

り、<sup>21</sup> 細胞運動との関係に関し今後の展開が期待される。

### AQP5 の肺癌細胞での役割

Chae ら<sup>11</sup> は肺癌組織における AQP5 の過剰発現と肺癌の進展、生命予後不良との関連を報告した。さらに、ヒト気管支上皮細胞への変異型 AQP5 遺伝子の導入実験によりリン酸化 AQP5 が epithelial mesenchymal transformation には必須であり、リン酸化 AQP5 は分子内の SH3 結合共通ドメインを介して細胞運動性に重要な役割を演じる非細胞膜性細胞質内受容体型チロシキナーゼである c-SRC の活性化に関わっていることも示された。<sup>10</sup> ヒト肺癌樹立細胞株でも AQP5 は細胞増殖性、運動性、浸潤・転移能に関わることが示された。<sup>22</sup> AQP5 の強制発現により細胞の水透過性亢進を来すが、ruffle 形成や lamellipodia 形成は観察されない。一方、AQP5 強発現により EGFR/ERK/p38MAPK シグナル伝達経路の活性化を認めるなど AQP5 による浸潤・転移能の亢進は EMT に関わる遺伝子群の活性化との関連が推定されている。<sup>22</sup> 分子内の protein kinase A (PKA) コンセンサス・サイトを介した AQP5 のリン酸化と、それに引き続く ras シグナル経路をはじめとする複数のがん関連シグナル伝達経路の活性化は NIH3T3 細胞やヒト大腸癌細胞においても観察されている。<sup>23,24</sup>

### 微小乳頭状成分と AQP

微小乳頭状構造を有する肺腺癌の高侵襲性と生命予後不良は Amin ら<sup>25</sup> により 2002 年に初めて報告されたが、それを支持するデータが、その後複数の施設から報告されている。<sup>26,27</sup> しかし、微小乳頭状構造の高侵襲性に関わる分子機構に関しては、Tsumumida ら<sup>27</sup> が MUC1 発現亢進を介した細胞間接着の喪失の可能性を報告しているのみで、これまでほとんど明らかになっていなかった。我々は、極性の喪失を伴う AQP1 の過剰発現が微小乳頭状成分で認められ、その有無が微小乳頭状成分を有する肺腺癌症例の予後不良と有意な相関を示すことを明らかにした。<sup>7</sup> AQP1 の微小乳頭状成分の侵襲性に関わる詳細な分子機構は今後の重要な研究課題である。

### 粘液産生性腫瘍と AQP

粘液産生性細気管支肺胞上皮癌は K-ras mutation の頻度が高く、EGFR mutation はあまり見られないなど、通常の肺腺癌のスペクトラムとは異なる遺伝的背景を有している。<sup>28</sup> AQP の発現に関しても、通常の肺腺癌スペクトラムでは AQP5 は外側側底部細胞膜への異所性発現を認めるのに対して、粘液産生型 BAC では先端部細胞膜のパターンの陽性発現を認めた。<sup>7</sup> 正常の杯細胞で

は AQP5 の発現は陰性であり、粘液産生型 BAC における AQP5 の先端部細胞膜の発現は気管支粘膜下粘液腺細胞への分化に対応する可能性が考えられる。Laser-captured microdissection/RT-PCR による mRNA 定量でも粘液産生性腫瘍における AQP5 遺伝子発現の亢進が確認された。<sup>7</sup> AQP5 は喘息における気道炎症による粘液の過剰産生に関与しているという報告<sup>29</sup> もこの可能性を支持する。極性の喪失を伴う AQP5 の発現亢進は粘液産生性腫瘍の術後再発・転移との有意な関係を認める。<sup>7</sup> AQP5 発現との関係が報告されている MUC5AC の発現が術後再発と関係する<sup>30</sup> ことから、AQP5 は粘液産生性肺腺癌の進展に重要な役割を有している可能性がある。粘液産生型 BAC の特徴である広範な気道内進展を来す症例を含めた AQP5 の進展に関わる分子機構の詳細な解析が必要である。

### 結語

肺腺癌では、1) 腫瘍細胞の分化に依存する AQP1、3、5 の極性の保たれた発現、2) 前癌状態からの腫瘍発生に伴う AQP5 の異所性発現、3) 腫瘍進展に伴う極性を喪失した AQP1、5 の過剰発現が認められる。特に AQP1 の過剰発現は lamellipodia 形成を介し肺腺癌の浸潤性増殖に関与している可能性が示唆された。AQP1、5 は肺腺癌細胞の増殖・侵襲性に対する有望な標的遺伝子である可能性が示唆され、AQP は肺腺癌に対する新たな制御法の確立のための有望な標的分子と考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本論文について御教示・御指導賜りました金沢医科大学病理病態学 II 勝田省吾教授・島崎都助教、浅ノ川総合病院放射線科東光太郎先生に陳謝申し上げます。

この研究は文部科学省科学研究費 21790369、20591678、22590323、22791325、金沢医科大学研究助成 HRC 2009~11-9、10 による助成を受けた。

### REFERENCES

1. Preston GM, Carroll TP, Guggino WB, Agre P. Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science*. 1992;256:385-387.
2. Agre P. The aquaporin water channels. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:5-13.
3. Verkman AS. Aquaporins: translating bench research to human disease. *J Exp Biol*. 2009;212:1707-1715.
4. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, eds. Lyon: IARC Press; 2004:35-44.

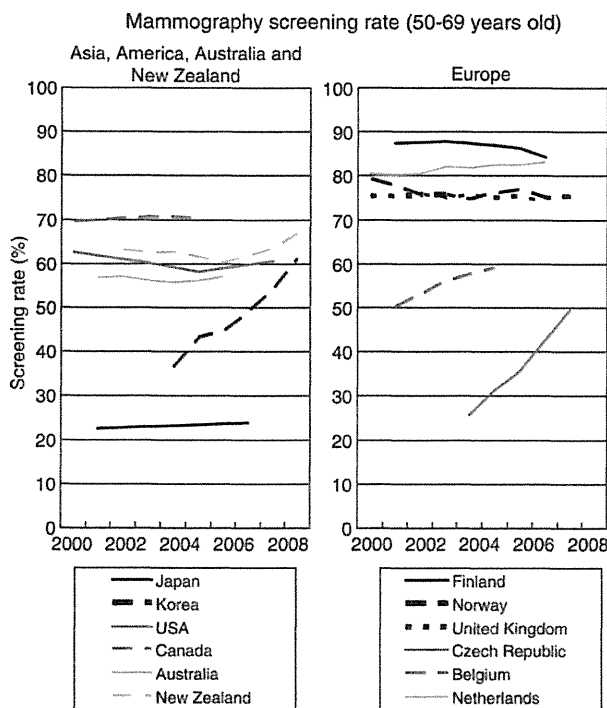
5. Fujiyoshi Y, Mitsuoka K, de Groot BL, Philippsen A, Grubmüller H, Agre P, et al. Structure and function of water channels. *Curr Opin Struct Biol.* 2002;12:509-515.
6. Borok Z, Verkman AS. Lung edema clearance: 20 years of progress: invited review: role of aquaporin water channels in fluid transport in lung and airways. *J Appl Physiol.* 2002;93:2199-2206.
7. Machida Y, Ueda Y, Shimasaki M, Sato K, Sagawa M, Katsuda S, et al. Relationship of aquaporin 1, 3 and 5 expression in lung cancer cells to cellular differentiation, invasive growth, and metastasis potential. *Hum Pathol.* 2011;42:669-678.
8. Hoque MO, Soria JC, Woo J, Lee T, Lee J, Jang SJ, et al. Aquaporin 1 is overexpressed in lung cancer and stimulates NIH-3T3 cell proliferation and anchorage-independent growth. *Am J Pathol.* 2006;168:1345-1353.
9. Liu YL, Matsuzaki T, Nakazawa T, Murata S, Nakamura N, Kondo T, et al. Expression of aquaporin 3 (AQP3) in normal and neoplastic lung tissues. *Hum Pathol.* 2007;38:171-178.
10. Warth A, Muley T, Meister M, Herpel E, Pathil A, Hoffmann H, et al. Loss of aquaporin-4 expression and putative function in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:161.
11. Chae YK, Woo J, Kim MJ, Kang SK, Kim MS, Lee J, et al. Expression of aquaporin 5 (AQP5) promotes tumor invasion in human non small cell lung cancer. *PLoS One.* 2008;3:e2162.
12. Sahai E, Marshall CJ. Differing modes of tumour cell invasion have distinct requirements for Rho/ROCK signaling and extracellular proteolysis. *Nat Cell Biol.* 2003;5:711-719.
13. Schwab A, Nechyporuk-Zloy V, Fabian A, Stock C. Cells move when ions and water flow. *Pflügers Arch.* 2007;453:421-432.
14. Saadoun S, Papadopoulos MC, Hara-Chikuma M, Verkman AS. Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption. *Nature.* 2005;434:786-792.
15. Hu J, Verkman AS. Increased migration and metastatic potential of tumor cells expressing aquaporin water channels. *FASEB J.* 2006;20:1892-1894.
16. Papadopoulos MC, Saadoun S, Verkman AS. Aquaporins and cell migration. *Pflügers Arch.* 2008;456:693-700.
17. Loitto VM, Huang C, Sigal YJ, Jacobson K. Filopodia are induced by aquaporin-9 expression. *Exp Cell Res.* 2007;313:1295-1306.
18. Crane JM, Verkman AS. Long-range nonanomalous diffusion of quantum dot-labeled aquaporin-1 water channels in the cell plasma membrane. *Biophys J.* 2008;94:702-713.
19. Etienne-Manneville S. Polarity proteins in migration and invasion. *Oncogene.* 2008;27:6970-6980.
20. Friedl P, Wolf K. Proteolytic interstitial cell migration: a five-step process. *Cancer Metastasis Rev.* 2009;28:129-135.
21. Monzani E, Bazzotti R, Perego C, La Porta CA. AQP1 is not only a water channel: it contributes to cell migration through Lin7/beta-catenin. *PLoS One.* 2009;4:e6167.
22. Zhang Z, Chen Z, Song Y, Zhang P, Hu J, Bai C. Expression of aquaporin 5 increases proliferation and metastasis potential of lung cancer. *J Pathol.* 2010;221:210-220.
23. Woo J, Lee J, Kim MS, Jang SJ, Sidransky D, Moon C. The effect of aquaporin 5 overexpression on the Ras signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;367:291-298.
24. Kang SK, Chae YK, Woo J, Kim MS, Park JC, Lee J, et al. Role of human aquaporin 5 in colorectal carcinogenesis. *Am J Pathol.* 2008;173:518-525.
25. Amin MB, Tamboli P, Merchant SH, Ordóñez NG, Ro J, Ayala AG, et al. Micropapillary component in lung adenocarcinoma: a distinctive histologic feature with possible prognostic significance. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:358-364.
26. Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Shirakusa T, Tsuchiya E, et al. Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:101-109.
27. Tsutsumida H, Nomoto M, Goto M, Kitajima S, Kubota I, Hirotsu Y, et al. A micropapillary pattern is predictive of a poor prognosis in lung adenocarcinoma, and reduced surfactant apoprotein A expression in the micropapillary pattern is an excellent indicator of a poor prognosis. *Mod Pathol.* 2007;20:638-647.
28. Sakuma Y, Matsukuma S, Yoshihara M, Nakamura Y, Noda K, Nakayama H, et al. Distinctive evaluation of nonmucinous and mucinous subtypes of bronchioloalveolar carcinomas in EGFR and K-ras gene-mutation analyses for Japanese lung adenocarcinomas: confirmation of the correlations with histologic subtypes and gene mutations. *Am J Clin Pathol.* 2007;128:100-108.
29. Shen Y, Wang Y, Chen Z, Wang D, Wang X, Jin M, et al. Role of aquaporin 5 in antigen-induced airway inflammation and mucous hyperproduction in mice. *J Cell Mol Med.* 2010;15:1355-1363.
30. Yu CJ, Yang PC, Shun CT, Lee YC, Kuo SH, Luh KT. Overexpression of MUC5 genes is associated with early post-operative metastasis in non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer.* 1996;69:457-465.

