

図表3 研究申込時提出資料

研究申込時提出資料	
(1) 研究委託申込書 (様式3) ……………	1部
(2) 治験審査用資料 (ファイリングされたもの) ……	10部 (予備調査用) 16部 (審査委員会用)
【ファイル内容】	
① 治験実施計画書	
② 症例報告書の見本	
③ 治験薬概要書	
④ 被験者への支払い (支払いがある場合) に関する資料	
⑤ 被験者の健康被害に対する補償に関する資料	
⑥ 医師主導治験経費見積書	
⑦ 治験責任医師及び治験協力者リスト	
⑧ 治験責任医師及び治験分担医師の履歴書	
⑨ 同意文書及びその他の説明文書の案 (補償の概要・手順)	
⑩ 被験者の募集手順 (広告等) に関する資料 (ある場合)	
⑪ モニタリングに関する手順書	
⑫ 監査に関する計画書及び業務に関する手順書	
⑬ 治験薬の管理に関する事項を記載した文書	
⑭ 治験実施に関する業務手順書	
(安全性情報に関する標準業務手順書 自ら治験を実施する者に係る標準業務手順書 治験調整医師に係る標準業務手順書 等)	
⑮ 被験者の安全に係る報告 (必要時)	
⑯ 治験の現況の概要に関する資料 (必要時継続時等)	
⑰ 治験審査委員会が必要と認める資料 (必要時)	

で、資料のコピー、インデックスの作成、ファイリング等の作業を行い、厚さ5cm強の申請資料26冊を作成した。治験責任医師(自ら治験を実施する者)のみならず、治験事務局等の担当者やCRCらの協力と、皆が自ら治験を実施するという意識を持っていないと、これらの業務を完遂することは不可能である。

3) 治験薬概要書の作成

前述した治験薬の確保とも関連するが、治験薬概要書の作成も大きな課題である。平成15年6月12日 医薬発第0612001号(表1)II. 2. (4)においては、「治験薬提供者は必要に応じ、必要な資料又は情報を提供すること。」と記述されているため、既存の医薬品を用いる治験の場合には、製薬企業からの治験薬概要書の提供をお願いするのが得策であろう。ただし、前述したとおり当該治験薬に対して治験薬提供者内で企業治験を

実施していない場合、治験薬概要書の提供を得られないこともある。その場合、被験薬の物理的、化学的及び製剤学的性質、製剤組成、薬理、毒性、薬物動態、薬物代謝に関連する非臨床試験の成績を、それぞれ、様々なソースから情報として提供を受け、自らそれらをまとめて治験薬概要書を作成することも必要となる可能性がある。

3. 治験の計画の届出 (薬事法第80条の2第2項, 薬事法施行規則第269条)

各医療機関の長から治験の実施の承認が得られたら、当該治験に参加する自ら治験を実施する者それぞれから厚生労働大臣宛に治験の計画の届出(治験計画届書の提出)を行う。さらに治験計画変更届書、治験中止届書、治験終了届書、開発中止届書の提出も医師主導型治験においては自ら治験を実施する者が担当する。このような業務を各医療機関内で誰がどう担当していくのか、事前に入

念な打ち合わせが必要となる。

4. 治験の実施(改正 GCP 第3章第2節及び第4章)

治験の実施中に業務上の負担として最も大きなものは、モニタリング(改正 GCP 第26条の7, 第26条の8, 第37条), 監査(改正 GCP 第26条の9, 第37条), 副作用情報の取扱い(薬事法第80条の2第6項, 薬事法施行規則第273条, 改正 GCP 第26条の6, 平成15年5月15日 医薬発第0515017号(表1)記Ⅲ(2)ウ)であろう。

1) モニタリング, 監査の実施

モニタリングや監査の要員は改正 GCP 26条の7および9に実施医療機関において, 当該治験の実施(およびモニタリング)に従事してはならない, と定められており, 実施医療機関内からどうやって確保するかは事前によく検討しておく必要がある。とくに監査(臨床試験の品質保証)は, 被験者保護の観点から見ても, 医師主導型治験のみならずあらゆる臨床研究において, その重要性が今後も増すと考えられ, 医療機関内の体制をしっかりと整えておく必要があると思われる。また, 人員の継続的な教育も将来的な課題となると思われる。

2) 副作用情報の取扱い

薬事法第80条の2第6項にある「当該治験の対象とされる薬物について, 当該治験の副作用によるものと疑われる疾病, 障害又は死亡の発生, 当該薬物の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の治験と対象とされる薬物の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令(薬事法施行規則第273条)で定めるものを知ったときは, その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない」への対応も問題である。具体的には, 表1の10), 11)の通知で規定された要領と解釈にしたがって, 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(以下, 機構)への書類(治験薬副作用・感染症症例報告書等)の提出を行うことになる。これらの手順は, これまで医師, 医療機関が行ってきた副作用の自発報告と

は異質の業務であるため, 医療機関にかかる負担は大きい。平成17年10月25日付けの薬食審査発第1025017号により, 国内既承認の医薬品を被験薬とする治験であって, 用法・用量又は効能・効果の承認事項一部変更のための医師主導型治験では, 海外で発生した症例については, 機構に対する報告の対象から除外された。しかし, 国内未承認薬の新規承認を目的とする治験では, 引き続き海外で発生した症例の機構への報告義務があり, その作業量は膨大である。

以上述べてきた本来の医療機関業務ではない業務を外部機関(たとえば開発業務受託機関(CRO))に委託する場合には(改正 GCP 第39条の2), その莫大な経費の捻出にも頭を悩ますこととなる。その上, CROへ業務委託をする場合も, 治験データの品質と完全性に関する最終責任は常に自ら治験を実施する者にあることを忘れてはならない。つまり, 当該治験全体の品質に関する責任を, 企業治験では依頼者である医薬品メーカーが負うが, 医師主導型治験においては自ら治験を実施する者が負うことになる。

5. 治験終了後

治験の終了もしくは中止時に作成すべき総括報告書(改正 GCP 第26条の11)についても, 平成8年5月1日 薬審第335号 厚生省薬務局審査課長通知「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて」(ICH-E3 ガイドライン¹⁾の日本版:<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/eindex.html>)に従った作成を求められるので, 医師の負担は大きいと思われる。

6. 記録の保存

さらに治験に関する記録の保存についても, 自ら治験を実施する者は, 当該被験薬に係る製造販売承認日から5年(再審査を受けなければならない医薬品でかつ再審査終了までの期間が5年を超えるものについては実際に審査が終了する日)(改正 GCP 第26条の12)まで, と企業治験以上の保管文書を長期にわたり保管する義務が生じる。その期間と保管場所の確保についても, 医療機関内での入念な打ち合わせが必要となる。

ICH-E3; 日米 EU 医薬品規制調和国際会議の総括報告書に関するガイドライン

3 おわりに

医師主導治験の実施においては、企業治験における依頼者の責務の部分も含めて治験を一から実施していくために、自ら治験を実施する者となる医師の努力のみならず、医療機関の体制整備（教育、設備）および各医療機関の体制に精通した協力者のサポート（人員）も不可欠である。

