

講演・企画セッション

抄 録

特別講演 |

会長講演 |

会長特別企画 |

シンポジウム |

日本乳癌学会・日本腫瘍循環器学会 合同シンポジウム |

日本乳癌学会・日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC) 合同シンポジウム |

日本乳癌学会・日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会 合同シンポジウム |

GBCC (KBCS)/ JBCS Joint Session |

メディカルスタッフセッション |

Meet the Expert |

教育セミナー |

看護セミナー |

委員会企画 国際委員会 |

委員会企画 学術委員会 |

委員会企画 予防・検診関連委員会 |

特別講演

SL

Googleで必要なことは、みんなソニーが教えてくれた ～技術革新で変わりゆく世界と日本の針路～

アレックス株式会社 代表取締役社長兼CEO/Google日本法人 元代表取締役社長
辻野晃一郎

現代はVUCAの時代と呼ばれ予測不能な時代とも言われますが、今年は年明け早々から能登半島での震災や羽田での航空機事故が発生し、まさにそのような時代を象徴するようなスタートとなりました。マイナ保険証問題や裏金問題をはじめとした政治の混乱も続いています。

日本は敗戦後、奇跡的な戦後復興を遂げ、米国に次ぐ世界第二位の経済大国にまで登り詰めた輝かしい成功体験を持つ国です。メイド・イン・ジャパンのブランドは高性能、高品質の代名詞となり、自動車、家電、半導体などを始めとした日本の工業製品はまさに世界を席巻しました。また、科学技術立国を標榜し、多方面にわたる領域で世界の技術革新を牽引する存在ともなり、物理、化学、生理学・医学の分野において多くのノーベル賞受賞者も輩出しています。

しかしながら、インターネットやデジタルの時代となり、ウェブ2.0と言われる時代になったあたりから失速が始まり、産業競争力や技術革新における日本の存在感は急速に薄らいで、今や「デジタル後進国」などと呼ばれるようになってしまいました。貿易収支も赤字が続くようになり、中でも「デジタル赤字」の額は年々増え続けて年間5兆円を超える規模となっています。経済力の低下に伴い円の価値も下がって円安が続き、エネルギー価格の上昇なども相まって物価高が続く中、実質賃金の上昇が進まずに人々の生活は苦しくなる一方です。

今やすっかり取り残される側の存在になってしまった日本ですが、そうこうするうちに生成AIが登場し、世の中はDXの次のステージであるAIX (AIトランスフォーメーション)のステージに移行しています。これをチャンスと捉え、あらゆる分野の人たちが、今こそ覚醒して攻めに出なければなりません。VUCAの時代、守りに入ればピンチですが、攻めに出れば大きなチャンスが広がっています。

講師のソニーでの経験やGoogleでの経験、さらには独立起業した経験を通じて、ダイナミックに変わりゆく世の中を概観し、具体的なエピソードも交えながら、日本が凋落した原因を紐解くと共に、これからの日本の針路や日本人に求められる行動変容について考えます。

会長講演

PL

乳腺診療に携わって32年 すべての成果を患者さんにお届けするために

東北大学大学院医学系研究科 乳腺・内分泌外科学分野

石田 孝宣

第32回日本乳癌学会学術総会を仙台で開催させて頂くこととなり、大変光栄に存じます。このたびは、全国から1900題を超える演題をご登録いただき、心より厚く御礼申し上げます。

まず、自己紹介をさせていただきます。私の出身は山口県下関市で、1987年に東北大学医学部を卒業いたしました。受験の際に初めて東北地方に足を踏み入れ、以来、45年間を東北地方で過ごし、すっかり東北に根付いたと感じています。医師を目指した時点から外科医にあこがれていましたが、どの分野の外科医になるかを研修医時代から模索していました。ちょうどこの時期に乳癌に対する乳房温存療法が始まり、検診、診断、手術、薬物療法まで一貫して患者さんやご家族と接する機会がある乳腺領域に魅力を感じていました。幸いなことに、当時の東北大学第二外科 乳腺グループを統括しておられた大内憲明先生からお誘いを受け、乳腺の道に入ることを決意いたしました。

学位の研究では、乳癌の乳管内進展に関する病理学的な検討をテーマにさせていただき、その後もCTやMRIなどの画像診断、断端の病理学的検討、術後放射線照射の意義、整容性と根治性を追求した術式など乳房温存療法に係る研究をライフワークとし、充実した時間を過ごすことができました。

また、検診では、国家プロジェクトとして世界初めての大規模RCTであるJ-START研究に開始当初から携わることができ、科学的根拠を世界の皆様にお届けすることの意義と喜びを実感する事ができました。薬物療法でも国内の臨床試験や国際共同の第III相試験に数多く参加する機会を得ており、新しい治療の可能性が広がるすばらしさを次世代にも伝えたいと考えています。

乳癌診療は、ゲノム医療、新規薬物療法開発、局所療法に関わる技術革新など様々な領域で大きく飛躍しており、これらに関連する皆様の総力を結集する必要性が高まっています。すべての基礎研究や臨床研究、そしてこれらを橋渡しするトランスレーショナルリサーチは、近い将来か遠い将来かにかかわらず、その成果を患者さんにお届けするためのものと認識しています。

多くの関連学会や診療科、および多様な職種が力を合わせる体制の構築が進むなかで、乳腺領域におけるこうしたつながりは私に取りましても宝物であります。本講演の中で、多くの仲間との取り組みや皆様に支えていただいている内容をご紹介できればと考えています。

会長特別企画

J-STARTが変える乳癌検診の未来

PSP-1

J-STARTが伝えるレガシー

¹東北医科薬科大学 医学部 乳腺内分泌外科、
²東北大学大学院医学研究科 乳腺・内分泌外科、³J-START事務局
 鈴木 昭彦¹、石田 孝宣²、原田 成美²、塩野 洋子³、大内 憲明²

乳がん検診におけるマンモグラフィの有用性は疑うべきも無いが、そのエビデンスが確立したのは1960年、70年代に行われたランダム化比較試験(RCT)に基づくものである。その後の50年間でスクリーン・フィルムシステムの改良や、デジタルシステムの開発などで感度や画質の向上が図られてきたが、「X線の透過量の差を画像化する」基本原理は同じであり、若年者に代表される高濃度乳房での診断能の低下は根本的な課題として常に改良の対象であった。我が国においても2000年から50歳以上、2004年からは40歳以上の女性に対する検診方法としてマンモグラフィが導入されたが、40代女性でのがん発見感度の低さを補うべく企画されたのが「乳がん検診における超音波検診の有効性を検証するための比較試験(Japan Strategic Anti-Cancer Randomized Trial ; J-START)」である。2007年度から登録が開始となり、2011年3月までに介入群・コントロール群合わせて76,196名の登録症例を集めている。この世界初かつ最大規模の超音波を加えた乳がん検診の比較試験により多くの知見が得られてきたことは周知のとおりである。超音波検査の追加により衝撃的な発見感度の上昇が見られ、逆に懸念材料であった特異度の低下も明らかにされた。更にJ-STARTでは高濃度乳房の多い40代女性を対象としているため、乳房構成別のマンモグラフィ検診感度や、乳房構成別の超音波検査の追加効果に関する知見も得られ、高濃度乳房対策においても重要なデータを提供することができた。検診のアウトカムとなる死亡率減少効果に関しては登録症例の追跡調査を継続しているが、乳がんという経過の長い疾患の特性上、結果を得るまでの見込み期間は不透明であり、代替の指標として発見がんの進行乳がん比率の累積割合の調査も並行して行っている。本講演ではJ-STARTが提供してきた乳がん検診のエビデンスを振り返りながら、現状の乳がん検診が抱える課題点を考察し、その解決に向けたJ-STARTデータの解釈と方策について報告したい。

PSP-3

超音波検診が導入された際の検診体制や精度管理に関する課題

¹北海道大学病院 乳腺外科、
²国立病院機構高崎総合医療センター 乳腺・内分泌外科、
³高知大学病院 乳腺・内分泌科、⁴関根ウイメンズクリニック、
⁵糸島医師会病院 乳腺センター、⁶つくば国際プレストクリニック、
⁷恩賜財団福岡県済生会病院 院長、⁸宮城県立がんセンター 乳腺外科、
⁹東北大学大学院医学研究科 乳腺・内分泌外科学分野、¹⁰徳島平成病院 院長
 高橋 将人¹、鯉淵 幸夫²、杉本 健樹³、関根 憲⁴、渡邊 良二⁵、
 東野英利子⁶、笠原 善郎⁷、大貫 幸二⁸、石田 孝宣⁹、丹黒 章¹⁰

現在本邦の対策型乳がん検診は40歳からの2年に1回のマンモグラフィ検診である。しかしながら、40歳代は高濃度乳房の比率も高く、マンモグラフィ単独検診の有効性が低いことが問題となっていた。超音波検査を併用することでこの問題を解決できるかどうかを検討するためにJ-STARTが計画された。そこでは、40歳代の7.3万人の女性を対象として、マンモグラフィに超音波を併用する検診群と従来どおりのマンモグラフィ検診群にランダム化し、検診の利益・不利益および有効性を検証した。要精検率は、超音波併用群が12.6%、MMG単独群が8.8%であり、併用群の精検率が明らかに高かった($P<0.0001$)。一方、がん発見率は併用群が0.50%、従来群が0.33%であり、併用群の発見率が明らかに高かった($P=0.0003$)。現時点ではJ-STARTの最終結果である死亡率減少効果が検証されていないが、それを前倒して超音波併用検診を導入する市町村も登場してきている。これらの動きの是非はともかく、将来対策型検診として超音波検診が本邦に広く導入される場合を想定し、高いがん発見率を保ったまま要精検率を下げる工夫がされなければならない。日本乳癌検診学会内の超音波検診精度管理委員会は、2016年に初版を発表した超音波による乳がん検診の手引きを、超音波検診の導入に備えて改訂第2版として2023年11月に発表した。そこには、超音波診断装置の基準、教育研修プログラム、検診の要精検基準などが記載されており、検診の利益向上と不利益の減少に役立つ内容となっている。要精検基準はJABTSで出版している乳房超音波診断ガイドラインや日本乳がん検診精度管理中央機構(精中機構)の講習会などで、広く啓発する試みがされている。また、精中機構は、マンモグラフィと超音波検診を独立に判定するのではなく、少なくとも一人の医師は判定基準に基づき総合判定方式を提言している。J-STARTの弱点であった要精検率の高さを、総合判定を啓発し、必要に応じて改訂することで適正化を目指している。このように様々なガイドラインやマニュアルなどの整備が着実に進んでいるが、学会にはこれらの妥当性を検討する研究を行い、さらに出版した文書をアップデートする必要性が求められている。乳癌死亡減少のために日本乳癌検診学会が考える超音波併用検診の体制構築や精度管理に関する課題について発表する。

PSP-2

Lessons learned from the J-START results

- Rethinking screening mammography in Japan -

静岡がんセンター 乳腺画像診断科
 植松 孝悦

欧米のランダム化比較試験データによる乳癌死亡率減少効果を外的妥当性の検討なしに日本へ外挿し、その科学的根拠を日本人女性にあるとする論理は科学的手法を用いたシステムティックレビューを経ておらず、EBMに基づかない時代遅れで詭弁と言える。日本に対策型乳がん検診マンモグラフィが導入されて既に24年経過しようとしているが、今もなお日本人女性に対するマンモグラフィ検診による死亡率減少効果のエビデンスが存在しない事実は、現行の乳がん検診方法、つまりマンモグラフィ検診が日本人女性に対して適切でないことを証明している。乳がん検診の重要なアウトカム指標は、乳癌死亡率減少・進行乳癌数減少・中間期癌減少の3つであり、それらのアウトカムに影響を及ぼす主要パラメータは検診感度と受診率の2つである。そして、乳がん検診による乳癌死亡率減少効果を得るためには、その感度と受診率が各々70%以上あることが必要とされる。しかし、40歳代日本人女性のマンモグラフィ検診単独の感度は47%で、受診率も47%しかない。日本人女性に対するマンモグラフィ検診の感度が低い理由は、高濃度乳房の日本人女性の割合が多いからである。日本人女性に対してマンモグラフィ検診を平等かつ均一に提供する現行の乳がん検診方法では、必要とされる感度70%以上を達成することは不可能であり、現代を生きる日本人女性に公正な乳がん検診を提供しているとは言えない。Breast cancer screening equityの概念を啓発し、検診感度70%以上となる方策を備えた次世代乳がん検診へ移行することが急務である。J-STARTは、乳癌好発年齢で乳癌発症リスクの高い、高濃度乳房女性の割合が多い、40歳代の日本人女性に対する超音波検査を加えた intensive screening のリスク層別化乳がん検診と解釈することが重要である。日本の次世代乳がん検診は、プレスト・アウェアネスを土台とし、乳房超音波検査などの新しい検診モダリティを使用したリスク層別化乳がん検診を導入することで、死亡率減少効果のある、受診率の高い、適切な乳がん検診に変貌する可能性がある。Rethinking screening mammography in Japan: next-generation breast cancer screening through breast awareness and supplemental ultrasonography. Uematsu T. Breast Cancer. 2024 Jan;31(1):24-30.

PSP-4

今後の乳がん検診を見据えて検討すべき課題

聖路加国際病院 放射線科
 角田 博子

日本における乳がん検診は一定の広がりを見せているものの、乳癌の死亡率の減少には至っていない。J-STARTにより、40代女性を対象にした場合、現在対策型検診で施行されているマンモグラフィ(MG)に超音波検査(US)を加えることで検出乳癌が増加し、中間期乳癌を減少させることは証明された。MG非検出、USのみで検出される症例が多くあることは事実であるが、J-STARTは、大規模な母数で原則自覚のない女性に対して、MG偽陰性、US検出状況を確認したことになった。ただし、乳がん検診における最終のアウトカムは死亡率減少効果を証明することであり、近年討論されている累積進行癌の検討が、死亡率減少効果を代替することが正しいことなのか、議論が待たれる。検診においてはネットベネフィットを考慮しなければならないが、その際、乳癌死を免れることは乳癌に罹患している女性のみ利益であるが、不利益は検診を受診するすべての女性に関する問題であることをよく理解する必要がある。不利益には偽陽性、偽陰性、過剰診断などがあるが、J-STARTの結果では、過剰診断についての議論がまだできていない。過剰診断はその算出方法もきっちりとは定まっておらず、理解が難しい。MGでの淡い石灰化は過剰診断の筆頭と思われるが、USでも同様のことに留意しなければならない。USの要精検基準では5mm以下の腫瘍は原則精検不要であるが、形状不整の場合は5mm以下でも拾い上げるようになっており、乳管内の増殖性病変では大きさの規定を設けておらず、USは、MGで検出できないT1以上の浸潤癌を検出できる一方で、ごく小さい低悪性度のDCISなども検出できる。診断としては正しいが、過剰診断になりうる病変検出を促すことになる。MGとUSとを上手く組み合わせ、より適切な要精検基準を考えていくことも必要だろう。そして、受診者に検診は100%の精度ではないことや、プレスト・アウェアネスの重要性を啓発していくことも重要である。現在MGのみが死亡率減少効果の根拠が示されている手法であるが、研究はかなり以前に行われており、現在のデジタル画像での議論もなされる必要があると思われる。MGではトモシンセン、USでは血流情報や硬さ情報を今後検診に取り入れていくのかどうか、もし取り入れるとしたらその要精検基準はどうなるのか、将来を見据えた議論が必要である。

PSP-5

J-STARTの評価と今後への期待

つくば国際プレストクリニック 乳腺外科

植野 映

J-STARTにおける評価は、特異度の観点からみると、超音波介入群は非介入群に比べ低い値を示している。これはMGと超音波の判定が独立しているためであり、この結果は超音波検査の特異度を完全に反映しているわけではなく、総合的な評価を待つ必要がある。一方で、感度が1.56倍と大幅に高い値を示したことは特筆すべきである。特に介入群では病期I以下が多く、その増加率は非介入群の86例から介入群の128例へと48.8%増加した。

MGではDCISの過剰診断が問題視されているが、超音波は2cm以下の浸潤癌を適切に検出しており、超音波の併用による過剰診断の増加は低いと考えられた。

J-STARTの参加施設には偏りがあった。全施設はMGにおいて経験がある一方、超音波においては栃木県、茨城県、その他の施設を除き経験が不足しており、JABTSが作成した育成プログラムにより即席に教育された検査技師が従事していた。多くの施設はMGに比べて経験が少なく、超音波にとっては不利な状況であった。

他方で、超音波を有利にする導入初期のバイアスも存在する。被検者の中には40歳、41歳以外で初回受診者が多かったため、超音波の成績が押し上げられている可能性がある。

また、超音波は高濃度の乳房に有効とされているが、実際には散在性の乳房でも浸潤癌が検出されていること、すでにUS検診を導入している茨城県、栃木県、千葉県では50歳以上の年代でも良好な発見率を示しており、40歳代のみならず50歳代や60歳代でも期待されるものである。

超音波による検診システムは、JABTSや関連機関によって整備され、教育環境も整っている。全国的に対策型の超音波検査併用MG検診を推進することは可能であろう。

【結論】

1. 超音波検査併用検診の特異度は現時点では不明であり、総合判定の導入により上昇する可能性がある。
2. 超音波併用検診の良好な成績は導入初期のバイアスが影響している可能性がある。
3. 超音波併用検診は触知しない浸潤癌を多く検出し、乳がんによる死亡率の減少が期待される。
4. 超音波による検診は40歳代だけでなく50歳以上の女性にも有効である。
5. 乳がん死の減少効果を検証するための対策を待つよりも、早期の超音波検診の導入が望ましいと考える。
6. 全国の自治体には超音波検査併用MG検診を推奨する。

シンポジウム2

乳癌免疫療法のリアルワールドでの問題点、そして今後の展望

SY2-1

Future of Precision Immunology: spatial predictors of immunotherapy response in TNBC

Vita-Salute San Raffaele University
San Raffaele Hospital, Italy
Giampaolo Bianchini

This presentation highlights groundbreaking findings from our recent study published on Nature on the predictive power of tumor microenvironment (TME) spatial organization in determining the efficacy of immune checkpoint blockade (ICB) in triple-negative breast cancer (TNBC). Utilizing Imaging Mass Cytometry, we meticulously quantified the expression of 43 proteins at subcellular resolution in TNBC samples, drawing from three crucial timepoints during a randomized neoadjuvant trial. Our analysis uncovers that specific spatial arrangements and phenotypic states of immune and cancer cells within the TME—particularly proliferating CD8+ TCF1+ T cells and MHCII+ cancer cells—strongly predict treatment response. These cellular interactions are not static; instead, they evolve dynamically under the selective pressure of immunotherapy, as evidenced by the varied landscapes of immune and cancer cell interactions from pre- to post-treatment samples. The study's insights extend far beyond the technical achievements of high-plex tissue imaging. By linking these spatial biomarkers with treatment outcomes, our work significantly advances the concept of precision immunology. It suggests that a detailed, spatially-resolved view of the tumor ecosystem can guide more effective personalized immunotherapy strategies, ultimately enhancing therapeutic outcomes in TNBC and potentially other cancers. This research not only reinforces the importance of early and precise biomarker identification but also highlights the need for adaptive therapeutic approaches based on detailed, real-time mapping of cellular interactions within tumors.

SY2-2

バイオインフォマティクスで挑むリアルワールドデータ時代の乳がん研究

国立がん研究センター先端医療開発センター トランスレーショナルバイオインフォマティクス分野
山下 理宇

診療や研究において得られるリアルワールドのデータは急速に増加している。このような状況下では、これらのデータを効率的に加工し、情報を抽出する方法が重要な課題となっている。本発表では、バイオインフォマティクスが乳癌研究にどのように貢献できるかを2つの実例を用いて紹介する。1つ目の例は、空間オミックス解析である。現在、1細胞レベルで遺伝子発現を観察するための様々なオミックス解析技術が開発されているが、がんの微小環境から空間情報を保持しつつ情報を抽出する適切な手法は存在しない。そこで、我々はがんの辺縁部からの内部と外部に着目し、そこに発現している遺伝子情報を簡便に検出できる「spatial knife (SKNY)」というツールを開発した。SKNYを空間トランスクリプトーム解析技術であるXeniumの乳がんデータに適用した結果、視野内のがんを半自動的に検出し、辺縁からの距離に応じて遺伝子発現を定量することができた。さらに、同一視野内で観察された微小環境を9つのパターンに分類でき、これらがHE組織像と一致してDuctal Carcinoma in situ (DCIS)とInvasive Ductal Carcinoma (IDC)などを区別することができた。さらに、CDISからIDCに至る過程に複数のパスウェイが存在する可能性が示唆された。2つ目の例は、特に免疫チェックポイント阻害剤の奏功との関連が知られている腸内細菌叢解析である。我々は産学共同プロジェクトMONSTARにおいて2206例の糞便検体を収集し、がん腫横断的な解析を行った。腸内細菌叢解析では、しばしば多様性が重要視されるが、我々はこの多様性を細菌種だけでなく遺伝子やパスウェイにも拡張し解析できるツール「QINDAO」を開発した。これを用いて、糞便検体を解析した結果、がん腫によって腸内細菌叢が異なること、特定の食習慣によって腸内細菌が変動する可能性が示唆された。また、がん治療により腸内細菌が変動することも確認された。本発表では、特に乳がんに関する解析結果も併せて発表する予定である。

SY2-3

地方の総合病院における医師と薬剤師の協働 ～免疫時代をどのように乗り越えるか～

住友別子病院 薬剤師
矢野 琢也

がん薬物療法は、殺細胞性抗がん薬のみの時代から、分子標的薬、そして免疫チェックポイント阻害薬（以下ICI）の単独/併用療法へと高度複雑化し、個別化治療の時代はすでに到来している。その一方で、病院勤務医の不足や医師の地域偏在などにより、特に地方ではがん診療拠点病院であってもがん治療認定医や専門医が不在の診療科も多いのが現状である。特に近年、ICIの適応は、かつてのLate line主体から1st line、周術期へと広がり、不慣れた免疫関連副作用（以下irAE）の管理は、医師とメディカルスタッフとの協働を無くして管理することはできなくなっている。医療の過疎地域である地方病院において、がん薬物療法におけるセーフティーマネージャーでもあるがん専門薬剤師は、irAEをはじめとする致死的な有害事象を引き起こさる治療を安全に行っていくために、どのようなタスク・シフト/シェアを行っているのか、そういった体制を構築せざるを得なかった背景とともに先進的な取り組みについて紹介したい。

SY2-4

免疫療法の感受性に関わる腫瘍免疫微小環境の特徴～基礎的な立場から～

国立がん研究センター 先端医療開発センター
小山 正平

免疫チェックポイント阻害剤ICIによる免疫療法が多様ながん種に対し標準治療として承認されている。ICIの治療効果予測に有用なバイオマーカーを探索するために、これまで様々な取り組みが行われてきたが、免疫複合療法が頻繁に用いられるようになり、患者層別化のハードルはさらに高くなったといえる。その一方で、奏効率や長期効果という観点では、たとえ免疫複合療法を実施した場合でも依然として十分とは言えない。発表者は、これまで非小細胞肺がんや胃がんにおいて、がん細胞の特異的な体細胞変異が、TMEの免疫プロファイルを免疫抑制的に大きく変化させ、ICI単剤ならびにICIを含む複合免疫療法に対する治療抵抗性につながることを報告してきた。本発表では、乳がんの生検検体を含む、微小組織検体を用いた網羅的免疫ゲノム解析のために、我々が樹立した解析プラットフォームを紹介する。さらに、ICIに対する治療抵抗性に関連する腫瘍免疫微小環境の変化についてこれまでの知見を概説するとともに、トリプルネガティブ乳がんに対して我々が取り組んでいるプロジェクトの一部について、免疫療法に対する感受性という観点から紹介する。

SY2-5

Triple Negative乳癌に対するPembrolizumab併用術前化学療法のMRI評価:早期治療効果予測の可能性

¹京都大学大学院医学研究科 放射線医学講座(画像診断学・核医学)、
²京都大学医学部附属病院 乳腺外科、³京都大学医学部附属病院 腫瘍内科、
⁴三重大学医学部附属病院 乳腺外科、⁵関西電力病院 放射線診断科、
⁶天理よろづ相談所病院 放射線科、⁷京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構、
⁸京都大学医学部附属病院 病理診断科、
⁹京都大学大学院医学研究科 高度医用画像学講座

片岡 正子¹、岡澤 藍夏¹、川島 雅央²、川口 展子³、河口 浩介⁴、
 本田 菜也⁵、太田 理恵⁶、飯間 麻美^{1,7}、山田 洋介⁸、竹内 康英⁸、
 三宅可奈江⁹、山口 絢音²、高田 正泰²、中本 裕士¹

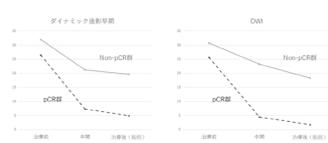
目的: 術前化学療法を行うTriple Negative (TN) 乳癌に対するPembrolizumab併用療法は病理学的完全奏効(pCR)の増加、無イベント生存期間延長が報告されている。今回、Pembrolizumab併用術前化学療法におけるMRIでの病変サイズの変化と中間評価MRIによるNon-pCR症例予測能につきRetrospectiveに検討した。

方法: 対象は2022年7月~2023年11月までにPembrolizumab併用術前化学療法(CBDCA/PTX/Pembrox4→AC+Pembrox4、一例のみACx4→PTX+CBDCA+Pembrox4)を行い、手術により病理診断が確定したTN乳癌症例11例(平均年齢53歳)。3T MRI (Siemens:Prisma)を用い治療前、4クール後中間評価及び治療後(術前)にMRIを撮像、造影早期・後期相、拡散強調像(DWI)での病変サイズ(長径,mm)を測定した。これらの値の変化及び中間評価でのNon-pCR症例予測能を検討した。

結果: pCR群8例、Non-pCR群3例の病変サイズ平均値の変化を図に示す。pCR群では中間評価の段階で治療前に比して病変縮小率はMRI造影早期・後期・DWIでそれぞれ72%、64%、82%と、Non-pCR群(33%、29%、44%)より良好であった。中間評価MRIでの病変サイズ10mm以上の基準を用いると、造影早期相では感度/特異度100%/63%、DWIでは100%/75%で浸潤癌残存のNon-pCR症例を予測可能であった。

考察: 少数例での検討ではあるがPembrolizumab併用術前化学療法では、Pembrolizumab導入前の当院でのTriple Negative乳癌術前化学療法のpCR率(40-50%)に比して73%と高いpCR率であった。pCR群では中間評価の時点ですでに良好な縮小率が示され、この時点でNon-pCR例の予測が可能であることが示唆された。

Pembrolizumab併用術前化学療法前後におけるMRI上病変サイズ(mm)の変化



SY2-7

トリプルネガティブ乳癌治療の長期臨床成績と今後の課題

名古屋市立大学大学院 医学研究科 乳腺外科学分野

鱈淵 友美、藤田 崇史、浅野 倫子、森 万希子、松本 奈々、
 磯谷 彩夏、丹羽 由香、遠山 竜也

背景: 近年、免疫チェックポイント阻害剤が投与可能となり、トリプルネガティブ(TN)乳癌の治療が大きく変化した。周術期治療においても、治療成績向上が期待されている。

目的・方法: 実臨床における治療実態を確認し、今後の適切な治療選択のため、当院で手術を実施した症例を後ろ向きに検討した。

結果: 症例は2003年1月から2023年11月までに当院で手術を施行した4352例で、そのうち、Stage0とStageIVを除き、ホルモン受容体(HR)やHER2が明確に判定可能であったのは2947例であった。HR陽性HER2陰性、HR陽性HER2陽性、HR陰性HER2陽性、TN乳癌に分類し、予後を解析したところ、TN乳癌(n=307)では、Disease-free survival (DFS)、Overall survival (OS)ともに有意に予後不良であった(p<0.001, p<0.001)。TN乳癌のうち、術前薬物療法の適応となるStageII-III症例は234例あり、2003年から2012年の前半10年間と2013年から現在までの後半10年間で治療成績を比較すると、DFS、OSともに有意差はなかった(p=0.29, p=0.09)。そのうち、術前化学療法は103例に施行されており、そのうち88例はAnthracyclineとTaxane両方を含むレジメであり、この20年の前後半でほとんど変わっていないかった。また、術前薬物療法にてpCRを得られた症例はDFS、OSともに有意に予後良好であった(p=0.0009, p=0.02)。当院では2022年11月以降、Keynote-522レジメの適応症例(T1c, N1-2/T2-4, N0-2)は1例を除きすべてにKeynote-522レジメを開始していた。pCR rateは、AnthracyclineとTaxane両方を含むレジメで34.1%、Keynote-522レジメで20%であった。Keynote-522レジメのG3以上の有害事象は横紋筋融解症、肝機能障害3例、腎機能障害、多型紅斑、発熱性好中球減少、貧血であった。Keynote-522レジメの治療完遂率は40%であった。

結論: TN乳癌の周術期治療はここ20年でほとんど変化しておらず、治療成績も向上していなかった。当院におけるここまでの検討ではKeynote-522レジメはG3以上の副作用が多く、治療成績の改善は認めなかった。副作用を適切にマネジメントし、治療完遂率を上げることが必要だと考えられた。

SY2-6

実臨床からみた術前化学療法における免疫関連有害事象(irAE)予測の可能性

¹船橋市立医療センター 外科、²船橋市立医療センター 看護部、
³船橋市立医療センター 薬剤部、⁴船橋市立医療センター 放射線部、
⁵船橋乳腺クリニック、⁶ますだクリニック、⁷いたくら乳腺クリニック

坂田 治人¹、松崎 弘志¹、青柳 智義¹、南村 真紀¹、玉貴 圭甲¹、
 岩井 美香¹、吉原ちさと¹、仙波 義秀¹、水内 里美²、笹原奈津美²、
 岩田可奈恵³、藤田 謙³、石井 悟⁴、中野 茂治⁵、升田 貴仁⁶、
 遠藤まり子⁷

免疫チェックポイント阻害剤の出現でトリプルネガティブ乳癌の治療成績は各段に改善したが、その副作用は看過できない。特に免疫関連有害事象(irAE)は重症化を招いたり臓器不全により生涯にわたる内服を余儀なくされる病態に陥る事がある。KEYNOTE522の臨床試験により術前化学療法としてペンブロリズマブが使用可能となったが、実際の有害事象の頻度、病態予測は未知数でありこれからの症例の蓄積を要する。

目的: トリプルネガティブ乳癌に対する術前治療としてのKEYNOTE 522レジメの成績、有害事象およびその予測についての検討。

対象: 2022年11月から開始したトリプルネガティブ乳癌に対するKEYNOTE 522レジメを用いた術前化学療法症例16例。

方法: 治療成績(pCR)および免疫関連有害事象の詳細について後方視的に検討し、実臨床における解析データとしては白血球分画の分布の変化をみた。

結果: 手術終了した9例中6例(67%)がpCRとなり効果は良好だが、irAEは16例中7例(43.8%)に認め、2臓器にわたるirAEを伴ったものは2例(12.5%)だった。またirAE併発例7例中、6例に有意に(χ^2 test:p=0.00874)何らかの皮膚症状の先行を認め、また7例中6例は経過中に有意に(χ^2 test:p=0.00874)好中球とリンパ球の比率の逆転(NLR<1)が起こっていた。

結論: 16例と少ない症例の検討であるが、皮膚症状の発症は重症irAEの前駆症状としてとらえられる可能性が、また経過中に好中球/リンパ球比が逆転(NLR<1)してくる症例はirAE発症を予測する有用な所見である可能性が示唆された。

シンポジウム3

乳癌外科的治療における新展開

SY3-1

New Techniques and Strategies in Breast Cancer Surgery: State of the Art with Intraoperative MRI and Mass Spectrometry

Department of Surgery, Yale School of Medicine, USA
Mehra Golshan

For patients with early stage breast carcinoma, the ability to achieve clear margins with breast conservation remains suboptimal despite advances in surgical, pathologic and imaging techniques. Surgeons and pathologists currently lack a tool or technique capable of providing accurate, reliable, cost effective and timely margin analysis. Reoperation rates following breast-conserving surgery for failure to achieve tumor-free margins range between 5-30%. These re-excision procedures can have numerous negative ramifications for patients and the health care system, including delays in the initiation and completion of adjuvant therapies, increased rates of infection, increased conversion to mastectomy, increased health care costs, and negative psychological impacts. Importantly, obtaining clear margins is imperative, as failure to achieve local-regional control negatively impacts survival.

We have initiated and completed at Yale and the Brigham and Women's Hospital two phase II clinical trials. In the first trial, we are investigating intraoperative mass spectrometry (MS) and magnetic resonance imaging (MRI) as potential tools for intraoperative margin assessment enabling improved margin visualization and resection and ultimately reduced reoperation rates. In the second trial, we are investigating the use of MRI in the neoadjuvant setting both in the standard prone position and in the experimental supine position for women with advanced tumors being treated with preoperative therapy. The Advanced Multi-Modality Image Guided Operating Suite (AMIGO) suite at Brigham and Women's Hospital is an imaging-equipped operating complex that is part of the National Center for Image Guided Therapy (NCIGT), which is the NIH's central resource for image-guided therapeutics. In 2020, I moved from Harvard to Yale and the Yale operating room has the same IMRIS intraoperative MRI that is present at BWH. We are using two sites now Yale and BWH to identify and test image-based biomarkers and techniques that can be translated into standard operating rooms worldwide.

Our group seeks to continue the validation of intra-procedural MS and breast MRI to provide image-based characteristic biomarkers that:

- Are effective for assessment of tumor margins and localization of residual disease;
- Are useful for more precise excision to achieve pathologic negative tumor margins in real time;
- Decrease the need for re-operation in patients undergoing breast conserving therapy; and
- Refine the technique of diagnostic breast MRI.

