

## 総説

# 乳癌の診断から 治療へのストラテジー

増田 慎三

国立病院機構大阪医療センター 外科：大阪市中央区法円坂2-1-14（〒540-0006）

**Key Words** 乳癌，画像診断，病理診断，分子生物学的診断，微小癌細胞

## はじめに

我が国の3大死因の一つである「癌」の中で、今、その数が急増し国民的関心が高まっているのは、「乳癌」である。女性の癌の中で第1位を保ってきた胃癌を抜き、現在、20～30人に1人が乳癌に罹患するといわれ、年間約35,000人に乳癌が発見されている。死亡率も毎年増加傾向にある。また、乳癌の好発年齢は、40～50歳代のいわゆる壮年期であり、高齢者に多い他の癌種と違って、社会・家庭において中心的存在の女性を襲う意味では、今や、乳癌は国民的疾患であるといっても過言ではない。その原因には、結婚・出産の高年齢化、出産しても母乳を与えない女性の増加、中年以降の肥満等いわゆる食生活を中心とした欧米化が考えられている。

しかし、一方、欧米では罹患率の上昇はあるものの、乳癌死亡率は近年減少傾向にある。その理由として、マンモグラフィを中心とした精度の高い検診システムの普及と、画像診断や治療技術(正確な手術や新規抗癌剤開発)等の研究進歩による治癒率の向上が挙げられる。

乳癌疾患は、従来は外科医により一般外科の範疇で取り扱われてきたが、上述のような、乳癌の増加や関心の高まり等の社会的背景、さらには、その治療成績を満足させるための、各種画像診断や病理診

断による病態把握力、手術・薬物療法・放射線療法等の幅広い治療選択肢を的確に利用する治療プラン設計等、多岐にわたる専門性が要求される疾患である。最善の治療を提供するために、その基になるのは、画像診断と病理診断に代表される「乳腺診断学」であり、本稿では、その日常臨床における実際を概説する。さらに各ステップにおいて近年急速に進む分子生物学的研究がどのようなかわりを持つか、可能性と夢を探りたい。

## 乳腺の病気と症状

乳腺に発生する病気は大きく、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・のう胞・乳頭腫・葉状腫瘍・脂肪腫・炎症性疾患(乳腺炎・乳輪下膿瘍等)等があり、非常に多様である。悪性疾患の多くは乳癌であるが、悪性リンパ腫や肉腫等もまれに経験する。乳癌も後述のように多様な性質を有し、その把握は治療法の選択に欠かせない。

乳腺外来を受診する女性の訴えの多くは、しこり・硬いかんじ(硬結)・痛み・違和感・乳頭異常分泌等である。月経の周期に一致した痛みや乳房の腫れを自覚する等、多くは乳腺症の病態ではないかと

推測することも可能である。乳頭異常分泌とは、授乳期以外に乳頭から分泌液が見られる状況であり、その性質により、早期の乳癌である「非浸潤癌」が発見される契機となりうる重要な症状である。

## ■ 診断の基本 == 視診・触診

座位及び仰臥位、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、腫瘤や硬結が触れないかを検索する。またその部分には、皮膚所見として、ひきつれ(Delle)やつまんだときの皮膚の凹み(Dimpling)がないかどうかを診察し、それにより癌の周囲組織への浸潤が示唆される。また発赤や浮腫(peau d'orange, pig skin)は癌細胞の皮下リンパ管内への進展を意味しており、悪性度を示唆する重要な所見である。

触診所見を、しこりの境界や表面構造・可動性・硬さ等の所見にて記録することにより、悪性度の可能性をおおよそ推察できる。これらは、乳腺診察の基本的手技である。乳頭分泌液の存在は、乳管内増殖性病変や早期がんの存在を示唆するため、後述のようにさらに詳しい検査を必要とする。

また、自己検診は、患者自らがしこり等の異常所見を早期に発見できる重要な手技であり、乳腺外来を受診した患者に的確な指導を行う必要がある。

## ■ 画像診断の基本 == マンモグラフィ・乳腺超音波検査

乳腺精査の1st stepの検査がマンモグラフィとエコー(乳腺超音波)であり、これらの所見を総合判定して、まず、正常か良性、もしくは悪性の可能性があるかの方向付けを行う。前者であれば、そのまま経過観察が中心になり、後者であれば、さらに精密検査が施行される。

マンモグラフィとは、乳房を斜め斜位と上下等に圧迫して、レントゲン撮影する検査である。乳房内の状況を撮し出すためには、その関連機器の調整や、放射線技師の乳房伸展圧迫の技術・被験者の緊張をほぐすコミュニケーションスキル等、高度な技能が要求される検査である。平成12年度からは我が国で

も欧米先進諸国に倣い、50歳以上の乳がん検診に本法の併用が勧告され(老健法65号)、また平成16年度の通達では、その対象が40歳以上に引き下げられ、乳癌早期発見のためにますます重要な検査となっている。

撮影する技師と読影する医師の連携がうまくとれてこそ、正しい診断ができる検査であるが、各種がん検診の中で、学会レベルで精度管理中央委員会が構成され、教育研修や施設画像評価等の事業を行い、その精度管理を維持していくシステムは、乳癌マンモグラフィ併用検診が初であり、今後の展開と成果が期待される<sup>1)3)</sup>。また、ここで要求されている精度管理の実際は、検診レベルのみならず、精密検査機関にもあてはまる事項であり、その整備が急務とされている。

