

図4 がん抗原特異的ヘルパー T細胞(Th1)療法

的キラーT細胞の誘導および活性化をもひき起こすことが期待できる。この安全性を検討する第I相臨床研究を実施することにより、全身のかつ腫瘍特異的な免疫が誘導されることによる抗腫瘍効果を期待する新しい治療法の開発に貢献できると考えている。

われわれは細胞治療の最終ゴールはTh1細胞治療と信じて、多くの日本人に汎用性のある数種のMHCクラスIIがん抗原ペプチドを単離し、それらのペプチドを用いてがん特異的Th1細胞を試験管内で誘導することに成功している(図4)<sup>2)</sup>。MAGE-A4やsurvivinは多くのがんに発現している。さらにわれわれは、がん特異的Th1細胞を誘導するためには、従来の15-24merのshortペプチドより、40merのロングペプチドが有効であることを確認し、ヘルパーエピトープとキラーエピトープを人工的に結合させたH/K-HELPを作製した。実際にH/K-HELPを用いた第I相安全性を北海道大学病院、札幌北楡病院、(株)バイオイミュランス、テラ(株)との共同研究で開始し、さらに東海大学、慈恵医科大学、近畿大学、愛

媛大学、産業医科大学との連携で全国的多施設共同ヘルパーコンソーシアムを構築して本臨床研究の推進を計っている。その結果、MAGE-A4およびsurvivin-H/K-HELPを用いたがんワクチン治療により、がん患者生体内でがん特異Th1細胞、Tc1細胞の活性化、さらにはTh1依存抗体価の上昇が確認され、MAGE-A4-H/K-HELPでは大腸がんの増殖抑制(stable disease; SD判定)が認められ<sup>3)</sup>、survivin-H/K-HELPワクチン治療では制がん剤および放射線耐性のトリプルネガティブ乳がん患者においてがんの消失が確認された。ヒトT細胞はマウスT細胞と異なり、クラスII分子を発現している。したがって、がん特異的Th1細胞を試験管内で誘導して、H/K-HELPと混合し、患者に投与した部位で、Th1細胞のクラスIIに結合したH/K-HELPによってTh1細胞が刺激され、IL-2やIFN-γを産生する。この局所反応でがん患者生体内の樹状細胞が活性化され、H/K-HELPをプロセッシング、提示し、がん特異的ヘルパーT細胞、キラーT細胞を活性化し、がん特異的抗体も誘導する。OK-432とモンタナイドを

アジュバントとしたH/K-HELPワクチンの第I相試験結果から考えれば、H/K-HELPとがん特異的なTh1細胞をセルアジュバントとして用いたTh1細胞治療の有効性は十分期待されると信じる。Th1細胞治療の世界初の臨床研究は近々、北海道大学病院で開始される予定である。

### リンパ球移入療法の利点と問題点

現在、がん免疫療法は、三大標準がん治療に次いで、第四の有力な治療法として認知されてきている。しかしながら、テレビ報道、新聞雑誌のみならずインターネットが発達した現在においても、リンパ球移入療法に関する正確な情報を取得するのが困難な現状が問題となっている。今なおLAK療法とリンパ球移入療法を混同する医師や患者が多数存在していると考えられる。その結果、リンパ球移入療法も効果の低いものであると認識される場合が多い。さらに、科学的なデータや背景を示さず、単純にリンパ球移入療法を行えばがんが治るような説明を行うケースもあり、リンパ球移入療法は、すべて科学的根拠のない治療であるとの誤認識を与える懸念も存在している。これは、リンパ球移入療法は数多くの種類があるにもかかわらず、各研究機関あるいは医療機関からリンパ球移入治療の詳細な情報や治療成績が発信されていない、あるいは発信するレベルに達している医療機関が少ないためと考えられる。リンパ球治療を行っている医療機関も他のグループの情報を有していないことから、自己の治療に関して客観的に評価することや比較することがなされず、自己の治療だけを評価・紹介することも問題となっている。

一方、科学的根拠に基づいた治療を行うために、論文発表や学会発表によって、活性化リンパ球の最も望ましい使用方法を追求するグループもある。実際、これまでいくつかの大学病院では、それぞれの治療データを基に、活性化リンパ球による免疫治療が高度先進医療として厚生労働省から認定を受けている。先進医療は、高度先進性、安全性、社会的妥当性を総合的に勘案した上で厚生労働大臣が承認するシステムで、現在は保険で認められていない高度で先進

的な医療を行う上で、一般の保険診療と併用を可能とすることを目的として作られた制度である。

一般にがん免疫療法は、他の治療の効果を妨げることなく、全体のがん治療効果向上が期待できると考えられ、抗がん剤や放射線療法との併用で相乗効果が望める。実際に、抗がん剤による白血球の減少を免疫細胞療法で補うこと、通常より抗がん剤の量を抑えられるケースや、手術後の再発を抑えるための補助療法として、再発予防効果が示されている。従来の保険制度においてはこのような先進的な医療を受ける際には、先進的な医療にかかわらない保険診療についても患者に自費で負担をしいていたが、先進医療制度により、先進医療部分は個人負担になるが、通常の保険診療の部分には保険が適用されるようになり、患者の負担が軽減した。また、手術後の肝臓ガンの再発予防効果が報告<sup>4)</sup>されるとともに、この研究成果に基づき、(株)リンフォテックと技術的に提携関係にある活性化リンパ球治療は、セコム損保の販売するメディコムの給付対象になっている。現段階で、先進医療は保険適用外の診療で、治療にかかる費用は患者が自費で負担することになる。リンパ球移入療法をがん治療として選択する場合、期待される抗腫瘍効果と通常1回数万円～数十万円という対価が、今後がん免疫治療を広範囲に適応していく上で、重要な課題の一つとなると考えられる。

### 今後の展望

1991年に、がん抗原が発見・同定されて以来、がん特異的な免疫をがん患者生体内に誘導することが可能であることが科学的に証明された。がんを治療し、再発を防止するためにはがんに対する特異的免疫応答を惹起し、かつ特異的免疫記憶を成立させなければいけない。したがって、がんを苦しむ患者は、自分が高額な医療費を払って受ける治療が最終的にがんに対する免疫記憶を効率よく誘導できるものであるか否かを確認すべきであろう。また、高額な医療費をとりがん治療を行う医師は、患者に自分が行うがん治療が、がん特異的免疫を誘導できる科学

的根拠を患者に示すことができるか否かを考える必要がある。少なくとも数十年前に世界的に否定されたがん治療法を行い、患者から高額な医療費を請求するのはやめるべきであると思う。患者、医師、研究者が一体となって、常に最先端の免疫理論に基づいたがん免疫療法の開発を目指し、国ががん免疫研究を推進し、保険医療費の問題を解決していけば、がん制圧の日は近いと考える。長い間の動物実験で辿り着いた、「ヘルパー T 細胞とキラー T 細胞の両者を活性化できればがんを治せる」という免疫理論はヒトにも応用可能であるということは、H/K-HELPがんワクチン治療の第 I 相試験でTh1依存的な免疫反応が誘導され、complete response (CR)、SDが確認されたというわれわれの結果<sup>8)</sup>やメリーフらによるHPV抗原ロングペプチドワクチンで子宮頸部がんの発症が予防できたという結果<sup>7)</sup>から強く示唆されている。H/K-HELPとTh1細胞を用いたTh1細胞治療は、近々、北海道大学病院で実施され始めるが、われわれは本細胞治療が、米国で行われた自家ヒトクローンTh細胞を用いた養子免疫療法<sup>22)</sup>を凌ぐ画期的なものになると期待している。一日も早く、がん特異的免疫記憶を誘導できるがんワクチン・Th1細胞治療を確立し、がんに苦しむ患者さんたちに朗報を与えたいと考えている。

## 文 献

- 1) Grimm EA, Mazumder A, Zhang HZ, Rosenberg SA. Lymphokine-activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2-activated autologous human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1982 ; 155 : 1823.
- 2) Nishimura T, Yagi H, Yagita H, et al. Lymphokine-activated cell-associated antigen involved in broad-reactive killer cell-mediated cytotoxicity. *Cell Immunol* 1985 ; 94 : 122.
- 3) van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991 ; 254 : 1643.
- 4) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy : moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004 ; 10 : 909.
- 5) Hattori T, Mine T, Komatsu N, et al. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in combination with UFT and UZEL for metastatic colorectal carcinoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2009 ; 58 : 1843.
- 6) Miyazawa M, Ohsawa R, Tsunoda T, et al. Phase I clinical trial using peptide vaccine for human vascular endothelial growth factor receptor 2 in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2010 ; 101 : 433.
- 7) Kenter GG, Welters MJP, Valentijn ARPM, et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1838.
- 8) Takahashi N, Ohkuri T, Homma S, et al. First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/killer-hybrid epitope long peptide of MAGE-A4 cancer antigen. *Cancer Sci*. In press 2011.
- 9) Gattinoni L, Lugli E, Ji Y, et al. Human memory T cell subset with stem cell-like properties. *Nat Med* 2011 ; 17 : 1290.
- 10) Gyobu H, Tsuji T, Suzuki Y, et al. Generation and targeting of human tumor-specific Tc1 and Th1 cells transduced with a lentivirus containing a chimeric immunoglobulin T-cell receptor. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 1490.
- 11) Tsuji T, Yasukawa M, Matsuzaki J, et al. Generation of tumor-specific, HLA class I-restricted human Th1 and Tc1 cells by cell engineering with tumor peptide-specific T-cell receptor genes. *Blood* 2005 ; 106 : 470.
- 12) Louis CU, Savoldo B, Dotti G, et al. Anti-tumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor positive T-cells in patients with neuroblastoma. *Blood*. In press 2011.
- 13) Marchand M, Weynants P, Rankin E, et al. Tumor regression responses in melanoma patients treated with a peptide encoded by gene MAGE-3. *Int J Cancer* 1995 ; 63 : 883.
- 14) Nestle FO, Aljagic S, Gilliet M, et al. Vaccination

