

2021 年 8 月 18 日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科
日本医療研究開発機構

世界初・日本発：
超音波検査による乳がん検診のランダム化比較試験（J-START）
- 若い女性への乳がん検診の標準化と普及へ向けて -
第 2 報

【研究のポイント】

- ・ 若年女性に対する乳がん検診での乳房超音波検査の有効性を検証する目的で「ランダム化比較試験^{注1} (RCT)」を用い 76,196 人の協力を得て実施しました。第 1 報の「プライマリエンドポイント：初回検診における感度、特異度、がん発見率」は 2016 年 1 月に *Lancet* に掲載されました。
- ・ 今回の第 2 報では、乳房超音波検査がマンモグラフィの偽陰性問題（検診でがんを検出できないこと）を補う有力な検査法であることが示されました。
- ・ 超音波検査を用いた乳がん検診に関する大規模 RCT は世界初であり、この成果は日本および世界で増え続ける乳がん対策の重要な礎となることが期待されます。

【研究概要】

乳がんの検診法として、乳房超音波検査の導入が期待されていますが、その有効性評価に関する研究は報告されていませんでした。東北大学大学院医学系研究科の大内 憲明（おおうち のりあき）客員教授らの研究グループは、40 歳代女性を対象に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を実施し、今回、第 2 報を公表します。

本研究は、科学的に最も質の高い研究デザインである「ランダム化比較試験^{注1} (RCT)」を用い、日本全国から 76,196 人の女性たちの協力を得て行われました。大規模な超音波検査を用いた乳がん検診に関する RCT は世界で初めてであり、この成果は日本および世界で増え続ける乳がん対策の重要な礎となることが期待されます。

今回の報告は、介入群と対照群における「乳房濃度別の感度、特異度解析による超音波検査の評価」となります。研究の結果、乳房超音波検査がマンモグラフィの偽陰性問題（検診でがんを検出できないこと）を補う有力な検査法であることが示されました。

本研究の結果は、2021 年 8 月 18 日の JAMA Network Open（電子版）に掲載されます。本研究は、厚生労働科学研究費補助金および日本医療研究開発機構（AMED）革新的がん医療実用化研究事業の支援を受けて行われました。

【研究内容】

乳がんは女性がんで最も多く、壮年層での死亡率第一位を占めていることから、早期発見による対策が求められています。死亡率減少効果が臨床試験で証明され国際的に普及しているのがマンモグラフィによる検診です。しかし、マンモグラフィ検診は特に乳房濃度^{注2}の高い(高濃度乳房の)若い女性で精度が低下することが国際的な問題となっています。一方、超音波検査は乳房濃度に依存せず安価であり、乳がん検診への導入が期待されていますが、有効性評価に関する研究は報告されていません。私たちは平成18年度に「がん対策のための戦略研究:超音波検査による乳がん検診の有効性を検証する比較試験(J-START)」を提案し採択されました。最大の特徴は日本で経験のなかったランダム化比較試験(RCT)を76,196人の40歳代健常女性のご協力を得て実施したことです。マンモグラフィ受診群を対照とし、マンモグラフィ検診に超音波検査を加えた群を介入群として、無作為に割り振られた方法で初回とその2年後に同じ検診を受診いただくランダム化比較試験と呼ばれる研究デザインで平成19年度から登録を開始しました。

研究成果の第1報(プライマリエンドポイント:感度、特異度、がん発見率)はLancetに掲載されました(2016年1月)。今回の第2報は、介入群と対照群における「乳房濃度別の感度、特異度解析による超音波検査の評価」についての報告です。

