

補助内分泌療法の対象患者、種類、投与期間、再発乳がんの治療などであるが、大きな項目として以下の1)~5)の内容に分類した。質問項目数は63であった。各項目の詳細については結果に示した。質問項目中、無回答は回答数から除外し、何らかの記載のあったものを有効回答とした。

- 1) 回答者の背景
- 2) 術後補助内分泌療法について
- 3) 再発乳がんの内分泌治療について
- 4) 内分泌に関する一般的な事項について
- 5) 今後の内分泌療法について

結果

1. 回答者の背景 (表1)

回答者数192名中、外科が184名(95.8%)、内科が8名(4.2%)であった。放射線科、病理、その

他からの回答はなかった。回答者の年齢は、41~50歳が98名(51.0%)と約半数を占め、以下51~60歳が53名(27.6%)、31~40歳が25名(13.0%)であった。施設形態では、大学病院勤務が85名(44.3%)、総合病院(大学附属病院を除く)勤務が62名(32.3%)、がん専門病院勤務が30名(15.6%)であった。乳癌学会の専門医、および専門医かつ認定医は併せて147名(76.6%)であり、認定医は37名(19.7%)であった。乳がん治療に関わる専任医師数は、2人以上との回答が153名で、全体の80%以上を占め、乳がんの化学療法を担当している医師数は180名と全体の93.8%であった。原発性乳がんの年間の新患者数は51~100人との回答が69名(35.9%)と最も多かった。

2. 術後補助内分泌療法について

1) 抗エストロゲン剤 (表2, 3)

表2 抗エストロゲン剤 (1)

項目	回答者数	%
TAM投与の適応		
ER, PgRいずれも陽性	2	1.0
どちらか陽性	158	82.7
ERのみ陽性	12	6.3
ER陰性, PgR陰性でも可	13	6.8
ER, PgRいずれも陽性, ERのみ陽性	2	1.0
ER, PgRいずれも陽性, どちらか陽性, ERのみ陽性	1	0.5
ER, PgRいずれも陽性, どちらか陽性, ERのみ陽性, ER陰性, PgR陰性でも可	1	0.5
どちらか陽性, ER陰性, PgR陰性でも可	2	1.0
腋窩リンパ節転移陰性 (n-) 乳がんのTamoxifen (TAM) 投与		
2年	39	20.3
5年	134	69.8
それ以外	19	9.9
腋窩リンパ節転移陽性 (n+) 乳がんのTAM投与		
2年	5	2.6
5年	178	92.7
それ以外	9	4.7
TAMを化学療法と併用する場合		
同時併用	154	81.9
化学療法終了後	34	18.1
ER検査法		
DCC法	15	7.9
EIA法	133	69.6
免疫組織染色法	28	14.7
EIA法, 免疫組織染色法	14	7.3
DCC法, EIA法, 免疫組織染色法	1	0.5
小さな腫瘍の場合の検索		
必ず免疫組織染色法で検索している	106	55.5
症例に応じて行っている	71	37.2
ほとんど行っていない	11	5.8
その他	3	1.6

表3 抗エストロゲン剤 (2)

項目	回答者数	%
TAMの代わりにTOR (toremifene) を用いる頻度		
50%以上	25	13.1
30~50%	30	15.7
10~30%	60	31.4
10%以下	76	39.8
TAMの代わりにTOR (toremifene) を用いる理由		
基礎的エビデンスに基づいて	20	10.0
臨床的エビデンスに基づいて	94	46.8
TAMの副作用	62	30.8
その他	25	12.4
TAM投与中にTORに切り替える頻度		
50%以上	3	1.6
30~50%	3	1.6
10~30%	47	24.9
10%以下	136	72.0
TAM投与に際して、子宮体がんのリスクについてのIC(インフォームドコンセント)		
必ず取っている	118	61.8
症例に応じて	52	27.2
ほとんど取っていない	21	11.0
血栓症のリスクについてのIC		
必ず取っている	41	21.5
症例に応じて	72	37.7
ほとんど取っていない	78	40.8
家族歴の濃厚な乳がん患者の場合のER陰性例におけるTAM投与		
考慮する	57	30.0
考慮しない	133	70.0
DCISにおけるTAM投与		
ER陽性なら投与する	99	52.1
ホルモン受容体にかかわらず投与する	29	15.3
原則として投与しない	62	32.6
DCISにおけるTAM投与期間		
1年	1	0.7
2年	60	43.2
5年	68	48.9
その他	10	7.2

### Tamoxifen (TAM) の適応

TAM投与の適応としてのestrogen receptor (ER) およびprogesterone receptor (PgR) の状態について質問した。有効回答数191名中、「ER, PgRのどちらかが陽性」が158名(82.7%)と最も多かった。その他は「ER, PgRどちらも陽性」が2名(1.0%), 「ERのみ陽性」が12名(6.3%), 「ER陰性, PgR陰性でも可」が13名(6.8%), 「その他」4名(3.1%)であった。

### TAMの投与期間

2年と5年のどちらを標準としているかについて、n0乳がんとな(+)乳がんの場合、それぞれに対して質問した。有効回答数192名中、n0乳癌

では、「2年」が39例(20.3%), 「5年」が134名(69.8%), 「それ以外」が19名(9.9%)であった。n(+)乳癌では、「5年」の回答が178名と全体の92.7%を占めた。「2年」は5名(2.6%), 「それ以外」は9名(4.7%)であった。

### TAMと化学療法の併用

同時併用とするか化学療法終了後に投与するかについて質問した。有効回答数188名中、「同時併用」との回答が154名(81.9%), 「化学療法終了後」が34名(18.1%)であった。

### ER検索法

標準としているERの検索法について質問した。有効回答数191名中、「EIA法」が133名(69.6%)

と最も多く、以下「免疫組織染色 (IHC) 法」28名 (14.7%)、「DCC法」15名 (7.9%) であった。その他、複数回答が15名 (7.8%) であった。小さな腫瘍の場合の検索法については、「必ずIHCで検索」が106名 (55.5%)、「症例に応じて」が71名 (37.2%) であり、「ほとんど行っていない」は11名 (5.8%) であった。

**Toremifene (TOR)**

閉経後症例においてTORを用いる頻度については、有効回答数191名中「10%以下」が76名 (39.8%) であり、以下「10~30%」が60名 (31.4%)、「30~50%」が30名 (15.7%)、「50%以上」が25名 (13.1%) の順であった。TORを用いる理由 (複数回答あり) については、「臨床的エビデンスに基づいて」が94名 (46.8%)、「TAMの副作用」が62名 (30.8%) の順であった。TAM投与中にTORに切り替える頻度は、有効回答数189名中136名 (72.0%) が「10%以下」であった。

**TAM投与に際してのインフォームド・コンセント (IC)**

TAM投与に際し、子宮体がん、血栓症のリスクに関するIC取得状況について質問した。有効回答

数191名中、子宮体がんのリスクについては、「必ず取っている」が118名 (61.8%)、「症例に応じて」が52名 (27.2%)、「ほとんど取っていない」は21名 (11.0%) であった。一方、血栓症のリスクに関しては、「必ず取っている」は41名 (21.5%)、「症例に応じて」は72名 (37.7%) であり、「ほとんど取っていない」が78名 (40.8%) と多数を占める結果であった。

家族歴の濃厚な乳がん患者に対するTAM投与  
家族歴の濃厚な乳がん患者の場合、ER陰性でもTAMの投与を考慮するかどうかについて質問した。有効回答数190名中、「考慮する」と回答した医師は57名 (30.0%) であり、「考慮しない」が133名 (70.0%) であった。

非浸潤性乳管がん (DCIS) におけるTAM投与  
DCIS症例におけるTAM投与状況については、有効回答数190名中「ER陽性なら投与する」が99名 (52.1%) であり、「ホルモン受容体に関わらず投与する」が29名 (15.3%)、「原則として投与しない」は62名 (32.6%) であった。また、その投与期間については、有効回答数139名中「5年」が68名 (48.9%)、「2年」が60名 (43.2%) であっ

表4 LH-RH analogue (LH-RHa)

項目	回答者数	%
ER陽性閉経前乳がんに対するLH-RHa+TAMと化学療法+TAMを比較すると		
同等	132	71.7
同等以上 (LH-RHa+TAM≧化学療法+TAM)	25	13.6
劣る	27	14.7
LH-RHaの治療期間		
2年	153	81.4
2年以上	35	18.6
LH-RHaと併用する際のTAMの投与方法		
LH-RHaと同時併用	150	81.5
LH-RHa投与後	34	18.5
35歳、リンパ節転移3個、ER陽性、PgR陽性の場合の治療方法		
化学療法からLH-RHa	34	17.9
化学療法からLH-RHa+TAM	72	37.9
LH-RHaのみ	6	3.2
LH-RHa+TAM	46	24.2
その他	32	16.8
35歳、リンパ節転移3個、ER陽性、PgR陰性の場合の治療方法		
化学療法からLH-RHa	35	18.4
化学療法からLH-RHa+TAM	74	38.9
LH-RHaのみ	6	3.2
LH-RHa+TAM	42	22.1
その他	33	17.4

た。

## 2) LH-RH analogue (LH-RHa) (表4)

### ER陽性閉経前乳がんに対する LH-RHa+TAMと化学療法+TAM

ER陽性の閉経前乳がんに対し、LH-RHa+TAMと化学療法+TAMは同等か否かについて質問した。有効回答数184名中「同等」と回答した医師が132名(71.7%)、「同等以上」が25名(13.6%)、「劣る」との回答は27名(14.7%)であり、85%以上が同等もしくはそれ以上との回答であった。