実際にマンモグラフィによる乳腺疾患の診断では、カテゴリー診断が行われる<sup>1,2)</sup>。表1に示すように、カテゴリーは1～5の5段階評価で、それぞれの意味するところを、医療スタッフ間・医師-患者間で共有するための共通のコミュニケーションツールとなっている。

カテゴリー診断に至るまでの詳細なプロセスは、参考文献1)、2)に譲るが、病変を大きく、腫瘤、石灰化、その他の所見(構築の乱れ・局所的非対称性陰影等)の3つに分類し、例えば、腫瘤ならば、その濃度や辺縁・形状・内部構造等の状況により、診断樹に従い、鑑別診断を行う。石灰化は、その形と分布から、その成り立ち(分泌型か壊死型か)や病態を推測し、カテゴリー診断がなされる。いずれも白黒の写真に病理組織検査における、いわゆるエオジンのピンクとヘマトキシリンの紫からなるカラーパターンを透視できるくらいの経験が、この正確な診断には要求される。

具体的には、2003年5月から2004年4月までの1年間に当院では140例の原発性乳癌を経験したが、マンモグラフィで全く異常所見なしとしてピックアップできなかった乳癌は5例(3.6%)のみであり、マンモグラフィ検査の有効性が示唆される(表2)。それらの症例はマンモグラフィでは、カテゴリー1として診断される(偽陰性)が、全て、Dense breastという乳腺が豊富な乳房の中に腫瘤陰影等が隠されてし

まったケースであった。

エコー検査では、中心周波数が10MHz以上の電子リニアスキャンもしくは7.5MHz以上のアニュラレイを用いること等が、精度管理上要求されている。ベッドサイドでリアルタイムに施行できる簡便性と、被曝がないこと、後述の細胞診検査での針ガイドを描出できること等、利点は多い。一方、動画で診断を行うために、その記録保存の問題や、マンモグラフィのように1枚のフィルムに焼き出せないで、客観性が乏しい等の欠点もある。この診断にも表1のように、カテゴリー診断導入が考慮されており、日本乳腺甲状腺超音波診断会議(JABTS)が中心にまとめたガイドラインが発刊される予定である<sup>4)</sup>。

エコー所見は、腫瘤像形成性病変と腫瘤像非形成性病変にわけられ、前者は形状・辺縁(ハコ有無)・前方境界線断裂有無・内部エコー・後方エコー・縦横比等の各所見を基に診断される。後者は、

乳管の拡張やその内部充実性エコーの形状、乳腺内エコーの不均一さの分布とパターン等の所見が中心であり、一般的に多い乳腺症と非浸潤癌の鑑別ポイントとなる。微小石灰化のみでマンモグラフィで発見される乳癌の中には、エコー検査で全く所見を捉えることのできない場合も想定されるが、当院で過去1年間に経験した140例の乳癌は、全てエコーで病変を捉えている。

140例の乳癌症例のマンモグラフィ所見とエコー所見の対比を表2に示す。空間分解能が優れるエコー検査の方が、マンモグラフィに比べると若干重いカテゴリー寄りに診断され、よりの確な診断に近づくことができる検査であると推察される。

この両者の検査で、どちらかがカテゴリー3以上と診断され、悪性疾患の可能性が完全に否定できないときは、次項の病理診断に進む。

表1. マンモグラフィ・乳房超音波検査のカテゴリー診断基準  
<参考文献1)2)4)より>

カテゴリー1	正常
カテゴリー2	明らかな良性所見
カテゴリー3	まず良性疾患を考えるが、悪性疾患も否定できない 3-1: 経過観察が必要 3-2: 細胞診などの他のmodarityによる精査が必要
カテゴリー4	まず悪性疾患を考えるが、良性疾患も否定できない
カテゴリー5	悪性

表2. 癌症例からみたマンモグラフィと乳房超音波検査のカテゴリー分布 (2003年5月~2004年4月)

		マンモグラフィ					小計
		カテゴリー1	カテゴリー2	カテゴリー3	カテゴリー4	カテゴリー5	
超音波検査	カテゴリー1	-	-	-	-	-	0
	カテゴリー2	-	-	-	-	-	0
	カテゴリー3	1	-	10	2	2	15 (11%)
	カテゴリー4	2	-	11	33	6	52 (37%)
	カテゴリー5	2	-	3	28	40	73 (52%)
小計		5 (4%)	0	24 (17%)	63 (45%)	48 (34%)	140

## 病理診断 == 細胞診・組織診

病変の確定診断は画像診断のみでは困難で、それを形成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。その手法として、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(FNA)と、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(CNB)がある。後者には、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手技が、今春から保険収載されており、今後、汎用されることが予想される。

FNAの診断結果は、従来はパパニコロウ class 分類を用いて、class 1～5までの5段階評価がなされていたが、国際的基準への統一を考慮し、「正常あるいは良性」「鑑別困難」「悪性の疑い」「悪性」の4段階評価に変更された。さらに熟練した細胞検査士では細胞像から病変の組織型を推定できる。

通常、視触診・マンモグラフィ・エコー・FNAの各検査所見にディスクレパンシー(discrepancy)がなければその結果が確定診断になる。結果の食い違いがある場合に、針生検等他の modality 診断が遂行される。

