

原 著

## 原発性異時性両側乳癌の検討

東京女子医科大学付属第二病院外科

コバヤシ 小林	コウジ 浩司	ハガ 芳賀	シユンスケ 駿介	シミズ 清水	タダオ 忠夫	イイダ 飯田	トミオ 富男
イマムラ 今村	ヒロシ 洋	マキタ 茂田	マスジロウ 益次郎	ワタナベ 渡辺	オサム 修	キノシタ 木下	ジュン 淳
ハガ 芳賀	ヨウコ 陽子	カジワラ 梶原	テツロウ 哲郎				

(受付 平成3年8月17日)

## Clinico-pathological Study of Primary Heterochronous Bilateral Breast Cancer

Koji KOBAYASHI, Shunsuke HAGA, Tadao SHIMIZU, Tomio IIDA,  
Hiroshi IMAMURA, Masujiro MAKITA, Osamu WATANABE,  
Jun KINOSHITA and Tetsuro KAJIWARA

Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

Ten cases of bilateral breast cancer (2 synchronous and 8 heterochronous cases) have been treated in our department during the past 17 years. These cases have been treated in our department during the past 17 years. These cases account for 1.9% of the total 538 cases of breast cancer treated during the same period. In the present study, 8 cases of heterochronous bilateral breast cancer were analyzed from the clinicopathological standpoint. The incidence and the relationship between the primary and secondary cancer were investigated.

The incidence of the primary cancer by age was highest in individuals aged 40 or less, showing a figure of 3.4% (3/88 cases). In relation to the histologic type, solid tubular carcinoma showed lowest incidence, 0.6% (1/155). There was no difference in incidence according to the location of the focus. The mean interval between the primary and secondary cancers was 62.6 months. Patients showing an interval of 5 years or less were most frequent, accounting for 62.5% (3/8). The secondary cancer was smaller than the primary cancer in 75% (6/8) of the patients. With regard to lymph node metastasis and the clinical stage, the secondary cancer was at the same stage as or in an earlier stage than the primary cancer in 87.5% (7/8) of the patients. Although two patients died of cancer (9 and 10 years after surgery for the primary cancer), other patients are currently alive.

## はじめに

近年、乳癌症例の増加と術後補助療法の進歩により、乳癌手術後長期生存例が増加し、それに伴い、今後乳癌術後の follow up 中、両側乳癌に遭遇する機会が多くなると考えられている。

両側に発生した乳癌は、原発性と転移性に大別され、さらに、原発性はその発症時期により同時性と異時性に分けることができる。これらの診断基準は未だ確立されたものではないが、最近の報

告例をみると霞ら<sup>1)</sup>の基準に従うものが多い。今回われわれは、原発性異時性両側乳癌の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て報告する。

## 対 象

1973年1月から1990年12月までの過去17年間に、当科で経験した乳癌根治手術例538例中10例(1.9%)に原発性両側乳癌を認めた。その内訳は、同時性2例(0.4%)、異時性8例(1.5%)である。

表1 原発性両側乳癌判定基準

異時性
1) 一次癌に対して根治手術を施行できること。
2) 一次癌と二次癌の手術間隔が6カ月以上であること。
3) 二次癌手術時までに局所再発または遠隔転移のないこと。
4) 病理組織学的に一侧が in situ のものは independent とする。
同時性
1) 各側の乳癌が根治手術の対象となりえること。
2) 手術後早期に局所再発をみないこと。
3) 異時手術症例中、手術間隔の6カ月以内のものを含める。
4) 異時性第4項と同じ。

転移性との鑑別は、手術後経過など臨床的事項を主たる判断根拠とし、組織学的事項すなわち組織型、乳管内進展などを考慮し判定した。また、同時性、異時性の判別には1967年乳癌研究会において霞ら<sup>2)</sup>が発表した基準を用いた(表1)。これらの条件を満たす異時性両側乳癌8例を対象として、一次癌からみた両側乳癌の発生頻度および、一次癌と二次癌の関連について臨床病理学的に検討した。

