

200400477A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 霞 富士雄

平成17(2005)年3月

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 霞 富士雄
癌研究会有明病院

平成17(2005)年3月

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業
標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

目次

総括研究報告書

霞 富士雄 癌研究会有明病院乳腺科部長	3
---------------------------	---

分担研究報告書

福富 隆志 国立がんセンター 医長	6
岩田 広治 愛知県がんセンター 部長	8
菰池 佳史 大阪府立成人病センター 医長	10
光山 昌珠 北九州市立医療センター 副院長	12
高嶋 成光 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 病院長	14
末益 公人 埼玉県立がんセンター 部長	16
池田 正 慶應義塾大学病院 外科講師	18
戸井 雅和 東京都立駒込病院 部長	20
西村 令喜 熊本市民病院 呼吸器外科部長	22
平岡 真寛 京都大学附属病院 教授	25
中村 清吾 聖路加国際病院 医長	28
坂元 吾偉 癌研究会癌研究所 乳腺病理部部長	31
小口 正彦 癌研究会有明病院 放射線科副部長	33

研究成果の刊行に関する一覧表	37
----------------------	----

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 総括研究報告書

主任研究者 霞 富士雄 癌研究会有明病院乳腺科部長

研究要旨

研究要旨 本班の研究を総括すると同時に、その成果をガイドラインとして冊子とし世に問うことになった。このガイドラインは「医療者向け」と「一般向け」の2冊とし、医学界と共に社会にアピールすることになる。

本班研究の最終年となり、研究した内容をガイドラインとして簡潔に、分かりやすく、かつ包括的に記載することは予想外に難しく、大変な難作業であった。この難作業を完遂した原動力は、乳癌治療の主座につくまで、一般化した乳房温存療法をこの際再点検し、再構築するという、班研究者の意気込みとこの内容を患者・家族に解説するという使命感であった。

この2冊子は世に受け入れられ、大いに貢献するものと考えられる。

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
菰池佳史	大阪府立成人病センター 医長
光山昌珠	北九州市立医療センター 副院長
高嶋成光	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 病院長
末益公人	埼玉県立がんセンター 部長
池田 正	慶應義塾大学病院 外科講師
戸井雅和	東京都立駒込病院 部長
西村令喜	熊本市民病院 呼吸器外科部長
平岡真寛	京都大学附属病院 教授
中村清吾	聖路加国際病院 医長
坂元吾偉	癌研究会癌研究所 乳腺病理部部長
小口正彦	癌研究会有明病院 放射線科副部長

A. 研究目的

本班の研究も3年目、最終年になった。これまでの議論と研究によって、「標準的な乳房温存療法の実施要項の研究」のまとめをガイドラインとして世に問う事となり、その作定のために班を7つの小班に分けて夫々専門分野をまとめてゆき、後に統合することとした。

本年一年間でこのガイドラインを「医療者向け」と「一般向け」の2冊をまとめなければならないが、それは単に本班研究のまとめを残しておくことに留まらず、日本の乳癌手術法の主座を占めるまで一般化した温存療法に対して、日本における現時点の、多くの臨床医から納得の得られるガイド

ラインを作定するという大乗的な意義がある。この意味においては、一年間という短期間ではあるが、先進的で中庸を得たガイドラインを易しく、分かりやすく、包括的な文章で作り上げる必要がある。出来上がったあかつきには医療者にとっても一般社会にとってもインパクトは大きい。

B. 研究方法

本班のガイドラインは、標準的といっても少々見上げて上昇志向する、レベルの高い教導的なものとする事に決まり、その主旨に従って温存療法の要項をまとめることとした。要項をまとめるにあたって

は、2年目の研究によって逐一全体の一部から順次開始する方式は無理であることに気付き、温存療法全体を1. 画像診断 2. 適応 3. 手術法 4. 病理検索 5. 照射法 6. 化学ホルモン療法 7. 整容性とQOL の小班に分け、各班は小班長と分担研究者の勤務する施設の1~7項にわたる分野の若い専門医を含めて形成し、40名弱の大人数となった。作定にあたっては、出来るかがりこれまでの世界的なエビデンスに基づくよう努力した。

