

2007年10月13日(土)・14(日)開催 JCCNB 国際公開研究会

# DCISの基礎と臨床への新たな展開

～境界病変・DCIS・浸潤癌の見分け方、予後予測～

10月のさわやかな気候のもと、ミュンスター大学ゲルハルト・ドーマック病理研究所所長の Prof Werner Boecker をお迎えして JCCNB 国際公開研究会 “DCISの基礎と臨床への新たな展開” が開かれた。13日の午後は主に若い医師を対象としたスクール形式の内容ということで日本各地から若手の病理医、外科医が集い、会場は熱気に包まれた。

文：坂東 裕子 Dr. Hiroko BANDO / 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 講師



NPO 法人 日本乳がん情報ネットワーク (JCCNB)

## プログラム

### 第1日目 10月13日(土)

病理に外科を加え、主に若い医師を対象とした  
スクール形式の実践的な内容

司会：中村清吾

- 13:00- ヴェルナー・ベッカー講演
- 14:00- 質疑応答
- 14:40- 休憩
- 15:00- ケーススタディ
- 16:30 終了
- 17:30- レセプション

### 第2日目 10月14日(日)

病理医と外科医によるマネージメントに関する内容

司会：中村清吾

- 13:00- ヴェルナー・ベッカー講演
- 13:30- プアイ・フーン・タン講演
- 14:00- 紅林淳一講演
- 14:20- 休憩
- 14:40- パネルディスカッション
- 16:30 終了

## 講演者および協力者紹介

### ヴェルナー・ベッカー

Prof. Dr. med. Werner Böcker  
ミュンスター大学教授、  
ゲルハルト・ドーマック病理研究所所長



### プアイ・フーン・タン

Dr. Puay-Hoon Tan  
シンガポール総合病院  
病理部主任シニアコンサルタント



### 中村 清吾 Dr. Seigo NAKAMURA

NPO 法人代表理事、聖路加国際病院 乳腺外科部長・センター長

### 秋山 太 Dr. Futoshi AKIYAMA

癌研有明病院 病理部副部長

### 森谷 卓也 Dr. Takuya MORIYA

川崎医科大学附属病院 病理部部长・教授

### 紅林 淳一 Dr. Jyunichi KUREBAYASHI

川崎医科大学附属病院 乳腺甲状腺外科副部長(准教授)

### 武井 寛幸 Dr. Hiroyuki TAKEI

埼玉県立がんセンター 乳腺外科科長兼副部長

### 坂東 裕子 Dr. Hiroko BANDO

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 講師



## 基調講演

Boecker氏より以下の3点をテーマに約1時間の基調講演を拝聴した。

1. 乳腺正常上皮細胞の前駆細胞 (progenitor cell) に関するコンセプト
2. 乳腺上皮前駆細胞理論と正常分化
3. 乳腺上皮前駆細胞理論と癌化

### 乳腺正常上皮細胞の幹細胞 / 前駆細胞 (progenitor cell) に関するコンセプト

Boecker氏らが1986年に発表した論文で唾液腺の検体を用いて基底細胞(Basal cell)はサイトケラチン(Ck5, 14, 17)が陽性となり、上皮細胞ではCk8, 18が陽性、筋上皮細胞はSMA陽性であり、これらの細胞が免疫染色により見分けられることを発表している。乳腺組織にも同様の特徴がみられ、Ck5/14は基底細胞に発現が見られることからBasal marker、Ck8/18は腺/上皮細胞に発現が見られることからLuminal markerと考えられる。古くから実験では乳腺の細胞1個を移植することにより乳腺組織への分化がみられることが知られており、乳腺の幹細胞の概念が存在している。正常乳腺組織ではCk5陽性、Ck8/18陰性の細胞が乳腺前駆細胞/幹細胞と考えられる。

