



東北大学



報道機関各位

2015年11月5日
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 -

【研究概要】

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）教授らのグループは、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、本日主要評価項目（感度、特異度、がん発見率）に関するデータを公表します。

本研究は、若年女性における検診での乳房超音波検査の有効性を検証する目的で、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（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、**マンモグラフィに超音波を加えることで早期乳がんの発見率が約1.5倍になるなどの結果が得られました。**大規模な超音波検査を用いた乳がん検診に関するRCTは世界で初めての研究であり、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。

本研究の結果は、2015年11月5日のthe Lancet誌（電子版）に掲載されました。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の支援を受けて行われました。

【研究内容】

近年、世界的に乳がんが増加し、わが国では乳がんによる死亡率が急増中です。乳がんのリスク因子には様々なものがありますが（図1）、早期に発見して治療を行うことが重要です。乳房をX線で撮影するマンモグラフィは、乳がんの早期発見に用いられており、死亡率減少効果が証明されている唯一の乳がん検診方法です（図2）。しかし、若年女性や高濃度乳房における有効性は、50歳

以上の年齢層と比較して十分とは言えません。私たちはマンモグラフィ検診と比べた乳房超音波検査の利益・不利益を検証するため、「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（Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial：J-START）」として、40歳代の女性を対象とした大規模なランダム化比較試験（RCT）を計画し実施しました（図3）。

本調査は、2007年7月から2011年3月にかけて、全国42の研究参加団体を通じ、76,196人の女性に参加同意をいただき施行されました。参加者は参加同意後に1:1の割合でマンモグラフィに加えて超音波検査を実施するグループ（介入群）と通常のマンモグラフィ検診を実施するグループ（コントロール群）にランダムに割り振られました。割り振られた検査方法で初回とその2年後の検診を受診する研究デザインです。

本論文では、主要評価項目として感度・特異度・癌発見率、初回検診における発見乳がんのステージ分類を報告します。

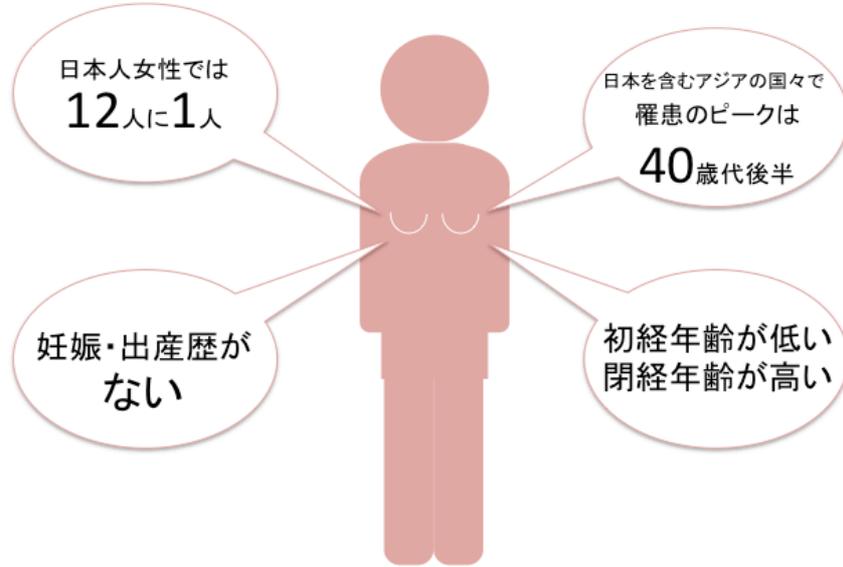
介入群では感度91.1%（95% CI [87.2-95.0]）、コントロール群では感度77.0%（95% CI [70.3-83.7]）であり有意差を持って介入群で感度が上昇しました（ $p=0.0004$ ）。乳がん発見数、発見率においても介入群で有意に高値でした（介入群：184（0.50%）vs コントロール群 117（0.32%）（ $p=0.0003$ ）。発見がんのステージ別評価では、ステージIIまたはIII以上の発見がん数は、介入群、コントロール群で差は見られず、超音波検査はStage 0 or Iのがんの発見に寄与していることが明らかとなりました。一方で、介入群では要精検率が有意に上昇（12.6% vs 8.8%）、侵襲的な追加検査（針生検等）の施行数も増加しており、検診の不利益も増加しています。今後、超音波検診導入による利益と不利益との相対バランスを厳密に検討することが不可欠です。