SY3-3

乳癌ラジオ波焼灼療法 (RFA) における病理組織学的検索法と効果判定

¹ 国立がん研究センター中央病院 病理診断科、

² 防衛医科大学校 病態病理学講座、

³ 国立がん研究センター中央病院 乳腺外科、

⁴ 国立病院機構東京医療センター 乳腺外科

吉田 正行¹、津田 均²、高山 伸³、木下 貴之⁴

乳癌ラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation: RFA) は早期乳癌に対する低侵襲治療法であり、2023年12月1日より保険診療として行うことが可能となった。これは早期乳癌に対するイメージガイド下ラジオ波熱焼灼療法の標準化に係る多施設共同試験 (Radiofrequency Ablation Therapy for Early Breast Cancer as Local Therapy: RAFAELO study) や、それ以前に実施されたRFA治療直後に病理組織学的に評価を行う安全性試験によって蓄えられてきた多くの知見に基づいている。これらの試験の前には課題であった、治療適応や手技、治療後の管理体制の標準化が為されるとともに、治療効果の判定に際し、病理組織化学的な評価方法の確立に向けて検討された。RFA後の残存病変の有無について正確に判定することは、本治療における治療精度を担保するうえで極めて重要である。上述の臨床試験に際し、RFA治療後の乳癌組織や周囲組織の生検材料を対象として、viableな腫瘍細胞の残存の有無を判定するとともに、残存腫瘍と鑑別を要する様々な病変について知見を得た。RFA後の検体におけるviability評価は、すでに肝癌症で経験が蓄積されていた、Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) diaphorase 染色 (NADH染色) による評価が有用であった。更に、NADHを用いなくても、HE染色のみでviabilityの評価が一定程度判定可能な組織所見についても明らかとなってきた。加えて、RAFAELO studyでは治療効果判定の生検前に放射線治療を完了していることから、同治療に伴う反応性異型が、残存腫瘍の有無の判定に大きく影響することが明らかとなった。本発表では、RFAにおける病理組織学的検索方法、治療効果判定の実際、およびピットフォールについて、これまで得られた知見を元に概説し、その知見を共有したい。

SY3-2

保険診療下における早期乳癌ラジオ波焼灼療法 – まず何から始めるべきか –

¹ 国立がん研究センター中央病院 乳腺外科、² 北海道大学病院 乳腺外科、³ 東京医療センター 乳腺外科、⁴ 日本乳癌学会RFAワーキンググループ
高山 伸^{1,4}、高橋 将人^{2,4}、木下 貴之^{3,4}

【はじめに】2023年12月に腫瘍径1.5cm以下、腋窩リンパ節転移を認めない早期乳癌に対するラジオ波焼灼療法 (RFA) が保険収載された。これは2013年から先進医療B制度下で行われた「早期乳癌へのRFAの有効性の検証と標準化に向けた多施設共同研究: RAFAELO試験」の成果であると同時に、乳房にメスを入れない低侵襲治療を待ち望んでいた乳癌患者の悲願でもある。保険診療下におけるRFAを導入するにあたり、– まず何から始めるべきか – について解説する。

【適正使用指針】日本乳癌学会ホームページに「早期乳癌RFA適正使用指針」が掲載されている。指針には、「患者選択基準」、「施設基準」、「術者要件」等が示されている。患者選択基準を満たした患者がRFAを希望しても、施設基準を満たした施設において、術者要件を満たした術者でなければ、RFAを行うことが出来ない。RFAの術者要件には、乳腺外科専門医または乳腺専門医であること、eラーニング (術者用・病理用) を受講していること、3例実施までは経験医師の監督・指導のもとで実施すること (実地研修) が明記されている。

【標準的RFA実施手順と治療プロトコール】使用機材、穿刺方法、出力方法、熱傷予防、焼灼判定等を標準的RFA実施手順として公開しており、eラーニング等で熟知する必要がある。また、RFA後の放射線療法、照射終了約3か月後の針生検、RFA後に病変残存を認めた場合の追加手術までがRFAの治療プロトコールである。

【おわりに】早期乳癌RFAを安心・安全に早期乳癌患者さんのもとに届けるのが、我々乳腺外科医の使命であり、保険診療下におけるRFAを正しく理解する必要がある。

図. 早期乳癌に対するRFAの全体の流れと治療プロトコール



SY3-4

乳腺領域におけるロボット支援手術導入の試み

大阪大学医学部 乳腺内分泌外科
島津 研三

外科の全領域において低侵襲手術やより整容性の高い手術の導入が始まっている。他の外科領域ではロボット支援手術 (RS) は凄まじい勢いで導入されており、29領域で保険収載がなされている。海外、特にアジア諸国である韓国、台湾ではすでに乳腺領域でも盛んに施行されている。2022年11月将来検討委員会の臨時会議が招集され、日本乳癌学会としてもその保険収載に向けてワーキンググループを組織し、取り組んで行くことが決定された。RSの大きな利点として狭い空間であっても滑らかな細かい動きができることがあげられる。その利点を最も発揮できる術式を検討したところ乳輪温存乳房切除術 (NSM) が適しているとの結論に至った。従来のNSMは腋窩に皮膚切開を設けて手術を行うが、乳輪直下とその遠位側の処理は腋窩から遠くなるほど、皮膚切開を小さくするほど視野の確保や手技の施行が困難になる。そのため、皮膚の熱傷や乳輪壊死、乳腺組織の取り残しが問題になる。一方、RSにおいてはすでに述べた狭い空間の細かい動きという利点を活かし、NSMにおいても3cm程度の皮膚切開で合併の少ない手術が可能になる。特に乳輪直下の処理や遠位の皮弁作成において、拡大されたクリアな画面や、2つの関節のあるda Vinci SPシステムの柔軟な動きが大きなアドバンテージになると考えられる。一方、コストや手術時間、保険収載に至るまでの様々な問題も存在している。今回の発表ではワーキンググループを中心としたロボット支援NSMの保険収載に至る取り組みを提示する。

SY3-5

乳癌に対する内視鏡乳頭乳輪温存乳房切除術の変遷とロボット支援下手術の展望

¹亀田総合病院 乳腺科、²木更津乳腺クリニック・さかもと 乳腺科

福岡 英祐¹、梨本 実花¹、中村 央¹、越田 佳朋¹、坂本 尚美¹、
関 裕誉¹、伊藤 詩織¹、黒住 昌史¹、浅野 裕子¹、林 明辰¹、
坂本 正明²

われわれは乳房に対する内視鏡手技の応用を1995年から開始し、1996年より内視鏡乳頭乳輪温存乳房切除術(以下E-NSM)を開始した。その目的は、整容的に目立たない小切開から従来手術と同等の癌根治が得られる乳頭乳輪温存乳房切除術(以下NSM)を行うことであり、E-NSMが従来法のNSMと同等の治療成績を得られると報告してきた。傍乳輪切開および腋窩切開を用いる2切開法で不変であるが、E-NSM手技は経年的に変遷し、気嚢法から非気嚢下での手術、内視鏡下に行う皮弁作成からTumescent後に行う鋭的切離による皮弁作成へと変遷してきた。手術時間もNSM+SNBは60-90分程度へと短縮し、使用機器の低減も図られてきた。一方、2017年にToescaらが報告した、ロボット支援下NSM(以下R-NSM)の臨床応用は広がりを見せ、アジア各国でも行われるようになってきた。2022年4月に本邦初のR-NSMをわれわれが報告した。現在までに7症例8乳房に対してR-NSMを施行している。R-NSMは現時点ではE-NSMに比べ手術時間が長く、使用機器も多いが、外側胸単一切開による良好な整容性および乳頭乳輪壊死率の低下が期待されている。近年われわれは、気嚢下あるいは非気嚢下で外側胸単一切開からのE-NSMも試行している。今回われわれは、若手医師の教育的観点からE-NSMとR-NSMの比較を報告する。また、外側胸単一切開からの内視鏡手技、ロボット支援下手術手技前のPreparationは、E-NSM、R-NSMとも重要と思われ、効率的な両NSMを行うための工夫を供覧する。

SY3-6

Introduction to Robotic Breast Surgery

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Korea
Hyung Seok Park

Robotic surgical systems enhance the efficiency of minimally invasive procedures and offer surgeons more user-friendly instruments. The integration of robotic surgical systems into breast surgery was initiated about 10 years ago, yet it continues to be primarily explored by a few pioneers and some quickly adopting breast surgeons. Nevertheless, following the initial report on robotic breast surgery, several multi-center and prospective studies have demonstrated the feasibility and safety of this approach. This lecture will delve into the history, current evidence, and literature reviews regarding robotic breast surgeries.

シンポジウム4

ER/PgR低発現乳癌の基礎と治療戦略

SY4-1

ER-low breast cancer subtypes:
Current understanding and clinical implicationsBreast Cancer Center Osnabrueck, Germany
Thorsten Heilmann

Oncologic treatment decisions in breast cancer mainly rely on defined biological subtypes. Luminal breast cancers with an expression of estrogen receptor (ER) in just 1-9 % of the cells are referred to as ERlow tumors. These tumors comprise about 2-5 % of all breast cancers and have just recently gained relevant scientific and clinical attention due to their specific biological behaviour. Different studies have shown that ERlow tumors exhibit a more aggressive phenotype being associated with less differentiated cells, higher proliferation markers, higher OncotypeDX Recurrence Scores and impaired oncologic outcomes. In fact, therapy responses to neoadjuvant chemotherapy or rates of underlying germline BRCA-mutations are more comparable to TNBC rather than Luminal breast cancer subtypes. Therefore, it remains controversial, whether ERlow breast cancer subtypes retain some degree of ER signalling dependency and should be treated with adjuvant endocrine treatment strategies.

SY4-2

女性ホルモン受容体の基礎医学

¹東京都健康長寿医療センター研究所 システム加齢医学、
²埼玉医科大学医学部 ゲノム応用医学
井上 聡^{1,2}

乳がんの増殖、悪性化、ならびに診断、予後、治療に深くかかわる女性ホルモンの受容体であるERとPgRについてを知るためには、それらの働きを理解することが極めて重要である。本講演では、まずはこれら女性ホルモン受容体が、核内受容体スーパーファミリーに属し、どのような構造や作用メカニズムを有し、また細胞内、生体や病態でどのような役割を果たしているかを概説する。これら女性ホルモン受容体は各種の調節を受けており、加えてがんでは変異なども発生し、少量の受容体あるいは少量のホルモンでも活性化できることがわかってきている。まずは、とくにエストロゲン受容体活性型変異について解説し、乳がん進行における役割と、それらをエストロゲン受容体の生理作用の解明への応用について生体内に発現させたときの各臓器への影響をもとに示していく。また、エストロゲン受容体は多岐にわたる調節や修飾を受けており、ここではトピックとして機能性長鎖非コードRNAである*TMPO-AS1*と*BNAT1*を介した受容体のRNAレベルもしくはタンパク質レベルでの多彩な活性化メカニズムについて明らかにしていく。以上のような、女性ホルモン受容体と関連因子の構造、機能、ならびに病態における変容の理解をもとに、低発現の受容体でも機能を発揮しうることについて考察したい。

SY4-3

免疫組織化学染色1%から10%エストロゲンまたはプロゲステロン受容体陽性乳がんにおける遺伝子発現の検討

川崎医科大学附属病院 乳腺甲状腺外科学
岩本 高行

2010年にAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO) and the American College of Pathologistsは免疫組織化学染色 (IHC) におけるエストロゲン受容体 (ER) およびプロゲステロン受容体 (PgR) 陽性の定義を10%から1%に変更した。本来、適切な閾値は、前向き臨床試験などで検証、決定されるべきであるが、IHC ER/PgR低発現は症例数も限られており、現実的ではない。

そこで、われわれは公開データベースを用いてERおよびPgR低発現(1-10%)の遺伝子発現からその特性を明らかにした(Iwamoto T et al JCO 2011, BCRT 2013)。ER低発現(5.4%、25/465例)はESR1mRNAによって76%(19/25例)がER陰性、PAM50によるサブタイプ分類では98%(23/25例)がnon-Luminal、内分泌療法の効果判定マーカーであるSET index (Symmans WF, JCO 2010) では25例全例が内分泌療法低感受性群に分類された。同様にIHC ER陰性かつPgR低発現(4.0%、20/501例)はESR1mRNAによって75%(15/20例)がER陰性、PAM50では80%(16/20例)がnon-Luminal、SET indexでは10%(18/20例)が低感受性群に分類された。

IHC ERおよびPgR低発現の大部分がホルモン受容体陰性の遺伝子学的特性をもつというこれらの報告はいずれも2010年代初頭のものであるが、それから10年あまり経過し、追加の報告もあり、臨床的意義も明らかになりつつある。それらを踏まえてIHC ERおよびPgR低発現乳癌の特性および今後の展望について明らかにする。

SY4-4

ER/PgR低発現癌の特徴と定義・診断をめぐる諸問題

¹東邦大学 医学部 病院病理学講座、
²横浜市立大学附属市民総合医療センター 病理診断科
本間 尚子¹、堀井 理絵²

乳癌の内分泌療法適応決定にER/PgRの検索は必須であるが、その評価法は生化学的方法から免疫組織化学法 (IHC) にかわり、IHCカットオフ値にも変遷がある。初期には10%が推奨されたが、予後改善に有用で重篤な副作用も少ない内分泌療法の適応範囲を広くする意味合いもあり、2010年のASCO/CAPガイドラインでは1%が推奨された。一方、陽性細胞占有率10%以上の症例と1-9%の症例では、内分泌療法奏効性が異なるとの多くの報告があり、2019年のASCO/CAPガイドラインでは、ER 1-10%を低発現として報告することが推奨された。ER低発現癌は全乳癌の数%程度を占め、若齢層に多く、ER高発現癌に比し予後不良で内分泌療法効果が低いこと、ER陰性癌に近い生物学的特性を有することが多くの研究で示されている。分子生物学的特性も、ER高発現癌の多くがluminal A subtypeに分類されるのに対し、ER低発現癌には、basal-likeやHER2-enrichedの割合が高いとされる。一方、ER低発現癌では、PgR発現率や病理学的グレードが、ER陰性とER高発現の中間で、ER/PgR発現の多寡は、いわゆる'luminal A-like'と'luminal B-like'鑑別の一つの指標としても注目されている。低発現の定義については現在、1-9(または10)%が広く受け入れられているが、生物学的特徴は特定の閾値をもって明確に分けられるものではない。また、占有率に加え、染色強度をどう捉えるかという問題もある。さらに、ER検索は一貫して乳癌診療上の必須項目であり続けてきた一方、PgRについては、検索意義に疑問が呈された時期もあるなど考え方に変遷がある。ER陰性/PgR陽性の生物学的意義や、ER低発現癌の生物学的多様性とPgR発現など様々な病理学的因子の関係性にも興味もたれる。ここでは、ER/PgR低発現癌の特徴と定義・診断をめぐる諸問題について自験データも交え議論したい。

SY4-5

ER低発現乳癌の臨床病理学的特徴と予後に関する研究

¹慶應義塾大学医学部 一般・消化器外科、
²東京大学大学院医学系研究科 医療品質評価学講座、
³昭和大学 臨床ゲノム研究所、
⁴マサチューセッツ総合病院 がんセンター、
⁵カリフォルニア大学ロサンゼルス校 腫瘍内科

永山 愛子¹、林田 哲¹、隈丸 拓²、小島 康幸³、横江 隆道¹、
 関 朋子¹、高橋麻衣子¹、Laura Spring⁴、Aditya Bardia⁵、北川 雄光¹

【背景と目的】乳癌において、エストロゲン受容体 (ER) 発現の有無は予後および薬物治療の効果予測因子として最も重要な指標の一つである。2010年のASCO/CAP guidelineでは、免疫染色で腫瘍細胞中1%以上のER発現が陽性と定義された。これは、ER低発現であっても術後内分泌療法による再発リスク低減が期待されることに基づいている。一方で、ER低発現乳癌の多くはER陰性乳癌に類似した予後や薬物療法への反応を示すとの報告も認められ、比較的稀な腫瘍である事からも最適な治療が確立していない。そこで、本研究ではNCDを用いて手術可能HER2陰性乳癌をER陰性 (<1%)、ER低発現 (1% ≤ ER < 10%)、ER陽性 (≥10%) に分類し、臨床病理学的特徴、周術期治療、予後を明らかにし、比較検討を行った。

【方法】2010年1月1日から2015年12月31日までのNCD登録データを用いて解析を行った。Stage 0、Stage IV、転移・再発性乳癌、HER2陽性乳癌、男性乳癌、両側乳癌、非上皮性腫瘍は除外とした。予後はKaplan-Meier curveで示され、Log rank testで解析を行った。年齢、Stage、PgR発現、周術期治療の有無についての交絡因子はPropensity score matchを用いて調整を行った。

【結果】ER陰性は21,027例、ER低発現は4,098例、ER陽性は122,005例を同定し、それぞれ5.2%、60.4%、88.0%に内分泌療法が、73.2%、52.4%、27.6%に化学療法が施行されていた。ER陽性と比較してER低発現はER陰性と同様に有意に予後が不良であった (Log rank test $p < 0.0001$)。ER低発現乳癌における内分泌療法ありの群はなしの群と比較して、DFS、BCSS、OSいずれも予後が良好な傾向は認められ、統計学的有意差は認めなかった。ER低発現乳癌において、化学療法ありの群はなしの群と比較してDFS、BCSSは統計学的有意に予後が不良であり、OSについては有意差を認めなかった。

【考察】本研究において、4,098例のER低発現乳癌を同定した。ER低発現乳癌はER陰性乳癌と同様に予後が不良であった。ER低発現乳癌において、内分泌療法による予後改善効果は限定的であり、周術期治療の適切な適応の検討とER陰性乳癌と同様に新たな治療戦略の開発が必要と考えられる。

SY4-7

乳癌におけるER発現レベル別の長期臨床成績と治療戦略に関する考察

名古屋市立大学大学院医学研究科 乳癌外科学分野

松本 奈々、鰐淵 友美、藤田 宗史、浅野 倫子、森 万希子、
 磯谷 彩夏、丹羽 由香、遠山 竜也

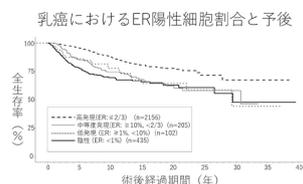
【背景】乳癌組織におけるエストロゲン受容体 (ER) の発現状況は、内分泌療法に対する治療効果予測因子および予後予測因子のひとつである。従来、IHC法にて1%以上のER陽性細胞がある場合がER陽性に分類されてきたが、2020年ASCO/CAPガイドラインでは、1 ~ 10%は ER低発現に細分類することが提唱された。

【目的】乳癌組織におけるER陽性細胞の割合が長期予後に及ぼす影響を検討すること。

【対象・方法】1981~2022年の当院における乳癌長期フォローアップ症例3,740例のうち、病期0を除くER陽性HER2陰性乳癌3,079例を対象に、ERの発現レベル別に周術期治療の内容・予後解析を行った。ERの判定基準は、ERの陽性細胞率1%未満を陰性、1%以上10%未満を低発現、10%以上2/3未満を中等度発現、2/3以上を高発現と定義した。

【結果】ER陰性群で予後不良、高発現群で予後良好であったが、興味深いことに、低発現群と中等度発現群では予後に有意な差を認めず、中等度発現群と高発現群では無病生存率 (DFS)、全生存率 (OS) ともに有意な差が見られた ($p = 0.0015$, $p < 0.0001$) (図1)。周術期治療の比較検討では、化学療法施行の割合が、低発現群で57.0%、中等度発現群で46.6%、高発現群で22.0%であった。

【結語】中等度発現群と高発現群は、臨床で、ER陽性としてひとまとめにされることが多いが、中等度発現群はむしろ低発現群と類似した予後を示した。今回の結果から、ER発現は単に低発現・高発現に二分するだけでなく、発現レベルに応じた治療戦略を立てる必要があることが示された。



SY4-6

ホルモン受容体陽性乳癌におけるER免疫染色率のカットオフに基づく予後および治療効果の解析

熊本市立熊本市市民病院 乳腺・内分泌外科
 竹下 卓志、岩瀬 弘敬

【背景】ホルモン受容体陽性乳癌の新しいバイオマーカーの開発に取り組んできた。エストロゲン応答性に関する研究では、エストロゲンの早期/晩期応答スコアを算出し、クラスター解析を実施した。その結果、エストロゲン高応答性は特定の遺伝子経路、腫瘍微小環境における免疫細胞の抑制、および良好な予後と関連していることを示した (Front. Oncol. 2022)。癌免疫サイクル (CIC) に関しては、CIC機能不全の表現型が抗がん免疫の機能不全の程度だけでなく、予後因子としても機能することを示した (Cancers 2020)。遺伝子発現プロファイルについては、人工知能を活用して、主要な乳癌治療経路と腫瘍免疫微小環境を反映した再発予測モデルを作成した (World J Oncol. 2023)。

ER免疫染色法は、ホルモン受容体陽性ステータスの重要な診断法であり、ASCO/CAPのガイドラインで推奨されている1%の核染色カットオフが使用されている。しかし、ER/PgR低発現の乳癌に対する治療戦略には明確な基準がないと指摘されている。本研究では、ER免疫染色法において、予後因子、術前化学療法の効果予測因子として有用ER染色率のカットオフ値をそれぞれ決定し、その根拠を遺伝子解析に求めた。

【方法】ER免疫染色率が利用できたTCGAおよびGEOのER陽性コホートおよび2つの術前化学療法コホートの計約1213人の乳癌患者を対象にした。本研究では、機械学習を用いてER免疫染色率のカットオフをそれぞれ決定し、その根拠についてTIL解析およびGene Set Enrichment解析を行った。

【結果】機械学習により求めた予後予測に有用なER免疫染色率のカットオフは、TCGAにおいて50%であった ($P = 0.033$)。ER陽性コホートにおける検証でも同カットオフで $P = 0.016$ であった。術前化学療法の効果予測に有用なカットオフは、2つの術前化学療法コホートで30%だった ($P < 0.05$)。上記で求めたカットオフに基づいたER-Lowは、ER-Highと比較してCD4 memory T cellやMacrophageが有意に高頻度だった。またER-LowはER-Highと比較してG2M checkpoint、E2F、およびMYCを主体としたクラスターの活性が上昇していた。

【結論】ホルモン受容体陽性乳癌において、ER低発現は、予後の推定および化学療法の効果の推定が可能であると示唆された。ER低発現は、TILの分布やCell cycle経路に影響を与えている可能性が示唆された。

シンポジウム5

脳転移制御への挑戦

SY5-1

乳癌脳転移の疫学と薬物治療

東海大学 医学部 乳癌・腫瘍科学
新倉 直樹

乳がんにおける脳転移は骨転移や、肺、肝転移よりも頻度は少なく、進行・再発乳癌の約10-30%と言われている。脳転移の予後は不良であり、脳転移により神経学的症状が出現しQOLが低下する。近年、脳転移は増加傾向であり、理由としてはMRIの普及や、薬物療法の進歩による生存期間の延長が考えられている。乳癌脳転移は患者の神経学的症状をもとに造影MRIで診断され、乳癌脳転移は早期乳癌においては約3%に初回の再発部位として発見される。Stage4の症例では10-16%の患者で診断時に脳転移が存在する。進行再発乳癌の治療経過中にホルモンレセプター陽性乳癌においては約15%、HER2陽性乳がんでは50%に脳転移が起こるとされている。近年、新規薬剤の登場により乳癌脳転移の治療が変化してきている。本レビューでは乳癌脳転移の臨床経過と薬物治療について文献的考察を含め述べる。

SY5-2

薬物療法による脳転移制御への挑戦

¹神奈川県立がんセンター 乳癌外科、²横浜総合病院 乳癌外科

山中 隆司¹、磯田 まや¹、高橋有佳里¹、岡本 咲¹、合田 杏子¹、藤原 沙織¹、山中 歩^{1,2}、山下 年成¹

薬物の脳内移行は血液脳関門の存在により制限されるが、脳転移巣では血管内皮細胞のtight junctionの破壊や新たな血管新生により血液脳関門が部分的に破綻している。このため小分子だけでなく、大分子である抗体薬もアイソトープを用いた研究により脳組織への到達が示されてきた。従来の殺細胞性抗がん剤やホルモン治療は有効例の報告はあるが十分なエビデンスがない。ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌の標準治療であるCDK4/6阻害薬に関しては、脳転移に対する報告はあるもののその効果は限定的である。HER2陽性の脳転移ではチロシンキナーゼ阻害薬の有効性が報告されてきた。古くはLapatinib + Capecitabineの未治療脳転移に対する効果が報告されたが、治療シークエンスを変えるほどの有効性はなかった。その後海外では、Tucatinibを含む治療レジメンの、脳転移集団における頭蓋内の腫瘍制御と生存期間延長効果が示され、米国や欧州では活動性脳転移を含むHER2陽性乳癌脳転移の推奨治療の一つとしてガイドラインに組み込まれるに至った。また近年は抗体薬物複合体の脳転移に対する有効性が報告されている。Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) は、HER2陽性転移乳癌を対象とした複数の臨床試験から良好な奏効率が報告されており、本邦で行われた市販後の後ろ向き研究(ROSET-BM)からも、良好な脳病変の制御が報告された。また、T-DXdの脳転移に対する効果はHER2低発現の転移乳癌を対象とした臨床試験や、少数ではあるが髄膜癌腫症においても報告されている。このように、乳癌脳転移に対して良好な治療成績を示す薬剤が登場している。これら薬剤は活動性脳転移を含む脳転移に対する治療として、薬物療法を先行して行う選択肢を提供する。しかしながら、脳転移の長期制御を目指した、放射線治療、手術を含む脳転移治療の最良のシークエンスは未だ明確でなく、今後の課題である。

SY5-3

脳転移制御への挑戦 放射線治療医の立場から

京都大学 医学部 放射線腫瘍学・画像応用治療学
吉村 通央

脳転移への放射線治療は、古くは全脳照射のみであったが、定位放射線照射(STI)技術の出現とともに変化してきた。1990年代に国内でSTIが開始されて以降、ガンマナイフだけでなく直線加速器を用いたSTIを行う施設も増えており、副作用を最低限にしながら高い局所制御を得ることができるようになってきている。STI導入当初は高い照射位置精度を確保するためにピン固定を必要としていたが、現在では画像誘導放射線治療の進歩によりマスク固定で高精度の照射が可能となっており、より低侵襲な治療が可能となっている。全身状態の良い4個までの少数個転移例にSTIが有効であり、積極的にSTIが用いられているが、わが国からの前向き観察研究で、全身状態が良く、全腫瘍体積が15 mL以下の5~10個の脳転移症例を対象に定位手術的照射(SRS)を行ったところ、2~4個の症例と比較して全生存率に有意差はないという結果が報告され、多発脳転移に対しても条件を満たせばSTIを行う施設も増えてきている。多発脳転移に対するSTIは、以前は各転移巣への照射に照射中心を設定して1個ずつ照射するしかなかったため、治療計画、放射線照射に時間がかかり、医療者、患者ともに負担の大きい治療であった。しかしながら、近年1つの照射中心で複数個の腫瘍を一度に治療計画・放射線照射できる新しい技術が出現し、医療者・患者の負担も大きく低減してきている。近年、乳癌の世界では、薬物療法の急速な進歩によって、長期生存する例も増えてきており、晩期有害事象には今まで以上に注意を払わなければならない。全脳照射において海馬をスペアした全脳照射を行うことによって、晩期有害事象を低減できることが報告されるようになり、本治療を導入する施設も出てきている。また、脳転移に効果があるような新規薬剤の報告も出てきており、以前であればSTIを行う事が第一選択であった状況においてもまずは薬物療法の投与を検討するような状況も考えられるようになってきた。今後、乳癌脳転移に対する診療は、乳癌外科医、腫瘍内科医、放射線治療医が緊密に連携を取りながら最適な治療法を選択していく必要があると考えられる。

SY5-4

乳癌脳転移に対するガンマナイフ治療の治療成績の変遷と神経死発生リスク評価ツールの検証

¹千葉県循環器病センター ガンマナイフ治療部、
²千葉大学大学院医学研究院 脳神経外科学、
³昭和大学医学部 放射線医学講座 放射線腫瘍学部門、
⁴築地神経科クリニック 東京ガンマユニットセンター
青柳 京子¹、樋口 佳則²、村上 幸三³、芹澤 徹⁴

【目的】抗HER2薬やCDK4/6阻害薬などの分子標的薬をはじめとする薬物療法の進歩により、乳癌患者の生命予後は劇的に改善した。ガンマナイフ治療(GKS)は脳転移(BM)による神経症状の出現やADLの低下を防ぐ有用な治療選択肢であるが、治療強度決定には生命予後予測、全身死(SD)に加え神経死(ND)発生の予測を行うことが重要である。乳癌BMに対するGKS後の治療成績の経時的変化および全生存・SD・NDに影響を与える因子について検討し、さらにND予測ツールを作成しその有用性を検証した。

【方法】1998年~2022年までにGKSを施行した乳癌BM835例を治療時期によりA群(1998年~2007年治療, 139例)、B群(2008年~2016年, 355例)、C群(2017年~2022年, 341例)の3群に分け、治療成績の変遷を比較した。全生存についてはKaplan-Meier法およびCox比例ハザードモデル、SD・NDなどについては競合リスク解析およびFine and Gray比例ハザードモデルにより評価した。A群およびB群においてNDの発生予測ツールを構築し、これをC群により検証した。

【結果】患者背景としては、年齢が高く、KPS良好例が多く、腫瘍最大径が小さく、神経症状を呈さない症例が経時的に多くなっていった。生存期間中央値はA群9.9、B群12.3、C群17.7ヶ月であり有意差を認めた(p<0.0001)。全身死は経時的に低くなっていった(GKS後2年累積発生率、18.8%, 46.8%, 57.3%, p<0.0001)が、神経死の発生頻度は3群間で有意差を認めなかった。AB群においてND発生に対する有意な予後影響因子のうち、BM最大径と限局性髄液播種所見を選択し、予後の良いものを1点、悪いものを0点、その合計が0-1を高リスク群、2を低リスク群とした。C群において2年ND累積発生頻度は高リスク群15.9%、低リスク群6.7%(p=0.02)でありND発生リスクの予測が可能であった。

【結語】GKSの対象となった乳癌BM症例でも経時的に生命予後、特にSDの頻度が改善していた。SDのリスクが低くNDのリスクが高い症例ではBMに対するより積極的な治療を、SDのリスクが高くNDのリスクの低い症例では緩和的なGKSなど、リスク評価に応じた治療選択が肝要であることが示唆された。

SY5-5

脳転移におけるがん細胞とグリア細胞の多面的相互作用

金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍細胞生物学研究分野

平田 英周

脳転移の成立にはがん細胞の脳組織特異的微小環境への適応が必須であると考えられており、特にグリア細胞との双方向性の相互作用は正負の両面から脳転移の成立と進展に重要な役割を担うことが報告されている。しかしながらその複雑で多面的な相互作用を生体内で解析することは難しく、がん脳転移微小環境の細胞分子基盤には未だ不明な点が多い。我々はがん細胞とグリア細胞との相互作用を解析する新たなプラットフォームとしてのin vitro培養系 (mixed-glia culture on/in soft substrate ; MGS法)を開発することに成功した。この培養法ではマウス新生仔脳組織由来のグリア細胞を極めてやわらかい基盤上 (ヤング率 < 0.1 kPa) で培養しており、この方法によってこれまで困難であった初代培養ミクログリアの長期培養が可能となった。また従来の培養法では2週間程度で失われていたアストロサイトの可塑性を数か月以上に渡って保持することも可能となり、これによりがん細胞とグリア細胞との複雑な相互作用を長期間に渡って解析することが可能となった。このMGS共培養系を用いた薬剤スクリーニングにより、がん脳転移に特異的な治療標的候補分子としてmetabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1)を同定した。mGluR1はグループI代謝型グルタミン酸受容体に属するGタンパク質共役受容体であり、中枢神経系においてL-グルタミン酸の受容体としてシナプス伝達に関与している。mGluR1の発現はほぼ中枢神経系に限られており、各種がん細胞株においてもmGluR1の発現はほとんど認められていない。ところが脳に転移したがん細胞にはアストロサイトとの相互作用によってmGluR1の発現が誘導され、その生存と増殖がmGluR1シグナル依存性へと変化することが明らかとなった。

またMGS共培養系を用いたライブイメージングにより、脳微小環境中には強い腫瘍細胞傷害性を有するミクログリアが存在することも明らかとなった。この腫瘍細胞傷害性ミクログリアはがん細胞に直接接触して積極的な細胞死を誘導するが、その機能制御には複雑な細胞間相互作用が介在していることも明らかとなった。

シンポジウム6

革新的乳癌薬物療法 Next Step

SY6-1

乳がんにおける新薬開発

がん研究会有明病院 先端医療開発科

古川 孝広

乳がんにおいてはPD-L1陽性の進行期トリプルネガティブ乳がんにてアテゾリズマブ、ペムブロリズマブといった免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) を併用とする化学療法レジメンが承認され、現在ICI併用の複合免疫療法が継続的に開発されている。また、HER2陽性乳がんに対するTrastuzumab Deruxtecan (T-DXd) が承認され、抗体薬物複合体 (ADC) は抗体部分とペイロードを変えてさまざまな薬剤が開発されている。もちろん、ICIと併用とするADCの治療開発も進み、効果予測因子となるバイオマーカー研究が同時進行している。薬剤開発ではトランスレーショナル研究の加速が重要で、生検試料の確保が期待されている。

癌研有明病院先端医療開発科は2019年10月より稼働し、2024年2月現在まで約4年間で70試験も早期試験 (Global first in human 試験など含む) を手掛けている。早期試験への組入れには慎重な注意を払い、脱落など試験進捗の遅れに繋がらないような候補選択を行っている。特にDLT判定を有する試験においては、1サイクル目のSAEが開発の遅れにつながるため、より慎重な患者選択が必要である。当科での後方視的研究では脳転移、腹水、LDH上昇、トランスアミナーゼ上昇の際はスクリーニング脱落のリスクになることが示されている。

当科における試験の実施状況として、乳がんの組み入れが最多 (36%) となっている。治験薬の内訳としてはICIを用いた試験 (31%) とADC (21%) 並びに分子標的薬 (19%) が高頻度である。全体での奏功率 (ORR) は16.1%であるが、乳がん患者に限るとORRは28.6%であった。安全性についてはSAE発生頻度は8%であった。

新薬開発の現場において、ICIやADCのように効果的な薬剤が開発され、早期試験であっても比較的早いラインでの治療開発が可能となっている。治験は標準治療終了後のオプションという位置付けであったが、近年ではNCCNガイドラインでもclinical trialを検討するように記載され、より身近な選択肢になってきた。

SY6-3

乳がん診療におけるFGFR阻害剤の可能性

¹昭和大学 外科学講座乳癌外科学部門、²昭和大学医学部 臨床病理診断学講座、³昭和大学 保健医療学部、⁴秋田大学医学部附属病院 乳癌・内分泌外科、⁵がん研究会有明病院 先端医療開発センターがん早期臨床開発科、⁶東海大学医学部附属病院 乳癌外科、⁷国立がん研究センター東病院 腫瘍内科、⁸東北大学病院 総合外科 (乳癌・内分泌グループ)、⁹国立病院機構大阪医療センター 乳癌外科、¹⁰愛知県がんセンター病院 乳癌科、¹¹北里大学病院 乳癌・甲状腺外科、¹²名古屋市立大学病院 乳癌外科、¹³相良病院 乳癌・甲状腺外科、¹⁴虎の門病院 臨床腫瘍科、¹⁵岡山大学病院 乳癌・内分泌外科、¹⁶東邦大学医学部外科学講座 乳癌・内分泌科分科、¹⁷ハフ大学がんセンター、¹⁸京都大学大学院 医学研究科

増田 紘子^{1,2}、三浦 咲子²、渡邊 知映³、寺田かおり⁴、古川 孝広⁵、新倉 直樹⁶、向原 徹⁷、多田 寛⁸、八十島宏行⁹、服部 正也¹⁰、三階 貴史¹¹、上本 康明¹²、相良 安昭¹³、田辺 裕子¹⁴、校園 忠彦¹⁵、齋藤 美美¹⁶、Naoto Ueno T.¹⁷、増田 慎三¹⁸

線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) は細胞膜に存在する受容体型チロシンキナーゼであり、FGFR遺伝子異常により機能が活性化されると、がん細胞の増殖、生存、遊走、腫瘍血管新生などに関与する。FGFR遺伝子異常は肺がん、乳がん、胆管がん、脳腫瘍など様々ながん認められていることから、がん腫瘍学的にがん治療の有望な標的として注目されている。発現頻度は乳がんにおいても5%以下と高くはないが、薬物耐性メカニズムにも寄与していると考えられており、内分泌療法および種々の化学療法後の腫瘍検体では、約40%にFGF/FGFRの変化が観察されたと報告されている。また、前臨床研究では、FGF/FGFRシグナルが免疫細胞、血管新生、上皮間葉転換 (EMT) を含む腫瘍微小環境 (TME) の制御に関与していることが示唆されている。現在、乳がん領域においては10件 (国内実施1件、国外実施9件)、計9種類のFGFR阻害剤の治療が登録されている (表)。

また、乳癌臨床研究グループであるJBCRGにおいて、Luminal又はTNBC症例のうち、CDK4/6阻害剤治療前後の腫瘍組織の解析が可能な症例、及びFGF-FGFR mutation/amplificationを認めた症例を対象とした、ホルモン療法耐性や化学療法効果の予測性を探索する研究を実施しており、50例の患者登録が終了している。FoundationOne検査、mRNA-seq、IHCでのFGFR1/2発現の有無などにどのような経時的変化を認めるのか、特にEMT、TME評価をそれぞれの解析から多角的に評価し、薬剤体制メカニズムのみならず、臨床的意義について検討を行う予定である。

上記ふまに、現状の臨床試験のreviewとともに乳がん領域におけるFGFR阻害剤の可能性について、議論したい。

Drug	Target	Phase	Clinical Trial ID
E7090	Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Advanced Breast Cancer	I	PRCT208022533 NCT04572265
Erdafitinib	ER+HER2-/-FGFR-amplified Metastatic Breast Cancer	I	NCT02328196
Erdafitinib	Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma	II	NCT02465060 Match screening
Futibatinib	Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors With Oncogene Amplifications	II	NCT05827614
Rogarsitinib	HER2-negative, Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors/selected by FGFR mRNA expression	I	NCT04125693 NCT01976741
Infigratinib	Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, FGFR Altered Advanced Breast Cancer	I	NCT04504331
Anlotinib	Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Early Breast Cancer	II	NCT05558722
Pemigatinib	HER2-negative Advanced Breast Cancer Patients With FGFR Alterations	II	NCT05560334
Lixatinib	Metastatic Breast Cancer	II	NCT02202146
Lenvatinib	Advanced Malignancies	III	NCT02915172

SY6-2

乳がん領域の薬物療法開発

国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科

米盛 勤

抗体薬物複合体 (ADC) は、抗体・リンカー・ペイロードからなる薬剤である。がん細胞に多く発現している様々な膜蛋白を標的として抗体がデザインでき、卓越したリンカー技術と各種ペイロードのコンビネーションにより多様な薬剤の開発に繋がっており、癌治療におけるエポックメイキングなドラッグシーンを様々な癌腫で引き起こしている。ADCは、ペイロード (抗がん剤) を抗体ががん細胞に運ぶドラッグデリバリーという戦略というだけでなく、抗体の免疫反応やアポトーシスを起こした細胞から放出されるペイロードが周囲のがん細胞に影響を与えるバイスタンダー効果などの影響により効果を引き起こすことが効果的に発揮されている製剤である。今では、HERファミリー、TROP2、B7ファミリー、クラウディン ファミリー等と標的の種類は枚挙に暇がないくらい多様であるのに加えて、複数の膜蛋白を対象とした抗体を有する製剤も作成可能で抗体の作成技術も進歩が著しい状況である。また、搭載する薬剤の種類のみならず、薬剤比の調整も戦略的に検討されている状況である。

