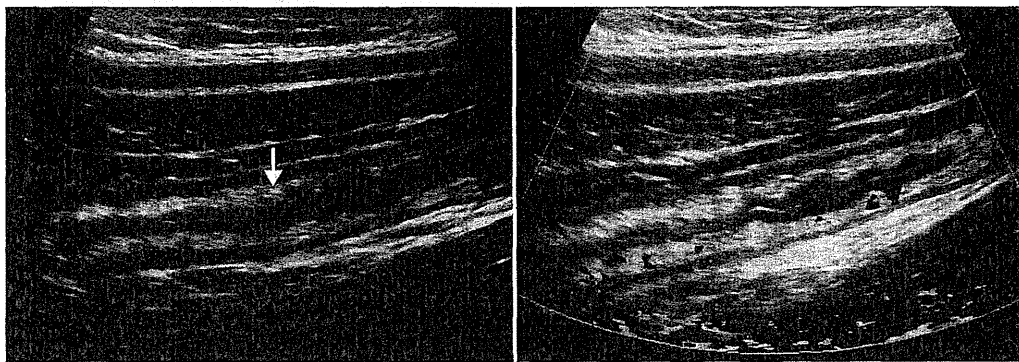


a. 正常虫垂. 矢印間が虫垂短軸 (2.4 mm), 星印は盲端部である.

b. 症例1. 16歳, 男性, カタル性. 長軸像. 虫垂径7.2 mmである. 虫垂壁の層構造が保たれており (矢印間), 第3層 (粘膜下層) の軽度肥厚を認める. 内部に便汁が貯留している.



c. 症例2. 22歳, 男性, 蜂窩織炎性. 長軸像. 虫垂径9.2 mmである. 第3層 (矢印) の肥厚が明瞭である.

d. 症例2. 長軸像. カラー Doppler で虫垂壁血流欠損はない.

図2. 虫垂炎の超音波像 (1)

94%, 大人でのそれらが83%・93%と報告している<sup>10)</sup>. 検査機器の発達, 検査技術の啓蒙に伴い, これらの数値は年々上昇傾向にあり, 近年では小児例において感度・特異度が94%・98%との報告例もある<sup>2)</sup>.

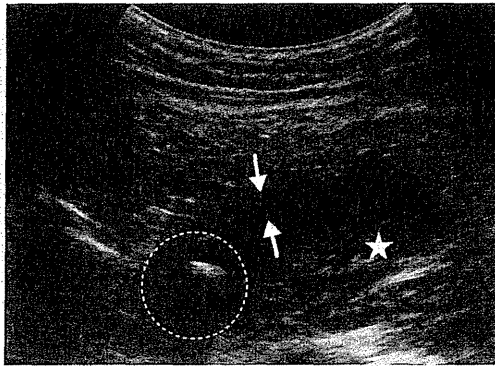
超音波検査を実施する際には, ①患者が一番痛がる部位 (圧痛の最強点) と超音波検査での虫垂同定部が一致し, 圧迫しても虫垂の管腔が潰れないこと, ②虫垂が回盲部に連絡することを確認し粘膜下層を全長にわたり観察すること, ③初回超音波検査で虫垂炎を否定した場合でも, 検査を繰り返し偽陰性である可能性を念頭におくことが重要であることに十分留意する必要がある<sup>1, 2, 12)</sup>.

超音波検査上, 虫垂はほかの消化管と同じく5

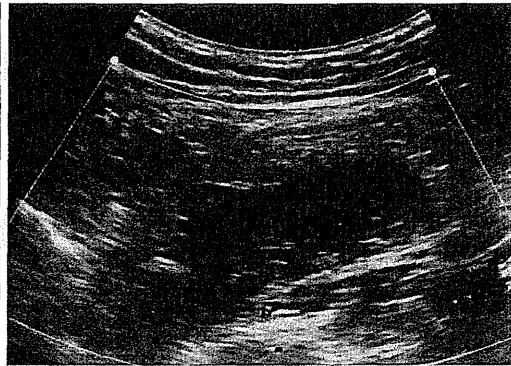
層に識別され, 内腔側から第1層 [境界エコー + 粘膜層 (高エコー)], 第2層 [粘膜層 + 粘膜筋板 + リンパ濾胞 (低エコー)], 第3層 [リンパ濾胞を除く粘膜下組織 (高エコー)], 第4層 [固有筋層 (低エコー)], 第5層 [漿膜 + 境界エコー (高エコー)] の順に並ぶ (図2a). 診断に際しては特に第3層の所見が重視され, それに基づいた病期分類が提示されている. 虫垂炎各病期における超音波画像所見は以下のとおりである [当院使用装置: Aplio XV/XG, 使用探触子: 3.5/6 MHz コンベックス型, 7.5/8/12 MHz リニア型 (ともに東芝社)].

#### a) カタル性

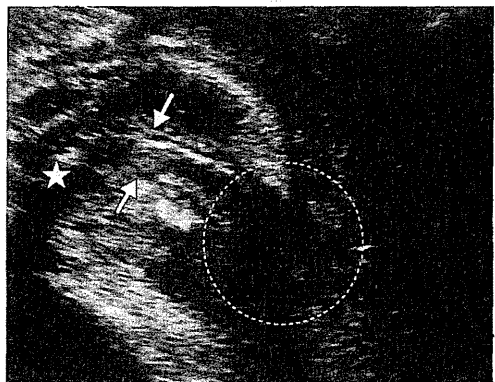
虫垂の腫大 (短軸径6~8 mm), 虫垂壁の構造が保たれており, 第3層 (粘膜下層) の軽度肥厚を



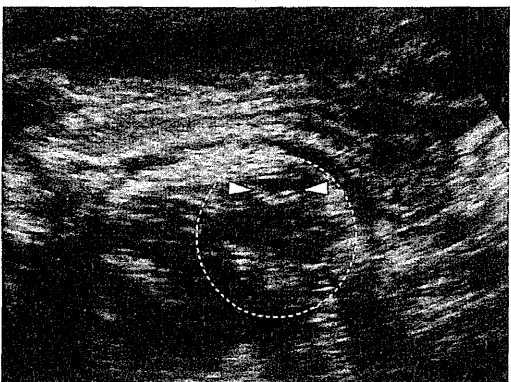
a. 症例3. 21歳, 男性. 壊疽性. 長軸像. 虫垂径15.9 mmである. 壁の層構造が消失している(矢印間). 内部に便汁(星印)と虫垂口側に糞石(円内)を認める.



b. 症例3. 長軸像. カラー Dopplerで虫垂壁血流の著しい減少を認める.



c. 症例4. 11歳, 女児. 穿孔性. 長軸像. 虫垂径8.9 mmである(矢印間). 虫垂口側内部に糞石(星印)がある. 盲端部で壁の消失と周囲液体の貯留がある(円内).



d. 症例4. 短軸像(矢頭間). 背側周囲の液体貯留がある(円内).

図3. 虫垂炎の超音波像(2)

認める(図2b).

b) 蜂窩織炎性

虫垂の腫大(短軸径8 mm以上), 第3層の肥厚が明瞭である. 虫垂壁血流欠損はない. 回盲部浮腫やリンパ節腫大を認める場合が多い(図2c, d).

c) 壊疽性

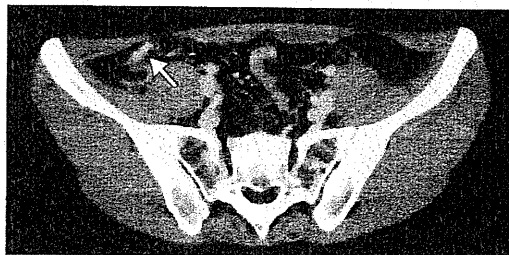
虫垂の腫大(短軸径10 mm以上), 虫垂壁構造が不整である. 壁の不連続性や粘膜下層消失を認めることがある. 虫垂壁血流は減少している.(膿性)腹水を伴うことがある(図3a, b).

d) 穿孔性

虫垂の腫大(短軸径10 mm以上であるが, 穿孔により正常径を示すものがある), 穿孔部位で虫

垂の層構造が全層性に消失し, 周囲に膿瘍貯留がある(図3c, d). イレウスの出現を伴う場合もある.

