

研究報告

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

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

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

(H26 - 革新的がん - 一般 - 015)

(旧：H25-3次がん- 指定 - 005)

(旧：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 26 年度 総括研究報告書

平成 27 年 3 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

厚生労働科学研究委託費 革新的がん医療実用化研究事業
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
平成26年度総括研究報告

目次

・研究進捗報告	1
1. 研究要旨	1
2. 分担研究者氏名・所属施設・職名	2
3. 研究目的	2
4. 研究方法	3
5. 研究結果	3
1) 超音波検査による乳がん検診の標準化と普及	3
2) 有効性検証のためのランダム化比較試験の実施	4
3) 二回目検診と追跡調査の実施	4
4) 予後調査の実施状況と今後の予定	4
6. 考察	5
7. 今後の計画	5
8. 健康危険情報	6
9. 研究発表	6
1) 発表論文（当該研究事業の研究成果に関するもの）	6
2) 学会発表	7
図1. ランダム化比較試験登録者数の推移	10
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：年度別登録者数（率）	11
図2. 症例登録と割付	12
表3. 二回目検診受診と追跡調査未把握率	12
・会議等の開催状況	13
～研究班運営委員会～	13
～統計解析・データモニタリング合同委員会～	13
～全国連絡会議～	14
～研究参加団体施設訪問等～	14
～研究組織間定期ミーティング～	14
～月例ミーティング～	18
～研究論文化ミーティング～	22
～第42回戦略研究企画・調査専門検討会～	23

. 補遺文書	24
(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」	24
(2) 論文	28

一部の論文は、印刷製本時現在電子ジャーナル掲載前につき割愛

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と、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。

図1 . 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)

