

## 乳癌の手術療法

小 山 論

新潟大学大学院医歯学総合研究科

消化器・一般外科学分野

### Surgical Treatment for Breast Cancer

Yu KOYAMA

*Division of Digestive and General Surgery, Niigata University*

*Graduate School of Medical and Dental Sciences*

#### 要 旨

乳癌は従来、欧米に比べ日本人では少ないとされていた。しかし近年では罹患率は急速に増加しており、最新データでは日本人女性の乳癌の生涯リスクは7%（14人に1人）となっている。

乳癌の治療は、大きく外科的治療（手術療法）、薬物療法、放射線療法の3つに分けられるが、症例ごとに乳癌の病期、性質を考慮してこれらの治療法を組み合わせしていく、いわゆる集学的治療が重要である。今回は特に乳癌の外科的治療に焦点を絞って解説する。

乳癌に対する外科治療の歴史は正確にはわからないが、紀元前1650年頃のパピルスに記録として残っている最古のものと考えられており、乳房の腫瘍性病変を切開して排膿し残存腫瘍を焼却・腐敗させた内容が記されている。古代から前近代においては乳癌の治療は焼却・腐食・切除が行われていたとされるが、根治的效果は乏しく、乳癌治療が発展するには近代まで待たなければならなかった。17世紀に入ると癌腫を周囲組織を大きく付けて取ることと、腫大した腋窩リンパ節を取ることが乳癌手術手技として確立された。しかし今日の乳房切除とは異なり不完全な切除であった。19世紀に入ると麻酔法の発展を背景に、乳癌の手術術式は腫瘍切除から乳房切除へと移っていき、さらに広範な皮膚切除や大胸筋筋膜切除も行われるようになった。しかし術後の再発、特に局所再発の頻度は極めて高く、高名な外科医でも乳癌術後の局所再発率は50～80%程度であった。その後、William Stewart Halstedは乳癌の再発は不完全な切除が主な原因と考え、乳癌を完全に取り除くために乳房、大胸筋、小胸筋を一塊に切除し、さらにリンパ節を含め脂肪組織ごと郭清を行う en bloc 郭清を考案した。彼の術式は定型的乳房切除術

Reprint requests to: Yu KOYAMA

Division of Digestive and General Surgery

Niigata University Graduate School of Medical and  
Dental Sciences

1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・

一般外科学分野

小 山 論

(radical mastectomy) と呼ばれ、3年生存率42.3%、局所再発率6%と、当時としては驚異的に良好な成績を示したため1980年代後半まで日本でも広く行われていた。その後、大胸筋を温存して乳房切除および腋窩リンパ節郭清を行う非定型乳房切除術が考案され、治療成績は定型的乳房切除術手術と同等以上であるため現在でも行われている。さらに1943年には乳房部分切除でも適切な放射線療法を行えば5年生存率88%と乳房切除術に匹敵することが示され、放射線治療の進歩に伴い乳房温存手術は全世界的に普及し、現在、我が国でも約6割の症例で乳房温存手術が行われている。また、腋窩リンパ節郭清はリンパ浮腫・上腕の知覚鈍麻といった合併症リスクを伴う手技であるため、近年はセンチネルリンパ節生検 (sentinel lymph node biopsy: SLNB) という手技が確立し、乳癌手術では標準術式となっている。

キーワード：乳癌、乳房温存手術、局所再発、センチネルリンパ節生検

## 緒 言

乳癌は従来、欧米に多く、日本人をはじめとするアジア系人種での頻度は高くはないと考えられてきた。最も乳癌の罹患率が高いイギリス等では女性の乳癌の生涯リスクは8人に1人であるのに対し、日本では約10年前では23人に1人の生涯リスクであった。しかし近年、日本人においても乳癌罹患率は急速に上昇し、国立がん研究センターがん対策情報センター（ホームページ <http://ganjoho.jp/public/index.html>）によると、最新データでは日本人女性の乳癌の生涯リスクは7%（14人に1人）となっている。この急速な乳癌罹患率の上昇は遺伝的要因のみでは説明はつかず、食事内容の欧米化、結婚年齢・出産年齢の高齢化などのライフスタイルの変化が大きく関与していると考えられ、この傾向は今後も続くものと予想される。

