

乳がんの理解を深めるために⑭

乳がんに関するよくある質問パート3

はじめに

明けましておめでとうござい
ます。昨年、タレントの北斗晶氏が
ご自身の乳がんを公表しました。

北斗氏の勇気ある告白は日本人女
性の乳がん検診受診率を急激に増
加させました。北斗氏の心のこ
もった啓発により、多くの早期乳
がんが見つかってたくさんの方が
救われたことでしょう。

皆様のご施設に40歳以上の女性

患者さんが来院した時には一言
「乳がん検診受けていますか？」
と声をかけてくださるようお願い
いたします。

第14回目のテーマは、「乳がん
に関するよくある質問パート3」
です。私が講師を務めた市民公開
講座やセカンドオピニオン外来、
乳腺外科外来でお受けした質問の
一部を「Q&A」形式にまとめま
した。

乳がんの疫学について

Q1 太っている女性は乳がん
になりやすいのですか？

A 欧米や日本で行われた研究
では「閉経後の女性であれ
ば肥満が乳がんを増加させるのは
確実」という結果がでています¹⁾。
乳がんの発生には女性ホルモン
(エストロゲン)が影響し、女性
ホルモンにさらされる機会が多い
ほど乳がんのリスクが高まりま
す。女性ホルモンの大部分は月経
に関連して卵巣から分泌されるの
で、閉経すると女性ホルモンは急
激に減少します。しかし、閉経後
女性のからだでは副腎から分泌さ
れる男性ホルモンが、脂肪の中に
多く含まれる「アロマトーゼ」と
いう酵素により女性ホルモンに変
化しています。したがって、肥満
になり脂肪が増加すると、その中

にあるアロマトーゼも増えて男性
ホルモンがどんどん女性ホルモ
ンに変化していきます。閉経後の肥
満による女性ホルモンの増加、こ
れが「太っている閉経後女性は乳
がんになりやすい」理由です。最
近の日本では「生活様式の欧米化」
により和食中心の生活が高カロ
リーの洋食風になっています。
このため、閉経後女性の肥満が増
えて閉経後乳がんの急増に結びつ
いていきます。しかし、朗報もあり
ます。2013年アメリカがん研
究学会で「適度な運動は閉経後乳
がんを予防する」と発表されたの
です。運動は肥満解消に有効です
が、この研究から新たに「ウォー
キングなどの運動は、乳がんに関
係する一部の女性ホルモンを尿中
に排泄させて乳がんを予防する」
ことがわかりました²⁾。
さて、それでは、閉経前女性の
肥満と乳がんの関係はどうでしょ

小笠原クリニック札幌病院
附属外来プラザ院長

田口和典氏

日本乳癌学会乳腺指導医・
乳腺専門医

うか？実は、閉経前女性についてはまだ不明な点があります。欧米人を対象とした研究では「閉経前の肥満は乳がんのリスクを下げ」と結論され¹⁾、日本人も同様と思われてきました。ところが、

2014年に国立がん研究センターが発表した日本人女性18万人以上を対象にした大規模研究結果は「閉経前の肥満は乳がんのリスクを高める」というものでした²⁾。このように閉経前女性については、欧米人と日本人で相反する結果になりました。欧米の研究者は、肥満女性には無排卵や無月経が起こりやすいため女性ホルモンの分泌が減って乳がんのリスクが下がるのではないかと説明しています³⁾。しかし、欧米人と日本人の肥満には大きな違いがあります。BMI30以上の高度肥満女性は欧米に20〜30%もいるのに対し、日本では約2%にすぎないのです⁴⁾。BMIは身長と体重から計算する肥満指数で（BMI＝ $\frac{\text{体重(kg)}}{\text{身長(m)}^2}$ ）、BMIが25

以上の場合を肥満と判定します。BMI30以上とは、例えば身長160cmなら体重77kg以上の女性が該当します。日本では欧米人のように月経異常が起きるほどの高度肥満女性が少ないため欧米人と異なる

結果になった可能性があります。しかし「日本人の閉経前肥満が乳がんのリスクを高める」正確な理由はまだ十分に解明されていないため分析が続いています。

最新の研究から、日本人女性は閉経前後に関わらず「太っていると乳がんになりやすい」ことがわかっています。肥満は乳がんとの関連だけでなく、心臓病や糖尿病など生活習慣病のリスクを高め、女性の健康に悪影響を与えます。かといって過度のダイエットや痩せすぎも健康を損ないます。乳がんを予防して快適な生活を送るためにも日頃からバランスのよい食事をとり、適度な運動をこころがけることが大切です。

