原著：

手動超音波併用乳癌検診の 50歳未満受診者に対する有効性の検証

土屋 十次*, 浅野 雅嘉*, 立花 進*, 川越 肇*,
熊澤伊和生*, 名和 正人*, 右納 隆^{2*}, 橋本 英久^{3*}

15年間における手動超音波併用乳癌検診（以下、US 併用検診）で検出した乳癌症例82例について受診時年齢を50歳未満と50歳以上に分けて集検精度、診断能、有自覚症状率を比較した。結果、50歳未満では50歳以上に比して要精検率、有自覚症状率が有意に高く陽性予知度が有意に低いものの、乳癌発見率、感度、特異度はほぼ同率であり50歳以上と同様に有用な US 併用検診が可能である事が判明した。

組織型の検討では50歳未満の非浸潤癌症例比率が50歳以上に比して有意に多いことが判明した。US 併用検診では若年受診群において浸潤癌化する以前に乳癌を早期発見することができることを示唆している。

15年間で5年毎の3期に分け腫瘤径を検討したところ、この US 併用検診の経年的腫瘤径縮小効果が示唆された。即ち、微小腫瘤径乳癌が多くなった結果、非触知乳癌症例が集検例の26.6%を占めるうえにその72.3%が浸潤癌症例であったことが判明した。これを更に年齢別に見ると、50歳未満の群ではその乳腺の硬さから50歳以上の群に比して非触知乳癌症例比率が多くなって30.2%を占め、その69.2%が浸潤癌症例であった。視触診検診のみの検診ではこれらは見落とし例となり、増加しつつある50歳代の乳癌死亡率を更に増悪させることになるので、これを抑制するために50歳未満の若年受診群に対して安全で有効な US 併用検診を早急に導入することを提言する。

①乳癌検診 ②超音波検査 ③検診精度 ④ 非浸潤性乳癌 ⑤非触知乳癌

はじめに

厚生労働省が推奨する乳房撮影併用検診において従来どおりの視触診検診のみの対応で放置されている50歳未満の若年受診者に対して、手動超音波併用乳癌検診（以下、US 併用検診）を導入することの有用性を検証する。

対象および検診方法

1986年4月から2001年3月までの15年間に69,924名に対して行った US 併用検診において検出された集検例82例を対象として、受診時年齢を50歳未満と50歳以上の群に分けておのおの検診成績、検診精度、診断能の比較を行った。更に、組織型、T分類、n因子、腫瘤径、腫瘤自覚の有無などから検討を加えることにより50歳未満の若年受診者に対する US 併用検診の有用性を検証した。

この US 併用検診とは医師1名が出張し、仰

* 〒501-0696 岐阜県揖斐郡揖斐川町三輪2547-4

揖斐総合病院外科

^{2*} 同 臨床病理部

^{3*} 同 放射線科

（受付：2003年2月28日）

臥位の受診者に視触診を行い、同時に医師自身が探触子を手動走査しつつ real time に Whole Breast Scanning して低エコー領域の有無や約紋・乳腺構築の乱れなどを検索するものであり、受診者1名につきほぼ3分間の検診時間を要した。検診に用いた超音波診断装置は7.5 MHz、電子スキャナー型リアルタイム方式の診断装置である。

結 果

1) US 併用検診の検診精度と診断能の評価

US 併用検診全例に対する検診精度は乳癌発見率0.12%、要精検率6.0%、感度93.2%、特異度94.2%、陽性予知度2.0%、有自覚症状率

32.5%であった(表1-a)。これを50歳以上(表1-b)と50歳未満(表1-c)に分けて比較すると乳癌発見率、感度、特異度、有自覚症状率はほぼ同率であるが、50歳未満の群では50歳以上の群に比して要精検率が有意に高く($P < 0.001$, ◎), 陽性予知度が有意に低く($P < 0.005$, ☆), 更に、有自覚症状率が有意に高い($P < 0.001$, ★)ことが判明した。

2) US 併用検診における非浸潤癌と非触知乳癌

組織型を検討したところ15年間に15例、18.3%の非浸潤癌症例が検出されていた(表2)。これを年齢別に見ると、50歳未満の群では43例中の12例、27.9%が非浸潤癌症例である