### LH-RHaの投与方法

LH-RHaの投与期間は、有効回答数188名中、「2年」が153名(81.4%)、「2年以上」が35名(18.6%)であった。また、TAMを併用する場合のTAM投与方法については、有効回答数184名中、「LH-RHaと同時併用」が150名(81.5%)、「LH-RHa投与後」が34名(18.5%)であった。

35歳、リンパ節転移3個、ER陽性、PgR陽性の場合の治療法

有効回答数190例中、「化学療法からLH-RHa+TAM」との回答が72名(37.9%)と最も多く、次いで「LH-RHa+TAM」46名(24.2%)、「化学療法からLH-RHa」34名(17.9%)の順であった。

35歳、リンパ節転移3個、ER陽性、PgR陰性の場合の治療法

上記の設定のうちPgRの状態のみ陰性として同じ質問を行ったところ、有効回答数190名中「化学療法からLH-RHa+TAM」との回答が74名(38.9%)、「LH-RHa+TAM」42名(22.1%)、「化学療法からLH-RHa」35名(18.4%)とPgR陽性の場合とほぼ同様の回答結果であった。

## 3. 再発乳がんの内分泌治療について

### 1) Aromatase Inhibitors (AI) (表5)

TAM投与終了後1年以上経過した閉経後再発乳がん

術後補助療法としてTAM投与終了後、1年以上経過した閉経後再発乳がんの治療法について質問した。有効回答数189名中、「AIを1st lineとする」が111名(58.7%)と過半数を占め、「TAMを

表5 Aromatase Inhibitors (AI)

項目	回答者数	%
TAM投与終了後1年以上経過した閉経後再発乳がん		
TAMを1st lineとする	60	31.7
AIを1st lineとする	111	58.7
その他	18	9.5
閉経前再発乳がんの治療におけるLH-RHa+AI		
用いている	50	26.6
用いていない	138	73.4
AIとTAMの併用の頻度		
50%以上	8	4.3
30~50%	12	6.4
10~30%	32	17.1
10%以下	135	72.2
AIの適応		
ER, PgRいずれも陽性	4	2.2
どちらか陽性	157	84.4
ERのみ陽性	11	5.9
ER陰性, PgR陰性でも可	14	7.5
anastrozole, letrozole, exemestaneの3剤は臨床的有用性に差があるか?		
差がある	71	38.2
差はない	26	14.0
どちらともいえない	89	47.8
AI 3剤の使い分けが可能か?		
可能	26	13.8
難しい	104	55.3
わからない	58	30.9

1st lineとする」は60名 (31.7%) であった。

閉経前再発乳がんの治療におけるLH-RHa+AI

日常診療において、LH-RHa+AIの使用状況について質問した。有効回答数188名中、「用いていない」が138名 (73.4%)、「用いている」は50名 (26.6%) であった。

AIとTAMの併用の頻度

AIとTAMの併用の頻度については、有効回答数187名中「10%以下」が135名 (72.2%)、「10~30%」が32名 (17.1%)、「30~50%」が12名 (6.4%)、「50%以上」が8名 (4.3%) であった。

AIの適応

有効回答数186名中、「ER, PgRのいずれかが陽性」が157名 (84.4%) と最も多く、その他「ER, PgRいずれも陽性」が4名 (2.2%)、「ERのみ陽性」が11名 (5.9%)、「ER陰性, PgR陰性でも可」

が14名 (7.5%) と「2. 術後補助内分泌療法について」の項で示したTAMの適応とほぼ同様の結果であった。

Anastrozole, letrozole, exemestane

第3世代のAIのうちanastrozole, letrozole, exemestaneの3剤がすでに海外では臨床応用されているが、これらAI剤の臨床的有用性に差があるかどうかにについて質問した。有効回答数186名中、「どちらともいえない」が89名 (47.8%)、「差がある」との回答が71名 (38.2%)、「差はない」が26名 (14.0%) であった。また、これら3剤の使い分けについては、有効回答数188名中、使い分けが「難しい」が104名 (55.3%)、「わからない」が58名 (30.9%) であり、使い分け「可能」との予測は26名 (13.8%) であった。

2) Medroxyprogesterone acetate(MPA) (表6)

表6 Medroxyprogesterone acetate (MPA)

項目	回答者数	%
MPAの位置付け		
1st line	8	4.2
2nd line	47	24.9
3rd line	129	68.3
その他	5	2.6
MPAと化学療法の併用		
原則的に併用している	155	83.3
MPA単独が多い	31	16.7
MPAと併用する化学療法		
経口フッ化ピリミジン	109	55.0
Anthracycline	56	28.0
Taxane	18	9.0
その他	14	7.0
MPAはER陰性でも用いるか?		
用いる	156	83.0
ほとんど用いない	32	17.0

表7 内分泌に関する一般的な事項について

項目	回答者数	%
閉経の判断基準		
最終月経から1年以上経過	152	80.0
年齢のみ	8	4.0
E2, LHレベルを考慮している	48	25.0
51歳以下の症例における術後補助化学療法後のLH-RHa投与		
月経があることを確認して投与する	132	69.0
E2, LHレベルを測定した後考慮する	62	33.0
月経の有無にかかわらず投与する	10	5.0

### MPAの位置付け

MPAの位置付けとしては有効回答数189名中、「3rd line」が129名(68.3%)と最も多く、「2nd line」が47名(24.9%)、「1st line」が8名(4.2%)であった。

### MPAと化学療法の併用

有効回答数186名中、「原則的に併用している」が155名(83.3%)であり、「MPA単独が多い」は31名(16.7%)であった。また、併用する化学療法剤について(複数回答あり)は、「経口5-FU系」が109名(55%)と最も多かった。

### ER陰性例におけるMPA投与

ER陰性例においてもMPAを「用いる」と回答した医師は、有効回答数188名中156名(83.0%)であり、「ほとんど用いない」は32名(17.0%)であった。

### 3) 内分泌に関する一般的な事項について(表7)

閉経の判断基準について(複数回答あり)、「最終月経から1年以上経過」とする回答が152名(80%)と最も多かった。「年齢のみ」との回答は8名(4%)であった。また、51歳以下の症例における術後補助化学療法後のLH-RHa投与に関して(複数回答あり)は、「月経があることを確認して投与する」が132名(69%)、「E<sub>2</sub>レベル、LHレベルを測定した後考慮する」が62名(33%)であり、「月経の有無に関わらず投与する」が10名(5%)で

あった。

### 4) 今後の内分泌療法について(表8)

#### AIのneoadjuvant therapy

AIを用いたneoadjuvant therapyを行うかどうかに関しては、有効回答数190名中、「もう少しエビデンスがそろってから」との回答が148名(77.9%)であり、「積極的に行っていききたい」は38名(20.0%)であった。また、その場合TAMと併用するかどうかについては、有効回答数180名中「単独で行いたい」が73名(40.6%)、「併用したい」が73名(39.4%)とほぼ同数であった。

#### ホルモン療法による乳がんの化学予防

日本人の乳がん発症率は欧米人に比べ低い状況にあるが、ホルモン療法による化学予防を日本でを行う場合、欧米の投与基準をそのまま導入することは可能かどうかについて質問した。有効回答数191名中、「難しいが不可能ではない」との回答が119名(62.3%)と最も多かった。「不可能」との回答は52名(27.2%)、「可能」は20名(10.5%)であった。また、可能でない場合に、日本独自の基準を作成する必要があるかどうかについては、有効回答数156名中「考える」が127名(81.4%)、「考えない」が23名(14.7%)であった。

## 考 察

実地医療で行われている、わが国の乳がん化学

表8 今後の内分泌療法について

項目	回答者数	%
AIのneo-adjuvantについて		
積極的に行っていききたい	38	20.0
もう少しエビデンスがそろってから	148	77.9
その他	4	2.1
AIでneo-adjuvantを行う場合、TAMと併用?		
併用したい	71	39.4
単独で行いたい	73	40.6
化学療法と併用したい	36	20.0
ホルモン療法を用いた乳がんの化学予防について、欧米の投与基準をそのまま導入することは可能か?		
可能	20	10.5
難しいが不可能ではない	119	62.3
不可能	52	27.2
可能でない場合、日本独自の基準を作成する必要があるか?		
考える	127	81.4
考えない	23	14.7
その他	6	3.8