日本人の乳癌の特徴として罹患年齢のピークが40台半ばであることが挙げられる。したがって乳癌患者の多くが母親として育児や家庭での役割のもっとも大切な次期を乳癌との戦いに費やさなければならないようになっており、乳癌が患者自身の予後だけではなく、周囲の人々にも大きな影響を与えることとなる。

乳癌の治療は、大きく外科的治療（手術療法）、薬物療法、放射線療法の3つに分けられる。乳癌はその初期段階から血行性に広がっているというFischerの全身病説（Alternative theory）が受け入

れられており、各々の治療を単独で行うのではなく症例ごとに乳癌の病期、性質を考慮してこれらの治療法を組み合わせしていく、いわゆる集学的治療が重要である。今回は特に乳癌の外科的治療に焦点を絞って解説する。

## 乳癌の外科治療の歴史

### 1. 古代～前近代

乳癌に対する外科治療の歴史は正確にはわからないが、紀元前1650年頃のパピルスに記録として残っている最古のものと考えられている<sup>1)2)</sup>。Imhotepという人物が紀元前2600年頃に乳腺疾患の患者8名を診察したらしい記載が残されている。Imhotepは古代エジプト第3王朝のジェセル王に仕えた宰相であるが、高級神官、博学者としても知られている。また彼は建築家でもあり階段式ピラミッドを初めて設計した人物であるが、優れた内科医としても高名であり、ギリシャの医神アスクレーピオス（Aesculapius）と同一視された。この時代に『癌腫（carcinoma）』は定義されておらず、また現在のような組織学的診断の概念も存在しなかったため、パピルスに記載されている8名の乳腺疾患患者が乳癌であったか否か断定はできないが、腫瘍性病変であり、切開して排膿し残存腫瘍を焼却・腐敗させた内容が記されている。

癌腫（carcinoma）という概念を医学的に著述した最初の人物は、かの有名な医学の父である

Hippocrates（紀元前 460-377）とされる<sup>2)</sup>。Hippocrates は多くの医学的業績を残しているが、乳腺疾患についての記載は少ないようである。乳癌の一症例の記載があるものの、その症例では血清乳頭分泌が患者の死亡とともにおさまったことが記されており、乳癌の予後は悪いとして乳癌の手術を外科の禁忌の一つに挙げていた。

古代から前近代においては乳癌の治療は焼却・腐食・切除が行われ、その後血管結紮なども行われたとされるが、いずれも（当然ではあるが）根治的効果は乏しく、乳癌治療が発展するには近代まで待たなければならなかった。

## 2. 前近代

乳癌の治療も 17 世紀に入ると外科手術の進歩が見られるようになり、フランスの外科医 Jean Louis Petit（1674-1750）は周囲組織を大きく付けて取ることと、腫大した腋窩リンパ節を取ることとを乳癌手術手技として確立した。しかし今日の乳房切除とは異なり、皮膚や、場合によっては乳頭を残すような術式であったとされる<sup>3)</sup>。1700 年代に入ると乳癌の外科治療はさらに期待が寄せられ、LeDran（1685-1770）は「乳癌は局所病として発生しリンパ節で閉塞したあと全身に広がる」という説を提唱し、Bernard Peyrilhe（1737-

1804）による腋窩郭清と大胸筋切除が、Lorenz Hester（1683-1758）による大胸筋切除と肋骨切除が提案された<sup>4)</sup>。この時代の外科手術の問題点としては、滅菌・消毒の方法が確立していなかったことが挙げられる。手の消毒については 1861 年 Semmelweiss が、石炭酸を用いた消毒法については 1864 年 Lister が、煮沸消毒器については 1889 年 Schimmelbush が発表しているが、16-17 世紀の手術療法は感染を中心とした合併症との戦いであったことが想像できる。さらにもう一つの問題点として、細菌感染そのものが理解されていなかったことが挙げられる。今日のような細菌感染という概念に至るためには、近代細菌学の開祖として知られている Louis Pasteur（1822-1895）や Robert Koch（1843-1910）の登場を待たなければならなかった。

