

図4 MRMガイド下マッピングによる乳房温存手術

は、再度エコーガイド下(ほとんどのケースではMRI画像と入念に照らし合わせることで同定可能である)あるいはMRIガイド下に生検を行い確定診断をつけておくことが必要である⁹⁾。

MRIは、高速撮影における技術革新がめざましく、自験例では1年前には、三次元MRIの画像データを収集するために約7分を要していたものが、現在では1分30秒となり、乳腺症との識別がより明瞭となる画像が得られるようになった。さらに、より大量のデータを短時間で処理可能となり、512×512の高分解能撮影への道を開いた。また、Gd造影後の信号変化を瞬時にとらえて、カラーマッピングすることができ、術前化学療法の効果(とくにpCRの判定)を、より定量的に把握することなどへの応用が期待される(図1)。CTも基

本的な原理は同様であるが、組織分解能の点でMRIにやや劣る。しかし、手術と同一の仰臥位で撮像可能であり、手術時のマッピングに役立つことや、胸骨傍や鎖骨下のリンパ節まで一辺に撮像できるので、局所進行乳癌の進展範囲を確認する上で有用である。図2にアナストロゾール単剤で治療中の局所進行乳癌の症例を供覧する。

画像誘導下生検術の進歩

ここまで述べたごとく、各種画像診断法はますます解像度が向上し、より微小な病変をとらえることができつつあるが、組織診のレベルには到達できず、やはり画像で同定した病変をより低侵襲で、正確に生検する技術が必要である。米国では、マンモグラフィや超音波などの画像誘導下の吸引式

針生検が普及し、侵襲の大きな切開生検の頻度が激減している。

また、前述のごとく、pCR(病理学的完全寛解)をめざす術前化学療法において、癌の遺残の有無を的確に評価する画像診断が重要となっている。FDGを核種とするPET検査は、癌細胞の糖代謝が亢進している状況を可視化したものである(図3)。そこで、糖代謝の低下を定量的にとらえることで、より早く抗癌剤の効果予測ができるのではないかという研究がなされている⁷⁾。

また、当院ではMRガイド下のマーキングシステムを開発し、MMGやエコーで描出困難な病変の切除範囲を決定する場合に利用している(図4)。また、CTでも同様のアプローチが検討されている。これらは、画像診断の限界を補うものとして必要不可欠な技術であ

る⁸⁾。

おわりに

画像診断の技術革新にはめざましいものがあり、今日の機器では到底不可能と思われることが、新たな機器の出現とともに、瞬時に実現してしまうこともある。画像診断の究極の目標は、組織診にどこまで迫れるかということであるが、精緻な画像診断と生検のもとに、術前化学療法後pCRと判断された場合、非手術にて経過観察することができるかどうか注目が集まっている。これらは、既存の技術で解決するには困難であり、科学技術の進歩をいち早く臨床に応用するため、臨床側と産学エンジニアの緊密な協力体制を作ることが必要となる。

すなわち、「トランスレーショナルリサーチ」というキーワードは、遺伝子工学や分子生物学ばかりでなく、画像診断においても重要であることを認識して、臨床研究の体制を整えることが肝要である。

文献

- 1) Feig SA, et al : Current status of digital mammography. *Semin Ultrasound CT MRI* 17 : 424~43, 1996.
- 2) Harvey JA, et al : Previous mammograms in patients with impalpable breast carcinoma. *AJR* 161 : 1167~72, 1993.
- 3) Bird RE, et al : Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology* 184 : 613~7, 1992.
- 4) Thurfjell EL, et al : Benefit of independent double reading in a population-based mammography screening program. *Radiology* 191 : 241~4, 1994.
- 5) 中村清吾, 他 : 乳房温存療法適応決定における三次元MRIの有用性. *乳癌の臨床* 11 : 679~85, 1996.
- 6) Nakamura S, et al : 3D-MR mammography-guided breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy : Clinical results and future perspectives with reference to FDG-PET. *Breast Cancer* 8 : 351~4, 2001.
- 7) Nakamura S, et al : Efficacy of 3D-MR mammography for breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 9 : 15~9, 2002.
- 8) Tamaki Y, et al : 3D imaging of intraductal spread of breast cancer and its clinical application for navigation surgery. *Breast Cancer* 9 : 289~95, 2002.

乳癌MRI診断アトラス

編集

中村清吾 聖路加国際病院外科医長

執筆 (五十音順)

池田貞勝 聖路加国際病院外科
榎戸克年 聖路加国際病院外科
負門克典 聖路加国際病院放射線科
風間俊基 千葉大学大学院医学研究院放射線腫瘍学
加藤 楽 聖路加国際病院外科
熊倉 香 聖路加国際病院外科
権丈洋徳 九州大学病院産科婦人科
嶋田 元 聖路加国際病院外科
鈴木高祐 聖路加国際病院病理診断科
鈴木裕和 聖路加国際病院放射線科技師
竹井淳子 聖路加国際病院外科
角田博子 聖路加国際病院放射線科
中村清吾 聖路加国際病院外科
林 直輝 聖路加国際病院外科
堀田 亮 聖路加国際病院外科
横井忠郎 聖路加国際病院外科

医学書院

乳癌MRI診断アトラス

発行 2004年2月1日 第1版第1刷 ©

編集 なかつら せいご 中村清吾

発行者 株式会社 医学書院

代表取締役 金原 優

〒113-8719 東京都文京区本郷5-24-3

電話 03-3817-5600 (社内案内)

印刷・製本 真興社

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)
は(株)医学書院が保有します。

ISBN 4-260-12468-4 Y9500

JCS (株)日本著作出版権管理システム委託出版物)

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム
(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

特集

患者本位の放射線治療

— 部位別最新動向

放射線治療の臨床研究のあり方

1 癌研究会附属病院放射線治療科
2 国立がんセンター中央病院放射線治療部

小口正彦 加賀美芳和 池田 恢
山下 孝 五味光太郎

要旨：放射線治療における臨床試験は、開始されたばかりである。立案と実施の過程の中で浮き彫りにされた問題点を解決し、質の向上に努め、日本の実情に即して倫理性・科学性の高い臨床試験体制を確立していかなくてはならない。

1 欧米での放射線治療の臨床研究の歩み

放射線治療の臨床研究は、基礎的な放射線物理学・放射線生物学分野の研究成果と密接な関係をもって発展してきた。その歴史を振り返ると、20世紀前半は、医学全般に科学的研究手法が未発達であったため、今日の放射線治療の普遍的な原則となった研究成果は、試行錯誤の繰り返しと経験の積み重ねによって成し遂げられてきた。

欧米では20世紀半ばから科学的研究手

法が医学にも取り入れられるようになり、より多くの人々に受け入れられる客観的・科学的な結果を得ることが重要視され、臨床研究方法として「臨床試験」が発達してきた。幾多の戦禍や非人道的臨床研究に対する反省から、1953年にヘルシンキ宣言が採択され、こうした患者を対象とする臨床研究の精神的規範として示された。研究成果は将来の患者に役立つものであり、研究治療に参加される患者はボランティアであることを忘れてはならない。医師の名誉や出世のために研究治療することは、厳しく戒められている。この頃から、臨床腫瘍学全体の大枠の中で放射線療法・外科療法・化学療法・分子標的療法・免疫療法などを統合したチーム医療による臨床研究が行われるようになった。

米国の医療チームには、がん治療の専門医だけでなく、看護師・技師・医療統

計の専門家・疫学研究者・心理学者などが参加して、臨床研究を運営している。特に医師主導の研究治療では、結果を良くしようとする意図が入りやすく、それを排除して正しい結果を導くために、臨床試験内容を十分理解した専任看護師（リサーチナース）が参加することが必須とされる。こうして得られた各がん治療施設の先進的臨床試験の成果を施設間で共有し、普遍的にするために多施設共同臨床研究機構が設立された。

代表的な機構として、米国の Cancer and Leukemia Group A/B (CALG-A/B)、East Cooperative Oncology Group (ECOG)、South-West Oncology Group (SWOG)、欧州の European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)などが挙げられ、これまでに信頼性の高い数多くの標準治療を打ち立ててきた。社

●Summary

Clinical trials in Radiation Oncology in Japan
In Japan, the multi-center clinical trials in Radiation Oncology have been conducted recently. It is very important to consider the ethical issues in developing the system of clinical trials and the study group.

