



総説 —乳癌—

菰池佳史 東 千尋 金泉博文 田中裕美子 濱田未佳
新崎 亘 橋本幸彦 平井昭彦 大和宗彦 北條敏也
乾 浩己

医学部外科 乳腺内分泌部門

Review —Breast Cancer—

Yoshifumi Komoike, Chihiro Higashi, Hirofumi Kanaizumi, Yumiko Tanaka,
Mika Hamada, Wataru Shinzaki, Yukihiko Hashimoto, Akihiko Hirai,
Munehiko Yamato, Toshiya Hojo, Hiroki Inui

Division of Breast and Endocrine Surgery Department of Surgery

抄 録

乳癌は我が国の女性の癌の罹患率第一位の悪性腫瘍であり、2014年の全国統計では76,257人/年が新たに乳癌に罹患している。早い初経、遅い閉経、妊娠・出産、家族歴は乳癌罹患と関連する因子であり、閉経後の肥満、アルコール摂取、糖尿病の合併なども罹患のリスクとなる。近年では遺伝性乳癌に対する関心が高まり、特定の遺伝子変異 (BRCA1/2) に対する対応も迫られている。乳癌の診断はマンモグラフィ、乳腺超音波検査、乳房MRI検査が用いられ、細胞診や針生検で確定診断される。バイオマーカー検査も含めて初期治療方針を決定することが望ましい。手術療法においては、乳房温存療法の確立、センチネルリンパ節生検の導入によってより縮小化の方向となり、乳房再建も積極的に行われ、患者のQOL向上に役立っている。薬物療法においてはサブタイプに基づいた薬物療法によって、適切な対象に対する適切な薬物選択がなされるようになった。今後のゲノム医療の流れの中で新たな分子標的とそれに対応する薬剤の開発が望まれる。本稿では、これら乳癌の診断治療の概略について述べたい。

1. 乳癌の基礎知識

乳腺組織に発症する乳癌は、女性の悪性腫瘍では代表的な癌腫である。乳房を構成する組織のうち、乳管上皮細胞由来の乳管癌と小葉系の細胞由来の小葉癌に大別され、乳管癌が約80%を占める。通常片側性に発症するが、同時・異時を合わせると5~10%が両側性の発症である。浸潤癌の場合、多くは発生の比較的早期から全身への微小な転移を伴っていると考えられており、乳癌は固形癌でありながら全身病 (すなわち、局所療法だけでは完治が得られない) としてとらえられている。国立がん研究センターがん対策情報センターの全国がん罹患集計のデータ¹⁾によると、2014年の女性のがん罹患数の推定値は76,257人、2015年の乳癌学会の乳癌登録データでは87,038人となっている。全部位の悪性腫瘍の約20%を占め、女性の癌では最も頻度が高い (図1)。年

齢階級別にみると45~54歳の年齢階級の罹患率が高く、年次推移も一貫して増加傾向を示している。死亡に関しては臓器別では5位であり、罹患率の割に死亡者数は低い。ただ、既述のように、乳癌は初期段階から全身病としての要素を持ち、早期癌であっても長期的にみると再発率が低いわけではない。薬物療法の進歩により、再発までの期間や再発後の生存期間が長い場合、罹患率や再発率と比して死亡率の低さにつながっている。2016年のデータでは死亡数は14,015人であり、年齢調整死亡率は9.2%となっている。

2. 乳癌の罹患リスク

どのような体質や生活習慣が乳癌罹患に関連するののかについては、これまでに多くの疫学研究成果が示されている。体質的な因子として、月経状況や妊娠・出産・授乳歴のような生殖関連因子や家族歴

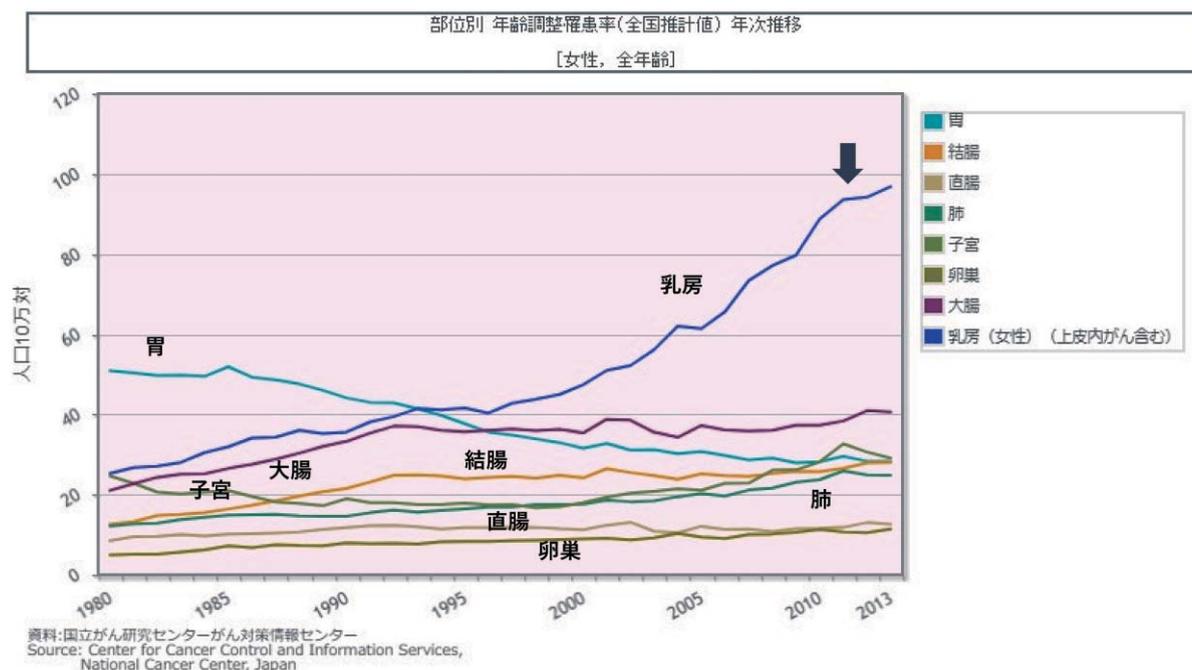


図1. 我が国の女性のがん年齢調整罹患率の推移 (国立がん研究センター がん対策情報センター)
1990年代前半から、乳癌は日本の女性の癌罹患率の第一位であり、今もなお増え続けている。

