

200400477B

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14～16年度 総合研究報告書

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14～16年度 総合研究報告書

主任研究者 霞 富士雄  
癌研究会有明病院

平成17(2005)年3月

## 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 総合研究報告書

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

1989年に厚生省助成による「安全な乳房温存療法の研究」班が日本の主要な乳癌治療施設を統合して組織され、研究が開始されて以来、日本では既に温存療法の臨床は約20年の実績を持ち、現在では乳房切除を抜いて温存療法が主座の時代にまでなっている。しかし温存療法といっても各施設によって施行にあたっての考え方、施行法には温度差とばらつきが存在していて統一基準はないのが現状である。本班の研究主旨は普通、日常に実施されている温存療法に改めて、幅のある輪をかけて誰もが納得できる程度までそれを絞ったものとして、現在の温存療法の要項を再編成し、将来展望を得られるように研究し、可能であればガイドラインとしてまとめる事を主旨としている。

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
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

現在日本では、乳房温存療法は乳癌手術の半数に実施されるほどに一般化し、欧米の状態からすると将来さらに増加することが予想されている。しかしその施行を性急に増やそうとするとその施行精度に応じて、乳房内再発という「つけ」が廻ってくる。このため臨床施設では温存療法の施行にブレーキをかけ、又逆に積極的に行おうとする所もあり、現実には、施行にあたっての各領域の専門医不足も存在して施設間較差が大きく見られる。

本班の研究はこの本態を解析して、それらを再構築し現在日本の乳癌治療施設の間でどの程度まで一般化、普遍化できるかを研究、議論し、許される

程度に統一見解に達することができればこれらをガイドラインとしてまとめ世に問う事である。この際医学界はもとより社会が乳癌の諸事項に非常に敏感となっていることも考え、一般向けのガイドラインも同時に作成して、患者・家族、一般の方々に益する事を目的としている。

### B. 研究方法

3年間の研究期間のうち、初年度に主任、分担研究者14施設間の議論を開始し、次いで日本の現状を把握するために日本乳癌学会の600余の研修指定病院にアンケートを出して乳房温存療法の各項目に

についての質問を行いこれを解析した。アンケートの結果として、各施設とも温存療法の施行規準を制定して欲しいという意見が圧倒的に多く見られ、その施行規準は決して低きに墮することなく、将来の努力目標として、少し高めに規準を設定してもらいたいとの要望が強かった。

これによって「標準的な乳房温存療法の実施要項」をまとめる事とし、初めから全文の一部を次々に記す事をせずに温存療法の構成を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7小班に細分し、7小班は各々班長を決め、構成分担研究者の施設の気鋭の若い専門家にも加わってもらって40名弱となり、思考法、エビデンス、代表者の経験を議論して部分的にまとめることとした。そして最終的には全員で7班の総括を全員で羅列して補填し、均一統合して、「医療者向け」と「一般向け」の2種のガイドラインを制定することとした。

(倫理面への配慮)

本班の研究は新規の研究ではなく、既に一般化している温存療法の解析を主眼としているため患者の個人情報に触れる事は決してないが、日常なされている治療方法のガイドライン制定であるので、特に一般向けでは十分弱い立場になりうる患者・家族に配慮し、しっかりと温存療法の功罪が理解できるように配慮した。

### C. 研究結果

本班の研究3年間は、1年目は要項制定一般にかかわる議論、全国的な温存療法にわたるアンケートとその解析を行い、2年目はアンケートの解析の結果によって温存療法の要項制定を確実なものとし、その作業遂行にあたっては全要項を逐一議論して行く方法は非効率的であるので全体を前項で記述したような7つの小班に細分して小班毎に関連する要項をまとめて議論を行った。最終的な第3年にはその7つを一連のものとして連続させ、一貫性を持たせると共に派生事項の追加、重なり削除、スムーズに行って医療向けと一般向けの2冊のガイドラインを完成することができた。しかし一連のものとしたが、小班毎のものには連続性という点では基本的な不備が少なからずあって、文章の長さ、言い回し、書式、略語、文献の記載など、スムーズの障害となるものが多数認められた、くり返しの修

正、訂正を加えたが、短い文章でも重要な記載であることが多く、最終段階まで推敲が続いた。このスムーズが最終的には出版にあたっての出版社の専門家の検閲によらなければならないが、2005年1月22日の第3回最終班会議までには制定まで達することができた。

この2冊のガイドラインは、班費で2000部印刷し、日本乳癌学会認定医(2000人弱)に配布し、高読を依頼する予定である。そのご、今後もし需要が高まれば、出版社を特定して、社の専門家によってより読みやすい体裁として有料出版を予定している。

尚、本2冊の著作権と印税は日本乳癌学会に委譲する事を乳癌学会に申し出ている。

### D. 考察

「標準的な乳房温存療法の実施要項の研究」班は1997年、それまで、日常的に行われるようになった温存療法に対して再認識と再確認を目的として結成されたものである。というのは日常的に行われている温存療法と言っても、その実施内容は各臨床施設において較差が大きく、万人に納得される統一的方法は存在していないのが実情である。このような実情に対して、改めて今後の実施法の矯正と改善の束縛帯をはめようとするのが当班の役目であり、ガイドラインの制定である。この意味においてこのガイドライン制定は、努力目標であり、指向目標であって医療側からも一般社会からも迎合されることは確かと考えられる。

しかしながら、乳癌手術はさらに縮小方向へ向かっており、現在では、温存療法を通り越してセンチネルリンパ節生検へと進展し、いずれ近い将来には陽子線、重粒子線照射、集束超音波照射などを用いた非手術的根治療法 non surgical ablation に至ってゆくと考える。この潮流に対して、未だぐらつきのある主座の乳癌治療法である乳房温存療法に対して、現在誰からも納得できる上昇志向のガイドラインを制定することは重要であり、医療側からも、一般社会からも望まれている事項である。

### E. 結論

医療事項があらゆる点で社会的な光を当てられて、その内容、意義、結果の説明を医療者に求められるようになっている現在、乳癌治療法の主座に着

いた温存療法を易しく解説し、日本での標準的な解説を行う2冊子の完成は意義深いものと考える。医療者向けのガイドラインと共に特に一般向けのガイドラインを作って作成した意義は大きく、医学界のみならず、社会に対してのインパクトは大きいものとなる。

2冊子は日本乳癌学会の2000年の認定医に、本年3月中に配布するが、もし需要が大きくなれば、いずれ出版社を選定して有料出版する予定である。その際には2冊子の著作権と印税は日本乳癌学会に寄附する事とし、現在乳癌学会にその旨依頼している。

