

# 乳癌のホルモン環境に関する研究

## 第 1 編

### ホルモン環境と予後の関連性

(この論文の一部は第75回日本外科学会総会において発表した)

岡山大学医学部第一外科教室 (主任: 田中早苗教授)

中 島 和 雄

(昭和51年3月6日受稿)

#### 第1章 緒 言

乳癌の予後に関して、腫瘤の大きさ、リンパ節転移、病理組織像などの面からみた報告は多いが、乳癌の発生および発育に関与するホルモン環境の面からみた分析は少ない。われわれは、乳癌組織のホルモン依存性が予後に大きく関与し、その主役はcortisolとprolactinであることを報告した<sup>1)</sup>。生体のホルモン環境に関しては多くの研究が行なわれ、ホルモン微量定量法の進歩により多くのメカニズムを解明しつつある。しかし、現在一般的に臨床データとして得られるものは、尿中17-keto-steroids, 17-hydroxycorticosteroids (以下17-KS, 17-OHCSと略)であり、これらは生体内におけるsteroid hormoneの産生代謝の表現である。また、血清 $\alpha$ -globulin,  $\beta$ -globulin (以下 $\alpha$ -gl.  $\beta$ -gl. と略)は癌の増殖期、浸潤期に上昇することが知られているが<sup>2)3)</sup>、他方steroid binding proteinとして体内でsteroid hormoneを一定量保持し、循環させているとの報告がある。すなわち、 $\alpha$ -gl.はcorticosteroid, estrogens, progesteroneを、 $\beta$ -gl.はestrogens, testosteroneをそれぞれ特異的に結合するタンパクを含むとされている<sup>4)~16)</sup>。

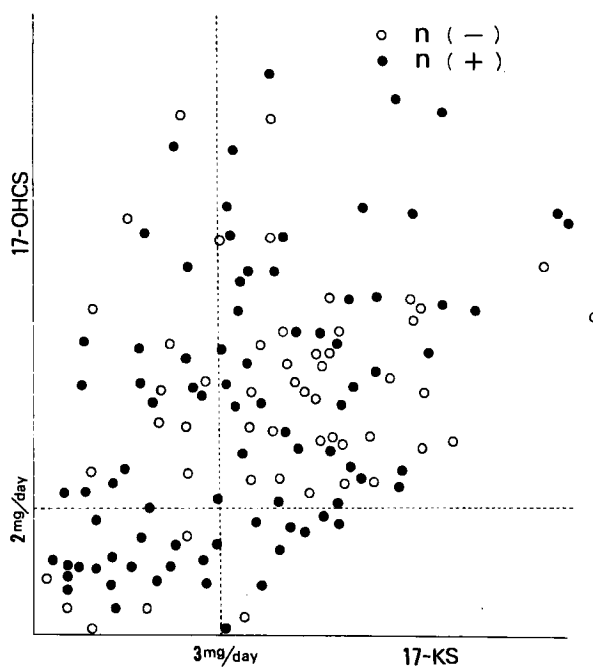
私は、これら17-K S, 17-OHCS,  $\alpha$ -gl.,  $\beta$ -gl.を乳癌のホルモン環境因子として取り上げ、リンパ節転移、予後との関連性について分析検討した。

#### 第2章 研究対象ならびに方法

岡山大学第一外科において1969~73年に取り扱った乳癌患者のうち、17-KS, 17-OHCSを測定した134例を対象とした。同時に、 $\alpha$ -gl.  $\beta$ -gl.を測定した症

例は119例である。17-KS, 17-OHCSの正常値は3~7 mg/dayであるが、分析のさいの境界を決めるためにリンパ節転移のないもの[n(-)]とあるもの[n(+)]に分けて、図1のごとくプロットした。この結果17-KS: 3 mg/day, 17-OHCS: 2 mg/dayの線で2分した。 $\alpha$ -gl. ( $\alpha_1 + \alpha_2$ ),  $\beta$ -gl. はそれぞれ正常値の上限である13%, 11%の線で2分した。これらを各二つ組み合わせせて分析した。

図1 Relationship to Urinary Steroids with Lymph Node Metastases



第3章 成績

第1節 17-KS, 17-OHCSとの関連 (図2)

