

原 著 乳癌診断における造影マンモグラフィの有用性

昭和大学医学部外科学講座（乳腺外科学部門）

鈴木 諭子 明石 定子 池田 紫
金田 陽子 中島 恵 繁永 礼奈
大山 宗士 吉田 玲子 鈴木 研也
桑山 隆志 榎戸 克年 澤田 晃暢
中村 清吾

昭和大学医学部放射線医学講座

廣瀬 正典

抄録：背景：造影マンモグラフィは、ヨード造影剤を用いてヨードのk吸収端である33keVを挟んだ上下2つのX線エネルギー画像を撮影し、その画像情報の差から背景乳腺信号を抑制して造影剤信号を強調する技術である。国内では2011年に薬事承認を取得した新しい検査法であり、通常のマンモグラフィ（MMG）では病変が検出し難い高濃度乳腺などの乳房において、病変の検出に期待されている。今回われわれは、特に高濃度乳腺を有する日本人女性に対し造影MMGを施行し、乳癌診断における造影MMGの有用性を検討する目的で本研究を実施した。対象と方法：2011年6月～2013年6月の期間においてMMGもしくは乳房超音波検査で悪性が否定できない病変を有する患者のうち、本研究参加を書面にて同意した47人51乳房が対象となった。通常のMMGおよび造影MMGを施行し、通常のMMG診断はマンモグラフィガイドラインにより5段階の基準に定められるcategory 3以上を陽性と判定した。造影MMGの検査方法は、健側前腕の静脈から1.5 ml/kgの非イオン性造影剤を3 ml/秒の速度で投与し、投与開始から2分後に患側Mediolateral oblique方向で撮影を行い、次にCraniocaudal方向、次いで健側2方向において低エネルギーと高エネルギーのペア画像を撮影した。造影効果の判定については、アーチファクトとして描出される乳房辺縁部分の淡い造影より強い造影効果を陽性として、病理組織結果との対比を行った。さらに通常のMMGと造影MMGの乳癌の検出能についてMcNemar検定を実施して比較し、p値0.05以下を有意と判定した。結果：51乳房中、悪性は37例、良性は14例であり、通常のMMGでは悪性病変37例中21例で所見を認め、感度は56.8%、特異度50.0%、正診率は54.9%であった。それに対し造影MMGでは悪性病変37例中32例に造影効果を認め、造影MMGによる乳癌診断の感度は86.5%、特異度は78.6%、正診率は84.3%であり、感度は、造影MMGにおいて有意に向上した（ $p < 0.05$ ）。また悪性病変37例中、16例（43%）は悪性病変があるにもかかわらず通常のMMGでは所見を認めず、異常なし、もしくは別の明らかな良性病変のみの所見と判定されたが、造影MMGを追加したところ16例中13例（81%）で病変が造影され、感度の改善に貢献した。特異度は50% vs 73.8%と向上しているが、良性病変が少なく、統計学的有意差は認めなかった。石灰化病変においては、悪性病変14例中12例（86%）で造影効果を認め、一方、良性4例中造影されたのは1例（20%）のみであり、石灰化病変の良悪性鑑別にも造影MMGは適していると考えられた。結論：造影MMGは通常のMMGよりも高い乳癌検出率を要し、日本人に比較的多い高濃度乳腺や若年女性の乳癌検診に適していると考えられる。また近年注目されつつある遺伝性乳癌BRCA1/2変異陽性の高リスク患者における乳癌スクリーニング検査として、MRIより安価であり、施設が限定されず簡便に行えることから、今後臨床の場における発展が期待される。

キーワード：乳癌、造影マンモグラフィ、高濃度乳腺

造影マンモグラフィは、造影剤と2つの異なるエネルギー値の撮影によって乳癌にともなう新生血管を画像化するものである。非イオン性（ヨード）造影剤を用いて、そのk吸収端33keVを挟むように低エネルギーおよび高エネルギー2種類のX線エネルギーを使用して、画像を取得する¹⁾。この2つの画像情報の差は、基本的に造影剤コントラストの差として描出される。1回の圧迫で高低2種類の照射が短時間に行える高速スイッチング機構が搭載されているため、従来のマンモグラフィ（MMG）と検査時間は大差なく、また平均乳腺線量は単純MMGの1.2倍であり、米国放射線学会にて規定されるガイドライン値（3mGy以下）を十分に下回るものとなっている²⁾。国内では2011年2月に薬事承認を取得しており、今後乳腺病変の存在診断における有効なモダリティとなることが期待されている。