表1. 集検成績と集検精度の比較

	表1-a. 検診全体	表1-b. 50歳以上	表1-c. 50歳未満
総受診者数	69,924名	31,792名	38,132名
要精検者数(率)	4,173名(6.0%)	1,386名(4.4%)◎	2,787名(7.3%)◎
乳癌発見数(率)	82名(0.12%)	39名(0.12%)	43名(0.11%)
中間期乳癌数	6名	3名	3名
感度	93.2%	92.9%	93.5%
特異度	94.2%	95.8%	92.9%
陽性予知度	2.0%	2.8%☆	1.5%☆
有自覚症状率	32.8%	27.0%★	38.5%★

◎… $P < 0.001$, ☆… $P < 0.005$, ★… $P < 0.001$ (1986年4月~2001年3月)

表2. US 併用検診における非浸潤癌と非触知乳癌

組織型 T分類	非浸潤癌	乳頭腺管癌	充実腺管癌	硬 癌	粘液癌	髄様癌	計
非触知乳癌	6 非浸潤癌(27.3%)	5 ← 浸潤癌(72.7%)	7	4			22(26.8%)
T1a	9	8	12	14	1	2	46
T1b		2					2
T2a		5	1	4			10
T4a		1					1
T4b				1			1
計	15(18.3%)	21	20	23	1	2	82

表3. 年齢別に見た非浸潤癌と非触知乳癌

	50歳未満		50歳以上		計
	非浸潤	浸潤	非浸潤	浸潤	
非触知乳癌	4	9	2	7	22 [非触知 26.8%]
	13 [非触知 30.2%]		9 [非触知 23.1%]		
	30.8% ↔ 69.2%		22.2% ↔ 77.8%		
触知乳癌	8	22 (4*)	1	29 (7*)	60
	30		30		
	26.7% ↔ 73.3%		3.3% ↔ 96.7%		
	12☆	31	3 ☆	36	82
	43		39		

* リンパ節転移陽性症例数, [非触知 %] …非触知乳癌率, ☆P<0.05

のに対して、50歳以上の群では非浸潤癌症例が39例中3例、7.7%のみで有意に少なくなっていた (P<0.05, 表3の☆)。US併用検診は50歳未満の非浸潤癌が乳管壁を突破し浸潤癌化する前に早期発見し得ることを示唆している。

一方、検診医も精検担当医も腫瘤を触知できない非触知乳癌は発見乳癌82例のうちの22例、26.8%を占めており、その内訳は27.3%が非浸潤癌、72.7%が浸潤癌であった (表2)。これは視触診のみの検診では全発見乳癌の4分の1が見落とされ、その7割が浸潤癌であったことを示唆している。これを年齢別に見ると非触知乳癌は50歳未満の群では30.2%を占め50歳以上の群の23.1%より多く、そのうちの69.2%が浸潤癌症例であった (表3)。50歳未満の若年受診群では50歳以上の群に比してその乳腺組織が硬いために視触診検診のみでは見落とし例が多くなることと、その7割が浸潤癌症例であったことを示しており、これらを検出するUS併用検診の有用性が示唆された。

3) US併用検診における腫瘤径とn分類

検診発見乳癌の腫瘤径とn分類の関係をを見ると、腫瘤径が小さくなるに従いリンパ節転移陽性率も低下する傾向を示し、腫瘤径20mm

以下の群ではリンパ節転移陽性率が20mm以上の群に比して有意に低くなっていた (P<0.01, 表4の◎)。しかし、腫瘤径11mmから20mmの群で10%、5mmから10mmの微小腫瘤径乳癌群でも8.6%がリンパ節転移陽性症例であったことは注目値する。又、リンパ節転移陽性例は全てが触知・浸潤癌症例のなかに認められる (表3の*) ことから、非触知・非浸潤癌のうちに早期発見することの重要性が示唆された。

4) US併用検診における経年的腫瘤径縮小効果

検診期間の15年間で5年毎の前・中・後の3期に分けて見ると、後期において有意に腫瘤径が小さくなっており、平均腫瘤径は12mmにまで縮小していた (P<0.05, 表5の※)。US併用検診では逐年受診者の増加に伴い微小腫瘤径乳癌がより多く検出されるようになり経年的腫瘤径縮小効果がもたらされたものと考えられる。

各期ごとにリンパ節転移陰性群 (以下、n-群) と陽性群 (以下、n+群) に分け、更にn-群においては検診受診時の腫瘤自覚群と非自覚群に分けて腫瘤径を比較した (表5)。n-

群はn+群に比して腫瘍径が有意に小さく、なかでも腫瘍非自覚群は中期から後期にかけて有意に平均腫瘍径が小さくなって10mmにまで縮小していた ($P<0.01$, 表5の◎)。これはUS併用検診を継続するに従い逐年受診者が増え、この中から腫瘍非自覚の微小腫瘍径乳癌症

