

**Table 6**  
**The Imaging Features of Each Finding in Dual-side Readout Computed Radiography-based Mammography Compared to That of Film-screen Mammography**

Finding and Feature		Comparison		
<b>Microcalcifications (n = 18)</b>				
Size	Larger	Same	Smaller	
	0 (0%)	18 (100%)	0 (0%)	
Number	More	Same	Less	
	1 (6%)	12 (67%)	5 (28%)	
Shape	More angular	Same	More round	
	0 (0%)	14 (78%)	4 (22%)	
Conspicuity	Better-defined	Same	Worse-defined	
	1 (6%)	11 (61%)	6 (33%)	
<b>Masses (n = 26)</b>				
Size	Larger	Same	Smaller	
	1 (4%)	24 (92%)	1 (4%)	
Conspicuity	Better-defined	Same	Worse-defined	
	5 (19%)	19 (73%)	2 (8%)	
<b>Stellate signs (n = 10)</b>				
Conspicuity	More clear	Same	More obscure	
	3 (30%)	5 (50%)	2 (20%)	

### Comparative Study by One-to-One Correspondence

The results of the comparison between DRCRM and FSM in terms of microcalcification findings, mass findings, and stellate signs are shown in Table 6. In several subjects, microcalcifications detected with DRCRM were fewer, rounder, and worse defined than those detected with FSM. However, the differences in microcalcification findings between DRCRM and FSM did not affect the category classification of any case.

### Inter-reader Variability

As for the mass lesions, the  $\kappa$  values for the three readers were 0.65 for DRCRM and 0.51 for FSM, showing good agreement among the three readers. With regard to category classification, the  $\kappa$  values for the three readers were 0.36 for DRCRM and 0.43 for FSM, again showing good agreement among the three readers.

### Intrareader Variability

As for category classification, the  $\kappa$  values for the two modalities were 0.66 for reader 1, 0.54 for reader 2, and 0.37 for reader 3, indicating good agreement between DRCRM and FSM for two of the three readers.

## DISCUSSION

CR was the first digital imaging modality used for mammography (1). DRCRM has a higher signal-to-noise ratio

than conventional CR, mainly because of the reduction of light quantum noise by means of the dual-side readout technique (5). In conjunction with the multifrequency processing technique, contrast resolution displayed by DRCRM was better than that of conventional CR and greater than or almost equal to that of conventional FSM in a phantom study (5). DRCRM also showed higher spatial resolution than conventional CR (4,5). Compared to FSM, however, DRCRM is still at a disadvantage in terms of high-contrast spatial resolution. To compensate for this disadvantage, PEM was introduced, which enhances the shadows of microcalcifications by means of image-processing technology (9). These improvements in CR were assumed to reduce the discrepancy between the two systems for the evaluation of microcalcifications. We therefore conducted this clinical study to determine how the imaging features of the two modalities contribute to their diagnostic performance for the detection of the breast cancer.

For the evaluation of the presence of mass lesions, DRCRM was slightly inferior to FSM in terms of AFROC analyses and sensitivity, although the difference was not statistically significant. This was the same even for the subgroup of dense breasts. Some reasons for the disadvantage of DRCRM observed in our study merit consideration. First, the maximum optical density (blackening) of the dry film in the dual-side readout CR-based mammographic system that we used was lower than that of the wet film in the film-screen mammographic system (3.3 vs 4.0). This may have had an adverse impact on DRCRM for showing contrast between mass lesions and background parenchyma. The use of dry film and a laser printer system produces mammograms with sufficient optical density for DRCRM, which in turn could improve the depiction of mass lesions. Second, the parameters we used for the gamma function and the multifrequency processing for DRCRM were initial configurations and not wholly optimized. The development and optimization of postprocessing techniques realized during the past few years may also improve the results obtained with DRCRM.

With regard to the evaluation of microcalcifications, those detected with DRCRM in several cases were fewer, rounder, and worse defined than those detected with FSM. However, for none of the cases in our study population did the difference in microcalcification findings between DRCRM and FSM affect the category classification. For DRCRM, the postprocessing technique (ie, PEM) was used to enhance the microcalcifications, which was considered to have some effect on the evaluation of the microcalcifications. Further investigation is needed of the depiction of microcalcifications with DRCRM, including the effect of PEM.

For the evaluation of overall findings of breast cancer, the previously described results for mass lesions and microcalcifications show that DRCRM is slightly inferior to FSM,

although the differences were not statistically significant. Bonardi et al (7) also reported that DRCRM showed diagnostic performance equivalent to that of FSM. Analyses of the intrareader variability for category classification demonstrated good agreement between DRCRM and FSM. None of the cancers detected only with DRCRM or detected only with FSM were class category 3, 4, or 5.

Our study had some limitations. First, our study population was small, and this may have been a factor in the absence of any significant differences in diagnostic performance between DRCRM and FSM observed in our study. However, we believe that if there is a significant difference between the two systems, it must still be small. Second, the proportion of negative cases in this study was considerably smaller than that seen in the actual practice, which made it difficult to assess the false-positive rate in this study. Az values in actual practice may be worse than in our study because of an increase in the false-positive ratio. However, the use of a screening population would result in a relatively low number of cancers, which diminishes the detection of differences between systems and necessitates studying a large population (10). The positive predictive values in the present study were very high. This may also be due to the small proportion of negative cases. Third, all the readers in our study use FSM for diagnosing mammograms in their daily clinical practice and have little experience with DRCRM. This may also have an unfavorable effect on the results obtained with DRCRM.

In conclusion, the findings of our study suggest that the diagnostic accuracy of DRCRM for breast cancer detection is similar or slightly inferior to that of FSM. Further investigation is needed of the diagnostic performance of DRCRM for breast cancers, including the effect of postprocessing techniques.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We greatly appreciate the cooperation of Kishiwada Municipal Hospital for letting us use their dual-side readout computed radiographic image reader. We are grateful to Ichiro Fujisawa, MD, and Toshiyuki Minami, RT, who pioneered digital mammography at Kishiwada Municipal Hospital. Finally, we wish to thank the radiologic technologists who have advanced mammographic techniques at our institution: Junko Hashiguchi, Akiko Mawatari, and Mayumi Akasaka.

#### REFERENCES

1. James JJ. The current status of digital mammography. *Clin Radiol* 2004; 59:1-10.
2. Pisano ED, Yaffe MJ, Hemminger BM, et al. Current status of full-field digital mammography. *Acad Radiol* 2000; 7:266-280.
3. Lewin JM, Hendrick RE, D'Orsi CJ, et al. Comparison of full-field digital mammography with screen-film mammography for cancer detection: results of 4,945 paired examinations. *Radiology* 2001; 218:873-880.
4. Fetterly KA, Schueler BA. Performance evaluation of a "dual-side read" dedicated mammography computed radiography system. *Med Phys* 2003; 30:1843-1854.
5. Yasuda H, Takasu A, Itakura T, Arakawa S. Development of a high-quality "dual-side read" dedicated mammography Fuji computed radiography system. *Fuji Med Rev* 2001; 10:3-12.
6. Schueller G, Riedl CC, Mallek R, et al. Image quality, lesion detection, and diagnostic efficacy in digital mammography: full-field digital mammography versus computed radiography-based mammography using digital storage phosphor plates. *Eur J Radiol* 2008; 67:487-496.
7. Bonardi R, Ambrogetti D, Ciatto S, et al. Conventional versus digital mammography in the analysis of screen-detected lesions with low positive predictive value. *Eur J Radiol* 2005; 55:258-263.
8. Chakraborty DP, Winter LH. Free-response methodology: alternate analysis and a new observer-performance experiment. *Radiology* 1990; 174:873-881.
9. Yamada M, Shimura K. Improvement of diagnostic-image quality by means of Pattern Enhancement Processing for Mammography (PEM). *Fuji Med Rev* 2001; 10:13-22.
10. Lewin JM, Hendrick RE, D'Orsi CJ, et al. Comparison of full-field digital mammography with screen-film mammography for cancer detection: results of 4945 paired examinations. *Radiology* 2001; 218:873-880.

