

200721020A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

乳癌診療における
グローバルスタンダードの導入と
質的評価検討に関する研究

平成 19 年度
総括・分担研究報告書

主任研究者：中村 清吾

平成 20 (2008) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

乳癌診療におけるグローバルスタンダードの導入と

質的評価検討に関する研究 5

中村清吾

II. 分担研究報告

1. 外科手術・薬物療法 岩田広治 9

2. 緩和ケア・薬物療法 大野真司 11

3. 診断（特に病理） 秋山太 13

4. 放射線治療・薬物療法 黒井克昌 19

5. その他資料

● 研究会「DCISの基礎と臨床への新たな展開」開催報告書 21

● 研究会「薬物療法、がん緩和ケア治療、治療効果予測」開催報告書 29

● 「乳がん診療ガイドライン日米対比」薬物療法 39

III. 発表業績など

主任研究者：中村清吾 63

I. 総括研究報告

乳癌診療におけるグローバルスタンダードの導入と
質的評価検討に関する研究

中村清吾

乳癌診療におけるグローバルスタンダードの導入と質的評価検討に関する研究

課題番号：H18 -がん臨床- 一般-008

主任研究者：中村 清吾 聖路加国際病院乳腺外科

研究要旨

米国臨床腫瘍学会 (ASCO)およびサンアントニオ乳癌シンポジウムなどで発表された最新のエビデンスに基づきタイムリーにガイドラインを作成することで定評のあるNCCN (National Comprehensive Cancer Network) のガイドライン策定グループと連携し、世界の標準治療を遅滞なく配信するシステムをWEB上に構築する。ガイドラインの基となる国際協調の大規模臨床試験の概要をデータベース化する。その際、専門家により日本の実情に照らし合わせて、すぐに臨床応用できない部分や日米の診療ガイドラインとの相違点を抽出する。

必要に応じ、インターネットもしくはテレカンファレンスにて意見調整を行う体制を確立する。また、各種ガイドラインの相違点が容易にわかるような比較表をデータベース化して配信する。その際、病気を決定するうえで重要な病理診断基準の比較もデータベース化する。

1. 研究の目的

世界の標準治療が日本中どこにいても受けられる様、双方のガイドライン相違を明確にし、解決策を論ずるための支援を行う。

2. 研究方法

米国NCCNと連携し、乳癌診療を中心に、NCCNガイドラインの翻訳及びWEBでの閲覧システムを構築し、世界の標準治療の内容を遅滞なく入手可能とした。また、研究会を通じて日米ガイドラインの比較検討を行い、我が国のガイドライン策定における問題点と解決策を検討してきた。

3. 研究結果

H.18年度は、手術、放射線治療をテーマに、国際研究会を開催したが、H.19年度は、薬物療法に関し、同様の研究会を開催した。特に、ハーセプチンなどの分子標的治療薬や新規化学療法剤の開発費は膨大であり、高額な薬剤費は医療費の高騰に拍車をかける要因となりつ

つある。有力な抗癌剤が次々と登場する中で、癌の特性や、患者個々の価値観に照らし合わせ、個別化治療をどのように展開するかということも、NCCNガイドライン策定委員と討論した。また、ガイドラインの遵守率やアウトカム測定 Quality Indicator による質の評価（病院間の比較検討）なども今後の課題と考え、米国における現況を紹介した。

NCCNがん診療ガイドラインのうち、以下について翻訳し、WEB上で公開した。2008年3月現在、約60,000人の閲覧があった。

NCCNのガイドライン翻訳一覧

NCCNの乳がん関連ガイドライン

- 乳がん (Breast Cancer 2007)
- 乳がんのスクリーニングおよび診断 (Breast Cancer Screening and Diagnosis)
- 遺伝的要因/家族歴を有する高リスク乳がん・卵巣がん症候群 (Genetics/Familial High-Risk Assessment:Breast and Ovarian)
- 乳がん発症リスク減少 (Breast Cancer Risk Reduction)

NCCNの補助療法に関するガイドライン

- 成人がん性疼痛 (Adult Cancer Pain)
- 悪心・嘔吐対策 (Antiemesis)
- 癌治療における骨髄増殖因子 (Myeloid Growth Factors)
- がん及びその治療に伴う貧血 (Cancer -and Treatment- Related Anemia)
- 発熱を伴う好中球減少症 (Fever and Neutropenia)
- 深部静脈血栓症 (Venous Thromboembolic Disease)

つ、根幹を共有することで、共通の尺度で医療の質を評価し向上させることに寄与した。

以上をもとに、(1) 相違点、(2) エビデンスベース (3) 改善すべき点について日米欧研究者間で討議した。

4. 考察

外科医が中心の癌医療は、主に診断から初期治療までに焦点が当てられる傾向にあるが、「がん難民」扱と称される患者の多くは、再発患者や緩和ケアを必要とする場合であり、診断、初期治療、再発治療に加え、緩和ケア（分担：黒井克昌）も一連のものとして、研究会のプログラムを編成した。医師のみならず、看護師、薬剤師、或いはヘルスケアプロバイダーも交えたチーム医療（分担：大野真司）の観点からも活発な討議を行った。

なお、NCCN/JCCNBでの研究会に先立ち、基礎研究の分野では、DCIS発症のメカニズムが、形態学から分子生物学的アプローチで解明されつつあり、より確実な良悪性鑑別や予後予測（分担：秋山太）、それに基づく最適な治療法の選択（分担：岩田広治）、発症予防へと臨床応用につき国内外の研究者と共に、実際の臨床例を交えて「DCISの発症メカニズム解明とその臨床応用」について討議を行った。

