

乳がん検診

大内 憲明

東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科

目 次

I. 検診の概要	248
A. スクリーニング検査の方法	248
B. 受診状況（受診者数、要精検率、がん発見率）	248
C. 検診の精度	249
D. 発見契機（新しい検診・従来の検診・外来）別の進行度の比較	249
E. 発見契機（新しい検診・従来の検診・外来）別の生存率の比較	250
II. 乳がん検診の死亡率減少効果	251
A. 視触診による検診	251
B. マンモグラフィによる検診	253
C. 超音波検査による検診	254
III. 検診による不利益	255
IV. 経済効率の評価	256
V. 総合評価	257
VI. 結論	259
VII. 文献	260

I. 検診の概要

A. スクリーニング検査の方法

対象と検診の方法

従来法：30歳以上女性、問診・視触診法、毎年検診

新しい方法：50歳以上女性、問診・視触診法ならびにマンモグラフィ併用、隔年検診

49歳以下女性、問診・視触診法、毎年検診

(厚生省通達老健第65号、平成12年3月31日)

B. 受診状況（受診者数、要精検率、がん発見率）

老人保健事業による乳がん検診の受診率と乳がん発見率

平成10年度の老人保健事業¹⁾による乳がん検診受診者数は3,079,185人で、全体のカバー率は7.30%と推定。年齢階級別では30歳代ではカバー率は低く、50歳代、60歳代で高率（表1）。要精検者数は133,507人、要精検率は4.34%であるが、年齢階級別でみると、閉経前の30-49歳までの要精検率が5-6%台と高く、加齢とともに要精検率は減少。発見乳がん数は3,118人、発見率は0.10%。陽性反応適中度は2.34%であったが、若い年齢階級ほど低く、特に30歳代は効率が悪い。

上記のデータは、視触診単独または、マンモグラフィ併用、超音波併用の区別は明らかでない。そこで、日本対がん協会の平成11年度実績（36支部合計）を参照した。その結果、乳がん発見率は、視触診単独、視触診及び超音波併用検診では0.09%であるのに対して、視触診及びマンモグラフィ併用検診では0.19%とマンモグラフィ併用検診で高かった。なお、日本対がん協会全36支部

表1 乳がん検診受診率・乳がん発見率の推定

年 齢	受診者数	カバー率%	要精検者数	要精検率%	乳がん数	乳 がん 発見率%	陽性反応 適中度%
30-39	415,962	5.15	23,405	5.63	191	0.05	0.82
40-49	716,925	7.92	42,999	6.00	902	0.13	2.10
50-59	873,475	9.66	35,062	4.01	892	0.10	2.54
60-69	789,445	10.38	24,556	3.11	767	0.10	3.12
70歳以上	283,378	3.39	7,485	2.64	366	0.13	4.89
総 計	3,079,185	7.30	133,507	4.34	3,118	0.10	2.34

(厚生省大臣官房統計情報部編「平成10年度老人保健事業報告」)

中、平成11年度にマンモグラフィを導入した支部は、北海道、青森、岩手、宮城、茨城、千葉、長野、徳島の8道県であったが、今後急速な普及が予想される。

C. 検診の精度

マンモグラフィ併用検診は、50-69歳では感度、特異度とも高率であるが、49歳以下では、特異度の低下が認められる。この原因として、40-49歳では、乳腺密度が濃く、要精検率が高くなることが推定され、マンモグラフィ撮影と読影の精度向上が望まれる。

表2 乳がん検診の要精検率・精検受診率・がん発見率（日本対がん協会平成11年度実績）*

検診法	受診者数	要精検		精検受診		発見がん	
		人数	%	人数	%	人数	%
問診・視触診	652,304	26,146	4.0	24,323	93.0	610	0.09
マンモ併用	147,639	9,443	6.4	8,258	87.5	277	0.19
超音波併用	155,514	8,345	5.4	7,144	85.6	137	0.09
総計	955,457	43,934	4.6	39,725	90.4	1,024	0.11

