

福井赤十字病院における初発乳癌106症例の分析

福井赤十字病院外科

田中 猛夫, 原田 武尚

〔原稿受付：昭和63年1月20日〕

Analysis of 106 Cases of the Breast Cancer in Fukui Red Cross Hospital

TAKEO TANAKA and TAKEHISA HARADA

Department of Surgery of Fukui Red Cross Hospital

For the purpose of earlier diagnosis and more appropriate treatment, 106 cases of primary breast cancer experienced in this hospital for three and a half years since 1983 have just analysed and investigated. The distribution of patient's age, tumor occupying region and histological type of tumors are shown each in reported data. The investigation of this time conducted the following points for attention.

1. Suffering period

The tumor size and progression of the stage had positive correlation with this period. Forty-two point four % of the patients suffered for more than one month and 17.0% for more than 6 months till consultation. In investigation of the highly advanced cases, the main factor prone to be delay in consultation due to ignorance or fear, which makes us realize the necessity of appropriate enlightenment.

2. Tumor occupying region

Occupying rate of subareolar region in advanced stage was higher than that in entire group. This region should be attended to.

3. Estrogen receptor

In younger patients, its positive rate tended to be low.

4. Clonogenic assay

The colony forming rate was 72.7%. Drugs colony inhibition rates of which showed more than 70% were Mitomycin C 30.3%, Adriamycin 21.4% and 5FU 35.7%.

5. Recurrence

As the stage advanced, the recurrence rate increased remarkably. The sites where recurrence occurred for the first time were bone 63.6%, supraclavicular lymph node 27.2%. All

Key words: Breast cancer, Suffering period, Estrogen receptor, Clonogenic assay, Chemotherapy.

索引用語：乳癌，病期期間，エストロゲン受容体，薬剤感受性試験，化学療法。

Present address: Department of Surgery of Fukui Red Cross Hospital, 2-4-1 Tsukimi, Fukui 910, Japan.

were distant metastases. The adjuvant therapies carried out for recurred cases were not necessarily enough because they were often interrupted on account of side-effects etc.

It is difficult to treat recurrence with good results. The importance of appropriate first surgery and scrupulous postoperative adjuvant therapy with understanding of poor prognostic factors which followed by examination of ER and clonogenic assay and counterplan against side-effects was discussed.

緒 言

我国の乳癌罹患率，死亡率は欧米に比して低いが近年増加の傾向を示していて西歴2000年には女性の悪性新生物罹患率の第1位を占めるものと予想されている¹⁾。福井県の女性人口は420,518人（昭和60年国勢調査，うち30歳以上258,302人）であり，昭和59年の女性乳癌罹患患者数115人（訂正罹患率10.5），死亡数30人（昭和60年）を数えた。当院では昭和58年よりは病巣のエストロゲン受容体（以下 ER と略す）の測定を行っており，それ以降の3カ年半の間に当県1カ年の罹患数とはほぼ同数の106例を経験したので，各要素につき分析し今後の地域乳癌治療の一層の向上に寄与することを期した。

資 料

〔年令分布〕(図1)：29歳より85歳で，5歳ごとに分けての年代分布では正規分布を呈していて41歳より65歳

BREAST CANCER

PRIMARY OPERATIVE CASES
JAN. '83 - JUNE '86

DISTRIBUTION OF THE VARYING AGES

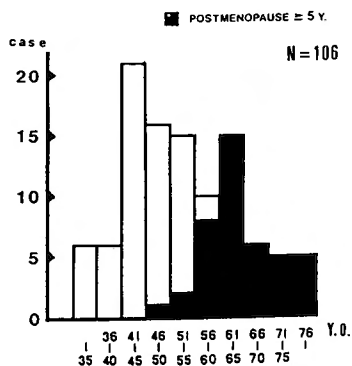


図1

表1

—CHIEF COMPLAINT—	
Lump	—98
Bloody Discharge	— 4
Heavy or Swelling Sensation	— 2
Pointed Out by Physician	— 2

