

臨床懇話会

第 520 回東京医科大学臨床懇話会

乳癌と腹膜癌を同時に発症した遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) の治療検討

Treatment consideration for patients with Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome (HBOC) who simultaneously developed breast cancer and peritoneal cancer

日 時 : 2023 年 12 月 11 日 (月曜日) 17:30~
会 場 : Zoom 開催
担 当 : 東京医科大学乳腺科学分野
関連診療科 : 東京医科大学病院産科婦人科
東京医科大学病院遺伝子診療センター
症 例 提 示 : 東京医科大学病院乳腺科 大西かよ乃
司 会 : 東京医科大学乳腺科学分野 准教授 堀本 義哉
発 言 者 : 大西かよ乃 (東京医科大学病院乳腺科)
稲垣 夏子 (東京医科大学病院遺伝子診療センター)
林 茂空 (東京医科大学病院産科婦人科)
日馬 弘貴 (東京医科大学病院乳腺科)

堀本 (司会) : 今回は乳腺科学分野で担当させていただきます。まず乳腺科の大西先生から症例の提示と関連する話題についてお話しいただきたいと思っています。よろしくお願いいたします。

大西 (乳腺科) : よろしくお願ひします。まず症例提示の前に、乳癌に関する疫学についてお話したいと思います。乳癌は年間約 10 万人近くが罹患しており、日本人女性が罹患する悪性腫瘍の中で最も多く、生涯で約 9 人に 1 人の女性が経験すると言われています。年齢別で罹患率を見ますと、他の臓器は年齢が上がるにつれて罹患率が上昇しますが、乳癌は 40 代から 50 代の比較的若い世代にピークがあることが特徴です。一方で死亡に関しては、部位別癌死亡数は第 5 位であり、比較的予後良好な癌と言えます。Stage0 や StageI などは特に生存率が高く治療が可能ですので、早期発見・早期治療が大切です。

そのためには定期的な検診受診が重要です。

乳癌の発生要因・リスクに関してですが、乳癌の発生には女性ホルモンであるエストロゲンが深く関わっていることが知られています。エストロゲンを含む経口避妊薬の使用や閉経後の長期ホルモン補充療法は、乳癌を発生するリスクを高めることが分かっています。また体内のエストロゲンに関連する要因として、初経年齢が低い、閉経年齢が高い、出産経験がない、初産年齢が高い、授乳経験がないことなどが乳癌を発生するリスクを高めると考えられています。その他、飲酒や閉経後の肥満、運動不足といった生活習慣や糖尿病の既往なども乳癌を発生するリスクを高めると考えられています。また乳癌患者において 10% 前後の人は遺伝が関係していると言われていています。この後提示する症例でも遺伝子変異の要因が話題となってきます。

次に、乳癌にはサブタイプというものが存在します。ホルモン受容体やHER2蛋白の発現によって4つのサブタイプに分類され、サブタイプ別にどのような薬物療法が推奨されるのかが大きく変わってきます。まずホルモン受容体陽性の乳癌はルミナルタイプと呼ばれ、乳癌全体の70%程度を占める最も多いサブタイプです。ホルモン受容体を持つ乳癌は女性ホルモンからの刺激によって増殖するため、ホルモン療法が推奨されます。但しリンパ節転移がある場合や癌細胞の悪性度が高い場合は再発リスクが高くなるため、化学療法の追加が考慮されることがあります。次はホルモン受容体陽性、HER2陽性のルミナル・HER2と呼ばれるタイプですが、ホルモン受容体とHER2のどちらも陽性であるため、ホルモン療法と抗HER2療法、ともに効果が期待できます。但し抗HER2療法を行う場合には化学療法が併用されます。ホルモン受容体陰性でHER2陽性の乳癌は乳癌全体の10%程度を占めます。ホルモン受容体を持たないためホルモン療法の効果は期待できず、抗HER2療法と化学療法の併用が推奨されています。最後に全てが陰性のトリプルネガティブと呼ばれるサブタイプです。ホルモン受容体とHER2蛋白のいずれも発現しないタイプであり、ホルモン療法と抗HER2療法の効果は期待できず、通常は化学療法が行われます。以上、簡単ですが乳癌に関する一般的なお話をさせていただきました。

