乳がんの診断アルゴリズム

乳がん診療は、診断技術の進歩により良･悪性の判定を、早期に低侵襲で行うことが可能となってきています。その中で乳腺外科医による視触診、乳腺超音波検査、放射線画像診断医によるマンモグラフィ読影は病変の存在診断または質的診断も行える乳がん診断の3本柱です。さらに病変のある場合、上記3本柱の乳がん診断に細胞診や組織診などの病理診断を追加することで乳腺外科医、放射線画像診断医、病理診断医による総合的な判定が可能となります。また、病変の存在が不明確である場合やがんの広がりを判断する方法として乳腺 MRI があります。

まずは乳房に違和感または腫瘤や硬結を自覚または指摘された場合、40歳以上なら視触診の後、マンモグラフィを第一に行います。その結果カテゴリー3以上の腫瘤またはFADを認めれば超音波でその部位を確認します。超音波でカテゴリー3以上の所見が得られれば細胞診または組織診などの病理学的診断を行います。また、マンモグラフィでカテゴリー3以上の石灰化を認めた場合、超音波でその部位を確認します。必ずしも超音波で指摘できることは多くなく、確定診断にはステレオガイド下マンモトーム生検の必要となることが多いです。

次に 40 歳以下ならば視触診の後、マンモグラフィを行いますが、背景乳腺濃度が高いことが多いため 40 歳以上と比べて情報量は少ないので、超音波でカテゴリー3以上の病変の有無を確認します。超音波でカテゴリー3以上の所見が得られれば上記で述べたように病理学的な診断を追加します。

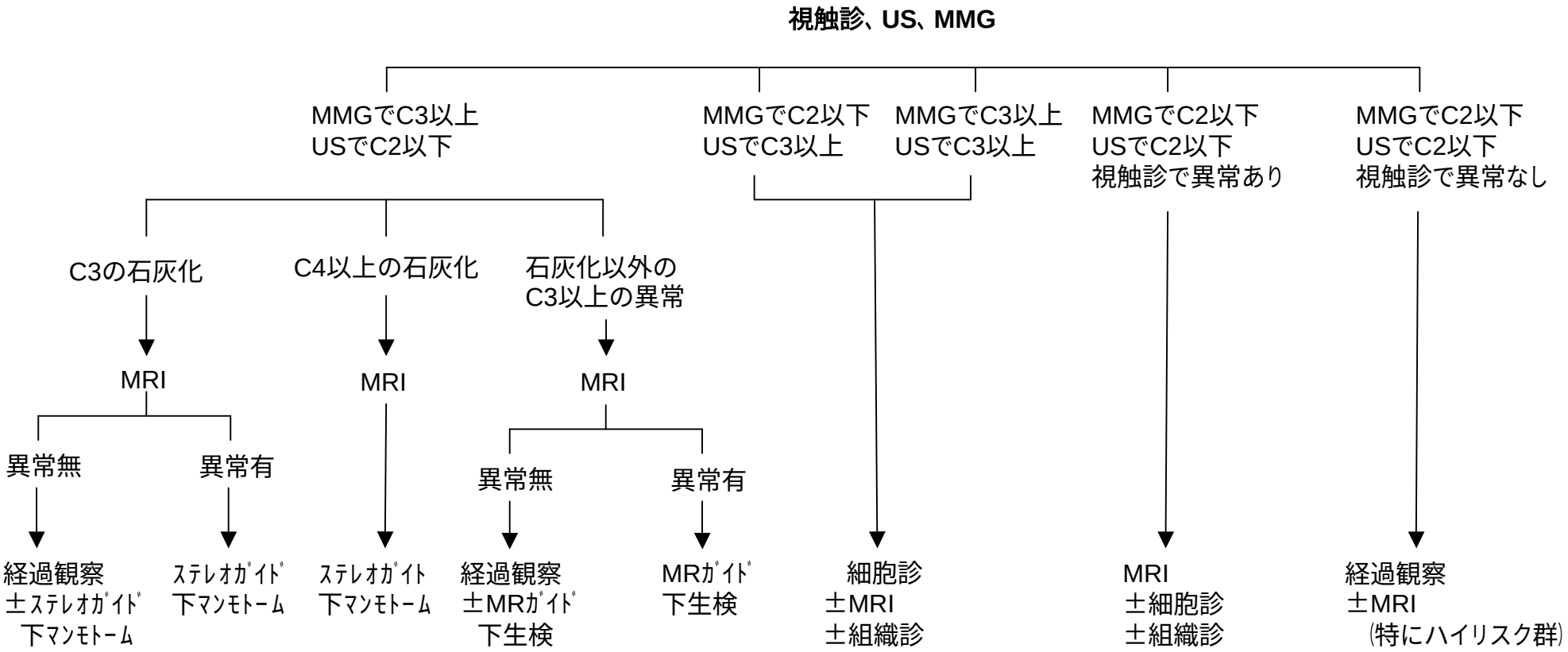
ここで、問題となるのはマンモグラフィでカテゴリー3以上の所見を認めても超音波でカテゴリー3以上の所見を指摘できない時、マンモグラフィまたは超音波で DCIS を疑う時、または乳がんのリスクが高い場合に関しては乳腺 MRI を併用することにより診断精度が上がることがあります。

