The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	乳癌術後の経過観察におけるPrognostic Scoreの意義と骨転移との関連について
Author(s)	戸川, 貴史; 森谷, 浩史; 景山, 和廣 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1985, 45(5), p. 728-740
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18783
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

日本医放会誌：45（5），728—740，1985（昭60）

乳癌術後の経過観察における Prognostic Score の意義と骨転移との関連について

福島県立医科大学核医学教室
戸　川　　貴　史
福島県立医科大学放射線科学教室
森谷　浩史　　景山　和廣　　星　　宏治
米本　人生　　木村　和衛

（昭和59年12月5日受付）
（昭和60年1月23日最終原稿受付）

The Significance of Prognostic Score in the Follow-up Study of the Patients with Postoperative Breast Cancer with Special Reference to Bone Metastasis

Takashi Togawa*, Hiroshi Moriya**, Kazuhiro Kageyama**, Koji Hoshi**, Hitomi Yonemoto** and Kazue Kimura**
Departments of *Nuclear Medicine and **Radiology, Fukushima Medical College, Fukushima, Japan

Research Code no. : 731

Key Words : Breast cancer, Bone metastasis, Prognostic score

A retrospective analysis based on seven prognostic factors in breast cancer was performed on 171 patients with postoperative breast cancer in order to ascertain the difference in frequency and occurrence time of bone metastasis. The results evaluated with clinical stage, menopausal state, histological classifications based on WHO and Japan Mammary Cancer Society (JMCS), lymph nodes involvements (n-factor), the presence or abscence of tumor infiltrations into extramammary fatty tissues (f-factor), and scirrhous stromal infiltrations showed that the occurrence of bone matastasis was significantly correlated with each of clinical stage, JMCS classification, n-factor, and f-factor among seven prognostic factors.

Furthermore, it was also found that the Prognostic Score calculated by adding the points to three histopathological prognostic factors mentioned above was one of the most significant indicators predicting the occurrence of bone metastasis. Namely, the groups with low Prognostic Scores of 3 or 4 and those with high Scores of 7 or 8 had less (8.7%) and more frequent (61.3%) bone metastases, respectively; and both groups were also predicted to develope bone metastasis during 54.9 to 69.1 months and 0.6 to 43.2 months after surgery, respectively.

Compared with usual classification based on clinical stages, the Prognostic Score originated in this report enabled to definitely classify the poor prognostic groups having much more bone metastases than others, and it was found from these results that the Prognostic Score had a possibility to be important and significant indicators in the follow-up study of the patients with postoperative breast cancer.

はじめに

乳癌は骨転移の好発する悪性腫瘍であり，剖検に基づく成績でもその頻度は47～85%と高率である[1]．骨転移に対する集学的治療により一時的に寛解する症例が増加してはいるものの，現在でもその予後は不良であることが多く，乳癌経過観察における骨転移の早期検出は臨床上，非常に重要である．

^{99m}Tc-リン酸化合物の導入により[2)3)]，骨スキャンは単純X線写真よりも骨転移を鋭敏に検出できるため[4)~6)]，乳癌経過観察に際し不可欠の検査手段となってきた[7)~13)]．しかしながら，乳癌の骨転移は術後早期から晩期まで長期間に亘って認められるため，術後どれ位の間隔でかつ何年まで骨スキャンを施行すべきかに関しては，種々の見解があり必ずしも明確な解答は得られていない．

本報では，乳癌における骨転移の頻度とその出現時期の差を明らかにするため，骨転移と予後因子との関連をretrospectiveに解析した．さらに骨転移出現に有意な関連を有する予後因子を選択し，これらを総合的に評価するためPrognostic Scoreを算出し乳癌術後の骨転移出現時期の予測が可能であるか否か検討した．その結果，Prognostic Scoreは骨転移の出現に最も関連の高いindicatorであり，乳癌術後の経過観察に際し重要かつ有用な指標となり得ることが明らかとなった．

Table 1　Summary of 171 women with postoperative breast cancer in this study

1) age (yr.)	26 to 74 (47.5±9.3)	
2) clinical stage*	stage I	36
	Stage II	80
	stage III	55
3) method of surgery	simple mastectomy	1
	modified radical mastectomy	5
	standard radical mastectomy	158
	extended radical mastectomy	7
4) frequency of bone scan		422

* based on UICC classification(1978)

I. 対象および方法

1977年12月より1983年7月までに，福島県立医科大学附属病院核医学科および放射線科において骨スキャンが行われた術後乳癌症例171例を対象とした（Table 1）．全例が女性であり，年齢は26歳～74歳（平均47.5±9.3歳）であった．術前の臨床病期（UICC・1978年）は，stage Iが36例，stage IIが80例，stage IIIが55例であった．術式は定型的根治手術が158例（92.4%）と最も多く，以下拡大根治手術7例，縮小手術5例および単純乳房切断術1例であった．術後の骨スキャンは171例に対して計422回行われた．尚，術後の臨床的経過観察期間は2年以上を原則とした．154例（90.1%）においては術後最低24カ月～最高196カ月（平均48カ月）を経過しており，他の17例においては術後24カ月以内に骨転移が出現又は死亡したため観察が打ち切られている．

骨スキャンは^{99m}Tc-Methylene diphosphonate 740MBq（20mCi）を静注後3時間より撮像した．正面および背面よりの全身像をルーチンとし，異常集積部位についてはスポット撮像を加えた．使用したシンチレーションカメラは東芝GCA-202, GCA-401-5である．骨転移の判定は第27回乳癌研究会アンケートの判定基準[14)]に基づき判定した．すなわち，骨スキャン所見を陽性（+），疑陽性（+/−），陰性（−）の3段階に分類し，（+）のみを骨転移と診断した．ただし，骨スキャン（+/−）であっても骨単純X線写真にて明らかな骨転移巣が認められた症例や，経時的に骨スキャ

Table 2　Prognostic factors and cases evaluated in this study

1)	clinical stage	171
2)	menopausal state	171
3)	histological classification(WHO)*	126
4)	histological classification(JMCS)**	126
5)	lymph node status(n-factor)	106
6)	tumor infiltration into extramammary fatty tissue (f-factor)	117
7)	scirrhous stromal infiltration	120

