

201220054A

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（指定研究）

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

（H23－3次がん－指定－002）

（旧：H18－第3次対がん総合戦略－戦略－001）

平成24年度 総括研究報告書

平成25年5月

主任研究者 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. 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（指定研究） 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 平成24年度総括研究報告書

研究要旨	1
分担研究者氏名・所属施設・職名	2
A. 研究目的	2
B. 研究方法	3
C. 研究結果	3
D. 考察	5
E. 今後の計画	6
F. 健康危険情報	6
G. 研究発表	6
図. ランダム化比較試験登録者数の推移	9
表1. 乳房超音波講習会の開催実績	10
表2. 有効性を検証するための比較試験：新規登録者数（率）	10
表3. 平成21年度の二回目検診受診者数（率）	11
表4. 平成22年度の二回目検診受診者数（率）	11
表5. 平成23年度の二回目検診受診者数（率）	12
表6. 平成24年度の二回目検診受診者数（率）	12
表7. 平成21-24年度の二回目検診受診者数（率）	13
表8. 二回目検診受診と追跡調査未把握率	13

II. 委員会報告

(1) 精度管理・安全性評価委員会報告	14
(2) 教育プログラム委員会報告	15
(3) データモニタリング委員会報告	15

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙1 書籍	17
別紙2 論文（英文，和文）	18
別紙3 学会発表	22

IV. 会議等の開催状況

【研究班会議】	27
【研究班運営委員会】	27
【統計解析データモニタリング委員会】	27
【研究実施説明会】	29
【全国連絡会議】	29
【研究参加団体施設訪問等】	30
【研究組織間定期ミーティング】	32
【月例ミーティング】	38
【2012年台日韓乳房超音波篩検共識論壇】	40
【第20回日本乳癌学会学術総会】	41
【第20回日本がん検診・診断学会】	41
【第71回日本癌学会学術総会】	41
【第22回日本乳癌検診学会学術総会】	41
【平成24年度第3次対がん総合戦略研究事業 研究成果報告会】	42

V. 補遺文書

(1) 乳房用超音波検査に推奨される超音波画像診断装置について.....	43
(2) 全国連絡会議資料.....	47
(3) 論文.....	53

I. 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24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

主任研究者 大内 憲明 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

超音波による乳がん検診は任意型検診を中心にわが国で試行されてきたが、その死亡率減少の科学的根拠はいまだ示されていない。本研究では、40歳代女性を対象に、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を併用する群（介入群）と併用しない群（非介入群）との間でランダム化比較試験（RCT）を行い、2群間での検診精度と有効性を検証することを目的とした。研究のプライマリ・エンドポイントは感度・特異度、がん発見率とし、セカンダリ・エンドポイントとして累積進行乳がん罹患率を設定した。

超音波乳がん検診の標準化に関しては、乳房超音波検診に関する教育プログラムを策定し、全国的に講習会を実施した。これまでの累積受講者数は医師1,814名、技師2,084名に達し、研究の第一目的である超音波による乳がん検診の標準化・普及に向けて大きな成果が得られた。

次にランダム化比較試験に関しては、平成19年度から症例の登録を開始し、平成23年度末までに累積登録者数は、介入群、非介入群の合計で76,196名を登録した。本研究では、初回の検診で登録された受診者に、2年後に繰り返し検診を受診して頂くことでプライマリ・エンドポイントである乳がん検診の感度・特異度を明らかにするデザインである。2回目の受診率は研究の成果に大きく影響する要素であるが、集計の済んだ平成24年度末までに、2回目検診受診予定者のうち73.3%が受診を完了し、さらに19.3%の受診者にはアンケート、葉書での連絡の結果、追跡調査が済んでいる。受診予定者（初回登録者）の未把握率は平成25年3月時点で7.4%まで低下させることが出来ており、現在も研究参加団体、研究事務局の努力で未把握率5%以下を目指してアプローチを続けている。平成24年度末をもって予定の2回目検診は終了となるが、平成25年度以降も、検診結果の把握、遅れて検診を受ける受診者への対応、発見がん症例の採録と予後調査、研究登録者全員への追跡調査などが重要であり、プライマリ・エンドポイント（感度・特異度、がん発見率）を集計して公表できるのは平成26年度頃になると考える。

尚、がん検診の有効性を評価する上で最も重要な指標はがん死亡率であるが、乳がんの自然史は長く、検診による死亡率減少効果において有意な群間差を示すには本研究の観察期間は短すぎるため、将来にわたり登録者を追跡調査できる体制を整備することが不可欠である。

分担研究者氏名・所属施設・職名

- 東野 英利子
公益財団法人筑波メディカルセンターつくば総合
健診センター 診療部長
- 祖父江 友孝
大阪大学大学院医学系研究科環境医学 教授
- 斎藤 博
国立がん研究センター・がん予防検診センター・
消化器病学 部長
- 山本 精一郎
国立がん研究センター・がん対策情報センター・
生物統計学 室長
- 遠藤 登喜子
国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
高度診断研究部放射線科 部長
- 石田 孝宣
東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学分野 准
教授
- 深尾 彰
山形大学医学部・公衆衛生学 教授
- 栗山 進一
東北大学災害科学国際研究所・災害公衆衛生学分
野 教授
- 山口 拓洋
東北大学大学院・医学系研究科・医学統計分野
教授
- 川上 浩司
京都大学大学院医学研究科・薬剤疫学 教授
- 菊谷 昌浩
東北大学・東北メディカル・メガバンク機構予防
医学・疫学部門 准教授
- 鈴木 昭彦
東北大学病院 乳腺・内分泌外科 講師
- 河合 賢朗
東北大学大学院医学系研究科・地域保健学 助教

