200820400 8A（資料有り）

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 20 年度
総括・分担研究報告書

研究代表者：中村　清吾

平成 21（2009）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
中村清吾 …… 1

Ⅱ. 分担研究報告

1. 外科手術・薬物療法　岩田広治 …… 7
2. 緩和ケア・薬物療法　大野真司 …… 10
3. 診断（特に病理）　秋山　太 …… 14
4. 放射線治療・薬物療法　黒井克昌 …… 18
5. その他資料 …… 23
●乳癌診療ガイドライン普及状況（アンケート収集分類の結果）
●研究会 NCCN/JCCNB Seminar in Japan ～乳がん診療ガイドライン総括～
当日使用招聘者資料：　E.P.Winer (R.W.Carlson)
R.W.Carlson
R.L.Theriault
S.B.Edge
L.C.Collins

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）総括研究報告書

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

研究代表者：中村　清吾　聖路加国際病院　乳腺外科　部長

研究要旨

米国 NCCN（National Comprehensive Cancer Network）と連携し、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、アウトカムの分析手法を日米欧間で比較検討し、世界の標準治療を遅滞なく日本に導入するための一助となるシステムを構築した。

A．研究目的

近年、乳癌の治療薬の進歩はめざましく、欧米では、死亡率の低下や、再発後の5年生存率の向上など、治療成績の向上に関する報告が相次いでいる。しかしながら、我が国の乳癌患者の罹患率、死亡率は、ともに未だ右肩上がりであり、その要因として、マンモグラフィ検診受診率が低迷していること、海外の大規模臨床試験で明らかな有効性が認められ、標準治療に組み入れられた治療薬の保険承認が大幅に遅れている（いわゆるドラッグラグ）が指摘されている。H.18-20に行われた「乳癌治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」では、米国NCCNと連携し、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、アウトカムの分析手法を日米欧間で比較検討し、世界の標準治療を遅滞なく日本に導入するための一助となるシステムを構築することを目的とした。

B．研究方法

1）過去3年に亘り乳癌治療に関する検討を、日米ガイドラインを基に個々に実施してきた。本年度はその総括篇として日米双方のガイドライン作成に携わった医師と相対し、直接比較討論を行い、それを公開した。また、社会問題となっている医療経済問題を取り上げると共に、再発リスクならびに治療効果予測検査法の経済評価を含む有用性についても検討を行った。

2）NCCNガイドラインの紹介

NCCNの協力を得て、NCCNが作成する米国の「乳癌関連ガイドライン」ならびに「補助療法に関するガイドライン」を、そして、改訂版もその都度、翻訳、紹介した。（因みにWEB開設後約3年経過した2008年12月現在、約80000人の閲覧があった。）

3）乳癌診療ガイドラインに関するアンケート調査

乳癌診療ガイドラインの普及状況につき、厚生労働省指定がん診療拠点病院と日本乳癌学会認定施設等を中心に、病院・施設に送付してアンケート調査を実施した。

C. 研究結果

過去3年に亘り乳癌治療に関する検討を、日米ガイドラインを基に個々に実施してきた。本年度はその総括篇として日米双方のガイドライン作成に携わった医師と相対し、直接比較討論を行い、それを公開した。また、社会問題となっている医療経済問題を取り上げると共に、再発リスクならびに治療効果予測検査法の経済評価を含む有用性についても検討を行った。意見交換を行い、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するシステムの構築を継続していく計画である。また本研究により、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、アウトカムの分析手法における日米間の相違が明確化し、世界の標準治療を遅滞なく日本に導入するための課題が明らかとなった。

D. 考察

WEBサイトのアクセス件数に見られる如く、邦訳のNCCN診療ガイドラインをWEBサイトに登録したことにより、世界の標準治療の動向が遅滞なく我が国にも伝えられるようになった。なお、本サイトは、NCCNにも公式に認められ、NCCNのWEBサイトからもリンクで閲覧できるようになった。過去3年間の研究成果として、日本の乳癌診療ガイドラインにおける問題点である①改訂の頻度 ②コンセンサスの取り方 ③未承認薬、医療機器等 ④保険制度の違い等が明らかとなったが、今後も引き続き定期的な

E. 結論

この成果およびNCCNガイドライン日本語版はWEBサイトにて公開されており、医療関係者のみならず、患者やその家族等の利用も可能となっている。人種差や保険制度の違いを勘案しつつ、乳がん診療の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することが今後も期待できる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 赤座英之*1 河合弘二*1 鶴尾隆*2 塚越茂*3 相羽恵介*4 島田安博*5 掛地吉弘*6 石川秀樹*7 池田正*8 中村清吾*9 田村友秀*5 山本信之*10 磯西成治*11 樋之津史郎*1*12*12：今後の抗がん剤開発の方向性　癌と化学療法 35(2) 351-360, 2008
2. 中村清吾*1, 9 増田慎三*2, 9 岩田広治*3, 9 戸井雅和*4, 9 黒井克昌*5, 9 黒住昌史*6, 9 津田均*7, 9 秋山太*8, 9：進行性乳癌の癌性皮膚潰瘍に対する新規メトロニダゾールゲルの有効性評価　乳癌の臨床 23(2) 105-109, 2008
3. 中村清吾：原発乳癌に対するFEC followed by docetaxel 100mg/㎡併用療法による術前化学療法の検討—JBCRG02—　乳癌の臨床 23(2) 111-117, 2008