この中で画像診断、適応、照射法と整容性とQOLのようにエビデンスに基づく事が多い分野があり、化学ホルモン療法のように総てがエビデンスに基づく小班がある一方、手術法、病理検索法のように、ほとんどが先達の経験に依っていて、エビデンスの乏しい分野もある。結果として当班の「標準的な乳房温存療法の実施要項の研究」はガイドラインという名称になるが、日本の代表的な乳癌治療施設の責任者の連名による提案、レコメンデーションという内容のものになった。

(倫理面への配慮)

当班の成果をガイドラインとして医療者向けと一般向けの2冊にしたということは、医療者の方式の総整理という内容を平易に分かりやすく、弱い立場になりやすい患者・家族に解説するためのものであり、医の倫理に照らしてまとめたものである。

C. 研究結果

本年度は7班の各項目毎の小班の要項を揃えて一連のものとしたが、それでも各小班の要項には基本的な不備が少なからずあり、当然文章の長さ、言いまわし、書式、文献の記載などの不統一が目立った。

主任研究者は、これらを指摘して2回の班会議に臨み、全員の審議によって基本問題を解決し、記載の不統一などは各班で行ったが、それでも全体を通読してみると各班の不揃いは数多くあって、くり返しの修正訂正が行われた。短い文章であっても重要な記載である事が多く、各自静かに自分の言い回しを想定し、文章、文脈、関連事項を確定し、最後にまとめを作定した。

<医療者向け>に比べて<一般向け>の作定作業はよけい苦勞を強いられた。内容はきちんと主張しなければならず、それでいて文章、文脈はやさしく分かり易いものでなくてはならない、患者に対する

説明に慣れているはずの臨床医の文章であっても、専門用語や言い回しが入っていて、全体を通読してみるとどうしても固いものとなった。しかし、これは乳房温存療法という特殊事項についてのガイドラインであって、乳癌治療について真剣に考えている患者や家族でなければ理解する事はむつかしく、全く関心のない素人ではやむおえないものと判断した。一般の方々への文章平易さと分かりやすさに関しては、このように班研究では医師の頭からの伝達という文章になってしまうため、将来このガイドラインが有料出版されるようになる場合には、出版社の専門家の修正を得る予定でいる。

D. 考察

本班の研究の開始時は「標準的な乳房温存療法の実施要項」を作定することであったが研究が進んで作業が著述的なガイドラインの作定にまで至り、3年目の最終年で「医療者向け」と「一般向け」の2冊子を完成することができた。2004年の日本乳癌学会の全国調査によると2003年日本での乳癌手術は温存手術がこれまで行われてきた乳房切除を越え、主座についた事を明らかにした。

2冊子の作定は、この意味で正に絶好の時期に世に出ることができたのであって、主座についたと言っても、施設間での温存療法に対する考え方、実施方法のバラツキが多い現在、2冊子の有益性は大きなものがあると考ええる。

折しも社会では増加を重ねる日本女性の乳癌に対して、あらゆる事項においても敏感になっていることから2冊子のガイドラインは医学界においても、一般社会においてもインパクトをもつものと考えられる。

E. 結論

本研究班の3年にわたる研究成果によって「標準的な乳房温存療法の実施要項の研究」は「医療者向け」と「一般向け」の2冊のガイドラインとしてまとめる事ができた。医療側にとっては、乳癌治療法の主座に近年着いた温存療法ではあるが、施設間の考え方、実施にバラツキがあるのが実情であり、本ガイドラインはこれに対して現状にあって標準的なものとして、多くから採択されるものと思われるし、乳癌のあらゆる事項に敏感になっている社会に