針生検による診断結果もFNA基準に従うが、病変の一部を組織として採取できるので、FNAよりも、病理診断には確診度が増す。しかし、あくまで病変の一部のみであるから、特に乳頭腫等の増殖性病変では、採取されなかった部分を他の modality による所見と対照させ、その病理結果と一致するか否かの検討は重要で、鑑別診断によってはしこり等の病変を全切除する摘出生検も考慮されることがある。

これらの検査は、患者への侵襲の少ない検査から実施されるべきで、FNA CNB 摘出生検の順に進めていくのが適切と考えられる。針生検により、出血や組織破壊が生じ、癌細胞の浸潤転移能を高める可能性が示唆される報告もあり、診断から治療への一連の「経時的流れ」の中で、各検査の位置づけを常に念頭におきながら、施行することが肝要である。

病理検査は、あくまで形態学という経験に則った診断学であり、癌細胞そのものの本質をみるレベルではない。良性・悪性の境界病変を経験することも

実臨床では多く、よりそのグレイゾーンをなくすような診断学には、免疫染色の併用、さらに将来的には遺伝子(分子生物学的)レベルでの解析の進歩も期待される。

## 乳癌！その治療法選択のための画像診断

乳癌の治療には、手術、薬物療法(化学療法・内分泌療法・抗体療法)、放射線療法の3本柱があり、それらを組み合わせて、最大限の治療効果を得る工夫が行われる。つまり、病状の進行度を把握し、治療開始後の経過が予測され、それに応じた治療法が選択される。

一般的に用いられる進行度分類は、腫瘍の大きさ(T)、リンパ節転移(N)、遠隔臓器転移(M)の項目により、0～期のTNM分類が用いられる。癌の早期像は、乳癌が乳管内にとどまり、その基底膜を破らない状態である非浸潤癌(DCIS/LCIS：0期)であり、この段階では転移(リンパ行性・血行性)を起こす可能性はないことから、正確な存在拡がり診断の基に、その部分を完全切除するような手術で、100%の治癒効果が期待される。

腫瘍が大きい程、リンパ節転移が多い程、遠隔臓器転移の可能性が高くなるため、乳癌の転移好発部位である肺や肝・骨のスクリーニングは一般的に施行される。これら画像検査の異常発見の閾値はおおよそ数mmの精度であるため、微小癌巢の発見は困難である。乳癌は比較的早期の段階から全身性の性格を有し、20mm以下でリンパ節転移を認めないStage の早期癌でも、手術のみであれば、約20%の確率で再発を来す。つまり局所治療の手術に加えて、全身治療としての薬物療法が重要なウエイトを占めている。

### 1. 手術 = 乳房温存手術

癌をできうる限り取り除く - まず乳房内の原発巣を正確に取り除く「手術」を考えると、従来は、たとえ10mmの癌でも乳房切除術による全切除を余儀なくされていた。近年、臨床試験により、乳房内

に遺残なく癌を切除できた場合、乳房温存手術と乳房切除術では、生命予後に差のないことが証明され、乳房温存手術が広く行われるようになり、当院でも約75%の症例に選択されている。この場合、術前に癌の拡がりを正確に診断すること、さらに十分なsafety marginを確保して、乳腺断端に癌細胞が存在しないような手技が重要であることから、MRIやCTの3次元画像構築による画像診断が汎用される。実際にはそれらの画像を参考に、術中エコーにより病変の拡がりを観察しながら、切除範囲を決定する。

乳腺の断端に癌細胞が存在するか否かの術中検査も重要で、現在多くの施設では、術中迅速病理組織診断法や捺印細胞診法等が用いられている。前者は、脂肪含有量の多い乳腺組織では標本が作りにくいこと、境界病変の診断が難しいこと、標本作成に時間がかかること等の短所がある。一方、後者は、断端全体を評価できる、所要時間が短い等の利点はあるが、診断に一定の熟練を要することが欠点である。最終切除標本の断端結果をコントロールとして、迅速病理組織診断と捺印細胞診を比較した我々のデータを表3に示す。熟練により捺印細胞診の正診率の向上も得られ、有用性が示唆される。2003年5月以降は、細胞診のみで術中診断を行い、同年10月までの温存手術51例の結果をみると、偽陰性2例(4%)(ともに断端の癌細胞少量のため放射線治療で対応)、偽陽性2例(4%)(10mmの追加切除のみで過大手術は避けえた)と、比較的満足できる良好な成績である。

術前の画像診断の精度にも限界があること、術中の迅速診断の難しさ(通常ホルマリン固定サンプルによる検査に比し、その標本の作成プロセス上の制

限)等から、この温存手術時の断端評価に、より診断精度を向上させるために、分子生物学的手法が応用できないか、期待を大にしているところである。

## 2. 手術 = 腋窩温存手術

乳房温存に続き、検討されたのは腋窩リンパ節温存である。従来、乳癌の好発転移部位である腋窩リンパ節は、局所コントロールと転移診断が予後予測及び治療法決定に有用との視点から、全例郭清術が施行されてきた。触診上転移なしと予測されるN0乳癌の中で、おおよそ60~70%で組織学的に転移を認めないこと、郭清に伴う上肢浮腫や肩関節機能障害等の慢性的副作用によるQOL低下の問題等から、近年、センチネルリンパ節概念を応用した縮小手術が臨床試験から実臨床レベルで行われるようになってきた。センチネルリンパ節とは、乳房組織のリンパ流が最初に流入する腋窩リンパ節のことである。よって、センチネルリンパ節が術中診断で転移陰性であれば、他のリンパ節に転移のある確率は5%以下なので、郭清を省略できるという理論である。