4. Hiroko Tsunoda-Shimizu*1 Naoki Hayashi*2 Tsuyoshi Hamaoka*2 Tomonori Kawasaki*3 Koichiro Tsugawa*2 Hiroshi Yagata*2 Mari Kikuchi*1 Koyu Suzuki*3 Seigo Nakamura*2：MRI ガイド下マンモトーム生検について Mamma 59 6-7, 2008
5. Masafumi Kurosumi*1 Sadako Akashi-Tanaka*2 Futoshi Akiyama*3 Yoshifumi Komoike*4 Hirofumi Mukai*5 Seigo Nakamura*6 Hitoshi Tsuda*7(Committee for Production of Histopathological Criteria for Assessment of Therapeutic Response of the Japanese Breast Cancer Sosiety)：Determining the morphological features of breast cancer and predicting the effects of neoadjuvant chemotherapy via diagnostic breast imaging Breast Cancer 15 133-140, 2008
6. Kazuhiro Watanabe*1, 2Tomoko Terajima*2Hiromi Shinano*1Yoko Takahashi*3SeigoNakamura*4MasaoTsuchiya*5Junko Kizu*2Tadao Inoue*1: Pharmaceutical Evalution of Metronidazole Ointments for Cancerous Malodor Prepared in a Hosital Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences 34(5) 433-440, 2008
7. 坂元吾偉*1 角田博子*2 中村清吾*3 Paget 病の診断と治療について教えてください乳癌診療 Tips&Traps 22 2-3 2008
8. 中村　清吾: 再発乳癌の治療方針 外科治療 98 (6) 939-945 2008
9. 中村　清吾: 乳腺外科医から病理診断科の標榜化に期待すること 医学のあゆみ 226(3) 238-239 2008
10. 中村　清吾:網羅的遺伝子解析とＮＣＣＮガイドライン腫瘍内科 2(5) 418-425 2008
11. 中村　清吾: 薬物療法の効果判定における諸問題 乳癌の臨床 23(5) 345-350 2008

２．学会発表

1. 中村　清吾：遺伝性乳癌の臨床　第 14 回日本家族性腫瘍学会学術集会 2008. 6. 20-6. 21 東京
2. *1Seigo Nakamura*12 Takafumi Fukui*1 Hiroshi Yagata*2 Hiromitsu Jinno*2 Tadashi Ikeda*3 Daisuke Aoki：4Takashi Fukutomi*5 Teruhiko Yoshida*6 Masami Arai*7 Yasuo Hirai*8 Fujio Kasumi*10 Jiro Ando*12 Nobuhisa Gondo*12 Shiro Yokoyama*11 Kokichi Sugano*9, 13 Yoshio Miki：
   The prevalence of germ line BRCA 1/2 mutations in Japanese patients suspected of hereditary breast/ovarian cancer(HBOC)：A multi-institutional study＜ポスター展示＞2nd JCA-AACR Special Joint Conference 2008. 7. 14 -7. 6 淡路島
3. Seigo Nakamura: Recent advancement of primary therapy for breast cancer and the imortance of image-guided biopsy
   The 26th International Association for Breast Cancer Research 2008. 9. 22-9. 24 倉敷

4. 中村　清吾： 特別報告「センチネルリンパ節生検に対する多施設共同臨床確認試験」の中間報告 第16回日本乳癌学会学術総会　2008.9.26-9.27 大阪
5. *1 桑山隆志*1 中村清吾*2 井上忠夫*3 上塚芳郎：HER2陽性再発乳癌に対する新規分子標的治療薬 Lapatinib の医療経済検討　第 16 回日本乳癌学会学術総会 2008.9.26-9.27　大阪
6. 中村　清吾:外科的治療の現状と今後の展望　日本外科学会市民公開講座　2008.11.29 東京
7. 中村　清吾　妊娠関連乳癌の治療ー特に妊婦に対する治療方法-　第 14 回日本産婦人科乳癌学会　2009.3.1　東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

●乳癌診療ガイドライン普及状況
（アンケート収集分類の結果）

●研究会 NCCN/JCCNB Seminar in Japan
～乳がん診療ガイドライン総括～

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）分担研究報告書

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

研究分担者：岩田　広治　愛知県がんセンター　乳腺科　部長

研究要旨

これまでに日米ガイドラインの比較及び相違点の検討を行ってきたが、今回は特に米国NCCNガイドラインの中で、特にセンンチネルリンパ節生検（SNB）について、DCIS及び術前化学療法の場合、また micrometastasis の取扱いなどをテーマとして取り上げ、日本のガイドライン策定メンバーとの間でディスカッションを行った。