特集

## 乳癌の診療 Up to date

# 乳癌の術後補助療法決定のストラテジー

*Decision making of primary systemic therapy for breast cancer*

増田 慎三 山村 順

MASUDA Norikazu

YAMAMURA Jun

田中 麻紀子

小川 昌美

TANAKA Makiko

OGAWA Masami

乳癌の予後改善には適切な薬物療法の適応が要求される。乳癌は内分泌感受性とHER2発現状況により、①内分泌感受性あり・HER2陰性、②内分泌感受性なし・HER2陰性(いわゆる triple negative)、③HER2陽性の3つのタイプに分類される。従来はリンパ節転移の有無などの癌の進行度に応じて、化学療法などの適応が判断されていたが、近年はその乳癌の subtype 別に、主に薬剤感受性を考慮しながら、化学療法・内分泌療法・抗HER2療法の選択の strategy を組み立てる重要性が増してきた。乳癌術後初期治療の決定に具体的な流れを紹介する。

### はじめに

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。乳癌の根治を期するには、適切な薬物療法の選択がポイントである。

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。

本稿では、これら3つの治療戦略の柱の組み立

て方を概説したい。

### I. 参考にするガイドラインやツール

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やツールとして、

①St. Gallen International Expert Consensus (2009)<sup>1)</sup>,

②NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guideline<sup>2)</sup>,

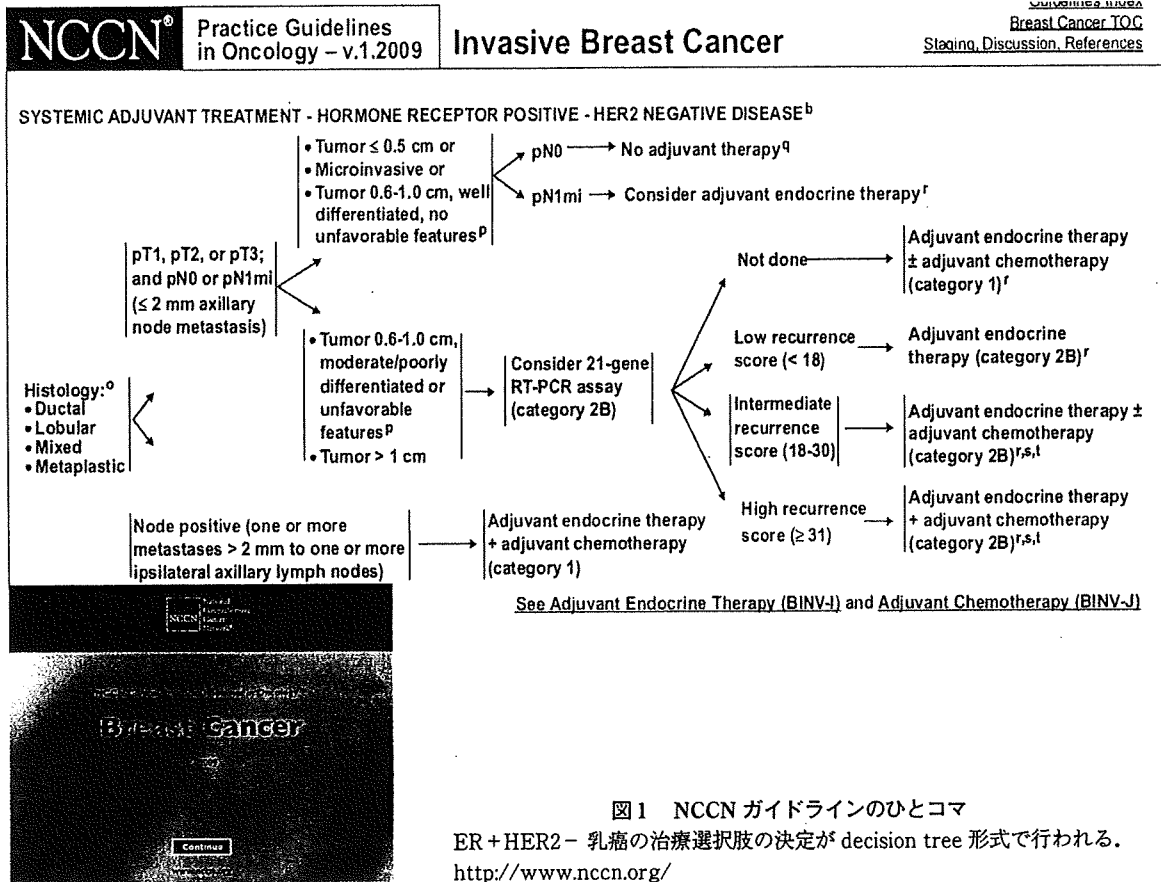
③乳癌診療ガイドライン(日本乳癌学会編)<sup>3)</sup>,

④Adjuvant Online<sup>4)</sup>,

などがある。とくに隔年に開催される St. Gallen Consensus meeting におけるコンセンサ

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター(大阪市) 外科・乳腺外科

**Key words** : 乳癌/薬物療法/St. Gallen International Expert Consensus/内分泌感受性/HER2発現



スはわが国の乳がん治療に大きな影響を与えている。

NCCN Clinical Practice Guideline は米国の20のがんセンターからなる協議会により作成され、項目ごとに詳細な decision tree 形式でまとめられている<sup>2)</sup>(図1)。

わが国の乳がん診療ガイドラインは臨床上の clinical question に関係する文献を収集し、重要なもの10件程度に絞り込み、構造化抄録を作成し、解説する。エビデンスレベルに基づき、その推奨度が示される<sup>3)</sup>。

Ajuvant Online<sup>1</sup> は、個々の患者の再発リスクと薬物療法によるメリット(再発抑制, 生存改善)をコンピュータでデータベースに基づき予測する。薬物療法を実施しない場合、術後薬物療法として内分泌療法や化学療法を選択した際に期待できる再発リスクの軽減率が、具体的に計算され、数字としてあらわされるので、患者説明において

も有用である。例を図2に示す。

これらのツールとガイドラインを組み合わせたしながら、表1に示すようなポイントでどのような薬物療法を推奨するか、総合的に決定される。

## II. St. Gallen International Expert Consensus の考え方の変化

2007年に発表されたガイダンス<sup>5)</sup>では、乳がんの「再発リスク」を各臨床病理学的因子から予測し、3段階(低リスク, 中リスク, 高リスク)にわけることが最初のステップであった(表2)。そしてホルモン受容体の発現状況により、内分泌反応性を、高度反応性, 不完全反応性, 非反応性の3段階、HER2 蛋白発現・遺伝子増幅(FISH)状況により、HER2 陽性と陰性の2段階に分けて、6つのカテゴリーごとに、内分泌療法, 化学療法, trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>)の治療選択が行われ

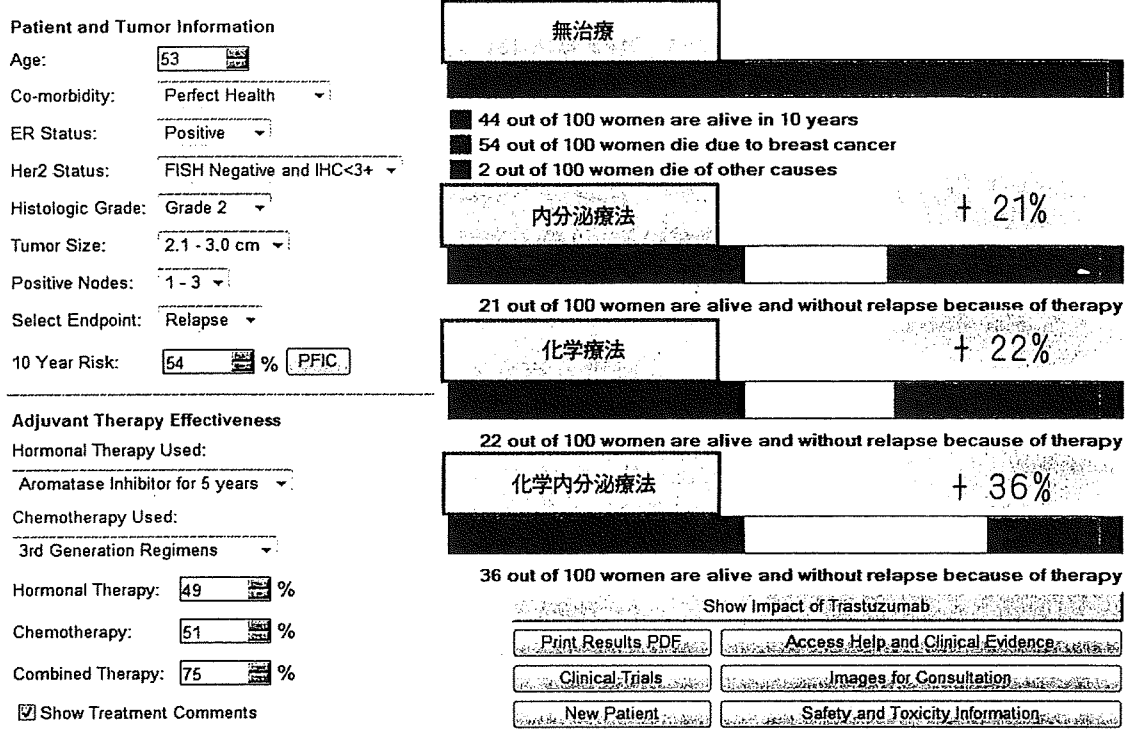


図2 Adjuvant Online! でみた再発リスクと薬物療法の効果例

年齢、健康状態、ER、HER2、Histological grade、腫瘍径、リンパ節転移などの臨床病理学的因子を入力すると手術単独での再発リスクが示される。そこに内分泌療法を加えることで再発を予防できる人の割合、化学療法を加味した場合、両者を実施した場合とその効果が示される。

表1 薬物療法決定のポイント

1. 再発リスク (baseline risk)
2. 薬物療法により期待できる再発抑制率 (risk reduction)
3. 薬物療法による不便 (harm)
- 有害事象
- 医療費
- 通院・入院・休業などの社会的制限