乳がんの領域では、トラスツズマブ エムタンシンが2013年に登場して以来、長らく抗体薬物複合体の上市は滞っていたが、トラスツズマブ デクステルツカン、サクシズマブ ゴピテカンなどの登場に始まり、ADCの開発も含め非常に混雑している状況である。また、トラスツズマブ デクステルツカンにおいては、新たにHER2-Lowという領域の拡大という点で、サブタイプという概念による区分に沿った枠組みにあった乳がんの治療戦略の地図を塗り替える皮切りとなった。今では、ADCと免疫チェックポイント阻害薬の相乗的な効果に期待した開発であったりとADCそのもののみならず、ベストコンビネーションの開発から、乳がんの治療戦略に直接参入することを意図したのも企画されたりされており、乳がんの治療が目まぐるしく変わっていくことが予測できる。この発表では、昨今のADCの治療開発を中心に医薬品開発の状況について述べたい。

SY6-4

乳がん治療におけるCGP検査とその後の治療選択

国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科

下井 辰徳

がんゲノムプロファイリング (CGP) 検査は、プレジジョンメディスンを進めるうえで、先駆けとなったがんゲノム検査である。しかし、C-CAT調査結果においては、2023年12月24日まで67,630を超えるCGP検査が実施され、乳房原発とする症例が3900例を超えている。しかし、乳癌においてはCGP検査の結果、治療につながった症例の割合はそれほど多くはないと言われる。本当に意義が乏しいのであろうか。乳癌患者において、Tumor Mutation Burden-Highは8%程度、Micro Satellite Instability-Highは1-3%程度で認めるとされている。NTRK融合遺伝子異常は浸潤性乳管癌では0.1%の頻度、BRAF V600E遺伝子変異陽性症例は0.1%程度とされる。

これらのデータから、一割程度の患者ではコンパニオン検査として、新たに保険適用の分子標的治療薬を見つけることができる。逆に言うと9割近くの症例は保険適用薬が見つからないため、他の可能性としてはCGP検査の結果に基づいた臨床試験の検討が候補となる。CGP検査の有用性を示す一つのランダム化比較試験であるSAFIR-Breast02試験において、既存の抗がん剤治療と比較して、CGP検査に基づいた治療によるPFS改善を期待できるのは、ESCAT I-IIのような高いエビデンスレベルの遺伝子異常とその治療薬であることが分かった。こういった知見を踏まえると、CGP検査に基づいた治療が真に患者さんに利益をもたらすためには、治療選択肢を増やすことに加え、さらにはできる限りバイオマーカーと治療薬のtumor agnosticな治療法の組み合わせとしてエビデンスレベルが高いものを臨床試験として実施していくことが重要である。現在実施中の治療機会の臨床研究としてのプラットフォーム型試験とその選択肢を見渡したうえで、今後、こういった遺伝子異常であれば治療選択肢を提案するに妥当であろうか、本シンポジウムにおいて、この点を皆で議論したいと思う。

SY6-5

Precision Oncologyにおける抗体薬物複合体の現状と今後の課題

国立がん研究センター中央病院 先端医療科

小山 隆文

抗体薬物複合体 (ADC) はモノクローナル抗体 (mAbs) がリンカーを介して殺細胞薬と共有結合したものである。ADCは、特異性の高いターゲティング能力と強力な殺傷効果の両方の利点を併せ持ち、がん細胞を正確かつ効率的に排除することができるため、抗悪性腫瘍薬の研究開発におけるホットトピックのひとつとなっている。

20世紀初頭、Paul Ehrlichは「magic bullets」という概念を提唱し、ある化合物が細胞内のあるターゲットに直接作用して疾患の治療に貢献することができるという仮説を立てた。例として、乳がんのHER2やB細胞リンパ腫のCD20など、がん細胞を正常細胞と区別するために特異的に過剰発現する抗原を同定することで、「magic bullets」という概念を応用することが可能となる。これらの抗原の特異的な発現は、mAbsによる精密な腫瘍ターゲティングの可能性をもたらし、この分野は1975年以降のhybridoma technologyの開発後に大きく発展した。ここ数十年で、アバスチン、トラスツマブ、リツキシマブなど、固形がんや血液がんの治療薬として世界中で承認されるmAbsの数が増加している。しかし、mAb単独での治療は、殺細胞薬に比べがん細胞に対する致死作用が低いため、不十分であることが多い。ADCは、精巧に設計されたリンカーを介して細胞障害性ペイロードに結合した腫瘍ターゲティングmAbsで構成され、正確なターゲティングと強力な抗腫瘍効果を同時に可能にする。さらに、大きな親水性抗体に結合しているため、抗原陰性細胞における細胞障害性ペイロードの抗原非依存的な取り込みが制限され、治療域の拡大に寄与している。

最初のADCであるマイロターゲット® (ゲムツマブ・オゾガマイシン) が2000年に米国食品医薬品局から承認されて以来、これまでに世界中で14のADCが承認されている。さらに、現在100以上のADC候補が臨床試験中である。本講ではADCの歴史と一般的な作用機序について概説した後、ADCの主要成分の分子学的側面と、これらの主要因子がADCの活性に影響を及ぼすメカニズムについて述べる。さらに、承認されたADCや第3相臨床試験中の有望な候補化合物についても概説し、ADCを用いた新規抗悪性腫瘍薬の研究開発に役立つ知見を共有するため、次世代ADCの開発に関する現在の課題と将来の展望について論じる。

SY6-6

乳癌治療における抗TROP2抗体薬物複合体の現状と今後

愛知県がんセンター 乳腺科

服部 正也

近年、がん治療において抗体薬物複合体が大きな役割を果たすようになっており、乳癌ではこれまでのHER2を標的とした抗HER2抗体薬物複合体に加え、Trophoblast cell surface antigen 2 (TROP2) を標的とした抗TROP2抗体薬物複合体の臨床導入がすすめられている。TROP2は1回膜貫通型の細胞膜蛋白質でHER2陰性乳癌や肺癌を含めた多くのがんで発現しており、乳癌における抗TROP2抗体薬物複合体の治療開発はHER2陰性乳癌を中心にすすめられている。サシツズマブ ゴビテカン(TROP2を標的とするヒトモノクローナル抗体)にイリノテカンの活性代謝物であるSN-38をペイロードとして結合させた抗TROP2抗体薬物複合体で、化学療法歴を有する進行再発トリプルネガティブ乳癌に対してASCENT試験の結果に基づき、また化学療法歴を有するホルモン受容体 (HR) 陽性HER2陰性乳癌に対してはTROPiCs-02試験の結果に基づいて、海外において臨床導入されている。タトボタマブ デルクステカンも同様の抗TROP2抗体薬物複合体で、ペイロードとしてトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するDXdが結合している。最近公表された第3相試験のTROPION-Breast01試験の結果に基づき、化学療法歴を有するHR陽性HER2陰性進行再発乳癌への臨床導入がすすめられている段階である。いずれの抗TROP2抗体薬物複合体も単剤での治療のみならず、免疫チェックポイント阻害剤との併用試験など複数の新たな治療へつながる試験も実施されており、それらの結果へも期待がされている。国内では、現時点ではいずれの薬剤も臨床導入への準備段階であるが、今後の国内における抗TROP2抗体薬物複合体の臨床への展開も見据え、乳癌治療における抗TROP2抗体薬物複合体の現状と今後について述べる。

シンポジウム7

乳癌周術期治療の最適化

SY7-1

綺麗事でない真のwin-winの病院-クリニック連携とは？
-アベマシクリブ、S-1投与を中心に考える-

大谷しょういちろう 乳腺クリニック 乳腺外科
大谷彰一郎、川口 英俊

最近、乳がんの経口剤の術後補助療法として、使用できる薬剤が増えてきた。CDK4/6阻害剤のアベマシクリブは2021年12月24日から、経口抗がん剤のS-1は2022年11月24日から認可された。これらの薬剤投与を手術を施行していただいた病院で行うのがいいのか？ またクリニックで投与するのがいいのか？

基幹病院勤務とクリニック勤務の両方の経験のある私が、それぞれの立場で綺麗事でないwin-winの医療連携を構築すべく解説させていただきます。ホルモン療法単剤投与と比べて、副作用マネージメントがどうしても必要になってくるアベマシクリブとS-1を病院勤務の先生の忙しい外来を逼迫させるべく、毎月受診していただくのがいいのか？ またなんの加算もつかずに、場合によっては致死的な副作用である間質性肺炎などのリスクだけを引き受ける患者管理をクリニックがするのがいいのか？

広島市民病院と当クリニックの良好な連携と、また良好な門前薬局との連携を参考に解説させていただきます。綺麗事でない真のwin-winの病院-クリニック連携の少しでもヒントになれば幸いです。最終的には患者さんがhappyになれる連携を目指して！！

SY7-3

周術期薬物療法における薬剤師の役割

浜松医療センター 薬剤科
宮本 康敬

周術期薬物療法において、薬剤師は薬物療法に関して、開始前および治療中に関与することができる。治療開始前では、B型肝炎再活性化予防対策、腎機能障害や肝機能障害を有する患者への投与量の調節、薬物相互作用の確認と回避などが挙げられる。治療中に発現した副作用や症状を継続して評価して、支持療法や検査実施の提案することもできる。また、保険薬局とも連携し、保険薬局から支持療法を提案されることもある。S-1やアベマシクリブが術後薬物療法として使用されるようになり、注射抗がん薬だけでなく内服抗がん薬にも関与して治療継続を支援することができる。これらを院内でプロトコルを構築して薬剤師が処方や検査をオーダするProtocol Based Pharmacotherapy Management (PBPM) を実施している施設もある。当院では、B型肝炎再活性化予防対策をPBPMで実施している。B型肝炎治療ガイドライン(日本肝臓学会)のフォローチャートに従って、2023年4月から2023年12月の期間で302件の検査オーダを実施している。また、治療中には診察前に薬剤師が面談を実施し、同期間で1,712件の治療継続あるいは支持療法、検査追加等を提案している。これらのうち1,491件(87.1%)で受託されていた。医師からは診察時間の短縮や処方漏れの回避、患者からは治療に対する不安の解消や医師よりも話しやすいなどの意見を聴取することができた。これらのように、薬剤師が薬物治療に関与することで、安全な薬物療法に寄与することができる。本シンポジウムで、周術期薬物療法における薬剤師の役割を参加者とともに考えたい。

SY7-2

乳癌周術期治療における基幹病院・クリニック間の新たな連携

富山大学学術研究部医学系 消化器・腫瘍・総合外科

松井 恒志、長澤 志保、金谷 瑛美、荒木 美聡、関根 慎一、大野由夏子、藤井 努

【はじめに】がん診療連携拠点病院と地域の医療機関等との間では、がん患者に対する一連の診療全体の流れを体系化したがん地域連携パスを用いて運用している施設が多いと思われる。パスの利点としては患者さん・家族が長期にわたる診療計画を理解でき、標準治療にのっとった診療計画である。「診療手帳」を媒体とする情報共有により、患者さんを中心として家族・主治医・連携医・看護師・薬剤師・栄養士・理学療法士・MSW・ケアマネジャー等が協調しつつ担った役割を効率的に果たす事が可能。かかりつけ医の日常診療の中で診療計画が協調運用され、患者さんの拠点病院通院の負担も軽減される、といったものが挙げられる。これまで乳癌診療においては補助内分泌療法を中心として連携パスを用いて周術期の連携を行ってきたが、エスワンやアベマシクリブといった薬剤が周術期補助療法として登場するようになってからは、クリニックとの連携方法の見直しが必要となっている。当院での新たな病診連携について報告する。

【新規連携方法】薬業連携にて情報共有ツールとしてのトレーシングレポートを活用。エスワンやアベマシクリブについては血液検査が問題であったが、LINEを用いて結果を報告することで、クリニックでの迅速な処方および待ち時間の軽減が可能となっている。フェスゴについてはクリニックの医師が基幹施設での皮下注射の投与を見学し、手技を取得することでクリニックでも投与できるようにしている。処方だけでなく、BRCA遺伝学的検査についても17施設で遺伝カウンセリング連携を行い、検査を行った後での状態を紹介をいただいている。

【考察】薬業連携にてトレーシングレポートを活用し、診療日以外の情報も共有することで、綿密な副作用対策および早期対応が可能となっている。クリニックにてエスワン、アベマシクリブの処方やフェスゴの投与が可能となることで大幅な時間毒性の軽減と加算対策につながり、また基幹病院での混雑が回避できている。

【結論】乳癌治療の進歩において乳癌周術期治療に対応するには、運用の見直しによる病院・クリニック間の新たな新たな連携が必要である。結果としてタスクシフトにつながり、より効率がよい体制での乳癌治療が可能となる。

SY7-4

当院における乳癌周術期薬物療法の最適化への取り組み
～認定看護師の立場から～

¹国立病院機構 千葉医療センター 看護部、
²国立病院機構 千葉医療センター 乳腺外科

比気 真弓¹、鈴木 正人²、佐久間 結²、高木 彩可¹

乳癌の周術期治療は多様化しており、特に薬物療法はその種類も多く、外来化学療法を行う患者数も多いため、看護師が担うウエイトも大きい。当院における最適化への取り組みをがん化学療法看護認定看護師(CN)の立場から述べてみたい。

1. 薬物療法開始時のサポート

当院の通院治療室で行われる化学療法の約40%を乳癌患者が占めている。CNは医師が薬物療法のICを行う際に可能な限り同席し、IC後に薬物療法についてのオリエンテーションを実施する。この際にごん患者指導管理料の取得も行っている。さらに認定薬剤師からも説明が追加される。

2. 薬物療法中の患者への対応

外来化学療法をうけている患者が自宅で心配事が起きた際の連絡先は平日日勤帯はすべてCNが対応している。連絡は1日平均3件程度であり発熱や急な体調不良等の受診を必要とするものは連絡全体の2割程度で、有害事象の対応方法や不安等受診を必要としないものが多数を占めている。有害事象の早期発見や患者の不安軽減につながっている。毎週1回医師・看護師・CN・薬剤師でカンファレンスを行い、患者の状況の共有や支持療法の検討、検査等の漏れがないかのチェックを行っている。

3. 化学療法薬の点滴

CNが院内研修を行い、認定を受けた看護師が点滴刺入を行っている。以前は担当医が行っていたため、外来中などで患者の待ち時間が長くなることが多かったが、現在は解消され、効率よく薬物療法が施行できるようになった。

4. PEGフィルグラスチム・ボディーポッド

2023年1月より発熱性好中球減少症が懸念される化学療法患者に対して、PEGフィルグラスチム・ボディーポッドを使用しており、その説明から装着までをCNを中心として看護師が行っている。現在までに35人に対し135例施行。メーカーの説明書通りの位置に装着できる患者は1人もおらず、体型や季節によって注意点もあり、いろいろ工夫をして現在に至っている。周術期薬物療法においてはできるだけスケジュール通り、減量せず、なおかつ安全に治療が遂行できるように支援することが必要である。そのため、ボディーポッドの安全な使用のための指導は非常に重要なものであった。

CNを中心とした看護師が上記のような様々な業務を担うことで様々な面から薬物療法の最適化を図ることができ、医師の負担軽減にもつながっていると考える。

SY7-5

放射線腫瘍医からみた周術期放射線治療の最適化

¹市立四日市病院 放射線科、²市立四日市病院 乳腺外科

佐貴 直子¹、水野 豊²

周術期の放射線療法(RT)は主に2つあり、乳房部分切除術後の残存乳房(±領域リンパ節)へのRTと、乳房全切除術後のRT(PMRT)である。従来、これらの治療期間は約5週間(通常分割法)であったが、大規模ランダム化試験で約3週間(15-16分割、寡分割法)の全乳房RTが通常分割法と比較して治療成績が同等であることが示され、寡分割全乳房RTは新たな標準治療として乳房温存療法に組み込まれつつある。

PMRTでも寡分割スケジュールが欧米を中心に受け入れられている(再建例を除く)。また照射技術が進歩し、現在では肺や心臓の線量を可及的に低減することが可能である。患者の利便性が向上する寡分割スケジュールや有害事象を低減できる照射技術の利点を活かしつつ周術期治療の最適化をめざし、薬物療法(化学療法や抗HER2療法)とRTの併用可否や順番について再検討を行うことが求められる。

術後化学療法(化療)は再発高リスク患者が対象のため、術後RTより化療を先行させることが一般的で、適切な化療に伴うRT開始の遅れは、治療成績を有意に低下させることはなく許容できる。術後化療とRTの同時併用は基本的に行わないが、一般的にホルモン療法や抗HER2療法との同時併用は可能である。さらに一部の再発高リスク患者では新規薬剤(T-DM1, アベマシクリブ, ペムプロリズマブ, オラパリブ, カペシタビン, S-1など)の追加による予後改善効果が示されている。臨床試験ではこれらの薬剤と術後RTは同時併用されていないか、併用されたが長期の安全性が不明であるため、適応があれば寡分割スケジュールでRTを実施することは有用と考えられる。

また近年、乳房再建が多く行われるようになったが、特に人工物再建例への術後RTは合併症の増加や整容性低下の要因の1つとされ、組織拡張器からインプラントへの交換後にRTを行うことが望ましい。乳房再建を行う場合は、再建方法のみならず化療とRTのタイミングなどの高度な判断が求められる。治療効果を最優先に患者の希望にも留意して多職種で術前から十分な検討をすることが望ましい。

シンポジウム8

乳癌患者の療養環境を病院-地域間でシームレスにつなぐ

SY8-1

病院-クリニック間でのシームレスな乳癌患者支援

赤羽乳腺クリニック 乳腺外科

赤羽 和久、杉野 知美、北村 如美、山口 温子、岡田 千晶、長谷川弘子

【はじめに】基幹病院への患者集中による勤務医の疲弊に対する負担軽減ならびに働き方改革において、地域のクリニックへのタスクシフト・シェアは重要課題の一つである。当院の現状より病院クリニック間でのシームレスな乳癌患者支援について検討した。

【現状】当院の乳癌診断症例数は2021年/22年/23年で130名/148名/170名。一日診察平均患者数は42名/46名/48名と年々増加傾向であり、うち約2割が地域医療連携症例であった。

【診断時の支援】乳癌診断例には免疫染色を追加し、おおよそのサブタイプまで評価している。保険適応例に対するBRCA遺伝子検査や若年者に対する妊孕性温存など、基幹病院受診までの間に可能な範囲で情報提供を行い、不安の軽減に努め、仕事と治療の両立など患者支援を開始している。受診前より心の準備を促すことはスムーズな治療導入に寄与すると考える。妊孕性温存希望例は、治療先へ連絡のうえ当院から生殖医療実施施設へ紹介することもある。情報提供時には術式など具体的な治療内容については主治医と相談して決めることが重要であるため断言しない。情報提供内容と治療内容のすり合わせが課題である。

【初期治療における地域医療連携】愛知県では術後ホルモン療法との地域医療連携パスが運用されている。県全体のパス新規適応件数(乳癌)は令和2年度/3年度/4年度で1502例/1625例/1892例であった。連携パスの患者目標に「就労その他社会生活および日常生活に支障なく過ごすことができる」が追記され、連携医も患者の就労や日常生活により注目するよう工夫された。当院では診断時から病状説明の機会を複数回設けるため、患者との関係が構築できており、連携先として逆紹介されることが多い。地域医療連携の課題としては初期治療としてTS-1や分子標的薬併用例での安全な運用方法の確立、問題点としては画像検査結果の共有を挙げたい。

【再発治療での役割】再発例の多くは就労を継続しこれまでの生活を維持している。クリニックなど通院しやすい医療機関が、分子標的薬や経口抗がん剤などの治療を担うことは時間毒性の抑制に寄与する。病状が悪化した際の受け入れ先となる医療機関との治療方針の共有が課題である。

【その他】BRCA病変陽性未発症者へのサーベイランスや10年以上経過した既発症者のフォローにおけるクリニックの役割も今後の課題と考える。

SY8-3

CDK4/6阻害薬使用患者に対する薬薬連携の有用性

¹東北大学病院 薬剤部、²秋田大学医学部附属病院 薬剤部、³東北大学病院 乳腺・内分泌グループ押切 華映¹、菊地 正史²、前川 麻央¹、松浦 正樹¹、原田 成美³、眞野 成康¹

乳がんの薬物療法に用いられる薬剤には、殺細胞性抗がん薬、ホルモン薬、分子標的薬および免疫チェックポイント阻害薬などがある。特に、術後補助化学療法においては、経口のサイクリン依存性キナーゼ4および6(CDK4/6)阻害薬が重要な薬剤の一つとなる。しかしながら、下痢や好中球減少症等の重篤な副作用が多く、長く治療を継続するためには、副作用マネジメントが極めて重要となる。

当院では、注射剤を併用しない経口抗がん薬療法においては、診察時に医師が服薬指導することが多く、診察時間の延長に繋がっていた。また、支持療法に関する医師の処方意図が保険薬局に十分に伝わらず、薬局毎に患者への指導内容が異なることが散見された。そこで、2021年3月より、副作用マネジメントが治療継続可否に大きく影響するCDK4/6阻害薬服用患者を対象に、薬剤師外来業務を開始した。当院における薬剤師外来は、医師、病院薬剤師、保険薬局薬剤師それぞれが患者と関わり、情報共有する仕組みである。初回導入時の医師の診察後と、2回目外来診察前に、病院薬剤師が説明や指導、副作用確認を行い、医師へ情報提供や処方提案を行う。また保険薬局には、初回導入時から2週間以内のフォローアップの実施と、トレーニングレポートの送付を必須として依頼している。服用の際の注意点や副作用対策の指導、副作用確認を病院薬剤師が行うことで、医師の診察の効率化と支持療法の説明の標準化をすることができ、保険薬局との連携で切れ目のない患者フォローアップ体制の構築が可能となった。実際に、薬剤師外来を実施した患者群と、実施しなかった患者群を比較した結果、薬剤師外来実施群がGrade2以上の下痢の発現頻度やCDK4/6阻害薬の減量患者割合が有意に低く、薬剤師外来によって、副作用回避と治療強度の確保に繋がられた。

がん薬物療法は多くの新たな薬剤の開発に伴って高度化、複雑化し、ゲノム医療の進展も相まってそれぞれの患者に適した個別の対応が益々求められるようになってきている。QOLの維持・向上も含め、適切かつ安全にがん薬物療法を実施できるよう、病院および保険薬局の薬剤師の積極的な関わりが望まれる。本シンポジウムでは、当院での薬剤師外来の取り組みから、保険薬局を含めた地域連携について紹介する。

SY8-2

在宅側からみた治療期から終末期の乳癌患者さんの支援

医療法人平和の森 ピースホームケアクリニック 腫瘍内科・緩和ケア内科 平本 秀二

乳がん患者の療養環境を病院-地域間でシームレスにつなぐためになごでできるだろうか？以下検討し報告する。

まずは腫瘍緩和ケア医の視点で考察する。Earleはがん薬物療法の発展に伴い、死亡から14日以内に行うがん薬物療法(終末期がん薬物療法)が近年増加傾向であることについて継承をならしている。がん薬物療法の治療効果が得られなくなり、積極的抗がん治療をどのように終了するかについては未だ世界的コンセンサスはない。これについて自身の臨床研究を交えて報告する。Temelの報告では早期緩和ケアを行うと終末期におけるがん薬物療法を減らすことが知られている。それはがん患者の予後の理解が関与しており、患者がこれからの経験することを前もって話し合うことの重要性を明らかにしているといえる。しかしながら乳がん治療において使用される内分泌療法や殺細胞性抗がん剤は認知症(ケモブレイン)を悪化させるリスクがあることはあまり知られていない。このような問題点を踏まえて自身がケモブレインについて纏めたものを紹介し、乳がん患者におけるACPのあり方を考察する。次に在宅医の視点で考察する。がん治療期から紹介を受けた在宅医が在宅看取りまでどのような問題を抱えているだろうか？①遅発性に出現するirAEなどの有害事象への対応②神経ブロック、放射線治療、がん薬物療法、緩和的手術の有無③ACPなどの意思決定に関わる情報などは在宅医においても知っておくべき情報であるが、これには治療医との密な連携が必要となる。

乳がん患者の終末期における特徴的な症状やケア介入、予後についてなども本邦で行われた大規模終末期研究(EASED)や自身の研究報告を交えて紹介する。乳がん患者のほとんどは女性であり、男性が主要介護者、遺族となるケースが多く、在宅における介護状況や遺族の悲嘆などに特徴がある。本邦で行われた大規模遺族研究(J-HOPE 4)から得られたデータを解析したため報告する。

SY8-4

進行・再発乳癌の地域ギャップと治療環境改善を目的としたチーム養成ワークショップの開発(TEPPICH-ABC)

¹昭和大学保健医療学部 看護学科、²国立国際医療研究センター病院 乳腺・腫瘍内科、³キャンサー・ソリューションズ株式会社、⁴日本赤十字社長崎原爆病院 乳腺・内分泌外科、⁵福島県立医科大学 腫瘍内科学講座、⁶八戸市立市民病院 乳腺外科、⁷愛媛大学医学部附属病院 乳腺センター、⁸関西医科大学附属病院 乳腺外科、⁹平鹿総合病院 看護部、¹⁰名古屋大学大学院医学系研究科 病態外科学講座 乳腺・内分泌外科学渡邊 知映¹、清水千佳子²、桜井なおみ³、松本 恵⁴、佐治 重衡⁵、長谷川善枝⁶、亀井 義明⁷、木川雄一郎⁸、武石 優子⁹、増田 慎三¹⁰

【目的】進行・再発乳癌(以下ABC)患者の治療環境改善のためのチーム養成を目的としたTEPPICH-ABC(TEam-developing Program to Implement Continuous Holistic care for patients with Advanced Breast Cancer)プロジェクトを一般社団法人JBCRCの事業として実施している。本プロジェクトの一環としてABC患者の治療・ケアに関する知識の向上、医療従事者間・地域コミュニケーションの促進ならびに患者・市民参画の推進を目的としてワークショップ(WS)を実施した。

【方法】本WSは①ABC治療環境に関する講義、②自らの医療チームにおける課題と強みの明確化、③事例を用いたチーム医療の支援のあり方の検討の3部構成とした。対面のWSに先立ち、全国5都道府県の医療施設に所属する多職種参加によるオンラインでのプレWSを実施し、内容の妥当性について吟味した。本WSは2023年12月に長崎県で実施した。県内のABCの治療・ケアに携わる病院医師、看護師、薬剤師、MSWと地域医療を担う在宅医療医、訪問看護師、薬局薬剤師、ケアマネージャ等15名と乳がん経験者2名が参加した。WSでは、まず長崎の乳癌専門医と家庭医による県内のABC治療環境の特徴や在宅医療との連携の実践についての講義を行い、職種別の課題や強みの検討を行ったうえで、多様な状況にあるABC事例の意思決定支援についてグループワークを行った。

【結果】オンラインで開催したプレWSでは、病院・地域の医療者間の連携の難しさが明らかになり、それぞれの地域性を考慮したABCチーム医療の支援の必要性が明らかになった。本WSの事前アンケートでは、患者と家族のコミュニケーション不足、在宅療養の意思決定の遅れ、若年者や独り身、経済的課題、自壊創のケア等の背景を有するABC患者の支援に困難さを感じる参加者が多かった。職種別の検討では、地域と病院の医療者間の連携の課題と、早期からの心理・社会的支援の介入の難しさが明らかになった。ABC事例を病院・地域医療の各職種混合のメンバーで検討することにより、治療継続期からの地域医療との連携のあり方や就労・家族支援も含めた多職種による具体的な支援について議論が深まり、長崎県独自の地域連携システムの課題が共有された。事後アンケートには、参加者全員がWSの内容を自身の業務に活かすことができると回答し、乳がん経験者が参画したことが有意義であることに加え、WSの継続を期待する意見が多かった。

SY8-5

地方都市でもできる術後の地域連携クリニカルパスおよび緩和ケアパスを行う工夫

大垣市民病院 外科

亀井桂太郎、高橋大五郎、佐久間政宜、山川ありさ、山本 亮、
高木 敦仁

【はじめに】当院は医療圏40万人の地方都市で乳癌診療を行う数少ない基幹病院である。乳癌を専門としている医療機関が少ない地方都市における病院-地域間をシームレスにつなぐ工夫を紹介する。

【術後の地域連携クリニカルパス】2008年12月から2023年12月までに2102例を登録し、地域連携クリニカルパス（以下、パス）登録率は96%である。連携先はかかりつけ医に依頼し、診療科は内科:77.7%、乳腺外科:13.3%、外科:6.5%、他:2.6%。通常診療に加えて採血、LH-Rhaを含めた処方依頼している。LH-RHaについてはメーカーの医薬情報担当者が連携医に注射手技を含めた情報提供を行った。バリエーションは16.0%。当初は患者・連携医ともに不安がバリエーションの原因となったが、パスが一般化することにより減少した。パスを行うことで病院と連携医間で情報提供がなされ、それぞれの診療の質が明らかとなり結果的に基幹病院の質向上に寄与するのではと期待される。

【緩和ケアパス】2010年より緩和ケアパスを開始した。当院、在宅医、訪問看護ステーションを含めた地域の医療資源が「わたしのカルテ」を用いて情報共有を図り患者家族の望む緩和ケアを提供することが目的である。2015年までに27例を登録し、9例が在宅で看取り。抗癌治療の終了後に限らず、通院化学療法中でも在宅でのサポートを要する時に開始しており、病院-地域間をシームレスにつなぐ工夫のひとつとなった。しかし、現在では通院中に在宅療養を要すると判断した時には、緩和ケア認定看護師、がん相談室、医療ソーシャルワーカーが連携して、必要な時には当日中に在宅医、ケアマネージャー、訪問看護師とともに在宅療養をサポートする体制を構築できるようになった。さらに地域の情報共有のツールを利用することにより緩和ケアパスは不要となっている。

【乳癌チーム医療研究会】2016年より、近隣医療圏を含めた病院、診療所医師、薬剤師、看護師、検査技師、理学・作業療法士、事務職員が参加する研究会を開始。乳癌に関する、手術療法と合併症対策、薬物療法、有害事象対策、地域医療体制等のテーマに対して、地域のスタッフによるレクチャー、実演、ディスカッションを行っている。多数の参加者が自発的に参加しており地域の医療連携に寄与している。

【結語】地方都市でもできる、限られた医療資源のなかでの病院-地域間をシームレスにつなぐ工夫を紹介した。

シンポジウム9

テクノロジーが支える次世代乳癌診療

SY9-1

マンモグラフィ AI CADと読影医の共存への道

シカゴ大学医学部 放射線科

阿部 裕之

スクリーニングマンモグラフィに対するCADは1998年にFDAにより認可され、診療報酬の加算により、その普及が促進された。現在、アメリカの90%以上の施設でCADがマンモグラフィの読影に使用されている。観察者実験ではCADを使用することで読影医のパフォーマンス向上が示されたが、臨床での使用では、CADの有無にかかわらず、パフォーマンスはほぼ同等であるとの調査結果が示された。これは、観察者実験と臨床現場でのパフォーマンスが必ずしも一致せず、限られたデータに基づくCADの性能が常に高いとは限らないことを示している。

近年Deep Learningが飛躍的に進歩し、AI CADも急速に進化した。AI CADの病変の検出性能は従来のCADよりはるかに向上し、さらにtomosynthesis画像への診断支援も実用化した。また、病変の陽性度合いを示すAI scoreによるdecision support、ワークフローの効率化をもたらすトリミング、Breast densityの定量化、画像を使ったrisk assessment等の様々な臨床応用が可能となった。

AI CADの進歩に伴い臨床への好影響が期待される一方、課題もある。CADの性能はトレーニングデータに依存するが、開発に使われるデータの人種構成、撮像機種等が、実際の臨床現場のそれと大きく異なる場合、CADの性能は低下する。観察者実験では高性能を誇るAI CADが、実際の臨床現場では期待される性能を発揮できないという報告もある。

また、AI scoreの表示をすることによりAI CADは診断支援という役割を超え、自動診断装置となりうる。現時点では、自動診断装置としてAI CADを用いることは法律上不可能だが、読影医が自らの判断よりもAI CADの判定を優先するという状況が増す可能性がある。読影のパフォーマンスはCADの結果を読影医が適切に適用することで向上するが、CADを過信することにより読影医の診断能力が十分に発揮されなくなるリスクがある。

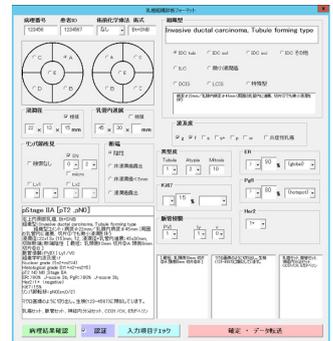
市場にあるAI CADは種類も多く、それぞれの性能は異なる。また、必ずしも全ての施設や地域においてその性能は一定ではなく、場合によっては期待よりかなり低いことがある。読影医は自施設におけるCADの性能を把握し、それに基づいた読影を行うことが重要である。

SY9-2

医師主導による乳癌診療システムの開発を通して考える医療情報活用の可能性と問題

¹社会医療法人 愛仁会 高槻病院 乳腺外科、²社会医療法人 愛仁会 高槻病院 病理診断科三成 善光¹、下山 京子¹、吉川 勝広¹、伊倉 義弘²、大久保貴子²

1999年に電子カルテが初めて導入されてから四半世紀が過ぎようとしている。病理診断、放射線診断等、各種の医療情報は電子化されカルテに反映される。しかし、今でも必要な情報を各医療者が転記入力、カルテ記載する場面が多くある。また、NCDなどを利用する際も、カルテ記載等から手動で入力するのが現状である。我々は医師主導で臨床情報及び病理情報を一元化し、簡便に情報活用できる乳癌診療システムを開発し、業務の改善を試みた。情報を集積、一元化するのにはMicrosoft Excelを用い、VBAマクロにより自動処理させることで、入力以降の作業を効率化するようにした。まず病理医用の情報入力のフォーマット(図)を、つづいて外科医用、医療クラーク用のものをそれぞれ別に作成し、各医療者が入力した情報はNCD準拠の台帳に一元化するように処理した。そこから必要情報を抽出可能にし、従来形式の病理診断書も自動作成されるようにした。また外科医用には推奨治療を提示できるようにした。このシステムは当院にて2023年10月より順次、実稼働しており、現在は、NCDの自動入力プログラムを開発中である。今回、この乳癌診療システムの開発を通して、医療情報をどう扱うかを考える機会を得た。昨年のChatGPTの登場以降、文字情報処理、画像情報処理も含めて、AIが急速に浸透し、一般に普及する時代となってきた。今後は一般の方が自らの検査データ、画像などの医療情報を、AIを用いて扱えるようになると思われる。これに際して、医師の側にも、情報処理の知識、情報リテラシーを持つことが求められるようになると思う。こうした医療情報の活用可能性と問題について考察する。



SY9-3

現場起点の課題探索から生まれた医師の業務支援技術：医療文書作成と電子カルテ入力支援技術の開発背景

¹日本電気株式会社 バイオメトリクス研究所、²東北大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科、³東北大学病院 産学連携室

渋谷 恵¹、石井 亮²、北出 祐¹、宇野 裕¹、柴田 大作¹、
辻川 剛範¹、久保 雅洋¹、中川 敦寛³、香取 幸夫²

我々は、医師の業務効率化に資する課題を把握し、AI等のデジタル技術で支援・解決すべく研究開発を行っている。本発表では、医療現場での課題探索、探索活動から生まれた医療文書作成と電子カルテ入力を支援する技術を開発背景も踏まえて紹介する。

我々は、東北大学病院の産学連携プログラムであるアカデミック・サイエンス・ユニット(Academic Science Unit: ASU)に参画、外科的・内科的側面をもちチーム診療を取り入れている耳鼻咽喉・頭頸部外科で現場起点の課題探索、技術開発を行ってきた。病院経営者や診療科でのインタビュー、現場観察、アンケートにより課題を把握、整理後に技術実現性も考慮し優先順位をつけ、解くべき課題を絞り込んだ。優先順位が高かった医療文書作成業務と電子カルテ入力業務の深堀を行い、技術開発に着手した。

病院経営者や診療科でのインタビューで得られた84個の課題を、病院経営に対する効果と技術開発難易度で評価し、現場観察で着目すべき課題を6つ(インシデント、医療文書作成、スケジュール管理、患者説明、電子カルテ入力、待ち時間)に特定した。診療科における医師の外來・病棟業務のタイムスタディ、医師へのアンケートにより各課題にかけている現状工数と、本来のくわいであって欲しいという目標工数を収集した結果、現状工数と目標工数の差分は医療文書作成(1日当たり約20分削減)と電子カルテ入力(1日当たり約32分削減)の2つが高かった。これは、医療文書作成と電子カルテ入力は医師本人が負担に感じており、デジタル技術での代替を希望している業務であることを示唆する。これら2つの業務を支援する技術開発を進めてきた結果、医療文書作成については大規模言語モデルを利用した治療経過サマリ作成支援アプリの試作版の作成を達成、電子カルテ入力については、医療論文から合成した音声により医療分野に適用する音声認識モデルの精度向上を達成した。今後も、技術の利用者である現場の医師と議論しながら、技術の実運用を目指す。