この手技を正確に行うためには、術前の腋窩評価と術中診断の2つのポイントがある。まず、我々は術前診断に、手術時と同じ体勢で検査できるCT検査を利用し、転移有無の予測と解剖学的なセンチネルリンパ節の同定と術野へのsuperimposeを行う。大きさ・形態と造影効果からみた鑑別ポイントを考案し(図1)、病理組織学診断との対比からその正診率は8~9割と良好な成績を示せた(表4)。

術中診断には、従来はリンパ節の最大断面の迅速病理診断法を用いていたが、近年、リンパ節の微小

表3. 乳房温存手術時の断端評価法の比較 (2001年4月~2003年3月)  
 <米川ら:第11回日本乳癌学会総会2003より>

	sensitivity	specificity	accuracy
迅速病理組織診断	68% (17/25)	97% (221/229)	94% (238/254)
捺印細胞診(全期間)	72% (18/25)	94% (215/229)	93% (235/254)
(01.4~01.12)	60% (6/10)	87% (59/68)	86% (67/78)
(02.1~03.3)	78% (12/15)	96% (156/161)	95% (168/176)

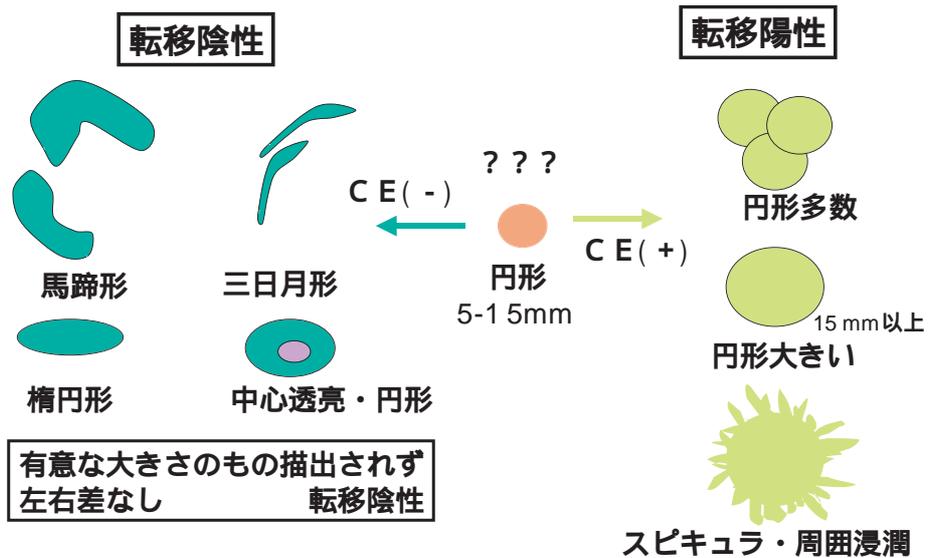


図1. 造影CT検査による術前腋窩リンパ節評価

(CE:造影効果)

表4. 腋窩リンパ節のCT評価と組織学的評価相関

(2001.12-03.4)

<増田ら：第103回日本外科学会総会2003より>

CT評価	転移陰性			評価困難		転移陽性	
	描出なし	馬蹄形 三日月形	中心透亮 橢円形	円形 CE(-)	円形 CE(+)	円形 大きい 多数	スピキュラ 周囲浸潤
症例数	23	20	14	15	9	18	10
HE 転移なし	22	20	11	9	2	2 <sup>3)</sup>	0
HE 転移あり	1 <sup>1)</sup>	0	3 <sup>2)</sup>	6	7	16	10
正診率1	86% (62/72)				89% (33/37)		
正診率2	93% (53/57)				93% (26/28)		

1) 多数の小リンパ節への転移

2) 微小転移(<2mm)

3) 反応性リンパ節腫大

転移検出に関する研究が進んでおり、さらに詳細な検討が必要との考えから、1~2mmスライスに細切したリンパ節を捺印細胞診法で検索する方法を応用している。多数の断面を一度に評価でき、背景がリンパ球であるため、癌細胞の存在は比較的見つけやすい。術後固定標本では、術中診断よりも癌細胞検出の感度が高いサイトケラチンによる免疫組織染色で、2mm以下の微小転移巢の検出を行っている。術中細胞診で発見され、術後の組織診断で検出できな

い微小転移巢を有する症例もセンチネルリンパ節生検を試行する症例中約3%で経験する。

腋窩リンパ節を詳細に検討し、通常のHE染色で発見できない微小転移を検出することの臨床学的意義についてはまだ議論の余地がある。多数切片HE染色・免疫組織染色・RT-PCR等の分子生物学的手法により数~30%の微小転移が検出され、予後因子としての意義を示唆する報告がある。我々も、ホルマリン固定された保存組織片からの効率的なRNA抽

出法とRT-PCR系を新たに確立できたことより<sup>5)</sup>、長期予後の判明しているn0症例を対象に、微少転移と予後との因果関係を調べたところ、RT-PCRで検出された微少転移を有する症例群は、そうでない症例群に比して、有意に10年生存率・健存率とも不良であった(図2)。n0乳癌の予後予測因子として、単変量解析では、ER(エストロゲンレセプター)・histological grade・組織型・ly・v因子も候補に挙げたが、多変量解析ではRT-PCR検出微少転移の有無のみが独立した予後因子であり、Cox 比例ハザード比は、3.99(再発)、4.29(乳癌死)と、その有用性が強く示唆された<sup>6)</sup>。