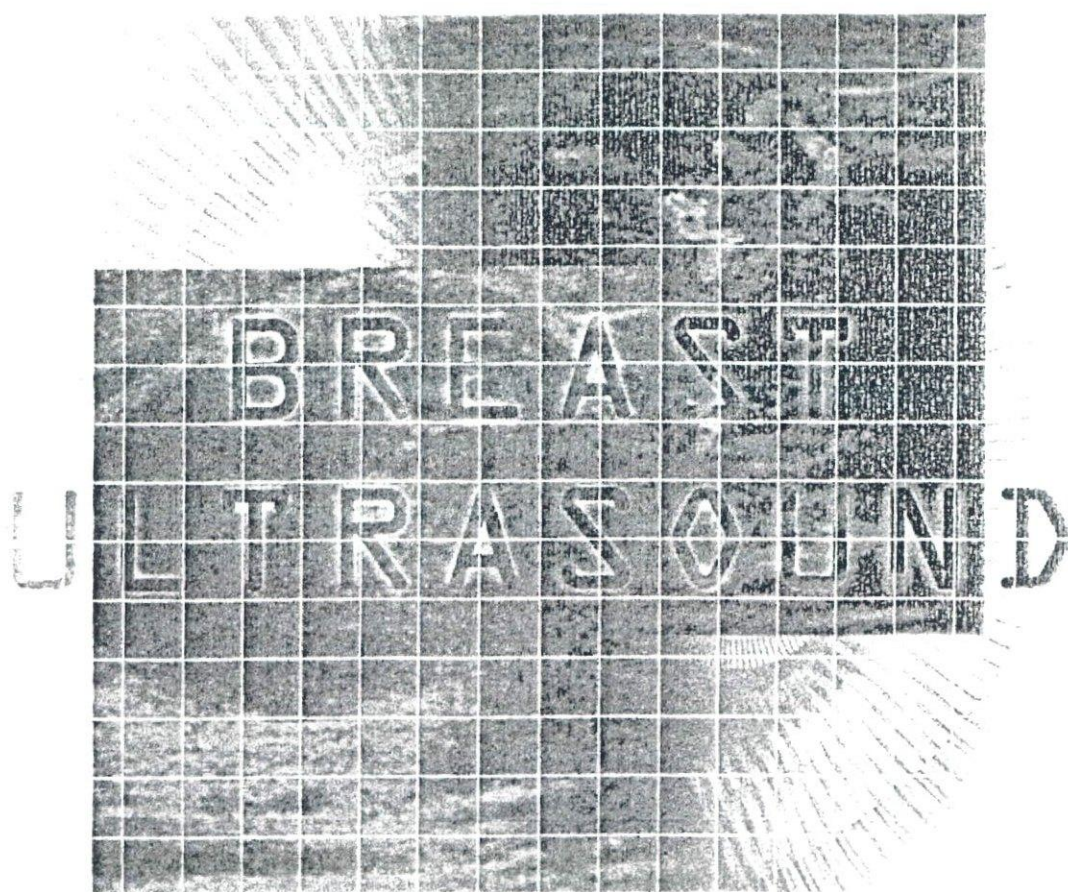
文 献

- 1) 星 北斗, 小林史明, 内田毅彦: 治験ネットワークの構築と医師主導型治験. 月刊薬事 46: 907-910, 2004.
- 2) NIH: 臨床研究の基本と実際. John I. Gallin 編 井村裕夫 監修 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺 亨 監訳. 丸善株式会社, 東京 (2004)
- 3) 藤原康弘: Translational Research を成功させるために—臨床試験の体制整備—. 臨床薬理 35: 129-133, 2004.
- 4) 藤原康弘: 医師主導型治験 別冊 医学のあゆみ. 乳腺疾患 state of arts. 医歯薬出版, 東京 (2004) p520-523.
- 5) 藤原康弘: 医師主導型治験の今後の発展と問題点. 小児科外科 36: 855-860, 2004.
- 6) 小林史明, 冠 和宏: 医師主導型治験による適応症拡大. 薬局 56 (9): 2563-2567, 2005.
- 7) 安藤正志, 藤原康弘: 医師主導型治験の現状 メシキル酸イマチニブの再発あるいは治療抵抗性の c-kit, あるいは PDGFR 陽性肉腫に対する治療. 薬局 56 (9): 2569-2575, 2005.
- 8) 藤原康弘, 安藤正志: 医師主導型治験の現状と問題点. 血液・腫瘍科 51 (1): 113-120, 2005.

実践 乳房超音波診断

基本操作,読影,最新テクニック

編集 植野 映



中山書店

術前薬物療法のモニタリング

Monitoring of the tumor during primary systemic therapy

はじめに

乳癌の治療は、局所（乳房と領域リンパ節）の病巣をコントロールする手術、放射線治療と全身の病巣をコントロールする薬物療法に大きく分類される。乳癌の完治を求める場合、もちろん局所をコントロールすることも大切であるが、乳癌の生物学的特徴として、比較的小さな早期の段階から全身に微小転移を形成しやすいという「全身病」の概念の普及により、薬物療法のウエイトがますます増してきた。

乳癌薬物療法は、内分泌療法、化学療法、トラスツズマブ（ハーセプチン[®]）に代表される分子標的治療に大別され、癌の性質に応じてそれぞれの適応が判断される。定期的に開催される St. Gallen Oncology Conference (Primary Therapy of Early Breast Cancer) で発信される recommendation や NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドラインなどでは、エビデンスに基づいた治療方針の決定が重要とされ、新しく

発表される国内外の大規模臨床試験結果により、乳癌薬物療法は近年急速に進展し、さらに日々新たな変化がみられる。現在は、主に St. Gallen 2007 で提唱された、乳癌の臨床病理学的因子に基づく「癌の性質」や再発のリスクに応じて、術後の薬物療法の内容が決定される（表 1）。

薬物療法の最近の大きな流れは、術後の薬物療法から、術前の薬物療法の概念の浸透が目覚ましい。その意義などは後述するが、この術前薬物療法の効果判定や次の手術療法を正確に精度よく実施するために、その前後における画像診断の重要性が増してきた。本項では、特に超音波診断の有用性を中心に考察したい。

術前薬物療法とその意義

乳癌の進展には、「局所病」、つまり乳房から腋窩リンパ、そして全身へ順次癌が進展するという考え方と、「全身病」、つまり比較的小さな早期の段階から全身に微小転移を形成するという考え方がある。

「局所病」が中心にとらえられていた際には、手術不能例（Stage III A/B の局所進行癌）を手術可能にするのが、術前化学療法の目的であり、その評価は、視触診による臨床効果が認められれば満足とされていた。主に、アントラサイクリン系レジメの 2~3 コース実施や、選択的動脈内抗癌剤注入療法なども工夫されていた時代のことである。

一方、近年は、前述のように、「全身病」の考えが主流であり、術前の化学療法も、NASBP-

表 1 標準治療から個別化治療へ

薬物療法決定に際して重要な因子 (個別化治療の実現に向けて必要な情報)	
癌の性質	<ul style="list-style-type: none"> ● 大きさ (浸潤径) ● 腋窩リンパ節転移 (n) の評価 ● ER/PgR/HER2 ● histological grade (HG) ● 脈管侵襲 (ly/v) ● 組織型 ●
患者の状況	<ul style="list-style-type: none"> ● 患者の希望 (1%でも治癒したい、再発したくない、人生観など) ● 宿主の健康状態 ● 手術は最小限で ●

表2 術前薬物療法の意義

●臨床効果 ⇒	乳房温存の可能性を高める =局所コントロール
●完全癌消失 (pCR) ⇒	予後改善 =潜在的な微小転移巣のコントロール 全身治療の早期開始が重要
●個別化治療への礎 ⇒	予後改善？ =薬剤感受性の把握により、 より適切なレジメの選択

B18¹⁾やB27²⁾の大規模臨床試験の結果から、従来であれば術後に計画される化学療法レジメと同じ方式(薬剤,投与方法や投与クール数など)で術前にシフトする形が一般的になってきた。その意義を列挙すると,①腫瘍縮小によりdown stageが得られ,切除範囲の縮小化や乳房温存の可能性の向上が期待できる,②早期に微小転移巣に対する全身的な治療を行うことができる,③早期に薬剤感受性を知ることができる,④手術による腫瘍血管系の破壊が生じる前に化学療法が施行できる,⑤個々の癌の薬剤感受性を知り,今後の治療方針決定に役立つ,といった項目が考えられ,予後を規定する微小転移を早期に抑えることが,予後を改善するという可能性につながると考えられる(表2)。

病理学的に癌の完全消失(pCR)が得られると予後良好な傾向が明らかになり,pCRが予後のsurrogate markerで,より高いpCR率を求めてレジメの考案がなされる。化学療法ではアントラサイクリン系+タキサン系の逐次投与方法が基本レジメと認識され,現在はそれをベースにpCRがよりいっそう高く得られる薬剤の併用や投与方法が検討されている。

また一方で,一律に同じレジメを適応するよりも,実際の治療効果がはっきりとわかるので,個々の患者に応じて,より有効なレジメ,より副作用の少ないレジメを選択するチャンスが広がり,まさに個別化治療の礎となるのが,術前薬物療法であるとの概念が広まりつつある³⁾。

術前薬物療法に必要な臨床評価

術前薬物療法の適応については,現状では確立したものはなく,施設により考え方に幅があるようであるが,原則的には,術後に化学療法が必須と予測される場合は,術前化学療法は倫理的にも許容されると考える。つまり,術前化学療法はほぼ市民権を得たといっても過言ではなさそうであるが,実施時にはプロトコルに準拠した慎重な適応・遂行と十分なインフォームド・コンセントが重要である。術前内分泌治療に関しては,特に閉経後乳癌におけるアロマターゼ阻害薬を中心に臨床試験なども遂行され,特にその臨床効果から判断される薬剤感受性の把握に意義を求め,今後の展開が期待されるところである。

これらの術前薬物療法の実施にあたり,必要な評価項目を考察したい(図1)。

①まず,癌の進行度,いわゆるClinical Stagingが求められる。TNM分類を把握するために,視触診,マンモグラフィ,乳房超音波,CT,MRI,骨シンチなどが適用される。超音波検査により,癌部の浸潤径や組織型の予測,腋窩部・鎖骨上部・胸骨傍リンパ節などの領域リンパ節転移の有無の予測診断が可能である。

②病理検査による癌の組織診断とER/PgR/HER2の生物学的マーカーの検索が大切で,超音波誘導下吸引式組織生検や針生検による組織採取,腋窩リンパ節転移の有無の確認には,超音波誘導下細胞診や局所麻酔下でのセンチネルリンパ節生検を適用する施設もある。

このような情報から,術前薬物療法の適応の有無を判断し,治療レジメの決定を行う。治療により縮小した場合,根治術施行時に,非触知のため,もともとの癌の存在を確認しづらい場合もありうることから,治療開始前に透明OHPシートに体表のマークとともに,癌の存在部位をトレースしておく工夫をしている。

