

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業（がん対策のための戦略研究）

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

（H18－第3次対がん総合戦略－戦略－001）

平成19年度 総括研究報告書

平成20年3月

戦略研究リーダー 大内 憲明

東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座腫瘍外科学分野・教授

目 次

I.	総括研究報告		
	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		
	東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座腫瘍外科学 教授 大内憲明	1
II.	研究実施計画書	9
III.	研究成果の刊行に関する一覧表		
	別紙1 雑誌	34
	別紙2 論文	36

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

平成19年度 総括研究報告書

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

戦略研究リーダー 大内 憲明 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

第3次対がん総合戦略研究事業ではがん罹患率と死亡率の激減を目指しているが、増加し続ける乳がん死亡を減少へ転じる方策を確立することが戦略を成功へ導く鍵となる。本研究では、40歳代女性を対象とする乳がん検診の方法として、超音波による検診の標準化を図った上で、マンモグラフィに超音波検査を併用する（介入）群と併用しない（非介入）群との間でランダム化比較試験を行い、2群間で検診精度と有効性を検証することを目的とする。研究期間内に評価するプライマリ・エンドポイントを感度・特異度及び発見率とし、セカンダリ・エンドポイントを追跡期間中の累積進行乳がん罹患率とする。

平成19年度は第一に超音波検査による乳がん検診の標準化と普及にむけて「超音波による乳がん検診ガイドライン」を作成し、乳房超音波講習会を完成させ全国で講習会を施行した。次に、超音波による乳がん検診の有効性を検証するために、40歳代女性を対象に、マンモグラフィ+超音波群（介入群）と、マンモグラフィ群（非介入群）の2群を設定して、ランダム化比較試験を実施した。研究開始から6ヶ月の間に第一次募集9団体（6県）において8,326名が比較試験に同意の上、参加した。研究デザイン別の内訳は個別ランダム化 4,367例、クラスターランダム化 3,354例、非ランダム化 605例であった。また、検診方式別の内訳は介入群 4,056例、非介入群 4,270例であった。第二次募集17団体（12道県）も研究を開始しており、大規模臨床試験が日本でも実施可能であることを示した。

一方、1）疫学研究に関する倫理指針から臨床研究に関する倫理指針への変更に伴う研究費のコスト増、2）がん戦略研究運営委員会、同倫理委員会による研究実施計画書の承認の遅れから比較試験開始が平成19年9月となり、初年度における予定被検者数の確保が困難であった。

分担研究者氏名・所属施設・職名

- 東野 英利子
筑波大学大学院人間総合科学研究科・放射線医学 准教授
- 福田 護
聖マリアンナ医大乳腺内分泌外科 教授
- 祖父江 友孝
国立がんセンター・がん対策情報センター・疫学 部長
- 斎藤 博
国立がんセンター・がん予防・検診センター・消化器病学 部長
- 山本 精一郎
国立がんセンター・がん対策情報センター・生物統計学 室長
- 遠藤 登喜子
名古屋医療センター放射線科 部長

- 植野 映
筑波大学大学院人間総合科学研究科・外科学 准教授
- 角田 博子
聖路加国際病院放射線科・画像診断学 医長
- 安田 秀光
国立国際医療センター第四外科・外科学 医長
- 高田 悦雄
獨協医科大学光学医療センター・画像診断学 准教授
- 笠原 善郎
福井県済生会病院・外科 部長
- 渋谷 大助
宮城県対がん協会・がん検診センター 所長
- 石田 孝宣
東北大学大学院医学系研究科・乳腺内分泌外科 講師
- 中島 一毅
川崎医科大学付属病院・乳腺甲状腺外科 講師
- 鈴木 昭彦
東北大学大学院医学系研究科・腫瘍外科学 助教
- 櫻井 遊
東北大学大学院医学系研究科・腫瘍外科学 助教
- 深尾 彰
山形大学大学院医学系研究科・公衆衛生学講座 教授
- 栗山 進一
東北大学大学院医学系研究科 准教授

A. 研究目的

第3次対がん総合戦略研究事業では、がん罹患率と死亡率の激減を目指しているが、増加し続ける乳がん死亡を減少へ転じる方策を確立することが戦略研究事業を成功へ導く鍵となる。

乳がんは1994年以降、女性がんの罹患率一位であり、特に40歳代での乳がん発症の増加は日本人のライフスタイルの変化と関連し、今後も増加が予測されている。

また、死亡率は30歳から60歳代までのがん死亡率の一位となっており、その対策は社会的急務であると言える。乳がん死を予防するには二次予防対策、すなわち、効果的な乳がん検診方法を開発し、その成果を普及・活用し、発展させることである。

マンモグラフィ検診は、欧米の複数のランダム化比較試験によって、50歳以上において乳がん死亡率を減少させる効果があることが示され国際的標準として採用されているが、40歳代に対しての効果は50歳以上に比べて低い。また、マンモグラフィ検査は、乳腺密度が高い乳房での検診精度が低い。このような高濃度乳房は50歳未満に多く、かつ、欧米人より日本人に多い。更に乳がん罹患ピークは欧米の70歳代に対し日本人は40歳代でありマンモグラフィのみでは効果が期待できない。

これに対して、超音波検査は高濃度乳房での乳がん検出精度が高いことから乳がん検診に導入する試みが始まっている。40歳代で、マンモグラフィに超音波検査を併用することによって、乳がんの発見率が高くなることが報告されている。しかし、機器の仕様や検査及び読影技術は標準化されておらず、超音波検査を用いた検診の精度及び有効性も検証されていない。

