

有効性評価に基づく 乳がん検診ガイドライン 2013年度版

2014年3月31日

独立行政法人国立がん研究センター
がん予防・検診研究センター

目 次

要旨	5
図 一覧	11
表 一覧	12
I. 目的	13
II. 乳がんの罹患・死亡の動向	14
III. これまで公表された乳がん検診ガイドライン	15
IV. 乳がん検診の現状	17
1. 乳がん検診の現状	17
2. 乳がん検診関連団体ヒアリング	18
1) 乳がん検診関連学術団体	18
2) 乳がん検診関連研究班	18
3) ピンクリボン運動団体	18
V. 作成方法	20
1. 対象	20
2. 対象となる検診方法	20
3. 乳がん検診のエビデンス評価	20
4. 利益と不利益のバランス	22
5. 推奨グレードの決定	23
6. 外部評価	23
7. ガイドラインの公表	24
VI. 検索結果	25
VII. 検診方法の評価	26
1. マンモグラフィ単独法	26
1) マンモグラフィ単独法(全年齢：40~74 歳)の死亡率減少効果	26
2) マンモグラフィ単独法(50~74 歳)の死亡率減少効果	29
3) マンモグラフィ単独法(40~49 歳)の死亡率減少効果	31
4) マンモグラフィ単独法(40 歳未満)の死亡率減少効果	33
5) 検査精度	35
2. マンモグラフィと視触診の併用法	39
1) マンモグラフィと視触診の併用法(全年齢：40~64 歳)の死亡率減少効果	39

2) マンモグラフィと視触診の併用法(40 歳未満)の死亡率減少効果	41
3) 検査精度	42
3. マンモグラフィ検診の共通課題	43
4. マンモグラフィ検診発見がんの生存率解析	45
5. 視触診単独法	47
6. 超音波検査(単独法・マンモグラフィ併用法)	50
7. 乳がん検診の精密検査(生検・細胞診)の精度【全検査共通】	51
VIII. 死亡率減少効果の証拠のレベル	54
IX. 不利益の評価	55
1. マンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法	55
1) 放射線被ばく	55
2) 偽陽性	57
3) 過剰診断	60
2. 視触診	63
3. 超音波検査(単独法・マンモグラフィ併用法)	64
4. 精密検査(生検)の偶発症(検査方法共通)	64
X. 利益と不利益のバランス	65
XI. 推奨グレードの決定	67
XII. 乳がん検診の国際的評価	69
XIII. 考察	72
1. 乳がん検診の有効性評価と課題	72
2. 40 歳代を対象としたマンモグラフィの評価	72
3. マンモグラフィと視触診の併用法の死亡率減少効果	73
4. 視触診単独法の評価と精度管理	74
5. 高齢者を対象とした乳がん検診	76
6. ハイリスクグループへの対応	76
7. 不利益の評価	79
8. 利益と不利益のバランス	80
XIV. 研究への提言	85
XV. おわりに	86
文献	87
「有効性評価に基づく乳がん検診ガイドライン 2013 年度版」作成委員会名簿	104

外部評価委員名簿	106
----------------	-----

「有効性評価に基づく乳がん検診ガイドライン 2013 年度版」は、平成 23~25 年度がん研究開発費を得て行った研究成果として取りまとめられたものである。

本ガイドラインの内容は、「科学的根拠に基づくがん検診法の有効性評価とがん対策計画立案に関する研究」班の評価を提示したものであり、厚生労働省の見解や政策を示したものではない。

要旨

背景

わが国における、乳がんの罹患数(上皮内がんを含む)は 65,085 人(2008 年推定値)、死亡数は 12,529 人(2012 年確定数)であり、女性では、罹患数で 1 番目、死亡数で 5 番目に多いがんである。罹患率は 45~49 歳と 60~64 歳で二峰性にピークがあるが、50 代後半から 60 代の死亡率はほぼ同等である。

目的

本ガイドラインは、検診に関与するすべての人々へ乳がん検診の有効性評価に関する適正な情報提供を目的とする。乳がん検診による死亡率減少効果を明らかにするため、関連文献のシステマティック・レビューを行い、各検診方法の死亡率減少効果と不利益に関する科学的根拠を示し、わが国における対策型検診・任意型検診としての実施の可否を推奨として総括する。

検討対象

乳がん検診の対象は、後期高齢者を除き、75 歳未満の平均的リスクをもつ無症状集団に限定した。

検診方法は、マンモグラフィ単独法、マンモグラフィと視触診の併用法、視触診単独法、超音波検査(単独法・マンモグラフィ併用法)を検討対象とした。自己触診は検診としての位置づけではないことから、本ガイドラインの対象外とした。また、マンモグラフィについては、全年齢、40 歳未満、40 歳代、50 歳以上に分けて証拠を検討し、メタ・アナリシスを行った。

方法

PubMed、Web of Science、医学中央雑誌および J Dream II を用いて、1985 年 1 月から 2012 年 4 月に公表された 5,270 文献を抽出した。2 人 1 組で抄録チェックを行い、不一致例は協議のうえ、192 文献に絞り込んだ。さらに、個別研究のレビューにより 23 文献を追加した。

検診方法別の直接的および間接的証拠に基づき、証拠のレベル(死亡率減少効果)を検討した。最終的に、死亡率減少効果と不利益のバランスを考慮し、推奨グレードを決定した。

証拠のレベル(死亡率減少効果)

1) マンモグラフィ単独法(40~74 歳) : 証拠のレベル 1+

40~74 歳を対象とした複数の無作為化比較対照試験の結果を総合して、死亡率減少効果を示す相応な証拠がある。

2) マンモグラフィと視触診の併用法(40~64 歳) : 証拠のレベル 1+

40~64 歳を対象とした複数の無作為化比較対照試験の結果を総合して、死亡率減少効果を示す相応な証拠がある。

3) マンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法(40 歳未満) : 証拠のレベル 2-

死亡率減少効果を検討した研究は極めて少なく、死亡率減少効果を判断することはできない。

4) 視触診単独法 : 証拠のレベル 2-

死亡率減少効果を検討した症例対照研究は 2 件あるが、確定的な結果は得られなかった。開発途上国における無作為化比較対照試験の結果も中間報告に留まる。このため、死亡率減少効果を判断することはできない。

5) 超音波検査(単独法・マンモグラフィ併用法) : 証拠のレベル 3

感度・特異度の報告はあるが、死亡率減少効果を検討した研究はない。

不利益

マンモグラフィを含む検診方法には、放射線被ばく、偽陽性、過剰診断という共通の不利益がある。視触診、超音波検査(単独法・マンモグラフィ併用法)でも、偽陽性が問題となる。また、乳がん検診共通の不利益として、バイオプシー(生検)による精密検査の偶発症を認めた。

利益と不利益のバランス

死亡率減少効果が認められた、マンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法について、利益の大きさ(Number Needed to Invite: NNI)と不利益(要精検者数)を比較検討した。

推奨グレード

1) マンモグラフィ単独法(40~74 歳) : 推奨グレード B

40~74 歳を対象とした複数の無作為化比較対照試験の結果を総合して、死亡率減少効果を示す相応な証拠がある。不利益については偽陽性、過剰診断、放射線誘発乳がんの発症の可能性がある。これらの結果から、推奨グレード B とし、対策型検診・任意型検診の実施を勧める。

2) マンモグラフィと視触診の併用法(40~64 歳) : 推奨グレード B

40~64 歳を対象とした複数の無作為化比較対照試験の結果を総合して、死亡率減少効果を示す相応な証拠がある。不利益については偽陽性、過剰診断、放射線誘発乳がんの発症の可能性がある。これらの結果から、推奨グレード B と判断し、対策型検診・任意型検診の実施を勧める。ただし、視触診が適正に行われるための精度管理ができない状況では実施すべきではない。

注) 65~74 歳については、マンモグラフィと視触診の併用法に関する証拠は認められなかった。従って、65~74 歳には、マンモグラフィ単独検診を対策型検診として推奨する。

3) マンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法(40 歳未満) : 推奨グレード I

40 歳未満の乳がん罹患率は低く、死亡率減少効果を検討した研究も極めて少ない。このため、死亡率減少効果を判断することはできない。従って、推奨グレード I と判断し、対策型検診としての実施は推奨しない。任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であり、不利益が大きい可能性について適切な説明を行うべきである。

4) 視触診単独法 : 推奨グレード I

死亡率減少効果を検討した症例対照研究は 2 件あるが、確定的な結果は得られなかった。開発途上国における無作為化比較対照試験の結果も中間報告に留まる。このため、死亡率減少効果を判断することはできない。従って、推奨グレード I と判断し、対策型検診としての実施は推奨しない。任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益が大きい可能性について適切な説明を行うべきである。ただし、視触診が適正に行われるための精度管理ができない状況では実施すべきではない。

5) 超音波検査(単独法・マンモグラフィ併用法) : 推奨グレード I

感度・特異度の報告はあるが、死亡率減少効果を検討した研究はない。このため、超音波検査(単独法・マンモグラフィ併用法)による死亡率減少効果を判断することはできない。従

って、推奨グレードⅠと判断し、対策型検診としての実施は推奨しない。任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益について適切な説明を行うべきである。

研究への提言

乳がん検診、特にマンモグラフィ検診については、欧米で実施された無作為化比較対照試験による死亡率減少効果が根拠となっている。これらの研究は乳がん検診の科学的根拠ではあるが、その結果をわが国にすべて外挿できるかという点については疑問が残る。このため、わが国における乳がん検診の評価研究が必要である。各検診方法の評価については、以下の点に配慮し、さらなる評価研究を進めるべきである。

また、乳がんリスクについては Gail model をはじめ多くのリスク調査票が開発されており、リスク評価を応用した検診も必要である。また、マンモグラフィの精度に関与するデンズプレストの取り扱いや遺伝子検査との関連も今後の課題である。

わが国におけるがん検診の利益と不利益のバランスを評価するためには、国内データを集積するとともに、その方法論と政策決定における応用について、国際的な動向を見据えながら検討しなくてはならない。

1) マンモグラフィ単独法(40~74 歳)

死亡率減少効果の根拠となった研究が海外から報告されているが、わが国における評価研究が必要である。同時に、マンモグラフィの不利益、特に過剰診断に関する研究が必要である。

2) マンモグラフィと視触診の併用法(40~64 歳)

マンモグラフィに視触診を追加した場合の利益(死亡率減少効果)と不利益(偽陽性)に関する研究が必要である。視触診の精度管理や教育啓発を検討すべきである。

3) マンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法(40 歳未満)

罹患率の低い 40 歳未満にマンモグラフィを実施した場合の不利益に関する研究が必要である。

4) 視触診単独法

開発途上国における無作為化比較対照試験の結果を参照したうえで、わが国の医療環境との整合性を考慮し、再度検討する余地がある。

5) 超音波検査(単独法・マンモグラフィ併用法)

国内で進行中のマンモグラフィと超音波検査の併用について、無作為化比較対照試験を継続し、死亡率減少効果を検討すべきである。

今後の予定

本ガイドラインは、公表後 5 年以内に新たに得られた研究成果を加え、死亡率減少効果および不利益に関する証拠を再検討し、更新ガイドラインを作成する予定である。

乳がん検診【推奨のまとめ】

方法	推奨 グレード	証拠の レベル (死亡率 減少効果)	推奨の判断基準	対策型検診	任意型検診	研究への提言
マンモグラフィ 単独法 (40~74 歳)	B	1+	40~74 歳を対象とした複数の無作為化比較対照試験の結果を総合して、死亡率減少効果を示す相応な証拠がある。不利益については偽陽性、過剰診断、放射線誘発乳がんの発症の可能性はある。	対策型検診としての実施を推奨する。	任意型検診としての実施を推奨する。	死亡率減少効果の根拠となった研究が海外から報告されているが、わが国における評価研究が必要である。わが国の罹患のピークとなっている、40 歳代における死亡率減少効果の大きさを確認する必要がある。同時に、マンモグラフィの不利益については、40 歳代では偽陽性率、放射線被ばくに関する研究、50 歳以上では過剰診断に関する研究が特に必要である。
マンモグラフィ と視触診の 併用法 (40~64 歳)	B	1+	40~64 歳を対象とした複数の無作為化比較対照試験の結果を総合して、死亡率減少効果の相応な証拠がある。不利益については偽陽性、過剰診断、放射線誘発乳がんの発症の可能性はある。	対策型検診としての実施を推奨する。ただし、視触診が適正に行われるための精度管理ができない状況では実施すべきではない。	任意型検診としての実施を推奨する。ただし、視触診が適正に行われるための精度管理ができない状況では実施すべきではない。	マンモグラフィに視触診を追加した場合の利益(死亡率減少効果)と不利益(偽陽性)に関する研究が必要である。視触診の精度管理や教育啓発を検討すべきである。
マンモグラフィ 単独法・マンモ グラフィと視触 診の併用法 (40 歳未満)	I	2-	40 歳未満の乳がん罹患率は低く、死亡率減少効果を検討した研究も極めて少ない。このため、死亡率減少効果を判断することはできない。	対策型検診としての実施を推奨しない。	任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であり、不利益が大きい可能性について適切な説明を行うべきである。	罹患率の低い 40 歳未満にマンモグラフィを実施した場合の不利益に関する研究が必要である。
視触診単独法	I	2-	死亡率減少効果を検討した症例対照研究は 2 件あるが、確定的な結果は得られなかった。開発途上国における無作為化比較対照試験の結果も中間報告に留まる。このため、死亡率減少効果を判断することはできない。	対策型検診としての実施を推奨しない。	任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益について適切な説明を行うべきである。ただし、視触診が適正に行われるための精度管理ができない状況では実施すべきではない。	開発途上国における無作為化比較対照試験の結果を参照したうえで、わが国の医療環境との整合性を考慮し、再度検討する余地がある。
超音波検査 (単独法・マン モグラフィ併用 法)	I	3	感度・特異度の報告はあるが、死亡率減少効果を検討した研究はない。このため、超音波検査による死亡率減少効果を判断することはできない。	対策型検診としての実施を推奨しない。	任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益について適切な説明を行うべきである。	国内で進行中のマンモグラフィと超音波検査の併用について、無作為化比較対照試験を継続し、死亡率減少効果を検討すべきである。

注)

1) 証拠のレベル、推奨グレードは別表(表 4、表 5)参照。

2) 検討対象は 75 歳未満に限定した。

3) 啓発活動として行われている自己触診は、乳がん検診の方法としては対象外である。

4) 推奨グレード I は、現段階において、がん検診として実施するための証拠が不十分であることを意味するが、今後の研究成果によって、将来的に判定が変更になる可能性がある。

5) 65~74 歳については、マンモグラフィと視触診の併用法に関する証拠は認められなかった。従って、65~74 歳には、マンモグラフィ単独検診を対策型検診として推奨する。

図 一覧

- 図 1 乳がん罹患率年齢階級別推移
- 図 2 乳がん死亡率年齢階級別推移
- 図 3 乳がん年齢調整罹患率推移：国際比較
- 図 4 乳がん年齢調整死亡率推移：国際比較
- 図 5 乳がん検診の Analytic Framework と対応する検討課題
- 図 6 乳がん検診評価文献の選択過程
- 図 7 マンモグラフィ単独法【全年齢：40~74 歳】のメタ・アナリシス(相対危険度)
- 図 8 マンモグラフィ単独法【全年齢：40~74 歳】のメタ・アナリシス(寄与危険度)
- 図 9 マンモグラフィ単独法【50~74 歳】のメタ・アナリシス(相対危険度)
- 図 10 マンモグラフィ単独法【50~74 歳】のメタ・アナリシス(寄与危険度)
- 図 11 マンモグラフィ単独法【40~49 歳】のメタ・アナリシス(相対危険度)
- 図 12 マンモグラフィ単独法【40~49 歳】のメタ・アナリシス(寄与危険度)
- 図 13 マンモグラフィと視触診の併用法【全年齢：40~64 歳】のメタ・アナリシス
(相対危険度)
- 図 14 マンモグラフィと視触診の併用法【全年齢：40~64 歳】のメタ・アナリシス
(寄与危険度)
- 図 15 マンモグラフィと視触診の併用法【50~64 歳】のメタ・アナリシス(相対危険度)
- 図 16 マンモグラフィと視触診の併用法【50~64 歳】のメタ・アナリシス(寄与危険度)
- 図 17 マンモグラフィと視触診の併用法【40~49 歳】のメタ・アナリシス(相対危険度)
- 図 18 マンモグラフィと視触診の併用法【40~49 歳】のメタ・アナリシス(寄与危険度)

表 一覧

表 1	乳がん検診の成績
表 2	英文献検索キーワード
表 3	和文献検索キーワード
表 4	証拠のレベル
表 5	推奨グレード
表 6	対策型検診と任意型検診の比較
表 7	乳がん死亡率減少効果(AF1)証拠数
表 8	無作為化比較対照試験【全年齢：40~74 歳】比較
表 9	マンモグラフィ単独法、マンモグラフィと視触診の併用法の比較
表 10	無作為化比較対照試験【マンモグラフィ 50 歳以上】比較
表 11	マンモグラフィ単独法(50 歳以上) エビデンス・テーブル
表 12	無作為化比較対照試験【マンモグラフィ 40 歳代】比較
表 13	マンモグラフィ単独法(40 歳代) エビデンス・テーブル
表 14	マンモグラフィ単独法の検査精度 国外エビデンス・テーブル
表 15	マンモグラフィ単独法の検査精度 国内総括表
表 16	マンモグラフィと視触診の併用法 比較
表 17	マンモグラフィと視触診の併用法 エビデンス・テーブル
表 18	マンモグラフィと視触診の併用法の検査精度 エビデンス・テーブル
表 19	マンモグラフィの共通課題【1 方向と 2 方向】エビデンス・テーブル
表 20	マンモグラフィの共通課題【デジタルとフィルム】エビデンス・テーブル
表 21	マンモグラフィ検診発見がんの生存率解析 エビデンス・テーブル
表 22	視触診単独法の死亡率減少効果 エビデンス・テーブル
表 23	視触診単独法の検査精度 エビデンス・テーブル
表 24	超音波検査の検査精度 エビデンス・テーブル
表 25	マンモグラフィの生検・細胞診の精度 エビデンス・テーブル
表 26	不利益【放射線被ばく】エビデンス・テーブル
表 27	放射線被ばくの比較
表 28	不利益【偽陽性】エビデンス・テーブル
表 29	不利益【過剰診断】エビデンス・テーブル
表 30	不利益【精密検査(生検)の偶発症】エビデンス・テーブル
表 31	利益と不利益のバランス
表 32	乳がん検診の推奨グレード
表 33	乳がん検診ガイドラインの国際比較
表 34	無作為化比較対照試験に基づく過剰診断割合の推計

I. 目的

乳がん検診は、わが国における国民の健康状態を改善する可能性が期待されているが、近年、超音波検査をはじめとする新たな方法について、検診への応用が検討されている。

平成 13 年に公表された、平成 12 年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書(以下、久道班報告書第 3 版)¹⁾において、視触診とマンモグラフィの併用による乳がん検診は「死亡率減少効果がある」と判定された。この結果、40 歳以上を対象とした視触診とマンモグラフィによる乳がん検診が、標準的な方法として全国の市区町村で実施されている。久道班報告書第 3 版公表から 13 年が経過しており、新たな予防対策の科学的根拠を明確にすることが求められている。

そこで、新たな研究も含め、乳がん検診による死亡率減少効果を明らかにするため、関連文献のシステマティック・レビューを行い、各検診方法の利益(死亡率減少効果)と不利益に関する科学的根拠を示し、わが国における対策型検診・任意型検診としての実施の可否を推奨として総括する。

「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」の作成は平成 15 年に開始し、大腸がん、胃がん、肺がん、子宮頸がん、前立腺がんの検診ガイドラインを作成した。これらのガイドラインはいずれも国際標準に基づき、科学的根拠を系統的に検索し、抽出された証拠を吟味し、各検診方法についての証拠に関する評価を行った。さらに、各検診方法の利益(死亡率減少効果)と不利益に関する科学的根拠を示し、わが国における対策型検診・任意型検診としての実施の可否を推奨として総括した。乳がん検診についても、これまでの「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」の作成方法を踏襲し、国内外の研究を系統的に収集、評価したうえで、「有効性評価に基づく乳がん検診ガイドライン 2013 年度版」として公表する。

本ガイドラインは、対策型検診・任意型検診にかかわらず、がん検診に関与するすべての人々への情報提供を目的とする。すなわち、がん検診の計画立案や実施に関与し、提供者となる保健医療の行政職、医師、保健師、看護師などの保健医療職、事務担当者、検診機関の管理経営者、さらに、がん検診の受診者も対象となる。特に、本ガイドラインは対策型検診の実施主体となる市区町村を主たる対象として、科学的根拠に基づくがん検診を推進し、がん検診の実施の可否の判断を支援する。従って、本ガイドラインは、がん検診を実施するすべての医療機関はもとより、検診対象となる一般住民にも浸透することを期待し、その周知を図ることに努める。このため、本ガイドラインの普及版や解説版を作成するとともに、市民参加による一般向けリーフレット(市民版)を作成する予定である。

1) 平成 12 年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書(主任研究者 久道 茂). 公衆衛生協会. 2001.

II. 乳がんの罹患・死亡の動向

わが国における、乳がんの罹患数(上皮内がんを含む)は 65,085 人(2008 年推定値)、死亡数は 12,529 人(2012 年確定数)であり、女性では、罹患数で 1 番目、死亡数で 5 番目に多いがんである²⁾。

年齢階級別の罹患率(人口 10 万人あたり)を、1980 年から 2008 年までの 28 年間でみると、40 歳以上のすべての年代で罹患率が増加している(図 1)。40~44 歳、45~49 歳ではそれぞれ 1980 年に 46.9、56.9 であったのが、2008 年には 130.9、195.7 まで急増している。2008 年の年齢階級別罹患率は、30~34 歳、35~39 歳、40~44 歳、45~49 歳、50~54 歳、55~59 歳、60~64 歳、65~69 歳でそれぞれ 28.1、57.5、130.9、195.7、179.6、177.4、183.9、176.2 である²⁾。罹患率は 40 歳代前半で急峻に増加し、45~49 歳と 60~64 歳で二峰性にピークがある。30 歳代では、子宮がん(上皮内がんを含む)の罹患率は乳がん(上皮内がんを含む)を上回っているが、40 歳代では逆転する。

一方、年齢階級別の死亡率(人口 10 万人あたり)は、1980 年から 2012 年までの 32 年間でみると、40 歳以上のすべての年代で死亡率が増加している(図 2)。2012 年の死亡率は、30~34 歳、35~39 歳、40~44 歳、45~49 歳、50~54 歳、55~59 歳、60~64 歳、65~69 歳でそれぞれ 1.8、4.5、10.6、15.8、25.9、34.2、35.1、35.8 である²⁾。40 歳代と比べ 50 歳代で急激に増加し、さらに 50 歳代後半から 60 歳代の死亡率はほぼ同等となる。30 歳代の乳がん死亡率は、子宮がん死亡率をやや上回る程度だが、40 歳以上では 2 倍以上となる。45~49 歳に罹患率のピークがあり、死亡率は加齢とともに増加する。40 歳代と 50 歳代では死亡率に乖離があり、45~49 歳の死亡率は 55~59 歳の半数である。

国際的にも、乳がんは女性のがん罹患の第 1 位であり、女性のがんの 25.2%を占めている。また、女性のがん死亡の第 1 位である。また、乳がん罹患は年間 168 万人に及ぶ³⁾。ただし、乳がんの罹患率には地域差があり、欧米で高く、アジア、アフリカでは低い。

米国・英国の乳がん年齢調整罹患率は、日本の 2~3 倍であり、米国はゆるやかに減少、英国は横ばいである(図 3)。一方、日本・シンガポールは最近 20 年間で急速に増加した。乳がん年齢調整死亡率は、米国・英国では 1990 年以降減少を続けている。一方、シンガポールや香港では横ばい、韓国・日本は増加傾向にある(図 4)³⁾。

2) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス。地域がん登録全国推計によるがん罹患データ(1975 年~2008 年)。

<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>. (2013.7.24.アクセス)

3) International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.

Available: <http://globocan.iarc.fr/>. Accessed 16 January 2014.

III. これまで公表された乳がん検診ガイドライン

これまでの乳がん検診ガイドラインとしては、久道班報告書第 3 版¹⁾と日本乳癌学会による乳癌診療ガイドライン⁴⁾がある。

1) 久道班報告書第 3 版

平成 13 年 3 月に公表された、平成 12 年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書(久道班報告書第 3 版)¹⁾において、50 歳以上を対象とした視触診とマンモグラフィによる乳がん検診は、I-a 群「検診による死亡率減少効果があるとする、十分な根拠がある」と判定されている。また、40 歳代を対象とした視触診とマンモグラフィによる乳がん検診は、I-b 群「検診による死亡率減少効果があるとする、相応な根拠がある」と判定されている。一方、視触診単独による乳がん検診は I-c 群「検診による死亡率減少効果がないとする、相応な根拠がある」と判定された。

また、視触診と超音波検査による乳がん検診は、II 群「検診による死亡率減少効果を判定する適切な根拠となる研究や報告が、現時点ではみられないもの」と判断された。

2) 日本乳癌学会による乳癌診療ガイドライン

2013 年に改訂が行われ⁴⁾、推奨グレードが再検討された。推奨グレードは、A: 強く推奨、B: 推奨、C1: 十分な科学的根拠はないが、細心の注意のもとに行うことを考慮してよい、C2: エビデンスがないので勧められない、D: 害を与えるエビデンスがあるので勧められない、の 5 段階である。

40 歳代のマンモグラフィは、「50 歳代よりも死亡率減少効果は低い、有意な死亡率減少効果を認める」ことから推奨グレード B となっている。ただし、過剰診断や偽陽性に関する詳細な記述はない。50 歳以上では、過剰診断についても触れ、50~69 歳のエビデンスをもとに、年齢上限を設定せずに推奨グレード A としている。デジタル・マンモグラフィについては、直接の死亡率減少効果を認めていないが、フィルム・マンモグラフィと検査精度が同等ないしは若年者ではより精度が高いということから、推奨グレード A と判定された。

視触診単独法については、エビデンスは不十分であり画像による検診(触知しないがんを検出する)を効果の面で上回ることはないことから推奨グレード D としている。視触診とマンモグラフィの併用法については、単独の臨床的・クエスチョンは存在しなかった。超音波検査については、マンモグラフィとの併用について推奨グレード C1 であり、乳がん検診として勧める十分な根拠はなく、対策型検診としては勧めないという判定になっている。また、自己触診についての検討はない。

- 1) 平成 12 年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書(主任研究者 久道 茂). 公衆衛生協会. 2001.
- 4) 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 2.疫学・診断編 2013 年版. 金原出版. 2013.

IV. 乳がん検診の現状

1. 乳がん検診の現状

平成 23 年度の地域保健・健康増進事業報告では、乳がん検診の受診者数は 254 万人、受診率 18.8%である。平成 22(2010)年度の乳がん検診の成績を、子宮頸がん検診と比較し表 1 に示した⁵⁾。対策型検診における総受診者数は 2,541,993 人、がん検診受診率は 18.8%、要精検率は 8.6%、精検受診率は 83.5%、がん発見率は 0.32%、陽性反応適中度は 3.7%であった(表 1)。一方、子宮頸がん検診では総受診者数は 4,666,826 人、がん検診受診率は 23.7%、要精検率は 1.6%、精検受診率は 66.2%、がん発見率は 0.08%、陽性反応適中度は 4.9%であった。これらのプロセス指標に関しては、平成 20 年 3 月に厚生労働省がん検診事業の評価に関する委員会が発表した「今後の我が国におけるがん検診事業評価の在り方について」報告書内に、許容値、目標値が設定されている⁶⁾。乳がん検診ではすべて許容値をクリアしている。精検受診率は子宮頸がん検診に比べて高いが、目標値の 90%を下回っており、今後の課題である。

平成 20 年 3 月に厚生労働省より報告された「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」⁷⁾では、乳がん検診の対象年齢は 40 歳以上、検診項目に関しては問診、視診、触診およびマンモグラフィと定めているが、平成 25 年度の「市区町村におけるがん検診の実施状況調査」の集計結果⁸⁾では、指針以外の年齢(39 歳以下)を対象としている市区町村が 34.3%、問診、視触診、マンモグラフィの実施率はそれぞれ 81.3%、86.6%、99.0%であった。一方、上記指針で検診項目に定められていない超音波検査を実施している市区町村は 31.5%認められた。

現状で広く実施されている人間ドックなどの任意型検診のデータに関しては、乳癌検診学会「全国集計委員会」が乳癌検診全国集計報告の表 1 にてまとめている⁹⁾。

わが国における乳がん検診は、1987 年より視触診単独法が集団検診にて開始されたが、2000 年に厚生省老人保健福祉局通達(老健第 65 号)により、50 歳以上の女性に対して 2 年に 1 回の視触診併用マンモグラフィ検診(MLO1 方向、2 方向も可)が導入された¹⁰⁾。

2004 年には「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」が改定され、40 歳代に対しても視触診併用マンモグラフィ(2 方向撮影)での隔年検診が通達され、40 歳代に適応が拡大された⁷⁾。現在、乳がん検診は健康増進法に基づく市区町村事業として位置づけられ、対策型検診として実施されている⁷⁾。一方、職域や人間ドック等による乳がん検診は任意型検診として実施されている。

乳がん検診では、日本乳癌検診学会、日本乳癌学会、日本産科婦人科学会、日本医学放射線学会、日本放射線技術学会、日本医学物理学会の 6 学会の協力のもとに 1997 年 11 月にマンモグラフィ検診精度管理中央委員会(精中委)(2013 年 10 月、超音波検査関連の 3 学会が加わり、日本乳がん検診精度管理中央機構(精中機構)に名称変更)が設置され、主に読影、撮影の教育研修、マンモグラフィ画像評価を実施している。2013 年 3 月末現在、読影講習合格者は 12,840 人、撮影技師講習合格者は 12,524 人、施設画像評価認定施設は更新を含

め 1,677 施設である¹¹⁾。これらの人的、機器的精度管理に加え、実施主体である市区町村、指導管理する立場の都道府県、検診を実施する検診機関の果たすべき役割と精度管理に関しては、「がん検診に関する検討会中間報告『市町村事業におけるがん検診の事業評価の手法について』」(平成 19 年 6 月)に記載されたチェックリストによる管理が推奨されている。

2. 乳がん検診関連団体ヒアリング

日本乳癌学会、日本乳癌検診学会、日本産婦人科乳癌学会、乳がん検診研究班、ピンクリボン運動団体 3 団体、からヒアリングを行った。

1) 乳がん検診関連学術団体

日本乳癌学会は、検診も含め診断、治療に関するガイドラインを作成し、定期的な更新を行っている。ガイドラインについては、「乳癌診療ガイドライン」の項(p.15)参照¹²⁾。

日本乳癌検診学会では、独自の検診ガイドラインは作成していないが、マンモグラフィの精度管理のために精中委の中心的な役割を担っている。また、全国集計委員会が、乳がん検診について詳細情報を収集し、公表している。2009 年に U.S. Preventive Services Task Force(USPSTF)の公表したガイドラインについて、「科学的根拠に基づいた概ね適切なものであるが、アメリカのデータに基づいた判断であり、日本にそのまま適用することはできない」とのコメントを公表している¹³⁾。

日本乳癌学会が外科医、放射線科医を主体としていることから、産婦人科医の学習の場として日本産婦人科乳癌学会が発足した。独自の検診ガイドラインは作成しておらず、産婦人科医の乳がん検診参加をサポートし、啓発することが重要な機能となっている。

2) 乳がん検診関連研究班

乳腺濃度の高い 40 歳代に対するマンモグラフィの低い感度を補完するために、第 3 次対がん総合戦略研究事業として、「乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験」(研究代表者 大内憲明、Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial: J-START)が 2007 年より開始された。この研究は、40 歳代女性を対象とするマンモグラフィと超音波検査併用群と、マンモグラフィ単独法群間でその精度を検証する無作為化比較対照試験¹⁴⁾で、2012 年 4 月 3 日までに 76,091 人がエントリーされた。

3) ピンクリボン運動団体

2011 年 7 月 29 日に、ピンクリボン活動を行っている 3 団体、ピンクリボンの会「ソフィア」、乳房健康研究会、患者会「マリア・ビバーチェ」からヒアリングを行った。これらの団体は類似の患者団体とともに啓発イベントなどに参加する場合もあるが、地域や加入者らの特徴を生かし、独自の活動も行っている。例えば、ピンクリボンの会「ソフィア」は標本モデルを用いた自己触診の指導が主たる活動である。このため、自己触診を含め、年齢に合った「オーダーメイド検診」を期待している。一方、乳房健康研究会は科学的根拠につ

いて、特に検診の根拠をどのように伝えるかなど情報提供のあり方や諸外国の情報にも関心が高い。リスク・ベネフィットの概念にも理解があり、リスクの伝え方やピンクリボン関連団体間での科学的根拠に関する意識の差を解決することについての問題意識もある。患者会「マリア・ビバーチェ」は前2者と共通して、自己触診を重視しているが、医師による視触診も医師・患者間のコミュニケーションの場として重要視していた。いずれの団体も検診受診率向上のための啓発活動や学校教育には高い関心を示していた。

5) 厚生労働省. 平成 23 年度地域保健・健康増進事業報告. 2011.

6) 厚生労働省がん検診事業の評価に関する委員会「今後の我が国におけるがん検診事業評価の在り方について」報告書. 平成 20 年 3 月.

7) 厚生労働省健康局長通知. 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.

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_kenshin02.pdf. (2013.7.24.アクセス)

8) 厚生労働省. 市区町村におけるがん検診の実施状況調査. 平成 25 年.

9) 笠原善郎, 辻 一郎, 市村みゆき, 上尾裕昭, 大貫幸二, 岡崎 稔, 鯉渕幸生, 古川順康, 村田陽子, 森田孝子; 日本乳癌検診学会全国集計委員会. 乳癌検診全国集計報告. 日本乳癌検診学会誌. 2012; 21(1): 48-58.

10) 厚生省老人保健福祉局老人保健課長通達「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」の一部改正について. 老健第 65 号. 平成 12 年 3 月 31 日.

11) マンモグラフィ検診精度管理中央委員会. マンモグラフィ検診精度管理中央委員会報告書(第 9 版). 2013.

12) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン. <http://www.jbcsguideline.jp/> (2013.7.24.アクセス)

13) 日本乳癌検診学会. 米国予防医学専門委員会による乳がん検診推奨に対する日本乳癌検診学会の見解. <http://www.jabcs.jp/pages/uspfts.html>.

14) Ohuchi N, Ishida T, Kawai M, Narikawa Y, Yamamoto S, Sobue T. Randomized controlled trial on effectiveness of ultrasonography screening for breast cancer in women aged 40-49(J-START): research design. Jpn J Clin Oncol. 2011; 41(2): 275-7.

V. 作成方法

1. 対象

乳がん検診の検討対象は、75 歳未満の平均的リスクをもつ無症状集団に限定した。乳がん検診の無作為化比較対照試験の一部は 70~74 歳が含まれているが、その他の研究でも対象に 75 歳以上を含めたものはほとんどない。従って、75 歳以上についての評価が困難なことから、74 歳を上限として検討を行う。

2. 対象となる検診方法

検診方法については、マンモグラフィ単独法、マンモグラフィと視触診の併用法、視触診単独法、超音波検査(単独法・マンモグラフィ併用法)とした。また、MRI による乳がん検診は、欧米でハイリスクグループに対して行われているが、対象集団が異なることから除外した。自己触診は、わが国では乳がんの啓発活動の一環として教育が行われているが、「検診」とは言えないことから、乳がん検診の方法からは除外し、本ガイドラインの対象外とした。

各方法の乳がん死亡率減少効果を検討した研究と不利益を検討した。ただし、マンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法は、全年齢、40 歳未満、40 歳代、50 歳以上に分けて証拠を検討し、メタ・アナリシスを行った。

さらに、マンモグラフィ(単独法・併用法)については、AF3(検査精度)の追加的課題として、以下の 2 課題を検討した。

- ① 無症状者を対象とした乳がん検診において、マンモグラフィ 2 方向の精度(感度・特異度)は 1 方向と同等以上か。
- ② 無症状者を対象とした乳がん検診において、デジタル・マンモグラフィの精度(感度・特異度)はフィルム・マンモグラフィと同等以上か。

3. 乳がん検診のエビデンス評価

1) Analytic Framework の設定

マンモグラフィ単独法、マンモグラフィと視触診の併用法、視触診単独法、超音波検査については、同検査を行うことが直接乳がん死亡率減少に結びつく **Analytic Framework** を作成した(図 5)。間接的証拠として、検査精度、検査不利益、精密検査精度、精密検査の不利益、検診発見がんの生存率を検討した。

2) 文献検索

マンモグラフィ単独法、マンモグラフィと視触診の併用法、視触診単独法、超音波検査についての **Analytic Framework** に基づき、AF1 から AF7 の課題に関する文献を抽出した。文献抽出には、PubMed、Web of Science、医学中央雑誌、J Dream II を用いた。各検索エンジンの検索式は表 2~3 に示した。

文献検索の対象は 1985 年以降とし、文献の採用・除外条件は以下のとおりである。ただ

し、除外条件に相当した論文であっても、ほかに根拠となる文献がない場合などは、採用することもあり得る。その判断は、ガイドライン作成委員会で協議のうえ、採否を決定した。検索対象期間外に既公表の無作為化比較対照試験の追跡期間延長の結果が公表された場合には、追加して検討することとした。

適応基準

- ① **peer review** を経て掲載された原著論文のみを対象とする。
- ② 死亡率減少効果を検討した論文はすべて抽出し、その他の研究については研究の質・対象集団などを勘案し、論文を抽出した。
- ③ 不利益に関する論文は、原則的に国内報告を優先的に抽出した。
- ④ 放射線被ばくや過剰診断については直接評価した研究がないため、モデル研究を採用した。

除外基準

- ① 学会等のガイドラインあるいはその解説、国家機関・学会等の年報、統計集等は除外する。総説、レター、その他の報告や資料、私信なども除外する。
- ② 死亡率減少効果を検討した研究は、原則として無症状者を対象として検討したものに限定し、有症状者(外来受診者など)は除外する。
- ③ 発見率(数)に関する論文は、原則として除外する。ただし、感度・特異度に関する十分な情報が得られない場合には、代替指標としてがん発見率や要精検率の報告を採用する場合もある。
- ④ 抄録のないものは除外する。
- ⑤ 経済評価研究は除外する。

3) 対象文献の選択のためのシステマティック・レビュー

有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順¹⁵⁾として定められた方法に基づき、文献検索と個別研究の評価検討を行った(図 6)。文献検索により抽出した候補文献の抄録について、文献レビュー委員会のメンバーが 2 人 1 組で検討し、両者の採否の評価を照合した。文献レビュー委員会で評価内容の不一致例を検討し、採否の最終的決定を行った。

抄録レビューにより抽出した文献を、文献レビュー委員会のメンバーが同様に 2 人 1 組となり、研究方法別チェックリストを用いて論文レビューを行い、証拠として採用可能なものを絞り込んだ。

個別研究の評価は、文献レビュー委員会での討議も行い、研究デザインごとに研究の質について検討を行った。ただし、死亡率減少効果に関する研究が少ない場合には、研究の質にかかわらず採用とした。研究方法の分類のなかで、「コホート研究」に分類するものは対照群を置いた研究のみとし、対照群を置かない 1 群のみでの検討は「ケースシリーズ」に分類した。検討の結果、最終的な採用文献を決定し、エビデンス・テーブルを作成した。

4) 死亡率減少効果の評価

がん検診の死亡率減少効果については、検診方法別の直接的証拠および間接的証拠を統合し、その結果に基づき証拠のレベルを判定した。ただし、単独の間接的証拠が証拠のレベル判定に影響を与えることはないが、直接的証拠のある検診方法との比較検討が可能な場合、証拠のレベル判定への影響を検討した。

証拠のレベルは、研究方法および研究の質から、6段階に分類される(表 4)。がん検診による死亡率減少効果の直接的証拠となる研究方法としては、無作為化比較対照試験が最も信頼性が高く、コホート研究や症例対照研究は次善の方法となる。その他の研究としては、横断的研究や発見率・生存率などの研究が該当するが、これらの研究は、重要な情報であっても、単独では有効性評価の根拠とはならない。

マンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法については、全年齢、50歳以上、40歳代を対象とした研究のメタ・アナリシスを行った。メタ・アナリシスに用いた数値は追跡期間の統一をはかるために、コクランレビューを参照し、13年間の追跡結果を用いた。Swedish Two-County studyについては、コクランレビューでは割付方法が適切ではないことから Östergötland のデータを採用していない。このため、別途 13年間追跡のデータを用いた。分析は Mantel-Haenszel 法による fixed effects model を用い、相対危険度と寄与危険度を算出した。さらに、寄与危険度の逆数として必要な受診者数(Number Needed to Invite: NNI)を算出した。解析には StatsDirect 3(StatsDirect Ltd, Cheshire, UK)を使用した。

5) 不利益の評価

不利益については、偶発症、偽陽性(特異度)とその心理的負担、過剰診断について検討した。

4. 利益と不利益のバランス

死亡率減少効果が認められた方法については、死亡率減少効果(利益)の大きさと不利益のバランスを比較した。わが国において検診実施の可否を検討するため、国内データをベースとした。死亡率減少効果(利益)の大きさは、メタ・アナリシスの結果を用いた。検診受診から 13年間の追跡において、わが国において、開始年齢 40~70歳から 13年間で乳がん死亡 1人を回避するために必要な受診者数(Number Needed to Invite: NNI)を算出した。不利益については、過剰診断や放射線誘発がん発症に関する国内データが不足していることから対象外とした。このため、検討対象とする不利益は、国内研究から成果が得られる要精検率とした。これらの結果について、比較検討した。

5. 推奨グレードの決定

乳がん検診の各方法について、利益(死亡率減少効果)と不利益の両面から評価を行った。

がん検診の利益と不利益のバランスを考慮したうえで、わが国における対策型検診・任意型検診としての実施の可否を推奨グレードとして決定した(表 5)。対策型検診および任意型検診の定義は、表 6 に示したとおりである。推奨グレードは A から D および I の 5 段階で示した。

推奨は、有効性に関する証拠のレベルと不利益の大きさを勘案し、表 5 の原則に従い、最終的にガイドライン作成委員会の協議により決定する。推奨グレード A および B については、死亡率減少効果を認め、かつ不利益も比較的小さいことから、対策型検診としても、任意型検診としても実施可能である。推奨グレード D は、死亡率減少効果がないことから、対策型・任意型のいずれのがん検診としても、実施すべきではない。

推奨グレード C は死亡率減少効果を認めるが、無視できない不利益があるため、対策型検診としての実施は望ましくない。しかし、任意型検診においては、安全性を確保し、不利益についての十分な説明を行ったうえでの実施は可能である。

現段階で十分な証拠が得られない場合には、推奨グレード I と判断した。この場合、利益と不利益のバランスに関する判断は行わず、不利益について記述するに留めた。

推奨グレード I は、死亡率減少効果の有無を判断するための研究が不十分なことから、対策型検診としては推奨できない。任意型検診では必ずしも実施を勧めないが、あえて実施する場合には以下の点に留意すべきである。がん検診の提供者は、死亡率減少効果が証明されていないことおよび当該検診による不利益について十分説明し、適切な説明に基づき、個人のレベルで受診を検討する。

推奨グレード I の判定を受けた検診は、有効性評価を目的とした研究の範囲で行われることが望ましい。ただし、ここでいう研究とは単なる発見率などの報告ではなく、死亡率減少効果を証明するための系統的アプローチの基盤となる精度の検討、検診対象がんの死亡率をアウトカムとした無作為化比較対照試験をはじめとした信頼性の高い研究に限定される。また、推奨グレード I の判定を受けたがん検診は、一定の評価を得るまで公共政策として取り上げるべきではない。

6. 外部評価

有効性評価に基づく乳がん検診ガイドライン・ドラフト(暫定版)を「科学的根拠に基づくがん検診推進のページ(<http://canscreen.ncc.go.jp/>)」に公開するとともに、パブリック・コメントを募った。

同時に、マンモグラフィ、視触診、超音波検査の各乳がん検診に従事する専門家各 1 人合計 3 人に外部評価を依頼した。外部評価の項目は、採用された証拠の過不足、証拠のレベルや推奨グレードの妥当性を問うものである。

がん検診関係者のみならず、一般市民からの直接の意見聴取を目的として、2013(平成 25)

年 9 月 30 日に「乳がん検診ガイドライン公開フォーラム」(於 国際研究交流会館、国立がん研究センター築地キャンパス内)を開催し、62 人が出席した(当研究班関係者を除く)。公開フォーラムでは、ガイドライン・ドラフトの内容説明後、外部評価者がコメントを発表し、総合討論を行った。公開フォーラムの議事録は、前述した「科学的根拠に基づくがん検診推進のページ(<http://canscreen.ncc.go.jp/>)」に公開した。

公開フォーラムやパブリック・コメント(10 件)をもとに追加修正を行い、ドラフト第 2 版を作成した。ドラフト第 2 版は、国立がん研究センターがん予防・検診研究センター運営会議の審査後、再度追加修正を行った。最終的に、国立がん研究センター執行役員会の検討を経て、国立がん研究センターがん予防・検診研究センターから「有効性評価に基づく乳がん検診ガイドライン 2013 年度版」として公表した。

7. ガイドラインの公表

本ガイドラインは、国立がん研究センターがん予防・検診研究センターから公表した。本ガイドラインの PDF 版を「科学的根拠に基づくがん検診推進のページ(<http://canscreen.ncc.go.jp/>)」に公開した。また、本ガイドラインは全国の都道府県並びに市区町村に配布する。今後は、これまでの有効性評価に基づくがん検診ガイドラインと同様に、普及版・英文版・市民版の作成を予定している。

15) 平成 16 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班(主任研究者 祖父江友孝). 有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順. 2005.

VI. 検索結果

PubMed および医学中央雑誌を用いて、1985 年 1 月から 2012 年 4 月に公表された 5,270 文献を抽出した。2 人 1 組で抄録チェックを行い、不一致例について協議のうえ、192 文献に絞り込んだ。さらに、個別研究のレビューにより 23 文献を追加した。

検診方法による証拠の重複を含め、各検診方法に関する AF1 の証拠数は表 7 となった。

VII. 検診方法の評価

1. マンモグラフィ単独法

1) マンモグラフィ単独法(全年齢：40~74歳)の死亡率減少効果

マンモグラフィ単独法による乳がん死亡率減少効果を検討した6研究があり、このうち、UK Age trial¹⁶⁾は対象を40歳代に限定している(表8)。

割付の方法は、Malmö study^{17, 18)}とCanada study II(以下、Canada II)^{19, 20, 21)}は個人単位、Swedish Two-County study^{22~28)}はクラスター割付、Stockholm study^{29, 30)}とGothenburg study^{31, 32)}は生年月日による割付を行っている。個人単位以外の方法では、どちらのグループに割り付けられるかの予測が可能となる。

ただし、Canada IIは全員に視触診を行ったうえで、マンモグラフィ追加群と追加なし群を比較しており、ほかの研究とはデザインが異なる。従って、エビデンス・テーブルに結果は掲載したが、後述するメタ・アナリシスの対象からは除外した。

これらの研究は、Canada IIを除き、20~30%の乳がん死亡率減少効果を認めている。

Malmö studyは、45~70歳を対象としたMalmö Iと、43~49歳を対象としたMalmö IIがある。マンモグラフィは2方向、検診間隔は18~24カ月である。Malmö Iは対象者42,283人(介入群21,088人、対照群21,195人)を平均13.9(8.8~20.2)年の追跡結果、乳がん死亡の相対危険度は0.82(95%CI: 0.67-1.00)、年齢調整相対危険度0.81(95%CI: 0.66-1.00)と20%の有意な減少を認めた。本研究はpopulation-basedの個人割付による研究であり、死因の把握は原則的に死因登録を用い、可能な限り、診療録や剖検結果を参照している。

Swedish Two-County studyは、KopparbergとÖstergötlandの2カ所で行われたクラスター割付の無作為化比較対照試験である。対象年齢は40~74歳で、50~74歳は33カ月ごと、40~49歳は24カ月ごとにマンモグラフィ検診を実施した。介入群77,080人、対照群55,985人を最長19年間追跡した結果、対象年齢全体では31%の乳がん死亡率が減少した(相対危険度0.69, 95%CI: 0.58-0.80)。

Stockholm studyは、40~69歳を対象とし、誕生日による割付を行い、28カ月ごとにマンモグラフィ検診(1方向)を実施し、平均11.4年の追跡後の乳がん死亡相対危険度は0.74(0.5-1.1)であった。研究開始時50~64歳に限定した場合、0.62(0.38-1.0)であった。

Gothenburg studyは、39~59歳を対象とし、誕生日による割付を行い、18カ月ごとにマンモグラフィ検診を実施した。初回は2方向撮影、2回目以降乳腺濃度により1方向でよいと判断された者(約30%)は1方向のみ撮影した。介入群21,904人(39~49歳は11,724人、50~59歳は9,926人)を最長14年間追跡し、評価モデルを変えて検討している。EPC評価モデル(プロトコルに従い診療録からエンドポイント委員会が死因を分類)では全年齢の相対リスクは0.79(0.58-1.08)、50~54歳は1.31(0.73-2.33)、55~59歳は0.67(0.38-1.18)であった。

Canada IIは、上記の研究とは基本的なデザインが異なる。一定の研修を受けた看護師が触診を行った後、マンモグラフィの受診を無作為に割り付けている。無作為割付時には触診

の結果はブラインドであり、マンモグラフィあり群となし群では触診による有所見率は同等である。この研究では触診にマンモグラフィを追加した場合の上乗せ効果を検討している。上記の研究はいずれも介入群ではマンモグラフィを実施し、対照群ではマンモグラフィも視触診も実施しておらず、マンモグラフィ自体の効果を検証している。また、Canada I と Canada II は異なる年代を対象としている。Canada II は、50~59 歳を対象とし、介入群 19,711 人にはマンモグラフィ 2 方向で毎年検診を行い、対照群 19,694 人とともに追跡した。13 年間の追跡による乳がん死亡相対危険度は 1.02(0.78-1.33)で有意差はなかった。これは、追跡期間 25 年まで延長した場合でも結果に変化はみられなかった(1.02, 95%CI: 0.77-1.36)。

全年齢を対象とし、マンモグラフィ単独法を未受診と比較し評価した Malmö study、Swedish Two-County study、Stockholm study、Gothenburg study、UK Age trial のメタ・アナリシスを行った。Canada II は、視触診とマンモグラフィ併用群と視触診単独群とを比較していることから、メタ・アナリシスの対象からは除外した。比較対照を視触診単独法としている Canada study は割付方法が適切に行われていることから、多くのメタ・アナリシスでは対象としているが、本ガイドラインは未受診者に対するマンモグラフィの効果の検討を優先するために Canada study を除外して検討した。しかしながら、全年齢、40 歳代、50~74 歳の各年代のメタ・アナリシスに Canada study を追加した場合でもほぼ同等の結果が得られた。

5 研究のメタ・アナリシスでは、25%の死亡率減少効果を認めた(0.75, 95%CI: 0.67-0.83)(図 7)。一方、寄与危険度は、0.0015(0.0009-0.0021)であり(図 8)、NNI(Number Needed to Invite)は 1,000(769-2,000)となった(表 9)。

- 16) Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368(9552): 2053-60.
- 17) Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997; 22: 63-7.
- 18) Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*. 2002; 359(9310): 909-19.
- 19) Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Cmaj*. 1992; 147(10): 1477-88.
- 20) Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst*.

2000; 92(18): 1490-9.

21) Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*. 2014; 348: g366.

22) Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, Smith RA. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer*. 1995; 75(10): 2507-17.

23) Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, Ljungquist U, Lundström B, Månson JC, Eklund G, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet*. 1985; 1(8433): 829-32.

24) Duffy SW, Tabar L, Vitak B, Yen MF, Warwick J, Smith RA, Chen HH. The Swedish Two-County Trial of mammographic screening: cluster randomisation and end point evaluation. *Ann Oncol*. 2003; 14(8): 1196-8.

25) Tabar L, Vitak B, Chen HH, Prevost TC, Duffy SW. Update of the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: histologic grade-specific and age-specific results. *Swiss Surg*. 1999; 5(5): 199-204.

26) Tabar L, Duffy SW, Yen MF, Warwick J, Vitak B, Chen HH, Smith RA. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point. *J Med Screen*. 2002; 9(4): 159-62.

27) Tabár L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer*. 2001; 91(9): 1724-31.

28) Duffy SW, Tabar L, Olsen AH, Vitak B, Allgood PC, Chen TH, Yen AM, Smith RA. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen*. 2010; 17(1): 25-30.

29) Frisell J, Eklund G, Hellström L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Somell A. Randomized study of mammography screening--preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat*. 1991; 18(1): 49-56.

30) Frisell J, Lidbrink E, Hellström L, Rutqvist LE. Followup after 11 years--update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Research And Treatment*. 1997; 45(3): 263-70.

31) Bjurstam N, Björnelid L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, Hafström LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Sävje-Söderbergh J. The Gothenburg

breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer*. 1997; 80(11): 2091-9.

32) Bjurstam N, Björnelid L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, Walker N, Cahlin E, Eriksson O, Hafström LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Salander H, Sävje-Söderbergh J, Wahlin T. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer*. 2003; 97(10): 2387-96.

