

第38回 京滋乳癌研究会

日 時：平成11年7月17日（土）
場 所：京都センチュリーホテル
世 話 人：市立福知山市民病院 外科 川上 定男

座長 京都大学医学部放射線科 平岡眞寛

1) 悪性度を増していった葉状腫瘍の 1 例

京都府立医大 第二外科

阪口 晃一, 吉村 了勇
牛込 秀隆, 岡本 雅彦
中嶋 啓雄, 中井 一郎
大森 吉弘, 岡 隆宏

症例は52歳女性。初診は平成4年、右乳腺腫瘍を触知したため当科受診。腫瘍触知以外の自覚症状はなかった。腫瘍摘出術を施行した結果、病理診断は Benign phyllodes tumor であった。その後平成6年には右乳腺腫瘍の再発・増大傾向を認めたため再手術となった。さらに、平成7年、平成9年と再発、切除を繰り返したが、病理組織は手術の回を重ねるごとに核分裂像の増加傾向を指摘されていた。平成10年には7×5 cm の大きさとなったため本人の希望もあり、右乳房切断術を施行した。この手術では Malignant phyllodes tumor との病理診断を受けた。

以上のように当初は良性腫瘍の診断を受けながらも、7年間計5回の手術を経て、最終的には悪性腫瘍という診断に至った症例を経験したため、若干の文献的考察を加え報告する。

2) 約3年の放置の間、浸潤が進んでいなかった noninvasive ductal carcinoma の 1 症例

京都市立病院 外科

中村 吉昭, 田中 明
辻 勝成, 吉田 秀行
新蔵 信彦, 片岡 正人
武田 亮二, 向原 純雄

51歳 女性。1996年6月24日 右乳房 CD 領域に硬結を自覚し、当科初診。MMG, US にて、14×15 mm の腫瘍像。ABC では、class II。生検をすすめるも、本人が経過観察を希望し放置。今回1999年4月5日 右乳頭より血性異常分泌ありと再診。同部位に増大した25×25 mm の腫瘍。MMG にて micro-calcification 集簇あり。US にて FA 様腫瘍の内側に境界不鮮明な低吸収域。マンマ CT で広範囲の浸潤範囲と。ABC では class IIIa。広範囲浸潤癌と考え、1999年4月26日 右乳腺全切除 (Bt+Ax+Ic) 施行。4×3×2 cm のマクロ所見。noninvasive ductal carcinoma, papillary or tubular, pT2a, pt2g, pN0, Stage I。

【考察】乳癌の natural history を知る上で本症例は興味深いと考え、若干の文献的考察を交えて報告する。

3) 乳腺印環細胞癌の 1 切除例

滋賀医科大学 第2外科

○手塚 則明, 藤野 昇三
井上 修平, 紺谷 桂一
澤井 聡, 鈴村 雄治
花岡 淳

症例は63歳女性。右乳房腫瘍を主訴に近医受診。精査の結果乳癌を疑われ手術目的で当院紹介入院となっ

た。右乳房C領域に3.5×3.5 cmの腫瘤を触知、腋窩リンパ節も触知した。マンモグラフィー、乳腺超音波では右乳腺内に比較的境界明瞭な腫瘤影を認め、腋窩リンパ節の腫脹も認められた。穿刺吸引細胞診で右乳癌(class V)と診断し、胸筋温存乳房切除術を施行した。術後病理組織検査で印環細胞癌と診断された。術後に施行した上部消化管造影、注腸造影検査では異常所見を認めず、Ga シンチグラフィーでも異常な集積は認められなかった。以上より乳腺原発の印環細胞癌と診断した。

4) 広範な乳管内進展をみとめた左乳房小腫瘍の1例

大津赤十字病院 外科

諏訪 裕文, 小川 博輝
米川 幸秀, 出村 公一
小泉 将之, 今村 卓司
石上 俊一, 田村 淳
高本 充章, 松川 泰廣
馬場 信雄, 坂梨 四郎

今回、我々は広範な乳管内進展をみとめた左乳房小腫瘍の1例を経験したので報告する。症例は45歳の女性で、左乳房の小腫瘍を主訴に来院した。初診時、左乳房CD領域外側に径約1 cmの腫瘍を2個触知し、良性の可能性も考えて摘出生検を施行した。結果は非浸潤性乳管癌で、乳頭からの距離も十分離れていたため、乳房温存の方針で手術を行った。腫瘍摘出部位から径2 cm離して周囲の乳腺を摘出し、迅速病理診断を行ったところ3箇所断端はいずれも癌浸潤陽性であった。追加して乳腺を切除した結果、断端が境界病変と診断されたため、予定通り乳房を温存し、腋窩郭清を行って手術を終えた。ところが術後の固定標本で浸潤性乳管癌と診断され、追加切除断端の乳管内にも癌の進展が認められた。そこで我々は2回目の手術に踏み切り、残存乳腺を全切除した。病理検査では、乳頭直下の乳管内に癌の浸潤が認められた。以上から、乳房温存術式を選択する場合、術中に切除断端の迅速病理診断を行う必要性のあることが示唆された。