るのが主流であった。

しかし、昨今の遺伝子発現パターンによる乳癌の subtype 分類<sup>6)</sup>の報告や、治療反応性の違いの経験<sup>7)</sup>などから、まずは、腫瘍の特性を、①内分泌療法、②抗 HER2 療法、③化学療法のそれぞれが適するかどうかという基準で判別することが最初のステップとして重要であることが認識され、2009年のコンセンサスは大きな改編がなされた。表3に、その治療手段選択の閾値 (thresholds)を示す。

実際の臨床では、最初のステップとして、個々のがんが、内分泌感受性 (Hormone Responsibility: HR)があるか否か、HER2 発現が陽性か否かにより、①HR (+)HER2 (-)、②HR (-)HER2 (-)、③HER2 (+)の3つに分類し、治療手段の構築に入る。

### III. 内分泌感受性あり・HER2 陰性乳癌 (HR (+)HER2 (-))の治療計画

内分泌感受性あり・HER2 陰性乳癌の治療は、内分泌療法がまず基本で、それに化学療法の追加が必要かどうかを検討する。癌組織のエストロゲンレセプター (ER) 発現状況が内分泌療法の適応を決めるが、2009年の St. Gallen のコンセンサス会議では、その閾値が10%から1%に引き下げられ、わずかな癌細胞でも ER 陽性を示せば、内分泌療法の適応になる。

表2 St. Gallen Consensus meeting 2007 にみる原発性乳癌のリスク分類(文献5より)

リスク分類	癌および宿主の状態	治療
低リスク	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	(-) E
中間リスク	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 (-)	E CT-E CT-E-H CT-H
高リスク	N(+), 1 ~ 3 個で ER (-)PgR (-)…… triple negative N(+), 1 ~ 3 個で HER2 (+) N(+), 4 個以上	CT CT-E ± H

E: 内分泌療法 CT: 化学療法 H: Herceptin

表3 治療手段に対する閾値(thresholds)(文献1より)

治療手段	適応	コメント
内分泌療法	わずかでも ER 染色陽性の場合	ER 陰性/PgR 陽性はおそらく artefactual
抗 HER2 療法	ASCO/CAP ガイドラインで定義される HER2 陽性 (免疫染色陽性細胞が>30%または FISH >2.2倍)	各臨床試験の定義を用いてもいい
化学療法	HER2 陽性	化学療法と抗 HER2 療法の同時もしくは逐次併用療法にエビデンスがある
	Triple negative	ほとんどの患者
	ER 陽性・HER2 陰性	リスクに応じてさまざま
		ER 強陽性/HER2 陽性では、化学療法なしの内分泌療法+抗 HER2 療法が理論的には可能だが、その証拠はない
		他に有用な方法は現時点ではない
		表4のように臨床病理学的因子や患者の希望などから検討する

内分泌療法の決定においては、患者の閉経状況(卵巣機能)を正確に把握することが大切である。卵巣から女性ホルモンが分泌される閉経前と卵巣機能が消失し、脂肪組織で男性ホルモンから変換されて女性ホルモンが供給される閉経後では、使用される薬剤が異なる。その過渡期、いわゆる閉経期の治療の考え方も難しく、詳細は別項に譲るが、常に、患者のホルモン環境を考慮する必要がある。

このタイプに、化学療法を必要とするか否かは、患者の再発リスクにより、判断される。その指標として提唱されたのが表4である。腫瘍の特性と

して、ERの発現レベル、組織学的悪性度、増殖能(Ki-67など)、リンパ節転移の状況、腫瘍周囲の脈管侵襲の有無、病理学的腫瘍径(浸潤径)の項目があげられる。さらに、患者が、できる限りの治療を行い1%でも再発リスクを下げることを目指すか、化学療法に関連した有害事象を忌み嫌い避けることを望むか、その考え方(社会性)が加味されて、内分泌療法単独でいいか、それとも、化学療法の追加を実施するか、検討される。しかし、各因子をどの程度の重みづけで評価するかは定まっておらず、そこには乳腺専門医としての経験と知恵が十二分に影響しうる判断となる。とく

表4 ER陽性・HER2陰性患者に対する化学療法と内分泌療法の選択基準(文献1より)

	化学・内分泌療法の相対的適応	決定には役立たない因子	内分泌療法単独の相対的適応
ERとPgR	より低い ERとPgRレベル		より高い ERとPgRレベル
組織学的グレード	グレード3	グレード2	グレード1
増殖	高い	中間	低い
腋窩リンパ節転移	4個以上	1～3個	陰性
腫瘍周囲の脈管侵襲(PVI)	広汎なPVIがある		広汎なPVIがない
病理学的腫瘍径(pT)	> 5 cm	2.1～5 cm	≤ 2 cm
患者の選好	使用可能なすべての治療を希望		化学療法に伴う副作用はさげたい
遺伝子シグニチャ	高スコア	中スコア	低スコア

に各因子で、その化学療法を必要とするかしないかの判断に悩む項目も多く、たとえば、組織学的悪性度ではGrade2に分類されることが実に40～60%と半数を占めることからみても、この判断は容易ではない。

臨床病理学的指標として新たに加わったのが、Ki-67ラベリングインデックスに代表される増殖能の評価である。化学療法選択の根拠、内分泌療法の治療効果判定などに有用とされる。表4に示すように、乳癌治療を決定する上では、腫瘍特性をいかに病理学的に正確に把握すること、その精度管理が重要であると考えられる。St. Gallenのパネリストも遺伝子発現解析ツールの進歩がみられるものの、まずは質の高い病理診断が重要であるとコメントしている。

できれば表4に化学療法の感受性も考慮した再発抑制効果の考察が加わるとより適切な個別化治療が期待される。遺伝子発現パターン解析や、術前薬物療法から得られる新しい知見に期待したい。

#### IV. 内分泌感受性なし・HER2陰性乳癌(HR(-)HER2(-))の治療計画

内分泌感受性なし・HER2陰性乳癌の治療は、いわゆるtriple negative乳癌と称されるタイプで、現在のところ、有効な治療は、化学療法のみである。その基本はアントラサイクリン系薬剤と

タキサン系薬剤である。実地臨床では、癌の浸潤径やリンパ節転移の有無などから予測される再発リスクと、年齢などから予測される化学療法剤の感受性(効果)の面から、その適応の可否が決定されるが、具体的な目安を設定したガイドラインはない。術前化学療法の経験から、化学療法の感受性のあるタイプとそうでないタイプの見極めが今後進歩するであろうし、比較的感受性の低い特殊型(とくに間質の性格を持つタイプや化生癌)における化学療法の可否も検討課題である。転移の可能性が少ない髄様癌、アポクリン癌、腺様嚢胞癌もtriple negativeに分類されることが多いが、化学療法は不要で、このような組織型診断も重要である。

Bevacizumabの上のせ効果の検証試験、PARP阻害剤などの開発も進んでおり、分子標的薬を中心とした新薬の開発、その登場により新たな治療戦略が今後は期待できる。

#### V. HER2陽性乳癌(HER2(+))の治療計画

HER2陽性乳癌に対する治療の基本はHERA試験やNCCTG N9831, NSABP B-31などの大規模臨床試験結果からも、まずは抗HER2療法(Herceptin®)と化学療法の適応である。

1 cm以下でリンパ節転移のない場合、高齢の場合、さらにHR(+)HER2(+)の状況で、化学療法の実施が必須かについては議論のあるところ

である。Herceptin 単独療法や内分泌療法+Herceptin なども論理的には可能であるかもしれない。今後のエビデンス集積により解決されるであろう。

表3に示すようにHER2の判定基準も変更されていることに注意したい。実臨床では大きくHER2陽性の割合が変わることはない<sup>8)</sup>。

従前、予後不良とされたHER2陽性乳癌であるが、術前化学療法+Herceptin療法の経験から、約半数で癌の完全消失(pCR)が得られること、さらにLapatinib, Pertuzumab, Neratinibをはじめ多くの分子標的薬の開発のターゲットであり、今後ますますこの治療体系の複雑化が予想されると同時に予後の改善が十分に期待できる。

## VI. 多遺伝子発現解析法

病理学的因子だけでなく、分子生物学的手法を用いた、多遺伝子発現解析法としてOncotype DX<sup>9)10)</sup>とMammaPrint<sup>11)12)</sup>がある。Oncotype DXはn0, 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、化学療法不要群と必須群を見極める。欧米では実用化が始まり、NCCNガイドラインにもその結果が治療選択に参考にされている。わが国でも希望があれば自費で検査可能ではあるが、高額である。しかし、化学療法の回避は患者の肉体的精神的さらに経済的負担にも繋がり、医療経済的にも有用なツールかもしれない。St. Gallenのパネルリストは、十分な精度管理の元で行われた病理診断を補完する位置づけでの使用は推奨しているが、病理診断がこの多遺伝子発現解析法に置き換わるものではないとの認識である。両者とも前向きの大規模臨床試験が進行中であり、その結果により、