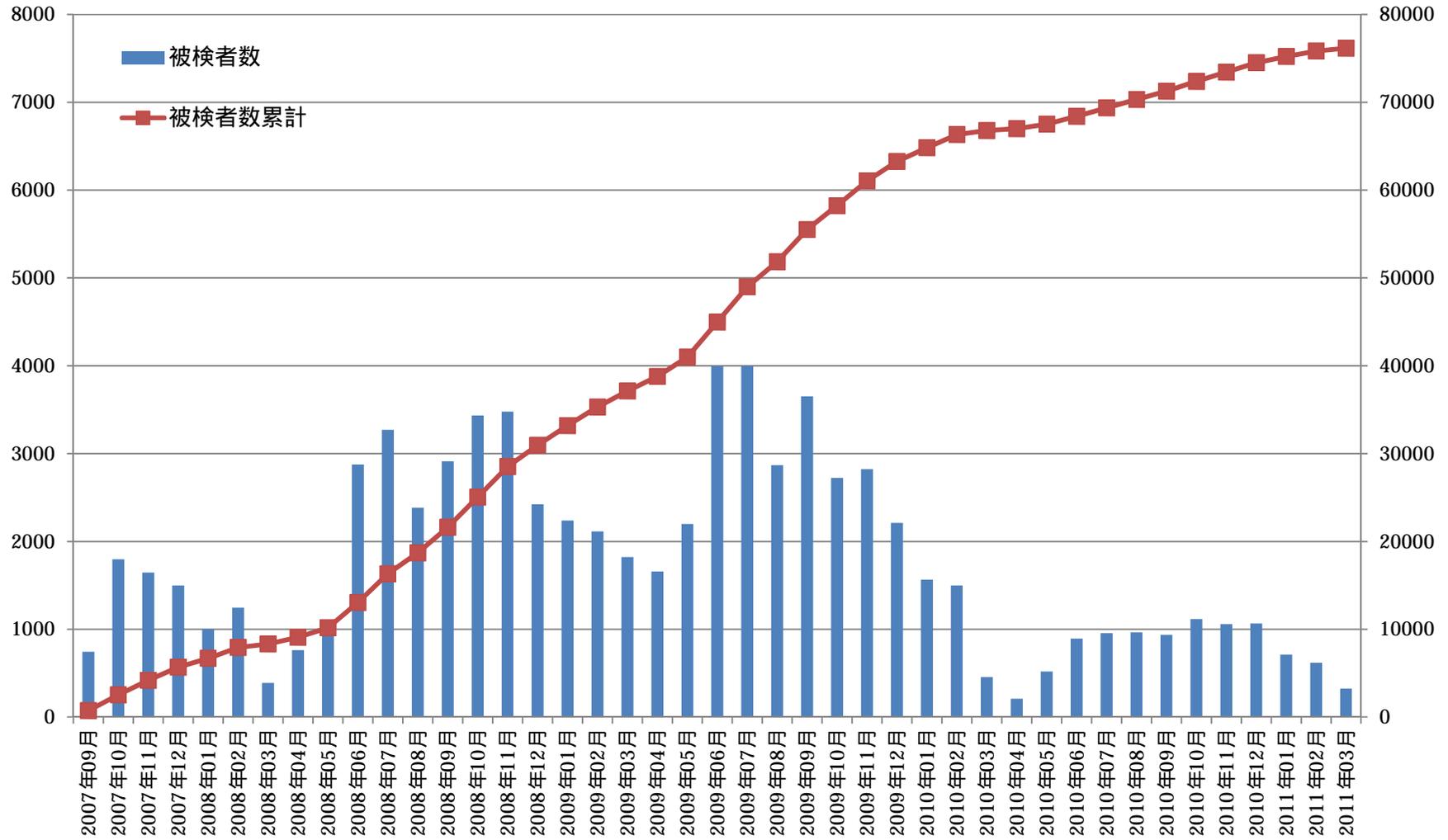


表 1 . 乳房超音波講習会の開催実績

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 (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：年度別登録者数（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 (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 (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%)

