

カレントレビュー

5. その他

a. 乳癌検診

土 橋 一 慶 森 宏 之

我が国の疫学的調査によると、先進諸国の中で乳癌の発生率が低い日本においても、今後10年以内に胃癌や子宮癌に代り乳癌の死亡率が著しく増加するとされている。最近の30年間で日本の乳癌の死亡率は著しく増加し、特に50歳以降の年代でその傾向が顕著である。その原因は必ずしも明らかでないが、食生活の欧米化がその一因とも考えられる¹⁾ (図1)。したがって、我が国の日常臨床の場でも、乳癌についての検診、診断、治療方法などを含めた乳腺疾患の総合的医療体系の確立が急がれている。

一方、我々産婦人科医と乳腺との現在までの関わりについて検討すると①老人保健法による乳癌検診の参加、②妊娠、分娩および授乳期の乳房指導と炎症性乳腺疾患の治療、③乳汁分泌を生ずる排卵障害や内分泌疾患の治療、④中高年ないし更年期以降の婦人にエストロゲンを主として投与するホルモン補充療法時の乳癌検診、⑤上記乳腺疾患の総合的理解のために、診断と手術を含めた乳癌の治療を積極的に行っている当産婦人科教室の出現、などすでに多くの乳腺疾患の分野で関係している。このような実績から、乳腺を含めた乳房は我々産婦人科医にとって子宮や卵巣と同様に極めて密接でかつ重

要な臓器の一つとなっている。

本項では、このような身近な乳腺疾患のなかで、乳癌治療と同等に重要な位置を占める乳癌の早期発見を目的とした乳癌検診について解説する。乳癌の検診や診断を行うには、まず乳癌自身の生物学的特徴と、診断のために行われる問診、視・触診、画像診断法などの臨床的問題

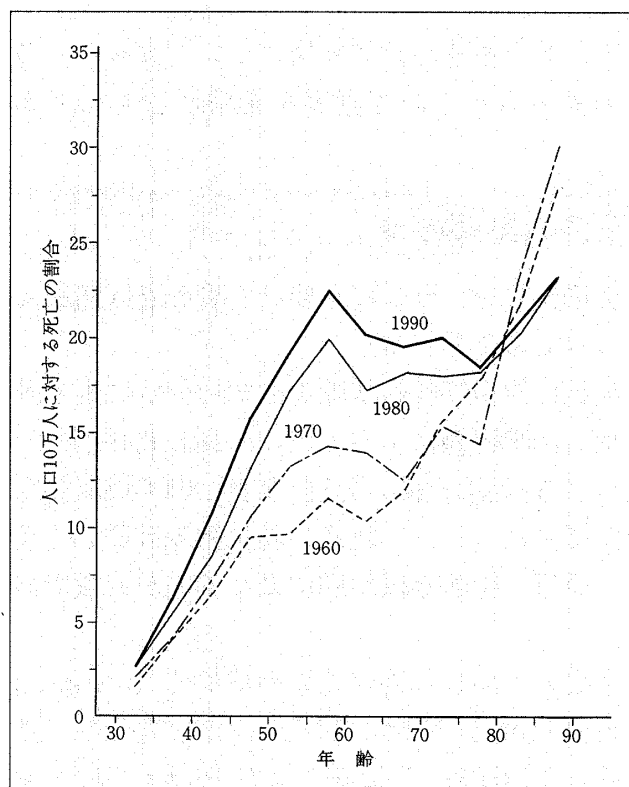


図1 日本人乳癌の年齢別死亡率の年度別推移 (文献1:一部改変)

