

当科における乳癌診療・研究の変遷と進歩

園尾 博司, 下妻晃二郎, 紅林 淳一, 妹尾 亘明*

川崎医科大学内内分泌外科における乳癌診療・研究の変遷と進歩について述べる。1975～1993年までに計11,965例の新患外来患者と計771例の原発乳癌患者の診断と治療を行った。外来新患患者数と乳癌症例数は徐々に増加し、ここ7年間は前者は年間約700例を超え、後者は年間50例を超えている。最近乳癌症例は早期例が増え、病期Iが約40%を占めるようになり、病期IIとほぼ同数となった。

乳腺疾患の診断には mammography, echographyのほか thermographyと fine needle aspiration cytology (FNAC) を取り入れている。1984～1992年の乳癌312例におけるFNACの成績は陽性率85%, false negative rate 5%であった。

手術術式については1985年より modified radical mastectomy が standard radical mastectomy より多くなり、最近では約2/3の症例に modified radical mastectomy が行われている。1986年より breast conserving therapy が開始され、1992年までに65例にこの治療を行い、局所再発はなく、骨転移が1例のみで、良好な治療成績が得られている。

再発乳癌に対しては定期的な画像診断と腫瘍マーカー検査による早期発見と quality of life を考慮した積極的な治療を行っている。

さらに DMBA ラット乳癌や MCF-7細胞に FGF-4遺伝子と lacZ 遺伝子を組み込んだ MKL-4乳癌転移モデルを用いた基礎的研究も行っている。 (平成6年6月6日採用)

Changes and Advancements in the Medical Care of Breast Cancer

Hiroshi Sonoo, Kojiro Shimozuma, Junichi Kurebayashi and Tsuneaki Senoo*

Changes and advancements in the medical care and study of breast cancer in the Division of Endocrine Surgery, Department of Surgery, Kawasaki Medical School are discussed. Between 1975 and 1993, a total of 11,965 new patients visited our clinic. A diagnosis of primary breast cancer was made in 771 patients who were subsequently treated. Both new outpatients and patients with breast cancer increased gradually, the former exceeding 700 and the latter exceeding 50 a year over the last seven years. Patients with early-stage breast cancer have increased recently, and Stage I cancer made up about 40% of the total number of breast cancer patients. The frequencies of Stage I and Stage II cancer are now almost equal.

川崎医科大学 外科内分泌部門
〒701-01 倉敷市松島577

Division of Endocrine Surgery, Department of Surgery,
Kawasaki Medical School: 577 Matsushima, Kurashiki,
Okayama, 701-01 Japan

*川崎医科大学名誉教授

Professor Emeritus, Kawasaki Medical School

For the diagnosis of breast cancer, thermography and fine needle aspiration cytology (FNAC) have been utilized in addition to mammography and ultrasonography. Among 312 patients in whom a diagnosis of breast cancer was made between 1984 and 1992, FNAC was positive in 85% and falsely negative in 5%.

Regarding operative procedures, modified radical mastectomy has been used more frequently than standard radical mastectomy since 1985, and it has been used in about two-thirds of our cases over the last several years. Breast conserving therapy was started in 1986 and had been used in 65 cases up to 1992. Excellent therapeutic results have been obtained without local recurrence and with bone metastases only in one case.

Periodic diagnostic methods such as imaging and tumor marker measurements for early detection of recurrence are used, and the patients with recurrent cancer are treated actively, taking into consideration their quality of life.

Basic research is also being performed using a model of DMBA rat breast cancer and a model of metastases of MKL-4 breast cancer produced by introducing the FGF-4 gene and lacZ gene into MCF-7 cells. (Accepted on June 6, 1994) *Kawasaki Igakkaishi* 20 Suppl: 157-165, 1994

Key Words ① **Breast cancer** ② **Diagnosis** ③ **Treatment**

緒 言

内分泌外科はホルモン産生臓器ならびにその標的器官を取り扱う外科部門であるが、わが国の大学で内分泌外科を標榜したのは当科が初めてである。当科の診療・研究は当初は乳腺、甲状腺疾患の両方を対象としていたが、1985年副部門として甲状腺外科が新設された。したがって本稿では当科の診療・研究対象である乳腺疾患、なかでも乳癌について、当科開設以来の診療・研究の変遷と進歩について概説する。