対して大きなインパクトを示すものと判断され、本班研究の成果としてこれを医学界と一般社会に問うものである。

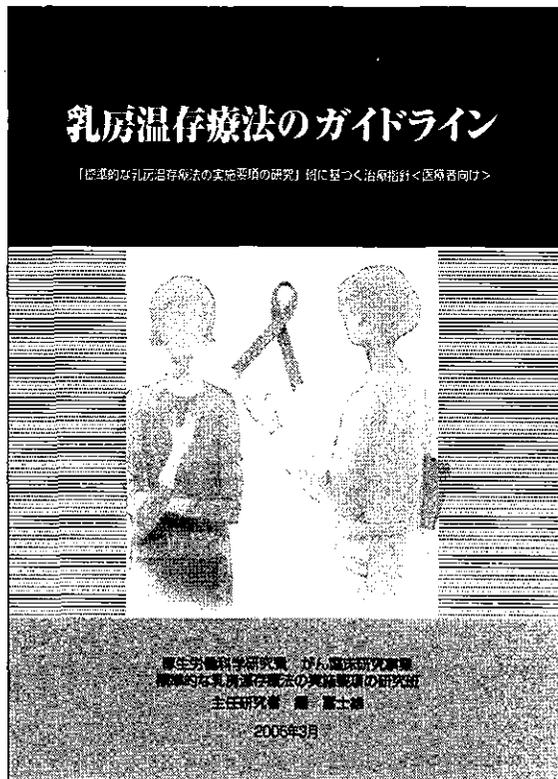
F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 霞 富士雄、高橋かおる、西村誠一郎、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) 蒔田益次郎、霞 富士雄：異常乳頭分泌を伴う乳癌に対する乳房温存手術の工夫、手術 56(10)1498-1502, 2002
- 3) K. Takahashi, M. Makita, F. Kasumi, et al: Section 5. Breast Breast conserving treatment without radiotherapy. Biomed Pharmacother 56: 201-204, 2002
- 4) 霞 富士雄：乳癌治療の現況、産婦人科治療 87(6)686-696, 2003
- 5) 蒔田益次郎、霞 富士雄、他：異常乳頭分泌を呈する乳癌症例に対する手術、手術 57(1)35-40, 2003
- 6) 蒔田益次郎、五味 直哉、霞 富士雄、他：異常乳頭分泌を呈する乳癌に対する乳房温存手術、乳癌の臨床 19(2)142-149, 2004
- 7) 霞 富士雄：乳癌の診断と治療 最近の動向 乳房温存療法の現状と今後の展望、外科治療 90(6)991-999, 2004
- 8) 霞 富士雄：乳癌手術、手術 58(10)1667-1674, 2004



ガイドライン「医療者向け」



ガイドライン「一般向け」

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 分担研究報告書

分担研究者 国立がんセンター中央病院外科医長 福富隆志

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

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、乳管内の構造（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。良性（平滑な内部無エコーの乳管）。悪性（1.主腫瘍の周囲に内部低エコーで壁の不整な乳管像を認めた場合。2.乳管内部に石灰化を認めるもの3.乳管が連なって境界不明瞭な低エコー領域を認めるもの）。

- 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。

- 5) Real time性、可動性に優れている点を考慮すると、手術中に使用することも可能であり、特に術前化学療法で存在が不明瞭になった腫瘍についてもその場で確認できる利便性がある。

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。

- 1) ヘリカルCTや、マルチスライスCTは高速度撮影技術により短時間に詳細にscanすることができ、高い空間分解能をもつ。
- 2) リンパ節の描出能においても、USとならんで、MRI,CTがすぐれる。
- 3) 非触知無腫瘍性病変の局在診においてもMRI,CTは優れた効果を発揮する。
- 4) CTやMRIにおいて術前化学療法前にsolid(localized) typeであった腫瘍はdiffuse(mosaic, dendritic) typeを示した腫瘍よりも化学療法により求心的に縮小し、乳房温存手術に適していることが判明した。こうした腫瘍の形状および腫瘍径との相関はinflammatory breast cancer, invasive lobular carcinomaのような特殊型をのぞき、CT,MRIがMMG,USに比較して優れていた。しかし、化学療法後の微細石灰化はたとえMRI,CT上腫瘍径が縮小していても病理組織学的にはviableな傾向が認められた。

3. Sato M, Fukutomi T. Accuracy in estimating tumor extension according to mammographic subtypes in patients with ductal carcinoma in situ. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:157-161.
4. Akashi-Tanaka S, Fukutomi T. 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. Changes in 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 ; 10 : 453-457.

D. 考察 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

特になし。

G. 研究発表（論文発表）

1. Akashi-Tanaka S, Fukutomi T. The use of contrast-enhanced computed tomography to identify patients likely to be treated safely with breast conserving surgery. *Ann Surg* 2004;239:238-43
2. Akashi-Tanaka S, Fukutomi T. The Role of computed tomography in the selection of breast cancer treatment. *Breast Cancer* 2003;10:198-203.

