

## 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

年齢階級別の視触診とマンモグラフィによる乳がん検診の評価、デジタルマンモの効率的導入、CADを用いた読影法のありかた、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と効率等に関する研究を実施した。その結果、1) 40-69歳ではマンモグラフィの導入により、乳がん発見率が向上することが確認された。しかし、マンモ併用検診ではとくに40歳代の高濃度乳房の受診者で要精検率が高い。一方、30歳代は視触診及びマンモ併用いずれも検診の精度は低く、この年代への超音波導入を検討すべきである。2) デジタルマンモ検診を効率的に実施するには適正なモニタ診断が欠かせない。乳がん例と正常例を対象に、観察用モニタ 3Mピクセル、同 5Mピクセルによる読影実験を行った。デジタル診断は従来のフィルム診断と異なり、読影医のモニタへの順応が課題となる。3) デジタルマンモでは情報を直接 CAD 情報として処理可能であり読影の効率化が期待される。フィルム方式からデジタルへの移行にあたり、モニタ読影、データ保管、CADを用いた読影法のあり方を検討した。4) 40歳代への超音波検診導入の妥当性を検討するため、マンモ・超音波併用、マンモ単独、超音波単独の3種類の逐年検診を、シミュレーション分析により救命効果、効率の点から比較した。最も効果の高いのはマンモ・超音波併用であり、最も費用効果比が良いのは超音波検診であった。5) 超音波による乳がん検診の精度管理に向けて乳房超音波ファントムを実用化するとともに、超音波検診に関する教育プログラムを作成した。

### 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の向上に関する研究
内山 菜智子	国立がんセンター がん予防・検診研究センター検診部	乳がん画像コンピュータ支援診断の適正化に関する研究
栗山 進一	東北大学大学院医学系研究科 講師	シミュレーション分析による乳がん検診の効率性解析および個人情報保護に関する研究
東野 英利子	筑波大学臨床医学系 助教授	超音波による乳がん検診の標準化に関する研究
福田 護	聖マリアンナ医科大学 教授	乳房超音波ファントムの評価と標準化に関する研究
山田 隆之	東北大学大学院医学系研究科 助手	デジタルマンモグラフィによる乳がん検診の精度及び効率に関する研究
内田 陽子	九州がんセンター乳腺科	地域がん基幹病院としての乳がん検診精度管理と啓発活動への取り組みの検証
井上 武	四国がんセンター放射線	検診で発見される乳腺病変の病理学的特徴に関する研究
市原 周	科名古屋医療センター研究検査科	乳がん検診の精度向上のための画像と病理所見の相関
森谷 鈴子	名古屋医療センター研究検査科	非造影 MRI での乳がんスクリーニングの可能性

## 総括研究報告

## 1 ○研究目的

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解析し、乳がん検診の精度及び効率の向上に資することを目的とする。わが国の乳がん罹患率ピークは40歳代に、死亡率は50歳代にあることから、乳がん死亡率を減少させるには40歳から50歳代への効率的な検診の導入が不可欠である。しかし、40歳代は乳腺密度が高く、画像診断の導入にあたっては精度管理が重要となる。また、これまでアナログであったマンモグラフィ撮影がデジタルへと転換しつつあり、コンピュータ支援検出 (CAD) を含めた新たな研究段階に入ったといえる。今年度は、年齢階級別の視触診とマンモグラフィによる乳がん検診の評価、デジタルマンモグラフィの効率的導入、CADを用いた読影法のありかた、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と効率等に関する研究を開始した。

