

図2 CTシミュレーションによる線量計算
線量計算はCTシミュレーターを用いて行う

プラスチックアプリーケーター
ではたわみが生じている



a) プラスチックアプリーケーター



b) 金属アプリーケーター

図3 プラスチック製アプリーケーターと金属製アプリーケーター
による線量分布
いずれも線量を均質にするのに有用であるが、プラスチック製
のものでは、一部にアプリーケーターのたわみが生じており、金
属製の方が均一な分布が得られた

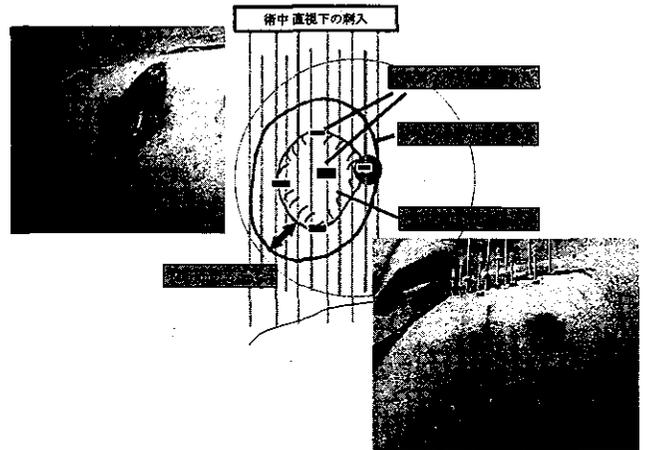


図1 乳腺部分切除後残存乳腺へのアプリーケーター（組織内照射チューブ）挿入

海外での報告のほとんどは乳腺部分切除後に二期的に挿入しており、乳腺組織は直視下に確認されない closed implant である。当院での方法は、乳がんの手術時に一次的にアプリーケーターを挿入する open implant が特徴であり、直視下に残存乳腺の断端を確認でき、より均一な線量分布を得られるよう、至適位置への挿入が可能である

日目から、外部装置を用いてイリジウム線源をこのチューブ内に挿入、脱出し照射を行う。1回6 Gyの照射を朝夕行い、3日間計6回で36 Gyの照射となる。

現在の乳房温存手術後の照射は1回2 Gyを25回（5週間）計50 Gyが標準であるが、本法による36 Gyは生物学的にはほぼ同等の照射量とされる。アプリーケーターは当初プラスチック製のものを使用していたが、線量を均質に保つためには金属製のものの方が優れているため（図3）、現在は金属製のものを使用している。疼痛の訴えはプラスチック製のものと差がないようである。

これまで13例に組織内照射を行った。組織内照射を希望した理由であるが、仕事のた

術後照射の問題点と組織内照射の利点

め、退院後に照射のための長期通院が困難である（10名）、育児のため（1名）、遠方のため通院困難（2名）であった。03年12月まで、観察中央値58カ月で、乳房内再発は1例であり、92・3%（12/13）の局所制御を達成できた。遠隔再発は、この乳房内再発を来した症例で、乳房内再発の後に認められた。当院での乳房温存手術の術後平均在院日数は約1週間であるが、組織内照射併用の場合は平均11日であった。合併症は、胸部単純レントゲンでのみ認められた症状のない放射線性肺炎が1例、創部の感染が1例であった。美容評価については、excellent(3)、good(3)、fair(3)、poor(4)であった。

乳房温存療法後の照射の乳房内再発抑制効果は明らかである。しかし、治療をする側からも、受ける側からも、その問題点がないわけではない。治療する側からの問題点は、局所療法と全身療法とのバランスが問題となる。すなわち、術後照射の後に補助療法を行った場合、術後補助療法が少なくとも5週間遅れることとなり、生存率の低下につながる可能性がある。

逆に補助療法を先行させた場合、術後照射が約5カ月遅くなり、乳房内再発率の上昇につながる可能性がある。化学療法（アンストラサイクリン含有レジメン）と放射線療法の順序を比較した試験の結果から、局所制御は放射線先行群がよく、遠隔再発と生存率について

ては化学療法先行群が勝った。その他の報告をまとめた総説からも、術後化学療法と術後放射線療法のいずれも必要とする場合は基本的に化学療法を先行させた方がよく、その場合放射線治療は20〜24週以内に開始するのが望ましいとされている。現在の標準であるFEC (EC) あるいはFAC (AC) 6サイクルを行った場合、術後照射開始はこの範囲で収まることになるが、最近の知見から、アンストラサイクリン含有レジメンとタキサン系薬剤の逐次投与が標準となるようになれば、術後照射の開始がさらに遅れることとなる。このような場合に、術後照射が乳房内再発のリスク軽減に期待通りの効果を発揮できるかは明らかではない。

また治療を受ける側から考えると、術後照射のために5週間の通院が必要であることは大きな負担となっている。現在のわが国の状況を考えると、乳がんの好発年齢である40歳前半は、仕事を持っている場合も多いし、仕事をしていない場合でも家庭内での重要な役割を担っており、家族の協力も必ずしも十分保証されない状況であることを考慮すると、5週間毎日の通院は患者及びその家族にとってかなりの負担となる。

組織内照射によって、入院期間はやや延長するものの、許容範囲であり、むしろその後の通院から開放されるメリットは大きい。また治療日数が25日から3日と大きく短縮されるため、放射線治療に要する治療費の削減に通じることも利点となる。

医療費の削減については米国ではより深刻

な問題であり、米国で放射線治療を短縮あるいは省略するような治療が注目される背景には、医療費の問題も関与している。

乳房温存療法後の組織内照射はこれまで海外でもいくつかの研究報告があり、初期の成績は決して良好なものではなかった。この理由として考えられるのは、まず乳腺組織の切除量が不十分であり、断端状況の検査も十分なされていないことがあげられる。これは英国のグループのものであるが、わが国では一般に病理学的検査が綿密であり、術中断端陽性の場合には追加切除等で再発リスクを減じるための対応がなされている。

またこれまで海外の報告は多くはclosed implant (乳がんの摘出手術自体は事前に行われており、創が開鎖されている状態で、アプリケータのみ挿入を行う方法) であるが、この場合、残存乳腺に対して均一にアプリケータを挿入できていない可能性がある (Geographic Miss)。海外ではその対策として、術後にマリーキングクリップを挿入し、適切な場所にアプリケータを留置できるようにしている。われわれの方法では、術中に放射線治療医が直接乳腺断面を観察し、アプリケータを挿入することで、より均一な照射が可能な留置方法であると考えている。

組織内照射の問題点

考えられる問題点・副作用として、①照射針挿入中の疼痛②感染の可能性③放射線による合併症の増強④入院期間の延長⑤美容に對

する影響⑥術後の病理検査所見を確認せず照射を行うなどが考えられる。

疼痛に関しては、術後よりNSAIDの投与によって今までのところ問題にはなっていないようである。感染は1例に認め、完治に時間を要した。また症例数が少なく、実際の感染率がどのくらいであるのか評価はできない。現在のところ、術後の抗生剤の投与 (今乳がん術後の予防的抗生剤は行っていないが、組織内照射症例については投与している) や、刺入孔の感染対策、抜去時の清潔操作に留意して行っている。放射線による正常臓器の障害は、皮膚障害が最も考えられる。

アプリケータは乳腺組織内または皮下脂肪組織で被覆するなどの工夫で皮下に留置されないよう注意する。放射線性肺炎は、これまでの症例では問題になっていない。組織内照射自体は外照射よりもむしろ、ターゲットに対してより効果的に照射しかつリスク臓器への照射を最小限に抑え得る方法と考えている。

入院期間の延長は1週間弱であるが、それ以上に退院後の治療期間の短縮が大きいと思われる。美容に対する評価はまだ定まっていない。刺入孔自体は余り自立しないよう、患者からの訴えも今のところ認めていない。

乳房の萎縮や皮膚のひきつれがどの程度になるのかは、現在の症例数と観察期間では評価困難で、今後の課題の1つであろう。また病理所見については、断端強陽性で乳房切除が必要となった場合に不必要な照射を行ったこととなる。これは術中 open implant の問題

