

# 乳癌診療 Controversy

編著

高野 利実

がん研究会有明病院乳腺内科  
西日本がん研究機構 (WJOG) 乳腺委員長

伏見 淳

東京慈恵会医科大学外科学講座  
乳腺・内分泌外科

尾崎由記範

がん研究会有明病院乳腺内科

渡邊 諭美

近畿大学医学部内科学教室腫瘍内科部門

青山 陽亮

がん研究会有明病院乳腺内科

田根 香織

兵庫県立がんセンター乳腺外科  
神戸大学大学院医学研究科乳腺内分泌外科学

中外医学社

## ロボット支援下または鏡視下での乳頭温存乳房切除術 (NSM) は、早期乳癌患者にとって本当に有用か？

伏見 淳

東京慈恵会医科大学外科学講座乳腺・内分泌外科

### My Answer

適切に選択された患者においては、腫瘍学的安全性、術後合併症率、そして整容性満足度の観点から有用性が示唆されている。ただし、術者の経験や施設要件、経済的コスト、長期予後のエビデンス不足などの課題があり、全ての患者に一律に推奨できる段階には至っていない。

### Controversy をひも解く ▶

ロボット支援下または鏡視下での乳頭温存乳房切除術 (nipple-sparing mastectomy: NSM) の有用性は、以下の観点から多面的な評価が必要である。

第一に、手術時間と医療経済性の課題がある。ロボット支援下 NSM (R-NSM) は従来の手術 (C-NSM) と比較して手術時間延長を認め、医療コストも約 30% の上昇を伴うことが報告されている<sup>1,2)</sup>。この追加コストには、手術支援ロボットの導入・維持費用に加え、手術 1 件あたりの消耗品コストも含まれる。一方で、鏡視下 NSM (E-NSM) は、R-NSM と比べて、安価に導入できる<sup>3)</sup>。

第二に、合併症率については、Clavien-Dindo grade III の合併症発生率や再手術率において R-NSM と C-NSM の間に有意差を認めなかったものの、乳頭壊死率は R-NSM で C-NSM と比較して有意に低かった<sup>2)</sup>。これは 3 次元の高解像度視野による精緻操作が可能となることが主因と考えられる。

第三に、整容性と患者満足度の観点では、C-NSM と比較して R-NSM の優位性が示されている。腋窩小切開アプローチによる創瘢痕の最小化が可能となり、患者報告アウトカムにおいて高い満足度が得られている<sup>3,4)</sup>。特に、BREAST-Q を用いた評価では、乳房への満足度、心理社会的満足度、身体的満足度のいずれにおいても R-NSM 群で有意に高値を示している<sup>4)</sup>。

しかし、腫瘍学的安全性に関する長期データは依然として限定的であり、5 年以上の長期成績や大規模ランダム化比較試験による検証が不足していることが指摘されている<sup>5)</sup>。切除断端陽性率については 1.7% と報告されているものの、乳頭下組織の微小転移リスクや局所再発パターンについては、さらなる症例の蓄積と解析が必要である。

技術的な側面では、手術支援ロボットの進화가著しい。単孔式ロボット手術システムの導入により、より低侵襲な手術が可能となっている<sup>6)</sup>。また、ロボット支援下での乳房再建においても、広背筋皮弁やインプラント再建など、選択肢が拡大している。しかし、これらの新技術の導入には一定の学習曲線が存在する。手術時間の安定化には 15~20 例程度の経験

を要することが示されている<sup>7)</sup>。

R-NSMの手術適応に関しては、慎重な症例選択が重要である。特に、大きな乳房や下垂乳房では、ワーキングスペースの確保に技術的な工夫を要する<sup>8)</sup>。また、非浸潤性乳管癌症例では、乳頭下進展の術前評価が極めて重要となる。

このように、R-NSMは適切に選択された症例においては、従来法と同等以上の手術の質を担保しつつ、優れた整容性と高い患者満足度を実現できる可能性が高い。しかし、コストと技術的なハードル、そして長期予後データの不足は、その普及における大きな課題として残されている。今後は、手術支援ロボットの低コスト化や技術教育の標準化、長期予後データの蓄積が、この手術手技の標準化に向けた重要な課題となるであろう。

上記の分析から、R-NSMとE-NSMは「条件付きの有用性」を有する手術手技として位置付けられる。その導入に際しては、施設の経験症例数、術者の技術レベル、患者選択基準、そしてコスト面での対応など、多角的な検討が必要である。現時点では、若年者や整容意識の高い早期乳癌患者を中心に、適応を慎重に判断しながら実施していくことが望ましいと考えられる。