A．研究目的

センチネルリンパ節生検が標準手技として定着する中、議論の余地のあるいくつかの問題点について日米専門家間のコンセンサスを得ることを目的とする。

B．研究方法

ＮＣＣＮのガイドラインに於けるセンチネルリンパ節生検に関する基調講演をいただき、その後いくつかの問題点に絞ってその背景因子、統一の可能性について討議を行った。

C．研究結果

術前針生検などで診断されたDCISにおけるセンチネルリンパ節生検の適応は乳房切除術の場合を除き、なるべく回避する方向にある。

また、術前化学療法においては、現時点ではなるべく化学療法開始前に行うことが望ましい。micrometastasis に関しては、ほかの因子と合わせて郭清を回避できる可能性がある。その基準に関しては、今後の検討課題である。

化学療法に関しても現在行われている予後予測や効果予測検査法と合わせて検討が必要である。

D．考察

SNBの現在の適応は臨床的に転移陰性の症例、ネオアジュバント化学療法後リンパ節転移陰性の症例および、新しい適応として局所再発症例に対し、以前にSNBを行っていた場合、もう一度臨床病期決定のためにSNBを繰り返すかどうかということが研究課題となっている。

DCIS に対しては乳房全摘の場合はルーチンで行うが、部分切除の場合は検討の余地があり、多くの場合は不要であろう。また、病理診断において免疫染色においてのみ転移陽性と確認されることの臨床的意義も疑問とされる。NCCNガイドラインでは温存療法の場合にはリンパ節の手術はするべきではないが、全摘の場合切除検体に浸潤がんを認めることがあるので SNB を行うことができると提案している。

術前化学療法症例に対しては NCCN のガイドラインでは化学療法前にSNBを勧めている。

E．結論

センチネルリンパ節生検は世界的にも標準

的な手技として確立したものとなっているが、我が国では未だ保健適応となっていないことが問題である。しかし、今回取り上げた DCIS や、術前化学療法における適応や、Micrometastasis の取扱いは、欧米でも意見の分かれるところであり、今後、我が国も含めて多数データの解析を基にしたコンセンサスを得る必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 岩田広治　腫瘍内科 2(3) 205-211, 2008.
2. Shigeru Matsushima＊, Hideyuki Nishiofuku＊, Hiroji Iwata, Seiichi Era＊, Yoshitaka Inaba and Yasutomi Kinosada＊　J. Magn. reson. Imaging 2008:27:1278-1283.
3. 岩田広治　Mebio 26:6-12, 2008
4. Toru Watanabe＊, Muneaki Sano＊, Shigemitsu Takashima＊, Tomoki Kitaya＊, Yutaka Tokuda＊, Masataka Yoshimoto＊, Norio Kohno＊, Kazuhiko Nakagami＊, Hiroji Iwata, Kojiro Shimozuma＊, Hiroshi Sonoo＊, Hitoshi Tsuda＊, Goi Sakamoto＊, and Yasuo Ohashi＊.　J Clin Oncol 27:1368-1374, 2009

2. 学会発表

1. Hiroji Iwata, Masataka Sawaki, Yasuyuki Sato, Masaki Wada, Tatsuya Toyama, Eiichi Sasaki, Yasushi Yatabe, Tsuneo Imai　6th European Breast Cancer Conference 2008.4.15-19, Berlin.
2. 岩田広治　外科系連合学会　2008.6.12　千葉（浦安）
3. 岩田広治　第５回日本乳癌学会中部地方会 教育講演１、2008.8.30　金沢
4. 岩田広治　第５回日本乳癌学会中部地方会 ランチョンセミナー、2008.8.31　金沢
5. H. Iwata, N. Masuda, Y. Rai, K. Anan, T. Takeuchi, N. kohno, H. Takei, Y. Yanagita, S. Noguchi.　2008 Breast Cancer Symposium, 2008.9.5-7, Washington DC, USA
6. H. Iwata*, A. Wang, K. Lau, K. Kakinuma, C. Rowland, W. Kim, Y. Yatabe, H. Higashimoto, J. Sninsky　The 26th congress of the international asscociation for breast cancer research. 2008.9.22-24. Kurashiki. Japan
7. Takashi Fujita, Toshinari Yamashita*, Hironori Hayashi, Nobuyuki Tsunoda, Norimasa Tsuzuki, Akiyo Horio, Yukari Hato and Hiroji Iwata*　The 26th congress of the international asscociation for breast cancer research. 2008.9.22-24.

