

乳がん

大木いずみ

栃木県立がんセンター がん予防情報相談部

1. はじめに

乳がんは2012年罹患数が73,997例で、女性のがんの罹患では第1位であった。また女性のがん罹患数の20.5%を占めた。

乳がんの2014年死亡数は13,240件で、女性のがんの死亡では大腸、肺、胃、膵臓について第5位であった。女性のがん死亡数の8.8%を占めた。

2006年から2008年症例における5年相対生存率は乳がん全体で91.1%であった。臨床進行度別では、限局98.9% 領域（所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤）88.4%、遠隔転移33.7%であった。全部位と比較して全体でも高く、すべての進行度においても高かった¹⁾。

World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research, 「食物、栄養、身体活動と乳がん予防」の報告によると、予防危険因子として確実とされるものは閉経前と閉経後に分けて以下の通りである。閉経前乳がんにおいてはリスク減少として授乳、リスク増加として飲酒、閉経後乳がんにおいてはリスク減少として授乳、リスク増加として飲酒、肥満、成人期の高身長がある²⁾。また、日本人のがんリスクとして変更可能な生活習慣を科学的に評価した結果として確実な危険因子は、閉経後乳がんにおける肥満である³⁾。さらに危険因子としては体内のエストロゲンが高い、またはエストロゲン濃度が維持されている期間が長いほど発症リスクがあがることが知られており、生殖要因は乳がん発症に関連する^{4,5)}。

乳がん検診は市町村の実施する対策型検診で、指針によって定められている検診内容は、問診及び乳房エックス線検査（マンモグラフィ）で対象者は40歳以上、受診間隔は2年に1回である。

治療法としては1990年代以降、手術・放射線療法・薬物療法（内分泌療法、化学療法、分子標的薬）などの組み合わせによる集学的治療へと大きく変化した⁶⁾。

2. 罹患率と死亡率のトレンド

図1に年齢調整罹患率および死亡率のトレンドを、表1にそれぞれの期間の年変化率を示す。年齢調整罹患率は、Joinpoint 回帰分析の結果、1985年から2012年まで一貫して有意な増加傾向を示した。年変化率3.9%と高く、全部位と比較しても増加傾向は大であった。

上皮内を含む年次推移については1985年から2003年まで年変化率4.0%、2003年から2010年までは年変化率6.3%と有意な増加傾向を示した。

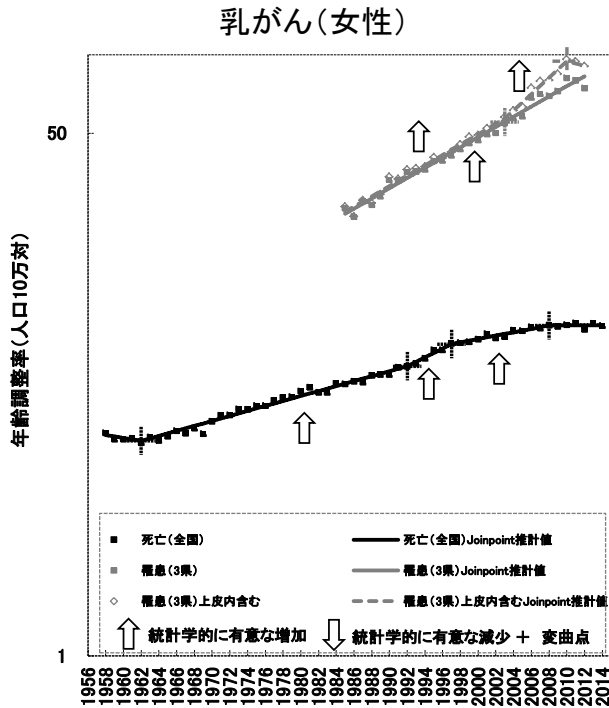


図1. 年齢調整罹患率・死亡率の Joinpoint 回帰分析の結果： 乳がん

表1. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果： 乳がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間	
						上限	下限
女性	罹患 (3県)	0	1985	2012	3.9	3.7	4.1 *
	罹患 (3県) 上皮内がんを含む	2	1985	2003	4.0	3.6	4.3 *
			2003	2010	6.3	4.9	7.8 *
			2010	2012	-1.7	-8.8	5.9
死亡 (全国)		4	1958	1962	-1.0	-4.3	2.4
			1962	1992	1.9	1.8	2.0 *
			1992	1997	3.4	1.7	5.1 *
			1997	2008	1.3	0.9	1.6 *
			2008	2014	0.0	-0.7	0.8

