

## 乳がんの治療 — 根治的乳房切除術の代替法

### *Breast-cancer management. Alternative to radical mastectomy*

*Fisher B. New Eng J Med 301:326-8,1979*

本号に掲載された「原発性乳癌の治療」に関する NIH コンセンサス会議の結論は、個人的な見解に一致するか否かという問題を超越して十分に考慮すべきものである。この報告書には結論の根拠が示されており、参加者の間でも結論が異なっていることは事実である。筆者は参加者の一人として、提言の根拠と報告書の意義について個人的な考えを述べるものである。乳房全切除術と腋窩リンパ節郭清術が、現在の標準治療であるハルステッド法（根治的乳房切除術）に取って代わるべきであり、乳房温存を目的とした術式を積極的に評価すべきであるとするべきであるという勧告は、恣意的なものではなく、乳癌の生物学に関する新しい概念を産んだ研究の成果によるものである。

乳癌の外科的治療における見解の相違は、この疾患の生物学的、特に腫瘍の進展に関する認識の相違に起因する。この見解の相違の核心は、腫瘍生物学における2つの異なる仮説である。ハルステッド法の背景にある仮説は、次のようなものである。すなわち、血流は転移の経路としての重要性に乏しい；腫瘍細胞はリンパ系を介して直接進展する；腫瘍は発生部位で増殖を続け、局所のリンパ節に転移し、その後整然と定められた方法で全身に広がる；局所のリンパ節は腫瘍細胞の進展に対して効果的な障壁となる；腫瘍は宿主に対する自律性をもつ [1]。もうひとつの代替仮説は、癌は宿主と腫瘍の複雑な相互関係に基づく全身性疾患であり、局所領域療法が生存率に実質的な影響を与える可能性は低いというものであり、これを唱える研究者の治療アプローチと従来のアプローチは、必然的に異なるものとなる。

筆者は過去 20 年間にわたり、ハルステッド法の原理に挑戦する代替仮説の策定と、NIH コンセンサス・レポートの結論に寄与した多くの実験研究、臨床研究に参画してきた。以下に、これらの研究の一部を簡単に紹介する。

筆者らは、所属リンパ節が腫瘍細胞の播種の障壁にならないことを証明し [2]、これらのリンパ節の生物学的重要性を示し、特定のリンパ節に転移があり、別のリンパ節に転移がないのは、解剖学的な理由ではなく生物学的な理由であることを示した [3]。我々は、血中の腫瘍細胞がリンパ管に侵入し、またその逆もあることを示したが、これは腫瘍細胞の播種において血管系とリンパ系が統合的なシステムであることを意味している [4]。これらの所見から、腫瘍細胞の播種には、機械的な一定のパターンは存在しないと結論された。1958

年に始まった研究で、転移の発生には宿主要因が重要であり、腫瘍は宿主から独立ではないことが明らかとなった [5]。休眠状態の腫瘍細胞の存在が証明され、宿主の攪乱がこのような細胞の致死性転移を生じることが示された。この結果我々は、乳癌は、おそらくその発症初期から全身疾患であると考えに至った [6]。

これは、全ての患者にいずれはあきらかな転移が発生することを意味するものでも、転移がある患者だけが播種性疾患を代表するという意味でもない。NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, 米国乳癌・大腸癌外科補助療法研究プロジェクト) の最初の臨床試験では、「根治的」手術後 10 年以内の治療不成功率の割合が異常に高いことが示された。この発見は、臨床的乳癌は全身疾患であるという概念を裏付けるものである [7]。これらの知見に基づき、所属リンパ節は宿主-腫瘍関連の指標であるという仮説が立てられた。

腫瘍細胞を含むリンパ節は、遠隔転移の原因ではなく、転移の可能性を孕む相互関係を反映するものである。NSABP による臨床試験は、腋窩リンパ節に含まれる腫瘍細胞の数が重要な予後因子であることを示している [8]。またこの研究は、2,000 人以上の患者の再発率、生存率が、切除された腋窩リンパ節の数とは無関係であることも示した [9]。腫瘍細胞を含まない 5 ~ 10 個のリンパ節が認められる患者と、25 ~ 30 個の腫瘍細胞を含まないリンパ節が認められる患者の再発率、生存率は同程度であった。逆に、5 つのリンパ節のうち 2 つが腫瘍陽性の患者は、30 個のうち 2 つが陽性の患者と同リスクであった。この結果は、いわゆるハルステッド式腋窩廓清の意義に疑問を呈するものである。

