

原 著

乳癌の予後因子に関する臨床病理学的検討 —特に脈管内侵入所見と細胞異型性との関連について—

東京女子医科大学 第二外科学教室 (主任：織畑秀夫教授)

加 藤 孝 男

(受付 昭和61年9月20日)

A Clinicopathological Study on Prognostic Factors for Breast Cancer —With Reference to Blood Vessel Invasion and Cellular Grade—

Takao KATO

Department of Surgery (Director: Prof. Hideo ORIHATA)
Tokyo Women's Medical College

Blood vessel invasion and cellular grade were examined as prognostic factors in 139 breast cancer patients. V-factor (venous invasion) was positive in 20.1%, and 5-year-survival rate in v-positive cases was 42.9%. Ly-factor (lymphatic invasion) was negative in 15.8%, and ly-positive was associated with unfavorable prognosis. Ly-positive, v-positive or ly-positive, the presence of lymph node metastasis (n-factor) was more significant than ly-factor alone as an indicator of prognosis. In the examination of cancer infiltration by staining of small vessels with Factor VIII-related antigen, no significant finding was obtained. Though there was significant difference in prognosis that corresponded to difference in the degree of cellular grade prognosis was not correlated with INF (Infiltrative growth), v-factor, ly-factor and n-factor.

The above findings suggest that not a single factor but all the factors evaluated as positive should be considered from a general viewpoint for prognostic assessment of breast cancer.

目 次

緒言

材料および研究方法

結果

1. TNM 分類, Tnm 分類と 5 年生存率
2. 組織型と 5 年生存率
3. INF と 5 年生存率
4. 癌の波及程度および腺腔形成と 5 年生存率
5. リンパ球浸潤および間質量と 5 年生存率
6. v 因子と 5 年生存率
7. ly 因子と 5 年生存率
8. ly 因子と v 因子と 5 年生存率
9. ly 因子と n 因子と 5 年生存率
10. F VIII 因子と 5 年生存率
11. 細胞異型度と 5 年生存率
12. 細胞異型度と他因子との相関

考察

結語

文献

緒 言

乳癌の手術後成績については、既に多くの報告がある^{1)~3)}。その生物学的悪性度を特徴づける予後因子としては年齢、閉経の有無、組織型、TNM 分類⁴⁾、Tnm 分類⁵⁾、癌の波及程度、癌の浸潤度 (INF)、核異型性などが取り上げられている^{1)4)~10)}。その中で予後を推測する因子として大きな影響をもつものは、組織型、TNM 分類であると一般に理解されている⁶⁾⁷⁾¹¹⁾。しかしこれらの所見は乳癌手術時における癌の大きさ、組織型、リンパ節および遠隔転移の状態などの静的状態、すなわち進行度を示すものにすぎない。そして、そ

れはそれぞれの症例における予後の推定に対して大まかな指標とはなるが、術後転移の可能性を知る手掛かりとしては有用性が少ないように思われ、早期乳癌の遠隔転移臓器への転移の機序を解明したとはいえない。

1964年 S.G. Sommer ら¹²⁾は腫瘍細胞の脈管内侵入所見が血行性転移に密接な関係があり、予後不良の指標となることを指摘した。その後藤森¹³⁾、Sampat¹⁴⁾も同様の意見を述べている。これに対して、Kister¹⁵⁾、Rosen ら¹⁶⁾は、コロンビア分類の Stage A や TNM 分類の Stage I ($T_1N_0M_0$) の場合には、リンパ節転移の有無は脈管内侵入所見よりも有意であると報告している。さらに、最近では電子顕微鏡を用いた脈管内侵入の研究も報告されている¹⁷⁾。

著者は以上の問題をより子細に検討するために、脈管内侵入所見をリンパ管、静脈および毛細血管・細動静脈に分けて検討してみた。また細胞悪性度の指標として、Black ら¹⁸⁾の核異型度の分類を参考にしながら、細胞異型度を3段階に分け、組織学的検討を行ない、この両者の組織所見と他の臨床病理学的事項との関連性および予後との関係についての検討を行なった。

材料および研究方法

1971年から1981年までの11年間に東京女子医科大学第二外科学教室において手術をした原発乳癌375例のうち、追跡調査で消息が判明しており、しかも腫瘍およびリンパ節などの標本が良好な状態で保存されている139例を研究の対象とした。各症例の年齢および腫瘍占居部位は図1、2に示すごとくであり40歳台にもっとも多く、40~50歳台で全体の65%を占めていた。また、各症例をTNM分類およびTnm分類にしたがってそれぞれの病期進行度を調べた結果を表1に示した。いずれの分類でも今回の検索対象となった症例は、Stage I, II のものがそれぞれ67.0%、71.9%と過半数を占めリンパ節転移陰性例は139例中72例(51.8%)であった。139例の手術々式は表2に示した。定型的乳房切断術が99例(71.2%)、拡大根治手術30例(21.6%)であり、両者で129例(92.8%)を占めた。非定型的乳房切断術は10例(7.2%)にすぎなかった。

摘出した乳腺は、腫瘍組織を含めて平均4~5カ所から切り出し、型のごとく固定、脱脂後パラフィン包埋ブロックを作製し、おのおの4~4.5 μ の切片を作製した。ヘマトキシリン・エオジン染

