

乳がん、卵巣がんの疫学と がんリスクの考え方

第35回 遺伝カウンセリングリフレッシュセミナー
2010.1.9

独立行政法人国立病院機構四国がんセンター
家族性腫瘍相談室
認定遺伝カウンセラー
増田春菜

本日の達成目標

- 乳がんと卵巣がんの疫学の全体像をつかむことができる
- 乳がんと卵巣がんの患者に特徴的な背景について理解し、その中で家族歴の位置づけを把握する
- ゲイル・モデルとクラウス表の概念が分かる
- 家族歴からリスクを評価する際の考え方の基礎が分かる
- がんの統計の基礎が分かる
- がん登録の重要性について理解できる

目次

1. がんの疫学
2. がんの発症に関連する背景項目
3. リスク評価①
疫学データによるリスク評価
4. リスク評価②
家族歴によるリスク評価
5. がんの統計

がんは日本人の死亡原因のトップ

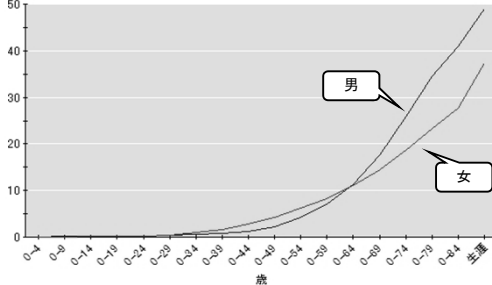
厚生労働省 人口動態統計(平成20年)によると

死亡総数	114万2407人
第1位 悪性新生物	34万2963人(30.0%)
第2位 心疾患	18万1998人(15.9%)
第3位 脳血管疾患	12万7023人(11.1%)

https://www.gov-book.or.jp/contents/pdf/official/988_1.pdf より引用

がんは身近な病気

年齢階級別がん累積罹患率 2001年



国立がんセンター がん対策情報センター HP より
男性は2人に1人、女性は3人に1人ががんを発症する

日本人に多いがん

2003年の罹患数(全国推定値)の多い部位

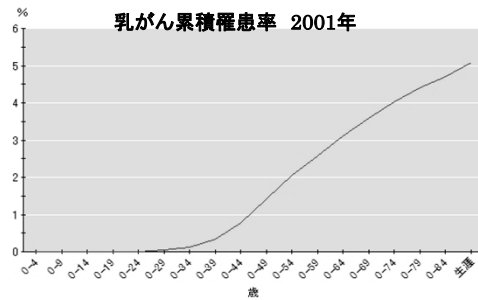
	1位	2位	3位	4位	5位
男性	胃	大腸	肺	前立腺	肝臓
女性	乳房	大腸	胃	子宮	肺
計	胃	大腸	肺	乳房	肝臓

国立がんセンター がん対策情報センター HPより一部改編

乳がんは女性に多いがんの第1位

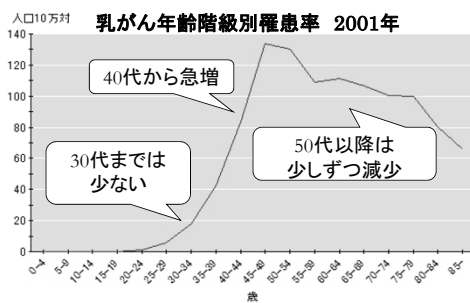
乳がんの疫学

乳がんを発症する女性はどのくらい？



国立がんセンター がん対策情報センター HP より
生涯罹患率約5%＝20人に1人が乳がん罹患する
年間の新規乳がん罹患患者数は約4万人

何歳くらいで乳がんを発症する？



国立がんセンター がん対策情報センター HP より
発症のピークは40代後半
平均診断時年齢は57.2歳
日本乳癌学会 2006年
251施設20510症例の登録データより引用

日米の診断年齢の分布比較

診断年齢分布	アメリカ	日本
20～34歳	1.9%	3.0%
35～44歳	10.5%	14.3%
45～54歳	22.5%	25.9%
55～64歳	23.7%	28.0%
65～74歳	19.6%	17.6%
75～84歳	16.2%	9.2%
85歳以上	5.5%	1.8%