## 3. 近代

19 世紀に入ると多くの外科医が乳癌の外科的治療を行い、その治療成績を報告した。外科手術がさかんになった背景には 1845 年の Horace Wells（1815-1848）による笑気吸入麻酔法、1846 年 William Morton（1819-1868）によるエーテル麻酔法などの麻酔法の発展が挙げられる。1800 年代に入ると、乳癌の手術術式は腫瘍切除から乳房

表 1 近代における乳癌手術の治療成績

報告者	期間	症例数	局所再発率 (%)
Billroth	1867～1876	170	82
Fischer	1871～1878	147	75
Kuster	1871～1885	228	59.6
von Volkmann	1874～1878	131	60
König	1875～1885	152	58～62
Czerny	1877～1886	102	62
Gusenbauer	1878～1886	151	64
Luke	1881～1890	110	66
von Bergmann	1882～1887	114	51～60

切除へと移っていき、さらに広範な皮膚切除や大胸筋筋膜切除も行われるようになった。またリンパ節郭清(現在の郭清とは異なり、腫大したリンパ節を取り除く術式が大半であったと推察される)も行われるようになった。しかし術後の再発、特に胸壁・乳房や腋窩～鎖骨下リンパ節といったいわゆる局所再発の頻度は極めて高かったため、乳癌については「手術が決定的な治療法であるという期待は捨てるべき」といった意見が少なくなかったようである。表1に当時の治療成績を示すが、胃癌手術で今日も名を残している Theodor Billroth (1829-1894) や Volkmann 拘縮で知られている Richard von Volkmann (1830-1889) ら高名な外科医でも乳癌術後の局所再発率は50～80%程度であった。

#### 4. 近代～現代

前述のドイツの外科医 Volkmann は胸筋筋膜浸潤を伴う乳癌に対処するため広範皮膚切除・大胸筋筋膜切除・大胸筋切除などを考案し、3年生存率14%(ただし局所再発率は60%)の成績を示した<sup>5)</sup>。Lothar Heidenhain (1860-1940) は病理学的検討を行い、胸筋および筋膜浸潤を含めた大胸筋切除を勧めた。こうした背景から William Stewart Halsted (1852-1922) は、乳癌の再発は不完全な切除が主な原因と考えた。彼は乳癌を完全に取り除くためには乳房、大胸筋、小胸筋を一塊に切除し、さらにリンパ節を含め脂肪組織ごと郭清を行う en bloc 郭清を考案した<sup>6)</sup>。この術式により3年生存率42.3%、局所再発率6%と当時としては驚異的に良好な成績を示したため、彼の名前を取って Halsted 手術と呼ばれているが、定型的乳房切除術(radical mastectomy)が一般的な術式名であり、1980年代後半まで日本でも広く行われていた。その後、大胸筋切除に伴う術後創部の外見上の欠点を補うために、大胸筋への直接浸潤を呈さない乳癌症例では大胸筋切除の利点を認めないとの観点から、大胸筋を温存して乳房切除および腋窩リンパ節郭清を行う非定型乳房切除術(Patey 手術<sup>7)</sup>、Auchincloss 手術<sup>8)</sup>)などが考案され、治療成績は Halsted 手術と同等以上である

ため現在でも行われている。

#### 5. 現代

乳房切除の大きな欠点としては美容上の問題が挙げられる。多くの女性にとって乳房を失うことは重大な問題であった。Halsted の時代は薬物療法や放射線療法が存在しておらず、さらに乳癌の早期診断といった概念も存在しなかったため、発見される乳癌の大部分はすでに局所進行癌であった。しかし診断法の進歩に伴い、比較的小さい乳癌が見つかるようになり、必ずしも乳房切除が必要ではないことも証明されてきた。1943年乳房部分切除でも適切な放射線療法を行えば5年生存率88%であり、Halsted 手術に匹敵することが示された<sup>9)</sup>。その後の放射線治療の進歩に伴い乳房温存手術は全世界的に普及し、現在、我が国でも約6割の症例で乳房温存手術が行われている。

