報　告

両側乳癌手術症例の臨床および病理組織学的検討

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

山口県立総合医療センター外科　防府市大崎77（〒747-8511）

Key words：両側乳癌，同時性両側乳癌，異時性両側乳癌，術後内分泌療法，生存期間

和文抄録

近年乳癌手術症例の増加に伴い両側乳癌症例を経験する機会が増えてきた．そこで今回1990年１月から2005年12月までの16年間に当院で経験した両側乳癌症例について片側乳癌との比較を交え検討を行った．対象期間中に当院で手術を行った全乳癌618例中，転移を除く両側乳癌は14例であった．両側乳癌症例のうち同時性９例，異時性５例であった．発症年齢の平均は同時性56歳７ヵ月，異時性第１癌61歳０ヵ月，第２癌70歳４ヵ月であった．異時性の場合，発症間隔は９年７ヵ月±３年８ヵ月であった．病理組織は第１癌，第２癌ともに硬癌が多く，左右での病理組織が一致したものは14例中２例と少なかった．ホルモンレセプター（ER/PgR）の左右での発現状況と乳癌発生の仕方（同時性・異時性）について検討したところ，乳癌発生の仕方とホルモンレセプターの左右での一致に相関関係はなかった．同時性・異時性の間で生存率を比較したところ有意差はなかった．乳房はpaired organであるため，常に両側発生の可能性を念頭におきながら診療を行っていくことが重要である．

はじめに

近年我が国における乳癌罹患率は上昇しており，それに伴い当院での乳癌手術症例も増加傾向にある．乳癌は診断確定からの生命予後が比較的長期間であるため，経過観察中に対側乳房に第２癌が発生する例を経験することがある．そこで今回当院で経験した両側乳癌症例について臨床的・病理学的・疫学的に片側乳癌との比較や文献的考察を加え検討した．

対象・方法

1990年から2005年までの16年間に当院で手術を行った全乳癌（原発性）618例中，転移を除く両側乳癌14例（2.3%）を対象とした．このうち同時性乳癌が９例（1.5%），異時性乳癌が５例（0.8%）であった．両側乳癌症例は対象期間中に当院で両側乳房の治療を受けた患者とし，片側を他院で治療したものについては除外した．これら14例について，乳癌発症年齢，乳癌発生の同時性・異時性，異時性であれば第１癌と第２癌の発症間隔，病理組織，ホルモンレセプター発現の仕方，転帰等について検討した．有意差検定にはFisherの直接確率計算法を用い，$p<0.05$をもって有意差ありとした．生存率の算出はKaplan-Meier法で行い，有意差検定はLogrank検定で行った．

結　果

１）発症年齢，発症間隔

発症年齢は同時性では34歳７ヵ月－72歳０ヵ月（平均56歳７ヵ月），異時性第１癌は50歳10ヵ月－72歳９ヵ月（平均61歳０ヵ月），異時性第２癌は58歳６ヵ月－81歳０ヵ月（平均70歳４ヵ月）であった．

平成20年10月16日受理

異時性癌の発症間隔は第１癌術後から最短のもので７年８ヵ月，最長のもので12年５ヵ月であった．（平均値９年７ヵ月±３年８ヵ月）

２）病理組織

病理は摘出標本から得た永久標本の病理組織による結果である．全14例，28病理組織中，最も多かったのは浸潤癌のうち浸潤性乳管癌で21組織（75%），以下特殊型５組織（17.9%），非浸潤性乳管癌１組織（3.6%），不明１組織（3.6%）であった．浸潤性乳管癌のうち，最も多かったサブタイプは硬癌11組織，以下乳頭腺管癌６組織，充実腺管癌４組織であった．特殊型のサブタイプはアポクリン癌３組織，分泌癌１組織，粘液癌１組織であった．両側で病理組織が一致したものは２例，不一致のもの11例，不明１例であった．また，病理組織が一致した２例は同時性・異時性それぞれ１例ずつであった（表１，２）．

片側乳癌との比較を行うと片側例でも最多の組織型は浸潤性乳管癌であり，両側例の組織型と一致していた．しかしサブタイプを見ると両側例では浸潤性乳管癌のなかでも硬癌が多く，片側例では乳頭腺管癌が最も多かった．

