

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K17350

研究課題名（和文）マンモグラフィ検診の石灰化に着目した検診精度の底上げと新規マネジメントの基盤構築

研究課題名（英文）Improving the accuracy of screening by focusing on calcification in mammography screening and building a foundation for new management

研究代表者

佐藤 章子（Sato-Tadano, Akiko）

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：50723912

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：マンモグラフィ（MG）による乳癌検診のさらなる精度向上のために、本研究では以下の項目について検証した。（1）陽性反応的中率（PPV）が低く、低悪性度の非浸潤癌であることが多いカテゴリー3の石灰化について、比較読影の有用性を検診と精査機関の両面から検討（2）検出感度が低下する高濃度乳房に対する検診層別化因子として乳房構成と撮影圧迫乳房厚の可能性を調査（3）高齢化が加速している我が国における年齢や医療経済・効果を考慮したリスク層別化検診の模索として年齢階級別の対策型乳がん検診の実態調査

研究成果の学術的意義や社会的意義

マンモグラフィ（MG）検診開始から20年を経て成熟してきた乳癌検診であるが、限界も明らかになり、精度向上や死亡率減少の達成を目指した取り組みが継続されている。本研究により年齢階級別の対策型検診の意義が明らかになり、検診精度の向上、医療経済・効果を考慮したリスク層別化を模索する中で、年齢は重要な因子であることを報告した。また検診感度が低い高濃度乳房対策においては、MG撮影の際に得られる乳房圧迫厚が層別化の一助となる可能性を提示した。さらには陽性的中率が低いが必要精査となるカテゴリー3の石灰化は比較読影の有用性を検診と精査機関の両面から検証し、6か月の経過観察期間は妥当であることを証明した。

研究成果の概要（英文）：In order to further improve the accuracy of breast cancer screening by mammography (MG), this study examined the following items: (1) For category 3 calcifications, which have a low positive predictive value (PPV) and often represent low-grade non-invasive cancer, the usefulness of comparative reading was examined from the perspectives of both screening and screening institutions; (2) The possibility of breast composition and compression breast thickness as screening stratification factors for dense breasts, where detection sensitivity is reduced, was investigated; (3) Survey of the actual status of preventive breast cancer screening by age group in Japan, where the aging of the population is accelerating, in search of risk-stratified screening that takes into account age, medical economics, and effectiveness.

研究分野：腫瘍外科

キーワード：対策型乳がん検診 マンモグラフィ 検診層別化

1. 研究開始当初の背景

マンモグラフィは死亡率減少効果が証明された唯一の乳癌検診方法である。わが国でも国策として導入後20年以上が経過し広く普及したが、解決すべき課題も多く、検診精度向上、リスク層別化検診の模索、新たなモダリティによるエビデンスの構築など日本人女性の死亡率減少達成を目指した取り組みが継続されている。

日本のマンモグラフィ検診は、がんである可能性が5%の所見も、90%の所見も一律に精密検査が必須とされ、カテゴリー判定と後のマネジメントの間に一貫した指針が確立していない。とりわけ、カテゴリー3 (C-3) で精査となる石灰化所見は、がん発見率は5%と低く検診の偽陽性を増加させる一因となり、診断には侵襲度の高い吸引式組織生検(VAB)が行われるが陽性反応的中率(PPV)が低く、低悪性度の非浸潤癌と診断されることが多く、受診者の不利益と過剰診断が課題であった。

2. 研究の目的

本研究ではマンモグラフィ検診の導入以来見直しが行われておらず改善の余地が大きい石灰化所見に着目し、追加の画像診断や侵襲性の高い精密検査を必要最小限度に抑えられる検診・医療体制の確立を目指して、適切なマネジメントの方針を提示することを目的としたが、本研究の開始後2019年に初版された『乳がん検診精検報告書作成マニュアル』で、C-3の石灰化は検診では精査となるが、精密医療機関では短期経過観察(半年)が推奨されると明示された。その後さらに、『マンモグラフィガイドライン第4版』や厚生労働省による『がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針』にて、新たに『比較読影の実施』について明記され実践が求められたことより、受診者の不利益を最小限に抑えるために(1)比較読影の有用性を検診と精査機関の両面から検証することを目的とした。さらには、(2)検出感度が低下する高濃度乳房に対する検診層別化因子の検討(乳房構成と撮影圧迫乳房厚の実態調査など)、(3)高齢化が加速している我が国における年齢や医療経済・効果を考慮したリスク層別化検診の模索として、年齢階級別の対策型乳がん検診の実態調査をおこなった。