であろう。

乳がん術後の放射線治療の今後

乳がん術後の放射線治療の話題の1つとして、線量集中性を高めた照射方法、特に組織内照射を用いた乳房温存療法を紹介した。現在乳房温存療法が標準的な治療であるのは、放射線治療の効果による部分が大い。しかし、全身治療とのバランス、術後通院期間の負担、医療費などの問題点があり、今後は同等の効果をより短期間の治療で置き換えていく方法が模索されると考えられる。米国では腫瘍床に限局した短期濃縮照射 (Accelerated Partial Breast Irradiation: APBI) が急速に注目を浴びているし、イタリアでは Veronesiらのグループが球形の特殊なアブリケーター (IntraBeam) を用いた術中1回照射の研究が行われている。組織内照射は手技的に歴史が古く確立され

た方法であるが、乳房温存術後に行う照射方法として可能性のある治療法であると思われる。さらに近年問題となっている乳房内再発に対する治療にも、組織内照射を併用することとで再温存治療の可能性を残すなどの期待もある。いずれも研究段階であり、今後の検討が必要ではあるが、医療者側からも、患者側からもあるいは行政側からも (医療費の削減) 利点のある方法である。

参考文献

- 1 Fisher B: Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1233-1241, 2002
- 2 Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 345: 1378-1387, 2001
- 3 Aret A, Thornton D, Youssif E, et al: Disometric improvements following 3D planning of tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1569-1574, 2000
- 4 Li JG, Williams SS, Goffinet DR, et al: Breast-conserving radiation therapy using combined electron and intensity-modulated radiotherapy technique. *Radiother Oncol* 56: 65-71, 2000
- 5 Recht A, Come SE, Henderson IC, et al: The sequencing of chemotherapy and chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 334: 1356-61, 1996
- 6 Baglan KL, Martinez AA, Frazer RC, et al: The use of high-dose-rate brachytherapy alone after lumpectomy in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 50 (4): 1003-11, 2001
- 7 Ott OJ, Potter R, Hammer J, et al: Accelerated Partial Breast Irradiation with Iridium-192 Multicatheter PDR/HDR Brachytherapy/Preliminary Results of the German-Austrian Multicenter Trial. *Strahlenther Onkol*. Oct. 180 (10): 642-649, 2004

※ ※

蒺池佳史 (じもいけ・よしゆみ) ●62年兵庫県生まれ。90年阪大医卒。同大第2外科 (同大大学院病態制御外科)、市立吹田市市民病院外科にて研修。94年阪大第2外科研究生。97年から98年まで阪大大学院病態制御外科シニア非常勤。98年4月より大阪府立成人病センター乳腺・内分

泌外科勤務、現在に至る。

A4変型 360頁 定価1万6500円 (税込)

2004年最新版

医療機器システム白書

国内医療機関における先端医療機器、先進医療システムの設置・稼働状況を収録した本邦唯一のデータブック。高度医療の普及状況が把握できる詳細データが満載。

画像診断機器設置病院一覧: PET・サイクロトロン、FPD搭載デジタルX線、マルチCT、アンギオCT、最新型CT、MRI、SPECT、DR、血管造影システム
治療機器: ガンマナイフ、粒子線治療、IMRT、定位脳放射線治療システム、リニアック、放射線治療計画システム、小線源治療装置
医用画像関連システム: 電子カルテ (病院編)、商用画像診断ネット、3D画像、RIS、動画像ネット、生理機能検査、PACS
資料 設置台数推移表: CT、MR、核医学関連、リニアック、PACS
論集: 「医療改革と画像診断」

●お申込・お問い合わせ

㈱エムイー新薬協会

TEL.03-3545-6177 FAX.03-3545-5258

URL: <http://www.newmed.co.jp>

E-mail: bo@newmed.co.jp

乳癌治療における インフォームドコンセント

Informed consent in breast cancer treatment

Key Sentence

- ① 医師には説明義務はあるが説得義務はなく、患者の自己決定権に委ねる。
- ② 理解しやすい平易な言葉で説明文書などを用い、信頼関係を構築するよう努める。
- ③ 乳癌の告知には精神的支援が必要であり、種々の治療の選択肢を提示する。
- ④ 術前はいろいろなシナリオを想定、説明し術式を決定する。
- ⑤ 補助療法的重要性をエビデンスに基づいて重篤な副作用も含めて説明する。
- ⑥ 再発は前向きに取り組むように治療の目的を説明し、安心感をもたせる。
- ⑦ IC は、情報公開、セカンドオピニオンとともに重要であり、その教育が必要である。

種々の疾患における医療の基本となるインフォームドコンセント (IC) は全ての診療行為について医師が十分な説明を行い、患者がその説明内容を理解し同意することによって成立する。また、患者が同意した医療を実施したときの医療上の責任は実施医師にあり、患者は同意拒否の自由があり、医師の提示した選択肢に同意しなくてもよく、さらに患者自ら診療拒否した場合に起こりうる医学的結末についても説明を受けられることや同意撤回した場合でも医師は患者との人間関係を悪化させてはならないなどいろいろと IC の前提として指摘されている。このように現在 IC の取得においては様々な条件が付き、最終的には医師には説明義務はあるが、説得義務はなく、患者自らが決定権を有す、いわゆる自己決定権を尊重することに他ならない。乳癌の治療においては正にこの自己決定権を有す患者に対しエビデンスに基づいた治療法を提示し、理解しやすい説明と患者の希望を聞きながら患者の性格を含めた背景を考慮し、患者中心の医療を行うためにどのように IC を取得していかなければならないかを私見を含めて述べる。

乳癌診断時

乳癌診断までの種々な検査法についての説明と特に

光山昌珠／北九州市立医療センター 外科
Shoshu MITSUYAMA

合併症が起こりうる検査、例えば針生検などについての説明と同意は必要である。乳癌と診断された場合の外来での対応について述べる。

1. 乳癌の告知

基本的には病名は告知するが、精神的ダメージが大きいと考えられる場合と告知を望まない患者に対しては患者の望む範囲での情報開示を考える。告知する場合、患者は癌と聞いただけで、頭が真っ白になり、後の話はほとんど記憶されていないことが多いため、家族同席 (家族がいない場合には親しい友人など患者の希望する人) での告知が求められる。告知における医師の話し方 (対話術) も重要であるが、告知後の患者の身体的・精神的負担に対する支援体制が必要である。

2. 治療方針の提示、選択

治療方針の提示を行うが勿論患者には全ての治療を拒否する権利はある。一般的には手術療法を提示する。

Side memo

① 乳癌診療ガイドライン

正式には高橋班による“科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン作成に関する研究”であるが、臨床医が乳癌診療で遭遇する疑問点に対して厚生労働科学研究費補助金により科学的根拠に基づいた適切な医療を提供するための支援として利用されることを目的に作成された。疫学、検診・診断、外科療法、薬物療法、放射線療法など広範囲にわたり各分野の専門家による作成委員会を設置し、各疑問点に対して一定の基準で合意した文献を吟味したうえで、科学的根拠を明示した回答を作成するとともに、作成委員の合意による推奨の強さ (A～D) を決定し、現時点での乳癌診療の国際的合意を示した。今後、日本乳癌学会で評価、改訂を行う。

② 補完代替医療

通常の医学校では講義されていない医学分野で、通常の病院では実施していない医学・医療とされており、日本補完代替医療学会も開催されている。その範囲は広く、世界の伝統医学・民間療法は勿論、保険適応外の高度先進治療をも含むとされている。具体的には、ハーブ療法、ビタミン・微量元素などのサプリメント、薬効食品・健康補助食品 (抗酸化食品群、免疫賦活食品、各種予防・補助食品など)、アロマテラピー、中国医学 (中薬療法、鍼灸)、インド医学、食事療法、免疫療法、精神・心理療法、温熱療法、指圧、気功、酸素療法など全てが代替医療に包含されている。

進行例や温存手術の適応に入らないような腫瘤に対しては neoadjuvant 治療の説明を行わなければならない。

また必ず手術以外の治療、すなわち薬物療法や放射線治療の説明も行わなければならないが、エビデンスが少なく、標準的には前述した neoadjuvant 治療以外には薦められないことも説明する。neoadjuvant 治療の薬物療法など、臨床試験の候補者であれば、説明文書に基づいて行う。また、腋窩郭清が省略できると判断される非浸潤癌などでは外来手術が勧められるが、その利点、欠点を説明し、決定するが、家族のサポートが必要である。治療を受ける施設の選択権も患者にあり、また、治療法の選択にあたってはセカンドオピニオンの機会を与えなければならない。患者との信頼関係を構築し、次のステップに進むためにも、わかりやすい言葉を用いた外来での説明は重要である。医師は正しい情報を提供し、患者の希望をよく聞きながらセカンドオピニオンを視野に入れた治療方針を決定する柔軟、真摯な姿勢が必要である。

