

綜合臨牀 第56巻第11号

(平成19年11月1日発行 別刷)

乳がん治療の現状と展望
—個別化治療をめざして

Current status and future of breast cancer treatment

増田 慎三
MASUDA Norihisa

乳がん治療の現状と展望 —個別化治療をめざして

診断の指針 治療の指針 *Current status and future of breast cancer treatment*



増田 慎三
MASUDA Noriaki

乳がん治療はここ10数年で大きく変遷した。手術は胸筋温存乳房切除から乳房温存手術へ、さらに腋窩リンパ節郭清もセンチネルリンパ節概念の導入により、腋窩温存が図られている。その背景には、浸潤癌は比較的早期の段階から全身転移を起こしやすい性格、つまり全身病の概念が浸透したこと、薬物療法の進歩がある。薬物療法は、内分泌療法、化学療法、分子標的治療に大別されるが、各分野で新薬の開発が進み、海外の大規模臨床試験結果(エビデンス)の導入などにより、治療成績の向上とQOLにも考慮した治療戦略が構築される。近年は「個別化治療」の実地臨床への導入をめざし、分子生物学を基盤とする Translational research が注目されている。

1. 手術—局所療法における個別化治療

乳管内にとどまる非浸潤癌は、確実な切除で100%の救命が保証されることから、局所コントロールがポイントである。一方、全身病の性格を有する浸潤癌の場合は、より薬物療法のウエイトが増す。つまり、診断の際に、非浸潤癌か浸潤癌かの判別が、個別化治療の第1歩である。画像診断で判別可能な場合もあるが、針生検による組織診断が要求されることもある。非浸潤癌の場合、乳房温存手術で断端陰性で完全切除ができればいいが、ある程度の広がりがある時は、温存術を無理に強行せず、乳腺全摘出と乳房再建術のオプションも提示したい。今後、浸潤癌の場合は、術前薬物療法や放射線治療により、その有効例では手術省略の選択も期待される。

既述手術にも、センチネルリンパ節の評価による個別化治療が導入された。センチネルリンパ節で転移陰性であれば腋窩郭清省略が実地臨床で広まった。さらにセンチネル陽性であっても、郭清を縮小化する流れもあり、腋窩コントロールに関しては薬物療法の進歩ゆえに今後ますます複雑とすることが予想される。

2. 乳癌の薬物療法

手術や放射線治療による局所コントロールも大切ではあるが、まさしく薬物療法が乳癌治療の中心を担い、その進歩が欧米の乳癌死の減少をもたらしているといっても過言ではない。薬物療法の決定には、従来、リンパ節転移の有無などから評価される「再発リスク分類」に基づく考え方が主流であった。一方、ホルモン感受性(ER)とHER2 statusによる Target therapy の適応をまず考えること、さらに化学療法についてはその感受性を考慮した決定が、最近では講じられている。

1) 内分泌療法

女性ホルモン環境により、閉経前と後では薬剤選択が異なる。閉経前では、卵巣機能抑制(LH-RH analog)とERブロック(Tamoxifen: TAM)が標準である。閉経後では、Aromatase 阻害剤(AIs)の開発により、従来の標準とされたTAMから、AIsへシフトした。アリミデックス、フェモラ、アロマシンの3剤が使用される。これらの至適投与期間は、現在5年間とされるが、ホルモン感受性乳癌の年次別再発リスクと考慮すると、術後2~3年にピークはあるものの、5年以上も一定のリスクが継続することから、内分泌療法の期間は10年の長期を考慮した治療プランが重要となってきた。とくに閉経後の場合、AIsを単に10年にするのか、TAMをいかにその10年の中に組み入れるか、骨や心血管系への影響も考慮しつつ、解決する必要がある。

2) 化学療法

基本は Anthracycline 系(A)と Taxan 系(T)の2本柱である。CMF との比較から優位性が証明され、A系レジメ(AC/CE/FEC/CAFなど)が標準である。T系薬剤(Paclitaxel: P, Docetaxel: D)の開発により、再発リスクの高い場合はA系との逐次併用が勧められる。一方A系の晩期毒性として心毒性は重要な点で、A系を回避できる事例群の選別が課題である。HER2陽性乳癌はA系感受性が高く、topoII増幅の有無が

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 外科 乳癌担当チーフ
Key words 乳癌 個別化治療 術前薬物療法 分子標的治療 Translational research

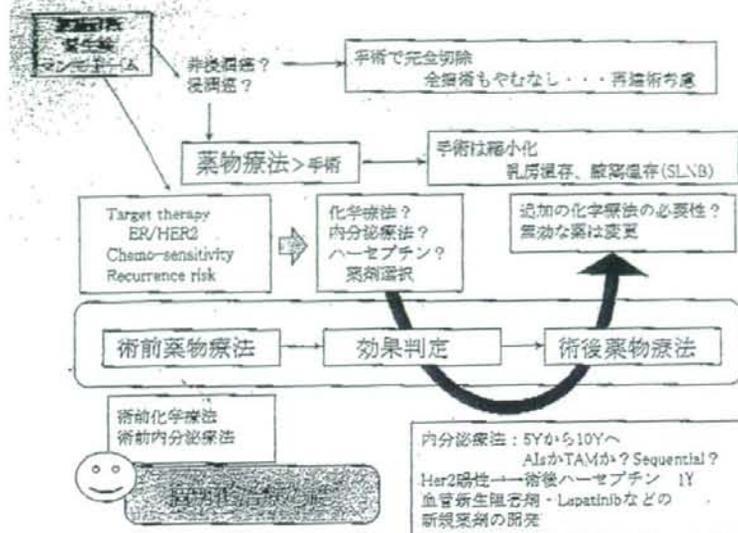


図1 乳癌治療の現状と展望

A系選択の個別化につながるとの報告もあり今後期待される。4コースの比較で Docetaxel + Cyclophosphamide (DC) が AC に勝るとの報告があるが、今後 T ベースでどのようなレジメを選択するのが良いか。その解決は急務である。T 系の標準投与法に関しては、D は q3weeks, P は weekly 投与が有効である。他にナベルピン, Xeloda, TS-1, カンプトなどの薬剤が使用可能で、今後も新規抗がん剤として、Ixabepilone, Gemcitabine, Vinflinine, Abraxane (Nab-paclitaxel) などが治験進行中もしくは計画中である。

3) 分子標的治療

HER2 受容体に対する Trastuzumab (Herceptin: H) は、HER2 陽性乳癌の予後を大きく改善し、また乳癌薬物療法に大きな変革を起こした。われわれは術前化学療法の経験から、HER2 陽性乳癌は A および T 系抗がん剤の感受性が高く pCR (癌の完全消失) が得やすいこと、さらにその T に H を上乗せすることでより高い pCR が期待されることを学んだ。HERA study などの大規模臨床試験結果から、周術期における 1 年間の H 上乗せ効果も証明され、今秋には保険認可される予定である。術前の薬物療法で約 60-70% の症例で pCR が得られることから、今後の画像診断などの進歩により、手術省略可能例が選別されたい。予後の延長により、HER2 乳癌では脳転移へのマネージメントが重要になってきた。

HER2 遺伝子を target にした分子標的薬の開発も、

Lapatinib, Pertuzumab など流行中である。Lapatinib は Xeloda との併用で今春 FDA にも認可され、現在最も臨床応用に近い。低分子ゆえに脳転移にも効果が期待される。世界的には周術期において H との比較試験が進行中であり、今後、HER2 陽性乳癌における Herceptin, Lapatinib の位置づけが検討される。

従来予後不良因子とされた HER2 発現が、これらの薬剤の開発により、現在のところ最も薬物療法の効果が得られやすいマーカーといっても過言でない。また単に H の選択基準のみならず、A 系抗がん剤の選択基準としての意義も深く、この発現を正確に診断することは個別化治療には必須である。

血管新生阻害剤の Bevacizumab も注目される。Weekly P との併用で有効性が証明された。Bevacizumab の標的は癌の進展に比較的早い段階で関与する VEGF であることから、周術期での臨床応用は期待大である。血管新生阻害剤として Sunitinib, Axitinib など多くの薬剤が開発競争されている。

3. 術後の薬物療法から術前の薬物療法へ

手術で切除した癌組織の性格診断を元に、術後、再発抑制を目的に薬物療法を決定するのが一般的である。St Gallen リスク分類, NCCN ガイドライン, Adjuvant! Online などが参考になる。しかし、最近、乳房温存や pCR, 薬剤感受性把観などを目的に術前化学療法概念が広まってきた。FEC → Taxan が基

本レジメで、化学療法の効果期待されやすい症例とそうでない群が徐々に解明され、まさに効果を確認しながら個々にあったよりよい治療法を模索していく道となるのが術前薬物療法である。同時に gene profiling などの translational research との融合からより精度の高い個別化治療の実現が期待される。

今後は術前内分泌療法の実現も考えられる。術後5年から10年治療の必要な内分泌療法剤もその効果を把握して内服したいものであり、個々の薬剤感受性を知る意味でも、またその治療効果により、術後の化学療法の実現性を検討することも可能であろう。

針生検やマンモトーム生検による癌の性格診断(組織型や悪性度、ER、HER2など)に基づき、術前薬物療法レジメが選定され、その治療効果に応じて、術後の薬物療法レジメが考慮されるという治療体系の構築が、まさしく今すぐできる個別化治療への挑戦である。