SY9-4

ePROのモニタリングに基づいた医療介入によるアバマシクリブの副作用管理：LIBRA試験

¹慶應義塾大学医学部 一般・消化器外科、²がん研究会 有明病院 乳腺内科

林田 哲¹、高野 利実²、永山 愛子¹、尾崎由記²、高橋麻衣子¹、
関 朋子¹、横江 隆道¹、青山 陽亮²、木澤 莉香²、西村 明子²、
細永 真理²、原 文堅²、小林 隆之²、上野 貴之²、北川 雄光¹

【背景】本邦で普及しているSNSサービスであるLINEを使用して、PRO-CTCAEに基づくelectric patient reported outcomes (ePRO)を簡便に収集するシステムを開発した。このePROを、進行再発乳がんに対してアバマシクリブによる治療を受ける患者から収集してモニタリングを行い、これに基づく介入の有無で下痢の改善と生活の質(QOL)の向上が得られるかを検討するランダム化比較試験を行った。

【方法】アバマシクリブによる治療を開始する患者は介入群と対照群1:1の割合で割り付けられ、両群において日々の症状をモニタリングするためにLINE-ePROシステムが使用された。介入群では、症状が一定の基準に達すると、医療スタッフが患者に介入を行った。対照群では症状の記録のみLINE-ePROシステムで行われ、通常診療が行われた。プライマリエンドポイントは、28日間(治療開始1サイクル目)における排便の増加回数とし、セカンダリエンドポイントには、56日間の増加した排便回数・収集された排便以外の症状・EORTC QLQ C-30を用いたQOL評価、相対用量強度(RDI)・中断率・無増悪生存期間(PFS)・全生存期間(OS)と設定された。

【結果】2022年1月から2023年4月までに、60人が登録され、58人(各群29人ずつ)が解析可能であった。年齢の中央値は57.5歳(43-80)、患者の93%が閉経後、71%が一次治療でアバマシクリブを受け、74%でアロマラーゼ阻害剤が併用薬であった。治療前の排便回数から増加した回数は、28日間の評価(介入群0.64 vs. 1.21回/day, p=0.003)および56日間の評価(0.55 vs. 1.18回/day, p=0.0004)の両者において、介入群で有意に少なかった。他の症状に関しては、群間で有意な差はなかった。EORTC QLQ C-30による1サイクル後のベースラインからのQOL変化では、global health status/QOL (0 vs. -13.5, p=0.038)と下痢(20.7 vs. 32.2, p=0.049)において介入群で有意な改善が認められた。アバマシクリブの中断率および用量を減少した割合は、介入群でそれぞれ41.4%と31.0%、対照群でそれぞれ31.0%と27.6%であり、また平均RDIは介入群でやや低かったが(73.5% vs. 84.8%)、いずれも有意差は認められなかった。

【結論】本研究によりePROに基づく医療介入が、アバマシクリブによる治療を受ける進行再発乳がん患者における下痢の頻度を改善することが示された。

SY9-5

沖縄医療DX推進チームの挑戦

¹那覇西クリニック 乳腺科、²沖縄県医師会

玉城研大朗^{1,2}、鎌田 義彦¹、上原 協¹、滝上なお子¹、高江洲睦代¹、
具志川央乃¹、海野 利恵¹、玉城 信光¹

【緒言】わが国の超高齢社会突入に伴う急激な医療ニーズの高まりと医療資源の減少による、医療提供体制のアンバランスは早急に対策を講じないといけない課題である。医療提供体制の効率化スリム化を鑑みたDXの推進は、近未来の危機的状況乗り越えるために避けては通れず、我々は沖縄医療DX推進チームを発足し活動を始めた。特に沖縄県は東西1000km南北400kmの広大な医療圏を有し、DXを用いた医療の効率化は必要不可欠であり、医療の地域間格差是正を目的とした、あるいは他科連携体制構築目的の大規模医療クラウド「おきなわ津梁ネットワーク」の今までと取り組みと現在行っているProject、そして診療業務の効率化を目指した「スマートホスピタル・クリニックスProject」を紹介する。

【おきなわ津梁ネットワーク】本ネットワークは沖縄県民68283人が登録しており、現在T-DXdのILD連携で診療所と基幹病院呼吸器科との画像や血液データの共有が開始している。IrAE連携においても本ネットワークを活用した医療圏単位の連携システムがスタートし、がん治療医がいない小規模離島などでも、薬物療法の副作用対応で専門施設と離島診療所、地域の基幹病院の3者で本ネットワークをベースに診療を行い、また転移再発症例も専門施設で治療レジメンを考え、地域基幹病院で治療を行い、副作用対策を島の診療所で行うという3者主治医で治療が円滑に行うことが可能となった。現在有人離島9つを有する竹富町で町民を対象とした積極的オプトイン方式での登録を進め、診療所と基幹病院の医療連携を計画している。

【スマートホスピタル・スマートクリニックスProject】市民・県民そして医療者双方がWinwinとなるような施設内Dxを鑑みて、One Stop型のアプリの開発を行っている。本アプリでは自動予約システムからスマート決済まで、また必要時にはオンライン診療を行えるシステムであり、また乳癌に関する一般的な概要説明やガイドライン、エビデンスが閲覧できるサイト、周期期や薬物療法施行時の体調管理が行えるPHR (Personal Health Record) を搭載し、副作用対応方法などのAIによるQ&Aが行えるシステムや、更には治療費のシュミレーション、がん相談窓口をアプリ内で開設できるシステムなど、一つのアプリで完結できるシステムの開発に取り組んでいる。「テクノロジーが世界をより良くする」を合言葉に、沖縄医療DXチームの挑戦を報告する。

SY9-6

テクノロジーを支える次世代乳癌診療 ～乳癌診療の専門家に今なにが求められているか～

¹国際医療福祉大学医学部 乳腺外科学、²群馬大学医学部 総合外科学、
³群馬大学医学部 病理診断学、⁴東京慈恵会医科大学 乳腺・内分泌外科、
⁵がん研有明病院乳腺センター 乳腺内科、
⁶国立がん研究センター中央病院 乳腺外科、
⁷愛媛大学医学部 肝胆膵・乳腺外科学、
⁸国立病院機構渋川総合医療センター 乳腺・内分泌外科

黒住 献^{1,2}、本田 周子²、片山 彩香³、渡辺由佳子¹、関根 速子¹、
伏見 淳⁴、尾崎由記範⁵、岡田 明香²、椎野 翔⁶、村上 朱里⁷、
横江 隆夫⁸、堀口 淳¹

医療のデジタルトランスフォーメーションは、現代の医療現場において重要性を増している。急速なデジタル技術の進歩により、医療の領域でもデジタル化の波が押し寄せており、より快適な医療・福祉の提供に関して、新たな可能性が広がっている。このような医療のデジタルトランスフォーメーションを進めていく中で、乳癌診療においてもデジタル医用技術の臨床現場での実装が期待されている。医療現場における乳癌の診断・治療には、乳癌の分子生物学的特徴を理解することはもちろんのこと、選択された手法に関して、そのリスクやベネフィットを含めた乳腺腫瘍学に関する豊富な知識と経験が必要とされる。また、乳癌患者さんの社会的背景は個々に異なる。乳癌診療における多様性に対応し個々のニーズにそったデジタル医療を提供するためには、医療機関のデジタル化への対応強化や医療従事者のデジタルスキルの向上、医用データのサイバー空間における安全な管理方法といった課題にも取り組む必要がある。これらを克服するためには、様々な専門家の知識の統合とデジタル技術に関する情報提供と教育の場を強化し、デジタルテクノロジーの概念を乳癌診療に関わる多分野に広げる必要がある。デジタル技術の進化と医療の融合により、日々多様化していく乳癌診療の中で、医療従事者と患者さんが共に無理のない形で乳癌診療を進めていける環境を創造するために、乳癌診療に関わる専門家がどのような取り組みをすべきかをみなさまとともに考えていきたい。

シンポジウム10

転移再発乳癌におけるがんゲノムプロファイリングの現状と問題点

SY10-1

乳癌診療におけるがんゲノム医療5年間の総括（C-CAT乳癌3776例の最新Dataからわかること）

¹京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・乳腺外科、
²りんくう総合医療センター 乳腺内分泌外科、
³大阪大学大学院医学系研究科 乳腺・内分泌外科

森田 翠¹、綱島 亮²、吉波 哲大³、加藤 千翔¹、阪口 晃一¹、
 直居 靖人¹

本研究において我々は、最新のC-CATにおける乳癌3776例のがんゲノム遺伝子パネル検査Dataを入手した。そこで「臨床医の視点から」解析を行い、乳癌診療におけるがんゲノム医療の現状について総括する。またその課題をまとめて、将来への提言を行う。近年、がんゲノム医療が脚光を浴びており実用化が進んでいる。国内においては2013年からTOP-GEARプロジェクトが開始され、2018年にはゲノム情報管理センター（C-CAT）が開設された。さらに2019年には、CGP（comprehensive cancer genome profiling）検査としてのがん遺伝子パネル検査が保険適用となり、約5年間が経過した。このようにがんゲノム医療は実用化が進んできたが、若干急速であった感は否めない。がんゲノム医療には解決しなければならない課題も多い。最大の課題としては、①治療到達割合の低さが挙げられる。検査を受けても遺伝子変異が検出されない、遺伝子異常に合致する薬が見つからないことにより治療に結びつく割合が低いことが指摘されている。

そこで本研究ではC-CAT乳癌3776例の最新Dataを対象に解析を行い、日本人乳癌における遺伝子変異等の全容を頻度順に明らかにする。次にその各遺伝子変異等に対して、がんゲノム医療中核拠点病院におけるエキスパートパネルによるエビデンスレベル（A～R）を当てはめて、オプティマや各種抗HER2薬のような標準治療を除いたエビデンスレベルの高い実施可能な治療に結びつく割合を算出する。ここでは我が国の承認の遅れ（ドラッグラグ）の状況も明らかにする。このような方針によりICGP検査が真に臨床的に有用な治療に結びついた割合（*）を算出する。

がんゲノム医療の他の課題としては、②二次的所見の提供の在り方が挙げられる。これは現場に委ねられ、その負担は大きい。また、③人材の育成も課題である。がんゲノム医療には、臨床医・病理医・ゲノム研究者などの協力、及び遺伝医学専門家（臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーなど）の育成が不可欠である。これらも臨床現場の大きな負担になっており、働き方改革の時代において（*）と天秤にかけた議論も必要である。

本研究では、保険収載後の5年間で国内最大症例数で解析することで総括し、未来のCGP検査はいかにあるべきか、臨床的意義を問う。

SY10-3

腫瘍遺伝子変異量（TMB）からみた乳がんゲノムプロファイリングの意義と治療への到達

¹九州大学病院 乳腺外科、
²国立がん研究センター がんゲノム情報管理センター（C-CAT）情報利活用戦略室、
³九州大学大学院医学研究科 九州連携臨床腫瘍学講座

久保 真¹、溝口 公久¹、森崎 隆史¹、林 早織¹、中垣 環¹、
 福田 博政²、馬場 英司³

【はじめに】腫瘍遺伝子変異量（TMB）は、がんゲノムプロファイリングで解析される有望なバイオマーカーの一つであるが、日本人集団におけるビックデータは存在しない。また、TMBと予後の関係やTMB診断後の治療へのアクセスは明らかではない。今回、承認を受けてがんゲノム情報管理センター（C-CAT）利活用によるリアルワールドのTMBに関する研究（CDU2022-011N）について報告する。

【対象と方法】2023年10月までに二次利用の同意を得て登録された乳癌3744症例中、乳癌3631症例（葉状腫瘍や肉腫などは除く）を対象とし、C-CATの検索ポータルを利用してデータを抽出・解析した。

【結果】女性3604例（99.3%）、年齢別では50代1145、60代904、40代847、70代419、30代249、80代37、20代28例であった。TMBの平均は12.4%、TMB-High（-H）は50-60代に多く、TMB-Low（-L）と比べ有意に予後不良であった（ $p=0.0115$ ）。遺伝子変異別のTMB-H率は、DDR2、ARID1Aが38%、BRCA2が23%、BRCA1、CHECK2、ATM、ESR1が22%、DDR1、PIK3CAが18%、TP53、HER2（amp）が14%であった。生殖細胞系列遺伝子変異のTMB-H率は、BRCA2が17%、BRCA1が10%であった。サブタイプ別のTMB-H率は、Luminal、Luminal-HER2タイプで14%、pureHER2タイプで17%、TNBCで8.7%であった。TMB-HはTMB-Lと比べLuminalタイプのみにおいて有意に予後不良を示した（ $p=0.0073$ ）。パネル別のTMB-H率は、F1CDxは10%、NCCオンコパネルは14.7%、F1CDxLiquidは20.7%であった。また、F1CDxもしくはNCCオンコパネルでTMB-Hだった325例のうちエキスパートパネル後ペンプロリズマブを投与されたのは44例（13.5%）にとどまり、投与群で予後不良の傾向であった。

【まとめ】乳癌におけるTMBの平均値は12.4であり、TMB-Highは50-60代に多く、TMB-Lと比べ有意に予後不良であった。ペンプロリズマブへの到達はTMB-High症例の内13.5%にとどまり、治療に到達できていないことが明らかとなった。出来る限り早期の検査とコンパニオン機能の充実により、がんゲノムプロファイリングの有効活用を促進していく必要がある。

SY10-2

転移再発乳がん患者におけるがんゲノムプロファイル検査の有用性に関する検討

¹がん研究会有明病院 ゲノム診療部、²がん研究会有明病院 乳腺内科、
³がん研究会有明病院 先端医療開発科、⁴がん研究会有明病院 臨床遺伝医療部、
⁵がん研究会 プレジジョン医療研究センター 免疫ゲノム医療開発プロジェクト、
⁶がん研究会 がん研究所病理部、⁷がん研究会有明病院 病理部、
⁸がん研究会 がん研究所分子標的病理プロジェクト、
⁹がん研究会 次世代がん研究シーズ育成プロジェクト、¹⁰がん研究会有明病院 乳腺外科、
¹¹がん研究会有明病院 総合腫瘍科

深田 一平^{1,2}、細永 真理²、川井 沙織²、木澤 莉香²、増田 淳²、
 西村 明子²、尾崎由記²、原 文堅²、小林 隆之²、高野 利実²、
 山崎 真澄^{1,3}、植木 有紗⁴、清谷 一馬⁵、大迫 智^{6,7}、外岡 暁子^{6,7}、
 竹内 賢吾^{6,7,8}、森 誠一⁹、上野 貴之^{3,10}、高橋 俊二^{1,11}

【背景】2019年にがんゲノムプロファイル検査（CGP）が保険適用され臨床実装が進んでいるが転移再発乳がん患者におけるCGP検査の有用性および予後に及ぼす影響は明らかでない。

【方法】2019年11月から2023年12月までに当院でCGP検査を実施しエキスパートパネル（EP）で検討した乳がん患者において薬剤到達率および予後を後方視的に検討した。全生存期間（OS）はKaplan-Meier法を用いてLog-rank検定し、アクションナブルな遺伝子変異は治療効果予測エビデンスD以上の遺伝子およびTMB-highと定義した。

【結果】延べ88例よりCGP検査の同意を取得、6例が解析不成立であり82例をEPで検討した。患者は全員女性、年齢中央値：52歳（25-81歳）、サブタイプの内訳はluminal：51例（62.2%）、triple-negative：19例（23.2%）、luminal-HER2：6例（7.3%）、HER2：2例（2.4%）、CGP検査はFoundationOne®CDxがんゲノムプロファイル検査：72例、FoundationOne® Liquid CDxがんゲノムプロファイル検査：10例であった。CGP検査により66例（80.5%）でアクションナブルな遺伝子変異を検出し、EP検討において57例（69.5%）に対して遺伝子変異に応じた治療選択が推奨されたもののCGP検査結果による治療到達に至った症例が7例（8.5%）であった。また、既存コンパニオン検査（CDx）による治療到達は14例（BRCA：10例、HER2：4例）に認められ、遺伝子変異に基づいた治療を受けたのは計21例（25.6%）であった。CGP検査による治療到達した7例の内訳はERBB2変異：1例、FGFR1増幅：2例、PIK3CA変異：1例（いずれも企業治験）、TMB高値：2件（保険診療）、PALB2変異：1例（適応外使用）であり、7例のうちPRもしくはSD効果を得られた症例が4例（57.1%）であった。観察期間の中央値11.8ヵ月で46例（56.1%）が原疾患の増悪により死亡、CGP検査後の遺伝子変異に基づいた治療の有無ではOSに有意差を認めなかった。

【結論】転移再発乳がん患者においてCGP検査により治療に到達した場合には高い治療奏効が期待できる可能性があるものの、さらなる症例集積による予後評価が必要である。

SY10-4

エキスパートパネルの現状と課題

国立がん研究センター東病院 総合内科
 内藤 陽一

2019年6月より保険診療科において包括的ながんゲノムプロファイリング検査（CGP検査）が行われるようになり、2023年12月末までに67,000以上の患者さんにCGP検査が行われている。しかしながら、CGP検査の結果に基づいて薬物療法が投与される割合は低く、10%未満にとどまっている。また、CGP検査は標準治療終了後（見込みを含む）患者さんが対象となっていることから、必ずしも最初からCGP検査を行うことができないこと、このために例えば乳がん患者において、ESR1遺伝子変異やPIK3CA遺伝子変異を検討するために使用する際には困難が伴っている。また、CGP検査結果は全国のがんゲノム医療中核拠点病院あるいは拠点病院に設置されるエキスパートパネルにおいてその結果を検討の上返却することになっており、ますます増えていくCGP件数に比してその検討に要する人的・時間的負担からエキスパートパネルへの大きな負担となっている。また、エキスパートパネルにおける検討結果、推奨される治療は施設ごとにより大きな相違があることも報告されている。このため、全国のがんゲノム医療中核拠点病院、拠点病院のエキスパートパネルの代表者からなる「アカデミア・アセンブリ」が組織された。2023年より組織が構築され、ゲノム医療における様々な問題点を検討し、治験等の情報の共有、患者照会システムの構築や政策提言などを行う予定で活動が開始となった。これらの活動によって、現在のCGP検査における問題点、エキスパートパネルの質の担保や負担軽減、また治験登録の促進による日本の国際競争力の向上などに寄与することが期待されている。本稿ではCGP検査におけるエキスパートパネルの現状と課題について概説する。

SY10-5

がん遺伝子パネル検査から生じる二次的所見の対応と問題点

京都大学 医学研究科 ゲノム医療学

小杉 真司

「がん遺伝子パネル検査」における「二次的所見」とは、がん遺伝子パネル検査の本来の目的であるがんの治療標的となる遺伝子の変化を調べる際に、生殖細胞系列の病的バリエーション (GPV: Germline Pathogenic Variant) が見いだされることである。がん遺伝子パネル検査は2種類に大別される。1つは、がん組織と正常組織 (通常は血液サンプルが使われる) の両方を調べる Matched pair 検査とがん組織のみを調べる T-only 検査である。前者においては、GPVは直接検出されるが、後者においては、生殖細胞系列由来が想定される病的バリエーション (PGPV: Presumed Germline Pathogenic Variant) であり、採血して確認検査をする必要がある。「がん遺伝子パネル検査」においての「二次的所見」の取り扱いについて、次の2つのポイントが重要である。まず、二次的所見として見いだされた PGV の Actionability すなわち、予防や介入の有効性である。「がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示推奨度別リスト」においては、わが国のガイドライン、ACMG リストや NCCN ガイドラインなどを主な基準に開示推奨度をグレーディングしている。2つ目のポイントとしては、どの遺伝子に対して積極的に生殖細胞系列の確認検査を実施するかである。もれなく見出すには T-only 検査で見いだされた病的バリエーションすべてに対して確認する必要があるが、あくまで二次的所見であり、より効率的な対応が必要である。そのため、生殖細胞系列由来の可能性 (Germline Conversion Rate) が高いものに対して優先的に確認検査をすることになる。Germline Conversion Rate は遺伝子ごとに大きく異なることが知られており、「がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示推奨度別リスト」においては、その情報も公開している。エキスパートパネルにおける T-only 検査を対象とした具体的な対応のための考え方については、フローチャートやその解説で公開している。

SY10-6

がん遺伝子パネル検査の前向き観察研究 (REIWA study) の中間解析結果と乳癌ゲノム医療の問題点

¹東北大学病院 総合外科 (乳腺・内分泌グループ)、²昭和大学病院 乳腺外科、³愛知県がんセンター 乳腺科、⁴岡山大学病院 乳腺・内分泌科、⁵名古屋市立大学病院 乳腺外科、⁶JCHO 大阪病院 乳腺外科、⁷広島市立広島市民病院 乳腺外科、⁸国立国際医療研究センター病院 乳腺内分泌外科、⁹がん研究会有明病院 先端医療開発科 がん早期臨床開発部、¹⁰相良病院 乳腺・甲状腺外科、¹¹虎の門病院 臨床腫瘍科、¹²がん研究会有明病院 乳腺センター 乳腺内科、¹³大阪医療センター 乳腺外科、¹⁴広島大学病院 総合医療研究推進センター、¹⁵京都大学大学院医学研究科 乳腺外科学

多田 寛¹、増田 紘子²、安立 弥生³、岩谷 胤生⁴、上本 康明⁵、大谷 陽子⁶、梶原友紀子⁷、北川 大⁸、古川 孝広⁹、相良 安昭¹⁰、枝園 忠彦⁴、田辺 裕子¹¹、谷岡 真樹⁴、原文堅¹²、八十島宏行¹³、服部 正也³、吉村 健一¹⁴、岩田 広治³、増田 慎三¹⁵

本邦において、2019年6月より遺伝子パネル検査を用いたがんゲノム医療を公的な保険医療のもとで実施することが開始され約5年が経過した。我々は2020年1月から、転移再発乳癌におけるがん遺伝子パネル検査の前向き観察研究である JBCRG C-07 REIWA study を行っており、2023年4月に登録が完了した。がん遺伝子パネル検査である F1CDx 及び F1L1CDx を行った乳癌症例を前向きに登録し、変異情報、変異にマッチした治療の情報、後治療、予後等についての項目を収集している。主要評価項目は Matched therapy (MT) が提示された集団における、MT が実際に施行された症例の割合であり、副次的評価項目は全生存期間、遺伝子変異の割合等である。第2回中間解析時点での結果、1つ以上の標的治療が推奨された患者は350例であった。パネル検査施行前に HER2 や germline BRCA1/2 などの標的が既知であったものを除いた MT が行われた症例は79例であり、標的治療到達率としては13.7%であった。本会では、第2回の中間解析時点の結果および C-CAT の乳癌症例データを元に、転移再発乳癌ゲノム医療の現状と問題点、及び今後の展望について考察する。

シンポジウム11

乳癌基礎研究の最前線

SY11-1

乳癌におけるエストロゲン受容体研究の進歩と将来への課題

東北大学大学院 医学系研究科

林 慎一

ER陽性乳癌の発生・進展・悪化にはエストロゲンとその受容体が深く関与していることはよく知られ、現在では診断や治療の重要な標的となっている。そこにはElwood Jensenがエストロゲン受容体 (ER) の同定・分離および乳癌との関わりを示唆して以降の長年にわたるERの基礎研究の進展が大きな貢献をしてきた。これまで基礎の分野では、ERα遺伝子のクローニング、核内受容体でありZincフィンガー型転写因子としてのER分子の分子生物学的生理作用の研究、エストロゲン合成酵素アロマターゼのクローニングとその研究、ER標的遺伝子群の探索、ERβの発見とクローニング、ERと細胞内リン酸化シグナル経路とのクロストーク、膜局在型ERの存在の示唆、乳癌微小環境との関わり、エストロゲンと細胞周期制御の関係など多くの課題が研究されてきた。これらは乳癌の臨床にも深く関わっており、その研究成果は乳癌の理解や診断、治療の進歩に大きく貢献してきた。特に近年のER陽性乳癌のホルモン療法、分子標的治療薬の著しい進歩、治療耐性克服の戦略等に重要な役割を果たしている。一方で上記の課題の中には未解決のまま残された点も多く存在する。たとえばERとリン酸化シグナル経路との関わりはそのネットワークの複雑さゆえに十分解明されておらず、現在開発中のPI3K阻害薬やAkt阻害薬の作用の理論的根拠に課題を残している。またERと細胞周期制御機構との関係は各種CDK阻害薬の効果や耐性の理解、また最近のSONIA試験の結果にも現れているようにホルモン療法薬との関係の理解に欠かせないが、いまだ不明な点も多い。このような基礎研究の変遷の過去の中で残されたいくつかの課題は、今後、将来の乳癌の臨床にとって重要な問題と思われる。我々も過去20年以上にわたってERの基礎研究、そして上記の複数の課題に取り組んできたが、今回その反省を踏まえつつ、今後の乳癌の基礎研究と臨床研究の発展に繋がられるよう、もう一度、ER陽性乳癌の基礎研究に残された重要な課題、問題点を整理し、議論したい。

SY11-3

腫瘍血管正常化の窓のナノバイオ解析と治療応用

¹東北大学 大学院医学系研究科、²東北大学 国際放射光イノベーション・スマート研究センター、³九州シンクロトロン光研究センター ビームライングループ、⁴高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所榎田 幸祐^{1,2}、富山 亮太¹、多田 寛¹、米山 明男³、兵藤 一行⁴、石田 孝宣¹、北村 成史¹

腫瘍血管は急速に形成されるため、正常血管に比べて未熟な構造であり、拡張、蛇行、不均一な血管径、および血管内皮細胞間の異常な間隙などの特徴を有する。特に、正常血管には認められない腫瘍血管内皮細胞間のメソスケールレベルの間隙に関しては、その間隙からの血管外漏出性の増大を伴うEPR効果が、薬物送達性に深く関与すると想定されている。近年、血管新生阻害剤の投与により、腫瘍血管の異常な構造が解消され血管としての機能が正常化する現象（腫瘍血管の正常化）が注目されている。腫瘍血管正常化は、腫瘍組織内の間質液圧低下、低酸素状態の改善、免疫細胞の浸潤などを促し、放射線療法や免疫療法の治療効果を高めることが期待されている。しかし、腫瘍組織は時間とともに血管新生阻害剤への耐性を獲得するため、腫瘍血管の正常化は一時的な現象であり、限られた期間（腫瘍血管正常化の窓）に起こる。このため血管新生阻害剤との併用療法の効果を高めるためには腫瘍血管正常化の窓を精度よく特定することが重要となる。しかし、現状の技術ではこの期間を腫瘍組織全体として評価し、利用することが困難であった。本研究では担がんマウスを用いたモデルにおいて、腫瘍血管正常化の窓をナノバイオ解析によって特定し、放射線療法との併用効果の最適化を検討した。マウス由来乳がん細胞を野生型マウスの皮下に移植し、担がんマウスを作製した後、血管新生阻害剤による治療を行った。薬物療法を一定期間終了後、実験室X線のCTイメージングによる腫瘍血管の構造や機能の分析や腫瘍内の間質液圧の測定を行い、腫瘍血管正常化を評価した。CTイメージングでは、独自の金ナノ粒子造影剤を用いることで、腫瘍血管の病変を詳細に描出し、EPR効果による血管からの金ナノ粒子の漏出を観察した。間質液圧の測定にはwick-in-needle法を用いて行った。その結果、血管新生阻害剤投与後、一定の期間存在する腫瘍血管正常化の窓を特定することに成功した。さらにこの窓を利用した放射線療法を行った。治療効果の検証として、腫瘍全体を非破壊的に3次元計測するために、放射光（高輝度X線）を用いたX線位相コントラストイメージングを行い、壊死領域の変化を高密度分解能で可視化した。その結果、腫瘍血管正常化の窓を利用することで、放射線治療効果の亢進が認められた。本講演では、以上の成果の詳細について紹介する。

SY11-2

がん起因する宿主の病態生理に関する研究

東北大学 加齢医学研究所/京都大学 医生物学研究所

河岡 慎平

がんは宿主個体にさまざまな悪影響を与える。特に有名なものががん起因する体重や筋肉の減少で、これをがん悪液質（がんカヘキシア）と呼ぶ。がん悪液質は患者のQOLやがん治療の効率を著しく減少させる。また、長引く治療による医療費の増大や、就労が妨げられることによる経済的な悪影響も見逃せない。がん起因する宿主の不調を制御することができれば、これらの課題を一挙に解決できる可能性がある。

がん悪液質に関する研究は、体重や筋肉の減少にフォーカスしてきた。一方で、演者らの研究を含めた複数の研究から、がん起因する宿主の異常は体重や筋肉に限定されないことがわかってきている。例えば、演者らは、乳がんを移植したマウスの肝臓において概日リズムが攪乱されることを見出した (Hojo et al., Oncotarget, 2017)。また、乳がんは肝臓の空間的遺伝子発現パターンを攪乱させた (Vandenbon det al., Communications Biology, 2023)。肝臓の変容のうちニコチンアミド代謝の変容は特に興味深く、がんが肝臓のニコチンアミドメチル基転移酵素の発現量を亢進させることが全身の不調の一因となっていることもわかった (Mizuno et al., Nature Communications, 2022)。がん起因する肝臓の異常は乳がんモデルに限った話ではなく、例えば、ゼブラフィッシュの腸に腫瘍を発生させても肝臓の異常を観察することができる (Enya et al., Disease Models and Mechanisms, 2018)。以上、がんをもつ個体の全身を検索・調査することが重要であることがわかってきた (Nakamura et al., Cancer Science, in press)。

本発表では、上記の研究を俯瞰的に解説するとともに、河川浩先生（京都大学・三重大学）との共同研究により得られた乳がん患者さんにおける観察についても概説し、がん悪液質に関する新たな捉え方を共有したい (Don et al., British Journal of Cancer, in press; Nakamura et al., bioRxiv, 2023; Maeshima et al., bioRxiv, 2023)。

SY11-4

トリプルネガティブ乳がんのDrug tolerant persistersと骨転移開始細胞の同定

金沢大学がん進展制御研究所 分子病態研究分野

後藤 典子

予後の悪いトリプルネガティブ乳がんに対しては手術前に抗がん剤を用いた全身治療 (Neoadjuvant therapy: NAC) が標準治療として行われる。NAC後の乳腺組織に、治療抵抗性のがん細胞が残存する症例は再発転移が多く予後不良である。近年、治療抵抗性のがん細胞はDrug tolerant persisters (DTPs) と呼ばれ、予後不良の原因として注目されているが、その性質は不明な点が多い。近年がん細胞集団は、幹細胞性をもつ少数のがん細胞（いわゆるがん幹細胞）を頂点とする階層性を持つ不均一な細胞集団であることがわかってきた。私どもは、乳がん患者由来培養細胞のスフェロイド、オルガノイド培養もしくはPatient-derived xenograft (PDX) モデルを用いた解析から、ニューロピリン (NRP1) やIGF1受容体 (IGF1R) が、トリプルネガティブ乳がん幹細胞集団に特異的に高発現することを報告してきた。NRP1またはIGF1Rに対する抗体を用いたセルソーティングによりがん幹細胞集団を濃縮、シングルセルRNAシーケンズ解析を行なった。その結果がんの起源細胞の性質を持つがん幹細胞集団を見出し、「祖先がん幹細胞」と名付けさらに調べたところ、細胞膜タンパク質FXD3を強く発現し、この祖先がん幹細胞がDTPsそのものであることを見出した。そして古くより心不全の治療に用いられてきた強心配糖体が、乳腺内DTPsを消滅させられることを発見した。つまり強心配糖体入りNAC治療を行えば、乳がんの再発予防が期待できる (Li et al, J Clin Invest, 2023)。

転移を起こしやすいがん幹細胞集団は未だ不明な点が多い。間質が多いトリプルネガティブ乳がんの微小環境を模倣する、がん間質細胞とがん細胞のスフェロイド、オルガノイド共培養系を構築した。解析の結果、がん間質細胞より産生されるgranulocyte colony stimulating factor (G-CSF) が、がん細胞に働きかけてG-CSF受容体を発現誘導することがわかった。さらに、G-CSFRを強発現するがん幹細胞集団は、強い骨転移能を持つことがわかった。以上よりトリプルネガティブ乳がんは、腫瘍微小環境から産生されるG-CSFを利用して骨へ転移できるがん幹細胞を増やして、骨転移を促進することが示唆された。

SY11-5

乳がんにおける腫瘍内不均一性の意義とその形成メカニズムの 解明を目指して

¹がん研究会 がん研究所 がんエピゲノムプロジェクト、

²がん研究会 NEXT-Gankenプログラム、

³がん研究会 がん研有明病院 乳腺センター、

⁴がん研究会 がん研究所 病理部、⁵がん研究会 がん研究所、⁶相良病院

丸山 玲緒^{1,2}、佐伯 澄人^{1,3}、尾辻 和尊²、高橋 洋子^{2,3}、桑川 昂平²、
山下 奈真^{2,3}、前田 哲代³、家理明日美^{2,3}、土屋 あい¹、崎山 香奈¹、
大迫 智⁴、野田 哲生⁵、高野 利実³、大野 真司^{2,6}、上野 貴之^{2,3}

がんの生物学的特性は患者間で多様であり、また同一腫瘍内においても異なる特性を持つがん細胞が混在している。この現象は腫瘍内不均一性と呼ばれ、治療抵抗性を引き起こす主要な原因とされている。その詳細な理解と分子機構の解明は、がん治療研究における重要な課題の一つである。

我々は、乳がんにおける腫瘍内不均一性、特にがん細胞の多様性を正確に理解し、その機能的意義と形成メカニズムを明らかにすることを目指して研究を進めている。この目的のために、がん研究所とがん研有明病院乳腺センターが緊密に連携し、患者由来試料の単一細胞レベルでの精密な解析を可能にする研究体制と技術基盤の整備を行ってきた。本講演では、患者検体からオルガノイド株や同所移植マウスモデルなどの研究リソースを構築する試みと、それらの単一細胞オミクス解析によって得られた腫瘍内不均一性に関する知見について報告する。さらに、ERシグナルやHER2発現の不均一性が生じる分子機構をゲノム・エピゲノムレベルで解明する試みについても紹介し、議論を深めたい。

シンポジウム12

多様な背景を持つ乳癌患者の意思決定支援

SY12-1

意思決定における医療倫理の視点

滋賀医科大学 医学部 医学科医療文化学講座 (哲学・倫理学)
大北 全俊

患者の背景が多様であるのと同時に、患者に迫られる選択肢もまた多様である。乳がん患者といっても一人一人異なることは当然のこととして、仕事などの日々の実践、家族を含めた身の回りの人との関係性、年代、セクシュアリティとその背景の多様さは種別化することも容易ではない。また提示される選択肢も、がんそのものの治療に関わる選択肢の多様化のみならず、遺伝性の場合の対応、身体の形成、生殖に関わる事柄など人によっては迫られる選択肢は多岐にわたることとなる。このような乳がん患者の「意思決定」を支援するとはいかなることであるか。医療倫理の視点から検討を試みる。

SY12-2

YouTubeを活用した多様な背景を持つ乳癌患者への意思決定支援

¹東京慈恵会医科大学 乳腺・内分泌外科、²一般社団法人BC Tube、
³がん研究会 NEXT-Gankenプログラム、
⁴名古屋市立大学大学院 医学研究科 乳腺外科学分野、
⁵がん研有明病院 乳腺外科、
⁶群馬大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科、
⁷名古屋大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科
伏見 淳^{1,2}、家里明日美^{2,3}、寺田 満雄^{2,4}、山下 奈真^{2,5}、
中澤 祐子^{2,6}、岩瀬まどか^{2,7}、田原 梨絵²

【背景】AYA世代、HBOC、性別などの多様な背景を持つ乳癌患者が意思決定を行う場面で、YouTubeを含むインターネットメディアは多く利用されている。しかし、YouTube上の医療情報の質と正確性にはばらつきがあり、患者が適切な情報を選ぶことは容易でなく、自分に合った信頼できる情報にアクセスできる環境の整備が求められている。そこで我々は非営利団体を設立して、YouTubeで乳癌に関する情報発信を実施している。本研究では、(1) YouTube上の日本語コンテンツのアクセシビリティと品質について、遺伝性乳癌を例に検討し、(2) 我々が制作した遺伝性乳癌・妊孕性温存・男性乳癌に関する7動画の視聴傾向から多様な背景を持つ乳癌患者の意思決定支援について検討した。

【方法】(1) 遺伝性乳癌・HBOCの日本語キーワードで検索上位85本のYouTube動画を対象に、発信元に基づいて分類し、視聴数・高評価数をアクセシビリティの指標として評価した。また、患者向け教育資料の品質評価尺度であるPEMATとDISCERNを用いて動画内容の質を評価した。(2) 我々がYouTubeで発信した約55本の乳癌に関する動画のうち、遺伝性乳癌・妊孕性温存・男性乳癌に関する7動画の視聴回数と視聴維持率について分析した。

