

第145回日本医学会シンポジウム

乳がん

期日 平成25年12月19日（木）

会場 日本医師会館

日 本 医 学 会

第 145 回日本医学会シンポジウム

乳がん

日 時：平成 25 年 12 月 19 日（木）13：00～17：00

場 所：日本医師会館 大講堂

〒113-8621 東京都文京区本駒込 2-28-16

TEL 03-3946-2121 FAX 03-3942-6517

- 13：00 開会の挨拶 高 久 史 磨（日本医学会長）
- 13：05 序論 池 田 正（帝京大学医学部 外科学）
- I. (座長) 池 田 正（帝京大学医学部 外科学）
- 13：10 1. 乳がんの疫学
永 田 知 里
(岐阜大学大学院医学系研究科 疫学・予防医学)
- 13：30 2. 乳がん検診：利益と不利益
大 内 憲 明（東北大学大学院医学系研究科）
- 13：50 質疑応答
- II. (座長) 藤 原 康 弘（国立がん研究センター 企画戦略局）
- 13：55 1. 乳がん外科治療の現状
岩 瀬 拓 士
(がん研有明病院乳腺センター 乳腺外科)
- 14：15 2. 乳房温存療法における放射線治療—治療期間の短縮—
加 賀 美 芳 和
(昭和大学医学部放射線医学 放射線治療学)
- 14：35 3. 分子標的薬を中心とする薬物療法
田 村 研 治
(国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科)
- 15：05 質疑応答

Ⅲ.

(座長) 平岡真寛
(京都大学医学部 放射線治療科)

15:15 1. 乳がん術後の乳房再建

浅野裕子
(亀田総合病院乳腺センター 乳房再建外科)

15:30 2. 我が国における遺伝性乳がん・卵巣がん
(Hereditary Breast and Ovarian Cancer ; HBOC) の現状と今後の対策

中村清吾
(昭和大学医学部外科学 乳腺外科)

15:45 質疑応答

15:50 休憩

16:05 総合討論

(司会) 池田正 (帝京大学医学部 外科学)
藤原康弘 (国立がん研究センター 企画戦略局)
平岡真寛 (京都大学医学部 放射線治療科)

16:55 閉会の挨拶 清水孝雄 (日本医学会副会長)

17:00 終了

第145回日本医学会シンポジウム組織委員

池田正 藤原康弘 平岡真寛

I.

1. 乳がんの疫学

永 田 知 里

岐阜大学大学院医学系研究科 疫学・予防医学分野

日本女性における乳がん罹患率は欧米諸国に比べ約 1/3 と低率であるものの、地域がん登録全国推計（国立がんセンターがん対策情報センター）によれば人口 10 万対の罹患率は 1975 年に 21.7 から 2008 年には 77.1 と増加が著しい。乳がんの主要危険因子として、出産や月経に関わる事象（早い初経年齢、遅い初産年齢、低い出産数、遅い閉経年齢）と閉経後の肥満が古くから知られているが、これらは乳がん発生における女性ホルモン、特にエストロゲンの関与を示唆するものである。

エストロゲンは乳腺組織を刺激し、細胞増殖を促進するため、がん化の過程が進むと考えられている。女性の体内では初潮によってエストロゲン暴露が始まり、閉経まで月経周期に応じたエストロゲンの変動が繰り返され、この累積的なエストロゲンの暴露が乳がんリスクに関わると考えられている。米国の Pike らは、これらの考えを基に初経、初産、閉経の時点で値が変化する

breast tissue aging rate という概念を導入したモデルを提唱し、米国女性における乳がんの罹患率がこれらの主要因子で説明されることを示した。欧米でよく用いられる Gail モデルも乳腺生検歴や家族歴の情報が加わるものの月経、出産の因子を基に、乳がんリスクを予測可能としている。日本における平均的な初経年齢、初産年齢、閉経年齢、出産数の変化は、乳がん増加をもたらすと考えられるが、これら主要な危険因子の変化では、実際の日本の罹患率増加が説明できず、他の重要な因子の存在を意味している。