III 術前の説明

家族同伴のもと（看護師の同席が望ましい）、部屋も静かなプライバシーが守られ、シャーカステンや白板などの設備が整った面談室が望ましい。説明後考える余裕をもたせる必要があるため、手術前日は避け、少なくとも2～3日前がよい。この段階でも手術拒否もありうるので、再度確認する。いままでの検査所見より望ましい術式を伝えるが、あくまでも説明に留める。温存あるいは乳房切除術のメリット、デメリットについて詳細に説明する。温存を選択された場合にも術中の迅速標本で乳房切除に変更する可能性があることも説明する。また、乳房切除では乳房再建を望むかどうかの意思の確認が必要であるが、実際の再建患者の外観写真などで説明すればわかりやすい。当然手術に伴う合併症や後遺症、特に上腕浮腫はリンパ節郭清を行う場合はあらかじめ説明しておかななければならないが、最近ではセンチネルリンパ節生検も同意が必要である。その正診率は、勿論、リンパ節陰性での対処法、例えばバックアップ郭清を行うかどうかにも十分に説明し、同意を得ていなければトラブルの原因となる。温存術では術後の放射線治療が原則必要であることも温存を選択された患者には説明し同意を得ておくが、照射に伴う合併症もわかる範囲で説明し、詳細は放射線治療医に委ねる。小冊子などを用いて手術の話をするれば理解しやすい。必ず説明文書で同意書もとるが、それ以外にも患者に説明した項目はカルテに記載しておく。勿論患者にも渡せるように複写にしておけば申し分ない。患者は予後についてこの時点で質問してくることが多いが、手術前は不安になる話題は避け、

あくまで術後のリンパ節転移状況などの最終的な病理結果で後日説明することで了解していただく。

III 手術直後（手術室面談室、集中治療室）

手術直後切除標本を見せながら家族のみへの説明になるが、術式が最終的にどのようになったか、その過程を説明する。リンパ節郭清が試行された症例で、明らかな転移がみられた場合には最終的には永久標本での病理結果であることを含めて簡単に予後の説明はしておくが術後の補助療法の重要性を強調しておく。集中治療室で患者の覚醒が十分確認されたときに、手術が無事に終了したことを説明し、安心させる。

III 病理結果判明時（補助療法開始前）

施設によって病理結果判明までの期間が異なり、またクリニカルパスを導入していれば、外来での説明になるが、非常に重要な説明になるため、時間をかける必要がある。最終病理診断の組織型、浸潤径、悪性度、リンパ節転移個数、ホルモンレセプター、最近ではHER2/neuの発現、温存術では最終的な断端検索の結果を患者、キーパーソンの家族、看護師同席のもとに説明し、治療法を提示する。非浸潤癌であれば、原則的には補助療法は必要でなく、温存例では放射線治療と定期的なフォローアップの必要性について説明する。浸潤癌であれば、乳癌は大部分全身病であり、肺、肝、骨など遠隔転移があること、再発すれば完全治癒はほとんど望めないことを説明し、再発させないためにも補助療法が最も重要であることを力説する。患者、家族の多くは手術のみで乳癌は治癒すると考えていることがあり、納得するまで説明する。リンパ節転移個数別の生存率のグラフ（自施設でのデータが望ましい）を使うと、リンパ節転移陰性でも再発があることがわかり、また患者自身ある程度の再発の確率がわかり納得度も高い。リンパ節転移がある場合には、補助療法の重要性、特に化学療法では適正な抗癌剤を十分な量で完遂させることが再発率を下げるために重要であることを強調するが、患者自ら自己決定ができるように平易な言葉で説明しなければならない。薬剤の名称については理解しがたいので、商品名を使い具体的に説明する。治療の標準的な指針としては2003年のSt.Gallenのrecommendationに基づいて説明することが求められるが、St.Gallenに基づいた自施設での治療方針があればbetterである。化学療法においてはアンスラサイクリンベースであることを、具体的なデータや乳癌診療ガイドラインの報告書を用いて説明し、他の治療法のCMFや経口抗癌剤もそのリスク、ベネフィットをエビデンスとともに説明する。患者は再発率の少しでも少ない治療法を選択することが多いが、医師には説得義務はないため、あくまで自己決定

に基づいた同意を得なければならない。説明文書が望ましく、同意の署名も必要であるが、少なくともカルテには説明の内容とどの治療法を選択したかは記載しなければならない。当然抗癌剤による副作用は説明する必要があるし、特に重篤な副作用が予想される、例えば心毒性や特に好中球減少による感染症などにはその対策方法まで教育をかねて十分に説明を行わなければならない。悪心、嘔吐を非常に嫌う傾向があるが、支持療法でのエビデンスを説明することによって大部分は納得する。若年者で将来妊娠を希望する場合には抗癌剤による妊娠と出産に及ぼす影響についても十分説明し、特に不妊になる可能性についての説明は重要である。薬剤に関しては、薬剤師による説明、また栄養指導に関しては栄養士の関わりがチーム医療の一環として必要となる。臨床試験の候補者であれば、説明文書で説明し、選択は患者に委ねる。

≡ 再発時

再発時の説明は、主治医、患者ともに非常に辛いことであるが、今後の治療に前向きに取り組んでいたためにも勇気をもって情報を正しく伝えなければならない。この時点で曖昧な情報を伝えるとその後の治療などで不信感を抱き、信頼関係が損なわれるため、患者の精神的・身体的ケアを十分考慮しながら家族、看護士同席のもとに患者の希望や価値観を十分尊重する姿勢が必要である。セカンドオピニオンを勧めても勿論かまわない。現時点での治療の目的はQOLの向上をはかりながら生存期間の延長であることを説明するが、現在タキサンや抗体療法などの薬剤の登場で治療を望めることも可能になってきており、将来的にも新しい薬剤の登場が期待できるため、決して悲観することなく前向きに捉えることなどを説明し、励まし、安心感を与えることがその後の治療の継続に反映される。しかし、あくまでも治療を受けるかどうかの決定権と治療の選択権は患者にあり、医師の画一的・独断であってはならない。再発部位、再発までの期間、ホルモン感受性、HER2/neu、生命を脅かす転移があるかどうか、また補助療法での薬物の使用歴などで現時点でのエビデンスに基づいた治療方針を提示する。患者の精神的・社会的・経済的な背景もよく考慮し、チーム医療が重要であることも周知の事実である。全身薬物療法のみならず手術、放射線治療、動注化学療法などに関しても現在の動向を説明しておかなければ、説明義務不履行になり、将来的にも医療訴訟の温室になる可能性がある。決して突き放すことなく、優しい言葉でいろいろな質問に時間をかけて何度も対応することが再発時のICには最も重要である。特に新規薬

剤の治療や臨床試験を依頼する場合には決して既存の薬物に劣らないこととこの薬剤によって将来救われる患者がいることまた無作為試験の意味など説明文書に沿って説明しなければならない。また、補完代替療法などについても質問が多いが、少なからず説明できるように、知識を広めておく必要がある。患者は往々にして化学療法の効果を過大評価し、希望することが多いが、ホルモン療法、化学療法どちらで始めるかなどもエビデンスに基づいたりリスク、ベネフィットを説明する。化学療法では2nd-line, 3rd-lineと進んでいくと次の選択肢がなくなってくるが、新規抗癌剤や海外でのデータを参考にしての保険未収載の薬剤を使わざるをえなくなってくるが、その場合もそのことは同意を取っておく必要がある。また、身体的苦痛軽減などのため緩和ケアへのスイッチの時期も逸しないことも重要であり、その選択のことも折に触れ、少しずつ説明をしておかなければならない。患者の人生観を尊重し、患者がその人らしく満足して生きられるよう医療側は常に気配りをもって治療に当たり最高、最良のケアを提供できるように努める義務がある。

≡ おわりに

現代医療のコンセンサスは患者中心の医療であり、それを推し進めるために、情報公開、セカンドオピニオンとともにインフォームドコンセントは三大ツールの1つである。癌の治療において最も重要な信頼関係を構築するため、患者の理解できる言葉で、エビデンスや標準的ガイドラインなどに基づいて代替治療を交えながら理解納得するまで根気強く説明する努力がなされなければならない。教育の場において対話技術の教育が今後なされなければならないが、常に最新の標準的治療の情報を理解するための日々の研鑽とパラメディカルとの一体となったチーム医療の推進そしてセカンドオピニオンへの取組みがICの後押しとなり、信頼関係がさらに構築され、患者の視点に立った患者中心の乳癌治療が推進されるものと思われる。

文献

- 1) 江口研二：日本醫事新報，4080：1-7，2002.
- 2) 福富隆志・他：日本臨床外科学会雑誌，64：増刊号282,2003.
- 3) 岩田広治・他：日本臨床外科学会雑誌，64：増刊号282,2003.
- 4) 高嶋成光：科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン作成に関する研究。厚生労働省，p.142，2003.
- 5) 鈴木信孝：「適切な代替医療」選択のポイント。日本医療情報出版，2001.

