

- M, **Ishihama Y**, Iwata M and Mizui Y\*: Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide. *Nat. Chem. Biol.* 3: 570-5, 2007.
- [23] **Ishihama Y**, Wei FY, Aoshima K, Sato T, Kuromitsu J and Oda Y\*: Enhancement of the efficiency of phosphoproteomic identification by removing phosphates after phosphopeptide enrichment. *J. Proteome Res.* 6: 1139-44, 2007.
- [24] **Ishihama Y**\*: Optimization of Nano-Liquid Chromatography Coupled with Mass Spectrometry for Proteomics. *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.* 55: 157-164, 2007.
- [25] Imami K\*, Monton MR, **Ishihama Y** and Terabe S: Simple on-line sample preconcentration technique for peptides based on dynamic pH junction in capillary electrophoresis-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1148: 250-5, 2007.
2. 学会発表
- [1] **Y. Ishihama**, in Organization for Oncology and Translational Research 4th Annual Conference Kyoto International Conference Center, 2007.
- [2] **Y. Ishihama**, Y. Kyono, N. Sugiyama, S. Ohnuma, Y. Igarashi, K. Tani, M. Tomita, in 55th ASMS Conference on Mass Spectrometry & Allied Topics Indianapolis, IN, USA, 2007, MP433.
- [3] Y. Kyono, N. Sugiyama; S. Ohnuma, T. Masuda, M. Tomita, **Y. Ishihama**, in 55th ASMS Conference on Mass Spectrometry & Allied Topics Indianapolis, IN, USA, 2007, MP443.
- [4] T. Masuda, Y. Igarashi, M. Tomita, **Y. Ishihama**, in HUPO 6th Annual World Congress Seoul, Korea, 2007, W165.
- [5] M.R.N. Monton, 富田勝, 曾我朋義, 石濱泰, in 第 27 回キャピラリー電気泳動シンポジウム, クリエート浜松, 2007.
- [6] N. Sugiyama, Y. Kyono, K. Imami, S. Ohnuma, M. Tomita, **Y. Ishihama**, in HUPO 6th Annual World Congress Seoul, Korea, 2007, M201.
- [7] N. Sugiyama, S. Ohnuma, Y. Kyono, Y. Igarashi, K. Shinoda, T. Masuda, A. Nakamura, M. Tomita, **Y. Ishihama**, in 55th ASMS Conference on Mass Spectrometry & Allied Topics Indianapolis, IN, USA, 2007, ThP431.
- [8] 岩崎未央, 増田豪, 石濱泰, 富田勝, in 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会, パシフィック横浜・ヨコハマグランドインターコンチネンタルホテル, 2007.
- [9] 京野完, 杉山直幸, 大沼澄子, 宮崎将太, 古野正浩, 富田勝, 石濱泰, in 第 55 回質量分析総合討論会, 広島, 2007.
- [10] 今見考志, 杉山直幸, 京野完, 富田勝, 石濱泰, in 第 18 回クロマトグラフィー科学会議, 函館市民会館(函館), 2007.
- [11] 今見考志, 杉山直幸, 京野完, 富田勝, 石濱泰, in 第 27 回キャピラリー電気泳動シンポジウム, クリエート浜松, 2007.
- [12] 今見考志, 杉山直幸, 京野完, 富田勝,

- 石濱泰, in 第 30 回日本分子生物学会  
年会・第 80 回日本生化学会大会合同  
大会, パシフィコ横浜・ヨコハマグラ  
ンドインターコンチネンタルホテル,  
2007, 3P0126.
- [13] 石濱泰, in 第 5 回日本ヒトプロテオーム  
学会 日本科学未来館、東京、2007.
- [14] 石濱泰, in 第 27 回キャピラリー電気  
泳動シンポジウム, クリエート浜松,  
2007.
- [15] 増田豪, 五十嵐康行, 富田勝, 石濱泰,  
in 第 30 回日本分子生物学会年会・第  
80 回日本生化学会大会合同大会, パシ  
フィコ横浜・ヨコハマグランドインタ  
ーコンチネンタルホテル, 2007.
- [16] 中東憲治, 石濱泰, 富田勝, in 第 30 回  
日本分子生物学会年会・第 80 回日本  
生化学会大会合同大会, パシフィコ横  
浜・ヨコハマグランドインターコンチ  
ネンタルホテル, 2007.
- [17] K. Imami, N. Sugiyama, Y. Kyono, M.  
Tomita, **Y. Ishihama**, in 22nd  
International Symposium on Microscale  
Bioseparations & Methods for Systems  
Biology, Freie Universitat (Berlin,  
Germany), 2008, P123.
- [18] K. Imami, N. Sugiyama, Y. Kyono, M.  
Tomita, **Y. Ishihama**, in HUPO 7th  
Annual World Congress Amsterdam,  
Netherland, 2008.
- [19] K. Imami, N. Sugiyama, Y. Kyono, M.  
Tomita, **Y. Ishihama**, in The 33rd  
International Symposium on High  
performance Liquid Phase Separations  
and Related Techniques (HPLC 2008  
Kyoto), Kyoto University (Kyoto, Japan),  
2008.
- [20] **Y. Ishihama**, in 8th Asian-Pacific  
International Symposium on Microscale  
Separations and Analysis, Kaohsiung,  
Taiwan, 2008.
- [21] **Y. Ishihama**, in DBS Seminar 2008  
(Department of Biological Sciences,  
National University of Singapore)  
Singapore, 2008.
- [22] **Y. Ishihama**, in NAIST Global COE  
International Symposium 2008 Cell  
Signaling, Nara, Japan, 2008.
- [23] **Y. Ishihama**, in 2008 Taiwan-Japan  
Proteomics Symposium 'Frontier in  
Protein PTMomics', Taipei, Taiwan, 2008.
- [24] **Y. Ishihama**, N. Sugiyama, Y. Kyono, K.  
Imami, T. Masuda, M. Tomita, in 17th  
Meeting of Methods in Protein Structure  
Analysis, Hokkaido University  
Conference Hall, 2008.
- [25] M. Iwasaki, T. Masuda, M. Tomita, **Y.  
Ishihama**, in The 2nd Taiwan-Japan  
Young Researchers Conference on  
Computational and Systems Biology,  
Computational Biology Research Center,  
National Institute of Advanced Industrial  
Science and Technology, Odaiba, Tokyo,  
Japan, 2008.
- [26] Y. Kyono, N. Sugiyama, K. Imami, M.  
Tomita, **Y. Ishihama**, in 56th ASMS  
Conference on Mass Spectrometry &  
Allied Topics Denver, CO, USA, 2008,  
ThP420.
- [27] Y. Kyono, N. Sugiyama, K. Imami, M.  
Tomita, **Y. Ishihama**, in HUPO 7th  
Annual World Congress Amsterdam,