病理学的診断をおこなう場合は細胞診、針生検、エコーガイド下マンモトーム、ステレオガイド下マンモトーム、切開生検などがあります。これらは使い分けが必要です。先ほど述べたように超音波では病変を指摘できす、マンモグラフィのみで病変が指摘されるような石灰化に対してはステレオガイド下マンモトームが有効であり、超音波で腫瘤を指摘できる場合、嚢胞など内部に液体貯留を疑うときは細胞診、小さい病変や十分な組織量で確認したい場合はエコーガイド下マンモトームが有効です。切開生検はあくまで診断方法の最終手段と考え、可能なら低侵襲な方法から選択することが重要と思われます。

また、乳頭異常分泌に関しては色、単孔性か多孔性か、片側か両側か、量などを確認しながら乳汁中の CEA 値の測定や分泌物細胞診を行います。その際、マンモグラフィと超音波も行うことによりどちらかでカテゴリー3以上の所見が得られれば上記の精査に準じて行い、両者カテゴリー2以下で血性や乳汁中の CEA 値の高値、分泌物細胞診でクラスIII異常なら乳腺 MRI にて病変の有無を確認することが必要です。

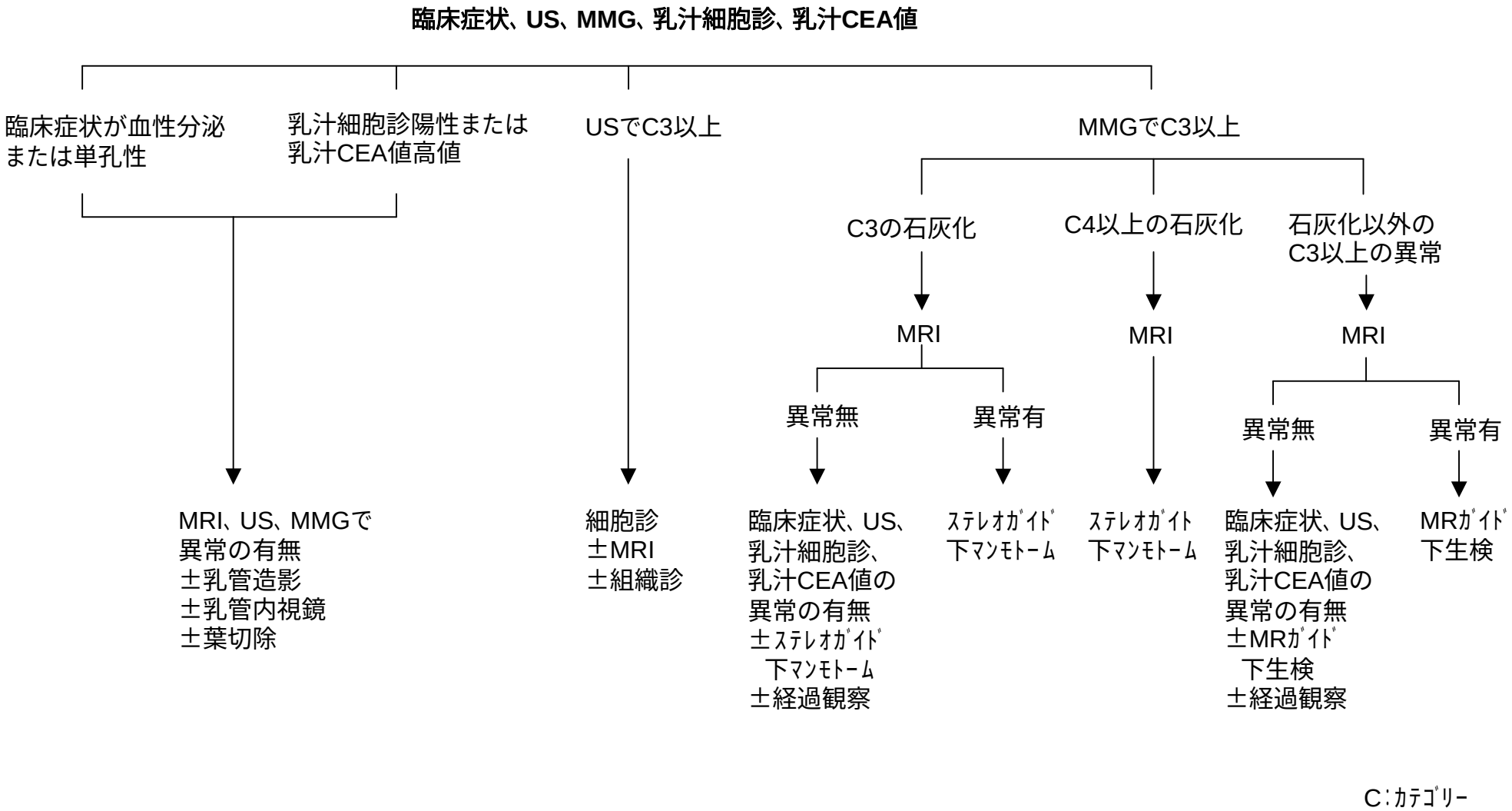
以上のように乳がんの診断は単なる知識の蓄積だけでなく、画像を見抜く感性や病変の採取技術、各検査結果を対比させ総合判断のできるチーム医療が大切です。

乳房に違和感、腫瘤や硬結を自覚（または指摘）された場合



C：ｶﾃｺﾞﾘｰ

乳頭異常分泌の場合



C：ｶﾃｺﾞﾘｰ

マンモグラフィ検査

