

## I. 発表論文

1) 仁尾義則、大垣和久、稲本 俊、他：DNA 合成 ( $^3\text{H}$ -Thymidine uptake) 抑制率よりみた制癌剤感受性試験 (第2報) -乳癌 110 例の検討、日本外科学会雑誌 87: 680-696, 1985.

2) 菅 典道、堀 泰祐、仁尾義則、他：胸筋温存乳癌根治手術 (児玉術式) 術後の局所再発の検討、乳癌の臨床 1: 451-453, 1986.

3) 仁尾義則、田村勝洋、仁尾真実、佐藤真杉：Tamoxifen, PSK および 5'-deoxy-5-fluorouridine の3剤併用による内分泌・免疫・化学療法により完全寛解した乳ガン術後大腿骨転移再発の1例、日本癌治療学会誌 30(1): 69-74, 1995.

4) Nio Y, Minari Y, Hirahara N, et. al. (仁尾、三成、平原、他)  
A case of multiple juvenile papillomatosis of the breast and its immunohistochemical pathology. (乳房の多発性若年性乳頭腫症の1例とその免疫組織学的病理)  
Breast Cancer 5(2): 187-193, 1998.

**Abstract:** Juvenile papillomatosis (JP) is a benign proliferative disease of the breast affecting young women. Some patients with JP develop breast carcinoma. We recently treated and followed a case of JP in a 16-year-old female, and studied its immunohistochemical characteristics. The patient noticed a small tumor, 5 mm in diameter, in the periareolar region on the medial side of the right breast. She underwent an excisional biopsy and pathology demonstrated JP. However, 6 months later, two new lesions were discovered by routine echogram examination, and were later excised. Immunohistochemistry demonstrated that the JP tumors were negative for estrogen receptor, but positive for progesterone receptor, epidermal growth factor receptor and erbB-2. In addition, tests for p53 were negative and Rb protein was normally expressed. Immunohistochemical analysis suggested that an abnormality in estrogen receptor is important in the pathogenesis of JP, and that the patient had a relatively high risk of developing breast carcinoma, since her JP is multicentric and recurrent. The present study also suggests that immunohistochemical pathology may be beneficial in

assessing the malignant potential of JP.

**要旨：**若年性乳頭腫症（JP）は、若い女性が罹患する乳房の良性増殖性疾患である。JP患者の中には乳癌が発症することもある。我々は最近、16歳女性のJP症例を治療および追跡し、その免疫組織化学的特徴を研究した。患者は、右乳房内側の乳輪周囲領域に直径5mmの小さな腫瘍に気づいた。彼女は切除生検を受け、病理学的にJPが証明された。しかし、6か月後の定期的エコー検査により2つの新たな病変が発見され、後に切除された。免疫組織化学検査により、JP腫瘍はエストロゲン受容体は陰性であったが、プロゲステロン受容体、上皮細胞増殖因子受容体およびerbB-2は陽性であった。さらに、p53は陰性で、Rb蛋白は正常に発現していた。免疫組織化学的分析により、エストロゲン受容体の異常がJPの病因に重要であり、患者のJPは多中心性で再発性であるため、乳癌を発症するリスクが比較的高いことが示唆された。本研究はまた、免疫組織化学的病理学がJPの悪性の可能性を評価するのに有益である可能性を示唆している。

5) 仁尾義則、三成善光、平原典幸、他：乳房切除後の**対側乳房内側有茎大胸筋皮弁**を用いた**胸壁再建**、乳癌の臨床 13(1)：237-242, 1998.

6) 仁尾義則、佐々木 晋、平原典幸、他：再発乳癌に対する**養子免疫療法**の経験、Biotherapy 12(5)：861-864, 1998.

7) 渡部広明、仁尾義則、井上 康、他：進行・再発乳癌に対する**術前放射線療法**の意義-とくにその病理組織学的効果について-、乳癌の臨床 13(1)：188-194, 1998.

8) Nio Y, Tamura K, Kan N, et al. (仁尾、田村、菅、他)

In vitro DNA synthesis in freshly separated human breast cancer cells assessed by tritiated thymidine incorporation assay; Relationship to the long-term outcome of patients. (**トリチウムチミジン取り込み試験**により測定された**新鮮分離ヒト乳癌細胞の in vitro DNA 合成能**、患者の長期転帰との関係) Br J Surg 86: 1463-1469, 1999.

**Abstract. Background:** Tumour growth rate has a significant effect on the clinical course of various malignancies. The present study was designed to assess whether in vitro DNA synthesis in freshly separated breast cancer cells is a useful marker in evaluating growth rates and in predicting the clinical outcome of patients. **Methods:** From 1982 to

1992, DNA synthesis was assessed by [<sup>3</sup>H]thymidine incorporation in 97 samples of primary lesions from 94 patients with breast cancer. The patients were followed for 5-15 years and their outcome was surveyed in January 1998. **Results:** The level of DNA synthesis did not correlate with the patients' age, clinical stage or expression of oestrogen receptor. However, it correlated significantly with the histological grade. In 89 patients, whose outcome was reported, the survival rate in the group with a high rate of DNA synthesis ( $\log_{10}$ c.p.m. 3.0 or more) was significantly lower than that in the low-level group; the 5- and 10-year survival rates were 84 and 74 per cent for the low synthesis group (n = 46), and 60 and 46 per cent for the high synthesis group (n = 43) respectively. This was also noted in patients with stage 1 or 2 cancers, for whom the 5- and 10-year survival rates were 100 and 90 per cent for the low synthesis group (n = 25), and 75 and 70 per cent for the high synthesis group (n = 35). Multivariate analysis supported this significant correlation for DNA synthesis in the prognosis of patients after mastectomy. Furthermore, the level of DNA synthesis was significantly higher in 18 patients who died from a recurrence within 3 years after operation than in 56 survivors, and the level of DNA synthesis also correlated significantly with the survival period in the 33 patients who died. **Conclusion:** The level of DNA synthesis in breast cancer was variable, and was independent of the clinical stage or oestrogen receptor status. However, a high level of DNA synthesis was a positive indicator of a high risk of recurrence after operation, especially for stage 1 or 2 breast cancer. In vitro DNA synthesis may account for some of the clinical characteristics of breast cancers.

**要旨:** 腫瘍の増殖速度は、悪性腫瘍の臨床経過に大きな影響を与える。本研究は、新鮮分離乳癌細胞における in vitro DNA 合成能が、増殖速度の評価および患者の臨床転帰の予測に有用なマーカーであるかどうかを評価するために設計されました。方法: 1982年から1992年に、94人の乳癌患者の原発巣97標本において<sup>3</sup>H-チミジン取り込み率によりDNA合成が評価された。患者は5~15年間追跡調査され、1998年1月に転帰が調査された。結果: DNA合成のレベルは、患者の年齢、臨床病期、またはエストロゲン受容体の発現とは相関しなかったが、組織学的グレードと有意な相関が認められた。転帰が報告された89例の患者において、DNA合成率が高い群( $\log_{10}$ c.p.m. 3.0以上)の生存率は、低い群に比べて有意に低かった。5年生存率と10年生存率は、低合成群(n = 46)で

それぞれ 84%と 74%、高合成群 (n = 43) で 60%と 46%であった。このことは、ステージ 1 または 2 で認められ、その 5 年生存率と 10 年生存率は、低合成群 (n = 25) では 100 %と 90 %、高合成群 (n=35) では 75 %と 70 %であった。多変量解析により、乳房切除術後の予後と DNA 合成レベルの有意な相関関係が裏付けられた。さらに、術後 3 年以内に再発死亡した 18 例では生存 56 例よりも DNA 合成レベルが有意に高く、死亡 33 例でも DNA 合成レベルは生存期間と有意に相関した。結論: 乳癌における DNA 合成のレベルは様々で、臨床病期やエストロゲン受容体の状態とは無関係であった。しかし、高レベルの DNA 合成は、特にステージ 1 または 2 の乳癌の場合、手術後の再発リスクが高いことを示す指標であった。in vitro DNA 合成は、乳癌の臨床的特徴の一部を説明している可能性がある。

9) 仁尾義則、田村勝洋: 乳癌の原発例、および再発・転移例の治療法、続・乳がんの診断と治療、30 の大学および施設による診断と治療シリーズ、真興交易医書出版部、pp. 247-260, 1999.

