内側腫瘍に対する胸骨傍リンパ節郭清を伴う乳房温存術の一例

京都第二赤十字病院 外科

○趙 秀之, 藤井 宏二
石原 由理, 竹中 温

【はじめに】内側腫瘍における胸骨傍リンパ節へのリンパ流は豊富で、我々はこれまで積極的に胸骨傍切開下に胸骨傍リンパ節郭清を行ってきた。その結果、内側腫瘍のリンパ節転移率は、腋窩46.6%に次いで、胸骨傍が17.8%と比較的高率であり、転移陽性症例は6例を除き全て T2 以上であった。

一方、乳癌温存療法は次第にその適応が拡大され、T2 症例にも積極的に行われるようになってきている。それに従い、切除断端確保の努力に加え、十分な郭清断端を保つ事が、乳房温存療法の根治性を維持する上で重要な課題と考えられる。

以上の観点から、今回、A 領域の T2 乳癌に、胸骨傍リンパ節郭清を伴う乳房温存療法を行い、胸骨傍リンパ節にのみ転移を認めた症例を経験したので報告する。

【症例】35歳、経産婦。右A領域の1ヶ月来もの腫瘤を主訴に来院。長径3.5cmで、吸引細胞診でclassを確認の上(T2aN0M0)、上記根治術を施行した。切除断端は術中迅速診で確認して乳房温存を確認の上、同一術野から胸骨縦切開を加えて胸骨傍リンパ節を根部から郭清した。病理学的には浸潤性充実腺癌、f(+), ly(-), v(-), で、胸骨傍リンパ節に1個のみ転移を認めた。(t2 n1 β)。なお、ER, PgR は、ともに陰性であった。術後補助療法はCMF法に準じて2クール行い、残存乳房には50Gを照射して、術後10ヶ月経過した現在、局在、遠隔ともに再発なく経過中である。

【まとめ】胸骨傍郭清を伴う事で根治度が保たれたと

思われる乳房温存術の1例を経験したので報告した。

3) 発病約2年の経過後来院した男性乳癌の一例

国立京都病院 外科

○森居 純, 工藤 昂
小泉 欣也, 大和 俊夫
西脇 洗一, 土屋 宣之
大谷 哲之, 黒柳 洋弥
難波 克明, 坂田 晋吾
亀山 謙

男性乳癌は全乳癌の1%前後と比較的稀である。本邦全国登録(1975~82)では全乳癌27,289例中136例(0.5%)である。今回我々は当院で4例目の男性乳癌の症例を経験したので若干の文献的考察を交えて報告する。

【症例】67歳, 男性。約2年前より右前胸部に硬結を自覚していたが放置していた。

来院時, 腫瘍径は11.0×11.0 cm。潰瘍を伴った硬い腫瘍で, 可動性は不良。右腋窩リンパ節腫脹。画像上は両側肺転移, 縦隔リンパ節腫脹を認めた。CAF療法(Cyclophosphamide 600 mg/d, Farmorubicin 30 mg, 5-FU 500 mg) 5クール, TAM 20 mg/dにより腫瘍縮小が認められたため, 右胸筋温存乳房切除術を施行した。

4) 局所進行乳癌に対する局所動注療法と全身化学療法の比較検討

京都警察病院 外科

○長山 聡, 堀 泰祐
大垣 和久

T4以上の局所進行乳癌に対して, 我々はかつて, 局所動注療法(局注)を第一選択として治療してきた。しかし, 局所進行乳癌においてはすでに他臓器転移を有する症例も多く, 局所進行乳癌を全身病ととらえる観点からすると, むしろ全身化学療法(全身化療)が合理的とも考えられる。またQOLの点からも局所動注療法は患者にとって負担が大きいことから, 我々は最近の症例に対しては全身化学療法を第一選択と考えている。そこで, 局所動注療法施行症例6例と全身化

学療法施行例6例について比較検討した。局注群と全身化療群を比較すると, 背景因子として年齢(39~77歳), 腫瘍の大きさ, 組織型, ホルモンレセプター等には差は見られなかった。

