

超音波検査による乳がん検診の有効性を検証する比較試験 (J-START)

東北大学大学院医学系研究科客員教授

大内 憲明

第32回がん検診のあり方に関する検討会

令和3年3月17日

(2) 乳がん検診について

- ・ 乳がんに関する研究報告※

※事業名

- ・ 日本医療研究開発機構(AMED)
- ・ 革新的がん医療実用化研究事業

※研究開発課題名

- ・ 超音波検査による乳がん検診の有効性を検証する比較試験
(J-START)

がん検診指針の一部改正 (乳がん検診)

2000 (老健第65号)

問診・視触診及びマンモグラフィによる検診を原則とする (50歳以上)

2004 (老老発第027001号)

問診・視触診及びマンモグラフィによる検診を原則とする (40歳以上)

2016 (がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針) (平成20年3月31日付け健

発第0331058号厚生労働省健康局長通知別添。平成28年2月4日付けで一部改正)

胃がん・乳がん検診に関する指針の改正

【乳がん検診について】

- ・マンモグラフィによる検診を原則とする。
- ・視触診については推奨しない。

厚生労働省 がん検診のあり方に関する検討会

中間報告書（平成27年9月29日）

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000098766.html>

乳がん検診項目に関する提言

以上の検討を踏まえ、検討会としては以下を提言する。

1) 検診方法

- **マンモグラフィ**による検診を原則とする。
- **視触診**については死亡率減少効果が十分ではなく、精度管理の問題もあることから推奨しない。仮に視触診を実施する場合は、マンモグラフィと併用することとする。
- **超音波検査**については、特に高濃度乳腺の者に対して、マンモグラフィと併用した場合、マンモグラフィ単独検査に比べて感度及びがん発見率が優れているという研究結果が得られており、対策型検診として導入される可能性がある。
しかしながら、死亡率減少効果や検診の実施体制、特異度が低下するといった不利益を最小化するための対策等について、引き続き検証していく必要がある。

2) 対象年齢 ○ 40歳以上とする。

3) 検診間隔 ○ 2年に1度とする。

J-STARTにより、超音波検査は期待されているが、まだ結論は出ていない。

- **死亡率減少効果、実施体制、不利益の最小化など**
- **がん検診指針への反映には引き続き検証が必要**

乳がん検診における「高濃度乳房」への対応（案）

現状と課題

- ✓ 高濃度乳房は、他の乳房構成と比較するとマンモグラフィの感度が低い傾向にある
- ✓ マンモグラフィにおける乳房構成の判定基準が一定ではない
- ✓ 高濃度乳房の頻度や、がんの罹患リスク等の実態が不明である
- ✓ 高濃度乳房に関する正しい知識が周知されていない
- ✓ 高濃度乳房は疾患ではないため、保険診療が認められていない
- ✓ 検診受診者に対する乳房の構成の通知のあり方に、一定の見解がない
- ✓ 乳房の構成はがん検診受診者個人の情報であるため、本人が希望する場合、情報提供しなくてはならない



今後の対応の方向性（案）

- ✓ 高濃度乳房に対しても高い感度で実施できる検査方法について検討してはどうか（その一つとして、乳房超音波検査併用検診の感度等について検証する）
- ✓ 高濃度乳房の判定基準の検討を行ってはどうか
- ✓ 高濃度乳房の実態調査を実施してはどうか
- ✓ 受診者が高濃度乳房を正しく理解できるよう、通知すべき標準的な内容を明確にしてはどうか
- ✓ 検診実施機関において、受診者に対し、あらかじめ乳房の構成の通知に関する希望の有無について把握してはどうか

戦略的アウトカム研究とJ-START

2006

平成14年度 平成16年度 平成17年度 平成18年度 平成19年度

・科研費の新たな枠組み

第2期科学技術基本計画
平成13年3月 閣議決定

がん対策基本法

「今後の中長期的な厚生労働科学研究の在り方に関する専門委員会」
中間報告（厚生労働省）

「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班
(座長：黒川清 第1次安倍内閣特別顧問)