に多発している。50歳代後半は比較的少なくいわゆる Clemmesen's hock が伺える。

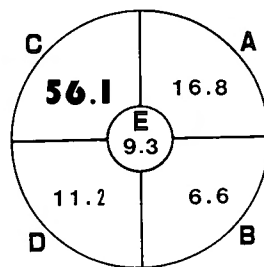
〔初発症状〕(表1)：腫瘤に気付いたものが殆んどで98例(92.5%)，乳頭よりの異常出血4例，乳房の重圧感乃至腫脹感2例，内科医に指摘されたもの2例であった。本報告例の中には集検による発見例，乳房撮影等補助診断にて発見された症例は含まれていない。

〔腫瘤〕

1. 占居部位(図2)：右47例，左58例，同時両側1例で左右差はみられない。四分円で分けてみると上外四分円(C)領域が過半数を占めている。乳暈下部(E)領域は9.3%にみられた。

OCCUPIED TERRITORY OF THE TUMORS

R 47 , L 58



WIDE - TOTAL AREA : 10 CASES
BILATERAL : 1 CASE

図2

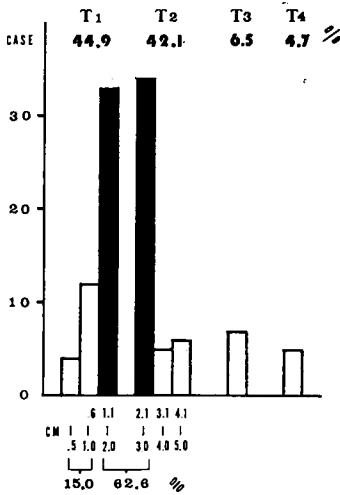


図3 Distribution of the tumor size

2. 腫瘍径の分布(図3) : T₁(直径 ≤ 2.0 cm), T₂(2.1 ~ 5.0 cm) はほぼ同数で全体の87%と大部分を占める。T₃(5.1 cm 以上), T₄(周囲に直接浸潤・固定されている)も僅かではあるが存在する。実測値でみると 1.1 ~ 2.0 cm と 2.1 ~ 3.0 cm がそれぞれ同数位あり合せて全体の62.6%で直径 1~3 cm の腫瘍がもっとも臨床的大きな意味をもっている。一方 1.0 cm 以下は15%と少ない。

〔病期〕

1. 分布(図4) : 乳癌取扱い規約による Tnm 分類では stage I 61.3%, stage II 24.5%, stage III, IV

distribution of stage & n

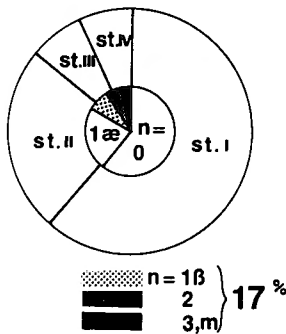


図4

RATES OF EACH STAGE

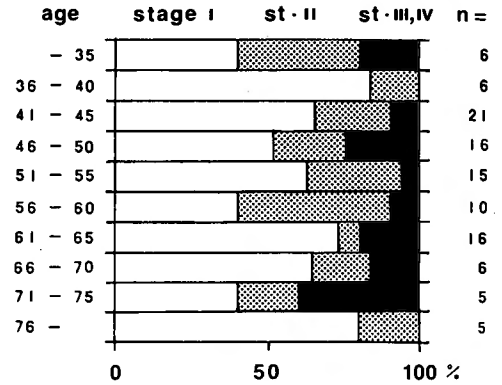


図5

14.2%であった。図4では更にリンパ節転移の様相を表示してある。n₀=60.4%, n_{1α}=22.6%, n_{1β}=7.5%, n₂以上=9.4%であり、注目すべきは n₀<stage I, n_{1β}以上(17%)が stage III, IV (14%)を上回っている。

2. 年令と各病期の分布(図5) : 各年代ごとに病期の分布を分析しても特に有意の差は認められない。

〔病悩期間〕(患者が初めて異常に気付いてから医療機関を訪れる迄の期間)

