

|||||  
特 集  
|||||

## 乳 癌

獨協医科大学越谷病院 外科

小島 誠人 瀧澤 淳 山口 真彦

### はじめに

我が国において、かつて乳癌は罹患率の低い疾患であったが、近年、乳癌の罹患数は急増している。現在、女性の20～30人に1人が乳癌に罹患すると言われ、年間約35,000人に乳癌が発見され、死亡率も毎年増加傾向にある。その要因として、高カロリー、高脂肪食摂取など食生活の欧米化や、少子化、結婚年齢の高齢化、高齢出産などの社会生活の変化に伴ったホルモン環境の変容などが挙げられる。

その一方で乳癌の診断・治療は、この20年ほどの間に著しく進歩し、大きな変貌を遂げた。診断では、画像精度の向上や新しい画像診断の出現、針生検やマンモトーム生検の登場で診断手技が著しく向上した。治療では、以前は乳房切除術が唯一無二の方法として盲目的に行われてきた。しかし、乳房温存手術の登場で、根治性と整容性が同時に確保されるようになり、センチネルリンパ節生検の導入により、術後合併症の軽減や入院期間の短縮も可能になった。これらにより、患者のQOLは飛躍的に向上したと言える。また、従来の外科手術一辺倒の時代から、外科手術や放射線照射といった局所療法と、化学療法やホルモン療法などによる全身治療とを組合せるなどの多彩な選択が可能になり、患者の延命に大きく寄与するようになった。ここでは、乳癌診療の現状を、診断法・治療法に分けて平易に解説する。

### 乳癌の疫学

乳腺に発生する病気は良性疾患と悪性疾患に分類される。良性疾患には、線維腺腫・乳腺症（乳腺嚢胞症）・乳頭腫・葉状腫瘍・脂肪腫・炎症性疾患（乳腺炎・膿瘍）等があり多様である。悪性疾患の多くは乳癌であるが、悪性葉状腫瘍や癌肉腫、さらには間質肉腫、血管肉腫、悪性リンパ腫等の非上皮性悪性腫瘍も稀に存在する。近年、乳癌の罹患数は急増している。広瀬<sup>1)</sup>らの報告によると、1998年の全癌推定罹患数207,782人中の16.2%を占め、胃癌を抜いて女性では第1位の癌になった。また、2003年の乳癌死亡数は9,806人で、女性の全癌死亡

数（122,631人）の8.0%を占めていた。その部位別順位は、胃、肺、結腸、肝、膵について第6位であった。我が国における乳癌の将来予測では、2020年の乳癌死亡数は13,987人で、2000年の1.5倍に増加すると予測されている。

### 乳癌の診断

近年、乳癌の診断技術の向上には目覚ましいものがあり、画像精度の向上に加え診断手技の進歩も目覚しく、早期で発見される症例も増えている。また、病理診断も免疫染色やIn situハイブリダイゼーション法などの手技の向上により、今まで以上に治療方針決定に大きく関わるようになった。

#### 1. 視診・触診

乳癌患者の主訴の9割は乳腺腫瘍である。乳腺外来での診察の基本は視診・触診であることは言うまでもない。乳腺外来では、坐位及び仰臥位、上肢の挙上ありなしのそれぞれの状況で乳房を視診（左右対称性）及び触診し、腫瘍や硬結が触れないかを検索する。同時に両側腋窩リンパ節を触知しないかどうかとも確認する。腋窩リンパ節転移を契機に発見され、腫瘍を触知しない潜在性乳癌も稀に存在するため注意しなければならない。また乳頭分泌液の存在は、乳管内増殖病変や早期癌の存在の可能性があるので重要である。触診で、しこりの境界や表面構造・可動性・硬さ等の所見は良悪性の推察に重要である。

#### 2. 画像診断

画像診断として、マンモグラフィー（MMG）と超音波検査（US）を必ずルーチンで行うことは知られている。マンモグラフィーでは、腫瘍外の石灰化の進展範囲や構築の乱れを診断できる利点がある。超音波検査は触診、マンモグラフィーに比較して浸潤癌の範囲を最も正確に把握でき、特に若年者において優れている。これらの検査によりある程度の良悪性の鑑別診断は可能である。さらに最近では、乳房温存手術を念頭ににおいた癌の