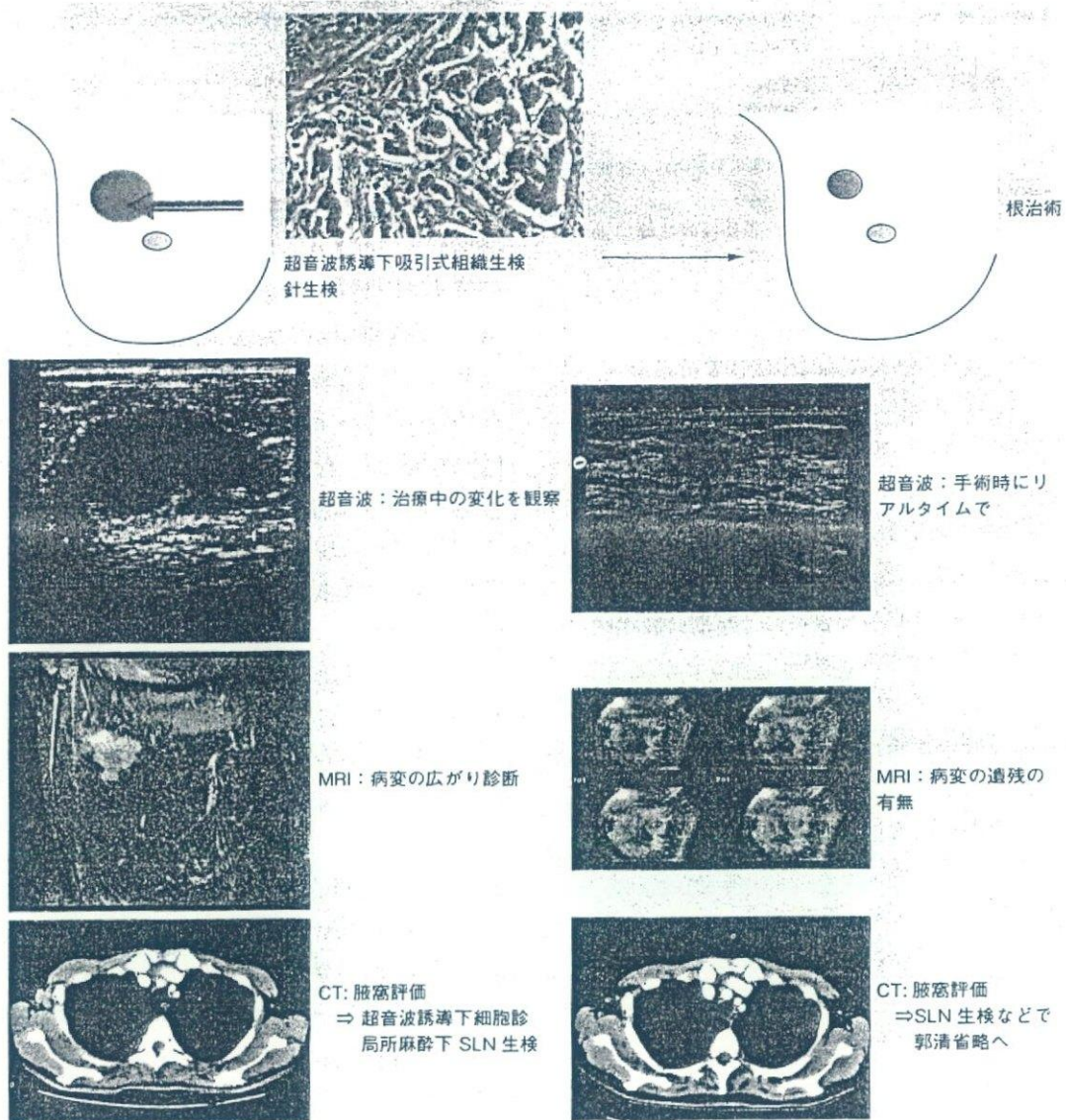


図1 術前薬物療法の流れ
SLN：センチネルリンパ節。

薬物療法中は、その効果判定を、超音波検査を中心に行いながら、病状の悪化 (PD) のないことを確認することが大事である。適用する臨床試験のプロトコールによるが、途中で PD を認めた際には、別の治療方法の検討に入るのが一般的である。必要に応じて、治療途中には CT や MRI による客観的評価を実施することもある。規定コース終了後は、根治術を控え、癌の

遺残の有無やその広がり状況の把握、腋窩リンパ節などの領域リンパ節の評価目的で MRI や CT を実施することが多い。これらの過程のなかで、特に超音波検査が占める役割を次項で述べる。

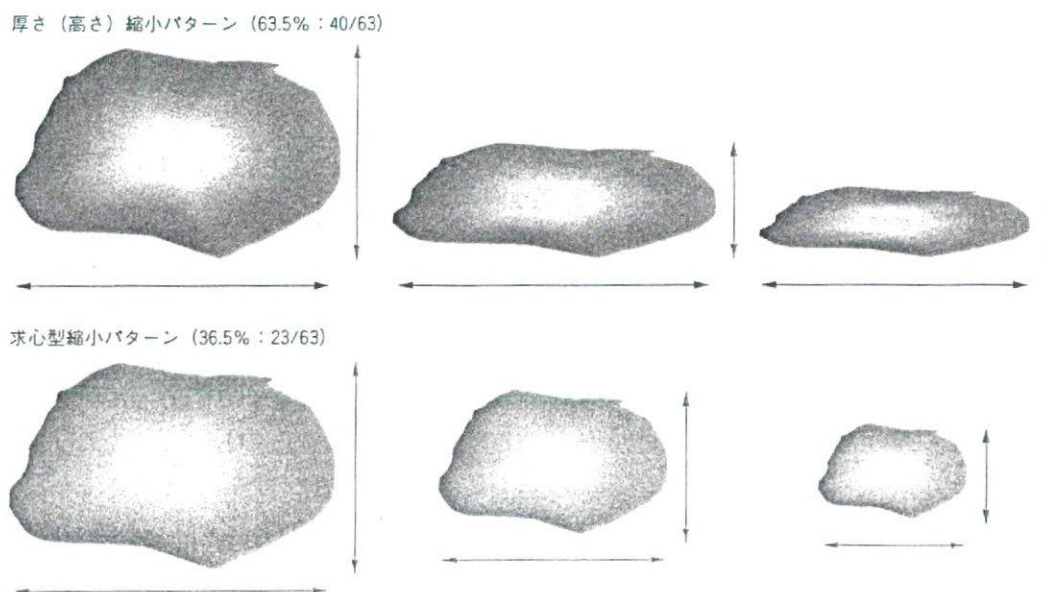


図2 術前化学療法中の縮小時の超音波像変化パターン
厚さ縮小パターンの場合、最大径のみの評価では効果を十分に反映しないので、術前薬物療法の効果判定には少なくとも2方向測定により、実体積を検討する必要があると考える。

術前薬物療法における超音波診断の役割

治療開始前には前述のように、超音波診断は癌部の大きさ（浸潤径）の評価と内部構造の把握、領域リンパ節転移の有無の予測に有用である。しかし、探触子の幅を超える大きさの場合は全体の浸潤径の予測は難しいのが欠点である。治療中の腫瘍のモニタリングには、超音波検査は非侵襲でかつベッドサイドで容易に行うことのできる最も有用な方法である。モニタリングの間隔については後述するが、定期的な観察により、特に腫瘍が縮小した際に、その発見が容易である。

筆者らは当初、術前化学療法の黎明期、1コースごとに外来ベッドサイドでの超音波を実施してきた。癌の縮小パターンは、限局縮小型と樹枝状遺残型の2つに大別されてきたが、その観察を通して、腫瘍全体の大きさは変化しないものの、内部構造が壊死により囊胞様構造を形成する縮小（治療効果）パターンを経験し、症例報

告を行っている⁴⁾。

さらに、図2に示すように、術前化学療法により腫瘍が縮小する際には、たとえ限局縮小型パターンでも、癌病巣の厚さ（高さ）が有意に縮小するパターンと、球形に縮小するパターンがあることが観察された。一定期間の集計によると、前者の厚さ縮小パターンは63.5%（40/63）であり、腫瘍縮小効果を最大径の変化でのみ判定するRECIST判定基準は、この場合には全体の縮小状況を反映していない可能性もある。つまり、腫瘍の縮小効果を正確に判定するには、最大径×それに直行する径によるWHO基準のほうが現状に近いのではないかと考える。今後さらに検討を要する課題である。

治療中にベッドサイドで患者と一緒に効果判定を随時行えることは、特に縮小傾向のみられる場合は、その情報を患者と共有することで、治療への意欲を維持し、完遂率を高める間接的効果も期待される。一方、増悪時には早めに他の治療への変更を考察できる意義がある。

手術前には癌の遺残の有無の予測にも応用さ

れる。治療中に定期的に観察を行い、検査標的をある程度定めておくと、癌がほぼ消失してもその瘢痕などの微妙な変化をとらえることが可能な場合もある。その形態から、治療効果の予測（病理学的に癌が消失したか否か）もある程度の確率で可能とされる（図3）。さらに単純なBモードでの観察以外に、腫瘍血管の有無や程度を観察するパワードブラなどの手法を併用することで精度を上げようとの工夫もなされている。pCRか否かの判断に悩む場合は、より正確な予測法として、同部の超音波誘導下吸引式組織生検や針生検による組織診断で、最終手術結果が予測できれば、pCR例においては手術なしの選択肢も可能となるであろう。根治術の際にも、病巣部分の正確な切除のために、清潔野で術中超音波検査をリアルタイムで実施しながら、それを参考に切除範囲を決定する。

このように術前薬物療法のさまざまなポイントで超音波検査が応用されており、他のモダリ

ティに比べて簡便かつ最も有用な検査法である。

術前薬物療法の今後

術前薬物療法に関しては、わが国でもいくつかの臨床試験が実施され、その結果や日常臨床での経験の蓄積から、表3に示すようなエビデンスが共通認識されるようになってきた。特に超音波診断に関係する点では、選択した化学療法レジメによりpCRを得ることができるかどうかは、多くの場合最初の2~3コース目の縮小効果を評価することでおおよその予測ができる可能性があることが、徐々に共通認識されるようになってきた。筆者らも、経過中、超音波検査により、病巣の体積変化を予測し、pCRを目標にする場合は、前半レジメで8割以上の縮小率を得て、さらに、その縮小スピードも速いほうが望ましい傾向にあることを報告した⁵⁾。