ここから症例提示とさせていただきます。症例は49歳女性で、急激に出現した腹満と腹痛を主訴に近医を受診されました。その後、腹水精査目的に当院消化器内科に紹介受診となりました。CTにて左乳房腫瘍、腋窩リンパ節腫大、腹膜結節、腹水を認め、左乳癌、腋窩リンパ節転移、腹膜播種疑いで当科紹介受診となりました。家族歴に乳癌や卵巣癌はなく、父に胃癌があるのみです。妊娠出産歴はなく、未閉経。喫煙歴や過度な飲酒歴はありません。

画像所見です。マンモグラフィですが、左乳房内に微細線状の石灰化が区域性に広がっています。左はカテゴリー5（悪性）、右は明らかな異常所見がないためカテゴリー1（異常なし）と判断しました。乳房超音波では左乳房3時方向に5cm大の不整形腫瘍を認め、前方境界線は断裂しています。内部の血流シグナルが豊富であり、乳癌を考えます。左の腋窩リンパ節は皮質が肥厚しリンパ節門は消失しており、腋窩リンパ節転移を疑う所見です。次に胸腹

部CT検査ですが、左乳房外側に石灰化を左腋窩に腫大したリンパ節を複数個認めます。腹部では大網の肥厚と著明な腹水を認め、腹膜播種疑いと考えられました。PET-CT検査では左乳房内に多発の集積があり、左内胸リンパ節と腋窩リンパ節領域にも異常な集積を認めました（図1）。腹腔内は肝周囲と大網、ダグラス窩を中心に高集積が連続しており、腹水の濃度上昇も目立ちました。

採血における腫瘍マーカーですが、乳癌で上昇することの多いCA15-3と婦人科腫瘍で上昇することが多いCA125の上昇を認めました。以上が現病歴、所見です。ここから鑑別を考えたいと思います。

本症例は左乳房腫瘍、腋窩リンパ節腫大、腹膜結節、腹水を認め、乳房に関してはマンモグラフィや超音波所見から乳癌が強く疑われました。但し乳癌は全身に転移する際に骨や肝臓、肺への転移が多く、腹膜転移が生存中に診断されることは比較のまれです。採血における腫瘍マーカーのCA125は、卵巣癌や腹膜癌で上昇することがありますが、腹膜転移や腹水貯留によって上昇する可能性も考えられます。以上より3つの鑑別を考えました。まず1つ目は乳房、腋窩リンパ節腫大、腹膜結節が全て乳癌由来の可能性。2つ目は乳房と腋窩リンパ節腫大は乳癌由来、腹膜結節は原発性腹膜癌の可能性。3つ目は乳房の病変のみが乳癌で、腹膜結節は原発性腹膜癌、腋窩リンパ節腫大も腹膜癌由来の可能性です。腹膜結節が乳癌の転移なのかまたは腹膜癌なのかによって治療が変わってくるため、正確な診断をつけることが重要です。そこで左乳房腫瘍、腋窩腫大リンパ節に対して当科で針生検を行い、腹膜結節に対しては婦人科にて審査腹腔鏡を施行していただきました。

病理組織診断の結果は、左乳房及び腋窩リンパ節からは乳管癌を認め、両者は類似した組織型を呈し、ホルモン受容体陽性のルミナルタイプでした（図2）。一方で腹膜結節は高異型度漿液性癌であり、乳房や腋窩リンパ節の組織像とは類似性に乏しく、原発性腹膜癌の診断でした。以上より、腋窩リンパ節転移を伴う左乳癌（cT3N3bM0 Stage IIIc）の診断。腹膜結節については原発性腹膜癌の診断に至りました。本症例は遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）の可能性があり、遺伝子検査を施行し、BRCA2遺伝子の病的バリエーションが確認されました。

