

## 原発性両側乳癌の1例

済生会御所病院外科

楯川 幸弘, 中谷 勝紀, 朴 秀一  
石井 久史, 笠松 稔

奈良県立医科大学第1外科学教室

中野 博重

### A CASE OF PRIMARY BILATERAL BREAST CARCINOMA

YUKIHIRO TATEKAWA, KATSUNORI NAKATANI, SHUICHI PAKU,  
HISASHI ISHII and MINORU KASAMATSU

*Department of Surgery, Saiseikai Gose Hospital*

HIROSHIGE NAKANO

*The First Department of Surgery, Nara Medical University*

Received April 3, 1995

*Abstract:* A 49-year-old female who had noticed hard tumors in bilateral breasts visited our hospital. There were depression of nipples and Delle needle biopsy revealed Group V for both tumors. Bone scan showed abnormal accumulation in the sternum and bilateral lower ribs. Bone metastasis was suspected. Auchincloss method was performed for bilateral breasts simultaneously because of the advanced stage of cancers and suspected bone metastasis. Histopathologically both lesions were diagnosed as primary bilateral breast carcinoma. We examined hormone receptors, DNA ploidy, amplification of *c-myc* and *c-erbB-2* genes and loss of heterozygosity (LOH) of p 53 and chromosome 16 q, 17 p in bilateral breast tissues. These results showed that the right breast tumor was estrogen receptor-positive, progesteron receptor-negative and of DNA diploidy pattern, while the left breast tumor was estrogen receptor-positive, progesteron receptor-positive and of DNA aneuploidy pattern. Amplification of *c-myc* and *c-erbB-2* and LOH of p 53 and chromosome 16 q, 17 p were not detected in both lesions.

#### Index Terms

bilateral breast carcinoma, oncogene, tumor suppressor gene

#### はじめに

乳癌の予後には、臨床病理学的因子(TNM 病期, 腫瘤径, リンパ節移転, ホルモンレセプターなど)の関与が考えられているが、DNA ploidy 解析, 癌遺伝子および癌抑制遺伝子の変化が新しい予後因子として検討されて

いる。今回われわれが経験した両側乳癌の1例に対して、DNA ploidy 解析, 癌遺伝子, 癌抑制遺伝子についてそれぞれ検索し、左右腫瘍の性状の差を比較し若干の文献的考察を加え報告する。

### 症 例

患者：49歳，女性。

主訴：両側乳房腫瘍。

既往歴：精神分裂病にて，現在内服治療中。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成5年11月初旬頃より，両側乳房の腫瘍に気づき，当院受診となった。

来院時理学的所見：身長150cm，体重74kg。両側乳房ともに，E領域を中心に凹凸不整の硬い腫瘍が触知され，乳頭陥凹およびDelleを認めたが，皮膚浸潤は認めなかった。右は6.0×7.0cm大，左は7.5×7.5cm大で，左は胸筋固定を認めた。リンパ節は，両腋窩，鎖骨上共に触知されなかった。以上より，TNM分類にて右はT3a，NO，左はT3b，NOの乳癌と診断した。

マンモグラフィー所見：spiculaを伴う陰影を両側に認めたが，微小石灰化は認めなかった。

乳房超音波検査：形状は不整，辺縁は粗雑，境界は不

規則帯状，後方は減弱した低エコー域を両側に認めた (Fig. 1)。

胸部・腹部CTおよび腹部超音波所見：胸部造影CT所見では，増強を伴う腫瘍を両側に認めるが，皮膚，胸筋，肺野には浸潤は認めなかった。腹部CT，超音波所見では，著変を認めなかった。

骨シンチ所見：両側下部肋骨，胸骨に異常集積像を認め骨転移が疑われた。

来院時針生検にて，両側乳房ともGroupVであった。

入院時検査所見：白血球増多と軽度の肝機能異常を認める以外，異常所見は認めなかった (Table 1)。

手術所見：平成5年11月30日手術施行。本症例は，進行癌であり骨転移が疑われAuchincloss法を施行した。術中所見にて，大胸筋筋膜への浸潤は認めず，腋窩リンパ節は触知されるが鎖骨下リンパ節は触知されなかった。