5. 結論

標準治療を実践する上で根幹をなす乳癌診療ガイドラインの策定方法、内容、世界の標準治療（診療ガイドライン）を今後とも遅滞なく配信するシステムをWEB上で構築する。

人種差や保険制度の違い等による相違点を明確にしつ

II. 分担研究報告

1. 外科手術・薬物療法 岩田広治
2. 緩和ケア・薬物療法 大野真司
3. 診断 (特に病理) 秋山太
4. 放射線治療・薬物療法 黒井克昌
5. その他資料
 - 研究会「DCISの基礎と臨床への新たな展開」
開催報告書
 - 研究会「薬物療法、がん緩和ケア治療、治療効果予測」
開催報告書
 - 「乳がん診療ガイドライン日米対比」薬物療法

1. 外科手術・薬物療法 岩田広治

1. はじめに

再発乳癌の化学療法に関して、単剤投与か多剤併用が良いのか、併用であればどの薬剤の併用が良いのか、逐次投与が良いのか、また、ホルモン剤先行が良いのか化学療法先行が良いのかなどまだ、エビデンスが得られていないため、治療法を列記するに留めている。

また、endpointとしては奏効率、無進行期間などがあるが生存期間にはあまり影響はしない。しかし、奏効率が上がることは症状を軽快させ、QOLの改善をもたらす。

2. 対象と方法

2005年 Cochrane Database がまとめた 37 試験の Systematic Review によると、再発乳癌に対する単剤か併用投与の比較では無進行期間、奏効率ともに併用投与の方が有意に良好であったが、白血球減少や脱毛、嘔気嘔吐といった毒性も著しく高かった。このように奏効率の改善を認めても副作用も増加することもあるので患者個々で投与方法を決める必要がある。

3. 結果

ECOG1193 では Doxorubicin と Paclitaxel の併用と逐次投与の比較をしているが、奏効率は併用の方が高いが生存率には差を認めておらず、どちらが良いとはいえない。

また、Docetaxel 単剤投与と Capecitabine との併用投与の phase III 比較試験では、併用投与の方が奏効率、無進行期間、全生存期間いずれも改善したが、

Docetaxel 単剤投与群は、進行後、Capecitabine を使用する例が多いため、全体の生存期間を考えると併用群が良いとはいえない。また、毒性も併用群は Grade III が増加していることも考慮に入れる必要がある。

Paclitaxel 単剤投与と Gemcitabine との併用投与の phase III 比較試験では、毒性は増加しなかった。

併用投与はどのような患者に用いるべきかということを考える必要があり、効果と毒性のバランスで決めなければならない。

投与スケジュールの違いとしては、CALGB9840 が Paclitaxel の毎週投与と 3 週毎投与を比較している。奏効率、無進行期間は毎週投与の方が有効であった。また、副作用の点では骨髄抑制は毎週投与のほうが少なかったが、神経毒性は増加した。

新規 Taxane 薬剤として Nanoparticle albumin-bound(nab)-Paclitaxel の試験も行われており有用性が示されている。

また、Ixabepilone はアメリカで再発乳癌に認可された薬剤である。微小管に機能する Epothilone Family である。動物モデルでの有用性が示されており、Capecitabine, Trastuzumab, Bevacizumab などとの併用での効果の増加を認めている。

再発乳癌に対しては Anthracycline と Taxane に耐性を示した症例に Capecitabine との併用が有効性を示した。しかし、血液、末梢神経毒性は増加しており、注意が必要である。今後、さらなる臨床試験が行われる予定である。

化学療法を続ける期間については、無期限に投与を続けるか、病状が安定しているのであれば一度中止し、進行したら再開するかという問題がある。メタアナリシス (Stocker M et al. Eur J Cancer 1997) では生存期間に差は認めていない。

また、BCIRG007 試験は、3 剤併用の有用性の試験で

ある。Docetaxel+Trastuzumab2 剤とさらに Carboplatin を加えた 3 剤の比較を行っているが大きなメリットはみられていない。

Trastuzumab を投与して病状が進行した場合、継続すべきか否かという問題では、Von Minckwitz G らは Capecitabine 単独よりも継続して併用した方が有効であることを示している。これは大規模臨床試験ではないが、継続したほうが良い可能性を示している。

BIG 3-05 は、化学療法+ Trastuzumab で進行した症例に対して、Capecitabine 単独か、Trastuzumab を継続して併用するかの無作為化試験であり、現在、結果待ちである。

新規薬剤としては、Lapatinib は米国でも新しく認可された薬剤で dual kinase inhibitor である。Trastuzumab とは交叉耐性がなく、大きな可能性がある。血管新生阻害剤である Bevacizumab に関しては、Paclitaxel や Capecitabine との併用の有効性を示している。

4. 考察

実際の臨床現場において問題になるのは、病態が複雑であるということである。脳転移がある、すでに術後補助療法を受けている、病状の進行スピード、患者自身の選択などが、治療をより複雑にさせる。

脳転移をどう扱うかという質問では、まず、stereotactic surgery が早く効果が出て、忍容性も高く、繰り返せるといって選択される。単一病変であれば手術も選択肢になり、そうでなければ全脳照射を用いる。脳以外の全身に転移がなければ基本的に全身療法としての化学療法は行わない方針である。

続いてホルモン感受性及び HER2 発現がともに陽性である再発患者の場合、ホルモン剤単独か、初めから Trastuzumab を併用すべきかという質問では、やはり患者ごとに考える必要があるのが基本となる。病状の進行が比較的ゆっくりであればホルモン剤単独であり、生命予後を左右するような内臓転移を認める場合は初めか

ら Trastuzumab を併用するという意見であった。

近年、進行再発乳癌の治療はオプションが非常に増えてきているが、今後の展望としては、癌の分子的特性や、どのような併用療法がどの subtype に有効であるかを見極めていく必要性が重要な課題である。

