

超音波検査による乳がん検診の有効性を検証する比較試験（J-START）の進捗状況について

東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座

乳腺・内分泌外科学分野 教授

石田 孝宣

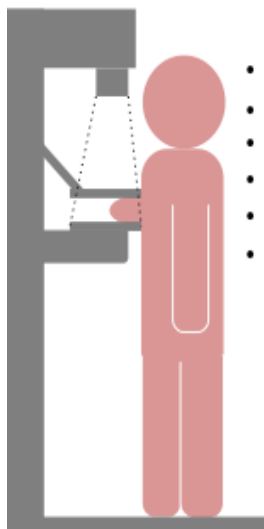
がん検診の種類・検査方法について（乳がん）

- 指針に定めるがん検診の種類・検査方法は、国立がん研究センターが作成している「**有効性評価に基づくがん検診ガイドライン**」や、がんの罹患・死亡等の状況も踏まえつつ、**検討会での議論**を基に定めている。
- 指針に定めるがん検診の種類・検査方法を適時適切に見直していくため、ガイドラインは**最新の研究成果が逐次反映・更新されること**が求められている。
- 指針に定められていない検査方法は、利益と不利益の差が同等または極めて小さいもの（グレードC）や、不利益が上回るもの（グレードD）、**死亡率減少が明らかにされていないもの（グレードI）**で、Iは以下のように評価されている。
 - **乳がん検診における推奨グレード I**
 - ・ 視触診単独法
 - ・ **超音波検査（単独法・マンモグラフィ併用法）**
 - ・ 40歳未満（マンモグラフィ単独法及びマンモグラフィと視触診の併用法）
- 死亡率減少が明らかにされていない検査方法について、例えば、AMED において「**乳がんに対するマンモグラフィと乳房超音波検査の併用について有効性及び利益と不利益を評価するための研究**」等によって科学的根拠を明らかにしていくための研究が行われており、このような**科学的根拠の集積が引き続き重要**である。

新たな検査項目の指針への導入を検討するに当たっての基本的な考え方

1. がんになる人が多く、また死亡の重大な原因であること
 2. がん検診を行うことで、そのがんによる死亡が確実に減少すること
 3. がん検診を行う検査方法があること
 4. 検査が安全であること
 5. 検査の精度がある程度高いこと
 6. 発見されたがんについて治療法があること
 7. 総合的にみて、検診を受けるメリットがデメリットを上回ること
- 上記基本条件に加えて、医療技術の進歩、高齢化等に伴う罹患率・死亡率等の変化や、がん検診に関する研究・開発状況、検査項目の費用対効果や全国的な実行可能性等を考慮する必要があるが、新たな検査項目の指針への導入を検討するに当たっての基本的な考え方については、これまで明示されてなかった。
 - そこで、検討会では、これまでのがん検診の基本的条件を基礎としつつ、今後、新たな検査項目の指針への導入を検討するに当たっての基本的な考え方について議論を行い、整理を行った。
 - 今後は、基本的な考え方を踏まえ、科学的根拠の収集や、医療資源の状況、費用対効果等について、具体的にどのように対応していくか検討する必要がある。

マンモグラフィと超音波検査の比較



- 乳房を圧迫してX線写真を撮影
- 圧迫により痛みを感じることもある
- 小さな石灰化でも検出できる
- 50歳以上の検査に有効
- 高濃度乳房では精度が落ちる
- 妊娠中は受けられない

**石灰化病変の
検出が得意**



- 超音波によって画像を撮影
- 痛みを感じることはない
- 小さな石灰化は検出できない
- 高濃度乳房でも精度が落ちない
- 妊娠中でも検査可能

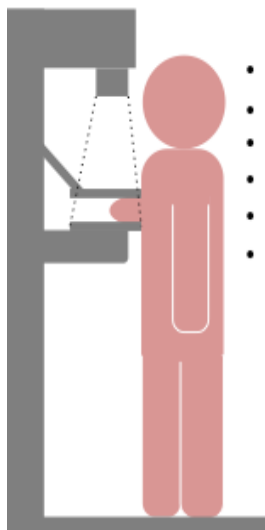
**小さな腫瘍の
検出が得意**

マンモグラフィ	超音波
精度管理が確立されている	精度管理が確立されていない
欧米でEBM※として確立されている	有効性を示す根拠(EBM)は無い
画像の保存性、比較性に優れている	画像の保存性に弱い