原 発 乳 癌

乳癌は近年増加が著しく、女性の癌のなかで胃癌に次いで罹患率第2位となり、現在年間約2万人が乳癌に罹患している。一方、原発乳癌の診断および治療の進歩も著しい。例えば早期乳癌の診断技術の進歩、胸筋温存および乳房温存手術の登場、有用なホルモン剤や抗癌剤の開

発および投与法の工夫などが挙げられる。当科では乳腺疾患の診療・研究に力を入れ、とくに乳癌の早期診断および治療成績の向上に努めてきた。以下にその歩みを述べる。

1. 乳癌症例の変遷

1) 乳腺外来新患患者数および乳癌症例の年次別推移

当科開設以来の乳腺外来の新患患者数と乳癌症例数の年次別推移を **Figure 1** に示した。新患患者数および乳癌症例数は徐々に増加し、ここ7年間は年間新患患者数はほぼ700例を超え、乳癌症例数も50例を超えるようになった。1975~1993年までに総計11,965例の新患患者と771例の乳癌症例の診断・治療を行った。

2) 臨床病期の年次別推移

乳癌症例における臨床病期の年次別推移を **Figure 2** に示した。病期IIの頻度が最も多いが、最近では早期乳癌である病期Iの頻度が高くなり、病期IIと病期Iがほぼ同数を示すようになった。これはマスメディアや集団検診などによる乳癌早期発見の啓蒙や超音波、マンモグ

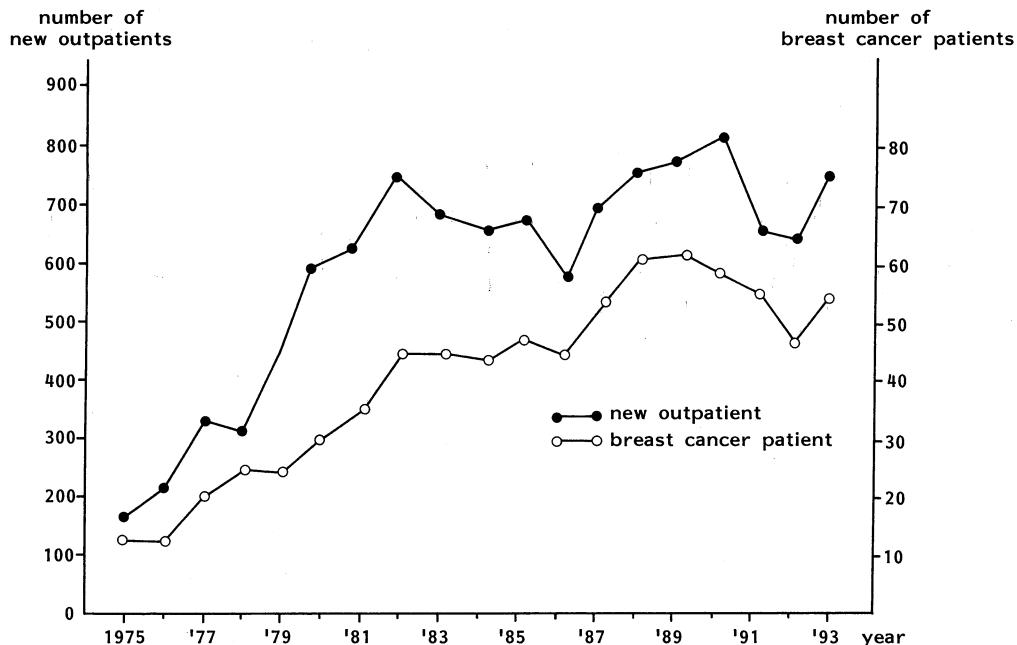


Fig. 1. Yearly changes in the number of new outpatients and primary breast cancer patients

