

両側乳癌症例の検討

市立室蘭総合病院 外科

渋谷 均 佐々木 賢 一

齋藤 慶太 奥谷 浩 一

内山 素伸 宇野 智 子

市立室蘭総合病院 臨床検査科

今 信一郎 小西 康 宏

札幌里塚病院 外科

西田 陸 夫

要 旨

1975 年から 2013 年までに当院外科で取り扱った原発性乳癌は 785 例で、このうち原発性両側乳癌は 17 例 (2.2%) であった。このうち同時性両側乳癌は 6 例 (0.8%)、異時性両側乳癌は 11 例 (1.4%) であった。発症時平均年齢は同時性 72.7 歳で異時性第一癌 48.8 歳との間に有意差を認めた。異時性第一と第二の間隔は 11.1 年で 63.3% の癌は 10 年以内に発症していた。腫瘍占居部位は同時性、異時性とも外上、内上に多く、mirror image は 46.6% であった。組織型では同時性、異時性とも浸潤性乳管癌が多くを占め、亜型では乳頭腺癌が多い傾向であった。ホルモンレセプターの一致率は同時性で ER(+) 50.0%、異時性で 28.6%、PgR(+) は同時性で 33.3%、異時性で 14.3% であった。病期では同時性、異時性いずれも II 期までの症例が多くを占めた。術式では同時性で非定型乳房切断術の占める比率が多く、第一癌で 83.3%、第二癌で 50.0% であった。一方、2000 年以降の症例が多かった異時性例では乳房温存術式が徐々に増加し、第一癌、第二癌いずれも 45.5% であった。転帰は脳転移で亡くなった同時性の 1 例、老衰死 2 例、異時性で多発性骨転移で死亡した 1 例を除き他の症例は生存中である。

キーワード

乳癌、両側乳癌、同時性、異時性

緒 言

近年、乳癌検診の普及、画像診断の進歩による早期発見例の増加、補助療法による術後生存率の向上により、両側乳癌症例を経験する機会が増加してきた。今回、我々はこれまでに当科で経験した原発性両側乳癌症例について臨床病理学的検討を行ったので若干の文献的考察を加え報告する。

対象・方法

1975～2013 年までに経験した乳癌手術症例 785 例のうち、両側乳癌 17 例 (2.2%) を対象とした。この 17 例中、同時性乳癌は 6 例 (0.8%)、異時性乳癌は 11 例 (1.4%) であった (表 1)。これらについて発症時年齢、腫瘍占居部位、組織型、ホルモンレセプター、病期、術式、予後について検討した。両側乳癌の診断は左右で明らかに組織型が異なるもの、あるいは左右いずれの癌巣

にも intraductal cancer 部分を認めるものとした¹⁾。同時性乳癌の定義は対側乳癌の診断が 1 年以内の症例とし、また左右の病変のうち病期が進行した方を第一癌とした。異時性乳癌の定義は第一癌と第二癌の診断が 1 年以上経過した症例とした²⁾。

臨床病理学的事項は乳癌取扱い規約第 17 版³⁾に基づき記載した。また統計学的解析は t 検定、 χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

表 1 対象

乳癌症例	785例
原発性両側乳癌症例	17(2.2%)
同時性	6(0.8%)
異時性	11(1.4%)

表2 発症時年齢

同時性両側乳癌	72.7歳	}*
異時性第一癌	48.8歳	
異時性第二癌	59.9歳	

P<0.05 (t検定)

表3 異時性第一癌と第二癌の間隔

平均11年1ヵ月(1年4ヵ月～22年6ヵ月)	
1～2年	1
2～5年	3
5～10年	3
10～15年	1
15～20年	1
20年以上	2

結 果

1. 発症時年齢

同時性乳癌の発症年齢は平均 72.7 歳 (61～85 歳)、異時性第一癌では 48.8 歳 (32～76 歳)、異時性第二癌では 59.9 歳 (37～89 歳) であった。異時性第一癌は同時性癌に比較して有意に若年であったが、異時性第二癌では有意差を認めなかった (表 2)。