広がり診断への応用が期待され、MRIやヘリカルCTも乳癌の診断に用いられるようになった。

乳癌の診断を得た後には、多臓器転移の検索を行う必要があり、CTやシンチグラムで全身検索を行うべきである。

近年、マンモグラフィー検診の普及とともに、今後、微細石灰化などで発見される非浸潤性乳管癌（DCIS）の増加が予想され、外科的生検による治療から後述するマンモトームによる低侵襲診断的治療へと移行していくことが予想される。

### 3. 乳癌の確定診断

病変の確定診断は画像診断のみでは困難で、それを構築する細胞成分やその組織構築を捉えることが必須である。その手技として、以前は細い針（22G）を病変に刺し、細胞成分を吸引採取する穿刺吸引細胞診（fine needle aspiration cytology）が病変の診断に行われていたが、最近では、太めの針（11G～16G）を局所麻酔下に穿刺して病変の一部を組織として採取する針生検（core needle biopsy）が行われている。針生検の手技の中には、一度の穿刺で持続吸引をかけながら色々な方向の組織を採取できるマンモトームも登場し昨年保険収載された。針生検により、低侵襲で組織を採取することができるようになり、術前に信頼性のある病理診断を得ることができるようになった。術前薬物療法を行う際にも、針生検で病理診断を行うことにより的確な効果判定が行えるようになった。

### 4. 乳癌の病理診断

最近の乳癌診療の進歩は、病理診断抜きには語れない。乳癌の病理診断では、組織型分類・波及度診断・悪性度診断・リンパ節転移診断などに加え、乳房温存手術の普及により、術後の病理診断を適切に行うことが極めて重要になった。特に切除標本の断端状況の詳細な検索は、手術結果の評価の上で必須項目である。また、後述するセンチネルリンパ節の転移診断（術中迅速病理診断）も行われるようになった。

また治療効果予測因子としての、ホルモン受容体とHER2/neuタンパクの診断も不可欠になってきた。我が国では、ホルモン受容体検査法として1987年以降、乳癌組織抽出物を検体として酵素免疫測定法（EIA法）＜ダイナボット社＞が広く用いられてきたが、測定キットの不安定さという問題が解決できず製造中止となった。現在は免疫組織化学染色法（IHC法）が標準となり、そのクオリティコントロールが重要な課題となっている。免疫組織化学染色法であれば、小さな病変での判定が可

能である。HER2/neuタンパクの診断は、原発巣や転移巣の組織を免疫組織化学染色で判定する方法（ハーセプチンテスト）が行われるようになった。ハーセプチンテストは癌細胞膜の染色強度で、score 3, 2, 1, 0の4段階の判定を行い、score 3が後述するtrastuzumab（Herceptin）の適応となる。また、score 2の際には、fluorescence in situ hybridization（FISH）法を用いて遺伝子のコピー数を測る方法を行い、シグナル総数比が2.0以上の陽性でtrastuzumabの適応となる。

## 乳癌の治療

乳房温存手術は言うまでもないが、センチネルリンパ節生検が広く行なわれるようになってきたこと、組織型のみならず、悪性度（異型度）、免疫組織化学染色法によるホルモン受容体、HER2/neuタンパクの判定など病理診断が複雑化していることなどの診療実態の変化は、全体として判断、知識、技術がより多様化し複雑化する方向にあり、従来にもまして高度の専門性が求められるようになった。このように急速に進歩する乳癌治療を整理し、世界標準に関する合意を形成するため、St Gallen Consensus Meeting（Switzerland）が2～3年ごとに開催されている。

### 1. 原発乳癌の手術

#### 1) 術式選択の基準と手術方法

以前行われていた胸筋合併乳房切除術はほとんど行われなくなった。原発乳癌の手術は胸筋温存乳房切除術と乳房温存手術が行われ、施設間での差はあるが乳房温存手術は50%以上の症例に行われるようになった。乳房温存手術の適応基準は、『乳房温存療法ガイドライン（2005）』<sup>2)</sup>にも示されているが、乳房内再発の回避を念頭においた根治性と整容性の確保が重要である。腫瘍径は3 cm以下で、良好な整容性が確保されるのであれば4 cmまで許容される。年齢、リンパ節転移の程度、乳頭腫瘍間距離については適応基準に含まれていない。一方、多発例であっても、2個の病巣が近傍に存在し、根治性と整容性が保たれば適応となるが、腫瘍を超えた広範な石灰化は適応外である。