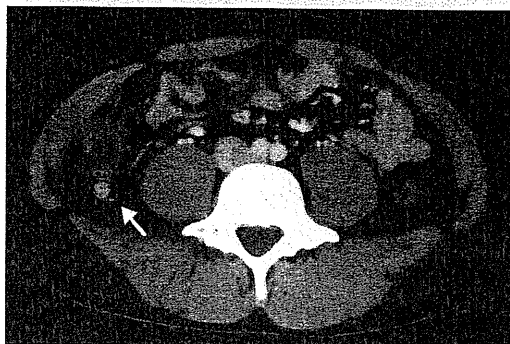
特に蜂窩織炎性と壊疽性の鑑別において, Bモードでの形態学的診断では不十分な場合があり, その際は虫垂壁内の血流の有無から2者を判別する(図2d, 3b). 血流評価に関しては, ドプラ法(カラー Doppler法/パワード Doppler法)もしくは造影剤投与での評価があげられる. 前者は特に深部病変での感度が低下するものの, 非侵襲的評価が可能である<sup>19)</sup>. 造影剤はドプラ法での評価と比較して血流の有無がより正確に評価できる一方<sup>19)</sup>で, 現時点では虫垂炎に対する保険適用がない点



a. 症例1. 水平断像



b. 症例1. 冠状断像



c. 症例2. 水平断像



d. 症例2. 冠状断像

図4. 虫垂炎のCT (1)

a, b. 虫垂内腔径最大6 mm, 壁造影効果の増強を認める(矢印).

c, d. 虫垂内腔径最大9.2 mm, 虫垂壁最大4.0 mm, 壁造影効果の増強, 虫垂周囲の脂肪織の毛羽立ち・濃度上昇を認める(矢印).

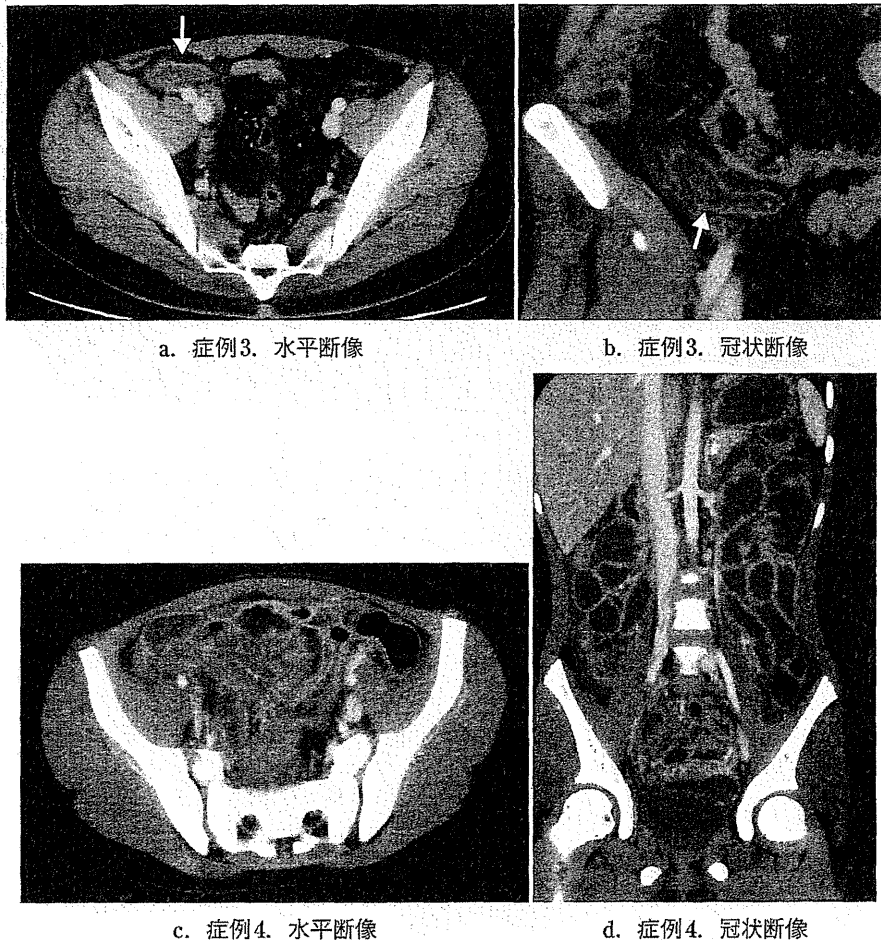
と、造影剤使用による患者への侵襲性増大の問題点があげられる。

虫垂炎診断における超音波検査の利点として、以下の点があげられる。

1) 非侵襲性・簡便性：放射線被曝がなく小児例、妊娠例、高齢者にも安全であり、虫垂炎の画像診断で最初に実施可能な検査といえる。また、初回超音波検査で虫垂炎を否定した場合でも、検

者、検査のタイミング、装置の設定条件、腹壁の圧迫方法、患者体位/体格などによる偽陰性の可能性を念頭におき、繰り返し検査を施行することが簡単にできる<sup>2)</sup>。

2) 虫垂炎の病期診断に有用：一般的にカタル性は絶飲食・抗生物質投与による保存的治療を、蜂窩織炎性以上の症例は手術治療が選択される。超音波検査で虫垂壁の形態および血流動態を観察



a. 症例3. 水平断像

b. 症例3. 冠状断像

c. 症例4. 水平断像

d. 症例4. 冠状断像

図5. 虫垂炎のCT (2)

a, b. 虫垂内腔径最大19 mm, 虫垂壁最大3 mm, 虫垂周囲の脂肪織の毛羽立ち・濃度上昇, 内部での液体貯留を認める (矢印).  
 c, d. 破裂した虫垂尾側の右骨盤腔内に被包化した液体を認め, 膿瘍の所見である. 腹膜の肥厚, Morison窩への腹水貯留, 腸管麻痺を認める.

することで, これらを判別することが可能となる. カタル性虫垂炎の診断のもと保存的治療の方針とした症例に対しては, その後の治療経過を追うことも可能である.

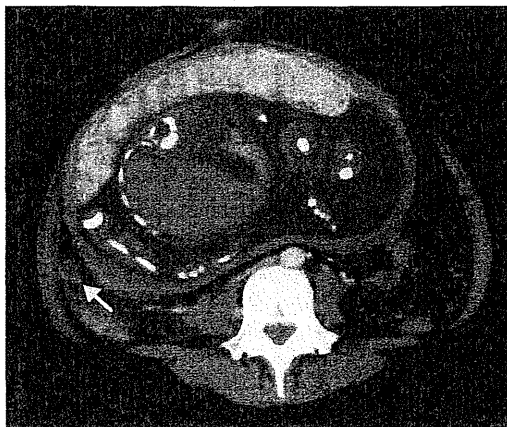
一方, 超音波検査の問題点としては以下の点があげられる.

1) 虫垂描出が症例により困難: 虫垂炎の超音波検査に関する感度, 特異度は前述の結果となっているが<sup>9, 10)</sup>, 実際は検者の技量や患者条件 (肥満例・腸管ガス貯留例・小児や妊婦などの虫垂の位置が非定型的な症例) によって検査が不十分となる可能性がある<sup>1)</sup>.

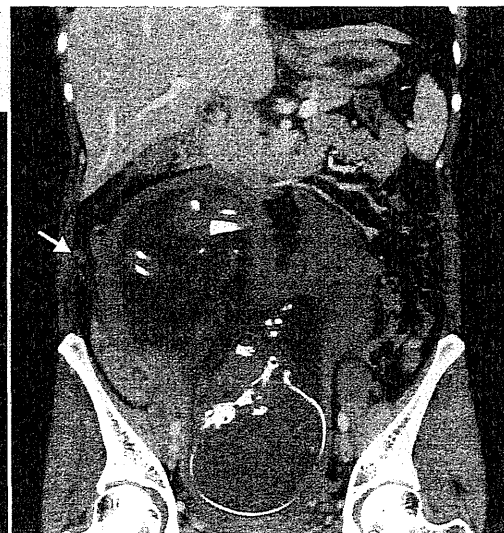
2) 腹部の広範囲な評価が困難: たとえば, 汎発性腹膜炎を合併した虫垂炎は広範囲にわたり膿瘍を形成し, 腸管麻痺を呈していることが多い. また妊娠例に対しては, 病変切除と並行して子宮の徹底した保護に注意を要する. 術式の決定にあたっては, 虫垂や回盲部の炎症の程度, ドレナージすべき膿瘍の範囲, 腸管や子宮などの周辺臓器の状況把握が重要である<sup>11)</sup>. 超音波検査でこれら全体を俯瞰的に評価することは現時点ではむずかしい.

## 2. CT検査

先述の Terasawa らの systematic review<sup>9)</sup>で,



a. 症例5. 35歳, 女性. 妊娠31週. 壊疽性.  
水平断像



b. 症例5. 冠状断像

図6. 虫垂炎のCT (3)

虫垂内腔径最大10 mm, 虫垂壁最大4 mm, 虫垂周囲の脂肪織の毛羽立ち・濃度上昇, 内部での液体貯留を認める (矢印). 妊娠状態の子宮により, 虫垂が右上方背側に移動している.

