

200200516A

厚生労働科学研究費補助金  
厚生労働省効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

# 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

財団法人癌研究会附属病院

主任研究者 霞 富士雄

平成15(2003)年3月

## 目次

I. 総括研究報告	
標準的な乳房温存療法の実施要項の研究・・・・・・・・・・・・・・・・	1
霞富士雄	
（資料）乳房温存療法アンケート調査用紙	
II. 分担研究報告	
1. 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究・・・・・・・・・・・・	7
福富隆志	
2. 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究・・・・・・・・・・・・	9
三浦重人	
3. 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究・・・・・・・・・・・・	11
小山博記	
4. 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究・・・・・・・・・・・・	13
光山昌珠	
5. 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究・・・・・・・・・・・・	15
高嶋成光	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・	17
IV. 研究成果の刊行物・別冊・・・・・・・・・・・・・・・・	19

厚生労働科学研究費補助金  
総括研究報告書

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

主任研究者 霞 富士雄 癌研究会附属病院乳腺外科部長

研究要旨：日本において乳房温存療法は乳房切除術と並んで一般化し、乳癌の標準的治療法の一つになっている。しかしその実施の実際については必ずしも標準的なものとして統一が取られているわけではなく、これらをまとめて現在指標としての実施要項を作成することは、医療側にとっても患者家族側にとっても意義が大きく、時機を得ているものと考えられる。作成の実際としてガイドラインのレベルは決して妥協することなく、高目に設定し、適応、画像診断、手術法、病理検索、照射、化学ホルモン療法、整容性とQOLに班の組織を分けて夫々についてまとめ上げ、最終的に全体的な統一を取るものとする。医療向けのもの、患者家族向けの二つを作製する。

A. 研究目的

日本に於て、現在、乳房温存療法は乳房切除と並んで、ほぼ半々の頻度で実施されていて、多い施設では全乳癌手術の2/3程度にまで行われている。1980年代の半ば頃より欧米の報告に従って石橋を叩いて渡るように慎重に開始したが、現在では相当馴化し、乳癌手術の主流とも言える座を占めるまでになっている。これは、我々乳腺外科医が、乳癌の局所進展の不規則性を、主として心理的に恐れてこの拡がり全体を乳房切除ではなく、局所切除によって切除することを許容することが出来なかったが、画像診断を拡がり診断の観点に変えて、それに準じた局所切除を行い、さらに予防的に残存乳房へ放射線照射を加えれば、乳癌の残存乳房内制御はほぼ安全に行えるとの体感と自信を得ることができたからであり、患者側のQOLの向上を心から認識したからである。

しかし、乳房温存療法と言っても、施設間あるいは各乳腺外科医間において、施行指針や施行方法の差異は大きく、統一が取られているわけではない。結果がほぼ良好といっても、この施設、個人間差の存在は、医師の間よりも患者側に、目立たないが大きな不安、不満として内在しているのが現状である。

乳房温存療法の普及、一般化に伴ってこの不満、特に極端例、失敗例などから日本の現状下での温存療法の筋の通ったガイドライン作製を望む声は強く、ここに我々は、欧米の各種ガイドライン作りにみられるように、日本の乳癌治療の代表施設を選んでその総意のもとにこのガイドライン作製を目的として当班を組織した。

B. 研究方法

このガイドライン作製の意図は、各施設の方式の拘束を目的としたものではなくあくまで安全で、心配なく実施できる温存療法の提示であって、設備、人員の十分な代表施設における厳しいルール作りというわけではなく、日本の平均的な乳癌治療施設において受け入れられ、かつ遵守できるような「標準的」ガイドラインを意味している。ガイドライン作りに当たっては、温存療法を熟知した代表者が、これまでの経験を整理し、さらに欧米の実情をも充分理解して従事するとしても、肝心の第1線の治療病院の医師の本意と要望をしっかりと捉えなくてはならない。このために、これらの病院代表者に対して温存療法に対する現状と希望を求めるアンケートを実施し、この解析結果に基づいて、当班の「標準的・・・」とするスタンダードポイントを設定しなければならない。

さらに温存療法の主要な立脚点である症例の適応、画像診断、手術法、標本の病理検索、照射法、術前術後の化学ホルモン療法、整容性とQOLの各項目について分担研究者、研究協力者別が担当して素案を作り、全員でそれを討論してガイドライン完成に到ることとする。

ガイドラインは、まず医師、医療側へ向けてのものを作製し、さらに患者側のものを完成させる。

(倫理面への配慮)

ガイドラインは、とりあえず病院、医師向けのものを作るが、対象患者のQOLは特に乳房という女性の象徴的臓器に関わることであって、十分な配慮と労りのもとに行わなければならない。進んで患者、家族に対してのガイドラインにおい

ては、この配慮以外に、患者側も温存療法を良く理解して、自己の主張を行う旨明記する予定である。個人のプライバシーに関わる事は少ないが、研究のうちに採用されるものとしての乳房内再発例などの病理学的検討にあたっては個人名は暗号化し、決して遡行が出来ないように秘守に十分配慮する。

### C. 研究結果

1) 今期の3回の班会議、並びに1回のアンケートのまとめより、次の研究結果を得た。

乳房温存療法は乳房切除に比べて、乳房を残しつつ根治療法を行い、患者ひいては医療側のQOLを高めるものである。しかしながら温存療法のもつ最大の欠点は、少ないながらも乳房内再発を発生させることであって、その頻度は施行精度に依っているのである。この施行精度は少々落ちていても、残存乳房に照射を加えておけば再発率はそれほど大きなものにならないで、安全域が広い方法である事が判明している。この本質をまとめてみると、乳癌の局所切除による摘出標本を病理学的に詳しく調べて、断端に癌の波及が認められないとしても照射を加えておけば乳房内再発が少なく、場合によっては照射を省略することができる。しかし、断端に癌の波及が認められれば照射を加えても再発がある程度に認められるということである。従って乳房内再発を少なくさせるには、断端の癌の波及をなくす、ことであるが、乳癌の局所進展の不規則さと多様性、摘出標本の病理学的検索の精度を高めることの困難さ、多発癌の存在などによって、企一的な高度レベルのガイドラインを作ることは出来ない。この不安の間隙を埋めて安全性を保持しているのが放射線照射である。しかし、これも万能というわけではない。