- of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1998 ; 4 : 328.
- 15) Nishimura T, Iwakabe K, Sekimoto M, et al. Distinct role of antigen-specific T helper type 1 (Th1) and Th2 cells in tumor eradication in vivo. *J Exp Med* 1999 ; 190 : 617.
- 16) Chamoto K, Wakita D, Narita Y, et al. An essential role of antigen-presenting cell/T-helper type 1 cell-cell interactions in draining lymph node during complete eradication of class II-negative tumor tissue by T-helper type 1 cell therapy. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 1809.
- 17) Wakita D, Chamoto K, Zhang Y, et al. An indispensable role of type-I IFNs for inducing CTL-mediated complete eradication of established tumor tissue by CpG-liposome co-encapsulated with model tumor antigen. *Int Immunol* 2006 ; 18 : 425.
- 18) Chamoto K, Kosaka A, Tsuji T, et al. Critical role of the Th1/Tc1 circuit for the generation of tumor-specific CTL during tumor eradication in vivo by Th1-cell therapy. *Cancer Sci* 2003 ; 94 : 924.
- 19) Zhang Y, Wakita D, Chamoto K, et al. Th1 cell adjuvant therapy combined with tumor vaccination : a novel strategy for promoting CTL responses while avoiding the accumulation of Tregs. *Int Immunol* 2007 ; 19 : 151.
- 20) Takeshima T, Chamoto K, Wakita D, et al. Local radiation therapy inhibits tumor growth through the generation of tumor-specific CTL : its potentiation by combination with Th1 cell therapy. *Cancer Res* 2010 ; 70 : 2697.
- 21) Ohkuri T, Wakita D, Chamoto K, et al. Identification of novel helper epitopes of MAGE-A4 tumour antigen : useful tool for the propagation of Th1 cells. *Br J Cancer* 2009 ; 100 : 1135.
- 22) Hunder NN, Wallen H, Cao J, et al. Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2698.

\* \* \*

# がん特異的な細胞治療の現状

西村孝司\*1・脇田大功\*2・富樫裕二\*3・北村秀光\*4

## abstract

1991年、ベルギーのテリー・ブーン博士らによるがん抗原の発見によって、がん免疫治療の開発研究は飛躍的發展を遂げた<sup>1)</sup>。キラーT細胞を標的としたがん抗原ショートペプチドを用いたがんワクチン治療では、がんの縮小効果は弱いが延命効果は証明された<sup>2)</sup>。世界の動きは、さらにヘルパーT細胞とキラーT細胞の両者を活性化できる次世代ロングペプチドの時代に突入し、がん患者の生体内でTh1依存的ながん特異的免疫を誘導できるようになった。これと呼応してがん特異的エフェクターの誘導が容易になり、細胞治療もlymphokine-activated killer (LAK) 細胞や活性化T細胞などを用いた非特異的免疫療法から、がん特異的エフェクターであるキラーT細胞やヘルパーT細胞を誘導するためのがん特異的免疫細胞治療の時代へと大きな舵が切られている。本稿ではがんの細胞治療のうち、がん特異的免疫誘導を目指した細胞治療について述べる。

## I がん免疫療法の歴史的背景

われわれの体をウイルスやがんから守る免疫システムに細胞性免疫と体液性免疫が存在するように、がん免疫療法にも①細胞性免疫の賦活に主眼をおいた能動免疫療法と、②抗体を用いた受動免疫療法が存在する。さらに、①の能動免疫療法は大きく2つの方法に大別される。ひとつは免疫反応を惹起する物質を生体内に投与（接種または摂取）し、体内の細胞性免疫を賦活するもので、免疫アジュバント療法、サイトカイン療法、あるいはがん抗原ワクチン療法がある。また、広義において健康食品もこの範疇に該当すると考えられる。もう一つは、患者から免疫反応を担う末梢血リンパ球などを一度体外に取り出し、試験管内で刺激、活性化さらに増殖させた後に、再び患者の生体内に戻し移入する養子免疫細胞治療がある。30年前に発見されたIL-2で活性

化したリンパ球 (lymphokine-activated killer : LAK) を用いたLAK療法が代表的な免疫細胞治療である。さらにこれまでNK細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、細胞傷害性T細胞 (cytotoxic T lymphocytes : CTL)、ヘルパーT (Th) 細胞の移入療法などが順次新しい免疫細胞治療として登場してきている (図1)。

## II がん特異的な細胞治療の現状

がんの細胞治療とは、がん細胞を攻撃する機能をもつ免疫細胞 (リンパ球) を体外に取り出し、GMPレベルの細胞培養施設 (cell processing center : CPC) でサイトカイン、免疫アジュバントを用いる。場合によっては自己がん組織、人工がん抗原タンパク質あるいはペプチドの存在下で大量に数を増やし、加工・処理することにより高機能を付与したうえで、再びがん患者の体内に戻すがん免疫療

\*1 北海道大学遺伝子病制御研究所疾患制御研究部門免疫制御分野教授  
\*2 北海道大学遺伝子病制御研究所疾患制御研究部門免疫制御分野助教

\*3 株式会社バイオイミュランス代表取締役  
\*4 北海道大学遺伝子病制御研究所疾患制御研究部門免疫制御分野准教授

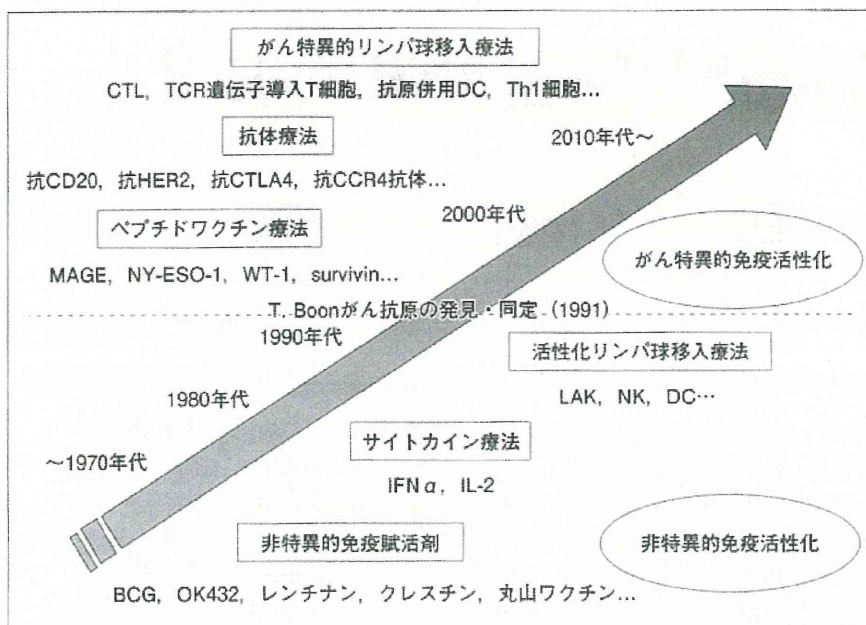


図1  
がん免疫療法の歴史

法である(図2)。またLAK療法<sup>3),4)</sup>、 $\alpha\beta$ T細胞療法、 $\gamma\delta$ T細胞療法、NK細胞療法、NKT細胞療法なども存在するが、本稿では、がん患者にがん特異的CTLを誘導して癌を治すことを目的とする、CTL療法、樹状細胞(dendritic cell: DC)療法、がん特異的Th1細胞移入療法について述べる。

### 1 CTL療法

CTL療法は、がん患者より回収したTリンパ球を培養・活性化する際、患者自身のがん細胞を同時に添加することで、がん細胞特異的に殺傷能力をもったCTLを活性化、増殖させ、体内に戻す治療法として考案された。手術や胸水・腹水サンプルなど、患者自身のがん細胞が提供され得る場合に適応が可能で、一般に正常細胞になく、がん細胞だけにあるがん抗原特異的なCTLをいかにして効率よく増殖させるかという研究が世界中で行われている。しかしながら、体外で行うCTLの誘導培養は作業が煩雑なうえ、成功率も決して高いものではなく、臨床応用するためには多くの課題が残されている。がん抗原が発見されてからは、がん抗原ペプチド刺激でCTLを増殖させることも可能になった。しかし、CTLはIL-2を多く産生することができず、生体内寿命が短いことが問題である。最近では、この問題を克服するために、生体内での生存が長期期待でき

るエフェクターメモリーCTLやT細胞レセプター(T cell receptor: TCR)、キメラ抗原受容体(chimeric antigen receptor: CAR)遺伝子導入CTLを用いた細胞治療が行われている。特にCAR遺伝子導入CTLは良好な成果をおさめており、多くの腫瘍縮小例も出ている。

### 2 樹状細胞(dendritic cell)療法

DCは体内で損傷を受けたがん細胞を貪食し、主要組織適合抗原複合体(MHC)クラスIあるいはクラスIIにがん抗原を提示し、最終エフェクターであるT細胞に抗原を提示する働きを担う。このDCを用いて特異的ながん免疫の活性化に期待できるのがDCワクチン療法である。DC療法には3つの方法があり、一つ目は患者のがん組織・がん細胞を利用した自己がん組織DC療法、二つ目は人工抗原を利用した人工抗原DC療法、三つ目は自己がん組織・がん細胞や有望な人工抗原がない患者に対してDCをがんに直接注入する局所DC療法である。手術でがん組織が採取できる場合には自己がん組織DC療法が期待される。自己のがん組織は採取できないが、がん抗原の発現がチェックでき、使用可能ながん抗原タンパク質あるいはペプチドが入手可能である場合には、がん抗原タンパク質またはペプチドをパルスしたDCを用いたDC療法が施行できる。局所DC