【結果】(1) 本研究で分析した遺伝性乳癌に関するYouTube動画85本のうち、我々が制作した5本はPEMATのスコアが他団体の動画より有意に高く ($p < 0.01$)、質の高い情報提供であった。公益団体や企業からの動画は視聴数と高評価の数が多く、品質は低い傾向にあった。医療機関や政府の動画は高品質だがアクセシビリティは低かった。(2) 遺伝性乳癌・妊孕性温存・男性乳癌に関する7動画の平均視聴回数は約1.1万回で、治療関連20動画の平均視聴回数約3.3万回と比べて、有意に少ない傾向にあるものの ($p = 0.008$)、平均視聴維持率はいずれも40%以上を保ち、興味を持って視聴されていた。

【結論】YouTubeでの遺伝性乳癌に関する医療情報の動画の質は一定ではなく、医療機関や政府の動画や、我々の動画の質が高かった。また、我々が制作した動画では、遺伝性乳癌・妊孕性温存・男性乳癌の動画は視聴回数が少ないものの、視聴維持率は他の治療関連動画と変わらず高く、多様な背景を持った限られた人々のニーズを満たしていると考えた。今後さらに、正確な医療情報にアクセスしやすいオンライン環境を構築することで、様々な患者に対してより良い意思決定支援が実現できる。

SY12-3

HBOCにおける多様な背景を持つクライアントの意思決定支援

¹聖路加国際大学聖路加国際病院 遺伝診療センター、
²聖路加国際大学聖路加国際病院 乳腺外科、
³聖路加国際大学聖路加国際病院 看護部、
⁴聖路加国際大学聖路加国際病院 女性総合診療部

鈴木 美慧¹、大川 恵^{1,3}、金井 久子^{1,3}、喜多久美子^{1,2}、
竹井 淳子^{1,2}、吉田 淳^{1,2}、山中美智子^{1,4}

【当院の実績】

遺伝診療センターでは、2006年8月からのデータ記録以来、BRCA 1/2 病的クライアントを保有するクライアント435人が来談し、そのうち335名が2023年12月時点で当院に通院している。2022年12月から関連施設にてHBOC外来を開設し、乳癌・婦人科診察、マンモグラフィ、遺伝カウンセリングを同日に行い、クライアントの待ち時間緩和とサーベイランスの質向上に努めている。HBOC外来では、開設から1年間でべ151名、395人が利用している。HBOCクライアントは300名を超え、年代は20代から70代まで、未発症者は全体の約10%を占めている。2023年には保険でのBRCA 1/2 遺伝子検査数が477件に達し、この結果HBOCの診断がついたクライアント数は33名(6.9%)であった。また、他院からHBOCのサーベイランスを希望して転院されたケースも13件あり、遺伝性乳癌卵巣癌診療体制機構の基幹施設として、サーベイランスやリスク低減手術への需要と供給に貢献している。

【クライアントサポートの重要性】

この外来では、認定遺伝カウンセラー (Certified Genetic Counselor; CGC) がほぼ全例に面談を行い、クライアントの状況や家族歴の再確認、必要な検診・サーベイランスを行うことができているか、またリスク低減手術への葛藤や意思決定支援を行っている。HBOCとわかった後の意思決定支援には、サーベイランスの選択、リスク低減乳房切除術 (Risk-Reducing Mastectomy; RRM)、リスク低減卵巣摘出術 (Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy; RRSO) の選択が含まれる。乳がん治療中に決めた選択から数年を経て、自身や家族の状況の変化に応じて新たな意思決定をすることもある。個々のライフイベントや社会的立場の変化など、来院のモチベーションに影響を及ぼすような背景を理解し、がん治療に伴うケアとは別に、遺伝性腫瘍のサーベイランス検診の継続支援を行うための、クライアントとのコミュニケーションは、その人の背景に合わせて行われ、個別のサポートが必要である。

このセッションでは、HBOC治療における多様な意思決定場面と、個々のクライアントの背景に応じた支援の重要性について詳述する。

SY12-4

AYA世代の妊孕性温存をめぐる意思決定場面における葛藤

獨協医科大学埼玉医療センター リプロダクションセンター
小泉 智恵

AYA世代とはAdolescent and young adult世代の意味であり概ね15-39歳を指す。この世代特有の問題としては乳がん治療と学業や職業、恋愛・結婚との関連があるが、妊孕性との関連に着目する。乳がんの化学療法による性腺毒性で卵子の数の減少、長期のホルモン療法で加齢による卵子の数の減少や質低下が懸念される場合、がん治療時に医師が患者にその旨を伝え、妊孕性温存を紹介することが推奨されている (乳癌患者の妊娠出産と生殖医療ガイドライン2021年版; 小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン2017年版)。

妊孕性の情報提供はがん診断から間もない時期に提供されることが多く、患者はがん診断と妊孕性低下で二重のショック、不安、抑うつを抱えやすい。乳がん診断後数ヶ月における大うつ病の発症は31.3% (川瀬, 2012)、PTSD症状の発症は23% (vin-Raviv, 2013) で、このような精神症状は意思決定に影響すると考えられている。初期の乳がん患者において医師が推奨する術後化学療法に対する受入れは、抑うつが強い場合51%しか受け入れなかったのに対して、抑うつでない場合92%と殆どが受け入れた (Colleoni, 2000)。

妊孕性温存をめぐる葛藤は、将来が見通せない時、患者自身の価値観がはっきりしない時、未経験のことを考える時に自身内で葛藤を抱えやすい。妊孕性温存はパートナーや家族の意思や関係性も関与して対人葛藤が生じやすい。共有意思決定、IPDASなどを活用し、葛藤心情とその背景に十分理解・共感、取捨・選択することの痛みへの配慮を示す心理支援が望ましい。例えば、日本のランダム化比較試験 (O!PEACE試験) で、遠隔転移のない初期・初発乳がん女性とその夫は、がん治療開始前に2回の構造化されたO!PEACE心理カウンセリングを受けると、受けなかった夫婦に比べて、PTSD症状が多い女性はPTSD症状が減少し、夫は乳がんの妻から回避するのを止め、前向きに向き合うようになり、妻が夫からのサポートを多く受け取り夫婦関係が改善し、妻の妊孕性温存の理解が深まり、妊孕性温存の相談受診が増加した、という効果が認められた (Koizumi, 2023 doi:10.1002/cncr.34796)。独身の女性乳がん患者を対象とした同様のランダム化比較試験 (RESPECT試験) を実施中で紹介する。スイスの心理カウンセリングとIPDASとの併用による葛藤軽減のランダム化比較試験も紹介する。

SY12-5

LGBTに対する乳癌診療の事例報告

岡山大学病院 乳腺・内分泌外科

枝園 忠彦、染田 朋子、露無 祐子、三又明日香、間森 智花、
中本 翔吾、岩谷 陽子、突沖 貴宏、高橋 侑子、岩谷 胤生、
谷岡 真樹

岡山大学病院は国内でも早くから多職種によるジェンダーセンターを立ち上げ、性同一性障害に対するケアを広く行っている。そのため、そこに通う患者に対して乳癌診療を行うことも少なくない。

ここでは、LGBTと認識（もしくは確認）をしたうえで、通常診療と対応を変えているということは全くない。あくまでも通常通りの診断・治療を行っている。ただし、LGBT特有の検討事項も認められる。

具体的には F to Mもしくは M to F の患者における乳がん検診、性別適合手術の一つである乳房切除術（形成外科）施行後の乳癌発症例、性同一性障害を持つBRCA遺伝子変異保有者に対する予防的乳房切除例などである。今回はこういった我々が経験した事例を提示しながら、それぞれが含む問題点や工夫を共有したい。

シンポジウム13

妊娠可能年齢乳癌への対応

SY13-1

乳癌患者の妊孕性の問題—診療ガイドライン、POSITIVE試験とその後

国立国際医療研究センター病院 乳腺・腫瘍内科
清水千佳子

2014年に厚生労働省の研究班および日本がん・生殖医療研究会（現学会）が乳癌患者の妊孕性の問題を扱った初めての診療ガイドラインを刊行してから今年で10年となる。この間に、国の妊孕性温存研究推進事業の開始やPOSITIVE試験初報の報告などを経て、患者・医療者の啓発が進み、現場でのがん・生殖医療の実践がいつそう求められるようになってきた。

2回の改訂を経た「乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療ガイドライン2021年版」はMINDsの推奨するGRADEの手法を本格的に採用し、乳がん、生殖それぞれの専門医だけでなく、患者・市民参画のもと、エビデンスに関する多角的な議論を行った。その結果、ほとんどのCQの推奨は「条件付き」となった。またPOSITIVE試験は挙児希望のある患者の内分泌療法の中絶に関する現時点でのベストエビデンスであるが、観察期間や外挿性などさまざまなlimitationがある。さらに高リスク乳癌の周術期治療にはCDK4/6阻害薬、PARP阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬など、妊孕性や長期的な健康に与える影響が不確かな薬剤が導入され、患者に伝えるべき情報が一層複雑になってきている。

国内の若年患者を対象に行った縦断研究（n=215）（Shimizu et al, SABCS 2023）では、がん治療開始6か月後のreproductive concernに、治療開始時の挙児希望の有無、decision conflictや診断時の不安/うつが関連していた。このことは、がん・生殖医療におけるリスクコミュニケーション、意思決定支援と、継続的な心理支援の重要性を示唆する。しかし、これらは医療者にとっては相応の知識と時間的負担を要求するため、限られた人員でケアの質を担保するために、より効率的かつ有効なシステムを考慮する必要がある。

SY13-3

宮城県がん生殖医療ネットワークの取り組みと実績—妊娠可能年齢乳癌への対応を中心に—

¹スズキ記念病院 産婦人科、²東北大学病院 産婦人科
志賀 尚美^{1,2}

日本全国で生殖医療ネットワークが構築され、がん治療医と生殖医療医がチームとなって、がん治療における妊孕性温存の課題に取り組んでいる。宮城県においても2016年に宮城県がん・生殖医療ネットワークが発足し、妊孕性温存の相談件数は徐々に増加し、年間40-50例で推移している。女性の原疾患は乳癌が半数以上を占める。2022年の人口動態統計報告によると女性の平均初婚年齢は29.7歳、第一子出生平均年齢は30.9歳である。一方、乳癌は30-39歳の生殖年齢女性において最も罹患率の高いがん腫であり、乳癌患者の妊娠、出産、生殖は重要な課題である。また乳癌の7割はホルモン依存性腫瘍であり、妊娠や生殖医療によるエストロゲン暴露の影響は患者、医療者ともに懸念がある。乳癌症例の妊孕性温存治療の選択肢は主に卵子・胚凍結である。卵子・胚凍結の症例数は増加傾向であり、凍結した卵子や胚を用いた妊娠例も増えている。2021年から国の小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究推進事業として、妊孕性温存療法及び温存後生殖補助医療に要する費用の助成制度が開始されたことも妊孕性温存治療増加の一因と考えられる。

「乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療ガイドライン」2021年度版が発行されて3年ほど経過し、新たなエビデンスが蓄積されてきている。最も重要な報告は、POSITIVE試験（Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women With Endocrine Responsive Breast Cancer）であり、ホルモン受容体陽性早期乳癌症例が妊娠を試みるために内分泌治療を一時的に中断しても短期の再発リスクは上昇しないことが示された。さらに2023年12月に開催されたSan Antonio Breast Cancer Symposium（SABCS 2023）において、POSITIVE試験の副次的評価項目である生殖補助医療の検討結果が報告され、乳癌診断時の卵子・胚凍結保存とその後の胚移植は妊娠率を上昇させ、乳癌再発との関連性はないことが示された。

これらのエビデンスを踏まえた、挙児希望を有する乳癌患者へのがん生殖カウンセリングや妊孕性温存の取り組みについて、宮城県がん生殖医療ネットワークにおける現状も交え報告する。

SY13-2

妊娠可能年齢乳癌の特徴と今後の問題点について

がん研究会有明病院 乳腺センター

片岡 明美、阿部 朋未、植弘奈津恵、高畑 史子、春山優理恵、吉田 奈央、家理明日美、河村 雪乃、中平 詩、山下 奈真、井上 有香、前田 哲代、吉田 和世、稲荷 均、坂井 威彦、上野 貴之

【はじめに】妊娠関連乳癌（PABC）には、妊娠中に診断される乳癌（PBC）と産後1年以内または授乳中に診断される乳癌（LBC）がある。ともに進行して発見されることに加え、授乳後の乳腺の退縮（involution）が癌細胞の転移・浸潤を促進する可能性があり、LBCは特に予後不良となりやすい。これまで、PABCは稀で、診療現場では特殊ケースとして個別の対応に苦慮してきたが、最近の高齢妊娠の増加に伴い今後の増加が懸念されている。そこで、本会ではPABCの実地診療に活かすため、日本産婦人科乳癌医学会（日産婦）と日本乳癌学会の認定施設に行ったアンケート調査（調査対象2018年1～12月）と当院のPABC症例の臨床病理学的特徴と治療成績を報告し、乳癌医療と生殖・周産期医療との有機的な連携の在り方や市民啓発についても考えてみたい。

【アンケート結果】①日産婦認定施設（有効回答108施設）：PABCの頻度は妊婦9,111人中9人、分娩後12か月以内の褥婦7,126人中4人で、妊産婦の約1,250人に1人であった。平均年齢は妊婦35.6歳、褥婦36.5歳、乳癌発見時期の平均は妊娠25.5週と産後3.7か月であった。②日本乳癌学会認定施設（有効回答32施設）：乳癌患者5,231人のうち、PBC17人、LBC15人で、PABCの頻度は0.6%であった。臨床病期はI、II、III、IV期が各々31、38、22、10%であり、PBCにはルミナル型が多く、LBCにはtriple negativeが多かった。

【当院のPABC】1946～2018年の手術症例33,202人のうちLBCは126人とPBCは49人であった。LBCはPBCに比べ、家族歴が有り、リンパ節転移とリンパ管侵襲があり、化学療法の施行割合が高く予後も有意に不良であった。LBCを経年的に比較すると、2005年以降のLBCはそれ以前の患者群よりも年齢が高く、早期発見されており、予後も有意に改善していた。LBCにおける予後不良因子は、家族歴有、産後1年以内の発見、2004年以前の手術、cStage、リンパ節転移、リンパ管侵襲であった。PABC全体の予後に関する多変量解析では、LBCであること自体は独立した予後不良因子とはならず、cStageが独立した予後不良因子であった。

SY13-4

妊娠・出産が乳がん関連遺伝子変異保持者における乳がん発症に与える影響の検討

岡山大学病院 乳腺・内分泌外科

突沖 貴宏、三又明日香、間森 智加、中本 翔伍、岩谷 陽子、高橋 侑子、谷岡 真樹、岩谷 嗣生、枝園 忠彦

【背景】妊娠・出産は長期的には乳がん発症を予防するが、短期的には乳がん発症リスクを上昇させると言う二面性がある。出産が乳がん発症に及ぼす影響は生殖細胞遺伝子変異の有無で異なる可能性があるが未だ明らかでない。そこで最終出産からの経過年数と生殖細胞遺伝子変異割合の関連性を調べ、出産が与える影響を検討した。

【対象と方法】2010年1月～2020年12月に乳癌（stageIV除く）と診断された50歳以下の症例のうちマルチ遺伝子パネル検査を含めた生殖細胞遺伝子検査を受けた1083症例を対象とし、出産の有無や最終出産からの経過年数と生殖細胞遺伝子変異割合の関連性を評価した。

【結果】年齢中央値は44歳、未経産婦が420症例（39%）、経産婦が663症例（61%）であった。経産婦のうち170症例が最終出産から5年以内、220症例が5～10年、273症例が10年以上経過して乳がんと診断された。全症例において123症例（11%）に遺伝子変異が認められ、さらに97症例（9%）に臨床的意義不明な変異（VUS）が認められた。遺伝子変異はBRCA1変異が58例、BRCA2変異が38例、PALB2変異が8例、CHEK2変異が8例、ATM変異が8例、TP53変異が2例、PTEN変異が1例であった。出産の有無で比較すると、BRCA1変異は未経産婦に多く（オッズ比：0.68）、BRCA2とCHEK2変異は経産婦に多く認められる傾向があった。（OR：1.49、1.59）最終出産からの経過年数で検討すると、いずれの遺伝子変異も妊娠からの経過年数が増えることに伴って変異割合は少なくなる傾向が認められ、特にBRCA1変異は10年以上経過した群では有意に低い割合であった。（OR：0.44）対照的にBRCA2とCHEK2変異は特に最終出産から5年以内の群で高率に変異が認められたが（OR：1.64、3.27）最終妊娠から5年以上経過するとその傾向は認められなくなった。

【結語】BRCA1変異保持者において出産は乳がん発症に対し抑制的に働くが、BRCA2やCHEK2変異保有者は出産後に一時的に乳がん発症リスクが上昇する可能性が示唆された。BRCA2変異乳がんは若年者に多く、ホルモン受容体陽性乳がんが多いためPositive試験の適応となる症例が存在するが、予防的対側乳房切除を行っていない症例では乳がんサーベイランスを強化することが有効となる可能性が示唆された。

SY13-5

妊娠中にタキサン系薬剤の投与を受けた妊娠期乳癌患者の転機に関する報告

¹聖路加国際病院 腫瘍内科、²聖路加国際病院 乳腺外科、

³聖路加国際病院 女性総合診療部

北野 敦子¹、喜多久美子²、竹井 淳子²、越智 友洋²、秋谷 文³、
塩田 恭子³、笠原 里紗²、吉田 敦²

【背景】妊娠中のアンスラサイクリン系薬剤の投薬は複数の報告からコンセンサスが得られているが、タキサン系薬剤に関する報告は限られている。妊娠初期から中期に再発高リスク乳癌と診断された患者では、児と母体の安全を勘案し、正期産までの癌治療が望ましいと判断され、妊娠中のタキサン系薬剤の使用を検討せざるを得ない場合がある。

【目的・方法】2005年から2022年までに妊娠期乳癌と診断され、妊娠中にタキサン系薬剤の投与を受けた患者を対象とし、治療内容、腫瘍学的アウトカム（乳癌関連イベント、乳癌死等）、周産期学的アウトカム（分娩方法、早産率等）について後方視的に解析した。

【結果】期間中に妊娠期乳癌と診断された患者129例中、タキサン系薬剤の投与を受けた患者は18例（14%）であった。診断時の年齢中央値は40才（29-44才）で、妊娠週数中央値は8週（6-19週）であった。乳癌診断時の癌の状態は、原発11例、局所進行4例、de novo IV期1例、再発2例であった。エストロゲン受容体陽性13例、HER2陽性6例であった。タキサン系薬剤のレジメンはweekly paclitaxel (wPTX) 16例、wPTX+Trastuzumab 1例、wPTX+Carboplatin 1例であった。観察期間中央値は24か月（範囲：13-122か月）に、診断時に原発癌であった11例中1例で局所領域再発を認め、全対象者中4例（22%）で乳癌死を認めた。分娩転帰は全例が出産し、分娩週数中央値は37週（範囲：32-38週）であった。分娩方法は自然経膈分娩2例、計画経膈分娩4例、予定帝王切開6例、準緊急帝王切開3例、緊急帝王切開2例であった。母体合併症は妊娠糖尿病を3例、羊水過小症を2例、子宮内胎児発育不全を1例、前期破水を1例で認めた。妊娠37週未満の早産は6例（33%）であった。児のNICU入室を6例（30%）で認め、そのうち新生児一過性多呼吸を2例に、呼吸逼迫症候群を1例に認めたが、正期産相当の週数でNICUを退室していた。NICU入室になった児の母親は5例が進行期乳癌であった。全例児の出生体重の中央値は2488g（1548-2990g）で、2500g未満の低出生体重児は4例（22%）であった。

【考察】妊娠中にタキサン系薬剤を投与された母親から生まれた児のNICU入室率は33%と、当院の妊娠期乳癌患者全体における児のNICU入室率（10%）と比べ高かったが、全例が正期産相当の週数でNICUを退室していた。妊娠中のタキサン系薬剤の投与は周産期リスクに留意しながら適切に管理することが重要である。

シンポジウム14

乳癌治療の経済毒性を考える

SY14-1

日本における費用対効果評価の活用方法について

国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター

白岩 健

日本で費用対効果のデータ自体は、すでに1992年から薬価申請時に任意で添付することが可能となっていた。これは世界的に見てもかなり早く、例えば、最も早く費用対効果の政策利用を開始したといわれるオーストラリアでも、評価を担うPBACの設立は1993年、イギリスNICEはトニー・ブレア労働党政権下の1999年であった。

しかし、当時としては先進的な試みも、残念ながら実際にはあまり機能していなかった一方、諸外国においては、このような費用対効果、あるいはより広範な概念としての医療技術評価は着々と政策応用が進んできた。アジア圏でも韓国は2006年からポジティブリストが導入され、経済性評価の提出が必須となった。科学的な費用対効果あるいは医療技術評価を活用することは、根拠に基づく医療政策の波にも乗って、先進諸国では標準的形態となつていったのである。このような流れの中で、日本においても2012年から費用対効果評価の政策応用が中協協で本格的に検討されはじめ、2019年4月から費用対効果評価は制度化された。

しかし、我が国における費用対効果評価制度には、諸外国に見られない大きな特徴がある。それは、「費用対効果評価の結果は、保険償還の可否の判断に用いるのではなく、いったん保険収載した上で、価格の調整に用いる」（中協協 費薬材-1 31.2.20）という点である。政策的な是非を定めておき、それは諸外国と異なり薬事承認された範囲内での医薬品の使用には保険上の制約がないことを意味する。もちろん本来それは「何にでも自由に使ってよい」ということではなく、制度的な縛りのない分なおのこ、医療現場で適正に使用されることが前提のシステムであるはずだ。例えば、薬事承認されていても既存治療と比べてときの有用性は証明されていないこともある。にもかかわらず、医療現場では「薬事承認されているから」そのことをもって使用が正当化される。これは論理循環である。このような現状に対応するあり方として、診療ガイドラインの役割が期待されるが、そもそも現状の診療ガイドラインにおいて費用対効果評価はほとんど活用されていない。加えていわゆる bedside rationing (Ann Intern Med. 1997 ;126 (1) :74-80) に陥らないためにも、その活用方法は難しい。このような状況で費用対効果評価をどのように活用していけるのか議論したい。

SY14-3

日本における乳癌患者の経済毒性に影響を与える要因：患者と医師の視点からの比較

¹がん研有明病院 乳腺センター、²岡山大学病院 乳腺・内分泌外科、³聖路加国際病院 腫瘍内科、⁴キャンサー・ソリューションズ株式会社、⁵虎の門病院 臨床腫瘍科、⁶滋賀県立総合病院 放射線治療科、⁷東京大学大学院 薬学系研究科 医薬政策学、⁸長崎大学 移植・消化器外科、⁹博愛会 相良病院

佐伯 澄人¹、岩谷 胤生²、北野 敦子³、桜井なおみ⁴、田辺 裕子⁵、山内智香子⁶、五十嵐 中⁷、梶本 裕介⁷、久芳さやか⁸、原文 聖¹、相良 安昭⁹、大野 真司^{1,9}

【はじめに】世界中の乳癌患者にとって経済毒性 (FT : Financial Toxicity) は重大な問題である。しかし、日本の乳癌患者におけるFTの状況は十分に探究されていない。本研究は、第25回日本乳癌学会班研究「日本における乳癌治療による経済的負担への意識に関する研究」の総括として報告する。

【目的】日本の乳癌患者におけるFTを調査し、総合的な結果を概観する。

【方法】本調査は2020年12月から2021年4月にかけてアンケートアプリQuestantを使用して行った。乳癌患者および日本乳癌学会の会員の医師を対象とし、患者については治療の前後、経過観察中の状況を問わず幅広い対象とした。FTの程度を定量化するために、FTの包括的スコア (COST) の日本語版が使用された。主成分分析で因子を選別し、重回帰分析を用いて、日本の乳癌患者におけるFTに関連する要因を特定し、医療費に関する情報支援レベルの充実性を評価した。

【結果】患者から1,558件、医師から825件の回答を収集した。COSTの平均値は21.45 (標準偏差 8.81)、FTグレードの内訳はグレード0 (n=583)、グレード1 (n=711)、グレード2 (n=306)、グレード3 (n=3) であった。FTに影響を与える要因として、直近の支払い ($\beta=0.18$)、ステージ ($\beta=0.11$)、介入した診療科数 ($\beta=0.11$) はFTを悪化させ、高収入 ($\beta=-0.36$)、高齢 ($\beta=-0.11$)、家族の支援 ($\beta=-0.08$) はFTを改善させた (全て $p<0.0001$)。患者と医師の間には、情報支援の必要性や医療費の知識をより深く理解している医師は、より包括的な支援を提供する傾向があることが示された。

【まとめ】本研究は、日本の乳癌患者におけるFTへの対応の重要性を強調し、情報支援の強化、医師によるより深い理解、そして専門家間の協力による経済的負担の軽減と個別化されたサポートの提供が必要であることを浮き彫りにした。

SY14-2

わが国の乳癌患者における「経済毒性」の評価方法の現状と課題

岡山大学病院 乳腺・内分泌外科

岩谷 胤生

【緒言】経済毒性 (Financial toxicity : FT) とは、医療にかかる金銭的負担が、患者のウェルビーイング、財政的安定、そして全身の健康に及ぼす負の影響と定義される。わが国の乳癌患者におけるFTについては第28回日本乳癌学会班研究 (大野真司班長) 「日本における乳癌治療による経済的負担への意識に関する研究」で研究がすすめられた。この研究のなかで浮き彫りとなったFTの評価方法についての課題について報告する。

【経済毒性の評価方法の現状】臨床研究のヘルスアウトカム指標においては、測定・評価方法の標準化は極めて重要である。例えば身体的な毒性は有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE) という形式で世界的に標準化されている。しかし現状ではFTには定まった評価方法はない。FTの評価方法は客観的評価と主観的評価の二つに大別される。客観的評価とは実際の金銭的な負担を評価する方法で、かかった医療費が世帯収入の20%を超える場合を経済毒性ありとするのが一般的である。主観的評価はFTが患者のライフスタイルに及ぼす影響を患者報告型アウトカムとして評価する方法であり、Comprehensive Score for financial Toxicity (COST) スコアが代表的な尺度である。

【方法】わが国で乳癌治療を受けた経験のある患者1558名を対象とした。客観的FTはかかった医療費が世帯収入の20%を超える場合を経済毒性あり、また主観的FTはCOST尺度のGrade1-3を経済毒性ありと定義して、客観的・主観的の両面からFTの有病率の差を検討した。

【結果】客観的FTは1558例中271例 (17.4%) でFTありと評価された。また主観的FTは有効回答1552例中1020例 (65.7%) でFTありと評価された。

【考察】経済毒性は客観的FTと主観的FTで有病率におおきな乖離があることが分かった。今回検討に用いた定義は、いずれも米国で一般的に用いられているものである。米国とは医療提供体制、公的医療保険を含む社会保障制度が異なるわが国においてFTを検討する際には、わが国の現状に合ったFTの定義を検討する必要性がある事が示唆された。

【謝辞】本研究は第28回日本乳癌学会班研究「日本における乳癌治療による経済的負担への意識に関する研究」の一部として実施しました。共同研究者の先生方には感謝申し上げます。

SY14-4

個人と国の経済毒性はいかに？

～私たちはどんな未来を描きたいのか？～

¹一般社団法人CSRPプロジェクト、²キャンサーソリューションズ株式会社 桜井なおみ^{1,2}

【目的】患者として治療を受けたとき、国民皆保険制度や高額療養費制度という、優れた社会保障制度に支えられていることを実感する。検診から治療に至るまで、乳がん治療費が及ぼす健康保険組合への影響は大きく、長期化、高額化する治療費負担もあいまって、社会全体としても、個人としても、経済負担が大きくなるのしかかっている。私たちは乳がん治療費の支出が、患者の生活にどのような悪影響を与えているかを探るため、経済毒性を計るスコアとして用いられている 'COSTスコア (Comprehensive Score for Financial Toxicity, de Souza et al, Cancer 2014, Cancer 2017) による検証を行った。

【方法】乳がん診断から10年以内、薬物療法を受けた経験がある早期乳がん患者100人 (ステージI~III) と転移性乳がん患者50人 (ステージIV) を対象に全国WEB調査を行った。(2019年2月28日~2019年3月13日)

【結果】回答者の診断時年齢は40歳代が43%、30歳代が23%。既婚者が63%、未婚・離婚者が36%。世帯年収は、200万円~600万円未満が38%、600万円から1000万円未満が25%、200万円未満が14%。

転移性乳がん患者のCOSTスコアは平均値が14.5 (0-41)。COSTスコアによるグレード0 (4%)、グレード1 (51%)、グレード2 (45%)、グレード3 (0%) となった。進行乳がん患者の96%が経済毒性 (グレード1~3の合計) を抱えていることが分かった。また、早期乳がんグループと転移性乳がんグループのCOSTスコアには有意差はなかった。

【考察】転移性乳がん患者と早期乳がん患者の間の経済毒性スコアに大きな差が見られなかったことは、日本の優れた社会保障制度に支えられた結果として考えることができる。しかしながら、特に転移性乳がんにおいては、高額療養費限度額上限の支出が複数年もの間続くこと。さらに、患者の大多数を女性が占めるという疾患特性から、経済毒性を考える上では、女性の働き方や社会的地位の向上など、個人の意識改革と社会システム上の改革が必要になる。働く世代が多い乳がんも高齢化が進んでおり、本セッションを通じて、わが国として何を守っていくのかを議論したい。

SY14-5

薬価制度からみた医療行政

厚生労働省保険局 医療課

文 靖子

近年、抗悪性腫瘍薬分野を中心に新規モダリティを用いた革新的な新薬の開発が国際的に進んでいる。その一方で、日本においてはドラッグラグ・ドラッグロスが問題となっている。骨太の方針2023の中では、革新的な医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発強化、および研究開発型のビジネスモデルへの転換促進等を行うべく、保険収載時を始めとするイノベーションの適切な評価などの更なる薬価上の措置による対応が触れられていた。この方針を踏まえて医薬品開発においては薬事規制のあり方に対する検討会が立ち上がり、令和6年度薬価制度改革においてはドラッグラグ・ドラッグロスの課題に薬価制度面からの対応について中医協で議論がなされてきた。

令和6年度薬価制度改革においては、我が国の創薬力強化とともに、ドラッグラグ・ドラッグロスの解消を実現するため、革新的新薬のイノベーションの適切な評価推進を目的とした薬価上の措置を行うこととしている。一方で、薬価については「イノベーションの推進」と「国民皆保険の持続性」とのバランスが重要であることから、収載後の価格調整として、再算定制度や費用対効果評価制度があり、このような仕組みを活用しながら適切に評価を行ってきている。今回のシンポジウムでは臨床現場が課題と感じている内容を伺う機会としたい。

日本乳癌学会・日本腫瘍循環器学会 合同シンポジウム

チームで取り組む乳癌患者の心機能保護

～乳癌治療医と循環器専門医が連携し、乳癌治療からあなたのハート（心臓）を守ります～

JSY1-1

乳がん治療医からみた腫瘍循環器連携の重要性

国立国際医療研究センター病院 がん総合内科/乳腺・腫瘍内科

下村 昭彦

乳がんの薬物療法の開発は近年著しい。これまでの乳がんの薬物療法は主にホルモン療法、化学療法、抗HER2両方であったが、現在は様々な機序の薬剤が使用可能である。他がん種で先行して開発が進んでいた免疫チェックポイント阻害剤も、2019年、2021年には免疫チェックポイント阻害剤併用化学療法がトリプルネガティブ乳がんの初回治療として承認された。免疫チェックポイント阻害剤には免疫関連有害事象と呼ばれる特有の有害事象があり、既存の薬剤とは異なった注意が必要である。特に劇症型心筋炎と呼ばれる有害事象は致死的であり、その管理には循環器内科との連携が不可欠である。さらに現在は多くの抗体医薬複合体が乳がんが開発されているが、その中でもHER2陽性ならびにHER2低発現の乳癌に対するトラスツマブ・デルクステカンの承認のインパクトは大きい。無増悪生存期間だけでなく全生存期間の延長が期待できるこの薬剤は、もはや旧来のサブタイプによる分類の概念を破壊したと言える。このように乳がんの薬物療法が進化し、予後が改善することで新たな問題が生じてきた。すなわち有害事象のマネジメントである。循環器合併症では、古くはアンスラサイクリンによる心筋障害の予防、管理は非常に重要な課題である。欧米ではアンスラサイクリン心筋障害の予防薬としてデクスラソキサゲンが承認され使用されているが、本邦では血管外漏出の際の皮膚障害の治療の適応症のみを有する。ベータ阻害剤は心筋障害の予防薬として期待されるが、国内外での用量が異なり海外の試験結果を単純には適用できない。トラスツマブ心筋症も同様に管理の必要な新合併症の一つである。これらの乳がん薬物療法による有害事象の管理の成否は、がん治療の成否そのものを左右すると言っても過言ではない。循環器合併症については一般Onco-cardiologyガイドラインが発刊された。その中で乳がんに関連して、HER2陽性乳がんに対するトラスツマブ、ヘルツマブの投与、あるいは心保護目的の心保護薬の投与、に関するCQが挙げられた。本シンポジウムでは乳がん治療医の立場から、乳がん治療における腫瘍循環器連携の重要性についてガイドラインを交えながら議論する。

JSY1-3

乳がん治療による心毒性 日本におけるリアルワールドエビデンスから

国際医療福祉大学成田病院 循環器内科

杉村 宏一郎

日本における化学療法による心毒性に関するエビデンスは十分とは言えない。東北大学病院で化学療法を受ける乳癌患者を対象とし、化学療法前後で心機能評価を前向きに行った。133例で検討を行い、UCGのLVEFは化学療法前後で優位に低下した。心毒性はアンスラサイクリン系抗癌剤投与群の8例(6.0%)で認め、非心毒性群と比較し、化学療法中の血清トロポニンTの最大値が有意に高値であった。化学療法開始前に心臓MRIを撮影し得た67例の検討では、心毒性群において化学療法前Native T1値が有意に高かった。化学療法における心毒性には化学療法前の心筋性状が関与している可能性が示唆された。多施設前向き観察試験であるCHECKHEART-BC試験では、全国25施設より登録された542例で解析をおこなった。46例(8.5%)に心毒性を認めた。心毒性の発生予測に関する検討では、「アントラサイクリン系抗がん剤の投与」、「トラスツマブの投与」、「放射線治療」、「化学療法開始前の心拍数 64 bpm以上」、「化学療法開始前の左室収縮末期容積 36.0 mL/m²」の化学療法開始前の変数5項目から構成されるリスクスコアモデルが構築された(AUC 0.77, P<0.01)。化学療法開始3ヵ月後の変数を加えたモデルでは、予測能の改善を認めた(AUC 0.83, P<0.01)。2022年のヨーロッパ心臓病学会のガイドラインではHFA-ICOS リスク評価ツールによる、化学療法前の患者における心血管リスク評価が求められている。CHECKHEART-BC試験のデータを利用したHFA-ICOS リスク評価ツールの検証試験では、このコホートの542人の患者は4つのグループに分類され、超高リスク群2人(0.4%)、高リスク群40人(7.4%)、中リスク群234人(43.2%)、低リスク群266人(49.1%)であった。CHECKHEART-BC試験における患者群ではHFA-ICOS リスク評価ツールの心毒性の予測精度は不十分であった[AUC 0.52 (95%信頼区間 0.47-0.58), P=0.94]。本邦における大規模前向き観察研究により、乳がん治療に関連した心毒性の発生頻度は8.5%であることが明らかになった。開発した発症リスクモデルの検証研究が今後期待される。

JSY1-2

がん治療関連心血管毒性(CTR-CVT)の最近の話題

がん研究会有明病院 腫瘍循環器・循環器内科

志賀 太郎

がん治療関連心機能障害(CTRCD)を含め、がん治療に関連した心血管毒性全般をCTR-CVTと表現されることがある。CTR-CVTはがん治療そのものによる「治療要因」と個々の患者が保有する「患者要因」がある。治療要因として各種の心毒性薬や放射線療法など、がん治療法それぞれの治療特性により病態が異なり、それぞれに応じた特性を理解したうえで診療にあたるのが重要となる。患者要因では、心不全や心筋梗塞などの既往症の保有状態や、年齢、高血圧、喫煙歴、糖尿病、脂質異常などの心血管疾患リスク(CVRF)の保有、そして運動の取り組みなどライフスタイルもCTR-CVT発症に深く関わり、がん治療要因のみならず患者要因に対する適切な医療介入も重要となる。特に、がんサバイバー期に渡る晩期のCTR-CVTについては、アントラサイクリン、胸部放射線療法といった治療要因に、CVRFの影響がとて強く、がんサバイバー期における生涯に渡る患者要因への適切な介入重要となる。近年、欧州心臓病学会(ESC)から腫瘍循環器学診療ガイドライン(ESC_GL 2022)が発表され、本邦でも日本腫瘍循環器学会と日本臨床腫瘍学会の共同編集によるOnco-Cardiologyガイドラインが2023年3月に初めて発行された。特に、ESC_GL 2022では治療要因と患者要因について詳細なリスク層別化が記載され、がん患者個々のリスクに応じたCTR-CVT管理を提示した大変詳細なガイドラインであった。