10) 仁尾義則、井上 康、寺本 睦、他: [貫通式乳房部分切除術 \(Pull-through Partial Mastectomy\)](#) による乳房温存手術、乳癌の臨床 14(4): 469-477, 1999.

11) Nio Y, Tamura K, Kan K, et al. (仁尾、田村、菅、他)

Anticancer chemosensitivity profiles of human breast cancer cells assessed by in vitro DNA synthesis inhibition assay. ([in vitro DNA 合成阻害試験](#)により測定されたヒト乳癌細胞の[抗癌剤感受性](#)) Anticancer Res 20: 1237-1244, 2000.

**Abstract:** The present study was designed to assess the profile of the chemosensitivity of breast cancer cells and to screen effective agents for combination regimens. Chemosensitivity to anticancer agents was assessed by the 3H-thymidine incorporation assay, as the rate of inhibition of DNA synthesis in 145 samples (88 primary and 57 metastatic or recurrent lesions) from 136 patients with breast cancer. The correlations of the anticancer agents with various clinicopathological factors were analysed. The effectiveness of the agents was classified as a rate of inhibition on log scale as follows: highly sensitive (> or = 30%), moderately sensitive (25-30%), slightly sensitive (20-25%), resistant (< 20%). The chemosensitivity of breast cancer showed variations according to tumor location: primary lesions seemed to be

slightly sensitive to carboquone (CQ), adriamycin (ADR), and cytosine arabinoside (Ara-C); nodal involvement was moderately sensitive to CQ and slightly sensitive to Ara-C, 5-FU, ADR, mitomycin-C (MMC), and cisplatin (CDDP); malignant effusions were highly sensitive to ADR, moderately sensitive to CQ, and slightly sensitive to Ara-C and CDDP; local recurrences were slightly sensitive to Ara-C, CQ and 5-FU; vincristine (VCR) and nimustine chloride (ACNU), however, seemed to be ineffective against breast cancer. There were significant correlations in chemosensitivity between most agents, but no correlation was found between 5-FU and CDDP, 5-FU and ACNU, MMC and VCR, ADR and CDDP, ADR and VCR, and ADR and ACNU. There were no differences in chemosensitivity between stages of primary lesions or between estrogen receptor-positive and -negative tumors. In 10 patients, simultaneous nodal involvement was more sensitive to the agents than were primary lesions, and the correlation of chemosensitivity to ADR and CQ between such lesions was significant. On the other hand, there was no significant difference or correlation of chemosensitivity between the original lesions and recurrent ones after chemotherapy. The heterogeneity and homogeneity in the chemosensitivity of breast cancer suggested not only the necessity of patient-specific chemotherapy based on a sensitivity assay, but also the usefulness of choosing agents for widely-applicable combination regimens against breast cancer.

**要旨:** 本研究は、乳癌細胞の抗癌剤感受性プロファイルを分析し、併用療法に有効な薬剤をスクリーニングするために計画された。抗癌剤感受性は、乳癌患者 136 例からの 145 サンプル (原発巣 88 例、転移または再発病変 57 例) における <sup>3</sup>H-チミジン取り込み試験による DNA 合成阻害率で測定され、抗癌剤とさまざまな臨床病理学的因子との相関関係が分析された。薬剤の有効性は、以下のように対数スケールでの阻害率として分類された: 高感度 (> or = 30%)、中程度感度 (25 ~ 30%)、低感度 (20 ~ 25%)、耐性 (< 20%)。乳癌の抗癌剤感受性は腫瘍の部位によって異なっていた。原発巣はカルボクオン (CQ)、アドリアマイシン (ADR)、およびシトシン アラビノシド (Ara-C) に対して低感度であった。リンパ節転移は、CQ に対して中程度の感度で、Ara-C、5-FU、ADR、マイトマイシン C (MMC)、およびシスプラチン (CDDP) に対して低感度であった。癌性胸水は ADR に対して非常に高感度で、CQ に対して中程度感度で、Ara-C および CDDP に対して低感度であった。局所再発は、Ara-C、CQ、および 5-FU に対して低感度であったが、ビンクリスチン (VCR) と塩化ニムスチン (ACNU) に

対して耐性であった。ほとんどの薬剤間で抗癌剤感受性には有意な相関関係が見られたが、5-FU と CDDP、5-FU と ACNU、MMC と VCR、ADR と CDDP、ADR と VCR、および ADR と ACNU の間には相関関係はなかった。原発病変の各臨床病期の間、またはエストロゲン受容体陽性腫瘍と陰性腫瘍の間で抗癌剤感受性に差はなかった。10名の患者において、同時性リンパ節転移は原発病変よりも抗癌剤感受性が高く、そのような病変間の ADR および CQ に対する抗癌剤感受性は有意に相関した。一方、原発病変と化学療法後の再発病変との間には、抗癌剤感受性の有意な差や相関関係はなかった。乳癌の抗癌剤感受性の不均一性と均一性は、感受性試験に基づく患者特異的な化学療法の必要性のみならず、乳癌に対して広く適用可能な併用療法のための薬剤を選択するための有用性も示唆するものである。

12) 仁尾義則、板倉正幸、田村勝洋：特集 今日の腫瘍外科-最新の治療指針-乳腺の腫瘍性疾患 浸潤性小葉癌、外科治療 2000年増刊号 Vol. 82、pp. 1015-1018, 2000.

13) 板倉正幸、仁尾義則：特集 診療でよくみる病態 50-胸部、乳房痛・乳房のしこり、総合臨床 50(5)：989-995, 2001

14) 大森浩志、三瓶訓子、他、仁尾義則：乳癌との鑑別に難渋した難治性肉芽腫性乳腺炎の1例、乳癌の臨床 16：611-616, 2001.

15) Iguchi C, Nio Y, Itakura M. (井口、仁尾、板倉)

Heterogeneous expression of **estrogen receptor** between the primary tumor and the corresponding involved lymph nodes in patients with node-positive breast cancer and its implications in patient outcome. (リンパ節転移陽性乳癌患者における原発腫瘍とリンパ節転移との間の**エストロゲン受容体の不均一発現**と患者の転帰に及ぼす影響) Journal of Surgical Oncology 83(2)：85-93, 2003

**Abstract. Background and objectives:** The estrogen-receptor (ER) status of breast cancers has typically been evaluated in primary tumors (PTs), and the influence of ER expression in the involved lymph nodes (LNs) on prognosis of the patients with node-positive breast cancer remains unclear. The expression of ER was compared between PT and corresponding involved LNs in patients with node-positive breast cancer. **Methods:** Eighty-seven patients with node-positive breast cancer were

immunohistochemically assessed to measure the expression of ER in PT and involved LN with anti-ER monoclonal antibody. **Results:** Thirty-five (40.2%) of PTs and 26 (29.9%) of involved LNs were evaluated as ER(+). The ER expression in PTs was significantly correlated with that in involved LNs ( $P < 0.0001$ ), and the ER expression was almost the same in both the PT and corresponding involved LN in 66 cases (75.9%): both (+), 20 (23.0%); and both (-), 46 (52.9%). However, ER expression differed in 21 cases (24.1%) between involved LN and the corresponding PT: PT-ER(+)/LN-ER(-), 15 (17.2%); and PT-ER(-)/LN-ER(+), 6 (6.9%). The survival of patients with ER(+)-PT was significantly better than that of ER(-)-PT patients ( $P = 0.0086$ ), but ER expression in involved LN did not have any significant effect on patient survival. Furthermore, when survival periods were grouped by coexpression of ER in the PT and involved LN, the best survival was seen in the PT-ER(+)/LN-ER(-) group ( $P < 0.001$  vs. others). In the patients, who received adjuvant endocrine therapy, the survival of the PT-ER(+) group was significantly better than that of PT-ER(-) group ( $P = 0.0145$ ), but LN-ER expression did not show any significant influence on the survival rate. Multivariate analysis demonstrated that clinical stage and ER-expression in the PT were significant variables, but ER expression in the involved LN was not. **Conclusions:** The ER expression was discordant between PT and involved LN in about 24% of the breast cancers evaluated, and ER expression in involved LNs had less influence on patient prognosis than ER expression in the corresponding PT.