## The reason why ▶

本課題に対する結論が「条件付きの有用性」となる理由は、現時点での科学的根拠と実臨床における制約要因を総合的に評価した結果である。

第一に、腫瘍学的安全性については、短期・中期的な有効性が確認されている。R-NSMとC-NSMの局所再発率に有意差がないことが示されている<sup>3)</sup>。これは3D高解像度視野による精緻な剥離操作と、術中迅速病理診断の適切な活用により、根治性を損なうことなく手術が完遂できることを裏付けている。しかし、5年を超える長期成績データは乏しく、依然として限定的である<sup>5)</sup>。

第二に、術後合併症の観点からは、むしろ従来法よりも優位性が示されている。Nessaらのメタ解析<sup>2)</sup>では、R-NSMにおける乳頭壊死率がC-NSMよりも有意に低いことが実証されている。腋窩小切開アプローチによる低侵襲性が、術後合併症の低減に寄与していることが報告されている<sup>9)</sup>。これらの知見は、低侵襲手術の利点が十分に活かされていることを示している。

第三に、整容性の面では明確な優位性が認められる。特に、若年者や整容意識の高い患者層において、その有用性が示されている。患者報告アウトカムにおいて、R-NSM群で有意に高い整容性満足度が得られている<sup>3)</sup>。これは、腋窩小切開による手術瘢痕の最小化と、精緻な手術操作による乳房形態の保持が可能となることによる。

しかし、R-NSMの普及を制限する要因として、高額な医療コストと技術的なハードルが存在する。R-NSMの導入には従来法と比較して約150~200万円の追加コストが必要とされ<sup>1)</sup>、この経済的負担は多くの医療機関にとって無視できない。また、R-NSMの手術手技の習得には15~20例程度の経験を要し<sup>7)</sup>、十分な手術件数を確保できない施設では導入が困難となる。

さらに、長期予後に関するエビデンスが限定的であることも、全症例への一律な適用を躊躇させる要因となっている。特に、乳頭下組織の微小転移リスクや局所再発パターンについては、さらなる症例の蓄積と解析が必要である。

# 免疫チェックポイント阻害薬（ICI） 投与を避けるべき対象は？

森田充紀

兵庫県立がんセンター 腫瘍内科

## My Answer

臨床試験の除外基準に当てはまる症例に免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor: ICI）を投与することは慎重であるべきである。しかし、実臨床においては、必ずしも臨床試験の適格基準を満たさなくても、適切なリスク評価と管理体制のもとでICI投与が可能なケースも存在する。ICI投与の可否は、暦年齢だけでなく、パフォーマンスステータス（PS）や併存疾患、理解力・精神状態、病院へのアクセス、周囲のサポート状況などを踏まえ、総合的に判断する必要がある（図1）。

## Controversy をひも解く ▶

主要なICI関連の臨床試験では、安全性確保のため適格基準が設けられており、通常PS 0～1の全身状態良好な患者に限定され、間質性肺炎を有する患者や活動性自己免疫疾患を有する患者は試験から除外されることが多い。一方、実臨床においては、このような適格基準に当てはまらない様々な背景を有する患者の診療にあたることもしばしば経験する。

以下では、実臨床においてICIの投与可否の判断に悩むことの多い患者背景について、項目毎に検討する。

### 高齢者

高齢癌患者におけるICIの有効性を評価したメタアナリシスでは、年齢そのものがICIの効果に有意な影響を与えないことが示されている<sup>1,2)</sup>。しかし、多くの試験では65歳以上か否かで層別解析がなされており、75歳以上の高齢者に関するデータは依然として限定的であ

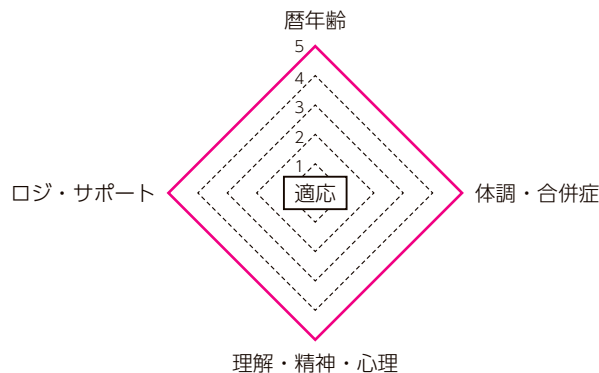


図1 患者選択における“4つの軸”

る点には留意が必要である。

安全性に関しても、高齢であることが免疫関連有害事象（irAE）の発生頻度の上昇と必ずしも関連しないとされている。ただし、高齢者は併存疾患や理解力などの個体差が大きく、irAE 発症時に適切な管理が困難な場合もある。したがって、暦年齢のみを根拠に ICI の適応可否を判断すべきではないが、**図1** に示すように多方面からの総合的な評価を行い、慎重に判断することが重要である。