マンモグラフィは乳房のレントゲン（軟線）撮影です。乳房を機械ではさみこんだ状態で撮影を行います。乳房のしこり（腫瘤）があれば描出されます。また、非浸潤がんのような比較的早期の段階の乳がんは、腫瘤として指摘することができず、石灰化（カルシウム沈着）のみを認めることがあり、マンモグラフィで検出することが出来ます。しかし、年齢の若い方は乳腺が多いためにマンモグラフィによる検査では腫瘤などの診断が困難な場合があり、その場合には超音波検査が有効なことがあります。

マンモグラフィの読影に関しては、ガイドラインに沿って行ないます。腫瘤があれば辺縁の性状をみたり、石灰化があればその形態や分布などを見て総合的に診断します。診断の結果は、カテゴリー分類で行い、5段階評価で表現いたします。一般的に、カテゴリー1 または2は良性で、カテゴリー3以上は乳がんの疑いもあり要精査になります。

乳房超音波検査

仰臥位となり、乳房にゼリーを塗って、その上からプローベと呼ばれる機械を乳房に当て、超音波を用いて検査を行います。通常痛みは伴いません。特に腫瘤の診断に有用です。触診では見つけることの出来ない小さな病気も検出することが可能です。また、若い方など乳腺の発達した方で、マンモグラフィによる病変の検出の困難な方にも有用な検査です。マンモグラフィ同様、超音波診断についてもカテゴリーを用いた診断が推奨されてきております。また最近では、腫瘤の弾力性を測定することで、良悪性などの質的診断を行うことができる、エラストグラフィという超音波検査も行われてきております。