療法の実態を示すアンケート調査の結果は既に本誌で報告した<sup>1)</sup>。今回は内分泌療法についての結果について考察する。具体的な質問内容では、内分泌感受性症例に対する抗エストロゲン剤の適応はホルモン受容体陽性(ER陽性またはPgR陽性)で、TAMの投与期間がリンパ節転移陰性では5年間で69.8%、2年間で20.3%、リンパ節転移陽性では5年間で92.7%と、リンパ節転移により投与期間が異なる。EBCTCGのメタアナリシスではリンパ節転移の有無にかかわらず、TAMの生存期間に対する効果は2年投与より5年投与が有意に優れており、リンパ節転移陰性症例でも5年投与を推奨すべきである<sup>2)</sup>。化学療法剤と抗エストロゲン剤の併用に関しては、2000年当時は臨床試験結果が示されていないが、2002年のASCOにおけるSWOG8814の結果では、CAF終了後にTAMを投与する順次投与が優れており、今後は順次投与が推奨される<sup>3)</sup>。ホルモン受容体はEIA法が主流であるが、2000年の時点では免疫染色法が保険適応になっておらず、現在は免疫染色法の割合が増えている。TORに関しては、補助療法に使用するエビデンスがあると46.8%の医師が考えている。また、TAMに比較し有害事象が少ないと30.8%の医師が考えている。Finnish Breast Cancer GroupによるTAMとTORの補助療法における比較試験では生存期間では同等であり、有害事象でも大きな差を認めていない<sup>4)</sup>。TAM投与の前に有害事象として子宮がんは61.8%以上の医師が説明しているが、血栓症については40.7%の医師が説明していない。TAM投与中の血栓症の併発についてはわが国の正確な統計はないが、多くの医師が説明していない現状を考えると発症頻度は少ないことが予測される。家族歴の濃厚な乳がん患者の場合、ER陰性でもTAMの投与は70%以上の医師が考慮しないと回答し、TAMの対側乳房の2次がんに対しての化学予防目的には使用しない慎重派が多い。非浸潤がんに対するTAM投与についてはホルモン受容体陽性例および受容体の存在に関係なく投与している医師が60%以上で、基本的にTAMを積極的に使用する医師が多い。閉経前のホルモン受容体陽性例には、LH-RHaは81.4%以上が2年程度投与し、TAMを併用して

いる医師が81.5%である。2001年のザンクトガレン乳がん補助療法国際会議で閉経前乳がんホルモン感受性陽性症例に対するLH-RHa+TAMは治療オプションである<sup>5)</sup>。この対象については、「化学療法後にLH-RHa+TAMを投与する」が37.9%、「内分泌単独」が24.2%であった。リンパ節転移が陽性(n1α)の場合は内分泌単独では不十分とする医師が多く、化学療法後にLH-Ra+TAMを投与する医師が比較的多い。この対象に対する化学療法後にLH-RHa+TAMを投与するエビデンスはない。しかし、ECOG5188のCAF+Goserelin+TAM、CAF+Goserelin、CAF単独を比較した試験の中間解析の結果が参考となる。この試験デザインはCAF後のGoserelinの追加効果については検討されていないが、CAFにより閉経(化学療法による閉経)とならなかった患者群へのGoserelinの効果は十分期待できること、さらにTAMの追加効果が期待できることを考えて実地医療として行っている医師が多いと思われる<sup>6)</sup>。

再発乳がんの内分泌治療についての解答を考察する。アロマターゼ阻害剤(AI)の内分泌療法における位置付けについて質問した。TAM投与終了後1年以上経過した閉経後再発乳がんにはAIを1st lineとする医師が58.7%で、TAMを1st lineとする医師は31.7%であった。補助療法としてTAMが5年投与され、最終投与後1年以上経過すればTAMの適応ありとすることには妥当性があり、内分泌感受性閉経後再発乳がんの内分泌1次療法はTAMまたはAIである。内分泌感受性閉経前再発乳がんの日常診療において、LH-RHa+AIの併用は73.4%が使用していなかったが、この対象群に対する併用内分泌療法のエビデンスがないことから当然である。しかし、併用内分泌療法を既に実地医療として行っている医師が26.6%存在することは、わが国におけるEBMの普及の実態を物語る。AIとTAMの併用の頻度については72.2%が使用している。2000年の時点では、全くエビデンスのない併用療法である。安易な併用療法を行うべきでないことは、ATAC TrialにおいてTAM+anastrozole併用群がanastrozole単独群に比較して有意にDFS、OSで劣っている結果から明らかである<sup>7)</sup>。AIの適応については、

ER, PgRのいずれかが陽性の場合とする医師が84.4%と最も多い。MPAの位置付けは内分泌療法の3rd lineとする医師が68.3%と最も多く、3次治療薬として使用することが標準的である。しかし「2nd line」として使用する医師が24.9%もいるが、その原因はMPAの適応が不明瞭なことに起因すると考える。MPAは、TAMと同様に閉経前後にかかわらず、乳がん内分泌療法の3次治療薬として使用されることが教科書的である。しかし、ER陰性乳がん(83%)に使用されることも多く、MPAは他の内分泌療法剤と比較して適応に幅があるものの1st lineで使用する根拠は非常に乏しい。MPAと化学療法の併用は83.3%に認められ、また、併用される化学療法剤は、経口5-FU系が109名(55%)と最も多かった。5'-DFUR+MPAは転移性乳がんの3次治療として汎用される併用療法である<sup>9)</sup>。閉経の判断基準については複数の回答があるものの、最終月経から1年以上経過して月経がない場合を閉経と考える医師が80%と最も多く、閉経の定義はエビデンスに乏しい領域であるので、これをわが国の閉経の定義として差し支えない。また、51歳以下の症例における術後補助化学療法後のLH-RHa投与に関して月経があることを確認して投与する医師が132名(69%)、E<sub>2</sub>レベル、LHレベルを測定した後考慮するが62名(33%)であり、閉経期の内分泌療法の適応についてはかなり慎重に行われている。内分泌療法の今後の発展に対する期待として、AIを用いたneoadjuvant therapyについては、興味はあるもののエビデンス重視の意見が大半を占め、77.9%以上の医師が時期尚早としている。ホルモン療法による乳がんの化学予防は、米国を中心に実践されつつあるが、日本人の乳がん発症率は欧米人に比べ低く、さらに欧米の投与基準をわが国にそのまま導入することは可能かどうかについての質問に対し、62.3%の医師が難しいが不可能ではないと回答している。不可能ではないとは、今後の学会活動などで行政側に働きかければ不可能ではないのかもしれない。また、可能でない場合に、日本独自の基準を81.4%の医師が必要と考えており、GAIL modelなど欧米型の発症危険因子解析プログラムを日本人用に変更する必要があると考える

医師が多い<sup>9)</sup>。

## おわりに

本調査の回答者には、日本乳癌学会認定医が78%も含まれており、今回の調査内容がわが国の乳がん薬物療法の実態をかなり反映していると考えられる。EBMは、科学的な医療の実践を行う上で非常に重要である。エビデンスを証拠と解釈すれば、現在の医療は確かに多くの証拠をもとに築かれている。しかし、証拠は受け止め方によりその評価が異なる。つまり、証拠を客観的に、かつ科学的に解析し、現在あるいは未来の医療を取り巻く人々が妥当であると評価することが必要である。医学のめまぐるしい進歩を考えると、次々と公表される新しい証拠の評価を合理的に行うためにはEBMは確かに便利である。

現在、わが国では行政・学会を主導として多くのガイドラインが作成されている。乳がんでは、日本乳癌学会が作成した乳房温存療法のガイドラインがあるが、現在抗がん剤適正使用のガイドラインの一部として薬物療法のガイドラインが製作されている。ガイドラインの性格上EBMを基準として作成することとなるが、その理由はEBMの手法を用いれば医療者・患者・社会・行政が同じテーブルで客観的にガイドラインを評価できること、そして新しいエビデンスを合理的に新しい次世代のガイドラインとして容易に改訂できることである。

ただし、ガイドラインは法律ではない。つまり、ガイドラインは利用者側にとって患者に対して行う医療の妥当性の根拠であって、個々の病態を専門家としての医師が評価し、ガイドラインに照らし合わせて診断・治療を行う道具のひとつでもある。道具の種類とその利点と欠点は専門家しか理解できないが、どの道具を最終的に選ぶかは患者と医師が相談して選択することになる。ガイドラインが医療紛争に使用されるという懸念があるが個人的には楽観している。今後、わが国の医療にも医療紛争が頻繁に生じる可能性がある。熱心に患者を診療している医師にとって、根拠のない医療訴訟を起こされないためにも科学的専門家集団としての学会がガイドラインを制定し、ガイドラ

インを参照しながら行われた診療の妥当性を主張することが可能と考える。

EBMの手法に則ったガイドラインを作成することは、ある意味では避けられないが、実地の医療の中で悪戦苦闘している乳がん治療医にコンセンサスの得られないガイドラインは無意味である。

#### 謝 辞

アンケートにご協力いただいた先生方に深く感謝いたします。また、日本癌治療学会・乳癌シンポジウムにご協賛いただいたブリストルマイヤーズ、アベンティスファーマ、ファルマシア、ノバルティス、アストラゼネカ(順不同)に感謝いたします。特に集計にはファルマシアの吉田佳嗣氏、矢口正暁氏のご協力が多大であったことを明記しておきます。

【アンケートにご協力いただいた先生方の氏名(順不同、敬称略)】

福岡大学医学部第一外科(濱田雄蔵)、市立貝塚病院外科(彌生恵司)、高野せきね外科・眼科クリニック(関根智久)、高知市立市民病院乳腺甲状腺外科(山川 卓)、札幌医科大学第一外科(大村東生)、札幌乳腺外科クリニック(岡崎 稔)、社会保険久留米第一病院外科(田中真紀)、大阪市立大学大学院腫瘍外科(仲田文造)、東京白十字病院外科(樋口勝美)、飯田市立病院外科(千賀 脩)、鹿児島大学医学部附属病院手術部(吉中平次)、群馬県立がんセンター外科(木村盛彦)、市立貝塚病院外科(西 敏史)、都立豊島病院外科(金 慶一)、川崎医科大学乳腺甲状腺外科(園尾博司)、近畿中央病院外科(宮内啓輔)、大阪府立成人病センター外科(元村和由)、杏林大学医学部第2外科教室(福島久喜)、埼玉県立がんセンター外科(東靖宏)、佐世保市立総合病院外科(原 信介)、近江八幡市立市民病院外科(迫 裕孝)、東京医科大学外科(日馬幹弘)、松山赤十字病院外科(田代英哉)、仙台市立病院外科(原田雄功)、京都府立医科大学移植・内分泌外科(吉村了勇)、東京女子医科大学第2外科(神尾孝子)、東京女子医科大学第2外科(亀岡信悟)、京都大学医療技術短期大学部看護学科(稲本 俊)、岡山大学医学部第2外科(土井原博義)、群馬大学医学部救急医学(飯野佑