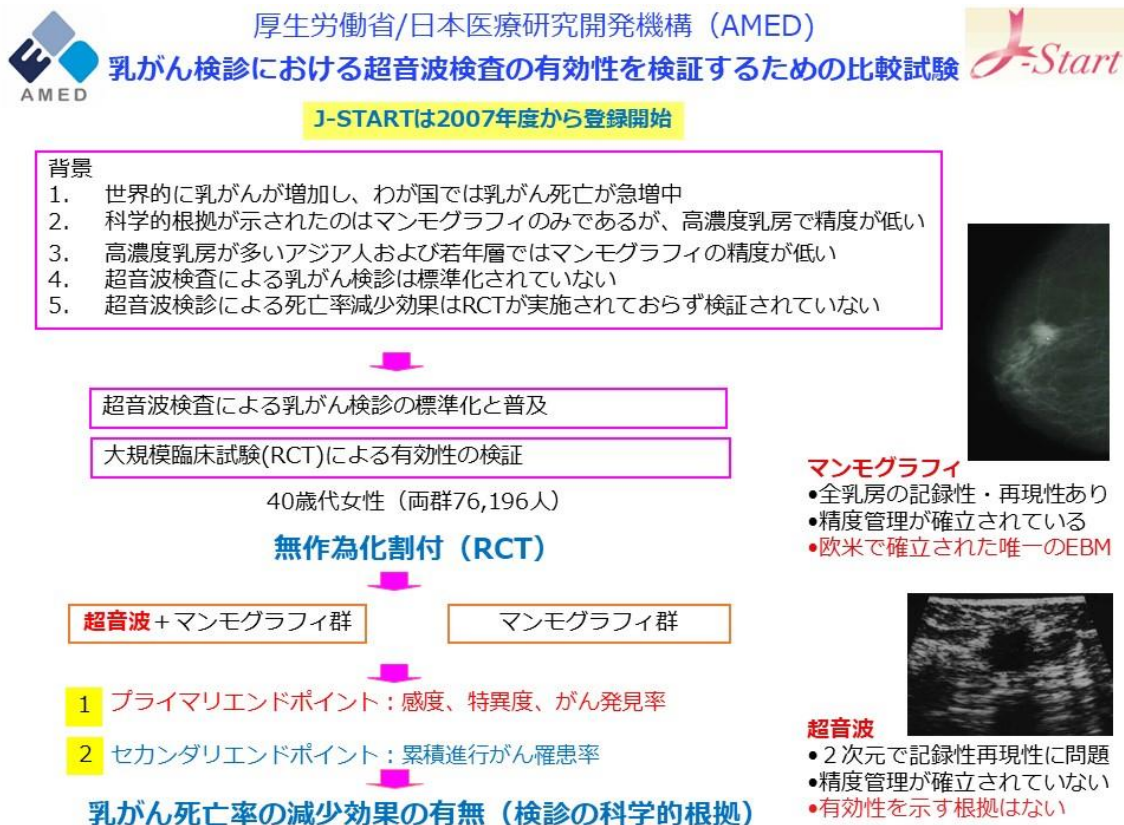


図1 J-START の概要

研究の結果、高濃度乳房のみならず非高濃度乳房においても、介入群での感度が有意に高く、超音波検査の上乗せ効果が確認されました。このことは、従来から指摘されてきた高濃度乳房問題は、「高濃度」対「非高濃度」ではなく、マンモグラフィ検診における偽陰性問題（検診でがんを検出できないこと）であることを解明したことになります。すなわち、乳房超音波がマンモグラフィの弱点（エックス線検査に伴う偽陰性）を補う有力な検査法であることが示されました。

4. 発見がん数と乳腺濃度別のモダリティの感度

モダリティ		介入群発見乳がん数			
		介入群 (MG+US, n=9705)		非介入群 (MG, n=9508)	
MG	US	高濃度	非高濃度	高濃度	非高濃度
+	-	12	12	--	-
+	+	12	8	-	-
-	+	17	7	-	-
+	N/A			22 (+2*)	14
-	-	3	2	10	9
(中間期がん)					
Total		44	29	32 (+2*)	23
*MGではなく視触診で発見された2症例のがんを含む					
		感度			
MG		24/44=55%	20/29=70%	22/32=69%	14/23=61%
US		29/44=66%	15/29=52%		
MG+US		41/44=93%	27/29=93%		

MG：マンモグラフィ、US：超音波検査、n：人数、N/A：該当なし

図2 発見がん数と乳腺濃度別モダリティの感度

結論: 今回の成果は、従来から指摘されてきたマンモグラフィ高濃度乳房問題における解決策の一つであり、我が国のみならず国際社会へ大きなインパクトを与えうるものです。すでに、臨床医が標準的な治療を知る上で重要な情報源の検証作業を担う国際的機関 **Cochrane Review** ^{注3}と、高濃度乳房啓発を担う米国非営利団体 **DenseBreastInf.org**からも問合せが届いています。40歳代罹患率の高い日本を含むアジア地域では特に重要な成果といえます。

支援: 本研究は、厚生労働省科学研究費補助金および日本医療研究開発機構革新的がん医療実用化研究事業（平成26年度～28年度、平成29年度～令和元年度、令和2年度～）の支援により行われました。

