

intensity projection (MIP) image is also useful in diagnosing the extent of breast cancer [12]. The morphological type of intraductal spread using the MIP image is continuous extension from the index tumor (Fig. 1) [13]. Linear enhancement at the edge of the mammary gland, detected using either axial or coronal sections, or diffuse punctate enhancement with smooth margin, are associated with fibrocystic change [13]. They are sometimes seen bilaterally.

Sensitivity and specificity in the detection of the intraductal spread have varied from 71.8 to 88.0% and from 67.8 to 81.9%, respectively (Table 1) [11–15]. CT evaluation of the maximum diameter of the extent of breast cancer has been shown to be substantially better correlated with histopathological diameter than that determined by mammography (MMG) [13, 16]. The median deviation of the tumor extension revealed by 3D CT from pathological size was reported to be 7.7 mm [17]. CT is more accurate than MMG or ultrasonography (US) in determining the extent of invasive lobular carcinoma, with or without neoadjuvant chemotherapy [18].

CT has been shown to detect multiple lesions that are undetectable by conventional methods in 61.8.6% of breast cancer cases [13, 19]. The sensitivity, specificity, and accuracy of the CT diagnosis of otherwise occult sites of cancer have been shown to be 93.3, 98.3, and 97.3%, respectively [13].

High sensitivity may not be enough

It was believed that the incidence of positive margins was certain to decrease if they could be depicted accurately. MRI is the most sensitive modality available to date for



Fig. 1 Reconstructed 3D CT image. Intraductal extension continuous from the index cancer

identifying the extent of cancer within the breast. However, findings reported in 2008 that were related to the retrospective analysis of preoperative MRI as compared with no MRI were received with great disappointment, because use of MRI failed to reduce the incidence of positive margins [20]. Subsequently, two randomized control studies that assessed the effectiveness of preoperative MRI in terms of the need for re-excision were reported [21, 22]. The COMICE trial included 1623 women with biopsy-proven primary breast cancer who were randomly assigned to MRI and non-MRI groups before surgery [21]. Addition of MRI to conventional triple assessment was not significantly associated with a reduction in the need for reoperation, with 19% of patients in the MRI group requiring reoperation compared with 19% in the non-MRI group [21]. The primary endpoint of another clinical study, the MONET trial, also involved assessment of the need for additional surgical procedures (re-excision and conversion to mastectomy) for non-palpable breast tumors. The need for additional surgical intervention after initial BCS was 45% in the MRI group versus 28% in the conventional non-MRI group. Thus, addition of MRI to routine clinical care in patients with non-palpable breast cancer was paradoxically associated with an increase in the need for re-excision.

Positive results had been expected from these two randomized controlled trials. Why did MRI fail to reduce the incidence of positive margins and re-excision in BCS despite excellent sensitivity? One reason is speculated to be the change of the shape of the breast because of the different positions used during MRI examination and subsequent surgery. Thus, there is a possibility that even if the lesion can be revealed by MRI, the extent of excision cannot be accurately determined. We should therefore be very careful in not only depicting the tumor margins but also in preventing errors in determining the excision margins that are associated with changes in position of the breast.

Important factors in determining the extent of surgery

The accuracy with which the surgery is aligned with the image-detected lesion is an important concern. Accurate

Table 1 Sensitivity, specificity, and accuracy of detection of intraductal spread by CT

	Published in	No. of patients	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Akashi Tanaka	1998	122	91	79	
Uematsu	2001	135	77	87	
Fujita	2005	81	81	68	73
Doihara	2006	72	72	86	

and facile skin markings are one solution to this problem. This author conducted a multicenter prospective study on the effectiveness of pre-operative breast CT imaging in surgical planning for patients undergoing BCS [23]. The surgeons marked the line of planned excision on the skin based on information from palpation, MMG, and US before CT, which was also recorded on the CT image. Contrast-enhanced breast CT was performed in the supine surgical position. The CT results were used to help determine the

extent of resection. The surgeons widened the extent of resection in 42 (14.1%; 95% confidence interval 10.1–18.1%) out of a total of 297 patients based on the CT findings. Breast CT correctly modified the extent of surgery in 13.1% and overexcision in 1%. An example of a correctly modified case using CT is shown in Fig. 2. CT was especially effective in cases of invasive lobular carcinoma and apocrine carcinoma. The efforts taken to simulate the patient’s positioning that was subsequently used in the

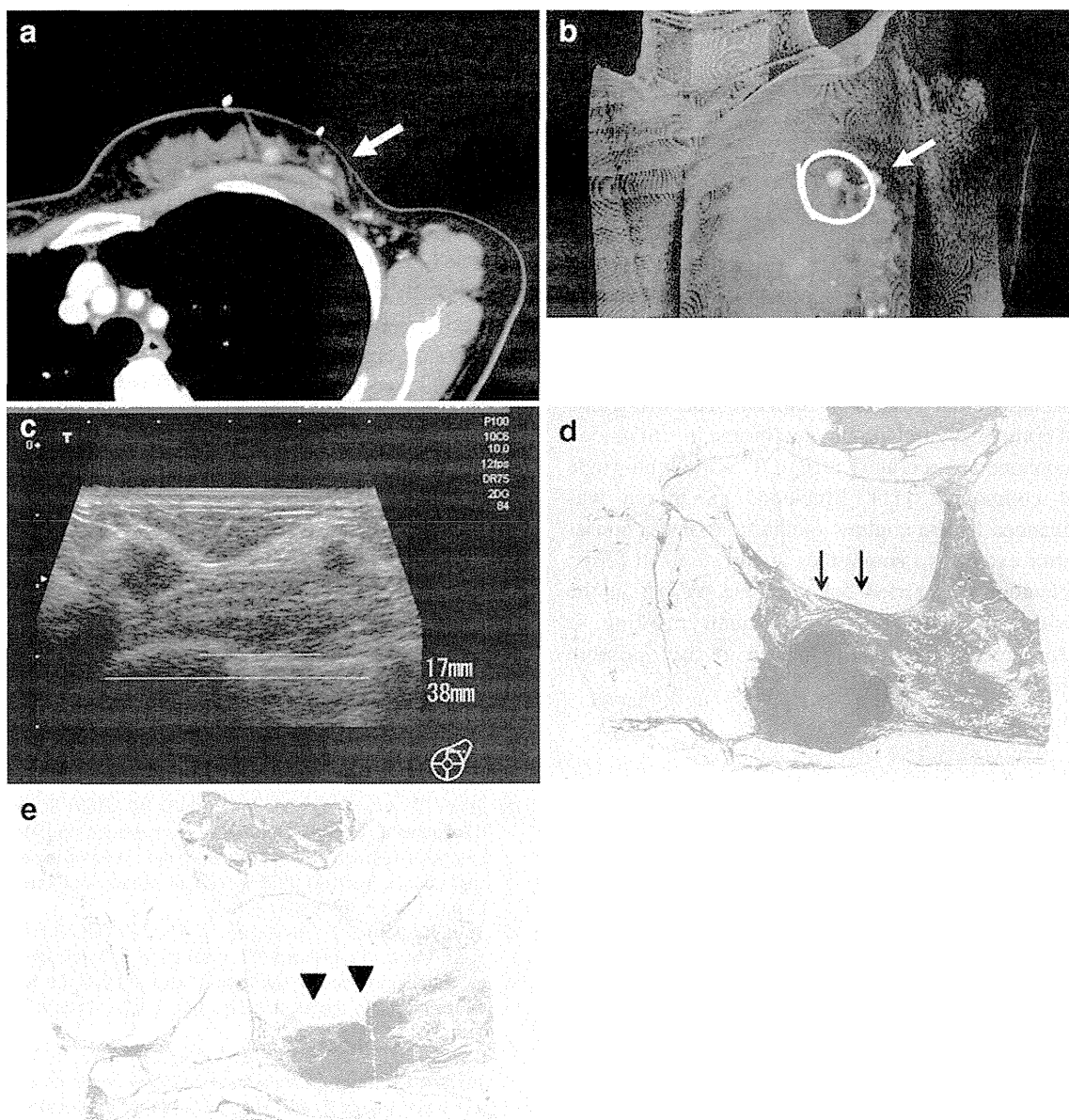


Fig. 2 An instance in which CT successfully affected surgical management. **a** CT image showing an enhancing lesion (*arrow*) lateral to the main tumor which suggested that it was located outside the planned resection line. The angiocatheter can be seen on the skin demarcating the pre CT planned resection line. **b** Maximum intensity projection image of the right breast. The *white line* indicates the surgical line that was originally planned. **c** Second look

ultrasonography revealed a second tumor with an 8 mm diameter located 17 mm lateral to the main tumor. We modified the resection line to widen the lateral side. **d** Surgical specimen (H&E). The *arrows* indicate the main tumor which was an invasive ductal carcinoma. **e** The *triangles* indicate the second tumor which was an invasive ductal carcinoma located in the modified excised specimen

operating room, and surgical marking, brought about this excellent result.