2) 乳癌治療一般病院に主としてこの病理検索と照射の現状と希望の把握を目的としたアンケートを、日本乳癌学会研修指定病院525を選んで実施した。回答は346施設66%であった。内容としては、病理医の大々的な不足を案じていたが、常勤医が72%と予想以上に高率であり、時間と経済効率の悪さから断端の検索の簡略化を望む声もあったが、逆に階段上切片による方式を採っている施設が72%にも達していた。しかしながら一方では病理検査に対する不満、全割検索の限界、保険カバーが無いこと、病理医の熱意、責任感不足の指摘も少なくなかった。照射に関しては病理ほどの不満はなく、X線シュミレーターよりCTシュミレータ

ーが一般化し、精度の良い照射が行われていることが判明した。しかしそれでも照射装置は乳房専用としている施設は少なく、照射精度を高める放射線物理士、放射線専任技師の関与を求めるものが目立った。

3) 以上我々の予想と、アンケート回答とはギャップがあったが、多くは温存療法の精度を高める主張が多く、当班のガイドラインのレベルをむしろ高めて、照射を加えれば、小事、瑣事に拘泥することはないというものにまとめることが決して望まれていないことが判明した。

4) 病理検索と照射の相関の破綻例として、まず乳房内再発を来した症例の全ブレパートを癌研究会病理部に集めて、代表乳腺病理医が再検鏡し、その原因を探り、次いで断端(++)でも照射後、再発の発生しない症例に及ぶこととした。

### D. 考察

温存療法の要は、摘出標本の病理検索と照射の相関である。これは学術的事項以上に前者のcost benefitに集約される。学術的な見地からすれば、標本を全割によって詳しく調べ、この保証があればむしろ照射を省略してもよい一群を選別することも出来る。逆に経済的には、要領よく簡単に調べて、安全保障のために全例に照射を加えてすますことになる。しかしこの両者の相関を解析することは予想以上に困難で、学術的に階段状全割によって癌の拡がり詳細に追求しても、単発癌であっても多中心性癌multifocal ca.の存在を気にしたり、別個の癌が隣接して存在する多発癌multiple ca.があつたりして、メスによる完全切除が危惧され、結局詳しく調べても漠然とした不安に対して照射を加えてしまうことにもなる。しかし、だからと言って病理検索を蔑ろにして良いはずはなく、アンケートの主張も指示するように、検索は厳重に実施して、その所見に従って照射の追加を考えるべきである。

### E. 結論

1) 現在欧米では既成になってしまったが、我が国にでも乳房温存療法は、乳房切除と並んで主軸となっている。この療法では色々な精度管理もさることながら最終的には照射を加える事によって安全性を得ることが出来る要因となっていて日本乳癌学会研修指定病院525施設では温存手術後75%が付加事項として実施されている。

2) しかしその実施内容には考え方、経済性を主とする制約などから、各実施法

の詳細は施設間で統一が取れていないのが現状で、医療側からも患者側からも、ある程度の規制も含めて実施要項のガイドラインを作製する声が高い。

3) 現在、我が国では、1999年日本乳癌学会編の乳房温存療法のガイドラインは制定されているが既に3年を経過して細部では現状にマッチしない点もある。

4) 当班はこの要望に答えるために結成されたが、今年度には3回の班会議と1回の一般施設に対するアンケートによって班の今後の方針として次の同意を得た。

4-1) 現状に合ったガイドラインを作製し、まず医師医療側に対して、次いで患者、世間に対して、大局的な立場で明解なものとするのが確認された。我が国の代表的な乳癌専門病院を結集した本班のガイドラインは説得力のあるものとなるであろう。

4-2) 「標準的な乳房温存療法の実施要項の研究」の「標準的」の意は、最後に照射を加えることを待たず、実施項目のレベルを低目に設定することではなくあくまで学術的に高レベルに設定し、一般病院で遵守できて乳房内再発の危険性の低いものとする。

4-3) 分担研究者、班長協力者(次年度よりすべて分担研究者とする方針)は、専門に応じて画像診断、手術法、標本の病理検索、照射法、術前術後の化学・ホルモン療法、整容性とQOLに分けて、各小グループで各部門の討論と試案作りを行う。

4-4) 病理検索と照射の相関の調査として、各施設の乳房内再発例、次いで、断端に癌の波及が高度であってもそのままとして照射を加えた症例で乳房内再発を起こさない症例の全プレパートを班長に持ち寄り、専門乳腺病理がこれの詳細を検討する調査を行うこととした。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 高橋かおる：乳房温存療法の考え方。臨床産婦人科 55(4)530-536, 2001

2) 高橋かおる、霞富士雄：乳癌の生検。Breast Cancer Today 17(3)2-6, 2001

3) K Takahashi, M Makita, F Kasumi, G Sakamoto, et al.: Breast conserving treatment without radiotherapy. Biomed Pharmacother 56:201s-204s, 2002