急性虫垂炎に関するCT検査の感度・特異度が94%・95%といずれも超音波検査を上回る結果から, CT検査が虫垂炎診断において有意に正確であると結論されている。さらにDoriaらのメタアナリシス<sup>10)</sup>でも, 小児例でのCT検査の感度・特異度が94%・95%, 大人でのそれらが94%・94%と, 特に感度におけるCT検査の優越性が報告されている。

虫垂炎の典型的なCT所見として, ①虫垂内腔径6 mm以上, ②虫垂壁肥厚2 mm以上, ③壁造影効果の増強, ④虫垂周囲の脂肪織の毛羽立ち・濃度上昇, ⑤糞石(石灰化)の存在, ⑥内部での液体貯留などの所見があげられる<sup>4, 12, 15)</sup>(図4, 図5a, b)。その他の所見として, ターゲットサイン(肥厚した虫垂壁内に粘膜下層の浮腫が同心円状の低吸収のリングとして層状にみられる像)や, 周囲腸管壁の反応性肥厚, 虫垂周囲の液体貯留, 限局した腹膜炎による近傍の壁側腹膜の肥厚と濃染などがある(図5c, d)。また, 虫垂炎の合併症として膿瘍形成による腸管麻痺(図5d), 腸間膜静脈血栓<sup>16)</sup>などが起こることがあり, それらの所見がみられることがある。また multidetector-row CTでの multi-planner reformation (MPR) による冠

状断像や矢状断像により, 内臓脂肪の極端に少ない症例や盲腸背側に回り込んだ虫垂など, 通常の横断像では判別しにくかった虫垂の全体像が把握しやすい状態となっている<sup>12, 17)</sup>(図4b, d, 5b)。

虫垂炎診断におけるCTの最大の利点は, 客観的に再現性のある広範囲な画像が得られることである。局所的には超音波検査で描出することのできなかった虫垂の描出, 虫垂炎以外の腹腔内疾患の鑑別が可能となる。また腹腔内全体像の把握が可能となり, 開腹手術/腹腔鏡手術の選択や, 妊娠例の子宮(図6)など術中注意を払うべき周辺臓器の認識などが可能となる<sup>3, 11, 18)</sup>。

その一方で, CT検査の問題点として以下の点があげられる。

1) カタル性虫垂炎の診断能の低さ: カタル性ではCT検査で虫垂管腔の軽度腫大や壁の肥厚しか所見が得られないことがある<sup>12)</sup>(図4a, b)。また虫垂腫大さえ不明瞭な場合があることなど, 超音波検査以上の所見が得られない場合がある<sup>19)</sup>。CT検査で「虫垂が確認できない」ことは虫垂炎の否定にはならず, 注意を要する。

2) 放射線被曝: 特に妊娠例での胎児被曝に留意する必要がある。放射線被曝の胎児への確定的

影響である外表・内臓奇形は妊娠2～8週、精神遅滞は8～25週に発症し、各々の線量閾値は100～200 mGy, 120～200 mGyとされている<sup>19)</sup>。一方、通常のCT検査で起こる平均被曝線量は25 mGyとされており、100 mGy以下の胎児被曝を妊娠中絶の理由としてはならないとされている<sup>19)</sup>。妊娠例では虫垂が従来の位置とは異なる位置に移動し(図6)、圧痛点が不明確となり超音波検査での診断が困難となる。また、診断の遅れにより虫垂が穿孔し腹膜炎を合併した場合、20%で胎児死亡が起こるとの報告がある<sup>20)</sup>。これらから、穿孔以前に正確な診断および早期治療を行うために、十分なインフォームド・コンセントを得たうえでCT検査を行うことは適応範囲内と考えられる<sup>20)</sup>。

3) 造影剤使用：虫垂炎の状態や周辺臓器の理解のためには単純CTの情報だけでは不十分であり、可能な限り造影CT検査を施行すべきである<sup>1)</sup>。しかしながら経静脈造影剤に関しては、投与によるアレルギー反応ばかりでなく、悪心・嘔吐・掻痒感などの軽微なものから、呼吸困難・血圧低下・急性腎不全などの重篤なものまでさまざまな副作用が報告されている<sup>22)</sup>。特に造影剤での副作用歴を有する症例、小児例、妊娠例、高齢者に対しては、症状発症時の重篤化を憂慮し慎重な投与を検討しなければならない。緊急事態に対応できる救急処置の準備、検査前の十分な補液や前投薬の投与、また造影剤投与に関する十分なインフォームド・コンセントのもと検査が行われるべきである<sup>22, 23)</sup>。

### おわりに

虫垂炎の各病期での病理所見、画像診断に汎用されている超音波検査、CT検査における基本的事項、画像所見を供覧した。超音波検査およびCT検査の利点・問題点を把握しつつこれらを最大限に活用し、個々の症例に最適の治療を選択することが肝要である。

### ◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) 加藤英治：病期のはなし—急性虫垂炎。検と技40：382-387, 2012
- 2) 齋藤 武, 菱木知郎, 照井慶太ほか：小児虫垂炎における超音波検査の有用性。日腹部救急医学会誌29：39-45, 2009
- 3) 河辺哲哉, 長田久人, 新保宗史ほか：妊婦急性腹症

- のCT。断層映像研究会誌38：31-36, 2011
- 4) 千須和寿直, 田内克典, 大森敏弘ほか：急性虫垂炎の診断における腹部CT検査による虫垂径測定の有効性。日臨外会誌69：2462-2467, 2008
- 5) 上野 滋, 平川 均, 松田博光：虫垂炎の自然経過に関する一考察—超音波検査で虫垂炎と診断された非手術症例の検討。日腹部救急医学会誌29：47-52, 2009
- 6) Park NA, Schroepel TJ：Update on imaging for acute appendicitis. Surg Clin N Am 91：141-154, 2011
- 7) Deutsch A, Leopold RG：Ultrasonic demonstration of the inflamed appendix；case report. Radiology 140：163-164, 1981
- 8) Puylaert JB：Acute appendicitis；US evaluation using graded compression. Radiology 158：355-360, 1986
- 9) Terasawa T, Blackmore CC, Bent S et al：Systematic review；computed tomography and ultrasonography to detect acute appendicitis in adults and adolescents. Ann Intern Med 141：537-546, 2004
- 10) Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ et al：US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults?；a meta-analysis. Radiology 241：83-94, 2006
- 11) 平崎憲範, 李 慶文, 永俣邦彦：急性虫垂炎。外科74：366-370, 2012
- 12) 原富由香：虫垂炎の画像診断—エコーとCTのポイントとコツを教えてください。レジデントノート13：2031-2038, 2011
- 13) 志関孝夫, 鎌形正一郎, 広部誠一ほか：超音波所見による小児急性虫垂炎の手術適応—特にパワードップラー法の有用性について。日小外会誌42：16-22, 2006
- 14) 武藤 充, 鎌形正一郎, 広部誠一ほか：造影超音波検査による虫垂壁微小血流評価の試み—小児の不可逆的な虫垂炎症を術前画像評価できるか? 日小外会誌45：34-41, 2009
- 15) 市川太郎：腹部—小腸・大腸・直腸。Medicina 46：294-303, 2009
- 16) Yeon SC, Sun YM, Sun HJ et al：Septic thrombophlebitis of the porto-mesenteric veins as a complication of acute appendicitis. World J Gastroenterol 14：4580-4582, 2008
- 17) 星野伸晃, 長谷川洋, 坂本英至ほか：Multidetector CTによる虫垂炎診断—単純・造影の診断能と位置づけ。日臨外会誌71：1951-1958, 2010
- 18) 瀧井麻美子, 大谷 博, 中村哲生ほか：妊娠18週での急性虫垂炎に対し腹腔鏡下虫垂切除術を施行した1例。日消外会誌44：1018-1023, 2011
- 19) ICRP：Pregnancy and medical radiation. ICRP publication 84. Ann ICRP 30：1-43, 2000
- 20) Melnick DM, Wahl WL, Dalton VK：Management of general surgical problems in the pregnant patient. Am J Surg 187：170-180, 2004
- 21) 日本放射線科専門医会・医会(JCR)画像診断ガイドライン2003。<http://www.jcr.or.jp/guideline/

mokuji.html > [Accessed February 28 2013]  
22) 早川克己, 鳴海善文, 林 宏光ほか: 造影剤添付文書の「禁忌」について考える. 臨画像23: 96-102, 2007

23) 鳴海善文, 早川克己, 林 宏光ほか: 高齢者・小児・妊婦・授乳婦に投与する際の留意点. 臨画像23: 1452-1457, 2007

## お知らせ

### ◆ SR 講習会第10回リーダーシップコース

会 期: 2013年7月24日(水)～27日(土)  
会 場: 東京慈恵会医科大学附属第三病院(東京都狛江市和泉本町4-11-1)  
主 催: 日本大腸肛門病学会, 日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会, 日本看護協会  
後 援: 日本泌尿器科学会  
講習会目標: ストーマリハビリテーションの分野でリーダーシップを発揮できるようになるために, ストーマリハビリテーションの理念, ならびにストーマリハビリテーション学の高度な知識・技能・態度を習得する

受講料: 40,000円

受講資格(定員: 約70名)