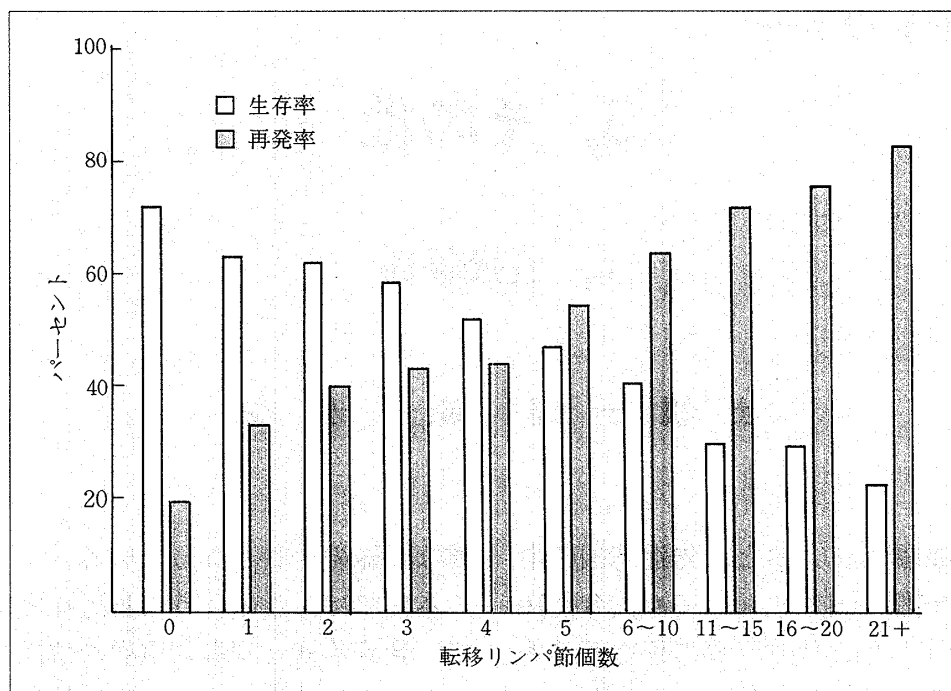


図2 腋窩リンパ節転移と再発率/生存率との関係 (文献4:一部改変)

点を理解しなければならない。以下、乳癌の基礎的事項と乳癌検診の現状と問題点、さらには産婦人科医の立場から乳癌の早期発見に対する取組みかたを含めた将来像について述べる。多くの先生方からのご指導を希望するものである。

乳癌の臨床病態像

乳癌検診を行うのに必要な乳癌の臨床病態像についてのみ述べる。

乳腺は複合管状胞状腺組織で放射状に走る線維状の乳腺組織によって、15～20の乳腺葉に分けられる。乳腺組織の発達/発育は卵巣機能と密接な関係にあり、閉経後の乳腺組織は著しく萎縮、退行し脂肪組織が優位になるのが特徴である。

乳癌の大部分は終末乳管小葉単位 (terminal ductal-lobular unit: TDLU) から発生し、基本的に非浸潤癌、浸潤癌および Paget 病に3大別される。乳癌は発生した乳管局所で間質内に浸潤するとともに、乳房温存手術での残存乳腺

における再発結果から癌細胞が乳管内を通して進展/転移、ないしは多中心性に発生することが明らかとなってきた。すなわち、乳腺構造自体の特徴から、乳癌は単中心性ないし多中心性にも発生するのが大きな特徴の一つである²⁾³⁾。

初期、早期乳癌患者の予後を推定するには、腫瘍の大きさ (T 因子) と腋窩リンパ節転移 (N 因子) との関連性が重要である。特にリンパ節転移の個数が5個以上になると、5年間の経過観察で再発率が生存率に対して優位となり予後不良となる (図2)。今まで報告された論文で乳癌腫瘍径とリンパ節転移との関係を検討すると、腫瘍として日常臨床の場で診断が必ずしも容易でない0.5cm以下でもリンパ節転移陽性率は3～27%であるとされている⁴⁾。したがって1～2cm以上の触診可能な大きさでの乳癌の発見では、進行癌のために死亡する割合の高い50歳以降の不幸な転帰⁵⁾を改善することは困難と思われる。

乳癌の発育/進展状態を示す doubling time は、欧米諸国の報告による乳癌転移巢の検討か

ら、28～164日であるとされている。それらの報告をまとめると、乳癌の平均 doubling time は100日前後と推定することができる⁶⁾。一方、それに比較して遺伝学的因子や食生活を含めた環境因子が関与するの否かは不明だが、日本人乳癌の平均 doubling time は174日と比較的遅い。さらに組織学的にも差があり、充実性腺管癌が126日と最も速く、次いで硬癌205日、乳頭腺管癌252日である⁷⁾。すなわち、乳癌発生から触診ないし自覚可能な1cm以上の大きさになるまで8～10年以上要するものと思われる。