乳房 MRI 検査

磁場を用いて乳房の断層写真を撮影します。通常は造影剤を注射して検査を行います。病変の広がりの程度を診断したり、造影のパターンから良悪性などの病変の性質診断を行ったりすることが出来ます。造影剤に対するアレルギーをお持ちの方、あるいは鉄剤などの摂取が制限されている方は造影検査を受けられません。また、ペースメーカーなど、体内に金属が入っている方もこの検査を受けることは出来ない場合がありますので、必ず申し出るようにお願いいたします。

PET 検査

放射性の物質を用い、体の中のどこにがんがいるのか、あるいは転移がないかどうかなどを調べることが出来ます。放射性物質を組み合わせた糖分(FDG)を注射すると、代謝が活発であるがん細胞に取り込まれ、放射線が発生しそれを検出という方法です。1回の注射で全身を一度に検索することができるという利点があります。

骨シンチ検査

極微量の放射性物質を注射し、がんの骨転移を検出いたします。レントゲンは簡便ですが感度が低く、CT, MRI は感度が高いのですが、撮影範囲が限られるなどの問題があり、その点、骨シンチグラフィは感度が高く、全身を一度に検索できる利点があります。しかし、骨折や変形性の変化でも陽性になるなど、特異度はあまり高くはありません。

乳管内視鏡

乳管の径にあわせた細い内視鏡(カメラ)を、乳管内に挿入し、直視下に乳管内腔に存在する病変を観察します。乳頭異常分泌がある場合にはその良悪性の鑑別に有用であり、また、乳がんの場合には乳管内の病変の広がりを観察できるため温存療法の適応決定に有用な検査です。

穿刺吸引細胞診

一般に局所麻酔はせずに 23Gから 22Gの採血用の注射針を刺して細胞を吸い取り、良性か悪性かを判断いたします。採取した細胞によっては、判断が難しく診断がつかない場合もあります。その場合、針生検や手術による摘出などを考えます。

判定結果は、まず検査が適正か不適正かを判断した上で、適正である場合には、正常・良性～悪性までの判定結果が得られます。

針生検(コアニードル生検)

細胞診よりもやや太目の針（16Gや14Gなど）を用いて、病変の一部を円筒状に抜き取って検査をします。通常、痛み止め（局所麻酔）を用いて行ないます。この検査は細胞診ではなく、組織診であるため、より確実な診断が可能であり、この結果で術前の確定診断といたします。結果が出るまでには1〜2週間ほどかかります。乳がんの場合には、ホルモン受容体やハーセプテストなどの検査も行なうことができます。

ステレオガイド下マンモトーム検査

石灰化を生ずるものには、良性疾患と悪性疾患の両方あります。前述のようにその形態や分布からカテゴリー分類を行い良悪性の鑑別を行います。カテゴリー3以上の場合は、まずは超音波による精査を行ないます。超音波検査にて石灰化病変が描出可能な場合は、超音波で病変を確かめながら細胞診・針生検などを行ないます。超音波で石灰化病変が描出困難な場合は、ステレオガイド下マンモトーム生検の適応となります。

マンモトーム生検は針生検の方法のひとつです。吸引にて針の中に引き込んだ組織をカッターで切り取り、円筒状に摘出します。針を抜き刺しすることなく、1回の穿刺で多方向・複数の組織を採取することが出来ます。マンモグラフィの撮影機械と組み合わせ、ステレオ撮影を利用することで、マンモグラフィ上で指定した部位の乳腺のみを採取することが可能となります。これは、良悪性の鑑別が必要な石灰化病変の診断に有用です。特に非浸潤性乳管がんの診断に有効です。検査は局所麻酔を併用して行ないます。また、石灰化病変がマンモトームでとりきれてしまった場合には、小さなクリップを留置して切除した場所のマーキングをします。