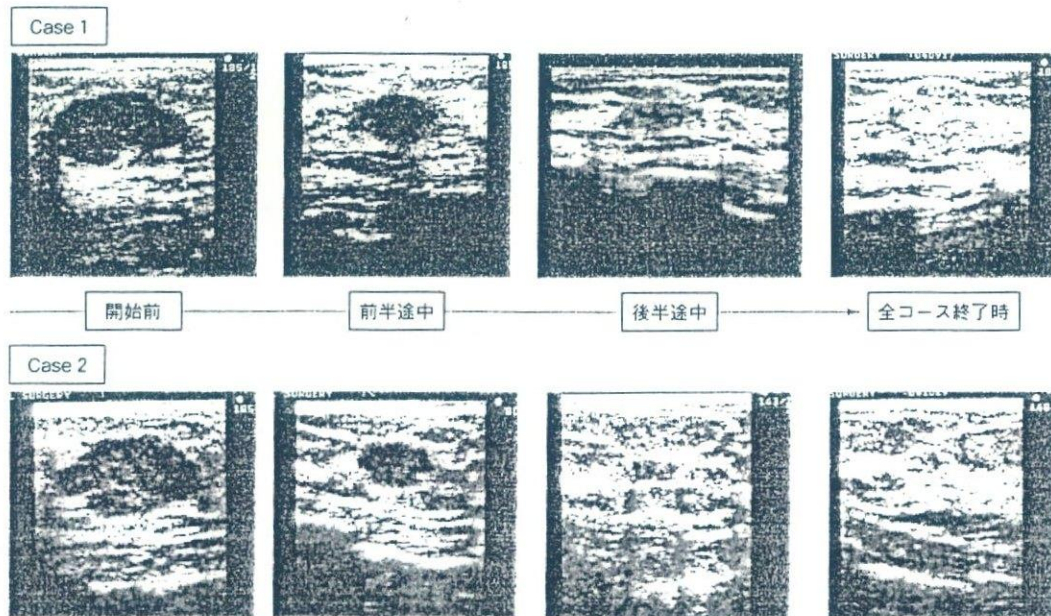


図3 術前化学療法中の超音波モニタリング例—pCRを画像で予測可能か

Case 1は weekly パクリタキセル 80mg/m² 12回連投→FEC100×4コース、Case 2は FEC100×4→ドセタキセル 75mg/m²/q3w×4コースで実施し、終了時瘢痕様組織が確認されたが、2例ともpCRの結果であった。

表3 術前薬物療法に関するエビデンスのまとめ

- 術前化学療法は予後を悪くしない
- 臨床効果は80~90%
- 完全癌消失 (pCR) が得られた症例は予後が良い
- pCR率は、アントラサイクリン系単独レジメよりも、アントラサイクリン系+タキサン系の逐次投与レジメがよい
- 連続して手術前に完遂するほうが、手術を間にはさむ分割方法よりも予後が良さそうである
- pCR率は平均20~25% (A↔T)。ER (+)・HER2 (-)はpCRが得にくい。ER (-)・HER2 (+)は化学療法感受性が高い。初期レジメに著効を示した場合、pCRが得やすい
- 術前内分泌療法に関しては今後さらに臨床試験を進め、評価が必要
- 臨床病理学的因子・生物学的マーカーを元に個別化治療が展開される礎となる

ドイツを中心に実施された GeparTrio 術前化学療法の臨床試験結果でも、最初の2コースのTAC療法で効果がなかった場合 (SD/PD)、同じレジメを4コース追加しても、最初の2コースで著効した群 (CR/PR) と比較すると有意にpCR率が低いこと (21% vs. 5.3%)、さらに他のレジメ (ナベルピン+カペシタピン) に変更してもそれほどpCR率が変わらないこと (6%) が証明されている⁶⁾。この解析が正しければ、術前治療経過中、特に治療開始前、そして2コース目における効果判定は非常に重要であり、超音波検査の簡便かつ精度の高さが発揮できるポ

イントであろう。

このように早い段階で治療効果が判定され、治療の個別化が進んでいくものと予想される。さらに今後は、術前化学療法に比べて、pCRは期待しにくい状況であるが、乳房温存と薬剤感受性把握を大きな目的として、「治療効果の判定」にウエイトをおいた術前内分泌療法への取り組みも大きく進展する見込みである。超音波診断による薬物療法効果の判定が担う役割は、ますます大きくなると考える。

まとめ

術前薬物療法の意義、現状と今後の展望を示しながら、その治療効果判定を中心に、有用な超音波検査の役割を考察した。術前薬物療法の意義は、単にpCRを目指すのみならず、個別化治療展開の礎として、その「治療効果判定に基づいた、さらに次の治療法の決定」にポイントがシフトしつつあることから、開始前はもちろんのこと、治療中の超音波モニタリングは必須である。

(増田慎三)

文献

- 1) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; 30: 96-102.
- 2) Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2003; 21: 4165-74.
- 3) 増田慎三. 乳癌化学療法における最近の進歩. Pharma Medica 2006; 24: 39-45.
- 4) 多根井智紀, 増田慎三, 石飛真人ほか. 術前化学療法により壊死に伴う囊胞様構造変化を認めた乳癌の1例. 乳癌の臨床 2006; 21: 564-9.
- 5) 増田慎三, 石飛真人, 竹田雅司ほか. 術前化学療法症例から学んだこと—現状と今後の課題. 第5回日本臨床腫瘍学会学術集会プログラム集. 2007; P-90, p.262.
- 6) Von Minckwitz G, Kümmel S, du Bois A, et al. Individualized treatment strategies according to *in vivo*-chemosensitivity assessed by response after 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy. Final results of the Gepartrio study of German Breast Group. Breast Cancer Res Treat 2006; 100 (Suppl): S19.

乳癌周術期化学療法の現状および Supportive Care の工夫 —JBCRG01 試験アンケートより—

Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG)

増田 慎三^{*1} 戸井 雅和^{*2} 高塚 雄一^{*3} 中村 清吾^{*4} 岩田 広治^{*5}
大野 真司^{*6} 黒井 克昌^{*7} 日馬 幹弘^{*8} 久松 和史^{*9} 山崎 弘資^{*10}
辛 栄成^{*11} 佐藤 康幸^{*12} 海瀬 博史^{*13} 柏葉 匡寛^{*14} 岩瀬 弘敬^{*15}
黒住 昌史^{*16} 津田 均^{*17} 秋山 太^{*18}

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(10):1609-1615, October, 2007]

Results of Survey Conducted on Perioperative Chemotherapy and Supportive Care in Primary Breast Cancer (JBCRG01): Norikazu Masuda^{*1}, Masakazu Toi^{*2}, Yuichi Takatsuka^{*3}, Seigo Nakamura^{*4}, Hiroji Iwata^{*5}, Shinji Ohno^{*6}, Katsumasa Kuroi^{*7}, Mikihiro Kusama^{*8}, Kazufumi Hisamatsu^{*9}, Kosuke Yamazaki^{*10}, Shin Eisei^{*11}, Yasuyuki Sato^{*12}, Hiroshi Kaise^{*13}, Masahiro Kashiwaba^{*14}, Hirotaka Iwase^{*15}, Masafumi Kurosumi^{*16}, Hitoshi Tsuda^{*17} and Futoshi Akiyama^{*18} (*Japan Breast Cancer Research Group, *1Dept. of Surgery, Osaka National Hospital, *2Dept. of Surgery (Breast Surgery), Graduate School of Medicine, Kyoto University, *3Dept. of Breast Surgery, Kansai Rosai Hospital, *4Breast Surgical Oncology, St. Luke's International Hospital, *5Dept. of Breast Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, *6Division of Breast Oncology, National Kyushu Cancer Center, *7Division of Clinical Trials and Research and Dept. of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, *8Shinjuku Breast Center Kusama Clinic, *9Dept. of Surgery, Hiroshima City Asa Hospital, *10Sapporo Kotoni Breast Clinic, *11Dept. of Breast Oncology, Iseikai Hospital, *12Dept. of Breast and Endocrine Surgery, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, *13Dept. of Breast Oncology, Tokyo Medical University Hospital, *14Dept. of Surgery, Iwate Medical University, *15Dept. of Breast and Endocrine Surgery, Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, *16Dept. of Pathology, Saitama Cancer Center, *17Dept. of Basic Pathology, National Defense Medical College, *18Dept. of Pathology, The Cancer Institute of Japanese Foundation for Cancer Research*)

Summary

We carried out a survey of supportive care at institutions that participated in the JBCRG01 study (FEC followed by docetaxel) as neoadjuvant therapy for operable breast cancer. The purpose was to share the information of supportive care for the treatment effect of perioperative intensive chemotherapy among institutions.

Appropriate supportive care for nausea, vomiting, edema and febrile neutropenia (FN) is important with respect to the safety of chemotherapy. According to the results of the questionnaire, support from the family and the relationships with doctors, nurses and pharmacists familiar with the chemotherapy were important. The equipment and service for outpatients' cancer chemotherapy center are also important.

This multicenter study enhances the exchange of information among institutes. The results of this survey suggest that adequate supportive care makes anthracycline and taxane chemotherapy manageable in the outpatient setting.