**Time Trends in Breast Cancer Screening Rates in the OECD Countries**

Cancer screening rates were reported by the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) in Health Data 2010, which presents the existing set of quality of care indicators considered suitable for international comparison. We used mammography screening rates of breast cancer from 12 OECD countries. The screening rates were reported during the period 2000–09. The selected OECD countries, which had sufficient information, were Japan and the Republic of Korea (Asia); the United States of America (USA) and Canada (America); Australia and New Zealand (Oceania); Finland, Norway, the United Kingdom (UK), the Czech Republic, Belgium and Netherlands (Europe).

The mammography screening rates reported by OECD were based on ‘programme data’ or ‘survey data’ for women aged 50–69 years. The ‘programme data’, which has national coverage, were used for the all European and Oceanian countries studied; the ‘survey data’ based on a national representative sample, were used for the Asian countries and the USA and Canada. The screening rates were based on women aged 50–69 years who have completed the survey on mammography (survey data) or were eligible for organized screening programme (programme data) and reported having received a bilateral mammography according to the specific screening frequency recommended in each country.

Women were recommended to receive mammography screening every 2 years in their screening programme, with the exception of Canada and the USA which recommended screening every 1 or 2 years.



**Figure 1.** Trends in mammography screening rates (age 50–69 years) during 2000–09 in 12 OECD countries.

Note: Mammography screening rates, abstracted from the OECD Health Data 2010, were available from a CD-ROM provided by the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) ([www.oecd.org/health](http://www.oecd.org/health)). Data were tabulated by the authors of this article. Responsibility for this presentation and interpretation lies with the authors of this article.

Mammography screening rates among women aged 50–69 years in the 12 selected countries between 2000 and 2009 are shown in Fig. 1. Mammography screening rates were highest in Finland, Norway, the UK and Netherlands, which have been consistently >70% during this period. In Canada, the USA, Australia and New Zealand, the screening rates were stable ranging from 50 to 70%. The screening rates in Korea and the Czech Republic rapidly increased reaching 60 and 50%, respectively. The screening rate in Japan was the lowest among these countries with rates below 25% and stable over the observation period.

*Kumiko Saika and Tomotaka Sobue  
Cancer Information Services and Surveillance Division  
Center for Cancer Control and Information Services  
National Cancer Center  
doi:10.1093/jjco/hyr044*

## Randomized Controlled Trial on Effectiveness of Ultrasonography Screening for Breast Cancer in Women Aged 40–49 (J-START): Research Design

Noriaki Ohuchi<sup>1,\*</sup>, Takanori Ishida<sup>1</sup>, Masaaki Kawai<sup>1</sup>, Yoko Narikawa<sup>1</sup>, Seiichiro Yamamoto<sup>2</sup> and Tomotaka Sobue<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgical Oncology, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Miyagi and <sup>2</sup>Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo, Japan

\*For reprints and all correspondence: Noriaki Ohuchi, Department of Surgical Oncology, Graduate School of Medicine, Tohoku University, 1-1, Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-8574, Japan. E-mail: noriaki-ohuchi@med.tohoku.ac.jp

Received October 22, 2010; accepted October 22, 2010

In cancer screening, it is essential to undertake effective screening with appropriate methodology, which should be supported by evidence of a reduced mortality rate. At present, mammography is the only method for breast cancer screening with such evidence. However, mammography does not achieve sufficient accuracy in breasts with high density at ages below 50. Although ultrasonography achieves better accuracy in Breast Cancer detection even in dense breasts, the effectiveness has not been verified. We have planned a randomized controlled trial to assess the effectiveness of ultrasonography in women aged 40–49, with a design to study 50 000 women with mammography and ultrasonography (intervention group), and 50 000 controls with mammography only (control group). The participants are scheduled to take second round screening with the same modality 2 years on. The primary endpoints are sensitivity and specificity, and the secondary endpoint is the rate of advanced breast cancers.

*Key words: breast cancer screening – mammography – ultrasonography – randomized controlled trial*

### INTRODUCTION

Breast cancer is one of the most common cancers worldwide (1). The age-standardized incidence rate is the first among all female cancers, and it is continuously increasing in Japan (2,3), although Japan has a lower risk of breast cancer in comparison with Western countries. The incidence peaks at ages 45–49, and the mortality peaks at ages 55–59 in Japan (2). In breast cancer screening, it is essential to undertake effective screening with appropriate methodology. Effective screening should be supported by evidence of a reduced mortality rate. At present, mammography (MG) is the only method for breast cancer screening that has such evidence. However, MG does not achieve sufficient screening accuracy in breasts with high

mammary gland density. Dense breasts are common at ages below 50 and are more common in Japanese populations than in Western populations (4). As the US Preventive Services Task Force (USPSTF) recommends against routine screen MG in women aged 40–49 years, the issue of breast imaging to screen women aged 40–49 still remains unclear (5).

Since ultrasonography (US) achieves better accuracy in breast cancer detection even in dense breasts (6) and supplemental screening US has the potential to depict early breast cancers not seen on MG (6–8), several single-institution observational studies in screening setting began. As mentioned in the WHO guidelines, ‘population-based cancer screening’ conducted as a public health program should be undertaken only when there is evidence of a

reduced mortality rate (9). Before introducing any new technology in population-based breast cancer screening, it is essential to evaluate the effectiveness. However, randomized controlled trials (RCTs), cohort studies or case-control studies have not been completed to assess the efficacy of screening US to reduce breast cancer mortality, and the effectiveness has not been verified.