は重要な因子である。すなわち、早い初経年齢、遅い閉経年齢や、妊娠・出産・授乳経験が少ないことは乳癌の罹患リスクとなる。家族歴の有無も確実なリスク因子である。多くのコホート研究やそのメタ解析が報告されているが、第一度近親者に一人の乳癌罹患患者がいると相対リスクは約2倍、二人いると2.9倍、三人以上の場合3.9倍と人数が多いほどリスクは増加する²。また、がん抑制遺伝子のBRCA1/2の変異を有する家系では、乳癌、卵巣癌の罹患患者が多く集積することが知られている。BRCA 遺伝子の変異に関与する遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)については別項で記述する。その他体質的な因子として重要と考えられている因子にマンモグラフィの乳腺濃度がある。McCormackらは42の研究報告のメタ解析の結果から、乳腺濃度が5~24%高いと乳癌罹患の相対リスクは1.79倍、25~49%で2.11倍と報告した³。高濃度乳腺は、罹患リスクが上昇する一方で、マンモグラフィ検診における乳癌の検出感度が低いこともあり、その対策が問題となっている。肥満・良性乳腺疾患・糖尿病なども乳癌罹患と関連する因子とされる。肥満については、閉経後の肥満は確実な乳癌のリスク因子となるが、閉経前乳癌についてはむしろやせの方がリスクになるとの研究報告もあり、論争的である。意外なことに、2型糖尿病はインスリン抵抗性から高インスリン血症を介して乳癌発症リスクに関連することが示唆されている⁴。

これら内因的な因子は自分で変えることが出来難い因子であるが、ハイリスク群に対する検診のあり方を検討するなど、二次予防(早期発見)の観点から重要であり、今後の研究成果が待たれる。食事・運動を含めた生活習慣関連の外的因子は乳癌の一次予防(発症を予防する)のために重要事項であるが、未解明のものが多く、確実視されている乳癌予防に関連する因子は運動習慣(特に閉経後乳癌の予防)、乳癌罹患に関連する因子としてはアルコール摂取や喫煙がある。乳製品の摂取、大豆・イソフラボンの摂取、種々のサプリメントが乳癌の罹患や予防に関連するかどうかは関心がもたれているが、いずれも無関係とされている。経口避妊薬や低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬、ホルモン補充療法、スタチンなどの薬物や医療被爆などの外的因子については不明な点が多いが、これらの中で被爆とホルモン補充療法については乳癌発症リスクを増加させることがほぼ確実とされている。経口避妊薬や低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬、脂質代謝異常症の治療薬であるスタチンなどは罹患リスクを増加させる可能性があるが結論が出ていない。

3. 乳癌の症状・診断の手順

2015年の乳癌登録(日本乳癌学会調べ)のデータでは、54.9%が自己発見、32.6%が検診発見(うち症状ありが6.3%)であり、全体の61.2%が有症状で

ある⁵⁾。乳癌の臨床症状は腫瘤触知が大多数を占めるが、片側性の血性乳頭分泌、乳房皮膚のひきつれ、腋窩リンパ節腫大などもある。また他の目的で撮影されたCTなどで偶然指摘を受けることもある。乳房痛や違和感は乳腺外来の受診契機では非常に多い主訴であるが、2015～16年に当科の受診者で乳房痛や違和感以外に症状のない場合の乳癌の発見率は1%に過ぎなかった。何らかの主訴があって受診された場合、マンモグラフィと乳腺超音波検査を行う。マンモグラフィは市民検診でも導入されている基本的な検査方法である。検診においては、特に石灰化を伴う早期乳癌の診断には優れている。乳腺超音波検査は腫瘤性病変の同定や良悪性の鑑別に有用である。乳腺造影MRI検査は検出力に優れた検査であるが、特異度が低い傾向がある。通常は乳癌の広がり診断に利用されるが、良悪性の鑑別にも利用される。MRI検査については、過剰な診断にならないように注意する必要がある。これらの検査で異常が見つかった場合、確定診断には針生検または穿刺吸引細胞診が行われる。細胞診は簡便かつ安全な検査であるが、十分量の検体を採取できない場合もしばしばあり、乳癌を疑う場合は針生検の方が望ましいとされる。針生検は、より診断が確実であることと、バイオマーカーとよばれる乳癌の性質を決定する因子（ホルモン受容体、HER2受容体、Ki67）を合わせて調べることができ、より適切な初期治療の方針決定に有用であるからである。基本的な診断の流れを図2に示した。

4. 乳癌の治療

4-1. 初発乳癌（Stage IVを除く）の治療

乳癌の初期治療は手術療法だけでなく、薬物療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療が行われる。乳癌は早期であっても全身への転移があり得るためである。初発乳癌の治療方針について図3に示す。以下手術療法、薬物療法、放射線療法について個別に解説する。