治療としては腹満、腹痛の症状が強かったため原

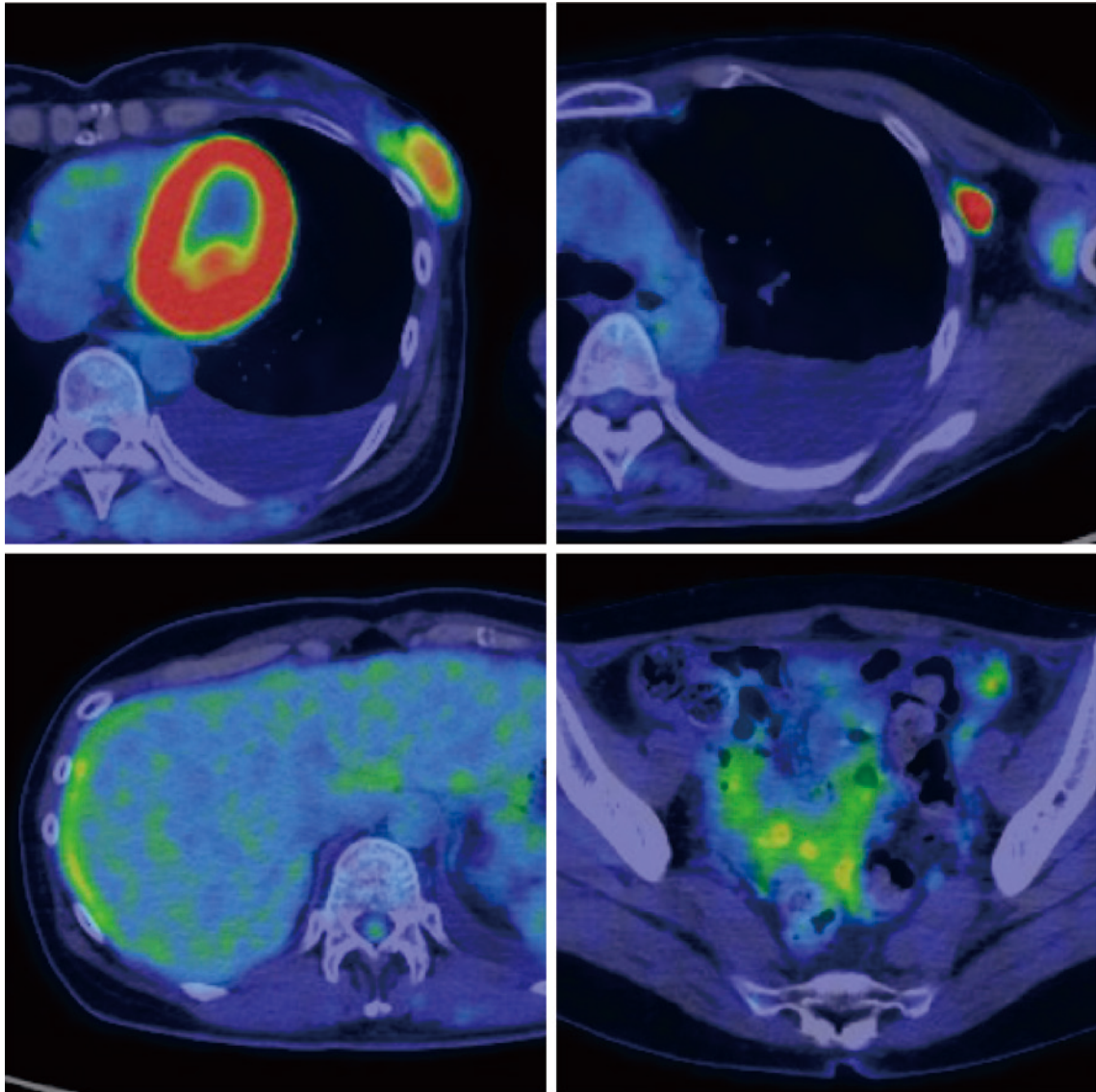


図1 PET-CT検査

発性腹膜癌の治療を優先し、Tri-weekly TC療法が開始され、現在も継続中です。以上が本症例の経過となります。

堀本：ありがとうございます。それではHBOCに関して遺伝子診療センターの先生からお話をいただきたいと思います。よろしく願いいたします。

稲垣（遺伝子診療センター）：診療センターの稲垣です。HBOCについてご説明させていただきます。

遺伝性腫瘍というものがあって、癌は2人に1人がかかる時代ですが、癌にかかった方の10人に1人は、何らかの遺伝子が原因で発生し、もともと癌になりやすい体質があるということが分かっています。今回は乳癌でしたが、乳癌でもやはり10人に1人ですね。この全員がHBOCではなくて、そのう

ち約半分という風に考えてください。

診断ですが、HBOCに関わる遺伝子にはBRCA1とBRCA2があります。人間の体は2万個ぐらいの遺伝子でコントロールされていますが、その中のたった2つの遺伝子ということです。BRCA1かBRCA2のどちらかに生まれつき遺伝子変化を持っていることが判明した場合にHBOCと診断されます。この遺伝子に変化のある人は400～500人に1人です。学生さんにはこれが多いと思うか少ないと思うか聞きたいのですが、感覚としてはどうでしょうか。私は多いのではないかと考えています。

HBOCが一躍有名になったのはアメリカのアンジェリーナ・ジョリーさんという女優さんが2013年に公表したことが始まりです。タイム誌の表紙に

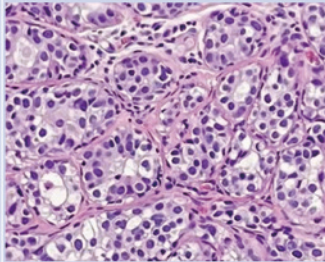
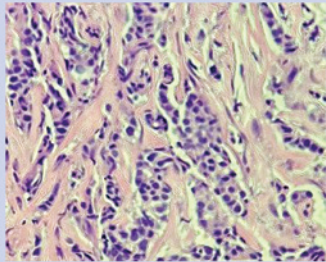