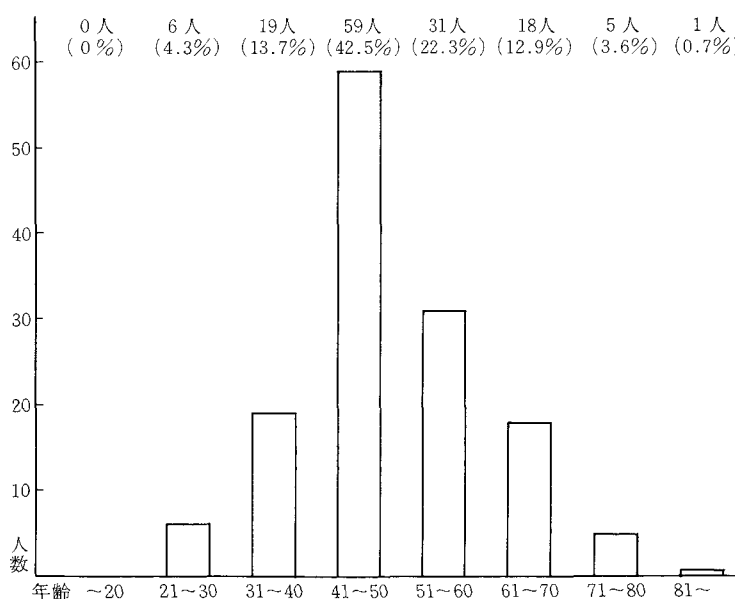


図1 年齢分布

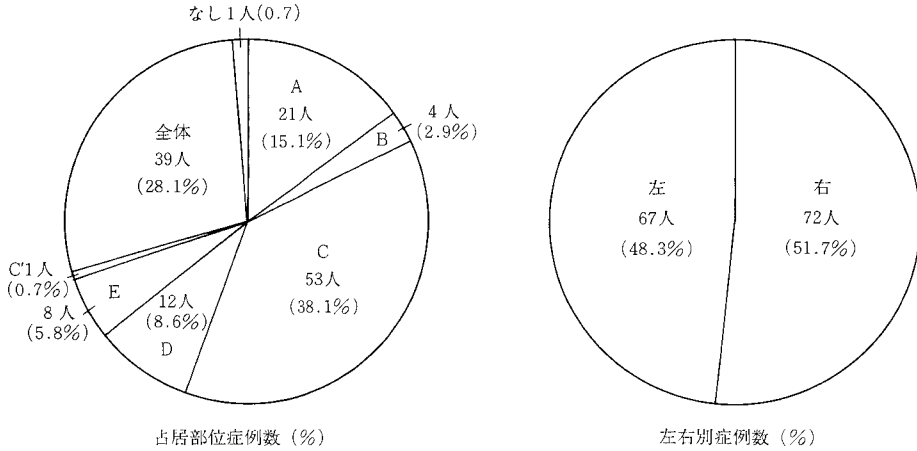


図2 腫瘍の占居部位

表1 病期分類

TNM分類		Tnm分類	
進行度	症例数 (%)	進行度	症例数 (%)
Tis	2 (1.3)		
I	49 (35.3)	I	73 (52.5)
II	44 (31.7)	II	27 (19.4)
IIIa	18 (13.0)	III	15 (10.8)
IIIb	22 (15.8)	IV	24 (17.3)
IV	4 (2.9)		
計	139	計	139

表2 手術々式

術式	症例数 (%)
定型手術	99 (71.2)
拡大手術	30 (21.6)
非定型手術	10 (7.2)
計	139

色, Elastica van Gieson 染色を施行し鏡検した。また, 後述する症例についてはPAP (peroxidase-antiperoxidase) 法を用いて第VIII因子関連抗原の染色を行なった。

病理組織学的所見は, 乳癌取り扱い規約⁵⁾に準ずる組織所見の他, 細胞異型度については, 表3のごとく分類しそれぞれの所見を点数で表わした。各所見の総和が0点から4点までをCG I, 5点から9点までをCG II, 10点から13点までをCG IIIとし, 3段階に分類した。それぞれの代表的組織像は, 写真1~3に示すごとくである。

また, 他の病理組織学的因子として, 腫瘍の腺

表3 細胞異型度分類

点数	0点	1点	2点	3点
所見				
核クロマチン	繊細	不規則で凝集	粗く凝集	
核の形	均一	比較的均一	異型性が目立つ	異型性を示す核が大部分
核小体	ほとんど目立たない	やや目立つ	目立つものが散在する	大きく多数認める
核分裂像	きわめてまれ	少ない	中等度	多い
N/C比	正常	中等度	大	

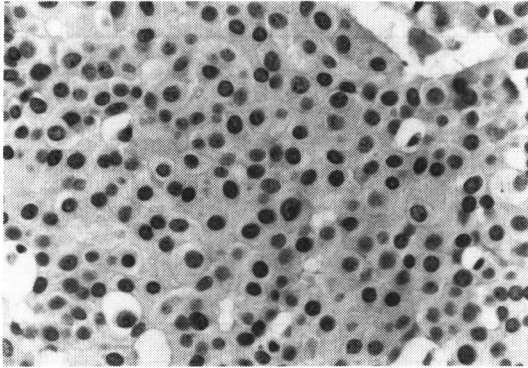


写真1 CG I (本文参照)
ヘマトキシリン・エオジン染色, ×600

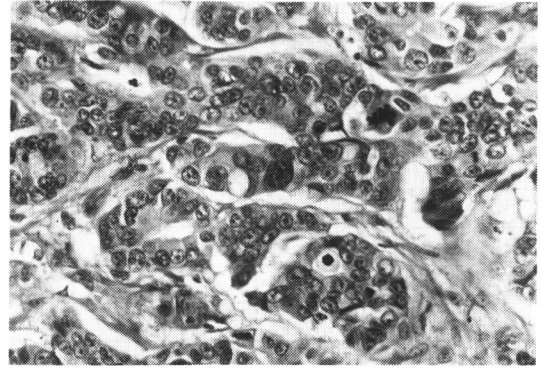


写真3 CG III (本文参照)
ヘマトキシリン・エオジン染色, ×600

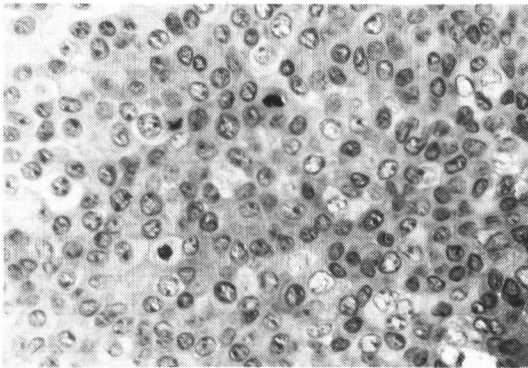


写真2 CG II (本文参照)
ヘマトキシリン・エオジン染色, ×600

腔形成傾向(以下「腺腔形成」と略す), 腫瘍組織周囲のリンパ球浸潤(以下「リンパ球浸潤」と略す), 腫瘍実質と間質の量比(以下「間質量」と略す)は, 表4のごとく分類した。なお, 癌組織の波及程度は, 乳癌取り扱い規約⁵⁾に, INF, ly 因子およびv 因子は胃癌取り扱い規約¹⁹⁾に準じた。