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

年齢調整死亡率の年次推移は、Joinpoint 回帰分析の結果、1958年から1962年まではやや減少の傾向であったが、1962年以降2008年までは有意な増加の傾向を示した。1962年

から1992年までは年変化率1.9%を示し、1992年から1997年にかけては年変化率3.4%と高い増加傾向となった。1997年から2008年までは増加傾向は年変化率1.3%とやや落ち着き2008年から2014年までは横ばいとなった。

前述のとおり1985年から2012年まで罹患の増加傾向は一貫して顕著で年変化率は3.9%であった。死亡については全がんでは1990年代半ば頃より減少傾向を示すのに対して、乳房では長期的には増加傾向で2008年以降横ばいに転じた。罹患率と死亡率の開きは全部位と比較して大きく、罹患・死亡どちらも増加傾向で平行しているが、罹患の傾きの方が死亡より大きい。2000年頃からは少しずつ差の開きが大きく観察された。このような罹患と死亡の年次推移の関係は、全部位や他の部位と比較しても特徴的であり、罹患観察開始以降の子宮体がんの罹患率と死亡率のトレンドと似たような傾向であった。これは子宮体がんと乳がんの共通する発症リスクとしてのエストロゲン刺激（早い初潮、遅い閉経、少ない出産回数等）が関係していると考えられる⁴⁾。

図2に年齢階級別罹患率のトレンドを示す。年齢階級別罹患率については、45～49歳、50～54歳の年齢階級で高く、経年変化としては45歳以上の年齢階級では観察期間中増加傾向を示した。

人口10万人対

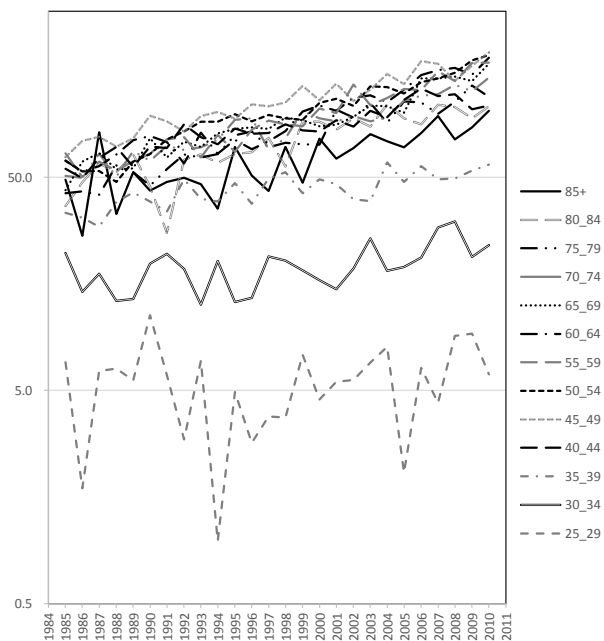


図2. 年齢階級別罹患率の年次推移：乳がん（女性）

図3に年齢階級別死亡率のトレンドを示す。年齢階級別死亡率については、高齢の年齢階級ほど高い死亡率であった。長期的には増加傾向であったが、50歳未満の低い年齢階級で2000年頃より横ばいからやや減少に転じていた。また50～54歳は少し遅れて減少傾向を示した。一方で55歳以上の年齢階級では観察期間中（2014年まで）増加傾向を示した。