Stage別に見ると局注群ではIVが3例, IIIaが2例であったが, IIIaは2例とも炎症性乳癌であった。全身化療群では全例IVであり, 遠隔転移を有していた。局所の治療効果をみると, 局注群ではPR3, NC1, PD2, 全身化療群では, PR4, NC2であり, 有意差はなかった。生存率についても両群間に有意差はみられなかった。入院期間, 手術までの期間についても両群間に差はなかったが, 最近の症例には外来での内服全身化療で著効症例もみられ, 入院期間の短縮も可能と思われる。

5) 肺転移, 肝転移をコントロールし得た異時性両側乳癌の1例

京都市立病院 外科

○岡村 隆仁, 向原 純雄
清水 千里, 豊川 秀吉
田浦康二郎, 竹内 恵
山本 栄司, 白波瀬 功
片岡 正人, 田中 明

進行・再発乳癌は, 一般に全身病と考えられているが, 肺転移や肝転移はしばしば致命的となる。今回, 我々は異時性両側乳癌で術後肺転移および肝転移をきたした症例に対し, 肺切除術およびTAE・PEITと経口化学内分泌療法にて18ヶ月間の無病状態を維持し得たので, 文献的考察を加えて報告する。

【症例】67歳, 女性。1987年9月, 右乳癌にて手術を施行。初診時所見はT4N2M0, 手術術式はBr+Ax+M-j+Mn+Sc, 手術所見はt3n2m0, ER陽性であった。術後, Sc, Ps, Axに5000 radの照射とTAMおよび5FU系経口剤にて経過観察していたが, 1989年11月, 左乳房にT1N0M0の乳癌を発見し手術(Br+Ax+M-j+Mn)を施行した。翌1990年から右葉に, 1992年からは左葉にと肺転移をきたし, 計4回の肺切除術を施行した。さらに1994年4月, CTスキャンにて肝右葉を中心に多発性腫瘍を発見したため, 化学内分泌療法をDMpC療法に変更した。同年4月, TAEを施行し, 腫瘍は著名に縮小した。さらに, 同年9月に再度TAE, 11月にPEITを3回施行したところ, 病変はリ

ビオドールの貯留のみとなり、現在に至っている。その間、2回の子防的 TAE を施行。また、1995年6月より CPA を中止し DMp にて経口化学内分泌療法を継続している。

6) 5'-DFUR, CPA, LH-RH agonist により長期 NC が得られた乳癌骨転移の1症例

京都桂病院 外科

○西村 和明, 川島 和彦
安近健太郎, 間 中大
林 仁薫, 野口 雅滋
久野 正治

【症例】初診時43歳, 主婦。1990年12月11日, 左乳房腫瘍を主訴に受診され, 同12月21日胸筋温存乳房切除術を施行した (t2n1m0, stageII) 術後は 5' DFUR+TAM にて補助療法が行ったが, 肝機能障害が出現したため, 1991年5月からは TAM 投与のみ継続していた。

1994年3月より腫瘍マーカーの上昇が出現。MRI にて多発性脊椎転移と診断し, 同8月 CEF 療法を1クール施行した。以後は白血球減少により同療法は中止し, 5'-DFUR (600 mg/日)+CPA(100→50 mg/日)+LH-RH agonist (goserelin 3.6 mg/4w) にて経過観察しているが, MRI 上骨転移増悪はみられず, 長期 NC が続いている。

一般に乳癌骨転移に関しては, CAF 等の化学療法や内分泌療法, 放射線治療, まれには外科的治療も行われ, 他の癌の骨転移に比べ治療成績がよいと言われている。さらに近年末梢血幹細胞輸血等を組み合わせるより強力な化学療法も試みられるようになってきている。しかしこれらの療法によっても, 治療にいたるほどの効果を認めることは極めてまれであり, 副作用等を考えると QOL の点では必ずしも満足のできる成績とは言えない。本症例は比較的マイルドな治療にもかかわらず2年を越える NC が得られており, 乳癌骨転移に対しては, 本症例の様にまずマイルドな治療を試みることも一つの方法と考える。

7) 乳癌の骨転移巣に対する手術施行例の検討

京都第一赤十字病院 外科

○城野 晃一, 李 哲柱
窪田 健, 小池 浩志
向所 賢一, 山田 義明
深田 良一, 上島 康生
安住 有史, 塩飽 保博
牧野 宏之, 池田 栄人
武藤 文隆, 栗岡 英明
大内 孝雄