治療選択の場における位置づけが再考されるであろう。

## VII. 術前薬物療法

術後の薬物療法では、実際にその治療が有効であるのかどうかを判断することはできない。Down stagingによる乳房温存率の向上、腋窩郭清の省略、さらには、癌の消失(pCR)を期待して、術前化学療法が広まってきた。近年、癌のサブタイプ別のアプローチ、個別化治療の展開が望まれている。術前薬物療法の実践により、個々のがんのその薬剤感受性を知り、その後の治療方針決定にも役立てることも可能であろう。たとえば、化学療法の必要性が現在の基準では白黒はっきり判定できないHR(+)/HER2(-)乳癌に対しては、術前内分泌療法を先行し、その効果に応じて化学療法の追加を検討するなどの工夫ができるかもしれない。このコンセプトに基づく臨床試験がわが国でも進行中である。

### ま と め

乳癌治療に関する考え方はここ10年で大きな変革を遂げ、乳癌を一律に治療する時代は終わった。ERやHER2をtargetにする内分泌療法、抗HER2治療は、個別化治療そのものともいえるが、術後の薬物療法を決めるポイントも、従前の、再発リスクから、その薬剤の効果予測(感受性)に重点がシフトしていることを理解いただきたい。今後はさらに、多遺伝子発現ツールなどの進歩、また宿主側の薬物代謝の個人差にも注目した、より高い精度の「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。

### 文 献

- 1) Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al: Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Annals of Oncol* 20: 1319-1329, 2009.
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: <http://www.nccn.org/>
- 3) 日本乳癌学会編: 乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法. 金原出版. 東京. 2007.
- 4) Adjuvant Online!: <https://www.newadjuvant.com/login.aspx>
- 5) Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al: Progress and promise: highlights of the international expert consensus



- on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology* 18 : 1133-1144, 2007.
- 6) Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al : Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100 : 8418-8423, 2003.
  - 7) Toi M, Nakamura S, Kuroi K, et al; for Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG) : Phase II study of pre-operative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat.* 110 (3) : 531-539, 2008.
  - 8) トラスツズマブ病理部会 : HER2 検査ガイド改訂第 3 版, 2009.
  - 9) Paik S, Shak S, Tang G, et al : A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351 : 2817-2826, 2004.
  - 10) Paik S, Tang G, Shak S, et al : Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24 : 3726-3734, 2006.
  - 11) van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al : A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347 (25) : 1999-2009, 2002.
  - 12) Cardoso F, van't Veer LJ, Rutgers E, et al : Clinical application of the 70-gene profile : The MINDACT Trial. *J Clin Oncol* 26 (5) : 729-735, 2008.



カラーアトラス

永井書店

# 新 泌尿器科手術手技図譜

東京大学名誉教授      たかいクリニック院長      NTT東日本関東病院部長  
監修 阿曾佳郎      著 高井計弘      亀山周二

定価 26,250円  
(本体 25,000円+税5%)  
A4判・480頁・97図・写真974  
ISBN 4-8159-11672-1

2000年に刊行され、若手泌尿器科医から大きな支持を得た「泌尿器科手術手技図譜」をさらに充実。写真はオールカラーとし手術図も大幅に追加、総図版は1000点を超える。基本を学ぶ修練の場として、また術前のイメージトレーニングのための格好の学習書として、泌尿器外科に携わる医師の必読をお薦めする。

### 3. 乳頭異常分泌例に対する ICG 蛍光法を用いた乳管腺葉部分切除\*

増田 慎三 山村 順 田中麻紀子  
小川 昌美 徳田由紀子 児玉良典 真能正幸\*\*

〔要旨〕乳頭異常分泌例の確定診断および治療法である乳管腺葉部分切除術 (microdochectomy) の実施の際に, indocyanine green (ICG) 蛍光観察法を併用する工夫を考案した. 異常分泌の原因乳管および腺葉の同定に ICG 蛍光法は, 術中リアルタイムにその染色部位を確認できることから, 術前のエコーや MRI 診断による原因病巣の検索に加えて, より正確な切除範囲の決定に役立ち, 有用であると考え. 従前の色素注入法に比べ, 直視下に ICG 分布範囲が確認でき, 術者のストレスも軽減できる. 現在まで 15 乳房に実施し, 13 乳房で ICG 蛍光腺葉の広がりを観察することができた.

#### はじめに

血性乳頭異常分泌は早期癌, 特に非浸潤癌の発見動機になりうる重要な症状であるため, その診断や治療において正確なアプローチが要求される. 従来, われわれはエコーと MRI 所見からその原因乳管の方向と病巣の推定を行い, 癌の存在が疑われる場合には, 乳管腺葉部分切除 (microdochectomy) により, 積極的な確定診断と治療に努めている<sup>1,2)</sup>. その手術時に原因乳管と腺葉分

布を知る目的で, 赤外観察カメラシステム (Photodynamic Eye : PDE) (浜松ホトニクス社) を併用する新たな工夫を報告する.

ICG 蛍光法は浜松ホトニクス社によって開発された方法である<sup>3)</sup>. Indocyanine green (ICG) は生体内の蛋白と結合し, 750 ~ 800 nm の近赤外波長の光で励起され, 840 nm を中心波長とする強い蛍光を発する. 赤外線カメラシステム (PDE) を用いてこの蛍光像を取得することが可能で, ICG の流れたまたは集積したリンパ管やリンパ節を同定することができ, センチネルリンパ節生検手技に広く行われるようになってきた<sup>4-9)</sup>.

キーワード: 乳頭異常分泌, 非浸潤性乳管癌, 乳管腺葉部分切除, ICG 蛍光法

\* Microdochectomy guided by the indocyanine green fluorescence imaging for the patients with abnormal nipple discharge

\*\* N. Masuda, J. Yamamura, M. Tanaka, M. Ogawa (外科・乳腺外科), Y. Tokuda (放射線科), Y. Kodama, M. Mano (研究検査科 (病理)): 大阪医療センター (〒540-0006 大阪市中央区法円坂2-1-14).

#### I. 非触知乳癌の発見動機と病理

2003年5月~2008年4月の5年間に当センターで原発性乳癌と診断された875例中非触知乳癌は130例(14.9%)あり, その発見動機としてマンモグラフィ (MMG) やエコー検診, 乳頭異常分泌症

表1. 非触知乳癌の発見動機と最終病理結果〔当センター(2003～2008年)〕

最終病理結果	血性乳頭異常分泌 (n = 25)	画像診断 (n = 105)
非浸潤性乳管癌 (DCIS)	12 (48%)	34 (32%)
メインが DCIS で 微小浸潤を伴う乳管癌	7	20
浸潤性乳管癌	6	51

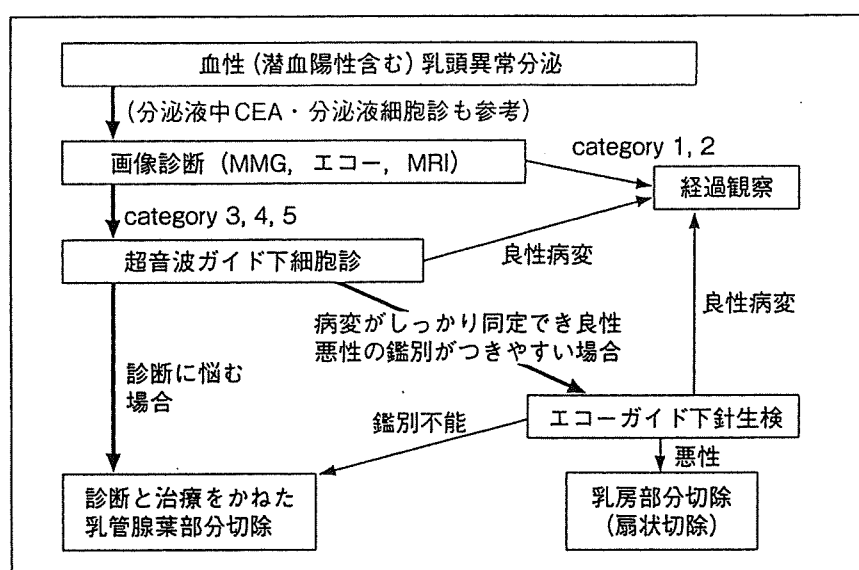
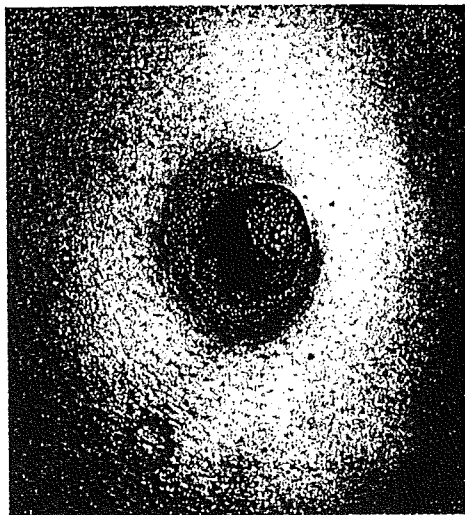


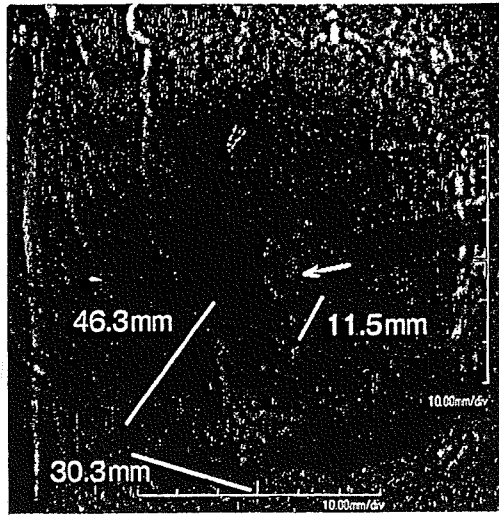
図1. 乳頭異常分泌例の精査および治療のアルゴリズム(当センターの例)

