

15 - 14 乳がん検診の精度及び効率の向上に関する研究

主任研究者 東北大学大学院医学系研究科 大内 憲 明

研究成果の要旨

乳がん検診の精度及び効率を向上させるため、マンモグラフィ、視触診、超音波の年齢階級別診断精度、費用効果を解析し、検診手法の最適化を図った。視触診逐年、マンモ併用逐年、同隔年の3法を精度、効率の点から分析した結果、40歳代に対しては、隔年のマンモ併用検診が妥当であることが判明し、厚生労働省「がん検診検討会」の基礎資料として活用された。平成16年度は更に下記の成果が得られた。1)利益リスク比解析により40歳以上を対象としたマンモグラフィ検診では利益がリスクを大きく上回ることが判明した。2)臨床画像評価によりデジタルマンモグラフィを含めた新たな画質基準を設定した。3)シミュレーション分析から49歳以下に対する超音波併用検診は、救命効果の面から有用であることが判明した。4)超音波検診の標準化を図り、乳房超音波ファントムを開発して多施設共同研究を開始した、5)がん登録を用いて、診断契機(視触診検診、マンモ併用検診、外来発見)別の生存率を分析した結果、検診群で有意に生存率が向上していた。マンモ併用群は視触診群を上回っていたが、統計学的有意差はまだ認められない。6)30歳代におけるマンモグラフィ併用検診成績を分析した結果、乳がん発見率は低率であり、この年代への超音波検診の導入について検討すべきである。今後は、更なる精度向上及び効率化を図るため、デジタルマンモグラフィの効率的導入ならびにコンピュータ支援検出(CAD)及び若年者への超音波検診の導入へ向けて新たな研究の展開が期待される。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
大内 憲明	東北大学大学院医学系研究科 教授	乳がん検診の精度及び効率性の向上に関する研究
遠藤登喜子	名古屋医療センター 部長	マンモグラフィによる乳がん検診の精度向上と品質管理に関する研究
東野英利子	筑波大学臨床医学系 助教授	超音波乳がん検診の標準化と精度管理に関する研究
栗山 進一	東北大学大学院医学系研究科 助手	シミュレーション分析による乳がん検診の精度及び効率の解析
福田 護	聖マリアンナ医科大学 教授	乳房超音波機器の精度管理に関する研究
藤田 広志	岐阜大学大学院医学研究科 教授	乳がん画像のコンピュータ処理解析・評価に関する研究
市原 周	名古屋医療センター 科長	乳がん検診の精度向上のための病理報告のあり方
森谷 鈴子	*1名古屋医療センター	乳がん検診の精度向上のための病理報告のあり方
井上 武	*2四国がんセンター	非造影MRI(拡散協調画像)での乳がん検出能の検討

*1:平成16年4月1日~平成17年3月31日

*2:平成16年4月1日~平成17年3月31日

総括研究報告

1 研究目的

日本では乳がん罹患率のピークが40歳代であり、60歳代をピークとする欧米と大きく異なる。従って、わが国において乳がんによる死亡率を減少させるためには40歳代への効率的な検診法の導入が不可欠である。本研究では、マンモグラフィ、視触診、超音波による検診法を診断精度、費用効果等の観点からを解析し、各年齢層に対する乳がん検診精度及び効率の向上に資することを目的とした。平成15年度には、主に視触診逐年、マンモ併用逐年、同隔年の3法を精度、効率の点から分析し、40歳代に対しては、隔年のマンモ併用検診が妥当であることが判明し、厚生労働省「がん検診検討会」の基礎資料として活用された。平成16年度は、1)効率的な乳がん検診：マンモグラフィ検診の利益リスク解析、2)デジタルマンモグラフィ画質基準の設定、3)シミュレーション分析による超音波乳がん検診の救命効果及び効率、4)超音波による乳がん検診基準の標準化、5)がん登録を用いた乳がん検診の生存率向上効果、6)30歳代におけるマンモグラフィ併用検診の研究を実施した。

2 研究成果

1)効率的な乳がん検診：マンモグラフィ検診の利益リスクの解析

複数年間隔定常モデルを作成、5歳階級別に検診不介入群に対する相対リスク、リスク差と平均余命、救命人年で費用効果比を求めた。相対リスクは50歳代が良好で、リスク差、救命人年は40歳代が最も良く、費用効果比はマンモグラフィ隔年が優れていた。