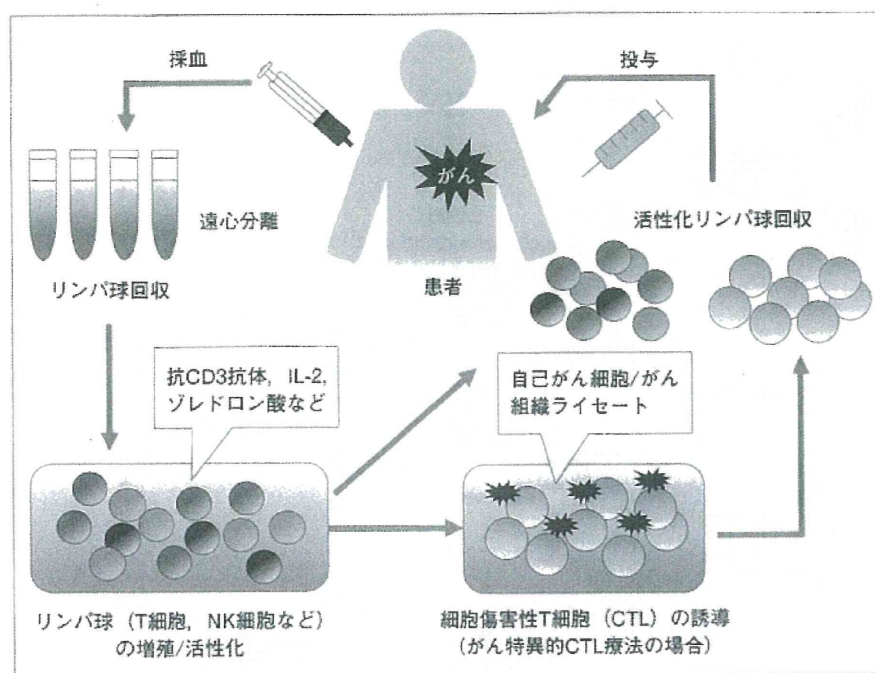


図2 活性化リンパ球移入療法

療法は上記で述べた2つの治療のような準備や条件の必要はなく、がんの場所がDCを直接注入できるような所に存在するかどうか治療実施の条件となる。

DCは、培養中ではほとんど増殖しない。そのため細胞の調製・加工にはアフェレーシスなどによる大量のリンパ球の採取が必要となる。回収した単球や未熟なDCを体外においてサイトカインおよび免疫アジュバントを用いて分化誘導し、抗原提示能力が非常に強い成熟細胞を作出した後、さまざまながん細胞やがん抗原タンパク質、あるいはペプチドを共存させ、大量のがん抗原をDC内にパルスする。このがん抗原パルスDCを皮下注射し、体内でがん抗原特異的なヘルパーT細胞やキラーT細胞の活性化を目指す(図3)。これまでベルギーのテリー・ブーン博士のグループは、メラノーマのがん抗原ペプチドを載せたDCを<sup>5)</sup>、スイスのF・ネッスル博士らはがん細胞溶解液を載せたDCを<sup>6)</sup>、皮膚がん患者に投与し有望な治療成績を報告している。

### 3 がん特異的Th1細胞移入療法

免疫バランスは主に2種類のヘルパーT細胞(Th1/Th2細胞)の相互調節によって制御されている。がんの免疫応答は、Th1型免疫を活性化することに

よってがん特異的キラーT細胞(Tc1またはCTL)を含む細胞性免疫が活性化されることが重要である。これはがん特異的キラーT細胞を増殖・維持するためには、IL-2を含むサイトカインなどを豊富に産生するTh1細胞からのヘルプが必要であることを示唆している。さらにはがん細胞がクラスII分子を発現している場合には、①がん特異的Th1の移入によってがんを拒絶できること<sup>7)</sup>、②がんがクラスIIを発現していない場合でも、がん特異的Th1細胞とがん抗原タンパク質あるいはクラスIペプチドやクラスIIペプチドを組み合わせた治療法によってがんの増殖制御が可能であること<sup>8)</sup>、③Th1型免疫を強力に活性化でき、CpG-ODNや溶連菌OK432をアジュバントとし、がん抗原タンパク質やMHCクラスIおよびクラスIIペプチドとともにリボソームに封入した混合物を所属リンパ節近傍に接種することによって、治療中に十分量のがん特異的キラーT細胞が担がん生体内で誘導され大きながんを拒絶できること<sup>9),10)</sup>、を証明しており、Th1細胞移入療法が次世代型の新しいがん免疫治療になることが期待されている。このTh1細胞治療の特筆すべき点は、がんや所属リンパ節においてがんの増大とともに誘導されるTregの増加、蓄積がIFN- $\gamma$ 依存的に抑制できる

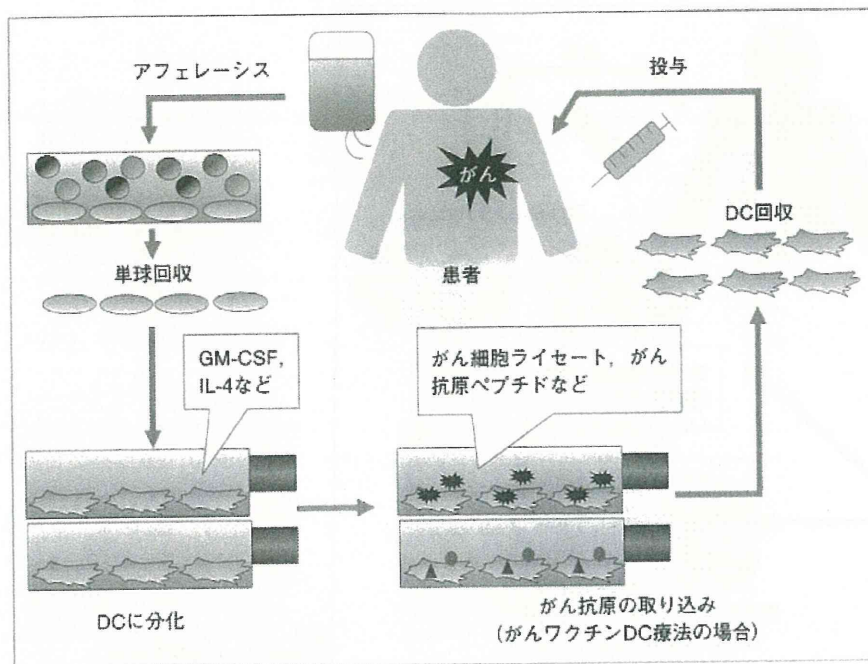


図3  
DC移入療法

点である<sup>11)</sup>。また、Th1微小環境でTc17なども抗腫瘍エフェクターに変換させる利点もある。すでに、われわれは放射線療法や化学療法とTh1細胞治療との併用療法がより有効であることも確認している<sup>12)</sup>。

以上の科学的根拠に基づいて、MAGE-A4抗原を発現する頭頸部がん、乳がん、非小細胞肺癌または消化器がんを含むすべての難治性がん種の進行・再発症例に対して、MAGE-A4あるいはsurvivin特異的Th1細胞を誘導し、可能であればがん局所に、あるいは困難であれば近傍皮下に投与する治療法を考案した。移入されたTh1細胞はヘルパーペプチドによる刺激、あるいは体内の抗原提示細胞とのがん抗原ペプチドを介した相互作用により、タイプIサイトカインを産生することでがん患者生体内にがん抗原特異的キラーT細胞の誘導および活性化をも引き起こすことが期待できる。この安全性を検討する第I相臨床試験を実施することにより、全身のかつ腫瘍特異的な免疫が誘導されることによる抗腫瘍効果を期待する新しい治療法の開発に貢献できると考えている。

われわれは細胞治療の最終ゴールはTh1細胞治療と信じて、多くの日本人に汎用性のある数種類のMHCクラスIIがん抗原ペプチドを単離し、それら

のペプチドを用いてがん特異的Th1細胞を試験管内で誘導することに成功した(図4)<sup>13)</sup>。その結果、MAGE-A4やsurvivinは多くのがんに発現していることが明らかとなった。さらにわれわれは、がん特異的Th1細胞を誘導するためには、従来の15~24merのショートペプチドより、40merのロングペプチドが有効であることを確認し、ヘルパーエピトープとキラーエピトープを人工的に結合させた helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) を作製した。実際にH/K-HELPを用いた第I相安全性を北海道大学病院、札幌北楡病院、株式会社バイオイミュランス、テラ株式会社との共同研究で開始し、さらに東海大学、東京慈恵会医科大学、近畿大学、愛媛大学、産業医科大学との連携で全国的多施設共同ヘルパーコンソーシアムを構築して、本臨床研究の推進を図っている。その結果、MAGE-A4およびsurvivin-H/K-HELPを用いたがんワクチン治療により、がん患者の生体内でがん特異的Th1細胞、Tc1細胞の活性化、さらにはTh1依存的抗体価の上昇が確認され、MAGE-A4-H/K-HELPでは大腸がんの増殖抑制(=SD判定)が認められた。また、survivin-H/K-HELPワクチン治療では制がん剤および放射線耐性のトリプルネガ