状が中心であった。近年はMMG検診が広がり、微小石灰化病変や局所的非対称性陰影の精査により発見される機会が増えてきたが、血性乳頭異常分泌の有症状を契機に発見される頻度も25例(19%)ある。その正確な精密検査と治療は、早期癌の治療ならびに乳癌死の減少の観点では非常に重要である。表1に発見動機と最終病理診断の関係を示す。血性乳頭異常分泌の精査で発見される乳癌の12例(48%)が非浸潤性乳管癌で、またそれを主体とし、周囲に微小な浸潤巣を認める、いわゆるinvasive ductal carcinoma with predominant intraductal componentの7例を加えると、約3/4の症例が完全な外科的切除により治療が望めるタイプである。

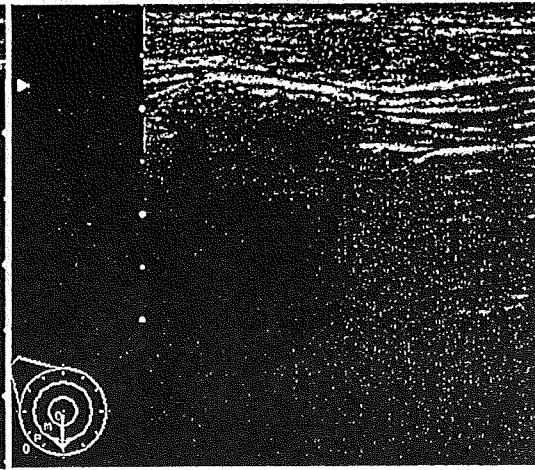
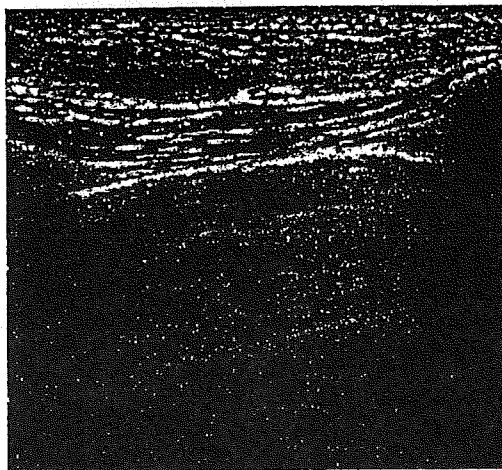
図1は、血性乳頭異常分泌例(潜血陽性も含む)の精査手順のアルゴリズムを示す。MMGやエコー、MRIにてその原因乳管の方向と病巣の推定を行い、癌の存在が疑われる病巣をエコーで確認できた場合には、穿刺吸引細胞診や場合により針生検などを実施し、病理診断を得ることを目標とする。鑑別困難な場合や病巣の同定がむずかしい場合は、乳管腺葉部分切除の手法により確定診断と同時に根治治療もめざす。MRIは原因乳管が分布する腺葉の同定には有用であるが、術中リアルタイムにその画像を手術野に投影できないため、実際の画像と切除腺葉のずれが生じる可能性がある。術中に正確な原因腺葉の分布を知る目的でICG乳管蛍光造影法を応用利用している。



a. 血性乳頭異常分泌と press point



b. MRI-MIP像(矢印:乳頭). 6~7時方向に区域性に不均一な増強



c. 乳腺エコー. 6時方向中心に拡張乳管と6mmの腫瘤像

図2. 症例. 術前診断

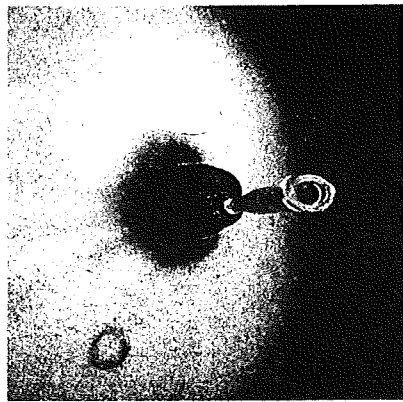
## II. 症例提示

症例 30歳代, 女性

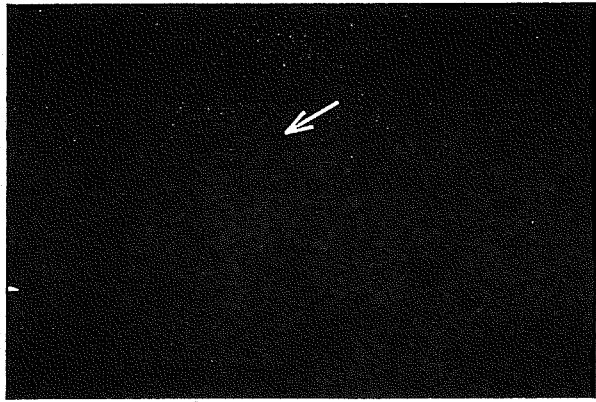
主訴は暗赤色の血性乳頭異常分泌で6ヵ月継続した(図2a). 分泌液中 CEAは200 ng/ml以下で陰性であった. MMGは不均一高濃度乳房で両側 category 1であった. 乳房超音波検査では右5~7時方向に拡張乳管と6時やや外側に6mmの辺縁整な腫瘤像で category 3と診断した(図2c). MRIの maximum intensity projection (MIP)像では6~7時方向に区域性に不均一な増強を認め, 原因腺葉部位は各検査法で一致した(図2b). 分

泌液細胞診では腺上皮の集塊と泡沫細胞を認め suspicious (癌の疑い)の診断で, また腫瘤像部位のエコーガイド下穿刺吸引細胞診でも乳頭状に増殖した異型性の弱い集塊を認め, suspiciousの診断で確定診断にはいたらなかった.

確定診断と原因乳管および腺葉の切除を目的に, 乳管腺葉部分切除を実施した. 全身麻酔, 清潔手術野で, 乳頭分泌を認める乳管に24Gジェルコ針外套を挿管し(図3a), 原因乳管にICGを注入してPDEで観察した. ICGは25mgを5mlの付属の溶解液で調整した. 経時的变化を図3b, cに示す. 皮膚を通してICGが流れる乳管の範囲



a. 乳頭分泌を認める乳管に  
24 Gジェルコ針外套を挿管



b. 原因乳管へのICG注入(矢印)時PDE像



c. ICG注入(矢印)後のPDE観察像

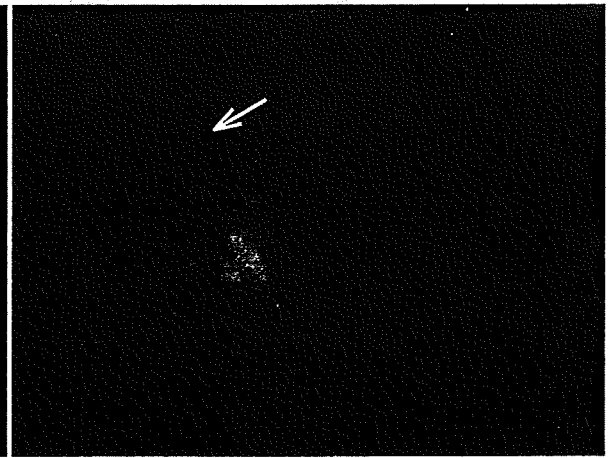


図3. 症例. 手術所見(1)

が同定でき、その腺葉分布をPDEで観察しながら、皮膚ペンでマーキングした(図4a, b)。あらかじめ、エコー所見から腫瘤像を呈した部位を確認しており、MRIでの造影部位も考慮しながら、若干外側寄りに切除範囲を決定した(図4c)。皮膚切開は傍乳輪に沿って行い、原因乳管も乳頭に切開を入れることなく、内側から掘り進むように切除した(図4d)。

