

II 個別化医療，ゲノム医療時代の乳がん検診と画像診断のあり方

1. ハイリスク女性に対する乳がん画像診断
— 米国の現状から考える個別化サーベイランスとは村上和香奈
戸崎 光宏防衛医科大学放射線医学講座 / カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) 放射線科
相良病院放射線科 / 昭和大学医学部放射線医学講座

2020年4月の遺伝性乳がん卵巣がん症候群(以下, HBOC)既発症者に対するリスク低減乳房切除術(RRM)およびリスク低減卵巣摘出術(RRSO)の保険収載が注目を浴びているが, HBOCは乳がんのハイリスク群の一部にすぎない。本邦において今後めざすべきハイリスクサーベイランスとはどのような体制か, 米国との違いを参考に, 本稿にて検討する。

「ハイリスク」の定義とは
— 日本と米国の違い

乳がんのリスク因子は多々知られているが, 大きく次の3つのカテゴリーに分けられる。遺伝素因, 個人的素因, 病理組織学的素因である。表1に, それぞれの具体的な例を挙げる¹⁾。

表2に, 日米の代表的な学会における「ハイリスク」の対象者を紹介する。表中の「生涯リスク」とは, リスクアセスメントツールモデルにより算出されるものである。米国においては, すでにさまざまなリスクアセスメントツールが存在するが, 代表的なものでは, Tyrer-Cuzick model⁴⁾, BRCAPRO⁵⁾, Gail model⁶⁾などが挙げられる。これらの中でも, 上記

3つのカテゴリー(遺伝素因・個人的素因・病理組織学的素因)を横断的に網羅しているのがTyrer-Cuzick modelであり, 実際, 米国の多くの施設でこのツールモデルが使用されているようである。ちなみに, このTyrer-Cuzick modelでは, 年齢, BMI, 初経年齢, 閉経年齢, 初産の年齢, ホルモン代替療法の有無, BRCA 遺伝子, 卵巣がんの既往, 非浸潤性小葉癌(lobular carcinoma in situ: LCIS)・異型乳管過形成(atypical ductal hyperplasia: ADH)・異型小葉過形成(atypical lobular hyperplasia: ALH)の既往, マンモグラフィのbreast density, 家族歴(乳がん・卵巣がんの既往, アシケナージ系ユダヤ人家系, BRCA 陽性者の存在)がリスク因子の評価項目として含まれている。もちろん, これらのリスクアセスメントツールはいずれも決して完全なものではないため, まだまだ改良の余地があり, 外来患者への説明に際してもあくまでも参考程度という位置づけで用いられている。

遺伝素因に関して, 世界的に広く利用されている診療ガイドラインであるNCCNガイドラインには, BRCA 以外に

も多くの乳がん関連遺伝子が挙げられ, 表3に示すようなカテゴリーに分けられている。

また, 病理組織学的素因として, LCIS・ADH・ALHに関してはほかの良性病変とは異なり, atypical hyperplasia (ADH・ALH)はそれがない乳腺と比較して乳がん発症リスクが4~5倍, LCISに関しては6~10倍と言われている。

このように, 個人によって抱えるリスクは多岐にわたるため, 米国ではハイリスクプログラム外来という専門外来が設けられている。メモリアル・スローン・ケタリングがんセンターでは, RISE (risk assessment, imaging, surveillance, and education)というハイリスク外来があり, ここでは乳がんのリスク因子の一つであるアルコールの過剰摂取や肥満などに対する, ライフスタイルの改善を目的とする患者の教育プログラムまで整えているようである。カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)でも, 生涯リスクのハイスコアが肥満に起因している場合は減量することによりリスクが軽減されることを説明し, ライフスタイルの改善の動機づけとしている。

一方, 日本では, BRCA の変異保持

表1 乳がんのリスクファクタ¹⁾

| 遺伝素因 (hereditary) | 個人的素因 (personal/hormonal) | 病理組織学的素因 (breast disease/pathologic) |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ●乳がんの家族歴 ●卵巣がんの家族歴 ●男性乳がんの家族歴 ●乳がん関連遺伝子保持者 | <ul style="list-style-type: none"> ●年齢 ●閉経年齢 ●BMI (肥満) ●運動 ●breast density (マンモグラフィ) ●初経年齢 ●経産の有無, 初産の年齢 ●飲酒歴 ●ホルモン代替療法の治療歴 | <ul style="list-style-type: none"> ●非浸潤性小葉癌 (LCIS) ●異型乳管過形成 (ADH) ●異型小葉過形成 (ALH) ●放射線治療歴 |