一)、慈恵会医科大学附属病院臨床腫瘍部血液・腫瘍・内科(小林 直)、国立病院九州がんセンター乳腺部(大野真司)、北九州市立医療センター外科(阿南敬生)、癌研究会附属病院化学療法科(伊藤良則)、厚生連高岡病院外科(平野 誠)、防衛医科大学研究センター外傷部門(平出星夫)、九州大学生体防御医学研究所附属病院腫瘍外科(森正樹)、千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学第一外科(鈴木正人)、関西労災病院外科(高塚雄一)、慶應義塾大学医学部外科学教室(池田正)、大阪府立成人病センター外科(稲治英生)、相良病院(雷 哲明)、名古屋市立東市民病院外科(小林俊三)、熊本大学医学部第2外科(山下純一、山本 豊)、熊本市民病院外科(西村令喜)、群馬大学第2外科(堀口 淳)、新潟県立がんセンター外科(佐藤信昭)、長野県がん検診救急センター(小池綏男)、国立水戸病院外科(植木浜一)、山口大学医学部消化器・腫瘍外科(丹黒 章)、国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院(清水 哲)、埼玉県立がんセンター内分泌科(田部井敏夫)、兵庫県立西宮病院外科(先田 功)、癌研究会附属病院乳腺外科(高橋かおる)、兵庫県立成人病センター外科(河野範男)、国立がんセンター中央病院外科(明石-田中定子)、大阪市立総合医療センター外科(藤本泰久)、東京共済病院外科(馬場紀行)、鳥取大学医学部附属病院第2外科(石黒清介)、神奈川県立がんセンター(麻賀太郎)、愛知県がんセンター乳腺外科(岩瀬拓士)、国立大阪病院外科(辛栄成)、藤田保健衛生大学外科乳腺・内分泌(岩瀬克己)、東北大学医学部腫瘍外科(大内憲明、石田孝宣)、国立がんセンター東病院化学療法科(佐々木康綱)、東邦大学医学部附属佐倉病院外科(朴英進)、広島大学医学部第2外科(片岡 健)、昭和大学豊洲病院乳腺外科(黒井克昌)、広島大学原医研腫瘍外科(大崎昭彦)、防衛医科大学第1外科(佐藤一彦)、乳腺クリニック児玉外科(三瀬圭一)、広島市立安佐市民病院外科(久松和史)、長崎大学医学部第1外科(綾部公誌)、静岡県立総合病院外科(中上和彦)、埼玉県立がんセンター乳腺外科(武井寛幸)、福井赤十字病院外科(城崎彦一郎)、香川医科大学第1外科(白杵尚志)、洛陽病院(菅 典道)、島根医科大学第一外科(仁尾義

則), 東京大学医学部外科(安田秀光), 国立高崎病院外科(石田常博), 東京女子医科大学第二病院外科(歌田貴仁), 久留米大学外科乳腺内分泌外科(古賀稔啓), 東北大学医学部腫瘍外科(大貫幸之), 横浜市立大学医学部第2外科(石川 孝), 東京都立大塚病院外科(袴田安彦), 日本大学医学部第一外科学教室(天野定雄), 慶應義塾大学医学部外科学教室(北島政樹), 千葉県がんセンター乳腺外科(宮内 充), 更埴中央病院外科(唐木芳昭), トヨタ記念病院乳腺内分泌科(柄松章司), 神戸市立中央市民病院外科(小西 豊), 市立堺病院外科(増田慎三), 岩手医科大学第1外科(早川善郎), 市立豊中病院外科(北田昌之), 藤田保健衛生大学消化器外科第4科(内海俊明), 栃木県立がんセンター化学療法科(藤井博文), 福岡大学病院血液・糖尿病科(一瀬一郎), 徳島大学医学部第2外科(駒木幹正), 埼玉医科大学付属病院消化器・一般外科(II)(大久保雄彦), 乳腺クリニック児玉外科(児玉 宏), 市立吹田市民病院外科(古川順康), 札幌医科大学第一外科(平田公一), 川口市立医療センター外科(中野聡子), 埼玉社会保険病院外科(洪 淳一), 癌研究会附属病院乳腺外科(吉本賢隆), 新潟県立坂町病院外科(牧野春彦), 東京歯科大学市川病院外科(正村 滋), 川崎市立川崎病院外科(石井誠一郎), 大阪市立大学医学部腫瘍外科(平川弘聖), 銀座プリマ・クリニック(小池道子), 金沢大学医学部手術部(野口昌邦), 札幌社会保険総合病院(秦 温信), 大阪市立大学腫瘍外科(小川佳成), 和歌山県立医科大学外科(尾浦正二), 富山県済生会富山病院外科(島多勝央), 県西部浜松医療センター外科(神田和弘), 杏林大学医学部第2外科(松田 実), 九州大学大学院消化器・総合外科第2外科(北村薫), 滋賀医科大学第1外科(阿部 元), 東京電力病院外科(菊池 潔), 東京都立大久保病院外科(江淵正和), 淀川キリスト教病院外科(脇田和幸), 大阪市立大学第2外科(森本 健), 愛知県がんセンター乳腺外科(岩田広治), 国立名古屋病院外科(佐藤康幸), 東京女子医科大学付属第2病院外科(木下 淳), 国立がんセンター中央病院外科(福富隆志), 東海大学医学部外科(田島和郎), 小千谷総合病院外科(横森忠紘), 名古屋市

立大学第2外科(岩瀬弘敬), 北摂総合病院外科(梁壽男), 和歌山医科大学紀北分院外科(櫻井武雄), 千葉大学医学部第1外科(長嶋 健), 慈恵会医科大学第3病院外科(内田 賢), 東京女子医科大学第2外科(木村恒人), 名古屋大学医学部第2外科(今井常夫), 大阪市立大学大学院老年腫瘍病態学(加藤保之), (医)札幌ことに乳腺クリニック理事長・院長(浅石和昭), 大阪府済生会富田林病院外科(荻野信夫), 北九州市立医療センター外科(光山昌珠), 東京医科大学外科3(海瀬博史), 信州大学医学部第2外科(藤森 実), 都留市立病院外科(白倉外茂夫), 船橋市立医療センター外科(唐司則之), 日本大学医学部第1外科(秦怜志), 徳島大学医療技術短期大学部(森本忠興), 星総合病院外科(野水 整), 新潟大学医学部第一外科(米永史代), 岐阜市民病院乳腺外科(伊藤隆夫), 東京慈恵会医科大学附属柏病院外科(久保寛隆), 聖マリアンナ医科大学乳腺・内分泌外科(福田 護), 川崎医科大学乳腺甲状腺外科(紅林淳一), (医)康和会弘前メディカルセンター(高嶋一敏), 名古屋大学第二外科内分泌研究室(舟橋啓臣), 聖マリアンナ医科大学外科学(山口晋), 東京女子医科大学附属第二病院外科, 中国中央病院外科(折田洋二郎), 神奈川県リハビリ病院(篠 登), 九州大学医学部第一外科(黒木司), 大阪厚生年金病院外科-乳腺・内分泌外科(芝英一), 千葉労災病院外科(押田正規), 埼玉県立がんセンター乳腺外科(末益公人), 三井記念病院乳腺内分泌外科(西 常博), 西田内科医院(西田修実), 慈恵会医科大学外科(武山 浩)

#### 文 献

- 1) 佐伯俊昭, 峠 哲哉, 戸井雅和, 他: 乳癌薬物療法の現状(化学療法). 乳癌の臨 18(5): 470-479, 2003
- 2) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: TAM for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351: 1451-1467, 1998
- 3) Albain KS, Green SJ, Ravdin PM, et al: Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from Intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 37a (#143), 2002

- 4) Holli K, Valavaara R, Blanco G, et al : Safety and efficacy results of a randomized trial comparing adjuvant toremifene and TAM in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. Finnish Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 18 : 3487-3494, 2000
  - 5) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al : Meeting highlights : International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. Seventh international conference on adjuvant therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 19 : 3817-3827, 2001
  - 6) Davidson NE, O'Neill A, Habermann TM, et al : Effect of chemohormonal therapy in premenopausal, node (+), receptor (+) breast cancer : An Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Intergroup Trial (E5188,INT-0101). *Proc Am Soc Clin Oncol* 18 : 67a (#249), 1999
  - 7) The ATAC Trialists' Group : Anastrozole alone or in combination with TAM versus TAM alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer : first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 359 : 2131-2139, 2002
  - 8) 小山博記, 西沢征夫, 野口眞三郎, 他 : 進行, 再発乳癌に対するsecond line treatmentとしての5'DFUR・MPA併用療法の効果. *日癌治会誌* 25 : 655-661, 1990
  - 9) Lerman C, Lustbader E, Rimer B, et al : Effects of individualized breast cancer risk counseling : a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 87 : 289-292, 1995
-