4-1-1. 手術療法とその変遷

乳癌の手術療法は、Halstedの手術（乳腺全摘、大小胸筋合併切除、腋窩郭清）に始まり、続いて胸骨傍リンパ節郭清を加えた拡大乳房切除術が行われるようになった。しかしながら、手術を拡大することによって必ずしも遠隔成績が向上しないことや、拡大手術のボディイメージに与える悪影響や後遺症から徐々に縮小化の流れになった。1980年代にはじめて乳房温存療法（乳房部分切除術と温存乳房への放射線）が導入され、6つの大きなランダム化比較試験の結果から、従来の乳房切除術と治療成績が同等であることが証明された⁶⁾。その後乳房温存療法の適応が拡大し、特に乳癌の専門施設では7割から8割の乳癌に対して乳房温存療法が行われるようになった。近年になって、整容性の観点から乳房温存療法が見直されるようになり、さらにシリコンインプラントを使った乳房再建が保険収載されたことと

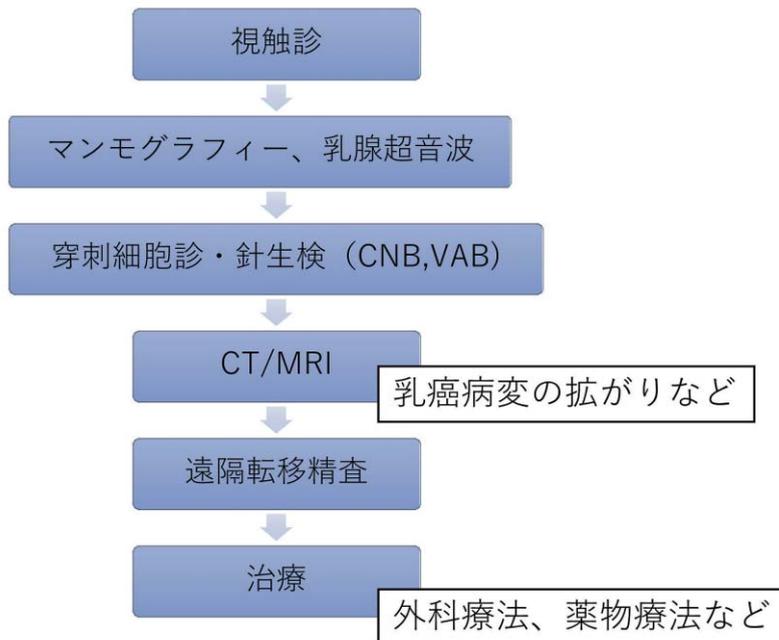


図2. 乳癌の診断手順

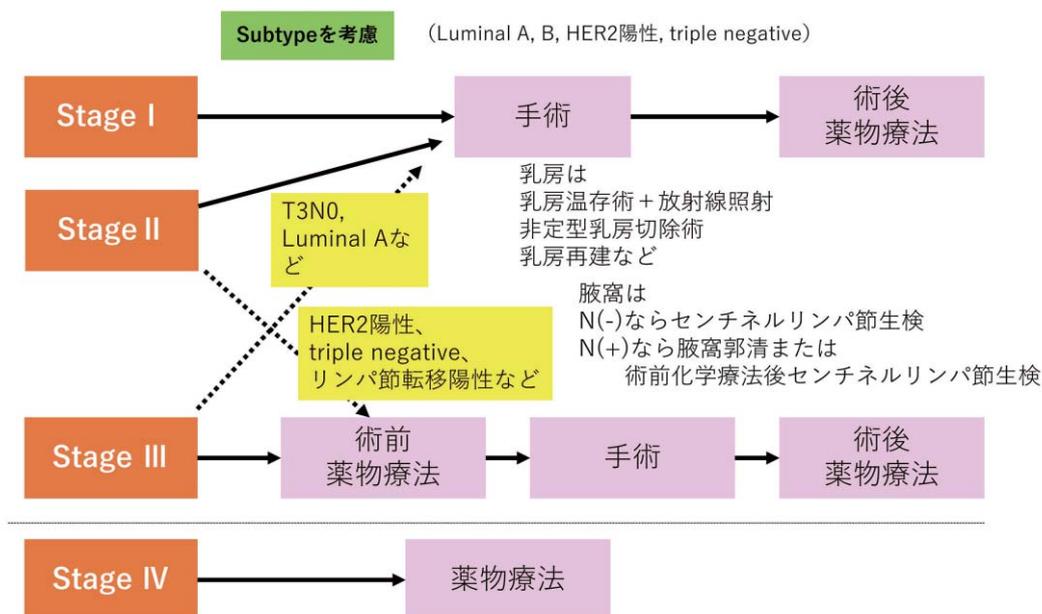


図3. ステージとサブタイプからみた初発乳癌治療のおおまかな流れ

以前はステージ分類によって治療のストラテジーがたてられていたが、薬剤に対する感受性も含めて、サブタイプとステージを組み合わせられて検討される。腫瘍径の大きな乳癌に対しては温存手術目的に化学療法がおこなわれることがあるが、Luminal A タイプの場合は化学療法の感受性が低く、かつ必要としないことが多いので、乳房切除術と乳房再建を選択する。逆に腫瘍径が小さくても悪性度の高い乳癌に対しては術前化学療法を検討することもある。