* 対がん協会報第438号（日本対がん協会）2001年2月より改変

D. 発見契機（新しい検診・従来の検診・外来）別の進行度の比較

新しい検診であるマンモグラフィを併用した検診では、40歳代および50歳以上とともに、視触診群に比較して、早期乳がん比率の著しい上昇が認められる

表3 マンモグラフィ併用法と視触診法による乳がん検診成績

方 法	視 触 診				マンモグラフィ併用			
	40-49歳		50-69歳		40-49歳		50-69歳	
乳 がん	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
検診陽性	55	4,068	82	3,766	30	1,560	38	1,241
検診陰性	8	45,675	6	93,750	2	13,711	2	16,514
計	63	49,743	88	97,516	32	15,271	40	17,755
要精検率%	8.3		3.9		10.4		7.2	
がん発見率%	0.11		0.08		0.2		0.21	
感 度%	87.3		93.2		93.8		95.0	
偽陰性率%	12.7		6.8		6.2		5.0	
特 異 度%	91.8		96.1		89.8		93.0	

大貫幸二、他、2000²⁾

(マンモグラフィ併用群：40歳代80%、50歳以上74%、視触診群：40歳代62%、50歳以上50%)²⁾。

E. 発見契機（新しい検診・従来の検診・外来）別の生存率の比較

視触診検診では、外来群と比し、5年生存率では差を認めたが、10年生存率では有意差が消失していた。

表4 発見契機別の進行度の比較

病 期	Tis	0	I	II	III	IV	計
マンモ併用群 ^{a)}	29.4	10.3	36.8	23.5	0	0	100%
視触診群 ^{a)}	11.7	1.5	41.6	38.0	7.3	0	100%
外来（検診なし）群 ^{b)}	3.4	—	25.4	54.7	14.6	1.9	100%

a) 大貫幸二, 他. 2000²⁾

b) Ota J, et al. 1989²⁾

表5 発見契機別の生存率の比較

検 診 法	5年生存率%	10年生存率%
外来（検診なし）群 ^{a)}	85.6	78.1
視触診群 ^{a)}	91.7	80.5
マンモグラフィ併用群	調査中	調査中

a) Ota J, et al. 1989²⁾

II. 乳がん検診の死亡率減少効果

A. 視触診による検診

厚生省富永班が実施した生存率の比較による研究では、5年生存率で検診群91.7%、外来群85.6%と、検診群が外来群に比して有意に予後の向上が認められた ($p < 0.01$) が、10年生存率では検診群80.5%、外来群78.1%と有意差は認められなかった³⁾。一方、病期、検診時症状を除外すると、検診群の外来群に対するオッズ比は0.555 (有意差あり、 $p < 0.05$) となる⁴⁾。この研究は、全国11地域のデータのCox重回帰分析で、検診時に無症状の場合、視触診法で死亡率減少効果が得られることを示唆している。しかし、これは生存率の比較による研究で、RCTまたは症例対照研究ではなく、有効性評価は十分とは言えない。

Kanemuraら⁵⁾は、症例対照研究により視触診による乳がん検診の死亡率減少効果を検討した (表6)。宮城県対がん協会、群馬県健康づくり財団が乳がん検診を行っている市町村を対象地域とし、症例は平成5年1月から平成7年12月までの間に乳がんを主死因として死亡した女性で、対照は症例の死亡時に生存していた女性で、居住地区、年齢 (生年±2年) をマッチさせた。乳がん死亡例を148例収集したが、診断時年齢が35歳未満の症例などを除外し、最終的に症例93例、対照375例を解析した。乳がん死亡に対する乳がん検診受診のオッズ比および95%信頼区間を条件付きロジスティック・モデルを用いて算出した。オッズ比は、診断日から1年以内では0.93 (95%信頼区間0.48-1.79) であった。2年以内ではオッズ比は0.86 (95%信頼区間0.46-1.60) であり、5年までさかのぼると漸減傾向を示したが有意ではなかった。

一方、検診時に腫瘤などの自覚症状を有したものを、検診歴なしと仮定した場合、オッズ比は1年以内では0.56 (95%信頼区間0.27-1.18) となった。すな

表6 乳がん死亡に対する乳がん検診受診歴のオッズ比

診断日から の観察期間	症 例		対 照		オッズ比	95%信頼区間
	例 数	検診受診率%	例 数	検診受診率%		
1年以内	93	17	375	18	0.93	0.48-1.79
2年以内	88	24	347	25	0.86	0.46-1.60
3年以内	83	24	328	31	0.63	0.33-1.18
4年以内	80	25	319	33	0.57	0.30-1.07
5年以内	75	25	299	33	0.59	0.31-1.14