**要旨:** 背景と目的: 乳癌の**エストロゲン受容体 (ER)** の発現状態は、通常、原発腫瘍 (PT) で評価され、転移リンパ節 (LN) における ER 発現のリンパ節転移陽性乳癌患者の予後に対する影響はまだ解明されていない。今回、ER の発現を、節転移陽性乳癌患者の PT と対応する転移 LN の間で比較した。方法: リンパ節転移陽性乳癌患者 87 名を免疫組織化学的に評価し、抗 ER モノクローナル抗体を用いて PT および転移 LN における ER の発現を測定した。結果: 35 例 (40.2%) の PT と 26 例 (29.9%) の 転移 LN が ER(+) と評価された。PT の ER 発現は、転移 LN の発現と有意な相関があり ( $P < 0.0001$ )、66 例 (75.9%) では、PT と対応する転移 LN の両方で ER 発現がほぼ同じであった: 両方 (+)、20 (23.0%); 両方 (-)、46 件 (52.9%)。しかし、ER 発現は、転移 LN と対応する PT の間で 21 例 (24.1%) で異なっていた。PT-ER(+)/LN-ER(-)、15 例 (17.2%)。および PT-ER(-)/LN-ER(+)、6 (6.9%)。ER(+)-PT 患者の生存率は

ER(-)-PT 患者よりも有意に良好であったが (P = 0.0086)、転移 LN における ER 発現は、患者の生存率に有意な影響を及ぼさなかった。さらに、PT および転移 LN における ER の共発現によって群分けした場合、PT-ER(+)/LN-ER(-) 群で最も良好な生存期間が見られた (P < 0.001 vs. 他)。補助内分泌療法を受けた患者では、PT-ER(+) 群の生存率は PT-ER(-) 群よりも有意に良好であったが (P = 0.0145)、LN-ER 発現には有意な生存率への影響は見られなかった。多変量解析では、PT における臨床病期と ER 発現は重要な変数であるが、転移 LN における ER 発現は重要な予後変数ではないことが示された。結論：評価された乳癌の約 24% において、PT と転移 LN の間で ER 発現は一致せず、転移 LN における ER 発現は、対応する PT における ER 発現よりも患者の予後への影響が小さかった。

16) Nio Y, Itakura M, Omori H, et al. (仁尾、板倉、大森、他)

Implication of HER-2/neu overexpression for the efficacy of oral fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy in the patients with estrogen receptor negative breast cancer after surgery. (術後のエストロゲン受容体陰性乳癌患者における経口フルオロピリミジンベースの補助化学療法の有効性に対する HER-2/neu 過剰発現の影響) Anticancer Research 23(1B): 745-754, 2003

**Abstract. Background:** The implications of HER-2/neu overexpression for the efficacy of adjuvant chemotherapy (ACT) and endocrine therapy (AET) have been controversial. The present study retrospectively assessed the effects of HER-2/neu overexpression on the efficacy of oral fluoropyrimidine-based ACT and AET after breast cancer surgery. **Patients and methods:** The expression of HER-2/neu protein and estrogen receptor (ER) in 217 primary breast cancers was assessed immunohistochemically using the HerceptTest and an anti-ER monoclonal antibody. The overexpression of HER-2/neu was classified into 4 categories (0-3+) according to standard criteria, and 3+ was categorized as HER-2/neu-overexpression. Of the 217 patients, 26 received surgery alone (SA), 32 received ACT, 20 received AET alone and 139 received both AET and ACT. The regimen of the ACT included oral fluoropyrimidines in all patients. **Results:** HER-2/neu (3+) overexpression and ER expression were seen in 31.8% (69 out of 217) and 47.5% (103 out of 217) of the patients, respectively. The survival of the HER-2/neu (3+) group was significantly



lower than other groups ( $p = 0.0134$ ), especially in the ER (+) patients ( $p = 0.0229$ ). However, in the ER (+) patients, HER-2/neu overexpression had no significant effect. The effects of HER-2/neu overexpression and ER expression on the efficacy of the ACT and AET were analyzed by patient survival. In the ER (-) patients, the ACT (+) group had a significantly higher survival rate than the ACT (-) group ( $p = 0.0459$ ), and this was noted especially in the HER-2/neu-overexpressing cases ( $p = 0.0485$ ). In the ER (+) patients, ACT and AET did not have any significant influence on the survival regardless of the HER-2/neu status.

**Conclusion:** Fluoropyrimidines-based ACT improves the long-term outcome of patients with HER-2/neu-overexpression (3+) and ER (-) breast cancer after surgery.

**要旨:** 背景: 術後補助化学療法 (ACT) および内分泌療法 (AET) の有効性に対する **HER-2/neu 過剰発現** の影響については議論の余地がある。本研究は、乳癌術後の経口フルオロピリミジンベースの ACT および AET の有効性に対する HER-2/neu 過剰発現の影響を後ろ向きに解析した。患者と方法: 217 例の原発性乳癌における HER-2/neu タンパク質とエストロゲン受容体 (ER) の発現を、HercepTest と抗 ER モノクローナル抗体を使用して免疫組織化学的に評価した。HER-2/neu の過剰発現は、標準基準に従って 4 つのカテゴリー (0 ~ 3+) に分類され、3+ を HER-2/neu 過剰発現として分類した。217 人の患者のうち、26 人が手術のみ (SA) を受け、32 人が ACT を受け、20 人が AET のみを受け、139 人が AET と ACT の両方を受けた。ACT のレジメンには、すべての患者に経口フルオロピリミジンが含まれていた。結果: HER-2/neu (3+) 過剰発現と ER 発現は、それぞれ患者の 31.8% (217 人中 69 人) と 47.5% (217 人中 103 人) に見られた。HER-2/neu (3+) グループの生存率は、他のグループよりも有意に低く ( $p = 0.0134$ )、特に ER (+) 患者で顕著でした ( $p = 0.0229$ )。しかし、ER (+) 患者では、HER-2/neu 過剰発現は有意な影響を与えなかった。ACT および AET の有効性に対する HER-2/neu 過剰発現および ER 発現の影響を、患者の生存率によって分析した。ER (-) 患者では、ACT (+) 群の生存率が ACT (-) 群に比べて有意に高く ( $p = 0.0459$ )、これは特に HER-2/neu 過剰発現症例で顕著でした ( $p = 0.0485$ )。ER (+) 患者では、HER-2/neu の状態に関係なく、ACT と AET は生存に有意な影響を与えなかった。結論: フルオロピリミジンベースの ACT は、HER-2/neu 過剰発現 (3+) および ER (-) 乳癌患者の術後の長期転帰を改善する。

17) 小池 誠、仁尾義則、板倉正幸、他：Diabetic mastopathy の 2 例、日本臨床外科学会雑誌 64(10)：2394-2398, 2003.

18) 橋本幸直、仁尾義則、辻 宗史、他：ホルモン補充療法中に発症した乳腺管状癌の 1 例. 乳癌の臨床 18(5)：447-451, 2003

19) 仁尾義則：乳房温存手術の拡大適用:T3, T4 乳癌への応用. 光山昌珠編：乳癌診療二頁の秘訣, 金原出版, 東京, 170-171, 2004

20) 小池 誠、仁尾義則：第 4 章社会医学 ヒト由来試料の保存と研究のためのインフォームドコンセント. 伊藤良則, 戸井雅和編：「別冊・医学のあゆみ 乳腺疾患 -state of arts-」, 医歯薬出版, 東京, 497-500, 2004

21) 橋本幸直、仁尾義則、小池 誠、他：Docetaxel 肝動注と Trastuzumab 静注による併用化学療法が奏効した乳癌肝転移の 1 例、癌と化学療法 31(9)：1391-1393, 2004

22) 小池 誠、仁尾義則、橋本幸直、他：排卵誘発剤による不妊症治療中に発症した乳癌の 1 例. 乳癌の臨床 20(2)：158-161, 2005

23) 仁尾義則、板倉正幸：島根乳腺疾患研究会第一次共同研究からみた島根県における乳癌治療の現状. 島根医学 25(2)：82-86, 2005

24) 片岡佳樹、橋本幸直、仁尾義則、他：HER-2 陽性であった乳腺 adenomyoepithelioma の 1 例、日本臨床外科学会雑誌 66(9)：2103-2106, 2005

25) Nio Y, Kan N, Tsuboi K, et al. (仁尾、菅、壺井、他)  
Comparative effects of the administration period of adjuvant chemotherapy using doxifluridine (5'-DFUR) for 1 year versus 3 years after breast cancer surgery by the Shimane breast cancer study group.  
(島根乳癌研究グループによる乳癌術後のドキシフルリジン (5'-DFUR) を用いた補助化学療法の 1 年間と 3 年間の投与期間の効果の比較) Anticancer Research 26: 591-597, 2006.