乳房温存手術は、乳房扇状部分切除術と乳房円状部分切除術がもっぱら行われているが、乳房扇状部分切除術のほうが乳癌の進展様式を意識した術式であり合理的と言える反面、乳房円状部分切除術に比べて美容上の不利益は免れず、一般的に乳房円状部分切除術が推奨されている。そのため術前画像診断での広がり診断や術中・術後の適正な断端状況の診断が重要である。また、手術後の評価で断端陽性、高度リンパ管侵襲の場合には再手術

の可能性もある。

2) 乳房温存手術における放射線照射の必要性  
乳房温存手術後の放射線照射の有無による10年局所再発率を比較すると、非照射群では27.2%に対し、照射群では8.8%であった。これらの結果に基づくと、乳房温存手術後は局所再発抑制効果を目的とした乳房照射を行うべきであろう。照射方法は、リスク臓器に配慮して全乳房に対して接線方向に総線量45～50Gyを5～6週間で照射することが標準的になっている。しかしながら、若年者に対する追加照射の必要性や、放射線照射とtamoxifen投与の併用により肺線維症などのリスクが高まるか否かについては今後の検討課題である。

### 3) センチネルリンパ節生検

センチネルリンパ節 (sentinel lymph node : SLN) とは腫瘍から直接リンパ流を受けるリンパ節と定義され、領域リンパ節の中では最初に転移が起こるリンパ節と考えられる。

センチネルリンパ節生検を行い、センチネルリンパ節に転移がなければ腋窩リンパ節郭清を省略するというプロトコルがすでに多くの施設で採用されている。現在のところ、センチネルリンパ節を同定する手技としては色素法とRI法がある。色素法は、腫瘍近傍、腫瘍直上または腫瘍周囲の皮下、あるいは腫瘍直上の皮内に色素を打ち込み、肉眼的に色素に染まったリンパ節をセンチネルリンパ節として摘出する方法である。RI法は、RI溶液を同様に注入し、携帯型のガンマ線検出器 (ガンマ・プローブ) を用いて、RIの集積したリンパ節をセンチネルリンパ節として摘出する方法である。センチネルリンパ節生検の確実性や有用性に関しては、合意されつつあるようである。その利点として、腋窩温存による患側上肢浮腫の防止や機能温存が上げられ、ひいては入院期間の短縮、外来手術への応用などの医療経済効果が期待される。

### 4) 局所進行乳癌の手術適応

局所進行乳癌に対する外科手術は、遠隔転移が併存する場合には根治性がなく、その適応については意見が分かれる。しかし、出血や悪臭が持続する場合には、患者の症状緩和を図ることを目的とした手術が必要となる場合もある。

### 5) 乳房再建術

失った乳房を取り戻す手段として乳房再建術がある。乳房再建術は、乳房再建を専門としている形成外科医に

依頼すべきである。乳房再建術には、自家組織による乳房再建と人工材料を用いる乳房再建がある。但し、再建術後の局所再発で再度切除になることを避けるために、適応症例を見極めなければならない。

## 2. 原発乳癌の薬物療法

### 1) 術前薬物療法

術前薬物療法の目的は手術不能な局所進行乳癌に対してdown stageを図り手術を可能にすることと、腫瘍径が大きい乳癌に対して腫瘍縮小を図り乳房温存手術を可能にすることである。術前薬物療法の効果判定には、画像診断だけではなく、病理診断でpathological complete response (pCR) が得られることが重要である。術前薬物療法の欠点としては、腫瘍縮小が得られずに腫瘍が増殖・進展する場合があります。薬物療法不応症例を早期に発見し、手術のタイミングを遅らせないようにする必要があります。現在臨床の場で行われている術前薬物療法のほとんどは化学療法である。術前ホルモン療法についての研究は、まだ始まって間もなくその意義や評価も定まっていない。一般的にホルモン療法は化学療法に比べて副作用が少なく、臨床的効果の発現も緩徐であることが多いため、化学療法よりも至適投与期間は長い。

### 2) 術後薬物療法

乳癌患者には、手術の時点ですでに微小転移が存在するものは少なくなく、微小転移は術後徐々に増大して臨床的な再発として診断されるようになる。微小転移を制御し、再発を防止するためには術後薬物療法が必要であり、術後薬物療法が無再発生存率と生存率の改善に寄与することは、多数の無作為比較試験とメタアナリシスによって、信頼性の高いエビデンスとして確立されている。St Gallen Consensus Meetingでは6つの臨床病理学的因子 (ホルモン感受性、病理学的腫瘍径、組織異型度、年齢、脈管侵襲、HER2/neuタンパク) から分類し、それぞれのリスク群に対する治療法が推奨されている。