4. Translational Research (TR) との融合

従前の病理学的因子だけでなく、分子生物学的マーカーによるリスク分類の進歩が見られるが、その代表的なのは Oncotype DX と MammaPrint であろう。

Oncotype DX は ER 陽性乳癌を対象とし、21遺伝子の発現パターンから再発スコア (RS) が計算され、化学療法不要群を見極める。Mamma Print も同様に70遺伝子の発現パターン解析から、再発リスクを予想する。Mindact Trial でそのリスクに応じて、化学療法と内分泌療法の必要性を検証するとともに、その適正レジメも比較検討するデザインで臨床試験が進んでいる。

まとめ

乳癌を一律に治療する時代は終わった。ER による内分泌療法そのものが個別化治療でもあるが、HER2 などの target に対する分子標的薬の開発、各抗がん剤の効果予測因子の探求など TR のますますの進歩により、乳がん治療はまさしく「個別化治療」をいかに展開するかという大きな流れの中にある。「乳癌と確定、即、手術」という時代も終焉を迎えようである。色々な治療 modality の意義を理解し、癌の性格診断を元に、総合的に治療戦略を立てることが重要で、それは「乳癌専門医」にのみ、感じ得る技である。

今日の 治療指針

私はこう治療している

**TODAY'S
THERAPY
2009**

今日の治療指針

私はこう治療している

総編集

山口 徹 北原光夫 福井次矢

**TODAY'S
THERAPY 2009**

総編集
山口 徹
北原光夫
福井次矢

医学書院

医学書院

16. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン (2004-2007)

【作成グループ名】

厚生労働省科学研究費補助金 区域技術開発総合研究事業・科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン作成に関する研究班 (H14-版) (06)

日本乳癌学会診療ガイドライン、①薬物療法小委員会、②放射線療法小委員会、③内分泌療法小委員会、④検査・診断小委員会、⑤疫学・予防小委員会の5つの小委員会で検討され、日本乳癌学会評議委員会の承認を得て公表された。

【有効時期】

2004年4月から検閲が開始され、2003年4月に報告されたり、日本乳癌学会編集による診療ガイドラインは2004-2005年に発行された²⁾、(薬物療法は2007年4月に改訂版が発行された³⁾ことに伴い、本解説も改訂した。

【改訂の予定】

日本乳癌学会診療ガイドライン小委員会に引き継がれたあとも2年に1回の改訂が予定されている (2009年秋予定)。

本稿は2008年6月末日現在の情報をもとに記述した。

標準化したエビデンスの分類、勧告・奨励の分類など

ガイドライン作成方法

疫学、検査・診断、外科療法、薬物療法、放射線療法などの広範領域にわたる乳癌診療を網羅するために、外科学、放射線医学、臨床腫瘍学、臨床毒理学、病態、疫学などの各分野専門家による乳癌診療ガイドライン作成委員会が設置され、さらに上記5冊の小底稿作成作業が定められ、全体会議で調整をされた。分野ごとに、1症診療を想定して発生する疑問点 (Research question: RQ) を pick-up し、全体で103のRQが採択されている。各RQに関する文献を収集し、重要なものを12件程度に絞り込み、構造化抄録を作成し、エビデンスレベルが分類された。

A. エビデンスレベル

Center for Evidence-based medicine levels of evidence (2001)の分類に準拠し、下記の順にエビデンスレベルの分類が行われた。

- 1a: ランダム化比較試験の系統的レビュー
- 1b: 乱数化された対照 RCT
- 1c: 余か魚の結果
- 2a: コホート研究の系統的レビュー
- 2b: 複数のコホート研究 (質の高いRCTを含む)
- 2c: アウトカム調査
- 3a: 症例対照研究の系統的レビュー
- 3b: 複数の症例対照研究
- 4: 症例集積 (または質の低いコホート研究と症例対

照研究)

- 5: 明確な批判的吟味のない専門家の意見、または生化学、基礎実験あるいは動物実験に基づくもの

B. 勧告の強さ

根拠の強さ、参考文献のエビデンスレベルおよびその数と結論のばらつき、臨床的有効性の大きさ、臨床上の適用性、害やコストに関するエビデンスと、それがどの乳癌診療の現状について総合的に評価された。

グレードA: 行うよう強く勧められる
グレードB: 行うよう強く勧められる
グレードC: 行うよう勧められるだけの根拠が明確でない

有効性が不確実である、あるいは、逆に有害である可能性があるが、現状では根拠がなく、今後臨床試験の枠組みで検出すべきもの

グレードD: 行わないように勧められる
グレードE: 行うことにより著しい不利益を及ぼす根拠が明確であるもの

2005年の乳癌学会編集の疫学・予防の分野では、この推奨グレードとは別に、発症リスクの高低を理解するようなRQが含まれるため、エビデンスグレードという評価基準が用いられている。エビデンスグレード1は、一貫性のあるレベル1の研究に基づくもの、II: 一貫性のあるレベル2あるいはレベル3の研究に基づくもの、

の、あるいはレベル1の研究からの推定、III: レベル4の研究、あるいはレベル2・3からの推定、IV: レベル5の研究、あるいは一貫性がないか結論が不明確な研究に基づくもの、の4段階に分けられている。

診断・治療に関する部分の解説

A. 疫学/予防、遺伝子・QOLと心理社会的サポート

1. 疫学/予防

乳癌増加と国民的関心の向上に伴い、1次および2次予防策の重要性が注目している。アルコールは2杯/日以上の摂取で母-胚発育の危険因子となる (グレードII) が、喫煙 (グレードII) や脂肪摂取 (グレードII)・中心性肥満 (グレードII) は乳癌の危険因子にはならないとされる。放射線治療の既往は、高線量で若年者の場合は、乳癌発生のリスクを高める (グレードII) が、通常の臨床治療による低線量の場合は、リスクを高めるという報告 (グレードIV) はない。閉経後のホルモン補充療法は乳癌の危険因子 (グレードD) とされ、病理学的に増殖性変化を示す病変、特に異型過形成 (atypical hyperplasia) はその後の乳癌のリスクが高くなる (グレードII) ので、検診など十分な指針が必要である。経口避妊薬の使用は乳癌発生のリスクを上げない (グレードIII)。

2. 遺伝子・QOL

遺伝子については、BRCA1あるいはBRCA2の変異を受け継いだキャリアは、乳癌発生の累積危険度は真いが、日本人についてはまだ十分に明らかでない (グレードD)。乳癌集積家系の女性に対してそれらの遺伝子検査を勧めることにより乳癌発症危険度の女性を発見することは可能であろうが、治療法や予防法の有用性が確立されていない現状では、遺伝子検査を勧めることは難しい (グレードC)。海外のエビデンスに基づく、BRCA1やBRCA2遺伝子に変異をもつ女性に対する予防策として、予防的両側乳房切除 (グレードII)、予防的オophorectomy (グレードII)、予防的卵巣切除 (グレードII) が挙げられる。家族性乳癌家系の女性には適切なカウンセリングと知識の普及とともにライフラインにも配慮した対応が求められる (グレードB)。乳癌の治療において、QOLを考慮した治療方針の決定は重要であるが、心理社会的介入が乳癌患者に有用か否かに関してはまだ十分な根拠がなされていないのが現状である (グレードD)。

B. 検査・診断

1. 検診

日本の乳癌検診は、昭和63年の老人保健法で100歳以上に検診・視触診検診を毎年行う」という形で全国に導入された。触診検診による乳癌死亡率を減少させる可能性があるものの、その視触診検診による乳癌検診の死亡率減少効果を示す根拠は不十分である (グレードC)。視触診は個人の能力により検診が著しく異なり、マスキングとして検診管理が難しいこと、先進国ではマンモグラフィ検診の普及に伴い、乳癌死亡率の上昇にもかかわらず、乳癌死亡率の減少がみられることから、平成12年の老人保健法65分では、50歳以上においてマンモグラフィ検診検診死亡率を減少させる (グレードA) としてその根拠が報告された。さらに、40歳代においてもいくつかのRCTの結果から、マンモグラフィによる乳癌検診は死亡率を減少させる (グレードII) ことから、2004年4月の高齢者第4回検診ガイドラインにより、40歳以上で65歳以上のマンモグラフィ検診が勧告され、特に40-49歳においては2方向検診が推奨される。NPO マンモグラフィ検診検診管理中央委員会 (<http://www.manomography.jp/>) による検診および検診の検診管理を目的とした講習会活動などが全国で開催されている。

2. 画像診断

マンモグラフィの高感度画像を記録するとき、5段階のカテゴリ分類を用いることが、感度の評価を表すのに有用である (グレードB) ことから、検診および初診検査に広く普及している。マンモグラフィガイドライン (J-RADS) が整備され、2004年度に改訂版、2007年に増補版が作成された。カテゴリ3以上で、ほかのmodalityを用いたさらなる検査が必要とされる。マンモグラフィは検診および精密検査で有用な検査方法の一つであるが、高感度乳がんの多い若年者においては、超音波検査が難しいこともあり、30あるいは35歳以下の若年者における検診マンモグラフィは有効とするエビデンスは少なく (グレードC)、乳房の厚さなどを考慮して用いる必要がある。

超音波検査は、腫瘍の存在診断や内部構造から悪性腫瘍か否かの鑑別、真性の腫瘍にも有用で1グレードII、腫瘍検出などの次のステップの検診への参考になる。マンモグラフィで異常を検出できない場合でも超音波検査は有用なことがある (グレードB) が、乳癌検診への有用性は限定的なエビデンスはないのが現状である。超音波検診にもカテゴリ分類が導入される⁴⁾。