したがって、子宮癌で我々が経験したように乳癌撲滅の第一歩を築くには、比較的若い年齢層をも対象にした系統的かつ組織的な乳癌検診システムが必要であると思われる。

乳癌検診の方法と臨床成績

検診によって初期および早期乳癌の発見率が向上し、その結果、患者自身の無病期間や生存期間の延長、および無病率や生存率の改善などに結びつかなければ、行われた検診方法の検診としての意義は少ないと思われる。したがって、このような観点で現在行われている各種乳癌検診の検診としての臨床的有用性を検討し、検診の目的が得られるような検診方法を立案しなければならない。今まで行われている検診の実施方法（施設検診、地域検診など）や期間（検診開始初期は必然的に癌発見率は向上するので長期での検討が必要）、対象（人種、地域の大きさなど）などの相違はあるが、基本的には下記に示したようにいくつかの群に分類されると思われる。なお自己検診方法単独による乳癌発見については、現在、日常臨床の場で多くの医師、施設で視・触診を中心とした理学的診察法の成績の中に含まれていると思われるので、視・触診による検診に一括して検討する。

1. 問診と視・触診単独群

現在の我が国の老人保健法による一次検診が

これに相当する。特に昭和62年の第二次老人保健法で行政の補助がなされてから主として本群による検診方法が、現在、中心となっている⁸⁾。

我が国での視・触診群の評価については、検診で発見された乳癌となんらかの主訴で外来を受診して発見された外来発見乳癌との比較を行った、富永班の報告（厚生省癌研究助成：乳癌の集団検診に関する研究）がある⁹⁾。富永班の成績は、日本の乳癌検診の現状、特に視・触診を中心とした理学的方法による検診効果とその限界を示していると思われるのでその概要を述べる。本報告は、日本全国19施設で行われた視・触診での検診で発見された乳癌（検診群：728例）となんらかの主訴で外来を受診して発見された外来発見乳癌（外来群：1,450例）との間で、臨床進行度と生存率の比較を行ったものである。本報告によれば外来群に比較し有意に検診群で早期の症例が多く、かつ5年生存率でも検診群の方が有意に高かった（外来群：85.6%対検診群：91.7%）。しかし、その後の10年の経過観察では、5年時で認められた両者間における生存率の差は統計的に有意でなくなってきた（外来群：78.1%対検診群：80.5%）（図3）。このことは視・触診のみでの検診方法は、外来群に比し検診群で早期症例が多く5年生存率で有意な成績が得られたことから、死亡リスクの減少にある程度寄与したと考えられる。しかし、乳房腫瘍等の主訴で外来を受診した外来群と検診群との生存率の差が10年経過観察で消失したことは、無病率や生存率の改善を目的とする検診方法に、視・触診だけでは少なからず限界があるということを示していると思われた。したがって、富永班の報告は、今後無症状などの初期癌を、視・触診法に他の診断方法を併用した検診方法で発見するよう努める必要があることを、意味していると思われる。