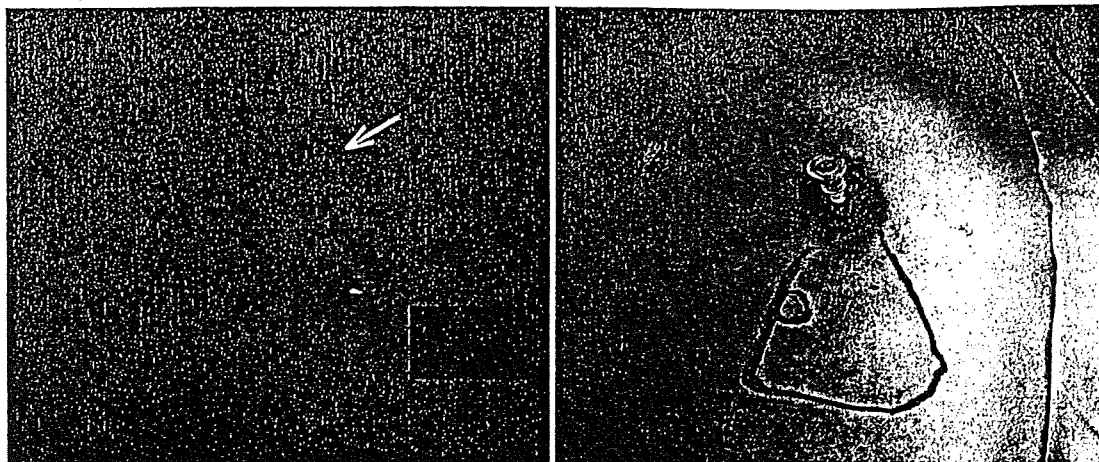
切除標本を図5a、そのPDE観察像を図5bに示す。図5aの青染部位はPDEカメラで決定された原因腺葉(図4cの点線範囲)に一致する。病理診断(図5c)は、non-invasive ductal carcinoma, low gradeでcomedo necrosisは認めなかった。図5dがmapping像であるが、外側辺縁部分で一部断端陽性部分を認めたが、切除予定範囲はほぼ

中央にとりきれていた。

### Ⅲ. ICG蛍光法を用いた乳管腺葉部分切除の経験

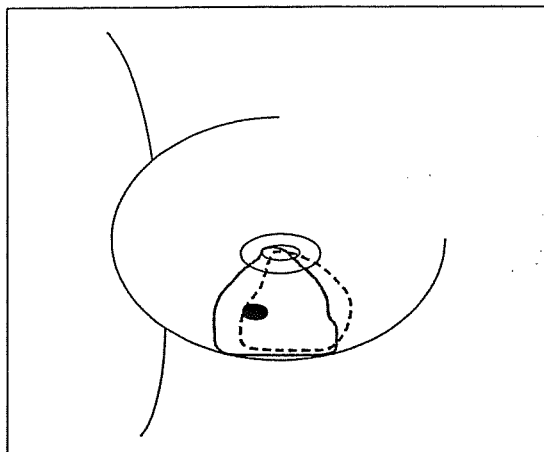
2007年3月から2年間で同方法を併用した乳管腺葉部分切除を14例15乳房に実施した。13乳房(87%)で経皮的にICGが注入される腺葉をリアルタイムで確認でき、切除範囲の決定に役立った。ICG注入に伴う有害事象は認めず、また術後の創傷治癒に関する問題もなかった。

非成功の2例のうち1例は乳頭下から乳房全体に多発性に広がる微小浸潤癌であり、もう1例は乳頭から垂直方向に延びる乳管が原因乳管であり、皮膚からの距離が遠かったことが原因と推定された。2例とも60歳代、BMI>25も共通する

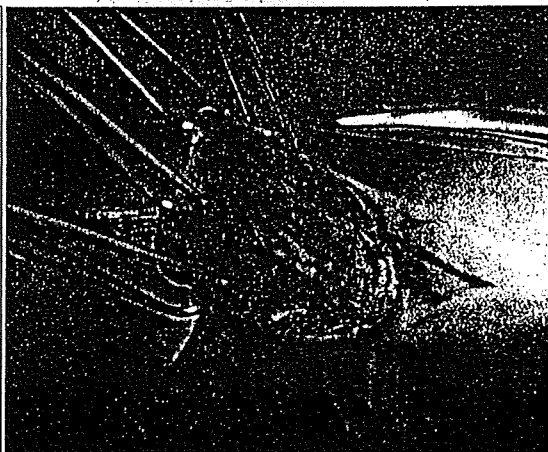


a. PDEでICG注入部位を皮膚ペンでマーキング(矢印)

b. 乳房にマーキングした状態



c. 点線がICG染色範囲を示す。MRIとエコー所見とを総合的に判断し、乳腺切除範囲は実線とした。



d. 乳頭内の原因乳管処理の実際

図4. 症例. 手術所見(2)

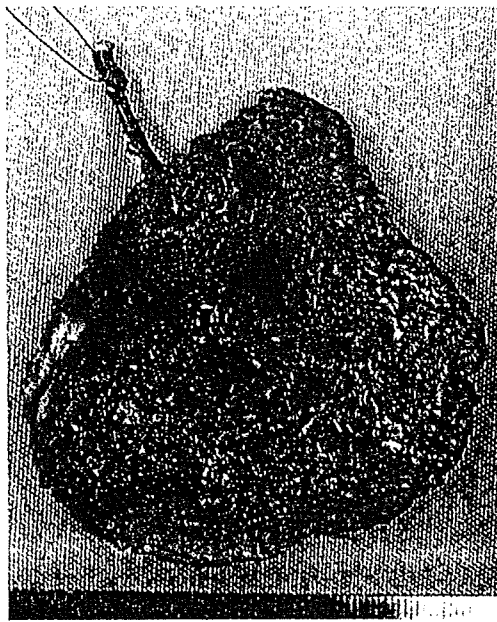
背景であった。

#### IV. 考 察

乳頭異常分泌の原因乳管および腺葉の切除と確定診断を目的に、乳管腺葉部分切除の手技は広く行われている。その切除範囲を術中に確認する方法として、原因乳管から色素を注入し、皮弁作成後に直視下に染色された腺葉を確認しながらメスをすすめることが標準的である。しかし実際には、直視下での色素の流入部位の確認は困難なことも多い。乳腺切離時に乳管内の色素がおおむね

こぼれないような感じでメスをすすめていくことが多く、通常の乳房温存手術よりも術者のストレスのかかる手術手技である。

ICGの蛍光原理を用いたセンチネルリンパ節生検手技が広まり、ラジオアイソトープ(RI)とblue dye併用の標準術式に新たな手技として注目されるようになってきた<sup>4-9)</sup>。同じ原理で、ICGを乳管内に注入することで、乳管内の蛋白と反応し、その蛍光をPDEで観察することができた。ICGとPDE併用の乳管腺葉部分切除は、皮膚を通してメスを入れる前に、また術中にリアルタイム



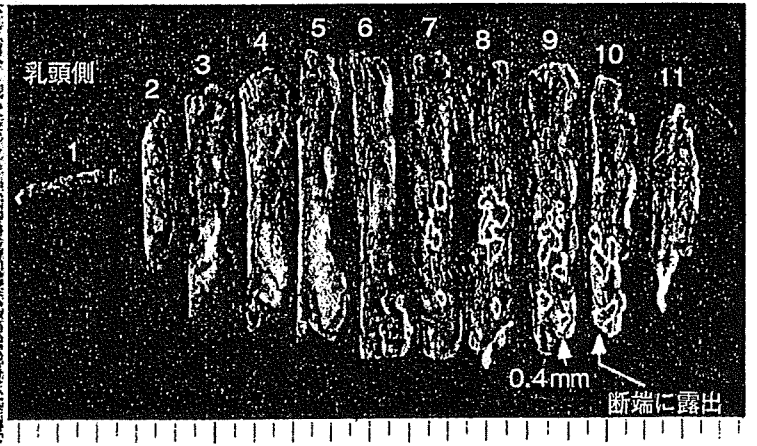
a. 乳管腺葉部分切除で切除された標本



b. 切除標本のPDE観察像



c. 病理組織像 (HE 染色, 40倍)



d. 病巣 mapping 像. 外側の切除断端まで病巣の広がりを知るが、切除予定範囲はほぼ中央にとりきれている。

図5. 症例. 切除標本

ムで原因乳管の支配する腺葉領域を確認できるというメリットがある。現在までの当院での成功率は80%を超え、術前のエコー所見やMRI所見などと組み合わせることで、乳頭異常分泌例に対するより正確な切除範囲の決定が可能であり、乳管腺葉部分切除や根治術に有用であると考えられた。

しかし、いくつかの解決すべき課題もある。われわれが経験した非成功例のように、乳頭からほ

ぼ垂直に胸筋方向へ広がる原因乳管に支配される腺葉は、皮膚からの距離が遠いことからPDEで可視化する限界があるのかもしれない。また、原因乳管が支配する腺葉はICGで染色されるが、それが原因病巣と必ず完全一致するものではない点も注意したい。ICGとPDE併用の乳管腺葉部分切除は、正確な術前の画像診断と上手に合わせることでより精度の高い技術になると思われる。

おわりに

本法は ICG と PDE の乳腺手術領域の新たな応用例である。早期癌の発見動機として重要な「乳頭異常分泌」の診断および治療に有用である。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) 多根井智紀, 増田慎三, 石飛真人ほか: 乳頭分泌液中 CEA 測定におけるイムノクロマトグラフィ (ICGA) 法と酵素免疫測定 (EIA) 法の比較検討. 乳癌の臨 23 : 123-128, 2008
- 2) 増田慎三: 乳癌の診断から治療へのストラテジー. Sysmex J Web 5 : 1-11, 2004
- 3) 三輪光春: インドシアニングリーン (ICG) 蛍光法の原理と医用応用. 病院 67 : 136-139, 2008
- 4) Kitai T, Inomoto T, Miwa M et al: Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. Breast Cancer 12 : 211-215, 2005