**精度管理体制の
整備を進めている**

※EBM: Evidence-Based Medicine。根拠に基づく医療の意。

マンモグラフィと超音波検査の比較



- 乳房を圧迫してX線写真を撮影
- 圧迫により痛みを感じることもある
- 小さな石灰化でも検出できる
- 50歳以上の検査に有効
- 高濃度乳房では精度が落ちる
- 妊娠中は受けられない

**石灰化病変の
検出が得意**



- 超音波によって画像を撮影
- 痛みを感じることはない
- 小さな石灰化は検出できない
- 高濃度乳房でも精度が落ちない
- 妊娠中でも検査可能

**小さな腫瘍の
検出が得意**

どちらが優れているかではなく

それぞれの利点を総合的に使うことが重要！

世界の乳がん検診 International Cancer Screening Network (ICSN)

Country	Age groups covered	Screening interval (Y)		Detection methods
		Age 40-49	Age 50+	
IBSN program countries				
•Australia	40-69	2	2	MG
•Canada	50-69	-	2	MG
•Finland	50-69	-	2	MG
•Hungary	45-65	2	2	MG
•Iceland	40-74	2	2	MG, CBE
•Israel	50-74	-	2	MG
•Italy	45-74	1	2	MG
•Japan	40-	2	2	MG
•Korea	40-	2	2	MG
•The Netherlands	50-75	-	2	MG
•Sweden	40-74	2	2	MG
•United Kingdom	50-70	-	3	MG
•United States	40-74	1-2*	2	MG, CBE
•Uruguay	50-69	-	2	MG, CBE
European Network pilot projects				
•Belgium	50-69	-	2	MG
•Denmark	50-69	-	2	MG
•France	50-74	-	2	MG
•Germany	50-69	-	2	MG
•Greece	50-69	-	2	MG, CBE
•Ireland	50-69	-	2	MG
•Luxembourg	50-69	-	2	MG
•Portugal	50-	-	2	MG
•Spain	50-69	-	2	MG

*riskに応じて

国際的に見ても超音波検査を導入している国はない

乳がん検診に関する科学的根拠の状況

1. 現状で、有効性（死亡率減少効果）が証明されてるのは**マンモグラフィのみ**である
2. 超音波に関する大規模RCT研究はJ-STARTのみであり、J-STARTは**40歳代のみ**を対象とした**マンモグラフィと超音波検査の併用に関する研究**である
3. なお、**超音波単独法**については**科学的根拠がなく**、現状では議論にあがっていない

J-STARTの概要

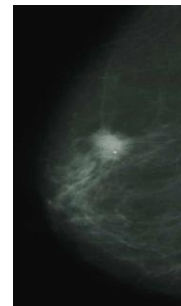
乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験



Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial

背景

1. 世界的に乳がんが増加し、わが国では乳がん死亡が急増中
2. 世界的に科学的根拠が検証されているのはマンモグラフィのみ
3. マンモグラフィは高濃度乳房で精度が低い
4. 高濃度乳房が多いアジア人および若年層ではマンモグラフィの精度が低い
5. 超音波検査による乳がん検診は標準化されていない
6. 超音波検診による死亡率減少効果はRCTが実施されておらず検証されていない



マンモグラフィ

- 全乳房の記録性・再現性あり
- 精度管理が確立されている
- 欧米で確立された唯一のEBM

1

超音波検査による乳がん検診の標準化と普及

2

大規模臨床試験(RCT)による有効性の検証

40歳代女性 (両群76,196人)

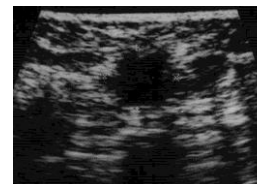
無作為割付 (RCT)