- Netherland, 2008.
- [28] Y. Kyono, N. Sugiyama, M. Tomita, **Y. Ishihama**, in The 33rd International Symposium on High performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC 2008 Kyoto), Kyoto University (Kyoto, Japan), 2008, L27.
- [29] T. Masuda, Y. Igarashi, H. Esumi, T. Soga, M. Tomita, **Y. Ishihama**, in HUPO 7th Annual World Congress Amsterdam, Netherland, 2008.
- [30] T. Masuda, M. Tomita, **Y. Ishihama**, in 56th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Denver, Colorado, USA, 2008, MP363.
- [31] H. Nakagami, N. Sugiyama, K. Mochida, A. Daudi, M. Tomita, **Y. Ishihama**, K. Shirasu, in International Symposium on Frontier in Plant Proteome Research, Tsukuba, Ibaraki, Japan, 2008.
- [32] K. Shinoda, N. Sugiyama, M. Tomita, **Y. Ishihama**, in HUPO 7th Annual World Congress Amsterdam, Netherland, 2008.
- [33] N. Sugiyama, H. Nakagami, K. Mochida, A. Daudi, M. Tomita, K. Shirasu, **Y. Ishihama**, in International Symposium on Frontier in Plant Proteome Research, Tsukuba, Ibaraki, Japan, 2008.
- [34] N. Sugiyama, H. Nakagami, S. Ohnuma, K. Mochida, A. Daudi, M. Tomita, K. Shirasu, **Y. Ishihama**, in HUPO 7th Annual World Congress Amsterdam, Netherland, 2008.
- [35] N. Sugiyama, S. Ohnuma, Y. Kyono, M. Tomita, **Y. Ishihama**, in 56th ASMS Conference on Mass Spectrometry & Allied Topics Denver, CO, USA, 2008, WP425.
- [36] 阿久澤綾史, 今見考志, 杉山直幸, 京野完, 富田勝, 石濱泰, in 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会, 神戸ポートアイランド, 2008.
- [37] 岩崎末央, 増田豪, 石濱泰, 富田勝, in 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会, 神戸ポートアイランド, 2008.
- [38] 京野完, 杉山直幸, 今見考志, 富田勝, 石濱泰, in 第4回日本臨床プロテオーム研究会, 大阪国際交流センター(大阪), 2008.
- [39] 京野完, 杉山直幸, 今見考志, 富田勝, 石濱泰, in 第56回質量分析総合討論会, つくば国際会議場エポカル(茨城県つくば市), 2008.
- [40] 京野完, 杉山直幸, 富田勝, 石濱泰, in 日本ヒトプロテオーム機構第6回大会ホテル阪急エキスポパーク、大阪, 2008.
- [41] 京野完, 杉山直幸, 富田勝, 石濱泰, in 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会, 神戸ポートアイランド, 2008.
- [42] 今見考志, 杉山直幸, 京野完, 富田勝, 石濱泰, in みちのく分析科学シンポジウム 2008, 東北大学青葉記念会館, 2008.
- [43] 今見考志, 杉山直幸, 京野完, 富田勝, 石濱泰, in 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会, 神戸ポートアイランド, 2008.

- [44] 今村春菜, 谷内江望, 斎藤輪太郎, 石濱泰, 富田勝, in 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会, 神戸ポートアイランド, 2008.
- [45] 杉山直幸, 京野完, 今見考志, 大沼澄子, 塚原麻伊, 富田勝, 石濱泰, in 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会, 神戸ポートアイランド, 2008, 4T25.
- [46] 石濱泰, in 大阪大学蛋白質研究所セミナー: 蛋白質翻訳後修飾, ホテル阪急エキスポパーク (大阪), 2008.
- [47] 石濱泰, in MPSA2008 プレカンファレンス, 北海道大学学術交流会会館, 2008.
- [48] 石濱泰, in 東北支部分析化学若手交流会, 秋保クレセント, 2008.
- [49] 石濱泰, 杉山直幸, 京野完, 今見考志, 増田豪, 富田勝, in 日本ヒトプロテオーム機構第6回大会 ホテル阪急エキスポパーク, 大阪, 2008.
- [50] 増田豪, 五十嵐康行, 岩崎未央, 富田勝, 石濱泰, in 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会, 神戸ポートアイランド, 2008, 4T25.
- [51] 増田豪, 五十嵐康行, 江角浩安, 曾我朋義, 富田勝, 石濱泰, in 日本ヒトプロテオーム機構第6回大会 ホテル阪急エキスポパーク, 大阪, 2008.
- [52] 谷内江望, 斎藤輪太郎, 菅原潤一, 富田勝, 石濱泰, in 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会, 神戸ポートアイランド, 2008, 4T23.