Harada-Shoji et al. [24] reported excellent incidence of negative margins after BCS using a dedicated skin marker. Seven lines marked on the patient's skin using an oil-based paint enabled accurate resection with incidence of positive margins of 2.2%. These markings were effective when they were scanned with the patient in the supine position, which is the position used during surgery. Second-look US with the patient in the supine position in order to utilize the information obtained when the patient was in the prone position during MRI is widespread. Real time virtual sonography in the supine position has been reported to be useful for identifying enhancing breast lesions originally detected by MRI [25].

Limitations

The disadvantage of CT is radiation exposure. Some studies have compared the accuracy of MD-CT and MRI in evaluation of the intraductal spread of breast cancer. CT has been shown to be inferior in sensitivity to MRI and superior [26, 27] or equivalent [28] in specificity. The low-grade intraductal component and lobular carcinoma in situ tended not to be depicted as accurately using CT as the high-grade intraductal component [11]. Mucinous carcinoma was weakly enhanced by the contrast medium, and as a consequence tumor extent was sometimes underestimated [26].

In conclusion, CT carried out with the patient in the supine position, accompanied with adequate marking, is effective for preoperative determination of the optimum extent of breast cancer surgery.

References

- Kang DK, Kim MJ, Jung YS, Yim H. Clinical application of multidetector row computed tomography in patient with breast cancer. *J Comput Assist Tomogr.* 2008;32(4):583–98.
- Inoue M, Sano T, Watai R, Ashikaga R, Ueda K, Watatani M, et al. Dynamic multidetector CT of breast tumors: diagnostic features and comparison with conventional techniques. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(3):679–86.
- Porter G, Steel J, Paisley K, Watkins R, Holgate C. Incidental breast masses detected by computed tomography: are any imaging features predictive of malignancy? *Clin Radiol.* 2009;64(5):529–33.
- Moyle P, Sonoda L, Britton P, Sinnatamby R. Incidental breast lesions detected on CT: what is their significance? *Br J Radiol.* 2010;83(987):233–40.
- Kim SM, Park JM. Computed tomography of the breast. Abnormal findings with mammographic and sonographic correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(5):761–70.
- Miyake K, Hayakawa K, Nishino M, Nakamura Y, Morimoto T, Urata Y, et al. Benign or malignant? Differentiating breast lesions with computed tomography attenuation values on dynamic computed tomography mammography. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29(6):772–9.
- Prionas ND, Lindfors KK, Ray S, Huang SY, Beckett LA, Monsky WL, et al. Contrast enhanced dedicated breast CT: initial clinical experience. *Radiology.* 2010;256(3):714–23.
- Perrone A, Lo Mele L, Sassi S, Marini M, Testaverde L, Izzo L. MDCT of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(6):1644–51.
- Kuroki Suzuki S, Kuroki Y, Ishikawa T, Takeo H, Moriyama N. Diagnosis of breast cancer with multidetector computed tomography: analysis of optimal delay time after contrast media injection. *Clin Imaging.* 2010;34(1):14–9.
- Nakano S, Sakamoto H, Ohtsuka M, Mibu A, Karikomi M, Sakata H, et al. Successful use of multi detector row computed tomography for detecting contralateral breast cancer. *J Comput Assist Tomogr.* 2011;35(1):148–52.
- Akashi Tanaka S, Fukutomi T, Miyakawa K, Uchiyama N, Tsuda H. Diagnostic value of contrast enhanced computed tomography for diagnosing the intraductal component of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;49:79–86.
- Akashi Tanaka S, Fukutomi T, Sato N, Miyakawa K. The role of computed tomography in the selection of breast cancer treatment. *Breast Cancer.* 2003;10(3):198–203.
- Takase K, Furuta A, Harada N, Takahashi T, Igarashi K, Chiba Y, et al. Assessing the extent of breast cancer using multidetector row helical computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2006;30(3):479–85.
- Fujita T, Doihara H, Takabatake D, Takahashi H, Yoshitomi S, Ishibe Y, et al. Multidetector row computed tomography for diagnosing intraductal extension of breast carcinoma. *J Surg Oncol.* 2005;91(1):10–6.
- Doihara H, Fujita T, Takabatake D, Takahashi H, Ogasawara Y, Shimizu N, et al. Clinical significance of multidetector row computed tomography in breast surgery. *Breast J.* 2006;12(5 Suppl 2):S204–9.
- Inoue T, Tamaki Y, Hamada S, Yamamoto S, Sato Y, Tamura S, et al. Usefulness of three dimensional multidetector row CT images for preoperative evaluation of tumor extension in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89(2):119–25.
- Uematsu T, Sano M, Homma K, Shiina M, Kobayashi S. Three dimensional helical CT of the breast: accuracy for measuring extent of breast cancer candidates for breast conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;65(3):249–57.
- Shien T, Akashi Tanaka S, Yoshida M, Hojo T, Iwamoto E, Miyagawa K, et al. Usefulness of preoperative multidetector row computed tomography in evaluating the extent of invasive lobular carcinoma in patients with or without neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer.* 2009;16(1):30–6.
- Taira N, Ohsumi S, Takabatake D, Hara F, Takashima S, Aogi K, et al. Contrast enhanced CT evaluation of clinically and mammographically occult multiple breast tumors in women with unilateral early breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38(6):419–25.
- Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL, Sesa L, Evers K, Sigurdson ER, et al. Association of routine pretreatment magnetic resonance imaging with time to surgery, mastectomy rate, and margin status. *J Am Coll Surg.* 2009;209(2):180–7.
- Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9714):563–71.
- Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, Storm RK, Plaisier PW, van Dalen T, et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the

- MONET randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2011;47(6): 879–86.
23. Akashi Tanaka S. Evaluation of the usefulness of breast CT imaging in delineating tumor extent and guiding surgical management: a prospective multi institutional study. *Ann Surg*. (in press).
 24. Harada Shoji N, Yamada T, Ishida T, Amari M, Suzuki A, Moriya T, et al. Usefulness of lesion image mapping with multidetector row helical computed tomography using a dedicated skin marker in breast conserving surgery. *Eur Radiol*. 2009; 19(4):868–74.
 25. Nakano S, Yoshida M, Fujii K, Yorozuya K, Mouri Y, Kousaka J, et al. Fusion of MRI and sonography image for breast cancer evaluation using real time virtual sonography with magnetic navigation: first experience. Preoperative MRI marking technique for the planning of breast conserving surgery. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39(9):552–9.
 26. Uematsu T, Yuen S, Kasami M, Uchida Y. Comparison of magnetic resonance imaging, multidetector row computed tomography, ultrasonography, and mammography for tumor extension of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112(3): 461–74.
 27. Nakahara H, Namba K, Wakamatsu H, Watanabe R, Furusawa H, Shirouzu M, et al. Extension of breast cancer: comparison of CT and MRI. *Radiat Med*. 2002;20(1):17–23.
 28. Shimauchi A, Yamada T, Sato A, Takase K, Usami S, Ishida T, et al. Comparison of MDCT and MRI for evaluating the intraductal component of breast cancer. *Am J Roentgenol*. 2006; 187(2):322–9.

シンポジウム

3. 診療ガイドラインの社会的意義と問題点

1) ガイドライン概観

～ガイドライン作成のコンセプトと社会的意義をどう考えるか～

(1) 乳癌診療ガイドライン—Web化によるメリットと今後の展望—

中村 清吾

Key words : 診療ガイドライン, EBM, NCCNガイドライン

1. これまでの診療ガイドラインの特徴と問題点

乳癌診療ガイドライン策定にあたっての基本的な作業工程は、図1に示す如く、まず、臨床家がしばしば遭遇するような診療上の疑問をClinical question (CQ)として掲げることから始まる。次に、各CQに基づく文献を図書館の司書の方と連携して検索（関連する一連の文献の中から、ハイレベルエビデンス或いは臨床上重要と思われる論文を漏れなく検索）し、参考とすべき論文を取捨選択する。さらにそれらを鵜呑みにすることなく、一つ一つを批判的に吟味して推奨グレードと推奨文ならびに解説を加えたものが基本形となっている。したがって、標準

治療の骨子と、その背景にあるエビデンスを学ぶには最適のツールである。また、推奨文を作成するうえで採用した論文は、エビデンスレベルが一目瞭然にわかるように構造化抄録という統一フォーマットにしたがってアブストラクトを作っている(図2)。これは、EBMを重視した作成手順で、EBM教育で有名なMcMaster大学等があるカナダのオンタリオ州で作成されているものに近く、Canadian style guidelineとも称される。2004年に、薬物療法のガイドラインが、金原出版より出版され、その翌年に、残りの4分野(外科療法、放射線療法、検診・診断、予防・疫学)のガイドラインが刊行された。そして、次の年には、5分野すべてを対象に、患者向けにガイドラインをわかり易く解説した「乳癌ガイドラインの患者向け解説」を出版し、患者教育

昭和大学外科学講座乳腺外科学部門

110th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Symposium: 3. Social Impacts and Controversial Points of Clinical Practice Guidelines; 1) Overview of Guidelines: Concepts of making clinical practice guidelines and discussion on their social impacts, (1) Breast cancer practice guideline.