A. 研究目的

マンモグラフィは検診における死亡率低減効果が科学的に証明された唯一の乳がん検診法であり、我が国においても40歳以上の女性に対する検診方法として導入されている。しかし年齢階層別にその有効性を検証すると、50歳以上の女性では明らかな有効性が証明されているが、40代の検診に関してはその発見率の低さや、偽陽性率の高さなどから、有効性を疑問視する意見もあり、欧米と比較して40歳代の乳がん罹患率の高い我が国においては、早急な対策が必要である。マンモグラフィは乳腺濃度の高い乳房では相対的に診断精度が低下するのに対して、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任意型乳がん検診を中心に試験的に行われてきた。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が、超音波検査機器の仕様や検査方法、及び読影技術、診断基準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、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。研究成果として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。なお、がん検診の有効性評価の最も重要な指標はがん死亡率であるが、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研究期間は短すぎるため、終了後も追跡できる体制を整備することが必要となる。

本研究はわが国で未曾有と云える大規模臨床試験を実施し、科学的根拠を創出、世界へ発信すること、新たな研究インフラ（3次元超音波機器開発等）を

整備することが特色である。わが国では死亡率低下を目標としたがん検診法開発の前向き臨床試験(RCT)は前例がなく独創的である。研究成果は国民に広く活用されるものであり、極めて重要である。

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5万人、両群で10万人である。

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)。

研究参加団体は全国に及び、第1期募集にて平成19年度から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、筑波メディカルセンターつくば総合健診センター、岡山県健康づくり財団、やまがた健康推進機構、茨城県総合健診協会、川越市保健所、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保健福祉センター)が参加、第2期募集にて平成20年度から12道県17団体(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、岩手県予防医学協会、石巻市医師会、栃木県保健衛生事業団、福井県済生会病院、倉敷中央病院総

合保健管理センター、倉敷成人病健診センター、総合病院水島協同病院、広島県地域保健医療推進機構、熊本県総合保健センター、久留米医師会、岩手県対がん協会、埼玉県健康づくり事業団、群馬県健康づくり財団、長野県健康づくり事業団、福岡市医師会)が参加、さらに第3期募集にて、平成21年度から、10都府県16団体(鶴岡地区医師会荘内地区健康管理センター、郡山市、宇都宮東病院健診センター、東京都予防医学協会、足立区医師会、富山県健康スポーツ財団富山県健康増進センター、浜松市医師会、磐田市立総合病院健診センター、八尾市立病院、オリエンタル労働衛生協会、中日病院、岡山済生会総合病院、岡山大福クリニック、福山市医師会総合健診センター、中部地区医師会立成人病検診センター、沖縄県総合保健協会)が参加、総計で23都道府県42団体となっている。

(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。

本研究の倫理審査は、厚生労働省「がん対策のための戦略研究」倫理委員会による審査、ならびに東北大学大学院医学系研究科倫理委員会による審査を経て、承認を得ている(平成23年12月16日再承認、東北大学2011-421)。

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

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」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全国で開催し、研究参加団体・施設の技術体制的指導・教育研修を行った。本研究初年度(平成18年度)からの累積受講者数は医師1,529名、技師1,645名にのぼる(表1)。本講習会は、日本乳腺甲状腺超音波

診断会議との共催によって行っており、本研究開始前の平成18年度途中までの医師285名、技師439名を加えると、受講者総数は医師1,814名、技師2,084名となる（表1）。また、技術体制的指導に関して、これまで長く乳房用超音波画像診断装置の精度管理研究を続けてきた日本乳腺甲状腺超音波診断会議（JABTS）精度管理研究班での研究結果から「乳房用超音波検査に推奨される超音波画像診断装置について」（補遺文書1）をJ-START教育プログラム委員会、精度管理・安全性評価委員会を通じて作成した。また、精度管理・安全性評価委員会によるアンケート調査にて研究参加団体（乳がん検診実施施設）の技術・体制的指標に関する状況を把握し報告した。また、精度管理の重要なテーマである乳房超音波検査の教育研修に関して、その内容・方法を英文論文としてBreast cancer誌に投稿、掲載されている。これらにより、研究の第一の目的である超音波による乳がん検診の標準化と普及に向けて大きな成果が見られたといえる。

以上は、主として平成18年度から22年度までの第3次対がん総合戦略研究事業による成果であり、これを引き継ぐ形で23年度以降の検診事業が行われている。

2) 有効性検証のためのランダム化比較試験の実施

平成19年度からの累積登録者数は76,196人（介入群38,313人、非介入群37,883人）となっている（図、表2）。

科学的根拠を示すための研究デザインとしてエビデンスレベルの高い順に、個別RCT、クラスターRCT、非ランダム化比較試験が本研究では採用されているが、登録数を研究デザイン別に見ると、個別RCTが71.0%（介入群35.5%、非介入群35.5%）、クラスターRCTが25.0%（介入群12.9%、非介入群12.1%）であり、非ランダム化比較試験は3.9%（介入群1.8%、非介入群2.1%）である（表2）。個別RCTへの参加率は、平成19年度が合計で53.8%、平成20年度が60.0%、平成21年度が78.5%、平成22年度が96.3%と、年度ごとに増加していることから、

