

ふくろうの止まり木

トリプルネガティブ乳がん患者会
ふくろうの会 会報 No.3
平成 29年6月発行

ごあいさつ

こんにちは。ふくろうの会代表の福原です(^-^)

ふくろうの会が発足してもう約1年半が過ぎました。ここまでこられたのも会員の皆さまのお力添えのお陰です。

会を代表し心より御礼申し上げます。さて、今回お話しする内容は…ふくろうの会として初めて講演依頼が舞い込んだお話しです！！



去年の12月に大阪医学部附属病院オンコロジーセンター主催の市民公開講座にて、当会の紹介をさせていただきました。

依頼を引き受けてからは、原稿とスライドの内容を考える毎日でした。人に想いを伝える事の難しさを痛感…。内容を考えては消すばかりで一向に前に進まない状態でした。そんな私に役員のみんながアドバイスをくれて(涙)なんとか完成したのですが、次に完成した内容を時間内に話す練習が始まりました(´Д`)

初めは何度練習してもカタカナで噛んでしまい、特に難しかったのが、乳がんの説明の中で「プロゲステロンレセプター」と言わなければいけないのに「プロゲステロンレセプター」と何度も読んでしまう…。テロロンとインプットされてしまい、

第6回 勉強会・懇親会のお知らせ

勉強会 (会員・一般)



日時 平成 29年7月2日(日) 9:45 ~ 11:45
場所 東京ボランティア・市民活動センター
会議室 A・B
講師 ①武井 寛幸 先生
日本医科大学付属病院 乳腺科 主任教授
『トリプルネガティブ乳がんの治療選択
～術式・補助療法・再発治療の決定方法～』
会費 無料
定員 50名



ウィッグ譲渡会

今回も勉強会会場にて同時開催！
勉強会ご出席の皆様で、
不要になったウィッグがございましたら、
是非ともご提供下さい！

懇親会 (会員限定)



勉強会の後には皆さんで楽しくおしゃべりしましょう！
日時 平成 29年7月2日(日) 12:30 ~ 14:30
場所 千ホテルメトロポリタンエドモント
ダイニング・カフェ「バルテンポ」
会費 3000円(バイキング)
定員

満員御礼で募集を停止しております！

- ・参加ご希望の方は、ホームページの申し込みフォーム、又は当会メールアドレスより、**勉強会は7月1日まで、懇親会は6月25日まで**にご連絡をお願いいたします。
- ・定員になり次第、募集を締め切らせていただきます。

もう自分でもどうすればいいのかわからないまま本番を迎える羽目となりました。いざ講演が始まると、私の講演の前に咽喉がんの患者会と婦人科がんの患者会の講演がありました。自分の講演の事を忘れてしまう程、素晴らしい講演内容で聴き入ってしまい泣いてしまっていました。すると、「ふくろうの会の講演です」と紹介が始まってしまう、泣き顔でグチャグチャのまま演台へ…(*_*)その時は頭の中は真っ白で…出だしから泣き声でスタートするという大失態をおかしてしまいました。

泣いたお陰か、緊張は解れ一番不安だったプロゲステロンを噛まずに読めたんです！！
 だけど、泣きながらの講演だったので聴講してくださっていた方々は、何を言っているかわからなかったのではないかと反省しています…。

ですが講演が終わってから、何人かの方が私の元に来てくださり「私もトリネガなんです」など話しかけてくださいました。会員の方も何人か聞きに来てくれていて凄く嬉しかったです！色々反省する点は多々ありましたが、凄く良い経験をさせていただく事ができました。このような機会を与えてくださった、大阪大学医学部附属病院の方々に感謝しています！

勉強会を開催する度に、私から会の紹介をさせていただいていますが、聞き取りにくかったり、何言ってるんだ??という事が沢山あると思います。そういう時は、ビシビシ意見を言って下さいね。

よろしくお願いします m(._.)m



(ソーシャルワーカー井福様・センター長水木先生・福原・ソーシャルワーカー石川様)

活動報告と皆様へのお願い

私達は現在、勉強会や懇親会開催の他にも様々な活動をしております。

とはいえ役員の方だけでは微力です。皆様にもご協力いただければ幸いです。宜しくお願い致します！

活動報告

- 2017年 4月 16日 第5回 勉強会・懇親会を開催しました(神戸)
- 1月 29日 第4回 勉強会・懇親会を開催いたしました(大阪)
- 2017年 12月 10日 大阪大学医学部附属病院<第13回市民公開フォーラム> 代表 福原が講演を行いました。
- 9月 22日 第3回勉強会・懇親会開催(東京/表参道) *ウィッグ譲渡会同時開催!
- 7月 3日 第2回勉強会・懇親会開催(大阪)
- 6月 16・17・18日 乳がん学会にてブース展示
- 4月 3日 第1回勉強会・懇親会開催(東京/飯田橋)
- 21日 『トリプルネガティブ乳がん患者会ふくろうの会』設立

リーフレットの設置

皆様に入会時お送りしている当会のリーフレットを、現在下記 35 施設のがん支援相談室などに設置、または配布のご協力をして頂いております。新米の患者会でありながら、どの施設も快く承諾をして下さり、大変ありがたく思っております。依頼の際に、「トリネガの患者会を待ち望んでいた!」、「必要としている患者さんが沢山いた」等、嬉しいお言葉もたくさん頂戴しております。そんな皆様の期待に沿えるよう、私達は目標に向かってしっかりと活動をしていきたいと思っております。

☆ お願い ☆

今後もリーフレットの設置にご協力いただける施設等の情報がございましたら、お知らせください。是非とも皆様のお力添えを、宜しくお願い致します。

リーフレット協力施設（順不同）

- <北海道・東北地方> 小林病院（北海道北見市）、会津中央病院（福島県）
- <関東地方> がん研有明病院（東京都）、昭和大学病院（東京都）、北里大学病院（神奈川県）、筑波大学附属病院（茨城県）、聖マリアンナ医科大学病院（神奈川県）、東京ボランティア・市民活動センター（東京都）、都立駒込病院（東京都）、国立研究開発医療法人国立がんセンター中央病院（東京都）、平塚共済病院（神奈川県）、国際医療福祉大学三田病院（東京都）、日本医科大学附属病院（東京都）、つくば国際プレストクリニック（茨城県）、
- <中部地方> 名古屋第二赤十字病院（愛知県）、愛知県がんセンター中央病院（愛知県）
- <近畿地方> 神戸大学附属病院（兵庫県）、大阪大学医学部附属病院（大阪府）、淀川キリスト教病院（大阪府）、京都府がん総合相談支援センター（京都府）、国立病院機構大阪医療センター（大阪府）、公立那賀病院（和歌山県）、すずかけの木クリニック（大阪府）、市立岸和田市民病院（大阪府）、乳腺ケア泉州クリニック（大阪府）、社会医療法人製鉄記念広畑病院（兵庫県）、神戸海星病院（兵庫県）、和歌山県立医科大学紀北分院（和歌山県）、市立ひらかた病院（大阪府）、甲南病院（兵庫県）、神戸市立医療センター中央市民病院（兵庫県）、神鋼記念病院（兵庫県）、
- <中国・四国地方> 松江赤十字病院（島根県）、とくしまプレストケアクリニック（徳島県）
- <沖縄> 宮良クリニック（沖縄県）

ふくろうの会チャリティーTシャツ 販売中

当会は「ふくろうの会チャリティーTシャツ」を1枚2000円で販売しております。

このTシャツの売上金は、原価を除く全てを当会への寄付金として頂戴致します。頂きました寄付金は、当会の運営、ならびに新薬開発や臨床試験への資金として、研究機関や各種団体へ提供させて頂きます。ご支援の程、宜しくお願い致します!!!