京都第一赤十字病院 整形外科

宮本 達也, 今井 亮

最近5年間に乳癌の骨転移巣に対し8例11病変に手術を施行した。全例が女性で年齢は46~78歳, 平均59.9歳。乳房切除術より骨転移手術の間隔は9ヶ月~12年, 平均6年であった。手術部位は頸椎3例, 胸椎4例, 大腿骨4例で, 全例に病的骨折による疼痛または神経症状があり, 日常生活に大きな制約を受けていた。手術は脊椎には脊髄除圧のため椎弓切除術および脊柱支持性回復のため固定術が施行され, 大腿骨には大腿骨頭置換術または髄内釘固定が施行された。1例が術後1ヶ月で死亡したが, 他は症状が一旦軽快し5例が退院可能であった。比較的長期予後が期待できる脊椎, 大腿骨転移症例は QOL を改善するために手術療法は有効と思われた。

8) 乳癌骨転移の初回放射線治療における予後因子の検討—第2報—多変量解析による検討

天理よろづ相談所病院 放射線科

○余田 栄作, 村上 昌雄
小林 勝弘, 河野 康一
前谷 洋爾, 崔 秉哲
何澤 信礼, 久保 武
岡本 欣晃, 野間 恵之
左野 明, 黒田 康正

天理よろづ相談所病院 腹部一般外科

西村 理, 武田 博士

【目的】乳癌骨転移に初回に放射線治療を適用する際

に考慮すべき因子について前回の当研究会で報告したが、今回は多変量解析の結果を追加報告する。

【対象】1981～95年に骨が転移巣に対する初回放射線治療部位でかつ骨シンチグラムで転移巣の分布を評価できた65例109部位を対象とした。年齢23～81歳(平均54歳)、乳癌診断時より骨転移治療時まで0～21年(平均5年)、骨以外の転移巣を有した症例32例、骨転移のみ33例であった。骨転移治療後の予後観察期間は1ヵ月～13年10ヵ月(中央値8ヵ月)であった。

【方法】放射線治療は疼痛除去(90部位)、骨折予防(13部位)を目的とし、10 MVX線を用い12～71 Gy(平均45 Gy)照射した。治療開始時の骨シンチグラムから骨病期を設定し、1期:頭蓋・脊椎・肋骨・胸骨・骨盤に限局、2期:鎖骨・肩甲骨・四肢骨に分布と定義した。化学内分泌療法は61例に併用された。解析ソフトはStatView4.11を用い、予後は骨転移治療時を起点としKaplan Meier法で計算しlogrank testで検定した。多変量解析にはCoxの比例ハザードモデルを用いた。

【結果】単変量解析では、照射開始時に骨以外の他臓器転移がない、LDH値が正常、PSが1以下、術後初回遠隔再発までの期間が2年以上、骨病期1期のものが有意に予後良かった(ともに $p < 0.01$)。

多変量解析では他臓器転移なし($p = 0.020$)、術後初回遠隔再発までの期間が2年以上($p = 0.021$)、LDH値が正常($p = 0.023$)、骨病期1期($p = 0.046$)のものが有意に予後良かった。

【結論】乳癌骨転移では、過去の報告にもあるように他の転移性骨腫瘍に比べ良好な予後が期待できる。特に他臓器転移なし、術後初回遠隔再発期間が2年以上、LDHが正常、骨病期が1期のものは有意に予後良好であり、長い奏効期間が得られ、晩発障害の少ない照射法を選択するべきと考えられた。

パネルディスカッション 「乳癌骨転移の治療」

パネル(1) 乳癌骨転移症例の検討

京都第二赤十字病院 外科

○竹中 温, 藤井 宏二
石原 由理, 趙 秀之

当院乳腺外来において取扱った乳癌術後の再発症例は153例であり、そのうち骨が63例(40.6%)で最も多

く、次いで肺・胸膜36例、肝臓18例、皮膚・リンパ節各16例、脳・不明例各3例の順であった。

術後の骨再発の追跡は年一回の骨シンチで行っているが必要に応じてX線撮影、CT、MRIなどを施行する。

骨、肺、肝、リンパ節、皮膚、胸膜の平均無病期間は41.2M, 22.4M, 48.8M, 39.4M, 再発後生存期間は33.8M, 34.4M, 13.5M, 38.1M, 30.4M, 22.9Mであり肝再発例の成績が不良である以外再発部位別にみて差異はみられなかった。再発後5年以上生存例は骨7例(11.1%)肺5例(20.0%)肝1例(5.6%)リンパ節3例(18.8%)皮膚3例(18.8%)胸膜2例(16.7%)であり骨再発例が予想に反して少ないが、現在生存中のCR・PR例が8例あり生存期間の延長が期待される。また再発後10年以上生存例は肺・皮膚に各1例、骨に2例認めている。骨転移の2例はTAMのみの1例と卵巣摘術を行った1例である。