平均診断時年齢61歳 **平均診断時年齢57.2歳**
米国国立がん研究所(NCI) 日本乳癌学会 2006年
Surveillance Epidemiology and End 251施設20510症例の登録データ
Results(SEER)のサイト より引用
<http://seer.cancer.gov/statistics/> より引用

乳がん罹患する人は増えている？

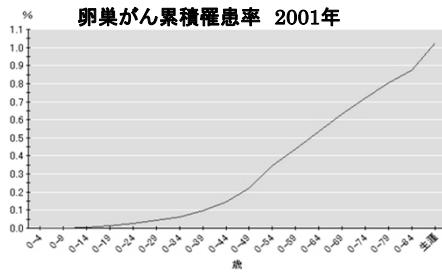
年齢調整罹患率(対人口10万人)	
日本	アメリカ
1980年 25.2	1980年 102.2
1990年 35.5	1990年 131.7
2000年 47.4	2000年 136.1

国立がんセンター NCI SEERのサイトより引用
がん対策情報センター HPより

アメリカでは
生涯罹患率 約12%＝8人に1人が乳がん罹患する
年間の新規乳がん罹患患者数 約19万人

卵巣がんの疫学

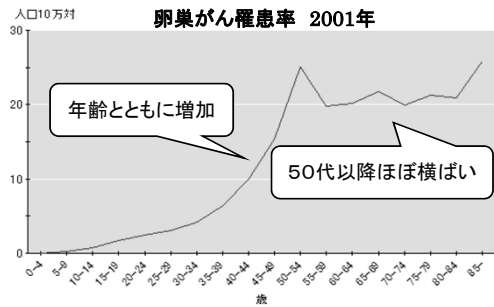
一方、卵巣がんを発症する女性は



国立がんセンター がん対策情報センター HP より

生涯罹患率 約1% = 100人に1人が卵巣がんを発症
 年間の新規卵巣がん罹患患者数 約8000人

何歳くらいで卵巣がんを発症する？



国立がんセンター がん対策情報センター HP より

卵巣がん罹患する人は増えている？

年齢調整罹患率(対人口10万人)

	日本	アメリカ
1980年	4.9	15.4
1990年	7.9	15.4
2000年	8.9	14.3

国立がんセンター がん対策情報センター HPより NCI SEERのサイトより

アメリカでは
 生涯罹患率 約1.4%
 年間の新規卵巣がん罹患患者数 約2200人

乳がんと卵巣がんの 診断時期と生存率の違い

診断時期と生存率

乳がん 5年生存率 89.1%

	診断時期分布	5年生存率
リンパ節転移なし	60%	98.3%
リンパ節転移あり	33%	83.5%
遠隔転移あり	5%	23.3%
不明	2%	57.7%

卵巣がん 5年生存率 45.9%

	診断時期分布	5年生存率
リンパ節転移なし	15%	93.8%
リンパ節転移あり	17%	72.8%
遠隔転移あり	62%	28.2%
不明	7%	27.3%

NCI SEERのサイト(<http://seer.cancer.gov/statistics>)より引用

乳がん・卵巣がんの疫学のまとめ

- 乳がんは、女性が発症するがんの中で最も多く、日本人における生涯罹患率は5%
- 一方、卵巣がんは乳がん比べて少なく、日本人における生涯罹患率は1%
- 乳がんも卵巣がんも罹患率は増加傾向にある
- 乳がんも卵巣がんも、日本人における罹患率はアメリカと比較すると低い
- 乳がんが比較的早期に診断され生存率が高いがんであるのに対して、卵巣がんは診断時期が遅く、乳がん比べると生存率の低いがんである

目次

1. がんの疫学
2. がんの発症に特徴的な背景
3. リスク評価①
疫学データによるリスク評価
4. リスク評価②
家族歴によるリスク評価
5. がんの統計

乳がん患者に共通する特徴を見つけよう

欧米で大規模な疫学研究が始まった

- ケース・コントロール研究
- コホート研究
- メタアナリシス など

その結果、乳がん罹患者と非罹患者の間に差がついた項目として、現在までいくつかの特徴が分かってきた

乳がん患者に特徴的にみられる背景項目(相対リスク>4.0)