さらに波及程度が f 以上, ly 因子が ly₂あるい

は ly₃の69例について, 第VIII因子関連抗原による酵素抗体法(Dako社 Papkit)を用いて腫瘍組織における毛細血管や細動静脈の脈管内侵入所見を検討した。

予後の判定を, 5年生存率(以下「5生率」と略す)で検討し, その算出方法は, 手術後5年以上生存例数/手術後5年以上経過した全症例数×100で表現した。なお, 直接死因が乳癌以外の悪性腫瘍あるいは他の重篤な原発性疾患によるものは含まれていない。

結 果

1. TNM 分類, Tnm 分類と 5 生率 (表5)

TNM 分類と 5 生率の関係では, Tisは100%(2/2)だが, Stage Iは93.9%(46/49), II 81.8%(36/44), IIIa 38.9%(7/18), IIIb 36.4%(8/22), IVは0%(0/4)で, Stageが高くなるほど5生率は低下した($\chi^2=11.076$, $p<0.002$)。

Tnm 分類では, Stage Iが半数以上を占めた。5生率はTNM分類と同様の傾向を示し, TNM

表4 腺腔形成, リンパ球浸潤及び間質量の分類

因子 \ 程度	軽 度	中 等 度	高 度
腺腔形成	全く見られないか腫瘍全体の20%以下	腫瘍全体の20~50%を占めるとき	50%以上を占めるとき
リンパ球浸潤	散在している程度	軽度と高度の間	高度の浸潤をしているとき
間質量	間質が全体の20%以下	間質が全体の20~80%を占めるとき	80%以上を占めるとき

表5 TNM分類, Tnm分類と5生率

TNM	症例数	5生者(人)	5生率	Tnm	症例数	5生者(人)	5生率
Tis	2	2	100%				
I	49	46	93.9	I	73	66	90.4%
II	44	36	81.8	II	27	22	81.4
IIIa	18	7	38.9	III	15	5	33.3
IIIb	22	8	36.4	IV	24	6	25.0
IV	4	0	0				
計	139	99	71.2	計	139	99	71.2

表6 組織型と5生率

組織型	症例(%)	5生者(人)	5生率(%)
乳頭腺管癌	34(24.5)	29	85.3
充実腺管癌	56(40.3)	35	62.5
硬癌	34(24.5)	23	67.6
粘液癌	3(2.2)	3	100
髓様癌	2(1.4)	2	100
浸潤性小葉癌	8(5.7)	6	75.0
Paget病	2(1.4)	1	50.0
計	139	99	71.2

分類と Tnm 分類は密接な相関々係にあり、臨床病理学的に分類した Stage は予後をよく反映した。

2. 組織型と5生率(表6)

病理組織型では、乳頭腺管癌34例(24.5%)、充実腺管癌56例(40.3%)、硬癌34例(24.5%)、浸潤性小葉癌8例(5.7%)、粘液癌3例(2.2%)、Paget病、髓様癌がおのおの2例(1.4%)と Paget病以外はいずれも浸潤癌で、乳頭腺管癌、充実腺管癌、硬癌の浸潤性乳管癌が約9割弱を占めていた。また、5生率との関係をみると、乳頭腺管癌が85.3%(29/34)ともっとも良く、硬癌67.6%(23/34)および充実腺管癌62.5%(35/56)と同程度に不良であった($\chi^2=5.351, p<0.05$)。

3. INFと5生率(表7)

INFでは、 γ 57例(41.0%)、 α 44例(31.7%)、 β 38例(27.3%)であり、 γ がやや多く、5生率との関係では、 α 86.4%(38/44)ともっとも良く、 γ 61.4%(35/57)で β の68.4%(26/38)と同程

表7 INFと5生率

INF	症例(%)	5生者(人)	5生率(%)
α	44(31.7)	38	86.4
β	38(27.3)	26	68.4
γ	57(41.0)	35	61.4
計	139	99	71.2

表8 癌の波及程度と5生率

波及程度	症例(%)	5生者(人)	5生率(%)
g	14(10.2)	13	92.9
f	98(70.5)	74	75.5
s	23(16.5)	11	47.8
その他	4(2.8)	1	25.0
計	139	99	71.2

表9 腺腔形成と5生率

腺腔形成	症例(%)	5生者(人)	5生率(%)
軽度	91(65.4)	57	62.6
中等度	24(17.3)	21	87.5
高度	24(17.3)	21	87.5
計	139	99	71.2

度であった($\chi^2=7.721, p<0.01$)。

4. 癌の波及程度および腺腔形成と5生率(表8, 9)

癌の波及程度では、f98例(70.5%)、s23例(16.5%)、g14例(10.2%)、その他4例(2.8%)であった。乳腺外脂肪に波及するfが、皮膚まで波及するsや乳腺内に限局するgよりも多く、7割以上を占めていた。また、5生率の関係では、g92.9%(13/14)でもっとも良く、f75.5%(74/98)、s47.8%(11/23)でsの予後がもっとも不良であった($\chi^2=10.40, p<0.01$)。

癌組織内における腺腔形成は軽度でわずかしか認められないものは91例(65.4%)であり、中等度、高度に認められるものはおのおの24例(17.3%)であった。すなわち軽度のものが半数以上を占めていた。また、5生率との関係では、腺腔形成がわずかしか認められないものが62.6%(57/91)、中等度、高度がおのおの87.5%(21/24)