病理組織学的所見：右は硬癌，T3，n1 $\alpha$ ，左は浸潤性小葉癌，T3，n1 $\beta$ であり，原発性両側乳癌と診断した

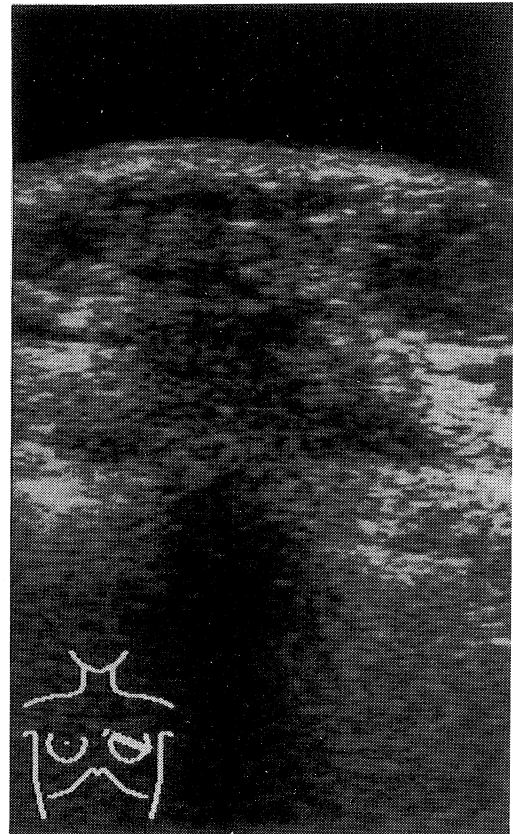


Fig. 1. Ultrasonography showed hypoechoic lesions with irregular shape, rough border, irregular thick boundary echoes and posterior echo attenuation.

(Fig. 2).

ホルモンレセプターの測定：EIA(enzymeimmunoassay)法に基づき測定した(株式会社エスアールエル)。エストロゲンレセプター(ER)は結合部位数が13 fmol/mg protein未満を、プロゲステロンレセプター(PgR)は10 fmol/mg protein未満をそれぞれ陰性とした。本症例では、右はER(+ )PgR(-), 左はER(+ )PgR(+ )であった。

核DNA量の測定とDNA ploidy解析：凍結新鮮標

Table 1. Laboratory data on admission

WBC 12100/mm <sup>3</sup>	BUN 6.7 mg/dl	
RBC 469×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	CRE 0.5 mg/dl	
Hb 11.4 g/dl	Na 138 mEq/l	
Ht 35.2 %	K 4.1 mEq/l	
Plts 30.7×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Cl 103 mEq/l	
TTT 8.9 KU	CRP 0.3 mg/dl	
ZTT 11.6 KU		
GOT 68 IU/l	CEA 2.0 ng/ml	(<2.5)
GPT 108 IU/l	AFP 2.5 ng/ml	(<20)
ALP 309 IU/l	BCA 225 120 ng/ml	(<160)
LAP 182 U	Ca 15-3 30 ng/ml	(<30)
γ-GTP 54 IU/l		
LDH 410 IU/l		
T-Bil 0.37 mg/dl		
TP 8.4 g/dl		

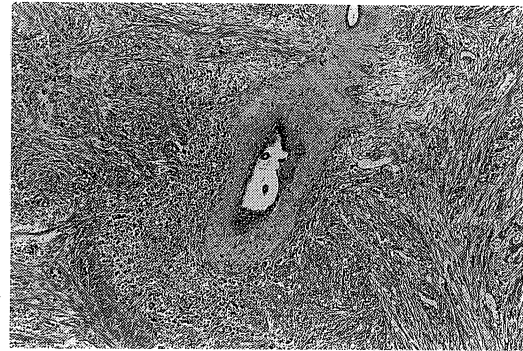
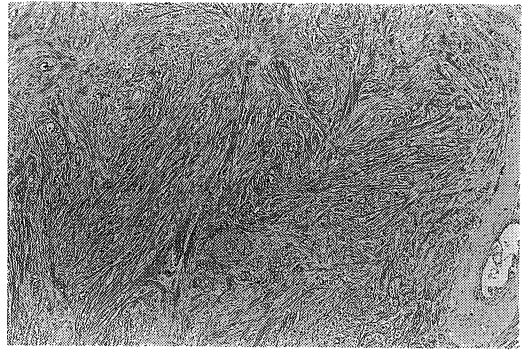


Fig. 2. Histopathological examination revealed the right breast tumor was scirrhus type (a) and left breast tumor was invasive lobular type (b) (H-E staining ×80).