Kurashiki, Japan

8. Toshinari Yamashita*, Takashi Fujita, Hironori Hayashi, Nobuyuki Tsunoda, Norimasa Tsuzuki, Akiyo Horio, Yukari Hato and Hiroji Iwata* The 26th congress of the international asscociation for breast cancer research. 2008.9.22-24. Kurashiki. Japan
9. 岩田広治　第67回日本癌学会学術集会、シンポジウム：乳がん研究の新展開、基礎と臨床、2008.10.28名古屋
10. 岩田広治　第46回日本癌治療学会総会　ランチョンセミナー、2008.11.1名古屋
11. 川瀬孝和、松尾恵太郎、平木章夫、鈴木勇史、渡邊美貴、岩田広治＊、田島和雄、田中英夫　第67回日本癌学会学術集会、2008.10.29名古屋
12. 松尾恵太郎、鈴木勇史、角田伸行、広瀬かおる、川瀬孝和、岩田広治＊、田中英夫、田島和雄　第67回日本癌学会学術集会、2008.10.29名古屋
13. 岩田広治　第17回日本乳癌検診学会　ランチョンセミナー　2008.12.5 名古屋
14. 岩田広治　第 6 回日本乳癌学会近畿地方会　スポンサードシンポジウム　2008.12.6 名古屋
15. H. Iwata＊, H. Inaji, T. Nakayama, N. Yamamoto, Y. Sato, Y. Tokuda, S. Noguchi, T. Ikeda 31th San Antonio Breast Cancer Symposium: poster 2008.12.12 San Antonio, USA
16. H. Iwata＊ T. Yamaguchi, N. Masuda, T. Toyama＊, N. Taira, Y. Yamamoto, S. Saji, M. Kashiwaba on behalf of the NEOS St gallen Oncology conference 2009, poster session, 2009.3.13 St Gallen, Switzerland

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）分担研究報告書

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

研究分担者：大野　真司　九州がんセンター乳腺科　部長

研究要旨

近年、治療効果を予測する検査法が各種開発され、標準治療（ガイドライン）の中にも組み込まれるようになってきている。そこで米国 NCCN ガイドラインの現状と照らし合わせ、日本のこれからの課題について、日本におけるガイドライン策定メンバーが討議し今後の方向性を検討した。我が国においても、高額な新規抗がん剤が次々と市場に出てきており、治療の個別化とともに治療効果予測検査法の導入が望まれる。ガイドラインの中にいち早く同検査法を取り込んだ米国の実情を参考とし、我が国でも早急に対応を検討する必要がある。

A．研究目的

各種治療効果予測検査法（Oncotype DX、Mammaprint）の意義を検討し、我が国における導入の是非について検討する。

B．研究方法

すでに初年度、第２年度に実施した日米ガイドラインの比較資料及び NCCN ガイドライン最新版をもとに効果予測検査法について、米国 NCCN ガイドライン策定メンバーより基調講演をいただき、その後いくつかの問題点に絞って、今後我が国における方向性について検討した。

C．研究結果

治療効果を予測するコンピュータソフトウエアのアジュバントオンライン及び予後予測及び治療効果予測検査法であるオンコタイプ DX(Oncotype DX)、マンマプリント(Mammaprint)についてその意義、導入後の評価を検証した。NCCN ガイドライン“乳癌”のコンセプトは、まずは乳癌をホルモン受容体および HER２の発現状況から４つの分子学的なサブタイプに分類をし、それぞれのサブタイプに対し全身治療の指針を提示するようになっている。組織病理あるいは腫瘍径やリンパ節転移の有無といった臨床像により各サブタイプの乳癌の再発リスクがさらに層別化されている。

米国では、インターネット上無料で利用可能なため、アジュバント・オンラインが普及している。これにより各患者の予後および治療効果予測を見ることができる。このツールは治療の意思決定に非常に有用であり、簡便であること、コストがかからないことが長所であるが、HER2 に関しての因子が検討されていないこと（現在は改訂版にて考慮されつつある）、たとえばホルモン受容体の発現状況に関して弱陽性などの因子が含まれていないことが現時点での問題点である。

NCCN ガイドラインの最新版には初めてゲノムのアッセイが盛り込まれた。たとえばホルモン受容体陽性、HER２陰性かつ病理学的因子などで中間リスクと分類される場合にはオンコ

タイプ DX アッセイの利用がカテゴリー２Ｂのレコメンデーションであげられている。カテゴリー２Ｂということはエビデンスのレベルがやや低いということ、そして必ずしもパネルの先生の間での統一した意見ということではないということが示されている。

オンコタイプ DX は再現性が非常に高く、定量的かつパラフィン包埋組織で使うことができるというメリットがある一方、高価であること、ER、PR、HER2、あるいは腫瘍のグレード、腫瘍径などといった従来のリスク因子と比較し、特に大きなメリットがあるわけではないという意見も出された。

オランダで開発されたマンマプリントは乳癌の予後を予測する 70 の遺伝子を解析する。しかし、治療効果予測に関するデータはいまだ十分とはいえないが、FDA で承認されている。デメリットとして凍結した組織が必要であることが挙げられる。