### 乳腺上皮前駆細胞理論と正常分化

マンモスフィアという実験系では細胞培養系により乳腺細胞の分化発育を詳細に検討することが可能でありこれらの細胞の分析においても乳腺組織の前駆細胞/幹細胞はCk5/14陽性、エストロゲン受容体(ER)陰性、Ck8/18陰性であり、分化した腺上皮細胞はCk8/18陽性、ER陽性、Ck5/14陰性、筋上皮細胞はSMA陽性であることが明らかとされている。これらの結果より乳腺の前駆細胞/幹細胞はCk5/14陽性、ER陰性のBasal cellの特性を持ち、成熟した腺/上皮細胞(Ck5/14陰性、Ck8/18陽性、ER陽性)、あるいは筋上皮細胞(Ck5/14、p63やSMA(Smooth muscle actin)陽性)のいずれにも分化可能である理論づけている。腺上皮細胞にはER陽性とER陰性の両者が存在し、ER陰性細胞は分化過程にある細胞、ER陽性細胞がより成熟した細胞と考えられる。相互的にパラクリン作用などで分化誘導が行われている可能性があり興味深い。

### 乳腺上皮前駆細胞理論と癌化

従来乳腺の癌化の過程は



のように考えられてきた。しかしBoecker氏は2002年の論文でUDHにおけるCk5/8/18の分布は正常組織と同様のパターンを示し悪性パターンを示さないことを報告した。一方、遺伝子解析の見地からも細胞の癌化は遺伝子変異にありこれはADHやDCISにも確認されるがUDHには見られない。免疫染色のパターンからはUDHは一般的にCk5/14陽性であるがDCISもしくはADHでは陰性である。実際にDCISの97%はmonoclonalにLuminalパターンを示している。よってUDHは前癌病変ではなく、ADHやDCISに進行することもないと提唱している。





氏の提唱する Ck の免疫染色を用いた病変の良悪性診断は上記のように HE 染色では診断が困難であるとされる UDH と ADH もしくは DCIS の鑑別診断に非常に有用である。臨床的見地からは浸潤癌となる可能性のある病変が治療対象となるため、ADH/DCIS は見落としなく診断される必要があり、過剰治療や患者の QOL のためには治療を要さない UDH を正確に、かつ比較的簡便に診断することの意義は大きい。実際の診断ではピットフォールがあり、アポクリン化生、Flat epithelial atypia (FEA), Columnar cell change/hyperplasia (CCC/CCH) などでは免疫染色パターンによる分類が困難となる場合があることに注意したい。

また氏は乳癌進行の経路に関するコンセプトも提唱された。乳癌には low grade pathway, intermediate grade pathway, high grade pathway が存在するという。Low grade pathway は FEA もしくは ADH から low grade DCIS、Grade 1 浸潤癌、小葉癌、管状癌などに進行する。High grade pathway は Clinging carcinoma、polymorphous type から high grade DCIS、Grade 3 浸潤癌へと進行し、同じ pathway をとるものは形態学的、分子学的マーカーも酷似すると述べた。

また、講演の終りに近年特に注目されている Basal type carcinoma について触れられた。近年注目されている遺伝子の網羅的発現解析では乳癌の特性が Basal type, Luminal type, Her2 type などに分類され、遺伝子発現による分類が余語や治療効果予測と密接な関係にあることが示唆されている。Basal type は遺伝子解析にもとづく分類概念であり、ER 陰性、PR 陰性、HER2 陰性のいわゆる triple negative とは同一概念では括れない。Boecker 氏らはこうした遺伝子も網羅的解析の手法が開発されるより以前から乳房の細胞の特性を免疫組織学的手法によって Basal type, Luminal type などに分類が可能であったのである。浸潤癌の約 10% が Basal marker である Ck5/14 が陽性であるがおそらくすべてがいわゆる triple negative cancer もしくは Basal type tumor というわけではないであろう。High grade tumor の 5-10%、髄様癌の 54.8% は Ck5/14 が陽性であり、ほかに Adenosquamous cell carcinoma, squamous cell carcinoma, metaplastic carcinoma など Ck5/14 が陽性が陽性となる。

