

山形県の疾病の特性に関する病理学的検討

－I. 乳癌におけるホルモン・リセプターの発現について－

前田 邦彦¹⁾、田村 元²⁾

Pathological Examination on Characteristic of the Illness in Yamagata Prefecture － Analysis on Hormone Receptor Status of Breast Cancer －

Kunihiko Maeda, M. D., Ph. D.¹⁾, Gen Tamura, M. D., Ph. D.²⁾

Abstract

It is well known that the breast cancer is a malignant neoplasm, most of which progress and spread depending on female sex hormones including estrogen and progesterone. In such a case, the cancer cells express estrogen receptor (ER) or progesterone receptor (PgR). The examination concerning ER / PgR expression status of breast cancer cells is important for the therapeutic choice, because anti-hormone therapy is expected to be effective for both ER and PgR or either expressing breast cancer cases. In the present study, we analyzed the ER / PgR expression status of 751 breast cancer cases, which operated from 2008 to 2013 at Yamagata Prefectural Central Hospital. As a result, the cases with positive both ER and PgR or either accounted for 78.8% (592 cases). The details of ER / PgR expression status was as follow; ER (+)PgR (+)71.2%, ER (+)PgR (-)6.9%, ER (-)PgR (+)0.7%, and ER (-)PgR (-)21.2%, and it was shown that the ratio of ER (+)PgR (+) group was higher than other areas. In addition, it was shown that elderly cases may be higher in hormone receptor positivity than younger cases.

Key Words : breast carcinoma, hormone receptors, hormone therapy, immunohistochemistry, Allred score

緒言

乳癌は、乳腺の乳管上皮あるいは小葉を発生母地とする癌腫である。この乳癌は1996年以降、現在まで、日本人女性の部位別がん年齢調整罹患率では胃癌を抜いて第1位となっており、この20年でいずれの年齢においても罹患率は2倍に増加しており、現在、日本人女性の約20人に1人が生

涯のうちに乳癌に罹患するといわれている¹⁾。乳癌の発生は20歳過ぎから認められ、年齢とともに増加し、40～60歳の閉経期前後の女性に好発し、発症のピークは50歳代後半とされている¹⁾²⁾。年間約4万人が発症し、約1万人が死亡しており、現在においても死亡率は上昇傾向にある²⁾。

元来、乳管上皮細胞や小葉構成細胞は女性ホルモン（エストロゲン、プロゲステロンなど）の影

1) 山形県立保健医療大学保健医療学部看護学科
〒990-2212 山形県山形市上柳 260
Department of Nursing, Faculty of Health Science,
Yamagata Prefectural University of Health Science
260 Kamiyanagi, Yamagata, Yamagata, 990-2212, Japan

2) 山形県立中央病院病理診断科
〒990-2292 山形市大字青柳 1800 番地
Department of Diagnostic Pathology,
Yamagata Prefectural Central Hospital
1800 Aoyagi, Yamagata, Yamagata, 990-2292, Japan
(受付日 2014. 12. 25, 受理日 2015. 2. 2)

響で、その増殖や分化の制御がなされている。このような細胞から発生する癌腫においても、女性ホルモンに依存して、増殖・進展する症例があることが知られており、そのような例では、当該癌細胞がエストロゲン・リセプター (estrogen receptor: ER) もしくはプロゲステロン・リセプター (progesterone receptor: PgR) を発現し、エストロゲンおよびプロゲステロンと結合することによって細胞内へ様々なシグナルを送っている³⁾。すなわち、乳癌には、ホルモン依存性に発育・進展する ER 陽性乳癌/PgR 陽性乳癌と、乳癌細胞が ER と PgR のどちらをも発現しておらずホルモン非依存性に発育・進展する ER・PgR 陰性乳癌が存在する³⁾。1895 年に Beatson は再発乳癌の症例に対して卵巣摘出術を施行し、内分泌療法が乳癌に有効であることを最初に報告した⁴⁾。その後、種々の内分泌療法が開発されたが、1970~1980 年代の多くの生化学的研究によって、このような内分泌療法はホルモン・リセプター陽性の乳癌のみに有効であることが明らかになった³⁾⁴⁾。これらのことから、乳癌の標準的な初期治療戦略を協議する St. Gallen コンセンサス会議では、「乳癌の内分泌療法の適応を決定するためには乳癌組織における ER と PgR 発現状況を検索することが必要である。」という推奨が発表された⁵⁾。即ち、ER や PgR の発現の有無を検討することは、内分泌療法に対する感受性の推定において、極めて重要である。