当科では骨再発例に対してはCo照射のみ→Co照射+5FU+ハロテスチン→CAF+MPA(orTAM)→DFUR+MPA(orTAM)と種々の治療法が選択されてきた。現在ではDMpC療法(DFUR+MPA+EX)を第一選択とし、PSに影響するような疼痛を伴う場合、また骨X線上溶骨性病変を認め骨折の危険性のある場合はCo照射を付加している。また頸椎に転移をきたし脊髄圧迫所見を有する場合は可能であれば、脊椎後方固定術を施行し術後Co照射を行いつつDMpC療法を行っている。これら治療法により効果がみられ現在経過観察中の症例もあわせて報告する。

パネル(2) 乳癌の骨転移に対する放射線治療

京都府立医科大学 放射線科

○羽柴 光起

乳癌は骨転移の頻度が高く、転移が発見されてからの経過も長期にわたる例が多い。そこで骨転移巣への積極的な治療が試みられるようになった。骨転移巣への放射線照射は局所療法であり、大きな副作用を心配せずに治療が続けられる。

【本施設での骨転移に対する放射線治療】

われわれの施設では骨転移の、特に疼痛除去を目的とした照射を積極的に行うようになって12年になる。当初は骨転移症例に対して年間数例に照射をしていた

が、次第に件数が増加し、最近では年間に延べ件数として30例にもおよぶ。放射線治療は対象臓器や周囲の正常組織の分布にも影響されるが通常一日に一回 2 Gy の照射で5-6週間に合計 50-60 Gy の線量を原則としている。骨転移巣への照射は、疼痛除去のための姑息照射を目的として2日間に 17.5 Gy を5分割で照射したり 30 Gy を2週間で10分割でまたは6分割と照射方法を変えてみた。一回線量を増加させた方が比較的早期に疼痛の緩和が得られた。いずれの場合も疼痛緩和は80%前後の奏効率を示し照射開始から数日で症状が緩和した例が大部分を占めた。最近では照射後の予後が長期にわたる例が増加してきたため、放射線による晩期障害も考慮し分割回数を増やした通常の根治照射に近い照射方法を採用している。

【疼痛緩和の機構】

転移骨病巣は進展様式から造骨型・溶骨型・骨梁間型またはこれらの混合型がある。骨転移による疼痛の発現は骨膜への圧迫や脊髄・神経根への圧迫などが原因すると考えられるが不明瞭な点も多い。放射線が疼痛に効果を示すには腫瘍組織の減量・骨組織の再構成が原因すると考えられるが、照射開始から数日という早期にこのような反応が起こるとは考えられない。骨転移巣内で疼痛に関与する物質があり、照射によりこの物質の分泌が影響されるという解釈もある。

【放射線治療の適応と限界】

照射後長期間の経過を観察できた症例では、照射後骨再生がみられ画像上でも用意に確認できた。ところが骨盤骨や加重の多い骨で病巣が大きい場合は骨組織の脆弱性は短期間では回復不可能である。そこで手術療法も検討すべきである。脊椎転移で病的骨折を伴い物理的に脊髄への圧迫が強度の場合は外科的処置を優先させる。

パネル(3) 脊椎以外の転移性骨腫瘍に対する局所根治手術の意義

京都府立医科大学 整形外科

○楠崎 克之, 新庄 造成
中村紳一郎, 平澤 泰介

最近、原発性悪性骨腫瘍に対する患肢温存手術が盛んに行われるようになり、広範囲腫瘍切除術および患肢再建術の技術が発達してきている。それにより従来は手術侵襲が大きいためほとんど適応のなかった転

移性骨腫瘍に対しても局所根治性の高い広範囲切除と患肢再建が試みられるようになってきた。今回はわれわれが治療した脊椎以外の転移性骨腫瘍患者の治療法別の QOL を中心にした治療成績を解析し、このような局所根治手術の臨床的意義について検討した。