**Abstract. Background:** The present study investigated the efficacy of oral doxifluridine (5'-DFUR) by comparing the survival between patients who received 5'-DFUR at 800 mg/body daily for 1 or 3 years after surgery

for stage 1, 2 or 3 breast cancer. **Patients and methods:** Ninety-two patients were enrolled from January 1995 to December 1997, of whom 87 were eligible. The patients were stratified into pre-menopausal and post-menopausal groups, and then each group was further stratified into 1-year or 3-year administration groups. All patients were given endocrine therapy, with gosereline acetate (3.6 mg/body, monthly) for the pre-menopausal patients and tamoxifen (20 mg/day, daily) for the post-menopausal patients for 3 years. **Results:** The median follow-up duration was 9.5 years. Although no differences were found in the overall or disease-free survivals between the administration groups, subset analysis demonstrated that, in the pre-menopausal patients, the 3-year administration group showed a significantly higher overall survival rate than the 1-year administration group, but not in post-menopausal patients. A multivariate analysis also indicated that the administration duration of 5'-DFUR was a significant factor for disease-free survival. **Conclusion:** The present study supports the usefulness of 5'-DFUR for adjuvant chemotherapy against breast cancer, especially for pre-menopausal patients; however, further clinical study with a much larger sample size is necessary to reach a conclusive result.

**要旨:** 背景: 本研究では、ステージ 1、2、または 3 の乳癌の術後、1 年または 3 年間 1 日あたり 800 mg/body の 5'-DFUR を投与された患者間の生存率を比較することにより、経口ドキシフルリジン (5'-DFUR) の有効性を調査した。患者と方法: 1995 年 1 月から 1997 年 12 月までに 92 人の患者が登録され、そのうち 87 人が適格であった。患者を閉経前群と閉経後群に階層化し、さらに各群を 1 年投与群と 3 年投与群に階層化した。

閉経前の患者には酢酸ゴセレリン (3.6 mg/体、毎月)、閉経後の患者にはタモキシフェン (20 mg/日、毎日) による内分泌療法が 3 年間施された。結果: 追跡期間の中央値は 9.5 年であった。全生存期間や無病生存期間には投与群間で差は認められなかったが、サブセット解析の結果、閉経前患者においては、3 年投与群が 1 年投与群に比べて有意に高い全生存率を示した。しかし、閉経後の患者では差がなかった。多変量解析では、5'-DFUR の投与期間が無再発生存の重要な予後変数であることも示された。結論: 本研究は、乳癌、特に閉経前患者に対する補助化学療法における 5'-DFUR の有用性を裏付けている。ただし、最終的な結論に達するには、大きなサンプルサイズを使用したさらなる臨床研究が必要である。

26) Kodama H, Nio Y, Iguchi C, Kan N. (児玉、仁尾、井口、菅)

[Ten-year follow-up results of a randomised controlled study comparing level-I vs level-III axillary lymph node dissection for primary breast cancer.](#) (原発性乳癌に対するレベル I とレベル III の腋窩リンパ節郭清を比較したランダム化比較研究の 10 年間の追跡結果) Br J Cancer. 95(7): 811-816, 2006 Oct 9.

**Abstract.** The most appropriate level of axillary dissection for breast cancer remains unclear. The present randomised study compared the treatment results of level-I vs level-III dissection in T1/2/3 and N0/1a/1b (1987 UICC classification) breast cancer without distant metastasis. Between 1995 and 1997, 522 patients were enrolled, and 514 were eligible. They were stratified into breast-conserving surgery or mastectomy, and then further stratified into level-III dissection (group-A, n=258) or level-I dissection (group-B, n=256). All patients were given oral 5-fluorouracil at 200 mg day<sup>-1</sup> and tamoxifen at 20 mg day<sup>-1</sup>, daily for 2 years. Group-A resulted in a significantly longer operation time (77.0 vs 60.5 min, P<0.0001) and significantly larger blood loss (62.1 vs 48.1 ml, P<0.0001) than group-B, but in no significant differences in the frequencies of arm oedema and shoulder disturbance. Group-A resulted in a significantly larger number of dissected nodes than group-B (18.7 vs 14.8, P<0.0001), but in no differences in the number of involved nodes (1.54 vs 1.44). There were no significant differences in the 10-year overall and disease-free survival rates: 89.6 and 76.6% for group-A vs 87.8 and 74.1% for group-B, respectively. In conclusion, level-III dissection resulted in a longer operation time and greater blood loss than level-I, but did not improve the survival rate. Level-III dissection is not a recommended surgery for T1-3/N0-1b breast cancer.

**要旨:** 乳癌に対する腋窩郭清の最適なレベルは依然として不明である。このランダム化研究では、遠隔転移のない T1/2/3 および N0/1a/1b (1987 UICC 分類) 乳癌におけるレベル I 郭清とレベル III 郭清の治療結果を比較した。1995 年から 1997 年の間に、522 人の患者が登録され、514 人が適格であった。患者は乳房温存手術または乳房切除術に層別され、さらにレベル III 郭清 (グループ A、n=258) またはレベル I 郭清 (グループ B、n=256) に層別された。すべての患者に、5-フルオロウラシルを 1 日あたり 200 mg、タモキシフェンを 1 日あたり 20 mg を 2 年間毎日経口投与した。グループ A では、グループ

B に比べて手術時間が有意に長くなり (77.0 対 60.5 分、 $P < 0.0001$ )、失血量が有意に増加しました (62.1 対 48.1 ml、 $P < 0.0001$ ) が、腕の浮腫と肩の障害には有意差はなかった。グループ A では、グループ B よりも郭清されたリンパ節の数が有意に多かった (18.7 対 14.8、 $P < 0.0001$ ) が、転移リンパ節の数に差はなかった (1.54 対 1.44)。10 年全生存率と無病生存率には両群に有意差はなく、A 群ではそれぞれ 89.6 および 76.6%、B 群では 87.8 および 74.1%であった。結論として、レベル III 郭清は、レベル I よりも手術時間が長くなり、失血量が多くなったが、生存率は改善されなかった。レベル III 郭清は、T1-3/N0-1b 乳癌に対して推奨される手術ではない。

27) 橋本幸直、小池 誠、西 健、他、仁尾義則：特殊型を含んだ組織型の異なる一側多発乳癌の 2 例、日本臨床外科学会雑誌 67(7)：1498-1503, 2006

28) 橋本幸直、仁尾義則、小池 誠、他：嚢胞内乳癌の 4 例、外科 68(3)：365-370, 2006

29) 仁尾義則、井口千景、児玉 宏、他：解説：手術手技 乳房温存手術における標準術式としての乳輪外縁・腋窩切開術。手術 60(7)：1039-1046, 2006

30) 小池 誠、國友和喜、小河靖昌、他、仁尾義則、井口千景、トラニラスト (リザベン) が有効であった糖尿病性乳腺症の 1 例、乳癌の臨床 22: 335-339, 2007

31) 児玉宏、仁尾義則、井口千景、菅典道：乳腺クリニック児玉外科における 26 年間の原発性乳癌切除 4480 例の治療成績—術式、郭清法、術後補助療法に関する解析結果と今後の課題、乳癌の臨床 22(4)：261-269 2007