会保障の行き届いた北欧諸国では、多くのがん患者が数カ所ある国立のがんセンターで集中治療されている。「がん治療はすべて発展途上の治療であり、現在の治療結果は次世代がよりよい治療を受けられるための贈り物である」と多くの国民の協力を支持を得て国を挙げての臨床試験が行われている。

放射線治療の分野で特筆すべきは、米国のがんセンターを中心に1968年に設立されたRadiation Therapy Oncology Group (RTOG)である。RTOGは、放射線治療および関連領域の治療技術向上に大きな役割を果たしてきた。

残念ながら、我が国のがん治療研究の多くは、大学病院などの研究機関内での限られた臨床経験に基づいた避及的研究であることが多い。長い間、著者はこうした避及的経験報告を行ってきた。報告者によって症例の偏りや治療の違いから、意見が異なり合意に達することが困難な場合もあった。科学的ながん研究治療は、Japan Clinical Oncology Group (JCOG)などの臨床試験を除いて、まだまだ一部である。我が国でもより多くの患者に利するために、優れた標準放射線治療を継続的に探求する科学的臨床研究として「臨床試験」を推進していかなければならない。

放射線治療分野では、放射線医学総合研究所の重粒子線治療の臨床試験が、研

究実績を着実に上げてきた。単一施設内で臨床試験を実施する際には、重粒子線治療の研究方法が参考になる。さらに、多くの医師の合意のもとに実施される多施設共同臨床試験の体制作りが急務である。日本放射線腫瘍研究グループ(JROSG)はこの意図に発足したが、放射線腫瘍医だけで実施可能な臨床試験の領域が少ないため、他の臨床研究グループとの連携が今後の課題であろう。

JCOGでは放射線治療委員会が設立され、JCOG-9812(高齢者肺がん・放射線化学療法)やJCOG-9906(食道がん・放射線化学療法)などにおいて、また「消化管悪性リンパ腫に対する非外科的療法の適応と有効性の評価に関する研究」班や「局所進行前立腺がんに対する内分泌療法・放射線療法併用の意義に関する研究」班などにおいて、放射線療法を含む臨床試験が進んでいる。

具体的に臨床試験の可能性・妥当性を検討してみると、すべてのがんについて、すべての治療法について、臨床試験を行う必要はないように思われる。デザインや内容に無理がある場合や研究組織の能力を超えた臨床試験は、結果の解釈が困難であり非倫理的である。稀な疾患や特殊な治療法の検討などでは、必ずしも臨床試験が科学的治療研究として適した方法ではないと思われる。また完遂で

きない臨床試験は、非倫理的である。こうした場合、低いレベルのエビデンスとなろうとも、優れたガイドラインやマニュアルによる前向きな症例集積であったとしても、十分価値のある報告が可能である。また、単一施設による先駆的な放射線治療研究の場合については、施設内の倫理委員会IRBの承認はもとより、多施設で構成される研究組織が第I/II相臨床試験として認め、評価や付随研究などについて支援することが望ましいと思われる。

2 癌研究会附属病院での放射線治療の臨床研究

前述のように臨床腫瘍学全体の中で放射線療法の役割が論じられるので、放射線治療単独での臨床研究が可能かつ意義がある領域は数少なくなってきた。国立がんセンターなど国内の主ながん治療病院では、臓器別・がん種別の多角的チーム医療が実地医療として定着し、各治療法の専門家が集まった院内合同研究グループや合同症例検討会(multidisciplinary conferences)が臨床研究を主導するようになりつつある。

従来、癌研究会附属病院でも、避及的研究報告が多かった。しかし2年前から武藤院長の指揮下に、臓器別作戦会議をcancer boardと命名し、Head & Neck

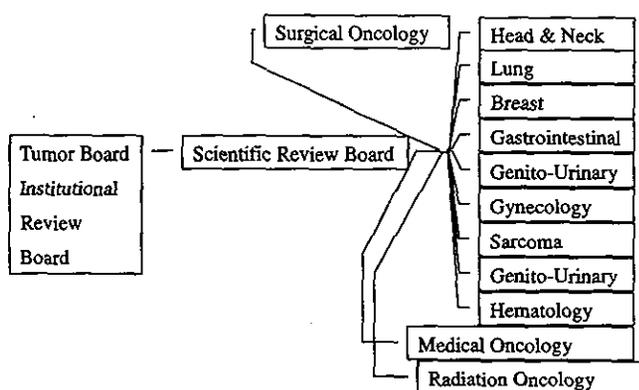


図1 癌研究会附属病院における臨床研究機構の概略（遺伝子診療を除く）

Breast, Lung-thoracic, Esophagus, Gastrointestinal, Gynecological, Genitourinary, Hematological, Sarcoma, Radiation oncology の領域に分けて臨床研究活動をしている。各 Cancer Board で練られた臨床試験案は、臨床試験の内容を高めるべき審査する Scientific Review Board を経て最終的な倫理審議機構 Tumor Board, Institutional Review Board で承認され実施されている（図1）。

これまでに131の臨床試験・治療が審議された。残念ながら、放射線治療が関与する院内臨床試験はまだごく一部である。本年5月より、進行下部直腸がんに対する術前放射線化学療法の内臨床

試験を開始し、現在までに7例が登録された。本院での放射線治療に関する科学的な臨床研究は、やっと始まったばかりである。

3 放射線治療における多施設共同臨床試験の実際

我が国での「放射線治療に関する多施設共同臨床試験」もまた、途についたところである。厚生労働省がん研究助成「放射線治療における臨床試験の体系化の研究」班（研究代表者・加賀美芳和）は、他の分野に比較して臨床試験への対応が遅れている放射線治療で、臨床試験を普及させる体制作りをする目的で設けられた。これは「高齢者がんの放射線治療の適応に関する研究」班（研究代表者・池田恢）において開始された多施設共同臨床試験を、高齢者に限らず発展させたものである。臨床試験の立案と実施の過程の中で浮き彫りにされた以下の問題点を検討し、放射線治療における臨床試験を我が国の実情に合わせて体系化しつつある。

①多施設共同研究体制を総括する研究事務局を、国立がんセンター中央病院放射線治療部に設置した。②現在の放射線治療における問題点を整理し、それに対する回答を得るために臨床試験が実施可能であるかを継続的に検討している。③