## 結 果

### 1. 両側乳癌の背景因子

出産歴を有しない症例は、3例(37.5%)のうち1例は未婚者であった。人工妊娠中絶、流産など異常分娩の既往をもつ症例は5例(62.5%)であった。また家族歴に乳癌のある症例は2例(25%)で患者の叔母と妹であった(表2)。

### 2. 一次癌からみた両側乳癌の発生頻度

一次癌手術年齢は37歳から70歳、平均45.8歳で、一侧乳癌の51.3歳に比して有意差はないものの若干若い傾向がみられた。年齢分布をみると、40歳以下は、全乳癌88例中3例(3.4%)と最も多く、逆に60歳以上には1例も認められなかった(表3)。

占居部位別発生頻度をみるとC領域が3例と最多であったが、全乳癌でも245例と多いため、その発生頻度には特徴的なものはなかった(表4)。

病理組織型別にみると、一次癌に非浸潤性乳管癌、髓様癌をそれぞれ1例ずつ認めたが、これを

表2 異時性両側乳癌の背景因子

出産未経験者：3例(37.3%)、流産既往者：5例(62.5%)  
 親族乳癌保有者：2例(25%)、閉経前患者：5例(62.5%)

症例	結婚年齢	出産回数	流産回数	閉経年齢	親族乳癌
1	独身	0	0	閉経前	叔母
2	28	1	4	閉経前	なし
3	27	2	1	51	なし
4	40	0	1	50	なし
5	25	2	0	閉経前	なし
6	27	2	2	49	なし
7	24	1	3	閉経前	妹
8	24	0	0	閉経前	なし

表3 年齢別発生頻度

年齢(歳)	両側乳癌発生頻度 両側乳癌/全乳癌 (%)
~40	3/88(3.4)
~50	2/187(1.1)
~60	3/135(2.2)
61~	0/128(0)
計	8/538

表4 占居部位別発生頻度

占居部位	両側乳癌発生頻度 両側乳癌/全乳癌 (%)
A	2/125(1.6)
B	1/35(2.9)
C	3/245(1.2)
D	1/61(1.6)
E	1/52(1.9)
C'	0/17(0)
計	8/538

除く通常型では、乳頭腺管癌145例中2例(2.1%)、硬癌172例中3例(2.3%)、充実腺管癌155例中1例(0.6%)であり、充実腺管癌が最も低率であった(表5)。

### 3. 一次癌と二次癌の関連

一次癌と二次癌の手術間隔をみると、最短7カ月、最長17年、平均62.6カ月であった。8例中5例(62.5%)は5年以内に二次癌の手術を施行された(表6)。

占居部位をA(内上)、B(内下)、C(外上)、D(外下)、E(乳輪下)別にみると、その一致率いわゆる mirror image は3例(37.5%)に認めら

表5 病理組織型別発生頻度

組 織 型	両側乳癌発生頻度 両側乳癌/全乳癌 (%)
非浸潤 乳管 小葉	1/ 25(4 ) 0/ 2(0 )
浸 潤 乳頭腺管癌	2/145(2.1)
充実腺管癌	1/155(0.6)
硬癌	3/172(2.3)
特殊型 (髄様癌)	1/ 39(2.5)
計	8/538

表6 一次癌と二次癌の手術間隔

期 間	症例数 (%)
～ 5年	5例(62.5)
～10年	2 (25 )
～15年	0 ( 0 )
～20年	1 (12.5)
計	10 (100 )

表7 一次癌と二次癌の占居部位

		一次癌					計
		A	B	C	D	E	
二 次 癌	A						0
	B		1			1	2
	C	1		1			2
	D			1	1		2
	E	1		1			2
	計	2	1	3	1	1	8

mirror image 3/8(37.5%)

A: 内上, B: 内下, C: 以上, D: 以下, E: 乳輪下.