## 調査研究

2003.4.22受付

### 乳がん薬物療法の現状(化学療法)

佐伯俊昭\*<sup>1</sup> 戸井雅和\*<sup>2</sup> 峠 哲哉\*<sup>3</sup> 笹野公伸\*<sup>4</sup>  
 野口眞三郎\*<sup>5</sup> 渡辺 亨\*<sup>6</sup> 池田 正\*<sup>7</sup> 田部井 敏夫\*<sup>8</sup>  
 高塚雄一\*<sup>9</sup> 木村盛彦\*<sup>10</sup> 高嶋成光\*<sup>1</sup>

Current Practices in Breast Cancer Chemotherapy in Japan-a Questionnaire Survey- : Saeki T\*<sup>1</sup>, Toi M\*<sup>2</sup>, Toge T\*<sup>3</sup>, Sasano H\*<sup>4</sup>, Noguchi S\*<sup>5</sup>, Watanabe T\*<sup>6</sup>, Ikeda T\*<sup>7</sup>, Tabei T\*<sup>8</sup>, Takatsuka Y\*<sup>9</sup>, Kimura M\*<sup>10</sup>, Takashima S\*<sup>1</sup>(<sup>1</sup>Department of Clinical Research and Surgery, National Shikoku Cancer Center, <sup>2</sup>Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, <sup>3</sup>Department of Surgery, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, <sup>4</sup>Department of Pathology, Tohoku University School of Medicine, <sup>5</sup>Department of Surgical Oncology, Osaka University Medical School, <sup>6</sup>Department of Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, <sup>7</sup>Department of Surgery, Keio University School of Medicine, <sup>8</sup>Endocrine Clinic, Saitama Cancer Center, <sup>9</sup>Department of Surgery, Kansai Rosai Hospital, <sup>10</sup>Department of Surgery, Gunma Cancer Center)

In 2001, the Japanese Society of Clinical Oncology conducted a survey of physicians specializing in breast cancer. The survey asked the specialists about their preferred approach to the chemo-endocrine treatment of breast cancer. A questionnaire was mailed to those who mainly take care of breast cancer patients during the period from August through September of 2001, and in principle replies were returned anonymously. The main questionnaire items pertaining to chemotherapy were the following : the types of chemotherapy regimens, dose of agents, schedule, duration of treatment and prognostic factors the clinical setting. In order to provide standardized therapy for breast cancer in Japan, the high quality evidence from clinical trials should be classified. In addition, we need to consider medical insurance, role of co-medicals in clinic and ethnic difference between Japanese and Caucasian population. The results of the survey in dairy practice may be useful to decide the standard therapy for the breast cancer patients in Japan.

**Key words** : Questionnaire, Chemotherapy, Breast cancer

*Jpn J Breast Cancer* 18(5) : 470~479, 2003

- \*1 国立病院四国がんセンター外科臨床研究部
- \*2 東京都立駒込病院外科
- \*3 広島大学原爆放射能医学研究所病態治療研究部門腫瘍外科
- \*4 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻病理学講座
- \*5 大阪大学大学院医学系研究科臓器制御医学専攻機能制御外科
- \*6 国立がんセンター中央病院内科
- \*7 慶應義塾大学医学部外科学教室
- \*8 埼玉県立がんセンター内分泌科
- \*9 関西労災病院外科
- \*10 群馬県立がんセンター外科

#### はじめに

わが国の乳がん薬物療法は、臨床腫瘍学領域におけるevidence based medicineの普及とともに国際的な標準化の渦に巻き込まれつつある。しかし、乳がん薬物療法におけるevidenceはほとんどが日本人以外を対象とした臨床試験結果であり、わが国の治療の現場に必ずしも応用できないevidenceも認められる。現在、厚生労働省の委託事業として乳がんの診療ガイドライン、日本乳癌学会、

日本癌治療学会臨床腫瘍データベース委員会などがガイドラインの作成を行っているが、evidence basedでの作業が中心であり、わが国の医療の現状を考慮するならば、consensus basedのガイドラインを作成する必要がある。そのために、わが国で行われる乳がん専門医が考える乳がん薬物治療を調査する必要がある。平成13年の日本癌治療学会において日本乳癌学会の専門医を中心とした先生方にアンケートを送付し、その結果をまとめたので報告する。アンケートの内容は薬物療法として化学療法と内分泌療法に分けられるので今回化学療法について報告する。

### 期間と方法

平成13年8月から9月にかけて、わが国で乳がん治療を専門に実施している医師宛てにアンケートを郵送し、原則無記名で回収した。アンケートの質問事項は、回答者の背景、補助療法の適応条件、補助化学療法の対象患者、種類、用法、用量、補助内分泌療法の対象患者、種類、投与期間、再発乳がんの治療などであるが、大きな項目として以下の1)~6)の内容に分類した。質問項目数は63であった。各項目の詳細については結果に示した。質問項目中、無回答は回答数から除外し、何らかの記載のあったものを有効回答とした。

- 1) 回答者の背景
- 2) 補助化学療法
- 3) 転移性乳がんの化学療法について
- 4) 化学療法一般について
- 5) 本邦における新薬の開発について
- 6) 本邦における乳がん薬物療法のガイドラインについて

### 結果

#### 1. 回答者の背景(表1)

回答者数192名中、外科が184名(95.8%)、内科が8名(4.2%)であった。放射線科、病理、その他からの回答はなかった。回答者の年齢は、41~50歳が98名(51.0%)と約半数を占め、以下51~60歳が53名(27.6%)、31~40歳が25名(13.0%)であった。施設形態では、大学病院勤務が85名(44.3%)、総合病院(大学附属病院を除く)勤務が62名(32.3

%)、がん専門病院勤務が30名(15.6%)であった。乳癌学会の専門医、および専門医かつ認定医は併せて147名(76.6%)であり、認定医は37名(19.7%)であった。乳がん治療に関わる専任医師数は、2人以上との回答が153名で、全体の80%以上を占め、乳がんの化学療法を担当している医師数は180名と全体の93.8%であった。原発性乳がんの年間の新患数は、51~100人との回答が69名(35.9%)と最も多かった。

#### 2. 補助化学療法

##### 1) 補助化学療法の適応

無回答が86名(44.8%)あり、有効回答数は106名(55.2%)であった。リンパ節転移陰性の再発低危険群に対しては、「化学療法は必要ない」が93%であり、「化学療法が必要」との回答は7%であった。リンパ節転移陰性の再発高危険群や、リンパ節転移3個までの症例に対しては、「化学療法が必要」が97%以上であり、リンパ節転移4個以上では全員が「化学療法が必要」との回答であった。リンパ節転移陰性例の再発危険群の判定因子としては、「組織学的異型度Ⅲ」との回答が53%と最も多く、以下「年齢(35歳以下)」、「ERかつPgR陰性」、「(年齢35歳以下、腫瘍径(pT>1cm)、ERかつPgR陰性、組織学的異型度Ⅲの)いずれかを満たす症例」が同じく43%であった(図1)。HER2を予後因子として治療を考慮しているかについては、有効回答数192名中「考慮していない」が139名(72.4%)、「考慮している」が53名(27.6%)であったが、「考慮していない」と回答した医師のうち、「今後参考にする」との回答が95名(49.5%)であった。また、HER2の測定時期に関しては、有効回答数188名中、「手術で摘出した原発腫瘍で測定」が96名(51.1%)、「再発時に測定」が59名(31.4%)であった。リンパ節転移陽性例において化学療法(経口フッ化ピリミジンを除く)を行わない場合はどのような症例かについての質問では、「重篤な合併症を有する」と「高齢者」の回答が最も多かった。

##### 2) 化学療法の内容

回答が複数かつ多岐にわたり、さらに無回答も多かったため、カテゴリーごとに回答の多かった項目を記載する。「リンパ節転移陰性・低危険群」では「なし」(81.8%)、「リンパ節転移陰性・高危

表1 回答者の背景

項目	回答者数	%
専門		
外科	184	95.8
内科	8	4.2
年齢		
31~40	25	13.0
41~50	98	51.0
51~60	53	27.6
61≦	16	8.3
施設形態		
大学病院	85	44.3
大学附属病院を除く総合病院	62	32.3
がん専門病院	30	15.6
診療所	10	5.2
その他	5	2.6
乳癌学会の専門医		
認定医	37	19.7
専門医	105	55.9
認定医かつ専門医	42	22.3
その他	4	2.1
専任医師数		
0人	3	1.6
1人	36	18.8
2~3人	87	45.3
4人以上	66	34.4
年間の新患数 (原発性乳がん)		
10人以下	2	1.0
11~50人	48	25.0
51~100人	69	35.9
101~150人	29	15.1
151~200人	15	7.8
201~300人	15	7.8
それ以上	14	7.3
化学療法を担当しているか?		
している	180	4.7
していない	3	93.8
他の専門医に依頼する	9	1.6