ホルモン・リセプター陽性の乳癌に対しては、女性ホルモン（とくにエストロゲン）の作用を抑える「ホルモン療法」の効果が期待される。代表的な「ホルモン療法」として、閉経前においては、下垂体に作用し、黄体形成ホルモン放出ホルモン (GnRH/LHRH) のリセプターを減少させることで結果としてエストロゲン分泌を低下させる GnRH アゴニスト (LHRH アゴニスト) や、エストロゲンが乳癌細胞のホルモン・リセプターに結合するのを妨げる抗エストロゲン薬 (タモキシフェン) がある。また、閉経後においては、副腎等から分泌されるアンドロゲンが脂肪組織のアロマターゼによってエストロゲンに転換されるのを防ぐアロマターゼ阻害薬がある²⁾。

現在、乳癌の治療においては、ER や PgR、および HER 2 (ヒト上皮増殖因子リセプター 2 型; human epidermal growth factor receptor type 2) の発

現状況を検索することは必須な項目になっており、これらの発現状況に基づいた治療法の選択が行われている。さらに、これらの発現状況の解析は、その地域の乳癌の生物学的・病理学的特性などを知る上でも重要なことと思われる。

本研究では、このような状況を背景に、山形県における乳癌患者のホルモン・リセプター (ER / PgR) の発現状況を集計し、年ごとの推移、対象者の年齢、他地域との比較などに焦点をあてて分析し、本県における乳癌の特性について検討を行った。

対象と方法

1. 対象

2008 年 4 月~2013 年 3 月に、山形県立中央病院で手術された乳癌症例 (総数 751 例) を対象とした。年齢は 25 歳から 91 歳であり、年ごとの内訳は表 1 に示す。

表 1 検討症例の年ごとの内訳

年	症例件数
2008 (平成 20) 年*	128
2009 (平成 21) 年	148
2010 (平成 22) 年	148
2011 (平成 23) 年	146
2012 (平成 24) 年	146
2013 (平成 25) 年**	35
合計	751

※4 月~12 月の症例数、※※1 月~3 月の症例数

2. ER および PgR の評価方法

山形県立中央病院において、病理診断の際に、免疫組織化学法により染色された ER および PgR の発現に関する判定結果 (Allred score による判定) を集計し、解析した。

ホルモン・リセプターの発現については、1998 年に Allred et al が提唱した判定基準、Allred score (A-score) が用いられた⁶⁾。この判定基準では、6 段階の染色細胞の占有率 PS (Proportion Score) と、4 段階の染色強度 IS (Intensity Score) に分けて、ホルモン・リセプターの発現の程度を評価し、最終的にはその 2 つの score 値を合計して score 0、2~8 の 8 段階で表すものである⁶⁾。本 score と内分泌療法の効果との関係を検討した結果では score 3 以上で治療効果があると報告されている⁷⁾。従って、本研究においても score 0、2 を陰

性、score 3~8 を陽性として解析を行った。

3. 倫理的配慮

各症例のデータ収集にあたっては、個人情報の保護のため、収集対象を手術年月日、病理診断結果、ホルモン・リセプターの判定スコアおよび年齢のみにとどめ、個人を特定できるような氏名、住所、ID 番号などについては閲覧・収集せず、連結不可能匿名化の条件を厳守した。

結 果

1. 対象の年齢分布

今回検討対象とした乳癌症例全体の年齢分布は、20代4例、30代42例、40代194例、50代212例、60代155例、70代97例、80代43例、90代4例であり、40代~60代にピークが見られた(図1)。また、年ごとにみても、毎年概ね一致した年齢分布を示した。