３）ホルモンレセプター

両側ともホルモンレセプターを測定した症例は全14例中12例（24組織）で同時性が７例（14組織），異時性が５例（10組織）であった．同時性/異時性それぞれでのER・PgRの発現状況を表に示す（表３－６）．

表１　同時性両側乳癌における左右病理組織

症例	右	左
1	非浸潤性乳管癌	不明
2	充実腺管癌	硬癌
3	乳頭腺管癌	硬癌
4	充実腺管癌	乳頭腺管癌
5	硬癌	硬癌
6	硬癌	乳頭腺管癌
7	硬癌	充実腺管癌
8	粘液癌	アポクリン癌
9	硬癌	乳頭腺管癌

表２　異時性両側乳癌における左右病理組織

症例	第1癌	第2癌
1	硬癌	硬癌
2	分泌癌	アポクリン癌
3	乳頭腺管癌	硬癌
4	硬癌	充実腺管癌
5	乳頭腺管癌	アポクリン癌

表３　同時性両側乳癌における左右ER発現状況

右＼左	ER(+)	ER(-)
ER(+)	2	2
ER(-)	1	2

表４　異時性両側乳癌における左右ER発現状況

第1癌＼第2癌	ER(+)	ER(-)
ER(+)	2	2
ER(-)	0	1

表５　同時性両側乳癌における左右PgR発現状況

右＼左	PgR(+)	PgR(-)
PgR(+)	2	1
PgR(-)	0	4

表６　異時性両側乳癌における左右PgR発現状況

第1癌＼第2癌	PgR(+)	PgR(-)
PgR(+)	1	2
PgR(-)	1	1

このうちホルモンレセプターの陽性/陰性が左右で一致するかを調べた．同時性例ではERが左右で一致したもの４例（両側陽性が２例，両側陰性が２例），左右不一致が３例，異時性例では左右一致が３例（両側陽性２例，両側陰性１例），左右不一致が２例であった．同様にPgRが左右で一致したものは同時性例で６例（両側陽性が２例，両側陰性が４例），左右不一致が１例，異時性例では両側一致が２例（両側陽性/陰性がそれぞれ１例），不一致が３例であった．

ここで乳癌発生の仕方（同時性/異時性）がホルモンレセプターの左右での一致に関与しているか否かについて検討した（Fisher検定）．まず，ERについて検定したところ乳癌発生の仕方（同時性/異時性）とホルモンレセプターの左右での一致について有意な相関関係はなかった（p=0.5）（表７）．

PgRについても同様に検定を行ったが，こちらも明らかな相関関係はなかった（p=0.15）（表８）．

更に異時性両側癌について第１癌術後内分泌療法を施行することで第２癌でのER発現状況がどのように変化するかを検討した．第１癌でER陽性であった４例中３例にTamoxifen（TAM）が投与された．TAM投与後の第２癌でのER発現状況は陽性が１例，陰性が２例であった．

表７　同時性／異時性両側乳癌における左右ER発現の一致状況

	ER 両側一致	ER 両側不一致
同時性	4	3
異時性	3	2

Fisher検定;p=0.5

表８　同時性／異時性両側乳癌における左右PgR発現の一致状況

	PgR 両側一致	PgR 両側不一致
同時性	6	1
異時性	2	3

Fisher検定;p=0.15

４）転帰

1990年１月－2005年12月までの対象期間中における術後生存を調べたところ生存11例，死亡３例であった．同時性・異時性で分類すると，同時性の生存は９例中７例，死亡は２例であった．異時性では５例中４例が生存，死亡は１例であった．同時性例と異時性第１癌術後において術後生存率に差があるかについて検討を行ったところ有意な差はなかった（図１）．