詳細、ご注文はホームページへGO!!!



勉強会のご報告

お陰様で、これまで5回の勉強会を開催することができました。今回の号では、第4回、第5回の勉強会内容をご報告致します。勉強会にご参加できなかった皆さまへ、少しでもご参考になれば幸いです。役員が勉強会のビデオを何度も見直しまとめたものなので、間違い等があるかもしれません！！ご参加下さった皆様、その際は是非ともご教授をお願い致します！ふくろうの会全員で協力して、知識を獲得していきましょうね(^^)よろしくお願い致します。

はじめに

※初めてご参加される方へ

講義を聞く前に、是非とも当会ホームページの「トリプルネガティブ乳がんについて」「治療法」をご一読下さい。インターネットや患者向けの本に書いてあるTNBC情報より、やや詳しく、また情報がまとめて記載されております。当会の勉強会では、新薬のお話し、研究のお話しが多くなっております。一般的なお話しは、当会のHPで事前学習して頂くことで、より有意義なお時間を過ごせることと思います。また、解らなかつたこと、解りにくかつたことなどは、サークルスクエアでご質問下さい！！

※2回以上ご参加いただいている皆様へ

いつも勉強会にご参加いただき、ありがとうございます。何度かご出席いただく中で、皆様の知識レベルがアップ!!して、内容にご満足いただけないというアンケート結果を目に致しました。ご指摘の通り、初めてご参加いただく方むけに基本的な内容のお話が多かったり、谷野先生のご講演では以前と同じ内容もお話して頂きました。また第4回は特に、当会が主催ではなかつたため講演の依頼ができない状況でした。

今後は、講師の先生とよく相談して内容を練ってまいりますので、是非ともご参加の継続をお願いいたします。また、初めてご参加いただく方向けに、前半は基本的なお話も含んでしまうことにつきましては、何卒ご理解のほどよろしくお願いいたします。

※配布資料について

講義内容に機密事項スレスレ(笑)の内容を含んでおりますため、講師の先生から配布資料はNGがでております。ご理解の程よろしくお願い致します。



第4回 勉強会

日時： 2016年1月29日

場所： 大阪大学医学部附属病院
オンコロジーセンター

参加者： 47名

(勉強会レポート)

多根井 智紀 先生 大阪大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科

『乳がん / トリプルネガティブ乳がんについて』

乳がんはどのように発症、進むか？

乳房には、ミルクが通る「乳管」という管が、木の枝状に這っている。乳管表面の粘膜から「上皮内がん(乳管内がん)」が管の中に発生し、これが基底膜という管の壁を破って固まりになり「浸潤がん」となって、周りの血管やリンパに乗り、転移して行く。リンパ管に乗ると脇等のリンパ節へ転移し、血液の流れに乗ると、骨や肝臓、肺などへ転移する。乳管の中に留まっている時は非常に再発しにくいですが、固まりになると転移する可能性が出てくるため、早期発見、早期治療が大切である。

1) 日本人の乳がん死亡率が初の減少!

乳癌の罹患率、死亡率

日本人が乳がんになる率（罹患率）は、年々増加している。生涯のうちに乳がんになる日本人女性は、12～15人に1人といわれており、患者の年齢は40～70歳代が中心である。欧米の乳がん罹患率は日本より多いが、これは食生活・肥満など、色々な原因によるといわれている。

罹患率とは逆に、死亡率は減少傾向にある。日本人の乳がん死亡率が、2012年に初めて減少した。これは、手術前後の薬が効くようになったことや、検診普及による早期発見などが理由として挙げられる。欧米では1995年あたりから減少していて、これは海外の方が新しい薬剤を早い段階から使えるという事もある。

乳がん検診についての検討

検診が普及したことが、本当に死亡率を下げているかについては疑問がある。まず、日本では40歳以上の人は2年に1度検診を受ける事が推奨とされているが、実際検診を受けている日本人は少なく、全国で3～5割程度というデータがある。また、マンモグラフィー検診が乳がんの死亡率を下げているかについて、色々議論になっている。カナダでマンモグラフィーを受けた人と受けていない人を比較した、25年にわたる追跡調査があった。それによれば、乳がんの発見率は「受けた」群の方が高かったが、死亡率に関しては差がなかった。

検診に関しては、超音波検査の有用性も検討されている。日本では「J-start」という、検診でマンモグラフィーに超音波（エコー）検査を追加したほうが良いかの検討をする試験が行われている。これによると、超音波を追加したほうが乳がんの発見率は高い、という結果は出ているが、死亡率も下げられるかの結果はまだ出していない。世界を見ても、超音波と組合わる検診は普及していないのが現状だ。

2) 良く効くお薬たち

乳がんはサブタイプごとに使える薬が違ってくる。

HER2 陽性乳がん

抗HER2療法（ハーセプチン）を行う。抗がん剤やホルモン剤と併用が可能で、ハーセプチンを追加することで再発率・死亡率を4割減少させる事ができるというデータを基に、保険適用となっている。これによりHER2陽性乳がんの再発が減っている。

ホルモン陽性乳がん

ホルモン療法（タモキシフェン等）を行う。これにより、再発を約1/3に減らす事ができる。進行がゆっくりなものが多いが、そのため再発率は2～3年目をピークに、5年目以降も減らない。内服期間は今まで5年間だったが、現在ASCOのガイドラインでは10年間が推奨されており、5年以上の内服が標準治療になりつつある。

トリプルネガティブ乳がん（TNBC）

薬は化学療法だけだが、他のタイプに比べて化学療法が効き易いといわれている。10年以上前から乳がんの治療に使われてきたアンスラサイクリン系（FEC、ECなど）と、それにタキサン系（タキソール、タキソテール）を追加する治療が行われている。乳がん患者全体に対して、術後にアンスラサイクリン系を追加すると、再発が3割近く下がり、更にアンスラサイクリン系にタキサン系を3ヶ月+3ヶ月、計半年で治療すると、約4割程度再発を下げる事ができるといわれている。TNBCだけにおいては、さらに治療効果が高いと言われている。最近では手術前に半年間行う術前化学療法も増えている。TNBCにおいては、術前化学療法により腫瘍が半分以下になる場合が8割以上、完全に消える場合が2～3割だといわれている。抗がん剤で完全に腫瘍が消えてしまう場合は、非常に再発しにくいという報告がある。

TNBCに対する新たな治療薬

TNBCに効果が期待されている新たな抗がん剤に、“ゼロータ”“ハラヴェン”がある。これらは現在転移・再発治療にのみ保険適応とされている。さらに新薬の“オラパリブ”があり、BRCA変異陽性の乳がんに対してのみ治療を行っている。