- [53] 中村浩之, 谷内江望, 斎藤輪太郎, 今見考志, 石濱泰, 富田勝, in 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会, 神戸ポートアイランド, 2008.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

参考文献

- [1] Y. Ishihama, *J Chromatogr A* 1067 (2005) 73.
- [2] Y. Ishihama, F.Y. Wei, K. Aoshima, T. Sato, J. Kuromitsu, Y. Oda, *J Proteome Res* 6 (2007) 1139.
- [3] M. Kokubu, Y. Ishihama, T. Sato, T. Nagasu, Y. Oda, *Anal. Chem.* 77 (2005) 5144.
- [4] N. Sugiyama, T. Masuda, K. Shinoda, A. Nakamura, M. Tomita, Y. Ishihama, *Mol Cell Proteomics* 6 (2007) 1103.
- [5] S.E. Ong, M. Mann, *Nat Protoc* 1 (2006) 2650.
- [6] J. Rappsilber, M. Mann, Y. Ishihama, *Nat Protoc* 2 (2007) 1896.
- [7] Y. Ishihama, J. Rappsilber, J.S. Andersen, M. Mann, *J. Chromatogr. A* 979 (2002) 233.
- [8] R.X. Song, R.J. Santen, *Biol Reprod* 75 (2006) 9.

- [9] M. Toi, Y. Iino, *Breast Cancer* 13  
(2006) 117.

バイオマーカーを導入した原発性乳癌治療アルゴリズムの経済性に関する研究

分担研究者 近藤 正英 筑波大学大学院准教授

研究要旨

原発性乳癌の治療戦略（アルゴリズム）の経済的効率化を通じて「医療費適正化」という厚生労働行政の課題に応えるために、実用レベルで課題となっている原発性乳癌治療アルゴリズムの更新のいくつかのポイントに関して、時機を得た経済評価を行った。前癌病変をマーカーとした予防内服の評価、遺伝診断技術（21-gene assay）を用いた「無駄な（無効な）」化学療法の回避の評価、G-CSF 予防投与によるレジメンの高度化の評価のいずれも、アルゴリズムへのその導入は、費用対効果に優れることが明らかとなった。さらに、医療財政支出へ及ぶ影響も社会的に受け容れられる水準にあることが示唆された。

A. 研究目的

近年の急速な医学の発展を背景にした医療技術の開発と、そうした技術の恩恵に対する国民の欲求が高まってきている。一方で、高度で先進的な医療に伴う費用をいかにして国民経済が負担していくかという、いわゆる「医療費適正化」の問題も大きな社会問題となっている。このため、医療の効率的な提供の実現が、厚生労働行政の大きな課題のひとつとなっている。

がん医療においては、がんの病態における遺伝子や分子の寄与の理解の発展に基づき、腫瘍の遺伝的特性や分子的特性を評価するバイオマーカーに基づいた治療技術が、いわゆる「テーラーメイド医療」として開発されてきており、国民やがん患者から大きな期待を寄せられている。しかし、こうした治療技術が医療費としての国民負担に及ぼす影響については明らかではない。

このような問題意識から本分担研究は、「バイオマーカーを導入した原発性乳癌の集学的治療アルゴリズムの構築と意思決定過程の定式化に関する研究」の一環として、乳癌治療の経済性を評価することを目的とした。

B. 研究方法

原発性乳癌治療アルゴリズムの経済性に関する検討の第一段階として、ふたつのレビューを行った。ひとつは、日本の原発性乳癌治療アルゴリズムに関する既存の経済評価研究のレビューであり、もうひとつはバイオマーカーを導入した原発性乳癌治療の先駆的事例であるトラスツズマブ療法に関する既存の経済評価の国際的な研究動向のレビューである。

次に、第一段階で行ったレビュー及び国際的な原発性乳癌治療の技術革新の動向を

踏まえて、治療アルゴリズムの更新で大きな役割を担うと考えられる治療等の技術の経済評価を行った。具体的には、21-gene assay (Oncotype DX®)の経済評価、予防的G-CSFを用いた第三世代術後化学療法の経済評価、tamoxifen及びraloxifene内服乳癌予防の経済評価である。

これらの研究は「厚生労働科学研究に関する指針」に示される倫理面への配慮を要するものには該当しない。

### C. 研究結果

日本の原発性乳癌治療アルゴリズムに関する既存の経済評価研究のレビューでは、わが国では、NCCNガイドラインやSt Gallenコンセンサスなどに依拠しつつ「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン」の策定が進められるという形で、原発性乳癌治療アルゴリズムが定式化されてきているが、それはあくまで臨床的エビデンスに基づくもので、経済的エビデンスはほとんど考慮に入れられてきていないことや、そもそも乳癌に限らず癌医療の経済評価として、経済的エビデンスを提示していると認められるよう研究が極めて限られていることが明らかとなった。(尚、この結果は、Kondo M, Toi M. Cost-effective treatment option in first-line therapy for advanced breast cancer in Japan. *Expert Review of Anticancer Therapy* 6(2):197-204:2006.として発表した。)