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の支援により行われました。

【用語説明】

注 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1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。

乳がんの現状とリスクについて

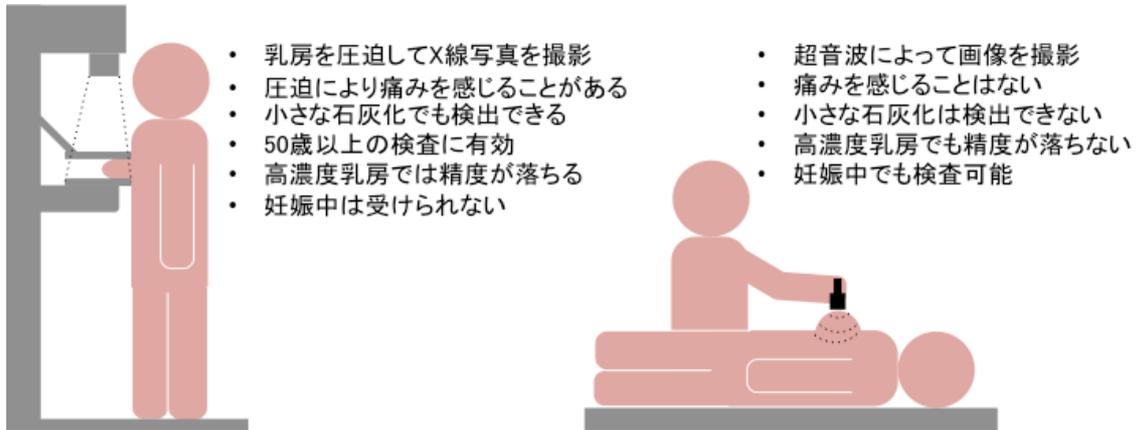


その他のリスク因子として

飲酒・喫煙・肥満(閉経後)・不規則な生活

図 1. 乳がんのリスク因子

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。

図 2. マンモグラフィと超音波検査の比較

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

図 3. 本研究の目的と意義

【研究の結果】

背景

厚生労働省 / 日本医療研究開発機構 (AMED)

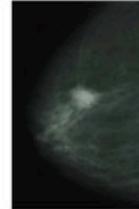
乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験



Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial

背景

1. 世界的に乳がんが増加し、わが国では乳がん死亡が急増中
2. 世界的に科学的根拠が検証されているのはマンモグラフィのみ
3. マンモグラフィは高濃度乳房で精度が低い
4. 高濃度乳房が多いアジア人および若年層ではマンモグラフィの精度が低い
5. マンモグラフィを補うことが期待される超音波検査での乳がん検診は標準化されていない
6. 超音波検診による乳がん死亡率減少効果はRCTが実施されておらず検証されていない



マンモグラフィ

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

①超音波検査による乳がん検診の標準化と普及

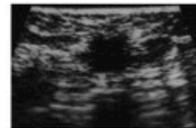
②大規模臨床試験(RCT)による有効性の検証

40歳代女性(両群約7万6000人)
無作為割付(RCT)