日本人のライフスタイルの欧米化は一つの可能性として挙げられるが、具体的に、どのような生活習慣が乳がんに関連するのか明らかにする必要がある。最近、生活習慣と乳がんに関するコホート研究も日本で多く行われるようになり、データが蓄積されてきた。これら疫学的知見について紹介する。

2. 乳がん検診：利益と不利益

大内 憲明

東北大学大学院医学系研究科

がん検診の利益 (Benefit) は死亡率減少であるが、米国予防医学専門委員会 (US Preventive Services Task Force, USPSTF) が2009年のガイドライン修正において重要視したように、不利益 (Harm) についても検討する必要がある。本講演では、乳がん検診の現状と最近話題の40歳代を対象とした「がん戦略研究」について触れ、次世代のがん検診の在り方を展望する。

マンモグラフィ検診の有効性については、1960年代の米国HIP Trialから最近の英国Age Trialまで多くのランダム化比較試験 (RCT) を基に検証が続けられている。日本でもMiyagi Trialから20年以上が経過し、地域がん登録と照合した結果、50歳以上では死亡率減少効果が認められるものの、49歳以下では感度、特異度が低下する (Cancer Science, 2009)。

厚生労働省は国民の大局的課題となっている疾患等について成果目標を設定し、戦略的に資金配分を行い確実に課題解決を図る目的で「戦略的アウトカム研究」を立上げた。研究班 (座長：黒川清) の平成17年度報告書には、「いつまでもRCTができない国であってはならない」と記載されている。

そこで、マンモグラフィ検診の有効性が

50歳以上に限定的であることを背景に、平成18年度にがん対策のための戦略研究 (Japan strategic anti-cancer randomized trial; J-START) 「乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験」が採択された。本研究では、40歳代女性の乳がん検診の方法として、1] 超音波による乳がん検診の標準化を図った上で、2] マンモグラフィに超音波検査を併用する群と併用しない群との間でRCTを行い、プライマリ・エンドポイント (感度・特異度及び発見率)、セカンダリ・エンドポイント (累積進行乳がん罹患率) を2群間で検証する。

J-STARTでは40歳代乳がん検診の方法として、マンモグラフィに超音波を併用する (介入) 群と併用しない (非介入) 群との間でRCTを行った。試験への登録者総数が平成22年度までに76,196人に達した。8万人規模の前向き臨床試験 (RCT) はわが国で初めて、世界でも最大規模であり、がん対策として画期的な成果といえる。

本シンポジウムでは、特に40歳代における乳がん検診を利益 (死亡率減少効果) と不利益 (要精検率上昇に伴う追加検査、不安、偽陽性等) の観点から概説し、今後の乳がん検診の在り方を論じたい。

II.

1. 乳がん外科治療の現状

岩瀬 拓士

がん研有明病院乳腺センター 乳腺外科

Halsted手術として19世紀末に始まった乳がんの根治を目指した外科治療は、その後一時期拡大手術を模索する時期があったものの、発見乳がんが小さくなるとともに、胸筋の温存、乳房の温存と外科手術も縮小の方向に確実に歩んできた。これらの背景には検診による早期発見や、放射線治療、薬物治療を併用した集学的治療の進歩がある。

非触知乳がんに対する外科治療の新たな悩み、温存手術に対する整容性への期待、リンパ節手術の今後の方向性などを中心に乳がん外科治療の現状を報告する。

1. 検診の普及に伴う非触知早期乳がんの増加

マンモグラフィ検診で発見される石灰化を中心とした非触知乳がん、MRIや超音波検査によって指摘された非触知小腫瘍、非腫瘍性病変などの早期乳がんに対する治療の中心をなすものは言うまでもなく外科治療である。しかしながら、病変が非触知であるために、術前の画像によるマーキングや術後の標本内の病巣確認などこれまでの

手術にはない高度な技術と工夫が必要とされている。

2. 整容性を追求した外科治療への転換

温存手術が定着し、温存率の高さのみを競っていた時代から、整容的にも満足度の高い温存手術を求める時代に変化してきた。温存手術で病巣を摘出した後の修復に形成外科的な工夫を加えることや、広範な病変に対しては乳房切除+同時再建などを積極的に勧めるなど、乳腺外科医の意識も大きく変わりつつある。

