

乳癌の進展とリンパ節転移に関する研究

第 1 編

乳癌の組織進展形式について

(この論文の要旨は第72回外科学会総会において報告した)

岡山大学医学部第1外科教室 (主任: 田中早苗教授)

井 上 孝 雄

(昭和52年4月8日受稿)

第1章 緒 言

乳癌の生物学的悪性度を総合的に判定するため、組織学的検索方法として組織基本型に加えて、進展形式を重視した独自の分類を行なった。すなわち、主病巣とその先進部の進展形式を塊状型・微小型に分け、さらにその各々を癌胞巣の連続性の有・無により連続型・点在型に分類し、主病巣:T, Stage, 組織基本型及び進展形式と、乳管内(duct), リンパ管(ly)への侵襲及び脂肪組織(f), 皮下組織(s)への浸潤との関連性について、UICC(国際対癌連合)によるTNM分類及び乳癌取扱い規約¹⁾による組織学的分類を加味して検討した。

第2章 資料及び方法

S. 44年8月よりS. 50年7月までの6年間に岡山大学第1外科教室で取扱われ、明らかに遠隔転移を認めたStage IVを除き、拡大根治術を行い病理組織学的に検索した150例(同時両側乳癌2例を含

表1 乳癌150例の分布

年令	T	Stage	占居部位	Histology
~29	4	T ₁	43	I 64
30~39	33	T ₂	71	II 43
40~49	57	T ₃	33	III 43
50~59	28	T ₄	3	
60~	28			
				rt lt
				Papillotubular ca. 80
				Medullary tubular ca. 50
				Scirrhous ca. 14
				Special type ca. 6

む)について検討した。150例の乳癌の分布をみると表1のごとくで、年令別では20才代4例、30才代33例、40才代57例、50才代28例、60才以上28例であり、40才代が最も多く38.0%を占めた。これらの150例の乳癌の腫瘍の辺縁より3cmはなれた部位まで5mm間隔の亜連続切片を作成し、組織染色はH. E染色とelastica van Gieson法による弾力線維染色及び必要に応じて、鍍銀染色も加えて病理組織学的検索を行ない、癌の進展に関するマップをduct, ly, f, sなどについて鏡検作成した。

第3章 成 績

150例の乳癌を乳癌取扱い規約¹⁾によるTNM分類におけるStage別にみると、Stage I: 64, Stage II: 43例, Stage III: 43例でStage Iがやや多いが、Stage II, IIIは同数であった。腫瘍の大きさ(T)についてみると、T₁: 43例, T₂: 71例, T₃: 33例, T₄: 3例であり、T₁, T₂を合わせると114例(76.0%)であった。癌の占居部位別では、rt A: 19例, rt B: 5例, rt C: 35例, rt D: 4例, rt E: 8例であり、lt A: 12例, lt B: 6例, lt C: 36例, lt D: 11例, lt E: 14例となり、両側の合計ではCの部位が最も多く71例(47.3%)であった。組織基本型での分布をみると、Papillotubular ca.: 80例(53.3%), Medullary tubular ca.: 50例(33.3%), Scirrhous ca.: 14例(9.4%), Special type ca.: 6例(4.0%)であった。組織基本型は乳癌取扱い規約¹⁾でいう主病巣の組織型のdominantなもので分類したが、Papillotubular ca. 及

び Medullary tubular ca. のうちには癌の先進部においては一部 Scirrhous ca. を認めるものもあった。

150例の乳癌を主病巣と先進部における進展形式で分類するにあたり、塊状型、微小型、連続型、点在型などの表現は岡島¹¹に従った。すなわち、塊状型 (Macro-expansive type) は癌胞巣が集合性をもった団塊をつくり増殖したもので、胃癌取扱い規約¹¹ (INF) のα型に相当する。微小型 (Micro-extensive type) は癌胞巣が微小で浸潤像が著明なものでγ型に相当する。連続型 (with continuity type)、点在型 (without continuity type) は間質を考慮にいれて分類したもので、連続型は癌胞巣の浸潤がほぼ連続して追求し得るもので、点在型は腫瘍または組織の間質に癌胞巣を点在して認め、そこでさらに浸潤像を示すものをいう。

