

厚生労働省がん検診のあり方検討会(2014.9.18)資料

# 有効性評価に基づく 乳がん検診ガイドライン

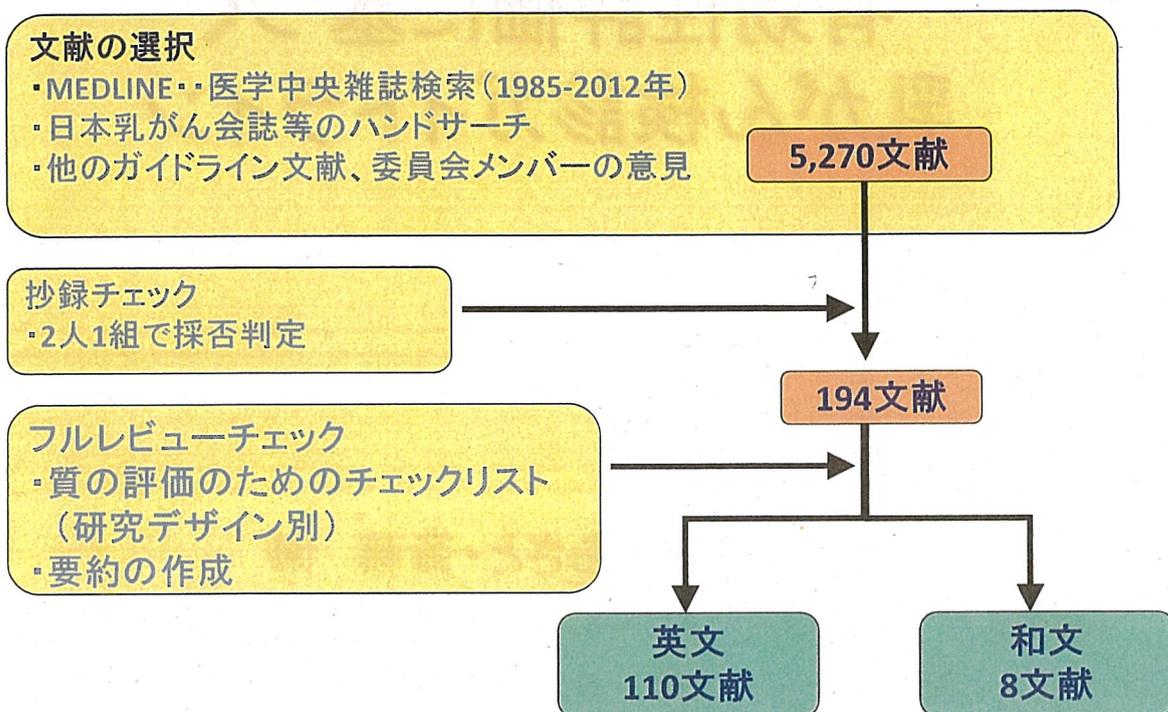
濱島 ちさと・斎藤 博

(国立がん研究センター がん予防・検診研究センター)

## 乳がん検診ガイドラインの背景

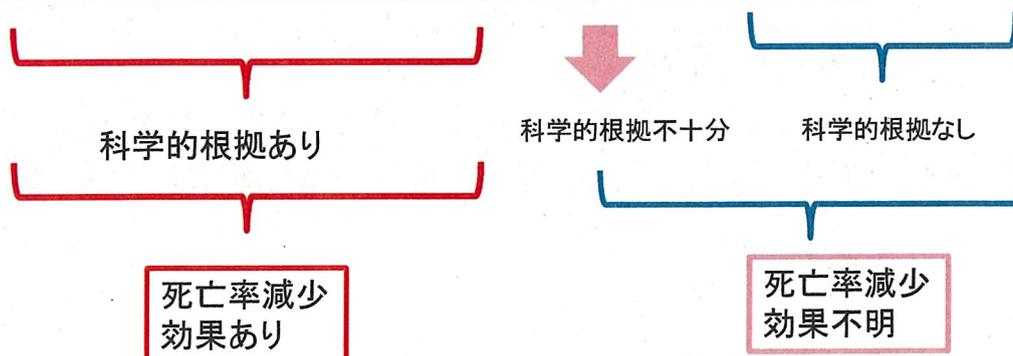
- 平成13年に公表された、平成12年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性評価報告書」(久道班報告書第3版)において、視触診とマンモグラフィの併用による乳がん検診推奨
- 40歳以上を対象とした視触診とマンモグラフィによる乳がん検診が標準的な方法として全国の市区町村で実施
- 久道班報告書第3版公表から13年が経過しており、新たな予防対策の科学的根拠の検討必要