32) Nio Y, Icuchi C, Kodama H, et al. (仁尾、井口、児玉、他)  
Cyclophosphamide augments the anti-tumor efficacy of uracil and tegafur by inhibiting dehydropyrimidine dehydrogenase. (シクロホスファミドは、デヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼを阻害することにより、ウラシルとテガフルの抗腫瘍効果を増強する) Oncology Reports 17: 153-159, 2007  
Abstract. The present study assesses the effects of neo-adjuvant chemotherapy (NAC) with uracil and tegafur (UFT) alone vs UFT plus cyclophosphamide (CPA), on the activity of thymidylate synthase (TS) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) in breast cancer tissues. Breast

cancer patients were randomly assigned to 3 groups; the control (no-treatment) group (n=13), the UFT (5-8 mg/kg/day) alone group (n=10) and the UFT plus CPA (1 mg/kg/one day interval) (UC) group (n=9), and they received NAC for 2-4 weeks. A total of 32 invasive ductal breast carcinomas were used to assay for TS and DPD activity. There were no statistically significant differences in tumor size or stage classification between the 3 groups. The DPD activity was inversely and significantly correlated with the tumor size and pT, but the TS activity was not correlated with these clinicopathological factors. The TS activity was decreased by NAC with UFT, and the addition of CPA resulted in an increased inhibition of TS activity. In contrast, DPD activity was increased by NAC with UFT administration, but its increased activity was significantly inhibited by the addition of CPA. Multiple regression analyses demonstrated that the total dose of UFT was a significant variable for inhibiting TS activity, and that CPA was a significant variable for inhibiting DPD activity. The DPD activity increased by UFT can be inhibited by CPA, and this may represent one of the possible mechanisms responsible for the anti-tumor activity of 5-FU or its derivatives as enhanced by CPA.

**要旨**：本研究では、乳癌組織におけるチミジレートシンターゼ (TS) およびジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) の活性に対する、ウラシルおよびテガフル (UFT) 単独、または UFT とシクロホスファミド (CPA) の併用によるネオアジュバント化学療法 (NAC) の効果を評価した。乳癌患者はランダムに 3 グループに割り当てられた。対照 (無治療) グループ (n=13)、UFT (5~8mg/kg/日) 単独グループ (n=10)、および UFT と CPA (1mg/kg/日間隔) (UC) グループ (n=9) で、患者は 2 ~ 4 週間 NAC を受けた。計 32 例の浸潤性乳管癌を使用して、TS および DPD 活性を測定した。3 グループ間で腫瘍サイズや病期分類に統計的有意差はなかった。DPD 活性は腫瘍サイズおよび pT と有意に逆相関したが、TS 活性はこれらの臨床病理学的因子と相関しなかった。TS 活性は UFT を含む NAC により減少し、CPA の添加により TS 活性の阻害が増加した。対照的に、DPD 活性は UFT 投与を伴う NAC によって増加したが、その活性増加は CPA の添加によって有意に阻害された。重回帰分析により、UFT の総用量は TS 活性を阻害するための重要な変数であり、CPA は DPD 活性を阻害するための重要な変数であることが実証された。UFT によって増加する DPD 活性は CPA によって阻害される可能性が示され、これは、CPA によって 5-FU またはその誘導体の抗腫瘍活性が増強されることに関与するメカニズムの 1 つ

である可能性がある。

33) 仁尾義則、井口千景：癌対策の現状 Breast Cancer 乳癌 ガイドライン  
外来診療 2008 日経メディカル

34) [Nio Y](#), [Iguchi C](#), [Itakura M](#), et al. (仁尾、井口、板倉、他)

High incidence of synchronous or metachronous breast cancer in patients with malignant and benign thyroid tumor or tumor-like disorders. (悪性および良性の甲状腺腫瘍または腫瘍様疾患のある患者では、同時性または異時性の乳癌の発生率が高い) [Anticancer Res.](#) 29: 1607-1610, 2009.

**Abstract : Background:** Although many reports indicated an association between thyroid diseases and breast cancer, such an association still remains controversial. The present study was aimed to clarify the association of thyroid diseases with the breast cancer incidence. In the patients with benign and malignant thyroid tumor or tumor-like disorders, the incidence of other malignancies was surveyed, and the frequency of thyroid cancer in patients with breast cancer was also surveyed. **Patients and methods:** Between 1982 and 2005, a total of 201 female patients received surgery for tumor or tumor-like disorders, including 65 carcinoma, 68 adenoma, 61 adenomatous goiter and 7 chronic thyroiditis cases. Their outcomes were surveyed in December 2006. Furthermore, during the same periods, 340 female patients underwent breast cancer surgery and their outcomes were also surveyed in December 2006. **Results:** The overall incidence rate of breast cancer was 16.4% (33/201) in the patients, who received thyroid surgeries and was much higher than other malignancies: 2.0% gastric cancer, 1.0% uterine and colorectal cancer. The incidence rate of breast cancer in each disease was 13.8% for thyroid cancer, 16.2% for adenoma and 21.3% for adenomatous goiter, but no incidence for chronic thyroiditis. On the other hand, in the patients with breast cancer during the same period in our department, the frequency of thyroid cancer was only 2.1% (7/340).

**Conclusion:** It appears that thyroid cancer, adenoma and adenomatous goiter were associated with the risk of breast cancer, but chronic thyroiditis was not related.

**要旨：背景：**多くの報告が甲状腺疾患と乳癌との関連を示しているが、依然として議論の余地がある。本研究は、甲状腺疾患と乳癌の発生率との関連を明ら

かにすることを目的とする。良性および悪性の甲状腺腫瘍または腫瘍様疾患を有する患者において、他の悪性腫瘍の発生率が調査され、乳癌患者における甲状腺癌の頻度も調査された。患者と方法：1982年から2005年の間に、合計201人の女性患者が甲状腺の腫瘍または腫瘍様疾患の手術を受け、その内訳は癌腫65人、腺腫68人、腺腫性甲状腺腫61人、慢性甲状腺炎7人であった。彼らの転帰は2006年12月に調査された。さらに、同じ期間に340人の女性患者が乳癌の手術を受け、その転帰も2006年12月に調査された。結果：甲状腺手術を受けた患者における乳癌の全体的な発生率は16.4%（201人中33人）で、他の悪性腫瘍（胃がん2.0%、子宮癌および結腸直腸癌1.0%）よりもはるかに高かった。各疾患における乳癌の発生率は、甲状腺癌13.8%、腺腫16.2%、腺腫性甲状腺腫21.3%であったが、慢性甲状腺炎は発生しなかった。一方、当科の同時期の乳癌患者のうち、甲状腺癌の頻度はわずか2.1%（340人中7人）であった。結論：甲状腺の癌、腺腫、腺腫性腺腫は乳癌のリスクと関連しているようであるが、慢性甲状腺炎は関連していないようである。

35) Nio Y, Iguchi C, Tsuboi K, Maruyama R. (仁尾、井口、壺井、丸山)

**Ductal carcinoma in situ arising within a benign phyllodes tumor: A case report with a review of the literature.** (良性葉状腫瘍内で発生した非浸潤性乳管癌の1例：文献レビューを含む症例報告) *Oncol Lett.* 2011 Mar;2(2):223-228.

**Abstract.** Phyllodes tumor (PT) is a rare type of breast tumor that rarely occurs with breast carcinoma. This study evaluated a 53-year-old female patient with a benign PT with ductal carcinoma in situ (DCIS) within the tumor. A firm, painless, well-demarcated tumor measuring 4-5 cm was noted in the left breast. Over the course of the previous 14 years, the patient underwent excision of a breast tumor four times at the same site in the left breast. The pathological diagnosis of the first tumor was a fibroadenoma (FA), and those of the following three were benign PTs. The tumor was the 5th one noted over the course of the previous 14 years, following the previously recorded surgeries. A firm tumor with a diameter of 3.5 cm was located beneath the scar from the previous surgery, just above the nipple of the left breast. Mammography revealed a high-density irregularly shaped mass with a clear margin. An ultrasound showed low but heterogeneous echogenicity. A computed tomography scan revealed a well-defined enhanced tumor. These image examinations were compatible with recurrent PT. Fine-needle aspiration



cytology revealed that the tumor was likely a benign FA. The patient underwent a partial mastectomy with a 1.0 cm margin from the tumor edge, and the firm, attached scar tissue was also resected. Macroscopic examination showed a hard elastic mass, which was encapsulated by thin fibrous tissue and which adhered firmly to the adjacent scar tissue. Microscopic examination showed a 5 mm in diameter DCIS of the cribriform type in a section of the PT epithelial component with an apparently benign stroma. The DCIS cells were strongly positive for estrogen and progesterone receptors, but HER2 expression was negative (score 0). The patient received local irradiation following surgery and no evidence of recurrence or metastasis was detected in the 2 years following surgery. This was a noteworthy case of a DCIS arising in benign PT. To the best of our knowledge, a total of 28 breast carcinomas were previously reported to arise in PT. In this case report, a female patient who presented with a PT was evaluated. A review of the literature is also discussed.

