

過去5年間における検診発見乳癌の概要と マンモグラフィ偽陰性について

吉田 明*¹
龍 美紗*¹

見本 喜久子*²
加藤 直人*⁴

松井 愛唯*³

はじめに

過去5年間に神奈川県予防医学協会中央診療所で発見された検診発見乳癌の概要を呈示し、このうちマンモグラフィの偽陰性となった症例について検討した。

当施設における乳がん一次検診は2016～20年度では9万50名が受診しており、マンモグラフィ(MMG)または/および乳房超音波検査(US)または/および触診を受けている。何らかの検査で異常が認められ要精検となった者は5,684名(6.3%)である。このうち3,889名(68.4%)が当施設の乳腺外来(乳再)を受診している。この外来では保険診療として、改めて問診・視触診とUSを行い、必要に応じてMMG追加している。さらにはがんが疑わしい場合には穿刺吸引細胞診(FNA)等を実施している。この様にして当施設で「乳癌疑い」とされた症例は専門病院へ紹介され、約2/3の症例は組織学的に乳癌であることが判明し手術等の治療を受けている。今回はこれらの乳癌病変を対象として検討を行った。

1. 対象・方法

2016～20年度の5年間に紹介状の返事により乳癌であることが組織学的に判明したのは246例であり、このうち11例は両側乳癌であり病変数としては257病変であった。これらの病変を対象として年齢、病変部位、触診所見、MMGカテゴリーおよび所見・

乳房構成、USカテゴリーおよび所見、病理組織などを調べた。さらにこれらの病変のうちMMG偽陰性となったものを他の因子と比較し、どのような病変が偽陰性となりやすいかを検討した。

なおMMGおよびUSの画像については、治療病院に送る直前の画像を見直し、有資格者2名が改めてカテゴリー(Cat)を決定した。統計処理はEZR¹⁾を用いてt-test、Fisher-正確確率test等を行った。

2. 結果

(1) 対象例の概要

対象となった検診発見乳癌246名の平均年齢は 57.8 ± 11.5 歳(m \pm SD)であり、257病変は右が124病変(48.3%)、左は133病変(51.7%)であった。病変の存在部位はC領域が106病変(41.3%)と一番多く、次いでAが28(10.9%)、CD領域が25病変(9.7%)、DおよびAC領域が23病変(9.0%)ずつであり、B領域は22病変(8.6%)であった。また乳頭部であるE領域を含むものが9病変(3.4%)、AB領域とBD領域が7病変(2.7%)および4病変(1.6%)であり、乳房全体を占めるものや腋窩に存在するものも少数に認められた。触診所見は悪性を疑わせる腫瘤を触れたものは57病変(22.2%)、硬結を触知したものが69病変(26.9%)、可動性良好な腫瘤として触れたものが11病変(4.3%)であり、触診では異常なしであったものが119病変(46.3%)、不明が1病変であった(表1)。

ほぼすべての症例にMMGとUSが施行されていた。MMGを施行したもののCat分類は表2に示すとおりであるが、256病変中Catが4、5であったものは120病変(46.9%)であり、約半数はMMGで

* 1 神奈川県予防医学協会 婦人検診部
* 2 神奈川県予防医学協会 放射線技術部
* 3 横浜市立大学 治療学教室
* 4 横浜南共済病院 乳腺外科

がんであることが十分に予測できた。

しかしCat 1、2のものが31病変(12.1%)あり、これらはMMGが無効と考えられた。乳房構成は脂肪性1病変(0.4%)、乳腺散在95病変(37.0%)、不均一高濃度156病変(60.7%)、極めて高濃度5病変(2.0%)であった。MMGの主な所見(Cat 3以上)としては腫瘍・FADが113病変、ついで石灰化94病変、構築の乱れ等そのほかの所見を示したものが19病変存在した。

