

50歳未満の適正な乳がん検診のあり方に関する研究

厚生労働省がん研究助成金による 研究報告集

平成12年度

Annual Report of the Cancer Research
Ministry of Health, Labour and Welfare

2000

国立がんセンター

平成13年9月

National Cancer Center
Tokyo, Japan

11-14 50歳未満の適正な乳がん検診のあり方に関する研究

主任研究者 国立名古屋病院 遠藤 登喜子

研究成果の要旨

40歳代の乳がん検診のあり方は未だ世界的結論は得られていない。本研究は、わが国における乳がん罹患率の最も高い50歳未満に対し死亡リスク低減効果のある乳がん検診のあり方を明らかにし、日本女性の乳がん死亡を低減することを目標としている。

今年度の研究では、1)50歳未満に対するマンモグラフィ検診の感度分析 2)40歳代と50歳以上のマンモグラムの特性に関する比較研究 3)乳がん検診における超音波検査法の確立と有効性評価 4)各種がん検診の費用効果比に関する研究 5)乳がんのコンピュータ支援診断(CAD)の開発にする研究 6)50歳未満の乳がん検診の精度管理のあり方に関する研究を行った。マンモグラフィ併用検診では40歳代においても50歳以上とほぼ同等の成績が期待できることが示唆された。しかしながら、40歳代では高濃度乳房の占める割合が高く、また、石灰化を示す症例が多い事も示唆され、より厳密な精度管理が必要であることも明らかとなった。

研究者氏名および所属施設

研究者氏名	所属施設および地位	分担研究課題
遠藤 登喜子	国立名古屋病院 医長	50歳未満の適正な乳がん検診のあり方に関する研究ならびに総括
大内 憲明	東北大学大学院医学系研究科 教授	50歳未満に対するマンモグラフィ検診の精度向上に関する研究
辻 一郎	東北大学大学院医学系研究科 助教授	検診方法からみた50歳未満の乳がん検診の経済評価に関する研究
東野 英利子	筑波大学臨床医学系 講師	50歳未満の乳がん検診に対する超音波検査法の確立と費用効果分析
福田 護	聖マリアンナ医科大学 助教授	40歳代と50歳以上のマンモグラム特性に関する比較研究
藤田 広志	岐阜大学工学部 教授	マンモグラムおよび超音波画像を用いたCADの開発と乳がん検診への導入の検討
市原 周	国立名古屋病院 医員	乳がん検診における病理報告システムの作成

総括研究報告

1 研究目的

わが国では平成12年3月厚生省老健第65号通達〔がん 予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針〕によ

り「50歳以上に、2年に1回のマンモグラフィ併用検診」を、体制の整備されたところから実施するよう改められた。しかしながら、日本において最も罹患率の高い40歳代に対する乳がん検診のあり方については未だ世界的にも結論は得られておらず、指針は示されていない。

本研究の目的は、わが国で最も乳がん罹患率の高い50歳未満を対象として死亡リスク低減効果のある乳がん検診のあり方を明らかにし、よって日本女性全体の乳がん死亡を低減することである。

本研究班では今年度の研究として、1) 50歳未満に対するマンモグラフィ検診の感度分析 2) 40歳代と50歳以上のマンモグラムの特性に関する比較研究 3) 乳がん検診における超音波検査法の確立と有効性評価 4) 各種がん検診の費用効果比に関する研究 5) 乳がんのコンピュータ支援診断(CAD)の開発にす研究 6) 50歳未満の乳がん検診の精度管理のあり方に関する研究を計画した。

2 研究成果

1) 50歳未満に対するマンモグラフィ検診の感度分析

マンモグラフィ併用乳がん検診の成績は大内ら(宮城trial)、森本ら(徳島trial)によって検討された。前者では対象を50歳以上と40歳代の2群に、後者では50歳未満と以上の2群に分けている。その成績を視触診単独群とも比較し検討した(表1)。乳がん発見率は視触診では50歳未満では0.11%、0.09%、50歳以上では0.09%、0.15%であったが、併用検診では50歳未満0.20%、0.16%、50歳以上では0.20%、0.38%と、マンモグラフィの併用ではいずれの報告でも併用検診で良好な成績であった。マンモグラフィ併用検診での中間期癌を考慮した感度は50歳未満では93.8%、84.6%で、50歳以上との比較ではほぼ同等、あるいはわずかに低下を示すものの、視触診検診に比較して良好な成績が示された。