3. 研究の方法

(1) 対象：2011~14年に宮城県対がん協会検診で、C-3石灰化と判定された697例(対策型検診)と2011~2017年に東北大学病院でC-3の石灰化所見でVABを施行した81例(精密医療機関)。方法：PPVと経時変化の関係を後方視的に検討した。

(2) 対象：2019年4月-2020年3月まで宮城県対がん協会でMG単独検診受診した中から40歳以上の各年齢階級でランダムに1000例抽出。方法：宮城県対がん協会の読影医師38名で乳房構成を判定した。撮影圧迫乳房厚(compressed breast thickness: CBT)はMLO撮影時の厚み(mm)を採用した。

(3) 対象：2011-15年(5年間)に宮城県対がん協会にて40歳以上でマンモグラフィ(単独)検診を施行した192,893例。方法：対策型検診結果と同時期の宮城県癌登録による年齢階級別罹患率とを比較した。

4. 研究成果

(1) 検診カテゴリー3(SMC-3)石灰化のPPVは7.3%だったが、比較読影を行い再読影したところ、44%がC-2に下方修正可能で、C-3のPPVは12.1%となり(図1)検診での比較読影の有用性が再確認された。初回検診C-3石灰化のPPVは8.7%、比較読影で経時変化有の検診C-3石灰化のPPVは15.8%であり比較読影で経時変化有はより拾い上げる因子となることが再確認された(図2)。診断カテゴリー3(DMC-3)石灰化は比較読影で経時変化があれば有意に悪性(6.4% vs 34%)であり(図3)、侵襲的検査の適応判定として有用であると考えられた。経過観察の至適な間隔は癌であった症例の確定診断までの中央値が12.8ヶ月で(図4)、浸潤癌への発展は稀であったことから6~12ヶ月間隔でも受診者に不利益が生じないと推察さ

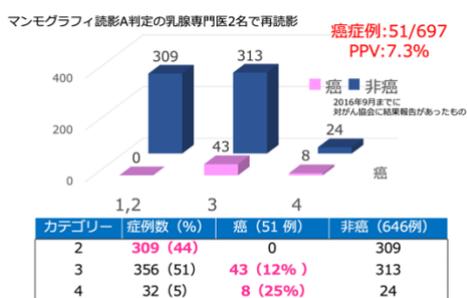


図1. SMC-3石灰化の再読影(比較読影)結果

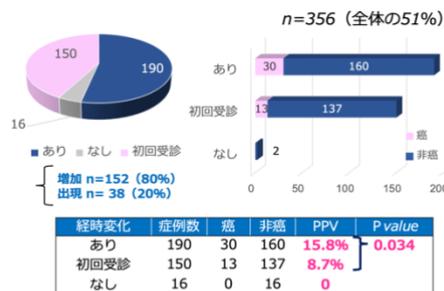


図2. SC-3石灰化(再読影)の経時変化の有無

れ、6か月の経過観察期間は妥当であると考えられた。現在非浸潤癌の非手術の臨床試験（手術 vs active surveillance +/- 内分泌療法）：LORIS（英）、LOAD（EU）、COMMET（米国）、LORETTA（日本）が検証中であり、診断方法を詳細に規定した試験結果が待たれる。

