

20030445

厚生労働科学研究費補助金
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15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 霞 富士雄

平成16(2004)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 | | |
| 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 | ----- | 5 |
| 福富隆志 | | |
| 2. 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 | ----- | 7 |
| 岩田広治 | | |
| 3. 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 | ----- | 9 |
| 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 | | |
| 6. 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 | ----- | 17 |
| 末益公人 | | |
| 7. 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 | ----- | 19 |
| 池田正 | | |
| 8. 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 | ----- | 23 |
| 戸井雅和 | | |
| 9. 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 | ----- | 25 |
| 西村令喜 | | |
| 10. 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 | ----- | 27 |
| 平岡真寛 | | |
| 11. 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 | ----- | 31 |
| 中村清吾 | | |
| 12. 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 | ----- | 37 |
| 小口正彦 | | |
| 13. 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 | ----- | 39 |
| 坂元吾偉 | | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 43 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | ----- | 47 |

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
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:乳房温存療法は施行以来長い伝統を持ち、原発性乳癌の不動の治療法の一つになっている。これは外科的な局所切除と放射線照射という異なった治療法による共働作業であり、両者の絶妙な緊張のもとに、乳房切除術と同等の治療成績を挙げることに成功している。しかしこの緊張の中には各種の温度差があつて、統一されたものとはなっていない。これが乳房内再発と乳房の変形の点で精度を下げることになっている。
当班はこの温度差の存在を憂慮しこの幅を少しでも小さくして温存療法の質を向上させる事を目的としている。

福富隆志:国立がんセンター 医長
岩田広治:愛知県がんセンター 部長
小山博記:大阪府立成人病センター 総長
光山昌珠:北九州市立医療センター 副院長
高嶋成光:国立病院四国がんセンター病院長
末益公人:埼玉県立がんセンター 部長
池田 正:慶応大学病院 講師
戸井雅和:東京都立駒込病院 部長
西村令喜:熊本市民病院 部長
平岡真寛:京大腫瘍放射線科学 教授
中村清吾:聖路加国際病院 医長
小口正彦:癌研究会附属病院 副部長
坂元吾偉:癌研究会研究所 部長

除すればそれだけ乳房を美しく温存する主旨にそぐはなくなるし、逆に狭範囲切除を行えば、残す乳房の中に癌を遺残させる程度が高くなる。この不安を解消させる目的で残した乳房に放射線照射を行って乳房温存療法と称しているわけである。元々、乳房温存療法の基本的な主旨は、乳癌の拡がりを網羅的に局所切除して、それでもさらに安全を期して照射を加える木目の細かいことである。しかし現実には拡がりの画像診断も切除の程度もまずまずのところにしておいて、あるいは少し手を抜いて、後は照射を加えて後始末をつけようなどと、厳しい方法から緩やかな方法、色々逸脱した方法が入り混じっている。

この温度差は画像診断、切除法、切除標本の病理検索法、照射法などに及んでいるが、一番の根底には各分野の専門家不足、精度、経済性に及び、これらの不安を照射によって補おうとする免罪符的期待がある。

我々は、各施設の温存療法に対する温度差を憂慮して、少しでも精度の幅を小さくし、なるべく多くの患者に、温存乳房内に再発することが少なく整容性も満足され、安心して実施できる温存療法の各要項をまとめようとしてこの班が組織された。

A. 研究目的

乳房温存療法は欧米で30年、我が国で20年の歴史を持ち、その施行体験より不動の地位を得ている乳癌治療法である。欧米では文化的に乳房を失わないで癌の根治をはかる気風の中にあつて、乳房を残すことができるメリットは絶大であり、このためにおそらく乳癌の2/3程度は乳房温存療法が行われているものと推定される。我が国では2000年の調査で41%が乳房温存手術であり、残した乳房に照射を加えた温存療法は72%であった。

乳癌は症例によって拡がり方は千差万別であつて、この拡がりを最大切除である全乳房切除によって対処することは全く利に適った方法であるのに対して、乳癌の拡がりに対して局所切除を行った場合は、切除しきれぬものもあろうが、拡がりの一部を残す可能性は大きくなる。まして局所切除後に乳房の整容性を考えると、大き目に切

B. 研究方法

乳房温存療法の各部門の精度を高めて少しでも乳房内再発を少なくしてQOLを上げるための議論を開始したが、全体的に初めから通して行うのは各所でひっか

かって効率が悪いことに気付き、このため我々は乳房温存療法の項目を 1. 適応: 3名 2. 画像診断: 9名 3. 手術法: 7名 4. 病理検索: 4名 5. 照射法: 4名 6. 化学ホルモン療法: 6名 7. 整容性とQOL: 5名の7つの小班に分割して、各小班毎に班長を定め、各小班はまず狭い範囲の項目を検討、議論し、各小班毎に小班長を中心として素案を作成、最終的には7つの素案を連結し有機的な流れの中に統一することとした。各小班の構成は、主任研究者、分担研究者計14名以外に研究者の所属機関、病院の各分野の中堅専門医19名にも参加を依頼し、小班合計は重複を含んで総計38名となった。

一方、乳癌関連事項は現在、常にマスコミによって報道を受けるようになり、医療側だけの認識し合いだけでは済まされなくなっているため、医療向けのガイドラインだけではなく、患者家族にも、この主旨を分かりやすく平易に~です調の解説した患者家族向けの冊子を別にして世間からの期待に答えようとしている。

(倫理面への配慮)

当班は療法の一般論を研究するために、本人のプライバシーに触れることはない。しかし手術を受ける弱い立場に立ちやすい患者、家族の人権と権利を擁護する立場からは最大限の配慮をしている。

C. 研究結果

ほぼ1年にわたり各小班での議論研究を重ねて、文章量、文体、記載法を整えつつある。班の基本方針として、各施設で認められる乳房温存療法に対する考え方、施行方法のばらつきの収束をはかるために、決して低きに妥協することなく、一線で毎日療法を実践している医師が目標として上を向きつつ改善してゆく努力目標となるような、レベルの高いやや厳しい内容とすることを基本原則とした。班の分担研究者にとっても、少しでも修正あるいは改善して行くことを提案する内容となりつつある。