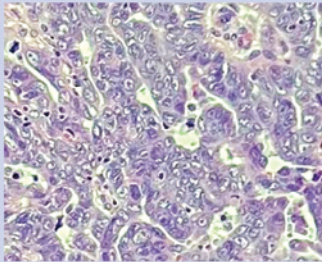
	左乳房腫瘍	左腋窩リンパ節	腹膜結節
組織型	Ductal carcinoma	Invasive ductal carcinoma	Adenocarcinoma
免染染色	ER(+), PgR(+), HER2: 2+, Ki67: 20%	ER(+), PgR(+), HER2: 1+, Ki67: 20%	PAX8(+), p53(+), WT1(+), ER(+)
HE			

図2 左乳房腫瘍、腋窩リンパ節及び腹膜結節の組織診

もなりました。2013年時点の報道によれば、母親と叔母が乳癌で死去したこと、自分がHBOCであること、遺伝子検査をしてBRCA1に病的バリエーションを持つことがわかったがまだ癌を発症していない未発症者であったということです。さらに、これは後ほど説明しますがリスク低減目的で乳房切除術を受けたこと、リスク低減目的の卵管卵巣切除術を予定しているということでした。世の中には遺伝的に癌になりやすい人、遺伝子の変化を持って生まれてくる人がいるということが、この女優さんが発表することで世の中に広まりました。

さきほど私は「バリエーション」という表現を使いましたが、今回は学生さんが聞いていらっしゃるののでバリエーションについて説明したいと思います。今まで「変異」や「多型」という表現が使われてきましたが、現在は「バリエーション」で統一されています。バリエーションというのは、標準配列と呼ばれる遺伝子暗号の並び方と比較して変化がある場合を指します。病気の原因となる変化があるものを病的バリエーション、病気と関連のない頻度の高いバリエーション、誰でも一般集団にも見られるバリエーションを良性バリエーションと呼ぶことが一般的です。