3. センチネルリンパ節生検の定着とその先に見えるもの

臨床試験の結果が出る前に、外科医の確かな手ごたえからセンチネルリンパ節生検は一気に全世界に普及した。センチネルが陽性の時のみ郭清をするというだけでも画期的な進歩であるのに、もう既に陽性でも郭清が不要な症例があるのではないかと次の段階に進もうとしている。リンパ節転移に対する外科治療の意味を今一度考え直す時期に来ていると思われる。

2. 乳房温存療法における放射線治療—治療期間の短縮—

加賀美 芳和

昭和大学医学部放射線医学講座 放射線治療学部門

乳房温存療法では乳房部分切除後の放射線治療は必須である。Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) によるメタアナリシスでは放射線治療施行群は非施行群と比べて10年時点での乳癌再発が15.7%減り(放射線治療群19.3% vs 未治療群35.0%)、乳癌による15年時点の死亡も3.8%減る(21.4% vs 25.2%)ことが認められた。乳房温存療法での放射線治療は再発および死亡を減らし、臨床的役割が大きいことが示された。

放射線治療の標準的方法は患側乳房全体に一日1.8~2.0Gy, 週5日, 総線量50~50.4Gy照射することである。治療期間は5~6週を要することになる。比較的長い治療期間は患者の経済的, 精神的な負担になっている。

乳がん組織の α/β 値は比較的小さく, 1回線量が大きくすることにより効果が高くなることが示唆されていた。欧米では乳房温存術後に1回線量を増加し照射回数および総線量を減らして治療期間を短縮する短期照射の有効性を検討する2つの第Ⅲ相試

験が行われた。英国START trial Bでは全乳房照射で40Gy/15回/3週と50Gy/25回/5週のスケジュールが比較された。カナダでも42.6Gy/16回/3.1週と50Gy/25回/5週の比較試験が行われた。2つの試験結果は両群に局所制御, 有害事象に違いはなく短期照射の有効性が示された。わが国でも厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)研究班によって線量分割を42.56Gy/16回/3.1週とする単群でのわが国における短期照射の評価をJCOG 0906試験で行っている。2012年9月に312例登録完了し今後解析予定である。

乳房温存療法での乳房内腫瘍再発の多くが腫瘍床周囲であること等から腫瘍床周囲のみを照射し治療期間を短縮する加速乳房部分照射(APBI)が試みられている。複数の第Ⅲ相試験が行われているが多くはまだ結果報告がされていない。この方法での治療期間は1日~3週である。

治療期間の短縮の観点から乳房温存療法における放射線治療の現状と今後について言及する。

3. 分子標的薬を中心とする薬物療法

田 村 研 治

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科

乳がん領域において最初に承認された分子標的薬剤は、HER2に対するヒト化モノクローナル抗体のトラスツズマブである。HER2は、ヒト上皮成長因子受容体(human epidermal growth factor receptor ; HER)ファミリーに属するがん遺伝子で、受容体型チロシンキナーゼである。現在、トラスツズマブは、早期及び転移性HER2陽性乳がんに対する標準的治療法に組み込まれており広く用いられている。

近年、HER2を標的とした、トラスツズマブ以外の薬剤の開発が進んでいる。小分子化合物としては、チロシンキナーゼ阻害剤であるラパチニブが既に承認されている。又、抗体療法としては、ペルツズマブやTDM-1を用いたランダム化比較第3相試験の結果が報告され、転移性HER2陽性乳がんの標準的治療法としてのエビデンスが示されている。

ペバシズマブは、血管内皮細胞増殖因子

(VEGF)に対するモノクローナル抗体である。国内においては、手術不能、再発乳がんに対してパクリタキセルとの併用で承認されている。全生存期間において統計的に有意な延長をみとめていないことや、効果を推定するバイオマーカーが特定されていないことなどの問題がある。

ホルモン受容体陽性乳がんに関しても、分子標的薬剤の開発が進行している。mTORはシグナル伝達系の下流に位置するがん遺伝子である。アロマターゼ阻害剤による一次治療抵抗性の再発閉経後乳癌を対象に、別のアロマターゼ阻害剤による二次治療にmTOR阻害剤を併用することの有効性が示されている。

本公演では、現在進行中の新規分子標的薬剤の情報も加え、どのような薬剤が乳がんの治療成績の向上に役立つか、開発の問題点について述べる。

Ⅲ.