乳癌の広がり診断

中村 清吾

聖路加国際病院外科医長

はじめに 乳房温存療法が早期乳癌の標準術式として定着した今日、安全に乳房温存療法を施行し得る程度のより小さな癌を見つけ出し、かつ低侵襲な手術を志向することがますます重要となっている。すなわち、非触知乳癌の診断と治療が今後の重要な課題である。また、その一方で、進行乳癌に対しては、術前化学療法を行い、癌の縮小化を図り、温存療法への適応を拡大するという試みがなされている。こちらは、縮小化のパターンを正確に把握するための画像診断技術が望まれる。いずれにせよ、各画像診断の特徴を理解し、上手に組み合わせて、正確な広がり診断をすることが重要である。

乳房温存療法における画像診断の役割 乳房温存療法は、局所制御と美容（整容を保つ）とのバランスの上に成り立つ手技である。すなわち、断端を陰性に保つことを重んずれば、quadrantectomy（四分の一切除）などのように乳房を残すことができても、左右差の著しい変形した乳房となってしまう。その一方、美容を重視して腫瘍の辺縁ぎりぎり切除すると、断端陽性の頻度が高まり、後の局所再発の危険性が高まる。また、マンモグラフィ、超音波などの従来からの検査法で、一見小さく発見できたかのようにみえても、実際はかなり広がっていることがある。この広がり診断においては、三次元 MRI が有用である。高度乳管内進展を示唆するマンモグラフィ上の石灰化は、乳管内を占める癌細胞の中心部に壊死物質とともに散見される所見であり、癌の広がりと一対一に対応するものではない。一方、MRI における造影所見は、①乳管周囲の新生血管の多寡、② Gd 透過性の亢進、③血流量の増加が関与しているといわれており、癌の実態よりやや強調して観察されている可能性がある。しかし、切除断端の陰性を確保するためには有用であり、当院では、三次元 MRI 導入以前の断端陽性率 20.0% が、導入後は 9.5% に減少した。

MRI でのみ見つかる副病変に対しては、MRI ガイド下の生検装置が開発されている。また、当院では、手術と同一の体位（仰臥位）で、病変の範囲をトレースしマーキングできるようなシステムを開発した（図 1）。

三次元 MRI による術前化学療法の評価 術前化学療法は、①化学療法の感受性を知る、② pCR が子後を推定する因子となり得る、③乳房温存療法の適応を拡大する（NSABP B-18 では、約 8% 増加）、との 3 点において、現在急速に普及しつつある。その際、三次元 MRI にて観察すると、化学療法による腫瘍の縮小パターン

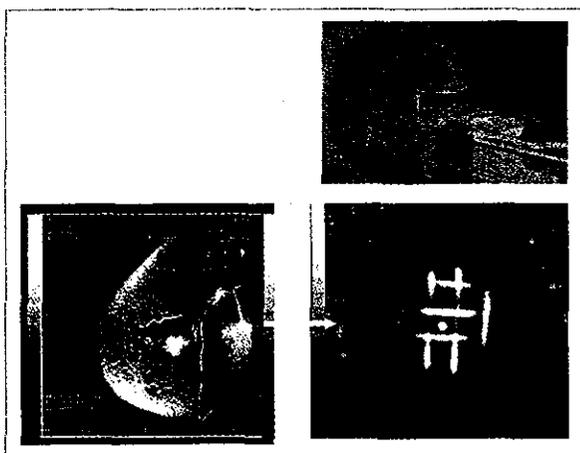


図 1 MRM ガイド下マッピングによる乳房温存手術

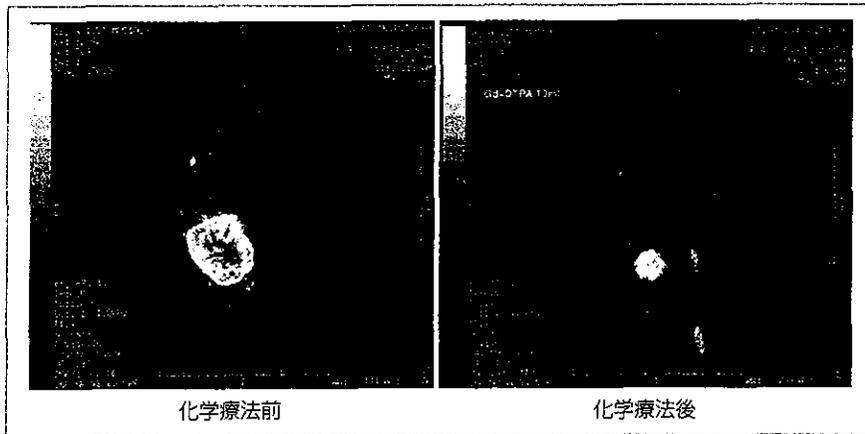


図2 限局縮小型1. 乳房温存可能例 (断端(-), 美容効果良好)

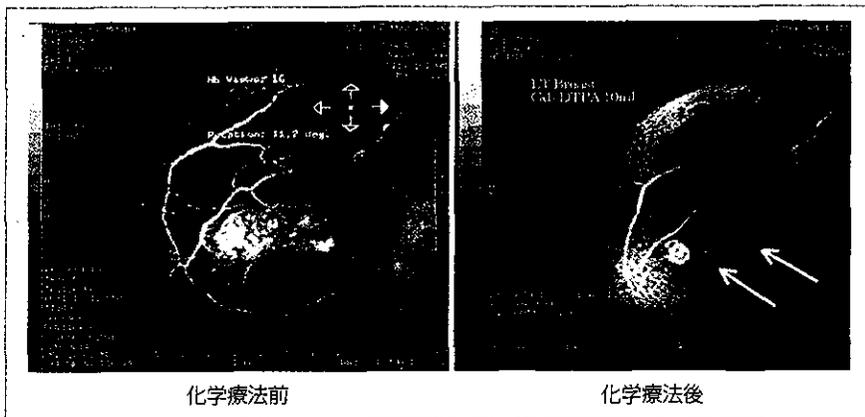


図3 樹枝状遺残型2. 乳管内成分遺残(+)もマッピングにて温存可能

は、①限局縮小型、②樹枝状遺残型の2種類に大別できる(図2, 3)。後者は、化学療法の感受性に乏しい分化度の高い乳管内病変が残る場合と、化学療法の内容あるいは総投与量が十分ではないために、病変が島状に残る場合がある。これらの病変に対しては、温存療法の適応を決めるうえで十分な注意を払う必要がある。そこで、各モダリティの特徴をよく踏まえたうえで、残存病変の範囲を正確にマーキングする技術が重要である(表)。

最後に 今後、MRIに関しては、さらに高解像度の撮像法を導入し、より微小な病変の識別を可能とすることと、より簡便で確実なマーキングシステムを開発することが課題である。

表 各モダリティの特徴と切除範囲の策定法

マンモグラフィ	…石灰化 ⇒ フックワイヤ挿入 *石灰化自身は、癌ではなく、さらに広がりをも有する可能性がある(過小手術に注意)。 術前化学療法後では、逆に癌細胞は死滅している可能性もある(過大手術に注意)。
超音波	…低エコー腫瘤 ⇒ 皮膚にマーキング *手術直前の切除範囲マーキングに最適。 術前化学療法後では、硝子化変性をみている可能性がある(過大手術に注意)。
MRI	…Gd濃染像 ⇒ 仰臥位マッピング(皮膚にマーキング) *乳管内進展の描出能に優れる。 新生血管の多寡、透過性の亢進が反映されている。 増殖能の高い良性病変が造影されることがある。 副病変には、特に注意を要する(過大手術に注意)。