図 2 . 症例登録と割付

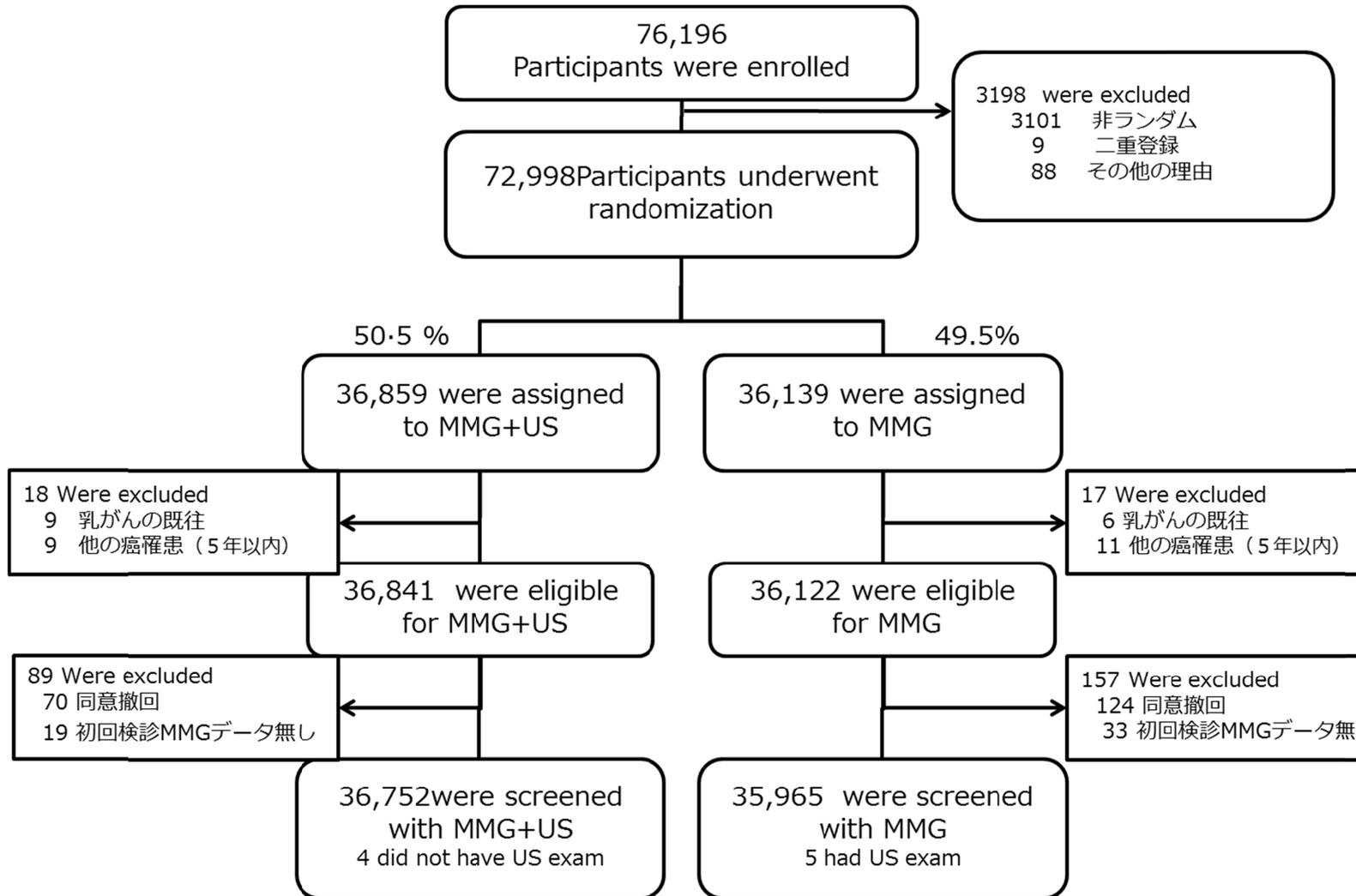


表3. 二回目検診受診と追跡調査未把握率

	登録 - 二回目年度								全体	
	H19-H21		H20-H22		H21-H23		H22-H24		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
検診受診者	6568	79.8%	22124	75.6%	21075	73.7%	6353	68.7%	56119	74.5%
アンケート	1559	19.0%	6298	21.5%	6393	22.4%	2362	25.6%	16616	22.0%
葉書のみ	23	0.3%	160	0.6%	160	0.6%	121	1.3%	464	0.6%
全欠損	77	0.9%	700	2.4%	973	3.4%	410	4.4%	2160	2.9%
	8227		29282		28605		9245		75359	

(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も計上されるため、前述の表2の数値とは一致していない)

. 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

J-START 教育プログラム委員会 委員 中島 一毅 (JABTS 精度管理研究班 班長)

J-START 精度管理・安全性評価委員会 委員長 遠藤登喜子

J-START 精度管理・安全性評価委員会 委員 植野 映

J-START 精度管理・安全性評価委員会 委員 角田 博子

J-START の運営において重要な問題として、試験に使用する超音波装置がある。多くの超音波診断装置は汎用超音波画像診断装置として薬事収載されており乳房用超音波画像診断装置というジャンルはない。しかし、前向き臨床試験である J-START の実施において、試験の精度管理上、装置の精度管理は必須である。そこで、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、J-START での推奨装置、ひいては乳房用超音波画像診断装置の推奨基準を想定した。

JABTS 精度管理研究班の研究では、超音波装置の性能を規定する因子は、方位分解能、時間分解能、スライス厚方向の分解能、コントラスト分解能である。さらに実臨床で検査者の視認性を規定する因子として、モニタの解像度と階調表示性能、検査者の業務負担があげられる。また、検査環境 (イルミネーション等) はモニタの視認性に大きな影響を与えることがわかっている。