乳がん患者に特徴的な背景項目
女性
加齢
<i>BRCA1・BRCA2</i> の遺伝子変異
第1度近親者に2人以上、若年発症の乳がん罹患者がいる
乳がんの既往
高い乳腺組織密度
生検で確認された異型過形成

米国がん協会(American Cancer Society)
「Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010」
<http://www.cancer.org/downloads/STT/BCFF-Final.pdf> より

乳がん患者に特徴的にみられる背景項目(相対リスク 2.1-4.0)

乳がん患者に特徴的な背景項目
第1度近親者に1人、乳がん罹患者がいる
胸部への大量の放射線被曝
高い骨密度(閉経後)

American Cancer Society 「Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010」
<http://www.cancer.org/downloads/STT/BCFF-Final.pdf> より

乳がん患者に特徴的にみられる背景項目(相対リスク1.0-2.0)

乳がん患者に特徴的な背景項目(ホルモンに関係するもの)
初産年齢が遅い(30歳以上)
初潮年齢が早い(12歳未満)
閉経年齢が遅い(55歳以上)
出産経験がない
授乳経験がない
最近の経口避妊薬の使用
最近のエストロゲンとプロゲステロンの長期間に渡る使用
肥満(閉経後)

American Cancer Society 「Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010」
<http://www.cancer.org/downloads/STT/BCFF-Final.pdf> より

乳がん患者に特徴的にみられる背景項目(相対リスク1.0-2.0)

乳がん患者に特徴的な背景項目
子宮体がんまたは卵巣がんの既往
アルコール摂取
高身長
社会的地位が高い
(アッシュケナージ系)ユダヤ人

American Cancer Society 「Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010」
<http://www.cancer.org/downloads/STT/BCFF-Final.pdf> より

今のところ関連が証明されていない項目

- 高脂肪の食事
- 制汗剤とブラジャー
- 中絶
- 人工乳房
- 環境汚染
- 喫煙
- 夜間勤務 →さらなるデータの蓄積が必要

American Cancer Society 「Overview: Breast Cancer」
http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI_2_1x.asp?dt=5 より

乳がんは予防できるか？

乳がんリスクを下げるものが報告されているもの
 (エビデンスのレベルはそれぞれ異なる)

- 肥満と過剰体重を避ける(閉経後)
- 定期的な運動をする
- アルコール摂取を減らす
- エストロゲンとプロゲステロンによるホルモン治療を控える
- タモキシフェンやラロキシフェンによる化学予防
- 予防的乳腺切除術・予防的卵巣切除術

American Cancer Society 「Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010」
<http://www.cancer.org/downloads/STT/BCFF-Final.pdf> より

卵巣がん患者に共通する特徴的な背景項目

卵巣がん罹患患者と非罹患患者の間で差がついた項目として、いくつかの特徴的な背景が分かってきた

卵巣がん患者に特徴的な背景項目

- 年齢
- 若年発症の乳がんの既往歴
- 卵巣がん、乳がん、子宮体がん、大腸がんの家族歴
- 早い初潮、出産経験がない、遅い閉経(排卵周期の回数に関連するもの)
- 長期に渡るエストロゲン補充療法

アメリカ臨床がん学会(ASCO)教育スライド より

卵巣がんの家族歴による経験的リスク

	生涯罹患率(欧米)
一般頻度	1.4 %
卵巣がんの家族歴がある場合	
第2度近親者に1人	3.0 %
第1度近親者に1人	5.0 %
第1度近親者に2人	11.0 %

アメリカ臨床がん学会(ASCO)教育スライド より

目次

1. がんの疫学
2. がんの発症に特徴的な背景
3. リスク評価①
疫学データによるリスク評価
4. リスク評価②
家族歴によるリスク評価
5. がんの統計

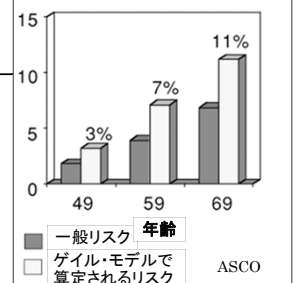
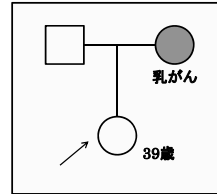
ゲイル・モデル

Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP)に参加した約3000人のケースとコントロールとの比較データに基づき、乳がんの発症と関連のあるいくつかの項目から、乳がんの発症の可能性を推定する

考慮されるファクター	考慮されないファクター
現在の年齢 初潮年齢/妊娠・出産歴 乳腺の生検の回数 (異型過形成の有無) 第1度近親者のみの乳がん 家族歴(最大2人まで)	以下の家族歴 ・他のがん(卵巣がんなど) ・第2度近親者の家族歴 ・父方家系の乳がん 血縁者の乳がん発症年齢

ゲイル・モデルを用いたリスク計算の例

- ・年齢 39歳
- ・初潮年齢 15歳
- ・乳腺生検歴 なし
- ・異型過形成 なし
- ・第1子の出産年齢 なし
- ・母・姉妹の乳がん発症者 1人



ゲイル・モデルを用いた確率算定プログラム

米国国立がん研究所(NCI)の情報サイトよりアクセス可能
<http://www.cancer.gov/bcrisktool/Default.aspx>

1. 非浸潤性乳管がん(DCIS)や非浸潤性小葉がん(LCIS)の既往の有無
2. 年齢
3. 初潮年齢
4. 初産年齢
5. 第1度近親者(母、姉妹、娘)の乳がん罹患者の数
6. 乳腺生検の有無
 - 6a 乳腺生検の回数
 - 6b 異型過形成の有無
7. 人種

<入力画面>

について選択肢から選択すると

5年後のリスクと生涯罹患リスクが算出される

<結果画面>

5年後の乳がん発症リスク

- ▶ クライエントの確率
- ▶ 一般女性の確率

Lifetime Risk

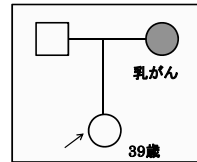
- ▶ This woman (to age 90): 56.1%
- ▶ Average woman (to age 90): 12.5%

乳がんの生涯罹患リスク

- ▶ クライエントの確率
- ▶ 一般女性の確率

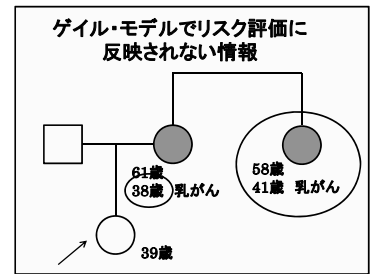
ゲイル・モデルの特徴

- 遺伝的要因・それ以外の要因に関わらず、大規模な疫学的データに基づいて予測される乳がんリスクを算出する
- 卵巣がんの家族歴、血縁者の乳がんの診断時年齢、第2度近親者や父方家系のがんの罹患血縁者は、加味されない
- *BRCA1・2*の遺伝子変異を持っている人のリスクは実際よりも低く見積もり、*BRCA1・2*の遺伝子変異を持っていない人のリスクは高く見積もる
- 遺伝的易罹患性を有する集団においても、他の項目が乳がんリスクに関連するという前提に基づいている



ゲイル・モデルで計算されるリスク

- 49歳 3%
- 59歳 7%
- 69歳 11%

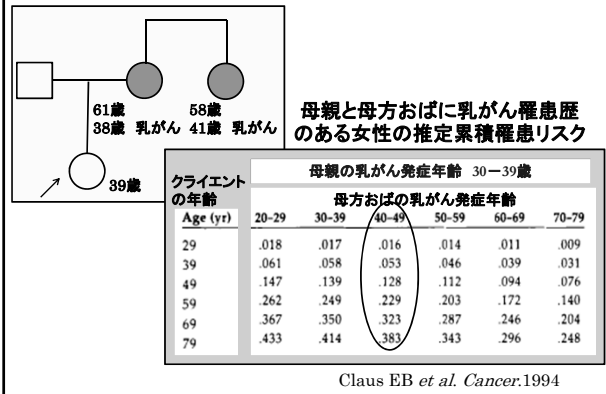


このような家系のリスクはゲイル・モデルで算出されるよりも高い可能性がある

クラウス表

- 家族歴に基づいた乳がん累積罹患リスクの統計的モデル
- アメリカにおける約5000人の乳がん患者(20~54歳)と、年齢マッチングしたコントロール群との比較研究(Cancer and Steroid Hormoneよりデータを引用)に基づいてリスク推定を算出
- 乳がん家族歴のみを、確率を算出するための項目として考慮