50歳未満の併用検診の要精検率は50歳以上に比較して約2%上昇していた。

以上より、50歳未満を対象とした乳がん検診でもマンモグラフィ併用により50歳以上と同等の成績が期待されることが示唆された。

2) 40歳代と50歳以上の乳癌所見およびマンモグラムの特性に関する比較研究

40歳代と50歳以上のマンモグラムの比較研究では、マンモグラフィ所見の解析(大内・大貫ら、高橋)とマンモグラムの画質評価(福田・今村ら、山道ら)に関する研究が行われた。

大内らによるマンモグラフィ所見の解析では、マンモグラフィ単独での病変発見率は40歳代では25/33(76%)、50-69歳では36/39(92%)で、マンモグラフィでの病変発見率は50歳以上に比較して低下しており、また、50歳代後半以上でのマンモグラフィによる見逃しは認められなかった。また、所見の解析では、40歳代では腫瘤15%、石灰化のみ52%、その他の所見14%であったのに対し、50歳以上では腫瘤58%、石灰化31%と40歳代での石灰化の所見の重みが目立つものであった。

高橋の癌研究会付属病院におけるマンモグラフィ発見乳癌による所見の解析では、対象138例(50歳未満45例、50歳以上93例)中、石灰化所見のみを呈したものの99例(72%)、腫瘤等39例(28%)であったが、これを50歳未満と以上に分けると、50歳未満では石灰化38例(84%)・腫瘤7例(16%)、50歳以上では石灰化61例(66%)・腫瘤32例(32%)と若年層にて石灰化の所見がより重要であることが明らかとなった。

年齢による乳腺実質の評価では不均一高濃度・高濃度乳房の占める割合は、50歳未満では85%、50歳以上では64%と50歳未満では高濃度乳房の占める割合が高かった。

若年層において高濃度乳房が多くを占めるのは従来の報告に一致するが、山道ら、森本らはマンモグラフィ撮影条件による視覚的評価の変化を研究した。山道らは乳腺濃度を決定する自動線量制御装置(AEC)の設定濃度を1.25群と1.50群に設定し、40歳代を対象として同様の分類を行った。AEC設定1.25群(142例)では脂肪性0%、乳腺散在21.0%、不均一高濃度64.0%、高濃度15.0%であったものが1.50群(231例)ではそれぞれ3.5%、38.5%、51.5%、6.5%と高濃度乳房群はAEC設定により大幅に減少することがわかった(設定濃度1.5でも乳房平均線量は基準を大きく下まわるものであった)。森本らは検診を前期(平成4~7年)と後期(平成10~11年)で比較し、Wolfeの分類のDYが50歳以上では3.5%から0.2%に、50歳未満では16.6%から2.4%に有意に減少していることを明らかにした。その原因は、マンモグラフィの機器、スクリーン・フィルムシステム、撮影技術、現像などの進歩によるものであったと解析している。

マンモグラムの評価に関しては、福田・今村らはマンモグラムをデジタル化し、画像解析ソフトNIH Imageを用い、画素値のヒストグラム解析を行った。解析領域は乳房領域のみで150 μ mでデジタル化し、ヒストグラム濃度1.0以下、1.0-1.4、1.4以上の占める割合を算出した。また、これを6名の乳腺外科医による目視によるWolfe

の分類と対比した。濃度1.0以下の占める割合、あるいは濃度1.4以上の占める割合はN1、P1、P2、DYの各群間にオーバーラップしており、視覚評価は客観性に乏しいことがあり、デジタル評価も考慮すべきである。また、マンモグラム上腫瘍を認識できなかった症例ではマンモグラム濃度のヒストグラムがDY症例と類似したものであり、マンモグラム濃度の管理は被曝線量を増やさないように、かつ光学的濃度は可及的に高くするよう管理することが重要であることが明らかとなった。40歳代へのマンモグラフィ導入にはますます画質管理は重要である。

