

- of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: Experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **11**: 137~145, 1985.
- 18) **Calle, R., Vilcoq, J.R., Zafrani, B., Vielh, P. and Fourquet, A.**: Local control and survival of breast cancer treated by limited surgery followed by irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **12**: 873~878, 1986.
- 19) **Delouche, G., Bachelot, F., Premont, M. and Kurtz, J.M.**: Conservation treatment of early breast cancer: Long term results and complications. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **13**: 29~34, 1987.
- 20) **Hilaris, B.S. (Ed.)**: Handbook of interstitial brachytherapy. Publishing Sciences Group (Acton), 1975.
- 21) **Pierquin, B., Chassagne, D.J., Chahbazian, C.M. and Wilson, J.F.**: Brachytherapy. Warren H. Green (St. Louis), 1978.

5) 再発・進行乳癌の治療

小千谷総合病院外科 横 森 忠 紘

Therapy for Recurrent or Advanced Breast Cancer

Tadahiro YOKOMORI

Dept. of Surgery Ojiya Sogo Hospital

Since advanced breast cancer is a systemic disease, this disease frequently shows hematogenous and multiple metastasis. Therefore, advanced and/or recurrent breast cancer is mainly subjected to systemic treatment, such as endocrine therapy, chemotherapy and immunotherapy, and supplemented with local therapy according to the location of each lesion, such as local resection, arterial infusion and radiotherapy. Multiple agent therapy, employing adriamycin as a main drug, has been widely accepted as chemotherapy at the present time. Internal endocrine therapy with tamoxifen (TAM) or medroxyprogesterone acetate (MPA) has taken the leading role in endocrine therapy. We have also made an attempt to combine chemotherapy with endocrine therapy, chemoendocrine therapy, and/or to use various hormone preparations, multihormone therapy, in expectation of further reinforcement of therapeutic efficacy. Before the initiation of treatment of breast cancer, we should carefully select the most suitable treatment regimen to conditions of individual patients with consideration of the state of ER (PgR), locations and severities of metastasized lesions, previous treatment and a degree of its efficacy, presence or absence of menopause, and performance status.

Key words: recurrent breast cancer chemo-endocrine therapy multihormone therapy.

再発乳癌, 化学内分泌複合療法, 複合内分泌療法.

Reprint requests to: Tadahiro YOKOMORI,
Department of Surgery Ojiya Sogo Hospital,
1-13-33 Hon-cho, Ojiya City, 947 JAPAN.

別刷請求先: 〒947 小千谷市本町 1-13-33
小千谷総合病院外科 横 森 忠 紘

はじめに

乳癌は局所皮膚、所属及び遠隔リンパ節への進展と共に血行性転移を高頻度を起こすことが知られている。乳癌の再発部位の頻度を臨床例（第28回乳癌研究会集計）と剖検例（第18回乳癌研究会集計）で比較すると、剖検例では内臓への転移頻度がはるかに多く、かつ多発性である。したがって、再発、進行乳癌の治療は内分泌療法や化学療法などの全身的治療が主体となり、これらに病巣部位によって局所切除、放射線療法、制癌剤の動注、局注などの局所療法が併用される。乳癌における内分泌療法は、きわめて特異的な療法であり、投与方法によっては大きな効果が期待できる。ここでは内分泌療法を中心に、再発・進行乳癌の治療法を述べてみた。

1. 内分泌療法の選択

内分泌療法の選択は画一的ではなく、個々の特性により判断することが肝要である。再発・進行乳癌の内分泌療法を選択するにあたり、その有効性に関与する因子をとり上げてみた。

1) ER (PgR) の測定

原発腫瘍の estrogen receptor (ER) の効果予測に果たす意義は大きく、現在では最も信頼度の高い予後因子といえる。日本人の場合、ER(+) 乳癌の比率は55～60%で、内分泌療法の有効率はER(+) の場合50～60%、ER(－) では10%以下である。これに progesteron receptor (PgR) を導入すると有効予測の選択性が高くなる。ER(+) PgR(+) であれば70～75%の有効性があるといわれている。ER は病勢の進行、又は内分泌療法施行後にER(+) よりER(－) へ変化することが多いが、その逆はおこらない。したがって内分泌療法の効果を最大限に引き出すためには、病期の早い時期に最善の方法で治療すべきである。又、一般にER(+) 例は分化型で slow growing であるが、ER(－) 例は悪性度が高く、再発の確率も高度で内臓転移（特に肝転移）をおこしやすいといわれている。