本研究では、歳代女性を対象とする乳がん検診の方法として、超音波による検診の標準化を図った上で、マンモグラフィに超音波検査を併用する（介入）群と併用しない（非介入）群との間でランダム化比較試験を行い、2群間で検診精度と有効性を検証することを目的とする。

B. 研究方法

始めに、1. 超音波検査による乳がん検診の標準化と普及にむけて超音波による乳がん検診ガイドラインを作成した。並びに、一次検診の主体となる医師、技師に対しての乳房超音波講習会を構成、開催し精度管理を行った。

次に、2. 超音波による乳がん検診の有効性を検証するために、40歳から49歳女性を対象に、1) 超音波検診を併用する群(介入群)：(マンモグラフィ+超音波、またはマンモグラフィ+視触診+超音波)、2) 超音波検診を併用しない群(非介入群)：(マンモグラフィのみ、またはマンモグラフィ+視触診)の2群を設定して、ランダム化比較試験を実施した。目標受診者数は、各群6万人、両群で12万人とする。そのうち、各群5万人については、乳がん検診を2年間隔で2回実施する。

研究期間内に評価するプライマリ・エンドポイントとして、感度・特異度及び発見率を2群間で比較する。セカンダリ・エンドポイントとして、追跡期間中の累積*進行乳がん罹患率を2群間で比較する(*日本乳癌学会発行の乳癌取り扱い規約によると、リンパ節や遠隔臓器に転移しているものは「進行乳がん」と定義される)。

なお、がん検診の有効性を評価する際の最も重要な指標は、対象集団における当該がん死亡率である。しかし、乳がんの自然史を考えるに、有意な群間差を観察するには戦略研究における4年間という研究期間は短すぎる。そこで、戦略研究終了後も両群の生存死亡状況を長期にわたって追跡できる体制を整備する。

目標受診者数の設定は、従来のマンモグ

ラフィ検診に超音波検査を併用することによって、プライマリ・エンドポイントである感度を上げることを確認できるかどうかを根拠として行った。

科学的根拠を示す研究デザインとしては、個別ランダム化比較試験、クラスターランダム化比較試験、非ランダム化比較試験等が考えられる。質の高い研究を行う観点からは個別ランダム化比較試験が最も妥当性が高く、次にクラスターランダム化比較試験がある。ランダムな割り付けが難しい場合には、非ランダム化比較試験として、割り付けを行わないが非介入群との間で比較を行うという方法を検討せざるを得ない。

研究参加団体は全国に及び、第一次募集にて6県9団体(宮城県医師会健康センター、宮城県対がん協会、つくば総合検診センター、岡山県健康づくり財団、山形県結核成人病予防協会、茨城県総合健診協会、川崎市総合保健センター、茨城県メディカルセンター、神奈川県厚生農業協同組合連合会)、第二次募集にて12道県17団体(財団法人 北海道対がん協会 札幌がん検診センター、札幌社会保険総合病院、財団法人 岩手県予防医学協会、財団法人 栃木県保健衛生事業団、福井県済生会病院、財団法人 倉敷中央病院、倉敷成人病健診センター、総合病院 水島協同病院、財団法人 広島県健康福祉センター、財団法人 熊本県総合保健センター、社会保険久留米第一病院、久留米第一病院、久留米医師会、財団法人 岩手対がん協会、財団法人 埼玉県健康づくり事業団、財団法人 群馬県健康づくり財団、財団法人 長野県健康づくり事業団、医療法人博愛会 博愛会病院)が参加している。

(倫理面への配慮)

本研究に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。文部科学省、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針を遵守し、試験の倫理性、安全性及び研究成果の科学性、信頼性を確保する。

C. 研究結果

1. 超音波検査による乳がん検診の標準化と普及：平成19年度より超音波による乳がん検診の標準化に向けて「超音波による乳がん検診ガイドライン」を作成し、Ver1.0、Ver2.0、Ver2.1へと順に改良を重ねた。さらに、当ガイドラインに沿った形で乳房超音波講習会を完成させ、全国12ヶ所で実施し超音波検診の普及、参加施設の教育研修、精度管理を行った。

2. 有効性検証のためのランダム化比較試験の実施：1) 研究開始から6ヶ月間で40歳代女性8,326名が比較試験に同意の上、参加した。平成19年度に於ける第一次募集9団体からの参加人数の内訳は宮城県医師会健康センター3,323例、宮城県対がん協会2,882例、つくば総合検診センター536例、岡山県健康づくり財団472例、山形県結核成人病予防協会471例、茨城県総合健診協会420例、川越市総合保健センター128例、茨城県メディカルセンター88例、神奈川県厚生農業協同組合連合会6例であった。県別の内訳は、宮城県6,205例、茨城県1,044例、岡山県472例、山形県471例、埼玉県128例、神奈川県6例であった。研究デザイン別の内訳は個別ランダム化4,308例、クラスターランダム化3,354例、非ランダム化605例であった。また、検診方式別の内訳は超音波検診併用群4,056例、超音