2) マンモグラフィ単独法(50~74 歳)の死亡率減少効果

50 歳以上を対象としたマンモグラフィ単独法に関する研究は、Malmö study^{17, 18)}、Swedish Two-County study^{22~28)}、Stockholm study^{29, 30)}、Gothenburg study^{31, 32)}、Canada study^{19~21)}の 5 研究である(表 10、表 11)。主たる対象は 50~69 歳だが、Swedish Two-County study は 75 歳までを対象としている。

上記 5 研究のメタ・アナリシスを行った。Canada II は、視触診とマンモグラフィ併用群と視触診単独群とを比較していることから、メタ・アナリシスの対象からは除外した。比較対照を視触診単独法としている Canada study は割付方法が適切に行われていることから、多くのメタ・アナリシスでは対象としているが、本ガイドラインは未受診者に対するマンモグラフィの効果の検討を優先するために Canada study を除外して検討した。しかしながら、全年齢、40 歳代、50~74 歳の各年代のメタ・アナリシスに Canada study を追加した場合でもほぼ同等の結果が得られた。

4 研究のメタ・アナリシスでは、25%の死亡率減少効果を認めた(0.71, 95%CI: 0.62-0.81)(図 9)。一方、寄与危険度は、0.0015(0.0009-0.0021)であり(図 10)、NNI(Number Needed to Invite)は 667(476-1,111)となった(表 9)。

17) Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997; 22: 63-7.

18) Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*. 2002; 359(9310): 909-19.

22) Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, Smith RA. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer*. 1995; 75(10): 2507-17.

23) Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, Ljungquist U, Lundström B, Månson JC, Eklund G, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet*.

1985; 1(8433): 829-32.

24) Duffy SW, Tabar L, Vitak B, Yen MF, Warwick J, Smith RA, Chen HH. The Swedish Two-County Trial of mammographic screening: cluster randomisation and end point evaluation. *Ann Oncol.* 2003; 14(8): 1196-8.

25) Tabar L, Vitak B, Chen HH, Prevost TC, Duffy SW. Update of the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: histologic grade-specific and age-specific results. *Swiss Surg.* 1999; 5(5): 199-204.

26) Tabar L, Duffy SW, Yen MF, Warwick J, Vitak B, Chen HH, Smith RA. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point. *J Med Screen.* 2002; 9(4): 159-62.

27) Tabar L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer.* 2001; 91(9): 1724-31.

28) Duffy SW, Tabar L, Olsen AH, Vitak B, Allgood PC, Chen TH, Yen AM, Smith RA. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen.* 2010; 17(1): 25-30.

29) Frisell J, Eklund G, Hellström L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Somell A. Randomized study of mammography screening--preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat.* 1991; 18(1): 49-56.

30) Frisell J, Lidbrink E, Hellström L, Rutqvist LE. Followup after 11 years--update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Research And Treatment.* 1997; 45(3): 263-70.

31) Bjurstam N, Björnelid L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, Hafström LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Säre-Söderbergh J. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer.* 1997; 80(11): 2091-9.

32) Bjurstam N, Björnelid L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, Walker N, Cahlin E, Eriksson O, Hafström LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Salander H, Säre-Söderbergh J, Wahlin T. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer.* 2003; 97(10): 2387-96.

19) Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Cmaj.* 1992; 147(10): 1477-88.

20) Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst.*

2000; 92(18): 1490-9.

21) Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*. 2014; 348: g366.

3) マンモグラフィ単独法(40~49 歳)の死亡率減少効果

マンモグラフィ単独法で 40 歳代を対象とした研究は 5 研究(Malmö study^{17, 18)}、Swedish Two-County study^{22~28)}、Stockholm study^{29, 30)}、Gothenburg study^{31, 32)}、UK Age trial¹⁶⁾) がある(表 12、表 13)。

Malmö II は、検診方法や研究方法は Malmö I と同一である。Malmö II は、対象 17,793 人(介入群 9,581 人、対照群 8,212 人)を 5.8 年(3.1-18.1)追跡した結果、乳がん死亡の相対リスクは 0.64(0.39-1.06)、年齢調整相対リスクは 0.65(0.39-1.08)と減少傾向を認めたが、有意ではなかった。累積死亡率のグラフをみると、Malmö I は、5 年目以降で両群の死亡率が乖離する妥当なものであるが、Malmö II は 1 年目から死亡率が乖離している。無作為割付でありながら、介入群の方が数が多いこともあわせて、Malmö II は割付に問題があり、介入群と対照群の間で偏りが存在する可能性がある。

Swedish Two-County study は、40~49 歳に対し 24 カ月ごとにマンモグラフィ検診を実施した。介入群 19,844 人、対照群 15,604 人を最長 19 年間追跡した結果、年齢と地域を調整した相対リスクは 40~49 歳 0.91(0.60-1.36)であり、乳がん死亡率の有意な減少は認められなかった。

Stockholm study は、40~49 歳を対象とし、介入群 40,318 人、対照群 19,343 人を平均 11.4 年追跡後の相対危険度は 1.08(95%CI: 0.54-2.17)で乳がん死亡率の減少は認められなかった。

Gothenburg study は、39~49 歳対象の介入群 11,724 人、対照群 14,217 人を最長 14 年間追跡し、評価モデルを変えて検討している。EPC 評価モデル(プロトコールに従い診療録からエンドポイント委員会が死因を分類)では 39~44 歳の相対危険度は 0.78(0.41-1.48)、45~49 歳の相対危険度は 0.51(0.24-1.08)であり、有意ではなかった。

UK Age trial は 39~41 歳をリクルートし、個別単位で割付を行い、48 歳まで毎年マンモグラフィ(2 方向)を行った。介入群 53,884 人、対照群 106,956 人を平均 10.7 年間追跡し、乳がん死亡率は介入群 0.18(1,000)、対照群 0.22(1,000)であり、相対危険度は 0.83(0.66-1.04)となった。これら 5 研究では乳がん死亡率が減少する傾向を認めた。ただし、Malmö II と UK Age trial 以外は対象集団を 40 歳代に限定したのではなく、サブ解析として 40 歳代の死亡率減少効果を検討している。該当する Swedish Two-County study と Gothenburg study では、40 歳代で死亡率減少の傾向はあるが、有意な結果ではなかった。Malmö II と UK Age trial でも、40 歳代で死亡率減少効果が大きくはなるものの、有意な結果は得られていない。50 歳以上を含む研究(Malmö I、Swedish Two-County、Stockholm、

Gothenburg)と比べると、60 歳以上を含む死亡率減少効果とは明らかに効果の大きさは減少するものの、50 歳代に限定した場合には 40 歳代の効果と同等あるいは下回る結果を示す研究もあった。研究を実施した国は加齢とともに乳がん罹患率が増加していることから、罹患率の高い 60 歳代では年齢を限定した場合でも有意な結果が得られやすいが、40~50 歳代だけでは十分なサンプル数が確保されていなかった可能性が高い。

上記 5 研究のメタ・アナリシスでは、19%の死亡率減少効果を認めた(0.81, 95%CI: 0.68-0.96) (図 11)。一方、寄与危険度は、0.0005(0.0001-0.0009)であり(図 12)、NNI(Number Needed to Invite)は 2,000(1,111-10,000)となった(表 9)。

50 歳以上を対象としたメタ・アナリシスの結果と比べて、40 歳代を対象を限定した場合には、50 歳以上に比べ効果は小さいが、死亡率減少効果はあると判断した。

17) Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997; 22: 63-7.

18) Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet.* 2002; 359(9310): 909-19.

22) Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, Smith RA. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer.* 1995; 75(10): 2507-17.

23) Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, Ljungquist U, Lundström B, Månson JC, Eklund G, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet.* 1985; 1(8433): 829-32.

24) Duffy SW, Tabar L, Vitak B, Yen MF, Warwick J, Smith RA, Chen HH. The Swedish Two-County Trial of mammographic screening: cluster randomisation and end point evaluation. *Ann Oncol.* 2003; 14(8): 1196-8.

25) Tabar L, Vitak B, Chen HH, Prevost TC, Duffy SW. Update of the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: histologic grade-specific and age-specific results. *Swiss Surg.* 1999; 5(5): 199-204.

26) Tabar L, Duffy SW, Yen MF, Warwick J, Vitak B, Chen HH, Smith RA. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point. *J Med Screen.* 2002; 9(4): 159-62.

27) Tabár L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast

carcinoma mortality. *Cancer*. 2001; 91(9): 1724-31.

28) Duffy SW, Tabar L, Olsen AH, Vitak B, Allgood PC, Chen TH, Yen AM, Smith RA. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen*. 2010; 17(1): 25-30.

29) Frisell J, Eklund G, Hellström L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Somell A. Randomized study of mammography screening--preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat*. 1991; 18(1): 49-56.

30) Frisell J, Lidbrink E, Hellström L, Rutqvist LE. Followup after 11 years--update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat*. 1997; 45(3): 263-70.

31) Bjurstam N, Björnelid L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, Hafström LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Sävje-Söderbergh J. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer*. 1997; 80(11): 2091-9.

32) Bjurstam N, Björnelid L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, Walker N, Cahlin E, Eriksson O, Hafström LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Salander H, Sävje-Söderbergh J, Wahlin T. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer*. 2003; 97(10): 2387-96.

16) Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368(9552): 2053-60.

4) マンモグラフィ単独法(40歳未満)の死亡率減少効果

わが国における30~34歳、35~39歳の年齢階級別罹患率は、ピークの45~49歳に比べ3分の1から5分の1と低い。欧米においても、マンモグラフィの対象年齢に比べ、30歳代の罹患率は極めて低い状況にある。

Swedish Two-County study^{22~28)}、Stockholm study^{29, 30)}、Gothenburg study^{31, 32)}、UK Age trial¹⁶⁾の4件の無作為化比較対照試験は38歳あるいは39歳以上を対象に含めてはいるが、30歳代に関するサブ解析は行われていない。

一方、観察研究については、すでに導入された研究が主体となるため、40歳以上を対象とした研究が大半であり、比較対照として30歳代を用いた時系列研究などはあるが、30歳代の効果を検証したものではない。オランダの研究では35~39歳を含んだ研究があり、35~41歳では死亡率減少効果の傾向は認められた(オッズ比0.93, 95%CI: 0.791-0.984)³³⁾。

30歳代については、罹患率が低いこと、また死亡率減少効果の検証が極めて少なく、その効果も証明されていない。従って、30歳代までマンモグラフィ検診の対象を拡大する根拠は

不明と判断した。

- 22) Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, Smith RA. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer*. 1995; 75(10): 2507-17.
- 23) Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, Ljungquist U, Lundström B, Månson JC, Eklund G, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet*. 1985; 1(8433): 829-32.
- 24) Duffy SW, Tabar L, Vitak B, Yen MF, Warwick J, Smith RA, Chen HH. The Swedish Two-County Trial of mammographic screening: cluster randomisation and end point evaluation. *Ann Oncol*. 2003; 14(8): 1196-8.
- 25) Tabar L, Vitak B, Chen HH, Prevost TC, Duffy SW. Update of the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: histologic grade-specific and age-specific results. *Swiss Surg*. 1999; 5(5): 199-204.
- 26) Tabar L, Duffy SW, Yen MF, Warwick J, Vitak B, Chen HH, Smith RA. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point. *J Med Screen*. 2002; 9(4): 159-62.
- 27) Tabár L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer*. 2001; 91(9): 1724-31.
- 28) Duffy SW, Tabar L, Olsen AH, Vitak B, Allgood PC, Chen TH, Yen AM, Smith RA. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen*. 2010; 17(1): 25-30.
- 29) Frisell J, Eklund G, Hellström L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Somell A. Randomized study of mammography screening--preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat*. 1991; 18(1): 49-56.
- 30) Frisell J, Lidbrink E, Hellström L, Rutqvist LE. Followup after 11 years--update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat*. 1997; 45(3): 263-70.
- 31) Bjurstam N, Björneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, Hafström LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Säre-Söderbergh J. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer*. 1997; 80(11): 2091-9.

- 32) Bjurstam N, Björnelid L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, Walker N, Cahlin E, Eriksson O, Hafström LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Salander H, Sävje-Söderbergh J, Wahlin T. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer*. 2003; 97(10): 2387-96.
- 16) Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368(9552): 2053-60.
- 33) Peer PG, Werre JM, Mravunac M, Hendriks JH, Holland R, Verbeek AL. Effect on breast cancer mortality of biennial mammographic screening of women under age 50. *Int J Cancer*. 1995; 60(6): 808-11.

5) 検査精度

① 国外研究

マンモグラフィ単独検診に関する検査精度を調査した研究は複数認められるが、対象集団に大きな偏りがなく、地域がん登録と照合した研究に限ると、フランス³⁴⁾、フィンランド³⁵⁾、オランダ³⁶⁾から報告されている(表 14)。

フランスの研究は³⁴⁾、対象集団は地域住民であり、1990年から1994年までに検診間隔30カ月、2ラウンドのスクリーニングが行われた。マンモグラフィは1方向で撮影された。第1ラウンドでは20,941人(対象者の24%)、第2ラウンドでは23,834人(対象者の31%)が受診し、268人の検診発見がんと83人の中間期がんが診断された。感度は73.8%、特異度は88.7%であった。60歳未満ではそれぞれ61.7%、89.7%、60歳以上ではそれぞれ83.0%、89.7%であり、年齢とともに感度の増加を認めた。

オランダの研究は³⁶⁾、対象集団は地域住民であり、1975年から1992年までに検診間隔2年、9ラウンドのスクリーニングが行われた。マンモグラフィは1方向で撮影された。41,087人が受診し、541人の検診発見がんと307人の中間期がんが診断された。全体の感度は63.8%、特異度では、第1ラウンドは99.1%、第6ラウンドで99.8%まで上昇した。50歳未満、50~69歳、70歳以上の年齢別感度は、それぞれ49.7%、65.2%、75.9%であり、加齢とともに感度の増加を認めた。特異度では年齢による差はみられず、99.1~99.8%と高い傾向がみられた。本研究においては、全体の要精検率が0.46%と極めて低いため、結果的に陽性反応適中度が45.8%と高く、解釈に注意を要する。

フィンランドの研究は³⁵⁾、対象集団は地域住民であり、1991年から1999年までに検診間隔2年、3ラウンドのスクリーニングが行われた。初回検診では153,452人、継続検診では567,442人が受診し、それぞれ670人、2,045人の検診発見がんと、289人、1,101人の中間期がんが診断された。感度は初回検診では70.0%、継続検診では65.0%であった。継続検診では、検診期間、要精検率、年齢、施設の精度が感度の有意な因子であり、50~54歳に比較し、60~64歳では感度が1.17倍($p=0.055$)であった。

- 34) Exbrayat C, Garnier A, Colonna M, Assouline D, Salicru B, Winckel P, Menegoz F, Bolla M. Analysis and classification of interval cancers in a French breast cancer screening programme (département of Isère). *Eur J Cancer Prev.* 1999; 8(3): 255-60.
- 35) Sarkeala T, Hakama M, Saarenmaa I, Hakulinen T, Forsman H, Anttila A. Episode sensitivity in association with process indicators in the Finnish breast cancer screening program. *Int J Cancer.* 2006; 118(1): 174-9.
- 36) Otten JD, van Dijck JA, Peer PG, Straatman H, Verbeek AL, Mravunac M, Hendriks JH, Holland R. Long term breast cancer screening in Nijmegen, The Netherlands: the nine rounds from 1975-92. *J Epidemiol Community Health.* 1996; 50(3): 353-8.

② 国内研究

マンモグラフィ単独法に関する検査精度を調査した国内の研究は、高知県³⁷⁾、香川県³⁸⁾、愛媛県³⁸⁾から報告されている(表 15)。いずれも要精検率、がん発見率、陽性反応適中度、早期がん比率の報告に留まり、がん登録との照合による感度、特異度の報告はない。これらの報告では、自県内で行われたマンモグラフィと視触診の併用法(以下、視触診併用法)と、マンモグラフィ単独法を比較検討している。要精検率に関しては、高知県³⁷⁾では視触診併用法で 9.2%、マンモグラフィ単独法で 6.8%(2.4%の低下)、愛媛県³⁸⁾では視触診併用法で 5.1%、マンモグラフィ単独法で 6.0%(0.9%の増加)、香川県³⁸⁾では視触診併用法で 12.8%、マンモグラフィ単独法で 12.0%(0.8%の低下)と報告されており、視触診併用法からマンモグラフィ単独法に移行することで、要精検率は同等あるいは低下する傾向がみられた。一方、がん発見率や陽性反応適中度、早期がん比率は 3 県ともに視触診併用法、マンモグラフィ単独法の間に大きな差は認められていない。ただし、高知県³⁷⁾では視触診併用法からマンモグラフィ単独法に移行したことで、がん発見率が 0.49%から 0.29%に減少したが、マンモグラフィ単独法は高知市で行われており、視触診併用法は高知市外で行われているため、有自覚症率や年齢分布の違いによる影響と結論づけている。

視触診併用法に関する検査精度を調査した国内の研究は、岩手県³⁹⁾、鹿児島県⁴⁰⁾、浜松市⁴¹⁾、仙台市⁴²⁾、宮城県^{43, 44)}、徳島県^{45, 46)}から報告されている。このうち、地域がん登録との照合による感度、特異度を含めた報告は、宮城県⁴⁴⁾の 1 件のみである。この報告では、検診期間は 1997 年度から 2002 年度の 6 年間、同時併用法で行われ、受診者総数は 112,071 人、感度は 40 歳代が 71.4%、50 歳代が 85.8%、60 歳代が 87.2%、特異度は 40 歳代が 88.6%、50 歳代が 90.7%、60 歳代が 93.1%と報告され、高濃度乳腺比率の高い 40 歳代の感度が低いことを問題視している。

さらに、視触診を併用する方法として、マンモグラフィと視触診双方の所見を参考にしながら行う同時併用法と、個別に行う分離併用法があり、これらを分けて検討した。同時併用法(岩手県³⁹⁾、浜松市⁴¹⁾、仙台市⁴²⁾、宮城県⁴⁴⁾)と分離併用法(鹿児島県⁴⁰⁾、徳島県^{45, 46)})の

成績を比較すると、要精検率では、同時併用法で 5.7%-9.2%、分離併用法で 7.1%-9.3%と報告され、分離併用法で高い傾向が認められた。がん発見率では、同時併用法で 0.22%-0.49%、分離併用法では 0.20%-0.55%であり、大きな差は認められなかった。陽性反応適中度、早期がん比率では、分離併用法での報告が少ないため比較が困難であった。さらに徳島県⁴⁶⁾では、同時併用法と分離併用法を自県内で比較した結果を報告しており、要精検率では、分離併用法の 9.3%に比べて、同時併用法では 7.9%に低下したことを報告している。

上記より、マンモグラフィ単独法はマンモグラフィと視触診の併用法に比し、要精検率は低い傾向があるものの、がん発見率や陽性反応適中度、早期がん比率には大きな差はなかった。また、マンモグラフィと視触診の併用法には、分離併用法と同時併用法があり、同時併用法にて要精検率が低下する傾向がみられた。なお、これらモダリティ間の比較に関しては、撮影方法や読影方法、検診ラウンドや受診者背景も異なるため、解釈には注意が必要である。

37) 山川 卓, 杉本健樹, 藤島則明, 高橋聖一, 安藝史典, 宇賀四郎, 秋田美智子, 原 澄江, 小嶋みか, 藤村 隆. 視触診を除外したマンモグラフィ単独検診—実現可能で有効な乳癌検診システムに対する高知県の試み—. 日本乳癌検診学会誌. 2013; 22(1): 123-8.

38) Morimoto T, Tangoku A, Yamakawa T, Tsuruno M, Takashima S. Promotion of quality-controlled mammography alone as a screening modality in Japan. *Breast Cancer*. 2012; 23: Epub.

39) Ohnuki K. Mammographic screening for non-palpable breast cancer in japan. *Breast Cancer*. 2005; 12(4): 258-66.

40) 金子洋一. 検診車によるマンモグラフィ併用検診の検討—49歳以下と50歳以上の比較—. 日本乳癌検診学会誌. 2002; 11(2): 161-5.

41) 吉田雅行, 荻野和功, 小倉廣之. (旧)浜松市の医師会型マンモグラフィ検診導入後 8 年間の成績と課題—乳がん検診に対する医師会(地域医療)の役割—. 日本乳癌検診学会誌. 2013; 22(2): 223-9.

42) 大貫幸二, 小泉 亮, 大内憲明, 久道 茂, 松野正紀, 千田典男, 安田恒人, 藤原朋子, 石橋和雄. 開業医(医師会)が行う視触診検診へのマンモグラフィ導入の結果. 日本乳癌検診学会誌. 2001; 10(3): 248-52.

43) 大貫幸二, 大内憲明, 吉田弘一, 木村道夫, 大内明夫, 椎葉健一, 横田憲一, 松野正紀. マンモグラフィ併用検診における中間期乳癌—視触診による検診との比較—. 日本乳癌検診学会誌. 1996; 5(1): 69-74.

44) Suzuki A, Kuriyama S, Kawai M, Amari M, Takeda M, Ishida T, Ohnuki K, Nishino Y, Tsuji I, Shibuya D, Ohuchi N. Age-specific interval breast cancers in Japan: estimation of the proper sensitivity of screening using a population-based cancer registry. *Cancer Sci*. 2008; 99(11): 2264-7.

45) Morimoto T, Sasa M, Yamaguchi T, Kondo H, Akaiwa H, Sagara Y. Breast cancer

screening by mammography in women aged under 50 years in Japan. *Anticancer Res.* 2000; 20(5C): 3689-94.

46) 笹 三徳, 森本忠興, 山口哲央, 近藤博之, 黒田怜子, 光山南烈, 相良安信. マンモグラフィ併用検診システムの検討ー同時併用か分離併用かー. *日本乳癌検診学会誌*. 1999; 8(1): 11-4.

③ マンモグラフィの背景乳腺濃度と検査精度

マンモグラフィ、視触診併用検診の感度、特異度と背景乳腺濃度、年齢に関するアメリカの研究では⁴⁷⁾、視触診を追加することで感度は4.4%上昇し、特異度は2.1%低下した。さらにこれらを年齢、背景乳腺濃度(脂肪性と高濃度に分類)に分けて **sub-group** 解析した結果、いずれの **group** でも高濃度乳腺、若年で視触診の上乗せ効果が大きい傾向が認められた。視触診による感度の上乗せ効果は背景乳腺濃度が年齢よりもより強い影響がみられたが、年齢も無視できない因子であった(40歳代の視触診上乗せ: 脂肪性で6.6%、高濃度で5.2%、その差-1.4%。70歳代の視触診上乗せ: 脂肪性で2.3%、高濃度で6.4%、その差+4.1%)。一方、特異度に関しては、年齢との相関性はなく、背景乳腺濃度にのみ起因していた(高濃度乳腺でより特異度の低下が大きい)。総括すると、50歳代高濃度乳腺で視触診による感度の上乗せ、特異度の低下が最大となり(それぞれ+6.8%、-3.0%)、ネットベネフィットを考慮した慎重な判断が必要と結論づけている。

マンモグラフィ、視触診、超音波を検診に用いたアメリカの研究では⁴⁸⁾、感度は相対感度を用いて評価している点で注意が必要だが、上記の研究と同様、年齢、背景乳腺濃度がマンモグラフィ感度の有意な因子としている。本研究では、マンモグラフィの感度に対する危険因子を多変量解析で検討しており、背景乳腺濃度に加え年齢が有意な因子であった(背景乳腺濃度: オッズ比 0.063(95%CI: 0.019-0.211)、年齢: オッズ比 0.324(95%CI: 0.115-0.910))。

マンモグラフィ単独検診の感度と年齢、背景乳腺濃度、家族歴の関係を調べたアメリカの研究では⁴⁹⁾、30歳代から70歳以上を対象とし、中間期がんの定義を観察期間で分けて抽出し、観察期間別の感度を算出している。年齢の上昇とともに感度は上昇し(30歳代 77.3%、70歳以上 91.2%)、さらに観察期間が延長するに従いすべての年齢層で感度が低下した。背景乳腺濃度では、50歳未満の脂肪性乳腺では感度が81.8%、高濃度乳腺では85.4%であり有意差は認めなかったが($p=0.79$)、50歳以上では、脂肪性乳腺で98.4%、高濃度乳腺で83.7%であり、有意差を認めた($p<0.01$)。家族歴では、年齢にかかわらず感度の差は認められなかった。50歳未満では背景乳腺濃度が感度に与える影響が小さくなる要因として、中間期がんの発生時期が50歳未満では13カ月未満が全体の59.1%であることに對し、50歳以上では39.4%と少なく、真の中間期がん、つまり腫瘍増殖能の高いがんが若年齢で多いことが一因と考察している。

日本からは、宮城県からの報告がある⁴⁴⁾。地域がん登録と検診台帳の照合により中間期

がんを抽出し、感度、特異度を解析した本研究では、年齢と BI-RADS 分類に準じた背景乳腺濃度とマンモグラフィ感度を検討している。BI-RADS 分類 1(脂肪性)では感度は 87.5%-100%(50 歳代 87.5%、40 歳代 100%)、BI-RADS 分類 4(高濃度)では感度は 50.0%-57.1%(40 歳代 50.0%、60 歳代 57.1%)であり、いずれの年齢層でも背景乳腺濃度が上昇するに従い、マンモグラフィ感度が低下することを示している。

これらの研究から、マンモグラフィ感度に影響する最大の要因は背景乳腺濃度であるが、年齢は独立した因子である可能性がある。若年者で腫瘍増殖能の高い真の中間期がんが多いことが一因である可能性がある。若年齢、高濃度乳腺ではマンモグラフィ感度は低下するため、マンモグラフィ単独検診に視触診を追加することで感度が上昇することは確実だが、特異度の低下はトレードオフの関係で認められ、特に若年齢でこの傾向が大きくなる。

- 47) Oestreicher N, Lehman CD, Seger DJ, Buist DS, White E. The incremental contribution of clinical breast examination to invasive cancer detection in a mammography screening program. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 184(2): 428-32.
- 48) Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology.* 2002; 225(1): 165-75.
- 49) Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA.* 1996; 276(1): 33-8.
- 44) Suzuki A, Kuriyama S, Kawai M, Amari M, Takeda M, Ishida T, Ohnuki K, Nishino Y, Tsuji I, Shibuya D, Ohuchi N. Age-specific interval breast cancers in Japan: estimation of the proper sensitivity of screening using a population-based cancer registry. *Cancer Sci.* 2008; 99(11): 2264-7.

2. マンモグラフィと視触診の併用法

1) マンモグラフィと視触診の併用法(全年齢：40~64 歳)の死亡率減少効果

マンモグラフィと視触診の併用法は HIP study⁵⁰⁾、Edinburgh study⁵¹⁾、Canada study I(以下、Canada I)^{52, 53)}の無作為化比較対照試験 3 件、コホート研究 1 件⁵⁴⁾、症例対照研究 2 件^{55, 56)}を認めた(表 16、表 17)。ただし、Canada study は全員に視触診を行ったうえで、マンモグラフィを追加して検診を行う介入群と、以降は視触診も含めて検診は行わず、通常診療で対応する対照群を比較しており、HIP study、Edinburgh study とは研究デザインが異なる。

これら 3 研究の対象年齢は 40~64 歳であり、65 歳以上を対象とした研究はなかった。

HIP study は、40~64 歳を対象とし、マンモグラフィ 2 方向と視触診の併用を毎年実施

した。介入群 30,131 人と対照群 30,565 人を 14 年間追跡した。5 歳年齢階級別の死亡率減少効果は 40~44 歳、45~49 歳、50~54 歳、55~59 歳、60~64 歳でそれぞれ、26、19、15、19、13(%)であったが、各年齢階級において有意差は認められなかった。

Edinburgh study は、45~64 歳(コホート 1)、および、45~49 歳(コホート 1 の一部、コホート 2、コホート 3)を対象とし、マンモグラフィ 2 方向と視触診の併用を 2 年に 1 度実施した。コホート 1 は介入群 22,926 人、対照群 21,342 人(うち 45~49 歳は介入群 5,777 人、対照群 5,594 人)、コホート 2 は介入群 2,495 人、対照群 2,381 人、コホート 3 は介入群 3,207 人、対照群 2,292 人であった。14 年の追跡期間において、45~64 歳(コホート 1)から検診を開始した場合の乳がん死亡の相対危険度は 0.87(0.70-1.06)となった。個人の社会経済状態で調整すると、相対危険度は 0.79(0.60-1.02)と低下したが、いずれも有意差は認められなかった。同様に、10~14 年の追跡期間において、45~49 歳(コホート 1 の一部、コホート 2、コホート 3)から検診を開始した場合の乳がん死亡の相対危険度は、0.83(0.54-1.27)となった。個人の社会経済状態で調整すると、相対危険度は 0.75(0.48-1.18)と低下したが、いずれも有意差は認められなかった。本研究では、乳がん以外の死因による死亡の相対危険度が 0.84(0.79-0.90)で、介入群で有意に低く、選択の偏りがあったと思われる。よって、無作為割付が失敗している可能性が高い。

Canada I は、40~49 歳を対象とし、介入群 25,214 人に対しマンモグラフィ 2 方向で毎年検診を行い、対照群 25,216 人とともに追跡した。50 歳代を対象とする Canada II とは異なり、対照群には視触診の検診を行っていない。初回の視触診後の割付はブラインドで行われており、要精検率は介入群 14.1%、対照群 14.6%と差がない。平均 13 年間の追跡後の、乳がん死亡を除く全死因死亡率にも有意差はなく、両群の割付は適正に行われている。しかし、平均 13(11.3~16.5)年間の追跡後、乳がん死亡の相対危険度は 0.97(0.74-1.27)と乳がん死亡率の減少はみられなかった。この結果は、追跡期間 25 年まで延長した場合でも結果に変化はみられなかった(1.09, 95%CI: 0.80-1.49)。

上記 3 研究のメタ・アナリシスを行った(図 13~図 18)。全年齢では 13%の死亡率減少効果を認め(0.87, 95%CI: 0.77-0.98)、50 歳以上では有意な減少を認めた(0.83, 95%CI: 0.70-0.99)が、40 歳代に限定した場合には有意な減少は認められなかった(0.87, 95%CI: 0.72-1.04)。寄与危険度も、40 歳代に比べ、50 歳以上で大きかった。全年齢、40~49 歳、50~69 歳の NNI はそれぞれ、1,111(625-10,000)、1,429(666-5,000)、714(370-12,029)となった(表 9)。

英国で行われた 8 施設共同のコホート研究は、45~64 歳を対象とし、マンモグラフィと視触診の併用法群 45,607 人、自己触診群 63,373 人、対照群 127,123 人を最長 16 年間追跡した。その結果、O/E 比(観察死亡数/期待死亡数)が併用法群では 0.74(95%CI: 0.63-0.83)に対し、自己触診群では 1.01(95%CI: 0.89-1.16)であった。

HIP study を用いたコホート内症例対照研究では、非受診者に対する併用法受診者のオッズ比は 1.07(0.75-1.54)と差がなかった。一方、英国で行われた症例対照研究では、検診を

一度でも受けた場合には全く受けなかった場合に比べて 50%の死亡率減少効果を認めた(オッズ比 0.50(0.27-0.92))。

以上の結果から、マンモグラフィと視触診の併用法の死亡率減少効果はあると判断した。

50) Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ, Lubbe JT, van der Maas PJ. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance Plan of Greater New York study. *J Natl Cancer Inst.* 1986; 77(2): 317-20.

51) Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, Muir BB, Prescott RJ, Smith A. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet.* 1999; 353(9168): 1903-8.

52) Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ.* 1992; 147(10): 1459-76.

53) Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med.* 2002; 137(5 Part 1): 305-12.

54) No authors listed. 16-year mortality from breast cancer in the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer. *Lancet.* 1999; 353(9168): 1909-14.

55) Friedman DR, Dubin N. Case-control evaluation of breast cancer screening efficacy. *Am J Epidemiol.* 1991; 133(10): 974-84.

56) Moss SM, Summerley ME, Thomas BT, Ellman R, Chamberlain JO. A case-control evaluation of the effect of breast cancer screening in the United Kingdom trial of early detection of breast cancer. *J Epidemiol Community Health.* 1992; 46(4): 362-4.

2) マンモグラフィと視触診の併用法(40 歳未満)の死亡率減少効果

マンモグラフィと視触診の併用法の研究はHIP study⁵⁰⁾、Edinburgh study⁵¹⁾、Canada study I^{52, 53)}の無作為化比較対照試験3件、コホート研究1件⁵⁴⁾、症例対照研究2件^{55, 56)}であったが、30歳代は含まれていなかった。

50) Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ, Lubbe JT, van der Maas PJ. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance Plan of Greater New York study. *J Natl Cancer Inst.* 1986; 77(2): 317-20.

51) Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE,

Muir BB, Prescott RJ, Smith A. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet*. 1999; 353(9168): 1903-8.

52) Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ*. 1992; 147(10): 1459-76.

53) Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med*. 2002; 137(5 Part 1): 305-12.

54) No authors listed. 16-year mortality from breast cancer in the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer. *Lancet*. 1999; 353(9168): 1909-14.

55) Friedman DR, Dubin N. Case-control evaluation of breast cancer screening efficacy. *Am J Epidemiol*. 1991; 133(10): 974-84.

56) Moss SM, Summerley ME, Thomas BT, Ellman R, Chamberlain JO. A case-control evaluation of the effect of breast cancer screening in the United Kingdom trial of early detection of breast cancer. *J Epidemiol Community Health*. 1992; 46(4): 362-4.

3) 検査精度

① 国外研究

マンモグラフィと視触診の併用法⁵⁷⁻⁶⁰⁾に関する感度、特異度を含めた検査精度を調査した研究は複数認められるが、対象集団に大きな偏りがなく、かつ地域がん登録と照合した研究に限ると、カナダ⁵⁷⁾、アメリカ⁴⁷⁾から報告されている。これらの報告ではマンモグラフィ単独法と比較し、併用法の成績を検討している(表 18)。

アメリカの研究⁴⁷⁾では、対象集団は検診プログラム加入者とし、対象数は 61,688 人、**high risk** の 40 歳代を含む 80 歳代までを対象とし、受診者すべてに併用法による検診を実施した。検診期間は 1996 年 1 月から 2000 年 12 月まで、検診間隔は 1~2 年、追跡期間は 1 年間、視触診はトレーニングされた看護師による分離併用法で行われた。マンモグラフィは 2 方向で撮影されていた。マンモグラフィ単独法の感度は 77.5%、特異度は 99.1%であった。併用法の感度は 81.9%、特異度は 97.0%であり、視触診を追加することで感度の上乗せが 4.4%、特異度の低下が 2.1%であった。年齢に背景乳腺濃度を加えた検討では、高濃度乳腺に比し脂肪性乳腺で感度が高い傾向を認めた(40 歳代の高濃度乳腺 59.7%~80 歳代の脂肪性乳腺 95%)。感度に関する視触診の上乗せ効果では、年齢の要因よりは背景乳腺濃度に強く影響され、高濃度乳腺でより大きい傾向を認めた(80 歳代の脂肪性乳腺では上乗せ効果なし~70 歳代の高濃度乳腺+6.4%)。視触診を追加することで、特異度は年齢、乳腺濃度を問わず、1.2-3.0%低下した。特に高濃度乳腺では脂肪性乳腺に比し、有意な低下を認めた(調整オッズ比 1.85, 95%CI: 1.40-2.46)。

カナダの研究では⁵⁷⁾、対象集団は検診プログラム加入者とし、対象数は290,230人、high riskを含む50~69歳としていた。検診期間は2002年1月から2003年12月まで、検診間隔は原則2年とし、high risk例および高濃度乳腺は1年とした。追跡期間は1年間であった。視触診では、トレーニングされた看護師による分離併用法が採用されていた。マンモグラフィは2方向で撮影されていた。地域がんセンターと一部関連施設にて併用検診を行い、別の関連施設ではマンモグラフィ単独検診を行い両者の成績を比較した。マンモグラフィ単独の感度(単独検診施設での感度)は85.3-88.6%、特異度は92.6-94.6%であった。併用法の感度(併用検診施設での感度)は、91.7-94.9%、特異度は87.5-93.7%と報告されており、視触診を追加することで感度の上乗せが6.0-6.4%、特異度の低下が2.9-5.0%であった。

57) Chiarelli AM, Majpruz V, Brown P, Thériault M, Shumak R, Mai V. The contribution of clinical breast examination to the accuracy of breast screening. J Natl Cancer Inst. 2009; 101(18): 1236-43.

58) No authors listed. Specificity of screening in United Kingdom trial of early detection of breast cancer. BMJ. 1992; 304(6823): 346-9.

59) Ohuchi N, Yoshida K, Kimura M, Ouchi A, Shiiba K, Ohnuki K, Fukao A, Abe R, Matsuno S, Mori S. Comparison of false negative rates among breast cancer screening modalities with or without mammography: Miyagi trial. Jpn J Cancer Res. 1995; 86(5): 501-6.

60) Ohuchi N, Yoshida K, Kimura M, Ouchi A, Kamioki S, Shiiba K, Matoba N, Kojima S, Takahashi K, Matsuno S, et al. Improved detection rate of early breast cancer in mass screening combined with mammography. Jpn J Cancer Res. 1993; 84(7): 807-12.

47) Oestreicher N, Lehman CD, Seger DJ, Buist DS, White E. The incremental contribution of clinical breast examination to invasive cancer detection in a mammography screening program. AJR Am J Roentgenol. 2005; 184(2): 428-32.

② 国内研究

マンモグラフィ単独法の検査精度(国内研究)参照。

3. マンモグラフィ検診の共通課題

1) 無症状者を対象とした乳がん検診において、マンモグラフィ2方向の精度(感度・特異度)は1方向と同等以上か。

厚生労働省の指針では、40歳代はマンモグラフィ2方向(MLO+CC撮影)、50歳以上は1方向(MLO撮影)が推奨されているが、その根拠は不明である。マンモグラフィ1方向と2方向の検診精度についての検討を行った(表19)。

英国における読影実験⁶¹⁾では、1方向の感度は79%であったのに対して、2方向では85%

であり、特に 1cm 未満の浸潤がんでは、1 方向の感度 69%から 2 方向では 87%まで上昇していた。同じく英国で、実際の検診において行われた大規模な前向き試験⁶²⁾では、1 方向の感度が 70%であったのに対して 2 方向では 75%に上昇し、要精検率は 1 方向だけでは 8.8%であったが 2 方向によって 6.6%に低下した。さらに、1990 年から英国で行われた無作為化比較対照試験⁶³⁾では、2 方向によって発見がんが 24%増加し、要精検率が 15%低下した。徳島県における、マンモグラフィ 1 方向(施設検診)と 2 方向(出張検診)の比較⁶⁴⁾では、1 方向のがん発見率は 0.26%であったのに対して 2 方向は 0.71%であったが、両検診における受診者の年齢分布に差があった。

以上より、マンモグラフィ 2 方向は 1 方向と比較すると、感度・特異度ともに増加する可能性が高い。

61) Blanks RG, Wallis MG, Given-Wilson RM. Observer variability in cancer detection during routine repeat (incident) mammographic screening in a study of two versus one view mammography. *J Med Screen*. 1999; 6(3): 152-8.

62) Warren RM, Duffy SW, Bashir S. The value of the second view in screening mammography. *Br J Radiol*. 1996; 69(818): 105-8.

63) Wald NJ, Murphy P, Major P, Parkes C, Townsend J, Frost C. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. *BMJ*. 1995; 311(7014): 1189-93.

64) Morimoto T, Sasa M, Yamaguchi T, Kondo H, Sagara Y, Kuwamura Y, Yamamoto S, Tada T. Effectiveness of mammographic screening for breast cancer in women aged over 50 years in Japan. *Jpn J Cancer Res*. 1997; 88(8): 778-84.

2) 無症状者を対象とした乳がん検診において、デジタル・マンモグラフィの精度(感度・特異度)はフィルム・マンモグラフィと同等以上か。

デジタル・マンモグラフィは、フィルム・マンモグラフィと比較してコントラスト分解能は優れているが、空間分解能は劣るとされている。ただし、モニタ診断で拡大操作を行うと石灰化の検出能は上昇する。乳がん検診における両者の精度を検討した(表 20)。

ノルウェーで行われた、受診者をデジタル群(6,944人)とフィルム群(16,985人)に無作為割付したOslo II study⁶⁵⁾では、感度はデジタル・マンモグラフィが高い傾向にあり(77.4% vs 61.5%、 $p=0.07$)、特異度はデジタル・マンモグラフィが低く(96.5% vs 97.9%、 $p<0.05$)、陽性反応適中度は両者で変わりなかった(13.9% vs 15.1%、 $p=0.56$)。米国とカナダの一部で行われた、検診受診者(42,760人)に対してデジタルとフィルムの両者を撮影し、ROC曲線下面積で精度を比較した試験(DMIST)⁶⁶⁾では、全体としては両者の精度に差はなかったが、サブ解析で50歳未満、乳腺実質の多い乳房、閉経前・閉経期に対しては、デジタル・マンモグラフィの精度が高かった。米国におけるデジタル・マンモグラフィ受診者231,034人とフィ

フィルム・マンモグラフィ受診者638,252人の検診結果の比較⁶⁷⁾では、感度はデジタル・マンモグラフィがやや高めで(84.0% vs 81.9%、 $p=0.21$)、特異度はデジタル・マンモグラフィが低く(90.4% vs 91.0%、 $p<0.001$)、陽性反応適中度は両者で変わりなかった(3.8% vs 4.0%、 $p=0.43$)。

以上より、デジタル・マンモグラフィの精度は、フィルム・マンモグラフィと比べて感度はやや高く、特異度は低く、陽性反応適中度は同等であった。

65) Skaane P, Hofvind S, Skjennald A. Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study. *Radiology*. 2007; 244(3): 708-17.

66) Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, Conant EF, Fajardo LL, Bassett L, D'Orsi C, Jong R, Rebner M; Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 2005; 353(17): 1773-83.

67) Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, Geller BM, Yankaskas BC, Lehman CD, Taplin SH, Sickles EA; Breast Cancer Surveillance Consortium. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011; 155(8): 493-502.

4. マンモグラフィ検診発見がんの生存率解析

検診発見がんと検診外発見がんの生存率を比較している研究は、11 研究が採用された(表 21)。国内研究では、マンモグラフィと視触診併用法の 5 年生存率は 96.8%であった。

検診方法をみると、9 研究はマンモグラフィ単独法⁶⁸⁻⁷⁶⁾、1 研究はマンモグラフィ単独法と視触診単独法⁷⁷⁾、1 研究はマンモグラフィと視触診併用、視触診単独法および自己触診⁷⁸⁾。対象年齢は、年齢を限定されていない 2 研究^{71, 77)}を除く 9 研究では 40 歳以上 3 研究、50 歳以上 6 研究で、59 歳以下 1 研究、64 歳以下 1 研究、69 歳以下 4 研究、74 歳以下 3 研究であった。追跡期間は、文献番号 77 は 5 年、文献番号 78 は 8 年、9 研究は 10 年以上であった。集計したがん浸潤の有無と成績の算出をみると、浸潤がんのみは 6 研究^{68, 69, 73, 74, 75, 76)}、全がんのみは 4 研究^{70, 71, 77, 78)}、浸潤がんと全がんの両者は 1 研究⁷²⁾であった。

結果をみると、まず、検診発見がんが単独の集団でない 1 研究⁶⁸⁾では、検診グループと臨床グループが比較され、10 年生存率は約 90%、約 70%で、検診グループを基準とした臨床グループの死亡ハザード比は 2.55(1.77-3.67)であった。

次に検診発見がんを単独の集団とした 10 研究では、比較したそれ以外の集団をいくつかの集団に分類しているかにより、3 群に分けた。

検診外発見がんを 1 つの集団とする 5 研究(中間期がんを含むと記載があるもの⁷²⁾、中間期がんを除外すると記載があるもの⁷¹⁾、中間期がんに関する記載がないもの^{73, 77, 78)}では、

追跡期間が10年未満の5年生存率はマンモグラフィ単独発見がん98.3%、視触診単独発見がん94.3%、検診外発見がん84.8%で、マンモグラフィおよび視触診単独発見がんは検診外発見がんと有意差($p<0.0001$)を認め⁷⁷⁾、さらに8年生存率はマンモグラフィと視触診併用発見がん94.9%、視触診単独発見がん88.7%、検診外発見がん82.1%で、マンモグラフィと視触診併用および視触診単独発見がんは検診外発見がんと有意差($p<0.0001$)を認めた⁷⁸⁾。追跡期間が10年以上の3研究の10年生存率は検診発見がん79.3-89.8%、検診外発見がん62.8-71.1%で、1研究⁷¹⁾では有意差を認めなかったが、2研究^{72, 73)}では有意差を認め、検診外発見がんを基準とした検診発見がんの死亡ハザード比は0.45(0.43-0.51)、0.48(0.45-0.52)であった。

2つの集団(中間期がんと検診外発見がん)とする3研究^{69, 70, 76)}の10年生存率は検診発見がん86-90%、中間期がん70-79%(1研究記載なし)、検診外発見がん73-79%で、検診発見がんは中間期がん(1研究のみ $p=0.003$ 、2研究は記載なし)および検診外発見がん(全3研究、 $p=0.0036$ 、 $p=0.003$ 、 $p<0.01$)と有意差を認めた。

3つの集団(中間期がん、検診非受診者からの発見がん、検診非招待者からの発見がん)とする2研究^{74, 75)}の10年生存率(数値は文献番号75に記載がなく、すべて文献番号74)は検診発見がん86%、中間期がん75%、非招待者発見がん66%、非受診者発見がん52%の順に高く、検診発見がんは非招待者発見がん、および非受診者発見がんと有意差($p<0.001$ 、 $p=0.007$)を認めた。

68) Klemi PJ, Parvinen I, Pylkkänen L, Kauhava L, Immonen-Räihä P, Räsänen O, Helenius H. Significant improvement in breast cancer survival through population-based mammography screening. *Breast*. 2003; 12(5): 308-13.

69) Anttinen J, Kautiainen H, Kuopio T. Role of mammography screening as a predictor of survival in postmenopausal breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2006; 94(1): 147-51.

70) Paaianen H, Kyhälä L, Varjo R, Rantala S. Effect of screening mammography on the surgery of breast cancer in Finland: a population-based analysis during the years 1985-2004. *Am Surg*. 2006; 72(2): 167-71.

71) Robinson D, Bell J, Møller H, Salman A. A 13-year follow-up of patients with breast cancer presenting to a District General Hospital breast unit in southeast England. *Breast*. 2006; 15(2): 173-80.

72) Lawrence G, Wallis M, Allgood P, Nagtegaal ID, Warwick J, Cafferty FH, Houssami N, Kearins O, Tappenden N, O'Sullivan E, Duffy SW. Population estimates of survival in women with screen-detected and symptomatic breast cancer taking account of lead time and length bias. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 116(1): 179-85.

73) Allgood PC, Duffy SW, Kearins O, O'Sullivan E, Tappenden N, Wallis MG, Lawrence G. Explaining the difference in prognosis between screen-detected and symptomatic

breast cancers. Br J Cancer. 2011; 104(11): 1680-5.

74) Bordás P, Jonsson H, Nyström L, Lenner P. Survival from invasive breast cancer among interval cases in the mammography screening programmes of northern Sweden. Breast. 2007; 16(1): 47-54.

75) Paci E, Coviello E, Miccinesi G, Puliti D, Cortesi L, De Lisi V, Ferretti S, Mangone L, Perlangeli V, Ponti A, Ravaioli A, de' Bianchi PS, Segnan N, Stracci F, Tumino R, Zarcone M, Zorzi M, Zappa M; IMPACT Working Group. Evaluation of service mammography screening impact in Italy. The contribution of hazard analysis. Eur J Cancer. 2008; 44(6): 858-65.

76) Mook S, Van 't Veer LJ, Rutgers EJ, Ravdin PM, van de Velde AO, van Leeuwen FE, Visser O, Schmidt MK. Independent prognostic value of screen detection in invasive breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(7): 585-97.

77) Kawai M, Kuriyama S, Suzuki A, Nishino Y, Ishida T, Ohnuki K, Amari M, Tsuji I, Ohuchi N. Effect of screening mammography on breast cancer survival in comparison to other detection methods: a retrospective cohort study. Cancer Sci. 2009; 100(8): 1479-84.

78) Kawai M, Suzuki A, Nishino Y, Ohnuki K, Ishida T, Amari M, Shibuya D, Ohuchi N. Effect of screening mammography on cumulative survival of Japanese women aged 40-69 years with breast cancer. Breast Cancer. 2012; Epub ahead of print.

5. 視触診単独法

1) 死亡率減少効果

国内 1 件、米国 1 件の症例対照研究を認めた(表 22)。

宮城県と群馬県を対象とした症例対照研究 1 件を認めた⁷⁹⁾。乳がん死亡例の症例群 93 人と対応する対照群 375 人を抽出、1 年以内乳がん死亡オッズ比は 0.93(0.48-1.79)だが、5 年以内に 1 度でも受けた場合のオッズ比は 0.59(0.31-1.41)であり、死亡率減少の傾向はみられたが有意な結果ではなかった。検診受診時には症例群で対照群に比べ有症状者が多かったことから、有自覚症状者を除外した場合のオッズ比は、1 年以内は 0.56(0.27-1.18)であったが、5 年以内では 0.45(0.22-0.89)となり、死亡率減少効果が示唆された。

米国の症例対照研究(視触診: 症例群 1,853 人、対照群 3,288 人、マンモグラフィ: 症例群 702 人、対照群 1,281 人)⁸⁰⁾では、40~65 歳を対象とし、3 年以内の視触診受診によるオッズ比は 0.92(0.79-1.06)であったが、マンモグラフィでも同様に有意差は得られなかった(0.92(0.79-1.08))。平均的リスクのある者(0.94(0.79-1.12))と比較すると、高リスク者で効果が拡大する傾向はみられたが、有意ではなかった(0.80(0.59-1.08))。

先進国の乳がん検診はすでにマンモグラフィ検診が主体であり、視触診単独法の評価研究は少ない。国内の症例対照研究では死亡率減少効果の傾向はみられるものの有意な結果は得られていない。一方、米国の研究では視触診の効果はない、あるいはあっても極めて小

さいと考えられるが、一方でマンモグラフィとほぼ同等の効果となっている。2つの研究成果からは確定的な結果は得られず、死亡率減少効果の判断は保留とした。

このほか、インドなど開発途上国から無作為化比較対照試験などの中間報告が公表されていたが、乳がん死亡をエンドポイントとした研究ではないことから除外した。

79) Kanemura S, Tsuji I, Ohuchi N, Takei H, Yokoe T, Koibuchi Y, Ohnuki K, Fukao A, Satomi S, Hisamichi S. A case control study on the effectiveness of breast cancer screening by clinical breast examination in Japan. Jpn J Cancer Res. 1999; 90(6): 607-13.

80) Elmore JG, Reisch LM, Barton MB, Barlow WE, Rolnick S, Harris EL, Herrinton LJ, Geiger AM, Beverly RK, Hart G, Yu O, Greene SM, Weiss NS, Fletcher SW. Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(14): 1035-43.

2) 検査精度

視触診の精度をまとめたのが表 23 である。

山形県からの報告⁸¹⁾は、51,700 人の受診者の結果を地域がん登録と照合し、感度 46.6%(33.3-60.1)、特異度 97.3%(97.2-97.5)、陽性反応適中度 1.9%(1.3-2.8)であった。宮城県でも同様にがん登録と照合して算出している⁴⁴⁾。236,839 人の受診者に対し、年代別の感度は、40 歳代 62.4%、50 歳代 59.1%、60 歳代 59.9%であった。

栃木県における対策型検診の精度をみると、平成 11 年度に視触診、マンモグラフィ、超音波検査の 3 者を独立判定で行った研究⁸²⁾では、視触診、マンモグラフィの感度はそれぞれ 23.1%、61.5%、特異度はそれぞれ 95.5%、92.1%であった。

インドで行われている視触診単独検診の無作為化比較対照試験⁸³⁾では、50,366 人に対し視触診が行われ、感度 51.7%(38.2-65.0)、特異度 94.3%(94.1-94.5)、陽性反応適中度 1.0%(0.7-1.5)であった。

英国の研究⁸⁴⁾では、16,585 人を対象とし、8 人の触診担当者(医師、看護師)が感度・特異度を測定し、報告している。感度の幅は 44.6-65.9%であり、平均は 56.8%であった。一方、特異度は全員 98%以上で、平均 98.7%であった。年齢別の感度は、30 歳代では 25.0%だが、加齢とともに増加し、60 歳代では 62.2%であった。一方、特異度は 40 歳代では 99.3%だが、加齢とともにやや減少し、60 歳代では 97.6%となった。

症例対照研究と並行して行われた米国の研究⁸⁵⁾では、40 歳代の感度は 16.7%だが、加齢とともに増加し、60 歳代では 29.1%となった。一方、特異度は、平均的リスクのある者の 99.4%(98.8-99.7)に対し、高リスク者では 97.1%(95.7-98.0)と減少した。米国の National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program(NBCCEDP)のデータベースに基づく、視触診の感度は 58.8%、特異度は 93.4%と報告されており、視触診単独の発見率は 11.2%

であった。

一方、Kolb ら⁴⁸⁾が、マンモグラフィ、超音波検査、視触診の3者を比較検討した研究では、視触診の特異度は最も高く 99.4%であり、感度は最も低く 27.6%であった。Barton ら⁸⁶⁾は、HIP study や Canada Study を含む 6 研究について視触診のメタ・アナリシスを行っており、その感度は 54.1%(48.3-59.8)、特異度は 94.0%(90.2-96.9)であった。

これらの結果を総合すると、視触診の感度は術者により 20-60%とばらつきがあるが、おおむね 50%程度であり、特異度は 95%以上であった。

81) 柴田亜希子, 高橋達也, 大内憲明, 深尾 彰. 地域がん登録を用いた視触診による乳がん検診の評価. 日本公衆衛生雑誌. 2005; 52(2): 128-36.