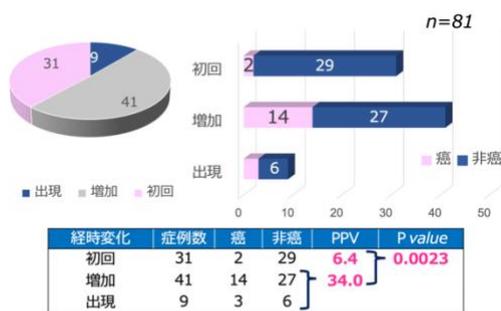


図3. DMC-3石灰化の経時変化と悪性

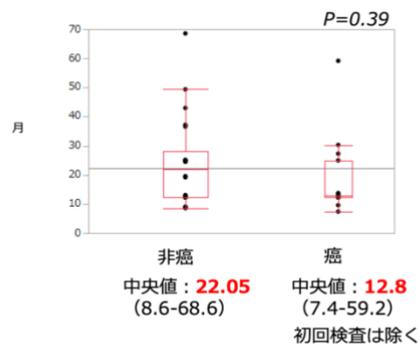


図4. 検査までの期間（経過観察期間）

(2) 本検討では、検診集団（日本人女性・一般集団）を対象に解析を行ったが、乳房構成の分布は加齢に伴って変化する(図1)が、CBTは各年代で有意差を認めないことが判明した(図2)。脂肪性の乳房で有意にCBTが厚い(図3)が、MGの特性から脂肪性や散在性の乳房の病変診断能力への影響は小さく偽陰性は低いと考えられる。一方、CBT30mm未満はDBが多く(図4)、慎重な対応が望まれる。2020年2月に日本乳がん検診精度管理中央機構から新たに発表された乳房構成判定基準では『判定に迷った場合はCBTが30mm未満では脂肪性寄りに判定すること』とされているが、CBT30mm未満でも真の高濃度乳房は存在するため、「薄い乳房は過小評価して良い」との誤った運用にならないように注意を払う必要がある。また、本検討の特筆すべき結果としてCBT30mm以上かつDBである真の高濃度乳房は50歳以上の年齢階級でも一定の割合で存在する(40歳代：56%、50歳代：47%、60歳代：36%、70歳代：24%)という点である(図5)。40歳代の若年階級だけではなくこのようなグループへの超音波検査の上乗せなどの対策は検討される余地があると考えられる。仮に各年齢階級における真の高濃度乳房検診受診者にUS検査を追加した場合の発見癌数とコストを試算してみるとどの年齢階級も癌発見数が増えるが、特に40歳代、50歳代の若年層では期待倍率は1.2倍以上になり、コストは1.1倍程度であった(図7)。この結果はJ-STARTで検証中のUS検査の追加のメリットは40歳代のみには留まらない可能性があることが示唆されるものである。本検討は、各年齢階級検診対象者1000例の小規模な検討であり、癌発見率0.3%程度と低いため、発見癌との関係は未検証であるため、乳房構成やCBTにおける検診層別化への言及は困難であった点は注意を要する。今後は症例数を増やして再検討するとともに中間期癌などの臨床情報と照合して有用性を検証する必要がある。今回の検討でCBTは乳房構成と相関し、年齢によっても相関が変化するなど一定の傾向があることが判明した。CBTはMG撮影で得られる客観的数値であり議論・評価が安易で普及しやすいため、発見癌や中間期癌などの臨床情報と照合することにより検診層別化因子として検討の余地があると考えられた。

	極めて高濃度	不均一高濃度	乳腺散在	脂肪性
40歳代	7.2	64.8	26.1	1.9
50歳代	3.9	51.6	40.3	4.2
60歳代	2.3	40.2	53.1	4.4
70歳代	1.6	29.5	61.3	7.6
全体	3.75%	46.5%	45.2%	4.53%

$P < .0001$

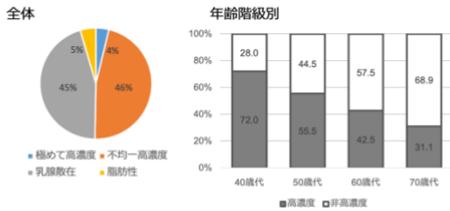
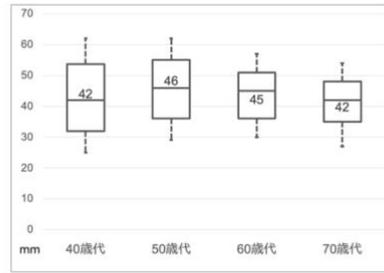