3) 乳がん検診における超音波検査法の確立と有効性評価

40歳代の女性にたいする超音波検査併用には検診用超音波検査の機器、検査法、診断法などの確立が重要であることが前年の研究で明らかとなったが、現実にはさまざまな方法による超音波検診が行われていることが東野・角田らのアンケート調査により明らかとなった。茨城県内ではマンモグラフィ導入施設は27施設・超音波導入施設は66施設(うち両者導入は22施設)であった。超音波検査による有所見率は検者により13.6%から71.8%とばらつきが大きく、要精査基準作成の必要性が明らかとなった。実験としてマンモグラフィのカテゴリ分類基準を超音波にも導入することを含め、暫定的要精査基準を作成し適応させたところ、要精査率は4~8.3%となり低下させることができた。現在、診断基準のさらなる検討を行っている。

4) 各種がん検診の費用効果比に関する研究

辻らはマンモグラフィ・視触診(マンモグラフィ併用法)と超音波・視触診(超音波併用法)の方法別費用効果比(1年の生存延長に要する費用)を算出し検討した(表2)。分析は平成7年度厚生省がん研究助成金「各種がん検診の共通問題に関する研究」班に示された医学判断学モデルにしたがって行われた。マンモグラフィ併用法では大貫らの報告値を、乳癌有病率は宮城県対がん協会の乳がん検診発見率から補正、平均余命は1990年の45歳の女性の値を用いている。超音波併用検診については感度と中間期がんの報告があるのは1報告のみであり、それを採用したものである。スクリーニングの費用は大内班のアンケート調査結果を使用している。その結果、マンモグラフィ併用法では109.2万円、超音波併用法では187.2万円、視触診のみでも145.7万円であり、超音波検査併用では費用効果比が良くないことが示された。ただし、今回採用した推定データには安定性に乏しいことも否定できず、さらに感度分析を含めた検討が必要であ

る。

5) 乳がんのコンピュータ支援診断(CAD)の開発に関する研究

乳がんのCAD装置にはマンモグラムと超音波画像のものがあり、マンモグラムCADではフィルムマンモグラムのデジタイズ画像あるいはCRマンモグラフィからのものが実用化されつつある。藤田らの開発したマンモグラムCADの性能評価報告では、腫瘍検出83~88%、石灰化86%程度の検出率で1画像あたりの偽陽性率はそれぞれ1.4個、0.4~1.1個程度であり、更なる技術改良・処理時間の高速化とともに臨床評価実験の実施による有用性の検討が必要とされている。

超音波画像によるCADについては、現在ようやく客観的volume dataを得ることができ装置の開発の目処がたったところであり、検診用超音波機器としてvolume CTのようなvolume USの開発が望まれる。

6) 50歳未満の乳がん検診の精度管理のあり方に関する研究

マンモグラフィや超音波など画像による乳がん検診を40歳代にも適用すれば非常に早期の乳がんが発見されてくることが予想される。また、長期にわたる経過観察を行い、有効な検診システムを構築するには、受診者の登録システムを県あるいは市町村をこえて構築することが必要である。マンモグラフィ併用検診は始まったばかりであり、大きく進歩しているコンピュータを用いた乳癌検診受診者の登録システムあるいは検診発見乳がんの病理登録フォームの作成も精度管理にはたいへん重要な位置を占める。今年度、黒石らを中心に市販の汎用DBを使用して乳がん検診登録システムを構築した。登録には厚生省がん研究助成金大内班で遠藤が作成した乳房画像診断用語と登録システムが採用され、市販のDBを用いることによりその普及を図った。