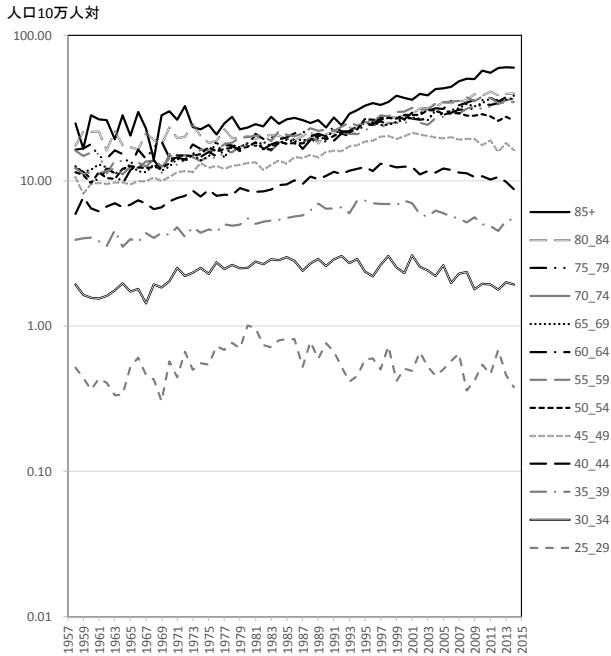


図3. 年齢階級別死亡率の年次推移：乳がん（女性）

図4に臨床進行度分布のトレンドを示す。上皮内・限局・所属リンパ節転移の占める割合が女性の全部位と比較して高かった。2012年罹患（上皮内がんを含む）においては、上皮内13.8%、限局55.1%、所属リンパ節転移20.3%、隣接臓器浸潤5.5%、遠隔転移5.4%を占めた。2006年以降は上皮内の割合が少しずつ増加していた。一方で遠隔転移・隣接臓器浸潤は一定の割合を占めていた。

乳がん

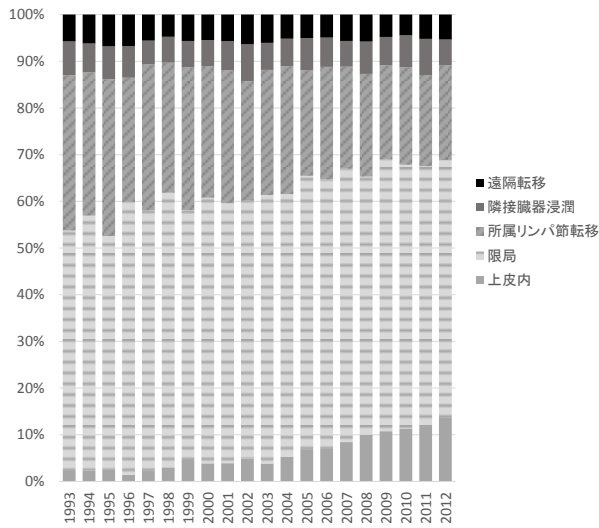


図4. 臨床進行度分布の年次推移: 乳がん (女性) (上皮内がん含む)

図5に発見経緯のトレンドを示す。がん検診、健診・人間ドックによる発見の占める割合が2012年では22.1% (上皮内がん含む)であった。経年変化として検診による発見は2005年頃以降減少しつつ増加していた。

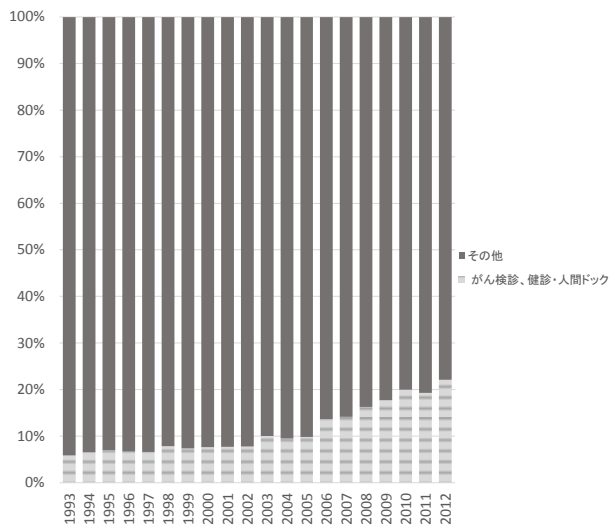


図5. 発見経緯の年次推移: 乳がん (女性) (上皮内がん含む)