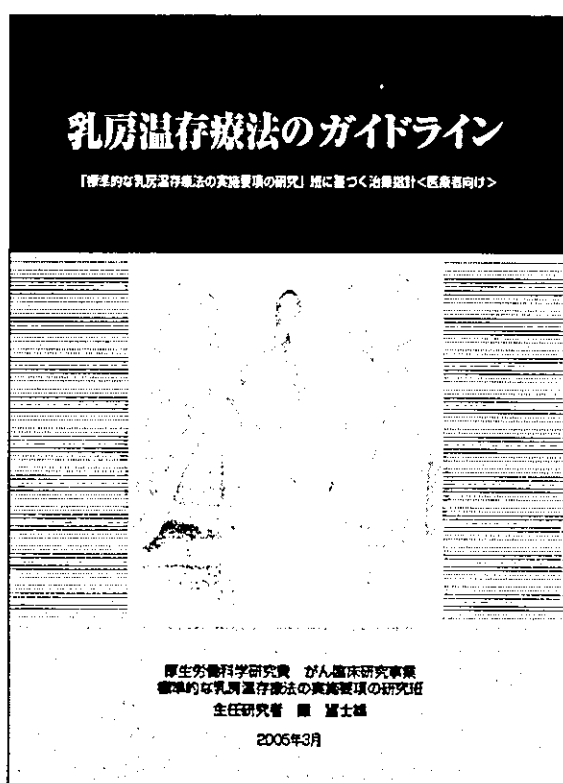
#### F. 健康危険情報

特になし。

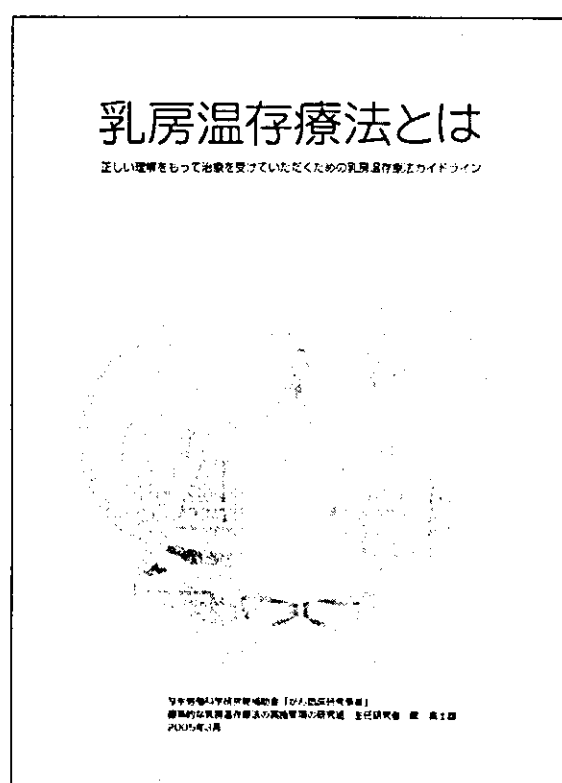
#### G. 研究発表

##### 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

研究成果の刊行に関する一覧表

1. K. Takahashi, M. Makita, F. Kasumi, et al : Section 5. Breast Breast conserving treatment without radiotherapy, *Biomed Pharmacother* 56: 201-204, 2002
2. 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、*日本外科学会雑誌* 103(11): 816-820, 2002
3. 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
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-CT-guided thermoplastic assisted segmentectomy-、*乳癌の臨床* 19(2): 142-149, 2004
7. 霞 富士雄 : 特集 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
9. T. Nakamura, T. Fukutomi, H. Tsuda, 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: Case Reports, *Jpn J Clin Oncol* 30(10): 453-457, 2000
10. S. Akashi-Tanaka, T. Fukutomi, T. Watanabe, et al : Accuracy of Contrast-Enhanced Computed Tomography in the Prediction of Residual Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy, *Int. J. Cancer* 96: 66-73, 2001
11. M. Sato, T. Fukutomi, S. Akashi-Tanaka, et al : Accuracy in Estimation Tumor Extension According to Mammographic Subtypes in Patients with Ductal Carcinoma In Situ, *Jpn J Clin Oncol* 32(5): 157-161, 2002
12. S. Akashi-Tanaka, T. Fukutomi, N. Sato, et al : The Role of Computed Tomography in the Selection of Breast Cancer Treatment, *Breast Cancer* 10(3): 198-203, 2003
13. S. Akashi-Tanaka, T. Fukutomi, N. Sato, et al : The Use of Contrast-Enhanced Computed Tomography Before Neoadjuvant Chemotherapy to Identify Patients Likely to Be Treated Safely With Breast-Conserving Surgery, *Annals of Surgery* 239(2): 238-243, 2004
14. 稲治 英生、菰池 佳史、小山 博記 他 : 特集 乳癌治療の進歩 乳癌治療における術前化学療法の意味、*癌と化学療法* 29(7): 1113-1119, 2002
15. 稲治 英生、柳沢 哲、菰池 佳史 他 : 乳癌手術の現況とその根拠 5. 乳房門状部

- 分切除術、日本外科学会雑誌 103(11): 806-810, 2002
16. 菰池 佳史、稲治 英生、柳沢 哲 他：乳房温存療法後の乳房内再発の意義、外科治療 87(6): 663-664, 2002
  17. H. Inaji, Y. Komoike, K. Motomura, et al : Breast-Conserving Treatment after Neoadjuvant Chemotherapy in Large Breast Cancer, Breast Cancer9(1): 20-25, 2002
  18. Y. Komoike, K. Motomura, H. Inaji, 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 Cancer9(3): 248-253, 2002
  19. Y. Komoike, K. Motomura, H. Inaji, et al : Repeat Lumpectomy for Patients with Ipsilateral Breast Tumor Recurrence after Breast-Conserving Surgery, Oncology64: 1-6, 2003
  20. 稲治 英生、菰池 佳史、柄川 千代美 他：乳癌に対する乳房温存手術、外科治療 90(3): 318-324, 2004
  21. 稲治 英生、菰池 佳史、柄川 千代美 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(6): 533-538, 2004
  22. 稲治 英生、柄川 千代美、菰池 佳史 他：乳癌治療に対する最新のアプローチ 術前化学療法の評価と今後の展望、内分泌外科 21(4): 254-259, 2004
  23. 菰池 佳史、能勢 隆之、柄川 千代美 他：総特集 患者に信頼される放射線治療 放射線治療の最新トレンド 組織内照射を用いた乳房温存療法、新医療 12: 110-113, 2004
  24. 光山 昌珠：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、別冊・医学のあゆみ 乳腺疾患 (伊藤 良則、戸井 雅和 編) : 489-491 医歯薬出版株式会社
  25. 中村 清吾：乳癌の広がり診断、乳癌診療二頁の秘訣 (光山 昌珠 編) : 104-105 金原出版
  26. 大住 省三、高嶋 成光：特集 外科におけるランダム化比較試験(RCT)の問題点 II. 各論 7. 乳腺外科、外科 65(9): 1041-1052, 2003
  27. 高嶋 成光：腫瘍学 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
  28. S. Ohsumi, G. Sakamoto, 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 33(2): 61-67, 2003
  29. 高嶋 成光：総説 乳がん診療ガイドラインの目指すもの、乳癌の臨床 19(2): 113-121, 2004
  30. 大住 省三、高嶋 成光、西村 理恵子 他、マンモグラフィ発見非触知乳癌のマンモグラフィ所見と病理所見との対比、乳癌の臨床 19(3): 268-275, 2004