トリプルネガティブというのは ER ネガティブ、PR ネガティブ、HER2 ネガティブの乳がんであり、全乳がんの約 15%ぐらい、大体年間２万５千から３万例ぐらいアメリカではあると考えられている。トリプルネガティブという表現型をいわゆる DNA のマイクロアレイの Basal cell tumor のサブタイプとイコールというふうに考えられることがあるが、100%一致するわけではない。Basal cell tumor に関しては EGFR、CK5・6 、c-Kit の発現も重要である。また genomic instability もみられる。

臨床的には Triple negative cancer は長期予後不良因子であること、近年の化学療法を用いた臨床試験の解析では、効果予測因子としての意義、術前治療で pCR が高率に見られるが、pCR に至らない場合、予後不良であることなどが知られている。また BRCA1 の変異を認める場合もある。そこで抗 VEGF 抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、PARP 阻害剤、あるいはプラチナ系薬剤などを従来の化学療法に追加するアプローチなどが検討されている。Triple negative、あるいは Basal cell tumor に関して分子学的な検索が現在行われている。しかしこの腫瘍サブセットは均一性に乏しい可能性が指摘される。

D．考察

我が国においても、高額な新規抗がん剤が次々と市場に出てきており、医療費の高騰がますます懸念される。したがって、治療の個別化とともに治療効果予測検査法の導入が望まれる。ガイドラインの中にいち早く同検査法を取り込んだ米国の実情を参考とし、我が国でも早急に対応を検討する必要がある。

E．結論

我が国においても、高額な新規抗がん剤が次々と市場に出てきており、治療の個別化とともに治療効果予測検査法の導入が望まれる。ガイドラインの中にいち早く同検査法を取り込んだ米国の実情を参考とし、我が国でも早急に対応を検討する必要がある。

F．健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Toi M, Nakamura S, Kuroi K, Iwata H, Ohno S, Masuda N, Kusama M, Yamazaki K, Hisamatsu K, Sato Y, Kashiwaba M, Kaise H, Kurosumi M, Tsuda H, Akiyama F, Ohashi Y, Takatsuka Y:Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. (Breast Cancer Research and Treatment 110: 531-539, 2008)
2. 大野真司、重松英朗、川口英俊　がん診療にかかわる適切な情報取得とコミュニケーション (medicina 45: 1390-1392, 2008)
3. 大野真司、大島彰　サージカルオンコロジストのためのサイコオンコロジー　(Pharma Medica 26: 117－123, 2008)
4. 大野真司　乳がん化学療法の現状と将来 (癌の臨床 54: 261－266, 2008)
5. 大野真司、江崎泰斗、大城戸政行、黒木祥司、古賀稔啓、濱田雄蔵、三ツ木健二　多職種から多施設へと広がる乳癌チーム医療 (CANCER BOARD 乳癌 1: 51－54, 2008
6. 川口英俊、大野真司　乳癌 (治療 90: 36-39, 2008)
7. 川口英俊、大野真司　乳房のしこり　乳がん、乳腺症 (The Experiment & Therapy 691: 45-50, 2008)

2. 学会発表

1. 第108回日本外科学会定期学術集会 (2008年5月15-17日、長崎)
2. 国際シンポジウム化学療法、分子標的治療のControversy
   大野真司、重松英朗、山口博志、川口英俊、中村吉昭、片岡明美
3. サージカルフォーラム
   乳癌におけるセンチネルリンパ節生検(SLNB)～771例の成績～　川口英俊、重松英朗、山口博志、西村純子、片岡明美、中村吉昭、西山憲一、大野真司
4. The 26th Congress of the International Association for Breast Cancer Research (Sep 22-24. 2008, Kurashiki)
5. The effectiveness of primary systematic chemotherapy on metastatic axillary lymph nodes in patients with breast cancer. Kawaguchi H, Shigematsu H, Mori E, Nishimura S, Nakamura Y, Nishiyama K, Ohno S:
6. ジェクトの推進　大野真司、江崎泰斗、大城戸政行、黒木祥司、古賀稔啓、濱田雄蔵、三ツ木健二
7. 15th World Congress on Breast Disease and 3rd Shanghai Breast Cancer Symposium (Oct 23-26. 2008, Shanghai)
8. Neoadjuvant chemotherapy in Japan: Clinical studies of Japanese Breast Cancer

Reasarch Group(JBCRG)