7. 乳腺外科*

大住省三 高嶋成光**

【要旨】 乳腺外科の領域では、多くのRCTが行われてきた。乳腺外科の際立った点は、そのRCTの結果に基づき手術術式が変遷してきた点である。すなわち、現在注目されているEBMを外科領域の中でもっとも早くからとりいれ、実践してきた分野で、外科の他の分野のモデルとなりうる領域である。

本稿では、現在までに行われてきたおもな乳腺外科領域のRCTをレビューし、今後の課題について考察した。

はじめに

乳腺外科の領域では、外科領域の中でもっとも多くのrandomized controlled trial(RCT)が行われてきたと思われる。さらに、乳腺外科のRCTの際立った点は、そのRCTの結果に基づき手術術式が変遷してきた点である。すなわち、現在注目されているEBM(evidence-based medicine)を外科領域の中でもっとも早くからとりいれ、実践してきた分野であるといえる。

たとえば、Halstedによって開始されたstandard radical mastectomyを対照として、種々の手術術式の検討がなされ、少なくともII期までの乳癌では、modified radical mastectomyある

いは乳房温存術+放射線治療が標準的術式とみなされるにいたった。

本稿では、現在までに行われてきたおもな乳腺外科領域のRCTをレビューし、今後の課題についても考察する。

なお、本稿でレビューするスタディには、手術に関するRCTはもちろん含めるが、現在手術と同様に重要な局所治療法と考えられている放射線治療に関するRCTについてもレビューする。ただし、レビューの対象を英語で発表された論文に限定し、さらに予後を評価項目としたRCTに限った。また、表中で使用した術式の略号は、『乳癌取扱い規約(第14版)』¹⁾に従った。

I. 胸骨傍リンパ節郭清の有無での比較

Halstedの考案したstandard radical mastectomyでは、乳房からの重要なリンパ流の経路の一つである胸骨傍へのルートに手をつけない。この領域の郭清によって術後の予後が改善できるのではないかと考えられた。この点で比較された

キーワード：ランダム化比較試験，乳癌，手術，放射線治療

* A review of randomized controlled trials conducted in the field of breast surgery and unsolved issues

** S. Osumi, S. Takashima(院長): 国立病院四国がんセンター外科(〒790-0007 松山市堀之内13).

表1. 胸骨傍リンパ節郭清での有無での比較

報告者	対象		手術術式		症例数	
	腫瘍径	リンパ節	胸骨傍郭清 あり	胸骨傍郭清 なし	胸骨傍郭清 あり	胸骨傍郭清 なし
Veronesi ら ^{2,3)}	T1, T2 or T3a	N0 or N1	Bt+Ax+Ic+Mj+ Mn+Ps	Bt+Ax+Ic+ Mj+Mn	342	374
Meier ら ^{4,5)}	Stage I and II		Bt+Ax+Ic+Mn +Ps	Bt+Ax+Ic+ Mn	56	56
Lacour ら ⁶⁾	T1, T2 or T3	N0 or N1	Bt+Ax+Ic+Mj+ Mn+Ps	Bt+Ax+Ic+ Mj+Mn	703	750
Lacour ら ⁷⁾	T1, T2 or T3	N0 or N1	Bt+Ax+Ic+Mj+ Mn+Ps	Bt+Ax+Ic+ Mj+Mn	126	117
Morimoto ら ⁸⁾	Stage II		Bt+Ax+Ic+Mj+ Mn+Ps	Bt+Ax+Ic+ Mn	96	96

報告者	follow-up 期間		disease free survival	
	胸骨傍郭清 あり	胸骨傍郭清 なし	胸骨傍郭清 あり	胸骨傍郭清 なし
Veronesi ら ^{2,3)}	median 126ヵ月		cause specific survival hazard ratio 1.11, $p = 0.311$	
Meier ら ^{4,5)}	約10年			
Lacour ら ⁶⁾	10年以上		10年 50%	10年 46%
Lacour ら ⁷⁾	平均20年		$(p = 0.20)$	
Morimoto ら ⁸⁾	median 4.5年	median 4.7年	5年 82.7%	5年 87.2%
			(有意差なし)	

報告者	overall survival		術後全身補助療法
	胸骨傍郭清 あり	胸骨傍郭清 なし	
Veronesi ら ^{2,3)}	hazard ratio 0.98 $(p = 0.859)$		なし
Meier ら ^{4,5)}	10年 74%	10年 60%	一部の症例に補助化学 and/or 内分泌療法 施行
Lacour ら ⁶⁾	10年 56%	10年 53%	不明
Lacour ら ⁷⁾	15年 51%	15年 51%	リンパ節転移陽性の閉経前症例に卵巣へ の放射線照射を施行
Morimoto ら ⁸⁾	5年 92.4%	5年 93.2%	全例に対し手術日にMMCの静注を施行 全例が5-FUとTAMを1年間内服
	(有意差なし)		

TAM : tamoxifen

表2. Radical mastectomy と modified radical mastectomy の比較

報告者	対象		術式	
	腫瘍径	リンパ節	radical mastectomy	modified radical mastectomy
Turner ら ⁹⁾	T1, T2	N0, N1		
Maddox ら ^{10,11)}	T1, T2, T3a	N1a, N1b	Bt+Ax+Ic+Mj+Mn	Bt+Ax

報告者	症例数		follow-up 期間 (median)	disease free survival	
	radical mastectomy	modified radical mastectomy		radical mastectomy	modified radical mastectomy
Turner ら ⁹⁾	278	256	5年	5年 58%	5年 58%
Maddox ら ^{10,11)}	136	175	10年	局所(胸壁, 腋窩)再発率	
				10年 6%	10年 11% (<i>p</i> = 0.04)

報告者	overall survival		術後全身補助療法
	radical mastectomy	modified radical mastectomy	
Turner ら ⁹⁾	5年 70%	5年 70%	なし
Maddox ら ^{10,11)}	10年 71%	10年 64% (<i>p</i> = 0.14)	node positive 例に 化学療法を施行

RCTを表1に示す。全般的には予後はほとんどかわらず、現時点では胸骨傍リンパ節郭清の予後改善効果はないと考えられている。しかし、Meierら⁵⁾やLacourら⁷⁾は、retrospectiveなサブグループの解析で、とくに乳房内側に存在する腫瘍に対して胸骨傍の郭清での予後改善を認めており、胸骨傍リンパ節郭清によるごくわずかな予後の改善の可能性は残されているとも思われる。ただし、もし予後がわずかに改善するグループがあるとしても、この部の郭清での予後改善は、それによる患者のQOLの低下に見合うものではなからう。もし、わずかな予後改善の得られるグループがあるとすれば、この部位への術後照射の可能性は残されているのかもしれない。

II. Radical mastectomy と modified radical mastectomy の比較

拡大手術で効果があがらないことが徐々に判明する一方で、縮小手術との比較も行われた。胸筋を切除しない場合に予後に悪影響を及ぼすかどうかの検討である。この種のスタディは著者らの知る限りでは表2の二つしかない。その一つでは両群でまったく予後に差がない一方で⁹⁾、もう一つのスタディでは局所再発が胸筋を温存すると有意に多いという結果を出している¹¹⁾。現在、少なくともII期までの乳癌では、standard radical mastectomy と modified radical mastectomy では治療効果は同等とみなされているが、その根拠はや

表3. 腋窩郭清の有無での比較

報告者	対象		手術術式	
	腫瘍径	リンパ節	腋窩郭清あり	腋窩郭清なし
Fisher ら ^{12,13)}	operableで胸筋への浸潤なし	N0	Bt+Ax+Ic+Mj+Mn	Bt
Chetty ら ¹⁴⁾	4cm以下	N0 or N1	乳房温存術	
Cabanes ら ¹⁵⁾	3cm以下	N0 or N1a	Bp+Ax	Bp
Dent ら ¹⁶⁾	T1 or T2	N0 or N1	Bt+Ax+Ic+Mj+Mn	Bt+local excision of enlarged nodes