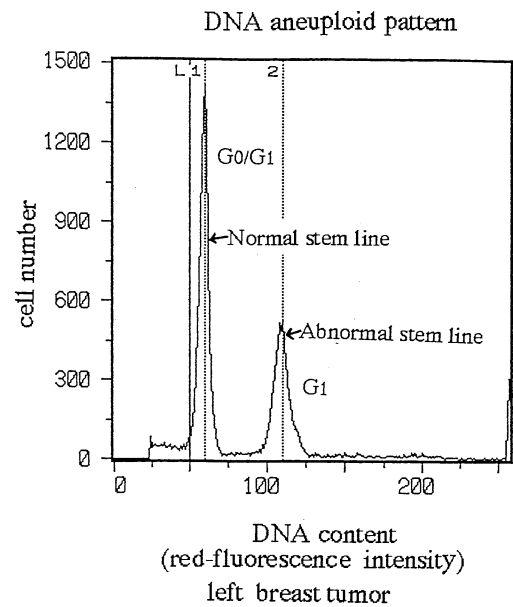
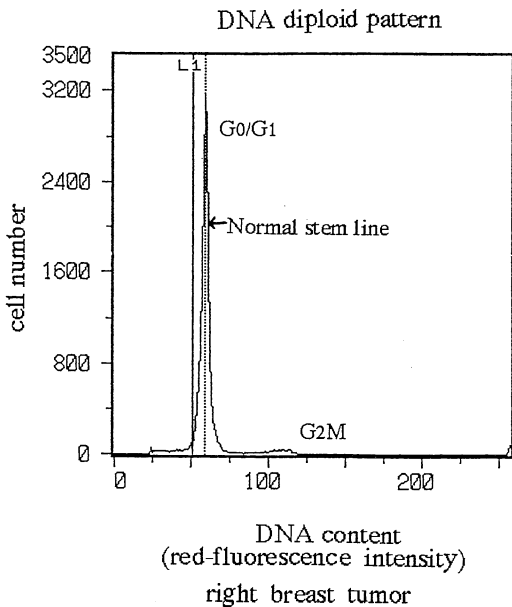


Fig. 3. DNA histogram revealed the right breast tumor was DNA diploidy and the left breast tumor was DNA aneuploidy.

本より FACS-Can(flow cytometry)にて核DNA量を測定し、ヒストグラムを作製した(大塚アッセイ研究所)。外部コントロールとしてヒト正常リンパ球を使用した。外部コントロールのG<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期と腫瘍細胞のG<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期のピークの蛍光強度が一致したもので、単一のピークをしめたものをDNA diploid pattern(正数倍体)、G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>ピークが複数にみられたものをDNA aneuploid pattern(異数倍体)とした。本症例では右はDNA diploid pattern、左はDNA aneuploid patternであった(Fig. 3)。

*c-myc* および *c-erbB-2* 癌遺伝子の増幅：解析方法は、<sup>32</sup>P 標識 DNA プロンプを使用し Dot-blot hybridization 法を用いて解析した(大塚アッセイ研究所)。非増幅ゲノム DNA としてヒト胎盤 DNA を用い、この増幅を1として3倍増幅未満の場合、遺伝子増幅が認められないものとした。DNA量を2μgと8μgについてそれぞれ検討したが、本症例では両側とも *c-myc* および *c-erbB-2* 遺伝子の増幅はみられなかった(Fig. 4)。

LOH(Loss of Heterozygosity：ヘテロ接合性の消失)を利用した癌抑制遺伝子検査：RFLP(restriction fragment length polymorphisms)markerを用い、Southern blot hybridization 法により解析し、消失率が30%以上を陽性とした(大塚アッセイ研究所)。本症例では、第16染色体長腕、第17染色体短腕(p53遺伝子とp53以外のもうひとつの別の癌抑制遺伝子)について検索した。

本症例では、両例とも p 53, 16 q, 17 p に LOH は認めなかった (Fig. 5)。

術後経過：骨転移も疑われ、術後早期より TAM 20 mg/day, 5'-DFUR 600 mg/day による内服治療を開始し、術後1年6ヶ月現在再発なく外来通院中である。

### 考 察

両側乳癌の定義として、原発性あるいは転移性について現在霞ら<sup>1)</sup>の指摘する病理組織学的に管内癌の有無によって分類されているが、本症例では、両側とも組織型が異なり、また DNA ploidy pattern も違うことからそれぞれ原発性であると考えられた<sup>2)</sup>。同時性、異時性の定義にあたって、手術間隔について報告者により様々であり、今後の問題と考えられる。

両側乳癌の発生に関して、乳癌の進展過程にはホルモン(エストロゲン)が作用し、発生の初期段階では多くはホルモン依存性であることから、高塚ら<sup>3)</sup>はホルモンレセプターの面から考えて、同時性では異時性に比べER陽性の一致率が高く、その発育、進展に関して同一のホルモン環境が強く関係していると報告している。本症例でも、両側とも ER 陽性であった。