5) 乳癌術後放射線治療による晩発性皮膚潰瘍の3例

公立甲賀病院 外科

寺村 康史, 沖野 孝
李 正焜, 佐藤和香子
井田 健

乳癌術後放射線治療から約20年経過後に胸壁皮膚潰瘍を生じた3例を経験した。内2例については、定型的乳房切除後にはほぼ同様の方法で放射線照射が行われていた(鎖骨上・下、腋窩領域に1回2.5ないし3 Gy, 総線量50 Gy; 胸壁に1回2.5 Gy, 総線量50 Gy)。最近の照射に比べて1回線量が多いこと、また線量分布が不均一で、最高線量域ではより多くの総線量となっていた可能性があることが原因と推察される。

いずれの症例も、潰瘍は難治性で、胸壁再建術の適応とも考えられるが、局所のデブリドマンおよび肋骨・肋軟骨切除にて治療中である。

乳癌など、放射線治療後に長期生存が期待できる症例では、質の高い治療が望まれ、そのためには、治療後長期生存例のQOLの再評価が重要であると考えられる。

6) 乳癌とその転移リンパ節におけるチミダル酸合成酵素の発現と患者予後との関連について

京都大学 医学研究科消化器外科

河嶋 広, 山内 清明
八木 道夫, 松谷 泰男
植野 正也, 山岡 義生

京都大学医療技術短期大学部

稲本 俊

【目的】5-FU系製剤の作用標的酵素であるチミダル酸合成酵素(以下TS)のn(+)症例での乳癌腫瘍組織、並びにその転移リンパ節での発現を解析し、予後との関連を検討した。

【方法】抗ヒトTS抗体を用いて当科にて手術を施行し、術後5-FU系製剤の投与がなされた39歳から88歳までの女性50症例のパラフィン包埋標本に対し免疫染色を行った。TS発現の評価は高発現と低発現の2群に分け、TS発現と5年非再発生存率との関連を

Kaplan-Meier 法により解析し, Logrank 検定により有意差検定を行った.

【結果】5年非再発生存率において主病巣では TS 発現の2群間には有意差がなかったが, 転移リンパ節での低発現群は高発現群に比べ有意に良好であり ($p=0.004$), さらにリンパ節進行度との関連を見たところ $n1\beta$ 群以上26症例の各々で低発現群は高発現群に比べ有意に良好であった. ($p=0.018$)

【結論】転移リンパ節の TS 発現は, 予後決定因子として重要であると考えられた.

7) 乳腺疾患におけるテロメラーゼ活性と生物学的因子の検討

京都第一赤十字病院 外科

李 哲柱, 園田 寛道
岩本 在弘, 文野 誠久
新川 武史, 岡内 博
甲原 純二, 市川 大輔
岩田 譲司, 上島 康生
城野 晃一, 関 啓太郎
塩飽 保博, 濱島 高志
武藤 文隆, 栗岡 英明
岡 隆宏

京都府立医科大学 第二外科

吉村 了勇, 岡本 雅彦

愛生会山科病院 外科

安井 仁

殆ど全ての癌においてテロメラーゼ活性があると予測され, 癌のスクリーニングや治療など臨床応用が期待され, 悪性度との関連も興味深い. 今回我々は, 各種乳腺疾患におけるテロメラーゼ活性を測定し, 悪性度との関連を検討した.

【方法】TRAP Assay にて乳癌, 線維腺腫, 乳腺症におけるテロメラーゼ活性を測定しピーク面積による定量的解析を行い比較検討した. またフローサイトメトリを用い DNA の cell cycle phase を解析し, テロメラーゼとの関連について検討した.