乳癌の手術において、腋の根がり検診は重要であり、CTやMRI検査は有用な可能性はあるが、明らかな視触診に乏しい (グレードC) とされ、今後の研究結果が待

たれる。センチネルリンパ節生検概念を用いた腋窩郭縮小の方向に対応するには、腋窩リンパ節の転移陽性率も捉えられるが、超音波、MRIなどの画像診断はまた作製性を有さない状況である(グレードC)。初発乳癌患者には、無転移の場合、センチネルリンパ節生検検査による術前の staging 検査は推奨されない(グレードC)。Stage III では考慮してもよいとされる。

3. 病理診断

乳癌の術前診断には、穿刺吸引細胞診や針生検が有用で(グレードB)。特に後者は、診断精度が高く、外科的生検に比べて侵襲が少なく、非腫瘍性には、腫瘍ガイドの穿刺手法が要求され、腫瘍の診断が必要である(グレードB)。これらの検査を優先し、外科的生検はできる限り避ける必要がある。

乳癌の治療方針決定などに、病理検査における組織学的悪性度(グレードB)、免疫染色によるホルモン受容体(HR/HER)の検出(グレードA)、免疫染色法やIHC法によるHER2受容体の発現状況(グレードB)の把握は重要である。

マンモグラフィ検査の普及に伴い、石灰化を伴う非腫瘍性乳癌の増加が見られる。しかし、その確定診断では、ほかの画像検査(例えば超音波検査)で検出が困難な際には、ステレオガイドドマンモトーム生検が有用で、検出すべき検査方法である(グレードD)。

乳房温存療法も普及し、乳癌学会発表のデータによると、現状で半数以上の患者に温存療法が施行されている。温存乳房温存を助ける第1のポイントは乳房陰性になるような癌の完全切除である。しかし、手術の際に、術中迅速組織診断を術後検査で行うことが有用かどうかについては、実証できる確度が得られること、検査方法の簡便化もなされていないので、推奨グレードCである。

4. 術後定期検査

術後の定期検査において、期診・視触診は、術後3年間は3-6か月ごと、その後2年間は6-12か月ごと、以降年1回が推奨される(グレードB)。1か月ごとの自己検査(グレードB)、1年ごとのマンモグラフィ(グレードA)、が推奨される。一方、血算、生化学検査、腫瘍マーカー、胸部X線、PET-CT、骨シンチ、CTなどの画像検査を定期的に行うことはエビデンスもなく推奨されない(すべてグレードC)。タモキシフェン内服中の場合は、不正出血の有無に関する問診が必要で術後状態の場合は定期的な婦人科検査が推奨される(グレードB)。一般にはその有用性が明らかでない(グレードC)。

C. 薬物療法

薬物療法のガイドラインは2007年6月に第2版が第

訂され、内容は大幅に改訂された。その大きな柱である。内分泌療法、化学療法、分子標的薬の3つに大別され整理されているのが特徴である。

1. 薬物療法の方針決定の際の基本原則

① 乳癌初期治療(副標準治療)はまず救命を目的とする。乳癌専門医はSt. Gallen コンセンサス会議、NCCNガイドライン、Adjuvant Onlineなどのツールを参考に、再発リスクと、薬物療法による再発抑制効果、さらに有害事象・医療費・通院・入院・休業などのハーム(不便)を考慮して治療法が選択される。ホルモン感受性・HER2発現状況も治療法決定の際に重要な要素である。

② 転移・再発後の薬物療法の目的は、生存期間の延長と症状緩和によるQOLの改善である。患者の予後因子および治療効果予測因子(転移臓器・転移部位の診断、ホルモン感受性、HER2、基質期間、年齢や閉経状況など)を把握したうえで、患者の転移部位も十分考慮して治療方針を決めることが推奨される。

2. 術前・術後ホルモン療法

大規模臨床試験やBCCGメタアナリシスが示すように、ホルモン感受性乳癌に対して術後5年間のタモキシフェン投与は有用でgold standardである(グレードA)。また、内分泌療法であれば、内分泌抑制療法が有用であり(グレードA)、LH-RHアナログが推奨される(グレードA)、LH-RHアナログ2年間とタモキシフェン5年間の併用が、CMF療法と同等の効果を示した臨床試験のエビデンスレベルは高い。閉経後ホルモン感受性乳癌に対する化学療法後の薬物療法併用療法(LH-RH analog)は、特に40歳未満の若年者において予後が改善されるデータがあり、推奨される(グレードB)。つまり、経口療法を併用することがよりよい治療効果に結びつくことが示される。

閉経後のホルモン療法に関しては、ATAC trialなどの大規模臨床試験の結果から、アロマターゼ阻害剤(アナストロゾール、レトロゾール)の5年間投与が、タモキシフェンの5年投与よりも悪病発生期間を有意に改善することが示された。基本的にはアロマターゼ阻害剤が第1優先になるが、全生期間でもまだ有意な改善がみられていないこと、骨粗鬆症や強度な関節痛、心血管障害などの全身合併症を有し、アロマターゼ阻害剤が適当でないと思われる場合はタモキシフェンが推奨される。また、IES trialの結果で示されるように、まず術後タモキシフェンで投与を開始し、2-3年後にアロマターゼ阻害剤(エキセメスタン、アナストロゾール)に変更し、合計5年間投与するswitching療法も推奨グレードAである。アロマターゼ阻害剤の使用において、initial療法が有効なのか、switching療法が有効なのかは

が明でない。MA17の臨床試験では、タモキシフェン5年投与後にレトロゾールを追加する有用性が示され、内分泌療法の間が5年の標準から10年への長期化の傾向がある。本試験に関してはまた長期の安全性の情報が少ないことから、適応症例の選択とあわせ、患者への十分な説明が必要である。今後、内分泌療法の間と薬剤選択に関してはまだまだ十分な検討が必要である。つまり長い投与期間を考えるとタモキシフェンからスタートしても予後に影響のない経路での選択がポイントである。

アロマターゼ阻害剤の適応により、特に閉経後乳癌で閉経後の定期的なモニタリングは推奨される(グレードB)。骨量減少症や骨粗鬆症の場合は、ビタミンDやビスフォスフォネート製剤による骨のケアが推奨される(グレードB)。ATACやBIG-1-08のサブグループ解析でPgR(プロゲステロンレセプター)の発現状況により、一時PgR(-)部において特にアロマターゼ阻害剤の有用性が示されたが、この件に関しては議論の分かれるところで、現在のところ、PgRの状況により内分泌療法剤の選択を行うということには十分な根拠はない(グレードC)。これらのアロマターゼ阻害剤は閉経前の状況では効果がなく(グレードD)、また化学療法に伴う悪病の発生に用いるときは標準治療が十分に閉経後の状況にあることを確認するなど細心の注意を払いたい。

化学療法との併用については、アントラサイクリン系の化学療法の終了後に順次に内分泌療法(タモキシフェン)が行われることが推奨される(グレードB)。タモキシフェン系アロマターゼ阻害剤に関して検討された臨床試験はないが、一般にはこのアントラサイクリン系とタモキシフェンの併用に絞って、何れも併用よりも逐次投与が推奨される。

非浸潤癌の温存療法後のホルモン療法については、タモキシフェン投与により、同卵および対側の乳癌発生が減少するとの報告があり、その可能性はあるが、その投与については、毒性とのバランスを考慮して行うべきと、推奨グレードCとされる。特に同側乳房内再発については、放射線治療の効果のほうが大とされており注意を要する。閉経後ではアロマターゼ阻害剤も選択肢にならないが、十分なエビデンスがないことに留意しなければいけない。

閉経前治療法の概念は、術前内分泌療法も注目されるようになってきた。化学療法と同様、術前ホルモン療法の適応により乳癌発生率の向上は期待できる(グレードB)。しかし、術後ホルモン療法との予後を比較した臨床試験はなく、同等とする根拠がないので、日常臨床では推奨されず(グレードC)。臨床試験の結果でさらなる検討を行うべき段階である。

タモキシフェン内服中に、吐き気などの強い更年期様

症状が出現したり、婦人科領域の異常(子宮体癌、性腺腫瘍など)や血栓症の発生がある場合は、アロマターゼ阻害剤の投与が勧められる(グレードD)。長期投与時の骨粗鬆症への注意は必要である。

リンパ節転移陽性乳癌でも再発の危険性の高い症例には、多剤併用化学療法(グレードA)と、その終了後の順次内分泌療法も有用である(グレードB)。リンパ節転移なし(n0)のhigh risk群の要件とは、St. Gallen recommendationに記載されている腫瘍径同径が2cm以上、10組織学的悪性度が高い、35歳未満、切開範囲の腫瘍侵襲(y, v)、HER2陽性、ホルモン感受性を示すなどの因子を参考に決定される。

乳癌術後患者にホルモン療法は禁忌であり推奨されない(グレードD)。

3. 転移再発におけるホルモン療法

ホルモン感受性の転移・再発乳癌の治療には、まずホルモン療法が考慮されるが、閉経状況に応じて、女性ホルモン産生機能が異なるため、選択される薬剤は異なる。

閉経前転移・再発乳癌に対するホルモン療法は、1次治療としてLH-RH analogとタモキシフェンの併用療法が推奨される(グレードA)。つまりホルモン療法がポイントである。その方法には、薬量減量や投与頻度短縮もありえるが、それらの投与に伴う副作用(イレウスなど)を考慮すると勧めることができない。治療が長期化する際には経済的な面から、また他の薬物療法の立案上、外科的効果も期待できる手術のタイミングも現在見られる傾向もある。2次治療としては、LH-RH analogとアロマターゼ阻害剤の併用療法が有用である可能性はあるが、まだ十分な科学的根拠が確立されていない(グレードC)。