USを施行したのは250病変であり、そのCat分類は表3に示す。このうち121病変(48.4%)がCat 4、5でありMMG同様半数近くが診断に有用であった。

表1 256病変の触診所見

	所見なし	良性様腫瘍	硬結	悪性様腫瘍
病変数	119	11	69	57
(%)	(46.3)	(4.3)	(26.9)	(22.2)

(不明1病変)

表2 MMG施行256病変のカテゴリー分類

カテゴリー	1	2	3	4	5
MMG病変数	24	7	105	89	31
(%)	(9.4)	(2.7)	(41.0)	(34.8)	(12.1)

(未施行1病変)

表3 US施行250病変のカテゴリー分類

カテゴリー	1	2	3	4	5
US病変数	13	5	111	80	41
(%)	(5.2)	(2.0)	(44.4)	(32.0)	(16.4)

(未施行7病変)

しかしCat 1、2のものも18病変(7.2%)あり、これらではUSは無効と思われた。USの主な所見(Cat 3以上)は腫瘍として捉えられたものは165病変であったが、これらのうち70病変は境界部高エコー、境界線の断裂および点状エコーなどの悪性所見を伴っていた。また低エコー領域を示したのも73病変ありこのうち21病変では点状エコーなどの悪性所見を伴っていた。

報告書に見られた病理結果は非浸潤癌(DCIS)が61病変(23.8%)であり、浸潤癌が195病変(75.2%)であった。浸潤癌のうち21病変(8.2%)が特殊型であり、残りは浸潤性乳管癌であり、組織型が不明のものが1例存在していた。これらの病変の病期は0期が61病変(23.8%)、I期が147病変(57.4%)、II期が40病変(15.6%)、III期7病変(2.7%)、IV期1病変(0.4%)、不明1病変であった。浸潤癌においてSubtypeが判明しているものは182病変であり、その内訳はluminal A(LA)74病変(40.7%)、luminal B(LB)56病変(30.8%)、luminal-Her 2 (LH)22病変(12.1%)、Her 2 (H)12病変(6.6%)、Triple Negative(TN)18病変(9.9%)であった。

(2) MMG偽陰性についての検討

上記に示したようにMMGが施行された256病変中31病変(12.1%)が、悪性を疑わせる所見を呈さずMMG上偽陰性と考えられた。これらの病変がどのようにしてがんの診断に至ったのかを表4に示した。90%以上の病変は同時に行われたUSでCat 3以上の病変が見られ、細胞診等の検査を追加し診断に至っていた。このうち10病変では腫瘍・硬結などを触れており、また半数では腫瘍等を自覚していた。あとは血性の分泌液で気づいたものが2病変存在し、対側の乳癌のMRI検査で病変指摘されたものが

表4 偽陰性例病変の内訳

内 訳	病変数 (%)
MMG 陰性(Cat 2 以下)、USにてCat 3 以上病変が存在したもの (この内 腫瘍・硬結を触れたもの) (この内 腫瘍等の自覚症状のあったもの)	28 (90.3) 10 5
MRIで発見されたもの MMG、USとも陰性	1 (3.2)
血性乳頭分泌で発見されたもの MMG、USとも陰性	2 (6.5)

1 病変であったが、これら3病変は何れもMMG、USとも悪性を疑わせる所見を欠いていた。

以上の偽陰性病変が、年齢、病変存在部位、触診所見、乳房構成、病期、病理組織型など諸因子と関連するものあるか否かを調べた。

平均年齢は偽陰性病変 55.5 ± 11.9 歳、非偽陰性(Cat 3以上の病変があったもの) 58.5 ± 11.6 歳であり偽陰性病変ではCat 3以上を示す病変群に比べ若年者が多い傾向が見られたが有意差は認められなかった($p=0.169$)。そのほかの因子との関連は表5に示すとおりである。病変部位は乳房の上部(A・C・AC・CD)と下部(B・D・BD・AB)と乳頭・乳輪部(E)に分類して検討したが、有意差は見られなかった。触診所見の有無も同様にまったく差を示さず、腫瘍や硬結の有無と偽陰性病変の関連は認められなかった。乳房構成は脂肪性あるいは散在性を非高濃度とし、不均一高濃度と極めて高濃度を高濃度として関連を調べたが、偽陰性病変は高濃度としたものに有意($p=0.030$)に多く見られた。USについてはMMG病変と同様にCat 2以下とCat 3以上にわけて検討したがMMG偽陰性病変との関連は認め