また、センチネルリンパ節診断に関して、微少転移術中診断の応用には、その迅速性が要求されることから、免疫染色法の迅速化や分子生物学的診断法としてLightCycler PCR法(Roche社)・OSNA法(シスメックス社)等を用いた機器の開発が精力的に行われている。

この微少転移に関する研究の今後の課題は、検出された微量癌細胞が転移を成立させるのか、それとも死すべき運命にあるのか、その癌細胞としての生存率について、議論のあるところであり、臨床学的意義の解決が待たれる。癌悪性度に関与するuPA(urokinase plasminogen activator)やcathepsin-D等の発現も併せて評価する報告もある。また、センチネ

ルリンパ部内に微少転移が見つかったときの、腋窩リンパ節追加郭清の要否とその郭清範囲、術後薬物療法の要否とそのレジメ等、解決すべき問題点も多い。

### 3. 薬物療法決定のための診断

乳癌の多くは、比較的早期から「全身病」としての性質をもち、全身へ小さな微少転移を起こす性質を有するため、再発予防・完治を目指すには、手術前後の薬物療法が重要である。

乳癌の薬物療法は、内分泌療法・化学療法・抗体療法(分子標的治療)に大別され、これらを上手く組み合わせ、最大限の治療効果を目指す<sup>7)</sup>。そのためには、癌細胞の性質を正確に評価することが重要である。

内分泌療法の適応有無は、エストロゲンレセプター(ER)とプロゲステロンレセプター(PgR)の免疫染色法により、女性ホルモンの感受性があるか否かの評価による。一方、この因子は予後予測因子でもあり、ホルモン感受性のない乳癌は予後不良であることから、St.GallenやNIH recommendationで推奨されるように、化学療法の適応決定の根拠にもなる。女性のホルモン環境は閉経前と後で大きく異なることから、薬剤選択も閉経前後で異なる。卵巣抑制のLH-RH agonist(ゾラデックス・リュープリン)は閉経

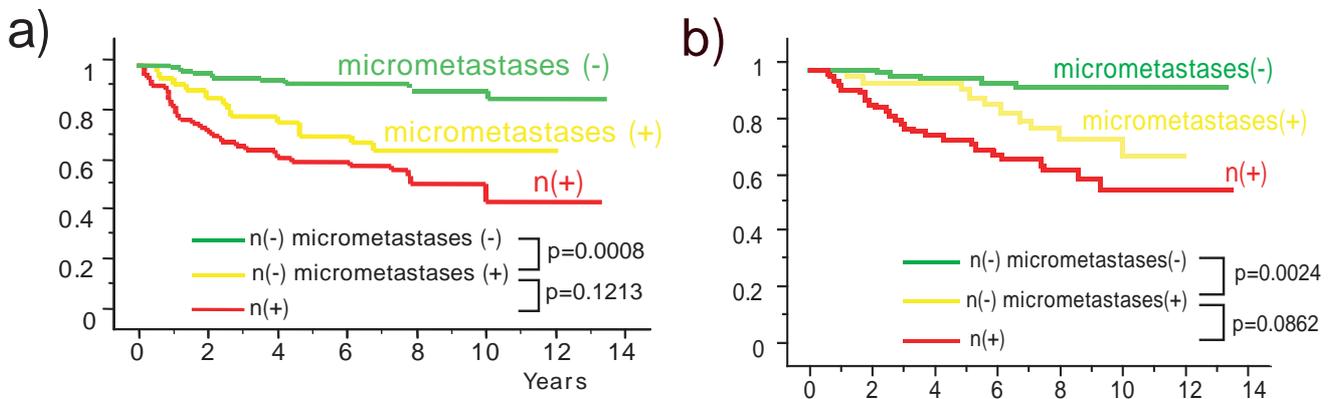


図2. RT-PCR法検出による腋窩リンパ節微少転移の予後因子としての有用性

<a): 健存曲線 b): 生存曲線>

文献6) Masuda, N. et al.: Clinical Cancer Res., 6:4176-4185, 2000. より改編

n: HE染色で腋窩リンパ節における転移

micrometastases: 微少転移 (< 2mm) がRT-PCR法で陽性/陰性

前に選択され、脂肪組織での女性ホルモン産生を抑える aromatase 阻害剤(アリミデックス・アロマシン等)は閉経後に使用される。

乳癌で使用される抗体療法は、現在のところ、ハーセプチンのみであるが、これは、増殖因子の一つである erbB-2 の受容体をブロックする薬剤で、乳癌細胞で HER2-receptor の発現が強度であるものが対象になる。その検査として、ハーセプテスト(免疫染色法)や FISH 法が保険収載され、実臨床で施行されている。また、この因子も予後予測因子や治療効果予測因子であり、陽性例は予後不良、内分泌療法抵抗性、アントラサイクリン系薬剤感受性予測因子等の報告がある。

化学療法剤も効果を得られやすい癌で、アントラサイクリン系薬剤(AC・FEC等)とタキサン系薬剤(タキソール・タキソテール)を中心に、CMF療法・カンプト・MMC系経口抗がん剤等が使用される。臨床試験のエビデンスに基づき、再発抑制を最も期待できるのは、アントラサイクリン系とタキサン系薬剤の組み合わせによる治療レジメとされているが、それぞれの奏効率は60%前後であることから、100%全患者に効果が期待できるとも限らない。また、これらの治療には、悪心・嘔吐・倦怠感・脱毛・骨髄抑制・口内炎等の粘膜障害・神経毒性等の副作用出現が多く、その発現程度には個人差がある。

