

令和 3 年 2 月 16 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10294

研究課題名(和文)若年発症乳癌のサーベイランス法としての造影マンモグラフィーの確立

研究課題名(英文)Utility assesment of contrast enhanced spectral mammography for sueveillance of hereditary breast cancer

研究代表者

井手 佳美 (Ide, Yoshimi)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：20761498

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：女性が最もかかりやすい癌である乳癌の画像検査は重要である。日本人の乳腺には、乳腺組織の密度が高い「高濃度乳腺」が多い。高濃度乳腺の人は乳癌にかかるリスクが高く、かつ従来のマンモグラフィー(MMG)では、見つかりにくいことが大きな問題である。本研究は、造影剤を使用したMMGの有用性を検討する研究である。

全78例に造影MMGを施行した。アレルギーの発生はなく、全例安全に施行できた。1例において造影MMGによる病変の描出を認め、組織学的に良性と診断した。乳癌症例38例中において造影MMGで描出された症例は33例(86.8%)であった。

現在、造影MMGの費用対効果解析結果を発表すべく準備中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

造影MMGでは造影剤を使用するためアレルギーの発生が懸念されるが、当研究期間において発生は認められなかった。既報によれば、軽微な症状が3%程度、極めて重篤な症状が0.004%程度と報告されており、検診に使用されるモダリティとして許容される範囲と考えられる。

従来型MMGで描出されにくい不均一高濃度および極めて高濃度乳房における乳癌の描出感度は、いずれも80%以上と、従来型MMGと比較して極めて良好であった。

遺伝性乳癌のリスクを保持する乳癌症例における検出感度は86.8%であり、遺伝性乳癌のリスクを保持する乳癌症例に対するスクリーニング方法として、造影MMGが有効な手段である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Breast cancer is the most popular malignancy in the world and innovation of effective screening way for breast cancer is important. Frequency of dense breast is higher in Japanese women and occurrence risk of breast cancer is thought to be higher in women with dense breast. The crucial problem is that conventional mammography is not effective for women with dense breast. We investigated in this study the utility of contrast-enhanced mammography (CESM) for breast cancer screening.

We totally performed CESM for 78 women. All of them underwent safely without any allergic reaction.

In one case, some lesions were found by CESM, and they were diagnosed as pathologically benign. In 38 breast cancer cases, 33 breast cancers (86.8%) were found in CESM. Now, we are preparing for submitting paper about economic effect of CESM.

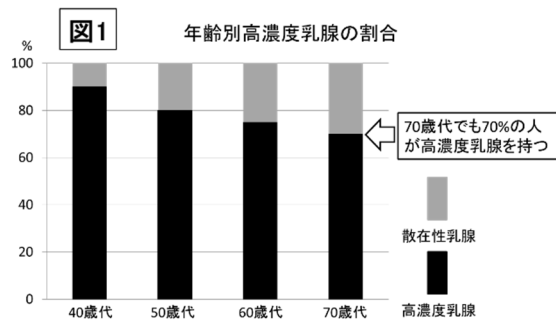
研究分野：乳癌

キーワード：乳癌 遺伝性乳癌 ハイリスク 検診 マンモグラフィー 費用対効果 MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

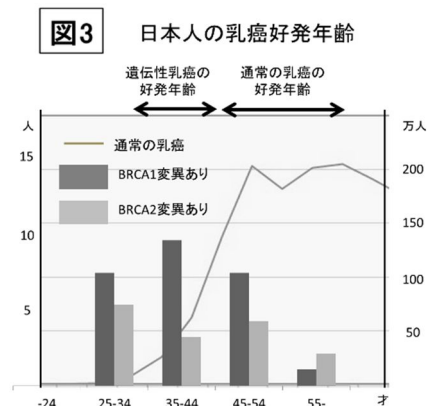
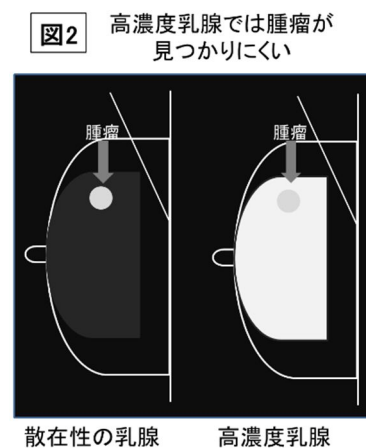
1. 研究開始当初の背景