あいまって、整容性を損なうような無理な乳房温存療法は控えられるようになり、その分乳房再建術の割合が増加している。乳房温存療法の適応は、一律に腫瘍径から決定されるのではなく、切除断端を陰性化できかつ整容性を損なわなければ適応となる。一方、良好な整容性が保てないと思われる症例（腫瘍径が乳房サイズに比して大きい、腫瘍の局在が内側や下側、広範囲な石灰化病変など）、乳房内再発のリスクが明らかに高いと思われる場合（非常に強い乳癌の家族歴）、放射線療法が好ましくない場合（活動性の膠原病、患者拒否等）などは乳房切除と希望に応じて乳房再建が行われる。腋窩リンパ節の手術についても、縮小手術の傾向が顕著である。そもそも乳癌の手術は原発巣の完全切除と領域リンパ節の系統的切除であり、腋窩郭清の範囲もレベルII郭清（小胸筋の裏側のリンパ節まで）やレベルIII（小胸筋の内側を超えて鎖骨下まで）郭清が標準的であった時代から、胸骨傍リンパ節まで切除していた時代もあった。しかし、1990年代にはすでに、腋窩リンパ節郭清の治療的意義を検証する NSABP B-04試験が行われ、腋窩郭清によって局所領域再発率は抑制するものの生存率は改善しないことが示されていた。腋窩郭清は局所制御率を良好に保つことと術後補助療法の適応を決定する目的で、標準的

術療法として行われてきた。NSABP B-04試験の25年の長期成績では、臨床的にリンパ節転移陰性症例では局所領域再発率は郭清群9%、非郭清群13%と非郭清群で不良であったが、遠隔再発率は28%と29%と有意差なく、生存率も全く同じであった⁷。一方腋窩郭清を行うことで、腋窩や患肢の痛みやしびれなどの異常感覚や、二次性リンパ浮腫などの後遺症が問題となる。1990年代後半になって、乳房から最初に流入するリンパ節（センチネルリンパ節；SN 図4）だけを摘出し、SNに転移を認めなければ腋窩郭清を省略するセンチネルリンパ節生検（SNB）の手技が急速に普及した。乳癌手術の大まかな変遷を図5に示す。当初SNBは、転移陰性群を同定するための手技であり、SNに転移を認めた場合は腋窩郭清が行われていた。その後、SNに2mm未満の微小転移を認めた症例に腋窩郭清を省略しても局所領域再発率や遠隔再発率、生存率が変わらないことが IBCSG 23-01試験によって証明された⁸。さらに2mm以上のマクロ転移があった場合でも、乳房温存手術症例で2個までの転移であれば、術後照射や標準的な薬物療法を行うことで治療成績が変わらないことが ACOSOG Z0011試験で示された⁹。その後も AATRM 048/13試験、AMAROS試験、POSNO試験など対象や腋窩への介入に違いはあるものの、

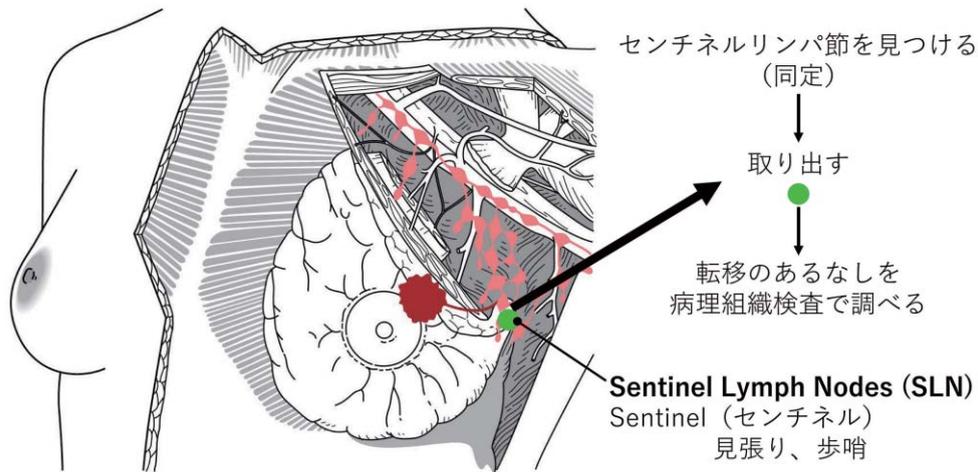
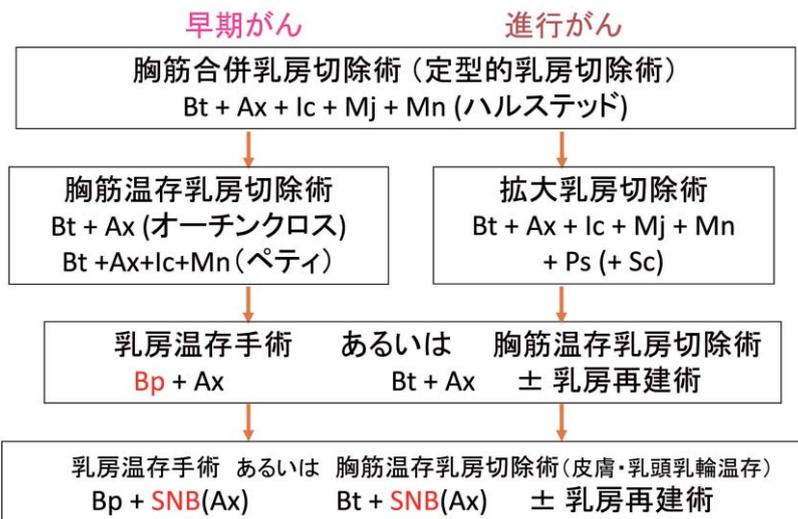


図4. センチネルリンパ節の概念とセンチネルリンパ節生検
 乳腺あるいは腫瘍からのリンパの流れが最初に到達するリンパ節をセンチネルリンパ節と呼び、ここに転移を認めなければ腋窩郭清を省略することが可能である。



Bt: 全乳房、Ax: 腋窩リンパ節 (レベルI, II)、Ic: 鎖骨下リンパ節 (レベルIII)、Mj: 大胸筋、Mn: 小胸筋、Ps: 胸骨傍リンパ節、Sc: 鎖骨上リンパ節、SNB: センチネルリンパ節生検