1. 看護師で次の講習会のいずれかを受講している者(ストーマリハビリテーション講習会基礎コース, 同上級コース, 同実践コース, 同理論コース, 北海道・東北・福島・北関東・群馬・栃木・埼玉・東関東・東京・神奈川・岐阜を含む東海・北越・甲信・北信越・関西・中四国・九州のストーマリハビリテーション講習会)
  2. ETおよび皮膚・排泄ケア認定看護師の資格をもつ者
  3. 医師
- 講習内容: 学習と技能評価, 上皮, 排泄, ストーマ関連用品, 人間, リハビリテーション, ケア, 社会, 性学, 医療連携などについてグループワークを中心とした講義

応募方法と必要書類

1. 下記①～④の事項を明記した申込書(A4, ワープロ使用)  
①氏名(ふりがな), ②所属施設名および所属部署, その郵便番号, 住所, 電話・FAX番号(申し込み後の施設変更は不採用となりますのでご了承ください), ③ストーマケアの経験年数, ④受講した講習会名とその年度\*, ETの場合はスクール名と修了年度\*, 皮膚・排泄ケア認定看護師の場合は修了年度\*(\*それぞれ修了証書のコピーをA4に縮小し同封のこと), 医師は泌尿器科, 外科系の別と経験年数を記載
2. 修了証書のコピー(A4サイズ)
3. 所属長の署名捺印がある推薦状(特別な書式はありません)
4. 返信用葉書(所属施設住所記載のもの)

宛 先: ☎243-0121 厚木市七沢516  
神奈川リハビリテーション病院外科  
ストーマリハビリテーション講習会実行委員会事務局 三浦英一朗

応募締切: 2013年5月10日(金)

採否は選考委員会で決定し, 郵送でお知らせいたします

問 合 先

1. 神奈川リハビリテーション病院外科・三浦英一朗または皮膚・排泄ケア認定看護師・長堀エミ(TEL: 046-249-2503/FAX: 046-249-2502)
2. 国立病院機構西埼玉中央病院・池内健二(srjimukyoku@me.com)

特集/肝炎から肝硬変・肝癌まで

肝癌の治療

肝 切 除

武 富 紹 信

はじめに

肝細胞癌に対しては、肝切除、ラジオ波焼灼、肝動注化学療法、全身化学療法、肝移植など様々な治療が行われている。肝切除は局所コントロール能には優れるものの、侵襲の大きさが課題である。安全に肝切除を行うため周術期管理が進歩し、3D-CTをふくめた術前シミュレーションが開発され、術死率は1%を下回るようになった。さらに、近年では腹腔鏡手術も導入され、安全かつ低侵襲な治療法へと変遷している。

厚生労働省診療ガイドライン支援事業により「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班」が組織され、2005年に肝がんに対する治療ガイドラインがまとめられた(図1)。このガイドラインによれば肝切除は肝機能良好例の単発もしくは3個までの症例に推奨されている。しかし、肝機能や腫瘍の局在によっては、例えこのアルゴリズムでは非適応の症例であっても肝切除が第一選択となる症例もある。また、3cm以下の小型肝細胞癌については本邦ではラジオ波焼灼治療が多く施行されて

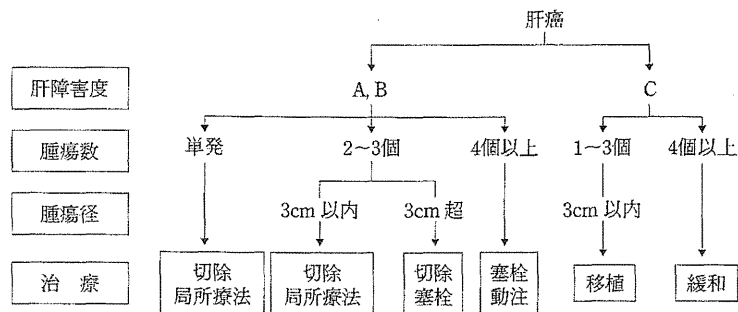
いるが、局所再発を考慮した場合肝機能が許せば肝切除を第一選択とすべきであるという報告もあり、まだ結論が得られていない。

今回、肝細胞癌に対する肝切除の今後に向けた課題を明らかにする目的で、肝細胞癌に対する肝切除の現状を検討した。

I. 肝切除の短期成績

1. 肝切除後の主な合併症

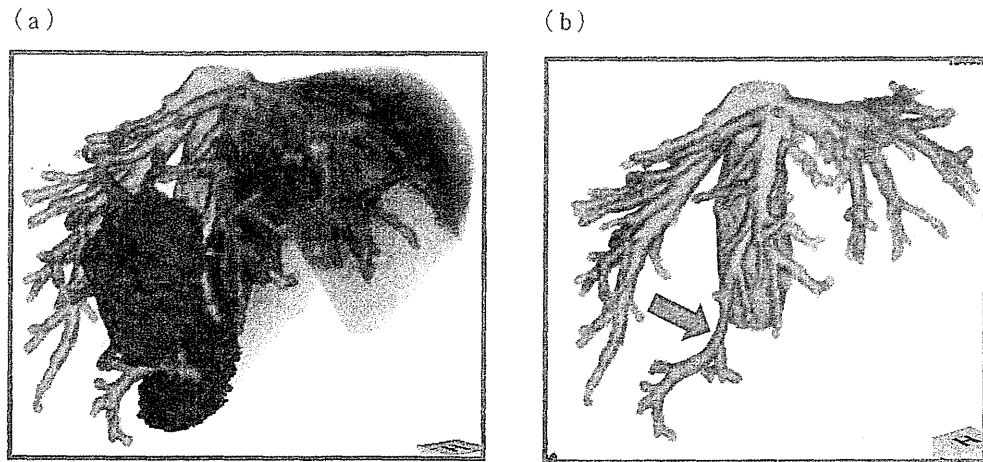
肝切除後の主な合併症としては肝不全、胆汁漏、腹水貯留、肺合併症などが挙げられる。肝不全は術後感染症と並び肝切除術後の最も危惧すべき合併症のひとつであるが、術後肝不全の発生率は近年激減している<sup>1)</sup>。その一方で、一度発生すれば術後死亡の原因となるため注意が必要である。術中大量出血による肝循環不全や大量輸血などがその誘因となり、肝性脳症や高ビリルビン血症、難治性腹水、出血傾向を引き起こす。治療は栄養管理と肝再生を待つ間の持続緩徐式血液濾過や血漿交換療法があるが、その成績は芳しくない。胆汁漏は肝切離断端から腹腔内に胆汁が漏れ出る状態であり、しばしば腹腔内膿瘍の原因となる。軽度な胆汁漏の場合、



(科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドラインより引用)

図 1 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン





(a) 腫瘍(赤)と脈管(肝静脈)を同時に抽出。さらに右葉切除を想定し残肝量を算出している。  
 (b) 中肝静脈末梢が腫瘍により圧排されているのが明瞭に描出されている(矢印)。脈管の切離予定や再建計画に有用である。

図 2 3D-CTを用いた術前シミュレーション

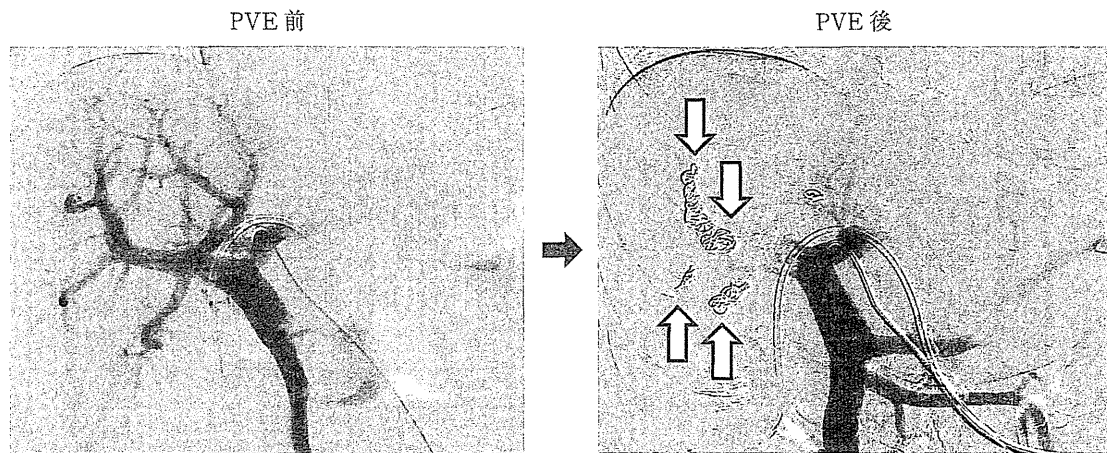
経過観察もしくは短期間のドレナージで軽快するが、太い胆管からの漏れは長期間のドレナージや内視鏡的逆行性胆管ドレナージ術や再手術による修復が必要となる場合があり、長期入院の要因となる。腹水・浮腫も頻度の高い機能障害の一つであり、術後一過性もしくは遷延性の肝機能障害に伴い腹腔内や皮下に水が貯留する状態であり、通常利尿剤の投与およびアルブミン製剤などの投与で軽快することが多い。肝硬変症例や肝不全発症例では難治性となり胸腔もしくは腹腔ドレナージを行う必要がある。対象患者の高齢化に伴い、肺合併症の頻度も増加している。肝切除術ではしばしば肋弓下切開や開胸を併用するため、創痛で深呼吸や排痰が困難な場合がある。また、横隔膜への手術操作、術後肝機能障害に伴う胸水の貯留により肺合併症の頻度が高くなる。積極的な疼痛コントロールにより、深呼吸や排痰、早期離床を促すことが重要であり、また、口腔内の清潔を保つことにより術後肺炎の発生率は減少するとされている。