表10 リンパ球浸潤と5生率

リンパ球浸潤	症例 (%)	5生者 (人)	5生率 (%)
軽度	107 (77.0)	76	54.7
中等度	23 (16.5)	15	65.2
高度	9 (6.5)	8	88.9
計	139	99	71.2

表11 間質量と5生率

間質量	症例 (%)	5生者 (人)	5生率 (%)
軽度	42 (30.2)	32	76.2
中等度	77 (55.4)	51	66.2
高度	20 (14.4)	19	80.0
計	139	99	71.2

で、腺腔形成の少ない症例の予後は不良であった。

5. リンパ球浸潤および間質量と5生率 (表10, 11)

腫瘍組織におけるリンパ球浸潤は、軽度107例(77.0%)、中等度23例(16.5%)、高度9例(6.5%)で軽度のものが約7割を占めていた。5生率との関係では、リンパ球浸潤軽度54.7%(76/107)、中等度65.2%(15/23)、高度88.9%(8/9)であった。

また、腫瘍部位における間質量の状態では、軽度42例(30.2%)、中等度77例(55.4%)、高度20例(14.4%)で中等度のものが約半数を占めていた。また、5生率との関係では、間質量軽度76.2%(32/42)、中等度66.2%(51/77)、高度80.0%(16/20)で有意差を認めなかった。

6. v因子(癌細胞の静脈内侵襲)と5生率 (表12)

v因子の比率をみると、v₀ 111例(79.9%)、v₁ 23例(16.5%)、v₂ 4例(2.9%)、v₃は1例(0.7%)で、v₀が8割弱を占め、5生率との関係では、v₀ 78.4%(87/111)、v₁ 47.8%(11/23)、v₂ 25.0%(1/4)、v₃ 0%(0/1)で静脈侵襲のみられないもの(以下v(-)と略す)は、静脈侵襲のみられるもの(以下v(+)と略す)に比べて有意に予後が良好であった($\chi^2=13.765$, $p<0.005$)。

7. ly因子(癌細胞のリンパ管侵襲)と5生率 (表13)

表12 v因子と5生率

v	症例 (%)	5生者 (人)	5生率 (%)
v ₀	111 (79.9)	87	78.4
v ₁	23 (16.5)	11	47.8
v ₂	4 (2.9)	1	25.0
v ₃	1 (0.7)	0	0
計	139	99	71.2
v(+)	28 (20.1)	12	42.9

表13 ly因子と5生率

ly	症例 (%)	5生者 (人)	5生率 (%)
ly ₀	22 (15.8)	21	95.5
ly ₁	43 (30.9)	36	83.7
ly ₂	35 (25.2)	26	74.3
ly ₃	39 (28.1)	16	41.0
計	139	99	71.2

ly因子の比率は、ly₀ 22例(15.8%)、ly₁ 43例(30.9%)、ly₂ 35例(25.2%)、ly₃ 39例(28.1%)であり、v(-)が79.9%の高率であるのに対しリンパ管侵襲のみられないもの(以下ly(-)と略す)は15.8%で予想外に低率であった。また、5生率はly₀ 95.5%(21/22)、ly₁ 83.7%(36/43)、ly₂ 74.3%(26/35)、ly₃ 41.0%(16/39)とly₀がもっとも良く、ly₃になると極度に予後が不良となることは注目値する($\chi^2=28.519$, $p<0.005$)。

8. ly因子とv因子と5生率 (表14, 図3)

v因子とly因子の相互関係を表14に示した。v(+)例ではly₃の症例が増加し、57.1%となっている。これをさらにリンパ管侵襲のみられるもの(以下ly(+)と略す)、v(-)群とly(+), v(+)群にまとめてみると、前者では5生率が73.3%であるのに対して後者は44.4%で、5生率が著しく低下していた($\chi^2=7.800$, $p<0.01$)。また、ly₀からly₃までの各群の5生率について、ly因子単独の場合とly因子とv(-)およびv(+)を加えた場合の5生率を調べてみると図3のごとく、ly因子単独およびly(+), v(-)群に比べて、ly(+), v(+)群では5生率の低下が著しいことが判った。

表14 ly因子とv因子と5生率

ly	v (-)				ly	v (+)			
	症例数	%	5生者(人)	5生率(%)		症例数	%	5生者(人)	5生率(%)
ly ₀	21	19.0	21	100	ly ₀	1	3.6	0	0
ly ₁	42	37.8	35	83.3	ly ₁	1	3.6	1	100
ly ₂	25	22.5	19	76.0	ly ₂	10	35.7	7	70.0
ly ₃	23	20.7	12	52.2	ly ₃	16	57.1	4	25.0
計	111		87	78.4	計	28		12	42.9
ly (+)	90	81.1	66	73.3	ly (+)	27	96.4	12	44.4

表15 ly因子とn因子と5生率

ly	n (-)				ly	n (+)			
	症例数	%	5生者(人)	5生率(%)		症例数	%	5生者(人)	5生率(%)
ly ₀	18	25.0	17	94.4	ly ₀	4	6.0	4	100
ly ₁	27	37.5	25	92.6	ly ₁	16	23.9	11	68.8
ly ₂	21	29.2	17	81.0	ly ₂	14	20.9	9	64.3
ly ₃	6	8.3	6	100	ly ₃	33	49.2	10	30.3
計	72		65	90.3	計	67		34	50.7
ly (+)	54	75.0	48	88.9	ly (+)	63	94.0	30	47.6