平均リンパ節転移率は84/134 (62.7%) である。17-OHCS < 2 mg : 27/33 (81.8%), 17-OHCS ≥ 2 mg : 57/101 (56.4%), 17-KS < 3 mg : 35/50 (70.0%), 17-KS ≥ 3 mg : 49/84 (58.3%) で、17-OHCS < 2 mg/day のものは転移率が高く、大部分のものにリンパ節転移があることがわかる。17-KS, 17-OHCS の組み合わせでは17-OHCS < 2 mg, 17-KS ≥ 3 mg : 8/9 (88.9%) がもっとも転移率が高い。17-OHCS ≥ 2 mg では、17-KS ≥ 3 mg ないしく 3 mg による著明な差は認めない。

予後についてみると、17-OHCS < 2 mg の生存率は14/33 (42.5%), 17-OHCS ≥ 2 mg では84/101 (83.2%) の生存率となり、明らかな差がみられる。17-KS, 17-OHCS とも境界値以下では、生存率が7/22 (31.8%) であるのに対して、逆のホルモン環境である 17-KS : 3 mg, 17-OHCS : 2 mg/day 以上では、63/73 (86.3%) 生存がみられるのは対照的である。17-OHCS < 2 mg, 17-KS ≥ 3 mg と 17-OHCS ≥ 2 mg, 17-KS < 3 mg の場合はその中間の値を示すが、17-OHCS にやや強く影響されるようである。このホルモン環境による差は再発症例でみるとより明らかで、17-OHCS, 17-KS とも境界値以下では12例 全例が死亡しており、逆に境界値以上では生存率が高い。

第2節 17-KS, α-gl.との関連 (図3)

リンパ節転移率をみると α-gl. ≥ 13% : 27/39 (69.2%), α-gl. < 13% : 47/80 (58.8%) と α-gl. ≥ 13% のものに転移がやや多い。α-gl. 17-KS の組み合わせでみると、17-KS < 3 mg, α-gl. ≥ 13% の転移率ももっとも高く、逆に 17-KS ≥ 3 mg, α-gl. < 13% の転移率ももっとも低い。

予後についてみると、生存率は α-gl. ≥ 13% : 23/39 (58.9%), α-gl. < 13% : 63/80 (78.8%) であり、さらに 17-KS との組み合わせでみると、17-KS < 3 mg, α-gl. ≥ 13% : 5/16 (31.3%), 17-KS ≥ 3 mg, α-gl. < 13% : 43/49 (87.8%) となり、リンパ節転移での条件と同様の現象がみられる。再発症例でも同様に 17-KS < 3 mg, α-gl. ≥ 13% のものは予後が悪く、17-KS ≥ 3 mg, α-gl. < 13% のものは生存が多い。

第3節 17-KS, β-gl.との関連 (図4)

リンパ節転移は β-gl. ≥ 11% ないし 11% によ

図2 Relationship to Urinary Steroids

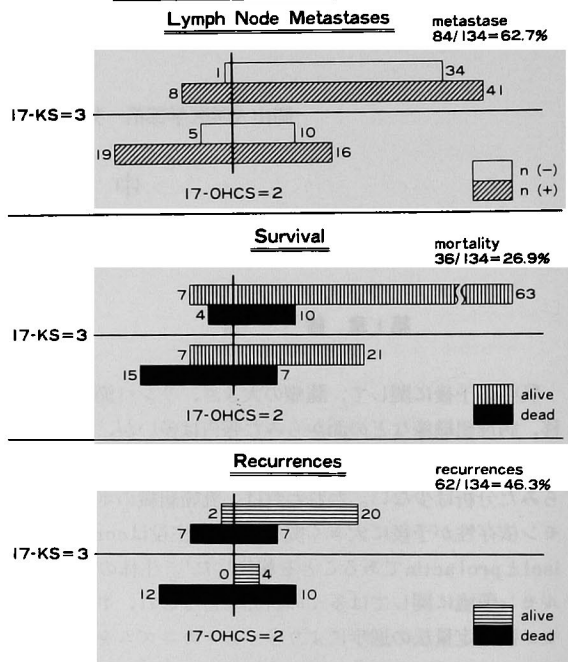
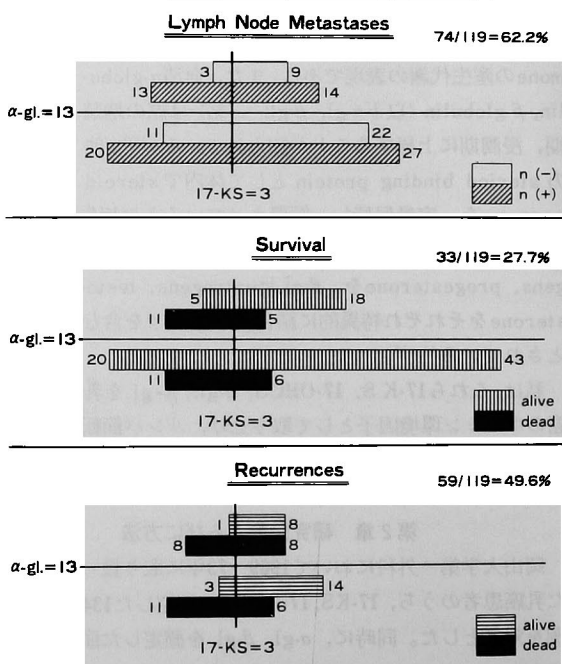