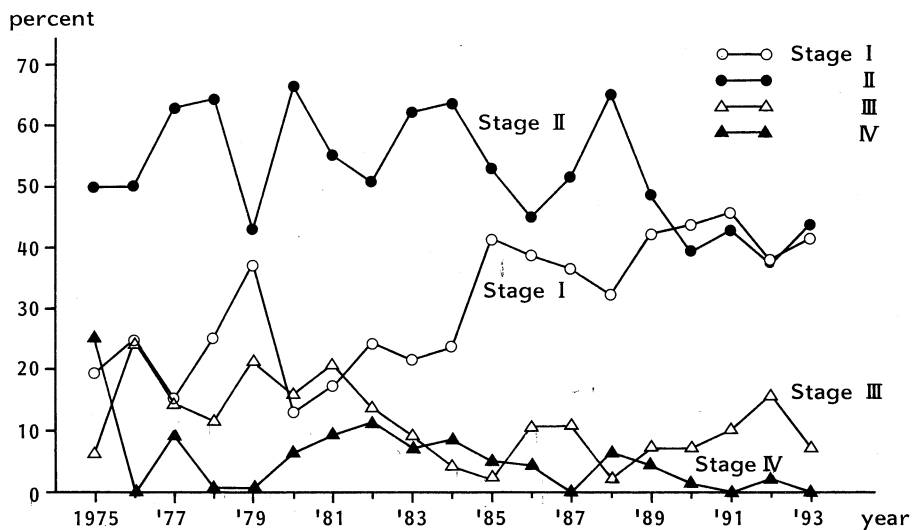


Fig. 2. Yearly changes in TNM Stage for breast cancer

ラフィー、穿刺吸引細胞診などの導入による診断技術の進歩によるものと考えられる。

3) 手術術式の年次別推移

乳癌の手術術式はここ5~10年間で大きく変化した。すなわち Figure 3 に示すように1985年より胸筋を温存する modified radical mastectomy (非定型手術)^{1),2)} が多く行われるようにな

り、従来もっとも多く行われていた radical mastectomy (定型手術) を上回った。最近では全症例の約2/3の症例にこの非定型手術が行われている。また、1986年より breast conserving therapy (乳房温存療法)^{3)~5)} が行われるようになり、最近では全症例の約1/4、病期 I の約半数を占めるに至った。一方、大・小胸筋を切除する

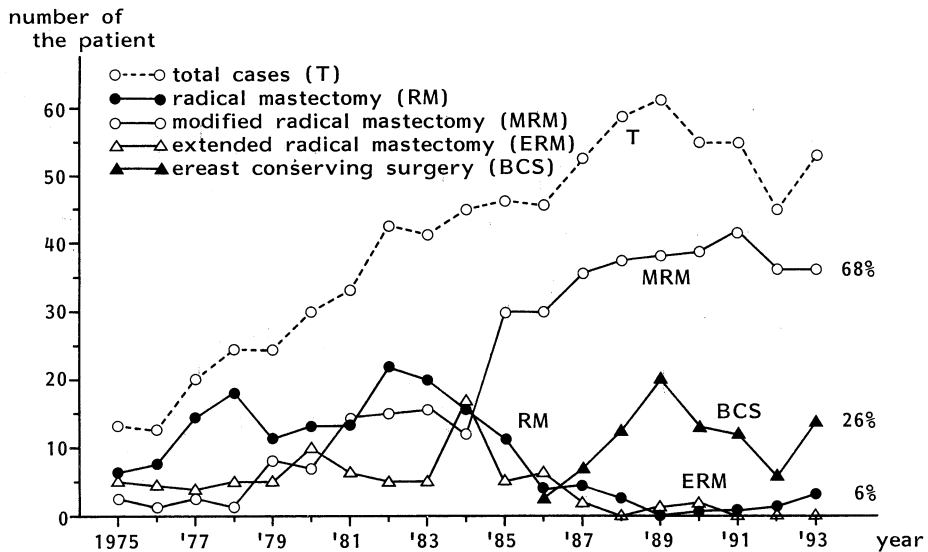


Fig. 3. Yearly changes in surgical methods for breast cancer (Stage I-III)