各小班の素案をまとめる事以外に、各小班素案を一連のものに連げることが意外と難しく、欠失、重複、すり合わせ等に困難な点がある。

D. 考察

当班が活動中の期間に、マスコミが乳癌のあらゆる問題点を指摘する風潮ができ上がり、中道に行くガイドラインの完成が班結成以前に比べて一層期待されるようになってきて、我々も段々と責任を感じずるようになった。

さらに、乳房温存療法に遅れてセンチネルリンパ節生検SNB Sentinel node biopsyの導入、施行が活況化し、乳癌手術の縮小化が一段と進んできた。SNBによって腋窩郭清を省略した場合の破綻例はBCTの乳房内再発の発生より率が少ないようで、BCTの後はSNBとひと続きとなった乳房温存療法が主流となるのは明らかである。その意味でBCTの現時点での集束強化が班研究開始時より要求される情勢下になっている。

当班の要項のマニュアルは、現在求められているEBMに基づくものにはなりえない。基づく部分も当然あるが、特に手術法、病理検索などは、経験豊かな臨床医、病理医からの提案という形式になる。一般臨床医に対して目標となる提案であって、これからの修正改善に資してもらいたい。

E. 結論

乳房温存療法BCTは、世界的には30年、日本でも20年の歴史をもつ乳癌治療法であり、乳房切除に並ぶ、あるいは既に主座を占める不動の地位を作っている。しかし、同じ場所に対して手術と放射線照射を共働させて治療を遂行し、乳房の形態を損なわないようにして癌の根治をはかるという相反する作業を同時に満足させなければならない宿命を持つ。一方、乳癌に対しての照射効果は著明なものがあるが、癌の拡がりの不規則さや多発癌の存在と手術の不徹底ないし不完全さを、これを加えることによって補完したのであるが、照射も絶対的ではなく、局所切除によって残してしまう癌の量、性格によっては局所に再発し、その再発も長期にわたる事が経験されている。一方癌の拡がりが限局していて、局所切除だけによって完全切除できる場合もあり、多発癌があっても発生しない事もありうる。この様な症例も含んで温存手術を行った症例全例に照射を加えてしまうことも行き過ぎの感がある。

この様にBCTは結果を絞り込むことが中々困難な方法で、この曖昧さがあるために施行施設あるいは臨床医の態度にばらつきが存在してしまう。

本班はBCTの本流を是認しながらも、乳房内再発を極力少なくし、患者家族のQOLの向上をはかるように、曖昧さを集束させた事を目的とし、現在我が国のBCTをより良き、より安定したものとするよう各要項をまとめる。

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) 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
7. 照射非併用温存手術、日本外科学会誌103(11)816-820, 2002
- 2) 高橋かおる、西村誠一郎、霞 富士雄、坂元吾偉、他：特集 乳癌-診断と治療の進歩 乳房温存治療-最近の成績と展望、外科治療87(1)5-10, 2002
- 3) K. Takahashi, M. Makita, F. Kasumi, G. Sakamoto, et al. :
Breast conserving treatment without radiotherapy, Biomed Pharmacother56:201s-204s, 2002
- 4) 霞 富士雄：乳癌治療の現況、産婦人科治療 別刷87(6)686-696, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし。

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

乳房温存療法における各画像診断の特徴と役割を検討し、普遍的な診断基準を作成する。

A. 研究目的

乳房温存療法における各画像診断マンモグラフィ（MMG）、乳腺超音波（US）、MRI、CTの特徴をがんの広がり診断を中心に検討し、癌遺残の少ない乳房温存療法の確立をめざした。

B. 研究方法

各小班員がmodalityを分担し、個人の研究成果と文献検索により、各画像診断が乳房内の乳癌の広がり診断にどこまで寄与しているかを現時点での標準的推奨レベルとして示した。

（倫理面への配慮）

すべて実地臨床に供されている機材であり、倫理面に問題はないといえる。

C. 研究結果 D. 考察

1. マンモグラフィ

乳房温存手術を施行する場合、以下の所見が重要である。

1) 腫瘍内のみの微細石灰化は考慮しなくてよい。非触知石灰化乳癌も石灰化の範囲が2cm以内であれば乳房温存療法に適す。

2) 腫瘍外に微細石灰化を認める場合は、非常に高率に乳管内進展を認め、特に微細石灰化が2cm以上進展している場合は、乳房温存手術で断端陽性となる可能性がきわめて高いため、慎重に対応すべきである。

3) spiculaについては特に浸潤範囲とは読影せず、むしろdistortionなどの所見に配慮すべきである。

2. 超音波検査

1) 超音波検査が触診やMMGと比較して、最も浸潤癌の範囲を読影でき、とくに若年者においてすぐれる。

2) 超音波検査上、乳管内進展(+)としたものについてはその感度は高い。しかし偽陰性となる症例もあり、またリンパ

管侵襲の評価も困難である。

3) 超音波検査による乳管内進展の上で、乳管壁の性状、乳管の走行、乳管内構造（乳頭状病変、echogenic spotなど）等の評価が重要であり、これらの結果は病期によらない。

4) MRI、CTと併用するとなお精度は向上し、手術中の使用も可能である。

3. MRI、CT

現時点でどの程度広がり診断に寄与するかは不明である。偽陽性（異型乳管過形成、乳管内乳頭腫）の多いのがやや難点と思われるが、非触知乳癌の局在診断、術前化学療法後の温存療法への応用が検討されている。

E. 結論

わが国では独自のmodalityによって、浸潤癌の腫瘍径、乳管内進展の有無と範囲を読影可能となりつつある。今後、これらの個別研究をevidence levelの高い普遍的な基準として広めて行かねばならない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akashi-Tanaka S, Fukutomi T. et al. The use of contrast-enhanced computed tomography Before Neoadjuvant Chemotherapy to identify patients likely to be treated safely with breast conserving surgery. Ann Surg 2004;239(2):238-243
- 2) Akashi-Tanaka S, Fukutomi T. et al. The Role of computed tomography in the selection of breast cancer treatment. Breast Cancer 2003; 10: (3) 198-203.