今後は、摘出した癌組織の遺伝子発現パターン解析(マイクロアレイ技術)により、それぞれの人に効果が最も期待できる治療法を選択できたり、一方、SNP解析等により各人の副作用が予測できれば、副作用の最も少ない治療法を効率よく選択する事、つまりオーダーメイド医療の実現が可能になる。摘出した癌組織を培養試験する抗癌剤感受性テスト法(HDRA法等)もコマーシャルベースで利用できるようになったが、それらの結果は、抗癌剤無効という negative date の信頼性は高いが、有効と診断されたときの正診率が低いのが問題である。

#### 4. 放射線治療

乳癌の治療には放射線治療も有力な治療法である。乳房温存手術を施行した場合は、術後の残存乳房への50Gy(2Gy × 25fr)の放射線治療がセットされて、乳

房温存療法とされるように、その治療の必要性がガイドラインで標準化されている。

残存乳房の再発率からみた場合、癌が確実に切除でき、断端陰性であれば、放射線治療なしでも10%を越えない経験則、局所再発は生命予後に影響を与えないという臨床試験結果から鑑みると、全例に放射線治療を必要としないのは、明白である。また、肺や心臓・皮膚への長期副作用も少なからずありえること、手術で残された可能性のある病巣は、非浸潤部であり、むしろ浸潤部に比べて放射線感受性の低い部分を対象にしていることから、今後は、放射線治療を必要とする症例、必要としない症例の選別について、癌の生物学的マーカーや遺伝子発現パターン解析を中心に研究が進んでいくものと考えられる。

## 乳癌検診と乳頭異常分泌

乳癌の増加と乳房健康への関心が高まる中、2000年3月の老人健康法65号通達で、50歳以上のマンモグラフィ併用検診が勧告され、徐々に各自治体で導入されてきた。また、2004年4月の通達では、その対象が40歳代にも広げられた。マンモグラフィや一部の検診で使用される超音波検査で異常が発見されれば、前述のように、他の画像診断や細胞診等の病理診断で確定診断が行われる。検診は、早期乳癌を発見し、的確な治療により救命を図り、乳癌死を減らす目的があるが、その早期乳癌とくに非浸潤癌の発見動機に、検診の視・触診では見つけにくい「乳頭異常分泌」がある。

乳頭異常分泌症状は、非浸潤癌やその前癌病変ともいえる乳管内乳頭腫症等の良性病変の発見につながる第1歩であり、またそれらの病態は、的確な治療により100%の救命が期待されるゆえに、その原因精査や治療法には、より一層の注意が払われる。

この診断の Strategy は、まず分泌液の潜血有無をチェックする。現在までの経験で潜血陰性例には癌の発見はほぼ皆無であることがいわれており、最初のスクリーニングの重要なポイントである。検査法は簡単で、尿潜血用のテストテープが利用できる。今回、系統的に筆者が、診断・治療を担当した2002

年4月～2003年10月に経験した乳頭異常分泌を主訴とした症例の中で、血性(潜血+含む)で精査を要した33症例を対象にしたデータを紹介する。図3のように診断を進めるが、分泌液中のCEA濃度の測定も良悪性の鑑別のポイントになりえる。測定はマンモテック®(持田製薬)やラナマンモカード®(日本化薬)が汎用され、200, 400, 1000ng/mLの値で、およその範囲が結果として示される。しかし、400ng/mLをカットオフ値とし、乳癌vs良性増殖性病変をみた場合、偽陽性1例(14%)、正診率56%(15/21)であり、本検査のみでは確定診断には至らず、あくまで補助的な検査である。分泌液の細胞顕鏡でも、泡沫細胞等は高頻度で観察されるものの、viableな腺上皮細胞が観察されるケースは比較的少なく、たとえ観察されても分泌液等の修飾が加わる影響で確実に”malignant”と診断されることは珍しい。

研究レベルでは、診断精度向上を目指し、分泌液の遺伝子レベルの解析、たとえば、DNAのLOHパターン解析やmRNAの癌特異的マーカー検出等の試みが報告されてはいるが、普遍的確実なマーカーの発見には至らず、現状は補助的診断に過ぎないようである。この診断方法が革新されれば、診断・治療

と目的とした乳管腺葉区域切除(Microdoectomy)手術を避けられる可能性もあり、QOLの観点からも強く望まれるところである。

一方、画像診断法の進歩は著しく、高精度超音波装置により、数mmの拡張乳管やその内部の隆起性病変を捉えることができ、エコーガイド下の穿刺吸引検査を併用することで、原因微小病変を構築する細胞診断が可能になり診断精度が高まった。また、我々は、現在、造影MRI検査を導入し、エンハンスされるパターンを、乳管造影型、斑状・地図状造影型、区域性造影型に分類できること、エンハンス領域を認めないときは経過観察で十分可能であることを提唱している。図4に一例を呈示する。