これまで未整備であったデータセンターを、手島昭樹先生のご協力で大阪大学医学部保健学科学工学講座に設置した。

④放射線治療における臨床試験プロトコル形式を、RTOGやJCOGに準拠して整備してきた。⑤プロトコル形式について、米国RTOGと本邦とを比較検討し、放射線治療の特殊性を考慮して問題点を提起した。⑥本年度から臨床試験における放射線治療のQA/QCを実施し、臨床試験の質を高める作業を開始した。⑦臨床試験に参加する施設の組織作りを開始した。⑧放射線療法をプロトコル治療に含む他研究班の臨床試験に採用可能な放射線治療マニュアル（案）を検討した。⑨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「放射線治療の技術評価及び品質管理による予後改善のための研究」（主任研究者・池田恢）中の「臨床試験における放射線治療QA」（分担研究者・石倉聡、手島昭樹）との共同研究として、質的保証作業を実施する予定である。

本研究班では、継続を含めこれまでに11のコンセプトが審議され、6案が採択された。現在実施中および開始手続き中の臨床試験の進捗状況を報告する。

(1)「80歳以上の高齢者の胸部食道扁平上皮癌に対する放射線治療第II相試験」（事務局・国立がんセンター東病院 河

島光彦

「高齢者がんの放射線治療の適応に関する研究班」では、週及的データを基に後期高齢食道がん患者に対する放射線治療の有効性・安全性を検討する臨床試験が企画され、加賀美班で継続中である。この試験は、後期高齢者を対象とする国内外で初めての臨床試験である。Primary endpointはCR rateであり、その期待値35%である。中間解析でのCR rateは16/31であり試験早期中止基準（6/31）を上回った。2002年9月末までの症例集積は、52例と期待されたベースである。1例の登録後不適格例を除き、51例が適格であり、49例で治療完了が報

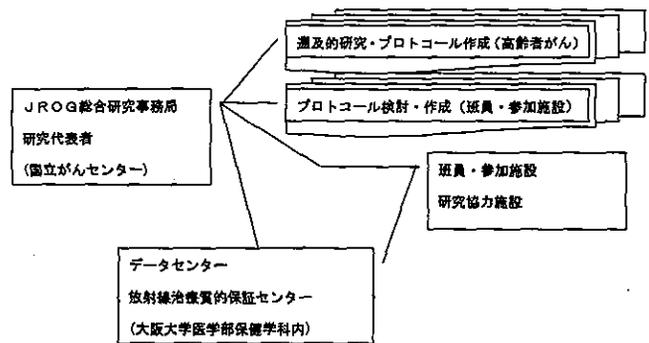


図2 放射線治療を含む臨床試験の共同研究

告されている。02年末で計画通りに登録を終了する予定である。これまでに有害事象については、急性肺合併症死が3例に認められ中間解析で報告され、遅発性有害事象は7例に報告されている。

(2)「高齢者限局期中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する短期間減量化学療法と局所放射線療法との併用療法の安全性と有効性に関する研究」(事務局・加賀美芳和)

高齢者がんの放射線治療の適応に関する研究班による週及的データ解析を基に、70歳以上の高齢者に対する「減量短期間化学療法(80%CHOP3コース)と局所放射線照射(Modified Involved Field)との併用療法」の安全性・有効性を検討する臨床試験を企画した。Primary endpointを治療完遂率とし、期待値90%は閾値を70%と設定した。Secondary endpoint: survival time, local control rateである。中間解析では治療完遂率は6/6であり試験早期中止基準(4/6)を上回った。02年9月末までの症

例集積は、19例であり、全例が適格と期待されたベースである。

(3)「MALTRリンパ腫Stage IEAに対する局所放射線治療の臨床第II相試験」(事務局・加賀美芳和)

MALTRリンパ腫に対する放射線治療の有効性・安全性を検討する臨床試験を企画し、本年から開始した。MALTR

リンパ腫の疾患概念は新WHO分類にて確立された。MALTRリンパ腫Stage IEAに対する放射線治療の役割は大きいと思われるものの、これまで臨床試験で確認されていない。そこで、放射線治療の有効性・安全性を検討する臨床試験を企画し、本年から実施した。Primary endpointは無増悪生存率であり、期待値を85% Secondary endpoint: survival time, local control rate, toxicity, relapse)と設定した。9月末までの症例集積は、6

例である。

(4)「高齢者非小細胞肺癌T1-3N0M0症例に対する根治的放射線治療の評価: 第II相試験」(事務局・加賀美芳和・プロトコル作成責任者: 早川和重)

高齢者の外科的切除不適格患者に対する大線量胸部放射線治療の有効性を検討する臨床試験を企画し、審議中である。Primary endpointを全生存期間とし、期待2年生存率の閾値を50%と設定した。

(5)「有痛性骨転移に対する外部放射線治療(局所照射)による8Gy1回照射の有効性と安全性に関する臨床第II相試験」(事務局・加賀美芳和・プロトコル作成責任者: 伊藤芳紀)

緩和治療における放射線治療の役割を再検討する試験として、有痛性骨転移に対する8Gy1回照射の有効性試験が企画

された。Primary endpointを疼痛緩和率とし、期待値70%と設定し、プロトコールドラフト作成中である。ビスフォスフォネートの登場により骨転移の治療に対するパラダイムシフトが起こりつつある。緩和治療には多様な価値判断が認められるべきであり、また多彩な治療法の選択が可能であり、臨床試験の倫理性を保つために細やかな配慮が求められている。

(6)他の研究組織との共同研究

放射線治療を含む臨床試験の企画・実施に放射線腫瘍医が最初から参加し、がん治療全体の中で放射線治療の問題点を検討することを開始した。JCOGリンパ腫グループとの共同研究で、NK/T細胞リンパ腫の放射線化学療法法の臨床試験が開始されようとしている。その他、直腸がん・胚芽腫などでも放射線治療を含む研究治療が検討されている(図2)。

4 放射線治療の臨床研究の課題

我が国では、放射線治療の科学的な臨床研究・臨床試験は、ようやく開始されたところであり、テーマのような「放射線治療の臨床研究はここまでできた」と報告できる内容にまで至っていない。放射線治療における臨床試験体制は、いまだ未熟であり、統合的事務局に専任研究者

やリサーチナース・医療統計専門家を擁する組織ではない。また参加施設においてもリサーチナースや臨床試験専任スタッフが、ほぼ皆無であり放射線腫瘍医が単独で研究し報告している状況である。米国の恵まれた臨床試験体制に近づくべく実績を上げる必要があるが、達成は困難である。実情に即して倫理性・科学性が損なわれないような日本版臨床試験体制を確立していかなくてはならない。一朝にして優れた臨床試験ができるわけではないので、実施しながら質の向上に努めなくてはならない。その結果、我々の臨床試験結果が有益であったかどうかを Patterns of care study の手法を用いた調査研究において検証され、コンセンサスを得た標準がん治療が日々更新できるようにしたいと思う。

参考文献

- 1 厚生労働省がん研究助成金による研究報告集 2001年度 国立がんセンター Tokyo, 2002
- 2 Clinical trials in Oncology: Interdisciplinary statistics. (ed) Green S, Benedetti J, Crowley J, Chapman & Hall/CRC, New York, 2002
- 3 EORTC data center. A practical guide to EORTC studies. Amsterdam 1996

※ ※

小口 正彦(おぐち・まさひこ)氏 56年長野県生まれ。83年信州大医卒。同大病院、国立松本病院、長野赤十字病院を経て、88年信州大病院放射線科助手、96年同講師、97年同中央放射線部助教授を経て、00年より癌研究会附属病院放射線部放射線治療科医長。

