

## 乳癌診療の流れと病理診断

—— 私の20年 ——

小 山 徹 也<sup>1</sup>

今回北関東医学会より「流れ」という原稿を仰せつかりました。流れとは何だろうと思いましたが、私のここ20年の病理学的研究が、乳癌治療の「流れ」、すなわち変遷と大いに関係しているところから、このことについて書こうと思いました。

### 乳がんの研究を始めたころ

私が大学院を卒業したのは1988年ですが、間もなく群馬大学では外科の教授が退任し、次期教授が選考されるころでした。それまで病理標本は外科学教室で作製し、外科教室内で獣医が外科医と診断する体制が長く続いていました。乳腺検体を病理検査に提出するちょうどその移行期にあり、外科学教室には乾燥した全摘乳腺が処理されずに残っているといった信じられない状況もおこっていました。病院の診断部門(中央検査部病理)に在籍していた私は乳腺の診断業務にかかわり始めました。そのころの病理学の状況はというと、群馬大学には人体病理の歴史はありましたが、どちらかというと病理解剖検体を利用しての研究が主体で、いわゆる外科病理診断の歴史はまだ浅く、特に細胞診断に関しては亜流とみられていました。しかし一方「病理診断は医行為である」という厚生省の見解が示され、全国的にも国立大学に病院病理部の設置が開始されており、診断病理を興隆させようという機運が高まっていたころです。診断困難な乳腺病理標本に関し、私が実際にお世話になったのは大学の先生ではなく、東京の癌研究会の坂元吾偉先生であったのを思い出します。私はそのころ甲状腺の免疫組織や超微形態に興味を持って研究していましたが、そういった大学の事情から、乳腺病理に大きく舵を取ることになりました。

1990年代にはいると群馬大学で乳房温存療法が始まりました。それまでのHalstedの乳房全摘術から大きく転換し、乳房を温存しながら乳癌の切除を行い、全身療



法で対応しようというものです。これにはFisherら<sup>1</sup>のいう「乳がんは初期の段階からリンパ管に侵入して全身を回っているいわば全身病で、局所治療にこだわるのは意味がない」とう考え方が基盤にあります。しかし外科的「完全切除を保証する」という外科病理の根幹の考え方からすると乳腺を部分切除して腫瘍を残存させることへの抵抗が日本では強く、部分切除した乳腺を詳しく調べて、癌の完全切除の有無を検索することになりました。その後の病理医に大きな負担を強いることになる「全割標本作製」がはじまりました。ところで、今年から「センチネルリンパ節」の検索が保険収載され、迅速診断で転移有無を検索しはじめたのも乳癌の治療領域ですが、癌は順次リンパ節を転移していくというHalstedらの古典的な癌の進展の考えに準拠しており、Fisherの考えに対する揺り戻しがあったわけですが、ここでも迅速標本が増加して再び病理医の負担が増加することになりました。

### 診療に直結した病理診断

Estrogen receptor (ER), Progesterone receptor (PgR)

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科病理診断学  
平成22年6月11日 受付

論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科病理診断学 小山徹也

は乳癌の増殖に大きく影響を与えますが、以前は細胞質にあるのか核にあるのか議論がありました。ERの測定も、当時群馬大学の内分泌研究所で盛んに行われていましたが、生化学的方法(DCC法)などで、細胞をすりつぶして計測していました。その後GreenらがERのモノクローナル抗体を開発し、1990年代に入ると切片上で検索可能になり、核にきれいに染色されるようになり、大変驚きました。2003年からホルモン治療選択のためのER・PgRの有無の判定については、病理標本からの免疫染色の結果に基づくようになり、診療に直結した病理診断の先駆けとなりました。同様にHER2(human epidermal growth factor 2)の過剰発現(遺伝子増幅)も免疫染色やFISH法により、分子標的治療薬の選択も病理標本から決定されています。今やあらゆる癌治療に展開している「診療に直結した病理診断」の幕開けです。逆に治療抵抗性乳癌という意味で、ER/PgR/HER2陰性のtriple negative(TN)乳癌に対する研究が注目を集めるようになりました。組織亜型からTN乳癌を検討することや、TN乳癌の発生、進展に関わる増殖因子などを検索する研究を続けています。

#### 乳癌検診の普及と早期乳がん発生

わが国では一年間に4万人の乳癌患者が発生する時代になり、乳癌の増加に従って、乳癌検診が普及し始めました。マンモグラフィー検診で微小石灰化で見つかり、針生検で病変が採取されるようになりました。するとこれまで乳癌の乳腺全摘標本では見られなかった早期乳癌に関連した病変が多数見つかるようになりました。それは、TDLUという乳腺の末端の腺房付近が小嚢胞状に拡張したのですが、<sup>2</sup> ちょうどアメリカ留学から帰国した私にとって、「乳癌先進国」アメリカで研究したこうした乳癌関連の早期病変をしばしば日本でも見るようになり

ました。「乳腺に良性悪性境界病変はない」と前述の坂元先生に教えられた私は、まさに時代が変わったと思いました。乳癌の早期病理診断は、今わが国で求められている乳癌の早期発見のために最も大事な事柄です。

#### ま と め

臨床病理や外科病理は、疾患の診断や治療の変化にしばしば影響されるものですが、この20年の乳癌の領域ほどその変遷が大きかった領域はないと思います。乳腺全摘から部分切除とセンチネルリンパ節検索へと変わり、免疫染色によるER/PgR/HER2の発現の診断が治療方針を左右することになり、乳癌の早期、微小病変の病理診断を迫られる時代になりました。私は、まさにこの大きな流れの中に今のみ込まれています。私が病理を志したころ、アーサー・ヘイリーの「最後の診断」<sup>3</sup>に触発され、ボストンMGHのシステム化された「外科病理診断」に感化された世代です。しかし外科医と何より乳癌患者から大きな影響を受けたことは間違いありません。それが研究においても私の基本的なスタンスです。

#### 文 献

1. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, Fisher E, Deutsch M, Caplan R, Pilch Y, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1989; 320(13): 822-8.
2. Oyama T, Maluf H, Koerner F. Atypical cystic lobules: an early stage in the formation of low-grade ductal carcinoma in situ. *Virchows Arch.* 1999; 435(4): 413-21.
3. アーサー・ヘイリー 永井 淳訳. 最後の診断. 新潮社 東京 1975.