* WHO : World Health Organization

** JMCS : Japan Mammary Cancer Society

ン所見が悪化し，retrospective には骨転移であると判定できた症例は骨転移陽性と判定した．

本報で検討した予後因子の内訳は Table 2の如くである．すなわち，臨床病期(stage)，手術時閉経の有無（menopausal state)，WHO 組織型分類[15]，乳癌取扱規約による組織型分類（JMCS 分類)[16]，組織学的リンパ節転移の有無（n 因子)[16]，乳腺外脂肪組織への癌浸潤の有無（f 因子)[16]，および間質硬性浸潤の有無[17]の 7 種類の予後因子について骨転移との関連を検討した．stage, menopausal state 以外はすべて病理組織学的な因子であり，これらは手術時の切除標本をすべて同一時期に再検査し判定した．

n 因子は組織学的所見により以下の如く分類した．

n0：リンパ節転移陰性，n1：腋窩リンパ節転移陽性(n1α：リンパ節転移が 3 個まで，n1β：リンパ節転移が 4 個以上)，n2：鎖骨下リンパ節転移陽性，n3：鎖骨上リンパ節転移陽性である．

f 因子も組織学的検索により以下の如く分類した．すなわち，乳腺外脂肪組織への癌浸潤を認めるものを f（＋）とし，癌浸潤を認めないものを f（－）とした（Fig. 1)．

間質硬性浸潤の有無は穴沢らの分類[17]に従った．すなわち，間質硬性浸潤を認めないもの(grade 0)，および間質硬性浸潤を認めるもの(grade I：硬性浸潤が癌面積全体の1/3以下，grade II：硬性浸潤が癌面積全体の1/3以上および2/3以下，grade III：硬性浸潤が癌面積全体の2/3以上）に分類した．

有意差検定には χ 自乗法および Cochran-Cox 法を用い，骨転移出現時期の推定に関しては多変量解析法を用いた．すなわち，各予後因子を説明変量とし，骨転移検出時期を目的変量とした多重回帰式をコンピューター（FM-7）により解析し，各説明変量の偏回帰係数とその時の t 値を求め有意性を検定した．

II. 結　　果

A）術後の骨転移検出時期について

骨転移は171例中48例（28.1%）に認められた．これら48例について，手術日より骨転移陽性と判定されるまでの期間を月数であらわし骨転移検出時期とした．乳癌の骨転移が術後どれぐらいの期間に亘って出現するかをみるため，48例を検出時期別に累積した（Fig. 2)．

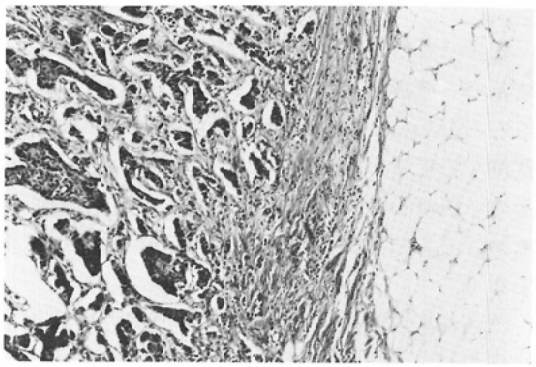

Fig. 1, a　Tumor infiltrations into the extramammary fatty tissue are not observed. ×200.

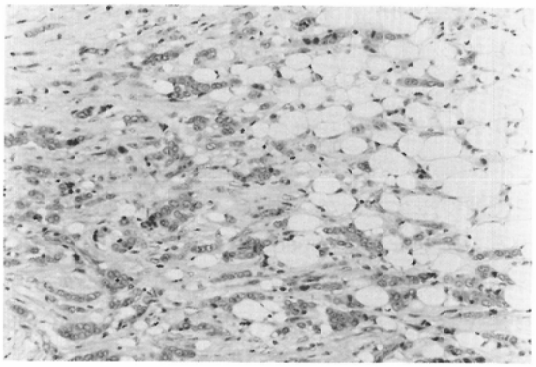

Fig. 1, b　Tumor cells apparently infiltrate into the extramammary fatty tissue. ×400.

これによると，骨転移は術後 1 カ月より147カ月まで長期間に亘って検出されていたが，22例（45.8%）は術後 2 年以内に39例（81.2%）は術後 5 年以内に骨転移が検出されており，術後 5 年までは骨転移がほぼ均等に検出されていた．これに対し，術後 5 年以降の骨転移検出例は48例中 9 例（18.8%)であり，術後 5 年以降の骨転移出現の頻度は少ないことが示された．

B）各予後因子と骨転移陽性率との関連

予後因子別に骨転移陽性率を比較し，どの因子が骨転移出現と有意に関連しているか検討した．

1）stage, menopausal state と骨転移陽性率（Table 3)

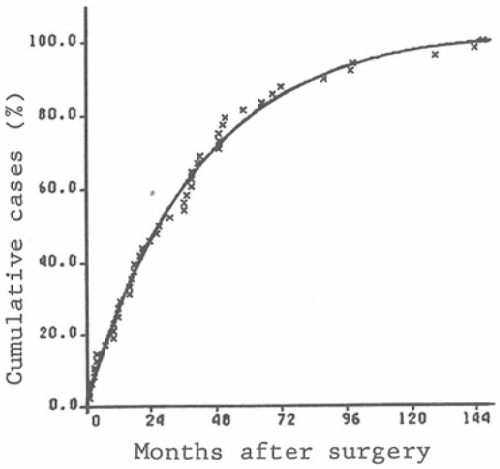

Fig. 2　A cumulative curve of the 48 patients detected to have bone metastases after surgery. The cumulative curve approximated with the equation as follows: $y=102.58-101.57\times0.98^{x}$. The 22 (45.8%) and 39 (81.2%) of 48 patients were detected to have bone metastases within 48 and 60 months after surgery, respectively.