## まとめ

以上、乳癌の診断から初期治療(手術・薬物療法・放射線治療)の流れに沿って、各場面に重要な診断・検査を中心に概説した。一連の流れを図5に示す。

本稿では触れなかったが、この初期治療後の経過観察や再発後の治療に関しても、まだまだ解決しなくてはならない諸問題がある。乳癌は比較的薬物治

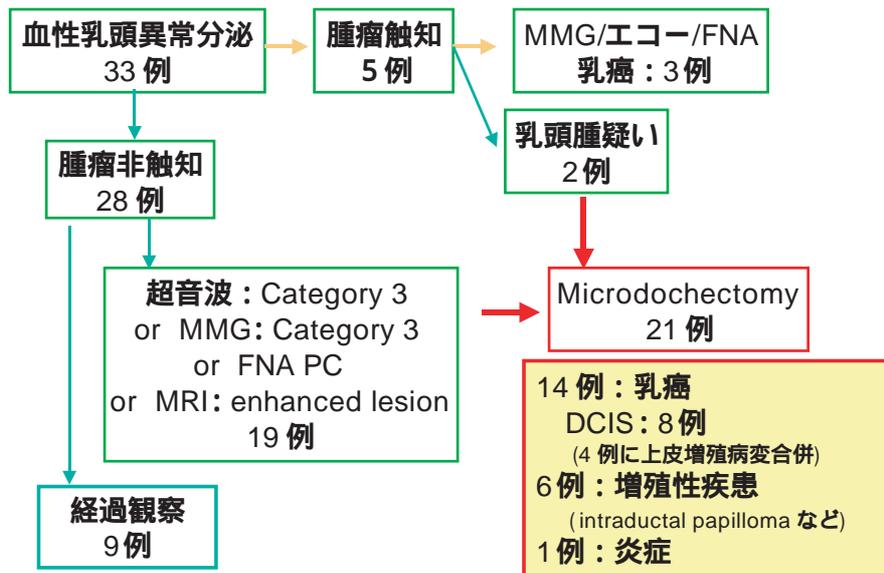


図3. 乳頭異常分泌症例の診断から初期治療の流れ (2002.4-03.10)  
 <増田ら: 第13回日本乳癌画像研究会2004より>

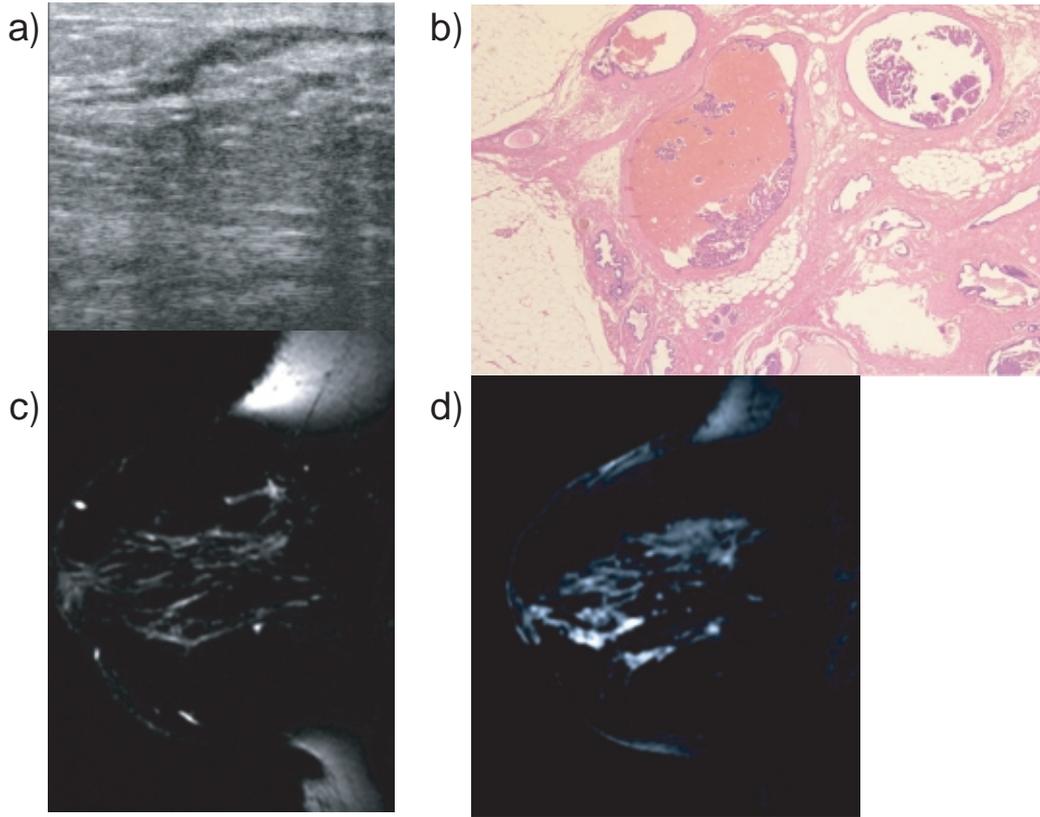


図4．乳頭異常分泌症例の1例

- a) : (エコー) 拡張乳管内に隆起性病変を認める。
- b) : (病理) 乳管内に増殖する非浸潤癌巣。乳管内には血液成分を含む分泌物を認める。
- c) : (MRI) 造影前, 腫瘍などの病巣は確認できない。
- d) : (MRI) 乳管造影型パターンで, 病巣部の乳管が造影され, エコー所見と一致する。

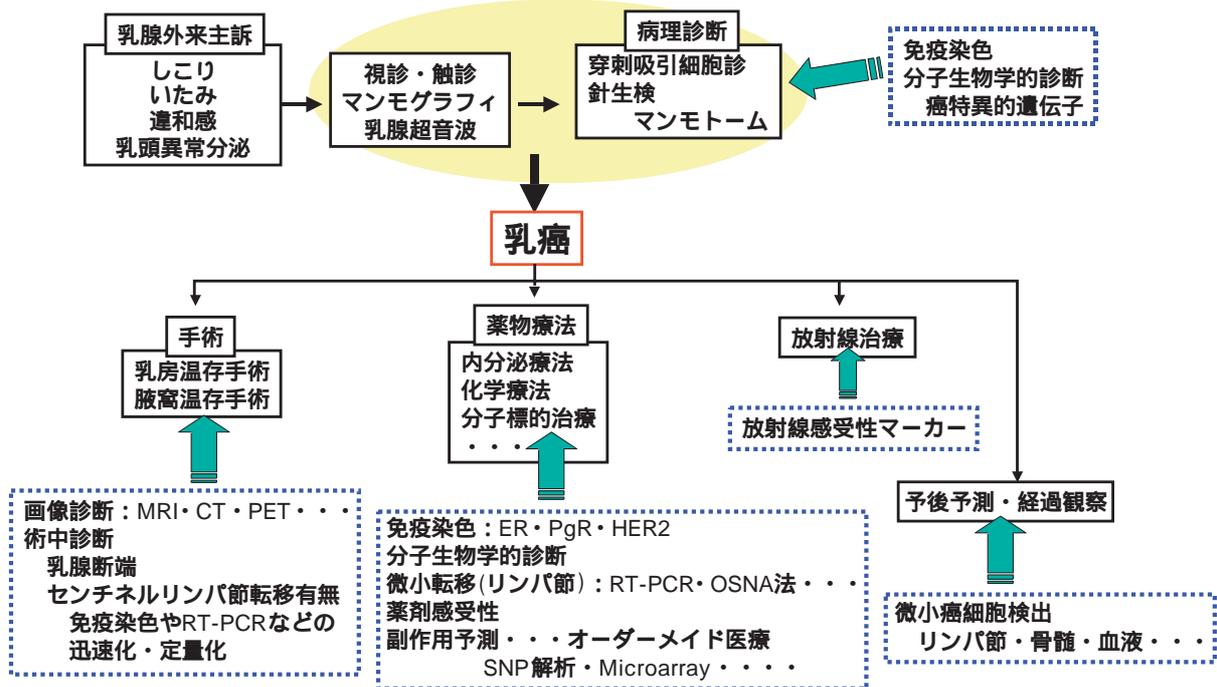


図5．乳癌の診断から初期治療の流れ

療の効果が期待できる癌種であるがゆえに、再発後も種々の治療が奏効する可能性が十分にあり、その際の抗癌剤をはじめとする治療法の選択には、初診時からの永続的な確な画像診断や病理診断・分子生物学的診断がベースにあってこそ、的確な判断ができると考える。

微小転移に関しては、腋窩リンパ節を中心に説明したが、骨髄や末梢血内の微小癌細胞の検出が予後予測因子になりえるとの報告もあり、それらも含めて総合的に判断する必要があると思われる。今後、ますます、機器の進歩、分子生物学的アプローチの成熟により、“*Translational Research*”をとおして、よりよいオーダーメイド医療の提供に我々は日々邁進したいものである。

#### 謝辞

乳腺臨床には、外科医のみでなく、放射線診断医・病理診断医・放射線治療医・腫瘍内科医をはじめ、放射線技師・細胞検査士・臨床検査師・薬剤師・看護師等のコメディカルスタッフが機能的に連携した「チームワーク医療」システムがあってこそ、精度の高い診断と治療が提供できるものである。本稿で記述した我々の研究成果は、そのチームワーク医療に関連するスタッフとの共同により構築されたものであり、日々の臨床や研究を支えていただいている

「市立堺病院乳腺グループ(SMH-MASG)」と「国立病院機構大阪医療センター乳腺グループ」の関係諸氏に深く謝辞を申し上げる。

### 参考文献

- 1) マンモグラフィガイドライン. -改訂版- 医学書院. 東京. 2004.
- 2) マンモグラフィによる乳がん検診の手引き - 精度管理マニュアル -. 改訂第2版. 日本医事新報社. 2001.
- 3) マンモグラフィ検診精度管理中央委員会報告書. 第2版. 2004.
- 4) 乳房超音波ガイドライン. 南江堂. 東京. 2004.
- 5) Masuda, N. et al.: Analysis of chemical modification of RNA from formalin-fixed samples and optimization of molecular biology applications for such samples. *Nucleic Acids Res.*, 27 : 4436 ~ 4443, 1999.
- 6) Masuda, N. et al.: Clinical significance of micrometastases in axillary lymph nodes assessed by reverse transcription-polymerase chain reaction in breast cancer patients. *Clinical Cancer Res.*, 6 : 4176 ~ 4185, 2000.
- 7) 増田慎三, 他: 乳癌薬物療法の実況と展望. 市立堺病院医学雑誌, 5 : 2 ~ 18, 2002.

## Strategy in the Diagnosis of the Breast Cancer for the Best Curative Treatment

Norikazu, Masuda, MD, PhD

Department of Surgery  
National Hospital Organization Osaka National Hospital

**Key Words** Breast Cancer, Mammography, Ultrasonography, Pathology, Molecular Biology, Micrometastases