31. T. Tominaga, S. Takashima and M. Danno on behalf of the Modified Radical Mastectomy Study Group: Randomized clinical trial comparing level II and level III axillary node dissection in addition to mastectomy for breast cancer, *British Journal of Surgery* 91: 38-43, 2004
32. H. Takei, K. Suemasu, M. Kurosumi, 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
33. 五十嵐 晴美、武井 寛幸、末益 公人 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* 18(3): 246-253, 2003
34. T. Ikeda, H. Jinno, A. Matsui, et al : The Role of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Treatment, *Breast Cancer* 9(1): 8-14, 2002
35. 池田 正、神野 浩光、北島 政樹 : 特集 Tumor dormancy therapy 内分泌療法の立場から、*癌の臨床* 49(4): 283-287, 2003
36. 神野 浩光、池田 正、北島 政樹 : 特集 固形癌に対する Neoadjuvant therapy 乳癌に対する Neoadjuvant therapy の現況と展望、*血液・腫瘍科* 46(6): 524-528, 2003
37. 佐伯 俊昭、戸井 雅和、池田 正 他 : 乳がん薬物療法の現状 (内分泌療法)、*乳癌の臨床* 18(5): 457-469, 2003
38. 佐伯 俊昭、戸井 雅和、池田 正 他 : 乳がん薬物療法の現状 (化学療法)、*乳癌の臨床* 18(5): 470-479, 2003
39. T. Ikeda, H. Jinno, M. Kitajima : The Evolution of Primary Chemotherapy in Breast Cancer Treatment, *Breast Cancer* 11(2): 148-155, 2004
40. 池田 正、神野 浩光、高山 伸、北島 博樹 : 乳癌治療におけるアロマターゼ阻害薬の新知見、*乳癌の臨床* 19(6): 547-556, 2004
41. 戸井 雅和、佐治 重衡、坂東 裕子 : 欧米における乳癌最新化学療法、*総合臨床* 51(9): 2695-2696, 2002
42. 佐治 重衡、黒井 克昌、戸井 雅和 : 特集 乳癌—診断と治療の進歩 乳癌化学療法—最新のガイドライン、*外科治療* 87(1): 48-55, 2002
43. 戸井 雅和、佐治 重衡、坂東 裕子、黒井 克昌 : 特集 癌治療の最前線—標準治療編— 乳癌における標準的治療について、*月刊カレントセラピー* 20(2): 52-58, 2002
44. 戸井 雅和、佐治 重衡、坂東 裕子 他 : 連載/21世紀の外科的癌治療指針 第1回 乳癌治療 乳癌治療における「標準」について、*外科* 65(8): 949-954, 2003
45. M. Toi, H. Bando, S. Saji : Decision tree and paradigms of primary breast cancer: changes elicited by preoperative therapy, *Med Sci Monit* 9(5): 90-95, 2003
46. M. Toi, H. Bando, S. Horiguchi, et al : Modulation of thymidine phosphorylase by neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer, *British Journal of Cancer* 90: 2338-2343, 2004

47. M. Takada, A. Kataoka, M. Toi, et al : A close association between alteration in growth kinetics by neoadjuvant chemotherapy and survival outcome in primary breast cancer, *International Journal of Oncology* 25: 397-405, 2004
48. M. Toi, H. Bando, L. W.C. Chow : Novel insights in clinical trials with preoperative systemic therapy for primary breast cancer, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 58: 531-535, 2004
49. R. Nishimura, K. Nagao, H. Miyayama, et al : An Evaluation of Predictive Factors Involved in Clinical or Pathological Response to Primary Chemotherapy in Advanced Breast Cancer, *Breast Cancer* 9(2): 145-152, 2002
50. 西村 令喜 : 乳房温存手術において放射線治療は必要かつ有用か? *外科治療* 87(4): 409-410, 2002
51. 西村 令喜 : 乳房温存療法後の炎症性乳癌型再発、*乳癌の臨床* 17(4): 281-290, 2002
52. 西村 令喜、松田 正和、宮山 東彦 他 : 若年者になぜ乳房温存手術後の乳房内再発が多いのか? *乳癌の臨床* 18(6): 523-529, 2003
53. 西村 令喜 : 最近の乳癌化学療法について、*福岡県保険医ニュース* 12(640): 1-4, 2003
54. 西村 令喜、松田 正和、岡崎 伸治 他、術後補助療法は乳房温存手術後の乳房内再発抑制に寄与しているか? *乳癌の臨床* 19(6): 568-574, 2004
55. R. Nishimura, T. Tominaga, S. Mitsuyama, et al : Combination Chemotherapy with Docetaxel and Doxifluridine showed a Beneficial Outcome in Advanced or Recurrent Breast Cancer Patients with Longer Disease-free Interval, *Anticancer Research* 24: 2085-2092, 2004
56. 山内 智香子、光森 通英、平岡 真寛 : 原発性乳癌の手術 (2) 乳房温存療法における照射の必要性、*コンセンサス癌治療* 3(1): 16-17, 2004
57. S. Okumura, M. Mitsumori, M. Hiraoka, et al : Feasibility of breast-conserving therapy for macroscopically multiple ipsilateral breast cancer, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 59(1): 146-151, 2004
58. S. Nakamura, H. Kenjo, T. Nishio, et al : Efficacy of 3D-MR Mammography for Breast Conserving Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy, *Breast Cancer* 9(1): 15-19, 2002
59. Y. Tamaki, S. Akashi-Tanaka, S. Nakamura, et al : 3D Imaging of Intraductal Spread of Breast Cancer and Its Clinical Application for Navigation Surgery, *Breast Cancer* 9(4): 289-295, 2002
60. 中村 清吾 : 乳癌の診断 (1) 乳癌の画像診断; 最近の進歩、*コンセンサス癌治療* 3(1): 5-9, 2004
61. 中村 清吾編 : 乳癌MRI診断アトラス、医学書院: 総ページ 133, 2004
62. 小口 正彦、加賀美芳和、山下 孝 他 : 特集 患者本位の放射線治療一部位別最新動

- 向 放射線治療の臨床研究のあり方、新医療 12: 91-95, 2002
63. 小口 正彦：臨床試験 Upper 放射線医学、放射線治療学（井上 俊彦 編）：61-68, 2004
64. 小倉 廣之、秋山 太、坂元 吾偉 他：術前化学療法併用乳房温存手術の断端診断、乳癌の臨床 18(1): 70-75, 2003
65. 小倉 廣之、秋山 太、霞 富士雄、坂元 吾偉：術前化学療法を施行した進行乳癌の組織学的効果と予後、乳癌の臨床 18(3): 260-265, 2003
66. 秋山 太、高橋かおる、霞 富士雄、坂元 吾偉：特集 至適な乳癌診療のための病理診断 乳房温存手術における断端診断、乳癌の臨床 18(5): 404-411, 2003
67. 秋山 太、小倉 廣之、坂元 吾偉 他：特集 悪性度診断から治療感受性診断へ 乳癌の抗癌剤感受性診断と腫瘍の不均質性の問題点、癌の臨床 49(5): 389-394, 2003
68. 徳留 なほみ、坂元 吾偉、秋山 太 他：乳癌のリンパ管侵襲と予後の臨床病理学的検討、乳癌の臨床 19(5): 482-487, 2004