J-START では要精査基準を仮定しているため、この要精査基準を確実に検出・判断できるように、以下の項目を数値目標として設定した。

- 1mm 以上の腫瘍が描出可能である
- 5mm 以上の腫瘍に関しては、以下の所見が評価可能である
 - 腫瘍内部エコーの有無が確実に判断可能で、単純嚢胞と腫瘍とが高い精度で鑑別可能である
 - 腫瘍としての形状評価が確実に可能である
 - 腫瘍境界部の評価が十分に可能で、サイズ、DW 比の測定が可能である
 - 腫瘍周囲の所見 (境界部のバックスキャタリング、正常乳腺組織外への浸潤状況など) が十分描出され、かつ評価可能である
 - 腫瘍内部の点状高エコーなどの所見が十分に認識可能である
- 低エコー域と正常乳腺の構造が充分区別可能である
- 乳腺内の直径 2mm 以上の乳管構造が明瞭に描出可能で、乳管内病変の有無、立ち上がりや分布が十分に評価可能である
- 乳管内、低エコー域内の点状高エコーが認識・評価可能である

上記の条件をみたくことを検証するため、JABTS 精度管理研究班等で開発した乳房超音波精度管理ファントム、および班員による臨床画像評価を行い、装置の検証を進めた。その結果を基にした推奨装置のリストを J-START 開始当初に報告していたが、参加施設の個別の問題もあるため、公表のみで実際の制限は加えられていない。

今回、J-START のまとめとして各参加施設で使用装置された装置を確認するため、装置および探触子

使用状況のアンケートを行い、その集計結果から使用された装置リストを作成したので報告する。

また、本臨床研究の進捗により、開発メーカー側も乳房専用超音波画像診断装置の必要性を認識、乳房用超音波装置として開発・販売される装置が増えている。これは J-START による社会効果と反映すると思われ、本試験の経済活性化の一面も感じている。

今回、開発メーカーに対し、J-START 開始時には発売されていなかった新しい装置を含め、現在発売中の乳房用超音波画像診断装置として、特に推奨する装置・探触子を調査し、乳房用超音波画像診断装置リストとして作成したので合わせて報告する。

さらに JABTS 精度管理研究班では各超音波画像診断装置・探触子に対し、精度管理ファントムによる画像評価ならびに班員による臨床画像評価を行っているが、現在までに乳房専用超音波画像診断装置としての評価が終了し良好な評価が得られている装置・探触子を参考までに二重丸として表記した。まだ未評価の装置は掲載していないので、「未評価 = 非推奨」ではないことをお断りしておく。

以下、(1)J-START で使用された装置・探触子リストと台数、(2)開発・販売メーカーがマンモグラフィ、乳房超音波併用検診用の乳房用超音波画像診断装置として特に推奨する装置・探触子の一覧表を掲載する。上記したように (2)の表中の二重丸「」は、JABTS 精度管理研究班で乳房専用超音波画像診断装置として良好な評価が得られた装置・探触子の組み合わせである(2011年2月18日現在)

(1) J-START で使用された装置・探触子リスト

マンモグラフィ、乳房超音波併用検診の臨床試験において使用された、乳房用超音波画像診断装置・探触子。臨床試験登録症例で使用が報告された装置と台数について以下に列記する。括弧内は使用された台数。(集計結果であるため、装置・探触子の組み合わせ台数は不明)

- 日立メディコ
 - 装置：EUB-7500 (26)、EUB-8500 (7)、MyLab25 (3),
 - 探触子：EUP-L74M、EUP-L64、EUP-L54M、LA435、LA523E
- 東芝メディカルシステムズ
 - 装置：APL10 XG SSA-790A (10)、APL10 XV SSA-770 (15)、XARIO XG SSA-680A (1)、XARIO SSA-660A (20)
 - 探触子：PLT-1204AT、PLT-1204BT、PLT-805AT
- アロカメディカルシステム
 - 装置：ProSound 7 (10)、ProSound 5 (6)、ProSound 10 (3)、Prosound 6 (6)
 - 探触子：UST-5412、UST-567、UST-5410、UST-5413、UST-568
- GE ヘルスケア・ジャパン
 - 装置：LOGIQ 7 (6)、LOGIQ P6 (1)
 - 探触子：M12L、11L
- 富士フイルムメディカル
 - 装置：FAZONE M (1)