図6に精度指標のトレンドを示す。精度指標については乳房などの比較的予後のよい部位では死亡診断書に記載されにくいため、DCN・DCOが低くなり完全性の指標という点では全体の精度と同じ程度ととらえることが妥当であるが、2012年では女性の乳房DCN2.0%（全部位男女計7.3%）、DCO1.6%（全部位男女計5.1%）と低かった。これらの数値は長期間にわたり精度の安定した県のものであるが、特に2005年以降はDCN・DCOともに減少し精度が高まった。これは2005年頃からがん診療連携拠点病院の整備を背景に全国的に届出件数が増加し、新たに届出を提出する医療機関の影響を受けている可能性が示唆された。

がん診療連携拠点病院の指定要件として、標準登録様式に基づく院内がん登録を実施し、それを活用することにより都道府県が行う地域がん登録事業に積極的に協力することとなったため⁷⁾、上記の完全性の向上とともに、院内がん登録の標準登録様式の登録対象として、「上皮内がんの登録」や「入院・外来を問わない」とした登録内容⁸⁾が進行度分布（上皮内がんの増加）や発見経緯（検診発見の増加）へ影響したと考えられる。

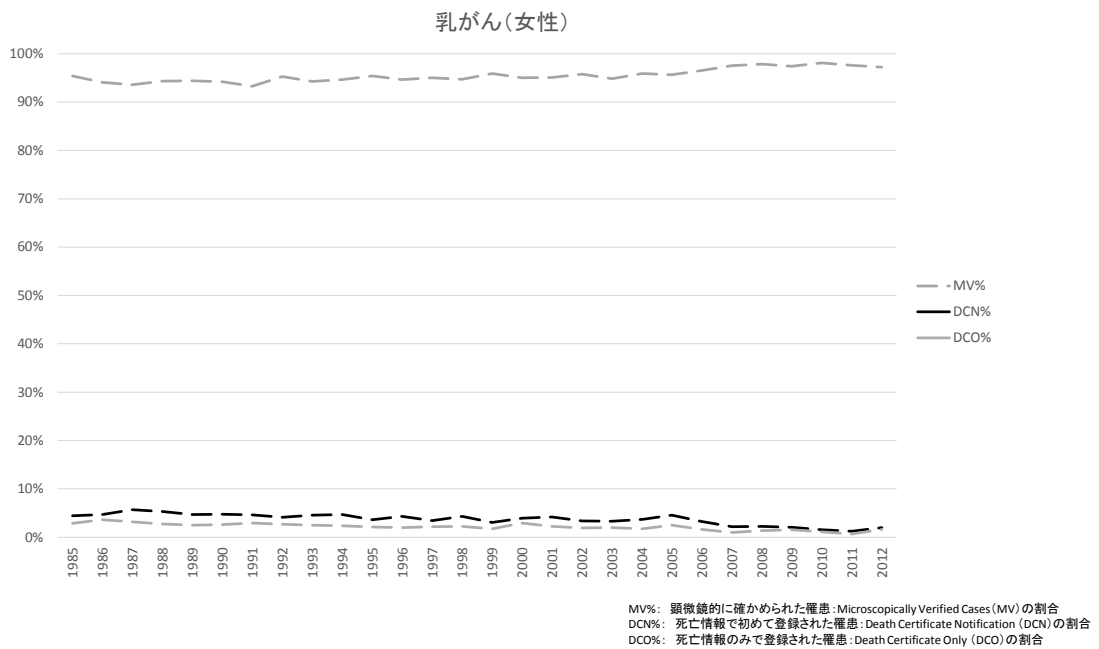


図6. 精度指標の年次推移

3. 生存率のトレンド

図7に臨床進行度別の5年相対生存率のトレンドを示す。乳房は全部位と比較して高い相対生存率を示した。すべての進行度、限局、領域（所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤）、遠隔転移においても全部位より高い相対生存率を示した。全体でも年次とともに上昇し、2006

～2008年の集計では9割を超えた。特に領域（所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤）・遠隔転移においては改善の傾向がみられた。

これらの生存率の改善においては、従来の手術療法に加えて薬物療法（内分泌療法、化学療法、分子標的薬）放射線療法といった治療が急速に進歩したことが主な要因である⁶⁾。生存期間の延長だけでなく、症状緩和やQOL（生活の質）の向上にも貢献した。併存症・合併症の治療を含めた直接的ながん治療以外においても生存率改善に影響を与えていることが考えられる。