これらのワークシートへの記入やオフライン登録はデータ登録記入要領書に準拠する。詳細はプロトコルが決められている。記入要領はデータの信頼性や品質を高めるために改版されるが、長年にわたって入力されてきたデータが無効にならないよう継続性、統一性に工夫がこらされている。ワークシートの変更そのものは極力変更を抑え、記入要領の改版により新しい線源やモダリティに対応することが必要になる。

病院内のデータ収集およびそのデータの他施設への提供や学会発表などについては、患者のID情報を消去して収集するとしても原則として病院内の規定に基づいて倫理委員会やそれに類する審査委員会の承認を得る。その上で患者あるいは家族・遺族の同意を得て収集する。

追跡調査については病院の規定に従って倫理委員会あるいは類似の審査委員会の承認を得たうえで患者あるいは家族の同意を得て実施する。患者や家族あるいは遺族の転居などにより追跡不能になった時は地方法務局を経て法務大臣の許可を得たうえで、総務省自治行政局市町村課を通じて総務大臣の許可を得る。市町村役場の協力を得て転居先、生死の確認を行い、追跡調査を実施する。

2004年1月5日より電子政府の総合窓口(e-Gov)が生まれ変わり、個人情報の取扱いについての解説がなされている。

住民基本台帳ネットワークシステムの利用については現在のところ個人情報保護法に基づいて住基ネットの個人情報保護対策が厳重に施されているため、総務省と関係省庁のみによる本人確認情報提供しかできない。したがって上記の手続きを経る必要が依然として存在する。

しかし今後個人情報保護法の医学研究用の細則または施行規則が検討される可能性があるため総務省のホームページを点検するべきである。

(稲邑清也)

2. 放射線治療における臨床試験

㊦. 臨床試験の定義と精神規範

医師個人の限られた経験や直感によらず、科学的根拠に基づき患者個々に最適な治療を選択し実施するために、Evidence Based Medicine (EBM) の概念が提唱された。EBMの実践は、医学的判断 (medical decision making) を行うための根拠の生成とその利用に分けられる。根拠の生成を行う医学研究のなかで、医学的判断の根拠を科学的に探索し検証する方法を臨床試験という。臨床試験は「特定の医学的条件に合致する将来の患者に対して最適な治療法を明らかにすべく企画された患者を用いた計画的実験」と定義される。

20世紀前半は、医学全般に科学的研究の手法が未発達であったため、今日の放射線治療の普遍的な原則となった研究成果は、試行錯誤の繰り返しと経験の積み重ねによって成し遂げられてきた。20世紀半ばから科学的研究手法が医学にも取り入れられるようになり、客観的・科学的な結果が重要視され、臨床研究の方法として「臨床試験」が発達してきた。また非人

道的臨床研究に対する反省から、患者を対象とする臨床研究の精神的規範として、1953年にヘルシンキ宣言が採択された。「研究成果は将来の患者に役立つものであり、研究治療に参加する患者はボランティアであること」を忘れてはならない。決して研究者の名誉のために行われるようなことがあってはならない。また、試験のデザインや内容に無理がある場合や研究組織の能力を超えた臨床試験は、結果の解釈が困難となり、患者にボランティアとしての負担を強いるのみであり非倫理的である。すべての癌や治療法について臨床試験を行うことは不可能であり、稀な疾患や特殊な治療法の検討においては、現在の臨床試験による科学的な研究手法には限界がある。

East Cooperative Oncology Group (ECOG), South-West Oncology Group (SWOG), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) など代表的な多施設共同臨床試験機構は、これまでに数多くの標準治療を打ち立ててきた。放射線治療の分野では、Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) が、放射線治療の発展に大きな役割を果たしてきた。わが国では放射線治療における臨床試験は、ようやく開始されたところであり体制も未熟である。放射線医学総合研究所の重粒子線治療の臨床試験の研究方法は、先駆的放射線治療のパイロット試験や単一施設内で臨床試験を実施する際に参考になる。多施設共同臨床試験については、いま歩み始めたばかりであり、わが国の実情に即して倫理性・科学性が損なわれないような臨床試験を実現していく体制を確立しなくてはならない。

b. 臨床試験の体制

癌治療の専門医だけでなく、専任看護師(リサーチナース)・放射線治療技師・医学物理士・医療統計の専門家・疫学研究者・心理学者などが参加することが望ましい。研究事務局やデータセンターには、専任研究者や医療統計専門家・リサーチナース・データマネージャ、また参加施設においては、コーディネータやリサーチナースが必要である(図3-25)。とくに医師

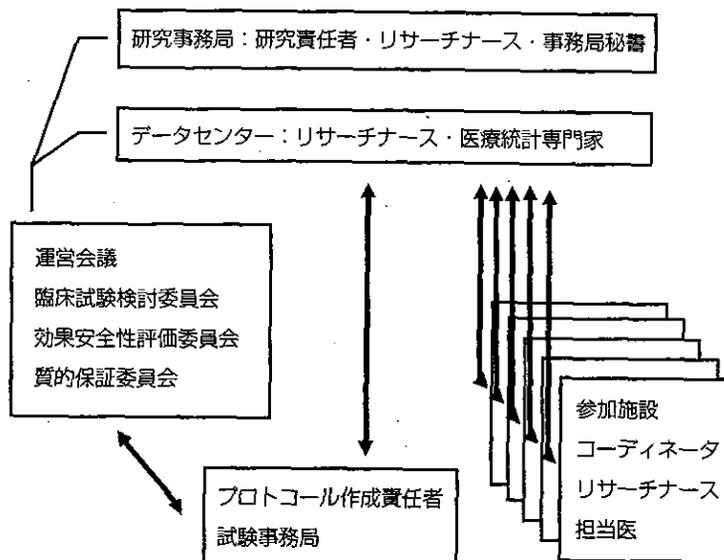


図 3-25. 研究組織の例

主導の臨床試験では、医師が単独で研究して報告する過程で、結果を良くしようとする意図が入りやすく、それを排除して正しい結果を導くために、臨床試験内容を十分理解した専任看護師（リサーチナース）・データマネージャが参加することが必要である。

臨床腫瘍学全体の動向として、臨床試験は放射線腫瘍医・腫瘍外科医・腫瘍内科医などの専門家を統合したチーム医療（multi-disciplinary team）によって行われる場合が多く、他領域の臨床研究グループとの連携も課題である。わが国の臨床試験をリードしてきた Japan Clinical Oncology Group (JCOG) に放射線治療委員会と放射線治療グループが設立され、臓器別に各領域で放射線療法を含む臨床試験が進行している。

C. 臨床試験のデザイン

臨床試験を企画する際に、「どんな患者に対して」、「どんな治療を」、「どうやって評価し」、「どう判断するか」が、重要な基本要素である（表 3-4）。臨床試験は、治療法開発のスクリーニングの過程であり、第 I 相から第 III 相までに分けられる（表 3-5）。どの相（phase）においても、基本姿勢は「比較すること」であり、その評価の指標をエンドポイント（endpoint）という。臨床試験のエンドポイントとは、「患者の利益を測る尺度」（criterion by which patient's benefit is measured）である。判断の元である primary endpoint は一つであり、これを用いて必要症例数の算定を行う。secondary endpoint は複数設定してよい。有効性の判断規準は、表 3-6 のように分けることができる。

第 I 相試験は、「試験治療が、過去のデータから導かれる毒性の許容水準と比較して安全であるか」を評価する目的に企画され、第 II 相に進めるかを判断し、第 II 相で用いる治療方法・投与量を決定する。