バイオマーカーを導入した原発性乳癌治療の先駆的事例であるトラスツズマブ療法に関する既存の経済評価の国際的な研究動向のレビューでは、転移・再発でのHer2陽性症例に対するトラスツズマブ療法は、

治療費が高額になることから、広くその経済性に関心が持たれていたが、諸外国の経済評価の報告でも、あまり費用対効果に優れないということが示唆された。また、丁度、保険適応が検討されていた、術後補助療法としてのトラスツズマブ療法に関しては、転移・再発の場合とは違って、わが国での報告も含めて、費用対効果に優れることが示唆された。(尚、この結果は、近藤正英. トラスツズマブの経済評価—薬剤経済学入門—。がん分子標的治療。5(1):70-76:2007.として発表した。)

21-gene assay (Oncotype DX®)は、原発性乳癌治療アルゴリズムのなかで、医療資源消費と効果の関係の要となる術後化学療法の実施の有無を、予後予測と化学療法感受性予測から判断する診断技術であり、ASCOガイドラインに組み入れられるなど実用化段階に入っているものである。ただし、わが国では、検査料が45万円と高額なこともあり、保険適応の見通しが立っていない。しかしこれは、バイオマーカーによる個別化医療による‘無駄な(無効な)’治療の回避の先駆的事例であり、費用効果分析とバジェット・インパクト分析を行った。結果、わが国の原発性乳癌治療アルゴリズムに21-gene assayを組み込むことは、費用対効果に優れることが明らかとなったが、全体として費用節約的にはならず、バジェット・インパクトは年間26-32億円と見積もられた。これは保険適応が認められた術後補助療法としてのトラスツズマブ療法よりも経済性に優れることを示唆している。

(尚、この結果は、Kondo M, Hoshi SL, Ishiguro H, Yoshibayashi H, Toi M. Economic evaluation of 21-gene reverse

transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer in Japan. *Breast Cancer Research and Treatment*, 112(1):175-187:2008.として発表した。)

さらに、術後化学療法のレジメンとして国際的に更新されてきている、いわゆる第二世代から第三世代への変更に関する経済評価を行った。この文脈では、第三世代レジメンに必要不可欠とされる高額な G-CSF の予防的投与を保険適応とするか否かが、経済性の評価のポイントとなる。結果、予防的 G-CSF を使いつつ第三世代レジメンを施行することは、費用対効果に優れ、G-CSF の使い方を工夫すれば、費用節約的および医療財政支出節減的になる可能性があることが示された。(尚、この結果は、国際誌に現在投稿中である。)

最後に、原発性乳癌治療アルゴリズムの前方への拡張として、異型過形成 (AH) および非浸潤性小葉癌 (LCIS) といった前癌病変の既往があるなどの、高リスク者によるホルモン療法剤予防内服の経済評価を行った。NSABP P-1 トライアル及び P-2 トライアルの結果や独自の費用調査に基づく費用効果分析の結果として、わが国で、異型過形成 (AH) および非浸潤性小葉癌 (LCIS) の既往をもつ者に対して、閉経前では、tamoxifen を閉経後では raloxifene を予防的に投与することが、費用対効果に優れ、場合によっては費用節約的になることが示された。(尚、この結果は、Kondo M, Hoshi SL, Toi M. Economic evaluation of chemoprevention of breast cancer with tamoxifen and raloxifene among

high-risk women in Japan. *100(2):281-190:2009.*として発表した。) さらに、AH や LCIS 罹患数に基づく、バジェット・インパクト分析を行い、バジェット・インパクトは、6年目に年間 2.433 億円と最大になったのち、20年目にはわずかに負となるが、25年目までのシミュレーションでは累積で負になることはないことが示された。(尚、この結果は、近藤正英、星淑玲、戸井雅和、乳癌高リスク者によるホルモン療法剤予防内服のバジェット・インパクト、日本公衆衛生雑誌, 55(10S):408:2008.として学会発表後論文文化し、国際誌に現在投稿中である。)

本研究では、前癌病変をマーカーとした原発性乳癌予防、遺伝診断技術を用いて '無駄な (無効な)' 化学療法の回避、G-CSF 予防投与によるレジメンの高度化など、まさに現在実用レベルで課題となっている原発性乳癌治療アルゴリズムの更新のポイントで、'医療費適正化' の観点からも興味深い事例に対して、時機を得た経済評価を行った。ここで取り上げた治療等の技術は、国際的には実用化されてきているが、これからわが国の治療アルゴリズムの中でその役割を確立させ普及に至らせるか否かを検討するに当たっては、経済的エビデンスが重要な情報であり、その意味において、本研究の成果は、今後の乳癌医療を巡る行政的・政策的論議に貢献するだろう。また、変化の早い癌医療をより効率的に行っていくためには、このような研究を継続して行っていく地道な努力が必要であろう。

D. 健康危険情報  
特になし。

E. 研究発表

1. 論文発表

Kondo M, Toi M. Cost-effective treatment option in first-line therapy for advanced breast cancer in Japan. *Expert Review of Anticancer Therapy* 6(2);197-204:2006.

近藤正英. トラスツズマブの経済評価—薬剤経済学入門—, がん分子標的治療. 5(1);70-76:2007.