2) 再発転移部位とその程度

内分泌療法は軟部組織や骨の転移には有効であるが、内臓転移（特に肝・脳）には有効性が低い。肝・脳転移には化学療法が主体となり、病巣切除、動注、照射などの局所療法が可能な限り積極的に行われる。

3) 前治療とその有効性

原則として、前治療とは別の方法を選択した方が効果を期待できる。又、前治療が有効であったものは、他の方法で行った二次的内分泌療法も有効性が高いといわれ

ている。

4) 閉経状況

各種内分泌療法は卵巣剔除を除いて閉経後に有効性が高い。卵巣剔除術は閉経前症例に行われ、エストロゲン投与は閉経後5年以上の高年者乳癌が対象で若年者は禁忌である。

5) 無病期間 (DFI)

DFI の長い症例ほど有効であり、比較的緩かに増殖する乳癌が内分泌療法の適応と考えられる。

6) Performance status (PS)

PS が良好の早期の再発例は、内分泌療法のみならず全ての治療法の有効性が期待できる。

2. 内分泌療法の種類と有効性

大別して手術による外科的内分泌療法（卵巣、副腎、下垂体摘除）と薬剤投与による内科的内分泌療法（Estrogen, Androgen, Anti-Estrogen, Progesterone, etc）に分けられる。現在では、閉経前症例には卵巣摘除術、閉経後では抗エストロゲン剤の Tamoxifen が第1選択として考えられている。Tamoxifen は閉経前症例にもある程度有効性が認められており副作用も少ないため、現在内分泌療法の主流となっている。

近年、合成黄体ホルモン剤の Medroxyprogesteron acetate (MPA) が注目されている。MPA 療法研究会による成績では、全体の有効率は38.2% (21/55) で病巣部位別にみると軟部組織46.7% (7/15)、骨39.3% (11/28)、内臓25.0% (3/12) で、TAM の有効率 (TAM 二重盲検試験研究会による、全体35.0% 14/40、軟部40.6% 7/15、骨38.9% 7/18、内臓15.8% 3/19) と比較しても遜色はない。しかも、ER(－) 例及び閉経前症例にも有効性が期待できる。しかし MPA には moon face、耐糖能異常、食欲増進、体重増加など hormonal な副作用の頻度が高く、現在では TAM 耐性例及び二次的ホルモン療法剤として用いられることが多い。

3. 化学療法の現状

本邦で乳癌に多く用いられる化学療法剤とその有効率を列記すると、Cyclophosphamide (38%), 5FU (36%), Tegafur (22%), UFT (33%), 5'-DFUR (28%), MMC (25%), Adriamycin (36～40%), THP-adriamycin (23%), Epirubicin (23%) などである。この中では Adriamycin (ADR) が最も評価されており、これを含めた多剤併用療法が定着しつつある。本邦「乳癌アドリアマイシン研究会（第二次）」による成績では、CAF (ADR 30mg/m², iv, day 1.8. 5FU 500mg/m², iv, day 1.8. CY 100mg/body, po, day 3～16. q 28

days)の有効率は48.4%, CMcF (MMC 8mg/m², iv, day 1.8. 5FU 及び CY は CAF と同じ)の有効率は40.9%であった. 多剤併用化学療法は50%程度の有効率が期待でき, 内分泌療法と比べると内臓転移にも比較的有效率が高い. しかし有効率向上のためには high doseの投与が必要であり, 副作用に対する配慮が不可欠である.

4. 化学・内分泌複合療法 (chemo-endocrine therapy) の効果と問題点

内分泌療法と多剤併用化学療法の併用でどの程度の有効性が得られるか, 内外の文献からその成績を列記した(表 1).

少数例を除けば併用によりある程度有効率の向上が見られた. しかし有効期間, 生存期間の点では, 期待し

表 1 内分泌化学複合療法の成績

治 療 法	症 例 数	有 効 率(%)	効果持続(月)	報 告 者
CMF	71	51.0	12.0	Cocconi (1983)
CMF⊕T	62	74.0	13.0	
CMF	103	46	12	Pnedo (1981)
CMF⊕T	112	72	19	
CAF	116	51.0	14.6	Kardinal (1983)
CAF⊕T	116	56.0	17.3	
CFP	66	68	9.6	Krook (1985)
CFP⊕T	61	61	5.3	
ACTeg	49	53.0	4.4	小川 (1987)
ACTeg⊕T	81	58.0	19.0	
T	45	28.8		小山 (1985)
Teg⊕T	70	38.6		
CAF	57	42		乳癌アドレアマイシン 研究会 (第4次) (1986)
CAF⊕T	52	62		
FAC	40	55.0	9.0	Rebstelli (1982)
FAC⊕MPA	40	75.0	19.0	
VAC	28	45.0	12.0	Pellgriri (1984)
VAC⊕MPA	29	47.2	15.0	
CMF	33	45.5		Viladiu (1985)
CMF⊕T	34	70.6		
CMF⊕MPA	31	67.7		
FAC	26	54.0		野村 (1985)
FAC⊕T	29	59.0		
卵副剔(H)	30	33.3		
FAC⊕H	31	76.2		

A: adriamycin, C: cyclophosphamide, M: methotrexate, F: 5-FU, V: vincristine, Teg: tegafur, P: prednisone, T: tamoxifen, MAP: medroxyprogesterone acetate.