Seigo Nakamura : Division of Breast Surgical Oncology, Department of Surgery, Showa University School of Medicine, Japan.

本講演は、平成25年4月14日(日)東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

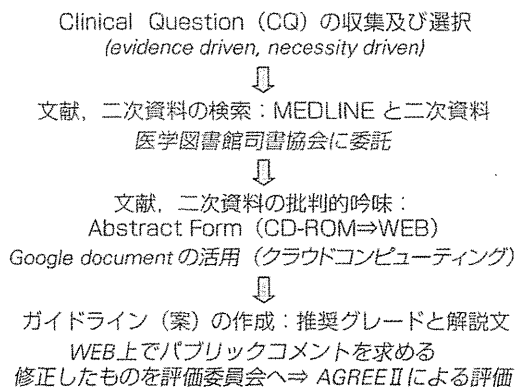


図 1. ガイドラインの作成手順 2011

や啓蒙に役立てるようにし、3年間で一巡する仕組みとなった。これまで7年間で、全分野が少なくとも2回の改訂がおこなわれ、2010年には、薬物療法の3度目の改訂がなされた。

しかし、①改訂は3年に1回のため、実診療とのギャップが生ずる②5分冊化されており、日常診療の流れの中で使ううえで、使いにくい③本の場合には、ページ数の制限もあり、分冊化が必要となる、といった問題点が指摘されており、特に、日進月歩の薬物療法の領域では、3年の間に標準治療の概念が大きく変わることもあり、抜本的な改善が必要であった。そこで、これらの問題点を一気に解決する手段として、Web化を進めることとなった。

2. Web化の特徴

Web版の最大の利点は、速報性にある。本の形で出す場合、その制作工程や、印刷の都合上、どんなに頑張っても年1回の改訂がせいぜいであるが、Web版は、原型さえ出来てしまえば、修正作業の多くは、作成者側で随時可能となり、随時一斉配信ができる。ページ数を気にする必要がないため、網羅性のある内容とすることが可能である。また、コンピュータならではの、豊富な検索機能が利用できるため、これまでの5分野を統合した利用が漸く実現できた(図3)。

今回のWeb版では、NCCNのガイドライン日本語版とリンクし、フローチャートの分岐部に相当するCQがある場合は、その内容を瞬時に参照できるようにした。こうすることで、日米ガイドラインの相違点がわかり、特に早期に保険承認や適応拡大を要望すべき課題が明確化することを期待した。

また、Web版では、これまでの5分野ごとに作成したCQによる検索の他、キーワード入力により、関連CQ一覧を表示させ、その中から、自分が知りたいCQを参照するという方法を取り入れた他、NCCNガイドライン側から、アルゴリズムの分岐点となる根拠のCQにリンクし、その背景にある根拠を深く理解するといった使い方も可能とした。また、使用された論文は構造化抄録を参照でき、その概要やエビデンスレベル、特に主な結果を記憶に留めるのに役立つ。さらに、もっと深く理解したい場合は、PubMedにもリンクしているので、関連論文の検索や、論文そのものを入手する場合に有用である。

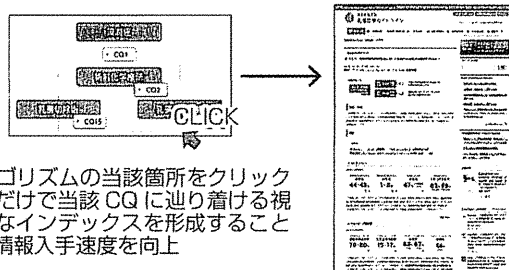
3. ガイドライン活用のポイント

まず、ガイドラインを理解するうえで、もっとも重要な点は、推奨グレードの意味するところである。表に日本乳がんガイドラインで採用している推奨グレードの定義を示す。

2009年までは、A、B、C、Dの4段階であったが、ハイレベルエビデンスがないCQの場合、専門家のコンセンサスがどの程度得られているかを示すために、2010年からは、グレードCをC1とC2に分けた。さらに、C1、C2に区分する際に、作成委員によるVotingを採用し、過半数の賛成が得られた場合をC1とした(表)。なお、このVotingに際しては、予め提出されている日本乳癌学会が定めたCOIに該当するCQが抵触する場合は、自主的に外れてもらうようにした。

作成されたガイドラインは、AGREE(Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) IIとい

アルゴリズムによるインデックス機能



アルゴリズムの当該箇所をクリックするだけで当該 CQ に辿り着ける視覚的なインデックスを形成することで、情報入手速度を向上

詳細情報の視覚化

推奨グレード	C1	予後への影響は明らかでないが、乳がんの発生を向上する
推奨グレード	C2	効果は明らかになっていないので、基本的に勧められない

【検索式 参照した二次資料】
 R010405000: Breast Neoplasms, Head and Neck
 7-000000000: 検索ワードを以て検索した。
 2018/08/08

文章化されたデータを抽出し、視認性を高めたデザイン化を行うことで、内容把握速度を高める

図 2. Webの作成コンセプト：情報把握速度の向上

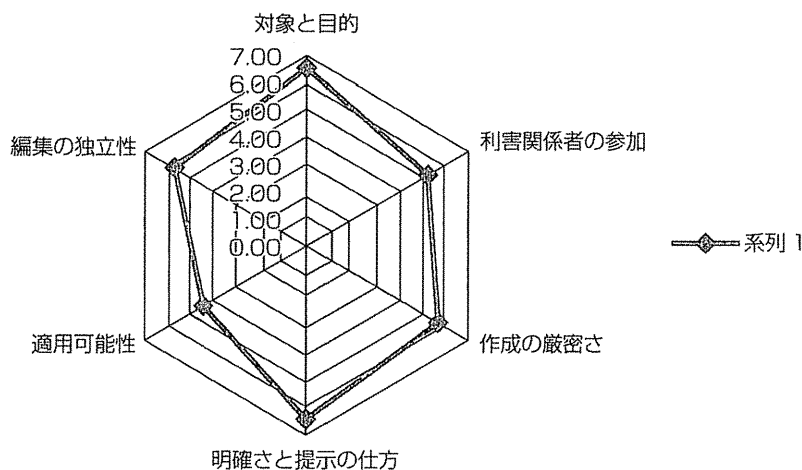


図 3. AGREE IIによる評価

うガイドラインの質的評価をするためのツールを用いて、別途独立して定められた評価委員会では、図 4 のような報告書が作成された。

また、日本乳癌学会規約委員会が作成した用語集にもリンクし、現時点でコンセンサスの得られている正しい表記が検索可能である。

4. ガイドライン活用の実際

WEB版ガイドラインの活用法を具体的な症例をもとに紹介する。例えば、妊娠 20 週の女性が、5.4 cm という進行乳癌を呈して来院したと仮定する。妊娠期乳癌は、稀であり、その時々標準治療を確認することは大変重要である。例えば、WEB版では、右上に、フリーワード検索という

表. 乳癌診療ガイドライン推奨グレードの変更点

推奨グレード 2007年版	
A	十分なエビデンスがあり、推奨内容を日常臨床で積極的に実践するように推奨する
B	エビデンスがあり、推奨内容を日常臨床で実践するように推奨する
C	エビデンスは十分とはいえないので、日常臨床で実践する際は十分な注意を必要とする
D	患者に害悪、不利益が及ぶ可能性があるというエビデンスがあるので、日常臨床では実践しないよう推奨する

↓

推奨グレード 2010年版	
A	十分な科学的根拠があり、積極的に実践するように推奨する
B	科学的根拠があり、実践するように推奨する
C1	十分な科学的根拠はないが、細心の注意のもと行うことを考慮してもよい
C2	科学的根拠は十分とはいえず、実践することは基本的に勧められない
D	患者に不利益が及ぶ可能性があるという科学的根拠があるので、実践しないように推奨する

論文名	Ovarian ablation in Early Cancer : Overview.....
エビデンスレベル	1a
著者	EBCTCG
論文名、発行年、掲載ページ	Lancet 1996 : 348 : 1189-96
目的	早期乳癌に対する卵巣機能抑制の効果.....
実施機関	EBCTCG
研究期間	1980-1995
対象患者	12のランダム化比較試験に登録された50歳未満の早期乳癌患者
介入	12のランダム化比較試験における、卵巣機能抑制群と無治療群のメタアナリシス(1995時点)
主たる評価項目	15年生存率、無病生存率
結果	卵巣機能抑制 対 無治療 : 52.4% : 46.1% 2p=0.001.....
結論	卵巣機能抑制は、有意に15年生存率を高め.....
評価者	向井博文
コメント	12のランダム化比較試験をもとにしたメタアナリシスでは、卵巣切除を含む卵巣機能抑制は....