1971 年 8 月、NSABP は、Halsted 法を評価する前向きランダム化臨床試験を実施した。対象は、臨床的にリンパ節転移の徴候がない 1,700 人以上の患者である（そのうち 40% は組織学的に陽性であった） [10]。この結果、根治的乳房切除術、(単純)乳房切除術+局所的放射線照射、乳房切除術+腋窩リンパ節切除術という3つの全く異なる治療法の間で、治療不成功率、転移率、生存率に本質的な差が無いことが明らかとなった。同様に、リンパ節転移の臨床的徴候がある患者においても、根治的乳房切除術、乳房切除術+放射線照射によって、前記の指標に差が無いことが示された。

この結果は、ハルステッド手術の要であるアンブロック切除の効果を支持するのではなく、遠隔転移の発生率、生存率の観点から腋窩リンパ節切除の利点、欠点を示

すこともできず、ハルステッド法の原理原則を否定するものであり、代替仮説の信憑性を高めるものである。したがって本コンセンサスでは、根治的乳房切除術を否定することにより、意図するしないに関わらずこの術式の科学的根拠となっていた原則をも否定する結果となった。その意味で、本報告書は何よりも腫瘍学の歴史において特筆すべき重要性をもつものと言える。

コンセンサス・レポートで推奨されている乳房全切除術と腋窩郭清は、非定型的根治的乳房切除術と同義ではない。「非定型的根治的乳房切除術」(modified radical mastectomy) という用語は、説明的でも正確でもないため使用するべきではない。特にこれが言えるのは、腋窩リンパ節郭清は、乳房全切除術または乳房区域切除術のいずれとも併用されるが、これは患者の病期分類を目的としたものであり、その後の局所再発の可能性を減少させるという点においてのみ治療的であるという理由である。これは、全身再発率や患者の生存率を変えるものではない。

根治的乳房切除術とこれが拠り所としていた原理の否定は、乳房温存手術の禁忌となりうる生物学的考慮のほとんどを排斥するものである。しかし、腫瘍の多中心性という現象はなお考慮される必要がある。多中心性は乳房温存手術の禁忌ではないという仮説を臨床的に検証することには、正当な根拠が存在する [11]。両側乳房の多巣性病変は少なくないが、同一乳房に2つ以上の顕性癌が認められることは稀であり、両側同時性腫瘍は稀であり、非同時性の原発性腫瘍が健常乳房に存在する頻度はランダム生検や剖検で検出される潜在性病変の発生率に遠く及ばない。すべての癌が

顕性病変に進行するわけではなく、他の固形癌は、臨床的にみられる頻度よりもはるかに高い頻度で病理学的に検出される。多中心性の重要性に関する見解の相違は、乳房区域切除術に関する論争を呼び起こした。このような生物学的問題は、「ポピュリズム」や感情的なアプローチでは解決できない。NSABPは、科学的方法により臨床的問題を解決すべく、腋窩郭清併用乳房区域切除術の有効性を評価するために、米国およびカナダで唯一の前向き無作為化比較臨床試験を実施している。これは腫瘍の多中心性の生物学的重要性を評価する唯一の臨床試験である。ここでは、乳房区域切除術を受けた患者を、放射線照射乳房照射群、非照射群の2群に分けている。すべての患者に乳房照射が必要である、あるいは望ましいというデータは存在しない。すでに400人の女性がこの試験に参加しているが、信頼できるデータを得るためには、さらにかんりの人数が必要である。すべての患者において乳房切除が必要でないことを証明できる可能性があるため、外科医はこれまでに実施された乳癌に関する臨床試験の中でも最も重要なものと考えている。興味があれば、NSABPからさらに詳しい情報を入手できる。

本稿から、乳癌の治療戦略は時代とともに段階的に進化し、これは疾患の生物学的理解が深まった結果であることは明らかである。このような流れは今後も続くと考えるのが自然である。従って、現在の考え方も旧来のものと同じく、暫定的なものと考えべきであろう。