閉経後の場合は、1次治療として、アロマターゼ阻害剤(アナストロゾール・レトロゾール・エキセメスタン)の第3世代製剤が推奨される(グレードA)。2次治療に関しては、タモキシフェン併用の場合はアロマターゼ阻害剤、アロマターゼ阻害剤併用の場合は、タモキシフェンあるいは併用療法の異なるアロマターゼ阻害剤のいずれかが推奨される。Pure anti-estrogen 薬の fulvestrant(日本未承認)も2次治療の位置づけで有用性が確立しつつある。

4. 術前・術後化学療法

手術可能な乳癌に対する術前化学療法の臨床試験が海外で進み、NSAHP-18やECORTC110022トライアルで、術前化学療法は従来の術後化学療法に比べ、生存率が変わらないこと、術前化学療法の安全性や乳房温存率向上効果が確認できたこと、病理組織学的完全奏効(pCR)が得られた薬剤はそうでない群に比べ、有意に

予後が良好であったことなどが示された (グレード A)。術後化学療法により乳がん再発の可能性は向上するが、局所再発例も認められるため、それを予防するためには、術前術後の腫瘍学的特徴が重要な因子であることから、再発予防の症例に適応することはグレード B の推奨とされる。高い pCR を得るためのレジメンとしては、アンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の順次投与が推奨される (グレード B) が、現時点でのこれらのレジメンの使用は臨床試験に限られ、その利益・欠点を十分に検討しなければならぬ段階である。リンパ節転移陰性乳癌にタキサンを加えることが過剰治療になる可能性がある。また頭頸部癌の併発病に留意する必要がある。また頭頸部癌の併発病に留意する必要がある。また頭頸部癌の併発病に留意する必要がある。

術後の化学療法のレジメンとして、CMF 療法よりもアンストラサイクリンを含む治療レジメンが推奨される (グレード A)。高齢者や心臓機能障害のある症例において、CMF 療法は一選択法になりえる。

また、リンパ節転移陰性乳癌に対しては、アンストラサイクリン系薬剤と芳香化酵素阻害剤の組み合わせが、CAI 阻害剤や NSAID 阻害剤との組み合わせよりも効果的である (グレード B)。これらの薬剤は、副作用や悪心、白血球減少などの有害事象の頻度が高い。また、支持療法や患者教育が重要であり、看護職・薬剤師とのチームワーク医療の構築が必要である。閉経後症例では閉経機能障害が懸念される可能性があり、そのリスクは治療内容や患者の年齢層によって異なる (グレード B)。治療期間についてはアンストラサイクリン系レジメンで 4-6 サイクル、タキサン系との併用の際は各 4 サイクルが推奨される (グレード B)。局所再発の再発化学療法は根治が難しく推奨されない (グレード C)。CMF 療法は 6 サイクル (グレード B) が推奨される。また、レジメンの推奨投与量は守るべきで、初回から減量はすべきでない (グレード B)。初回の有害事象などを考慮して、2 回以上降量、基準に従った減量が行われるべきである。

従来から比較的使用されてきた ECF 系薬剤は、エビデンスが不足しており推奨できない (グレード C) 注: わが国の臨床試験データのメタアナリシス (ACR21BC) や NSASBC 01 の試験結果が発表され、併発化学療法が不適な高齢者などに比べて今後使用が検討される可能性は十分ありうる。

また、G-CSF 併用の大規模化学療法や投与期間を短縮して dose-intensity を高め、dose-dense 化学療法に用いても、有効性のデータはなく、臨床試験における実施にとどめるべきである (グレード C)。

5. 転移再発における化学療法

転移再発における化学療法には、アンストラサイクリン系またはタキサン系薬剤が第一選択として推奨される (グレード A)。これらの治療は、奏効した場合や病状

が不要であるときは、併発病が容認範囲内であれば、根絶されるべきであるが、アンストラサイクリン系薬剤の投与量は心毒性の発現しない範囲 (ドキシソリンで 450-600 mg/m²、エピドキシソリンで 900-900 mg/m²まで) にとどめるべきである (グレード B)。

2 次化学療法は、1 次化学療法として使用されたアンストラサイクリン系薬剤またはタキサン系薬剤のうち、使用されなかったどちらかの薬剤が推奨される (グレード B)。さらに 3 次化学療法としては、カベシタピン、S-1、ビノレルビン、イリノテカンが有用である可能性が高い (グレード C) が、best supportive care も考慮されてもよい。副作用、効果のあるレジメンは副作用などが許容される範囲で、治療を継続することが有用であるとされる (グレード B)。アンストラサイクリン系レジメンと CMF (レジメン) において薬物相互作用があるが、タキサン系に関しては不明である。一方、道行再発乳癌の場合は、QOL の改善と延命が目的であることから、その時々状況に応じて、患者および家族と十分なコミュニケーションをとって、治療の意思決定をとることも検討されてよい。

カベシタピンとドセタキセルの併用療法とドセタキセル単剤を比較した試験結果などから、道行再発乳癌の化学療法において併用レジメンよりも多剤併用併用療法が考慮されるケースがある。明らかな延命効果が認められていないのでグレード C とされるが、併に迅速に進行する内臓転移症例では奏効率の高い併用レジメンが選択されてもよい。

比較的予後不良とされる肝転移に対しては、これらの標準療法の有効性が高いことから、併発化学療法は推奨されるエビデンスに乏しいこと、カテテルトラブル、肝臓コストの高さ、経過レジメンが不明なことからも実施してはいいない (グレード D)。

骨転移に対するビスホスフォネート製剤は、生存延長には寄与しないが、骨転移に伴う高 Ca 血症や痛みの管理などの合併症の頻度を減らし、その発症を遅らせることから使用が推奨される (グレード A) が、術後の骨転移予防に有用というエビデンスはなく、骨転移発症後の使用は臨床試験以外では避けるべきである (グレード C)。

6. HER2 陽性乳癌

HER2 陽性乳癌の治療プランを立てるうえで、トラスツズマブを中心に考えることがポイントである。術前期にトラスツズマブを使用することは、予後が改善されることは、NSABP B31, N9831, DCCRG 006, HERA study などの大規模臨床試験から明らかにされ、術後 1 年間のトラスツズマブ療法が推奨される。アンストラサイクリン系との併用は心毒性から避けるべきであり、タキサン系は併用併用がよいが逐次併用がよいかは確立して

いない。術前期にトラスツズマブを使用することは、まだ観察期間が短いことから時に心臓障害や不整脈に関する長期的安全性が確立していないので、推奨グレードは B とされている。

道行再発乳癌においてもトラスツズマブがベースとなる。化学療法、特にタキサン系との併用は奏効率も高く、推奨される (グレード A)。またトラスツズマブ単剤療法やホルモン感受性を有する乳癌の内分泌療法との併用療法も有用である可能性が高い (グレード B) とされる。病型に応じた治療戦略が期待される。トラスツズマブと抗 HER2 を用いた 1 次治療で効果が進行した際に、2 次治療で抗 HER2 を変更する場合でも、トラスツズマブを継続する意義はありそうである (グレード C)。ただし、今後の分子標的薬 (lapatinib など) の登場によりこの 2 次治療以降の考え方は将来変更される可能性がある。

7. その他、サポートケア

Stage III, IIIc の局所進行乳癌、浸潤性乳癌に対しては、全身療法・手術・放射線治療を含めた複合療法が推奨される (グレード B)。局所のコントロール目的で行われる局所療法は推奨するだけのエビデンスに乏しく (グレード D)、実施は控えるべきである。

術後の最重要エンドポイントは術後生存期間の延長であるが、治療中の QOL に配慮する姿勢も重要である。化学療法中の支持療法として、悪心・嘔吐対策には、セロトニンアンタゴニストとステロイドの併用が有用であり (グレード A)、悪心・嘔吐対策にはいずれか一方のみで十分である (グレード C)。さらに好中球減少への対応として、熱熱の場合には G-CSF は有用でなく (グレード C)、発熱性好中球減少 (febrile neutropenia) には、適切な宿主物質も重要 (グレード A) とリスクの高い場合は同時に G-CSF の併用を考慮すべきである (グレード B)。タキサン系薬剤で問題となるしびれなどの神経障害に対しては有効な確立された予防薬がなく (グレード C)、ドセタキセルの予防には十分なステロイドが予防に有効である。適切なチームワーク医療の構築と患者教育により、そのサポート体制は整いつつある。

転移再発における化学療法の安全性はまだ確立されておらず (グレード C)、特に転移再発期での化学療法は先天性奇形の可能性がわかって高いために行うべきではない (グレード D)。

最近では化学療法による無月経 (CRA: Chemotherapy related amenorrhea) の予防薬として化学療法に L1-L11 maling を併用することが試みられている。患者側面からの観点からは有用であるが、その後の妊娠・出産に与える影響などを未知なことが多いので、これらの取り組みは臨床試験の進展に俟たれる (グレード C)。

男性乳癌における薬物療法には、女性乳癌と同じような基準で行うことが推奨される (グレード B)。

乳癌発症の予防に、特にリスクの高い女性には、タモキシフェンの予防投与が有用であるとされるが、重篤な副作用も認められるために、臨床試験に限定されるべきである (グレード C)。