本セッションでは、主にアントラサイクリン、トラスツマブ、免疫チェックポイント阻害薬などのがん治療を主な対象とし、乳がん診療において患者のCTR-CVT事象軽減のために我々が取り組むべきことについて、ESC_GL 2022の内容を主体に概説し、乳がん診療に取り組む医療スタッフと最近の話題について情報の共有をさせて頂きたいと考える。

JSY1-4

乳癌領域でのライフスタイル・インターベンションについて

¹がん研究会有明病院 乳腺センター、²がん研究会有明病院 先端医療開発科青山 陽亮¹、片岡 明美¹、阿部 朋未¹、吉田 奈央¹、木澤 莉香¹、尾崎由記^{1,2}、植弘奈津恵¹、古川 孝広²、北野 滋久²、高野 利実¹、上野 貴之¹

乳癌に対する治療は大きく分けると手術、薬物療法、放射線療法の3つが存在するが、いずれの治療も、基本的には医療者の手により介入が実施されるという点で共通している。一方で、患者自身が何らかの介入を実施するというアプローチも考えられ、その代表的なものとして、日常生活の中での運動や食生活への介入、すなわちライフスタイル・インターベンションが挙げられる。乳癌領域でのライフスタイル・インターベンションは、患者自身が実践して予後改善を期待できる手法として近年注目を集めている。

一般的に肥満は、心血管疾患など多くの疾患の発症リスクを増加する因子として知られているが、乳癌をはじめとした様々な癌種の発症リスク増加にも寄与する。そして乳癌を発症した後においても、肥満度が上昇することで乳癌再発リスクや乳癌死亡リスクが上昇することが示されている。そうした中で、身体活動を高く維持することで、乳癌診断後の乳癌死亡リスクおよび全死亡リスクが減少することが示されている。さらに予後だけでなく、身体活動により患者の生活の質が向上することについても報告されている。また食事内容と予後の検討もされており、大豆や食物繊維の摂取については乳癌患者の予後を改善する可能性があると位置付けられている。そして身体活動、食事以外のライフスタイルに関するものとして、喫煙は乳癌患者の乳癌死亡リスクを増加させることが示されている。実際に当院では、医師・看護師や入院支援室での問診を通して乳癌患者の生活習慣に関する情報収集・情報提供を行い、さらに管理栄養士による減量指導や、がん相談支援センターによるエクササイズ講座など、多方面からの取り組みを展開している。

このように乳癌診断後の身体活動の重要性をはじめとして徐々にエビデンスが蓄積され、施設内での介入体制も整備されつつある。一方で、ライフスタイル・インターベンションは、医療者側が働きかけても患者自身が能動的に行動を変えなければ介入が成立しない、という難題を内包している。介入の達成と、患者の嗜好や価値観への配慮を両立させることが今後のこの分野の課題とも言える。本講演では、乳癌領域におけるライフスタイル・インターベンションについてのエビデンスや当院の取り組みを紹介するとともに、今後の課題についても検討する。

JSY1-5

晩期心血管合併症とがんサバイバーシップを考える

公益財団法人大阪府保健医療財団 大阪がん循環器病予防センター

向井 幹夫

がん治療の進歩により乳がん症例の予後が著明に改善すると共にがんサバイバーが急速に増加している。その一方で、がん治療が終了し数年から10年以上経過した後出現する晩期合併症に対するマネジメントが注目されている。乳がんサバイバーの生命予後に最も大きく影響する晩期合併症として二次発生悪性腫瘍と心血管毒性が挙げられるが、特に晩期に発症する心血管毒性は潜在的に経過し一旦発症すると急速に重篤化することからその対応に苦慮する事が少なくない。がん治療においてアンスラサイクリン系抗がん剤そしてHER2阻害薬や血管新生阻害薬などの抗がん剤を使用する乳がん症例に対し急性期心血管毒性に対するモニタリングとしてがん治療開始早期より心電図や心エコー検査などが適切に行われている。しかしながら、がん治療が終了したのち出現する晩期合併症に対応する長期にわたるフォローアップ体制は決して十分でなく、支持療法に関わる医療リソースも含め大きな課題の一つとなっている。このような背景の元で、2017年に米国臨床腫瘍学会は成人がんサバイバー心毒性予防とモニタリングに関するガイドラインが、そして欧州心臓学会が発表した2022年腫瘍循環器診療ガイドラインにおいてがんサバイバーにおける心血管毒性予防に関するコンセンサスが示された。ここでは、晩期発症後の対応と共にがん治療開始前に急性期並びに晩期心血管毒性発症を前提にした心血管毒性リスク因子の層別化を行うことでがん治療中ならびに治療後に出現する心血管合併症の発症を予測し、予防的な対応並びに発症後の迅速な対応が示されている。しかしながら、乳がん治療の進歩は早く、免疫チェックポイント阻害薬による複合免疫療法、さらにADC製剤など最新のガイドラインでは十分な情報が記載されていない新しいがん治療が臨床現場で施行されている。そこでは、心血管毒性に対するエビデンスが不足する中で患者さんごとにエキスパートオピニオンにより治療が行われている現実がある。本セッションでは、常に変化していくがん診療において、晩期心血管毒性を中心に腫瘍専門医・腫瘍循環器医の連携、プライマリケア医・外来かかりつけ薬剤師の関わり、健診・人間ドックシステムなどを巻き込んだ幅広い医療リソースの活用、そして患者、家族、友人などにおける新たながんサバイバーシッププログラム構築の必要性などについて概説する。

徹底議論！ HBOC医療の最新動向と展望

JSY2-1

HBOC医療における遺伝カウンセリングの役割

国際医療福祉大学大学院 遺伝カウンセリング分野
西垣 昌和

HBOC医療は、遺伝情報にもとづいた精密医療precision healthcareのモデルとなりうる領域である。精密医療としてのHBOCを特徴づけるのは、治療選択を目的として実施される遺伝学的検査Treatment Focused Genetic Testing (TFGT)である。TFGTは、BRCA1/2病的バリエーション保有者に関するエビデンスが蓄積されるとともに、通常診療として実施されるようになった。このような、診療 (= 診察・診断・治療) ルーチンの一つとして主治医によって実施される遺伝学的検査はmainstream genetic testingとよばれる。TFGTでは、その結果に基づいた、治療方針に関する患者と治療提供者との共有意思決定が第一の活用目標となる。そのプロセスにおいて、HBOCに特徴的な事象 (PARP阻害薬の使用、術式選択、対側乳房リスク低減手術、術後の厳格なサーベイランス、乳房以外の発がんリスク管理、それらが患者の生活にもたらす影響) を適切に取り入れ、患者が治療を円滑に受けられるよう連携することが、医師・看護師をはじめとする治療提供者にとって重要である。遺伝性疾患は、その原因が遺伝子であるがゆえに、疾患の根本から治療することはできない。また、HBOCにおいてリスク低減手術や多臓器の発がんリスクを考慮しなければならないように、現に存在する病変以外の発生リスクへの対応を求められる。このような遺伝性疾患の特徴は、患者からコントロール感を感じ、その影響の数が患者に過度のストレスをもたらし、患者の疾患や必要とされる治療への適応を困難にする。この不適応状態は、患者にとって好ましい意思決定や治療の受容、そしてリスク管理に向けての行動変容を阻害する。遺伝現象に関する教育や、認知行動的アプローチを通して、患者の対処能力や自己効力感を高め、疾患と治療への適応を促進することが、治療過程にある患者に対応する遺伝カウンセラーには特に求められる。これに加え、患者の未発症血縁者のリスク管理や適応支援のニーズが生じうる。これらのニーズに対しては、かねてより遺伝医療の専門家による遺伝診療と遺伝カウンセリングが応じてきた。ただし、TFGTの普及により、遺伝性疾患の診断がなされる機会は確実に増加する。拡大するニーズに応じるためには、未発症血縁者への医療提供の制度的裏付けが必要である。

JSY2-3

婦人科領域におけるHBOC診療の展望

がん研有明病院 臨床遺伝医療部
植木 有紗

近年、本邦における遺伝性腫瘍診療は大きなパラダイムシフトを迎えた。遺伝性乳癌卵巣癌 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC) 診療におけるPARP阻害薬選択を目的としたコンパニオン診断としてのBRCA1/2遺伝学的検査、そして複数の遺伝性腫瘍関連遺伝子を同時に解析するマルチ遺伝子パネル検査、がん個別化医療を目的としたがん遺伝子パネル検査といった多様な医療技術が、がん診療に急速に臨床導入されてきた。婦人科領域では本邦で2021年に導入されたmyChoice診断システム (myChoice) は、卵巣癌組織検体における相同組換え修復欠損 (HRD) と腫瘍組織におけるBRCA1/2病的バリエーション (tBRCA) を検出し、治療選択において重要な検査として位置付けられている。HBOC関連腫瘍は多臓器にわたるが、とくに卵巣癌・卵管癌・腹膜癌ではBRCA1/2病的バリエーション保持の割合が他臓器に比較して高いことが報告されており看過できない。サーベイランスやリスク低減手術を担当する婦人科医にとって、HBOCをはじめとする遺伝性腫瘍の知識は必須となったといえる。遺伝性腫瘍を診断する意義として、癌患者に対する適切な治療選択を提示することや、家系員への早期医療介入が可能になることが挙げられる。遺伝性腫瘍診療において、主治医と遺伝診療部門との連携は不可欠である。一般の癌患者の中から担当医が遺伝性腫瘍を疑う気付きを得て、さらに遺伝学的検査の結果が患者本人だけでなく血縁者の健康管理にも影響する可能性について理解し、遺伝診療部門へつなぐ役割をもつためにも、部門間の信頼関係構築が肝要である。当院では“Gene Awareness”というキーワードのもとに、遺伝診療部門と各診療部が緊密に連携し、遺伝性腫瘍を疑われたクライアントやその家族を総合的に支援するチーム医療を目指している。

JSY2-2

乳腺外科医の立場から見たHBOCについて

¹社会医療法人近森会 近森病院 乳腺センター、乳腺外科、
²高知大学医学部附属病院 臨床遺伝診療部、
³高知大学医学部附属病院 乳腺センター

杉本 健樹¹、柳川 信子¹、田代 真理²、沖 豊和³

多くの乳腺外科医が若年発症乳癌と遺伝について考える切掛けとなったのは2009年若年の乳癌患者さんを描いたドキュメンタリーの公開と同時に進められた20-30歳代女性にマンモグラフィ検査を推奨するキャンペーンに対する違和感であった。当時は遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) を初めとする遺伝性腫瘍の認知度が低く、若年者のMG検査に反対するものの具体的な遺伝診療には繋がらなかった。2014年に米国女優アンジェリーナ・ジョリーがリスク低減乳房切除を受けたことを紙上公表しより多くの乳腺外科医がHBOCを意識するようになった。われわれも2009年から院内の遺伝の専門家と連携を図り、医療スタッフ向けの勉強会、市民啓発のための公開講座等を繰り返し、職種・診療科を超えたチームで2011年にBRCA遺伝学的検査 (GT) を開始した。その後も高知県の乳癌診療ネットワークを軸に医療者に啓発を繰り返した。2014年のアンジーエフェクトで他施設の乳腺外科医が遺伝の研修に参加するようになり、臨床遺伝専門医を取得して遺伝カウンセリング (GC) ができる施設が増加した。2018年オラパリブのコンパニオン診断 (CDX) が保険になる際に多くの施設との診療契約も進め、診断目的のGTが保険となった2020年には県内の日本乳癌学会認定・関連10施設全てで乳癌患者がGTを受けられるようになっていた。乳癌は非常に罹患数が多く、40-50%がGTの保険適応となるため情報提供やGCへのニーズが高い。2023年3月時点で当院の発端者GT465人、他施設は499人でHBOC診療を初動した当院を超えた。県全体964人で801人 (85%) が乳癌患者である。人口67万人を切った超過疎県では年間乳癌罹患数600人弱のため、保険適応の患者のほとんどにGTへのアクセスが担保され、2施設でサーベイランス、リスク低減手術を提供でき地域完結型のHBOC診療体制が構築された。遺伝性乳癌の約7割はHBOCで、最も乳癌浸透率の高い遺伝性腫瘍ではあるが、HBOC以外も診断できる多遺伝子パネル検査の普及が必須である。また、保険の対象者には遺伝医療を漏れなく提供できているが、未発症者への遺伝医療の提供や乳癌・卵巣癌以外のサーベイランスも私費で提供しているものの限界がありサーベイランスの廉価版セットの提供などプレパイヤが受け入れやすい診療体制の構築が現在の課題である。

JSY2-4

乳がん卵巣がん以外のBRCA1・BRCA2の遺伝学的検査

理化学研究所 生命医科学研究センター 基盤技術開発研究チーム
桃沢 幸秀

BRCA1・BRCA2の両遺伝子は、乳がんおよび卵巣がんが多い家系について、連鎖解析というゲノム全体を解析する手法で、1990年代に同定された。その後、両遺伝子に病的バリエーションが存在することで、疾患リスクが高まるがん種として前立腺がんや膵がんも同定され、現在では病的バリエーション保持者に対するサーベイランスの対象となり、それらのがんについてもPARP阻害剤の適用も保険収載されている。他のがん種との関連も示唆されている報告はあるものの明確ではなく、サーベイランス対象の拡張やPARP阻害剤の適用拡大に繋がっていない。そこで、我々はバイオバンク・ジャパンが収集した14がん種の疾患群および対照群合計10万人について、BRCA1・BRCA2の両遺伝子を理研が独自に開発したターゲットシーケンシング技術を用いて解析した結果、新たに胃がん、食道がん、胆道がんのリスクも上昇させることを明らかにした (JAMA Oncol 2022)。更に、胃がんについては、両遺伝子の病的バリエーションとピロリ菌感染が相乗的にリスクを高めることも明らかにした (New Engl J Med 2023)。本発表では、日本人を用いた大規模ゲノム解析の研究成果を紹介するとともに、よりよいゲノム医療のために現在進めている研究についてもご紹介したい。

JSY2-5

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) の管理医療策定に向けて

¹昭和大学医学部 外科学講座乳癌外科学部門、²東京都立病院機構東京都立駒込病院 乳腺外科、

³東北大学 大学院医学系研究科・医学部 医科学専攻 外科病態学講座 乳腺・内分泌外科学分野、

⁴相良病院 乳腺外科

垂野 香苗¹、有賀 智之²、石田 孝宣³、大野 真司⁴、中村 清吾¹

現在本邦において、遺伝性乳癌卵巣がん症候群 (以下HBOC) が疑われる乳癌患者やすべての卵巣癌患者においてBRCA1/2遺伝学的検査が保険適応であり、病的バリエーションが検出された際は乳癌における術式選択、サーベイランス、PARP阻害剤の使用の是非について検討され、適切な癌治療、必要ならスク低減手法の提供が行われている。これらHBOC患者の治療方針について検討の際には遺伝医療専門医、乳腺専門医、婦人科腫瘍専門医、薬物療法専門医、消化器腫瘍専門医、泌尿器科医といった遺伝医療や各癌種における治療専門医の他、認定遺伝カウンセラー、形成外科医、放射線診断医、病理医、遺伝看護専門看護師といった関連医療の専門職を含めたHBOC診療チームで討議を行い、個々の患者に最善の治療方針の決定にあたる必要が出てくる。また、その医療を提供できる体制を整備することが肝要である。多診療科にわたり、長期でのフォローが必要であり、未発症者も含め対象者の医療情報の一元的管理が重要である。さらに、HBOCの医学的管理に関するエビデンスは急速に蓄積されており、HBOC患者の医学的管理に関わる医療従事者は、推奨されるサーベイランスや予防法について常に最新情報を有している必要があり、それには、多くの労力と時間が必要となる。多数の専門医療職との合議の場を常設し、医療職間での意思の疎通を図ることには一定の医療資源の投入を余儀なくされる。さらにHBOCに係る手術を行う際には施設基準として乳房MRI加算の施設基準に係る届出を行うことも必要とされているなど、適切なHBOC診療を行う際には施設基準を満たすための病院組織の労力も必要となってくる。

このような最新知識を持った専門性の高い多診療科の医療従事者が連携し、医療体制の充実の上で、HBOC患者の医学的情報を一元的に管理することで、個々の患者に適したHBOC医学的管理を行うことが可能となる。しかし、現在は各医療従事者、医療機関の自助努力によるところが大きい。全国的な均霑化も急務となっている。以上のことより、HBOC患者に対し、十分な施設要件を満たした医療施設において、医学的情報を一元的に管理し、患者に適切な医学的管理指導を行った評価として「HBOC管理料」の新設を要望する。

乳房部分切除術における再建への挑戦

JSY3-1

乳房温存オンコプラスティックサージャリーステップアップガイド

中頭病院 乳腺センター

座波 久光

日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会 (JOPBS) では、2021年にワーキンググループを設置し、本邦に適したoncoplastic breast-conserving surgery (OPBCS) に関する手技習得のための乳房温存オンコプラスティックサージャリーステップアップガイドを作製した。本ステップアップガイドは3つのカテゴリーより構成され、難易度毎に多くの手術手技が習得できる構成となっている。

①Basic OPBCS : OPBCSに臨むにあたっての基本的な心構えを解説した。OPBCSでは、背景乳腺や立位での形態の評価および写真撮影による評価が重要である。

②Volume displacement :

ステップ1 : 通常の部分切除術における乳腺内組織の剥離と移動に加え、皮膚切開の工夫や乳頭乳輪の位置を調整することで、乳頭の偏位・変形を予防することができる。

ステップ2 : 乳房縮小術を基盤としたOPBCSを特徴づける手術群。

③Volume replacement :

ステップ1 : 乳房外の周辺組織をtransposition flapやadvancement flapのような局所弁として欠損部に充填する方法で、小範囲の欠損部に使用される。ステップ2 : 広背筋皮弁、穿通枝皮弁等を充填する方法で、多くの組織量が得られ、充填できる領域の自由度もステップ1より高い。

JOPBSの機関誌であるOncoplastic Surgery誌に本ステップアップガイドの特集を企画し、現在までに18の手術手技を発表してきた。現在は教科書を作製中であり本年9月中の完成を予定している。今後は各手技の動画コンテンツを学会のHPに作製することも計画しており、OPBCSの教育と普及の一助のなることを目指している。

JSY3-3

乳房縮小術を応用した乳房温存オンコプラスティックサージャリー

亀田総合病院 乳腺センター 乳房再建外科

浅野 裕子

日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会 (JOPBS) では、オンコプラスティックサージャリーのテクニックを用いた乳房部分切除をOncoplastic Breast-Conserving Surgery (以下、OPBCS) と定義し、2021年にワーキンググループを設置した。国内では、まだ認知度の低いOPBCSのテクニックの一つであるOncoplastic reduction mammoplastyを紹介する。これは、整容性改善目的の乳房縮小術 (Reduction mammoplasty) の手技を乳房部分切除に応用したもので、乳房内組織で形成するVolume displacementに含まれる手技の一つである。乳房縮小術は、日本人女性と比べて乳房サイズの大きい欧米では、施術件数の多い美容外科手術の一つであり、19世紀後半に登場した。OPBCSという概念が生まれた欧州において、いわゆる一般的な乳房温存療法後の整容面での問題を解決するために、このテクニックは2000年初頭より報告されるようになった。腫瘍の局所制御を損なうことなく安全に行なうために、乳房縮小術の基本的なコンセプト、Oncoplastic reduction mammoplastyの患者選択、合併症を最小限に抑えるためのシンプルな手術手技について、講演する。

JSY3-2

内側区域病変に対する乳房温存オンコプラスティックサージャリー : modified V mammoplasty の実践

藤田医科大学医学部 乳腺外科

喜島 祐子、平田 宗嗣、中澤優望佳、新村 和也、肥後 直倫

乳房温存オンコプラスティックサージャリー (Oncoplastic breast conserving surgery:OPBCS) では、腫瘍径・病変の広がりなどの腫瘍因子に加え、乳房下垂の有無や乳腺濃度などの宿主因子に着目して術式を選択することが重要である。われわれは、下垂・肥大のない乳房の内側病変に対するOPBCSとして、下垂乳房に対するV-mammoplastyを応用・改変したmodified V-mammoplasty (V-rotation mammoplasty) を実施している。

【対象と方法】2019/3-2023/8に乳房温存術適応症例のうち、乳房下垂がなく、病変が乳房内側に位置し、OPBCSとしてmodified V-mammoplasty を実施した原発性乳癌20例(病変の位置はA区域6例, AB区域7例, AE区域1例, B区域6例)の周術期成績を後ろ向きに検討する。

【結果】1) 平均年齢50.5歳 (36-61歳) 2) 抽出重量は平均58.4g (17-92g) 3) 手術時間は平均1時間44分 (同時性両側乳癌症例1例を除く) 4) 形成時間は平均1時間2分 5) 術中出血量は平均18g (5-57g) 6) 術後合併症なし 7) 術後追加切除症例3例 (乳頭側断端1例, 乳頭1例, 残存乳房1例, うち追加切除標本内に癌遺残を認めた症例は1例) 8) 観察期間中 (中央値29ヶ月:4-58ヶ月) 局所および遠隔再発を認めた症例0例 9) 整容性 (術後1年以上経過した16例を評価) :excellent13例, good3例, fair/poor0例。

【結語】下垂・肥大のない乳房の内側病変に対するOPBCSとして、modified V-mammoplastyは有用である。

JSY3-4

簡便かつ効果的な乳房温存オンコプラスティックサージャリー手技

東京女子医科大学 乳腺外科

明石 定子、野口英一郎、清水 由実、塚田 弘子、野上 真子、青山 圭

【緒言】乳房温存術において変形を軽減するため広範な皮弁形成などにより工夫を凝らす乳腺外科医は多い。しかし、volume displacementなどのオンコプラスティックサージャリー手技の導入に関しては手術時間の延長の懸念、手技の煩雑さへの懸念などから導入に二の足を踏んでいる乳腺外科医も少なからず存在していると考えられる。今回当院にて初めてinverted Tの手技を導入するにあたり、乳頭乳輪の移動は省略し、皮膚切開の工夫だけを取り入れたところ、手術時間の延長もなく、良好な結果をえた。また臨床外科学会で発表を聴講された先生から早速実施してみたところ、良好な結果であったと喜びの連絡を頂いた。今回は症例数も増やし、国内での普及を期待し報告する。

【対象と症例】2023年3月から12月に当院にて手術予定で、単なる部分切除術では大きな変形が予想されるBD領域、EAC領域の乳癌あるいは乳腺腫瘍を対象とした。BD領域の腫瘍には、乳房縮小術で実施する乳頭乳輪の移動は行わず、皮膚切開だけを逆Tにする簡易inverted T、EAC領域にはtriangular skin incisionで、本人が本手技の実施を希望した患者を対象とした。

【結果】簡易inverted Tは8例に実施し、平均手術時間は92分、平均出血量は8mlと導入初期にもかかわらず短時間で実施可能であり、整容性はいずれも良好で、患者満足度も良好であった。特に下垂乳房においては皮切も正面視にてほぼ視認されなかった。triangular skin incisionは3例に実施し、平均手術時間は77分、出血5ml、切除部分の陥凹、乳頭乳輪の偏移も目立たない。

【考察】乳房オンコプラスティックサージャリー学会のワーキンググループによる手順書では、乳房縮小術の手技を取り入れたinverted Tなどはステップ2-2の手順とされ、やや難易度が高いとされている。今回皮切を逆Tにするだけの簡易式の手技にて、非常に良好な結果を得られた。

【結語】BD領域の乳癌では、部分切除の場合変形が大きくなるため、全摘と希望に応じ再建術を実施することが多い。簡易inverted Tにより、整容性を損なうことなく手術時間の延長もなく乳房部分切除術が可能となり、患者満足度の向上、手術時間の短縮、医療費の削減に寄与できる画期的な手技であると考えられる。

JSY3-5

乳房部分切除術における再建への挑戦：当院での治療戦略とOPBCSの実際

¹富山大学 学術研究部医学系 形成再建外科・美容外科、²富山大学 学術研究部医学系 乳腺科・内分泌外科、³富山大学附属病院 乳がん先端治療・乳房再建センター、⁴Lalaプレスト・リコンストラクション・クリニック横浜 形成外科佐武 利彦^{1,3,4}、松井 恒志^{2,3}、葛城 遼平^{1,3}、瀧 京奈^{1,3}、長澤 志保^{2,3}、金谷 瑛美^{2,3}、荒木 美聡^{2,3}、関根 慎一^{2,3}、小野田 聡^{1,3}、武藤 真由^{1,4}、角田 祐衣⁴

富山大学では、乳房部分切除術ならびに放射線照射後の陥凹変形、乳頭乳輪偏位、容量不足に伴う非対称を回避し、乳房の術後整容性を維持する目的で、患者毎にvolume displacement (VD)とvolume replacement (VR)を選択している。VDと小範囲のVRは乳腺外科医が担当する。欠損サイズが大きい症例のVR、欠損サイズが小さいが乳房も小さな症例のVR、乳房縮小術を応用したVD (健側縮小術併用)は、形成外科医が担当。治療方針は患者希望を確認し、多職種による合同カンファレンスで相談している。また照射後変形例では、組織欠損のサイズ、残存皮膚、皮下脂肪、乳腺のviability、皮膚のテクスチャー、カラーマッチを見極め、遊離皮弁、培養ASCを付加した脂肪注入による二次再建を行う。当院での治療戦略ならびに形成外科医が担当する各種OPBCSについて概説する。

乳房部分切除後のVRについては、乳房外側～下縁側(C～D、BD区域)を中心とした部分欠損であれば、欠損の部位とそのサイズに合わせて胸背動脈穿通枝皮弁(TAP flap)、筋体温存広背筋皮弁(MS-LDMC flap)を選択する。乳房下側(B～BD区域)の場合は、季肋部の皮下脂肪があり下溝線の形状が維持できれば肋間動脈穿通枝皮弁(AI-CAP flap)を用いる。乳房縮小術(固定術)は縦方向の瘢痕内で乳頭乳輪のリポジショニングを行う。組織移植の際に最重要なのはICG蛍光造影を行い、術中に組織の血行を的確に評価することである。

部分切除後の照射例で変形の強い乳房の再建は難易度が高く、遊離皮弁での再建が有用である。全摘に近い欠損で、温存された乳頭乳輪や皮膚が利用できそうなら、先ず組織拡張術を行い、二期的に遊離皮弁による再建を検討する。難しければ一期的に知覚神経付き皮弁で乳房の皮膚を置換して再建する。一方、小範囲の陥凹、乳頭偏位は、一見簡単に再建できそうであるが実は難しい。私たちは培養ASCを付加した脂肪注入による二次再建で、段階的に修復している。

乳房部分切除術では照射の影響も考慮して、必要であれば初回治療でVD、VRを併用して変形、非対称を回避すべきである。OPBCSは乳腺外科医と形成外科医の協力体制が大切で、富山大学では外来診療、手術、カンファレンス時に情報を共有し、いつでも相談できるようにしている。

JSY3-6

脂肪移植を用いた乳房部分切除術後の再建

自治医科大学 形成外科

吉村浩太郎

乳房部分切除の患者さんは、本来、再建は必要がない、再建をしない、ことが前提である。しかしながら、切除後に、外観の問題とともに硬く冷たくなる乳房の再建を求める患者が散見される。必ず併用される放射線治療がもたらす晩期障害は、数年にわたる進行性の機能障害で、虚血、線維化、拘縮、萎縮、治癒不全などにより、それ以降の手術には大きな負の影響を与える。正常組織内の幹細胞は、反復される放射線照射により癌細胞とともに死滅され、晩期障害をもたらす。脂肪注入移植は、これまでのところ、組織の幹細胞を部分的に回復させる唯一の治療法である。残存する瘢痕や拘縮のため、血管柄のない組織移植の生着限界のために、複数回の治療が必要になるが、形態と機能の根本的な治療となる。治療の実際についても併せて、お示ししたい。

GBCC (KBCS) / JBCS Joint Session

Exploring Collaborative Research Opportunities between Japan and Korea: 2nd round

The JBCS-GBCC (KBCS) Joint Session will discuss the possibility of joint clinical trials in Japan and Korea. The first of these discussions was held at GBCC2024 in Korea, where young Japanese and Korean medical doctors presented an overview of their currently planned studies and discussed issues and methodologies for future collaborative studies between Japan and Korea. Observational studies are highly feasible as the first joint project, and are interesting because the results reflect the differences in daily practice between Japan and Korea. It has become clear that there are many issues to be addressed in conducting joint clinical trials, such as the support system of academic societies in Japan and Korea, obtaining research funds, and establishing a cooperative data center. In this session, we will report on the progress of the research, deepen the previous discussion, and discuss more specific issues to be resolved.

JBCS-GBCC (KBCS) Joint Sessionでは、日韓での共同臨床試験の可能性をテーマにディスカッションが行われる。このディスカッションはGBCC2024で第一回目が行われ、日韓の若手医師がそれぞれ現在計画中の研究概要を発表し、今後の日韓で共同研究を進める上での課題、方法論などを議論した。最初に行う共同研究として観察研究は実現可能性が高く、日韓それぞれの日常診療の違いを反映した結果が得られるため興味深い。共同臨床試験を行う上で、日韓での学会のサポート体制、研究資金獲得、共同データセンターの設置など、課題は多いことが明らかとなった。今回のセッションでは研究の進捗を報告し、前回議論した内容をさらに深め、より具体的な課題解決に向けたディスカッションを行う。

メディカルスタッフセッション1

薬剤師が中心となる乳癌薬物療法の副作用対策とフォローアップ

MSS1-1

病院薬剤師が行う！乳がん薬物療法の副作用マネジメント～殺細胞性抗がん薬、ICIsを中心に～

東京医科大学病院 薬剤部
東 加奈子

薬剤師は、日々進歩する薬物療法を初めとするがん治療を理解し、かつ目の前のがん患者の複雑な病態を把握し、チーム医療の一員として、患者やその家族に対し服薬説明の場面などで意思決定支援を行うことが求められている。乳がん薬物療法を行う上で重要なことは、固形癌患者の特徴である刻々と変化するがんそのものや手術による多彩な解剖学的な変化を捉えること、その上で副作用マネジメントを行うことである。がん薬物療法における副作用マネジメントの5つの柱としては、「予防する」「予測して備える」「早期に認識する」「迅速に治療する」「警戒して見張る」ことである。

本セッションでは、病院薬剤師の立場から、乳がん治療で使用される殺細胞性抗がん薬と免疫チェックポイント阻害薬の副作用マネジメントについて、自施設の取り組みを交えて紹介する。さらに、これからの日本の医療の未来を考えた場合に、乳がん薬物療法の副作用マネジメントにおいて、薬剤師がチーム医療の一員としてどのような役割を担うことができるのか、会場の皆さんと考えたい。

MSS1-2

乳がん薬物療法中の免疫関連有害事象(irAE)に対して適切に対応するために求められること

社会福祉法人 三井記念病院 総合内科
峯村 信嘉

薬物療法が行われている乳がん患者が何らかの新規症状または悪化傾向にある症状で急遽外来受診・入院に至った際には必ず治療歴を確認し、免疫チェックポイント阻害薬の治療歴が確認できた際には必ず(原病の進展や感染症を見て可能性に加えて)鑑別疾患を広げ、irAEの可能性を最初から検討することが早期診断の要綱である。

中でも見逃して帰宅させるなどして対応が遅れた場合に後手に回る可能性のある病型が①irAE劇症1型DM、②irAET下垂体炎(副腎クリーゼ)、③irAE肺臓炎、④irAE全身性高炎症病態(サイトカイン放出症候群)、そして⑤筋肉関連病型(irAEC心筋炎/筋炎/重症筋無力症)の5つである。

中でもその非特異的の症状故に見逃される恐れが高い病型の代表がirAET下垂体炎であるが、乳がん術前にICI治療がなされている経過中に潜在性に下垂体炎たずとも見逃されたまま手術が行われる運びとなった際には手術契機に副腎クリーゼを恐れが高い。したがって術前のホルモン検査(ACTH並びにコルチゾール)は必須である。

irAE治療介入までの検索に与えられている猶予(表)には幅がある。上段の病型が疑われる際には専門各科コンサルトまで経過観察可能なことも多いが、下段の病型が疑われる際には専門科・irAE対策チームと連携して対応を急ぐ。迅速な対応要する病型出現の際にはどのような流れで対応を急ぐか、ステロイド並びにその他の免疫抑制薬・生物製剤が必要になった際にはどのように適切かつ迅速に治療を開始するかなどの事項について事前に決めておくのが望ましい。

本講演ではirAE診断・治療について相談を受けることの多い膠原病科医の視点からirAE対策の要綱について概説する。

・ 甲状腺機能異常 (irAE甲状腺亢進/甲状腺低下) ・ 眼炎 (irAE眼炎、内野炎/irAE) ・ 乾燥症状 (irAE Sjoogren症候群)	1週
・ 下痢・腹痛 (irAE腸炎、内分泌系irAE) ・ 頭痛 (irAE頭痛、irAE脳症、irAE脳腫瘍) ・ 肝臓系障害上昇 (irAE肝臓、irAE胆管炎) ・ 血清CK上昇 (irAE筋炎)	2-5日
・ 呼吸器障害(肺動脈血栓・肺梗塞) (irAE肺動脈血栓) ・ irAE SLE増悪/irAE SLE発症 ・ 重症肺炎 (irAE肺炎)	即座の介入を24時間以内に適切に行う (臨床的・全身体質的/病態化決定のかわり、他の方針に転換するかの決定)
・ irAE劇症1型DM/DKA、irAE副腎クリーゼ ・ 高熱/意識不全/呼吸不全 (irAE-CRS) ・ 心動悸・胸痛/ECG異常/再上昇 and/or MACE ・ 呼吸不全/呼吸困難/irAE肺動脈血栓 ・ irAE-MG ・ irAE-SJS/TEN	即座 ・ エンビリックな介入(含ステロイド・バルス)が許容される病態的状況(病態の除外/快楽に時間をかけている)を要しない

MSS1-3

有害事象自発報告データベース(JADER)を用いた化学療法と間質性肺疾患の検討

¹三河乳がんクリニック 薬剤部、²三河乳がんクリニック 乳腺外科
佐々木俊則¹、内海 俊明²、水谷 三浩²

【目的】近年、乳癌治療で上市された医薬品には、間質性肺疾患(ILD)が報告されている。ILDは重篤な有害事象であるため、発症の早期発見が重要である。しかし、単施設や小規模な多施設による研究では、投与患者の症例数に限りがあることや大規模臨床試験の発現報告においても発現プロファイルが確立していないためILDを正確に把握することは容易ではない。そこで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が公開している有害事象自発報告データベース(JADER)を用いてILDの発現時期などを検討した。

【対象と方法】解析データは、JADERの2023年9月報告分までを対象とした。解析対象の薬剤は、トラスツズマブ デルクステカン(T-DXd)、エベロリムス(Evl)、アベマシクリブ(Abe)、パルボシクリブ(Pal)の4剤とした。この4剤のILD報告についてreporting odds ratio(ROR)を算出した。さらに、Weibull分布を用いて医薬品ごとにILD発現時期プロファイルを検討した。

【結果】JADERより抽出したデータは、4401530件だった。各薬剤の報告数とROR(95%信頼区間)は、T-DXd 909件 = 28.9(24.6 - 33.8)、Evl 5837件 = 30.2(28.4 - 32.1)、Abe 691件 = 39.4(33.2 - 46.7)、Pal 2801件 = 3.1(2.4 - 3.8)であった(以下同順)。投薬からILD発現までの中央値は、119日、67日、109日、126日だった。Weibull分布における形状パラメータβは、1.33(摩擦消費型)、1.37(摩擦消費型)、0.98(偶発故障型)、1.00(偶発故障型)であった。

【考察】検討した4剤すべてにおいてRORが「1」を超えているためシグナルありと判定した。発現日数は、Weibull分布より、T-DXdとEvlは、β>1のため「時間経過とともにILDの発現が継続する」、摩擦消費型に分類されILDの継続したモニタリングが必要であろう。AbeとPalは、β=1のため「時間経過による変化はなくILDの発現が継続する」、偶発故障型に分類されILDの症状など継続的に指導していくことが必要であろう。有害事象の発現傾向を留意したうえで服薬指導を行い、有害事象の早期発見と適切な対応に寄与していきたい。