話を元に戻してBRCA1とBRCA2についてお話しします。これは誰でも生まれつき持っている遺伝子で、癌の発生を抑えるようにタンパク質が生成されて働くために癌抑制遺伝子と呼ばれます。車でいうとブレーキをかけてくれるようなものだと思います。ここに病的バリエーションがあるとその働きがうまく機能しない。要は車でいうとブレーキが効

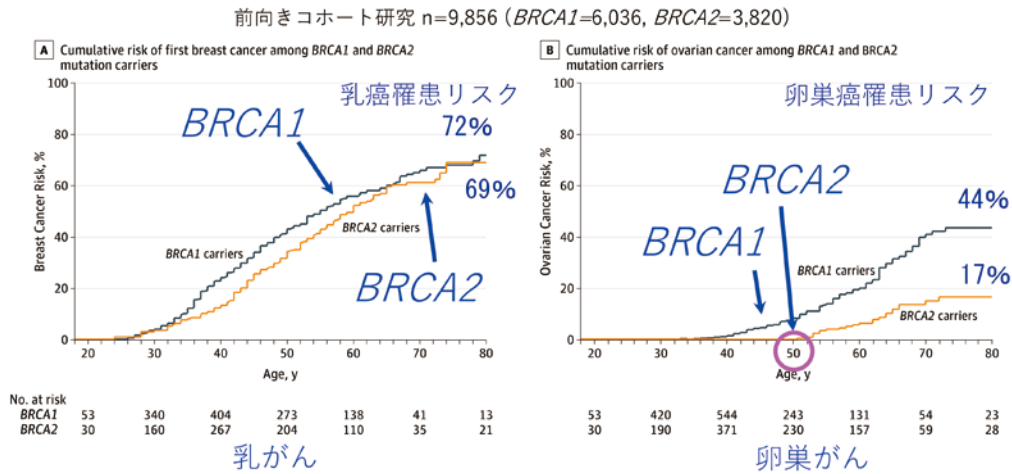
かなくなるので癌を発症してしまうということです。BRCA1と2は全く異なる染色体上にありますが働きは同じです。

発症リスクについてです。病的バリエーションがあっても、全ての人に必ず症状が出るわけではありません(図3)。グラフが分かりやすいと思います。縦軸が罹患率で横軸が年齢です。今回の患者さんはBRCA2に病的バリエーションがいましたが、BRCA2では50歳で乳癌の罹患率は半数程度ですね。80歳になるまでに70%の人が罹患するということがですが、逆に考えると30%の人は乳癌を発症しません。卵巣癌の場合は、50歳でBRCA2に病的バリエーションのある方に徐々に卵巣癌が出てくるというようなデータです。日本人のデータはここに持って来ていませんが、重要なのは発症時期に違いがあることと、全員が発症するわけではないということです。BRCA1/2の癌発症リスクですが、圧倒的に乳癌と卵巣癌が多いです。男性では前立腺癌や黒色腫、膵臓癌などもありますが、女性ではやはり乳癌と卵巣癌を重視して検査するというようになってきます。

血縁者への影響ですが、遺伝子変化があった場合、常染色体顕性遺伝形式になります。生物を勉強された方は優性遺伝と習ったかもしれませんが、今はもう中学校の教科書でも「顕性」に変わっています。子どもは2分の1、50%の確率で受け継ぐ可能性があるのですが、もしある患者さんが病的バリエーションを持っていたら両親どちらかが持っている可能性があるし、兄弟は25%ぐらいの確率ということで、大体確率の計算をすることができます。遺伝子に変化

BRCA1/2に病的バリエーションを持っているとどれくらいの頻度で乳がんや卵巣がんになりますか？

- ① BRCA1 とBRCA2 で卵巣がん発症時期に違いがあります
- ② 遺伝子の特徴がある保持者が全員発症するとは限りません
- ③ 日本人のデータはありません