Therefore, we have planned an RCT to assess effectiveness of screening US for breast cancer, the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START) in 2006. The defined study population is women aged 40–49 years, because this is the age range at which breast cancer peaks in Japan (2) and because a high percentage of Japanese women aged 40s have dense breast. This is a large-scale controlled trial, designed to study 50 000 women with MG and US (intervention group) and 50 000 controls with MG only (control group).

The primary endpoints of this trial are the inter-group comparisons of the sensitivity and specificity, and the secondary endpoint is the inter-group comparison of the accumulated incidence rate of advanced breast cancer during the follow-up period. The most important index in the evaluation of the effectiveness of cancer screening is the mortality rate from the cancer in question in the target population. However, in view of the natural history of breast cancer, the 4-year period scheduled in the strategic study grant is too short to observe a significant inter-group difference. Although the rate of advanced breast cancer could be a surrogate for mortality reduction, it is necessary to have a system that has the long-term follow-up of the survival status of individuals even after the completion of the strategic study, J-START.

This study may have several limitations. First, the screening interval is 2 years, despite evidence that screening MG at age 40–49 years is more effective with annual screening. The recent USPSTF, however, recommends biannual MG screening in view of reducing ‘harm’, i.e. higher recall rate at age 40–49 years (5). Secondly, the study population, which is so different from that in Western countries, may limit the generalization of study outcomes. Most countries in Asia, however, demonstrate the similar trend of breast cancer incidence as observed in Japan; therefore, this trial may influence their health strategy against breast cancer. Nevertheless, for women aged 40–49 years even in Western countries, there is a limitation of MG screening as the USPSTF recommends against the routine use of screening MG for this age group. Thirdly, the study may be underpowered to provide follow-up data on breast cancer deaths because of the low breast cancer risk of native Japanese women. In this context, as much as 100 000 women are targeted in this trial to ensure the statistical power be sufficient enough in comparison between the two groups.

## PROTOCOL DIGEST OF THE STUDY

### PURPOSE

The aim of this study is to assess the effectiveness of screening US for breast cancer in women aged 40–49 (Fig. 1).

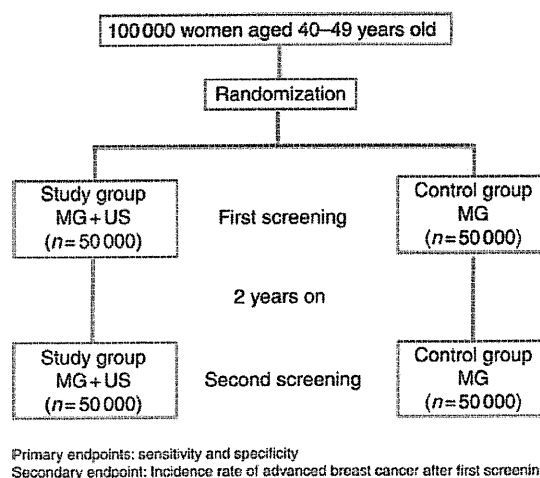


Figure 1. J-START study design. MG, mammography; US, ultrasonography.

### STUDY SETTING

This study is a multi-institutional prospective RCT, with 42 participating centers in 23 prefectures in Japan as of 31 March 2011.

### ENDPOINTS

The primary endpoints of this trial are sensitivity and specificity, based on the data of each incremental cancer detection rate, false-positives and false-negatives should be forthcoming in 2 years. The secondary endpoint is the rate of advanced breast cancers, as this has been demonstrated in the screening MG RCTs to be a surrogate for mortality reduction (10).

### ELIGIBILITY CRITERIA

Inclusion criteria are as follows:

- (i) women aged 40–49 years when registered;
- (ii) women signed the informed consent to participate in the study.

Exclusion criteria are as follows:

- (i) women with a history of breast cancer;
- (ii) women with a history of malignant disease other than breast cancer within 5 years;
- (iii) women in severe condition, who are not expected to live for 5 years.

### TREATMENT METHODS

#### PATIENT ASSIGNMENTS

Each participating center confirms the participants' eligibility and screening methods are assigned according to the random

number provided by the Japan Clinical Research Supporting Unit (J-CRSU) Data Center. Cluster randomization is also used in some institutions.

*SCREENING METHOD AND ASSESSMENT*

For the intervention arm, US and MG are performed at the same time. For the control arm, MG is performed. The technologists and the physicians involved in this trial are asked to finish 2-day, 16-h education program for the standardization of US screening for breast cancer. Regarding the procedure in screening with US, the handheld US is performed by a technologist or by a physician, and later, the US image is interpreted by a physician. An interpretation of MG is performed by a physician who is not regulated to be the same doctor interpreting US image or not, although the categorization of the two modalities are defined separately in the protocol. The findings of MG and/or US are subsequently evaluated by authorized screeners and are classified into five categories as follows: Category 1, negative; Category 2, benign finding(s); Category 3, probably benign finding(s); Category 4, suspicious abnormality; and Category 5, malignancy. The women who are rated in Category 3 or higher by the MG and/or US are referred for further diagnostic examinations.

*STATISTICAL ANALYSIS*

The sample size was calculated on the hypothesis that adjunct US is expected to improve sensitivity of the intervention group compared with the control group. Our previous data demonstrated the lower sensitivity of MG screening, 71% in women aged 40–49, when compared with those in women aged 50–59 and 60–69, 85 and 86%, respectively (11). Assuming that the sensitivity increases from 71 to 86% by adding US to MG, 42 500 subjects for each arm is needed to make it 5% statistical significance (two-sided) with 80% power. Thus, the number of 100 000 subjects (two arms combined) is set to be a targeted sample size to verify the primary endpoint, a sensitivity improvement in the intervention group when compared with the control group.

*FOLLOW-UP PERIOD*

The participants are invited to be screened 2 years after the first recruitment or asked to answer questionnaires of health status, history of receiving other screening program, incidence of breast cancer, and history of hospital consultation with any breast symptoms within 2 years. For evaluating the actual evidence of a reduced mortality rate of the intervention group compared with the control group, there must be needed to establish follow-up strategies for a long time period and systematic, nationwide population-based cancer registries.

*REGISTRATION OF THE PROTOCOL*

The J-START was registered on the University Hospital Medical Information Network Clinical Trial Registration (UMIN-CTR), Japan (registration number: UMIN000000757), on 2007. Details are available at the following address: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000000910&language=E>.

**Funding**

This work was supported by the 3rd term comprehensive control research for cancer (grant number: H-18-Senryaku-001), the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

**Conflict of interest statement**

None declared.

**References**

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX*. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon: IARC 2007.
2. Matsuda T, Marugame T, Kamo KI, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2005: based on data from 12 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol* 2010 doi:10.1093/jjco/hyq169 (Epub ahead of print).
3. Minami Y, Tsubono Y, Nishino Y, Ohuchi N, Shibuya D, Hisamichi S. The increase of female breast cancer incidence in Japan: emergence of birth cohort effect. *Int J Cancer* 2004;108:901–6.
4. Hasegawa S, Ohnuki K, Nagakubo J, Mizukubo J, Kitami J, Oyama K, et al. Evaluation of breast cancer visualization ability of mammography by age group and by breast constitution (mammary gland/fat ratio). *J Jpn Assoc Breast Cancer Screen* 2003;12:101–7 (in Japanese).
5. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151:716–26, W-236.
6. Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *Am J Roentgenol* 2003;181:177–82.
7. 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;225:165–75.
8. Leconte I, Feger C, Galant C, Berliere M, Berg BV, D’Hoore W, et al. Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density. *Am J Roentgenol* 2003;180:1675–9.
9. WHO [Internet]. *National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines*. 2nd edn. 2002 [cited 21 October 2010]. <http://www.who.int/cancer/media/en/408.pdf>.
10. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol Clin North Am* 2004;42:793–806.
11. Suzuki A, Kuriyama S, Kawai M, Amari M, Takeda M, Ishida T, et al. Age-specific interval breast cancers in Japan: estimation of the proper sensitivity of screening using a population-based cancer registry. *Cancer Sci* 2008;99:2264–7.