4) 霞富士雄：乳腺手術。手術55(9)1285-1291, 2001

5) 霞富士雄：乳癌手術。5th Breast Cancer Up-To-Date Meeting, 89-99, 2002

6) 霞富士雄、高橋かおる、蒔田益次郎、多田隆士、吉本賢隆、他：乳癌手術の現

況とその根拠 照射非併用温存手術。

日外誌, 103(11)816-820, 2002

7) 霞富士雄：ここまで向上した乳癌治療成績。臨床と研究 79(3)355-360, 2002

##### 2. 学会発表

1) 高橋かおる、斉藤光江、蒔田益次郎、霞富士雄、坂元吾偉、他：リンパ管侵襲の分布と乳房温存治療。第101回日本外科学会総会, 2001

2) 高橋かおる、斉藤光江、蒔田益次郎、霞富士雄、坂元吾偉、他：断端陽性率からみた乳房温存治療の指針。第9回日本乳癌学会総会, 2001

3) M Makita., F Akiyama., F Kasumi., G Sakamoto., et al.: MAMMARY DUCTOSCOPY AND DIAGNOSIS OF NIPPLE DISCHARGE. The 3rd biennial meeting of Asian BreastCancer Society, 2001

4) M Makita., F Akiyama., F Kasumi., G Sakamoto., et al.: MAMMARY DUCTOSCOPIC DIAGNOSIS OF INTRADUCTAL CANCER SPREADING OF THE BREAST. 1st Congress of the World Society for Breast Health Istanbul, 2001

5) 西村誠一郎、高橋かおる、霞富士雄、坂元吾偉、他：粘液癌の乳房温存治療。第9回日本乳癌学会総会, 2001

6) 西村誠一郎、高橋かおる、霞富士雄、坂元吾偉、他：乳房温存術後穿刺吸入細胞診刺入部の皮膚再発。第63回日本臨床外科学会, 2001

7) 多田隆士、澤木正孝、霞富士雄、他：乳癌領域リンパ節の単独転移例の検討。第39回日本癌治療学会, 2001

8) 霞富士雄：特別講演 乳癌診療の最先端。第38回日本医学放射線学会秋期臨床大会, 2002

9) 霞富士雄：教育講演 日本女性の乳癌早期発見に、今必要なこと。第12回日本乳癌検診学会, 2002



② 部分切除標本の検索に関して、どのような方法で行われていますか。

- a. 5mm 幅の階段状に全割する
- b. ポイントになるブロックから標本を作る (1 検体当たり \_\_\_\_ ブロックを作成する)
- c. しっかりとした検索をしていない
- d. その他 (図示して下さい)

③ 標本診断がされるのにどのくらい時間がかかりますか。

- a. 約 1 週間
- b. 約 2 週間
- c. 約 1 ヶ月
- d. 約 1 ヶ月半
- e. 約 2 ヶ月
- f. 2 ヶ月以上

④ もし、この診断で margin(-)でしたら、先生のところでは照射を加えるのですか、そのままとしますか。

- a. 照射を加える
- b. 照射を加えない

⑤ 先生は病理標本の診断についてどう思われていますか。

⑥ 乳房温存療法での病理検査のあるべき姿について (何でも結構ですので御考えを御教示ください)

⑦ 先生の施設で乳房温存療法の病理を担当されている先生を御紹介下さい。

\_\_\_\_\_先生 (施設名: \_\_\_\_\_)

### Ⅲ 放射線療法について (放射線腫瘍医にお尋ね下さい)

① 温存術後に放射線治療を実施していますか?

はい いいえ (放射線治療装置がない 他院に依頼している)

「はい」とお答えになった施設では、日本乳癌学会学術研究班「乳房温存療法における手術術式に対応した乳房照射法ガイドライン」に準拠して照射を行っていますか。

いる いない

② 治療装置について

(ア) 放射線治療器を何台お持ちですか？ ( 台)

(イ) 使用できる X 線エネルギー（ガンマー線）を教えてください

コバルト 60, X 線（4、6、8、10 以上 MV）

③ 常勤の放射線治療を担当する放射線科医（放射線腫瘍医）がいますか？ いる いない

④ 治療計画について

(ア) X 線シュミレータをお持ちですか？ はい いいえ

(イ) CT シュミレータをお持ちですか？ はい いいえ

(ウ) 乳房温存療法を行う際に、(ア) (イ) の装置は使用しますか？ はい いいえ

(エ) 3 次元治療計画を行っていますか？ はい いいえ

⑤ 照射方法について

(ア) 全乳房への総線量は？ ( Gy)

(イ) 一回線量は？ ( Gy)

(ウ) 接線照射の際の線量評価点はどこに設定していますか？ ( )

(エ) ブースト照射は行っていますか？ はい いいえ

(オ) (エ) で「はい」とお答えの方へ、ブースト照射の線量は ( Gy)

(カ) ブースト照射はどのような放射線をお使いですか？ (電子線 組織内照射)

(キ) 毎日すべての門数を照射していますか？ はい いいえ

(ク) ポーラスを使用していますか？ はい いいえ

IV その他なんでも結構です御意見をお聞かせください。

ご多忙の折、御協力ありがとうございました。

施設名： \_\_\_\_\_

ご氏名： \_\_\_\_\_



厚生労働科学研究費補助金  
分担研究報告書

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

分担研究者 福富隆志 国立がんセンター中央病院外科医長

研究要旨 我々は腫瘍径の大きな乳癌 (3cm以上) に対して、術前化学療法をおこない、さらに術前に精密な画像診断 (MMG, US, CT) をおこなうことによって至適切除範囲を設定し、乳房温存療法の適応の拡大を目指した。

A. 研究目的

術前化学療法と精密な画像診断を用いた乳房温存療法の適応の拡大。

B. 研究方法

我々は乳房温存療法の適応の拡大を目的として、腫瘍径3cm以上の原発性乳癌143例に対し、adriamycin 50mg/m<sup>2</sup>+taxotere 60mg/m<sup>2</sup>q3wk × 4cycle の術前化学療法 (臨床第II相試験) をおこない、臨床的奏効率、乳房温存療法施行率、病理組織学的効果、薬剤効果予測因子、毒性、術前画像診断 (MMG, US, CT) と病理組織学的腫瘍径の関係、などの諸因子を解析した。