2. 異時性第一癌と第二癌の間隔

異時性第一癌と第二癌の間隔は 1 年 4 カ月から 22 年 6 カ月までで平均 11 年 1 カ月であった。このうち 10 年以内の発症は 7 例 (63.6%) であった (表 3)。

3. 腫瘍占居部位

同時性では 1 例を除く他の病変は外上、内上に発症しており、特に同時性第一癌では外上が 66.6% を占めた。異時性第一癌も外上、内上に多かったが、異時性第二癌では一定した傾向は見られなかった。対側病変も同領域にある、いわゆる mirror image は不明 2 例を除く 15 例中 7 例 (46.6%) に認められ、同時性では C 領域 2 例、A 領域 1 例の計 3 例に、また異時性では C 領域 1 例、A 領域 2 例、D 領域 1 例の計 4 例であった (表 4)。

4. 組織型

同時性では粘液癌の 1 例を除く、11 病変は全て浸潤性乳管癌の通常型であり、第一癌、第二癌とも組織型で

は乳頭腺管癌が 50% を占めた。異時性も同時性と同様に浸潤性乳管癌が多く組織型では乳頭腺管癌が 54.5% を占めたが、特殊型も 5 例認めた。組織型の一致率は不明 1 例を除く 16 例中 7 例 (43.8%) で同時性では乳頭腺管癌 2 例 (33.3%)、異時性では乳頭腺管癌 4 例と髄様癌 1 例の計 5 例 (50.0%) であった。また同時性、異時性で非浸潤癌を認めなかった (表 5)。

5. ホルモンレセプター

ホルモンレセプターは異時性で古い症例では未検査のものがあり分母が異なるが、同時性第一癌の estrogen receptor (ER)、progesterone receptor (PgR) 陽性率；ER/PgR は 50.0%/50.0%、第二癌で 66.6%/50.0%、異時性第一癌で 42.9%/42.9%、第二癌で 63.6%/20.0% であった。ホルモンレセプター一致率は ER 陽性例では同時性で 50.0%、異時性で 28.6%、PgR 陽性例では同時性で 33.3%、異時性で 14.3% であり、同時性で ER、PgR 陽性例の一致率が高い傾向であったが有意差は認めなかった (表 6)。

6. 病 期

同時性第一癌では II 期までの症例が 4 例 (66.6%)、第二癌では 6 例全例、また異時性第一癌も全例 II 期まで、第二癌で 9 例 (81.8%) であり、同時性、異時性とも II

表4 腫瘍占居部位

	同時性第一	同時性第二	異時性第一	異時性第二
C (外上)	4/6(66.6%)	3/6(50.0%)	5/11(45.5%)	1/11(9.1%)
A (内上)	1/6(16.6%)	3/6(50.0%)	2/11(18.2%)	3/11(27.3%)
D (外下)		0	1/11(9.1%)	3/11(27.3%)
B (内下)	0	0	0	2/11(18.2%)
E (中央)	1/6(16.6%)	0	1/11(9.1%)	2/11(18.2%)
不明	0	0	2/11(18.2%)	0

表5 組織型

	同時性第一	同時性第二	異時性第一	異時性第二
乳頭腺管癌	3/6(50.0%)	3/6(50.0%)	6/11(54.5%)	6/11(54.5%)
充実腺管癌	1/6(16.6%)	0	0	2/11(18.2%)
硬癌	1/6(16.6%)	3/6(50.0%)	1/11(9.1%)	1/11(9.1%)
粘液癌	1/6(16.6%)	0	1/11(9.1%)	1/11(9.1%)
アポクリン腺癌	0	0	1/11(9.1%)	0
髓様癌	0	0	1/11(9.1%)	1/11(9.1%)
不明	0	0	1/11(9.1%)	0