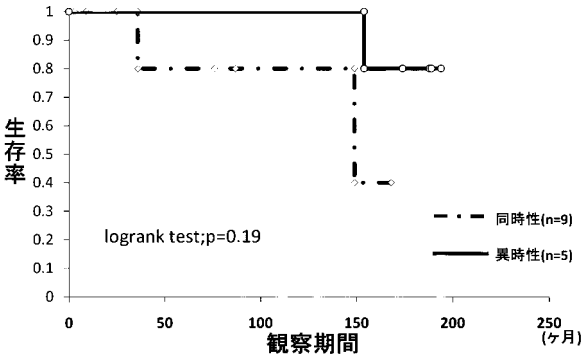

図１　生存曲線（Kaplan-Meier法）

考　　察

両側乳癌の発生頻度については施設間で差異があるがおよそ２－15%の割合で発生すると報告されている[1-4]．我々の経験した両側乳癌は2.3%と頻度としてはやや少なめであった．片側乳癌の既往がある場合，対側乳癌の罹患リスクは上昇するとされている．また，良性乳腺疾患の既往があり，特に異型を伴う過形成病変を有するものでは乳癌の罹患率が一般女性の1.5－２倍に上昇するとの報告がある[5]．さらに乳癌には様々な危険因子（家族歴，出産回数，初産年齢，授乳歴，閉経年齢，閉経後の肥満等）が存在し，これらについても考慮に入れて経過観察を行っていく必要があると考えられる．

当院の片側乳癌発症年齢の平均値は58歳２ヵ月である．両側性と比較すると同時性・異時性第１癌の発症年齢がそれぞれ56歳７ヵ月，61歳０ヵ月であり発症年齢はほぼ同等であった．

異時性癌の発症間隔は９年７ヵ月±３年８ヵ月

で，10年以上の経過観察期間中に第2癌が発見される例も認められた．日馬ら[6]の報告では第2癌の発生は10年以内の症例が約6割を占めており，佐古田ら[7]の報告では異時性癌の発症間隔は平均9年となっている．多くの症例で第2癌は10年以内に発生しているが，第1癌診断後10－15年後の第2癌発生例の報告も存在し，術後長期間の経過観察を行う必要性が伺える[3, 8, 9]．当院での異時性発症の5例について第2癌の発見契機は定期観察中に施行された乳腺超音波検査が3例，同じく経過観察中の診察時視触診が1例，検診Mammography（MMG）が1例であった．手術症例において，術後まもなくは短期間での経過観察が行われるが，徐々に観察間隔が長くなってくるのが一般的である．特に術後10年を経過してくると患者の病気に対する意識の低下や高齢化といった要素も加わり通院の足が遠のいてしまうのが現状である．しかし，今回の検討から第1癌治療後10年以上経過したのちも患者に定期受診または検診受診，自己検診を啓発することが必要であると言える．

両側乳癌の組織型については種々の報告があるが，霞[1]らの報告では特別な組織型の偏りはなく，ほぼ片側例と同様の傾向を示すようである．自検例でもサブタイプにはやや相違を認めたものの，浸潤性乳管癌が最多であったという点や特殊型ではアポクリン癌や粘液癌が認められたといった傾向に片側例と両側例との間で相違は認められなかった．文献上，両側発生の可能性が示唆されるものとして小葉癌が指摘されているが[1]，自検例では小葉癌は認めなかった．また，自検例において左右の病理組織が一致した症例は14例中2例（14.3%）と非常に少なかった．日馬ら[6]の報告をみても一側多発例を除く両側乳癌症例において左右の組織型が一致したものは8例中1例とやはり少なく，左右の癌がそれぞれ独立した発生機序に基づいて発症した可能性を示唆する結果と考える．

乳癌の術後療法を決定する際，重要な因子のひとつとしてホルモンレセプターが挙げられる．ホルモンレセプターの陽陰性は左右で必ずしも一致するわけではなく，病理組織同様，左右の乳癌はそれぞれ独立した発生機序に基づいている可能性が示唆される．本研究でも両側乳癌においてホルモンレセプターの左右での発現の仕方と乳癌発生の仕方（同時性・異時性）の間に有意な相関関係はなかった．

ホルモンレセプター陽性患者ではホルモン療法により術後再発効果が期待できることに加え，対側への発癌が予防できるとの報告がある[2, 11]．自験例では術後10年以上経過した後第2癌が発生した例が2例認められるもののホルモン療法との関連性については不明である．今後さらに症例を蓄積し検討を行っていく必要があろう．

また，高塚ら[12]の報告によると第1癌術後内分泌療法を施行した症例では第2癌でのERが陰転化するとの知見が示されているが，自験例では全症例での陰転化は認められなかった．ホルモンレセプターの変化は今後の治療方針決定に大きな影響を与え，さらに前述のように左右のホルモンレセプターは必ずしも一致しないことより第2癌術後にもホルモンレセプター検査は必ず施行すべきといえる．