<ゼローダ（一般名：カペシタビン）>

ゼローダの臨床試験である「CREATE-X」は、京都大学の戸井先生が中心になって5年以上前から行っている。まだ試験は継続中であり今後の結果によっては、補助療法にも保険適応になる可能性はある。しかし、効果があると報告されているのは、現在の論文一本だけである。

対象：原発性 HER2 陰性乳がん（ホルモン陽性も含まれる）で、術前化学療法後に手術を行った結果、がんが残っていた・リンパに転移が残っていた症例

方法：標準治療に加えてゼローダを1年間服用する群と、標準治療のみという2グループに分けて、再発率などを比較する。

結果：2015年12月サンアントニオで経過が発表され、標準治療から更に1年間ゼローダを服用することにより、再発率を低下させる事ができると報告された。

<ハラヴェン（一般名：エリブリン）>

日本で開発された抗がん剤で、日本の太平洋側に生息するナマコのような海綿体からできていて、タキソール、タキソテールに次ぐ第3のタキサン系抗がん剤と言われている。転移・再発の患者さんのみ保険適用されており、ハラヴェンを使う方が、他の抗がん剤を使うよりも、再発後長生きできる期間が延びたという報告がされている。

現在、原発性乳がんに対して術前化学療法で使うとより効果があるのではないかという臨床試験が、JBCRG（Japan Breast Cancer Research Group）の5、6施設くらいで行われている。

- ・BRCA 変異陽性乳がんを対象に、
ハラヴェン+カルボプラチン vs タキソール+カルボプラチンの比較試験。
- ・BRCA 変異陰性乳がんを対象に、
ハラヴェン+エンドキサン vs ハラヴェン+ゼローダの比較試験。

<オラパリブ（PARP阻害薬）> 後述

3) 乳がんの遺伝を調べる

遺伝性乳がんについて

「家族が乳がんであれば乳がんになり易い」と聞いた事もあると思うが、実際、乳がん患者の中で遺伝が影響している割合は約1~1.5割である。遺伝性乳がんの8から9割は、BRCA1とBRCA2という遺伝子が関わっている。遺伝性乳がんの人は乳がんになり易く、約4~8割で比較的若いうちに発病し、5割程度の人は対側も乳がんになる可能性がある。さらに卵巣がんになる可能性も高く、その発病率は15~40%といわれている。男性であっても乳がんになるリスクが増える。現在、遺伝性乳がんの可能性が高い人に関しては、乳がんになる前に遺伝子検査が出来ないか議論されている。

BRCA 変異陽性乳がんの割合

サンアントニオ乳がん学会（2016）での発表によると、乳がん全体に占めるBRCA変異陽性の数は1割程度であるが、BRCA変異陽性患者のうちTNBCの割合は5割と高い。BRCA変異陽性と陰性では、再発率、全死亡率の差は無いと報告されている。これはあくまでも一つの研究の結果であり、断言はできない。

オラパリブについて

BRCA変異陽性乳がんには、PARP阻害剤であるオラパリブが効く事は既に分かっており、この薬を用いた治験が行われている。BRCA変異が陽性だと、対となる2本のDNAのうち一本に傷がついている不安定な状態となり、癌が発生しやすくなる。傷ついていないもう一本の方に傷をつけると、がん細胞を死滅させることができる。ここに関わる遺伝子がPARPという遺伝子であり、これを阻害する事によりがんが増えるのを抑えている薬である。

オラパリブの治験は、BRCA変異が陽性である可能性が高い方で治験を希望する場合にのみ検査をして、変異陽性であれば参加できる。内容は、標準的な術前・術後抗がん剤を半年間受けてから、BRCA変異が陽性である患者さんに対し、オラパリブを1年間飲んだ方と、無治療の方を比べる。オラパリブを飲んだ方が再発する患者が減少したと分かれば、今後保険適用となる可能性があり、現在調べている最中である。

遺伝性乳がんを調べる検査は採血で分かるが、自費診療のため通常費用が20万円かかる。治験に入る場合は、これが業者負担となる。検査で変異があった場合は家族も調べることができ、この場合は同じ遺伝子をもっているかのみを調べるため、検査費用も数万円で済む。

予防切除について

外国の有名な女優さんが BRCA 変異陽性だったため、予防切除を受けた話を聞いた事があると思うが、彼女は卵巣も切除している。予防切除を受けると乳がん・卵巣がんになる・再発する事自体が減ると分かっているが、この予防切除はまだ保険適用ではない。

終わりに

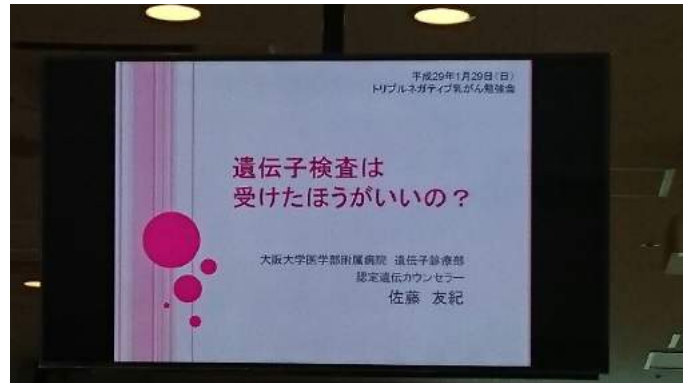
今後も、我々は一人でも亡くなる患者さんを減らす事を目指して治療していきたいと思っている。皆さん個々の治療については、個々の病状や背景等も含め、主治医とよく相談の上で治療を決めて行く事が大切と思っている。

(金丸 里奈)

佐藤 友紀 先生

大阪大学医学部附属病院 遺伝子カウンセラー

『遺伝子検査を受けた方がいいの?』



がんの遺伝子検査って何?

トリプルネガティブ乳がんは遺伝性乳がんと関係があると言われている。

遺伝子検査と聞くと、「よく聞くけど何だか難しそう、どんな検査?何がわかる?どこで受けられる?費用はどのくらい?受けていいことがある?」などの疑問を持つかもしれない。

そもそも遺伝子とは?