れ, その組み合わせは B-B, C-C, D-D それぞれ 1 例ずつであった (表 7)。

腫瘍の大きさを比較すると, 一次癌では 2cm 以下が 8 例中 6 例 (75%), 二次癌で 8 例中 5 例 (62.5%) と最も多く, 腫瘍径が二次癌で大きくなった症例は 1 例にすぎず, 一次癌に比し二次癌の方が小さい傾向にあった。またこれは, TNM 臨床病期においても腫瘍径を反映して同様の傾向が

腫 瘍 径

臨床病期

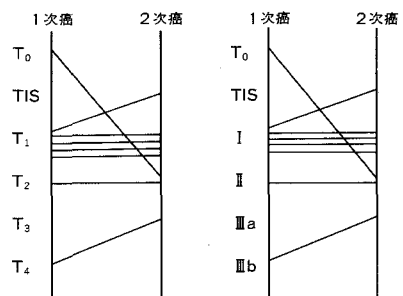
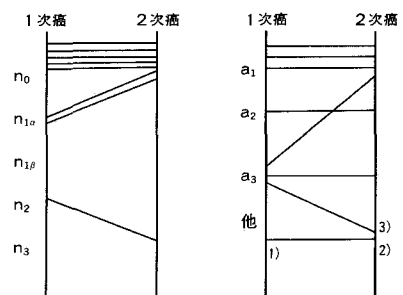


図1 一次癌と二次癌の腫瘍径, 臨床病期の比較

リンパ節転移

病理組織型



- 1) 髄様癌  
2) 非浸潤性乳管癌  
3) Paget

図2 一次癌と二次癌のリンパ節転移, 病理組織型の比較

認められた (図 1)。

リンパ節転移をみると一次癌, 二次癌ともに  $n_0$ ,  $n_{1\alpha}$  が多く, 特に二次癌では, 8 例中 7 例 (87.5%) が  $n_0$  であった。病理組織型では, 乳頭腺管癌と硬癌の組み合わせが最も多く, 組織型の同一のものは 5 例 (62.5%) であった (図 2)。

#### 4. 予後

予後をみると, 2 例の癌死を除き 6 例は現在生存中である。症例 3 は, 一次癌 stage IIIb, 二次癌 stage IIIa の進行例で両側とも拡大手術を施行したが, 二次癌手術後 6 年 8 カ月後に死亡した。症例 4 は, 一次癌 stage I, 二次癌 stage II でそれぞれ, Auchincloss, 定乳切を施行したが, 二次癌手術後 5 年 3 カ月目に死亡した (図 3)。

#### 考 察

両側乳房に癌を認めた場合, 両側とも原発性か,

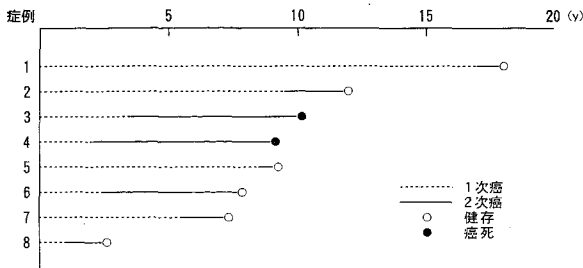


図3 異時性両側乳癌の予後

一側が他側乳癌からの転移によるものかは、その患者の治療方針の決定や予後を推察する上で極めて重要である。これらの定義は、欧米では、臨床的事項に重点をおき、Robbins & Berg<sup>3)</sup>や Moertel ら<sup>4)</sup>の criteria によると、原発性は転移性の可能性を除外し、locally operable であることとしている。