(Kuchenbaecker K, Antoniou A et al. *JAMA* 2017; 317: 2402-2416)

図 3 BRCA1/2 病的バリエーション保有者の発症リスク

がない子どもには発症リスクの上昇はなく、次の世代に影響はありません。

HBOCであることを知るメリットですが、治療選択や薬剤選択を考える上で、適切な医療管理に役立つことです。また関連する癌の早期発見や早期治療に役立てられる可能性もあります。例えばまだ乳癌のみ発症している人なら卵巣癌の発症リスクを下げる、という風に先ほどのアンジェリーナ・ジョリーさんの場合はどちらも発症してないけれどもリスク低減の手術を行ったということです。血縁者の特徴を知ることも一つのメリットであると考え方も多いと思います。

フォローアップについてです。HBOCと診断がついた時は定期的に予防対策を提案するのですが、癌の世界だとサーベイランスという言葉を使います。癌のハイリスク臓器に対して、きめ細かく計画的に検査を行います。これは一般的に市区町村や職場で行われる対策型の検診とは全く異なり、遺伝性腫瘍の発症リスクに応じて適切な年齢から検査を行います。従って 20 代の人に卵巣癌の検査というわけではなく、ある一定の年齢になってから検査をすると捉えていただきたいと思います。今回のような遺伝性乳癌卵巣癌症候群である場合、サーベイランスは図 4 に示した通りです。ガイドラインも出ておりますので、興味のある学生さんは読んでみてください。私からの発表は以上です。

堀本：稲垣先生、ありがとうございました。それでは大西先生、お戻しします。

大西：稲垣先生、ありがとうございました。先ほど稲垣先生からもお話ししていただいたように HBOC の場合、一部の癌に罹患するリスクが高くなり、BRCA 遺伝子の病的バリエーションがあった場合は、乳房と卵巣の予防切除またはサーベイランスを行うことが推奨されています。また進行乳癌や再発乳癌の場合には PARP 阻害薬という治療薬が有効であるため、適応がある人に対しては検査をすすめることが大切です。乳癌患者における BRCA 遺伝子検査が保険適応となる条件は大きく分けて 2 種類のケースがありますが、1 つ目は HBOC の診断目的です。2 つ目は PARP 阻害薬のコンパニオン診断目的があります。コンパニオン診断とは、特定の治療薬が患者さんに対して有効であるかどうかをあらかじめ予測する検査をいいます。本症例は腹膜癌を発症しており、コンパニオン診断を受ける条件を満たしていました。

HBOC と診断された方が乳癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌に罹患した場合は PARP 阻害薬の効果が期待できます。但し現在のところ癌の種類によっては使用できるタイミングが限られている場合や使用できない場合があります。乳癌において PARP 阻害薬が使用できるケースは 2 種類あり、まず化学療法歴があり BRCA 遺伝子の病的バリエーションを認めかつ

	部位	手術内容
女性	乳房	リスク低減乳房切除術 (risk reducing mastectomy: RRM) ▷RRMにより新規乳がん発症リスクは確実に減少する ▷BRCAに伴う片側乳がん発症者は対側乳がんのリスクも高まるため、リスク低減乳房切除術(contralateral risk reducing mastectomy: CRRM)を考慮しても良い
	卵巣	リスク低減卵管卵巣摘出術 (risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO) ▷理想的には35-40歳の間に、出産の完了に伴って勧める ▷BRCA2に伴う卵巣がんの発症年齢は、BRCA1に比べて平均で8-10年ほど遅いので、既に可能な限りの乳癌予防術(例えば、両側乳房切除術)を受けている場合は、RRSOを40-45歳まで延期することは妥当である ▷RRSOは卵巣がん、卵管がんや腹膜がんを減少させるとともに生存率の改善が示されているため、実施することが推奨される
男性	前立腺	現在の所、有効なリスク低減術は提唱されていない
男女共通	脾臓	現在の所、有効なリスク低減術は提唱されていない