- 3) Sato M, Fukutomi T, et al.
Accuracy in estimating tumor extension according to mammographic subtypes in patients with ductal carcinoma in situ. Jpn J Clin Oncol 2002;32(5):157-161
- 4) Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, et al.
Accuracy of contrast-enhanced computed tomography in the prediction of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy.
Int J Cancer 2001;96:66-73
- 5) Nakamura T, Fukutomi T, et al.
Changes in findings of mammography, ultrasonography and contrast-enhanced computed tomography of three histological complete responders with primary breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy. Jpn J Clin Oncol 2000;30(10):453-457

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
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 岩田広治 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法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

当院での温存症例連続56症例に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った。

（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

当院56例の検討では、ポリゴン法で断端陰性と評価された43例は、5mm連続切片法でも断端陰性と評価された。ポリゴン法で断端陽性であった7例は、5mm連続切片法にてすべて連続性が認められ、断端陽性の評価であった。断端に評価困難病変が6例存在したが、それは5mm連続切片法では連続性はないと判断され、断端陰性とした。

D. 考察

56例の少数例の検討ではあるが、断端陰性の評価は5mm連続切片での評価と同等であり、断端の微妙な病変に関しては追加の標本での評価で連続性は確認できると考えた。今後、多くの症例数を重ねて行く上の妥当性は得られた。将来的には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

今後は症例数を重ねると共に、症例の予後を追跡し、乳房内再発の有無を注意深く観察する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

市原周、岩田広治 乳房温存手術における断端検索の工夫—立体的型枠を用いた断端全面評価法
医学のあゆみ 207(3):202-203, 2003.

2. 学会発表

太田大介他 乳房温存療法における新しい断端検索法—ポリゴン法第2法—
第65回日本臨床外科学会総会 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 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
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 長期経過観察例の検討から、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、死亡に結びつくと推定される症例の率は比較的 low、また、術前化学療法の併用などにより乳房温存療法の適応を拡大しても予後は適切なレベルを維持した。しかし、35歳以下の若年者では腫瘍径にかかわらず再発率が高く、注意が必要なことも判明した。この結果に基づき、標準的な乳房温存療法の実施要綱を提案した。

A. 研究目的

乳房温存療法についてはすでになりの数の長期観察例が集積されている。多数例の長期観察結果から、乳房内再発を主とする遠隔成績を分析し、日本の乳癌患者に最適な乳房温存療法のガイドラインを策定する。

B. 研究方法

1986-2002年の大阪府立成人病センターにおける乳房温存療法施行1529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、

- 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) 術前化学療法により、乳房温存療法の適応拡大が可能か？、
- 3) 年齢別に乳房内再発および遠隔成績に差があるか？、
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) 1986-2002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年に発生のパイク(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($\leq 3\text{cm}$)N1bMO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) 1995-2002年までの間は、 $3\text{cm} < T \leq 6\text{cm}$, $N \leq 1b$, $M=0$ を適応として、術前化学療法(epirubicin $60\text{mg}/\text{m}^2$ + cyclophosphamide $600\text{mg}/\text{m}^2$, q 3w, $\times 6$ サイクル)の施行による乳房温存療法の適応拡大を計った。エントリー症例は125例で、有効率(%CR+PR)は61.0%、乳房温存手術施行例は83例(66.4%)であった。この83例中断端陽性は11例(13.3%)、5年生存率は81.6%であり、historical controlよりやや良好であった。

4) このように、徐々に適応拡大を計ってきたが、これまでのすべての乳房温存療法施行1529例(1986-2002全乳癌手術例の48.7%)の治療成績は、観察期間中央値4年10ヶ月の時点で、断端陽性率は11.8%、5年および10年乳房内再発率はそれぞれ4.2%、6.8%、5年および10年生存率はそれぞれ94.6%および90.2%であった。

5) 以上の症例につき、治療開始時の年齢別に成績を分析すると、下表1のように、35歳以下の若年患者では腫瘍径、温存率は他の年齢層と差はなかったが、断端陽性率は15.7%、5年乳房内再発率は11.8%と有意に高く、注意の必要なが判った。

表1 年齢と乳房内再発率

| 年齢 | 症例数* | 温存例数 | 温存率 | 平均腫瘍径mm | 断端+ (%) | 乳房内再発率(5y) | 遠隔再発率(5y) |
|-------|------|------|-------|---------|---------|------------|-----------|
| -35 | 162 | 83 | 51.2% | 21.9 | 15.7% | 11.8% | 15.8% |
| 36-50 | 1311 | 656 | 50.0% | 20.3 | 14.3% | 3.4% | 7.7% |
| 51- | 1668 | 790 | 47.4% | 19.8 | 9.4% | 4.5% | 5.2% |
| 計 | 3141 | 1529 | 48.7% | 20.2 | 11.8% | 4.2% | 6.8% |

* 腫瘍径不明例を含む、異時両側例の第1癌を含む、同時両側例を除く

D. 考察

すでにわが国でも乳房温存療法は各施設で実施されており、安全性についても大きな問題がないものと思われる。今後、美容面での成績も合わせて、適切な手術法を評価する必要がある。

E. 結論

これまでの研究結果および内外の文献を参照し、乳房温存療法の手術実施法として、次ぎのようなガイドライン(案)を提案した。

1. 皮膚切開

皮膚切開の位置は、腫瘍直上に設定する。Resting skin tension line (RSTL) に沿う水平方向の皮膚切開が、ケロイドになりにくく、美容上優れている。また、皮膚切開のマーキングは術前日に臥位で行う。

2. 皮膚切除 原則的に皮膚固定がなければ、必要としないが、皮膚固定がある場合、腫瘍直上の皮膚を紡錘状に切除する。

3. 皮弁作成

乳房切除の際のような薄層皮弁ではなく、やや厚めに(5mm程度)脂肪をつけて行う。Core needle biopsyの穿刺部位を必ずしも切除する必要はない。なぜなら、Needle track seedingによる腫瘍細胞は着床部位では長期間は残存せず、また術後放射線療法を行えば、腫瘍遺残による再発の可能性は極めて低いと思われるからである。

4. 乳腺部分切除

触診上の腫瘍辺縁より free margin 約 1.5cm をとり、円状部分切除を行うが、術前に切除予定線にインジゴカルミン等の色素とキシロカインゼリーを混合したものを注入し、切除の指標とするとよい。深さは原則的には大胸筋筋膜までと

するが、乳房の大きさにより腫瘍が十分切除できれば、球状(spherical)に切除し、後面の乳腺や乳腺後脂肪組織を残してもよい。また、マンモグラフィーで広めの石灰化がある場合は specimen radiography を行い、病巣が确实切除されていることを確認する。病理検査で方向性を同定するために乳頭側に糸をかけておく。