*1 国立病院機構大阪医療センター・外科
*2 東京都立駒込病院・外科, 現 京都大学医学部・外科 (乳
腺外科)
*3 関西労災病院・乳腺外科
*4 聖路加国際病院・乳腺外科
*5 愛知県がんセンター中央病院・乳腺科
*6 国立病院機構九州がんセンター・乳腺科
*7 医療法人にゅうわ会及川病院外科・乳腺腫瘍科, 現 東京
都立駒込病院臨床試験科・外科
*8 新宿プレストセンター クサマクリニック

*9 広島市立安佐市民病院・外科
*10 札幌ことに乳腺クリニック
*11 医誠会病院・乳腺科
*12 国立病院機構名古屋医療センター・乳腺内分泌外科
*13 東京医科大学病院・乳腺科
*14 岩手医科大学・外科
*15 熊本大学大学院医学薬学研究部・乳腺内分泌外科
*16 埼玉県立がんセンター・病理科
*17 防衛医科大学校・病態病理学講座
*18 癌研究会癌研究所・病理部

Key words: Breast cancer, Primary systemic chemotherapy, Supportive care (Received Mar. 30, 2007/Accepted April 26, 2007)

要旨 乳癌周術期の intensive な化学療法施行の際に、治療効果を最大限に期するための工夫が各施設にて行われている。FEC+docetaxel の術前化学療法の臨床試験 (JBCRG01) 参加施設の supportive care の工夫を施設間で共有することを目的にアンケート調査を実施した。化学療法を安全に遂行するには悪心・嘔吐や浮腫、発熱性好中球減少症などの有害事象に対する適切な supportive care が重要である。それには医師のみでなく、癌薬物療法に詳しい看護師や薬剤師をはじめとする医療スタッフのかかわり、外来化学療法センターなどのハード面の整備、家族の支えなどが重要なポイントであることがアンケート調査から判明した。本グループのように多施設臨床試験を遂行することで施設間の情報交換も進む。今回のアンケートで得られた工夫が十分に行われていれば、anthracycline 系ならびに taxane 系薬物療法は、外来ベースで管理可能な薬物療法であると考えられた。

はじめに

近年、乳癌の治療をめざし、エビデンスやガイドラインに準拠した化学療法レジメンの遂行が重要視されている。よりよい成果を得るためには、適格なレジメンの選択と同時に、予定されている投与サイクル、投与量を計画的に実施することがポイントである。化学療法には悪心・嘔吐、全身倦怠感などをはじめ数々の副作用を伴うことから、その予防と管理が重要である^{1,2)}。

Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG) では、2002～2004年に FEC (5-FU 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²) を4コース後、docetaxel (DOC) 75 mg/m² を4コース行う術前化学療法の臨床試験 (JBCRG01) を実施した。79例の中間解析では、完遂率は FEC 97.5%、DOC で 92.3% とコンプライアンスは良好であり、臨床的効果は 71% であった³⁾。

今回われわれは intensive な化学療法施行の際に、治療効果を最大限に期するための工夫を施設間で共有することを目的に、JBCRG01 試験参加施設を対象に周術期化学療法の現状および各有害事象に対する supportive care の現状についてアンケート調査を行い検討した。

I. 対象と方法

2005年6月に、JBCRG01 試験に参加した13施設を対象に、周術期化学療法の現状ならびに各有害事象に対する supportive care の現状に関するアンケート調査 (図1) を、eメールもしくはFAXによる回答形式で実施した。回収率は100%であった。

本調査参加施設は、国立病院機構大阪医療センター、東京都立駒込病院、関西労災病院、聖路加国際病院、愛知県がんセンター中央病院、国立病院機構九州がんセンター、広島市立安佐市民病院、旭川医科大学、東京医科大学病院、国立病院機構名古屋医療センター、昭和大学附属豊洲病院、岩手医科大学、熊本大学の13施設である。

II. 調査結果

1. JBCRG 参加施設における周術期化学療法の現状
周術期化学療法の各施設の現状を、1) 原発乳癌症例数、基本レジメンについて、2) 術前・術後化学療法の初回コース治療開始状況、3) 外来化学療法システムの整備、4) クリニカルパスの導入、5) informed consent (IC) の工夫、としてまとめた。

1) 原発乳癌症例数、基本レジメンについて

1年間の乳癌初発症例数 (2004年度) は、中央値で160 (20～500) 例であった。術前化学療法施行数は、中央値で16 (3～150) 例、13施設での平均施行率は15.8 (4～40)% であった。その際、通常よく使用する術前化学療法レジメンとして、表1に示すレジメンが列挙されたが、多くは anthracycline 系と taxane 系の逐次併用レジメンであった。

2) 術前・術後化学療法の初回コース治療開始状況

6施設が全コース外来実施を基本としていた。しかし、このうち5施設においては、JBCRG01 試験参加前には1コース目の化学療法は入院にて行っていた。

外来実施が可能な主な理由として、①治療内容、目的、起こり得る副作用とその対策についての十分な説明をチーム医療で行っている、②緊急時の対応が可能 (検査・入院体制)、③看護師をはじめスタッフが有害事象に関してもよく理解し慣れている、などがあげられた。

一方、7施設が1コース目は入院、2コース目以降は外来で行う体制をとっていた。1コース目に入院にて治療を行うメリットは、①十分な説明と理解のための時間の確保ができる (患者への対応や教育の充実)、②不安解消・副作用出現時の対策をとりやすい、③個人差の掌握が可能、④病床稼働率・平均入院日数減少への貢献、などをほぼ共通してあげていた。デメリットは、医療費の高騰、患者負担の増加 (生活制限・入院費)、ベッドコントロールの煩雑さがあげられた。

周術期化学療法に関するアンケート

周術期化学療法の現状についてお答えください。再発例の場合は除いてお考えください。

- 施設と症例数・基本治療レジメについて
 - ① 1年間(2004年)の乳癌患者数(新患原発例)
 - ② 術前化学療法施行症例数(2004年)と代表的レジメ(3つ)
- 患者さんの治療形態について
 - ① 術前ないし術後の化学療法の施行場所について
全コース外来を基本 or 1コース目は入院で2コース目以降は外来 or 施行毎に入院 or その他
 - ② 全コース外来を基本とされている施設への質問
◆昔、FECやタキサン系治療を最初にはじめられたときでも、入院治療の経験はありませんか？
最初は入院治療で経過をみたり、WBCなどを測定したり、[]などの経験を踏んだ上で、今は外来治療スタートが可能となった or 最初から、外来治療で安心と考え、入院での治療経験はない
◆全コース外来治療が可能な理由
 - ③ 入院治療を行う施設の先生方へ質問。その理由をお聞かせください。
 - ④ 入院治療を行うメリット・デメリットは何でしょうか？
- 外来通院型化療療法施行の際の工夫について
 1. ハード面の整備として外来化学療法センターの整備はありますか？
有りのご施設は以下の①～⑦の質問にお答えください。無しのご施設は2.以降の質問にお答えください。
 - ① 外来化学療法センターの開設時期
 - ② ホームページや外来等で化学療法室について紹介していますか？
 - ③ スタッフについて:専任医師____名・専任薬剤師____名・専任看護師____名
 - ④ 設備について
ベッド/救急カート/EKG モニター/ナースコール/リクライニングチェア/トイレ/洗面台/ テレビ/DVD プレイヤー/冷蔵庫/
図書/BGM/プライベート空間確保のためのカーテンなど
 - ⑤ 稼働日・稼働時間について
 - ⑥ 業務について:ルート確保及び薬剤の調合は誰が行いますか？
 2. 化学療法に関し、クリニカルパスは導入していますか？
導入している場合各レジメ毎に作成？何種類あるか？
導入していない場合他に何か工夫をしていますか？
 3. 化学療法に関する患者さん向け文書を利用しているか？
 4. ソフト面での工夫(一般的に使用するレジメを想定してお書きください)
 - ① 治療効果をあげる目的では、治療の完遂が大切かと思えます。そのために工夫されているICのポイントなどを列記してください。
 - ② 患者を支える家族へのアプローチには何か工夫がありますか？
 - ③ 悪心・嘔吐対策・予防
 - ④ 口内炎などの粘膜障害への対策・予防
 - ⑤ 血管炎、血管痛対策・予防
 - ⑥ 血管外漏出に対する予防⇒実際に起きたときを想定してマニュアルを作成していますか？
 - ⑦ FN(好中球減少性発熱)への対策・予防(予防的抗生物質を処方する場合にはその使用基準もお示しください)
⇒実際に熱がどのようになれば、救急受診など含めて来院するように指導していますか？
⇒実際に、クール途中で、好中球などを測定しますか？その理由も。
⇒あるクールで、FNを確認した場合、次クールでの対策は？
⇒G-CSFについて、その使用基準をお教えてください。
⇒FNの際に、使用する抗菌剤・抗生物質について、使用薬剤・投与期間・使用基準・抗菌剤使用の有無
 - ⑧ 爪の変形・色素沈着などの皮膚障害への対策・予防
 - ⑨ 神経毒性(しびれ、感覚異常など)への対策・予防
 - ⑩ 関節痛・筋肉痛への対策・予防
 - ⑪ 浮腫対策・予防
 - ⑫ 脱毛対策・予防

それでは具体的に・・・今回の術前化学療法における貴施設の基本的な支持療法をお教えてください。

JBCRG 01(FEC→Doc) 試験の supportive care に関するアンケート

副作用対策としてレジメごとに工夫されている支持療法を具体的にご記入ください。

- **FEC時**
化学療法投与前の投薬:薬剤名・投与経路・投与期間・総投与量・投与時期・使用理由
化学療法投与後の投薬:薬剤名・投与経路・投与期間・総投与量・投与時期・使用理由
- **Doc時**
化学療法投与前の投薬:薬剤名・投与経路・投与期間・総投与量・投与時期・使用理由
化学療法投与後の投薬:薬剤名・投与経路・投与期間・総投与量・投与時期・使用理由

図1 JBCRG01 アンケート概要

表 1 JBCRG 参加施設で施行されている術前化学療法レジメン (施設数)