図5. 手術療法の変遷
 時代とともに乳癌の手術は縮小されてきた。手術療法の歴史の中で乳房温存療法、センチネルリンパ節生検、乳房再建の三つ大きな変革があった。

SN に転移があった場合でも腋窩郭清し得ることが判明してきた (図6)。現在SNBの対象外となるのは、治療前にすでに腋窩リンパ節転移が証明されている症例や術前化学療法症例である。しかし、術前化学療法を行われた症例においても、治療前に明らかリンパ節転移を認めない症例においてはSNBが一般に適用されている。治療前にリンパ節転移が証明されている症例に対しては、SNBによる腋窩郭清省略の妥当性を検証する前向き試験がこれまでに二つ (ACOSOG Z0071, SENTINA) 行われている

が、いずれも偽陰性率が許容範囲とされる10%を超えているため、これらの症例に対しては腋窩郭清を行うことが標準である。このような症例に対しても、SNを少なくとも4個以上摘出して転移陰性であれば、偽陰性率が許容範囲内であるというサブ解析の結果から、今後はcN(+)症例に対して術前化学療法を行い、著効例に対してSNB (SNを4個以上摘出) を行い転移陰性であれば腋窩郭清を省略する方向となろう¹⁰。

		リンパ節転移状況	SNB 以前	Milan NSABP B32	IBCSG 23-01	ACOSOG Z0011 AMAROS
cN0	pN0(i-)	(-)	Ax	SNB	SNB	SNB
	pN0(i+)	Ax, <0.2mm, 200 cells				
	pN1mi	Ax, 0.2~2mm		Ax		
	pN1a	Ax, >2mm, 1~3 個			Ax	SNB>Ax SNB+RT>Ax
	pN1b	Ps LNs転移あり				
	pN1c	Ax+Ps両方に転移あり				
cN1	pN2a	Ax, 4~9個				Ax
	pN2b	Psに臨床的転移あり				

図6. 腋窩手術の変遷

標準的な腋窩手術手技の変遷と、根拠となった臨床試験を示す。リンパ節に転移がなくても腋窩郭清を行っている時代から、センチネルリンパ節生検が導入され、腋窩郭清が省略されるようになった。腋窩郭清の省略も、SNに転移を認めない場合、SNに微小転移だけ認める場合、SNにマクロ転移が2個以下の場合と徐々に適応が拡大されている。

4-1-2. 術前化学療法

皮膚の浸潤潰瘍をきたす症例、胸壁固定のある症例や鎖骨上リンパ節にまで転移が及ぶ症例などは、手術によって根治的に切除することが困難であり、薬物療法を先に行なうことが標準的であった。その後、切除し得る乳癌に対しても、腫瘍径が大きい、リンパ節転移陽性などの症例に対して術前化学療法の試みが始まった (NSABP B-18)¹¹。当初は全身療法を先に行うことで治療成績が向上することが期待されていたが、生存率については同等であった。しかしながら、治療成績を落とすことなく乳房温存手術が可能になることや、病理学的な奏効度と予後が相関することが示され、多くの臨床試験が競って行われた。これら術前薬物療法の進歩の中で、種々の薬剤レジメンが開発され、またER陰性乳癌の方がER陽性乳癌よりも化学療法の効果が高いこと、HER2陽性乳癌に対して抗HER2薬を加えることでより治療効果が得られることなど治療効果と相関するバイオマーカー研究が行われるようになった。その結果、乳房温存療法の適応が拡大されたり、薬物療法がより適切な対象に適切なレジメンで行われるようになり、現在のサブタイプ概念の基が構築されたといえる。まだ研究段階ではあるもののリンパ節転移陽性の症例に対しても、腋窩郭清省略を狙って術前化学療法がおこなわれたり、術前化学療法後に治療効果が不十分であった症例に対する至適な術後薬物療法を検討するなど、より良い治療を求めて術前化学

療法が行われている。術前化学療法の代表的な臨床試験とその意義について表1にまとめた。

4-1-3. 乳癌の周術期薬物療法

乳癌は固形癌の中では薬剤の感受性が高い癌である。また乳癌は細胞障害性薬剤 (いわゆる抗がん剤) だけでなく、ホルモン受容体陽性乳癌にはホルモン療法が有効であることが示されていた。乳癌のホルモン療法は、Beatsonにより1896年に卵巣摘出術の有効性が報告されたことに始まる。1960年代にエストロゲン受容体が発見され、次いで1970年代にタモキシフェンが乳癌に有効であることがわかった。閉経前女性では主に卵巣から女性ホルモンが供給され、閉経後女性では副腎から分泌された男性ホルモンが末梢組織等のアロマトラーゼにより女性ホルモンに変換され供給されるという違いがあるため、使用する薬剤は閉経状況によって異なる。閉経前乳癌の標準的な術後内分泌療法薬は、selective estrogen receptor modulator (SERM) であるタモキシフェンが中心であるが、より良い治療効果を期待して、卵巣機能を抑制するLH-RHアゴニスト (ゴセレリンまたはリュプロレリン) を併用する場合もある。タモキシフェンの有害事象として、子宮体癌の発症リスクがわずかに高くなること、血栓・塞栓症、脂質代謝異常症などがあげられる。閉経後乳癌の標準的な術後内分泌療法薬として、SERM (タモキシフェン、トレミフェン) とアロマトラーゼ阻害薬 (アナス