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 分担研究報告書

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

昨年度、当院での温存症例連続56症例の検討にて、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結論された。そこで、本年度は過去の症例における断端検索方法（全割法、抽出法、ポリゴン法）別に、断端陽性の頻度、その後の再発の有無を検討した。

（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

1989年11月から2003年9月までに乳房温存術を施行した851例で、断端検索方法は、標準的全割法が61例、抽出法（非標準法）が603例、ポリゴン法が187例に施行された。断端陽性率は全割法：14.8%、抽出法：15.4%、ポリゴン法：20.9%であった。断端検索法、断端診断別に見た局所再発率は、

全割法（平均観察期間：8.7年）の断端陽性：37.5%、断端陰性：5.8%、全体：10%、抽出法（平均観察期間：3.8年）の断端陽性：7.1%、断端陰性：6.3%、全体：7.1%、ポリゴン法（平均観察期間：0.8年）の断端陽性：0%、断端陰性：2.1%、全体：0.6%であった。局所再発には、断端の評価法の違いよりも術後放射線照射の有無が大きく影響していた。

D. 考察

現時点での温存術後の断端検索法は連続切片による全割法が標準的であるが、今回の研究を通じて放射線照射を前提にして考えた際には、ポリゴン法による断端検索も標準方法の一つとなる可能性が示された。

E. 結論

今後はさらに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

学会発表

安藤由明他；乳房温存療法 800 例の検討

第 12 回日本乳癌学会総会 2004

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 分担研究報告書

術前化学療法による乳房温存療法に関する研究

分担研究者 菰池 佳史 大阪府立成人病センター乳腺・内分泌外科 医長

研究要旨

術前化学療法後の乳房温存療法の適応選択について考察した。既存の画像診断では、病理学的な残存病巣範囲を正確に同定することが困難な場合がある。求心的縮小パターンを示す場合は画像診断と病理診断の間により相関がみられ、温存療法に適していると考えられる。また早期にPRが得られた症例も局所コントロールが良好で温存療法の良い適応と考えられた。

A. 研究目的

術前化学療法の導入により乳房温存手術の適応拡大が可能になった。しかしながら、乳房内再発の観点からは、術前化学療法によって腫瘍縮小が得られた場合でも、正確な画像評価に基づき温存手術の適応の絞り込みが必要と考えられる。本研究は術前化学療法（CE療法）後の画像評価に関する問題点と、温存療法の適応症例を同定することを目的とした。

B. 研究方法

1995年5月から2002年12月までに当科にて施行された術前化学療法（CE）症例115例について、乳房温存療法の成績、画像評価、乳房内再発に関する因子について検討した。

（倫理面への配慮）

術前化学療法への参加の有無は文書による十分な説明の下に同意を得た。同意はいつでも撤回できること、術前化学療法で効果が現れないときは速やかに手術を行うことなどを文書により十分説明がされている。研究成果の公表の際には個人が特定されないよう配慮されている。

C. 研究結果

術前化学療法（CE）療法の成績は、観察中央値42ヶ月で奏効率62%、乳房温存手術施行率67%、5年乳房内再発率は1.2%であった。化学療法後の触

診、マンモグラフィー、エコーおよびMRI上の腫瘍径と摘出標本の病理学的腫瘍径との間には不一致がみられた。しかし形態的に求心的縮小を示した症例では、触診や画像径と摘出標本の病理学的腫瘍径との間に良好な相関がみられた。求心的縮小をきたした症例ではモザイク型縮小をきたした症例よりも有意に乳房内再発率が低かった（ $p=0.01$ ）。また2サイクル以内にPRとなった症例でもそうでない症例に比べて乳房内再発が低かった（ $p=0.02$ ）。年齢、化学療法前後の腫瘍径、奏効率、切除断端、リンパ節転移などは乳房内再には関与しなかった。

D. 考察

術前化学療法後の残存病巣の範囲を画像上正確に同定することは困難であり、このことが乳房内再発が一般の温存療法より高率である理由として考えられる。しかし求心的縮小を示したものでは、画像評価と実際の腫瘍の進展範囲とはよく相関し、乳房内再発率も低かったものと考えられた。

E. 結論

術前化学療法は乳房温存手術率の向上に有用であった。特に求心性縮小を示したものの、早期にPRが得られたものは良い適応と考えられた。画像評価にはより多くの症例の集積による検討が必要である。

F.健康危険情報

該当なし

- 16) 稲治英生、菰池佳史、他: 乳房温存療法後の乳房内再発とその治療 乳癌の臨床 19:533-538, 2004
 17) 稲治英生、菰池佳史、他: 術前化学療法の評価と今後の展望 内分泌外科 21:254-259, 2004