表2 進展形式

主病巣	塊 状 型		微 小 型		():%
	連 続	点 在	連 続	点 在	
塊 状 型	3 (2.0)	11 (7.3)			
				79 (52.7)	
微 小 型	46 (30.7)			2 (1.3)	
			1 (0.7)	8 (5.3)	

この進展形式により150例の乳癌を主病巣と先進部で分類すると表2のごとくで、主病巣は塊状型：139例（連続型：14例、点在型：125例）、微小型：11例（連続型：3例、点在型：8例）で、先進部では塊状型：60例（連続型：3例、点在型：57例）、微小型：90例（連続型：1例、点在型：89例）であった。主病巣と先進部での進展型式の組合せをつくると、塊状連続型・塊状点在型（以下塊連・塊連型と略す）3例（2.0%）、塊状連続型・塊状点在型（以下塊連・塊点型と略す）11例（7.3%）、塊状点在型・塊状点在型（以下塊点・塊点型と略す）46例（30.7%）、塊状点在型・微小点在型（以下塊点・微点型と略す）79例（52.7%）、微小連続型・微小連続型（以下微連・微連型と略す）1例（0.7%）、微小連続型・微小点在型（以下微連・微点型と略す）2例（1.3%）、微小点在型・微小点在型（以下微点・微点型と略す）8例（5.3%）の7つの組合せで癌が進展していることがわかった。これらの150例の乳癌において duct への侵襲は全例に認められたが、

ly への侵襲と f, s への浸潤の状態と T, Stage, Histology 及び進展形式との関係をみると次のようになった。

第1節 T と侵襲及び浸潤

ly への侵襲は T₁ : 39例 (90.7%), T₂ : 65例 (91.5%), T₃ : 30例 (90.9%) にみられ、T-Number にはほとんど関係なく90%強に侵襲を認め、T₄ では3例とも陽性であった。f への浸潤は T₁ : 28例 (65.1%), T₂ : 54例 (76.1%), T₃ : 28例 (84.8%), T₄ : 3例 (100%) で、T が大きくなるにつれて強くなつた。さらに、s への浸潤では T の大きさ 0~2 cm : 3例 (7.0%), 2~5 cm : 8例 (11.3%), 5~10 cm : 10例 (30.3%), 10 cm 以上 : 3例 (100%) となり、やはり T が大きくなるにつれて著明に浸潤陽性例の増加を認めた。（表3）

第2節 Stage と侵襲及び浸潤

Stage と ly への侵襲との関係は表4のごとくで、Stage I の64例中56例 (87.5%), Stage II の43例中41例 (95.3%), Stage III の43例中40例 (93.0%) に認められ、Stage IV には関係なくほぼ90%に侵襲がみられた。f への浸潤は Stage I : 38例 (59.4%), Stage II : 38例 (88.4%), Stage III : 37例 (86.0%) で、Stage I では Stage II, III に比べ浸潤は弱かつた。s への浸潤では、Stage I : 2例 (3.1%), Stage II : 7例 (16.3%), Stage III : 15例 (34.9%) とな

表3 T と侵襲、浸潤

T	ly		f		s	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
T ₁ 43	39 (90.7)	4	28 (65.1)	15	3 (7.0)	40
T ₂ 71	65 (91.5)	6	54 (76.1)	17	8 (11.3)	63
T ₃ 33	30 (90.9)	3	28 (84.8)	5	10 (30.3)	23
T ₄ 3	3 (100)		3 (100)		3 (100)	

():%

表4 Stage と侵襲、浸潤

Stage	ly		f		s	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
I 64	56 (87.5)	8	38 (59.4)	26	2 (3.1)	62
II 43	41 (95.3)	2	38 (88.4)	5	7 (16.3)	36
III 43	40 (93.0)	3	37 (86.0)	6	15 (34.9)	28
Total 150	137 (91.3)	13	113 (75.3)	37	24 (16.0)	126

():%

り、Stage が上るにつれて著しく浸潤が強くなった。

第3節 Histology と侵襲及び浸潤

侵襲や浸潤と最も関係深いと考えられる Histology との関連をみると表5のごとく、Papillotubular ca. の80例においては ly : 71例 (88.8%)