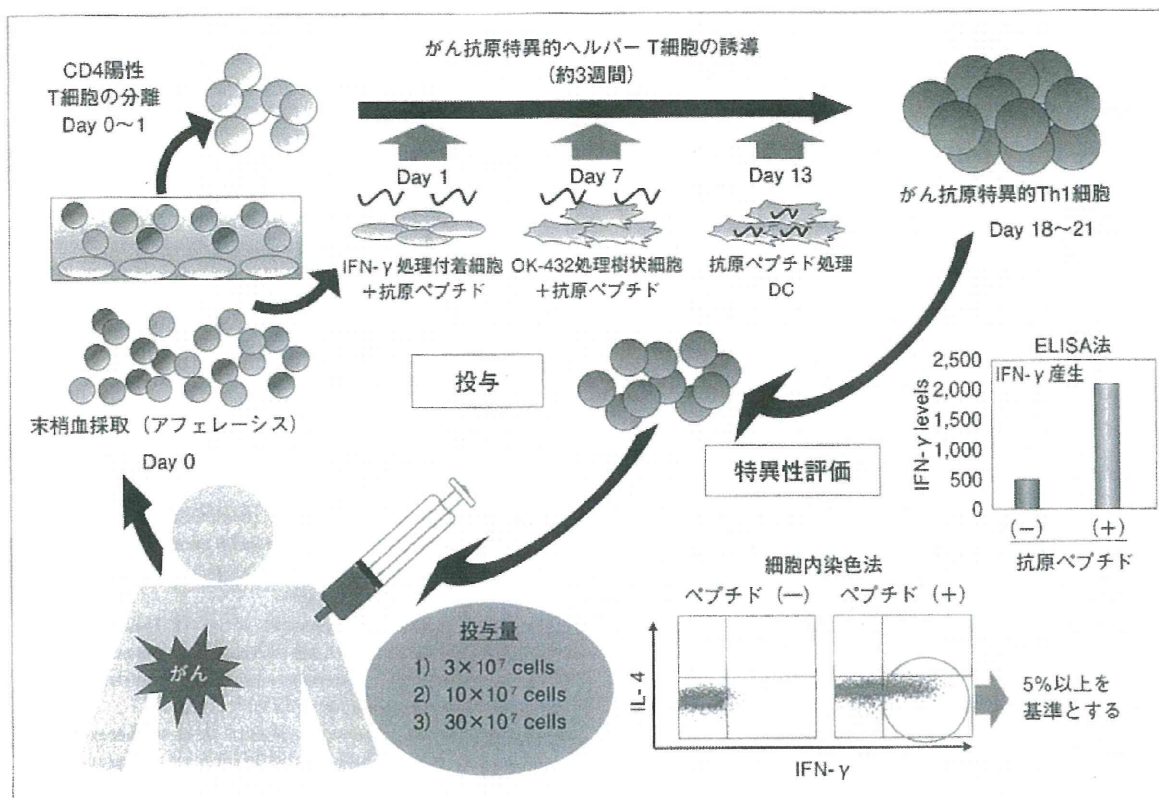


図4 がん抗原特異的ヘルパーT細胞 (Th1) 療法

[参考文献13]より引用改変

ティブ乳がん患者において、がんの消失が確認された<sup>14)</sup>。ヒトT細胞はマウスT細胞とは異なり、MHCクラスII分子を発現している。したがって、がん特異的Th1細胞を試験管内で誘導して、H/K-HELPと混合し、患者に投与した部位で、Th1細胞のMHCクラスIIに結合したH/K-HELPによってTh1細胞が刺激され、IL-2やIFN- $\gamma$ を産生する。この局所反応でがん患者の生体内のDCが活性化され、H/K-HELPをプロセッシング、提示し、がん特異的ヘルパーT細胞、キラーT細胞を活性化し、がん特異的抗体も誘導する。OK-432とモンタナイドをアジュバントとしたH/K-HELPワクチンの第I相臨床試験の結果から考えれば、H/K-HELPとがん特異的なTh1細胞をセルアジュバントとして用いたTh1細胞治療の有効性は十分期待できると思われる。Th1細胞治療の世界初の臨床研究は、近々、北海道大学病院で開始される予定である。

### III 今後の展望

1991年にがん抗原が発見・同定されて以来、がん特異的な免疫をがん患者の生体内に誘導することが可能であると科学的に証明された。がんを治療し、再発を防止するためにはがんに対する特異的免疫応答を惹起し、かつ特異的免疫記憶を成立させなければならない。したがって、がんに苦しむ患者は、自分が高額な医療費を払って受ける治療が最終的にがんに対する免疫記憶を効率よく誘導できるか否かを確認すべきであろう。また、高額な医療費でがん治療を行う医師は、患者に自分が行うがん治療が、がん特異的免疫を誘導できる科学的根拠を患者に示すことができるか否かを考える必要がある。少なくとも数十年前に世界的に否定されたがん治療法を行い、患者から高額な医療費を請求するのは止めるべきであると思う。患者、医師、研究者が一体となっ

て、常に最先端の免疫理論に基づいたがん免疫療法の開発を目指すことで、国ががん免疫研究を推進し、保険医療費の問題を解決していけば、がん制圧の日は近いと考える。長い間の動物実験で辿り着いた、「ヘルパーT細胞とキラーT細胞の両者を活性化できればがんを治せる」という免疫理論はヒトにも応用可能である。これは、H/K-HELPがんワクチン治療の第I相臨床試験でTh1依存的な免疫反応が誘導され、CR、SDが確認できたというわれわれの結果や、MeliefらによるHPV抗原ロングペプチドワクチン<sup>15)</sup>で子宮頸部がんの発症が予防できたという結果から強く示唆されている。H/K-HELPとTh1細胞を用いたTh1細胞治療は、近々、北海道大学で開始されるが、われわれは本細胞治療が、米国で行われた自家ヒトクローンTh細胞を用いた養子免疫細胞治療<sup>16)</sup>を凌ぐ画期的なものになると期待している。一日も早く、がん特異的免疫記憶を誘導できるがんワクチン・Th1細胞治療を確立し、がんに苦しむ患者さんたちに朗報を与えたいと考えている。

#### 参考文献

- 1) van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al: A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* **254**: 1643-1647, 1991
- 2) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP: Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* **10**: 909-915, 2004
- 3) Grimm EA, Mazumder A, Zhang HZ, et al: Lymphokine-activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2-activated autologous human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* **155**: 1823-1841, 1982
- 4) Nishimura T, Yagi H, Yagita H, et al: Lymphokine-activated cell-associated antigen involved in broad-reactive killer cell-mediated cytotoxicity. *Cell Immunol* **94**: 122-132, 1985
- 5) Marchand M, Weynants P, Rankin E, et al: Tumor regression responses in melanoma patients treated with a peptide encoded by gene MAGE-3. *Int J Cancer* **63**: 883-885, 1995
- 6) Nestle FO, Aljagic S, Gilliet M, et al: Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* **4**: 328-332, 1998
- 7) Nishimura T, Iwakabe K, Sekimoto M, et al: Distinct role of antigen-specific T helper type 1 (Th1) and Th2 cells in tumor eradication in vivo. *J Exp Med* **190**: 617-627, 1999
- 8) Chamoto K, Wakita D, Narita Y, et al: An essential role of antigen-presenting cell/T-helper type 1 cell-cell interactions in draining lymph node during complete eradication of class II-negative tumor tissue by T-helper type 1 cell therapy. *Cancer Res* **66**: 1809-1817, 2006
- 9) Wakita D, Chamoto K, Zhang Y, et al: An indispensable role of type-1 IFNs for inducing CTL-mediated complete eradication of established tumor tissue by CpG-liposome co-encapsulated with model tumor antigen. *Int Immunol* **18**: 425-434, 2006
- 10) Chamoto K, Kosaka A, Tsuji T, et al: Critical role of the Th1/Tc1 circuit for the generation of tumor-specific CTL during tumor eradication in vivo by Th1-cell therapy. *Cancer Sci* **94**: 924-928, 2003
- 11) Zhang Y, Wakita D, Chamoto K, et al: Th1 cell adjuvant therapy combined with tumor vaccination: a novel strategy for promoting CTL responses while avoiding the accumulation of Tregs. *Int Immunol* **19**: 151-161, 2007
- 12) Takeshima T, Chamoto K, Wakita D, et al: Local radiation therapy inhibits tumor growth through the generation of tumor-specific CTL: its potentiation by combination with Th1 cell therapy. *Cancer Res* **70**: 2697-2706, 2010
- 13) Ohkuri T, Wakita D, Chamoto K, et al: Identification of novel helper epitopes of MAGE-A4 tumour antigen: useful tool for the propagation of Th1 cells. *Br J Cancer* **100**: 1135-1143, 2009
- 14) Takahashi N, Ohkuri T, Homma S, et al: First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/killer-hybrid epitope long peptide of MAGE-A4 cancer antigen. *Cancer Science in press*
- 15) Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, et al: Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* **361**: 1838-1847, 2009
- 16) Hunder NN, Wallen H, Cao J, et al: Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. *N Engl J Med* **358**: 2698-2703, 2008

症 例

## 劣性栄養障害型表皮水疱症を併存した乳癌に対して 全身麻酔下で乳房切除を施行した 1 例

北海道大学第 1 外科

島田 慎吾 山本 貢 細田 充主  
田口 和典 高橋 弘昌 藤堂 省

先天性表皮水疱症は、軽微な機械的刺激で皮膚や粘膜に容易に水疱を形成するまれな疾患であり、日常生活において皮膚・粘膜へのさまざまな刺激を避ける必要がある。特に麻酔・手術に際しては、気管内挿管による気管粘膜の障害に細心の注意を要する。今回、われわれは劣性栄養障害型表皮水疱症を併存した右乳癌に対して、気管内挿管による全身麻酔下で胸筋温存乳房切除術を施行しえた 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例は 55 歳、女性。小児期より劣性栄養障害型表皮水疱症で当院皮膚科に通院していた。2010 年 6 月に右乳房のしこりを自覚して、当科を受診した。精査にて右乳癌 TisN0 M0 Stage 0 の診断で、気管内挿管での全身麻酔下で手術を施行した。術後は、呼吸障害など認めず経過良好にて第 4 病日に退院した。

索引用語：劣性栄養障害型表皮水疱症，乳癌，乳房切除

### はじめに

先天性表皮水疱症 (epidermolysis bullosa : 以下 EB) は、軽微な機械的刺激で皮膚や粘膜に容易に水疱を形成するまれな疾患であり、日常生活において皮膚・粘膜へのさまざまな刺激を避ける必要がある。特に麻酔・手術に際しては、気管内挿管による気管粘膜の障害に細心の注意を要する。今回、われわれは劣性栄養障害型表皮水疱症 (recessive dystrophic epidermolysis bullosa : 以下 RDEB) を併存した右乳癌に対して、気管内挿管による全身麻酔下で胸筋温存乳房切除術を施行しえた 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者：55 歳，女性。