【用語説明】

- 注1. ランダム化比較試験:最も質の高い科学的証拠が期待できる研究試験のデザインの一つ。既知の試験参加者の属性や影響を及ぼし得る未知の因子による偏りを2群間で少なくするために、手順書(プロトコール)に従い介入群と非介入群を無作為に割り付ける。新しい治療方法や予防を含めた医療の臨床試験で、科学的な証拠を検証するために用いられることが推奨されている。
- 注2. 乳房濃度:乳房は乳腺組織、脂肪組織、皮膚、乳頭・乳輪、血管などにより構成され、マンモグラフィではX線が通過しにくい乳腺組織は白く、通過しやすい脂肪組織は黒く写る。乳房に占める乳腺組織の割合のことをマンモグラフィでは「乳腺濃度」と言う。
- 注3. Cochrane Review:ランダム化比較試験(RCT)を中心に臨床試験をくまなく収集し、評価、分析した系統的レビュー。抄録や一般語訳(医学の専門用語を避けて書かれた平易な要約)が付けられ、医療関係者や医療政策決定者、さらには一般市民がエビデンス(科学的根拠)の内容を理解するのに支援する。

【論文題目】

Title: Evaluation of adjunctive ultrasonography for breast cancer detection among women aged 40-49 years with varying breast density undergoing screening mammography: A secondary analysis of a randomized clinical trial

Authors: Narumi Harada-Shoji, MD, PhD; Akihiko Suzuki, MD, PhD; Takanori Ishida, MD, PhD; Ying-Fang Zheng, MD, PhD; Yoko Narikawa-Shiono, PhD; Akiko Sato-Tadano, MD, PhD;

Rie Ohta; Noriaki Ohuchi, MD, PhD

掲載誌名: JAMA Network Open.2021;4(8):e2121505.

DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.21505

【お問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東北大学大学院医学系研究科 乳腺内分泌外科学分野

教授 石田 孝宣

客員教授/名誉教授 大内 憲明

電話番号:022-272-3011 (J-START 事務局)

Eメール:noriaki-ohuchi@med.tohoku.ac.jp

＜報道に関すること＞

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-8032

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール:press@pr.med.tohoku.ac.jp

＜AMED 事業に関すること＞

日本医療研究開発機構 (AMED)