第 II 相試験は、「試験治療が、過去のデータから導かれる有効性の水準と比較して有効であるか」を評価する目的に企画され、第 III 相に進めるかを判断し、詳細な毒性プロファイルを明らかにし第 III 相で用いる治療法の注意点などを決定する。

第 III 相試験では、「試験治療と現在の標準治療とを、総合的かつ直接的に有用性を同時比較し、どちらが標準治療として適しているか」を評価する目的に実際に治療を担う一般病院が参加して実施される。

精度ベース試験は、すでに実施されている治療の有効性・安全性を、正確に評価する目的で、前向き症例登録を行う場合に企画される。例えば欧米での標準治療を、医療の体制基盤が異なる日本に導入する際などに実施される。

評価方法と判断規準は、試験の目的・相・対象・比較する治療法によって異なり、3つのシナリオに大別される（表 3-6）。①「標準治療 対 強毒性の新治療」の場合は、少なくとも強毒性の不利益に見合うだけの有効性が認められなければ、臨床医は新治療を選ぶことはない。臨床的に意味のある差があるか統計学的に検証する。臨床的に意味ある差とは、「標準治療に対して新治療は、毒性が強いが有効性に大きな差があるので、臨床医は新治療を選ぶ」ことと言い換えられる。②「標準治療 1 対 標準治療 2, または同等毒性の新治療」の場合は、両治療の毒性が同等であることが試験を通じて再確認されれば、僅かな有効性の差

表 3-4. 臨床試験の基本要素

	対象	内容	留意点
どんな患者に対して	対象	適格条件・除外条件	対象の選定により、評価・判断は大きく異なる
どんな治療を	研究治療	プロトコール治療・治療変更の規準	新治療は表3-6のような3種類に区別される
どうやって評価するか	研究方法	エンドポイントと統計学的検討方法	比較する治療によって評価が変わる
どう判断するか	判断規準	Decision criteria	表3-6のような3種類があり、予め計画しておく

表 3-5. 臨床試験のデザイン

	目的	過去のデータから導かれる安全性の許容水準と比較	最大耐容量 DLT・MTDの探索 許容される毒性レベル	標準治療が奏効しなかった患者 (疾患要因は広くてもかまわれないが、宿主要因は臓器機能が正常であること)	癌治療専門の単一施設もしくは少数の施設
第Ⅰ相	安全性・毒性の評価	過去のデータから導かれる安全性の許容水準と比較	最大耐容量 DLT・MTDの探索 許容される毒性レベル	標準治療が奏効しなかった患者 (疾患要因は広くてもかまわれないが、宿主要因は臓器機能が正常であること)	癌治療専門の単一施設もしくは少数の施設
第Ⅱ相	有効性の初期評価	過去のデータから導かれる有効性の水準と比較	有効性の短期的な代理エンドポイント 奏効率(割合)・CR率(割合)	特定の患者に限定 (疾患要因は特定で狭く、宿主要因はやや広く規定)	センター病院・大病院など癌治療専門病院に限定した中規模な試験
第Ⅲ相	標準治療を決める	現在の標準的治療法と総合的な有用性を直接同時比較	有効性の真のエンドポイント 生存期間	第Ⅱ相と同じ (疾患要因は特定で狭く、宿主要因は広い)	一般病院(標準治療を担う病院)が主体となり大規模な試験
精度試験	治療の精度を証明	過去のデータ	従来から行われている治療がある精度で有効・安全であるか前向きに症例登録して証明	標準治療が実施できる患者 (疾患要因・宿主要因は広く規定)	規定なし

- 1) DLT (dose limiting toxicity) 2) MTD (maximum tolerable dose) 3) 疾患要因：癌種・病期
4) 宿主要因：年齢・臓器機能

表 3-6. 臨床試験における判断規準：シナリオ

	内容	臨床的・統計学的に検証する	統計学的検討
標準治療 対 強毒性の新治療 Standard versus Toxic New	強毒性の不利益以上の有効性の大きな利益を証明する	臨床的に意味ある差があるか 統計学的に検証する	片側仮説の優越性試験 (強毒性の新治療が標準治療より効果において有意に劣っていることは関心事項ではない)
標準治療1 対 標準治療2 Standard-1 versus Standard-2 標準治療 対 同等毒性の新治療 Standard versus Equally Toxic New	有効性が上回っていれば新しい標準治療となることを証明する	毒性が同等であるので、有効性がわずかでも上回っていれば利益となる 有効性の差は小さくともよいが、統計的には多数の症例数(サンプル数)を必要とする	両側仮説の優越性試験 (同等毒性の新治療と標準治療のどちらが効果において有意に優っているかは関心事項ではない)
標準治療 対 弱毒性の新治療 Standard versus Less Toxic New	毒性の不利益以上の有効性の大きな利益を証明する	弱毒性の新治療が標準治療の有効性に比べて許容下限を下回らないことを証明する	片側仮説の非劣性(同等性)試験 (弱毒性の新治療が許容限界より有意に優っていることのみ関心がある)

表 3-7. 臨床試験の企画段階

1. 目的と試験の位置づけの明確化	複数参加メンバーで「何を証明したいか」のコンセプトを確認することは最も重要であり、途中で揺らがないようにする。もし試験企画内容を変更する場合、コンセプトに戻ることが重要である。
2. 対象の明確化	対象(病期や予後因子)が異なると以下の企画に相違をきたすので注意する。
3. 標準治療の明確化	対象患者に対する現在の標準治療・研究治療を網羅的に挙げ、state of artを記載できるようにしておく。そのうえで、新治療と比較すべき標準治療の内容(治療法・毒性プロファイル・有効性)を明確にする。
4. 試験治療の明確化	「試験治療では〇〇することが原則であるが、△△してもよい、□□が望ましい」という規定はしてはならない。何を評価しようとしたかわからなくなる。多施設共同試験では十分に話し合っ、コンセンサスを得ておく必要がある。
5. エンドポイントの決定	臨床試験のエンドポイントとは、「患者の利益を測る尺度」である。患者の利益を直接反映している主たる真のエンドポイント(primary true endpoint)としては、生存期間などが挙げられる。真のエンドポイントの評価には多くの患者数と長い時間がかかり実施困難な場合は、真のエンドポイントと評価が一致する簡便な代理のエンドポイント(surrogate endpoint)が用いられる。例えば、奏効率(割合)・CR(complete response)率(割合)などが挙げられる。
6. 判断規準の決定	表3-6を参照のこと
7. 必要症例数の計算と実施可能性の検討	バックグラウンドデータ・エンドポイントの期待値と判断規準から、医療統計の専門家にコンサルトして、必要症例数を計算する。実施の可能性を十分に検討し、無理があれば臨床試験は行ってはならない。
8. 細部の具体化・フルプロトコール作成	細部の具体化・フルプロトコール作成は、プロトコール作成責任者が行うが、RTOGやJCOGのプロトコール形式に準拠して進めるのが望ましい。
8-1. 治療計画・治療変更規準	新治療の計画・治療変更規準は多くの起こりうる状況を想定して、許容される事項と許容されない変更を明確にしておく。後に質的保証を実施する際の基準となる。許容範囲が大きいと結果の判断ができなくなる。あまりに厳しいと実施不能になる恐れがある。逸脱が多いといかなる解析も信頼できなくなる。 放射線治療に関しては、開始時期と休止期間・線量と分割法・放射線治療装置・標的体積・線量分布計算(標的基準点、標的内の線量均等性、線量分布図、線量計算)・位置決め・リスク臓器と最大線量を規定する。
8-2. 評価項目: 安全性・有効性	評価項目によって、必要症例数が異なる。詳細な評価により高い精度の結果を得られるが、参加施設に負担が増える。
8-3. 効果判定の方法	効果判定の方法は、response evaluation criteria in solid tumor(RECIST)など国際的評価規準を用いる。各疾患について適切な評価規準の解釈を、グループ内で合意しておく必要がある。
8-4. データマネジメント計画	データ収集やモニタリングの方法を決める。実際にはこの作業にデータセンター・研究事務局が多大な労力を割かれるので、データ集計が実施しやすいように企画する。
8-5. 解析計画	データセンターにて、研究者の恣意が入らないように解析する。中間解析は、臨床試験の継続の是非を問うものであり、必ず適切な時期に行う。予め企画されていないサブセットアナリシスは結果の解釈に困難な場合もあり、慎重な取り扱いを要する。