超音波+マンモグラフィ群

マンモグラフィ群

エンドポイント1. 検診精度(感度、特異度)
エンドポイント2. 累積進行がん罹患率

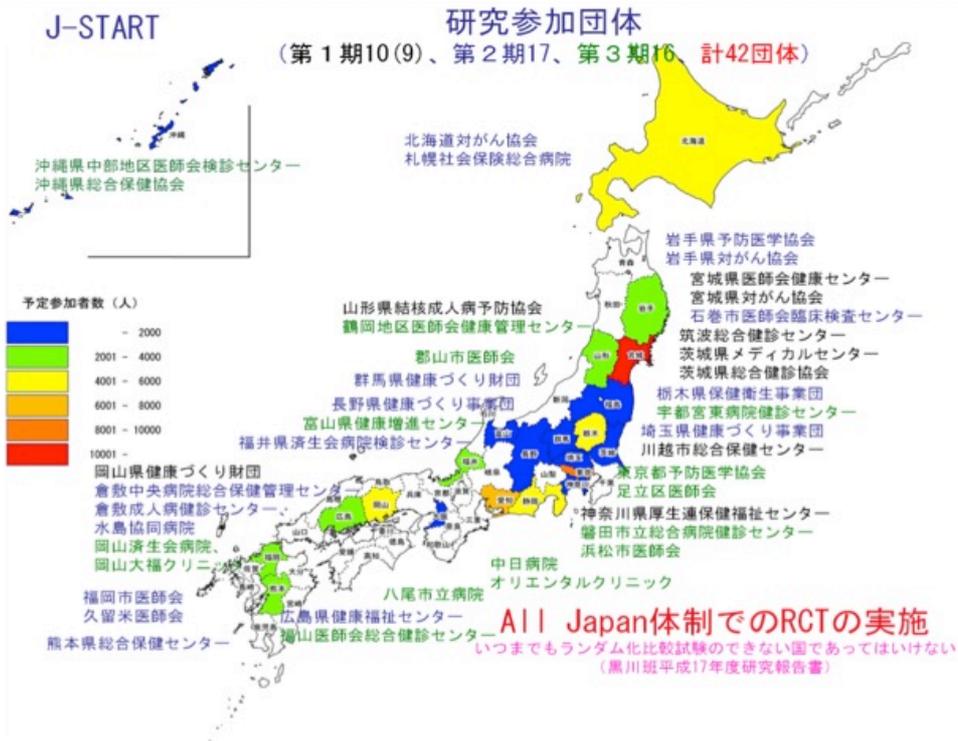


超音波

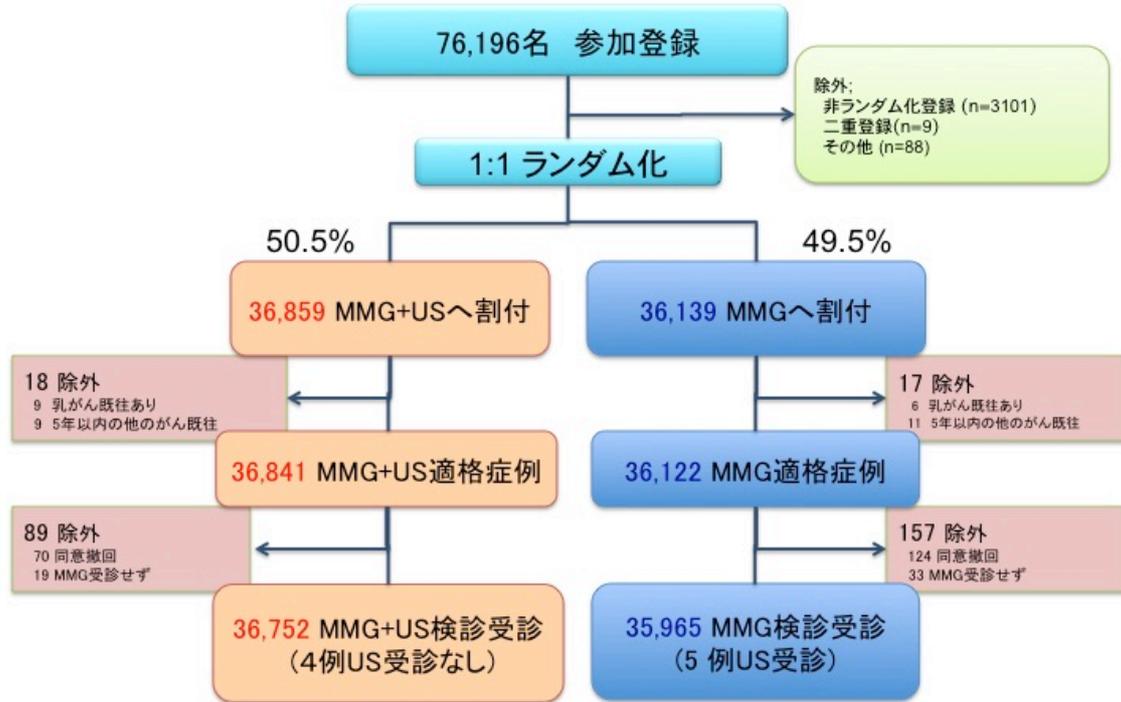
- ・2次元で記録性再現性に問題
- ・精度管理が確立されていない
- ・有効性を示す根拠はない