# 系統的レビューの手順



## 検査法別の死亡率減少効果

死亡率減少効果	マンモグラフィ			視触診(単独)	マンモグラフィ(40歳未満)	超音波(単独・MMG併用)
	(50~74歳)	(40~49歳)	+視触診			
RCT	5	6	3	0	0	0
コホート	-	-	1	2	0	0
症例対照研究	-	-	2	0	0	0
その他	-	-	0	0	0	0
合計	5	6	6	2	0	0





# 死亡率減少効果

## マンモグラフィ【単独法】の エビデンス: 40~74歳

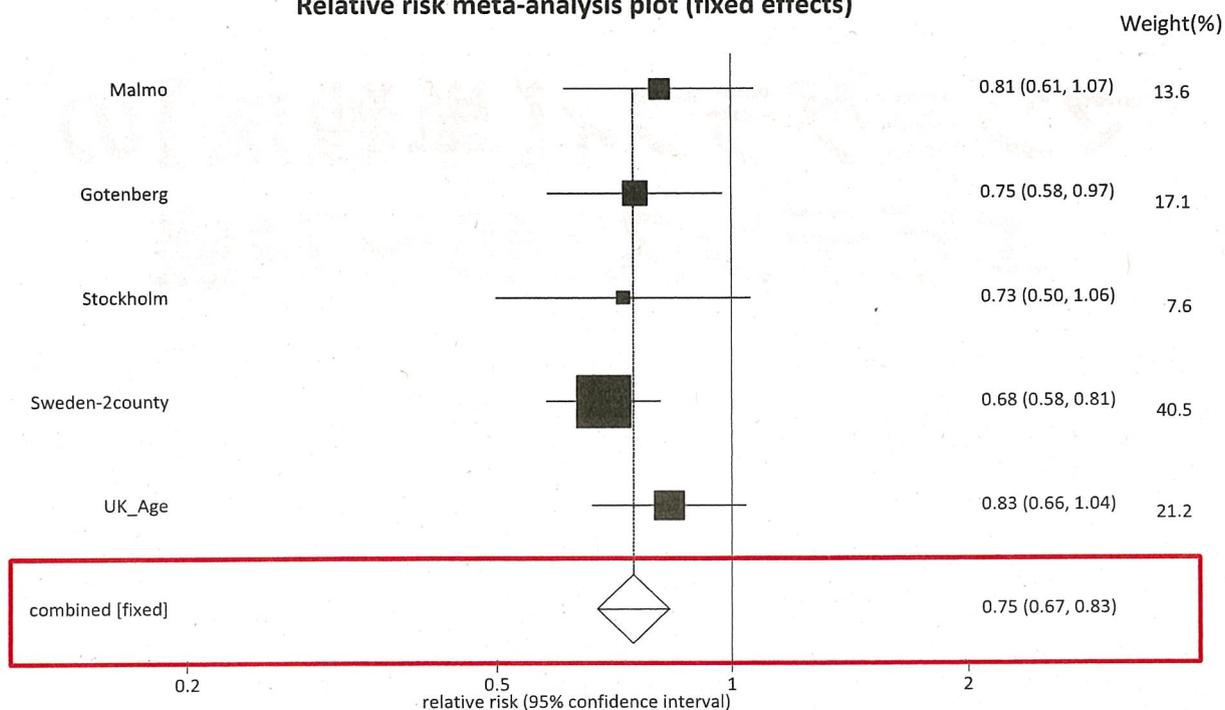
### マンモグラフィ【40~74歳対象】RCTの概要

	Malmö I and II	Swedish Two County	Canada II	Stockholm	Göteborg	UK Age trial
研究開始	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	133,065 (45)	39,405	60,800	52,222	160,921
対象年齢	45~69歳/43~49歳	38~75歳	50~59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+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	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】						
検診群: 乳がん死亡/対象数 対照群: 乳がん死亡/対象数 Risk Ratio(95%CI)	検診群: 87/20695 対照群: 108/20783 RR: 0.81(0.61-1.07)	検診群: 261/77080 対照群: 277/55985 RR: 0.68(0.57-0.81)	MMG+PE群: 107/19711 PE群: 105/19694 RR: 1.02(0.78-1.33)	検診群: 66/40318 対照群: 45/19943 RR: 0.73(0.50-1.06)	検診群: 88/21650 対照群: 162/29961 RR: 0.75(0.58-0.97)	検診群: 105/53884 対照群: 251/106965 RR: 0.83(0.66-1.04)

解析対象年齢: 全年齢 及びサブ解析として40-49歳、50-74歳

# マンモグラフィ単独法のメタ・アナリシス 【40-74歳】

Relative risk meta-analysis plot (fixed effects)



Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 29.11$  (df = 1)  $P < 0.0001$