44) Suzuki A, Kuriyama S, Kawai M, Amari M, Takeda M, Ishida T, Ohnuki K, Nishino Y, Tsuji I, Shibuya D, Ohuchi N. Age-specific interval breast cancers in Japan: estimation of the proper sensitivity of screening using a population-based cancer registry. Cancer Sci. 2008; 99(11): 2264-7.

82) Honjo S, Ando J, Tsukioka T, Morikubo H, Ichimura M, Sunagawa M, Hasegawa T, Watanabe T, Kodama T, Tominaga K, Sasagawa M, Koyama Y. Relative and combined performance of mammography and ultrasonography for breast cancer screening in the general population: a pilot study in Tochigi Prefecture, Japan. Jpn J Clin Oncol. 2007; 37(9): 715-20.

83) Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thara S, Muwonge R, Prabhakar J, Augustine P, Venugopal M, Anju G, Mathew BS. Clinical breast examination: preliminary results from a cluster randomized controlled trial in India. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(19): 1476-80.

84) Wishart GC, Warwick J, Pitsinis V, Duffy S, Britton PD. Measuring performance in clinical breast examination. Br J Surg. 2010; 97(8): 1246-52.

85) Fenton JJ, Barton MB, Geiger AM, Herrinton LJ, Rolnick SJ, Harris EL, Barlow WE, Reisch LM, Fletcher SW, Elmore JG. Screening clinical breast examination: how often does it miss lethal breast cancer? J Natl Cancer Inst Monogr. 2005; (35): 67-71.

48) Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology. 2002; 225(1): 165-75.

86) Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? JAMA. 1999; 282(13): 1270-80.

6. 超音波検査(単独法・マンモグラフィ併用法)

1) 死亡率減少効果

超音波検査による乳がん死亡率減少効果を検討した論文はなかった。

2) 検査精度

超音波検査の感度・特異度に関する報告は認められた(表 24)。ただし、追跡方法は必ずしもがん登録を用いた精度の高いものだけではない。国内報告^{82, 87, 88)}の感度は 50-70%であるのに対し、海外報告^{48, 89)}は 50%以下であった。

栃木県における対策型検診の精度をみると、平成 11 年度に視触診、マンモグラフィ、超音波検査の 3 者を独立判定で行った研究⁸²⁾では、マンモグラフィ、超音波検査の感度はそれぞれ 61.5%、53.8%、特異度はそれぞれ 92.1%、95.4%であった。視触診単独の発見がんはなく、マンモグラフィと超音波検査の 2 者を組み合わせると感度 84.6%、特異度 88.4%となった。その結果を受けて、平成 12~17 年度に、マンモグラフィと超音波検査による検診を 91,882 人に行った⁸⁸⁾。自覚症状がなかった発見がん 185 人についての検討では、マンモグラフィ単独で発見されるのは超音波検査で見えにくい微細石灰化を有する非浸潤がんが多く、超音波検査単独で発見されるのはマンモグラフィでは乳腺実質に隠れてしまう小さな浸潤がんが多く、両者は相補的に発見に寄与しているとしている。年代別では、60 歳以上に超音波検査を上乗せする意義は少ないとし、マンモグラフィにおける乳房の構成別では、脂肪性乳房や乳腺散在乳房ではマンモグラフィ単独でもよいだろうとしている。

マンモグラフィに超音波検査を上乗せする場合には、対象となる年代や乳房の構成を検討する必要がある。また、それぞれの検査の独立判定では特異度が大きく低下するため、検診時点で両者の所見を総合的に判定し要精検者を決定する総合判定についても検討すべきであろう。

82) Honjo S, Ando J, Tsukioka T, Morikubo H, Ichimura M, Sunagawa M, Hasegawa T, Watanabe T, Kodama T, Tominaga K, Sasagawa M, Koyama Y. Relative and combined performance of mammography and ultrasonography for breast cancer screening in the general population: a pilot study in Tochigi Prefecture, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2007; 37(9): 715-20.

87) Uchida K, Yamashita A, Kawase K, Kamiya K. Screening ultrasonography revealed 15% of mammographically occult breast cancers. *Breast Cancer*. 2008; 15(2): 165-8.

88) 森久保 寛, 市村みゆき. 超音波検診導入に向けて(1)―若年者検診に焦点をあてて. *日本乳癌検診学会誌*. 2008; 17(1): 22-30.

48) Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002; 225(1): 165-

75.

89) Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, Pisano ED, Jong RA, Evans WP, Morton MJ, Mahoney MC, Larsen LH, Barr RG, Farria DM, Marques HS, Boparai K; ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA. 2008; 299(18): 2151-63.

7. 乳がん検診の精密検査(生検・細胞診)の精度【全検査共通】

乳がん検診で要精検となった病変に対し施行される穿刺診断として、20-23Gの注射針を用いる穿刺吸引細胞診(fine needle aspiration cytology: FNAC)、14-18Gの穿刺針による針生検(core needle biopsy: CNB)、8-14Gの穿刺針に吸引装置を組み合わせた吸引式乳房組織生検(vacuum-assisted biopsy: VAB)がある。FNACは細胞診で簡便、安価、低侵襲性であるが、最近は治療前にホルモン・レセプターやHER2蛋白の発現の有無を確認するために組織診である針生検や吸引式乳房組織生検が選択される傾向にある⁹⁰⁾。日本乳癌検診学会の平成20年度調査によればマンモグラフィ検診受診者のうちFNAC、CNB、VABを受ける割合はそれぞれ0.9%、0.26%、0.08%である⁹¹⁾。これらの穿刺診断手技別の精度を調べた(表25)。

1) 穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology: FNAC)

日本臨床細胞学会のワーキンググループが、12施設で施行された30,535件のFNACのうち組織診断が確定した10,890人を対象に、その診断精度を検討している。細胞診診断を、検体不適正、正常または良性、鑑別困難、悪性疑い、悪性の5段階に分類し、悪性のみを正診断とした感度は76.7%、悪性と悪性疑いを正診断とした感度は96.7%、特異度は84.3%、陽性反応適中度は99.5%、正診率は88.0%であった。また、検体不適正は17.7%、鑑別困難は7.8%、偽陰性は3.31%、偽陽性は0.25%であった。これらの結果は、英国などと比較して良好な結果であり、画像所見との整合性を考慮して施行することで、侵襲性、診断の迅速化、経済性などの利点を有すると述べている⁹⁰⁾。

2) 針生検 (core needle biopsy: CNB)

CNBは、以前は触知下で施行されたが、マンモグラフィ検診にて非触知病変が多くみつかるようになり、現在ではほとんど超音波ガイド下で行われている。滝らの報告⁹²⁾では、超音波下で148人162病変に対してTru-cut型(18G)バイオプシーガンを用いて術前組織学的検査を施行し、それ以前に行った112人113病変に対するSure-cut針(18G吸引式)の成績と比較して検討している。Tru-cut型の診断精度は、感度89.2%、特異度94.9%、正診率92.7%、検体不適正2%であった。両者ともに、処置を必要とする合併症は認められなかった。診断的外科的生検数とがん手術数の比率は、吸引式針生検の導入により2.9から2.0に、バイオプシーガンの導入により、さらに0.5にまで減少したとしている⁹²⁾。台湾から

の2,053人の報告では、FNACをCNBと併用することで偽陰性が2.5%から1.1%に減り、診断精度が向上したとされる⁹³⁾。

3) 吸引式乳房組織生検 (vacuum-assisted biopsy: VAB)

① ステレオガイド下 VAB

スペインの報告では126人(132病変)の超音波検査で描出不能な非触知乳がん(29~81歳)にX線透視によるステレオガイド下VABを行い、診断精度を検討している。62.1%の症例が石灰化所見であり、132病変に対してVABを施行し、130病変の採取に成功し、感度97.9%、特異度84.3%、正診率99.2%であった。8例に後出血が認められたが、外科的処置が必要となる重篤な合併症はなかった⁹⁴⁾。

② 超音波ガイド下 VAB

イタリアの報告では、超音波ガイド下VAB(11G)を379人404病変に施行し、その診断精度を検討している。感度97%、特異度100%、正診率99%、陽性反応適中度100%、偽陰性0.6%であった。合併症は9%(34/404)に認めたが、出血が64.7%、血腫が17.6%、クリップの遊走が1.4%で、その後に外科的処置を必要とした例はなかった。

超音波ガイド下VABは、細胞診よりも診断精度が高く、安全で有用な検査であるが、不要な検査は避けるべきであり、特に触知しないカテゴリー4(悪性疑い)の症例に対して適応になると結論づけている⁹⁵⁾。

90) Yamaguchi R, Tsuchiya S I, Koshikawa T, Ishihara A, Masuda S, Maeda I, Takimoto M, Kawamoto M, Satoh H, Narita M, Itoh H, Kitamura T, Tsuda Y, Ogane N, Abe E, Ikeda K, Nakamura T, Kamaguchi H, Tokoro Y. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology of the breast in Japan: report from the Working Group on the Accuracy of Breast Fine-Needle Aspiration Cytology of the Japanese Society of Clinical Cytology. *Oncol Rep.* 2012; 28(5): 1606-12.

91) Kasahara Y, Kawai M, Tsuji I, Tohno E, Yokoe T, Irahara M, Tangoku A, Ohuchi N. Harms of screening mammography for breast cancer in Japanese women. *Breast Cancer.* 2013; 20(4): 310-5.

92) Taki S, Kakuda K, Kakuma K, Annen Y, Kiyohara K, Kosugi M. US-guided core biopsy of the breast with an automated biopsy gun: comparison with an aspiration core needle device. [Article in Japanese] *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 1997; 57(1): 1-4.

93) Kuo YL, Chang TW. Can concurrent core biopsy and fine needle aspiration biopsy improve the false negative rate of sonographically detectable breast lesions? *BMC Cancer.* 2010; 10: 371.

- 94) Apesteguía L, Mellado M, Sáenz J, Cordero JL, Repáraz B, De Miguel C. Vacuum-assisted breast biopsy on digital stereotaxic table of nonpalpable lesions non-recognisable by ultrasonography. *Eur Radiol.* 2002; 12(3): 638-45.
- 95) Cassano E, Urban LA, Pizzamiglio M, Abbate F, Maisonneuve P, Renne G, Viale G, Bellomi M. Ultrasound-guided vacuum-assisted core breast biopsy: experience with 406 cases. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 102(1): 103-10.

VIII. 死亡率減少効果の証拠のレベル

1) マンモグラフィ単独法(40~74 歳) : 証拠のレベル 1+

全年齢のほかに、サブ解析として 40~49 歳、50~74 歳の 3 区分について、科学的根拠を検討した。全年齢については 2 研究で有意な死亡率減少を認めた。個別研究では、50~74 歳については一部の研究では有意な死亡率減少を認めたが、40~49 歳では有意な死亡率減少は認められなかった。メタ・アナリシスでは、全年齢で 25%の死亡率減少効果を認めた。サブ解析として行った 40~49 歳、50~74 歳では有意な死亡率減少を認め、寄与危険度は 50~74 歳で大であった。

上記から、対象となる研究の全年齢である 40~69 歳(一部、70~74 歳までを含む)を対象とした複数の無作為化比較対照試験の結果を総合して、死亡率減少効果を示す相応な証拠があると判断し、証拠のレベル「1+」と判断した。

2) マンモグラフィと視触診の併用法(40~64 歳) : 証拠のレベル 1+

全年齢のほかに、サブ解析として 40~49 歳、50~64 歳の 3 区分について、科学的根拠を検討した。全年齢および 40~49 歳、50~64 歳のサブ解析では有意な死亡率減少効果は認められなかった。メタ・アナリシスでは、全年齢で 13%の死亡率減少効果を認めた。50~64 歳では有意な死亡率減少を認めたが、40~49 歳では認められなかった。寄与危険度は 50~64 歳で大であった。従って、対象となる研究の全年齢である 40~64 歳を対象とした 3 件の無作為化比較対照試験の結果を総合して、死亡率減少効果を示す証拠と判断し、証拠のレベル「1+」と判断した。

3) マンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法(40 歳未満)

: 証拠のレベル 2-

40 歳未満を対象に含んだ評価研究は極めて少なく、対象数も少なくサブ解析もほとんど行われていないことから、証拠のレベル「2-」と判断した。

4) 視触診単独法 : 証拠のレベル 2-

死亡率減少効果を検討した症例対照研究は 2 件あるが、確定的な結果は得られなかった。開発途上国における無作為化比較対照試験の結果も中間報告に留まる。このため、死亡率減少効果を判断することはできないことから、証拠のレベル「2-」と判断した。

5) 超音波検査(単独法・マンモグラフィ併用法) : 証拠のレベル 3

感度・特異度の報告はあるが、死亡率減少効果を検討した研究はないことから、証拠のレベル「3」と判断した。

IX. 不利益の評価

1. マンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法

1) 放射線被ばく

放射線被ばくの影響を直接評価することが困難であるため、モデルによる推定が行われていた(表 26)。放射線被ばくに関連する主な因子としては、検診対象年齢、検診間隔、マンモグラフィの撮影方向、1 回あたりの被ばく線量などがあり、また、放射線被ばくに伴う有害事象の発生/死亡の設定(ハザード関数など)だけでなく、家族歴を考慮したものもあった。評価指標は、放射線誘発乳がんによる死亡数のみを推定したもの、検診により救われる乳がん死亡数と放射線誘発乳がんによる死亡数から、死亡をエンドポイントとしたベネフィット・リスク比を推定したもの、および、検診により得られる生存年の獲得と放射線被ばくによる生存年の損失から、生存年数をエンドポイントとしたベネフィット・リスクの差を推定したものがあった。なお、ベネフィットの推定においては、検診による死亡率減少効果をどのくらい見積もるのかで変化する可能性があるため、これらの値は 1 つの目安として考える必要がある。

以上のように、多岐にわたる条件設定があり、同じ条件で比較することは困難である。例えば、検診対象年齢は、50~69 歳を想定したものを中心として、20 歳代、30 歳代、40 歳代を含めたものが存在していた。検診間隔は、最短で 1 年ごとに実施する場合から、最長 3 年ごとに実施する場合までであった。また、対象年齢によって検診間隔を変更するというように、検診間隔の組み合わせ方も様々であった。マンモグラフィの撮影方向は 2 方向の設定が多くみられたが、初回のみ 2 方向で以後は 1 方向とするものもあった。1 回あたりの被ばく線量は、2mGy から 4.5mGy に設定しているものが多く、生涯の累積被ばく線量では、およそ 10mGy から 60mGy となっていた。

こうした設定の違いを踏まえたうえで、放射線被ばくによる不利益の大きさを推定した結果をみると、検診対象年齢を 50 歳以上とした場合、放射線誘発乳がんによる死亡数は、10 万人あたり 0.3 人から 71.9 人と推定された。これらは、生涯の累積被ばく線量の大きさによって変化し、例えば、オランダの研究⁹⁶⁾によると、生涯の累積被ばく線量が 10mGy では、放射線誘発乳がんによる死亡数は 10 万人あたり 1.27 人(検診対象年齢 50 歳以上)~1.46 人(検診対象年齢 40 歳以上)と推定され、生涯の累積被ばく線量を 60mGy とした場合、放射線誘発乳がんによる死亡数は 10 万人あたり 20.0 人(検診対象年齢 50 歳以上)~23.5 人(検診対象年齢 40 歳以上)と推定された。

年齢の影響について、死亡をエンドポイントとしたベネフィット・リスク比で評価すると、オランダの研究⁹⁷⁾では、検診対象年齢を 50~69 歳とした場合、ベネフィット・リスク比は 242 対 1(検診により 242 人の乳がん死を防ぐことができるが、検診による放射線被ばくの不利で 1 人が死亡する)と推定された。同じ条件で検診対象年齢を 40~69 歳とした場合、ベネフィット・リスク比は 97 対 1 となった。つまり、年齢を引き下げることによって、ベネフィットが減少し、リスクが増加することを示していた。同様に、英国の研究⁹⁸⁾で検診対象年

齢を 50~69 歳とした場合、ベネフィット・リスク比は 206 対 1 と推定されたが、40~69 歳とした場合、ベネフィット・リスク比は 111 対 1 となり、ベネフィットとリスクが接近することを示していた。

検診間隔の影響について、同様に、死亡をエンドポイントとしたベネフィット・リスク比で評価すると、オランダの研究⁹⁷⁾では、検診対象年齢を 40~69 歳とし、かつ、2 年ごとに実施した場合のベネフィット・リスク比は 97 対 1 と推定されたが、同じ条件で 40 歳代のみ検診間隔を 1 年ごと実施し、以降は 2 年ごと実施した場合、ベネフィット・リスク比は 66 対 1 となった。つまり、検診間隔を短くすることで、ベネフィットとリスクが接近することを示していた。同様に、英国の研究⁹⁸⁾で検診対象年齢を 40~69 歳とし、かつ、2 年ごと実施した場合のベネフィット・リスク比は 111 対 1 と推定されたが、1 年ごと実施した場合、ベネフィット・リスク比は 72 対 1 となり、検診間隔を短くすることで、ベネフィットとリスクが接近することを示していた。

検診による死亡率減少効果の設定については、カナダの研究⁹⁹⁾によると、検診対象年齢を 40~49 歳とし、1 年ごとに実施した場合の検診による死亡率減少効果を 24%と設定すると、ベネフィット・リスク比は 11.4 対 1 と推定されたが、死亡率減少効果を 15%と設定すると、ベネフィット・リスク比は 7.2 対 1 と減少していた。

以上より得られた知見をまとめると、(1)放射線誘発乳がんによる死亡数は、検診開始年齢の引き下げや、検診間隔の短縮、生涯の累積被ばく線量の増加により、増える傾向が示されている。(2)検診開始年齢の引き下げや、検診間隔の短縮は、死亡に対するベネフィット・リスク比の減少をもたらし、ベネフィットとリスクが接近する傾向が示されている。(3)ベネフィット・リスク比は、検診による死亡率減少効果の値を大きく設定するほど、増加する。(4)検診開始年齢が 40 歳以上であれば、いずれの研究でも、ベネフィットがリスクを上回る可能性が示されている。

以上より、放射線被ばくの影響を検討すると、40 歳以上であれば、ベネフィットがリスクを上回る可能性が高いものと推測される。ただし、50 歳以上の場合と比較すると、リスクとベネフィットが接近すること、つまり、放射線誘発乳がんにより死亡する危険性が高まることを考慮して、累積被ばく線量を減らすなどの対策をとったうえで、適切な検診方法を検討する必要があると思われる(表 27)。

96) Bijwaard H, Brenner A, Dekkers F, van Dillen T, Land CE, Boice JD Jr. Breast cancer risk from different mammography screening practices. *Radiat Res.* 2010; 174(3): 367-76.

97) Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, de Koning HJ. Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen.* 1998; 5(2): 81-7.

98) Beckett JR, Kotre CJ, Michaelson JS. Analysis of benefit:risk ratio and mortality reduction for the UK Breast Screening Programme. *Br J Radiol.* 2003; 76(905): 309-20.

- 99) Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology*. 2011; 258(1): 98-105.
- 100) Mattsson A, Leitz W, Rutqvist LE. Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: effect on breast cancer rates and years of life. *Br J Cancer*. 2000; 82(1): 220-6.
- 101) León A, Verdú G, Cuevas MD, Salas MD, Villaescusa JI, Bueno F. Study of radiation induced cancers in a breast screening programme. *Radiat Prot Dosimetry*. 2001; 93(1): 19-30.
- 102) Berrington de González A, Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer*. 2005; 93(5): 590-6.
- 103) Ramos M, Ferrer S, Villaescusa JI, Verdú G, Salas MD, Cuevas MD. Use of risk projection models to estimate mortality and incidence from radiation-induced breast cancer in screening programs. *Phys Med Biol*. 2005; 50(3): 505-20.

2) 偽陽性

① 累積偽陽性率

累積偽陽性を検討した 5 研究を認めた。いずれも数ラウンドの検診データから、10 ラウンドもしくは 10 年における累積偽陽性率を推定したコホート研究をベースとしたモデル解析であり、マンモグラフィ単独法が 4 研究¹⁰⁴⁻¹⁰⁷、マンモグラフィと視触診の併用法が 1 研究¹⁰⁸)である(表 28)。

スペインにおける研究¹⁰⁴)では 50~51 歳の女性が 2 年に 1 度のマンモグラフィ単独検診を 10 ラウンド、68~69 歳になるまで受けた場合の累積偽陽性率は 32.4%(95%CI: 29.7-35.1)となった。また、同じスペインで年齢別に検討した研究¹⁰⁶)では、10 ラウンド後の累積偽陽性率は、45~46 歳開始群で 33.30%(95%CI: 32.91-33.70)、50~51 歳開始群で 20.39%(95%CI: 20.02-20.76)であった。偽陽性リスクを開始年齢で比較すると、45~46 歳開始群対 50~51 歳開始群(オッズ比 1.20, 95%CI: 1.13-1.25)となり、若年から開始した場合、偽陽性リスクが増加する。

米国におけるマンモグラフィ単独検診の研究¹⁰⁵)では、10 年後の累積偽陽性率は、40 歳開始毎年検診 61.3%(95%CI: 59.4-63.1)、40 歳開始隔年検診 41.6%(95%CI: 40.6-42.5)、50 歳開始毎年検診 61.3%(95%CI: 58.0-64.7)、50 歳開始隔年検診 42.0%(95%CI: 40.4-43.7)と推計された。

ノルウェーの研究¹⁰⁷)では、2 年に 1 度のマンモグラフィ単独検診 3 ラウンドの結果より、50~51 歳の女性が 10 ラウンド(20 年)受けた場合の累積偽陽性率は 20.8%と推定された。

マンモグラフィと視触診の併用検診における米国の研究¹⁰⁸)では、10 ラウンドのマンモグラフィ検診を受けた場合の累積偽陽性率は 49.1%(95%CI: 40.3-64.1)、10 ラウンドの視触

診検診を受けた場合の累積偽陽性率は 22.3%(95%CI: 19.2-27.5)となった。

検診間隔、年齢などの違いがあり、いずれもモデル解析であることに注意が必要であるが、全体を通して、おおよそ 10 ラウンドの検診を受けた場合、20%から 60%程度の累積偽陽性を生じる可能性があると結論される。検診の不利益として認識するとともに、日本の検診システムにおいて、どの程度の偽陽性率であれば許容範囲内であるかを議論する必要がある。

104) Castells X, Molins E, Macià F. Cumulative false positive recall rate and association with participant related factors in a population based breast cancer screening programme. *J Epidemiol Community Health*. 2006; 60(4): 316-21.

105) Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, Yankaskas BC, Zhu W, Miglioretti DL. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011; 155(8): 481-92.

106) Salas D, Ibáñez J, Román R, Cuevas D, Sala M, Ascunce N, Zubizarreta R, Castells X; CFPR (Cumulative False Positive Risk) group. Effect of start age of breast cancer screening mammography on the risk of false-positive results. *Prev Med*. 2011; 53(1-2): 76-81.

107) Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer*. 2004; 101(7): 1501-7.

108) Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med*. 1998; 338(16): 1089-96.

② わが国における偽陽性率

マンモグラフィ単独法の偽陽性については、Honjo らが、マンモグラフィ、視触診、超音波検査について、地域がん登録の照合を行っている⁸²⁾。マンモグラフィ単独法の偽陽性率は 7.9%であり、マンモグラフィと視触診の併用法では 11.6%であった。

Kasahara らが行った全国調査では、マンモグラフィと視触診の併用法を対象としている⁹¹⁾。不利益とされる偽陽性とこれに伴う要精検の画像診断、生検はいずれの年代でも米国に比べ低かった。40 歳代に限定すると、1,000 人を検診したと仮定した場合、日本では偽陽性が 96.2 人生じ、要精検の画像診断を 73.4 人、生検を 6.9 人が受けるが、一方米国ではそれぞれ 97.8 人、84.3 人、9.3 人で、これらの不利益は日本でより低かった。発見乳がんは日米それぞれ 1,000 人あたり 2.8 人と 2.6 人であった。生検方法に関しても日本では外科的切開生検に比べ侵襲性の少ない CNB(針生検)が多く用いられ、侵襲性の高い精密検査の割合は少ないとされている。

82) Honjo S, Ando J, Tsukioka T, Morikubo H, Ichimura M, Sunagawa M, Hasegawa T,

Watanabe T, Kodama T, Tominaga K, Sasagawa M, Koyama Y. Relative and combined performance of mammography and ultrasonography for breast cancer screening in the general population: a pilot study in Tochigi Prefecture, Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2007; 37(9): 715-20.

91) Kasahara Y, Kawai M, Tsuji I, Tohno E, Yokoe T, Irahara M, Tangoku A, Ohuchi N. Harms of screening mammography for breast cancer in Japanese women. *Breast Cancer.* 2013; 20(4): 310-5.

③ 偽陽性による心理的負担

採用文献の多くは、「ケースシリーズ」であったが、1編の「メタ・アナリシス」¹⁰⁹⁾があった。研究の地域は、フィンランド、アメリカ、イギリス、カナダ、オーストラリア、ノルウェー、スウェーデン、スイス、スペイン、オランダ、デンマークであった。対象とした年齢については、詳細な記載がないもの¹¹⁰⁾もあったが、30~91歳¹¹¹⁾の範囲内であった。対象数は少ないもので、偽陽性 74 人、陰性 113 人、対照 238 人としたもの¹¹²⁾から、多いものでメタ・アナリシスの 313,967 人¹⁰⁹⁾であった。追跡期間は、マンモグラフィを受診する直前から、受診後 2 カ月まで¹¹³⁾というものから、診断後 3、6、12 カ月後と設定しているもの¹¹⁴⁾まで多様であった。対象集団の設定として、要精検者と精検不要者を分ける場合^{110, 112~116)}と、要精検者を即日精検群と後日精検群に分ける場合¹¹¹⁾と、精検の方法によって分ける(針生検施行、未施行)、次回の受診時期の長短で分ける場合¹¹⁷⁾があった。評価指標は、心配、恐怖、病気への主観的な脆弱性(自分は乳がんであると思い込む)、脅迫、対人過敏、抑うつ、不安、敵意などの精神的な影響を把握するもの^{110~115, 117)}が多かったが、偽陽性後の検診受診率で評価するもの¹¹⁶⁾や、自己触診の頻度上昇を分析するもの¹⁰⁹⁾があった。評価の方法は、統一されておらず、多くの指標が用いられていた。GHQ-12、HAD、SCL-90、Fear of Cancer Scale(オランダ版)¹¹²⁾、adverse psychological consequences(PCQ)¹¹⁷⁾、WHQ anxiety subscale の anxiety score¹¹⁰⁾、Lerman らの認知・情動変数、SCL-90-R¹¹³⁾、the Hospital Anxiety and Depression Scale¹¹⁵⁾、Illness Attitudes Scale、Ad hoc、Beck Depression Inventory、HSCL、Hospital Anxiety and Depression Scale、General Health Questionnaire、K6 Questionnaire、Center for Epidemiologic Studies Depression Scale、SCL-90-R¹⁰⁹⁾である。

偽陽性による心理的負担に、一定の傾向はなかった。影響を与えたという文献として、1) 心理的影響¹¹⁷⁾、2) 生活の質の低下があったもの¹¹⁴⁾、3) 即日精検群は後日精検群に比し主観的ストレスは少ない¹¹¹⁾、4) 要精検群は精検不要群より、心配、恐怖、病気への主観的な脆弱性で有意差あり¹¹³⁾、というものがあつた。また、影響がなかったという文献として、1) 偽陽性でも有意な精神的ダメージなし¹¹²⁾、2) 偽陽性者と陰性者との間で、その後の検診受診率に有意差なし¹¹⁶⁾、3) 非白色人種のみ有意差あり¹¹⁰⁾、4) 正常群と要精検群の抑うつについて、3 カ月後、12 カ月後の調査で要精検群のほうが正常群より有意に低かった¹¹⁵⁾、と

いうものがあつた。また、偽陽性後の定期検診受診率について、米国、ヨーロッパ、カナダからの報告で一定の傾向なし¹⁰⁹⁾というものがあつた。

- 109) Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med*. 2007; 146(7): 502-10.
- 110) Gibson CJ, Weiss J, Goodrich M, Onega T. False-positive mammography and depressed mood in a screening population: findings from the New Hampshire Mammography Network. *J Public Health (Oxf)*. 2009; 31(4): 554-60.
- 111) Lindfors KK, O'Connor J, Parker RA. False-positive screening mammograms: effect of immediate versus later work-up on patient stress. *Radiology*. 2001; 218(1): 247-53.
- 112) Scaf-Klomp W, Sanderma R, van de Wiel HB, Otter R, van den Heuvel WJ. Distressed or relieved? Psychological side effects of breast cancer screening in The Netherlands. *J Epidemiol Community Health*. 1997; 51(6): 705-10.
- 113) Sandin B, Chorot P, Valiente RM, Lostao L, Santed MA. Adverse psychological effects in women attending a second-stage breast cancer screening. *J Psychosom Res*. 2002; 52(5): 303-9.
- 114) van der Steeg AF, Keyzer-Dekker CM, De Vries J, Roukema JA. Effect of abnormal screening mammogram on quality of life. *Br J Surg*. 2011; 98(4): 537-42.
- 115) Lampic C, Thurfjell E, Bergh J, Sjöden PO. Short- and long-term anxiety and depression in women recalled after breast cancer screening. *Eur J Cancer*. 2001; 37(4): 463-9.
- 116) Andersen SB, Vejborg I, von Euler-Chelpin M. Participation behaviour following a false positive test in the Copenhagen mammography screening programme. *Acta Oncol*. 2008; 47(4): 550-5.
- 117) Brett J, Austoker J, Ong G. Do women who undergo further investigation for breast screening suffer adverse psychological consequences? A multi-centre follow-up study comparing different breast screening result groups five months after their last breast screening appointment. *J Public Health Med*. 1998; 20(4): 396-403.

3) 過剰診断

マンモグラフィを用いた乳がん検診は、欧米ですでに長い歴史があり、国や州単位での乳がん死亡率の低下は数多く確認されている。しかし検診開始後観察されている乳がん罹患数の爆発的な増加に比べて乳がん死亡率の減少は小さいことから、検診発見乳がんの多くは過剰診断(進行速度が遅いために死に直結しない)ではないかという批判¹¹⁸⁾があり、過剰診断に関する研究が数多く報告されている。ただし過剰診断の定義や、その測定法に統一した見解が得られていないことから、過剰診断の大きさを集約化して評価することは困難な

状況にある。過剰診断に関するまとめが表 29 である。

無作為化比較対照試験として行われた Malmö study の長期追跡調査¹¹⁹⁾では、研究終了後に国の施策として開始された検診プログラムの対象として、検診が提供された世代(研究開始時 45~54 歳)と提供されなかった世代(研究開始時 55~69 歳)をその後 15 年間追跡した。介入期間中に検診群と対照群の間に生じた罹患の差が、研究終了後に検診が提供された世代ではその後消失し、提供されなかった世代では、15 年経過しても 10%の差が存在したことから、55~69 歳に生じる過剰診断を 10%と報告している。25 年間追跡した Canada study の報告では、過剰診断の割合は 22%と報告された。

一方、観察研究として行われた研究の多くは、がん登録を用いて、検診開始後の DCIS や浸潤がんの罹患率を検討したものであり、様々なモデル分析が試みられている^{120~132)}。国内からの報告として、国立がん研究センターの総合がん検診受診者の成績を用いた Hamashima らの研究¹²⁰⁾では、実測罹患数と受診者集団の年齢構成から求めた期待罹患数との比である O/E 比を求め、141%と罹患の超過を報告している。ただしこの研究は、精度の高い検診を提供した場合の超過罹患を示したもので、超過罹患がそのまま過剰診断につながるわけではないことに留意が必要である。国外からの報告としては、過剰診断割合が大きいとする研究と、そうでないという研究に区分すると、前者では Jørgensen らのグループによるデンマークの研究¹²¹⁾と、5 カ国の成績を用いたメタ・アナリシスによる研究¹²²⁾や Zahl らの北欧の研究¹²³⁾が代表的である。デンマークの研究では検診実施地域と非実施地域を比較し、50~69 歳での 35%の罹患超過を過剰診断として報告している。またメタ・アナリシスを用いた研究では、Organized screening(組織型検診)として乳がん検診を実施した 5 カ国の検診対象年齢での超過罹患と、対象外年齢での罹患の減少を統合し、52%(95%CI: 36-70)の超過罹患を過剰診断として報告している。この 2 つの研究で過剰診断割合が多い理由の 1 つは対象外年齢(高齢層)での罹患の減少が少ないことであるが、高齢になり検診を提供されなくなった人たちが、代替として診療でのマンモグラフィ受診が増加したために、罹患が減少しなかった可能性があるものの、その点が考慮されていない。

一方、過剰診断があっても小さいという報告には以下のようなものがある。フローレンス州の研究¹²⁴⁾では、検診を実施している年齢階級でみられた 15%の超過罹患が、検診の対象外になり 5 年以上経過すると消失するという結果を示した。イタリア北部・中部の研究¹²⁵⁾では、5 年弱という短い観察期間では 36.2%の超過罹患があるものの、lead time(50~59 歳: 3.7 年、60~74 歳: 4.2 年)で補正すると 4.6%になると報告している。また MISCAN を用いたオランダのモデル分析¹²⁶⁾では、検診がないと仮定したときの期待生涯罹患数を分母とし、検診による超過罹患数と高齢層での減少罹患数との差を分子にした過剰診断割合は、検診開始 8 年間までは最大 11.4%と高めに推移したものの、12 年目以降は 4%前後で推移すると報告した。この報告では分母を検診発見がん数とした場合に、過剰診断割合は 22.1-67.4%と高く推移することも示している。

このように、過剰診断の頻度については、Malmö study と Canada study の長期追跡調

査を除けば、すべてが各地域・各年代の罹患率や死亡率を用いた観察研究あるいはモデルによる解析であり、種々のバイアスの関与が想定され、また実際に結果も様々である。各研究での「過剰診断」の定義や、各モデル解析におけるパラメータも様々に異なるため、統合化して論じることができない状態にある。過剰診断割合が大きいとした論文に共通する点は、高齢になり検診が提供されなくなった年齢層での罹患の減少は認められるものの、検診提供中の超過罹患よりも小さいということである。これについては、Puliti らの論文¹²⁴⁾でも述べられているように、マンモグラフィに馴染んだ年代は検診として提供されなくても、診療などで積極的にマンモグラフィを受診することが罹患に影響している可能性がある。年齢階級別のマンモグラフィ受診件数といった成績が検証されていないことから、あくまで推測に過ぎないものの、解釈には注意が必要である。

わが国では、乳がん検診の年齢上限が設けられていないことから、このような過剰診断割合を評価する研究を行うことが難しい状態にあるが、スクリーニング検査の精度を追求し、より微少ながんを発見し診断しようとする試みは、逆に過剰診断を生み出し、受診者にとって不利益を与えているということを認識しておかなければならない。がんが強く疑われても画像所見などで治療を要さないことが容易にわかる場合のある臓器もあるが、乳がんでは未だそのような状況になく、すべての症例に治療が行われる状況にあり、過剰診断・過剰治療につながりやすい。特に高齢者の場合にマンモグラフィでしか指摘されない DCIS などの病変は生涯顕在化しない可能性も十分あることから、検診の対象年齢の上限を設けるにあたっては慎重な議論が必要である。

118) Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012; 367(21): 1998-2005.

119) Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ*. 2006; 332(7543): 689-91.

120) Hamashima C, Sobue T, Muramatsu Y, Saito H, Moriyama N, Kakizoe T. Comparison of observed and expected numbers of detected cancers in the research center for cancer prevention and screening program. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36(5): 301-8.

121) Jørgensen KJ, Zahl PH, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in organised mammography screening in Denmark. A comparative study. *BMC Womens Health*. 2009; 9: 36.

122) Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ*. 2009; 339: b2587.

123) Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ*. 2004; 328(7445): 921-4.

124) Puliti D, Zappa M, Miccinesi G, Falini P, Crocetti E, Paci E. An estimate of

overdiagnosis 15 years after the start of mammographic screening in Florence. *Eur J Cancer*. 2009; 45(18): 3166-71.

125) Paci E, Miccinesi G, Puliti D, Baldazzi P, De Lisi V, Falcini F, Cirilli C, Ferretti S, Mangone L, Finarelli AC, Rosso S, Segnan N, Stracci F, Traina A, Tumino R, Zorzi M. Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. *Breast Cancer Res*. 2006; 8(6): R68.

126) de Gelder R, Heijnsdijk EA, van Ravesteijn NT, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. Interpreting overdiagnosis estimates in population-based mammography screening. *Epidemiol Rev*. 2011; 33(1): 111-21.

127) Morrell S, Barratt A, Irwig L, Howard K, Biesheuvel C, Armstrong B. Estimates of overdiagnosis of invasive breast cancer associated with screening mammography. *Cancer Causes Control*. 2010; 21(2): 275-82.

128) Seigneurin A, François O, Labarère J, Oudeville P, Monlong J, Colonna M. Overdiagnosis from non-progressive cancer detected by screening mammography: stochastic simulation study with calibration to population based registry data. *BMJ*. 2011; 343: d7017.

129) Junod B, Zahl PH, Kaplan RM, Olsen J, Greenland S. An investigation of the apparent breast cancer epidemic in France: screening and incidence trends in birth cohorts. *BMC Cancer*. 2011; 11: 401.

130) de Gelder R, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, den Heeten G, Verbeek AL, Broeders MJ, Draisma G, de Koning HJ. Digital mammography screening: weighing reduced mortality against increased overdiagnosis. *Prev Med*. 2011; 53(3): 134-40.

131) Yen MF, Tabár L, Vitak B, Smith RA, Chen HH, Duffy SW. Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *Eur J Cancer*. 2003; 39(12): 1746-54.

132) Olsen AH, Agbaje OF, Myles JP, Lynge E, Duffy SW. Overdiagnosis, sojourn time, and sensitivity in the Copenhagen mammography screening program. *Breast J*. 2006; 12(4): 338-42.

2. 視触診

マンモグラフィに比べ感度が低いことから、偽陰性率が高い一方で、偽陽性率は低い。このため、視触診の10回累積偽陽性率は22.3%(19.2-27.5)に対し、マンモグラフィでは10回累積偽陽性率は49.1%(40.3-64.1)と報告されている¹⁰⁸⁾。

108) Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med*.

1998; 338(16): 1089-96.

3. 超音波検査(単独法・マンモグラフィ併用法)

栃木県における対策型検診の精度をみると、平成 11 年度に視触診、マンモグラフィ、超音波検査の 3 者を独立判定で行った研究⁸²⁾では、マンモグラフィ、超音波検査の感度はそれぞれ 61.5%、53.8%、特異度はそれぞれ 92.1%、95.4%であった。視触診単独の発見がんはなく、マンモグラフィと超音波検査の 2 者を組み合わせると感度 84.6%、特異度 88.4%となった。

82) Honjo S, Ando J, Tsukioka T, Morikubo H, Ichimura M, Sunagawa M, Hasegawa T, Watanabe T, Kodama T, Tominaga K, Sasagawa M, Koyama Y. Relative and combined performance of mammography and ultrasonography for breast cancer screening in the general population: a pilot study in Tochigi Prefecture, Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2007; 37(9): 715-20.

4. 精密検査(生検)の偶発症(検査方法共通)

イタリアの研究¹³³⁾で、悪性例を除いた良性病変に対する 11G 針を用いたステレオガイド下吸引式乳房組織針生検(80 病変)、超音波ガイド下吸引式乳房組織生検(11 病変)(合計 91 病変)の偶発症を、実施時および 1 週間後(91 病変)、6 カ月後(74 病変)に検討したものがあ(表 30)。偶発症の内容と発生率をみると、実施時、重篤な出血(2%)、血管迷走神経反射(2%)、1 週間後、血腫(79%)、疼痛(1%)、発熱(1%)、局所の炎症反応(1%)、6 カ月後、臨床上異常所見を認めたものはない。

133) Huber S, Wagner M, Medl M, Czembirek H. Benign breast lesions: minimally invasive vacuum-assisted biopsy with 11-gauge needles patient acceptance and effect on follow-up imaging findings. *Radiology.* 2003; 226(3): 783-90.

X. 利益と不利益のバランス

死亡率減少効果が明らかとなったマンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法について、以下の方法により、利益と不利益のバランスの検討を行った。現段階で、定量的評価が可能であり、またわが国における検診の利益・不利益を比較可能なことから、利益は死亡率減少効果、不利益は要精検率とした。なお、Canadian Task Force on Preventive Health Care の乳がん検診ガイドライン¹³⁴⁾でも、利益と不利益のバランスの検討は同様の項目に限定して行われている。

以下の方法により、乳がん死亡 1 人回避のための必要数(Number Needed to Invite: NNI)と、それに伴う要精検者数を算出した。

- 1) マンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法の要精検率(検診受診者 1,000 人中の要精検者数)は、2008 年度日本乳癌検診学会全国集計報告より引用した。
- 2) Number Needed to Invite (NNI)は、わが国の乳がん死亡リスク(2011)と対象年齢の受診者を 13 年間追跡し期待できる乳がん死亡リスクの差の逆数として算出した。
- 3) 13 年間追跡し期待できる乳がん死亡リスクは、わが国の乳がん死亡リスク(2011)と各検診方法の相対危険度(メタ・アナリシス)を乗じて得られる。
- 4) わが国の乳がん死亡リスク(2011)は、がんの統計 '12¹³⁵⁾参照(http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2012/cancer_statistics_2012.pdf)。
- 5) 乳がん死亡 1 人回避のための必要数の要精検者数は、NNI と各方法の要精検率を乗じた。

上記の結果を表 31 に示した。マンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法ともに、40 歳代に比べ、50~65 歳の NNI は小さく、55 歳以降ではほぼ同等である。また、NNI に対応し、40 歳代では要精検者数は多いが、50 歳以上では減少する。マンモグラフィ単独法と、マンモグラフィと視触診の併用法を比較すると、すべての年代において、マンモグラフィ単独法の NNI が低かった。13 年間にわたり、50 歳女性 864 人がマンモグラフィ単独法の検診を受けると、年間 58 人に精密検査が必要となる。一方、13 年間にわたり、40 歳女性 2,530 人がマンモグラフィ単独法の検診を受けると、年間 195 人に精密検査が必要となる。13 年間にわたり、50 歳女性 1,474 人がマンモグラフィと視触診の併用法の検診を受けると、年間 112 人に精密検査が必要となる。一方、13 年間にわたり、40 歳女性 3,698 人がマンモグラフィと視触診の併用法の検診を受けると、年間 366 人に精密検査が必要となる。

これらの結果からは、視触診の併用にかかわらず、50 歳以上の利益は 40 歳代を上回ること、また併用法のほうがいずれの年代でも要精検者数が大であることを確認した¹³⁶⁾。

- 134) Canadian Task Force on Preventive Health Care, Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, Lewin G, Birtwhistle R, Fitzpatrick-Lewis D, Hodgson N, Ciliska D, Gault M, Liu YY. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ*. 2011; 183(17): 1991-2001.
- 135) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス. がんの統計 '12. http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2012/cancer_statistics_2012.pdf.
- 136) 笠原善郎, 辻 一郎, 市村みゆき, 上尾裕昭, 大貫幸二, 岡崎 稔, 鯉渕幸生, 古川順康, 村田陽子, 森田孝子; 日本乳癌検診学会全国集計委員会. 乳癌検診全国集計報告. 日本乳癌検診学会誌. 2012; 21(1): 48-58.

XI. 推奨グレードの決定

乳がん検診について、わが国における乳がん検診や診療の状況を勘案し、利益と不利益の両者を検討したうえで、最終的な推奨グレードを決定した(表 32)。現段階で十分な証拠が得られない場合には、推奨グレード I と判断した。なお、検討対象を 75 歳未満とした。

1) マンモグラフィ単独法(40~74 歳) : 推奨グレード B

40~69 歳(一部、70~74 歳までを含む)を対象とした複数の無作為化比較対照試験の結果を総合して、死亡率減少効果を示す相応な証拠がある。不利益については偽陽性、過剰診断、放射線誘発乳がんの発症の可能性がある。これらの結果を総合して、推奨グレード B と判断した。従って、対策型検診・任意型検診の実施を勧める。

2) マンモグラフィと視触診の併用法(40~64 歳) : 推奨グレード B

40~64 歳を対象とした複数の無作為化比較対照試験の結果を総合して、死亡率減少効果を示す相応な証拠がある。不利益については偽陽性、過剰診断、放射線誘発乳がんの発症の可能性がある。これらの結果から、推奨グレード B と判断した。従って、対策型検診・任意型検診の実施を勧める。ただし、視触診が適正に行われるための精度管理ができない状況では実施すべきではない。

注) 65~74 歳については、マンモグラフィと視触診の併用法に関する証拠は認められなかった。従って、65~74 歳には、マンモグラフィ単独検診を対策型検診として推奨する。

3) マンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法(40 歳未満) : 推奨グレード I

40 歳未満を対象に含んだ評価研究は極めて少なく、対象数も少なくサブ解析もほとんど行われていない。40 歳未満に限定した不利益の報告はないが、40 歳代で問題となる偽陽性率や放射線誘発乳がんの発症が高い可能性がある。これらの結果を総合して、推奨グレード I と判断した。従って、対策型検診として実施は勧めない。任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であり不利益が大きい可能性について適切な説明を行うべきである。

4) 視触診単独法 : 推奨グレード I

死亡率減少効果を検討した症例対照研究は 2 件あるが確定的な結果は得られておらず、開発途上国における無作為化比較対照試験の結果も中間報告に留まる。このため、死亡率減少効果を判断することはできない。従って、推奨グレード I と判断した。対策型検診の実施は推奨しない。ただし、任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益について適切な説明を行うべきである。適切な説明に基づく個人の受診は妨げない。ただし、視触診が適正に行われるための精度管理ができない状況では実施すべきで

はない。

5) 超音波検査(単独法・マンモグラフィ併用法)：推奨グレード I

感度・特異度の報告はあるが、死亡率減少効果を検討した研究はない。このため、超音波検査による死亡率減少効果を判断することはできない。従って、推奨グレード I と判断した。対策型検診の実施は推奨しない。ただし、任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益について適切な説明を行うべきである。

XII. 乳がん検診の国際的評価

先進国の多くはマンモグラフィによる乳がん検診を実施している。しかし、その対象として 40 歳代を含めるか否かについては意見が分かれる(表 33)。

USPSTF(U.S. Preventive Services Task Force)は 2009 年更新版¹³⁷⁾で、50~74 歳について従来どおり 2 年ごとのマンモグラフィ検診を推奨した。一方、75 歳以上については証拠不十分と判断している。乳がん死亡 1 人を回避するための必要受診数(Number Needed to Invite: NNI)は、39~49 歳では 1,904 人、50~59 歳では 1,339 人、60~69 歳では 377 人としている。また、1,000 人の検診における偽陽性は、40~49 歳で 97.8 人、50~59 歳で 86.6 人、60~69 歳で 79.0 人、バイオプシー件数は 9.3 人、10.8 人、11.6 人と推計している。これらの結果、40 歳代については死亡率減少効果を認めるものの、利益と不利益が拮抗しているという判断から推奨グレード C と判定した。推奨グレード C は、定期的な検診の実施は推奨しないが、個別の判断での受診は可能とする判断で、マンモグラフィ検診自体を「推奨しない」という判断ではない。

アメリカがん協会(American Cancer Society)は 2003 年に乳がん検診ガイドライン¹³⁸⁾を作成したが、以来、更新されていない。2003 年度版では、20 歳代、30 歳代には定期検診として、少なくとも 3 年ごとに視触診を行うことを勧めている。一方、40 歳以上については、年齢の上限なしで毎年のマンモグラフィ受診を推奨している。

Canadian Task Force は GRADE システムを用いて証拠の検討を行うとともに、偽陽性、不要な生検数、NNS(Number Needed to Screen)に基づき、年代別の利益と不利益を比較した。50~69 歳女性 720 人が 2~3 年ごとに 11 年間検診を受けると、204 人が偽陽性となり、不必要なバイオプシー受診は 26 人となる。一方、2,100 人の 40~49 歳女性が 2~3 年ごとに 11 年間検診を受けると、690 人が偽陽性となり、不必要なバイオプシー受診は 75 人となる。その結果、40 歳代では、ほかの年代に比べ NNS も大きく、偽陽性、不要な生検数も多いことから、マンモグラフィ検診を推奨しないと判断した。50~74 歳については 2~3 年の間隔で検診を推奨しているが、評価研究がないことから 75 歳以上については推奨の対象外としている¹³⁴⁾。

英国でも、マンモグラフィ検診の見直しのため、Cancer Research UK と保健省の委嘱により乳がん検診の再評価委員会が結成され、その結果が Marmot Report として公表された。結果は、マンモグラフィ検診の死亡率減少効果を再確認するとともに、最大の不利益である過剰診断割合については 10~15%が妥当と判断した。その結果、従来どおりに、50~70 歳を対象として、3 年間隔でマンモグラフィ検診を行うのが妥当と判断された。

Marmot Report¹³⁹⁾では、死亡率減少効果についてはコクランレビューを採用している¹⁴⁰⁾。コクランレビューでは、40 歳代については 7 研究のメタ・アナリシスの結果、13 年間追跡結果は乳がんリスクが 16%減少した(rate ratio 0.84, 95%CI: 0.73-0.96)。50 歳以上を対象とした 7 研究のメタ・アナリシスでは、13 年間追跡結果は乳がんリスクが 23%減少したと報告している(rate ratio 0.77, 95%CI: 0.69-0.86)。ただし、個人単位で適切な割

付を行った研究に限定した場合、3 研究を対象とした 40 歳代のメタ・アナリシスでは有意な結果は得られなかった(rate ratio 0.87, 95%CI: 0.73-1.03)。50 歳以上を対象とした 2 研究のメタ・アナリシスでも同様であった(rate ratio 0.94, 95%CI: 0.77-1.15)。過剰診断については、Marmot Report では、Malmö study と Canada study をもとに、過剰診断算出の分母を 4 分類し、それぞれについて過剰診断割合を算出している¹³⁹⁾(表 34)。追跡期間を検診実施期間に限定した C および D は、検診提供期間をこえて追跡を継続した場合に比べ、過剰診断の割合が高い。この結果をもとに、本レポートでは 10~20%が適切な割合と判断している。最終的には、10,000 人の英国女性が 50 歳から 20 年間乳がん検診を受けた場合、681 人の乳がんが発見されるが、このうち 129 人が過剰診断であり、43 人が乳がん死亡から救命されるとしている。

コクランレビューの判断は、無作為化比較対照試験のなかでも研究の質の高い Canada study と Malmö study に限定した場合には、13 年間の追跡で死亡率減少効果は 15%であり、過剰診断は 30%であることから、利益が不利益を上回るとは考えられず、推奨できないとしている。この結果は、2,000 人が 10 年間乳がん検診を受診することで乳がん死亡 1 人の救命が可能となり、検診を受けなければ乳がんと診断されるはずのない 10 人の健常な女性が不必要な治療を受けることを意味する。これらの情報を解説したリーフレットも作成されている。

EUROSCREEN Working Group は、欧州で行われた観察研究を主体に、実際に乳がん検診の効果を判定している。その結果、incidence-based mortality study では 25%、症例対照研究では 31%の死亡率減少効果があるとしている¹⁴¹⁾。検診対象は 50~69 歳としている。一方、ヨーロッパ諸国で行われた観察研究をもとにした過剰診断割合のレビューを行い、1-10%が妥当な数値としている¹⁴²⁾。50~51 歳女性 1,000 人が 68~69 歳まで受診し、79 歳まで追跡した場合、7~9 人の乳がん死亡を抑制するが、過剰診断は 4 人、侵襲性のない精密検査が必要な人は 170 人、侵襲性のある精密検査が必要な人は 30 人となる、とまとめている。

このほか、オーストラリアでも、50~69 歳を対象に 2 年ごとの検診が実施されているが、40 歳代と 70 歳以上に積極的には勧めないとしている。

しかしながら、アジア諸国では欧米に比べ乳がん罹患率は低いものの、罹患のピークが 40 歳代にあることから、欧米とは異なった対策をとる国もある。韓国では、わが国と同様に 40 歳以上を対象として 2 年ごとのマンモグラフィ検診を実施している¹⁴³⁾。

137) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2009; 151(10): 716-26, W-236.

138) Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP 3rd, Foster RS Jr, Hendrick E, Eyre HJ, Sener S; American Cancer Society High-Risk Work Group;

American Cancer Society Screening Older Women Work Group; American Cancer Society Mammography Work Group; American Cancer Society Physical Examination Work Group; American Cancer Society New Technologies Work Group; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003; 53(3): 141-69.

134) Canadian Task Force on Preventive Health Care, Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, Lewin G, Birtwhistle R, Fitzpatrick-Lewis D, Hodgson N, Ciliska D, Gauld M, Liu YY. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ.* 2011; 183(17): 1991-2001.

139) Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer.* 2013; 108(11): 2205-40.

140) Gotzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6: CD001877.

141) Paci E; EUROSCREEN Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen.* 2012; 19 Suppl 1: 5-13.

142) Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, Paci E; EUROSCREEN Working Group. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen.* 2012; 19 Suppl 1: 42-56.

143) Kim Y, Jun JK, Choi KS, Lee HY, Park EC. Overview of the National Cancer screening programme and the cancer screening status in Korea. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12(3): 725-30.