・戦略研究インフラ（全体像）
・戦略研究インフラ（研究実施体制）
・モニタリング
・評価

・インフラ整備
・計画立案
・モニタリング

糖尿病予防に関する戦略研究
自殺関連うつ予防に関する戦略研究

健康フロンティア戦略
女性がん対策
マンモグラフィ緊急整備

がん戦略研究（平成18～22年度）
エイズ戦略研究

腎臓病戦略研究
感覚器戦略研究

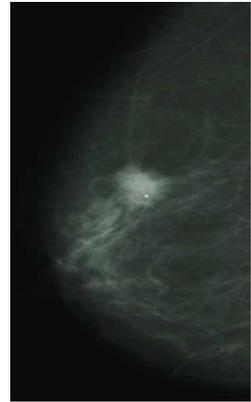
・研究テーマ

平成19（2007）年度
J-START研究参加者登録の開始

J-STARTは2007年度から登録開始

背景

1. 世界的に乳がんが増加し、わが国では乳がん死亡が急増中
2. 科学的根拠が示されたのはマンモグラフィのみであるが、高濃度乳房で精度が低い
3. 高濃度乳房が多いアジア人および若年層ではマンモグラフィの精度が低い
4. 超音波検査による乳がん検診は標準化されていない
5. 超音波検診による死亡率減少効果はRCTが実施されておらず検証されていない



超音波検査による乳がん検診の標準化と普及

大規模臨床試験(RCT)による有効性の検証

40歳代女性 (両群76,196人)

無作為化割付 (RCT)

マンモグラフィ

- 全乳房の記録性・再現性あり
- 精度管理が確立されている
- 欧米で確立された唯一のEBM

超音波 + マンモグラフィ群

マンモグラフィ群



超音波

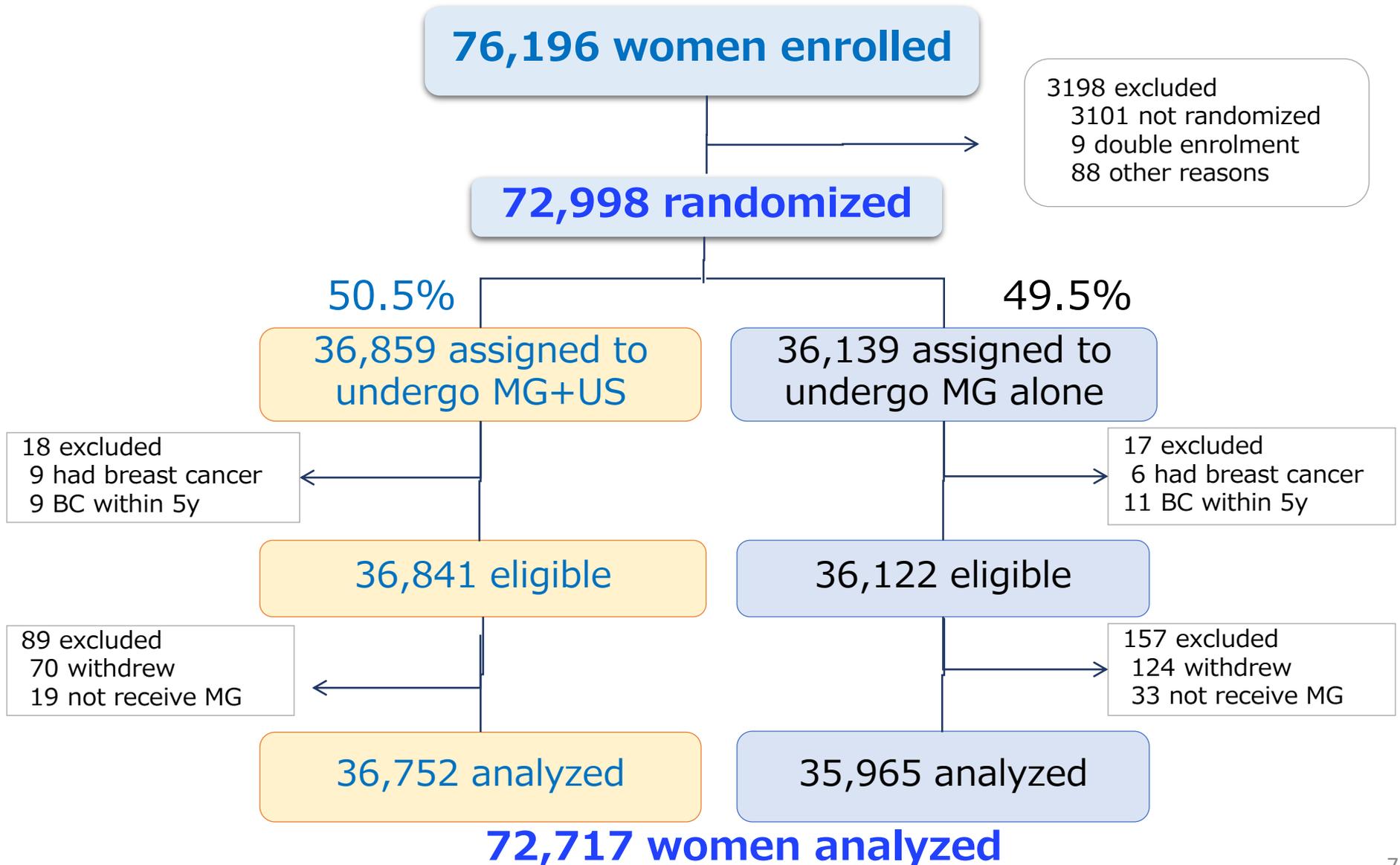
- 2次元で記録性再現性に問題
- 精度管理が確立されていない
- 有効性を示す根拠はない