➤ 探触子：L10-5

● フィリップスヘルスケア

➤ 装置：HDI-5000(1)

(2) 乳房超音波併用検診用の乳房用超音波画像診断装置として開発・販売メーカーが特に推奨する装置・探触子。「 」は「メーカー一押しの乳房超音波用超音波診断装置」として調査したもの。

さらに、二重丸「 」は現在(2011年2月18日)までに乳房専用超音波画像診断装置としての評価が終了し良好な評価が得られている装置・探触子の組み合わせ。JABTS 精度管理研究班の基準は乳房精密検査用の超音波画像診断装置を想定し評価をおこなったものである。未評価の装置・探触子は二重丸「 」をしていないので、「未評価=非推奨」ではないことをお断りしておく(2011年2月18日現在)。(「使用環境に制限有」の装置は、モニタの特性上、十分に暗い室内での使用が必須条件)

日立メディコ	Mappie	EUP-L75	EUP-L74M	EUP-L65
HI VISION Ascendus				
HI VISION Preirus				
HI VISION Avius	-			

東芝メディカルシステムズ	PLT-1204BX	PLT-1204BT	PLT-805AT
APLIO XG SSA-790A			
APLIO MX SSA-780A	-		
XARIO XG SSA-680A	-		
Viamo SSA-640A (使用環境に制限有)	-		

GEヘルスケア・ジャパン	ML6-15-D	M12L	11L	11L-D
LOGIQ E9				
LOGIQ 7	-			
LOGIQ P6	-			
Voluson E8				
Voluson E6	-			

持田シーメンスメディカルシステム	18L6HD	14L5
ACUSON S2000		

キヤノンマーケティングジャパン	L15-4
Aixplorer	

フィリップスヘルスケア	L15-7
iU22	

富士フィルムメディカル	L14-5w
FAZON CB(使用環境に制限有り)	

アロカメディカルシステム	UST-5415	UST-5411	UST-5412	UST-567	UST-5413	UST-568
プロサウンド F75			-	-	-	-
プロサウンド 7	-				-	-
プロサウンド 6	-	-	-	-		

文責：中島 一毅、2011年2月18日

研究発表

1) 発表論文(当該研究事業の研究成果に関するもの)

1. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, Shiono YN, Saito H, Kuriyama S, Tohno E, Endo T, Fukao A, Tsuji T, Yamaguchi T, Ohashi Y, Fukuda M, Ishida T. Sensitivity and specificity of ultrasound and mammography screening for breast cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the Japan strategic anti-cancer randomised controlled trial (J-START). *The Lancet* 2015 (in press)
2. Suzuki A, Ishida T, Ohuchi N. Controversies in breast cancer screening for women aged 40-49 years. *Jpn J Clin Oncol*, 44(7): 613-618, 2014.
3. Shiono YN, Zheng YF, Kikuya M, Kawai M, Ishida T, Kuriyama S, et al. Participants' understanding of a randomized controlled trial (RCT) through informed consent procedures in the RCT for breast cancer screening, J-START. *Trials*, 15:375, 2014.
4. Kawai M, Malone KE, Tang MT, Li CI. Height, body mass index (BMI), BMI change, and the risk of estrogen receptor-positive, HER2-positive, and triple-negative breast cancer among women ages 20 to 44 years. *Cancer*, 120(10): 1548-1556, 2014.
5. Minami Y, Kawai M, Fujiya T, Suzuki M, Noguchi T, Yamanami H, et al. Family history, body mass index and survival in Japanese patients with stomach cancer: a prospective study. *Int J Cancer*.136 (2):411-24, 2015.
6. Ponti A, Lynge E, James T, Majek O, von Euler-Chelpin M, Anttila A, et al. International variation in management of screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer*, 50 (15): 2695-704, 2014.
7. Kawai M, Suzuki A, Nishino Y, Ohnuki K, Ishida T, Amari M, et al. Effect of screening mammography on cumulative survival of Japanese women aged 40-69 years with breast cancer. *Breast Cancer*, 21(5): 542-549, 2014
8. Tamaki K, Ishida T, Tamaki N, Kamada Y, Uehara K, Miyashita M, et al. Analysis of clinically relevant values of Ki-67 labeling index in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer*, 21(3): 325-333, 2014.
9. Sato M, Kawai M, Nishino Y, Shibuya D, Ohuchi N, Ishibashi T. Cost-effectiveness analysis for breast cancer screening: double reading versus single + CAD reading. *Breast Cancer*, 21(5): 532-541, 2014.

