

晩期乳癌に対するテストステロン療法の1症例

京都大学医学部外科学教室第2講座 (指導: 青柳安誠教授)
鳥取県倉吉市厚生病院外科 (多田 勇 医長)

野 田 文 男

(原稿受付 昭和34年6月2日)

TREATMENT WITH TESTOSTERONE IN A CASE OF ADVANCED CANCER OF THE BREAST

by

FUMIO NODA

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)
The Surgical Division of the Kurayoshi Kosei Hospital
(Director: Dr. ISAMU TADA)

In this paper is reported a case of advanced cancer of the right breast treated with testosterone. The patient, 65-year-old woman, had mastitis carcinomatosa of the right breast which had been treated under a misdiagnosis of mastitis purulenta during the past six months until she consulted our surgical division.

To this patient was daily given 25 mg of testosterone propionate and transplanted subfascially twice of 100 mg of testosterone pellet, the whole amount of testosterone totalling up to 2,200 mg.

Although the testosterone thus administered had worked quite effectively in this patient, at least, as regards the improvement of the subjective symptoms and reduction in size of the mammary tumor, she unfortunately died of cancer of the liver 12 weeks later.

In the case, testosterone definitely had much influenced on the histopathologic features of the tumor, as the microscopic specimen taken from the carcinomatous breast at autopsy disclosed that the cancer cells were of the type of a duct carcinoma with thick connective tissue wall therearound. In other organs, influences of testosterone were likewise evidenced.

序 言

Ulrich が, 1939 年初めて晩期乳癌にテストステロン療法を試みて以来 Loeser, Prudent, Snapper, Adair, Max Cutler, Charles Huggins 等の諸家が相次いで晩期乳癌のホルモン療法について報告している。

最近, われわれも Volkmann の Mastitis Carcinomatosa の経過をとつた晩期乳癌に対して, テストステロン療法を施行し, ある意味での著効を得たのでここに報告する。

症 例

65才, 谷〇と〇殿, 男, 農業。

主訴；右側乳房の疼痛性腫脹。

現病歴；約6ヵ月前、右側乳嚢の無痛性硬結のあるのに気付いたが、放置していたところ、約1ヵ月後に、右側乳房の外側上部に約鶏卵大の紫紅色無痛性発赤及び右側腋窩リンパ節の無痛性腫脹を来し、村立診療所で乳腺炎の診断のもとにペニシリン療法を受けていたが、却つて該硬結は大きさを増大し、約林檎大の疼痛性腫瘍となり、発赤・腫脹も増大す。発病後約3ヵ月目に某大学研究所附属病院で慢性乳腺炎の診断のもとに、1ヵ月間加療を受けたが、併し却つて増悪し該腫瘍は小児頭大に増大し、疼痛・発赤・腫脹の程度が増大した。その後約1ヵ月間鳥取某病院で乳癌の診断のもとにナイトロミン、X線療法を受けたが、腫瘍は縮小せず激痛・灼熱感・呼吸困難をも伴うようになり、右前胸部より右脊部、右上膊に亘り浮腫状の腫脹を来すようになり、本院に入院した。

既往歴；結婚23才時。月経は初潮時より不順。妊娠5回（分娩4回流産1回）。初産以来毎回授乳時には乳腺炎に罹患する。

家族歴；卒中素因を認めるが癌、結核、糖尿病因を認めない。

入院時所見

全身所見——体格・栄養共に良好。体温・脈搏正常顔貌苦悶状で稍々病的不穩を認める。眼瞼結膜稍々貧血性で黄胆は認めない。血圧は最高 132mmHg, 最低

82mmHg. 心音は貧血性雑音を聴取す。肺は右上肺野で呼吸音減弱、中・下肺野では呼吸音を聴取できず、右鎖骨下部・左上肺野に笛声音・呻軋音を聴取する。肝臓は右乳腺上で1横指径触知。血液所見は赤血球数 332×10^4 , 白血球数4,100. 血色素(ザリー)77%, 赤沈中等価31. スベルミン反応(±). 尿所見には異常なし。レ線像では胸部頭部に異常所見を、認めない。