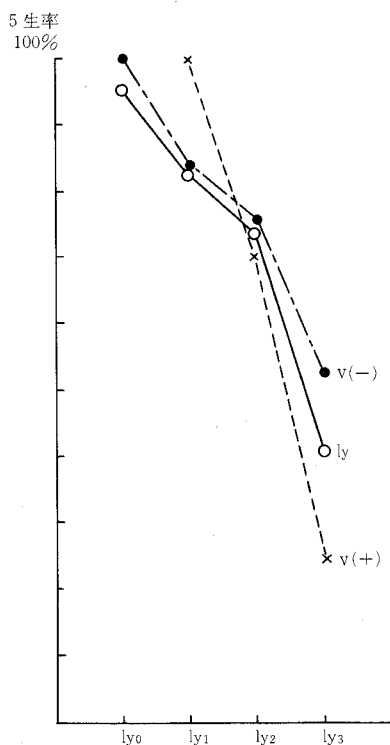


図3 ly因子+v因子とly因子单独の場合の5生率

9. ly因子とn因子(リンパ節転移)と5生率(表15)

ly因子とn因子の相関については表15に示した。ly(+), リンパ節転移のないもの(以下n(-)と略す)群とly(+), リンパ節転移のあるもの(以下n(+))群を比較すると, 前者では5生率が88.9%に対し, 後者では47.6%と後者の5生率の低下が著しかった($\chi^2=22.286$, $p<0.001$)。また, ly₀からly₃までの各群の5生率についてly因子のみの場合とly(+), n(-)群およびly(+), n(+))群を調べてみると図4に示すごとくly(+), n(+))群ではly(+))単独群よりも5生率の低下が目立った。

10. F VIII因子(癌細胞の毛細血管・細動静脈侵襲)と5生率(表16)

前述した症例については, 第VIII因子関連抗原(Dako社Papkit)を用いた染色を行ない観察した。第VIII因子関連抗原に染色される血管は毛細血管および動静脈の内皮細胞であり, リンパ管は染色されない²⁰⁾。したがって毛細血管とリンパ管と

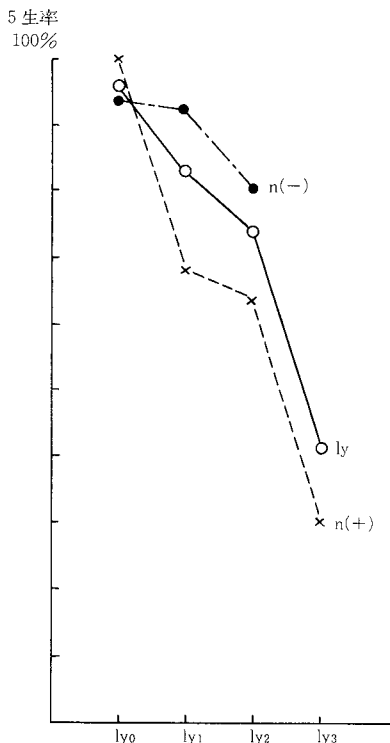


図4 ly因子+n因子とly因子単独の場合の5生率

の鑑別および毛細血管や細動静脈内癌浸潤や腫瘍組織内毛細血管増生の有無などについて判断ができる。腫瘍組織内毛細血管増生の有無について検討を行なってみたが、有意の所見は得られなかった。細動静脈および毛細血管内癌浸潤の結果は表

表16 F VIII 因子と 5 生率

F VIII	症例数	%	5 生者(人)	5 生率(%)
+	10	14.5	5	50.0
-	59	85.5	37	62.7
計	69		42	60.9

表17 CG と 5 生率

CG	症例数	%	5 生者(人)	5 生率(%)
I	37	26.6	33	89.2
II	77	55.4	52	67.5
III	25	18.0	14	56.0
計	139		99	71.2

16に示すごとくであり、毛細血管・細動静脈侵襲のみられるもの（以下 F VIII (+) と略す）の 5 生率 50.0%，毛細血管・細動静脈侵襲のみられないもの（以下 F VIII (-) と略す）62.7% で統計学的有意差は認められなかった。

また、すべての他因子との相関についても検討を行なったが、有意な所見は得られなかった。

11. 細胞異型度 (CG) と 5 生率 (表17)

細胞異型度の比率は、CG I 26.6%，CG II 55.4%，CG III 18.0% であり、CG II が半数以上を占めていた。5 生率は、CG I 89.2% (33/37)，CG II 67.5% (52/77)，CG III 56.0 (14/25) と細

表18 CG と INF, v 因子, ly 因子及び n 因子の関係

INF, v	α		β		r		v (+)		v (-)	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
I	17	38.6	7	18.4	13	22.8	34	30.6	3	10.7
II	18	40.9	22	57.9	37	64.9	57	51.4	20	71.4
III	9	20.5	9	23.7	7	12.3	20	18.0	5	17.9
計	44		38		57		111		28	

ly, n	ly (+)		ly (-)		n (+)		n (-)	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
I	28	23.9	9	40.9	15	27.3	22	26.2
II	67	57.3	10	45.5	28	50.9	49	58.3
III	22	18.8	3	13.6	12	21.8	13	15.5
計	117		22		55		84	

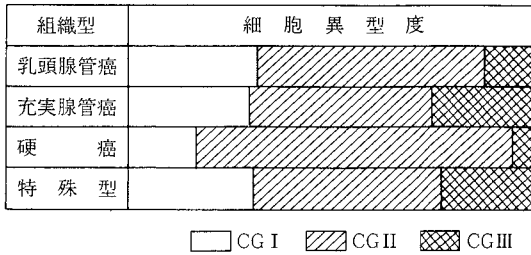


図5 組織型とCGの百分率

胞異型度の強さに応じて5生率は有意に低下した($\chi^2=9.165, p<0.02$).

12. CGと他因子との相関(表18, 図5)

CGと組織型については, 図5に示すごとくCG Iは硬癌が17.6%と他の組織型の平均31.1%と比べ少なく, またCG IIの範囲は76.5%でCG IIが多くなっている. CG IIIは充実腺管癌25.0%, 特殊型23.0%で細胞異型の強い例が, 乳頭腺管癌に比べ多く認められた. また, CGとINF, v因子, ly因子およびn因子との相関について検討を行ってみたが, いずれも有意の所見は得られなかった. また, 5生率についても有意の相関は認められなかった.

