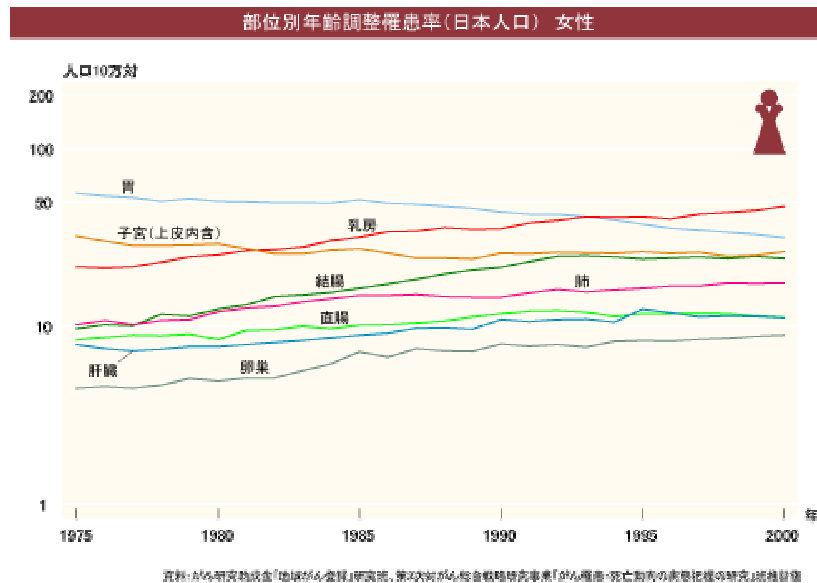


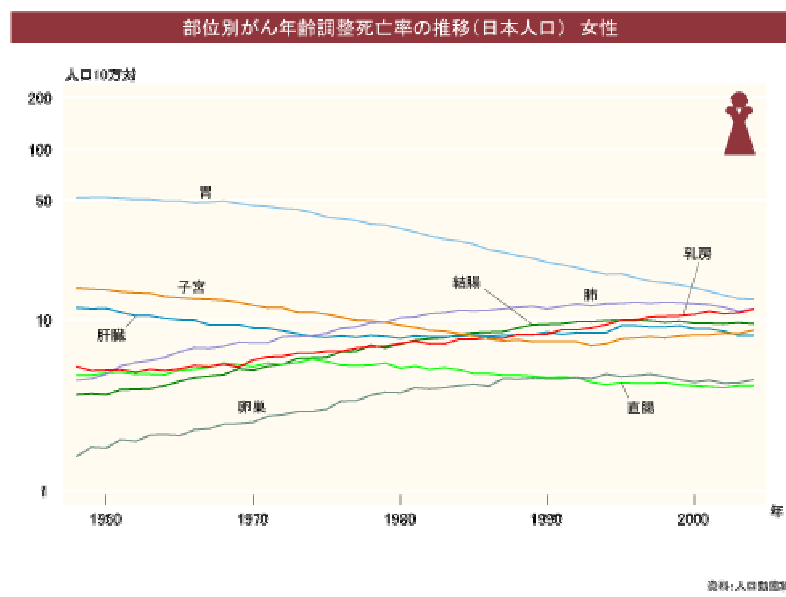
乳がんの発生率（罹患率）と死亡率

乳がんの年齢調整罹患数は(図1)人口10万人あたり48人程度で1990年代後半から女性の悪性新生物の第1位になっています。



(図1)

死亡率(図2)に関してはまだ上昇傾向が継続しており、欧米で1990年代後半から減少傾向に転じていること対照的です。欧米ではスクリーニング(検診)が普及し非浸潤がんの割合が30%を超えていることが一因と思われます。



(図2)

乳がんの危険因子と遺伝的素因、生活様式

乳がんの危険因子には初潮年齢や出産歴などの内因性女性ホルモンに関連する因子と、経口避妊薬などの外因性ホルモンを含む生活様式によるもののほかに、家族歴など遺伝的素因によるものが挙げられます。これらの危険因子の多くはコホート研究の結果によるもので、出産などが急激に高齢化している現代の日本に直接当てはまるかどうかは不明です。

性別：女性は男性に比べ乳がんの罹患率は 100 倍高くなっています。(乳がん患者の 99% は女性です。)