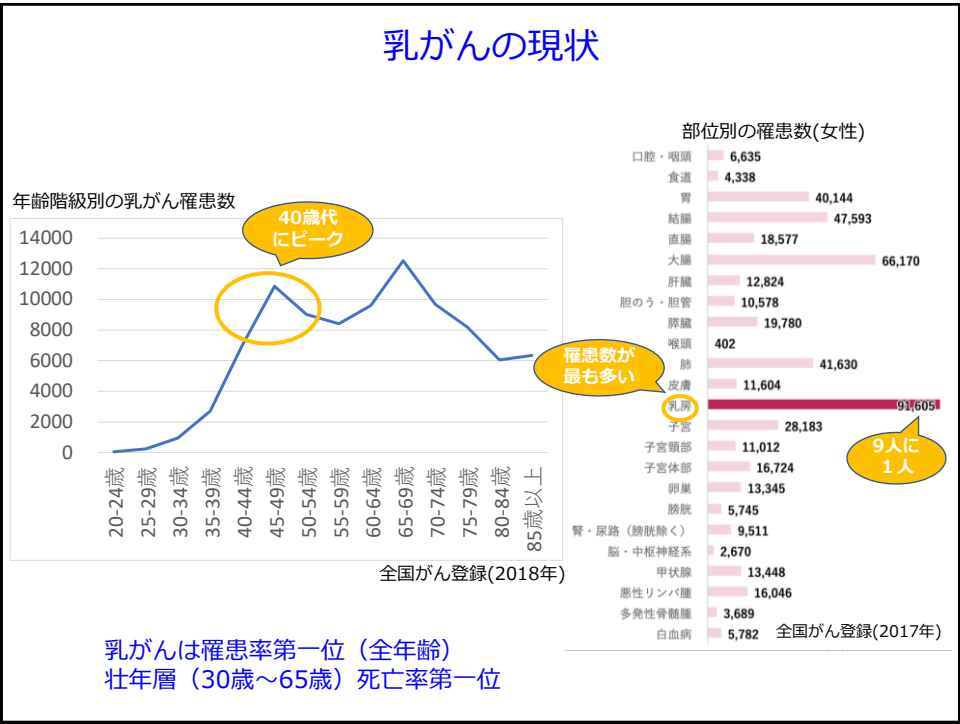
ゲノム・データ基盤事業部 医療技術研究開発課

革新的がん医療実用化研究事業

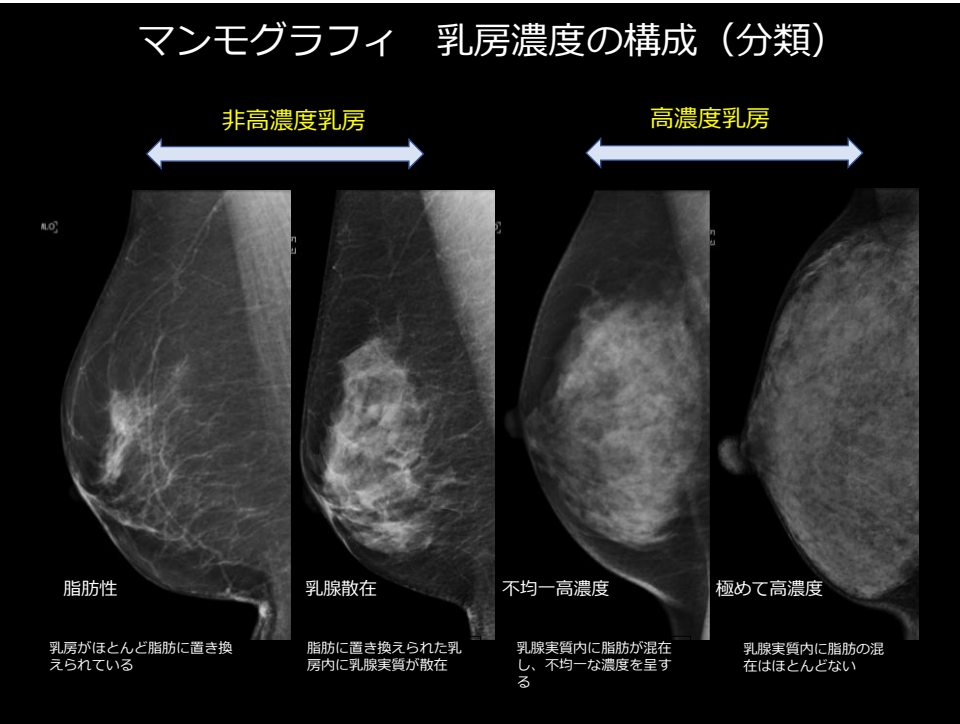
電話番号:03-6870-2221

Eメール:cancer@amed.go.jp

<補足資料>



1



2

J-STARTとは？

超音波検査による乳がん検診の有効性を検証する比較試験

日本発・世界最大規模の臨床試験

目的

超音波検査による乳がん検診の
標準化と普及

マンモグラフィ+超音波検査の
有効性の検証



乳がん検診における

世界初・EBMとしての

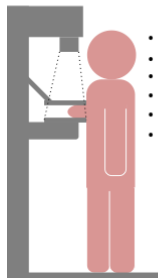
マンモグラフィ
+
超音波検査

の確立

3

何故、この研究が期待されているのか？

マンモグラフィと超音波検査の比較



- ・ 乳房を圧迫してX線写真を撮影
- ・ 圧迫により痛みを感じることもある
- ・ 小さな石灰化でも検出できる
- ・ 50歳以上の検査に有効
- ・ 高濃度乳房では精度が落ちる
- ・ 妊娠中は受けられない



- ・ 超音波によって画像を撮影
- ・ 痛みを感じることはない
- ・ 小さな石灰化は検出できない
- ・ 高濃度乳房でも精度が落ちない
- ・ 妊娠中でも検査可能