2. 緩和ケア・薬物療法 大野真司

1. はじめに

NCCNのガイドラインでは、局所再発を認めた場合、初回治療が乳房切除であるならば、可能であれば外科的切除±放射線治療となる。

また、初回治療が部分切除術であれば乳房切除術、さらには全身療法を考えるように示している。

2. 対象と方法

生物学的アプローチとしては、ER、またはPgR感受性が陽性である場合はまず、内分泌療法を行い、反応しなくなった時にはホルモンレセプターが陰性である場合と同じように治療を考える必要がある。次に、臓器別の治療戦略をまとめた。

1. 骨転移への対策

まず、骨転移の有無を考えることが重要である。認める場合、ビスフォスフォネートを開始する。1年以内に内分泌療法をアジュバントとして用いている場合、もしくは肝、肺などの内臓に激しい転移を認める場合は化学療法とする必要がある。ER、PgRそれぞれが陽性か陰性かで内分泌療法に対する反応が知られており、両方が陽性である場合は50～75%の感受性があるといわれている。

2. 閉経前及び後の内分泌療法

続いて、閉経前か後かで使用する薬剤を考えなければならぬ。

閉経前患者に対するLH-RHagonistsとタモキシフェン(以下、TAM)の併用とTAM単剤を比較した4つの試験、

506人のメタアナリシスでは併用の方が有意に反応が高く、生存率も高いことを示している。このためNCCNガイドラインでは閉経前の再発乳癌患者には、卵巣切除もしくは機能抑制とホルモン剤の併用と示している。

閉経後患者にはアロマターゼ阻害剤(以下、AI)を用いるが、3種類の第3世代のAIとTAMとを比較した4つの試験がある。これらは第一選択としてはTAMよりも優れていることを示している。

3. 結果

近年、エストロゲン拮抗剤であるフルベストラントが注目を集めている。この薬剤がTAMより優れているところは子宮内膜への刺激が無いところである。

TAM既使用の閉経後患者に対するフルベストラントとAIの比較試験では奏効率、無進行期間には有意差はないがクリニカルベネフィットは認めている。

非ステロイド性AI投与で病状の進行を認めた症例にステロイド性AIかフルベストラントを投与した3つの試験では交叉耐性は20-35%といずれも差がなく軽度であることを示している。また、無進行期間にも差を認めなかった。

大切なことは、1つのホルモン剤が無効であっても他の薬剤が無効であるとは限らず、すぐに化学療法に変更する必要がないということである。

現時点のフルベストラント臨床試験の結論は以下である。

1. TAMに抵抗性を示した患者に対してAIと同等の効果である。
2. 第一選択としてTamと同等である。
3. AI使用後にも有効である。

4. 副作用が少ない。
5. 筋注が必要である。
6. 適切な投与量、スケジュールが不確定である。

閉経後 ER 陽性の再発、転移患者に対する内分泌療法の重要なことは、1つのホルモン剤が無効であっても他の薬剤が無効であるとは限らず、異なるホルモン剤が有効性を示す可能性があることである。

TAnDEM 試験ではホルモンレセプター、HER2 発現いずれも陽性を示す転移性乳癌患者に対し AI+ハーセプチンの併用と AI 単独との比較をしている。併用した方が無進行生存率を有意に改善して見えるが交差投与を行っていないため併用すべきとは言えず、このため NCCN ガイドラインにも示されていない。

転移性乳癌患者に対する内分泌療法のまとめは、

1. ER もしくは PgR が陽性のみに有効である。
2. 奏効率が高く、長期間の効果を示す。
3. 化学療法よりも長期間の奏効を示す。
4. 毒性が化学療法より少ない。
5. いずれのホルモン療法にも奏効率に大差はない。
6. どのホルモン剤を使うかはその個々に生じる毒性によって選択すべきである。

3. 診断 秋山太

1. はじめに

DCIS 発症のメカニズムが、形態学から分子生物学的アプローチで解明されつつあり、より確実な良悪性鑑別や予後予測（分担：秋山太）、それに基づく最適な治療法の選択（分担：岩田広治）、発症予防へと臨床応用につき国内外の研究者と共に、実際の臨床例を交えて「DCISの発症メカニズム解明とその臨床応用」について討議を行った。

2. 方法

2007年10月13日・14日、「DCISの基礎と臨床への新たな展開」～境界病変・DCIS・浸潤癌の見分け方、予後予測～と題し、ミュンスター大学ゲルハルト・ドーマック病理研究所所長のヴェルナー・ベッカー氏、シンガポール総合病院病理部主任シニアコンサルタントパイ・フーン・タン氏を迎え研究会を行った。

3. 結果

乳腺正常上皮細胞の前駆細胞 (progenitor cell)

に関するコンセプト

1. 乳腺上皮前駆細胞理論と正常分化
2. 乳腺上皮前駆細胞理論と癌化

乳腺正常上皮細胞の幹細胞 / 前駆細胞

(progenitor cell) に関するコンセプト

ミュンスター大学教授 Werner Boecker 氏らが 1986

年に発表した論文で唾液腺の検体を用いて基底細胞 (Basal cell) はサイトケラチン (Ck5, 14, 17) が陽性となり、上皮細胞では Ck8, 18 が陽性、筋上皮細胞は SMA 陽性であり、これらの細胞が免疫染色により見分けられることを発表している。

乳腺組織にも同様の特徴がみられ、Ck5/14 は基底細胞に発現が見られることから Basal marker、Ck8/18 は腺 / 上皮細胞に発現が見られることから Luminal marker と考えられる。古くから実験では乳腺の細胞 1 個を移植することにより乳腺組織への分化がみられることが知られており、乳腺の幹細胞の概念が存在している。正常乳腺組織では Ck5 陽性、Ck8/18 陰性の細胞が乳腺前駆細胞 / 幹細胞と考えられる。