また2000年頃より乳がん検診にマンモグラフィ検査が普及し始め、早期がんをより発見する仕組みができた。それらが限局の症例に加わったため、生存率をよくする方向に影響している可能性がある⁹⁾。

部位によって生存曲線は特徴的で、乳房の5年相対生存率は比較的予後がよいと考えられる。10年相対生存率についても比較的高い値が報告されている^{1,16)}。

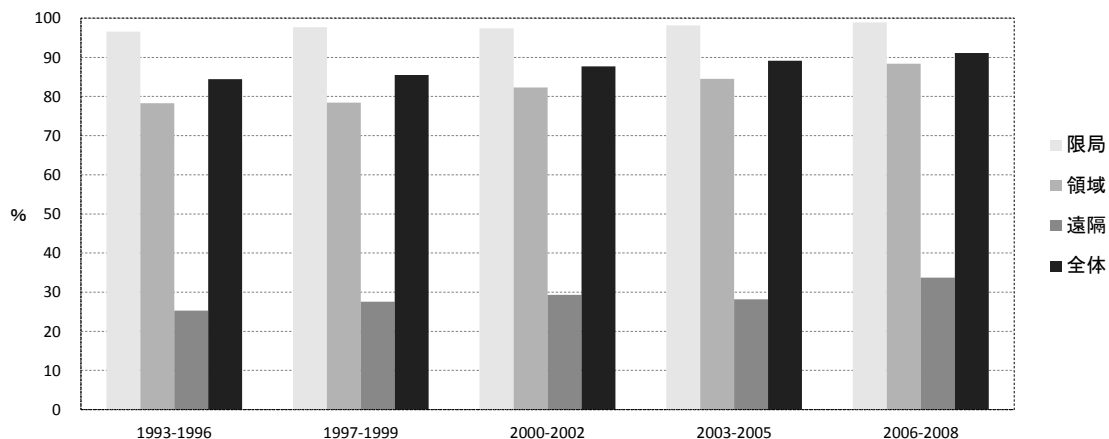


図7. 臨床進行度別 5年相対生存率: 乳がん (女性)

4. 予防危険因子の動向

欧米を中心に乳がん食物・栄養との関連が科学的に検討され、多くの疫学研究から因果関係を評価した結果が報告されている。代表的なものは、World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 食物、栄養、身体活動と乳がん予防である²⁾。閉経前乳がんにおいてリスクを減少させるものとして授乳（確実）、肥満（ほぼ確実）、身体活動（可能性あり）、反対にリスクを増加させる因子として飲酒（確実）、成人期の高身長・重い出生時体重（ほぼ確実）がある。閉経後乳がんにおいては、リスクを減少させるものとし

て授乳（確実）、身体活動（ほぼ確実）に対してリスクを増加させる因子として飲酒・肥満・成人期の高身長（確実）、腹部脂肪・成人期の体重増加（ほぼ確実）、総脂肪（可能性あり）がある²⁾。日本人のがんリスクとして変更可能な生活習慣を科学的に評価した結果としては、危険因子として閉経後乳がんにおける肥満（確実）、喫煙・閉経前乳がんにおける肥満（可能性あり）、予防因子として運動・授乳・大豆・イソフラボン摂取（可能性あり）があげられる³⁾。

乳がんの発症には女性ホルモン（エストロゲン）が関連しており、体内のエストロゲンが高い、またはエストロゲン濃度が維持されている期間が長いほど発症リスクがあがる。よって、早い初潮、遅い閉経、遅い妊娠出産、少ない出産回数、がリスクである⁴⁾。わが国の合計特殊出生率は1947年第1次ベビーブーム以後急速に減少し1960年から70年半ばまで横ばいに推移し、第2次ベビーブームの後1975年頃から徐々に下がり始めた¹⁰⁾。1984年では1.81、2005年には1.26まで減少した。その後緩やかに上昇中ではあるが、2014年で1.46にとどまっている。また第1子出産の平均年齢は1985年が26.7歳であったのに対し、2014年では30.6歳に上昇した¹¹⁾。初経年齢も低下していることが報告されている¹²⁾。このような生殖要因は生活習慣などと異なり個人の努力によって変容可能なものではなく、社会的にもすぐに変化するというものでないが、乳がん罹患の増加に影響している。