【結果】テロメラーゼ活性の平均値は, 乳癌 73.1, 良性疾患 21.5 と有意に乳癌で高かった ($P=0.024$). DNA 量とは G0G1 期と負の相関, S 期と正の相関が認められた. 乳癌においては, 組織型間には差を認めなかった. 一方, 腫瘍径大, リンパ節転移陽性,

ER(-), PgR(-) の癌では有意差はないものの高い活性を示し悪性度と比例する可能性が示唆された.

8) US による乳癌 N 因子の術前診断

京都第二赤十字病院 外科

藤井 宏二, 竹中 温
上原 正弘, 斎坂 雄一
土橋 洋史, 森 毅
宮川 公治, 金 修一
松村 博臣, 藤田 益嗣
田中 宏樹, 宮田 圭悟
井川 理, 高橋 滋
泉 浩, 松繁 洋
徳田 一

US による乳癌の腋窩リンパ節転移の術前診断の可能性につき, 当施設での US 診断の成績を検討した.

【方法】術前に US で腋窩リンパ節 (Ax.) の有無を観察し得た83例につき, 組織学的なリンパ節転移の状況と比較した.

【結果】①US で Ax.(+) としたのは15例あり, うち14例 (93.3%) が $n(+)$ であった. その内訳は, $n1\alpha$ 3例, $n1\beta$ 3例, $n2$ 8例となり, $n2$ が半数を占めた. $n(-)$ となったのは1例 (6.7%) のみであった.

②US で Ax.(-) としたのは68例あり, 実際に $n0$ であったのは, 39例 (57.4%) にとどまった. 一方, $n(+)$ となったのは29例 (42.6%) に昇り, その内訳は, $n1\alpha$ 20例, $n1\beta$ 2例, $n2$ 7例となり, $n1\alpha$ 例の大半は術前 US で見落とされていた. ことに転移個数が1個にとどまった6例は, 全て Ax.(-) と診断されていた.

【まとめ】①US で AX.(+) の際, $n2$ が懸念された.

②AX.(-) としたうち約4割の症例で, リンパ節転移が認められた.

9) 乳房温存術断端陽性例の臨床病理学的検討

松下記念病院 外科

竹田 靖, 山根 哲郎
中島 晋, 当麻 敦史
菅沼 泰, 山口 正秀
岡野 晋治, 北井 祥二
中川 登, 上野 満久
安川 林良

松下記念病院 病理

建部 敦

1991年より1997年までの当科における乳癌手術症例262例中58例 (22.1%) に乳房温存術を行い、術後はほぼ全例に 50Gy 術後照射を加えた。また術中術後変更 (乳房切除術) 例は13例であった。これら71例における術中迅速断端、永久標本断端につき検討を加えたので報告する。術中迅速断端検索例は55例で断端陽性は23例 (41.8%) で断端陽性全例に追加切除を施行した。追加切除後の術中迅速断端陽性は14例で、そのうち13例に乳房切除術を行った。また術中迅速断端検索例55例中永久標本断端陽性は12例 (21.8%) で false positive 4 例, false negative 3 例であった。乳房温存術後永久標本断端陽性6例 (10.3%) には術後 10Gy boost 追加照射を行った。現在のところ残存乳房局所再発例はなく、再発例は3例で鎖骨上リンパ節を含めいずれも遠隔転移であった。

10) 乳腺腫瘍の質的診断に対する Dynamic MRI の時間信号曲線における数量的指標の確立に関する検討

済生会滋賀県病院 外科

加藤 誠, 中瀬 有遠
福田賢一郎, 増山 守
米山 千尋, 渡辺 信介

乳癌の Dynamic MRI における Time-intensity curve (以下 TIC) は、血管新生による血管抵抗の低下と腫瘍血管間の短絡の増大による血液滞留時間の延長に基づいて形成されるものと考えられる。循環動態を電気抵抗とコンデンサーを有する電気回路に近似的モデルを求めた微分方程式の解より、腫瘍部と正常部の造影直

後の信号強度の上昇率比は腫瘍血管抵抗の逆比にのみ依存することが数学的に示唆された。そこで、造影剤注入20秒後における TIC の線形近似曲線の微分係数を乳癌部分で信号強度の上昇率 G_t とし、正常部のそれを G_m とし、 G_t/G_m を算出し、病理学的診断と比較検討した。対象は、本院にて Dynamic MRI を施行しかつ病理学的診断を得た73例中、正常乳腺を対照としていた良性腫瘍13例と乳癌25例である。解析の結果、 $G_t/G_m=2$ を cut off 値した場合、有用な質的診断能を認めた。