## 特集 知っておきたい乳房管理の実際

### 乳癌治療の現況

*Present status of breast cancer treatment in Japan*

霞 富士雄

KASUMI Fujiio

癌研究会附属病院乳癌外科 部長

日本の乳癌手術法は着実に縮小化している。乳房温存療法は、現在おそらく50%に達し、さらに腋窩リンパ節郭清の意義に関する認識の変化とともに、その省略に向けての動きが強く、その理論としてセンチネルリンパ節生検に求めている。化学ホルモン療法も薬剤の多彩化と組み合わせ、投与方法の改善が著しい。放射線照射も、症例の限定と厳格な照射法が根を下している。

#### Key Words

乳房温存療法, 腋窩郭清の省略, SNB, 新化学ホルモン療法

#### ■ はじめに

乳癌の治療は最近著しく変化、進展している<sup>1)</sup>。その方向としては、手術は一段として縮小化傾向に向い、化学内分泌療法や放射線療法などはより良きQOLを求めての改善である。いずれも乳癌の病態の解明が徐々に進むことによって得られた成果であり、この進歩発展は、この5年間とくに著しく、その幅と深さが増したため、乳癌の治療に真剣に従事して苦楽をともにしていないと、現在では世間の要望も厳しく、高度のものとなってきていることもあって、治療の一线に立つことができなくなっている。治療の高度化とそれに応ずることができる専門医の要望は、医学会各分野からも、一般社会からも強く、われわれの真の意義が問われる時代になっている。

#### ■ 乳房温存療法

乳癌の手術のなかで、乳房温存手術は日本で1980年代後半から開始され、厚生省助成の研究班の活動などとともに徐々に一般化し、日本乳癌学会の調査(図1)によると、2000年時点で、全乳癌根治手術の41%に達し、以降さらに増加の傾向にある。この温存手術のほぼ70%は術後残存させた乳房に放射線照射を加える乳房温存療法であるが、30%は日本の真面目さによって、摘出した標本を全割して詳細に病理学的に検索し、確実に切除しえていると判断して照射を省略しているが、当然温存手術後、照射拒否例や不可能例その他も含まれている。2001年以降の動向は日本乳癌学会で次回本年末に、以降3年ごとに調査予定であるが、乳房温存手術、そのうちの温存療法の割合はさらに増加し、現在温存手術は50%を、うち照射例は80%を越えているものと推定される。

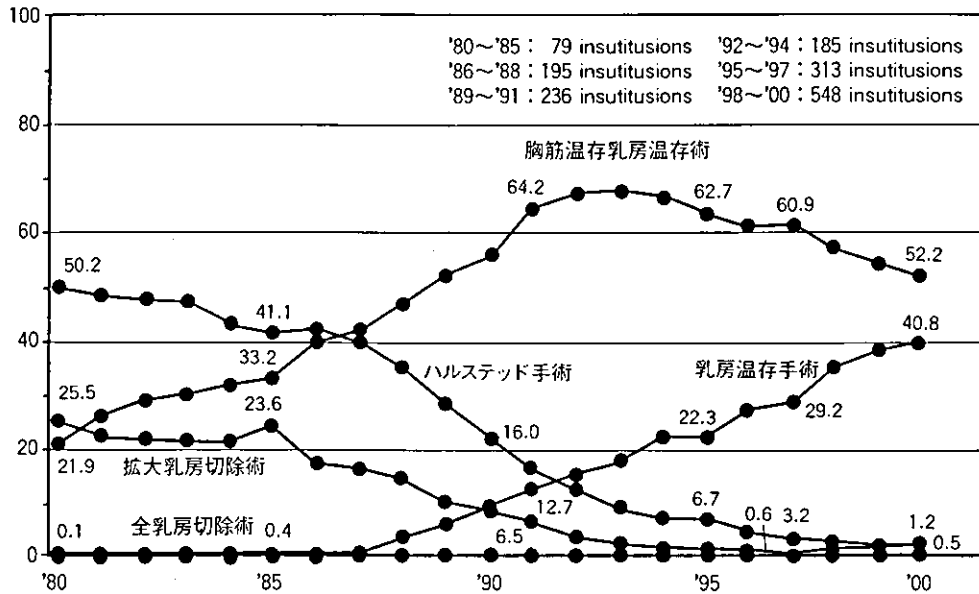


図1 日本における乳房術式の変遷2001 (乳癌研究会-日本乳癌学会)

1. 乳房温存療法の立場<sup>1) 2)</sup>

乳房温存手術は、1920年代の初めより開始されたが、当初は原発巣は切開生検だけを行って、後は乳房照射と腋窩照射のみで治療するX線単独照射法から開始された。その後の試行錯誤から、原発部と腋窩再発の発生あるいは追加照射による障害発生を顧みず、原発巣切除を行ってからの残存乳房照射、腋窩は手術的に郭清して照射は加えない方式に変換したが、さらにそれでも少数発生する乳房内再発に対しては極力完全切除するまでの確実性のある原発巣切除を行って照射することが求められ、このように行う場合の温存療法の成績すなわち生存率の乳房切除術に比べての非劣性、乳房内再発が著しく少ないこと、QOLが高いことによって乳房温存療法は乳癌根治手術の一つとしての市民権を得たのである。

2. 乳房温存手術には、どうして術後照射が必要か

原発巣に対して、遺漏なく完全に切除し、局所に危険がないようにしておいても何故術後に残存乳房照射が必要かについては、次に述べるようないくつかの経験事実がある。

①乳癌のなかには、浸潤癌の周囲に乳管内進展巣を高度に持つ例が少なくない、(cum EIDC) この場合、乳管内進展部分の異型性は、浸潤部分から離れると少なくなって、全割検索という、非経済的な病理検索法を行わなければ、切離断層に癌が波及するか否かが判定できない。

浸潤性小葉癌も周囲に非浸潤性小葉癌 (LCIS) を持つものが多いが、離れるにしたがって小葉癌としての異型を持つことが少なくなって、どこまで小葉癌 complex の範囲なのか、判断が難しくなる。

②とくに乳癌には area cancerization の考えが昔よりあって、癌は一点一面に集合することなく、各群に割拠しているとみる考え方が多くある。この考え方の多くは追求不足による盲信が多く、是正が進んでいるが、LCIS や分化の高い乳管内癌の一部にはあてはまることもありえる。しかしこのような場合でも、いくつかの癌中心は近接しているもので温存手術で、一連の癌の拡がりとして切除しうるものである。

この考えに対して、乳癌の一拠点原発→そののち周囲波及とみる考え方に従う病理学では、全割検索法によって完全切除が保証された場合には、

術後非照射であっても乳房内再発が増えるわけではないと考える。

③とはいえ、乳癌に多発がみられることも確かであり、確実にしはえていないが、乳房切除例の5 mm巾の全割例では20%強の多発癌<sup>1)</sup>が実証されている。乳房温存手術材料でも、乳管癌の拡がりの近傍に、LCISがあったり、性格の違う2、3種の乳管癌があったり、2項の肯定にもなってしまう可能性があるが、性状を同じとする非浸潤性乳管癌IaとIaの存在例があることもある。