表5 Histology と侵襲、浸潤

Histology	ly		f		s	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Papillotubular ca. 80	71 (88.8)	9	54 (67.5)	26	14 (17.5)	66
Medullary tubular ca. 50	49 (98.0)	1	44 (88.0)	6	6 (12.0)	44
Scirrhous ca. 14	14 (100)		13 (92.9)	1	4 (28.6)	10
Special type ca. 6	3 (50.0)	3	2 (33.3)	4		6
Total	137 (91.3)	13	113 (75.3)	37	24 (16.0)	126

(): %

に侵襲を認め、f : 54例 (67.5%), s : 14例 (17.5%) に浸潤がみられた。Medullary tubular ca. の50例のうちでは ly : 49例 (98.0%) に侵襲がみられ、f : 44例 (88.0%), s : 6例 (12.0%) に浸潤が認められた。Scirrhous ca. の14例においては ly : 14例 (100%) に侵襲を認め、f : 13例 (92.9%), s にも 4 例 (28.6%) と最も強い浸潤を認めた。Special type ca. の6例では ly の侵襲 3 例 (50%), f への浸潤 2 例 (33.3%) と最も低く、s への浸潤は認めなかった。

Total 150例の侵襲や浸潤との比較をしてみると、Papillotubular ca. では f への浸潤がやや低く、Medullary tubular ca. では ly への侵襲、f への浸潤は強いが、s への浸潤はやや弱かった。Scirrhous ca. では ly への侵襲、f, s への浸潤とともに平均よりはずっと高かったが、Special type ca. では ly への侵襲、f への浸潤は平均の約 $\frac{1}{2}$ であり、s への浸潤はみられず、あまり浸潤の傾向は認められなかった。

第4節 進展形式と侵襲及び浸潤

進展形式と侵襲及び浸潤との関係をみると表6のごとく、先進部で連続型を示す塊連・塊連型 3 例、微連・微連型 1 例においては ly への侵襲も f, s への浸潤も認められなかった。塊連・塊点型の 11 例では、ly : 6 例 (54.5%) に侵襲を認め、f : 2 例 (18.2%) に浸潤がみられたが、s への浸潤は認めなかった。塊点・塊点型 46 例では ly : 44 例 (95.7%) に侵襲がみられたが、f : 29 例 (63.0%), s :

表6 進展形式と侵襲、浸潤

主病巣・先進部	症例数	ly		f		s	
		(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
塊連・塊連	3			3		3	
塊連・塊点	11	6 (54.5)	5	2 (18.2)	9		11
塊点・塊連	46	44 (95.7)	2	29 (63.0)	17	5 (10.9)	41
塊点・微点	79	78 (98.7)	1	72 (91.1)	7	16 (20.3)	63
微連・微連	1			1		1	
微連・微点	2	1 (50.0)	1	2 (100)			2
微点・微点	8	8 (100)		8 (100)		3 (37.5)	5
Total	150	137 (91.3)	13	113 (75.3)	37	24 (16.0)	126

(): %

表7 T と進展形式

進展形式 主病巣・先進部	T	塊連・塊連		塊連・塊点		塊点・塊連		微連・微連		微連・微点	
		(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
T ₁	43 (2.3)	1 (8.7)	3 (34.9)	15 (51.2)	22 (2.3)	1 (2.3)				1 (2.3)	
T ₂	71 (1.4)	1 (8.5)	6 (31.0)	22 (49.3)	35 (2.8)			2 (7.0)			
T ₃	33 (3.0)	1 (6.1)	2 (27.3)	9 (57.6)						2 (6.1)	
T ₄	3 (1.0)				3 (100)						
Total	150 (2.0)	3 (7.3)	11 (30.7)	46 (52.7)	79 (0.7)	1 (1.3)	2 (5.3)			8 (5.3)	