stage I 36例，stage II 80例において，骨転移はそれぞれ7例（19.4%）および18例（22.5%）に認められ両者における骨転移陽性率には有意差がなかった．これに対し，stage III では骨転移は55例中23例（41.8%）に認められ，stage I, II に対し有意にその頻度が高かった（$p<0.05$）．

一方，171例を手術時の月経の有無により閉経前（107例），および閉経後（64例）に分類し骨転移陽性率を比較すると，陽性率はそれぞれ25.2%，32.8%であり，閉経後乳癌での骨転移陽性率が若干高値であるものの有意差は認めなかった．

Table 3　Clinical stage and menopausal state in relation to bone metastasis

	cases	bone metastasis
stage I	36	7(19.4%)[a]
stage II	80	18(22.5%)[b]
stage III	55	23(41.8%)[c]
premenopausal	107	27(25.2%)
postmenopausal	64	21(32.8%)

a vs c, b vs c　　$p<0.05$

2）WHO 分類，JMCS 分類と骨転移陽性率（Table 4a, b）

171例中，切除標本による組織型の判定は126例において可能であり，これらの症例について各組織型別に骨転移陽性率を比較した．

2-a）WHO 分類（Table 4, a）

126例中，invasive ductal carcinoma（2-a）が92例（73.0%）と最も多く，非浸潤癌である intraductal carcinoma（1-a）は10例（7.9%）と少なかった．又，invasive ductal carcinoma with a predominant intraductal component（2-b）も8例（6.3%）であり頻度が少なかった．

各組織型別に骨転移陽性率を比較すると，1-a が10例中1例（10.0%），2-a が92例中28例（30.4%）および2-b が8例中2例（25.0%）であ

Table 4, a　WHO classification and bone metastasis

	cases	bone metastasis
1-a : noninvasive intraductal carcinoma	10(7.9%)	1(10.0%)[a]
2-a : invasive ductal carcinoma	92(73.0%)	28(30.4%)[b]
2-b : invasive ductal carcinoma with a predominant intraductal component	8(6.3%)	2(25.0%)[c]
2-c : invasive lobular carcinoma	1(0.8%)	1
2-d : mucinous carcinoma	10(7.9%)	2(20.0%)
2-e : medullary carcinoma	2(1.6%)	0
2-f : papillary carcinoma	1(0.8%)	0
2-h : adenoid cystic carcinoma	2(1.6%)	0

a vs b, a vs c, b vs c　　NS

Table 4, b JMCS classification and bone metastasis

		cases	bone metastasis
I-a	: non-infiltrating carcinoma (common type)	11 (8.7%)	1(9.1%)
II-a-1	: papillotubular carcinoma	25(19.8%)	4(16.0%)
II-a-2	: medullary tubular carcinoma	53(42.1%)	18(34.0%)
II-a-3	: scirrhous carcinoma	22(17.5%)	8(36.4%)
II-b-1	: mucous carcinoma	10(7.9%)	2(20.0%)
II-b-2	: medullary carcinoma with lymphoid infiltration	2(1.6%)	0
II-b-3	: lobular carcinoma	1(0.8%)	1
II-b-4	: adenoid cystic carcinoma	2(1.6%)	0

I-a & II-a-1 vs II-a-2 & II-a-3 $P<0.05$

り，1-aでの陽性率が若干低いものの有意差は認めなかった．一方，mucinous carcinomaでは10例中2例（20.0%）に，invasive lobular carcinomaでは1例中1例に骨転移が認められたが，medullary carcinoma，papillary carcinoma，およびadenoid cystic carcinomaでは骨転移陽性例を認めなかった．

2-b）JMCS分類（Table 4, b）

126例を乳癌取扱規約により分類すると，いわゆる通常型浸潤癌が100例（79.4%）と最も多く，その内訳は乳頭腺管癌（II-a-1）25例（19.8%），髄様腺管癌（II-a-2）53例（42.1%），および硬癌（II-a-3）22例（17.5%）であり，髄様腺管癌の頻度が最も高かった．通常型非浸潤癌（I-a）は11例（8.7%）であり，以下粘液癌10例（7.9%），リンパ球浸潤性髄様癌2例（1.6%），腺様嚢胞癌2例（1.6%），小葉癌1例（0.8%）の順であった．

各組織型別に骨転移陽性率を比較すると，通常型浸潤癌においては，II-a-2, II-a-3での陽性率がそれぞれ34.0%，36.4%であるのに対し，II-a-1の陽性率は16.0%であり約1/2の陽性率であった．I-aでは，11例中1例（9.1%）に骨転移を認めた．II-a-2, II-a-3群とI-a, II-a-1群との骨転移陽性率を検定すると，前者の骨転移陽性率は後者のそれに比し有意に高値を示した（$p<0.05$）．

3）n因子と骨転移陽性率（Table 5）

n因子は組織型が判明した126例中，106例について検討可能であった．これを，n0, n1α，およびn1β以上に進行した3群に分類し骨転移陽性率を比較した．n0における骨転移陽性例は44例中4例（9.1%）と最も低かった．n1α 41例においては，11例（26.8%）に骨転移を認め，n0に比しn1αでの陽性率は有意に高かった（$p<0.05$）．さらに，n1β～での骨転移陽性例は21例中12例（57.1%）であり最も多く，n0およびn1αに比しそれぞれ有意（$p<0.005$および$p<0.05$）に陽性率が高値を示していた．

Table 5 Lymph node status and bone metastasis

	cases	bone metastasis
n0	44	4 (9.1%)[a]
n1α	41	11(26.8%)[b]
n1β～	21	12(57.1%)[c]

a vs b, b vs c $p<0.05$

a vs c $p<0.005$

Table 6 The f-factor and scirrhous invasion in relation to bone metastasis

	cases	bone metastasis
f(-)*	47	5(10.6%)[a]
f(+)	70	26(37.1%)[b]
grade 0**	23	3(13.0%)
grade I	33	8(24.2%)
grade II	42	13(30.9%)
grade III	22	8(36.4%)

* representing the presence or abscence of tumor infiltration into extramammary fatty tissue

** representing the presence or abscence and grade of scirrhous stromal infiltration

a vs b $p<0.005$

Table 7　Prognostic factor in relation to bone metastasis and its point to three significant histopathological factors

prognostic factor	correlation	point
1) clinical stage	significant	
2) menopausal state	ns	
3) WHO classification	ns	
4) JMCS classification	significant	1 to I-a & II-a-1
		2* to II-a-2 & II-a-3
5) n-factor	significant	1 to no
		2* to nlα
		3** to nlβ~
6) f-factor	significant	1 to f(-)
		3** to f(+)
7) scirrhous invasion	ns	

* representing a significant difference from point 1 ($p<0.05$)

** representing a significant difference from point 1 ($p<0.005$)

Prognostic Scores of each case were obtained by adding the point as shown here and ranged from 3 to 8.