## 2 研究成果

## 1) 年齢階級別に見た視触診とマンモグラフィによる乳がん検診の評価

厚生労働省通達により平成17年度から乳がん検診は「40歳以上を対象にマンモグラフィによる検診を原則とする」と改正されたが、宮城県対がん協会では平成14年度より本方式を導入しており、最近3年間 (平成14-16年度) の成績を検討した (表1、2)。その結果、40-69歳のマンモ併用は、視触診に比して、乳がん発見率が優れることが確認された。しかし、マンモ併用検診では、とくに40歳代における要精検率が高く、診断精度の改善が急務である。検診で過去画像を比較読影できるシステムを構築中である。一方、30歳代は視触診及びマンモ併用いずれにおいても検診の精度は低く、平成17年度よりこの年代への超音波検診の導入に関する研究を開始した。

## 2) デジタルマンモグラフィの効率的導入

デジタル検診を効率的に実施するには適正なモニタ診断が欠かせない。FCR 5000MA で撮像した乳がん例と正常例を対象に観察用モニタ・モノクロ 3M ピクセル、同 5M ピクセルによる読影実験を行った。参加医師は検診に従事し、精度管理中央委員会試験評価 A 及び B 判

定の読影医である。検討項目はモニタ診断適正化への教育法とその効果に関する因子である。カテゴリーの他、7段階、連続度の悪性確信度による ROC 解析の結果、3M ソフト vs 5M ソフト、5M ソフト vs ハードコピー間で有意差を認めなかった。すなわち、デジタルマンモを使用する場合、観察用モニタとして、5M ピクセルの優位性は明らかでなく、3M ピクセルでも使用可能と考えられる。また、デジタル診断は、従来のフィルム診断とは大きく異なり、読影医のモニタへの順応時間も問題となることが示された。

## 3) Compute-aided detection (CAD) を用いた読影法のありかた

従来のフィルム・スクリーン方式ではアナログ情報をデジタルに変換して CAD 処理を行うが、デジタル・スクリーンでは情報を直接 CAD 情報として処理可能であり、読影の効率化が期待される。フィルム方式からデジタルへの移行にあたり、日本医学放射線学会乳房撮影委員会と協調して、モニタ読影、データ保管、CAD を用いた読影法のありかたを検討した。読影医 5 名ずつ、計 10 名によるデジタルマンモグラフィ・モニター診断上にて、CAD 前後の読影能に関する検討を行った。1 群は CAD の石灰化病変および腫瘍、FAD、distortion についてのがんに関する能力 (指摘率および偽病変の数) について読影以前に情報を与え、もう 1 群についてはまったく情報を与えない群とした。CAD 前において通知群と非通知群の間に統計学的優位差は認めなかった ( $p>0.05$ ) (表 3, 4, 5, 6)。CAD についての能力について非通知の群においては、sensitivity、specificity、PPV、NPV いずれも CAD 前後の変化は認められなかった。一方、CAD の能力について通知した群のうちで 1 名の読影者については、石灰化病変 1 例についての拾い上げが CAD により認められ、sensitivity の向上が認められた。しかし、総体的に統計的優位差は通知群において CAD 前後には認められなかった ( $p=0.343$ ) また、通知群と非通知群いずれも偽陽性数に変化は認められなかった。

石灰化病変に関する指摘については、CAD の能力についての情報を与えた 100%の指摘率を示した。読影実験により、CAD 使用による診断能の向上に貢献できる可能性を示された。一方 FAD や distortion を含めた腫瘍についての指摘率は 70%であり、今後更なる改善を必要とすると思われる。少なくとも擬陽性病変を増やすことなく、石灰化病変の検出に貢献できるという点から CAD は乳がん検診上有用であると考えられる。