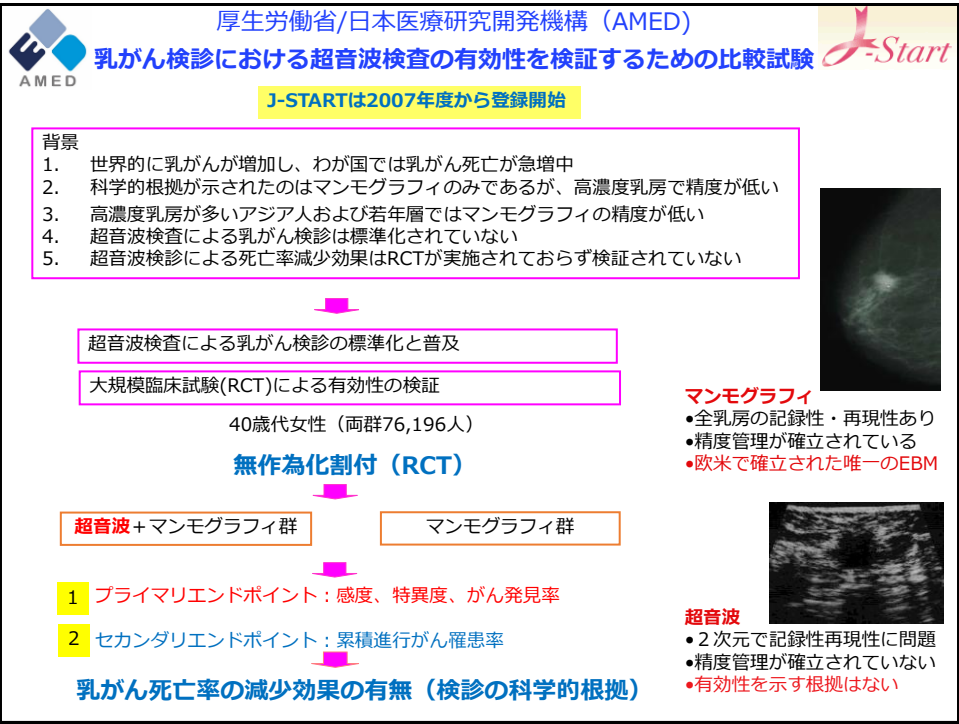
マンモグラフィ	超音波
精度管理が確立されている	精度管理が確立されていない
欧米でEBM※として確立されている	有効性を示す根拠(EBM)は無い
画像の保存性、比較性に優れている	画像の保存性に弱い

※EBM: Evidence-Based Medicine。根拠に基づく医療の意。

4



5



6

J-START サロゲート指標

1 プライマリ・エンドポイント【感度・特異度、がん発見率・早期がん比率】

2 セカンダリ・エンドポイント【累積進行がん罹患率】を設定

THE LANCET

1 (2016)

All Content

Search

Advanced Search

Feature

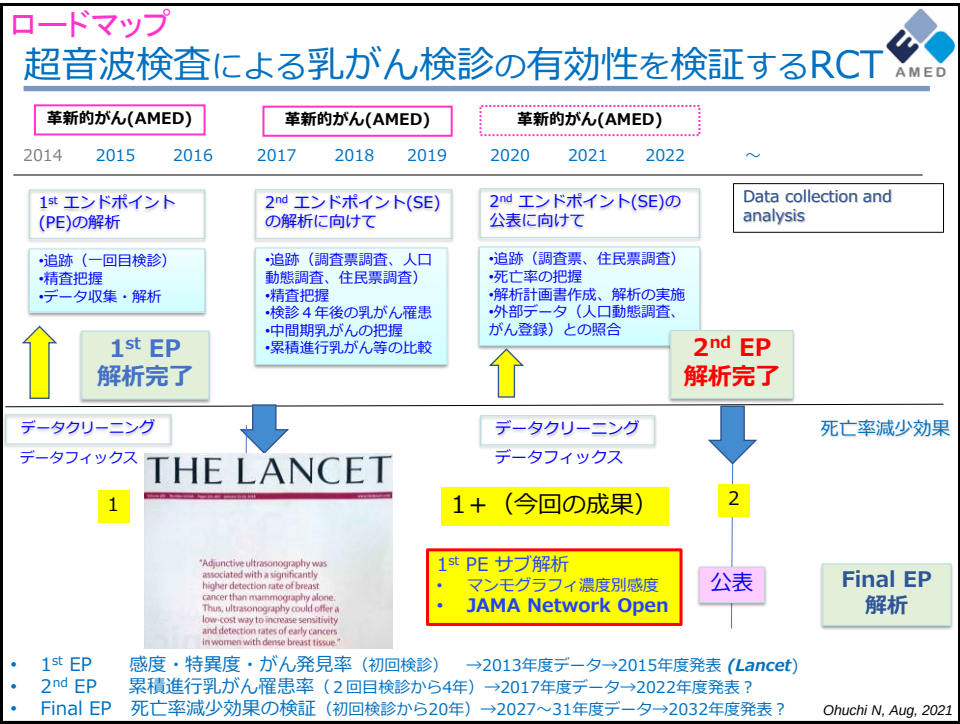
Breast cancer screening

Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START) assesses the efficacy of mammography with adjunctive ultrasonography in improving sensitivity and detection rates of early breast cancers.