4）f因子および間質硬性浸潤と骨転移陽性率（Table 6）

f因子は117例において検討可能であった．病巣周囲脂肪組織への癌浸潤を認めるf（＋）群は70例であり，f（－）群に比し約1.5倍多く脂肪組織に癌浸潤を有する症例の頻度が高かった．骨転移陽性率は，f（－）群では47例中5例（10.6%），f（＋）群では70例中26例（37.1%）であり，f（＋）群での骨転移の頻度はf（－）群に比し有意に高かった（$p<0.005$）．

一方，腫瘍組織内の間質硬性浸潤の有無は120例についてgrade 0, I, II, IIIの4段階に分類し検討した．各々の骨転移陽性率を比較すると，grade 0が13.0%，grade Iが24.2%，grade IIが30.9%およびgrade IIIが36.4%であり，各grade間においては骨転移陽性率に有意差を認めないものの，癌病巣内における間質硬性浸潤の面積が増加するほど骨転移の頻度は高くなる傾向が認められた．

これらの結果に基づき，本報では各症例の予後因子を総合的に評価するため以下の基準によりPrognostic Scoreを算出した（Table 7）．

C）Prognostic Scoreとstageとの比較

本報では病理組織学的因子のみから骨転移出現の差を明らかにするため，stageを除外しPrognostic Scoreの算出を試みた．すなわち，Table 7に示した如く，JMCS分類，n因子およびf因子の各予後因子において，基準を1点とし$p<0.05$の有意差にて骨転移を増加させている因子には1点を，$p<0.005$の有意差がある場合には2点をそれぞれ加算し各factorのpointsを定めこれらを合計し各症例のPrognostic Scoreを求めた．組織型，n因子およびf因子が明らかな83例においてPrognostic Scoreを求めstage分類と比較した（Table 8）．

各症例のPrognostic Scoreは最低3点最高8点となるが，stage IにおけるPrognostic Scoreの平均値は4.5であり最も低値であった．stage IIにおけるPrognostic Scoreは5.2であり，stage I

Table 8　Correlation between clinical stage and Prognostic Score in 83 cases

	cases	Prognostic Score
stage I	15	4.5 ± 1.5^a
stage II	31	5.2 ± 1.7^b
stage III	37	6.5 ± 1.3^c

a vs b	NS
a vs c	$p<0.001$
b vs c	$p<0.01$

に比し若干高値を示したが有意差は認めなかった．一方，stage III における Prognostic Score は6.5であり最も高く，stage I（p<0.001）および stage II（p<0.01）に比しそれぞれ有意に高値を示した．さらに，同一の stage において骨転移(－)群と骨転移（＋）群における Prognostic Score の差を比較した（Table 9）．

stage Iにおいて骨転移（－）群，（＋）群の Prognostic Score はそれぞれ4.5，4.3であり差を認めなかった．一方，stage II においては(－)群の Prognostic Score が4.8であったのに対し，(＋)群での Prognostic Score は7.0であり骨転移(－)群に比し有意に高値を示した(p<0.01)．同様に，stage III においても（－）群の Prognostic Score が6.0であったのに対し，（＋）群での Prognostic Score は7.4であり骨転移（－）群に比し有意に高値を示した（p<0.001）．

D）Prognostic Score に基づく分類と stage 分類および n 分類との比較

Prognostic Score に基づき83例を３群に分類し（Group I；３，４点群，Group II；５，６点群，Group III；７，８点群），従来の stage 分類および n 分類とその骨転移陽性率を比較した（Table 10）．

stage 別の骨転移陽性率は stage I，stage II，stage III がそれぞれ20.0%，19.4%，37.8%であった．すなわち，stage III で高値を示したものの各 stage 間で骨転移陽性率には有意差を認めな

Table 9　The differences in Prognostic Scores between the cases without and with bone metastases

	cases	without bone metastasis	with bone metastasis
stage I	15	4.5 ± 1.6(n=12)	4.3 ± 1.5(n=3)[a]
stage II	31	4.8 ± 1.6(n=25)	7.0 ± 1.0(n=6)[b]
stage III	37	6.0 ± 1.3(n=23)	7.4 ± 0.5(n=14)[c]

a : NS

b : significantly higher than without bone metastasis (p<0.01)

c :significantly higher than without bone metastasis (p<0.001)

Table 10　Comparison of clinical stage, n-factor, and Groups based on Prognostic Scores in evaluating bone metastasis

subgroup	cases	Prognostic Score	bone metastasis
stage I	15	4.5 ± 1.5	3(20.0%)
stage II	31	5.2 ± 1.7	6(19.4%)
stage III	37	6.5 ± 1.3	14(37.8%)
n0	32	4.2 ± 1.4	2(6.3%)[a]
n1α	35	6.3 ± 1.0	10(28.6%)[b]
n1β~	16	7.5 ± 0.9	11(68.8%)[c]
Group I	23	3.3 ± 0.5	2(8.7%)[d]
Group II	29	5.7 ± 0.5	2(6.9%)[e]
Group III	31	7.4 ± 0.5	19(61.3%)[f]

Group I, II and III were classified using Prognostic Scores, and each Group had Scores of 3 or 4, 5 or 6, and 7 or 8 , respectively.

a vs b	p<0.05	d vs e	NS
b vs c	p<0.01	d vs f	p<0.005
a vs c	p<0.005	e vs f	p<0.005