10. Tamaki K, Tamaki N, Terukina S, Kamada Y, Uehara K, Arakaki M, et al. The Correlation between Body Mass Index and Breast Cancer Risk or Estrogen Receptor Status in Okinawan Women. *Tohoku J Exp Med*, 234(3); 169-174, 2014.
11. Fujii R, Hanamura T, Suzuki T, Gohno T, Shibahara Y, Niwa T, Yamaguchi Y, Ohnuki K, Kakugawa Y, Hirakawa H, Ishida T, Sasano H, Ohuchi N, Hayashi SI. Increased androgen receptor activity and cell proliferation in aromatase inhibitor-resistant breast carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 144; 513-522. 2014
12. Yoda T, McNamara KM, Miki Y, Takagi M, Rai Y, Ohi Y, et al. Intratumoral androgen metabolism and actions in invasive lobular carcinoma of the breast. *Cancer Science*, 105(11): 1503-9, 2014.
13. Sato F, Ishida T, Ohuchi N. The Perioperative Educational Program for Improving Upper Arm Dysfunction in Patients with Breast Cancer: A Controlled Trial. *Tohoku J Exp Med*, 232(2): 115-122, 2014.
14. Miyashita M, Sasano H, Tamaki K, Chan M, Hirakawa H, Suzuki A, et al. Tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in triple-negative breast cancer: its correlation with pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*, 148(3): 525-534, 2014.
15. Sato K, Miyashita M, Ishida T, Suzuki A, Tada H, Watanabe G, et al. Prognostic significance of the progesterone receptor status in Ki67-high and -low Luminal B-like HER2-negative breast cancers. *Breast Cancer*, 2014. Nov 8. [Epub ahead of print]
16. McNamara KM, Yoda T, Miki Y, Nakamura Y, Suzuki T, Nemoto N, et al. Androgen receptor and enzymes in lymph node metastasis and cancer reoccurrence in triple-negative breast cancer. *Int J Biol Markers*, 2014. doi: 10.5301/jbm.5000132. [Epub ahead of print]
17. Nemoto N, Shibahara Y, Tada H, Uchida K, McNamara KM, Chan MS, et al. Clinical significance of subtype classification in metastatic lymph nodes of breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Int J Biol Markers*, 2014. doi: 10.5301/jbm.5000128. [Epub ahead of print]
18. Suzuki A, Ishida T, Ohuchi N. Role of ultrasonography in breast cancer screening. *Health Eval Prom*, 41(2): 315-321, 2014
19. Miura K, Satoh M, Kinouchi M, Yamamoto K, Hasegawa Y, Kakugawa Y, Kawai M,

Sakurai H, Fujiya T. The use of natural products in colorectal cancer drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2015, in press

20. 大岩幹直、遠藤登喜子、森田孝子、白岩美咲、渡辺宏美、水野理恵、伊藤三栄子 「マンモグラムで指摘された病変の位置同定支援法」日本乳癌検診学会誌 23(2):323-30.