G.研究発表

1.論文発表

- 1) Y. Komoike, et al: Long-Term Result 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
 2) K. Motomura, Y. Komoike, et al: Multiple Sectioning and Immunohistochemical Staining of Sentinel nodes in Patients with Breast Cancer Br J Cancer 89:1032-1034, 2002
 3) Y. Komoike, et al: Repeat lumpectomy for Patients with Ipsilateral Breast Tumor Recurrence after Breast-Conserving Surgery. Preliminary Results Oncology 64:1-6, 2003
 4) H. Inaji, Y. Komoike, et al: Post-operative Follow-up of Breast Cancer Patients JAMA 287:440-443, 2002
 5) K. Motomura, Y. Komoike, 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
 6) 小山博記、菰池佳史、他: 増加著しい日本の乳癌 臨床と研究 79:351-354, 2002
 7) 稲治英生、菰池佳史、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
 8) 稲治英生、菰池佳史、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
 9) 稲治英生、菰池佳史、他: センチネルリンパ節生検 外科治療 87:11-15
 10) 菰池佳史、他: 乳房温存療法後の乳房内再発の意義 外科治療 87:663-664
 11) 稲治英生、菰池佳史、他: 乳癌手術の現況とその根拠 5. 乳房円状部分切除 日本外科学会誌 103:806-810, 2002
 12) 青儀健二郎、菰池佳史、他: 多施設共通乳がん診療用標準パスの作成—乳がん周術期管理の標準化の試み—老年医学 41:1485-1490, 2003
 13) 稲治英生、菰池佳史、他: 乳癌に対する乳房温存手術 外科治療 90:318-324, 2004
 14) 稲治英生、菰池佳史、他: 腋窩リンパ節転移陽性例の至適覚醒範囲 臨床外科 59:1141-1144, 2004
 15) 菰池佳史、他: 組織内照射を用いた乳房温存療法 新医療 31:110-113, 2004

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 分担研究報告書

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 総括副院長

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根治性、機能性、整容性ともに満足できる適正な広がり診断による適応、手術法とその後の病理検索、補助療法を含めた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、QOL の観点からも満足できる患者中心の乳癌治療の一端を担い、引いては乳癌の生存率向上に寄与する。

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が特定できないように細心の注意を払う。また個人調査にあたっては、十分な説明を行い、同意を得る。

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。乳癌学会班研究が「乳房温存療法の切除範囲評

価と整容性評価の研究」での整容性の評価項目を提唱しているため、今後この評価法を用いての研究が必要である。

D. 考察

乳房温存手術は現在日本では約 50 % に施行されており、すでに標準術式となっており、今後乳癌検診にマンモグラフィーが導入されれば、早期の乳癌が発見されるため、その比率はますます増加することが予想される。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、ますます増加傾向が期待される。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となり、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、補助療法など問題点も多いが、今回医療者向けと一般向けの乳房温存療法のガイドラインを作成した。これを普及させることが重要であるが、いまだ温存手術後の適正なフォローアップ法はまだ確立したものはなく、QOL の評価も長期のデータはない。また温存療法を受けた患者にとって、乳房内再発の不安は常に付きまといっている。今後は精神的 QOL を含めた長期の評価が必要であり、乳癌学会班研究の提唱した評価法の検証も必要である。

E. 結論

根治性、機能性、整容性を兼ね備えた一般病院で

も可能な標準的な乳房温存療法のガイドラインを医療者向けと一般向けに作成したが、これを普及させることにより、QOLの向上と死亡率の低減に寄与するものとする。今後は精神的QOLの観点からも、精神的・心理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、整容性を含めた長期経過でのQOLの評価も今後必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表

別冊・医学のあゆみ 489-491p 2004 乳腺疾患-
state of arts 第4章社会医学 乳癌治療におけ
るインフォームドコンセント

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

分担研究報告書

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 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 病院長

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、乳管内進展と明らかに関連していると考えられるマンモグラフィ所見は腫瘤像周囲の石灰化像の有無であることが確認され、さらにマンモグラフィの背景を乳腺のほとんどみとめられない場合とそれ以外に分けると、乳管内進展の有無の予測にある程度有用であることが示唆された。

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、実際にどの程度の相関があるか、さらに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。