人の体は約 60 兆個の細胞から成り立っている。その細胞の一つ一つには核というものがあり、核の中には染色体が合計 46 本の染色体が入っている。その染色体の中に人を作る設計図としての遺伝子が詰まっている。染色体は 2 本で一对で、設計図をお父さんから 1 本、お母さんから 1 本、それぞれから半分ずつを受け継いでいることになる。

遺伝子の変化とがんの発症～体細胞遺伝子変異と生殖細胞系列遺伝子変異～

<体細胞遺伝子変異>

人は卵子と精子が受精して、一つの細胞から細胞分裂することによって、様々な臓器ができていく。46 本の染色体の設計図の同じコピーが体中の全ての細胞の中に入っているということになる。一つの遺伝子の変化が起こっただけではがんにはならないが、年齢を重ねると、例えば、乳房の細胞の中に一つの遺伝子の変化が起こって、その変化が積み重なっていくと、乳がんを発症する。このように体の細胞の一部で、遺伝子の変化が起こっているものを体細胞遺伝子変異という。この場合には次の世代に受け継がれる卵子は遺伝子の変化を持たないので、がんが次の世代へ遺伝することはない。

<生殖細胞系列遺伝子変異>

一方、中には卵子が精子のどちらかに、最初に遺伝子の変化を持っているという場合がある。その場合には受精卵にも一つ遺伝子の変化があることから、乳腺の細胞も含め、体中の細胞が同じ遺伝子の変化を持っているという状況が起こることもある。この場合、乳房の細胞のところさらに追加で遺伝子の変化が起こると乳がんを発症することになる。つまり、最初に一つの遺伝子の変化を持っていることで、がんになりやすいという体質ということになる。この場合には次の世代に受け継がれる卵子の方にも 1/2 の確率で遺伝子の変化が伝わり、遺伝性のがんということになる。このような遺伝子の変化を生殖細胞系列遺伝子変異と言う。

がんの遺伝子変異もさまざま

・体細胞遺伝子検査

細胞の中の一部で起こっている遺伝子の変化を調べる検査を体細胞遺伝子検査と言い、がん細胞に特有に見られる遺伝子の変化や遺伝子の発現を調べ、主に抗がん剤の効果の予測等、治療方針を決定するのに役立つ目的で使われる。方法はがん細胞の遺伝子を調べるために、生検や手術で採った組織の遺伝子を検査する。この場合には変異があっても遺伝はしない。オンコタイプ Dx やプレジジョンメディシンというがん細胞の遺伝子を調べることでそれに合ったお薬を見つけていくといった考え方の検査はこのグループに分類される。

・生殖細胞系列遺伝子検査

生殖細胞系列遺伝子検査というのは生まれつきもっている遺伝子の変化を調べる検査でその人の一生で結果が変わることはない。この検査はがんになりやすい体質を持っているかどうかを調べる目的で行われる。体中のどこの細胞をとっても同じ変化を持っていることから、採血により調べられる。変化は親から子どもに 1/2 の確率で遺伝する可能性があるため、遺伝性のがんや遺伝性のがんの一つである BRCA1/BRCA2（遺伝性乳がん卵巣がん）の遺伝子変化による遺伝性乳がん卵巣がんはこのグループに分類される。

今回は遺伝性カウンセラーの立場から遺伝性乳がんについて調べる生殖細胞系列遺伝子検査のお話を中心。

遺伝性乳がんは、全体の 5～10%

乳がんの中で、遺伝性乳がんというのは 5～10%と言われ、乳がんを発症した人のうち、10～20 人のうちの一人は、遺伝的に乳がんを発症しやすい体質を持っているということになる。自分の乳がんの遺伝性の可能性を考える際には、特に遺伝性とわかった場合に、患者自身の健康管理に役立つことがあること、患者の家族の健康管理にもつなげる可能性があることが大事なポイントになる。

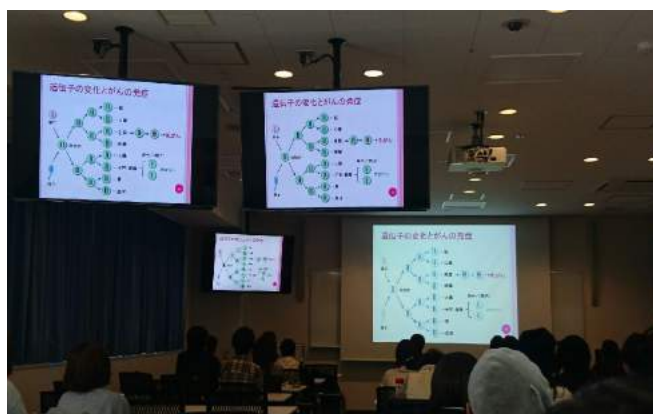
遺伝性乳がんの可能性が考えられる人

アメリカのガイドライン等では遺伝性乳がんが考慮される人は以下のような人とされている。

* 該当者は遺伝性乳がんに詳しい医療者への紹介が推奨される

(ただし、以下の項目だけで遺伝性を判断できるものではないので注意)

- ◎乳がん患者で、以下の基準のいずれかの該当する人
 - 家系内で遺伝性乳がんに関連した遺伝子が判明済み
 - 若年発症乳がん（50 歳以下が目安）
 - 60 歳以下で診断されたトリプルネガティブ乳がん
 - 同じ患者における二つの原発性乳がん
 - 本人が乳がんで、かつ
 - ・50 歳以下で乳がん罹患した近親者が 1 人以上
 - ・浸潤性卵巣がん罹患した近親者が 1 人以上
 - ・乳がんおよび／または膵がんの近親者が 2 人以上
 - ・男性乳がん
 - 卵巣がん／卵管がん／原発性腹膜がん



TNBC における BRCA 遺伝子変異保有率

上記の遺伝性乳がんの可能性が考えられる項目の中に、トリプルネガティブ乳がんであることが含まれているが、その根拠となるような調査結果がいくつか報告されており、特に若年発症のトリプルネガティブ乳がんの患者は家族歴がなくても遺伝性乳がんを考慮するということがガイドライン上で言われている。

乳がん・卵巣がんを発症する可能性～BRCA 1、BRCA2 遺伝子変異を持つ場合～

BRCA 1、BRCA2 遺伝子変異を持つ女性では、乳がん 41～90%、体側の新たな乳がん 40～60%、卵巣がん 8～62% の発症の可能性があり、男性では、1～7% で男性乳がんの発症の可能性があるとされている。特に BRCA2 遺伝子変異を持つ場合、前立腺がん、膵がんの発症の可能性の増加を示す報告もある。

遺伝子変異が認められた場合の対応

遺伝子変異が認められた場合、既に乳がんを発症している方では、対側乳房の診察を含めて、より詳しい術後の検診、手術予定の場合は温存手術の強い希望がなければ乳房切除の推奨、卵巣がんの精密検査を受けてリスク低減卵巣卵管切除術（予防的手術）を検討、対側乳房のリスク低減手術について検討等の対応が考えられる。また開発中の PARP 阻害薬（オラパリブ® 等）の効果も期待される。

家族や親戚に対しては血縁者の方でも同じ体質を持っている可能性があるため、遺伝カウンセリング等で伝えることもできる。

遺伝性乳がんの遺伝子検査の実際

多くの場合、遺伝性乳がんの主な原因遺伝子である BRCA1、BRCA2 遺伝子を調べる。

検査施設が限られることから可能な施設との連携が必要となる。現状では健康保険の適用対象ではなく、検査費用は通常およそ 20 万円強。検査方法は採血で、検査結果がわかるのに約 1 ヶ月かかる。検査を受けるかどうかは本人の自由意思に基づいて決定され、強制されることはない。(検査はしなくても検査の説明を受ける等、カウンセリングのみの対応も可能なところが多い)

遺伝子検査でわかること・わからないこと

< 遺伝子検査でわかること >

遺伝子変異が見つかった場合には、がんを発症しやすい体質を持っていることがわかり、その患者の家族で、同じ体質を持っているかどうかを遺伝子検査で調べることができる。

< 遺伝子検査でわからないこと >

遺伝子変異が見つかった人が実際にがんを発症するのかわるかやがんの発症年齢はわからない。また遺伝子変異が見つからなかった場合でも遺伝性乳がんを完全には否定できない。