加齢：20 代～40 代にかけてリスクは上昇し、40 代以降のリスク上昇は緩徐です。現在の 40 代以上の女性がおくったライフスタイルの影響を考慮する必要があります。

早い初潮：16 歳以上で初潮を迎えた女性のリスクを 1 とすると 13 歳以下に初潮を迎えた女性のリスクは 1.9、14-15 歳では 1.8 になります。

遅い閉経：46 歳以下で閉経となった女性のリスクを 1 とすると 51 歳以上では 1.2 となります。

出産歴：22 歳以下で出産を経験した女性のリスクを 1 とすると、出産経験のない女性のリスクは 2.1 (閉経前) 1.4 (閉経後) となります。また 22 歳以下で出産を経験した女性のリスクを 1 とすると 28 歳以上で出産を経験した場合は 2.5 (閉経前) 1.2 (閉経後) となります。

出産数に関しては一般に負の相関があり、1 人の子を出産経験した女性のリスクを 1 とすると 4 人以上の子を出産経験した場合は 0.3 となります。

遺伝的素因

乳がんになりやすい遺伝的素因については、以下のようなものが挙げられます。

家族歴：乳がんの家族歴のない女性のリスクを 1 とすると、母、姉妹、娘に乳がん患者がいる女性のリスクは 2.7 となります。

乳腺疾患の既往：乳がんを疑われて生検などを受け、がんではなかったが異型を伴う増殖性病変と診断された場合にはリスクが上昇します。(Gail モデル参照)

乳がんの既往：乳がんの既往のない女性のリスクを 1 とすると、一側の乳がんの既往がある女性の反対側の乳房に乳がんが発生するリスクは 5 となります。

生活様式

食生活などを含めた生活様式に関連する因子としては以下のようなものが挙げられます。

肥満：BMI が 20.0 の女性のリスクを 1 とすると BMI が 25.1 以上の女性のリスクは 1.9 となります。

食事や栄養：イソフラボン、緑黄色野菜などの摂取は乳がんの予防に効果がある可能性があります。他方、動物性脂質の摂取はリスク因子となる可能性があります。繊維質、魚食、果物などに関しても予防因子である可能性はありますが関連性は低いです。

飲酒：1日平均2杯以上の飲酒は量—反応关系的に（多く摂取すればするほど）リスクが上昇します。

喫煙：喫煙がリスクとなる可能性は否定できませんが、乳がんの危険因子とは決定できません。

内分泌補充療法：閉経後や卵巣機能の障害等に対してエストロゲンなどの補充療法が行われます。欧米のデータを中心に参照すれば治療内容や治療期間によって差はありますが、全体としてリスクの増加する割合はわずかですが、危険因子となりえます。

経口避妊薬の使用：現時点で危険因子とする根拠はありません。特に日本人に対しては研究が少なく、また現在の日本の保険適応で使用されている低容量のエストロゲン製剤では危険因子とする根拠はありません。

放射線被曝：高線量で被曝した場合乳がん罹患するリスクは上昇します。特に若年期に被曝した場合にリスクが高くなります。

乳がん高リスクの同定 (Gail モデル)

乳がん罹患したことのない健常人に対する乳がんのリスクを知ることは、乳がんの2次予防（早期発見）において重要です。Gail モデルとは年齢、初潮年齢、初産年齢、第1度近親者の乳がん患者数、乳腺生検回数、ADH(atypical hyperplasia:異型腺上皮過形成)の有無から個人の乳がんの発生危険率を統計学的に計算するモデルで NIC(National Cancer Institute、<http://www.cancer.gov/>)のホームページからアクセスできます。

Gail モデルは乳がんの既往がある場合や BRCA の変異が確認されている女性、Cowden 症候群や Li-Fraumeni 症候群の女性ではリスクが低く算出されることに注意が必要です。また、基本的にアメリカの疫学調査 (BCDDP : Breast Cancer Detection and Demonstration project, SEER : surveillance, Epidemiology, and End Result)に基づいていること、人種項目で選択できる Asian や Pacific Islander はアメリカ在住の女性についてであることなどは、日本在住の日本人が使用する際には注意が必要です。(乳がんの危険因子と遺伝的素因、生活様式の項目参照)