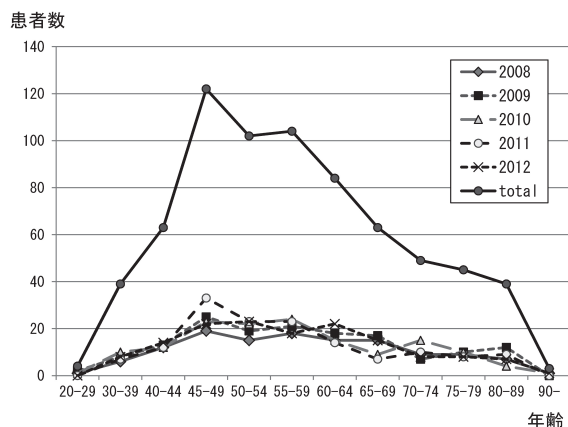


図1 対象症例全体および年ごとの年齢分布

2. ホルモン・リセプターの発現

全体では検討した乳癌症例のホルモン・リセプター陽性率 (ER・PgR の両方、あるいはどちらか一方が発現している割合) は 78.8% であった。その内訳は図2に示す通りであり、ER と PgR の両方が発現している症例の割合が最も多く、71.2% であり、ER のみを発現している症例の割合 6.9%、PgR のみを発現している症例の割合 0.7%、どちらも発現していない症例の割合は 21.2% であった。

また、閉経前後では女性身体ホルモンの環境が大きく変化するため、日本人の平均閉経年齢⁸⁾を参考に、便宜的に 50 歳未満を閉経前、50 歳以上を閉

経後とし、閉経前後での乳癌のホルモン・リセプターの発現の割合も併せて比較検討した。この結果、閉経前 (25~49 歳) と閉経後 (50~91 歳) の比較では、ホルモン・リセプター陽性群全体の割合には大きな差はみられなかったが、閉経後群での ER (+)PgR (-) 群の割合の増加が目立った (図2)。

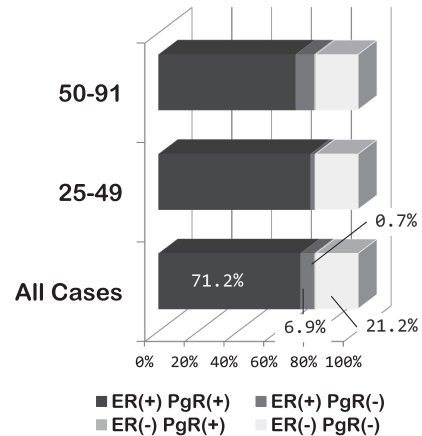


図2 対象症例全体および閉経前・閉経後のホルモン・リセプター発現の割合

3. 年代ごとのホルモン・リセプターの発現

検討した乳癌症例の年代別にホルモン・リセプターの発現の割合を見ると、いずれの年代でも約 70% 程度の症例がホルモン・リセプター陽性であった。ただし、70代と80代においては、ホルモン・リセプター陽性の症例がやや増加している傾向が見られた(図3)。また、年齢ごとの score の分布から、閉経前と閉経後の比較では、閉経後に score が高くなる傾向にあり、とくに 70 歳以上の症例においては、score 7~8 の割合が 70% を占めた(図4)。