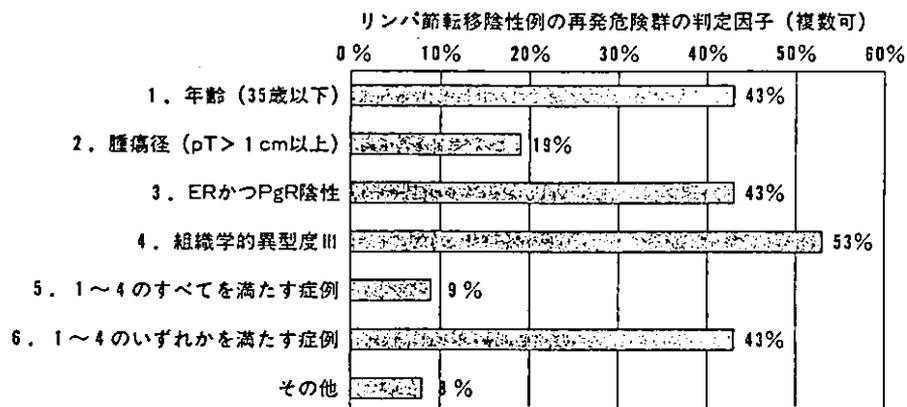


図1 補助化学療法—補助化学療法の適応

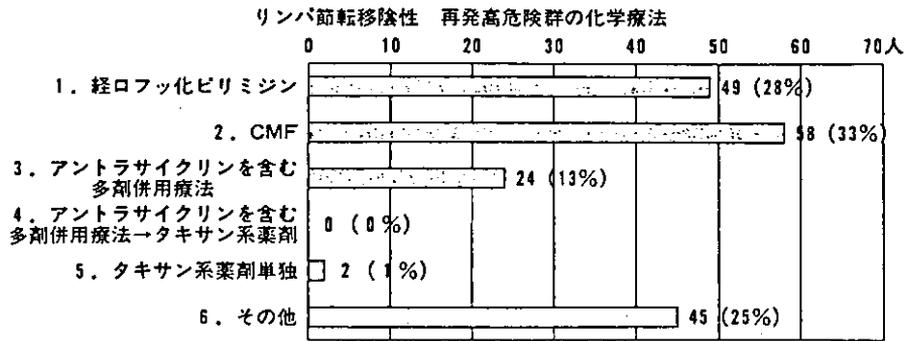


図2 補助化学療法—化学療法の内容(1)

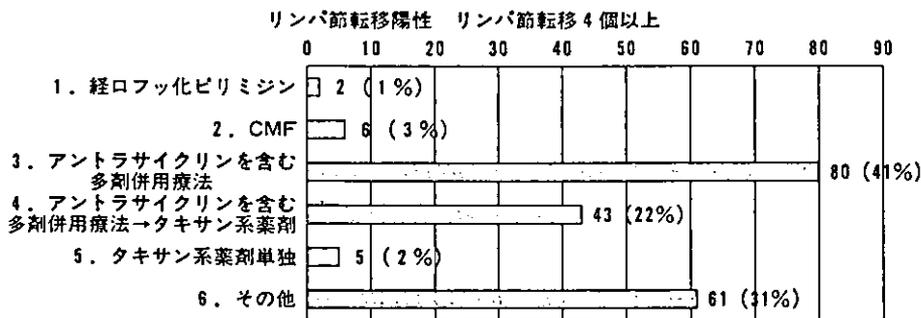


図3 補助化学療法—化学療法の内容(2)

危険群(図2)では「CMF」(34.6%)、および「経口フッ化ピリミジン」(30.8%)、「リンパ節転移3個まで」では「アントラサイクリンを含む多剤併用」(30.8%)、および「CMF」(29.1%)、「リンパ節転移4個以上」(図3)では「アントラサイクリンを含む多剤併用」(41.2%)であった。また化学療法の期間に関しては、有効回答数186名中、「3~6カ月」が114名(61.3%)、「6~12カ月以内」が31名(16.7%)の順であった。

3) 転移性乳がんの化学療法について

化学療法の目的

転移性乳がんにおける化学療法の目的について質問した(複数回答あり)。有効回答数190名中「質の高い生活を保ちながら予後の延長」との回答が179名(94%)と大多数を占めた。その他「症状の緩和」が76名(40%)であり、「治癒」との回答は14名(7%)であった。「なにもない」とする回答者はいなかった。

症例検討1: 内臓転移があり、進行が速い症例に対する治療

内臓転移などを有し、進行が速い症例に対して

どのような治療を行うかについて質問した。有効回答数188名中、「アントラサイクリンを含む多剤併用療法→タキサン系薬剤」との回答が92名(48.9%)、「アントラサイクリンとタキサン系薬剤を含む多剤併用療法」が46名(24.5%)、「タキサン系薬剤→アントラサイクリンを含む多剤併用療法」が32名(17.0%)の順であった。「経口フッ化ピリミジン」の回答はなかった。

症例検討2: 生存が1年以上期待できる症例に対する治療

局所再発が主体であり、内臓転移がないかあっても少数で、生存期間が少なくとも1年以上あると考えられる症例に対する治療法について質問した。有効回答数181名中、「アントラサイクリンを含む多剤併用療法→タキサン系薬剤」との回答が97名(53.5%)、「タキサン系薬剤→アントラサイクリンを含む多剤併用療法」が20名(11.0%)、「経口フッ化ピリミジン」が19名(10.5%)、「アントラサイクリンとタキサン系薬剤を含む多剤併用療法」が13名(7.2%)の順であった

症例検討3: 骨転移によるがん性疼痛を有する

### 症例に対する治療

骨転移によるがん性疼痛があり、早急に治療を行わないと症状の緩和が困難な症例に対する治療について質問した。有効回答数190名中、「モルヒネ製剤+放射線治療または内分泌療法または化学療法」との回答が57名(30%)、「放射線治療+内分泌療法」が53名(27.9%)、「放射線療法+化学療法」が17名(8.9%)、「放射線治療」のみが10名(5.3%)の順であった。

### 本邦における標準的治療の必要性

乳がんの化学療法を行う上で、本邦の標準的治療を決定することは必要かどうかについて質問した。有効回答数189名中、「必要である」との回答が154名(81.5%)、「必要でない」が18名(9.5%)、「わからない」が8名(4.2%)であった。

### 化学療法を行う上での問題点

乳がんの化学療法を行う上での問題点について質問した(複数回答あり)。回答の最も多かったものが「化学療法専門医の不足」で79%であった。次いで「診療設備の不備」が48%、「パラメディカルの不足」が45%、「患者の意識不足」が24%の順であった。

### 4) 化学療法一般について

日常診療において使用しているレジメンについて、治療法ごとに投与量、投与スケジュールを質問した。回答者内における各薬剤の投与量の中央値および回答の多かった投与スケジュールを以下に示す。

#### ①CAF

Cyclophosphamide(CPA)が経口の場合100

mg/body、静脈内投与の場合500mg/m<sup>2</sup>、doxorubicin(ADR)が40mg/m<sup>2</sup>、fluorouracil(5-FU)が500mg/m<sup>2</sup>であった。投与スケジュールは、サイクル数の回答にばらつきが見られたが、q28 days×6 cycles、およびq21days×6 cyclesのスケジュールが全体の61%であった。

#### ②CEF

CPAが経口の場合100mg/body、静脈内投与の場合500mg/m<sup>2</sup>、epirubicin(EPI)が40mg/m<sup>2</sup>、5-FUが500mg/m<sup>2</sup>であった。投与スケジュールは、CAFと同様に、q28days×6 cycles、およびq21 days×6 cyclesが多く用いられており、全体の64%であった。

#### ③AC, CA

CPAが経口の場合100mg/body、静脈内投与の場合600mg/m<sup>2</sup>、ADRが60mg/m<sup>2</sup>であった。投与スケジュールはq21days×4 cycles、およびq21 days×6 cyclesが全体の68%であった。

#### ④EC, CE

CPAは600mg/m<sup>2</sup>、EPIは60mg/m<sup>2</sup>であった。投与スケジュールはq21days×4cycles、およびq21 days×6 cyclesが全体の68%であり、ACと同様であった。

#### ⑤i.v.CMF

CPAが500mg/m<sup>2</sup>、methotrexate(MTX)が40 mg/m<sup>2</sup>、5-FUが500mg/m<sup>2</sup>であった。投与スケジュールは、q28days×6 cycles、およびq21days×6 cyclesが全体の60%であった。

#### ⑥oral CMF

CPAが100mg/body、MTXが40mg/m<sup>2</sup>、5-FU

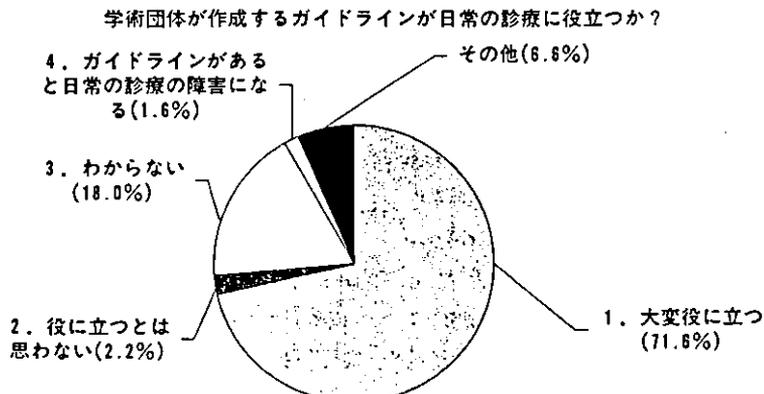


図4 本邦における乳がん薬物療法のガイドラインについて

が500mg/m<sup>2</sup>であった。投与スケジュールは、q28 days×6 cyclesが全体の60%であった。

#### ⑦AT

ADRが50mg/m<sup>2</sup>、Paclitaxel(TXL)の場合80 mg/m<sup>2</sup>、docetaxel(TXT)の場合60mg/m<sup>2</sup>であった。投与スケジュールは、q21days×3 or 4 or 6 cyclesが全体の40%であった。