## 死亡率減少効果

# マンモグラフィと視触診 の併用法のエビデンス

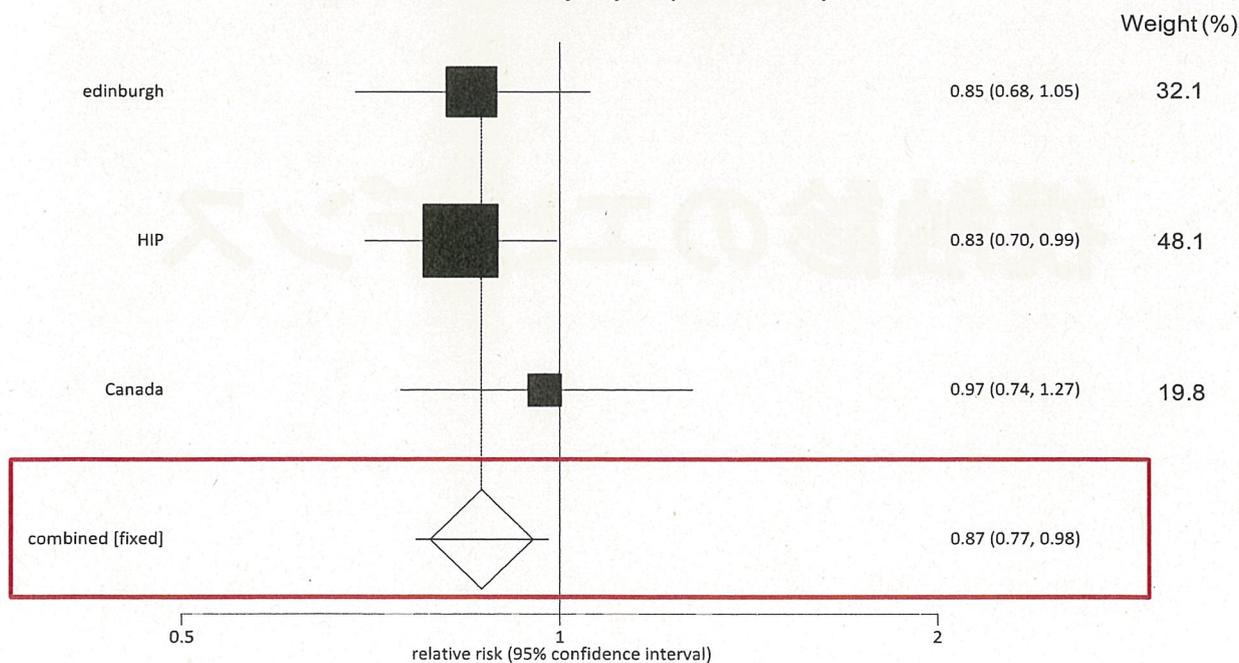
## マンモグラフィと視触診RCTの概要

	New York HIP	Canada I	Edinburgh
研究開始	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
対象数	62,000	89,835	54,654 (87)
対象年齢	40~64歳	Canada1: 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	初回2方向、以降1方向
検診間隔(月)	12	12	24
検診回数	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
追跡調査			
追跡期間	10年	Canada1: 25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

解析対象年齢: 全年令およびサブ解析として40-49歳、50-64歳

## マンモグラフィ併用法のメタ・アナリシス 【40-64歳】

Relative risk meta-analysis plot (fixed effects)



Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 5.34$  (df = 1) P = 0.0209

# デジタルとフィルムの精度(感度・特異度)比較

著者	公表年	デザイン	国	対象	結果(デジタル)	結果(フィルム)
Skaane P	2007	RCT	ノルウェー	デジタル: 16,985人 フィルム: 6,944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)