(): %

5例 (10.9%) の浸潤を認めた。塊点・微点型になるとさらに侵襲や浸潤の傾向が強くなり、ly : 78例 (98.7%), f : 72例 (91.1%), s : 16例 (20.3%) であった。微連・微点型 2 例では ly : 1 例 (50.0%) の侵襲を認め、f : 2 例 (100%) の浸潤をみたが s への浸潤はみられなかった。微点・微点型の 8 例においては ly への侵襲、f への浸潤は全例 (100%) に認め、s への浸潤も 3 例 (37.5%) と最も高かった。

第5節 T と進展形式

T の大きさと進展形式との関係をみると表7のごとく、T₁ : 43例においては塊点・微点型が 22 例 (51.2%) とほぼ半数を占め、塊点・塊点型 15 例 (34.9%) と合わせると 86.1% となった。残りの 6 例は塊連・塊点型 3 例 (7.0%), 塊連・塊連型、微連・微連型、微点・微点型がそれぞれ 1 例 (2.3%) ずつであった。T₂ : 71 例でもやはり塊点・微点型 35 例 (49.3%), 塊点・塊点型 22 例 (31.0%) が多く、この 2 つの進展形式を合わせると 80.3% となった。塊連・塊点型 6 例 (8.5%) は T₁ とほぼ同じであるが、微点・微点型は 5 例 (7.0%) で T₁ より多かった。

塊連・塊連型 1 例 (1.4%), 微連・微点型 2 例 (2.8%) を認めた。T₃33例でも塊点・微点型 19例 (57.6%), 塊点・塊点型 9例 (27.3%) が圧倒的に多く、塊連・塊点型、微点・微点型はともに 2 例 (6.1%) で、塊連・塊連型は 1 例 (3.0%) であった。T₄では 3 例ともに塊点・微点型で進展していた。

第 6 節 Stage と進展形式

表 8 Stage と進展形式

Stage	進展形式		主病巣先進部		塊連・塊連		塊連・塊点		塊点・塊点		塊点・微点		微連・微連		微連・微点		微点・微点	
	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連
I 64	2 (3.1)	7 (10.9)	23 (35.9)	29 (45.3)	1 (1.6)										2 (3.1)			
II 43		2 (4.7)	11 (25.6)	24 (55.8)										2 (4.7)	4 (9.3)			
III 43	1 (2.3)	2 (4.7)	12 (27.9)	26 (60.5)											2 (4.7)			
Total 150	3 (2.0)	11 (7.3)	46 (30.7)	79 (52.7)	1 (0.7)	2 (1.3)									8 (5.3)			

(): %

Stage と進展形式との関係をみると表 8 のように、Stage I : 64例では塊点・微点型が 29 例 (45.3%) で、塊点・塊点型の 23 例 (35.9%) を合わせると 81.2% であった。これについて塊連・塊点型が 7 例 (10.9%) とやや多く、塊連・塊連型、微点・微点型がそれぞれ 2 例 (3.1%) ずつであり、微連・微連型は 1 例 (1.6%) を認めた。Stage II : 43 例においても塊点・微点型 24 例 (55.8%), 塊点・塊点型 11 例 (25.6%) が多くみられ、微点・微点型も 4 例 (9.3%) と多く、塊連・塊点型 2 例 (4.7%), 微連・微点型 2 例 (4.7%) がこれについていた。Stage III : 43 例になると、微点・微点型の 2 例以外はすべて主病巣が塊状型を示し、塊点・微点型 26 例 (60.5%) が最も多く、塊点・塊点型も 12 例 (27.9%) と多かった。残りの 3 例は塊連・塊点型 2 例 (4.7%) と塊連・塊連型 1 例 (2.3%) であった。

第 7 節 Histology と進展形式

進展形式に強い関連性をもつと思われる Histology との関係をみると表 9 のように、Papillotubular ca. 80 例のうち 79 例は主病巣が塊状型であるのは当然のことであるが、このうち塊点・塊点型及び塊点・微点型で 71 例 (88.8%) を占めた。Medullary tubular ca. 50 例においても主病巣は塊状型を示すものが多く、47 例 (94.0%) を占めた。Scirrhous ca. 14 例では先進部はすべて微点型であり、塊点・微点型 8 例 (57.1%), 微点・微点型 5 例 (35.7%) で、