1. 病悩期間と腫瘍径との関係(表2, 図6) : 15日までに48.1%が来院しているが、3カ月を上回る例が42.4%もある。実に6カ月以上が17.0%も存在した。腫瘍径(T)との関連をみると(図6),当然のことながら病悩期間短いほど腫瘍径は小さい。T₁群, T₄群では典型的なこの関係を呈している。

2. 年令と病悩期間(図7) : 46歳から55歳のいわゆる乳癌多発の年代でやや短かい傾向が伺えるが、全体としてみると年令によるこの期間の分布に一定の傾向は見出し得ない。

表2 correlation between the size of the tumors and the suffering periods

	≤15d	≤30d	≤3m	≤6m	>6m
T ₁	30	6	7	2	3
T ₂	19	3	6	8	9
T ₃	2	1	2		3
T ₄			1	1	3
%	48.1	9.5	15.1	10.1	17.0

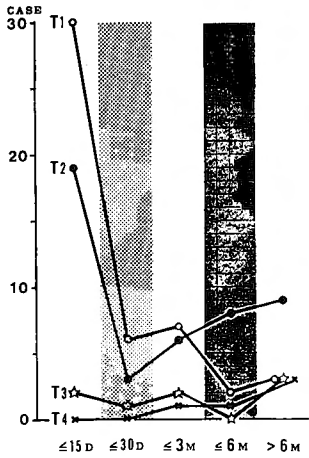


図6 Correlation between the size of the tumors and the suffering periods

〔診断・加療〕

1. 組織診断：当院では乳頭異常分泌，特殊例での穿刺物の細胞診以外は原則として腫瘍全剔による組織診を行っている。生検は31例29%，うち9例（29%）は根治手術当日の術中迅速，15例・48.5%は15日以内に，残る7例（22.5%）は15日以上を経て根治手術が行われている。15日以上例は他医にて生検の実施された例が多い。
2. 術式の分布：標準乳房切断術(Br + Ax + Mn + Mj) 68.9%と過半数を占める。拡大手術(…+Ps)は17.9

%，超拡大手術1件，縮小手術は Patey 手術が9.4%，Auchincloss 手術2例，乳腺区域切除1例であった。

3. 補助療法(表3)：同期間の補助療法の基本を表3に示した。手術操作に伴うかもしれない腫瘍散布に対応して術中・術後第1病日にマイトマイシンC静注，存在するかもしれない微小遠隔転移巣に対して FT-207 やタモキシフェンを投与する。高度の進行例ではアドリアマイシンの周期的投与に放射線照射を加えたりする。これらの処方症例の進行度により増減した。

4. 薬剤感受性試験 (clonogenic assay) (図8)：切除標本の検討の順位を病理組織標本用，ER 用，次いで感受性試験用とし可及的に実施している。被検件数は47例，うち colony forming rate は70.2%である。colony inhibition rate 70% 以上，69から50%，49%以下に分類してマイトマイシンC(MMC)，アドリアマイシン(ADM)，5FU の3剤についての結果を図8に示してある。他剤については腫瘍量に限界があるため実施し得なかった例も多い。統計的評価は不適当のため表示していない。MMC，ADM，5FU はそれぞれ30.3%，21.4%，35.7%の症例で感受性が期待されると判定された。