また、市原・黒住らを中心とした病理グループでは、検診における病理診断の位置づけに関するアンケート調査を施行した。回答のあった施設のうち85.2%が紹介病院から最終診断の報告を得ており、病理診断の定形書式を有している機関も85.2%と多かったが報告書の記載は臨床医が行っており病理医が関与しているところは3.7%にすぎなかった。病理医に関与してもらえる可能性についてはすべての機関で悲観的であり、病理医に乳がん検診の病理登録に関与してもらうには課題が大きいことがわかった。しかし、画像診断を導入した検診では従来とは異なった疾患分布が見込まれ、また、世界的にも通用する病理登録を作成することが必要であることから、

本年、「乳がん検診・病理診断登録書」と記載の手引書を作成した。

今後、世界に通用する乳がん検診を組織するには、これらの検診受診者登録から病理登録まで幅広い精度管理システムを構築する必要がある。

3 倫理面への配慮

乳がん検診にあたっては、受診者に対して検診の説明

をいかに適切に行うかは重要である。検診受診者にたいし、検診成績、検診による効果とリスクを説明し、安心して検診を受けられるよう配慮する方法を確立普及し、検診に関する登録・統計ではプライバシーの保護に十分配慮する。また、マンモグラフィによる検診での放射線被曝に対する正確な情報提供は最も重要であり、これを常に考慮することも必要である。

表1 50歳未満と50歳以上のマンモグラフィ検診の比較

年齢	Miyagi Trial(1995-98)						Tokushima Trial			
	視触診		S M G		併用		視触診		S M G併用	
	40代	50-69	40代	50-69	40代	50-69	50未満	50以上	50未満	50以上
受診者	49,743	97,516	13,058	12,076	15,271	17,755	9,168	9,451	6,928	11,028
要精検率(%)	8.3	3.9	10.0	6.4	10.4	7.2	7.7		6.9	
発見癌(%)	55	84	20	16	30	36	8	14	11	42
中間期癌感度(%)	0.11	0.09	0.15	0.13	0.20	0.20	0.09	0.15	0.16	0.38
中間期癌感度(%)					2	3	3	5	2	1
感度(%)					93.8	92.3	72.7	73.7	84.6	97.7

表2 乳がん検診の方法別費用と効果の比較

	視触診のみ	マンモグラフィ併用	超音波併用
救命人年(10万人当り)	189.00	405.46	291.64
費用(万円:10万人当り)	27,530.0	44,257.9	54,607.4
費用効果比(万円)	145.66	109.15	187.24

研究成果の刊行発表

外国語論文

- ① Ariga N, Ohuchi N, et al., 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and type 2 in ductal carcinoma in situ and intraductal proliferative lesions of the human breast. *Anticancer Res.* 20, 1101-1108, 2000
- ② Amano G, Ohuchi N, et al., Correlation of three-dimensional magnetic resonance imaging with metricurous histopathologic map concerning carcinoma extension in 58 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 60, 43-55, 2000
- ③ Ohira H, Ohuchi N, et al., Comparison of intratumoral distribution of 99mTc-MIBI and deoxyglucose in mouse breast cancer models. *J Nucl Med.* 41, 1561-1568, 2000
- ④ Moriya T, Ohuchi N, et al., A proposal for histopathological diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer* 7, 321-325, 2000
- ⑤ Ariga N, Ohuchi N, et al., Retinoid acid receptor and retinoid X receptor in ductal carcinoma in situ and intraductal proliferative lesions of the human breast. *Jpn J Cancer Res.* 91, 1169-1176, 2000
- ⑥ Minami Y, Ohuchi N, et al., Determinants of infant feeding method in relation to risk

- factors for breast cancer. Preventive Medicine 30, 363-370, 2000
- ⑦ Ichihara S., A new method of margin evaluation for breast conserving surgery using an adjustable mold. Histopathology (in press)
- ⑧ Ando Y, Endo T, et al., Diagnostic utility of tumor vascularity on magnetic resonance imaging of the breast. Magnetic Resonance Imaging 18, 807-813, 2000
- ⑨ Shiraishi J, Fujita H, et al., Development of a digital image database for chest radiographs with and without a lung nodule: Receiver operating characteristic analysis of the radiologists' detection of pulmonary nodules. AJR 174-1, 71-74, 2000
- ⑩ Hozawa A, Tsuji I, et al., Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohsama study. Archives of Internal Medicine 160, 3301-3306, 2000
- ⑪ Tsubone Y, Tsuji I, et al., Screening for gastric cancer in Miyagi, Japan: Evaluation with a population based cancer registry. Asia Pacific J of Cancer Prevention 1, 57-60, 2000
- 日本語論文
- 1 遠藤登喜子、乳癌術前の画像診断における超音波の役割、超音波検査技術、25 1: 36-37, 2000
- 2 遠藤登喜子、医師の期待するCAD、日本放射線技術学会雑誌、56-3, 321-323, 2000
- 3 福岡大輔、遠藤登喜子、藤田広志、他、乳房X線写真における医師の読影とCADシステムの検討結果との比較、日本放射線技術学会雑誌、56-3, 436-442, 2000
- 4 原 武史、藤田広志、遠藤登喜子、他、マンモグラムCADシステムにおけるPrewittフィルタを利用した腫瘤陰影の偽陽性候補の削除、日本放射線技術学会雑誌、56-3, 449-454, 2000
- 5 松原友子、藤田広志、遠藤登喜子、他、マンモグラフィCADシステムにおける乳房スキンラインの自動抽出処理、日本放射線技術学会雑誌、56-3, 480-485, 2000
- 6 森本忠興、遠藤登喜子、他、マンモグラフィ検診における精度管理委員会の役割、日本乳癌検診学会誌 9: 1. 25-30, 2000
- 7 福岡大輔、遠藤登喜子、藤田広志、他、乳房X線写真における医師の読影とCADシステムの検出結果との比較、日本放射線技術学会雑誌、56-3, 436-442, 2000
- 8 中川俊明、藤田広志、遠藤登喜子、他、CAD技術を応用したスケッチ作画支援システムの開発、電子情報通信学会医用画像研究会プロシーディング MI 2000-13, 7-11, 2000
- 9 松原友子、藤田広志、遠藤登喜子、他、乳腺実質濃度の評価に基づくマンモグラムの自動分類、医用電子と生体工学、38-2, 93-101, 2000
- 10 笠井 聡、藤田広志、遠藤登喜子、他、マンモグラム上の乳腺領域周辺に存在する腫瘤陰影検出に特化したアルゴリズムの開発、医用電子と生体工学、38-2, 111-117, 2000
- 11 木戸長一郎、遠藤登喜子、他、乳がん検診におけるマンモグラフィ読影、画像診断、20-8, 920-926, 2000
- 12 山崎大輔、藤田広志、遠藤登喜子、他、乳腺濃度評価に基づくデジタル乳房写真のコンピュータ自動分類法の改良、医用画像情報学会雑誌 17-3, 161-166, 2000
- 13 遠藤登喜子、他、乳癌の画像診断と放射線治療のすべて 疫学と検診、臨床放射線 45-11, 1245-1254, 2000
- 14 遠藤登喜子、乳房の画像診断、日独医報 45-3, 459-468, 2000
- 15 遠藤登喜子、乳癌診療の最前線 マンモグラフィ診断の進歩、癌の臨床 臨時増刊号 16-5, 517-524, 2000
- 16 遠藤登喜子、読影診断のQuality Control、INNER-VISION 15-5, 19-20, 2000
- 17 遠藤登喜子、マンモグラフィによる乳癌検診、日本医師会雑誌、124-3, 343-347, 2000
- 18 遠藤登喜子、マンモグラフィ導入乳ガン検診の動向、健康文化振興財団紀要 28, 30-33, 2000
- 19 中川俊明、藤田広志、遠藤登喜子、他、乳房X線写真における胸筋領域自動抽出法、医用画像情報学会雑誌 18-1, 39-45, 2000
- 20 森本忠興、遠藤登喜子、他、乳がん検診におけるマンモグラフィ検診精度管理中央委員会の役割、日本医事新報 4011, 37-42, 2001
- 21 遠藤登喜子、わが国の乳がんの疫学と検診、映像情報 33-3, 238-243, 2001

IV 研究成果報告（平成 12 年度）

1. 年代別の視触診とマンモグラフィの乳癌検出率

大内 憲明 小泉 亮
大貫 幸二
東北大学腫瘍外科

I 目的

年代別のマンモグラフィと視触診の乳癌病変の検出能を比較し、その年代に適した検診方法を検討する。

II 対象と方法

1995 年から 1998 年までの、宮城県対がん協会におけるマンモグラフィ併用検診の受診者中、40 歳代の検診発見乳癌 30 例（1 例同時両側）と中間期乳癌 2 例、および 50-69 歳の検診発見乳癌 37 例と中間期乳癌 2 例を対象とした。

マンモグラフィの検出能については、2 名の読影医（大貫、小泉）がマンモグラムの再読影を行い、5 段階のカテゴリーに分類した。読影に際しては、実際の検診の場で所見を有意とできるかの点に留意した。すなわち、非特異的と思われる構築の乱れや、局所的非対称性陰影はカテゴリー 1 とした。再読影のカテゴリー 3 以上について、病変を検出しているとした。

視触診の検出能については、検診所見の記載用紙から、“良性病変を疑う”以上（宮城県対がん協会における視触診のカテゴリー分類 2 以上）を病変を検出しているとした。

III 結果

40 歳代 33 病変中、マンモグラフィで検出できた症例は 25 病変（76%）、視触診で検出できていたのは 20 病変（61%）であった（表 1）。両者を組み合わせると 30 病変（91%）を検出していた。中間期乳癌の 2 例は再読影でも検出できなかった。視触診と再読影で病変を検出できなかったもう 1 例は、実際の検診ではマンモグラフィ上カテゴリー 3 とされていたが、再読影では、点状石灰化が領域性に分布しており、カテゴリー 2 と判断された症例であった。

50-69 歳の 39 例では、マンモグラフィで検出できたのは 36 例（92%）、視触診で検出できていたのが 22 例（56%）であった（表 2）。中間期乳癌の 2 例は再読影で所見を検出できた。再読影で所見が検出できなかった 3 例の内訳は、2 例が 55 歳以下で、1 例が乳頭に糜爛のあるパジェット病であった。視触診と再読影を組み合わせると、病変を検出できない症例はなかった。

IV 考察

40 歳代に関しては、視触診のみで 5 例（15%）が検出されており、両者の併用は必要であると考えられた。しかし両者を組み合わせても検出できない症例が 3 例（9%）あり、40 歳代においては、マンモグラフィの限界があることも念頭に置く必要があると思われた。一方、50-69 歳に関しては、視触診のみで検出されたのは 3 例（8%）であり、56 歳

以上の無症状者は、全例マンモグラフィ単独で検出されていた。精度管理がなされた検診においては、50歳後半以降はマンモグラフィ単独検診でも、感度はさほど低下せず、特異度は向上し、費用効果比が良くなると思われた。

今回の検討では、全例が癌症例であるということ的前提に読影しているということから、マンモグラフィの検出能はもっとも良い条件の場合であると考えられる。

V 結語

視触診とマンモグラフィの併用検診の病変検出能は、40歳代および50-69歳において満足の行くものであった。40歳代は視触診との併用が必要であると思われたが、50歳後半以降においては、マンモグラフィ単独でも優れた病変検出能を有すると思われた。

表1：40歳代におけるマンモグラフィと視触診の病変検出能

		マンモグラフィ		計
		+	-	
視触診	+	15 (45%)	5 (15%)	20 (61%)
	-	10 (30%)	3 (9%)	13 (39%)
計		25 (76%)	8 (24%)	33 (100%)

表2：50-69歳におけるマンモグラフィと視触診の病変検出能

		マンモグラフィ		計
		+	-	
視触診	+	19 (49%)	3 (8%)	22 (56%)
	-	17 (44%)	0 (0%)	17 (44%)
計		36 (92%)	3 (8%)	39 (100%)