例が多く検出されるようになったためと考えている。

5) 年齢別に見た腫瘍自覚状況と腫瘍径変遷

原発巣実測値の平均腫瘍径を年齢別に見ると50歳以上の自覚群が有意に ($P<0.05$) 大きく、全体としては50歳未満の群の方が50歳以上

表4. 検診発見乳癌の腫瘍径とn分類

腫瘍径(mm) n分類	～5	5～10	11～20	21～30	31～40	41～50	計
no	3	32	27	6	2		70
n1α		3	2	1		1	7
n1β			1	1	2		4
n2				1			1
計	3 (0%)	35 (8.6%)	30 (10%)	9 (33.3%)	4 (50%)	1 (100%)	82 (n+率…14.6%)
	68 (n+率…8.8%)◎			14 (n+率…35.7%)◎			

◎… $P<0.01$, (n+率…%) …リンパ節転移陽性率, [] …リンパ節転移陽性症例

表5. リンパ節転移・腫瘍自覚の有無と経年的腫瘍径縮小効果

		前期 1986年～'91年	中期 '92年～'96年	後期 '97年～2001年
年度				
平均腫瘍径 (mm) (n=症例数)		18.2±10.7 (n=19)	14.6±6.7 (n=29)	12.1±5.0* (n=34)
		P=0.20		P=0.07
		P<0.05		
リンパ節転移陰性群	腫瘍非自覚群 (n=54)	15.2±8.0 (n=12)	14.4±6.0 ☆ (n=19)	10.4±4.3 ◎ (n=23)
	腫瘍自覚群 (n=18)	21.5±13.3 (n=6)	11.6±4.9 ☆ (n=7)	14.4±5.3 (n=5)
リンパ節転移陽性群 (n=10)		35 (n=1)	24.3±6.0 (n=3)	15.8±5.2 (n=6)

※…検診後期における腫瘍径, ☆… $P<0.05$, ◎… $P<0.01$

表 6. 50歳未満と50歳以上における自覚・非自覚群の腫瘍径 (mm) 変遷

年代別 年齢別 腫瘍自覚	前期 (n=19) (1986~'90年)	中期 (n=29) ('91~'95年)	後期 (n=34) ('96~2000年)	
50歳未満 (n=43)	非自覚群 15.5±8.8 (n=6)	14.2±7.2 (n=10)	9.6±4.0 (n=11)	12.6±6.8 (n=27)
	自覚群 19.3±14.9 (n=4)	12.2±5.7 (n=5)	15.9±4.5 (n=7)	15.6±8.3 (n=16)
50歳以上 (n=39)	非自覚群 13.2±8.3 (n=6)	14.5±5.0 (n=10)	11.0±4.5 (n=13)	12.8±5.7 (n=29)
	自覚群 29.0±10.4 (n=3)	18.8±10.4 (n=4)	16.0±6.2 (n=3)	21.0±10.1 (n=10)

◎…P<0.01, ☆…P<0.05

の群より小さい傾向にあった (表 6)。

経年的に5年毎で見ると50歳未満の若年受診者において、なかでもその非自覚群の平均腫瘍径が後期において9.6mmとなり腫瘍自覚群の腫瘍径に比して有意に縮小していた (P<0.01, 表 6 の◎)。硬い乳腺が多い50歳未満の若年受診群において、視触診のみの検診ではこの腫瘍径が有意に小さな非自覚群の中に見落とし例が多く出ることが危惧される。

考 察

視触診のみの乳癌検診では10年累積生存率が外来例と比較して有意差を認めない¹⁾ことから厚生労働省は2000年4月にマンモグラフィ併用乳癌検診 (以下, MMG 併用検診) を推奨する旨を通達している。ただし, この適応は50歳以上の受診者に限定した隔年検診とし, 50歳未満の若年受診者に対しては従来どおりの視触診検診のみの対応としている。この50歳未満の若年受診者に対して MMG 併用を推奨しなかった理由は50歳未満の若年受診者の8%から15%を占める高密度乳房例^{2,3)}により検診精度が劣化することと, 放射線被曝に対するリスク^{4,5)}が拭い去れないことによる。これに対して我々は, US 併用検診が50歳未満の若年受診者に対しても50歳以上の受診者と同様な検診精度と診断能をもって行い得ることを示すとともに, 放