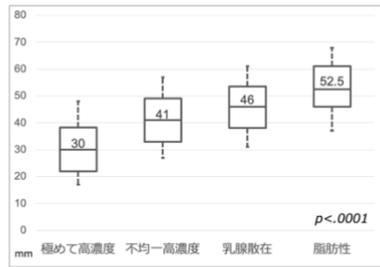
図1.年齢階級別・乳房構成割合



	最小値	10%	25%	中央値	75%	90%	最大値
40歳代	11	25	32	42	53.75	62	89
50歳代	13	29	36	46	55	62	87
60歳代	10	30	36	45	51	57	79
70歳代	8	27	35	42	48	54	72

全年齢平均: 43.5mm
中央値: 44mm(8-89)

図2.年齢階級別 CBT (mm)



	最小値	10%	25%	中央値	75%	90%	最大値
極めて高濃度	8	17	22	30	38.25	48	71
不均一高濃度	11	27	33	41	49	57	80
散在	10	31	38	46	53.5	61	88
脂肪性	16	37	46	52.5	61	67.9	89

図3.乳房構成別 CBT (mm)

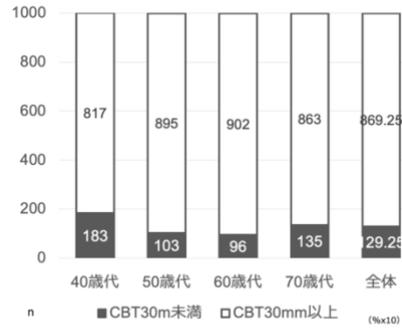


図4.年齢階級別 CBT(mm)

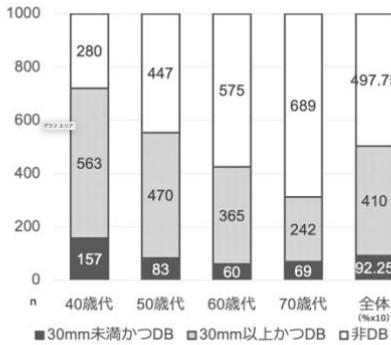


図5.年齢階級別・真の高濃度乳房 (CBT30mm以上かつDB)

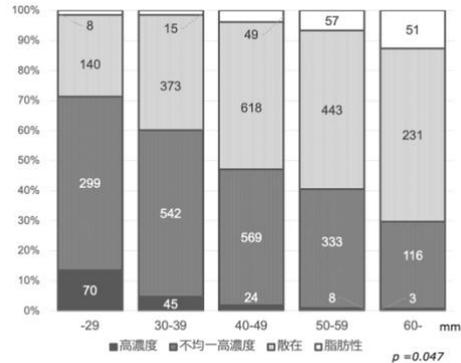


図6.乳房構成とCBT (CBT10mm幅での検討)

(3) 75歳以上の年齢階級では要精査率は低く、PPVは高く、検診精度は高い(図1)ことが判明したが、高濃度乳房の比率が低下することや繰り返し受診により比較読影が利用できることなどが一因と考えられる。癌登録による実数データとの照合では、検診発見乳癌は若年階級ほど両者の差が大きい(図2)が、検診の感度が低いことや対策型検診以外での発見(自覚症状など)、中間期癌が多い可能性などが示唆される。一方、高齢階級では両群の差が縮小し、検診の感度が保たれているが、過剰診断の可能性や自覚症状をもって検診を受診しているなどのバイアスの影響も懸念される。

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」人口動態統計によるがん死亡データから、悪性新生物は50歳後半から60歳前半をピークに年齢と共に減少する。悪性新生物の死因割合で乳癌は40-44歳、45-49歳、50-54歳、55-59歳、60-64歳の階級で第1位であり、それぞれ、29.2%、29.4%、27.0%、23.8%、19.3%であるが、70歳以上の階級では10%以下となり他癌の割合が増加する。これらのデータから年齢階級別の全死因の中の乳癌死の割合を算出すると40-64歳の階級では全死因の10%以上となり、特に40-49歳、50-54歳では15%を超える(図3)。この年齢階級では検診で早期発見することの意義は大きく、死亡率減少や近年の新規薬剤開発で高騰している治療費削減に寄与することが期待されるため検診精