図3 Relationship to 17-KS and α-globulin



る著明な差はないが17-KSとの組み合わせで見ると、17-KS < 3 mg,  $\beta$ -gl.  $\geq$  11% : 20/27 (74.1%) と転移率が高い。予後でも同様の傾向がみられ、17-KS < 3 mg,  $\beta$ -gl.  $\geq$  11% の生存率は 10/27 (37.0%) と予後が悪く、逆の条件である17-KS  $\geq$  3 mg,  $\beta$ -gl. < 11% では生存率29/32 (90.6%) と予後がよい。この現象は再発症例でみるとより明らかで、17-KS < 3 mg,  $\beta$ -gl.  $\geq$  11% では16例中15例が死亡しているのに対して、17-KS  $\geq$  3 mg,  $\beta$ -gl. < 11% では13例中3例の死亡がみられるにすぎない。

第4節 17-OHCS,  $\alpha$ -gl.との関連 (図5)

17-OHCS < 2 mgの場合、 $\alpha$ -gl.  $\geq$  13%の場合にリンパ節転移が多いことは先に述べたが、17-OHCSと $\alpha$ -gl.の組み合わせで見ると、17-OHCS < 2 mg,  $\alpha$ -gl.  $\geq$  13%では15/16 (93.8%) の転移率を示す。予後でも同様で、このグループは生存率4/16 (25.0%) と予後が悪く、17-OHCS  $\geq$  2 mg,  $\alpha$ -gl. < 13%は生存率56/68 (82.4%) と予後がよい。再発症例でも17-OHCS < 2 mg,  $\alpha$ -gl.  $\geq$  13%は12/13 (92.3%) が死亡しているが、17-OHCS  $\geq$  2 mg,  $\alpha$ -gl. < 13%の場合には16/28 (57.1%) の生存率を得ている。

第5節 17-OHCS,  $\beta$ -gl.との関連 (図6)

すでに述べたごとく、17-OHCS < 2 mgの場合、 $\beta$ -gl.  $\geq$  11%の場合が悪い条件である。しかし、17-OHCS  $\geq$  2 mgの場合には、 $\beta$ -gl.による影響がリンパ節転移率の面には現われていない。予後では17-OHCS < 2 mg,  $\beta$ -gl.  $\geq$  11%は14/17 (23.5%) が生存し、逆の環境である17-OHCS  $\geq$  2 mg,  $\beta$ -gl. < 11%では37/41 (90.2%) が生存している。再発症例でも同様の傾向がみられる。

以上のことをまとめてみると、表1のごとくである。17-OHCS, 17-KS,  $\alpha$ -gl.  $\beta$ -gl.の順に影響をもつように思われるが、 $\alpha$ -gl.  $\beta$ -gl.の優劣は明らかではない。

表1 Prognostic Factors of Breast Cancer of Uriary Steroids,  $\alpha$ -and  $\beta$ -Globulin

favorable	poor
17-OHCS $\geq$ 2mg/day	17-OHCS < 2mg/day
17-KS $\geq$ 3mg/day	17-KS < 3mg/day
$\alpha$ -globulin < 13%	$\alpha$ -globulin $\geq$ 13%
$\beta$ -globulin < 11%	$\beta$ -globulin $\geq$ 11%