## PS 不良

PS 2 以上の患者は多くの臨床試験で除外されており、この集団における ICI の有効性に関するエビデンスは乏しい。進行非小細胞肺癌における実臨床データに基づくメタアナリシスにおいても、PS 2 以上の患者は予後不良と有意に関連しており、全生存期間（OS）のハザード比（HR）は 2.72、無増悪生存期間（PFS）の HR は 2.39、奏効率（ORR）のオッズ比（OR）は 0.25 であった<sup>3)</sup>。

乳癌における PS 不良例に対する ICI 投与のデータは限定的であるが、固形癌全般において、PS 不良例では ICI 治療の効果が低い可能性が示唆されている<sup>4)</sup>。そのため、PS 2 以上の患者に対しては、原則として ICI の投与は避けるべきであると考えられる。

ただし、PS 低下の原因が腫瘍の進行によるものであり、治療介入により PS の改善が見込まれる症例については、慎重な検討の上で ICI 投与を考慮する余地はある。

## 間質性肺炎合併

背景肺に間質性肺炎（IP）を有する場合、ICI 投与による肺臓炎リスクが高いことが知られている。ICI 以外の抗がん薬や分子標的薬、抗体薬物複合体などでも、ほとんどの薬剤で IP 合併例に対しては禁忌または慎重投与となっているため、使用可能な薬剤が限られ、予後不良な IP 合併症例にとって ICI の投与可否は重要な課題となっている。

乳癌に対するエビデンスは乏しいため、軽症の IP を合併した非小細胞肺癌のデータを参考とする。1 つ目は、以下の条件【①蜂巢肺を認めないこと、②膠原病関連の自己抗体が陰性であること、③%肺活量が 80%以上】を満たした症例に対してニボルマブを投与した第 II 相試験である。肺臓炎の発現率は 11.1%（2/18 例）であり、いずれも Grade 2 であった。ステロイドによる治療により改善が得られており、管理可能であることが示唆された<sup>5)</sup>。2 つ目は%努力肺活量が 70%以上あることを条件とした第 II 相試験であり、蜂巢肺を合併する症例も 41%含まれていた。これらの IP 合併非小細胞肺癌に対しアテゾリズマブを投与したところ、蜂巢肺を有する症例の 57.1%（4/7 例）で Grade 3 以上の肺臓炎を発症し、試験は早期中止となった<sup>6)</sup>。

これらの結果から、蜂巢肺を有する症例に対して ICI 投与は禁忌であると考えられる。一方で、軽症の IP 合併例においては、症例を適切に選別することで、ICI を比較的 safely に投与できる可能性がある。ただし、投与にあたっては呼吸器専門医との十分な相談と緊密な連携が不可欠である。

## 自己免疫疾患合併

活動性の関節リウマチなど自己免疫疾患を有する癌患者は、従来多くの ICI 関連の臨床試験から除外されてきた。

自己免疫疾患の既往があり ICI を投与された患者の観察研究と非対照試験のシステマティックレビューおよびメタアナリシスでは、自己免疫疾患を有する患者は、有しない患者と比

## 化学療法に伴う脱毛への対処法は？

青山陽亮

がん研究会有明病院乳腺内科

## My Answer

頭皮冷却装置は化学療法に伴う脱毛を予防・軽減する手法として有効性が示されている。一方で頭痛や悪寒、病院滞在時間の延長、費用などの患者負担が増えること、スペースの確保や人材確保の問題など医療機関側の負担も要する。これらの課題を克服するために、今後は簡易的に頭皮の冷却が可能な機器の開発が望まれる。また客観的な脱毛割合だけではなく、脱毛により患者が感じている心理的な苦痛を理解しようとする意識が大切である。

## Controversy をひも解く ▶

脱毛は治療に関連する多くの有害事象の中でも、患者に大きな苦痛を強いる有害事象として知られている。脱毛は、患者に不安、抑うつ気分、ネガティブな body image、自尊感情の低下、幸福度の低下をもたらすとされる<sup>1)</sup>。2013年の日本の報告で、乳癌患者の様々な身体症状の中で最も苦痛を感じるのが毛髪の脱毛であり、これは乳房切除よりも苦痛の程度が上位であった<sup>2)</sup>。