発生頻度について、第54回乳癌研究会アンケート集計では2.84%(同時性)であった<sup>4)</sup>。発生年齢は、50歳以前の比較的若い婦人に多いという報告もあるが一定していない<sup>5)</sup>。予後について、一側例より良好であるとの報告が多く、同時性の場合には進行度のより高い方に予後は規定

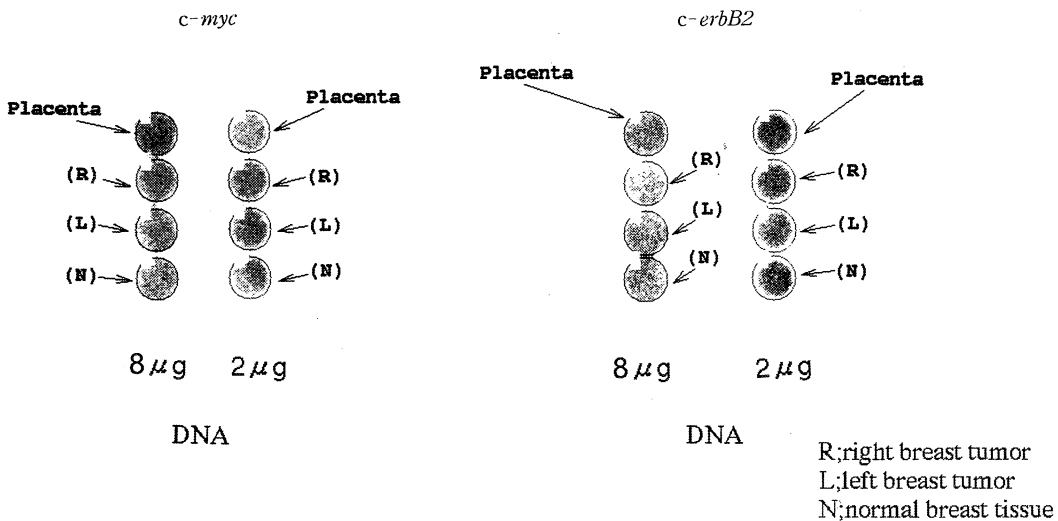


Fig. 4. Amplification of *c-myc* and *c-erbB-2* genes by Dot-blot hybridization were not detected in both lesions.

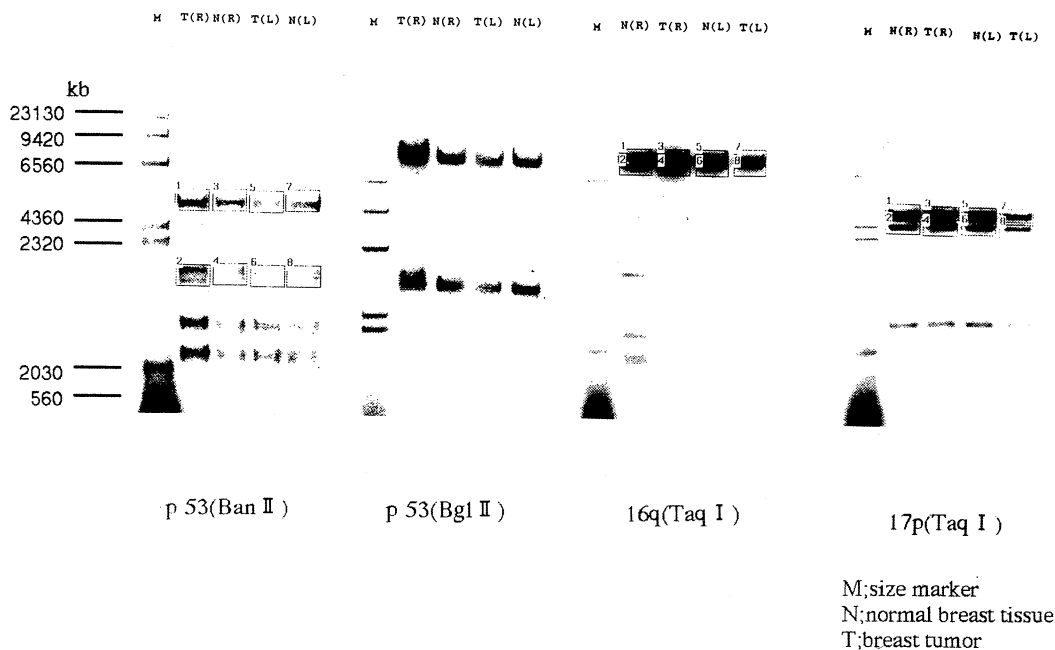


Fig. 5. Loss of heterozygosity (LOH) of p53, and chromosome 16q, 17p by Southern blot hybridization with RFLP marker were not detected in both lesions.

