

《短 報》

乳癌骨転移とその危険因子

——骨シンチグラフィによる追跡調査——

田中 茂子* 松村 康正* 田中 正博** 岡村 光英**
 小田 淳郎** 越智 宏暢** 小野山靖人** 森本 健***
 中谷 守一*** 藤本 幹夫***

要旨 乳癌の骨転移はしばしば認められ、早期に診断、治療することが患者の予後を向上させる上で、非常に重要である。今回われわれは骨転移陽性と確診し得た47症例について骨転移出現時期を検討した。病期分類でstageが進行するにつれて骨転移出現頻度が高率となるが、骨転移出現時期についての関連性は見られなかった。手術時年齢は骨転移出現頻度とは無関係であるが、骨転移出現時期と密接な関係があることが判明した。すなわち40歳以下の乳癌患者は比較的早期に骨転移をみると多く、術後3年間は6か月ごとの骨シンチグラフィが必要であると考えられる。一方41歳以上の例では比較的後期にも骨転移をおこすので、年1回の骨シンチグラフィで十分であるが、5年以上の長期にわたって検査を継続する必要がある。

I. はじめに

乳癌は骨転移が高頻度に出現する悪性腫瘍の一つである。近年化学療法、放射線療法、免疫療法等の発達により骨転移が改善される例がしばしば経験されており、骨転移病巣の早期診断は重要となっている^{1,2)}。

骨転移の早期検出には、現在のところ骨シンチグラフィが最も有用であり、日常臨床検査として欠かすことのできないものとなっている。従来の骨シンチグラフィ施行の間隔、追跡期間についての発表は、ほとんどが病期、TNM分類についてのものに限られていた^{3~6)}。

著者らは効率のよい骨シンチグラフィ施行計画

をたてるために発症年齢、病理組織型、病期分類などの因子と骨転移について検討を重ねてきた⁷⁾。今回発症年齢と骨転移との間に興味深い関係を得たので報告する。

II. 対象と方法

過去10年間に大阪市立大学医学部附属病院外科で乳癌切除術を行い4年以上追跡可能であった287症例を対象にした。手術時の年齢は23~68歳で最長10年6か月の追跡をうけている。平均観察期間は約50か月であり、全例に術前骨シンチグラフィが行われている。手術術式はPatey's operationが127例、standard radical mastectomyが105例、extended radical mastectomyが33例、単純乳房切除術7例、他術式15例である。手術直後より化学療法を行ったのは137例である。その他は化学療法を行っていないか、転移出現後化学療法を開始したものである。骨シンチグラフィは原則的に術前、術後6か月、その後は1年に1回実施されている。

統計学的処理としては、骨転移の有無の確診で

* 多根病院放射線科

** 大阪市立大学医学部放射線科

*** 同 第二外科

受付: 3年2月1日

最終稿受付: 3年6月21日

別刷請求先: 大阪市西区境川1-2-31 (〒550)

多根病院放射線科

田 中 茂 子

きなかった症例を除き、骨転移出現群と非出現群に分けて集計し、有意差検定には χ^2 二乗検定を用いた。また骨転移出現時期については Kaplan-Meier 法を用い、有意差検定には generalized Wilcoxon 法を用いた。

III. 結 果

1. 骨転移出現頻度

対象とした 287 症例中カルテ、骨単純 X 線写真、骨シンチグラフィで追跡して骨転移と確診した症例 47 例、骨転移の疑いがあるものの確診できなかった症例 29 例、骨転移なしと診断した症例 211 例である。骨転移出現率は 16% であった。以下の検討は骨転移が明らかであった 47 例について検討した。

○組織型について

一つの腫瘍で部位により異なった組織像を呈した場合は、重複して数えたので、患者数よりも組織型の方が多くなっている。

骨転移のみられたものは乳頭腺管癌 77 例中 5 例 6%，髓様癌 132 例中 30 例 23%，硬癌 51 例中 12 例 24% であった ($p < 0.01$)。頻度の少ない組織型では扁平上皮癌 3 例中 1 例に転移を認め、粘液癌 5 例、粘液肉腫 2 例には骨転移を認めなかった。

病理組織不明症例 9 例中 2 例に転移を認めた。

○病期について (UICC 1972 年分類、1978 年確定)

stage I 48 例中 3 例 6%，stage II 138 例中 19 例 14%，stage III 64 例中 18 例 28%，stage IV 9 例中 7 例 78% に骨転移を認めた。stage が進行するにつれて骨転移は高率に発生した ($p < 0.01$)。