図4 HBOC 診断後のサーベイランス

HER2 陰性であることが前提ですが、そのうち1つ目は再発高リスクの乳癌における術後薬物療法として使用する場合、2つ目は手術不能または再発乳癌に使用場合があります。今回の症例は前者のケースとして使用できる可能性があります。以上、簡単ですが今回の症例の流れと HBOC に関して説明させていただきました。

堀本：ありがとうございます。ここで産婦人科の先生に腹膜癌に関してお話ししていただきたいと思います。よろしく願いいたします。

林（産科婦人科）：産婦人科の林と申します。よろしく願いします。腹膜癌は病理組織学的に卵巣原発の高異型度漿液性癌と同一であることがほとんどのため、卵巣癌に準じて取り扱われます。腹膜癌の診断は腹腔内所見と組織学的所見に基づいて行われますが、今回のように PET-CT や MRI、診察所見などで卵巣が腫れておらず一方で腹膜播種が疑われ、さらに組織で高異型度漿液性癌と診断されているということで、これらの情報に基づいて腹膜癌と診断することになります。腹膜癌の病気の性質や治療への反応性は卵巣癌と類似しており、治療法も同じです。先ほどもお話ししたように卵巣癌にはいろいろな組織型があります。年間で約 13,000 人発症し、死亡者が 4,700 人。卵巣癌の罹患数は上昇傾向にあります。死亡率は横ばいです。卵巣癌の進行期別の 5 年生存率は I 期の場合は 9 割位ですが、IV 期

では 3 割位です。今回の症例は Stage IIIc ですので 4 割位ということになります。

卵巣癌や腹膜癌の症状ですが実は症状にこれといったものはなく、あるとすれば今回の症例のように腹水が大量に溜まったり腹部膨満感や、その影響で腸管の動きが悪くなって下腹部痛や便秘をしたりといったところです（図5）。特徴的な症状がないため、無症状の患者から発見される頻度は 1 万人に 1 人位であり、早期発見は困難です。また先ほどサーベイランスの話がありましたが、卵巣癌や腹膜癌に対しての有効な早期のスクリーニングは、現状まだ確立できていません。

診断方法についてです。まずは画像検査そして採血での腫瘍マーカーとなります。感度・特異度は図6に示させていただきますが、なかなか確定診断までには至りません。我々は MRI の信頼度がか

卵巣癌、腹膜癌の症状

- III期近くまでは何ら特有の症状はない
 ⇨腹部膨満感、下腹痛、全身倦怠感、頻尿、便秘
 - 無症状患者から発見される頻度は1万人に1人
 - 卵巣癌に対する有効なスクリーニングは未だ確立されていない
- ⇒早期発見、早期治療が困難

図5 卵巣癌、腹膜癌の症状

卵巣癌、腹膜癌の診断

- 画像診断
超音波検査、CT、MRI（感度特異度90%）
PET-CT（PET-CT 感度50% 特異度75%）
- 腫瘍マーカー（感度80% 特異度70%程度）
CA125: 漿液性癌、類内膜癌など
CEA、CA19-9: 粘液性癌など
- 組織診断（患側付属器や病変部など） **確定診断に必須**

図6 卵巣癌、腹膜癌の診断

なり高いと考えているのですが、今回のような腹膜癌のように卵巣が腫れていないと、他の癌の腹膜播種なのかそれとも腹膜癌原発なのかという診断は困難です。腫瘍マーカーに関しても感度は80%、特異度は70%程度です。特にCA125は腹水が溜まっているだけでも上がってしまうこともあるので、CA125が上昇していることだけで卵巣癌や腹膜癌と診断できるわけではありません。今回の症例は腹膜病変の組織診断により高異型度漿液性癌とわかったので、腹膜原発の腹膜癌と判断することができました。