Downloaded from <http://jjco.oxfordjournals.org/> at Osaka Daigaku Ningen on March 21, 2012

# 1. がん対策における検診ガイドラインの役割について

祖父江友孝

国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報・統計部\*

## Ⅰ わが国の前立腺がん罹患・死亡の動向

わが国の前立腺がん罹患率は、2000年以降、粗率、年齢調整率とも急増している。年齢別罹患率を見ると70歳台での増加が著しい(図1)。一方、前立腺がん死亡率は、粗率では増加しているものの、年齢調整死亡率ではほぼ一定である。年齢別死亡率を見ても、2000年以降は全年齢層でほぼ一定であり、増加する傾向はない(図1)。ただし、罹患は2004年、死亡は2009年までの観察である点は注意が必要である。

## Ⅱ PLCO と ERSPC の結果について

New England Journal of Medicine (2009) で報告された PLCO と ERSPC における前立腺がん罹患率・死亡率の絶対値の比較を比較すると(対象年齢・観察年数の違いは留意するとして)、死亡率は両群とも ERSPC の方が高く、罹患率は、対照群では PLCO の方が高く、検診群では ERSPC の方が高い(表1)。また、各国の地域がん登録・死亡統計と比較すると、PLCO、ERSPC ともに、死亡率は既存統計よりも低く、罹患率は高い。これらの所見は、① PSA 検査が前立腺がん死亡率を下げる、② 検診群・対照群とも、一般集団よりも PSA 検査を多く受けている、と解釈することで説明可能である。

## Ⅲ ERSPC の問題点

今回の ERSPC 報告は、7カ国のデザインが異なる研究の集合体の結果である。実際、対象年齢、同意取得のタイミング、検診群の受診率、観察期間、検診間隔、PSA カットオフ値、要精検率、要精検者中生検実施割合が各国でかなりばらばらついている。また、各国別の検診群/対照群前立腺がん死亡リスク比を、感度分析(一国のデータを抜いたときのリスク比)と各国の観察人年から逆算すると(表2)、スウェーデンで0.44と低く、ベルギー、フィンランド、イタリアでは0.88~0.96と1に近く、オランダでは0.77と中間の値を示している。7カ国の研究デザインが異なるため、国別に死亡減少効果を計算した上で、メタ解析をした方がよいのではないかと考える。特に、スウェーデンで特異的にリスク比が低い理由を明らかにする必要がある。また、大きな影響のあるスウェーデンの対象年齢が55~64歳なので core age group は55~69歳ではなく、55~64歳に限るべきと考えるが、55~64歳に限るとリスク比は0.85(0.68~1.05)となり、有意差はなくなる。さらに、中間解析で $\alpha$ 値を多く使ってしまったために、最終解析で使える $\alpha$ 値が残っていないのではないかという懸念もある。

## Ⅳ 対策として行うがん検診の「推奨」の考え方について

がん検診を対策として行う場合、利益と不利益のバランスを考慮して「推奨」を決定する必要がある。利益(主として、死亡減少効果)は、大規模介入試験を要するので、諸外国のデータを含めて判断することが現実的であるが、不利益(合併症、過剰診断、偽陽性率など)については、可能

The role of screening guideline in cancer control program  
Tomotaka Sobue  
Cancer Information Services and Surveillance Division Center  
for Cancer Control and Information Services National Cancer Center

Key words: Cancer Screening, Guideline, mortality reduction

\* 中央区築地5-1-1 (03-3542-2511) 〒104-0045



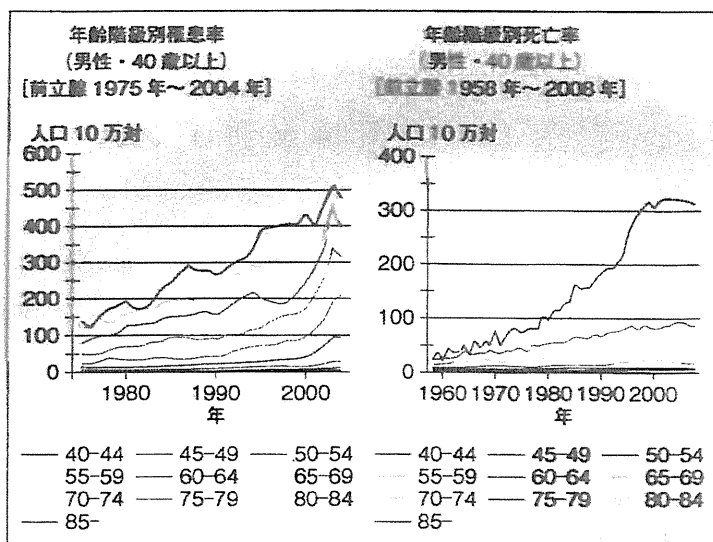


図1 前立腺がん罹患率・死亡率の年次推移

表1 前立腺がん検診評価 RCT の主要結果

		RCT における数値						既存統計からの数値			
対象年齢	観察年数	前立腺がん罹患率	前立腺がん死亡率	観察年数	前立腺がん罹患率	前立腺がん死亡率	観察年数	前立腺がん罹患率	前立腺がん死亡率		
歳	年	/1,000	/1,000	年	/1,000	/1,000	年	/1,000	/1,000		
		A			A × 10 <sup>6</sup> 観察期間						
PLCO	検診群	55~74	7	73.5	2.4	10	105.1	3.4	10	76.1	6.2
	対照群			60.5	2.1		86.5	3.1			
差				13.0	0.26						
ERSPC	検診群	55~69	8.8	82.2	2.9	10	93.4	3.3	10	47.9	5.4
	対照群			48.2	3.6		54.8	4.1			
差				34.0	-0.71						

(NEJM, 2009)

表2 ERSPC の国別推定死亡リスク比

	RR <sub>t</sub>		PY <sub>t</sub>			
全体	0.80	72,890	8.8	647,792	100%	
	1国を除いた時の死亡リスク比	検診群対象者数	観察期間(年)	推定人年	国別の推定死亡リスク比	
	RR <sub>t-1</sub>				RR <sub>t</sub>	
オランダ	0.81	17,443	10	174,430	27%	0.77
ベルギー	0.79	4,307	9	38,763	6%	0.96
スペイン	0.79	1,056	8.5	8,976	1%	1.51
スイス	0.80	4,948	5.5	27,214	4%	0.80
スウェーデン	0.84	5,901	11	64,911	10%	0.44
フィンランド	0.74	31,970	8.5	271,745	42%	0.88
イタリア	0.79	7,265	8.5	61,753	10%	0.89

$$RR_t = \frac{RR_t PY_t + RR_{t-1} * (PY_t - PY_t)}{PY_t}$$

0.56 (0.39 ~ 0.82)  
50 ~ 64 歳, 14 年間  
(Lancet Oncology, 2010)

(NEJM, 2009)

な限り自国のデータで判断すべきである。「推奨」を決定する、すなわち、ガイドラインを作成する組織は、透明性・説明責任・一貫性・独立性を確保することが必要である。また、「推奨」を決定する際には、対策型検診と任意型検診とを区別することが望ましいと考える。

## V 高齢者のがん検診

今後 20 年間、わが国では人口が急速に高齢化するため、高齢者のがんが急速に増加する。2030 年には、がん死亡者の 53.3% が 80 歳以上となる

と推定されるが、諸外国においては 2050 年までこのレベルに達することはない。若年から中年のがんに対しては、がん死亡減少を目指した医療・検診、専門医・専門医療機関、単一がん早期発見の検査が適切であるが、高齢者に対しては、QOL 向上を目指した医療・健診、総合医・地域医療機関、自律機能・症状のチェックが適切と考えられる。高齢者においては、がん死亡減少ではなく、QOL の向上をがん対策の主な目標とすべきである。高齢者に対しては、がん死亡減少を目的とするがん検診はがん対策として行うべきではないのではないかと考える。

# U.S. Preventive Services Task Force 乳癌検診 ガイドライン改訂の考え方と日本への適用について

祖父江 友孝\*<sup>1</sup> 雑賀 公美子\*<sup>1</sup>

**Rationale for the 2009 Update of the USPSTF Guideline for Breast Cancer Screening and Its Application to Japan** : Sobue T\*<sup>1</sup> and Saika K\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center)

The 2009 update of the USPSTF guideline for breast cancer screening changed their recommendation to be against routine screening mammography for the women aged 40-49. This decision was based on the balance between benefits and harms due to screening and they evaluated that the balance is too close for this age group. However, this recommendation would not be directly applied to Japanese women, since it should be based on its own data, especially for harmful events. After accumulating the data, recommendation should be reevaluated in Japan and hopefully those activities should be operated by fixed facility, such as the USPSTF.