- 5) 橋本 隆, 岡田憲幸, 正井良和ほか: ICG 蛍光測定による乳腺リンパ流の観察—センチネルリンパ節生検への応用. 日臨外会誌 66 : 1821-1826, 2005
- 6) 伊藤勅子, 草間 律, 小林直樹ほか: ICG 蛍光法におけるセンチネルリンパ節生検. 乳癌の臨 22 : 399-403, 2007
- 7) 山中健也, 鍛 利幸, 川島雅央ほか: 腋窩の膜解剖に注目した ICG 蛍光法によるセンチネルリンパ節生検. 手術 62 : 1335-1338, 2008
- 8) Tagaya N, Yamazaki R, Nakagawa A et al: Intraoperative identification of sentinel lymph nodes by near-infrared fluorescence imaging in patients with breast cancer. Am J Surg 195 : 850-853, 2008
- 9) Ogasawara Y, Ikeda H, Takahashi M et al: Evaluation of breast lymphatic pathways with indocyanine green fluorescence imaging in patients with breast cancer. World J Surg 32 : 1924-1929, 2008

\*

\*

\*



■A4判・156頁 2008.5.  
定価3,360円(税込)  
ISBN978-4-524-24364-8

●編集 日本乳腺甲状腺超音波診断会議

南江堂 TEL.03-3811-7239 (営業)

## 乳房超音波診断ガイドライン

(改訂第2版)

乳癌の診断に欠くことのできない乳房超音波検査法の用語, 検査法, 判定方法の標準化を目的に, 日本乳腺甲状腺超音波診断会議がまとめた診断ガイドライン. 技術的側面も画像管理を策定し, 超音波検診のあり方や成果も掲載. 今改訂では, 画像を一新したほか, 病理, インターベンション, 検診などの記述も充実させた. 日本乳癌学会ほか推薦.

www.nankodo.co.jp

081029tsu



## 原著

2008.2.5受付

## 乳頭分泌液中CEA測定におけるイムノクロマトグラフィー (ICGA) 法と酵素免疫測定 (EIA) 法の比較検討

多根井 智紀<sup>\*1,6</sup> 増田 慎三<sup>\*1</sup> 石飛 真人<sup>\*1,4</sup> 徳田 由紀子<sup>\*2</sup>  
吉田 謙<sup>\*2</sup> 真能 正幸<sup>\*3</sup> 竹田 雅司<sup>\*3,5</sup> 辻 仲利 政<sup>\*1</sup>

Comparison of "Immunochromatographic Assay (ICGA)" with "Enzyme Immunoassay (EIA)" For Measurement of CEA in Abnormal Nipple Discharge : Tanei T<sup>\*1,6</sup>, Masuda N<sup>\*1</sup>, Ishitobi M<sup>\*1,4</sup>, Tokuda Y<sup>\*2</sup>, Yoshida K<sup>\*2</sup>, Mano M<sup>\*3</sup>, Takeda M<sup>\*3,5</sup> and Tsujinaka T<sup>\*1</sup> (\*<sup>1</sup>Department of Surgery, \*<sup>2</sup>Department of Radiology, \*<sup>3</sup>Department of Pathology, Osaka National Hospital, \*<sup>4</sup>Department of Surgery Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, \*<sup>5</sup>Department of Pathology, Yao City Hospital, \*<sup>6</sup>Department of Surgical Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine)

For the detection of early breast cancer, such as ductal carcinoma in situ (DCIS), it is important to measure CEA levels in abnormal nipple discharge. We compared Immunochromatographic assay "Lana Mammo Card CEA<sup>®</sup>" with enzyme immunoassay "MAMMOTEC<sup>®</sup>" for the measurement of CEA levels in abnormal nipple discharge from 20 patients (13 malignant cases, 7 benign cases). When the cut off value of CEA was set at 400ng/ml for each kit, the sensitivity, specificity and accuracy were 100%, 71.4% and 90% using the "Immunochromatographic assay (ICGA)". They were 92.3%, 71.4% and 85.0% using the "enzyme immunoassay (EIA)". The value obtained by radio immuno assay (RIA) or related with those obtained by "Immunochromatographic assay (ICGA)" and "enzyme immunoassay (EIA)". We should recommend a carefully considered approach combined with non-invasive tools. Using the "Immunochromatographic assay (ICGA)", the CEA level can be obtained by the easier single-step manipulation within 15 minutes. Therefore, an follow-up investigations can be planned during the initial medical examination.

**Key words :** Abnormal nipple discharge, Carcinoembryonic antigen (CEA), Immunochromatographic assay (ICGA), Enzyme immunoassay (EIA)

*Jpn J Breast Cancer* 23 (2) : 123~128, 2008

### はじめに

乳頭異常分泌は早期乳癌 (DCIS) や乳管内乳頭腫等の増殖性病変の発見動機として重要な症状であり、的確な診断と治療を行うことが求められる。乳頭異常分泌のスクリーニング法として、潜血反

応、乳頭分泌細胞診があるが、いずれも診断の精度が低い為、稲治らは診断の一助として乳頭分泌液中の癌胎児性抗原 (Carcinoembryonic antigen : CEA) を用いる測定法を考案した<sup>1)</sup>。これは乳癌より乳管中に高濃度のCEAが産出されることを利用したものであり、測定法としては、酵素免疫測定法 (enzyme immunoassay ; EIA) を用いたマンモテック<sup>®</sup> が以前より知られている。また、最近、イムノクロマトグラフィー法 (immuno-chromatographic assay ; ICGA) を用いた簡易かつ迅速な測定キットであるラナマンモカードCEA<sup>®</sup> が販売され厚生省にて認可された。今

\*1 国立病院機構大阪医療センター外科  
\*2 国立病院機構大阪医療センター放射線科  
\*3 国立病院機構大阪医療センター臨床検査科  
\*4 大阪府立成人病センター乳腺内分泌外科  
\*5 八尾市立病院病理診断科  
\*6 現：大阪大学大学院乳腺内分泌外科

回、われわれはICGA法(ラナマンモカードCEA<sup>®</sup>)とEIA法(マンモテック<sup>®</sup>)の2つの測定法について比較検討したので報告する。また、RIA法によるCEA定量の測定を行い、実測値との相関も検討してみた。

## 1. 対象と方法

2004年7月～2005年10月までの間に、乳頭異常分泌を主訴に受診した患者のうち、根治手術にて病理診断を得た20症例について検討した。全例女性で平均年齢は58歳、28歳から77歳までであり、20症例の内訳は乳癌13例(浸潤癌6例、非浸潤癌7例)、良性疾患7例(乳頭腫3例、乳腺症4例)であった。全例に対して乳頭分泌液細胞診とEIA法・ICGA法による分泌液中CEAの測定を行った。また、採取した乳頭分泌液の検体は保存し、一括してSRL社にてRIA法によるCEA定量の測定を行い、この測定値を対照にして2つの測定法(EIA法とICGA法)の正確性を比較した。この研究は当院の受託研究審査委員会で承認の上、患者から同意を取得して実施した。

### 1) EIA法による分泌液中CEA測定(マンモテック<sup>®</sup>)の原理と方法

マンモテック<sup>®</sup>は、プラスチックフィルムに不溶化した抗CEA抗体と酵素標識抗CEA抗体を用いたmicrodot-immunobinding assay(サンドイッチ型酵素免疫測定法)である。検体と標識抗体を添加した後、30分間乾燥させ、洗浄が必要であり、基質添加後さらに60分乾燥させる<sup>2)</sup>。判定は目視による着色強度により半定量的に行い、測定には2時間以上を要するキットの推奨どおりの方法にて行った。

### 2) ICGA法による分泌液中CEA測定(ラナマンモカードCEA<sup>®</sup>)の原理と方法

ラナマンモカードCEA<sup>®</sup>は、イムノクロマトグラフィを用いて、簡便で短時間に測定できるように考案されたキットであり、抗CEAモノクローナル抗体結合金コロイド粒子が含まれ、判定部位にも抗CEA抗体が固相化されている。分泌中のCEAがコロイド標識されたモノクローナル抗

CEA抗体と反応して免疫複合体を形成し、免疫複合体は展開液により移動した後、判定部位の固相化抗CEA抗体に捉えられ、15分以上静置している間にラインを形成し目視にて確認が可能になる<sup>3)</sup>。ラナマンモカードCEA<sup>®</sup>はこれを利用して半定量的に測定したものであり、分泌液(検体)中CEAが存在しない場合には、コロイド粒子が移動するのみにてラインは形成されない(図1)。

## 2. 結果

### 1) EIA法とICGA法との測定値および正診率

乳頭異常分泌にて根治手術を施行した20例(乳癌13例、良性疾患7例)の乳頭分泌液に対してICGA法とEIA法を測定し、2つのCEA測定値と摘出標本の病理組織診断を比較した。診断精度は、乳頭分泌CEA研究会に準じてカット・オフ値を400ng/ml以上を陽性としたところ、病理結果にて乳癌と診断された13例すべてにおいてICGA法にて高値を認めた(図2)。また、EIA法は乳癌13例のうち12例に高値を認めたが、浸潤癌(硬癌)1例において偽陰性(400ng/ml未満)であった。また、この偽陰性1例については、RIA法によるCEA定量での実測値も280ng/mlと低値であり、元来、乳管内成分からのCEA産生が少ない乳癌症例であったと推測される。