考 察

乳癌の予後因子に関しては, 今までに数多くの報告がなされている. 著者は癌細胞の脈管内侵入所見と細胞異型度との関係を中心に, 他の因子を加えた総合的観点より予後との関係を検討した.

乳癌の予後因子の重要なものとしてTNM分類がある. これは癌の進行度の目安としての基準であると考えられるが, 進行度の強い症例では予後は悪い³⁾⁸⁾という常識的判断を適切に反映していると考えられる. しかし, 先に述べたように手術後乳癌の予後を知る上では, おおまかな指標にすぎないと思われる.

また, 組織型の違いによる予後は, 一般にいわれているごとく³⁾⁷⁾⁸⁾, 乳頭腺管癌の5生率が85.3%ともっともよく, これに反して硬癌, 充実腺管癌はその生存率とはともに低い.

細胞異型度(図5)の面からみても, 乳頭腺管癌は異型性の強いものが少ないが, 充実腺管癌はCG IIIの比率がもっとも高かった. これに対し

て, 硬癌ではCG IIの症例が76.5%で多いという特徴を示し, 全体に異型性の目立つものが多くを占めていた.

一般に乳頭腺管癌は, 高分化の型が多く, 一方硬癌は, 未分化で悪性度が高いといわれている. さらに, 充実腺管癌は硬癌よりは分化がよく, 悪性度も低いといわれている⁸⁾.

自験例でも, 乳頭腺管癌の異型性の程度は弱い⁸⁾が, 充実腺管癌の25.0%は異型性がきわめて強いことが示唆され予後との関係で重要であると思われる. また, 硬癌は未分化で悪性度が強いといわれているが, 異型性の強い(CG III)ものは充実腺管癌に比べ少なく, 全体的に異型性のやや強い(CG II)ものが大部分を占め, これが予後を不良にしている一つの原因と思われる.

一般にいわれているように^{8)~10)21)}, INF, 癌の波及程度, 腺腔形成およびリンパ球浸潤の因子と5生率との関係では, INFが γ のもの, 癌の波及程度がsのもの, 腺腔形成の少ないもの, 軽度なリンパ球浸潤の所見を示す症例では, 予後がもっとも不良であった.

乳癌は他の癌に比べて比較的早期に血行性転移がおこりやすいといわれている. 癌の血行性転移の機序については佐藤ら²²⁾の報告にみられるごとく, 1) 癌細胞の遊離, 2) 遊離細胞の組織内移動, 3) 脈管内移行, 4) 管腔内移動, 5) 癌細胞の流着, 6) 局所における増殖などの過程によって血行性転移が成立するといわれている. この脈管内移行すなわち血行性転移形成への第一段階である癌細胞の脈管内侵入所見について, 藤森ら¹³⁾は根治手術235例中32例(13.6%)に侵入所見がみられ, その3年生存率は46.6%で, 脈管内侵入のない例の83.0%に比べ予後がかなり不良であったとしている. また石井ら¹⁰⁾も175例の5年再発率について調べ, 脈管内侵入のない例1.1%, ある例48.1%と有意の差を認めている. Friedellら²³⁾は42.0%に, Ruizら²⁴⁾は46.0%に脈管内侵入を認め, 脈管内侵入所見が予後因子として非常に重要で, n因子陰性でも脈管内侵入所見の有無によって予後が異なることを示している.

自験例でのv因子の陽性率は, 139例中28例

(20.1%)で Kister (1966)ら¹⁵⁾の報告と同様であるが、Sampat (1977)ら¹⁴⁾は52.1%、Fisher ら²⁵⁾は4.7%と報告によって異なっている。

これらの報告はいずれも弾力線維染色を行ない鏡検しているが、Kister らの検索対象例はコロンビア分類の Stage A に相当するもののみであり、Sampat, Fisher らの検索対象群とは症例の性質が異なっていることも原因していると思われる。

さらに、Fisher の述べているごとく弾力線維染色のみでは細動脈や導管内癌浸潤と静脈内癌浸潤との鑑別が困難な場合が多いことも原因となっていると考えられる。また、腫瘍浸潤が顕著である場合、腫瘍組織内にわずかに血管と推定される程度の弾力線維片のみが認められた場合は、一見その判断に戸惑うこともしばしばあったが、それぞれの部分の組織像を子細に観察し総合的に判断す