## 2007.10.13 ケーススタディ

聖路加国際病院の計らいにより興味深い症例に対するケーススタディが行われた。中村先生による司会、11人の若手医師(病理、外科)が症例に対する意見を述べ、Boecker先生に解説をいただく進行となった。特に興味深かった症例のディスカッションポイントを述べる。

### 症例1： 42歳女性、6mm大の腫瘍。細胞診 Class3。

病理写真が提示された時点では前列の医師は乳頭腫、blunt duct adenosis, sclerosing adenosis がみられるが悪性所見はないと一致した見解であり、この症例で Boecker 氏が注目する点が不明であった。Boecker 氏は本症例を大変興味深いと話されこうした病変にこそサイトケラチンによる染色を行うと良悪性の鑑別が容易になると話された。また本症例にはアポクリン化生を伴う病変があり、アポクリン化生の部ではサイトケラチン染色性による判断に注意を有することを示された。

### 症例2： 硬化性腺症内の異型細胞

少数、低異型度の異型細胞の分類として Atypical ductal hyperplasia が用いられる。その定義として腺管2個以内の病変、あるいは2mm以内の病変とする成書もあるが Boecker 氏は周囲病変との違いも考慮するとしている。ADH というのは非常にあいまいな診断名であるので汎用を避けたいとも話された。本症例のように Sclerosing adenosis の範囲内におさまる異型細胞は Atypical proliferating lesion (もしくは ADH)、Sclerosing adenosis の範囲を超えて広がりがあれば DCIS と呼ぶと話された。この概念は日本の病理医には浸透しておらず、活発なディスカッションに及んだ。一般的に外科医の立場からすると Sclerosing adenosis のような画像で指摘される病変があり、針生検などでその内部に癌を疑う異型細胞の存在が確認できれば画像で確認できる病変から十分にマージンを取った手術を計画してしまうであろう。しかし重要なことは Sclerosing adenosis 内の異型病変は一般的に広範な病変とはならず、Sclerosing adenosis 内におさまることが多いため MRI や超音波で病変が広く見えたとしても Sclerosing adenosis の範囲のみを切除するような比較的縮小手術をするべきであると話された。多くの病理医や外科医が今後の症例の扱いに関して参考にすべき意見であった。

他にも mucocele like lesion、乳頭腫から癌化が疑われた症例、DCIS における Basal type phenotype の意義などを問う興味深い症例が提示され、ディスカッションが盛んであった。残念ながら4症例のみの検討にとどまったが時間の許す限り丁寧に、またわかりやすく解説を行っていただいた Boecker 先生の姿がとても印象的であった。



昨日のディスカッションの熱気をそのままに14日には講演からシンポジウム形式で会は進行した。参加者は13日に比較すると外科医の割合が多くなったようであった。



## Prof. Werner Boecker 講演

まずは Boecker 先生から昨日のレクチャーのサマリーといった形での講演が行われた。

乳腺の細胞には2つのタイプがあり、Basal type と Luminal type とがある。二つのタイプはそれぞれの細胞特性が異なっている。形態学的特性の変化もあるが、それを鑑別するためにはサイトケラチンの染色性の違いを確認することが有用である。Basal type はサイトカイン (CK)5 や 14 が陽性であり、Luminal type は Ck 8 や 18 が陽性となる。乳腺の正常細胞の発生としてより未熟な細胞 (幹細胞) は Ck5/14 が陽性となることが多く、成熟した基底細胞は Ck5/14 が、腺細胞は Ck 14 や 8/18 が陽性となる。Estrogen 受容体は腺細胞分化に関与することが分かっている。