**要旨：**葉状腫瘍 (PT) は、まれなタイプの乳房腫瘍で、まれに腫瘍内に乳癌が発生する。本研究では、腫瘍内に非浸潤性乳管癌 (DCIS) を伴う良性 PT を有する 53 歳の女性患者を報告する。左乳房に 4~5cm の硬く、痛みのない境界明瞭な腫瘍が認められた。過去 14 年間に、患者は左胸の同じ部位で 4 回乳房腫瘍の切除を受けていた。最初の腫瘍の病理診断は線維腺腫 (FA) で、次の 3 つの腫瘍は良性 PT であった。今回の腫瘍は、以前に記録された手術に続き、過去 14 年間で確認された 5 番目の腫瘍であった。直径 3.5 cm の硬い腫瘍が、前回の手術創の下、左乳房の乳頭の直上にあった。マンモグラフィーでは、明瞭な辺縁を有する高密度の不規則な形状の腫瘤が描出され、超音波検査では、不均一な低エコーが示された。CT により、境界明瞭な造影剤により強調された腫瘍が描出された。これらの画像検査は再発 PT の所見として妥当であった。穿刺吸引細胞診では、良性 FA が考えられた。患者は腫瘍端から 1.0 cm のマーゼンをとった乳房部分切除術を受け、癒着した癒痕組織も切除された。肉眼所見では、薄い線維組織でカプセル化された硬い弾性の塊で、隣接する癒痕組織にしっかりと癒着していた。病理所見では、明らかに良性の間質を有する PT 上皮成分の切片に篩状型の直径 5 mm の DCIS が認められた。DCIS 細胞はエストロゲンおよびプロゲステロン受容体が強陽性で、HER2 発現は陰性であった (スコア 0)。患者は手術後に局所放射線照射を受け、手術後 2 年間再発または転移の兆候は認めなかった。これは良性 PT 内発生 DCIS の注目すべき症例である。我々の知る限り、合計 28 例の乳癌が PT 内で発生したと報告されている。

この症例報告では、PT で受診した女性患者を報告した。文献レビューについても考察した。

36) Nio Y, Tsuboi K, Tamaoki M, et al. (仁尾、壺井、玉置、他)

**Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: a case report with a special analysis of an association with human papilloma virus.** (乳房のリンパ上皮腫様癌：ヒトパピローマウイルスとの関連性を特別に分析した症例報告) *Anticancer Res.* 2012 Apr;32(4):1435-41.

**Abstract.** Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) of the breast is a very rare tumor, and fewer than 20 cases have been reported. A recent report suggested the implication of human papilloma virus (HPV) in the pathogenesis of breast LELC. We report a case of LELC of the breast with a review of its relevance to an association with HPV. A 45-year-old female patient presented with a solid mass in the outer-upper part of her left breast, which was diagnosed as malignant (ductal carcinoma) by fine-needle aspiration cytology. The patient underwent a quadrantectomy of the breast and axillary sentinel node biopsy. Pathological examination revealed cohesive sheets or nests of malignant epithelial cells, with unclear circumscription in a background of diffuse lymphoid infiltration; the postsurgical clinical stage was pT1pN0M0, stage 1. Immunohistochemistry demonstrated that the tumor was triple negative and basal-like breast cancer. In the present case in situ hybridization demonstrated positive HPV signals in a few tumor cells; however, polymerase chain reaction study failed to detect HPV in tumor cells. Conclusion: To the best of our knowledge, this is the second report on HPV infection associated with breast LELC.

**要旨：**乳房のリンパ上皮腫様癌 (LELC) は非常に稀な腫瘍で、報告例は 20 件未満である。最近の報告では、乳房 LELC の病因におけるヒトパピローマ ウイルス (HPV) の関与が示唆されている。我々は乳房 LELC の症例を報告し、HPV との関連性を検討した。患者は 45 歳の女性で、左乳房外側上部に充実腫瘍を認め、穿刺吸引細胞診により悪性 (乳管癌) と診断された。手術は、乳房 1/4 切除術と腋窩センチネルリンパ節生検を施行した。病理学的検査により、びまん性リンパ浸潤の背景に不明瞭な境界を伴う悪性上皮細胞の凝集シートまたは巣が見られた。術後の臨床病期は pT1pN0M0、ステージ I であった。免疫組織染色では、腫瘍はトリプルネガティブで basal-like type であった。本症例では、in situ ハイブリダイゼーションにより、いくつかの腫瘍細胞で陽性 HPV シグナル

が示された。しかし、PCR では、腫瘍細胞内の HPV を検出できなかった。結論：我々の知る限り、本例はは乳房 LELC における HPV 感染に関する 2 番目の報告である。

37) Tamaoki M, Nio Y, Tsuboi K, et al. (玉置、仁尾、壺井、他)

A rare case of **non-invasive ductal carcinoma** of the breast coexisting with **follicular lymphoma**: A case report with a review of the literature.

(濾胞性リンパ腫を合併した非浸潤性乳管癌の稀な症例：文献レビューを含む症例報告) *Oncol Lett.* 2014 Apr;7(4):1001-1006.

**Abstract.** The double presentation of breast cancer and follicular lymphoma is extremely rare, and only six cases have previously been reported in the literature. In the present study, a case of synchronous ductal carcinoma *in situ* (DCIS) of the breast and follicular lymphoma is reported. During an annual breast screening procedure, a 49-year-old female presented with a hard induration under the nipple of the right breast and swelling of a soft lymph node (LN) in the right axilla. Mammography and ultrasonography revealed two lesions in the right breast: One was a tumor with microcalcification, 1.0 cm in diameter, and the other was a large, crude calcification, 2.5 cm in diameter. In addition, computed tomography and positron emission tomography revealed swellings of the bilateral axillary (Ax) LN and intra-abdominal para-aortic LN. The patient underwent excisions of the large calcified mass, a microcalcified tumor and the right AxLN. The pathological and immunohistochemical studies revealed fat necrosis and DCIS of the breast, which was positive for the estrogen receptor and the progesterone receptor, while human epidermal growth factor receptor II protein expression was evaluated as 2+ and stage was classified as pTis pN0 M0, stage 0. Furthermore, the Ax node was diagnosed as follicular lymphoma, which was positive for cluster of differentiation (CD)20, CD79a, CD10 and B-cell lymphoma (Bcl)-2 protein, but negative for Bcl-6 protein. The clinical stage was classified as stage III. The patient was administered chemotherapy followed by radiotherapy to the conserved breast. Two years have passed since the surgery, and the patient is disease-free.

**要旨：**乳癌と濾胞性リンパ腫が重複して発症することは非常に稀で、これまでの文献報告はわずか 6 例のみである。本研究では、乳房上皮内乳管癌 (DCIS) および濾胞性リンパ腫の同時性発症の症例を報告した。症例は 49 歳女性で、

年に一度の乳房スクリーニング検査中に、右乳房乳頭直下に硬い硬結と右腋窩 (Ax) の軟かいリンパ節 (LN) の腫れを訴えた。マンモグラフィと超音波検査により、右乳房に 2 つの病変が明らかになった。1 つは径 1.0 cm の微小石灰化を伴う腫瘍で、もう 1 つは径 2.5 cm の粗大石灰化であった。さらに、CT および PET により、両側 AxLN および腹腔内の傍大動脈 LN の腫脹が明らかとなった。粗大石灰化塊、微小石灰化腫瘍、および右 AxLN の切除を施行した。病理学的および免疫組織検査により、乳房の脂肪壊死と DCIS が明らかになり、エストロゲン受容体とプロゲステロン受容体が陽性であった。一方、ヒト上皮成長因子受容体 II タンパク質発現は 2+ と評価され、ステージは pTis pN0 M0、ステージ 0 と分類された。さらに、Ax LN は濾胞性リンパ腫と診断され、**CD20**、**CD79a**、**CD10** および B 細胞リンパ腫 (**Bcl**)-2 タンパク質が陽性であった、**Bcl**-6 タンパク質は陰性であった。臨床病期はステージ III に分類された。患者は化学療法が投与され、続いて温存乳房に放射線療法が施された。手術から 2 年経過したが、患者は無症状経過中である。

38) [仁尾 万里華](#), [津田 萌](#), [石黒 洋](#): 薬物療法マネジメントのこつ **妊孕性温存(fertility preservation)** (解説): Cancer Board of the Breast(2189-356X)1 巻 1 号 Page 49-52、2015.