一方、本邦では、北条ら<sup>5)</sup>は、浸潤の有無、組織型の相違を問題とし、臨床像に病理組織を加味している。また霞ら<sup>1)</sup>は病理学的に二次癌の intra-ductal あるいは intra-lobular の有無により両者を鑑別している。つまり乳管上皮あるいは小葉より発生した癌は乳管内進展の後、間質浸潤をみる。一度間質浸潤を起こした癌は抵抗の弱い部分を選んで浸潤し、基底膜、myoepithelium に保護された乳管は避けて、再び乳管内に侵入し乳管内癌となることは、まれなことであるという根拠に基づいている。今回、われわれは原発性、転移性の鑑別には手術経過など臨床的事項を主たる判断根拠とし一次癌が進行癌で、その判断が困難なものは組織学的事項すなわち、組織型、乳管内進展などを考慮して判定した。

同時性、異時性に関しては、北条ら<sup>5)</sup>は1カ月、霞ら<sup>1)</sup>は6カ月、さらに Guiss<sup>6)</sup>は2年以内に二次癌が手術されたものを同時性、としているが、今回われわれは、乳癌の slow growing な発育形態を考慮して手術間隔が6カ月以内のものを同時性と定義した。

原発性両側乳癌の発生頻度について欧米では Shellito ら<sup>7)</sup>は4.74% (同時性1.02%, 異時性3.33%) と報告している。本邦では、1967年第7

表8 両側乳癌の頻度

報 告 者	頻 度	同時性	異時性
Shellito <sup>7)</sup> (1967)	4.74%	1.02%	3.33%
Robbins <sup>8)</sup> (1964)	6.8 %	0.3 %	6.5 %
Moertel <sup>4)</sup> (1957)	3.7 %	0.3%	3.5 %
第7回乳癌研究会 <sup>2)</sup> (1967)	2.1 %	0.6 %	1.5 %
北条 <sup>5)</sup> (1967)	1.2 %	0.5 %	0.7 %
霞 <sup>1)</sup> (1967)	2.7 %	0.7%	2.0 %
伊藤 <sup>12)</sup> (1975)	2.43%	0.76%	1.67%
自験例 (1991)	1.9 %	0.4%	1.5 %

回乳癌研究会<sup>2)</sup>で乳癌症例総数8,576例中183例(2.14%)に原発性両側乳癌の発生を認め、その内訳は同時性52例(0.61%), 異時性131例(1.53%)と報告された。本邦では欧米に比しやや少なく、全乳癌の2%程度で同時性と異時性の比率はほぼ1:2と考えてよい(表8)。

一次癌と二次癌の手術間隔について、Mueller<sup>9)</sup>は一次癌の術後5年以内に75%, また Egan<sup>9)</sup>は1年以内に39%, 3年以内に57%, 5年以内が73%であったとしている。また、本邦では森谷<sup>10)</sup>は平均7年7カ月と、和田ら<sup>11)</sup>は7年4カ月と報告している。自験例では平均62.6カ月で5年以内は62.5%と比較的早期に二次癌が手術された。しかしながら、一次癌手術後17年目に二次癌が発見された症例もあることから、長期にわたる自己診断と follow up の必要性が示唆された。

われわれは、乳癌手術後の二次癌発生の危険因子を明らかにするため、一次癌からみた両側乳癌の発生頻度を検討した。両側乳癌の発生年齢は、30歳、40歳代の比較的若い婦人に多く、50歳以上の高齢者には少ない<sup>12)</sup>、といわれているが、自験例でも平均45.8歳で一侧乳癌51.3歳に比して若い傾向を認めた。また年齢別発生頻度をみると、40歳以下は全乳癌88例中3例(3.4%)と最も多かった。さらに、閉経前症例は8例中5例(62.5%)に認め、いわゆる ovarian group での一次癌症例において厳重な follow up が必要と考えられた。

家族歴も両側乳癌の重要な危険因子と考えられており、Lynch ら<sup>13)</sup>は、両側乳癌では一侧乳癌に比べ癌の家族歴を有するものが3倍であるとしており、霞<sup>14)</sup>も両側乳癌症例の6家系に濃厚な乳癌