#### ⑧ET

EPIが50mg/m<sup>2</sup>、TXLの場合90mg/m<sup>2</sup>、TXTの場合50mg/m<sup>2</sup>であった。投与スケジュールは、q21 days×3 or 4 or 6 cyclesが全体の42%であった。

#### 5) 本邦における新薬の開発について

日本における薬剤開発の状況は欧米に比べ数年、また同アジア諸国と比べても遅れている状況にある中、今後の日本における薬剤開発の方針はどうあるべきかについて質問した(複数回答あり)。「欧米のトライアルに積極的に参加する」が46%、「アジアを中心に欧米に匹敵する臨床試験グループを創ることを目指す」が43%とほぼ意見が分かれた。「その他」は22%であったが、そのほとんどが「日本での臨床試験グループを創るべき」といった趣旨の内容であった。

#### 6) 本邦における乳がん薬物療法のガイドラインについて(図4)

最後に、日本癌治療学会、日本乳癌学会、日本臨床腫瘍学会などの学術団体が作成するガイドラインは、日常の診療に役立つかどうかについて質問した。

有効回答数183名中、「大変役に立つ」との回答が131名(71.6%)、「わからない」が33名(18.0%)、「役に立つとは思わない」が4名(2.2%)、「ガイドラインがあると日常の診療の障害になる」が3名(1.6%)という結果であった。

### 考 察

わが国の乳がん薬物療法の実態を示すアンケート調査は非常に少ない。製薬企業・調査会社が行った小規模な調査は散見されたが、今回日本癌治療学会が行ったのは初めてである。調査の信頼性と妥当性を評価するには、対象と回収率がkey pointである。対象は、乳癌学会の認定医・専門医

が76.6%であり、本調査は乳がん薬物療法を実際に担当している専門家集団を対象としたこととなる。また、診療において乳がんを専門に治療している医師が80%以上であり、この調査結果が乳がん薬物療法の質の高い薬物療法を行っていると考えられる対象群からの結果として良いと思われる。回収率は68%であり50%を越えている。具体的な内容では、補助化学療法の適応については有効回答数が55.2%と低く、化学療法に対して各施設内での決められた治療方針が決定されていないことを危惧する。リンパ節転移陰性の再発低危険群に対しては、化学療法が必要と考えるのは7%であり、リンパ節転移陰性の再発高危険群およびリンパ節転移陽性症例には化学療法を積極的に行う医師がほとんどである。さらに、転移リンパ節個数が多くなると化学療法を推奨する割合が高くなっている。HER2の取り扱いについては、ザンクトガレンのコンセンサス同様に現時点では72.4%の医師が考慮していない<sup>1)</sup>。また、HER2の測定時期に関して手術で摘出した原発腫瘍で測定する医師が51.1%であるが、2000年のASCOのガイドラインでは初回手術時に原発腫瘍で測定することを薦めており、現在はほとんどの施設で測定されていると考えられる<sup>2)</sup>。化学療法の内容については回答が複数かつ多岐にわたり、さらに無回答も多かった。リンパ節転移陰性・再発高危険群ではCMFが最も多く34.6%、経口フッ化ピリミジンも30.8%の医師が使用している。経口フッ化ピリミジンは、ACETBCのメタアナリシスではUFT+群とUFT-群では、UFT+群で無再発生存期間の延長が認められるが、CMFとの比較がなく、国際的な標準的薬療法との比較ではエビデンスを欠いている<sup>3)</sup>。コンセンサスを重視するならば、フッ化ピリミジンの使用は理解できるが、エビデンスによるガイドラインではCMFが標準的薬剤として認められる。ガイドラインで推奨可能な治療とは、少なくとも60%以上の医師のコンセンサスが必要であり、この点からも経口フッ化ピリミジンを実地医療で使用することは慎重にするべきである<sup>4)</sup>。経口フッ化ピリミジンを術後補助療法として実地医療で使用することはわが国においても今や少数派となっており、治療の妥当性は既に失われてい

る。技術的にCMF, アントラサイクリンを含む治療が困難である医師は、他の専門家に患者を紹介するべきである。しかし、患者の事情、患者の状態、例えば重篤な合併症、高齢者に対しては国際的標準療法を推奨する根拠に乏しく将来的にフッ化ピリミジンが使用される可能性はある。リンパ節転移陽性例では、3個まではアントラサイクリンを含む多剤併用が30.8%、リンパ節転移4個以上では41.2%と増加している。わが国のCMFは、海外に比較し用量でCPAが少なく、再発高危険群にはより強力なアントラサイクリンが有用と考える医師が多い。化学療法の期間に関しては、6カ月以内が61.3%、12カ月以内が16.7%でゼンクトガレン、NIHのコンセンサスと同じである<sup>15)</sup>。

#### 転移性乳がんの化学療法について

化学療法の目的については、有効回答数190名中「質の高い生活を保ちながら予後の延長」との回答が179名(94%)と答えており、治癒と考える医師が7%である。すなわち、治療の目的が症状緩和であり、治癒ではないとすることはガイドラインに示すまでもなく標準的な考えとなる。もし、患者に治癒を目的に治療をすれば、それは標準的でないと考えたい。治療戦略については、Hortobagyiが示したアルゴリズムが広く受け入れられている<sup>6)</sup>。まず、内分泌感受性により内分泌療法を考慮し、内臓転移、予後などで内分泌か化学療法かを決定する。化学療法の順位は、「アントラサイクリンを含む多剤併用療法→タキサン系薬剤」が48.9%、「アントラサイクリンとタキサン系薬剤を含む多剤併用療法」が24.5%と70%以上が薬剤のポシショニングを考慮している。

局所再発、骨転移主体の病態に対する治療戦略も国際的な標準に準じていた<sup>7)</sup>。骨転移によるがん性疼痛には、「モルヒネ製剤+放射線治療または内分泌療法または化学療法」が30%、「放射線治療+内分泌療法」が27.9%で、症状の緩和と病的骨折の予防に注意している。ただし、「放射線療法+化学療法」を8.9%の医師が行うとしているが、放射線治療と化学療法を併用すると骨髄毒性が強くなる危険性を十分に考慮し、患者に説明した上での実践が必要ではないか。症状緩和を目的

にした転移性乳がん治療では治療関連死は避けなければならない。

乳がんの化学療法を行う上で、80%以上の医師が本邦の標準的治療の決定を望んでおり、海外のエビデンスで決められている国際的な標準的治療とわが国の乳がん化学療法の実態の異なることを憂慮し、わが国の治療指針の制定に対する期待は大きい。

化学療法を行う上での問題点として最も多かったものが「化学療法専門医の不足」で79%であった。現在の医学部における教育カリキュラムの整備と臨床腫瘍医育成が早急に必要である。乳癌学会では専門医制度の導入、日本臨床腫瘍学会でも臨床腫瘍専門医制度が動いており、日本癌治療学会では臨床試験登録医制度が既に開始されており、学会が本腰を入れて育成に力を注いでいる。「パラメディカル不足」を45%の医師が指摘しているが、日本看護学会ではがん化学療法認定看護師制度などが開始され、保険上の優遇も加えられ、徐々にではあるが環境整備が進みつつある。少し気になったのが、「患者の意識不足」を24%の医師が指摘しているが、日本人のパターンリズムなどの文化的な背景はあるものの、患者教育を医療側から積極的に行う必要がある。

日常診療において使用しているレジメンについて、治療法ごとに投与量、投与スケジュールを質問した。施設、あるいは医師によりかなり多彩である。CAFではCPAが経口の場合100mg/body、静脈内投与の場合500mg/m<sup>2</sup>、ADRが40mg/m<sup>2</sup>、5-FUが500mg/m<sup>2</sup>であった。スケジュールは、q28 days、およびq21daysであり、用量強度はADRでは10-13mg/m<sup>2</sup>/week以上が61%であった。CEFもCPAが経口の場合100mg/body、静脈内投与の場合500mg/m<sup>2</sup>、EPIが40mg/m<sup>2</sup>、5-FUが500mg/m<sup>2</sup>であった。スケジュールは、CAFと同様にq28 daysおよびq21daysで用量強度はEPI10-13mg/m<sup>2</sup>/weekが64%であった。AC、CAはADRが60mg/m<sup>2</sup>であった。EC、CEのEPIは60mg/m<sup>2</sup>であった。いずれも投与スケジュールはq21days×4 cycles、およびq21days×6 cyclesが全体の68%であった。サイクル数は4～6 cyclesである。問題は用量強度である。化学療法剤は用量と効果・毒性

に正相関があり、至適用量を決定する大規模な臨床試験が行われ、化学療法の進歩として生存率の向上に寄与しているが、アントラサイクリンの用量強度は国際的用量と比較すると少ない傾向がある。ADRはAC, CAとして投与される場合20mg/m<sup>2</sup>/weekが多く、このレジメンが唯一国際的に推奨される標準的用量が使用されている<sup>5)</sup>。EPIは保険適応が60mg/m<sup>2</sup>/cycleであり、国際的な75-120mg/m<sup>2</sup>/cycleを下回っている。私見ではあるが、行政に対して学会などが強く要望しなければならない。行政の監督指導が古いデータをもとに決められた用量をそのまま適応してくるのは理不尽である。患者教育用の説明書に抗悪性腫瘍剤の国際的用量と本邦で汎用される用量の説明をする必要があるが、行政の責任を同時に説明しなければならないことは残念である。