Ohno S, Toi M, Kuroi K, Aogi K, Iwata H, Masuda N, Nakamura S

9. 第46回日本癌治療学会総会

（2008年10月30日-11月1日、名古屋）

地域ネットワークと連携システム構築に基づく乳がん地域連携プロジェクトの推進

大野真司、江崎泰斗、大城戸政行、黒木祥司、古賀稔啓、濱田雄蔵、三ツ木健二

10. 乳癌術後脳転移の予測因子・予後規定因子（ホルモン受容体、HER2）に関する検討

口演　川口英俊、重松英朗、古閑知奈美、森恵美子、西村純子、片岡明美、中村吉昭、西山憲一、大野真司

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）分担研究報告書

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

研究分担者：秋山　太　癌研究会癌研究所　病理部　臨床病理担当部長・主任研究員

研究要旨

これまで日米ガイドラインの内容を比較検討してきたが、特にDCISにおける術後の病理検索の方法及び、その結果に応じたマネジメントについて、日米ガイドラインの相違点及び問題点の検討を行った。

A．研究目的

病理医の立場から見た日米ガイドラインの相違について、特に断端の評価、DCISをテーマとして専門医間による討議を行い共通の尺度の策定に関する可能性を検討した。

B．研究方法

NCCNのガイドラインに記載されているDCISの病理検索法に基づき基調講演をいただき、その後、いくつかの相違点に絞ってその背景因子、統一の可能性について討議を行った。

C．研究結果

初年度及び第2年度は、日米ガイドラインの比較資料を作成した。最新版のDCISの発生はアメリカでは、現在年間6万例ぐらい、マンモグラフィで検出される乳がんの約20%を占めている。病理学的には核異型度、comedoの有無などに基づき分類を行う。さまざまな分類があるが、統一されてはいない。一般的にはDCISを低、中、高度という形で分けていくことは臨床的には重要である。

DCISとそれ以外の、より良性、あるいは悪性の病変との鑑別は容易でない場合がある。病理学者間の所見は6～10%で合致しないという報告もある。

たとえばADHとlow grade DCISは臨床的意義および対応も異なるが、鑑別困難となりうる。鑑別を行うことのできる定性的な特色が存在しないため異型乳管の定量的基準により判断する場合もある。ADHとlow grade DCISの客観的な鑑別方法が様々なバイオマーカーなどを用いて検討されているが、いまだ確実なものはない。

DCISとLCISSの鑑別は一般的には難しくないが、困難な場合もある。DCISは切除の対象であるが、LCISは現在は乳癌のリスクファクターと考えられているため、タモキシフェンの投与を行うこと等は考慮されるが、完全切除は必要なく、断端の評価を要しない。Eカドヘリン染色はDCISとLCISの鑑別に有用であるが（LCISはEカドヘリン陰性、DCISは陽性）、Eカドヘリンがあっても LCIS ではないと組織学的特長から結論づけることはできない場合がある。

インクを用いるなどの工夫により断端の正確な評価を行うが、実際には判定が困難なことがある。また病変の特性として特に DCIS の場合などにskip lesionがあり、真の断端陰性とはいえない場合もある。日本の多くの施設で施行されている術中診断（細胞診もしくは迅速凍

結切片による診断）の意義も議論の余地があり、米国では一般的には行っていないとのことであった。

今後はがん細胞そのもの及びがん周囲の正常と思われる組織に対する分子的、遺伝子的あるいは新たな画像診断方法によるアプローチも注目される。

D．考察

DCISに関して、亜型分類、前癌病変、断端の取扱いに関して、今後も日米のコンセンサス会議等を開き、日米共通の尺度を策定すること、また、それに基づく人類差の有無を検討することが重要である。

E．結論

NCCNガイドラインに基づきDCISの病理診断における諸問題を検討した。今後もガイドラインの比較に基づく検討を行い、日米共通の尺度を策定すること、また、それに基づく人類差の有無を検討することが重要である。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1．論文発表

1. Toi, M., Nakamura, S., Masuda, N., Kurosumi, M., Akiyama, F., et al., Phase Ⅱ Study of Preoperative Sequential FEC and Docetaxel Predicts of Pathological Response and Disease Free Survival, Breast Cancer Research and Treatment, 110:531 -539, 2008.
2. Kurosumi, M., Akashi-Tanaka, S., Akiyama, F., Nakamura, S., et al., Histopathological criteria for assessment of therapeutic response in breast cancer (2007 vversion), Breast Cancer, 15(1):5 -7, 2008.
3. Koizumi, M., Akiyama, F., et al., The feasibility of sentinel node biopsy in the previously treated breast, European Journal of Surgical Oncology, 34(4):365-368, 2008.
4. Inaji, H., Akiyama, F. , Breast cancer: individualized diagnosis for tailored treatment, Breast Cancer, 15:115-116, 2008.
5. Kurosumi, M., Inaji, H., Akiyama, F., et al., Histopathological assessment of anastrozole and tamoxifen as preoperative (neoadjuvant) traetment in postmenopausal Japanese women with hormone receptor-positive breast cancer in the PROACT trial, J Cancer Res Clin Oncol, 134:715 -722, 2008.
6. Honma, N., Akiyama, F., et al., Clinical importance of estrogen receptor-beta evaluation in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen therapy, J Clin

Oncol, 26(22):3727-3734, 2008.