の発生を報告した。自験例では、2例(25%)に親族乳癌の発生を認めている。また、妊娠の既往のない症例は3例(37.5%)に、流産、中絶の既往のある症例は5例(62.5%)に認められた。秋山ら<sup>15)</sup>も両側乳癌の63.6%に異常分娩の既往を有していたと報告しており、これらの要因は乳癌の危険因子として指摘され、乳癌の術後長期生存に伴い、異常なホルモン環境が作用していると予測される。

占居部位別にみるとFracchiaら<sup>16)</sup>によれば一次癌の発生部位に関係なく、二次癌の好発部位はC領域であり、次いでA領域と報告している。われわれの検討において、一次癌の占居部位からみた両側乳癌の発生頻度には特徴的な差がみられなかった。

病理組織型別の発生頻度では、Robbinsら<sup>3)</sup>は小葉癌、粘液癌、リンパ球浸潤を伴う髄様癌に多いと述べている。われわれの症例では一次癌に非浸潤性乳管癌と髄様癌をそれぞれ1例ずつ認め、通常型浸潤癌では、乳頭腺管癌2.1%、充実腺管癌0.6%、硬癌2.3%と充実腺管癌に少ない傾向を認めた。

次に、一次癌と二次癌の関連についてみた。占居部位では、霞ら<sup>1)</sup>はmirror imageは同時性の46%、異時性の30%にみられ、C-Cの組み合わせが最も多く、ついでA-Aであったと報告している。われわれの症例では、mirror imageは、B-B、C-C、D-Dそれぞれ1例ずつ37.5%に認めた。

高塚ら<sup>17)</sup>は、一次癌が小さな腫瘍で臨床病期はstage IIまでの比較的早期のもので、かつ腋窩リンパ節転移陰性例に二次癌の発生の可能性が高いと報告している。自験例では、腫瘍径とTNM病期は同様の傾向を呈し、一次癌、二次癌とも早期のものが多く、さらに一次癌に比し二次癌のほうが、小さい傾向があった。またリンパ節転移も $n_0$ が多く、とくに二次癌では87.5%が $n_0$ であった。乳癌術後は、患者自身もfollow upの医師も対側乳房に注意をはらっている結果、二次癌のほうが一次癌より早い時期で発見されると推察された。

病理組織型の関連について、伊藤ら<sup>11)</sup>の集計によると、一次癌、二次癌で組織型が同じものでは

乳頭腺管癌、次いで硬癌が最も多くみられ、異なるものでは硬癌と充実腺管癌、硬癌と乳頭腺管癌の組み合わせが多いと述べている。また、霞ら<sup>1)</sup>は二次癌は一次癌より高齢にずれているため、乳頭腺管癌が減少し硬癌が増加すると報告している。われわれの症例では組織型の同一のものは62.5%にみられ、一次癌、二次癌とも乳頭腺管癌の組み合わせが多かった。

異時性両側乳癌の予後は、一般的に良好であるとの報告が多い。高塚ら<sup>17)</sup>は、一次癌と二次癌の手術間隔の長いものに長期生存例が多いと述べているが、自験例での死亡例2例についてみると、手術間隔は2年と3年7カ月と比較的短くそのような傾向はみられなかった。むしろ、一次癌stage IIIb、二次癌stage IIIaの症例は6年8カ月後に死亡しており、その予後は、進行側のstageおよびn因子によって規定されると考えられた。霞ら<sup>1)</sup>は、二次癌は一次癌よりも早期で発見されるため予後は良好なことが多く、二次癌の進行度が予後を決定されると述べている。自験例でも、6例は現在生存中で最長観察期間は、18年2カ月である。両側乳癌の治療は、同時性異時性いずれも原則的には、一般の乳癌に対するものと何ら異なるものではない。Urbanら<sup>18)</sup>は、若年者や早期癌のhigh risk groupは、一側手術後、対側乳房の外上部あるいは、mirror imageの部位に対して、random biopsyを推奨している。しかし本邦ではこの考え方には否定的な意見が多く、われわれも二次癌を早期に発見すれば完全治癒が十分期待できるため、follow up中異常所見を認めた場合、積極的にbiopsyを行う方針で十分であると考えている。また梶原ら<sup>19)</sup>は、両側乳癌症例は、腫瘍形成の有無にかかわらず、すべての症例に乳房X線撮影にて石灰化像などの異常陰影を認めたと述べ、一側乳癌患者には、乳房X線撮影による定期的な検査の必要性を強調している。