その理由として、高濃度乳腺（dense breast）と乳癌罹患リスクとの関係が挙げられる。背景乳腺の濃度は乳房内の乳腺実質の量と分布により評価され、濃度が高い順に高濃度・不均一高濃度・乳腺散在・脂肪性の4段階に分類される。これまで高濃度乳腺は脂肪性乳腺に比べて約4～5倍の乳癌発生リスクとなることが報告されており、高濃度乳腺であるほど乳癌発生リスクが増加することが示されている^{3,4)}。さらに日本人を含めアジア人女性は白人、アフリカ系と比較して高濃度乳腺の割合が高いことが知られており⁵⁾、今日わが国において乳癌検診として広く用いられている通常のMMGでは、高濃度乳腺の場合、病変が正常乳腺に隠されてしまい病変検出率が低くなる危険性が懸念される。この状況下で従来のMMGを補填するモダリティはdense breastの多いわれわれ日本人において渴望されており、なかでも造影MMGは期待される新しい技術である。しかし国内において造影MMGの診断精度における報告はほとんどなく、今回われわれは造影MMGの有用性について検討した。

研究方法

1. 対象

2011年6月より2013年6月の期間に、通常のMMGもしくは乳房超音波検査（US）で悪性が否定できない病変を有し、かつ背景乳腺が高濃度乳腺の患者を中心として、同意が得られた場合に造影

MMGを施行した。造影剤アレルギーや腎疾患の既往がある者は除外し、病変について病理組織学的診断がついている、もしくは良性病変の場合2年以上の経過観察ができていない者を本研究の対象とした。

2. MMGの診断

MMG診断はマンモグラフィガイドラインにより表1のような5段階の基準に分けられる。Category 3以上を陽性と判定し、感度、特異度を出した。

3. 造影MMGの検査方法と判定

はじめに健側前腕の静脈に22Gカテーテル針を留置した後、1.5 ml/kgの非イオン性造影剤を3 ml/秒の速度で投与した。造影剤投与を開始してから2分後にMediolateraloblique (MLO) 方向で乳房を圧迫し、低エネルギーと高エネルギーのペア画像を撮影し、次にCranio-caudal (CC) 方向で撮影を行った（図1）。造影効果の判定については、アーチファクトとして描出される乳房辺縁部分の淡い造影より強い造影効果を陽性とした。検診マンモグラフィ読影認定医の資格を有する2名以上の医師で読影を行い、造影効果の有無について判定を行った。また通常のMMGと造影MMGの乳癌の検出能をマクネマー検定を実施し比較した。p値0.05以下を有意と判定した。なお、本研究は当院規定の医の倫理委員会において承認済みである。

結 果

患者47名に対し造影MMGが施行され、そのうち4名が両側乳房に病変を有しており、全51乳房が本研究の対象となった。患者背景を表2に示す。51病変中、悪性病変は37例、良性病変は14例であった。また背景乳腺濃度においては、dense breastを対象の中心としたため、不均一高濃度、高濃度を呈する割合が9割以上と多かった。

1. 通常MMGの診断結果（表3）

表1 マンモグラフィの診断基準

category 1	異常なし
category 2	良性
category 3	良性、しかし悪性を否定できず
category 4	悪性の疑い
category 5	悪性