1. プライマリエンドポイント：感度、特異度、がん発見率

2. セカンダリエンドポイント：累積進行がん罹患率

乳がん死亡率の減少効果の有無 (検診の科学的根拠)

Trial Profile (世界最大規模の無作為ランダム化比較試験 RCT)



J-START 初回検診の結果

プライマリ・エンドポイント（感度・特異度・がん発見率）

	介入群 (MG+US)	コントロール群 (MG only)	合計	備考
ランダム化割付数	36,859	36,139	72,998	
適格症例数	36,841	36,122	72,963	不適格症例、 同意撤回症例を除外
解析症例数	36,752	35,965	72,717	
要精検数 (要精検率)	4,647 (12.6%)	3,153 (8.8%)	7,800 (10.7%)	
がん発見数 (発見率)	184 (0.50%)	117 (0.33%)	301 (0.41%)	p=0.0003
中間期癌	18	35	53	p=0.034
感度	91.1%	77.0%		p=0.004
特異度	87.7%	91.4%		p=0.0001

The sensitivity of **91.1%** was higher than **86%**, originally expected

Stage (病期) 分類

Modality			Study arm (MG+US)			Control arm (MG)		
MG	US	CBE	0	I	II+	0	I	II+
+	-	+/-	23	12	6	DCIS by MG		
+	+	+/-	17	39	20	Early IDC by US		
-	+	+/-	11	42	14			
+	N/A	+/-				30	42	37
-	-	+	0	0	0	1	6	1
			None by CBE			8 by CBE		
All Negative (中間期がん)			1	8	9	8	17	10
Total Screened			51	93	40	31	48	38
Total cancers			202			152		

40歳代の乳がん検診

- マンモグラフィでは、非浸潤がん(DCIS)を見つけやすい
- 超音波では、早期の浸潤がん(IDC, Stage I)を発見している
 - 中間期がんを半減させて、感度を77%から91%に上げた
- 超音波併用で、視触診(CBE)を省ける