Suzuki E, Niwa R, Saji S, Muta M, Hirose M, Iida S, Shiotsu Y, Satoh M, Shitara K, Kondo M, Toi M. A nonfucosylated anti-HER2 antibody augments antibody-dependent cellular cytotoxicity in breast cancer patients. 13(6);1875-1882:2007.

Kondo M, Hoshi SL, Ishiguro H, Yoshibayashi H, Toi M. Economic evaluation of 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer in Japan. *Breast Cancer Research and Treatment*. 112(1);175-187:2008.

Kondo M, Hoshi SL, Toi M. Economic evaluation of chemoprevention of breast cancer with tamoxifen and raloxifene among high-risk women in Japan. 100(2);281-190:2009.

2. 学会発表

近藤正英, 星淑玲, 戸井雅和. 乳癌高リスク者によるタモキシフェン予防内服の費用効果分析. 日本公衆衛生雑誌. 53(10S);613:2006.

近藤正英, 星淑玲, 戸井雅和. 乳癌高リスク者によるホルモン療法剤予防内服の費用効果分析. 日本公衆衛生雑誌. 54(10S);421:2007.

Kondo M. Economic evaluations of gene diagnostic technologies and prospect of those impacts on health financing. Organisation for oncology and translational research 4th annual conference. November 9-10, 2007. Kyoto.

近藤正英. 乳癌治療の効果予測因子の経済評価. 第20回日本内分泌外科学会. 2008年6月12-13日. 仙台.

近藤正英, 星淑玲, 戸井雅和. 乳癌高リスク者によるホルモン療法剤予防内服のパジエット・インパクト. 日本公衆衛生雑誌. 55(10S);408:2008.

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

「バイオマーカーを導入した原発性乳癌の集学的治療アルゴリズムの構築と  
意思決定過程の定式化に関する研究」

乳癌腋窩治療に関するコンセンサス形成に関する研究

分担研究者 増田慎三

国立病院機構大阪医療センター 外科 医員

研究要旨

乳癌治療は局所療法（手術と放射線治療）と、全身治療である薬物療法に大別される。各々の治療については、大規模臨床試験からエビデンス創出がなされ、各種ガイドラインに反映されるものの、実際の患者に個別化治療が展開するにはそれらを両者のバランスにより、統合し治療方針を決定していく過程が臨床現場では行われる。それゆえに局所療法に関しては一定のコンセンサス形成が望まれ、その礎として、乳腺専門医を対象にアンケート調査を行い、現状把握を試みた。

A. 研究目的

乳癌の腋窩リンパ節に対する治療の考え方は、従前の完全郭清から、センチネルリンパ節生検の概念の導入、全身薬物療法の進歩と適応拡大などにより、最近、郭清縮小の工夫が実地臨床レベルでも行われるようになり、大きく変化をとげている。しかし、乳癌診療ガイドラインやNCCNガイドラインを俯瞰しても、その概略の記載はあるものの、詳細な方針まで規定されていないのが現状である。腋窩治療に関する実態調査により、一定のコンセンサスを策定することを目的とした。

B. 研究方法

2008年8月、日本乳癌学会ホームページから乳腺専門医のリストを取得し、郵送法にて、記名式アンケート調査を実施した。アンケートの内容は添付を参照(表1)。

(倫理面への配慮)

アンケート回答から得た個人情報に関しては、

本研究目的以外には使用しないことを銘記。

C. 研究結果

(1) アンケート回収状況

741人に発送し、2週以内に112人(15%)の回答を得た。本報告ではその中で有効回答の98名分の解析結果の概要を示す。アンケート回収は発送後、3か月間返信が続き、最終回答者数は、305人(41%)であった。

(2) 回答者の背景

98人中97人が外科医であり、年齢は40-49歳(48%)、50-59歳(36%)が中心であり、年間症例経験数は51-100例(42%)と実地臨床の現場で乳腺診療の中心となる専門医からの回答がメインであったことがうかがえる。

(3) 腋窩リンパ節転移診断法

触診とエコーによる診断がメインで、CT(76%)、MRI(40%)も補助的に使用されている。PET診断も21%の実施されている。

#### (4) センチネルリンパ節実施状況

93%の先生がセンチネルリンパ節生検を実施し、転移陰性の場合に腋窩郭清省略（縮小）の工夫が実地応用され、この手技については標準治療としての位置づけを得ているものと考えられた。検出方法は主に、色素単独（34%）、RI単独（7%）、両者併用（46%）であり、マーカー注射部位は、主に乳輪皮下および乳輪皮内であった。センチネルリンパ節の術中診断も術式変更に関わる点からも重要であるが、その方法は表2に示すように様々であった。永久組織の診断法に関しては半数で2mmスライスの詳細な検証が実施されている（表3）が、その統一は難しい。

【表2】センチネルリンパ節術中診断法

	n	(%)
2mmスライスに切り、全断面を術中病理診断	35	38.5
2mmスライスに切り、最大断面を術中病理診断	10	11.0
2mmスライスに切り、全断面を術中捺印細胞診	6	6.6
最大断面のみ術中病理診断	23	25.3
術中診断は行わない、行えない	6	6.6
2mmスライスに切り、全断面を術中病理診断+細胞診	4	4.4
その他(PCRなど)	6	6.6

【表3】センチネルリンパ節永久診断法

	n	(%)
2mmスライスに切り、全断面をHE診断のみ	48	52.7
2mmスライスに切り、HE染色+サイトケラチン染色	14	15.4
最大断面のみHE診断	19	20.9
最大断面のみ術中病理診断	0	0
最大断面のみHE診断+サイトケラチン染色	5	5.5
その他	2	2.2