クラウス表を用いたリスク計算の例



クラウス表の利点と限界

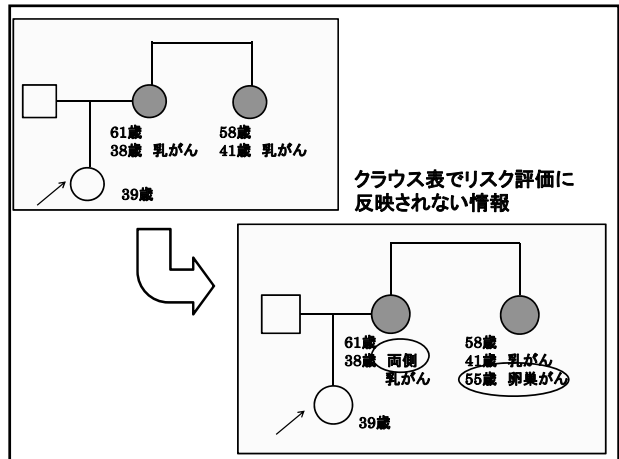
利点

- 父方・母方両方の家族歴が反映される
- 罹患血縁者の発症年齢が加味される
- 10年ごとのリスクの増加推移が算定できる

限界

- 家族歴以外のリスク要因は考慮されない
- 2人以上の家族歴や卵巣がんの家族歴、両側・多重がんは考慮していない
- 20~54歳に乳がんと診断された女性のケースが対象

ASCO教育スライド より

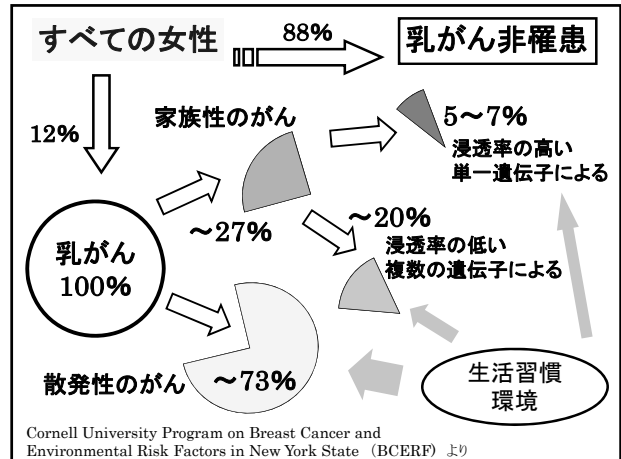
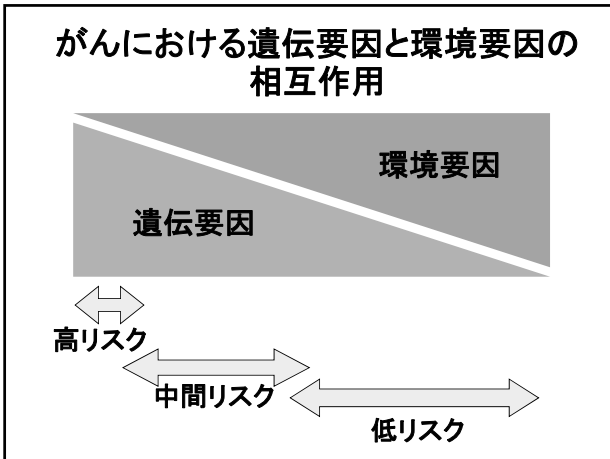


ゲイル・モデルとクラウス表のまとめ

- ゲイル・モデルやクラウス表は、大規模な疫学データに基づいて、具体的な確率で乳がんリスクが算定されるため、具体的な情報提供のツールとして欧米では広く用いられている
- それぞれのモデルによって、加味される情報と加味されない情報があり、異なる特徴を持っている
- したがってリスク評価に際しては、それぞれのモデルにおいて算出されたリスクを、クライアントの状況と照らし合わせてその妥当性を検討することが大切
- 疫学データの対象である集団と異なる集団においては、必ずしもリスクが当てはめられるとは限らない