FEC100×4 コース + docetaxel×4 コース (n=13)
AC (adriamycin + cyclophosphamide)×4 コース + weekly paclitaxel×12 コース (n=3)
FEC100×4 コース + weekly paclitaxel×12 コース (n=2)
AC×6 コース (n=2)
ET (epirubicin + docetaxel)×6 コース (n=1)
weekly paclitaxel×12 コース (n=1) など
各施設より主な 3 レジメンが列挙された

表 2 周術期化学療法における IC の工夫

① 乳癌について現実を理解してもらう	全身病の性格, 具体的な数字を示し再発したら助からないことを理解する
② 化学療法のメリットを理解してもらう	治療の目的・目標 (治療完遂の重要性), スケジュールを明確にし, 治療意欲を惹起する 特に術前化学療法の場合は, 治療効果の確認, pCR の意義, 温存術成功の可能性などメリットを明言 オーダーメイド医療の一環, translational research への貢献も説明
③ 化学療法の副作用を理解してもらう	副作用の十分な説明とともに, supportive care を示し, 不安を解消する 予防できることできないこと (脱毛など) を明確にする
④ 緊急時の連絡先, 対応などを明示	電話相談, メール相談
⑤ 精神的なサポート (安心感を与える)	カウンセラー, 患者中心の精神サポートグループへの参加を提案 同じ治療を受ける患者間での情報交換, 患者どうしの支えあいもポイント
⑥ 説明時の工夫	説明パンフレットの利用, 家族の同席, 同意を急がない, 生活様式の調整を図る 医療相談室へ紹介し, 早期から経済支援方法の検討を提案する 家族のみとの話し合いにより患者の精神的サポートをお願いする

3) 外来化学療法システムの整備

整備された外来化学療法センターは 9 施設で稼動している。開設時期は早い施設で 1994 年, 1999 年に開設されているが, その他は 2002 年以降であった。9 施設のうち 7 施設が外来やホームページで外来化学療法センターの開設について紹介していた。7 施設が月～金の朝から夕方まで平日はほぼ全日稼動していた。各施設の規模は異なるもののほぼ共通して, ベッド, リクライニングチェア (3~25 床), 救急カート, ECG モニター, ナースコール, カーテンなどのプライベート空間確保, 洗面台, トイレの設備がされていた。これらの設備に加え, BGM, 図書, テレビ, DVD プレーヤー, 冷蔵庫など患者が心地よく過ごせるためのアメニティも工夫され, 癒しの環境づくりに力を入れている施設があった。

9 施設とも外来化学療法センターの専任医師, 専任薬剤師, 専任看護師のいずれかが常駐しており, 5 施設では専任医師・専任薬剤師・専任看護師すべてが常駐していた。外来化学療法センターの整備に伴い, 業務の分担も明確になってきている。13 施設中, 調剤は薬剤師が担当するのが 8 施設, 点滴ルートの確保も一定の資格を有した看護師が実施する施設は 3 施設あった。

4) クリニカルパスの導入

5 施設で化学療法用のクリニカルパスが導入され, 基本レジメン以外に複数のクリニカルパスが作成されていた。一方, 未導入の 8 施設でも電子カルテのレジメン登録機能の活用, レジメンの固定, チェック機能の強化, 医療スタッフの固定, 患者情報を共有するなど工夫を行い, 常に同じレベルで患者への対応や指導説明ができる体制をとっていた。

5) Informed consent (IC) の工夫

適格な治療を選択し完遂率を高め, ひいては治癒率を向上させるために informed consent (IC) は大変重要である。各施設の IC の工夫をまとめた結果を表 2 に示す。周術期化学療法に際しては告知はもちろんのこと, 具体的に再発リスクを示すなど治療への意欲を引きだす工夫がなされている。患者説明用パンフレットの活用は 12 施設で実施されており, 11 施設では製薬メーカーの冊子を応用するだけでなく, 院内で独自に作成していた。

2. JBCRG01 試験参加施設における supportive care

各施設で基本的なレジメンを行う上で, 各有害事象に対する supportive care の現状を調査した。図 2 は

共通で施行		共通で施行	
デキサメタゾン iv 8-24mg/day 20mg/dayが多数	デキサメタゾン po 8mg/day 翌日からor当日夜から2-5日間	デキサメタゾン iv 4-20mg/day 8mg/dayが多数	デキサメタゾン po 8mg/day 翌日からor当日夜から2-5日間
5-HT ₃ 拮抗剤 塩酸グラニセトロン iv 1A	5-HT ₃ 拮抗剤 塩酸グラニセトロン iv 1A 塩酸グラニセトロン錠 po 翌日から3-5日間	5-HT ₃ 拮抗剤 塩酸グラニセトロン iv 1A	
Premedication	FEC	Premedication	Doc
制吐 ・塩酸ラモセトロン iv ・メクロプラミド iv ・塩酸アザセトロン iv 胃潰瘍予防 ・H ₂ -blocker iv ・塩酸ラニチジン iv 各施設における工夫	制吐 ・塩酸アザセトロン錠 po ・塩酸ラモセトロン口腔内崩壊錠 ・マレイン酸プロクロルペラジン po ・メクロプラミド錠 po ・ベタメタゾン錠 po 胃潰瘍予防 ・H ₂ -blocker po ・スルピリド po <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 発熱時 塩酸シプロフロキサシン錠 便秘 センノシド錠 </div>	制吐 ・塩酸ラモセトロン iv ・パモ酸ヒドロキシジン注射液 胃潰瘍予防 ・H ₂ -blocker iv ・塩酸ラニチジン iv <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 筋肉痛・関節痛 NSAIDs 浮腫 利尿剤(フロセミド錠po フロセミドiv, スピロラクトン錠 po) 便秘 酸化マグネシウム, センノシド錠 </div>	制吐 ・塩酸ラモセトロン口腔内崩壊錠 ・マレイン酸プロクロルペラジン po ・ステロイド po ・ベタメタゾン錠 po 胃潰瘍予防 ・スルピリド po

図2 JBCRG01試験における supportive care の工夫
 上段は各施設では共通して行われており、下段は各施設で試行されている工夫を示している。

JBCRG01 (FEC-DOC 術前化学療法) 時の premedication と supportive care を示す。以下、有害事象別の予防と対策のポイントであった。

1) 悪心・嘔吐、便秘

悪心・嘔吐、倦怠感に対しては、図2に示すステロイドと5-HT₃拮抗剤の前投薬が全施設で共通しており、化学療法後の supportive care も内容の細部は異なるものの、各施設で制吐剤が中心であった。注射剤の5-HT₃拮抗剤の前投薬以外に、投与の翌日以降から3~5日間経口5-HT₃拮抗剤を併用するなどの工夫がされていた。予測性嘔吐に対してマイナートランキライザーをあらかじめ内服させる施設もあった。制吐剤によるコントロール以外に、急性期嘔吐と遅発性嘔吐を管理できるように症状経過の予測をあらかじめ説明したり、開始前の外来受診時に化学療法室(治療現場)を見学することで予測性嘔吐を予防したり、食事の工夫、患者との信頼関係の構築、排便コントロールの重要性を啓発するなどの工夫がなされていた。

5-HT₃拮抗剤の使用の影響などで便秘傾向になる場合もあるが、長期間の便秘は悪心・嘔吐の遷延の原因にもなり得る。便秘に対しては、センノシド錠、酸化マグネシウムなどの緩下剤をあらかじめ処方する、水分コント

ロール・食事の工夫を考え指導する、などがなされていた。

2) 口内炎など粘膜障害

予防として、うがいの励行、治療開始前の齲歯治療・口腔内の保清の指導がされていた。化学療法中にエレーヌアイスボールなど氷片を含み、発現時にはステロイド外用薬(デキササルチン軟膏、プロピオン酸ベクロメタゾン)が処方されていた。

3) 血管炎、血管痛

繰り返し同じ血管を用いない、点滴時間を速くし化学療法終了後、生理食塩水によりフラッシュする、点滴中は加温(ホットパックなど)、終了後冷庵する、FECのepirubicinでRTU(水溶液)を用いる時はステロイドとの併用でpHを調整するなど予防の工夫がされていた⁴⁾。実際に血管炎が起きた場合には、ステロイド軟膏を処方する、重症例では一期的にCVポートを留置するなどされていた。

4) 血管外漏出

予防として、確実なルートを確認するために太い血管を選ぶ、関節近傍の血管には挿入しない、採血用のルートと点滴用の血管を変える、抜針前生理食塩水のフラッシュを徹底する、実際に起きた場合はステロイド軟膏・

ステロイド局注を行い、生理食塩水ガーゼで冷罨がされていた。8施設では実際に起こったことを想定してマニュアルを作成し、皮膚科紹介などがされていた。

5) 発熱性好中球減少症 (FN)

あらかじめニューキノロン系薬剤 (ciprofloxacin, ofloxacin) やセフェム系抗生物質などを処方し発熱時の対応を指導する。経口の抗生物質を使用しても遷延 (抗菌剤を服用しても熱が下がらない場合、熱が3日以上継続する時) や高熱を認める場合には救急受診するように指導されていた。

3施設で、個人差把握の目的で実際にコース途中で好中球数を測定していた。10施設では発熱時以外、好中球数は測定していなかった。

G-CSFの投与のタイミングは、発熱後すぐ開始 (3施設)、FNが続く時のみ使用する (7施設)、原則使用しない (1施設)、FNがなくても遅延などによる dose intensity 低下を防ぐ目的で使用 (2施設) と回答が分かれた。経口抗生物質でコントロール可能なFNであった場合、次コース以降の対応は、25%減量し投与するのが7施設、再度減量せず投与するのが4施設、G-CSFを使用しながら dose intensity を維持するのが2施設との回答であった。G-CSFの投与はガイドラインに基づき行われていた^{5,6)}。