研究参加団体及び検診参加者の本研究への理解度（ランダム化比較試験を個別に実施することの意義等）が一段と進んだことが伺える。また、介入群と非介入群の割合はそれぞれの研究デザインごとに均等であり、総計でも介入群50.3%、非介入群49.7%であることから、本試験では正しく均等に割付けられていることが判る。このことから本研究は、従来、日本では実施が困難とされてきた大規模ランダム化比較試験が実施可能であることを明らかにしたといえる。

平成24年度は平成22年度研究参加者の2年後二回目検診が主な対象者となった。平成22年度登録の9,415名のうち、平成25年3月末日現在6,885名（73.1%）が受診した（表6）。通常の2年後繰返し受診率は約50%であることから、本研究における繰返し検診受診率は高いといえる。平成19年度、平成20年度、平成21年度、平成22年度の結果（表3、4、5）と合わせると、合計76,196人中における二回目受診数（率）は55,457人（72.3%）であったことは注目に値する（表7）。未受診者に対しては、アンケート調査を実施することにより、可能な限り全ての情報を確認中である。なお、平成19年度、平成20年度、平成21年度、平成22年度初回登録者における未把握者（二回目受診、アンケート、電話連絡にてまったく罹患情報が得られない対象者）はそれぞれ1.4%、3.8%、6.2%、15.1%であり、合計でも5.8%（平成25年3月31日現在）と良好な追跡率であることがわかる（表8）。

わが国では地域がん登録が未整備であることから中間期がんの把握は極めて困難である。しかし、中間期がんの把握なしにプライマリ・エンドポイントである感度は測れない。本研究では、繰返し検診未受診の対象者にも初回検診受診後2年間の追跡調査を行うことにより中間期がんを把握できる仕組みを取っており、研究の質を担保するものといえる。また未把握に対する追跡は最重要な課題であり、今後はコールセンターからの電話による連絡、郵便連絡、住民票の交付、除票の確認、人口動態統計による生存・死亡確認を行う予定である。

2011年3月11日に発生した東日本大震災にて東北から北関東の沿岸部で津波による壊滅的な被害が生じ、多くの研究協力者の方々も被災した。被災した4県における（岩手、宮城、福島、茨城）平成23年度の受診予定者は総数7,847人であったが、このうち、5,540名（70.6%）が受診を完了していることを把握している。更に、平成24年度の被災4県の受診予定者1,011人中、666名（65.9%）の受診を確認している（平成25年3月末日現在）。被災した地域では、比較試験登録者の転居等も多数発生しており、今後も被災者に十分な配慮をしながら、きめの細かい追跡調査を実施する必要がある。

D. 考察

第一の目的である超音波による乳がん検診の標準化にしては、超音波講習会等の実施により、超音波による乳がん検診の普及と標準化がほぼ完成した。乳房超音波講習会受講者数が医師、技師ともに、約2,000名に届いたことは、超音波による乳がん検診が全国的に実施可能である状態といえよう。また、技術体制指導に関して、「乳房用超音波検査に推奨される超音波画像診断装置について」（補遺文書1）を作成、教育研修に関してその内容・方法が成果として掲載されたことは、標準化はほぼ完了したものと思われる。しかしながら、超音波による乳がん検診の最大の課題は、死亡率減少効果及び不利益に関するデータが未だ示されていないことである。さらに、これらの装置・教育などの精度管理が機能しているかどうかの検証も必要である。科学的検証なしに「対策型」検診として超音波による乳がん検診を実施することは厳に慎まなければならない。

第二の目的である、ランダム化比較試験による乳がん検診の有効性の検証に関して、新規登録者数が76,196名に達した。8万人に迫るRCTはわが国初であり、世界でも最大規模である。登録症例の96.1%がRCTであり、さらにエビデンスレベルが最も高い個別RCTが71.1%であったことは特筆すべき成果と云える。一方、2年後2回目検診受診者は平

成19年－22年の75,428人中二回目受診数（率）は55,317人（73.3%）であった（表8）。通常の2年後の検診の繰り返し受診率は約50%であることから、本研究における繰り返し検診受診率は極めて高いと云える。未受診者に対しては、アンケート調査を実施することにより可能な限り全ての情報を確認中である。尚、平成23年末までに受診予定であった受診者の未把握者（2回目受診、アンケート、電話連絡等でもまったく情報が得られない対象者）は、平成25年3月31日現在で5.8%であり、高い追跡率である。

本研究期間中の中間解析は、研究結果へのバイアスを回避するため、現時点では行っていない。平成24年度末で予定の検診が終了した後に、データモニタリング委員会及び統計解析委員会によるデータクリーニングの後、プライマリ・エンドポイントである感度・特異度、がん発見率等の解析結果を公表する計画である。本研究の成果は、我が国のみならず世界における今後の乳がん検診の方向性を決定づけるものであり、極めて大きな意義があると考えられる。

研究期間中の平成23年3月11日に発生した東日本大震災にて東北から北関東の沿岸部で津波による壊滅的な被害が生じた。本研究参加団体の中にはこれらの地域も含まれており、自治体によっては平成23年度のがん検診業務を行うことが困難な地域が発生すると予測されていたが、被災した4県で（岩手、宮城、福島、茨城）受診予定者総数7,847人中、平成23年度受診者は、5,540名が受診を完了し、さらに平成24年度受診予定者1,011人中、666名の受診を確認（平成25年3月現在）した。被災による転居等も多数発生することが予測されることから本研究参加団体の一つである石巻市医師会から「震災お見舞い」「受診勧奨」「アンケート」による一連の流れから得られた情報を基に調査を行った。今後も被災者に十分な配慮をしながらきめの細かい追跡調査を実施する必要がある。