XIII. 考察

1. 乳がん検診の有効性評価と課題

現在、市区町村で行われているマンモグラフィと視触診の併用法については、実施上、マンモグラフィと視触診の両者の受診機会の確保が困難であることがしばしば問題となってきた。本ガイドラインでは、マンモグラフィ単独法と、マンモグラフィと視触診の併用法を分けて、それぞれの方法の科学的根拠を吟味し、推奨グレードを決定した。マンモグラフィ検診の科学的根拠となっている無作為化比較対照試験の多くは単独法であることから、視触診を除外した場合でも、死亡率減少効果を認めることが確認できた。各方法を対象としたメタ・アナリシスの結果から、乳がん検診の方法としては、マンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法の両者を対策型検診として推奨した。いずれの検診を選択するかは、実施地域の医療資源や受診状況を勘案して決定すべきであろう。しかし、わが国における乳がん検診の死亡率減少効果を検討した研究はない。欧米で行われた無作為化比較対照試験は 1960 年代から 1980 年代に開始されたものであり、わが国における死亡率減少の大きさを確認するためには独自の研究が必要である。

一方、新たな方法として、超音波検査が期待されている。超音波検査は簡便性や安全性などの観点から、検診への導入は比較的容易である。しかし実際には、超音波検査の死亡率減少効果は証明されていなかった。超音波検査による死亡率減少効果を調べた無作為化比較対照試験は現在日本で進行中の「乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験(J-START)」¹⁴⁾のみである。本試験では、マンモグラフィの感度が低い 40 歳代を対象にしており、その結果が待たれる。

14) Ohuchi N, Ishida T, Kawai M, Narikawa Y, Yamamoto S, Sobue T. Randomized controlled trial on effectiveness of ultrasonography screening for breast cancer in women aged 40-49(J-START): research design. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41(2): 275-7.

2. 40 歳代を対象としたマンモグラフィの評価

わが国における乳がん罹患率のピークが 40 歳代にあることから、40 歳代を対象に含めたマンモグラフィ検診が、わが国では行われてきた。しかし、40 歳代をマンモグラフィ検診の対象にすることについては国際的にも議論されており、USPSTF の推奨変更以降、40 歳代を対象としないという評価は、利益と不利益の両面の観点からカナダや英国でも受け入れられている。一方、わが国では、新たな方法として超音波検査の評価研究は行われているが、マンモグラフィについては国外の評価研究の成果をそのまま受け入れるだけで、死亡率減少効果を確認する研究は行われていない。相対的な罹患率が高いというだけでは、国際的にも評価が分かれる 40 歳代の検診をわが国で行う根拠としては不十分であり、わが国における評価研究が必要である。

国内報告は、マンモグラフィと視触診の併用法ではあるが、40 歳代の感度は 71.4%であ

り、50 歳代 85.8%、60 歳代 87.2%と比べて低いという報告がある⁴⁴⁾。また、40 歳代に限定したメタ・アナリシスの結果からは死亡率減少効果は 20%であるが、50 歳以上を対象とすると 30%である。40 歳代については、死亡率減少効果は認められるものの、その大きさは 50 歳以上に比べて小さい。

不利益のなかで 40 歳代でも問題となるのは、偽陽性率と放射線被ばくである。偽陽性については、国内の検診施設を対象とした Kasahara らの調査⁹¹⁾で、40 歳代ではがん発見率は日米でほぼ同等だが、偽陽性率や侵襲性の大きい精密検査の実施はわが国で低かった。40 歳代の罹患率がほぼ同等と考えると、不利益の割合は米国に比べやや低い可能性があり、利益と不利益の差は米国に比べるとやや拡大する可能性がある。このことから 40 歳代のマンモグラフィ検診は利益が不利益を上回ると判断し、実施を推奨した。

マンモグラフィ検診の効果については、これまで行われた無作為化比較対照試験をもとに評価を行ったが、利益については国内の成績がない。今後わが国におけるマンモグラフィ検診の評価研究を行い、さらに累積偽陽性や過剰診断の研究を行うことで、改めて利益と不利益のバランスに関する検討が必要である。

44) Suzuki A, Kuriyama S, Kawai M, Amari M, Takeda M, Ishida T, Ohnuki K, Nishino Y, Tsuji I, Shibuya D, Ohuchi N. Age-specific interval breast cancers in Japan: estimation of the proper sensitivity of screening using a population-based cancer registry. *Cancer Sci.* 2008; 99(11): 2264-7.

91) Kasahara Y, Kawai M, Tsuji I, Tohno E, Yokoe T, Irahara M, Tangoku A, Ohuchi N. Harms of screening mammography for breast cancer in Japanese women. *Breast Cancer.* 2013; 20(4): 310-5.

3. マンモグラフィと視触診の併用法の死亡率減少効果

わが国では、2000 年からマンモグラフィが導入され、これまでは視触診との併用法のみが乳がん検診として推奨されてきた。欧米では、マンモグラフィ単独法が主流であり、必ずしも視触診が併用されているわけではない。マンモグラフィの評価研究が始まった 1960~1970 年代には、乳がん検診としてマンモグラフィを単独で施行するより、視触診や自己触診と併用することが通常であった。しかし、マンモグラフィ自体の機器改良に伴い、後年開始した研究の多くはマンモグラフィ単独法の評価を行っている。このため、欧米のガイドラインやエビデンス・レポートは、あえて視触診の有無別の評価を行っていない。しかしながら、わが国ではマンモグラフィ単独法の導入が期待されるなか、両者を識別しての評価が求められていた。このため、メタ・アナリシスは各方法と未受診群を比較検討して行った研究に限定した。よって、マンモグラフィと視触診の併用法の評価対象は、HIP study と Edinburgh study の 2 件のみが対象となった。HIP study については、1960 年代に開始された研究であることから、マンモグラフィの医療機器としての精度や割付の問題、

Edinburgh study は無作為割付の失敗が指摘されており、両者の研究の質は必ずしも高くはない¹⁴⁴⁾。

マンモグラフィと視触診の併用法およびマンモグラフィ単独法のメタ・アナリシスの結果を表 33 に示したが、研究時期も異なり、単純な比較はできない。乳がん診療の進歩を考慮すれば、マンモグラフィと視触診の併用法では対照群のリスクも高い可能性があり、またマンモグラフィの機器も改善している。実際に、マンモグラフィと視触診の併用法と、マンモグラフィ単独法を直接比較し、死亡率減少効果を検討した研究はない。従って、死亡率減少効果の観点からは両者の優劣を客観的に判定することは困難である。

マンモグラフィ単独法ですでに死亡率減少効果が認められていることから、視触診の追加により、さらに感度が増加し、特異度が減少する可能性が期待された。しかし国内研究では、マンモグラフィ単独法は、マンモグラフィと視触診の併用法に比し、要精検率が低く、がん発見率や陽性反応適中度、早期がん発見率に大きな差はなかった。

両者の選択については、効果の大きさや精度の観点から優劣を客観的に判断することは困難である。費用効果分析の応用も考えられるが、これまで行われた国内での乳がん検診関連の費用効果分析は方法論に問題があり、正しい結論を導き出すことはできない。ガイドラインでモデル評価や費用効果分析を行う場合は、作成時から医療経済の専門家が参加し、システムティック・レビューの結果を踏まえ、ガイドライン独自の評価を行い、推奨に反映させる。政策決定に用いるのであれば、国際標準の方法に基づき、わが国のデータを使用した費用効果分析が望まれる。費用効果分析をはじめとする医療経済評価を用いないのであれば、地域の医療資源や視触診の精度管理を検討したうえで、選択を検討すべきある。後述する視触診の精度管理の不十分な地域では、上乗せ効果が期待できない可能性もあることから、慎重に再検討すべきである。

144) Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. Value Health. 2013 Mar-Apr; 16(2): e1-5.

4. 視触診単独法の評価と精度管理

わが国では、2000 年にマンモグラフィが導入される以前に視触診単独法による乳がん検診が行われていた。マンモグラフィの導入にあたり、久道班報告書第 3 版では、乳がん検診の方法について文献レビューを行い、視触診については、視触診単独による乳がん検診は I-c 群「検診による死亡率減少効果がないとする、相応な根拠がある」と判定された。一方で、マンモグラフィと視触診の併用法については死亡率減少効果を認めている。

マンモグラフィ単独法と併用法の効果の検討は、本ガイドラインの優先課題であった。一方、併用法としては実施可能な視触診が、単独法では効果がないと断定できるかということ

については、必ずしも評価が一致しているわけではない。米国がん協会の乳がん検診ガイドラインは、20歳代の定期検診として視触診を推奨している。また、USPSTFは「証拠不十分」と判断している。

マンモグラフィ検診がすでに浸透している先進国の間では視触診の評価が求められていないが、インドをはじめとする開発途上国では安価で実施が容易な方法として期待されている。米国では視触診の実施については州により異なっているものの、必ずしも否定的ではない¹⁴⁵⁾。国内研究でも、直接に検診未受診者との比較を行ったものではないが、視触診の高受診率地域では、低受診率地域に比べ死亡率減少の割合が大きかったと報告されている¹⁴⁶⁾。

視触診については、技能を有する医師の確保が困難であることがしばしば指摘されている。国内外の研究をみても、視触診の感度は20~60%と幅がある一方で、特異度は95%以上である。視触診のトレーニングの必要性については、米国¹⁴⁷⁾やオーストラリア¹⁴⁸⁾でも方法やレポートなど、トレーニングの基礎となる情報が提供されている。また、系統的なトレーニングにより視触診の精度の向上が報告されている。

今回のガイドラインでは、マンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法が、対策型検診として推奨されている。視触診を併用する場合には、系統的なトレーニングを行い、平均的な精度を維持できる状況で併用することが望まれる。国内で広く用いられている「マンモグラフィによる乳がん検診の手引きー精度管理マニュアル第5版」¹⁴⁹⁾にも視触診の方法に関する記載がある。形式的に視触診を追加することでは、マンモグラフィの精度を補うというよりも、不利益をもたらす可能性があり、その点は慎重に対応すべきである。

145) Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? JAMA. 1999; 282(13): 1270-80.

146) Kuroishi T, Hirose K, Suzuki T, Tominaga S. Effectiveness of mass screening for breast cancer in Japan. Breast Cancer. 2000; 7(1): 1-8.

147) Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati MH, Baines C, Barton M, Bobo JK, Coleman C, Dolan M, Gaumer G, Kopans D, Kutner S, Lane DS, Lawson H, Meissner H, Moorman C, Pennypacker H, Pierce P, Sciandra E, Smith R, Coates R. Clinical breast examination: practical recommendations for optimizing performance and reporting. CA Cancer J Clin. 2004; 54(6): 327-44. Review.

148) Thistlethwaite J, Stewart RA. Clinical breast examination for asymptomatic women - exploring the evidence. Aust Fam Physician. 2007; 36(3): 145-50.

149) 精度管理マニュアル作成に関する委員会監修. 大内憲明編. マンモグラフィによる乳がん検診の手引きー精度管理マニュアル第5版. 日本医事新報社. 2011.

5. 高齢者を対象とした乳がん検診

乳がん検診の対象として、今回は75歳以上を除外して検討した。がん対策基本計画では、受診率対象の算定が40~69歳と設定されたが、未だ多くの市区町村は高齢者を検診対象として受け入れている。英国では、乳がん罹患率が加齢とともに増加することから、検診対象とならない70歳代の対処が問題となっている¹⁵⁰⁾。70歳以上でマンモグラフィ検診の機会を失うことにより、受診が遅延し、予後に影響を与えている。このため、2016年までに終了年齢を70歳から73歳までに延長するとともに、積極的な勧奨は行わないが、希望すれば検診は受けられることを伝え、乳がんに関する啓発活動を積極的に進めている¹⁵¹⁾。

USPSTFでは、多彩な併存疾患を抱える高齢者について、従来とは異なり、複数のアウトカムに関する評価が必要であることを提言している¹⁵²⁾。年齢を明確に提示する場合もあるが、余命10~15年の者を対象とするという表現を用いる場合もある。

わが国では、高齢者の半数以上はかかりつけ医をもっていることから、対策型検診の対象外となる年齢以降は、包括的な健康管理のもとに必要な応じたマンモグラフィ検査の受診が可能となる地域ベースでの整備も必要と考えられる。

150) Department of Health. Improving Outcomes: A Strategy for Cancer. January 2011. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/213785/dh_123394.pdf.

151) Moser K, Sellars S, Wheaton M, Cooke J, Duncan A, Maxwell A, Michell M, Wilson M, Beral V, Peto R, Richards M, Patnick J. Extending the age range for breast screening in England: pilot study to assess the feasibility and acceptability of randomization. *J Med Screen*. 2011; 18(2): 96-102.

152) Leipzig RM, Whitlock EP, Wolff TA, Barton MB, Michael YL, Harris R, Petitti D, Wilt T, Siu A; U.S. Preventive Services Task Force Geriatric Workgroup. Reconsidering the approach to prevention recommendations for older adults. *Ann Intern Med*. 2010 Dec 21; 153(12): 809-14.

6. ハイリスクグループへの対応

本ガイドラインの対象者は、平均的リスクの無症状の健常者である。公共政策として行われている対策型検診では、個別のリスクはほとんど考慮されていない。しかし、乳がんリスクについては、Gail modelをはじめ多くのリスク調査票が開発されており、リスク評価を応用した検診も必要である。また、マンモグラフィの精度に関与するデンスブレストの取り扱いや遺伝子検査との関連についても今後の課題である。

デンスブレストは乳がんのリスク要因であり、マンモグラフィとの関連はマンモグラフィ精度に記したとおりである。背景乳腺濃度に影響を及ぼす因子として、年齢以外にホルモ

ン補充療法(Hormone Replacement Therapy: HRT)、閉経状態、Body Mass Index(BMI)、乳がん家族歴、人種が報告されている^{153, 154)}。若年齢、HRT、閉経前、低いBMIが高濃度乳腺の要因である。しかし人種に関しては、Caucasianに比較しAsianが高濃度であると報告している研究¹⁵⁵⁾と、低濃度であると報告している研究¹⁵⁶⁾があり、意見の一致は得られていない。いずれにせよ、デンスブレストが重要なリスク要因であることから、米国ではマンモグラフィ検査報告では、デンスブレストに関する注意喚起を加えることを規定している¹⁵⁷⁾。

わが国の乳がん患者のなかにもBRCA1あるいはBRCA2に変異する遺伝性乳がんが26.7%とする多施設共同研究の結果が報告された。遺伝性乳がんについて、遺伝子検査や遺伝子カウンセリングをどのように進めるかも今後の検討課題である。USPSTFでは、乳がんや卵巣がんの家族歴がある場合は調査票により確認し、BRCA1あるいはBRCA2に変異する遺伝性乳がんの疑いがある場合には遺伝子検査や遺伝子カウンセリングを推奨している。しかし、家族歴がある場合でも、BRCA1あるいはBRCA2に変異する遺伝性乳がんの疑いがない場合には、遺伝子検査や遺伝子カウンセリングを推奨していない。最初のスクリーニング方法となる調査票については、Ontario Family History Assessment Tool、Manchester Scoring System、Referral Screening Tool、Pedigree Assessment Tool、FHS-7などを提示しているが、特定の調査票を推奨しているわけではない¹⁵⁹⁻¹⁶⁹⁾。米国がん協会では、乳がん・卵巣がんの家族歴のある人やホジキン病の治療歴がある場合、遺伝性変異が判明している場合などは、30歳以上に毎年マンモグラフィとMRI検査を推奨している¹⁷⁰⁾。

153) Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81(24): 1879-86.

154) Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356(3): 227-36.

155) Maskarinec G, Meng L, Ursin G. Ethnic differences in mammographic densities. *Int J Epidemiol.* 2001; 30(5): 959-65.

156) McCormack VA, Perry N, Vinnicombe SJ, Silva Idos S. Ethnic variations in mammographic density: a British multiethnic longitudinal study. *Am J Epidemiol.* 2008; 168(4): 412-21.

157) Center for Devices and Radiological Health. National Mammography Quality Assurance Advisory Committee. Rockville, MD: US Food and Drug Administration; 2011: 10244. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm273634.htm>. Accessed October 5, 2013.

158) Sugano K, Nakamura S, Ando J, Takayama S, Kamata H, Sekiguchi I, Ubukata M,

- Kodama T, Arai M, Kasumi F, Hirai Y, Ikeda T, Jinno H, Kitajima M, Aoki D, Hirasawa A, Takeda Y, Yazaki K, Fukutomi T, Kinoshita T, Tsunematsu R, Yoshida T, Izumi M, Umezawa S, Yagata H, Komatsu H, Arimori N, Matoba N, Gondo N, Yokoyama S, Miki Y. Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. *Cancer Sci.* 2008; 99(10): 1967-76.
- 159) Kim CA, Rasania SP, Afilalo J, Popma JJ, Lipsitz LA, Kim DH. Functional Status and Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2014; 160(4): 243-54.
- 160) Génèreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, Smith C, Serruys PW, Kappetein AP, Leon MB. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(25): 2317-26.
- 161) Jilaihawi H, Chakravarty T, Weiss RE, Fontana GP, Forrester J, Makkar RR. Meta-analysis of complications in aortic valve replacement: comparison of Medtronic Corevalve, Edwards-Sapien and surgical aortic valve replacement in 8,536 patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012; 80(1): 128-38.
- 162) Khatri PJ, Webb JG, Rodés-Cabau J, Fremes SE, Ruel M, Lau K, Guo H, Wijeyesundera HC, Ko DT. Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of contemporary studies. *Ann Intern Med.* 2013; 158(1): 35-46.
- 163) Messori A, Trippoli S, Biancari F. Early and intermediate survival after transcatheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis of 14 studies. *BMJ Open.* 2013; 3(1).
- 164) Khawaja MZ, Redwood S, Thomas M. Letter by khawaja et Al regarding article, "percutaneous coronary intervention in patients with severe aortic stenosis: implications for transcatheter aortic valve replacement". *Circulation.* 2012; 126(12): e189.
- 165) Goel SS, Agarwal S, Tuzcu EM, Ellis SG, Svensson LG, Zaman T, Bajaj N, Joseph L, Patel NS, Aksoy O, Stewart WJ, Griffin BP, Kapadia SR. Percutaneous coronary intervention in patients with severe aortic stenosis: implications for transcatheter aortic valve replacement. *Circulation.* 2012; 125(8): 1005-13.
- 166) Cao C, Ang SC, Indraratna P, Manganas C, Bannon P, Black D, Tian D, Yan TD. Systematic review and meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013; 2(1): 10-23.

- 167) G  n  reux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, Smith C, Serruys PW, Kappetein AP, Leon MB. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(25): 2317-26.
- 168) Jilaihawi H, Chakravarty T, Weiss RE, Fontana GP, Forrester J, Makkar RR. Meta-analysis of complications in aortic valve replacement: comparison of Medtronic-Corevalve, Edwards-Sapien and surgical aortic valve replacement in 8,536 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012; 80(1): 128-38.
- 169) Li X, Kong M, Jiang D, Dong A. Comparison 30-day clinical complications between transfemoral versus transapical aortic valve replacement for aortic stenosis: a meta-analysis review. *J Cardiothorac Surg*. 2013; 8: 168.
- 170) Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57(2): 75-89.

7. 不利益の評価

マンモグラフィ検診の不利益には、過剰診断、偽陽性、放射線被ばく、偶発症などがある。しかし、わが国においては、これらの不利益に関する調査は十分に行われていない。ようやく近年になり、学会を中心として、偶発症に関する調査が進められていることから、その実態は明らかになりつつある。一方、無作為化比較対照試験や観察的研究のデータをもとに検討された偽陽性や過剰診断に関する研究は、わが国では進んでいない。乳がん検診においては偽陽性や過剰診断が無視できない不利益であることから、死亡率減少効果と同様に、わが国における研究を進めるべきである。

過剰診断は、乳がん検診の最大の不利益であり、加齢とともに増加する。しかし、過剰診断については多くの研究があるが、その測定方法が統一されているわけではない。Marmot Report では、Malmö study と Canada study をもとに、過剰診断算出の分母を 4 分類し、それぞれについて過剰診断割合を算出している¹³⁹⁾(表 34)。追跡期間を検診実施期間に限定した C および D は、検診提供期間をこえて追跡を継続した場合に比べ、過剰診断の割合が高い。この結果をもとに、本レポートでは 10~20%が適切な割合と判断している。一方、EUROSCREEN Working Group はヨーロッパ諸国で行われた観察研究をもとにした過剰診断割合のレビューを行い、1-10%が妥当な数値としている¹⁴²⁾。わが国では、がん検診における過剰診断の認識も十分ではなく、早期診断がすべて救命効果につながると誤認されているため、研究そのものが極めて少ない。また、過剰診断と過剰治療の混同もあり、両者

の抑制ができるという誤解もある。過剰治療については経過観察や精密検査の適応範囲の厳格な設定などによりある程度は抑制可能であるが、過剰診断は、適切な対象に必要な最低限の検査を行うしかない。しかし、検診に限らず、日常診療で新たな医療技術が次々と導入され、疾病予備群をみつけることが尊ばれる昨今の状況から、過剰診断を抑制するというより、容認する方向にある。

今後、わが国のがん検診データに基づく過剰診断の推計が必要だが、その際にも、対象集団の差異や lead time による超過発見と過剰診断の識別が必要である。

一方、40 歳代では偽陽性率、特に累積偽陽性率が問題となる¹⁷¹⁾。偽陽性に伴う心理的不安に関する指摘はあるものの、わが国ではこの分野での研究もほとんど進んでいない。米国に比べ、侵襲性が低い精密検査が多いということは特記すべき点だが、今後も継続的な検討が必要である。また、放射線被ばくについてはモデル評価が中心となるが、わが国におけるパラメータを用いた解析も検討されるべきである。

139) Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. 2013; 108(11): 2205-40.

142) Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, Paci E; EUROSCREEN Working Group. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen*. 2012; 19 Suppl 1: 42-56.

171) Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012; 367(21): 1998-2005.

8. 利益と不利益のバランス

2011 年に公表された米国医学研究所(Institute of Medicine: IOM)による新たなガイドラインの定義では、システマティック・レビューを行うとともに、利益と不利益のバランスを考慮することが基本条件として提示されている¹⁴⁴⁾。今後、新たな乳がん検診の評価については、いずれの方法についても、利益のみならず不利益も含めた検討が必要である。

USPSTF^{172, 173)}はモデル評価を導入し、検診の対象年齢や検診間隔の検討を行うとともに、利益と不利益のバランスを検討している。この場合、利益は死亡率減少効果であり、不利益は偽陽性率と不要な生検率としている。この結果、不利益を減少させて利益を最大化するには、隔年検診が適切としている。Marmot Report では¹³⁹⁾、費用効果分析のモデルをもとに、乳がん検診、大腸がん検診、子宮頸がん検診の年間救命数を提示している。このなかで、50~69 歳を対象とした救命数が最も大きいのは子宮頸がん検診であり、乳がん検診はその 3 分の 1 である。

モデル評価については、2010 年に ISPOR(International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research)がモデル評価のガイドラインを公表しており^{174, 175)}、このなかで

も予防対策はモデルの利用可能性の高い分野とされている。国際標準に基づくモデル評価を行う場合でも、適切なパラメータを選択し、さらに感度分析を行う必要がある。このためには、わが国固有の疫学データを積み上げることが必須であり、今後は予防対策への応用を見据えた研究が望まれる。

リスク評価の指標には、相対危険度(**relative risk**)と寄与危険度(**attributable risk**)がある。乳がん検診では、介入群と対照群の乳がん死亡率の比が相対危険度であり、介入群と対照群の乳がん死亡率の差が寄与危険度である。医療技術の評価には、相対的な評価だけでは不十分であり、誤った解釈を招く可能性がある。寄与危険度は、医療技術の効果の大きさを示していることから、公衆衛生対策に有用とされる。ただし、あくまでも比較対照となる医療技術との効果の差をみるものであり、特定の効果そのものをみているわけではない。診療ガイドラインでは、相対危険度による評価が用いられ、複数の研究結果を統合するためのメタ・アナリシスが行われていることが多い。一方、寄与危険度は、治療必要数(**Number Needed to Treat: NNT**)として報告される。NNT は寄与危険度の逆数としても算出される。CONSORT(**Consolidated Standards of Reporting Trials**) statement でも NNT の報告が推奨されている¹⁷⁶⁾。

同一疾病の治療を比較するためにリーグテーブルも報告されており、Centre for Evidence-based Medicine Toronto のホームページでは各種疾患のリーグテーブルが公開されている¹⁷⁷⁾。しかし、このホームページにはがん検診のリーグテーブルは記載されていない。

がん検診のガイドラインでも、近年、利益と不利益のバランスを評価するために、がん救命に要する対象者数(**Number Needed to Invite: NNI**)あるいは検診者数(**Number Needed to Screen: NNS**)が用いられるようになった¹⁷⁸⁻¹⁸⁵⁾。

USPSTF では、40 歳代の NNI は 1,904 人であるのに対し、50 歳代では 1,339 人、60 歳代では 377 人であることから、検診対象を 50 歳以上としている。ただし、検診対象として明確なカットオフポイントが示されているわけではない¹⁷⁸⁾。

Canadian Task Force on Preventive Health Care では、NNS と偽陽性者数、不要な生検者数をもとに利益と不利益のバランスを検討している¹³⁴⁾。例えば、40 歳代の NNS 2,108 人に対し、偽陽性者数 690 人、不要な生検者数 75 人であるが、50~69 歳では NNS 721 人に対し、偽陽性者数 204 人、不要な生検者数 26 人である。一方、50~69 歳と 70 歳以上の NNS、偽陽性者数、不要な生検者数の差は、40 歳代と 50~69 歳に比べてそれほど大きくない。このため、明確な線引きとなる NNS を示していないが、40 歳代では利益と不利益の差が小さいあるいは接近しているという判断から、40 歳代への乳がん検診は推奨していない。

NNI と NNS のいずれを用いるかは、ガイドラインあるいはエビデンス・レポートにより一定ではない。また、算出方法も一律ではなく、point estimate や追跡期間を考慮した検討など様々である。NNI(NNS)は、特定の介入の評価にはわかりやすい指標ではあるが、ベ

ースラインのリスク、追跡期間、結果(アウトカム)の影響を受ける。ベースラインのリスクが低い場合には NNI(NNS)は過大評価され、追跡期間が長いと NNI(NNS)は小さくなる。また、結果(アウトカム)は 2 つの選択肢(例えば、生と死)に限定され、連続した数値が示す結果についての評価はできない。がん検診に関する Beral らによる先行研究¹⁷⁸⁾は、同じ無作為化比較対照試験の結果を用いても NNS は 400~2,000 とばらつきがあることから、その要因は対象年齢や追跡期間による差異であるとしている。本ガイドラインの評価に用いたマンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法の相対危険度、寄与危険度、NNI を比較したのが表 31 である。表 31 では、NNI は、わが国における乳がんの累積死亡リスクに、海外の無作為化比較対照試験の結果を外挿したものである¹⁸⁶⁾。40 歳代と 50 歳以上では NNI に乖離がみられる。また、マンモグラフィ単独法の NNI は、マンモグラフィと視触診の併用法に比べて小さい。しかし、今回、検討対象となった研究はすべて欧米の研究であることから、この結果をわが国の状況にあてはめたものが、そのままわが国の現状を反映しているかは明らかではない。これらの検討は、今回初めての試みであることやわが国の研究に基づくものでないことから、明確な閾値を設定したり、リーグテーブルを作成し、検診対象を限定することは行っていない。NNI あるいは NNS を用いた検討を行うためには、わが国におけるマンモグラフィ関連検診の死亡率減少効果を明らかにするとともに、不利益についても情報収集を行う必要がある。そのうえで、わが国における、利益(死亡率減少効果)と不利益(偽陽性、過剰診断、偶発症など)を定量的に比較し、ほかのがん検診でも応用可能な方法をあわせて検討していく予定である。

144) Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Value Health*. 2013 Mar-Apr; 16(2): e1-5.

172) Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, Huang H, Lee SJ, Munsell M, Plevritis SK, Ravdin P, Schechter CB, Sigal B, Stoto MA, Stout NK, van Ravesteyn NT, Venier J, Zelen M, Feuer EJ; Breast Cancer Working Group of the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med*. 2009; 151(10): 738-47.

173) Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009; 151(10): 727-37, W237-42.

139) Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. 2013; 108(11): 2205-40.

- 174) Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Value Health*. 2012; 15(6): 796-803.
- 175) Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahm M; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2. *Value Health*. 2012; 15(6): 804-11.
- 176) Moher D, Schulz KF, Altman D; CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*. 2001; 285(15): 1987-91.
- 177) Centre for Evidence-Based Medicine Toronto. <http://ktclearinghouse.ca/cebm/glossary/nnt#table>.
- 178) Beral V, Alexander M, Duffy S, Ellis IO, Given-Wilson R, Holmberg L, Moss SM, Ramirez A, Reed MW, Rubin C, Whelehan P, Wilson R, Young KC. The number of women who would need to be screened regularly by mammography to prevent one death from breast cancer. *J Med Screen*. 2011; 18(4): 210-2.
- 179) Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med*. 1988; 318(26): 1728-33.
- 180) Muir Gray JA. Evidence-based healthcare: how to make health policy and management decisions. London: Churchill Livingstone, 1997.
- 181) Kumana CR, Cheung BM, Lauder IJ. Gauging the impact of statins using number needed to treat. *JAMA*. 1999; 282(20): 1899-901.
- 182) Osiri M, Suarez-Almazor ME, Wells GA, Robinson V, Tugwell P. Number needed to treat (NNT): implication in rheumatology clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(4): 316-21.
- 183) Huynh NT, Rompré PH, Montplaisir JY, Manzini C, Okura K, Lavigne GJ. Comparison of various treatments for sleep bruxism using determinants of number needed to treat and effect size. *Int J Prosthodont*. 2006; 19(5): 435-41.
- 184) Otterstad JE, Sleight P. The HOPE study: comparison with other trials of secondary prevention. *Eur Heart J*. 2001; 22(15): 1307-10.
- 185) McAlister FA. The "number needed to treat" turns 20--and continues to be used and misused. *CMAJ*. 2008 Sep 9; 179(6): 549-53.
- 134) Canadian Task Force on Preventive Health Care, Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, Lewin G, Birtwhistle R, Fitzpatrick-Lewis D, Hodgson N, Ciliska D, Gauld M, Liu YY. Recommendations on screening for breast cancer in

average-risk women aged 40-74 years. CMAJ. 2011; 183(17): 1991-2001.

186) 雑賀公美子, 斎藤 博, 大内憲明, 祖父江友孝. 乳癌死ひとりを回避するのに必要な日本人女性のマンモグラフィ検診必要対象者数. 日本乳癌検診学会誌. 2011; 20(2): 121-6.

XIV. 研究への提言

乳がん検診、特にマンモグラフィ検診については欧米で実施された無作為化比較対照試験による死亡率減少効果が根拠となっている。これらの研究は乳がん検診の科学的根拠ではあるが、その結果をわが国にすべて外挿できるかという点については疑問が残る。このため、わが国における乳がん検診の評価研究が必要である。各検診方法の評価については、以下の点に配慮し、さらなる評価研究を進めるべきである。

また、乳がんリスクについては **Gail model** をはじめ多くのリスク調査票が開発されており、リスク評価を応用した検診も必要である。また、マンモグラフィの精度に関与するデンズプレストの取り扱いや遺伝子検査との関連も今後の課題である。

わが国におけるがん検診の利益と不利益のバランスを評価するためには、国内データを集積するとともに、その方法論と政策決定における応用について、国際的な動向を見据えながら検討しなくてはならない。

1) マンモグラフィ単独法(40~74 歳)

死亡率減少効果の根拠となった研究が海外から報告されているが、わが国における評価研究が必要である。わが国の罹患のピークとなっている 40 歳代における死亡率減少効果の大きさを確認する必要がある。マンモグラフィの不利益については、40 歳代では偽陽性率、放射線被ばくに関する研究、50 歳以上では過剰診断に関する研究が特に必要である。

2) マンモグラフィと視触診の併用法(40~69 歳)

マンモグラフィに視触診を追加した場合の利益(死亡率減少効果)の増分と不利益(偽陽性)に関する研究が必要である。視触診の精度管理や教育啓発を検討すべきである。

3) マンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法(40 歳未満)

罹患率の低い 40 歳未満を対象とした死亡率減少効果に関する評価研究が進展することは考えにくい。むしろ、任意型検診として実施されることによる不利益の拡大を防ぐために、マンモグラフィを実施した場合の不利益に関する研究が必要である。

4) 視触診単独法

開発途上国で進行中の無作為化比較対照試験の結果を参照したうえで、わが国の医療環境との整合性を考慮し、再度検討する余地がある。

5) 超音波検査(単独法・マンモグラフィ併用法)

国内で進行中のマンモグラフィと超音波検査の併用について無作為化比較対照試験を継続し、死亡率減少効果を検討すべきである。

XV. おわりに

乳がん検診は 1987 年の老人保健法により視触診が開始され、2000 年から老健第 65 号の通知により 50 歳以上を対象としたマンモグラフィ併用検診が導入された。その後 2004 年に 40 歳代まで対象が拡大した。しかし、わが国における乳がん検診に関する評価研究は進んでおらず、ガイドライン作成の根拠の多くが欧米の研究によるものである。

現在では保健政策に科学的根拠が求められ、また利益ばかりでなく、不利益とのバランスも考慮されなくてはならない。今後、乳がん検診を推進するためには、わが国における利益と不利益の両面からの研究が必要である。

本ガイドラインは、公表後 5 年以内に新たに得られた研究成果を加え、死亡率減少効果および不利益に関する証拠を再検討し、更新ガイドラインを作成する予定である。

文献

- 1) 平成 12 年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書(主任研究者 久道 茂). 公衆衛生協会. 2001.
- 2) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス. 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ(1975 年~2008 年).
<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>. (2013.7.24.アクセス)
- 3) International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
Available: <http://globocan.iarc.fr/>. Accessed 16 January 2014.
- 4) 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 2.疫学・診断編 2013 年版. 金原出版. 2013.
- 5) 厚生労働省. 平成 23 年度地域保健・健康増進事業報告. 2011.
- 6) 厚生労働省がん検診事業の評価に関する委員会「今後の我が国におけるがん検診事業評価の在り方について」報告書. 平成 20 年 3 月.
- 7) 厚生労働省健康局長通知. 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 月厚生労働省. http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_kenshin02.pdf. (2013.7.24.アクセス)
- 8) 市区町村におけるがん検診の実施状況調査. 平成 25 年厚生労働省.
- 9) 笠原善郎, 辻 一郎, 市村みゆき, 上尾裕昭, 大貫幸二, 岡崎 稔, 鯉渕幸生, 古川順康, 村田陽子, 森田孝子. 乳癌検診全国集計報告. 日本乳癌検診学会誌. 2012; 21(1): 48-58.
- 10) 厚生省老人保健福祉局老人保健課長通達「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」の一部改正について. 老健第 65 号. 平成 12 年 3 月 31 日.
- 11) マンモグラフィ検診精度管理中央委員会. マンモグラフィ検診精度管理中央委員会報告書(第 9 版). 2013.
- 12) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン. <http://www.jbcsguideline.jp/> (2013.7.24.アクセス)
- 13) 日本乳癌検診学会. 米国予防医学専門委員会による乳がん検診推奨に対する日本乳癌検診学会の見解. <http://www.jabcs.jp/pages/uspfts.html>.
- 14) Ohuchi N, Ishida T, Kawai M, Narikawa Y, Yamamoto S, Sobue T. Randomized controlled trial on effectiveness of ultrasonography screening for breast cancer in women aged 40-49(J-START): research design. Jpn J Clin Oncol. 2011; 41(2): 275-7.
- 15) 平成 16 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班(主任研究者 祖父江友孝). 有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順. 2005.
- 16) Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management

- Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368(9552): 2053-60.
- 17) Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997; 22: 63-7.
- 18) Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*. 2002; 359(9310): 909-19.
- 19) Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Cmaj*. 1992; 147(10): 1477-88.
- 20) Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(18): 1490-9.
- 21) Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*. 2014; 348: g366.
- 22) Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, Smith RA. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer*. 1995; 75(10): 2507-17.
- 23) Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, Ljungquist U, Lundström B, Månson JC, Eklund G, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet*. 1985; 1(8433): 829-32.
- 24) Duffy SW, Tabar L, Vitak B, Yen MF, Warwick J, Smith RA, Chen HH. The Swedish Two-County Trial of mammographic screening: cluster randomisation and end point evaluation. *Ann Oncol*. 2003; 14(8): 1196-8.
- 25) Tabar L, Vitak B, Chen HH, Prevost TC, Duffy SW. Update of the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: histologic grade-specific and age-specific results. *Swiss Surg*. 1999; 5(5): 199-204.
- 26) Tabar L, Duffy SW, Yen MF, Warwick J, Vitak B, Chen HH, Smith RA. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point. *J Med Screen*. 2002; 9(4): 159-62.
- 27) Tabár L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast

- carcinoma mortality. *Cancer*. 2001; 91(9): 1724-31.
- 28) Duffy SW, Tabar L, Olsen AH, Vitak B, Allgood PC, Chen TH, Yen AM, Smith RA. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen*. 2010; 17(1): 25-30.
- 29) Frisell J, Eklund G, Hellström L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Somell A. Randomized study of mammography screening--preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat*. 1991; 18(1): 49-56.
- 30) Frisell J, Lidbrink E, Hellström L, Rutqvist LE. Followup after 11 years--update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat*. 1997; 45(3): 263-70.
- 31) Bjurstam N, Björnelid L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, Hafström LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Säve-Söderbergh J. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer*. 1997; 80(11): 2091-9.
- 32) Bjurstam N, Björnelid L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, Walker N, Cahlin E, Eriksson O, Hafström LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Salander H, Säve-Söderbergh J, Wahlin T. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer*. 2003; 97(10): 2387-96.
- 33) Peer PG, Werre JM, Mravunac M, Hendriks JH, Holland R, Verbeek AL. Effect on breast cancer mortality of biennial mammographic screening of women under age 50. *Int J Cancer*. 1995; 60(6): 808-11.
- 34) Exbrayat C, Garnier A, Colonna M, Assouline D, Salicru B, Winckel P, Menegoz F, Bolla M. Analysis and classification of interval cancers in a French breast cancer screening programme (département of Isère). *Eur J Cancer Prev*. 1999; 8(3): 255-60.
- 35) Sarkeala T, Hakama M, Saarenmaa I, Hakulinen T, Forsman H, Anttila A. Episode sensitivity in association with process indicators in the Finnish breast cancer screening program. *Int J Cancer*. 2006; 118(1): 174-9.
- 36) Otten JD, van Dijck JA, Peer PG, Straatman H, Verbeek AL, Mravunac M, Hendriks JH, Holland R. Long term breast cancer screening in Nijmegen, The Netherlands: the nine rounds from 1975-92. *J Epidemiol Community Health*. 1996; 50(3): 353-8.
- 37) 山川 卓, 杉本健樹, 藤島則明, 高橋聖一, 安藝史典, 宇賀四郎, 秋田美智子, 原 澄江, 小嶋みか, 藤村 隆. 視触診を除外したマンモグラフィ単独検診ー実現可能で有効な乳癌検診システムに対する高知県の試みー. *日本乳癌検診学会誌*. 2013; 22(1): 123-8.
- 38) Morimoto T, Tangoku A, Yamakawa T, Tsuruno M, Takashima S. Promotion of quality-controlled mammography alone as a screening modality in Japan. *Breast Cancer*.

2012; 23: Epub.

39) Ohnuki K. Mammographic screening for non-palpable breast cancer in japan. *Breast Cancer*. 2005; 12(4): 258-66.

40) 金子洋一. 検診車によるマンモグラフィ併用検診の検討－49歳以下と50歳以上の比較－. *日本乳癌検診学会誌*. 2002; 11(2): 161-5.

41) 吉田雅行, 荻野和功, 小倉廣之. (旧)浜松市の医師会型マンモグラフィ検診導入後8年間の成績と課題－乳がん検診に対する医師会(地域医療)の役割－. *日本乳癌検診学会誌*. 2013; 22(2): 223-9.

42) 大貫幸二, 小泉 亮, 大内憲明, 久道 茂, 松野正紀, 千田典男, 安田恒人, 藤原朋子, 石橋和雄. 開業医(医師会)が行う視触診検診へのマンモグラフィ導入の結果. *日本乳癌検診学会誌*. 2001; 10(3): 248-52.

43) 大貫幸二, 大内憲明, 吉田弘一, 木村道夫, 大内明夫, 椎葉健一, 横田憲一, 松野正紀. マンモグラフィ併用検診における中間期乳癌－視触診による検診との比較－. *日本乳癌検診学会誌*. 1996; 5(1): 69-74.

44) Suzuki A, Kuriyama S, Kawai M, Amari M, Takeda M, Ishida T, Ohnuki K, Nishino Y, Tsuji I, Shibuya D, Ohuchi N. Age-specific interval breast cancers in Japan: estimation of the proper sensitivity of screening using a population-based cancer registry. *Cancer Sci*. 2008; 99(11): 2264-7.

45) Morimoto T, Sasa M, Yamaguchi T, Kondo H, Akaiwa H, Sagara Y. Breast cancer screening by mammography in women aged under 50 years in Japan. *Anticancer Res*. 2000; 20(5C): 3689-94.

46) 笹 三徳, 森本忠興, 山口哲央, 近藤博之, 黒田怜子, 光山南烈, 相良安信. マンモグラフィ併用検診システムの検討－同時併用か分離併用か－. *日本乳癌検診学会誌*. 1999; 8(1): 11-4.

47) Oestreicher N, Lehman CD, Seger DJ, Buist DS, White E. The incremental contribution of clinical breast examination to invasive cancer detection in a mammography screening program. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 184(2): 428-32.

48) Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002; 225(1): 165-75.

49) Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA*. 1996; 276(1): 33-8.

50) Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ, Lubbe JT, van der Maas PJ. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of

- the Health Insurance Plan of Greater New York study. *J Natl Cancer Inst.* 1986; 77(2): 317-20.
- 51) Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, Muir BB, Prescott RJ, Smith A. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet.* 1999; 353(9168): 1903-8.
- 52) Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ.* 1992; 147(10): 1459-76.
- 53) Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med.* 2002; 137(5 Part 1): 305-12.
- 54) No authors listed. 16-year mortality from breast cancer in the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer. *Lancet.* 1999; 353(9168): 1909-14.
- 55) Friedman DR, Dubin N. Case-control evaluation of breast cancer screening efficacy. *Am J Epidemiol.* 1991; 133(10): 974-84.
- 56) Moss SM, Summerley ME, Thomas BT, Ellman R, Chamberlain JO. A case-control evaluation of the effect of breast cancer screening in the United Kingdom trial of early detection of breast cancer. *J Epidemiol Community Health.* 1992; 46(4): 362-4.
- 57) Chiarelli AM, Majpruz V, Brown P, Thériault M, Shumak R, Mai V. The contribution of clinical breast examination to the accuracy of breast screening. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(18): 1236-43.
- 58) No authors listed. Specificity of screening in United Kingdom trial of early detection of breast cancer. *BMJ.* 1992; 304(6823): 346-9.
- 59) Ohuchi N, Yoshida K, Kimura M, Ouchi A, Shiiba K, Ohnuki K, Fukao A, Abe R, Matsuno S, Mori S. Comparison of false negative rates among breast cancer screening modalities with or without mammography: Miyagi trial. *Jpn J Cancer Res.* 1995; 86(5): 501-6.
- 60) Ohuchi N, Yoshida K, Kimura M, Ouchi A, Kamioki S, Shiiba K, Matoba N, Kojima S, Takahashi K, Matsuno S, et al. Improved detection rate of early breast cancer in mass screening combined with mammography. *Jpn J Cancer Res.* 1993; 84(7): 807-12.
- 61) Blanks RG, Wallis MG, Given-Wilson RM. Observer variability in cancer detection during routine repeat (incident) mammographic screening in a study of two versus one view mammography. *J Med Screen.* 1999; 6(3): 152-8.
- 62) Warren RM, Duffy SW, Bashir S. The value of the second view in screening mammography. *Br J Radiol.* 1996; 69(818): 105-8.

- 63) Wald NJ, Murphy P, Major P, Parkes C, Townsend J, Frost C. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. *BMJ*. 1995; 311(7014): 1189-93.
- 64) Morimoto T, Sasa M, Yamaguchi T, Kondo H, Sagara Y, Kuwamura Y, Yamamoto S, Tada T. Effectiveness of mammographic screening for breast cancer in women aged over 50 years in Japan. *Jpn J Cancer Res*. 1997; 88(8): 778-84.
- 65) Skaane P, Hofvind S, Skjennald A. Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study. *Radiology*. 2007; 244(3): 708-17.
- 66) Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, Conant EF, Fajardo LL, Bassett L, D'Orsi C, Jong R, Rebner M; Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 2005; 353(17): 1773-83.
- 67) Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, Geller BM, Yankaskas BC, Lehman CD, Taplin SH, Sickles EA; Breast Cancer Surveillance Consortium. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011; 155(8): 493-502.
- 68) Klemi PJ, Parvinen I, Pylkkänen L, Kauhava L, Immonen-Räihä P, Räsänen O, Helenius H. Significant improvement in breast cancer survival through population-based mammography screening. *Breast*. 2003; 12(5): 308-13.
- 69) Anttinen J, Kautiainen H, Kuopio T. Role of mammography screening as a predictor of survival in postmenopausal breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2006; 94(1): 147-51.
- 70) Paaianen H, Kyhälä L, Varjo R, Rantala S. Effect of screening mammography on the surgery of breast cancer in Finland: a population-based analysis during the years 1985-2004. *Am Surg*. 2006; 72(2): 167-71.
- 71) Robinson D, Bell J, Möller H, Salman A. A 13-year follow-up of patients with breast cancer presenting to a District General Hospital breast unit in southeast England. *Breast*. 2006; 15(2): 173-80.
- 72) Lawrence G, Wallis M, Allgood P, Nagtegaal ID, Warwick J, Cafferty FH, Houssami N, Kearins O, Tappenden N, O'Sullivan E, Duffy SW. Population estimates of survival in women with screen-detected and symptomatic breast cancer taking account of lead time and length bias. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 116(1): 179-85.
- 73) Allgood PC, Duffy SW, Kearins O, O'Sullivan E, Tappenden N, Wallis MG, Lawrence G. Explaining the difference in prognosis between screen-detected and symptomatic breast cancers. *Br J Cancer*. 2011; 104(11): 1680-5.
- 74) Bordás P, Jonsson H, Nyström L, Lenner P. Survival from invasive breast cancer

among interval cases in the mammography screening programmes of northern Sweden. *Breast*. 2007; 16(1): 47-54.

75) Paci E, Coviello E, Miccinesi G, Puliti D, Cortesi L, De Lisi V, Ferretti S, Mangone L, Perlangeli V, Ponti A, Ravaioli A, de' Bianchi PS, Segnan N, Stracci F, Tumino R, Zarcone M, Zorzi M, Zappa M; IMPACT Working Group. Evaluation of service mammography screening impact in Italy. The contribution of hazard analysis. *Eur J Cancer*. 2008; 44(6): 858-65.

76) Mook S, Van 't Veer LJ, Rutgers EJ, Ravdin PM, van de Velde AO, van Leeuwen FE, Visser O, Schmidt MK. Independent prognostic value of screen detection in invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(7): 585-97.

77) Kawai M, Kuriyama S, Suzuki A, Nishino Y, Ishida T, Ohnuki K, Amari M, Tsuji I, Ohuchi N. Effect of screening mammography on breast cancer survival in comparison to other detection methods: a retrospective cohort study. *Cancer Sci*. 2009; 100(8): 1479-84.

78) Kawai M, Suzuki A, Nishino Y, Ohnuki K, Ishida T, Amari M, Shibuya D, Ohuchi N. Effect of screening mammography on cumulative survival of Japanese women aged 40-69 years with breast cancer. *Breast Cancer*. 2012; Epub ahead of print.

79) Kanemura S, Tsuji I, Ohuchi N, Takei H, Yokoe T, Koibuchi Y, Ohnuki K, Fukao A, Satomi S, Hisamichi S. A case control study on the effectiveness of breast cancer screening by clinical breast examination in Japan. *Jpn J Cancer Res*. 1999; 90(6): 607-13.

80) Elmore JG, Reisch LM, Barton MB, Barlow WE, Rolnick S, Harris EL, Herrinton LJ, Geiger AM, Beverly RK, Hart G, Yu O, Greene SM, Weiss NS, Fletcher SW. Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(14): 1035-43.

81) 柴田亜希子, 高橋達也, 大内憲明, 深尾 彰. 地域がん登録を用いた視触診による乳がん検診の評価. *日本公衆衛生雑誌*. 2005; 52(2): 128-36.

82) Honjo S, Ando J, Tsukioka T, Morikubo H, Ichimura M, Sunagawa M, Hasegawa T, Watanabe T, Kodama T, Tominaga K, Sasagawa M, Koyama Y. Relative and combined performance of mammography and ultrasonography for breast cancer screening in the general population: a pilot study in Tochigi Prefecture, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2007; 37(9): 715-20.

83) Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thara S, Muwonge R, Prabhakar J, Augustine P, Venugopal M, Anju G, Mathew BS. Clinical breast examination: preliminary results from a cluster randomized controlled trial in India. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(19): 1476-80.