乳腺上皮前駆細胞理論と正常分化

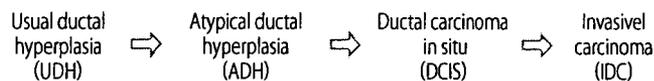
マンモスフィアという実験系では細胞培養系により乳腺細胞の分化発育を詳細に検討することが可能でありこれらの細胞の分析においても乳腺組織の前駆細胞 / 幹細胞は Ck5/14 陽性、エストロゲン受容体 (ER) 陰性、Ck8/18 陰性であり、分化した腺上皮細胞は Ck8/18 陽性、ER 陽性、Ck5/14 陰性、筋上皮細胞は SMA 陽性であることが明らかとされている。

これらの結果より乳腺の前駆細胞 / 幹細胞は Ck5/14 陽性、ER 陰性の Basal cell の特性を持ち、成熟した腺 / 上皮細胞 (Ck5/14 陰性、Ck8/18 陽性、ER 陽性)、あるいは筋上皮細胞 (Ck5/14、p63 や SMA (Smooth muscle actin) 陽性) のいずれにも分化可能であると理論づけている。

腺上皮細胞には ER 陽性と ER 陰性の両者が存在し、ER 陰性細胞は分化過程にある細胞、ER 陽性細胞がより成熟した細胞と考えられる。相互的にパラクリン作用などで分化誘導が行われている可能性があり興味深い。

乳腺上皮前駆細胞理論と癌化

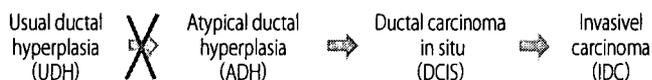
従来乳腺の癌化の過程は



のように考えられてきた。しかし Boecker 氏は 2002 年の論文で UDH における Ck5/8/18 の分布は正常組織と同様のパターンを示し悪性パターンを示さないことを報告した。

一方、遺伝子解析の見地からも細胞の癌化は遺伝子変異にありこれは ADH や DCIS にも確認されるが UDH には見られない。免疫染色のパターンからは UDH は一般的に Ck5/14 陽性であるが DCIS もしくは ADH では陰性である。

実際に DCIS の 97% は monoclonal に Luminal パターンを示している。よって UDH は前癌病変ではなく、ADH や DCIS に進行することもないと提唱している。



氏の提唱する Ck の免疫染色を用いた病変の良悪性診断は上記のように HE 染色では診断が困難であるとされる UDH と ADH もしくは DCIS の鑑別診断に非常に有用である。

臨床の見地からは浸潤癌となる可能性のある病変が治療対象となるため、ADH/DCIS は見落としなく診断される必要があり、過剰治療や患者の QOL のためには治療を要さない UDH を正確に、かつ比較的簡便に診断することの意義は大きい。

実際の診断ではピットフォールがあり、アポクリン化生、Flat epithelial atypia (FEA), Columnar cell change/hyperplasia (CCC/CCCH) などでは免疫染色パターンによる分類が困難となる場合があることに注意したい。

また氏は乳癌進行の経路に関するコンセプトも提唱された。乳癌には low grade pathway, intermediate grade pathway, high grade pathway が存在するという。Low grade pathway は FEA もしくは ADH から low grade DCIS、Grade 1 浸潤癌、小葉癌、管状癌などに進

行する。High grade pathway は Clinging carcinoma、polymorphous type から high grade DCIS、Grade 3 浸潤癌へと進行し、同じ pathway をとるものは形態学的、分子学的マーカーも酷似すると述べた。

また、講演の終りに近年特に注目されている Basal type carcinoma について触れられた。近年注目されている遺伝子の網羅的発現解析では乳癌の特性が Basal type, Luminal type, Her2 type などに分類され、遺伝子発現による分類が予後や治療効果予測と密接な関係にあることが示唆されている。

Basal type は遺伝子解析にもとづく分類概念であり、ER 陰性、PR 陰性、HER2 陰性のいわゆる triple negative とは同一概念では括れない。Boecker 氏らはこうした遺伝子も網羅的解析の手法が開発されるより以前から乳房の細胞の特性を免疫組織学的手法によって Basal type, Luminal type などに分類が可能であったのである。

浸潤癌の約 10% が Basal marker である Ck5/14 が陽性であるがおそらくすべてがいわゆる triple negative cancer もしくは Basal type tumor というわけではないであろう。High grade tumor の 5-10%、髄様癌の 54.8% は Ck5/14 が陽性であり、ほかに Adenosquamous cell carcinoma, squamous cell carcinoma, metaplastic carcinoma など Ck5/14 が陽性となる。

研究会第 1 日目 10 月 13 日

ケーススタディ

聖路加国際病院の計らいにより興味深い症例に対するケーススタディが行われた。中村先生による司会、11 人の若手医師 (病理、外科) が症例に対する意見を述べ、Boecker 先生に解説をいただく進行となった。特に興味深かった症例のディスカッションポイントを述べる。

症例 1: 42 歳女性、6mm 大の腫瘍。細胞診 Class3

病理写真が提示された時点では前列の医師は乳頭腫、blunt duct adenosis, sclerosing adenosis がみられるが悪性所見はないと一致した見解であり、この症例で Boecker 氏が注目する点が不明であった。Boecker 氏は本症例を大変興味深いと話されこうした病変にこそサイ

トケラチンによる染色を行うと良悪性の鑑別が容易になると話された。また本症例にはアポクリン化生を伴う病変があり、アポクリン化生の部ではサイトケラチン染色性による判断に注意を有することを示された。