RIや色素で同定されたセンチネルリンパ節が転移陰性ならそれのみの摘出で手術を終了としたのは33%のみで、半数の専門医はそれらで同定されたリンパ節以外にも触診所見で腫大するリンパ節は同時に摘出しているのが現状である（表4）。

【表4】センチネルリンパ節転移陰性の際の腋窩手術に対する基本姿勢

	n	(%)
RI、色素、蛍光法等で同定されたSLNのみの摘出で終了	30	33.0
同定されたSLN以外に、術中、触診所見などを加味し、腫大を認めるリンパ節は摘出する。	47	51.6
SLNを含めて、4つ程度のリンパ節を摘出する	11	12.1
SLNが陰性でも、腋窩レベル1の郭清は実施する	1	1.1
その他(基本は非郭清だが、T大きいときに下部郭清を加えることも)	1	1.1

一方、センチネルリンパ節に転移を認めた場合の対応であるが、レベル1+2の標準郭清（70%）、レベル1の郭清（23%）であり、郭清術の施行が標準術式であることが再認識された（表5）。

【表5】センチネルリンパ節転移陽性の際の腋窩手術に対する基本姿勢

	n	(%)
腋窩標準郭清(レベル1+2)を実施する	64	70.3
4-node samplingなど追加サンプリング	2	2.2
下部腋窩郭清	1	1.1
腋窩レベル1郭清	21	23.1
腋窩照射(RT)のみ	0	0
その他(レベル3郭清)	2	2.2

#### (5) 微小転移の場合の対応

腋窩センチネルリンパ節に微小転移を認めた場合の局所療法への対応は、全身療法を実施するか否かのバランスにより決定されることが多い。0.2mm未満のpN0(i+)と0.2-2mmのpN1micを合わせて微小転移と称することが多いが、前者は腋窩リンパ節転移なし(n0)、後者は転移あり(n+)として、全身治療や局所療法を構築する傾向はみられた。しかし、0.2mm未満のpN0(i+)をn+として考えるという回答も37%あり、積極的な全身治療が実施される根拠とされているものと推察できた。これらの微小転移は、術中診断では陰

性で、永久標本の診断で確認されることが多く、その際に、再手術を行うかどうか、臨床上のresearch questionである。術中診断は陰性で永久診断で微小転移やまた2mmを超える macrometastasisが発見された際の腋窩に対する治療（手術）の基本姿勢について質問した。その際、転移巣の大きさならびに検索個数と転移陽性個数との関連についても条件を設定し、追加治療なし、追加治療あり（放射線・サンプリング郭清・標準郭清など）を選択肢とした。集計結果を表6に示す。

【表6】センチネルリンパ節に永久標本で微小転移などが発見された際の追加治療の基本姿勢

	追加なし	RT	サンプリング	下部郭清	標準郭清	その他
ITC 1/2	52	17	6	6	8	3
ITC 2/2	33	19	6	6	27	
0.2-2mm 1/2	22	20	3	5	31	8
0.2-2mm 2/2	14	16	1	6	51	4
>2mm 1/2	7	15	1	8	60	
>2mm 2/2	2	6	0	7	77	
>2mm 1/4	8	14	1	9	57	2
>2mm 2/4	5	9	0	6	71	
>2mm 4/4	2	3	0	3	83	

#### D. 考察

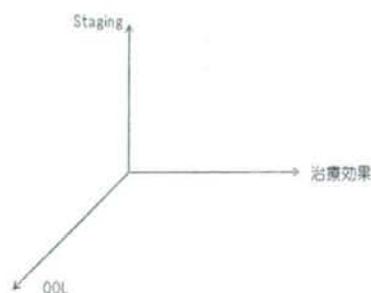
乳癌局所療法として腋窩リンパ節郭清に関して、我が国の乳腺専門医の考え方の現状を、アンケート調査を通じて知ることができた。最終解析は現在進行中であるが、我が国の乳腺専門医の約4割から回答を得ることができた点も、乳腺外科医にとって、腋窩治療に関する関心の高さを窺えた。また、センチネルリンパ節生検による、腋窩郭清縮小・省略の流れは、ほぼ標準化されたと考えてよいだろう。ただし、その同定方法や検索姿勢に関してはいくつかのバリエーションが存在することがわかった。その中でどれがベストなのかを調べて検証する必要はなく、手技として確立し、最終的には腋窩および生存予後に影響を与えない範

囲であれば、いずれも許容されるものであり、本研究の目的は手技の普遍化ではない。ただし、センチネルリンパ節の転移検索法に関しては、その方法により、検出される転移巣の有無や大きさによりかなりの影響を与えることが予想されるために、一定のコンセンサス策定が望まれる。

転移巣の大きさでは、0.2mm-2mmがcut-offで、ゆわゆるITC、micrometa、macrometaの区別は世界共通の基準であるが、その程度に応じて、全身治療の重みづけも変わってくるようである。それらの転移が術後の永久標本で見つかった際には、特に2mm以上であれば、再度郭清手術を行うことがガイドライン上では推奨されている。しかし、現状は、その大きさと転移個数（検索個数からみた割合）を考慮し、おそらくはホルモン感受性などの癌の性質も加味された上で、再手術を行うかどうかが決まっている様子が、表6に示した各種条件下での対応のばらつきから推測され、非常に興味深い結果が期待される。