## 2. 術後短期成績

肝細胞癌に対する肝切除の対象患者や術式の選択が厳格化され、また、術前肝機能検査や手術方法の工夫、術後管理の進歩などによりその短期成績は向上している。最近の進歩としては3D-CTによる術前シミュレーションの進歩が挙げられる(図2)。Itohらは300例の生体肝移植ドナーにおいて術前3D-CTを用いた肝容積

評価を行い、予測肝切除量と実肝切除量の平均誤差は13.4%であり、300例全例において予定通りの移植手術遂行可能であったことを報告している<sup>2)</sup>。Wangらは、3D-CTを用いた肝細胞癌周囲の栄養血管の走行に注目し、綿密な肝切除シミュレーションを行うことで局所再発を抑制可能となることを報告している<sup>3)</sup>。

より安全に肝切除を行うための工夫として最近用いられているのが術前門脈塞栓療法(PVE)である(図3)。担癌葉の門脈枝を塞栓物質で閉塞せしめ、残存肝容量を増大させたのち肝切除を行う方法であり、主に拡大肝葉切除が必要な胆管癌に対する肝切除に使用されてきたが、肝細胞癌症例にも応用されている。Sakuharaらは143例のPVEを施行し、平均残肝容積は34.9%から45.7%に増大し、計画的肝切除完遂率は83.9%であったと報告している<sup>4)</sup>。PVE後の合併症としては38℃以上の発熱を31.1%の症例に認めたほか、気胸1.3%、肝内血腫1.3%に発生したものの、重篤な合併症の発生は認めなかった。また計画的肝切除後の死亡率は1.7%であったと報告している。Siriwardanaらは、術前PVEを施行した54例の肝細胞癌症例を検討した<sup>5)</sup>。術前PVEにより残肝容量は平均23%から34%に増大し、34例(63%)に根治切除が可能であった。さらに同時期に施行したPVEを施行していない肝切除症例とマッチドケースコントロールスタディを行い術後成績を比較したところ、術後合併症、遠隔再発率、肝内再発率、



切除予定の門脈右枝がコイルおよびエタノールにて塞栓され、門脈左枝への血流が増加している。

図 3 術前門脈塞栓術の実際

術後生存率などいずれにおいても両群間に有意差は認められず、肝細胞癌肝切除症例で残肝容量が不足するようなケースでの PVE の有用性を提唱している。

Imamura らは、8 年間にわたる連続した 1,056 例の肝切除において死亡率ゼロを達成したことを報告している<sup>6)</sup>。そのうち肝細胞癌は 532 例あり、再手術や放射線学的 IVR 治療が必要な重篤な合併症の発生率は 3% と低率であった。合併症発生の危険因子として出血 1,000ml 以上、総ビリルビン値 1.0mg/dl 以上、手術時間 6 時間以上を報告している。

## II. 肝切除後の長期成績

Shirabe らは、C 型肝炎を有する肝細胞癌の肝切除後の長期成績を治療時期別に報告している<sup>7)</sup>。1990～1999 年に肝切除を施行した 221 例（前期群）と 2000～2006 年に肝切除を行った 102 例（後期群）を比較したところ、前期群の 5 年生存率は 54.9% であったのに対し、後期群は 70.3% と著明に改善していた（図 4）。多変量解析の結果、肝機能、術中輸血の減少、周術期の HCV に対する IFN 療法、再発肝細胞癌に対する局所療法の各因子が予後改善に寄与していたことを報告した。第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告によれば、1994 年から 2005 年までに登録された 101,977 例の全生存率は 1 年 79.1%、3 年 55.0%、5 年 37.9%、7 年 26.7%、10 年 16.5% であった<sup>8)</sup>。この報告で特筆すべき結果は、治療時期別の生存率の上昇であり、1978～1985 年

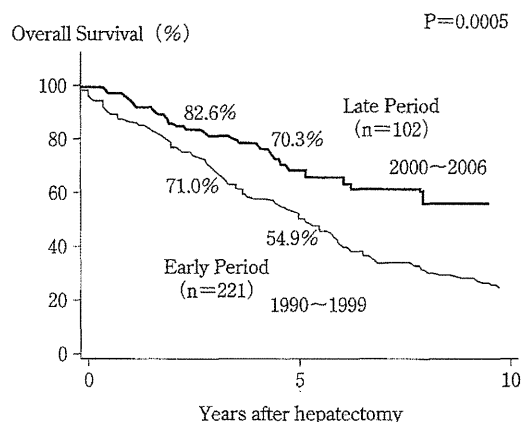


図 4 年代別の肝切除後生存率の比較（文献 7 より引用）

(n=7,852) の 5 年累積生存率は 9.5% であったが、1986～1995 年 (n=51,719) 26.8%、1996～2005 年 (n=88,590) 39.3% と予後が顕著に改善していたことである。治療は手術（肝切除＋肝移植）が 31.7%、局所療法が 30.6%、肝動脈塞栓療法が 31.7% に施行されていた。肝切除例 25,066 例の 1 年生存率 88.2%、3 年 69.5%、5 年 54.2%、7 年 42.0%、10 年 29.0% であり、他の治療法より良好な成績が報告されている。これらの結果から、肝細胞癌に対する肝切除後の長期成績は改善しており、肝細胞癌に対するより有効な治療法として確立したと考えられる。

先述した全国追跡調査報告による治療法別の肝障害度をみると肝切除群では肝障害度 A の割合が 74.5% とほかの治療法に比較し良好であり、このことが治療後の予後に影響していると考えられる。3 cm 以下の小型肝細胞癌に対す

る治療法の選択はガイドラインでも明示されておらず、現在でも明らかなエビデンスは示されていない。Hasegawaらは、小型肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼(RFA)およびエタノール注入(PEI)療法の治療成績を明らかにする目的で、3 cm以下の肝細胞癌を有するChild-Pugh AもしくはBの12,968例の患者を対象とし、その治療成績の検討を行った<sup>9)</sup>。この報告によれば、5年全生存率は肝切除群(n=5,361)71.1%、RFA群(5,548例)61.1%、PEI群(2,059例)56.3%であり、5年再発率は肝切除群63.8%、RFA群71.7%、PEI群76.9%であった。また多変量解析の結果、生存および再発いずれにおいても肝切除はRFAおよびPEIに比較し、有意な独立予後良好因子であったと報告している。しかし、これらは本邦からの大規模な多施設共同研究の成果ではあるものの、後方視野的研究である。小型肝細胞癌の治療法についての無作為化試験(RCT)の報告は少ない。Chenらは5 cm以下の単発肝細胞癌180例に対する肝切除とRFA焼灼術のRCTの結果を報告している<sup>10)</sup>。4年全生存率は肝切除群64.0%、RFA群67.9%、4年無再発生存率は肝切除群51.6%、RFA群46.4%といずれも有意差を認めなかったと報告している。一方、Huangらは230例のミラノ基準内の肝細胞癌患者におけるRCTを行い、5年全生存率は肝切除群75.7%、RFA群54.8%、5年無再発生存率は肝切除群51.3%、RFA群28.7%と有意に肝切除群が予後良好であったことを報告した<sup>11)</sup>。現在、本邦における小型肝細胞癌に対する肝切除 vs RFA焼灼治療のRCT(SURF trial)が実施されており、今後の結果に注目したい。

### Ⅲ. 今後の課題

#### 1. 切除後再発の予防

肝切除は他の治療よりも局所コントロールにおいて優れているとはいえ、切除後の再発率は依然として高率であるため、肝切除後肝細胞癌再発予防法の確立は我々に課せられた大きな課題である。

肝細胞癌の再発率が高いのは、肝炎ウイルスによって慢性肝炎から肝硬変へ進行した肝臓を発生母地としているからであり、初回治療でがんを消失させても肝臓にウイルスが残っている限りがんの発生は繰り返される。この観点から

肝切除後に引き続きインターフェロン(IFN)療法を行いC型肝炎ウイルスを肝臓から駆除し、肝細胞癌再発を予防する試みが施行されている。Tanimotoらは肝細胞癌に対する肝切除後にIFN療法を施行した群と施行しなかった群で背景因子を揃えて行ったマッチドケースコントロールスタディの結果を報告している<sup>12)</sup>。IFN有り群の3年および5年生存率は100、91.7%であり、IFNなし群の76.6、50.6%と比較して有意に良好であった。一方、無再発生存率については両群に差を認めなかった。さらに1回目の肝細胞癌再発後の1年無再発生存率がIFN有り群48.5%、IFNなし群12.5%と有意差を認めている点は興味深く、術後IFN治療は肝細胞癌治療後にある程度経過した時期からの予後に寄与していることを示唆していると考えられる。Sakaeらは、肝切除後の肝細胞癌再発抑制を目的としたIFN療法においてはウイルス学的著効(SVR)の達成が重要であることを報告している<sup>13)</sup>。