〔組織型，ER〕(図9)：組織型では96.1%が通常型浸潤癌である。髄様腺管癌が多く52.4%，乳頭腺癌36

DISTRIBUTION OF THE SUFFERING PERIODS BY AGE

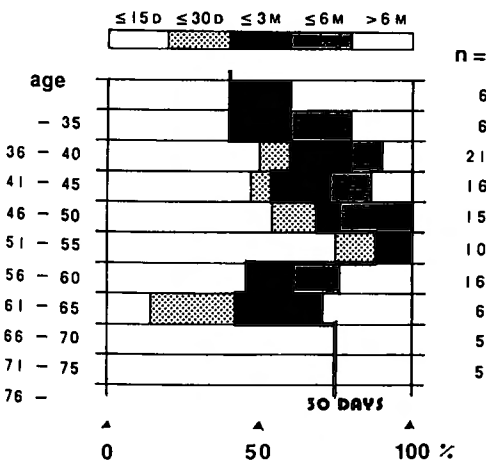


図7

表3

ADJUVANT THERAPIES	
IN EARLY CASE	
*MITOMYCIN C (MMC)	10 mg iv during the operation on the 1st post-op day
*FUTRAFUL	or TAMOXIFEN po
*with or without BRM	—IN A SHORT PERIOD—
IN EXTREMELY ADVANCED CASE	
—THE SAME ABOVE, OF LONG DURATION—	
*add,	ADRIAMYCIN iv, periodic with or without IRRADIATION
IN INTERMEDIATE CASE	
—INTERMEDIATE REGIMEN—	

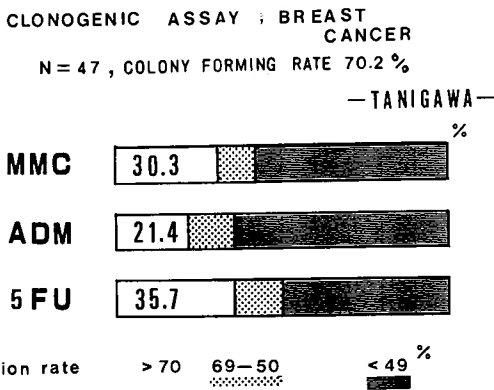


図8

%であった。

ER (腫瘍組織内の含有量 5 fmol/mg protein 以上を陽性とする) は可及的に測定して79.6%の症例で測定出来た。全体の陽性率は48.1%、乳頭腺管癌52%、髄様腺管癌47%で乳頭腺管癌がより高い陽性率であったが有意差はない。ER の状況と年齢とを比較すると(図10)、陰性例はより若い年代に分布していた。

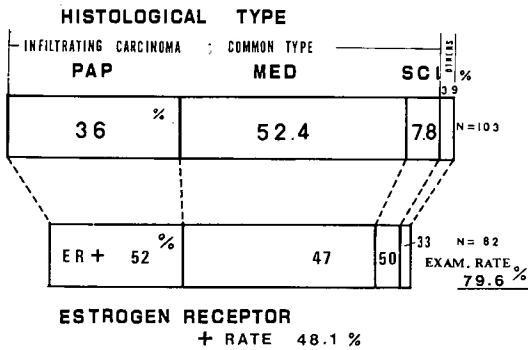


図9

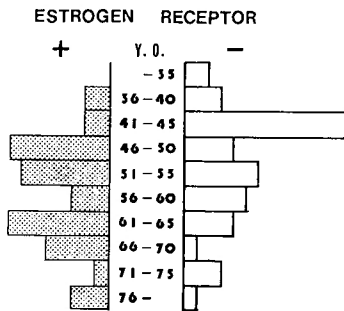


図10 Distribution of ER by age

〔再発症例の検討〕(図11)：昭和62年12月現在(最終症例の術後1.5カ年経過時点) 11例再発している。stage I は1.5%、病期の進行につれて急速に再発率は上昇している。この11例の再発初発巣をみると骨巣7例、鎖骨上窩リンパ節(NO.4)巣3例、他側腋窩リンパ節巣1例で局所再発はみられていない。再発症例のER の状況は陽性は2例のみであった。組織型では髄様腺管癌が54.5% (母集団52.4%) ともっとも多い。術後補助療法を原発巣の薬剤感受性の結果を加味して図11に示した。補助療法は必ずしも感受性のあった薬物が投与されていたとはいえない。また感受性が

一致しても十分に投与されているとは限らない。再発後には切除可能病巣は切除を原則とし、その後は化療、内分泌療法、放射線療法等が実施された。化療は再発巣の、あるいは原発巣の感受性を参考にして図11のように行われたがその効果を生存期間、再々発巣出現までの期間などで評価すると有効と判定し得たものは1例に過ぎなく、半数以上が有用であったとは評価し得なかった。