定型手術やさらに高次のリンパ節郭清を行う extended radical mastectomy (拡大手術) は非定型手術や乳房温存療法などの縮小手術の増加に伴って減少し、最近では少数例の胸筋浸潤例や高度のリンパ節転移をともなった進行例のみに行われている。乳癌研究会によるわが国の乳癌専門施設のアンケート集計⁶⁾ (1980~1991) によると手術術式の変遷は当科と同様の傾向がみられるが、非定型が定型手術を上回ったのは1987年であり、乳房温存療法が増加し始めたのは1988年からである。また、1991年のデータでは非定型が64.2%、乳房温存が12.7%であった。これらの成績は当科が早くから胸筋温存や乳房温存手術に積極的に取り組んできたことを示している。

2. 診 断

1) 画像診断

乳癌の画像診断には種々のものがあるが、専門施設ではマンモグラフィーと超音波検査が必須の検査法である。マンモグラフィー上の微細石灰化像による非触知乳癌の発見や超音波ガイド下穿刺による小腫瘍の的確な診断が今後ますます重要になろう。当科ではこれらの外に早くからサーモグラフィーを取り入れ、研究を行っ

てきた。サーモグラフィーは機能を反映する唯一の検査法である点が興味を持たれるところであり、乳癌の診断のみならず、予後の予測が可能であるとの報告もみられる。また、乳房高温域や乳頭高温を呈する乳房では後に乳癌の発生率が高く、乳癌の高リスク群のスクリーニングにも有用といわれている。当科の高橋⁷⁾は正常乳房のコンタクトサーモグラフィー画像分類を行い、基礎的成果を得た。また、三宅⁸⁾は正常乳房および乳癌のテレサーモグラフィーおよびコンタクトサーモグラフィーによる血管パターン分析を行い、新しい分類法を提唱した。当科の経験では本検査は他の検査法で診断困難な腫瘍非触知乳癌の診断にも有用であり、予測が困難な乳房温存手術時の病巣の広がり の推定にも応用可能である。さらに最近、著者らはこれを乳房温存療法後の乳房変化の客観的評価にも応用している⁹⁾。

2) 穿刺吸引細胞診

穿刺吸引細胞診は乳腺腫瘍を直接穿刺し、細胞診を行うものである。この検査は無侵襲で外来で簡便に施行でき、しかも良好な診断成績を示す。本検査は10年前は一部の専門施設で行われているに過ぎなかったが、今や専門施設では

Table 1. Results of fine-needle aspiration cytology

disease	cytologic diagnosis	class I	class II	class III	class IV	class V	insufficient
primary breast cancer (n=312)		4 (1.3)	12 (3.8)	19 (6.1)	32 (10.3)	233 (74.7)	12 (3.8)
benign breast diseases (n=307)		52 (16.9)	200 (65.1)	22 (7.2)	3 (1.0)	3 (1.0)	27 (8.8)

() : percent

Table 2. Results of breast conserving therapy (65 cases)

duration of follow up	mean 31 months (range 2-72 months)	
recurrence	local distant	none bone 1 case*
prognosis	died from breast cancer (none) died from the other disease (3 cases)	

* recurrence at 11 months after operation, 35 year-old, n1 α , scirrhous carcinoma, ER(+), resection margin (cancer free)

ルーチン化した感がある。しかし、細胞診専門医の不足、病理医や外科医の経験不足などにより現状ではその診断成績には施設間のバラツキがみられる。1984～1992年の過去9年間の当科の穿刺吸引細胞診の成績を Table 1 に示した¹⁰⁾。乳癌症例312例の陽性率は85.0%、誤陰性率は5.1%であった。一方、良性疾患307例の陰性率は82.0%、誤陽性率は2.0%であった。これらの成績は、諸家の報告¹¹⁾と比較して遜色のない、良好な成績である。この検査はとくに1 cm以下の小腫瘍の診断においては画像診断よりはるかに優れている。当科の1 cm以下の乳癌の穿刺吸引細胞診の陽性率は70.8%であった¹⁰⁾。ちなみに同腫瘍径の乳癌のマンモグラフィおよび超音波検査の診断能は30～40%である。本検査法の導入により、早期乳癌の診断が容易になり、外来生検で乳癌が発見されてあわてることも少なくなった。また、本検査に視・触診、画像診断を組み合わせることにより、生検を省略して直接根治術を行える利点があり、良性疾患の過剰な生検を避けることもできるようになった¹⁰⁾。