E. 今後の計画

がん対策のための戦略研究は平成22年度を以て終了となり平成23年度より指定研究へと移行、平成24年度末をもって予定の2回目検診は終了となるが、平成25年度以降も、検診結果の把握、遅れて検診を受ける受診者への対応、精密検査結果の把握、年度を超えて確定診断される乳がん症例の検証、発見がんと症例の登録と予後調査、研究登録者全員への追跡調査などが必要である。今後、長期の観察により、正確で科学的根拠の高いデータが得られることは明白であり、継続出来る研究体制の確立が極めて重要である。

一方、医療経済の観点から本研究を解析すると、乳がん検診に超音波を導入することで検診コストの増加は避けられないが、発見される乳がんの早期がん比率の増加による薬物療法の軽減、更には再発率や死亡率の低減により、終末期医療に関わる長期の薬物治療が回避され、医療コストや社会的損失の減少が期待される。昨今の経済事情を鑑みて包括的な医療経済学的評価は極めて重要で、超音波導入や増加した精密検査にかかる費用に関する調査を行いつつ、一方で研究中に生じた乳がんの治療にかかる医療費のみならず、社会経済的負担に関する調査も今後の重要な研究・検討の対象となるであろう。薬剤疫学・医療経済学の専門家の協力を仰ぎ、本研究を進展させてゆきたい。

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

論文 (英文)

1. Kawai M, Suzuki A, Nishino Y, Ohnuki K, Ishida T, Amari M, Shibuya D, Ohuchi N. Effect of screening mammography on cu-

mulative survival of Japanese women aged 40-69 years with breast cancer. Breast Cancer, 2012, in press

2. Takami Maeno, Ayumi Takayashiki, Tokie Anme, Eriko Tohno, Tetsuhiro Maeno, Akira Hara. Japanese student's perception of their learning from an interprofessional education program : a qualitative study. International Journal of Medical Education vol.4 ; 9-17, 2013
3. Sugawara Y, Narimatsu H, Hozawa A, Shao L, Otani K, Fukao A. Cancer patients on Twitter : a novel patient community on social media. BMC Res Notes vol.5 (1); 699-699, 2012
4. Sugawara Y, Narimatsu H, Fukao A. Coverage of genomic medicine : information gap between lay public and scientists. Risk Manag Healthc Policy vol.5 ; 83-90, 2012
5. Kasahara Y, Kawai M, Tsuji I, Tohno E, Yokoe T, Irahara M, Tangoku A, Ohuchi N. Harms of screening mammography for breast cancer in Japanese women. Breast Cancer, 2012, Jan 27. [Epub ahead of print]
6. Tamaki K, Ishida T, Tamaki N, Kamada Y, Uehara K, Miyashita M, Amari M, Tadano-Sato A, Takahashi Y, Watanabe M, McNamara K, Ohuchi N, Sasano H. Analysis of clinically relevant values of Ki-67 labeling index in Japanese breast cancer patients. Breast Cancer, 2012, Jul 11. [Epub ahead of print]
7. Kawai M, Kakugawa Y, Nishino Y, Hamanaka Y, Ohuchi N, Minami Y. Reproductive factors and breast cancer risk in relation to hormone receptor and menopausal status in Japanese women. Cancer Sci, 2012, Jul 4. doi : 10.1111/j.1349-7006.2012.02379.x. [Epub ahead of print]

8. Ebata A, Suzuki T, Takagi K, Miki Y, Onodera Y, Nakamura Y, Fujishima F, Ishida K, Watanabe M, Tamaki K, Ishida T, Ohuchi N, Sasano H. Oestrogen-induced genes in ductal carcinoma in situ : their comparison with invasive ductal carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2012, Jul 18 ; 19 (4) : 485-96. Print 2012.
 9. Kawai M, Minami Y, Nishino Y, Fukamachi K, Ohuchi N, Kakugawa Y. Body mass index and survival after breast cancer diagnosis in Japanese women. *BMC Cancer*. 2012, 12 (1) : 149. [Epub ahead of print]
 10. Tamaki K, Ishida T, Miyashita M, Amari M, Ohuchi N, Kamada Y, Uehara K, Tamaki N, Sasano H. Breast ultrasonographic and histopathological characteristics without any mammographic abnormalities. *Jpn J Clin Oncol*. 2012, Mar ; 42 (3) : 168-74. doi : 10.1093/jjco/hyr197. Epub 2012, Jan 4.
 11. Gonda K, Miyashita M, Watanabe M, Takahashi Y, Goda H, Okada H, Nakano Y, Tada H, Amari M, Ohuchi N. Development of a quantitative diagnostic method of estrogen receptor expression levels by immunohistochemistry using organic fluorescent material-assembled nanoparticles. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, in press.
 12. Ma Q, Nakane Y, Mori Y, Hasegawa M, Yoshioka Y, Watanabe TM, Gonda K, Ohuchi N, Jin T. Multilayered, core/shell nanoprobe based on magnetic ferric oxide particles and quantum dots for multimodality imaging of breast cancer tumors. *Biomaterials*, in press.
 13. C. Muramatsu, R.A. Schmidt, J. Shiraishi, T. Endo, H. Fujita, K. Doi. Usefulness of presentation of similar images in the diagnosis of breast masses on mammograms : comparison of observer performances in Japan and the USA. *Radiol Phys Technol*. vol.6 ; 70-77. 2013
- 論文 (邦文)
1. 東野英利子, 藤本泰久, 田中久美子, 安田秀光, 中村清吾, 園尾博司. 乳がん超音波検診の精度管理に関するアンケート結果. *日本乳癌検診学会誌* vol.21 (2) ; 1147-1153, 2012
 2. 東野英利子, 安齋芳子, 小林伸子. Twinkling artifact を認めた乳腺病変の 2 例. *乳腺甲状腺超音波医学* vol.2 (1) ; 14-17, 2013
 3. 白岩美咲, 遠藤登喜子, 森田孝子, 丹羽多恵, 大岩幹直, 西田千嘉子. アンケート調査による乳がん検診の精密検査施設における超音波検査の検討. *日本乳癌検診学会誌* vol. 21(1) ; 59-64, 2012
 4. 遠藤登喜子, 森田孝子, 東野英利子, 大岩幹直, 白岩美咲, 丹羽多恵. マンモグラフィと超音波検査の併用による乳がん検診の提案. vol. 21(1) ; 11-16, 2012
 5. 遠藤登喜子. X 線乳房画像の未来予想図2012. *映像情報 Medical*. vol. 44(6) ; 598-600, 2012
 6. 遠藤登喜子, 森本忠興, 堀田勝平, 岡崎正敏, 堀田勝平, 白岩美咲. 各種資料から見たモニタ診断普及の実態. *INNERVISION*. vol. 27(8) ; 7-11, 2012
 7. 遠藤登喜子. デジタルマンモグラフィ読影のわな. *日本放射線技術学会雑誌*. vol. 68(10) ; 1385-1391, 2012
 8. 鈴木昭彦, 石田孝宣, 甘利正和, 多田 寛, 渡部 剛, 玉城研太郎, 大内憲明. 実現可能で有効な乳癌検診－仙台市乳がん検診で出来たことと今後の課題－. *日本乳癌検診学会誌* vol.21 (1) ; 17-22, 2012
 9. 大貫幸二, 角田博子, 東野英利子, 飯郷宇多子, 遠藤登喜子, 大岩幹直, 尾羽根範員, 加奥節子, 梶原崇恵, 加藤正仁, 河合賢朗, 河内伸江, 栗

