第22回学術総会／パネルディスカッション 1

ハイリスク乳癌に対する乳癌検診をどうするか

問診による乳癌発症高リスク症例に応じた乳癌検診方法

相良病院附属プレストセンター

馬場 信一

要旨：日本では乳癌の罹患率・死亡率ともに年々増加傾向にあるが、乳癌発症リスクの高い女性に対する検診指針、発症予防を目的とした取組みはいまだ不十分である。また、疫学研究において喫煙、アルコール、閉経後肥満などの生活習慣要因との関連も報告されており、運動等を含めた生活習慣の改善によるリスク軽減が報告されている。一方で初経年齢や閉経年齢などの生殖関連要因や家族歴は改善できない因子である。その中でも乳癌の家族歴は強い危険因子であり、診療において家族歴の聴取が大切となる。さらに、近年では遺伝性乳癌も非常に注目されており、日本の臨床試験での *BRCA1/2* の変異検出率は26.7%と米国に比べ高い可能性が示唆されており、カウンセリングを含めた体制作りとともに、*BRCA1/2* 変異を有する症例を落とさず、いかに拾い上げるかということが重要となってくる。このような背景より、九州 BSUN ネットワークにて共通の問診票を使用して、初診患者における年齢、症状の有無、検診歴、乳腺疾患・卵巣癌の有無、初経・閉経年齢、乳癌・卵巣癌の家族歴の有無について調査を行い、乳癌発症リスクの高い症例の拾い上げを検討した。

索引用語：遺伝性乳癌、問診票、ハイリスクグループ

はじめに

乳癌は女性の罹患する癌の中で最も頻度が高く、特に欧米では以前より高頻度に乳癌が発生していました。そのため欧米ではその疫学研究が進んでおり、ハイリスク群の女性に対する乳癌の予防法(予防的手術、化学予防、定期的検診)も行われています。

一方、日本では乳癌の罹患率、死亡率ともに年々増加傾向ですが、乳癌発症高リスク例に対する検診指針は、未だ明確になっておりません。また、疫学研究において、生活習慣要因との関連が報告され、予防的な取組みが少しずつ行われてきています。しかし、その中の生殖関連要因や、家族歴は変えることのできない要因であると思います。さらに近年、家族集積性のある遺伝性乳癌についても注目されてきています。

そこで今回、問診票を使用し家族歴を中心に調査を行い、高リスク症例の拾い上げについて検討しました。

1. 遺伝性乳癌の特徴

本邦における原発性乳癌を考えると、全乳癌症例の

おおそ10～15%には家族歴があり、その内の約1/4には、遺伝性乳癌の原因遺伝子である *BRCA1/2* の遺伝子変異の検出が見られます。

遺伝性乳癌・卵巣癌(HBOC)の特徴としては、全乳癌の5～10%程度の頻度、40歳以下の若年での発症が多く、*BRCA1/2* の病的変異が原因で起こることがわかっています。

遺伝形式としては、常染色体優性遺伝であり、遺伝する確率としては1/2です。臨床的な特徴としては同側・対側、同時性・異時性と乳癌が多発するということです。また乳癌だけではなく、卵巣癌、膵癌、前立腺癌などもあり、多臓器性です。男性乳癌の頻度も高く、乳癌、卵巣癌が家族内に集積していることが多いという特徴があります(表1)。

以前から日本での *BRCA* 遺伝子変異の検出率は欧米などと比べ低いと考えられていましたが、栃木県立がんセンターの菅野先生が中心になって行われた日本での臨床研究があり、135例の家族歴のある方の遺伝子変異をみた結果では、本人に乳癌か卵巣癌の既往があり、家族に50歳未満の乳癌か年齢を問わず卵巣癌があれば、28%の遺伝子変異の検出がなされていて、また、本人に50歳未満での乳癌または年齢を問わず卵巣癌の既往があり、家族に50歳未満の乳癌と年齢を問わず卵巣癌があると70%ぐらひは遺伝子変異が検出されております¹⁾。よって日本でも乳癌・卵巣癌の既往に

別冊請求先：〒892-0845鹿児島市樋之口3-28

相良病院附属プレストセンター 馬場信一

e-mail address: baba@sagara.or.jp

表1. HBOC の特徴

- 全乳癌の5～10%程度
- 若年(40歳以下)での発症
- BRCA1, BRCA2 の病的変異が原因
- 常染色体優性遺伝(1/2の確率で遺伝)
- 多発性(同側・対側, 同時・異時)
- 多臓器性(乳癌, 卵巣癌・膵癌・前立腺癌)
- 男性乳癌
- 乳癌・卵巣癌の家族内集積性
(ただし, 必ずあるわけではない)

表2. 遺伝性乳癌の可能性を考慮すべき状況(一次拾い上げ) NCCN ガイドライン

- 家系内乳癌集積(卵巣癌)
- 若年発症
- 多発性(両側乳癌, 卵巣癌, 併発など)
- 男性乳癌
- 卵巣癌・卵管癌
- トリプルネガティブ乳癌
などがあれば, 拾い上げる