1. 乳がん術後の乳房再建

浅野 裕子

亀田総合病院乳腺センター 乳房再建外科

乳癌に対する外科的治療は、胸筋を合併切除する定型的乳房切除術から胸筋を温存する非定型的乳房切除術へ、さらに乳房温存手術や皮下乳腺全摘術へと変遷してきた。またセンチネルリンパ節生検が普及し、温存手術後の放射線照射など治療の選択肢が増えるとともに、乳癌術後の変形も多様化してきている。

一方で形成外科が行う乳房再建の術式も有茎筋皮弁法や遊離組織移植法などに加えて、2012年9月に薬事承認を得たシリコンゲル充填人工乳房による再建術が保険適応となった。脂肪組織由来幹細胞を利用した脂肪移植法などもすでに諸外国から報告さ

れている。

我が国の乳癌罹患率が増加し、外科手術後のQOL向上を求める患者の声が高まってきた中で、これからの乳癌手術は根治性だけでなく整容性も求めていくことが必要不可欠であり、2012年3月に乳腺外科医と形成外科医が一堂に会する「日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会」が設立した。

本講演では、乳房再建術の中で比較的新しい技術である脂肪幹細胞を用いた乳房再建、またオンコプラスチックサージャリー概念を取り入れた乳癌手術について紹介したい。

2. 我が国における遺伝性乳がん・卵巣がん (Hereditary Breast and Ovarian Cancer ; HBOC) の現状と今後の対策

中 村 清 吾

昭和大学医学部外科学講座 乳腺外科学部門

欧米では、原発性乳癌のうち、少なくとも5~10%は遺伝性といわれており、その70~80%が、BRCA1/2の病的変異に基づくと報告されている。我が国では、BRCA1/2の遺伝子検査が保険適用でないために、20~30万円の個人負担となり、遺伝カウンセリングまでは受けても、遺伝子検査を受ける人は、ごく少数であり、その実態が明らかでなかった。また、遺伝子検査陽性者に対する対策（たとえばMRI検診や、リスク低減手術等）は、いずれも保険適用外であることが、なお一層、本疾患に対する遺伝カウンセリング体制導入の遅延につながった。しかし、近年、若年性乳がんや、いわゆる Triple Negative 乳癌が注目され、その要因として、特に、BRCA1変異陽性との関連が取りざたされることが多くなった。そこで、2011年度から2年に渡り、日本乳癌学会班研究として、「我が国における遺伝性乳癌・卵巣癌（BRCA陽性患者）及び未発症陽性者への対策に関する研究」が行われた。その結果、遺伝子検査が行われた260名中、BRCA1陽性は46名

(17.3%)、BRCA2陽性は35名（13.1%）、合わせて30.3%に病的変異を認めた。また、欧米の報告と同様に、BRCA1陽性の62.2%が Triple negative であり、BRCA2陽性は、非遺伝性の乳癌とほぼ同様のサブタイプであることが判明した。今後は、さらなるデータ蓄積のもとに、欧米の BRCAPRO のような日本人におけるリスクを予測するモデルを作成することが望まれる。この目標を達成するため、本年1月に日本 HBOC コンソーシアム (<http://hboc.jp/index.html>) が設立され、臨床遺伝専門医や婦人科腫瘍専門医と共同で HBOC データベースを構築していくこととなった。本領域は、BRCA 検査に始まり、MRI 検診、卵巣卵管や乳房のリスク低減切除手術、人工乳房による再建手術等、保健適用ではないことが、欧米に比べて著しく診療水準の遅滞をもたらした。したがって、まず、BRCA 検査を手始めに、先進医療に組み込むことで、我が国としてのデータを集め、効用が明確化されたものから、順次保険適用への道を開くことが肝要である。

総合討論

(司会) 池田 正
帝京大学医学部 外科学

藤原 康弘
独立行政法人国立がん研究センター 企画戦略局

平岡 真寛
京都大学医学部 放射線治療科