2項と3項の鑑別は、つまるところマイクロトームによる精検索によるか、分子生物学的鑑別によらざるを得ないであろうが、この問題は結局精検索不効率の考えに至ってしまって消滅してしまうのである。

### 3. 摘出標本の検索追求の非経済論<sup>2)</sup>

原発巣の完全切除の追求に、摘出標本の全割検索を行っても、切離幅の間隔内の不完全性、病理医の熱意、精度の問題を考えると学術的にも限界があり、それであれば熱意を入れて全割検索する必要はない、もっと現実性を重視して考えてみれば、あまり細かく追求しても、本態は解明されず、それよりは、救世主として照射を加えさえすれば、相当な安全が確保される。ざっくりばらんにいえば、全割検索によって精検すれば、それだけで非経済的であって、あまりしっかりと調べないで、照射を加えて安全を確保できるなら、病院は二重に経済効率を上げることができる。とくにこの経済効率を考えると、乳房温存手術は必然的に術後残存乳房照射を加える方向に向うことになるわけである。

### 4. 残存乳房内再発<sup>3)5)6)</sup>

日本において現在、乳房温存手術の施行率はすでに述べたようにおそらく50%近くに達していると推察されるが、この増加は何を意味するであろうか。それは、患者家族の要望が高まってきたことが第1であり、それに応じて乳腺外科医が手術に手慣れてきたことが第2、第3として新しい進

歩というべきか退歩というべきか、温存療法の歴史を遂行して、切離断端への波及状況をあまり見極めることを怠って、患者家族が望むなら少々の乳房内再発は仕方のないことであるとして適応拡大や、狭小切除に妥協してしまっている現実がある。

しかし、著者の見るかぎり、相当危ない橋を渡っていると考えられる報告でも乳房内再発は世界的に許容と見られていて年率1%をオーバーすることはあまりなく、照射によって危険を排除しきれているようである。事実、世界的な大規模比較試験のメタアナリシスの解析で、照射を加える乳房温存療法の生存率は乳房切除と同等にはならないかも知れないと口頭で報告したEBCTCG (Early Breast Cancn Cellabolate Group) のPeto代表は、その後同等にならないという声明は出しておらず、国際的な評価としては比較的早期の乳癌を対象とし、きちんとした専門病院で行われてきた温存療法と乳房切除の生存曲線はほとんど異差が認められないとする報告のまま留まっている。著者は、この顛末として、少々の残存癌巣は照射法の改善の積み合わせ (CTシミュレーション法による厳格な照射範囲の決定や、大きな乳房の場合ウェッジフィルターを使用すること、tumor bedに対してのブースト照射など) によってカバーし得ていて、大きな欠陥として現われてきていないものと理解している。とはいうものの、乳房温存療法はどこかで手を抜くと、5年経っても10年経っても術者をあざ笑うように乳房内再発を起こして、患者家族と医療側ともに重くのしかかってくるものである。

### 5. 乳房温存療法の今後

乳房温存手術はこのように、乳癌の拡がりを完全に局所切除してしまえるのであれば放射線を加える必要はないが、これを実証するのは困難をとまなうことはすでに述べた。一方、完全とはいえなくとも、主たる癌巣を除去しておけば、後は照射がその不完全さを取り除いてくれることも確かである。

私達はこれまでに1,500例程の温存手術を行ってきて、病理学的に完全切除できていると判断された場合非照射を原則としてきたが、500例弱には、全例検索によって切除断端に癌の波及を認めて照射を付加して経過を観察している。

この断端 (+) → 放療群の中で幾分なりと乳房内再発が多い要因として挙げられるものは<sup>1)</sup>

(1) 乳管内成分で断端が陽性となっても切片数3以上陽性の症例、

(2) 浸潤部分で断端が陽性となっている症例、

(3) 浸潤部分、リンパ管侵襲で断端陽性となっている症例、

などになろう。1, 2項をまとめると、やはり乳房内再発は残す癌の量に依ること、3項については、とくにリンパ管侵襲は照射しても、炎症性乳癌様の再発をきたしたり、遠隔再発が少なくないことから照射を加えるだけでは不十分で、証明され次第、残存乳房切除を加えて後に嚴重な化学療法を加えるべきであろう。

以上1, 2, 3項の教えることは、乳房内再発は残す癌の量と悪性度の高さに帰因するようである。

現在、温存療法の適応として、日本では<sup>2)</sup> 直径が3 cmまでの癌とされており、欧米の4 cmより小さめになっているが、これは乳房と癌の対比が大きく関与していて、広範切除は術後の整容性と逆相関するのである。このため、大柄で大きな乳房の女性であれば4 cmであっても可能なことはある。しかし5 cmでは無理である。

手術前化療あるいはホルモン療法は、予後の改善を目的に実施されたが、結果的には温存適応外の症例について、温存施行率を上昇させることに貢献することになった。原発巣の化療による縮小軟化は、収縮縮小と稀薄軟化の2つのパターンがあり、とくに後者の場合には、十分大きく切除しないと、残存腫瘍量が多くなって、前に述べた1, 2項に該当することになるので、直前の画像診断などの十分な配慮が必要である。

以上の諸点を考えて、乳房温存療法の施行頻度は60%くらいにまでは達することになろうが、70

%を越すことはできないと推察される。

## ■ 腋窩リンパ節郭清の省略<sup>1)</sup>

このように、温存療法が受け入れられて成熟展開してきた後に、同じようにQOLの立場から、専門家の注意を引き、導入発展しつつある方策としては、腋窩リンパ節郭清の意義に対する疑義と郭清の省略があり、この心の空隙を埋めてくれたのが、センチネルリンパ節生検法SNBである。

### 1. 乳癌局所病説、全身病説<sup>2)</sup>

もともと癌手術における所属リンパ節郭清とは、癌の拡がりを総て除去する考え方で実施するものであって原発巣の局所進展部分とともに、そこからの過程のリンパ管を含むリンパ節群を一塊として切除するのであって、リンパ節は癌の拡がりを局所的に阻止する機能を持つと考えているわけであり、Virchow以来医学上のいわば常識的なこととなっている。腋窩リンパ節の転移個数とその長期生存率の関係を図2に示す。これが通常みられる癌手術、腋窩リンパ節郭清の意義とされてきた。

図3は、図2から導かれた腋窩リンパ節転移個数別死亡曲線であり、図2の裏曲線である。当然noであっても再発する症例はあり、10年で12%の症例は死亡しているし、nの個数とともに着実に上昇してくるが決して100%にはならないで70%位に漸近している。この曲線は、とくに、n (+)例に対して、その当時に行われたあらゆる化学内分補助療法を加えてのデータであるが、この図2, 3は本当に腋窩リンパ節の郭清することによる効果を示しているのか否か。単に、リンパ節転移個数に応じた予後を見ているだけで、郭清とは、リンパ節転移後の程度を見ただけではないのか (indicator theory) という疑問がどうしても残る。すなわち、腋窩リンパ節には転移個数に応じた癌細胞群塊があったはずで、これを除去した結果の成果を示したものなのか、転移の程度を調べただけで、リンパ節はそのままそこに放置したらどうなったであろうか。つきつめて行けば、郭清