乳癌発症において代替療法を推奨するだけの根拠は少なく、まず既存の標準治療を試みるべきである (グレード C)。

D. 外科療法

乳癌の手術は、全身病であるという性質のため、単独の治療として行われることはまれになった。しかし、手術は乳癌治療の柱をなし、局所療法としては最も効果的な治療法である。近年、乳癌再発手術やセンチネルリンパ節生検概念を用いた保乳手術の進歩が著しい。

乳癌再発手術は日本乳癌学会の登録データによると、約 50% を超える症例で施行されるようになったが、その背景には、術後再発率の低減や再発率の低減と同等の生存率と局所再発率をもたらしていること (グレード A)、Stage I-III 期の浸潤性乳癌で、乳癌再発手術と乳癌切除術の間に生存率の差がないこと (グレード A) が大規模臨床試験で示されたことによる。乳癌再発手術の適応に関しては、基本原則は Stage I-III 期の浸潤性乳癌の局所療法として適用的には推奨される (グレード B) が、広範囲にわたる乳癌の再発率や異なる腫瘍環境に存在する多発病、転移病巣への放射線治療が行えない場合や療法的に不良な乳癌再発が想定される場合などは避けるべきである (グレード B)。実施医療では、患者の利益・欠点を十分に説明するインフォームド・コンセントの姿勢が重要である。非浸潤性乳癌については 6 年生存率も高くなり、再発率も低く、発症時に併発病を併発する可能性がある場合には再発手術の適応はありうる (グレード B)。

転移再発手術については、その目的や再発の程度から、転移再発手術の適応性において、Leevelli-III までの評価が望まれる (グレード B) が、術後リンパ節の再評価は必要とされていない (グレード C)。一方、NSABP B-DI 試験結果から、術後の再発率、生存率向上よりも局所再発率の目的が大きいことから (グレード B)、転移再発手術に対しては、センチネルリンパ節生検概念を用いた節省手術 (限定的な) の手術が広まってきた。

NO 乳癌へのセンチネルリンパ節生検による転移再発手術の適応性は、現時点では標準的な方法とはいえないが、本人の希望を前提に極めてよいとされる (グレード B)。しかし、術後再発率や再発率の低減を十分に評価し、術後再発率を十分に把握すべきである。センチネルリンパ節の判定には、色素法とアイントラブ法

の費用が望ましいとされる (グレード B)。センチネルリンパ節生検による術後管理により、術後のリンパ節腫瘍を軽減するだけのエビデンスはある (グレード A)。センチネルリンパ節転移存続療法、微小転移への対応などについてはまだ研究段階である。

術後化学療法は適応が拡大され、近年普及してきた。その後の乳房再発法については十分な臨床的根拠を評価したうえで適応を考慮することは要す (グレード B) であるが、一方、センチネルリンパ節生検に関しては、まだエビデンスは不足している (グレード C)。

妊娠や授乳と手術の関係については、妊娠・授乳期の乳房手術は可能である (グレード B) が、胎児の安全性などに関して、産科科や産婦人科との協議のもと、結核療法も含めた多角的なアプローチが必要である。乳房再発後の妊娠は胎児に影響を与えないとされる。

手術後の再発や再発・マンモトーム生検は乳房の予後には影響を与えないというエビデンスはない (グレード C)。

乳房手術の際の抗生物質の使用については、予防的抗生物質投与の有効性はエビデンスがあり、術前導入時の第1世代セファロスポリン系薬の単回経口投与が推奨される (グレード B)。

E. 放射線療法

乳房は比較的放射線感受性が高いので、放射線療法は乳房再発法における照射、2次病変発生率に対する根治的・姑息的照射あるいは術前照射、3次病変発生率に対する姑息的・根治的照射、再発再発に対する術後リンパ節への予防的照射、再発・転移などの遠隔転移率に対する姑息的照射など多くの役割を担っている。

乳房再発手術後には乳房照射が推奨される (グレード A)。照射ターゲットは全乳房照射 (グレード A) で、1回線量 1.8-2.0 グレイ、総線量 45-50.4 グレイを 4.5-5.5 週で照射する方法が推奨される (グレード B)。さらに腫瘍床に対するブースト照射は乳房内再発を減少させるエビデンスはあるが、リスク軽減効果はそれほど大きくなく、まずは外科的に腫瘍切除の手術を計画するが術後の乳房再発手術における適応は慎重を要すると考えられる。照射時期については、術後化学療法を施行しない場合は8週間以内、術後化学療法を要する場合は、化学療法の先行が望ましい (グレード B) ので、その場合は20-24週間以内が望ましい (グレード C)。

DCIS (ductal carcinoma in situ) に対する乳房再発法にも乳房再発を減少させる目的で、乳房再発照射は必要である (グレード A)。現在のところ、照射を省略できる症例の判定は困難であるものの、腫瘍径 2-3 cm 以下、切除断端 10 mm 以上、核異型度が高度でない場合は再発再発のリスクが少ないので今後のエビデンスの集積に期待される。DCISの局所再発危険因子には、

comedo 型、高度核異型度、低分化型、剪断前初期型、若年者が挙げられる (グレード B)。局所再発をした場合は、約半数で遠隔転移として発見される (グレード B) という報告がある。

乳房再発後の放射線治療禁忌の症例として、妊娠中、患側乳房あるいは胸郭への照射の既往のある場合は絶対禁忌であり、患側乳房 (乳房切除・SRP) や管腔内で照射を要する上肢を伴う場合は相対禁忌とされる (グレード D) ので、該当する場合は乳房再発法の適応をあらかじめ十分考慮のもと非照射して決定する必要がある。有害事象として軽度の皮膚炎がほぼ全例に認められ、ほかの有害事象の頻度は低いが、広い照射野や高線量・北半球での照射により増加する (グレード B)。二次発症はまれであるが、若年者では危険性があるので、乳房再発を少なくする工夫は必須である (グレード B)。

乳房再発後の照射に関しては、RCTによる40のランダム化比較試験のメタアナリシスの結果から、局所再発率の低下 (グレード A) や生存率の向上 (グレード B) が示された。対象は腫瘍径 5 cm 以下 (グレード A) の症例 (グレード B) や T3/T4 (グレード C) が考えられ、照射野には患側 (グレード A) と健側上肢 (グレード B) が推奨される。照射領域や照射回数などに関する推奨は、術後リンパ節への照射可否に関しては十分な情報が得ていない (グレード C)。乳房再発に伴う身体的変化と精神的苦痛を軽減させる目的で乳房再発術が考慮される場合があるが、再発再発への照射の安全性や有効性効果、また腫瘍再発を先行させた場合の乳房再発の安全性についてはまだエビデンスは限定していない (グレード C)。

本ガイドラインの特徴

本ガイドラインは、乳癌診療に関わる医師および医療従事者を対象に、実地現場での疑問点 (research question: RQ) を整理し、EBM的手法に基づいて、現時点での回答 (推奨) を体系的にまとめることで、患者すべてがその時点での最良の医療を享受できることを目的として作成された。この作成過程において、既存の海外のガイドラインや、電子教科書、EBM reviews を二次資料として有効活用したことも特徴であり、本ガイドラインの高い質と信頼性を保証している。

本ガイドライン作成に用いられた二次情報

1. American Society of Clinical Oncology (ASCO) guideline (<http://www.asco.org>)
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<http://www.nccn.org>)
3. Cancer Care Ontario - Clinical Practice Guidelines (<http://www.cancercaresoc.ca>)
4. Cochrane Library (<http://www.update-software.com>)

5. Up To Date (<http://www.uptodate.com>)
6. Clinical Evidence (<http://www.clinicalevidence.com>)

また、すべての邦文文献に関して、総論的の枠組みを行い、その内容と質を示した構造化抄録 (アブストラクトフォーム) を作成し、電子媒体 (CD-ROM) で検索できることから、これらに目を通すことで、現時点での科学的に有意が得られている乳癌診療のエビデンスが把握できるようにしている。

乳房再発は、術前から診断 (放射線検査・病理検査)、治療 (手術・薬物・放射線療法)、さらに緩和ケアなど幅広く網羅され、新しい治療法の開発や、名薬臨床試験などの結果により、日進月歩の進歩であるため、ガイドラインは常に更新される必要がある。

日本乳癌学会臨床試験検討委員会内に自律療法、③外科療法、④放射線療法、⑤緩和・予防、⑥疫学・予防の5つの小委員会が組織されており、各委員会において修正が加えられたのち、日本乳癌学会評任委員会・臨床試験検討委員会・理事会での評価・審査・承認をうけて、「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン」シリーズが刊行された。薬物療法に関しては2004年、その他は2005年発行され、2007年には薬物療法の改訂版が発行された。今後2年に1回改訂作業が予定されている。

利用者への注意点

ガイドラインは「特定の臨床状況において、医師が適切なヘルス・ケアの判断を下せるように支援する目的で体系的に作成された文書」というスタンスであり、利

用に関して、国々の医療機関の状況、患者の価値観や社会規範を勘案して最適な診療・治療を提供するために、医師が柔軟に使いこなすものである。つまり、医師個人の裁量権を重視するものでもなく、かつ医師協同や医療訴訟の資料として用いることはガイドラインの目的から逸脱するものであることを明記したい。

適切な開示を以て、今後も改訂作業が継続されるが、利用者は常にエビデンスレベルの高い情報を得る努力を怠らず、それらを実践レベルに正しく適応する必要がある。

(国立病院機構大田医療センター外科 増田信司)

文献

- 11 科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン作成に関する17年度14年度厚生労働省科学研究補助金 医療技術革新総合研究事業 1114-医療-001 研究報告書, 2003.
- 12 日本乳癌学会編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン, 1. 薬物療法, 金沢出版, 2007.
- 13 日本乳癌学会編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン, 2. 外科療法, 金沢出版, 2005.
- 14 日本乳癌学会編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン, 3. 放射線療法, 金沢出版, 2006.
- 15 日本乳癌学会編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン, 4. 緩和・予防, 金沢出版, 2006.
- 16 日本乳癌学会編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン, 5. 疫学・予防, 金沢出版, 2005.
- 17 日本放射線学会, 日本放射線技術学会, マンモグラフィガイドライン委員会, 乳がん研究会, 乳がん診療専門小委員会編: マンモグラフィガイドライン (第2版増訂版), 医学書院, 2007.
- 18 日本乳癌学会編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン (改訂第2版), 金沢出版, 2006.