造影 MMG の有用性

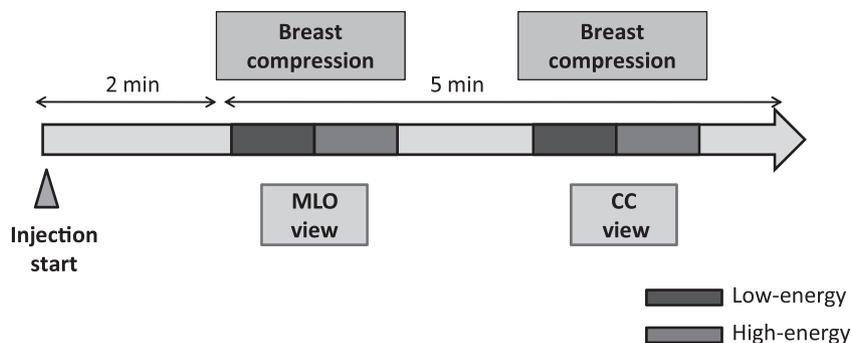


図 1 造影 MMG 検査方法

表 2 患者背景

年齢		発見動機	
22～77歳 (平均49.9歳)	20～29歳	1例	腫瘍自覚 11例 (21.5%)
	30～39歳	8例	乳頭血性分泌 1例 (2.0%)
	40～49歳	20例	検診触診で腫瘍指摘 6例 (11.8%)
	50～59歳	8例	検診MMGで要精査 12例 (23.5%) (石灰化11例, 腫瘍1例)
	60歳以上	14例	検診USで要精査 15例 (29.4%)
背景乳腺濃度		対側の経過観察中に異常指摘	
高濃度	5例 (9.8%)	6例 (11.8%)	
不均一高濃度	42例 (82.4%)		
散在性	4例 (7.8%)		
脂肪性	0例		
病理組織			
【悪性】37例 (72.5%)	浸潤性乳管癌	22例	【良性】14例 (27.5%)
	非浸潤性乳管癌	12例	線維腺腫 2例
	浸潤性小葉癌	1例	乳腺症 4例
	粘液癌	1例	葉状腫瘍 1例
	神経内分泌癌	1例	乳腺嚢胞 2例
			乳管内乳頭腫 1例
			その他 4例

通常のMMGにおいて悪性病変37例中21例で所見を認め、感度は56.8%、特異度50.0%、陽性適中率75.0%、陰性適中率30.4%、正診率は54.9%であった。

2. 造影MMGの診断結果(表4)

造影MMGでは悪性症例において、37例中32例

(86%)に造影効果が認められた。造影されなかったものは5例(14%)あり、これらの内訳はInvasive ductal carcinoma (IDC) 1例、Noninvasive ductal carcinoma (DCIS) 3例、Mucinous carcinoma 1例であった。IDCは乳癌にともなう新生血管が豊富であり比較的造影効果を得やすい。造影されなかつ

表 3 通常 MMG の診断結果

MMG	組織診断	
	良性	悪性
陽性 (category 3 以上)	7 例 (50%)	21 例 (57%)
陰性 (category 1 or 2)	7 例 (50%)	16 例 (43%)
計	14 例	37 例

感度：56.8% 特異度：50.0%
陽性適中率：75.0% 陰性適中率：30.4%
正診率：54.9%

表 4 造影 MMG の診断結果

造影 MMG	組織診断	
	良性	悪性
造影なし	11 例 (79%)	5 例 (14%)
あり	3 例 (21%)	32 例 (86%)
計	14 例	37 例

感度：86.5% 特異度：78.6%
陽性適中率：91.4% 陰性適中率：68.8%
正診率：84.3%

表 5 悪性症例における通常 MMG と造影 MMG の比較

造影 MMG	MMG	所見なし (category 1 or 2)	所見あり (category 3 以上)	計
	造影なし		3 例 (19%)	
あり		13 例 (81%)	19 例 (90%)	32 例
		16 例	21 例	計 37 例

た IDC 1 例は病変が乳房 12 時方向の末梢側に存在しており、MMG の撮影範囲に含まれなかった可能性が考えられた。また DCIS で造影されなかった 3 例については、いずれも手術病理組織診断の結果、進展径は 0.5 ~ 2 cm 未満と小さく、異型度も低かった。次に良性症例では、14 例中 11 例 (79%) において造影効果を認めず、3 例 (21%) のみ描出された。この 3 例の内訳は 2 cm 大の Fibroadenoma が 2 例、大きさ 10 cm を越える Phyllodes tumor が 1 例だった。以上より、悪性病変の診断基準を造影陽性とする、悪性病変に対する造影 MMG の感度は 86.5%、特異度 78.6%、陽性適中率 91.4%、陰性適中率 68.8%、正診率は 84.3% であった。