術後薬物療法には、化学療法とホルモン療法とがあるが、手術標本の病理診断により治療方針が決定される。

化学療法は、現在anthracycline系薬剤を含む多剤併用療法が中心である。一方taxane系薬剤 (docetaxel, paclitaxel) はanthracycline耐性転移性乳癌における有用性が明らかとなったことより術後薬物療法としての有用性が期待されており、臨床試験による評価が行われている。

ホルモン療法の適応となるのはエストロゲン受容体 (ER) あるいはプロゲステロン受容体 (PgR) の少なくとも一方が陽性である患者である。閉経前乳癌患者では、

抗エストロゲン剤である tamoxifen が使用されている。現在のところ術後ホルモン療法での tamoxifen 投与期間は、海外での臨床試験の結果5年間が推奨されている。卵巣機能抑制剤としての LH-RH アゴニスト製剤については、臨床の場で2年間投与することが多いが、単独療法か tamoxifen 併用療法での選択や、至適投与期間についても今後の検討課題である。閉経後乳癌患者では、従来から抗エストロゲン剤が広く使用され、本邦では tamoxifen と toremifene が使用可能である。近年、抗エストロゲン剤のほかに、アロマトラーゼ阻害剤が広く臨床応用されるようになってきた。エストロゲンを変換するアロマトラーゼのみに選択的に作用する第三世代のアロマトラーゼ阻害剤が開発され、本邦では、可逆性の非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤の anastrozole と非可逆性のステロイド性アロマトラーゼ阻害剤の exemestane が使用可能である。アロマトラーゼ阻害剤は、後述する転移性乳癌に対する効果が示されたことで、術後薬物療法としての有用性が期待されている。閉経後乳癌患者の術後薬物療法において、海外の臨床試験で、tamoxifen, anastrozole, および両者を併用した3群間の比較をした ATAC trial の中間解析が報告され、anastrozole は tamoxifen に比べ無再発生存率の向上、対側乳癌発症の減少に有効でありしかも忍容性に優れていた。anastrozole が tamoxifen に比べ、再発率と生存率を有意に改善する可能性が示唆されたが、anastrozole の長期毒性に関する結論が得られていないことから、現時点では標準的治療を tamoxifen から anastrozole への変更は慎重にすべきである。

### 3. 転移性乳癌の治療

乳癌は術後10年以上を経過しても遠隔転移をきたすことがあるので、経過観察には十分注意し、画像診断に加え腫瘍マーカーによる長期間の経過観察も必要である。また、腫瘍マーカーは再発の発見契機になったり、転移性乳癌の治療効果の指標としても活用されている。転移臓器としては、肺、骨、胸膜、肝臓、皮膚、脳、体表リンパ節などが多く、他に眼底、副腎、後腹膜リンパ節、腹膜などに転移することもある。

転移性乳癌の治療目的は症状緩和、QOLの向上、生存期間の延長である。転移性乳癌治療は薬物療法が主体となるが、病状に応じて放射線照射、外科手術を併用する場合がある。

#### 1) 化学療法

転移性乳癌の化学療法としては、anthracycline系薬剤を中心としたレジメンである、AC (Adriacin,

Cyclophosphamide), EC (Epirubicin, Cyclophosphamide), FEC (5-FU, Epirubicin, Cyclophosphamide) などと taxane系薬剤 (docetaxel, paclitaxel) の投与が標準である。また、新規経口 fluorouracil系薬剤である capecitabine の登場で anthracycline や taxane 耐性の転移性乳癌においても20%を超える奏効率が認められている。

化学療法を行うにあたっては、制吐剤、副腎皮質ホルモン剤、精神安定剤、便秘予防剤、抗生剤、G-CSF製剤などの支持療法薬剤を効果的に併用することにより「Toxicity-free-treatment」(副作用のない治療)をめざす必要がある。近年、副作用対策の進歩などで、化学療法は外来での実施が可能となった。