○年齢について

患者の年齢と骨転移出現頻度との間には統計学的に有意差を認めなかった。

2. 手術時年齢、病期と骨転移出現時期

手術から骨転移出現までの期間は 40 歳以下では平均 30.3 ± 16.6 か月 ($n=8$) であり、41 歳以上は 44.3 ± 23.1 か月 ($n=30$) で両者に統計学的有意差 ($p < 0.01$) を認めた (Fig. 1)。

逆に、stage II と III の骨転移出現率は明らかに stage III の方が高かったが、骨転移が出現する時期については統計学的に有意差を認めなかった (Fig. 2)。

IV. 考 察

骨転移病巣を早期に診断することは治療上非常に重要である。1 年に 1 回すべての患者に一律に骨シンチグラフィを実施することは、ルーチン検査としては簡単である。しかし、骨転移出現の危

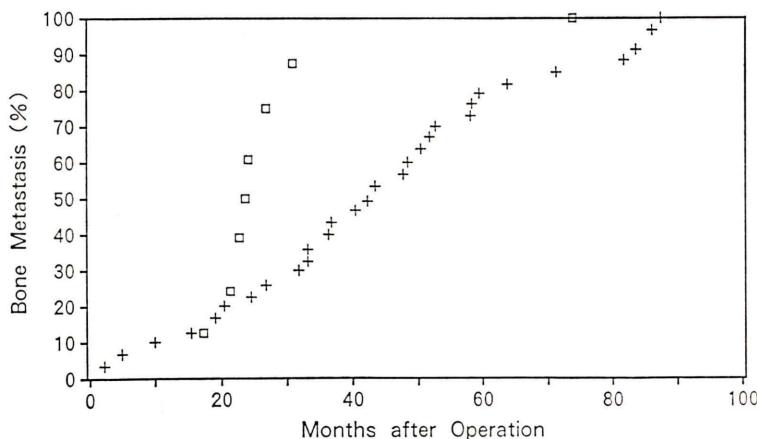


Fig. 1 Appearance time of bone metastasis.

□ below 40 years old. + 40 years old or more.

Patients below 40 years old showed relatively early bone metastasis.

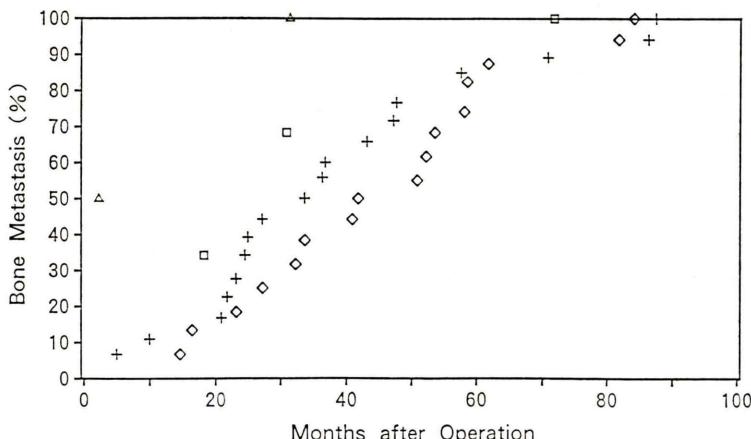


Fig. 2 Appearance time of bone metastasis.

□ stage I, + stage II, ◇ stage III, △ stage IV.

Stage was not associated with appearance time of bone metastasis.

陥度は患者ごとに異なっており、危険度に応じて患者ごとに個別化するほうが合理的である。また、転移を恐れるあまり、安易に頻回に繰り返すことは骨シンチグラフィが高額の検査であり、患者の経済的負担が大きくなる。従来より、骨転移の起こりやすい病態 (stage T 因子等) に関する論文は散見されるが^{8,9)}、骨転移出現時期にまで言及した報告は認めない。より合理的な骨シンチグラフィ実施間隔の基準を決めるために、年齢と病期の 2 項目について骨転移出現時期について検討を加えた (Figs. 1, 2)。