図4 Relationship to 17-KS and  $\beta$ -globulin

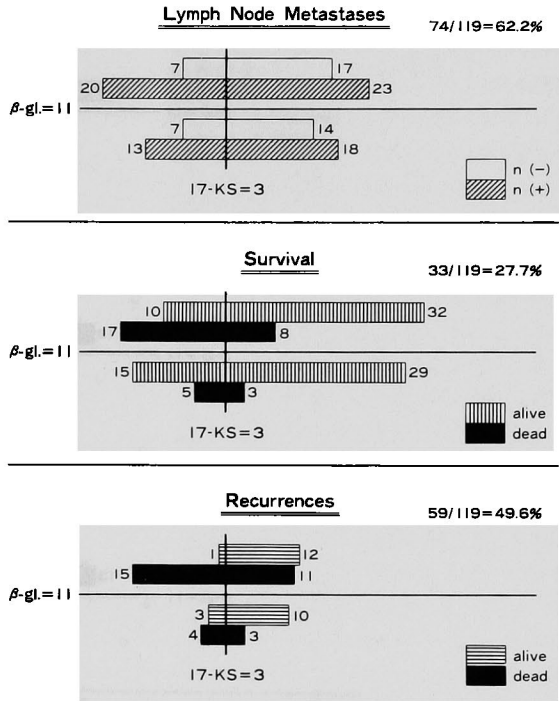


図5 Relationship to 17-OHCS and  $\alpha$ -globulin

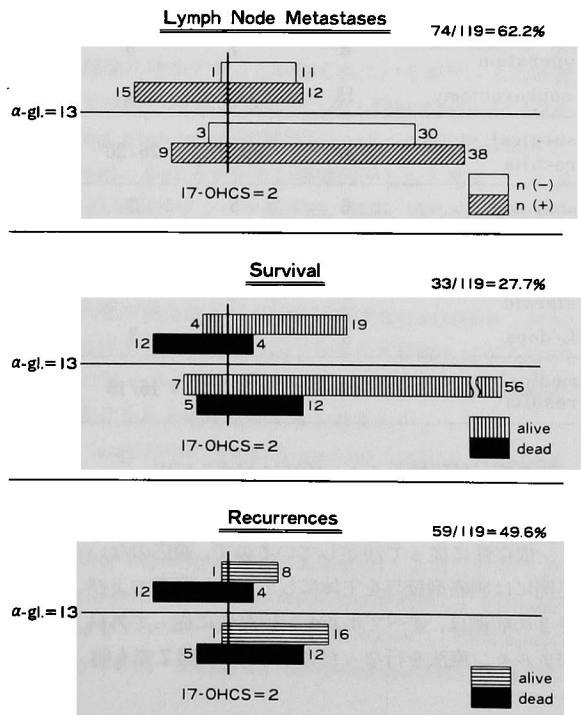


図6 Relationship to 17-OHCS and  $\beta$ -globulin

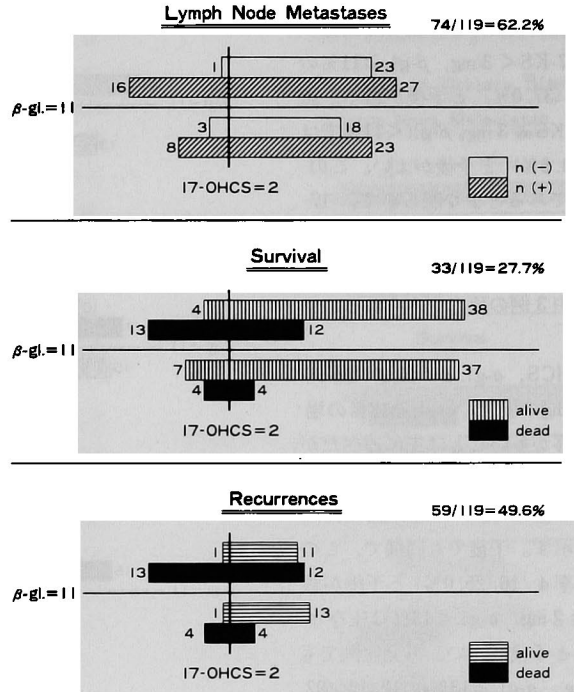


表2 Results of Hormone Therapy

therapy	cases	absolute indication	success (1 year)	survival (2 years)
adrenalectomy	14	11	10	10
adreno-portal operation	8	7	5	1
oophorectomy	15	12	11	8
<b>surgical results</b>	<b>37</b>	<b>30/37</b>	<b>26/30</b>	<b>19/26</b>
androgen	6	5	3	1
estrogen	8	7	7	3
anabolic steroid	4	3	3	1
L-dopa	3	3	3	1
<b>medical results</b>	<b>21</b>	<b>18/21</b>	<b>16/18</b>	<b>6/16</b>