は注意が必要と思われます。

海外での遺伝性乳癌についての現状を考えると, NCCN のガイドラインに乳癌および卵巣癌における遺伝的/家族性リスクの評価という項目があります。この中に遺伝性乳癌の可能性を考慮すべき状況というものがあり, 乳癌発症リスクの高い遺伝性乳癌を抽出するにはどうすればいいかということで, 患者の一次拾い上げとして50歳以下の若年発症乳癌, トリプルネガティブ, 両側乳癌, 男性乳癌, 卵巣癌などがあります。また, 非発症者で家族歴に乳癌が2名以上, 卵巣癌が1名以上, 男性乳癌などあれば拾い上げることになります²⁾。よって家系内に乳癌の集積があつて, 若年発症, 多発性, 男性乳癌, 卵巣癌, トリプルネガティブ乳癌などがあれば拾い上げることを検討した方がいいと思います(表2)。

当院には遺伝相談外来があり, 遺伝性乳癌の対応をしているのですが, 一家系でカウンセリングを重ねる度に乳癌症例が増えていきました。初回は3名でしたが, 2回・3回・4回と回数を重ねる毎に1名ずつ増え, 最終的には合計6名となりました。このカウンセリングを通して家族歴聴取の大切さを学び, これがハイリスクの抽出にもつながるのではないかと考えました。

2. 目的と対象

ハイリスク症例の抽出を目的に, 2012年3月から4月までの2カ月間という短い期間ではありましたが, 九州BSUNネットワーク内の, 相良病院, うえお乳

表3. 対象

- 2012年3月～2012年4月までの2カ月間に九州BSUNネットワークの3施設(相良病院・うえお乳腺外科・那覇西クリニック)にて共通の問診票を使用して, 初診患者を対象に前向きに調査を行った。
- 症例: 1,710例(悪性: 114例)
- 年齢: 10～93歳(平均45.15歳)

腺外科, 那覇西クリニックの3施設にて共通の問診票を使用し, 初診患者を対象に, 前向きに調査を行いました。2カ月間で, 初診患者は1,710例。そのうち悪性が114例ありました。受診症例の年齢ですが, 10～93歳, 平均45.15歳でした(表3)。

今回の検討項目として問診票で調べた内容は, 年齢, 臨床症状の有無, 検診受診の有無, 良性乳腺疾患の有無, 卵巣癌の有無, 初経年齢, 閉経年齢, 乳癌・卵巣癌の家族歴の有無でした。問診票記入においては, 年齢については記入してもらいますが, それ以外の症状の有無, 検診歴などは, 記入しやすいようになるべく選択式にしました。また, この問診票自体が家族歴を重視してつくったので, 第三度近親者である従姉妹までを記入してもらうようにしました(表4)。

合計114名の乳癌の方がいらっしゃいましたが, その中で, なんらかの症状があった方は90名でした。一方, 無症状検診は24名でした。この結果から考えると, 約4人に1人は無症状で検診において発見されています。この4人に1人である検診での乳癌発見率をさらに上げることはできないかということを考えました。そこで, 2004～2008年までの5年間の当院における乳癌症例の家族歴を見てみると, 第二度近親者までに乳癌家族歴のある症例は13.6%でした。

その後, 2009年4月から2012年の3月までの3年間で, 第三度近親者までの家族歴についても調べましたところ, 乳癌の家族歴がある方が16%いらっしゃいました。内第二度までが13%でした。これは全国の統計ともあまり変わりはないのではないかと思います。

では, 乳癌発症リスクについて再度考えると, 70歳までに一般集団が乳癌を発症するリスクは約6%ですが, 家族歴があると, それが約2倍になり, BRCA 遺伝子変異があると, 10～20倍ぐらいにはなると言われています。また, 家族歴やBRCA 遺伝子変異は確実に乳癌の発症リスクとなります。

一方, 遺伝子異常が確認されていない健常女性の乳癌発症リスクはどうかと言うと, 従来, リスクを計算するものとして有名な Gail Model を使用してリスクの算出を行っていました。ただ, Gail Model の問題点としては, 卵巣癌の家族歴や, 乳癌血縁者の診断時

表 4. 問診票

1. おいくつですか	
年齢	歳
2. 乳房の症状についてお聞かせください	
1) 症状はありますか ない ・ ある	
2) あると答えた方	
① いつからですか	西暦 年 月
② しこり(手で触って触れるもの)がありますか	ない ・ ある [右 ・ 左]
3. 乳房の検診歴をお聞かせ下さい	
1) 自己検診(ご自分で乳房を触ったり、鏡で確認したりすること)はしていますか	
いいえ ・ はい	
2) 今回の検査の前に、乳房の検査を受けたことがありますか	
ない ・ ある [回 最終検査日: 年 月 マンモグラフィー・IU・触診]	
3) 今までに乳房の検診で要精密検査となったことがありますか	
ない ・ ある [細胞診・組織診 結果( )]	
4. あなたは今までに次の病気をしたことがありますか	
1) 乳房の病気	ない ・ ある 右(病名:) 左(病名:)
2) 卵巣がん	ない ・ ある 右: 歳 左: 歳
3) 子宮がん	ない ・ ある 歳
4) その他のがん	ない ・ ある 病名: 歳