たほどの大きな向上は見られないようである。内分泌療法の併用効果は非常に mild な効果を示す化学療法剤と併用した場合は有用性が大きいが強力な多剤併用療法と併用した場合は大きな向上を望めないようである。したがって併用する化学療法剤は副作用が少なくかつ適当な有効性のある regimen より始めて、強力な作用を有するが副作用も強い adriamycin は最後に残しておいた方がいいとする意見もある。又、患者の quality of life の点から再発の初期においては内分泌療法を第一選択として、長期生存を図った方がいいとする人もいる。

参考までに、われわれが乳癌再発・骨転移例に対して行った chemo-endocrine therapy の結果を報告する(表 2)。

CAF (CPA 140mg/m² 1/W, 5FU 300mg/m² 1/W, ADR 20mg/m² 1/4W) 又は, AF (ADR 30mg/m² 1/3 ~1/4W, 5FU 150mg po daily) に MPA (1200mg po daily) を併用した。

有効率は 4/10 (40%) で、閉経前症例及び ER(-) 例にも有効性が認められ、TAM 前投与例にも有効であった。又、効果持続期間も長く (平均40週)、生期生存例

表 2 乳癌骨転移例 (10例) に対する
MPA+CAF (AF) の投与結果
(小千谷総合病院 外科)

1) 臨床効果判定	
CR 0, PR 4, NC 4, PD 2.	
2) 背景因子別有効率	
① 骨 or 骨+軟部転移	4 / 7
骨+内臓転移	0 / 3
② TAM 前投与例	3 / 4
③ 閉経前	3 / 6
閉経後	1 / 4
④ ER(+)	3 / 6
⑤ ER(-)	1 / 3
3) MPA 投与による副作用	
副作用発症例	7 (70.0%)
副作用による投与中止例	1 (性器出血)
体重増加 (10%以上)	5 (50.0%)
4) 制癌剤による副作用	
副作用発症例数	7 (70.0%)
骨髄抑制及び消化器系の副作用は軽微	

が多かった (1年以上生存10例中8例) が、有効例は骨転移例単独か内臓転移合併例に限られ、内臓転移合併例には無効であった。諸家の報告と同じく、この辺が泣き所と思われた。

5. 効果増強への対策

現在のところ、chemo-endocrine therapy の効果は予測より不十分で、内分泌療法が有効とされるホルモン依存性の乳癌も治療の経過によりホルモン非依存性のものになって再増殖することが知られている。これらに対処するためには新しい療法剤の開発も必要であるが、投与法の改善や他の全く新しいアプローチを考案する必要がある。最近では、複数の内分泌療法を併用する複合内分泌療法が検討されている。TAM の出現により一時下火となった副腎摘除、下垂体摘除も二次的ホルモン療法として再評価されつつあり、内科的・外科的内分泌療法の併用も検討されている。又、閉経後症例に TAM を基盤として他のホルモン剤を併用することによって有効性が向上するという報告が多くなされている。TAM と MPA の併用効果も多く報告されているが、この場合 TAM を先行しその後 MPA を投与した方が有利とされている。TAM-MPA の交互投与法もよい結果で報告されている。TAM 投与により、PgR の誘導が促進されるとする報告があり今後の投与法に示唆を与えるものである。新しい研究では、TAM によりヒト乳癌細胞を G₁ 期に synchronize し、その後 estrogen 投与により S 期に移行させその時期に制癌剤を投与して効果を上げる方法が試みられている。

そのほか、免疫療法の併用も今後大いに導入されてしかるべき方法と思われる。最近、温熱療法の併用効果も報告されている。又、皮膚転移及び肺・肝における単発性転移の切除、リンパ節再郭清、肝転移に対する TAE +制癌剤動注、放射線療法など転移状況に応じた局所療法もできる限り併用することが望ましい。