Performance of adjunctive ultrasonography

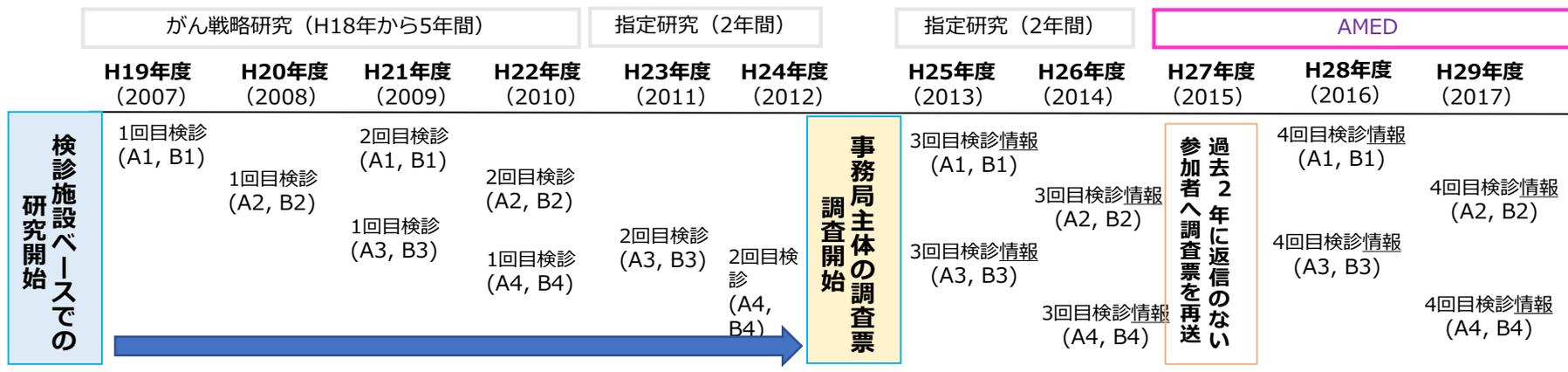
Complementarity of MG and US in breast cancer screening
(19,213 women aged 40-49, first-round screening in Miyagi, Japan)

Modality		Study (MG+ US)			Control (MG)		
MG	US	Ext-dense	Hetero-dense	Scattered and fatty	Ext-dense	Hetero-dense	Scattered and fatty
+	-	3	9	12	-	-	-
+	+	2	10	8	-	-	-
-	+	-	17	7	-	-	-
+	N/A				2	20 (+2*)	14
- (Interval Cancer)	-	-	3	2	4	6	9
Total		5	39	29	6	26 (+2*)	23
Sensitivity		MG: 24/44=55%		20/29=70%	MG: 22/32=69%		14/23=61%
		US: 29/44=66%		15/29=52%	*Additional 2 cancers detected only by CBE, not by MG		
		MG+US: 41/44=93%		27/29=93%			

乳房濃度に関らず、超音波検査の追加が必要（40歳代）

Manuscript submitted

J-STARTの追跡デザイン



これまでに調査票を再送しない参加者へ調査票調査

5回目検診情報 (A1, B1)
5回目検診情報 (A2, B2)
5回目検診情報 (A3, B3)
5回目検診情報 (A4, B4)

※最後にコンタクトをとってから時間が経過している参加者を優先的に発送中

◇追跡調査の追加対応◇

がん発見：

- ① 検診の結果から精密検査となった場合、医療機関へ問い合わせる。
- ② 調査票調査でがんの申告があった場合、ご記入いただいた医療機関へ問い合わせを行う。
- ③ 全国がん登録・人口動態調査との全照合を実施する。

追跡からの離脱：

- ① 電話での聞き取り、Webメールからの連絡（予定）
- ② 住民票・除票調査（5年の発行年限・再転出等の課題あり）

超音波検査による乳がん検診の有効性を検証するRCT

革新的がん(AMED)

革新的がん(AMED)

革新的がん(AMED)

2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 ~

1st エンドポイント (PE)の解析

- 追跡 (一回目検診)
- 精査把握
- データ収集・解析

2nd エンドポイント(SE)の解析に向けて

- 追跡 (調査票調査、人口動態調査、住民票調査)
- 精査把握
- 検診4年後の乳がん罹患
- 中間期乳がんの把握
- 累積進行乳がん等の比較

2nd エンドポイント(SE)の解析と公表に向けて

- 追跡 (調査票、住民票調査)
- 死亡率の把握
- 解析計画書作成、解析の実施
- 外部データ (人口動態調査、がん登録)との照合

Data collection and analysis

1st EP
解析完了

2nd EP
解析予定

データクリーニング

データフィックス

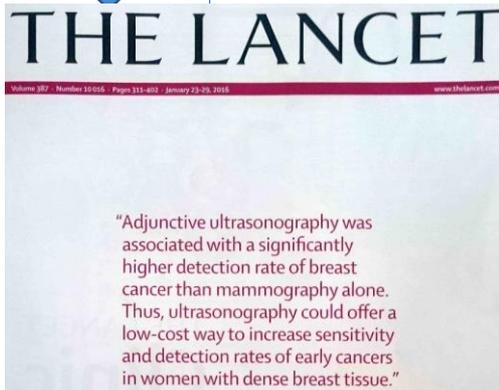
データクリーニング

データフィックス

死亡率減少効果

論文化

Final EP
解析



- 1st EP 感度・特異度・がん発見率 (初回検診) →2013年度データ→2015年度発表 (*Lancet*)
- 2nd EP 累積進行乳がん罹患率 (2回目検診から4年) →2017年度データ→2022年度発表?
- Final EP 死亡率減少効果の検証 (初回検診から20年) →2027~31年度データ→2032年度発表?