2. 問診、視・触診とマンモグラフィ併用群

視・触診法に画像診断としてのマンモグラ

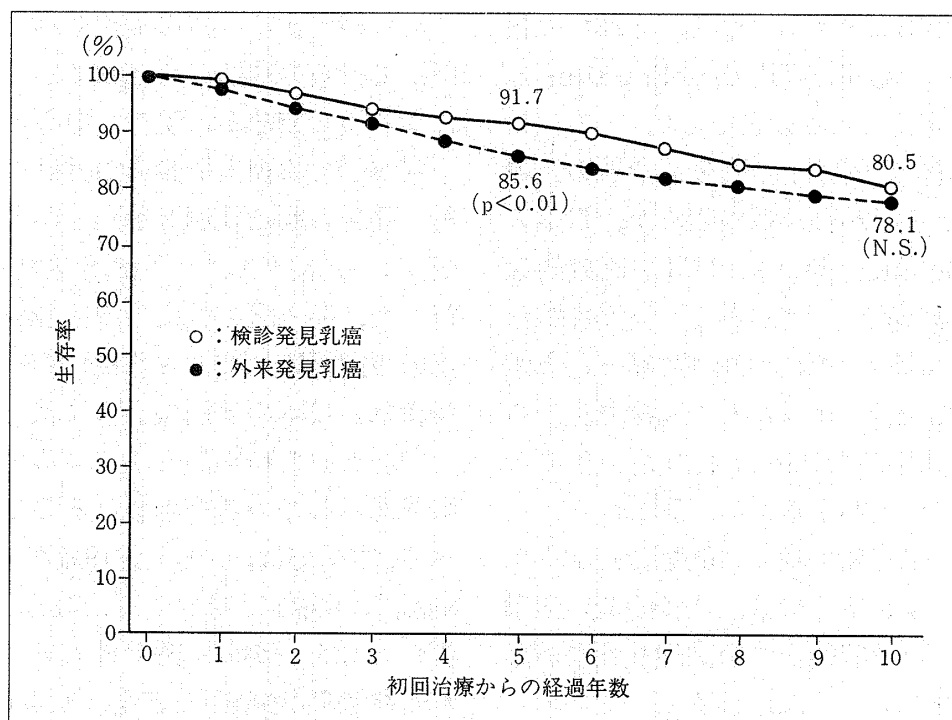


図3 検診発見乳癌と外来発見乳癌との生存率の比較 (文献9:一部改変)

フィを併用する方法が代表である (マンモグラフィ併用群)。マンモグラフィは現在のところ1 cm以下の乳癌を発見できる有力な画像診断法であるとされている。我が国では一部地域での検診にマンモグラフィが導入されそれぞれ一定程度の効果をあげているが、視・触診単独群との長期にわたった比較試験や、日本全国をも対象としたマススクリーニングを目的とした検診方法で検討した成績が乏しいので、欧米諸国の成績をもとにマンモグラフィ併用群の効果について述べる。

① 欧米諸国の成績

欧米諸国では、Health Insurance Program of Greater New York (HIP) 研究 (無作為化検診) (1969年) と Breast Cancer Detection Demonstration Projects (BCDDP) (1973年) 研究などでマンモグラフィ併用の検診システムが20年以上も前から行われている^{10)~12)}。その他のマンモグラフィ併用群の検診の結果も含めて、その後の長期経過観察ではマンモグラフィ

を用いて診断された非浸潤癌、浸潤癌両群とも発見率、長期生存率、無病率いずれも視・触診法よりも成績が優れていると報告している。したがって、検診にマンモグラフィを併用した群が視・触診単独群よりも明らかに検診の目的を達すると思われる。

② “よいマンモグラフィ”の必要性

マンモグラフィ併用群の検診による発見率は、各研究班で必ずしも同じような成績が得られていない。それは、マンモグラフィ併用群で対象となった患者すべてが診断に適した“よいマンモグラフィ”が撮影されていたかに掛かっていると推察される。診断に適したよいマンモグラフィを撮影するのは1:撮影担当技師による乳房圧迫を主とした適切なる撮影体位をとること、2:撮影機器の性能を含めた精度管理を充分に行うこと、3:撮影条件とともにフィルムの選択、4:読影医師の教育とそのレベル (我々産婦人科領域内でも高度の専門知識による診療の必要性があるため専門領域化してい

Stage	検診にて発見	検診以外で発見	検診の間に発見
0	(10)	(3)	(0)
I	(59)	(30)	(48)
II~IV	(31)	(67)	(52)

(トゥルク市, 1987~1992) (%)

図4 検出方法別発見乳癌の割合

(文献15:一部改変)

る。したがって読影専門医すべてが必ずしも同一レベルにあるのではない) 等, いくつかの条件が管理されていなければならない。

HIP 研究と BCDDP 研究を比較して, マンモグラフィでの閉経前の乳癌発見率を比較すると前者は40%, 後者は90%, 閉経後は60%と92%でいずれも BCDDP 研究の方が明らかによい成績を示した。しかし, この成績の差は, 年代が異なることによって生じた検診用マンモグラフィ撮影機器の性能の差によるものと推察されている¹³⁾。