田武彰, 久留島幸路, 桑島 章, 齊藤シズ子, 佐久間 浩, 鈴木咲子, 恒川美香子, 中島一毅, 中谷守一, 橋本秀行, 林 幸子, 坂 佳奈子, 藤本泰久, 森久保 寛, 安田秀光, 山田 穰, 渡辺隆紀, 渡邊朋子, 和田博司. 特別寄稿: マンモグラフィと超音波検査の併用検診における総合判定基準 - JABTS 乳癌検診研究班からの報告 -. 日本乳癌検診学会誌 vol.21 (3); 273-279, 2013

学会発表

1. 河合賢朗, 石田孝宣, 鈴木昭彦, 成川洋子, 大内憲明. 超音波併用乳がん検診における有効性の検証 - JSTART -. 第20回日本がん検診・診断学会総会. 東京, 2012. シンポジウム
2. 鈴木昭彦, 石田孝宣, 河合賢朗, 成川洋子, 大内憲明. J-START の現状と今後の課題. 第22回日本乳癌検診学会. 沖縄, 2012. ワークショップ
3. 白岩美咲, 遠藤登喜子, 大岩幹直, 森田孝子, 須田波子, 西川美紀子, 加藤 彩, 林 孝子, 佐藤康幸, 楠木哲朗. 乳房検査のブレイクスルー最新技術 3D マンモグラフィ. 第21回日本乳癌画像研究会. 名古屋. 2012. パネルディスカッション
4. 大岩幹直, 遠藤登喜子, 白岩美咲, 森田孝子, 佐藤康幸, 林 孝子, 加藤 彩, 市原 周, 森谷鈴子, 長谷川正規, 篠原範充. 背景乳腺を意識した画像診断 - 硬化性病変を背景にした乳癌の診断から治療まで -. 第21回日本乳癌画像研究会. 名古屋. 2012. シンポジウム
5. 遠藤登喜子, 森本忠興. 乳腺専門医に求められる資質マンモグラフィ検診精度管理中央委員会 (マンモグラフィ読影認定医) と乳腺専門医. 第40回日本放射線技術学会秋季学術大会. 東京. 2012. パネルディスカッション
6. 遠藤登喜子, 白岩美咲, 大岩幹直, 森田孝子, 楠木哲郎. マンモグラフィの進歩 3D-ステレオマンモグラフィ. 第22回日本乳癌画像研究会. 2013. シンポジウム
7. Tokiko Endo, Misaki Shiraiwa, Mikinao Ooiwa, Takako Morita, Yasuyuki Sato, Takako Hayashi, Sch Ichihara, Suzuko. Optimization of stereo acquisition angles in 3D mammography (3DM). European Congress of Radiology. Vienna, Australia. 2012. E-poster
8. Misaki Shiraiwa, Tokiko Endo, Mikinao Ooiwa, Takako Morita, Yasuyuki Sato, Takako Hayashi, Sch Ichihara, Suzuko Moritani, Tetsurou Kusunoki. Optimization of radiation dose in 3D mammography (3DM). European Congress of Radiology. Vienna, Australia. 2012. E-poster
9. Masami Ando, Schu Ichihara, Tokiko Endo. SOFT TISSUE VISUALIZATION USING X-RAY DARK-FIELD IMAGING TOWARDS CLINICAL AND PATHOLOGICAL GOAL. The 11th International Conference on Synchrotron Radiation Instrumentation. Lyon, France. 2012.
10. 遠藤登喜子. 日本の乳癌検査の現状と精度管理. 中華医学会放射学分会 第4回中国乳腺学術会議. 瀋陽. 中華人民共和国. 2012. 特別講演
11. 遠藤登喜子. マンモグラフィ精度管理の重要性と精度管理活動. 中華医学会放射学会マンモグループ 第5届乳腺読影講習会. 瀋陽. 中華人民共和国. 2012. 特別講演