波検診非併用群4,270例であった。個別ランダム化における併用群は2,186例、非併用群は2,181例、クラスターランダム化における併用群は1,770例、非併用群は1,584例、非ランダム化における併用群は100例、非併用群は505例であった。2) 研究参加団体は全国に及び、第一次募集にて6県9団体、第二次募集にて12道県17団体からの参加が決定している。第一次募集団体は平成19年から、第二次募集団体も平成20年度から研究を開始しており、大規模臨床試験が日本でも実施可能であることを示した。

なお、当初計画案の目標受診者数各群6万人、うち各群5万人を2回実施については、下記の事由により困難と判断する。1) 疫学研究に関する倫理指針から臨床研究に関する倫理指針への変更に伴い、個別インフォームド・コンセント等に要する研究費のコスト増(膨大な説明資料、DVD作成、CRC要員の配置等)が発生した。2) がん戦略研究運営委員会、同倫理委員会による研究実施計画書の承認が平成19年度半ばにずれ込んだことにより、比較試験開始が平成19年9月となったため、予定被検者数の確保が困難となった。

D. 考察、結論

本研究におけるランダム化比較試験は実質1年目にあたるが、試験開始から6ヶ月間で40歳代女性の多くが比較試験に同意の上、参加した。このことは、わが国において、大規模臨床試験により科学的根拠に基づく医療(EBM)を創成できる可能性を示している。しかし、当初の計画通りに超音波による乳がん検診の有効性を検証するた

めには、平成20年度に両群で合計9万人の研究参加者が必要となる。研究班は人的、資金的に多くの困難に直面しており、本戦略研究を成功へと導くためには強力な支援体制づくりが望まれる。

E. 今後の計画

超音波による乳がん検診ガイドラインに基づいた教育研修を引き続き実施して、質の高い超音波検診法を確立する。

40歳～49歳女性を対象に、超音波検診を併用する群と超音波検診を併用しない群の目標受診者総数は各群6万人とする。この目標の達成のために、平成20年度に両群合計9万人の研究参加者を確保する。うち各群5万人については、乳がん検診を2年間隔で2回実施する。このためには、研究推進のための支援体制づくりが必要不可欠である。各研究参加団体における研究遂行の際の阻害要因を分析し、現地へ赴くことでの技術的ならびに人的支援（説明会の開催等）を継続的に行う予定である。

F. 健康危険情報

これまでのところ、安全性に関する特記すべき問題は発生していない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大内憲明。乳がん制圧へ向けた基本戦略と国民の責務「21世紀の対がん戦略：がん診療の最前線」、メディコピア 48：108-127, 2007.
- 2) 大内憲明。がんの予防と効果的ながん検診。垣添忠生（編）がんの新事典、日本臨床社、142-148, 2007.
- 3) 大内憲明、内山菜智子、東野英利子、栗山進一、福田護、山田隆之。乳がん検診の精度及び効率の向上に関する研究。厚生労働省がん研究助成金による研究報告書・平成18年度、国立がんセンター、2007,総ページ数 681.
- 4) 大内憲明（監修）。もっと知りたい乳がん—あなたを守る検診のすすめ。厚生労働科学研究（がん臨床研究）推進事業、日本対がん協会、2007.
- 5) 渡部剛、多田寛、石田孝宣、大内憲明。新しい診断と治療のABC,乳癌治療のガイドライン：標的を重視した治療へ。最新医学別冊、最新医学社、大阪、240-247, 2007.
- 6) 大内憲明（編）。乳癌：基礎・臨床研究のアップデート。日本臨床、65(6):1-2, 2007.
- 7) 南優子、角川陽一郎、大内憲明。ライフスタイルの変化と乳癌罹患。日本臨床、65(6):22-27, 2007.
- 8) 大内憲明。乳癌検診の現状と課題。日本臨床、65(6):213-219, 2007.
- 9) 大内憲明。癌検診のエビデンス・乳癌検診。EBM ジャーナル、8(2):58-61, 2007.
- 10) 大内憲明。がんの予防と効果的ながん検診。からだの科学、253:142-148, 2007.
- 11) 栗山進一、大貫幸二、鈴木昭彦、市村みゆき、森久保寛、辻一郎、大内憲明。シミュレーション分析による40歳代超音波乳がん検診の救命効果及び効率の検討。日本乳癌検診学会誌、16(1):93-98, 2007.
- 12) 河合賢朗、石田孝宣、鈴木昭彦、櫻井遊、大内憲明。がん早期発見術：乳癌検診。治療、90(1):105-109, 2008.