高異型度漿液性癌（high-grade serous carcinoma, HGSC）の特徴ですが、漿液性癌の場合は高異型度、低異型度に分かれますが、基本的に高異型度であることが圧倒的に多いです。HGSCはかなり進行が早い癌ですので進行癌として発見されることが多いです。但し化学療法がかなり効きやすいという特徴があります。従って再発を来す頻度は高いにも関わらず、他の組織型（Endometrioid carcinoma：類内膜癌、Clear cell carcinoma：明細胞癌、Mucinous carcinoma：粘液性癌）と比較して比較的予後が良好です。さらにHGSCの20%程度では今回の症例のようにBRCA1あるいはBRCA2の変異が認められます。

卵巣癌や腹膜癌の治療として一番大事なのは、可及的に全ての腫瘍を取り去ることです。本症例は来週開腹での手術を予定しているのですが、仮に腹腔内に癌が残っていた場合には全ての腫瘍を取りきるために例えば腸管や膀胱も切除するかもしれません。結果として人工肛門となる可能性もありますが、それでもやはり全ての腫瘍を切除することが重要です。またその後は化学療法を行うことになります。この方の場合、審査腹腔鏡を行った段階でかなり病

変が広がっていたため抗癌剤を先に投与していますが、術後にはパクリタキセル、カルボプラチンなどの抗癌剤を予定しています。その後は患者さんの状態に合わせてPARP阻害剤やアバスチンなどによる維持療法が行われます。このような治療を行うことによって漿液性癌の生存率は徐々に改善してきていて、最近のデータでは特にBRCA変異陽性の方では7年間無再発を維持できるようになってきていますので、予後が改善されつつある疾患です。私からは以上です。

堀本：林先生、ありがとうございました。それでは大西先生、まとめの話をお願いいたします。

大西：最後に乳癌の治療についてですが、本症例はStageIVではないため手術の適応と考えます。通常であれば術前にアンスラサイクリンを含んだ化学療法を行い、全摘術を施行し、放射線治療とPARP阻害薬を含めた術後補助療法という流れになります。但しこの症例は腹膜癌に対する治療も継続していく予定のため、婦人科の先生方との連携が非常に大切です。現在は婦人科治療を優先していますが、婦人科手術後のTC終了後に乳癌の手術を行うことを検討しています。その後に乳癌の放射線治療を行うか、またアンスラサイクリンを含む化学療法を投与するかなどは腹膜癌術後の病理結果や患者さんの状態を考慮して検討する必要があります。

本症例についてのまとめですが、乳癌と腹膜癌を同時に発症した症例を経験しました。どちらも進行期であり、どちらの治療を優先すべきなのか判断に難渋することの多い症例でした。近年話題になることが増えたBRCA遺伝子検査の是非など網羅的な検討を要する症例であったと考えられます。

堀本：大西先生、ありがとうございました。先生方、発表ありがとうございました。改めて他科との連携の重要性を再認識させられた症例だったと思います。学生さんから特に質問はないようですが、参加されている先生方はいかがでしょうか。

日馬（乳腺科）：婦人科の林先生に質問があるのですが、この症例の維持療法にはオラパリブを使うという認識でよろしいでしょうか。

林：そうですね、婦人科の卵巣癌や腹膜癌の場合myChoice診断システムでHRD（相同組換え修復欠損）の有無を調べ、HRDがあった場合にはオラパリブとアバスチンを併用して使うことが多いです。今回は乳癌もありますので、必ずしもアバスチンを

併用する必要があるわけではありません。従って現状はオラパリブを考えております。アバスチンを追加するかどうかは患者さんの状態などを考慮した上で先生方と相談させていただけたらと思います。

日馬：わかりました。維持療法に期間は特にないという認識でしょうか。

林：PAOLA レジメンでアバスチンを併用する場合には2年間です。オラパリブのみの場合、臨床試験では2年間という設定なのですが、患者さんの希望によるところもあります。

日馬：わかりました。乳腺に関しては基本的に1年なので、その範囲は十分に網羅できているなと思いました。そこが気になったのでありがとうございます。

林：ありがとうございます。

堀本：それでは今回の臨床懇話会を終了したいと思います。お忙しい中参加いただいた皆様、ありがとうございました。

(宍戸 孝明 編集委員 査読)