局所々見——右前胸部は殆ど全般に亘り、紫紅色を呈して約超小児頭大に腫脹している。この腫脹は内側及び下側では境界比較的鮮明で、外側はビマン性に右側腋窩、右側脊部に及んでいる。右乳嚢は稍々後方に牽引され、何れの方向にも傾いていない。発赤・腫脹部の各所に粟粒大から小豆大の丘疹を認め、右前胸部から右側腋窩、右側上膊、右側脊部にかけ広範な浮腫を認める。(図1, 2). 触診上、右側前胸部の局所体温上昇は著明で、腫脹に一致して境界比較的鮮明な弾力性硬の腫瘍を触知し、腫瘍と皮膚及び基底部とは移動性がなく、軽度の圧痛を認める。腫瘍表面皮膚の小丘疹は特に圧痛が著明で、右腋窩に超鳩卵大、右鎖骨上窩に拇指頭大の弾力性硬の無痛性リンパ節腫脹を認める。

経過；入院後約40日間輸血、各種栄養剤の注射を施行すると共に、X線治療を継続。X線照射全量 3600y に達しても局所々見の好転はみられず、却つて局所の疼痛、灼熱感、呼吸困難等は増強し、食欲も不振とな

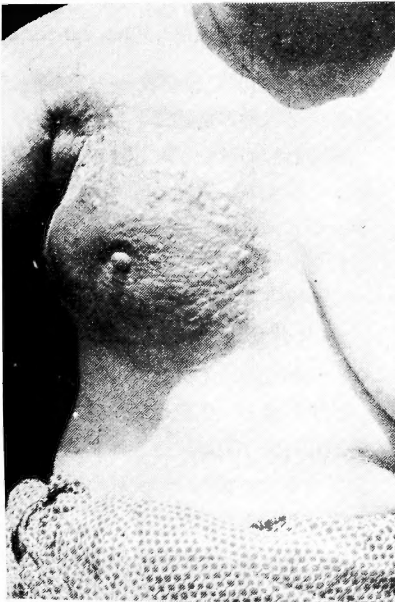


図1 右側乳房（癌性乳腺炎）



図2 右側乳房（拡大像）

り睡眠も障害されるようになった。そこでナイトロミン注射を施行した所、上記の諸症状は益々増強し、各種鎮痛剤を使用してもその効果がなく、疼痛、病的不穏が甚だしいので、麻薬を使用するに至った。そこで更に入院後40日目から、Testosterone propionate 25mgの連日筋肉注射を開始。(製品は帝國臓器25mgエナルモン使用)。注射開始後4~5日目頃から声音の低調を来したが、1週間後頃から次第に疼痛は軽度となり、鎮痛剤及び麻薬を使用するに及ばなくなつた。また食欲、睡眠も良好となり、病的不穏、違和感も次第に寛解し、注射開始後8日目にはTestosterone Pellet 100mgの筋膜下移植をも併せ行つた。そして更に2週間後には疼痛、灼熱感、呼吸困難は何れも全く消失して右側前胸部の色調も次第に健康皮膚色に戻り、浮腫も殆ど消失し、腫瘤の大きさも注射開始前の約2/3大に縮小した。そして1ヵ月後は腫瘍は更にその大きさを縮小し、約半分位の大きさとなり、右鎖骨上窩、右腋窩リンパ節腫脹も夫々米粒大、あるいは拇指頭大となり、弾力性軟となつた。また右前胸部の腫瘍表面の皮膚の有痛性小丘疹も殆ど全く消失するに至つた。ここでTestosterone propionateの投与を一週間程中止したが、この間腫瘍は稍々大きさを増大する傾向を示した。併し自覚症は全く変化を認めなかつた。そこで再び100mgのTestosterone pelletの筋膜下移植を行うと共に25mg Testosterone propionateを連日筋肉内へ注射したが、注射再開始後は腫瘍の大きさには殆ど変化を来さず、右側乳房は稍々下垂の傾向を示した。次いで、両側卵巣に対するX線照射をも併用したが、X線宿酔症状強くX線療法のみは中止するの止むなきに至つた。その後は殆ど著変を認めず、入院後約100日目テストステロン療法開始後70日目頃から再び食欲の不振を訴え始め、同時に心窩部痛をも訴えるに至つたがその際既に肝臓は3横指径に迄肥大し、弾力性硬、圧痛著明となつた。この肝臓肥大は4~5日もすると5横指径となり、更に胸部X線写真上、右側横隔膜下に球形腫瘍状の突出が明らかに認められるようになり肝臓転移の存在することが略々確実となつた。そしてこのテストステロン療法開始後89日目について死亡したが、この間Testosterone propionate投与全量は2200mgに達した。