(倫理面への配慮)

すべてのプロトコールは倫理委員会の審査を受けた。

C. 研究結果

術前化学療法を施行した症例のうち、122/143 (85%) の臨床的奏効率 (CR 22/143:15%) を得て、乳房温存術が29%に施行された。しかしretrospectiveには57% (82/143) が病理組織学的に3cm以下に縮小し、温存療法が可能であった。さらに病理組織学的には35%以上がGrade2以上の効果 (Grade36%) を示し、浸潤部、非浸潤部、腋窩リンパ節の効果はよく相関し、きわめて有効なregimenであった。薬剤効果としては、浸潤部に対する効果とリンパ節転移個数が重要と考えられた。しかし病理組織学的効果Grade3 (pathologicalCR) は、臨床的にはNC-PRの評価で両者に乖離が見られた。ToxicityはGrade3の好中球減少性発熱 (85/143:59%)、Grade1-3の嘔気・嘔吐 (102/143:71%) を認めた以外は重篤なものはなかった。これらはすべて、抗生剤および制吐剤などの投与で対応可能であった。ただし、hair lossとstomatitisも高頻度に認められた。これらの臨床病理学的効果の予測因子としては、臨床病期が早い症例

(stageIIA:p=0.05) histological grade2-3 (p=0.005) estrogen receptor ER(-) (P=0.002)、HER-2(+) (p=0.03) が有用であった。特にhistological grade3でER(-) という生物学的悪性度の高い症例にきわめて良好な効果を示した。また、乳房温存術の至適切除範囲の設定、特に乳管内進展巣の診断には、MMG, USに加えて造影helical CTが有用であった。造影helical CT (CE-CT) は他の画像診断ではとらえきれなかった術前化学療法後の乳癌の進展範囲を multiple spots, tumor and spots, solid tumor typeなどの形で描出する場合が認められた。CE-CTによる進展範囲の評価は、浸潤性小葉癌、炎症性乳癌をのぞき、MMG, USと比較して病理学的進展範囲と最もよい相関を示した。ただし、CT上、限局型は限局型 (69%) に瀰漫型は瀰漫型 (83%) に縮小する傾向を認めた。したがって、全体の断端陽性率は28%であり、非化療群と同等であったが、瀰漫型では注意を要するものと考えられた。

D. 考察

乳房温存療法自体は全国的にも著しい増加を示し、当院でも1995-96年当時15%程度であったのが、2001-2002年には35-40%にまで達している。今後、さらに乳房温存率の向上をめざした術前化学療法のregimenの開発 (cyclophosphamide, taxol, Herceptin) と、切除範囲の設定に従来のMMG, USに加えてCT, MRIなどの画像診断を精密におこなってゆく必要がある。

E. 結論

腫瘍径の大きな乳癌 (3cm以上) に対しても、術前化学療法をおこない、さらに術前に精密な画像診断 (MMG, US, CT) をおこなうことによって至適切除範囲を設定し、乳房温存療法の適応の拡大が可能なものと考えられた。

F. 健康危険情報

本研究においてはコントロール可能であった化学療法の毒性を除き、重大な健康被害を認めていない。

G. 研究発表

1. Akashi S, Fukutomi T. The use of contrast-enhanced computed tomography prior to neoadjuvant chemotherapy to identify patients likely to be treated safely with breast conserving surgery. *Ann Surg*(in press).

2. K Asada, Fukutomi T. Reduced expression of GNA11 and silencing of MCT1 in human breast cancers. *Oncology*(in press).

3. Miyamoto K, Fukutomi T. Methylation-associated silencing of heparan sulfate D-glucosamyl 3-o-sulfotransferase-2 (3-OST-2) in human breast, colon, lung and pancreatic cancers. *Oncogene*;22:274-280,2003

4. Miyamoto K, Fukutomi T. Promoter hypermethylation and post-transcriptional mechanisms for reduced BRCA1 immunoreactivity in sporadic human breast cancers. *Jpn J clin Oncol*;32:79-84,2002

5. Matsuo K, Fukutomi T. Concordance in pathological response to neoadjuvant chemotherapy between invasive and noninvasive components of primary breast carcinomas. *Breast Cancer*;9:75-81,2002

6. N Ichizawa, Fukutomi T. Long-term results of T1a, T1b and T1c invasive breast carcinomas in Japanese women: Validation of the UICC T1 subgroup classification. *Jpn J Clin Oncol*;32:108-109,2002

7. Matsuo K, Fukutomi T. Histological and immunohistochemical analysis of apocrine breast carcinoma. *Breast cancer*;9:43-49,2002

8. Matsuo K, Fukutomi T, Hasegawa T, Tsuda H. Differences in estrogen receptor status, HER2 and p53 comparing metachronous bilateral breast carcinoma. *J Surg Oncol* (in press).

9. Tsuda H, Takarabe T, Kanai Y, Fukutomi T, Hirohashi S. Correlation of DAN hypomethylation at pericentromeric heterochromatin regions of chromosomes 16 and 1 with histological features and chromosomal abnormalities of human breast carcinomas. *Am J Pathol*;161:859-866,2002

10. Fukutomi T, Akashi S. Prognostic and predictive factors in the adjuvant treatment of breast cancer. *Breast Cancer*;9:95-99,2002

11. Koide N, Akashi S, Fukutomi T, Nanasawa T, Hasegawa T. Nodular mucinosis of the breast: A case report with clinical and imaging findings. *Breast Cancer*;9:261-264,2002

12. Sato M, Fukutomi T, Akashi S, Miyakawa K, Yamamoto N, Hasegawa T. Accuracy in estimating tumor extension according to mammographic subtypes in patients with ductal carcinoma in situ. *Jpn J clin Oncol*;32:157-161,2002.