目次

1. がんの疫学
2. がんの発症に特徴的な背景
3. リスク評価①
疫学データによるリスク評価
4. リスク評価②
家族歴によるリスク評価
5. がんの統計



- ### 家族歴によるリスク分類
1. 高リスク
 2. 中間リスク
 3. 低リスク
 4. 不明確なリスク
- Counseling About Cancer より

- ### 高リスク家系 (High Risk)
- 遺伝的易罹患性を強く示唆する根拠がある
 - 家系のがん発症パターンが遺伝性がん症候群のものと同じ
 - 遺伝子検査の結果にかかわらず、クライアントまたはその家族は臨床的基準によってその症候群であると判断できる
- Counseling About Cancer より

- ### 中間リスク家系 (Moderate Risk)
- がん症候群を示唆する特徴をいくつかもつ
 - 症候群の診断基準を完全には満たさない
 - 症候群に合致しない特徴を示す
- Counseling About Cancer より

- ### 低リスク家系 (Low Risk)
- 第1度・第2度近親者にごく少数である
 - 遺伝性症候群に通常関連がないがんの発症
 - 典型的な年齢でのがんの発症
 - 一般集団の中でよく起こるがんの発症
 - 1世代だけのがんの発症
 - 通常ではないがんの特徴やがん以外の身体的所見が存在しない
- Counseling About Cancer より

不確かなリスク家系(Uncertain Risk)

- 重要な情報が欠けている
- 情報の正確さが疑われる
- 情報が加わるか、医学的記録が手に入るまで、リスク評価と解釈は先延ばしにする
- 情報が手に入らなければ、その家系の解釈ができないことを説明するか、考えられる範囲の解釈について説明する

Counseling About Cancer より

家族歴によるリスク評価のまとめ

- 家族歴の程度によって、高リスク、中間リスク、低リスクに大別できる。
- ただし、全てのケースがいずれかの分類にあてはめられるわけではない
- 情報が不確かであったり、不足している場合にはリスク評価を保留にする
- リスク評価のためには、一見家族歴がないように見えてしまうような状況の有無や、家族歴以外の乳がん患者に特徴的に見られる背景項目についての情報収集も重要となる。

目次

1. がんの疫学
2. がんの発症に特徴的な背景
3. リスク評価①
疫学データによるリスク評価
4. リスク評価②
家族歴によるリスク評価
5. がんの統計

リスクの表し方

- 有病率
- 罹患率
- 累積罹患率
- 絶対リスク
- 相対リスク
- オッズ比
- メンデルリスク (ベイズ修正)
- 浸透率(年齢特異的)

ASCO教育スライドより

統計用語の理解

- **有病率 Prevalence (P):**
ある時点でのある病気の存在件数
- **罹患率 Incidence (I):**
ある期間の間に集団中で新しく診断されたケースの数
 $P = I \times D$ (病気の持続時間)
- **累積罹患率 Cumulative incidence:**
ある個人が決まった期間のうちに特定の病気に罹患する確率

ASCO教育スライドより

相対リスク(Relative Risk)

	罹患患者	非罹患患者	
A群	a	b	a + b
B群	c	d	c + d

$$RR = \frac{\text{A群における罹患率}}{\text{B群における罹患率}} = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$$

- RR1.0 = 同じリスク
- RR3.0 = 3倍のリスクの上昇
- RR0.5 = 50%のリスクの低下

ASCO教育スライドより

オッズ比 (Odds Ratio)

●ケース・コントロール研究から導き出される

	罹患者	非罹患者
A群	a	b
B群	c	d
	a + c	b + d

$$\text{OR} = \frac{\text{罹患者集団におけるA群とB群の割合}}{\text{非罹患者集団におけるA群とB群の割合}}$$

$$= \frac{a/c}{b/d}$$

オッズ比は疾患が稀な時、
相対リスクに近似する

アメリカのがん登録

- 1940年代～
院内がん登録の開始(米国外科学会認定病院の資格条件に院内がん登録の設置を掲げる)
- 1972年
NCIによるSurveillance Epidemiology and End Result Program (SEER Program) がスタート
- 1992年
がん登録修正法成立→州がん登録の整備
CDC (Centers for Disease Control) が運営し
州へ助成を行い精度の高いがん登録を行う