5. がん検診の動向

老人保健法が1982年に制定され、1983年から胃がんと子宮がん検診が施行され、乳がん検診（視触診法による）は1987年に追加された。1998年にがん検診等に係る経費の一般財源化によって実施主体が市町村となった。現在においても乳がんは市町村の実施する対策型検診で、指針によって定められている検診内容は、問診及び乳房エックス線検査（マンモグラフィ）で対象者は40歳以上、受診間隔は2年に1回である。

2007年にがん対策基本法が施行され、2008年からは健康増進法上の健康増進事業としてがん検診が位置づけられた。乳がん検診は、2000年頃までは視触診によって実施され、その後マンモグラフィが普及していった⁹⁾。2003年から2年に1回の実施回数となり、2008年からの指針によって一定の年齢に達した女性を対象に乳がん検診の無料クーポン券が各市町村から配布された。

がん検診の受診率については、定義や分母の点においてわが国では正確な算出が困難であるが、国民生活基礎調査による推計値によると、2013年の乳がん検診受診率は40歳以上の女性（過去2年間）で34.8%であり¹³⁾、市町村による地域保健・健康増進事業報告データによると2012年の報告で22.6%であった¹³⁾。国民生活基礎調査の受診率は40～69歳にお

いて 2007 年から 2013 年にかけて増加しているが¹³⁾、2013 年に調査方法の変更があったことに注意を要する。依然として世界的に、イギリス、北欧、米国など比較すると低い受診率である¹⁴⁾。

6. 診断、治療の動向

診断においては、問診・視診触診の上、マンモグラフィ検査、エコー（超音波検査）などの画像診断を実施し、病理診断（細胞診、組織診）で確定診断を行う。必要に応じて CT、MRI、腹部超音波、骨シンチグラフィ、PET-CT 検査などの画像検査が行われる。わが国では 2000 年頃よりマンモグラフィによる検診が普及し始め、視触診による検診に比べて発見率が増加した⁹⁾。

治療においては進歩がめざましく⁶⁾、外科的治療として局所を可能な限り大きく切除することが望ましいとする Halsted 理論から 1981 年の Fisher 理論によって手術・放射線療法・薬物療法（内分泌療法、化学療法、分子標的薬）などの組み合わせによる集学的治療へと変化した。結果として、Stage I，II の浸潤性乳管がんに対して、腫瘍径などの適応条件を満たす場合は乳房温存療法が勧められており、腫瘍径が大きく適応にならない場合でも術前薬物療法により腫瘍の縮小が得られれば乳房の温存が可能であるとされている。放射線療法は、局所再発のリスクが高い患者には積極的に検討されている。内分泌療法は乳がん組織がホルモン受容体を発現する場合に効果が期待できるが、1960 年代にエストロゲンレセプターが発見され、抗エストロゲン薬であるタモキシフェンがその後普及した。化学療法はアンストラサイクリンを含む多剤併用療法とタキサン系薬剤が用られ予後が改善した。2000 年以降分子標的薬トラスツズマブ（ハーセプチン）が登場し HER2 陽性乳がんにも効果をあげた⁶⁾。多くの臨床試験が行われ標準治療が検討され、生存期間の延長とともに、症状緩和や QOL（生活の質）についても向上した。

乳がんの予後が改善したのは、このような診断・治療の進歩が大きいと考えられるがそれとともに併存症や合併症の治療、医療全体の向上からも影響をうけていると推測される。

7. 証拠の統合

乳がんの罹患は観察開始（1985 年）以降、一貫して顕著な増加傾向を示した。死亡については全部位で減少傾向を示す中、乳房では長期的には増加傾向で 2008 年以降横ばいに転じた。