このように脱毛は患者に様々な心理的負担を与えるものであるが、近年では脱毛を予防・軽減する手法として頭皮冷却法が注目を集めている。頭皮冷却法は、頭皮を冷却することにより頭皮温度の低下と血液灌流量の低下が誘発され、毛包への薬物到達および薬物取り込みが減弱することで効果を発揮すると考えられる<sup>3)</sup>。頭皮冷却法の歴史は古く、1970年代から欧州を中心に開発されてきた。頭皮冷却法の中でも装置を用いて持続的に冷却を実施する手法が一般的であり、頭皮冷却装置として Paxman Scalp Cooling System<sup>®</sup> (Paxman<sup>®</sup>) や Dignicap<sup>®</sup> が世界的に主流である<sup>4)</sup>。また本邦では国産の頭皮冷却装置であるセルガード<sup>®</sup> も開発されている。

Paxman<sup>®</sup> は米国および本邦で比較試験が施行されている。SCALP 試験は米国の7施設で182人の乳癌患者を対象に行われたランダム化比較試験である。アンスラサイクリンまたはタキサン系薬剤を用いた周術期化学療法4サイクル後のCTCAE脱毛Grade 1以下であった割合が、独立判定医師による評価において頭皮冷却群 (n=119) で50.5%、対照群 (n=63) で0%と差が認められた<sup>5)</sup>。本邦の5施設で周術期化学療法を施行した乳癌患者を対象に行われたHOPE試験では、2名の独立判定医師の評価により化学療法終了時点でCTCAE脱毛Grade 1以下と判断された患者は、頭皮冷却群 (n=30) で26.7%、対照群 (n=13) で0% (p=0.011) と頭皮冷却群で良好な成績であった<sup>6)</sup>。既知の報告と比較して脱毛予防効果が低かった理由として、評価方法の相違、試験で用いた冷却キャップが欧米人仕様であった、こ

表1 頭皮冷却装置の主なメリットと課題

頭皮冷却装置のメリット
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 一定の脱毛軽減効果が期待される</li> <li>● 化学療法終了後の脱毛早期回復が期待される</li> </ul>
頭皮冷却装置の課題
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 悪寒、めまい、頭痛、不快感などの有害事象</li> <li>● 患者および医療者への時間的負担の増加</li> <li>● 装着に関わる人的資源の必要性</li> <li>● 冷却装置の設置スペース確保の必要性</li> <li>● 患者の費用負担の増加</li> </ul>

となどが挙げられている。また、化学療法終了時に Grade 2 であった患者のうち、12 週後に Grade 0 まで改善を認めたのは頭皮冷却群で 25%、対照群で 8.3% という結果であり、冷却により脱毛回復が早まることが示唆された。頭皮冷却装置での脱毛予防効果は、レジメンにより異なることが指摘されており、SCALP 試験ではタキサン系レジメンでは脱毛 Grade 1 以下であった割合が 65% であったのに対し、アンスラサイクリン系レジメンでは 22% と、アンスラサイクリン系レジメンで効果が乏しい傾向であった。また Dignicap® を用いた海外の報告においても、タキサン系レジメンと比較しアンスラサイクリン系レジメンでは脱毛予防効果が低いことが示されている<sup>7)</sup>。

次に頭皮冷却装置の課題について述べる。前出の SCALP 試験では、頭皮冷却群の 119 人中 54 人に頭皮冷却に関連した有害事象を認め、Grade 1 が 46 人、Grade 2 が 8 人であった。内訳は、悪寒、めまい、頭痛、吐き気、感覚異常、痒痒感などであった。7 人が寒すぎることで、不快感、不安や閉所恐怖などの症状のため頭皮冷却の継続を断念している<sup>5)</sup>。頭皮冷却装置のその他の課題として、時間、場所、人手を要することや患者に経済的負担を強いることが挙げられる。頭皮冷却装置は化学療法開始前 30 分から冷却を開始し化学療法終了後 90 分まで冷却を持続する必要がある、通常の化学療法に要する時間に加え追加時間を必要とする。装置は対象患者の横に、人 1 人座ることができる程の場所を必要とし、通常の化学療法室のつくりでは十分な場所を確保できない可能性がある。またキャップの装着や冷却中の管理に人手を要することも課題であり、適切な効果発現を期待するためには実施者に一定の訓練が必要であるといわれている。頭皮冷却装置の使用は本邦では保険適用外の選定療養であり、施設毎に定められた使用料金や冷却キャップ費用を患者が負担することが多いようである。

このように頭皮冷却装置は脱毛を軽減させるため最もエビデンスがある手法であるものの、課題も多い手法であるといえる(表1)。多くの施設で全国的に普及するためには、これらの課題の解決あるいは軽減が望まれる状況にあり、導入については各施設内で様々な意見が出て“controversial”な状況であるといえる。

## The reason why ▶

今後、頭皮冷却法が国内で広く浸透するためには、脱毛の予防効果と負担（患者負担および施設負担）のバランスが取れることが重要である。

先に述べたように頭皮冷却装置が多くの課題を有する中、欧米では装置を用いずに冷却帽