3) 乳頭異常分泌

乳頭異常分泌は乳腺疾患の5～10%にみられる

が、この症候はいまだ腫瘍を触知しない早期の無腫瘍性乳癌を発見する糸口となる。とくに血性分泌が乳癌と関連があり重要である。しかし、分泌液の肉眼的性状のみで血性か非血性かを完全に見分けることは不可能である。当科では1975年以来、潜血反応を用いて簡便に血性分泌を見分けている。著者らは、潜血反応陽性例は肉眼非血性例の12.0%にみられ、無腫瘍性乳癌のスクリーニングに有用であることを示した¹²⁾。この潜血反応陽性例に分泌液細胞診、乳管造影を併用して、乳癌の疑われる症例には積極的に乳管区分切除術 microdochectomy (分泌乳管と領域乳腺を切除する生検法)を積極的に行い、診断確定を行ってきた¹³⁾。現在までに本生検法を88例に施行し、13例の無腫瘍性乳癌を発見した。他は良性疾患で、乳管内乳頭腫45例、乳腺症19例、その他11例であった。現在、分泌液のCEA検査を併用してさらに効果的な乳癌のスクリーニングを検討中である。

3. 治療

前述したように当科では胸筋温存手術や乳房温存手術を積極的に施行してきた。胸筋温存手術は従来の定型手術と比較して遜色のない治療成績を示し、胸筋温存による美容上の利点があ

る¹⁴⁾。一方、美容上さらに優れた乳房温存療法にも早くから積極的に取り組んできた³⁾が、1987年から1992年までは腫瘍径2 cm以内、乳頭・腫瘍間距離3 cm以上、腋窩リンパ節非触知の適応で乳房温存療法を行った。術式は乳房四分円切除術 quadrantectomy に腋窩リンパ節郭清 (level I・II) を加え、術後残存乳房に50 Gyの放射線照射を行った⁵⁾。1992年までに65例にこの治療法を行い、現在までのところ良好な治療成績が得られており、局所再発は1例もなく、遠隔再発(骨)が1例のみにみられた¹⁵⁾。1993年より腫瘍径2 cm以内の症例にさらに小範囲切除で美容上さらに優れた腫瘍切除術 lumpectomy をインフォームド・コンセントのもとで実施している⁴⁾。また、腫瘍径2.1~3.0 cm、乳頭・腫瘍間距離3 cm以上、腋窩リンパ節非触知の適応で quadrantectomy を行うように、乳房温存療法の適応拡大を図っている。

これらの手術に伴う術後のリハビリテーションはどの術式を選択しても必要であるが、この領域の研究は少ない。当科の中山は術式別の関節可動域、日常生活動作を検討し、術後のリハビリテーションのあり方および問題点を指摘した^{16),17)}。また、乳房温存療法と従来の乳房切除術の quality of life (QOL) を厚生省栗原班の QOL 調査表を用いて比較検討を行い、乳房温存手術の問題点を検討している¹⁸⁾。

再 発 乳 癌

乳癌の30~40%は再発を起こすといわれている。わが国では現在、年間約6,000人の患者が再発乳癌で死亡している。この再発乳癌は周知のとおりホルモンや抗癌化学療法あるいは放射線療法が効果を発揮する癌である。したがって適当な時期に入院加療がうまくできれば延命が期待できる。冒頭でも述べたように当大学は他大学のような大外科制をとっていないため、各専門科別の対応がうまく機能しやすく、例えば当科では再発乳癌の入院加療が他大学より簡単にできる利点がある。この環境のもとで当科で