#### 2) ホルモン療法

ホルモン療法は、前述のようにエストロゲン受容体あるいはプロゲステロン受容体の少なくとも一方が陽性である患者で適応となる。

閉経前転移性乳癌患者では、LH-RHアゴニスト製剤と tamoxifen が使用され、単独療法より併用療法での使用が多い。閉経後転移性乳癌患者では、従来から抗エストロゲン剤が広く使用され、本邦では tamoxifen と toremifene が使用可能である。また、アロマトラーゼ阻害剤である anastrozole と exemestane も使用可能である。各種ホルモン剤の登場により、耐性症例に対しホルモン剤の変更も可能になってきた。

#### 3) trastuzumab (Herceptin) 治療

乳癌症例の20~30%にc-erbB-2 (HER2/neu) 遺伝子が増幅し、その蛋白が癌細胞表面に高発現している。その細胞表面蛋白に対するヒト化されたモノクローナル抗体が trastuzumab である。乳癌細胞がc-erbB-2蛋白や遺伝子を高発現していることを確認する方法として、原発巣や転移巣の組織を免疫組織染色(ハーセプテスト)で判定する方法とFISH法を用いて遺伝子のコピー数を測る方法がある。trastuzumabはハーセプテストでscore 3, score 2 (FISHにて陽性)に適応があり、転移性乳癌に対し単剤あるいは化学療法剤との併用で使用されている。trastuzumabの術後療法としての意義を検討する臨床試験は行われているが、再発抑制効果の有用性はまだ確立されていない。

#### 4) その他の治療

局所療法の一つとして、放射線療法がある。骨転移に対して疼痛緩和や腫瘍量減少効果を目的としている。溶骨性転移を伴う症例ではビスフォスフォネート製剤を使

用することもある。

### 当科での乳癌診療の現況

当科では、乳腺疾患を専門とする医師が外来診療を行い、的確な診断と分かり易く丁寧なインフォームド・コンセントを心掛けている。当科では、昭和59年の開院より乳癌の手術を始め、現在まで1333例の原発乳癌手術を施行した。初年度の手術症例数は10例であったが、その後徐々に増加し平成16年は129例の原発乳癌手術を施行し、埼玉県内で第2位の手術症例数であった。乳房温存手術は平成2年より開始し、平成16年は79例の乳房温存手術を施行し、全乳癌手術症例129例の中の61.2%であった。センチネルリンパ節生検は、適応症例について積極的に行い、術後合併症の軽減や入院期間の短縮に努めている。

術後薬物療法については、手術標本の病理診断により決定されることはすでに述べたが、病理診断のインフォームド・コンセントを患者と家族に行い、化学療法の場合は、1コース目を入院で行い、2コース目からは、昨年新設された外来化学療法室で行っている。外来化学療法は、看護師や薬剤師をはじめとするチーム医療のもとで円滑に行われており、患者のQOL向上にも非常に寄与している。

当科は転移性乳癌患者数も非常に多く、転移性乳癌患者の治療も積極的に行っている。化学療法やホルモン療法その他、放射線照射やtrastuzumab治療等、転移性乳癌患者の症状を緩和しQOLを向上しながら、生存期間の延長を図っている。転移性乳癌患者に化学療法を行う場合は、原則として1コース目は入院で行い、2コース目

以降は、術後薬物療法患者と同様に外来化学療法室で行っている。

当科は、埼玉県内で専門的に乳癌診療を行っている11施設で構成する埼玉乳癌臨床研究グループ(SBCCSG)に属し、多施設共同研究や啓蒙活動の一環としての市民フォーラム等を開催している。

### おわりに

現在の乳癌診療は、非常に複雑かつ高度になった。乳癌診療を的確に施行するためには、乳癌に関する高度な知識と技術を持った外科医が診療科の枠を越えて病理医、放射線科医、形成外科医、腫瘍内科医、精神科医、看護師、薬剤師等と連携して診療に当たることが必要不可欠である。もはや、乳癌は一般外科医が片手間に治療できる疾患ではなくなった。今後、さらに増加するであろう乳癌を、的確に診療することができる外科医の育成も急務であると思われる。

### 参考文献

- 1) 広瀬おかる：乳癌の罹患率と死亡率。治療学，VOL. 39 no. 2：8-14，2005。
- 2) 霞富士雄：乳房温存療法のガイドライン<医療者向け>。標準的な乳房温存療法の実施要項の研究班，2005。
- 3) 渡辺 亨：コンセンサス癌治療，特集コンセンサス乳癌の治療。へるす出版，VOL. 3 no. 1，2005。
- 4) 日本乳癌学会編：乳癌取り扱い規約 第15版。金原出版，2004。