(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。

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199例201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)を組織所見を伏せてレビューし、その背景の乳腺のパターンをWolf eの分類に従って分類した。さらに、腫瘤像を確認できるか、石灰を腫瘤内および腫瘤外にみとめるか、腫瘤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20mm以下か21mm以上かに分類して検討した。

C. 研究結果

まず、腫瘤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方向で明らかな腫瘤像を認める症例でみると、腫瘤像の周囲に石灰化像があると判定された症例は24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22乳房あった(91.7%)。腫瘤像周囲に石灰をみとめた24乳房でのマンモグラフィ上の石灰の範囲(x)と組織学的乳管内進展の長さ(y)の関係は $y=12.837+0.554x$ で示され、その相関係数は0.719であった($p=0.0002$)。一方、腫瘤像周囲に石灰化像をみとめなかった132乳房のうち組織学的に乳管内進展があったのは91乳房(68.9%)であった($p=0.024$)。明らかな腫瘤像を認めた場合で、21mm以上の乳管内進展の有無で検討した。腫瘤外に石灰のあった23乳房中、21mm以上の乳管内進展をみとめたのは11乳房(47.8%)、石灰のなかった120乳房中で21mm以上の乳管内進展があったのは22乳房(18.3%)とやはり有意差をみとめた($p=0.005$)。

マンモグラフィで少なくとも1方向で腫瘤像をみとめ、かつ腫瘤周囲に石灰化像をみとめない132

乳房に限ってN1グループとその他のグループに分けて解析を行った。その結果はN1グループ15乳房中、乳管内進展ありが6乳房(40.0%)、その他のグループ117乳房中で乳管内進展ありが85乳房(72.6%)と有意差をみとめた($p=0.016$) (図4)。乳管内進展が21mm以上あるかなしかで比較すると、N1グループ15乳房中で21mm以上の乳管内進展をみとめたのが1乳房(6.7%)であった対し、その他のグループ105乳房中で21mm以上の乳管内進展をみとめたのは21乳房(20.0%)と、これでは有意差はなくなった($p=0.30$)。

その他の所見と乳管内進展との関連はみとめられなかった。

D. 考察

マンモグラフィの乳房温存療法の適応の判断に最も有用な所見は腫瘤像周囲の石灰化像の有無であると思われるが、腫瘤像周囲に石灰化像を認めない場合でも決して安全とはいえない。また、腫瘤像をみとめた場合で背景のパターンがN1のときはかなり安全に乳房温存が行なえることも示された。

E. 結論

今回の検討では、乳管内進展と明らかに関連していると考えられるマンモグラフィ所見は腫瘤像周囲の石灰化像の有無であることが確認され、さらにマンモグラフィの背景を乳腺をほとんどみとめない場合とそれ以外に分けると、乳管内進展の有無の予測にある程度有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 「浸潤性乳癌のマンモグラフィ所見と組織学的乳管内進展との関連の検討」を雑誌「乳癌の臨床」に投稿中

2. 学会発表

H. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 分担研究報告書

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単独の予後に及ぼす影響

A. 研究目的

センチネルリンパ節生検単独（非郭清）が郭清郡に比べQOLの向上、術後合併症の減少などの利点はあるが、腋窩再発や遠隔再発への影響はまだ明らかになっていない。今回非郭清群の無病再発率への影響を検討した。

B. 研究方法

1999年1月から2004年6月までに1022例に対し、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廓清を省略した。これらについて年齢、腫瘤径、ホルモンレセプター、核グレード、リンパ管侵襲、病理学的SLN転移、腋窩術式、放射線治療、全身治療の各因子について多変量解析を行なった。

C. 研究成果

平均2.3個のSLNが同定された。SLNB単独治療は785例、腋窩郭清は237例に施行された。術後の平均観察期間は37ヶ月で、再発は39例に認められた。

初発部位の内訳は腋窩リンパ節6例、鎖骨上下リンパ節5例、遠隔臓器18例、局所10例であった。無病生存率へは腫瘤径、ER、核グレード、リンパ管侵襲、放射線治療が有意に関与していた。SLNB単独治療への無病生存率への有意な影響はなかった。

D. 考察

腋窩リンパ節の廓清に関しては従来、予後因子として腋窩廓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、腋窩廓清を省略し、術後のQOLの向上に努める必要があるだけでなく、無病生存率にも影響がなかった。

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廓清省略をすることが予後を悪化させることはなかった。センチネルリンパ節生検単独治療の妥当性が示唆された。