**Key words** : Mortality reduction, False positive rate, Overdiagnosis

Chemotherapy, Nausea and vomiting

*Jpn J Breast Cancer* 26(2) : 193~197, 2011

## はじめに

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) は、2009年11月に乳癌検診ガイドラインを改訂し、マンモグラフィに関しては、それまで「40歳以上に対して1年に1回か2年に1回かのマンモグラフィを行うことを推奨する」としていたものを、「40-49歳に対しては、定期的な乳癌検診を行うことを推奨しない」とし、国内外に大きな影響を及ぼした。本稿では、この経緯を概説しわが国での対応について言及する。

## 1. USPSTF 乳癌検診ガイドライン2009年改訂について

### 1) USPSTF の組織概要

USPSTF は、予防的医学サービスについて有効性に関する科学的証拠をまとめ、推奨 (recommendation) を含むガイドラインを作成・更新する機関である。連邦政府機関である Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) に事務局を置くが、主としてプライマリケア専門の外部委員から構成されるパネルを中心とした、政府からは独立した組織である。現在のパネルは16人で構成され、うち13人は医師資格を持っている。USPSTF が出す推奨は、一義的には臨床の場における判断支援のためのものであるが、しばしば政策決定や保険償還の根拠として用いられる。1984年に設立され、すでに25年の歴史を有している。

AHRQ は、系統的レビューを行う外部組織として Evidence Practice Center を有しており、現在14

\*1 国立がん研究センター がん対策情報センターがん情報・統計部

表1 マンモグラフィの乳がん死亡減少効果に関するメタ解析結果とNNI\*推定

年齢	研究の数	乳癌死亡相対リスク (95%信頼区間)		NNI* (95%信頼区間)	
		USPSTF		USPSTF	
		観察期間補正なし	観察期間補正なし	観察期間補正15年	日本 観察期間補正15年
39-49	8	0.85 (0.75-0.96)	1,904 (929-6,378)	1,599 (797-5,700)	1,758 (1,043-5,645)
50-59	6	0.86 (0.75-0.99)	1,339 (322-7,455)	1,139 (302-6810)	1,156 (604-6,021)
60-69	2	0.68 (0.54-0.87)	377 (230-1,050)	347 (24-1,938)	678 (467-1,590)
70-74	1	1.12 (0.73-1.72)	Not available	Not available	Not available

の機関（主として大学）が指定されている。このうち、Oregon Health and Science UniversityにあるOregon Evidence-based Practice Center（EPC）がUSPSTFの分野を担当している。系統的レビューはガイドラインを作成する上で、もっとも手間のかかる作業であるが、USPSTFではこれをEPCに委託することで、パネルのメンバーが推奨の判断に専念できる体制を築いている。USPSTFでは、癌検診のみならず、多くの予防的医学サービスのガイドラインを作成・更新している（診療ガイドラインは除く）。

## 2) 乳癌検診ガイドライン2009年改訂の概要

2009年改訂の詳細内容は、Annals of Internal Medicineに3つの論文として発表されている<sup>1-3)</sup>。1つめがガイドライン改訂の概要を解説したもの、2つめがOregon EPCが作成したEvidence Report（系統的レビューのまとめ）を解説したもの、3つめが数理モデル研究グループである、Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network（CISNET）が行ったモデル解析の結果を解説したものである。すなわち、2009年改訂には、通常のEvidence Reportに加えて、数理モデル解析の結果が証拠として使用された。

## 3) 推奨の内容

改訂前の2002年版では<sup>4)</sup>、マンモグラフィに関しては「40歳以上に対して1年に1回か2年に1回かのマンモグラフィを行うことを推奨する」（B判定）、であった。それが、今回の改訂では、年齢を40-49歳、50-74歳、75歳以上の3つに分けて、40-49歳に対しては、「定期的な乳癌検診を行うことを推奨しない（The USPSTF recommends against routine screening mammography）」（C判定）、50-74歳に対しては「2年に1回の受診を進める」（B判定）、75歳以上に対しては、「証拠不十分」（I判定）という推奨となった。ちなみに、40-49歳の推奨の内容は、現在のホームページでは、冒頭の「定期的な乳癌検診を行うことを推奨しない」という表現が誤解を招くとして削除され、「50歳未満で2年に1回の定期的マンモグラフィ受診を開始するかどうかの判断は、個人単位で行い、利益と不利益についての個々の患者の価値観を含む患者の視点を配慮すべきである。（The decision to start regular, biennial screening mammography before the age of 50 years should be an individual one and take patient context into account, including the patient's values regarding specific benefits and harms.）」という冒頭以降の文書のみが示されている。

## 4) 乳癌死亡減少効果

今回の改訂において、利益の中心である乳癌死亡減少効果については、エビデンスレポートの中で以下のようにまとめられた。40歳代については、2002年以降、イギリスのAGE trialの結果が追加され、従来議論のあった40歳代のマンモグラフィに関する乳癌死亡減少効果は「統計学的有意差あり」と判断された（表1）。50-69歳については、従来通り「有意差あり」、70歳以上については、若干追加データはあったものの従来通り「有意差なし」と判断された。したがって、死亡減少効果があるかないかにつ

いては、前回よりもむしろクリアになったといえる。今回、問題とされたのは利益の大きさを「乳癌死亡を1人減らすために必要な検診対象者数（Number needed to invite：NNI）」で表した場合、40-49歳では1,904人、50-59歳では1,339人、60-69歳では377人となり、若い年齢層ほど効果が小さい（NNIとしては大きい）点である。ただし、この計算は、各年齢層で用いた研究の追跡期間の長さの違いを補正しておらず、仮に15年間で一定とした場合には、それぞれ、1,599人、1,139人、347人となり、40-49歳と50-59歳との差は小さくなることが指摘されている<sup>5)</sup>。

これらのメタ解析の限界としては、多くの研究が20年以上前に実施されており、現在の診断治療の質とは異なる可能性があること、研究の中で検診群の検診非受診（compliance）および対照群の検診受診（contamination）の問題があり、効果を過小評価している点がある。

#### 5) 不利益に関するデータ

利益に関するデータの多くは大規模ランダム化比較試験に基づくものであり、そうした研究の数が限られることから、諸外国の成績をあわせて利用することが許容されるが、不利益に関するデータは、比較的容易に収集できることから、可能な限り自国のデータを利用することが求められる。今回のエビデンスレポートにおいても、偽陽性と追加的画像診断に関するデータは、アメリカのBreast Cancer Surveillance Consortium Dataから算出された。エビデンスレポートの中で示された不利益に関する記述は以下の通りである。①偽陽性と追加的画像診断は、全年齢に対して多くみられる。若い年齢層ほど、偽陽性は多く、生検施行例は少ない。②放射線被ばくは少ない。痛みと心理的影響は通常みられるが、多くの場合の障害とはならない。③過剰診断は全例の1%～10%と推定されるが、個人レベルで判断することは難しい。

#### 6) 数理モデルによる検討

数理モデルによる検討から、①2年に1回の検診により、毎年検診による死亡減少効果の81%は維持できる一方、偽陽性の数は半分ですむ。②50-69歳に対する2年に1回の検診により、非受診に比べて16.5%の死亡減少が期待できる。③2年に1回の検診を50歳から開始する場合に比べて、40歳から検診を開始する場合にもたらされる死亡減少は、3%増加するに過ぎない。一方、40歳から検診を開始することで、多くの資源を要し、偽陽性例も多くなる、ことが示された。

#### 7) 利益と不利益のバランスから推奨の判断

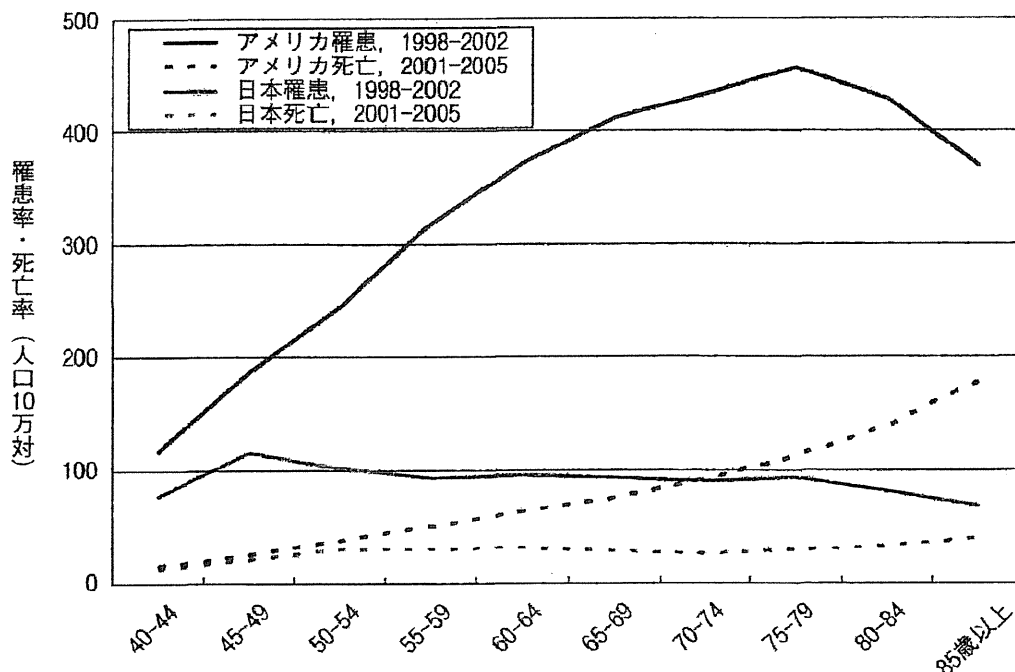
これらの証拠にもとづいて、利益と不利益のバランスから推奨が判断された。50-69歳については、NNIとして表された利益の大きさと、偽陽性割合および生検施行割合を比較して、集団レベルで利益が不利益を上回ると判断できるが、40-49歳については、利益と不利益が近接していて集団レベルでバランスを考えるのは危険であり、正しく理解をした上で、個人レベルでバランスを考えることが望ましいとして、50-69歳についてはB判定、40-49歳についてはC判定という推奨の判断が下された。