表 9 Histology と進展形式

Histology	主病巣先進部		塊連・塊連		塊連・塊点		塊点・塊点		塊点・微点		微連・微連		微連・微点		微点・微点		
	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	塊連	
Papillotubular ca. 80	2 (2.5)	6 (7.5)	32 (40.0)	39 (48.8)	1 (1.3)												
Medullary tubular ca. 50		3 (6.0)	13 (26.0)	31 (62.0)											3 (6.0)		
Scirrhous ca. 14									8 (57.1)				1 (7.1)	5 (35.7)			
Special type ca. 6	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)								1 (16.7)					
Total 150	3 (2.0)	11 (7.3)	46 (30.7)	79 (52.7)	1 (0.7)	2 (1.3)			8 (5.3)		1 (0.7)	2 (1.3)	2 (5.3)	8 (5.3)			

(): %

残りの 1 例 (7.1%) は微連・微点型であった。Special type ca. 6 例は微連・微点型の 1 例 (16.7%) を除けば、すべて主病巣においては塊状型を示し、先進部では塊連型 1 例 (16.7%), 塊点型 3 例 (50.0%), 微点型 1 例 (16.7%) であった。

これらの関係を Total 150 例における進展形式と比較してみると、Papillotubular ca. では塊点・塊点型がやや多く、Medullary tubular ca. では塊点・微点型が多かった。Scirrhous ca. では微点・微点型が多いのは当然のことであるが、Special type ca. では症例数は少いが塊連・塊連型、塊連・塊点型が他の進展形式に比べて高い比率を示した。

第 4 章 案

乳癌における組織進展形式に関する研究はあまり行われていない。岡島¹¹は胃癌の主病巣における進展形式の頻度を述べておらず、これを乳癌と比較してみると、塊連型が乳癌では 9.3% であるのに比し胃癌では 19.1% である (以下 9.3% (19.1%) と乳癌はアンダーラインで、胃癌は括弧内として略記する)。次いで塊点型: 83.3% (30.9%), 微連型: 2.0% (13.9%), 微点型: 5.3% (36.1%) であり、乳癌においては胃癌に比べて塊点型が圧倒的に多く、他の進展形式のものが少ない。乳癌では主病巣が塊状型を示すものが 90% を越えるのに対し、胃癌では塊状型、微小型のものがちょうど半数ずつである。このことは乳腺と胃との組織構造の差によるものと考えられる。乳腺では胃におけるような粘膜層、粘膜下層、筋層などの層状構造がなく、乳管および小葉の基底膜の外側は結合織や脂肪組織でとり囲まれており、乳管および小葉が脂肪組織中に露出している。また、乳癌では癌組織の一切が乳腺内に蓄積されることに

なり、乳管があまり太くなく末梢に向かって盲管になっていることも、管内進展、間質浸潤を助長させているものと考えられる。乳管と小葉が交り合っているところから、癌が乳管内、小葉内を進展し、小葉内および小葉間結合織を進展して容易に脂肪組織に出るような複雑な浸潤をすることが推定される。腫瘍の大きさ(T)につれて脂肪組織への浸潤も強くなり、進展形式が点在型のものでは特に強い浸潤を認めるようになる。

菅野⁴⁾は乳癌で早期癌といわれる小型癌でも、胃癌でいえば壁深達度のすくんだ癌に相当するものであり、その意味では進行癌といわねばならないとしている。小葉、小乳管、乳管などはいずれも接近しているために、たとえ小型乳癌でもすぐにその周辺が一塊となる傾向が強く、主病巣は塊状型のものが多くなるのであろう。従って、腫瘍の大きさ(T)には関係なく塊点・塊点型、塊点・微点型が多くみられるのである。妹尾⁵⁾はある種の乳癌では多中心性に発生するものがあるとして、腫瘍のほとんどを占めるような大きい病巣の管内性乳癌が発癌乳管の一点から順次波及して発生すると解する立場に新しい様式を述べている。