13. Matsuo K, Fukutomi T, Akashi S, Hasegawa T, Tsuda H. Histological grade, p53, HER2 and hormone receptor status of synchronous bilateral breast carcinoma. *Breast Cancer*;9:127-133,2002.

14. Ohsumi S, Sakamoto G, Takashima S, Koyama H, Fukutomi T, Sano M. Long-term results of breast conserving treatment for early-stage breast cancer in Japanese Women from multicenter investigation. *Jpn J Clin Oncol*;33:61-67,2003

厚生労働科学研究費補助金  
分担研究報告書

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

分担研究者 三浦重人 愛知県がんセンター乳腺外科部長

研究要旨 乳房温存療法における新しい断端検索方法（ポリゴン法）について多くの症例で検討を重ね、乳癌取り扱い規約や乳房温存療法ガイドラインに記載されている方法との比較を行ない、新しい断端検索方法が標準的方法として妥当か否かを検討する。

A. 研究目的

乳房温存療法の断端評価を行う上でポリゴン方式による断端検索が標準方法として妥当かどうかを検討する。

B. 研究方法

当院での温存症例すべての断端評価をこのポリゴン法で行い、中心部分は従来通りの5mm間隔の連続切片を作成してマッピングを行い、ポリゴン法の妥当性を探る。

（倫理面への配慮）

限られた施設ではあるが、この方法による断端検索が既に日常臨床で使われており、治療方針に変更がでることはない。

C. 研究結果

すでに研究協力者（市原周先生：国立名古屋病院病理）により、パンケーキ法と呼ばれた断端検索方法が試行錯誤されていて、有用性に関しても論文になっている。さらに、今回はそれを発展させた形でポリゴン法と名前を変えて、すべての部分切除術に対して適応可能となり、すでに当院にて50例の検討が済んでいる。

D. 考察

このポリゴン方式が全割標本に匹敵する断端評価への信頼性が確認され、標準方法の一つとして認知されれば、現在少ない専門病理医の熱意によって成り立っている断端の評価が、すこしでも簡略化されることが期待される。

E. 結論

今後も引き続き症例を重ねて検討する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

市原周他 温存術式における断端チェック：標準法と工夫 臨床外科 57(3) 303-312, 2002.

S. Ichihara, et al: A new method of margin evaluation in breast conservation surgery using an adjustable mould during fixation. Histopathology 39:85-92, 2001.

2. 学会発表

猿丸修平他 乳房温存術の断端陽性に関与する因子：ポリゴン法による50例の検討 第64回日本臨床外科学会総会2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況

I. 特許出願中

名称：立体的型枠を用いた生物組織標本作製法 番号：特願2001-205426

国際特許出願中

Title: Variable polyhedron form for manufacturing biological tissue specimen

番号：POT/JP02/05506

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金  
分担研究報告書

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

分担研究者 小山 博記 大阪府立成人病センター総長

研究要旨 標準的な乳房温存療法の実施要綱を策定するため、長期経過観察例より、乳房温存療法の適応拡大が安全性に悪影響を与えないかについて検討した。その結果、現行の基準では予後の低下は見られず、また乳房内再発が発生したとしても、それが遠隔転移に発展し、死亡に結びついたと推定される症例の率は比較的低い事が判った。

A. 研究目的

乳房温存療法についてはすでにかかなりの数の長期観察例が集積されている。乳房内再発を主とする遠隔成績を分析し、日本の乳癌に最適の乳房温存療法の標準手法を策定する。

B. 研究方法

1986-1996年の乳房温存療法施行例478例につき、乳房内再発、遠隔再発の発生率とその年次推移を観察し、乳房内再発が、

- 1) 乳房温存療法の適応拡大が乳房内再発の増加を来し、予後の悪化につながるか？、
- 2) 乳房内再発は以後の遠隔転移の原因となるか、あるいは遠隔転移の単なる予知因子であるか？  
について検討する。

(倫理面への配慮)

治療法についてはすでに同意を得ており、また研究に付随する個人情報の保護には厳重に注意しており、問題はない。

C. 研究結果

1) 1986-1993年で温存適応をT1N1aM0としていた時代(初期例)の214例(観察期間の中央値9年)の10年生存率は92.2%であった。乳房内再発は32例(通算年率1.7%)で、術後4-6年に発生のピーク(年率2.3%)がありその後漸減はするが、術後9年-12年でも年率0.7%前後で発生が続くことが判った。

2) 1994-1996年で温存適応をT2(<=3cm)N1bM0と適応を拡大した時代(中期例)の264例(観察期間中央値7年5カ月)では、腫瘍径、n+例の率、断端陽性の率はいずれも初期例にくらべ有意に高かったにもかかわらず、乳房内再発

は10例、通算年率0.5%で初期例より低かった。これには、照射施行率、内分泌療法施行率が有意に向上した事によると思われるが、温存の適応拡大をしても予後は悪化しない事が判った。

3) 2001年までの温存1324例中、乳房内再発の後に遠隔再発に至ったのは11例で、乳房内再発までの期間の短い5例(DFI<=2年)は温存手術時には断端陰性であったが、リンパ節転移(n+)、リンパ管侵襲(ly)+などハイリスク因子があり、乳房内再発が遠隔転移の原因とは考えられなかった。一方、DFI>2年の6例はすべてn0であり、このグループ中には乳房内再発が遠隔再発の原因となったものがあると考えられる。しかし、1324例の母数(観察期間中央値4年2ヶ月)からすればその率は低いものと考えられる。

D. 考察

当センターの症例については、乳房温存療法の適応をT2(<=3cm)N1bM0に拡大しても長期予後は悪化はないと言える。また、乳房内再発が遠隔再発の原因となり、これが死因となる症例はあるとしてもその率は低いものと思われる。この点に関しては全国調査による多数例、長期間観察による解析が必要である。また、美容面での成績も合わせて評価する必要がある。