射線被曝リスクもなく安全で逐年検診が可能であることから経年的腫瘍径縮小効果がもたらされることを指摘した。

厚生労働省が50歳未満の若年受診群に対して MMG 併用を推奨せず視触診検診のみの対応とした背景には, 欧米の randomized control trial (以下, RCT) の結果が根拠としてあるようである。即ち, 欧米の MMG 併用検診の RCT の結果, 50歳以上では有効であると言えるが, 50歳未満の若年受診者に対しては未だ MMG 併用検診の有効性評価は定まってはならず⁶⁾, 21か国のうち13か国が50歳以上を対象を限定し50歳未満には MMG 併用検診を行っていないのが現状である⁵⁾。この検診方式は50歳以上, なかでも60歳代・70歳代の乳癌罹患率が最も高い欧米においては当を得た方式であるが, 40歳代に既に乳癌罹患率の peak が来る本邦 (図 1)⁷⁾においては従来どおりの効率が低い視触診検診のみの対応で50歳未満を放置する方式では見落とし例が多くなる点で難があると言わざるを得ない。

一方, 本邦における年齢別乳癌死亡率を1955年以後10年ごとに経年的に見ると, 50歳の死亡率が暫時増大して peak を形成し, 将来的に見ても50歳の死亡率が増加してゆく傾向にある (図 2)⁸⁾。この50歳の死亡率の上昇は40歳代に発症した乳癌が放置され増悪する事が関与し

図1. わが国と欧米諸国との年齢別乳癌罹患率の比較

ており、本邦において急増する50歳代の死亡率を抑制するには40歳代にこそ視触診検診を凌駕する検診方式を導入する事が急務である。その対策として我々は、既に医療機関に可成り広く普及している安価な超音波検査機器を視触診検診に上乗せして Whole Breast Scanning する US 併用検診を、50歳未満の若年受診群に早急に導入することを提唱する。

15年間の視触診のみの検診を集計した鯉淵ら⁹⁾は、腫瘍径の縮小傾向は見られるものの後期における平均腫瘍径20mmが視触診検診の発見限界であると報告しているのに対して、視触診に手動超音波検査を併用した我々のUS併用検診では後期において発見乳癌の平均腫瘍径が12mmにまで縮小し(表5の※)、なかでも、50歳未満の非自覚群では後期において平均腫瘍径が9.6mmにまで縮小していた(表6の◎)。これはUS併用検診の逐年受診者の増加に伴い、そのなかから微小腫瘍径乳癌が多数検出され経年的腫瘍径縮小効果を示したものと考えている。このように腫瘍径が縮小する50歳未満の若年受診群においては検診発見乳癌の30%がUS所見のみで検出された非触知乳癌症例で

図2. わが国における年齢別乳癌死亡率の経年的変遷

あったが、視触診のみの検診ではこれらは全て見落とされることになる。更に、これらのうちの70%が浸潤癌症例であったことは、触れることができないほど小さな乳癌だから大丈夫と言って看過できないことを示唆すると共に、50歳未満の若年受診群で見落とされたこれらの微小腫瘍径の浸潤癌が50歳代の乳癌死亡率を押し上げる要因になることを危惧させる事例である。又、5mmから10mmの微小腫瘍径乳癌群でも8.6%がリンパ節転移陽性症例であり(表4)、更にリンパ節転移陽性例は全例が浸潤・触知症例であった(表3の*)ことから見ても矢張りUS併用検診で早期に検出することが重要である。

US併用検診は放射線被曝リスクがないので若年受診者にも安全に逐年検診が可能であるうえに、若年者に多い高密度乳腺にも影響される事なく微小腫瘍径乳癌の早期発見を可能にする優れた方式であることを強調したい。

我々は昭和58年から、医師が椅子に座って患者を待つのではなく、病院を一步踏み出して早期乳癌発見に努めるべくUS併用検診を開始した。当初から、前房水型プローブ、7.5Mhzの

ポータブルとは言うものの一抱えもある大きなUS機器を車に積んで出張検診を行い年間500名ほどから始まり、現在では年間7,000名ほどの受診者を5名の外科医でUS併用検診している。受診者は500円ほどの負担金で、あとは町村の補助金2,500円ほどでまかなってきたが、経済全般の冷込みに伴い検診に対する地方交付金の縛りが無くなるなど何かと懸念材料が多くなってきた。既に受益者負担の発想から大都会では施設検診でそれ相応の検診料を払って安心を買う風潮にあり、又、津々浦々に浸透するmotorizationも拍車をかけて我々の出張検診の存在自体が危ぶまれる昨今であるが、地域一体となった啓蒙活動の重要性や検診カバー率を考える時、又、農村・山間僻地で我々の検診を待つ人々を思う時、まだまだこの出張US併用検診を継続してゆく意義は大いにあると確信している。