腋窩リンパ節郭清はリンパ浮腫・上腕の知覚鈍麻といった合併症リスクを伴う手技である。リンパ節転移が存在しない患者では、腋窩リンパ節郭清は不要であるが、従来よりリンパ節転移の有無にかかわらず施行されていたため、術後に上腕のリンパ浮腫を発症し、QOLの低下に悩む患者を少なからず認めた。しかし近年はセンチネルリンパ節生検(sentinel lymph node biopsy: SLNB)という手技が確立し、乳癌手術では標準術式となっている。SLNBは、「腫瘍(癌)が存在する組織からのリンパ流が最初に流れつくリンパ節」であるセンチネルリンパ節(sentinel lymph node: SLN)を同定し、これを摘出して術中迅速病理診断を行い、転移陰性の場合には腋窩リンパ節郭清を省略する手技である。SLNBは1977年に陰茎癌患者で初めて報告され<sup>10)</sup>、その後1992年に悪性黒色腫でも有用性が示された<sup>11)</sup>。SLNを同定するためのトレーサーとして放射性同位元素を用いる radioisotope (RI) 法と色素を用いる色素法が存在するが、乳癌に対しては1993年にRI法<sup>12)</sup>が、1994年には色素法<sup>13)</sup>が応用され、その後1996年には両者併用による two mapping 法<sup>14)</sup>が報告され、現在では併用法が最も普及している。

乳房温存手術の成績と課題

今日の乳癌手術療法は、縮小手術が可能な症例では乳房温存手術やセンチネルリンパ節生検を行うことが標準となっている。大規模トライアルの結果では、乳房温存手術の治療成績は従来の乳房

切除術と比較しても、局所再発率、生存率ともに同等である（表 2）。乳房温存治療の原則は、温存手術を行った後に残存乳房照射を行うことであり、術後照射を行わなかった方が局所（乳房内）再発が少なかったことを示す結果は得られていない。そのため残存乳房照射は必須の治療であると

表 2 乳房温存術（Bp）と乳房切除術（Bt）の比較

トライアル	観察期間（年）	腫瘍径（cm）	局所再発率（%）	生存率（%）
			Bp vs Bt	Bp vs Bt
NSABP B-06	20	≤ 4	4 vs 10	46 vs 47
Milan	20	< 2	9 vs 2	42 vs 41
NCI	10	≤ 5	18 vs 10	77 vs 75
EORTC	8	< 5	15 vs 10	60 vs 64