図4. 構造化抄録の例

カラムがあり、ここに「妊娠期乳癌」というキーワードを入れて検索してみる。すると、図5の如く、「妊娠期乳癌」という言葉が使われているCQの一覧が表示される。従来の書籍では、「薬物療法」「手術療法」等5分冊となっていたため、それぞれの本の索引から検索しなければならなかったが、今回のWEB版では、「妊娠期乳癌」と

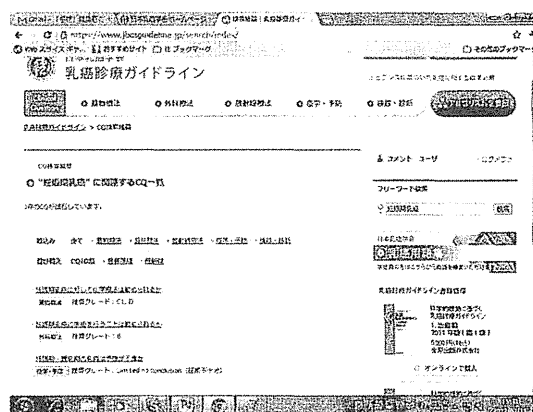


図5. Web版診療ガイドラインにおけるCQの検索例

いうキーワードで一括検索が可能となった。よく、妊娠期には化学療法は禁忌ではないかと誤解する向きがあるが、妊娠中期以降では、FACやPacritaxelなどを投与することが可能であることが記載されている。手術に関しても妊娠中期以降であれば同様である。予防・疫学のガイドラインでは、Stageを合わせて比較すると、その予後は通常の乳癌と同様ではないかというエビデンスも紹介されている。また、本ガイドラインは、日本乳癌学会規約委員会で作られた用語集ともリンクしており、論文を記載する際、正しい用語を確認する等の場面で、大変便利である。この他、前述の如く、参考文献の構造化

QIの結果をガイドライン策定に反映

- ・ 診療ガイドラインのカバー範囲 (日本乳癌学会推奨グレード)
Option 50% の患者 (C1)
Guideline 60-95% の患者 (B)
Standard 95% 以上の患者 (A)

Eddy DM. JAMA. 263: 3077.1990. 改変

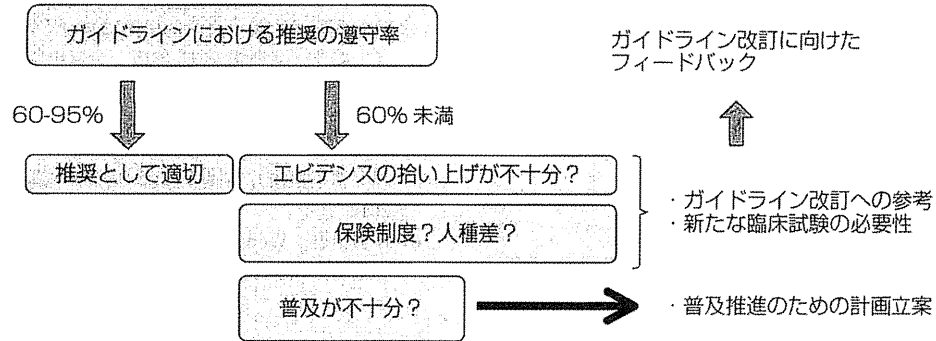


図 6. 診療ガイドラインとQIの関係

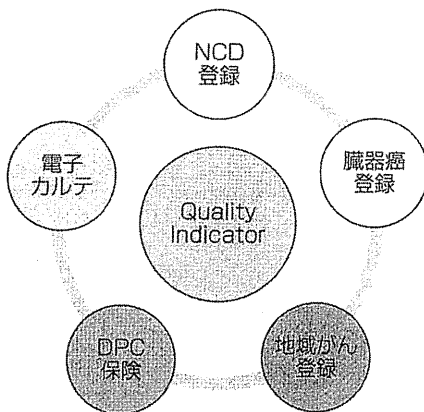


図 7. 癌診療の質を測る指標の統合

抄録を参照したり, PubMed検索とのリンクもできるようにになっている. さらに, NCCNの日本語版のフローチャートともリンクしているため, 日常診療の流れから, 該当CQを検索したり, 海外の標準治療との相違を見比べることも可能である.

5. Quality Indicatorの設定と定期的な算出に向けて

日本乳癌学会では, 診療ガイドラインが医療の質の向上に寄与しているか否かを把握するために, 診療ガイドラインの中で, 推奨レベルがAないしはBに相当するものが, どの程度遵守されているかを把握し, 病院間の相違を公開(病院名は非公開)することで, 年余を経てばらつきの是正につながることを期待した活動(QI小委員会)が始まった. 第一段階として, CQの中から, QIに相応しいものを抽出し, それが, 乳癌登録のデータから自動抽出ができるか否かの検討を行った(図6). このことは, 推奨グレードの見直しや, CQそのものの設定の是非を検討するうえでも役に立つ.

また, 乳癌登録として設定した入力項目の改訂にも有用である. さらに, この作業を通じて, 日本で行われている様々な登録システムにおける重複入力などの無駄を省き, 連携を図ることの必要性を痛感した(図7).

さいごに

診療ガイドラインのWeb化により、閲覧性の向上、情報検索の効率化が図られた。今後は、診療ガイドラインの順守率をもとに、QI値を定期的に算出及び公開し、医療の質の向上につなげるようにしていきたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：中村清吾：講演料 (アストラゼネカ, エーザイ, グラクソスミスクライン, 大鵬薬品工業, 中外製薬, ファイザー), 研究費・助成金 (協和発酵キリン, 日本癌治療学会), 寄付金 (アストラゼネカ, エー

ザイ, 大鵬薬品工業, 中外製薬, バイエル薬品)

参考文献

- 1) <https://www.jbcsguideline.jp/>
- 2) 日本乳癌学会編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン治療編 2011年版. 金原出版, 2011.
- 3) 日本乳癌学会編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン疫学・診断編 2011年版. 金原出版, 2011.
- 4) 中村清吾：がん診療における医療の質の評価. 昭和医学会雑誌 72: 203-208, 2012.
- 5) 中村清吾：乳癌の治療戦略：概論 (ガイドラインのアルゴリズム解説), 乳癌 (第2版) 日本臨床. 70: 489-492, 2012.
- 6) 中村清吾：Web化された乳癌診療ガイドラインの使い方. Cancer Board乳癌 4: 193-196, 2011.

第22回学術総会/パネルディスカッション1

ハイリスク乳癌に対する乳癌検診をどうするか

“乳がん発症ハイリスクグループに対する
乳房 MRI スクリーニングに関するガイドライン”の解説

国際医療福祉大学三田病院放射線診断センター¹⁾, 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座²⁾,
 亀田総合病院乳腺科³⁾, 昭和大学医学部乳腺外科⁴⁾, 聖フランシスコ病院放射線科⁵⁾,
 神鋼病院放射線診断科⁶⁾,
 聖マリアンナ医科大学附属研究所プレスト&イメージングセンター放射線科⁷⁾,
 八重洲クリニック放射線科⁸⁾,
 シーメンス・ジャパン株式会社イメージング&セラピー事業本部リサーチ&コラボレーション部⁹⁾,
 聖マリアンナ医科大学附属研究所プレスト&イメージングセンター乳腺外科・腫瘍内科¹⁰⁾

奥田 逸子¹⁾ 中島 康雄²⁾ 戸崎 光宏³⁾ 中村 清吾⁴⁾
 磯本 一郎⁵⁾ 門澤 秀一⁶⁾ 印牧 義英⁷⁾ 田淵 隆⁸⁾
 丸山 克也⁹⁾ 福田 護¹⁰⁾

要旨：本ガイドラインは乳がんハイリスク女性に対するスクリーニングとして、高い診断精度で乳がんを発見することを理念とし、関係学会の協力を得て日本乳癌検診学会が中心となり作成した。主な内容は、定義、理念、対象者、人的体制、乳房 MRI 検査およびガドリニウム造影剤の注意事項、撮像法、読影方法である。