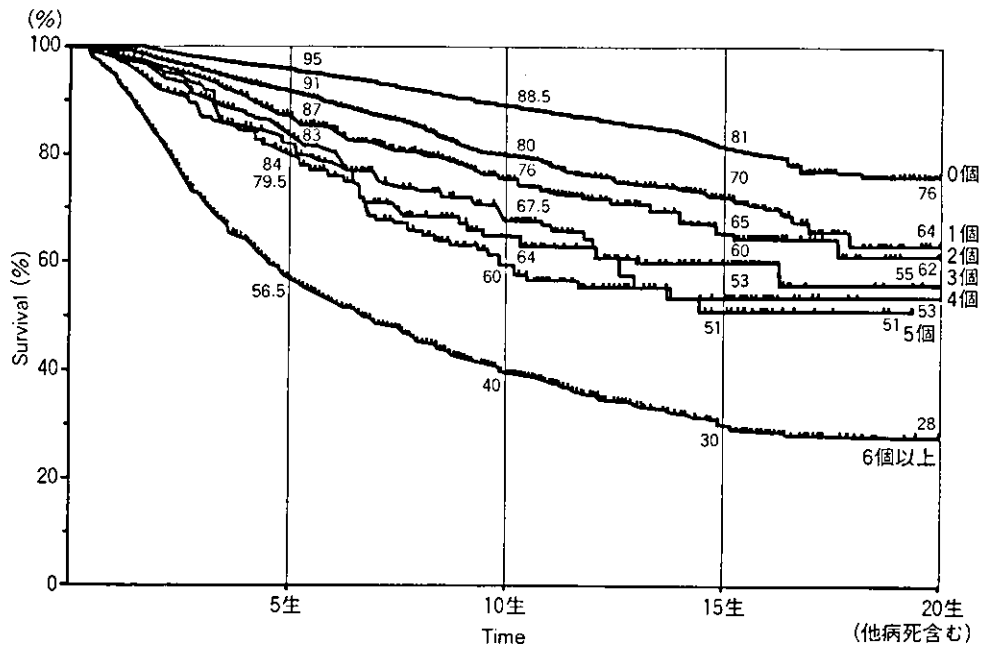


図2 腋窩リンパ節個数別生存曲線 (癌研乳腺外科1980~1999 (他病死含む))

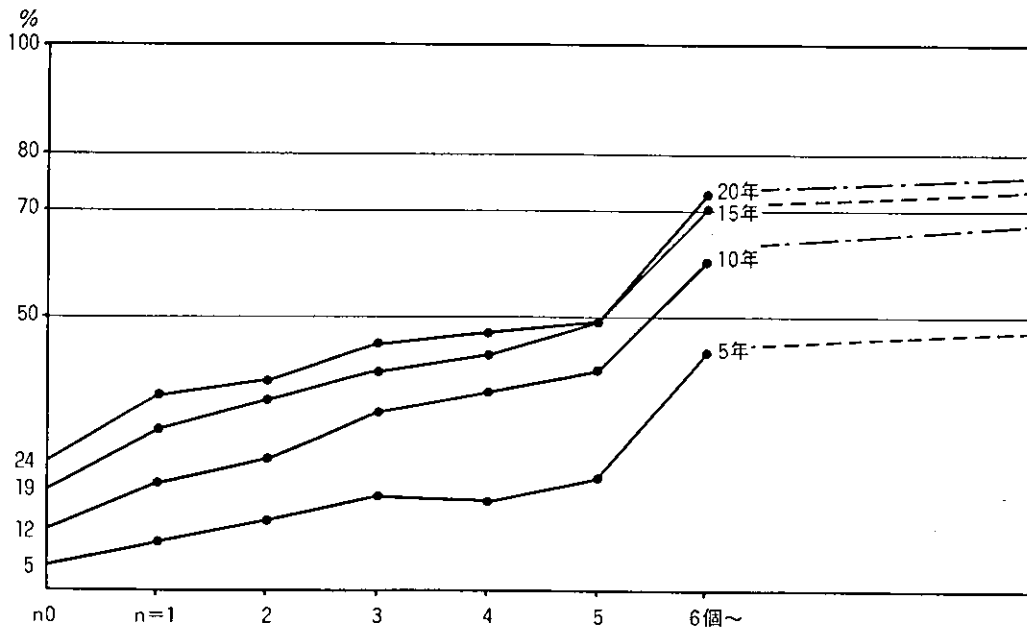


図3 腋窩リンパ節個数別死亡曲線 (癌研乳腺外科)

とは、転移リンパ節を除去することで延命をもたらしたのか、転移リンパ節そのものが存在し続けることは予後を悪くさせることにはならないで、

単に転移状態を検索して化学ホルモンを追加する線となっただけなのであるか、転移とはバリエーを破っての癌の進展なのか、癌と個体の規制によ



る進行度の単なる表示なのか、転移リンパ節は、さらに転移の源となりうるか—instigation—否か。

旧来の転移の進展部分を郭除去することに意義を求める考え方に対して、リンパ節転移は、癌の進展に対する担癌生体の免疫力の破綻の証左であるとみる癌の全身病説は、転移の郭清は instigation 防止効果は当然なく、単に癌の staging を行っているに過ぎないとみる考え方で、リンパ節の郭清より、staging に応じた化学ホルモン療法を行うための道筋を付けているに過ぎないと考える (indicator theory)、郭清には郭清による治療効果、staging、局所コントロールの3つの意義が考えられるが、その治療効果はなく後2者のみのために行っていることとしている。従来の郭清派は乳癌の Halsted の手術に代表される考え方をする者として Halstedian と呼び、それに対して、B. Fisher に代表される、癌・生体免疫破綻説—全身病説 systemic theory は改革説 alternative と呼ばれている。両説とも理論というより観念論である。

## 2. 乳癌と他臓癌の転移に対する考え方、何故とくに乳癌が全身病と説かれる

何故、現在 alternative 説が乳癌に強く主張されて、腹部・胸腔臓器癌などであまり主張されないかについて考えてみると、同じ臓器癌であるから、癌の病態に大きな異差があるわけではないであろう。比較的予後が良い胃癌、大腸癌は、それでも乳癌より予後不良で、no ではほぼ等しく start しても、曲線の勾配が急で、 $n=10$  の死亡率も 100% 近く高値である。このため alternative 的な思考が、もっと強く出て良いはずである。しかしまたこのような  $n(+)$  の進展例では、腹膜播種という特異な病態をも発生させやすく、腸管の通過障害や腹腔内という限局した空間に限られて局所コントロールが全うできないために、乳癌の場合のように全身病説が浸透せず、開腹は1回だけの機会であって、この時だけにできる範囲のリンパ節郭清を行わざるをえないことに留まることになる。