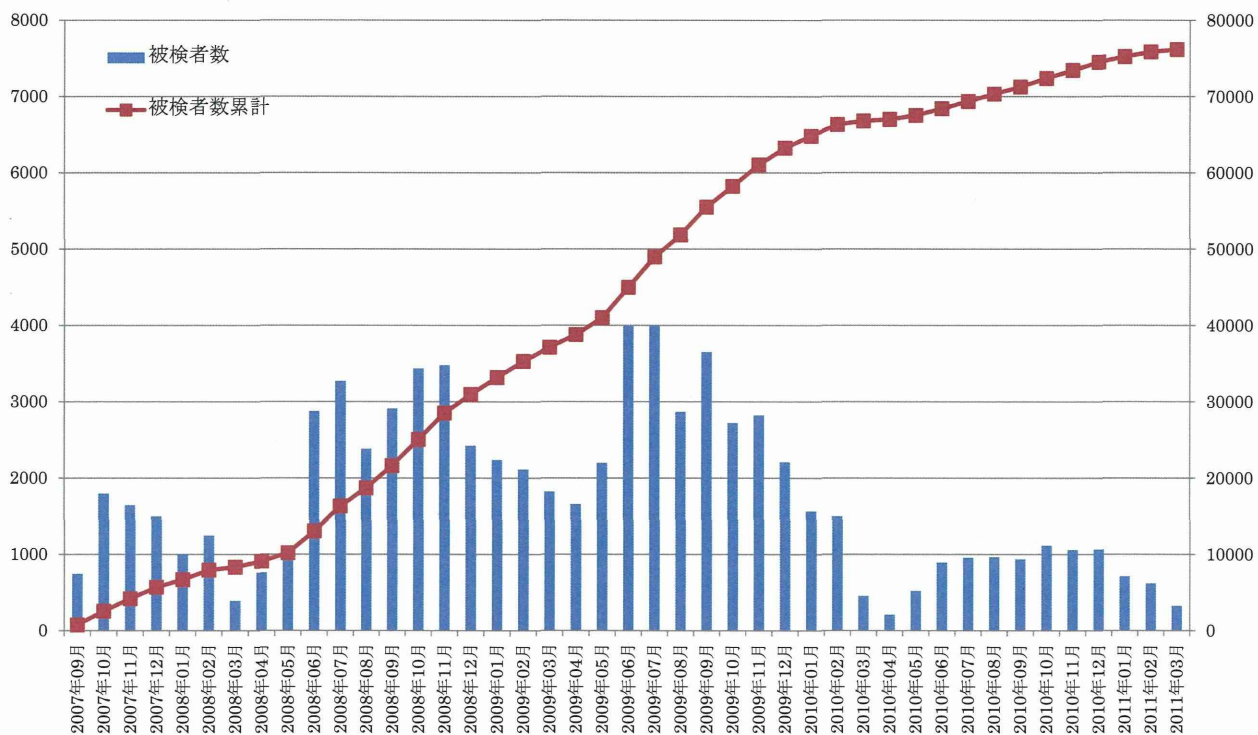


図. ランダム化比較試験登録者数の推移

(右目盛=月別登録数, 左目盛=累積数)

表 1. 乳房超音波講習会の開催実績

まとめ

	開催回数	医師	技師
平成14－18年度*	17回	285	439
平成18年度	2回	42	47
平成19年度	13回	305	397
平成20年度	18回 (22会場)	530	496
平成21年度	15回 (18会場)	408	418
平成22年度	9回 (11会場)	244	287
合計		1,814	2,084

* 第1－17回：日本乳房甲状腺超音波診断会議（JABTS）単独開催

表 2. 有効性を検証するための比較試験：新規登録者数（率）

		平成19年度	平成20年度	平成21年度	平成22年度	計
介入群	個別 RCT	2,234人 (26.8%)	8,711人 (30.2%)	11,572人 (39.0%)	4,533人 (48.1%)	27,050人 (35.5%)
	クラスター RCT	1,770人 (21.3%)	4,974人 (17.3%)	2,902人 (9.8%)	217人 (2.3%)	9,863人 (12.9%)
	非ランダム化	52人 (0.6%)	877人 (3.0%)	471人 (1.6%)	0人 (0.0%)	1,400人 (1.8%)
	計	4,056人 (48.3%)	14,562人 (50.6%)	14,945人 (50.4%)	4,750人 (50.5%)	38,313人 (50.3%)
非介入群	個別 RCT	2,242人 (26.9%)	8,581人 (29.8%)	11,711人 (39.5%)	4,531人 (48.1%)	27,065人 (35.5%)
	クラスター RCT	1,584人 (19.0%)	4,724人 (16.4%)	2,777人 (9.4%)	134人 (1.4%)	9,219人 (12.1%)
	非ランダム化	444人 (5.3%)	935人 (3.2%)	220人 (0.7%)	0人 (0.0%)	1,599人 (2.1%)
	計	4,270人 (51.3%)	14,240人 (49.4%)	14,708人 (49.6%)	4,665人 (49.5%)	37,883人 (49.7%)
総計		8,326人 (100%)	28,802人 (100%)	29,653人 (100%)	9,415人 (100%)	76,196人 (100%)