7. Tada, K., Akiyama, F., et al., Skin invasion and prognosis in node negative breast cancer: a retrospective study, World J Surg Oncol, 6:10-10, 2008.
8. Honma, N., Akiyama, F., et al., Oestrogen receptor-β but not oestrogen receptor-βcx is of prognostic value in apocrine carcinoma of the breast, Journal Compilation, 116:923-930, 2008.
9. Katsuno, Y., Akiyama, F., et al., Bone morphogenetic protein signaling enhances invasion and bone metastasis of breast cancer cells through Smad pathway, Oncogene, 27:6322-6333, 2008.
10. Uemura, S., Akiyama, F., Kurosumi, M., et al., What Causes Discrepancies in HER2 Testing for Breast Cancer? A japanese Ring Study in Conjunction With the Global Standard, Anatomic Pathology, 130:883-891, 2008.
11. 堀井理絵　秋山太，乳腺疾患の病理，画像診断，28(3):265-274，2008.
12. 中村清吾　増田慎三　黒住昌史　秋山太　他，原発乳癌に対する FEC followed by docetaxel 100 mg/㎡併用療法による術前化学療法の検討—JBCRG02—，乳癌の臨床，23(2):111-117，2008.
13. 中島弘樹　秋山太　他，妊娠中に増大し出産を機に出血梗塞をきたした巨大線維腺腫の１例，乳癌の臨床，23(2):140-144，2008.
14. 堀井理絵　秋山太，第２部　各論　３３．乳腺，病理と臨床，26(0):322-326，2008.
15. 服部正也　秋山太　他，細胞診で組織型診断した乳腺腺様嚢胞癌の１例，日本臨床外科学会雑誌，69(6):1326-1330，2008.
16. 秋山太，乳管内病変の良・悪性鑑別診断—篩状構造の鑑別点について—，乳癌の臨床，23(4):269-273，2008.
17. 服部正也　秋山太　他，乳頭異常分泌を伴う乳癌における乳頭方向への乳管内進展の評価，乳癌の臨床，23(4):281-288，2008.
18. 堀井理絵　秋山太，組織型分類の解説—日本乳癌学会—，病理と臨床，26(10):1024-1028，2008.
19. 堀井理絵　秋山太，断端の診断，病理と臨床，26(10):1042-1046，2008.
20. 秋山太，非浸潤癌（DCIS)に対して追加療法は必要か　病理医の立場から追加治療しない派の意見，乳癌の臨床，23(1):7-10，2008.
21. 秋山太　他，【鑑別診断のコツ】乳頭腺管癌 vs 充実腺管癌 vs 硬癌，病理と臨床，26(11):1172-1174，2008.
22. 堀井理絵　秋山太，【鑑別診断のコツ】乳腺症(乳管乳頭腫症、アポクリン嚢胞、閉塞性腺症)vs 非浸潤性乳管癌，病理と臨床，26(11):1192-1194，2008.
23. 佐々木八千代　秋山太　他，マンモグラフィにて微細石灰化の充満した腫瘤が骨シンチグラフィ上異常集積を示した１例，乳癌の臨床，23(5):417-419，2008.

24. 堀井理絵　秋山太　他，DCIS の病理組織学的亜分類とその意義，乳癌の臨床，23(6):471-477，2008.
25. 荻谷朗子　秋山太　他，非浸潤性乳管癌の発見契機別形態学的特徴，乳癌の臨床，23(6):531-535，2008.
26. 秋山太，病理，マンモグラフィ診断の進め方とポイント，金原出版，43-54，2008.
27. 秋山太　他，，乳腺疾患　画像診断の進め方，じほう，2008.
28. 堀井理絵　秋山太，針生検，乳腺病理カラーアトラス，土屋眞一　秋山太　森谷卓也，文光堂，24-29，2008.
29. 秋山太　堀井理絵，生検・手術材料の取り扱い方，乳腺病理カラーアトラス，土屋眞一　秋山太　森谷卓也，文光堂，30-33，2008.
30. 堀井理絵　秋山太，乳房温存手術標本の病理検索，乳腺病理カラーアトラス，土屋眞一　秋山太　森谷卓也，文光堂，34-37，2008.
31. 堀井理絵　秋山太，St.Gallen コンセンサス会議，乳腺病理カラーアトラス，土屋眞一　秋山太　森谷卓也，文光堂，48-49，2008.
32. 秋山太　堀井理絵，乳頭腺管癌，乳腺病理カラーアトラス，土屋眞一　秋山太　森谷卓也，文光堂，100-101，2008.
33. 秋山太　堀井理絵，充実腺管癌，乳腺病理カラーアトラス，土屋眞一　秋山太　森谷卓也，文光堂，102-103，2008.
34. 秋山太　堀井理絵，硬癌，乳腺病理カラーアトラス，土屋眞一　秋山太　森谷卓也，文光堂，104-105，2008.
35. 秋山太　堀井理絵，乳腺疾患の良悪性鑑別診断，乳腺病理カラーアトラス，土屋眞一　秋山太　森谷卓也，文光堂，174-179，2008.