それでは, 診断に用いた機器および医療関係者などの精度管理が充分保たれていればマンモグラフィだけで乳癌の診断は可能であるか? 答えは以下の検討結果から, 必ずしもマンモグラフィだけではすべての乳癌を診断するには不十分であるという結論と思われる。

- i) 人種によって, マンモグラフィでの乳癌発見率に差が生じる可能性が報告された。特に, アジア系の有色人種は白人に比しマンモグラフィによる発見率は有意に低く, 視・触診を含めた自己検診で発見される率よりも低いと報告されている¹⁴⁾。このことは, 同一施設での比較成績であるのでマンモグラフィ周辺機器の問題より, 乳腺組織/乳房の発育が原因とも思われる。
- ii) マンモグラフィ単独で50歳以上を対象としたフィンランドでの乳癌検診での成績から, マンモグラフィ単独では浸潤癌を見落す可能性があると思われる¹⁵⁾(図4)。フィンランドは, 全国民を対象に先程述べた精度管理をしっかりと

行って乳癌検診を行っている代表的国である。そこでの乳癌検診での成績から, マンモグラフィ単独では検診以外(自己検診や視・触診法)で発見されたよりも有意に初期癌の発見率は高かったが, 進行した中間期癌の発見率も52%であったと報告された。中間期癌の解釈は必ずしも容易でないが, 一般的にはマンモグラフィでの診断限界外の小さな癌が検診間隔中に発育して次の検診ないしは検診間隔の間に腫瘤として自覚された乳癌を指すものと思われる。したがって, このような乳癌の多くは Stage I であるのが普通である¹⁶⁾。したがって, フィンランドでの Stage II 以上の進行期癌が中間期癌として発見されたのは, マンモグラフィによる診断で見落したと解釈することができる。すなわち, マンモグラフィは乳癌発見に際しては有力な武器であることは事実であるが, 対象群によっては進行癌の発見が困難な場合があることを意味していると思われた。したがって, このような状況をも想定した検診システムの構築が必要である。

③ 日本の現状¹⁷⁾

日本人の乳房の発育/大きさは欧米諸国に比較して不良/小さいので, “よいマンモグラフィ”を得るためには, 技師による適切な乳房の牽引, 圧迫, 機器およびフィルムの選択などの基本的条件を解決しなければならないと思われる¹⁴⁾。機器だけについても全国で1,450台のマンモグラフィ撮影装置が存在するが, マンモグラフィ専用撮影装置はわずか57%しかなく, 単純計算でもマンモグラフィの数は足らないと指摘されている。今後我が国で乳癌撲滅を目指した乳癌検診をマンモグラフィを併用して行う時には, このように解決すべき多くの問題が存在していると思われる。しかしながら, 閉経後の症例が多い50歳以降を対象に検討した宮城県の乳癌検診での発見率は, 視・触診群(0.08%)に比しマンモグラフィ併用群が0.31%と明らかに優位

である成績が得られているのも事実である¹⁸⁾。この結果は、我が国でも今後より適切なる画像診断、特にマンモグラフィの撮影を併用すればより多くの非触知乳癌や初期乳癌の発見が視・触診群に比較して多くなり、乳癌患者の予後改善につながることを示している。

3. その他

スクリーニングの画像診断としての超音波診断方法を併用するについては、診断に要する時間的問題、周波数の問題(7.5~10メガヘルツが必要)、非腫瘍性乳癌症例の診断の限界、マンモグラフィに比較して超音波診断のもつ誤陽性(false positive)など今後検討すべき問題が多いのでマススクリーニングとしての使用は困難と思われる。しかし、乳房の大きさ、形によっては視・触診での腫瘍の発見、“よいマンモグラフィ”の撮影が困難な例も存在するので、このような症例に対する腫瘍性病変の発見には超音波法は有用であると思われる。今後スクリーニングとしての超音波診断法の利用は検討すべきと考える。特に適切なるマンモグラフィが撮影されたとしても、人種差によって“よいマンモグラフィ”が得られない点が指摘されているので、第二の画像診断法としての正しい超音波関連機器の普及が急がれると思われる¹⁴⁾。