主訴：右乳房のしこり。

既往歴：劣性栄養障害型表皮水疱症。左足背有棘細胞癌に対して 2 度の切除および植皮術。

右手瘢痕拘縮に対して形成術。

食道狭窄にて内視鏡的バルーン拡張術。  
高血圧。

現病歴：生後まもなくから軽微な外力で水疱形成を繰り返しており、44 歳時より劣性栄養障害型表皮水疱症で当院皮膚科に通院していた。2010 年 6 月に右乳房のしこりを自覚し、当科を受診した。右乳房 C 領域に 2.0cm 大の腫瘤を認め、精査にて右乳癌を疑い、超音波ガイド下マンモトーム生検を施行した。この際のガーゼ圧迫には粘着性の弱いテープでガーゼを固定し、バストバンドを巻くことによって圧迫効果を得た。生検の結果は ductal carcinoma in situ であり TisN0 M0 Stage 0 と診断し、手術目的に当科入院となった。

入院時現症：身長 150cm，体重 41kg。

右乳房 C 領域に 2.0×1.0cm，弾性硬な腫瘤を触知した。腋窩リンパ節は触知しなかった。体幹・四肢に多数の水疱・びらんを認めた (Fig. 1)。また、手指に屈曲拘縮を認めた (Fig. 2)。

入院時血液検査所見：血算・生化学に異常を認めなかった。腫瘍マーカーは CEA 8.0ng/ml (1.0-6.5ng/ml) と軽度の上昇を認めた。CA15-3 は 11.2U/ml (0-31.3U/ml) と正常範囲内であった。

マンモグラフィ検査：両側に微小円形・びまん性の

2010 年 9 月 28 日受付 2010 年 10 月 19 日採用

<所属施設住所>

〒060-8638 札幌市北区北十五条西 7 丁目

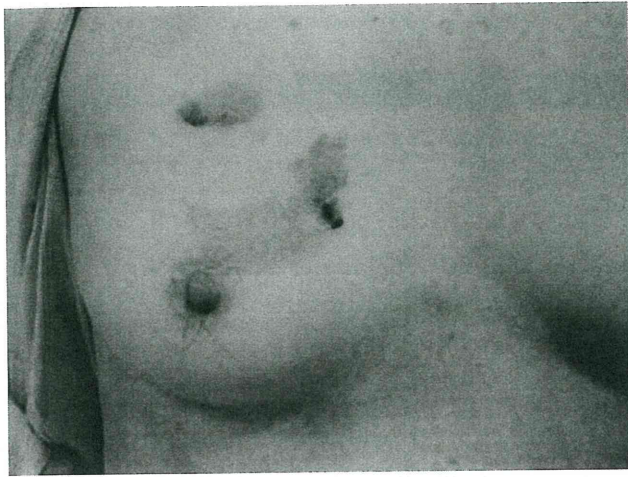


Fig. 1. Right breast skin before surgery showed blister and erosion.

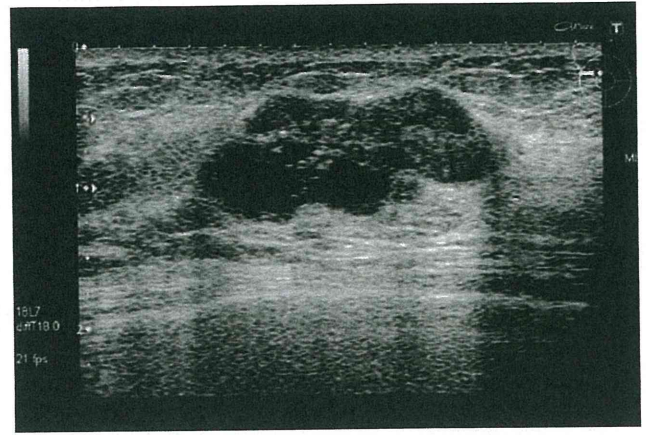


Fig. 3. Breast US showed a lobulated hypoechoic mass 2.0cm in diameter.



Fig. 2. Both hands were transformed like a bar, and had epidermolysis.

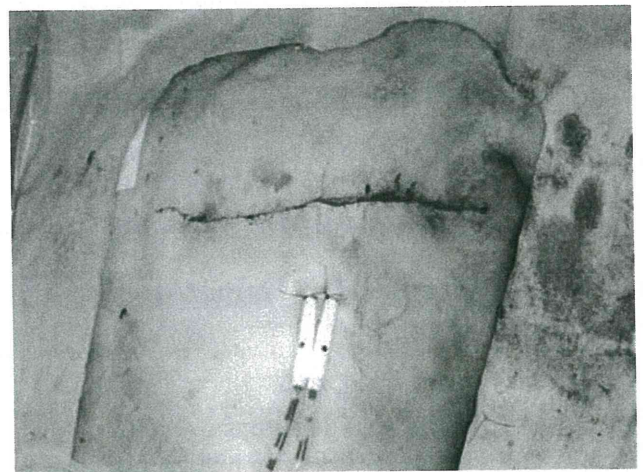


Fig. 4. Right breast skin after surgery showed multiple erosion around the operative wound.



Fig. 5. Right breast skin at 10th post-operative day showed multiple erosion around the operative wound (sutures were removed).

石灰化を認めカテゴリー2の所見であった。腫瘍は認めなかった。

乳房超音波検査：右C領域に2.0×1.0cmの分葉形を示す低エコー腫瘍を認めた (Fig. 3)。

なお、全身CT検査・骨シンチグラフィ検査では転移を示唆する所見を認めなかった。

手術：十分な術前説明の後に、気管内挿管での全身麻酔にて胸筋温存乳房切除術を施行した。手術時間1時間20分、麻酔時間2時間10分であった。点滴針についてはインサイト22Gを包帯で固定した。挿管時は、喉頭鏡と気管チューブにステロイド軟膏を塗布して愛護的に気管内挿管した。なお、気管チューブはガーゼと支持器のみで固定した。心電図電極は可能な限り小さなものを使用して皮膚との接触面積を少なくした。血圧計マンシェットについてはガーゼを挟んで装着し

Table 1. Reported cases of operations for recessive dystrophic epidermolysis bullosa under general anesthesia with endotracheal intubation

No	Author	Year	Sex	Age	Disease	Operation	Anesthesia time	Complication
1	Tokiwa	1987	M	4	dental caries	dental extraction	3h20m	none
2	Tsubo	1988	M	7	hand scar constructure	handplasty	2hr50m	none
3	Azuma	1993	M	14	gallbladder stone	cholecystectomy	4hr50m	wound infection
4	Oowada	1995	F	6m	hypertrophic pyloric stenosis	Ramstedt Operation	unknown	none
5	Abiko	1997	M	22	hand scar constructure	handplasty	unknown	none
6	Abiko	1997	M	27	trismus	vestibular extension	unknown	none
7	Matsumi	2006	F	4	esophageal stenosis	balloon dilation	unknown	none
8	Toda	2006	M	13	hand scar constructure	handplasty	5hr	none
9	Yonekura	2007	F	7m	esophageal atresia (EA)	radial operation of EA	unknown	none
10	Our case	2010	F	55	rt breast cancer	total mastectomy	2hr10m	none

た。尿道カテーテルは挿入しなかった。乳房切除後の皮膚縫合は可及的に深い層で4-0PDSにて真皮縫合を行った後に、皮膚を5-0ナイロンで単結節縫合した (Fig. 4)。その後、バラマイシン軟膏を塗布した非固着性ドレッシング (メロリン) で創部を保護し、テープ類は使用せずにバストバンドで固定した。なお、抜管時に気管支ファイバーで気管内を観察したが、水疱形成やびらんは認めなかった。

術後は呼吸障害などを認めず経過良好にて第4病日に退院となり、第10病日に外来で抜糸を行った (Fig. 5)。このとき、創部表皮の一部に軽度の離開認めたが1カ月後受診時には治癒を認めた。

病理結果はinvasive ductal carcinoma pT1b (9 mm) pN0 (検体に付着していたリンパ節0/5) pStage I Aであった。また、ER(+), PgR(+), HER2(1+)であった。

## 考 察

EBは日常的外力により容易に水疱を形成する先天性皮膚疾患であり、1870年に Von Hebra が Erblichen Penphigus として初めて報告し、1886年に Kobner が epidermolysis bullosa と定義している<sup>1)</sup>。なお、臨床的特徴、水疱形成部位、遺伝形式などで①単純型、②接合部型、③優性栄養障害型、④劣性栄養障害型と大きく4型に分類されており、さらに16型に細分類される<sup>1)</sup>。本症例のような劣性栄養障害型はVII型コラーゲン遺伝子の COL7A1 の変異が原因とされており<sup>2)~4)</sup>、臨床症状は最も顕著で、高度な瘢痕形成、歯牙形成不全、指趾癒着、食道狭窄や幽門閉鎖症などの消化管通過障害など多彩な症状を呈する<sup>1)5)</sup>。Fine ら<sup>6)</sup>は出生5万人に一人の割合で存在すると報告している。また、稲葉ら<sup>7)</sup>は本邦では180~250例が存在するものと推定

している。治療はステロイドやフェニトイン、ビタミンEなどの内服治療、および手指の拘縮などに対しては外科治療も行われている<sup>1)</sup>。

悪性腫瘍との合併は、劣性栄養障害型の5~10%に有棘細胞癌が合併するとの報告があり<sup>8)</sup>、反復性の水疱形成により瘢痕を生じ、発生母地になるといわれている。医学中央雑誌を用いてわれわれが検索しえた限りでは本邦での文献的報告は自験例を含めて20例であった。関連は不明ではあるが、その他の悪性腫瘍の合併については白血病<sup>8)</sup>、骨肉腫<sup>9)</sup>の報告がみられた。乳癌の合併例の報告については本邦では認められなかった。海外では、単純型表皮水疱症 (epidermolysis bullosa simplex: 以下 EBS) と乳癌の合併例の報告を1例認めた<sup>10)</sup>。これらの報告例には非切除症例も含まれているが、切除例において手術合併症の報告は認めなかった。