- 13) 河合賢朗、石田孝宣、武田元博、多田寛、大内憲明。外科医に必要な化学療法の知識：乳癌の集学的治療と化学療法。外科治療増刊、98：241-249, 2008.
- 14) 大内憲明、鈴木昭彦、櫻井遊、河合賢朗、成川洋子、石田孝宣。がん対策のための戦略研究：超音波による乳癌検診。日本乳癌検診学会誌、17(1)：15-21, 2008.
- 15) Ohuchi N. Current Topics in Breast Cancer Clinical Research, 2007. *Int J Clin Oncol*, 13(1)：2007.
- 16) Geller BM, Zapka J, Hofvind SS, Scharpantgen A, Giordano L, Ohuchi N, Ballard-Barbash R. Communicating with Women About Mammography. *J Cancer Educ.*, 22(1): 25-31, 2007
- 17) Yamada T, Suzuki A, Uchiyama N, Ohuchi N, Takahashi S. Diagnostic performance of detecting breast cancer on computed radiographic mammograms: Comparison of hard copy film, 3-megapixel liquid-crystal-display monitor and 5-megapixel LCD monitor. *European Radiology* (in press)
2. 学会発表
(国内会議)
- 1) Ohuchi N, Miki Y. In the front of breast cancer research: towards steady decrease of cancer mortality. Symposium on Specific Tumors. 第66回日本癌学会学術総会、2007年10月、横浜.
- 2) 甘利正和、石田孝宣、武田元博、鈴木昭彦、大内憲明。若年者乳癌の臨床病理学的検討。第15回日本乳癌学会総会、2007年6月、横浜.
- 3) 古妻嘉一、遠藤登喜子、森本忠興、岩瀬拓士、大貫幸二、角田博子、東野英利子、大内憲明。マンモグラフィ読影講習会の教育効果と精度管理、第15回日本乳癌学会総会、2007年6月、横浜.
- 4) 鈴木昭彦、石田孝宣、武田元博、甘利正和、宇佐美伸、多田寛、大内憲明。超音波併用マンモグラフィ検診に向けた検診精度シミュレーション、第15回日本乳癌学会総会、2007年6月、横浜.
- 5) 大貫幸二、遠藤登喜子、大内憲明、森谷卓也、光山昌珠。デジタルマンモグラフィとアナログマンモグラフィの大規模比較読影実験、第15回日本乳癌学会総会、2007年6月、横浜(パネルディスカッション).
- 6) 小宮裕文、石田孝宣、大内憲明。126例の非触知乳癌のまとめ、第107回日本外科学会定期学術総会、2007年4月、大阪.
- 7) 多田寛、鈴木昭彦、武田元博、石田孝宣、大内憲明。仙台市医師会マンモグラフィ併用乳癌検診での2次読影で救済された癌症例の検討、第107回日本外科学会定期学術総会、2007年4月、大阪.
- 8) 河合賢朗、石田孝宣、大内憲明。年代別乳癌検診感度の検討、第107回日本外科学会定期学術総会、2007年4月、大阪.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(国内特許)
該当なし
- (国外特許)
該当なし

平成19年度厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
がん対策のための戦略研究 課題1

「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」

研究実施計画書

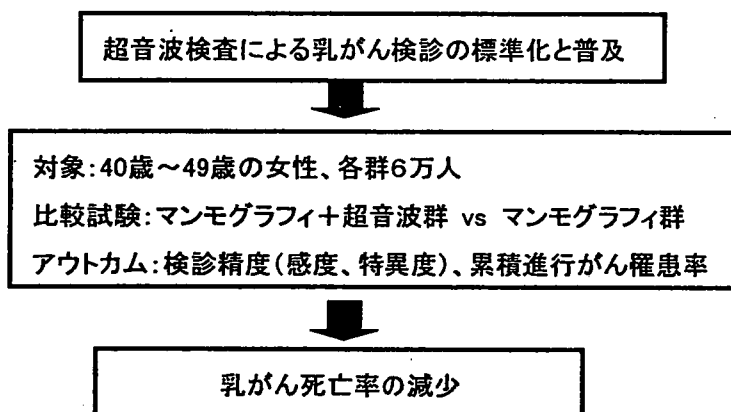
0. 概要

0. 1 研究の背景及び概略

乳がんは女性がんの罹患率第1位であり、30歳代から60歳代ではがんによる死亡で乳がんの死亡率が第1位となっている。特に40歳代での乳がん発症の急増が著しいことから、死亡率減少へ向けた対策が急務である。

乳がん検診の国際的標準であるマンモグラフィ検査は乳腺密度が高い乳房での検診精度が低い。高濃度乳房は50歳未満に多く、欧米人より日本人に多い。超音波検査は高濃度乳房での乳がん検出精度が高いことから、乳がん検診に導入する試みが始まっている。しかし、機器の仕様や検査及び読影技術は標準化されておらず、超音波検査を用いた検診の精度及び有効性も検証されていない。

本研究では、乳がん死亡率減少を目標として、標準化された超音波検査とマンモグラフィの併用検診群とマンモグラフィ検診群との間で、乳がん死亡率減少効果を検証する比較試験を実施する。



0. 2 目的

超音波による乳がん検診の精度と有効性を検証すること

0. 3 対象地域

日本全国の各地域で乳がん検診を行っている関係機関・団体（公募）

0. 4 介入方法

40歳代の女性約12万人を対象に、マンモグラフィ検査に超音波検査を併用する介入群と、超音波検査を併用しない非介入群を設定する

0. 5 評価項目

プライマリ・エンドポイント：感度・特異度及び発見率を2群間で比較する

セカンダリ・エンドポイント：追跡期間中の累積進行乳がん罹患率を2群間で比較する

0. 6 研究期間

平成19年7月～平成23年3月

0. 7 研究リーダー

国立大学法人 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

1. 背景

乳がんは1994年以降、女性がんの罹患率1位であり、特に40歳代での乳がん発症の増加は日本人のライフスタイルの変化と関連し、今後も増加が予測されている^{1,2,3)}。最近、急増している閉経前(40歳代)の乳がんは、女性ホルモンのひとつであるエストロゲンが関係している。初潮年齢が低い、出産経験がない、閉経が遅い女性はエストロゲンにさらされる期間が長いのでそれだけ乳がんになりやすいといわれている³⁾が、このような原因を取り除く「一次予防」は現実的ではない。女性の少産化が進んでいる現在、乳がん死を予防するには、がんを早期に発見する二次予防対策、すなわち、効果的な乳がん検診方法を開発し、その成果を普及・活用し、発展させることである。