Kerlikowske K	2011	コホート	US	40-79歳 329,261人 デジタルMMG: 231,034件 フィルムMMG: 638,252件	感度: 40-49y 82.4(75.5-87.7) 50-59y 80.5(74.7-85.3) 60-69y 89.9(85.1-93.3) 70-79y 86.0(79.2-90.8) 特異度: 40-49y 88.0(85.9-89.9) 50-59y 90.9(89.2-92.3) 60-69y 92.1(90.6-93.3) 70-79y 92.8(91.4-94.0)	感度: 40-49y 75.6(70.8-79.8) 50-59y 85.1(81.7-88.0) 60-69y 83.0(79.3-86.2) 70-79y 84.6(80.6-88.0) 特異度: 40-49y 89.7(87.8-91.3) 50-59y 90.9(89.3-92.4) 60-69y 91.9(90.4-93.2) 70-79y 93.1(91.8-94.2)

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、陽性反応的中度は同等であった。



## 死亡率減少効果

# 視触診のエビデンス

# 症例対照研究: 視触診

診断日からの 受診観察期間	症例群		対照群		オッズ 比	95%CI	有症状者除外 オッズ比	95%CI
	数	受診率 (%)	数	受診率 (%)				
1年	93	17	375	18	0.93	(0.48-1.79)	0.56	(0.27-1.18)
2年	88	24	347	25	0.86	(0.46-1.60)	0.60	(0.30-1.17)
3年	83	24	328	31	0.63	(0.33-1.18)	0.48	(0.25-0.93)
4年	80	25	319	33	0.57	(0.30-1.07)	0.44	(0.23-0.84)
5年	75	25	299	33	0.59	(0.31-1.14)	0.45	(0.22-0.89)

(Kanemura S, Jpn J Cancer Res:1999)

- ▶ 日本における症例対照研究(Kanemura S, Jpn J Cancer Res:1999)では、1年以内の受診のオッズ比は0.93 (0.48-1.79)、3年以内受診では0.63 (0.33-1.18)