遺伝子検査を受ける前に

実際に遺伝子検査を受ける前に、以下のことを考えてみよう。

- ・ 検査を受ける目的は何か？ ・ 結果を知った後、どのようなことが起こるか想像できるか？
- ・ 検査結果について、家族や親戚と話し合う予定があるか？
- ・ 仕事や結婚・育児希望などへの影響が考えられるか？

遺伝子検査をどう考えたらいいの？

遺伝性乳がんが疑われる場合でも、遺伝子検査を受けるか受けないかは本人の自由。検査を受ける・受けないに関わらず、その選択肢があることを知っておくことが重要である。

遺伝子検査を受ける目的は、人によってさまざま。自分にとっての目的、検査を受けることのメリット・デメリット、検査を受けるタイミングなどについて、十分に考えることが大切。聖路加国際病院乳腺外科の山内英子先生は遺伝子検査について考えるときには「知識を力に あなたらしい選択を！」とのメッセージを伝えている。

あなたらしい選択のために

遺伝カウンセラーはカウンセリングを通じて、最新で正しい遺伝医学的な情報の提供と心理社会的な支援を行いながら、患者さんやそのご家族にとっての一人ひとりの選択を見つけていくためのお手伝いをしている。

(因みに日本遺伝カウンセリング学会のロゴマークが何とふくろう!!ご縁を感じました)

(牧野 あずみ)

チャリティーウォーク その1

第5回の勉強会で、初めてチャリティーウォークを開催しました！！

神戸大学病院からモザイク大観覧車までの約2キロの道のりを20人で歩きました。

天気も快晴で桜もまだ残っていて良い気候 (≥▽≤)



いざスタートです！！
みんな日焼け対策
バッチリです！
ふくろうTシャツを
着てくれています！

今回チャリティーで集まった
総額は2万円でした。
皆様ご協力ありがとう
ございました！



初めての開催だったので、歩くペースが速すぎたりと、色々すみませんでした…。
ただ話しながら歩いているとゴールまであっという間でしたね♪
良い気候の時にまた開催出来ればと思っています (*^_^*)
次はどここの街並みを歩きますかね～。ワクワク♪♪ (福原 宏美)



第5回 勉強会

日時： 2017年3月日
場所： 神戸大学医学部附属病院 神緑会館
参加者： 48名

(勉強会レポート)

谷野 裕一 先生

神戸大学医学部附属病院 乳腺内分泌外科 准教授
当会顧問医師



『トリプルネガティブ乳がんと向き合うために

勉強して欲しいこと～患者サポートと治療開発～』

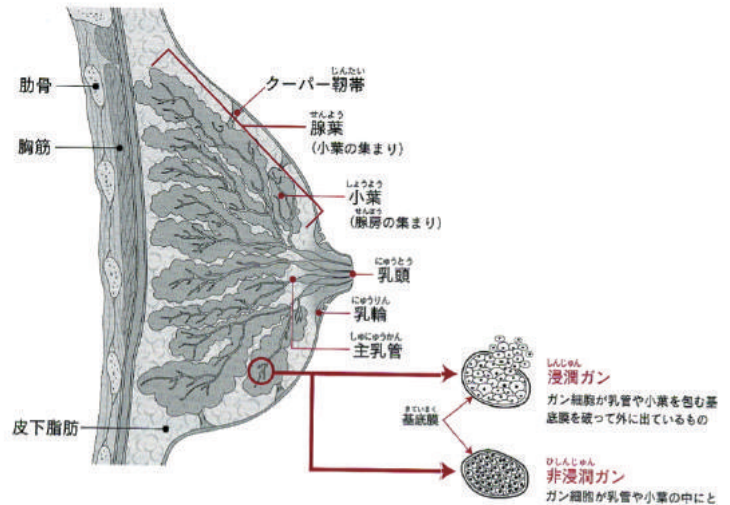
がんとは何か？

がんとは何かと聞かれた時、答えることができない、よくわかっていない人が多い。がんとは、遺伝子の異常によって細胞が無制限に増え、他の臓器に散らばり（浸潤、転移）、大きくなって体に害を及ぼす病気のことを言う。

乳がんとは？

乳房は、乳頭の下に葡萄の房状のものが20個位連なっている。一つ一つの房から母乳が出て、その房が軸につながり、軸が乳首につながっている。この軸を、乳管という。乳管は細胞でできており、この細胞からがんが発生し、増えていく。管の中だけでがんが収まっているものが非浸潤がん、管からはみ出てしまったものを浸潤がんという。管の外には血管やリンパ管がある。血管に浸潤すると、血液に乗って肺や肝臓や骨などの臓器に流れていき、リンパ管に浸潤すると、リンパ節に流れていく。(図1参照)

マンモグラフィーで、塊としてわからず点々の石灰化だけを見つける事があり、これは非浸潤がんであることが多い。9割は浸潤がんで見つかるが、必ずしも肺や肝臓などに転移している訳ではない。



(図1)

乳がんの治療とは？(特に TNBC について)

“がんを治す”と、インターネットで検索すると、信頼のおけない(データのない)情報がたくさん出てくる。アメリカでは、不適切な情報の発信は禁止されているが、日本は野放し状態になっている。その情報をもとに、患者さんからこの治療法はどうか?と聞かれることはあるが、私は患者さんに治ってほしいので、データのない情報はお勧めしない。

現在、乳がんに対する標準治療(効果があるとのデータをもとに保険適応され、ガイドラインで推奨とされている治療法)は、手術・薬・放射線治療の3つ。原発性乳がんの治療法は、手術でとれる人は、乳房全切除又は部分切除+センチネルリンパ節生検又は腋窩郭清を行うことが基本で、必要な人は術前か術後に補助療法として抗がん剤治療を行い、さらに必要な人は追加で放射線治療を行う。最初から手術で取れない、または遠隔転移をしている人は、まずは抗がん剤治療を行う。

補助療法の補助とは手術に対する補助ことを言う。手術をしても体のどこかにがん細胞が残っているかもしれない。他の臓器にがん細胞が転移をしても、1センチ以下の場合、CTや骨シンチで分からないことが多い。残っているがんの量が少ないうちに抗がん剤をすることで、特に抗がん剤の効果が高いとされている TNBC は、再発率を手術単独に比べて半分に減らすことができる。まれに抗がん剤を勧めても、“今はやりたくない、また出てきたらやる”と拒否する方がいるが、残っているがんがどんどん増えて、遠隔転移をしてから抗がん剤をしても、完治は難しいことが多い。