しかしたとえ観念論による論争としても、現実

の問題として乳癌で全身病説は、従来の Halstedian の思考法に大きな警鐘を与えた。Halstedian の考え方の裏面をみているともいえるわけで、80%は生存するという陽の面を見ているのに対して、それでも20%は死亡するという陰の全身転移死亡を中心に据えて見ている。

図2、3を眺めていると、乳癌治療後の死亡曲線は、術後10年以上も経過すると再発死が少なく安定したものとなり、術後10年、15年、20年ではほとんど類似した曲線となる、 $n$  数の増加にもなって徐々に悪化していくが、 $n \geq 5$  の高度転移例でも決して100%にならず、70%付近に漸近している。また15年、20年の曲線は10年のそれとほとんど同じパターンであって、このような治療後長期例では癌死はほとんどなく、加齢による他病死によることが分かる。この曲線でみるかぎり、乳癌は全身病とみるより、これまでの局所病の認識で説明ができる。しかし全身病の新しい思考法も一理あるものである。この両説の決着はつけ難い面もあり、両者をもカバーする折衷説 Spectrum theory<sup>9)</sup> が説えられている。no, 1, 2, くらいまでは郭清によって多くは治療させることができる局所癌期であるが、 $n$  が多くなるにつれて局所療法だけを徹底させても斃れることが多い全身病期になっていくと折衷するもので、大きさとしては T 1.5cm, 2.0cm 辺を局所病、それ以上を全身病の気が強く、化学ホルモン療法の付加の indication になるとするものである。この折衷説の説くように、現在のわれわれは  $n+$  例では腋窩郭清を続けていくより仕方ないし、no と  $n(+)$  の判別には Sentinel Node Biopsy を追求していくのが最良であろう。しかし SNB も、現実の臨床経験では大きな失態は少ないが、理論としては取ってつけたような牽強附会があり、心底から釈然というわけにはいかないものである。将来癌の産生する糖蛋白などに対するヒト抗体による転移の直接証明法が導入されなくてはならない<sup>11)</sup>

## 3. 腋窩郭清の意義を明らかにする比較試験

腋窩郭清の真の意義を明らかにするには、これ

らの観念論の論争では不可能で、NO例を選んで、局所根治手術+腋窩郭清あるいは腋窩照射と、局所根治手術のみを行って腋窩リンパ節が腫脹してきた場合に郭清あるいは照射 delayed dissection or radiotherapy を行う watch policy 例との比較試験が必要であるが、はじめて癌手術においてのリンパ節郭清は当然のこととしている現在の人権に基づく医療では、この問題は禁句である。

歴史的には1970~1975年の間にTotal Mastectomy + AxRT と watch policy (axillaにmetaを触知してから late RT) を2,200余のNO例で比較した Cancer Reserch Campaign (Kings/Cambridge trial for early breast cancer<sup>11)</sup> と1971~1974年の間に1,665例のNOを1. Radieal mastectomy 2 Total mastectomy + AxRT 3 Total mastectomyのみ、watch policy → RT間で生存曲線にほとんど差が認められなかったとする NSABP B-04<sup>12)13)</sup> の大規模試験がある。dataがすでに30年以上前と古い。Kings/Cambridgeでは当時のRTによる免疫力低下、心肺への影響が案じられ、watch groupの場合のNO → N (+)の発見の認定は科学性が乏しい。NSABP例ではN (+)を摘出生検した症例を生検後のNO例として登録されたりしたトライアル前修正があったし<sup>14)15)</sup>、両群の症例数の不足も指摘されている。

しかも、いずれにしても両試験とも、腋窩郭清を行う radical surgery と、その後にNO → N (+)の移行を follow してN (+)となった時点で郭清ないしRTを行う watch policy の間に有意差は証明されなくとも、N (+)例では radical mastectomy が watch policy より上位にある。このようないろいろな条件下で、腋窩郭清の予後向上は、あるにはあるようではあるが、これまで皆が盲信してきたように絶大な予後改善効果は認められず、むしろ郭清という行為によって判明したnの状態が、予後改善に最も貢献する術後の化学ホルモン療法の indicator として、あるいは bad prognosis として役立つものと理解されるようになり、これまで考えられてきたようにはnを除去することによって、そこからのさらなる instigation を防

止することはあまり役立たないことが判明したと考えられる<sup>14)15)</sup>。外科医の尊厳が少々薄れたわけである。

#### 4. センチネルリンパ節生検 SNB の提唱、浸透とその意義<sup>1)</sup>

この腋窩郭清の意義がいろいろな臨床研究より予後改善にはあまり貢献せず、むしろ術後の化学ホルモン療法の indicator として、それに local control に寄与することが世界的に話題となりつつある頃、センチネルリンパ節生検法 Sentinel Node Biopsy SNB が乳癌分野に入ってきたのである。この概念は1976年 Cabanas が陰茎癌で両側の鼠径リンパ節郭清を行うにあたってリンパ節をSNとして発表して以来、1990年代初め Morton が悪性黒色腫を経て乳癌のSNBの研究が開始された。SNB<sup>1)</sup>の方法には色素法とRI法の2種があり、一長一短の特徴を持つが、現在では併用法が、もし一法を選ぶのであればRI法が最も信頼度が高い。両法ともトレーサーの種類、方法、試行法などについて、統一されたものはない。厳密にはRI法の臨床試験でのSNB (一)例で腋窩郭清省略群と腋窩郭清群の予後を比較している NSABP 等の結果は、あと5年以上経過しないと出ない現状であるが、これまでに乳癌領域で判明してきたこととしては、

①腋窩郭清することの予後改善への貢献度が、これまで考えられてきたほど大きいものではないことがいろいろな事象から明らかになってきたこと。

②腋窩郭清の施行の裏に内在する、術後の知覚低下、不快感、異和感、運動制限、上腕前腕の浮腫、まれに合併する蜂窩織炎などによるQOLの低下を発生させないために、どうにかして郭清を避けたい患者側・医療側の心情がある。

③noであれば、郭清しないで良かったわけであるが、NOはあまり正確ではないし、ましてnoを判定するしっかりとした画像診断法は存在ない。

④高齢者合併症のある症例、予後の良いb1, mucinous ca, intracystic ca, mammotome によっ

て mainly intraductal ca と判定されている症例などでは、どうにかして郭清を控えたいが、控えてよしとするお墨つきの判定法がない。大丈夫であろうとみる感情論では立ち行かない。

⑤ SNB は、これらに答えてくれて、RI 法では false negative rate (⊖/⊕例) を 5% 以下にすることは真剣に行えば可能であり、まだ比較試験の結果は出ていないものの、欧米では文化的に乳房の大きさと形をむしろ誇る文化にあるが、患者はひどく太っていることが多く、手術がシステミックに行き難いため、2 項に述べた術後の腋窩郭清の合併症が多い。このため社会的に QOL を求めて SNB への稀求が一段と強く、施行頻度が高いわけである。しかし日本でも乳癌の根治手術のためには腋窩郭清はやむを得ないと認識から、欧米女性と同様にやらないで済むなら SNB で確かめてからにしたいとの心情へと変化している。