Q2 閉経してエストロゲンが減少すると、なぜ更年期障害が起きるのでしょうか。

A エストロゲンは自律神経の調節や骨密度の保持、さらに関節の動きやコレステロール代謝に密接な関連があります。このため、閉経してエストロゲン欠乏状態になると、以下のように更年期障害としての様々な症状が出現します。

① ホットフラッシュ、うつ状態

卵巣は脳にある視床下部の命令

を受けてエストロゲンを分泌しています。また、卵巣からのエストロゲン分泌に変化が起ると、その情報は視床下部に伝わり、エストロ

ゲン分泌が調節されます。このため、閉経すると視床下部は卵巣にエストロゲン分泌を促します。しかし、視床下部は閉経により卵巣機能が廃絶していることを認識できないため、エストロゲン分泌の命令を出し続けてオーバーワークになってしまいます。視床下部には体温、発汗、心拍数に関わる自律神経や感情を調節する機能があり、オーバーワークになった視床下部ではこれらの機能にも影響が及んでホットフラッシュ（ほてり、発汗、胸部から顔面の発赤）や動悸、不安、イライラ、うつ、不眠などが起きてしまいます。

② 骨密度の低下

骨は一度作られると一生そのままというわけではなく、「骨のリモデリング」という代謝により、古

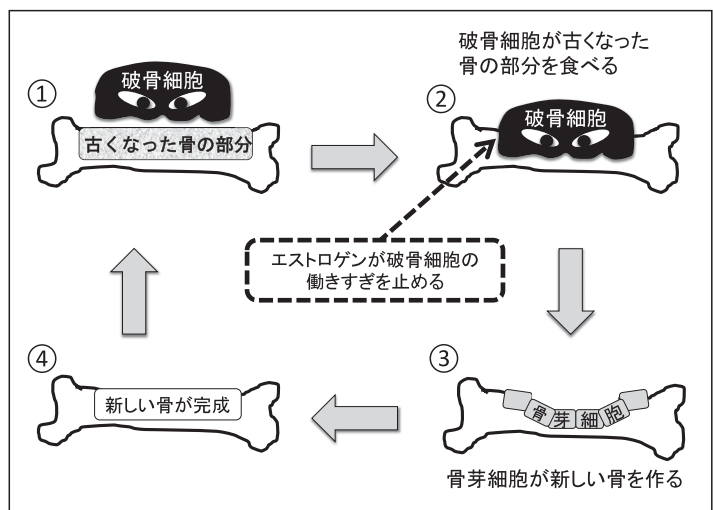


図1 骨のリモデリング

骨が除去し、次に「骨芽細胞」が除去された部分に新しい骨をつくっています(図1)。「破骨細胞」が働き続けると正常な骨まで除去されてしまうので、そうならないようにエストロゲンの命令で「破骨細胞」の機能は古くなった骨の部分除去した時点で停止します。しかし、エストロゲンが減少すると「破骨細胞」は機能停止することなく古くなった骨以外の部分も除去し続けるため、骨はもろくなり(骨密度の低下)、骨粗鬆症や骨折が起こりやすくなります。

③ 関節のこわばり・痛み

関節にはエストロゲンレセプ

ターが存在し、エストロゲンが関節内のレセプターに結合することにより、関節はスムーズに動きま

④脂質異常症（高脂血症）

エストロゲンにはLDLコレステロール（悪玉コレステロール）を肝臓に取り込んで分解を助ける機能もあります。エストロゲンが減少すると、LDLコレステロールの分解が不十分になり、血液中にLDLコレステロールが増加して脂質異常症（高脂血症）が起きやすくなります。血液中に増えすぎた余分なLDLコレステロール（悪玉コレステロール）は、血管壁に侵入してプラーク（コレステロールのかたまり）を形成します。プラークが増大し続けると、血管壁の硬化・脆弱と血管内部の狭窄がすすんで動脈硬化が発生するので、心筋梗塞や脳梗塞の危険が増します。