表2 日米の代表的な学会の「ハイリスク」対象者

| 日本 | 米国 | 米国 |
|--|---|---|
| 日本乳癌検診学会 2013 | American Cancer Society 2007 ²⁾ | American College of Radiology (ACR) 2018 ³⁾ |
| <ul style="list-style-type: none"> ●BRCA陽性者 ●同一家系(第2度近親者)内に2人以上の乳がん患者が存在し、かつ、そのうち1人が①若年(40歳未満)発症、②両側乳がん、③乳がん・卵巣がんの両方を発症、④男性乳がん、⑤乳がん、卵巣がんそれぞれが1人以上に該当 | <p>下記のいずれかに該当した場合、スクリーニングのマンモグラフィに加えてMRIの追加を推奨</p> <p>【Based on Evidence】</p> <ul style="list-style-type: none"> ●BRCA陽性者 ●第1度近親者にBRCA陽性者がいる者 ●濃厚な家族歴に起因して、BRCAPROもしくはほかのリスクアセスメントツールによる生涯リスクが約20～25%以上 <p>【Based on Expert Consensus Opinion】*1</p> <ul style="list-style-type: none"> ●Li-Fraumeni症候群、Cowden症候群、Bannayan-Riley-Ruvalcaba症候群、または第1度近親者がこれらの症候群に該当 ●10～30歳代の間に胸部放射線治療の既往 <p>【Insufficient Evidence to Recommend for or Against MRI Screening】*2</p> <ul style="list-style-type: none"> ●濃厚な家族歴に起因して、BRCAPROもしくはほかのリスクアセスメントツールによる生涯リスクが15～20% ●LCIS/ADH/ALH ●マンモグラフィにおけるデンスプレスト(きわめて高濃度・不均一高濃度) ●乳がん(DCISを含む)の既往 | <p>Population Subgroups at Higher Risk</p> <ul style="list-style-type: none"> ●BRCA陽性者 ●第1度近親者にBRCA陽性者がいる者 ●TP53, CHEK2, PTEN, CDH1, STK11, PALB2, ATM陽性者 ●遺伝素因があり、生涯リスクが20%以上 ●30歳以前に胸部放射線治療の既往 ●乳がんの既往かつデンスプレスト ●50歳以前に乳がんを発症 ●LCIS/ADH/ALH |

* 1 Based on evidence of lifetime risk for breast cancer

* 2 Payment should not be a barrier. Screening decisions should be made on a case-by-case basis, as there may be particular factors to support MRI. More data on these groups is expected to be published soon.

表3 NCCNガイドラインに挙げられている乳がん関連遺伝子

| | 遺伝子 |
|--|--|
| increased risk of breast cancer | BRCA1, BRCA2 |
| increased risk of female breast cancer | ATM, CHEK2, NBN, NF1, PALB2, PTEN, SKT11, TP53 |
| increased risk of female lobular breast cancer | CDH1 |

者だけを「ハイリスク群」として扱う傾向がある。それは、乳がん発症に対するリスク評価を真剣には議論してこなかったからである。そして、BRCAの遺伝学的検査が日本で普及してからは、遺伝学的検査に関する情報を提供すべき対象者の基準が定められてきた。それが、「拾い上げ基準」や「遺伝子変異の保有率を予測するツール(リスク予測ツール)」である。日本では古くから「家族性乳がん」という概念が用いられ研究されてきたが、その「家族性乳がん」の定義は、現在の「拾い上げ基準」に応用されてきたと考えられる。これらの基準やリスク予測ツールは、「生涯リスク」とはまったく異なるものである。すなわち、3つのカテゴリーのうち遺伝素因の1つしか評価していない本邦におけるリスクアセスメントは、日本人女性のリスク評価として決して十分とは言えない。

今後は個別化検診、個別化されたマネージメントがさらに求められていくことは必至である。したがって、本邦においても、遺伝素因に加えて個人的素因と病理組織学的素因の背景を加味し、平

均リスク群とハイリスク群の間に幅を設け、リスクを層別化すべきと考える。そのためには、欧米のガイドラインを参考に、今こそ国内の施設が一丸となり、日本人における最善のリスクアセスメントのモデルづくりに取り組まねばならない。

デンスプレスト(高濃度乳房)はリスクとして考えるのか

前項で紹介したリスクアセスメントツールである Tyrer-Cuzick modelやBRCAPROにおいては、breast densityがリスク因子として含まれている。そのほか、breast cancer risk assessment tool (BCRAT) modelやbreast cancer surveillance consortium (BCSC) model, Rosner & Colditz modelというリスクアセスメントツールでも、breast densityがリスクの評価項目の一つとして含まれている⁷⁾。