EBの麻酔管理の注意点は、患者に対する外力を可能な限り避けることが原則であり、局所麻酔薬の皮下注を行わない、粘着テープを使用しない、血圧計のカフにフェルトを当てることなどが勧められている<sup>11)</sup>。本症例でも心電図電極は皮膚との接触面積が最小限になるサイズのものを用いて、点滴針や挿管チューブなどの固定も可能な限りテープ固定を避けた。また、気管内挿管については咽頭や気管などに水疱を形成して気道閉塞を引き起こす可能性があるとしており、可能な限り避けるべきであるとされている<sup>12)</sup>。しかし、気管内挿管時の口腔内水疱破裂により出血をきたした報告<sup>13)</sup>や手術や麻酔と関連無く咽頭・喉頭での水疱・瘢痕形成による気道閉塞をきたした報告<sup>14)</sup>はあるが、気管内挿管自体で気道に水疱を生じた報告は渉猟しえた限りは認められなかった。James ら<sup>15)</sup>は33人の EB 患者

に合計131回の気管内挿管を行い咽頭、喉頭、気道に水疱形成を認めなかったと報告している。医学中央雑誌を用いて検索しえた限り、本邦でのEB患者へ気管内挿管を行った文献的報告は自験例を含め10例の報告がある(**Table 1**)。Frostらは、気管粘膜は円柱上皮であるため、咽喉頭の重層扁平上皮と比べて水疱形成のリスクは低いとしている<sup>16)</sup>。本症例は左足背有棘細胞癌と右手瘢痕拘縮に対して手術歴があるが、これまでは脊椎麻酔、腕神経叢ブロックおよびマスク換気での手術を施行したが、合併症無く経過していた。今回は手術部位と術式から同様な麻酔法は困難と考えて気管内挿管を行った。挿管時に喉頭鏡や気管チューブに多量のステロイド軟膏を塗布して愛護的に行い、固定にもテープを使わず患者への外力を可能な限り減らすように努めた。EB症例の手術に際しては気管内挿管を避けることが原則ではあるが、上記のような対策により、必要な場合には気管内挿管による手術も可能であると考えられた。なお、Tomlinson<sup>17)</sup>は20時間の気管内挿管で合併症を認めなかったことを報告しているが、本症例では術前診断がTisであったこと、また画像上明らかかなリンパ節腫脹がないこと、皮膚障害を懸念して術後補助化学療法は行わない方針としたこと、気道への刺激を最小限にするために挿管時間をできるだけ短くする目的で腋窩郭清やセンチネルリンパ節生検は施行しなかった。

手術は、EBSを合併した乳癌に対して乳房温存手術と術後照射を施行した症例<sup>10)</sup>もあるが、劣性栄養障害型に対する放射線照射については皮膚障害のため勧められない<sup>18)19)</sup>との報告が多く、本症例では術後放射線照射が困難であると判断して乳房温存手術の適応とせず乳房切除術を選択した。また、創部の縫合時は皮膚の把持は避けて、真皮縫合を十分に行い、皮膚は軽く縫合するのみとした。創部の保護は、皮膚に貼りつく可能性のあるガーゼは使用せずに創面への固着を防ぐ非固着性ドレッシング材を使用した。

麻酔管理や手術操作に配慮することで、本疾患を合併した症例でも安全な手術が遂行可能である。

### 結 語

劣性栄養障害型表皮水疱症を合併した右乳癌に対して、気管内挿管による全身麻酔下で胸筋温存乳房切除術を施行した1例を経験した。非常にまれな疾患ではあるが、軽微な機械的刺激に注意を払うことで全身麻酔での手術を安全に行うことが可能であると考えられた。

### 文 献

- 1) 佐久間正成, 関谷忠助, 木村和弘 他: 劣性栄養障害型表皮水疱症の1例. 小児診療 1990; 53: 1734—1738
- 2) Uitto J, Christiano AM: Molecular basis for the dystrophic forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene. Arch Dermatol Res 1994; 287: 16—22
- 3) Hovnanian A, Rochat A, Bodemer C, et al: Characterization of 18 new mutations in COL7A1 in recessive dystrophic epidermolysis bullosa provides evidence for distinct molecular mechanisms underlying defective anchoring fibril formation. Am J Hum Genet 1997; 61: 599—610
- 4) Hammami-Hauasli N, Schumann H, Raghunath M, et al: Some, but not all, glycine substitution mutations in COL7A1 result in intracellular accumulation of collagen VII, loss of anchoring fibrils, and skin blistering. J Biol Chem 1998; 273: 19228—19234
- 5) 八田尚人, 光戸 勇, 足立壮一 他: 先天性幽門閉鎖症を合併した致死型先天性表皮水疱症の1例. 皮膚臨床 1991; 33: 1719—1723
- 6) Fine JD, Johnson LB, Suchindran CM: The national epidermolysis bullosa registry. J Invest Dermatol 1994; 102: 545—565
- 7) 稲葉 裕, 北村清隆, 真鍋 求 他: 表皮水疱症の全国患者数の推定に関する研究. 日皮会誌 1989; 99: 1021—1026
- 8) 安藤巖夫, 余 幸司, 小川喜美子 他: 環状の皮疹を呈した先天性表皮水疱症の1例. 臨皮 1982; 36: 573—578
- 9) 野口信子, 真鍋 求, 高森建二 他: 先天性表皮水疱症の剖検2症例. 臨皮 1984; 38: 549—554
- 10) Janice AL, Todd ES, Michael DS, et al: Successful breast conservation in a patient with epidermolysis bullosa simplex. Breast J 1999; 5: 404—406
- 11) 坪 敏仁, 天野教之, 松木明知 他: 先天性表皮水疱症の麻酔経験. 麻酔 1988; 37: 218—221
- 12) 真鍋 求, 坪井良治, 池田志孝 他: 劣性栄養障害型表皮水疱症の手指変形に対する外科的治療. 日皮会誌 1986; 96: 1117—1122

- 13) Pratilas V, Biezunski A : Epidermolysis bullosa manifested and treated during anesthesia. *Anesthesiology* 1975 ; 43 : 581—582
- 14) Ramadass T, Thangavelu TA : Epidermolysis bullosa and its ENT manifestation. *J Laryngol Otol* 1978 ; 92 : 441—446
- 15) James I, Wark H : Airway management during anesthesia in patients with epidermolysis bullosa dystrophica. *Anesthesiology* 1982 ; 56 : 323—326
- 16) Frost PM : Epidermolysis bullosa dystrophica. *Anaesthesia* 1981 ; 36 : 79
- 17) Tomlinson AA : Recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Anaesthesia* 1983 ; 38 : 485—491
- 18) Lin AN : Management of patients with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 1996 ; 14 : 381—387
- 19) McGrath JA, Schofield OM, Mayou BJ, et al : Metastatic squamous cell carcinoma resembling angiosarcoma complicating epidermolysis bullosa. *Dermatologica* 1991 ; 182 : 235—238

### A CASE OF MASTECTOMY FOR BREAST CANCER WITH RECESSIVE DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA UNDER GENERAL ANESTHESIA

Shingo SHIMADA, Mitsugu YAMAMOTO, Mitsuchika HOSODA,  
Kazunori TAGUCHI, Hiromasa TAKAHASHI and Satoru TODO  
First Department of Surgery, Hokkaido University Hospital

Epidermolysis bullosa is a rare disease which makes bullae in the skin and mucous membranes even by mild mechanical trauma. It is necessary for the patients to avoid stimulating the skin and mucous membranes during daily activities. Specially we must take care not to injure tracheal mucous membranes by endotracheal intubation during anesthesia and operation.

We report a case of successful mastectomy under general anesthesia using endotracheal intubation for a patient who had right breast cancer as well as recessive dystrophic epidermolysis bullosa. The patient was a 55-year-old female who had been treated at the department of dermatology in our hospital for recessive dystrophic epidermolysis bullosa since early childhood. She visited our surgical department because of a tumor of the right breast in June 2010. We diagnosed her as having right breast cancer, TisN0M0 Stage0, and performed operation under general anesthesia using endotracheal intubation. She was discharged from the hospital on 4th postoperative day without postoperative complications including dyspnea.

**Key words** : recessive dystrophic epidermolysis bullosa, breast cancer, mastectomy

症 例

腫瘍自覚10年後に切除した乳腺 invasive cribriform carcinoma の1例

北海道大学大学院医学研究科消化器外科・一般外科<sup>1)</sup>, 北海道大学病院病理部<sup>2)</sup>

相 山 健<sup>1)</sup> 藤 田 裕 美<sup>2)</sup> 細 田 充 主<sup>1)</sup>  
田 口 和 典<sup>1)</sup> 高 橋 弘 昌<sup>1)</sup> 藤 堂 省<sup>1)</sup>

Invasive cribriform carcinoma (以下 ICC) は1983年に Page らが最初に報告した乳癌の組織型であり, 当初は classical と mixed タイプの2種類に分類されたが, 現在 WHO 分類では pure タイプが加わり3種類に分類されている。その発生頻度は通常の乳癌の0.3から4.9%と報告されている比較的稀な乳癌組織型である。今回われわれは腫瘍を自覚してから10年後に切除した ICC を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する。症例は71歳女性で, 2000年頃より左乳房の腫瘍を自覚していたが, 放置していた。2010年1月頃より腫瘍の増大を自覚し, 同年4月当科初診となった。穿刺吸引細胞診にて悪性疑いであったが, 本人が更なる検査を希望しなかったため, T2N0M0 Stage IIA 乳癌として胸筋温存乳房切除術及び腋窩リンパ節郭清を施行した。病理組織診の結果は ICC (pure type), 腫瘍径30mm, WHO grade 1, ly(-), v(-), ER(+), PgR(+), HER2(1+), n0, pT2pN0M0, pStage IIA であった。海外で報告されている ICC の治療成績は良好で, 5年生存率100%, 10年生存率91%と報告されている。ICC の ER 陽性率は100%, PgR 陽性率は69%, HER2発現率は0%と報告されており, これらが予後良好であることに寄与していると考えられる。