MRI スクリーニングは造影することを前提としており、造影剤の使用を含めた撮像法を重要視し、具体的な臨床課題に対し解答するクリニカルクエスト形式でまとめた。撮像時期を考慮し、乳房専用コイルにて腹臥位で両側乳房を同時撮像することは強い科学的根拠を有し、強く勧められる。T2 強調画像および T1 強調画像の撮像は科学的根拠があり、撮像することを勧めている。ダイナミック検査を施行し、時間信号曲線の解析、造影早期相での診断は強く勧められる。読影は BI-RADS-MRI の定める用語およびカテゴリー分類を用いることが推奨される。

今後、本ガイドラインに準拠した乳房 MRI スクリーニングが普及することは、乳がん発症ハイリスクグループに対する乳がん検診の精度管理および診断に寄与することが期待される。

索引用語：ガイドライン、乳がん、ハイリスク、スクリーニング、MRI

はじめに

乳がんの診断における MRI の有用性は数多く報告され、その診断感度・特異度ともにマンモグラフィよりも優れていることが既知の事実になりつつある。また、近年、乳がん罹患率の増加とともに、若年発症乳がんに関連する遺伝子の関与することも知られるようになった¹⁾。他の画像診断法と同様、乳房 MRI は高い精度管理の元に行われて初めてその威力を発揮する。欧米では American College of Radiology (ACR) や European Society of Breast Imaging (EUSOBI) などが主導して乳

房 MRI のガイドラインが作成され、その適応や撮像、読影について詳細に示されている。また、乳がんの高リスクに対する MRI によるスクリーニングについても記載されている^{2,3)}。

わが国においても乳房 MRI をスクリーニングツールとして用いるための指診が必要と判断し、欧米に追従し、日本乳癌検診学会が中心となり、関係学会の協力の元に乳癌 MRI 検診検討委員会が構成され、ガイドラインを作成した(表 1)。本ガイドラインは欧米の乳房 MRI ガイドラインを軸に、乳がん MRI スクリーニングを実運用している施設の経験を参考に加えた上で、委員を中心としたエキスパートオピニオンを取り入れて作成した。

本稿ではガイドラインを作成するにあたり、慎重に議論を重ねた項目を中心に言及した。ガイドラインの詳細については、本誌別項に収載されている“乳がん

別冊請求先：〒108-8329 東京都港区三田 1-4-3
 国際医療福祉大学三田病院
 放射線診断センター 奥田逸子
 e-mail address: okudai-tora@umin.ac.jp

表1. 乳がん発症ハイリスクグループに対する乳房 MRI スクリーニングに関するガイドラインの内容

1. はじめに
2. 定義
3. 理念
4. 乳がん MRI スクリーニングの対象
5. 人員, 設備, 安全管理
6. 乳房 MRI 検査の注意事項
7. ガドリニウム造影剤の注意事項
8. 撮像法
1) 総論
2) 各論
9. 読影方法
10. 参考資料
・参照資料 1: 造影剤投与量, 投与方法, 撮像シーケンス・画像表示法について
・参照資料 2: BI-RADS-MRI カテゴリー

表2. 検査法とその Minds 推奨グレード

項目	クリニカルクエスチョン	推奨グレード
総論 ①造影検査の必要性	乳房(乳がん検診)の MRI 検査に造影検査は勧められるか?	A
②非造影 MRI の利点と欠点	拡散強調画像を含めた非造影 MRI による乳房 MRI スクリーニングは勧められるか?	C2
各論 ①至適撮像時期	乳房 MRI の撮像時期について考慮することが勧められるか?	A
②撮像装置	乳房 MRI には1.5T 以上の高磁場装置の使用が勧められるか?	A
③撮像コイル, 撮像体位	乳房専用コイルによる腹臥位での撮像が勧められるか?	A
④両側乳房同時撮像	両側乳房の同時撮像が勧められるか?	A
⑤T2強調画像	T2強調画像の撮像は勧められるか?	B
⑥T1強調画像	T1強調画像の撮像は勧められるか?	B
⑦拡散強調画像	拡散強調画像の撮像は勧められるか?	C1
⑧ダイナミック MRI (1)時間信号曲線解析	乳房 MRI にダイナミック撮像による時間信号曲線(TIC)の解析は勧められるか?	A
(2)造影早期相	造影早期相は乳がんの診断に勧められるか?	A
(3)空間分解能	高空間分解能画像の撮像は必要か?	A

発症ハイリスクグループに対する乳房 MRI スクリーニングに関するガイドライン”の参照が望まれる。

1. 本ガイドラインの主旨

任意型検診を前提とし、精度の高い乳がんスクリーニングを行うためのガイドラインである。高い診断精度で乳がんを発見できる方法を記載することを理念として掲げている。対象者は乳がんの発症リスクが高く、特に対策型検診では早期診断が困難であると判断された女性である。

2. 検査法について

MRI の撮像は最も重要な項目と考え、具体的な臨床課題に対する解答というクリニカルクエスチョン形式でまとめた。撮像法に関して Minds 診療ガイドラ

イン作成の手引き2007⁴⁾に準じて作成している。利用したクリニカルクエスチョンの推奨グレードは、各文献で得られたエビデンスレベル^{4,5)}に基づいて行った(表2,3)。

1) 造影検査の必要性について

T1強調画像および T2強調画像で、乳がんは乳腺組織と等信号を示し、不明瞭であることが多い。そのため、乳がんの描出にはガドリニウム造影剤による造影検査が必須である。したがって、喘息や腎機能低下などで造影検査が実施できない場合やインプラントの評価を除き、MRI の適応はない^{3,6)}。

ガドリニウム造影剤を注入するには自動注入器を使用し、静脈内に投与する(図1)。ガドリニウムの投与量および投与方法は標準用量0.1mmol/kg を急速静

表3. Minds 推奨グレード

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり，行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり，行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが，行うよう勧められる。
C2	科学的根拠がなく，行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり，行わないよう勧められる。

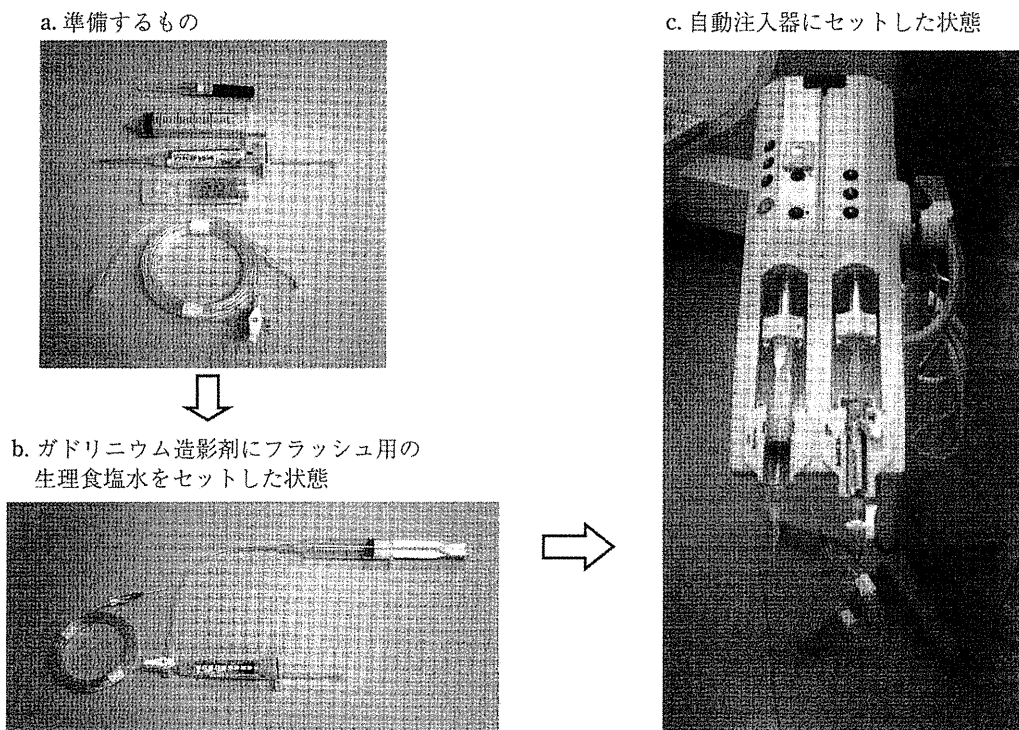


図1. ガドリニウム造影剤および自動注入器

注し，生理食塩水でフラッシュすることが推奨される⁷⁾。

2) 至適撮像時期について

乳房 MRI を行う至適撮像時期は月経開始後5～12日目に撮像することが強く推奨される。閉経前女性の乳腺組織への造影剤の取込みは月経周期の時期によって異なる(図2)。月経周期後半の黄体期，特に月経直前は乳腺組織の造影剤の取込みが亢進しており，造影を行うと背景乳腺の増影効果が強くなる。このため，至適撮像時期は背景乳腺の造影効果の影響が少ない時期を推奨している^{3,8,9)}。