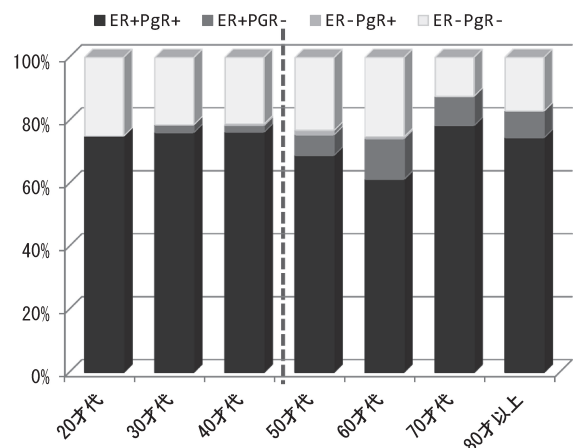


図3 対象症例の年代ごとのホルモン・リセプター発現の割合

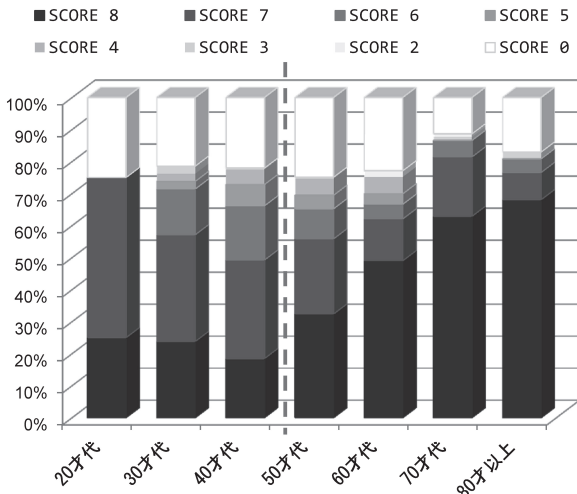


図 4 年代ごとの ER スコアの分布

4. 年ごとのホルモン・リセプターの発現率

年ごとにホルモン・リセプターの発現の内訳を解析すると、毎年おおむね同じような比率で推移していた (図 5)。また、ER、PgR の各 score の平均点の年ごとの推移を見ても、毎年ほぼ同様であり、ER の score と PgR の score は、同調して推移している傾向が認められた。

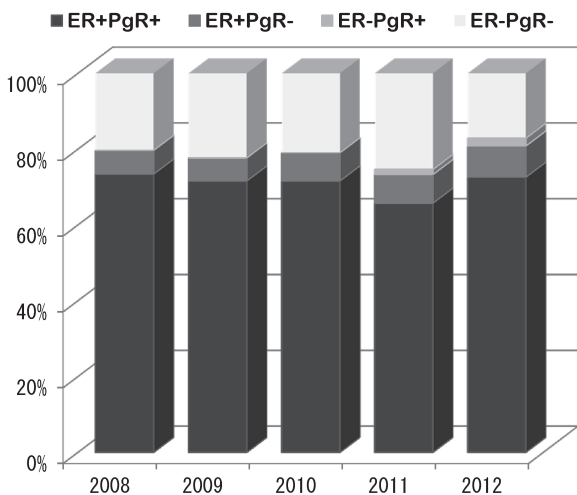


図 5 対象症例の年ごとのホルモン・リセプターの発現の割合

5. 他地域での調査との比較

これまでに報告されている他の地域とホルモン・リセプター発現率 (ER と PgR の双方、あるいはどちらか一方が発現している割合) を比較すると、大きな差はなかったが、今回の調査では、陽性率がやや高い傾向がみられた (図 6)。また、他の地域とホルモン・リセプター発現の内訳を比較すると、今回の調査結果は ER (+)PgR (+) の双方

が発現している症例の割合が多く、ER (+)PgR (-) や ER (-)PgR (+) などのどちらか一方だけが發現している症例の割合が低い傾向を示した (図 7)。

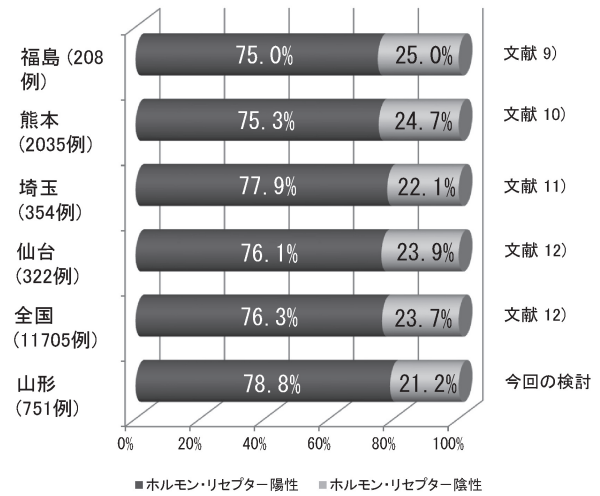


図 6 乳癌におけるホルモン・リセプター発現率の地域別の比較

※この図での「ホルモン・リセプター陽性」は ER と PgR の双方あるいはどちらか一方が発現している場合を意味している

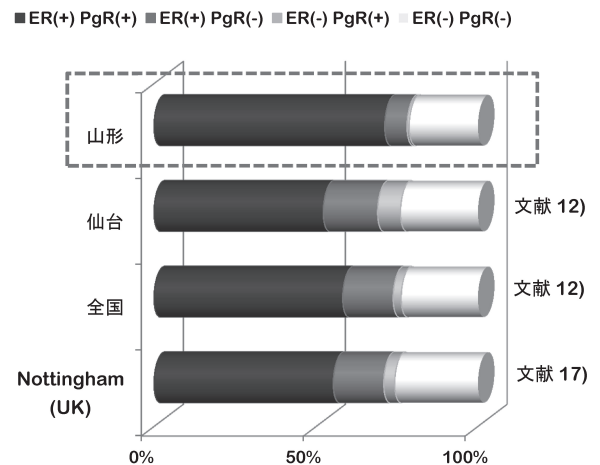


図 7 ホルモン・リセプターの発現の内訳に関する地域別の比較

考 察

本研究では、山形県における乳癌患者のホルモン・リセプター (ER や PgR) の発現状況を、年ごとの推移、対象者の年齢、他地域との比較に焦点をあてて分析し、本県における乳癌の特性について検討した。