ガイドライン

ガイドライン

改訂第2版

見て 視て 診る

マンモグラフィ画像読影ハンドブック

—乳がん検診における読影技術の向上を目指して—

編集 遠藤登喜子

Mammography

Mammography

Mammography

Mammography

永井書店



6

マンモグラフィ読影の基本—典型的所見を呈する症例による解説—

2 石灰化

I 石灰化読影の目標・意義

マンモグラフィにおける正しい石灰化読影の意義は、大きく下記の2点である。

① 100% 救命できる非浸潤癌(DCIS)の早期発見動機になること：乳房健康に関する啓発やマンモグラフィ併用検診の普及により、今後精査が必要な石灰化病変の増加が見込まれる。

② 治療における病変の拡がり診断に重要な所見であること：手術術式の決定や温存手術時の切除範囲決定に、石灰化病変が役立つことがある。

大事な所見を見落とさないことがまず第一のポイントであるが、石灰化病変をみつけ出すことは、フィルムに「注意」を傾ければそれほど高度な技術を要しない。発見した石灰化に病的意義があるか、拡大鏡を用いて、その形状と分布を評価する「鑑別診断」が重要である。

II 石灰化読影の大原則

I 典型的所見の理解

石灰化を判定する場合、まず、明らかに良性と診断できるものを除外する。つまり、マンモグラフィのみで明らかに良性石灰化と診断できるものは、皮膚の石灰化、血管の石灰化、線維腺腫のポップコーン様石灰化、円形・中心透亮性石灰化などである(表1)。

表1. 良性石灰化の判定のポイント

- 特徴的な形態
 - 血管の石灰化、乳管拡張症に伴う石灰化、石灰乳石灰化、嚢合嚢石灰化など
- 乳管内におさまらない粗大な石灰化、乳管の方向に一致しない石灰化
 - 線維腺腫のポップコーン様石灰化、中心透亮性石灰化、異栄養性石灰化など
- 乳腺が存在しない領域の石灰化
 - 皮膚の石灰化、墨胸病の異物による石灰化など
- 両側にびまん性に同じ形態の石灰化が存在する場合は、良性のことが多い
 - 円形石灰化など

これらは一度経験すると必ず鑑別診断に挙げ、容易に診断できるようになる必要がある。

2 乳腺病理の理解

乳腺内に生じる、(良性)増殖性疾患や非浸潤癌、浸潤癌の多くは、乳管上皮由来であることから、その病変の拡がりや、腺葉乳管系に沿うように分布する。つまり、腺葉乳管系に沿う分布をする石灰化に重要な病的意義があることを念頭において、読影することが肝要である。

3 良・悪性の鑑別を要する石灰化

表1に示したような明らかに良性の石灰化を除いた良・悪性の鑑別が必要な石灰化は、その形態と分布をもとに評価する。形態は表2、分布は表3に示すように分類する。

表2. 良・悪性の鑑別を要する石灰化の形態

-
- 微小円形石灰化 small round calcification
1 mm以下の円形または楕円形の辺縁明瞭な石灰化。0.5 mm以下は点状石灰化 punctate calcificationとも呼ぶ。
 - 或く不明瞭な石灰化 amorphous calcification
円形または薄片(フレーク)様の石灰化で、淡いため明瞭な形態分類が難しいもの。乳腺小葉の造形性による小粒状の高濃度陰影との鑑別に時に注意を要する。
 - 多形性/不均一な石灰化 pleomorphic/heterogenous calcification
さまざまな大きさ・形・濃度を呈する不整形の石灰化。ガラス瓶を割ったときに生じる破片のようにとげとげした形状。
 - 線線線状、微細分枝状石灰化 fine linear/fine linear branching calcification
細長い不整形の石灰化。乳管の走行に沿い、その内腔を埋めるように進展するため、鑿型状石灰化 casting calcificationとも呼ぶ。
-

表3. 良・悪性の鑑別を要する石灰化の分布

-
- びまん性/散在性 diffuse/scattered
乳房全体に散在する石灰化。乳房症に伴う石灰化で、両側性のことが多い。片側乳房のみ場合は注意を要する。
 - 局在性 regional
広範囲に拡がるも、乳房全体でなく、また区域毎にも一致しない。腺葉を越えて拡がる石灰化で良性のことが多い。
 - 集積性 grouped/clustered
小範囲、おおよその目安は2cc以内に局限する分布を示す。
 - 線状 linear
線状に配列する石灰化で、乳管の走行に一致する。
 - 区域性 regional
乳管腺葉系に一致し、扇状に拡がる石灰化。乳管拡張症に伴う棍棒状の形態を示すもの以外は悪性の可能性を覚えて診断する。
-

表4. 良・悪性の鑑別を要する石灰化の診断基準

	微小円形	微小線形	線形	線状
びまん性・弥散性	2	2	3	5
集簇性	3	3	4	5
線状・区域性	3・4	4	5	5

4 石灰化のカテゴリー診断

カテゴリーの詳しい定義は別項に委ねるが、それは、所見がどの程度、良性を考えるか悪性を考えるかを表現する一定の定規、共通の言語である。石灰化のカテゴリー診断は、だれがいつ(経時的に)診断しても、明らかに良性と診断できるもの(血管の石灰化、中心透亮性の石灰化)などはカテゴリー1とする。表1に示す明らかに良性の石灰化でも、時に診断に悩む可能性のあるもの、経時的比較が読影に有用な場合(石灰乳石灰化、線維腺腫の石灰化、乳管拡張症、具栄養性石灰化など)は、診断時に存在を確認し、検討したことを次の読影時に有効に活かすことができるように、カテゴリー2と銘記する。

良・悪性の鑑別を要する石灰化のカテゴリー診断の基準を表4に示す。

あくまで、これは一定の指針であり、最終的にカテゴリーを決定する際には、鑑別診断を熟考し、癌の可能性の程度により、カテゴリー3、4、5を評価する。

石灰化の成因

石灰化はその部位ならびに成因により、間質型、分泌型、壊死型の3つに分類することができる。石灰化の病態を推定し、正確に診断するためには、その成因を理解し、熟考することがポイントである。

1 間質型

間質の硝子化により生じる石灰化。線維腺腫の経過が長くなるとその間質が硝子化変性を起こし、石灰化が生じる(図1)。ではじめは、時に角のある多形性にみえることがあり、良・悪性の鑑別を要するときがあるが、大きくなると典型的なポップコーン状の形状になる。あくまでこの間質型の石灰化は、乳管内には生じないことを念頭

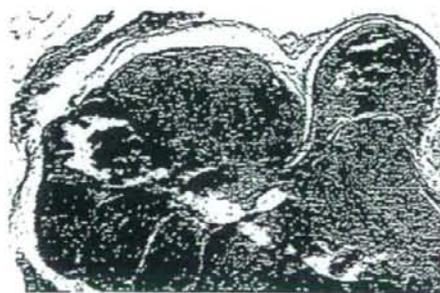


図1. 間質型の石灰化(線維性線維腺腫)

におくと、その分布から線維腺腫内に生じる初期の石灰化は、乳管の走行に一致しないこと、分布の流れが腫瘍の中心から同心円状に存在する傾向から、おおよその診断は可能である。

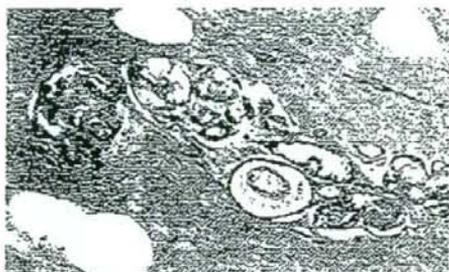


図2. 分泌型の石灰化(乳腺症)



図3. 分泌型の石灰化(DCIS)

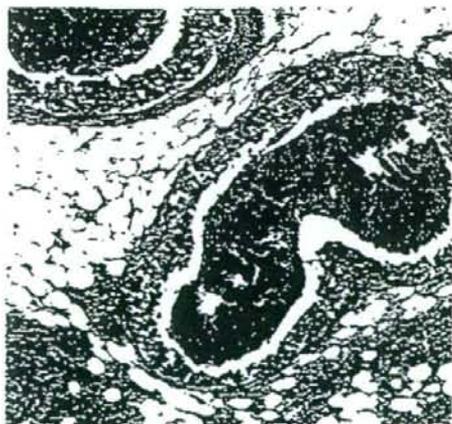


図4. 壊死型の石灰化(DCIS)