3) T2強調画像の撮像について

T2強調画像では乳がんは乳腺組織と等信号を示す場合が多く，通常は腫瘍の描出は難しい。しかし，嚢胞性病変(図3)や粘液癌，粘液腫様間質を伴う線維腺腫などでは病変内の豊富な水分を反映し，強い高信号を示し明瞭に描出される^{3,9-11)}。したがって，T2強調

画像を撮像することを推奨している。

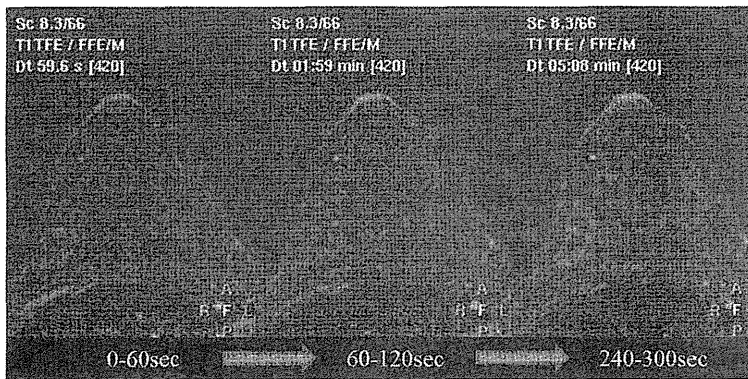
4) T1強調画像(脂肪抑制なし)の撮像について

T1強調画像では乳がんは乳腺組織と等信号を示し，不明瞭である場合が多く，通常は病変の検出が困難である。しかし，脂肪性乳房では腫瘍が脂肪に囲まれるため描出は良好であり，形状や辺縁の評価に有用である。また，過誤腫などの腫瘍内の脂肪の検出，血性乳汁や嚢胞内出血などのヘモグロビン変性物質(メトヘモグロビン)の検出に有用である¹²⁾。

おわりに

“乳がん発症ハイリスクグループに対する乳房 MRI スクリーニングに関するガイドライン”の特に重要と考えた項目を中心に解説した。今後，本ガイドラインに準拠した乳房 MRI スクリーニングが普及することは，乳がん発症ハイリスクグループに対する乳がん検診の精度管理および診断に貢献することが期待される。

a. MRI 検査日 月経開始後 10 日



b. MRI 検査日 月経開始後 18 日

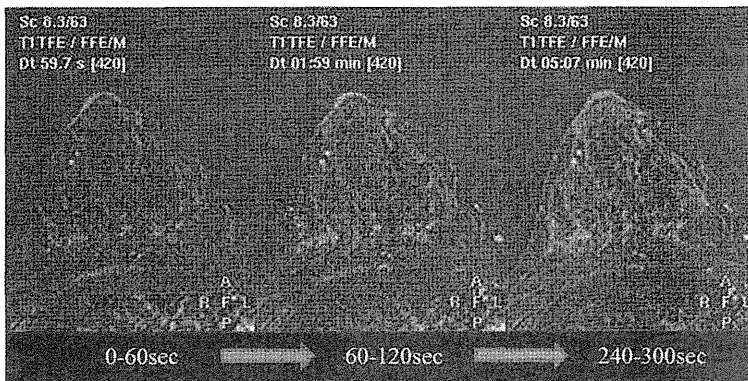


図 2. 月経周期による背景乳腺の造影効果の違い

a. T2 強調画像



b. 造影後 T1 強調画像

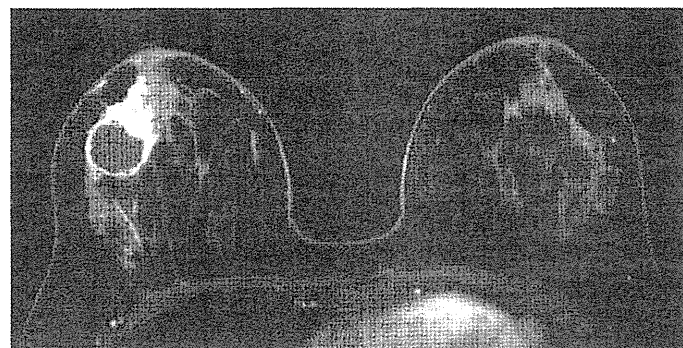


図 3. 嚢胞性腫瘍：右乳房の外側領域に嚢胞性病変がある。内部に含まれる液体を反映し、T2強調画像では強い高信号を呈する。

【文 献】

- 1) Sugano K, Nakamura S, Ando J, et al: Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. *Cancer Science*, 99 : 1967-1976, 2008
- 2) American College of Radiology (ACR) : http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/MRI_Breast.pdf, 2013/03/20 17 : 00
- 3) Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, et al: Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*, 18 : 1307-1318, 2008
- 4) 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人編 : Minds 診療ガイドライン作成の手引き2007. Minds 診療ガイドライン選定部会監修, 医学書院, 東京, 2007
- 5) Oxford Centre for Evidence-based Medicine—Levels of Evidence (March 2009). Centre for Evidence Based Medicine: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>, 2013/03/20 17 : 10
- 6) ACR practice guideline for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast: <http://www.acr.org/~media/2A0EB28EB59041E2825179AFB72EF624.pdf>, 2013/03/20 17 : 10
- 7) Knopp MV, Bourne MW, Sardanelli F, et al: Gadobenate dimeglumine-enhanced MRI of the breast: analysis of dose response and comparison with gadopentetate dimeglumine. *AJR Am J Roentgenol*, 181 : 677-678, 2003
- 8) Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, et al: Physiologic changes in breast magnetic resonance imaging during the menstrual cycle: perfusion imaging, signal enhancement, and influence of the T1 relaxation time of breast tissue. *Breast J*, 11 : 236-41, 2005
- 9) Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, et al: Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology*, 203 : 137-144, 1997
- 10) 磯本一郎, 輿石 剛, 沖本智昭, 他 : 脂肪抑制 T2強調像における乳腺腫瘍内に見られる著明な高信号域について. その分類と病理組織学的背景因子の検討. *日医放線会誌*, 64 : 99-106, 2004
- 11) Monzawa S, Yokokawa M, Sakuma T, et al: Mucinous carcinoma of the breast: MR imaging features of pure and mixed form with histopathologic correlation. *Am J Roentgenol*, 192 : 125-131, 2009
- 12) Weinstein S, Rosen M: Breast MR imaging: current indications and advanced imaging techniques. *Radiol Clin North Am*, 48 : 1013-1042, 2010

第22回学術総会/パネルディスカッション1

ハイリスク乳癌に対する乳癌検診をどうするか

わが国における HBOC の現状と今後の取組み

昭和大学医学部乳腺外科

中村 清吾

要旨：わが国では、*BRCA1/2*の遺伝子検査が保険適用でないために、20~30万円の個人負担となり、遺伝カウンセリングまでは受けても遺伝子検査を受ける人は少なく、その実態が明らかでなかった。また、遺伝子検査陽性者に対する対策(例えば、MRI 検診やリスク低減手術等)はいずれも保険適用外であることが、なお一層、本疾患に対する遺伝カウンセリング体制導入の遅延につながった。しかし、近年、若年性乳癌やいわゆる *triple negative* 乳癌が注目され、その一つの要因として、特に *BRCA1* 変異陽性との関連が取りざたされることが多くなった。そこで、欧米に比し、かなり遅れをとった日本の遺伝性乳癌・卵巣癌(HBOC)の研究を推進する目的で、2010年7月から2年にわたり、日本乳癌学会班研究として、「我が国における遺伝性乳癌・卵巣癌(*BRCA* 陽性患者)及び未発症陽性者への対策に関する研究」が行われた。その結果、遺伝カウンセリングを経て、遺伝子検査が行われた260名中81名(30.3%)に病的変異を認めた。また、そのうち46名(56.8%)が *BRCA1* 陽性であった。本稿では、特にわが国における HBOC の現状および今後の取組みについて、特にハイリスク乳癌の検診という観点から述べる。