報告者	腋窩への治療		症例数		follow-up 期間
	腋窩郭清あり	腋窩郭清なし	腋窩郭清あり	腋窩郭清なし	
Fisher ら ^{12,13)}	level III までの郭清	治療なし	362	365	25年
Chetty ら ¹⁴⁾	level III までの郭清	腋窩のsampling node positive のとき腋窩にRTを施行	232	234	median 4.1年
Cabanes ら ¹⁵⁾	level II までの郭清	腋窩にRTを施行	326	332	median 54ヶ月
Dent ら ¹⁶⁾	level III までの郭清	郭清なし。ただしenlarged nodesを触れるとき、これを摘出	43	52	

報告者	disease free survival		overall survival		術後全身補助療法
	腋窩郭清あり	腋窩郭清なし	腋窩郭清あり	腋窩郭清なし	
Fisher ら ^{12,13)}	25年 53%	25年 50%	25年 25%	25年 26%	なし
(hazard ratio 1.14, $p = 0.27$. 他因死はイベントとしていない)					
Chetty ら ¹⁴⁾	5年 76.0%	5年 79.1%	5年 82.1%	5年 88.6%	いずれの arm でも腋窩リンパ節の組織検査の結果とER status で決めた
(p = 0.68)					
Cabanes ら ¹⁵⁾	腋窩再発例		5年 96.6%	5年 92.6%	組織学的に node positive 例にはCMFを施行。ホルモンレセプター陽性の閉経後症例の一部がTAM 2年間内服
3例		7例	(p = 0.014)		
Dent ら ¹⁶⁾	40ヶ月までの腋窩再発		5年 71%	5年 65%	なし
0例		5例	(有意差なし)		
(p = 0.056)					

ER: エストロゲンレセプター, RT: radiotherapy, TAM: tamoxifen

表4. 乳房切除術と乳房温存療法(術後照射併用)との比較

報告者	対象症例			郭清範囲	乳切の方法
	腫瘍径	リンパ節	組織学的断端		
Fisher ら ^{18,19)} Lichter ら ²⁰⁾ , Jacobson ら ²¹⁾ Van Dongen ら ^{22,23)}	4cm 以下 5cm 以下 5cm 以下	N0 or N1 N0 or N1 N0 or N1	断端陰性を要求 断端陰性を要求せず 断端陰性を要求せず	level I and II level III まで level III まで	Bt+Ax Bt+Ax+Ic +Mn modified radical mastectomy
Blichert-Toft ら ²⁴⁾	単発の operable な腫瘍で温存後美容的によいと思われるもの	記述なし	断端陰性を要求せず	level I and II	Bt+Ax
Sarrazin ら ²⁵⁾	2cm 以下	N0 or N1	不明	lower axilla の郭清 転移リンパ節があれば level III まで郭清	Bt+Ax
Veronesi ら ^{26,27)}	2cm 以下	N0	不明	level III まで	Bt+Ax+Ic +Mj+Mn

報告者	温存の方法	乳房への RT の dose	RT の 照射野	boost	症例数	
					乳切	温存+RT
Fisher ら ^{18,19)} Lichter ら ²⁰⁾ , Jacobson ら ²¹⁾	lumpectomy lumpectomy	50 Gy 45 ~ 50.4 Gy	乳房のみ 乳房*1	なし あり (15 ~ 20 Gy)	589 116	628 121
Van Dongen ら ^{22,23)} Blichert-Toft ら ²⁴⁾ Sarrazin ら ²⁵⁾ Veronesi ら ^{26,27)}	lumpectomy lumpectomy lumpectomy quadrantectomy	50 Gy 50 Gy 45 Gy 50 Gy	乳房 乳房*2 乳房 乳房	あり (25 Gy) あり (10 ~ 25 Gy) あり (15 Gy) あり (10 Gy)	420 429 91 349	448 430 88 352

報告者	follow-up 期間		disease free survival		overall survival		術後全身補助療法
	乳切	温存+RT	乳切	温存+RT	乳切	温存+RT	
Fisher ら ^{18,19)}	平均 20.8 年	平均 20.7 年	20 年 36%	20 年 35% (乳房内再発はイベントとしていない, $p = 0.41$)	20 年 47%	20 年 46% ($p = 0.74$)	node positive 症例に対して melphalan+FU を施行
Lichter ら ²⁰⁾ , Jacobson ら ²¹⁾	median 10.1 年		10 年 69%	10 年 72% (切除できた乳房内再発はイベントとしていない, $p = 0.93$)	10 年 75%	10 年 77% ($p = 0.89$)	node positive 症例に対して CA 療法を施行. スタディ後半では node positive 閉経後症例に TAM 5 年間投与
Van Dongen ら ^{22,23)}	median 13.4 年		distant metastasis-free survival 10 年 66.3%	10 年 60.5% ($p = 0.24$)	10 年 66.1%	10 年 65.2% ($p = 0.11$)	55 歳以下の node positive 症例には CMF を施行
Blichert-Toft ら ²⁴⁾	median 40 ヶ月		6 年 66%	6 年 70% 58% 66%	6 年 82%	6 年 79% 80% 79%	閉経前の high risk 症例に CMF を施行. 閉経後症例は TAM 1 年間内服
Sarrazin ら ²⁵⁾	平均 10 年				20 年 58.8%	20 年 58.3% ($p = 1.0$)	施行せず
Veronesi ら ^{26,27)}	median 20 年						node positive 症例に CMF を施行

乳切：乳房切除術，温存：乳房温存術，TAM：tamoxifen，RT：radiotherapy，

*1：内側腫瘍と node positive 症例は胸骨傍も含めた。Node positive 症例には鎖骨上も含めた

*2：high risk group には regional node の領域も含めた(乳切の group も high risk group に対して胸壁と regional node の領域に照射した)

表5. 乳房温存術後の乳房への放射線治療の有無での比較

報告者	対象症例			乳房の手術術式
	腫瘍径	組織学的リンパ節転移	組織学的切除断端	
Fisher ら ²⁸⁾	4 cm 以下	node positive 症例も含まれる	断端陰性症例のみ (断端陽性症例は乳房切除)	lumpectomy
Clark ら ²⁹⁾	4 cm 以下	node negative 症例のみ	断端陰性症例のみ	lumpectomy
Forrest ら ³⁰⁾	4 cm 以下	閉経前の node positive 症例は除外	断端陰性であることは要求されなかったが、ほとんどの症例が陰性	local excision
Liljegren ら ³¹⁾	2 cm 以下	node negative 症例のみ	断端陰性症例のみ	sector resection
Veronesi ら ³²⁾	2.5 cm 未満	node positive 症例も含まれる	断端陰性症例のみ	quadrantectomy

報告者	乳房への照射線量	boost	症例数		follow-up 期間	
			RT あり	RT なし	RT あり	RT なし
Fisher ら ²⁸⁾	50 Gy	なし	714	699	平均 12 年	
Clark ら ²⁹⁾	40 Gy	12.5 Gy	416	421	median 7.6 年	
Forrest ら ³⁰⁾	50 Gy	10 ~ 30 Gy	291	294	median 5.7 年	
Liljegren ら ³¹⁾	54 Gy	なし	184	197	median 109 ヶ月	median 103 ヶ月
Veronesi ら ³²⁾	50 Gy	10 Gy	299	280	median 109 ヶ月	

報告者	局所再発率		overall survival		術後全身補助療法
	RT あり	RT なし	RT あり	RT なし	
Fisher ら ²⁸⁾	10%	35%	有意差なし		node positive 症例に対してのみ化学療法を施行
Clark ら ²⁹⁾	10.6%	33.5%	79%	76%	なし
Forrest ら ³⁰⁾	5.8%	24.5%	(hazard ratio 0.98, 95%CI 0.67 ~ 1.44)		ER(+) 症例には TAM 5 年以上投与、ER(-) 症例には CMF を 6 サイクル施行
Liljegren ら ³¹⁾	8.5%	24.0%	77.5%	78%	なし
Veronesi ら ³²⁾	10 年 5.8%	10 年 23.5%	10 年 82.4%	10 年 76.9%	node positive 症例に対してのみ施行

RT : radiotherapy, ER : エストロゲンレセプター, TAM : tamoxifen

表6. 乳房切除術後の胸壁とリンパ節領域への放射線治療の有無での比較

報告者	対象			手術術式	放射線の照射領域	症例数	
	腫瘍径	リンパ節	閉経状況			RTなし	RTあり
Overgaardら ³⁴⁾	pathological stage II or III		閉経前	Bt+Ax	胸壁, 鎖骨上, 鎖骨下, 腋窩, 胸骨傍領域	856	852
Ragazら ³⁵⁾	Stage I or II pathological node negative		閉経前	Bt+Ax	胸壁, 鎖骨上, 腋窩, 胸骨傍領域	154	164
Overgaardら ³⁶⁾	Stage II or III		閉経後	Bt+Ax	胸壁, 鎖骨上, 鎖骨下, 腋窩, 胸骨傍領域	689	686