3. 悪性症例における通常 MMG と造影 MMG の診断能の比較 (表 5)

乳癌の診断の感度は、MMG では 56.8%、造影 MMG では 86.5% と ($p < 0.05$) 有意に感度は向上した。悪性症例 37 例中、16 例 (43%) は悪性病変があるにもかかわらず通常の MMG では所見を認めず、異常なし (category 1) もしくは明らかな良性病変のみの所見 (category 2) と判定された。これら 16 例中 15 例 (94%) は、背景乳腺が高濃度または不均一高濃度乳腺だったため、正常乳腺に病変が隠されてしまったと考えられる。造影 MMG を

追加した結果、通常 MMG では所見なしと判定された 16 例中 13 例 (81%) で病変が造影されたため、有意に感度が改善した。特異度は 50% vs 73.8% と向上しているが、症例数が少なく、有意差は認めなかった。

次に、背景乳腺濃度と造影効果の有無を検討したところ、高濃度乳腺においては全ての悪性病変で造影効果が認められ、不均一高濃度乳腺でも 83% と高率で病変が描出された (表 6)。

以下に造影 MMG が存在診断に有効であった 2 例を示す (図 2, 3)。図 2 は 52 歳の閉経後女性で、乳癌検診の際に通常の MMG では異常所見を認めず、US で右乳房内外上に 1.5 cm 大の腫瘤を指摘され生検を行ったところ乳癌と診断された。通常の MMG では背景乳腺が不均一高濃度であり病変は明らかではなかったが、造影 MMG を行ったところ矢印で示されるように腫瘤影がはっきりと描出された。図 3 は 30 代の女性だが、こちらも同様に造影 MMG によって病変が明らかとなった一例である。これらの実症例から示されるように dense breast の場合、造影 MMG は通常の MMG と比べて病変の存在診断に優れている。

4. 石灰化症例 (表 7)

通常の MMG において良悪性の鑑別が困難な石

造影 MMG の有用性

表 6 悪性症例における乳腺濃度と造影 MMG

乳腺濃度	高濃度	不均一高濃度	散在性	脂肪性
造影なし	0 例 (0%)	5 例 (17%)	0 例 (0%)	0 例
あり	5 例 (100%)	25 例 (83%)	2 例 (100%)	0 例
	5 例	30 例	2 例	0 例