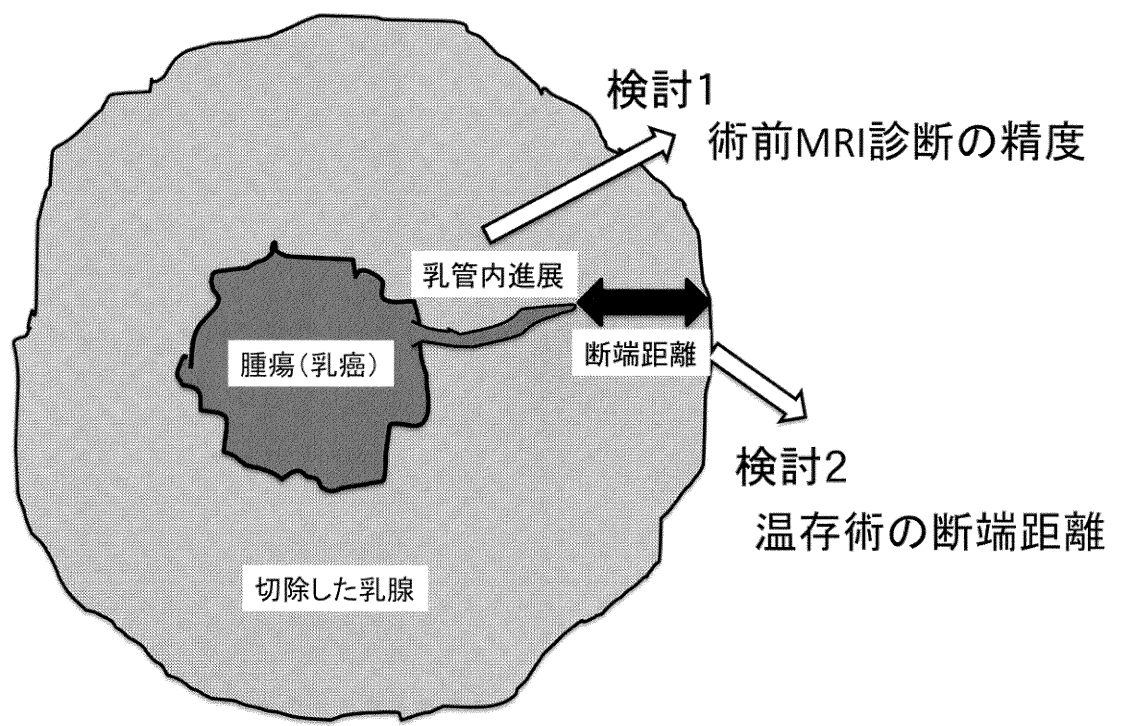


図 1 乳房温存手術の妥当性を確認するための検討  
検討項目 1 として術前 MRI の乳管内進展診断の精度、および検討項目 2 として乳房温存術の切除断端距離と病理学的断端距離の比較についての検討を行った。

表3 乳管内進展の術前 MRI 診断と術後病理診断の関連

術前 MRI 診断	術後病理診断		P < 0.001
	乳管内進展あり	乳管内進展なし	
乳管内進展あり	54	29	
乳管内進展なし	22	113	

感度 (ST) 71%, 特異度 (SP) 80%, 正確度 (AC) 77%, 陽性反応的中 (PPV) 65%, 陰性反応的中率 (NPV) 84%

考えられている。もちろん我々の施設でも温存術後照射は原則として施行している。

乳房温存手術後の局所再発は生存率にも影響を及ぼすことが Early Breast cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) のメタ解析で示されており<sup>15)</sup>、局所再発を抑えることは極めて重要である。局所再発の危険因子としては腫瘍径や年齢、脈管侵襲などいくつかの因子が挙げられているが、切除断端陽性もその一つに挙げられている。乳房内再発リスクは、断端陰性に対し断端陽性または近接の場合 2.02 倍、断端近接でリスク、断端陽性では 2.42 倍<sup>16)</sup>、あるいは 5 年間の局所再発率は断端陰性の場合 2.3 % に対し、断端陽性では 6.4 % である<sup>17)</sup> といった報告もあり、外科医として切除断端を陰性にする手術を行うことは義務である。

切除断端を陰性にするためには腫瘍進展範囲を術前に正確に評価する必要がある。乳癌は乳管上皮に置き換わって乳管に沿って進展していく、いわゆる乳管内進展の形式で広がっている場合が少なくない。したがって術前に乳管内進展範囲を把握しておく必要があり、乳管内進展を評価する手段としては乳腺超音波検査や MRI が臨床では頻用されている。現時点でもっとも有用な検査手段は MRI と考えられており<sup>18)</sup>、我々の施設でも MRI を用いて術前の広がり診断を行っている。また、断端陰性を目指すために断端距離 20mm を目標にして温存術を行っている。今回、我々の施設における乳房温存手術の妥当性を確かめるため

