

**CQ6-13 乳がん検診はどのように行うか？***Answer*

1. 50歳以上の女性にはマンモグラフィ検診を行う。(A)
2. 40歳代の女性にはマンモグラフィ検診を行う。(B)
3. 40歳以上の女性の任意型検診では超音波による検診も可能である。(C)
4. 40歳未満の女性には超音波検診または超音波・マンモグラフィ併用検診を行う。(C)
5. 検診間隔は1~2年とする。(B)

## ▷ 解説

1. 1987年第2次老人保健事業として乳がん検診(問診と視触診)が始まり、同時にその有効性が検討された。その結果、視触診法による集検で発見された乳がん患者では、外来発見群に比し早期症例が多く(0期+1期, 41.0% vs 28.8%), 5年生存率にも有意の差が認められたが(91.7% vs 85.6%,  $p < 0.01$ ), 10年生存率では、集検群 80.5%, 外来群 78.1%と有意差は認められなかった<sup>1)</sup>。欧米では視触診単独と検診無しの比較試験は行われていないが、マンモグラフィ+視触診併用検診とマンモグラフィ単独検診の成績から視触診単独検診の有効性を分析したメタアナリシスでは、視触診単独検診の感度は40~69%(54.1%), 特異度は86~99%(94.0%)と満足すべきものではない<sup>2)</sup>。これらの成績から、日本乳癌学会の診療ガイドライン(2008年)では、死亡率減少効果は否定できないが、画像による検診を上回る効果はないとして、推奨グレードD(日常診療では実践しないよう推奨する)としている。またU.S. Preventive Service Task Force(USPSTF)でも、推奨グレードI(推奨するためのエビデンスは不十分)としている<sup>3)</sup>。

マンモグラフィ検診については、1963年の米国(HIP trial)の報告を初め多くのランダム化比較試験(RCT)が行われている。そのうち代表的な8つのRCT(マンモグラフィ単独検診4トライアル, マンモグラフィ+視触診併用検診4トライアル, 11年~20年のフォローアップ)について様々な分析が行われてきたが、最新のメタアナリシスでも50歳~74歳で22%と有意な死亡率減少効果が確認されている<sup>4)</sup>。さらに20年以上のフォローアップ成績でもマンモグラフィ検診の有効性が報告されている<sup>5)</sup>。本邦ではマンモグラフィ検診のRCTは行われていないが、宮城と徳島で行われたマンモグラフィ検診の成績から、乳がん発見率(0.28%, 0.31%)および1cm以下の微小乳癌比率(31%, Miyagi trial)あるいはI期までの早期癌比率(95.3%, Tokushima trial)が、欧米の成績と遜色ないことから同様の有効性が期待できる<sup>6)7)</sup>。

厚生労働省(久道班)の「新たながん検診手法の有効性の評価」でも、50歳以上では、“視触診とマンモグラフィの併用による乳癌検診には死亡率減少効果がある十分な根拠がある”とされている<sup>8)</sup>。

これらの成績をもとに、厚生省(当時)は平成12年に「がん検診指針」の改正(老健65号)を行い、従来の視触診に加え50歳以上の女性にマンモグラフィ検診を導入した。さらに平成16年には、40歳以上の女性に対象が広げられ、隔年でマンモグラフィ併用検診を行うことになっている。しかしその指針の基となった「がん検診に関する検討会」の中間報告(平成16年3月)では、原則はマンモグラフィ検診であり、視触診はその精度を補完するものと位置づけられている。2002年のUSPSTFの recom-

mendationでも、推奨はマンモグラフィ検診で、視触診は、“with or without clinical breast examination”であり、併用は必要とされていない。日本乳癌学会の診療ガイドライン(2008年)でも、“50歳以上の女性に対して行われるマンモグラフィによる乳癌検診は強く勧められる(推奨グレードA)”となっており、視触診の併用は問うていない。

2009年11月にUSPSTFのrecommendationが改訂され<sup>3)</sup>、マンモグラフィ検診が推奨(グレードB)されるのは、従来の40歳以上の女性から、50歳~74歳とされた。75歳以上の女性がはずされたのは、早期に発見して早期に治療することが死亡率減少効果にはつながらず、不必要な治療を加えてしまう過剰診断のデメリットを重く見た結果であり、本邦では議論のあるところである。

2. 40歳代においても、マンモグラフィ検診による有意な死亡率減少効果が認められている(15%)<sup>4)</sup>。40歳の女性のみを10年間フォローしたRCTも行われており、統計学的な有意差は認められなかったものの(P=0.11)、それまでの報告とほぼ一致する17%の死亡率減少効果が示唆された<sup>9)</sup>。これらの成績から、「新たながん検診手法の有効性の評価」でも“死亡率減少効果がある相応な根拠がある”とされ<sup>5)</sup>、日本乳癌学会の診療ガイドライン(2008年)でも“40歳代の女性に対して行われるマンモグラフィによる乳癌検診は勧められる(推奨グレードB)”となっている。

視触診の併用については、50歳以上の場合と同様である。

改訂されたUSPSTFのrecommendationでは、50歳未満の推奨グレードがC(ルーチン検査としては勧めず、個々に判断する)とされた<sup>3)</sup>。その理由は、死亡率減少効果が否定されたためではなく、閉経前乳癌患者の頻度が低いこと、ならびに偽陽性率が高いことから、生検をふくむ無駄な精査や精神的苦痛という危害が、総合的な利益を上回ると判断されたことによる。本邦では、欧米に比べて閉経前乳癌の頻度が高く、USPSTFの示したデータは当てはまらないと考えられるが、今後議論されていくことになる。

3. マンモグラフィの検出感度は乳腺濃度に依存している。Kolbらの検討では、脂肪性および乳腺散在での感度98%および83%に対し、不均一高濃度および高濃度では64%および48%と感度が低い一方、超音波ではいずれも80%前後の検出率を示し、両者の併用により、乳腺散在例では100%、高濃度乳房でも94%と高い検出率を示している<sup>10)</sup>。その他、被爆のないこと、痛みのないこと、手軽で何回でも検査を繰り返せること、マンモグラフィ撮影装置に比べ機器が安価であることなどの利点も多い。閉経後乳癌が多い欧米と異なり、日本では閉経前乳癌が多く、乳腺濃度の高い40歳代、30歳代への対策が課題であり、その点で超音波検診の有用性が注目されている。実際超音波検診でマンモグラフィと同等以上の感度、早期癌発見率が示されており、さらにマンモグラフィでは検出できない小さな浸潤癌や従来不得手とされていた非浸潤癌も高率に発見できるとする多くの報告がある<sup>11)~14)</sup>。超音波検診の問題点として、精度管理が難しいこと、有所見率が高いこと、乳がんの重要な所見の一つである微細石灰化の検出能力が劣ること、などが挙げられる。しかし平成16年には「日本乳腺甲状腺超音波診断会議」のガイドライン(平成20年改訂)に沿って、検査方法や診断基準が標準化され、同時に講習会と試験による検査者の知識・技術の向上が図られるなど、マンモグラフィと同様の精度管理が試みられている。また検査機器の技術革新も進み、先にあげた問題点は解消されつつある。

以上述べたように超音波を用いた乳癌検診は、マンモグラフィに劣らない有効性があると考えられ、任意型検診ではマンモグラフィに替わるモダリティとして用いることができると考える。しかし、現在まで死亡率減少効果を示す乳腺超音波検診に関するRCT成績は報告されておらず、久道班報告<sup>9)</sup>や日本乳癌学会の診療ガイドライン(2008年)でも、“超音波による乳癌検診を勧められる十分な根拠は現時点ではまだない”とされている。すなわちエビデンスが求められる対策型検診においては超音波を代用する乳癌検診はまだ勧められない。現在「乳がん検診における乳腺超音波の有効性を検証するための

比較試験」(Japan Strategic anti-Cancer randomized trial, J-START)が進められており、その結果が待たれる。

4. 特に高濃度乳腺症例や、マンモグラフィのエビデンスがない40歳未満の若年者では、超音波による検診は有効であると考えられる<sup>11)~14)</sup>。しかし微細石灰化の検出能力が劣るという超音波の特性を考慮すると、理想的にはマンモグラフィとの併用が望まれる。

5. 検診間隔について、本邦では、40歳以上隔年検診となっている。これは、国際癌検診ネットワーク(International Cancer Screening network : ICSN)に加盟する諸国の多くが隔年検診であること、および費用効果分析による<sup>15)</sup>。現在 USPSTF の推奨は2年である<sup>3)</sup>。2年ごとの検診により、毎年の検診に比べ、偽陽性による危害は半減するのに対し、死亡率減少効果は81%達成できるとしている。一方40歳代については、直接のエビデンスはないが、2年ごとの検診では有意に進行癌のリスクが高まるという報告もあり(28% vs 21%, odds ratio=1.35)<sup>16)</sup>、50歳以上の女性に比べてマンモグラフィの感度が低いこと、腫瘍の増殖速度が速いことから従来は1年ごとを推奨してきたが、改訂により40歳代の検診そのものが推奨から外されている。米国の医師会(American Medical Association)および癌学会(American Cancer Society)は1年ごと、米国の産婦人科学会(American College of Obstetricians and Gynecologist)は、40歳代は1~2年ごと、50歳以上は1年ごとの検診を推奨している。ICSNに所属するヨーロッパ諸国12カ国では、11カ国が50歳以上2年ごと、英国が3年ごとである。40歳代の検診を導入しているのは4カ国のみで、多くのRCTを報告してきたスエーデンで1.7年としている他は2年ごとである。

#### 文 献

- 1) Ota J, Horino T, Taguchi T, Ishida T, Izuo M, Ogita M, et al.: Mass screening for breast cancer: comparison of the clinical stage and prognosis of breast cancer detected by mass screening and in out-patient clinics. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80: 1028—1034 (II)
- 2) Barton MB, Harris R, Fletcher SW: Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA* 1999; 282: 1270—1280 (II)
- 3) U.S. Preventive Service Task Force. Screening for breast cancer. Released Date: November 2009. Available from: URL: <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsbrea.htm>. (Guideline)
- 4) Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH: The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol Clin North Am* 2004; 42: 793—806 (I)
- 5) Warwick J, Tabar L, Vitak B, Duffy SW: Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from Swedish Two-County Study. *Cancer* 2004; 100: 1331—1336 (I)
- 6) Ohuchi N, Yoshida K, Kimura M, Ouchi A, Shiiba K, Ohnuki K, et al.: Comparison of false negative rates among breast cancer screening modalities with or without mammography. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 501—506 (II)
- 7) Morimoto T, Sasa M, Yamaguchi T, Kondo H, Akaiwa H, Sagara Y: Breast cancer screening by mammography in women aged under 50 years in Japan. *Anticancer Res* 2000; 20: 3689—3694 (II)
- 8) 久道 茂 (主任研究者) : 新たながん検診手法の有効性の評価報告書, 日本公衆衛生協会, 2001