日本女性の乳癌罹患率は、欧米に比べ低値であるが、一旦乳癌に罹患した場合、両側乳癌になる確率は高く、健常人の28倍との報告もある<sup>1)</sup>。したがって、乳癌術後の患者は、再発転移の検察と同時に対側乳房にも十分注意し長期にわたる観察が

必要であると思われた。

#### ま と め

1. 当科における原発性両側乳癌の発生率は、1.9%であり、その内訳は同時性0.4%、異時性1.5%であった。
2. 異時性両側乳癌の初回手術時年齢は、40歳以下の若年者に多く、二次癌との手術間隔も5年以下が多かった。
3. 病理組織型からみた発生頻度は、充実腺管癌に低い傾向が認められた。
4. 一次癌と二次癌の関連をみると、mirror imageは、37.5%に認められ、腫瘍径、臨床病期、リンパ節転移ではいずれも早期なものが多く、二次癌は一次癌に比して、より早期である傾向があった。

#### 文 献

- 1) 霞富士雄，堀 雅晴，深見敦夫ほか：両側乳癌。癌の臨床 22：1341-1349, 1976
- 2) 第7回乳癌研究会：文題II. 両側乳癌。癌の臨床 14：682-684, 1968
- 3) Rabbins GF, Berg TW: Bilateral primary breast cancer. Cancer 17：1501-1527, 1964
- 4) Moertel CG, Soule EH: The problem of the second breast. Ann Surg 146：764-771, 1957
- 5) 北条慶一，渡辺 弘，阿部令彦ほか：両側乳癌について。癌の臨床 14：394-399, 1968
- 6) Guiss LB: Problem of bilateral independent mammary carcinoma. Am J Surg 88：171-177,

1954

- 7) Shellito JG, Bartlett WC: Bilateral carcinoma of the breast. Arch Surg 94：489-494, 1967
- 8) Mueller CB: Bilateral carcinoma of the breast. Can J Surg 21：459-467, 1978
- 9) Eagan RL: Bilateral breast carcinomas. Cancer 38：931-938, 1976
- 10) 森谷 洋，小澤正則，落合浩平ほか：両側乳癌症例の検討。道南医学会誌 25：28-31, 1990
- 11) 和田 務，戸井雅和，中村隆志ほか：原発性両側乳がん症例の検討。乳癌の臨床 3：449-453, 1988
- 12) 伊藤末喜，重清政章，篠藤満亮ほか：両側乳癌の検討。日臨外医会誌 38：203-208, 1975
- 13) Lynch HT, Guirgis HA, Albert S et al: Familial association of carcinoma of the breast and ovary. Surg Gynecol Obstet 138：717-724, 1974
- 14) 霞富士雄：両側乳癌。日外会誌 86：266-279, 1985
- 15) 秋山憲義，加藤康行，箕浦宏彦：両側乳癌19例の検討。医療 42：432-436, 1988
- 16) Fracchia AA, Robinson D, Legaspi A et al: Survival bilateral breast cancer. Cancer 55：1414-1421, 1985
- 17) 高塚雄一，河原 勉，弘生恵司ほか：両側乳癌の臨床。日臨外医会誌 4：388-394, 1982
- 18) Urban JA, Papochriston D, Taylor J: Bilateral breast cancer. Cancer 40：1968-1973, 1977
- 19) 梶原哲郎，芳賀駿介，芳賀陽子ほか：両側性原発性乳癌の検討。外科診療 25：899-902, 1987