に、検討項目 1 として術前 MRI の乳管内進展診断の精度、および検討項目 2 として乳房温存術の切除断端距離と病理学的断端距離の比較についての検討を行ってみた (図 1)。検討項目 1 では 1994 年～ 2007 年の当施設乳癌手術患者を対象とし、術前 MRI による乳管内進展診断と術後病理組織学的診断を比較し、術前 MRI 診断の感度 (ST)、特異度 (SP)、正確度 (AC)、陽性反応的中率 (PPV)、陰性反応的中率 (NPV) を算出した。検討項目 1 では 2006 年～ 2011 年の温存手術例について、断端距離の検討を行った。なお、切除断端から 5mm 以内に癌巣が存在するものを断端陽性と判定した。検討項目 1 では MRI による乳管内進展診断は ST 71 %, SP 80 %, AC 77 %, PPV 65 %, NPV 84 % であり、術前 MRI 診断と術後病理診断は  $\chi^2$  検定で有意な関連を認めた (P < 0.001, 表 3)。また検討項目 2 では乳癌手術 452 例のうち乳房温存手術は 225 例 (55.8 %) で施行されていたが、切除断端距離 20mm を目標に切除ラインを設定しても実際の病理学的断端距離は 16.3 ± 9.5mm であることが判明した。これらの検討の結果から我々の施設では術前 MRI による乳管内進展を含めた腫瘍進展範囲の診断能は充分であり、また乳房温存手術に際し十分な切除断端距離を保つことができていることを確認することができた。ちなみに温存手術後の断端陽性例は 42 例であり、そのうち 14 例で再切除を施行したが、我々の施設での局所再発率は 0.9 % (2 例) であり、日本の乳癌治療専門施設による多施設共同研

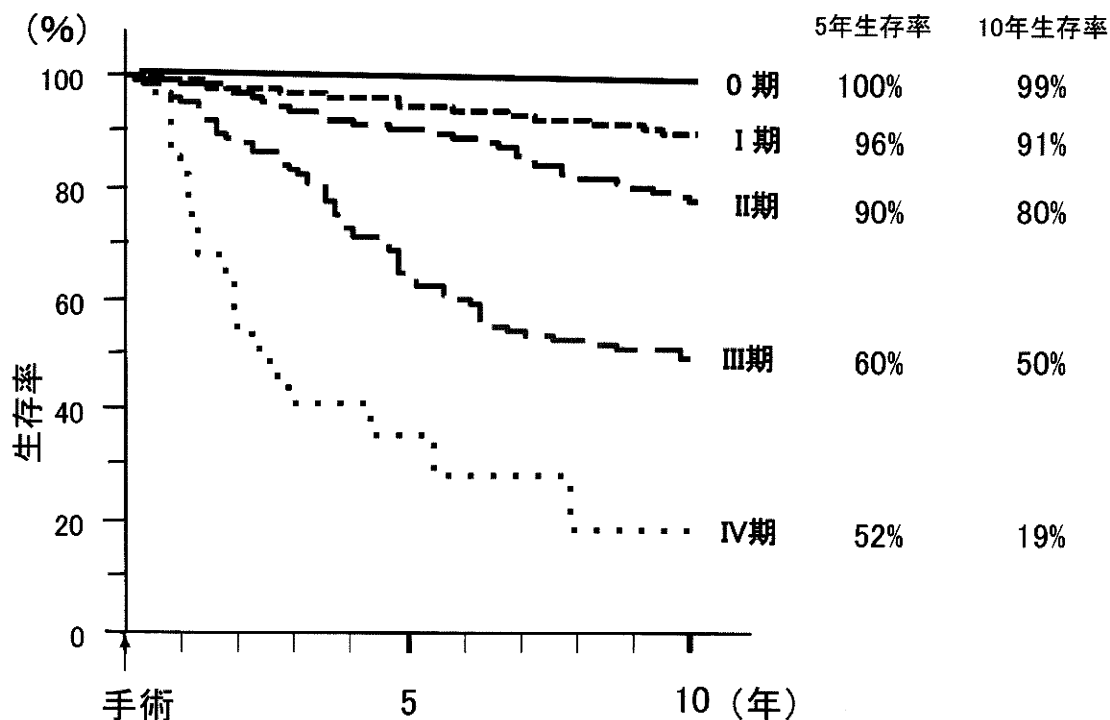


図2 我々の施設での乳癌病期別生存率  
我々の施設での病期別5年生存率, 10年生存率を示した。

究での5年間の局所再発率3.7%と比較しても優れた結果であった<sup>19)</sup>。

### 乳癌の治療成績

先にも述べたように、乳癌の治療は外科的治療、薬物療法、放射線療法の3つを組み合わせた集学的治療が大切である。手術療法が予後改善に大きな寄与を期待できるのは病期0～Ⅱと考えられ、病期Ⅱからは薬物療法の役割が最も大きいと考えられる。日本乳癌学会の集計結果による病期別5年生存率は、病期0 97.6%, 病期Ⅰ 96.6%, 病期Ⅱ 90.9%, 病期Ⅲ 72.5%, 病期Ⅳ 42.7%である (<http://www.jbcs.gr.jp/Member/5yougo.html>)。また、10年生存率の集計はまだ行われていないが、過去の我が国での病期別10年生存率は大まかではあるが、病期0 98%, 病期Ⅰ