報告者	follow-up 期間 (median)	disease free survival		overall survival		術後全身補助療法
		RTなし	RTあり	RTなし	RTあり	
Overgaardら ³⁴⁾	114ヵ月	10年 34%	10年 48% ($p < 0.001$)	10年 45%	10年 54% ($p < 0.001$)	全例にCMFを施行
Ragazら ³⁵⁾	150ヵ月	15年 33%	15年 50% ($p = 0.007$)	15年 46%	15年 54% ($p = 0.07$)	全例にCMFを施行 一部の症例がradiation-induced ovarian ablationを受けた
Overgaardら ³⁶⁾	119ヵ月	10年 24%	10年 36% ($p < 0.001$)	10年 36%	10年 45% ($p = 0.03$)	全例にTAM 1年間投与

RT: radiotherapy, TAM: tamoxifen

や乏しいと思われる。しかし、歴史的にみて modified radical mastectomy が欧米で受け入れられるのと平行して、乳房温存療法がかなり広く行われるようになり、これら2種類の乳房切除術の差を嚴重に検討しようという気運が失われたのかもしれない。

III. 腋窩郭清の有無での比較(表3)

腋窩郭清の意義については、かなり以前から議論されてきた。郭清したリンパ節の組織検査での転移の有無や転移があった場合、その個数をもっとも強力な予後因子となることについては疑いの余地はない。しかし、郭清によって腋窩での再発が減少することは間違いないこととして、予後改善が得られるか否かについてはまだ議論の余地があると思われる。

腋窩郭清の治療効果を見るためには、ランダム化して腋窩郭清する群としない群に分け、それ以外の治療法はまったく同じ2群でのRCTを行う

のがもっとも理想的であるが、こういう設定でのRCTはほとんどされていない。もっともよく知られているNSABP-B04^{12,13)}はこの点理想に近いが、それでもN0症例に対して郭清した群では大小両胸筋を切除しているのに対して、郭清しない群では胸筋の切除をしていない。しかし、このスタディで郭清した群としていない群での両群間に生存率で有意差がなかったため、一般的には腋窩郭清の予後改善の効果はないと考えられることが多かった。一方、スタディのデザインとしては一見理想に近いInstitut Curieのスタディでは¹⁵⁾、生存率で郭清群のほうが有意に良好であった。しかし、このスタディでは郭清群のほうが多く術後補助化学療法を受けているため、その結果の解釈は困難となる。

Orrは腋窩郭清の有無で比較したスタディのうち、一定の基準を満たした六つのスタディのメタアナリシスをしている¹⁷⁾。その結果、腋窩郭清することで平均5.4%(95%CI: 2.7~8.0%)の生存

表7. 高齢者に対する手術(±TAM)とTAM単独との比較

報告者	対象症例			手術群での手術術式
	年齢	腫瘍径	リンパ節	
Robertson ら 41, 42)	> 70 歳	< 5cm		wedge mastectomy + symptomatic axillary nodes の切除
Gazet ら 43)	70 歳以上	切除可能な腫瘍		原則 T1 or T2 では wide local excision を, T3 以上では total mastectomy とした
Bates ら 44)	> 70 歳	切除可能な腫瘍		術者が optimal surgery を決めた
Fentiman ら 45)	70 歳以上	T1, T2 or T3a	N0, N1a or N1b	modified radical mastectomy
Mustacchi ら 46, 47)	> 70 歳	T1, T2 or T3a	N0 or N1	術式は規定しなかったが 82% が radical surgery を受けていた

報告者	治療内容		症例数		follow-up 期間	ホルモンレセプター
	手術群	非手術群	手術群	非手術群		
Robertson ら 41, 42)	手術のみ	TAM のみ	65	66	平均 65 ヶ月	測定せず
Gazet ら 43)	手術のみ	TAM のみ	56	60	median 3 年	外科的切除されたものは ER 陽性であった
Bates ら 44)	手術 + TAM	TAM のみ	171	183	median 34 ヶ月	測定せず
Fentiman ら 45)	手術のみ	TAM のみ	82	82	median 11.7 年	大半の症例で測定せず
Mustacchi ら 46, 47)	手術 + TAM	TAM のみ	239	235	median 80 ヶ月	大半の症例で測定せず

報告者	local control		overall survival	
	手術群	非手術群	手術群	非手術群
Robertson ら 41, 42)	5 年 66%#	5 年 36%#	5 年 61%#	5 年 67%#
	(p = 0.0003)		(p = 0.36)	
Gazet ら 43)	62.5%	75%	3 年 69%#	3 年 66%#
	(有意差なし)			
Bates ら 44)	3 年 74%#	3 年 46%#	3 年 80%#	3 年 78%#
	(p < 0.001)		(p = 0.6)	
Fentiman ら 45)	10 年 81%#	10 年 28%#	10 年 25%#	10 年 33%#
	(p < 0.0001)		(有意差なし)	
Mustacchi ら 46, 47)	88.8%	54.8%	45.6%	38.7%
	(p < 0.0001)		(p = 0.89)	

: 生存曲線より読みとった, TAM : tamoxifen, ER : エストロゲンレセプター

率の改善が得られていたと述べている。

腋窩郭清の予後改善効果は、小さいながら存在する可能性が高いと思われる。

IV. 乳房切除術と放射線併用の乳房温存療法との比較

乳房切除術と乳房温存療法を比較した RCT は、乳腺外科の診療の現場にもっとも大きなインパクトを与えた。

この両者を比較したRCTのうち、評価に耐えるものとしては表4の六つがある。これらのスタディすべてで生存率が同等であったことから、乳房温存療法に向かない症例を除くStage IIまでの乳癌症例の標準的な治療法の一つとみなされるようになった。

V. 乳房温存術後の乳房への放射線治療の有無での比較

この種のスタディのうち、おもなものを表5に示す。すべてのスタディで、放射線治療を行った群で有意に乳房内再発が減少しており、それも1/3～1/4程度になっている。一方、overall survivalでは有意差を示したスタディはない。

2000年に出されたEarly Breast Cancer Trialists' Collaborative Groupによる乳癌術後の放射線治療効果を検討したRCTのメタアナリシスでは、乳房温存術後の放射線治療によって、乳房内再発が68%減少することを示している。Overall survivalでは放射線治療群で6%の死亡率の減少を認めているが、有意ではなかったとしている³⁹⁾。

仮に、放射線治療がoverall survivalを改善しないとしても、乳房温存療法の目的は乳房を残すことであるため、乳房温存療法では乳房に放射線治療を行い乳房内再発を極力減らせるのが標準的とされている。

VI. 腋窩郭清を伴う乳房切除術後の放射線治療の有無での比較

乳房切除術後の放射線治療の有無で比較したRCTは多数存在する。その評価は表6に示す三つのRCTの長期観察結果が発表されるまでは、乳房切除術後の放射線治療での予後改善効果はないとされてきた。そのため、近年実際に乳房切除術後に放射線治療をされることは、少なくとも米国および日本ではほとんどなかった。

しかし、上記の三つのRCTでは明らかなoverall survivalの改善効果がみられており、乳癌治療での局所療法の重要性を再認識するきっかけとなった。

乳房切除術後の放射線治療の効果を検討したRCTのメタアナリシスは繰り返し行われてきたが、以前より放射線治療によって乳癌死が減少することは示されていたが、その減少ぶんを放射線治療群での心臓死の増加で相殺されたかたちとなっていた。放射線治療での心臓死をふやさない工夫ができれば放射線治療による乳癌患者の予後改善がもたらされるという予測はあったが⁴⁰⁾、実際に放射線治療で予後改善が得られた上記の二つのRCT、DBCG82bと82cでは放射線治療群での心臓死は対照群と同等であることが示された³⁹⁾。

また、全身補助療法を行ったスタディで放射線治療での予後の改善効果がみられていることから³⁹⁾、全身補助療法もなんらかのかたちで、放射線治療での予後改善に寄与しているのかもしれない。