わが国のがん登録の状況

- 1955～1965年 一部の地域で地域がん登録の開始
- 1975年 厚生省「地域がん登録」研究班の創設
→全国がん罹患率・率の推計
- 1992年 地域がん登録全国協議会
- 2003年 「がん罹患・死亡動向の実態把握」研究班
→地域がん登録の標準化と登録精度の国際水準への引き上げを目標とする
- 2006年 「がん対策基本法」
現在35道府県および1市において地域がん登録事業が開始されている

わが国のがん登録の状況

- 各都道府県の地域がん登録は、地域独自のシステムで異なる集計表を作成していた
- 日本全体として地域がん登録が行われてはこなかった
- 日本全国のがん罹患率や患者の生存率は、比較的信頼性の高い地域がん登録のデータを集計し、全国推計を出している
- 地域がん登録の標準化・登録精度の向上により信頼性の高いがん統計の整備が急務

国立がんセンター がん対策情報センター HPより

本日の達成目標

- 乳がんと卵巣がんの疫学の全体像をつかむことができる
- 乳がんと卵巣がんの患者に特徴的な背景について理解し、その中での家族歴の位置づけを把握する
- ゲイル・モデルとクラウス表の概念が分かる
- 家族歴からリスクを評価する際の考え方の基礎が分かる
- がんの統計の基礎が分かる
- がん登録の重要性について理解できる

乳がん患者に特徴的に見られる背景項目についてお話してきましたが、その中でも家族歴は特に重みをもつ要因であることが見えてきました

そこで、これは遺伝子に関わっているに違いないと考え、乳がんの遺伝子を見つけようという動きがおこったわけですね

ここから先は、三木先生より遺伝子発見のお話をお聞きしましょう

さらに詳しく勉強したい方のために
役に立つ情報サイト・文献

国立がんセンター がん対策情報センター
がん情報サービス (各種がんの解説あり)
<http://ganjoho.jp/public/index.html>

【日本のがん統計に関する情報】

- > 一般向けがん統計情報
<http://ganjoho.jp/public/statistics/index.html>
- > 医療者向けがん統計情報
<http://ganjoho.jp/professional/statistics/index.html>
- > がん登録の仕組み
<http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics05.html>

さらに詳しく勉強したい方のために
役に立つ情報サイト・文献

米国国立がん研究所
(National Cancer Institute)
<http://www.cancer.gov/>

【がんの疫学に関する情報】

- > Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)
<http://seer.cancer.gov/statistics/>

【各種がんの解説】

- > Cancer Topics Breast Cancer
<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>
- > Cancer Topics Ovarian Cancer
<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/ovarian>

さらに詳しく勉強したい方のために
役に立つ情報サイト・文献

米国がん協会 (American Cancer Society)
<http://www.cancer.org/docroot/home/index.asp>

【乳がん・卵巣がんの解説】

- > Learn About Breast Cancer・Learn About Ovarian Cancer
http://www.cancer.org/docroot/lrn/lrn_0.asp

【乳がんに関する情報】

- > Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010
http://www.cancer.org/downloads/STT/F861009_final%209-08-09.pdf

さらに詳しく勉強したい方のために
役に立つ情報サイト・文献

- 家族性腫瘍遺伝カウンセリング —理論と実際—
宇都宮謙二 監修
恒松由記子 湯浅保仁 数間恵子 田村智英子 編集
金原出版, 東京, 2000 ISBN 4-307-70157-7
- Counseling About Cancer Strategies for Genetic Counseling Second Edition
Katherine Schneider 著
Wiley-Liss, NY, 2002 ISBN 0-471-37036-3
- ASCO Curriculum, Cancer Genetics & Cancer Predisposition Testing, 2nd Edition, 2003
アメリカ臨床がん学会 (American Society of Clinical Oncology) のサイトより購入可能