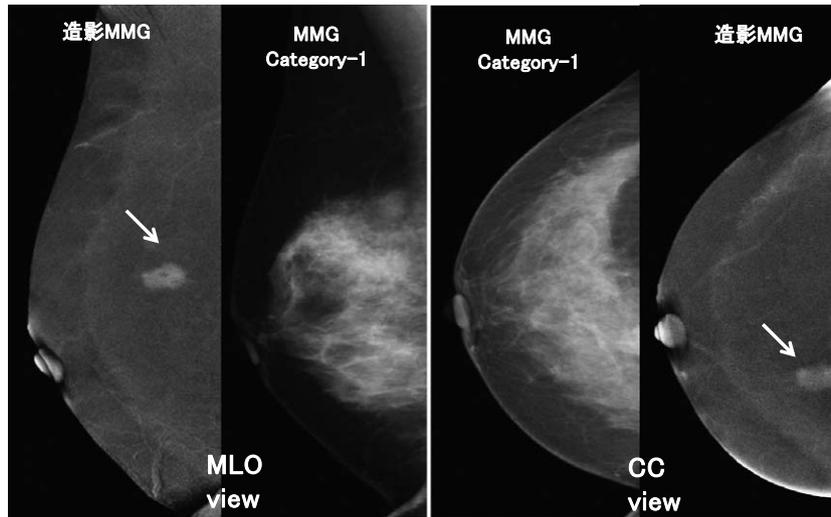


図 2 52 歳女性, 検診 US で右乳房腫瘍を指摘

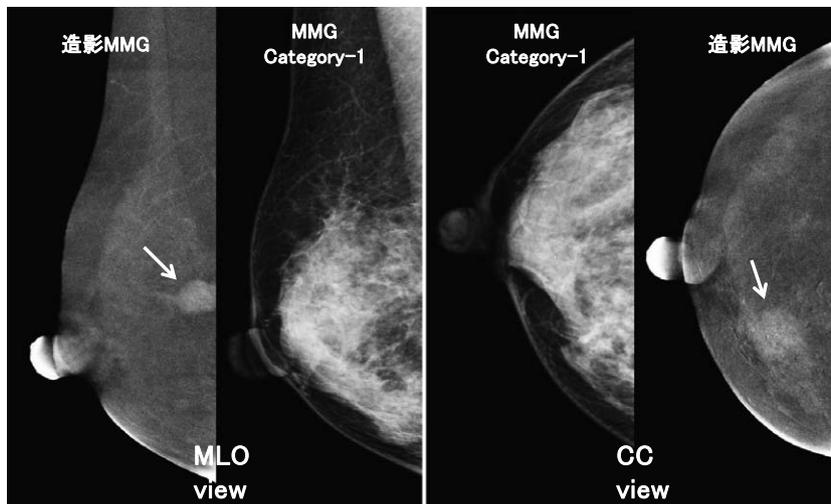


図 3 38 歳女性, 右乳房腫瘍を自覚

灰化病変が指摘されたケースは 51 例中 19 例 (37%) であった。石灰化病変は DCIS 等の早期乳癌で形成されることが多く、病変が小さい場合は乳房超音波検査で異常所見が認められないケースが多い。その

ような場合、確定診断をつけるためにはステレオガイド下マンモトーム生検等の侵襲的な検査が必要となってくる。本研究において、石灰化症例 19 例中、悪性病変は 14 例 (74%)、良性病変は 5 例 (26%)

表 7 石灰化症例

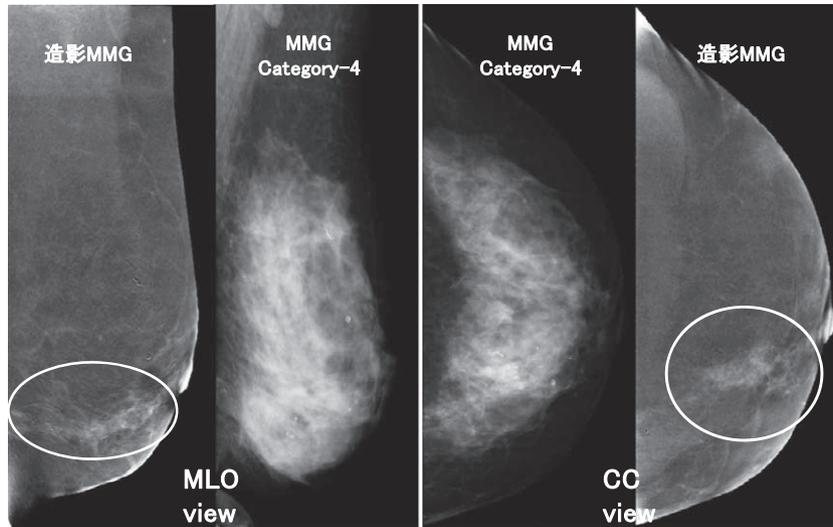
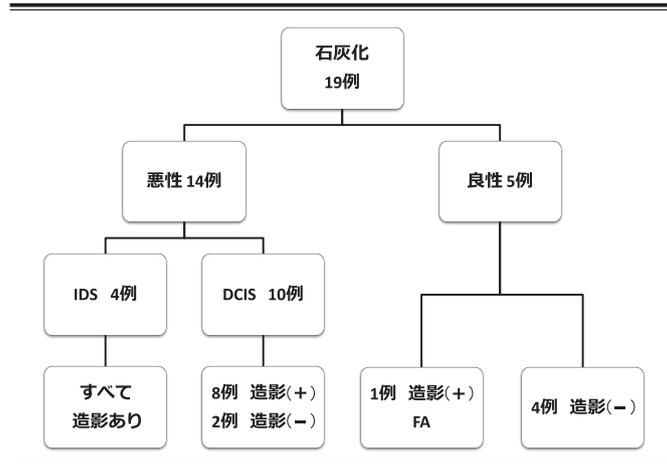