乳がん死亡率の減少効果の有無(検診の科学的根拠)

J-START研究実施施設



初回検診の研究参加者



2回目検診対象者データ入力状況

	2年後受診者データ								合計	
	2007-2009		2008-2010		2009-2011		2010-2012			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
検診受診者	6,573	79.9	22,125	75.6	21,090	73.8	6,353	68.8	56,141	74.5%
アンケート	1,568	19.1	6,544	22.4	6,790	23.8	2,624	28.4	17,526	23.3%
葉書のみ	19	0.2	93	0.3	72	0.3	49	0.5	233	0.3%
全欠損	70	0.9	505	1.7	631	2.2	210	2.3	1,416	1.9%
	8,230		29,267		28,583		9,236		75,316	

(平成26年10月24日 更新)

初回受診時の受診者特性

	介入群 (MMG+US)	コントロール群 (MMG)
受診者数	36,752	35,967
ランダム化の方法		
個別ランダム化	26,335 (71.7%)	26,261 (73.0%)
クラスターランダム化	10,417 (28.3%)	9,706 (27.0%)
年齢 (平均 ± 標準偏差)	44.5 ± 3.0	44.4 ± 3.0
乳がん検診受診歴あり	28,310 (77.0%)	27,528 (76.5%)
閉経前	27,742 (75.5%)	27,265 (75.8%)
出産歴あり	30,466 (82.9%)	29,824 (82.9%)
授乳歴あり	28,432 (77.4%)	27,783 (77.3%)
乳がん家族歴あり	4,538 (12.6%)	4,685 (12.8%)
第一度近親者家族歴	1,727 (4.7%)	1,617 (4.5%)

初回検診結果 (非ランダム化群を除く)

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

(2012年度のマンモグラフィ併用検診での全国平均乳がん発見率: 0.31%)

検診方法別の感度

発見契機	介入群 (MMG+US)		コントロール群 (MMG)	
	症例数 (感度:%)		症例数 (感度:%)	
MMG 陽性	117	57.9%	109	71.7%
MMG 単独陽性	34	16.8%	72	47.4%
US 陽性	143	70.1%	—	—
US 単独陽性	61	30.2%	—	—
視触診陽性	46	22.8%	45	29.6%
視触診単独陽性	0	0%	8	5.3%
検診結果陰性 (中間期がん)	18	8.9%	35	23.0%
全発見がん 合計	202		152	

検診方法別の乳がん発見率

発見契機	介入群 (MMG+US)		コントロール群 (MMG)	
	36,752例中の割合 (%)		35,965例中の割合 (%)	
MMG 陽性	117	0.32%	109	0.30%
MMG 単独陽性	34	0.09%	72	0.20%
US 陽性	143	0.39%	—	—
US 単独陽性	61	0.17%	—	—
視触診陽性	46	0.13%	45	0.13%
視触診単独陽性	0	0%	8	0.02%
検診結果陰性 (中間期がん)	18	0.05%	35	0.10%
検診発見がん数	184	0.50%	117	0.33%
全乳がん数	202		152	