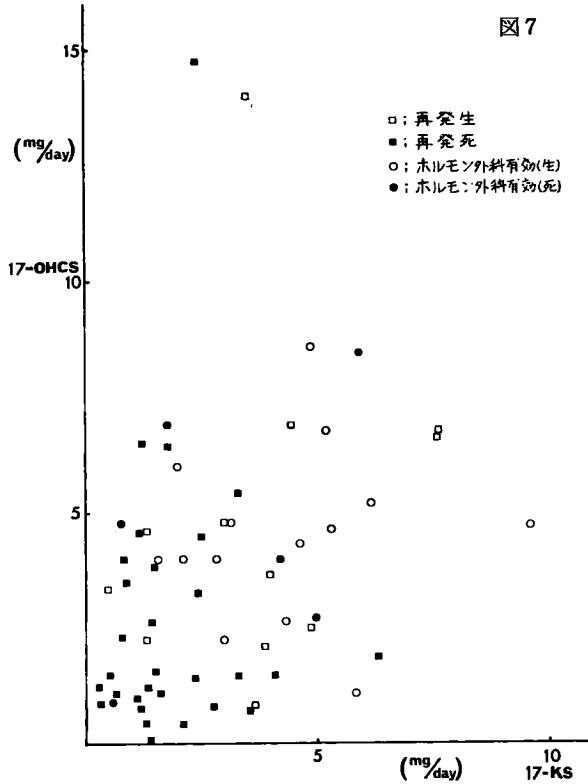
第6節 外科的ホルモン療法に対する反応

われわれはホルモン療法の適応を乳癌組織のホルモン依存性に従って決定しているため、適応のない症例には制癌剤投与を主体としている。図7および表2の症例は、すべてホルモン依存性に従って外科的ホルモン療法を行なったものである。図7でも明

らかなように、17-KS  $\geq 3$  mg, 17-OHCS  $\geq 2$  mgの範囲にホルモン療法有効群が集中しており、とくに有効生存症例が多くみられる。

第4章 考案

乳癌とホルモン環境に関してepidemiologyの分野、



乳癌根治術後の予後、外科的ホルモン療法に対する反応性などについてBulbrook, Haywardらの業績がみられる<sup>14)</sup>。彼らはGurnesy Trial<sup>14)</sup>や、その後の莫大な尿中steroid hormone分析データよりdiscriminant formulaを作りpositive discriminant, negative discriminantという範疇を作り出したが、外科的ホルモン療法に対する反応の予知率はさほど高くない。また、このdiscriminant formulaのためには、一般の検査室では得がたいetiocholanoloneの定量などが必要である。一方, sex chromatinの面から報告もみられるが<sup>17)-19)</sup>、この方法も決定的なものに欠けるようである。われわれは乳癌組織のホルモン依存性によって再発時の外科的ホルモン療法の有効性を予知し、その結果を表2に示している。すなわち、1年有効率は非常に高いが、2年以上の生存率はやや低い値となっている。

最近、血中ホルモンのradioimmunoassayが開発され、血中濃度の測定が可能となったが、乳癌との関連についてこれらのデータが臨床的価値を示し、なんらかの裏付けになりうるためには、より多くの研究が要求されるものと考えられる。すなわち、ホルモンは特異的でありながら、つねに生体内でfeed back

によりコントロールされており、癌はホルモン依存性をもっているが、ホルモンのみにコントロールされない自立性をもっているからである。

$\alpha$ -gl.  $\beta$ -gl.は免疫力を低下させ、癌の増殖期、浸潤期に増加することが知られているが<sup>21)</sup>、この研究では癌の増殖、浸潤という面と同時にsteroid binding proteinを一定量含むということを前提において、 $\alpha$ -gl.,  $\beta$ -gl.をホルモン環境因子として考えた。 $\alpha$ ,  $\beta$ -gl.は血清タンパク低下時、感染、感作時、ホルモン性あるいは炎症性高 $\alpha$ -グロブリン血症、ネフローゼ、妊娠などの場合に上昇することが知られているが<sup>20)</sup>、乳癌の場合はよほどの進行癌でなければ低タンパク血症やアルブミンの低下をきたす状態とはならないので、 $\alpha$ ,  $\beta$ -gl.の変動が、steroid binding proteinの変化をある程度反映すると考えたい。