Kanemura S, et al. 1999⁵⁾

わち、視触診による乳がん検診は、無症状の場合は有効性が示唆されるものの、有意な死亡率減少効果は認められなかった。

視触診単独による乳がん検診で明らかな効果が認められなかった一因として、限局性乳がんの割合が外来発見群で50.3%、検診発見群で54.3%と共に高率であり、両者に大きな差が見いだせないことが挙げられる（第5次悪性新生物実態調査報告）。その背景として、外来発見乳がんの中には、自己検診等により症状を自覚し、自発的に医療機関を受診したものが既に相当数含まれると考えられるからである。

表7 世界22カ国の乳がん検診の現状

国名	対象年齢	検診間隔（年）		検診方法
		40-49歳	50歳以上	
オーストラリア	40-69	2	2	マンモグラフィ
カナダ	50-69	1	2	マンモグラフィ、視触診
フィンランド	50-69	—	2	マンモグラフィ
ハンガリー	50-64	—	1	マンモグラフィ、視触診
アイスランド	40-74	2	2	マンモグラフィ、視触診
イスラエル	50-69	—	2	マンモグラフィ
イタリア	50-69	—	2	マンモグラフィ
日本	30-	1	1	視触診*
オランダ	50-69	—	2	マンモグラフィ
スウェーデン	40-74	1.5	2	マンモグラフィ
イギリス	50-64	—	3	マンモグラフィ
アメリカ	40-	1	1-2	マンモグラフィ、視触診
ウルグアイ	45-	1	2	マンモグラフィまたは視触診
ベルギー	50-69	—	2	マンモグラフィ
デンマーク	50-69	—	2	マンモグラフィ
フランス	50-69	—	2-3	マンモグラフィ
ドイツ	50-	—	2	マンモグラフィ
ギリシャ	40-64	2	2	マンモグラフィ、視触診
アイルランド	50-65	—	2	マンモグラフィ
ルクセンブルク	50-65	—	2	マンモグラフィ、視触診
ポルトガル	40-	—	2	マンモグラフィ
スペイン	45-64	—	2	マンモグラフィ

Shapiro S, et al. 1998¹⁾

*2000年度より、50歳以上に対して、2年に1回のマンモグラフィ、視触診検診

B. マンモグラフィによる検診

欧米諸国では、マンモグラフィを用いた乳がん検診が実施されている。マンモグラフィ検診に関するRCTの結果をまとめると^{6),7)}、50歳以上では死亡率減少効果が平均で23%と、統計学的に有効であるといえる。40-49歳では死亡率減少効果が平均16%と、50歳以上ほどではないが、有効性が認められる。

Hendrickら⁸⁾は、40-49歳を含む8つのRCTのメタアナリシスにより、相対危険度0.82 (95%信頼区間、0.71-0.95)、18%の死亡率減少効果を示した。これをSwedenの5つのRCTに限ると、40-49歳の相対危険度0.71 (0.57-0.89)、29%の死亡率低減効果となったことを報告している。表7にInternational Breast Cancer Screening Network加盟22か国で実施されている乳がん検診の方法と対象、検診間隔を示した⁹⁾。50歳以上では日本を除く全ての国でマンモグラフィが導入されているが、49歳以下に対しては7か国にとどまっている。この論文は1997年の現状報告であり、この時点で、日本は視触診単独であったが、周知のごとく、2000年度から50歳以上に対してマンモグラフィ併用検診が実施されている。

わが国では、マンモグラフィ検診による死亡率減少効果に関する評価はまだ行われていない。しかし、検診の感度¹⁰⁾、発見乳がんに占める早期乳がん比率¹¹⁾などの比較成績から、マンモグラフィがわが国で乳がん検診に導入された場合、乳がんの死亡率減少効果を得られることが期待されている (表8)。49