かった．これに対し，Prognostic Scoreに基づく分類ではGroup Iが8.7%，Group IIが6.9%の陽性率があったのに対し，Group IIIにおいては61.3%の陽性率を示しGroup IおよびGroup IIに比し有意に高値を示した（$p<0.005$）．

一方，n分類に基づく骨転移陽性率は，n0，n1αおよびn1β～の順に6.3%，28.6%，68.8%でありそれぞれ有意に上昇した．すなわち，n分類もstage分類に比し骨転移出現の差をより適確に反映していた．しかし，Group IIIおよびn1β～群におけるPrognostic Scoreはそれぞれ7.4および7.5と差がないにもかかわらず，Group IIIでの骨転移陽性例は19例でありn1β～群での陽性例11例に比し約1.7倍多かった．さらに，最も症例数の多いstage III 37例についてn分類とGroup分類とを比較すると(Table 11)，n1α群における骨転移陽性例7例はすべてGroup IIIに分類された．

E）多変量解析法による骨転移出現時期の推定

各予後因子の違いによって骨転移の出現時期がどのように異なっているかを明らかにするため，前項でPrognostic Scoreの算出が可能であった83例中骨転移陽性であった23例について，多重回帰法を用い骨転移検出時期と各予後因子との相関およびその出現推定期間の算出を試みた．すなわち，Prognostic Score(x_{1n})，stage(x_{2n})，JMCS分類（x_{3n}），n因子（x_{4n}）およびf因子（x_{5n}）の5つの因子を説明変量とし（n=23），手術日より実際に骨転移が検出されるまでの期間(y_n)を目的変量とし，以下の重回帰式を最小二乗法により解析した．

Table 11 Comparison between n-factor and Groups based on Prognostic Scores on stage III in evaluating bone metastasis

subgroup	cases	bone metastasis
n0	5	0
n1α	20	7(35.0%)
n1β-	12	7(58.3%)
Group I	3	0
Group II	13	0
Group III	21	14(66.7%)

$$y_n=\beta_0+\beta_1x_{1n}+\beta_2x_{2n}+\beta_3x_{3n}+\beta_4x_{4n}+\beta_5x_{5n} \quad \cdots\cdots ①$$

ただし，β_0は定数，β_1～β_5は各説明変量の偏回帰係数である．Prognostic Score，JMCS分類，n因子およびf因子においてはTable 7に基づき各ScoreおよびPointsを説明変量とした．stageに関しては，stage IおよびstageIIに対しstage IIIでの骨転移陽性率が有意に増加していたことより，stage I, IIではx_2を1とし，stage IIIではx_2を2とし①式に代入した．

まず，各因子単独の場合について重相関係数(R)を求め，さらに各因子の偏回帰係数の有意性の検定を行った(Table 12)．$|t|<2.080$である場合には，危険率5%で偏回帰係数(β)が0であるという仮説を棄却できず，各因子と骨転移検出時期との間に有意な相関があるとは断定できない．stage，JMCS分類およびn因子における$|t|$値はいずれも2.080以下であり，これらの因子と骨転移検出時期との間には有意な相関を認めなかった．これに対し，f因子においては$R=0.500$，$|t|=2.645$ ($p<0.02$) であり，さらにPrognostic Scoreにおいては$R=0.553$，$|t|=3.044$ ($p<0.01$)でありPrognostic Scoreと骨転移検出時期との間には最も有意な負の相関が認められた．すなわち，回帰式は

$$y=98.862+(-10.151\pm3.334)x_1 \quad \cdots\cdots ②$$

となった．

したがって，Prognostic Score（x_1）を最も重

Table 12 Correlations between each indicator evaluated in this study and occurrence time of bone metastasis

indicator	R	t-value*
Prognostic Score	0.553	-3.044[a]
clinical stage	0.369	-1.819
JMCS classification	0.343	-1.674
n-factor	0.387	-1.922
f-factor	0.500	-2.645[b]

R: multiple correlation coefficient

* not significant when |t|-values were less than 2.080

a : $p<0.01$, b : $p<0.02$

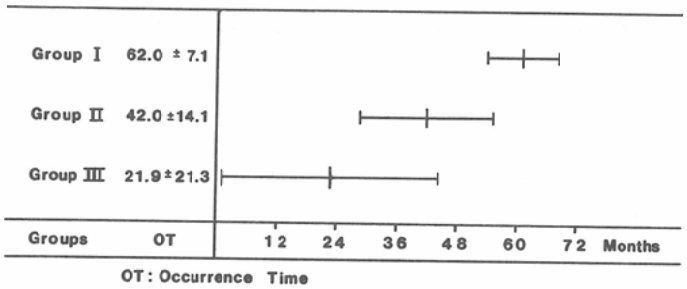

Fig. 3 Occurrence time of bone metastasis after surgery predicted by regression analysis in relation to three Groups based on Prognostic Scores.
Group III and Group I were predicted to develope bone metastases more earlier and later after surgery, respectively, whereas Group II showed an intermediate occurrence time between Group I and Group III.

要な説明変量とし，これに x_1 以外の説明変量（x_2～x_5）を随時追加して重回帰式①を解析した．その結果，x_1 に x_2～x_5 のどの説明変量をさらに追加した場合においても，①式の中のいずれかの偏回帰係数の有意性がなくなり，計算が打ち切られ②式が求め得る最良の回帰式となった．

さらに説明変量（x_1）をより簡略化するため，Prognostic Score に基づく Group 分類と骨転移検出時期との関連を検討した．すなわち，Group I（$x_6=1$），Group II（$x_6=2$），Group III（$x_6=3$）を新たな説明変量とし同様に解析すると，回帰式は

$$y=82.083+(-20.062\pm7.098)x_6 \quad \cdots\cdots③$$

となった．この時の重相関係数（R）は0.525であり，かつ $|t|=2.826$（$p<0.02$）であるところから，Prognostic Score に基づく Group 分類と骨転移検出時期の間にも有意な負の相関が認められた．③式に基づき，各 Group における骨転移出現推定時期を求めた（Fig. 3）．術後の骨転移出現推定時期は，Group I では54.9～69.1（平均62.0）カ月，Group II では27.8～56.1（平均42.0）カ月，および Group III では0.6～43.2（平均21.9）カ月となった．