症例2：硬化性腺症内の異型細胞

少数、低異型度の異型細胞の分類として Atypical ductal hyperplasia が用いられる。その定義として腺管2個以内の病変、あるいは2mm以内の病変とする成書もあるが Boecker 氏は周囲病変との違いも考慮している。ADH というのは非常にあいまいな診断名であるので汎用を避けたいとも話された。

本症例のように Sclerosing adenosis の範囲内におさまる異型細胞は Atypical proliferating lesion (もしくは ADH)、Sclerosing adenosis の範囲を超えて広がりがあれば DCIS と呼ぶと話された。

この概念は日本の病理医には浸透しておらず、活発なディスカッションに及んだ。

一般的に外科医の立場からすると Sclerosing adenosis のような画像で指摘される病変があり、針生検などでその内部に癌を疑う異型細胞の存在が確認できれば画像で確認できる病変から十分にマージンを取った手術を計画してしまうであろう。

しかし重要なことは Sclerosing adenosis 内の異型病変は一般的に広範な病変とはならず、Sclerosing adenosis 内におさまることが多いため MRI や超音波で病変が広く見えたとしても Sclerosing adenosis の範囲のみを切除するような比較的縮小手術をするべきであると話された。多くの病理医や外科医が今後の症例の扱いに関して参考にすべき意見であった。

他にも mucocoele like lesion、乳頭腫から癌化が疑われた症例、DCIS における Basal type phenotype の意義などを問う興味深い症例が提示され、ディスカッションが盛んであった。

残念ながら4症例のみの検討にとどまったが時間の許す限り丁寧に、またわかりやすく解説を行っていただいた Boecker 先生の姿がとても印象的であった。

乳腺の細胞には2つのタイプがあり、Basal type と Luminal type とがある。2つのタイプはそれぞれの細胞特性が異なっている。形態学的特性の変化もあるが、それを鑑別するためにはサイトケラチンの染色性の違いを確認することが有用である。Basal type はサイトカイン (CK)5 や 14 が陽性であり、Luminal type は Ck 8 や 18 が陽性となる。乳腺の正常細胞の発生として、より未熟な細胞 (幹細胞) は Ck5/14 が陽性となることが多く、成熟した基底細胞は Ck5/14 が、腺細胞は Ck 14 や 8/18 が陽性となる。Estrogen 受容体は腺細胞分化に関与することが分かっている。

癌発生の進行については Usual ductal hyperplasia (UDH) → Atypical ductal hyperplasia (ADH) → Ductal carcinoma in situ (DCIS) → Invasive ductal carcinoma (IDC) というシーケンスが一般的に考えられているが、Boecker 氏の理論によると UDH から ADH への移行というプロセスはなく、UDH と ADH/DCIS/IDC は全く別物であると考えられる。ADH/DCIS/IDC は遺伝子の突然変異による異常細胞 (腫瘍) であり、1つの細胞の突然変異を由来とするためモノクローナルな細胞の集団であると考えられる。

一方 UDH は過形成を主体とするため、腫瘍組織内の細胞は基底細胞や腺細胞などのヘテロジェナイエティな特性を有する細胞集団である。これはサイトカインの染色をするとより顕著に鑑別される。すなわち UDH は Ck 5 や 8 が陽性であり細胞の分布がヘテロであるが ADH/DCIS はモノクローナルな細胞集団である。この点から見ても UDH と ADH は全く異なるものとする。

乳癌の場合、85-93% が Luminal type の癌であるのに対し、Basal type の癌は 7-15% 存在し、一般的に予後が悪い。この Basal type の癌は前駆細胞 / 幹細胞から分化した幹細胞であり、これに対し Luminal type の癌はより分化した Luminal cell から発生したものであり、幹細胞からは分化しない。このことから Luminal type tumor と Basal type tumor は全く異なるものと考えられる。

病理学的に病変が DCIS なのか、悪性ではない過形成性病変なのかという点は、患者のその後の治療に関して大きな違いがでてくる。その場合サイトケラチンで結果ができるという先生のご講演は非常に新鮮な驚きがあり、また我々の日常診療においても直ちに導入可能と思われる。

また Basal type 乳癌は一般的に予後不良、治療抵抗性と考えられるがその発生を解明することにより治療戦略への応用が期待される。

パイ・フーン・タン氏講演

シンガポールの乳癌罹患率は 53.1%、増加率は 3% であり、55-59 歳が最も多い。温存手術率は約 60% である。検診発見乳癌のうち DCIS は 25-32% を占め、年齢別にみると低年齢 (40 代) に多い。Luminal marker として Ck7, 8, 18, 19 など、Basal marker として Ck5, 14, 17 を用いている。現在その他 p53、HER、bc12 などとも参考に予後を推測している。

乳癌と一口に言っても、その中身は非常に不均一な疾患であるため、今後更なる国際的な研究が必要であると考えている。

紅林淳一先生講演

現在さまざまな予後規定因子の研究・解析が進められている。一般的に日本人の乳癌は予後がよいとされている。年齢分布の違いなどが従来指摘されているが、氏らの検討によると限られた population が対象ではあるが、日本人乳がんでは Luminal A が 63.3%、Basal type が 8.4% であるのに比し non-African American ではそれぞれで 54.0%、16.0% であり African American では 47.4%、26.5% と腫瘍特製の分布に違いがあることも一因の可能性と推察される。

予後規定因子として、緑茶と乳癌の関係が研究されており、Basal type 乳癌に緑茶のカテキンが効果的である可能性を述べられた。

Triple negative 乳癌 (ER 陰性、PgR 陰性、HER2 陰性) の乳癌は検診間の発見例が多く、3y DFS および 5y OS

の不良因子であるといわれている。Triple negative 乳癌は臨床的には Basal type とオーバーラップする。Triple negative 乳癌と言っても一律ではない。Triple negative 乳癌に対しその特性に応じ、分子標的薬剤を用いた治療戦略が数多く検討されている。