E. 結論

現在日本乳癌学会ガイドラインで示されている乳房温存療法の適応基準は、長期観察結果からも概ね妥当である。今後、個々の症例ごとの適応を定めるためにさらに詳細な要綱作成が必要がある。

F. 健康危険情報

問題となるものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inaji H., Koyama H., et al.:  
Breast-conserving treatment after  
neoadjuvant chemotherapy in large breast  
cancer. Breast Cancer, 9(1)20-25, 2002
- 2) Komoike Y., Koyama H., et al.:  
Long-term results of breast conserving  
surgery for stages I and II breast cancer:  
Experiences at Osaka Medical Center  
for Cancer and Cardiovascular Diseases,  
Breast Cancer, 9(3), 248-253, 2002
- 3) Komoike Y., Koyama H., et. al.: Repeat  
lumpectomy for patients with ipsilateral  
breast tumor recurrence after  
breast-conserving surgery. Oncology, 64,  
1-6, 2003
- 4) Motomura K., Koyama H., et al.:  
Multiple sectioning and immunohisto-  
chemical staining of sentinel nodes in  
patients with breast cancer. Brit. J. Surg.,  
89, 1032-1034, 2002
- 5) 小山博記, 他: 増加著しい日本の乳癌.  
臨床と研究, 793, 1-4, 2002
- 6) 平岡真寛, 小山博記, 他: 乳房温存手術  
施行例に対する集学的術後療法の共同研  
究-第1報 術後療法の安全性について-,  
癌と化学療法, 29, (7), 1153-1160, 2002
- 7) 稲治英生, 小山博記: 乳癌治療におけ  
る術前化学療法の意義. 癌と化学療法,  
29(7), 1113-1119, 2002
- 8) 稲治英生, 小山博記, 他: 進行乳癌に対  
する術前化学療法の画像による効果判  
定. 外科治療, 86(6), 1104-1110, 2002
- 9) 菰池佳史, 小山博記, 他: 乳頭異常  
分泌症例に対する画像診断: 外科治療,  
87(2), 178-185, 2002
- 10) 沢井ユカ, 小山博記, 他: 乳癌の広が  
りの三次元画像診断. 外科治療, 87(4),  
411-418, 2002

厚生労働科学研究費補助金  
分担研究報告書

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

分担研究者 光山昌珠 北九州市立医療センター 副院長

研究要旨 乳房温存療法の根治性、機能性、整容性を兼ね備え、QOLの観点からも十分満足できる日本における標準的なガイドラインを作成しました、手術後の適正なフォローアップ法についても研究。

A. 研究目的

一般施設でも実施可能なQOL上満足できる標準的な乳房温存療法のガイドラインを作成し、普及させる。

B. 研究方法

国内外の乳癌に対する手術法のQOLに関する論文を検索し、特に乳房温存療法のQOLに影響を及ぼす因子を解析。

(倫理面への配慮)

当施設でのデータを解析する場合にはプライバシーは保護し、発表する場合には個人名は使用しない。

C. 研究結果

QOLで乳房切除で優っていたのはbody imageのみであったが、乳房温存手術では局所再発の不安や補助療法に対する不安感も強く、必ずしも美容学的満足度も良好ではない。また術後の後遺症や放射線治療でのQOLの低下も認められている。看護介入の見地からは乳房温存術のほうが状態不安は強く、またQOLの向上には夫の役割も重要であった。

D. 考察

乳房温存手術は全国平均で約40%を占め、今後検診の普及によりその比率は増加が期待される。しかし一般病院でも可能な標準的な温存療法は確立されていない。術前の適正な広がり診断、整容性の優れた手術法、断端の適正な病理検索法、術後放射線治療の必要性、術後のフォローアップ法もいまだ確立されたものはない。乳房切除に比べてbody imageで優っているものの、必ずしも整容性では満足できるものではない。QOLをも考慮した乳房温存療法の標準化を目指すためには、種々の診断、治療上の問題を解決していかななくてはならない。また精神的な不安要素は多く、種々の不安要素に対する対策を講じなければQOLの向上には寄与しない。

E. 結論

QOLの観点から最も整容性のある手術法を形成外科医の協力のもとに確立し、術後放射線治療やリンパ節郭清を省略できるsubgroupを同定する必要がある。また、精神的ケアに対する積極的な看護師の介入の早期より必要である。

G. 研究発表

論文発表:乳癌非定型手術での神経温存の実際 外科57巻543-547, 1995  
石灰化を伴う非浸潤癌の診断とその対応 日乳癌検診学会誌 6巻57-63, 1997  
当院における乳癌診療の実際 乳癌と臨床 13巻62-67, 1998  
乳がん術後の機能障害の予防とリハビリテーション がん看護14巻461-464, 1999  
Histopathological predictors of axillary lymph node metastases in patients with breast cancer. Breast Cancer Vol.6 237-241, 1999  
学会発表:早期乳癌における鎖骨下リンパ節郭清の意義 第1回日本乳癌学会総会 1993.9 東京  
乳房温存手術における腋窩リンパ節郭清の是非 第97回日本外科学会1997.4 京都  
当科における乳房温存手術再発例の検討 第33回九州内分泌外科学会1997.5 鹿児島  
乳房温存手術におけるDay Surgeryの検討 第5回日本乳癌学会総会1997.7 東京  
当院における乳房温存療法の検討 第98回日本外科学会 1998.4 東京  
乳癌手術におけるDay Surgeryの現況と展望 第60回日本臨床外科学会1998.11 広島  
Surgical management for ductal carcinoma in situ 第3回アジア乳癌学会 2001.6 ソウル