両側乳癌の予後については同時性/異時性の発症の仕方で術後生存率に有意差はないことがわかった．文献的には乳癌においては異時性例で第2癌発生までの間隔が短いほど予後不良であるとの見解や，第1癌の病変範囲や発症年齢も予後と関係するとの報告がある[15]．今後当院でも症例を蓄積し，より詳細な予後に関する検討が必要である．

結　　語

1990年から2005年までの当院における両側乳癌症例について検討した．乳房はpaired organであり両側発生の可能性を常に念頭におき患者毎に各種危険因子を考慮に入れたfollow upが必要である．乳癌は今後益々罹患率の増加が見込まれる疾患であるので治療・予後等に関してより詳細な検討をしていく必要がある．

引用文献

1）霞富士雄．両側乳癌．日外会誌　1985；**3**：266-279.
2）Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of Contralateral Breast Cancer. *Cancer* 1999；**8**：855-861.
3）Sterns EE, Fletcher AA. Bilateral cancer of the breast：A review of clinical, histologic

and immunohistologic characteristics. *Surgery* 1991；**110**：617-622.

4）Skowronek J, Piotrowski T. Bilateral breast cancer. *Neoplasma* 2002；**49**：49-54.

5）坂元吾偉，野口昌邦．乳腺疾患の臨床．金原出版，東京，2006.

6）日馬幹弘，海瀬博史，佐藤 泰，小柳泰久，木村幸三郎，海老原義郎，松永忠東，萩原 勁．両側乳癌症例の検討．乳癌の臨床 1991；**6**：529-531.

7）佐古田洋子，河野範男，寒原芳弘，石川羊男，指方輝正．当院における両側原発性乳癌の検討．日臨外会誌 1993；**54**：1439-1444.

8）光山昌珠，籾井眞二，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，安倍隆二，中村義彦，豊島里志．両側乳癌のHigh risk群と診断法の検討．乳癌の臨床 1991；**6**：526-527.

9）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．乳癌の臨床 1991；**6**：523-526.

10）稲福慶子，大村東生，三神俊彦，鈴木やすよ，平田公一．両側乳癌の第2癌として発症した乳腺carcinoidの1例．日臨外会誌 2003；**64**：1847-1850.

11）Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M, Taguchi K, Sasaki F. The Impact of Bilateral Breast Cancer on The Prognosis of Breast Cancer：A comparative Study with Unilateral Breast Cancer. *Breast Cancer* 2005；**12**：196-202.

12）高塚雄一，加藤健志，津村 勲，治原 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．乳癌の臨床 1991；**6**：527-528.

13）Brenner H, Engelsmann B, Stegmaier C, Ziegler H. Clinical Epidemiology of Bilateral Breast Cancer. *Cancer* 1993；**72**：3629-3635.

Clinico-pathological Analysis of Operated Bilateral Breast Cancer

Miwa AZUMA, Satoru KURATA, Shungo MIYAMOTO, Yoshikazu KANEDA, Ryuichiro SUTO, Nobuya ZENPO and Kiyoshi NAKAYASU

Department of Surgery, Yamaguchi Grand Medical Center, Osaki 77, Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan

SUMMARY

Recently, breast cancers have increased in Japan. Sometimes, we meet women who develop breast cancer in both breasts. From 1990 to 2005, 618 women were treated for primary operable breast cancers in our hospital, 14 of them were developed bilateral primary operable breast cancers. 9 patients developed synchronous bilateral breast cancers, 5 patients developed metachronous. We compared them about age at operation, histology, hormone receptor status and survival. In synchronous cases, the mean age of diagnosis was about 57 years old. In metachronous cases, the mean age of diagnosis of the first cancer was about 61 years old. The mean age of the second cancer was about 70 years old. The mean interval between first cancer and second cancer was 115±44 months.

In all cases most popular histologic type was scirrhous carcinoma. In our study, only 2 cases were matched histologic status in both. The lack of histologic correlation in bilateral cancers has been reported. Hormone receptor status was not matched in both breasts, too. Synchronous and metachronous bilateral breast cancers show almost the same for postoperative survival rate.

Breasts are bilateral and symmetric organ. So we must try to follow closely for our patients of breast cancer.