度向上のため新たなモダリティによるエビデンスの創出に期待したい。一方、65歳以上では全死因の10%未満となり、さらに75歳以上の年齢階級では全死因の3%未満となるため検診で早期発見することの意義は低い年代と考えられ、検診で得られる利益よりも過剰診断などの不利益が大きくなる可能性を考慮する必要がある。しかしこの年代は健康状態の個人差が大きく、諸外国のように一律に年齢で検診上限を設定するのが妥当か、検診・診断は行うが、家族を含めたQOL等を考慮した治療強度の指針を作成するのが妥当か検証の余地があり、ネットベネフィットを考慮した検診体制に作り直す必要がある

一方、40歳未満の乳癌検診はエビデンスがなく指針が定められていないが、行政サービスの一環として超音波検診を提供している自治体が増えており、仙台市でも2018年から30歳代に超音波検診を提供している。要精査率は2.3%と低いが、発見癌も0.06%と低いため、癌一件発見あたりのコストは1000万円を超え、対策型検診としては極めて非効率的である。しかしプレスト・アウェアネス（breast awareness）を啓発する機会としては意義が大きく、40歳代以降の高濃度乳房対策としても期待され、検診受診行動の改善に引き継がれることで受診率向上など長期に渡る効果が期待できる可能性がある。プロセス指標や費用対効果の面からは毎年検診は推奨されるとは言い難い。しかし、進行が早いことによる中間期癌や妊娠期乳癌の好発年齢でもあることから、隔年検診、年齢階級毎検診、乳がん発症リスクを評価した上での層別化検診、妊婦健診への介入などは検討の余地がある。近年、乳癌診療の個別化が進んでいるが、乳がん検診においても検診精度の向上、医療経済・効果を考慮したリスク層別化を模索する中で、年齢は重要な因子であると考えられた。

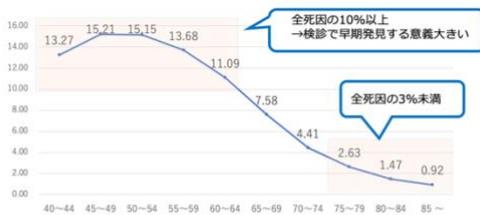
	受診者	要精査者	要精査率%	発見癌	PPV%	癌発見率%
全体	192893	5681	2.9	531	9.35	0.28
40-44	21543	942	4.4	29	3.1	0.13
45-49	18517	738	4.0	48	6.5	0.26
50-54	21866	840	3.8	76	9.0	0.35
55-59	25905	800	3.1	60	7.5	0.23
60-64	38892	986	2.5	112	11.4	0.29
65-69	27853	601	2.2	87	14.5	0.31
70-74	21081	437	2.1	63	14.4	0.30
75-79	12376	244	2.0	39	16.0	0.32
80-84	4193	76	1.8	15	19.7	0.36
85-	663	16	2.4	2	12.5	0.30

2011~15年 宮城県対がん協会

図1.対策型検診成績（プロセス指標）



図2.年齢階級別検診癌発見数/がん登録実数の比較



厚生労働省人口動態調査（平成30年）
国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」：人口動態統計によるがん死データ（1958年～2017年）より算出