表 1. 代表的な術前化学療法のエビデンス

目的	試験	arm		結論
		試験arm	control	
術前 vs 術後	NSABP B-18	術前AC	術後AC	術前治療と術後治療は同等
	EORTCG10902	術前FEC	術後FEC	
タキサン追加	NSABP B-27	AC→DOCE	AC	アンスラレジメンにタキサンを上乗せした方が勝る
	Aberdeen	CVAP→D	CVAP→CVAP	
Trastuzumab追加	MD Anderson (Baudar)	P+Tmab→AC	P→AC	HER2陽性にはTmab追加が勝る
Response guide	GeparTrio	TAC→NX	TAC→TAC	反応しない場合はレジメンを変更するほうが良い
新規レジメン	GeparQuattro	EC→D+X	EC→D	Capeの上乗せなし
	NSABP B-40	DX or DG→AC	D→AC	Cape.またはGEM.の上乗せなし
	CALGB40603	P+Carbo→ddAC	P→ddAC	TNBCに対してカルボプラチンの上乗せ効果が認められた。

トロゾール, レトロゾール, エキセメスタン) がある。複数のランダム化比較試験において、閉経後乳癌に対するアロマターゼ阻害薬の優位性が示されたため^{12,13}, アロマターゼ阻害薬が使用されることが多い。アロマターゼ阻害薬の有害事象は、骨粗しょう症と関節痛があげられる。ホルモン療法の至適投与期間については従来5年間投与が標準であったが、ATRAS, aTTom 試験においてタモキシフェン10年投与によって15年後の乳癌再発を4%, 死亡を3%減じることが明らかになった¹⁴。またタモキシフェン5年投与の後アロマターゼ阻害薬を5年投与することでも乳癌再発率を減じることが示されている。そのため、SERMについては5年服用後さらに5年アロマターゼ阻害薬を服用するか、SERMをそのまま10年服用する事が標準となりつつある。アロマターゼ阻害薬については5年投与に比して10年投与の再発率が低いことが示されたが、その絶対差は期待よりも小さく、生存率の改善効果が示されなかったため、再発リスクの高い症例のみを選んで延長投与が検討されている。化学療法については、1970年代に、手術後CMF (C:シクロホスファミド, M:メトトレキサート, F:フルオロウラシル) 療法を行うことにより、乳癌の再発が減少し生存期間が延長することが報告された(ミラノトライアル)¹⁵。その後も多数のランダム化比較試験が行われ、アンスラサイクリンを含む多剤併用療法がCMFより予後を改善すること、アンスラサイクリンにタキサンを併用することでさらに予後が改善されることなどが示された。現在は周術期治療としてアンスラサイクリンとタキサンの順次療法、アンスラサイクリンを

省いたTC療法などが行われている。さらにリスクの高い症例ではアンスラサイクリンとタキサンの投与間隔を狭めてdose intensityを高めるdose-dense化学療法も積極的に行われるようになった¹⁶。標準的な化学療法レジメンの変遷と再発予防効果の向上について、図7, 8に示す。化学療法にはホルモン受容体のような確率した効果予測因子が存在しないため、その適応やレジメンの決定に際しては、効果と副作用のバランスや患者嗜好性を考慮して決定することが重要である。ER陰性乳癌やHER2陽性乳癌では、腋窩リンパ節転移が陰性かつ極めて腫瘍径が小さいといった再発リスクが非常に低いもの以外は、化学療法が考慮される。ER陽性・HER2陰性乳癌では、従来は病理学的因子から再発リスクを推測して化学療法の適応を決定していたが、ER, HER2以外にPgRやKi67も考慮したサブタイプ分類に基づいて決定されるようになってきた(表2)。海外ではOncoType DXに代表される多遺伝子アッセイも積極的に利用されている(日本では保険適応外であるが、一部の施設では積極的に導入されている)。OncoType DXは、リンパ節転移陰性、ホルモン受容体陽性HER2陰性閉経後乳癌の化学療法の適応を決定するためのツールの一つであり、21の遺伝子の解析パターンから再発スコアを計算し、再発の低スコア、中間スコアの場合は化学療法の上乗せ効果がほとんど見られないことが示されたため、多くの患者にとって不要な化学療法を避けることができる極めて重要なツールである¹⁷。再発高スコアの場合は化学療法を上乗せすることで再発リスクを減じる事が示されている。リンパ節転移が少数陽性例や