Table 3. Frequency of first recurrent lesion of breast cancer (77 cases)

first recurrent lesion		number of cases (percent)
local	skin	10 (11.0)
	lymph nodes	12 (13.2)
bone		32 (35.2)
lung		16 (17.6)
liver		15 (16.5)
pleura		3 (3.3)
others		3 (3.3)
total		91 (100)

footnote : includes overlapping lesions

は再発乳癌の治療にも力を入れている。

1. 診 断

乳癌の再発時期は術後2~3年以内が最も多く、この時期に全体の約7割が再発するが、術後5年以降にも少数ながら再発がみられ、長期にわたる経過観察が必要である。再発部位は局所再発のほか遠隔再発として骨、肺、肝が多い。当科の再発部位別の頻度は **Table 3** に示すように骨、肺および肝、局所の順に多かった¹⁹⁾。術後の経過観察については各施設の実状によりまちまちであり、適切な経過観察法についての報告はほとんどみられない。当科の大浜は骨転移と肝転移について骨シンチグラフィと肝シンチグラフィによる適切な術後経過観察法について報告した²⁰⁾。現在、当科では視・触診のほか胸部X線撮影、骨シンチグラフィ、肝エコー検査などの画像診断と腫瘍マーカー検査を取り入れ、再発の早期発見、早期治療を図っている。当科の経過観察法の詳細は他の文献²¹⁾を参照されたい。腫瘍マーカーは、現在 CEA, TPA, CA15-3, NCC-ST439, BCA225 の5種類の測定を行っているが、早期乳癌の診断にはいずれも不十分であり、これらは再発乳癌の診断および治療効果のモニターとして有用である^{21),22)}。乳癌研究会の腫瘍マーカー研究班では当科妹尾が班長となり、著者も班員として全国のアンケート集計を行った²³⁾。また、BCA225は新しい乳癌の腫瘍マーカーであるが、当科が中心となり全国治験が行われ²⁴⁾、臨床応用されるに至った。

2. 治 療

1) 内分泌療法

乳癌はホルモン依存性があり、古くから種々の内分泌療法が行われてきたが、近年の進歩には著しいものがある²⁵⁾。当科でも開設時以来早くから、Estrogen Receptor (ER) を指標のひとつとして再発乳癌の内分泌療法を行ってきた^{26), 27)}。ERについて当科の一本杉は従来のDCC法では測定困難なestrogen存在下あるいは抗estrogen剤存在下でのER測定をHydroxylapatite法を用いて測定し、Enzyme immunoassayともよく相関することを報告した²⁸⁾。内分泌療法はERを指標として行われるが、とくに軟部あるいは骨転移に有用であり、治療方針決定上、考慮すべきである^{25)~27)}。最近では副作用の極めて少ない抗エストロゲン剤Tamoxifenとともに合成黄体ホルモン剤Medroxyprogesterone acetateが登場し、患者のQuality of Life (QOL)の向上にも役立つといわれている。その他、新しい作用機序の薬剤であるLH-RH誘導体やアロマトーゼ阻害剤などが開発され、臨床応用されつつある²⁹⁾。当科はこれらの新しい作用機序をもつ薬剤の開発治験に度々参加してきた。一方、基礎的研究も大切であり、DMBAラット乳癌を用いた新しい化学・内分泌療法の検討³⁰⁾、ホルモン依存性MCF-7細胞にFGF-4遺伝子と大腸菌由来のlacZ遺伝子を組み込んだMKL-4乳癌転移モデルを用いた実験を行っている。このMKL-4細胞はFGF-4遺伝子を組み込むことにより遠隔転移能を獲得し、lacZ遺伝子を組み込むことで転移巣の可視化に成功した乳癌転移モデルであり、唯一の遠隔転移能をもつ細胞株である^{31), 32)}。現在、このモデルを用いて新しい転移抑制剤の効果を検討中である。