索引用語: 浸潤性篩状癌, 乳癌, pure タイプ

緒 言

Invasive cribriform carcinoma (以下 ICC) は1983年に Page らが最初に報告した比較的稀な乳癌の組織型である<sup>1)</sup>。当初は classical と mixed タイプの2種類に分類された<sup>1)</sup>が, 現在 WHO 分類では pure タイプが加わり3種類に分類されている<sup>2)</sup>。ICC は予後良好な乳癌の組織型として報告されており<sup>4)6)</sup>, 今回われわれは腫瘍を自覚してから10年を経験した後に切除した ICC を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 71歳, 女性。

主訴: 左乳房の腫瘍。

家族歴: 特記すべきことなし。

生活歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 64歳時脳出血, 67歳時硬膜下出血。

現病歴: 2000年頃より左乳房の腫瘍を自覚していたが, 自己判断にて放置していた。2010年1月頃より腫瘍の増大を自覚し, 脳出血後遺症にて通院中であった某医に精査を勧められたため, 同年4月初旬当科を紹介初診となった。

初診時現症: 左乳房 AB 領域に3×3 cm 大の皮膚に突出する腫瘍を認め, 腫瘍は弾性硬, 腫瘍直上の皮膚の発赤を認め, 可動性は不良であった (Fig. 1)。腋窩・鎖骨上リンパ節腫脹は認めなかった。また, 脳出血後遺症のため左片麻痺があり, 特に左上肢に高度の拘縮を認めた。

初診時血液生化学検査所見: 特に異常を認めず, 腫瘍マーカーは CEA 3.0ng/ml, CA15-3 7.7といずれも正常値範囲内であった。

マンモグラフィ: 脳出血後遺症のため左上肢の拘縮が高度であり撮像できなかった。

超音波検査 (Fig. 2): 左乳房 AB 領域に, 3 cm 大の境界比較的明瞭, 辺縁不整, 嚢胞性病変を伴う, 内部

2011年2月21日受付 2011年4月26日採用

<所属施設住所>

〒060-8638 札幌市北区北十五条西7丁目



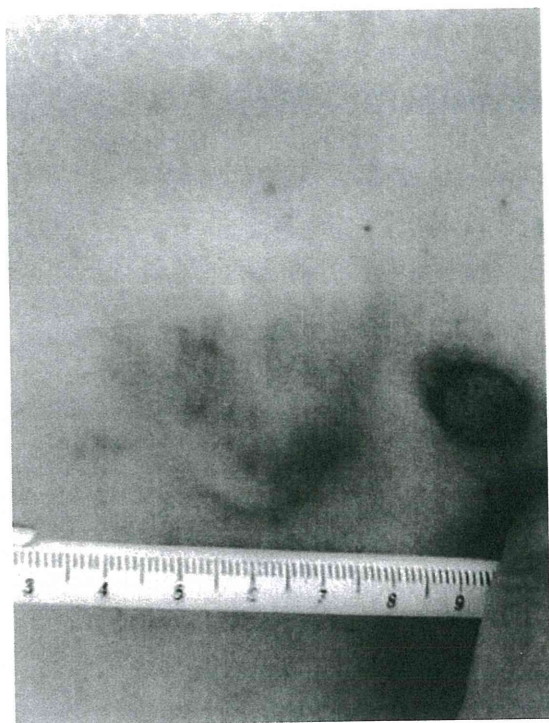


Fig. 1 Picture of left breast tumor



Fig. 3 Findings of computed tomography

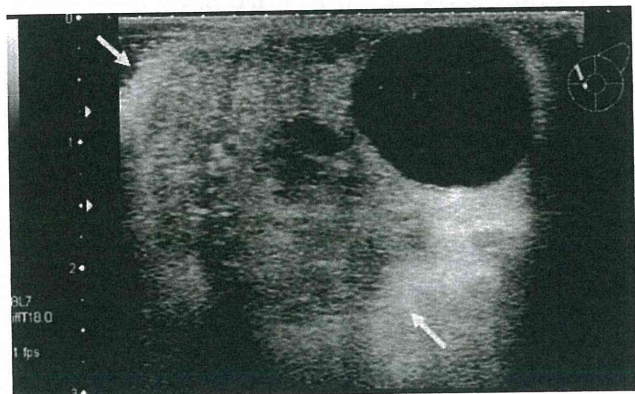


Fig. 2 Findings on ultrasound the arrow indicates the edge of the tumor

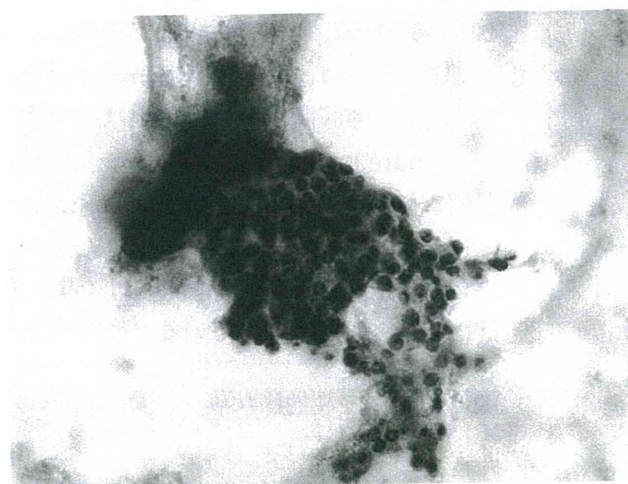


Fig. 4 Findings of aspiration biopsy cytology

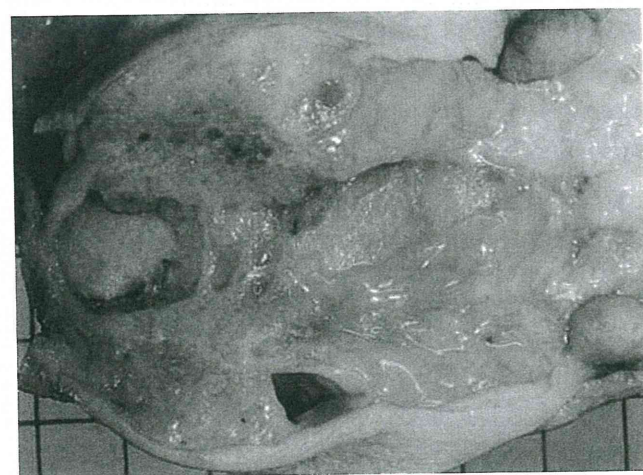


Fig. 5 Photographs of resected specimen

不均一な低エコー腫瘤を認めた。

CT検査所見(Fig. 3)：左乳房 AB 領域に、境界明瞭な造影効果を伴う腫瘤を認めた。腫瘤は胸壁と接しており、画像から胸筋への浸潤が疑われた。腋窩リンパ節腫脹は認められなかった。

穿刺吸引細胞診所見(Fig. 4)：出血性背景に小型円形核で比較的核異型に乏しい細胞集塊を認めた。核クロマチン増量、核小体明瞭で結合性低下を示す乳頭状集塊、篩状構造をみる細胞集塊をみることから carcinoma を疑う所見であったが、核異型が乏しく断定はできなかった。

以上の結果から生検にて確定診断を行う必要性につ

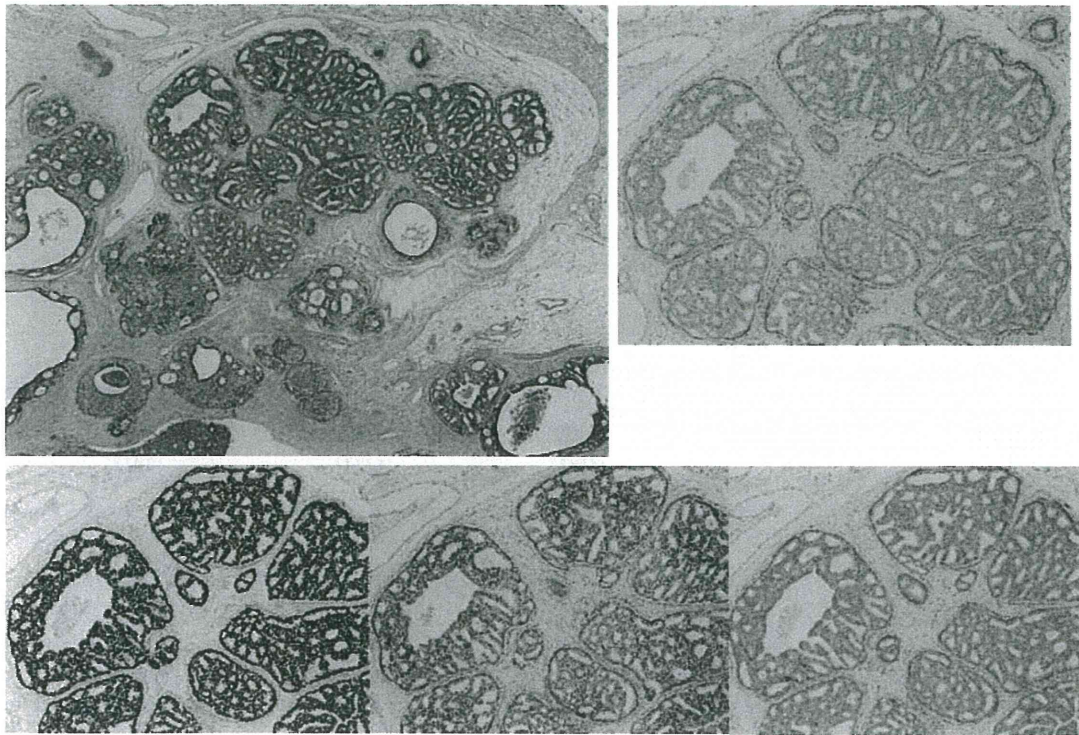


Fig. 6 Photographs of microscopic specimen

HE×10	p63×20
ER×20	PgR×20   HER2×20

いても説明したが、本人およびご家族と十分に話し合った結果、左乳癌（T2N0M0 Stage IIA）と診断し胸筋温存乳房切除術および腋窩リンパ節郭清を施行した。

切除標本および病理組織学的所見：左乳房 AB 領域に29×16mm 大の比較的境界明瞭な、白色調病変を認めた（Fig. 5）。組織像では、腫瘍細胞は90%以上が篩状構造を作成し、増殖していた。免疫染色（p63, CK5/6, CK14,  $\alpha$ -SMA）で、腫瘍胞巣周囲が染まらないことから、全体が浸潤癌と考えられ、invasive cribriform carcinoma と診断された（Fig. 6）。大きさは30mm, WHO grade1, 脈管浸潤なし, 筋層への浸潤なし（腫瘍は筋層内に圧排性に増殖）, ER(+), PgR(+), HER2(1+), リンパ節転移は陰性であった。