偽陽性については、乳腺症2例がEIA法とICGA法ともに陽性であった。診断精度は、ICGA法の診断精度は感度100%(13/13)、特異度71.4%(5/7)、正診率90%(18/20)、陽性適中率86.7%(13/15)であった。また、EIA法は感度92.3%(12/13)、特異度71.4%(5/7)、正診率85.0%(17/20)、陽性適中率85.7%(12/14)であり、ICGA法とEIA法はともに同等の診断精度であった(表1)。

### 2) RIA法によるCEA定量値との比較

今回、われわれはEIA法、及びICGA法の測定値に対する正確性を判定する為、20例の乳頭分泌液に対して、RIA法によるCEA定量を測定して(SRL社に委託)、この定量値を対照にして両者の測定値との比較を行った。2つの測定法は図3に示すようにRIA法によるCEA定量値との間に相関

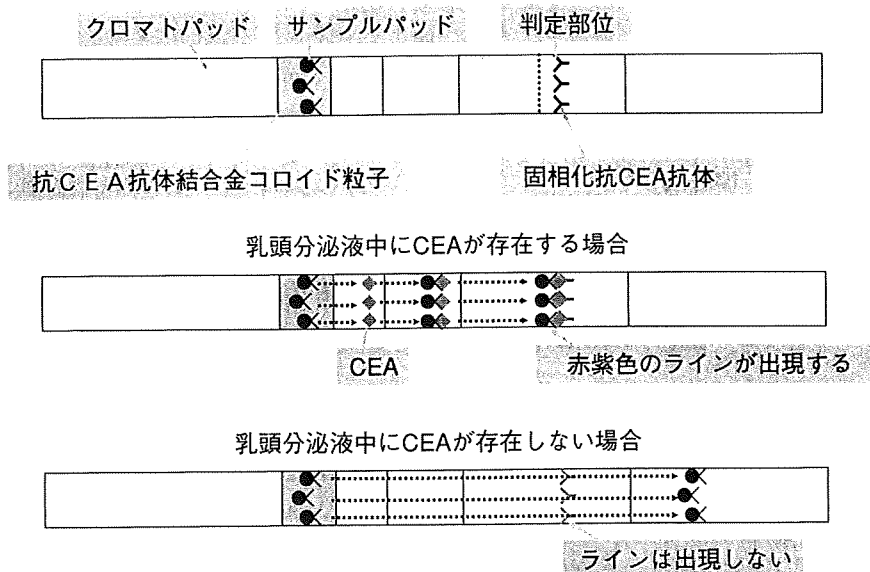


図1 イムノクロマトグラフィー法(ラナマンモカードCEA<sup>®</sup>)による乳頭分泌液中CEAの測定原理

提供：日本化薬株式会社 医薬事業本部 診断薬室 ラナマンモカード CEA イムノクロマトグラフィー法による乳頭分泌液中CEA測定試薬

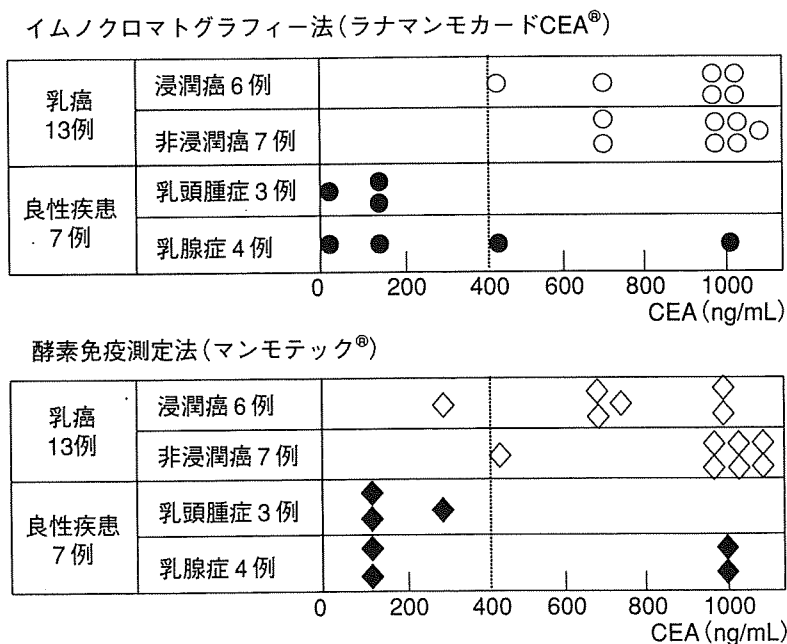


図2 当院の乳頭異常分泌(20症例)における各病理診断別のCEA測定値

傾向を認めた。ICGA法にて400-1,000ng/mlを示す1症例において、RIA法によるCEA定量では280ng/ml(400ng/ml未満)であることを認めた。この1症例は病理組織結果は浸潤性乳管癌であり、RIA法によるCEA定量のほうが偽陰性であった(EIA法では0-400ng/ml)。

### 3. 考察

乳頭異常分泌症の頻度は、全乳腺疾患の5%程度とされており<sup>4)</sup>、基礎疾患としては乳管内乳頭腫、乳腺症、乳管拡張症などの良性疾患以外に、DCISなどの早期乳癌が含まれることがあり、これらの病態は的確な診断と治療により、100%の救命

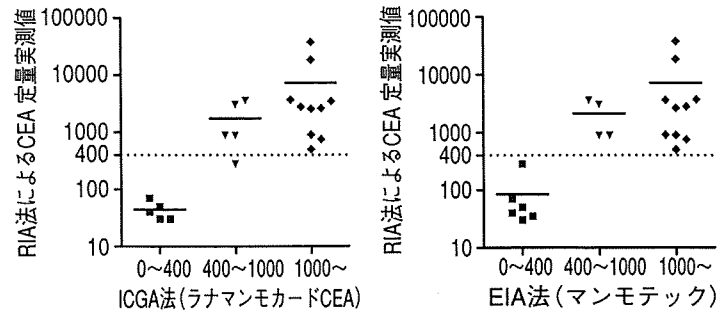


図3 RIA法によるCEA定量実測値との比較

表1 イムノクロマトグラフィー法（ラナマンモカードCEA<sup>®</sup>）と酵素免疫測定法（マンモテック<sup>®</sup>）の診断精度

	感度	特異度	正診率	陽性適中率
ラナマンモカードCEA <sup>®</sup>	100% (13/13)	71.4% (5/7)	90% (18/20)	86.7% (13/15)
マンモテック <sup>®</sup>	92.3% (12/13)	71.4% (5/7)	85% (17/20)	85.7% (12/14)

表2 イムノクロマトグラフィー法（ラナマンモカードCEA<sup>®</sup>）と酵素免疫測定法（マンモテック<sup>®</sup>）の相関

		マンモテックCEA <sup>®</sup>		
		0~400	≤400~1000	≤1000~
ラナマンモカードCEA <sup>®</sup>	0~400	5		
	≤400~1000	1	2	2
	≤1000~		2	8

表3 乳頭異常分泌液中CEA測定法による乳癌診断精度

年	CEA測定法	cut off (ng/ml)	症例数	感度	特異度
Inaji H 1987	エルモテックCEA	100	30	86%	89%
Mori T 1992	マンモテック <sup>®</sup>	400	54	76%	79%
Nishiguchi T 1992	マンモテック <sup>®</sup>	400	16	60%	75%
Yayoi E 1994	エルモテックCEA	600	60	77%	100%
Nishi T 2003	マンモテック <sup>®</sup>	400	47	79%	93%
Nishi T 2003	ラナマンモカードCEA <sup>®</sup>	400	47	68%	96%

が可能であるとされている。乳頭異常分泌に対するスクリーニング法としては、潜血反応、乳頭分泌細胞診があるが、感度において十分な成績ではなく<sup>5)</sup>、乳管内視鏡や乳管造影は検査に時間と労力を伴う為、多くの症例に行うことは不可能であり、分泌物の細胞診は精度が低い。それらを補う為、無侵襲にて測定可能な乳頭分泌液中の腫瘍マーカーとしてCEAが注目され<sup>6)</sup>、1987年、稲治らは乳頭分泌液中のCEA量の測定（エルモテック法）を提案し、非浸潤性乳管癌と良性疾患（乳管内乳頭腫）との鑑別に有用であることが報告した<sup>1,7)</sup>。現在、酵素免疫測定法(EIA法)を用いたマンモテ

ック<sup>®</sup>とイムノクロマトグラフィー法(ICGA法)を用いたラナマンモカードCEA<sup>®</sup>が、共に市販されている。表3のように、森らは、血性乳頭異常分泌52例に対してマンモテック<sup>®</sup>の測定を行い（カット・オフ値：400ng/ml）、マンモテック<sup>®</sup>により感度76%、特異度79%と、良好な測定結果を報告している<sup>8)</sup>。また、海外においてはimmunoenzymometric assay kit, AIA-PACK CEAを用いて優れた診断精度が報告されている<sup>9)</sup>。

ICGA法は、弥生らの考案により製品化された、外来精査中の短時間で測定結果が得られる簡便な方法で、同施設の西らが乳頭異常分泌115例（うち