マンモグラフィを用いた乳がん検診は、欧米の複数のランダム化比較試験によって、50歳以上において乳がん死亡率を減少させる効果があることが示され、国際的標準として採用されているが、40歳代に対しての効果は50歳以上に比べて低い^{4,5,6)}。また、マンモグラフィ検査は、乳腺密度が高い乳房での検診精度が低い⁷⁾。高濃度乳房は50歳未満に多く、欧米人より日本人に多い⁸⁾。更に乳がん罹患ピークは欧米の70歳代に対し日本人は40歳代でありマンモグラフィのみでは効果が期待できない^{1,2)}。

一方、超音波検査は高濃度乳房での精度が高いことから、乳がん検診に導入する試みが既に始まっている。40歳代で、マンモグラフィに超音波検査を併用することによって、乳がんの発見率が高くなることが報告されている^{9,10,11)}。しかし、機器の仕様や検査及び読影技術は標準化されておらず、死亡率減少効果も未だ検証されていない。

近年、国の内外を問わず、公的施策として行う「対策型のがん検診」は、死亡率減少効果の科学的根拠が明確であることが前提とされている^{12,13,14)}。平成19年4月から施行された、がん対策基本法の第三節「基本的施策」第十八条においても、「国及び地方公共団体は、がんの本態解明、革新的ながんの予防、診断及び治療に関する方法の開発その他のがんの罹患率及びがんによる死亡率の低下に資する事項についての研究が促進され、並びにその成果が活用されるよう必要な施策を講ずるものとする」と、死亡率の低下に資する事項についての研究の促進が謳われているところである¹⁵⁾。

わが国の乳がん検診は、昭和62年の第二次老人保健事業において、視触診による検診によりスタートしたが、視触診による乳がん検診では死亡率減少効果が認められないことから^{16,17)}、平成12年度から50歳以上に対して視触診にマンモグラフィを併用するがん検診指針の一部改正が行われた(老健第65号通達、平成12年3月31日)。40-49歳女性の乳がん検診については、従来、視触診に検診であったが、国は平成16年度の「がん予防重点教育及びがん検診実施のための指針」の一部改正(老老発第0427001号、平成16年4月27日)により、マンモグラフィによることを原則とした。しかし欧米のランダム化比較試験の結果によれば、40歳代におけるマンモグラフィ検診の死亡率減少効果は50歳以上に比較して、低いとされる^{4,5,6)}。そこで、厚生労働省に設置された「がん検診に関する検討会」中間報告(平成16年3月)では、以下の2点が指摘された¹⁸⁾。

1. 超音波検査は、乳がんの臨床において有用な検査であるが、現在のところ検診における乳がんの死亡率減少効果について根拠となる報告はなされていない。
2. このようなことから、超音波による乳がん検診について、今後その有効性の検証を行うとともに、機器や撮影技術及び読影の技術の標準化、検診における診断基盤の確立が課題である。超音波検査については、今後、マンモグラフィで病変が描出されにくい、乳腺密度が高い受診者に対しての活用を検討すべきである。

このような背景のもとに、厚生科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）戦略的アウトカムに関する研究（主任研究者：黒川清）において平成17年度分担研究報告書として、「超音波検査を用いた乳がん検診に関するランダム化比較試験」を実施することが提案された¹⁹⁾。

本研究は戦略的アウトカムに関する研究班の提案に従って、超音波検査を用いた乳がん検診について、機器や撮影技術及び読影の技術の標準化を行ったうえで、その有効性を検証するための比較試験を実現することに向け、研究実施計画書を策定したものである。

2. 目的

超音波による乳がん検診の標準化を図った上で、40～49歳女性を対象としてマンモグラフィ検査に超音波検査を併用する検診と超音波検査を併用しない検診を実施して、2群間において、乳がん検診の精度と有効性を比較すること。

プライマリ・エンドポイントとして、感度・特異度及び発見率を2群間で比較する。セカンダリ・エンドポイントとして、追跡期間中の累積*進行乳がん罹患率を2群間で比較する。（*日本乳癌学会発行の乳癌取扱い規約によると、リンパ節や遠隔臓器に転移しているものは「進行乳がん」と定義される。）

なお、がん検診の有効性を評価する際の最も重要な指標は、対象集団における当該がん死亡率である。しかし、乳がんの自然史を考えるに、有意な群間差を観察するには戦略研究における4年間という研究期間は短すぎる。そこで、戦略研究終了後も両群の生存死亡状況を長期にわたって追跡できる体制を整備する。

3. 研究デザイン

本研究は、40～49歳女性を対象とする乳がん検診の方法として、マンモグラフィ検査に超音波検査を併用する群（介入群）と併用しない群（非介入群）との間で、その精度と有効性を検証するための比較試験である。そこで、個別またはクラスターを単位として、以下の2群を設定する。

- (1) 超音波検査を併用する群：（マンモグラフィ+超音波、またはマンモグラフィ+視触診+超音波）
 - (2) 超音波検査を併用しない群：（マンモグラフィのみ、またはマンモグラフィ+視触診）
- 目標受診者数は、各群6万人、両群で12万人とする。そのうち、各群5万人については、

乳がん検診を2年間隔で2回実施する。

目標受診者数の設定は、従来のマンモグラフィ検診に超音波検査を併用することによって、プライマリ・エンドポイントである感度を上げることを確認できるかどうかを根拠として行った。