放射線治療は、リンパ節転移・リンパ管浸潤のある方を対象に行う。放射線治療をする事により、局所再発率を3分の1に減らすことができる。

術前術後に行う抗がん剤治療は、治す(再発を減少させる)為の治療である。決められた期間、多少辛くても再発率を少なくできる最良の方法で行い、終了後に普通の生活に戻ることができれば良いとされる。手術が出来ない方、再発された方には、症状を緩和、再度出てくるのを抑える為に治療を行う。普通の生活をしながら治療を行っていくことが最優先と考えられており、減量や休薬することで副作用を最小限に抑え、精神的なサポートも行い、QOLを保ちながら治療を行う。無理して抗がん剤を続けると寝たきりになってしまう可能性があるため、自分はどう暮らしたいか、何がしたいかを家族や医療者と話し合い、治療方針を考える事が大切だ。

TNBC とは？

TNBC のネガティブとは、“ネガティブな病气”ということではなく、ホルモンレセプターのエストロゲンレセプターとプロゲステロンレセプター、HER2 が陰性(持っていない)という事である。TNBC はそれらが陰性というだけで一括りにされているが、実は色々なタイプの寄せ集めであり、その分類方法が研究されている。

疫学では、TNBC は黒人に多い。肺や肝臓への転移や、対側乳がんの発生率が、他のタイプに比べて多い。これは、TNBC には BRCA 変異乳がんの割合が他のタイプに比べ多いことが原因と考える。

3年以内の再発率が高い反面、3年越えれば再発率は低くなる。

Basal-like 乳がん、BRCA 遺伝子変異乳がん、BRCAness（機能不全）とは？

TNBCの多くはBasal-like 乳がんといわれている。正常乳管は2層構造を持ち、外層には基底細胞（Basal cell）が含まれている。Basal-like 乳がんはここから発生するといわれており、免疫染色でトリプルネガティブかつCK 5/6が陽性であることが、Basal-like 乳がんの特徴とされている。non Basal-like 乳がんは予後が良いとされているが、免疫染色では分類できない。

Basal-like 乳がんは、通常の抗がん剤が効きにくいとされているが、他に弱点がある。多くにBRCA1の異常があり、これは発がんの原因でもあるが、DNA 損傷を引き起こす抗がん剤に弱い。

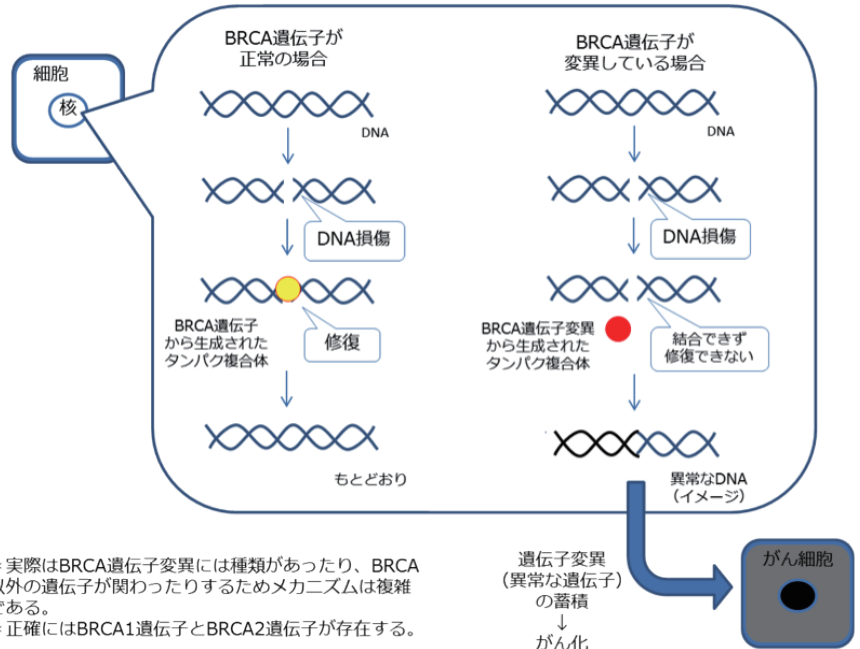
このBRCAの異常には、親のBRCA異常を遺伝し生まれつき全身の細胞に異常がある場合（BRCA 遺伝子変異乳がん）と、突然変異で乳がんの腫瘍だけに異常がある場合（BRCAness）がある。

DNA は二本線で出来ている。DNA が損傷を受けた時、様々な方法で修復が行われる。その方法の一つに相同組み換えという方法があり、DNA の片一方が損傷を受けた時、もう一方で修復する方法だ。

だが相同組み換えにはBRCA1/2が必要であり、この異常（欠損や機能不全）があると相同組み換えでは修復できない。どんどん遺伝子異常が重なっていき、がんが発生しやすくなる。生まれつき異常がある人は、若い頃からTNBCが出しやすい。

（図2参照）

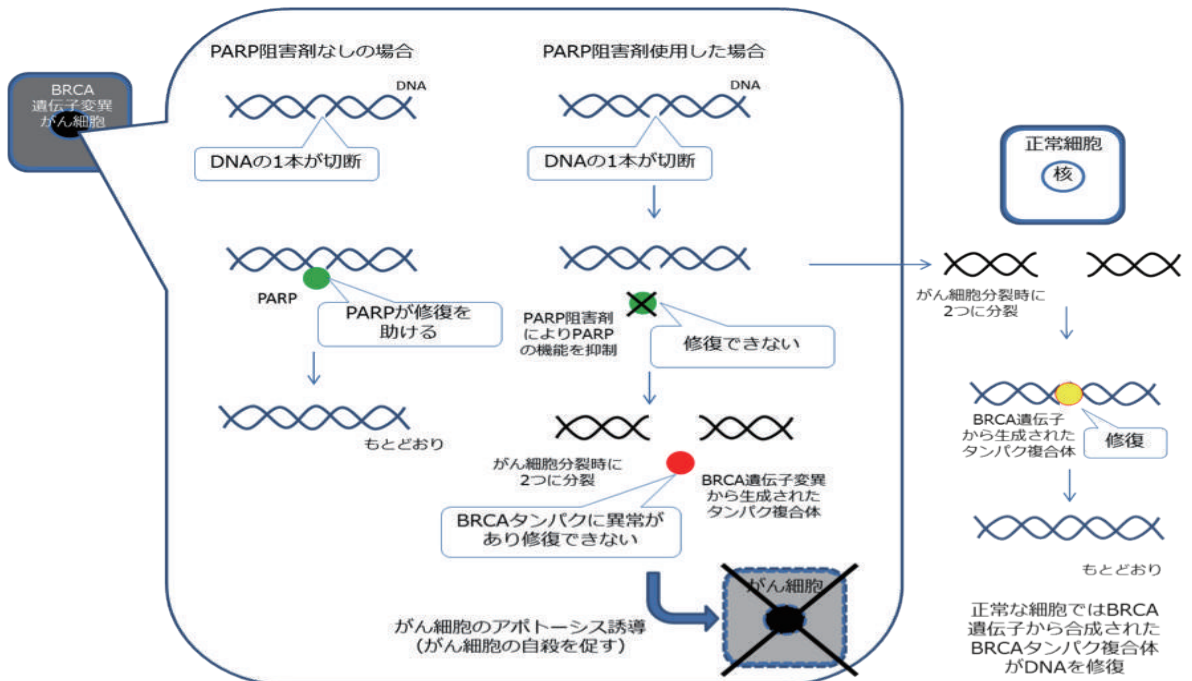
BRCA遺伝子に変異（異常）→損傷したDNAが修復できず、がん化する確率が高くなる