日本国民の約 3 分の 1 が癌により死亡する時代において、女性の罹患する癌の中でもっとも罹患率が高い乳癌を早期に発見するための画像診断は特に重要である。日本人の乳腺に特徴的なのは、乳腺組織内の脂肪密度が低く乳腺の密度が高い「高濃度乳腺」が多いことである。本申請においては、高濃度乳腺とは、乳房内の脂肪部分が 50% 以下の場合を指す。一般的に、加齢とともに乳腺の密度は低下していくことが知られているが、我々の調査では、日本人女性においては 70 才代ですら 70% もの人々が高濃度乳腺を有すると判定された (図 1)。高濃度乳腺を有する人の乳癌罹患リスクは、そうでない人の 1.8 - 4.6 倍も高く (McCormack VA, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.2006)、同一乳房内においても乳腺が高濃度な部分には癌が発生しやすいことが知られている (Stone J, Breast Cancer Res 2010)。有用なスクリーニング方法が必要とされる対象群であるにも関わらず、現行の乳癌検診においてもっとも一般的に用いられるマンモグラフィー (MMG) では病変が検出されにくいことが大きな問題点である (BI-RADS 5th edition; 図 2)。MMG は乳房を圧迫しながら行う単純 X 線撮影であり、X 線の透過性の違いにより乳房内の病変を描出する。乳腺内の腫瘍は乳腺と同じ「透過性の低い領域」として描出されるため、高濃度乳腺では腫瘍の検知が難しくなることが、病変検出が困難になる理由である。高濃度乳腺保有者に対する、MMG 以外のスクリーニング方法が強く訴求されているにもかかわらず、現時点では高濃度乳腺に対する有効な乳癌の画像診断法は確定していない。



2. 研究の目的

高濃度乳腺に対する有効な画像診断法の探索は、乳癌死を減らすと日々努力している我々にとって急務である。本研究では、高濃度乳腺に対する画像診断法として造影 MMG に着目し、若年発症乳癌の画損診断における造影 MMG の検出力を明らかにし、高濃度乳腺を対象とした新規サーベイランス法として国内外に提唱する。高濃度乳腺を持つ女性の中で、若年期からのサーベイランスがとりわけ重要となるのは、BRCA1/2 変異に代表される遺伝的素因を持った人々である。BRCA1/2 遺伝子変異によって、通常の乳癌よりも若年期に乳癌を発症するリスクが高いためである (図 3)。本研究は、これら遺伝的素因を背景に持った者を対象者として行うよう計画した。具体的な検討項目として下記を挙げた。



【検討項目 1】未治療の担癌患者を対象とし、造影 MMG が高濃度乳腺内の乳癌病変に対し造影 MRI に比べ高い検出力を有することを明らかにする。

【検討項目 2】乳癌未発症者を対象としたサーベイランス法として、造影 MMG が造影 MRI に比べ優位性を有することを明らかにする。

【検討項目 3】乳癌手術歴があり癒痕を有する患者においても、造影 MMG がサーベイランス方法として有効に機能することを明らかにする。

【検討項目 4】造影 MMG で真陽性となった症例において特徴的に認められる臨床病理学的因子を明らかにし、造影 MMG を用いるべき患者群を特定する。

3. 研究の方法

【検討項目 1】既存の乳癌病変に対する検出力を確かめるため、担癌患者をリクルートする。対象者は、35 歳以上の乳癌家族歴がある女性乳癌患者で、治療前であり、造影 MMG と造影 MRI 以外の検査法で病変の部位が確認できる者である。造影 MMG と造影 MRI とを治療開始前に実施する。

【検討項目 2】乳癌発症につきリクルート後サーベイランスしていく群である。対象者は、35 歳以上で濃厚な乳癌家族歴がある女性で、乳癌未発症者とする。濃厚な家族歴とは、家族歴から遺伝性乳癌を疑われ、遺伝カウンセリングを勧められたものと定義する。リクルート後、初回の造影 MMG と造影 MRI を施行し、その後は 1 年ごとに両検査を施行していく。

【検討項目 3】乳癌術後であり癒痕のある患者として、35 歳以上の乳癌家族歴がある女性で、乳癌の治療として温存術を施行した経歴のある患者を被験者とする。リクルート後、初回の造影

MMG と造影 MRI を施行し、その後は 1 年ごとに両検査を実施する。

【検討項目 4】上記全ての群のなかで、乳癌発症が確認された患者を対象とする。

4. 研究成果

本研究では、若年時に乳がん発症リスクが高いと思われる患者背景を持った 35 歳以上の女性を研究対象としており、本研究計画以前に同様の対象者に対して 51 例（乳癌 49 例、良性 2 例）今回の研究期間内に 18 例（乳癌 1 例、良性 16 例）計 68 例（乳癌 50 例、良性 18 例）の条件該当者に造影 MMG を施行した。全例において造影剤アレルギーの発生はなく、安全に施行できた。