罹患率と死亡率の開きは全部位と比較して大きく、罹患・死亡どちらも増加傾向で平行しているが、罹患の傾きの方が死亡より大きかった。

罹患の増加については、長期的には乳がん発症と関係があると考えられる生殖要因（遅い出産、少ない出産回数）の影響が考えられる。

検診については、1987年から視触診による乳がん検診が開始され、2000年頃からマンモグラフィによる検診が普及し始めたが、罹患がその影響で増加したのか、死亡が近年横ばいになったことにどの程度寄与しているかは様々な課題や要因が関係するため解釈が難しい。さらには年次推移の増加・減少は登録の悉皆性や標準化によって影響を受けることも考慮しなければならない。これらの限界はあるものの、①上皮内を含む乳がんの罹患率が2003年から増加傾向が顕著となっていること、②死亡率の上昇が2008年以降横ばいになり、特に若い年齢階級での死亡率が減少に転じていること、③40～69歳では検診受診率が調査方法に大きな変更がある以前から増加していること、④臨床進行度の分布において上皮内、限局の割合が2000年頃から少しずつ増えてきていることなどの点から、死亡率が横ばいに転じたことに検診の普及がある程度影響している可能性が推測された。

相対生存率については、経年的に改善傾向であった。特に領域（所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤）や遠隔転移の症例で改善しており、治療法が1990年代から大きく変化し、放射線療法や薬物療法として内分泌療法、化学療法、分子標的薬の進歩とこれらを組み合わせて行う治療が影響していると考えられた。

8. 結論

女性乳がんの年齢調整罹患率は増えている。要因としては、合計特殊出生率の低下や初産年齢の高齢化などの生殖要因が影響していると考えられる。

乳がんの年齢調整死亡率は2008年まで増加していたが、その後横ばいである。死亡率増加が収束した要因としては、治療の進歩とともに、乳がん検診による早期発見・早期治療が影響していると考えられる。

文献

- 1) 死亡、罹患全国推計値、生存率の集計表
「がん情報サービス」集計表のダウンロード (http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html)
(2016年9月21日アクセス)
- 2) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer. 2010
<http://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-2010-Report.pdf> (2016年9月21日アクセス)

- 3) 国立がん研究センター社会と健康研究センター予防研究グループ. 科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究. エビデンスの評価.
http://epi.ncc.go.jp/cgi-bin/cms/public/index.cgi/nccepi/can_prev/outcome/index
(2016年9月21日アクセス)
- 4) Niederhuber JE, et al. *Abeloff's Clinical Oncology*, 5th ed. Philadelphia 2014
- 5) Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S ; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Role and impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan. *Eur J Cancer Prev*. 2007 ; 16 (2) : 116-23.
- 6) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン. 日本乳癌学会編. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編 2015年版. 東京:金原出版. 2015年
- 7) 加藤雅志. がん診療連携拠点病院整備の進捗と第二期への展望. *保健医療科学* 2012 Vol.61 No.6 p.549-555
- 8) 国立がん研究センターがん対策情報センター. がん診療連携拠点病院 院内がん登録 標準登録様式 登録項目とその定義 2006年度修正版.
http://ganjoho.jp/data/reg_stat/cancer_reg/hospital/info/2006_kaishaku.pdf (2016年9月21日アクセス)
- 9) 森本忠興. 日本の乳癌検診の歴史と課題. *日乳癌検診学会誌 (J.Jpn.Assoc. Breast Cancer Screen)* 2009, 18(3)Oct. 211
- 10) 合計特殊出生率などのトレンド
内閣府平成27年版 少子化社会対策白書
(http://www8.cao.go.jp/shoushi/shoushika/whitepaper/measures/w-2015/27webgaiyoh/html/gb1_s1-1.html) (2016年9月21日アクセス)
- 11) e-Stat 政府統計の総合窓口 <https://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do>
(2016年9月21日アクセス)
- 12) 守山正樹, 柏崎浩, 鈴木継美, 日本における初潮年齢の推移. *民族衛生*, 1980. 46(1): p. 22-32.
- 13) 「がん情報サービス」がん検診受診率 (http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/screening.html)
(2016年9月21日アクセス)
- 14) OECD. *Health at a Glance 2015. OECD Indicators. Screening, survival and mortality for breast cancer.* 2015
http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2015_health_glance-2015-en#page155 (2016年9月21日アクセス)