表 3-8. 放射線治療の臨床試験プロトコールの具体的記載例

0. 概要	試験内容 (目的・対象・治療・有効性と安全性の評価指標・予定症例数と研究期間・問い合わせ先) を, シェーマなどを用いて簡潔に A4 表裏に印刷できる程度に要約する。
1. 目的	対象患者・評価する治療法・評価方法・エンドポイントを記載し, 何を明らかにしたいかを簡潔に述べる。
2. 背景	臨床試験の意義と根拠を, 他分野の研究者にもわかるように明確に論じる章である。対象 (頻度・腫瘍関連合併症・再発増悪パターン・予後因子)・標準治療・試験の治療レジメン・研究治療の方法と根拠・試験デザイン (エンドポイントの根拠・臨床仮説・ランダム化)・試験参加に伴って予想される利益と危険 (不利益) の要約・付随研究・薬剤情報を述べる。対象疾患治療の State of art に相当する内容を簡潔に記載する。試験に不利なデータであっても引用し公正を期す。
3. 試験で用いる規準・定義	病理診断規準・病期診断規準・予後因子規準・測定可能病変の規準・画像診断の規準・肉眼的腫瘍体積などを, 国際的な規準を用いる。
4. 患者選択規準	適格条件は, 組み入れ規準であり一般化可能性に関連する (いかに対象患者を選別するかを記載するので, 積極的に〇〇を除く例を選ぶと決めてもよい)。除外条件は, 試験に登録することが倫理的に許されないか試験の結果に大きく影響するため除外したほうがよい患者の条件を記載する。
5. 登録・割付	登録・多段階登録の手順を定める。ランダム割付の方法を定める。
6. 治療計画	プロトコール治療・プロトコール治療中止・完了規準・治療変更規準・併用療法・支持療法・後治療などを明確に定義する。 1) プロトコール治療の放射線治療に関しては, 開始時期と休止期間・線量と分割法・放射線治療装置・標的体積・線量分布計算 (標的基準点, 標的内の線量均等性, 線量分布図, 線量計算)・位置決め・リスク臓器と最大線量を規定する。 2) 変更規準については, 延期 (delay)・中止 (terminate) (再開なし)・休止 (hold/suspend)・中断 (skip) を明確に区別する。 3) 併用療法・支持療法については, 推奨される/推奨されない治療と許容される/許容されない治療を記載する。 4) 後治療の制約を記載する。
7. 予期される有害反応と対策	有害事象/有害反応の評価・予期される有害反応・治療変更規準を記載する。有害反応の記載は NCI-CTC version 2,3 を用いる。放射線治療に関しては, 早期有害反応・遅発性有害反応を記載する。対照となる標準治療に関しても記載する。
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	登録前評価・治療期間中の評価・治療終了後の評価・経過観察中の評価について項目と頻度・時期を記載し, スタディカレンダーに評価スケジュールを明記する。
9. データ収集	記録用紙の種類 (登録適格性確認票・治療前記録用紙・治療経過記録用紙: 放射線治療実施経過表・治療終了報告用紙・治療効果判定記録用紙・AE (adverse effect)/AR (adverse reaction)/ADR (adverse drug reaction) 報告用紙・追跡調査用紙) と提出期限・記録用紙の送付方法を記載する。参加施設で匿名化しプライバシーが保護されるように注意する。
10. 有害事象の報告	報告義務のある有害事象 (プロトコール治療中または治療終了から 30 日以内の全死亡, 予期されない Grade 4 の有害事象)・施設研究責任者の報告義務と報告手順・研究代表者と研究事務局の義務と報告手順・効果・安全性評価委員会での検討について定める。
11. 効果判定とエンドポイントの定義	効果判定規準は RECIST を用いる。測定可能病変を定義する。解析対象集団の定義を全登録・全適格例・全治療例と区別する。生存時間をエンドポイントにした場合は, 全生存期間・無増悪生存期間・無再発生存期間・無病生存期間・治療成功期間の中から選択する。
12. 統計的事項	Primary endpoint の解析・中間解析と試験の早期中止・予定登録症例数・登録期間・追跡期間・Secondary endpoint の解析・最終解析を記載する。とくに主たるエンドポイントについては, 統計的な表現で説明し, 統計解析によって検討する仮説を判断規準とともに記載する。中間解析は, 試験の主目的が達成されたか有効性のエンドポイントについて試験中に評価する。また中間解析の結果, 有効性に明らかな差が出た場合には, 試験を早期に中止する。

13. 倫理的事項	試験がヘルシンキ宣言に基づいて実施されることを明記する。患者の保護・インフォームドコンセント・プライバシー保護と患者識別・プロトコルの遵守・施設倫理委員会（機関審査委員会）の承認・プロトコルの内容変更の方法について定めておく。
14. モニタリングと監査	定期モニタリング・放射線治療の質的管理の方法を定めておく。逸脱や違反を検証し、質の高い根拠を作成するためには、必須の作業である。有害事象の許容範囲をあらかじめ定めておいて、問題がないか監視することが必要である。違反 (violation)・逸脱 (deviation)・許容範囲 (acceptable deviation) を定めておく。科学的倫理的質的保証の方法として、施設訪問監査 (audit) もある。
15. 特記事項	中央判定・病理中央診断・QOL (quality of life) 調査方法・プロトコルの改訂・付随研究を行う場合は、その概要を記載する。遺伝子解析などでは、本試験とは別に倫理規定を設け、説明同意文書を用意しなくてはならないこともある。
16. 研究組織	研究代表者と班員・参加施設・研究事務局・QOL事務局・他の研究班との連携・病理診断に関する担当・臨床試験審査委員会ならびに効果・安全性評価委員会・データセンターなど、責任者・担当者をリストアップする。
17. 研究成果の発表	研究組織の合意事項を記載する。
18. 参考文献	バックグラウンドデータや規準の文献を漏れなく記載する。
19. 添付文書	説明文書・同意書・ヘルシンキ宣言（日本医師会の日本語訳）・毒性評価規準 JCOG (NCI-CTC ^{*1} 日本語版) の有害反応判定規準・ECOG の performance status (PS) の日本語訳など、試験実施に際して必要な書類を必ず添付する。
ケースレポートフォーム	登録適格性確認票（症例登録確認通知票） 記入しやすい CRF ^{*2} を作成するには熟練がいる。 治療前記録用紙 治療経過記録用紙 放射線治療実施・経過表 治療効果判定記録用紙 AE/AR/ADR ^{*3} 用紙 AE/AR/ADR 報告書 追跡調査用紙