される<sup>9)</sup>。

一側乳癌について、癌遺伝子・癌抑制遺伝子について検討した文献は多くみられるが、両側乳癌については少ない。今回われわれは、DNA ploidy 解析、癌関連遺伝子について検索し、両側乳癌の性状の差について検討し若干の文献的考察を加えた。

DNA ploidy 解析では、右がDNA diploidy pattern, 左がDNA aneuploidy pattern であった。乳癌のDNA ploidy pattern に関して、中村ら<sup>9)</sup>によると、術後生存率、DNA aneuploidy とDNA diploidy とで比較すると健存率、生存率はともにDNA diploidy に有意に高いと報告しているが、一方、野口ら<sup>7)</sup>によれば独立した予後因子は腋窩リンパ節転移とERであったと報告している。

癌遺伝子 *c-myc*, *c-erbB-2* に関して、*c-myc* 遺伝子は核内に存在し、DNA 転写調節に関与していることが知られているが、乳癌における *c-myc* の増幅は30~40%の頻度で見られる<sup>8)</sup>ものの、大内ら<sup>10)</sup>は乳癌の悪性度、エストロゲンレセプター値およびリンパ節転移の有無との相関はみられなかったとしている。*c-erbB-2* 遺伝子は、ヒト染色体17q21に位置し、遺伝子産物の構造はEGF (epidermal growth factor) 受容体と類似しており、*c-erbB-2* 遺伝子の増幅が乳癌において比較的高率にみら

れることから、乳癌と予後との関係が追求されている<sup>10)</sup>が、野口ら<sup>7)</sup>によれば、*c-erbB-2* 遺伝子発現は乳癌の独立した予後因子として確認できなかったと報告している。本症例では、両側とも増幅は認めず性状の差はみられなかった。

現在DNAレベルで染色体の欠失を同定する方法として、RFLP マーカー<sup>11)</sup>が使用されている。欠失が高頻度に認められた染色体には、癌の発生あるいは進展に関与する癌抑制遺伝子が存在すると考えられており、乳癌の場合はp53(17p13.1の領域)、16q、17p13.3が高頻度に欠失がみられ、癌抑制遺伝子<sup>12)</sup>と考えられている。本症例において、両側とも欠失は認めなかったが、今後両側乳癌における性状の違いについての興味ある検討と思われる。

## む す び

今回われわれは、原発性両側乳癌の1例を経験しDNA ploidy 解析、癌関連遺伝子について検索し、左右の腫瘍の性状の差について比較検討し若干の文献的考察を加え報告した。

## 文 献

- 1) 霞 富士雄：両側乳癌. 日外会誌. 86：266-279, 1985.
- 2) 阿部力哉, 君島伊造：両側性乳癌. 外科 52：434-439, 1990.
- 3) 高塚雄一, 津村 勲, 河原 勉：両側乳癌におけるホルモン・レセプター. 乳癌の臨床 7：82-86, 1992.
- 4) 第54回乳癌研究会：両側乳癌アンケートのまとめ. 東京, 1991.
- 5) 赤松順寛, 平 幸雄, 田部周市：当院で経験した両側乳癌症例の検討. 仙台市立病院医誌. 11：63-67, 1991.
- 6) 中村泰也, 白坂千秋, 渡辺英宣：乳癌の予後因子としての DNA ploidy の意義. 乳癌の臨床 6：540-549, 1991.
- 7) 野口眞三郎, 元村和由, 稲治英生：乳癌の新しい予後因子. 臨外. 49：97-101, 1994.
- 8) 関谷剛男：プロトがん遺伝子の増幅. 日本臨牀 48：1732-1740, 1990.
- 9) 大内憲明, 森 昌造：乳癌における癌遺伝子研究の動向. 日本臨牀 47：658-662, 1989.
- 10) 秋山 太, 坂元吾偉, 佐伯菊子：乳癌での *c-erbB-2* 遺伝子産物発現の予後因子としての意義. 乳癌の臨床 6：199-204, 1991.
- 11) 中村祐輔：癌抑制遺伝子のポジョナ・クローニング. Molecular Medicine 30：202-209, 1993.
- 12) 滝田賢一, 佐藤孝明, 中村祐輔：乳がんの多段階発がん. 細胞工学 12：86-91, 1993.