病期は危険率 1% で骨転移出現に関与する危険因子であり¹⁰⁾、年齢は骨転移出現にはあまり関与しなかった。しかし骨転移出現時期に関する重要度は逆転しており、40 歳以下の群は骨転移出現までの期間が平均 30.3 か月で、手術後早期から骨転移が発生する傾向が認められた。一方 41 歳以上の群では手術後骨転移出現までの期間が 44.3 か月で、種々の時期にわたり骨転移が発生し、特に早期に発生しやすいという傾向はみられなかった。したがって 40 歳以下の群では手術後 3 年間はあまり間隔をあけずに、積極的に骨シンチグラフィによる骨転移検索が必要であり、3 年が過ぎれば骨転移出現頻度が減少するので間隔をあけてもよ

いと考えられた。一方 41 歳以上群では頻回の検査は必要ないが、手術後 5 年以上の期間骨シンチグラフィによる追跡が必要であると考えられた。

乳癌の発生と estrogen との関係についてはよく知られており、骨転移の発生も estrogen との関係を考えるならば、月経の有無で患者を二群に分ければ統計学的に有意差がでると考えていた。しかし、月経の有無では有意差は認められず、年齢で二群に分けた方が有意差がえられた。原因について即断はできないが、若年者の方が癌の進行が早いためと、月経の有無の判定を骨転移出現時ではなく手術時に行っていることが関係していると推測できる。今後症例数を増やし、詳細に検討することで解決できる可能性はあると考える。

文 献

- 1) Rossleigh MA, Lovegrove FTA, Reynolds PM, et al: Serial bone scans in the assessment of response to therapy in advanced breast carcinoma. *Clin Nucl Med* 7: 397-402, 1982
- 2) Rosleigh MA, Byrne MJ, Lovegrove FTA, et al: The assessment of response to therapy of bone metastases in breast cancer. *Aust NZ J Med* 14: 19-22, 1984
- 3) Monypenny IJ, Grieve RJ, Howell A, et al: The value of serial bone scanning in operable breast cancer. *Br J Surg* 71: 466-468, 1984

- 4) Thomsen HS, Lund JO, Munck O, et al: Bone metastases in primary operable breast cancer. The role of serial scintigraphy. *Eur J Cancer Clin Oncol* **20**: 1019-1023, 1984
- 5) Butzelaar RMJM, van Dongen JA, De Graaf PW, et al: Bone scintigraphy in patients with operable breast cancer stages I and II. Final conclusion after five-year follow-up. *Eur J Cancer Clin Oncol* **20**: 877-880, 1984
- 6) Kunkler IH, Merrick MV, Rodger A: Bone scintigraphy in breast cancer: A nine-year follow up. *Clin Radiol* **36**: 279-282, 1985
- 7) 田中茂子, 田中正博, 中島俊文, 他: 乳癌症例における骨シンチグラフィの検討. *癌* **77**: 562, 1986
- 8) Gold RH, Bassetto LW: Radionuclide evaluation of skeletal metastases: Practical considerations. *Skeletal Radiol* **15**: 1-9, 1986
- 9) Rossing N, Munck O, Nielsen SP, et al: What do early bone scans tell about breast cancer patients? *Eur J Cancer Clin Oncol* **18**: 629-636, 1982
- 10) Inoue Y, Nishi T, Hirose T, et al: Bone scanning in patients with breast carcinoma. *Fortschr Roentgenstr* **143**: 676-678, 1985

Summary

Bone Metastases in Breast Cancer and Its Risk Factor —Follow Up Study by Bone Scintigraphy—

Shigeko TANAKA*, Yasumasa MATSUMURA*, Masahiro TANAKA**, Terue OKAMURA**, Junro ODA**, Hironobu OCHI**, Yasuto ONOYAMA**, Ken MORIMOTO***, Morikazu NAKATANI*** and Mikio FUJIMOTO***

*Department of Radiology, Tane Hospital

**Department of Radiology, Osaka City University Medical School, Osaka

***Department of Second Surgery, Osaka City University Medical School, Osaka

Breast cancer is considered to often involve bone metastasis. Early detection and treatment of bone metastasis are essential in improving the prognosis of this disease. In 47 patients with bone metastasis confirmed with bone scintigraphy, we examined the appearance time of bone metastasis; bone metastasis was frequently observed with the progress of stage, but no association with the appearance time was found. Age was not associated with the incidence of bone metastasis but was found to be closely related to its appearance time. That

is to say, patients with breast cancer below 40 years of age showed relatively early bone metastasis. Bone scintigraphy is required every 6 months at least for 3 years after the operation. In patients over 40 years of age, on the other hand, bone scintigraphy is required only once a year but has to be continued for 5 years or more, because they often show relatively late bone metastasis.

Key words: Bone scintigram, Bone metastasis, Breast cancer.