【検討項目 1 結果】未治療の乳癌担癌患者 50 例に対して造影 MMG を施行し、造影 MMG により乳癌病変の描出が認められたものが、先行研究にて 41 例、今回の研究期間内に 0 例、計 41 例/50 例（感度 82%）であった。50 例のうち、造影 MRI を施行している症例は 46 例で、そのうち、乳癌が存在する部分に悪性を疑う画像所見が認められた症例は、43 例であった。（感度 93.4%）

良性病変 18 例に対して造影 MMG を施行し、造影 MMG により病変の描出が認められたものが 2 例/20 例（特異度 90%）であった。18 例のうち、造影 MRI を施行している症例は 16 例で、そのうち、悪性を疑う画像所見が認められた症例は、3 例であった。（特異度 81.3%）

【検討項目 2 結果】35 歳以上、濃厚な家族歴を有する乳癌未発症女性を研究対象とする本検討項目において、10 名 15 乳房（乳癌未発症者 5 名 10 乳房、乳癌片側既往者の対側健康乳房 5 名 5 乳房）に対して造影 MMG を行った。1 例（乳癌片側既往者の対側健康乳房）に 1 例の乳がん発症を認めた。本病変は造影 MMG で描出がなされなかった。

【検討項目 3 結果】乳房における手術歴があり癒痕を有する患者を対象として、造影 MMG を行い有用性を検討する本項目に合致する対象者は、5 名 6 乳房であった。全例において悪性を疑う所見を MRI でも CESM でも認めなかった。

検討項目 1 の結果として、に記載した通り、乳癌担癌患者に施行した造影 MMG は 50 例で、そのうちの 41 例（82.0%）にて、造影 MMG による病変の描出が認められた。描出が認められなかった 9 例と比較して臨床病理学的な検討を行った。描出が認められなかった 9 例中における浸潤癌症例は 6 例、非浸潤癌症例は 3 例、描出が認められた症例 41 例中における浸潤癌は 30 例、非浸潤癌は 11 例であり、統計学的に差は認められなかった（ $p=0.694$ ）。

		造影 MMG で描出なし 9 例	造影 MMG で描出あり 41 例	Pearson ' s chi-square test
浸潤癌	IDC	4	29	p=0.0000094704
	特殊型	2	4	
	計	6	33	p=0.0000512
非浸潤癌		3	8	
浸潤径中央値(平 均値) mm		6.0mm	15.1mm	
手術標本 における 病理学的 浸潤径	0-5	6	18	5mm 以下と 6 mm 以上とで比較 P=0.000000468
	6-10	0	6	
	11-20	2	10	10 mm 以下と 11 mm 以上とで比較 P=0.000000564
	20-	1	7	
subtype	ER+ HER2-	6	39	
	ER+ HER2+	0	1	
	ER- HER2+	0	0	
	ER- HER2-	1	1	
	不明	2	0	
年齢中央値 (平 均値) 歳		47.0	45.0	

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 井手佳美	4. 巻 4901
2. 論文標題 【乳癌画像診断の課題とこれから】 新しく登場した画像診断モダリティ トモシンセシスと造影マンモグラフィ	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 38-42
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 井手佳美
2. 発表標題 昭和大学病院における遺伝的ハイリスク者に対する診療・フォローアップの体制と現状
3. 学会等名 第26 回日本乳癌学会学術総会 厳選口演
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井手佳美、中村清吾、明石定子
2. 発表標題 家族性乳癌の適切なマネージメント
3. 学会等名 第118回日本外科学会 会長特別企画
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井手佳美
2. 発表標題 BRCA1/2変異陽性患者に発症したluminal乳癌の予後および化学療法による再発抑制効果
3. 学会等名 第25 回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井手佳美
2. 発表標題 昭和大学病院ブレストセンターにおける遺伝性乳がん診療
3. 学会等名 第14回日本乳癌学会中部地方会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井手佳美
2. 発表標題 Is Contrast Enhanced Spectral Mammography (CESM) useful for surveillance of hereditary breast cancer?
3. 学会等名 第5回造影マンモグラフィー研究会（国際学会）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 井手佳美	4. 発行年 2017年
2. 出版社 株式会社メディカルアイ	5. 総ページ数 104
3. 書名 Rad Fan	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	犬塚 真由子 (Inuzuka Mayuko) (40750617)	昭和大学・医学部・特別研究生 (32622)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	中村 清吾 (Nakamura Seigo) (70439511)	昭和大学・医学部・教授 (32622)	
研究 分 担 者	明石 定子 (Akashi Sadako) (60523199)	昭和大学・医学部・教授 (32622)	