考 察

対象となった症例の年齢分布、初発症状、腫瘍占居部位などは我国の各統計的資料と概略同様である。本対象の病期別の再発率をみても乳癌の治療率向上の最重要点は他の悪性腫瘍と同じく早期診断・早期加療であり、次いで適切な加療と判断される。

〔早期診断・早期加療上の問題点〕：初めて兆候を認識してから来院までの期間(病悩期間)をみると42.4%が1カ月以上を経過して来院していて、驚くべきことに17.0%は6カ月以上もたって来院している。この病悩期間と初発症状の大半を占める腫瘍の大きさとの関係をもて表2や図6のように当然のことながら明らかな相関関係がみられている。ちなみに病悩期間を30日以内と31日以上との2群に分け stage I, II 対 stage III, IV を検定すると、この病悩期間の長さとも病期進行度との相関性は $p < 0.05$ で両群間に有意差がみられた。一方視点を変え stage III, IV (15例) が何故このような進行病期に至ったかを分析すると図12のように過半数(8例)が無関心や恐怖に基づく受診の遅れであり適切な社会的啓蒙教育の必要性が痛感される。またここで問題となるのは誤診の2例である。1例は乳腺症

ANALYSIS of the RELAPSED CASES

stage	I	II						III		IV		non		
relapse rate %	1.5	23.1						25		50		curative		
age	48	47	60	59	41	60	36	43	66	30	50	50	43	65
incubation period(mo.)	23	7	11	12	19	25	34	8	16	9	24			
I st. lesion	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
histologic type	P	M	M	P	M	M	P	P	Sc	M	M	M	M	M
ER	/	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
ADJUVANT THERAPY postoperative	MMC	▲	●	●	■	▲	▲	●	▲	●	●	●	●	●
	ADM	▲	▲		■			■	▲	●	▲	▲	▲	●
	5FU	▲	▲		●	●	●	●	●	●	●	■	▲	●
	CP	▲												
	Co ⁶⁰			●										●
	TAM			●	●			●	●	●			●	●
after the RELAPSE	MMC				▲	●					●			
	ADM	●			●	●	●	●	●		●			
	5FU	●			●	●	●	●	●		●			
	CP									●				
	Co ⁶⁰				●		●		●					
	TAM			●	●		●	●	●	●				
effect	-		-	+	-	-	±	±	-	±	-	-	-	±

metastatic site :
 ■ bone
 ■ supraclavicular node
 ■ contralat. axillary node

histologic type :
 P papillo-tubular
 M medullary tubular
 sc scirrhous

dispensed,
 ● well enough
 ▲ not enough

sensitive drug ■

図11

WHY, so advanced to stage III, IV ?

ESTIMATED CAUSE	SUFFER. PERIOD	INVADED AREA					SIZE OF T
		A	B	C	D	E	
UNCONCERN N=8	7.2 M			■			3
						■	4
+ FEAR N=4	9.7 M			■		■	4
METASTASIS early N=4	3 M			■			2
	3 M 10 D 6 D			■			
MISDIAGNOSIS ?	2 M? 6 D			■		■	4

図12

合併例であり病期期間は不明でこの診断で長く処置されていた。他の1例は炎症性乳癌で乳腺炎として加療を受けていて、特にこの形態には注意を要する。また stage III, IV 群の腫瘍占居部位をみると図12のようで特にE領域に4例(26.7%)みられている点である。母集団のE領域占居率9.3%と比較すると高度進行例