抗がん剤を使用した肝細胞癌再発抑制治療(いわゆる補助化学療法)も広く試行されている。Naganoらは門脈腫瘍塞栓Vp3-4を伴う進行肝細胞癌の肝切除後にIFN・5-FU併用療法(5-FU肝動注:300mg/mm<sup>3</sup>,5投2休,2週間投与,IFN $\alpha$ -2b皮下注:300万単位,週3回,4週間投与)を行い、IFN/5-FU併用療法群の1年生存率は100%であったのに対し、無治療群は30%と有意に生存延長に寄与したと報告している<sup>14)</sup>。

C型肝炎陽性肝細胞癌に対する根治治療後の再発抑制剤として、本邦で開発中のレチノイド核内受容体を標的分子とする経口非環式レチノイド(ペレチノイン)の第Ⅱ/Ⅲ相試験の結果が2010年ASCOで発表された。3年無再発生存率はペレチノイン600mg/日投与群43.7%、ペレチノイン300mg/日投与群24.9%、プラセボ投与群29.3%であり、600mg/日投与群の無再発生存率はプラセボ投与群を上回っていることが報告された。さらに、切除不能進行肝細胞癌に対する分子標的治療薬として2009年5月にはじめて認可されたソラフェニブの肝切除後肝細胞癌再発抑制効果を検証する第Ⅲ相試験も進行中である。今後、これら新規薬剤の肝切除後補助療法における標準治療薬としての確立が期待される。

#### 2. 腹腔鏡下肝切除

肝細胞癌に対する肝切除術の短期および長期成績は安定し、今後は低侵襲化が望まれる時代

に突入した。腹腔鏡下胆のう摘出術にはじまった腹腔鏡下手術は最近では胃、大腸などの管腔臓器にとどまらず、実質臓器にも適応が拡大しつつある。特に肝切除では平成20年から肝外側区域切除および部分切除に限ってではあるが保健収載となり、平成22年に施設基準が大幅に緩和されてからは本邦の多くの施設で行われるようになった。

第4回肝臓内視鏡外科研究会の調査報告によれば、2011年8月末までに全国113施設で2,899例の腹腔鏡下肝切除が施行されている。そのうち60%の症例が肝細胞癌であり、また52%が部分切除で、葉切除以上の major hepatectomy は8%であった。完全鏡視下が63%、腹腔鏡補助下が30%と完全鏡視下が多く、部分切除の部位別ではS6 27%、S3 21%、S5 12%、S4 12%、S2 11%、S8 10%、S7 6%、S1 0.7%と肝浅部や腹側に位置する腫瘍に対して多く施行されていた。全体の開腹移行率は2.0%、周術期死亡は2例(0.7%)、出血などの術中偶発症発生率は2.3%であった。腹腔鏡下肝切除は安全な術式として徐々に浸透しつつあり、今後RFA焼灼術と同等の侵襲度で、かつ開腹肝切除並みの局所コントロールを達成する治療として期待される。

## おわりに

肝細胞癌における肝切除術は、肝切除の対象患者や術式の選択が厳格化され、また、術前肝機能検査や手術方法の工夫、術後管理の進歩などにより安全な術式として確立した。今後は切除後再発の予防、低侵襲手術の開発・普遍化などが課題としてあげられる。

## 文 献

- 1) Taketomi, A., Kitagawa, D., Itoh, S., Harimoto, N., Yamashita, Y., Gion, T., Shirabe, K., Shimada, M., Maehara, Y.: Trends in morbidity and mortality after hepatic resection for hepatocellular carcinoma: an institute's experience with 625 patients. *J Am Coll Surg*, 204(4): 580-587, 2007 Apr.
- 2) Itoh, S., Shirabe, K., Taketomi, A., Morita, K., Harimoto, N., Tsujita, E., Sugimachi, K., Yamashita, Y., Gion, T., Maehara, Y.: Zero mortality in more than 300 hepatic resections: validity of preoperative volumetric analysis. *Surg Today*, 42(5): 435-440, 2012 May.
- 3) Wang, Y., Zhang, Y., Peitgen, H. O., Schenk, A., Yuan, L., Wei, G., Sun, Y.: Precise local resection for hepatocellular carcinoma based on tumor-surrounding vascular anatomy revealed by 3D analysis. *Dig Surg*, 29(2): 99-106, 2012.
- 4) Sakuhara, Y., Abo, D., Hasegawa, Y., Shimizu, T., Kamiyama, T., Hirano, S., Fukumori, D., Kawamura, T., Ito, Y. M., Tha, K. K., Shirato, H., Terae, S.: Preoperative percutaneous transhepatic portal vein embolization with ethanol injection. *AJR Am J Roentgenol*, 198(4): 914-922, 2012 Apr.
- 5) Siriwardana, R. C., Lo, C. M., Chan, S. C., Fan, S. T.: Role of portal vein embolization in hepatocellular carcinoma management and its effect on recurrence: a case-control study. *World J Surg*, 36(7): 1640-1646, 2012 Jul.
- 6) Imamura, H., Seyama, Y., Kokudo, N., Maema, A., Sugawara, Y., Sano, K., Takayama, T., Makuuchi, M.: One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg*, 138(11): 1198-1206, 2003 Nov.
- 7) Shirabe, K., Takeishi, K., Taketomi, A., Uchiyama, H., Kayashima, H., Maehara, Y.: Improvement of long-term outcomes in hepatitis C virus antibody-positive patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy in the modern era. *World J Surg*, 35(5): 1072-1084, 2011 May.
- 8) 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫, 小俣政男, 神代正道, 坂元亨宇, 高安賢一, 林紀夫, 幕内雅敏, 松山裕, 門田守人: 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004~2005). *肝臓*, 51(8): 460-484, 2010.
- 9) Hasegawa, K., Kokudo, N., Makuuchi, S., Izumi, N., Ichida, T., Kudo, M., Ku, Y., Sakamoto, M., Nakashima, O., Matsui, O., Matsuyama, Y.: Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol*, doi: pii: S0168-8278(12)00877-X, 2012 Nov 21.
- 10) Chen, M. S., Li, J. Q., Zheng, Y., Guo, R. P., Liang, H. H., Zhang, Y. Q., Lin, X. J., Lau, W. Y.: A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 243(3): 321-328, 2006 Mar.
- 11) Huang, J., Yan, L., Cheng, Z., Wu, H., Du, L., Wang, J., Xu, Y., Zeng, Y.: A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg*, 252(6): 903-912, 2010 Dec.
- 12) Tanimoto, Y., Tashiro, H., Aikata, H., Amano, H., Oshita, A., Kobayashi, T., Kuroda, S., Tazawa, H., Takahashi, S., Itamoto, T., Chayama, K., Ohdan, H.: Impact of pegylated interferon therapy on outcomes of patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection. *Ann Surg Oncol*, 19(2): 418-425, 2012 Feb.
- 13) Sakae, M., Kubo, S., Takemura, S., Sakata, C., Uenishi, T., Kodai, S., Shinkawa, H., Urata, Y., Ohata, K., Kaneda, K., Nishioka, T., Nozawa, A., Suehiro, S.: Effect of interferon therapy on first and second recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 42(6): 564-573, 2012 Jun.
- 14) Nagano, H., Kobayashi, S., Marubashi, S., Wada, H., Eguchi, H., Tanemura, M., Tomimaru, Y., Umeshita, K., Doki, Y., Mori, M.: Combined IFN- $\alpha$  and 5-FU treatment as a postoperative adjuvant following surgery for hepatocellular carcinoma with portal venous tumor thrombus. *Exp Ther Med*, 5(1): 3-10, 2013 Jan.