られなかった。US所見では代表的な部位が腫瘍を示すものと低エコー域を示すものに分けて検討したが有意差は見られず、さらにそれぞれで境界部高エコー、境界線の断裂、点状高エコーが随伴していたものといないものに分けて検討したがやはり有意差は認められなかった。病期についてはstage 0、Iを早期がん、stage II以上を進行がんとし病期を2分して検討した。偽陰性例の多くはstage I以下の早期がんに多い傾向が認められたが、有意差は認められなかった($p=0.083$)。病理型を浸潤癌と非浸潤癌に分けて検討した。若干、非浸潤癌に偽陰性例が多い傾向にあったが、やはり有意差は見られなかった。

(3) 浸潤癌における乳癌SubtypeとMMG偽陰性

浸潤癌でSubtype判明例について偽陰性例との関連について検討した(表5)。

Cat 3以上の病変にくらべ偽陰性病変ではLAとLHの割合が多く、HやTNの割合は低くなっており、全体として有意差が存在していた($p=0.043$)。

表5 偽陰性病変と各因子の関連

因子		病変数	偽陰性病変	Cat 3以上病変	P値
病変部位*	上部 (%)	184 (73.0)	23 (74.2)	161 (72.9)	0.352
	下部	60 (23.8)	6 (19.4)	54 (24.4)	
	乳頭部	8 (3.1)	2 (6.5)	6 (2.7)	
触診所見	非触知 (%)	119 (46.6)	14 (45.2)	105 (46.9)	1.000
	硬結・腫瘍	136 (53.3)	17 (54.8)	119 (53.1)	
乳房構成	非高濃度 (%)	95 (37.1)	6 (19.4)	89 (39.6)	0.030
	高濃度	161 (62.9)	25 (80.6)	136 (60.4)	
US Cat	Cat 2以下 (%)	18 (7.2)	2 (6.7)	16 (7.3)	1.000
	Cat 3以上	231 (92.8)	28 (93.3)	203 (92.7)	
US所見	腫瘍 (%)	164 (69.2)	21 (75.0)	143 (68.4)	0.663
	低エコー域	73 (30.8)	7 (25.0)	66 (31.6)	
病期	Stage 1以下 (%)	207 (81.5)	29 (93.5)	178 (79.8)	0.0827
	Stage 2以上	47 (18.5)	2 (6.5)	45 (20.2)	
病理型	非浸潤癌 (%)	61 (23.9)	10 (32.3)	51 (22.8)	0.264
	浸潤癌	194 (76.1)	21 (67.7)	173 (77.2)	

*上部：A・C・AC・CD、下部：B・D・BD・AB、乳頭部：Eに病変が存在したもののAXとWの病変は除いた

表6 浸潤癌におけるSubtypeとMMG偽陰性*

Subtype	偽陰性病変 (%)	Cat 3 以上病変 (%)	p 値
LA	11 (52.4)	62 (38.8)	0.043
LB	3 (14.3)	53 (33.1)	
LH	6 (28.6)	16 (10.0)	
H	0 (0.0)	12 (7.5)	
TN	1 (4.8)	17 (10.6)	
合計	21 (100.0)	160 (100.0)	

*浸潤癌でSubtype判明例での集計

3. 考察

2016～20年度における検診発見乳癌についてその概要について報告した。これら症例の年齢についてはこれまで報告²⁾³⁾されている検診発見乳癌に比べやや高齢である傾向が認められるが、検診対象者の地域差によるものと考えられた。病変部位については特異な点は認められなかった。触診所見では約半数が異常なしで他は腫瘤や硬結を触れたものとなっていた。検診発見乳癌としては腫瘤や硬結を触れたものが多いようであるが、ほとんどの患者さんは受診前にMMGやUSを行っており、これを踏まえた上での医師の触診の結果であり、かなりバイアスのかかっていた可能性があると思われた。事実、受診時に腫瘤を自覚していた患者さんは少数であった。

