

〔論 文〕

乳癌の進行度と至適検査間隔に関する検討

-当院における平成25年度148例の検討-

＜大宮＞啓優会新都心レディースクリニック

甲斐 敏弘

関根 理

【要旨】乳がん検診の意義について現在さまざまな議論がなされているが、患者個々の治療や費用等を考慮すると早期発見の意義が薄れることはないと考えている。乳癌進行度を考えた場合どの程度の間隔で検査を受けるべきか、平成25年度に経験した乳癌148例の前検査歴と進行度について検討した。前検査歴を1年以内、3年以内、3年以上、検査歴なし（初回）と分けると、明らかに検査歴の短い群の方が非浸潤癌の割合が高かった。病理学的浸潤径の比較では1年以内群と初回群とは有意差を認めた。リンパ節転移も検査歴が短い群に少ない傾向があった。1年以内群は40%が非浸潤癌で浸潤癌症例での浸潤径は平均16.8mm、80%はリンパ節転移陰性であり、個人々のレベルで考えるならば1年毎の検査には十分意味があると考えられた。また、検査歴のない群は、94%は浸潤癌で、浸潤径も平均24.7mmと大きく、何れかの時点での検診勧奨をすることが必要であると思われた。

【キーワード】乳腺検査間隔、乳癌早期発見、乳癌進行度、乳がん検診

1. はじめに

当院はJRさいたま新都心駅隣接の乳腺クリニックで乳がんの一次検診、一次精査機関としての業務を行っている。診療は細胞診まで行い、乳癌や針生検が必要と思われる境界病変が疑われた場合は近隣の乳癌専門施設に紹介している。

年間に7,500件前後の検査を行い、発見乳癌数は年間130例前後であるが、過去に検診受診歴がなく腫瘍等の症状に気づき初めて検査を受ける症例も多い。いまだ検診受診率が低い当地の現状が表れているともいえる¹⁾。

対策型乳がん検診ではマンモグラフィ（以下、

MMG)検診が隔年で行われている一方で、任意型検診では逐年での検査を行っている施設も多いと思われる。より早期に乳癌を発見するためには定期的な検査が必要と思われるが、一般臨床の現場においてどの程度の間隔で検査を行うように受診者に勧めるべきかについて、当院で経験した乳癌症例の前検査歴について調べ至適検査間隔について検討した。

2. 対象と方法

対象は平成25年度に当院を受診し乳癌の診断が得られた148例。この間の検査件数はMMG 8,363件、乳腺超音波検査（以下、US）7,469件で、発見乳癌のUS件数に占める割合は1.98%となる。

前検査歴は当該病変が認識される前の時点の間診で確認し、1年以内、1年から3年以内、3年以上、検査歴なし（初回）とした。なお検診と保険診療の区別、当院と他施設との区別は行わず、検査もMMG、USのどちらかでも受けた時点とした。

甲斐 敏弘 (Kai Toshihiro)

別刷請求先：〒330-0843 埼玉県さいたま市大宮区
吉敷町4-261-1 キャピタルビル3F
啓優会新都心レディースクリニック

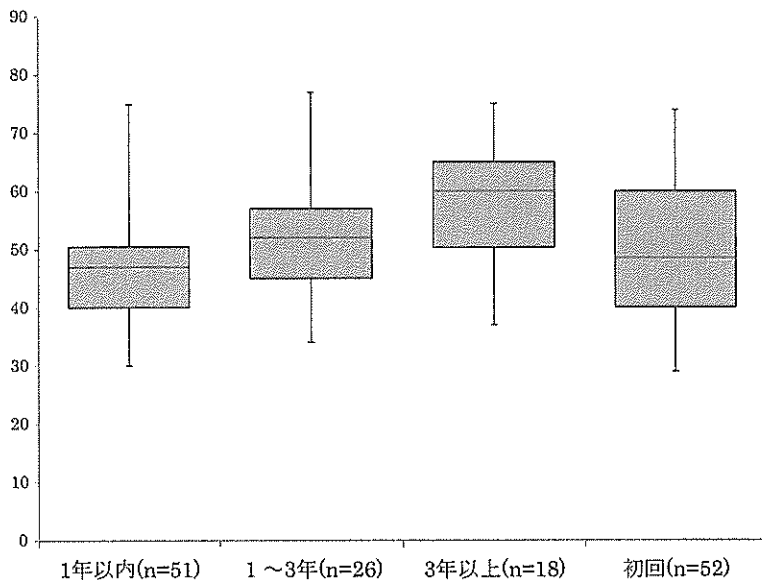


図1 検査歴と年齢分布 (p=0.009)

これら乳癌症例は全て乳癌専門治療施設に紹介しており、病理所見は紹介先からの返信内容を参照した。紹介施設と症例数は、さいたま赤十字病院 66 例、埼玉社会保険病院（現、埼玉メディカルセンター）39 例、埼玉県立がんセンター 24 例、川口市立医療センター 4 例、自治医大さいたま医療センター 3 例、日本医大 2 例、春日部市立病院 1 例、国立埼玉病院 1 例、東大病院 1 例、日本大学板橋病院 1 例、亀田総合病院 1 例、国際医療研究センター病院 1 例、北海道がんセンター 1 例、不明 3 例である。

なお、全国集計は日本乳癌学会の資料²⁾を、統計処理はエクセル統計（2012, 2015）を使用し、比率の検定は χ^2 検定、平均値の比較はノンパラメトリック法のクラスカル・ウォリス検定を使用した。

3. 結果

A. 年齢分布、病理組織型、サブタイプ、Ki-67 (図1~4)

148 人の年齢分布は 29 歳から 77 歳までで中央値 49 歳。40 歳代の年齢層がもっとも多かった。全国集計の年齢分布と比較すると当院では 30 歳代から 40 歳代の比率が明らかに高かった (p<0.001)。

検査歴では 1 年以内群 51 例 (35%)、1~3 年群 26 例 (26%)、3 年以上 18 例 (12%)、初回群 52 例 (35%)

の比率になり、1 年以内群と初回群が多かった。各群の年齢分布は有意差があり (p=0.009)、群間比較では 1 年以内群と 3 年以上群とで差を認めた (図 1)。

病理結果の報告があった 138 例での病理組織型は全国集計の比率と大きな違いはなく浸潤性乳管癌が 102 例 (74%) と多くを占めた。良好な予後を期待できる非浸潤癌 (非浸潤性小葉癌 1 例を含む) は 25 例 (18%)、わずかな浸潤癌で predominant intraductal component と病理所見に記載のあるものが 8 例 (6%) あり、非浸潤癌とわずかな浸潤癌の両方で 33 例 (24%) であった。

ホルモン受容体は 143 例中 ER 陽性率 83%、PR 陽性率 73%、HER2 陽性率は 118 例中 14% であった。これらの発現状況は全国集計と有意差は見られなかった。

乳癌のサブタイプ分類では Luminal A が 42%、Luminal B 29%、HER2 5%、Triple negative (TNBC) が 11% であった。なお Luminal B はホルモン受容体陽性で HER2 陽性或いは Ki-67 値 30% 以上の症例とした。Ki-67 や HER2 の測定がされていない例は A or B 等と表示した。

サブタイプが判明している浸潤癌症例において、サブタイプ分類ごとの Ki-67 をみると、Luminal A と他のサブタイプとは明らかに平均値の差を認め (p<0.001)、TNBC の 12 例は平均値 62.5% とかなり高値であった。

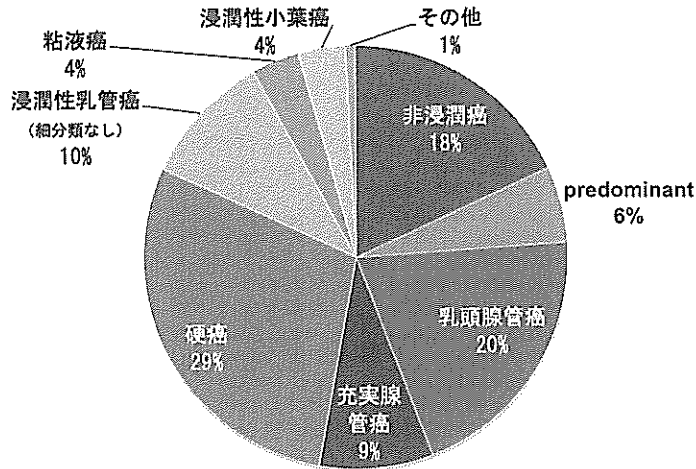


図2 病理組織型 (結果報告例 138 例)

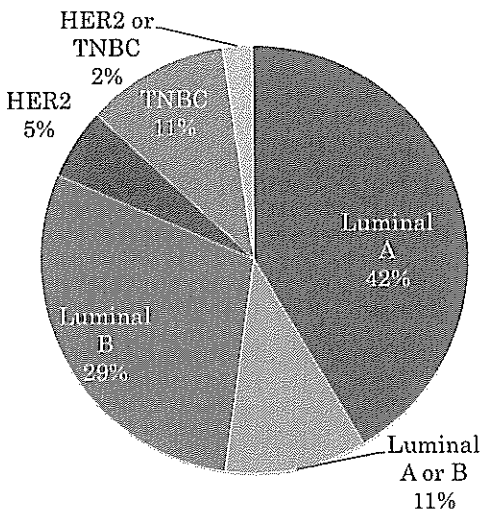


図3 発見乳がんのサブタイプ分類

B. 前検査歴と Ki-67 (図 5)

前検査歴と Ki-67 についてみると、1 年以内群は平均 18.1 で初回群は平均 34.6 と有意差を認めた ($p < 0.0003$)。初回群以外の群間の比較でも 1 年以内群と 3 年以上群とで有意差を認めた。今回の検討の症例では、前検査から 1 年以内に乳がんが発見された群において特別に Ki-67 が高い訳ではなく、この中ではむしろ増殖能の低い病変の診断がされていることになる。

C. 前検査歴と非浸潤癌、浸潤癌の割合 (図 6)

前検査歴毎に非浸潤癌、わずかな浸潤癌、浸潤癌の

割合を比較すると前検査歴までの期間が短い症例ほど非浸潤癌の割合が高いことが分かる。初回群を除いた 1 年以内群、1~3 年群、3 年超群の比較でも同様で ($p = 0.0069$) で、前検査からの期間が短い群が非浸潤癌の割合が高かった。

特に 1 年以内に検査歴のある症例は 40% が非浸潤癌である一方で、初回群では 94% が浸潤癌であった。

D. 前検査歴と浸潤径 (図 7, 8)

浸潤癌症例での病理学的浸潤径を比較すると、1 年以内群 ($n = 28$) で平均 16.8mm、1~3 年群 ($n = 21$) で 17.2mm、3 年超群 ($n = 14$) で 16.2mm、初回検査群 ($n = 43$) は 24.7mm で初回群の浸潤径は有意差に大きかった ($p = 0.0110$)。各群とも分布のばらつきが大きいですが、ヒストグラムで比較すると 1 年以内群と初回群とで浸潤径の分布の違いが分かる ($p = 0.0276$)。

初回群を除いた検査既往のある群間の比較では浸潤径に有意差を認めなかった ($p = 0.7351$)。

E. 前検査歴と病理学的リンパ節転移 (図 9)

病理学的リンパ節転移について転移なし n0 群、1~3 個までの n1 α 群、4 個以上の n1 β 群と分け、前検査歴でその比率とを比較すると、統計的有意差はないものの検査歴が短いほど転移陰性症例の頻度が高かった ($p = 0.1185$)。

特に 44% がリンパ節転移陽性であった初回群を除いても、1 年以内群、1~3 年群、3 年超群には一定の傾向があるように見える ($p = 0.1990$)。

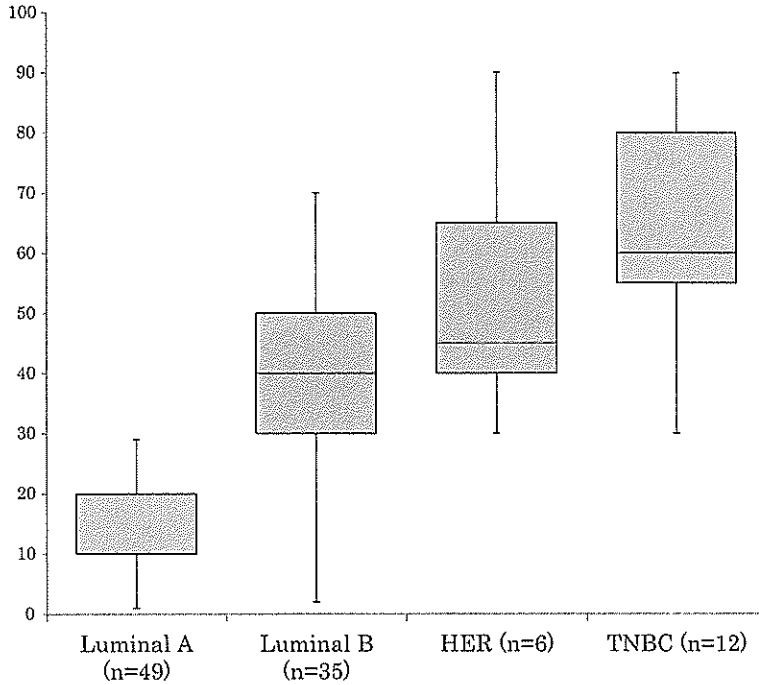


図4 浸潤癌のKi-67 ($p < 0.001$)

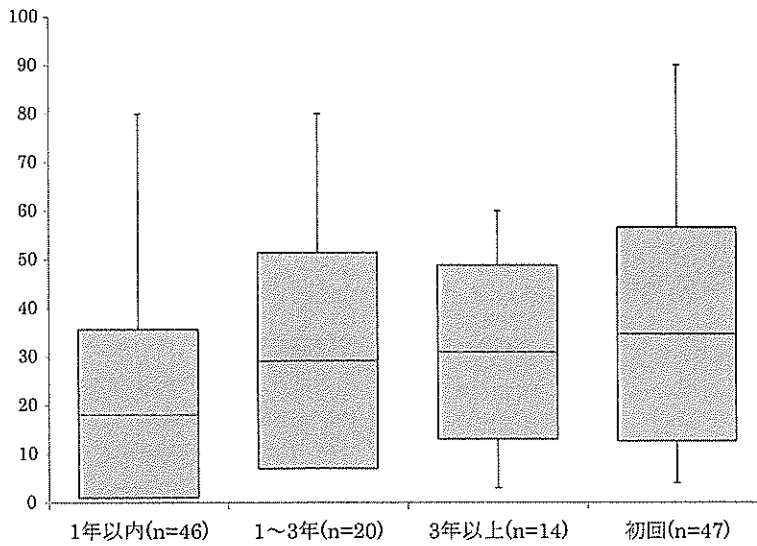


図5 前検査歴とKi-67 ($p = 0.0003$)

F. 前検査歴と術前化学療法 (図10)

0.0002).

術前化学療法が行われる条件は必ずしも進行度ばかりではないが、前検査歴と比較すると、1年以内群では1例もなく、初回群では16例(32%)に行われた($p =$

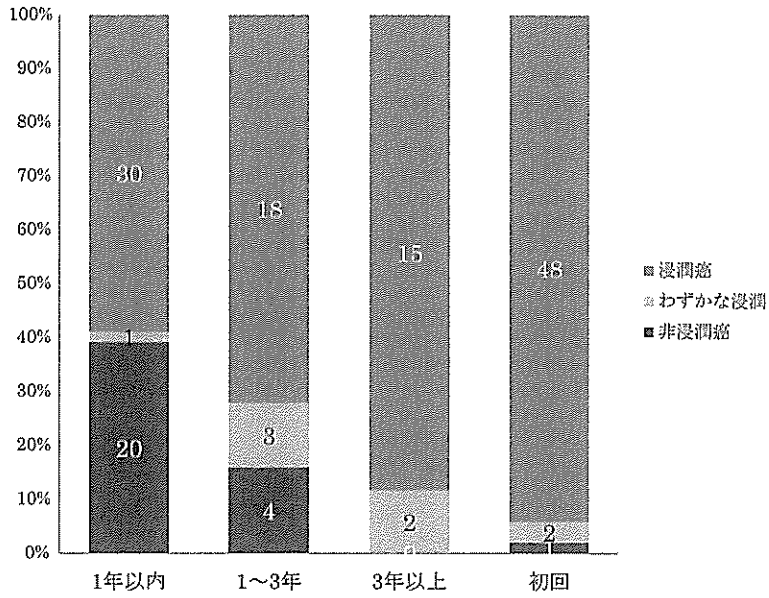


図6 前検査歴と浸潤癌, わずかな浸潤, 非浸潤癌の比率 ($p = 0.0069$)

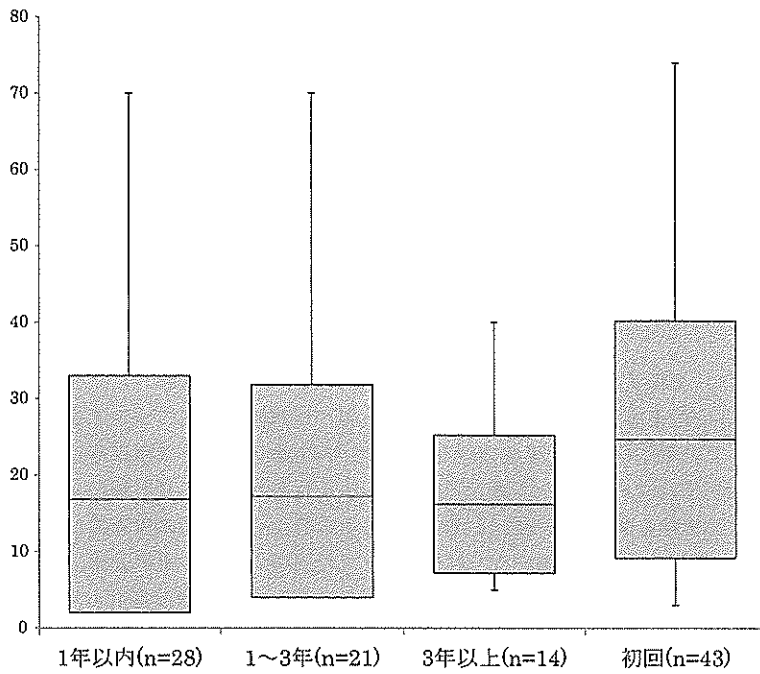


図7 前検査歴と浸潤癌の浸潤径 ($p = 0.0110$)

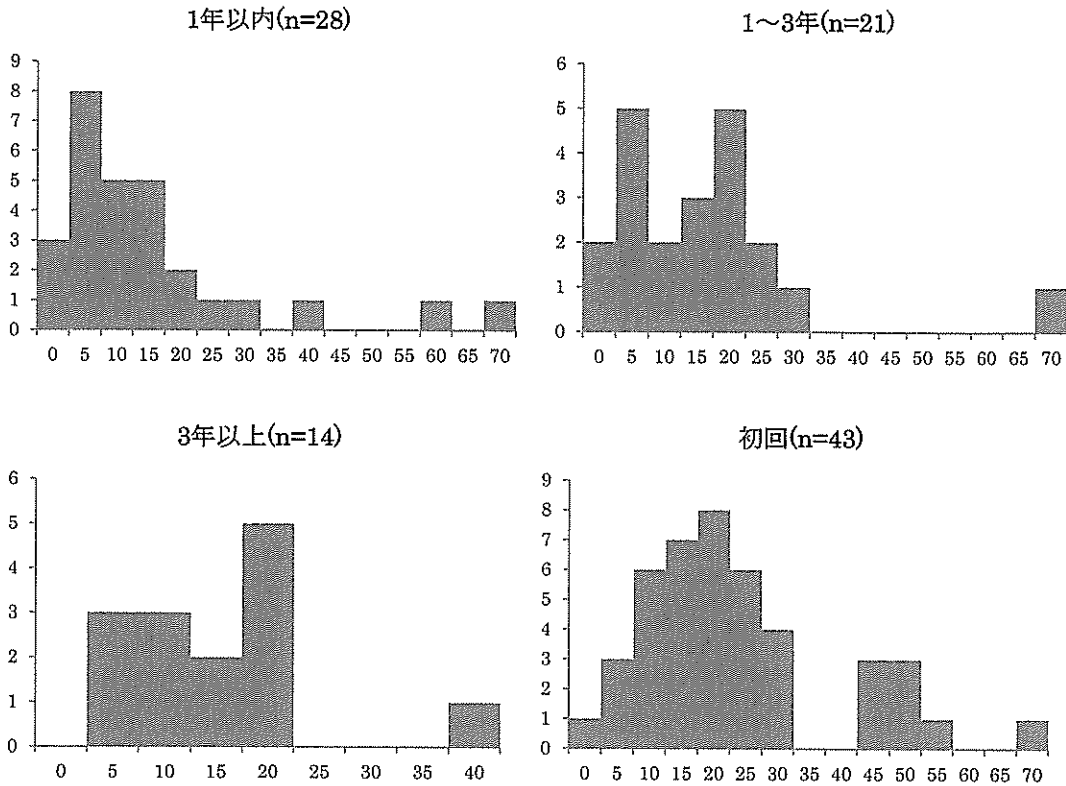


図8 前検査歴と浸潤癌の浸潤径分布 (ヒストグラム)
 (1年以内 vs 初回 p=0.0276 (Kruskal Wallis test))

4. 考 察

対策型乳がん検診では、無料クーポンなどの受診勧奨が行われているが、さいたま市において受診率は未だに13~18%で推移している¹⁾。さらに、平成23年度のさいたま市乳がん検診受診者のアンケート調査では「症状がないからこれまで検診を受けなかった」と考える住民が多かったことも問題で³⁾、症状が無いうちに検査を行うがん検診の意義を周知することが必要であると考えている。

現在、対策型乳がん検診については、検診に伴うharmとoverdiagnosis, overtreatmentなどの負の側面が注目され、さらにMMG検診で早期発見をしても乳癌の予後改善に寄与しないとの報告が続いており⁴⁾⁵⁾、今後の対策型乳がん検診のあり方そのものが問われる時代になってきた。また、主に隔年で実施されている対策型検診と逐年実施が多いと思われる任意型

検診という検査間隔の違いもある。

そのような背景において、一般臨床の現場でどの程度の間隔で検査を行うように受診者に勧めるべきかについて、当院で経験した乳癌症例の前検査歴について調べ至適検査間隔について検討した。前検査歴として1年以内の群、1~3年以内の群(対策型乳がん検診で広く行われている2年毎のMMG検診を含む)、3年以上の群、そして初回検査群とした。

今回の148人の年齢分布は中央値49歳で40歳代がもっとも多く、全国集計の年齢中央値59歳とくらべ10歳若かった。当院の全受診者の平均年齢は46.9歳であり、比較的遠隔地からでもJR線を使って受診できる世代が多いことが関係していると思われる。

検査歴では1年以内群51例(35%)、初回群52例(35%)とこの二群が多く、群間比較では1年以内群と3年以上群とで年齢に有意差を認めた。

全体での病理学的組織型とER, PR, HER2の発現状況は全国集計との差は見られず、年齢分布での10歳の

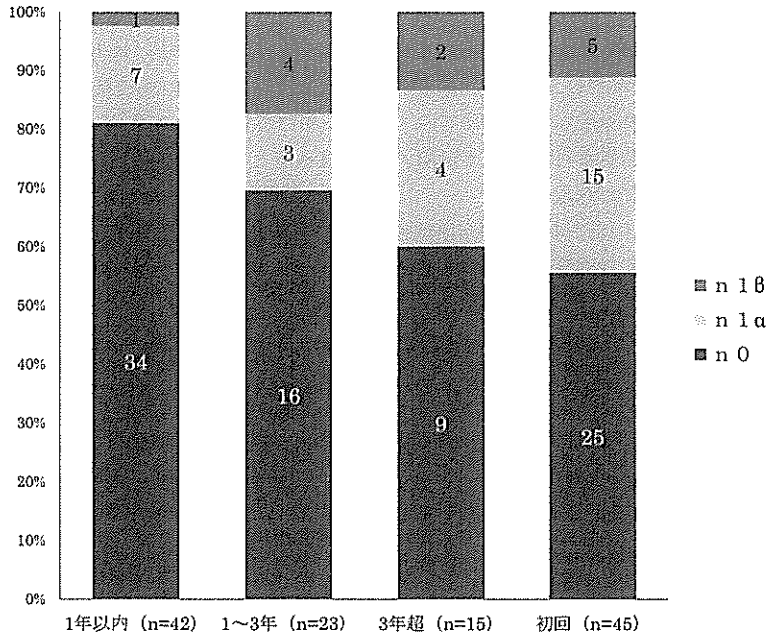


図9 前検査歴とリンパ節転移

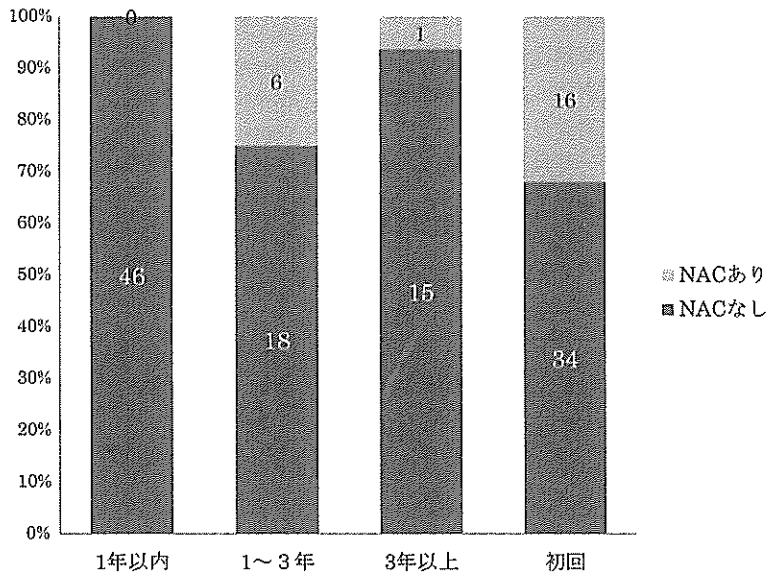


図10 前検査歴と術前化学療法 (NAC)

開きはあるが乳癌の性状として大きく異なるわけではないと考えられる。

Ki-67の数値をみると1年以内群は平均18.1と最も低く、特別にこの群で増殖能が高い乳癌が含まれてい

る訳ではないと考えられる。

初回検査群は症状があつて慌てて受診する例が多く含まれ、94%が浸潤癌で、病理学的浸潤径は平均24.7mm、44%にリンパ節転移陽性であり、検査歴のある

他の群とは明らかに進行度が異なっていた。またKi-67も平均34.6と高く、その進行度、増殖能を反映してか32%に術前化学療法が導入されていた。さいたま市においても検診開始年齢時の無料券配布が行われているが、何れかの時点で検診受診勧奨を行うことと定期的な検査を勧めるべきであると思われる。

この初回群を除いた1年以内の群、1~3年以内の群、3年超の群とを比較すると、非浸潤癌の比率は前検査歴までの期間が短い群の方が高かった($p=0.0069$)。浸潤癌症例での病理学的浸潤径の比較ではばらつきも大きく差を認めないものの、リンパ節転移の割合では前検査歴までの期間が短い群の方が低い傾向が見られた。

1年以内群は40%が非浸潤癌であり、浸潤癌症例での病理学的浸潤径は平均16.8mm、80%はリンパ節転移陰性であり、対策型検診に相当する1~3年以内群との間に統計的有意差はないものの、1年以内群の方がより進行度は低いと思われる。これは逐年で行われているさいたま市大宮地区で過去5年間に発見された乳癌192例でも同様の傾向が見られており⁶⁾、個人レベルで考えるならば1年毎の検査には十分意味があると考えられた。

今回はこれらの乳癌症例の治療経過や費用を含めた検討は行っていないが、より早期の症例ほど治療経過は短く費用も低くすむことは予測できる。高額医療などの補助はあるとしても、化学療法剤や分子標的治療薬を使う場合の患者の病院窓口での一時負担金は驚くほどである。さらにこれら薬剤の利潤の大半は「海を渡る」のが現実で、国内経済にとって貿易赤字の要因でもある。癌の早期発見、検査間隔の意味について、医療経済の立場を踏まえた検討がさらに必要であると考えている。

謝辞：日頃から患者紹介でお世話になるとともに、今回のお問い合わせにも快くご対応いただいた各先生方にこの

場をお借りして深謝いたします。齊藤毅先生(さいたま赤十字病院)、櫻井孝志先生(埼玉メディカルセンター)、松本広志先生、林祐二先生(埼玉県立がんセンター)、中野隆子先生(川口市立医療センター)、蓬原一茂先生(自治医大さいたま医療センター)、武井寛幸先生(日本医大)、君塚圭先生(春日部市立病院)、小西寿一郎先生(国立埼玉病院)、多田敬一郎先生(東大)、櫻井健一先生(日本大学板橋病院)、寺岡晃先生(亀田総合病院)、安田秀光先生(国立国際医療研究センター病院)、高橋将人先生(北海道がんセンター)

文 献

- 1) 甲斐敏弘, 菅又徳孝, 山田公雄, 他. 無料クーポンの乳がん検診初回受診に関する効果の検討~平成21年度さいたま市大宮地区乳がん検診結果~. 埼玉県医学会雑誌 2012; 46(2): 358-362.
- 2) 全国乳がん患者登録調査報告—確定版—第42号 2011年次症例 (日本乳癌学会 <http://www.jbcs.gr.jp/>).
- 3) 甲斐敏弘, 菅又徳孝, 蓮見直彦, 他. 乳がん検診受診率向上のための方策に関する検討. 平成23年度さいたま市地域医療研究費補助事業報告書. http://www.city.saitama.jp/005/001/002/p022426_d/fil/23-3.pdf
- 4) Bleyer A, Welch HG: Effect of Three Decades of Screening Mammography on Breast-Cancer Incidence. *N Engl J Med* 2012; 367: 1998-2005, 2012 DOI: 10.1056/NEJMoa1206809.
- 5) Miller AB, Wall C, Baines CJ, et al: Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 348: g366 doi: 10.1136/bmj.g366 (Published 11 February 2014).
- 6) 甲斐敏弘, 菅又徳孝, 蓮見直彦, 他. さいたま市大宮地区乳がん検診発見癌192例の検討~症状及び前検査歴と進行度に関する検討~. 埼玉県医学会雑誌 2015; 50(1): 15-22.