別刷

# 癌と化学療法

VOL.40(2013)

株式会社 癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

Current Organ Topics:	Breast and Endocrine Tumor 乳腺・内分泌腫瘍 乳癌—ホルモン感受性と抵抗性 Ⅲ. 晩期再発を意識した補助ホルモン療法の至適 投与期間(ベネフィットとリスクから考える) 1. 閉経前乳癌の術後ホルモン療法 山下 啓子 (北海道大学病院 乳腺外科)
-----------------------	--

[*Jpn J Cancer Chemother* 40(13): 2514-2517, December, 2013]

## はじめに

日本人女性の乳癌の罹患率は最近 20 年間でいずれの年齢においても約 2 倍増加している。好発年齢が 40 歳台の閉経前女性であるのが、日本人女性乳癌の特徴である。われわれは、1982~2010 年までに診療した日本人女性乳癌 1,903 例について乳癌組織におけるエストロゲンレセプター (estrogen receptor: ER) の発現を免疫組織化学法により検討し、日本人女性の ER 陽性乳癌が劇的に増加していることを見いだした<sup>1)</sup>。特に罹患率のピークがある 40 歳台の増加分はほとんど ER 陽性乳癌であると推定され、現在、閉経前乳癌の 80% 以上が ER 陽性乳癌である。ER 陽性乳癌は原則、エストロゲン依存性に増殖・進展するが、閉経前女性のホルモン環境は個体差が大きく月経周期や年齢に伴い経時的に変動する。さらにホルモン療法や化学療法が大きく影響する。

### 1. 閉経前乳癌のホルモン療法

ホルモン療法はホルモンレセプター陽性症例に対して、① 卵巣や末梢組織でのエストロゲンの産生を抑制する、または、② ホルモンレセプターの機能を修飾することにより乳癌細胞へのエストロゲン作用を阻害することを基本概念とし、ER を標的とした分子標的治療である。閉経前ホルモンレセプター陽性乳癌に対しては、エストロゲンの産生抑制を目的とした卵巣機能抑制と、エストロゲンを競合阻害するタモキシフェンが使われている。

#### 1) 卵巣機能抑制

エストロゲン産生の抑制として、閉経前女性に対しては卵巣機能抑制が行われる。卵巣機能抑制には外科的卵巣摘出および卵巣照射と luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) アゴニストによる方法があるが、外科的卵巣摘出および卵巣照射は卵巣機能抑制が非可逆的となる。

LHRH は、視床下部より分泌され下垂体に作用し、下垂体からの luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) などの性腺刺激ホルモンの分泌を

促す。LHRH アゴニストが投与されると LHRH を高濃度持続的に供給し、下垂体 LHRH レセプターが占拠され LH, FSH の放出が一過性に亢進するが、その後 LHRH レセプターの取り込みと分解が亢進してレセプターの数が減少し、投与後 4 週までには LH, FSH の分泌が強く抑制される。このため、卵巣からのエストロゲン分泌が抑制され、血清エストロゲン値は閉経後のレベルに低下し無月経となる。

#### 2) Selective estrogen receptor modulator (SERM; 選択的 ER 機能調節物質)

SERM はエストロゲンが ER に結合する部位 (ER の ligand binding domain) と同じ部位に結合してエストロゲンが ER に結合するのを競合阻害する薬剤であり、ER が存在するエストロゲンの標的臓器によりエストロゲン作用と抗エストロゲン作用を種々の割合・程度で発現する。これまでタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェンが乳癌の治療や予防薬、骨粗鬆症の治療薬として開発されている。なお SERM とはエストロゲンの作用機序、特に ER の解析の進歩に伴い導入された言葉で、以前は抗エストロゲン剤と総称されていた。タモキシフェンの副作用として、子宮内膜癌発生のリスク (タモキシフェンの子宮内膜に対するエストロゲン作用による) はタモキシフェン投与 2 年以内で約 2 倍、投与 5 年で約 4 倍増加する。また、血栓症に伴う脳血管疾患が問題となる。その他、ほてりなどの更年期症状および閉経前症例においては月経異常、無月経などの副作用がある。

タモキシフェンを活性体のエンドキシフェンに変換する酵素 CYP2D6 の遺伝子多型がタモキシフェンの効果に影響することが指摘されている。CYP2D6 遺伝子多型とタモキシフェンの効果についてはこれまで多くの報告があるが、最近のメタアナリシスにより現在、CYP2D6 遺伝子多型を治療選択の決定に用いるのは十分な根拠がなく推奨されないとされている<sup>2)</sup>。

## 2. 閉経前乳癌の術後補助ホルモン療法

### 1) 術後補助ホルモン療法の推奨

2013年の乳癌診療ガイドラインでは、閉経前ホルモンレセプター陽性乳癌における術後ホルモン療法として5年間のタモキシフェン投与が推奨グレードAで強く推奨されている。また、タモキシフェンにLHRHアゴニストの併用は行ってよく(推奨グレードC1)、治療前は閉経前であったが、タモキシフェンの5年投与を完了し、閉経が確認された場合はアロマトラーゼ阻害剤の追加5年間、閉経が確認されない場合はタモキシフェンの追加5年間で勧められる(推奨グレードC1)と記載されている<sup>9)</sup>。

### 2) タモキシフェン5年投与のエビデンス

術後タモキシフェン5年投与については、2011年のEarly Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)のメタアナリシス(20臨床試験, 21,457例, このうちER陽性乳癌10,645例)では、①ER陽性乳癌に対してタモキシフェン5年投与により10年再発率(タモキシフェン5年33.0%, コントロール46.2%)を約50%, 15年乳癌死亡率(タモキシフェン5年23.9%, コントロール33.1%)を30%低下させる、②タモキシフェンの予後改善効果はER陽性乳癌において、ER、プロゲステロンレセプターの発現量、年齢、リンパ節転移状況、腫瘍径、化学療法施行の有無にかかわらず認められると報告されている<sup>4)</sup>。さらに、対側乳癌の発生は年齢とは無関係であり、ER陽性乳癌において15年発生率はコントロール群9.8%に対してタモキシフェン群6.5%と、有意にタモキシフェン群で対側乳癌の発生が抑制されていた。タモキシフェン5年投与の生命を脅かす主な副作用は子宮内膜癌と血栓症である。子宮内膜癌発生のリスクは年齢と強く相関し、タモキシフェン開始時54歳未満ではコントロール群と差がないが、55~69歳において15年発生率がコントロール群1.1%に対してタモキシフェン群3.8%と、有意にタモキシフェン群で子宮内膜癌の発生が多かった。血栓症に伴う死亡率の増加は認められなかった。

### 3) タモキシフェン5年以上投与のエビデンス

タモキシフェン5年以上投与と5年投与の比較については、これまで五つの第Ⅲ相臨床試験が行われている。初期に発表された三つの試験においては登録症例数が少なかったためか、タモキシフェン5年以上投与の有効性は示されなかった<sup>5-7)</sup>。一方、2012年に報告されたタモキシフェン5年投与と10年投与を比較するATLAS試験(12,894人の登録中ER陽性乳癌6,846例)では、タモキシフェン10年投与群が10年投与以降(ランダム化から5年以降)の再発率を25%減少(ハザード比:0.75,

95% CI: 0.62-0.90, 10年投与群の再発率21.4%, 5年投与群の再発率25.1%), 死亡率を29%減少(ハザード比:0.71, 95% CI: 0.58-0.88, 10年投与群の死亡率12.2%, 5年投与群の死亡率15.0%)させることが示された<sup>8)</sup>。しかしながら、ATLAS試験ではER陽性乳癌のうち、閉経前症例は10年投与群326例, 5年投与群304例と全体の10%のみであり、閉経前症例のサブグループ解析では再発率に10年投与群の有効性を認めていない。2013年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)ではタモキシフェン5年投与と10年投与を比較するaTTom試験の結果が報告された<sup>9)</sup>。6,953人が登録され、10年投与群で有意に再発率が低下したことが示されたが、閉経前症例がどの程度含まれているか不明である。

### 4) タモキシフェン5年投与後のアロマトラーゼ阻害剤投与のエビデンス

術後タモキシフェン5年投与後に閉経後であった早期乳癌女性に対して、レトロゾールを5年間追加投与することによりdisease-free survival (DFS)が、有意に改善することがMA.17試験により報告された<sup>10)</sup>。この試験において、術後タモキシフェン内服開始時は閉経前であった女性(877人)と、もともと閉経後であった女性(4,289人)についてサブグループ解析した結果が報告されている<sup>11)</sup>。術後タモキシフェン内服開始時に閉経前であった場合、レトロゾール5年間追加投与により再発率が74%減少(ハザード比:0.26, 95% CI:0.13-0.55)したことが示されている。術後タモキシフェン内服開始時に閉経後であった場合は、レトロゾール追加により再発率は33%減少(ハザード比:0.67, 95% CI:0.51-0.89)しており、タモキシフェン内服開始時、閉経前であった場合のほうがより有意に予後が改善した。

### 5) LHRHアゴニストのエビデンス

#### a. 2007年LHRH agonists in Early Breast Cancer Overview groupのメタアナリシス<sup>12)</sup>

LHRHアゴニスト単独療法では再発、死亡を有意に低下させないこと、タモキシフェンへのLHRHアゴニストの追加が有効であるとのデータがないこと、40歳以下の女性において化学療法単独、または化学療法+タモキシフェンにLHRHアゴニストを追加することにより再発、死亡を有意に低下させること、LHRHアゴニストは化学療法と同等に再発、死亡を低下させることが示されている。ゆえに、LHRHアゴニストは閉経前ホルモンレセプター陽性乳癌の術後補助療法として追加投与される薬剤であると結論された。ほとんどの試験がLHRHアゴニストを2~3年使用しているが、LHRHアゴニストの最適な投与期間については明らかではないと記載されている。

b. 2009年 Cochrane レビュー<sup>13)</sup>

これまでの臨床試験結果から、閉経前 ER 陽性乳癌の術後補助療法として LHRH アゴニストの有用性が示されていると記載されている。LHRH アゴニストのみとタモキシフェンのみ、または化学療法のみはほぼ同等と推測されること、LHRH アゴニスト+タモキシフェンとタモキシフェンのみとの比較については十分なデータはないこと、LHRH アゴニスト+タモキシフェンは、LHRH アゴニストのみ、または化学療法のみより有用であること、LHRH アゴニスト+化学療法と LHRH アゴニストのみは同等であると推測されること、LHRH アゴニスト+化学療法は、化学療法のみより有用である傾向があること、LHRH アゴニスト+化学療法+タモキシフェンは化学療法のみより有用である傾向があること、化学療法+タモキシフェンへの LHRH アゴニストの追加効果に関しては十分なデータはないことが示されている。また、LHRH アゴニストの最適な投与期間については明らかではないと記載されている。