2) 学会発表

1. 佐藤章子、鈴木貴、甘利正和、高木清司、三木康弘、玉城研太郎、渡辺みか、石田孝宣、笹野公伸、大内憲明 「浸潤性乳管癌における HIF-1 α 誘導遺伝子としての HexokinaseII の発現意義」 第 114 回日本外科学会定期学術集会、2014.4.3-5 . 京都 (口演)
2. 佐藤千穂、関口敦、事崎由佳、野内類、竹内光、瀧靖之、河合賢朗、多田寛、石田孝宣、川島隆太、大内憲明 「乳がん手術前後の脳構造変化および認知機能障害～縦断研究による検討」 第 78 回日本心身医学会東北地方会 2014.4.22 . 仙台 (口演)
3. 石田孝宣、大内憲明 「東日本大震災による乳癌検診受診率への影響と対策」 第 15 回 ホルモンと癌研究会 2014.7.5. 仙台 (口演)
4. 石田孝宣、鈴木昭彦、祖父江友孝、栗山進一、山本精一郎、河合賢朗、成川洋子、鄭迎芳、福田護、大内憲明 「乳癌検診の評価と J-START」 第 22 回日本乳癌学会学術総会 2014.7.11. 大阪 (口演)
5. Eriko Tohno, Takeshi Umemoto and Yuka Kujiraoka. “Breast Composition on Mammography and the Sensitivity of Breast Cancer Detection: Inter-observer Analysis”. 第 15 回アジア・オセアニア放射線学会議 (AOOCR2014) Friday, September 26, 2014. 神戸 (口演)
6. Suzuki A. “Randomized Controlled Trial to Verify the Efficacy of Ultrasonography for Breast Cancer Screening: Up-dated Data from the J-START”. 11th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society. May 2-4, 2014. Taipei, Taiwan. (口演)
7. T. Endo, T. Morita, M. Ooiwa, N. Suda, M. Shiraiwa, Y. Sato, S. Ichihara, T. Sendai, T. Arai. “Clinical evaluation of the dual mode Tomosynthesis system with a newly developed image processing for Tomosynthesis image” European Society of Radiology 2014. 2014.3.6-10. Viena, Austria (ポスター)
8. T. Endo, M. Ooiwa, T. Morita, M. Shiraiwa, N. Suda, Y. Satoh, S. Ichihara, T. Sendai, J. Morita . ” Clinical evaluation of new mammography system with tungsten anode and Image-based Spectral Conversion technology” European Society of