今回対象とした乳癌症例 (総数 751 例) の年齢分布を分析したところ、40 歳~60 歳代に最も多く、全国的な乳癌の年齢分布¹⁾と同様であった。また、2008 年~2013 年の年ごとに解析しても、年齢

分布はほぼ一致していた。

751例全体では、ホルモン・リセプターの発現率が78.8%であり、この発現率は、他の地域と比較すると大きな差はないものの、やや高い傾向を示した。特に、今回の対象症例においては、ER(+)PgR(+)の双方が発現している症例の割合が高い傾向が見られた。これまでに確立されている乳癌のリスク要因は、体内のエストロゲン・レベルに影響を与えるようなものがほとんどで、経口避妊薬の使用や閉経後のホルモン補充療法などによる体外からのホルモンの投与が知られている¹³⁾。その他にも、食の欧米化により肥満が増加することで、脂肪に蓄えられる女性ホルモンの量が増え過剰になることや、女性の社会進出による独身・高齢出産の増加、初潮年齢の早期化、閉経年齢の晩期化、出産歴がないことなどにより、乳腺が長期間エストロゲンの影響を受けることも乳癌を促進させるリスク要因であると考えられている¹³⁾。今回の検討では、山形県の乳癌症例においては、全体としてはホルモン・リセプターの発現割合は他の地域と同様であったが、内訳ではER/PgRの双方が発現している症例の割合がやや高かった。このことと、山形県の女性におけるホルモン・リセプター増加の要因となる生理・生殖要因や体格、生活習慣などを関連づけて検討することで、さらに本県における乳癌の特性やリスクをさらに具体的に明らかにできるのではないかと考えられた。

年代別にホルモン・リセプターの発現率を見ると、大きな差はなかったものの、70歳～80歳の症例ではその発現率がやや高かった。一般に高齢者では、ER/PgRの陽性率が高いと報告されているおり¹⁴⁾、本県においても同様の傾向が認められた。このことから、高齢の乳癌患者に対してはホルモン療法の適用となる症例が多く、決して全身状態が良いとはいえ高齢乳癌患者にとって副作用が少ないという点でも、積極的にホルモン療法が推奨されると考えられる。また、scoreの年齢分布を見ると、高齢になるほどscoreの高い症例が増加している傾向が認められた。乳癌組織のERの発現量と予後について、Allredらは術後内分泌療法を行った症例の予後を解析し、ERの発現量が高いほど予後良好であることを報告している⁶⁾⁷⁾。また、最近の閉経後乳癌の術後内分泌療法（アロマ

ターゼ阻害薬とタモキシフェンの比較）の臨床試験の報告においても、アロマターゼ阻害薬、タモキシフェンとともにER/PgRの発現量が高いほど予後良好であることが示されている¹⁵⁾。このように、乳癌組織のERの発現量は内分泌療法の予後に関与することが明らかになっており、内分泌療法剤の適応を決める上でも、scoreの判定は非常に重要なものであると考えられた。

本研究では、閉経前（25～49歳）と閉経後（50～91歳）の比較にて閉経後のER(+)PgR(-)群の割合の増加が目立った。また、前述のごとく、閉経後の患者ではERの発現scoreも増加することが示された。同様な結果は、Talley et al¹⁶⁾、Rakha et al¹⁷⁾も述べており、高齢者の乳癌の一つの特徴と考えられる。この原因あるいは機序は充分には明らかになっていないが、高齢者におけるホルモン環境の変化と関係するものと推測される。ER(+)PgR(-)群は、ER(-)PgR(+)群やER(-)PgR(-)群と比較すると、予後がよく、ホルモン療法の効果も期待できる¹⁷⁾。このような特性は今後の増加が見込まれる高齢者の乳癌への対応としても重要なものと思われる。

現在、乳癌の診断や治療方法の選択の為にホルモン・リセプターやHER2発現の有無が注目され、乳癌の治療が大きく変わりつつある。今後、より詳細な調査が乳癌の制圧のためにも必要になると考えられる。