宮城県の地域がん登録資料を中間期がん（検診で異常なしとされた受診者の中から次回検診までの間に発見されるがん）の把握に用いた検討では、マンモグラフィと視触診の併用検診による乳がん検診の感度は、いずれの年代においても視触診単独の感度より優れていたが、40～49歳で71.4%、50～59歳で85.8%、60～69歳で87.2%であり、40歳代での感度が最も低かった⁷⁾。すなわち、40～49歳の20,587人中、検診発見乳がんを含めた受診後2年間の乳がん罹患は63例であり、このうち検診発見乳がんは45例、中間期がんは18例であった（感度45/63=71.4%）。さらに超音波併用することにより検診発見例が増加し、中間期がんが半分に減少（18例が9例）すると仮定すると、超音波併用群の感度は86%（54/63）となる。この感度の増加分を、両側5%、80%の検出力で有意とする乳がん罹患数は130例となり、受診者数に換算すると各群42,500人と推計された。従って、各群5万人の受診者数を確保できれば、感度の増加分を検証することが可能である。

さらに、セカンダリ・エンドポイントである累積進行乳がん罹患率減少についての検討を行った。上記のマンモグラフィ検診群において、検診発見乳がんおよび中間期がんにおける進行乳がんは、それぞれ12例（27.7%）および6例（30.6%）であり、進行乳がん罹患率は10万対87（18/20587）であった。これらの進行乳がん比率が超音波併用群でも同じとすると、超音波併用群における進行乳がん罹患率は10万対74（15/20587）となる。これを両側5%、80%の検出力で有意とするには、各群76万人の受診者が必要となる。また、検診発見早期乳がん、検診発見進行乳がん、中間期早期乳がん、中間期進行乳がんの生存率を、それぞれ、96%、85%、92%、50%とすると、マンモグラフィ検診群、超音波併用群における乳がん死亡率は、それぞれ、10万対34、10万対26となる。これを両側5%、80%の検出力で有意とするにも、各群76万人の受診者が必要となる。従って、1回の検診提供で、進行乳がん罹患率、あるいは、乳がん死亡率をエンドポイントとする検討は、統計的にはほとんど意味がない。

一方、中間期がんのうち、進行がん比率を10%まで低下させることができるとすると、マンモグラフィ検診群、超音波併用群における乳がん死亡率は、それぞれ、10万対34、10万対22（死亡36%減少）となり、黒川班から示された本研究の最終的なアウトカムである、「乳がん死亡率30%減少」が達成可能となる。検診を2年に1回10年間継続すると、累積乳がん死亡率は各群で、それぞれ、10万対170、10万対110となり、これを両側5%、80%の検出力で有意とするには、各群5.5万人の受診者が必要となる。従って、検診を10年間継続できれば、各群6万人で、乳がん死亡率の減少を検証することも可能である。

科学的根拠を示す研究デザインとしては、個別ランダム化比較試験、クラスターランダム化比較試験、クラスター非ランダム化比較試験等が考えられる。質の高い研究を行う観

点からは、個々の受診者の方に同意を得て、個人単位でランダムに超音波検査も受けて頂くかどうか割り付ける、個別ランダム化比較試験が最も妥当性が高い。次に妥当性の高い方法として、同じ地域の中で、町村地区や事業所別に超音波検査も実施するかしないかを、集団単位でランダムに割り付けるクラスターランダム化比較試験がある。ランダムな割り付けが難しい場合には、クラスター非ランダム化比較試験として、割り付けを行わないが非介入群との間で比較を行うという方法を検討せざるを得ない。

一方、超音波を併用する検診のみを実施する、または超音波を併用しない検診のみ実施する単一試験も考えられるが、比較試験とはいえない。そこで、本研究では、可能な限り科学的根拠を示す研究デザインが望ましく、個別ランダム化比較試験、クラスターランダム化比較試験、非ランダム化比較試験を実施するとして応募された団体の順に本研究への参加を認める。

4. 対象者の選択基準

4. 1 適格基準

- ①. 登録時点での満年齢 40 歳から 49 歳までの女性。
- ②. 研究への参加に関するインフォームドコンセントを得ていること。(13.2 説明と同意、別紙 1、2、3、4、5 を参照)

4. 2 除外基準

- ①. 乳がんの既往歴のある者（上皮内がんを含む）。
- ②. 5 年以内に乳がん以外の悪性腫瘍の既往のある者（上皮内がんを含む）。
- ③. 今後 5 年以上の生存が期待できない重篤な全身疾患を有する者。

4. 3 対象者を募集する集団

- ①. 原則として、研究参加施設で行われる乳がん検診を受診する者を対象に、受診時に募集を行う。
- ②. これまでの乳がん検診受診歴の有無については、特に限定しない。ただし、受診歴ありの場合、直近の受診年度と検診方法について記載しておく。

5. 研究参加団体

通常の検査（マンモグラフィ、またはマンモグラフィ+視触診）に超音波検査を併用する検診と、超音波検査を併用しない検診を実施する団体を募集する。

研究参加団体は、以下の基準を満たすこととする。

- ①. 本研究の意義に賛同し、試験実施計画書に従い研究の実施に協力できること。
- ②. 40 歳から 49 歳までの乳がん検診受診予定者数が 2 年間で約 4,000 人以上であること。