2) 肝 転 移

前述したように肝転移は肺転移とともに乳癌に頻度の高い内臓転移であり、いずれも予後不良である。近年、肝転移の予後および患者のQOLの改善のため皮下リザーバー留置、肝動脈内抗癌剤注入療法(肝動注療法)が行われている。当科も放射線科の協力のもとで、肝動注療法を積極的に行っている³³⁾。肝転移例20例での奏効率は50%と高く、50%生存期間は全症例で20カ月で、奏効例では46カ月と長期生存が得られた。また、この治療法を用いれば通院治療が可能でありQOL上、有用であった³⁴⁾。

3) そ の 他

当科では内分泌外科という特性を生かして積極的に再発乳癌診療にかかわるため、他院での再発例も受け入れ、再発癌治療の進歩を図るべく努力している。有効な治療法の開発はもちろんのこと、癌の告知、インフォームド・コンセントなどの諸問題に積極的に取り組むと同時に、厚生省栗原班のQOL調査表を用いたQOLの客観的評価にも着手しつつある³⁵⁾。

結 語

当科の原発および再発乳癌診療・研究における変遷および現状について概説した。ここ10年間の乳癌診療の進歩には目覚ましいものがある。とくに乳房温存療法に代表される乳癌手術の縮小化、新しい内分泌および化学療法剤の開発、QOLの追求などが挙げられる。現在、遺伝子工学を用いた基礎的研究が臨床場に現れつつある。今後はこの方面での進歩がとくに期待されよう。

文 献

- 1) 園尾博司, 妹尾亘明: 乳癌の大胸筋温存根治術(Patey術式)手技. 日本医事新報 No. 3200: 37-40, 1985
- 2) 園尾博司: 乳癌縮小手術のポイント 大・小胸筋温存乳癌根治術(Auchincloss法). Mamma 9: 10-11, 1990
- 3) 園尾博司, 伊藤 等, 妹尾亘明: 乳腺部分切除術. 乳癌の臨床 4: 521-531, 1989
- 4) 園尾博司, 森谷卓也: 乳房温存療法の実際(私はこうしている) Lumpectomy. 乳癌の臨床 7: 188-199, 1992
- 5) 園尾博司: 乳腺疾患. 「乳房温存手術」(泉雄 勝, 妹尾亘明編). 東京, 金原出版. 1993, pp 524-534