などの事情によって、SNB 法は増加してきている<sup>15)</sup>。

現在の日本での SNB の問題点としては

i) SNB のメリットとデメリットというか、内在するいくつかの問題点を良く医療側が認識し、患者家族に通知報告する。患者側もその教育によって自らの重要問題についての自覚と覚醒をする必要がある。

ii) 色素法であれば、日本で手に入らない

イソズルフアンブルー-Lymphazurin を購入するのでなく、PB、ICG、MB のような色素であれば安価であるが、RI 法では Tc colloid, Gamma probe, シンチカメラ撮影等の出費が大きい。日本では現在保険採用になっておらず、代用請求ができない。また局所切除 Bp で腋窩リンパ節郭清をとみなわないものの採用もないので、Bp + SNB の保険申請は良性の 5 cm 以下の良性腫瘍切除で行うより仕方がないわけである。もし、初めに乳房温存手術として保険請求した場合、次回に再度根治手術が必要となる場合には請求法がなくなってしまうわけである。乳癌領域での SNB は、それに続く消化器癌、肺癌の SNB にも関連してく

るので、来期の保険点数改正に合わせて外科学会より SNB の保険申請が出されているが、採択されるのを願うのみである。

iii) SNB は、色素法、RI 法共に原発巣周囲あるいは皮下に注射して、初めて到達したリンパ節を生検して、ここに癌の転移が最初に起こると限定して転移があるか否かをみるという介達診断法であって何となく生ぬるさを感じる。

将来は、癌細胞の構成蛋白を抗体を作ってラベルして、標識して、癌の転移そのものを直接描出する方式の確立が望まれるが、現在 SNB 施行にそれほど大きな誤りはなく温存手術に次いで QOL を備えた縮小手術と考えるとさしつかえなからう。

## ■ 化学・内分泌療法<sup>1)</sup>

乳癌治療のなかで最近著しい進歩をみたものに化学内分泌療法がある。化学療法、内分泌療法ともに新しい薬剤が登場し、その使用と複合は多岐にわたって、乳癌治療が多彩で深味のあるものになってきた。

### 1. 化学療法

CMF に続いてアドリアマイシン ADR が開発されて 30 年が経過したが、以降の有力薬剤を欠き、やむなく現状打破をねらって骨髄移植を伴う大量療法も試みられたが、結果として打開策とならなかった。この後にタキソール (パクリタキセル TXL)、タキソテール (ドセタキセル TXT) のタキサンが相次いで登場し、ADR の使用後にこのいずれかを追加投与することによって、ADR だけの成績を上まわり、ADR を補完する形態になってきた。西洋いちいの樹の樹皮から抽出されたタキサンではあるが TXL と TXT はまったく別の動態をとるもので、お互いに交叉耐性を持たず、TXL 無効でも TXT 有効もあり、この逆もある。また両者は ADR に比べて良好な QOL を持ち、さらにタキソールは 3 週に 1 回の高用量使用と比較して、低用量使用の週 1 回使用の方が QOL が良好で、

奏効率も保たれることが判明した。このためADRやTXTにもこの分割使用が適用されて、入院観察使用から非入院外来使用に変化し、各種の手術法の縮小化、それに次に述べる手術前治療とも呼応して、乳癌の外来頻回治療が進んだ。このため、乳癌の専門病院は化学療法の外来治療施設を充実させ、手術用の入院施設より重視しなければならなくなっている。

化学療法剤のもう一つの発展は、パーセプチン(トラスズースマゲ)の開発作成である。この薬剤は、乳癌細胞膜に存在するErbB-2蛋白に対するマウスの抗体を、ヒト型化させたもので、抗原抗体反応による、細胞の構成成分に対する計画的分子標的療法によって、癌の発育を制御する今までとはまったく異なった薬剤の到来である。使用にあたっては、癌組織のErbB-2蛋白の有無をIHCで判定し、効果の有無を施行前に確かめる(Herceptest)ことができるという大きな特徴をもつ。施行前に効果が予測できること、分子標的治療という人為的に計画的に作り上げた治療。これまでの抗癌剤のもつ消化器症状、骨髄抑制、脱毛、神経炎などの副作用がほとんどなく、QOLが高いものである等の抗癌剤の歴史上画期的な薬剤の登場であった。さらにErbB-2染色性—Herceptest陽性はハーセプチンの反応性となること以外に、新たな癌の悪性度判定にもなることが分かり、これまでのER、PgRのほかに判定基準要素が追加されることも明らかになった。現在化学ホルモン療法の効果判定基準としてHerceptest、ER、PgRなどが一連として行われるようになっていいる。しかしHerceptestが陽性20、30でも奏効率は20%程度でしかなく、ほかにTXL、TXTなどとの併用療法によって、奏効性を上昇させる複合が一般的になっている。

これら化学療法剤の多彩化と効果の発現によって、手術前治療の試みも強くなっている。この術前治療の歴史は古く、乳房切除の時代にCMFを用いて開始されたが、術後治療に比べて延命効果は認められず、同等であると判定された。

しかし腫瘍縮小効果はあるので、温存療法の時

代になるに及んで、方向変換して温存療法の適応拡大には貢献することになった。

最もRPも高く、治療効果の高いAC×4を使用したNSABP O-18の結果<sup>10)</sup>では、効果の著明であったpCR群は少数にしか出現しなかったがpCR群の治療後の予後は非常に良好であることが判明して、従来であれば5～10年かかる結果が半年で分かることが判明した。これを契機として、全世界的に各種の薬剤と方式を用いての前治療が試みられている。確かに2/3程度は腫瘍縮小が体得できて、pCRも期待されるメリットは大きいが残る1/3は治療効果が認められず、貴重な手術時機を遅らせてしまうデメリットもあるが、実際のPD率は5%以下である。

現在、前治療は確かに後治療に比べて劣る点はなく、薬剤投与法の工夫や新薬剤の登場によってpCRが増えれば、easy operable例でも行う方がよいことも考えられるので、現状では全世界の態勢が前治療に向かっている。

## 2. ホルモン療法

乳癌に対するホルモン療法もこの5年間に長足の進歩をみた。これはひとえに多種類の抗ホルモン剤の登場と、それに対しての薬理学的な理論が着実に臨床的に実証されていることである。これまでanti estrogenic drugであるTamoxifenとTremifeneだけのホルモン療法であったが、LH-RH agonistが登場し、さらに工夫された徐放剤との配合で1ヵ月に1度の皮下脂肪織内への注射で安定した確実な卵巣抑制効果を持つことができ、閉経前の卵巣機能廃絶をもたらすことができるようになった。正にmedical oophorectomyに値する確実性を持つものがあいついで出現した。さらに乳癌のホルモン療法を拡げて深めたのは、体脂肪や癌組織および浸潤部周囲に存在するandrogenをestrogenに変換するaromataseを阻害して、低濃度のestrogenの出現を阻害するaromatase inhibitorの出現であり、閉経後のER(+)例に対して効果を持つ、aromatase inhibitorは、amino glutethimide, fadrozole (Afema)を経て第3世代に