5. 術中断端病理検査と追加切除

乳頭側、外側、内側、または乳頭側、頭側、尾側の3方向の断端検査を組織診または細胞診にて行う。断端陽性であれば断端面より0.5~1.0cmの乳腺実質を追加切除する。追加切除を1~2回繰り返しても断端陽性が続く場合は、乳房切除術への変更が必要となるので、術前に家族に十分説明し、理解してもらうことが重要である。

6. クリップによるマーキング

後日断端陽性と判明したときに、術後放射線療法ブースト照射に役立つので、腫瘍床と残存乳腺の切除断端にヘモクリップなどでマーキングしておく。

7. 断端縫合

切除後の欠損部は残存乳腺の断端を縫合することにより補填する。縫合により皮膚が牽引され、えくぼ状になることを避けるため、皮下脂肪組織を皮膚から剥離する。乳頭近傍の腫瘍に対しては、乳腺組織を乳頭より切離すると、乳房の変形を避けることが可能である。部分切除の創部にはドレーンは留置しない。

8. 皮膚縫合

PDSなどの吸収糸を用いて埋没縫合する。

9. 腋窩リンパ節郭清

乳房部分切除の創とは別に、腋窩の皮膚割線に沿い、約7~8cmの皮膚切開を行う。郭清術は乳房切除術の時と同等に行い、最後に持続吸引ドレーンを1本留置する。センチネルリンパ節生検を施行する場合、ドレーンは不要である。

(付) 術前補助化学療法後の乳房部分切除術

腫瘍径が3cmを超えた乳癌も、術前補助化学療法を行い、腫瘍が求心性に縮小した場合は乳房部分切除術の適応となる。この際の切除範囲の決定には化学療法後、術前のMRI、CT、マンモグラフィーなどの画像診断を用いる。臨床的CR症例では切除範囲の決定に難渋することが予測されるため、化学療法の効果が現れた時点から来院ごとに腫瘍中心部

を油性ペンでマーキングする。患者にも完全に消えてしまわないように重ねてマーキングすることを指示しておく。あるいは、化学療法前に写真やスケッチなどで詳細に腫瘍の局在を記録し、切除部位、範囲の参考とするようにすることが望ましい。

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) 稲治英生, 小山博記, 他: 乳房温存療法後の補助療法-補助内分泌療法の意義を中心に-. 日本医事新報, 4035, 7-11, 2001.
- 2) Komoike Y., Koyama H., et al: Diagnosis of ductal carcinoma in situ (DCIS) and intraductal papilloma using fluorescence in situ hybridization(FISH) analysis. Breast Cancer, 7, 332-336, 2000
- 3) 小山博記, 他: 癌の予防と早期診断-乳癌, 日本医師会雑誌, 125, 312-315, 2001
- 4) Motomura K., Koyama H., et al: Combination Technique is superior to dye alone in identification of the sentinel node in breast cancer patients. J. Surg. Oncol., 76, 95-99, 2001
- 5) Motomura K., Koyama H., et al.: Gamma probe and ultrasonographically-guided fine-needle aspiration biopsy of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. Europ. J. Surg. Oncolog., 27, 141-145, 2001
- 6) 元村和由, 小山博記, 他: 乳癌の Sentinel Node Navigation Surgery, 外科, 63, 823-829, 2001

7) Inaji H., Koyama H., et al.:

Breast-conserving treatment after neoadjuvant chemotherapy in large breast cancer. Breast Cancer, 9, 20-25, 2002

8) 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, 1153-1160, 2002

9) 稲治英生, 小山博記, 他: 乳癌治療における術前化学療法の意義. 癌と化学療法, 29, 1113-1119, 2002

10) 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, 1104-1110, 2002

11) 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, 248-253, 2002

12) Motomura K., Koyama H., et al.: Multiple sectioning and immunohistochemical staining of sentinel nodes in patients with breast cancer. Brit. J. Surg., 89, 1032-1034, 2002

13) Komoike Y., Koyama H., et al: Repeat lumpectomy for patients with ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. Oncology, 64, 1-6, 2003

14) Motomura K., Koyama H., et al: Intradermal radioisotope injection is superior to subdermal injection for the identification of the sentinel node in breast cancer patients. J. Surg. Oncol., 82, 91-97, 2003

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
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
(乳癌に対する標準的縮小手術の確立に関する研究)
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：乳癌に対する縮小手術いわゆる乳房温存手術の術式とその後の補助療法を含め根治性、機能的、整容性ともに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、QOLの観点からも評価する。

A. 研究目的

日本の一般施設においても実施可能な乳房温存療法の標準的なガイドラインを作成し、これを普及させることによって、患者中心の乳癌治療の一端を担う。

B. 研究方法

国内外の乳癌に対する手術後のQOLに関する論文などを検索し、また乳癌学会の班研究との整合性を図り、QOLを高める温存術式、治療法を提唱する。

(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。また個人調査にあたっては、個人より了解を得る。

C. 研究結果

乳房温存療法は乳房切除術と比較して生存率で差はないことは確認されている。また身体、精神・心理、社会面などの健康関連QOLや性的面でのQOLでは、身体イメージのみ乳房温存術が優っていた。しかしその研究根拠は術後早期のデータによる解析であるため、長期の経過観察による比較が必要である。

D. 考察

乳房温存手術は現在日本では約40%に施行されており、今後乳癌検診にマンモグラフィーが導入されれば、その比率は増加されることが期待される。また温存手術に適さない大きな腫瘍に対しても、術前化学療法にて温存手術が可能になるため、益々増加することが予想される。しかし根治性と整容性は合反するため、術前の広がり診断が重要であり、また整容性の優れた術式、術後の標本の適正な断端検索法、補助療法など、いまだ未解決な問題も多い。温存手術後の適正なフォローアップ法も

まだ確立したものはない。また術前治療後の温存手術に適しているかどうかの判断のための画像評価もまだ議論の多いところである。日本において一般病院でも安心して行うことが出来る標準的なガイドラインを作成することは、QOLに寄与するところであるが、根治性、機能的、整容性全てを考慮した治療法でなければ意味をなさない。また温存療法を受けた患者さんにとって、再発の不安は常に付きまとっている。今後は精神的ケアを含めたチーム医療での包括的な支援対策が必要と思われる。