$\alpha$ -gl.の中に含まれるsteroid binding proteinは約3~5%といわれ<sup>2)</sup>、主としてcorticosteroids, estrogens, progesteroneを結合し、cortisol binding capacityは $25.9 \pm 3.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ とされている<sup>7)</sup>。 $\beta$ -gl.はestrogens, testosteroneを結合し、estrogensをアルブミンの2~5倍取り込み<sup>9)</sup>、そのcapacityは $0.05 \sim 8.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、testosteroneはほぼ全量が $\beta$ -

gl.の中に取り込まれ、そのcapacityは女性では1.6~2.4 $\mu$ g/dlといわれる<sup>10)</sup>、これらsteroid binding proteinと結合したホルモンは、生体内では不活性で排泄されにくい状態で、肝においてもconjugation, dehydrogenationなどを受けにくく、アルブミンよりも数倍の結合力をもつ。しかし、steroid binding proteinと結合したこれらのsteroid hormoneがどのように働かについては充分知られていない。逆に、アルブミンはホルモン特異性をもたず(non-specific binding system)大量のsteroid hormoneと結合し、タンパク変性が起こってもその保持量はむしろ増加することが知られている<sup>9)</sup>。しかし、その結合力は弱く、随時、遊離型となりやすく尿中steroidの大部分をしめているものと考えられる。

乳癌の場合、ホルモン産生が高いと考えられていたにもかかわらず、むしろ産生異常、代謝異常が存在することが重要な因子として知られるにいたり、Bulbrook, Haywardらはetiocholanoloneを取り上げています。すなわち、Bulbrookらのpositive discriminantは尿中etiocholanoloneが高く17-OHCSが低いもの、negative discriminantはetiocholanoloneが低く17-OHCSが高いものとしており、negative discriminantの45%は3年以内に死亡し、また外科的ホルモン療法に反応しないと報告している<sup>14)</sup>。図7でみられるように、17-KS, 17-OHCSが、高値のものはホルモン療法に反応するものが多く、また全体として正常~高値なものの予後がよい。Bulbrookらのdiscriminant formulaとこの研究のデータを直接比較することはできないが、17-OHCSが低値なものは明らかに予後が悪い点で大きな差であると考えられ、これが人種差によるものか、他の因子を含むものか興味深い。

この研究の成績をretrospectiveに推論してみると二つのことが考えられる。

まず、尿中steroidが高い場合についてみると、肝、腎におけるsteroid hormoneの代謝以外にtarget organでの代謝が高く、ホルモンの産生を促すfeed backが存在し、産生されたホルモンは $\alpha$ ,  $\beta$ -gl.より

も結合力の弱いアルブミンによりtarget organに供給されていると考えられる。このような症例に対してホルモン産生源を外科的ホルモン療法により除くこと、すなわち、feed backを断つことが有効である。

つぎに、 $\alpha$ ,  $\beta$ -gl.が少ない場合はsteroid hormoneの体内保持量が低く、steroid hormoneの産生を促す条件下ではアルブミン結合、あるいは遊離型steroid hormoneが血中に多く存在し、その結果、腎よりの排泄が高い状態となり、先に述べたよい予後が期待できる。

尿中steroidが低く、 $\alpha$ ,  $\beta$ -gl.の高い場合はまったく逆の状態にあり、よい予後は期待しがたい。

これらは生体内におけるsteroid hormone産生代謝に対する一つの合理的条件であるように考えられる。

## 結 語

乳癌のホルモン環境として17-KS, 17-OHCS,  $\alpha$ ,  $\beta$ -gl.を取り上げ、リンパ節転移、予後との関連について検討し、steroid binding proteinの役割について推論を加えた。

17-KS $\geq$ 3 mg, 17-OHCS $\geq$ 2 mg/day,  $\alpha$ -gl.<13%,  $\beta$ -gl.<11%は乳癌治療にさいしてよいホルモン環境であり、17-KS<3mg, 17-OHCS<2 mg/day,  $\alpha$ -gl. $\geq$ 13%,  $\beta$ -gl. $\geq$ 11%は悪いホルモン環境である。