**概要**: 加齢に伴い不妊リスクも上昇, 癌治療がさらに妊娠を困難にする。若年性乳癌では, 長期の内分泌療法や抗がん薬の卵巣毒性が, 妊孕性を低下させます。妊孕性低下の主なリスク因子は, 卵巣や卵胞に直接障害を与える抗がん薬 (特に **シクロホスファミド**) と年齢です。一般的に妊孕性は 30 代, 特に後半から急激に低下し, 流産リスクも上昇します。化学療法後に月経維持・再開した場合でも, 妊娠可能期間は短縮されます。最近, 月経周期での変動を受けずに残存卵子数を予測できる **血清抗ミュラー管ホルモン (anti mullerian hormone : AMH)** が注目されています。十分なエビデンスはありませんが, 治療前 AMH 値が化学療法後の卵巣予備力の予測として, 個々の妊孕性温存療法を検討するうえでの有用な指標のひとつと考えられます。

39) [仁尾義則](#), 今井史郎, 上杉佳世, 玉置美賀子, 玉置将司, 丸山理留敬: 多変量解析による **トリプルネガティブ乳癌** に対する術後補助療法の有用性に関する検討: **癌と化学療法** Volume 43, Issue 10, 1187 - 1192、2016

**要旨**: **triple-negative 乳癌 (TNBC)** は, 早期再発が多く予後不良で確立された標準療法もない。今回, TNBC に対する術後補助化学療法 (ACT) の有用性を検討した。対象は, 術後 1 年以上経過の pTNM Stage I ~ III の TNBC 111 (Stage I 45, Stage II 51, Stage III 15) 例で, 10 年無再発生存率 (DFS), 全生存率 (OS)

は、77.5%、86.0%であった。再発は17例、初発再発部位は肺が7例と最も多く、局所、骨、対側腋窩が次いだ。Stage I～IIIの多変量解析 (MVA) では、年齢がOS良好、UFTがDFS良好、pTがDFSとOS不良の有意変数であった。Stage Iは再発1例と予後良好で、ACTはUFT単独で十分と思われた。Stage II～IIIのMVAでは、UFTがDFS良好の、放射線療法がDFSとOS良好の有意変数であった。さらに、UFT+静注 (iv) ACT群のOSがUFT単独よりも良好で、UFT+iv ACT併用が予後を改善する可能性が示唆された。

40) [坂本万里華](#), [仁尾義則](#), 今井史郎, 上杉佳世, 玉置美賀子, 玉置将司: [転移性乳癌の三次, 四次治療における Bevacizumab-Paclitaxel 療法の限界と追加療法の必要性](#): 癌と化学療法 44 巻 7 号 : 579-584、2017

**要旨:** bevacizumab (BV)-paclitaxel (PTX) 療法 (BV-PTX) は転移性乳癌 (MBC) に用いられ、奏効率 (RR) と無増悪生存期間 (PFS) を改善するが、全生存期間 (OS) の改善が明確でなく、臨床的有用性が議論の対象である。今回、BV-PTX を含む化学療法 (化療) を三次、四次治療として単独または他剤と併用投与した MBC 31 例での効果と予後から、その有用性を検討した。平均年齢 55.8 (32~83) 歳、転移部位 (重複含む) は、脳 8 例、胸腹水 6 例、内臓 23 例、骨 8 例で、Luminal-A 9.7%、Luminal-B 32.3%、HER2 type 32.3%、triple-negative 25.8% で、大半が taxane または anthracycline 既治療例であった。BV は 5~10 mg/kg、PTX は 3~5 mg/kg を 2~3 週ごとに点滴し進行確認まで継続し、効果が不十分な場合は他の化療を追加した。BV による重篤な有害事象はなかった。完全奏効 3 例、部分奏効 4 例、安定 8 例、進行 16 例で、RR 22.6%、臨床的有用率 48.4% であった。31 例中 21 例が最終的に BV-PTX を中断し、その後他界している。PFS、OS の中間値は、7.0 か月と 16.0 か月であった。HER2 (+) 13 例では、全例が trastuzumab (Tr) を投与されたが、Tr+他化療群の PFS、OS が Tr 群よりも有意に良好であった。HER2 (-) 18 例では、BV-PTX 単独群よりも BV-PTX+他化療群の PFS、OS が良好であったが有意差はなかった。多変量解析では、他化療の併用が PFS 良好の、また estrogen receptor (+)、他化療の併用、Tr 併用、内分泌療法の併用が OS 良好の有意因子であった。今回、三次、四次治療において BV-PTX 単独では効果が不十分で、他化療や分子標的療法との併用が必要であることが示唆された。

41) [仁尾義則](#), 今井史郎, [坂本万里華](#), 上杉佳世, 玉置美賀子, 玉置将司: [80 歳超および 70 歳台乳癌切除例の術後予後の後ろ向き比較解析による高齢者乳癌の手術と補助療法の適応に関する検討](#): 癌と化学療法 45 巻 9 号, :1283-1289、2018

**要旨：**80歳超乳癌（0-80BC）手術症例の治療と予後を70歳台乳癌（70sBC）と後ろ向きに比較検討した。対象は、1996～2015年の0-80BC切除54例と70sBC切除157例で、両群のStage, subtypeに差はなかった。温存手術（BCS）率に差はなく、腋窩郭清省略は70sBCで12.1%に対し、0-80BCでは約半数（48.1%）であった。術後無治療は70sBCで3.2%に対し0-80BCでは18.5%であった。内分泌療法は両群ともER（+）例では大半が投与され、静注化学療法（化療）は両群とも投与頻度が低く、経口化療は70sBCで80.3%に対し、0-80BCで64.8%であった。術後放射線療法（RT）は70sBCが75.2%に対し、0-80BCは11.1%と少なかった。無再発生存率、全生存率とも両群に差がなかったが、死因は70sBCではBC関連死が最も多く（57.1%）、0-80BCは老衰死が最も多かった（57.1%）。多変量解析は70sBCではBCS、静注化療が有意予後不良変数で術後RTが有意予後改善変数であった。0-80BCではBCSが有意予後改善変数であった。以上、0-80BCの治療では手術療法はBCSが基本、腋窩郭清やRTは省略可能、術後の内分泌療法は問題なく投与できるが、術後化療は省略可能で、進行例でも経口化療の投与で十分と思われた。

42) 玉置将司, 仁尾義則, 玉置美賀子, 坂本万里華, 上杉佳世, 坂本享史, 今井史郎, 丸山理留敬: 乳癌に対する乳房温存手術5年4か月後に温存乳房に発生した放射線誘発血管肉腫の1例: [癌と化学療法 47 \(1\)](#): 77-81, 2020