^{*1} NCI-CTC : National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria ^{*2} CRF : Case Report Form

^{*3} AE/AR/ADR : Adverse event/Adverse reaction/Adverse drug reaction

であったとしても優れた治療法が標準治療になる。③「標準治療 対 低毒性の新治療」の場合は、毒性が低いことが試験を通じて再確認され、新治療の有効性が許容下限以下にならないければ、低毒性の新治療が標準治療になる。

癌治療の多くは集学的治療であり、総合的に治療法を評価する必要がある。こうした Multi-regimen の臨床試験では、検討する治療のパラメーターにそって複数のアームを設定し、多段階登録を行い、適切に割付を行わなくてはならない。ランダム割付には、単純ランダム割付・静的ランダム割付・動的ランダム割付があり、データセンターにて実施される。

d. 臨床試験の企画・変更のプロセス

臨床試験の企画プロセスは、コンセプトの立案・エンドポイントの決定・対象の決定・新治療と標準治療の明確化・評価方法の検討などの段階に分けられる（表 3-7）。各段階で整合性を保たないと矛盾点が生じるので、臨床試験の企画に当たっては、計画書を繰り返し読み合わせ、複数で検証する必要がある。放射線治療に関する臨床試験の実施計画書に必要な項目と内容に関しては、JCOG のプロトコルマニュアルが最も参考になる（表 3-8）。企画検討委員会およびデータセンターで、内容を検証することが重要である。

臨床試験を開始する際には、多施設研究グループの臨床試験審査委員会での承認を経て、

各参加施設の Institutional Review Board (IRB) の承認を必要とする。

実施中に計画書・プロトコルの内容を、追加・変更しなくてはならないことがある。患者の危険や負担を増大させたり、エンドポイントに関連する重大な改正 (amendment) の場合は、効果・安全性評価委員会での審査・承認を経て、各参加施設の IRB の再承認を必要とする。患者の不利益や負担がなくエンドポイントにかかわらない改訂 (revision) の場合や、解釈のばらつきを減らしたり注意を喚起する覚書 (memorandum) の場合は、効果・安全性評価委員会へ報告し審査を受ける必要がある。

(小口正彦)

3. PCS (医療実態調査研究)

a. 米国 PCS

放射線腫瘍学領域における医療実態調査研究 (Patterns of Care Study : PCS) のアイデアは米国の Kramer らによって 1969 年に出された。Kramer は Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) の生みの親でもあった。PCS に関する最初の研究予算は 1974 年に認められた。図 3-26 に当初の研究の幅広い目標を示している。PCS の背景にあるのは Donabedian の質評価のモデルである。このモデルでは質は 3 つの要因すなわち構造 (structure)、過程 (process) と結果 (outcome) を分析することにより評価される。この 3 つの要因の関係を理解することがすべての専門分野における質の測定につながる (図 3-27)。

米国における放射線治療施設の継続的調査という強力な方法論の基盤が 1974 年に確立され、30 年近くこの研究を支えてきた。第 1 は放射線治療施設の構造調査で、規模、人員、地域

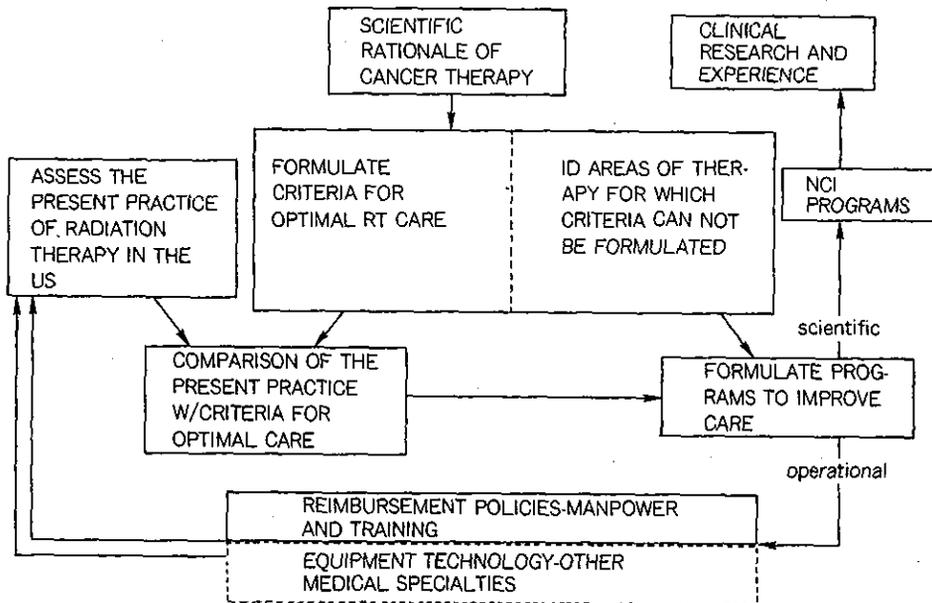


図 3-26. 当初の PCS の目標

(Hanks GE et al : Seminars in Radiation Oncology 7 : 97-100, 1997)

術前化学療法併用乳房温存手術の断端診断

小倉 廣之*¹ 秋山 太*¹ 坂元 吾偉*¹ 田中 久美子*¹
堀 文子*¹ 堀井 理絵*¹ 古川 恵子*¹ 井下 尚子*¹
吉本 賢隆*² 霞 富士雄*²

Status of Surgical Margin Following Breast-Conserving Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy :
Ogura H*¹, Akiyama F*¹, Sakamoto G*¹, Tanaka K*¹, Hori F*¹, Horii R*¹, Furukawa K*¹, Inoshita N*¹,
Yoshimoto M*², Kasumi F*² (*¹Dept of Breast Pathology, The Cancer Institute, *²Dept of Breast
Surgery, The Cancer Institute Hospital)

We analyzed 16 patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy (Paclitaxel, once a week, 12 courses). According to histological criteria for assessment of therapeutic response for neoadjuvant chemotherapy, 7 cases (44%) were effective (Grade2 and 3). In the surgical margin, 9 patients (56%) were positive for cancer, 4 were negative, and 3(19%) were unknown. In the last 3 cases, granulation foci were exposed to the surgical margins, and these were regarded as chemotherapeutic effects. For increased breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy, we should further attention not only to the pathological spread of cancer cells, but also to granulation in the surgical margins.