CMFは、CPAが500mg/m<sup>2</sup>、MTXが40mg/m<sup>2</sup>、5-FUが500mg/m<sup>2</sup>であり、oral CMFではCPAが100mg/bodyとclassical CMFに比較し、CPAの用量が3分の2である。投与スケジュールは、静注が3週間隔、経口が4週間隔であり、サイクルは6 cyclesが全体の60%であり標準的である。ただし、3サイクルは臨床試験でも6サイクルに有意に劣っており、6サイクル以上、12サイクル以下が望ましい。AT, ETの投与量は、ATの場合ADRが50mg/m<sup>2</sup>、docetaxelが60mg/m<sup>2</sup>であり、ETの場合EPIが50mg/m<sup>2</sup>、paclitaxelが90mg/m<sup>2</sup>、docetaxelが50mg/m<sup>2</sup>であった。わが国では、docetaxelではADR, EPIとの併用第I相試験が行われており、この結果がわが国の標準的推奨用量である<sup>8,9)</sup>。なおpaclitaxelは、わが国ではADR, EPIとの併用第I相試験は行われていないので十分注意する必要がある。投与スケジュールは、3週間隔が主流であるがサイクル数は3~6サイクルと異なる。このレジメンは、回答医師の40%前後であり、本アンケートではアントラサイクリン+タキサン本邦における標準的用量・用法はコンセンサスがなないと解釈せざるをえない。ICH-GCP E5の制定以降も日本における薬剤開発の状況は欧米に比べ数年、また同じアジア諸国と比べても既に遅れている。「欧米のトライアルに積極的に参加する」、「アジアを中心に欧米に匹敵

する臨床試験グループを創ることを目指す」をあわせると80%以上であり、臨床試験の国際化を目指すべきと考える医師がほとんどであった。

### おわりに

乳がんの治療は、外科・放射線・薬物療法が主体であるが、エビデンスに基づき科学的で、合理的な治療法の実践が必要である。現在、情報の国際的な共有化が図られ、わが国の国民にも広く国際的な医療情報が供給されるようになった。インターネットによる国際的な治療ガイドラインの開示もその一つであるが、NCCNなどの情報が必ずしもわが国の国民にとって有益とはならない。つまり、海外の医療情報が、実際の日本国民の標準的な医療として享受できない現状がある。医療政策、保険・保健制度、保健環境、国民性、疾病に対する認識など多くの違いが、海外のガイドラインに則した実地医療の実践を困難にしている。しかし、海外のガイドラインには日本の乳がん治療に適用できる多くの知恵があり、我々乳がん専門医は、その知恵を日本の乳がん患者に応用することをためらってはならない。その意味で、主体はevidence basedではあるが、わが国の乳がん専門医のconsensusを加味した日本の標準的乳がん薬物療法を考える必要がある。日本の乳がん治療をリードする専門家の意見を十分考慮し、患者さんの意見、行政の考え方を包括した標準的治療、つまり日本の医療現場に適合し、さらに科学的で合理的な標準的治療を早急に決定し、広く開示する必要があると考える。

### 謝辞

アンケートにご協力いただいた先生方に深く感謝いたします。また、第39回日本癌治療学会総会・プレジデンシャルシンポジウム「癌治療の標準化に向けて-乳癌-」にご協賛いただいたプリストルマイヤーズ、アベンティスファーマ、ファルマシア、ノバルティス、アストラゼネカ(順不同)に感謝いたします。特に集計にはファルマシアの吉田佳嗣氏、矢口正暁氏のご協力が多大であったことを明記しておきます。

【アンケートにご協力いただいた先生方の氏名

(順不同、敬称略)

福岡大学医学部第一外科(濱田雄蔵), 市立貝塚病院外科(彌生恵司), 高野せきね外科・眼科クリニック(関根智久), 高知市立市民病院乳腺甲状腺外科(山川 卓), 札幌医科大学第一外科(大村東生), 札幌乳腺外科クリニック(岡崎 稔), 社会保険久留米第一病院外科(田中真紀), 大阪市立大学大学院腫瘍外科(仲田文造), 東京白十字病院外科(樋口勝美), 飯田市立病院外科(千賀 脩), 鹿児島大学医学部附属病院手術部(吉中平次), 群馬県立がんセンター外科(木村盛彦), 市立貝塚病院外科(西 敏史), 都立豊島病院外科(金 慶一), 川崎医科大学乳腺甲状腺外科(園尾博司), 近畿中央病院外科(宮内啓輔), 大阪府立成人病センター外科(元村和由), 杏林大学医学部第2外科教室(福島久喜), 埼玉県立がんセンター外科(東 靖宏), 佐世保市立総合病院外科(原 信介), 近江八幡市民病院外科(迫 裕孝), 東京医科大学外科(日馬幹弘), 松山赤十字病院外科(田代英哉), 仙台市立病院外科(原田雄功), 京都府立医科大学移植・内分泌外科(吉村了勇), 東京女子医科大学第2外科(神尾孝子), 東京女子医科大学第2外科(亀岡信悟), 京都大学医療技術短期大学部看護学科(稲本 俊), 岡山大学医学部第2外科(土井原博義), 群馬大学医学部救急医学(飯野佑一), 慈恵会医科大学附属病院臨床腫瘍部血液・腫瘍・内科(小林 直), 国立病院九州がんセンター乳腺部(大野真司), 北九州市立医療センター外科(阿南敬生), 癌研究会附属病院化学療法科(伊藤良則), 厚生連高岡病院外科(平野 誠), 防衛医科大学校研究センター外傷部門(平出星夫), 九州大学生体防御医学研究所附属病院腫瘍外科(森 正樹), 千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学第一外科(鈴木正人), 関西労災病院外科(高塚雄一), 慶應義塾大学医学部外科学教室(池田 正), 大阪府立成人病センター外科(稲治英生), 相良病院(雷 哲明), 名古屋市立東市民病院外科(小林俊三), 熊本大学医学部第2外科(山下純一, 山本 豊), 熊本市民病院外科(西村令喜), 群馬大学第2外科(堀口 淳), 新潟県立がんセンター外科(佐藤信昭), 長野県がん検診救急センター(小池綏男), 国立水戸病院外科(植木浜一), 山口大学医学部消化器・腫瘍外科(丹黒 章), 国

家公務員共済組合連合会横浜南共済病院(清水 哲), 埼玉県立がんセンター内分泌科(田部井敏夫), 兵庫県立西宮病院外科(先田 功), 癌研究会附属病院乳腺外科(高橋かおる), 兵庫県立成人病センター外科(河野範男), 国立がんセンター中央病院外科(明石一田中定子), 大阪市立総合医療センター外科(藤本泰久), 東京共済病院外科(馬場紀行), 鳥取大学医学部附属病院第2外科(石黒清介), 神奈川県立がんセンター(麻賀太郎), 愛知県がんセンター乳腺外科(岩瀬拓士), 国立大阪病院外科(辛 栄成), 藤田保健衛生大学外科乳腺・内分泌(岩瀬克己), 東北大学医学部腫瘍外科(大内憲明, 石田孝宣), 国立がんセンター東病院化学療法科(佐々木康綱), 東邦大学医学部附属佐倉病院外科(朴 英進), 広島大学医学部第2外科(片岡健), 昭和大学豊洲病院(黒井克昌), 広島大学原医研腫瘍外科(大崎昭彦), 防衛医科大学第1外科(佐藤一彦), 乳腺クリニック児玉外科(三瀬圭一), 広島市立安佐市民病院(久松和史), 長崎大学医学部第1外科(綾部公誌), 静岡県立総合病院外科(中上和彦), 埼玉県立がんセンター乳腺外科(武井寛幸), 福井赤十字病院外科(城崎彦一郎), 香川医科大学第1外科(白杵尚志), 洛陽病院(菅 典道), 島根医科大学第一外科(仁尾義則), 東京大学医学部外科(安田秀光), 国立高崎病院(石田常博), 東京女子医科大学第二病院外科(歌田貴仁), 久留米大学医学部外科乳腺内分泌外科(古賀稔啓), 東北大学腫瘍外科(大貫幸之), 横浜市立大学医学部第2外科(石川 孝), 東京都立大塚病院外科(袴田安彦), 日本大学医学部第一外科学教室(天野定雄), 慶應義塾大学医学部外科学教室(北島政樹), 千葉県がんセンター乳腺外科(宮内 充), 更埴中央病院外科(唐木芳昭), トヨタ記念病院乳腺内分泌科(柄松章司), 神戸市立中央市民病院外科(小西 豊), 市立堺病院外科(増田慎三), 岩手医科大学第1外科(早川善郎), 市立豊中病院外科(北田昌之), 藤田保健衛生大学消化器外科第4科(内海俊明), 栃木県立がんセンター化学療法科(藤井博文), 福岡大学病院血液・糖尿病科(一瀬一郎), 徳島大学医学部第2外科(駒木幹正), 埼玉医科大学付属病院消化器・一般外科(II)(大久保雄彦), 乳腺クリニック児玉外科(児玉 宏), 市立吹田市民病院外科(古川