今後の問題を含めた乳癌検診の将来像 —マススクリーニングを中心として—

日本人乳癌の平均 doubling time は174日と比較的遅いので、20~30歳前後には理論的に癌が発生している。現実には乳癌の発生部位によっては血性乳頭異常分泌などが早期に出現するので、20代でも非浸潤癌等でも発見される例がある。しかし、このような例は比較的稀と認識しなければならない。したがって、若年者での乳癌発見をも目的としたスクリーニングとしての乳癌診断も、今後検討されなければならない。それではいつから乳癌検診を施行すればよい

か。乳癌検診としてのツール(視・触診、マンモグラフィ、超音波、腫瘍マーカーなど)として何を選択すればよいか。新しい機器としてのMRIと digital mammography, さらには BRCA1 mutation による遺伝子診断等、今後新しい検診ツールの導入/利用も考えられている。しかし、我が国においては、今まで述べたように現在汎用されている乳癌各種診断法自体にもいまだ解決すべき多くの問題が山積していると思われる。以下乳癌検診の将来像について、日頃我々が考えている私見を述べる。

1. マンモグラフィの併用

今まで述べた報告より、視・触診のみよりマンモグラフィを併用した検診方法の方が、より検診の目的に近くなると思われる。厚生省で行った乳癌検診のモデル事業の成績によれば、50歳以前では視・触診群とマンモグラフィ併用群では発見率に差がなく、50歳以降では有意にマンモグラフィ併用群で発見率が高かったことが指摘されている¹⁷⁾(図5)。しかし、我が国におけるマンモグラフィ機器の現状は必ずしも満足できるものではないので、今後は、“よいマンモグラフィ”を撮影するための精度管理の普及を全国的に行わなくてはならないと思われる。しかし、マンモグラフィ単独だけではフィンランドの成績でも明らかのごとく比較的進行した乳癌を見落すことがあるので、従来の視・触診法も必ず併用しなければならないと考える。

閉経前の症例については、図5のパイロット研究でも明らかのように、乳癌検診にマンモグラフィの併用が有用であるかは必ずしも明らかでない。さらに最近の UICC による40~49歳のいわゆる閉経前の婦人に対する乳癌検診(マンモグラフィ併用)の有用性に関する検討内容(Geneva meeting)からも、現時点での研究成績で結論をだすことは不可能であるとされている。しかし、この命題は極めて重要な事項であるので今後は無作為化乳癌検診の立案を進め、

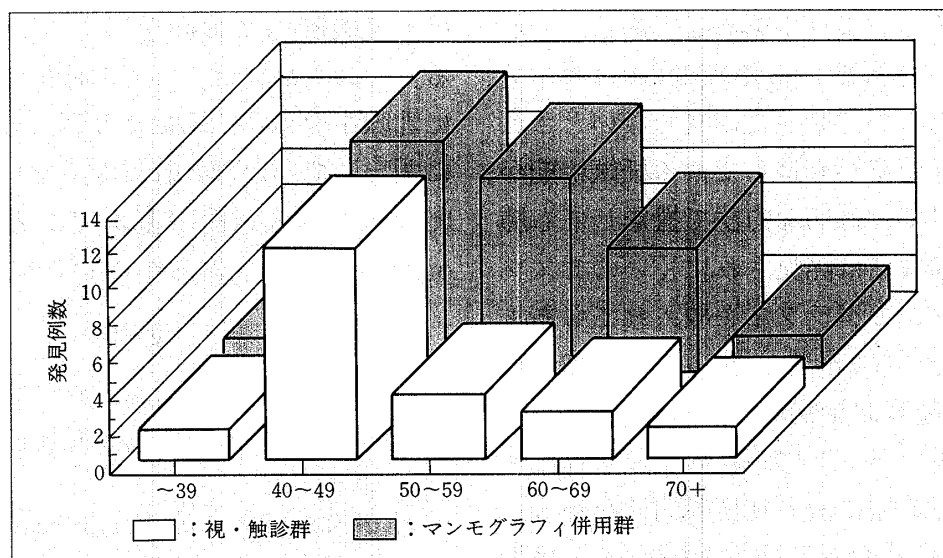


図5 視・触診群とマンモグラフィ併用群との比較 (文献17:一部改変)