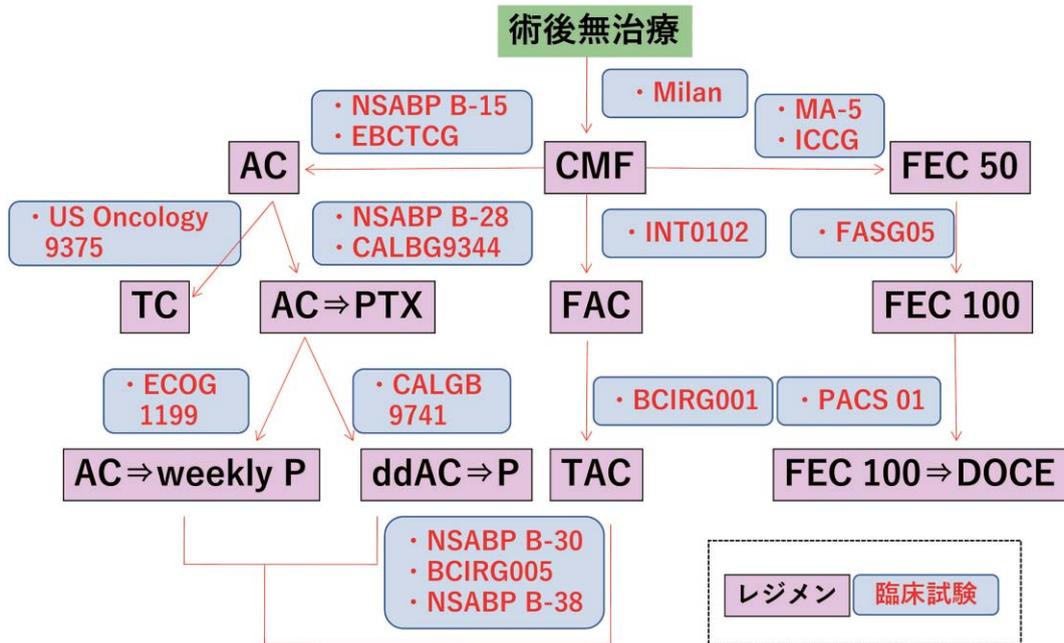
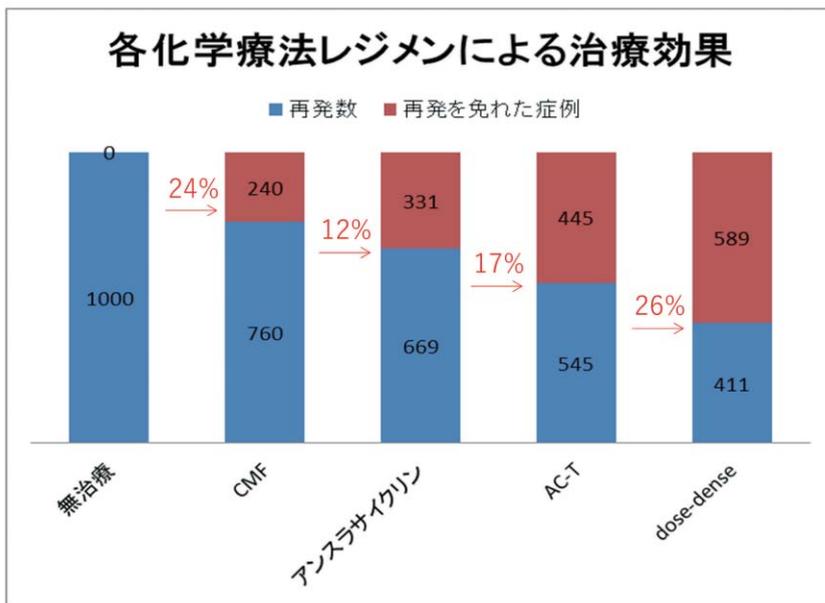


図7. 乳癌術後化学療法の変遷（代表的な臨床試験）

乳癌の薬物療法の進歩は、質の高いランダム化比較試験の歴史でもある。図は、乳癌術後補助化学療法の変遷を示している。無治療からCMF、CMFからアンストラサイクリン、アンストラサイクリン+タキサン、dose-dense化学療法とレジメンが工夫されてきた。



対象：リンパ節転移陽性乳癌 EBCTCG, CALGB9344, NSABP B-28, CALBG9741 より試算

図8. 乳癌化学療法の進歩による再発率の減少

化学療法レジメンの変遷に伴い、乳癌の再発率が減少してきている。再発リスクの高いリンパ節転移陽性乳癌の場合、無治療と比べると再発率を半分以下（40%）にまで下げることができるようになった。

表 2. 乳癌のサブタイプ分類と薬物療法選択

サブタイプ分類	ホルモン受容体		Her 2	Ki67値	選択される薬物療法
	ER	PgR			
Luminal A like	陽性	陽性	陰性	低	内分泌療法
Luminal B like (Her2 negative)	陽性	弱陽性または陰性	陰性	高	内分泌療法、化学療法
Luminal B like (Her2 positive)	陽性	陽性または陰性	陽性	低～高	内分泌療法、化学療法、抗Her2療法
Her2 positive	陰性	陰性	陽性		化学療法、抗Her2療法
Triple negative (Basal like)	陰性	陰性	陰性		化学療法

閉経前乳癌にも適応を拡大して利用されつつある。HER2 陽性乳癌に対しては、HER2 を標的とした分子標的薬 trastuzumab (ハーセプチン) と化学療法の併用が極めて有効で、再発・死亡リスクを減じることが複数のランダム化比較試験で証明された¹⁸。Trastuzumab は正常細胞に与える影響は少なく、有害事象の少ない薬剤であるが、注意すべき有害事象に心筋障害があげられ、心臓超音波検査で定期的に心機能をモニタリングしながら行う必要がある。HER2 陽性乳癌は、それまで予後の悪い乳癌に分類されていたが、trastuzumab の登場によって飛躍的に治療成績が向上した。他の抗 HER2 薬である Pertuzumab も近々使用が可能となり、HER2 陽性乳癌の治療成績のさらなる向上が期待されている。

4-2. 進行再発乳癌の治療

診断時にすでに遠隔転移を有する Stage IV 乳癌や、初期治療後時間が経過してから遠隔臓器転移で発覚する再発乳癌は乳癌全体の約 3 割を占める。進行再発乳癌は、ごく稀な例外を除いて完治を得ることができないため、患者自身が自分らしくすごせる時間を長く保てるように病状をコントロールすることが目標となる。進行再発乳癌においても治療薬の標的は薬剤選択に重要な役割を果たす。ER 陽性乳癌においてはホルモン療法が選択される場合が多いが、ホルモン陽性乳癌においても、エストロゲン非依存性の増殖メカニズムが存在し、やがてホルモン耐性を獲得していく。それに対して近年二つの新しい分子標的薬が併用されるようになった。mTOR 阻害薬である everolimus は、Borelo2 試験にてエキセメスタンとの併用によって病勢進行までの期間を有意に延長することを示した¹⁹。cdk4/6 阻害剤であるパルボシクリブはレトロゾール (PALOMA3 試験) あるいはフルベストラント (PALOMA3 試験) との併用で病勢進行までの期間を飛躍的に伸ばすこと