超音波 + マンモグラフィ群

マンモグラフィ群

プライマリエンドポイント：感度、特異度、がん発見率
 セカンダリエンドポイント：累積進行がん罹患率

乳がん死亡率の減少効果の有無 (検診の科学的根拠)



超音波

- 2次元で記録性再現性に問題
- 精度管理が確立されていない
- 有効性を示す根拠はない

Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial



Noriaki Ohuchi, Akihiko Suzuki, Tomotaka Sobue, Masaaki Kawai, Seiichiro Yamamoto, Ying-Fang Zheng, Yoko Narikawa Shiono, Hiroshi Saito, Shinichi Kuriyama, Eriko Tohno, Tokiko Endo, Akira Fukao, Ichiro Tsuji, Takuhiro Yamaguchi, Yasuo Ohashi, Mamoru Fukuda, Takanori Ishida, for the J-START investigator groups

Summary

Background Mammography is the only proven method for breast cancer screening that reduces mortality, although it is inaccurate in young women or women with dense breasts. We investigated the efficacy of adjunctive ultrasonography.

Methods Between July, 2007, and March, 2011, we enrolled asymptomatic women aged 40–49 years at 42 study sites in 23 prefectures into the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START). Eligible women had no history of any cancer in the previous 5 years and were expected to live for more than 5 years. Randomisation was done centrally by the Japan Clinical Research Support Unit. Participants were randomly assigned in 1:1 ratio to undergo mammography and ultrasonography (intervention group) or mammography alone (control group) twice in 2 years. The primary outcome was sensitivity, specificity, cancer detection rate, and stage distribution at the first round of screening. Analysis was by intention to treat. This study is registered, number UMIN000000757.

Findings Of 72 998 women enrolled, 36 859 were assigned to the intervention group and 36 139 to the control group. Sensitivity was significantly higher in the intervention group than in the control group (91·1%, 95% CI 87·2–95·0 vs 77·0%, 70·3–83·7; $p=0\cdot0004$), whereas specificity was significantly lower (87·7%, 87·3–88·0 vs 91·4%, 91·1–91·7; $p<0\cdot0001$). More cancers were detected in the intervention group than in the control group (184 [0·50%] vs 117 [0·32%], $p=0\cdot0003$) and were more frequently stage 0 and I (144 [71·3%] vs 79 [52·0%], $p=0\cdot0194$). 18 (0·05%) interval cancers were detected in the intervention group compared with 35 (0·10%) in the control group ($p=0\cdot034$).

Published Online
November 4, 2015
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00774-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00774-6)

See Online/Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00787-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00787-4)

Department of Surgical Oncology (Prof N Ohuchi PhD, A Suzuki PhD, Y-F Zheng PhD, Y N Shiono PhD, T Ishida PhD), Department of Public Health (Prof I Tsuji PhD), and Department of Biostatistics (Prof T Yamaguchi PhD), Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan; Department of Disaster-Related Public Health, International Research Institute of Disaster Science, Tohoku University, Sendai, Japan

地域がん登録を用いた乳がん検診の感度

(平成18年度厚生労働省がん研究助成金による研究報告書、2007)

	40- 49		50- 59		60- 69	
	視触診	マンモ併用	視触診	マンモ併用	視触診	マンモ併用
受診者数(人)	103,926	20,587	65,529	47,728	67,384	43,756
要精査率(%)	8.1%	11.6%	4.9%	9.5%	3.6%	7.2%
発見がん数(人)	131	45	68	115	82	129
発見率	0.13%	0.22%	0.10%	0.24%	0.12%	0.29%
中間期がん (地域がん登録照合後)	79	18	47	19	55	19
感度(%)	62.4%	71.4%	59.1%	85.8%	59.9%	87.2%
特異度(%)	92.0%	88.6%	95.2%	90.7%	96.5%	93.1%

感度 = 検診でがんを「がん」と正しく判断できる率
 特異度 = 非がんを「非がん」と正しく判断できる率
 中間期がんとは、検診で「異状なし」とされ、次の検診までの間に診断されたがん

USで感度を15%上乗せすることができれば死亡率減少効果が得られると試算!