MSS1-4

多職種連携による外来がん患者サポートの実践～薬局薬剤師の役割～

㈱オオノ ひかり薬局 大学病院前調剤センター
松浦 綾子

近年、外来でも多様ながん薬物療法が行われるようになり、その薬学的管理の必要性が高くなっている。外来の場合、受診・治療当日は院内のスタッフによりサポートされているが、自宅を過ごす期間は患者自身による服薬管理と支持療法薬を適切に使用できるようにする必要がある。また、副作用の早期発見、重症化を防止するために在宅期間のサポートは重要であると思われる。

患者のための薬局ビジョンでは、かかりつけ薬剤師として患者の継続的なフォローアップと専門医療機関と連携した高度な薬学的管理を求めている。また改正薬機法では服薬期間中のフォローアップを義務化、特定機能を有する認定薬局制度ではがん等の専門的な薬学管理に関係機関と連携して対応する薬局を「専門医療機関連携薬局」とした。さらに診療報酬ではがん患者に対する加算が新設されるなど、ビジョンからより具体的な取り組みが示された。当薬局では2018年より患者への服薬期間中の電話フォローアップと、病院とトレーシングレポートによる情報連携を開始した。さらに2020年より、注射抗がん薬を含む治療内容の他、CDK4/6阻害薬に対する院内の薬剤師外来との連携を開始し、外来がん化学療法の連携強化を図っている。そして2021年8月に専門医療機関連携薬局の認定を受け、がん領域の専門薬剤師を中心に、病院と情報共有をしながら外来がん患者のサポートを行っている。その際、治療目的や患者背景を踏まえた対応と、副作用管理では血液毒性以外に患者自身が気づき、苦痛や不快感を伴う自覚的副作用にも配慮が必要であり、市販薬等によるセルフケアがQOL向上につながる場合もある。また、免疫チェックポイント阻害薬によるirAEは発現時期が特定できないものも多く、様々な職種視点で患者をサポートする必要がある、現在も試行錯誤中である。

今回はこれまでの連携構築過程や薬局における取り組み、課題に加え、今後の展望を共有し、よりよい多職種連携を考えるきっかけとしたい。

MSS1-5

患者の生活や想いに寄り添う薬剤管理指導 -薬剤師がかかわる shared decision making-

¹札幌徳洲会病院 薬剤部、²札幌徳洲会病院 外科・乳腺外科、

³札幌徳洲会病院 看護部

前田 健太¹、長尾 知哉²、金刺 彩子³

【はじめに】薬物療法における経口、静注、皮下注などさまざまな投与経路は簡便性や在院時間、通院頻度などから医療者のみならず患者においても薬剤選択の判断材料となる。ペグフィルグラスチム（以下G-CSF）の自動投与デバイス（ポディーボット、以下BP製剤）が承認されたが、当院では導入にあたり従来のシリンジ製剤との選択を可能とし、患者ニーズを把握することにした。

【対象と方法】対象はG-CSFを翌日に投与するレジメンが適用されるすべての患者とした。化学療法オリエンテーション時に医師よりシリンジ製剤とBP製剤それぞれのメリット、デメリットについて説明が行われた。BP製剤に関心を示した患者には外来化学療法センターにて薬剤師、看護師より追加の情報提供を行った後メーカー作成動画を視聴してもらい、最終的に製剤を決定することにした。

【結果】それぞれの製剤を選択した主たる理由は、BP製剤は通院頻度の軽減、シリンジ製剤は確実な投与であり医療者の当初予想通りであった。しかし、介護者との通院などBP製剤のメリットがあると考えた患者でも、併存疾患から確実な投与を期待しシリンジ製剤を選択された。遠方からの来院患者にて特に積雪期での通院負担軽減も期待したが、「むしろ良い外出機会になる」とシリンジ製剤を選択された例もあった。また、オリエンテーション時にBP製剤を選択していた若年患者で、治療当日に入浴不可や子供の「抱っこ」などを理由にシリンジ製剤に変更した例もあった。

【考察】薬効が同じであっても製剤選択の理由となる患者や介護者の治療や通院についての想いはさまざまであり、医療者の思惑と異なる例も多く認められた。薬剤師がshared decision makingにかかわり薬剤選択に関与することは、患者の生活や背景に寄り添った薬剤管理指導が可能となり、患者満足度の向上につながるものと考えられた。

メディカルスタッフセッション2

意思決定能力の低下した乳がん患者の治療を支える

MSS2-1

認知症のあるひとの意思決定を支えるために

東北医科薬科大学 医学部 老年・地域医療学教室／総合診療科

石木 愛子

担当患者が認知症を併存しており、その対応に難渋した経験がある医療従事者は少なくないだろう。2023年に公益財団法人日本対がん協会が実施した調査では、がん診療連携拠点病院の97.7%が「認知症のがん患者への対応で困ったことがある」と回答し、その中でも「本人が治療について判断できない」という、意思決定における困難事例の経験が最多であった。

超高齢社会日本において、加齢と共に増加するがん、そして認知症が併存している患者は珍しくない。認知症は認知機能障害により日常生活動作に障害が生じている状態である。理解・記憶・判断・意思表示の障害のため、意思決定には配慮と支援が必要であり、そして意志決定後の医療の継続にも、通常に加えた具体的なサポートが必要となる。そして認知症には未だ根本的な治療法がなく、認知機能と共に身体機能・日常生活動作も時間を追って低下していくことから、その段階に応じた意思決定の積み重ね、即ちAdvanced Care planningを継続的に実施する必要がある。さらにその意思決定には家族やケアギバーの役割や感情もよく情報を集め理解し、配慮することが望ましい。

認知症の人の意思決定支援には知識、技術、時間が必要で、そして標準的で効率的な方法があるわけではなく、煩わしいと感じる医療者もいるだろう。しかし認知症と共に生きていく必要がある現在、我々は認知症の特性を積極的に理解し支援していくことで、認知症のある人の人生の質を高めることができる。

本演題では認知症を学び直し、それを踏まえた上でどのような意思決定支援が望ましいか考え、議論を深めたい。

MSS2-2

発達障害を抱える乳癌患者への意思決定支援を考える

こころの総合診療室Canal勾当台 心理室

渡邊 裕美

調査方式により異なるが、発達障害の中で代表的な自閉スペクトラム症は有病率1.0%、注意欠陥多動症は成人で約2.5%という報告があり、がん罹患されている方にも併存している。疾患概念的には発達障害は幼少期から特性を持っているが、様々な理由で大人になるまで診断されない方も多く存在すると言われている。また発達障害の症状はごく軽微なものから、特性が強い状態までスペクトラムであり、特性がありながらもいわゆるグレーゾーンとして診断に至らない方もいる。また特性があっても生活上の支障がなければ、受診動機がなく、受療しない方もいる。このため障害の有無と診断の有無が合致しないことが多く生じる。

また、本人の生活上の支障度合いは、発達障害の特性の強弱と環境との掛け算の側面があり、同程度の発達障害の特性であっても、自身の特性に困る方/困らない方、困る部分が異なることが生じる。周囲のみが困ることもあり、支援ニーズが異なりやすいこと、また本人以外の関係者のみが支援ニーズをもつ場合があることも特徴的である。

身体疾患の意思決定支援の場面に目を向けると、患者さんやご家族に発達障害の特性が見られ、意思決定に難渋することがある。例えば自閉スペクトラム症においては、医療者側が大事と思わない点に強くこだわり、意思決定が進まないことがある。注意欠陥多動症では衝動的に判断したり、ワーキングメモリの制限から病状説明をうまく理解できず、結論が変遷することがある。このように実際に発達障害に起因し意思決定が困難となる場合もある一方で、医療者-患者/家族間のコミュニケーションが円滑に進まない場合に、相手に発達障害らしさを見つけ、それを理由にコミュニケーションを諦めてしまいう場面にも遭遇する。なんらかのコミュニケーションの困難さが背景にあると推測される。

発達障害がある場合、意思決定に関する判断力が低下しているのはなく、プロセスの個別性が高いという視座に立つ方が支援を行いやすい。個別性の高いプロセスを理解し支援を行うために、医療者が発達障害の特性を知ることが効果的であると思われる。同時に意思決定支援は、発達障害の有無に関わらず、医療者-患者/家族間コミュニケーションを基盤とする。当日は医療者-患者/家族間コミュニケーションの視点も踏まえながら、発達障害の特性を踏まえた意思決定支援をフロアの皆様と検討したい。

MSS2-3

乳癌治療における経済的問題と基礎疾患のある独居患者に対する支援

東京都立墨東病院 外科

下園 麻衣、馬淵 ゆり、高浜佑己子

当院は人口150万(墨田区、江戸川区、江東区)を医療圏とする地域密着型の地域がん拠点病院である。地域の特性として23区内でも平均年収が低く、生活保護率も高く、高齢者独居率も高い地域である。また当院は精神科救急も行っていることから精神疾患の既往のある乳癌患者も多い傾向にある。今回①乳癌治療における経済的問題、②独居患者(特に高齢者、精神疾患罹患患者)に対する支援に関して当院での事例を提示しながら検討したい。①乳癌治療はCDK4/6阻害薬の登場やHBOCに関する診療の保険適応拡大、トラスツマブデルクステカンの登場・lowHER2乳癌への適応など近年大きな進歩を遂げている。それによって治療の選択肢も増え、DFSの延長も認めている。その反面、乳癌治療はより長期化し、金銭的にも高額になっていっている。AYA世代の乳癌患者は任意保険に加入していない場合も多くみられ、そのような場合高額療養費制度以外の経済的な社会的支援が乏しいのが現実である。また在宅でのサポートを導入したい場合も介護保険が利用できない。経済的な理由で治療の制限ができることも少なくない。②高齢者や精神疾患(特に統合失調症)既往のある独居の患者の治療に関してはまた①と異なる問題を孕んでいる。このような場合は経済的な問題も含め全く身寄りがないことも多く、病院での治療と並行して生活や精神状態の手厚い社会的サポートが不可欠である。①②のいずれの場合においても、医療者側が提示する治療が患者にとっての最善とは限らないため、がん認定看護師やソーシャルワーカーなどの多職種からのアプローチで、個々の患者の経済状況・生活状況・希望を聞きながら最大限可能な治療方法を模索していく必要がある。

MSS2-4

重度の知的障害で身寄りが無い根治可能乳がん患者の治療開始までの事例検討

埼玉医科大学総合医療センター プレストケア科

北條 隆、吉澤真成美、杉山佳奈子、荒井 学、松田 正典

多くのがんに対する治療決定においては対象となるがんの悪性度や性質などから診療ガイドラインを参考に治療方針を決定し、患者に対して治療のメリットやデメリットを説明及び同意後に治療が開始される。時には患者の価値観や個別の意向により治療方針を再検討するケースがある。その場合は患者の意思を尊重しつつ、医療を行う上で合意を妨げている点を整理し、それぞれの候補の医療におけるメリット及びデメリットから、対応策を医療チームや患者及び家族を含めた検討を行い、共同意思決定後に治療を開始することになる。

今回、我々はstage2Aの乳癌患者で既往としてダウン症及び重度の知的障害があり、両親、兄弟、親戚などの身寄りがないケースに対して、患者・成年後見人・介護ヘルパー・担当医・看護師・事務・薬剤部・がん相談支援センタースタッフ・(裁判所)による検討後に手術治療に至った症例を経験したため、振り返りを行いながら報告する。

症例は50代女性、入浴の介護中に乳房腫瘍を指摘され近医受診。精査の結果でluminal A T2N0M0 stage2A乳癌の診断となった。

患者と介護ヘルパーに対して診断とその後の治療として手術治療が必要である旨を説明。2度目の診療では成年後見人を含め治療について説明を行った。しかし、成年後見人には同意権は無とのことより、裁判所に相談を行ったところ、医療者側の判断にゆだねられることとなった。院内の医療安全チームと臨床倫理グループでのカンファレンスの結果では今回の疾患の医療行為はガイドラインに基づいての判断であること。医療行為の侵襲は高くはないこと、介護ヘルパーと成年後見人と患者間でのコミュニケーションでは患者は手術行為を嫌がっていないことから、同意書には成年後見人と介護ヘルパーによる代理サインにて手術を行うこととなった。

成年後見人には本人の財産管理権や身上監護権の二つがあり、身上監護権は生活や介護(介護保険や施設の入退去や契約締結)や医療やリハビリ(利用料の支払いや入院の契約)が職務としてあるが医療行為の同意権はないとのことであった。今後は成年後見制度利用促進法の施行に合わせて改善するよう働きかける予定である。

MSS2-5

当院における意思決定能力が脆弱な原発性乳癌10例の検討

東京労災病院 乳腺外科

金田 陽子

【緒言】乳癌治療は、意思決定が出来る患者でも複雑化した治療を理解し、受け入れが必要となる。認知症や発達障害、重度精神疾患のある乳癌患者の場合、主に家族に仲介してもらいながら治療を検討することが必要だが、社会的側面で治療制限が出ることも少なくない。当院での意思決定能力が脆弱な原発性乳癌症例を検討すると共に、具体例を提示する。

【対象】当院で乳腺専門医による乳癌治療を開始した2020年6月から2023年11月までに診断された乳癌全103例を対象とした。

【結果】全103例中10例が意思決定能力脆弱であり、認知症8例、発達障害1例、精神病院入院中の統合失調症1例で、施設入所または入所検討中が8例であった。診断時年齢中央値は86歳(44～98歳)、Stage I が1例、II が3例、III が3例、IV が3例で、Luminal typeが8例、Triple negativeが2例であった。手術可能乳癌7例中6例で手術施行、うち局麻手術が4例であった。Stage IVの1例で局所コントロール手術を実施している。術後補助ホルモン療法・補助化学療法は1例のみに留まった。

【具体例】症例①：79歳女性、夫と二人暮らし。体動困難にて救急搬送、局所進行乳癌・多発肺転移・肝転移、Stage IVの診断。状況説明し理解され治療希望にて即日入院、早急な全身治療導入を予定していたが、翌朝「なぜ入院しているのか」が解らず、認知症が判明。夫に少なくとも化学療法は難しいことを説明、往診医依頼し翌日退院とした。2週後の外来受診できず、BSCの方針で往診医に管理を依頼した。

症例②：44歳女性、発達障害あり職業訓練施設入所中。左乳房腫瘤にて他院受診、FNAで乳管内乳頭腫疑いだったが3か月後急速増大、Tm施行しIDC (sci) , t=73mm, Triple negative, Ki67 20-30%の結果。放射線照射目的に紹介。入院で放射線照射を開始したが、入院ストレスが強く「頭痛い」等の訴えを反復。入院8日目に「帰りたい」と号泣、「手術だと早めに退院」の旨を伝えたところ、ご本人手術を希望。母親含めよく協議をし、追加Bt+SNBへ切り替えた。

【まとめ】意思決定能力が脆弱な患者は進行発見が多い一方で、施設入所または入所検討中が多いが故に全身治療が困難となる症例が多く、局所コントロールとしての手術意義が大きいのと思われる。家族の意向も大きく影響するため、家族にもよく理解してもらうことが重要と思われる。

メディカルスタッフセッション3

乳がん治療におけるボディイメージの変容に対するサポート

MSS3-1

ボディイメージの変容に対する支援
—アピアランスケアの視点から—

目白大学 看護学部 看護学科
野澤 桂子

ボディイメージ (Body Image) とは何か。衛藤によれば、その歴史は古く、神経学的研究「切断者の研究 (Pare, 1634)」の「幻肢 (phantom-limb)」が最初の記述である (Gorman, 1969)。しかし、その後の学問領域の多様化、研究対象の拡大、定義への社会的関係の導入の流れに伴い、その統一した「定義」自体が困難になったとされている。

本セッションでは、ボディイメージを、広く、人が自分の身体についてのもつ心象 (イメージ) であり、知覚や感情・評価が統合されたものとする。自己概念の一部を形成するものである。藤崎によれば、「身体知覚」「身体期待」「身体評価」の3概念から構成され、身体に関する様々な経験と知覚の変化の中で、絶えず修正され変わってゆく観念である。

乳がん治療のプロセスにおいて、患者は、様々な体形変化、脱毛、爪障害、皮膚障害など、多くの変化を体験する。まさに、患者にとってボディイメージの変容を余儀なくされる事態が絶えず続くプロセスである。なかには、その変化に対する自然な反応であるボディイメージの変容レベルを超えて、長く悲嘆に暮れるなど、ボディイメージに混乱を生じる患者もいる。そのため、がん領域では、患者支援の一つとして、乳房の喪失の受容を促すケア方法など、ボディイメージの変容に対する支援が重視されてきた。ボディイメージのアセスメント自体も患者の気持ちを表出させ、気づきを得る治療的介入の過程であるとされる。

これに対して、近年は、アピアランスケアという考え方が広まっている。患者が個人に適した方法で外見の問題に対処し、変化した自己像に折り合いをつけるながら安心して社会生活を送れるよう支援することを目指すもので、国立がんセンター中央病院外見関連患者支援チーム (2005-2012) による造語に由来する。現在は広く用いられるようになったが、「がんやその治療に伴う外見変化に起因する身体・心理・社会的な困難に直面している患者とその家族に対し、診断時からの包括的なアセスメントに基づき、多職種で支援する医療者のアプローチ」(令和5年度厚労省研究班) が最新の定義である。本セッションでは、このアピアランスケアの概念とボディイメージの概念がどのように関係し、異なるのか、皆さまで一緒に検討し、より良い患者支援の方法を考えたい。

MSS3-3

乳房手術によるボディイメージ変化の主観的評価と客観的評価
の橋渡しを目指して

広島大学病院 乳腺外科

笹田 伸介、藤本 睦、鈴木可南子、池尻はるか、網岡 愛、
平岡恵美子、重松 英朗、岡田 守人

乳癌手術は、病を治す代償として乳房の喪失や変形といったボディイメージの変化をきたし、患者に大きなストレスを与える。乳房再建術はボディイメージの変容を補うための有効な手段であり、患者の健康関連生活の質 (HR-QOL) を改善することができる。乳癌手術後の整容性の究極の目標は、個々の患者にとって満足度の高い乳房を提供することであるが、整容性評価の難しい点は、しばしば患者—医療者間の評価が乖離することである。乳房3D形態記録とHR-QOL調査を並行して行うことは、両者の乖離を理解するために有用となる可能性がある。

当院では2023年より、乳癌およびHBOCに対する乳房手術患者に対して、3D画像解析装置による乳房形態記録とBREAST-Qを中心としたHR-QOLアンケート評価を開始した。各術式 (乳房部分切除術、乳房全切除術、乳房再建術) について手術前および手術後を対象に調査している。2023年11月までに357件の乳房画像記録 (乳房部分切除術/乳房全切除術/乳房再建術 152件/174件/31件) と、154件の有効アンケート回答が得られた。各術式において、手術前の乳房に満足を感じているのは55%/58%/57%、手術後の乳房を想像できるのは20%/46%/21%であった。一方、手術後の乳房に満足を感じているのは80%/63%/69%、想像通りの乳房になったと感じているのは84%/69%/85%であった。手術前/後のBREAST-Q乳房の満足度スコア中央値は、乳房部分切除術で44/61、乳房全切除術で53/39、乳房再建術で53/52であった。整容性評価は、画像解析ソフトウェアによる乳頭偏位 (高さの差、BRA [breast retraction assessment])、乳房容積、BCCT.coreによる客観的評価を予定している。

乳房に対する価値観は個々の患者によって異なり、必ずしも整容性と満足度が相関しない可能性がある。多様な価値観のなか、患者—医療者間のギャップを最小化し、患者満足度向上につながるような情報共有と意思決定支援を模索する。

MSS3-2

乳癌患者の術式選択におけるshared decision makingと支援
体制の課題 (JOPBS学会班研究)

¹杏林大学医学部 乳腺外科、²総合上飯田第一病院、³東京医科大学病院、
⁴虎の門病院 乳腺外科、⁵自治医科大学 形成外科、
⁶埼玉メディカルセンター 形成外科、⁷岡山大学病院

関 大仁¹、加藤 真帆²、小宮 貴子³、田村 宣子⁴、素輪 善弘⁵、
雄谷 純子²、高野 淳治⁶、河手 敬彦³、白石 知大¹、雑賀 美帆⁷

【背景・目的】個々の価値観や生活背景の多様性に加え、乳房再建術 (Br) の普及に伴い、患者の quality of life (QOL) も踏まえた術式決定の重要性が増し、患者と医療者におけるshared decision making (SDM) の認識が高まりつつある。乳癌患者における術後満足度と術式決定に影響する要因を把握し、SDMと支援体制の充実化に向けた課題の抽出を目的とした。

【方法】2013年8月1日から2021年7月31日までに乳房温存術 (Bp)、乳房切除術 (Bt)、Brのいずれかを施行された原発性乳癌患者を対象にアンケート調査 (多機関共同研究) を実施した。

【結果】アンケート回収率は95.7%であった。Bp、Bt、Brはそれぞれ108例、84例、61例であり、年齢中央値は55歳、60歳、48歳であった。BREAST-Q 下位尺度のうち、Satisfaction with breast (SB) およびPsychosocial well-being (PSW) ではBpが有意に良好であり (SB: Bp vs Bt vs Br = 70.6 vs 49.4 vs 58.5, p<.001, PSW: Bp vs Bt vs Br = 64.3 vs 54.5 vs 57.8, p=.003)、Physical well-being-chestでは術式間に有意差を認めなかった (Bp vs Bt vs Br = 81.2 vs 82.1 vs 77.4, p=0.25)。SBおよびPSWと臨床的因子の関連性において多変量解析を行い、それぞれ術式 (SB: p<0.001, PSW: p=0.003) と年齢 (SB: p=0.002, PSW: p<0.002) で有意差が認められた。手術の意思決定に影響した要因のうち、主治医 (91%) と患者本人の意見 (70%) が多く、家族 (24.5%) と看護師 (3.6%) の意見は少なかった。術後生活で負の影響が多かった項目は服装 (20.6%)、仕事 (12.8%)、家事 (11.9%) であり、術式別では、Bpで仕事 (15.5%)、Btで服装 (40.5%)、Brで家事と仕事 (11.5%) が最多であった。

【結語】看護師の介入や患者家族との情報を共有する体制を整え、術後生活への影響に関する情報提供の充実化および患者個々の年代や生活環境を考慮したSDMの実践により術後満足度の改善が期待される。

MSS3-4

患者ニーズを取り入れた乳がん手術後下着の作製

国立がん研究センター東病院 看護部

湯田 昌美、山内稚佐子、大西 達也

【目的】乳がん手術を受けた患者は、ボディイメージの変容をきたし、術後に用いる下着は、術前とは異なる理由によって選択している。患者ニーズを反映し、医療者と企業が協働した乳がん手術後下着制作について報告する。

【方法】制作実施期間は、2021年9月～2022年10月。筆者の乳がん術後下着に関するニーズ調査の結果をもとに、企業と企画会議を行った。その後、試作品の作製を行い、術後患者を対象にモニター意見を聴取、得られた意見から素材、サイズおよびデザインの決定を行った。本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。

【結果】本研究によって作製する乳がん術後下着は、手術翌日から術後ドレーンを留置した状態や、放射線をもとに治療中及び終了後までの術後3ヶ月程度の時期を患者層とし設定した。既存の下着を参考に、着心地や補整に関する検討し、素材・カップ・フロントのスナップボタン・デザインを考慮し試作品を作製した。モニターとして、術後ドレーンを留置している患者や、放射線照射中の患者を含めて、Mから3Lまでの全4サイズ各5名の調査を行い、素材感・デザイン・サイズ感からの回答を得た。患者からは、着心地や素材の柔らかさなどについて前向きな回答が得られた。また、既存の術後下着と比較し、患側と健側乳房における乳房の高さへの工夫がされているという意見が挙げられた。術直後の下着は、アンダーバスの圧迫を避けるデザインが多く、健側乳房の下垂が気になることや、軽い補整具をカップ内に入れた場合であっても、ずれやすさや左右差を感じていた。今回作製した下着について、患者からはボディイメージの観点からも満足がいくという意見が得られた。改良への意見として、腋窩部分の創に生地が当たるといった意見があり、腋窩部の違和感が生じている点に着目して、デザインの改良を行った。9回の試作を経て商品決定に至った。

【結論】患者参画型で実施した検討において、患者からは術後の苦悩について具体的な項目が挙げられた。ニーズを取り入れた工夫によって、着心地のよさに加えて、術直後の外見変化に考慮した下着を作製することができた。この取り組みは、患者のボディイメージ変容支援の一助となったと考える。今後患者からの評価をもとに術後経過に合わせた支援を行っていくことが課題である。

MSS3-5

術後内分泌療法中のボディイメージの変容における課題について考える—若年性乳がん患者の語りから

福井県立病院 看護部
中野妃佐恵

ボディイメージは、人が自分の身体について持つ思いや感覚であり(藤崎a, 2000)、自分の身体に関係するあらゆる知覚と経験によって形成され、相互作用の中でたえず修正され、変化していく観念と考えられている(藤崎b, 2000)。乳がんの集学的治療は、個々により治療の組み合わせは異なるが、術後内分泌療法は、手術や放射線療法、化学療法の後に行われる。これまでの治療により、乳房の変形や乳頭の位置の変化等の身体的な変化とこれに伴う心理社会的な変化を自覚した後、内分泌療法により、皮膚の乾燥や体重の増加等のさらなるボディイメージの変容の体験をする。そしてボディイメージの変容は、外見的な変化に限らず、女性としての性機能や役割の変化を及ぼすことにも注目しなければならない。術後内分泌療法は5-10年という長期間の継続が必要となり、そのほとんどは外来通院で行われる。数か月に1度の通院でかかわる医療者は、医師や看護師に限定され、かわりは少なくなる。ボディイメージの変容に関すること、特にセクシュアリティにおいては秘事的な要素が多く表出されにくく、相談もしづらい現状がある。また外来看護師は、病棟の看護体制の考慮や外来の人員配置標準により、配置人数は十分とはいえない。これにより患者—看護師間の関係性の構築が行われにくいことも、相談が困難となりやすいことの一因でもあると考える。「術後内分泌療法中のボディイメージの変化が女性若年性乳がん患者の思考や行動に及ぼす影響」の研究に取り組んだ結果、髪の色がなくなるなどの外見的な変化や身体が潤わないなどの機能的な変化を自覚し、このボディイメージの変容に伴う体験に、様々な思いを抱えている患者の語りが聞かれた。この結果を踏まえながら、内分泌療法中のボディイメージの変容について考えたい。

引用文献

- 1) 藤崎都: ボディイメージ・アセスメントツールの開発—確証的因子分析による構成概念妥当性の検討。日本保健医療行動科学学会年報17, 180-200, 2000.
- 2) 藤崎都: ボディイメージへの看護介入とその効果についての検討 サブストラクシオンによる分析と統合: 看護研究33 (5), 73-87, 2000.

MSS3-6

内分泌療法中の過体重/肥満乳がん患者における減量を目的とした動機づけ面接を用いた看護介入の有効性

¹ 東海大学大学院医学研究科先端医学専攻、
² 東海大学医学部外科学系乳腺腫瘍科、
³ 東海大学医学部専門診療学系緩和医療学

佐藤 えみ¹、水野 万里²、横山 梢²、寺尾まやこ²、津田 万里³、岡村 卓穂²、花村 徹²、新倉 直樹²

【目的】過体重/肥満は乳がんの治療と転機に悪影響を及ぼす。腫瘍の大きさやリンパ節転移の有無にかかわらず、過体重/肥満の乳癌患者では標準的な術後補助内分泌療法の有効性が低下し、尚且つ、再発率が35%高く、乳がん関連死亡率および全体死亡率は41%増加する。本研究は、乳がん患者の減量促進における看護師の動機づけ面接(Motivational Interviewing: MI)の有効性を評価することを目的とした。

【方法】対象者がベースラインから12週間後の平均体重減少率5%達成することで、看護師によるMIを用いた介入が、臨床的に意味があるとする閾値として設定された。この研究は、補助内分泌療法を受け、定期的に通院している過体重/肥満の乳がん患者27名を対象に、ベースラインから4、8、12週間後にMIを実施した。臨床/社会人口学的変数を含むデータは、医療記録と自己記入式アンケートから収集された。体重、体格指数(Body Mass Index : BMI)、身体活動時間、座位時間、減量に対する自己効力感、気分などの主要なパラメータを、ベースライン、4、8、12、24週目に評価した。なお、栄養と運動の指導は米国臨床腫瘍学会のガイドラインを参考にした。

【結果】ベースラインでは、平均年齢、体重、BMIはそれぞれ59.1±9.7歳、73.2±10.3kg、30.0±3.9kg/m²であった。MIは合計108回行われた。そのうち66回が対面、36回が電話で6回がオンラインであった。ベースラインと比較して、参加者の51.9%が5%の減量目標を達成したが、ベースラインから12週間後の平均減量率は3.9%であった。BMIは、ベースラインと比較して8、12、および24週間で顕著に減少した。身体活動時間は12週間で大幅に増加したが、座位時間は8週間と24週間で減少した。12週間後の目標体重減少率の達成度について、単変量解析では、就労の有無だけが目標体重減少率と関連し、他の因子との関連は認めなかった。就労状況では、就労している患者のほうが、無職の患者よりも目標体重減少率を達成していた。自己効力感と気分は、介入期間を通じて平均ストレス範囲内に留まった。

【結論】看護師によるMIは、ベースラインから12週間で5%の体重減少という主要目標に至らなかったものの、一定の割合で体重減少に寄与することが明らかとなった。さらに、身体活動時間を増やし、座位時間を減らし、これらの患者のより健康的な生活習慣を促進する可能性を示した。

Meet the Expert

ME1

Evolving landscape of triple-negative breast cancer: expanding options, evolving needs and challenges

Vita-Salute San Raffaele University
San Raffaele Hospital, Italy
Giampaolo Bianchini

This presentation delves into the evolving landscape of treatment options for triple-negative breast cancer (TNBC), a subtype notoriously challenging due to its heterogeneity and aggressive nature. Recent advances have expanded beyond conventional chemotherapy to include targeted therapies such as immune-checkpoint inhibitors (ICIs), PARP inhibitors, and antibody-drug conjugates (ADCs), revolutionizing therapeutic strategies and improving patient outcomes. The presentation will underscore the critical role of the tumor microenvironment (TME) in mediating the response to these therapies. The dynamic interplay between cancer cell-intrinsic features and the extrinsic characteristics of the TME—particularly immune cell infiltrates—highlights the need for a holistic approach to TNBC treatment. This approach considers both tumor-related and immune-related features, emphasizing the importance of integrating these factors into TNBC classification and treatment planning. Furthermore, the advent of omics technologies and single-cell analyses has facilitated a more nuanced understanding of TNBC heterogeneity. This has led to the identification of novel therapeutic targets and the development of precision medicine strategies that cater to the unique molecular profiles of individual tumors.

This research enriches our understanding of TNBC and exemplifies the shift towards precision medicine in oncology, proposing that personalized treatment strategies based on detailed genetic and immunological profiling could significantly enhance therapeutic efficacy and patient survival in TNBC.

ME3

徹底討論：地域の日本の世界の乳腺医療の明るい未来を創ろう！

¹那覇西クリニック 乳腺科、²前衆議院議員・元厚生労働大臣政務官、
³東北大学 乳腺内分泌外科、
⁴愛媛大学医学部附属病院 乳腺センター・日本乳癌学会MIRAY1
玉城研太郎¹、大隈 和英²、宮下 穰³、村上 朱里⁴

この度わたしの尊敬するお師匠さん、東北大学乳腺内分泌外科教授、第32回日本乳癌学会学術総会会長の石田孝宣先生よりMeet the Expertのセッションのご依頼を頂いた。師匠からのお声かけは大変光栄で、本セッションを何が何でも成功させなければといういろいろ考えさせて頂き、この東北の地、仙台の地から地域の日本の世界の、夢と希望に満ち溢れた輝かしい乳腺医療の未来を徹底的にディスカッションしようと思案させて頂いた。目の前に山積する様々な課題を如何に解決していくか？地方の抱える課題、都心部もまた様々な課題を抱えており、地域レベルであるいは国レベルでどのように解決をしていくのかを討論する。また決して悲観的な話題だけでなく、わくわくするような未来の乳腺医療を語ってみたいと、世界の乳腺医療をAll JAPANで我が国“日本”が牽引できるような、そんな未来を描いてみたいと、沖縄県からやってきたアツクルシイ小生に加え、前衆議院議員で元厚生労働大臣政務官の大隈和英先生、研修医時代からの同期で東北大学の同門、日本乳癌学会のスーパーエースの宮下穰先生、そして日本乳癌学会若手のスーパースター、愛媛大学の村上朱里先生にご登壇頂き、また会場全体を巻き込んで、アツクアツク議論を交わしたいと思う。多くの皆様のご来場をお待ちしております。



ME2

Robotic Breast Surgery for Every Breast Surgeon: Step-by-step Discussion with Movie Clips

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Korea
Hyung Seok Park

The session is open for breast surgeons who are interested in robotic breast surgery.