乳がん高リスク女性への検診と治療

現在の日本の乳がん検診は、発見率と費用対効果の関係から隔年で実施されていますが、乳がんによる死亡率を低下させるには乳がん検診による早期発見がもっとも重要です。前述の様に様々乳がんの罹患リスクを上昇させる要因が知られており、乳がん罹患のリスクが高い女性には 1 年 1 回程度の乳がん検診を施行すべきと思われます。その場合に、視触診による検診の有用性は低いことが予想されるので、マンモグラフィーや超音波などを併用するほうがよいと思われます。さらに乳腺MRI検査も行ったほうがいいのかもかもしれません。これらのリスクの高い女性では通常の乳がんよりも罹患する年齢が低いことから、20 歳あるいは 30 歳からの検診が必要と思われます。(通常の検診は 40 歳から)

乳がんの 1 次予防(発がんの予防)には、Tamoxifen や Raloxifene などによる化学予防が挙げられます。罹患リスクの高い女性には投与を考慮すべきかもしれません。また、欧米ではこれらのリスクの高い女性に予防的乳房切除と再検を行い、乳がんの発生が 90%抑制されることが報告されています。

家族性乳がんの診断・治療と予防

乳がんでは遺伝的、家系的にリスクが高い場合があります。家族性乳がんの定義は以下の通りです。

- a) 第一度近親者（親、姉妹、子供）に発端者（当人）を含めて3人以上の乳がんがいる。
- b) 第一度近親者に2人以上の乳がん患者がおり、そのいずれかが 40 歳未満の若年発症、同時性・異時性の両側乳がん、あるいは 同時性・異時性の多臓器重複がんである。

家族性乳がんの原因遺伝子として BRCA1、BRCA2 などが知られています。全乳がんの 5-10% には家族歴があるが、BRCA の異常は全乳がん患者の 2-3% にしか認められないこと、逆に BRCA の異常は家族性乳がんの約半数にしか認められないことから、BRCA の異常のみが家族性乳がんの原因ではなく、家族性乳がんには第3の原因遺伝子異常やその他の因子が関与している可能性があります。最近ではさらにいくつかの遺伝子が家族乳がんに関わる遺伝子として発見されています。

遺伝子カウンセリング

家族性乳がんなどの乳がん高リスクの女性あるいはその家族に対して、必要な情報を提供し、今後の健康管理や検診の指導を行うために、遺伝子カウンセリングが行われています。例えば BRCA1 などの遺伝子検査を行うことができて、検査の意義、検査の限界、遺伝子検査を行わないことの意義、検査の確実性、遺伝子変異が子供に遺伝するリスク、心理的影響、保険や雇用者差別のリスク、予防策の選択と限界、他の血縁者と検査結果を共有することの重要性などについて十分な配慮がなされなければならない、実施には専門のカウンセラーを含めた診療体制が必要です。京都大学病院では遺伝子診断や遺伝子カウンセリングを実施していますので、詳細は遺伝子診療部のホームページを参照してください（<http://gc.pbh.med.kyoto-u.ac.jp/cligen/>）

ホルモン補充療法や経口避妊薬と乳がんのリスク

大規模ランダム化比較試験の結果から閉経後や卵巣機能障害に対するホルモン補充療法は乳がんの罹患リスクを増加させることが知られていますが、多くはプロゲスチン併用補充療法（CHRT：Combined Hormone Replacement Therapy）についての報告でエストロゲン補充療法（ERT：Estrogen Replacement Therapy）とは分けて考える必要があります。ERTに関する報告には一定の方向性がなく、現時点ではリスクを増加させるとはいえません。