厚生労働省
「がん検診のあり方に関する検討会」
における議論の中間整理

令和2年3月
がん検診のあり方に関する検討会

2-1-2 がん検診の種類・検査方法について（乳がん）

- 指針に定めるがん検診の種類・検査方法は、国立がん研究センターが作成している「**有効性評価に基づくがん検診ガイドライン**」や、がんの罹患・死亡等の状況も踏まえつつ、**検討会での議論**を基に定めている。
- 指針に定めるがん検診の種類・検査方法を適時適切に見直していくため、ガイドラインは**最新の研究成果が逐次反映・更新されること**が求められている。
- 指針に定められていない検査方法は、利益と不利益の差が同等または極めて小さいもの（グレードC）や、不利益が上回るもの（グレードD）、**死亡率減少が明らかにされていないもの（グレードI）**で、Iは以下のように評価されている。
 - **乳がん検診における推奨グレード I**
 - ・ 視触診単独法
 - ・ **超音波検査**（単独法・**マンモグラフィ併用法**）
 - ・ 40歳未満（マンモグラフィ単独法及びマンモグラフィと視触診の併用法）
- 死亡率減少が明らかにされていない検査方法について、例えば、AMED において「**乳がんに対するマンモグラフィと乳房超音波検査の併用について有効性及び利益と不利益を評価するための研究**」等によって科学的根拠を明らかにしていくための研究が行われており、このような**科学的根拠の集積**が引き続き重要である。
- その他に科学的根拠の収集が必要な課題として、例えば、乳がん検診における**乳房の構成に関する適切な情報提供のあり方**等があり、これらについては、厚生労働科学研究費補助金による研究等が実施されている。

2-3 新たな検査項目の指針への導入を検討するに当たっての基本的な考え方

1. がんになる人が多く、また死亡の重大な原因であること
2. がん検診を行うことで、そのがんによる死亡が確実に減少すること
3. がん検診を行う検査方法があること
4. 検査が安全であること
5. 検査の精度がある程度高いこと
6. 発見されたがんについて治療法があること
7. 総合的にみて、検診を受けるメリットがデメリットを上回ること

- 上記基本条件に加えて、医療技術の進歩、高齢化等に伴う罹患率・死亡率等の変化や、がん検診に関する研究・開発状況、検査項目の費用対効果や全国的な実行可能性等を考慮する必要があるが、新たな検査項目の指針への導入を検討するに当たっての基本的な考え方については、これまで明示されてなかった。
- そこで、検討会では、これまでのがん検診の基本的条件を基礎としつつ、今後、新たな検査項目の指針への導入を検討するに当たっての基本的な考え方について議論を行い、整理を行った。
- 今後は、基本的な考え方を踏まえ、科学的根拠の収集や、医療資源の状況、費用対効果等について、具体的にどのように対応していくか検討する必要がある。

今後のがん研究のあり方に関する有識者会議（平成31年3月）

（6）がんの予防法や早期発見手法に関する研究

これまで、がん検診については、死亡率の減少を主要評価項目として有効性が検証されてきたが、**死亡率減少効果の検証には長い期間を要するため**、新たな検診手法の実用化が遅れてしまうという課題がある。実用化を目指した研究を加速するため、死亡率減少効果の**代替となる適切な指標**の開発を推進すべきである。