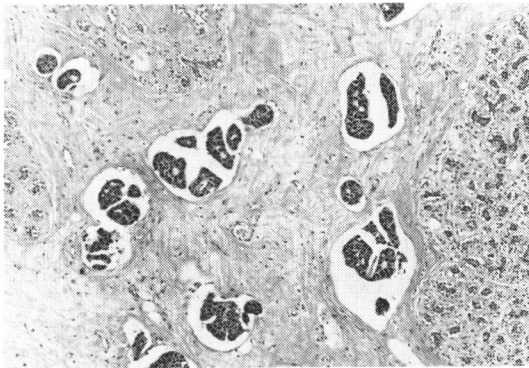


写真4 癌細胞のリンパ管内侵襲
ヘマトキシリン・エオジン染色, ×100

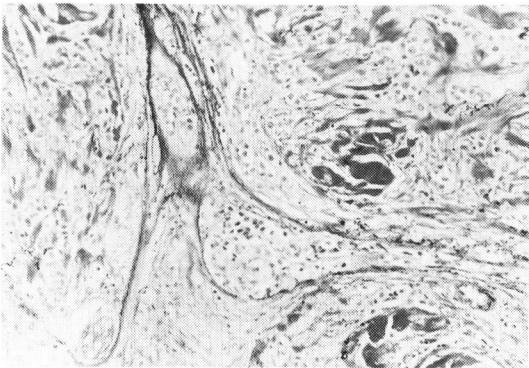


写真5 静脈内癌細胞浸潤
Elastica van Gieson 染色, ×200

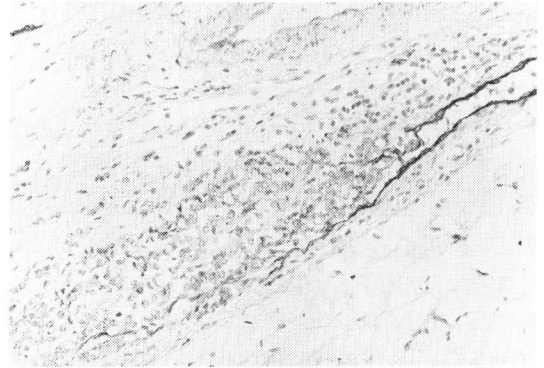


写真6 抗 Factor VIII 抗原を用いた Factor VIII 染色, ×200
写真中央部に癌細胞による細静脈の破壊, 侵入が認められる。

れば、大きな誤ちはさけられると思われた。また、弾力線維染色では明らかでなく、リンパ管と毛細血管・細動静脈などの鑑別の困難な例については、第VIII因子関連抗原を用いた PAP 染色を行なうことによって、より正確なデータを得ることができた(写真4, 5, 6)。

以上のことをふまえて検索したv因子の所見が表12であり、v因子陽性例では、5生率は有意に低下することが認められた。

予後との関係でみると、v因子陽性の5生率は42.9%に対し、陰性のものは78.4%と有意に高く、v因子の有無が大きな影響を与えることが示唆された。

自験例139例につきリンパ管侵入所見を検討した結果、ly₀からly₃の発現比率はおおの同程度で有意の差はなかった。5生率との関係は、ly₀では95.5%と非常に良好であるのに対し、ly₃では41.0%と半分以下になり、ly₃が予後因子としてきわめて重要であることが示唆された。

ly因子とv因子との関係は、図3に示すごとくlyの程度が進むにしたがいv(-)でも予後不良となり、ly₃では52.5%で5生率は著しく低下を示している。また、v(+)例についてはly₂, ly₃の占める比率は92.8%でリンパ管侵入所見が強い。すなわち静脈内侵入がおこるような例はリンパ管侵入が強い場合が多いといえる。さらにこの群では、ly₂に比べてly₃では5生率は

25.0%と極度に悪くなっており、ly₃単独の5生率が41.0%であるのに比べ、v(+)にly₃を合併した場合は予後が著しく悪くなるのが判る。すなわち、v(+), v(-)でもly因子の程度により予後が不良となり、ly因子単独でも予後を反映するが、v因子を加味することによりいっそう予後の判定に効果があると考えられる所見を示した。

さらに、ly因子とn因子の関連をみると、n(-)群でly₃のものは6例(8.3%)にすぎず、n(+)群でly(+)₃のものは63例(94.0%)であり、n(+)₃の場合のly(+)₃の可能性は94.0%と高率に相関が認められた。5生率についてみると、図4に示すごとくly因子単独の場合よりもly因子にn(+)因子を加味した群では予後が一層悪くなり、殊にly₃, n(+)群では予後が著しく不良となり、n因子をly因子に加味すると、さらにより正確に予後を反映すると思われる。

一般に癌組織の発育段階では、栄養血管として、毛細血管などの細動静脈の増生が必要であるが、それらの増生程度と癌の侵入所見を第VIII因子関連抗原を応用して調べ予後との関係を検討した。

血液凝固因子の一つである第VIII因子は、抗血友病因子ともいわれ、その分子構造は、凝固活性を示す低分子蛋白部分(分子量約20万)と免疫活性として抗原性を示す高分子蛋白部分(分子量100~200万)とから成る。高分子蛋白部分は、抗第VIII因子家兎血清と抗原抗体反応を有するので、第VIII因子関連抗原(factor VIII-related antigen)といわれている。この第VIII因子関連抗原は、血管内皮細胞、心内膜動静脈、骨髄における巨核球、血小板に検出される。Becksteadら²⁰⁾はKaposi's sarcomaについて調べ、第VIII因子関連抗原がarteriole(++)、capillary(+++), venule(++)と正常血管内皮細胞に陽性であり、lymphatic endotheliomに陰性であることを利用し、Kaposi's sarcomaがリンパ管内皮細胞由来のものであると報告している。今回本研究の性質を応用し、リンパ管と毛細血管・細動静脈の鑑別を試みた。

自験例139例のうち、浸潤傾向が強いと想定され

る、すなわち波及程度がf以上、リンパ管侵入所見がly₂以上の症例69例につき、第VIII因子関連抗原を用いて組織学的に検討した。

第VIII因子関連抗原の酵素抗体法による染色では、毛細血管・細動静脈が鮮明に染色され、リンパ管との鑑別に有用であると思われた。今回の検索結果では、癌組織内の反応性血管増生の程度について有意な所見は得られなかった。また、毛細血管・細動静脈内に癌細胞の侵入があるFVIII因子陽性例は、14.5%しか認められず、5生率は50.0%とFVIII因子陰性例と比べてみても有意差は見出し得なかった。また、FVIII因子とly因子、v因子およびn因子との関係についても検討を行なってみたが有意の所見は得られず、予後を知る手掛りとはなり得ないように思われた。

1956年Blackら¹⁸⁾は細胞の悪性度の指標として、核の異型性を0から4の5段階に分け、核異型度(NG)は予後と密接な関係があると報告した。本邦でも熊谷ら⁹⁾が同様の報告をしている。

今回、客観的に判定するために、細胞異型度を核クロマチン、核形、核小体、核分裂像、N/C比を3ないし4段階に、おのおのの点数別に3段階のGradeに分け、予後との関係を検討した。もっとも異型性の少ないCG Iでは、5生率は89.2%、CG II 67.5%、CG IIIは56.0%と有意の差があり、異型性の少ないもの予後がもっともよかった。しかし、熊谷らは、核異型度とINF, n因子およびv因子との相関々係を報告しているが、今回の著者の検討では、細胞異型度とINF, ly因子, v因子およびn因子との相関は認められなかった。