また、N-factorが加わったStage別にみても、Stageには関係なく主病巣では塊点型のものが多く、先進部では塊点型のものがだんだん少くなり、微点型のものが増えてくる。乳癌のリンパ節転移を主病巣の進展形式によって胃癌のそれと比べてみると、塊連型:7.1% (35.4%), 塊点型:51.2% (62.4%), 微連型:33.3% (54.3%), 微点型:75.0% (71.3%) であり、塊点型、微点型の乳癌においてはリンパ管(ly)への侵襲が強いためのものであろう。Black⁶⁾ Crile⁷⁾らはリンパ組織に癌の拡まりに対するバリケードとしての役割を与え、その障害は癌の進展

に対し促進的に働くとみなし、大森⁸⁾は癌発育の最も先進部の間質すなわち周囲間質にみられる細胞性ないし線維性反応を総括して間質反応(Stromal reaction)と称し、間質反応の強弱がリンパ節転移と密接な関連性を示すと述べている。

第5章 結 語

S. 44年8月よりS. 50年7月までの6年間に岡山大学第1外科教室で拡大根治手術、組織学的検索の行われた150例の乳癌について進展形式を重視した独自の分類を行なって検討し、次の結果を得た。

1. 乳癌では乳腺の組織構造上、主病巣において塊点型を示すものが圧倒的に多く、先進部においては微点型のものが多かった。

2. lyへの侵襲はTやStageに関係なく強いが、f, sへの浸潤はT, Stageの上昇につれて増強した。

3. Papillotubular ca. ではfへの浸潤は弱いが、Medullary tubular ca. ではlyへの侵襲、fへの浸潤が強く、Scirrhous ca. では侵襲、浸潤ともに強かった。

4. 連続型のものでは侵襲、浸潤の傾向は弱く、点在型のもの、とくに先進部が微点型のものでは強かった。

5. Papillotubular ca. では塊点・塊点型のものが多く、Medullary tubular ca. では塊点・微点型のものが多くかった。

6. 胃癌と比較して乳癌のリンパ節転移は主病巣が微点型のものではやや多く、塊連型、微連型、塊点型のものでは少なかった。

稿を終るにあたり、御懇意な御指導、御校閲を賜わった田中早苗教授、山本泰久講師に厚く謝意を表します。

参考文献

- 1) 乳癌研究編、乳癌取扱い規約、第2版、金原出版、東京、1971.
- 2) 岡島邦雄、曾我部興一、伊藤国昭、花房伸、坪井淳、荒木京二郎、石川純、戸谷完二、中川潤、藤井康宏、田中早苗、日外会誌、76: 1028, 1975.
- 3) 胃癌研究会編、胃癌取扱い規約、第9版、金原出版、東京、1974.
- 4) 菅野晴夫、井川洋二、胸部外科、24: 554, 1971.
- 5) 大森幸夫、石崎昭一、藤巻雅夫、斎藤宏、十見定雄、石塚敏朗、山宮克己、曾我淳、坂田康、長谷川證、最新医学、18: 613, 1963.

- 6) 妹尾亘明, 手術, 23: 970, 1969.
- 7) Black, M. M., Opler, S. R., Speer, F. D., S. G. O., 98: 725, 1954.
- 8) Black, M. M., Speer, F. D., S. G. O., 106: 163, 1958.
- 9) Crile, G., S. G. O., 103: 342, 1956.

**Histo-pathological manifestation and lymph node metastasis
of breast cancer**

Part 1. On the histological manifestation of breast cancer

by

Takao INOUE

Department of Surgery, Okayama University Medical School

(Director : Prof. S. Tanaka)

Histopathological manifestation of breast cancer tissue were divided into 4 types concerning to biological malignancies; macro-expansive, micro-extensive, with continuity and without continuity. In this regards, 150 cases of breast cancer patients were studied on invasions to duct, lymph vessel, fatty tissue, and skin relation to T, Stage, histology, and histopathological manifestation. Most of cases were macroexpansive without continuity type in dominant foci, and microextensive without continuity type in predominant parts. Invasion to lymph vessel was high average but no relationship with T and Stage, and invasion to fatty tissue and skin was increased with T and Stage. In scirrhous carcinoma the infiltration and invasion was observed. Infiltration and invasion was week in continuity type and high in without continuity type. Many of predominant parts in papillotubular carcinoma was macroexpansive without continuity type, and that of medullary tubular carcinoma was microextensive without continuity type.