利益に関しては、死亡減少効果として定量的に測定することは比較的容易であるが、不利益に関しては、偽陽性率・過剰診断など複数の項目に渡るため1つの定量的な指標にまとめることが難しい。さらに、利益と不利益を比較する場合、単なる引き算をすることは難しく、異なる内容の指標をどのように重み付けするかによって、判断が異なる可能性がある。

## 2. 日本への適用

### 1) これまでの対応

2009年改訂をうけて、当面のわが国での対応が厚生省ホームページに示されている（2010年1月7日掲載）。それによると、「罹患分布状況（年齢別のがんの発生頻度）が違うこともあり、一概に今回の米国予防医学作業部会の勧告を反映することは妥当ではないとの専門家の意見もあります。（中略）現時点においては、日本におけるマンモグラフィーを用いた定期的な乳がん検診の対象年齢を変える必要は



出典：アメリカ罹患（5大陸がん罹患，SEER9登録），アメリカ死亡（WHO死亡データベース）  
 日本罹患（5大陸がん罹患，大阪，山形，宮城地域がん登録），日本死亡（WHO死亡データベース）

図1 アメリカと日本の乳癌年齢別罹患率・死亡率の比較

ないと判断をしております」とされている。

また、2010年5月には「日本乳癌検診学会の見解」として、以下の内容が同学会ホームページに掲載された。(1) USPSTFの今回の改訂は、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。(2) わが国の推奨はわが国のデータに基づいて改訂すべきであるが、不利益に関するわが国独自のデータが不足しており、早急にこれを収集する必要がある。(3) 死亡減少効果についても、①検診を実際に受けた人と受けなかった人の比較ではなく、評価研究において検診群に割りつけられた人と対照群に割りつけられた人の比較なので死亡減少効果を過小評価している点、②観察年数調整をしていないので観察年数の短い40歳代の死亡減少効果を過小評価している可能性がある点について、検討を加える必要がある。(4) わが国における科学的根拠に基づいた推奨度の改訂を行うまでは、当面現行の推奨を継続することが妥当である。

## 2) わが国における利益・不利益のデータ

2010年11月に開催された第20回日本乳癌検診学会総会（福岡）の特別企画「40歳代MMG検診の利益と不利益—米国のガイドライン改定を受けて—（座長：大内憲明，辻一郎）」において、笠原（福井県済生会病院外科）らから「乳癌検診の不利益：マンモグラフィ検診偽陽性例の実態調査」として、偽陽性率・生検実施率などの不利益に関するわが国の最新データが報告された。

また、日本人女性における乳癌検診による乳癌死亡減少の大きさを、効果の相対リスクについては諸外国のランダム化比較試験の生成を用い、非受診者における死亡率をわが国の人口動態統計死亡データを用いて推定した<sup>6)</sup>。わが国の年齢別乳癌死亡率は、罹患率ほどアメリカとの差はなく、とくに40-59歳の年齢層ではほぼ同じレベルだが、60歳以降はアメリカの方が高くなる（図1）。これを反映して、観

察機関を15年で一定とした場合、わが国での NNI は、40-49歳では1,758人、50-59歳では1,156人、60-69歳では678人となり、アメリカと比べて、40-59歳ではほぼ同じ、60-69歳ではわが国で効果が小さい (NNI としては大きい) と推定された (表1)。

### 3) 今後の見通し

2010年5月「日本乳癌検診学会の見解」で指摘されているように、わが国の推奨はわが国のデータに基づいて改訂すべきであり、不利益に関するわが国独自のデータを収集した上で、利益 (主として乳癌死亡減少) と不利益 (主として偽陽性率と過剰診断) のバランスを考えて、わが国の方針を検討すべきである。ただし、乳癌検診に関する現在の厚労省予防指針は、厚生省久道班がん検診の有効性に関する報告書 (2001) に基づいており、乳癌検診ガイドライン自体を改訂することも必要である。加えて、これは乳癌だけの問題ではないが、検診がもたらす不利益について、国民・癌患者・医療関係者における理解が十分ではない点について、留意する必要がある。

### まとめ

USPSTF 乳癌検診ガイドライン2009年改訂についての概要とわが国における対応について概説した。今後、わが国のデータに基づいた推奨の改訂作業を進める必要があるが、推奨の決定を含むガイドラインの作成・更新は、科学的根拠に基づいた癌検診を推進する上で根幹をなす機能であり、わが国においても USPSTF のような常設機関において対応することが望ましい。

### 文 献

- 1) U.S. Preventive Services Task Force : Screening for breast cancer : U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 151 : 716-726, 2009
- 2) Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al : Screening for breast cancer : an update for U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 151 : 727-737, 2009
- 3) Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, et al : Effects of mammography screening under different screening schedules : Model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 151 : 738-747, 2009
- 4) Humphrey L, Helfand M, Chan BK, et al : Breast cancer screening : a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 137 : 347-360, 2002
- 5) Saika K, Saito H, Ohuchi N, et al : Screening for breast cancer. *Ann Intern Med* 153 : 618-619, 2010
- 6) 雑賀公美子, 齋藤 博, 大内憲明, 他 : 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 (投稿中).

## 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

国立がん研究センターがん対策情報センター<sup>1)</sup>

国立がん研究センターがん予防・検診研究センター<sup>2)</sup>

東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座<sup>3)</sup>

雑賀公美子<sup>1,2)</sup> 斎藤 博<sup>2)</sup> 大内 憲明<sup>3)</sup> 祖父江友孝<sup>1)</sup>

要旨：2009年に米国予防医学専門委員会(U.S. Preventive Services Task Force; USPSTF)は乳癌検診ガイドラインを改訂し、40～49歳の定期的な乳癌マンモグラフィ検診については、個人ごとに利益と不利益を勘案して判断することを勧めるとした。この理由の1つとして、メタアナリシスの結果から40～69歳のすべての年齢階級においてマンモグラフィ検診による乳癌の死亡率減少効果はあると判断できるものの、1人の乳癌死亡を回避するのに必要な検診対象者数(the Number Needed to Invite; NNI)は、50～69歳に比べて40～49歳の間で大きいことを挙げた。しかし、USPSTFの推計はランダム化比較試験のそれぞれの観察年数の違いを考慮しておらず、40歳代のNNIを過大評価しているため、観察年数の違いを考慮したNNIを推計し直した上で、日本のNNIを推計することを目的とした。NNIの推計方法はUSPSTFの推計と同様の方法を用いたが、日本にはNNIを算出するために必要なマンモグラフィ受診勧奨群と未勧奨群の累積死亡率の絶対差や相対リスクの情報がないため、受診率の低い日本人女性の死亡率は、欧米のマンモグラフィ未受診勧奨群の死亡率と同様と仮定し、相対リスクはUSPSTFによるメタアナリシスの結果を用いた。日本人女性のNNIとUSPSTFが報告したNNIを比較すると、40～59歳では同様の値であったが、60～69歳の日本人のNNIはUSPSTFの報告の約2倍であった。エビデンスに基づいた推奨グレードを決定するには、マンモグラフィ受診における利益と不利益の実測を行った上で、利益と不利益のバランスを検討することに加え、数理モデル等による評価研究も必要である。

索引用語：NNI, 米国予防医学専門委員会(USPSTF), 乳癌検診ガイドライン

### 緒 言

米国予防医学専門委員会(U.S. Preventive Services Task Force; USPSTF)は、乳癌検診ガイドラインにおいて、2002年版では40歳以上のすべての女性に対して定期的なマンモグラフィを推奨していた(推奨レベルB)が、2009年のガイドライン改訂において、40歳代については個人ごとに利益と不利益を勘案して受診の判断を行うことを勧めるとした(推奨レベルC)<sup>1)</sup>。推奨レベルの変更の理由としては、乳癌ランダム化比較試験のメタアナリシスの結果、マンモグラフィを行う

ことで乳癌の死亡率減少効果は明らかであるものの、1人の乳癌死亡を回避するために必要な検診対象者数(the Number Needed to Invite; NNI)は、50歳以上に比べて40歳代でかなり大きいことが挙げられた<sup>2,3)</sup>。USPSTFの研究結果では、NNIの算出を行うメタアナリシスにランダム化比較試験の観察年数の違いが考慮されておらず、年齢が若いほど観察年が短く、NNIが過大評価(死亡減少効果は過小評価)されることが考えられるため、観察年数を考慮したNNIの算出を試みた結果、40歳代と50歳代の差は小さくなることを報告した<sup>4)</sup>。USPSTFの報告は欧米のデータに基づいた判断であるため、日本における推奨は可能な限り日本のデータに基づいて決定すべきである。そこで、本研究では、USPSTFの結果の一部を用い、日本での40～69歳の年齢階級別NNIを算出し、USPSTFによる米国のNNIと比較することを目的とした。