厚生労働科学研究費補助金  
分担研究報告書

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

分担研究者 高嶋成光 国立病院四国がんセンター院長

研究要旨 乳がんの乳管内進展の範囲をMRIで正確に同定する方法を一般化させるためには何を工夫すればよいかの検討を、手術直前の乳がん症例の乳房MRIで撮像し、その結果を病理検査結果と対比して検討した。

A. 研究目的

一部の施設より乳がんの乳管内進展の範囲をMRIあるいはCTで同定できると、報告されているが、再現性がかなり困難であると思われる。これらの方法を一般化させるためには何を工夫すればよいかの検討を行なうことを目的としている。

B. 研究方法

MRIの撮像方法：使用機器 PHILIPS社製 Gyroscan 1.5T Intera。仰臥位にて20cm円形サーフェスコイルを用い、乳頭と触診上の腫瘍辺縁に皮膚マーカを貼った患側乳房を撮像。T1強調横断像 (turbo SE法、TR/TE;490/11msec, スライス厚 4mm, FOV 20cm) T2 強調横断像 (同3300/100msec) の後、Gd-DTPAを用いた全乳房のdynamic study (TFE法7.5/3.7msec, スライス厚4mm、造影前、30秒、60秒、90秒、120秒後)、脂肪抑制併用T1WI斜冠状断像 (TFE法 15/7.3msec, スライス厚2mm) を撮像。

MRIでの乳管内進展の判定方法：腫瘍の進展範囲については、2名の放射線科医による合議制で行った。主にdynamic study像で造影後早期から濃染される領域を腫瘍の進展範囲とした。特に腫瘍から連続し、乳頭方向もしくは胸壁側へむかう索状、線状の濃染域は腫瘍の進展範囲を強く疑い、やや遅れて造影されてもその形態を重視し腫瘍の進展範囲とした。また、主腫瘍と全く離れた部位にある孤立性の病変は多発性病巣と判断した。上記で得たMRIでの乳管内進展の範囲と、病理で得られた乳管内進展の範囲とを比較した。

(倫理面への配慮)

MRIは乳腺腫瘍の診断目的に保険適応で使用されており、当院のMRI撮像もその一環として行っている。

そのため倫理的な問題はないと思われるが、MRI撮像前に患者様より、MRIを撮像する旨の同意を口頭で得た。

C. 研究結果

MRI画像と組織学的判定の比較：10mm以上の乳管内進展ありと判定したとき乳管内進展ありとすると、判定の一致率は72.0%であった。

MRI画像と組織学的判定の乳管内進展の距離の比較： $y=7.902+0.345x$  (x:MRIでの評価、y:組織学的判定)、相関係数0.475。マンモグラフィ所見等を含めた所見で乳房温存可能と考えられた39症例で、MRI所見に基づいて乳腺の切除範囲を決めて切除した場合の腫瘍の完全切除の可能性：完全切除可 22例(62.9%)、完全切除の可能性大 6例(17.1%)、明らかに腫瘍残存7例(20.0%)、温存不可能と判定(病変が多発と判定したため) 1例、判定不能3例。

D. 考察

仰臥位での乳房のMRI撮像は、手術時の体位に近いという有利な点がある一方、呼吸性移動のために画像が不鮮明となり、乳管内進展の範囲を同定するにはあまり向かないと思われた。

E. 結論

MRIによる乳管内進展の範囲の判定はある程度正確にできていたが、実際の状態よりもやや過大に評価する傾向がみられた。MRI所見に基づいて乳腺の切除範囲を決定したば場合、断端陽性率が下げられそうであるが、現在の方法ではMRIを使用しない場合と比較して、あまり大きくは断端陽性率は下がらないと予想される。

F. 健康危険情報

今回の研究で健康問題は起こっていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

高嶋成光: 転移性乳癌. 癌と化学療法  
27:44-51, 2000

高嶋成光: 乳癌治療のプロトコール-当施設はこうしている-. 臨床外科55:266-274, 2000

高嶋成光: 日本における乳癌薬物療法の臨床試験. 癌の臨床46:1163-1170, 2000

高嶋成光: 乳癌治療法の進歩-QOLの立場から-. 日本医師会雑誌125:1707-1712, 2001

S Takashima: Current progress in breast cancer treatment: A consideration of QOL. JMAJ 45:416-423, 2002

Shozo Ohsumi, Shigemitsu Takashima, Toshiaki Saeki, Kenjiro Aogi

Breast-conserving therapy consisting of wide excision, axillary dissection, and radiotherapy for early-stage breast cancer: the experience of the National Shikoku Cancer Center. Biomed Pharmacother 56: 196s-200s, 2002

Shozo Ohsumi, Shigemitsu Takashima, Kenjiro Aogi, Hisashi Usuki: Prognostic value of thermographical findings in patients with primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 74: 213-220, 2002

Shozo Ohsumi, Shigemitsu Takashima, Kenjiro Aogi, Masahiro Ishizaki, Koichi Mandai: Breast biopsy for mammographically detected nonpalpable lesions using a vacuum-assisted biopsy device (mammotome) and an upright-type stereotactic mammography unit. Jpn J Clin Oncol 31: 527-531, 2001