- 6) 乳癌研究会アンケート調査集 (II). 「近年における乳癌手術術式の動向」(乳癌研究会発行). 1992, pp 340
- 7) 高橋達雄: プレート・サーモグラフィーによる乳癌の診断および正常乳房熱画像の研究. 川崎医学会誌 6: 192-208, 1980
- 8) 三宅一昌: Contact-thermography による正常および乳癌乳房の乳房支配血管分布の研究. 川崎医学会誌 15: 256-267, 1989
- 9) 園尾博司, 下妻晃二郎, 紅林淳一, 三宅一昌, 吉川啓一: 乳房温存療法における乳房再発の診断. 乳癌の臨床 9: 75-77, 1994
- 10) 園尾博司, 森谷卓也, 竹尾智行: 乳腺腫瘍に対する穿刺吸引細胞診, 外来外科生検と術中迅速生検の役割. 外科診療 36: 687-693, 1994
- 11) 小山博記, 野口眞三郎, 山本 仁, 稲治英生, 岩永 剛, 松田 実, 南雲サチ子, 和田 昭: 乳癌の穿刺吸引細胞診の現状. 乳癌の臨床 5: 10-18, 1990
- 12) 園尾博司, 崔 哲洵, 妹尾亘明: 乳頭異常分泌の考え方と対応. 外科 49: 450-456, 1987
- 13) 園尾博司: 乳腺疾患. 「乳管区分切除術 microdochectomy」(泉雄 勝, 妹尾亘明編). 東京, 金原出版. 1986, pp 360-364
- 14) 園尾博司, 妹尾亘明: 乳癌 Stage 別の手術術式の選択. 外科診療 27: 730-738, 1985
- 15) 園尾博司, 下妻晃二郎, 紅林淳一, 吉川啓一: 乳房温存療法の適応および問題点. 日外科学系連会誌 (第18回学術集会抄録号) 18: 217, 1993
- 16) 中山博輝: 乳癌根治術後の上肢運動障害に対するリハビリテーション. 川崎医学会誌 9: 378-387, 1979
- 17) 中山博輝: 乳癌根治術後の上肢運動障害に対するリハビリテーション, 続報—徒手筋力テスト, 日常生活動作を中心として—. 川崎医学会誌 11: 127-138, 1985
- 18) Shimozuma K, Sonoo H, Ichihara K, Miyake K, Kurebayashi J, Ota K, Kiyono T: The impacts of breast conserving treatment and mastectomy on the quality of life in early-stage breast cancer patients. (投稿中)
- 19) 園尾博司, 妹尾亘明: 乳癌の術後追跡. 乳癌の臨床 4: 167-180, 1989
- 20) 大浜寿博: 乳癌の骨・肝転移における RI scan の診断評価と術後追跡研究. 川崎医学会誌 11: 36-46, 1985
- 21) 園尾博司: 乳癌. 臨床検査 33: 1421-1425, 1989
- 22) 園尾博司: 図説臨床「癌」シリーズ 乳癌. 「乳癌と腫瘍マーカー」(杉村 隆監修, 高山昭三, 渡邊 弘編). 東京, メジカルビュー社. 1993, pp 40-43
- 23) 妹尾亘明, 榎本耕治, 弥生恵司, 北村正次, 園尾博司, 小川徹男: 各種腫瘍マーカーの乳癌診断・予後における評価. 乳癌の臨床 2: 241-251, 1987
- 24) 妹尾亘明, 園尾博司: 乳癌診断における腫瘍マーカー BCA-225の有用性に関する検討. 乳癌の臨床 7: 601-613, 1992
- 25) 園尾博司, 妹尾亘明: 乳癌の内分泌療法, 総論. 乳癌の臨床 1: 165-179, 1986
- 26) 園尾博司, 一本杉 聡, 妹尾亘明: 骨転移のホルモン療法. 乳癌の臨床 3: 556-558, 1988
- 27) 園尾博司, 妹尾亘明: 乳癌の発育とステロイドホルモンレセプター. 臨床科学 25: 1635-1641, 1989
- 28) 一本杉 聡: 内因性エストロゲンおよび, Tamoxifen 下のエストロゲンレセプター測定に対する Hydroxylapatite 法の評価. 川崎医学会誌 14: 347-358, 1988
- 29) 園尾博司, 紅林淳一: 乳癌とホルモン療法—最近の動向—. 癌と化学療法 20: 2289-2299, 1993
- 30) 太田喜久子: DMBA 誘発ラット乳癌に対する Leuprolide Acetate と 5'-Deoxy-5-Fluorouridine の併用療法に関する研究. 川崎医学会誌 20(2): (掲載予定).
- 31) Kurebayashi J, McLeskey SW, Johnson MD, Lippman ME, Dickson, RB, Kern FG: Quantitative demonstration of spontaneous metastasis by MCF-7 human breast cancer cells cotransfected with fibroblast growth factor 4 and lacZ. Cancer Res. 53: 2178-2187, 1993
- 32) 紅林淳一, 園尾博司, Dickson RB: 乳癌の血管新生と転移—FGF-4と lacZ 遺伝子を用いた乳癌転移モデルの評価—. Oncologia 55: 455-463, 1993

- 33) 梶原康正, 今井茂樹, 相馬 孝, 宗盛 修, 亀井 健, 井上久和子, 小野志磨人, 西下創一, 園尾博司, 古川順康, 妹尾亘明: 埋め込み型カテーテル・アクセスを用いた乳癌肝転移の局所動注療法. 乳癌の臨床 4: 109-114, 1989
- 34) Sonoo H, Sai T, Hakata H, Kajihara Y, Imai S: Intra-arterial infusion chemotherapy for liver metastasis of breast cancer. 5th Breast Cancer Working Conference, Leuben, Sept. 3-6, 1991
- 35) Shimozuma K, Sonoo H, Ichihara K: Analysis of factors associated with the quality of life in advanced or recurrent breast cancer patients. (投稿中)