初回検診の結果（感度・特異度・がん発見率）

プライマリ・エンドポイント（非ランダム化群を除く）

	介入群 (MG+US)	コントロール群 (MG only)	合計	備考
ランダム化割付数	36,859	36,139	72,998	
適格症例数	36,841	36,122	72,963	不適格症例、 同意撤回症例を除外
解析症例数	36,752	35,965	72,717	
要精検数 (要精検率)	4,647 (12.6%)	3,153 (8.8%)	7,800 (10.7%)	p<0.0001
がん発見数 (発見率)	184 (0.50%)	117 (0.33%)	301 (0.41%)	p=0.0003
中間期癌	18	35	53	
感度	91.1%	77.0%	p=0.0004	
特異度	87.7%	91.4%	p<0.0001	

(2012年度 マンモグラフィ併用検診での乳がん発見率:全国平均 0.31%)

検診方法別の乳がん発見率

発見契機	介入群 (MG+US)		コントロール群 (MG)	
	36,752例中の割合 (%)		35,965例中の割合 (%)	
MG 陽性	117	0.32%	109	0.30%
MMG 単独陽性	34	0.09%	72	0.20%
US 陽性	143	0.39%	—	
US 単独陽性	61	0.17%	—	
視触診陽性	46	0.13%	45	0.13%
視触診単独陽性	0	0%	8	0.02%
検診発見がん数	184	0.50%	117	0.33%
検診結果陰性 (中間期がん)	18	0.05%	35	0.10%
乳がん数 合計	202		152	

発見乳がんステージ（病期）分類

Stage	介入群 (MG+US)						コントロール群 (MG)					
	検診発見 (N=184)		中間期がん (N=18)		合計 (N=202)		検診発見 (N=117)		中間期がん (N=35)		合計 (N=152)	
0	51	27.7%	1	5.6%	52	25.7%	31	26.5%	7	20.0%	38	25.0%
I	93	50.5%	8	44.4%	101	50.0%	48	41.0%	18	51.4%	66	43.4%
II	32	17.4%	8	44.4%	40	19.8%	35	29.9%	9	25.7%	44	28.9%
III/IV	5	2.7%	1	5.6%	6	2.97%	3	2.6%	1	2.9%	4	2.6%
不明	3	1.6%	0	0	3	1.5%	0	0.0	0	0	0	0.0%
	184		18		202		117		35		152	



初回検診時の生検実施状況

	介入群 (MG+US)		コントロール群 (MG)		合計	
	(N=36,752)		(N=35,965)		(N=72,717)	
要精検数 (率)	4,647	12.6%	3,153	8.8%	7,800	10.7%
生検実施数 (率)	1,665	4.53%	655	1.82%	2,320	3.19%
細胞診	1,227	3.34%	435	1.21%	1,662	2.29%
針生検	407	1.11%	176	0.49%	583	0.80%
吸引補助針生 検	137	0.37%	88	0.24%	225	0.31%
外科的切除生 検	42	0.11%	24	0.07%	66	0.09%