異物への石灰化、血管壁への動脈硬化に伴う石灰化もこれに該当する。

2 分泌型

乳管内に存在する分泌液の結晶化に伴う石灰化。乳腺症変化により、拡張した乳管や小葉内に分泌液が貯留し、その液が濃縮される過程で石灰化が沈着してくる(図2)。この石灰化の多くは乳腺症に伴う場合であるが、乳管上皮の増殖、非浸潤癌(DCIS)の亜型で低乳頭状、平坦型、乳頭状、篩状などの場合、そのスペース(腔)に分泌液が貯留し、この石灰化を伴うことがある(図3)。微小円形や淡く不明瞭な形態としてマンモグラフィに描出され、良・悪性の鑑別が必要になる。乳管上皮の増殖に伴う場合に乳管拡張は、良性の乳腺症に比べ、比較的不規則な形態をとるため、一般に石灰化も不揃いな傾向がある。

3 壊死型

DCISの面疱型(comedo type)に代表されるように、癌細胞の壊死(乳管内を癌が急速に増殖するために、乳管壁から一番遠い、中央部の癌細胞が酸素不足で壊死に陥る)による乳管内の壊死物質への石灰沈着(図4)。壊死の範囲は乳管内に生じるので、その走行に沿うため、線

状・微細分枝状の形態をとる。また、乳管内を占める癌細胞の量も場所により多様であり、石灰化の大きさも不揃い、形も角があったり不規則になる(多形性)ことは、その病態を考えると理解できる。鑄型状石灰化 casting calcification とも呼ばれる。壊死型石灰化はまず悪性と考えてもよい。

IV. 明らかに良性の石灰化の読影

明らかに良性の石灰化の病態を表5に示す。典型例は一度経験したら忘れないように心がける。石灰乳石灰化の理論を図5に示す。

表5. 明らかな良性の石灰化

皮膚の石灰化	skin calcification
血管の石灰化	vascular calcification
線維腫瘍	fibrosarcoma の石灰化
乳管拡張症	duct ectasia に伴う石灰化
円形石灰化	round calcification
中心透亮性石灰化	lucent-centered calcification
石灰乳石灰化	milk of calcification
縫合部石灰化	suture calcification
栄養障害性石灰化	dystrophic calcification



図5. 石灰乳石灰化の Tea-cup sign の理論

癌腔内の重い石灰成分が重力に従って底に溜まる。それを真上から眺めるか(CC)、側面から眺めるか(MLO)により抽出のされ方が異なる。真上からみると、カップの底に残った液体のように、中心部から辺縁への濃度勾配を示すことから命名された。

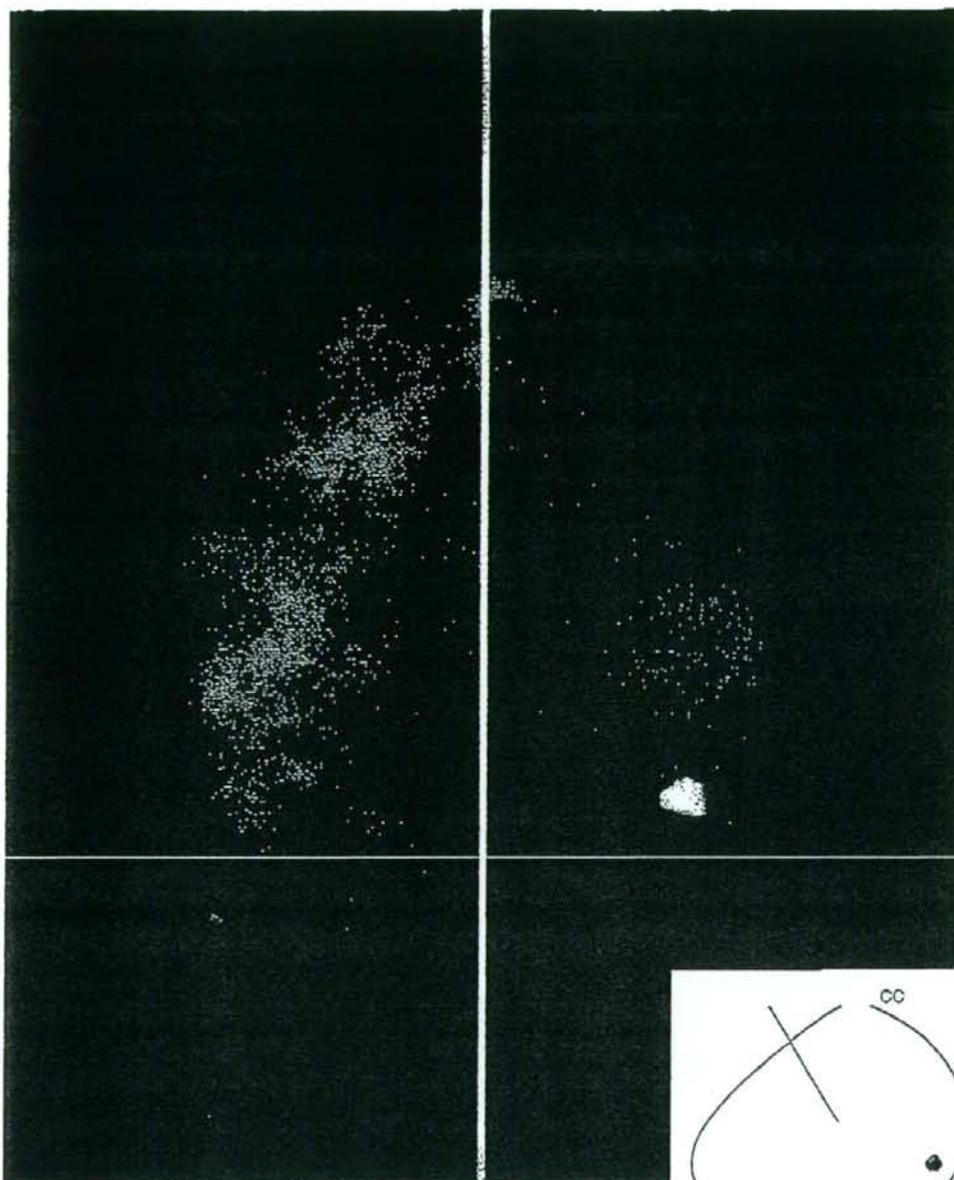


図 5-a. MLO

図 5-b. CC

カテゴリー1

CCでは乳腺と重なるが、MLOで乳腺外と診断できる。皮膚の線維腫に生じた石灰化と診断する。

皮脂腺に生じた場合は微小円形の形態を示す。皮膚の石灰化は2方向撮影が有効である。

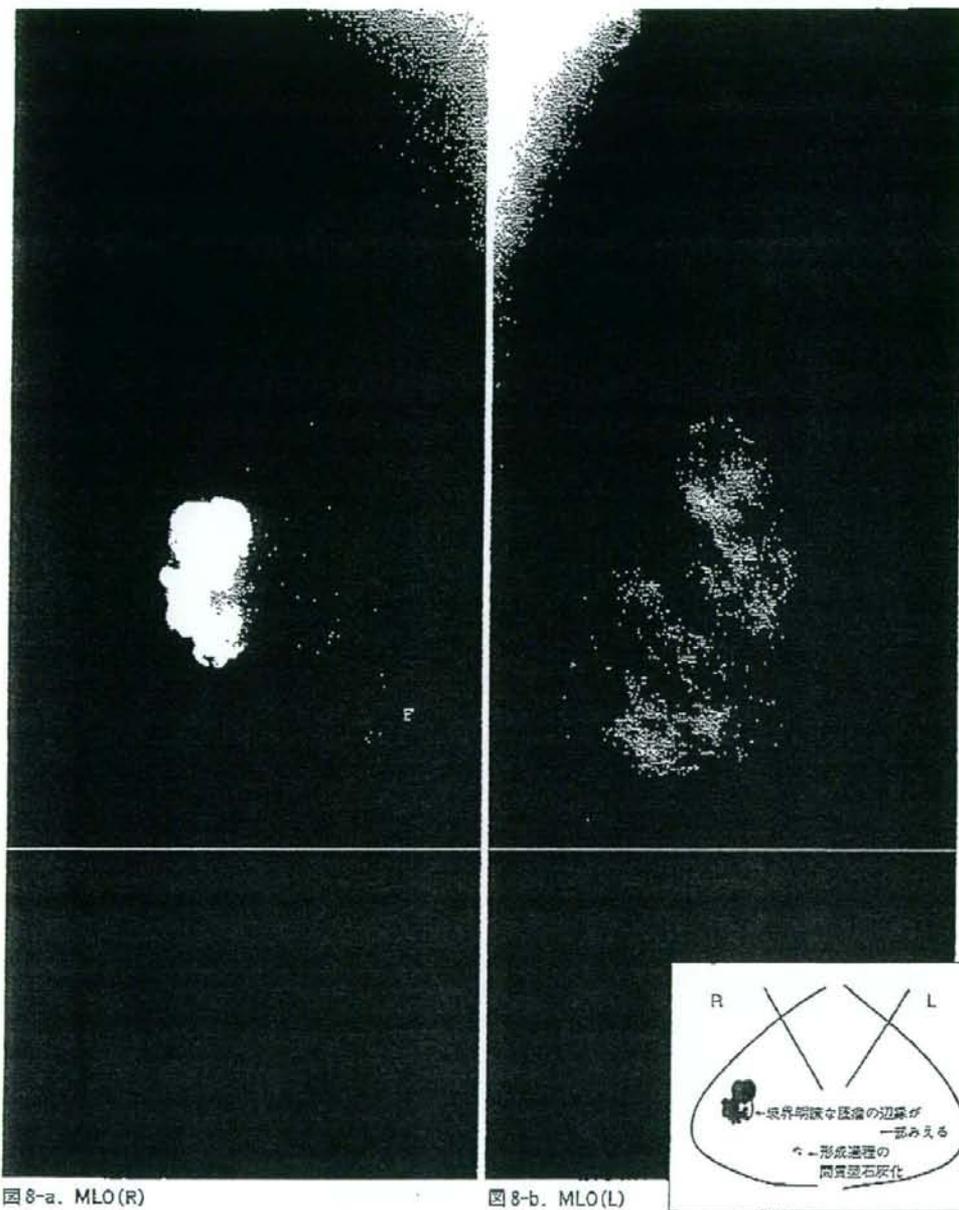


図 8-a. MLO(R)