MMG上の乳房構成についてはマンモグラフィガイドライン⁴⁾にしたがって分類しているが、報告⁵⁾されているものよりは、高濃度乳房が多い傾向にあった。MMGとUSのCatはMMG、USとも半数近くがCat 4、5であり画像的に十分悪性を疑わせるものとなっていたが、MMG、USで有意な所見を呈さない偽陰性病変がMMGで31病変(12.1%)、USで18例(7.2%)に認められた。偽陰性だけを注目するとMMGが多くなっているが、従来MMGの感度はUSの感度に比べ劣るとされており、⁶⁾⁷⁾特異度はMMGのほうが優れていることが示唆されている。⁸⁾このことからMMGとUSの元来もっている特性によるものと考えられた。今回の検討では、MMG、US双方の偽陰性病変の多くは相補的になっており両者ともに所見の見られないものは3病変のみであっ

た。

病理組織では非浸潤癌23.8%であり、浸潤癌でStage Iのものが57.4%を占め、この両者を合わせた早期がんが全体の81.2%を占めていた。この早期がんの割合は検診発見乳癌の全国平均(75.0%)を上まわっており、⁹⁾乳がん検診としては十分な水準を保っていると思われた。浸潤癌におけるSubtypeについても調査したが、その分布は他の報告²⁾と大きな違いはなかった。

MMG上の偽陰性と各因子との関連性を検討したが、有意な関連を示すものは乳房構成のみであった。高濃度乳房は以前より乳癌が発見しにくいことが指摘されており¹⁰⁾偽陰性例が高濃度乳房に有意に多いことは大いに頷けることである。また今回の検討では偽陰性例は若年者に多く、病期もStage 1以下のものに多い傾向が認められたが、これもこれまでの報告⁶⁾¹¹⁾と矛盾しない。

MMGの偽陰性率は7.6%～11.5%と報告⁶⁾⁷⁾¹¹⁾されており、今回の検討における偽陰性率はこれらの報告より若干高率であった。高濃度乳房の割合は年齢とともに低下することが報告⁵⁾されているが、今回の検討では高濃度乳房は6割強に存在し年齢の割には高濃度乳房の比率が高かった。このことが偽陰性病変の増加に繋がったと考えられた。

高濃度乳房におけるMMG偽陰性を少なくするために近年デジタル乳房トモシンセシス(DBT)が登場し、その使用成績と費用対効果が検討されている。現在のところ乳癌死亡率の減少効果はわずかであるが、偽陰性を24～28%減少させることが報告¹²⁾されており、費用対効果も今後改善できる可能性があるとされている。当協会でもDBTを乳がん検診に導入することが決定しており、現在準備中である。浸潤癌のSubtypeと偽陰性病変との関連を見た場合、Cat 3以上の病変と比べ偽陰性ではLAが21病変中11病変(52.4%)と多く、次いでLHが6病変(28.6%)であった。Subtypeは乳癌の生物学的性状を示すもので、現在では解剖学的な広がりを示す病期よりも治療法の選択には重要視されている。LAは治療に良く反応するとされているが、TNやHは時として難治性となる場合があるとされている。今回の検討ではTNやHは偽陰性病変には少なく、LAが多く見られた。このことはMMGでは発見されずUSのみで見つかる乳癌は予後が良好なものが多いことを示唆

していると考えられた。同様なことは他の報告¹³⁾でも認められている。さらにLAはMMGではスピキュラや微細鋸歯状の腫瘤を呈するとされ、組織型として硬性型や浸潤性小葉癌が多く⁴⁾ MMG上構築の乱れとして描出されることになり、高濃度乳房においては判りづらくなっていた可能性があると思われた。