利益相反に関する開示

著者らには、本研究に関して、開示すべき利益相反関係にある企業等はありません。

文 献

- 1) 水谷麻紀子, 増田慎三. 乳がんの疫学・リスクファクター. 田中宗児監修. 乳がん A to Z. 大阪: NPO 法人 J. POSH; 2012. p.4-9.
- 2) 福富隆志. “乳癌”, 病気が見える. 井上裕美, 川内博人, 鈴木(堀田)眞理ほか 監修. <Vol. 9>婦人科・乳腺外科 (第2版), 東京: メディックメディア; 2012. p.204-224.
- 3) Kurosumi M. Significance of immunohistochemical assessment of steroid hormone receptor status

- for breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2003; 10: 97-104.
- 4) Macmahon CE, Cahill JL. The evolution of the concept of the use of surgical castration in the palliation of breast cancer in pre-menopausal females. *Ann Surg*. 1976; 184: 713-716.
- 5) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 3817-3827.
- 6) Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 1998; 11: 155-168.
- 7) Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 1474-1481.
- 8) 山口いずみ, 神谷直樹. 更年期障害におけるホルモン療法. *総合臨牀*. 2006; 55: 2335-2337.
- 9) 斎藤元伸. 乳癌における CADM 1 遺伝子発現とその機能的役割の検討. *W' Waves*. 2012; 18: 69-70.
- 10) 西村令喜, 大佐古智文, 奥村恭博. ER/PgR および HER 2 からみた乳癌 subtype 分類の臨床的意義・予後に関する検討 (第 109 回日本外科学会定期学術集会抄録). *日外会誌*. 2009; 110: (臨時増刊号 2) 144.
- 11) 黒住昌史. 免疫染色と in situ hybridization 法で決める最近の乳癌治療. *顕微鏡* 2009; 44: 30-34.
- 12) 長沼廣, 渋谷里絵. 当院における浸潤性乳癌の内因子亜分類と組織学的特徴について. *仙台市立病院医誌*. 2013; 33: 7-11.
- 13) 園尾博司. なぜ乳癌は増加するのか—日本の動向と乳癌リスク因子を中心に—. *臨牀と研究* 2009; 86: 271-276.
- 14) Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 550-556.
- 15) Dowsett M, Allred DC, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C, Cuzick J, Houghton J, Williams N, Mallon E, Bishop H, Ellis I, Larsimont D, Sasano H, Carder P, Cussac AL, Knox F, Speirs V, Forbes J, Buzdar A. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and HER 2 status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Aloneor in combination trial. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1059-1065.
- 16) Talley LI, Grizzle WE, Waterbor JW, Brown D, Weiss H, Frost AR. Hormone receptors and proliferation in breast carcinomas of equivalent histologic grades in pre-and postmenopausal women. *Int J Cancer*. 2002; 98: 118-127.
- 17) Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Claire Paish E, Powe DG, Gee J, Nicholson RI, Lee AHS, Robertson JFR, Ellis IO. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor-positive phenotype. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 4772-4778.

要 旨

乳癌は、乳腺に発生する癌腫であり、その一部は、女性ホルモン依存性に発生・進展することが知られている。そのような場合、当該乳癌細胞にはエストロゲン・リセプター (ER) もしくはプロゲステロン・リセプター (PgR) が発現している。ER/PgR を発現している乳癌には内分泌療法が有効であり、ER/PgR 発現状況を調べることは、生物学的特性を知るばかりでなく、治療方法選択のためにも重要である。本研究では、山形県の乳癌症例の ER/PgR 発現の状況について、2008 年～2013 年に山形県立中央病院で手術された乳癌症例 (751 例) を用いて解析した。その結果、ER・PgR の双方あるいはどちらか一方を発現している割合は 78.8% (592 例) であった。内訳は、ER(+)PgR(+)71.2%、ER(+)PgR(-)6.9%、ER(-)PgR(+)0.7%、ER(-)PgR(-)21.2% であり、他地域と比較すると ER(+)PgR(+) 例の割合が高いことが示された。また、年齢との関係では、これまでの報告と同様、高齢者ほど陽性率が高い傾向が認められた。

キーワード: 乳癌、ホルモン・リセプター、ホルモン療法、免疫組織化学、Allred score