http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00774-6

< >

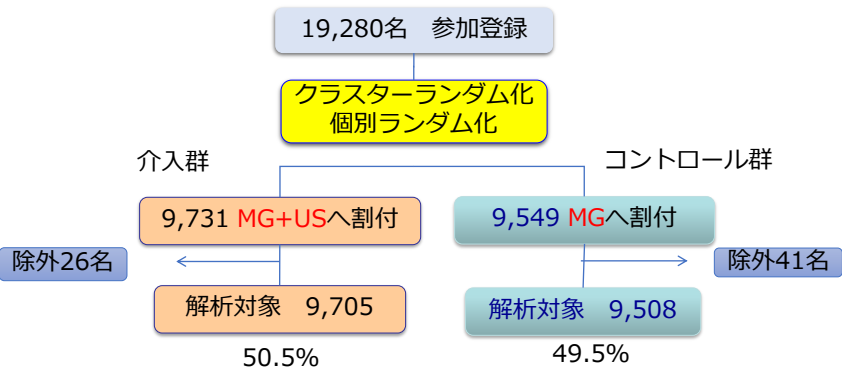
7



8

対象と方法

対象者：
2007年10月から2009年9月までの間に宮城県対がん協会、仙台市医師会、石巻市医師会が行った乳がん検診受診者のうち、「超音波による乳がん検診の有効性を検証するための比較試験（J-START）」に参加を承諾し、研究に登録された受診者のうち、同意撤回者を除く19,280名



9

1- ① . 解析対象者の基本特性と乳房構成

	介入群		コントロール群	
	高濃度	非高濃度	高濃度	非高濃度
症例数	5797	3908	5593	3915
登録時年齢	44.5±2.9	44.7±2.9	44.5±2.9	44.6±2.9
初経の年齢				
< 9	12(0.2%)	13(0.3%)	9(0.2%)	16(0.4%)
10－15	5709(98.5%)	3850(98.5%)	5517(98.6%)	3866(98.8%)
16<	76(1.3%)	45(1.2%)	67(1.2%)	33(0.8%)
月経の状況				
閉経前（整）	4502(77.7%)	2851(73.0%)	4399(78.7%)	2886(73.7%)
不規則	948(16.4%)	751(19.2%)	876(15.7%)	739(18.9%)
閉経	347(6.0%)	305(7.8%)	315(5.6%)	288(7.4%)

10

1- ② . 解析対象者の基本特性と乳房構成

	介入群		コントロール群	
	高濃度	非高濃度	高濃度	非高濃度
妊娠歴 なし	606(10.5%)	207(5.3%)	520(9.3%)	222(5.7%)
1-2回	3001(51.8%)	1850(47.4%)	2916(52.1%)	1857(47.4%)
3回以上	2034(41.2%)	1763(45.2%)	1969(35.2%)	1759(44.9%)
初産年齢				
<24歳	955(19.0%)	773(21.4%)	827(16.9%)	723(20.0%)
25-29	1901(37.8%)	1344(37.2%)	1811(37.1%)	1373(38.0%)
30歳以上	1168(23.2%)	762(21.1%)	1266(26.0%)	803(22.3%)
不明	1011(20.1%)	734(20.3%)	981(20.1%)	717(19.8%)
母乳栄養				
あり	4507(91.1%)	3247(90.6%)	4338(90.4%)	3232(90.4%)
なし	428(8.7%)	330(9.2%)	455(9.5%)	337(9.4%)
不明	15(0.3%)	6(0.2%)	8(0.2%)	8(0.2%)