癌発生の進行については Usual ductal hyperplasia (UDH) → Atypical ductal hyperplasia (ADH) → Ductal carcinoma in situ (DCIS) → Invasiveductal carcinoma (IDC) というシーケンスが一般的に考えられているが、Boecker 氏の理論によると UDH から ADH への移行というプロセスはなく、UDH と ADH/DCIS/IDC は全く別物であると考えられる。ADH/DCIS/IDC は遺伝子の突然変異による異常細胞 (腫瘍) であり、一つの細胞の突然変異を由来とするためモノクローナルな細胞の集団であると考えられる。一方 UDH は過形成を主体とするため、腫瘍組織内の細胞は基底細胞や腺細胞などのヘテロジェナイエティな特性を有する細胞集団である。これはサイトカインの染色をするとより顕著に鑑別される。すなわち UDH は Ck 5 や 8 が陽性であり細胞の分布がヘテロであるが ADH/DCIS はモノクローナルな細胞集団である。この点から見ても UDH と ADH は全く異なるものとする。

乳癌の場合、85-93%が Luminal type の癌であるのに対し、Basal type の癌は 7-15%存在し、一般的に予後が悪い。この Basal type の癌は前駆細胞 / 幹細胞から分化した幹細胞であり、これに対し Luminal type の癌はより分化した Luminal cell から発生したものであり、幹細胞からは分化しない。このことから Luminal type tumor と Basal type tumor は全く異なるものと考えられる。

病理学的に病変が DCIS なのか、悪性ではない過形成性病変なのかという点は、患者のその後の治療に関して大きな違いがでる。その場合サイトケラチンで結果がでるといふ先生のご講演は非常に新鮮な驚きがあり、また我々の日常診療においても直ちに導入可能と思われる。

また Basal type 乳癌は一般的に予後不良、治療抵抗性と考えられるがその発生を解明することにより治療戦略への応用が期待される。



## Dr. Puay-Hoon Tan 講演

シンガポールの乳癌罹患率は 53.1%、増加率は 3%であり、55-59 歳が最も多い。温存手術率は約 60%である。検診発見乳癌のうち DCIS は 25-32%を占め、年齢別にみると低年齢 (40 代) に多い。Luminal marker として Ck7, 8, 18, 19 など、Basal marker として Ck5, 14, 17 を用いている。現在その他 p53、HER、bc12 などとも参考に予後を推測している。

乳癌と一口に言っても、その中身は非常に不均一な疾患であるため、今後更なる国際的な研究が必要であると考えている。

Tan 氏のご講演からはシンガポールにおける乳癌の実情、治療体制を知ることができ、日本との違いを感じた。

## Dr. Jyunichi Kurebayashi 講演

現在さまざまな予後規定因子の研究・解析が進められている。一般的に日本人の乳癌は予後がよいとされている。年齢分布の違いなどが従来指摘されているが、氏らの検討によると限られた population が対象ではあるが、日本人乳がんでは Luminal A が 63.3%、Basal type が 8.4%であるのに比し non African American ではそれぞれ 54.0%、16.0%であり African American では 47.4%、26.5%と腫瘍特製の分布に違いがあることも一因の可能性と推察される。予後規定因子として、緑茶と乳癌の関係が研究されており、Basal type 乳癌に緑茶のカテキンが効果的である可能性を述べられた。

Triple negative 乳癌 (ER 陰性、PgR 陰性、HER2 陰性) の乳癌は検診間の発見例が多く、3y DFS および 5y OS の不良因子であるといわれている。Triple negative 乳癌は臨床的には Basal type とオーバーラップする。Triple negative 乳癌と言っても一律ではない。Triple negative 乳癌に対しその特性に応じ、分子標的薬剤を用いた治療戦略が数多く検討されている。

緑茶のカテキンの話が印象的であった。日本人に発生する乳癌がおとなしいといわれる由縁かどうかは現時点では解明されていないが、食生活を始め最近乳癌に関わると考える様々な生活因子の統計・研究がなされていることを考えると、興味深い。