●複数の生検を施行された症例あり

●外科的切除生検を施行された66例の内訳として、介入群では42例中14例(33.3%)コントロール群では24例中4例(16.7%)の乳がんが発見された

要精検率を下げる（特異度を改善する）ためには？

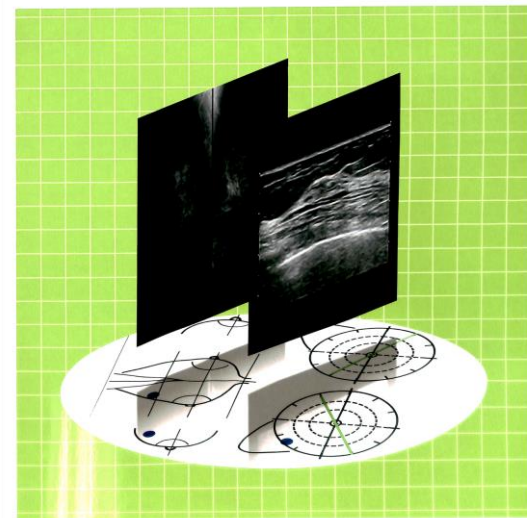
マンモグラフィと超音波の総合判定

マンモグラフィ所見		超音波検査の位置づけ	
カテゴリ-1・2	乳腺実質部分	超音波優先	感度上昇
	脂肪濃度部分	超音波で要精査としすぎない	
腫瘍	境界明瞭平滑	超音波優先	特異度上昇
	浸潤を示唆	マンモグラフィ優先	
局所的非対称陰影		超音波優先だが部位が特定できなければマンモグラフィ優先	特異度上昇
石灰化		マンモグラフィ優先	
構築の乱れ	カテゴリ-3	局所的非対称陰影に同じ	特異度上昇
	カテゴリ-4	マンモグラフィ優先	

大貫幸二 他 日本乳癌検診学会誌.
2012; 21(3)273-279.より抜粋

マンモグラフィと 超音波検査の 総合判定マニュアル

日本乳癌検診学会総合判定委員会 [編纂]