表6 ホルモンレセプター

	同時性第一	同時性第二	異時性第一	異時性第二
ER(+)	3/6(50.0%)	4/6(66.6%)	3/7(42.9%)	7/11(63.6%)
PgR(+)	3/6(50.0%)	3/6(50.0%)	3/7(42.9%)	2/10(20.0%)

期までの症例が多くを占めた。同時性、異時性における病期の差は認めなかった（表7）。

7. 手術術式

同時性では非定型乳房切断術が多く施行されており、第一癌で5例（83.3%）、第二癌で3例（50.0%）であった。異時性も非定型乳房切断術の頻度が高く第一癌で4例（36.3%）、第二癌で6例（54.5%）に施行された。乳房温存術は同時性第一癌では施行されず、第二癌で3例（50.0%）に施行された。一方、異時性では第一癌で5例（45.5%）、第二癌で5例（45.5%）に乳房温存術が施行された（表8）。

8. 転 帰

同時性の6名では脳転移で1例、老衰で2例死亡しており、他の3名は生存中、また異時性の11例では骨転移で1例死亡、他の10例は生存中である。

考 察

原発性両側乳癌の発生頻度はおおよそ2.2%～8.0%と報告されている^{1,4,5,6,7,8,9,10}。第54回乳癌研究会の集計¹⁰ではその頻度は2.8%であり、同時性と異時性の比率は1：2.3であった。また霞¹⁾の報告では両側乳癌の頻度は3.3%、同時性と異時性の比率は1：2.3であった。自験例における両側乳癌の頻度は2.2%と上記の報告とほぼ同様の傾向であったが、同時性と異時性の比率

表7 病期

	同時性第一	同時性第二	異時性第一	異時性第二
I	1/6(16.6%)	5/6(83.3%)	6/11(54.5%)	4/11(36.4%)
IIA	0	1/6(16.6%)	4/11(36.4%)	4/11(36.4%)
IIB	3/6(50.0%)	0	1/11(9.1%)	1/11(9.1%)
IIIA	1/6(16.6%)	0	0	0
IIIB	1/6(16.6%)	0	0	1/11(9.1%)
IIIC	0	0	0	0
IV	0	0	0	1/11(9.1%)

表 8 手術術式

	同時性第一	同時性第二	異時性第一	異時性第二
非定型乳切	5/6(83.3%)	3/6(50.0%)	4/11(36.3%)	6/11(54.5%)
定型乳切	0	0	2/11(18.2%)	0
単乳切	1/6(16.6%)	0	0	0
乳房温存	0	3/6(50.0%)	5/11(45.5%)	5/11(45.5%)

は 1:1.8 で、異時性の比率は若干低率であった。

診断時の年齢は多くの施設で異時性第一のほうが同時性より発症年齢が若いと報告しており^{2,5,11,12)}、自験例でも同時性に比較して異時性第一は有意に若年であった。異時性第一と第二までの発症期間の平均は 4.4 年から 11 年と報告され^{2,5,11,12)}、自験例も 11.1 年であった。異時性第二癌の 10 年以内に発症する頻度について石賀ら⁴⁾は 84%と報告しており、自験例では 63.6%であったが中には 20 年以上経過してから発症した症例が 2 例あった。乳癌のフォロー期間はおおよそ 10 年とされているが、当科では 10 年後も年 1 度の受診をすすめており、長期的なフォローの取り組みが必要と思われる。術後の経過観察の modality としてはマンモグラフィ（以下 MMG）、超音波検査（以下 US）があるが、池田ら⁹⁾は異時性乳癌の全例を US で検出し、また MMG は 92%の検出能であったと報告し、US の有用性を指摘している。当科でも MMG と US を併用し術後の経過観察を行っている。

腫瘍占居部位は外上、内上に多いと報告されている^{13,14)}。また河合ら¹⁴⁾は mirror image は 40.6%で外上の組み合わせがもっとも多かったと報告している。自験例も同様の傾向で mirror image は 46.6%であった。