- Radiology 2014. 2014.3.6-10. Viena, Austria (ポスター)
9. Tokiko Endo, Shu Ichihara, Suzuko Moritani, Mikinao Ooiwa, Misaki Shiraiwa, Takako Morita, Yasuyuki Sato, Junko Kiyohara, Sumiya Nagatsuka. "Development of New Imaging System based on Grating Interferometry : Preclinical Study in Breast Imaging" International Workshop on Digital Mammography. 2014.6.29-7.2. 岐阜 (ポスター)
 10. Tokiko Endo, Mikinao Ooiwa, Takako Morita, Namiko Suda, Kazuaki Yoshikawa, Misaki Shiraiwa, Yukie Hayashi, Takao Horiba, Yasuyuki Sato, Shu Ichihara, Tomonari Sendai, Tetsuro Kusunoki, and Takahisa Arai. "Clinical Evaluation of Dual Mode Tomosynthesis" International Workshop on Digital Mammography. 2014.6.29-7.2. 岐阜 (ポスター)
 11. Chisako. Muramatsu, Min Zhang, Takeshi Hara, Tokiko. Endo, and Hiroshi Fujita. "Differentiation of Malignant and Benign Masses on Mammograms Using Radial Local Ternary Pattern" International Workshop on Digital Mammography. 2014.6.29-7.2. 岐阜 (ポスター)
 12. 遠藤登喜子、大岩幹直、森田孝子、佐藤康幸、市原 周、千代知成、荒井毅久、森田順也 「Clinical evaluation of a new mammography system with tungsten anode and image-based spectral conversion technology(新乳房撮影装置の臨床画像評価～Image-based spectral convention 技術による W 陽極撮影の実用化～)」第 73 回日本医学放射線学会総会 2014.4.10-13 . 横浜 (口演)
 13. 大岩幹直、遠藤登喜子、太田康宜 「Evaluation for the method to identify each location of a lesion in two-view mammogram 2 方向撮影されたマンモグラムにおける MLO と CC の病変位置の対応の検討」 第 73 回日本医学放射線学会総会 2014.4.10-13 . 横浜 (口演)
 14. 遠藤登喜子、大岩幹直、森田孝子、白岩美咲、須田波子、佐藤康幸、市原 周、千代知成、荒井毅久、森田順也 「デュアルモードトモシンセシスによる臨床性能評価」 第 22 回日本乳癌学会学術総会 2014.7.10-12.大阪 (ポスター)
 15. 古妻嘉一、遠藤登喜子、岩瀬拓士、大貫幸二、角田博子、東野英利子、鈴木昭彦、古川順康、森本忠興 「乳がん検診の精度向上に有効なマンモグラフィ読影力の検討」 第 22 回日本乳癌学会学術総会 2014.7.10-12.大阪 (ポスター)
 16. 古川順康、古妻嘉一、遠藤登喜子、岩瀬拓士、大貫幸二、角田博子、東野英利子、森本忠興 「マンモグラフィ指導者研修会アンケートからみた検診精度向上における問題点と対策」 第 22 回日本乳癌学会学術総会 2014.7.10-12.大阪 (ポスター)

17. 角田博子、岩瀬拓士、遠藤登喜子、大貫幸二、古妻嘉一、東野英利子、森本忠興、篠原範充 「検診マンモグラフィの double reading の実態アンケート調査結果」 第 24 回日本乳癌検診学会学術総会 2014.11.7-8. 前橋（口演）
18. 遠藤登喜子、大岩幹直、森田孝子、須田波子、佐藤康幸、市原 周、白岩美咲、吉川和明、堀場隆雄、林 幸枝、小川弘俊、荒井毅久、千代知成 「トモシンセシスと追加撮影の所見表示能の検討」 第 24 回日本乳癌検診学会学術総会 2014.11.7-8. 前橋（口演）
19. 大岩幹直、遠藤登喜子、森田孝子、須田波子、水野理恵、伊藤馨那、宇佐美寿志、太田康宣 「2 方向撮影されたマンモグラムの部位と乳房の部位 A - D 領域の対応の検討 - MG と US の総合判定のために」 第 24 回日本乳癌検診学会学術総会 2014.11.7-8. 前橋（口演）
20. 安藤朝子、広藤喜章、林 和奈、松田恵理、森下亜希、鈴木千絵、森田孝子、遠藤登喜子 「撮影線量からみたトモシンセシスの検診への応用について」 第 24 回日本乳癌検診学会学術総会 2014.11.7-8. 前橋（口演）
21. 広藤喜章、林 和奈、安藤朝子、米澤科乃、松田恵理、森下亜希、鈴木千絵、山口奈保美、森田孝子、遠藤登喜子 「EUREF で示された digital Breast Tomosynthesis System における線量計算の簡易法の検討」 第 24 回日本乳癌検診学会学術総会 2014.11.7-8. 前橋（口演）
22. 古妻嘉一、遠藤登喜子、岩瀬拓士、大貫幸二、角田博子、東野英利子、鈴木昭彦、古川順康、森本忠興、篠原範充 「マンモグラフィ（MG）読影更新の精度向上 - アンケート調査からの検討」 第 24 回日本乳癌検診学会学術総会 2014.11.7-8. 前橋（口演）