E. 結論

根治性と整容性を兼ね備えた日本での一般病院でも可能な標準的な乳房温存療法のガイドラインを作成するために、術前の正しい広がり診断法、適正な断端検索、最も整容性のある術式そして適正な補助療法を確立しなければならない。精神的ケアに対しては種々の職種によるチーム医療を術前早期より開始する必要がある。また、長期経過でのQOLの評価も今後重要になってくる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 光山昌珠、阿南敬生:乳癌に対する有効な補助化学療法
臨床と研究 79(3)64-68, 2002
- 2) 光山昌珠:乳癌における話題の抗癌剤治療 総合臨床51(11)3079-3080, 2002
- 3) 光山昌珠、阿南敬生、他:n(+)乳癌に対する術後補助化学内分泌療法の有効性の検討
乳癌の臨床 17(6)547-553, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況:なし

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究
(マンモグラフィ所見と組織学的な乳管内進展との相関に関する研究)
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:自験例でマンモグラフィ所見とその病理所見との相関を検討した結果、乳管内進展と関連していると考えられるマンモグラフィ所見は腫瘍周囲の石灰化像のみであった。また、マンモグラフィ2方向で腫瘍周囲に乳腺をみとめないときに、乳管内進展が軽度である傾向がみとめられた。

A. 研究目的

マンモグラフィ所見で乳管内進展と関連する所見として、腫瘍周囲の石灰化像が良く知られているが、それ以外の所見で乳管内進展の存在を予測しうる所見がないか、検討することを目的とした。

B. 研究方法

国立病院四国がんセンターで、平成10年2月～平成12年5月の間に手術を受けた女性乳癌症例のうち、他院で生検を受けず、マンモグラフィを取られており、かつ触知可能で触診径が3cm以下の症例185例187乳房を対象とした。なお、原発巣がDCISあるいはほぼDCISであった症例、臨床的に1側乳房に2個以上腫瘍をみとめていた症例は除外した。

これらの症例のマンモグラフィ(CCとMLOの2方向)を組織所見を知らない状態でレビューし、その背景の乳腺のパターンをWolfeの分類に従って分類した。さらに、腫瘍像を確認できるか、石灰を腫瘍内および腫瘍外にみとめるか、腫瘍がスピクラを伴っているか、を記録した。

さらに手術材料の病理所見から浸潤巣の辺縁からの乳管内進展の有無、あればその距離を記録した。

統計学的有意差検定には χ^2 検定およびFisherの直接法を用いた。有意差検定の際、乳管内進展をカテゴリー化し、乳管内進展があるか否か、乳管内進展が10mm以下か11mm以上か、乳管内進展が20mm以下か21mm以上かに分類して検討した。

(倫理面への配慮)

今回の研究での倫理面での問題は発生しないと思われる。

C. 研究結果

まず、腫瘍像の周囲に石灰化像をみとめる場合に、どの程度乳管内進展をみとめるかを検討した。少なくとも1方向で明らかな腫瘍像を認める症例でみると、腫瘍像の周囲に石灰化像があると、判定された症例は25乳房あった。このうち、組織学的に乳管内進展をみとめたものが23乳房あった。石灰の範囲を越えて乳管内進展をしめすことが多かった。腫瘍像の周囲に石灰化像をみとめない場合でも72.7%に乳管内進展をみとめた($p=0.014$)。

次に腫瘍像の中のみに石灰化像をみとめる場合の意義を検討した。腫瘍像の周囲に石灰を認めないと判定された149乳房で、腫瘍像の中の石灰の有無別で乳管内進展の有無をみると、石灰の無い症例で乳管内進展のないもの31乳房、あるもの83例に対して石灰の有る症例では乳管内進展のないもの9例、乳管内進展の有るもの26例($p=0.863$)。乳管内進展20mm以下と21mm以上でみると、石灰の無い症例で乳管内進展20mm以下84例、21mm24例、石灰の有る症例で乳管内進展20mm以下28例、21mm以上4例であった($p=0.227$)。

背景の乳腺の量と乳管内進展との関連の有無を検討した。背景の乳腺を乳腺の少ないグループ(N1とP1)と乳腺の多いグループ(P2とDY)に分けて検討した。乳腺の少ないグループでは、乳管内進展なしが24例、ありが59例、乳腺の多いグループでは乳管内進展なしが20例、ありが84例($p=0.121$)。乳管内進展20mm以下か、21mm以上かでみると、乳腺の少ないグループで20mm以下が60例、21mm以上が21例、乳腺の多いグループで20mm以下が

72例、21mm以上が23例であった (p=0.793)。

マンモグラフィ2方向で腫瘍周囲に乳腺を認めない場合、乳腺を認める場合に比して、乳管内進展が10mm以内である率が高い傾向にあった

(75.0% vs. 45.1%, p=0.070)。

最後に腫瘍がスピクラを示すか否かが乳管内進展と関連するかどうかを検討した。スピクラを示す症例で乳管内進展なしが17例、ありが35例、スピクラを示さない症例で乳管内進展なしが22例、ありが70例であった

(p=0.255)。乳管内進展20mm以下か21mm以上かで見ると、スピクラの有る症例で乳管内進展20mm以下が38例、21mm以上が13例、スピクラの無い症例で乳管内進展20mm以下が69例、21mm以上が17例であった (p=0.434)。

D. 考察

現状では、マンモグラフィの乳房温存療法の適応の判断に有用な所見は腫瘍周囲の石灰の有無に限られる、と思われる。

E. 結論

検討症例は多くないが、今回の検討では、乳管内進展と関連していると考えられる所見は腫瘍像周囲の石灰化像のみであった。また、マンモグラフィ2方向で腫瘍周囲に乳腺をみとめないときに、乳管内進展が軽度である傾向がみとめられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) S Ohsumi, S Takashima, et al.:

Breast biopsy for mammographically detected non-palpable lesions using a vacuum-assisted biopsy device (Mammotome) and an upright-type stereotactic mammography unit.

Jpn J Clin Oncol
2001, 31(11):527-531

2) S Takashima: Current progress in breast cancer treatment:

A consideration of QOL.
JMAJ2002, 45(10):416-423

3) S Ohsumi, S Takashima, et al.:

Long-term results of breast-conserving treatment for early-stage breast cancer in Japanese women from multicenter investigation.