両側乳癌の組織型では比較的非浸潤性乳管癌が多い^{12,15)}、小葉癌が多い¹⁶⁾などの報告があるが、霞¹⁾、第 54 回乳癌研究会集計¹⁰⁾によると特別な傾向はないとしている。自験例では通常の乳癌と同様浸潤性乳管癌が多く、そのなかでも乳頭腺管癌が多くを占めた。また同時性に比べて異時性では特殊型の頻度が若干多い傾向であった。両側乳癌の組織型の一致率については同時性で 33~75%、異時性で 17~46.7%で^{5,11,16)}異時性のほうが一致率が低いとされている。自験例では同時性で 33.3%、異時性で 50.0%と異時性で一致率が高い傾向であった。一般的に異時性で一致率が低い原因として平原ら¹¹⁾は異時性ではホルモン環境の変化、第一癌術後の化学、内分泌療法などの影響が関与している可能性を指摘している。

ホルモンレセプターの一貫率は一般に異時性で低いと

報告されている^{11,17)}。ホルモンレセプターの一貫率は同時性で ER(+)38~100%、PgR(+)16.7~75%、異時性で ER(+)64~100%、PgR(+)9.1~88.9%と報告されている^{5,11,12,16,17)}。自験例では同時性で ER(+)50.0%、PgR(+)33.3%、異時性で ER(+)28.6%、PgR(+)14.3%と諸家の報告同様異時性で低い傾向であった。異時性で一致率が低い理由として第一癌が ER(+)であった場合の内分泌療法による影響が考えられている^{11,17)}。

病期は第 54 回乳癌研究会集計によると、II 期までの症例が多いが、その頻度は同時性第一で 67.9%、第二で 74.7%、異時性第一で 79.7%、第二で 82.9%であり、同時性のほうが II 期までの症例が少ない傾向であった。しかし、最近の報告では病期に差はないとするもの^{11,16)}、同時性のほうが進んだものが多い¹³⁾、むしろ同時性のほうが早期のものが多い^{7,12)}など見解は一致していない。自験例でも II 期までの症例が多い結果であったが同時性、異時性の比較では有意差を認めなかった。

手術術式では同時性では 1990 年代の症例が多いことから非定型乳房切断術が多く施行されていた。一方、異時性は 2000 年以降の症例が多く、異時性第一、第二とも乳房温存術の頻度が高い傾向であった。

両側乳癌の予後については同時性と異時性で差がない⁶⁾、同時性の予後が良好¹²⁾、異時性の予後が良好^{2,13,16)}など、一定の見解が得られていない。第 54 回乳癌研究会集計では同時性の 5 年生存率は 61.6%、異時性 50.0%であり、同時性の予後は一側性乳癌 62.0%と同等だった報告している。自験例では症例数が少ないため、同時性と異時性で生存率の比較をすることはできないが、おおむね同時性、異時性とも予後は良好と思われた。

治療は通常の乳癌に対する治療法に準じ、症例に応じて放射線、化学、内分泌療法を行っている。術式では症例によって両側の乳房切除が必要な場合もあるが、できるだけ乳房温存術を行うよう心がけている。乳房温存例は術後放射線治療の適応となるが、当科では 80 歳以上の高齢者に対しては放射線照射の合併症などを考慮して放射線治療は行ってこなかった。その結果、乳房温存術を

施行した同時性第二の3例のうち2例、異時性第一の5例のうち1例は術後放射線治療を施行しなかった。これらの3症例はいずれも stage I であった。高齢者に対する放射線治療について Hughes ら¹⁸⁾は70歳以上の早期乳癌患者(ER 陽性、リンパ節転移なし、腫瘍径2 cm 以下)では放射線治療を省略してホルモン療法を行っても生存率、遠隔転移の発生率に差はなかったと報告し、高齢者では放射線治療の省略は理にかなった治療の選択肢だと述べている。しかし、最近では身体年齢が若い患者が急増しており、高齢者といえども体力的に問題がないと判断される症例で放射線治療が必要とされる場合はこの限りではないと考えている。