超音波ガイド下マンモトーム検査

超音波を用いて、マンモトームを用いて生検を行なう方法です。コアニードル生検では、複数回の穿刺が必要ですが、マンモトームの場合には1回の穿刺で、複数の組織を採取することが可能であり、検査時間も短縮されます。また、組織採取量も多いという利点があります。コアニードル生検に比べると装置がやや大掛かりであるという点がありますが、最近では装置も小さくなり使用される頻度が多くなってきています。

切開生検

乳房の病変の確定診断のために、手術で摘出する方法です。摘出した検体は、病理組織診断に提出し、確定診断します。局所麻酔で行うことが可能です。診断のための手術であるため、通常は病変に沿って、安全域を確保せずに摘出いたします。したがって、乳がんである場合には、治療として追加で乳房を切り足す手術を行なう場合があります。

乳頭異常分泌に対する検査

乳頭異常分泌とは、授乳期以外にみられる乳頭分泌のことです。その原因は、機能性，薬剤性，炎症，乳腺症，腫瘍と多岐にわたりますが、最も注意が必要なのは乳がんの存在です。

乳頭異常分泌がみられた場合、両側か片側か、単孔性か多孔性か、性状などを診察します。特に、漿液性･血性分泌の場合には注意が必要です。また、向精神薬や胃薬などの内服がないか、あるいは高プロラクチン血症などの可能性がないか診察します。

検査としては、マンモグラフィ･乳房超音波の他に、分泌物細胞診･分泌物 CEA 測定･MRI･乳管造影･乳管内視鏡などの検査を検討いたします。

診断の結果、良性であれば経過観察、悪性であれば手術などの治療を検討いたします。

乳がんの腫瘍マーカー

乳がんの腫瘍マーカーには、CA15-3, CEA, あるいは NCC-ST-439 などがあります。腫瘍マーカー測定の主な目的は、再発の早期発見･治療効果判定の補助･臨床経過のモニターですが、欧米では臨床経過のモニターのみが有用とされています。進行･再発乳がんの方の治療経過を数値で客観的に表すことが出来るという利点があります。

早期乳がんにつきましては、腫瘍マーカー測定を病変発見のためのスクリーニングとして使用する有用性は認められておりません。

骨代謝マーカーと骨転移における意義

骨代謝マーカーには、骨吸収マーカー・骨形成マーカーがあります。骨吸収マーカーには、HYP, DPD, PD. CTx, NTx, ICTP, TRAP があり、骨形成マーカーには、PICP, PINP, OC, BAP があります。

これら骨代謝マーカーの測定の目的は、骨転移の診断・骨転移の治療経過モニター・骨転移の予後因子などがあり、特に診断や治療経過モニターとして有用とされております。しかし、術後経過観察で骨代謝マーカーを測定することの意義についてはいまだ明らかとなってはおりません。

センチネルリンパ節生検

乳がん細胞が最初に転移すると思われるリンパ節のことを、センチネルリンパ節と呼びます。センチネルリンパ節のみを手術で摘出し、そこにがんが存在しているかどうか、すなわち転移があるかどうかを調べます。腋窩リンパ節へがんの転移の有無を調べるのが目的であり、治療ではなく検査としての手術です。がんの転移があれば、後日、腋窩リンパ節郭清を追加で行います、施設によっては手術中にリンパ節の転移を判定し、転移があれば同時にリンパ節郭清をしている場合もあります。がんの転移がみられなければ、腋窩リンパ節郭清は省略可能です。しかし、その場合には腋窩領域のリンパ節に放射線を当てることがあります。数個のリンパ節のみ摘出するため、術後の合併症としての上肢の腫れや神経障害は腋窩リンパ節郭清と比較するとかなり少ないです。

浸潤性乳がんの方で、腋窩リンパ節への明らかながんの転移がみられていない方が主に対象となります。また、非浸潤性乳がんの方で、乳房切除を行う予定の方も対象となる場合があります。適応とならないのは、①すでに臨床的にリンパ節転移が疑われている、②炎症性乳がんや大きな局所進行乳がん、③術前化学療法施行後、④多発乳がん、⑤腋窩の手術の既往、⑥乳房形成やインプラントの既往、⑦妊娠･授乳期の乳がんなどの場合です。