おわりに

再発・進行乳癌に対する内分泌療法はきわめて特異的な療法として評価され、広く行われているが、内分泌療法単独による有効率は30~40%にすぎない。化学療法を併用した chemo-endocrine therapy でもその有効率は50~60%が限界である。しかも、有効期間や生存率を著しく向上させるまでには至っていない。

治療効果を更に向上させるためには、投与方法の工夫、複合内分泌療法の導入、免疫療法の併用など新しいアプローチを考案することが必要である。

討論のまとめ

今回は速記録がないために各演者から頂いたメモなどによって討論の概略を座長がまとめることとする。

まず、山本教授によって乳癌の疫学の最新情報が紹介された。日本における乳癌死亡の増加はいずれわが国も欧米のごとく乳癌が女性のがん死亡の1位になることを示唆している様である。肝心の増加原因についてはいろいろの因子があげられ、一元的説明は困難の様であるが、どうやらエストロジェンの乳腺刺激が大きく作用しているらしいと云われている。仮に女性のホルモン環境の変化が乳癌の主因であっても、これを直ちに一次予防に用いることは困難である。

そこで、現在実施可能な対策は二次予防、即ち、早期発見、早期治療である。

佐野部長の発表の如く、乳癌の診断技術は大幅に進歩した MMG, Xero-MMG, CR-MMG, 超音波診断法, Thermography, などの画像診断, Aspiration Biopsy Cytology (ABC) の普及などがそれである。

これと共に早期発見、早期受診を目指して乳癌の集団検診、自己検診の普及も全国的に行なわれている。乳癌集検については小山部長を始め多くの医師が熱心に取り組んでいるところであり、すでにこれにより発見手術された症例もあるが、まだ緒についたばかりで受診率も低く、集検が乳癌死亡を減少させるという効果をあらわすのはまだまだ先のことであると思われる。むしろ現在は自己検診の普及により婦人の自覚を促すことが大切であろうと思われる。

次に乳癌の手術についてであるが、冒頭に述べた如く乳癌の外科も今、一大変革期にある。3施設の報告を総合してその実態を明らかにしたい。

3施設の昨年一年間の乳癌手術数は203例であり、新潟県の年間乳癌発生数は推定500例なので、これはその約40%に相当することになる。

現在乳癌の手術は縮小化に向けて大きく動き出しているが、定型乳切、非定型乳切の施行について質問したところ、非定型乳切施行率は佐野59%、横森50%、小山70%と多少の差はあるものの半数又はそれ以上の症例が非定型乳切を受けていることが明らかになった。しかし、その適応に関しては、腫瘍径3cm以下(佐野)、非浸潤癌、外側2cm以下、NO、NIa、内側1cm以下、NO、NIa(横森)、I期全例、II期の一部(小山)と若干の相異があった。

表1 3施設の乳癌手術(1988年)

新潟がんセンター			
Stage	症 例(%)	定型乳切(%)	非定型乳切(%)
I	67(44.7)	0(0)	56(37.3)
II	63(42.0)	29(19.3)	32(21.3)
III	17(11.3)	16(10.7)	0(0)
IV	3(2.0)	1(0.7)	0(0)
小千谷総合病院			
Stage	症 例(%)	定型乳切(%)	非定型乳切(%)
I	11(55.0)	1(5.0)	10(50.0)
II	6(30.0)	6(30.0)	0(0)
III	2(10.0)	2(10.7)	0(0)
IV	1(5.0)	0(0)	1(5.0)
県立中央病院			
Stage	症 例(%)	定型乳切(%)	非定型乳切(%)
I	14(42.4)	0(0)	14(42.4)
II	13(39.4)	4(12.1)	9(27.3)
III	6(18.2)	6(18.2)	0(0)
IV	0(0)	0(0)	0(0)

しかし、全症例中にI期の症例が占める割合は佐野45%、横森55%、小山42%、II期は佐野42%、横森30%、小山39%であった。勿論これで満足すべきでなく、すべての乳癌がI期、或はせいぜいII期の中に手術を受けることが望ましいのであるが、83%の10生率が期待できるI期が全体の約半数を占め、74%の10生率が望めるII期が30~40%を占めていることは結構なことで云ってよいであろう(表1)。

今後共術前の病期や術中のリンパ節転移の有無などを考慮した上で慎重にしかも次第に非定型乳切がより多く行なわれることになるものと予想される。更に非浸潤癌或は微小乳癌の中には乳房保存術式が適応されることにもなるであろう。尚、乳房保存術式が行なわれる様になれば稲越助教授が述べられた乳腺照射も施行されることになろう。

乳癌治療にはまだホルモンレセプター或は腫瘍マーカーなど重要な興味ある問題が多いが、時間の関係で割愛せざるを得なかった。