日本人に発生する乳癌がおとなしいといわれる由縁かどうかは現時点では解明されていないが、最近、食生活を始め乳癌に関わると考えられる様々な生活因子の統計・研究がなされており、その一環としてカテキンの疫学研究が必要である。

パネルディスカッション

日本・HongKong・シンガポールの乳癌の特徴が紹介された。日本は Luminal A の率が比較的高く、HER2 または Triple negative type の割合が低い。これに対し、シンガポールは Luminal A の割合が低く、Triple negative の割合が日本の 5 倍以上と高い。しかしどのように発見された乳癌を対象としたかにもより腫瘍特性の分布は異なる可能性があるため今後さらなる検討を要すると思われる。

会場からの質問では Basal marker として何が最も有用かという質問があったが、Boecker 氏は Ck5 と Ck14 に対する混合抗体がよいとされた。日本では Ck5/6 に対する混合抗体が用いられるが、Ck6 は乳癌の診断に関しては有用性が高くはないようである。

Triple negative 癌とはいっても術前化学療法に非常に奏効をしめすものと抵抗性のものがあることについて、紅林先生から Triple negative 乳癌には BRCA1 mutation のキャリアが多く、BRCA 異常を伴う場合にはタキサン系薬物が効きにくく、DNA 障害性薬剤を用いたほうがよいという考えを示された。

Boecker 氏より：

LCIS は Luminal type で CD8/18(+), CD5/14(-) であり、臨床的には DCIS とは E-cadherin の染色性で鑑別する。従来 LCIS はほぼ良性といわれていたが、最近では前癌病変という意味合いでやや悪性よりに考えてもよいかもしい。Pleomorphic もしくは Comedo タイ

プの石灰化を有する場合は切除をしたほうがよいであろう。ADHはWHOの定義にもあるようにCD8/18(+), CD5/14(-)である。

LCISやFEAも確率としては低い浸潤癌の前駆病変と考えられる。

Boecker氏より：

DCISに対する治療は手術が原則。氏の施設では通常1cmの断端陰性、直上の皮膚切除、大胸筋筋膜の合併切除を基準として術後照射は行わない方針としている。この方針において温存手術率は40%、局所再発率は1-2%であると話された。日本においては断端陰性の基準は施設ごとに異なるが、露出しない、2mm、5mmなどとしているところが多いと思われ、また、術後照射も原則的に行われているものと考えられる。氏はNSABPの試験を例に放射線照射では局所再発を0にはできない(治療しない)こと、ホルモン陽性であればTamoxifenが効果はあるが、詳細な病理学的検討による断端評価が何よりも重要であることを力説されていた。

者への対応を視点に入れたうえで、広く病理医が関与することで乳癌に関する新たな知見が見出され、有機的に患者に還元されているのであろう。氏が時おり強調されていたように乳癌への対応は、臨床にも基礎研究の分野においても病理、画像診断、外科、内科など多角的なチーム構築が重要である。

4. 考察

検診で発見されたDCISなどの早期乳癌は治療しなくてもよい、予後の良いものなのではという問いに対し、Boecker氏はDCISの60%は浸潤癌に進行すること、ドイツの氏の携わる検診プログラムの評価において検診導入前に比較し導入後は乳房温存率が40%から60%に上昇したこと、Grade1腫瘍率が上昇したこと、浸潤癌のリンパ節転移率が低下したことを示され検診の意義および検診で発見された早期乳癌に対する治療の意義を説かれた。

乳癌の前駆細胞に関する研究は現在盛んであり、前駆細胞をターゲットにした治療戦略も今後展開されよう。氏の理論は正常細胞の分化、腫瘍の発生、診断を解明するものであるが、病気の本質を明らかにすることによる発展性は無限であろう。

Boecker氏のように検診から日常診断、治療にまで患

4. 放射線治療・薬物療法

黒井克昌

1. はじめに

外科医が中心の癌医療は、主に診断から初期治療までに焦点が当てられる傾向にあるが、「がん難民」と称されている患者の多くは、再発患者や、緩和ケアを必要とする場合であり、診断、初期治療、再発治療に加え、緩和ケアも一連のものとして捉える必要がある。

2. 方法

米国 NCCN では、緩和ケアに関する診療ガイドラインが整備されており、それらを翻訳して、WEB 上で活用できるようにするとともに、NCCN パネルメンバーの一人である腫瘍内科医のモハメド・ヨハンセブ先生を交えた意見交換を行い、わが国の現状との比較対比を行った。

3. 結果

再発乳がんの緩和医療へのギアチェンジ

—米国 NCCN のガイドラインより—

モハメド・ヨハンセブ

再発治療は 1st line から、2nd line, 3rd line と進んでいく毎に治療抵抗性になってくる。再発してからは、化学療法から緩和ケアに徐々に治療の重点が移っていくというのが、再発患者のケアの考え方である。

再発時や再発治療中には患者に悪いニュースを伝える必要のある状況がある。悪いニュースを伝えるに当たっては、S P I K E S :

S : Getting the setting right,

P : What the patient perceives,

I : An invitation to share the news,

K : Giving the knowledge.

E : empathizing and exploring the patient's emotions, and

S : strategy and summary.