X線撮影を検診に用いるにあたって、検診による救命利益と被曝リスクを考慮する必要がある。マンモグラフィ検診の実効線量平均値：0.05mSV、乳房の組織加重係数：0.05 (ICRP 1990)、致死的発癌の生涯リスク：21-40歳5.5%、41-60歳2.5%、61-80歳1.2%で、隔年で利益/リスク比は、40-44歳211、45-49歳340で、50-54歳331と比して劣らないことが判った。

2)デジタル・マンモグラフィ画質基準の設定

既に、25%以上の施設で採用されている現状を踏まえて、デジタル・マンモグラフィ臨床画像評価基準を策定した。フィルムスクリーンの画像評価の見直しも併せて行い、デジタル、フィルムスクリーンとも同一

の基準で評価を開始した。2004年10月現在、362台の評価の結果、330台(91%)が合格基準を満たしているが、デジタルは60%の合格率である。

3)シミュレーション分析による超音波乳がん検診の救命効果及び効率

49歳以下に対するマンモグラフィと視触診併用の隔年検診は、費用効果比に優れていることが示された。一方、閉経前では乳腺実質が多く、視触診・マンモグラフィ併用検診では他の年代に比べて救命効果が相対的に小さくなるのが危惧されている。本研究では、超音波検査を49歳以下乳がん検診に導入した場合の救命効果および効率をシミュレーション分析により検討した。大内班を含む31施設にアンケート調査した結果、7施設が超音波検査を導入していた。超音波検査の感度・特異度・早期乳癌比率・検診費用を算出し、救命数(人)、費用/生存年数を解析した結果、49歳以下に対する超音波併用検診は、救命効果・効率の両面から有用であることが示唆された。

4)超音波による乳がん検診基準の標準化

高濃度乳房への超音波検診の効率的導入を目的として、超音波乳がん検診の標準化を図った。限られた施設検診であるが、十分に精度管理された条件の下で、超音波検診が実施された場合、視触診に比して約3倍の乳がん検出率が得られることが判明した。さらに、新たな精度管理手法として、ファントムによる乳房超音波装置を開発、多施設共同研究を実施した。

5)がん登録を用いたマンモグラフィ併用乳がん検診の生存率向上効果に関する研究

宮城県新生物レジストリーにおける1989年1月1日～2000年12月31日の登録乳がん7703件を対象に診断契機及び予後を調査。宮城県対がん協会乳がん検診発見データベースとの照合により診断契機別(マンモ併用検診、視触診検診、外来発見)の生存分析(Kaplan Meier法)を行った。結果、5年生存率・10年生存率は、それぞれ、外来発見群87.4%・83.0%、視触診群95.4%・93.6%、マンモ併用群98.6%・95.8%となり、検診群で有意に生存率が向上していた($p < 0.001$)。マンモ併用群は視触診群を上回っていたが、統計学的有意差はまだ認められない($p = 0.053$)。

6)30歳代における視触診単独とマンモグラフィ併用

検診の解析

厚生労働省「がん検診に関する検討会」において、乳がん検診は40歳以上にマンモグラフィによる検診を原則とするという提言がなされたが、30歳代の検診に関しては今後引き続き調査・研究を進める必要があるとされた。宮城県の検診成績から、30歳代の検診成績について解析した。平成7～14年度乳がん検診受診者447,405名について、検診方法別に5歳階級毎の検診成績を算出した。視触診は逐年、マンモ併用は隔年検診が基本である。30歳代マンモ併用検診は、家族歴を有するハイリスク群に行っている。その結果、30～34歳の視触診検診受診者17,811名、要精検率6.4%、発見乳癌4例（発見率0.02%）であった。35～39歳の視触診検診受診者36,505名、要精検率7.2%、発見乳がん19例（発見率0.05%）であった。30歳代のマンモグラフィ併用検診受診者は2047名で、発見乳がん1例であったが、自覚症状を有していた。宮城県がん登録における乳がん罹患率を見ると（表1）、30～34歳では0.0163%と40歳以上と比較して低率であり、実際の発見率も低率であった。35～39歳の乳がん罹患率は0.0393%（同年代の子宮頸がん0.0096の約4倍）であり、実際の発見率も高くなった。しかし、無症状の乳がんはマンモグラフィで検出されていない。一方で、30歳代は平均余命が長いと、有用な検診を行えば、高い費用効果が期待される。超音波検診の導入へ向けてさらに研究を継続する必要がある。

3 倫理面への配慮

本研究における倫理面への配慮については疫学研究に関する倫理指針に従った。検診のデータについて、個人情報の保護に十分に配慮した。「シミュレーション分析による乳がん検診の精度及び効率の研究」及び「がん登録を用いたマンモグラフィ併用乳がん検診の生存率向上効果に関する研究」は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会承認済みである。

表1：宮城県における年代別の乳がんと子宮頸がんの罹患率（%）

年代	乳がん	子宮頸がん
30-34歳	0.0163	0.0129
35-39歳	0.0393	0.0096
40-44歳	0.0787	0.0149
45-49歳	0.1196	0.0130
50-54歳	0.0936	0.0136
55-59歳	0.0838	0.0135
60-64歳	0.0838	0.0102
65-69歳	0.0873	0.0125
70-74歳	0.0877	0.0169
75-79歳	0.0659	0.0194

宮城県新生物レジストリー（平成5～9年度）

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Minami Y, Tsubono Y, Ohuchi N et al. The increase of female breast cancer incidence in Japan: emergence of birth cohort effect. *Int J Cancer*, 108:901-906, 2004.
2. De La Cruz C, Moriya T, Ohuchi N et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. Clinicopathological and immunohistochemical study. *Pathol Int*, 54: 90-96, 2004.
3. Shiraishi K, Kato S, Ohuchi N et al. Isolation of temperature-sensitive p53 mutations from a comprehensive missense mutation library. *J Biol Chem*, 279: 348-355 JAN 2 2004
4. Takeda M, Ishida t, Ohuchi N et al. Collaboration of breast cancer clinic and genetic counseling division for BRCA1 and BRCA2 mutation family in Japan. *Breast Cancer*, 11: 30-32, 2004
5. Moriya T, Usami S, Ohuchi N et al. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes for breast cancer. *Asia J Surg*, 27(4): 256-261, 2004.
6. Moriya T, Hirakawa H, Ohuchi N et al. Ductal carcinoma *in situ* and related lesions of the breast: Recent advances on pathology practice. *Breast Cancer*, 11: 325-333, 2004.

7. Suzuki T, Miki Y, Ohuchi N et al. Estrogen-related receptor in human breast carcinoma as a potent prognostic factor. *Cancer Res*, 64: 4670-4676, 2004.
8. Takeda M, Kobayashi M, Ohuchi N et al. Biophoton detection as a novel technique for cancer imaging. *Cancer Science*, 95 (8): 656-661 2004
9. Kawahara M, Sakayori M, Ohuchi N et al. Identification and evaluation of 55 genetic variations in the BRCA1 and the BRCA2 genes of patients from 50 Japanese breast cancer families. *J Hum Genet*, 49: 391-395, 2004.
10. Amano G, Yajima M, Ohuchi N et al. MRI accurately depicts underlying DCIS in patient with Paget disease of the breast without palpable mass and mammography findings: A case report. *Jpn J Clin Oncol*, 35 (3): 149-153, 2005.
11. Takeda M, Ishida T, Ohuchi N et al. Breast conserving surgery with primary volume replacement using a lateral tissue-flap. *Breast Cancer*, 12(1): 16-20, 2005
12. Nishino Y, Kuriyama S, et al. Cancer incidence profiles in the Miyagi cohort study. *J Epidemiol*, 14: 7-11, 2004
13. Kuriyama S, Tsuji I, et al. Obesity and risk of cancer in Japan. *Int J Cancer*, 113: 148-157, 2005
14. Miitsu M, Tohno E, Itai Y. Fat suppression strategies in enhanced MR imaging of the breast: Comparison of SPIR and Water Excitation Sequences. *J Magn Res Imaging* 18:310-314,2003.
15. Fukuda M. Results of questionnaires concerning breast cancer surgery in Japan: An update in 1980-2003. *Breast Cancer*, 12: 1-2, 2005
7. 小田原記子、大貫幸二、大内憲明、他。スクリーニングマンモグラフィ呼び出し受診者に対する意識調査。日本乳癌検診学会誌、13(3): 265-271 2004.
8. 大内憲明、堀田勝平。乳がん検診：マンモグラフィ導入における診療放射線技師への期待。日本放射線技術学会雑誌、60(9): 1269-1272, 2004.
9. 栗山進一、辻一郎。乳癌検診に関する欧米の論争。癌と化学療法、31: 158-162, 2004.
10. 藤田広志。マンモグラフィのCAD。医用画像情報学会雑誌、21: 39-41, 2004
11. 藤田広志、原武史、他。乳腺超音波画像におけるCAD、映像情報MEDICAL、36 (4)、410-414, 2004
12. 栗山浩一、藤田広志、他。乳房X線写真上の腫瘍陰影検出システムにおける類似画像検索法を用いた偽陽性削除法、電子情報通信学会誌D-II、J87-D-II : 352-356, 2004
13. 今村恵子、印牧義英、福田護、他。微細石灰化：放射光画像と通常のX線画像との対比。日本乳癌検診学会誌、13 (2): 143-148, 2004.

書籍

外国語

1. Ichihara S, Endo T, Ohuchi N et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: Ductal carcinoma in situ of the breast: The pathological reason for the diversity of its clinical imaging. E. Ueno, T. Shiina, M. Kubota, K. Sawai (eds.) *Research and Development in Breast Ultrasound*, Springer-Verlag, Tokyo, pp. 104-113, 2005.
2. Kasai, S., Fujita, H. et al. Mass detection algorithm for digital mammograms based on an adaptive thresholding technique utilizing multi-resolution processing. *Digital Mammography*, 334-338, Springer, 2003

日本語

1. 大内憲明(編)マンモグラフィによる乳がん検診の手引き-精度管理マニュアル、第3版、日本医事新報社、東京、2004
2. 大内憲明。CMDT 2004、カレント・メディカル 診断と治療、第43版。監訳、日経BP、2004
3. 大内憲明。PDQ: Current Medical Information 最新がん情報。CCI Japan、2004
4. 大内憲明。乳房温存手術における腋窩郭清とLTF作成のコツ。(光山昌珠編)乳癌診療二頁の秘訣、金原出版、pp. 166-167, 2004

日本語論文

1. 柴田亜希子、大内憲明、他。地域がん登録を用いた視触診による乳がん検診の評価。日本公衛誌、52(2): 128-136, 2005
2. 大内憲明。世界の乳癌検診の現状と成果。日乳癌検診学会誌、13 (1): 9-17, 2004.
3. 飯沼武、大貫幸二、大内憲明、他。40-49歳女性の2年間隔マンモグラフィ検診の有効性。日乳癌検診学会誌、13 (1): 47-57, 2004.
4. 大貫幸二、石田孝宣、大内憲明、他。受診歴別から見た乳癌検診の精度管理。日乳癌検診学会誌、13 (1): 58-62, 2004.
5. 古妻嘉一、遠藤登喜子、大内憲明、他。マンモグラフィ検診の精度管理におよぼす読影講習会企画の意義。日乳癌検診学会誌、13 (1): 63-68, 2004.
6. 宇佐美伸、大貫幸二、大内憲明、他。検診発見の微細石灰化病変に対する診断方法についての検討。日本乳癌検診学会誌、13(2): 176-183 2004.

5. 大内憲明。乳癌検診 現在のコンセンサス。(伊藤良則、戸井雅和編) 乳腺疾患—State of arts、医歯薬出版、p p73-75、2004、
6. 石田孝宣、大内憲明。ホルモン補充療法、経口避妊薬と乳癌リスク。(伊藤良則、戸井雅和編) 乳腺疾患—State of arts、医歯薬出版、p p576-578、2004
7. 武田元博、大内憲明。MRI による乳癌診断および臨床利用。(伊藤良則、戸井雅和編) 乳腺疾患—State of arts、医歯薬出版、p p99-101、2004
8. 鈴木昭彦、大内憲明。乳癌領域の腫瘍マーカー。臨床検査ガイド 2004-2005。(和田攻、大久保昭行、矢崎義雄、大内尉義編) pp. 859-862, 2005
9. 大内憲明。現在の乳がん検診の問題点とこれからの検診計画。三木一正、渡邊能行(編) がん検診計画ハンドブック。南江堂、東京、pp. 131-137、2004、
10. 大内憲明。充填法、Lateral tissue-flap。乳癌の手術(改訂第3版)(霞富士雄、植野映編): 南江堂、東京、pp. 120-127、2005
11. 藤田広志(編著)。医用画像工学、第2版、医歯薬出版、東京、2004
12. 藤田広志(分担執筆)。診療放射線技術(上巻)、改訂第11版、南江堂、東京、2004