90%, 病期Ⅱ 80%, 病期Ⅲ 60%, 病期Ⅳ 20%程度とされてきた。我々の施設での病期別生存率を図2に示すが、5年生存率, 10年生存率ともに全国の成績と比較しても決して劣っていないことを改めて確認できる。

### おわりに

乳癌の治療を中心に今回解説を試みたが、これまでに述べてきた通り、外科的治療、薬物療法、放射線療法の三つの治療法を組み合わせることが大切である。また治療以前にまず適切な診断も重要であり、今後の乳癌治療成績をさらに向上させていくためには総合的な診断、並びに治療を行っていく必要があると考えている。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野 若井俊文教授、並びに日頃より乳癌の診断・治療の際にご尽力くださっておられる多くの科の先生方にこの場をお借りして感謝の意を表します。

## 参 考 文 献

- 1) 酒井シヅ：乳がんの歴史 古代の乳がん. 乳癌の臨床 19: 129 - 131, 1993.
- 2) 安藤 博：乳腺疾患治療の歴史 古代よりローマ時代まで. 乳癌の臨床 4: 217 - 226, 1989.
- 3) 綿谷正弘：乳癌外科治療の変遷と今後. 近畿大医誌 35: 11 - 21, 2010.
- 4) 安達洋祐：乳癌手術の変遷. 外科 68: 900 - 907, 2006.
- 5) Lewison EF: The surgical treatment of breast cancer: an historical and collective review. Surgery 34: 904 - 953, 1953.
- 6) Halsted WS: The results of operations for the cure of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. Ann Surg 20: 497 - 555, 1894.
- 7) Patey DH and Dyson WH: The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. Br J Cancer 2: 7 - 13, 1948.
- 8) Auchincloss H: Significance of location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast. A justification for conservative operation. Ann Surg 158: 37 - 46, 1963.
- 9) Adair FE: The role of surgery and irradiation in cancer of the breast. JAMA 121: 553 - 557, 1943.
- 10) Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 39: 456 - 466, 1977.
- 11) Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ and Cochran AJ: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 127: 392 - 399, 1992.
- 12) Krag DN, Weaver DL, Alex JC and Fairbank JT: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 2: 335 - 339, 1993.
- 13) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM and Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 220: 391 - 398, 1994.
- 14) 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 R, Cantor A and Reintgen DS: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA 276: 1818 - 1822, 1996.
- 15) Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C and Wang Y: 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 randomised trials. Lancet 366: 2087 - 2106, 2005.
- 16) Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME and Solin LJ: Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. Eur J Cancer 46: 3219 - 3232, 2010.
- 17) Russo AL, Arvold ND, Niemierko A, Wong N, Wong JS, Bellon JR, Punglia RS, Golshan M, Troyan SL, Brock JE and Harris JR: Margin status and the risk of local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. Breast Cancer Res Treat 140: 353 - 361, 2013.
- 18) Van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, Colpaert C, Verslegers I, Biltjes I, Tjalma WA, De Schepper A, Weyler J and Parizel PM: MR mammography is useful in the preoperative locoregional staging of breast carcinomas with extensive intraductal component. Eur J Radiol 62: 273 - 282, 2007.
- 19) Ohsumi S, Sakamoto G, Takashima S, Koyama H, Shin E, Suemasu K, Nishi T, Nakamura S, Iino Y, Iwase T, Ikeda T, Teramoto S, Fukutomi T, Komaki K, Sano M, Sugiyama K, Miyoshi K,



Kamio T and Ogita M: Long-term results of breast-conserving treatment for early-stage breast cancer in Japanese women from multicenter investigation. Jpn J Clin Oncol 33: 61-67, 2003.

---