索引用語：HBOC, *BRCA1/2* 遺伝子, 遺伝カウンセリング, ハイリスク乳癌

はじめに

欧米では、原発性乳癌のうち少なくとも5~10%は遺伝性といわれており、その70~80%が *BRCA1/2* の病的変異に基づくと報告されている^{1,4)}。わが国では、*BRCA1/2* の遺伝子検査が保険適用でないために20~30万円の個人負担となり、遺伝カウンセリングまでは受けても、遺伝子検査を受ける人はごく少数であり、その実態が明らかでなかった。また、遺伝子検査陽性者に対する対策(たとえばMRI 検診やリスク低減手術等)は、いずれも保険適用外であることが、なお一層、本疾患に対する遺伝カウンセリング体制導入の遅延につながった。しかし、近年、若年性乳癌や、いわゆる *triple negative* (TN) 乳癌が注目され、その一つの要因として、特に *BRCA1* 変異陽性との関連が取りざたされることが多くなった^{5,6)}。そこで、2011年度から2年にわたり、日本乳癌学会班研究として、「我が国における遺伝性乳癌・卵巣癌(*BRCA* 陽性患者)及び未発症陽性者への対策に関する研究」が行われた。

本稿では、その中で行われた調査研究の結果から、

乳癌検診に関わることを抽出して報告する。

1. わが国における HBOC の現状

前述の如く、日本乳癌学会において2011年度から2年間にわたり、HBOCに関する班研究が行われた。研究体制を表1に示す。わが国では、未だ家族性を明確に定義する元となる HBOC データベースが存在しないため、臨床の現場では海外のガイドラインに頼ることが多い。例えば、NCCNのガイドラインを表2に示すが、年齢単独の基準をどこに設けるか(45歳あるいは40歳)で、対象者は大きく異なる⁷⁾。すなわち、HBOCをなるべく漏れなく拾い上げようとするれば、対象者の数は多くなるが、検出率は低くなる。この点は、保険でカバーされている米国や韓国と検査費用が20~30万円かかるわが国の医療経済事情による考え方の差につながっている。わが国では各施設によってカウンセリングの対象の基準にばらつきがあるが、遺伝学的検査を施行した中から変異陽性であった260例の内訳を図1に示す。

2. *BRCA1/2* の組織型および年齢分布と検診における留意点

これまで *BRCA1/2* は遺伝性乳癌として一括りにして解析されることが多かったが、通常乳癌でも *intrinsic*

別冊請求先：〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-2

昭和大学医学部乳腺外科 中村清吾

e-mail address: seigonak@med.showa-u.ac.jp

表1. H22年度日本乳癌学会班研究

研究課題：「我が国における遺伝性乳がん・卵巣がん患者及び未発症者への対策に関する研究」

班長	中村 清吾	昭和大学医学部乳腺外科
班員	高橋 将人	北海道がんセンター乳腺外科
	戸崎 光宏	亀田メディカルセンター乳腺科
	中山 貴寛	大阪大学大学院医学系研究科乳腺・内分泌外科
	野水 整	星総合病院外科
	三木 義男	がん研究会癌研究所遺伝子診断研究部
	村上 茂	広島市立安佐市民病院外科
	村上 好恵	首都大学東京健康福祉学部看護学科
班研究協力者		
	青木 大輔	慶應義塾大学医学部産婦人科学教室
	新井 正美	がん研有明病院遺伝子診療部
	有賀 智之	都立駒込病院外科
	岩瀬 拓士	がん研有明病院乳腺センター
	大住 省三	四国がんセンター乳腺・内分泌外科
	清水 忠夫	東京女子医科大学東医療センター乳腺科
	西村誠一郎	がん研有明病院乳腺センター (現 静岡県立静岡がんセンター乳腺外科)
	馬場 信一	相良病院乳腺外科
	平沢 晃	慶應義塾大学医学部産婦人科学教室
	藤森 実	東京医科大学茨城医療センター乳腺科
	森 美樹	昭和大学医学部乳腺外科
	山内 英子	聖路加国際病院乳腺外科
	四元 淳子	昭和大学病院プレストセンター

表2. HBOC 遺伝子検査の対象者(2011NCCN)

- 家系内に *BRCA1/2* の病的遺伝子変異が確認されている
- 本人の乳癌歴+以下の条件のうち一つ以上
 - ・45歳以下での乳癌診断
 - ・本人が50歳以下の乳癌かつ50歳以下の近親者乳癌、かつもしくは年齢問わず：近親者の卵巣癌または卵管癌、腹膜癌
 - ・本人の50歳未満での最初の原発癌を含む2個以上の原発乳癌
 - ・本人が60歳未満での triple negative 乳癌
 - ・本人が50歳未満での乳癌、かつ第二度近親者内に2人以上の女性乳癌患者、もしくはどちらかの家系に45歳未満での女性乳癌患者
 - ・年齢を問わない乳癌(本人)、かつ第三度近親者内に2人以上の乳癌、または卵巣卵管癌、または腹膜癌
 - ・第三度近親者内の男性乳癌
 - ・遺伝子変異率の高い民族の出身(例えばアシュケナージ)
- 本人が卵巣癌、または卵管癌、または腹膜癌
- 本人が男性乳癌
- 本人が乳癌、もしくは卵巣癌(年齢問わず)、かつ第三度近親者内に2人以上の膵臓癌(年齢問わず)
- 本人が膵臓癌(年齢問わず)、かつ第三度近親者内に2人以上の乳癌、もしくは膵臓癌(年齢問わず)
- 家族歴のみ
 - ・第二度近親者内に上記のいずれかが該当する
 - ・第三度近親者内に乳癌、もしくは卵巣癌、または卵管癌、または腹膜癌、かつ50歳以下の乳癌、もしくは卵巣癌

subtype(Luminal A/B, HER2, Basal)にて分類して治療法を選択する傾向が定着する中、*BRCA1/2*も例外ではない。日本乳癌学会の班研究の結果では、*BRCA1*陽性乳癌の62%がTN乳癌で、明らかに通常乳癌とは異なる組織型であった(図2)。一方、*BRCA2*ではほぼ通常乳癌と同様の分布を示した。また、*BRCA1*陽

性乳癌では、DCISが見つかる割合が*BRCA2*陽性乳癌に比べて低く、NG3で悪性度が高く、solid-tubular patternを呈する浸潤性乳管癌が多かった(図3)。さらに罹患年齢分布を図4に示すが、通常乳癌に比べて、*BRCA1,2*ともに若年発症の傾向があるものの、*BRCA1*の方がより若年発症の傾向が強かった。この

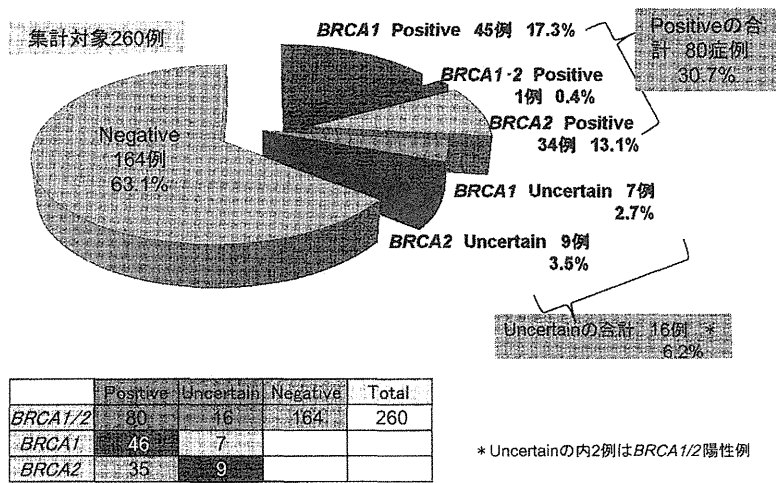


図1. 日本乳癌学会 HBOC 班研究における日本人における BRCA1/2 遺伝子の変異検出

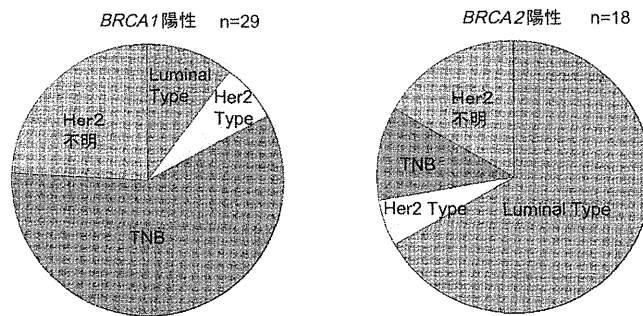


図2. BRCA1/2変異陽性例における乳癌のタイプ

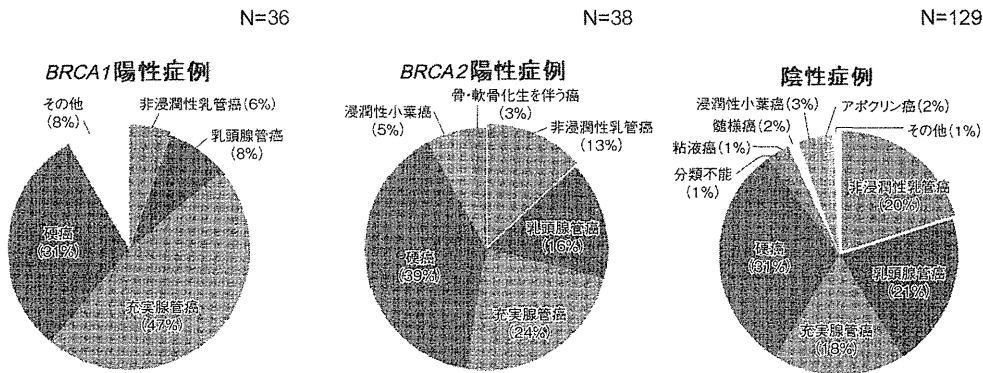


図3. BRCA1/2の変異と乳癌の組織型

結果からも、NCCNのガイドラインにおいて、18歳から視触診、25歳からマンモグラフィ検診を組み込んでいる妥当性が伺われる。一方、若年者は、高濃度乳房である可能性が高く、マンモグラフィでの見逃し率が問題となっていた。2004年に、カナダのWarnerらは、BRCA1/2未発症陽性者236名に対して、半年に1回の視触診およびMRI、マンモグラフィ、超音波検査の3つのモダリティを同時に用いて、年1回の検診を施行(期間1~3年)したところ、22名の乳癌が見つかり、16人浸潤癌、6人非浸潤癌であった。3年以内