結論をだすとのことであった¹⁹⁾。

2. 新しい検診用ツール

MRI や digital mammography は、マスキリーニングとしての乳癌検診には従来のフィルムマンモグラフィ併用群に比していずれも優れているとの結果は得られなかった。したがって、現状では検診での利用は検討すべきと思われる¹⁹⁾。

BRCA1遺伝子はヒト乳癌において高頻度に遺伝子の欠失・変異が見出されており、乳癌家系などの高リスクグループにおけるスクリーニングとしての臨床的有用性が検討、期待されている¹⁹⁾²⁰⁾。しかし、検診という場では、現在のところ従来の方法を凌駕する成績は得られていない。しかしながら、検査に要する時間的因子も含めて最も侵襲の少ない遺伝子診断は、手法の簡略化、費用の負担減少、感度の鋭敏化ないし複数の遺伝子診断の併用などの検討によって、画像診断との併用がなされれば、今後より検診効率は上昇するとも期待されている。

3. 産婦人科領域での乳癌検診²¹⁾²²⁾

産婦人科領域での代表は妊婦に対する検診と、閉経後のホルモン補充療法対象者に対する検診である。

① 妊婦に対する乳癌検診

妊婦においても0.07～0.1%の頻度であるが、悪性腫瘍が合併するとされている。一方、全乳癌患者のうち、45歳以下の妊娠可能年齢の女性に発症するのは約15～20%とされているが今後さらに増加するものと推定される。したがって、妊娠から産褥期における乳癌の合併は、妊娠を中心とした乳房の変化に熟知している産婦人科医が中心となって診断、治療や管理、指導に関わらなければ、母体のみならず胎児、新生児の転帰は不幸な結果になると思われる。

しかしながら、妊婦に対して乳癌発見を目的とした系統的検診を行って、検診目的を成し遂げている施設はない。これは先に述べたごとく、閉経前における有効な検診方法の確立がなされていない現状では無理である。しかしながら、文献的には一年間に数例の妊娠と合併した乳癌例が報告されている。したがって、20～30歳前後には理論的に癌が発生している事実からすると、多くの若い婦人が初めて乳房の診察を受ける機会の多い産科診療の場で乳癌検診を行うべきと考える。妊娠時においても鑑別診断法の主役は、非妊娠と同様に視・触診法、マンモグラフィや超音波などの画像診断法、血清学的診断

法、吸引細胞診法および生検などである。一般的マンモグラフィ撮影による線量は0.1センチグレイ以下であるので胎児に影響しないとされているが、乳汁分泌が亢進している妊娠中期から授乳期にかけては適切な方法で撮影しても腫瘤像や石灰化像などは発見されにくいのでスクリーニングにマンモグラフィを取入れてもあまり効果は期待できない。したがって、腫瘤を触知した時には、超音波診断法による腫瘤の存在、性状診断が有用であると思われる。いずれにせよ、今まで乳癌診療にあまり積極的でなかった産婦人科医が、妊婦検診と同時に乳房/乳癌検診を行うようになれば、産婦人科医自身の乳癌診療に対する取組みが平均化し、いずれは妊娠時における無作為化検診が可能になると思われる。その結果、妊婦による乳癌検診のよりよい方法が発見されるかもしれない。

② 閉経後のホルモン補充療法対象者に対する検診

この対象群においてはなんら特別のことはなく、今まで述べたように閉経後の乳癌検診を行えばよいと考える。すなわち、視・触診とマンモグラフィの導入でかなりの効果は期待できる。しかし、視・触診、マンモグラフィいずれも問題点があるので、より高い正診率を得るためには超音波診断法や血液検査などを追加すればよいと考える。ここで最も重要なことは、更年期婦人を管理/治療する産婦人科医自身が積極的にこれらの乳癌検診に関与しなければならない点である。そうしなければ更年期婦人に対するよりよいホルモン補充療法は開発されないとと思われる。

