

厚生労働科学研究費補助金 革新的がん医療実用化研究事業
平成 26 年度総括研究報告
乳がん検診における超音波検査の有効性検証に関する研究

主任研究者 大内 憲明 東北大学大学院医学系研究科

1. 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。医師 1,814 名、技師 2,084 名が受講を終了しており、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。

ランダム化比較試験は、平成 19 年度から症例の登録を開始し、平成 19 年度から 22 年度までに介入群、非介入群の合計で 76,196 名の登録を得た。その後平成 23 年度以降は指定研究として研究を継続しており、症例の検診結果、がん罹患の把握率は 97.9% である。定期的にデータモニタリング・統計解析委員会を開催しており、平成 25 年 12 月 31 日をもって、初回検診のキーオープンとすることを決定した。

平成 26 年度は、固定されたデータのクリーニングを進め、乳がん罹患に関するデータ収集を行い、初回検診の感度、特異度、がん発見率（プライマリ・エンドポイント）のデータ集計と論文作成を行った。これと並行して、セカンダリ・エンドポイント算出に向けて、検診発見・中間期がんの病理データの把握につとめ、検診方法別の累積進行乳がん比率の解析のための準備を進めている。

また、乳がんの自然史に鑑みると、真の検診の有効性を議論するためには、今後長期間わたる経過観察の体制が不可欠である。平成 25 年度から「乳がんと健康に関するアンケート」による自記式調査票調査を 2 年毎に行う体制を構築し、受診者の予後や乳がんイベン

ト発生の把握につとめている。平成 25 年度は平成 19 年度 21 年度の対象者 34,795 名に送付しの約 60%にあたる 20,957 名、平成 26 年度は平成 20 年度と 22 年度の対象者 37,613 名に 10 月下旬に送付し、平成 27 年 2 月 5 日現在で 56%にあたる 20,953 名から返信を得ている。しかしながら、本 RCT 参加者は転出および婚姻関係の変更による個人情報の変更による宛先不明が約 5,000 名・6.6%に達することが明らかになった。付け加えて現時点で我が国のナショナルデータベースの活用は十分とはいえない。そのため、返信率の向上のみならず、参加者と直接コンタクトを取り、健康状況や最新の個人情報を把握することも、セカンダリ・エンドポイントの算出に必要不可欠である。平成 27 年度はさらに精緻なデータの把握に努める予定である。

2. 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
- 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・がん予防・検診研究センター・保健政策研究部 部長
- 遠藤登喜子
国立病院機構東名古屋病院 医師
- 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

- 鈴木昭彦

東北大学大学院医学系研究科・乳癌画像診断学寄附講座 准教授

- 河合 賢朗

宮城県立がんセンター・病院・乳腺科 主任医長

- 鄭 迎芳

東北大学大学院医学系研究科・乳癌画像診断学寄附講座 助教

3. 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歳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、有用性と不利益とのバランスを問題視する意見もあり、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、早急な対応が必要である。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。一方超音波検査は、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。

4．研究方法

平成 18 年および 19 年度の研究実施準備期間に、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。

平成 19 年度から 22 年度までに、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、ランダム化比較試験を 23 都道府県 42 団体で実施した。

平成 20 年度から平成 24 年度は、平成 18 年から 22 年度に研究に参加した方を対象に、研究参加から 2 年度後に二回目検診を実施した。自治体からの転出や参加登録時の健康保健からの脱退などにより、一回目検診を受診した参加団体での検診受診ができない参加者には、アンケート調査票を送付し乳がん検診の受診結果および乳がんの罹患情報を把握した。その際に、研究参加登録時の住所より転出するなどして宛先不明となった参加者に対して、平成 25 年度より登録時の自治体への住民票調査を行った。

我が国では現時点で乳癌罹患および乳癌を原死因とする死亡の把握が可能となるナショナルデータベースがないため、平成 25 年度から「乳がんに関する追加調査票」を平成 19 年度、21 年度の参加登録者へ送付し、参加者の健康状態と乳がん検診受診状況の把握に努めている。翌 26 年度も同様の調査票を平成 20 年、22 年度の参加者へ送付・回収した。

【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、当時の支援組織である日本対がん協会「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、承認を得た（平成 23 年 12 月 16 日再承認、東北大学 2011 - 421）。平成 25 年度からの調査票調査は、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、承認を得た（平成 25 年 5 月 27 日再承認、東北大学 2013 - 1 - 98）。

5 . 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1、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。