*実際はBRCA遺伝子変異には種類があったり、BRCA以外の遺伝子が関わったりするためメカニズムは複雑である。
*正確にはBRCA1遺伝子とBRCA2遺伝子が存在する。

（図2）

BRCA遺伝子に変異（異常）とPARP阻害剤



（図3）

このタイプの TNBC には、通常の抗がん剤よりもプラチナ製剤（カルボプラチン・シスプラチン）、PARP 阻害薬が効き易い。プラチナ製剤は、DNA を直接傷害することで抗がん作用を発揮する。PARP 阻害薬は、相同組み換えとは別の方法である遺伝子修復に関与する、PARP を阻害する（図 3）。BRCA 異常により遺伝的に不安定となったがん細胞は、プラチナ製剤や PARP 阻害薬によって、より攻撃を受けやすいのだ。

臨床試験、薬剤開発について

一つの薬が開発され、世に出てくるまでには、多くの時間と費用が必要だ。

技術的にも難しく、世界で抗がん剤を開発できる国は

6 ヶ国しかなく、日本はその一つだ。

臨床試験の前に、前臨床試験というものがある。

- ① スクリーニングテスト…細胞に薬をふきかけて、がん細胞に効いて正常な細胞に異常がでないかをみる試験。
- ② 非臨床試験…マウスに投与し、毒性と効果を確認する。

この二つの試験をクリアして臨床試験へ進む。

がんの臨床試験は 3 段階ある。

第 I 相試験：薬を初めて患者に投与する。投与量や副作用を調べ、効果はあまり見ない。

第 II 相試験：少数の患者に投与し、抗腫瘍効果と安全性、薬剤が有効か調べる。

第 III 相試験：奏効率・生存期間・副作用・QOL 等を、従来の薬剤と比較して有効かを調べる。千人単位の大規模な試験の為、膨大な資金が必要。

新薬の臨床試験は、まずは再発・転移の方を対象に行われることがほとんどだ。臨床試験の時点では、新薬の効果は保証できていないため、既存の治療法で効果が得られなかった患者を対象に行うことが多い。そこで効果が証明され、ある程度の副作用が把握できた段階で、補助療法としての臨床試験が検討される。

30 年前私が医者になったばかりの頃は、乳がんにタキソールは使われてなかった。A C だけの場合と、A C の後にタキソールを加える治療を比較して、タキソールを加えた方が再発率が少なかった、というデータから現在の標準治療となった。A（アンストラサイクリン）も同様で、臨床試験のデータに基づいて、標準治療となったのだ。

ハーセプチンは、同じ内容の大きな 2 つの試験において、ハーセプチンを使用したほうが無病生存率が高かった、という同じ結果が出た事に基づいて承認された。

TNBC に対する薬剤開発

① カルボプラチン

サンアントニオ 2016 では、カルボプラチンは、TNBC 特に BRCA 変異陽性乳がんに対し効果的である可能性はあるが、OS での良好な成績が得られていない以上、TNBC 患者全てにおいて、術前化学療法に導入することは推奨されないという見解であった。ただし、手術不能な患者、若年性のステージ 3 以上、BRCA 変異陽性のステージ 2 以上では、検討する余地があるとのことであった。

* ドイツの臨床試験…初発 TNBC に対し、補助療法におけるカルボプラチン併用の効果をみる

方法： 術前化学療法で、

カルボプラチン+タキソール+アドリアマイシン vs タキソール+アドリアマイシンの pCR（病理学的完全奏功）率、DFS（無病生存期間）を比較検討

結果： カルボプラチン併用群は、pCR 率が 16.3% 高く、DFS も良好であった

○カルボプラチンの追加により、TNBC の再発率が下がる可能性が示唆された。

○BRCA 異常があるだけでは効果の差はあまりないが、BRCA 異常かつ家族歴ありの患者では、効果が大きかった。この結果から、カルボプラチンは全員に効果的なのではなく、今後、どんな患者に効くのか絞り込みの試験が必要であることが示唆された。



- * イギリスの臨床試験…再発 TNBC に対し、カルボプラチン単独の効果をみる
 - 方法： **カルボプラチン単独** vs **タキソテル単独** の PFS（無増悪生存期間）と OS（生存期間）を比較検討
 - 結果： カルボプラチン群において、BRCA 異常がある患者で PFS が 3～4 か月延長。
タキソテル群では、BRCA 異常あるなしで差は出なかった。
OS に有意差はなかった。
 - BRCA 異常のある患者では、カルボプラチンが有効である可能性が示唆された。
 - OS に有意差がでなかったが、この試験では、カルボプラチンが効かなくなったらタキソテルを、タキソテルが効かなくなったらカルボプラチンを使用している。どちらを先に使用したか、で分けているに過ぎないため、今後さらなる検討が必要だ。

- * アメリカの臨床試験（CALGB 40603）…初発 TNBC に対し、カルボプラチンとアバスタチンの効果をみる
 - 方法： 術前化学療法で、dose dense AC(2 週間おきに AC を投与する方法)に加えて、
タキソール単独 vs **タキソール+アバスタチン** vs **タキソール+カルボプラチン**
vs **タキソール+アバスタチン+カルボプラチン** の、pCR 率、OS を比較検討。
 - 結果： カルボプラチン使用群で、pCR 率が高かった。
アバスタチンの追加で、効果に差はなかった。
OS に有意差は出なかった。
 - OS に差が出なかったため、この結果ではカルボプラチン追加が TNBC の予後を改善するとは言えない。
 - 全体の pCR 群と non pCR 群の OS を比較すると、pCR 群の 5 年生存率は 90%以上で、non pCR 群は 60%であった。
今回は、カルボプラチン使用群で pCR 率の改善が、OS の改善を示す結果にはならなかったが、今後試験を重ねること、pCR 率の改善=OS の改善、とみなすことができる可能性が示唆された。

- * 日本（安藤先生）の臨床試験…初発 HER2 陰性乳がんに対し、補助化学療法におけるカルボプラチン併用の効果をみる
 - 方法： 術前化学療法で、FECに加えて
タキソール単独 vs **タキソール+カルボプラチン** の、pCR 率を比較する。
 - 結果： どちらの群においても、ER+ より ER-の方が pCR 率が 2 倍近く高かった。
全体で、カルボプラチン追加により、pCR 率が 17%→31%と、14.2% 上昇
TNBC だけでは、カルボプラチン追加により、pCR 率が 27.5%→61.5% と、34% 上昇
ER+ だけでは、カルボプラチンを追加により、pCR 率が 9.8%→8.2% と、1.6% 低下
 - TNBC にはカルボプラチン追加が有効である事が示唆された。
 - TNBC は ER+ に比べ、抗がん剤が効きやすい事が示された。
 - しかし、OS を追う臨床試験を組んでいなかったため、この試験結果で、カルボプラチンが TNBC の予後を改善するとは言えない。