6) 爪の変形・色素沈着などの皮膚障害

ビタミンB₆、ケラチナミン軟膏、尿素軟膏、デキサルチン軟膏などの処方がされていた。投与中に冷却バックで冷罨する、爪に対してマニキュアで爪を保護するという施設もあった。

7) 神経毒性 (しびれ・感覚異常など)

発現時にビタミンB₁₂・B₆剤内服、漢方薬 (牛車腎気丸、芍薬甘草湯)、胃炎・潰瘍治療剤、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) などの処方がされていたが、標準的治療はなかった。

8) 関節痛・筋肉痛

ビタミンB₁₂剤内服、漢方薬 (牛車腎気丸、芍薬甘草湯)、NSAIDs など鎮痛剤の処方が行われていた。

9) 浮腫

ステロイド剤の予防投与、心・腎機能が正常ならば出現時には早期から利尿剤の処方、治療前から浮腫傾向がある患者には漢方薬として柴苓湯や五苓散が処方されていた。サポーターや弾性包帯の使用、マッサージ、減塩食の指導などの工夫もされていた。

10) 脱毛

予防はできないため、脱毛は抗癌剤使用中に限られる点の理解を得、かつらや帽子、バンダナの紹介を行っていた。

III. 考 察

JBCRG 参加施設における周術期化学療法のレジメンは基本的に anthracycline 系と taxane 系の逐次併用療法であり、これらの intensive な治療を確実に行うためには、外来化学療法センターの設備 (アメニティ) などのハード面の工夫と、看護師・薬剤師とのチーム医療の実践、そして有害事象のマネージメントがポイントとしてあげられる。外来での化学療法により、患者は QOL を維持しながら通常の生活を継続することが可能になる。また、化学療法の入院治療から外来治療への移行は、今後、diagnosis-procedure combination (DPC) の採用に伴いますます加速するものと思われる⁷⁾。JBCRG に参加している施設は、初回コースの治療開始状況は外来治療と入院治療に分かれていたが、2コース目以降は全施設で外来治療が行われていた。外来治療でも緊急時に対応できる体制として、専門スタッフの固定、レジメンの固定、クリニカルパスの導入などがされており、外来化学療法にはチーム医療による治療管理体制の構築が重要と思われた。また、患者に化学療法への能動的な気持ちを惹起するために、ICの際に家族のみとの話し合いを行い患者の精神的サポートの協力を依頼したりするなど、家族の協力や患者間での情報交換支援が重要なポイントと思われた。

有害事象がいったん生じると患者の化学療法継続への意欲低下、ひいては治療率の低下に結び付くため、予防に重点をおくことが大切である。JBCRG01 試験の中間解析時では、前半の FEC 時には grade 1, 2 の悪心・嘔吐が半数以上の患者で発現し、grade 3 も認められた。嘔吐は約半数で発現しているが、後半の DOC では発現頻度は低下していた³⁾。基本は予防であり、ガイドラインに従い 5-HT₃拮抗剤とステロイドの投与は全施設で実施されていた⁸⁻¹⁰⁾。悪心・嘔吐を理由に治療継続を断念した例はなかったことから、悪心・嘔吐に対する premedication や supportive care により管理可能と考えられた。ただし、FEC 療法中の悪心の発現率は高く、さらに予測性の悪心・嘔吐対策にも心がける必要があると思われた。また、5-HT₃拮抗剤の使用の影響などで便秘傾向になり、長期間の便秘は悪心・嘔吐の遷延の原因にもなり得るので、FEC 療法での便秘への対策も必須と考えられた。

また、中間解析の結果では、DOC 療法は FEC 療法に対し浮腫や筋肉痛・関節痛の発現頻度が高かったがいずれも grade 1, 2 であり、重篤なものはなかった。浮腫に対してはステロイドの予防投与や早期からの利尿剤の処方、筋肉痛・関節痛が発現した際には NSAIDs を服用す

るよう指導がされており、早期の supportive care により重篤な副作用が避けられると思われた。FNはDOCに対しFEC療法で発現頻度が高かったが(19% vs 3.8%)³⁾、多くの施設で発熱時以外には好中球を測定しておらず、発熱時に抗菌剤を服用するように指導されていた。副作用の発現時の服用を指示する以外に、外来化学療法の施行時には感染予防のためのセルフケア支援なども重要と考えられた¹¹⁾。

今回のアンケート調査の結果から、各施設の様々なアイデアを得ることができ、グループ内で共有することができた。本グループのように多施設臨床試験の遂行により、施設間の情報交換が進む。副作用対策に関してもガイドラインに準拠する以外に、今回のアンケートのように施設間で情報交換し、すぐに実践するような姿勢が、高い完遂率と良好な治療成績に結び付くものと思われた。今回の調査で得ることができた様々な化学療法時の supportive care が十分に行われていれば、FEC療法や taxane 系薬剤による化学療法は、外来ベースで管理可能な薬物療法であると考えられた。

文 献

- 1) 中村清吾: がん化学療法をいかにサポートするか—医師からがん化学療法と支持療法 乳がん治療を中心に、薬の知識 54(5):122-125, 2003.
- 2) 黒井克昌, 戸井雅和: QOL向上を目指した癌の外来化学療法マニュアル. 主な外来化学療法の実際. 都立駒込病院外科・昭和大学附属豊洲病院外科(垣添忠生・監), メディカルレビュー社, 東京, 2003. pp166-177.
- 3) Iwata H, Nakamura S, Toi M, *et al*: Interim analysis of a phase II trial of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) followed by docetaxel as preoperative chemotherapy for early stage breast carcinoma. *Breast Cancer* 12(2):99-103, 2005.
- 4) 増田慎三, 阿南節子, 石飛真人・他: FEC療法におけるサポーターケアの工夫—血管痛・静脈炎の予防—. *The Medical Oncologists* 1(4):55-62, 2005.
- 5) Fever and neutropenia: treatment guideline for patients with cancer. NCCN guideline, 2002.
- 6) 日本癌治療学会臨床試験委員会・編: G-CSF 適正使用ガイドライン. 日癌治療会誌 6(別冊), 2001.
- 7) 石川ベンジャミン光一: 癌化学療法とDPC. 癌と化学療法 33(2):159-163, 2006.
- 8) Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, *et al*: Recommendations for the use of antiemetics: Evidence based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 17(9):2971-2994, 1999.
- 9) Hesketh PJ: Comparative review of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest* 18(2):163-173, 2000.
- 10) Pendergrass KB: Options in the treatment of chemotherapy-induced emesis. *Cancer Practice* 6(5):276-281, 1998.
- 11) 増田慎三, 石飛真人, 多根井智紀: 発熱性好中球減少症とその対策. 乳癌の臨床 21(1):14-23, 2006.

Current Organ Topics:	Breast and Endocrine Tumor 乳癌（原発性乳癌）
	Ⅲ. 乳癌治療における最近の進歩 —個別化治療への挑戦 増田 慎三（国立病院機構大阪医療センター外科）

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(13): 2228-2235, December, 2007]

乳癌治療は、その局所のコントロールを目指す、手術療法、放射線療法と、全身療法としての薬物療法に大別される。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から、薬物療法の重要性が高まってきた。癌の診断・治療全般に関する考え方も、従来の経験則に基づく方針決定から、EBMつまりエビデンスに基づく方針決定の重要性が認識されるようになった。日本乳癌学会でも診断治療ガイドライン¹⁻⁵⁾が、薬物療法・外科療法・放射線療法・検診診断・疫学予防の5分冊として2004~2005年に発刊され、EBMに基づく乳癌診療という体系は確立してきた。

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。

乳癌の治療はここ10数年で大きく変遷した。私もちょうど外科医から乳腺専門医への道を歩み始めて同じくらいの期間になるが、まさに日々新しい情報に更新され、ふと気づくとあれっ？と感じるくらい早いスピードである。本稿では周術期治療として手術および薬物療法を中心に最近の進歩と今後の展望に触れ、その大きな変遷の流れを実感していただければ幸いである。

1. 手術療法の進歩

1990年代から徐々にわが国でも広まった乳房温存手術は、日本乳癌学会の手術統計によると、2005年には乳房切除術の割合を抜いて50%以上になった。当初は、腫瘍径が2~3cm以下で石灰化などの乳管内進展がないことなど限定された条件下で開始されたが、徐々に適応は拡大され、近年は後述の術前薬物療法によりさらに実施割合は増加傾向にある。当院における2006年度の乳房温存率は75%である。乳房温存手術の増加の背景にはもちろんマンモグラフィ検診を中心とする検診制度の確立と女性の乳房健康への関心の高まりから、早期癌の発見率が増加していることも要因である。

術式を考慮する際に、重要な点は、癌の組織型と広がり診断である。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、より薬物療法のウェイトが増す。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。マンモグラフィやエコーなどの画像診断で判別可能な場合もあるが、針生検による病理診断が必要であろう。非浸潤癌の場合、乳房温存手術で断端陰性で完全切除が保証できればよいが、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。腹直筋・広背筋などの筋皮弁を用いる方法、シリコンバックなどの人工物を用いる方法など、形成外科手術も進歩した。さらにまだ十分とはいえないものの再建術に対する保険適応も承認されたことは喜ばしいことである。