図 1. 乳癌症例の年齢分布

の年齢, 第二度近親者, 父方などが加味されておらず, 家族歴が反映されないという最大の問題点があります。

3. 結 果

今回の問診票にて調査した114例の乳癌症例の結果について説明します。年齢については40～60歳代に年齢分布のピークがありました。一般的にいわれている好発年齢と同じような分布であり, 特徴はありませんでした。また, 乳癌・卵巣癌の家族歴の有無により発症年齢に変化があると考えていましたが, 家族歴がある方が, 若年で発症しているというような傾向はありませんでした(図 1)。また, 閉経年齢による乳癌発症率では一般的には閉経が遅いほうが乳癌の発症率が高いと思われますが, 今回の結果では特徴はありませんでした。考えられることとしては検診症例が多かったことも一因と考えられます。

図 2. 乳腺疾患既往の頻度

図 3. 出産歴がない方の割合

乳腺疾患既往については, 乳癌症例の方が, 正常乳腺症例よりも頻度が高い傾向にありました(図 2)。出産歴のない方で比べてみると, 一般的には出産歴のない方はリスク因子と考えられていますが, 今回の結果では, 逆に乳癌症例より正常乳腺症例の方で出産歴のない方の頻度が高いということになりました(図 3)。

家族歴別での乳癌の罹患率ですが, 乳癌の家族歴の

図4. 家族歴別にみた乳癌罹患率

図5. 家族歴別にみた乳癌のサブタイプ

表5. 乳癌診療ガイドライン 疫学・予防 2011

リスク「既往歴と家族歴」,「生活習慣と環境因子」	
●CQ20:乳癌家族歴は乳癌発症のリスク因子となるか?	Convincing(確実)
●CQ18:良性乳腺疾患は乳癌発症リスクを増加させるか?	Convincing(確実)
●CQ10:初経・閉経年齢は乳癌発症リスクと関連するか?	Probable(ほぼ確実)
●CQ11:出産は乳癌発症リスクと関連するか?	Convincing(確実)

有無では、乳癌発生頻度には差がありませんでした。また、卵巣癌の家族歴のある方では、正常乳腺症例より乳癌の発生頻度が高い(図4)。

次に、今回の乳癌症例について subtype 別に分類すると、78%が luminal type, 14%がトリプルネガティブ, 8%が HER2 type となりました。一般的に言われている頻度と大きな違いはみられませんでした。

家族歴別に乳癌 subtype を分類すると、乳癌の家族歴のある方の大多数(86%)が luminal type でした。ただ、症例は少ないですが、卵巣癌の家族歴のある方だけは、トリプルネガティブが33%と多かったことで、トリプルネガティブと卵巣癌との関連があるという可能性が示唆されました(図5)。また、日本での状況はというと、2011年の乳癌診療ガイドラインの疫学・予防にて、既往歴と家族歴、生活習慣と環境因子のリスクについての CQ があります。乳癌家族歴は乳癌発症のリスク因子となるか? 確実と記載されています。今回の結果からは差はありませんでしたが、多くの論文からは発症リスクになると考えられています。

良性乳腺疾患の既往は、乳癌発症リスクを増加させるか? 確実と記載されています。

今回の結果からは乳癌症例が多い傾向にありました。出産は乳癌発症リスクと関連するか? 確実と記載されていますが、今回の結果ではそのような傾向は見られませんでした³⁾(表5)。

おわりに

今回、九州 BSUN ネットワーク内の3施設にて共通の問診票を使用し、乳癌発症高リスク症例を抽出できるかを検討しました。結果としては、家族歴のある乳癌症例の subtype は、ほとんどが luminal type でした。また、卵巣癌の家族歴があれば、トリプルネガティブが多い傾向にあり、卵巣癌はハイリスクの抽出に対してキーワードになる可能性があると考えられました。今回の調査は、短期間であり十分な検討ができなかったため、今後もさらに症例を蓄積していき、検討する必要があると思われました。

謝 辞

最後になりましたが、今回の取組みをするにあたり大変お世話になりました、うえお乳癌外科、那覇西クリニック、相良病院の方々に厚く御礼申し上げます。

【文 献】

- 1) Sugano K, Nakamura S, Ando J, et al: Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. Cancer Sci, 199: 1967-1976, 2008
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2011
- 3) 日本乳癌学会編: 乳癌診療ガイドライン 疫学・診断編, 2011年版