センチネルリンパ節を同定する方法には、大きく分けて、色素を用いる方法(色素法)と放射性同位元素を用いる方法（RI法）とがあり、それらを単独あるいは併用で用います。また、最近では、ICG を用いた蛍光色素法によるセンチネルリンパ節生検も利用されております。RI 法単独での同定率は 92%, 偽陰性率は 6%。色素法単独では、同定率 77%, 偽陰性率 8%, 両者併用では、同定率 93%, 偽陰性率 4%と報告されています。

腋窩リンパ節微小転移の検索と臨床的意義

腋窩リンパ節への転移の有無は重要な予後予測因子となるため、その状態の正確な把握は非常に重要です。最近の病理組織学的検索の進歩により、非常に小さな段階でのがんのリンパ節転移を検索できるようになりました。しかし、そのような微小転移の臨床的意義については、いまだ議論の残るところです。いわゆる微小転移とは、直径 2mm 未満のリンパ節への転移であり、現在のところは、0.2mm 以下の非常に小さな転移は isolated tumor cell(ITC)と表現し、0.2-2.0mm までの転移は micrometastasis と呼び区別をしています。AJCC TNM 分類では、ITC はリンパ節転移陰性(n0)とし、micrometastasis はリンパ節転移陽性(n1)としておりますが、更なる検討が必要となると思われます。

骨髄微小転移の検索と臨床的意義

乳がん患者の骨髄中の微小転移が、予後を予測する因子として重要であると言うことが報告されています。胸骨･腸骨･肋骨などから骨髄を採取し、そこに含まれる乳がん細胞を、免疫染色や分子生物学的方法(RT-PCR)を用いて検出し、微小転移の有無をみることで、再発や生存に関しての予後が予測できる可能性があります。このことは、化学療法における治療効果予測や術後薬物療法の適応決定などにも応用が可能と考えられています。

乳房組織の病理学的検索方法

乳房組織の病理学的検索法には、手術前病理診断･手術中病理診断･手術後病理診断があります。手術前病理診断には、穿刺吸引細胞診や分泌物細胞診などの細胞診断、針生検や切除生検などの組織診断があり、この結果をもとに治療を開始します。手術中の病理診断には、迅速病理診断があり、センチネルリンパ節や乳腺の切除断端の診断を行ないます。最も重要なのは、手術後病理診断です。摘出した検体は、ホルマリンで固定し、原則として乳頭と腫瘍を結ぶ線に垂直に 5mm 間隔で切片を作成し、診断を行ないます。組織型やリンパ管･静脈などの脈管侵襲、リンパ節転移、病変の広がり、病理学的悪性度診断、断端の診断を行います。また、治療選択に関わる、エストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PgR)、ハーセプテストなどを判定し、病理診断結果として報告されます。

病理診断は、治療法決定に関して最も重要な診断であり、また詳細に観察をするため、手術で摘出してから結果が出るまで、約 1〜2 週間かかります。通常は、術後落ち着いた頃に外来でご説明いたします。

病理学的悪性度分類

病理学的悪性度とは、顕微鏡で見るがん細胞の顔つきのことです。分化の程度･異型の程度･増殖能を検討したものです。細胞同士のつながりで形成される構造パターン（構造異型度）、核の形の多様性（核異型度）、細胞の核分裂の程度（核分裂像数）の 3 つの因子から判定する組織学的グレード分類と、核異型度･核分裂像数の 2 つの因子で判定する核グレード分類とがあります。臨床的には、組織学的グレード分類も核グレード分類も同一の意義を持つものであり、リンパ節転移とともに乳がんの予後予測因子のひとつとなっています。低悪性度(Grade1)、中等度悪性度(Grade2)、高悪性度(Grade3)の 3 段階で評価します。

乳房組織検体の至適保存方法

摘出した検体の保存法は、目的により異なります。RNA 抽出を目的とするならば、摘出後すみやかに液体窒素で冷却し、分解を抑える必要があります。DNA 抽出は、ホルマリン固定パラフィン包埋で可能です