また、2020年6月6日現在、米国では50州のうち38州でデンスプレストの通知義務が州法として制定されているが、その背景の理由の一つがデンスプレストに

伴う乳がん発症リスクの上昇である。過去の報告では、乳腺濃度が50%以上の者は10%以下の濃度の者と比較して乳がん発症リスクが3.39倍⁸⁾、75%以上の者は4.7倍⁹⁾と示されている。2019年には、大統領府下の米国行政管理予算局が米国食品医薬品局(FDA)からの提言により、この通知や医療施設の精度管理に対して支持する考えを示したように、米国ではデンスプレストやモダリティの精度管理に関しては国を挙げて取り組まれているようである。

NCCNガイドラインでのハイリスクサーベイランス

表4に、NCCNガイドラインで紹介されている平均より高いリスクのある女性に対してのサーベイランスをまとめた。HBOC以外にも多くのリスク因子があり、また、そのサーベイランスの内容が異なることが一目瞭然である。

NCCNガイドラインにおいて、表4内のMRIの注釈として、“The criteria for high-quality breast MRI include a



表4 NCCN breast cancer screening recommendations for women at higher than average risk

(NCCN Guideline Breast Cancer Screening and Diagnosis Version 1.2019, Genetic/Familial High-Risk Assessment : Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 1.2020, Genetic/Familial High-Risk Assessment : Colorectal Version 3.2019, Invasive Breast Cancer Version 4.2020)

| リスク因子 | 視触診 | マンモグラフィ (トモンセシスを考慮) | MRI |
|---|---|---|--|
| BRCA1 or BRCA2 変異保持者 | 18～24歳 | | |
| | セルフチェック | — | — |
| | 25～29歳 | | |
| | 6～12か月ごと | MRIが使用できない場合にのみ 1年に一度 | 1年に一度 |
| | 30歳以上 | | |
| Li-Fraumeni Syndrome もしくはTP53変異保持者 | 6～12か月ごと | 1年に一度 | 1年に一度 |
| | 18歳～ | | |
| | セルフチェック | — | — |
| | 20～29歳 | | |
| | 20歳以上では6～12か月ごと、もしくはは最も若年で発症した家族の発症年齢が20歳より若ければその年から開始 | MRIが使用できない場合にのみ 1年に一度 | 1年に一度 |
| Cowden/PTEN syndrome or Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome もしくはPTEN変異保持者 | 30歳以上 | | |
| | 6～12か月ごと | 1年に一度 | 1年に一度 |
| | 18歳よりセルフチェック 25歳より、もしくは最も若年で発症した家族の発症年齢より5～10歳若い年齢から、 6～12か月ごとに一度 | 30～35歳より、もしくは最も若年で発症した家族の発症年齢より5～10歳若い年齢から、1年に一度 | 30～35歳より、もしくは最も若年で発症した家族の発症年齢より5～10歳若い年齢から、1年に一度 |
| | ATM, CHEK2, NBN変異保持者 | 平均リスクと同じ (40歳以上で1年に一度。トモンセシスを考慮) | 40歳以降で1年に一度を考慮 (最も若年で発症した家族の発症年齢より5～10歳若い年齢で開始することが多い) |
| | CDH1変異保持者 | 平均リスクと同じ (25～39歳: 1～3年に一度 ≥40歳: 1年に一度) | 30歳以降で1年に一度 |
| NF1変異保持者 | | | 30～50歳で1年に一度を考慮 (最も若年で発症した家族の発症年齢より5～10歳若い年齢で開始することが多い) |
| PALB2変異保持者 | | | 30歳以降で1年に一度 (最も若年で発症した家族の発症年齢より5～10歳若い年齢で開始することが多い) |
| STK11変異保持者 | 1年に一度 | 1年に一度 | 1年に一度 |
| 第1度近親者に乳がん関連遺伝子変異保持者がいるが本人は未検査 | 6～12か月ごと | 30歳以降で1年に一度 | まずは遺伝子検査について相談し、毎年のMRIを考慮 |
| 乳がんの既往 | 年に1～4回を5年間、以降は年に一度 | 1年に一度 | — |
| 生涯リスクが20%以上 (家族歴が濃厚) | まずは遺伝子カウンセリングなどを含めた専門外来へ受診を | | |
| | 21歳以降で開始し、6～12か月ごと | 最も若年で発症した家族の発症年齢より10歳若い年齢で開始。それが30歳より前になる場合は推奨されない。 | 最も若年で発症した家族の発症年齢より10歳若い年齢で開始。それが25歳より前になる場合は推奨されない。 |
| 30歳以前に胸部放射線治療歴 | <25歳 | | |
| | 放射線治療後10年後より開始し、毎年 | — | — |
| | 25～29歳 | | |
| | 放射線治療後10年後より開始し、 毎年6～12か月ごと | — | 放射線治療後10年後より開始し、1年に一度 |
| | ≥30歳 | | |
| 放射線治療後10年後より開始し、 毎年6～12か月ごと | 放射線治療後10年後より開始し、 1年に一度 | 放射線治療後10年後より開始し、 1年に一度 | |
| デンスブレスト | 平均リスクと同じ (25～39歳: 1～3年に一度 ≥40歳: 1年に一度) | 平均リスクと同じ (40歳以上で1年に一度) | 家庭医と相談 (Insufficient Evidence to Recommend for or Against MRI Screening) |
| 生涯リスク15～20% (家族歴が濃厚) | | | |
| 35歳以上でGailモデルにより乳がんの5年リスクが1.7%以上 | | 1年に一度 | — |
| LCISの既往 | 6～12か月ごと | | |
| ADH・ALHの既往があり生涯リスクが20%以上 | | 30歳以降1年に一度 | 25歳以降、1年に一度の施行を考慮 |