表 3. 有効性を検証するための比較試験：平成21年度の二回目検診受診者数（率）

		初回受診者数 (平成19年度)	二回目受診者数 (平成21年度)	二回目受診率
介入群 A 1	個別 RCT	2,234人	2,008人	89.9%
	クラスター RCT	1,770人	1,109人	62.7%
	非ランダム化	52人	22人	42.3%
	計	4,056人	3,139人	77.4%
非介入群 B 1	個別 RCT	2,242人	2,017人	90.0%
	クラスター RCT	1,584人	869人	54.9%
	非ランダム化	444人	236人	53.2%
	計	4,270人	3,122人	73.1%
総計		8,326人	6,261人	75.2%

表 4. 有効性を検証するための比較試験：平成22年度の二回目検診受診者数（率）

		初回受診者数 (平成20年度)	二回目受診者数 (平成22年度)	二回目受診率
介入群 A 2	個別 RCT	8,711人	6,971人	80.0%
	クラスター RCT	4,974人	3,563人	71.6%
	非ランダム化	877人	638人	72.7%
	計	14,562人	11,172人	76.7%
非介入群 B 2	個別 RCT	8,581人	6,542人	76.2%
	クラスター RCT	4,724人	3,179人	67.3%
	非ランダム化	935人	553人	59.1%
	計	14,240人	10,274人	72.1%
総計		28,802人	21,446人	74.5%

表 5. 有効性を検証するための比較試験：平成23年度の二回目検診受診者数（率）

		初回受診者数 (平成21年度)	二回目受診者数 (平成23年度)	二回目受診率
介入群 A 3	個別 RCT	11,572人	8,106人	70.0%
	クラスター RCT	2,902人	2,473人	85.2%
	非ランダム化	471人	341人	72.4%
	計	14,945人	10,920人	73.1%
非介入群 B 3	個別 RCT	11,711人	7,596人	64.9%
	クラスター RCT	2,777人	2,211人	79.6%
	非ランダム化	220人	138人	62.7%
	計	14,708人	9,945人	67.6%
総計		29,653人	20,865人	70.4%

表 6. 有効性を検証するための比較試験：平成24年度の二回目検診受診者数（率）

		初回受診者数 (平成22年度)	二回目受診者数 (平成24年度)	二回目受診率
介入群 A4	個別 RCT	4,430人	3,375人	76.2%
	クラスター RCT	320人	239人	74.7%
	非ランダム化	0人	0人	0%
	計	4,750人	3,614人	76.1%
非介入群 B4	個別 RCT	4,425人	3,126人	70.6%
	クラスター RCT	240人	145人	60.4%
	非ランダム化	0人	0人	0%
	計	4,665人	3,271人	70.1%
総計		9,415人	6,885人	73.1%

表 7. 有効性を検証するための比較試験：平成21-24年度の二回目検診受診者数（率）

		初回受診者数 (平成19+20+21+22年度)	二回目受診者数 (平成21+22+23+24年度)	二回目受診率
介入群 A1+A2+A3+A4	個別 RCT	26,947人	20,460人	75.9%
	クラスター RCT	9,966人	7,384人	74.1%
	非ランダム化	1,400人	1,001人	71.5%
	計	38,313人	28,845人	75.3%
非介入群 B1+B2+B3+B4	個別 RCT	26,959人	19,281人	71.5%
	クラスター RCT	9,325人	6,404人	68.7%
	非ランダム化	1,599人	927人	58.0%
	計	37,883人	26,612人	70.2%
総計		76,196人	55,457人	72.3%

表 8. 二回目検診受診と追跡調査未把握率

	初回登録年度-2回目年度（2年後）								全体	
	H19-H21		H20-H22		H21-H23		H22-H24		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
2回目受診者 (受診率)	6,554	79.4%	22,028	75.2%	20,897	73.0%	5,838	63.1%	55,317	73.3%
アンケート	1,553	18.8%	5,943	20.3%	5,653	19.7%	1,388	15.0%	14,537	19.3%
葉書のみ	32	0.4%	216	0.7%	308	1.1%	624	6.8%	1,180	1.6%
未把握率 (全欠損)	114	1.4%	1,111	3.8%	1,778	6.2%	1,391	15.1%	4,394	5.8%
	8,253		29,298		28,636		9,241		75,428	

(注：各年度の受診者数は、予定の二年間隔から外れて受診する受診者数の計上、同意撤回者数、がん診断者数、経過観察者数などの影響を受けるため、前述の表2及び表3～7の数値とは一致していない)

II. 委員会報告

(1) 精度管理・安全性評価委員会報告

国立病院機構名古屋医療センター	遠藤 登喜子
筑波メディカルセンター	植野 映
聖路加国際病院	角田 博子
川崎医科大学	中島 一毅

I. 委員会の位置づけ

本委員会の役割は、研究参加団体（乳がん検診実施施設）の技術・体制的指標に関する状況を把握し、改善を勧告することにある。研究参加団体のあるべき基準としては、マンモグラフィ検診においては07年がん検診に関する検討会報告を、乳房超音波検診においては超音波による乳がん検診ガイドラインに準拠している。

基準を再掲する。

1. マンモグラフィ：乳がん検診のためのチェックリスト（検診機関用）

1) 撮影の精度管理

- (1) 乳房エックス線撮影装置が日本医学放射線学会の定める仕様基準を満たしているか
- (2) 乳房エックス線撮影における線量および写真の画質について、第三者による外部評価をうけているか
- (3) 撮影技師はマンモグラフィの撮影に関するマンモグラフィ検診精度管理中央委員会（精中委）による研修の修了を原則としているか