III. 考　　察

乳癌術後の経過観察に際して，骨スキャンが有力な検査手段の1つであることは論を俟たない．しかし，骨スキャンの意義に関しては今だにいくつかの問題点が残されている．すなわち，早期乳癌症例に対しても術後定期的に骨スキャンを行うべきか否か[18)~20)]，又どの様な症例に対して術後いつまで骨スキャンを行うべきか[21)]の2つの点である．これらを明らかにするためには，骨転移を来たし易い群と来たし難い群とを明確に区別し，かつ両群において骨転移出現時期に差があるか否かを解明することが必要である．

乳癌術後の遠隔転移と局所再発に関して，Bruce ら[22)]は遠隔転移例208例（骨転移115例）について検討した．全体の70～80%は術後5年以内に出現しており，5年以降の転移出現の頻度は少なかった．洪ら[23)]による865例の乳癌症例の検討によると骨転移は266例（31%）に認められ，内201例（76%）は術後5年以内に骨転移が検出されていた．本報の成績でも，骨転移陽性群48例での骨転移検出時期は各症例により異なり，術後1カ月～147カ月と長期間に亘っていたものの，39例（81.2%）では術後5年以内に骨転移が検出された．したがって，もしも全症例に対して術後定期的に骨スキャンを行い，全骨転移例の70～80%を検出するためには術後5年間は follow-up する必要があろう．

一方，Furnival ら[21)]は，術後2年以内の骨転移陽性例の予後は陰性例に比し有意に不良であり，術後2年での骨スキャン陰性例は2年以降も定期的にスキャンされる必要がないと述べている．しかし，術後2年以内の骨転移検出例は本報の成績では48例中22例（45.8%）であり全骨転移例の約

半数にしか満たず，洪ら[23]の成績でも266例中131例（49.2%）と同様の結果であった．したがって，術後2年で骨スキャンを中止することは，全骨転移症例の約半数しか検出し得ない可能性があり，骨転移の早期検出の立場からしても賛成できない．

従来より，stage分類は乳癌の予後を推定する際の重要な因子の1つである．しかしながら，Lee[20]による17施設の集計では，stage別scan陽性率はstage Iが0～30%（平均5%），stage IIが0～43%（平均8%），stage IIIが0～62%（平均27%）であり，各施設により陽性率が大きく異なった．又，最も予後不良と思われるstage IIIにおいてもその陽性率は27%に過ぎなかった．本報の結果でも，stage I, II, IIIにおける骨転移陽性率はそれぞれ19.4%，22.5%，41.8%であり，stage分類と骨転移との間には明確な関連がなかった．すなわち，この結果のみから判断すると比較的予後が良好とされるstage IおよびstageIIにおいても約20%の頻度で骨転移が認められており，これらの症例に対しても術後定期的に骨スキャンを施行すべきであると言わざるを得ない．しかし，stage IIIは勿論のことstage IおよびstageIIに対しても術後定期的に骨スキャンを行うことは実際には不可能に近く，しかも非効率的である．すなわち，stage分類は乳癌術後の経過観察に際し，必ずしも有用なindicatorとはなり得ず，stage分類に代わり得る新たな予後因子に基づく解析が必要となってきた．

BloomとRichardson[24]は3つの病理組織学的因子より乳癌をlow，intermediate，およびhigh gradeの3群に分類し，ことにhigh gradeでは予後が不良であると報告した．このgrade分類は，現在も乳癌における重要な予後因子として広く用いられている[25~27]．しかし，これらの病理組織学的因子による解析は主観的であり病理学者の間での再現性が必ずしも一定でないところから，最近では病理組織学的因子の定量的評価法も行われるようになってきた[28)29]．一方では，何種類かの病理組織学的因子を組み合せることによって，乳癌の予後を推定しようとする試みもなされている[26)30)31]．Blameyら[26]は，lymph node stage, tumor sizeおよびtumor gradeを組み合わせることにより予後不良群を選別し，術後2年以内にこの群の58%が死亡又は再発したと報告している．さらに，最近では統計学的手法の進歩に伴って，多変量解析による予後因子の評価が行われる様になってきた[27)32)~34]．特に，Haybittleら[27]は387例の乳癌において9つの予後因子をCox[35]の多重回帰法により解析し，tumor sizeとlymph node stageおよびtumor gradeを有意な予後因子とし，これら3つの因子から各症例のprognostic indexを求め予後不良群を明確に区別することが可能であったと報告した．

本報においても，stage, menopausal stateおよび5つの病理組織学的因子を中心として解析を行ったが，stageおよび3つの病理組織学的因子すなわちJMCS組織型分類，n因子，f因子が骨転移出現と有意に関連していた．しかしながら，stage分類のみでは骨転移の頻度差を充分解明できず，さらに骨転移検出時期との間にも有意な相関はなかった．一方，n因子はこれら4つの因子の中では骨転移の頻度差を最も明確に表わしている因子であったが，これも骨転移検出時期との間には有意な相関がなく，骨転移出現時期の推定に関して必ずしも有用なindicatorではなかった．これに対し，f因子は乳癌の重要な予後因子の1つとして著者らが報告したが[36]，骨転移検出時期との相関も上記4つの因子の中では最も良好であった．すなわち，乳腺外脂肪組織への癌浸潤が認められる群では，骨転移が他の群に比し有意に早く出現することが示唆された．

一方，乳癌取扱規約に基づく組織型の差は以前より重要な予後因子の1つとされ[37]，ことに最も頻度の多い通常型浸潤癌に限ってみると，乳頭腺管癌，髄様腺管癌，硬癌の順に予後不良とされている．本報においては組織型を髄様腺管癌・硬癌群と通常型非浸潤癌・乳頭腺管癌の2群に分類し骨転移陽性率を比較した．その結果，前者では後者すなわち乳頭腺管様構築を示す群に比し有意に骨転移の頻度が高かった．