11) Endoscopically assisted breast preserving operation の治療経験

済生会滋賀県病院 外科

中瀬 有遠, 加藤 誠
福田賢一郎, 増山 守
米山 千尋, 渡辺 信介

乳癌はほぼ性特異的悪性疾患であり、慎重な手術適応がなされれば、より整容性の高い治療法の選択は QOL 向上の見地からも正しい。われわれは、従来の手術法に比べ皮膚切開の距離の短縮と切開位置の自由度の向上を目指し、内視鏡補助下の wide excision と腋窩リンパ節郭清 (to level 2) を現在まで7例施行してきた。手術適応は単発で最大径 1.0 cm 以下、N0 症例でかつ Dynamic-MRI にて intraductal component の存在を認めず、疾患と治療内容の説明に十分な informed consent が本人と家族に得られた症例としている。また、術中迅速病理診断においては断端陰性を目指す。現時点では術後温存乳房への照射は原則として実施している。手術の簡便性や再現性などの問題も解決できたとの実感も得られ、術後の Cosmetology においても患者の満足度は本術式を採用するに十分に高いものであった。

12) 進行乳癌 (stage IIIb・IV) に対する 補助療法としての自己造血幹細胞 移植併用大量化学療法

京都府立医科大学 第二外科

○牛込 秀隆, 吉村 了勇

岡本 雅彦, 中嶋 啓雄

阪口 晃一

京都府立医科大学 第三内科

横田 昇平, 谷脇 雅史

【はじめに】当院での進行乳癌に対する補助療法としての造血幹細胞移植併用大量化学療法の成績について報告する。

【対象】乳癌手術時に腋窩リンパ節転移10個以上の予後不良3例。年齢; 45~62歳。

【方法】導入化学療法; 自末梢血幹細胞は VP-16 500 mg/m²×3days 後, G-CSF 100 µg/day×5days 施行して採取。大量化学療法は CAF 4 コース施行後, CPM 2000 mg/m²×3days, Thio TEPA 200 mg/m²×3days で行った。また, PBSCT 中の微小癌病変は, PT-PCR 法を用いて CK 19 及び 20 mRNA を検索した。

【結果】3 例共 1 コースから 3 コース (平均 2 コース) の CAF 療法を行った後, VP-16+G-CSF で移植充分量の末梢血幹細胞 (CD 34: 1×10⁶/kg 以上) が採取できた。PBSCT 中の CK 19 および 20 はすべて陰性であった。大量化学療法後の骨髓機能回復は好中球 500 以上に 9 日 (7~11 日), 血小板 50000 以上に 12 日 (11~15 日) と迅速であり, 重篤な非血液毒性は認められなかった。PBSCT 治療後 6 ヶ月~11 ヶ月と短期であるが再発は認めていない。

【考察】乳癌症例において VP-16 単独投与に G-CSF を併用する動員法によって移植充分量の末梢血幹細胞採取が可能であり, 大量化学療法は安全に実施可能であった。今後, 従来の化学療法単独と大量化学療法の臨床効果の比較を含め, 乳癌治療における大量化学療法の意義を確立したい。

13) 乳癌癌性胸水に対する OK-432 前投 与併用養子免疫療法—14年84例の長 期成績

洛陽病院

菅 典道

癌性胸水に対し OK-432 投与ののち, 培養した胸水中 リンパ球を胸腔に移入する免疫療法の有用性は京滋乳癌研第7次研究で示されたが, 今回その後の治療例と観察期間を加え成績を示す。

【症例および方法】1984-1998の期間に同意を得て本治療を施行した細胞診陽性胸水を有する26-76才女性84例。OK-432投与前後の胸水より単核球豊富な分画をT細胞増殖因子にて9-13日培養し移入。【結果】胸水治療効果は消失54・減少19・無効11例にて奏効率87%, 細胞診陰性化率は96%であった。全例の50%生存期間 (MST) は9か月, 5年生存率18%と限界があったが生存期間は併発転移巣の影響が強く, 有意に予後不良の肝転移・対側胸水・癌性リンパ管症型肺転移併発例を除外した54例ではMST 23か月, 5年生存率28%であり, 5年経過例46例中10例が5年生存 (3例が10年生存) した。