84) Wishart GC, Warwick J, Pitsinis V, Duffy S, Britton PD. Measuring performance in

- clinical breast examination. *Br J Surg*. 2010; 97(8): 1246-52.
- 85) Fenton JJ, Barton MB, Geiger AM, Herrinton LJ, Rolnick SJ, Harris EL, Barlow WE, Reisch LM, Fletcher SW, Elmore JG. Screening clinical breast examination: how often does it miss lethal breast cancer? *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005; (35): 67-71.
- 86) Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA*. 1999; 282(13): 1270-80.
- 87) Uchida K, Yamashita A, Kawase K, Kamiya K. Screening ultrasonography revealed 15% of mammographically occult breast cancers. *Breast Cancer*. 2008; 15(2): 165-8.
- 88) 森久保 寛, 市村みゆき. 超音波検診導入に向けて(1)－若年者検診に焦点をあてて. *日本乳癌検診学会誌*. 2008; 17(1): 22-30.
- 89) Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, Pisano ED, Jong RA, Evans WP, Morton MJ, Mahoney MC, Larsen LH, Barr RG, Farria DM, Marques HS, Boparai K; ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA*. 2008; 299(18): 2151-63.
- 90) Yamaguchi R, Tsuchiya S I, Koshikawa T, Ishihara A, Masuda S, Maeda I, Takimoto M, Kawamoto M, Satoh H, Narita M, Itoh H, Kitamura T, Tsuda Y, Ogane N, Abe E, Ikeda K, Nakamura T, Kamaguchi H, Tokoro Y. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology of the breast in Japan: report from the Working Group on the Accuracy of Breast Fine-Needle Aspiration Cytology of the Japanese Society of Clinical Cytology. *Oncol Rep*. 2012; 28(5): 1606-12.
- 91) Kasahara Y, Kawai M, Tsuji I, Thono E, Yokoe T, Irahara M, Tangoku A, Ohuchi N. Harms of screening mammography for breast cancer in Japanese women. *Breast Cancer*. 2013; 20(4): 310-5.
- 92) Taki S, Kakuda K, Kakuma K, Annen Y, Kiyohara K, Kosugi M. US-guided core biopsy of the breast with an automated biopsy gun: comparison with an aspiration core needle device. [Article in Japanese] *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1997; 57(1): 1-4.
- 93) Kuo YL, Chang TW. Can concurrent core biopsy and fine needle aspiration biopsy improve the false negative rate of sonographically detectable breast lesions? *BMC Cancer*. 2010; 10: 371.
- 94) Apesteguía L, Mellado M, Sáenz J, Cordero J, Repáraz B, De Miguel C. Vacuum-assisted breast biopsy on digital stereotaxic table of nonpalpable lesions non-recognisable by ultrasonography. *Eur Radiol*. 2002; 12(3): 638-45.
- 95) Cassano E, Urban LA, Pizzamiglio M, Abbate F, Maisonneuve P, Renne G, Viale G,

- Bellomi M. Ultrasound-guided vacuum-assisted core breast biopsy: experience with 406 cases. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 102(1): 103-10.
- 96) Bijwaard H, Brenner A, Dekkers F, van Dillen T, Land CE, Boice JD Jr. Breast cancer risk from different mammography screening practices. *Radiat Res.* 2010; 174(3): 367-76.
- 97) Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, de Koning HJ. Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen.* 1998; 5(2): 81-7.
- 98) Beckett JR, Kotre CJ, Michaelson JS. Analysis of benefit:risk ratio and mortality reduction for the UK Breast Screening Programme. *Br J Radiol.* 2003; 76(905): 309-20.
- 99) Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology.* 2011; 258(1): 98-105.
- 100) Mattsson A, Leitz W, Rutqvist LE. Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: effect on breast cancer rates and years of life. *Br J Cancer.* 2000; 82(1): 220-6.
- 101) León A, Verdú G, Cuevas MD, Salas MD, Villaescusa JI, Bueno F. Study of radiation induced cancers in a breast screening programme. *Radiat Prot Dosimetry.* 2001; 93(1): 19-30.
- 102) Berrington de González A, Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer.* 2005; 93(5): 590-6.
- 103) Ramos M, Ferrer S, Villaescusa JI, Verdú G, Salas MD, Cuevas MD. Use of risk projection models to estimate mortality and incidence from radiation-induced breast cancer in screening programs. *Phys Med Biol.* 2005; 50(3): 505-20.
- 104) Castells X, Molins E, Macià F. Cumulative false positive recall rate and association with participant related factors in a population based breast cancer screening programme. *J Epidemiol Community Health.* 2006; 60(4): 316-21.
- 105) Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, Yankaskas BC, Zhu W, Miglioretti DL. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011; 155(8): 481-92.
- 106) Salas D, Ibáñez J, Román R, Cuevas D, Sala M, Ascunce N, Zubizarreta R, Castells X; CFPR (Cumulative False Positive Risk) group. Effect of start age of breast cancer screening mammography on the risk of false-positive results. *Prev Med.* 2011; 53(1-2): 76-81.
- 107) Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer.* 2004; 101(7): 1501-7.
- 108) Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk

- of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med*. 1998; 338(16): 1089-96.
- 109) Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med*. 2007; 146(7): 502-10.
- 110) Gibson CJ, Weiss J, Goodrich M, Onega T. False-positive mammography and depressed mood in a screening population: findings from the New Hampshire Mammography Network. *J Public Health (Oxf)*. 2009; 31(4): 554-60.
- 111) Lindfors KK, O'Connor J, Parker RA. False-positive screening mammograms: effect of immediate versus later work-up on patient stress. *Radiology*. 2001; 218(1): 247-53.
- 112) Scaf-Klomp W, Sanderman R, van de Wiel HB, Otter R, van den Heuvel WJ. Distressed or relieved? Psychological side effects of breast cancer screening in The Netherlands. *J Epidemiol Community Health*. 1997; 51(6): 705-10.
- 113) Sandin B, Chorot P, Valiente RM, Lostao L, Santed MA. Adverse psychological effects in women attending a second-stage breast cancer screening. *J Psychosom Res*. 2002; 52(5): 303-9.
- 114) van der Steeg AF, Keyzer-Dekker CM, De Vries J, Roukema JA. Effect of abnormal screening mammogram on quality of life. *Br J Surg*. 2011; 98(4): 537-42.
- 115) Lampic C, Thurfjell E, Bergh J, Sjöden PO. Short- and long-term anxiety and depression in women recalled after breast cancer screening. *Eur J Cancer*. 2001; 37(4): 463-9.
- 116) Andersen SB, Vejborg I, von Euler-Chelpin M. Participation behaviour following a false positive test in the Copenhagen mammography screening programme. *Acta Oncol*. 2008; 47(4): 550-5.
- 117) Brett J, Austoker J, Ong G. Do women who undergo further investigation for breast screening suffer adverse psychological consequences? A multi-centre follow-up study comparing different breast screening result groups five months after their last breast screening appointment. *J Public Health Med*. 1998; 20(4): 396-403.
- 118) Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012; 367(21): 1998-2005.
- 119) Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ*. 2006; 332(7543): 689-91.
- 120) Hamashima C, Sobue T, Muramatsu Y, Saito H, Moriyama N, Kakizoe T. Comparison of observed and expected numbers of detected cancers in the research center for cancer prevention and screening program. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36(5): 301-8.
- 121) Jørgensen KJ, Zahl PH, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in organised mammography

- screening in Denmark. A comparative study. *BMC Womens Health*. 2009; 9: 36.
- 122) Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ*. 2009; 339: b2587.
- 123) Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ*. 2004; 328(7445): 921-4.
- 124) Puliti D, Zappa M, Miccinesi G, Falini P, Crocetti E, Paci E. An estimate of overdiagnosis 15 years after the start of mammographic screening in Florence. *Eur J Cancer*. 2009; 45(18): 3166-71.
- 125) Paci E, Miccinesi G, Puliti D, Baldazzi P, De Lisi V, Falcini F, Cirilli C, Ferretti S, Mangone L, Finarelli AC, Rosso S, Segnan N, Stracci F, Traina A, Tumino R, Zorzi M. Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. *Breast Cancer Res*. 2006; 8(6): R68.
- 126) de Gelder R, Heijnsdijk EA, van Ravesteijn NT, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. Interpreting overdiagnosis estimates in population-based mammography screening. *Epidemiol Rev*. 2011; 33(1): 111-21.
- 127) Morrell S, Barratt A, Irwig L, Howard K, Biesheuvel C, Armstrong B. Estimates of overdiagnosis of invasive breast cancer associated with screening mammography. *Cancer Causes Control*. 2010; 21(2): 275-82.
- 128) Seigneurin A, Francois O, Labarere J, Oudeville P, Monlong J, Colonna M. Overdiagnosis from non-progressive cancer detected by screening mammography: stochastic simulation study with calibration to population based registry data. *BMJ*. 2011; 343: d7017.
- 129) Junod B, Zahl PH, Kaplan RM, Olsen J, Greenland S. An investigation of the apparent breast cancer epidemic in France: screening and incidence trends in birth cohorts. *BMC Cancer*. 2011; 11: 401.
- 130) de Gelder R, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, den Heeten G, Verbeek AL, Broeders MJ, Draisma G, de Koning HJ. Digital mammography screening: weighing reduced mortality against increased overdiagnosis. *Prev Med*. 2011; 53(3): 134-40.
- 131) Yen MF, Tabár L, Vitak B, Smith RA, Chen HH, Duffy SW. Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *Eur J Cancer*. 2003; 39(12): 1746-54.
- 132) Olsen AH, Agbaje OF, Myles JP, Lynge E, Duffy SW. Overdiagnosis, sojourn time, and sensitivity in the Copenhagen mammography screening program. *Breast J*. 2006; 12(4): 338-42.
- 133) Huber S, Wagner M, Medl M, Czembirek H. Benign breast lesions: minimally

invasive vacuum-assisted biopsy with 11-gauge needles patient acceptance and effect on follow-up imaging findings. *Radiology*. 2003; 226(3): 783-90.

134) Canadian Task Force on Preventive Health Care, Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, Lewin G, Birtwhistle R, Fitzpatrick-Lewis D, Hodgson N, Ciliska D, Gauld M, Liu YY. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ*. 2011; 183(17): 1991-2001.

135) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス. がんの統計 '12.http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2012/cancer_statistics_2012.pdf.

136) 笠原善郎, 辻 一郎, 市村みゆき, 上尾裕昭, 大貫幸二, 岡崎 稔, 鯉渕幸生, 古川順康, 村田陽子, 森田孝子; 日本乳癌検診学会全国集計委員会. 乳癌検診全国集計報告. 日本乳癌検診学会誌. 2012; 21(1): 48-58.

137) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151(10): 716-26, W-236.

138) Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP 3rd, Foster RS Jr, Hendrick E, Eyre HJ, Sener S; American Cancer Society High-Risk Work Group; American Cancer Society Screening Older Women Work Group; American Cancer Society Mammography Work Group; American Cancer Society Physical Examination Work Group; American Cancer Society New Technologies Work Group; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin*. 2003; 53(3): 141-69.

139) Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. 2013; 108(11): 2205-40.

140) Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6: CD001877.

141) Paci E; EUROSCREEN Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen*. 2012; 19 Suppl 1: 5-13.

142) Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, Paci E; EUROSCREEN Working Group. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen*. 2012; 19 Suppl 1: 42-56.

143) Kim Y, Jun JK, Choi KS, Lee HY, Park EC. Overview of the National Cancer screening programme and the cancer screening status in Korea. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; 12(3): 725-30.

- 144) Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Value Health*. 2013 Mar-Apr; 16(2): e1-5.
- 145) Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA*. 1999; 282(13): 1270-80.
- 146) Kuroishi T, Hirose K, Suzuki T, Tominaga S. Effectiveness of mass screening for breast cancer in Japan. *Breast Cancer*. 2000; 7(1): 1-8.
- 147) Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati MH, Baines C, Barton M, Bobo JK, Coleman C, Dolan M, Gaumer G, Kopans D, Kutner S, Lane DS, Lawson H, Meissner H, Moorman C, Pennypacker H, Pierce P, Sciandra E, Smith R, Coates R. Clinical breast examination: practical recommendations for optimizing performance and reporting. *CA Cancer J Clin*. 2004; 54(6): 327-44. Review.
- 148) Thistlethwaite J, Stewart RA. Clinical breast examination for asymptomatic women - exploring the evidence. *Aust Fam Physician*. 2007; 36(3): 145-50.
- 149) 精度管理マニュアル作成に関する委員会監修. 大内憲明編. マンモグラフィによる乳がん検診の手引きー精度管理マニュアル第5版. 日本医事新報社. 2011.
- 150) Department of Health. Improving Outcomes: A Strategy for Cancer. January 2011. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/213785/dh_123394.pdf.
- 151) Moser K, Sellars S, Wheaton M, Cooke J, Duncan A, Maxwell A, Michell M, Wilson M, Beral V, Peto R, Richards M, Patnick J. Extending the age range for breast screening in England: pilot study to assess the feasibility and acceptability of randomization. *J Med Screen*. 2011; 18(2): 96-102.
- 152) Leipzig RM, Whitlock EP, Wolff TA, Barton MB, Michael YL, Harris R, Petitti D, Wilt T, Siu A; U.S. Preventive Services Task Force Geriatric Workgroup. Reconsidering the approach to prevention recommendations for older adults. *Ann Intern Med*. 2010; 153(12): 809-14.
- 153) Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81(24): 1879-86.
- 154) Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007; 356(3): 227-36.
- 155) Maskarinec G, Meng L, Ursin G. Ethnic differences in mammographic densities.

Int J Epidemiol. 2001; 30(5): 959-65.

156) McCormack VA, Perry N, Vinnicombe SJ, Silva Idos S. Ethnic variations in mammographic density: a British multiethnic longitudinal study. *Am J Epidemiol.* 2008; 168(4): 412-21.

157) Center for Devices and Radiological Health. National Mammography Quality Assurance Advisory Committee. Rockville, MD: US Food and Drug Administration; 2011: 10244. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm273634.htm>.

Accessed October 5, 2013.

158) Sugano K, Nakamura S, Ando J, Takayama S, Kamata H, Sekiguchi I, Ubukata M, Kodama T, Arai M, Kasumi F, Hirai Y, Ikeda T, Jinno H, Kitajima M, Aoki D, Hirasawa A, Takeda Y, Yazaki K, Fukutomi T, Kinoshita T, Tsunematsu R, Yoshida T, Izumi M, Umezawa S, Yagata H, Komatsu H, Arimori N, Matoba N, Gondo N, Yokoyama S, Miki Y. Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. *Cancer Sci.* 2008; 99(10): 1967-76.

159) Kim CA, Rasania SP, Afilalo J, Popma JJ, Lipsitz LA, Kim DH. Functional Status and Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2014; 160(4): 243-54.

160) G  n  reux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, Smith C, Serruys PW, Kappetein AP, Leon MB. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(25): 2317-26.

161) Jilaihawi H, Chakravarty T, Weiss RE, Fontana GP, Forrester J, Makkar RR. Meta-analysis of complications in aortic valve replacement: comparison of Medtronic Corevalve, Edwards-Sapien and surgical aortic valve replacement in 8,536 patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012; 80(1): 128-38.

162) Khatri PJ, Webb JG, Rod  s-Cabau J, Fremes SE, Ruel M, Lau K, Guo H, Wijeyesundera HC, Ko DT. Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of contemporary studies. *Ann Intern Med.* 2013; 158(1): 35-46.

163) Messori A, Trippoli S, Biancari F. Early and intermediate survival after transcatheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis of 14 studies. *BMJ Open.* 2013; 3(1).

164) Khawaja MZ, Redwood S, Thomas M. Letter by khawaja et Al regarding article, "percutaneous coronary intervention in patients with severe aortic stenosis: implications for transcatheter aortic valve replacement". *Circulation.* 2012; 126(12): e189.

- 165) Goel SS, Agarwal S, Tuzcu EM, Ellis SG, Svensson LG, Zaman T, Bajaj N, Joseph L, Patel NS, Aksoy O, Stewart WJ, Griffin BP, Kapadia SR. Percutaneous coronary intervention in patients with severe aortic stenosis: implications for transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*. 2012; 125(8): 1005-13.
- 166) Cao C, Ang SC, Indraratna P, Manganas C, Bannon P, Black D, Tian D, Yan TD. Systematic review and meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013; 2(1): 10-23.
- 167) Généreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, Smith C, Serruys PW, Kappetein AP, Leon MB. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(25): 2317-26.
- 168) Jilaihawi H, Chakravarty T, Weiss RE, Fontana GP, Forrester J, Makkar RR. Meta-analysis of complications in aortic valve replacement: comparison of Medtronic Corevalve, Edwards-Sapien and surgical aortic valve replacement in 8,536 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012; 80(1): 128-38.
- 169) Li X, Kong M, Jiang D, Dong A. Comparison 30-day clinical complications between transfemoral versus transapical aortic valve replacement for aortic stenosis: a meta-analysis review. *J Cardiothorac Surg*. 2013; 8: 168.
- 170) Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57(2): 75-89.
- 171) Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012; 367(21): 1998-2005.
- 172) Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, Huang H, Lee SJ, Munsell M, Plevritis SK, Ravdin P, Schechter CB, Sigal B, Stoto MA, Stout NK, van Ravesteijn NT, Venier J, Zelen M, Feuer EJ; Breast Cancer Working Group of the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med*. 2009; 151(10): 738-47.
- 173) Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009; 151(10): 727-37, W237-42.
- 174) Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM; ISPOR-SMDM Modeling Good Research

Practices Task Force. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Value Health*. 2012; 15(6): 796-803.

175) Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahm M; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2. *Value Health*. 2012; 15(6): 804-11.

176) Moher D, Schulz KF, Altman D; CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*. 2001; 285(15): 1987-91.

177) Centre for Evidence-Based Medicine Toronto. <http://ktclearinghouse.ca/cebmglossary/nnt#table>.

178) Beral V, Alexander M, Duffy S, Ellis IO, Given-Wilson R, Holmberg L, Moss SM, Ramirez A, Reed MW, Rubin C, Whelehan P, Wilson R, Young KC. The number of women who would need to be screened regularly by mammography to prevent one death from breast cancer. *J Med Screen*. 2011; 18(4): 210-2.

179) Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med*. 1988; 318(26): 1728-33.

180) Muir Gray JA. Evidence-based healthcare: how to make health policy and management decisions. London: Churchill Livingstone, 1997.

181) Kumana CR, Cheung BM, Lauder IJ. Gauging the impact of statins using number needed to treat. *JAMA*. 1999; 282(20): 1899-901.

182) Osiri M, Suarez-Almazor ME, Wells GA, Robinson V, Tugwell P. Number needed to treat (NNT): implication in rheumatology clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(4): 316-21.

183) Huynh NT, Rompré PH, Montplaisir JY, Manzini C, Okura K, Lavigne GJ. Comparison of various treatments for sleep bruxism using determinants of number needed to treat and effect size. *Int J Prosthodont*. 2006; 19(5): 435-41.

184) Otterstad JE, Sleight P. The HOPE study: comparison with other trials of secondary prevention. *Eur Heart J*. 2001; 22(15): 1307-10.

185) McAlister FA. The "number needed to treat" turns 20--and continues to be used and misused. *CMAJ*. 2008 Sep 9; 179(6): 549-53.

186) 雑賀公美子, 斎藤 博, 大内憲明, 祖父江友孝. 乳癌死ひとりを回避するのに必要な日本人女性のマンモグラフィ検診必要対象者数. *日本乳癌検診学会誌*. 2011; 20(2): 121-6.

「有効性評価に基づく乳がん検診ガイドライン 2013 年度版」作成委員会名簿

大田浩司(乳腺外科)

福井県立病院 外科医長

大貫幸二(乳腺外科)

岩手県立中央病院 乳腺・内分泌外科 科長

笠原善郎(乳腺外科)

福井県済生会病院 外科 部長

片山貴文(医療技術評価)

兵庫県立大学看護学部 統計・情報系 教授

齋藤 博(消化器内科: 大腸がん検診)

独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 検診研究部 部長

佐川元保(呼吸器外科)

金沢医科大学医学部 呼吸器外科学 教授

佐々木清寿(消化器内科)

聖路加国際病院 予防医療センター 内科医長

島田友幸(乳腺外科)

秋田県厚生連 平鹿総合病院 乳腺外科 診療部長

首藤昭彦(乳腺外科)

聖マリアンナ医科大学附属ブレスト&イメージングセンター 乳腺外科 教授

祖父江友孝(疫学: がん)

大阪大学大学院医学系研究科 社会環境医学講座 環境医学教室 教授

中井昌弘(健診・検診)

公益財団法人三重県健康管理事業センター 診療所 常務理事兼診療所長

中山富雄(疫学: 肺がん検診)

地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センターがん予防情報センター

疫学予防課 課長

服部昌和(消化器外科)

福井県立病院 外科主任医長

濱島ちさと(医療技術評価・がん検診)

独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 検診研究部 室長

本荘 哲(疫学・一般小児科学)

独立行政法人国立病院機構 福岡病院 小児科 医長

森田孝子(乳腺科)

独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 乳腺科 医師

*()内は主たる専門分野

*50 音順

研究メンバーの利益相反

本ガイドラインの作成に関わるその他のメンバーは、特定の企業からの研究費などの支援を受けていない。

ガイドライン作成のための研究費

「有効性評価に基づく乳がん検診ガイドライン 2013 年度版」は、平成 23~25 年度がん研究開発費「科学的根拠に基づくがん検診法の有効性評価とがん対策計画立案に関する研究」班(主任研究者 斎藤 博)の研究費に基づき作成された。

外部評価委員名簿

乳がん検診関連の専門家

鈴木昭彦(乳腺外科)

東北大学大学院医学系研究科 乳癌画像診断学寄附講座 准教授

東野英利子(放射線科)

公益財団法人筑波メディカルセンター つくば総合健診センター 診療部 診療部長

中島康雄(画像診断、胸部、乳腺、心血管 IVR)

聖マリアンナ医科大学 放射線医学講座 教授

*()内は主たる専門分野

*50 音順

謝辞

「有効性評価に基づく乳がん検診ガイドライン 2013 年度版」作成にご協力いただいた方々

以下の方々には、「有効性評価に基づく乳がん検診ガイドライン 2013 年度版」の装丁(デザイン・織物)・校正を担当していただきましたことに感謝いたします。(敬称略)

原田英子	校正
宮下千代	表紙 デザイン
脇坂ふじ子	表紙 織物

以下の方々には、「有効性評価に基づく乳がん検診ガイドライン 2013 年度版」の作成関連業務などを担当していただきましたことに感謝いたします。(敬称略)

浅井淳子	独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 検診研究部
岸 知輝	慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科
雑賀公美子	独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 検診研究部 研究員
杉山裕美	独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 検診研究部
松島佳乃子	独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 検診研究部

図 1 乳がん罹患率年齢階級別推移

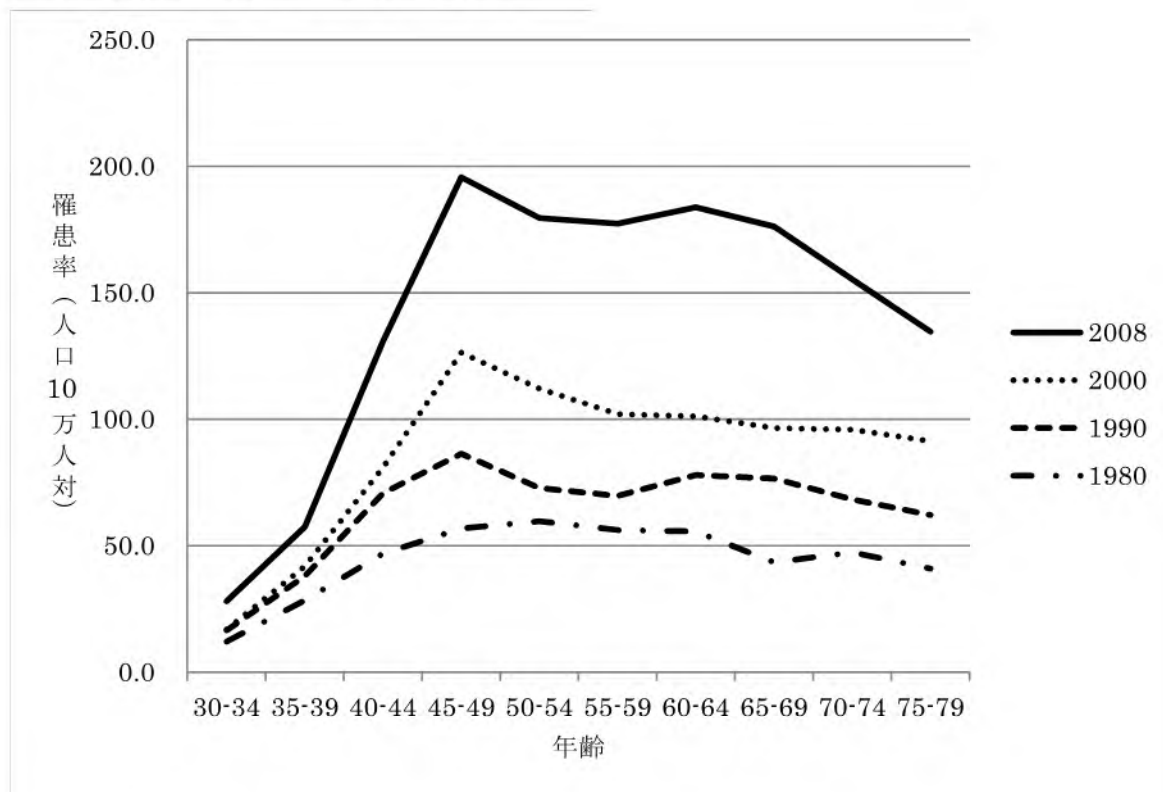


図 2 乳がん死亡率年齢階級別推移

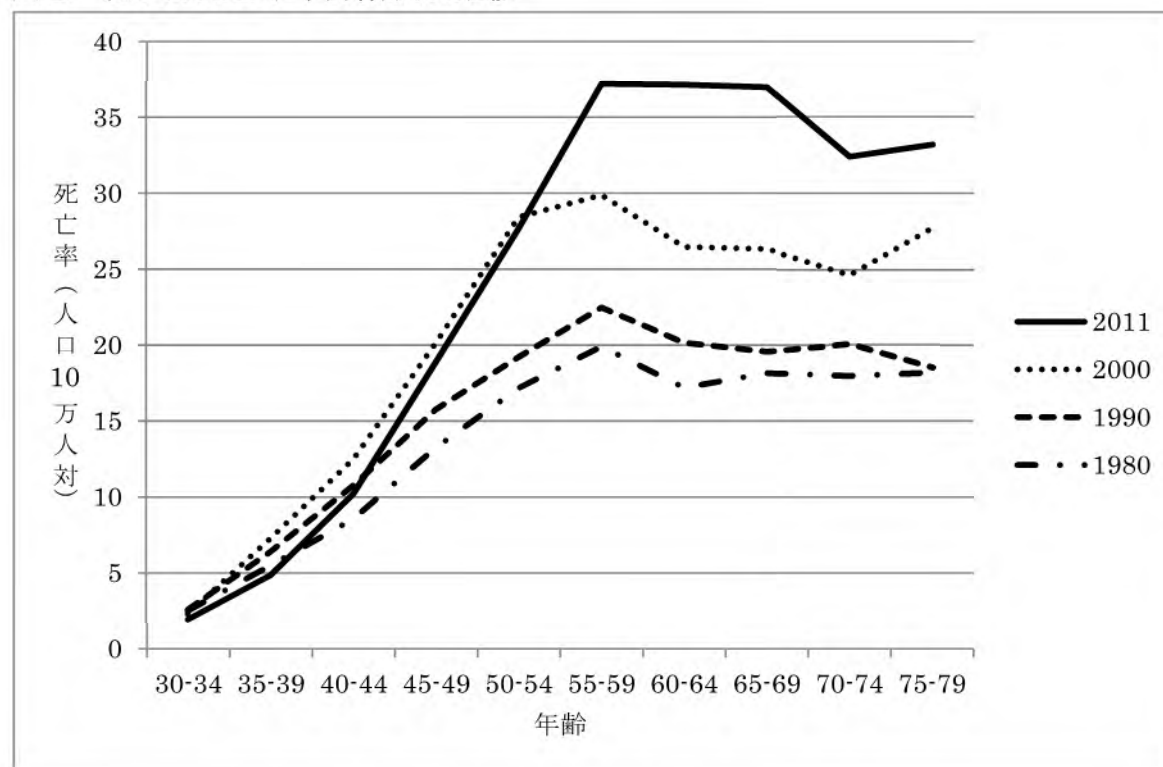


図 3 乳がん年齢調整罹患率推移：国際比較

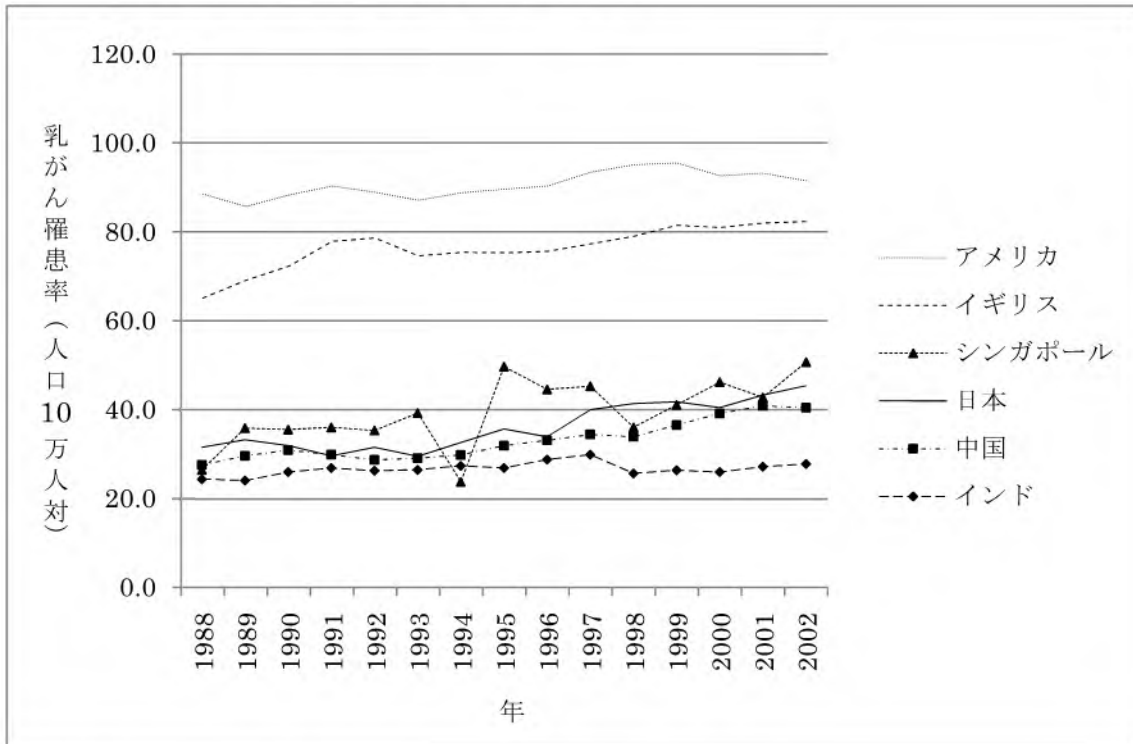


図 4 乳がん年齢調整死亡率推移：国際比較

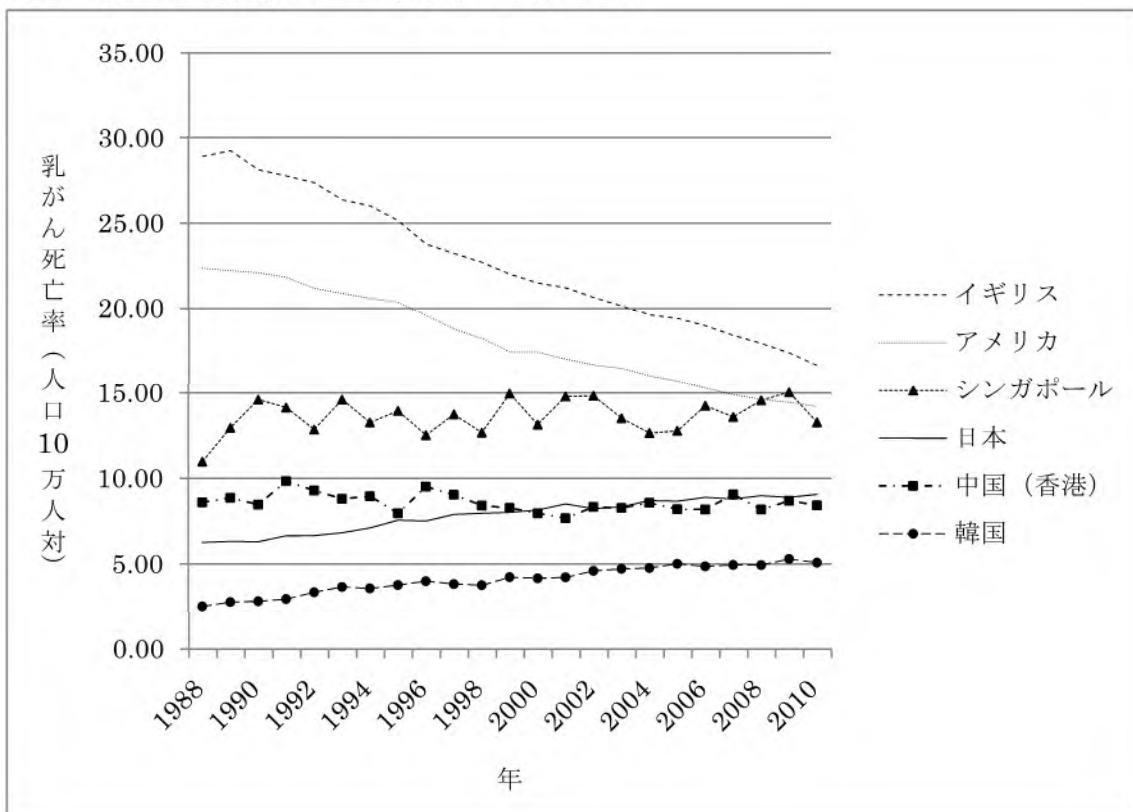
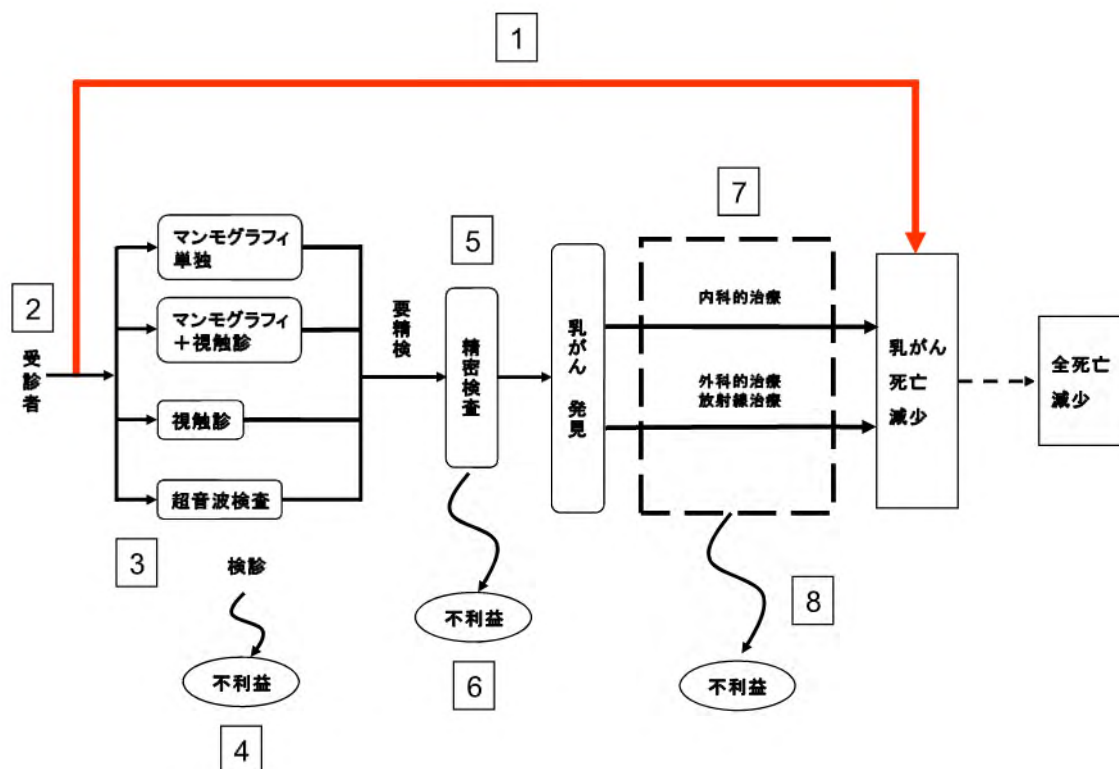


図 5 乳がん検診の Analytic Framework と対応する検討課題



AF1 無症状で平均的な集団に対して、がん検診を行うことにより、がん検診を行わない場合に比べて、乳がんの死亡率(あるいは浸潤がん罹患率)を減少できるか

- ① マンモグラフィ単独法
- ② マンモグラフィと視触診の併用法
- ③ 視触診単独法
- ④ 超音波検査(単独法・マンモグラフィ併用法)

【留意事項】

無作為化比較対照試験で十分な証拠が得られない場合には、観察研究も参照する

AF2 特定の検査法や問診により、無症状で平均的な集団に比べて、ハイリスクな対象を特定することはできるか：対象外

【留意事項】

対象は無症状者のみに限定し、ハイリスク者は除外(AF2 の検索は除外)

AF3 検診の精度(感度・特異度・陽性反応適中度)

対象となる検査法

- ①マンモグラフィ単独法 ②マンモグラフィと視触診の併用法
- ③視触診単独法 ④超音波検査(単独法・マンモグラフィ併用法)

【留意事項】

- 1) マンモグラフィについて、デジタルとフィルムの比較検討を行う
- 2) マンモグラフィについて、1方向と2方向の比較検討を行う

AF4 検診の不利益

- ① 偽陽性率
- ② 偶発症の種類や発生率(国内)
- ③ 過剰診断・過剰治療(モデル解析含む)
- ④ 放射線被ばく(モデル解析含む)

AF5 精密検査の精度

対象となる検査法：生検

- ・ 感度、特異度に関する報告はあるか

AF6 精密検査の不利益

対象となる検査法：生検

例) 出血、ショック、気胸、血胸など

AF7 検診発見がんに対して、適切な治療法を行うことにより、検診外(外来)発見がんに比べて、生存率が高いか

- ① 内科的治療
- ② 外科的治療
- ③ 放射線治療

【留意事項】

対象とする治療法：治療別に分けない(①~③結合)

AF8 検診発見がん(主として早期の局在がん)に対する治療の不利益：対象外

図 6 乳がん検診評価文献の選択過程

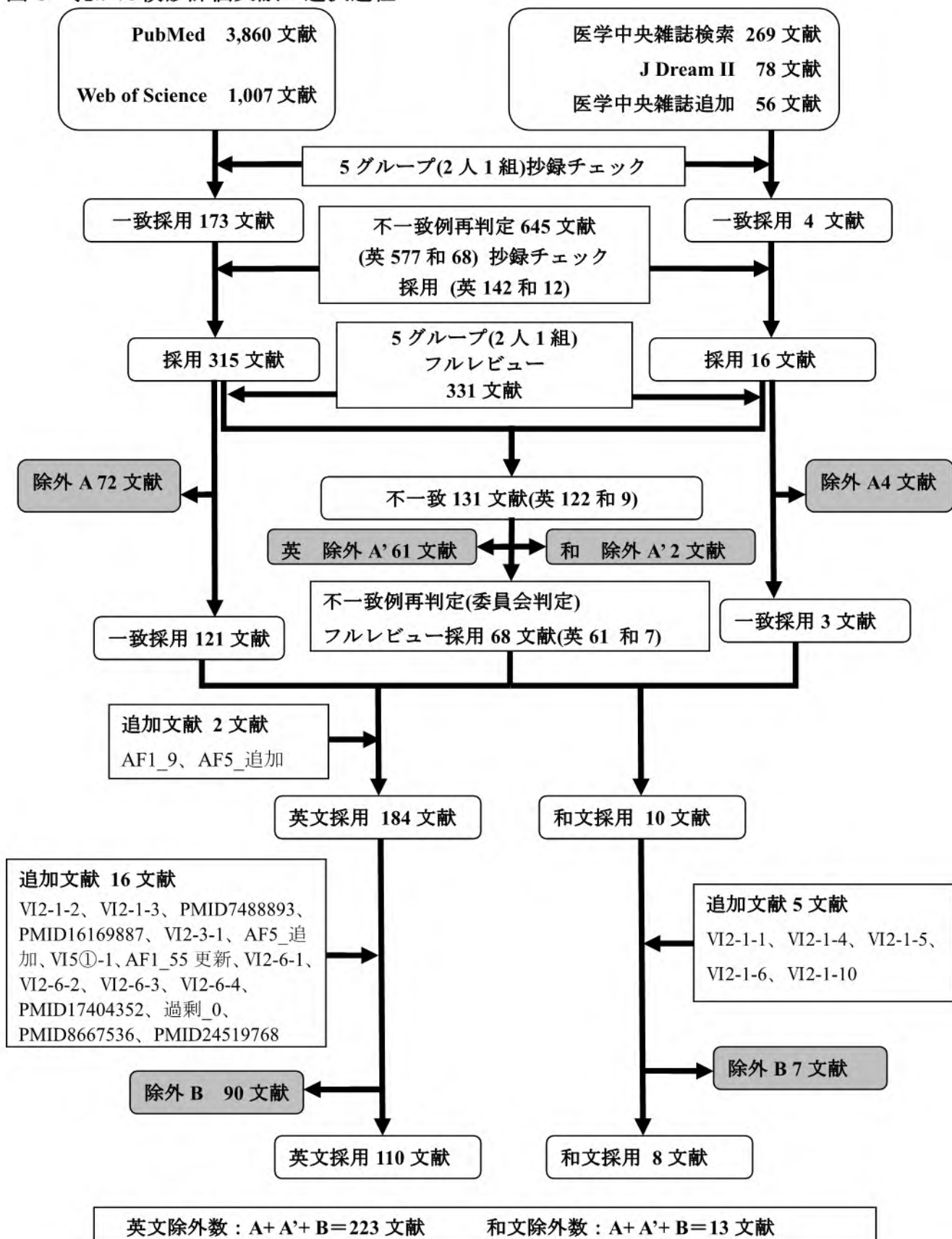


図7 マンモグラフィ単独法【全年齢：40~74歳】のメタ・アナリシス(相対危険度)

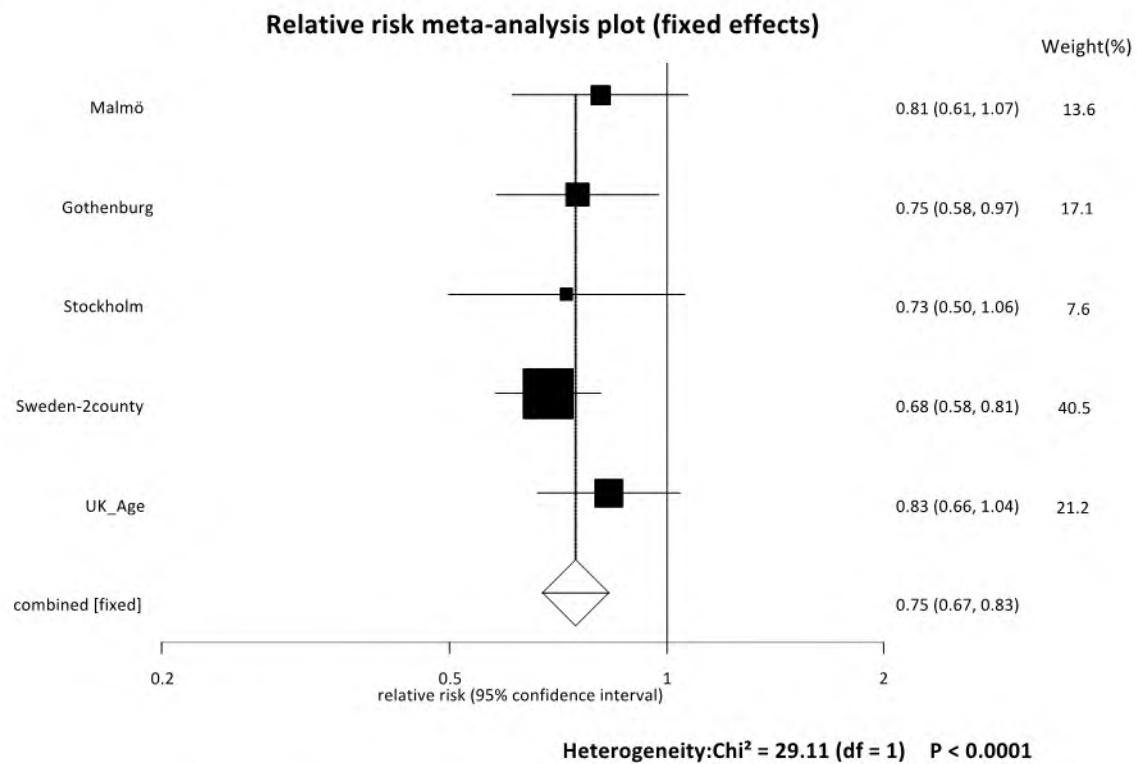


図8 マンモグラフィ単独法【全年齢：40~74歳】のメタ・アナリシス(寄与危険度)

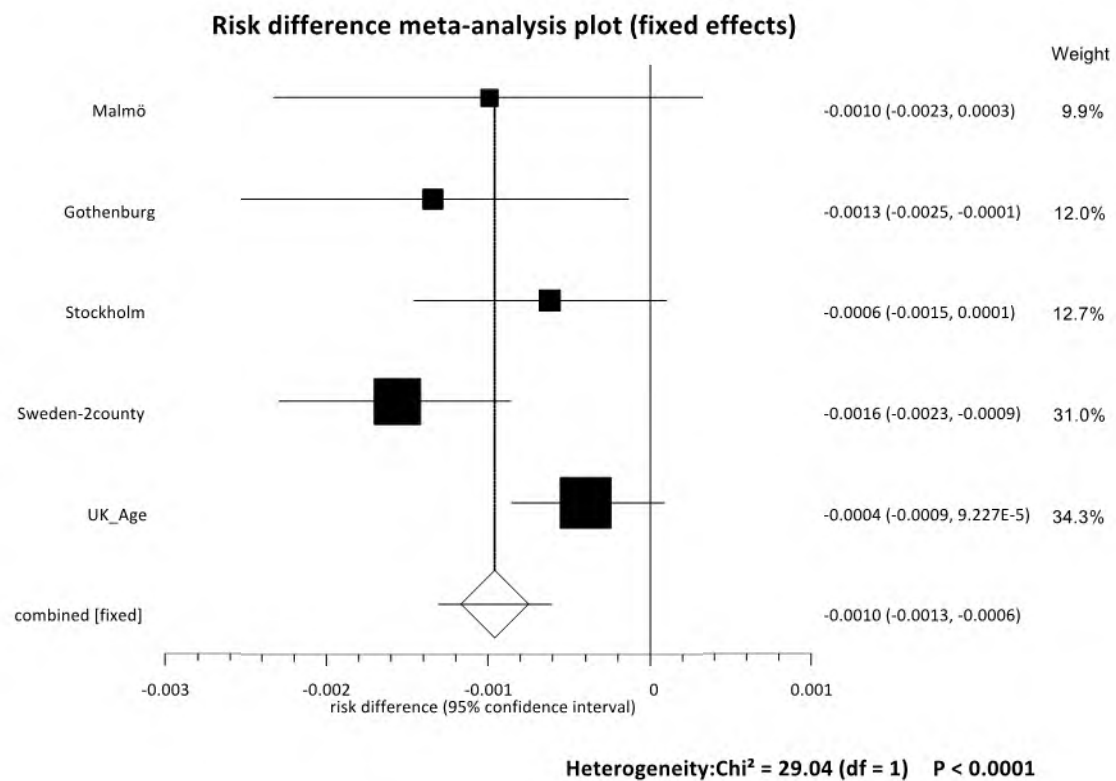


図9 マンモグラフィ単独法【50~74歳】のメタ・アナリシス(相対危険度)

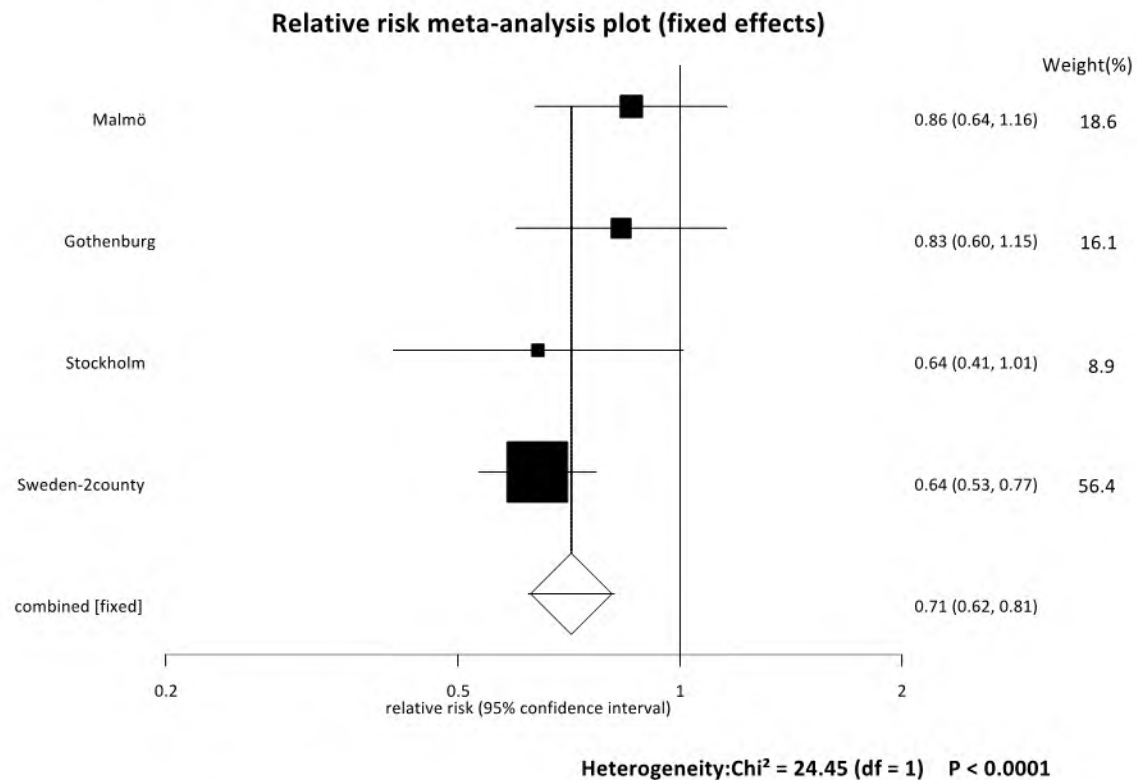


図10 マンモグラフィ単独法【50~74歳】のメタ・アナリシス(寄与危険度)

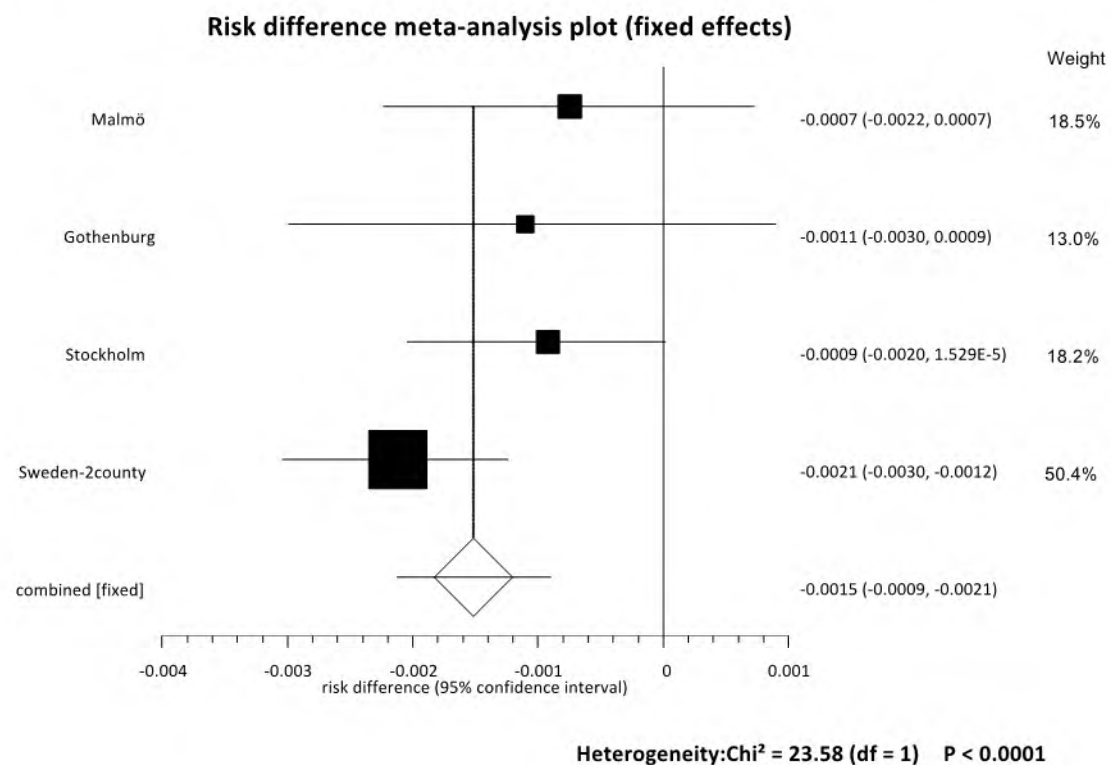


図 11 マンモグラフィ単独法【40~49 歳】のメタ・アナリシス(相対危険度)

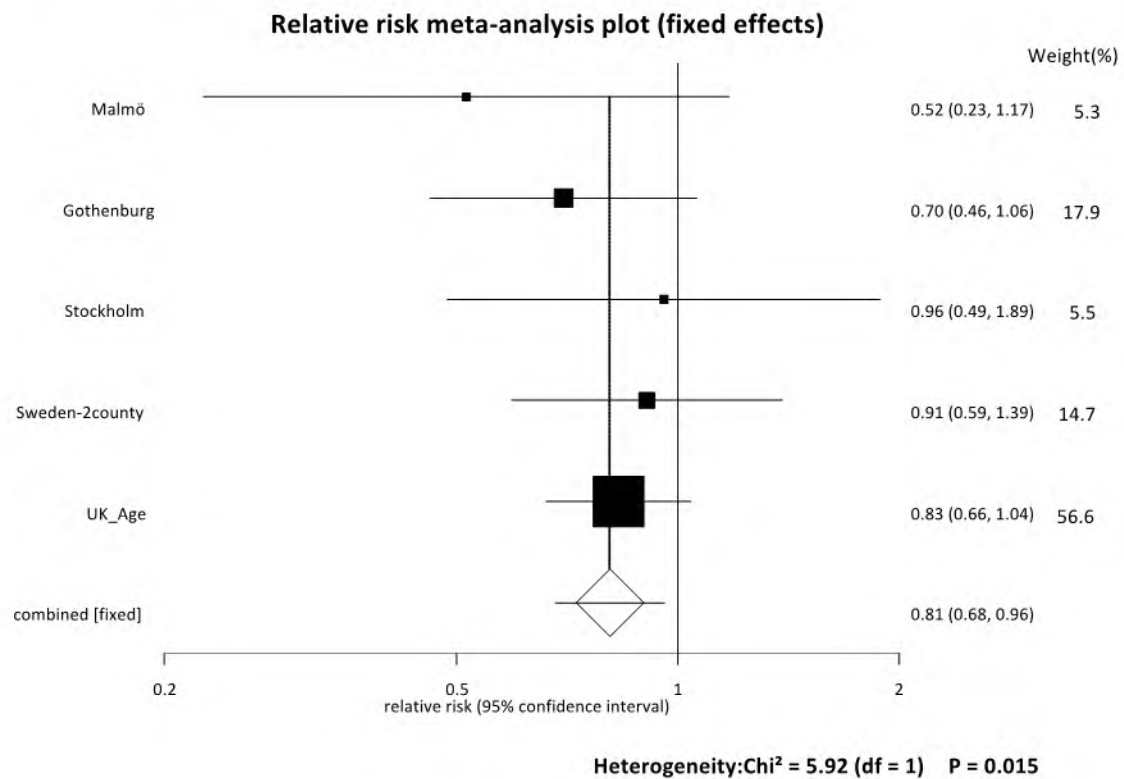


図 12 マンモグラフィ単独法【40~49 歳】のメタ・アナリシス(寄与危険度)