浸潤癌の場合は、その性質により、全身に広がった微小転移巣のコントロールと局所コントロールの優先度を考察の上、前者が優位な際にはより縮小した手術が考慮される。乳房温存手術は、温存乳房への放射線治療の併用によりその適応も広がった。最大限の局所コントロールには断端陰性の手術が望ましいが、若干の乳管内進展巣の遺残は許容しつつ整容性をめざすこともオプションとされる流れもある。また、術前薬物療法や放射線治療の適応により、その有効例では手術省略の選択も期待される。集束超音波やマイクロ波による凝固療法などさらに手術縮小化への挑戦がなされている。

腋窩リンパ節に対するアプローチも縮小化へ進んでいる。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。腫瘍周囲もしくは乳輪下に注入した色素もしくはアイソトープの併用法でそれらが最初に到達するリンパ節をセンチネルリンパ節（SLN）と定義する。平均2個前後のSLNが同定される。SLNが転移陰性であれば腋窩郭清を省略可能であることが実証され、わが国でも各施設のfeasibility studyの後、実地臨床に広まった。しかし、その同定法が保険未承認であること、術中診断および術後診断の方法の統一化が難しいこと、さらに微

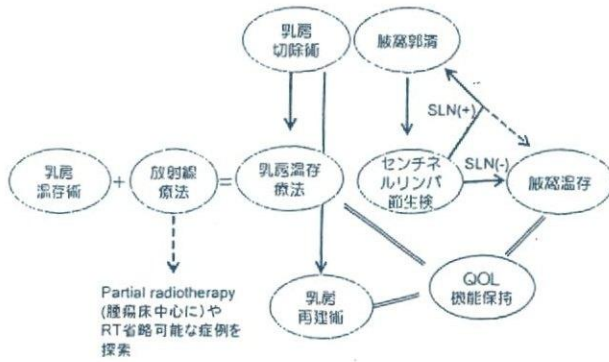


図1 乳癌局所療法の進歩
 ……は今後の一つの展開の方向性を示す

小転移（特に pN0i+）の意義に解釈の幅があることなどから、まだまだ解決すべき課題はある。術前薬物療法が広まってくると、特にそれにより N+から N0へ down staging ができた際のセンチネルリンパ節生検が許容されるか否か、またその実施時期の最適化などの課題にも直面している。さらに、SLN が転移陽性であっても、定型的なレベル II～III までの腋窩郭清を本当に必要とするのか否か、いずれにせよ腋窩郭清を縮小化し、術後の浮腫や関節可動域制限、知覚異常などの障害を最小限に抑え、QOL に十分に配慮する時代になってきた。この背景には、浸潤癌の多くは全身病という概念、さらに薬物療法の進歩があげられる。

局所療法としての手術・放射線治療の現状と今後を図1に示す。

2. 乳癌の薬物療法

乳癌（浸潤癌）からの救命を最大限に求めるには、エビデンスに基づいた治療戦略が重要である。乳癌治療の中心を担う薬物療法の内容を決定する際、乳腺専門医が参考にするガイドラインとして、① St. Gallen Consensus meeting (2007)⁶⁾、② NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guideline、③ 乳癌診療ガイドライン（日本乳癌学会編）④ Adjuvant! Online などがある。多くの臨床試験結果から導かれるエビデンスに基づき、再発リスクを分類し、そのリスクに適した治療法が示される。最終的な治療法決定においては、患者の価値観や希望、医療機関の診療体制なども勘案されるが、ガイドラインに示された治療法は少なくとも標準治療としての目標レベルであると考えてもよい。St. Gallen Consensus meeting (2007)⁶⁾におけるリスク分類とその推奨治療を表1、2に示す。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が、多くの国際会議などでは、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もその感受性を考慮する重要性が認識され、

まさに個別化治療への挑戦の時代になった。それゆえに、癌の病理診断の精度はとても重要である。癌の組織型、脈管侵襲 (ly/v) の有無、histological grade、リンパ節転移の有無 (n)、ER/PgR、HER2 の評価は必須の項目である。標本のホルマリン固定の状況などがこれらの結果に影響することがあるため、正確な病理診断には外科医の丁寧な標本の取り扱いが必須である。

1) 内分泌療法の最新情報 (図2)

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。治療期間は、5年間の TAM と 2~3年間の LH-RH analog が標準である。しかし、St. Gallen Consensus meeting 2007 のパネリストの約3割は、LH-RH analog を5年間使用することに賛同している。これは閉経後の内分泌療法の期間が5年以上の extended therapy に優位な結果がでたこと、ホルモン感受性乳癌の場合は、術後5年以降も年次再発リスクが比較的高い状態で継続することが背景にある。

閉経後では、Anastrozole, Letrozole, Exemestane に代表される第3世代の 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。TAM との比較試験が行われ、各試験で AI の優位性が証明されつつある。Adjuvant setting では、ATAC 試験や⁷⁾ BIG1-98 試験⁸⁾ で Anastrozole, Letrozole が TAM よりも優れることが証明された。Exemestane も TAM からの switching の位置づけで、IES 試験が実施され、全生存率の差でもって有意な結果が得られている⁹⁾。

MA17 試験では、TAM5年で終了するよりも、TAM5年後に Letrozole 5年投与を追加することで有意に再発リスクの軽減を証明できた¹⁰⁾。つまり、ホルモン感受性乳癌の場合、可能な限り再発を抑制しようと考え、術後内分泌療法は5年から10年、もしくはそれ以上の時代に突入したといっても過言ではない。ホルモン感受性乳癌は高血圧や糖尿病と同様に「慢性病」とコメントする専門医もいる。

閉経後乳癌で10年間の内分泌療法をプランニングする際、AIs を単に5年から10年に延ばすのか、いかにして TAM などの SERM 系の薬剤を使うのか、AIs の中でも非ステロイド型 (Anastrozole, Letrozole) とステロイド型 (Exemestane) を使い分けるのがいいのか、今われわれが直面する課題である。3剤の AIs の使い分けも悩ましい点であるが、基本的にはその治療効果には大差がないとみる。色々なサブグループ解析が報告されるも、決定的なものはないのが現状で、各臨床試験の結果

表 1 St. Gallen Consensus meeting 2007 にみる原発性乳癌のリスク分類

リスク分類	！ 癌および宿主の状態
Low risk	N0 で以下の条件をすべて満たす場合 pT ≤ 2 cm (size of the invasive component) Grade 1 extensive peritumoral vascular invasion (-) ER (+) and/or PgR (+) and HER2 (-) 35 歳以上
Intermediate risk	N0 で以下の条件をひとつでも満たす場合 pT > 2 cm (size of the invasive component) Grade 2-3 extensive peritumoral vascular invasion ER (-)/PgR (-) HER2 (+) 35 歳未満 N (+), 1-3 個で ER (+) and/or PgR (+) and HER2 (-)
High risk	N (+), 1-3 個で ER (-) PgR (-) ……いわゆる triple negative N (+), 1-3 個で HER2 (+) N (+), 4 個以上

文献 6) を改編

表 2 St. Gallen Consensus meeting 2007 にみる原発性乳癌治療法決定の原則

	内分泌療法 高感受性	内分泌療法 感受性が不完全 "Incompletely"	内分泌療法 感受性なし
HER2 (-)	内分泌療法* ¹ (リスクに応じて化学療法の追加を考慮)	内分泌療法* ¹ (リスクに応じて化学療法の追加を考慮)	化学療法
HER2 (+)	内分泌療法 + Trastuzumab* ² + 化学療法	内分泌療法 + Trastuzumab* ² + 化学療法	Trastuzumab* ² + 化学療法

*¹: Low risk でホルモン感受性がある場合、同側ならびに対側乳癌の予防、DICS にも効果が期待されるので、内分泌療法は検討すべき

*²: 1 cm 以下で n0 の場合は、Trastuzumab は投与しないのがコンセンサス

文献 6) を改編

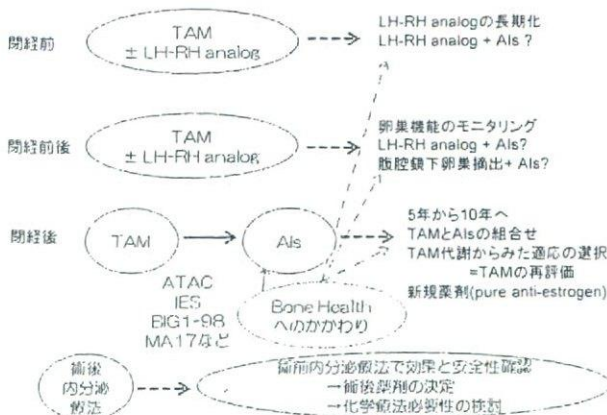


図 2 乳癌内分泌療法の進歩

AIs: Aromatase inhibitor
----> は今後の一つの展開の方向性を示す

をどの方向からアプローチするかで、たとえば5年の長期成績の出ている Anastrozole に安全性を求めるか、基本的に E2 レベルを最も低下させる Letrozole に有効性を求めるかなど、様々な視点から考察されようが、少なくとも各施設内では統一した治療方針の策定が望まれる。

LH-RH analog や AIs 使用の長期化に伴い、乳癌専門医は骨健康にも配慮する必要性がでてきた。ASCO ガイドラインやわが国の乳癌診療ガイドラインでも、AIs 使用中には定期的な骨塩量のモニタリングが必要とされる。当院では、内分泌治療の開始前とその後1年に1回の骨塩量測定を実施している。AIs 選択の際には、骨量減少症 (-2.5 ≤ T score < -1.0) や骨粗鬆症 (T < -2.5) の場合には、Exemestane の男性ホルモン様作用による