ホルモン依存性やhormone receptorなどは乳癌に対するホルモンの直接因子であり、ここに述べた環境因子は間接因子である。

これらのsteroid hormone以外に下垂体ホルモン、とくにprolactinの血中における動態が、ホルモン依存性とともに今後の重要な研究課題であると考えられる。

(稿を終わるに当たり、ご指導、ご校閲をいただいた田中早苗教授、山本泰久講師に深謝する。)

## 文 献

- 1) 山本泰久, 岩藤真治, 作野和人, 井上孝雄, 井上 真, 酒井邦彦, 外科治療, **30** : 141, 1974.
- 2) Huggins, C., *Cancer Res.*, **9** : 321, 1949.
- 3) Bucchus, H., *Cancer*, **18** : 1285, 1965.
- 4) Slaunwhite, W. R., & Sandberg, A. A., *J. Clin. Invest.*, **38** : 384, 1959.
- 5) Seal, U. S., & Doe, R. P., *J. Biol. Chem.*, **237** : 3136, 1962.
- 6) Milgrom, E., & Baulieu, E. E., *Endocrinol*, **87** : 276, 1970.
- 7) DeMoor, P., Heirwegh, K., Hermans, J. F., & Declerck-Raskin, M., *J. Clin. Invest.*, **41** : 816, 1962.
- 8) Baulieu, E. E., Alberga, A., Jung, I., Lebeau, M., Mercier-Bodard, C., Milgrom, E., Raynaud., Jammot, C., Rochefort, H., Truong, H., & Robel, P., *Recent Prog. Hormone Res.*, **27** : 351, 1971.
- 9) Rosenbaum, W., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **26** : 1399, 1966.
- 10) Jensen, V. E., Block, E. G., Smith, S., Kyser, K., & DeSombre, R. E., *Natl. Cancer Inst. Monograph*, **34** : 55, 1974.
- 11) Sandberg, A. A., Rosenthal, H., Schneider, S. L., & Slaunwhite, W. R., In "Steroid Dynamics" (G. Pincus, and Tait, F., & Nakao, T.,) pl, Academic Press, New York, 1966.
- 12) Mercier-Bodard, C., Alfsen, A., & Baulieu, E. E., *Acta Endocrinol.*, **64** : suppl. 147, 204, 1970.
- 13) August, G. P., Tkachuk, M., & Grumbach, M. M., *J. Clin. Invest.*, **29** : 91, 1969.
- 14) Haywards, J., *Recent Results Cancer Res.*, **24** : 124, 1970.
- 15) Haywards, J., *Recent Results Cancer Res.*, **24** : 60, 1970.
- 16) Pearlman, W. H. *J. Clin. Endocrinol., Metab.*, **27** : 1012, 1967.
- 17) Klug, W., *Chirurg.*, **40** : 33, 1969.
- 18) Sefhadri, R., Shah, P. N., & Trivedi, M. B., *Acta Cytol.*, **14** : 3, 1970.
- 19) Angela Savino, B. A., & Koss, G. L., *Acta Cytol.*, **15** : 372, 1971.
- 20) 河合 忠, *日本臨床*, **31** : 1244, 1973.

**Studies on hormonal circumstances in patients with breast cancer**  
**Part 1. Relationship between hormonal circumstances and prognosis**

**Kazuo NAKAJIMA**

Department of Surgery, Okayama University Medical School

I discussed on the lymphnode metastasis and prognosis of 134 cases of breast cancer patients from the stand points of hormonal circumstances in this paper. 17-Ketosteroids and 17-hydroxycorticosteroids were checked as urinary steroids.  $\alpha$ - and  $\beta$ -globulins were considered as steroid binding substance groups. These factors analyzed comparing with lymphnode metastasis and prognosis of patients with breast cancer. The favorable hormonal circumstances were as follows; 17-KS $\geq$ 3mg, 17-OHCS $\geq$ 2mg/day,  $\alpha$ -gl.<13%, and  $\beta$ -gl.>11%. Patients in favorable circumstances have good prognosis, and react for therapies even in advanced and recurrent cases. The poor hormonal circumstances for breast cancer patients were as follows; 17-KS<3mg, 17-OHCS<2mg/day,  $\alpha$ -gl. $\geq$ 13%, and  $\beta$ -gl. $\geq$ 11%. The patients in poor circumstances have poor prognosis, and not react for therapies in advanced and recurrent cases.