乳癌治療において、腋窩リンパ節の手術（評価）には、その意義として、局所のコントロールを図る「治療効果」の側面と、全身治療を決定する「staging」という要素があり、さらに、そこに、「QOL」を加味した3次元的思考構築で、個々の癌や宿主の性質に応じた個別化治療の実践が臨床現場でなされていることが予想される（図1）。腋窩への対処方法には無治療から、センチネルリンパ節生検、サンプリング郭清、標準郭清、さらに放射線治療などの様々なアプローチがある。

【図1】腋窩治療の臨床的意義—3要素



乳腺専門医はエビデンスから得られる情報や経験から、アプローチ毎の利点、弱点などを、患者状況に応じて、統合し、個別化治療の実践を試みるのであろう。乳腺専門医が上記の各手技を、3要素の観点からどのようにとらえているかを周知することも重要な課題であり、アンケート調査から得たデータをさらに解析しまとめたい。

#### E. 結論

乳房温存術に関するコンセンサス策定にあたり、その第1ステップとして、我が国の乳腺専門医を対象に、アンケート調査を実施し、現状把握ができた。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表（本研究関連分）

##### 論文発表

1. 増田慎三：科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン 2004-2007 解説、「今日の治療方針 2009」1624-1631 医学書院、東京、2009
2. 増田慎三：8. 治療薬の種類と特徴 1) 抗癌剤、「インフォームドコンセントのための図説シリーズ乳癌薬物療法」戸井雅和、48-59、医薬ジャーナル社、大阪、2008
3. 増田 慎三：Current Organ topics-乳癌-乳がん治療における最近の進歩-個別化治療への挑戦。癌と化学療法、34(12):2228-2235, 2007.
4. 増田 慎三：乳がん治療の現状と展望-個別化治療をめざして-。総合臨床、56(11):3103-3105 2007.

##### 学会発表

1. 大住省三、増田慎三、他：プレジデンシャルシンポジウム「乳房温存術後の放射線治療の個別化に向けて」、第16回日本乳癌学会、大

阪、2008

2. 増田絃子、増田慎三、他：シンポジウム2。術前化学療法の実験から学んだこと-今後の展望。第16回日本乳癌学会、大阪、2008
3. 山村 順、増田慎三、他：術前針生検標本と手術標本との病理診断結果の検討。第16回日本乳癌学会、大阪、2008
4. 今田慎也、増田慎三、他：術後化学療法後の乳房温存術における適切な切除範囲決定方法の工夫。第46回日本癌治療学会総会、名古屋、2008
5. 増田絃子、増田慎三、他：術前化学療法からみた Triple Negative 乳癌における病理学的効果と予後の検討。第70回日本臨床外科学会総会、東京、2008
6. 増田慎三、他：ER 陽性閉経前乳癌の術前化学療法を考える。第120回阪神乳癌疾患談話会、大阪、2008

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

その他

特記すべきことなし。





チェックしてください。

- RI, 色素、蛍光法等で同定された SLN のみの摘出で終了
- 同定された SLN 以外に、術中、触診所見などを加味し、腫大を認めるリンパ節は摘出する。
- SLN を含めて、4 つ程度のリンパ節を摘出する
- SLN が陰性でも、腋窩レベル 1 の郭清は実施する。
- その他 ( )

(9) リンパ節郭清に対する先生の基本 policy についてお伺いします。

SLN が転移陽性と診断された際の腋窩への対応について最も近いお考えに

チェックしてください。画像などの術前診断では、転移を疑う有意な所見を認めない場合とします。

- 腋窩標準郭清 (レベル 1+2) を実施する
- 4-node sampling など追加サンプリング
- 下部腋窩郭清
- 腋窩レベル 1 郭清
- 腋窩照射 (RT) のみ
- その他 ( )

( → つづいて 設問 5. へお進みください)

4. センチネルリンパ節生検を実施されない先生にお伺いします。

(1) 触診や画像などの術前診断で有意な所見を認めない (NO) 場合、腋窩手術に対する基本 policy についてお伺いします。最も近いお考えにチェックしてください。

- 腋窩標準郭清 (レベル 1+2) を実施する
- 4-node sampling をまず実施して永久病理結果を待つ
- 下部腋窩サンプリング郭清を実施する。
- 腋窩照射 (RT) を実施して経過をみる
- その他 ( )

(2) 触診や画像などの術前診断で N(+) と考えられた場合、腋窩手術に対する先生の基本 policy についてお伺いします。最も近いお考えにチェックしてください。

- 腋窩標準郭清 (レベル 1+2) を実施する
- 4-node sampling など追加サンプリング
- 下部腋窩郭清
- 腋窩レベル 1 郭清
- 腋窩照射 (RT) のみ
- その他 ( )

5. 腋窩リンパ節転移で一般的に 0.2mm 以下の癌病巣は ITC、pN0(i) に分類されます。

また、0.2mm-2mm は pN1mic (いわゆる微小転移) に分類されます。

それらの状況に対する基本的な対応方法に関してお伺いします。

最も近いお考えにチェックしてください。

(1) 0.2mm 以下の病巣、pN0(i), ITC に対して、分類は？

- n0 乳癌 (転移陰性) として扱う
- n+ 乳癌 (転移陽性) として扱う

その他 ( )

(2) 0.2mm 以下の病巣、pN0(i), ITC に対して、全身治療は？

- n0 乳癌 (転移陰性) と同じ方針で行う
- n+ 乳癌 (転移陽性) と同じ方針で行う
- n0 乳癌 と n+乳癌 の中間くらいの重みづけて行う
- その他 ( )