講談社出版新書

J-STARTの進捗状況

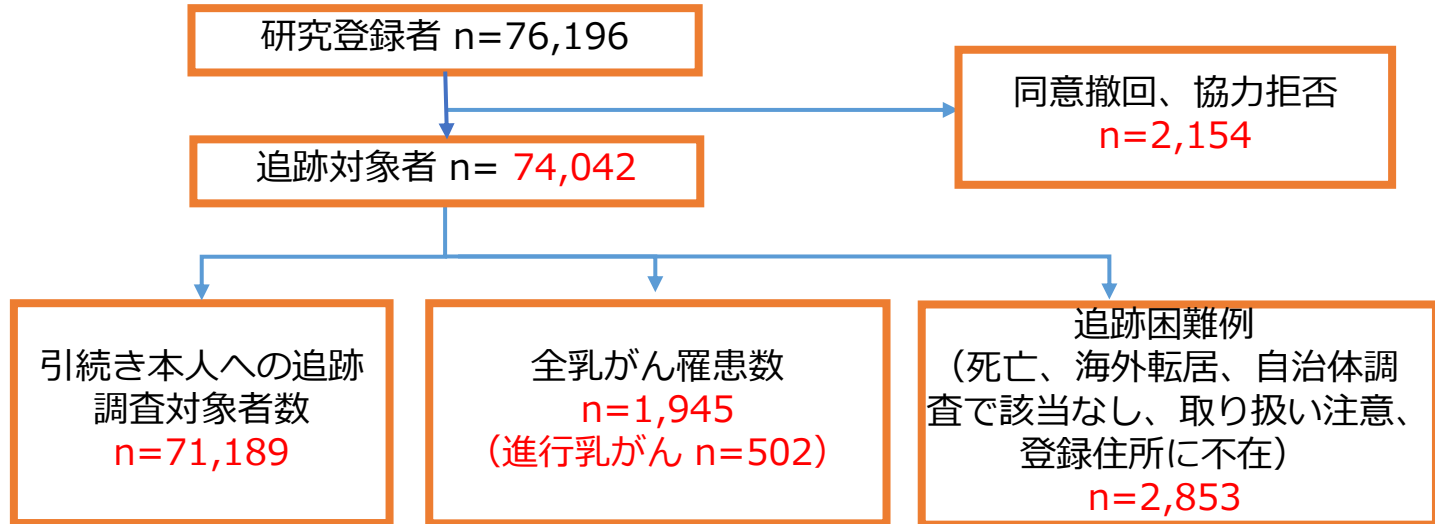
J-START研究：これまでの関連英語論文

- 1) Suzuki A, Kuriyama S, Kawai M, Amari M, Takeda M, Ishida T, Ohnuki K, Nishino Y, Tsuji I, Shibuya D, Ohuchi N. Age specific interval breast cancers in Japan: estimation of the proper sensitivity of screening using a population-based cancer registry. *Cancer Sci*, 99(11): 2264-7, 2008.
- 2) Ishida T, Suzuki A, Kawai K, Narikawa Y, Saito H, Yamamoto S, Tohno E, Sobue T, Fukuda M, Ohuchi N. A Randomized Controlled Trial to Verify the Efficacy of the Use of Ultrasonography in Breast Cancer Screening aged 40-49 (J-START): 76,196 Women Registered. *Jpn J Clin Oncol*, 44(2): 134-40, 2014
- 3) 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 mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan strategic anti-cancer randomized trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*, 387(10016): 341-8, 2016
- 4) Harada-Shoji N, Suzuki A, Ishida T, Zheng Y, Narikawa-Shiono Y, Sato-Tadano A, Ohta R, Ohuchi N. Evaluation of Adjunctive Ultrasonography for Breast Cancer Detection Among Women Aged 40-49 Years With Varying Breast Density Undergoing Screening Mammography: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 2021;4(8) e2121505.
doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.21505. 2021.20

セカンダリエンドポイント【累積進行がん罹患率の比較解析】

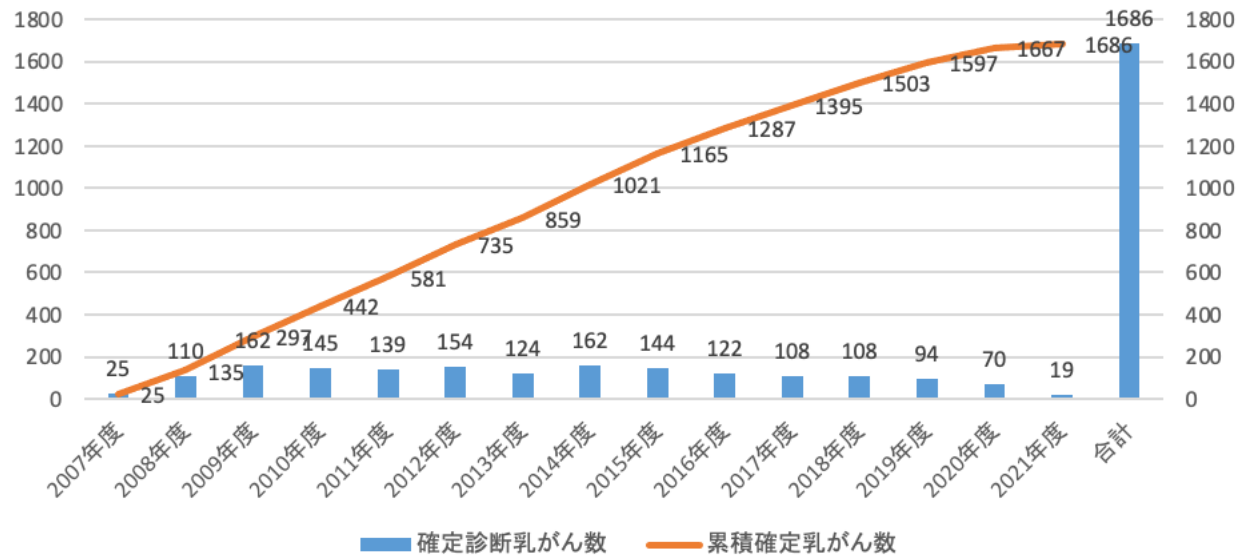
データ集積状況 (2023/8/7)

- 目標症例数：統計解析に必要な進行乳がん罹患数は両群で**383症例**
- 令和5年8月時点で把握された全乳がん**1,945例**、うち進行乳がん**502例**（**目標数に到達**）
※データ入力前の速報値のため、次のスライドと数値の誤差あり



乳がん罹患把握の推移との進行がん分類 (2023/8/7)