同時開催の
ウィッグ
譲渡会



② カペシタビン（商品名：ゼローダ）

サンアントニオ 2016 では、カペシタビンを用いた non-pCR の全例に対し投与することに関しては、今のデータだけでは時期尚早であるとの見解であった。現在アメリカで行われているカペシタビンの臨床試験（EA1131）の結果次第で、検討とされた。ただし、non-pCR かつ残存腫瘍量が多かった若年性の患者では考慮すべき、とのことであった。

* 京都大学の臨床試験（CREATE-X）…初発乳がんの補助化学療法で non-pCR 症例に、カペシタビン追加の効果をみる

方法： 標準治療で術前化学療法を行い、手術をした結果、non-pCR（抗がん剤で、がんが完全には消えていなかった）の症例を対象に、無治療 vs カペシタビン 6～8 週間投与 の、DFS、OS を比較検討

結果： DFS、OS 共に、カペシタビン投与群でやや良好であった。

ER- だけの検討でも、カペシタビン投与群の方がどちらも良好で、ER+ も含めた全体での検討よりさらに差が出た。

○TNBC の non-pCR 症例に、カペシタビン追加が有効である可能性が示唆された。

○この試験では、カペシタビンの投与量が高容量であったため、副作用から途中で離脱した率も高かった。今後は副作用の面も含めて容量や期間などを検討し、さらなる臨床試験が必要と考えられた。

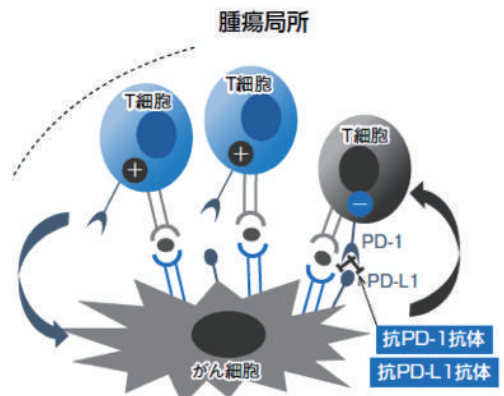
③ PARP 阻害薬（オラパリブ）

初発 TNBC では、第 3 相試験が被検者募集中である。進行再発 TNBC では第 3 相試験が募集終了し、近いうちに良好な結果をもとに承認される予想がされている。

これらの試験は、BRCA 遺伝子変異ある方のみが対象であり、試験を受けるにあたり遺伝子検査をしなければならない。そのため、倫理的問題も含め被検者が集まりにくいことが問題となっている。

④ 免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブ・ペンブロリズマブ）

自身の持つ免疫細胞である“T 細胞”に、がん細胞を攻撃させるための薬。がん細胞は、T 細胞に攻撃のブレーキをかける仕組みを持っており、このブレーキを解除する。具体的には、T 細胞が持つ PD-1 という抗体に、がん細胞が持つ PD-L1 という抗体が結合することで、攻撃のブレーキをかけている。免疫チェックポイント阻害薬は、この PD-1 または PD-L1 を阻害することで、攻撃のブレーキをかける仕組みを解除し、T 細胞にがん細胞を攻撃させる。（図 4 参照）進行再発 TNBC で第 2、3 相の臨床試験が行われている。日本では、ニボルマブがすでに皮膚がん、肺がんに保険適用されている。



(図 4)

薬剤開発に向けての課題

私は今、カルボプラチンの TNBC に対する効果を検討する臨床試験を始めようと考えているが、課題が沢山ありすぎ行き詰っている状況だ。カルボプラチンは現在ジェネリック薬品となり、メーカーからの資金提供、薬剤提供が難しい。承認されたとしても、メーカーの利益が少ないからである。今考えている規模の臨床試験を行うとなると、薬剤代だけで 2000 万円、さらにデータ管理などの費用を入れると 5000 万円ほど必要なのだが、どこから資金を集めるかが難しい。さらに、来年 4 月に国会通過予定の新臨床試験法が開始されれば、治験以外では臨床試験が行えなくなってしまう。医師主導治験は 1～2 億円の資金が必要と予想されている。

新薬開発に対しては、研究をしてくれる施設、莫大な費用、気の遠くなるような時間、患者自身の声などが必要である。欧米では、がんの研究機関に寄付が集まる仕組みが確立されているが、日本ではがん研究の資金が圧倒的に足りないのが現状である。例えば、ヨーロッパのキャンサーリサーチ UK は年間 570 億円、アメリカ国立がん研究所は 5000 億円もの資金があるのに対し、日本の H O P E（がん研究振興財団）は 1500 万円と、額が違いすぎるのだ。私は、これらを乗り越えていける仕組みを築いていきたいと考えている。

(金丸 里奈)

懇親会のご報告

第4回 懇親会

勉強会の会場から懇親会の会場まで距離があったので寒空中、モノレールで移動して頂き、ありがとうございました。参加の皆さんにはご迷惑をお掛けしてしまいました... 申し訳ありませんでした。関西での開催にもかかわらず、関東や他県からと遠方からのご参加もあり、会員さん同士の繋がりが広がっているのを感じられた会でした。楽しい時間はあっという間に過ぎてしまい、最後の最後まで名残惜しそうに手を振って帰っていく会員さんの後ろ姿がとても印象的でした。



第5回 懇親会

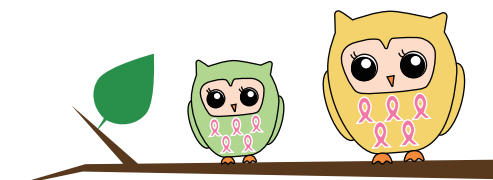
チャリティーウォーキングの後だった為、まずは腹ごしらえでした(笑) 美味しいものを食べている時、皆さんはとても幸せそうな顔でした♡『はじめまして』の会員さん『お変わりないですか?』の会員さん、すぐに和やかに過ごせるってホントに仲間なんだ! 素晴らしい! と実感しました。懇親会の後半は顧問の谷野先生への質問タイム。勉強会の質疑応答では聞けなかった疑問を投げかけて、答えて頂きました。

懇親会から参加して下さった神戸市立医療センター中央市民病院の木川雄一郎先生にも丁寧に解りやすく、お答え頂きました。谷野先生と木川先生の普段では、なかなか聞けない漫談も聞けて、いつも以上に笑いが絶えない懇親会でした。

(田村 千景)

編集後記

今回の会報は、前回より写真を多く載せています。少しでも勉強会・チャリティーウォーク・懇親会の雰囲気が皆様にお伝えできればと思いました。始めの頃の勉強会では、「素人の私には内容が難しすぎる!」思っていました。最近では「素人でも回を重ねれば、少しずつでも理解できるようになってくるんだな~」と、感じています。(もちろん、まだまだですが!) 会報も回を重ねて読んで頂ければ、皆様の知識が深まる事間違いないと思います! とはいえ、やはり難しい内容も含まれていると思いますので、「?」と思ったらサークルスクエアの掲示板にどうぞ! 皆で一緒に考えて参りましょう! (前中 郁)



トリプルネガティブ乳がん患者会
ふくろうの会

E-mail : tnbc.fukurounokai@gmail.com

HP : <http://tnbcfukurounokai.wix.com/tnbc>