表8 HIP、BCDDP、Miyagi Trialの比較

		HIP ^{a)}	BCDDP ^{b)}	Miyagi Trial ^{c)}
乳がん発見率%	初回検診	0.273	0.554	0.301
	継続検診	0.149	0.265	0.169
感 度%		90.8	92.2	97.2
偽陰性率%		9.2	7.8	2.8
発見方法%	マンモグラフィのみ	33	39	31
	視触診のみ	45	7	3
	マンモグラフィ+視触診	22	51	66
微小乳がん比率% ^{d)}		8	25	31

a) HIP ; Health Insurance Plan (Shapiro, S. Cancer, 1994 ; 39 : 2772-82.)¹²⁾

b) BCDDP ; Breast Cancer Detection Demonstration Project (Baker, LH. CA Cancer J Clin, 1982 ; 32 : 194-226.)¹³⁾

c) Miyagi Trial (Ohuchi N, et al. Jpn J Cancer Res, 1995 ; 86 : 501-6.)¹⁴⁾

d) 微小乳がんとは、腫瘤径が1 cm以下、または非浸潤性乳がんをさす

歳以下の成績に関して、大貫ら²¹⁾は乳がん発見率が0.20%、感度93.8%であり、50歳以上の各々0.21%、95.0%と、遜色ないことを報告しており（表3）、49歳以下に対するマンモグラフィ導入に関して前向きに検討すべきである。

C. 超音波検査による検診

わが国では超音波診断装置の普及率が高いことから、超音波による乳がん検診が多く実施されている。しかし、超音波検査による乳がん検診の死亡率減少効果は証明されていない。土屋ら¹⁴⁾は、全乳房手動超音波検査を視触診に併用した場合、乳がん発見率が0.126%、要精検率が9.2%であり、感度92.3%、特異度94.6%、陽性反応適中度2.31%であることを報告している。また、外来発見乳がん症例（n=90）との生存率の比較で、集検症例（n=47）が有意に（p=0.02, Logrank test）予後が良好であったと報告している。しかし、この生存率の比較では、集検例と外来例を年齢や手術時期でマッチさせてはおらず、有効性の断定はできない。

超音波検査による乳房検査の利点として、小腫瘍病変の描出に優れる、放射線被曝がない、30-40歳代の乳腺密度が濃い乳房（dense breast）に有利であることなどが挙げられる。しかし、問題点として、ダブルチェックができない、客観性・再現性に乏しい、検者の能力による影響が大きい（不均一性）、石灰化描出能がマンモグラフィに劣るなどがあり、マンモグラフィに比して診断精度を高めることが困難である。

現状では、超音波検査による乳がん検診は、その死亡率減少効果の有無について判断する適切な根拠がない。わが国では40歳代の乳がん罹患率が最も高く、この年代への効率的な検診方法の導入が急務であるが、超音波検査法の乳がん検診への導入にあたっては、感度分析、費用効果分析などにより、その妥当性を明らかにする必要がある。

Ⅲ. 検診による不利益

乳房X線検査（マンモグラフィ）に伴う被曝リスクを考慮しなければならないが、全国実態調査によると、1回の乳房撮影で被曝する線量は平均1.5mGyで、国際原子力機関（IAEA）が定める3mGyを下回った¹⁵⁾。この微量の放射線が、がんの誘発など、人体に影響を及ぼすという証拠は得られておらず、マンモグラフィ撮影に伴う危険は軽微と考えられる¹⁶⁾。ただし、マンモグラフィの被曝に対する知識の習得と、線量をできるだけ低く保つための努力が必要である。

なお、乳頭分泌の細胞診に伴うリスクは一般的にないと考えられている。

IV. 経済効率の評価

大貫らは、マンモグラフィを併用した場合の費用効果について、視触診法との比較から検討した。費用と効果の算定には医学判断学に基づくsimulation分析を用いた。すなわち、検診を実施する場合と、しない場合とについて判断樹(decision tree)を作成。算定の根拠となるデータは厚生省研究班(大内班)におけるアンケート調査から、外来発見乳がんの早期乳がん比率、早期・進行乳がんの5年生存率、各種検診にかかる費用、精密検査の費用、外来発見乳がんの診断費用、早期・進行乳がんの治療費について全国平均値を用いた。救命の効果は主に、検診の感度、発見乳がんの進行度に影響される。判断樹による分析の結果、検診費用は視触診で一人当たり2,276円、マンモグラフィ併用で4,791円と併用では当然ながら総費用が増加するが、マンモグラフィ併用検診は2年に1回となるため、1年当りの検診費用は視触診法とほぼ同額となる。一方、一期待生存当たりの費用効果比は視触診逐年法が896万円、マンモグラフィ併用隔年法では388万円となり、マンモグラフィを併用した場合、視触診法に比べて費用効果比が57%改善する¹⁷⁾。