3) 二回目検診と追跡調査の実施

二回目検診の受診は平成24年度末までとし、平成25年度は検診結果の把握、精密検査結果の把握、二回目検診未受信者のアンケート調査、がん症例の登録とデータクリーニングを行った。平成23年度末までの累積登録者数は、介入群、非介入群の合計で76,196名を登録し、初期の発番不良を除いた76,113名が登録割付された。平成25年度に登録症例の追跡とデータクリーニングを行った結果、ランダム化の後に明らかとなった不適格症例や同意撤回症例を除いた介入群38,269例、非介入群37,534例に対して、初回検診の成績（プライマリ・エンドポイント）に関する集計を行った。更に、初回検診で乳癌と診断された症例、検診を受けた後での同意撤回を申し出た症例などを除いた75,359例は、二回目検診の対象者として受診勧奨を行い、その結果56,119人(74.5%)が受診を完了、アンケートでの情報提供は16,616人(22.0%)、ハガキへの回答のみが464人(0.6%)となり、未把握は2,160人(2.9%)となった。これにより、研究計画時に目標とした5%未満の未把握率を達成した。平成25年12月31日をもって初回検診のキーオープンを決定、平成26年度には投稿準備を進めた。

4) 予後調査の実施状況と今後の予定

わが国では地域がん登録が未整備の地域も多く、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、今後も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。セカンダリ・エンドポイントである累積進行乳がん比率の算定や、最終目的となる検診による死亡率低減効果の確認のためには、今後も長期にわたる登録受診者との継続したコンタクトが不可欠であり、平成 25 年度は研究事業後のアンケート調査を登録者のおよそ半数の 34,795 名に対して行い、回収率は約 60%にあたる 20,957 名から回答を得た。平成 26 年度は同様のアンケート調査を、残りの 37,613 名に送付し、平成 27 年 2 月 5 日現在で約 56%の 20,953 名からの回答を得た。

今後調査票の再送信などを通じて回収率の向上と、がん発生、予後の追跡調査を継続する予定である。

6. 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 年後二回目検診受診者は、初回検診で乳癌と診断された症例、検診を受けた後での同意撤回を申し出た症例などを除いた 75,359 例を対象者として調査を進めており、74.5%が受診を完了、さらに 22.0%の受診者にはアンケート、葉書での連絡の結果、追跡調査が完了している。受診予定者（初回登録者）の未把握率は平成 27 年 2 月時点で 2.9%となり、研究計画時に目標とした 5%未満の未把握率を達成できた。

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、行って来なかったが、未把握率 5%未満の達成を受けて、データモニタリング委員会及び統計解析委員会による議論の結果、平成 25 年 12 月 31 日をもって初回検診のデータのキーオープンを決定した。平成 26 年度はプライマリ・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論文にまとめ英文学術誌へ投稿した。論文の学術誌への掲載決定を待って、一般へのデータの公表を行う予定である。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。

また、本 RCT 参加者は転出および婚姻関係の変更による個人情報の変更による宛先不明が約 5,000 名・6.6%に達することが明らかになった。付け加えて現時点で我が国のナショナルデータベースの活用は十分とはいえない。そのため、返信率の向上のみならず、参加者と直接コンタクトを取り、健康状況や最新の個人情報を把握することも、セカンダリ・エンドポイントの算出に必要不可欠である。平成 27 年度はさらに精緻なデータの把握に努める予定である。

7. 今後の計画

平成 25 年 12 月末日をもってキーオープンしたことで、平成 26 年度は初回検診に関わるデータの論文執筆と投稿を行った。論文の学術誌への掲載決定を待って、一般へのデータの公表を行う予定である。死亡率減少効果やそれに準ずる累積進行乳癌罹患率というセカンダリ・エンドポイントは、我が国の乳がん検診を検討する際に科学的根拠として不可欠である。しかしながら、我が国の地域がん登録・人口動態調査は、地域により把握開始時期が異なることや、原死因の把握が必ずしも把握できないのが実情である。そのため、研

究班・研究参加団体・参加者のネットワークを維持しながら直接的な健康情報の把握をしていくことは今後の最重要課題である。平成 27 年度以降も、参加者の乳がん検診受診状況、精密検査結果の把握、確定診断される乳がん症例の検証、発見がん症例の登録と予後調査、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。

更に本研究の結果を基に、要精密検査症例の結果の解析を行い、現在実施されているカテゴリ分類の修正と適正化を目指す研究や、マンモグラフィと超音波検査の独立判定結果の解析を行い、検診システムとしての精度向上を目指した総合判定基準の最適化を目指した研究などにフィールドを拡大する計画である。

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、本研究を発展させてゆきたい。

8 . 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。