図 4 62歳女性, MMGで左乳房石灰化を指摘

であった。これらに対し造影 MMG を行ったところ、悪性では 12 例 (86%) が造影効果を認め、良性では 4 例 (80%) が造影されなかった。造影 MMG は石灰化病変の良悪性鑑別に有用である可能性がある。

図 4 に石灰化の実症例を示す。60 歳代の女性、検診で MMG 検査を受けたところ左乳房内下方に不明瞭な石灰化が区域性に認められた。US では同部位に腫瘍非形成性の病変が認められ、生検の結果 DCIS と診断された。腫瘍非形成性乳癌の場合、造影 MMG では図 4 のように淡い斑状の造影効果として描出されることが多く、さらに手術標本と照ら

し合わせたところ、病変の進展範囲と造影分布は類似していた。

考 察

本研究結果では、造影 MMG 施行群では通常 MMG と比較し感度は有意に向上し、陽性適中率は 75% から 91% まで改善した。感度が向上した原因として背景乳腺高濃度における診断能の改善が挙げられる。前述のように dense breast では乳癌発生リスクが高いにもかかわらず、通常の MMG では病変が正常乳腺に隠されてしまい検診で見落とされてしまうという危険性がある。本研究においても、

16名の乳癌患者が通常のMMGでは「異常なし」と判定されたが、そのうち約8割の癌病変が造影MMGで明らかとなり、dense breastに対して有意に良好な結果を得ることができた。悪性病変は血管新生性に富むため造影されやすく、さらに背景の正常乳腺をサブトラクションすることができるため、造影MMGはdense breastにおける病変の存在診断に有用であると考えられる。また陽性的中率が改善した要因としては、通常のMMGでは正常乳腺の重なりか病変の存在かの鑑別が困難でcategory 3と判断してしまうことがしばしばあるが、造影MMGでは背景乳腺がサブトラクションされるためと考える。

また乳癌の診断においてMRIは感度が高いことが知られている。Jochelsonらの報告によると、乳癌と診断のついた52症例において通常のMMG、造影MMGおよびMRIを施行したところ、病変を検出できたのは通常のMMGが41例(81%)であったのに対し、造影MMGおよびMRIはともに50例(96%)であり、MRIに劣らない結果であった⁶⁾。さらにMRIでは13例の偽陽性症例があったのに対し、造影MMGでは2例のみと偽陽性率が低かったことも報告されており、これまでMRIが抱えていた特異度の低さをカバーでき、さらにペースメーカー装着や閉所恐怖症等でMRIを受けられなかった患者に対しても、MRIに替わる検査として造影MMGは有用と考えられる。またDoromainらは、通常のMMGと超音波検査のみの実施と比較して造影MMGを追加した場合、感度が有意に高くなり、ROCカーブも向上すると報告しており⁷⁾、造影MMGはこれまで乳癌診断の標準検査とされてきた超音波やMRIに加えて新しいモダリティとなることが期待される。

本研究では良悪の鑑別を有する石灰化症例に対しても少数ながら造影MMGを施行したが、悪性症例における石灰化は2例を除き、全例造影された。造影されなかった2例はいずれも低異型度のDCISであり、そのうち1例はMRIでも所見を認めず、もう1例は病変が0.5 cm未満であり、新生血管の増生が少なく造影されなかったと推測される。なお良性病変はFibroadenoma 1例を除いて造影されず、この結果からも鑑別を要するような石灰化症例の場合、侵襲的なマンモトーム生検を行うか、経過

観察するかどうかの判断材料として造影MMGは有用と考えられる。また病変の拡がりや造影分布が類似する症例も経験したことから、存在診断のみならず広がり診断への応用も期待される。