## 4) シミュレーション分析による40歳代超音波乳がん検診の救命効果と効率の研究

超音波検診を40歳代へ導入することの妥当性を検討するために、マンモグラフィ・超音波併用(MMG&US)、マンモグラフィ単独(MMG)、超音波単独(US)の3種類の逐年検診方法を、シミュレーション分析により救命効果、効率の点から比較検討した。3つの検診方法について費用効果分析を行い、40歳代に超音波を導入することの妥当性を検討した。最も効果の高いのはMMG&US検診であり、最も費用効果比が良かったのはUS検診であった。本研究結果は40歳代に超音波検診を逐年で導入することは妥当であることを示唆しているが、本研究には方法論的限界がいくつかある。第一に、研究で用いた感度・特異度は、地域がん登録から把握したがんデータから算出したものではなく、MMG&USの感度を95%と仮定し、ベイズの定理から算出している。このため感度・特異度は過大評価されている可能性があるが、3つの検診方法のいずれも同一の算出方法を用いているため、各検診間の比較はある程度可能であろう。第二に、研究の検診費用は、栃木県保健衛生事業団が設定している数値を用い、MMG&USは4,800円、MMGは3,200円、USは2,100円であった。全体的に検診費用が低く、その中でMMGは相対的に高い費用が設定されている。第三に、今回は逐年検診しか検討していないため、隔年検診の救命効果及び効率は不明である。今後、超音波隔年検診の救命効果と効率の検討が必要である。以上より、40歳代女性に超音波検診を逐年で導入することは妥当といえる。今後、超音波検診の感度・特異度等のデータを蓄積しつつ、検診間隔等に関して検討が必要である。

## 5) 超音波検診の効率的導入に向けた乳房超音波ファントムの開発と教育プログラム

超音波検査による乳がん検診には、超音波装置の品質管理及び精度管理が不可欠である。今回、精度管理用のファントムが量産できるまでに完成した。しかし、超音波診断装置機能の飛躍的な向上により、最近の超音波装置の精度管理に対応しにくい点が出てきている。完成したファントムを用いて多施設の乳房超音波診断装置を評価し精度管理の問題点を検討中である。

教育用乳房ファントムを作成し、超音波講習会を開催してその有効性を検討した。2日間で全体講義とグループ講習を行い、最後に評価のための動画および静止画による試験を行った。動画における病変検出の感度と正診率は有意に増加した。静止画は感度・特異度、

カテゴリー感度が上昇し、また診断に関するROC解析でも有意な診断率の向上が見られた。

今後、品質管理に関しての方法を確立して、ファントムと合わせて乳房超音波診断装置の精度管理方式を構築する予定である。

## 6) 乳がん検診における個人情報の取り扱い

乳がん検診における個人情報の流れを「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」に照らして確認したが、問題点は見あたらなかった。デジタル画像の他検診機関等への提供は情報の第3者提供にあたり、対応を検討中である。

## 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：年齢階級別にみた視触診による乳がん検診の精度指標

年齢	受診者数	要精検率	乳がん	発見率	PPV
30-39	20,296	7.24%	9	0.04%	0.61
40-49	16,303	8.30%	15	0.04%	1.11
50-59	10,938	5.44%	17	0.16%	2.86
60-69	9,678	4.45%	13	0.13%	3.02

宮城県対がん協会（平成14～16年度）

表2：年齢階級別にみたマンモグラフィ併用による乳がん検診の精度指標

年齢	受診者数	要精検率	乳がん	発見率	PPV
30-39	860	15.81%	1	0.12%	0.74
40-49	16,735	15.67%	69	0.41%	2.53
50-59	30,353	11.51%	73	0.24%	2.09
60-69	28,119	9.20%	79	0.28%	3.05

宮城県対がん協会（平成14～16年度）

表3. CAD使用前におけるCAD情報未通知群の診断能

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Observer1	0.739	0.974	0.895	0.967
Observer2	0.609	1.000	1.000	0.952
Observer3	0.782	0.974	0.900	0.972
Observer4	0.696	0.987	0.941	0.962
<u>Observer5</u>	<u>0.783</u>	<u>1.000</u>	<u>1.000</u>	<u>0.973</u>
Average	0.722	0.985	0.947	0.965

表4. CAD使用後におけるCAD情報未通知群の診断能

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Observer1	0.739	0.974	0.895	0.967
Observer2	0.609	1.000	1.000	0.952
Observer3	0.782	0.974	0.900	0.972
Observer4	0.696	0.987	0.941	0.962
<u>Observer5</u>	<u>0.783</u>	<u>1.000</u>	<u>1.000</u>	<u>0.973</u>
Average	0.722	0.985	0.947	0.965

表5. CAD使用前におけるCAD情報通知群の診断能

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Observer1	0.522	1.000	1.000	0.941
Observer2	0.739	0.987	0.944	0.947
Observer3	0.739	0.961	0.850	0.967
Observer4	0.565	0.987	0.929	0.946
<u>Observer5</u>	<u>0.739</u>	<u>0.948</u>	<u>0.810</u>	<u>0.966</u>
Average	0.661	0.977	0.907	0.953

表6. CAD使用後におけるCAD情報通知群の診断能

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Observer1	0.565	1.000	1.000	0.947
Observer2	0.739	0.987	0.944	0.947
Observer3	0.739	0.961	0.850	0.967
Observer4	0.565	0.987	0.929	0.946
<u>Observer5</u>	<u>0.739</u>	<u>0.948</u>	<u>0.810</u>	<u>0.966</u>
Average	0.669	0.977	0.907	0.955

研究成果の刊行発表  
外国語論文

1. Amano G, Yajima M, Ohuchi N et al. MRI accurately depicts underlying DCIS in a patient with Paget's disease of the breast without palpable mass and mammography findings. *Jpn J Clin Oncol*, 35 (3): 149-153, 2005
2. 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
3. Nakajima M, Takeda M, Ohuchi N et al. Nano-sized fluorescent particle as a new tracer for sentinel node detection. *Cancer Sci*, 96 (6): 353-356, 2005.
4. Zhou X, Kobayashi Y, Ohuchi N et al. Strong Luminescence of CdSe Nanoparticles by Surface Modification with Cadmium (II) Hydrous Oxide. *Int J Modern Physics B*, 19:2835-2840, 2005.
5. Zhou X, Kobayashi Y, Ohuchi N et al. Preparation of silica encapsulated CdSe quantum dots in aqueous solution with the improved optical properties. *Appl Surface Sci*, 242, 281-286, 2005
6. Kasuya A, Noda Y, Ohuchi N et al. Stoichiometric and ultra-stable nanoparticles of II-IV compound semiconductors. *Eur Physical J D*, 34:39-41, 2005.
7. Kobayashi Y, Misawa K, Ohuchi N et al. Silica-coating of fluorescent polystyrene microspheres by a modified Stober method and their stability against photo-bleaching. *e-Polymers*, no. 052, 1-8, 2005.
8. Suzuki T, Miki Y, Ohuchi N et al. Sex-steroid producing enzymes in human breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 12:701-720, 2005.
9. Miki Y, Suzuki T, Ohuchi N et al. Expression of the steroid and xenobiotic receptor (SXR) and its possible target gene, organic anion transporting polypeptide-A (OATP-A) in human breast carcinoma. *Cancer Res*, 66 (1): 535-542, 2006.
10. Usami S, Moriya T, Ohuchi N et al. Core needle biopsy for non-palpable breast lesions: pathological aspects. *Breast Cancer*, 12 (4): 272-278, 2005
11. Suzuki T, Hayashi S, Ohuchi N et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) in human breast carcinoma a modulator of estrogenic actions. *Endocrine-Related Cancer* (in press)
12. Shimauchi A, Yamada T, Ohuchi N et al. Comparison of MDCT and MRI for evaluating the intraductal component of breast cancer. *AJR* (in press)
13. Uchiyama N, Ohuchi N. et al The impact of integration of computer-aided detection and human observers. *International Workshop on Digital Mammography*, Springer, 2006(in press)

14. Kuroki Y, Uchiyama N, et al. clinical evaluation of cad for digital mammography. International Workshop on Digital Mammography, Springer, 2004.
15. Kuriyama S, et al. Obesity and risk of cancer in Japan. Int J Cancer, 113: 148-157, 2005
16. Sato Y, Kuriyama S, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of colorectal cancer in Japanese: The Miyagi Cohort Study. Public Health Nutrition, 8: 309-314. 2005.
17. Nakaya N, Kuriyama S, et al. Alcohol consumption and the risk of cancer in Japanese men: the Miyagi cohort study. Eur J Cancer Prev, 14: 169-174. 2005.
18. Ito M, Tohno E, et al. Quantitative evaluation of diagnostic information around the contours in ultrasound images. J Med Ultrason, 32:135-144, 2005
19. Tohno E, et al. Ultrasound diagnosis of nonpalpable breast cancer. Breast Cancer. 12(4): 267-271, 2005
20. Fukuda M. Results of questionnaires concerning breast cancer surgery in Japan: An update in 1980-2003. Breast Cancer, 12: 1-2, 2005

## 日本語論文

1. 鬼怒川博久、大貫幸二、大内憲明、他。医師会型マンモグラフィ併用乳癌検診における精度管理。日本乳癌検診学会誌、14 (2): 142-148, 2005.
2. 柴田亜希子、高橋達也、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
3. 大貫幸二、鈴木昭彦、大内憲明、他。日常業務における技師個人別のポジショニング評価。日乳癌検診学会誌、14(1): 19-23, 2005.
4. 斉藤千春、大貫幸二、大内憲明、他。要精検者に対する精度管理。日本乳癌検診学会誌、14(2):157-163, 2005.
5. 大内憲明。検診の過去・現在・未来。臨床と研究、82(10): 1607-1611, 2005.
6. 大内憲明。乳がん検診の精度管理：教育プログラムとがん検診の事業評価。日本がん検診診断学会誌、13 (2): 1-6, 2006.
7. 大内憲明、鈴木昭彦、石田孝宣。マンモグラフィガイドライン。臨床外科、61 (3): 289-293, 2006.
8. 鈴木昭彦、大内憲明。画像診断による新しい乳癌検診システムの構築。日本臨床、64 (3): 402-404, 2006.
9. 酒寄真人、千葉奈津子、大内憲明、他。家族性乳癌の遺伝子検査に関わる問題点。家族性腫瘍、6 (1): 7-11, 2006.
10. 栗山進一、大貫幸二、大内憲明、他。40歳代超音波乳がん検診の救命効果の検討のためのアンケート調査結果。日本乳癌検診学会誌、15(1):100-105, 2006.

11. 森本忠興、福田 護、大内憲明、他。マンモグラフィ検診精度管理中央委員会の現状。日本乳癌検診学会誌、15(1):4-11, 2006.

## 書籍

## 外国語

1. Ohuchi N (ed.), Japanese guidelines for quality assurance in mammography screening. Researches on Quality and Efficacy Improvement of Breast Cancer Screening, Grant-in-aid for Cancer Research supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, March 2005
2. 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.

## 日本語

1. 大内憲明。乳がん検診ガイドライン作成の経緯とがん登録。辻一郎、大島明 (編)、JACR Monograph No. 10、地域がん登録協議会、pp. 9-15, 2005.
2. 鈴木昭彦、大内憲明。マンモグラフィ併用検診。「よくわかる乳がんのすべて」、永井書店、2005.
3. 大内憲明。世界における乳癌集団検診の考え方と現状。(坂元吾偉、野口昌邦編) 乳腺疾患の臨床、金原出版、2005
4. 甘利正和、大内憲明。腫瘍マーカー:CA15-3、BCA225、シアリル LeX(CSLEX)、NCC-ST-439、エストロゲンレセプター・プロゲステロンレセプター。中井利昭、尾崎由基男、小田原雅人、小室一成、野村文男 (編)、検査値のみかた 改定第3版、中外医学社、
5. 大内憲明 (編)。デジタルマンモグラフィ、中山書店、東京、2006
6. 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