に約10%に乳癌を発症しており、きわめて発症リスクが高いことを示すと同時に、マンモグラフィと超音波検査の感度がそれぞれ36%、33%であったのに比べ、MRIは77%の高い感度を示した⁹⁾。これらを含め、乳癌ハイリスク症例に対する検診のシステムティックレビューでは、マンモグラフィとMRIを併用した検診で、94%の感度と77%の特異度が示されている⁹⁻¹³⁾。そこで、米国では、生涯発症確率が20%を超える女性に対してはMRIによる検診が勧められている。わが国でも、2012年に日本乳癌検診学会において乳房MRI

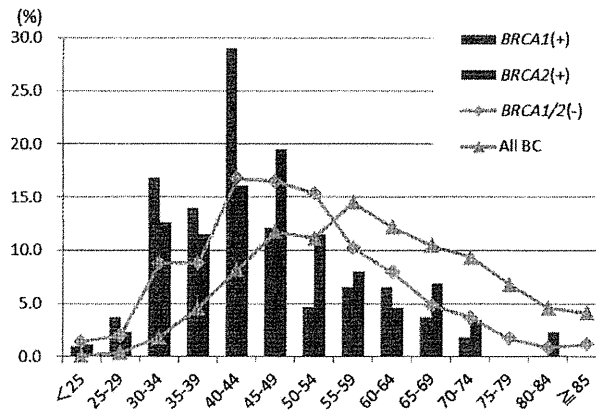


図4. BRCA1/2 mutation and breast cancer incidence by age

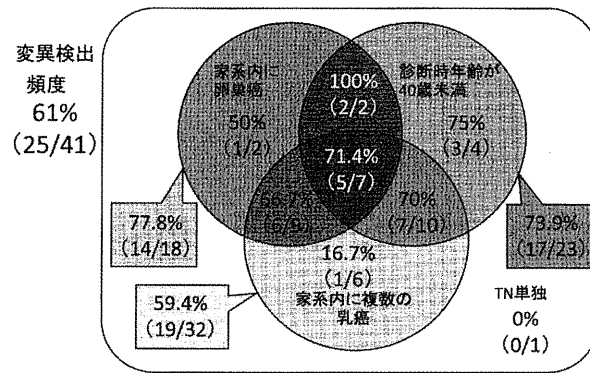


図5. Triple negative 乳癌(TNB)41例の背景因子と BRCA1/2 の変異検出数

スクリーニングのガイドラインが策定された。

3. Triple Negative 乳癌について

NCCN ガイドラインにおいて、60歳以下の TN 乳癌は単独でも HBOC を疑う因子となっている。前述の如く、TN 乳癌は BRCA1 陽性乳癌の62%を占め、さらに40歳未満発症、あるいは家系内に卵巣癌患者を有する、あるいは複数の乳癌患者を認める、といった条件を併せ持つと、かなりの高率で BRCA1 陽性乳癌が発見される(図5)。特に、L63X という変異部位は、今回の調査研究で10家系に認められ、日本人での創始者変異の可能性がある(表3)。また、BRCA1 陽性の TN 乳癌は白金製剤の感受性が高く、PARP1阻害剤が有効な可能性があり、現在さまざまな治験が行われている。また、一部に、Taxan 系薬剤に耐性を示すことがある。したがって、通常タイプの乳癌とは異なる薬物療法を選択することも考慮に入れなければならない。

また、増殖能が高く、急速増大するケースがあり、中間期乳癌として発見されることもある。したがって、MRI を年1回や超音波検査を年2回等、上手に組み合わせた検診プログラムが望ましい。

表3. Mutations detected in more than two families

BRCA1		BRCA2	
L63X	10	5804del4	4
Q934X	2	R2318X	4
3561delG	2	I2675V	2
		S1882X	2
Total number	46	Total number	35

4. ハイリスク検診に期待される新たな画像診断

前述の如く、乳癌ハイリスクに対する検診手段として、欧米では MRI スクリーニングが推奨されている。しかしながら、MRI は設備投資もかかり、1回当たりの検査費用が高額である。また、疑陽性率が高いことも難点である。そこで、欧米では造影マンモグラフィ(CESM:contrast enhanced spectral mammography)という新たな検査法が開発され、ハイリスク検診への応用が期待されている¹⁴⁾。CESM は、ヨード造影剤を経静脈的に注入し、2分経過後に約5分かけて通常の撮影ポジションにて両側乳房を二方向ずつ撮影し、造影剤注入前後の画像をデジタル処理にて瞬時にサブトラクションするというものである。したがって、背景

乳腺の density が取り除かれ、病変がより明瞭に観察される。

その他、PEM(positron emission mammography)という、PET(positron emission tomography)と同様の原理を用い、さらにマンモグラフィを撮影するときと同様に専用のディテクターが組み込まれた圧迫版で乳房をはさんだ状態で撮像するものである。したがって、5 mm 以下の病変の同定が難しいPETに比べ、1.6mm 程度までの解像度が得られる。また、MRIに比べ、乳腺症や月経周期の影響を受けず、疑陽性率が低いことが特徴である¹⁹⁾。その一方、30歳未満のBRCA 1/2陽性保因者では、マンモグラフィ検診ですら被曝による発癌リスクが懸念されているので、若年者には不向きである。

さらには、一般に普及している超音波検査も、フロイメージングやエラストグラフィを用いることで、良悪性鑑別における精度が上がり、ハイリスク検診における位置づけを再検討することが必要である。

さいごに

本領域は、BRCA 検査に始まり、MRI 検診、卵巣卵管や乳房のリスク低減切除手術、人工乳房による再建手術等、保健適用ではないことが、欧米に比べて著しく診療水準の遅滞をもたらした。したがって、まずBRCA 検査を手始めに、先進医療に組み込むことで、わが国としてのデータを集め、効用が明確化されたものから順次保険適用への道を開くことが肝要である。

【文 献】

- 1) Ford D, Easton DF, Stratton M, J et al: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*, 62 : 676-689, 1998
- 2) Tereschenko IV, Basham VM, Ponder BA, et al: BRCA1 and BRCA2 mutations in Russian familial breast cancer. *Hum Mutat*, 19 : 184, 2002
- 3) Diez O, Osorio A, Duran M, et al: Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mutat*, 22 : 301-312, 2003
- 4) Sugano K, Nakamura S, Ando J, et al: Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. *Cancer Science*, 99 : 1967-1976, 2008
- 5) Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al: The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*, 19 : 86, 2009
- 6) Fostira F, Tsiitlaidou M, Papadimitriou C, et al: Prevalence of BRCA1 mutations among 403 women with triple-negative breast cancer: implications for genetic screening selection criteria: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Breast Cancer Res Treat*, 134 : 353-362, 2012
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN GuidelinesTM). National Comprehensive Cancer Network
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
- 8) Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al: Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA*, 292 : 1317-1325, 2004
- 9) Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al: Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*, 351 : 427-437, 2004
- 10) Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, et al: Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 93 : 1095-1102, 2001
- 11) Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al: Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*, 9473 : 1769-1778, 2005
- 12) Warner E, Messersmith H, Causer P, et al: Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med*, 48 : 671-679, 2008
- 13) Saslow E, Boetes C, Burke B, et al: American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *Cancer J Clin*, 57 : 75-89, 2007
- 14) Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, et al: Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology*, 266 : 743-51, 2013
- 15) Kalles V, Zografos GC, Provatopoulou X, et al: The current status of positron emission mammography in breast cancer diagnosis. *Breast Cancer*, 20 : 123-130, 2013