dedicated breast coil, the ability to perform biopsy under MRI guidance, radiologists experienced in breast MRI, and regional availability. Breast MRI is preferably performed on days 7-15 of a menstrual cycle for premenopausal women.”と添えられている。本邦においては、まずは日本人におけるリスクアセスメントモデルの構築、リスク

層別化、そしてMRIサーベイランスが必要なリスク群についての検討という流れが必要であるが、同時に上記のhigh-quality breast MRIのクライテリアを満たすサーベイランスが施行できる施設を全国に増やしていく努力も不可欠である。特に、欧米ではMRIガイド下生検は必須の条件であるが、日本でも早急に普及させる必要があると考えられる¹⁰⁾

日本人に対する個別化サーベイランスとは

1. マンモグラフィは日本人に必要か

NCCNガイドラインでは、多くのハイリスクの女性においては、40歳より若い

年齢でマンモグラフィによるスクリーニングの開始が推奨されている。一方、American College of Radiology (ACR) からは、BRCA2ではマンモグラフィのみで指摘される割合も多いが、BRCA1陽性者においては40歳以前にマンモグラフィを施行するメリットは少ないのではないかと示されている³⁾。この議論については、オランダからも、BRCA1変異保持者においてはマンモグラフィの開始年齢を40歳まで引き上げるべき¹¹⁾、もしくは乳がん発症リスクが高い女性のすべてに対してマンモグラフィの開始年齢を40歳に上げるべき¹²⁾と報告されている。

さて、本邦では対策型検診として40歳以上の女性に2年に一度のマンモグラフィが推奨されている。一方、ハイリスク女性に対するサーベイランスのガイドラインは、いまだ整理されていない。欧米と比較して日本人女性は全般的にデンスプレストの割合が多く、さらにはハイリスク群の対象が若年の傾向が強いことを考慮するとデンスプレストの割合は必然的に多くなるため、日本人女性のハイリスク群にマンモグラフィが必須かと問われると疑問が残る。ただし、日本人女性のBRCA2変異保持者においては、他国同様、石灰化を伴う非浸潤性乳管癌 (ductal carcinoma in situ: DCIS) の割合が目立つため¹³⁾、マンモグラフィが有効な可能性がある。日本人の未発症者に対するサーベイランスのデータを基に、科学的に検証する必要がある¹⁴⁾。

2. 超音波検査の意義

—欧米と比較して日本では有用ではないか

米国では、超音波検査 (以下、US) はスクリーニングに用いられることはほとんどなく、診断目的の精査という位置づけで用いられる。ACR⁹⁾ ではスクリーニングに向かない理由として、主にACRIN 6666 study¹⁵⁾、¹⁶⁾を根拠としており、マンモグラフィと比較して偽陽性率が高く (US 8.1% vs. マンモグラフィ 4.4%)、陽性適中率が低いこと (prevalence round: US 8.9% vs. マンモグラフィ

22.6%, incidence round: US 11.7% vs. マンモグラフィ 38.1%)、加えて検査施行者への依存性が高いこと、また、その時間・労力の負担を挙げている。自動超音波については、大きな乳房においては完全に網羅できないこと、それに伴うアーチファクトの頻度、そして大容量のデータが普及につながらない要因となっているようだ。