- ③. マンモグラフィ検査に関して、「マンモグラフィによる乳がん検診の手引き-精度管理マニュアル-第3版」²⁰⁾に準拠すること。
- ④. 超音波検査に関して、がん対策のための戦略研究「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」、日本乳癌検診学会及び日本乳腺甲状腺超音波診断会議（編）「超音波による乳がん検診ガイドライン」²¹⁾に準拠すること。
- ⑤. 検診の実施にあたっては、乳がん検診のための点検表（「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平成18年3月31日老老発第0331003号通知）の条件を満たしていること。
- ⑥. 「6. 検診方法」で定められた方法により乳がん検診を実施するとともに、「16.1 施設データセンター」で定められた業務を実施することが可能であること。
- ⑦. 精度の高い地域がん登録との連携体制が確保されていることが望ましい。

6. 検診方法

6. 1 超音波検査を併用する検診（介入群）

原則として、超音波検査とマンモグラフィ検査を同時に行なう方式（同時併用方式）とする。そのため、施設検診では実施施設が表在用探触子を接続した超音波診断装置と乳房X線装置を備えた検診センターを有し、両方の検査を同時に行なうものとする。また出張検診では、超音波診断装置及び乳房X線装置を搭載した検診車を検診会場に派遣するものとする。マンモグラフィ検査と超音波検査方法を下記に示す。超音波検査、マンモグラフィ検査の読影判定は独立して行い、いずれか一方がカテゴリー分類3以上の場合、総合判定として「要精検」とする。

6. 1. 1) マンモグラフィによる検診

「マンモグラフィによる乳がん検診の手引き-精度管理マニュアル-、第3版」に準拠した方法により行う。マンモグラフィ検査実施施設の満たすべき要件は以下のとおりである。

- ①. 乳房X線撮影装置（マンモグラフィ）は、日本医学放射線学会の定める仕様基準を満たし、線量および画質基準を満たすこと。
- ②. 両側乳房について、内外斜位方向撮影と、頭尾方向撮影を行うことを原則とする。
- ③. 乳房エックス線写真の読影は、適切な読影環境の下において、二重読影（うち1名は十分な経験を有する医師であること）により行う。
- ④. 読影判定をカテゴリー分類により行う。

6. 1. 2) 超音波による検診

がん対策のための戦略研究「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」、日本乳癌検診学会及び日本乳腺甲状腺超音波診断会議（編）「超音波による乳がん検診ガイドライン」に準拠した方法により行う。超音波検査実施施設の満たすべき要

件は以下のとおりである。

- ①. 超音波診断装置は、表在用探触子を接続し、記録装置を備え、画質基準を満たすこと。探触子は周波数 10MHz 程度（ただし、アニュラアレイ型探触子では 7.5MHz も可）、視野幅 35mm 以上を用いること。
- ②. 検査は、医師、臨床検査技師、診療放射線技師あるいは看護師の資格を有し、乳房の超音波検査に習熟し、かつ、乳房超音波に関する講習プログラムを修了した者が担当すること。
- ③. 乳房超音波診断に習熟した医師が超音波検査の判定を行う。
- ④. 読影判定を超音波検査におけるカテゴリー分類により行う。

6. 2 超音波検査を併用しない検診（非介入群）

6. 2. 1) マンモグラフィによる検診

「マンモグラフィによる乳がん検診の手引き-精度管理マニュアル-、第3版、日本医事新報社」に準拠した方法により行う。マンモグラフ検査実施施設の満たすべき要件は以下のとおりである。

- ①. 乳房 X 線撮影装置（マンモグラフィ）が日本医学放射線学会の定める仕様基準を満たし、線量および画質基準を満たすこと。
- ②. 両側乳房について、原則として内外斜位方向撮影と頭尾方向撮影を行う。
- ③. 乳房エックス線写真の読影は、適切な読影環境の下において、二重読影（うち 1 名は十分な経験を有する医師であること）により行う。
- ④. 読影判定をマンモグラフィ検査におけるカテゴリー分類により行う。

6. 3 視触診法の実施について

40 歳代の乳がん検診受診者に対して、従来から視触診による検診を実施していた施設においては、それを当該施設の従来の方で実施してよいものとする。その場合、超音波を併用する群、及び併用しない群のいずれにおいても等しく実施する。

7. 研究スケジュール

平成 19 年度前半

- ①. 研究実施プロトコルの完成（運営委員会、倫理委員会の承認を含む）
- ②. 超音波検査の実施方法に関する標準化

平成 19 年度後半

初回検診実施：超音波検査を行う群（A1）と超音波検査を行わない群（B1）のそれぞれで、1.5 万人ずつ実施

平成 20 年度

初回検診実施：超音波検査を行う群（A2）と超音波検査を行わない群（B2）のそれぞれ

ありの場合、種類（しこり、圧痛、その他： ）

- ⑦. 割り付け群 介入群 非介入群

8. 2 検診の成績に関する情報

- ①. 受診年月日
- ②. 受診施設名

(マンモグラフィ検査)

- ①. 病変の有無、病変の所見（腫瘍、石灰化、その他）とカテゴリー判定（1, 2, 3, 4, 5）、病変の部位
- ②. 左右を独立して判定する

(超音波検査)

- ①. 乳房病変の有無（なし、腫瘍像形成性病変、腫瘍像非形成性病変）、病変の所見、検査施行者によるカテゴリー判定（1, 2, 3, 4, 5）、判定医による総合カテゴリー判定（1, 2, 3, 4, 5）とその部位
- ②. 左右を独立して判定する