造影MMGはdense breastに対応可能であり、再現性が高く、また造影剤の注入以外は通常のMMGと検査方法や検査時間はほぼ変わらないため、新たなトレーニングが不要であり比較的日常診療に取り入れやすい検査である。近年話題になっている乳癌発症リスクの高いBRCA1/2変異陽性女性において、NCCNガイドラインでは乳癌を早期発見するための検診として、現在のところ年に1回のMMGおよびMRI検査を推奨している⁸⁾。しかし乳房MRIは、検査可能な施設が限定され、撮影時間やコストが高い等の点からスクリーニング検査としては限界があり⁹⁻¹¹⁾、このような乳癌ハイリスク女性に対して、MRIに替わる検査として造影MMGは今後期待されつつある。しかしながら、冒頭でも述べたように、造影MMGは国内で一昨年に薬事承認を得たばかりの新しい検査であり、その報告は極めて少なく、今後日本人における検査の有用性や造影パターンの分類、月経周期と造影効果の関連など詳細な検討と造影MMGの普及が望まれる。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Doromain C, Thibault F, Muller S, *et al.* Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. *Eur Radiol.* 2011;21:565-574.
- 2) United States Nuclear Regulatory Commission. Part 20 Standards for protection against radiation. NRC Regulations (Internet). (accessed 2013 Dec 12) <http://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/cfr/part020/>
- 3) Tice JA, O'meara ES, Weaver DL, *et al.* Benign breast disease, mammographic breast density, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:1043-1049.
- 4) Boyd NF, Guo H, Martin LJ, *et al.* Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:227-236.
- 5) del Carmen MG, Halpern EF, Kopans DB, *et al.* Mammographic breast density and race. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:1147-1150.
- 6) 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*. 2013;266:743-751.
- 7) Doromain C, Thibault F, Diekmann F, *et al.* Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study. *Breast Cancer Res*. 2012;14:R94.
 - 8) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients (Version 2). Breast Cancer (Internet). 2011. (accessed 2013 Dec 12) <http://www.nccn.org/patients/guidelines/breast/index.html>
 - 9) Drukteinis JS, Mooney BP, Flowers CI, *et al.* Beyond mammography: new frontiers in breast cancer screening. *Am J Med*. 2013;126:472-479.
 - 10) 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*. 2007;57:75-89.
 - 11) 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*. 2004;292:1317-1325.

THE UTILITY OF CESM (CONTRAST-ENHANCED SPECTRAL MAMMOGRAPHY)
IN BREAST CANCER DIAGNOSIS

Satoko SUZUKI, Sadako AKASHI-TANAKA, Murasaki IKEDA,
Yoko KANADA, Megumi NAKAJIMA, Rena SHIGENAGA,
Hiroto OYAMA, Reiko YOSHIDA, Kenya SUZUKI,
Takashi KUWAYAMA, Katsutoshi ENOKIDO, Terumasa SAWADA
and Seigo NAKAMURA

Department of Surgery, Division of Breast Surgical Oncology, Showa University School of Medicine

Masanori HIROSE

Department of Radiology, Showa University School of Medicine

Abstract — To assess the diagnostic accuracy of contrast-enhanced spectral mammography (CESM) in dense breast tissue. Forty-seven women with 51 suspect findings on conventional mammography and/or ultrasound underwent CESM from June 2011 to June 2013. After the intravenous administration of nonionic contrast, the breast was compressed in the mediolateral oblique position and then the craniocaudal position and pairs of low- and high-energy images were acquired. Positive enhancement was defined as enhancement greater than that at the breast margins. We compared the enhancement patterns with the histopathological findings. There were 37 malignant and 14 benign lesions. Enhancement occurred in 32 (86%) malignancies and in 3 (21%) benign cases. Sensitivity was 86.5%, specificity was 78.6%, and accuracy was 84.3%. Of the 37 malignant lesions, 16 lesions were negative on conventional mammography, 13 of which (81.2%) were visible on CESM. Suspicious calcifications were present in 19 patients, and CESM showed contrast enhancement in 12 (86%) of 14 malignant cases. One of five benign lesions with calcifications displayed abnormal enhancement. CESM may be useful for detecting breast cancer in dense breasts and in breasts with suspicious calcifications on mammography.

Key words: breast cancer, CESM (Contrast-Enhanced Spectral Mammography), dense breast

[受付 : 1 月 14 日, 受理 : 2 月 3 日, 2014]