術後経過：術後8カ月の現在、術後補助療法としてアロマターゼ阻害剤を内服しており、再発なく経過している。

### 考 察

1983年に初めて報告した Page らは ICC を、浸潤成分の50%以上が cribriform pattern を呈する浸潤癌と定義しており、その中で残りの成分がほとんど tubular pattern のものを classical タイプ、残りの成分が

ほとんど undifferentiated pattern のものを mixed タイプとし、2種類に分類した<sup>1)</sup>。しかし、現在 WHO 分類では pure タイプが加わり 3種類に分類され、ICC 成分が90%を超えるものを pure タイプ、ICC 成分が半分以上を占め、残りの成分が tubular carcinoma であるものを classical タイプ、残りの成分が tubular carcinoma 以外の carcinoma であるものを mixed タイプと定義している<sup>2)</sup>。また、本邦では乳頭腺管癌に分類されている<sup>19)</sup>。

ICC の発生頻度は海外では通常の乳癌の0.3~4.9%と報告されている<sup>1)3)~8)</sup>が、本邦での報告例は少ない<sup>9)~12)</sup>。医学中央雑誌で「浸潤性篩状癌」「invasive cribriform carcinoma」にて検索したが、報告はわずか5例（3例は会議録、2例は症例報告）のみであった<sup>9)~12)</sup>。報告されている ICC の発症年齢は平均53~75歳（33~91歳）<sup>1)7)8)10)11)16)~18)</sup>であり、通常の乳癌とほぼ同等と思われる。

ICC の画像的特徴としては、マンモグラフィでは8例中4例にスピキュラを伴う腫瘤として、超音波では4例中3例で境界不明瞭で不均一な低エコー腫瘤として認め、通常の乳癌に比較的多い超音波での後方エコーの減弱は4例中1例でしか認めなかったと Stutz ら

Table 1 ER, PgR and HER2 positive rates

Authors	No. of patients	ER positive rate	PgR positive rate	HER2 positive rate
Venable et al <sup>4)</sup>	16	100% (16/16)	69% (11/16)	NA
Soomro et al <sup>13)</sup>	6	NA	NA	0% (0/6)
Marzullo et al <sup>8)</sup>	4	75% (3/4)	25% (1/4)	0% (0/4)
Shousha et al <sup>16)</sup>	1	100% (1/1)	100% (1/1)	0% (0/1)
Welle et al <sup>14)</sup>	1	NA	NA	0% (0/1)
Ng et al <sup>18)</sup>	1	100% (1/1)	100% (1/1)	0% (0/1)
Nishimura et al <sup>10)</sup>	1	100% (1/1)	100% (1/1)	NA
Matsui et al <sup>11)</sup>	1	100% (1/1)	100% (1/1)	100% (1/1)
Gatti et al <sup>15)</sup>	1	100% (1/1)	0% (0/1)	NA

ER : estrogen receptors, PgR : progesterone receptors, HER2 : human EGFR-related 2,  
NA : not available

が報告しているが、症例数が少なく更なる検討が必要と考えられる<sup>7)</sup>。

ICC のリンパ節転移については報告が少なく、Marzullo らは 0% (0/5)<sup>8)</sup>、Page らは 17.6 (9/51)<sup>11)</sup>、Venable らは 45.4% (10/22)<sup>4)</sup> とばらつきが多いのが現状である。しかし、予後は非常に良好で、Venable らは 5 年生存率 100%<sup>4)</sup>、Ellis らは 10 年生存率 91%<sup>9)</sup> と報告している。さらに、Page らは undifferentiated pattern を含む mixed タイプにおいても 10 年生存率 75% と報告しており、ICC は通常の乳癌と比較して有意に予後良好な組織型であると考えられる。

その理由として (Table 1)、HER2 発現率の低さが一つの要因と考えられる。現在のところ Pub Med や医学中央雑誌で検索した限りでは、HER2 陽性症例は本邦での 1 例<sup>11)</sup> が ICC において初めてであると思われ、海外では HER2 陽性の ICC 症例はいまだ報告がない<sup>8)13)~14)</sup>。また、2 つ目の要因として ER 陽性率の高さが予後良好の理由として考えられる。当院および本邦

報告例<sup>10)~11)</sup>と同様に、ICC は ER 陽性率は 100%<sup>4)</sup>、PgR 陽性率は 69%<sup>4)</sup>、HER2 発現率は 0% (0/6) との報告があり、これらが予後良好であることに寄与していると推察される。しかし、ER 陰性例<sup>8)</sup>や HER2 陽性例<sup>11)</sup>の報告が 1 例ずつあり、更なる症例の蓄積が必要であると考えられる。

ICC 症例には本症例のように腫瘍を自覚してから切除するまでに 10 年の経過観察期間があるにもかかわらず遠隔転移を認めないものが他にも 1 例報告<sup>9)</sup>されており、本症例は ICC が非常に緩徐に進行する組織型であることを示唆するものと思われる。

### 結 語

腫瘍を自覚してから 10 年が経過した後に切除した、比較的稀な乳癌の組織型である invasive cribriform carcinoma (pure type) を経験したので、これを報告する。

## 文 献

- 1) Page DL, Dixon JM, Anderson TJ, et al : Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology* 1983 ; 7 : 525—536
- 2) Ellis IO, Cornelisse CJ, Schnitt SJ, et al : Tumors of the breast. In : Tavassoli FA, Devilee P eds. *Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs, (World Health Organization Classification of Tumours)* IARC Press, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2003, p9—112
- 3) Louwman MW, Vriezen M, van Beek MW, et al : Uncommon breast tumors in perspective : incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Int J Cancer* 2007 ; 121 : 127—135
- 4) Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG, et al : Infiltrating cribriform carcinoma of the breast : a distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol* 1990 ; 21 : 333—338
- 5) Allemani C, Sant M, Berrino F, et al : Prognostic value of morphology and hormone receptor status in breast cancer—a population—based study. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 1263—1268
- 6) Ellis IO, Galea M, Broughton N, et al : Pathological prognostic factors in breast cancer. II Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992 ; 20 : 479—489
- 7) Stutz JA, Evans AJ, Pinder S, et al : The radiological appearances of invasive cribriform carcinoma of the breast. Nottingham Breast Team. *Clin Radiol* 1994 ; 49 : 693—695
- 8) Marzullo F, Zito FA, Marzullo A, et al : Infiltrating cribriform carcinoma of the breast. A clinico-pathologic and immunohistochemical study of 5 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996 ; 17 : 228—231
- 9) 大石博晃, 稲垣充也, 植山 実他 : 乳腺 Invasive cribriform carcinoma の 2 例. *日臨細胞会誌* 2005 ; 44 : 115
- 10) Nishimura R, Ohsumi S, Teramoto N, et al : Invasive cribriform carcinoma with extensive microcalcification in the male breast. *Breast Cancer* 2005 ; 12 : 145—148
- 11) 松井芳文, 浦島哲郎, 太田拓実他 : 術前診断が困難であった slow growing な浸潤性乳腺篩状癌の 1 例. *日臨外会誌* 2006 ; 67 : 2554—2557
- 12) 川岸淳子, 藤 利夫, 金城 満他 : Invasive cribriform carcinoma の 1 例. *日臨細胞会誌* 1989 ; 28 : 668
- 13) Soomro S, Shousha S, Taylor P, et al : c-erbB-2 expression in different histological types of invasive breast carcinoma. *J Clin Pathol* 1991 ; 44 : 211—214
- 14) Wells CA, McGregor IL, Makunura CN, et al : Apocrine adenosis : a precursor of aggressive breast cancer? *J Clin Pathol* 1995 ; 48 : 737—742
- 15) Gatti G, Pruneri G, Gilardi D, et al : Report on a case of pure cribriform carcinoma of the breast with internal mammary node metastasis : description of the case and review of the literature. *Tumori* 2006 ; 92 : 241—243
- 16) Shousha S, Schoenfeld A, Moss J, et al : Light and electron microscopic study of an invasive cribriform carcinoma with extensive microcalcification developing in a breast with silicone augmentation. *Ultrastruct Pathol* 1994 ; 18 : 519—523
- 17) Phillipson J, Ostrzega N : Fine needle aspiration of invasive cribriform carcinoma with benign osteoclast-like giant cells of histiocytic origin. A case report. *Acta Cytol* 1994 ; 38 : 479—482
- 18) Ng WK : Fine needle aspiration cytology of invasive cribriform carcinoma of the breast with osteoclastlike giant cells : a case report. *Acta Cytol* 2001 ; 45 : 593—598
- 19) 日本乳癌学会 / 編 : 乳癌取扱い規約. 第16版, 金原出版, 東京, 2008, p22