Q3 閉経後にホルモン補充療法を行うと乳がんになりやすくなるのか？

A 閉経してエストロゲン欠乏状態になると、Q2で述べ

たような更年期障害としての様々な症状が出現します。ホルモン補充療法（hormone replacement therapy：HRT）は、エストロゲン欠乏による更年期障害を改善するために女性ホルモンを補充する治療法です。基本的には欠乏しているエストロゲン（卵胞ホルモン）を補充します。しかし、投与されたエストロゲンが子宮に作用して不正性器出血や子宮体がん（子宮内膜がん）のリスクが増加することがあるため、これらを予防するために別種の女性ホルモンであるプロゲステロン（黄体ホルモン）も補充します。このように、ホルモン補充療法では通常、2種類の女性ホルモン（エストロゲンとプロゲステロン）が投与（estrogen+progesteron therapy：EPT）されます。しかし、手

表1 ホルモン補充療法（HRT）

- ◆エストロゲン+プロゲステロン併用療法（EPT）
 - ・不正性器出血、子宮体がん予防のためにプロゲステロンを併用する
- ◆エストロゲン単独療法（ET）
 - ・子宮全摘後の方が適応（不正性器出血や子宮体がんの心配がない）

表2 ホルモン補充療法（HRT）と乳がんリスク

- ◆エストロゲン+プロゲステロン併用療法（EPT）
 - ・5年以上の長期EPTは乳がん発症リスクを増加する
 - ・乳がん発症のリスク増加は1.2~1.4倍
 - ・EPTを中止すると3~5年でリスクの増加が消失する
- ◆エストロゲン単独療法（ET）
 - ・5年未満のETは乳がん発症リスクを増加しない
 - ・5年以上に渡る長期ETによる影響については不明

術などで既に子宮を全摘出されている場合には不正性器出血や子宮体がんの心配がないため、エストロゲンのみが投与（estrogen therapy：ET）されます（表1）。「HRTと乳がんリスク」に関する研究は1980年代より行われてきました。そのなかでも最も大規模なランダム化比較試験がWomen's Health Initiative（WHI）試験⁹⁾です。WHI試験により、現在では次のように考えられています（表2）。

①エストロゲン+プロゲステロン併用によるHRT（estrogen+progesteron therapy：EPT）

5年以上の長期EPTは乳がん発症リスクを増加します⁹⁾。さらに、WHIを含む多くの研究によれば、HRTによる乳がん発症のリスク増加は1.2~1.4倍程度

であり、HRT中止後には3~5年でリスクの増加が消失することも確認されています⁹⁾。

②エストロゲン単独によるHRT（estrogen therapy：ET）

5年未満のエストロゲン単独療法は乳癌発症リスクを増加しないことがわかりました。しかし、5年以上に渡る長期のET施行による影響についてはまだ充分には解明されていません⁹⁾。

以上から、HRTによる乳癌リスクの上昇は主として併用されるプロゲステロンとHRTの施行期間に関連すると考えられています⁹⁾。EPTとETでは乳がんリスク増加率に差異があるのかもしれませんが、HRT施行中には毎年の（2年毎ではなく）乳がん検診が勧められます。また、乳がん患者さんの場合にはHRTは禁忌なので、HRTを初めて施行する前には必ず乳がん検診を行い、乳がんの有無を確認しておく必要があります。

特殊な乳腺腫瘍について

Q4 葉状腫瘍という病名で手術を受けました。良性的といわれたのですが、これはどんな病気ですか？

A 葉状腫瘍は乳房にできる腫瘍のうち0.5%以下の頻度であり、乳がんとは全く性質の異なる稀な腫瘍です。葉状腫瘍は病理学的に良性、境界病変、悪性の3種類に分類され、悪性の場合には肺転移などの遠隔転移を起こすことがあります。葉状腫瘍はしばしば急速に増大して10 cm以上の大きさになることもありますが、小さな段階ではマンモグラフィや超音波検査を行っても良性腫瘍の代表である線維腺腫との区別が困難なことがあります。また、針生検を行っても、葉状腫瘍と線維腺腫の鑑別が難しい場合があります。針生検結果が線維腺腫であっても、その後の経過観察中に急速増大する場合には、葉状腫瘍の可能性を否定できないため腫瘍全体の摘出生検による病理診断が必要になります。また、針生検で葉状腫瘍が疑われた場合にも、確定診断を目的に摘出生検が行われます。摘出生検した腫瘍全体を詳細に調べることにより葉状腫瘍の診断が可能になり、さらにその葉状腫瘍が「良性、境界病変、悪性」のいずれに該当するかもわかります。