## パネルディスカッション

日本・HongKong・シンガポールの乳癌の特徴が紹介された。日本は Luminal A の率が比較的高く、HER2 または Triple negative type の割合が低い。これに対し、シンガポールは Luminal A の割合が低く、Triple negative の割合が日本の 5 倍以上と高い。しかしどのように発見された乳癌を対象としたかにもより腫瘍特性の分布は異なる可能性があるため今後さらなる検討を要すると思われる。

会場からの質問では Basal marker として何が最も有用かという質問があったが、Boecker 氏は Ck5 と Ck14 に対する混合抗体がよいとされた。日本では Ck5/6 に対する混合抗体が用いられるが、Ck6 は乳癌の診断に関しては有用性が高くはないようである。

Triple negative 癌とはいっても術前化学療法に非常に奏効をしめすものと抵抗性のあるものがあることについては紅林先生から Triple negative 乳癌には BRCA1 mutation のキャリアが多く、BRCA 異常を伴う場合にはタキサン系薬物が効きにくく、DNA 障害性薬剤を用いたほうがよいという考えを示された。

Boecker 氏より：LCIS は Luminal type で CD8/18(+), CD5/14(-) であり、臨床的には DCIS とは E-cadherin の染色性で鑑別する。従来 LCIS はほぼ良性といわれていたが、最近では前癌病変という意味合いでやや悪性よりに考えてもよいかもしれない。Pleomorphic もしくは Comedo タイプの石灰化を有する場合は切除をしたほうがよいであろう。ADH は WHO の定義にもあるように CD8/18(+), CD5/14(-) である。

LCIS や FEA も確率としては低い浸潤癌の前駆病変と考えられる。

Boecker 氏より：DCIS に対する治療は手術が原則。氏の施設では通常 1cm の断端陰性、直上の皮膚切除、大胸筋筋膜の合併切除を基準として術後照射は行わない方針としている。この方針において温存手術率は 40%、局所再発率は 1-2% であると話された。日本においては断端陰性の基準は施設ごとに異なるが、露出しない、2mm、5mm などとしているところが多いと思われ、また、術後照射も原則的に行われているものと考えられる。氏は NSABP の試験を例に放射線照射では局所再発を 0 にはできない（治癒しない）こと、ホルモン陽性であれば Tamoxifen が効果はあるが、詳細な病理学的検討による断端評価が何よりも重要であることを力説されていた。

検診で発見された DCIS などの早期乳癌は治療しなくてもよい、予後の良いものなのではという問いに対し、Boecker 氏は DCIS の 60% は浸潤癌に進行すること、ドイツの氏の携わる検診プログラムの評価において検診導入前に比較し導入後は乳房温存率が 40% から 60% に上昇したこと、Grade 1 腫瘍率が上昇したこと、浸潤癌のリンパ節転移率が低下したことを示され検診の意義および検診で発見された早期乳癌に対する治療の意義を説かれた。

この 2 日間を通じて Boecker 先生の講義を受けることで、氏の理論を私なりに解釈することができたように思う。同時に氏がこの理論に至った背景の研究をもっと深く理解してみたいと思った。乳癌の前駆細胞に関する研究は現在盛んであり、前駆細胞をターゲットにした治療戦略も今後展開されよう。氏の理論は正常細胞の分化、腫瘍の発生、診断を解明するものであるが、病気の本質を明らかにすることによる発展性は無限であろう。

Boecker 氏のように検診から日常診断、治療にまで患者への対応を視点に入れたうえで、広く病理医が関与することで乳癌に関する新たな知見が見出され、有機的に患者に還元されているのであろう。氏が時おり強調されていたように乳癌への対応は、臨床にも基礎研究の分野においても病理、画像診断、外科、内科など多角的なチーム構築が重要であると実感した。





NPO法人 日本乳がん情報ネットワーク

〒104-0044 東京都中央区明石町11番3号 築アサカワビル Tel. 03-6278-0498 Fax. ~~03-3~~4177

**[www.jccnb.net](http://www.jccnb.net)**