ME4

乳がん看護を専門とするキャリア形成を考える

東北大学病院 看護部
金澤麻衣子

乳がん看護の醍醐味は、予防・診断から終末期まで関わることができ、また病気を経験した女性が新たな生活を構築していく強さを実感できると個人的には感じている。このことは、私個人の人生においても糧になっている。私は、2007年に乳がん看護認定看護師（以下BCN）資格取得した後、がん看護専門看護師になった。乳がんの治療の発展とともに患者のニーズも多様になり、支援内容も複雑で多角的になり、研究する力も必要と感じ、大学院に進学した。現在は、緩和ケアセンターで早期からの緩和ケアの提供体制を整備しながら活動している。

BCNには、認定看護師制度の変更に伴い、特定行為研修（栄養及び水分管理に係る薬剤投与関連、創部ドレナージ管理関連）が組み込まれるようになり、専門看護師には、遺伝看護専門看護師が誕生し、ナースプラクティショナー（NP）や特定行為研修修了者等、看護の専門性は多様になってきている。

認定・専門看護師の中には、管理者の役割も担っている方も多く、実践の機会が限られている認定・専門看護師も少なくない。また、これから認定・専門看護師になりたいと思っても、休暇の取得や、家庭の事情、経済的な問題等で進学をあきらめてしまうケースも多々あり、全国的に後進の育成が課題となっている。

一方で、専門資格を目指さずとも自己啓発に動かし、日々実践している看護師が活躍しているのも事実である。

今回は、自分のたどってきた道を鑑みながら、乳がん看護の楽しさ、乳がんを患った女性によりよいケアを提供するための看護師の役割やキャリア形成を議論する場としたい。

教育セミナー 1（診断編）

乳癌領域における画像診断最新情報

EDS1-1

乳房部分切除術時の適切な切除範囲の決定に必要な画像診断 (MRI, US, PET等の最新情報)

獨協医科大学埼玉医療センター 放射線科
久保田一徳

乳房部分切除術を施行する際には、局所再発のリスク因子である切除断端陽性を避けるとともに、整容性の観点から切除範囲を小さくすることが求められる。そのためには、適切な画像診断を用いて病変の範囲を同定し、手術範囲を決定する必要がある。

乳癌術前のMRIにおいて病変の広がりを考える際には、既に針生検で診断済みの「主病変の評価」と、MRIにて初めて検出された「副病変の検出・評価」に分けて診断することが必要となる。乳房MRIでは造影早期相を中心に読影を行うが、乳管内病変など一部の病変では造影後期相のほうが明瞭に見える場合もある。組織像やサブタイプも意識することで、どこまでMRIで描出されるかを予測することも大切である。例えば、石灰化で見つかるlow gradeなDCISなどはMRIで見えない場合もあり、その際にはマンモグラフィの情報も重要となる。

MRIは腹臥位で撮像されるため、検出された病変については超音波を用いて手術体位にあわせて評価する。超音波ではBモードだけでなく、ドブラ法やエラストグラフィ、ときには造影超音波や3次元的なスキャンを用いることも検討される。MRI検出病変が全て超音波で同定できるとは限らないため、主病変やメルクマールとなる構造をもとに計測情報から範囲を決定することや、適切なマージンを設けることも必要となる。また、副病変を追加で生検診断を行うべきか、手術範囲に含めるか、フォロー対称とするかについても事前にカンファランスなどで決定しておくべきである。

本邦での乳房部分切除術では皮下脂肪から大胸筋の筋膜上までを円筒状に摘出することが標準的と思われ、皮膚上にマーキングすることで多くの場合は手術範囲を決めることができる。しかし、上腕の位置や体位の傾斜の違いなどで大きくずれる症例もあるため、再現性の高い状態でのマーキングを行うことや、術者と検査者の間で十分な意思疎通が図ることが必要である。

乳房トモシンセシス、PET/CTや乳房専用PET、造影マンモグラフィといった最新の技術についても、どのように応用できるかを考えたい。

EDS1-2

乳房トモシンセシスの最新情報と実地臨床への応用

国立病院機構 高崎総合医療センター 乳腺・内分泌外科
鯉淵 幸生

わが国で乳房トモシンセシス事業承認されたのは2011年で、それから13年経過して2014年4月に診療報酬点数が認められた。すでに広く認知された医療技術と言えるが保険診療点数が認められたこの機会に実地臨床への応用という視点で乳房トモシンセシスを見直してみたい。

乳房トモシンセシスは圧迫された乳房を短時間でスキャンし、複数の角度で静止画像を収集する三次元撮影技術である。収集した個々の画像は、一連の薄い高解像度断層像に再構成され、1画像ずつ、または連続的に動画状に表示される。トモシンセシス装置はそれぞれの装置間（本邦では5社から発売されている）でシステムと技術特性に基づいて作られる画像が異なっている。その特性の中でも一番異なるところは振り角である。15度から50度まであり、撮影回数は9から25回と大きな差がある。画像の性質は、振り角と曝射回数と再構成法の違いで規定される。これらの特性により臨床での使いどころが若干異なってくるが、できた画像の特徴はほぼ共通している。

トモシンセシスによる3次元的に再構成された断層像は、重なりを排除することによって微細な境界・辺縁の性状を鮮鋭に描出する。周囲に浸潤する所見を有する病変が存在する時は、トモシンセシス画像はスピキュラを鮮鋭化させ悪性の確診度を上昇させる。

重なりを排除するという特徴は、乳腺や血管の単なる重なりや、孤立性の乳腺組織がFADという所見を形成している場合は、断層像で重なりを軽減してやることで「異常ではない」と認識可能となり、超音波などのマンモグラフィ以外の検査が不要になることも多い。超音波が必要となる場合でも、目盛りによる病変の候補の位置把握が可能で狭い範囲の走査で済み、診療時間の短縮につながる。

石灰化病変検出における3D画像の優位性はない。しかし、トモシンセシスの合成2D画像では、石灰化が強調されて描出されるため認識しやすく、目盛りによる位置把握で石灰化の皮膚からの距離情報も知ることができる。この位置把握が可能になる情報は、石灰化のトモシンセシスガイド下生検の際にも有用となる。また、この位置情報の把握は、その後の手術の際の切除範囲決定にも有用である。構築の乱れの症例でもトモシンセシスガイド下生検は対応可能である。

乳房トモシンセシスの最大の使いどころはスクリーニングと初期診療であるが、実地臨床でも大いに役立つ技術と言える。

教育セミナー 2（治療編）

腋窩・領域リンパ節のマネジメント

EDS2-1

術前化学療法を行う症例の腋窩リンパ節の扱い－TAS手技の実際を含めて－

秋田大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科
寺田かおり

早期乳癌および局所進行乳癌においては、手術・放射線・薬物療法の適切な組み合わせによる集学的治療により、潜在的な微小転移を根絶・制御し、治癒および局所コントロールと、より長い生存期間を目指すことが治療の目的である。手術のなかでも腋窩手術は、適切な腋窩のステージングと、リンパ浮腫、肩関節の拘縮、上肢の痛みなどの軽減による患者QOLの向上に向けて縮小手術の工夫がなされている。

腋窩手術は、センチネルリンパ節生検(SLNB)が確立され、腋窩郭清(ALND)の省略は標準治療となった。そして、手術先行でセンチネルリンパ節(SLN)転移陽性の場合でも、cN0でSLN転移が2個までの対象に適切な術後放射線療法、薬物療法を行うことが前提であれば、ALNDの省略が検討され(ACOSOG Z0011, AMAROS, SENOMAC試験等)、各種ガイドラインにおいても推奨されている。

一方、術前化学療法症例に関しては、術前化学療法前後とも臨床的リンパ節転移陰性(cN0→ycN0)の場合、ランダム化比較試験はないものの、同定率・腋窩再発率・偽陰性率は手術先行の場合と同等の結果と報告されているのに対し、臨床的腋窩リンパ節転移陽性乳癌が術前化学療法施行後に臨床的リンパ節転移陰性と判断された場合(cN+→ycN0)は、偽陰性率・同定率が手術先行症例に比べ劣ることが問題となる。

これを解決する工夫として近年、転移陽性または転移が疑われるリンパ節をクリップやワイヤー、タトゥーなどで標識し、手術の際にSLNBに加えて標識リンパ節、触診で腫大するリンパ節を摘出する手技(tailored axillary surgery (TAS))の検討が多数行われてきている。TASを行うことにより、NAC前に転移があったリンパ節の同定率は89～100%、偽陰性率は0～4.1程度と報告されており、SLNBのみを行った場合と比較すると良好な結果であったことから、TASによるALNDの省略は、乳癌診療ガイドライン2022年版においても弱く推奨されている。予後やQOLに関する前向きランダム化比較試験の結果は待たれているが、世界的に日常診療においても応用されてきていることを踏まえ、本セミナーでエビデンスおよび手技の実際や今後の展望、腋窩縮小手術を検討するうえで欠かせない放射線療法との関係について概説する。

EDS2-2

領域リンパ節に対する適切な放射線療法－腋窩マネジメントの観点から－

市立四日市病院 放射線科
佐貴 直子

乳癌の初期治療において、今あらためて領域リンパ節、特に腋窩マネジメントが注目されている。かつて乳房温存療法が放射線療法を前提に発展してきたように、腋窩を温存する治療戦略には、放射線療法が密接に関わっている。また、周術期治療の多様化、特に薬物療法の進歩により、腋窩のマネジメントはより複雑になっている。

術後放射線療法のゴールは、局所領域再発の減少、乳癌死の減少、そして全生存期間の延長を、許容範囲の有害事象で達成することである。この術後放射線療法のうち、領域リンパ節照射(regional nodal irradiation, RNI)は、郭清できない領域リンパ節の治療、もしくは郭清の代替としての役割がある。

RNIは、乳房部分切除術後の場合は全乳房照射に加えてRNIを行い、乳房全切除後の場合はいわゆるPMRT (postmastectomy radiation therapy)として胸壁照射に加えてRNIを行う。RNIの適応判断に用いられる最大の因子はリンパ節転移であるが、近年の外科療法および薬物療法の進歩や臨床研究結果から、リンパ節転移個数以外に、郭清の有無、術前薬物療法の有無とその反応などによりRNIの意義や照射範囲が変わることもある。さらに今後は、臨床的にリンパ節転移陽性における腋窩郭清省略や、術前薬物療法後の完全奏功例での術後照射省略といった臨床課題が検証されようとしており、放射線治療の果たす役割があらためて問われている。

本講演では、RNIの方法や照射範囲、放射線がリンパ組織に与える影響や有害事象についての知見を提示しつつ、適応判断の考え方について解説する。ますます複雑化する集学的な腋窩マネジメントにおいて、患者ごとに有効性や有害事象などの重要視する内容は異なる。最新のエビデンスを注視し、現状で得られているエビデンスをもとに患者への十分な説明を行い、Shared Decision Makingをすすめる意義は大きい。

看護セミナー

HBOCと診断された乳がん患者への看護 ～周術期の看護に焦点をあてて～

NUS-1

知っておきたい遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）診療の基礎知識

社会医療法人博愛会 相良病院 遺伝相談外来／乳腺・甲状腺外科
川野 純子

BRCA1/2遺伝学的検査が乳癌治療のなかで保険診療として行えるようになり、はや6年が経過した。乳癌の診断後、遺伝学的検査対象となる条件を確認し、検査の意義を説明し、その先にある選択肢を提示することが日常となった。日進月歩の医療において、ここ数年の乳癌診療への影響が大きかった変化のひとつである。

講義1では、HBOCの基礎知識として、保険診療でBRCA1/2遺伝学的検査を実施する条件、検査の意義、手術や薬物療法ならびに検診や予防医療まで治療方針にどのように活かすことになるかを確認する。

本セミナー視聴者それぞれの地域で施設の分布や院内体制に違いはあるものと考え、施設間をつなぎ連携することで全国の患者や家族をサポートするネットワークが徐々に形成されつつある。

それぞれの施設の現状のなかでディスカッションの事例に具体的にどのように関わるか考えることで、患者や家族への情報提供や心理社会的支援がよりよいものになるよう、HBOC診療をめぐる基礎知識を今いちど整理する時間となれば幸いである。

NUS-2

HBOCと診断された周術期乳がん患者への意思決定支援

社会医療法人博愛会 相良病院
深江 亜衣

2018年7月にコンパニオン診断目的でBRCA1/2遺伝学的検査が保険適用となったことを皮切りに、2020年4月に要件を満たす乳癌患者に遺伝性乳癌卵巣癌（以下HBOC）診断目的で検査およびリスク低減手術が保険適用となった。遺伝情報も参考にして治療方針の決定が行われるようになり、また遺伝的な差別防止を掲げるゲノム医療推進法が成立するなど社会的な動きもある中で、HBOCに関する基礎知識を身につけた上で患者の意思決定支援を行うことが乳がん看護に求められている。

乳がん患者が乳がんの診断に衝撃を受けさまざまな意思決定を求められるなかで、遺伝学的検査受検の諾否やタイミングについて患者自身の治療方針に関係するだけでなく、生涯の健康管理や家族への影響等を患者自身が想定し受検できるよう、看護師として関わる必要がある。また、HBOCと診断された場合、周術期に焦点を当てつつも、患者自身が遺伝性腫瘍という特性を理解しながら、乳癌集学的治療終了後の将来的な視点を持てるよう関わり、患者自身が術式や血縁者との情報共有の在り方について意思決定できるような支援が必要である。そのためには、患者のニーズに応じて遺伝専門外来や他科・他院との連携をはかり、長期的な視点を持って患者支援を継続する必要があると考える。

本セミナーでは、遺伝学的検査の受検に悩む患者への支援と、HBOCと診断された乳がん患者の術式選択への支援について、当院の遺伝専門外来の取り組みを紹介し、事例に基づきアセスメントポイントをおさえながら看護の実践を学べる一助になればと考える。

NUS-3

HBOC当事者への支援 ～看護師・遺伝カウンセラーの立場から～

姫路赤十字病院 遺伝診療部
藤田 裕子

近年、BRCA1/2遺伝学的検査の保険収載に伴い、乳がん罹患をきっかけに、周術期にHBOCと診断される方が増加している。HBOCでは、乳房、卵巣、前立腺、膵臓などのがん罹患リスクが高くなる。がんを発症した部位のみならず、発症していない部位のマネジメントも必要となるため、乳がん患者個人が、がんサバイバーでありブレバイバーでもあるという状況が生じうる。未発症の部位については、早期発見を目指した定期的な検査（サーベイランス）やリスク低減手術が選択肢となり、複数診療科との連携が必要となる。

また、HBOCは本人のみならず血縁者への対応が必要となり、血縁者診断の意思決定支援や、未発症病的バリエーション保持者への健康管理などを行う。血縁者診断で陰性であった場合でも、サバイバーズ・ギルドを感じる方もおり、広く家系全体への支援が重要である。

さらにHBOCは、狭義にはBRCA1/2に起因するがんの易罹患性症候群であるが、BRCA1/2以外の乳癌・卵巣癌の易罹患性に関わる複数の遺伝子が同定されており、それらは広義の遺伝性乳癌卵巣癌とされることもある。多遺伝子パネル検査（multi-gene panel testing：MGPT）の臨床導入が広がっており、様々な遺伝子が同定され、今後は広義の遺伝性乳癌卵巣癌への対応も必要とされるであろう。

HBOC当事者支援においては、家系全体に対し、複数診療科との連携、遺伝専門職をはじめ多職種との協働など、幅広い視点において長期的な支援が必要とされる。常に患者・家族の傍らに在り、意思決定を支える看護職への期待は大きい。本セミナーでは、参加される皆様と共にHBOC当事者への支援を考えていきたい。

委員会-国際-1

Expression and co-expression patterns of TROP2 and HER2 in breast cancer: implications for bispecific antibody-drug conjugate therapy

¹国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科、

²国立がん研究センター中央病院 病理診断科

大西 舞¹、下井 辰徳¹、小島 勇貴¹、矢崎 秀¹、山中 太郎¹、
北台 留衣¹、河知あすか¹、大熊ひとみ¹、齋藤亜由美¹、伊藤 宗洋¹、
喜多 昭介¹、前嶋 愛子¹、西川 忠暁¹、須藤 一起¹、野口 瑛美¹、
藤原 康弘¹、吉田 正行²、米盛 勲¹

Introduction: Antibody-drug conjugates (ADC) targeting trophoblast cell surface antigen 2 (TROP2), such as sacituzumab-govitecan and datopotamab-deruxtecan, have recently been developed. Preclinical study has reported the efficacy of anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) and TROP2 bispecific ADCs in treating HER2 and TROP2 co-expressing tumors, including HER2-low tumors in various solid tumors (Chengzhang Shang et al: AACR 2023). In this study, we aimed to evaluate the expression of TROP2 by immunohistochemistry (IHC) at different sites and investigate the changing status and co-expression of HER2 and TROP2 among breast cancer patients.

Methods: We collected 244 archival paired samples of primary tumors and metastatic sites from 111 breast cancer patients treated in our hospital from 2000 to 2018. Surgical specimens and specimens from one or more recurrent sites were required. Estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), and HER2 status were determined from previous pathology reports. HER2 low was defined as HER2 IHC score of 1+ or 2+ with negative fluorescent in situ hybridization. In addition, we determined the expression of TROP2 stained with Anti-Human TROP-2 (Clone77220) for IHC assays and categorized the results based on the histochemical score (H-score).

Results: Among the samples, ER+HER2- was 139, ER+HER2+ was nine, ER-HER2+ was eight, and triple-negative (TN) was 88. The median TROP2 H-score was 10, with a mean of 37.5 (range: 0-265). Overall, 27% of the samples had H-score of 0, 73% had H-score 1<, 47% had H-score 10<, and 12% had H-score 100<. No statistically significant association was observed between TROP2 expression and breast cancer subtypes (ER+HER2-; H-score =0 24%, H-score 1< 76%, H-score 10< 44%, H-score 100<14%, TN; H-score =0 30%, H-score 1< 70%, H-score 10< 54%, H-score 100< 11%). On the other hand, samples from the metastatic site showed a higher rate of TROP2 expression compared to the primary site (primary site; H-score =0 36%, H-score 1< 64%, H-score 10< 35%, H-score 100< 7%, metastatic site; H-score =0 18%, H-score 1< 82%, H-score 10< 59%, H-score 100< 17%; p<0.01). The rates of TROP2 expression varied among the metastatic sites, with 100% in the liver, 92% in the brain, 89% in lymph nodes, 64% in the lung, and 60% in the bone. Regarding the co-expression of HER2 and TROP2, among HER2-positive samples, 35% were TROP2-negative, 24% had TROP2 H-score <1, and 41% had TROP2 H-score <10, while among HER2 low samples, 21% had TROP2 H-score 0, 27% had TROP2 H-score <1, 39% had TROP2 H-score <10, and TROP2 H-score <100 was found in 13% of patients. Based on the definition of co-expression such as TROP2 <1 and HER2-low or HER2-positive, overall, 40% of the samples had co-expression of HER2 and TROP2 and the metastatic site had a higher rate of co-expression than the primary tumor. (49%, 33% respectively, p=0.002)

Conclusions: Metastatic sites and specific organs show higher rate of TROP2 expression. Additionally, 49% of the samples from metastatic site had the co-expression of HER2 and TROP2, suggesting a potential target for future bispecific ADC therapy.

委員会-国際-3

Eribulin Induces Chromosomal Instability and Enhances cGAS Expression in the Nucleus of Triple-Negative Breast Cancer

千葉大学 臓器制御外科学

山田 英幸

Background: Eribulin (ERI), a microtubule polymerization inhibitor, is approved for locally advanced or metastatic breast cancer. However, its effects on drug-naïve cancers are not well understood. In EMBRACE trial, ERI improves overall survival (OS) of the patients with metastatic breast cancer. This result might suggest that ERI could be involved in the immune system. In particular, there are a few reports on the effects of ERI on the innate immune system. This study aimed to investigate how ERI influences the innate immune system, focusing on the cyclic-GMP-AMP synthase (cGAS).

Methods: Clinical samples from the JONIE-3 trial were analyzed using immunohistochemistry (IHC). 121 patients were assigned to 2 different neoadjuvant chemotherapy (NAC) groups receive ERI (Group E) or paclitaxel (Group P) followed by FEC. The patients of both groups were performed biopsy before and after chemotherapy. We performed IHC on 56 samples and examined for association with pathological complete response (pCR), which was defined as no invasive residual tumor tissue in the breast.

Additionally, 5 different cell lines were established to evaluate the acute and chronic effects of ERI treatment.

The cell lines were as follows: no treatment (control), PTX for short time (PTX short), PTX for long time (PTX long), ERI for short time (ERI short) and ERI for long time (ERI long).

We evaluated the acute effects of short-term dosing, while the chronic effects of long-term dosing, which mimic resistance to treatment. Protein expression of the cGAS-STING pathway was examined, along with cGAS and IFN β expression levels and their impact on cell division in the above cell lines. Then at the cellular level, each cell lines were evaluated for differences in cGAS and IFN β expression and their effects on cell division. The differences in cGAS expression between cytoplasmic and nuclear fractions were verified by the cell fractionation assay. In addition, mitotic abnormalities and cell proliferation were also assessed.

Results: In the clinical trial, ERI did not significantly differ from paclitaxel in terms of pathological complete response (pCR). However, high cGAS expression in Group E (ERI) correlated with increased pCR rates, while no such correlation was observed in Group P (PTX). Additionally, High IFN β expression in Group E also correlated with increased pCR rates, differed from Group P. In vitro, ERI upregulated cGAS, STING, pIRF3, and IFN β protein expression compared to PTX. Notably, ERI induced elevated cGAS expression in the nucleus, as confirmed by immunofluorescence and cell fractionation assays. Additionally, PTX and ERI differed in their ability to cause mitotic abnormalities. PTX induced more micronuclei cells than ERI, on the other hand ERI induced more micronuclei cells. These results were also verified by live cell imaging.

Conclusion: ERI promoted chromosomal instability, leading to increased cGAS expression. These findings contribute to our understanding of ERI's effects on the innate immune response in triple-negative breast cancer, potentially paving the way for improved therapeutic strategies.

委員会-国際-2

Selective elimination of CD169⁺ macrophages in lymph nodes invaded by breast cancers

¹京都大学医学部附属病院 乳腺外科、²京都大学 医生物学研究所、

³岩手医科大学 病理学講座、⁴京都大学医学部附属病院 病理診断科、

⁵東京大学 新領域創成科学研究科、⁶関西医科大学 乳腺外科学講座、

⁷京都大学大学院医学研究科 医学統計生物情報学、

⁸東京都立病院機構東京都立駒込病院 乳腺外科、⁹東北大学 加齢医学研究所、

¹⁰三重大学医学部附属病院 乳腺外科/乳腺センター

前島佑里奈^{1,2}、片岡 竜貴³、Alexis Vandenbon²、平田 勝啓⁴、

竹内 康英⁴、鈴木 穰⁵、福井由紀子¹、川島 雅央¹、高田 正泰^{1,6}、

揖斐裕実子⁷、羽賀 博典⁴、森田 智視⁷、戸井 雅和^{1,8}、河岡 慎平^{2,9}、

河口 浩介^{1,10}

Lymph node metastasis is a prognostically significant factor in breast cancer, though the colonization mechanism of cancer cells in this immune cell-rich organ remains elusive. This study aimed to elucidate the impact of breast cancer on the lymph node immune cell landscape. Multiscale transcriptomic analyses were performed on both metastatic and non-metastatic lymph node samples from breast cancer patients with lymph node metastasis. Twenty laser-micro-dissected sections were obtained from 17 lymph nodes across six breast cancer patients at stages II-III, with each patient contributing both types of lymph nodes for direct comparison.

Comparing the transcriptomes of paired lymph nodes with and without metastasis from the same patients revealed selective downregulation of CD169⁺ macrophage-related genes in metastatic lymph nodes. The spatial transcriptome indicated a potential depletion of CD169⁺ macrophages, initiators of anticancer immunity, from their residence (sinuses) in metastatic lymph nodes, while other principal immune cell types were unaltered. Mass spectrometry imaging revealed that the numbers of CD169⁺ macrophages were smaller in the metastatic lymph nodes than in the non-metastatic lymph nodes, suggesting that cancer cells uprooted CD169⁺ macrophages from the lymph nodes. Conversely, the count of B, T, Treg, and CD11c⁺ cells remained comparable in both lymph node types, albeit an enrichment of Treg cells around metastasized cancer tissues was observed.

Additional immunohistochemistry analysis of 315 non-metastatic lymph nodes and 159 metastatic lymph nodes from 58 patients with breast cancer showed that a reduced CD169⁺ macrophage population was prevalent in various breast cancer subtypes. A subset of metastatic lymph nodes (37 out of 159) displayed a complete absence of detectable CD169⁺ macrophages. The data also depicted a gradual decline in CD169⁺ macrophages correlating with the pN classification, while no correlation was identified with pathological tumor size classification (pT) or metastasized cancer volume.

The data suggest precedence of CD169⁺ macrophage elimination over other reported immune cell abnormalities, such as cell number and metabolic irregularities. CD169⁺ macrophages are a unique type of resident macrophages in the lymphoid organs that present cancer-derived antigens to CD8⁺ T cells. The antigen-presenting role of CD169⁺ macrophages to T cells, a pivotal step in adaptive immunity, signifies the catastrophic implications of their suppression. This study underscores CD169⁺ macrophage suppression as a pronounced pathological phenotype in lymph nodes with breast cancer metastasis, thereby establishing it as a critical future therapeutic target.

委員会-学術-1

乳癌患者組織及び患者由来オルガノイドにおける腫瘍内不均一性の検討

日本における乳癌患者の経済毒性に関する研究

¹がん研有明病院 乳腺センター、
²がん研究所 がんエピゲノムプロジェクト、
³がん研究会 NEXT-Gankenプログラム

佐伯 澄人^{1,2}、丸山 玲緒^{2,3}、大野 真司^{1,3}、上野 貴之^{1,3}

乳癌は患者ごとに多種多様で、診断や治療も症例ごとに様々である。この多様性を様々な角度から検討することは、乳癌の特性を理解し、個別化医療を実現する上で欠かせない。本研究では、生物学的観点から腫瘍間および腫瘍内の不均一性 (Inter- and Intra-Tumoral Heterogeneity; ITH) が乳癌の多様性をどのように表現するか、社会的観点からは各症例の背景にある多様な要因が患者の意思決定や思考にどのように影響するか、特に経済毒性 (Financial Toxicity; FT) というテーマに焦点を当てて明らかにした。

前半の研究では、患者組織を用いてバルクおよび、シングルセルエピゲノム解析 (ATAC-seq) を行い、患者由来オルガノイドを用いてシングルセルトランスクリプトーム解析 (scRNA-seq) を行った。最初の研究では症例間におけるER発現に差がなくても、ER応答領域のエピジェネティックな状態の違いが内分泌療法抵抗性に関連していることを報告し、腫瘍“間”不均一性の記述を行った (*British Journal of Cancer*, 2023)。さらにER結合モチーフの違いがERシグナル伝達に差を生じ、内分泌療法抵抗性や予後に影響を及ぼす可能性があることを報告し、腫瘍“内”不均一性 (ITH) の記述を行った (*NPJ Breast Cancer*, 2022)。また、患者由来オルガノイドの遺伝子発現パターンから、オルガノイドを構成する細胞には細胞周期や上皮間葉転換、ER応答に関連する細胞が症例を超えて共通に存在するだけでなく、炎症誘導や特徴的なアミノ酸代謝経路等の機能に関連する細胞が特定のオルガノイドにのみ含まれ、これらの組合せにより各オルガノイドはITHを形成していることを明らかにした (*Breast Cancer Research*, 2023)。以上の研究成果により乳癌の多様性やITHの理解が深まり、その機能的意義や生物学的特徴を解明することが次の研究課題となり、新たな治療戦略の構築に向けさらなる研究を進めている。

後半の研究では、日本の乳癌患者におけるFTに影響を与える因子や、FTに関連する情報支援の実態について患者と医師の認識の違いを中心に調査・分析を行った。その結果、FTの悪化に関連する要因として、直近の支払い ($\beta=0.18$)、ステージ ($\beta=0.11$)、介入した診療科数 ($\beta=0.11$)、FTの改善に関連する要因として高収入 ($\beta=-0.36$)、高齢 ($\beta=-0.11$)、家族の支援 ($\beta=-0.08$) (全 $Cp < 0.0001$) であることが示された。また、患者と医師の間には情報支援に関する認識の相違があり、患者はしばしば十分な支援を受けていないと感じる傾向が示された。本研究を通じて、日本の乳癌患者におけるFTの実態や情報支援の強化の重要性が強調されただけでなく、乳癌患者のFTの多様性を社会的観点から記述し、今後社会としてどのように乳癌患者の支援を行っていくべきか新たな問いが見いだされ、次の研究課題となった (*Breast Cancer*, 2023)。

委員会-学術-3

多細胞間遺伝子ネットワーク解析による非浸潤性乳管がんの進展過程の原理解明に基づいたリスク層別化の取り組み (～非浸潤性乳管がんの治療精密化を目指して～)

¹東京大学新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻、
²聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌外科、
³国立がん研究センター東病院 乳腺外科、⁴岡山大学病院 乳腺・内分泌外科、
⁵慶應義塾大学医学部 一般・消化器外科、⁶昭和大学病院 乳腺外科、
⁷北里大学北里研究所病院 病理診断科、
⁸聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科 応用分子腫瘍学

永澤 慧^{1,2,3}、岩谷 胤生⁴、本吉 愛²、瀧下茉莉子²、垣本紗代子²、
 山内稚佐子³、横江 隆道⁵、綿貫瑠璃奈³、小池 淳樹²、長宗我部基弘²、
 小島 康幸⁶、前田 一郎⁷、大西 達也³、太田 智彦⁸、津川浩一郎²、
 鈴木 稔¹

国内で年間約1.3万人が罹患する非浸潤性乳管がん (DCIS; Ductal Carcinoma in situ) は浸潤性乳癌 (IDC; Invasive Ductal Carcinoma) の前駆病変と位置づけられている。これまでの疫学的検討から、現行のDCISには、真の前駆病変であるDCIS群以外に、IDCに進展しないDCIS群 (低リスクDCIS群) が存在すると報告された。一方、近年の一細胞ゲノム解析から、乳がんはDCIS時点ですでに不均一性が存在することが示されている。すなわち、DCISは治療学的にも分子生物学的にも不均一な疾患集団である。本来、リスクや悪性度によって治療は大きく異なり、低リスクDCIS群を対象に無治療あるいは薬物療法のみが可能であるかを検証する臨床試験が各国で進行中である。しかし、これらの試験における低リスクDCIS群の選別は、年齢・腫瘍径・核異型度・面皸壊死・HER2増幅など、従来の臨床病理学的因子に基づいて行われている。これら従来型の因子は、必ずしもDCISからIDC進展に関する分子生物学的な根拠が十分とはいえず、試験間・観察者間での判定基準のコンセンサスや普遍性がない。そのため、各国における対象患者群は異なり、試験終了後も課題が残ると予想される。そこで我々は、DCISの発癌からIDCに至る複雑な病理学的変化を合理的に説明しうる、腫瘍細胞の特徴、および細胞間のネットワーク異常を明らかにすることで、DCISの治療精密化に資する、がん進展過程の原理解明に基づいた新規リスク診断法の開発を目指し、研究を進めている。

委員会-学術-2

遺伝子発現解析に基づいた乳がんの腫瘍内細胞不均一性に関する研究

¹昭和大学江東豊洲病院 乳腺外科、
²国立がん研究センター研究所 病態情報学ユニット、
³国立がん研究センター中央病院 乳腺外科、
⁴国立がん研究センター中央病院 病理診断科

都倉 桃子^{1,2}、椎野 翔^{2,3}、高山 伸³、首藤 昭彦³、吉田 正行⁴、
 谷田部 恭⁴、山本 雄介²

腫瘍内細胞不均一性はがんの進化や薬剤耐性に関与することが報告されている。そのため、腫瘍組織がどのような細胞集団から構成されるかを解明することは、がんの悪性度に関わる希少な細胞集団の同定や診断バイオマーカー・治療標的などの同定に役立つと考えられる。細胞不均一性を研究する方法として single cell RNA sequencing や spatial transcriptome 解析があり、Single cell RNA sequencing は一細胞レベルでの遺伝子発現解析が、spatial transcriptome 解析は、位置情報を保持した状態での遺伝子発現解析が可能である。我々はこれらの解析方法を用いて、乳癌の腫瘍内細胞不均一性についての研究を行ってきた。

非浸潤性乳管がん (ductal carcinoma in situ; DCIS) と浸潤性乳管がん (invasive ductal carcinoma; IDC) において single cell RNA sequencing を行い、両者を比較した結果、DCISの不均一性はIDCと同等かそれ以上であり、DCISの段階ですでに *ERBB2* 遺伝子の増幅が起きていることがわかった。また、HER2陽性乳癌における single cell RNA sequencing のデータを解析した結果、HER2陽性と診断された症例であっても、上皮細胞における *ERBB2* 遺伝子の発現量は不均一であり、機能の異なる亜細胞集団が存在することがわかった。さらに、浸潤性小葉がんにおける spatial transcriptome 解析では、各検体は上皮細胞や免疫細胞、間質細胞など多様な細胞から構成され、上皮細胞は遺伝子発現プロファイルの異なる亜細胞集団に分類された。これらの上皮細胞集団はそれぞれ異なる機能を持ち、周囲の細胞集団と相互作用を形成していることが示唆された。

今後も腫瘍内細胞不均一性のデータ解析を積み重ねることによって、バイオロジーの解明だけでなく、治療標的の同定を目指していきたいと考えている。

委員会企画 予防・検診関連委員会

PPV3の意義と普及のための啓発活動への提言

委員会-予防・検診-1

診断カテゴリーの考え方と具体例

¹獨協医科大学 埼玉医療センター 放射線科、²聖路加国際病院 放射線科
久保田一徳¹、角田 博子²

2019年に日本乳癌学会より「乳がん検診精検報告書作成マニュアル」が発行され、検診で用いる「検診カテゴリー」とは別に、精密検査で用いる「診断カテゴリー」が設けられた。「**診断カテゴリー (DC)**」は精検機関での乳房画像検査によって決定された最終判定カテゴリーであり、基本的にマンモグラフィおよび超音波による総合判定によって決定される。

- DC1, 2** 異常なしまは良性で精検機関は終了。対策型検診の該当者には定期乳がん検診受診の勧奨
DC3 短期間(6か月後)の経過観察(マンモグラフィなどでの画像監視の継続)
DC4, 5 悪性またはほぼ悪性の可能性があるため、組織(細胞)診断を必ず実施する。

一方で、診断マンモグラフィカテゴリー (DMC) や診断超音波検査カテゴリー (DUC) はそれぞれの検査のガイドラインにおいて記載されている。これらのカテゴリー 3 の一部には良性の可能性が高いが悪性も否定できない病変が含まれ、生検の適応となる診断カテゴリー DC 4 に相当することがある。それぞれのカテゴリー間での乖離があることを十分に理解しなければ誤解が生じる。これまでのマンモグラフィ、超音波ともに、検診においては個々の所見からカテゴリー判定が行えるように要精検基準が作成されてきたが、診断カテゴリーにおいては明確で十分な判定方法が示されていないのが現状といえる。これらの事情を踏まえて、診断カテゴリーを理解するために、精密検査におけるマンモグラフィ所見、超音波所見の判定例を用いて解説を行うこととした。今後、具体的な症例や判定例の検討を増やし、明確な判定方法を構築していく必要がある。

委員会-予防・検診-3

PPV3により各施設の診断精度向上を目指すための岡山県精密検査依頼・報告書/初年度結果から読み解けること

¹川崎医科大学総合医療センター 外科・川崎医科大学 総合外科学、
²岡山大学病院 呼吸器・乳腺内分泌外科、
³岡山県生活習慣病検診等管理指導協議会 乳がん部会
中島 一毅^{1,3}、枝園 忠彦^{2,3}、園尾 博司³

実臨床においては「診療の質」が保たれていることが重要である。「診療の質」が担保されている状態とは、的確なタイミングで、適切な最新の診療行為が行われておりかつ最新の診療知見が現場で活かされている状態である。「適切な最新の診療」とは、Evidence Based Medicineによる知識であり、診療ガイドラインとして学会等から提供されている。日本乳癌学会でも最新のシステムティックレビューに基づいた診療ガイドラインを刊行して、十分に普及しているようである。

一方、「最新の診療知見が現場で活かされている」ことの評価には、Quality Indicator(QI)が用いられる。QIとは、医療の質を示す評価のための指標であり、「医療従事者が自ら各自の医療の質を評価・改善可能なツール」であり、決して施設間の質を比較するものではない。各自の医療の質を担保、成長するツールであると共に、全国規模でQIを導入評価され、各地区でフィードバックが行われれば、標準診療の普及や地域/施設の問題点が明らかとなり、医療の質の均てん化にも寄与する可能性が高い。乳癌領域では治療領域でのQI評価がすすんでいるようであるが、診断領域は未普及のようである。

以上の国内状況のため、日本乳癌学会では、2019年「乳がん検診精密検査報告書作成マニュアル」が発刊されたが、5年経っても普及する状態ではない。しかし、2022年7月「日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン」、**「乳がん検診要精検施設基準」**発表が発表され、2022年11月 日本乳癌検診学会評議員会においても「乳がん検診要精検施設基準」が同意・承認され、QI導入の動きがようやく活発化してきた。

そこで、岡山県としても、県の医療の質を担保するため、「岡山県乳がん検診精密検査施設認定基準」を変更するとともに、乳癌学会刊行の「乳がん精検報告書作成マニュアル」に準じ、PPV3算出、乳房構成、BRCA家族歴の記載等追加し、一枚で記録できる工夫を行った「乳がん精密検査依頼書・結果通知書」作成、2023年度より導入した。

まだ、導入初年度であるが、昨年12月までの集計で一定の情報が得られたので、PPV3算出でどのような傾向が見られるので、どのような役に立つのか、報告したい。本年3月までで2165件の報告用紙が届いているが、6月までまって最終集計を行い、PPV普及のため、本会で報告させていただきたい。最終結果をもとにPPV算出の有用性を理解していただきたい。

委員会-予防・検診-2

『検診カテゴリーと診断カテゴリーに基づく乳がん検診精検報告書作成マニュアル』に準じた精密検査の現状

神戸市立西神戸医療センター 乳腺外科
川西 佳奈、奥野 敏隆

マンモグラフィによる対策型検診が導入されて20年が経過する。マンモグラフィの撮像・読影の精度保証は担保されているが、精密検査の精度保証には課題が少なくない。2019年6月に出版された『検診カテゴリーと診断カテゴリーに基づく乳癌検診精検報告書作成マニュアル』においては精密検査のquality indicator (QI)としてpositive predictive value3 (PPV3) = (乳癌数) / (診断カテゴリー 4, 5の生検施行例) が提唱された。マニュアルに示されている各種指標を算出し把握することは当院の乳がん検診の精密検査の精度向上に寄与すると考える。

2019年8月1日から2023年9月30日までに当院で乳がん検診の精密検査を行った427症例を対象とし、カルテ情報を用いてPPV3を算出し、目標値(33.8%)と比較した。さらに推奨マネージメントの遵守率、乳がん検診の不利益を最小化するための評価指標を算出した。

427例中、診断カテゴリー (Diagnosis-Category; DC) はDC1: 59例 (13.8%), DC2: 90例 (21.1%), DC2D: 1例 (0.2%), DC3: 82例 (19.2%), DC3D: 7例 (1.6%), DC4: 147例 (34.5%), DC4N: 5例 (1.2%), DC5: 36例 (8.4%)であった。PPV3は56.4%と目標値の33.8%を上回っており、生検の適応となるDC4, 5の判定が適正に行われていた結果と考える。推奨マネージメント遵守率は95%であり、DC1, 2で患者希望などにより当院で経過観察されている症例が22例、DC3以上で経過観察されず検診に戻った症例が1例あった。

乳がん検診の不利益を最小化するための評価指標として、欧州の検診マンモグラフィではFNA/CNB/VABで乳癌と確定診断した割合(許容値>70%, 目標値>90%), FNAの検体不適正の割合(許容値<10%), 乳癌と確定診断された病変におけるFNAの検体不適正の割合(許容値<25%, 目標値<15%), CNB/VABの検体不適正の割合(許容値<20%)をQI項目として提示している。『乳癌取扱い規約第18版』ではFNAの検体不適正の割合10%以下を目標値としている。当院でFNA/CNB/VABで乳癌と診断した割合は53.9%と許容値の70%より低く、良性病変を正確にDC3以下と判定し、過剰な生検を減らすことが課題であると考えられる。FNAの検体不適正の割合は20.5%と、乳癌取扱い規約における許容値内ではあるが目標値を下回っており、FNAの適応と手技の是正が課題であると示唆された。乳癌と確定診断された病変におけるFNAの検体不適正の割合、CNB/VABの検体不適正の割合はいずれも0であった。