さらに，本報では上記3つの病理組織学的因子

を総合的に評価するため半定量的に Prognostic Score を算出したところ，Prognostic Score は各予後因子単独の場合に比し乳癌における骨転移陽性群をより明確に区別し，かつ骨転移検出時期にも最も相関がある indicator であることが明らかとなった．この結果は乳癌術後の骨スキャンを行うに際し重要な指標を与えるものと考えられる．すなわち，Group I および Group II での骨転移陽性率はそれぞれ8.7%，6.9%と低く，しかも骨転移出現推定時期はそれぞれ62.0カ月，42.0カ月であるため，これらの群においても骨スキャンを術後短期間内にかつ頻回に行うことは非効率的であり意義が少ないと考えられた．特に Group I においては，むしろ晩期すなわち術後5年以降の骨スキャンが有用であろう．これに対し，Group III では約61%に骨転移が認められ極めて予後不良であるため，Group III については術後定期的に骨スキャンがなされるべきである．しかも，Group III の骨転移出現推定期間は術後0.6～43.2カ月であり，かかる予後不良群においてはこの期間内に follow-up scan を行い，術後4年以降の骨スキャンはむしろ不要であるとさえ考えられた．

以上の結果より，乳癌術後の経過観察に際しては，stage 分類は必ずしも有用な指標とはなり得ず，むしろ病理組織学的因子により予後不良群を明確に区別することが重要であり，我々が今回考案した Prognostic Score は極めて有用な indicator であると結論された．尚，乳癌の骨転移を論ずる場合，手術々式などの治療法による差も考慮する必要があろう．幸い本報で対象とした症例のほとんど（92.4%）は standard radical mastectomy を行われており，術式による差はないものと考えられた．しかし，stage I においては骨転移（－）群と（＋）群との間に Prognostic Score の差がなく，骨転移の出現が組織型，n 因子，f 因子のみでは説明されない場合もあった．すなわち，乳癌における骨転移の出現には他にも多くの因子が関与していることが予想され，今後の詳細な検討が必要であると考えられた．

IV. 結　語

乳癌における予後因子と骨転移との関連を明らかにするため，171例の乳癌症例において，stage, menopausal state, WHO 組織型分類，乳癌取扱規約による組織型分類，n 因子，f 因子および間質硬性浸潤の7つを予後因子として retrospective に解析を行った．さらに，Prognostic Score を算出し骨転移出現時期の推定が可能か否か検討した．

1）乳癌取扱規約による組織型分類，n 因子および f 因子の3つの病理組織学的因子を総合的に評価し Prognostic Score を算出したところ，各因子単独の場合に比し骨転移のより頻度の高い予後不良群（Group III）を明確に区別することが可能であった．又，Prognostic Score と骨転移検出時期との相関も認められ，Prognostic Score は術後の follow-up に際し重要かつ有用な indicator となり得ると考えられた．すなわち，Group I（Prognostic Score；3，4）での骨転移の頻度は8.7%と低くその出現時期も術後54.9～69.1カ月と推定されたのに対し，Group III（Prognostic Score；7，8）での骨転移の頻度は61.3%と極めて高くその出現時期も術後0.6～43.2カ月であると推定された．

2）以上の結果より，乳癌術後の経過観察に際しては全症例に対し無計画に骨スキャンが施行されるべきではなく，最も骨転移の頻度の高い予後不良群について術後4年まで骨スキャンを行うことが妥当であると結論された．

本研究の病理組織学的因子の解析に際し有意義な御助言と多大なる御協力をいただいた福島県立医科大学病理学第2講座川口隆憲講師および職員各位に心から感謝の意を表します．

本論文の要旨は第12回日本核医学会北日本地方会（新潟，昭和57年），第42回日本医学放射線学会総会（大阪，昭和58年）および第24回日本核医学会総会（福島，昭和59年）において発表した．

文　献

1) Weiss, L. and Gilbert, H.A.: Bone metastasis. p. 52, 1981, G.K. Hall Medical Publishers, Boston
2) Subramanian, G. and McAfee, J.G.: A new complex of ^{99m}Tc for skeletal imaging. Radiology, 99: 192—196, 1971
3) Subramanian, G., McAfee, J.G., Blair, R.J., Kallfelz, F.A. and Thomas, F.D.: Techne-

tium-99m-methylene diphosphonate-A superior agent for skeletal imaging: Comparison with other thechnetium complexes. J. Nucl. Med., 16: 744—755, 1975

4) Fletcher, J.W., George, E.S., Henry, R.E. and Donati, R.M.: Radioistopic detection of osseous metastases: Evaluation of ^{99m}Tc polyphosphate and ^{99m}Tc pyrophosphate. Arch. Intern. Med., 135: 533—557, 1975

5) Osmond, J.D., Pendergrass, H.P. and Potsaid, M.S.: Accuracy of ^{99m}Tc-diphosphonate bone scans and roentgenograms in the detection of prostate, breast and lung carcinoma metastases. Am. J. Roentgenol., 125: 972—977, 1975

6) Joo, K.G., Parthasarathy, K.L., Bakshi, S.P., Rosner, D.: Bone scintigrams: Their clinical usefulness in patients with breast carcinoma. Oncology, 36: 94—98, 1979

7) Hahn, P., Victerlöf, K.J., Rydman, H., Beckman, K.W. and Blom, O.: The value of whole body bone scan in the preoperative assessment in carcinoma of the breast. Eur. J. Nucl. Med., 4: 207—210, 1979

8) Clark, D.G., Painter, R.W. and Sziklas, J.J.: Indications for bone scans in preoperative evaluation of breast cancer. Am. J. Surg., 135: 667—670, 1978

9) O'connell, M.J., Wahner, H.W., Ahmann, D.L., Edis, A.J. and Silvers, A.: Value of preoperative radinouclide bone scan in suspected primary breast carcinoma. Mayo. Clin. Proc., 53: 221—226, 1978

10) Citrin, D.L., Furnival, C.M., Bessent, R.G., Greig, W.R., Bell, G. and Blumgart, L.H.: Radioactive technetium phosphate bone scanning in preoperative assessment and follow-up study of patients with primary cancer of the breast. Surg. Gyencol. Obstet., 143: 360—364, 1976