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: Sentinel Lymph Node Biopsy without Axillary Dissection after An intraoperative Negative Histological Investigation in 358 Invasive Breast Cancer Cases. Breast Cancer Vol.9 No.4 October 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 末益公人:
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 18 (3) 2003
- 4) 武井寛幸、末益公人：乳がんにおけるセンチネルリンパ節生検(腋窩非郭清)の予後に及ぼす影響. 血液・腫瘍科 48(5):554 ~ 560 2004
- 5) 武井寛幸、末益公人：乳癌におけるセンチネルリンパ節生検 (3) 生検手技. 病理と臨床 22 (5) 2004

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

分担研究報告書

「化学ホルモン療法」に関する研究

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

乳癌に対する治療を化学療法とホルモン療法に分け、術前と術後、各々の状況における推奨治療をエビデンスに基づき要約した。

A. 研究目的

乳癌に対する治療、ことに化学療法やホルモン療法は臨床試験が数多く行われており、エビデンスが急速に蓄積されている。このようなエビデンスを収集し、エビデンスレベルの高い文献を基に専門家集団が議論することにより現在における標準と考えられる治療法を、日常臨床における各診療状況別にコンセンサスを得ることを目的とした。このことによりわが国における乳房温存術に関する乳癌診療が標準化されることが最終目標である。

B. 研究方法

まづ専門家6名からなる研究小班を組織した。つぎに乳房温存術後化学療法、ホルモン療法、術前化学療法、ホルモン療法といった状況別に分担を決め、文献を集め推奨を作成した。素案を会議で検討し、原案を作成した。原案からエッセンスのみを抽出し、その他は脚注で説明するようにした。全体会議にて内容を確認して最終案とした。

内容は、医療者向けと一般向けとを作成した。倫理面への配慮は、本研究は患者さんを直接の対象としないこと、文献検索およびその解析が主体となる研究であるという性格上、特に問題となることはなかった。

C. 研究結果

各種文献より、以下のような推奨を導き出した。

詳細はガイドラインを参照されたい。；

現在乳癌に対する治療は集学的治療が標準として行われている。集学的治療は、局所療法としての手術、放射線と、全身療法としての化学療法、ホルモン療法とからなる。一般的に乳房温存手術は早期乳癌に対して行われるが、病理結果により再発リスクが低いグループに属さなければ、すべての症例に対して全身療法が考慮される。その意味では、手術の大きさに関係なく全身治療の適応は考えられている。すでに術後化学療法あるいは術後ホルモン療法に関しては予後の向上に関し十分なエビデンスが得られている。しかしこのような効果を得るためには、標準的な薬剤を標準的な量、期間使用する必要がある。集学的治療においてはその組み合わせ順序の問題もあるが、徐々にエビデンスが揃いつつある。

乳房温存術と全身治療との関係では、術前治療が最近注目を集めている。今までのエビデンスでは、術前化学療法を行っても、術後に同様の化学療法を行っても予後に差がないことが明らかとなっている。予後に差がないのであれば、術前に化学療法を行ったほうが乳房温存手術の可能性が増加するために使用頻度が高くなってきたいきさつがある。ただ、ホルモン療法ではまだ研究段階であるし、化学療法でも十分なエビデンスが蓄積されているとは言えない。したがって、臨床医はこれらの状況をよく把握して治療に当たる必要がある。

D. 考察

今回作成したガイドラインはエビデンスに基づいてはいるが、スペースなどの関係でコンセンサスペースなものとなっている。したがって、体裁としてはどちらかというとマニュアル的なものとなっている。化学ホルモン療法に関するエビデンスは非常に多くあるが、本ガイドラインは非常に簡潔にまとめてある。一方、実際の診療における状況は複雑であり、本ガイドラインを基に、足りないところはさらにエビデンスを探す必要がある。さらに、この領域における研究は急速に進歩しており、ガイドラインも約2-3年後には改定する必要がでてくものと考えられる。

E. 結論

乳房温存療法後の化学ホルモン療法は、手術の大きさに関係なく決められるべきである。術後補助療法の子後改善効果は明らかであり、リスクに応じて標準的な薬剤を標準的な量行うべきである。一方、術前化学療法も標準的な治療法と位置づけられるが、術前ホルモン療法は依然研究的な治療と位置づけられる。本ガイドラインにはエッセンスがまとめであり、日常診療での活用が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし