

乳癌外科治療の変遷と今後

綿谷 正弘

近畿大学医学部外科学教室 (肺・乳腺内分泌部門)

医療技術の格段の進歩と科学的根拠に基づく医療 (Evidence Based Medicine : EBM) の立場から、近年の乳癌治療は集学的治療が主体となり手術療法単独の治療で行うことは稀となってきた。しかし National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインや日本乳癌学会診療ガイドラインでも、今なお手術は乳癌治療の柱となす治療法であり局所治療としては最も確実なものとして扱われている。乳癌の手術療法はその時々のエビデンスと医療水準に基づき、また社会情勢を背景に種々の変革がなされてきた¹。本稿では乳癌手術の変遷をたどりながら乳癌外科治療の現状と今後の展望について述べる。

1. Halsted's radical mastectomy (Halsted 法) 以前

近代外科学における乳癌根治手術 (Standard radical mastectomy : 定型的乳房切除術) の基本は 1890年代半頃に米国の Halsted と Meyer により確立された。それ以前にもフランスの外科医 Petit (1674-1750) が乳房切除と腫大した腋窩リンパ節の摘除を提唱していたが、Halsted や Meyer との大きな違いは乳房皮膚切除の違いであった²。Petit の手術法は大部分の皮膚を残す、時には乳頭も残すような乳房切除であったと思われる。19世紀半頃に一部の外科医で後の radical mastectomy に近い手術が行われていたが、その結果は惨憺たるものであった。米国外科医 Pancoast は乳房切除とともに en bloc な腋窩リンパ節切除を発表し、1867年に英国外科医 Moore は局所再発を乳癌の直接浸潤と考え、適切な皮膚切除を伴う乳房切除と腫大した腋窩リンパ節を乳房と共に en bloc 切除する方法を提唱した。そして Moore は不完全な腫瘍切除が局所再発をもたらすと考え、腫瘍への切り込みと術中腫瘍細胞の播種を戒めた。Banks は Moore の考えを推し進め、腫大したリンパ節が転移陽性か陰性かの臨床的判断は難しいので、腋窩再発を防ぐために腋窩リンパ節郭清の必要性を強調した。また Banks は乳癌治療には早期発見が望ましいとも述べていた。オーストリアの

外科医 Billroth は乳房切除と腋窩リンパ節郭清を行い、82%の再発率と全症例の4.7%が3年生存していることを報告した。ドイツ外科医の Volkmann は広範囲皮膚切除と大胸筋筋膜切除、時には胸筋切除を伴う乳房切除で14%の3年生存率を報告した。Heidenhain は乳房と胸筋間のリンパ管の病理学的検討を行い、約2/3の症例でリンパ管侵襲が見られることから胸筋切除を主張した。オランダ外科医の Korteweg は当時の欧州での乳癌手術成績をまとめ、腋窩リンパ節転移陰性患者はリンパ節転移陽性患者と比べ3年生存率が良好であることを報告した³。

2. Halsted's radical mastectomy (Standard radical mastectomy)

Halsted は欧州への2年間の留学後、高い局所再発率と低い生存率は不十分な切除が原因で、乳癌細胞は直接リンパ管を通して所属リンパ節に達しその後順次遠位リンパ節へと転移していくので、癌の存在する乳房とともに大胸筋および腋窩リンパ節を en bloc に切除することが予後の改善や局所のコントロールに繋がると考えた。Halsted 法は病巣に近づくことなく大きく皮膚切除を行い、大胸筋を上腕骨、鎖骨、胸骨より切離し腋窩を郭清する手技で、初期の頃は大胸筋のみの切除であったが後に小胸筋も切除するようになった (radical mastectomy)。1882年に第1例の手術を行い、1894年に胸筋切除・腋窩リンパ節郭清を伴う乳房切除法の詳細と、その手術が施行された50例の治療成績を報告した。その報告によると、50例中3例(6%)に局所再発がみられたが3年生存率は45%で、それまでに発表されていた治療成績と比べ飛躍的に改善した⁴。Halsted の発表に遅れること10日後に、Meyer は大胸筋に小胸筋も合併切除した乳房切除術の成績を報告した⁵。Meyer の術式は乳房、大小胸筋を胸壁より切離する前に腋窩郭清を外側から行うもので、Willie Meyer modification of the Halsted procedure とされた。Halsted は初期の頃に鎖骨上リンパ節郭清を行っていたが、その後鎖骨上リンパ節郭清の治療

成績不振からその手術手技を放棄した。1907年のHalsted論文では、腋窩リンパ節転移陰性乳癌は転移陽性乳癌と比べ治療成績が良好であることと、radical mastectomyがなされたリンパ節転移陰性患者のうち23.4%が全身転移で死亡していることが述べられている⁶。この結果は腋窩リンパ節転移の予後因子としての重要性と、Halstedも困惑したように、手術可能な乳癌は局所病という考えでは説明できない乳癌の生物学的特性（乳癌全身病）を示すものであった。しかしながらHalsted, Meyerに始まったradical mastectomyは優れた治療成績と良好な局所コントロールから乳癌に対する外科治療としてstate of the artとなり、米国においては1970年代前半まで乳癌の定型的、標準的術式として行われた。

3. 拡大手術と縮小手術

1929年にHarringtonはMayo clinicで行われた2083例のradical mastectomyの手術結果をまとめ、1915年までは手術による生存率の向上が見られたが、手術手技に習熟した1915年以降では手術による治療成績の改善は頭打ちとなったことを報告し、早期発見・早期治療の重要性を強調した⁷。Lane-Claytonによる20,000例の疫学的調査からも比較的良好な治療成績は早期治療によるとされた。Halstedによって確立されたradical mastectomyが金科玉条として施行されてきたが、広範切除、徹底郭清、en bloc切除を原則とするradical mastectomyの治療効果に疑義が持たれ出した。そのような医療背景で2つの大きな主張が出てきた。1つはradical mastectomyの手術成績にあきたらず、鎖骨上や胸骨傍リンパ節までを乳腺の所属リンパ節とみなして郭清を広げようとするもの（extended radical mastectomy）と、もう1つはこれとは逆にradical mastectomyの限界を見極め手術範囲を縮小させるもの（modified radical mastectomy）であった。

英国外科医のW.S. Handleyは転移ルートとして胸骨傍と縦隔内リンパ節の意義を唱え、その息子のR.S. Handleyは胸骨傍リンパ節切除を追加した手術を行い、34%の症例に胸骨傍リンパ節転移があることを報告した⁸。1948年にイタリア外科医Margottiniはradical mastectomyにen blocな胸骨傍リンパ節郭清を定型的な手術として行い、1952年に米国外科医J. Urbanは胸骨縦切開後に患側胸骨と肋軟骨部を胸膜および乳房とともにen blocに切除する術式を発表した⁹。Haagensenは乳癌全体の20-25%程度に胸骨傍リンパ節転移が認められるが、その多くは腋窩リンパ節転移を伴っていて胸骨傍リン

パ節転移のみに転移することは少ないことを報告した。Lacour, Veronesiらが胸骨傍リンパ節郭清を伴うextended radical mastectomyとradical mastectomyを比較した無作為臨床試験結果をまとめ、extended radical mastectomyとradical mastectomyでは治療成績が変わらないことを示し、さらに胸骨傍リンパ節転移陽性例は、同部のリンパ節郭清を行っても極めて予後が悪いことも明らかにした¹⁰。Wangensteenはsuperradical mastectomyと称して鎖骨上窩、胸骨傍、縦隔リンパ節を郭清したが、生存率の向上が見られず逆に12.5%の手術関連死亡が認められたのでsuperradical mastectomyも行われなくなった¹¹。Halsted理論に基づいてリンパ節郭清を拡大しても治療成績の向上が見られず、組織犠牲の大きい拡大手術は行われなくなった。現在のUICCのTNM分類では胸骨傍リンパ節転移はN2b以上で、鎖骨上リンパ節転移はN3cに分類されている。

Halstedの大小胸筋切除は、胸筋がリンパ行性転移のルートであるとのHeidenhainの考えの下に行われていた。1932年に英国外科医PateyとDysonは、腫瘍の大胸筋への直接浸潤例以外に大胸筋を切除する明白な根拠はないとして、大胸筋を温存しながら腋窩リンパ節郭清と乳房切除する手術（modified radical mastectomy）を施行した。PateyはGrayの大胸筋とその筋膜にリンパ管は乏しいとの報告を参考にmodified radical mastectomyを行い、1948年に118例の治療成績を報告した¹²。それによるとリンパ節転移陰性例を対象としたradical mastectomyの3年生存率78%に対して、modified radical mastectomyの3年生存率は83%と良好であった。大胸筋を温存することで前胸壁の醜形が救われ、出血量も少なくなり広範囲皮膚切除を行っても植皮の生着率も良好であった。そして1953年にWilliamsらはさまざまな手術がなされた1044例の後ろ向き解析結果から、radical mastectomyとmodified radical mastectomyそしてsimple mastectomy（単純乳房切除術）の手術法別10年生存率に差がないことを示した。Halstedの時代に見られた進行した乳癌が減少し、手術後のQOLが重視されるようになってきた時代背景で、大胸筋のみならず小胸筋も温存するmodified radical mastectomyがAuchinclossによって発表された¹³。Auchinclossは腋窩リンパ節転移の有無、個数、局在と術後遠隔成績を検討し、radical mastectomyを行っても長期生存が得られるのは腋窩リンパ節転移がない症例と、あっても今日で言う所のLevel IとIIに3個以内の転移がある症例で、simple mastectomyに可及的

な腋窩郭清を行えば radical mastectomy と同等の治療成績が得られるとした。その後 Madden は Au-chincloss の modified radical mastectomy の普及に努め、modified radical mastectomy と radical mastectomy の成績を比較する後ろ向き研究が諸家により、また Maddox や Turner により前向き無作為比較試験が行われた¹⁴⁻¹⁶。その結果 modified radical mastectomy は radical mastectomy と比べ stage I, II 乳癌では治療成績に差がないことが示され、大胸筋切除と level III までの郭清は不要とされた。乳癌は血行性に広がっていくのではなく直接的に広がるという概念が否定され、米国では1972年の乳癌手術の48%が radical mastectomy であったのが、1981年には radical mastectomy が3%となり、替わって modified radical mastectomy が73%を占めるようになった。1980年に開催された米国 NIH Consensus conference で、stage I, II 乳癌に対して modified radical mastectomy は Halsted の radical mastectomy に代りうる治療であることが容認された¹⁷。

4. 縮小手術と放射線治療

1940年代前半頃までは stage にかかわらず標準手術として radical mastectomy が行われていたが、radical mastectomy の良好な治療成績は早期乳癌の発見によるもので、手術そのものによるのではないという考えが次第に強まってきた。Halsted が radical mastectomy を発表した翌1895年に Roentgen により X線が発見され、その2カ月後に乳癌治療に放射線が用いられた。1896年に Curie 夫妻によってラジウムが発見され、1922年に Keynes は進行した手術不可能な乳癌にラジウム針を挿入することで放射線単独による乳癌治療を行った。その後250例の放射線治療成績をまとめ、腫瘍が小さい乳癌ではその当時の radical mastectomy に匹敵する5年生存率が得られることを報告した¹⁸。しかし放射線による晩期障害も報告し、腫瘍の外科的切除後にラジウムによる組織内照射がより有効であることを考察した。放射線治療が確立してきたこともあって、放射線治療を併用することで組織犠牲のより少ない外科手術を行う流れが出現した。McWhirter は臨床的にリンパ節転移のない症例では腋窩リンパ節郭清も行わず、単純乳房切除術と胸壁・腋窩・鎖骨上窩への放射線照射を併用した治療 (simple mastectomy + 放射線治療) を行った。そして1948年に757例に対して行った simple mastectomy + 放射線治療の5年生存率は radical mastectomy によって得られる5年生存率より良好で62.1%であることを

NSABP B-04

1971/7-1974/9

1079 patients

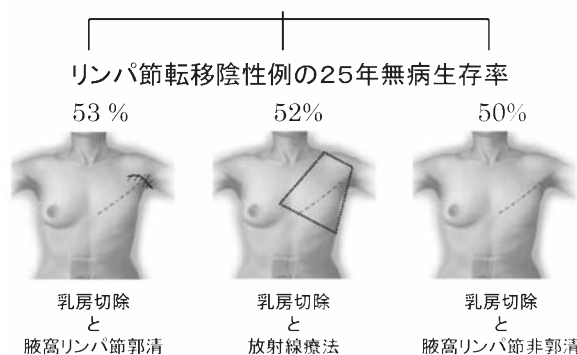


図1 NSABP B-04 試験

報告した¹⁹。McWhirter はすべての例で乳房内腫瘍をX線で消失させることはできないが、乳癌のリンパ節転移は腫大していても放射線感受性が予想以上に高く治療効果が期待できると考えていた。その後8つの後ろ向き研究で、放射線照射・非照射単純乳房切除術は radical mastectomy に匹敵する予後が得られることが報告された。乳癌は全身病であり、転移は解剖学的な進展による問題でなく乳癌の生物学が大きく関係していて、局所・領域の治療として腋窩リンパ節完全郭清であろうと、放射線照射・非照射による治療であろうと生存に影響は及ぼさないという仮説の下に、さまざまな前向き試験がなされた。1971年に開始された NSABP B-04 試験は、臨床的腋窩リンパ節転移陰性例に対して radical mastectomy 群、単純乳房切除術+腋窩照射群、単純乳房切除術 (組織学的腋窩リンパ節転移陽性なら腋窩郭清を追加) 群に分け、そして臨床的腋窩リンパ節転移陽性例に対しては radical mastectomy 群、単純乳房切除術+腋窩照射群に分けそれぞれの治療成績を比較した(図1)。5年、10年、25年の経過観察期間で、リンパ節転移陰性例においても、転移陽性例でもそれぞれの治療法で治療成績に有意な差は認められず、radical mastectomy の金科玉条が否定された²⁰。

5. 乳房温存手術と放射線治療

Keynes によって始められた放射線単独照射による乳癌治療は、比較的小さい乳癌に対して良好な治療成績が得られたが、腫瘍や腋窩リンパ節転移が大きくなると局所再発や全身転移の頻度が増加し治療成績は悪くなった。そして照射線量を多くすると乳房の硬化や変形などの晩発性放射性障害が認められ、腋窩照射は患側上肢の浮腫や運動障害をもたら

すことが経験された。Petit, Moore, Halsted ら外科医が示してきたように、「不適切な手術が局所再発リスクを高め、ひいては乳癌死に至らしめる」という外科切除の原則があり、外科医からすると単純乳房切除術より切除範囲の小さい手術はなかなか受け入れられなかった。Halsted らの時代と違って局所進行癌が少なくなった時代背景で、1943年に Adair は部分切除を行った患者の5年生存率は88%で、radical mastectomy や simple mastectomy を行った患者より良好な治療成績であることを報告した。Crile らはこの報告に刺激されて彼らの25年間の治療経験をまとめ、部分切除は当時の radical mastectomy で得られる治療成績と遜色なく、特に小腫瘍でリンパ節転移陰性の乳癌の治療成績は長期観察期間を経ても優れていると報告した²¹。

このような治療成績と患者のQOLを配慮して、まず原発巣を乳房部分切除で取り除くとともに腋窩郭清を行い、その後に残存乳房に照射を行う limited surgery followed by irradiation が行われるようになった。1954年に Mustakallio は原発巣の外科的切除後に局所および所属リンパ節に放射線照射を行う乳房温存治療を行い、limited surgery followed by irradiation の生存率が radical mastectomy と比べ遜色がないことを報告した²²。1950年から60年代にかけて、現在の T1-2N0-1 乳癌に対し乳腺部分切除と放射線治療による乳房温存療法が行われ出したが、乳房温存療法の有効性と安全性を検証した前向き無作為比較試験は行われていなかった。1970年代前半から行われた6つの前向き無作為比較試験で、乳腺部分切除（切除範囲はさまざま）と放射線治療からなる乳房温存療法は乳房切除術と比べ局所再発率や生存率に差が無いことが示された(表1)。なかでも1976年から1984年にかけて行われた NSABP B-06 臨床試験は4 cm までの乳癌が対象とされ、参加した1600人が① modified radical mastectomy 群、②部分切除+腋窩リンパ節郭清群、③部分切除+腋窩リンパ節郭清と温存乳房への放射線治療群、に篩い分けられた。その結果、長期予後で modified

radical mastectomy 群と部分切除+腋窩リンパ節郭清と温存乳房への放射線治療群に差がないことが示され、また局所再発（乳房内再発）は温存乳房への放射線照射を行うことで抑制されることが明らかとなった²³。1990年に米国 NIH Consensus conference で、乳房温存療法（乳房部分切除と放射線照射）は stage I-II 乳癌に対して適切な治療法であることが推奨され、それ以後米国における乳房温存率は飛躍的に高まった²⁴。外科的切除は肉眼的に明らかな病巣に対して有効であり、腫瘍残存が疑われるもしくは遺残している微小な病変に対して外科的切除を行うことは犠牲が大きくなるばかりで生存に寄与しない。逆に、腫瘍残存が疑われるもしくは遺残している微小な病変に対して放射線治療は効果的であるが、肉眼的に明らかな病巣に対して放射線治療を行うと合併症、後遺症が多くなり過ぎる。Halsted, Meyer に始まった radical mastectomy は外科医単独で行えるものであったが、乳房温存療法は外科、病理、放射線科、腫瘍内科の連携で行う“チームによる”治療である。

6. センチネルリンパ節生検

原発巣と局所・領域の切除に対して組織犠牲の大きい手術あるいは小さい手術で乳癌予後に本質的な差がないことが明らかになってきた。その結果、乳癌は解剖学的に近位のリンパ節から遠位へと順次拡がっていく Halsted の理論から、乳癌はきわめて早期の段階からすでに全身疾患になっているという Fisher の考えが受け入れられるようになった。腋窩リンパ節郭清に対しても 1) therapeutic, 2) local control, 3) prognostic の考えから、おおよそ100年間にわたり徹底した腋窩郭清がなされてきた。しかしながら約半数の症例では郭清したリンパ節に組織学的転移が認められず、また Fisher 理論の浸透とともに薬物療法の進歩で腋窩リンパ節郭清の意義が次第に予後因子 (prognostic) として重要視されるようになった。すなわち、腋窩リンパ節転移の有無が乳癌の stage を決定し、腋窩転移の情報に基づいて術

表1 乳房温存療法と乳房切除術を比較した無作為比較試験

臨床試験	症例数	観察期間 (年)	腫瘍径 (cm)	局所再発率		生存率	
				乳房温存	乳房切除	乳房温存	乳房切除
NSABP B-06	1,217	20	≤4	14	10	46	47
Milan	701	20	≤2	9	2	42	41
NCI	247	10	≤5	18	10	77	75
EORTC	874	8	<5	15	10	60	64
Danish	859	6	関わず	3	4	79	82
Gustav-Rousay	179	14.5	≤4	11	11	72	65

センチネルリンパ節

原発巣からリンパ管に入った癌細胞が
最初に到達するリンパ節

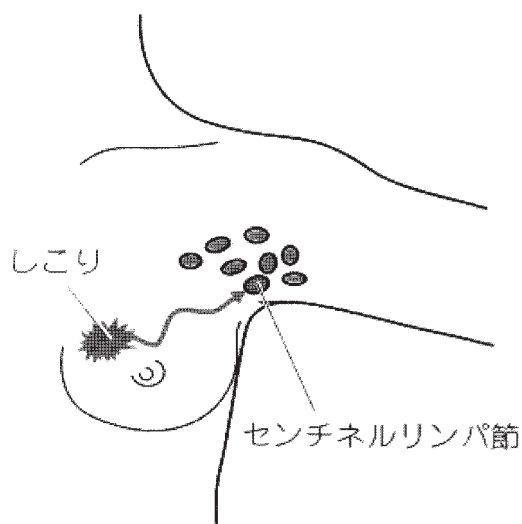


図2 センチネルリンパ節

後補助療法（初期治療）が行われるようになった。

センチネルリンパ節（SLN）は腫瘍からのリンパ流が最初に到達するリンパ節で、領域リンパ節の中で最も転移の可能性が高いリンパ節である（図2）。1976年に泌尿器科医のCabanasが陰茎癌に対して鼠径部のリンパ管造影を行い、SLN生検とその転移情報に基づく鼠径部リンパ節郭清の省略を示した²⁵。1992年にMortonらが悪性黒色腫におけるSLN生検を色素法で行い、その後色素法によるSLN生検が乳癌にも応用されるようになった²⁶。1993年にKragらがアイソトープを用いたガンマプローブ法（RI法）で、1994年にGiulianoらが色素法で、そして1996年にはAlbertiniらが色素法とRI法を用いてSLN生検を行い、SLN生検は腋窩リンパ節郭清に替わる正確な腋窩リンパ節転移状況の診断法（staging procedure）であることが報告された²⁷⁻²⁹。SLN生検は研究段階から実地段階に入り、2001年に開催されたコンセンサス会議で、(1)SLN生検は腋窩リンパ節郭清に替わる正確な staging procedureである、(2)SLN転移陰性なら更なる腋窩リンパ節郭清は不要、(3)SLN転移陽性ならば、腋窩リンパ節郭清を行うか、放射線照射を行うか、あるいはSLN生検の臨床試験に参加すべきとの報告がなされた³⁰。NCCNガイドラインではSLN生検は、SLN生検の経験豊富な外科医・放射線科医、核医学医、病理医によって行わなければならないとされている。現在SLN生検の staging procedure とし

ての信頼性は確立されてきたが、まだ長期成績の報告がなく6つの大規模臨床試験の結果が待たれている³¹。

7. 外科的内分泌療法

1895年にBeatsonは、乳房切除後に胸壁再発が見られた33歳の閉経前女性に対して両側卵巢摘除を行い49ヶ月間の病巣コントロールができた例を含め、3例の進行乳癌に対する卵巢摘除の効果を報告した³²。その後暫くは両側卵巢摘除が行われたが、1922年にDecourmellesが進行乳癌に対する radiation oophorectomy を報告し、卵巢への放射線治療は両側卵巢摘除と同じように安全で有効であることが確認され、両側卵巢摘除は次第に行われなくなった。1950年代初めにHugginsらは卵巢と副腎を摘出し、副腎由来のエストロゲンも除去することで卵巢摘出よりも効果が增强されることを確認した。そして両側副腎摘出術の奏効率は30-40%で、その効果の多くは閉経前女性で認められることを報告した³³。Hugginsらの報告以後、再び卵巢摘出術は見直され閉経前女性に行われるようになった。1953年には下垂体摘除も行われだしたが、効果は副腎摘除と変わりなく死亡率の高さと後遺症、合併症のため行われなくなった。また両側副腎摘出術も第一世代のアロマターゼ阻害剤の出現で行われなくなった。両側卵巢摘出術は1992年のEBCTCGメタ解析でその有効性が検証され、1995年、1998年、2001年のSt. Gallenコンセンサスまで内分泌療法に感受性のある閉経前症例の術後内分泌補助療法の第1選択肢であった²¹。しかしながら、2003年のSt. Gallenコンセンサス会議では閉経前症例の卵巢機能抑制としてLH-RHアナログ製剤の投与が第1選択となり、現在では腹腔鏡下卵巢摘出術が僅かに行われているだけである。

8. わが国における乳癌外科手術の変遷

1804年に華岡青洲はマンダラケとトリカブトを主成分とした全身麻酔下に、60歳女性の乳癌摘出術を行った。明治期に入りドイツ医学の流れから、乳房と大胸筋筋膜切除、腋窩郭清を行うVolkmann術式が行われた。わが国でHalsted-Meyerのradical mastectomyがいつ頃から行われたか明らかでないが、おおよそ1905年前後と推測される。1920年から30年代にかけてradical mastectomyが次第に一般的に行われるようになった³⁵。第25回乳癌研究会調査によると1960-65年代の手術のうち、68.8%がradical mastectomy（当時の表現で言う所の定型的乳房切断術）であった。その頃は、1）広い皮膚切

除, 2) thin skin flap による十分な皮下脂肪の切除, 3) 大小胸筋切除, 4) 胸背神経・血管切除を伴った腋窩郭清がなされていた。そしてこの頃から, より徹底的なリンパ節郭清を行いさらなる治療成績の向上を図るという考えの下に拡大術式がわが国にも導入され, 1960-65年代では11.5%の症例に胸骨傍もしくは鎖骨上郭清を伴う拡大郭清が行われた。拡大手術は1970-80年代では乳癌手術の20~30%程度行われていたが, 期待されたほどの治療成績の改善も得られず, また時代は手術縮小に向かったことから1990年代後半にはほとんど行われなくなった(図3)。米国では1970年代前半に radical mastectomy と modified radical mastectomy の比率が入れ替わったが, 1970-75年のわが国での集計によると radical mastectomy 61.1%, 拡大手術29.9%, modified radical mastectomy 4.5%で, radical mastectomy が標準手術として行われていた。集団検診, 診断技術の進歩で早期癌が増加したこと, 手術後の上肢運動機能の保持と美容的損失の軽減を図る目的で, 1970年代後半になって modified radical mastectomy が導入されるようになった。modified radical mastectomy の中でも Patey 法, Kodama 法は Level III までの郭清を必要とする症例に, Auchincloss 法は stage I の早期癌に行われた。1986年の集計では radical mastectomy 40.2%, modified radical mastectomy 40.1% とほぼ同じ割合となった³⁶。米国では1980年に stage I-II 乳癌に対して modified radical mastectomy が標準術式とされたが, わが国では1990年代前半になって modified radical mastectomy の実施比率が radical mastectomy を大きく凌駕し60%台に到達し, 漸く modified radical mastectomy が標準的術式となった。わが国の modified radical mastectomy の普及は欧米と比べほぼ15年程度の遅れが見られた。

1980年代後半からわが国でも乳房温存手術が行わ

れ出した。1986年の米国 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) の乳癌手術のうち26%に乳房温存手術がなされていたが, その当時の乳癌研究会の調査ではわが国の温存手術は1.5%であった³⁷。1989年に厚生省班会議「乳がんの乳房温存療法の研究」が組織され, 適切な乳房温存療法の研究が開始された。初期の頃は quadrantectomy に準ずる広い範囲の切除であったが, 次第に切除範囲が狭まり wide excision になった。1996年の全国調査で, 1986年の MSKCC での乳房温存実施率とようやく同じ程度となった。わが国の乳房温存療法の動向は欧米に比してほぼ10年の遅れがある(表2)。1999年に日本乳癌学会から「乳房温存療法ガイドライン」が発表され, 乳房温存療法の適応, 手術法, 放射線照射, 病理検索法などが統一されるようになった。そして2005年に厚生労働科学研究費がん臨床研究事業「標準的な乳房温存療法の実施要項の研究班」から, 乳房温存療法の治療指針が医療者と患者に提唱された³⁸。乳房温存療法は急速に広まり, 2006年には59.3%を占めるようになり, 今や乳癌の標準的術式となった³⁹。

わが国でも staging procedure としての SLN 生検は1995年頃から注目され出した。センチネルリンパ節生検は通常の腋窩郭清と比べ明らかに腕と肩の後遺症(疼痛, リンパ浮腫, 知覚喪失)が少ない。SLN 生検の適応, 手技, 判定法, 転移の解釈(微小

表2 日米の年代別乳癌外科手術の比較

	MSKCC		日本	
	1986年	1986年	1996年	2006年
乳房温存	26.1%	1.5%	27.5%	59.3%
胸筋温存	65.5%	40.1%	60.9%	32.7%
Halsted	2.2%	40.2%	4.2%	0.2%
拡大	0.1%	16.5%	1.0%	0.1%

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

乳癌手術の変遷

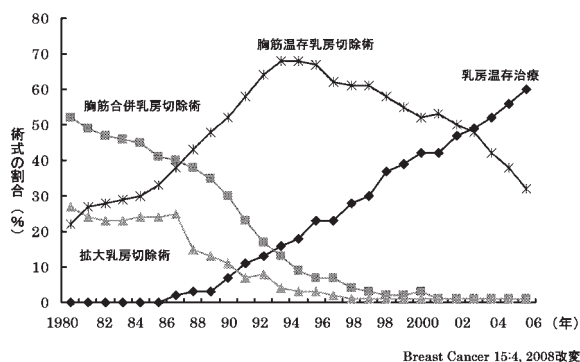


図3 乳癌術式の変遷

センチネルリンパ節生検施行例数

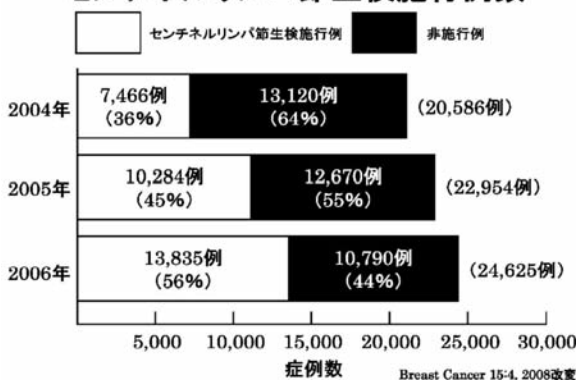


図4 センチネルリンパ節生検施行例数

転移) など内容の細部については意見の相違が見られるが、癌専門施設ではほぼ実地臨床に定着し、2007年の乳癌学会報告ではSLN生検は全体の56%で実施されている(図4)。2010年春にはSLN生検の保険適応が認められたので、今後ますます色素法単独あるいはRI+色素法によるSLN生検の実施が予想される。

9. 乳癌外科の現状

1世紀の間に乳癌の外科的治療は、原発巣に対しては胸筋合併乳房切除(radical mastectomy)から胸筋温存乳房切除(modified radical mastectomy)、そして乳房温存手術(breast conserving surgery)へと、またリンパ節に対しても通常の腋窩郭清からSLN生検へと手術の縮小化が図られた(図5)。その背景に、1)乳癌の生物学に対する考え方の変化(Halsted理論からFisher理論へ)、2)早期発見と診断能の向上による早期乳癌の増加とこれら症例のQOL重視、3)放射線治療と薬物療法の進歩が大きく影響を及ぼしている。現在の loco-regional の治療は乳房温存手術、再建も考慮した乳房切除術、術前化学療法による down-staging 後の乳房温存手術もしくは乳房切除術に、SLN生検あるいは腋窩郭清を組み合わせた外科手術が行われている。具体的には非浸潤癌と浸潤癌に分類し、そして浸潤癌はさらに手術可能癌(臨床病期I, II, および一部のIII A)と手術不能癌(臨床病期III B, III C, IVと一部のIII A)に区別し局所治療法が検討される。非浸潤性乳管癌に対する局所治療として、①腫瘍摘出術+放射線療法(乳房温存治療)、②乳房再建術を伴うまたは伴わない乳房全切除術、③放射線治療を伴わない腫瘍摘出術が治療選択肢となる。そして病期IおよびII乳癌の大多数の症例に対する局所治療として、乳房切除術あるいは全乳房放射線治療を伴う乳房温存治療が選択肢となる。乳房温存治療の適応外症例は、1)異なる乳腺腺葉に多発癌が存在、2)マンモグラフィで悪性石灰化が広範囲に見られ高度乳管内進展を疑う、3)温存乳房へ放射線治療が行えない(膠原病や患側乳房・胸壁に照射の既往がある)、4)腫瘍径と乳房の大きさから整容的に不良な温存乳房形態が想定される、5)患者が乳房温存療法を希望しない、などである。乳房温存治療では切除断端陽性は温存療法後の局所再発の危険因子であり、切除断端陰性であることを常に心がけなければならない。Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) のメタ解析では局所再発が高率であると生存率に悪影響を及ぼすことが明らかとなっている⁴⁰。

その時代の乳がん標準手術

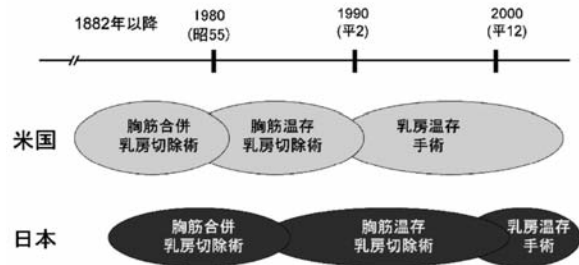


図5 その時代の乳癌標準手術

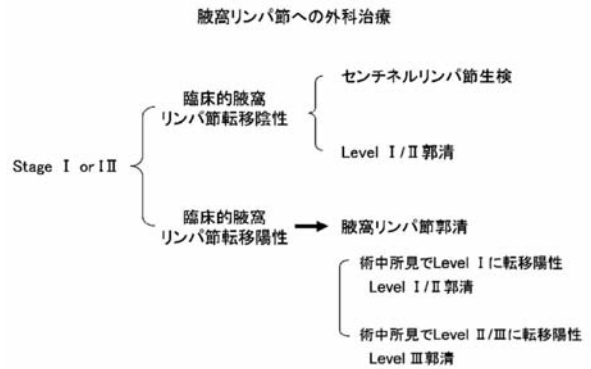


図6 腋窩リンパ節への外科治療

腋窩リンパ節に対しては、臨床的に腋窩リンパ節転移陰性ならばセンチネルリンパ節生検もしくはLevel I/IIの腋窩郭清が行われる(図6)。センチネルリンパ節生検を行い転移陰性ならば腋窩リンパ節郭清を省略することができる。センチネルリンパ節に2mm以下の微小転移が認められる場合、その臨床的意義についてはまだ確立していない。微小転移の中でも0.2mm以下のものはisolated tumor cells (ITCs)として区別され、これは病理学的転移とは考えられていない(図7 A, B)。センチネルリンパ節生検の長期予後に及ぼす影響はまだ明らかでないものの腋窩リンパ節再発率が低いことから、外科的腋窩診断の標準的技法として容認されている。術前腋窩リンパ節評価で転移陽性ならば腋窩郭清が行われるが、Level II/IIIに肉眼的に明らかな転移がある症例ではLevel IIIまでの郭清が行われる。

腫瘍径が大きいII AおよびII BならびにIII A期乳癌に対して、腫瘍の大きさ以外は乳房温存手術の基準を満たして乳房温存手術を希望している場合は腫瘍の down-sizing 目的で術前化学療法が考慮される。その際には治療開始前にコア生検による組織診断とホルモンレセプターおよびHER2状況の把握が必要である。臨床的に腋窩リンパ節転移陰性と考えられる場合には化学療法施行前のセンチネルリンパ節生検を考慮する。そしてセンチネルリンパ節

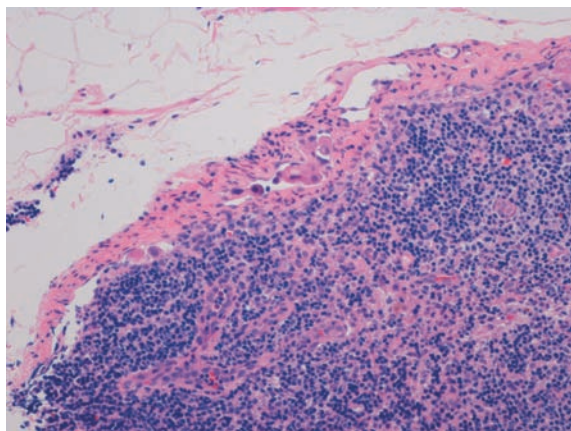


図7A センチネルリンパ節内の Isolated tumor cells (ITCs), H.E. 染色×200倍

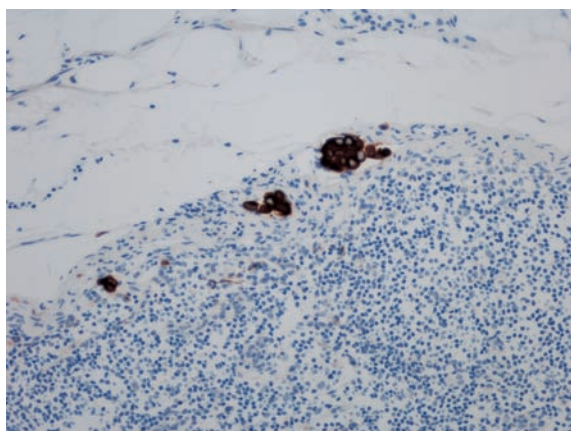


図7B センチネルリンパ節内の Isolated tumor cells (ITCs), cytokeratin 染色×200倍

が組織学的に陰性であれば腋窩郭清を省略することができ、センチネルリンパ節転移陽性ならば乳房手術時に腋窩郭清がなされる。腫瘍が術前化学療法に反応し乳房温存治療の条件を満たしていれば乳房温存手術が行われる。術前化学療法後に乳房温存療法を行った場合、通常の乳房温存療法後より乳房内再発率が高くなることが報告されている⁴¹。したがって、この治療法が行われる症例には慎重な経過観察が必要である。術前化学療法が行われたが腫瘍に反応が認められない場合や、逆に腫瘍サイズが増大する場合は代替の化学療法に移行するか、乳房切除と腋窩リンパ節郭清を考慮する。

局所進行乳癌（III BとIII C）では初期治療として術前化学療法を行うことが標準治療となる。術前化学療法に反応を示した場合に外科切除の適応となる。その際には原発巣の状態によって乳房切除または乳腺部分切除と腋窩リンパ節郭清が行われる。そして局所再発リスクが高いことを考慮して、胸壁および鎖骨上リンパ節への放射線治療が必要となる。

手術可能乳癌に対する治療方針

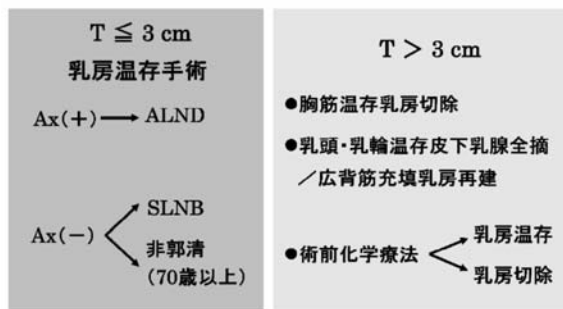


図8 手術可能乳癌に対する治療方針

著者らの施設では乳腺エコー、造影CT・MRIを用いて loco-regional の術前広がり診断を行い、可能なら乳房温存手術、不可能なら術前化学療法後に乳房温存手術、もしくは乳房の喪失感を少しでも軽減することを目的に同時乳房再建を考慮した手術を行っている。そして術前の触診、画像診断で腋窩リンパ節転移陰性と考えられるなら SLN 生検、また70歳以上ならセンチネルリンパ節生検も省略した腋窩完全非郭清の方針で行っている(図8)。早期乳癌が増加したことで cure が当たり前となり、患者のQOLを重視した care が求められるようになった。Halsted や Fisher が述べているように「loco-regional のしっかりした治療」を乳腺外科医だけでなく、放射線科医、形成外科医、病理医、腫瘍内科医がチームとして行うべきである。

10. 乳癌外科の展望

乳房温存手術は乳腺切除量を多くすると乳癌の乳房内再発が軽減され高い局所制御が得られるが、その反面、乳腺切除量を多くすることで乳房の整容性が悪くなる。外科的メスを入れずに乳房の整容性を高めながら局所病変のコントロールをしようという試みで、MRIガイド下収束超音波手術(FUS)とラジオ波熱凝固療法(RFA)が行われている。これらの方法は低侵襲治療あるいは非手術的治療(non-surgical ablation)と呼ばれ、一部の施設で導入され臨床試験がなされている。現時点ではFUSやRFAの治療効果および安全性は確立していません。標準的治療と言えない。しかし、non-surgical ablationの安全性を含めた長期成績が報告され、現行の乳房温存治療との無作為比較臨床試験でその有効性が証明されれば、標準的治療の選択肢の一つとなりうるであろう。

術前化学療法の効果で乳房温存率が向上し、長期成績も術後の化学療法と比較して遜色がないことが明らかとなった⁴²。そのような背景の中で、わが国で

2004年から術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験 (JCOG0306) がなされた (図9)。JCOG0306はAC・パクリタキセル投与後に放射線治療を行い、病理学的完全消失 (pCR) 率を高めようとした臨床試験であった。残念ながら予定していたpCR率が得られず試験は中止となったが、もしも高いpCR率が得られたならば次のステップとして外科的切除を行わずに薬物療法単独での局所病変のコントロールが考えられた。最近の報告では、HER2陽性乳癌に対してトラスツマブ併用の術前化学療法でpCRが47%~81%程度得られている (表3)⁴³。今後さらに開発されるであろう分子標的治療剤、化学療法剤、内分泌療法剤を適切に組み合わせた投与を行うことで、HER2陽性乳癌だけでなくHER2陰性乳癌においても高いpCR率が得られる可能性がある。画像診断技術が向上しpCRを証明できれば、局所治療としての外科的切除が必要でなくなるかもしれない。

Martelliらは臨床的に腋窩リンパ節転移の無い70歳以上の患者に対して腋窩完全非郭清治療を行い

良好な長期予後を報告している⁴⁴。画像診断が進歩すれば、年齢を問わずにstaging procedureとしてのセンチネルリンパ節生検も省略することができるであろう。

最後に、乳癌手術治療は根治と患者QOLの向上を求めて大きく変革してきた。検診の普及で早期乳癌がますます増加し、放射線療法や薬物療法が急速に進歩していく状況下で、外科医が核となって行ってきた乳癌治療において外科医の果たす役割が問われる時代が間もなくやってくるであろう。

文 献

1. 綿谷正弘 (2008) 外科学温故知新: 乳腺外科 臨外 63: 669-677
2. Lewison EF (1953) The surgical treatment of breast cancer: an historical and collective review. Surgery 34: 904-953
3. Fryberg ER, Bland KI (2004) Evolution of surgical principles and technique for the management of breast cancer, In: Bland KI, Copeland III EM (eds): The Breast, Vol 1. St. Louis, MO, Saunders, pp759-785
4. Halsted WS (1894) The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. Ann Surg 20: 497-555
5. Meyer W (1894) An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. Med Rec 46: 747-749
6. Halsted WS (1907) The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. Ann Surg 46: 1-19
7. Harrington SW (1929) Carcinoma of the breast: surgical treatment and results. JAMA 92: 208
8. Handley RS, Thackray AC (1949) Internal mammary chain in carcinoma of the breast; study of 50 cases. Lancet 2: 276-278
9. Urban JA, Baker HW (1952) Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of the internal mammary lymph node chain: a new procedure for primary operable cancer of the breast. Cancer 5: 992-1008
10. Lacour J, Le M, Caceres E, Koszarowski T, Veronesi U, Hill C (1983) Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection: ten-year results of an international cooperative trial in breast cancer. Cancer 51: 1941-1943
11. Arhelger SW, Lewis FJ, Wangenstein OH (1956) The extended or super-radical mastectomy for carcinoma of the breast. Surg Clin North Am 36: 1051-63
12. Patey DH, Dyson WH (1948) The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. Br J Cancer 2: 7-13
13. Auchincloss H (1963) Significance of location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast. A justification for conservative operation.

JCOG0306 (PRICRA-BC)

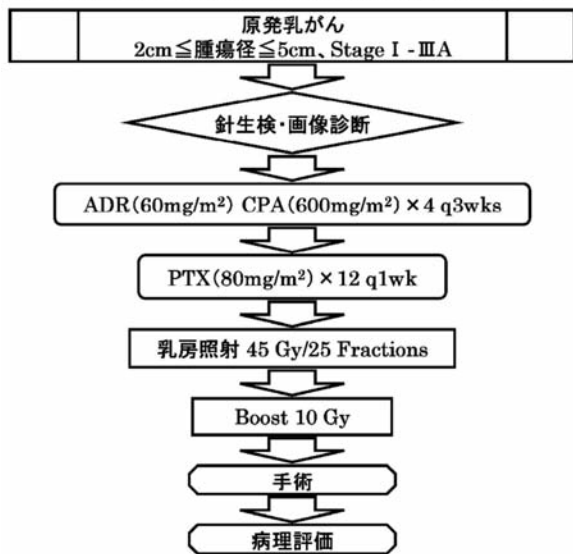


図9 術前化学・放射線療法 JCOG0306 (PRICRA-BC)

表3 手術可能HER2陽性乳癌における術前化学療法

	n	Regimen	pCR (%)
Pernas et al	16	TH → FEC+H	81
Buzdar et al	23	TH → FEC+H	65
Coudert et al	33	D+H	47
自験例	19	TH	53

T: Paclitaxel, D: Docetaxel, H: Trastuzumab

- Ann Surg 158 : 37-46
14. Madden JL (1965) Modified radical mastectomy. Surg Gynecol Obstet 121 : 1221-1230
 15. Turner L, Swindel R, Bell WG, Hartley RC, Tasker JH, Wilson WW, Alderson MR, Leck IM (1981) Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. Ann R Coll Surg Engl 63 : 239-243
 16. Maddox WA, Carpenter JT, Laws HL, Soong SJ, Cloud G, Urist MM, Balch CM (1983) A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. Ann Surg 198 : 207-212
 17. Moxley JH 3rd, Allegra JC, Henney J, Muggia F (1980) Treatment of primary breast cancer. Summary of the National Institutes of Health consensus development conference. JAMA 244 : 797-800
 18. Keynes G (1932) The radium treatment of carcinoma of the breast. Br J Surg 19 : 415-480
 19. McWhirter R (1948) The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. Br J Radiol 21 : 599-610
 20. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N (2002) Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. New Engl J Med 347 : 567-575
 21. Crile G, Hoerr SO (1971) Results of treatment of carcinoma of the breast by local excision. Surg Gynecol Obstet 132 : 780-786
 22. Mustakallio S (1954) Treatment of breast cancer by tumor extirpation and roentgen therapy instead of radical operation. J Fac Radiol 6 : 23-26
 23. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N (2002) Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. New Engl J Med 347 : 1233-1241
 24. National Institutes of Health Consensus Development Conference (1991) Treatment of early-stage breast cancer. JAMA 265 : 391-395
 25. Cabanas RM (1977) An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 39 : 456-466
 26. Morton D, Wen D-R, Cochran A (1992) Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy: An alternative to routine elective lymphadenectomy or "watch and wait." Surg Oncol Clin North Am 1 : 247-259
 27. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT (1993) Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 2 : 335-339
 28. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL (1994) Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 220 : 391-401
 29. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark A, Reintgen DS (1996) Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA 276 : 1818-1822
 30. Giuliano AE, Schwartz GF (2002) Summary of the proceedings of the Philadelphia Consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast Sem Breast Disease 5 : 110-113
 31. Grube BJ, Giuliano AE (2009) Sentinel lymph node dissection, In: Harris JR, Morrow M, Lippman ME, Osborne CK (eds) : Diseases of the Breast, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, pp 542-561
 32. Beatson GT (1896) On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mammary: Suggestion for a new method of treatment, with illustrative cases. Lancet ii : 104-107
 33. Huggins C, Dao TL (1953) Adrenalectomy and oophorectomy in the treatment of advanced carcinoma of the breast. JAMA 151 : 1388-1394
 34. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1992) Systemic treatment for early cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Lancet 339 : 1-5, 71-85
 35. 泉 雄勝(2006)明治期におけるHalsted手術の導入とその後。乳癌の臨 21 : 279-283
 36. 泉 雄勝(1996)わが国における乳癌治療法の変遷—乳癌研究会資料より—。外科治療 74 : 84-93
 37. 芦刈 R (1987)米国に於ける縮小手術の動向。外科診療 10 : 1345-1350
 38. 厚生労働科学研究費がん臨床研究事業(2005)標準的な乳房温存療法の実施要項の研究班(霞富士雄):乳房温存療法のガイドライン2005.3, 金原出版
 39. Sonoo H, Noguchi S (2008) Results of questionnaire survey on breast cancer surgery in Japan 2004-2006. Breast Cancer 15 : 3-4
 40. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 366 : 2087-2106
 41. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Giani L, Eiermann W, Howell A, Costa SD, Beuzebec P, Untch M, Blohmer JU, Sinn HP, Sittek R, Souchon R, Tulusan AH, Volm T, Senn HJ (2003) International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. J Clin Oncol 21 : 2600-2608
 42. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B (2001) Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monographs 30 : 96-102
 43. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D,

Broglio KR, Theriault RL, Puztai L, Green MC, Singletary SE, Hunt KK, Sahin AA, Esteva F, Symmans WF, Ewer MS, Buchholz TA, Hortobagyi GN (2007) Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and

data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 13 : 228-233

44. Martelli, G, Miceli R, Costa A, Coradini D, Zurrida S, Piromalli D, Vetrella G, Greco M (2008) Elderly breast cancer patients treated by conservative surgery alone plus adjuvant tamoxifen-fifteen-year results of a prospective study. *Cancer* 112 : 481-488