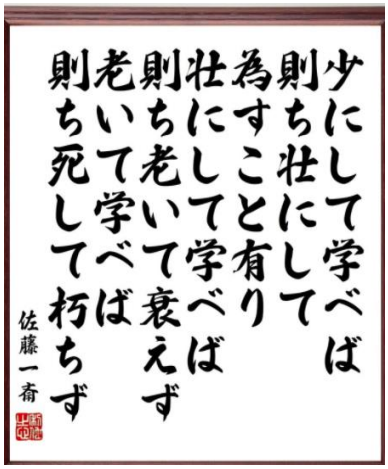
第 65 回　病診連携委員会

大阪済生会中津病院
乳腺外科　　河野範男

　済生会中津病院乳腺科顧問　河野範男です。2021 年 1 月 1 日付にて　神戸海星病院より異動してまいりました。　何故前職の管理職を辞し　済生会中津病院へ　の動機につきご理解いただきたいと思います。それは、臨床の現場で研鑽を積みたい　乳癌治療に関しまだまだ勉強不足、症例の多い病院で乳がん治療の発展に貢献したいとの青き思いからです。“暦年齢はともかく　体力　精神年齢は壮年期まだまだ余力はある学びが足りない”。大病院・重装備病院で新たな知見に挑戦したい。　乳がんはとりわけ骨転移を来しやすいことから　乳がん骨転移を主な研究対象として乳がん治療に関わってまいりました。殊に、骨転移の惹起因子として乳がん細胞の産生する副甲状腺関連蛋白（parathyroid hormone-related protein: PTHrP）が破骨細胞活性化因子として骨転移形成に重要な役割を演じていることを論じて参りました。　その研究の最中 1990 年代、骨転移治療薬として本邦では未承認の Zoledoronic acid（ゾメタ®）に出会い、乳がん骨転移に対するプラセボコントロール試験の PI（Principal Investigator）を務めさせていただきました。　その結果は Kohno trial として　国内、外に発表の機会をいただき　国内、外の多くの先生方と親交を深めることができました。国内では乳がん臨床試験グループ NPO 法人　JONIE、乳がん臨床試験グループを立ち上げいくつかの臨床試験をおこない　当時海外で同じ臨床試験を行っていた　オランダ、英国、米国と我々の試験を統合し成果を発表して参りました、海外臨床医との交流、臨床試験は現在も継続しております。



JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY　ORIGINAL REPORT

Zoledronic Acid Significantly Reduces Skeletal Complications Compared With Placebo in Japanese Women With Bone Metastases From Breast Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Trial

Norio Kohno, Kenjiro Aogi, Hironobu Minami, Seigo Nakamura, Taro Asaga, Yuichi Iino, Toru Watanabe, Carsten Goessl, Yasuo Ohashi, and Shigemitsu Takashima

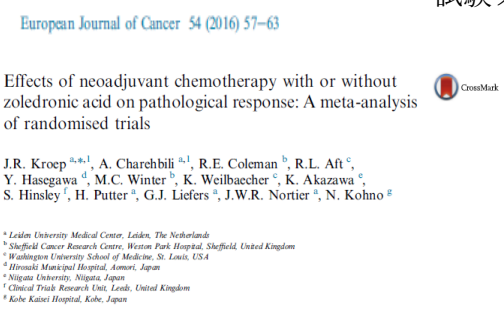
ABSTRACT

Purpose
To investigate the efficacy and safety of zoledronic acid for the treatment of bone metastases from breast cancer.

Patients and Methods
Women with bone metastases (N = 228) were randomly assigned to receive 4 mg zoledronic acid (n = 114) or placebo (n = 114) via 15-minute infusions every 4 weeks for 1 year. The primary efficacy end point was the skeletal-related event (SRE) rate ratio between treatment groups. An SRE was defined as pathologic fracture, spinal cord compression, and radiation or surgery to bone. Secondary end points included percentage of patients with at least one SRE, time-to-first SRE, and Andersen-Gill multiple-event analysis.

Results
The SRE rate ratio at 1 year (excluding HCM and adjusted for prior fracture) was 0.61 (permutation test; $P = .027$), indicating that zoledronic acid reduced the rate of SRE by 39% compared with placebo. The percentage of patients with at least one SRE (excluding HCM) was significantly reduced by 20% by zoledronic acid (29.8% v 49.6% for placebo; $P = .003$). Zoledronic acid significantly delayed time-to-first SRE (median not reached v 364 days; Cox regression; $P = .007$) and reduced the risk of SREs by 41% in multiple event analysis (risk ratio = 0.59, $P = .019$) compared with placebo. Zoledronic acid was well tolerated with a safety profile similar to placebo. No patient treated with zoledronic acid had grade 3 or 4 serum creatinine increase.

Conclusion
Zoledronic acid significantly reduced skeletal complications compared with placebo across multiple end points in Japanese women with bone metastases from breast cancer.