Key words : Neoadjuvant chemotherapy, Breast carcinoma, Breast-conserving surgery

Jpn J Breast Cancer 18(1) : 70~75, 2003

はじめに

乳癌における術前化学療法の目的は、局所進行乳癌の腫瘍径を縮小させて手術の適応とすることであり、それにより治癒率の向上が期待される。その治療戦略の延長上に乳房温存治療の適応拡大という術前化学療法の目的がある。日本乳癌学会の乳房温存療法ガイドライン¹⁾では、適応は腫瘍の大きさが3.0cm以下とされているが、腫瘍の大きさが3.0cm以上で患者が本療法を強く希望する場合、術前・術後治療を十分検討し実施することが望ましいとされている。臨床的には腫瘍径が縮小し、あるいは腫瘍消失が得られて乳房温存療法の適応となっても、外科的には切除範囲の問題点、

病理組織学的には断端診断の問題点といった新たな課題が生じている。

現在、癌研では2001年3月に開始された、化学療法感受性予知指標の確立を目的とした単剤による術前化学療法のプロトコール研究が進行中である。これらの症例の中には、乳房温存療法の適応となり乳房温存手術が施行された症例があり、今回その病理組織学的な断端診断の現状について報告する。

対 象

化学療法感受性予知指標のプロトコール研究のデザインは、浸潤径3.1cm以上のStageII, IIIaの原発性乳癌症例が適応であり、最初に針生検にて標本を採取し、次にpaclitaxel 80mg/m²/weekを12クール行う術前化学療法を施行し、手術標本にて組織学的効果判定を行うというものである。

*1 癌研究会癌研究所乳腺病理部

*2 癌研究会附属病院乳腺外科

表1 症例内訳

・年齢	26-67	(平均52)
・Stage		
IIA		8
IIB		7
IIIA		1
・術式		
扇状部分切除術		7
円状部分切除術		9
・組織型		
乳頭腺管癌		1
充実腺管癌		10
硬癌		5
浸潤性小葉癌		1
特定できず		1

癌研病院乳腺外科において2001年3月から2002年5月の間に49例が登録され、術前化学療法が施行された。うち43例において12コースの化学療法が完遂された。臨床的にPDであったの1例を除き48例に手術が行われ、うち乳房温存手術が試行された症例は16例であった。今回この16例について検討した。なおこの16例は全例12コース完遂症例であった(表1)。乳房温存手術は、縮小した腫瘍縁より1ないし2cm外側で切除した。

方法

対象16例について、臨床的效果(触診最大径、超音波最大径)、断端診断、術前化学療法の組織学

的效果について検討した。乳房温存手術標本は、5mm幅の階段状全割により病理組織学的検索が行われ、断端診断および組織学的効果判定を行った。組織学的効果判定基準は、乳癌取扱い規約第14版の組織学的効果判定基準²⁾を用いた。

結果

1) 臨床的效果

化学療法前の触診最大径(図1)は、最大6.0cm、最小3.2cmで平均4.3cmであった。化療後には非触知となった5例を含め全例3cm以下となった。平均の最大径は1.4cmであった。縮小率は、最大100%、最小53%で、平均80%であった。

超音波上での腫瘍最大径の変化(図2)を検討した。化学療法前、最大5.9cm、最小2.3cm、平均3.7cmであった。化学療法後、腫瘍を指摘できなかった症例は2例で、平均腫瘍径は2.0cmであった。縮小率は最大100%、最小12%で、平均72%であった。

2) 断端診断(表2)

断端診断は、陽性が9例(56%)、陰性が4例(25%)、不明が3例(19%)であった。断端陽性の内訳は、乳管内進展巣によるもの3例(19%)、間質浸潤巣によるもの6例(38%)であった。不明と診断された3例は、癌細胞が消失した後の線維性肉芽組織が断端にかかっていた。

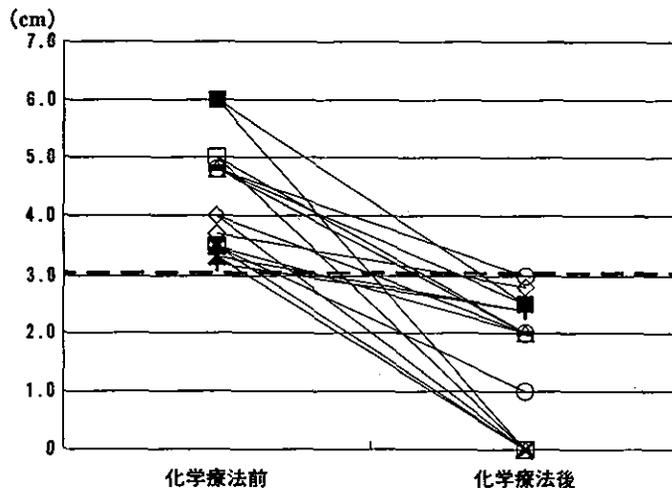


図1 触診最大径の変化
縮小率 平均80% (53-100%)

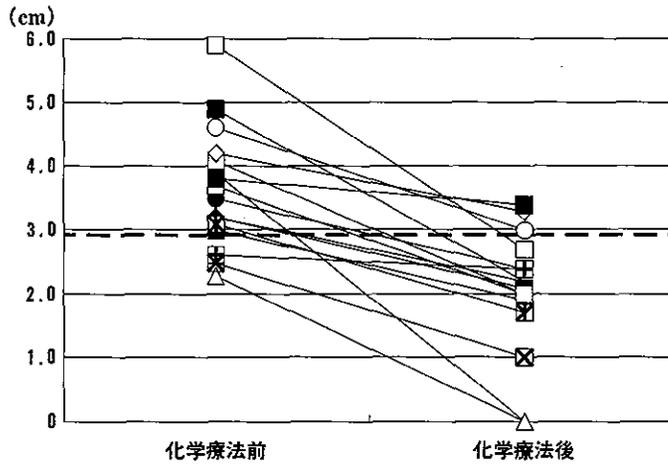


図2 超音波最大径の変化
縮小率 平均72% (12-100%)

表2 断端診断

陽性	9例 (56%)
乳管内進展	3例 (19%)
間質浸潤	6例 (38%)
陰性	4例 (25%)
不明	3例 (19%)
線維性肉芽組織が断端にかかっている	

3) 組織学的効果 (表3)

化学療法の組織学的効果は、Grade 1a ; 7例 (44%), Grade 1b ; 2例 (13%), Grade 2 ; 6例 (38%), Grade 3 ; 1例 (6%)であった。Grade 2 (6例)のうち2例では、乳管内癌巣の遺残はみられたが間質浸潤巣は完全に消失していた。

断端不明となった3症例は、組織学的効果が高度 (Grade 2,3) であった。

断端陽性の2例(間質浸潤 ; 1例, 乳管内進展 ; 1例), および断端不明の1例を提示する。

症例1 : 断端陽性 (間質浸潤部)

組織学的効果はGrade 1bであった。間質浸潤

部が切除断端に露出していた (図3)。

症例2 : 断端陽性 (乳管内進展部)

癌細胞の間質浸潤部が存在していたと思われる部位には黄色肉芽腫に変化しており (図4), 組織学的効果はGrade 2であった。しかし図5に示すように、乳頭側で乳管内進展巣 (図6) によって断端陽性であった。

症例3 : 断端不明

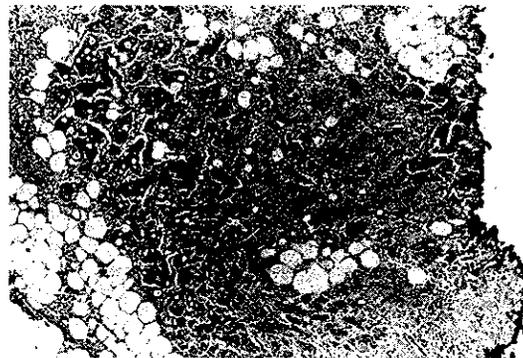


図3 間質浸潤部断端陽性の病理組織像 (H.E. x200)
間質内に浸潤した癌細胞が切除断端に露出していた。

表3 組織学的効果と断端診断

grade 0	0例		
grade 1a	7例 (44%)	陽性 5	陰性 2
grade 1b	2例 (13%)	陽性 1	陰性 1
grade 2	6例 (38%)	陽性 3	陰性 1
grade 3	1例 (6%)		不明 2
			不明 1