J-START 代替 (サロゲート) 指標

1. プライマリ・エンドポイント【感度・特異度、がん発見率・早期がん比率】
2. セカンダリ・エンドポイント【累積進行がん罹患率】を設定

THE LANCET

All Content



Search

Advanced Search

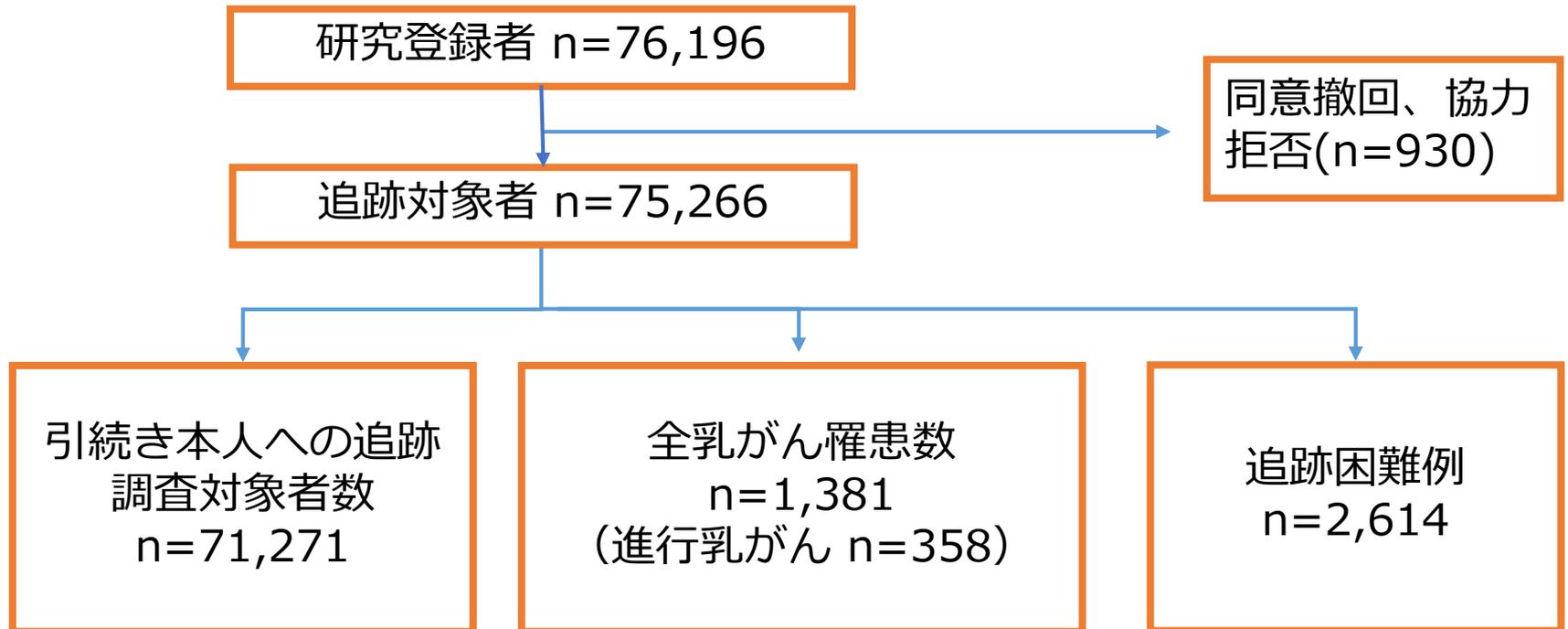
Feature



セカンダリエンドポイント【累積進行がん罹患率の比較解析】

データ集積状況 (2020/11/13)

- 目標症例数：統計解析に必要な進行乳がん罹患数は両群で383症例
- 令和2年11月時点で把握された全乳がん1,381例、うち進行乳がん358例
(目標数までに25例不足)
- 年間把握の乳がん罹患数は平均100例、うち進行乳がんは20例
- すなわち、2年以内に目標症例数に達する見込み



割付群別の追跡期間と乳がん罹患数の動き (2020/11/13)

割付群	対象者数	中央値	標準偏差	最大値
介入群	38,011	105月	30月	145月
非介入群	37,255	105月	31月	145月
全対象者	75,266	105月	31月	145月

追跡期間の中央値は105ヶ月で、割付群別に差はない

病期分類	症例数	比率(%)
0 or I	950	69.9
II 以上	358	26.3
Missing	51	3.8
合計	1,359	100.0

乳がんの病期分類；II以上:進行乳がん

年度別の乳がん罹患数と累積乳がん数