Jpn J Clin Oncol 2003, 33(2):61-67

4) S Ohsumi, S Takashima, 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 2002, 56:196s-200s

5) S Ohsumi, S Takashima, et al.:

Prognostic value of thermographical findings in patients with primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2002, 74: 213-220

6) 高嶋成光: 早期乳癌に対する乳房温存療法. 医学のあゆみ 207(2):136-137, 2003

H. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
なし。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
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

（センチネルリンパ節 生検に関する研究）

分担研究者 末益公人 埼玉県立がんセンター乳腺外科部長

研究要旨

乳癌患者におけるセンチネル生検の意義

A. 研究目的

早期乳癌患者の腋窩リンパ節転移陰性患者において腋窩リンパ節非郭清を目的とする。

B. 研究方法

パテントブルーとアイソトープを併用してセンチネルリンパ節を術中に同定し、術中診断にて転移陰性の場合には腋窩リンパ節郭清を省略する。

C. 研究結果

694症例についてSLN群と腋窩郭清群の予後に及ぼす因子を検討した。平均観察期間27ヶ月で腋窩再発はSLN生検単独で2例（0.4%）にみとめられたが郭清群に認められなかった。多変量解析を行ったが、両群間に有意差を認めなかった。

D. 考察

腋窩リンパ節の郭清に関しては従来、予後因子として腋窩郭清が標準的な術式として行われてきたが、術後の上肢の機能不全や浮腫の出現による患者のQOLを考えれば、組織学的に術中リンパ節転移の低下の有無を同定して、腋窩郭清を省略し、術後のQOLの向上に努める必要がある。

E. 結論

臨床的に腋窩リンパ節転移陰性患者において術後の上肢の機能不全および浮腫の予防にはセンチネル生検を行い、組織学的転移陰性症例には郭清省略をすることが重要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) H. Takei, K. Suemasu, et al.
: Sentinel Lymph Node Biopsy without Axillary Dissection after An intraoperative Negative Histological Investigation in 358 Invasive Breast Cancer Cases, Breast Cancer 9(4) 344~348, 2002

2) 武井寛幸、末益公人：

Sentinel Node Navigationの臨床応用
血液・腫瘍科 44(3):188~194, 2002

3) 五十嵐清美、武井寛幸、末益公人、黒住昌史、他：腫瘍径31-50mmの乳癌に対する乳房温存療法の成績
乳癌の臨床15(3)246-253, 2003

4) S. Ohsumi, G. Sakamoto, S. Takashima, H. Koyama, E. Shin, K. Suemasu, 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

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

分担研究者 池田 正 慶應義塾大学医学部外科講師

研究要旨:本年度は1) 乳房温存療法における術前内分泌療法
の役割、2) 術前化学療法の適応およびその効果、3) 術前化学
療法の標準プロトコール、4) 術前化学療法による乳房温存療
法、5) 乳房温存療法における術後内分泌療法の役割、6) 乳房
温存手術後における補助化学療法、の各リサーチクエスチョン
につきエビデンスの高い論文を検討し、原案をまとめた。
今後、この原案を一般臨床医にとってわかりやすい形に作り直
していく必要がある。

A. 研究目的

乳房温存手術前後に行われる化学療
法、ホルモン療法の適応、意義、方法、
などに関して、現時点での標準と思われ
る考えを平易に書いたガイドラインを作
成する。

B. 研究方法

当該課題に対するリサーチクエスチ
ョン (RQ) を重要な順にいくつか選
定する。ついで、各RQに対して文献
検索を行い、エビデンスレベルを
決定する。エビデンスレベルの
高い文献を中心に、わが国にお
ける特性を加味してその妥当性、
信頼性を検討し、RQに対する回
答を推奨レベルを勘案しながら
作成する。できた文章をなるべく
平易なものとする。

(倫理面への配慮)

本研究は、臨床への応用を目指した
ものではあるが、臨床検体を使用
するわけではなく、患者さんを
対象とした研究でもないため、
倫理面への配慮は特段の必要
性がない。

C. 研究結果

本年度は、各班員に以下の項目を
分担し、各リサーチクエスチ
ョンにつきエビデンスの高い論
文を検討し、以下のごとく原
案をまとめた。今後、この原
案を一般臨床医にとってわか
りやすい形に作り直していく
必要がある。

・乳房温存療法における術前内分泌
療法の役割:術前内分泌療法は
乳房温存術施行率の増加等を
目的とし、臨床試験において
検討されているがまだ研究
段階である。(都立駒込病院:戸
井雅和, 佐治重衡)

・術前化学療法の適応およびその効果

これまでのランダム化比較試験
での対象例はT1-3、リンパ節
転移はN0-1あるいはN2ま
でを含む広い範囲で、年齢は
70歳以下、腫瘍は可動性を
有し、潰瘍形成や炎症性乳
癌の所見を呈さないものと
している。これら手術可能
な乳癌症例に対する術前
化学療法の奏効率は高く、
術後治療に比べ予後の悪
化を来たすことなく、乳
房温存率の上昇が認めら
れている。とくに腫瘍径
5cm以上の大きい症例
では施行率は低いがあ
り、上昇率は高かった。
また、治療奏効例では
高い温存率を示してい
た。しかし、年齢やリン
パ節転移状況と温存率
との関連はなく、広
範な石灰化や多発例
においては術前治療
を行っても温存率の上
昇は期待できないと報
告されている。術前
化学療法後に乳房温
存手術を施行した例
において、局所再発率
の明らかな上昇はな
いが、downstageに
よって可能な例とな
った例、49歳以下、
奏効しなかった例
においては高率とな
る可能性がある。ま
た、術後の予後は組
織学的にがん細胞の
消失が得られた症
例(pCR)において最
も良好であり、現
在、術前化学療法
はそのbenefitが最
も得られるpCRを
目指して行われて
いる。一方、pCR
例以外に対しての
手術法や術後の治
療など解明される
べき点も多い。こ
のように、術前
化学療法は有用
であり、乳房温
存手術を目指
した術前治療
法として推奨
されるが、最
終的な適応は
十分なイン
フォームド・
コンセント
のもとで決
定されるべき
である。
(熊本市市民病院 外科 西村令喜)