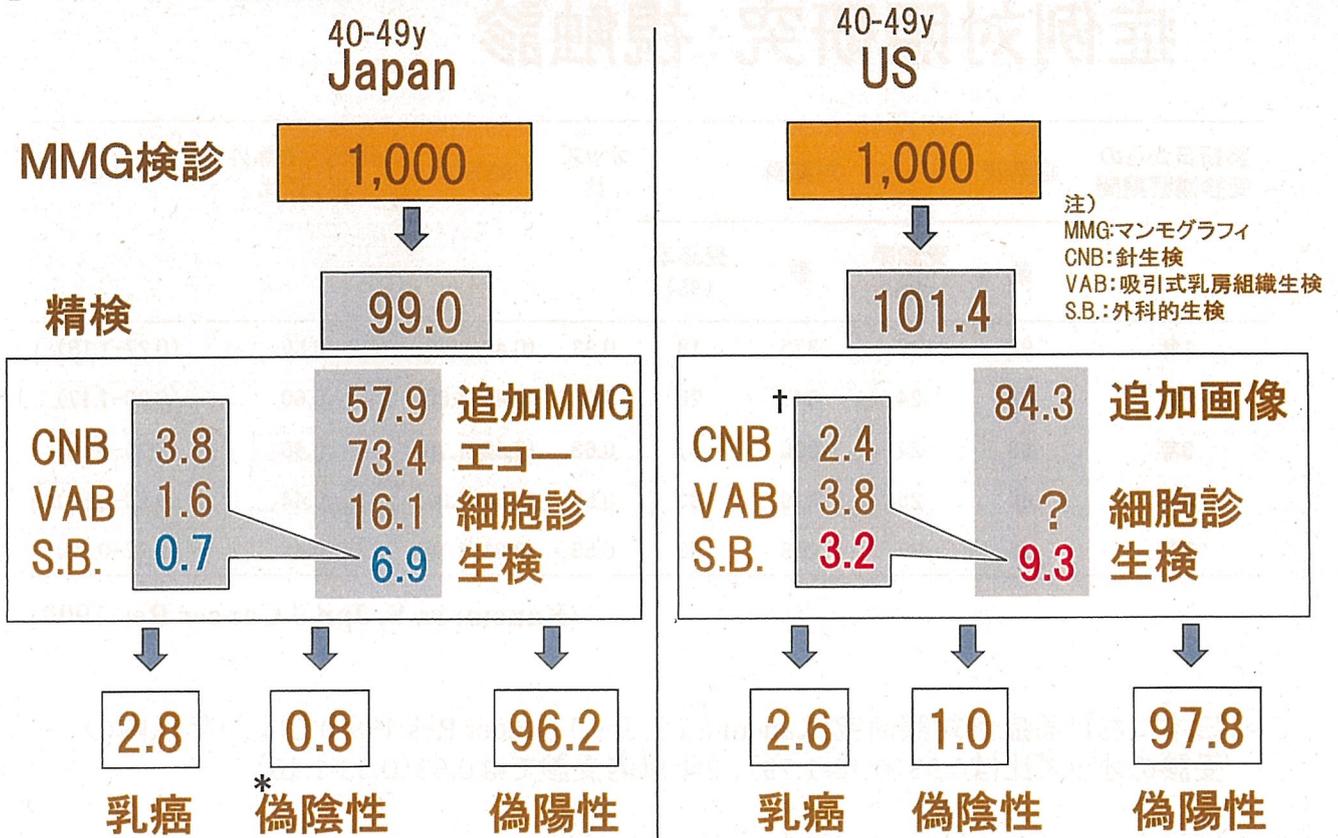
## 視触診のエビデンス

	平均リスク (95%CI)	ハイリスク (95%CI)	全対象 (95%CI)
<b>40-65歳</b>			
視触診あるいはマンモグラフィ	0.96 (0.80-1.14)	0.74 (0.53-1.03)	0.91 (0.78-1.07)
<b>視触診</b>	<b>0.94 (0.79-1.12)</b>	<b>0.80 (0.59-1.08)</b>	<b>0.92 (0.79-1.06)</b>
マンモグラフィ	0.86 (0.71-1.04)	1.05 (0.80-1.39)	0.92 (0.79-1.08)
<b>40-49歳</b>			
視触診あるいはマンモグラフィ	0.95 (0.76-1.19)	0.78 (0.50-1.23)	0.92 (0.76-1.13)
<b>視触診</b>	<b>0.91 (0.73-1.13)</b>	<b>0.99 (0.65-1.52)</b>	<b>0.94 (0.77-1.14)</b>
マンモグラフィ	0.80 (0.62-1.01)	1.03 (0.69-1.52)	0.85 (0.69-1.05)
<b>50-65歳</b>			
視触診あるいはマンモグラフィ	0.95 (0.71-1.28)	0.68 (0.41-1.12)	0.87 (0.68-1.12)
<b>視触診</b>	<b>0.98 (0.74-1.31)</b>	<b>0.61 (0.39-0.97)</b>	<b>0.86 (0.68-1.09)</b>
マンモグラフィ	1.02 (0.74-1.39)	1.13 (0.75-1.69)	1.04 (0.82-1.33)

(Elmore JG, JNCI:2005)

- ▶ 米国の症例対照研究(Elmore JG, JNCI:2005)では、3年以内の視触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))。
- ▶ インドを始めとして開発途上国で視触診によるRCTが進行中であるが、死亡率減少効果は報告されていない。
- ▶ インドRCT研究では精度の報告あり(Sankaranarayanan R, JNCI:2011)。感度51.7 (95%CI: 38.2-65.0) 特異度94.3 (95%CI: 94.1-94.5)

【マンモグラフィ精密検査による不利益の比較】



\* : Miyagi's data

† : Florida's data

Kasahara Y,2013

## 超音波検査の検査精度

著者	公表年	MMG 実施	PE 実施	国	対象数	対象年齢	結果
Honjo S	2007	○	○	日本	3,453人	30歳以上	感度53.8% 特異度95.4%
Uchida K	2008	○	○	日本	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)	エコー単独 75.3%(73of 97 cancers)
森久保寛	2008	○		日本	延べ91,882件		感度 40歳台72% 50歳台71% 60歳台63% 70歳以上59%
Kolb TM	2004	○	○	米国	11,130人	平均59.6歳	感度27.6% 特異度99.4%
Berg WA	2005	○		米国	2,809人	25歳以上	感度50% 特異度91.8%

# 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及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
	AF組み合わせ	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	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