を用いている。

終末期癌のほとんどの症状はコントロール可能である。一般的な終末期の症状には、痛み、食欲低下、疲労、呼吸困難、便秘、消化管閉塞、不安やうつなどがある。

これらのマネジメントの方法についてガイドラインでは具体的に述べられており、臨床医にとって有用である。今後我が国でも、診療ガイドラインとして整備し普及啓蒙を図る必要がある。

日米合同会議より (Q&A)

● Palliative care の治療戦略を考える上で、指標となるマーカー（体重など）は用いられるか？
→用いられていない。

● 緩和ケアへの移行は？

→アメリカでもホスピスという言葉は見放されたという印象を与えることもありあまり使われない。ターミナルの患者はなるべく早く緩和ケアと併診すべきであるが、見捨てられたという感じを抱かせないような配慮が必要である。

● 治療方法がなくなったときのような悪いニュースの伝え方はどうしているか。

→最も長期間関係を持ってきた medical oncologist が伝えている。余命は明確には分からないということや状況が変わった時には再評価することなどを伝えることで、何らかの希望を持ってもらうことができる。

○ どのような場合でも原則亡くなる瞬間に立ち会うか
→夜中に立ち会うということはしていない。それまでに家族と良いコミュニケーションをとっておき、家族はどういうことがおこるか理解しているので、主治医以外が看取っても問題になることは無い。

○ ホームホスピスチーム：なるべく家庭で過ごせるように、病院に入院しなくてもよいようにする。ヘルパーや家の環境整備など、家庭で快適に過ごすことができるようにし、家族と患者の両方のケアが必要となる。症状のコントロールがつかない場合には緩和ケアユニットで一時的にケアするが、できるだけ家庭での生活が維持できるようにする。死後は家族の精神的ケアも大切である。

● 家族教育は？→

緩和ケアが必要になる前から説明が必要である。特に家事や育児の社会的サポートが必要となる。

● 代替医療やエビデンスのない治療を患者が希望した時のアドバイス

→有害でなければ拒否はしないが、補完医療や総合医療の専門家に相談することを勧める。

● 患者や家族の信頼できる情報源は？

→インターネットの情報は良いものと悪いものがあり、NCCNのwebsiteを見てくださいというように、エビデンスのしっかりとしたサイトを紹介するなど正しい方向に導いていく。

2007年10月13日(土)・14日(日)開催 JCCNB 国際公開研究会

DCISの基礎と臨床への新たな展開

～境界病変・DCIS・浸潤癌の見分け方、予後予測～

10月のさわやかな気候のもと、ミュンスター大学ゲルハルト・ドーマック病理研究所所長の Prof Werner Boecker をお迎えして JCCNB 国際公開研究会 “DCISの基礎と臨床への新たな展開” が開かれた。13日の午後は主に若い医師を対象としたスクール形式の内容ということで日本各地から若手の病理医、外科医が集い、会場は熱気に包まれた。

文：坂東 裕子 Dr. Hiroko BANDO / 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 講師

 NPO 法人 日本乳がん情報ネットワーク (JCCNB)

プログラム

第1日目 10月13日(土)

病理に外科を加え、主に若い医師を対象とした
スクール形式の実践的な内容

司会：中村清吾

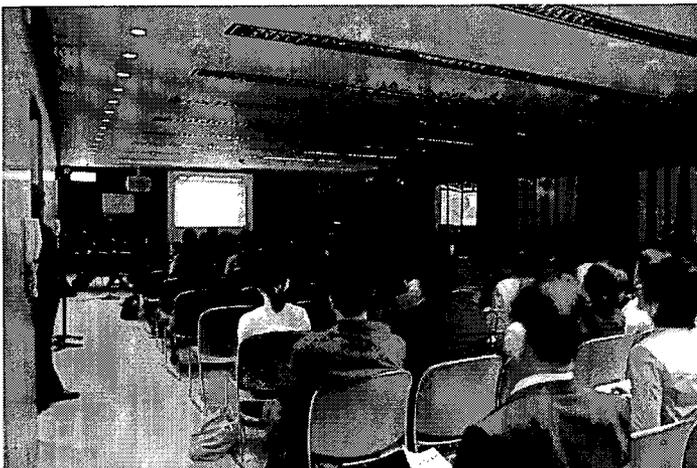
- 13:00- ヴェルナー・ベッカー講演
- 14:00- 質疑応答
- 14:40- 休憩
- 15:00- ケーススタディ
- 16:30 終了
- 17:30- レセプション

第2日目 10月14日(日)

病理医と外科医とによるマネージメントに関する内容

司会：中村清吾

- 13:00- ヴェルナー・ベッカー講演
- 13:30- ファイ・フーン・タン講演
- 14:00- 紅林淳一講演
- 14:20- 休憩
- 14:40- パネルディスカッション
- 16:30 終了



講演者および協力者紹介

ヴェルナー・ベッカー

Prof. Dr. med. Werner Böcker
ミュンスター大学教授、
ゲルハルト・ドーマック病理研究所所長



ファイ・フーン・タン

Dr. Puay-Hoon Tan
シンガポール総合病院
病理部主任シニアコンサルタント



中村 清吾 Dr. Seigo NAKAMURA

NPO 法人代表理事、聖路加国際病院 乳腺外科部長・センター長

秋山 太 Dr. Futoshi AKIYAMA

癌研有明病院 病理部副部長

森谷 卓也 Dr. Takuya MORIYA

川崎医科大学附属病院 病理部部長・教授

紅林 淳一 Dr. Jyunichi KUREBAYASHI

川崎医科大学附属病院 乳腺甲状腺外科副部長(准教授)