図 8-b. MLO(L)

右：カテゴリー2、左：カテゴリー1

典型的なポップコーン状の石灰化で陳旧性線維腺腫と診断できる。エコーよりも診断が容易。

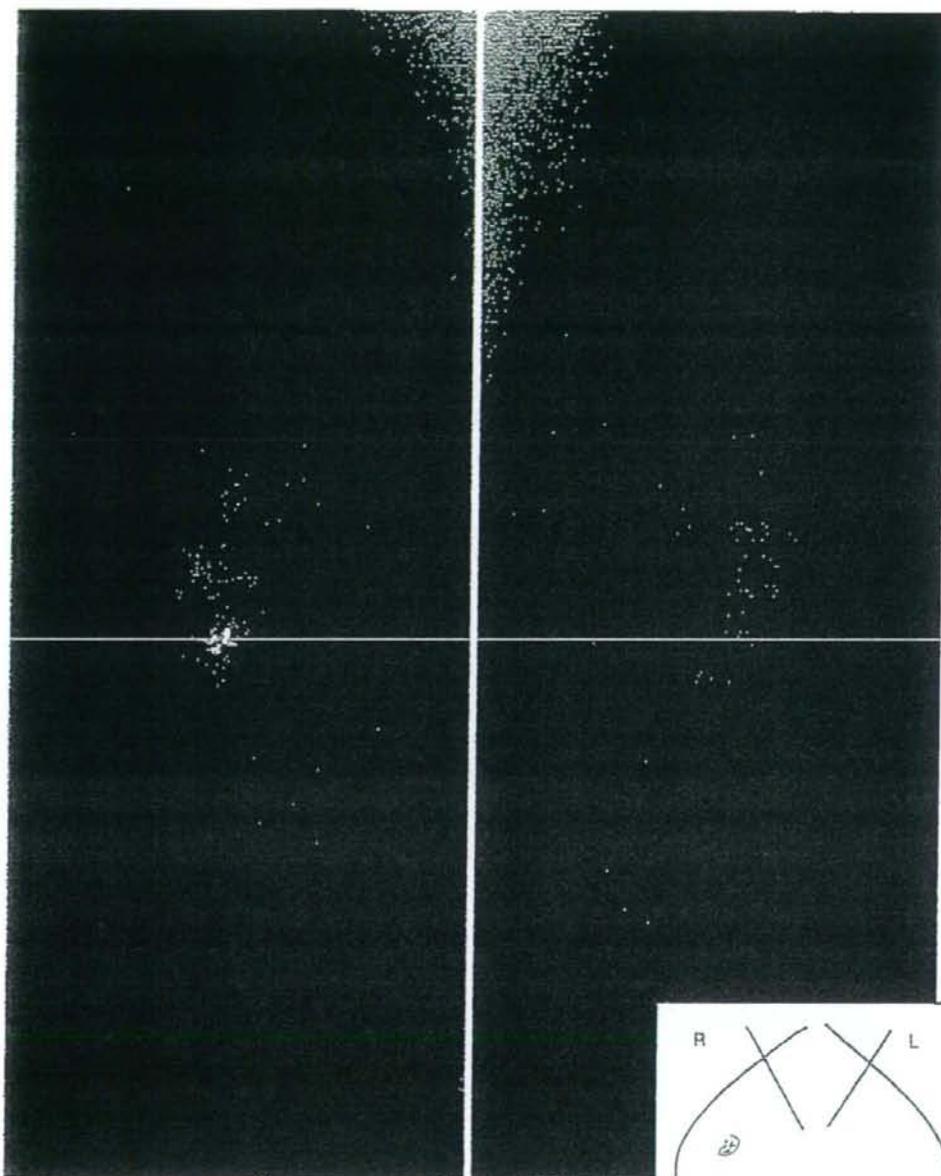


図 9-a. MLO(R)

図 9-b. MLO(L)

右：カテゴリー2、左：カテゴリー1

右 M に低濃度境界明瞭な腫瘍を背景に粗大な角のない石灰化が存在。分布が乳管には沿わず
 葉腺内に存在することから線維腺腫の間質に生じた石灰化が第一の鑑別として挙げられる。

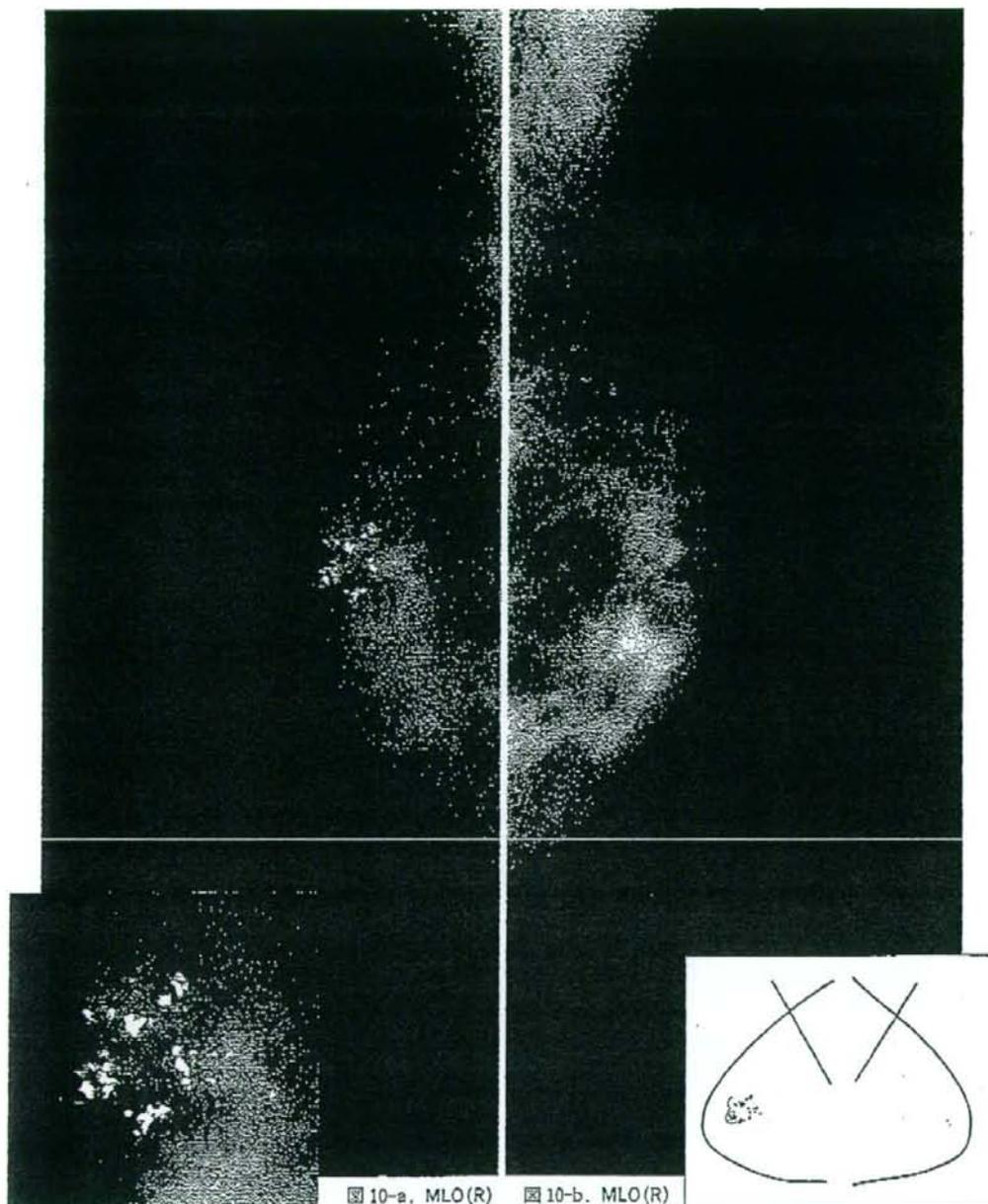


図10-a. MLO(R) 図10-b. MLO(R)

右: カテゴリー3(2)、左: カテゴリー1(2)

一見、大小不同の多形性の石灰化と認識されるが、大きいものは角がなく丸い。分布は集簇からやや広めで乳管に沿わないこと、密度が低いこと、前方に一部境界明瞭な腫瘤の辺縁をおえることから線維腺腫の石灰化がまず差別にあがる。