European Journal of Cancer 54 (2016) 57–63

Effects of neoadjuvant chemotherapy with or without zoledronic acid on pathological response: A meta-analysis of randomised trials

J.R. Kroep [a,*,1], A. Charehbili [a,1], R.E. Coleman [b], R.L. Aft [c], Y. Hasegawa [d], M.C. Winter [b], K. Weilbaecher [c], K. Akazawa [e], S. Hinsley [f], H. Putter [a], G.J. Liefers [a], J.W.R. Nortier [a], N. Kohno [g]

[a] Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
[b] Sheffield Cancer Research Centre, Weston Park Hospital, Sheffield, United Kingdom
[c] Washington University School of Medicine, St. Louis, USA
[d] Hirosaki Municipal Hospital, Aomori, Japan
[e] Niigata University, Niigata, Japan
[f] Clinical Trials Research Unit, Leeds, United Kingdom
[g] Kobe Kaisei Hospital, Kobe, Japan

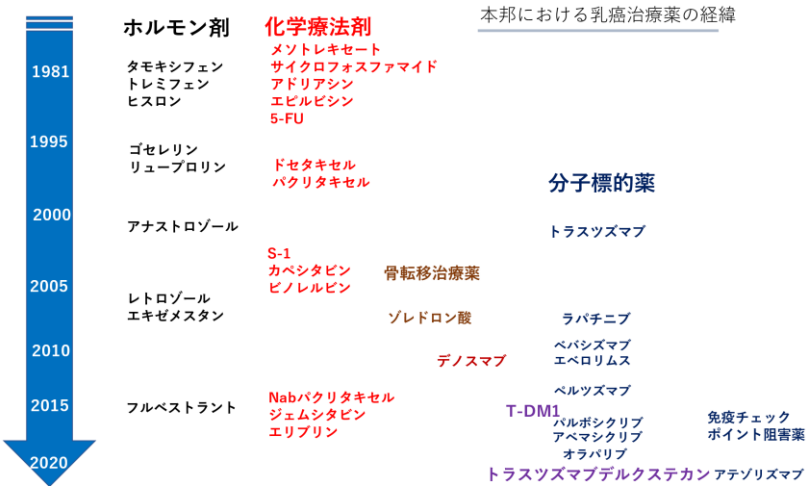
　前任地の神戸海星病院は 200 床弱の六甲山のすそ野高級住宅街に位置し、清楚な佇まいの病院で乳がん治療は家内工業的で魅力的ではありましたが、人員、設備ともに乳がん臨床最前線病院とはいかず焦慮しておりました。そんな思いの中、本年度より大阪済生会中津病院よ

りお声をかけていただき　乳腺外科に籍を置かしていただきました。

昨年まで、済生会中津病院では乳腺疾患を外科の一疾患として対応いたしておりましたが　本年度より増加する乳がんを専門に扱う乳腺科を独立診療科として運用させていただくこととしました。　大阪府がん診療拠点病院である当院はがん治療教育病院として PET 検査をはじめとする診断機器・放射線治療など治療機器は整っており、最新の医療は提供できております。また、総合病院であることより高齢化社会多くの合併症をお持ちの乳がん患者さんへの対応も他診療科との密な連携により“安心”の医療提供ができております。

乳がんは多くの科学的な臨床試験の結果　生存率は手術の大小に関係なく、個々のがんの遺伝子異常に依存していることが明らかとなってきております。乳がん関連遺伝子の解明により乳がんは単一疾患ではなくいくつかに分類できそれに基づいた治療戦略、主にがん遺伝子蛋白を標的とする薬剤による全身治療が選択されることにより生存率の向上を認めております。その結果、乳がんの大半を占めるステージⅠ期、II 期では 10 年生存率はそれぞれの 93.5%、85.5%と極めて予後良好な疾患となっております。よって、乳がんの治療は全身治療が主体で外科治療は将来の長い人生を考慮し精神的負担の少ない　容貌を損なわない治療法＝乳房温存術が主流になっている所以です。しかし残念ながら同一乳房内乳がん多発あるいはかなり乳房内に広がりを認める乳癌では温存乳房を行っても乳房内がん遺残やそれを防ぐため無理に乳房温存を行うと乳房切除量が多いため整容性にかけ乳房温存の目的が達せられないことがしばしばですので形成外科と緊密な連携の上　患者さん御意向を踏まえ適応症例には当院形成外科と連携の上、乳房再建手術を同日全乳腺切除後に引き続いて形成外科にてⅠ期的再建を多くの症例で行ってきております。

1896 年英国の Beatson による進行乳癌に対する卵巣摘除術の成績に始まる乳癌内分泌療法はホルモン剤として薬剤開発につながり、がんに対する抗がん剤の効果を乳がんを対象に始めて立証されたイタリアの Bonadonna による、術後化学療法 CMF 後　多くの抗がん剤が乳がん治療に取り入れられ、さらに人類が初めて手にした分子標的薬の HER 2 蛋白陽性乳がんに対するハーセプチンは 2005 年 ASCO で発表されその驚くべき治療成績は聴衆の鳴りやまぬ万雷の拍手で迎えられた。その後多くのがん種に分子標的薬が創薬され、いまやがん治療の主流となりつつあります。遺伝子解析も　次世代シークエンサーにより加速され　遺伝子異常による薬剤選択がなされつつあります。　将来は　数ccの血液からがんの存在が診断され治療薬の選択が自動的になされる時代が現実味を帯びております。　今後の研究は　予後の良い癌とはいえ罹患率の高さからいまだ再発される方の絶対数は多く、再発率をいかに抑えるかその背景にある因子を解明しつつ臨床試験を JONIE の仲間とともに考えていきたいと思っております。



機械的に診断治療が行われつつある今日の乳がん治療ではありますが　我々、臨床医が見過ごしてはいけない患者さんの　“心のケア“　について　医療人類学をハーバードで学んできた同僚の　吉村慶子先生とともに考えていき総合的”人”乳がん治療を目指していきたいと考えております。

広々とした一点の曇りのない青空の下で乳癌治療を考えていきたい

大阪済生会中津病院
乳腺外科　　河野範男