解剖所見；全身皮下脂肪に富み、右側乳房には約小林檜大の弾力性硬の腫瘍が存在する。腫瘍の断面は白色で結締織の増殖が強い。右側腋窩、鎖骨上窩のリンパ節腫瘍は全く消失し肉眼的にはそれを認めることが

出来ない程である。心囊には少量の滲出液を認めるが縦隔洞転移は認めない。また肺臓にも異常所見を認めず。肝臓の上縁は第3肋間腔、下縁は肋骨弓下5横指後に至るまで肥大し、全体として弾力性硬。なお肝臓表面は一面に粟粒大から豌豆大の灰白色丘疹で満されて居り、断面は灰白色である。卵巣は両側共に萎縮し子宮も亦著明に萎縮している。脳下垂体、副腎、甲状腺、脾臓は外観上著変を認めない。

組織学的所見；

(1) 右側乳腺(患側) 一乳腺に発した原発性癌であり、Duct Cancerの所見を呈している。乳管の内面には癌細胞が充満し、一部間質に迄浸潤している。なお乳管壁は男性ホルモン投与の影響のためか、著明な結締織の増殖を来し、恰も癌細胞に対する防壁を形成しているように思われる(図3)。

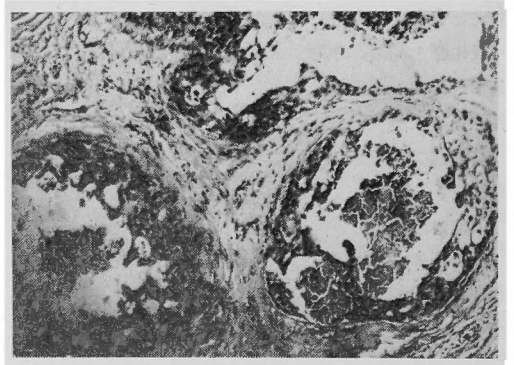


図3 テストステロン療法終了後の乳腺組織像(duct cancer)

(2) 左側乳腺(健側) 癌細胞は認められないが一般に老人性の萎縮像を呈して居り、一部小乳管の新生を思わせる像もみられる。

(3) 脾臓 男性ホルモン投与の影響のためか稍々ランゲルハンス氏島が大きさを増大しているかとも思われる。

(4) 副腎 癌性変化著明で、毬状層、索状層、網状層の区別がし難い。血管内に癌細胞が充満して居りまた毛細管内にも散在性に癌細胞を認める。

(5) 肝臓 広範な癌細胞の浸潤を認め、その間に萎縮した肝細胞が圧迫され萎縮残存している。肝臓に於てもその血管内には多数の癌細胞が浮遊しているかのような像を呈している。