・術前化学療法の標準プロトコール
術前化学療法のレジメは報告者により千差万別であり、現在でも種々のレジメが検討されている。従って、現在でも標準的なレジメというものは存在しない。しかし、歴史的に術後に同様のレジメを使用したPRTで生存率の同等性あるいは優越性が証明されているレジメンは、CAF、CAなどアントラサイクリンを含んだものが大部分である。したがって、日常臨床の設定で術前化学療法を行う場合には、アントラサイクリン含有レジメをfull dose使用するのがよいと思われる。例としては、アドリアシン60 mg/m²、シクロフォスファミド600 mg/m² day1 q21days などである。

近年術前化学療法を行った患者の予後が pathological complete response (pCR) と相関することが報告され、pCRを上げるレジメンの探索がなされている。その中では薬剤の併用が重要と思われ、従来のアントラサイクリン系の薬剤に加えて タキサン系の薬剤を逐次併用するレジメが良好な成績を上げている。同時併用では副作用が多くなる。

Her2陽性例に対する ハーセプチンの併用、カペシタビン、CDDPとの併用などなどはまだ臨床試験段階であり、日常臨床では用いるべきでない。(慶應義塾大学 外科 池田 正)

・術前化学療法による乳房温存療法
腫瘍径の大きな乳癌に対しても、術前化学療法(以下NAC)の導入によって 生存率を落とすことなく温存手術を施行することが期待できる。腫瘍径の大きな乳癌に対してNACは推奨される治療法である。一方、NAC後の温存手術の際は、切除範囲をどのように設定するかは重要な問題である。世界的にみてもこの点に関するコンセンサスはない。NAC前に 再現性のある方法で占拠部位と大きさを計測しておく(たとえば一定の体位で基準となる点からの距離、角度を測る、写真撮影するなど)、NAC中に経時的に超音波検査などでモニタリングするなど、腫瘍の部位を見失わないために工夫をすることが望ましい。NAC後の正確な画像診断は困難とされるが、超音波やマンモグラフィだけでなくCTやMRIを含めた総合的かつ慎重な診断が望まれる。その上で 切除範囲の検討をする。臨床的に腫瘍が消失したと考えられる部位においても組織学的に腫瘍の残存がみられることは

しばしばあること、残存病巣の画像診断が困難であることから、もともとの腫瘍存在範囲に近似した切除が安全ではある。NAC後のセンチネルリンパ節生検は 研究以外に行うべきではない。

NAC後においても予後因子はリンパ節転移であるが、加えてpCRは信頼できる 予後の指標となることが期待される⁶⁾。予後因子をふまえて、術後療法をどのようにすべきかについては現在標準はない。十分な検討と患者との相談の上で決定する。(大阪府立成人病センター・菰池佳史)

・乳房温存療法における術後内分泌療法

の役割
浸潤性乳癌に対する乳房温存療法後の局所再発を抑制するために、(1) Estrogen Receptor (ER)陽性乳癌に対しては放射線照射(50Gy)とタモキシフェン20mgの5年間投与、(2) ER陰性乳癌には放射線照射が勧められる。タモキシフェン投与単独は推奨されない。

乳房温存術後の内分泌補助療法に関する主要な無作為比較試験では、いずれのトライアルでも、タモキシフェン投与+放射線照射がその他群に比較し有意に局所再発を抑制している。ER状況にかかわらず放射線照射単独の方がタモキシフェン単独投与より良好な局所制御率がえられている。

非浸潤性乳癌(DCIS)に対する温存療法後の局所再発は、切除断端陽性の場合、タモキシフェン20mg 5年間投与により有意に抑制される。切除断端陰性の場合、タモキシフェン投与の有益性は確認されていない。ただし、切除断端陽性、陰性、いずれの場合も対側乳癌の発生はタモキシフェン投与により有意に抑制される。補助療法なし vs タモキシフェン20mg 5年間投与 vs 放射線照射(50Gy) vs 放射線照射+タモキシフェン投与を比較した2x2ファクトリアルデザインの試験であるが、タモキシフェン投与による局所再発抑制効果は放射線照射の有無にかかわらず明らかにされていない。現時点ではアロマターゼ阻害剤による乳房温存術後の局所再発抑制効果に関して明らかなデータはない。

(都立駒込病院：戸井雅和、佐治重衡)

・乳房温存手術後における補助化学療法
術後化学療法は乳房温存手術後の局所再発率、遠隔転移率を低下させ、生存率を向上させる。腋窩リンパ節転移が認めら

れた場合は乳房温存手術に加えて、術後化学療法が必要である。たとえ、リンパ節転移が認められない場合でも、2 cm以上の腫瘍浸潤径、ホルモンレセプター陰性例、若年者、核異型度の強い場合には化学療法が推奨される。化学療法は通常の方法に準じ、標準投与量を用いたCMFまたはアンストラサイクリンを含む治療、タキサンを含む治療が推奨される。

一方、乳房温存手術後の放射線照射は乳房内再発を低下させる。両者の治療が必要な場合、放射線療法と化学療法のどちらを先行すべきか、治療を計画する上で問題となる。放射線先行では局所再発率が良好な傾向となり、化学療法先行では遠隔転移率、生存率が良好な傾向となる⁵⁾。局所再発は追加切除や温存乳房切除などにより、救済可能であることを考慮すると、標準的には化学療法先行が推奨される。その場合、化学療法の期間は20～24週以内にとどめることが望ましい化学療法の必要のない患者では手術と照射開始の期間は8週を超えるべきではない⁶⁾。リンパ節転移数の違いによって化学療法、放射線の優先度が変わるかどうかは明らかでない。

放射線、化学療法同時併用によって局所再発率、生存率が向上するという明確な根拠はない。アンストラサイクリンと放射線の併用は皮疹の頻度を増加させ、タキサンの併用は間質性肺炎を増加させる危険もあることから、化学療法と放射線療法を同時併用することは一般臨床としては推奨できない。

化学療法 (CAF) とホルモン療法 (TAM) を同時に開始するよりも化学療法後にホルモン療法を開始すると生存率が良好となる傾向がある。また化学ホルモン同時併用により血栓症などの副作用が増加するという報告もある。従って、ホルモン療法は化学療法終了後開始することが推奨される。(癌研病院化学療法科・田辺真彦、伊藤良則)