別冊請求先：〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1  
国立がん研究センターがん対策情報センター  
雑賀公美子

e-mail address: ksaika@ncc.go.jp



## 1. 対象および方法

1人の乳癌死亡を回避するために必要な検診対象者数(NNI)を算出するためには、マンモグラフィ受診勧奨群と未勧奨群それぞれの累積死亡率の絶対差が必要となる。米国予防医学専門委員会(USPSTF)の計算では、ランダム化比較試験のメタアナリシスにより、40~69歳の10歳年齢階級別累積死亡率(観察年数は各研究における観察期間)を用いている。日本ではランダム化比較試験が行われていないため、可能な限り日本のデータを用いて受診勧奨群と未勧奨群の累積死亡率を推計する必要がある。本研究では、40歳以上の5歳年齢階級別乳癌死亡率(2008年人口動態統計)を用い、40~49歳、50~59歳、60~69歳の女性を10年、15年、20年観察した場合の累積死亡率をマンモグラフィ未受診群の乳癌死亡率( $r_{c,JPV}$ )として算出した。この際に用いた全死亡率も2008年人口動態統計の報告値を用いた。

$$r_{c,JPV} = r_c + \sum_{i=1}^{T-1} \left\{ r_{a-i} \prod_{k=a}^{a-i-1} (1 - ar_k) \right\}$$

ここで、 $r_a$ を $a$ 歳の女性の乳癌死亡率、 $ar_a$ を $a$ 歳の女性の全死亡率、 $T$ を観察年数(10, 15, 20年)とする。さらに、マンモグラフィ受診勧奨群の累積死亡率( $r_{c,JPV}$ )は、2009年に米国予防医学専門委員会(USPSTF)

が行った同様の方法でメタアナリシスを行い算出したマンモグラフィ受診勧奨群と未勧奨群の相対リスク( $r_i/r_c$ )を用いて推計した。

$$r_{i,JPV} = r_{c,JPV} \times \frac{r_i}{r_c}$$

相対リスクの算出には、2009年にUSPSTFがメタアナリシスに用いた8試験それぞれの相対リスク(RR)、受診勧奨群と未勧奨群の対象数、観察人年および乳癌死亡数を用いた<sup>5-10)</sup>。ただし、観察人年については40~49歳におけるGothenbergの試験<sup>6)</sup>の観察人年は不明であったため、平均観察年(12年)に対象数を乗じたものを観察人年として用いた。50~59歳におけるCNBSS-2の試験<sup>11)</sup>はUSPSTFのNNIの算出を行った論文内<sup>3)</sup>において引用文献の誤植があったため、今回の解析には使用していない。メタアナリシスを行い相対リスクの算出に用いたモデルは、2009年のUSPSTFが用いたベイズのランダム効果モデルと同様である<sup>3)</sup>。ベイズの推定にはWinBUGS version1.4<sup>12)</sup>を用いた。

相対リスクおよびNNIの算出は、メタアナリシスに用いるランダム化比較試験の観察年数を考慮しない場合(累積死亡率の分母を対象者数で計算)と考慮する場合(死亡率の分母を人年で計算)の二通りで行った。NNIは、1人の乳癌死亡を回避するために受診勧奨

表1. メタアナリシスに用いた

試験, 年	受診勧奨群				
	ベースライン年	フォローアップ年	死亡率	対象者数	人年*
40~49歳					
Health Insurance Plan of Greater New York, 1986	1963	12.2	64	13,740	192360
Canadian National Breast Screening Study-1, 2002	1980	11.2	105	25,214	282606
Gothenburg Breast Screening trial, 2003	1982	12.0	34	11,724	140688
Stockholm, 2002	1981	14.3	34	14,303	203000
Malmö, 2002	1976-1978	13.3	53	13,568	184000
Swedish Two-County trial (Kopparberg), 1995	1977	13.0	22	9,582	124566
Swedish Two-County trial (Ostergötland), 2002	1977	16.8	31	10,285	172000
Age trial, 2006	1991	10.7	105	53,884	578390
50~59歳					
Canadian National Breast Screening Study-2, 2002	1980	11.0	107	19,711	216133
Gothenburg Breast Screening trial, 2003	1982	12.9	40	10,112	130000
Stockholm, 2002	1981	13.7	25	15,946	217000
Malmö, 2002	1976-1978	18.1	88	9,285	168000
Swedish Two-County trial (Kopparberg), 1995	1977	13.0	34	11,728	152464
Swedish Two-County trial (Ostergötland), 2002	1977	16.1	53	12,011	194000
60~69歳					
Malmö, 2002	1976-1978	15.5	46	7,520	117000
Swedish Two-County trial (Ostergötland), 2002	1977	14.3	64	11,573	166000

\*: 40~49歳のGothenberg試験は、person-yearsが不明であったため、フォローアップ年に試験の参加者数を乗じて算出

が必要な対象者数であり、マンモグラフィ受診勧奨群と未勧奨群の累積死亡率の差の逆数で表せる。観察年数を考慮しない場合の累積死亡率には観察期間内の死亡数を観察開始時の対象者数で除したものをを用い、観察年数を考慮する場合の累積死亡率には、観察人年を考慮した死亡率(死亡数/対象年)に観察年数を乗じたものをを用いる。ここでの観察年数とは、1乳癌死亡を回避するためにT年観察を続けると仮定した場合に受診勧奨が必要な対象者数を定義することを意味し、死亡率にTを乗じることで累積死亡率となる。NNIの推計は、日本の40~49歳、50~59歳、60~69歳の女性を10年、15年、20年観察した状況設定のもとで行った。

2. 成績

表1にメタアナリシスに用いたランダム化比較試験の詳細を示した。40~49歳を対象とした試験はもっとも多く8件、50~59歳が6件、60~69歳が2件であった。また試験が行われた国は、米国が1件<sup>9)</sup>、カナダが1件<sup>6,10)</sup>、スウェーデンが5件<sup>7-8)</sup>、英国が1件<sup>10)</sup>であった。平均フォローアップ期間は40~49歳を対象とした試験では10.7年から16.8年、50~59歳では11年から18.1年、60~69歳では14.3年から15.5年であり、同じ年齢階級であっても試験によってフォローアップ年

は6~7年異なった。マンモグラフィ受診未勧奨群に対する受診勧奨群の相対リスクは50~59歳、60~69歳では観察年数を考慮した相対リスクと考慮しない相対リスクではすべての試験においてあまり違いはないが、40歳代では少しばらつきが見られた。

表2にメタアナリシスによって算出した相対リスクおよび検診必要対象者数(NNI)を示す。本研究において、USPSTFと同様の方法を用いて再計算した結果は、USPSTFの論文に掲載されていた値<sup>9)</sup>とほぼ同様の結果を示した。観察年数を考慮しない相対リスクと観察年数を考慮した相対リスクはほぼ同じであり、40~49歳で15%、50~59歳代で18%、60~69歳で32%の死亡率減少効果があると推計された。NNIについては観察年を何年と仮定するかによって異なり、観察年数が10年、15年、20年と長くなるほどNNIは小さくなる。観察年数を考慮しない場合のNNIは、USPSTFの算出(再計算)で40~49歳が1,908人、50~59歳が1,229人であり、40歳代と50歳代には679人の差がある。しかし、観察年数を考慮したところ、この差は10年観察で691人、15年観察で460人、20年観察では345人であり、観察年数を考慮することで差が小さくなることが示された。

USPSTFの報告は欧米のNNIを推計したものであるため、観察年数を考慮したNNIを日本の推計値と

ランダム化比較試験(USPSTF論文)

Control Group									
死亡率(1万人対)	死亡率(1万人年対)	死亡数	対象者数	人年*	死亡率(1万人対)	死亡率(1万人年対)	相対リスク(追跡期間中)	相対リスク	
4.7	3.3	108	25,216	282575	4.3	3.8	1.09	0.87	
4.2	3.7	108	25,216	282575	4.3	3.8	0.97	0.97	
2.9	2.4	59	14,217	170604	4.1	3.5	0.70	0.70	
2.4	1.7	13	8,021	117000	1.6	1.1	1.47	1.51	
3.9	2.9	66	12,279	160000	5.4	4.1	0.73	0.70	
2.3	1.8	16	5,031	65403	3.2	2.4	0.72	0.72	
3.0	1.8	30	10,459	176000	2.9	1.7	1.05	1.06	
1.9	1.8	251	106,956	1149380	2.3	2.2	0.83	0.83	
5.4	5.0	105	19,694	216042	5.3	4.9	1.02	1.02	
4.0	3.1	67	15,997	206000	4.2	3.3	0.94	0.95	
1.6	1.2	24	8,421	118000	2.9	2.0	0.55	0.57	
9.5	5.2	90	9,322	168000	9.7	5.4	0.98	0.98	
2.9	2.2	34	5,557	72241	6.1	4.7	0.47	0.47	
4.4	2.7	54	11,495	185000	4.7	2.9	0.94	0.94	
6.1	3.9	72	7,515	116000	9.6	6.2	0.64	0.63	
5.5	3.9	83	10,862	155000	7.6	5.4	0.72	0.72	