研究成果の刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル	雑誌名・巻号数・ページ	出版年
高橋かおる	乳房温存治療の考え方	臨床婦人科産科 55(4):530-536	2001年
高橋かおる、霞富士雄	乳癌の生検	Breast Cancer Today 17(3):2-6	2001年
霞富士雄、高橋かおる、坂元吾偉 他	乳癌手術の現況とその根拠 照射非併用温存手術	日本外科学会雑誌 103(11):816-820	2002年
K.Takahashi, F.Kasumi, G.Sakamoto, et al.	Breast conserving treatment without radiotherapy	Biomed Pharmacother 56: 201-204	2002年
霞富士雄	ここまで向上した乳癌治療成績	臨床と研究 79(3):355-360	2002年
S.Ohsumi, G.Sakamoto, S.Takashima, T.Fukutomi, et al.	Long-term Results of Breast-conserving Treatment for Early-stage Breast Cancer in Japanese Women from Multicenter Investigation	Jpn J Clin Oncol 33(2):61-67	2003年
市原周、鈴木啓仁、林裕樹、他	温存術式における断端チェック:標準法と工夫	臨床外科 57(3):303-312	2002年
Y.Komoike, K.Motomura, H.Koyama, et al.	Long-term Results of Breast Conserving Surgery for Stages I and II Breast Cancer: Experiences at Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases	Breast Cancer 9(3):248-253	2002年
Y.Komoike, K.Motomura, H.Koyama, et al.	Repeat Lumpectomy for Patients with Ipsilateral Breast Tumor Recurrence after Breast-Conserving Surgery	Oncology 64:1-6	2003年
K.Motomura, Y.Komoike H.Koyama, et al.	Multiple sectioning and immunohistochemical staining of sentinel nodes in patients with breast cancer	British Journal of Surgery 89:1032-1034	2002年
稲治英生、蘆池佳史、小山博記、他	乳癌治療における術前化学療法の意義	Jpn J Cancer Chemother 29(7):1113-1119	2002年
平岡真寛、小山博記、井上俊彦、他	乳房温存手術施行例に対する集学的術後療法の共同研究	Jpn J Cancer Chemother 29(7):1153-1160	2002年
光山昌珠、阿南敬生、西原一善、他	当院における乳癌診察の実際	Jpn J Breast Cancer 13(1):62-67	1998年
S.Mitsuyama, K.Anan, S.Toyoshima, et al.	Histopathological Predictors Of Axillary Lymph Node Metastases in Patients with Breast Cancer	Breast Cancer 6(3):237-241	1999年
S.Ohsumi, S.Takashima, T.Saeki. et al	Breast-conserving therapy consisting of wide excision,axillary dissection, and radiotherapy for early-stage breast cancer: the experience of the National Shikoku Cancer Center	Biomed Pharmacother 56:196-200	2002年
S.Takashima	Current Progress in Breast Cancer Treatment: A Consideration of QOL	JMAJ 45(10):416-423	2002年
末益公人、黒住昌史、坂元吾偉	乳房温存術後局所再発因子の検討(特に炎症性乳癌型再発形式について)-多施設アンケート集計-	Jpn J Breast Cancer 15(5):558-566	2000年
T.Ikeda,H.Jinno,A.Matsui, et al.	Overview: current status of breast conserving therapy in Japan	Biomed Pharmacother 56:182-186	2002年
T.Ikeda, F.Akiyama, M.Hiraoka, et al.	Surgical Margin Status as a Cause of Local Failure after Breast Conserving Therapy	Breast Cancer 6(2):93-97	1999年
佐治重衡、黒井克昌、戸井雅和	乳癌化学療法-最新のガイドライン	外科治療 87(1):48-55	2002年
戸井雅和、佐治重衡、坂東裕子	欧米における乳癌最新化学療法	総合臨床 51(9):2695-2696	2002年
西村令喜、長尾和治、宮山東彦	乳房温存手術における断端陽性例の臨床病理学的検討および予後との関連について	Jpn J Breast Cancer 14(3):312-318	1999年
西村令喜、長尾和治、宮山東彦、他	乳房温存手術後の乳房内再発に関わる因子及び予後の検討-とくに乳腺内・外に分けての検討-	Jpn J Breast Cancer 16(3):287-293	2001年
西村令喜	乳房温存療法後の炎症性乳癌型再発	Jpn J Breast Cancer 17(4):281-290	2002年
西村令喜	乳房温存手術において放射線治療は必要かつ有用か?	外科治療 87(4):409-410	2002年
M.Kokubo, M.Mitsumori, M.Hiraoka, et al.	Results of Breast-Conserving Therapy for Ductal Carcinoma in situ: The Kyoto University Experiences	Breast Cancer 8(2):153-157	2001年
T.Mizowaki, N.Araki, M.Hiraoka, et al.	THE USE OF A PERMANENT MAGNETIC RESONANCE IMAGING SYSTEM FOR RADIOTHERAPY TREATMENT PLANNING OF BONE METASTASES	Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 49(2):605-611	2001年
M.Kokubo, M.Mitsumori, M.Hiraoka, et al.	Impact of Boost Irradiation with Surgically Placed Radiopaque Clips on Local Control in Breast-Conserving Therapy	Breast Cancer 8(3):222-228	2001年
M.Hiraoka, M.Mitsumori, K.Shibuya	Adjuvant Radiation Therapy Following Mastectomy for Breast Cancer	Breast Cancer 9(3):190-195	2002年
S.Nakamura, H.Kenjo, T.Nishio, et al.	3D-MR Mammography-Guided Breast Conserving Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy: Clinical Results and Future Perspectives with Reference to	Breast Cancer 8(4):351-354	2001年

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル	雑誌名・巻号数・ページ	出版年
中村清吾	画像診断に基づく術式選択-三次元MRIによる広がり診断と画像ガイド下手術-	日本外科学会雑誌 103(11):794-798	2002年
S.Nakamura, H.Kenjo, T.Nishio, et al.	Efficacy of 3D-MR Mammography for Breast Conserving Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy	Breast Cancer 9(1):15-19	2002年
中村清吾	MRI三次元画像	Jpn J Breast Cancer 17(6):524-531	2002年
M.Hayashi, G.Sakamoto, F.Kasumi, et al.	Is the UICC Pathological Node Status System Useful? Comparison with the Japanese Breast Cancer Society Pathological Node Status System	Journal of Surgical Oncology 76:255-260	2001年

20020516

以降P19－P225は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので  
P17－P18「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください