

## 平成 27 年度さいたま市地域医療研究費補助事業報告書

### 研究題目

次世代の乳がん検診に向けての基礎的検討

～マンモグラフィ乳腺濃度判定及び超音波検査導入のための人材育成～

研究者代表者 甲斐 敏弘 (新都心レディースクリニック)

共同研究者 菅又 徳孝 (マンモエクスサス菅又クリニック)

蓮見 直彦 (蓮見医院)

高木 俊二 (大宮エヴァグリーンクリニック)

宇治 元 (宇治病院)

## 目次

1. はじめに
2. 研究要旨
3. 大宮医師会乳がん検診に関する検討
  - A) 研究対象および方法
  - B) 結果
4. 乳房超音波検査に関する検討
  - A) 乳房超音波検査講演会
  - B) アンケート調査結果
5. 考察
6. 結語
7. 文献
8. 表・図
9. 資料
10. その他

## 1. はじめに

対策型乳がん検診としてはマンモグラフィ検査（以下、MMG）が標準であり、対象住民の乳がん死亡率低下には一定の効果が示されてきた。しかし、この数年、検診の不利益や過剰診断などが注目され、従来の MMG 検診のあり方について世界的に見直しの機運が高まってきている。

しかしながら、わが国の乳がん罹患者数は 30 歳代から 60 歳といった社会の中軸世代を中心に年々増加し、死亡率も未だ増加しており、対策型乳がん検診も質を考慮した新たな方向性を確立する必要があると考えている。

我々は次世代の対策型乳がん検診の方向性としては「個別化への対応」であり、住民を一律に行う検診から個人のリスクに応じた検診のあり方によって変わっていくべきであると考えている。

具体的な方法の一つとして着目すべきは MMG での乳房構成、乳腺濃度である\*注記)。MMG で高濃度乳腺の症例は癌のリスクも高く、癌発見感度も低いという問題があり、米国では検診受診者に乳腺濃度の告知を義務化する州も増加している 1,2)。

翻って我が国の女性は高濃度乳腺例が多く、さらに乳癌発症年齢も欧米に比し若年であるため、MMG のみでの乳がん検診は欧米諸国よりさらに不利であると考えられる。背景乳腺濃度告知と濃度に応じた個別化、その対応は今後重要な課題となる。

しかしながら乳腺組織の分布と濃度の程度にはかなり個人差があり、その判定にも読影医によって不一致があることが分かっている。近年、MMG 装置により物理的に濃度判定を正確に行うことが可能となったが 3)、それには高額な投資を必要とし、検診担当施設全てにこれを求めることは現実的ではない。さらに MMG 濃度を数値化することと、MMG では描出できていない病変が潜在していることとは必ずしもイコールではない。

さいたま市大宮地区乳がん検診においては、受診率は 18%前後と低いものの、年間 15,000 人前後が受診し、要精検率 5%前後、乳がん発見率 0.3%前後、陽性反応的中度 5%前後と良好に推移しており一定の質を維持しているものと考えている 4)。しかも逐年検診で毎年受診者が 59%、隔年受診者が 14%を占める中での乳がん発見率 0.3% は誇れる数値であると考えている 5)。この検診の質が維持されている理由の一つに MMG 2 次読影医が視触診結果も含めた総合判定を行っていることにあると考えている。

このような検診の質が担保されている現在の状況の中で、MMG 濃度と潜在病変の有無についての判定を行うことが、個別化に向けた基礎的な資料になるものと考えられる。

また、高濃度乳腺の受診者に対する現実的な対応としては乳房超音波検査（以下、US）の併用が考えられる。2015 年 11 月に日本発の大規模なランダム化比較試験（J-START）の結果が明らかになり、40 歳代女性の乳がん検診において MMG と US を併用することで癌発見感度が明らかに上昇することが科学的根拠をもって示された 6)。

MMG 濃度で潜在病変の可能性を推定し、本人に告知し、リスクに応じた検診間隔の設定、また必要があれば US を併用する方法が、個別化を考えたらうで最も現実的で実施可能な方法であると考えている。

今回、大宮医師会における乳がん検診の現在での問題点を明らかにすると共に、将来の乳

がん検診のあり方を見据えて基礎的資料を得ること、また US に対応できる医師、技師の実態の調査と能力の向上を目的として本研究を立案した。

\*)注記：「乳房構成」と「乳腺濃度」

MMG では乳房は乳腺組織と脂肪組織によって表され、その比率（乳房構成 Breast composition）や分布の状態、乳腺組織の画像上の濃さ（乳腺濃度 Breast density）は個々で異なる。『マンモグラフィガイドライン（日本医学放射線学会／日本放射線技術学会）』では「乳房構成」が用語として採用されているが、濃度に重視した「乳腺濃度」も一般にはよく使用される。本稿においては「乳腺濃度」に統一して使用した。

## 2. 研究要旨

本研究においては大宮医師会の行っているさいたま市乳がん検診の現在の問題点を明らかにするために、①精検受診率向上のため施設間の精検受診率の比較検討、②MMG 1次と2次読影医の読影結果に関する検討を行った。

我々は精検受診率が改善されつつはあるものの、目標値に達していないことに問題意識を持っており、その原因の一つを明らかにするために検診受診施設間の精検受診率の検討を行った。また、MMG 読影では1次読影医と2次読影医のMMG 判定に差異がある場合があり、これを明らかにするために検討した。

またMMG の乳腺濃度判定では読影医間の不一致の問題と共に、高濃度乳腺（不均一高濃度＋高濃度乳腺）の比率の高い日本人においてはより現実的な指標を考慮する必要があると考え、③個別化のための基礎的検討として2次読影二名によるMMG 乳腺濃度評価、U 評価の検討を行った。

また、乳房超音波検査に対応できる医師、技師を増やすとともにその能力の向上を目的として現状の調査と講演会の開催、講演会参加者アンケート調査を行った。

## 3. 大宮医師会乳がん検診に関する検討

### A) 研究対象および方法

対象は平成26年度大宮地区乳がん検診結果で、当医師会検診業務課の集計を基にした。方法については、①精検受診率は当医師会で独自に集計している精検連絡票に基づいて検討した。②1次2次読影間のMMG 判定の相違については、簡便のためにMMG 読影結果の左右いずれかで最も高いカテゴリーをつけたものをその症例のカテゴリーとした。また、感度、特異度は2次読影医の評価を正解と仮定して計算した。

また、③2次読影医によるMMG 濃度判定及びU 判定は、平成26年度に精検不要（カテゴリー1, 2）とされた症例を再読影することとし、サンプルサイズはサンプリング誤差、信頼度から500例とした。具体的には年代間の乳腺濃度の違いを考慮し、40歳代、50歳代、60歳代、70歳以上の四つの年代別に受診者の比率に応じて症例数を計算し、この年代別に受診番号のランダム抽出法によって決定した（図1）。症例年代分布、ハードコピー、ソフトコピーの比率から抽出症例は全体像を評価しうるものと考えられる。これは平成26年度MMG 全撮影件数15,978例中約3%を占めて

いる。読影は二度の独立読影で、一度目（8月中旬）と二度目（10月中旬）の読影の中間で、9月に二名で107例の協議読影を行った。なお、二度目の読影はフィルムの一部返却の必要があり467例で評価した。

乳腺濃度の評価方法についてはマンモグラフィガイドラインに基づき A：脂肪性、B：乳腺散在、C：不均一高濃度、D：高濃度とした。また U 評価は、MMG で病変が描出されていない可能性を推定し、US を勧めるか否かを判断するものとして考案した（表1）。

なお、統計処理はエクセル統計 2015（社会情報サービス）を使用した。

## B) 結果

### ① 精検受診率向上のため施設間の精検受診率の比較検討

平成 26 年度の精検受診率について MMG 撮影 13 施設と視触診のみの 39 施設とで比較すると、MMG 撮影施設は 881 例中の 790 例（89.7%）、視触診のみの施設で 82 例中 58 例（70.7%）で明らかに両者に差があることが分かった（ $p<0.01$ ）（図 2）。

### ② MMG 1 次と 2 次読影医の読影結果に関する検討

1 次読影と 2 次読影とのカテゴリー判断は有意に一致しているが（ $p<0.01$ ）、一致率としてはあまり高いものではなかった（ $\kappa$ 係数=0.4731）（表 2）。

2 次読影医の判断を正解とした場合の要精検率は 1 次 8.4%、2 次 5.6% で有意に 1 次読影の要精検率は高く（ $p<0.01$ ）、感度は 60%、特異度は 95% であった（表 3、図 3）。1 次読影医ごとで感度、特異度を検討すると、特に感度のばらつきが大きいことが分かった（図 4）。

また、発見乳癌 47 例についての 1 次、2 次読影医のカテゴリー判断（図 5）を見ると、8 例（17%）において 1 次読影医がカテゴリー 1、2 と判断していた。

### ③ 2 次読影二名（医師 K 及び医師 S）による MMG 乳腺濃度評価、U 評価の検討

MMG 乳腺濃度評価では、A：脂肪性、B：乳腺散在、C：不均一高濃度、D：高濃度の比率は 2 次読影医間でも違いが見られた（図 6）。しかしながら、年代別の乳腺濃度の分布を（A+B）と高濃度乳腺（C+D）との比率をみると、医師 K と S とで比率は異なるものの、明らかに若年世代では高濃度乳腺症例（C+D）の比率が高いことが分かる（図 7）。特に 40 歳代では 40% から 70% を高濃度と判断していた。

U 評価はカテゴリー 1, 2 と判断された症例のうち医師 K が 18.6%、医師 S が 9.6% の症例に US を勧めるべきと判断した。症例毎の判断について一致は見るもの、一致率  $\kappa$  係数は 0.4072 であった（表 4）さらに協議読影の後の二度目の読影においては両医師の頻度は逆転し、医師 K が 6.7%、医師 S が 15.5% であった（図 8）。しかしながら、一度目、二度目の読影においても約 80% の症例は一致して U0 と判定し潜在病変の可能性は少ないと判断している。

## 4. 乳房超音波検査に関する検討

大宮医師会内での US の実態調査と講演会の開催、講演会参加者アンケート調査を行った。

### A) 乳房超音波検査講演会（資料 9-1,2）

乳房超音波検査の講演会を平成 27 年 5 月 27 日と 12 月 3 日の二度にわたり開催した。内容は自治医大さいたま医療センターの尾本きよか教授に基礎編と実践編として講演をお願いした。また、尾本教授の講演に先立ち甲斐が乳癌と MMG の講演を行った。

1. 平成 27 年 5 月 27 日（水）（第 2 回大宮医師会医学講座として）参加者 80 名

講演①甲斐敏弘

『乳癌のサブタイプと治療～内分泌療法と骨粗鬆症、骨関連事象～』

講演②尾本きよか教授

『乳腺疾患における超音波診断の進め方～基礎編～』

2. 平成 27 年 12 月 3 日（木）参加者 57 名

講演①甲斐敏弘

『乳房超音波検査のためのマンモグラフィ』

講演②尾本きよか教授

『乳腺疾患における超音波診断の進め方～実践編～』

この講演会の内容は DVD に収録しており、スライド資料と共に参加者を中心に配布する。

## B) アンケート調査結果（資料 9-3,4）

大宮医師会内部での乳房超音波検査の実施状況を知る目的で平成 26 年 5 月に医師会内全施設にアンケートを配布した。58 施設から回答を得られ、26 施設が実施、行う予定が 3 施設、行っていない施設が 29 施設であった。検査担当者は医師 23 人（61%）、技師 15 人（39%）医師の方が多かった（図 9）。

乳房超音波検査では、検査の質を保つために日本乳がん検診精度管理中央機構の講習会に参加することが望ましい。しかし、土日二日間タイトなスケジュールと試験で構成されるため開業医としては参加が難しいのが現実で過半数は経験がなかった。一方、技師の方は 7 割に参加経験があった（図 10）。

年間の検査件数では 300 件以下の検者で 8 割を占めていること、また医師の過半数は年間 50 件未満であることが分かった（図 11）。

平成 27 年 12 月 3 日二度目の乳房超音波講習会においては参加者アンケートを行った。参加者 57 名のうち 39 件の回答が得られ、この中で対策型乳がん検診として US 併用になった場合に「対応が可能」あるいは「準備期間があれば対応可能」とした施設は 6 病院、8 診療所であった。

## 5. 考察

平成 26 年度の大宮地区の精度管理指標は、受診者数 17,790 人、要精検率 5.37%、がん発見率 0.26%、陽性反応的中度 4.19%、精検受診率（精検報告書による）88.1%であり、逐年検診であることから質としては概ね保たれていると考えられる（表 5）。しかし、我々としては精検受診率がやや低めであること、1 次読影医と 2 次読影医の MMG 読影結果の違いについて問題意識をもっている。

大宮医師会での乳がん検診は MMG 撮影 13 施設、視触診のみの 39 施設によって実施されている。視触診のみの施設を受診した住民は、視触診の後に何れかの MMG 撮影機関を

訪れ MMG 撮影を受けることになる。検診結果は約 3 週間後に最初に受診した施設から受診者に説明することになっている 4)。

今回、MMG 撮影施設と視触診のみの施設とで精検受診率を比較すると、明らかに視触診のみの施設での精検受診率が低かった。受診者が結果説明を受けた施設でそのまま精査が可能かどうかという点が大きいものと考えられる。今後、視触診のみの施設を受診した受診者が要精検となった場合の対処について特に担当医に周知していく必要がある。

MMG 読影は 1 次読影 18 名、2 次読影 2 名で行っているが、乳腺専門施設で日常的に乳腺診療に携わっている 2 次読影医と 1 次読影医との MMG 判定には違いを認めた。1 次読影医全体での要精検率 8.4% は 2 次読影医の 5.6% と比較して高く、1 次読影医個々において感度がかなり異なることが分かった。さらに、発見乳癌症例の 17% が 1 次読影医は認識できなかった。必ずしも専門領域ではなく、日常での MMG 読影件数も少なく、年毎に加齢の影響もでてくるため、1 次読影医の読影能力を維持することは、どの自治体においても難しい課題であると思われる。大宮医師会では MMG 読影検討会を年に二度開催しているが、効果的なブラッシュアップ方法を検討する必要があると感じている。

さて、乳がん検診の個別化のための基礎的検討として乳腺濃度評価と U 評価を実施した。

これまで MMG 読影による乳腺濃度の評価については一致率が低いことが報告されている。今回の 2 次読影医の判定においても一致率は高いものではなかった。特に独立読影の中間で協議読影を行ったが、医師 K の比率はその影響による変動が見られ、一様でない乳腺濃度をどう評価するのかその判断に改めて難しさを感じた。さらに高濃度乳腺とそうでない症例との境界は一般的に不均一高濃度 C と乳腺散在 B の間ということになるが、この両者の区別自体が最も難しいと感じられるのである。今回の検討では受診者全体としては高濃度乳腺症例 (C+D) は 50% 程度存在すること、また高濃度乳腺症例の頻度は若年の世代ほど高いことが確認できた。

個別的に US を追加するべき受診者を絞り込むという意味では、高濃度乳腺症例 (C+D) 全例とするには判定の不確実性と共に検査件数が増えすぎるため実施上の問題をともなうであろう。

また、年齢によって絞り込むとしても、例えば 60 歳代以上であっても一定の割合で高濃度乳腺症例が含まれることから効率の点で困難が伴うであろう。

今回の U 評価は、より現実的な方法が必要と考え検討を行った。結果はカテゴリー 1、2 と判断された症例のうち医師 K が 18.6%、医師 S が 9.6% の症例に US を勧めるべきと判断した。さらに協議読影を挟んで二回目では医師 K が 6.7%、医師 S が 15.5% として、両医師の判定頻度はちょうど逆転していた。MMG のどの所見、どの濃度に着目して U 評価陽性とするかその判断が決して容易でないと思われた。しかしながら、約 80% の症例は一致して U0 と判定し潜在病変の可能性は少ないと判断している。

U 評価を使うことによって、従来「精検不要」とされていた症例のうち約 10 数% の症例に US を勧めることになる。乳腺濃度で判断するよりもより現実的な頻度と考えることができる。

また、US に関する検討では、大宮医師会内の US のキャパシティはある程度確保されて

おり、対策型検診で取り入れられたとしても、ある程度可能と考えられる。ただ、質の確保については超音波講習会への参加と定期的な症例検討会などの取り組みが必要であると思われた。

## 6. 結語

今回、大宮医師会の乳がん検診の問題点を明らかにすると共に、乳がん検診の個別化を視野に入れた基礎的検討を行った。

現在の問題点として視触診のみの施設での精検受診率の向上と、1次読影医の読影能力向上、維持を目標として会員の周知、症例検討会の充実を図りたい。

個別化に関して基礎的検討を行ったが、U評価を用いUSを追加することは対応可能なより現実的な方法になり得ることが示唆された。今後、具体的なパイロットスタディを計画し、その実効性について検証する必要がある。

## 7. 文献

1) <http://www.areyoudense.org/>

2)

<http://www.diagnosticimaging.com/breast-imaging/breast-density-notification-laws-state-interactive-map>

3) 難波清, 川見弘之, 中島恵他: 全自動式三次元乳腺密度測定ソフト『ボルパラ(TM)』の導入によるマンモグラフィ検診の「個別化」を目指す新たな乳がん検診システム. 日本乳癌検診学会誌 24(1): 60-68, 2015.

4) 甲斐敏弘, 菅又徳孝, 蓮見直彦, 佐藤行彦, 高木俊二, 湯澤聡: さいたま市大宮地区乳がん検診発見癌 192 例の検討. 一症状及び前検査歴と進行度に関する検討一. 埼玉県医学会雑誌. 第 50 巻第 1 号. 15-22. 2015.

5) 甲斐敏弘, 菅又徳孝, 蓮見直彦, 佐藤行彦, 高木俊二, 湯澤聡: 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](http://www.city.saitama.jp/005/001/002/p022426_d/fil/23-3.pdf)

6) Noriaki Ohuchi, Akihiko Suzuki, Tomotaka Sobue, et al.: Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial.

Lancet **Volume 387, No. 10016**, p341–348, 23 January 2016.

8. 表・図

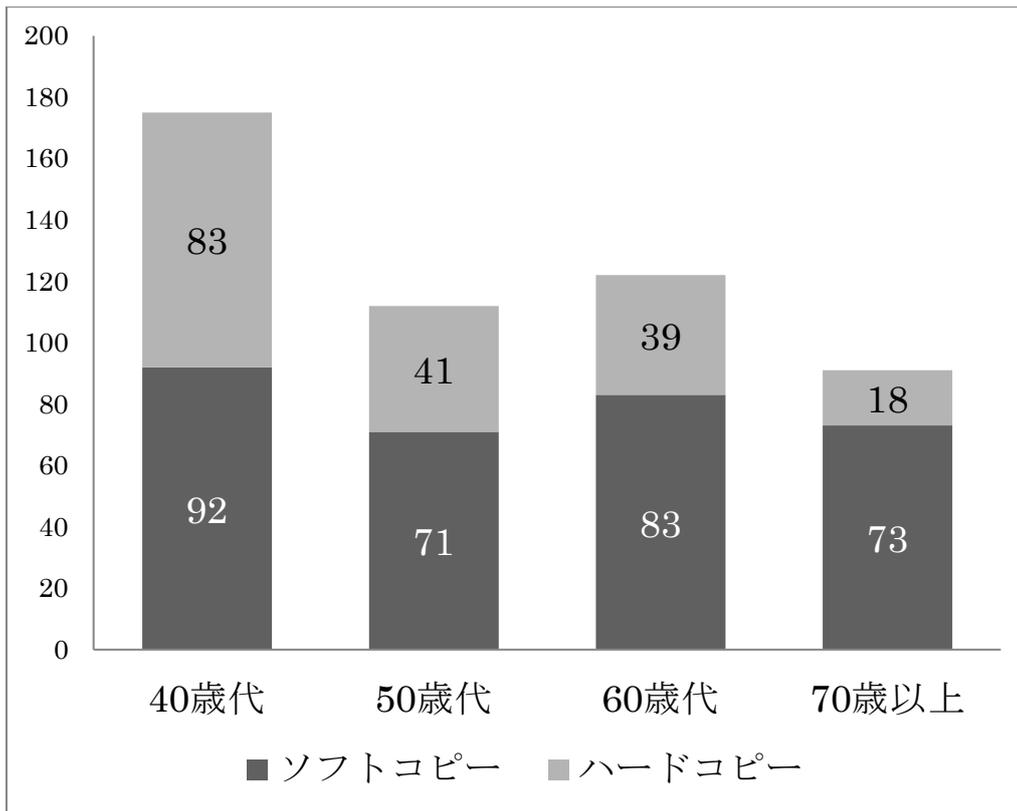


図1. 抽出症例の年代，ソフトコピー，ハードコピーの割合（500例）

表1. MMGのU評価

U評価	推奨	概要
U0		MMGでまず潜在病変はないと推定できる例
U1	US併用を勧める	10mm大の等～高濃度腫瘍があっても描出できていない可能性がある
U2	US併用を強く勧める	10～20mm大の等～高濃度腫瘍があっても描出できていない可能性がある

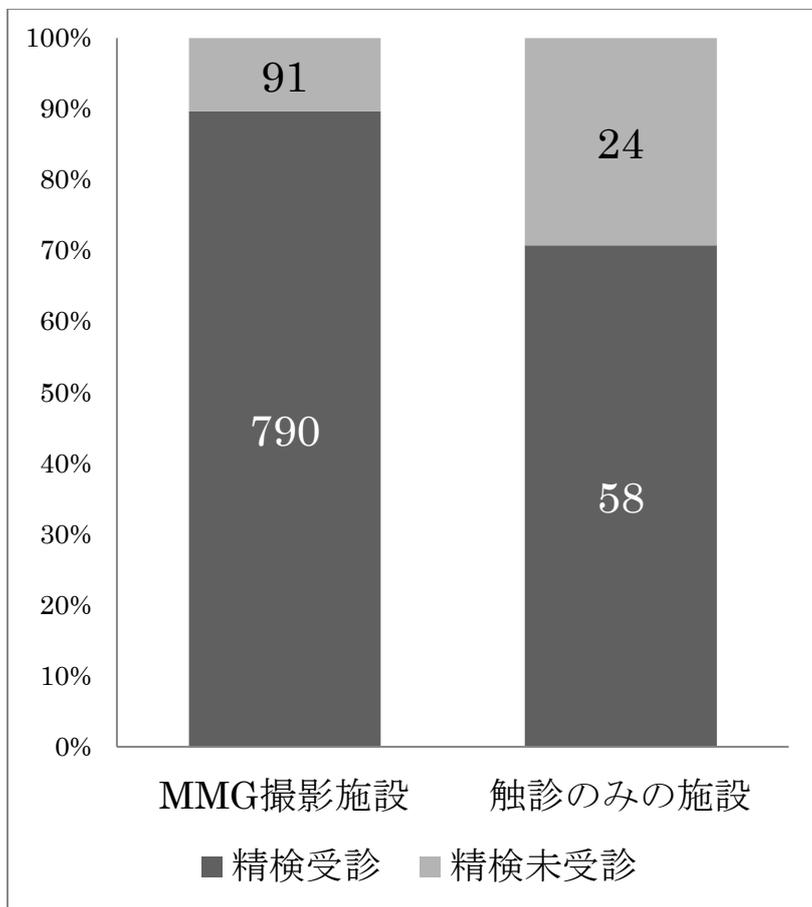


図 2. 精検受診率の比較 ( $p < 0.01$ )

表 2. 全体の評価 ( $p < 0.01$ ,  $\kappa = 0.4731$ )

		2次				合計
		C-1,2	C-3	C-4	C-5	
1次	C-1,2	14,279	350	10	2	14,641
	C-3	763	448	26	0	1,237
	C-4	31	30	19	6	86
	C-5	5	2	3	3	13
	合計	15,078	830	58	11	15,977

表 3. 全体の評価

		二次		合計
		異常なし	要精査	
一次	異常なし	14,279	362	14,641
	要精査	799	537	1,336
	合計	15,078	899	15,977

要精検率 8.4% (感度 60%, 特異度 95%)

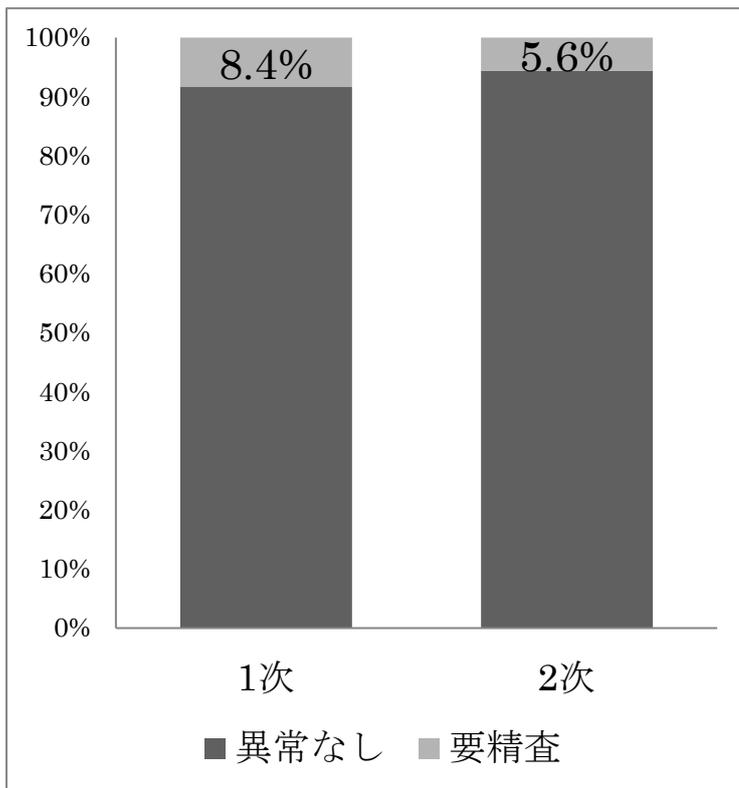


図3. 1次読影, 2次読影間での要精検率の比較 ( $p<0.01$ )

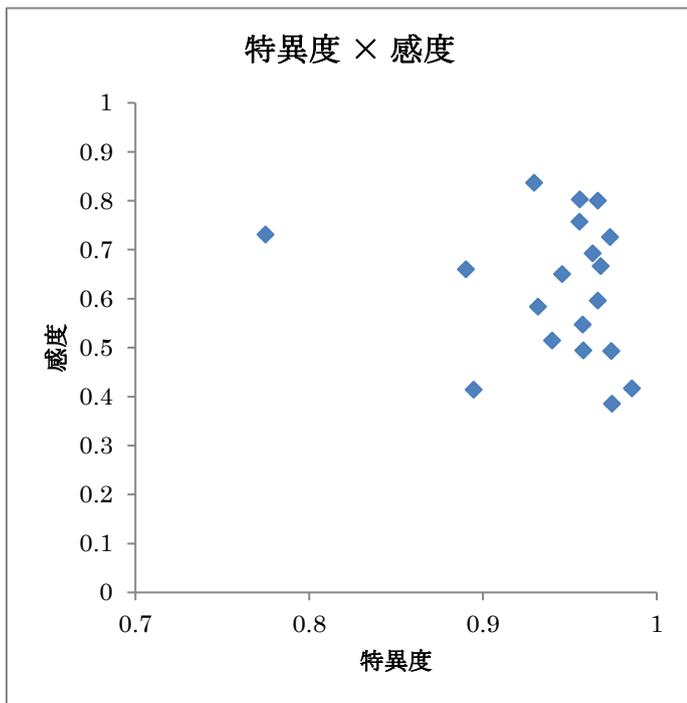


図4. 一次読影医ごとの感度, 特異度

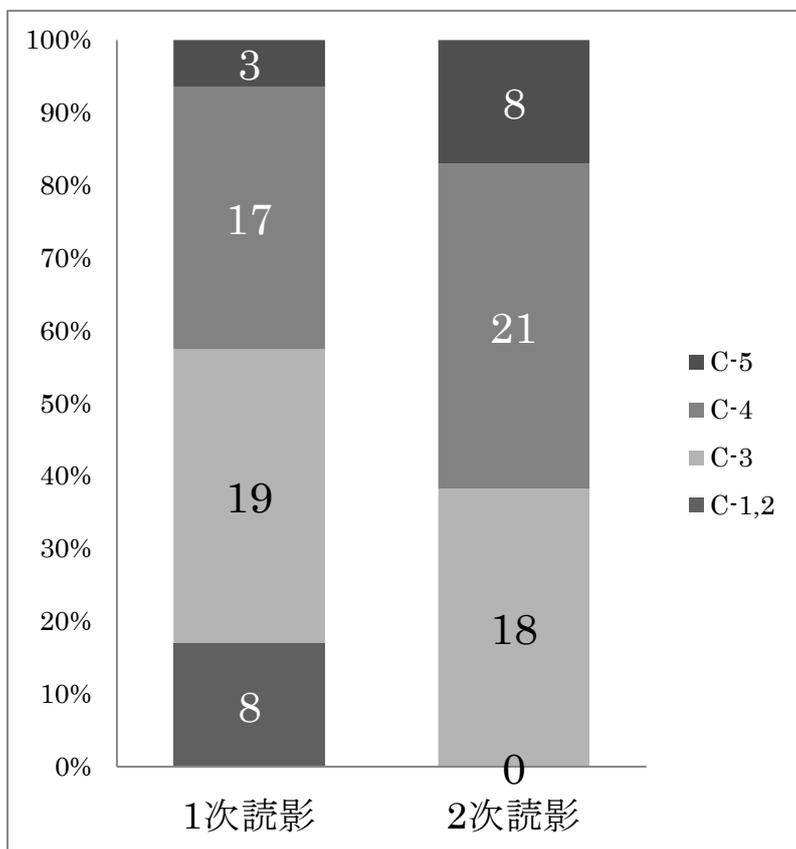


図5. 平成26年度発見乳癌47例の読影結果

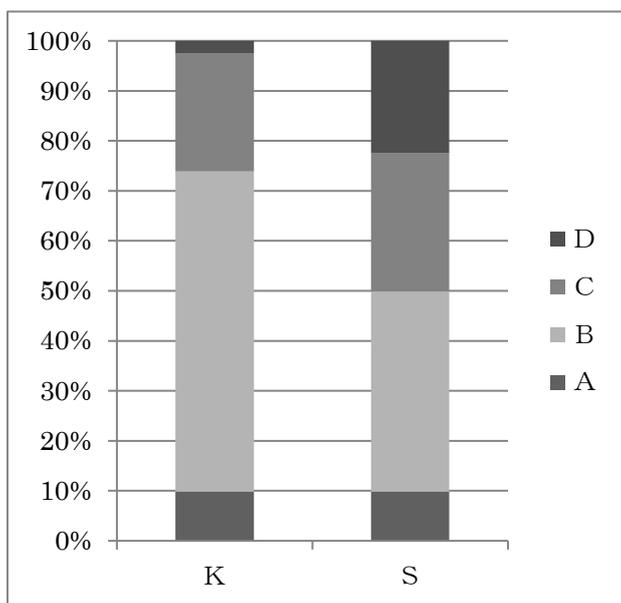


図6. 医師KおよびSの乳腺濃度の評価比率（二度目の独立判定）  
 （A：脂肪性，B：乳腺散在，C：不均一高濃度，D：高濃度）

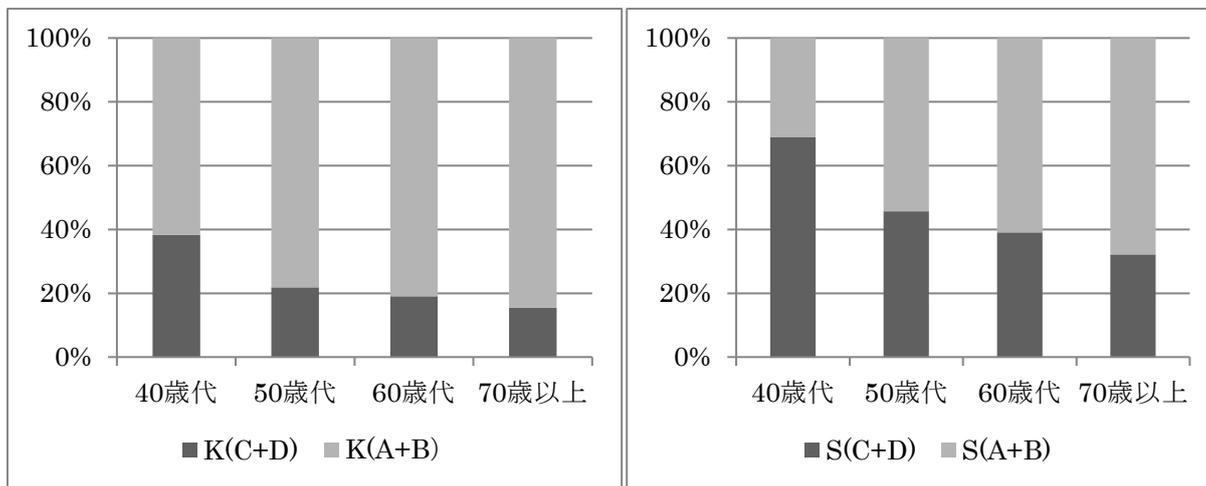
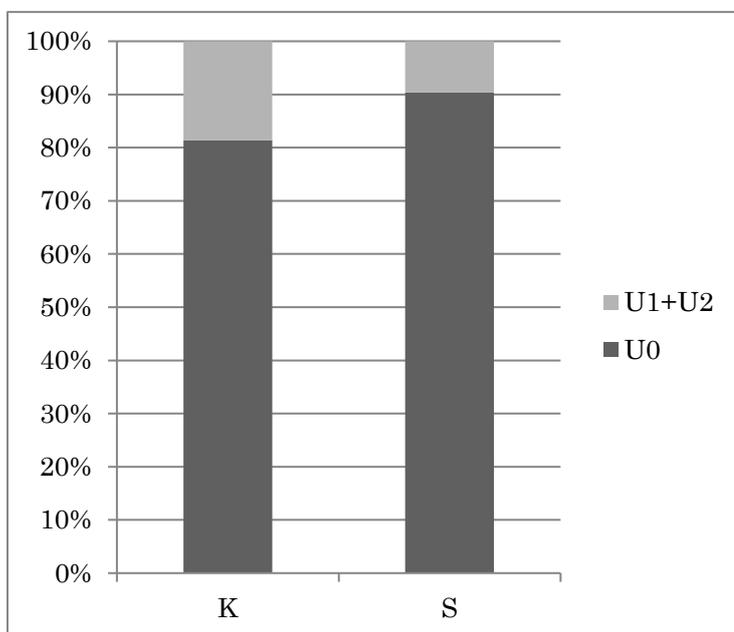


図 7. 年代別乳腺濃度評価 (左: 医師 K, 右: 医師 S)

表 4. 2 次読影間の U 評価一致率 ( $p < 0.01$ ,  $\kappa = 0.4072$ ) (一回目)

	S-U0	S-U1+2	計
K-U0	393	14	407
K-U1+2	59	34	93
計	452	48	500



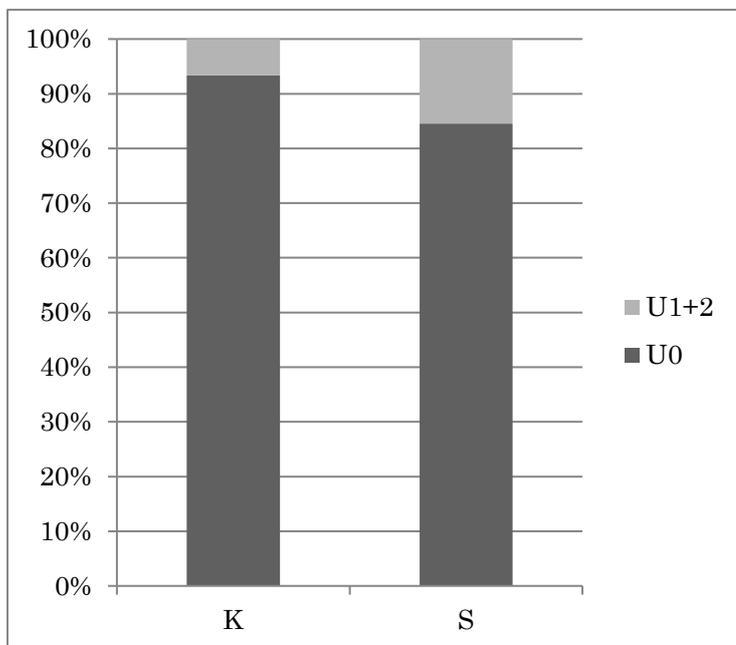


図8. 2次読影間のU評価比率 ( $p<0.01$ ) (上段：一回目, 下段：二回目)

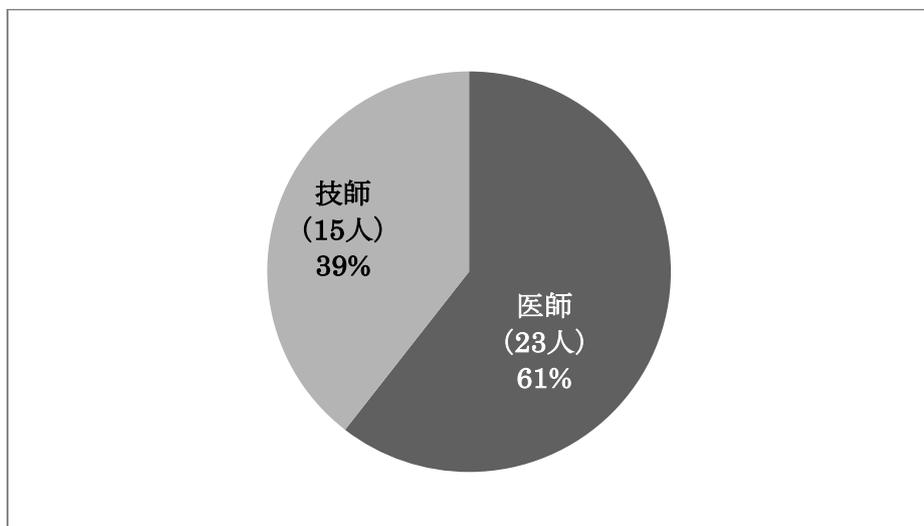


図9. 乳房超音波検査担当者

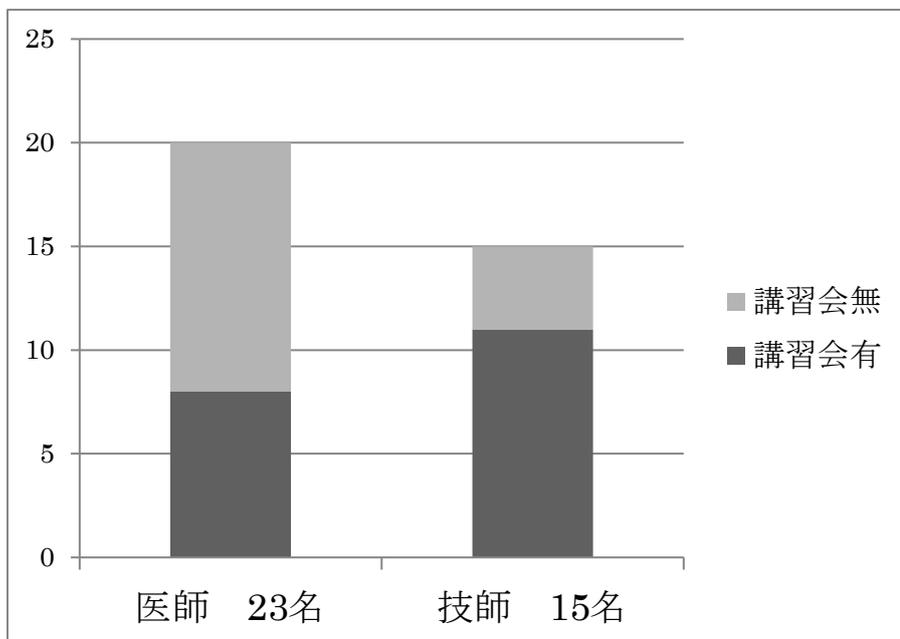


図 10. 乳房超音波検査担当者の講習会参加経験

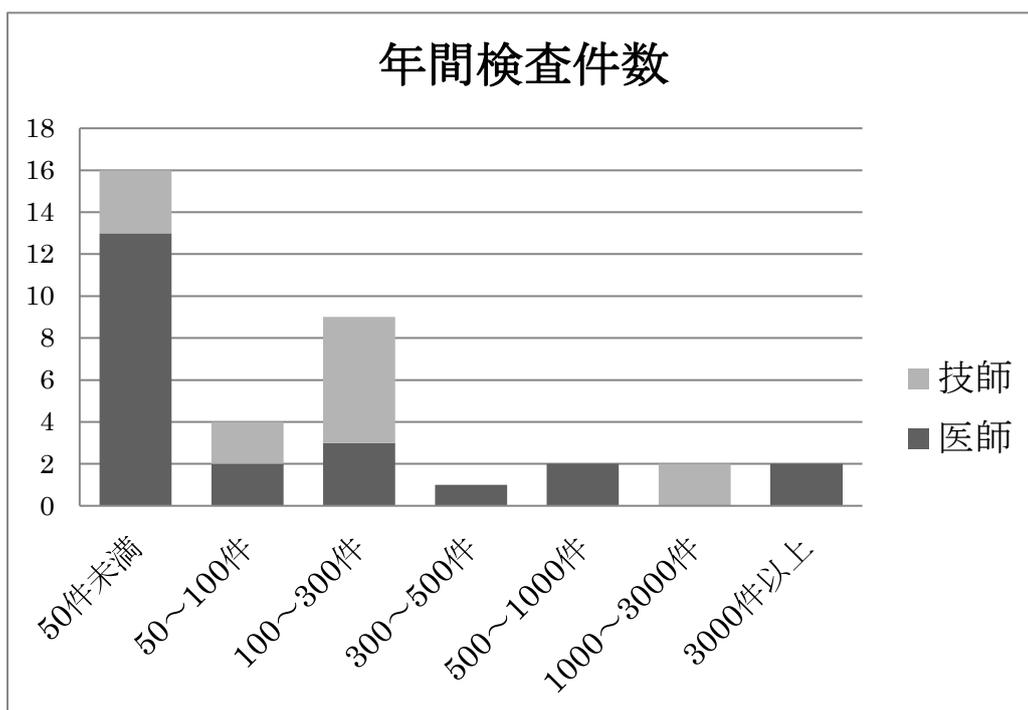


図 11. 年間検査件数

表 5. 平成 26 年度大宮地区乳がん検診精度管理指標

	平成 26 年度 大宮地区	厚生労働省指標
受診者数	17,790 人	
MMG 撮影者	15,978 人 (受診者の 89.8%)	
受診率	19.1%	

要精検率	5.37%	許容値：11.0%以下
がん発見率	0.26%	許容値：0.23%以上
陽性反応的中度	4.19%	許容値：2.5%以上
精検受診率	88.1% (精検報告書から)	許容値：80%以上 目標値：90%以上