乳がん確定診断把握件数の推移



進行がん分類

病期分類	症例数	比率(%)
0 or I	1,184	60.9
II 以上	502	25.8
Missing	259	13.3
合計	1,945	100.0

乳がんの病期分類；II以上:進行乳がん
 ※定義検討中のため数値変動あり

- 2022年度は途中経過
- 確定診断把握数にはMissingは除外

CQ1 Hand-Held（用手的）超音波検査は乳がん検診として推奨されるか？

1. 検診

推奨

- [マンモグラフィ併用の場合] マンモグラフィと超音波検査の併用検診は感度上昇、早期乳癌の発見に有用であり適切な精度管理が行われるならば、行うことを弱く推奨する。

推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：中，合意率：94% (45/48)

- [超音波検査単独の場合] 超音波検査単独の乳がん検診は、マンモグラフィ検診との比較で優位性を証明するエビデンスが乏しいため、行わないことを弱く推奨する。

推奨の強さ：3，エビデンスの強さ：中，合意率：87% (40/46)

推奨におけるポイント

- マンモグラフィと超音波検査との併用検診は早期乳癌の発見率上昇に寄与するが、死亡率の減少につながるかは検証の途上である。
- 超音波検査単独の検診ではマンモグラフィ単独の検診との比較で優位性を示すエビデンスはない。
- 40歳未満の受診者に対しては、マンモグラフィ検診、超音波検診、両者併用検診のいずれも判断の材料がないため、推奨を行っていない。

マンモグラフィ、超音波の資格保有者数

マンモグラフィ

医師 A：3723人、B：6946人、C：3190人、D：1514人

受講実人数 15373人 **合格 10,669人**

技師 A：9071人、B：3906人、C：3099人、D：2025人

受講実人数 18101人 **合格 12,977人**

超音波

医師 A：1058人、B：1479人、C：967人、D：94人

受講総数 3598人 **合格 2,537人**

技師 A：1971人、B：1639人、C：918人、D：23人

受講総数 4551人 **合格 3,610人**

精度管理のためには、さらなる講習会の実施が必須

J-STARTの今後の予定

J-START研究：AMED R5～7年度の予定

1) **Secondary endpoint：論文化はR6度を予定**

累積進行乳癌罹患率

Stage II 以上の乳癌罹患率の2群間の差



現状で約500例のStage II 以上の乳癌症例を集積

症例データのクリーニング（病院からの医療記録、がん登録照合）中

2) **Second round の感度・特異度・がん発見率：論文化はR7度を予定**

初回検診の2年後

初回と同じ群で再度受診

J-START研究のまとめ

最終解析に向けての手順（ロードマップ）



革新的がん(AMED)			革新的がん(AMED)			革新的がん(AMED)			革新的がん(AMED)	
2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	～
1st エンドポイント(PE)の解析			2nd エンドポイント(SE)の解析に向けた調査開始			2nd エンドポイント(SE)の解析（キーオープンまで）			Data collection and analysis	
<ul style="list-style-type: none"> 追跡（一回目検診） 精査把握 感度・特異度、がん発見率 データ収集・解析 			<ul style="list-style-type: none"> 追跡（精査把握、住民票等調査） 検診4年後の乳がん罹患把握 中間期乳がんの把握 累積進行乳がん等の比較 			<ul style="list-style-type: none"> 追跡（調査票、住民票等調査） 解析計画書作成、解析の実施 外部データ（人口動態調査、がん登録）との照合 			<ul style="list-style-type: none"> 追跡（調査票、住民票等調査） 死亡率の把握 解析計画書作成、解析の実施 外部データ（人口動態調査、がん登録）との照合 	
データクリーニング						データクリーニング				



- 1st EP 感度・特異度・がん発見率（初回検診データ） → 2015年度発表（*Lancet*）→2021年度発表（*JAMA Network Open*）
- 2nd EP 累積進行乳がん罹患率（2回目検診から4年） 2017～23年度データ収集 2023年度キーオープン →2024年度発表予定
- Final EP 死亡率減少効果の検証（初回検診から20年） → 2027～31年度データ収集・解析→ 2032年度発表予定