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）分担研究報告書

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

研究分担者：黒井　克昌　東京都立駒込病院　外科・臨床試験科　部長

研究要旨

米国 NCCN ガイドラインの背景にある米国保健医療システムの現状について考察し、日米の保険制度の違いがガイドラインの差異にどう結びついているか検討を行った。
その結果、アメリカの保険医療制度は日本の医療制度とは異なり、連邦政府がカバーする割合は少なく、民間保険会社に加入、個人による医療費負担が多く、無保険者も４５００万人を超えるといわれている。薬の承認、特に適応拡大については、FDA 承認が得られていなくとも、NCCN などが刊行するドラッグコンベンディアに収載されたエビデンスがあれば適応となる。従ってコンシューマー・ベースト／ドリブン・ヘルスケア（消費者主導の医療）という考え方、すなわち効果的かつ効率的なケアのための患者教育に基づく患者自身による医療の選択が求められている。この点が、日米ガイドラインの中で、特に薬物療法の部分で大きな相違につながっていると思われる。

A．研究目的

日米保険制度の違いが、ガイドラインの内容にどのような影響を及ぼしているかを明らかにするため、保険制度に精通しているガイドライン策定メンバーによる討論会を行い、現状と今後の課題を明確化する。

B．研究方法

米国 NCCN ガイドラインの背景にある米国保険医療制度の現状について基調講演をいただき、日米の保険制度の違いが、既に作成した日米ガイドラインの相違点にどう結びついているか検討を行った。

C．研究結果

医療経済としては 2014 年にはアメリカの医療費は年間約 3.6 兆円、つまりアメリカで使われる 5 ドルのうち 1 ドルが医療費になると試算されており、医療費の年間の伸び率も 7-8%と高率である。アメリカではがんは死因の第 2 位であり、治療法の改善により、がんは慢性疾患となっている。治療の長期化により癌診療におけるコストも上昇する。特に分子標的治療薬などの導入も医療コスト上昇の一因として非常に大きい。

医療の質の評価：臨床家のケアの質を判定、評価する重要性。適切な医療を行うことができるために ASCO や NCCN ガイドラインを活用する。NCCN の使命としてすべての関心のある、がんのコミュニティの人たちに対して適切なケアは何なのかということを伝えていくことが重要と考えている。つまり NCCN ガイドラインがアメリカにおけるケアのほぼ標準となっていることを常に目指している。

その他、いまアメリカでがん治療のコストに関して直面している状況および対策について

言及した。アメリカでは日本よりも、医療はいわゆるひとつのビジネスであるという考え方が浸透しているように思われる。日本の医療制度との違いが明らかにされ、一概にどちらがいい、あるいは表面的にアメリカの医療システムのほうが新薬の使用などに関して、よりスピーディーでよいというのは根本的解決にいたる議論ではなく、国民の一人ひとりが医療をどのように考え、医療の質とコストを意識した上で、日本には日本の保険制度および医療制度に即した治療システムを構築する必要がある。

D. 考察

日米のガイドラインの比較資料をもとに検討した結果、日本の医療制度との違いが明らかにされ、一概にどちらがいい、あるいは表面的にアメリカの医療システムのほうが新薬の使用などに関してよりスピーディーでよいというのは根本的解決にいたる議論ではなく、国民の一人ひとりが医療をどのように考え、医療の質とコストを意識した上で、日本には日本の保険制度および医療制度に即した治療システムを構築する必要がある。

E. 結論

日米ガイドラインの相違に関して確かに新薬承認に至るスピードが遅いことが大きく関係しているが、医療の質にコストを加味した検討を行い、我が国の保険制度、医療制度を踏まえた検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. "Toi M, Nakamura S, Kuroi K, Iwata H, Ohno S, Masuda N, Kusama M, Yamazaki K, Hisamatsu K, Sato Y, Kashiwaba M, Kaise H, Kurosumi M, Tsuda H, Akiyama F, Ohashi Y, Takatsuka Y; for Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG): Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. Breast Cancer Res Treat. 110(3):531-9, 2008 Epub 2007 Sep 19
2. "中村清吾,増田慎三,岩田広治,戸井雅和,黒井克昌,黒住昌史,津田　均,秋山太:原発乳癌にたいするFEC followed by docetaxel 100mg/m2併用療法による術前化学療法の検討-JBCRG02-. 乳癌の臨床 23(2):111-117, 2008"
3. "Saji S, Kuroi K: Application of selective estrogen receptor modulators for breast cancer treatment according to their intrinsic nature. Breast Cancer. 2008;15(4):262-9"
4. "黒井克昌:ALTTO試験. Cancer Board乳癌 1(1); 58, 2008"