【症例】対象は脊椎以外に発生した転移性骨腫瘍36例、38肢である。男22例、女14例で平均年齢は65歳であった。部位は大腿骨が26例と最も多く、肩甲骨5例、上腕骨4例と続いた。主な原発腫瘍は腎癌6例、乳癌5例、肺癌と前立腺癌が各4例であった。このうち患肢温存による局所根治手術を行ったものは13例13肢(根治群)で、病巣掻爬内固定などによる姑息的手術は8例8肢(姑息群)であった。残り16例17肢はギブス固定や放射線療法などの保存的治療を行った(保存群)。【結果】除痛効果は good が根治群で93%、姑息群で75%であり、保存群では63%が poor であった。また、除痛効果の持続期間は根治群が姑息群より有意に長かった。患肢機能は good 以上が根治群で84%、姑息群で52%であり、保存群では81%が以下であった。PS の術後改善度および生命予後も根治群が最も良く保存群は不良であった。

【考察】脊椎以外に発生した転移性骨腫瘍に対しても局所根治を目指した患肢温存手術は患者の ADL を改善し、闘病期間の QOL に良い結果を与えると考えた。

パネル(4) 転移性脊椎腫瘍に対する手術治療

京都大学 整形外科

○清水 克時, 井戸 一博
中村 孝志

京都市立病院 整形外科

四方 實彦

癌が脊椎に転移した状態は、かつては癌の末期とされ、手術治療の対象になることは少なかった。手足の骨折にプレートやスクリューを使うごとく、脊椎に内固定金属を使う方法 Spinal Instrumentation が発達すると共に、椎体切除術や脊椎全周切除術が技術的に可能となり、QOL の獲得を目的に転移性脊椎腫瘍に対しても手術が行われるようになってきた。

【方法】1982年以降12年間に、京都大学整形外科脊椎外来に紹介された転移性脊椎腫瘍248例のうち、132例

(53%)に Spinal Instrumentation を併用した脊椎再建手術を行った。手術方法は大きく2つに分けられる。神経除圧と脊椎固定のみを行い、除痛と、麻痺の改善／進行停止により QOL の改善をねらう palliative surgery としての後方除圧固定術が100例。可及的に腫瘍の全切除を行い、長期効果をねらう radical resection としての椎体切除術、脊椎全周切除術が32例とである。

【結果】手術の結果、palliative surgery では主病巣は残存するが、疼痛の軽減はほぼ確実に得られ、術後歩行可能であった25症例の平均余命は6.4ヶ月、歩行可能期間は平均4.3ヶ月であった。また、歩行不能例でも、体位変換など看護が容易になった。一方、radical resection では、甲状腺癌、乳癌、腎癌など進行の遅い悪性腫瘍で、1年から最長7年の自立生活が達成できた。

【結論】術前の画像診断による病巣範囲と腫瘍の性質を考慮し、手術方法を的確に選択すれば、脊椎転移性腫瘍に対して、一定の治療効果が得られることがわかった。

う症状の寛解、軽減、(2)病的骨折の予防である。今回前者の効果について自験例を中心に報告する。対象は1983年から1995年まで放射線治療を行った、乳癌骨転移100症例である。照射にはリニアックX線を用い、照射総線量は原則として一回2 Gy なら40-50 Gy、3 Gy なら30-40 Gy で行った。疼痛効果判定には RTOG の Pain score と Narcotic score を用いた。治療後 Pain score ないし Narcotic score の減少した症例を有効と判定した。累積生存率は Kaplan-Meier 法を用いて計算した。

疼痛緩和効果は乳癌で74/91(81%)に得られた。その内、一回線量2 Gy 群では、35/42(83%)、3 Gy 群では、乳癌39/49(80%)であった。症状発現から照射までの期間が短いほど疼痛緩和効果が良好な例が多かった。累積生存率と一回線量の間には明らかな相関関係を認めなかった。

以上より、放射線治療は骨転移に伴う疼痛緩和において、2GyX25-30回、3GyX10-13回いずれの分割法でも、有効であると考えられる。

パネル(5) 乳癌骨転移の治療：放射線治療医の観点より

京都大学 放射線科

○平岡 真寛, 澁谷 景子
堀井 直敏, 永田 靖光
森 通英

骨転移に対する放射線治療の役割は (1)骨転移に伴