2) 読影の精度管理

- (1) 読影に従事する医師はマンモグラフィの読影に関する精中委の研修を修了し、認定取得を目標としているか

読影は二重読影であるか（うち1人は精中委の評価試験の結果がAまたはBである）

2. 超音波検診：超音波による乳がん検診ガイドライン

1) 装置の必要条件と操作法

- (1) 超音波診断装置（別項・施設基準に示す）
- (2) 超音波振動子の操作および画像記録

検査は熟練した技師（臨床検査技師、診療放射線技師、看護師）または医師が行う。検査を担当する技師、医師は日本乳腺甲状腺超音波診断会議（JABTS）教育委員会主催または共催の2日間の乳房超音波講習会を受講していることが必須である。また技師は日本超音波医学会の定める超音波検査士の資格を有していることが望ましい。

操作は用手が原則であるが、全乳房自動スキャナが市販され、また開発されているので今後の発展に期待したい。

2) 施設基準

- (1) 超音波診断装置に適切な探触子を接続して使用する。探触子は表在用（使用周波数10MHz程度、ただし、アニュラレイ型探触子では7.5MHzも可、視野幅35mm以上）を用い、記録装置を備えること。

(2) 画質基準を満たすこと

(3) 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，かつ乳房超音波検査に関する講習プログラムを修了した者が検査を担当すること医師以外の者が検査を担当する場合には，乳房超音波診断に習熟した医師がその判定を担当すること

II. 委員会の活動結果報告

H24年度においては，事業は安定的に実施されており，現在，検診における有害事象の報告はない。それを受け，委員会は中央データセンターによる検診受診者の追跡調査の推移を見守っている。

III. まとめと今後の課題

現在のところ，参加施設における実施機関としてのプロセス指標に問題は報告されていない。また，有害事象の報告も受けていない。

平成25年度には，研究は最終の集計段階に入ることになり，研究参加団体における精度管理が一貫して行われてきたかを確認することが必要であり，最終的確認を行う。

(2) 教育プログラム委員会報告

教育プログラム委員長

公益財団法人筑波メディカルセンターつくば総合健診センター診療部長 東野 英利子

教育プログラム委員会の仕事は研究の開始にあたってガイドラインを作成し，そのガイドラインの内容を周知し，実行してもらうための講習会を開催することであった。よって研究の終盤であった2011年2012年度には実際の活動はせず，研究がガイドライン通りに行われるかどうか確認することが主であり，また今後超音波検診が広まる可能性に備え，研究参加施設以外の従事者の教育を引き続き行った。

乳房超音波講習会はJABTS（日本乳腺甲状腺超音波学会）主催，共催合わせて，2010年度は11回（医師対象4回，技師対象7回），2012年度は12回（医師対象5回，技師対象7回）開催された。

(3) データモニタリング委員会報告

データモニタリング委員会委員長

大阪大学大学院医学系研究科環境医学教授 祖父江 友 孝

委員会の位置づけ（概要）

データモニタリング委員会は，本試験のデータモニタリングを行う。具体的には，中央データセンターであるNPO法人日本臨床研究支援ユニットから定期的に（通常年2回）提出されるデータモニタリングレポートに基づいて，研究が安全にかつ適切に実施されているかを確認する。また，研究を継続する上で研究の科学性や倫理性に影響する問題が発見された場合には，速やかに研究班事務局や中央データセンター等と解決

方法を協議することが主な役割である。

平成24年度の委員構成は以下の通りである。

- 委員長 大阪大学大学院医学系研究科環境医学教授 祖父江友孝
- 委員 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター部長 齊藤博
- 委員 国立がん研究センターがん対策情報センター室長 山本精一郎
- 委員 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学教授 辻一郎

2. 委員会の活動結果報告

本年度は、中央データセンターより第7回データモニタリングレポート（平成24年6月18日）と第8回データモニタリングレポート（平成25年1月10日）の提出を受けた。平成24年7月3日と平成25年1月30日に統計解析委員会と合同で統計解析データモニタリング委員会を開催した。委員会においては、データモニタリングレポートのチェックと対応（適格基準外・プロトコル逸脱例や入力データの論理的不整合に対する対応など）に加えて、プライマリーエンドポイントである感度の定義（特に偽陰性例の定義）や追跡方法などについて討議した。討議時間の不足を補うため、5回（平成24年7月18日、8月15日、9月19日、10月29日、11月26日）電話会議を行った。

3. まとめと今後の課題

第8回データモニタリングレポートの段階で、データ入力が概ね完了している平成19年から20年に登録された対象者については、1回目、2回目検診データ、および、1回目検診以降2年間の乳がん罹患データが順調に収集されつつあると判断される。今後、平成21年から22年に登録された対象者のデータ収集を進めて、感度計算に必要なデータを漏れなく収集することが必要である。また、長期フォローアップのために2回目検診以降の乳がん検診受診状況や乳がん罹患状況を把握するための仕組みを構築することが重要である。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙 1

書籍 (2012年度)

	著者氏名	連名著者名	執筆部分のサブタイトル	書籍名	出版社名	出版地	巻	号	出版年	頁 (開始-終了)	
1	鈴木昭彦	石田孝宣, 大内憲明	特集: 乳癌を究める 画像診断- 診断精度向上のための注意点-	外科	南江堂	東京都	74	7	2012	685	690
2	鈴木昭彦	石田孝宣, 大内憲明	乳癌検診の現況と問題点	日本臨床		東京都	70	7	2012	780	784
3	石田孝宣	鈴木昭彦	検診	乳腺腫瘍学	金原出版	東京都			2012	69	74