が示された²⁰。これら 2 剤の登場によって、ER 陽性進行再発乳癌の治療は新しい時代に突入り、より長期間の病勢コントロールが期待できる。

HER2 陽性乳癌に対しては、trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, lapatinib という分子標的治療薬があり、高い治療効果と比較的少ない毒性で病状をコントロールできるようになった。もともと HER2 陽性乳癌は悪性度の高い乳癌のサブタイプであったが、これらの分子標的薬が開発されたことで、進行再発乳癌においてもその治療成績は飛躍的に向上した。

残る課題は、ER や HER2 などの標的を持たない basal like サブタイプ (いわゆるトリプルネガティブ乳癌) に対する薬物療法である。Basal like サブタイプの乳癌は、増殖が速く、治療抵抗性であり、早期に再発し急速に進行する予後不良の乳癌である。Basal like の中にもいくつかの種類にわかれることが知られているが、その中で BRCA 遺伝子の変異を伴う乳癌に対しては、プラチナ製剤が有効であることや、最近承認された新しい薬剤 (PARP 阻害剤) が病勢進行抑制に有効であることが示されている²¹。このサブタイプの乳癌に対する治療はまだ開発途上であるが、PARP 阻害剤を皮切りにさらなる進歩が望まれる。

4-3. 放射線療法

放射線療法も癌医療において非常に強力な治療法である。乳癌においては、乳房温存手術後の温存乳房への照射や、リンパ節転移陽性乳癌に対する乳房切除後の胸壁照射、領域リンパ節への照射が行われるが、局所制御のみならず生存率の改善にも寄与していることが示されている。また脳転移に対する全脳照射や定位照射、骨転移に対する除痛などにも有効である。

5. 遺伝性乳癌とゲノム医療

これまで、手術療法や薬物療法についての歴史的な流れとその効果について記述したが、近年注目されている分野として遺伝性乳癌とゲノム医療について少しだけふれる。

乳癌の約5～10%は遺伝性と考えられ、そのひとつがBRCA1/2遺伝子の病的な変異を原因とする「遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)」である。この遺伝子は常染色体優性遺伝を示し、親から子に受け継がれる遺伝子の変異である。この変異のある家系では、乳癌、卵巣癌(前立腺癌や膵臓癌も関係しているとされる)が高頻度にみられる。この遺伝子に変異がある場合は、未発症者でも予防的に乳房を切除する、卵巣卵管を切除するなどの予防的な介入の効果が認められており、日本ではまだ一般的ではないが、これらの遺伝性腫瘍に関わる環境を整え、保因者に対するカウンセリング、予防的介入、サーベイランス等を社会全体で考えていかなければならない。

これとは別に、癌は遺伝子の異常が蓄積してできる疾患であり、癌を臓器別ではなく遺伝子の異常に基づいて分類し、治療を構築する時代が始まっている。次世代シーケンサーという遺伝子解析装置の開発によって、多数の遺伝子の異常を短時間で解析することができ、特定の遺伝子の異常に基づいた創薬・治療が考えられるようになった。いわゆるクリニカルシーケンスといわれる遺伝子パネル検査(疾患に関連する複数の遺伝子群の異常を一度に解析する)が商品化される中で、癌治療は飛躍的な進歩を遂げる可能性があるが、それとともに、偶発的に発見される生殖細胞系列の遺伝子変異(親から子に受け継がれる遺伝子変異)に対して、我々一般臨床医やメディカルスタッフが最低限の知識を身につけなければいけなくなっている。

6. ま と め

乳癌は我が国の女性の最も罹患率の高い癌である。その治療体系は時代とともに進歩し、より低侵襲の手術やより適切で効果的な薬物療法などが行われるようになったが、やはり早期発見早期治療が大切であることは異論の余地がない。乳癌の診断治療について概略を述べた。

参考文献

1. 国立がん研究センターがん対策情報センターホームページ https://ganjoho.jp/reg_stat/
2. McCormack VA, et al. (2006) Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (6): 1159-1169
3. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2001) Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 27; 358 (9291): 1389-1399
4. Komoike Y (2016) Correlation between diabetes mellitus and cancers of various organ-breast cancer. *Nihon Rinsho* 74(Suppl 2): 431-436
5. 日本乳癌学会 全国乳がん患者登録調査報告—確定版— 第46号2016年次症例 <https://memberpage.jbcs.gr.jp/uploads/ckfinder/files/nenjitouroku/2015kakutei.pdf> (会員専用)
6. Veronesi U, et al. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 17; 347(16): 1227-1232
7. Fisher B, et al. (2002) Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 22; 347(8): 567-575
8. Galimberti V, et al. (2013) Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14(4): 297-305
9. Giuliano AE, et al. (2011) Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 9; 305(6): 569-575
10. El Hage Chehade H, et al. (2016) Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg* 212(5): 969-981
11. Wolmark N, et al. (2001) Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst* 30: 96-102
12. Cuzick J, et al. (2010) Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 11(12): 1135-1141
13. Regan MM, et al. (2011) Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 12(12): 1101-1108

14. Davies C, et al. (2013) Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381(9869): 805-816
15. Bonadonna G, et al. (1976) Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 294(8): 405-410
16. Citron ML, et al. (2003) Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as post-operative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 21(8): 1431-1439
17. Sparano JA, et al. (2018) Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 12; 379(2): 111-121.
18. Moja L, et al. (2012) Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD006243
19. Baselga J, et al. (2012) Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 366(6): 520-529
20. Cristofanilli M, et al. (2016) Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone — receptor — positive, HER2— negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17(4): 425-439
21. Robson M, et al. (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 10; 377(6): 523-533