武井 寛幸 Dr. Hiroyuki TAKEI

埼玉県立がんセンター 乳腺外科科長兼副部長

坂東 裕子 Dr. Hiroko BANDO

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 講師

基調講演

Boecker 氏より以下の3点をテーマに約1時間の基調講演を拝聴した。

1. 乳腺正常上皮細胞の前駆細胞 (progenitor cell) に関するコンセプト
2. 乳腺上皮前駆細胞理論と正常分化
3. 乳腺上皮前駆細胞理論と癌化

乳腺正常上皮細胞の幹細胞 / 前駆細胞 (progenitor cell) に関するコンセプト

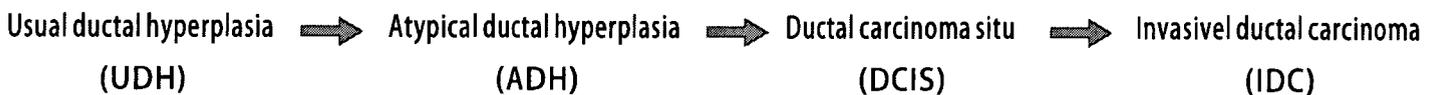
Boecker 氏らが1986年に発表した論文で唾液腺の検体を用いて基底細胞(Basal cell)はサイトケラチン(Ck5, 14, 17)が陽性となり、上皮細胞では Ck8, 18 が陽性、筋上皮細胞は SMA 陽性であり、これらの細胞が免疫染色により見分けられることを発表している。乳腺組織にも同様の特徴がみられ、Ck5/14 は基底細胞に発現が見られることから Basal marker、Ck8/18 は腺 / 上皮細胞に発現が見られることから Luminal marker と考えられる。古くから実験では乳腺の細胞1個を移植することにより乳腺組織への分化がみられることが知られており、乳腺の幹細胞の概念が存在している。正常乳腺組織では Ck5 陽性、Ck8/18 陰性の細胞が乳腺前駆細胞 / 幹細胞と考えられる。

乳腺上皮前駆細胞理論と正常分化

マンモスフィアという実験系では細胞培養系により乳腺細胞の分化発育を詳細に検討することが可能でありこれらの細胞の分析においても乳腺組織の前駆細胞 / 幹細胞は Ck5/14 陽性、エストロゲン受容体 (ER) 陰性、Ck8/18 陰性であり、分化した腺上皮細胞は Ck8/18 陽性、ER 陽性、Ck5/14 陰性、筋上皮細胞は SMA 陽性であることが明らかとされている。これらの結果より乳腺の前駆細胞 / 幹細胞は Ck5/14 陽性、ER 陰性の Basal cell の特性を持ち、成熟した腺 / 上皮細胞 (Ck5/14 陰性、Ck8/18 陽性、ER 陽性)、あるいは筋上皮細胞 (Ck5/14、p63 や SMA(Smooth muscle actin) 陽性) のいずれにも分化可能である理論づけている。腺上皮細胞には ER 陽性と ER 陰性の両者が存在し、ER 陰性細胞は分化過程にある細胞、ER 陽性細胞がより成熟した細胞と考えられる。相互的にパラクリン作用などで分化誘導が行われている可能性があり興味深い。

乳腺上皮前駆細胞理論と癌化

従来乳腺の癌化の過程は



のように考えられてきた。しかし Boecker 氏は2002年の論文でUDHにおけるCk5/8/18の分布は正常組織と同様のパターンを示し悪性パターンを示さないことを報告した。一方、遺伝子解析の見地からも細胞の癌化は遺伝子変異にありこれはADHやDCISにも確認されるがUDHには見られない。免疫染色のパターンからはUDHは一般的にCk5/14陽性であるがDCISもしくはADHでは陰性である。実際にDCISの97%はmonoclonalにLuminalパターンを示している。よってUDHは前癌病変ではなく、ADHやDCISに進行することもないと提唱している。





氏の提唱する Ck の免疫染色を用いた病変の良悪性診断は上記のように HE 染色では診断が困難であるとされる UDH と ADH もしくは DCIS の鑑別診断に非常に有用である。臨床的見地からは浸潤癌となる可能性のある病変が治療対象となるため、ADH/DCIS は見落としなく診断される必要があり、過剰治療や患者の QOL のためには治療を要さない UDH を正確に、かつ比較的簡便に診断することの意義は大きい。実際の診断ではピットフォールがあり、アポクリン化生、Flat epithelial atypia (FEA), Columnar cell change/hyperplasia (CCC/CCH) などでは免疫染色パターンによる分類が困難となる場合があることに注意したい。

また氏は乳癌進行の経路に関するコンセプトも提唱された。乳癌には low grade pathway, intermediate grade pathway, high grade pathway が存在するという。Low grade pathway は FEA もしくは ADH から low grade DCIS、Grade 1 浸潤癌、小葉癌、管状癌などに進行する。High grade pathway は Clinging carcinoma、polymorphous type から high grade DCIS、Grade 3 浸潤癌へと進行し、同じ pathway をとるものは形態学的、分子学的マーカーも酷似すると述べた。

また、講演の終りに近年特に注目されている Basal type carcinoma について触れられた。近年注目されている遺伝子の網羅的発現解析では乳癌の特性が Basal type, Luminal type, Her2 type などに分類され、遺伝子発現による分類が余語や治療効果予測と密接な関係にあることが示唆されている。Basal type は遺伝子解析にもとづく分類概念であり、ER 陰性、PR 陰性、HER2 陰性のいわゆる triple negative とは同一概念では括れない。Boecker 氏らはこうした遺伝子も網羅的解析の手法が開発されるより以前から乳房の細胞の特性を免疫組織学的手法によって Basal type, Luminal type などに分類が可能であったのである。浸潤癌の約 10% が Basal marker である Ck5/14 が陽性であるがおそらくすべてがいわゆる triple negative cancer もしくは Basal type tumor というわけではないであろう。High grade tumor の 5-10%、髄様癌の 54.8% は Ck5/14 が陽性であり、ほかに Adenosquamous cell carcinoma, squamous cell carcinoma, metaplastic carcinoma など Ck5/14 が陽性が陽性となる。