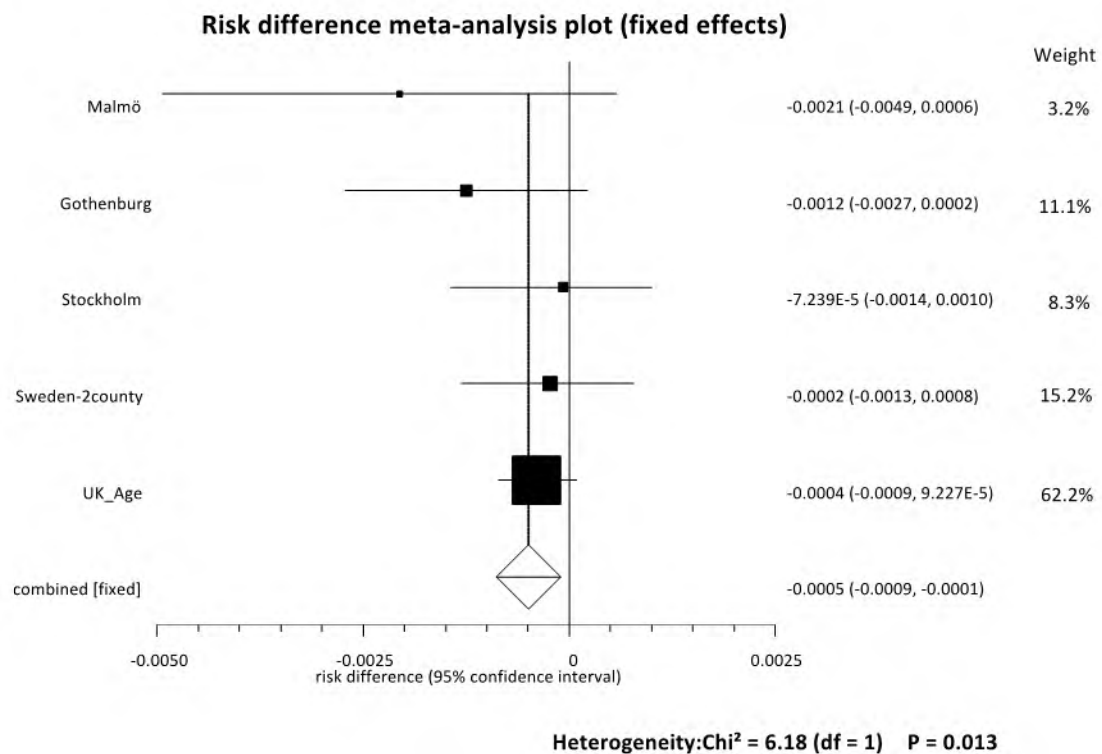


図 13 マンモグラフィと視触診の併用法【全年齢：40~64 歳】のメタ・アナリシス(相対危険度)

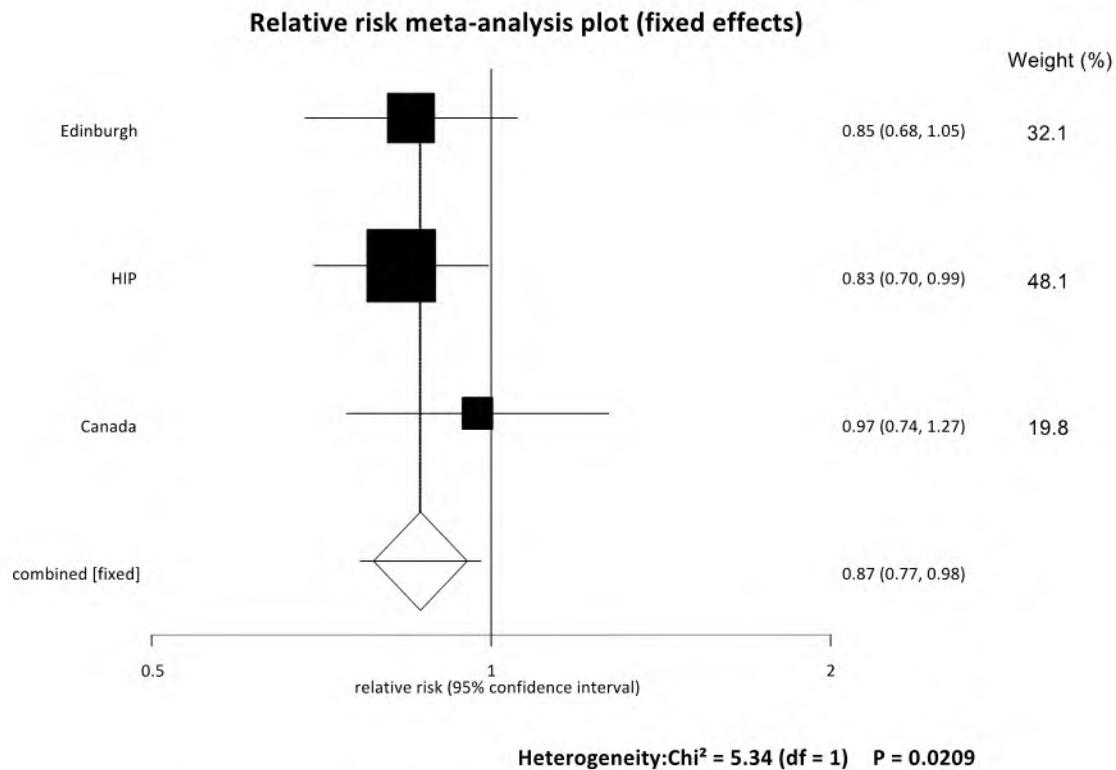


図 14 マンモグラフィと視触診の併用法【全年齢：40~64 歳】のメタ・アナリシス(寄与危険度)

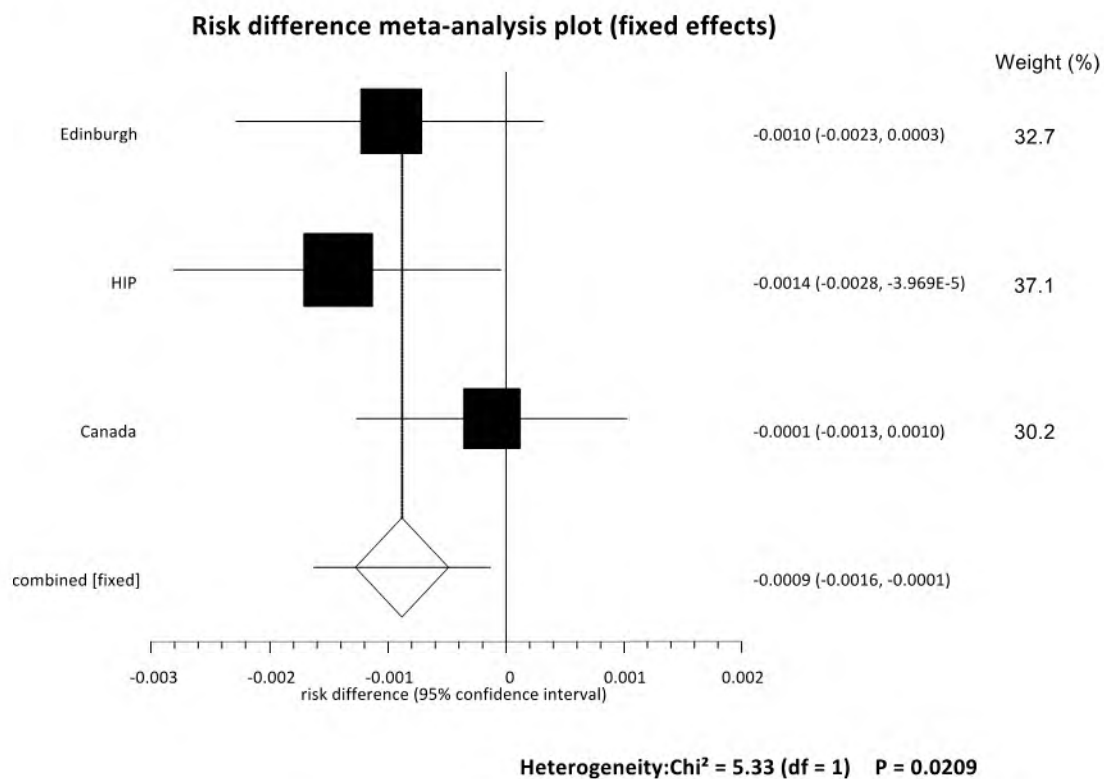


図 15 マンモグラフィと視触診の併用法【50~64 歳】のメタ・アナリシス(相対危険度)

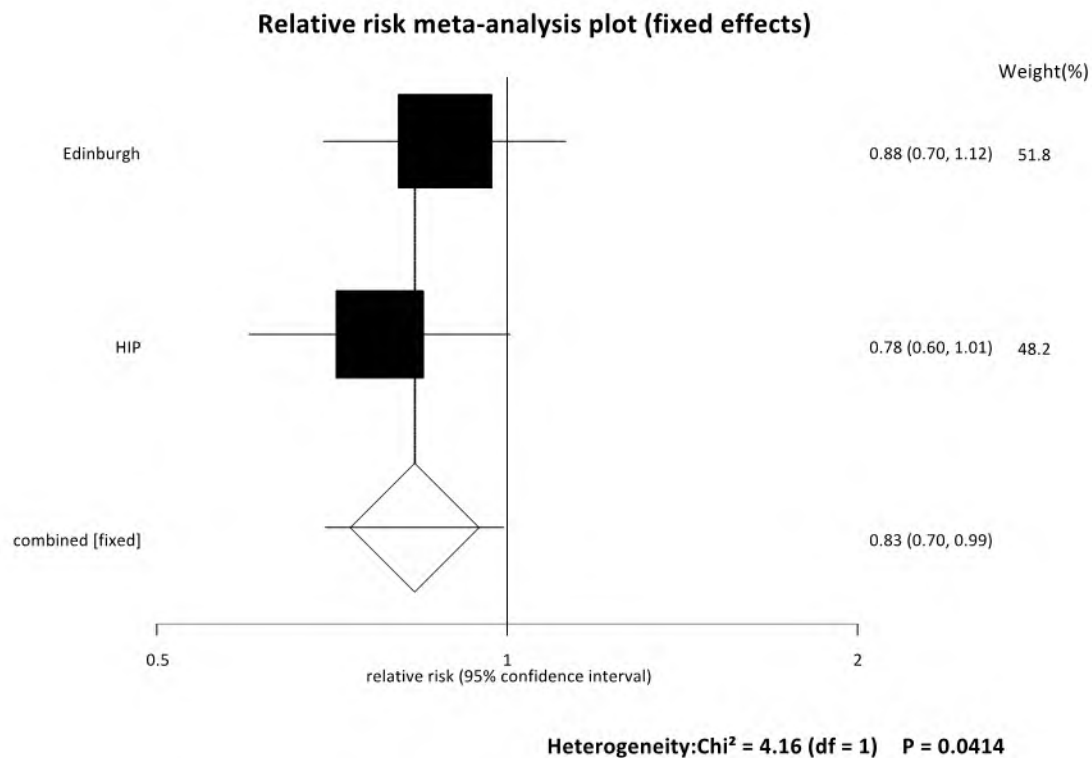


図 16 マンモグラフィと視触診の併用法【50~64 歳】のメタ・アナリシス(寄与危険度)

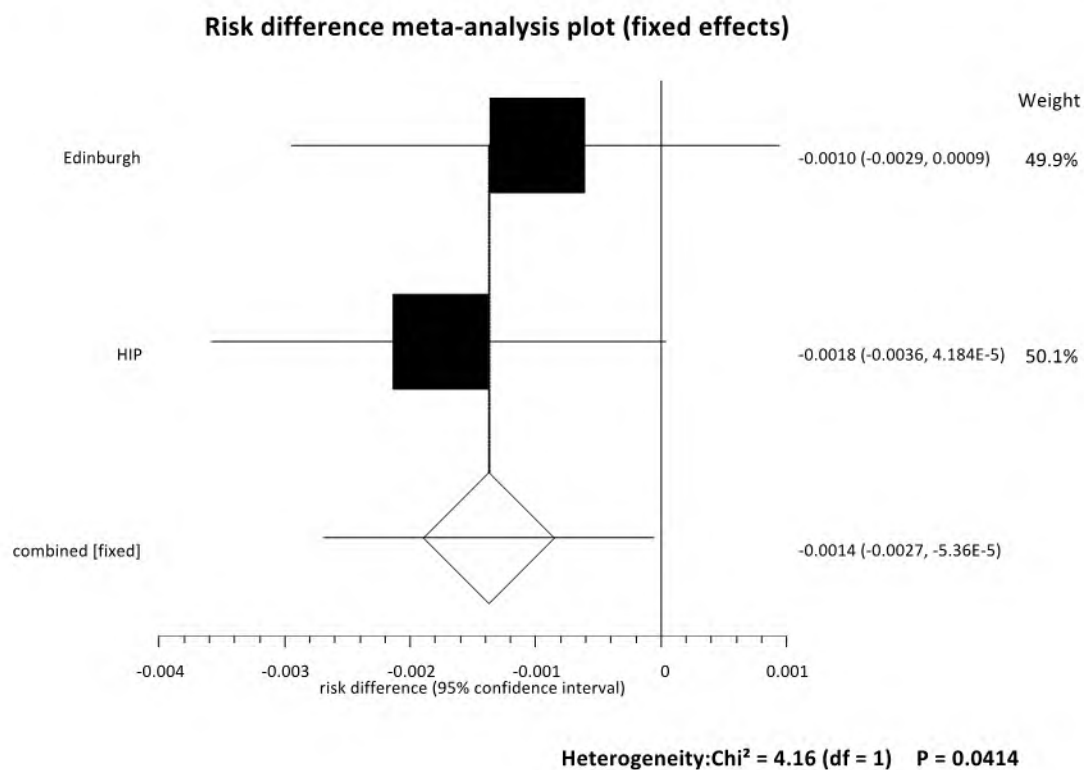


図 17 マンモグラフィと視触診の併用法【40~49 歳】のメタ・アナリシス(相対危険度)

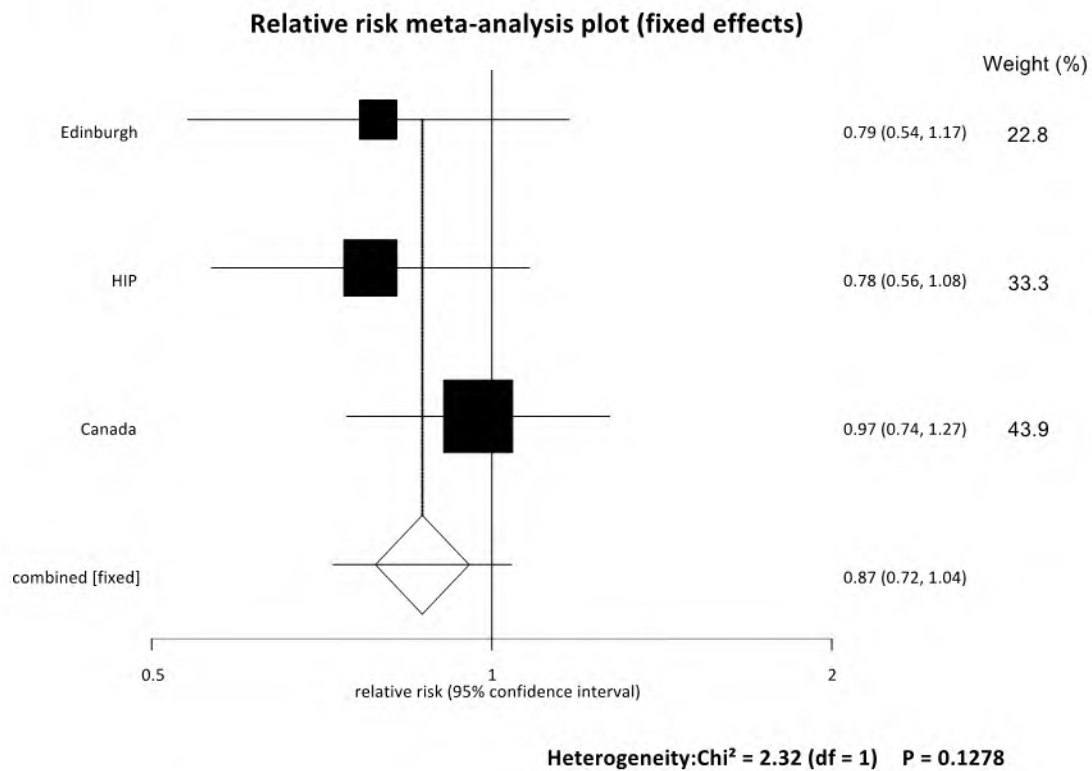


図 18 マンモグラフィと視触診の併用法【40~49 歳】のメタ・アナリシス(寄与危険度)

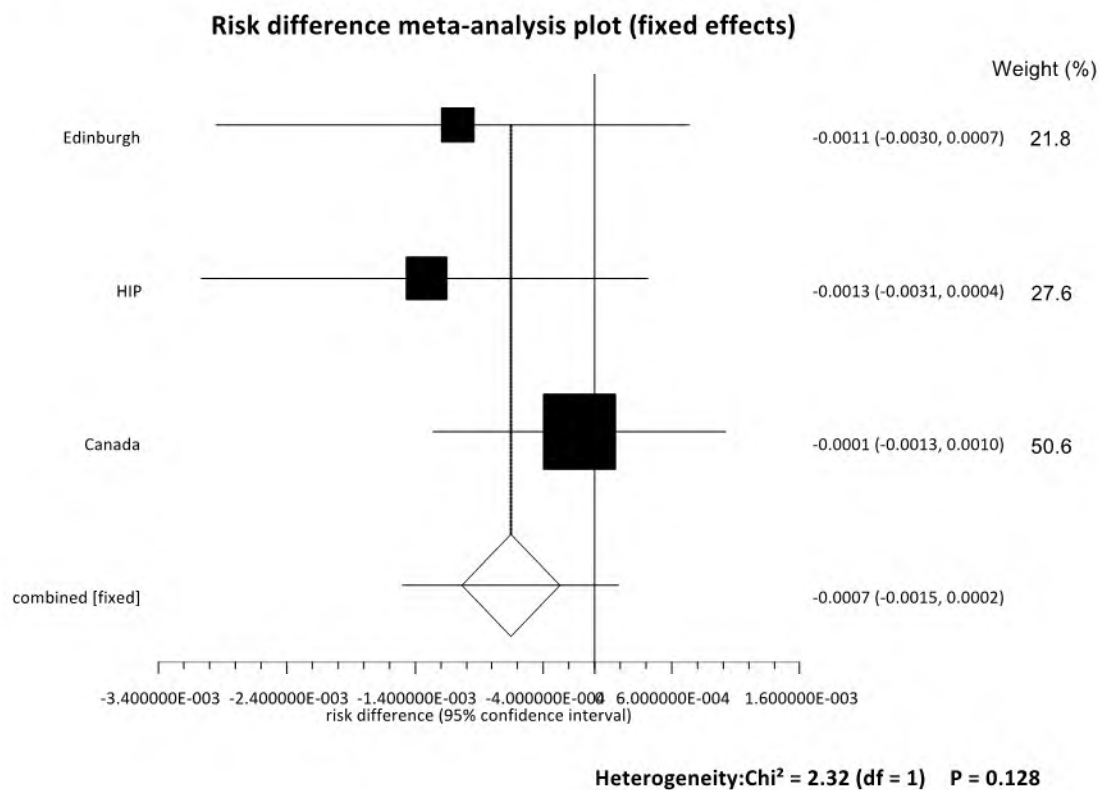


表1 乳がん検診の成績

がん検診受診者における状況 平成22(2010)年度	乳がん		子宮頸がん	
	乳がん		子宮頸がん	
対象年齢	40歳以上		20歳以上	
検診間隔	2年		2年	
総受診者数	2,541,993		4,666,826	
がん検診受診率(%)	18.8		23.7	
要精検率(%)	8.6		1.6	
精検受診率(%)	83.5		66.2	
がん発見率(%)	0.32		0.08	
陽性反応適中度	3.7		4.9	

表2 英文献検索キーワード

[illegible]

PubMed	AF3自己触診	"breast neoplasms"[MeSH Terms] AND "mass screening"[MeSH Terms] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] AND ("self-examination"[MeSH Terms] OR "self-examination"[All Fields] OR "self"[All Fields] AND "examination"[All Fields] OR "self examination"[All Fields]) AND "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields] AND ("1985/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT ("magnetic resonance imaging"[MeSH Terms] OR "magnetic"[All Fields] AND "resonance"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "magnetic resonance imaging"[All Fields] OR "mri"[All Fields]) NOT ("mammography"[MeSH Terms] OR "mammography"[All Fields])	2011/12/21	4
PubMed	AF4過剰診断	("mammography"[MeSH Terms] OR "mammography"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR "mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR "early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields] OR "early detection of cancer"[All Fields] AND "breast neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields] OR "breast neoplasms"[All Fields] OR "breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields] OR "breast cancer"[All Fields] AND overdiagnosis[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms] AND "women"[MeSH Terms] OR "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND cancer[ab] AND ("1985/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])	2011/12/21	55
PubMed	AF4偽陽性	"mammography"[MeSH Terms] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] AND "breast neoplasms"[MeSH Terms] AND (false[All Fields] AND positive[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("women"[MeSH Terms] OR "female"[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND cancer[ab] AND ("1985/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields]) NOT ("magnetic resonance imaging"[MeSH Terms] OR "magnetic"[All Fields] AND "resonance"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "magnetic resonance imaging"[All Fields] OR "mri"[All Fields]) NOT ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])	2011/12/21	425
PubMed	AF4マンモ被ばく	("mammography"[MeSH Terms] OR "mammography"[All Fields]) AND ("radiation"[MeSH Terms] OR "radiation"[All Fields] OR "electromagnetic radiation"[MeSH Terms] OR "electromagnetic"[All Fields] AND "radiation"[All Fields] OR "electromagnetic radiation"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]) NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "women"[MeSH Terms] OR "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND cancer[ab] AND ("1985/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])	2011/12/21	260
PubMed	AF5生検精度	("breast"[MeSH Terms] OR "breast"[All Fields]) AND ("biopsy, needle"[MeSH Terms] OR "biopsy"[All Fields] AND "needle"[All Fields]) OR "needle biopsy"[All Fields] OR "needle"[All Fields] AND "biopsy"[All Fields]) AND accuracy[All Fields] AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) NOT ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "women"[MeSH Terms] OR "female"[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND cancer[ab] AND ("1985/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])	2011/12/21	356
PubMed	AF6生検不利益	("breast"[MeSH Terms] OR "breast"[All Fields]) AND ("pathology"[Subheading] OR "pathology"[All Fields] OR "biopsy"[All Fields] OR "biopsy"[MeSH Terms] AND "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) AND adverse[All Fields] AND effect[All Fields]) NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields]) NOT ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) NOT ("risk factors"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields] OR "risk"[All Fields] AND "factor"[All Fields] OR "risk factor"[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms] AND "women"[MeSH Terms] OR "female"[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND cancer[ab] AND ("1985/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])	2011/12/21	50
PubMed	乳がん治療	("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR "mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR "early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields] OR "early detection of cancer"[All Fields] AND detected [All Fields] AND "breast neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields] OR "breast neoplasms"[All Fields] OR "breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields] OR "breast cancer"[All Fields] AND "mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "survival"[All Fields] OR "survival"[MeSH Terms] AND "therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) NOT (gastroesophageal[All Fields] AND "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) NOT QOL[All Fields] NOT ("genes"[MeSH Terms] OR "genes"[All Fields] OR "gene"[All Fields]) NOT ("proteins"[MeSH Terms] OR "proteins"[All Fields] OR "protein"[All Fields]) NOT ("risk factors"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields] OR "risk"[All Fields] AND "factor"[All Fields] OR "risk factor"[All Fields] NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields]) NOT abstract[All Fields] NOT ("editorial"[Publication Type] OR "editorial"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "women"[MeSH Terms] OR "female"[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND cancer[ab] AND ("1985"[PDAT] : "3000"[PDAT])	2012/2/16	354
PubMed	不利益	("sentinel lymph node biopsy"[MeSH Terms] OR "sentinel"[All Fields] AND "lymph"[All Fields] AND "node"[All Fields] AND "biopsy"[All Fields]) OR "sentinel lymph node biopsy"[All Fields] AND adverse[All Fields] AND effect[All Fields] AND "breast neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields] OR "breast neoplasms"[All Fields] OR "breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields] OR "breast cancer"[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms] AND "women"[MeSH Terms] OR "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND cancer[ab] AND ("1985"[PDAT] : "3000"[PDAT])	2012/2/16	22
Web of Science	Web of Science A	トピック=(breast cancer screening) AND トピック=(mammography) AND トピック=(mortality reduction) 絞り込み: ドキュメントタイプ=(ARTICLE) AND [除外] ドキュメントタイプ=(PROCEEDINGS PAPER) タイムスパン=1985-2012. データベース=SCI-EXPANDED, CPCI-S. 活用語処理=オン	2012/3/7	367
Web of Science	Web of Science B	トピック=(breast cancer screening) AND トピック=(ultrasonography) 絞り込み: ドキュメントタイプ=(ARTICLE) AND [除外] ドキュメントタイプ=(PROCEEDINGS PAPER) タイムスパン=1985-2012. データベース=SCI-EXPANDED, CPCI-S. 活用語処理=オン	2012/3/8	228
Web of Science	Web of Science C	トピック=(breast cancer screening) AND トピック=(physical examination) NOT トピック=(treatment) 絞り込み: ドキュメントタイプ=(ARTICLE) AND [除外] ドキュメントタイプ=(PROCEEDINGS PAPER) タイムスパン=1985-2012. データベース=SCI-EXPANDED, CPCI-S. 活用語処理=オン	2012/4/9	173
Web of Science	Web of Science D	トピック=(breast cancer screening) AND トピック=(overdiagnosis) 絞り込み: ドキュメントタイプ=(ARTICLE) AND [除外] ドキュメントタイプ=(PROCEEDINGS PAPER) タイムスパン=1985-2012. データベース=SCI-EXPANDED, CPCI-S. 活用語処理=オン	2012/4/9	109
Web of Science	Web of Science F	トピック=(breast cancer screening) AND トピック=(adverse effect) 絞り込み: ドキュメントタイプ=(ARTICLE) AND [除外] ドキュメントタイプ=(PROCEEDINGS PAPER) タイムスパン=1985-2012. データベース=SCI-EXPANDED, CPCI-S. 活用語処理=オン	2012/4/9	130
		total		4867
追加	追加	PMID:10371567, PMID:23515946, PMID:16286905, PMID:18795941, PMID:7488893, PMID:16169887, PMID:7896450, PMID:22948855, PMID:22282164, PMID:23239243, PMID:16030301, PMID:20602500, PMID:16287888, PMID:10517431, PMID:17404352, PMID:23171096, PMID:8667536, PMID:24519768		18
		total		4885

表3 和文献検索キーワード

検索エンジン	文献識別	検索式	検索日	総数
医中誌	ichuマンモグラフィ	(乳がん検診/AL and (マンモグラフィー/TH or マンモグラフィ/AL)) and (AB=Y PT=会議録除く)	2012/2/6	139
医中誌	ichu視触診or診察	(乳がん検診/AL and (視触診/AL or (理学的検査/TH or 診察/AL))) and (AB=Y PT=会議録除く)	2012/2/6	76
医中誌	ichu超音波	(乳がん検診/AL and (超音波/TH or 超音波/AL)) and (AB=Y PT=会議録除く)	2012/2/6	54
J Dream II	J Dreamマンモグラフィ	乳がん検診 and マンモグラフィ	2010/2/6	43
J Dream II	J Dream視触診or診察	乳がん検診 and (視触診 or 診察)	2010/2/6	20
J Dream II	J Dream超音波	乳がん検診 and 超音波	2010/2/6	15
医中誌	ichu乳がん検診	(乳癌検診/AL and マンモグラフィ併用検診/AL) and (AB=Y PT=原著論文,会議録除く)	2012/3/7	56
追加	追加	VI2-1-1、VI2-1-4、VI2-1-5、VI2-1-6、VI2-1-10		5
		total		408

表4 証拠のレベル

証拠レベル	主たる研究方法	内容
1+	無作為化比較対照試験	死亡率減少効果について一致性を認める、中等度以上の質の無作為化比較対照試験が複数行われている
1-	無作為化比較対照試験	死亡率減少効果について質の低い無作為化比較対照試験が行われている 死亡率減少効果に関する無作為化比較対照試験が複数行われているが、結果が一致しない
2+	症例対照研究/コホート研究	死亡率減少効果について中等度以上の質の無作為化比較対照試験が少なくとも1件行われており、かつ死亡率減少効果について中等度以上の質の症例対照研究・コホート研究が少なくとも1件行われている。両者の結果に一致性がある
		死亡率減少効果について一致性を認める、中等度以上の質の症例対照研究・コホート研究が複数行われている
		死亡率減少効果について中等度以上の質の症例対照研究・コホート研究や質の高い地域相関研究・時系列研究が複数行われ、これらの結果に一致性がある
	AF組み合わせ	先行する類似の検診方法の死亡率減少効果について中等度以上の質の無作為化比較対照試験・症例対照研究・コホート研究や質の高い地域相関研究・時系列研究が複数行われ、これらの結果に一致性がある。さらに、先行する類似の検診方法と感度および特異度が同等以上である
2-	症例対照研究/コホート研究	死亡率減少効果について、質の低い症例対照研究・コホート研究が行われている
		死亡率減少効果について中等度以上の質の症例対照研究・コホート研究や質の高い地域相関研究・時系列研究が複数行われているが、これらの結果に一致性がない
	地域相関研究/時系列研究	死亡率減少効果について、地域相関研究・時系列研究のみ行われている
3	その他の研究	死亡率をエンドポイントとしない観察研究(感度・特異度の算出など) 横断的な研究、発見率の報告、症例報告など、散発的な報告のみでAnalytic Frameworkを構成する評価が不可能である
4	専門家の意見	専門家の意見

表5 推奨グレード

推奨	表現	対策型検診 (住民検診型)	任意型検診 (人間ドック型)	証拠のレベル 利益（死亡率減少効果）
A	利益（死亡率減少効果）が不利益を確実に上回り利益が極めて大きいことから、対策型検診・任意型検診の実施を勧める。	推奨する	推奨する	1+/2+
B	利益（死亡率減少効果）が不利益を上回るがその差は推奨Aに比し小さく、中等度である。利益（死亡率減少効果）が不利益を上回ることから、対策型検診・任意型検診の実施を勧める。	推奨する	推奨する	1+/2+
C	利益（死亡率減少効果）を示す証拠があるが、利益が不利益とほぼ同等か、その差は極めて小さいことから、対策型検診として勧めない。 任意型検診として実施する場合には、安全性を確保し、不利益に関する説明を十分に行う必要がある。その説明に基づく、個人の判断による受診は妨げない。	推奨しない	個人の判断に基づく受診は 妨げない	1+/2+
D	利益（死亡率減少効果）のないことを示す科学的根拠があることから、対策型検診・任意型検診の実施を勧めない。 不利益が利益（死亡率減少効果）を上回ることから、対策型検診・任意型検診の実施を勧めない。	推奨しない	推奨しない	1+/2+
I	死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、利益と不利益のバランスが判断できない。このため、対策型検診として実施することは勧められない。任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について十分説明する必要がある。適切な説明に基づき、個人のレベルで検討する。	推奨しない	適切な説明に基づき、個人の レベルで検討する	1-/2-/3/4

表6 対策型検診と任意型検診の比較

検診分類	対策型がん検診 ^{*1} (住民検診型)	任意型がん検診 (人間ドック型)
	Population-based screening	Opportunistic screening
定 義		
基本条件	当該がんの死亡率を下げることを目的として、公共政策として行うがん検診	対策型がん検診以外のもの
検診対象者	検診対象として特定された集団構成員の全員（一定の年齢範囲の住民など）。ただし、無症状であること。症状があり、診療の対象となる者は該当しない	定義されない。ただし、無症状であること。症状があり、診療の対象となる者は該当しない
検診方法	当該がんの死亡率減少効果が確立している方法を実施する	当該がんの死亡率減少効果が確立している方法が選択されることが望ましい ^{*2}
利益と不利益 ^{*3}	利益と不利益のバランスを考慮する。利益が不利益を上回り、不利益を最小化する	検診提供者が適切な情報を提供したうえで、個人のレベルで判断する
特 徴		
検診提供者	市区町村	特定されない
検診費用	公的資金を使用。無料あるいは一部、少額の自己負担が設定される	全額自己負担。ただし、保険者等が一定の補助を行っている場合もある
提供体制	公共性を重視し、個人の負担を可能な限り軽減したうえで、受診対象者に等しく受診機会があることが基本となる	検診提供者の方針を優先して、検診サービスが提供される
検診方法の選択	「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」に基づき、市区町村が選択する	個人あるいは検診実施機関が自由に選択する。ただし、当該がんの死亡率減少効果が明確ではない方法が選択される場合がある
受診率対策	受診率を100%に近づけることが求められる	一定の方針はない
受診勧奨方法	受診対象者全員が適切に把握され、受診勧奨されることが望ましい	一定の方法はない
感度・特異度	特異度、および不利益 ^{*3} の最小化が重視されることから、最も感度の高い検査法が必ずしも選ばれない	最も感度の高い検査法の選択が優先されがちであることから、特異度が重視されず、不利益 ^{*3} を最小化することが困難である
精度管理	がん登録を利用するなど追跡調査も含め、一定の基準やシステムのもとに継続的な中央管理が行われる	一定の基準やシステムはなく、検診提供者の裁量に委ねられている
具体例		
具体例	健康増進事業による市区町村の住民対象のがん検診（特定の検診施設や検診車による集団方式と、検診実施主体が認定した個別の医療機関で実施する個別方式がある）	検診機関や医療機関で行う人間ドックや総合健診 保険者が福利厚生を目的として提供する人間ドック

^{*1} 対策型検診では、対象者名簿に基づく系統的勧奨、精度管理や追跡調査が整備された組織型検診（Organized screening）を行うことが理想的である。ただし、現段階では、市区町村における対策型検診の一部を除いて、組織型検診は行われていないが、早急な体制整備が必要である。

^{*2} 任意型検診の提供者は、死亡率減少効果の明らかになった検査方法を選択することが望ましい。
がん検診の提供者は、対策型検診で推奨されていない方法を用いる場合には、死亡率減少効果が証明されていないこと、および当該検診による不利益^{*3}について十分説明する責任を有する。

^{*3} がん検診の利益は、対象となるがんの死亡率減少効果である。対象となるがんの発見率が高いことは、必ずしもがん検診の利益とならない。がん検診の不利益は、偽陰性、偽陽性、過剰診断、検査に伴う合併症および精神的な不安などである。個人の適切な判断を支援するために、利益と不利益の両方について十分な情報提供が必要である。

表7 乳がん死亡率減少効果(AF1)証拠数

検診方法	証拠のレベル (死亡率減少効果)	RCT	コホート研究	症例対照研究	その他	計
マンモグラフィ単独法 (50~74歳)	1+	5	0	0	0	5
マンモグラフィ単独法 (40~49歳)	1+	6	0	5	0	11
マンモグラフィ単独法 (40歳未満)	2-	4	0	0	1	5
マンモグラフィと 視触診の併用法 (40~64歳)	1+	2	1	2	0	5
視触診単独法	2-	0	0	1	0	1
超音波検査	3	0	0	0	0	0

表8 無作為化比較対照試験【全年齢：40～74歳】比較

	Malmö study I and II	Swedish Two-County study	Canada study II	Stockholm study	Gothenburg study	UK Age trial
最新の文献番号	17, 18	22, 23, 24, 25, 26, 27, 28	19, 20, 21	29, 30	31, 32	16
研究開始(年)	1976	1977	1980	1981	1982	1991
割付方法	個人	クラスター	個人	生年月日	生年月日	個人
対象						
抽出集団	一般集団	一般集団	多様	一般集団	一般集団	一般集団
対象数	60,076人	133,065人	39,405人	60,800人	52,222人	160,921人
対象年齢	45～70歳/43～49歳	40～74歳	50～59歳	40～69歳	39～59歳	39～41歳
検診方法	マンモグラフィ	マンモグラフィ+自己触診	マンモグラフィ+視触診+自己触診	マンモグラフィ	マンモグラフィ	マンモグラフィ
マンモグラフィ						
方向	初回2方向、以降は1方向あるいは2方向	1方向	2方向	1方向	初回2方向、以降1方向	初回2方向、以降1方向
検診間隔(月)	18～24	24(40s)～33(50s)	12	24～28	18	12
検診回数(回)	6～8	2～4	4～5	2	4～5	8～10
検診継続期間(年)	12	7	5	4	7	8
検診参加率	74%	85%	88%	82%	84%	81%
解析方法	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT
結果【全年齢・13年間追跡】 介入群: 乳がん死亡/対象数 対照群: 乳がん死亡/対象数 Risk Ratio(95%CI)	介入群: 87/20,695 対照群: 108/20,783 RR: 0.81(0.61-1.07)	介入群: 261/77,080 対照群: 277/55,985 RR: 0.68(0.57-0.81)	MMG+PE群: 107/19,711 PE群: 105/19,694 RR: 1.02(0.78-1.33)	介入群: 66/40,318 対照群: 45/19,943 RR: 0.73(0.50-1.06)	介入群: 88/21,650 対照群: 162/29,961 RR: 0.75(0.58-0.97)	介入群: 105/53,884 対照群: 251/106,956 RR: 0.83(0.66-1.04)

結果【13年間追跡】の成績は、以下の文献より引用

140) Gotzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 6:CD001877.

22) Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. Cancer. 1995; 75(10): 2507-17.

表9 マンモグラフィ単独法、マンモグラフィと視触診の併用法の比較

検診方法		全年齢 (95%CI)	40~49歳 (95%CI)	50歳以上 (95%CI)
マンモグラフィ単独法	対象研究数	5	5	4
	乳がん死亡率減少効果(相対危険度)	0.75 (0.67-0.83)	0.81 (0.68-0.96)	0.71 (0.62-0.81)
	乳がん死亡率減少効果(寄与危険度)	0.0010 (0.0006-0.0013)	0.0005 (0.0001-0.0009)	0.0015 (0.0009-0.0021)
	Number Needed to Invite (NNI)	1,000 (769-2,000)	2,000 (1,111-10,000)	667 (476-1,111)
マンモグラフィ+視触診	対象研究数	3	3	2
	乳がん死亡率減少効果(相対危険度)	0.87 (0.77-0.98)	0.87 (0.72-1.04)	0.83 (0.70-0.99)
	乳がん死亡率減少効果(寄与危険度)	0.0009 (0.0001-0.0016)	0.0007 (0.0002-0.0015)	0.0014 (0.000-0.0027)
	Number Needed to Invite (NNI)	1,111 (625-10,000)	1,429 (666-5,000)	714 (370-12,029)

注)

- 1) 相対危険度、寄与危険度は、各方法のエビデンスとして採用した研究を対象としたメタ・アナリシス(fixed effects model)の結果を用いた。
- 2) 相対危険度は介入群と対照群の乳がん死亡率の比である。寄与危険度は、介入群と対照群の乳がん死亡率の差である。
- 3) Number Needed to Invite (NNI)は寄与危険度の逆数である。算出方法は原則的な方法を用いており、追跡期間は考慮していない。
- 4) 基準となる対照群の乳がん死亡率は研究間で同一ではないことから、相対危険度、寄与危険度、NNIについて、異なる検診方法の単純な比較は困難である。
- 5) マンモグラフィ単独法の研究対象年齢は40~74歳、マンモグラフィと視触診の併用法の研究対象年齢は40~64歳である。

表10 無作為化比較対照試験【マンモグラフィ50歳以上】比較

	Malmö study I	Swedish Two-County study	Canada study II	Stockholm study	Gothenburg study
最新の文献番号	17, 18	22, 23, 24, 25, 26, 27, 28	19, 20, 21	29, 30	31, 32
研究開始(年)	1976	1977	1980	1981	1982
割付方法	個人	クラスター	個人	生年月日	生年月日
対象					
抽出集団	一般集団	一般集団	多様	一般集団	一般集団
対象数	42,283人	133,065人	39,405人	60,800人	52,222人
対象年齢	45~70歳/43~49歳	38~75歳	50~59歳	39~65歳	39~59歳
検診方法	マンモグラフィ	マンモグラフィ+自己触診	マンモグラフィ+視触診+自己触診	マンモグラフィ	マンモグラフィ
マンモグラフィ					
方向	初回2方向、以降1方向あるいは2方向	1方向	2方向	1方向	初回2方向、以降1方向
検診間隔(月)	18-24	24(40s)-33(50s)	12	24-28	18
検診回数(回)	6-8	2-4	4-5	2	4-5
検診継続期間(年)	12	7	5	4	7
Attendance	74%	85%	88%	82%	84%
対照群	なし	なし	視触診+自己触診	なし	なし
追跡					
追跡期間	19.2年	最長19年	13年	11.4年	最長14年
対照群への検診提供	なし	7年後	なし	4年後	7年後
死亡の判定	独立の結果判定委員会、国データベース	独立の結果判定委員会、国データベース	独立の結果判定委員会、国データベース	独立の結果判定委員会、国データベース	国データベース
解析方法	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT
結果【13年間追跡】 介入群: 乳がん死亡/対象数 対照群: 乳がん死亡/対象数 Risk Ratio(95%CI)	介入群: 79/17,430 対照群: 92/17,426 RR: 0.86(0.64-1.16)	介入群: 216/57,236 対照群: 238/40,381 RR: 0.64(0.53-0.77)	MMG+PE群: 107/19,711 PE群: 105/19,694 RR: 1.02(0.78-1.33)	介入群: 42/25,476 対照群: 33/12,840 RR: 0.64(0.41-1.01)	介入群: 54/9,926 対照群: 103/15,744 RR: 0.83(0.60-1.15)
問題点	1) 介入群の受診率が低い(74%)	1) クラスター割付、割付方法の詳細不明 2) 死因の特定は最初にlocal level(カルテ・病理記録レビュー)、不明確なものに委員会判断: 死因の判断過程に疑義あり→反論(Tabar L, 2002)	1) ボランティアベースのリクルート 2) 対象地域への組織型検診導入(リクルート後)によるコンタミネーション 3) 割付は適切に行われている(両群の視触診所見率は同等、全死因死亡率同等) 4) 視触診の精度が比較的高く、マンモグラフィの精度は低い	1) 誕生日による割付(割付予測可能)	1) クラスター割付(1923~35年生)と個人割付(1936~44年生) 2) 介入群・対照群比が40歳代では1.0-1.2、50歳代では1.0-1.6と異なる(MMGキャパシティに起因)

結果【13年間追跡】の成績は、以下の文献より引用

140) Gotzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 6:CD001877.

22) Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. Cancer. 1995; 75(10): 2507-17.

表11 マンモグラフィ単独法(50歳以上) エビデンス・テーブル

文献番号	検索番号	報告年	デザイン	スタディ	対象	方法	方向	間隔	対象数	追跡期間	結果	コメント	参考	備考
18	AF1_13	2002	RCT	Malmö	Malmö (MMST I; 45~70歳, MMST II; 43~49歳)	MMG	2方向	18~24カ月	Malmö (MMST I; 42,283人, MMST II; 17,793人) Malmö MMST I: 18.8(13.9-20.2)年 MMST II: 5.8(3.1-18.1)年 Two-County: 7.7(6.5-10.9)年		MMST I(45~70歳)のRR 0.82(0.67-1.00)、年齢調整(45~70歳)のRR 0.81(0.66-1.00) MMST II(43~49歳)のRR 0.64(0.39-1.06)、年齢調整(45~70歳)のRR 0.65(0.39-1.08)	Swedenでの4つのRCTの定期レポートの1つである。累積死亡率のグラフをみるとMMST IIが開始当初から死亡率に差がある(割付に偏りがある可能性)こと、Stockholm研究ではほとんど差が認められないことが示唆される。年齢階級別の詳細な評価が興味深い。	AF1_85(Andersson I, 1997)	累積死亡率のグラフをみると、MMST IIは、5年目以降で死亡が乖離する妥当なものであるが、MMST IIは1年目から死亡が乖離している。ランダム化でありながら介入群の方が数が多いこともあわせて、MMST IIはランダム化に問題があり、偏った集団の可能性がある。
26	AF1_27	2002	RCT	Swedish 2C	40~74歳	MMG	1方向	40歳代は24カ月ごと、50~74歳は33カ月ごと	介入群 77,080人 対照群 55,985人 40~49歳はそれぞれ 19,844人と 15,604人	最長20年間	乳がん検診により、乳がん死亡率は31%の低下を示した(相対危険度 0.69, 95%CI:0.58-0.80, p<0.001)。また、乳がん以外の死亡率は、12%の増加を示した(相対危険度1.12、95%CI:0.96-1.31, p=0.14)。総死亡率では、19%の低下を示した。(相対危険度0.81、95%CI:0.72-0.90, p<0.001)。	著者らは、乳がん検診の有効性を評価するためのエンドポイントとして、乳がん死亡率は適切であるが、総死亡率では過小評価となるため、不適切であると述べている。しかしながら、乳がん検診に伴う有害事象によって、総死亡率が増加するかもしれない可能性を考慮すると、エンドポイントとして総死亡率を用いることは適切な評価と考えられる。従って、総死亡率では過小評価となるため、指標として不適切であるとの意見を受け入れることは難しい。反対に、Two-County Trialの結果は、乳がん死亡率をエンドポイントとした場合、31%の低下を示していたが、総死亡率をエンドポイントとした場合、19%の低下を示しており、乳がん検診による死亡率減少効果は、19%程度となる可能性が考えられる。	AF1_26(Duffy SW, 2010) AF1_17(Duffy SW, 2003) AF1_29(Taber L, 2001) AF1_18(Taber L, 1999) AF1_15(Taber L, 1995) AF1_16(Taber L, 1985)	AF1_26(Duffy SW, 2010) →AF4(過剰診断) AF1_17(Duffy SW, 2010) →除外(モデル解析、モデル別にリスク算出)

文献番号	検索番号	報告年	デザイン	スタディ	対象	方法	方向	間隔	対象数	追跡期間	結果	コメント	参考	備考
20	AF1_7	2000	RCT	Canada II	50~59歳	MMG (触診)	2方向	毎年	介入群 19,711人 対照群 19,694人	平均13年 (11.3年から16年)	13年間の追跡(1996年6月まで)による乳がん死亡数は、介入群107(10,000人)、対照群105(10,000人)で差はなかった。RR1.02(95%CI: 0.78-1.33)。	視触診検診にマンモグラフィを追加した場合の上乗せ効果を検討した研究。追跡7年での報告(Cmaj,147(10): 1477-88)の続報。追跡期間を13年まで延長しても、マンモグラフィ上乗せによる死亡率減少効果は認めなかった。	AF1_6(Miller AB, 1992)	
30	AF1_3	1997	RCT	Stockholm	40~69歳	MMG	1方向	28カ月	介入群 40,318人 対照群 19,943人	平均追跡期間11.4年	平均11.4年の追跡後の相対危険度は0.74(95%CI:0.5-1.1)。研究開始時50~64歳では0.62(95%CI:0.38-1.0)、40~49歳では1.08(95%CI:0.54-2.17)。	50~64歳に関しては死亡率減少効果が認められるが、有意水準には達していなかった。 平均11.4年で介入群は生存率84%、対照群79%。検診発見がん224例、中間期がん135例で感度を計算すると62.4%。 別文献では、介入群のDCIS比率7.2%、対照群のDCIS比率10.2%となっていたが、本論文では介入群10.0%、対照群6.5%となっているなど、病期の把握には問題がある。	AF1_14(Frisell J, 1991)	
32	AF1_11	2003	RCT	Göteborg	39~59歳	MMG	初回2方向撮影、2回目以降乳腺濃度により1方向でよいと判断されたもの(約30%)は1方向撮影	18カ月	介入群 21,904人 (39~49歳は11,724人、50~59歳は9,926人) 対照群 30,318人 (39~49歳は14,217人、50~59歳は15,744人)	1996年末日まで。 リクルートの時期: 検診期間は1923~1932年生まれでは4.8年、1933~1944年生まれでは7.0年	①EPC評価モデル(プロトコールに従い診療録からエンドポイント委員会が死因を分類)では全年齢のRRは0.79、95%CI:0.58-1.08、p=0.14。年齢階級別に39~44歳ではRR0.78(0.41-1.48)、45~49歳RR0.51(0.24-1.08)、50~54歳RR1.31(0.73-2.33)、55~59歳RR0.67(0.38-1.18)。 ②SCB評価モデル(スウェーデンがん登録、死亡登録から死因のみを把握)では全年齢のRRは0.76、95%CI:0.56-1.03、p=0.08。年齢階級別に、39~44歳ではRR0.67(0.35-1.28)、45~49歳RR0.44(0.20-0.95)、50~54歳RR1.31(0.73-2.34)、55~59歳RR0.71(0.41-1.22)。 ③SCB観察モデル(スウェーデンがん登録からがん症例を把握し、死亡登録と照合し把握)では全年齢のRRは0.77、95%CI:0.60-1.00、p=0.05。年齢階級別に39~44歳ではRR0.70(0.39-1.28)、45~49歳RR0.67(0.37-1.23)、50~54歳RR1.06(0.66-1.72)、55~59歳RR0.67(0.43-1.06)。	年齢階級別の死亡率減少を5歳間隔で検討している。乳腺密度や症例のコンタミネーション、検診感度などのバイアスは考えにくく、50~54歳の死亡率減少効果が低い現象に関しては、閉経前後の関与を推察しているものの、今後10歳刻みではなく5歳間隔の検討が必要と考察している。	AF1_2(Bjurström N, 1997)	

表12 無作為化比較対照試験【マンモグラフィ40歳代】比較

	Malmö study I and II	Swedish Two-County study	Stockholm study	Gothenburg study	UK Age trial
最新の文献番号	17, 18	22, 23, 24, 25, 26, 27, 28	29, 30	31, 32	16
研究開始(年)	1976	1977	1981	1982	1991
割付方法	個人	クラスター	生年月日	生年月日	個人
対象					
抽出集団	一般集団	一般集団	一般集団	一般集団	一般集団
対象数	17,793人	133,065人	60,800人	52,222人	160,921人
対象年齢	45~70歳/43~49歳	38~75歳	39~65歳	39~59歳	39~41歳
検診方法	マンモグラフィ	マンモグラフィ+自己触診	マンモグラフィ	マンモグラフィ	マンモグラフィ
マンモグラフィ					
方向	初回2方向、以降は1方向あるいは2方向	1方向	1方向	初回2方向、以降1方向	初回2方向、以降1方向
検診間隔(月)	18-24	24(40s)-33(50s)	24-28	18	12
検診回数(回)	6-8	2-4	2	4-5	8-10
検診継続期間(年)	12	7	4	7	8
検診参加率	74%	85%	82%	84%	81%
解析方法	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT
結果【全年齢・13年間追跡】 介入群: 乳がん死亡/対象数 対照群: 乳がん死亡/対象数 Risk Ratio(95%CI)	介入群: 87/20,695 対照群: 108/20,783 RR: 0.81(0.61-1.07)	介入群: 261/77,080 対照群: 277/55,985 RR: 0.68(0.57-0.81)	介入群: 66/40,318 対照群: 45/19,943 RR: 0.73(0.50-1.06)	介入群: 88/21,650 対照群: 162/29,961 RR: 0.75(0.58-0.97)	介入群: 105/53,884 対照群: 251/106,956 RR: 0.83(0.66-1.04)
結果【40~49歳・13年間追跡】 介入群: 乳がん死亡/対象数 対照群: 乳がん死亡/対象数 Risk Ratio(95%CI)	介入群: 8/3,658 対照群: 16/3,769 RR: 0.52(0.22-1.20)	介入群: 45/57,236 対照群: 39/40,381 RR: 0.91(0.58-1.43)	介入群: 24/14,842 対照群: 12/7,103 RR: 0.96(0.48-1.91)	介入群: 34/1,724 対照群: 59/14,217 RR: 0.70(0.46-1.06)	介入群: 105/53,884 対照群: 251/106,956 RR: 0.83(0.66-1.04)

結果【13年間追跡】の成績は、以下の文献より引用

140) Gotzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 6:CD001877.

22) Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. Cancer. 1995; 75(10): 2507-17.