まとめ

乳房を中心とした主訴、乳癌自身の多彩な病理学的特徴などから、進行癌を除いては実時間(real time)に機能性/良性/悪性の診断をくだすのは容易ではない。したがって、診療目的に

そって段階的に診療を進めることが重要である。そのためには、多くの産婦人科医が今以上に乳腺を含めた乳房により親しみをもち積極的に関与していかなければならない。なぜなら、乳腺は産婦人科医の基本である reproductive organs の一つであるからである。

文 献

1. Tominaga S, Kuroishi T. Epidemiology of breast cancer in Japan. *Breast Cancer* 1995; 2: 1—7
2. Fisher B, et al. Eight-year results of a randomized trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 822—828
3. Fisher ER, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17, intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). *Cancer* 1995; 75: 1310—1319
4. Donegan WL, Spratt JS. *Cancer of the breast*. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: WB Saunders Company, 4th ed. 1995
5. Kuroishi T, et al. Cancer mortality in Japan (1950—1990). *Gann Monograph on Cancer Research* 1994; 41: 1—105
6. Kusama S, et al. The gross rates of growth of human mammary carcinoma. *Cancer* 1972; 30: 594—599
7. Kuroishi T, et al. Tumor growth rate and prognosis of breast cancer mainly detected by mass screening. *Jpn J Cancer Res*, 1990; 81: 454—462
8. 厚生省保健医療局疾病対策課編. 数字でみるがん'90—第五次悪性新生物実態調査報告— 東京: 総合医学社, 1990
9. Ota J, et al. Mass screening for breast cancer: Comparison of the Clinical Stages and prognosis of breast cancer detected by mass screening and in out-patient clinics. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80: 1028—1034

10. *Shapiro S, et al.* Changes in 5-year breast cancer mortality in a breast cancer screening program. American Society of Clinical Oncology, Proceedings, 1974 ; 663
11. *Chu KC, et al.* Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan Clinical Trial. J Natl Cancer Inst 1988 ; 80 : 1125—1132
12. *Morrison AS, et al.* Breast cancer incidence and mortality in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. J Natl Cancer Inst 1988 ; 80 : 1540—1548
13. *Smart CR.* Highlight of the evidence of benefit for women aged 40—49 years from the 14-year follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. Cancer 1994 ; 74 (Suppl) : 296—300
14. *Zaloznik A.* Screening Mammography Use : A Comparison of Four Racial Groups. American Society of Clinical Oncology, Proceedings, 1995 ; 90
15. 角田博子. フィンランド乳癌検診研修報告 (2). 日乳癌検診学会誌 1995 ; 4 : 73—79
16. *Burhenne HJ, et al.* Interval breast cancers in the Screening Mammography of British Columbia : Analysis and classification. Am J Roentgenol 1994 ; 162 ; : 1067—1075
17. 木戸長一郎. 乳癌検診の現状と将来像. 日乳癌検診学会誌 1995 ; 4 : 1—17
18. *Ohuchi N, et al.* Improved detection rate of early breast cancer in mass screening combined with mammography. Jpn J Cancer Res 1993 ; 84 : 807—812
19. *Eyre H, et al.* Joint Meeting on the Feasibility of Screening Premenopausal Women (40—49 Years) for Breast Cancer : April 20—21, 1994. Cancer 1995 ; 75 : 1391—1403
20. *Cropp CS, et al.* Evidence for involvement of BRCA1 in sporadic breast carcinomas. Cancer Res 1994 ; 54 : 2548—2551
21. *Dobashi K.* Breast pain and nodularity. What to do. In : Bonilla-Musolws F, ed. BENIGN BREAST TUMORS FIGO Committee for the study of female breast. 1994 ; 224
22. 土橋一慶. 合併症妊娠(乳癌). 村田雄二編 大阪 : メディカ出版, 1993 (平成5年)