再発するたびに悪性度が増す（良性や境界病変が悪性化する）ので、初回手術時には切除マージンをきちんと確保することが特に重要です。一般に葉状腫瘍の辺縁から1 cm以上の正常組織を含んだ乳房部分切除が行われます。また、巨大な葉状腫瘍の場合には乳房全摘が必要になります。なお、初回手術で十分なマージンを確保した場合でも、局所再発が起きることがあるので、定期的なフォローアップを欠かせません。葉状腫瘍の腋窩リンパ節転移は非常に稀なため、悪性葉状腫瘍の場合でも通常腋窩リンパ節郭清は行われません。術後の病理診断が悪性葉状腫瘍の場合には肺などに遠隔転移を起こすことがあります。有効な薬物療法が確立していないため予後不良です。

Q5 乳頭に湿疹ができたので、皮膚科を受診したところPaget（パジェット）病といわれ、乳腺外科を紹介されました。これは乳がんですか？

A Paget（パジェット）病は乳管口付近の乳管から発生した乳がん細胞が乳頭や乳輪に拡がってびらんや痂皮、湿疹様変化を呈する乳がんです。乳房の皮膚

に異常がなく、乳頭にこれらの症状がある場合には、Paget病も念頭において診断をすすめ、確定診断のためには乳頭皮膚生検が行われます。Paget病の病態は非浸潤がんまたはごく軽度の浸潤がん（微小浸潤がん）であるため、予後は良好です。Paget病に対しては、乳頭乳輪を合併切除する乳房温存手術や乳房全摘が行われます。なお、Paget病以外に乳頭病変を伴う乳がんにはPajetoid（パジェットイド）がんがあります。Pajetoidがんは明らかに浸潤性乳がんが乳頭や乳輪に浸潤した病態であり、予後良好なPaget病とは区別され、一般に予後不良の傾向があります。

手術と術後にについて

Q6 5年前に右乳房温存手術を受けました。最近、手術をした右乳房に大きさ1.2 cmの乳がんが見つかりました。主治医は乳房全摘が必要と言っていますが、もう一度乳房温存手術はできないのでしょうか？

A 温存乳房内再発に対する標準手術は乳房全摘です。しかし、状況によっては再度の乳房温存手術が可能な場合もあると考

えられるようになってきました。再度の乳房温存手術を考慮してもよい状況とは

- ① しこりが1個で、しこりの大きさが広がりが小さい
- ② 再度の温存手術を行っても美容的に満足できる
- ③ 初回治療が不十分（切除範囲が小さすぎた、照射を行わなかった）
- ④ 残存乳房内再発までの期間が長い

などの場合です¹⁰⁾。ただし「再度の乳房温存手術」に関するランダム化比較試験は行われていないため、まだ十分な科学的根拠がありません。術式については主治医と充分相談して決定する必要があります。

おわりに

「乳がんの理解を深めるために」を連載してまもなく2年になります。来年度も継続することになりました。今後は、乳がん治療に劇的な改革をもたらした分子標的治療や再発乳がん、その他のトピックスについてわかりやすく解説するつもりです。どうぞご覧ください。

【参考文献】

- 1) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC, AICR, 2010.
- 2) Wada K, Nagata C, Tamakoshi A, Matsuo K, Oze I, Wakai K, et al; Body mass index and breast cancer risk in Japan: a pooled analysis of eight population—based cohort studies. *Ann Oncol.* 2014; 25(2): 519-24.
- 3) Janet S, Susan M, Peter T, Mia M, Alpa V.; Recreational physical activity and leisure-time sitting in relation to postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(10): 1906-12.
- 4) Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008; 371(9612): 569-78.
- 5) Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, et al; WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA.* 2008; 299(9): 1036-45.
- 6) Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al; WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* 2010; 304(15): 1684-92.
- 7) Beral V, Reeves G, Bull D, Green J; Million Women Study Collaborators. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(4): 296-305.
- 8) Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(5): 476-86.
- 9) de Villiers TJ, Gas ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2013; 16(2): 203-204.
- 10) Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, Santillo B, Peradze N, Saihum RC, et al. When can a second conservative approach be considered for ipsilateral breast tumour recurrence? *Ann Oncol.* 2007; 18(3): 468-72.
- 11) Ishitobi M, Komoike Y, Nakahara S, Motomura K, Koyama H, Inaji H. Repeat lumpectomy for ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving treatment. *Oncology.* 2011; 81(5-6): 381-6.
- 12) Botteri E, Rotmensz N, Sangalli C, Toesca A, Peradze N, De Oliveira Filho HR, et al. Unavoidable mastectomy for ipsilateral breast tumour recurrence after conservative surgery: patient outcome. *Ann Oncol.* 2009; 20(6): 1008-12.