表13 マンモグラフィ単独法(40歳代) エビデンス・テーブル

文献番号	検索番号	報告年	デザイン	スタディ	対象	方法	方向	間隔	対象数	追跡期間	結果	コメント	参考	備考
18	AF1_13	2002	RCT	Malmö	Malmö (MMS T I:45~70歳, MMST II:43~49歳)	MMG	2方向	18~24カ月	Malmö (MMST I:42,283人, MMST II:17,793人)	Malmö (MMST I:18.8(13.9-20.2)年, MMST II:5.8(3.1-18.1)年, Two-County: 7.7(6.5-10.9)年	MMST I(45~70歳)のRR 0.82(0.67-1.00)、年齢調整(45~70歳)のRR 0.81(0.66-1.00) MMST II(43~49歳)のRR 0.64(0.39-1.06)、年齢調整(45~70歳)のRR 0.65(0.39-1.08)	Swedenでの4つのRCTの定期レポートの1つである。累積死亡率のグラフをみるとMMST IIが開始当初から死亡率に差がある(割付に偏りがある可能性)こと、Stockholm研究ではほとんど差が認められないことが示唆される。年齢階級別の詳細な評価が興味深い。	AF1_85(Andersson I, 1997)	累積死亡率のグラフをみると、MMST IIは5年目以降で死亡が乖離する妥当なものであるが、MMST IIは1年目から死亡が乖離している。ランダム化でありながら介入群の方が数が多いこともあわせて、MMST IIはランダム化に問題があり、偏った集団の可能性はある。
26	AF1_27	2002	RCT	Swedish 2C	40~74歳	MMG	1方向	40歳代は24カ月ごと、50~74歳は33カ月ごと	介入群 77,080人/対照群 55,985人。 40~49歳はそれぞれ 19,844人と 15,604人	最長20年間	乳がん検診により、乳がん死亡率は31%の低下を示した(相対危険度0.69、95%CI:0.58-0.80、 $p<0.001$)。また、乳がん以外の死亡率は、12%の増加を示した(相対危険度1.12、95%CI:0.96-1.31、 $p=0.14$)。総死亡率では、19%の低下を示した。(相対危険度0.81、95%CI:0.72-0.90、 $p<0.001$)。	著者らは、乳がん検診の有効性を評価するためのエンドポイントとして、乳がん死亡率は適切であるが、総死亡率では過小評価となるため、不適切であると述べている。しかしながら、乳がん検診に伴う有害事象によって、総死亡率が増加するかもしれない可能性を考慮すると、エンドポイントとして総死亡率を用いることは適切な評価と考えられる。従って、総死亡率では過小評価となるため、指標として不適切であるとの意見を受け入れることは難しい。反対に、Two-County Trialの結果は、乳がん死亡率をエンドポイントとした場合、31%の低下を示していたが、総死亡率をエンドポイントとした場合、19%の低下を示しており、乳がん検診による死亡率減少効果は、19%程度となる可能性が考えられる。	AF1_26(Duffy SW, 2010) AF1_17(Duffy SW, 2003) AF1_29(Taber L, 2001) AF1_18(Taber L, 1999) AF1_15(Taber L, 1995) AF1_16(Taber L, 1985)	Af1_26(Duffy SW, 2010)→AF4(過剰診断) AF1_17(Duffy SW, 2010)→除外(モデル解析、モデル別にリスク算出)

文献 番号	検索番号	報告年	デザイン	スタディ	対象	方法	方向	間隔	対象数	追跡期間	結果	コメント	参考	備考
30	AF1_3	1997	RCT	Stockholm	40~69歳	MMG	1方向	28カ月	介入群 40,318人 対照群 19,943人	平均追跡 期間11.4 年	平均11.4年の追跡後の相対危険度は 0.74(95%CI: 0.5-1.1)。研究開始時50~64 歳では0.62(95%CI: 0.38-1.0)、40~49歳 では1.08(95%CI: 0.54-2.17)。	50~64歳に関しては死亡率減少効果が 認められるが、有意水準には達していな かった。 平均11.4年で介入群は生存率84%、対 照群79%。検診発見がん224例、中間期 がん135例で感度を計算すると62.4%。 別文献では、介入群のDCIS比率 7.2%、対照群のDCIS比率10.2%となっ ていたが、本論文では介入群10.0%、対 照群6.5%となっているなど、病期の把握 には問題がある。	AF1_14(Fr isell J , 1991)	
32	AF1_11	2003	RCT	Gothenburg	39~59歳	MMG	初回2 方向撮 影、2回 目以降 乳腺濃 度によ り1方向 でよい と判断 された もの(約 30%)は 1方向 撮影	18カ月	介入群 21,904人 (39~49歳 は11,724 人、50~59 歳は9,926 人) 対照群 30,318人 (39~49歳 は14,217 人、50~59 歳は15,744人)	1996年末 日まで。リク ルートの時 期: 検診期 間は 1923~193 2年生まれ では4.8 年、 1933~194 4年生まれ では7.0年	①EPC評価モデル(プロトコルに従い診 療録からエンドポイント委員会が死因を分 類)では全年齢のRRは0.79、95%CI:0.58- 1.08、p=0.14。年齢階級別に39~44歳では RR0.78(0.41-1.48)、45~49歳 RR0.51(0.24-1.08)、50~54歳 RR1.31(0.73-2.33)、55~59歳 RR0.67(0.38-1.18)。 ②SCB評価モデル(スウェーデンがん登 録、死亡登録から死因のみを把握)では全 年齢のRRは0.76、95%CI:0.56-1.03、 p=0.08。年齢階級別に39~44歳では RR0.67(0.35-1.28)、45~49歳 RR0.44(0.20-0.95)、50~54歳 RR1.31(0.73-2.34)、55~59歳 RR0.71(0.41-1.22)。 ③SCB観察モデル(スウェーデンがん登録 からがん症例を把握し、死亡登録と照合し 把握)では全年齢のRRは0.77、 95%CI:0.60-1.00、p=0.05。年齢階級別に 39~44歳ではRR0.70(0.39-1.28)、45~49 歳RR0.67(0.37-1.23)、50~54歳 RR1.06(0.66-1.72)、55~59歳 RR0.67(0.43-1.06)。	年齢階級別の死亡率減少を5歳間隔で 検討している。乳腺密度や症例のコンタ ミネーション、検診感度などのバイアスは 考えにくく、50~54歳の死亡率減少効果が 低い現象に関しては、閉経前後の関 与を推察しているものの、今後も10歳刻 みではなく5歳間隔の検討が必要と考察 している。	AF1_2(Bju rstam N, 1997)	
16	AF1_4	2006	RCT	UK Age trial	39~41歳	MMG	2方向	48歳ま で毎年	介入群 53,884人 対照群 106,956人	平均10.7 年	乳がん死亡は介入群0.18(1,000)、対照群 0.22(1,000) RR 0.83(0.66-1.04)	40歳代対象に限定した研究。乳がん死 亡率減少を認めたが、有意ではなかつ た。		

表14 マンモグラフィ単独法の検査精度 国外エビデンス・テーブル

文献番号	検索番号	著者	公表年	MMG	MMG方向	国	方法	対象数	対象年齢	MMG	コメント
34	AF3_2	Exbrayat C, et al.	1999	○	2方向(他文献により確認)	フランス	地域がん登録との照合。	初回検診 20,941人(対象者の24%)、2回目検診23,834人(対象者の31%)	50~69歳	全検診期間で268例の乳がんが診断され初回検診後に68例、2回目検診後に15例の中間期がん診断。検診の感度は73.8%(67.5-80.1)、特異度88.7%(88.3-89.2)。60歳未満ではそれぞれ61.7%(51.1-72.3)、89.7%(87.2-88.5)。60歳以上では83.0%(75.9-90.2)、89.7%(87.2-90.3)。	In situがんの割合は検診発見がんでは14.6%、中間期がんでは8.4%、検診以外での発見がんでは10.1%、検診開始前では13.0%と統計学的に有意な差は認められなかったが、リンパ節転移がないがんの割合と、病期の分布、転移がんの割合には差が認められた。
35	AF3_19	Sarkeala T, et al.	2006	○	2方向(他文献により確認)	フィンランド	フィンランド、10施設、1991年から2001年。がん登録照合。50~59(一部60~64)歳のフィンランド女性を調査した。データは、10の施設から、721,000人分で、1991年から2001年までに登録されたフィンランドがん登録データを利用した。発生率法による感度算出。	721,000人	50~64歳	感度は、スクリーニング後0~11カ月は70%、12~23カ月は38%であった。	発生率法による算出。感度は観察期間の終わり頃に減少して、年齢とともに増加した。感度は、要精検率1%の増加につき、13%増加した。
36	AF3_35	Otten JD, et al.	1996	○	1方向	オランダ	検診プログラムおよびがん登録による追跡調査。	41,087人	全年齢、50歳未満、50~69歳、70歳以上に分類	全年齢では、特異度は1~9ラウンドでいずれも99%以上。がん発見率は1~9ラウンドで大きな変動はない。50歳未満、50~69歳、70歳以上で0.19%、0.36%、0.80%。中間期がんは50歳未満 0.13%、50~69歳 0.22%で一定。70歳以上 2~3ラウンド0.17%から4~9ラウンド0.29%と漸増。	地域で長く行われた検診の精度管理指標の動きをみた研究である。PPVが検診開始当初は低いものの上っていく(読影の基準が向上する)という情報は理解できるが、研究としての記載の仕方は散漫。

表15 マンモグラフィ単独法の検査精度 国内総括表

文献番号	39	40	41	42	43	44	45	46	46	38	37	37	38	38	38	38
	岩手県 (同時併用)	鹿児島県 (分離併用)	浜松市 (大部分が同時併用)	仙台市 (同時併用)	宮城県1 (分離と同時併用混在)	宮城県2 (同時併用)	徳島県1 (分離併用)	徳島県2 (同時併用)	徳島県2 (分離併用)	徳島県3 (分離併用)	高知県 (同時併用)	高知県 (マンモ単独)	愛媛県 (分離併用)	愛媛県 (マンモ単独)	香川県 (分離併用)	香川県 (マンモ単独)
期間	1999~2003年	2000~2001年	2004~2011年	2001年	1989~1994年	1997~2002年	1992~1999年	1991年	1992年	2004~2009年	2004~2009年	2004~2009年	2005~2009年	2005~2009年	2004~2009年	2004~2009年
受診者数	42,065人	18,797人	67,822人	2,285人	23,783人	112,071人	13,982人	6,991人	4,156人	67,697人	19,065人	81,957人	8,723人	89,918人	31,542人	11,810人
対象年齢	40歳以上	40歳以上	40歳以上	50歳~69歳	50歳以上	40歳~69歳	30歳以上	30歳以上	50歳以上	40歳以上	40歳以上	40歳以上	40歳以上	40歳以上	40歳以上	40歳以上
撮影方向	40歳代2方向 50歳以上1方向	全年齢1方向	40歳代2方向 50歳以上1方向	全年齢1方向	全年齢1方向	40歳代2方向 50歳以上1方向	全年齢2方向	全年齢1方向	全年齢1方向	40歳代2方向 50歳以上1方向	40歳代2方向 50歳以上1方向	全年齢2方向	40歳代2方向 50歳以上1方向	全年齢2方向	40歳代2方向 50歳以上1方向	全年齢2方向
感度	—	マンモの感度 (相対感度) 40歳代: 84.6% 50歳代: 88%	—	87.50%	98.20%	40歳代: 71.4% 50歳代: 85.8% 60歳代: 87.2%	49歳以下: 84.6% 50歳以上: 97% 全体: 93.5%	—	—	—	—	—	—	—	—	—
特異度	—	マンモの特異度 40歳代: 93.3% 50歳代: 94.9%	—	95.80%	96.90%	40歳代: 88.6% 50歳代: 90.7% 60歳代: 93.1%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
要精検率	5.70%	40歳代: 9.1% 50歳代: 6.4% 全体: 7.1%	6.40%	4.50%	3.35%	40歳代: 11.6% 50歳代: 9.5% 60歳代: 7.2%	7.10%	7.90%	9.30%	9.10%	9.20%	6.70%	5.10%	6.00%	12.80%	12.00%
がん発見率	0.27%	40歳代: 0.28% 50歳代: 0.18% 全体: 0.20%	0.22%	0.31%	0.22%	40歳代: 0.22% 50歳代: 0.24% 60歳代: 0.29%	40歳代: 0.19% 50歳代: 0.39% 全体: 0.31%	0.24%	0.55%	0.37%	0.49%	0.29%	0.19%	0.26%	0.36%	0.49%
陽性反応適中度	—	40歳代: 3.6% 50歳代: 3.1%	3.40%	6.80%	6.70%	—	—	—	—	40%	5.20%	4.30%	5.90%	4.30%	2.80%	4.00%
早期がん比率	—	40歳代: 54% 50歳代: 60%	—	86%	—	—	95.30%	—	—	70.40%	66.70%	79.70%	58.80%	63.10%	72.00%	69.00%
備考	review article	感度は偽陰性を加味していない、マンモグラフィの相対感度(視触診単独発見がんを偽陰性として算出)、特異度を算出している。マンモグラフィ導入初期の結果。	未受診未把握率が30%を超える年もある。論文中に記載はないが、約98%が同時併用。	マンモグラフィ導入初期の結果。対象者は前年度の視触診で異常なしとされた中から抽出。がん登録との照合なし？	偽陰性が、当該検診12カ月内に診断されたものと定義されており、またがん登録との照合はおそらくなされていない。	DCO2.7%と精度の高いがん登録を用いた検査精度研究である。	対象として、任意型検診が入っていること、および30歳代が併用法で10.7%入っていることは注意が必要である。	がん発見率が同時併用で低下した印象があるが、これは罹患率の高い年齢が分離併用でより多く分布していたことに起因するためか？	徳島県における出張検診のみのデータ。ほかに、徳島市の施設検診のデータも列記されている。	単独検診では三重読影、併用では二重読影が行われた。併用は高知市、単独は市外であり、受診者の年齢分布、逐年受診率が異なる可能性がある。有自覚症状率については、単独法で11.2%、併用法で32.3%と記載されており、見かけ上、併用法にて要精検率の上昇、がん発見率の上昇、早期がん比率の低下が生じている可能性に注意が必要である。	愛媛県では、検診受診者の91.2%がマンモグラフィ単独法の検診を受診。	香川県では、検診受診者の27.2%がマンモグラフィ単独法の検診を受診。両モデルティの要精検率が高い。				

表16 マンモグラフィと視触診の併用法 比較

	HIP study	Canada study I	Edinburgh study
最新の文献番号	50	52, 53	51
研究開始(年)	1963	1980	1978
割付方法	個人	個人	クラスター
対象			
抽出集団	保険会社登録	多様	民間開業医(GP)
対象数	62,000人	89,835人	54,654人 (87のGP)
対象年齢	40~64歳	40~49歳	45~64歳
検診方法	マンモグラフィ+視触診	マンモグラフィ+視触診+自己触診	マンモグラフィ+視触診
マンモグラフィ			
方向	2方向	2方向	2方向
検診間隔(月)	12	12	24
検診回数(回)	4	4-5	2-4
検診持続期間(年)	3	5	6
検診参加率	65%	88%	65%
対照群の検診	なし	視触診+自己触診	なし
Follow-up			
追跡期間	10年	Canada I: 11~16年、Canada II: 13年	10~14年
対照群への検診提供	不明	なし	10年後
死亡判定	地域	独立の結果判定委員会、国データベース	国データベース
解析方法	ITT	ITT	ITT
結果【40~49歳・13年間追跡】 介入群: 乳がん死亡/対象数 対照群: 乳がん死亡/対象数 Risk Ratio(95%CI)	介入群: 64/13,740 対照群: 82/13,740 RR: 0.78(0.56-1.08)	介入群: 105/25,214 対照群: 108/25,216 RR: 0.97(0.74-1.27)	介入群: 47/11,479 対照群: 53/10,267 RR: 0.79(0.54-1.17) 注: 50~69歳のコホートの追跡期間は14年
結果【50~69歳・13年間追跡】 介入群: 乳がん死亡/対象数 対照群: 乳がん死亡/対象数 Risk Ratio(95%CI)	介入群: 101/16,505 対照群: 130/16,505 RR: 0.78(0.60-1.01)	なし	介入群: 129/17,149 対照群: 134/15,748 RR: 0.88(0.70-1.12) 注: 40歳代を含む3コホートの追跡期間は10~14年と異なる
問題点	1) 保険加入者対象だが、無保険者割合が高い米国の状況を勘案するとボランティアベース	1) 初回時は両群に視触診を実施し、その後マンモグラフィの有無を割り付けている。対照群は以降検診なし 2) ボランティアベースのリクルート 3) 対象地域への組織型検診導入(リクルート後)によるコンタミネーション 4) 割付は適切に行われている(両群の視触診所見率は同等、全死因死亡率同等) 5) 視触診の精度が比較的高く、マンモグラフィの精度は低い	1) GPベースのクラスターRCT 2) 対照群の全死因死亡率高い(0.84: 0.79-0.90) 3) 対照群のSES低い 4) 研究対象者はエディンバラへの移住者が主体で、地域の代表制なし 5) 検診受診はSES間で差がある 6) SESとCarstrain scoreでadjusted RR算出

注) Edinburgh studyについては、既報論文から13年間追跡結果の推計は困難であることから、3コホートの追跡の追跡期間は10~14年と異なるが、原文の結果をそのまま引用した。

表17 マンモグラフィと視触診の併用法 エビデンス・テーブル

文献番号	検索番号	報告年	デザイン	スタディ	対象	方法	方向	間隔	対象数	追跡期間	結果	コメント	備考
50	AF1_12	1986	RCT	HIP	40~64歳	MMG+PE	2方向	毎年	介入群30,131人 対照群30,565人	リクルートの時期: 1963~1966年 追跡期間: 試験開始後7年間(最後の検診から3年半後)に診断された乳がんを14年目まで解析	死亡減少率(mortality reduction)、対1,000人における死亡減少数(deaths prevented per 1,000 women)、対1,000人における生存延長期間(life-years saved per 1,000 women)を評価指標とした。 40~44歳では、死亡減少率は26%、対1,000人における死亡減少数(deaths prevented per 1,000 women)は1.5人、対1,000人における生存延長期間(life-years saved per 1,000 women)は42年であった。同様に、45~49歳では19%、1.2人、29年、50~54歳では15%、1.1人、31年、55~59歳では19%、1.4人、30年、60~64歳では13%、1.1人、17年であった。年齢間にはこれらの評価項目に有意差は認めなかった。	HIP studyは、1960年代に行われたマンモグラフィ併用検診に関する世界で初めての無作為化比較試験である。まず、マンモグラフィも現在のものと比較し、性能で劣るためマンモグラフィ単独の感度はかなり低いことが報告されている。本研究は50歳未満に関する検診の効果をHIP studyのデータを用いてsub group解析した結果である。50歳以上の年齢層と比較し、有意差はなかったとの結論だが、5歳間隔での解析では死亡数が各年齢層で24~37人と少ないため統計学検討にはunder powerである。また、catch up periodを3.5年とし、対照群では試験開始から7年間に発見されたがんを対象としているが、この3.5年の妥当性は示されていないことが本試験のlimitationである。40歳代問題に関しては、本試験のみで有効、無効の判断はできない。	
51	AF1_9	1999	RCT	Edinburgh	45~64歳(コホート1)、および、45~49歳(コホート1の一部、コホート2、コホート3)	MMG+PE	2方向	2年に1度(マンモグラフィ)、および、毎年(医師による視触診)	コホート1は介入群22,926人、対照群21,342人(うち45~49歳は介入群5,777人、対照群5,594人)。コホート2は介入群2,495人、対照群2,381人。コホート3は介入群3,207人、対照群2,292人	14年(コホート1) 12年(コホート2) 10年(コホート3)	14年の追跡期間において、45~64歳(コホート1)から検診を開始した場合の乳がん死亡のオッズ比は、0.87(95%CI:0.70-1.06)となった。社会経済状況(SES-2)で調整すると、オッズ比は0.79(95%CI:0.60-1.02)となり、いずれも有意差は認められなかった。同様に、10~14年の追跡期間において、45~49歳(コホート1の一部、コホート2、コホート3)から検診を開始した場合の乳がん死亡のオッズ比は、0.83(95%CI:0.54-1.27)となった。社会経済状況(SES-2)で調整すると、オッズ比は0.75(95%CI:0.48-1.18)で、いずれも有意差は認められなかった。	本研究では、乳がん以外の死因による死亡オッズ比が0.84(95%CI:0.79-0.90)で、介入群で有意に低く、選択の偏りがあったと思われる。よって、無作為割付が失敗している可能性があるが、この点は、ロジスティック回帰により、社会経済状況(SES)でオッズ比を調整している。その他として、本研究では、介入から7年の死亡率減少効果を30%として、統計学的検出力が80%となるように設計している。以上より、この条件下において、45~49歳(45~64歳)から検診を開始し、2~4回のマンモグラフィ(隔年)と視触診(毎年)を実施しても、6~10年遅れて検診を開始した対照群と差はないという結論になるだろう。	割付不適切
52	AF1_5	1992	RCT	Canada I	40~49歳	MMG(触診)	2方向	毎年	介入群25,214人 対照群25,216人	平均8.5年間	介入群の受診率は最も低くて検診5回目の85.6%から最も高い検診2回目の89.4%であった。 追跡7年間で、介入群では38人、対照群では28人が乳がんにより死亡した。相対危険度は1.36(95%CI: 0.84-2.21)であり、乳がん死亡率に有意差はみられなかった。 初回の乳がん発見率は、介入群(マンモグラフィ、視触診)では3.89(女性1,000人対)であったが、対照群(視触診)では2.46(女性1,000人対)であった(有意差記載なし)。	自己触診にマンモグラフィ、視触診を上乗せした時の効果を調査している。 研究デザインなど詳細に報告されている。 希望者が試験に参加しており、健康意識の高さなどのバイアスが含まれている可能性があるが、対象者の特性(家族構成、学歴、職業、喫煙歴など)をカナダ人口と比較するという対応がなされている。	

文献番号	検索番号	報告年	デザイン	スタディ	対象	方法	方向	間隔	対象数	追跡期間	結果	コメント	備考
53	AF1_100	2002	RCT	Canada I	40~49歳	MMG(触診)	2方向	毎年	介入群25,214人 対照群25,216人	平均13年間 (11.3~16.5年)	追跡期間中、介入群では105人が乳がんにより死亡し、累積死亡率は3.72(人口1万人対)であった。対照群では108人が乳がんにより死亡し、累積死亡率は3.82(人口1万人対)であった。相対危険度は0.97、95%CI:0.74-1.27、p>0.2と有意差はみられなかった。	初回時は両群に視触診を実施し、その後マンモグラフィの有無を割り付けている。対照群は以降検診なし。希望者が試験に参加しており、健康意識の高さなどのバイアスが含まれている可能性がある。	51(Miller AB, 1992) 52(Miller AB, 2002)
54	AF1_10	1999	コホート	UK	45~64歳	MMG、自己触診		MMGは2年に1回	MMG群45,607人 自己触診群63,373人 対照群127,123人	MMG群 平均14.5年、自己触診群 平均14.4年、対照群 平均14.7年	16年間の乳がんの観察死亡数/期待死亡数比は、年齢、検診時期、検診前の標準化死亡比を調整すると、MMG群では0.73(95%CI:0.63-0.84)、自己触診群では2センターを合わせると0.99(95%CI:0.87-1.12)であった。死亡率比の年齢層別(45~49歳、50~54歳、55~59歳、60~64歳)の違いは統計学的には有意ではなかった。	自己触診による乳がん死亡率減少効果は認められなかった。MMGによる45歳以上の女性の死亡率減少効果が認められた。	PEの評価としても採用済
55	AF1_45	1991	症例対照研究	HIP	40~64歳	MMG+PE	2方向		症例群169人、 対照群676人	14年	受診・未受診のオッズ比1.07(0.75-1.54)	HIP内の症例対照研究。	
56	AF1_20	1992	症例対照研究	UK	45~64歳	MMG+PE	記載なし		Study A 症例群198人 対照群990人 Study B 症例群51人 対照群312人	Guildfordでは1979~1981年にエントリー、Stoke-on-Trentでは1980年にエントリー1986年12月末まで、もしくはエントリーから7年まで追跡	Study A: 0.76(0.54-1.08) Study B: 0.51(0.27-0.98)	2件の先行研究とほぼ同じ結果。	

表18 マンモグラフィと視触診の併用法の検査精度 エビデンス・テーブル

文献番号	検索番号	著者	公表年	MMG実施	MMG方向	PE実施	国	方法	対象数	対象年齢	結果	コメント
47	AF3_4_4	Oestreich N, et al.	2005	○	2方向	○	米国	1996年1月1日～2000年12月31日の間で少なくとも1回の乳房検診(MMGと視触診)を受けた40歳以上の61,688人の女性対象。MMGに視触診を追加。	61,688人	40歳以上	MMG+視触診82%	dense breastでの視触診: MMG単独に比べ、60～69歳のfat breastでの1.8%に対し、50～59歳のdense breastでは6.8%の上乗せあり、AF3、4では貴重なデータを示す論文である。
57	AF3_63	Chiarelli AM, et al.	2009	○	2方向	○	カナダ	オンタリオ(カナダ)。9つの地域がんセンター、または、59の病院・その他の附属センターでマンモグラフィ、視触診。視触診は教育を受けた看護師により提供。視触診を実施していない3施設から視触診データが提供されたケース(4,604人)、視触診とマンモグラフィを実施している施設からマンモグラフィのデータのみ提供されたケース(6,520人)、適任者が10人に満たない施設のケース(8人)を、それぞれ除外した。	総数290,230人。マンモグラフィ+視触診あり(地域がんセンター)104,072人、マンモグラフィ+視触診あり(病院・その他)128,443人、マンモグラフィのみ(病院・その他)57,715人	50～69歳	マンモグラフィと視触診併用の初回検診の感度は、地域がんセンターで94.9%(95%CI: 90.1-97.4%)、病院・その他で94.6%(95%CI: 91.7-96.5%)であった。マンモグラフィと視触診併用の継続検診の感度は、地域がんセンターで94.9%(95%CI: 92.8-96.4%)、病院・その他で91.7%(95%CI: 88.9-93.8%)であった。初回検診の偽陽性率は、マンモグラフィと視触診併用で12.4-12.5%、継続検診では、マンモグラフィと視触診併用で6.3-8.3%であった。	本研究は、コホート研究として行われたものであり、中間期がんを含めた評価を行っている。本研究により、視触診単独の感度は、初回検診32.0-47.4%、継続検診25.6-26.7%と低いことが示されている。また、マンモグラフィと視触診を併用することで、わずかに感度が上昇するものの、反対に、偽陽性率が増加することも示されている。以上より、視触診は感度が低いこと、および視触診を併用するならば、その利益とリスクの両方を知らせる必要があるとする著者らの主張は、受け入れ可能である。
58	AF3_61	UK Trial	1992	○	記載なし	○	英国	MMG、視触診。1年目は両者併用。2年目以降は視触診のみ、両者併用を隔年で行う。7年目まで検討。	49,956人	45～64歳	検診初年度は、感度92.2%、特異度94%、PPV8%。3・5・7ラウンドは、感度91%、特異度96%、PPV8%。データの詳細はいくつかの表が必要。	中間期がんを1年後で区切りフォローしている。7年間のデータなので、算出された特異度は信頼できる値と思われる。古い論文のため、生検はほとんど外科的生検と思われ、現在の乳腺診療とはそぐわない。対策型検診が行われた2つの地域での成績を出したものの、生検が行われた頻度を、対策型検診が行われていない地域と比較しているが、論文の主旨は検査精度に関するものであり、地域関連研究ではなく、検査精度に分類した。
59	AF3_10	Ohuchi N, et al.	1995	○	1方向	○	日本	宮城県内で、視触診単独の25市町村と視触診+MMGの34市町村との比較。	視触診単独 50,105人 視触診+MMG 12,515人	50歳以上	視触診+MMG 感度97.2%、特異度96.7%。	記載の仕方としては、問題をはらんでいるが、国内での精度の評価としては希有なもの。
60	AF3_25	Ohuchi N, et al.	1993	○	1方向	○	日本(宮城県)	宮城県内の32市町村で視触診+MMG、27市町村で視触診を実施。	視触診+MMG 9,634人 視触診 35,511人	50歳以上	感度100%、特異度96.9%。	国内でのMMG検査併用法の感度・特異度を求めた最初の論文であるが、2年間の診断をgold standardとしているため、感度の測定法としては精度の高いものではない。

表19 マンモグラフィの共通課題【1方向と2方向】エビデンス・テーブル

文献番号	検索番号	著者	公表年	デザイン	国	対象	結果	コメント
61	AF3_41	Blanks RG, et al.	1999	検査精度	英国	36例(がん) 正常マンモグラフィと乳がんマンモグラフィを2:1の比率で選択。108例(18例乳がん+36正常)を2セット作成し11人の読影者に1方向、2方向で読影してもらう。	感度 1方向79% 2方向85%	1方向よりも2方向が、単独読影よりも二重読影のほうが優れているという実験的考察。実際の検診マンモグラフィでは1:2の割合で乳がん症例が存在することはなく、実態の読影環境とは大きくかけ離れた環境下での読影実験といえる。従って、あくまで参考資料と考えたほうがよいと思われる。
62	AF3_72	Warren RM, et al.	1996	検査精度	英国	1方向 7,541人 2方向 26,193人	1方向: 要精検率8.8%、バイオプシー8.6/1,000、がん発見率7.6/1,000、感度70%、特異度91.9%(91.5-92.3) 2方向: 要精検率6.6%、バイオプシー10.6/1,000、がん発見率8.2/1,000、感度75%、特異度94.2%(93.9-94.5)。	明確なRandomized studyではないものの、大規模Prospective studyであることは評価できる。要精検率、乳がん発見率は明らかに改善しており、生検率の上昇を考慮しても2方向撮影・読影がよいと考えられる。
63	PMID7488893	Wald NJ, et al.	1995	無作為化比較対照試験	英国	Group1(10,058人): 1方向撮影をXが読影 Group2(9,982人): 2方向撮影をYが読影 Group3(20,123人): 2方向撮影を行い、Xが1方向のみ、Yが2方向を読影。XとYは1カ月ごとに交代。	要精検率は、Group1: 8.16%、Group2: 6.97%で2方向のほうが15%少なかった(p=0.001)。Group3(1方向): 8.45%、Group3(2方向): 6.30%であり、Group3の2群間に有意差があった(p=0.013)。Group3での乳がん発見数は、X(1方向)のみ1例、Y(2方向)のみ23例、XY両者が91例であり、2方向(発見率0.684%)は1方向(発見率0.552%)より、24%発見がんが増加した。2方向(£26.46)は1方向(£22.00)よりも撮影コストが高かったが、発見がんあたりの費用は2方向(£5,330)、1方向(£5,310)とほぼ同額であった。	バイアスをできるだけ排除して、実際の検診における1方向と2方向の精度を再現しようとした研究。考察で費用効果分析を行っており、1救命年あたりの費用は1方向と2方向でほとんど差がないので、現在行われている1方向は2方向に変更すべきであると結論づけている。
64	AF3_17	Morimoto T, et al.	1997	検査精度	日本(徳島県)	1方向 3,707人 2方向 2,500人	1方向: がん発見率 0.26%(0.30-0.89)、感度81.8% 2方向: がん発見率 0.71%(0.30-0.89)、感度93.3%	本邦におけるマンモグラフィ併用検診の有用性を示す貴重なデータ。50歳以上では有効と考えられるものの、49歳以下での有用性は言及できないとしているところは妥当な考察であろう。

表20 マンモグラフィの共通課題【デジタルとフィルム】 エビデンス・テーブル

文献 番号	検索番号	著者	公表年	デザイン	国	対象	結果(デジタル)	結果(フィルム)
65	AF3_49	Skaane P, et al.	2007	RCT	ノルウェー	デジタル 6,944人 フィルム 16,985人	要精検率4.2% 感度77.4%(63.4-87.3) 特異度96.5%(96.0-96.9)	要精検率2.5% 感度61.5%(51.5-70.8) 特異度97.9%(97.8-98.1)
66	PMID161 69887	Pisano ED, et al.	2005	検査精度	米国、カナ ダ	登録は49,528人、うちデー タが利用できた受診者は 42,760人	ROC曲線下面積(AUC)の比較では、受診者全体ではデジ タルとアナログの診断精度に有意差は認められなかったが (AUCの差0.03, p=0.18)、50歳以下(0.15, p=0.002)、高濃 度および不均一高濃度乳房(0.11, p=0.003)、閉経前・閉経 期(0.15, p=0.002)の3群ではデジタルの診断精度が有意に 高かった。	BI-RADSカテゴリー分類で感度をみると、全体としてはデジ タル(70%)とアナログ(66%)では有意差はなかったが、50歳 以下(78% vs. 51%, p=0.002)、高濃度および不均一高濃度 乳房(70% vs. 55%, p=0.02)、閉経前・閉経期(72% vs. 51%, p=0.008)の3群でデジタルの感度が有意に高かった。
67	AF3_9	Kerlikows ke K, et al.	2011	コホート研究	米国	40~79歳 329,261人 デジタルMMG 231,034件 フィルムMMG 638,252件	感度: 40~49歳 82.4%(75.5-87.7)、50~59歳 80.5%(74.7- 85.3)、60~69歳 89.9%(85.1-93.3)、70~79歳 86.0%(79.2- 90.8) 特異度: 40~49歳 88.0%(85.9-89.9)、50~59歳 90.9%(89.2-92.3)、60~69歳 92.1%(90.6-93.3)、70~79歳 92.8%(91.4-94.0)	感度: 40~49歳 75.6%(70.8-79.8)、50~59歳 85.1%(81.7- 88.0)、60~69歳 83.0%(79.3-86.2)、70~79歳 84.6%(80.6- 88.0) 特異度: 40~49歳 89.7%(87.8-91.3)、50~59歳 90.9%(89.3-92.4)、60~69歳 91.9%(90.4-93.2)、70~79歳 93.1%(91.8-94.2)

表21 マンモグラフィ検診発見がんの生存率解析 エビデンス・テーブル

文献 番号	検索番号	著者	公表年	国	評価指 標	非浸潤・ 浸潤	中間期が んの評価	リードタイ ム、レンジ スバイアス 補正	対象年齢	方法	対象数	結果	コメント
68	AF7_19	Klemi PJ, et al.	2003	フィンラン ド	生存率・ ハザード 比	浸潤が ん	あり	なし	40~74歳 (検診時)	がん登録。死亡診断書 のレビューを行い4.2% は死亡病名が変更。	screening group(interval cancer 154例を 含む)685例と、 clinical group(検診開始 前、intervalより 後、未受診者を含 む)184例。	10年生存率は検診群88%、臨床群 70%程度(具体的な数値が本文中に 提示されていないため、グラフから読 み取り)。screening groupを基準とし たclinical groupのハザード比は 2.55(1.77-3.67)であった。初回検診 とその後の検診発見例の間に、臨床 病理学的な差はなかった。	CISを除き、interval caseを加えるこ とで、screening groupからの overdiagnosis biasやlength biasを 調整する試みがなされている。AF7と しては、単一地区でありガイドライン に沿った治療が行われていると記載 はされているが、この論文の主旨であ る臨床病理学的な因子の差は、本ガ イドラインにはなじまない。
69	AF7_16	Anttine n J, et al.	2006	フィンラン ド	生存率・ ハザード 比	浸潤が ん	あり	なし	50~69歳	Finnish Cancer Registryと、 Governmental Statistics Finlandにより 把握。	検診実施前に診 断されたがん341 例と、検診が広 まっている時期に 診断された552 例。それらは検診 発見がん224例、 中間期がん99 例、臨床発見が ん229例。	10年生存率とハザード比をみると、検 診導入前 vs. 導入後では、66%(60- 71%) vs. 73%(66-78%)、ハザード比 0.82(0.59-1.12)と有意差はなかった が、導入後の3グループ間の比較で は検診発見がん86%(80-90%)、中間 期がん79%(66-88%) vs. 臨床発見 がん73%(66-78%)で有意差を認めた ($p<0.0036$)。病期、腫瘍径、リンパ 節転移の有無での多変量解析では、 マンモグラフィ導入前後で有意差を 認めた。	検診導入前後の生存率やハザード 比に差を認めなかったのは、検診受 診者の中間期以後の発見がんや検 診未受診による臨床発見がんが552 例中229例(41.5%)あるためであり、 導入後の3グループ間では、生存率、 ハザード比に有意差を認め、集団全 体のがんの生存率の上昇には、中間 期以後の発見がんの減少や受診率 向上が必要である。
70	AF7_9	Paajan en H, et al.	2006	フィンラン ド	生存率	全がん	あり	なし	50~59歳	診療記録 the Finnish Cancer Registry, the Finnish Mammographic Working Groupを用い た追跡調査。	1,049例(検診群 156例、中間期群 148例、検診外群 745例)	10年生存率: 検診群90%、中間期群 70%、検診外群77%。 検診群の生存率は中間期群、検診 外群に比較して、20年間にわたって よい($p=0.003$)。	フィンランドの乳がん手術例について 発見動機別の生存率分析や病期分 析など。追跡期間は最長20年と長 い。

文献番号	検索番号	著者	公表年	国	評価指標	非浸潤・浸潤	中間期がんの評価	リードタイム、レンジスバイアス補正	対象年齢	方法	対象数	結果	コメント
71	AF7_1	Robinson D, et al.	2006	英国	生存率	全がん	なし	なし	限定せず、ただし検診対象は50~64歳	Worthing breast cancer databaseのデータを、テムズがん登録のデータと照合。死亡診断書の第1死因と記載されているか、乳がん再発が知られていれば、乳がん死とした。1989~2002年に診断され、Worthing breast cancer databaseに収録されている。このデータベースは検診発見がんと外来発見がんの2群を収録している。両者のがんとも同じ多職種チームで検証され、病期をつけられ、治療されていた。検診エリアは西サセックス全域をカバーし、大部分の患者はその患者を評価したチームによって手術を受けている。スクリーニングのキャッチメントエリアは他院からの紹介患者。	検診発見がん1,252例と外来発見がん1,987例	105例(69.1%)は前回検診から1年以内に診断。年齢分布は中間期がん検診発見がんでは大きな違いはなかった。ステージT1のがんが占める割合は中間期がん検診発見がんでは、45.5%と36.4%であった(p<0.05)。ステージT0の占める割合は中間期がん検診発見がん61.9%、検診発見がん64.3%、外来発見がん56.8%であり、前2者の数値は後者よりもよかった。5年生存率は、中間期がん、検診発見がん、外来発見がん85.6%、91.7%、84.7%であったが、統計学的に有意な違いは認められなかった。	検診発見がんと外来発見がんの生存解析であるが、多くの交絡因子を統計学的に調整して解析している。外来発見群には手術不能症例が11.1%(検診群は0.4%)ある。検診群の予後は病期の早さと低悪性度乳がんの多さにあるとしている。
74	AF7_20	Bordás P, et al.	2007	スウェーデン	生存率・ハザード比	浸潤がん	あり	なし	40~74歳(検診時)	がん登録による追跡調査。	5,120人(検診発見がん2,092人、中間期がん729人、検診非参加240人、検診非招待1,879人、その他180人)	5年生存率: 検診発見93%、中間期86%、検診非招待82%、検診非参加74% 10年生存率: 検診発見86%、中間期75%、検診非招待66%、検診非参加52%	論文の目的は、中間期がん検診外発見がんとの比較。stage Iでは中間期がんが悪いが、stage IIでは中間期がんが良い、という逆の結果。中間期がんには2つの異なる生物学的特性があるグループが含まれていると仮定している。
75	AF7_10	Paci E, et al.	2008	イタリア	生存率・ハザード比	浸潤がん	あり	あり	50~69歳	がん登録による追跡調査。	実際には受けていない人も含む検診受診勧誘された乳がん症例(invited group)8,314人 vs. 検診受診勧誘されなかった乳がん症例(non-invited group)5,948人	invited groupの10年生存率は85.3%。non-invited groupは75.6%。診断後、0~5年、5~10年におけるHRは、それぞれ0.52(0.47-0.58)、0.64(0.53-0.78)であり、invited groupが有意に良好。診断後5~10年について、腫瘍の特徴で補正したHRは0.96となり、length biasの影響は少ない。	lead time biasの影響を考察するために、5年ごとに区切り、HRを算出。length biasの影響をみるために、調整HR(T,N, grade)を算出。いずれもbiasは少ないと考察されている。

文献 番号	検索番号	著者	公表年	国	評価指 標	非浸潤・ 浸潤	中間期が んの評価	リードタイ ム、レンジ スバイアス 補正	対象年齢	方法	対象数	結果	コメント
77	AF1_55	Kawai M, et al.	2009	日本	生存率・ ハザード 比	全がん	なし	なし	限定せず	がん登録による追跡調 査。	screening mammography(MMG)発見がん 197例 clinical breast examination(C BE)検診発見がん 1,234例 自己発見がん 5,445例	発見方法別5年生存率: MMG98.3%、CBE94.3%、自己触 診84.8%。MMG発見がんがリンパ節 転移陰性、DCISが多く、自己発見が んでリンパ節転移陽性や遠隔転移例 が多い。生存率では、MMG発見が ん、CBE発見がん、自己発見がんの 順であり、それぞれに有意差あり。年 齢調整、ステージ調整でもMMG発 見がんがよい。特に、60~69歳で MMG発見がんの結果がよい。	年齢調整、進行度調整によっても、 MMG発見がんは予後がよい結果が 得られている。また、日本における貴 重なコホート研究である。ただし、 self-selection biasや、lead time biasの影響は除外されておらず、ま た40歳代が少ないことや、観察期間 が短いことなどをlimitationと考える。
72	AF7_14	Lawren ce G, et al.	2009	英国	生存率・ ハザード 比・相対 危険度	全がん・ 浸潤がん	あり	あり	50~74歳	NHS Breast Screening Programme, West Midlands Cancer Intelligence Unitによ る追跡調査。	25,962例 検診発見群 10,100例 外来発見群 15,862例(中間期 群6,009例、検診 未受診群9,853 例)	10年生存率は、外来発見群65%、検 診発見群88%。症状発見例を基準と したときの検診発見例の10年乳がん 致死の相対危険度は、非調整で 0.34(95%CI:0.31-0.37)、リードタイ ム・バイアスを調整すると0.49(0.45- 0.53)、レンジス・バイアスを感度分析 で調整すると、0.49-0.59の間で推移 した。	共著者であるDuffyの方法論に関す る論文(Am J Epidemiol)とほぼ同様 の内容。各バイアスを調整した場合 の致死率を求めたものであるが、過 剰診断については考察のところに少 し触れた程度である。
73	AF7_11	Allgood PC, et al.	2011	英国	生存率・ ハザード 比	浸潤がん	なし	あり	50~64歳	West Midlands Cancer Intelligence UnitがWest Midlands 地域の全女性の検診記 録と乳がん診断の記録 を把握。	発見時50~64歳 女性で浸潤がん が発見された 19,411人	粗生存率は、検診発見群85.5%、外 来発見群62.8%。リードタイムを考慮 すると、前者では79.3%となった。検 診発見群を外来発見群と比較する と、Townsend deprivation scoreが 低い傾向にあり、年齢が高く、リンパ 節転移が少なく、組織型グレードが低 く、Nottingham Prognostic Index でexcellentが多かった。	検診発見群と外来発見群の5年生存 率の差の原因が、リードタイムと、腫 瘍径と、リンパ節転移でほぼ説明でき る。浸潤がんと比較すると、2群の生 存率の差にlength biasや overdiagnosisはほとんど関与しない としている。

文献 番号	検索番号	著者	公表年	国	評価指 標	非浸潤・ 浸潤	中間期が んの評価	リードタイ ム、レンジ スパイアス 補正	対象年齢	方法	対象数	結果	コメント
76	AF7_13	Mook S, et al.	2011	オラン ダ	生存率・ ハザード 比	浸潤が ん	あり	あり	50~69歳	Netherlands Cancer Institute Antoni van Leeuwenhoek Hospitalで治療を受け た乳がん患者について、 がん登録(The Comprehensive Cancer Center Amsterdam)を用いて 追跡調査。	2,592人 検診発見がん (n=958) 中間期がん (n=417) 非検診がん (n=1,217)	粗生存率は、検診群89%、非検診群 76%。調整済み生存率は、検診群 86%、非検診群79%。検診発見は非 検診発見に比べ、乳がん死減少に関 係していた。全死亡に対する補正ハ ザードレシオ(HR)は0.74(0.63- 0.87)、 $p<0.01$ 、乳がん関連死に対す る補正HRは0.62(0.50-0.78)、 $p<0.01$ であった。乳がん関連死に対 する絶対HRは10年で7%であった。 発見方法は予後情報として、診断時 期によらず独立した予後因子であり、 ステージの混入を上回る予後的価値 を含み、腫瘍径とリンパ節転移状況を 加味しても同様であった。	検診発見がんと中間期がん、非検診 発見がんを分けて検討。
78	AF1_55 更新	Kawai M, et al.	2012	日本	生存率・ ハザード 比	全がん	なし	なし	40~69歳	がん登録による追跡調 査。	MMG+CBE 429 例 CBE 522例 自己発見 3,047 例	Kaplan-Meier法により、視触診 +MMG・視触診・自己発見がんの5 年生存率、8年生存率を算出、それ ぞれ、96.8%・92.7%・86.6%、 94.9%・88.7%・82.1%であった。 HRは、MMG+CBE群に対して、40 歳代の場合、CBE群2.38、自己発見 群4.44であり、50歳以上は、それぞ れ3.00、4.51であった。	日本での40歳代の女性に対する検 診の有効性を示した論文。視触診を 乳がんの触診に長けた外科医が行う ことによってよいperformanceとなっ ており、乳がんも触れたことのない触 診医が行う場合との精度の違いが強 調されている。視触診+MMGと視触 診のみの生存率の差があまり出な かったことの理由となっている。この 論文では、40歳代も含めて1方向撮 影が毎年あるいは2年ごととなってい るので、MMG精度が変わる可能性 がある。MMG読影は、中央で読影レ ベルの高い読影医が行うことにより、 非常に精度の高い読影が行われている。 biasについての検討はされている が、問題ないとしている。不利益に関 するコメントはないが、日本の40歳代 のMMG検診の有効性に関して1つ の根拠となる論文である。

表22 視触診単独法の死亡率減少効果 エビデンス・テーブル

文献番号	検索番号	報告年	地域	デザイン	対象	方法	間隔	対象数	結果	コメント	備考
79	AF1_19	1999	宮城県 群馬県	症例対照研究	34歳未満は除外	視触診	逐年~隔年	症例群93例 対照群375例	5年間に1度でも検診を受けた場合、41%の死亡リスクの低下(オッズ比0.59, 95%CI: 0.31-1.14) 有自覚症状者(症例の42%)を除外すると、5年間で1度でも検診を受けた場合のオッズ比は0.45(95%CI: 0.22-0.89)。	数少ないわが国での乳がん検診(視触診)の効果の評価している。 サンプルサイズが小さく、有自覚症状で検診を受診した症例が多い点などから有意差は認めなかったが、わが国での視触診単独検診も効果がある可能性がある。	PMID21862730(インドRCT)はエンドポイント死亡率の報告ではなく、中間結果のため、除外。
80	VI2-6-1	2005	米国の6州	症例対照研究	40~49歳、50~65歳	マンモグラフィ+視触診	記載なし	症例 1,351例 対照 2,501例	乳がん死亡率では、死亡前3年間の受診歴の有無別に検討した結果、若年齢(40~49歳)および高年齢(50~65歳)いずれも有意差は認めなかった(40~49歳: OR0.92, 95%CI: 0.76-1.13, 50~65歳: OR0.87, 95%CI: 0.68-1.12)。これをリスク別に分けて検討した結果では、高リスクでは有意差は認めないものの、受診歴があると死亡率は低下する傾向があり(OR0.74, 95%CI: 0.53-1.03)、中間リスクではその傾向は認めなかった(OR0.96, 95%CI: 0.80-1.14)。これらをモダリティ別に分けてさらに詳細に検討すると、併用法にて年齢にかかわらず、ORは高リスクのほうが中間リスクよりも低い傾向が観察された。一方、マンモグラフィ単独および視触診単独ではこの傾向は認められなかった。	検診受診の有無と乳がん死亡から、検診の有効性を乳がんリスク別、年齢層別、検診モダリティ別に検討した研究である。研究デザインは症例対照研究である。有意差はないものの、併用法は高リスクで死亡率を低下させる(OR0.74)傾向が観察された。この傾向は、年齢別に解析しても認められた。本研究のlimitationでは、高リスクで受診歴が多く(40~49歳では5人に4人が受診歴あり)、またマンモグラフィと視触診の併用率が高かった。さらに本研究では、そもそも検診による死亡率減少効果を認めておらず、原因として自覚症状の有無について不明確であること、診断から死亡までの期間が短いこと、およびリスクの同定にBRCAなどの遺伝子を用いていないことなどをあげている。	

表23 視触診単独法の検査精度 エビデンス・テーブル

文献番号	検索番号	著者	公表年	国	方法	対象数	対象年齢	PE	コメント
81	和_1	柴田亜希子, 他.	2005	日本	山形県在住者。50歳以上37,890人、49歳以下13,810人。がん登録と照合。	延べ51,700人[1997年受診者26,323人(初回受診者3,365人)、1998年受診者25,377人(初回受診者3,102人)]	限定せず	感度: 50歳以上 45.7%、49歳以下 50.0%。	生存率解析もあり。がん登録と照合し追跡調査を行っている。
44	VI2-1-8追加20130405	Suzuki A, et al.	2008	日本	隔年検診、マンモグラフィは1方向、同時併用法。13%が初回検診、87%が繰り返し検診。	視触診併用マンモグラフィ検診 112,071人 視触診単独検診 236,839人	40~69歳	視触診単独検診の要精検率は40歳代、50歳代、60歳代でそれぞれ8.1%、4.9%、3.62%、がん発見率はそれぞれ0.13%、0.10%、0.12%であった。自治体報告の40歳代、50歳代、60歳代の感度はそれぞれ86.2%、86.1%、84.5%であった。特異度はそれぞれ92.0%、95.2%、96.5%であった。PPVはそれぞれ1.6、2.1、3.4であった。がん登録と照合し算出した感度はそれぞれ62.4%、59.1%、59.9%で年代別の差はなかった。	視触診併用マンモグラフィ検診の要精検率は40歳代、50歳代、60歳代でそれぞれ11.6%、9.5%、7.2%、がん発見率はそれぞれ0.22%、0.24%、0.29%であった。自治体報告の40歳代、50歳代、60歳代の感度はそれぞれ95.7%、92.0%、92.8%であった。特異度はそれぞれ88.6%、90.7%、93.1%であった。PPVはそれぞれ1.9、2.5、4.1であった。がん登録と照合し算出した感度はそれぞれ71.4%、85.8%、87.2%で、40歳代は50歳代、60歳代に比べ有意に低かった。
82	AF3_50	Honjo S, et al.	2007	日本	栃木県からの委託事業の対象者。初回受診から2年間の罹患をがん登録と照合。	3,455人	30歳以上	感度23.1% 特異度95.5%	30歳代についても行われている。
83	AF3_8	Sankaranarayanan R, et al.	2011	インド	視触診(指導を受けた学士卒の医療従事者により、3年に1度の頻度で実施)。	総数: 115,652人(275クラスター) 介入群(視触診群): 55,844人(133クラスター) 対照群(何もしない): 59,808人(142クラスター)	30~69歳	感度51.7%(95%CI: 38.2-65.0) 特異度94.3%(95%CI: 94.1-94.5)	本研究では、視触診による乳房検診の感度は51.7%、特異度は94.3%で、感度が低いことが示されている。また、視触診により、早期乳がんは有意に増加し、進行乳がんは有意に減少することが示されている。死亡率については、低下する可能性はあるが、現時点では有意差はみられなかった。以上より、医療従事者による視触診は、何もしない場合と比較して、進行乳がんを減少させる可能性はあるものの、感度が低いという問題があることから、積極的に利用を推奨するまでには至らないだろう。

文献 番号	検索番 号	著者	公表年	国	方法	対象数	対象年齢	PE	コメント
84	VI2-6-2	Wishart GC, et al.	2010	英国 (ケン ブリッ ジ)	ケンブリッジの乳腺クリニックを受診した有症状例。	16,585人	30歳未満から90歳以上	がん発見率は7.4%(1,232/16,585)、年齢別解析では、感度は年齢とともに上昇(30歳未満11.1%、90歳以上88.9%)、特異度は年齢とともに低下(30歳未満100%、90歳以上59.4%)、ROCは年齢とともに上昇。同様に背景乳腺濃度別では、感度は背景乳腺濃度が上昇するに従い低下し、ROCも有意に低下した。clinician別では、感度や特異度、ROCに差を認め、個々の技術によって結果に有意差を認めた。がん発見に関し、多変量解析にて有意な予測因子を検索したところ、年齢のみが有意な因子であり、背景乳腺濃度やclinicianは有意な予測因子ではなかった。しかし、clinicianの視触診技術(技量)は解析方法に問題があると考えられ、視触診のカテゴリ分布と感度を比較した。その結果、E4(悪性疑)/E4+E5(悪性)の比率が感度と相関性を認め、clinicianの技術を客観的に評価する方法と判断された。	clinicianの技術を評価する客観的方法を検索した研究である。有症状例を対象としているわりには、がん発見率が7.4%と低い。マンモグラフィ施行率が64.2%と低いことが原因の1つであると予想する。相当数の偽陰性が存在する可能性があるにもかかわらず、考察していないため、真の感度、特異度を用いていないことがlimitationである。
85	VI2-6-3	Fenton JJ, et al.	2005	米国 (5州)	米国の5州にて健康保険に加入し、乳がん診断前1年以内に無症状でCBE受診歴を有し、診断後15年以内に死亡した40~65歳の患者。	485例	40~65歳	患者の背景は、平均年齢が51歳、24%が家族歴を有し、20%に生検の既往を認めた。39%が慢性疾患の既往を有していた。診断時は12%がステージIVであった。診断後の平均生存期間は4.7年であった。CBEから乳がん診断日までは平均151日であった。感度は21.6%であった。オッズ比では、家族歴が0.56(95%CI: 0.31-1.00)、ホルモン補充療法が0.23(95%CI: 0.07-0.80)、慢性疾患では高スコア(Charlson comorbidity index)2以上で0.52(0.25-1.08)、pap smearを同時に行った場合は0.45(0.27-0.72)であった。一方、診断時のステージは死亡の有意な因子ではなかった。	対象を乳がん死亡例に絞り、CBEの感度を後ろ向きに検討した研究である。感度は21.6%と低く、なかでもpap smearを同時に行っている場合や、慢性疾患の罹患例で有意に感度が低下していた。community-basedでは、時間の制約があるため、他業務によりCBEの時間が確保できないことが原因としている。limitationとしては、感度が21.6%と低いことがあげられる。