(3) 0.2-2mm の病巣、pN1(mic) に対して、分類は？

- n0 乳癌 (転移陰性) として扱う
- n+ 乳癌 (転移陽性) として扱う
- その他 ( )

(4) 0.2-2mm の病巣、pN1(mic) に対して、全身治療は？

- n0 乳癌 (転移陰性) と同じ方針で行う
- n+ 乳癌 (転移陽性) と同じ方針で行う
- n0 乳癌 と n+乳癌 の中間くらいの重みづけて行う
- その他 ( )

6. センチネルリンパ節生検を実施した時の術後永久病理診断結果に基づき、腋窩郭清についてどのような治療方針をたてるかお伺いします。  
それぞれのCaseの設定において、先生のお考えに最も近いもの方法にチェックしてください。

術中診断は陰性で、センチネルリンパ節生検のみを実施したとの設定です  
(センチネルリンパ節生検を実施されない先生は、もし実施すると仮定した場合にどのように対応するかのお考えを記入ください)

Case の状況	追加治療なし	腋窩照射	追加手術			その他 (具体的に記入ください)
			周囲を少しサンプリング	下部腋窩郭清	腋窩標準郭清	
SLN 2 個を検査し、1 個に ITC が発見された場合	<input type="checkbox"/>					
SLN 2 個を検査し、2 個に ITC が発見された場合	<input type="checkbox"/>					
SLN 2 個を検査し、1 個に 0.2-2mm の微小転移巣が 発見された場合	<input type="checkbox"/>					
SLN 2 個を検査し、2 個に 0.2-2mm の微小転移巣が 発見された場合	<input type="checkbox"/>					
SLN 2 個を検査し、1 個に 2mm を超える大きさの 転移巣が発見された場合	<input type="checkbox"/>					
SLN 2 個を検査し、2 個に 2mm を超える大きさの 転移巣が発見された場合	<input type="checkbox"/>					
SLN 4 個を検査し、1 個に 2mm を超える大きさの 転移巣が発見された場合	<input type="checkbox"/>					
SLN 4 個を検査し、2 個に 2mm を超える大きさの 転移巣が発見された場合	<input type="checkbox"/>					
SLN 4 個を検査し、4 個に 2mm を超える大きさの 転移巣が発見された場合	<input type="checkbox"/>					

これからは術前薬物療法に関する質問です。

7. 術前薬物療法（化学療法やホルモン療法）を実施されていますか？  
 はい ⇒年間およその症例数は？ \_\_\_\_\_ 例  
 いいえ（⇒設問 11. にお進みください）
8. N(+)と考えられた際に、術前薬物療法開始前に細胞診検査を実施されますか？  
 実施しない  実施する⇒ 実施割合は？ \_\_\_\_\_ %
9. N0と考えられた際に、術前薬物療法開始前にSLN生検を実施されますか？  
 実施しない  実施する⇒ 実施割合は？ \_\_\_\_\_ %
10. 術前薬物療法治療終了時のNの状況別に腋窩に関する対応をお伺いします  
 （術前薬物療法を実施されない先生は、もし実施すると仮定した場合にどのように対応するかのお考えを記入ください）

- 術前薬物療法前 N0 で治療終了後も N0 の場合：

治療前の SLN 生検で n0 の場合	治療前の SLN 生検を施行していない場合
<input type="checkbox"/> 腋窩郭清を原則とする <input type="checkbox"/> SLN を再度実施して考慮する <input type="checkbox"/> 腋窩に対する手術は実施しない <input type="checkbox"/> その他 ( _____ )	<input type="checkbox"/> 腋窩郭清を原則とする <input type="checkbox"/> SLN を実施する その際に、 <input type="checkbox"/> 術前治療効果は加味しない <input type="checkbox"/> 治療効果を加味する →具体的に、 <div style="border: 1px solid black; height: 60px; width: 100%;"></div> <input type="checkbox"/> その他 ( _____ )

- 術前薬物療法前 N+ で治療終了後は N0 の場合：

➢ SLNB を実施する症例の割合はどのくらいですか？ \_\_\_\_\_ %

治療後に SLN 生検を実施する場合	SLN 生検を実施しない場合
<input type="checkbox"/> 治療効果に関係なく同じ基本方針 <input type="checkbox"/> 治療効果を加味する →具体的に、 <div style="border: 1px solid black; height: 60px; width: 100%;"></div>	<input type="checkbox"/> 腋窩郭清を原則とする <input type="checkbox"/> 腋窩下部郭清 <input type="checkbox"/> 4-node sampling <input type="checkbox"/> 腋窩照射 <input type="checkbox"/> その他 ( _____ )

11. 腋窩の治療効果（局所コントロール）、病期 staging、QOL の観点から下記の腋窩治療法を評価してください。10段階評価で10が最良、1が最低との点数評価を記入ください。

T = 2 cm で N0 の場合と N(+:細胞診でも陽性) の 2 つの Case を想定して別々にお答えください。

Case	評価項目	例	無治療	センチネル生検	4-node sampling	下部腋窩郭清	腋窩郭清			腋窩照射
							レベル1	レベル1+2	レベル1+2+3	
Case 1	治療効果	7								
	病期 staging	8								
	T=2cm N0	QOLが優れている	4							
Case 2	治療効果	5								
	病期 staging	6								
	T=2cm N(+)	QOLが優れている	7							