**要旨：**乳癌術後の放射線治療（radiotherapy: RT）によりまれに二次性に血管肉腫が発症する。今回、乳房温存手術後に発生した放射線誘発血管肉腫（radiation-associated angiosarcoma: RAAS）の1例を経験した。症例は72歳、女性。5年4か月前に右乳癌に対し乳房温存手術を施行した。浸潤性乳管癌、pT2pN1M0, Stage II B, ER（+）, PgR（-）, HER2（1+）であった。術後、温存乳房に50 Gyの照射と、doxifluridineとanastrozoleを5年投与した。術後5年4か月目に温存乳房皮膚に血疱が出現し拡大、その7か月後に大量出血を来した。病変部皮膚生検によりhigh gradeの血管肉腫と判明した。血管内皮増殖因子受容体（VEGF-R）（+）, CD31（+）, CD34（+）であった。急速に拡大し、その1か月後に乳房切除+広背筋皮弁を施行した。術後化学療法とRTを拒否し、術後6か月で創部局所再発した。その後、胸腔浸潤、肝転移へ進行し、術後1年1か月後に死亡した。RAASは急速に進展し現状では有効な治療法がないが、進行緩徐例やタキサンやRTが有効との報告もある。その発生と進展に血管内皮増殖因子の関与が示唆され、これを標的とした分子標的療法が有効である可能性がある。

43) 坂本享史, 仁尾義則, 坂本万里華, 今井史郎, 上杉佳世, 玉置美賀子, 玉置将司, 丸山理留敬: [乳癌脳転移の予後に及ぼす初発転移再発部位と Subtype の影響に関する検討](#): [癌と化学療法](#) 47 (8) : 1197-1203, 2020

**要旨**: 乳癌の脳転移 (brain metastasis: BM) の予後は極めて不良で, その病態解明と治療は重要課題である。今回, 初発転移再発 (first metastasis: FM) 部位と subtype 別に BM の経過と転帰を解析した。対象は, 2008 年 4 月~2018 年 12 月の BM 35 例で, BM 発症時の平均年齢は 51.1 歳で, FM から BM に至る経過および転帰を解析した。初回手術術式は乳房温存 26 例, 切除 9 例, pathological TNM Stage は 0 期 1 例, I 期 4 例, II 期 12 例, III 期 12 例, IV 期 6 例, subtype は Luminal (L) 8 例, L-HER2+ (LH) 8 例, HER2+ (H) 8 例, triple-negative (TN) 11 例であった。FM 部位は, 肺・胸膜 14 例, 肝 4 例, 脳 4 例, 骨 4 例, 局所・リンパ節 (LN) 9 例であった。初回手術後から FM までの無再発生存期間 (relapse-free interval: RFI) 中央値は全例 21 か月 (months: M) で, FM 部位が脳の場合の RFI 中央値は 19M で, 他部位の 20~36M と差がなかった。FM から BM までの期間 (interval between FM and BM: IFB) 中央値は全例 45M で, L 87M>LH 65M>H 36M>TN 32M で, TN と H が短かった ( $p=0.0201$ )。FM 部位が生命危険度 high risk (HR) 群 ( $n=22$ ) (肺, 胸膜, 肝) の BM 発症までの期間中央値は 24M で, low risk 群 (LR) ( $n=13$ ) (骨, 局所, LN) の 47M よりも有意に短かった ( $p=0.0385$ )。BM 後全生存期間 (overall survival: OS) 中央値は全例 13M で, LH 27M>H 13M>L 10M>TN 5M と, TN の予後が不良であったが ( $p=0.0112$ ), FM 部位別では差がなかった。BM 後 10 年以上生存例が 3 例で, LH 1 例, L 2 例で, FM 部位は局所 1 例, 脳 1 例, 肝 1 例で, 2 例が健存であった。BM 後 OS に関する多変量解析では, ER (+) [riskratio (RR) =0.290,  $p=0.0251$ ] と HER2 (+) (RR=0.644,  $p=0.0413$ ) が有意の予後良好変数で, BM 個数が有意の予後不良変数 (RR=1.463,  $p=0.079$ ) であった。HR, LR 群ともに 2 年以内の早期転移再発例では BM へ進展する可能性が高く, 特に HR 群の肺, 胸膜, 肝への転移再発は早期に BM を発症した。subtype のうち TN が BM までの期間が短く, 予後も不良であった。BM の予後は不良であるが治療が奏効し 10 年以上生存例もあり, 早期発見, 早期治療が重要である。特に HR 転移では, 早期 BM の可能性を念頭に置いて診療に当たる必要がある。

44) 坂本万里華, 仁尾義則, 今井史郎, 坂本享史, 亀井將子, 玉置美賀子, 玉置将司: 当院における乳癌術後妊娠出産 9 例の検討: [癌と化学療法](#) 49(3): 283-287, 2022

**要旨:** 当院の乳癌術後妊娠出産 9 例を検討した。手術時年齢は平均 31.7 (27~37) 歳, 既婚 5 例, 未婚 4 例 (全例術後結婚), pTNM Stage 0~II B, 乳房温存手術 7 例, 乳房切除 2 例で, Luminal type 5 例, Luminal-HER2 type 1 例, HER2 type 1 例, triple-negative (TN) 2 例。温存 7 例は術後放射線治療を施行した。術後補助療法は 8 例投与, 無投与 1 例。妊娠回数は 1~3 (平均 1.9) 回, 延べ 17 回, 出産回数は 1~3 (平均 1.7) 回, 延べ 15 回であった。術後初回出産年齢は平均 36 歳, 初回出産までの平均術後年数は 4.3 年であった。出産全体では, 出産までの平均術後年数 5.4 (3~8) 年, 平均出産年齢 38 歳, 40 歳以後の出産 5 回, 最高齢は 45 歳で 3 児目を出産した。すべて自然妊娠で健常児を出産した。初回術後 4~24 (平均 13.6) 年経過し, 術後再発 3 例で全例生存中である。再発 3 例中 1 例は温存術後の局所再発で再切除後に 2 児を出産し, 現在健存している。1 例は術後 4 年に妊娠し, 妊娠 7 か月で肝, 骨転移が出現し, 妊娠 9 か月で出産した。転移巣は内分泌化学療法により奏効と再燃を繰り返し, 出産後 13 年 6 か月の現在も通院治療中である。残りの 1 例は術後に 2 児を出産した。術後 12 年目に腰椎転移再発が出現し, 現在治療奏効中である。今回の検討は 9 例 15 出産と少数ではあるが, (1) Stage 0~II B 症例で安全に妊娠出産し得た, (2) 術後薬物療法は 2~3 年投与し 1 年間 wash out したが, 異常分娩や異常児はなかった, (3) 全例自然妊娠で出産最高齢は 45 歳である。以上, Stage 0~II B では卵巣機能への影響が少ない術後補助療法の適用により, 再発抑制と安全な妊娠・出産の両立が可能と考えられる。

45) 亀井將子, 仁尾 義則, 坂本万里華, 今井史郎, 坂本享史, 玉置美賀子, 玉置将司: [シリコンブレストインプラント](#)による[豊胸術後](#)に発生した乳癌 5 例: [癌と化学療法](#) 50(1): 69 - 74, 2023

**要旨:** シリコンブレストインプラント (silicone breast implant: SBI) 後に発生したまれな乳癌 5 例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。SBI から乳癌発症までは 10 ~31 年で平均 21 年, 乳癌発症時年齢は 41~63 歳で平均 56 歳であった。主訴は, 乳房腫瘍 33 例, 乳房発赤 1 例, 乳頭出血 1 例で, 4 例が浸潤性乳管癌, 乳頭出血の 1 例が Paget 病であった。subtype は Luminal A 3 例, Luminal-HER2 が 2 例であった。術式は乳房切除 1 例, 温存手術 4 例で, SBI 破損は Paget 病の 1 例のみであった。pTNM Stage は 0, I, II A, III B, IV 期がそれぞれ 1 例ずつであった。術後平均 5.1 (1.8~14) 年を経過し, II A 期の 1 例が再発, IV 期の 1 例が化学療法後 pCR となるも肺転移



などにて再燃した。豊胸術後乳癌は進行例が多いとされているが、異物注入例が多く、SBI 後発症乳癌での実態は明らかではない。SBI による豊胸手術と乳癌発症との関連については、海外ではいくつかの meta-analysis により SBI と乳癌発症との関連がないとされている。一方、本邦における乳癌症例中、SBI の既往をもつ症例の割合に関する統計はない。当院でのこの 15 年間における SBI 後乳癌の頻度は、2020 年 12 月までの原発切除乳癌 1851 例中 5 例 (0. 27%) である。本邦における SBI 後乳癌の報告は少なく、SBI の歴史が浅いことを考慮しても乳癌症例における SBI 後症例の割合はかなり低いと思われる。