【考案】本免疫療法はいわゆる「標準的治療 (胸腔ドレナージと薬物注入による胸膜癒着術)」と対比させての治療選択の対象とすべきである。

14) 両側炎症性乳癌の一例

天理よろづ相談所病院 腹部一般外科

芳林 浩史, 藤川 貴久

西村 理, 前田 浩晶

松井 康輔, 浅生 義人

長谷川 傑, 加藤 恭郎

高折 恭一, 吉村 玄浩

西川 俊邦, 中村 義徳

松末 智

症例は46歳女性。生来健康。平成10年3月左腋窩に違和感を自覚し本院外来受診した。理学的検査で両乳房に腫瘤は触れず, マンモグラフィー, 乳腺超音波検査でも腫瘤は指摘できず経過観察となった。同年5月末より左乳房の浮腫, 硬化と右乳房の浮腫を生じ外来にて再度の各種検査施行するも異常指摘できず。11月

中旬頃より両側皮膚の発赤、硬化、浮腫が著明なため、皮膚生検を施行。その結果両側乳房から未分化腺癌が検出され、両側炎症性乳癌と診断した。12月初旬より CAF 療法による化学療法開始。両側乳房の発赤、硬化、浮腫は軽快した。3クール目後に放射線療法を施行。5クール目の皮膚生検では悪性所見は認められず。現在6クール目施行中である。両側炎症性乳癌につき文献的考察を加え報告する。

15) Herceptin® (Trastuzumab) の使用経験

市立福知山市民病院 外科

川上 定男, 樋口 濃史

大垣 雅晴, 小山 拓史

高階謙一郎, 藤田 佳宏

Herceptin® (Trastuzumab) は抗 HER2 モノクローナル抗体で HER2 陽性再発乳癌に対し抗癌剤との併用によりその作用を増強するといわれる。98年10月に FDA により認可されたが、本邦では未だ臨床使用認可はおいていない。今回われわれは Herceptin を使用する機会を得たので報告する。

患者は56歳、女性。96年1月左乳癌の診断にて非定型乳房切断術（児玉法）施行。t2 n1a M0 stageII pap.tub. ER(-) PgR(-)。術後 UFT, TAM を内服していたが、97年7月肝 S2, S6 及び両側肺に転移再発を認めた。その後 DMpC 療法 (+EPI), CMF 療法等を行うも肝転移巣の増大を認めた。98年8月肝動注療法 (EPI, 5Fu + CBDCA) を開始したが9月左鎖骨上窩リンパ節転移を認め左頸部リンパ節郭清を行った。(転移リンパ節 24/25, 免疫染色にて c-erb-B2 陽性)。さらに両鎖骨上窩及び縦隔に Lineac 50 Gy の照射を追加した。11月肝転移病巣の急速な進展をみとめ右季肋部痛も出現したため入院。肝転移巣は肝右葉の大部分を占め、右肋骨弓下に約 7 cm 触知した (CEA709, LDH2456)。

Taxotere の投与を行うこととしたが家族の希望により個人輸入された Herceptin も併用することとなった。MPA (800 mg/day) は継続投与とし、11.19 より Herceptin (初回のみ 220 mg, 110 mg/W), 11.25 より Taxotere (80 mg/3W) の投与を開始した。その後徐々に肝転移巣の縮小みとめ PR と判定した。CEA は 24.3 (99年.2月) にまで低下したのち漸増傾向にある

が Taxotere を増量しつつ現在治療続行中である。

副作用は Taxotere によるものと考えられる白血球減少 (grade3), 脱毛, 手指のしびれ, 筋肉痛, 倦怠感等のほか Herceptin によると思われる尋麻疹様の発疹を認めたが比較的軽度であった。

特別講演

乳癌における抗癌剤感受性試験の現状と展望

和歌山医大 第一外科

谷野 裕一

Dept. Pharmacol.,

School of Medicine, Univ. Maryland

研究室から臨床に導入されたERは、内分泌療法の感受性試験として今や全例で測定され、有効例の選択はもとより不必要な治療を回避するという医療経済上重要な検査となっている。

一方、当科の研究結果から、Histoculture Drug Response Assay (HDRA) の治療効果予測は、ER の TAM の効果予測と同等以上であり、HDRA による治療効果予測は、薬価・副作用の負担の大きい化療の採否に有用であると考えられる。実際、米国の保険機構は化療における感受性試験の有用性を認め、数年前から保険適用としている。また本年の ASCO では、治療効果予測を目的とした HER2/neu などの分子生物学的マーカーの発表が多数みられ、個別化は外科治療にとまらず、化療の分野においても今後ますます進むものと考えられる。

本研究会では、これまでに得られた抗癌剤感受性試験の成果と分子生物学的手法を含めた感受性試験の今後の展望について述べたい。