結 語

両側乳癌は増加傾向にあり、乳癌診療に際しては常に念頭におく必要がある。特に術後の経過観察においてはMMG や US などの画像診断を駆使することで非触知例を検出することが可能であり、早期発見を目指すことが重要である。また10年を超えてから発症することもあるので長期にわたる経過観察が必要である。

文 献

- 1) 霞富士雄：両側乳癌．日外会誌 86: 266-279, 1985.
- 2) 池谷哲郎，池田克実，西口幸雄，福島裕子，井上健，小川佳成：両側乳癌症例の臨床病理学的検討．日臨外会誌 73: 1869-1874, 2012.
- 3) 日本乳癌学会編：乳癌取り扱い規約．第17版．金原出版，東京，2012.
- 4) 石賀信史，村上茂樹，庄 達夫，石原清宏，酒井邦彦，岩藤真治，山本泰久：両側乳癌の検討．乳癌の臨 6: 523-526, 1991.
- 5) 境 雄大，小倉雄太，兒玉博之，若山文規，成田淳一，福田幾夫：両側乳癌症例の臨床病理学的検討．外科 72: 757-761, 2010.
- 6) 東 美和，倉田 悟，宮本俊吾，金田好和，須藤隆一郎，善甫宣哉，中安 清：両側乳癌手術症例の臨床および病理組織学的検討．山口医 57: 197-202, 2008.
- 7) 荻野信夫，中尾量保，藤田修弘，前田克昭，濱路政靖，仲原正明，西田俊朗，宮崎 知，長谷川順一，米田光宏，数尾 展，辻本正彦：両側乳癌の検討．大坂警察病医誌 16: 37-40, 1992.
- 8) 光山昌珠，井眞二，岩下俊光，井原隆昭，勝本富士夫，坂田正毅，黒川喜勝，玉江景好，安部隆二，中村義彦，豊島里志：両側乳癌の High risk 群と診断法の検討．乳癌の臨 6: 526-527, 1991.
- 9) 池田由美枝，小野 稔，光山昌珠，豊島里志：両側乳癌発見契機としての超音波検査の有用性．日乳癌検診会誌 7: 287-292, 1998.
- 10) 乳癌研究会：両側乳癌 アンケートのまとめ．日癌治療会誌 27: 99-110, 1992.
- 11) 平原典幸，板倉正幸，稲尾瞳子，川畑康成，西健，久長恒洋，大森治樹，矢野誠司，田中恒夫，丸山理留敬：当科における両側乳癌症例の検討．乳癌の臨 22: 291-296, 2007.
- 12) 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：原発性両側乳癌症例の臨牀的検討．日臨外会誌 61: 11-16, 2000.
- 13) 高橋章弘，今村公一，奥田純一，武藤俊治，三井照夫，芹沢一喜，千葉成宏，中沢美知雄：原発性両側乳癌の臨牀的検討．山梨中病年報 25: 26-29, 1998.
- 14) 河合朋昭，青木剛太，菊地弘展，田口和典，高橋弘昌，佐々木文章，藤堂 省：原発性両側乳癌の検討．北海道外科誌 43: 164-167, 1998.
- 15) 日馬幹弘，海瀬博史，佐藤 泰，小柳泰久，木村幸三郎，海老原善郎，松永忠東，萩原 勤：両側乳癌症例の検討．乳癌の臨 6: 529-531, 1991.
- 16) 佐古田洋子，河野範男，寒原芳浩，石川羊男，指方輝正：当院における両側原発性乳癌の検討．日臨外医会誌 54: 1439-1444, 1993.
- 17) 高塚雄一，津村 勲，河原 勉，弥生恵司，芝 英一，野口眞三郎，稲治英生，小山博記：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) Hughes KS, Schnaper LA, Cirincione C, Berry DA, McCormick B, Muss HB, Shank B, Hudis C, Winer EP, Smith BL, CALGB, ECOG, RTOG: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 or older with early breast cancer. J Clin Oncol 28: 69s, 2010.