## 対策型検診と任意型検診における推奨グレード

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+
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+
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。その説明に基づき、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、個人レベルで検討する。	推奨しない	適切な説明に基づき、個人レベルで検討する	1-/2-/3/4

# 乳がん検診ガイドラインの推奨(1)

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
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。
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、 <b>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。</b>	任意型検診としての実施を推奨する。 ただし、 <b>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。</b>

\* 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。

# 乳がん検診の推奨(2)

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
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。
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。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。
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。

第3次対がん総合戦略研究として実施したJ-START(マンモグラフィに超音波検査を併用する検診と併用しない検診との比較試験)について、検証を行っている。

# 乳がん検診の国際的評価

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		
カナダ (2011)	推奨しない	2～3年毎 実施	推奨なし	推奨 しない	推奨しない
ACS (1994/2001)	毎年実施	毎年実施	毎年実施	30歳から 3年に1回	20歳以上 推奨
USPSTF (2009)	推奨しない	2年毎	証拠不十分	証拠 不十分	推奨しない
オーストラリア	積極的に 勧めない	50～69歳 2年毎実施	積極的に 勧めない	-	-
英国	47歳まで 順次拡大	50～70歳 まで 3年毎実施	73歳まで 順次拡大	推奨なし	推奨なし

## 乳がん検診のまとめ

- マンモグラフィ単独法(40-74歳)及びマンモグラフィと視触診の併用法(40-64歳)は、死亡率減少効果の相応な証拠がある
- 本ガイドラインでは、40-64歳に対しては、マンモグラフィ単独法及びマンモグラフィと視触診の併用法を推奨
- 対策型検診において、上記の科学的根拠を反映することにより、乳がん検診の目的である死亡率減少につながることを期待される