(視触診)

- ① 部位（ABCDE）と所見（腫瘍・硬結・圧痛・乳頭変化・皮膚変化・その他）、カテゴリー判定（1, 2, 3, 4, 5）
- ② 左右を独立して判定する

(総合判定)

- ①. 総合カテゴリー判定（1, 2, 3, 4, 5）、指示（精検不要、要精検）
- ②. 左右を独立して判定する

8. 3 精密検査受診者に関する情報（別紙7, 8, 9を参照）

1. 受診年月日
2. 受診施設名
3. 精密検査の方法と結果
 - (1) マンモグラフィ
 - (2) 乳房超音波検査
 - (3) 穿刺吸引細胞診
 - (4) 乳管造影
 - (5) 乳管内視鏡
 - (6) core needle biopsy
 - (7) マンモトーム生検

- (8) 外科的生検
- 4. 最終診断
 - (1) 右乳房（正常 乳がん 線維腺腫 のう胞 乳腺症 その他）
 - (2) 左乳房（正常 乳がん 線維腺腫 のう胞 乳腺症 その他）
- 5. 転帰
 - (1) 異常なし（次回検診へ）
 - (2) 経過観察
 - (3) 他院紹介
 - (4) 治療
- 6. 最終診断が乳がんであった場合
 - (1) がんの部位 ()
 - (2) TNM病期分類 ()
 - (3) 手術日・術式 ()
 - (4) 組織学的分類 ()
 - (5) 手術以外の治療内容 ()

8. 4 受診者への検診結果報告

受診者への検診結果報告は、別紙報告書に準拠して、各検診実施団体から行う（別紙 10, 11 を参照）。

8. 5 追跡調査

- ①. 受診者に対する聞き取り調査：平成 19 年度後半から平成 20 年度にかけて乳がん検診を受診する者については、受診 2 年後の時点で検診再受診を勧奨する。その際、第 1 回検診受診後の乳がん罹患の有無について調査する。
- ②. 住民票の照会：当該区市町村からの転出または死亡の有無、その年月日について調査する。
- ③. 人口動態調査の目的外使用：上記の住民票照合により把握できた死亡者について、人口動態調査の目的外使用を厚生労働省及び総務省に申請し、許可のもとに死亡小票またはテープを閲覧して、死亡原因を調査する。
- ④. 地域がん登録データとの照合：当該検診施設における地域がん登録機関に申請して、研究対象者における乳がん罹患の有無（罹患した場合、その年月日）を調査する。

9. 追跡方法

対象者（またはその関係者）への直接連絡（聞き取り及び郵送調査）と外部データとの照合という、2つの方法により行う。

対象者（またはその関係者）への直接連絡では、第1回の乳がん検診受診より20ヵ月を経過した時点で、封書により、当該対象者に第2回の乳がん検診受診を勧奨する。第2回の乳がん検診を受診した者に対しては、その際に、この間における乳がん診断の有無について確認する。第2回の乳がん検診を受診しなかった者に対しては、電話で連絡を取り、この間における乳がん診断の有無について確認する。

外部データの照会とは、住民票照会による転居または死亡の確認、死亡小票閲覧による死亡（および死亡原因）の確認、地域がん登録との照会による乳がん罹患の確認を言う。これら全てに関して、中央データセンターが所要の申請手続きを実施して、許可を得たうえで照合作業を行う（その詳細は「8. 5 追跡調査」に記載済み）。

10. 安全管理

がん対策のための戦略研究倫理委員会（以下、「倫理委員会」という）は、厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）がん対策のための戦略研究実施要項（平成18年10月12日健総発第1012001号通知）に基づき、財団法人日本対がん協会（以下、「協会」という）に設置するがん対策のための戦略研究倫理委員会規定にしたがって開催されることとなる。戦略研究リーダーは戦略研究倫理委員会に対して、研究実施計画書を提出するとともに、進捗状況や有害事象などに関する報告を定期的に行う。これらに基づいて、戦略研究倫理委員会は、研究計画の承認、変更・中止の勧告を戦略研究リーダーに対して行う。

10. 1 研究参加団体（乳がん検診実施施設）責任者の責務

研究参加団体（乳がん検診実施施設）の責任者は、中央データセンターと密接に連携できる体制を構築し、被験者から研究内容に関する問い合わせがあった場合には、必要かつ適切な対応を行う。また、研究期間中に、今後の研究実施に影響する可能性のある重大な事象の発生により、安全管理上の問題があることが明らかになった場合、必要かつ適切な対応を施し、安全確保に努めるとともに、速やかに戦略研究リーダー及び協会へ報告する。

本研究において行う介入は、超音波による乳がん検診であり、通常行われている臨床検査の範囲である。そのため、本研究を原因とする重篤な有害事象が発生することは特に想定しない。しかし、乳がん検診の際に重篤な有害事象が発生した場合は、当該検診団体の乳がん検診担当者は、必要かつ適切な対応を施し、被験者の安全確保に努める。また、乳がん検診担当者は、当該団体の責任者へ報告し、責任者は速やかに戦略研究リーダーへ報告する。

10. 2 戦略研究リーダーの責務

戦略研究リーダーは、重篤な有害事象または今後の研究実施に影響する可能性のある事象が発生した場合、その発生状況を把握し、必要に応じて当該担当する共同研究者へ指示