(6) 甲状腺 濾胞が小さく、一部乳嘴状に上皮が増殖している。これは男性ホルモン投与により、その機能亢進を来したためと思われる。

(7) 卵巣——両側共に老人性萎縮像を呈している。

(8) 脳下垂体——細胞の転移を明らかに認め、而も男性ホルモン投与のためか Acidphil. Zellenの増加が目立つた。

(9) 子宮——子宮内膜は腺腔が広く、嚢状を呈し内膜下間質は浮腫状を呈し、間質細胞の減少を認める。なお浮腫は筋肉層に迄及んでいる。

考 察

本症例が本院に入院する迄、殆ど乳腺炎として加療されて来たのは、一見如何にも乳腺炎を思わせる症状即ち、乳房の発赤、腫脹、局所の体温上昇を来し、炎症性の徴候が強かつた為で、Volkmanの所謂 Mastitis carcinomatosa の経過を辿つたものである。

なお副腎、肝臓標本の示すように、この乳癌が少くともその末期には血行性全身性転移を来したものと考へて差支えないであろう。併しこのことは最初から癌細胞が血液中でどんどん分裂増殖したのか、あるいはテストステロンを投与したことによつて、血管内に癌細胞を追出したのかは不明である。また、右側乳腺が結締織の増殖による防壁によつて取り囲まれた duct cancer の型で止まつていたのは、最初から結締織の増殖の強かつたものか、テストステロン投与後にその制癌作用のために癌細胞の増殖が遅く、この結締織の防壁が強固となつたのかという点も甚だ興味深い所見である。併し、発病来5ヵ月を出でずして腫瘍が殆ど右側前胸部全体に波及した点から考えると、癌細胞の発育が遅いとも思われず、また F. E. Adair のいうように、晩期乳癌のテストステロン療法を行うと、癌細胞の核、並びに細胞形質の退行性変性を来し、間質組織の線維形成性増殖をまねき著しい硬化を来すものだとすれば、本患者の組織学的所見が以上のように duct cancer 状態に止まつていたことは、一応テストステロンの制癌作用と結締織の増殖によるものと考えるのが妥当であるかも知れない。而もまた、入院所見及びテストステロン療法中何等他の臓器への転移を思

わせる所見もなく、却つて一般状態が好転し、同時に腫瘍の縮少をみ、ある程度の時日を経た後急速に肝臓肥大を来し、一般状態の悪化をみた点からすれば結締織性防壁の中で増殖した癌細胞が急速に血行性に全身転移を来したものと考へるのが妥当ではなからうか。何れにしてもこの際テストステロンが本患者の乳癌の発育に対し或程度以上、制癌的な役割を果たした事実は認めてよいであろう。

結 語

Mastitis carcinomatosa の経過を辿つた晩期乳癌に対してテストステロン療法を行い、顕著な自覚症状の消失と腫瘍の縮少をみた一症例について報告した。

なお本症例の組織学的検索は三重医大病理学教室武田進教授によつてなされたものであり厚く感謝の意を表する。

文 献

- 1) Huggins, C.: Endocrine substance in the treatment of cancer, J. A. M. A., **141**, 750, 1949.
- 2) Adair, F. E. et al.: The use of estrogens and androgens in advance mammary cancer, J. A. M. A., **140**, 1193, 1949.
- 3) Lipschuts (落合, 藤森共訳); ステロイドホルモンと腫瘍, 医歯薬出版, 昭28.
- 4) 喜多善之.: 乳癌と性ホルモンに関する研究, 日本外科学会雑誌, 54, 323, 1950.
- 5) 石山俊次.: 乳癌, 総合臨床, **10**, 729, 1953.
- 6) 落合京一郎.: 癌とホルモンとの関係, 総合臨床, **10**, 581, 1953.
- 7) 藤森正雄.: 乳癌の成因と治療の再検討, 総合臨床, **3**, 703, 1954.
- 8) 安田竜夫.: ホルモンと腫瘍発生, 総合臨床, **3**, 692, 1954.
- 9) 沢田彰.: 乳腺腫瘍の内分泌学的研究, 日本外科学会雑誌 **56**, 1233, 1955.
- 10) 天晶武雄.: 性ホルモン使用に依る乳腺症の臨床的並びに病理組織学的研究, 日本外科学会雑誌, **56**, 1034, 1955.