一方、本邦では、デンスプレストの割合が欧米と比較して多いという観点から、J-START¹⁷⁾の結果でも示されたようにUSの意義が大きい。また、日本人は米国人と比較して乳房の大きさも小さいこと、MRIと比較しても安価で簡便な検査であることを鑑みると、USを追加して総合判定することは理に合っていると考える。このため、現在の日本ではMRIまでしなくてもUSで十分では、と考えている臨床医が多いと思われる。未発症者に対するサーベイランス目的のMRI検査は、自費診療のためにハードルが高いのは事実である。しかし、ガイドラインに記述されているMRIをちゅうちょし、ガイドライン上はその価値が評価されていないUSに強い期待を抱くことは、実際の診療としては推奨されない。やはり、学術的な検証以外に答えを導くことは不可能と考える。

◎

平均より高い乳がん発症リスクを抱える日本人女性に対して、リスクアセスメントモデル・リスク層別化の構築、さらにはその個別リスクに適したサーベイランスの学術的検討が不可欠である。本邦において、MRIサーベイランスが必須なリスク群はどのようなリスク保持者か。日本人のハイリスク群に対しても本当に早期よりマンモグラフィの介入が必要なのか。USによるスクリーニングは日本人には有効な可能性があるのではないか。諸外国とは異なる日本人の特徴と医療体制を総合的に勘案した適切なモダリティによるサーベイランス体制の構築が喫緊の課題である。

●参考文献

- 1) Society of Breast Imaging <https://www.sbi-online.org>
- 2) Saslow, D., Boetes, C., Burke, W., et al. : American Cancer Society guidelines for breast

screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J. Clin.*, 57 (2) : 75-89, 2007.

- 3) Monticciolo, D.L., Newell, M.S., Moy, L., et al. : Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk : Recommendations From the ACR. *J. Am. Coll. Radiol.*, 15 (3) : 408-414, 2018.
- 4) International Breast Cancer Intervention Study (IBIS) Breast Cancer Risk Evaluation Tool version 8. Centre for Cancer Prevention, London. www.ems-trials.org/riskevaluator/
- 5) CancerGene with BRCAPRO, MMRpro, PancPRO, and MelaPRO. www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/
- 6) Breast Cancer Risk Assessment Tool. National Cancer Institute and National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. www.cancer.gov/bcrisktool/
- 7) Louro, J., Posso, M., Hilton Boon, M., et al. : A systematic review and quality assessment of individualised breast cancer risk prediction models. *Br. J. Cancer*, 121 (1) : 76-85, 2019.
- 8) Yaghjian, L., Colditz, G.A., Collins, L.C., et al. : Mammographic Breast Density and Subsequent Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women According to Tumor Characteristics. *J. Natl. Cancer Inst.*, 103 (15) : 1179-1189, 2011.
- 9) Boyd, N.F., Guo, H., Martin, L.J., et al. : Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 356 (3) : 227-236, 2007.
- 10) 戸崎光宏 : MRIガイド下生検の現状とトレーニングシステムの構築。乳癌の臨床, 34 (4) : 311-314, 2019.
- 11) Obeidj, I.M., Winter-Warnars, G.A.O., Mann, R.M., et al. : Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multicenter study. *Breast Cancer Res. Treat.*, 144 (3) : 577-582, 2014.
- 12) Vreemann, S., van Zelst, J.C.M., Schlooz-Vries, M., et al. : The added value of mammography in different age-groups of women with and without BRCA mutation screened with breast MRI. *Breast Cancer Res.*, 20 (1) : 84, 2018.
- 13) Murakami, W., Tozaki, M., Nakamura, S., et al. : The clinical impact of MRI screening for BRCA mutation carriers : The first report in Japan. *Breast Cancer*, 26 (5) : 552-561, 2019.
- 14) 戸崎光宏 : ハイリスクグループに対する乳房MRIの位置づけ。日本乳癌検診学会雑誌, 29 (1) : 15-20, 2020.
- 15) Berg, W.A., Zhang, Z., Lehrer, D., et al. : Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA*, 307 (13) : 1394-1404, 2012.
- 16) Berg, W.A., Bandos, A.I., Mendelson, E.B., et al. : Ultrasound as the Primary Screening Test for Breast Cancer : Analysis From ACRIN 6666. *J. Natl. Cancer Inst.*, 108 (4) : djv367, 2016.
- 17) Ohuchi, N., Suzuki, A., Sobue, T., et al. : Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START) : A randomised controlled trial. *Lancet*, 387 (10016) : 341-348, 2016.