結 語

- 1) 15年間ににおける手動超音波併用乳癌検診（以下、US併用検診）は検診精度、診断能から見て50歳未満の若年受診者に対しても50歳以上と同様に安全で有効な検診が可能である。
- 2) 50歳未満の若年受診者に対して視触診検診のみの対応で放置していると、その30%が非触知乳癌症例として見落とされるうえに、そのうちの70%が浸潤癌であるため、増大しつつある50歳代の乳癌死亡率をさらに押し上げ

る結果になることが危惧される。50歳未満の若年受診群に早急にUS併用検診を導入することを提唱する。

文 献

- 1) 厚生省公衆衛生局編. 昭和54年第4次悪性新生物実態調査報告. 日本対癌協会, 1980, p. 68.
- 2) 近藤博之, 山口哲央, 黒田怜子, 他. スクリーンマンモグラフィの課題—40歳代のマンモグラフィ撮影の工夫—. 日乳癌検診学会誌 1988; 7: 81—86.
- 3) 東野英利子, 植野 映, 角田博子, 他. 超音波を用いた乳癌検診の有用性と問題点. 日乳癌検診学会誌 2000; 9: 151—153.
- 4) Land CE, Boice JD, Shore RE, et al. Breast cancer risk from low dose exposure to ionizing radiation: results of parallel analysis of three exposed population in women. J Natl Cancer Inst. 1980; 65: 353—376.
- 5) 大内憲明, 飯沼 武, 森本忠興, 他. 49歳以下のマンモグラフィ検診による死亡リスク減少効果—欧米における臨床試験のレビュー—. 日乳癌検診学会誌 1998; 7: 13—23.
- 6) 平成12年度厚生労働省がん検診の適正化に関する調査研究事業報告. 新たながん検診手法の有効性の評価. 日本公衆衛生協会, 2001, pp. 247—275.
- 7) Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et al. Cancer Incidence in Five Continents. vol IV. IARC Sci Publ No. 120. Lyon: IARC, 1992.
- 8) Kuroishi T, Hirose K, and Tajima K. "Cancer Mortality in Japan", Gann Monograph on Cancer Research (1999).
- 9) 鯉淵幸生, 飯野佑一, 横江隆夫, 他. 群馬県の乳癌集団検診受診者の年代別特徴. 日乳癌検診学会誌 1998; 7: 143—147.

Hand-Scanning Ultrasound Mass Screening for Breast Cancer in Women Aged Under 50

Juji TSUCHIYA*, Masayoshi ASANO*, Susumu TACHIBANA*,
Hajime KAWAGOE*, Hajime KAWAGOE*, Iwao KUMAZAWA*,
Masato NAWA*, Takashi UNO^{2*} and Hidehisa HASHIMOTO^{3*}

A total of 82 cases of breast cancer detected by hand-scanning ultrasound mass-screening (hereafter referred to as US screening) over the past 15 years were divided into two groups - one aged under 50 and the other aged 50 or over at the time of examination. The accuracy and capacity of US screening and the rate of patients with subjective symptoms were studied for each group. As a result, we discovered that the group aged under 50 was significantly higher in the rate of "further examination needed", and the rate of "having subjective symptoms", and was significantly lower in "positive predictive value" than the older age group. In the detection rate, sensitivity and specificity, there was no difference between the two groups. Thus, we concluded that US screening were beneficial to both groups.

On pathological investigation, it was found that the rate of non-invasive breast cancer in the group aged under 50 was significantly higher than in the older age group. The result suggested that US screening could detect breast cancer in its early stages before growing to invasive breast cancer in the younger age group.

Dividing the 15 years of US screening into three periods (each 5 years), we investigated the caliber of detected breast cancers, and found the tumor size became smaller year after year. As a result, the cases of non-palpable breast cancer came to form 26.6%, of which 72.3% was accounted for by invasive breast cancer. Further more, we found that in the group aged under 50, because of stiffness of their breast gland, the ratio of non-palpable breast cancer came to 30.2%, which was larger than in the older age group, and 69.2% cases out of them were invasive breast cancer. We are afraid that mass-screening by physical examination alone will overlook many cases of breast cancer, and we recommend that in view of the increasing mortality rate of breast cancer in women in their 50s the safe and useful US screening program should be implemented without delay on the younger age group.

*Dept. of Surgery, ²*Dept. of Pathology, ³*Dept. of Laboratory Medicine, Ibi General Hospital, Gifu, Japan