ステージ分類

Stage	介入群 (MMG+US)			コントロール群 (MMG)		
	検診発見 (N=184)	中間期がん (N=18)	合計 (N=202)	検診発見 (N=117)	中間期がん (N=35)	合計 (N=152)
0	51 27.7%	1 5.6%	52 25.7%	31 26.5%	7 20.0%	38 25.0%
I	93 50.5%	8 44.4%	101 50.0%	48 41.0%	18 51.4%	66 43.4%
II	32 17.4%	8 44.4%	40 19.8%	35 29.9%	9 25.7%	44 28.9%
III/IV	5 2.7%	1 5.6%	6 2.97%	3 2.6%	1 2.9%	4 2.6%
不明	3 1.6%	0 0	3 1.5%	0 0.0	0 0	0 0.0%
	184	18	202	117	35	152

要精検率と陽性反応的中度 (PPV)

検診方法			介入群 (MMG+US)			コントロール群 (MMG)		
MMG	US	視触診	要精査数	がん	PPV(%)	要精査数	がん	PPV(%)
+	-	+/-	1928 (5.2%)	41	2.1%			
+	+	+/-	505 (1.4%)	76	15.0%			
-	+	+/-	1950 (5.3%)	67	3.4%			
+	N/A	+/-				2702 (7.5%)	109	4.0%
-	-	+	264 (0.7%)	0	0%	451 (1.2%)	8	1.8%
検診結果陰性 (中間期がん)				18			35	
検診合計			4647 (12.6%)	184	4.0%	3153 (8.8%)	117	3.7%
全乳がん数				202			152	

初回検診時の生検実施状況

	介入群(MMG+US)		コントロール群(MMG)		合計	
	(N=36,752)		(N=35,965)		(N=72,717)	
要精検数(率)	4,647	12.6%	3,153	8.8%	7,800	10.7%
生検実施数(率)	1,665	4.53%	655	1.82%	2,320	3.19%
細胞診	1,227	3.34%	435	1.21%	1,662	2.29%
針生検	407	1.11%	176	0.49%	583	0.80%
吸引補助針生検	137	0.37%	88	0.24%	225	0.31%
外科的切除生検	42	0.11%	24	0.07%	66	0.09%

- 複数の生検を施行された症例あり
- 外科的切除生検を施行された66例の内訳として、介入群では42例中14例(33.3%)、コントロール群では24例中4例(16.7%)の乳がんが発見された

【論文題目】

“Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial”

Noriaki Ohuchi, Akihiko Suzuki, Tomotaka Sobue, Masaaki Kawai, Seiichiro Yamamoto, Ying-Fang Zheng, Yoko Narikawa Shiono, Hiroshi Saito, Shinichi Kuriyama, Eriko Tohno, Tokiko Endo, Akira Fukao, Ichiro Tsuji, Takuhiro Yamaguchi, Yasuo Ohashi, Mamoru Fukuda, Takanori Ishida, for the J-START investigator groups

邦題

「マンモグラフィと超音波による乳がん検診の感度、特異度 J-START 結果報告」

大内憲明、鈴木昭彦、祖父江友孝、河合賢朗、山本精一郎、鄭迎芳、塩野成川洋子、齋藤博、栗山進一、東野英利子、遠藤登喜子、深尾彰、辻一郎、山口拓洋、大橋靖雄、福田護、石田孝宣、J-START 研究班

【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

腫瘍外科学分野

教授 大内 憲明 (准教授 石田 孝宣)

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

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：hinada@med.tohoku.ac.jp

<がん対策全般について>

厚生労働省健康局 がん・疾病対策課

〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

電話番号：03-5253-1111 (内線 4605)

<革新的がん医療実用化研究事業に関すること>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

戦略推進部 がん研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町一丁目7番1号

電話番号：03-6870-2221

Eメール：cancer@amed.go.jp