## c. 長期追跡結果

最近、術後補助療法として LHRH アゴニストを使用した臨床試験において、ER 陽性乳癌のみにおける長期追跡結果が報告されている。International Breast Cancer Study Group trial VIII (閉経前リンパ節転移陰性乳癌におけるゴセレリン 2 年間、CMF, CMF+ゴセレリン 2 年間の比較) では、ER 陽性乳癌 851 例において CMF+ゴセレリン群が 12 年 DFS を他の 2 群に比べて有意に延長したことが報告された (12 年 DFS; CMF+ゴセレリン群 77%, CMF 群 69%, ゴセレリン群 68%)<sup>14)</sup>。CMF+ゴセレリン群での DFS 改善効果は 40 歳未満の女性において、最も強く認められた。

一方、Zoladex in Premenopausal Patients (ZIPP) trial (ゴセレリン 2 年間、タモキシフェン 2 年間、ゴセレリン+タモキシフェン 2 年間とホルモン療法なしの比較) の Stockholm part (927 人、平均観察期間 12.3 年) のサブ解析において、ホルモン療法なしの群と比較した再発率の抑制効果はゴセレリン群 32%、タモキシフェン群 27%、ゴセレリン+タモキシフェン群 24%であり、ゴセレリンはタモキシフェンと同等に再発率を抑制することが報告された<sup>15)</sup>。ゴセレリンとタモキシフェン併用の有用性は示されなかった。

## d. Cancer Care Ontario (CCO) ガイドライン

CCO がだした閉経前早期乳癌の術後補助療法としての卵巣機能抑制についてのガイドラインを ASCO が検証し承認している<sup>16)</sup>。これによると、①術後補助療法としての卵巣機能抑制を化学療法、タモキシフェンあるいはその両方の全身療法に追加することは推奨されない、

②卵巣機能抑制単独を、特殊な場合を除いて他の全身療法の代替として使用することは推奨されない、③LHRH アゴニストを使用する際は 1 か月製剤を推奨すると記載されている。

## 6) LHRH アゴニスト+アロマターゼ阻害剤のエビデンス

Austrian Breast Cancer Study Group trial-12 (ABCSCG-12) では、閉経前早期乳癌 (1,803 人) の術後補助療法として LHRH アゴニスト+タモキシフェン+ゾレドロン酸 3 年間と LHRH アゴニスト+アナストロゾール+ゾレドロン酸 3 年間の比較が行われた。最近、62 か月の経過観察結果が報告され、ゾレドロン酸投与群で DFS が有意に良好であること、タモキシフェン群とアナストロゾール群とで DFS は差がないこと、全生存率はアナストロゾール群がタモキシフェン群に比べて有意に劣る (死亡者数; アナストロゾール群 46 人、タモキシフェン群 27 人、ハザード比: 1.75, 95% CI: 1.08-2.83) ことが示された<sup>17)</sup>。

## おわりに

閉経前ホルモンレセプター陽性乳癌における術後ホルモン療法として 5 年間のタモキシフェン投与を推奨するのは疑いない。日本では、タモキシフェン 5 年投与に LHRH アゴニストを 2~3 年併用するケースが多いと推測されるが、LHRH アゴニストの至適投与期間は明確になっていない。女性のホルモン環境は年齢による差が大きく、かつ個体差も大きい。一個人でも化学療法の施行やタモキシフェンの投与、さらに経過 (年齢) に従い変化するため、LHRH アゴニストの至適投与期間を決めるのは困難であると考えられる。閉経前ホルモンレセプター陽性進行・再発乳癌においては LHRH アゴニスト+タモキシフェンがホルモン療法の第一選択として推奨されていることから考えても、女性ホルモン依存性に増殖・進展するホルモンレセプター陽性乳癌において女性ホルモンの産生を抑制する治療方法は妥当であると考えられる。われわれは通常、特に 40 代後半の女性については術後ホルモン療法として LHRH アゴニストを 2~3 年使用した後、いったん中止してタモキシフェン単独としている。そして血中エストロゲンと FSH を 3~6 か月ごとに測定して、血中エストロゲンが上昇してくる場合は LHRH アゴニストを再投与し、閉経になったことが確認されればタモキシフェンをアロマターゼ阻害剤に変更することとしている。アロマターゼ阻害剤に変更した場合、再発リスクに応じてアロマターゼ阻害剤を 5 年間投与している。

5 年以降の再発リスクがあると予想される症例 (未だ有用な予測因子は開発されていないが) においては、タ



表1 閉経前ホルモンレセプター陽性早期乳癌における卵巣機能抑制を使用した現在進行中の臨床試験

臨床試験	症例集積期間	症例数	
SOFT (IBCSG 24-02/BIG 2-02)	2003~2011	3,066	TAM 5年 卵巣機能抑制+TAM 5年 卵巣機能抑制+EXE 5年
TEXT (IBCSG 25-02/BIG 3-02)	2003~2011	2,672	LHRH アゴニスト+TAM 5年 LHRH アゴニスト+EXE 5年
ASTRRA (KBCSG)	2009~	1,234	TAM 5年 LHRH アゴニスト 2年+TAM 5年

TAM: タモキシフェン, EXE: エキセメスタン

モキシフェンの5年投与を完了した時点で閉経が確認された場合、アロマターゼ阻害剤の追加5年間投与が推奨される。

閉経前ホルモンレセプター陽性早期乳癌における卵巣機能抑制を使用した現在進行中の臨床試験を表1にした。Suppression of Ovarian Function trial (SOFT) と Tamoxifen and Exemestane trial (TEXT) の結果は2013~2014年に発表される予定である。

#### 文 献

- 1) Yamashita H, Iwase H, Toyama T, *et al*: Estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women: trends in incidence, characteristics, and prognosis. *Ann Oncol* 22 (6): 1318-1325, 2011.
- 2) Fleeman N, Martin Saborido C, Payne K, *et al*: The clinical effectiveness and cost-effectiveness of genotyping for CYP2D6 for the management of women with breast cancer treated with tamoxifen: a systematic review. *Health Technol Assess* 15(33): 1-102, 2011.
- 3) 日本乳癌学会/編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン1. 治療編 2013年版. 第2版, 金原出版, 東京, 2013.
- 4) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, *et al*: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378(9793): 771-784, 2011.
- 5) Tormey DC, Gray R and Falkson HC: Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 88 (24): 1828-1833, 1996.
- 6) Stewart HJ, Prescott RJ and Forrest AP: Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 93(6): 456-462, 2001.
- 7) Fisher B, Dignam J, Bryant J, *et al*: Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 93(9): 684-690, 2001.
- 8) Davies C, Pan H, Godwin J, *et al*: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381(9869): 805-816, 2013.
- 9) Gray RG, Rea D, Handley K, *et al*: aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 31(18s): abstr 5, 2013.
- 10) Goss PE, Ingle JN, Martino S, *et al*: Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 97(17): 1262-1271, 2005.
- 11) Goss PE, Ingle JN, Martino S, *et al*: Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol* 24(2): 355-361, 2013.
- 12) LHRH agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J, Ambroisine L, *et al*: Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 369(9574): 1711-1723, 2007.
- 13) Goel S, Sharma R, Hamilton A, *et al*: LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 7(4): CD004562, 2009.
- 14) Karlsson P, Sun Z, Braun D, *et al*: Long-term results of International Breast Cancer Study Group Trial VIII: adjuvant chemotherapy plus goserelin compared with either therapy alone for premenopausal patients with node-negative breast cancer. *Ann Oncol* 22(10): 2216-2226, 2011.
- 15) Sverrisdottir A, Johansson H, Johansson U, *et al*: Interaction between goserelin and tamoxifen in a prospective randomised clinical trial of adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 128(3): 755-763, 2011.
- 16) Griggs JJ, Somerfield MR, Anderson H, *et al*: American Society of Clinical Oncology endorsement of the cancer care Ontario practice guideline on adjuvant ovarian ablation in the treatment of premenopausal women with early-stage invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 29(29): 3939-3942, 2011.
- 17) Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, *et al*: Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 12(7): 631-641, 2011.