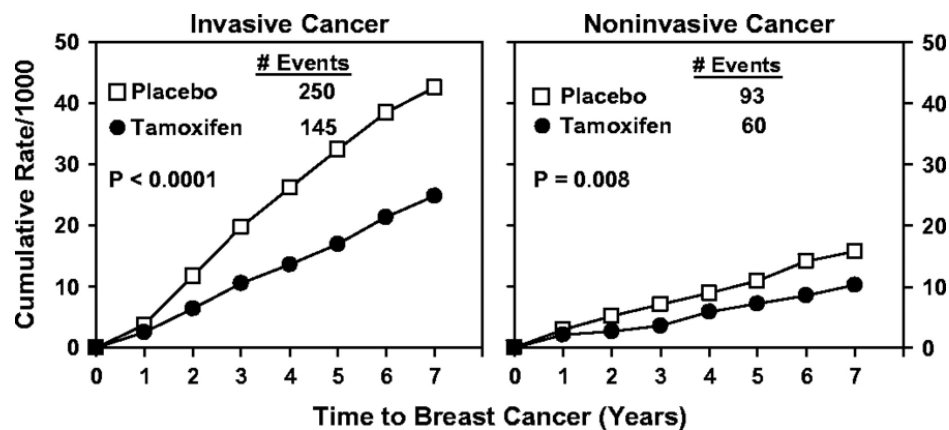
HRTによる乳がんの罹患リスク増加に関しては、他に使用期間や使用中止からの経過時間が重要で、使用中あるいは最近まで使用していた(current user)女性にのみリスク増加が認められますが、使用中止から5年以上経過するとリスク増加は認められなくなります。また容量、期間の増加に従ってリスクが増加すると考えられますが、そのリスク増加は使用中止後5年以上経過すればリスク増加は認められなくなります。HRTによるリスクの増加はハザード比で1.2～1.3程度とさほど大きくありません。また、HRTに関連した乳がんでは異型度が低く、ホルモン受容体陽性であることが多く比較的予後良好なタイプであることが報告されています。

経口避妊薬と乳がん発生リスクに関する報告には容量や使用期間、あるいは使用中止から乳がんが発生（乳がんと診断）される期間、使用開始年齢、満期妊娠以前の使用について一定の方向性は認められません。また乳がんの家族歴のある女性で避妊薬が乳がんリスクを増加させるという報告はありません。

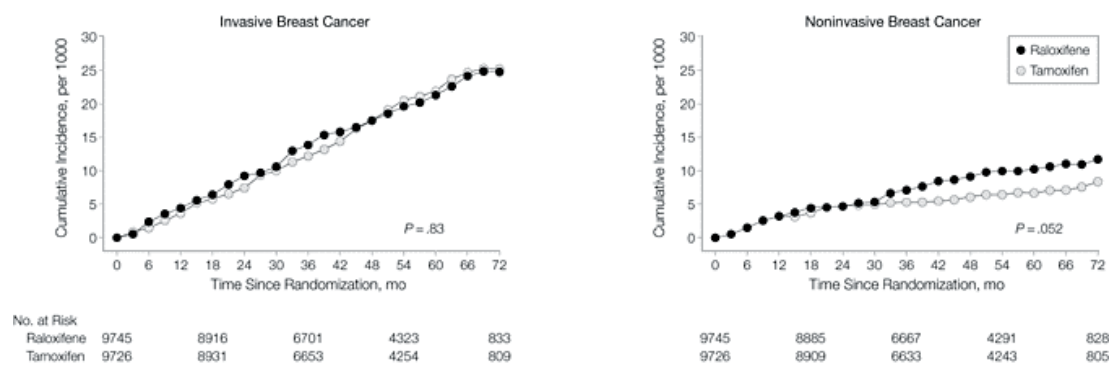
日本人を含むアジア系アメリカ人がアメリカに移住した場合、経口避妊薬の使用率や乳がん発生リスクは増加することが言われていますが、経口避妊薬使用と乳がん発生リスク増加の関係は認められていません。

乳がんの予防

乳がんの化学予防について、Tamoxifenを使用したNSABP-P1、IBIS-1、Italian、Royal Marsdenに4つの大きな試験があり、試験の結果は全て一致しているわけではありませんが、Tamoxifen投与により全乳がんの発生率は38%、ER陽性乳がんの発生率は48%減少するという結果が得られました。代表的なNSABP-P1試験の結果を示します（Journal of the National Cancer Institute, Vol. 97, No. 22 p1652-62）



Raloxifene は Tamoxifen と同様に SERM(selective estrogen receptor modulator)に属し、乳管上皮細胞や乳がん細胞に対して ER の antagonist として作用します。Raloxifen を用いた MORE (multiple outcomes of Raloxifene Evaluation trial) では乳がんの発生率は 62%減少し、ER 陽性乳がんの発生は 84%減少しました。NSABP P-2 試験では tamoxifen と同様の予防効果が認められ、副作用は Tamoxifen に比べて総じて少なかったことが報告されています。(JAMA. 2006 Jun 21;295(23):2727-41. Epub 2006 Jun 5. Erratum in: JAMA. 2006 Dec 27;296(24):2926.)



尚、これらの化学予防は乳がんの遺伝的素因が非常に強い場合などには考慮されますが、健常人に対しては勧められません。