図3.年齢階級別 全死因の中の乳癌死の割合

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Narumi Harada-Shoji, Akihiko Suzuki, Takanori Ishida, Ying-Fang Zheng, Yoko Narikawa-Shiono, Akiko Sato-Tadano, Rie Ohta, Noriaki Ohuchi	4. 巻 4(8)
2. 論文標題 Evaluation of Adjunctive Ultrasonography for Breast Cancer Detection Among Women Aged 40-49 Years With Varying Breast Density Undergoing Screening Mammography: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JAMA Netw Open	6. 最初と最後の頁 e2121505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen.2021.21505.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 佐藤 章子1), 多田 寛1), 渡部 剛1), 原田 成美1), 宮下 穰1), 濱中 洋平1), 藤井 里圭1), 柳 垣 美歌1), 内藤 剛2), 海野 倫明2), 亀井 尚2), 石田 孝宣1)	4. 巻 120(1)
2. 論文標題 「女性外科医のキャリアパス」3. 女性医師支援の現状把握と今後の展望	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日外会誌	6. 最初と最後の頁 114 - 116
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 -
1. 著者名 佐藤 章子, 多田 寛, 宮下 穰, 原田 成美, 濱中 洋平, 藤井 里圭, 福與 なおみ, 内藤 剛, 海野 倫明, 亀井 尚, 石田 孝宣	4. 巻 120(5)
2. 論文標題 「女性外科医のロールモデル」 1. 全国大学医学部における卒前のキャリア教育による早期啓発講義の調査報告	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日外会誌	6. 最初と最後の頁 564 - 566
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 -
1. 著者名 佐藤章子、鈴木昭彦、多田寛、原田成美、濱中洋平、江幡明子、本成登貴和、石田孝宣	4. 巻 30(2)
2. 論文標題 対策型検診における圧迫乳房厚 (CBT) と乳房構成の関係	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本乳癌検診学会誌	6. 最初と最後の頁 163-167
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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤 章子 1), 鈴木 昭彦 2), 引地 理浩 1), 伊藤 正裕 1), 甘利 正和 1)
2. 発表標題 年齢階級別対策型乳がん検診の意義
3. 学会等名 第33回日本乳癌検診学会学術総会（シンポジウム）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤章子、甘利正和、坂本有、引地理浩、伊藤正裕、石田孝宣、鈴木昭彦
2. 発表標題 カテゴリ－3石灰化の比較読影による経時変化有無別の検査実施基準の有用性
3. 学会等名 第32回日本乳癌検診学会学術総会（パネルディスカッション）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤章子1、鈴木昭彦2、多田寛1、原田成美1、濱中洋平1、江幡明子1、本成登喜和、石田孝宣1
2. 発表標題 対策型検診における 圧迫乳房厚（CBT）と乳房構成の関係
3. 学会等名 第30回日本乳癌検診学会学術総会（要望演題）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤章子、多田寛、宮下穰、原田成美、濱中洋平、藤井里圭、福與なおみ、内藤剛、海野倫明、亀井尚、石田孝宣
2. 発表標題 全国大学医学部における卒前のキャリア教育による早期啓発講義の調査
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会（特別企画）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤章子1、鈴木昭彦2、多田寛1、宮下穰1、原田成美1、濱中洋平1、藤井里圭1、石田孝宣
2. 発表標題 高齢者における対策型乳癌検診の意義
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術集会（シンポジウム）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤章子、鈴木昭彦、多田 寛、宮下 穰、原田成美、濱中洋平、江幡明子、中川紗紀、柳垣美歌、石田孝宣
2. 発表標題 高齢者乳癌患者の診療実績
3. 学会等名 第29回日本乳癌検診学会学術総会（ポスター）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤章子、鈴木昭彦2、多田寛、原田成美、宮下穰、濱中洋平、藤井里圭、石田孝宣
2. 発表標題 カテゴリー3石灰化の適正なマネジメントには経時変化が有用である
3. 学会等名 第28回日本乳癌検診学会学術総会 ワークショップ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤章子、鈴木昭彦2、多田寛、原田成美、宮下穰、濱中洋平、藤井里圭、石田孝宣
2. 発表標題 非浸潤性乳管癌の温存乳房に対する放射線療法の有用性の検討
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術集会 パネルディスカッション
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤章子、鈴木昭彦 ² 、多田寛、原田成美、宮下穰、濱中洋平、内藤剛、海野倫明、亀井尚、石田孝宣
2. 発表標題 女性医師支援の現状把握と今後の展望
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会 特別企画
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 佐藤 章子, 石田 孝宣	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日外会誌	5. 総ページ数 6
3. 書名 乳癌診療の現状と課題 2.乳癌検診の現状と課題	

1. 著者名 佐藤章子, 鈴木昭彦, 原田成美, 石田孝宣	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 153
3. 書名 根拠がわかる治療とケアのベストプラクティス がんの早期発見	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------