11

2. 乳房濃度と検診精度

	対象者数(n=19213)			高濃度 ^a			非高濃度 ^a		
	介入群 (n=9705)	非介入群 (n=9508)	P Value	介入群 (n=5797)	非介入群 (n=5593)	P Value	介入群 (n=3908)	非介入群 (n=3915)	P Value
検診発見がん									
検診発見がん No./total	68/9705	38/9508		41/5797	24/5593		27/3908	14/3915	
No. per 1000 (95% CI)	7(5.3-8.7)	4(2.7 -5.3)	0.004	7.1 (4.9-9.2)	4.3 (2.6-6.0)	0.04	6.9 (4.3-9.5)	3.6 (1.7-5.4)	0.04
中間期がん									
中間期がん, No./total	5/9705	19/9508		3/5797	10/5593		2/3908	9/3915	
No. per 1000 (95% CI)	0.5 (0.1-1.0)	2.0 (1.1-2.9)	0.004	0.5 (-0.1-1.1)	1.8 (0.7-2.9)	0.04	0.5 (-0.2-1.2)	2.3 (0.8-3.8)	0.03
感度 % (95% CI)	93.2 (87.4-99.0)	66.7 (54.4-78.9)	<0.001	93.2 (85.7-100)	70.6 (55.3 -85.9)	<0.001	93.1 (83.9-102.3)	60.9 (40.9-80.8)	<0.001
特異度 % (95% CI)	86.8 (86.2-87.5)	91.8 (91.2-92.3)	<0.001	85.4 (84.5-86.3)	91.7 (91.0-92.4)	<0.001	89.0 (88.0-90.0)	91.9 (91.1-92.8)	<0.001

12

3. 両群間における乳腺濃度別、各モダリティの感度						
		高濃度 ^a		非高濃度 ^a		P Value
	がん発見数	% (95%, CI)	がん発見数	% (95%, CI)		
介入群(N = 9705)						
検診発見がん(N = 68)						
MG+, US+/-, CBE+/-	24	54.6 (39.8-69.3)	20	69.0 (52.1-85.8)	0.20	
MG+/-, US+, CBE+/-	29	65.9 (51.9-79.9)	15	51.7 (33.5-69.9)	0.22	
MG+, US+, CBE+/-	12	27.3 (14.1-40.3)	8	27.6(11.3-43.9)	0.98	
MG+/-, US+/-, CBE+	10	22.7(10.3-35.1)	10	34.5(17.2-51.8)	0.28	
Only MG+ (MG+, US-, CBE+/-)	12	27.3 (14.1-40.3)	12	41.4 (23.5-59.3)	0.21	
Only US + (MG-, US+, CBE+/-)	17	38.6 (24.3-53.0)	7	24.1 (8.6-39.7)	0.18	
Only CBE+	0	NA	0	NA	NA	
Any positive	41	93.2 (85.7-100)	27	93.1 (83.9-102.3)	0.98	
中間期がん(N = 5)						
All negative	3	NA	2	NA	NA	
非介入群(N = 9508)						
検診発見がん(N = 38)						
MG+, CBE+/-	22	64.7 (48.6-80.8)	14	60.9 (40.9-80.8)	0.77	
MG+/-, CBE+	9	26.5(11.6-41.3)	6	26.1(8.1-44.0)	0.97	
Only MG + (MG+, CBE-)	15	44.1 (27.3-60.8)	8	34.8 (15.3-54.3)	0.48	
Only CBE + (MG-, CBE+)	2	NA	0	NA	NA	
Either positive	24	70.6 (55.3-85.9)	14	60.9 (40.9-80.8)	0.45	
中間期がん(N = 19)						
All negative	10	NA	9	NA	NA	

13

4. 発見がん数と乳腺濃度別のモダリティの感度					
モダリティ		介入群発見乳がん数			
		介入群 (MG+US, n=9705)		非介入群 (MG, n=9508)	
MG	US	高濃度	非高濃度	高濃度	非高濃度
+	-	12	12	--	-
+	+	12	8	-	-
-	+	17	7	-	-
+	N/A			22 (+2*)	14
-	-	3	2	10	9
(中間期がん)					
Total		44	29	32 (+2*)	23
*MGではなく視触診で発見された2症例のがんを含む					
感度					
MG		24/44=55%	20/29=70%	22/32=69%	14/23=61%
US		29/44=66%	15/29=52%		
MG+US		41/44=93%	27/29=93%		

14

本報告の結論

1. マンモグラフィ検診では乳房濃度に関らず、検出できない乳がんが存在する（偽陰性）
2. 超音波検査の追加により、この課題（マンモグラフィ偽陰性問題）を解決できる
3. したがって、40歳代女性の乳がん検診には、乳房超音波検査の追加が妥当