D. 考察

乳房温存療法における化学ホルモン療法は、集学的治療が主流となる中で、ますます重要性を増している。したがって、患者さんにとってもっともメリットのある方法を考察し、普及させることは非常に重要なことである。今回の検討では十分にエビデンスのあるRQではエビデンスbasedのガイドラインとし、十分にエビ

デンスのないRQではコンセンサスbasedなものとなっているが、その際には極力記述を簡略化し、不十分なエビデンスのままガイドラインが一人歩きしないように心がけた。

E. 結論

乳房温存手術前後の化学ホルモン療法は、患者さんにとって十分メリットのある治療法である。しかし、その使用に当たっては、標準的な量を標準的な期間使用すべきである。また、照射などとの関係についても配慮すべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T Tominaga, T Ikeda, et al:
Double-blind randomised trial comparing the non-steroidal aromatase inhibitors letrozole and fadrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer.
Annals Oncol, 14:62-70, 2003. 1
- 2) T Tominaga, T Ikeda, et al:
Randomized Controlled Trial Comparing Oral Doxifluridine Plus Oral Cyclophosphamide With Doxifluridine Alone in Women With Node-Positive Breast Cancer After Primary Surgery
J Clin Oncol, 21(6):991-998, 2003
- 3) T Shimizu, T Ikeda, et al:
Phase I study of docetaxel and cyclophosphamide in patients with advanced or recurrent breast cancer. Breast Cancer, 10(2): 140-148, 2003. 4
- 4) 佐伯俊昭、池田正、他：乳癌薬物療法の現状(内分泌療法)、乳癌の臨床、18(5):457-469, 2003.
- 5) 佐伯俊昭、池田正、他：乳癌薬物療法の現状(化学療法)、乳癌の臨床、18(5):470-479, 2003.
- 6) 池田正、他：Tumor dormancy therapy -内分泌療法の立場から、癌の臨床、49(4):283-287, 2003.
- 7) 神野浩光、池田正、北島政樹：乳癌に対するNeoadjuvant therapyの現況と展望、血液・腫瘍科、46(6):524-528, 2003. 6

8) 神野浩光、池田正、北島政樹：乳癌における経口抗がん剤の現況と展望、血液・腫瘍科, 47(6):537-543, 2003. 12

9) 松井 哲、池田 正、北島政樹
術前化学療法・乳癌、癌治療と宿主
14(4)47-55, 2002

10) T. Ikeda, H. Jinno, et al.: The Role of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Treatment, Breast Cancer9(1)8-14, 2002

2. 学会発表

1) 池田正、他：進行乳癌に対する術前化学療法を検討、第103回日本外科学会総会、国際シンポジウム「乳癌治療の現状と将来展望」、2003. 6

2) T. Ikeda: Predictive factors for breast cancer chemotherapy, The 6th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society, 2003. 11. 17, Seoul

3) T. Ikeda, et al: Postoperative adjuvant therapy with tamoxifen, tegafur-uracil (UFT) or both in women with node-negative breast cancer: A pooled analysis of six randomized controlled trials (ACETBC 4th trial), 8th international conference for Primary Therapy of Early Breast Cancer, 2003. 3

4) T. Ikeda, et al: Chemo sensitivity-related genes of breast cancer detected by DNA microarray, The 39th ASCO meeting, 2003. 6. 1, Chicago

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
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 戸井雅和 東京都立駒込病院 部長

研究要旨:標準的な乳房温存療法実施のためのガイドライン作成として、本年度は乳房温存術に関する内分泌療法のガイドライン策定をおこなった。浸潤性乳癌に対する温存療法術後局所再発抑制を目的とした場合、タモキシフェン20mg 5年間投与と放射線照射の併用が勧められることが示された。非浸潤性乳癌に対しては、切除断端陽性の場合にはタモキシフェン内服の利益があるが、陰性の場合には明らかではないことを示した。

A. 研究目的

標準的な乳房温存療法の実施のためのガイドラインを作成する。本年度は温存術に関する化学、内分泌療法のガイドライン策定を目的とした。

B. 研究方法

化学内分泌療法に経験の豊富な班員により小班を結成した。化学内分泌療法分野において、特に乳房温存療法との関連性の高いリサーチクエッション(RQ)を小班員により列挙した。さらに詳細な検討により重要なRQを抽出し、これを各班員が文献データベースをもとに検討、考察を加えることとした。最終的にこれらの結果を小班でさらに討議し、最終案を作成した。

(倫理面への配慮)

個々の患者データなどを扱わない、文献データベースを対象とした研究であり、特に倫理面への配慮は必要ないと考えた。

C. 研究結果 D. 考察

我々が担当した分野は、術前および術後内分泌療法である。当初、小班により抽出されたRQは1)術前内分泌療法により乳房温存率は改善するか? 2) Her2は術前内分泌療法の効果予測因子か? 3)術前内分泌療法の標準プロトコールは? 4)術後内分泌療法は、温存術後の局所再発を抑制するか? 5)乳房温存術後の補助療法としての、放射線と内分泌療法の順番は?などであった。全体班会議での討議からより簡潔で理解のしやすいガイドラインであることを目標とし以下のような結論に至った。

- 1) 術前内分泌療法は乳房温存術施行率の増加等を目的とし、臨床試験において検討されているがまだ研究段階である。
- 2) 浸潤性乳癌に対する乳房温存療法後の局所再発を抑制するために、(1) Estrogen Receptor(ER)陽性乳癌に対しては放射線照射(50Gy)とタモキシフェン20mgの5年間投与、(2) ER陰性乳癌には放射線照射が勧められる。タモキシフェン投与単独は推奨されない。
- 3) 非浸潤性乳癌(DCIS)に対する温存療法後の局所再発は、切除断端陽性の場合、タモキシフェン20mg 5年間投与により有意に抑制される。切除断端陰性の場合、タモキシフェン投与の有益性は確認されていない。

E. 結論

乳房温存療法術後局所再発抑制を目的とした術後内分泌療法の使用に関しガイドラインを提示した。術前内分泌療法に関しては、現時点ではエビデンスが少なく、研究段階であることを提示した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
- 1) Saji, S. and Toi, M. Novel sensitizing agents; Potential contribution of COX-2 inhibitor for endocrine therapy of breast cancer. Breast Cancer, 11(2), (in press), 2004.