11) McNeil, B.J., Pace, P.D., Gray, E.B., Adelstein, S.J. and Wilson, R.E.: Preoperative and follow-up bone scans in patients with primary carcinoma of the breast. Surg. Gyencol. Obstet., 147: 745—748, 1978

12) Mckillop, J.H.,. Blumgart, L.H., Wood, C.B., Fogelman, I., Furnival, C.M., Greig, W.R. and Citrin, D.L.: The prognostic and therapeutic implications of the positive radionuclide bone scan in clinically early breast cancer. Br. J. Surg., 65: 649—652, 1978

13) Hammond, N., Jones, S.E., Salmon, S.E., Patton, D., Woolfenden, J.: Predictive value of bone scans in an adjuvant breast cancer program. Cancer, 41: 138—142, 1978

14) 伊藤安彦，金田浩一，津屋　旭：乳癌初回手術時における骨・肝シンチグラフィーの評価—第27回乳癌研究会アンケート調査成績より—. 癌の臨床，24：1113—1121，1978

15) Histological typing of breast tumours. 2nd ed., International histological classification of tumours, No. 2, World Health Organization, Geneva, 1981

16) 乳癌研究会：乳癌取扱規約．第5版，pp. 5—41，1980，金原出版，東京

17) 穴沢貞夫，坂元吾偉，菅野晴夫，久野敬二郎，綿貫　喆：乳癌の間質浸潤と予後．癌の臨床，24：813—820，1978

18) Davies, C.J., Griffiths, P.A., Preston, B.J., Morris, A.H., Elston, C.W. and Blamey, R.W.: Staging breaet cancer: Role of bone scanning. Br. Med. J., 2: 603—605, 1977

19) Bishop, H.M., Blamey, R.W., Morris, A.H., Rose, D.H., Preston, B., Lane, J. and Doyle, P. J.: Bone scanning: Its lack of value in the follow-up of patients with breast cancer. Br. J. Surg., 66: 752—754, 1979

20) Lee, Yeu-tsu.: Bone scanning in patients with early breast carcinoma: Should it be a routine staging procedure? Cancer, 47: 486—495, 1981

21) Furnival, C.M., Blumgart, L.H., Citrin, D.L., McKillop, J.H., Fogelman, I. and Greig, W.R.: Serial scintiscanning in breast cancer: The indications and prognostic value. Clin. Oncol., 6: 25—32, 1980

22) Bruce, J., Carter, D.C. and Fraser, J.: Patterns of recurrent disease in breast cancer. Lancet, 1: 433—435, 1970

23) 洪　誠秀，磯辺　靖，岡野滋樹，津屋　旭，宍戸文男，金田浩一，杉山文夫，早川和重，井口博善，徳元善昭，高橋清治，野村悦司，山田康彦，矢部仁，梅垣洋一郎：乳癌病期分類および経過観察における骨スキャンの臨床的検討．核医学，19：863—869，1982

24) Bloom, H.J.G. and Richardson, W.W.: Histological grading and prognosis in breast cancer. Br. J. Cancer, 11: 359—377, 1957

25) Freedman, L.S., Edwards, D.N., McConnell, E. M. and Downham, D.Y.: Histological grade and other prognostic factors in relation to survival of patients with breast cancer. Br. J. Cancer, 40: 44—55, 1979

26) Blamey, R.W., Davies, C.J., Elston, C.W., Johnson, J., Haybittle, J.L. and Maynard, P.V.: Prognostic factors in breast cancer-the forma-

tion of a prognostic index. Clin. Oncol., 5 : 227—236, 1979

27) Haybittle, J.L., Blamey, R.W., Elston, C.W., Johnson, J., Doyle, P.J., Campbell, F.C., Nicholson, R.I. and Griffiths, K. : A prognostic index in primary breast cancer. Br. J. Cancer, 45 : 361—366, 1982

28) Maehle, B.O., Thoresen, S., Skjaerven, R. and Hartveit, F. : Mean nuclear area and histological grade of axillarynode tumour in breast cancer, related to prognosis. Br. J. Cancer, 46 : 95—100, 1982

29) Baak, J.P.A., Kurver, P.H.J., de Snoo-Niewlaat, A.J.E., de Graef, S., Makkink, B. and Boon, M.E. : Prognostic indicators in breast cancer-Morphometric methods. Histopathology, 6 : 327—339, 1982

30) Myers, M.H., Axtell, L.M. and Zelen, M. : The use of prognostic factors in predicting survival for breast cancer patients. J. Chron. Dis., 19 : 923—933, 1966

31) Weigand, R.A., Isenberg, W.M., Russo, J., Brennan, M.J., Rich, M.A. and the Breast Cancer Prognostic Study Associates : Blood vessel invasion and axillary lymph node involvement as prognostic indicators for human breast cancer. Cancer, 50 : 962—969, 1982

32) Alderson, M.R., Hamlin, I. and Staunton, M.D. : The relative significance of prognostic factors in breast carcinoma. Br. J. Cancer, 25 : 646—656, 1971

33) Wallgren, A., Silfverswärd, C. and EKlund, G. : Prognostic factors in mammary carcinoma. Acta Radiol., 15 : 1—16, 1976

34) Wilkinson, G.S., Edgerton, F., Wallace, H.J. Jr., Reese, P., Patterson, J. and Priore, R. : Delay, stage of disease and survival from breast cancer. J. Chorn, Dis., 32 : 365—373, 1979

35) Cox, D.R. : Regression models and life-tables. J. R. Statist. Soc. B., 34 : 197—220, 1972

36) 戸川貴史，星　宏治，森谷浩史，川口隆憲：乳癌における f（脂肪織浸潤）因子．癌の臨床，31：1985（掲載予定）

37) 坂元吾偉，菅野晴夫，井川洋二，梶谷　鐶，久野敬二郎，深見敦夫，木下　巌，堀　雅晴：乳癌の組織型と生存率．癌の臨床，18：453—460，1972