まとめ

過去5年間の当施設における検診発見乳癌の概要について報告し、このうちMMGが偽陰性であったものについて検討を加えた。

対象病変の早期がんの割合は8割であり、検診発見乳癌の全国平均(75.0%)を上まわっており、乳がん検診としては十分な水準を保っていると思われた。

MMG、USで有意な所見を呈さない偽陰性病変が、MMGで31病変(12.1%)、USで18例(7.2%)に認められた。MMGでより多くなっていたがこれは、MMGとUSの特性によるものと考えられた。

MMG、US双方の偽陰性病変の多くは相補的になっており両者ともに所見の見られないものは3病変のみであった。

MMG上の偽陰性と各因子との関連性を検討したが、有意な関連を示したものは乳房構成のみであり、高濃度(不均一高濃度、極めて高濃度)に偽陰性病変が多くなっていた。

今回の検討における偽陰性率は他の報告より若干高率であった。高濃度乳房の割合は年齢とともに低下することが報告されているが、今回の対象では年齢の割には高濃度乳房の比率が高かったことが偽陰性病変の増加に繋がったと考えられた。

浸潤癌におけるSubtypeとの関連では、TNやHは偽陰性病変には少なく、LAが多くみられた。このことはUSのみで見つかる乳癌は予後が良好なものが多いことを示唆している。またLAは、MMGではスピキュラや微細鋸歯状の腫瘤を呈することが多く、MMG上構築の乱れとして描出されることに

なり、高濃度乳房においては判りづらくなっていた可能性があると思われた。

当協会では、デジタル乳房トモシンセシスを検診に導入することが決定されており、現在準備中である。今後の成果に期待したい。

〔参考文献〕

- 1) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical Statistics. Bone Marrow Transplantation. 48: 452. 2013
- 2) 入駒麻希、吉田雅行：検診発見乳がんのサブタイプ別にみた検診発見時の進行期分類の検討 日乳癌検診学会誌 24：171 2015
- 3) 田村元、今野信代、岩崎敏博ほか：検診発見癌と検診診断癌の比較 日乳癌検診学会誌 8：123 1999
- 4) 日本医学放射線学会、日本放射線技術学会編：マンモグラフィガイドライン第4版 医学書院 東京 2021 pp.31, 107
- 5) 前田めぐみ、信太圭一、中村舞ほか：乳房構成の解析と乳構成の違いが平均乳腺線量へ及ぼす影響について—4施設におけるデジタルマンモグラフィ画像データベースの解析 日乳癌検診学会誌 30：97 2021
- 6) 安田純、鎌田英紀、後藤剛：発見契機別にみた乳がん診断におけるUSの有用性についての検討 日乳癌検診学会誌 16：203 2007
- 7) 植村次雄、高橋尚彦、植田国昭ほか：当施設における乳癌の超音波(US)検診とマンモグラフィ(MMG)検診との比較 日乳癌検診学会誌 20：35 2011
- 8) 鈴木昭彦、石田孝宣、原田成美ほか：高濃度乳房とJ-START 日乳癌検診学会誌 28：5 2019
- 9) 宇佐美伸、笠原善郎、辻一郎ほか：第11回全国集計結果報告—全国集計2018年度版(289施設) 日乳癌検診学会誌 31：63 2022
- 10) Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH: Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: An analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology, 225: 165, 2002
- 11) 雷哲明、相良安昭、大井恭代ほか：マンモグラフィで異常所見がなく超音波のみ所見がある乳癌の特徴 日乳癌検診学会誌 17：3i 2008
- 12) Lory KP, Trentham-Dietz A, Schechter CB: Long-term outcomes and cost-effectiveness of breast cancer screening with digital breast tomosynthesis in the United States. J Natl Cancer Inst. 112: 582. 2020
- 13) 向井理枝、塚本徳子、和田友子ほか：乳癌検診検出乳癌のサブタイプ別検討—超音波はnon-Luminal乳癌を早期の検出出来るか 日乳癌検診学会誌 23：77 2014