ではより高率の傾向であって(P<0.1),このE領域に特に留意する必要がある。

[加療に関する問題]: 外科的悪性腫瘍加療の最大要件は初回手術での病巣の完全除去と考えている。縮小手術のうち限局的な再発を来した例に2次の手術を施行しても完治し得た症例は極めて少ない。換言すれば初回手術が唯一の完治の機会と考えている。我々も近年乳癌縮小手術化の傾向に従っているが、本対象の期間では未だ少なく68.9%が標準乳房切断術であり縮小手術は12.3%に過ぎなかった。しかし再発症例の初発巣の部位を分析する限り総て遠隔転移であり行われた術式は過大なことはあっても過小ではなかったといえる。唯、鎖骨上窩リンパ節への再発が3例(27.3%)にみられたことは考慮を要する。術式の選択に当り、図4でstageとn-因子との分布を比較して示した。予後決定因子としてn-因子は最重要であり本対象群ではstage I 61.3% (n₀=60.4%)の中にはn(+)例も含まれており、特に主徴候である腫瘍の状態に過重の評価がなされてはいけぬ。

次いで重要な予後因子として ER がある。腫瘍の小さ過ぎ、他医より生検後の紹介等もあって測定率は79.6%にとどまった。陽性率は48.1%とやや低値であったがその理由は不詳である。組織型別では乳頭状腺管癌(52%)が髄様腺管癌(47%)よりも高い陽性率であったが有意差はなかった。一方年代別にみると陽性群は陰性群に比して10歳もより高令に片寄った分布を示している、若年者乳癌により一層の留意が必要であることを示している。

再発症例の初発巣が総て遠隔転移であったことは手術時に既存している微小転移巣乃至術中散布の対策が問題となって来る。我々は術中散布の可能性に対して術中・術後の MMC 静注を実施し、微小転移に対して表3のような stage に応じた化療、内分泌療法、Biological Response Modifier の投与、一部に局所的対策として Co⁶⁰ 照射を実施している。特に化療には福井医科大学第2外科谷川允彦助教授のもと clonogenic assay を実施している。これについても腫瘍量が不十分のための実施不能とか、被検薬種が少ないとか、colony forming rate が低い、結果が出るまでに日時を要する等の障碍が避けられない。事実我々の再発例、非治癒切除例では初回手術時の実施率78.6%、うち colony forming rate 72.7%であった。しかも副作用の出現等で感受性にのって充分に投与された例は現実には少ない。図11に再発後に行われた手術以外の療法を示した。再発巣にも可能な限り感受性試験は行われているが加療の評価は不十分であった。これらを通じて再発後には加療の効果を上げることは仲々困難であり、むしろ予後不良因子を検討して初回手術後の微小病巣のうちにより的確に行う必要があることを意味している。そのためには適切な薬剤の選択と肌理細かい投与により副作用による中断等を強力避けてゆく努力が必要であると考えている。

福井県ではようやく乳癌集団検診が実施の緒についたところであり、この研究期間は未実施でありこの問題にはあえて触れていない。

結 語

106例の連続した乳癌症例につき、更に良い治療結果を得るための方策を求め分析検討した。

〔診断上〕

1. 病悩期間は予想以上に長くこれの短縮のために適切な啓蒙教育が痛感される。
2. 初発症状の92.5%は腫瘍であり、その62.6%は径1.1~3.0 cm であった。1.0 cm 以下は15.0%に過ぎない。
3. 進行病期の検討では、①E領域が26.7%と母集団(9.2%)よりも高率の傾向を示した。②誤診による例として炎症型がみられた。

〔加療上〕

1. ER は若年層がより低い陽性率であった。
2. 再発症例は総て遠隔転要であり、術式の選択、補助療法の考慮を討議した。特に後者は clonogenic assay の結果と対比した。
3. 予後不良因子の検討の上に立った肌理細かい加療の必要性が結論された。

(clonogenic assay を実施していただいた福井医大第2外科谷川允彦助教授に謝意を表します。本論文の要旨は、11・制癌問題研究会・金沢市、7・福井癌研究会、8・北陸乳癌懇話会・金沢市、にて発表された。)

引 用 文 献

- 1) 新しい保健事業の手引：保健事業第2次5カ年計画の概要・厚生省保健局保健部老人保健課編。東京、新企画出版、1986。