結 語

東京女子医科大学第二外科学教室で手術した原発乳癌375例のうち、5生率を算出できた1971年から1981年までの139例について、癌細胞の脈管内侵入所見と細胞異型度との関係を中心に予後について検討を行なった。

1. TNM分類, Tnm分類, 組織型, INFおよび癌の波及程度は5生率と有意の相関が認められた。

2. 腺腔形成, リンパ球浸潤および間質量は5生率との相関を認めることはできなかった。

3. v 因子陽性例は20.1%で、5 生率は42.9%であった。それに反して、陰性例の5 生率は78.4%であり、v 因子による予後の差が認められた。

4. ly 因子陽性例の出現率はv 因子に比べ高かった。また、ly 因子は5 生率との相関が大であり、ことにly₃の予後は著しく不良であった。

5. v 因子にly 因子を加えて5 生率の検討を行なった結果、ly (+), v (+)の場合の予後はly 因子単独の場合の予後よりも不良であった。

6. ly 因子とn 因子についての5 生率では、ly 因子単独よりもly (+), n (+) 群の方が予後が不良となり、予後の指標としては重要であると思われた。

7. 第VIII 因子関連抗原により、毛細血管・細動静脈とリンパ管の鑑別は可能であったが、今回検索した症例については反応性血管増生の程度やF VIII 因子と5 生率との間に有意差は見出し得なかった。

8. 細胞異型度による予後の違いは有意に認められたが、INF, v 因子, ly 因子およびn 因子との関係は見出し得なかった。

以上の結果から、乳癌の予後を知る因子としては単一の因子のみによる判定は不正確であり、有意を示す各因子の組み合わせによる総合的判断が必要であると考えられた。

稿を終るにあたり、終始御指導と御校閲を頂いた恩師織畑秀夫教授、病院病理科の平山 章助教授に心より御礼申し上げます。

また、終始御助言を頂いた教室の鈴木 忠助教授、倉光秀麿前助教授に心より感謝いたします。

なお、本論文の要旨は昭和61年11月13日東京女子医科大学学会第268回例会において発表した。

文 献

- 1) 藤森正雄・遠藤敬一: 乳癌, 外科治療 30 36~42 (1974)
- 2) 泉雄 勝・ほか: UICC 乳癌調査 (TNM 分類) 小委員会による乳癌全国集計成績—13年間の累積症例の分析と遠隔成績—. 癌の臨床 28(2) 111~121 (1982)
- 3) 榎本耕治・ほか: 乳癌根治手術の遠隔成績. 手術 32(2) 143~151 (1978)
- 4) UICC: TNM, Classification of malignant

Tumours, Classified 1972. Confirmed 1978 (Approved by CNC, DSK, ICPR, JJC)

- 5) 乳癌研究会編: 臨床・病理乳癌取り扱い規約, 第7版, 金原出版株式会社 (1984)
- 6) 小堀鷗一郎・ほか: 乳癌の組織学的性格と予後—とくにその組織型および間質反応と予後との関係—. 癌の臨床 16(3) 223~227 (1970)
- 7) 坂本吾偉・ほか: 乳癌の組織型と生存率. 癌の臨床 18(7) 453~460 (1972)
- 8) 菅野晴夫・坂本吾偉: 早期乳癌. 213~262, 中山書店 東京 (1976)
- 9) 熊谷暢夫・ほか: Nuclear Grade からみた乳癌の予後について. 癌の臨床 22(12) 910~916 (1976)
- 10) 石井 洋・ほか: 乳癌術後再発に関与する組織学的因子. 癌の臨床 27(7) 711~715 (1981)
- 11) 三浦 馥・ほか: 乳癌の予後と組織学的性格との関係. 外科 36(7) 705~710 (1974)
- 12) Teel, P. and Sommers, S.G.: Vascular invasion as a prognostic factor in breast carcinoma. Surg Gynec Obstet 118 1006~1008 (1964)
- 13) 藤森正雄・ほか: 乳癌手術における血管内侵入所見の意義. 癌の臨床 14(5) 389~393 (1968)
- 14) Sampat, M.B., et al.: Prognostic significance of blood vessel invasion in carcinoma of the breast in women. J Surg Oncology 9 623~632 (1977)
- 15) Kister, S.J., et al.: Re-evaluation of blood-vessel invasion as a prognostic factor in carcinoma of the breast. Cancer 19 1213~1216 (1966)
- 16) Rosen, P.P., et al.: Predictors of recurrence in stage I (T₁ N₀ M₀) breast carcinoma. Ann Surg 193 15~25 (1981)
- 17) 川口隆憲・中村久也: 脈管内侵入, 定着, 管外脱出に関する電子顕微鏡所見. 日本医師会雑誌 93(2) 191~196 (1985)
- 18) Black, M.M., et al.: Structural representations of tumor-host relationships in mammary carcinoma. Biologic and Prognostic Significance 26 250~265 (1956)
- 19) 胃癌研究会編: 病理・胃癌取り扱い規約, 改訂第10版, 金原出版株式会社 (1979)
- 20) Beckstead, J.H., et al.: Evidence for the origin of Kaposi's sarcoma from lymphatic endothelium. Virchows Arch [Pathol Anat] 391 217~225 (1981)
- 21) 菊地浩吉: 癌組織におけるリンパ球浸潤の臨床的意義. 外科治療 12 1839~1848 (1982)
- 22) 佐藤春郎: 癌転移と少数細胞. 癌の臨床 7(11, 12) 629~632 (1961)

- 23) **Friedell, G.H., et al. :** The prognostic value of blood vessel invasion and lymphatic infiltrates in breast carcinoma. *Cancer* 18 164 ~166 (1965)
- 24) **Ruiz, U., et al. :** Blood vessel invasion and lymphnode metastasis: Two factors affecting survival in breast cancer. *Surgery* 73(2) 185 ~190 (1973)
- 25) **Fisher, B. and Slack, N.H. :** Number of lymphnodes examined and the prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 131 79 ~88 (1970)
-