V. 総合評価

乳がんは急速に増え続けている。その原因として、食生活の欧米化をはじめ、女性のライフ・スタイルの変化が大きく、がんの一次予防としての「原因の除去」は困難であろう。そこで、がんの二次予防としての「がん検診＝早期発見」が最も現実的な対策となる。

昭和62年に日本では問診・視触診法に基づく乳がん検診が導入されたが、厚生省富永班の生存率の比較による研究では、検診発見乳がん群の死亡率減少効果は認められなかった。また、厚生省大内班の症例対照研究でも、視触診による検診の有効性を証明することができなかった⁵⁾。以上から、視触診による乳がん検診の有効性には限界があるといわざるを得ない。

日本人女性は従来、乳腺密度が濃く、また乳がんの罹患率が低いため、マンモグラフィ検診は適さないとする考えが一般的であった。しかし、21世紀を迎えた現在、乳がん罹患率は女性のがんの中で第1位を占め、欧米の罹患率に近づきつつある。わが国で、マンモグラフィ検診のRCTまたは症例対照研究は実施されておらず、死亡率減少効果は証明されていないが、平成元年から宮城県で実施されたマンモグラフィ併用検診成績を、欧米の研究と比較すると、マンモグラフィ検診の有効性を推し量ることができる。

最近、メタアナリシスによるマンモグラフィによる乳がん検診の無作為比較対照試験(RCT)の統計学的検証により、これまで有効とされたRCTではstudy groupとcontrol group間に年齢の偏りがあり、有効性は正当化できないとする論文が発表された¹⁸⁾。指摘された年齢の偏りは、適切と判断されたRCTでは0.12年、不適切と判断されたRCTでは0.45年と、この程度の差で不適切とするには問題がある。また、適切ではあるが有効性が証明できないとされたRCTでも、長期間の観察によれば明らかな乳がん死亡率減少効果が認められたとする批評が同時に掲載されている¹⁹⁾。これまで多くのRCTまたは症例対照研究でマンモグラフィ検診による乳がん死亡率減少効果が示されており^{6), 7), 8)}少なくとも50歳以上ではわが国においても、有効性が期待できるものと考えられる。一方、49歳以下については、国際的には有効性を示す証拠がいくつか示されているものの、まだ十分とはいえない。しかし、わが国では40-49歳の乳がん罹患率が最も高いこと、この年代にマンモグラフィ併用検診が導入された場合、最も費用効果比に優れることが示されており、49歳以下に対してのマンモグラフィ導入を検討すべきである。

また、Boboら²⁰⁾は、マンモグラフィに視触診を同時に併用することに一定の意義があることを報告しており、わが国における視触診+マンモグラフィ併用検診の妥当性を示唆するものである。

マンモグラフィを乳がん検診に導入するにあたっては、精度管理の徹底が図られるべきである²¹⁾。そのためには、乳房X線撮影装置の精度管理、撮影技術、診断精度の向上が必須である。

VI. 結論

視触診単独による乳がん検診については、無症状の場合に検診発見がんの生存率が臨床診断がんより高いことが示唆されているものの、死亡率減少効果がないとする相応の根拠がある。視触診とマンモグラフィの併用による乳がん検診について、50歳以上では、死亡率減少効果を示す、十分な根拠がある。一方、40歳代については、死亡率減少効果を示す、相応の根拠がある。

したがって、50歳以上に対する視触診及びマンモグラフィの併用による乳がん検診の継続は妥当である。さらに、40歳代に対して、視触診との併用によるマンモグラフィ導入を検討すべきである。

マンモグラフィ検診の精度を高めるため、撮影実施基準（厚生省通達老健第65号）の遵守及び読影実施体制の整備を図る必要がある。特に40歳代は乳腺密度が高いことから、マンモグラフィの導入にあたっては画質及び読影精度のさらなる向上が求められる。

超音波検査による乳がん検診は、現時点では死亡率減少効果の有無について判断する適切な根拠がなく、今後その妥当性を明らかにする必要がある。