これらのことから、American Society of Clinical Oncology(ASCO)では、リンパ節転移4個以上の症例には乳房切除術後の胸壁と鎖骨上への放射線治療を推奨している⁴⁰⁾。

VII. 高齢者に対する手術療法とtamoxifen単独との比較

通常、高齢者はRCTの対象からはずされていく。高齢者は種々の合併症を有することが多く、手術や実験的な治療を行うのに適さないと考えられ、さらに予後を検討するスタディではスタディの途中で他因死することが多く、本来の目的を達成しづらいことが理由と思われる。

一方、高齢者の乳癌はホルモンレセプター陽性のことが多く、手術をせずにtamoxifen(TAM)単独で十分治療できるかもしれないという考えから、ヨーロッパで表7のように手術士TAM対TAM単独を比較した五つのRCTが行われた。

その結果は、overall survivalではほとんど差がなさそうであるが、手術をしなければかなり局所コントロールに難渋することが示されている。これらのRCTではホルモンレセプター測定を義務づけておらず、ホルモンレセプター陽性例のみを対象とした場合は少し違った結果となったかもしれない。高齢者といえども、手術可能であれば

それもホルモンレセプター陰性のときは手術をしておいたほうがよいといえそうである。

おわりに

上記のように乳腺外科領域では多数のRCTが行われ、その結果に基づいて治療法が変遷してきた。乳腺外科のこういった経緯は、外科領域のRCT施行のモデルとなるものである。しかし、RCTの限界も感じざるをえない。つまり、乳腺外科領域のRCTの結果は、当初、Fisherらの主張する“乳癌全身病説”，すなわち乳癌は発生の段階から全身に病気が広がっており、局所的な治療の工夫では予後を改善できないとする説を支持するものであった。しかし、最近になってRCTのデータが集積するにしたがい、局所療法の内容別での小さな予後の差がみえてくるようになった。通常のRCTでは、小さいながら存在する予後の差を検出できず、「予後に有意差なし」として済まされてしまうことが多いのである。おおまかなところではFisherの説は正しいとして、乳癌はlocalized diseaseの側面もある程度有していることを再認識すべきなのであろう。

現在、海外で行われているリンパ節転移個数1～3個乳癌症例の乳房切除後の放射線治療の有無での比較、センチネルリンパ節生検でそのリンパ節に転移を認めたときの腋窩郭清の有無での比較などの結果は、さらに乳癌の生物学的特性を明らかにしてくれるものと思われる。

唯一残念なのは、この領域でのわが国の貢献がほとんどなかったことである。乳腺外科領域の問題点はまだ多数残されており、今後のわが国の貢献が望まれる。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) 日本乳癌学会(編): 乳癌取扱い規約, 第14版, 金原出版, 東京, 2000
- 2) Veronesi U, Valagussa P: Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 47: 170-175, 1981
- 3) Veronesi U, Marubini E, Mariani L et al: The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer

- patients; 30-year results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 35: 1320-1325, 1999
- 4) Meier P, Ferguson DJ, Karrison T: A controlled trial of extended radical mastectomy. *Cancer* 55: 880-891, 1985
- 5) Meier P, Ferguson DJ, Karrison T: A controlled trial of extended radical versus radical mastectomy; ten-year results. *Cancer* 63: 188-195, 1989
- 6) Lacour J, Le M, Caceres E et al: Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection; ten year results of an International Cooperative Trial in Breast Cancer. *Cancer* 51: 1941-1943, 1983
- 7) Lacour J, Le MG, Hill C et al: Is it useful to remove internal mammary nodes in operable breast cancer? *Eur J Surg Oncol* 13: 309-314, 1987
- 8) Morimoto T, Monden Y, Takashima S et al: Five-year results of a randomized clinical trial comparing modified radical mastectomy and extended radical mastectomy for stage II breast cancer. *Surg Today* 24: 210-214, 1994
- 9) Turner L, Swindell R, Bell WGT et al: Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 63: 239-243, 1981
- 10) Maddox WA, Carpenter JT Jr, Laws HL et al: A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Ann Surg* 198: 207-212, 1983
- 11) Maddox WA, Carpenter JT Jr, Laws HT et al: Does radical mastectomy still have a place in the treatment of primary operable breast cancer? *Arch Surg* 122: 1317-1320, 1987
- 12) Fisher B, Montague E, Redmond C et al: Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer; a first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 39: 2827-2839, 1977
- 13) Fisher B, Joeng J-H, Anderson S et al: Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 347: 567-575, 2002

- 14) Chetty U, Jack W, Prescott RJ et al : Management of the axilla in operable breast cancer treated by breast conservation ; a randomized clinical trial. *Br J Surg* 87 : 163-169, 2000
- 15) Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR et al : Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet* 339(8804) : 1245-1248, 1992
- 16) Dent DM, Gudgeon CA, Murray EM : Mastectomy with axillary clearance versus mastectomy without it ; late results of a trial in which patients had no adjuvant chemo-, radio- or endocrine therapy. *S Afr Med J* 86 : 670-671, 1996
- 17) Orr RK : The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival ; a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 6 : 109-116, 1999
- 18) Fisher B, Bauer M, Margolese R et al : Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 312 : 665-673, 1985
- 19) Fisher B, Anderson S, Bryant J et al : Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347 : 1233-1241, 2002
- 20) Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN et al : Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast ; a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 10 : 976-983, 1992
- 21) Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH et al : Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 332 : 907-911, 1995
- 22) van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS et al : Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 11 : 15-18, 1992
- 23) van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS et al : Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy ; European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 92 : 1142-1150, 2000
- 24) Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA et al : Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy ; six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 11 : 19-25, 1992
- 25) Sarrazin D, Le MG, Arriagada R et al : Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 14 : 177-184, 1989
- 26) Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M et al : Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 305 : 6-11, 1981
- 27) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al : Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347 : 1227-1232, 2002
- 28) Fisher B, Anderson S, Redmond CK et al : Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333 : 1456-1461, 1995
- 29) Clark RM, Whelan T, Levine M et al : Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer ; an update. *J Natl Cancer Inst* 88 : 1659-1664, 1994
- 30) Forrest AP, Stewart HJ, Everington D et al : Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer ; 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 348(9029) : 708-713, 1996
- 31) Liljegren G, Holmberg L, Bergh J et al : 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer ; a randomized trial. *J Clin Oncol* 17 : 2326-2333, 1999
- 32) Veronesi U, Marubini E, Mariani L et al :

- Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma ; long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 12 : 997-1003, 2001
- 33) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group : Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer ; an overview of the randomised trials. *Lancet* 355(9217) : 1757-1770, 2000
- 34) Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al : Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 337 : 949-955, 1997
- 35) Ragaz J, Jackson SM, Le N et al : Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337 : 956-962, 1997
- 36) Overgaard M, Jensen M-B, Overgaard J et al : Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen ; Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 353(9165) : 1641-1648, 1999
- 37) Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L et al : Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 12 : 445-453, 1994
- 38) Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ et al : Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy ; analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Lancet* 354(9188) : 1425-1430, 1999
- 39) Whelan TJ, Julian J, Wright J et al : Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? ; a meta-analysis. *J Clin Oncol* 18 : 1220-1229, 2000
- 40) Recht A, Edge SB, Solin LJ et al : Post-mastectomy radiotherapy ; Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19 : 1539-1569, 2001
- 41) Robertson JFR, Todd JH, Ellis IO et al : Comparison of mastectomy with tamoxifen for treating elderly patients with operable breast cancer. *Br Med J* 297 : 511-514, 1988
- 42) Robertson JFR, Ellis IO, Elston CW et al : Mastectomy or tamoxifen as initial therapy for operable breast cancer in elderly patients ; 5-year follow-up. *Eur J Cancer* 28 : 908-910, 1992
- 43) Gazet JC, Markopoulos C, Ford HT et al : Prospective randomised trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet* 1(8587) : 679-681, 1988
- 44) Bates T, Riley DL, Houghton J et al : Breast cancer in elderly women ; a Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. *Br J Surg* 78 : 591-594, 1991
- 45) Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R et al : Treatment of operable breast cancer in the elderly ; a randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. *Eur J Cancer* 39 : 309-316, 2003
- 46) Mustacchi G, Milani S, Pluchinotta A et al : Tamoxifen or surgery plus tamoxifen as primary treatment for elderly patients with operable breast cancer ; the G.R.E.T.A. trial. *Anticancer Res* 14 : 2197-2200, 1994
- 47) Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S et al : Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly ; long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 14 : 414-420, 2003

*

*

*