表2. 年齢階級別マンモグラフィ未受診勧奨群の受診勧奨群に対する相対リスクおよび検診必要対象者数

年齢	RR(95%信頼区間)	1乳がん死亡を回避する 検診必要対象者数(95%CI) : USPSTF	1乳がん死亡を回避する 検診必要対象者数(95%CI) : 日本
USPSTFによる報告値 <sup>(a)</sup>			
40~49	0.85( 0.75- 0.96)	1904( 929- 6378)	
50~59*	0.86( 0.75- 0.99)	1339( 322- 7455)	
60~69	0.68( 0.54- 0.87)	377( 230- 1050)	
観察年数の調整なしの推計値(USPSTFで推計された方法)			
40~49	0.85( 0.75- 0.96)	1908( 957- 7339)	1336( 1099- 6069)
50~59	0.83( 0.69- 0.99)	1229( 299- 7490)	1207( 627- 6329)
60~69	0.68( 0.54- 0.87)	388( 64- 4438)	728( 500- 1771)
観察年数調整ありの推計値 フォローアップ10年を仮定			
40~49	0.85( 0.75- 0.96)	2399( 1195- 8550)	2638( 1565- 8468)
50~59	0.82( 0.69- 0.98)	1708( 452- 10215)	1734( 907- 9032)
60~69	0.68( 0.53- 0.86)	520( 36- 2907)	1018( 700- 2385)
フォローアップ15年を仮定			
40~49		1599( 797- 5700)	1758( 1043- 5645)
50~59		1139( 302- 6810)	1156( 604- 6021)
60~69		347( 24- 1938)	678( 467- 1590)
フォローアップ20年を仮定			
40~49		1199( 598- 4275)	1319( 782- 4234)
50~59		854( 226- 5107)	1124( 588- 5856)
60~69		260( 18- 1453)	509( 350- 1192)

\*Canadian National Breast Screening Study- 2を含む6試験。

比較すると、仮定する観察年数に関わらず、40歳代と50歳代のNNIは同程度であるが、60歳代の日本の推計値はUSPSTFの約2倍となった。

### 3. 考察

検診必要対象者数(NNI)は、1人の乳癌死亡を回避するために何人にマンモグラフィ受診勧奨をする必要があるのかを表わし、値が小さいほど死亡減少効果が大きいと判断できる。米国予防医学専門委員会(USPSTF)は、定期的なマンモグラフィ受診勧奨の推奨年齢の下限を40歳から50歳に改訂した理由の1つに50歳代のNNIに比べて40歳代のNNIが大きいことを挙げたが、USPSTFによる試算では、用いたランダム化比較試験のそれぞれの観察年数が異なることを考慮していないため、40歳代のNNIと50歳代のNNIの差を過大評価している。

本研究結果より、日本のNNIは欧米と比べ、40~49歳および50~59歳は同様であるが、60~69歳で約2倍大きいことが推計された。これは、日本の60歳代の乳癌死亡率が欧米に比べ低いためであり、緑茶や大豆などの乳癌のリスクを下げる食品の摂取量が欧米人よ

り多い日本人は閉経後の乳癌リスクが低いことが認められている<sup>13</sup>。WHO死亡データベースから日本、米国、英国、スウェーデンの2005年の年齢階級別乳癌死亡率(人口10万対)をみると、日本の死亡率は40~59歳では他国とそれほど変わらないが、60~64歳および65~69歳の日本の死亡率は、31.5、28.2であり、米国の62.1、71.2、英国の71.1、80.7、スウェーデンの60.7、60.9と比べると、ほぼ半分である<sup>14</sup>。NNI算出に用いたランダム化比較試験は、受診勧奨群と受診未勧奨群の乳癌累積死亡率を比較した試験であり、すべて欧米の試験である。日本ではランダム化比較試験が存在しないため、マンモグラフィ受診勧奨および未勧奨群それぞれの累積死亡率が不明である。本研究において、NNIを算出するために未勧奨群の累積死亡率を日本の乳癌女性の死亡率としたのは、日本のマンモグラフィ受診率は2007年の国民生活基礎調査によると20%と欧米に比べて低く<sup>15</sup>、欧米の未勧奨群におけるコンタミネーションの割合と同程度であると判断したからである。

本研究の限界は、日本のマンモグラフィ未勧奨群の受診勧奨群に対する死亡の相対リスクが欧米と同様で

あると仮定した点であり、もし日本における相対リスクが欧米より高ければNNIは本研究の推計より小さくなり、逆に欧米より低ければNNIは大きくなる。

USPSTFのガイドライン改訂には、マンモグラフィの登録データを集積した乳癌サーベイランス・コンソーシアム(Breast Cancer Surveillance Consortium: BCSC)からのマンモグラフィ受診に関する不利益の調査結果を根拠として用いている。BCSCのデータによると、1回のマンモグラフィにおいて進行癌を1件発見するのに必要な受診者、追加で画像診断を受ける必要のある受診者、生検を受ける必要のある受診者は、50歳代でそれぞれ294人、22人、3人、60歳代で200人、14人、2人であるのに対して40歳代では556人、47人、5人とかなり多いことが示されている<sup>9)</sup>。

その他にも米国のCancer Intervention and Surveillance Modeling Networkの調査グループが行った、さまざまな検診状況下での死亡率減少効果と偽陽性や不必要な細胞診の多さを試算した解析結果がある<sup>10)</sup>。この解析において、2年に1度のマンモグラフィを実施した場合、検診を実施しない場合に比べて、40~69歳の対象では16%、50~69歳の対象では15%と同程度の死亡率減少が認められたが、検診の不利益とされる偽陽性と不必要な細胞診は、女性1,000人あたり40~69歳の対象でそれぞれ1,250件と88件、50~69歳の対象で780件と55件であり、対象年齢の開始年齢を40歳から50歳にすることで37%減少することが試算された<sup>10)</sup>。すなわち、40歳代をマンモグラフィの受診推奨の対象年齢に含むことは、全体の死亡率減少効果よりも不利益が大きいたことが示唆された。日本においても、今後不利益に関する調査およびさまざまな検診状況下での利益と不利益の効果の試算が必要と考える。

## 結 語

米国予防医学専門委員会(USPSTF)の2009年の乳癌検診ガイドラインの改訂のように、日本においてもマンモグラフィ検診の利益と不利益のバランスを考慮した推奨が必要である。本研究では、欧米のランダム化比較試験のメタアナリシスの結果から、マンモグラフィ受診勧奨群と未勧奨群の相対リスクが同様である場合、必要と考えられる検診対象者数を推計した。その結果、40歳代、50歳代については欧米と同程度であるが、欧米に比べ乳癌死亡率の低い60歳代では欧米の2倍の対象者数が必要であると推計された。今後、エビデンスに基づいた推奨グレードを決定するには、マンモグラフィ受診における利益と不利益の実測を行った上で、利益と不利益のバランスを検討することに加え、数理モデル等による評価研究も必要である。

## 【文 献】

- 1) U.S. Preventive Services Task Force: Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 151 : 716-726, 2009
- 2) Humphrey L, Helfand M, Chan BK, et al: Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 137 : 347-360, 2002
- 3) Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al: Screening for breast cancer: an update for U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 151 : 727-737, 2009
- 4) Saika K, Saito H, Ohuchi N, et al: Screening for breast cancer. *Ann Intern Med*, 153 : 618-619, 2010
- 5) Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ, et al: 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*, 77 : 317-320, 1986
- 6) Miller AB, To T, Baines CJ, et al: 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*, 137 : 305-312, 2002
- 7) Bjurstam N, Bjorneid L, Warwick J, et al: The Gothenburg Breast Cancer Screening Trial. *Cancer*, 97 : 2387-2396, 2003
- 8) Nystrom L, Andersson L, Bjurstam N, et al: Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomized trials. *Lancet*, 359 : 909-919, 2002
- 9) Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al: Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-Country Trial. *Cancer*, 75 : 2507-2517, 1995
- 10) Moss SM, Cuckle H, Evans A, et al: Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomized controlled trial. *Lancet*, 368 : 2053-2060, 2006
- 11) Miller AB, To T, Baines CJ, et al: Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst*, 92 : 1490-1499, 2000
- 12) Spiegelhalter D, Thomas A, Best N, et al: WinBUGS User Manual version 1.4. 2003
- 13) Nelson NJ: Migrant studies aid the search for factors linked to breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 98 : 436-438, 2006
- 14) World Health Organization, mortality database: <http://www.who.int/whosis/whosis/>. 2010/07/01
- 15) 国民生活基礎調査(厚生労働省大臣官房統計情報部). 国立がん研究センターがん対策情報センター
- 16) Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, et al: Effects of mammography screening under different screening schedules: Model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med*, 151 : 738-747, 2009