文献 番号	検索番 号	著者	公表年	国	方法	対象数	対象年齢	PE	コメント
48	AF3_12	Kolb TM, et al.	2002	米国	無症状女性(平均59.6歳、標準偏差15.8)11,130人にマンモグラフィと視触診を施行し、ファッティブレストACRグレードIの5,712人の女性のうち、356人にはマンモグラフィと視触診いずれかで異常が指摘され焦点を絞った超音波検査が施行され、マンモグラフィと視触診で異常が指摘されなかった5,359人はそこで終了。デンスブレストACRグレードII~IVの5,418人の女性のうち、4,897人にはマンモグラフィと視触診で異常が指摘されずフルスクリーニングのUSが施行され、521人はマンモグラフィと視触診のいずれかで異常があり焦点を絞ったUSで検査された。	11,130人	平均59.6歳	感度27.6%、特異度99.4%	50~59歳ではFFDMのほうが、がんをより多く検出したが、統計学的に有意な差ではなかった。45~49歳では、がん発見割合は両方法で差がなかった。FFDMは、これまでの標準的方法であるSFMと同等であると考えられる。
86	VI2-6-4	Barton MB, et al.	1999	対象6研究: New York(HIP)、UK Age Trial、Canadian Study I、Canadian Study II、Breast Cancer Detection Demonstration Project、West London	New York(HIP)、UK Age Trial、Canadian Study I、Canadian Study II、Breast Cancer Detection Demonstration Project、West London の6研究を用いメタ・アナリシスを行った。	New York(HIP): 介入群30,131人、対照群30,565人 UK Age Trial: 介入群45,956人、対照群127,109人 Canadian Study I: 介入群25,214人、対照群25,216人 Canadian Study II: 介入群19,711人、対照群19,694人	New York(HIP): 40~64歳 UK Age Trial: 45~64歳 Canadian Study I: 40~49歳 Canadian Study II: 50~59歳 Breast Cancer Detection Demonstration Project: 35~74歳 West London: 40歳以上	6研究でメタ・アナリシスを行ったところ、感度54.1(95%CI: 48.3-59.8)、特異度94.0(95%CI: 90.2-96.9)であった。	対象論文の設定基準などが明記されていた。 対象論文の執筆者からデータ入手し、再解析するなどの工夫がなされている。 本論文にも課題として書かれているが、受診者の年齢による感度の違いについても検討の必要がある。

表24 超音波検査の検査精度 エビデンス・テーブル

文献番号	検索番号	著者	公表年	MMG実施	PE実施	国	方法	対象数	対象年齢	結果	コメント
82	AF3_50	Honjo S, et al.	2007	○	○	日本	栃木県からの委託事業の対象者。初回受診から2年間の罹患をがん登録と照合。	3,453人	30歳以上	感度53.8% 特異度95.4%	従来、栃木県で施行されていたUS+PE検診にMMGを加え、これらの例をパイロット・スタディとして検討。対象数は少ない。また、がん登録照合を行っているが、DCO16.9%と高く、精度はやや落ちる。考察にもあるように、大規模集団での検討が必要。
87	AF3_58	Uchida K, et al.	2008	○	○	日本	健診センター（東京慈恵会医科大学）のデータに基づき感度算出。	9,082人 (発見された乳がんは97人)	限定せず (20歳代、70歳以上を含む)	US単独75.3% (73 of 97 cancers)	健診施設での検討であり、対策型検診か任意型検診かなど、対象選択の基準が明確でない。また、がん登録との照合がないことや、中間期がんなどを扱っていないことを考慮すると、感度、特異度は水増しされている可能性を否定できない。上記の限定内の評価ではあるが、モダリティ別の組み合わせでは、MMG+USで感度が99.0%で最高となり、MMG、US、PEの組み合わせでは、MMG+USがよいとの一定の評価は得られる。
88	和_6	森久保寛, 他.	2008	○	○	日本	栃木県の市町村で実施した検診データの解析。MMG、PE、USの同時実施。	延べ91,882件	30~70歳代	30歳代、40歳代、50歳代、60歳代、70歳以上でUSの感度は0%(乳がん1例)、72%、71%、63%、59%。	年代別では、60歳以上のMMGの感度は85%以上なので、USの上乗せ効果は少ない。MMGの乳房の構成別では、脂肪性、乳腺散在におけるMMGの感度は85%以上であるのに対して、不均一高濃度の感度は68%と低く、乳腺実質の多い乳房にはUSの上乗せ効果が大きいと考えられる。
48	AF3_12	Kolb TM, et al.	2002	○	○	米国	無症状女性(平均59.6歳、標準偏差15.8)11,130人にMMGとPEを施行し、ファッティブレストACRグレードIの5,712人の女性のうち、356人にはMMGとPEいずれかで異常が指摘され焦点を絞ったUSが施行され、MMGとPEで異常が指摘されなかった5,359人はそこで終了。デンスブレストACRグレードII~IVの5,418人の女性のうち、4,897人にはMMGとPEで異常が指摘されずフルスクリーニングのUSが施行され、521人はMMGとPEのいずれかで異常があり焦点を絞ったUSで検査された。	11,130人	平均59.6歳	感度75.3% 特異度96.8%	脂肪性乳腺に関しては、MMG、PE併用で感度が100%であり、USは不要であるが、乳腺濃度が上昇するに従い、MMG、PE併用の感度が低下し、US追加効果が有意に上昇することを示した研究である。limitationとして、各検査がブラインドではないために、PE→MMG→USの順に感度が上昇しやすいことがあげられる。死亡率減少効果をエンドポイントにしていないこと、がん登録との照合による中間期がんを把握していないことに留意する必要がある。
89	AF3_4_1	Berg WA, et al.	2008	○		米国	MMG、USを全参加者に行い、それぞれ検者は独立。医療記録より中間期がんを抽出し、それぞれのモダリティ単独、および併用の感度、特異度を算出。	2,637人	25歳以上	併用法: 感度77.5%、特異度89.4% MMG単独: 感度50.0%、特異度95.5%	対象の52.9%が乳がん既往のある参加者で構成されており、またUSの検査時間中央値は19分であり、対象および検査内容からはスクリーニングに適応できるデータではない。乳がん既往者のうち、USのみで発見された乳がんは32%であり、high riskのpopulationにはUSの有用性があると考えられるが、特異度の低下が比較的大きいことが問題点である(MMG単独95.5%→併用法89.4%)。また、死亡率減少効果をエンドポイントにしていないことにも留意する必要がある。

表25 マンモグラフィの生検・細胞診の精度 エビデンス・テーブル

文献番号	検索番号	著者	公表年	国	検査方法	評価指標	方法	対象数	結果	不利益	コメント
90	AF5_追加	Yamaguchi R, et al.	2012	日本	FNAC	感度・特異度	日本臨床細胞学会ワーキンググループ12施設(1施設は地域7施設を含む)からの報告。	30,535人の検査対象のうち、組織診断が確定した10,890人を対象として解析	検体不適正率17.7%、鑑別困難率7.8%、絶対感度76.7%、完全感度84.3%、特異度84.3%、正常/良性細胞NPV98.2%、悪性細胞PPV99.5%、偽陰性3.31%、偽陽性0.25%、正診率88.0%。	記載なし。	大学病院など乳腺専門のスタッフが診療を行い、さらに乳腺細胞診を読む検査技師や病理医の専門家がいる施設の成績。 一部、用語(absolute sensitivity, complete sensitivity)の特殊な定義をしている。
91	VI5①-1	Kasahara Y, et al.	2012	日本	マンモグラフィ	要精検率、精検受診率、がん発見率、陽性反応適中度、偽陽性率、追加画像診断施行率、細胞診施行率、組織診施行率	各施設の検診記録。	144,848人 (群馬県22,893人、茨城県63,451人、福井県13,796人、宮城県32,847人、徳島県11,861人) 40~49歳 33,924人 50~59歳 43,144人 60~69歳 46,650人 70歳以上 21,130人	要精検率: 40~49歳 9.9%、50~59歳 7.1%、60~69歳 5.6%、70歳以上 6.4% 精検受診率: 40~49歳 92.2%、50~59歳 93.0%、60~69歳 95.0%、70歳以上 95.8% がん発見率: 40~49歳 0.28%、50~59歳 0.25%、60~69歳 0.24%、70歳以上 0.43% 陽性反応適中度: 40~49歳 2.8%、50~59歳 3.5%、60~69歳 4.4%、70歳以上 6.6% 偽陽性率: 40~49歳 9.6%、50~59歳 6.8%、60~69歳 5.3%、70歳以上 6.0%	40歳代の不利益の検討。	偽陽性率、追加画像診断施行率、組織診施行率などから、40歳代の検診の不利益について調査した大規模な研究。 本研究では、アメリカのBreast Cancer Surveillance Consortium(BCSC)のデータと比較している。本研究で得られた40歳代の偽陽性率、追加画像診断施行率、組織診施行率は、アメリカのBCSCのデータを下回っており、不利益はアメリカより少ないと考察している。
92	AF5_1	Taki S, et al.	1997	日本	CNB	感度・特異度	乳房腫瘍性病変(良性・悪性)に生検実施。超音波ガイド下のTru-cut型のバイオプシーガンで、18ゲージ針を装備。これと、1992年8月~1994年に行っていたSure-cut型の生検針の結果を比較。	Tru-cut型: 148患者 162病変 Sure-cut型: 112患者 113病変	Tru-cut型は感度89%、特異度95%、検体不適正2%であった。Sure-cut型は感度75%、特異度79%、検体不適正17%であった。診断的外科的生検数とがん手術数の比率は、吸引式針生検の導入により2.9から2.0に、バイオプシーガンの導入によりさらに0.5にまで減少した。	処置が必要な合併症なし。	検査時期が異なるので、検者のラーニングカーブの上昇や、病理医の診断能の上昇なども考えられるが、Tru-cut型のバイオプシーガンの優位性を示している。

文献 番号	検索番 号	著者	公表 年	国	検査方 法	評価指標	方法	対象数	結果	不利益	コメント
93	AF5_5	Kuo YL, et al.	2010	台湾	FNAB CNB	感度・特異度	FNABとCNBを同時に施行し、最終病理診断、フォローアップ後の結果と照合して、評価した。	2,053例	2,053例中、880例が悪性と診断。 FNAB: 感度95%、特異度86% CNB: 感度98%、特異度99% CNBの偽陰性は23例(2.5%)であり、うち13例はFNABで悪性と診断された。同時併用することにより、偽陰性率を2.5%から1.1%に減らす。	特異度は FNAB 86%で、 CNB 99%より 低かった。	CNBとFNABを併用することにより、CNB単独に比べ、偽陰性率が低下するという内容。針生検がよいのか、細胞診がよいかは、その病変の状況により医師が判断することであり、実臨床においては両者併用について慎重な態度が望まれる。
94	AF5_35	Apesteg uía L, et al.	2002	スペイン	ステレ オガイ ド下 VAB	感度・特異度	ステレオガイド下吸引式乳房組織生検(マンモトームTM)を実施し、手術結果と比較検討。	132病変(126症例)	感度97.9%、特異度84.3%、正診率99.2%。132病変に対して施行し、130病変の採取に成功した。130病変中、64病変に外科的切除を施行した。47乳がんのうち、46病変が正しく診断された。良性の判定でフォローアップとなった66例は、すべて1年後の検査でがんは認めなかった。	8例に出血、外科的処置が必要だったものはなし。	1999年1月~2003年4月に施行されたステレオガイド下VABの結果について、外科的生検と比較した研究。感度、特異度、NPV、PPVを検討している。合併症は、患者の9%で発生。ステレオガイド下VABは、正確で安全な方法であり、主な適応は非触知乳房病変(カテゴリー4)である。この新しい技術は、経皮的および手術生検のよい代替法となる、と結論づけている。
95	AF5_33	Cassano E, et al.	2007	イタリア	超音波 ガイド 下 VAB	感度・特異度	超音波ガイド下吸引式乳房組織生検(VAB)施行後、追跡し、その結果を医療記録から把握した。	404病変(379症例)	良性78.9%、悪性18.8%、小葉過形成1.7%、異型上皮過形成0.4%であった。過小評価は2.6%で起こり、偽陰性は0.6%であった。感度97%、特異度100%、NPV99%、PPV100%。合併症は患者の9%で発生した。検査時の出血により、2例が検査中止。残りは、検査後に血腫を形成したが、さらなる手術は不要であった。	合併症は 9%(34/404)に 認められた。内 訳は、出血 64.7%、血腫 17.6%、クリップ の遊走1.4%で あったが、その 後に外科的処 置を必要とする ケースは皆無で あった。	マンモグラフィ検診の普及に伴い、要精密検査として検査数が増加する。また、より早期の病変が発見されるため、良性病変との鑑別、共存など、病理診断が難しくなってくる。しかし、できるだけ効率よく、無駄な手術をせずに診断、治療することが求められる。超音波ガイド下VABは、合併症が少なく、適応をきちんと選ぶことで、よりよい診断に結びつく方法である。

表26 不利益【放射線被ばく】エビデンス・テーブル

文献 番号	検索番号	著者	公表 年	国	方法	評価指標	方法	結果
97	AF4_47	Beemsterboer PM, et al.	1998	オランダ	モデル	被ばくによる乳がん死亡率	低線量被ばくによる乳がん死亡率、スクリーニングによる乳がん救命率、および線量の変化、年齢、経過観察期間別に解析した。	BEIR-Vモデルを用いて、マンモグラフィ撮影時に受ける低線量被ばく(2mGy)による乳がん死亡率を計算した。Swedish overview of the randomised screening trialsのデータを使用し、MISCAN-modelを使用してスクリーニングによる乳がん救命率を計算し、両者を比較した。結果は、50~69歳では、被ばくによる死亡率：スクリーニングによる救命率比は1:242であり、40歳代を解析に加えると1:97(毎年)~1:66(2年ごと)にまでリスク比は上昇した。1回撮影時の線量を4mGyと仮定した場合、50~69歳のリスク比は1:121にまで上昇したが、観察期間を15年に延長した場合ではリスク比の上昇は認められなかった。一方、Howe and McLaughlinの研究結果を参考に解析し直した場合、リスク比は50~69歳で1:1,912、40~49歳で1:317であり、BEIR-Vよりもさらにリスク比は低下した。
100	AF4_46	Mattsson A, et al.	2000	スウェーデン	モデル	獲得生存年(スクリーニングによる獲得、放射線被ばくによる損失)	40~49歳の女性仮想コホート 100,000人を対象としたモデル推計。	40~49歳の女性に対して、18カ月ごとにマンモグラフィ・スクリーニングを実施した場合、招待された女性の被ばく線量を13mGyとし、スクリーニング開始から7年で乳がん死亡率を25%減少できると仮定すると、獲得生存年は、少なくとも2,800年/10万人となった。ただし、最も高い被ばく線量(1-viewあたり3mGy)を想定した場合、2-viewのマンモグラフィ・スクリーニングでは、生存年の獲得と、避けることができた乳がん死亡の観点から、少なくとも乳がん死亡率を20%減少させることが求められる。
101	AF4_54	León A, et al.	2001	スペイン	モデル	検診に起因する発がんの推定人数	2種類の放射線リスクモデル(UNSCEAR 94およびNRPB 93)により検診に起因する発がんの推定人数を推計。	検診に起因する発がんの推定人数。100,000人あたり、初回3.22~6.04人、2回目2.06~4.0人、3回目1.9~3.27人。その他、11の施設間の比較、検診開始年齢(45歳と50歳)での比較などがある。
98	AF4_2	Beckett JR, et al.	2003	英国	モデル	乳がんによる死亡のベネフィット・リスク比(BRR)	マンモグラフィ検診のbenefit-risk ratio(BRR)を解析し、マンモグラフィ撮影時の乳房厚、初診時年齢、最終受診年齢、検診間隔について解析。	モデル解析により、検診を受けることによる死亡率減少(ベネフィット)を算出し、さらにリスクとしてBEIR-Vを用いた低線量被ばくによる乳がん発生率を算出した。乳房厚が大きいほどBRRは低下していた。また、初回受診年齢が若いほどBRRは低下し、最終受診年齢が高齢であるほどBRRは高くなっていた。さらに検診間隔が1年ではBRRは低く、2年で上昇し、3年でピークとなり、それ以降は低下傾向になった。これらの結果とは別に、死亡率減少効果などのベネフィットのみをみた場合、初診時年齢が若く、最終受診年齢が高齢であるほど減少率は大きい。1回の撮影における減少効果では、初診時年齢が若いほど減少効果は低かった。これは初診時年齢が若く、最終受診年齢が高齢であるほど撮影回数が多く、費用対効果が低くなることを意味する。また、死亡率減少率と検診間隔では、検診間隔が短いほど減少率は高い結果であったが、これは当然の結果であり、これも1回の撮影による減少効果をみた場合、検診間隔が1年では1回の撮影による死亡率減少効果は低く、2~3年ではほぼプラトーとなっていた。

文献番号	検索番号	著者	公表年	国	方法	評価指標	方法	結果
102	AF4_30	Berrington de González A, et al.	2005	英国	モデル	放射線誘発乳がん死亡	検診の死亡率減少効果を10%、20%とし、Preston et al, 2002のリスク評価を用いている。	20~30歳代に対する逐年2方向のマンモグラフィ検診は、リスクがベネフィットを上回る可能性がある。
103	AF4_60	Ramos M, et al.	2005	スペイン	モデル	放射線誘発乳がん死亡	マルコフモデルによる放射線誘発乳がん発生・死亡を予測。	バレンシア地方の乳がん死亡は1万人あたり92人であるのに対して、マンモグラフィの被ばくによって引き起こされる乳がん死亡は、1万人あたり0.05~6人であった。
96	AF4_6	Bijwaard H, et al.	2010	オランダ	モデル	放射線誘発乳がんの発生率	結核患者で頻繁に胸部X線検査を受けた女性のデータから、乳がんの発がんモデルを構築し、モデルにより推定。	マンモグラフィ・スクリーニングの放射線被ばくは、1回あたり 2~4mGy(平均3mGy)と推定された。生涯の累積被ばく線量は、5~15回のスクリーニングで、総計10~60mGyと推定された。スクリーニング開始年齢が50歳の場合と比べて、40歳に引き下げた場合(生涯の累積被ばく線量が同じになるという条件下で)、超過相対危険度(ERR)は、ほぼ倍になった。100万人の女性に対して、2mGyのスクリーニングを 5回実施する場合、放射線被ばくが原因として生み出される乳がんの数は、40歳から開始した場合が14.6人、50歳から開始した場合が12.7人となった(スクリーニングの終了時期は10年違う)。同様に、100万人の女性に対して、4mGyのスクリーニングを15回実施する場合、40歳から開始した場合が235人、50歳から開始した場合が200人となった。
99	AF4,8_1	Yaffe MJ, et al.	2011	カナダ	モデル	放射線誘発乳がん発生・死亡	乳がん以外の死亡率は、カナダ人女性の2002年の生命表を使用。スクリーニング継続受診者、未受診者の生存率はColdmanほかのデータを使用。線量・線量率影響係数は使用していない(1.5倍高く推定)。	マンモグラフィ検診(1回あたりの被ばく線量3.7mGy)を、40歳から55歳まで毎年、56歳から74歳まで2年に1度受診し続けた場合、10万人の女性あたり86.4人が放射線誘発乳がんになり、10.6人が放射線誘発乳がんにより死亡すると推定された。マンモグラフィによる死亡率減少効果を24%とすると、同じシナリオにおいて、スクリーニングにより防ぐことができる死亡数は、497人/10万人と推定された。40歳から49歳まで毎年実施した場合、10万人の女性あたり59.0人が放射線誘発乳がんになり、7.6人が放射線誘発乳がんにより死亡し、87人がスクリーニングにより乳がんによる死亡を防げると推定された。(便益比: 40歳から49歳に対するスクリーニングで救われる命 vs. スクリーニングで失われる命、11.4 vs. 1)

表27 放射線被ばくの比較

文献 番号	研究	対象年齢	検診間隔	方向	10万人あたりの放射 線誘発乳がん死亡数	10万人あたりの検診 で救われる乳がん死 亡数	死亡に対するベ ネフィット・リスク 比	生存年数に対する ベネフィット・リスクの 差	備考
97	AF4_47 オランダ	50~69歳	2年毎	初回2方向、以降1方向	0.51人		242		
		40~69歳	2年毎	初回2方向、以降1方向	0.79人		97		
		40~69歳	40歳代は1年毎、以降2年毎	初回2方向、以降1方向	0.86人		66		
		40~49歳					8		50~69歳に対する40歳代の増分
100	AF4_46 スウェーデン	40~49歳	1.5年毎	2方向	5~24人	111人	4.6~22.2		
		40~69歳	40歳代は1.5年毎、以降2年毎	2方向	7~31人	674人	21.7~96.3		
101	AF4_54 スペイン	45歳~	2年毎	初回2方向、以降1方向	10~18人				
		50歳~	2年毎	初回2方向、以降1方向	5~13人				
98	AF4_2 英国	50~64歳	3年毎	2方向			184		
		50~69歳	2年毎	2方向			206		
		40~69歳	2年毎	2方向			111		
		40~69歳	1年毎	2方向			72		
102	AF4_30 英国	20~69歳	20~49歳は1年毎、以降3年毎	2方向	91人			-14~-15年/1,000人	
		30~69歳	30~49歳は1年毎、以降3年毎	2方向	72人			-4~-2年/1,000人	
		40~69歳	40~49歳は1年毎、以降3年毎	2方向	50人			+7~-20年/1,000人	
		20~69歳	20~49歳は1年毎、以降3年毎	2方向	164人			-25~-28年/1,000人	1親等血縁者に乳がん罹患者が1人
		30~69歳	30~49歳は1年毎、以降3年毎	2方向	121人			0~-17年/1,000人	1親等血縁者に乳がん罹患者が1人
		40~69歳	40~49歳は1年毎、以降3年毎	2方向	79人			+20~-49年/1,000人	1親等血縁者に乳がん罹患者が1人
		20~69歳	20~49歳は1年毎、以降3年毎	2方向	280人			-48~-54年/1,000人	1親等血縁者に乳がん罹患者が2人
		30~69歳	30~49歳は1年毎、以降3年毎	2方向	190人			+2~-35年/1,000人	1親等血縁者に乳がん罹患者が2人
103	AF4_60 スペイン	45~69歳	2年毎	初回2方向、以降1方向	0.5人~58.7人				
		50~69歳	2年毎	2方向	0.4人~76.3人				
		50~69歳	1年毎	2方向	0.7人~143.8人				
		50~69歳	1年毎	1方向	0.3人~71.9人				
96	AF4_6 オランダ	50歳~			1.27人				生涯の累積被ばく線量 10mGyの場合
		40歳~			1.46人				生涯の累積被ばく線量 10mGyの場合
		50歳~			20.0人				生涯の累積被ばく線量 60mGyの場合
		40歳~			23.5人				生涯の累積被ばく線量 60mGyの場合
99	AF4_8_1 カナダ	40~49歳	1年毎	2方向	7.6人 (2.4人~23.2人)	87人	11.4 (3.8~36.4)		検診の死亡率減少効果を 24% と設定
		40~49歳	1年毎	2方向			7.2		検診の死亡率減少効果を 15% と設定

表28 不利益【偽陽性】エビデンス・テーブル

文献番号	検索番号	著者	公表年	デザイン	国	対象年齢	対象数	結果(累積偽陽性率)	結果(その他)
104	AF4_11	Castells X, et al.	2006	コホート(4ラウンド)+モデル研究	スペイン	50~69歳	8,502人	10ラウンド MMG 32.4%(29.7-35.1)	
105	AF4_12	Hubbard RA, et al.	2011	コホート+モデル研究	米国	40~59歳	169,456人	10年間の累積偽陽性率は、40歳代では毎年検診で61.3%、隔年検診で41.6%、50歳代では毎年検診で61.3%、隔年検診で42.0%であった。累積要生検率では、40歳代では毎年検診で7.0%、隔年検診で4.8%、50歳代では毎年検診で9.4%、隔年検診で6.4%であった。	
106	AF4_18	Salas D, et al.	2011	コホート(3ラウンド)+モデル研究	スペイン	45~69歳	1,565,364人 (MMG 4,769,498件)	10ラウンド 45~46歳開始(175,656人) 33.30%(32.91-33.70)、侵襲性検査FPI 2.68%(2.56-2.79) 50~51歳開始(251,275人) 20.39%(20.02-20.76)、侵襲性検査FPI 1.76%(1.66-1.87)	FPリスク 45~46歳開始 vs. 50~51歳開始 OR 1.20(1.13-1.26)
107	AF4_57	Hofvind S, et al.	2004	コホート(3ラウンド)+モデル研究	ノルウェー	50~69歳	83,416人	10ラウンド 50~51歳開始 20.8% 侵襲性検査FPI (FNAC3.9%、CNB1.5%、OB0.9%)	
108	AF4_55	Elmore JG, et al.	1998	コホート(3ラウンド)+モデル研究	米国	40~69歳	MMG 9,762件 PE 10,905件	10ラウンド MMG 49.1%(40.3-64.1) PE 22.3%(19.2-27.5)	10ラウンドMMG 40~49歳 56.2%(39.5-75.8) 50歳< 47.3%(37.8-63.0) 10ラウンドPE 40~49歳 34.1%(22.8-59.0) 50歳< 18.7%(14.8-26.1)
109	PMID: 17404352	Brewer NT, et al.	2007	メタ・アナリシス	フィンランド、アメリカ、イギリス、カナダ、オーストラリア、ノルウェー、スウェーデン、スイス、スペイン、オランダ、デンマーク	40歳以上の女性	313,967人	米国人は、偽陽性だった場合、正常者より、通常検診にもどる傾向があった[RR1.07(95%CI: 1.02-1.12)] ヨーロッパ人では、統計的に有意差はなかった[RR0.97(95%CI: 0.93-1.01)] カナダ人は、偽陽性だった場合、通常検診にもどらない傾向があった[RR0.63(95%CI: 0.50-0.80)] 偽陽性だった女性は、より頻繁な自己触診を行い、苦悩のレベルが上がり、多くの不安を抱え、乳がんについて思案する傾向があった。	
110	AF4_24	Gibson CJ, et al.	2009	横断研究	米国	平均年齢 63.9歳	13,491人	15.6%が疑陽性。3.34%が精神的影響あり。対象者全体では、偽陽性の結果と精神的影響との間には有意な関係を認めなかった(OR0.96、95%CI: 0.72-1.28)が、非白色人種では有意な関係を認めた(OR3.23、95%CI: 1.32-7.91)。	
111	AF4_25	Lindfors KK, et al.	2001	ケースシリーズ	米国	30~91歳	即日精検群100人と後日精検群176人の該当者から、それぞれ50人、71人から回答あり。	MMGで要精検となり、すぐに精密検査を受けて陰性とわかった女性のほうが、後日、精密検査を受けて陰性とわかった女性に比べて、主観的ストレスは小さかった(p=0.027)。若い人ほどストレスは強かった。50歳未満で1親等以内の乳がん家族歴がある人は、ほかの女性に比べてストレスが強かった。	

文献番号	検索番号	著者	公表年	デザイン	国	対象年齢	対象数	結果(累積偽陽性率)	結果(その他)
113	AF6_1	Sandin B, et al.	2002	コホート研究	スペイン	45~65歳	2次検診群(通常検診で不十分、異常あり、不確定となったため、再検査となった者: SSS群)597人、通常検診群(RS群)598人、計1,195人	2次検診群は通常検診群より、心配(2次検診群86.1% vs. 通常検診群71.9%、 $p<0.001$)、恐怖(84.8% vs. 72.2%、 $p<0.001$)、病気への主観的な脆弱性(15.7% vs. 2.7%、 $p<0.001$)で苦しんでいた(数値は、中等度~重度を選択した者の割合)。ただし、MMGから2カ月後では、中等度~重度を選択した者の割合は、それぞれ心配(2次検診群3.2% vs. 通常検診群0.8%、 $p<0.001$)、恐怖(3.2% vs. 0.8%、 $p<0.001$)、病気への主観的な脆弱性(1.3% vs. 0.5%、有意差なし)で、それぞれ頻度が大幅に低下していた。SCL-90-Rは、2次検診群と通常検診群で有意差はみられなかった。	
114	AF4_16	van der Steeg AF, et al.	2011	ケースシリーズ	オランダ	50~75歳	385人(乳がんと診断された者152人、偽陽性と判定された者233人)	平均年齢は、偽陽性群のほうが、乳がんと診断された群よりも有意に若かった(57.3歳 vs. 60.2歳、 $p<0.001$)。不安は生活の質に影響を与えており、偽陽性群で特性不安が強い者は、すべての測定において生活の質が低かった。またこの影響は、少なくとも1年持続していた。確定診断に達するまでに、偽陽性群は、乳がんと診断された群よりも有意に多くの(生検を含む)検査が要求されていた($p<0.001$)。繰り返しマンモグラフィの後で、偽陽性者の71.7%は、少なくとも1つのコアバイオプシーが必要となり、さらに18人(7.7%)は、切除生検が必要となった。フォローアップでは、100人(42.9%)は、次の年に1度だけ外来に来ることが求められたが、28人は最大8回まで来ることが求められた。	
115	AF6_3	Lampic C, et al.	2001	ケースシリーズ	スウェーデン	40~74歳	要精検群509人、正常(精検不要)群285人	正常群と要精検群の不安と抑うつについて、検診後3カ月、12カ月の時点で比較した。 不安: 3カ月 5.9 ± 4.1 、 5.4 ± 4.3 、有意差なし、12カ月 5.4 ± 4.0 、 5.7 ± 4.2 、有意差なし 抑うつ: 3カ月 3.9 ± 3.1 、 2.9 ± 2.9 、 $p<0.0001$ 、12カ月 3.9 ± 3.2 、 3.1 ± 2.9 、 $p=0.0018$ 要精検群のほうが、正常群より有意に低い。	
116	AF4_39	Andersen SB, et al.	2008	症例対照研究	デンマーク	50~69歳	1,663/28,328 - 448/244,463(検診が6サイクルあり、その間の5期間をそれぞれ検討している)	偽陽性となった人と陰性となった人との間で、その後の受診率に有意差なし。すべてのラウンドで受診率は80%を超えている。	
112	AF4_14	Scaf-Klomp W, et al.	1997	横断研究	オランダ	50~69歳	偽陽性群74人 陰性群113人 対照群238人	MMGの結果が偽陽性の場合でも、優位な精神的ダメージはなかった。	不利益: 精神的(ストレス、うつ、不安感)、身体的(食欲不振、不眠)
117	AF4_15	Brett J, et al.	1998	ケースシリーズ	英国	50~64歳	284人	(1)マンモグラフィ後に通常のリコールを受けた52人、(2)針生検なしで評価されて通常のリコールを受けた51人、(3)針生検で評価されて通常のリコールを受けた41人、(4)精検を受けたが良性であり、3年後の通常のリコールを受けた23人、(5)評価後に通常より6カ月早くリコールを受けた46人。 (1)を基準とすると、心理的副作用を受けるリスクは、(2)群以降で相対危険度で $4.7(95\%CI: 1.93-11.38)$ 、 $4.6(1.85-11.26)$ 、 $5.11(2.13-12.26)$ 、 $6.33(2.59-15.50)$ 。心理的副作用が、1カ月後と5カ月後で異なるのは(2)~(4)群であった。5カ月後に心理的副作用を有するリスク要因は、1カ月後で心理的副作用があったこと(オッズ比 $5.82(2.70-12.56)$ 、要精検を勧奨されること(オッズ比 $4.40(1.35-14.35)$)であった。	

表29 不利益【過剰診断】 エビデンス・テーブル

文献番号	検索番号	著者	公表年	国	デザイン	調整	方法	過剰診断割合	結果	コメント
118	過剰-0	Bleyer A, et al.	2012	米国	時系列研究		SEERプログラム		がん検診開始以降の超過発見数(累積早期がん罹患数の増加ー累積進行がん罹患数の減少)を求めると、30年間の超過罹患は100~130万人と推定された。2008年単年度では最小5万人、最大7万人と推定され、症状発見も含めた単年度の乳がん罹患数のそれぞれ22%、31%に相当した。	過剰診断というよりも、累積超過罹患数の差を示していることから、他の研究との比較は困難だが、考察にも記載されているように、検診の効果が予想よりも小さいことを示す論文の1つでもある。
119	過剰-1	Zackrisson S, et al.	2006	スウェーデン	RCT	あり(lead time)	RCT完了後15年間追跡(解析方法A)	10%	55~69歳において、検診の過剰診断率は10%。	開始時55~69歳のグループでは、RCT終了後、対策型検診は行われず、15年間追跡され、60%が死亡している。対照群にRCT終了時に介入は行っていない。
120	過剰-2	Hamashima C, et al.	2006	日本	コホート研究	あり(sojourn time)	がん罹患率を用いて予測値を推計し、実測値と比較O/E算出。	50%	3者併用法による乳がん発見率は0.88%。Sojourn timeを5年とすると、期待罹患数は6.22となり、O/E比は2.41で有意に高かった。	excess incidenceをみているが、すべてが過剰診断ではない。
121	過剰-3	Jørgensen KJ, et al.	2009	デンマーク	時系列研究・前後比較	あり(lead time)	過剰診断を、検診導入前、検診未導入地域の罹患率、70歳以上の罹患率の低下などから推定。	35%	50~69歳を対象とした場合に過剰診断は35%。	デンマークの結果が他国より低いのは、受診率が低い、要精検率が低い、carcinoma in situの発見率が低いことの影響としている。
122	過剰-4	Jørgensen KJ, et al.	2009	英国、カナダ、オーストラリア、ノルウェー、スウェーデン	時系列研究・前後比較(システムティック・レビュー)		メタ・アナリシス。対象研究の適応・除外条件: 少なくとも検診開始前7年、開始後7年の乳がん発生率のデータがあること、および、スクリーニング対象年齢階層と、その後の対象外となった年齢階層のデータがあること。1990年以前に発表された論文は除外。	52%	期待値/観測値から推定された浸潤がんの過剰診断は、英国(イングランド・ウェールズ)で41%、カナダ(マニトバ)で35%、オーストラリア(ニューサウスウェールズ)で38%、スウェーデンで35%、ノルウェー(AORH地域)で42%となった。上皮内がんを含む過剰診断は、英国で57%(95%CI: 53-61%)、カナダで44%(95%CI: 25-65%)、オーストラリアで53%(95%CI: 44-63%)、スウェーデンで46%(95%CI: 40-52%)、ノルウェーで52%(95%CI: 36-70%)となった。これらの上皮内がんを含む過剰診断をメタ・アナリシスにより統合した結果は、52%(95%CI: 46-58%)となった。	本研究は、単回帰分析を用い、スクリーニング対象年齢の乳がん発見率のトレンドと、スクリーニング対象年齢以外の乳がん発見率のトレンドから、乳がん発見率の期待値/観測値を求め、メタ・アナリシスにより結果を統合したものである。ただし、この論文の「過剰診断」とは、予後に影響しない乳がんを発見することではなく、スクリーニングにより乳がんが診断される患者数の増加のことを指している。結果の一部に上皮内がんを含めているなど、予後に影響しない乳がんかどうかは評価していないことに注意が必要である。

文献 番号	検索 番号	著者	公表年	国	デザイン	調整	方法	過剰診断割合	結果	コメント
123	過剰- 5	Zahl PH, et al.	2004	ノルウェー、 スウェーデン	時系列 研究 (パースコ ポートに よる)	あり(lead time)	ノルウェーは、AORH地域(アーケル スフース、オスロ、ローガラン、ホル ダラン)と、それ以外の地域で比較。 および、1995年の前後、年齢階層 で比較。 スウェーデンは、1971年、1986年の 前後、年齢階層で比較。	45~54%	50~69歳の女性では、スクリーニングによって 発見された浸潤性乳がんの増加は、ノル ウェーでは54%(95%CI: 42-66)、スウェーデ ンでは45%(95%CI: 41-49)であった。スク リーニング対象外となった70~74歳の女性で は、発見された浸潤性乳がんの増加は、ノル ウェーでは-11%(95%CI: -30-12)、ス ウェーデンでは1%(95%CI: -4-5)であつ た。ただし、スウェーデンの75~79歳の女性で は-12%(95%CI: -16-8)で、有意に 減少していた。スクリーニングが実施されてい なければ、50~69歳でスクリーニングにより発 見される浸潤性乳がんの1/3は、生涯、発見さ れなかっただろう。	著者らは、スクリーニングによって発見され た浸潤性乳がんが、50~69歳の女性で 45~54%増加している一方で、以前にスク リーニングに招待されていた70~74歳の女 性の浸潤性乳がんが、有意に低下していな いことを示している。高齢期の浸潤性乳が んが減少していないことから、スクリーニ ングにより発見される浸潤性乳がんの1/3は、 生涯、発見されなかった(つまり過剰診断 だった)のではないかと結論づけている。な お、これらの結果は、スクリーニング導入か ら3~4ラウンド目のデータであり、十分とは 言えないことや、69歳以上の者が1度も受 診しなかった割合が不明であること、ス ウェーデンでは75~79歳の女性の浸潤性 乳がんが、有意に12%減少していることが 示されていることを考慮すると、スクリーニ ングは高齢期の浸潤性乳がんを減少させな いとは言えず、過剰診断かどうか判断 することは困難である。
124	過剰- 6	Puliti D, et al.	2009	イタリア	地域相 関研究	あり(lead time)	最後にスクリーニングに招待されて から5年後の乳がん累積発見率(観 測値)と、スクリーニングがない場合 の乳がん累積発見率(期待値)の比 から、過剰診断の大きさを評価。	13%	60~69歳の乳がん発見率の増加を、年間 1.2%と仮定すると、観測値/期待値の比は、 1.01(95%CI: 0.95-1.07)となった。仮に、乳 がん発見率の増加を年間0%と仮定すると、 1.13(95%CI: 1.07-1.19)となった。従って、過 剰診断は0か、多くても13%を超えることはな い。	検診相終了後、高齢者では実測罹患率の 伸びが低下し、期待罹患率と同じになると いう理想的な結果であり、過剰診断はあつ てもごくわずかということであった。ただし、 過剰診断が大きいという他の研究との間で 検診の精度の比較が必要である。
125	過剰- 7	Paci E, et al.	2006	イタリア	モデル解 析	あり(lead time)	がん検診導入前後の乳がん数を比 較し、乳がんのリードタイムを50歳代 3.7年、60歳代4.2年として補正。	3.2%(浸潤がん)	乳がん検診によって、予測よりも36.2%罹患 率が増えたが、リードタイムで補正すると、非 浸潤がんを入れても4.6%、浸潤がんのみで は3.2%が過剰診断であった。	リードタイムを前臨床期から臨床期までの期 間の指数分布から求め、それをもとに補正 しているが、そもそも「前臨床期から臨床期 までの期間」を測定できた例はリードタイム の短いほうに大きく偏っていることが推定さ れる(長いものは検出できず、その結果測定 できない可能性が高まる)ため、推定された リードタイムは真のリードタイムより短い可 能性が高い。

文献 番号	検索 番号	著者	公表年	国	デザイン	調整	方法	過剰診断割合	結果	コメント
126	過剰-8	de Gelder R, et al.	2011	オランダ	モデル分析	あり(lead time)	検診導入時期を、implementation phase(1990~1997年)、extension phase(1998~2001年)、steady-state phase(2002~2007年)に分けて、過剰診断の割合を推計した。	3.6~9.7%	過剰診断は導入間もない implementation phase で大きく、次第に低下し、steady-state phase では10%未満に安定した。分母を predicted number without screening in screen age とした場合、implementation phase では2.4%から最大26.7%の過剰診断が算出されたが、extension phase では18.2%に留まり、steady-state phase では5.0~8.9%まで低下した。	検診を導入してから安定するまでの時期により、過剰診断の割合は大きく変化し、本研究では安定期には10%未満となっていた。検診における過剰診断を判断する際、導入以降の時間的推移による評価が重要である。
127	過剰-9	Morrell S, et al.	2010	オーストラリア	モデル分析	あり(lead time)	内挿法および外挿法を用い、スクリーニングがなかった場合に期待される浸潤性乳がんの年間発生率をモデルにより推定し、(スクリーニングが実施されて)観測された年間発生率と比較。	30~42%	リードタイムを5年と仮定すると、浸潤性乳がんの過剰診断の割合は、50~54歳で 53%(内挿法)~35%(外挿法)、55~59歳で 56%(内挿法)~37%(外挿法)、60~64歳で 43%(内挿法)~35%(外挿法)、65~69歳で 21%(内挿法)~15%(外挿法)と推定された。5年のリードタイムにおいて、50~69歳の全体の過剰診断の割合は、42%(内挿法)~30%(外挿法)と推定された。同様に、リードタイムを2.5年と仮定すると、50~69歳の全体の過剰診断は、51%(内挿法)~36%(外挿法)と推定された。	内挿法と外挿法の2つの方法で検診がない場合の期待罹患率を求め、さらにリードタイムの長さを2通りで求めた研究であり、さらにHRTと肥満の関与の調整をも追加している。従って、過剰診断割合の大きさを一義的に求めたものではないが、30~51%という範囲で示したものである。
128	過剰-10	Seigneurin A, et al.	2011	フランス	モデル解析	あり(risk factor)	ベイジアンモデルを使ったモデル分析で、過剰診断割合を測定した。	31.9%(浸潤がん)	地域での浸潤がんの1.5%(95%CI: 0.3-2.9)、DCISの28.0%(95%CI: 2.2-59.8)が過剰診断と推定された。検診発見がんに限ると、それぞれ3.3%(95%CI: 0.7-6.5)、31.9%(95%CI: 2.9-62.3)と推定された。	DCISが15%未満という、まだ検診精度の低い初期の時代の推定のためか、過剰診断割合は低いと考察にも記載されている。
129	過剰-11	Junod B, et al.	2011	フランス	時系列研究 (バースコホートをベースにしている)	あり(risk factor)	50~64歳については1926~30年生まれと1941~45年生まれを比較、65~79歳については1911~15年生まれと1926~30年生まれを比較している。	23~76%	年齢を合わせた出生コホート別の罹患率、死亡率から推定すると、15年前のコホートに比べて11年間で罹患率は50~64歳女性では76%高く、65~79歳女性では23%高いと推定される。	比較対照とは生年で15年の差があり、バックグラウンド(リスク要因、診断治療の変化)と同一とは考えにくい。

文献 番号	検索 番号	著者	公表年	国	デザイン	調整	方法	過剰診断割合	結果	コメント
130	過剰- 12	de Gelder R, et al.	2011	オランダ	前後比較 (MISCAN を用いたシミュ レーション モデル)	MISCAN を用いたシミュ レーションモデル	デジタルMMG 83,976人 フィルムMMG 502,574人 受診率82%、100万人の1989年に 0~100歳の女性で、1990~2020年 に少なくとも1度検診を受診した場合。	DCISの発見率は、デ ジタルが1.2/1,000検査 (95%CI:1.0-1.5)と、有 意にアナログ(0.7/1,000 検査(95%CI:0.6-0.7)) よりも高く見積もられた。 デジタルの場合、アナロ グよりも10万人あたり 287人の死亡(4.4%の 死亡率減少)がさらに回 避されたと考えられた。	progressive modelでは過剰診断は14%増 で、non-progressive modelでは43%増とい う結果であった。考察でも述べられているが、 DCISはヘテロであり、その中での進行速度 の速いタイプの含有率により、過剰診断が許 容範囲内か否かが決まってくる。わが国での DCIS中のaggressive caseの率に関する研 究があれば、わが国に適用できる。 デジタルが開始された初期の成績を用いて いることから、要精検率が高すぎる。読影者 が慣れてきた時点での成績のほうがよかつた のではない。	デジタルMMGに変更した場合、乳がん死 亡率減少の上乗せ効果はあるものの、 4.4~21%の過剰診断の増加が起こり得るこ とを示した。利益と不利益のバランスについ ては触れられていない。直近の検査精度を 用いて、過去の検診の成績とつなぎ合わせ たような解析の手法であり、精度にはやや 問題がある。
131	過剰- 13	Yen MF, et al.	2003	スウェーデ ン、英国、オ ランダ、南 オーストラ リア、米国 (ニューヨー ク)	モデル分 析	あり(lead time)	Markov process modelにより、検 診発見がんのうち、無治療でも浸潤 がんとならないDCISの割合を推計。	4%(DCIS)	浸潤がんに行進しない非浸潤がんは、平均 で年間10万人あたり1.11人。浸潤がんに行 進する非浸潤がんは、年間1,000人あたり2.1 人となる。初回検診で見つかるDCISのうち 4%、2回目以降に見つかるDCISのうち37% が浸潤がんに行進しないDCISと推定され る。浸潤がんに行進しないDCISがある割合 で存在するものの、それは少なく、予後に関 わる乳がんを見つける貢献のほうが大きい。	検診発見DCISのうち、治療をしなくても浸 潤がんにならないDCISの割合を論じてい る。従って、生命に影響を及ぼさない浸潤 がんに関する議論はない。
132	過剰- 14	Olsen AH, et al.	2006	デンマーク	モデル分 析	デンマーク のがん登 録、コペン ハーゲン のデータ ベースなど を用いて、 モデル評 価により過 剰診断を 推計	Day and Walterのモデルを用い て、過剰診断割合を計算。	初回受診者の過剰診断 は7.8%(95%CI: 0.3- 26.5)、2回目受診者の 過剰診断は 0.5%(95%CI: 0.02- 2.1)。モデルによる推計 ではsojourn timeは 2.7年(95%CI: 2.2- 3.1)、感度は 100%(99.8-100)。この 数値は最初の2回の検 診中に診断された乳が んの4.8%に相当する。	感度を80~100%として感度分析を行って、妥 当性を検証している。	検診開始から6年という短い期間の成績を 利用した研究であり、過剰診断を過大評価 する傾向にあるといえる。しかし、成績につ いては他の研究と同様であり大きな割合 ではない。

表30 不利益【精密検査(生検)の偶発症】 エビデンス・テーブル

文献番号	検索番号	著者	公表年	国	精検方法	評価指標	方法	対象数	結果	コメント
133	AF6_2	Huber S, et al.	2003	イタリア	11ゲージ針による超音波ガイド下吸引式乳房組織生検	生検から1週間後、6カ月後のマンモグラフィ、超音波検査の所見の変化、および患者へのアンケート調査+医療記録	医療記録: 偶発症、アンケート調査: 検査の満足度、検査後の精神的・心理的負担	105例、108病変中、悪性例を除いた良性病変91例	有害事象が4人の患者で発生した。合併症では、検査中の重篤な出血、迷走神経反射をそれぞれ2%に認め、遅発性の血腫を79%、疼痛、発熱、局所炎症をそれぞれ1%に認めた。検査後の画像所見では、1週間後のマンモグラフィにて46%に血腫と思われる腫瘍を認めたが、6カ月後では脂肪を有する局所性の陰影を1%に認めるのみであった。一方、超音波検査では、1週間後では74%に液体貯留を認めたが、6カ月後には全例で特に所見は認めなかった。患者アンケート調査では、満足していない、といった項目を選択した者は皆無であった。両モダリティの比較では、ステレオガイドの成績が1週間後は有意に良好であったが、6カ月後には両者の差は認めなかった。ただし、不安や鎮痛剤を要する疼痛、違和感、不安といった症状を訴える患者も散見された。	吸引式針生検が、その後の画像検査や、短期、長期で患者に及ぼす影響を調べた研究である。外科的生検と異なり、6カ月後にはscarなどは認めず、問題にならないとの結果であった。また、患者への影響についても肯定的な結果であるため、外科的生検と比較し、不利益は小さいと考えられる。ただし、わが国と異なり、採取本数がかかなり多いわりには、scarがまったく残らないことは実臨床では考えにくく、読影自体の精度が担保されているかは疑問である。

表31 利益と不利益のバランス

方法		年齢						
		40歳	45歳	50歳	55歳	60歳	65歳	70歳
マンモグラフィ単独法								
	検診受診者1,000人中							
	要精検者数	77	77	67	67	53	53	53
	乳がん死亡1人回避のための必要数(NNI)中							
	NNI	2,530	1,713	864	777	782	807	833
	要精検者数	195	132	58	52	41	43	44
マンモグラフィと視触診の併用法								
	検診受診者1,000人中							
	要精検者数	99	99	76	76	62	62	62
	乳がん死亡1人回避のための必要数(NNI)中							
	NNI	3,698	2,504	1,474	1,325	1,334	1,376	1,420
	要精検者数	366	248	112	101	83	85	88

注)

1) マンモグラフィ単独法およびマンモグラフィと視触診の併用法の要精検率(検診受診者1,000人中の要精検者数)は、2008年度日本乳癌検診学会誌 乳癌検診全国集計報告より引用。

2) Number Needed to Invite(NNI)は、わが国の乳がん死亡リスク(2011)と対象年齢の受診者を13年間追跡し期待できる乳がん死亡リスクの差の逆数として算出した。

3) 13年間追跡し期待できる乳がん死亡リスクは、わが国の乳がん死亡リスク(2011)と各検診方法の相対危険度(メタ・アナリシス)を乗じて得られる。

4) わが国の乳がん死亡リスク(2011)は、がんの統計 '12 (http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2012/cancer_statistics_2012.pdf)参照。

5) 乳がん死亡1人回避のための必要数の要精検者数は、NNIと各方法の要精検率を乗じた。

表32 乳がん検診の推奨グレード

方法	推奨 グレード	証拠の レベル (死亡率 減少効果)	推奨の判断基準	対策型検診	任意型検診	研究への提言
マンモグラフィ単独法 (40~74歳)	B	1+	40~74歳を対象とした複数の無作為化比較対照試験の結果を総合して、死亡率減少効果を示す相応な証拠がある。不利益については偽陽性、過剰診断、放射線誘発乳がんの発症の可能性がある。	対策型検診としての実施を推奨する。	任意型検診としての実施を推奨する。	死亡率減少効果の根拠となった研究が海外から報告されているが、わが国における評価研究が必要である。わが国の罹患のピークとなっている、40歳代における死亡率減少効果の大きさを確認する必要がある。同時に、マンモグラフィの不利益については、40歳代では偽陽性率、放射線被ばくに関する研究、50歳以上では過剰診断に関する研究が特に必要である。
マンモグラフィと視触診 の併用法 (40~64歳)	B	1+	40~64歳を対象とした複数の無作為化比較対照試験の結果を総合して、死亡率減少効果の相応な証拠がある。不利益については偽陽性、過剰診断、放射線誘発乳がんの発症の可能性がある。	対策型検診としての実施を推奨する。ただし、視触診が適正に行われるための精度管理ができない状況では実施すべきではない。	任意型検診としての実施を推奨する。ただし、視触診が適正に行われるための精度管理ができない状況では実施すべきではない。	マンモグラフィに視触診を追加した場合の利益(死亡率減少効果)と不利益(偽陽性)に関する研究が必要である。視触診の精度管理や教育啓発を検討すべきである。
マンモグラフィ単独法・ マンモグラフィと視触診 の併用法 (40歳未満)	I	2-	40歳未満の乳がん罹患率は低く、死亡率減少効果を検討した研究も極めて少ない。このため、死亡率減少効果を判断することはできない。	対策型検診としての実施を推奨しない。	任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であり、不利益が大きい可能性について適切な説明を行うべきである。	罹患率の低い40歳未満にマンモグラフィを実施した場合の不利益に関する研究が必要である。
視触診単独法	I	2-	死亡率減少効果を検討した症例対照研究は2件あるが、確定的な結果は得られなかった。開発途上国における無作為化比較対照試験の結果も中間報告に留まる。このため、死亡率減少効果を判断することはできない。	対策型検診としての実施を推奨しない。	任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益について適切な説明を行うべきである。ただし、視触診が適正に行われるための精度管理ができない状況では実施すべきではない。	無作為化比較対照試験の結果を参照したうえで、わが国の医療環境との整合性を考慮し、再度検討する余地がある。
超音波検査 (単独法・マンモグラフィ 併用法)	I	3	感度・特異度の報告はあるが、死亡率減少効果を検討した研究はない。このため、超音波検査による死亡率減少効果を判断することはできない。	対策型検診としての実施を推奨しない。	任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益について適切な説明を行うべきである。	国内で進行中のマンモグラフィと超音波検査の併用について無作為化比較対照試験を継続し、死亡率減少効果を検討すべきである。

注)

1) 証拠のレベル、推奨グレードは別表(表4、表5)参照。

2) 検討対象は75歳未満に限定した。

3) 啓発活動として行われている自己触診は、乳がん検診の方法としては対象外である。

4) 推奨グレードIIは、現段階においてがん検診として実施するための証拠が不十分であることを意味するが、今後の研究成果によって将来的に判定が変更される可能性がある。

5) 65~74歳については、マンモグラフィと視触診の併用法に関する証拠は認められなかった。従って、65~74歳には、マンモグラフィ単独法による検診を対策型検診として推奨する。

表33 乳がん検診ガイドラインの国際比較

国・組織	マンモグラフィ			視触診	自己触診
	40~49歳	50~74歳	75歳以上		
USPSTF(2009)	推奨しない	2年ごと	証拠不十分	証拠不十分	推奨しない
ACS(2003)	毎年実施	毎年実施	毎年実施	30歳代から少なくとも3年に1回	20歳以上推奨
カナダ(2011)	推奨しない	2~3年ごと実施	推奨なし	推奨しない	推奨しない
オーストラリア	積極的に勧めない	50~69歳 2年ごと実施	積極的に勧めない	—	—
英国	積極的に勧めない	73歳まで3年ごと実施	定期検診の対象にしない	推奨しない	推奨しない
韓国	2年ごと実施	2年ごと実施	2年ごと実施	—	—

表34 無作為化比較対照試験に基づく過剰診断割合の推計

	A	B	C	D
分子	過剰に診断されたがん	過剰に診断されたがん	過剰に診断されたがん	過剰に診断されたがん
分母	追跡期間内に検診未受診者に診断されるがん	追跡期間内に検診招聘者(検診全対象者)に診断されるがん	検診実施期間内に検診未受診者に診断されるがん	検診実施期間内に検診招聘者(検診全対象者)に診断されるがん
Malmö study I (55~69歳)	11.7% (82/698)	10.5% (82/780)	18.7% (82/438)	29.1% (82/282)
Canada study I	14.1% (82/581)	12.4% (82/663)	22.7% (82/361)	29.4% (82/279)
Canada study II	10.7% (67/626)	9.7% (67/693)	16.0% (67/420)	19.8% (67/338)

([139] Marmot MG, et al. Br J Cancer. 2013)