

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24590781

研究課題名(和文) マンモグラフィ検診における中間期乳癌の生物学的特性と検診間隔の妥当性に関する研究

研究課題名(英文) The study for biological future of the interval cancers detected in mammography screening.

研究代表者

鈴木 昭彦 (Suzuki, Akihiko)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60375045

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：マンモグラフィによる乳がん検診では、特に49歳以下の年代に於いて高濃度乳腺に起因する不利益が大きいため、総合的な利益は十分とは言えないことが問題視されている。我々は検診の中間期がんを対象とした研究を継続している。「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(J-START)」の主要評価項目に関する論文は2016年1月にThe Lancetに掲載され、中間期乳がんは介入群で18例、コントロール群で35例の報告があり、有意差をもって介入群で低かった。介入群で発見された乳がんはStage Iの浸潤がんが多いことが報告されており、中間期がんに関しても解析を行っている。

研究成果の概要(英文)：Although mammography is the only method that has evidence supporting mortality reduction for breast cancer, accuracy is reduced in women with high-density breast tissue and in young women. We have continued the study for interval cancer for a decade. The article about the primary endpoint of “the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START)” was published in the Lancet in January 2016. Interval cancers were reported as 35 in the control group and 18 in the intervention group. Interval cancers, which were detected in the intervention group, were significantly lower than control group. We are continuing analyze the biological future of the interval cancers.

研究分野：画像診断

キーワード：乳がん検診 マンモグラフィ 中間期がん 超音波

### 1. 研究開始当初の背景

乳がん検診において、マンモグラフィは世界で唯一、死亡率低減効果が大規模な比較試験で証明された検診方法であり、わが国でも2001年以降、国の施策として乳がん検診はマンモグラフィを中心とした検診方法に整備が進められてきた。この過程でマンモグラフィ併用乳癌検診の間隔は、費用対効果の側面と一般的な乳がんの生物学的特性から2年間隔が妥当とされ、多くの対策型検診(住民検診)で2年間隔の乳癌検診が施行されている。我々は日本人を対象としたマンモグラフィ併用検診の有効性を検証するための研究を長年に渡り続けており、わが国初のマンモグラフィ併用検診「宮城トライアル」は、検診の要精検率やがん発見率が欧米の試験成績と比較して遜色ないことを示し、わが国へのマンモグラフィ導入の決め手となるデータとなった。さらに乳がん検診の費用効果分析による有効性評価も東北大学での研究である。最近では国内トップクラスの精度で知られる宮城県の「地域がん登録」をベースとして正確な検診の中間期癌数を調査し、現実の乳癌検診感度は地域の医療機関からの報告から推定されていた感度よりかなり低く、特に40歳代における検診感度はおよそ70%であることを明らかとした。したがってこの年代に対する検診方法は現行のマンモグラフィだけでは不十分である可能性が示唆され、この結果を受けて超音波併用検診の有効性に関する比較試験(J-START)が計画され我々のグループを中心として全国で症例の登録が行われており、その結果は多くの関係者が期待するところである。一方、中間期癌を対象とした予後調査では、マンモグラフィ検診での発見乳がんと比較して、中間期発見乳がんはステージが進行した状態で発見されることが多く、その予後はステージを一致させて比較しても予後不良の傾向がある事が示唆された。このことは、乳がんの中

には一般の乳がんと比較して進行速度の早い、予後不良のグループが存在する可能性を示唆しており、「2年間隔の検診を受診すれば、乳がんが手遅れの進行がんになることは無い」という前提の再考が必要となる可能性がある。近年、乳がんの潜在的悪性度の指標として細胞増殖の速度を反映するKi67の免疫組織学的検討が有効であるとされ、臨床的にも広く利用されるようになってきた。進行の早い乳がんの存在、中間期癌、細胞増殖指標のKi67は密接に関連していると推察され、予後不良な乳がんの一群を捉えるためにはその調査研究が必須と考える。

### 2. 研究の目的

中間期がんの症例集積を進め、その生物学的特性を明らかにする。特に予後不良な中間期がんに関して、一般の乳がんとの違いを明確にする。予後不良な癌、増殖の早いがんの全体に占める割合や、年代別の構成比を明らかとし、マンモグラフィ検診間隔の妥当性を再検討する。超音波併用等の新規のモダリティの採用によるコストの変化なども考慮し、至適な検診システムの構築に向けたシミュレーションを行うことを目的とする。

### 3. 研究の方法

我々は先行研究で、宮城県対がん協会のマンモグラフィ検診受診者と全国でも有数の精度を誇る宮城県の地域がん登録を照合する事によって、真の意味でのがん検診のがん発見率を明らかにし、その予後調査を行って来た。中間期癌の抽出には地域がん登録は大きな力となったが、本研究を遂行するにあたっては、地域がん登録から患者が治療を受けた医療機関への逆紹介はシステム上不可能であり、データが有効と言えるだけの症例数を確保するのが大きな課題である。我々が中心となって進めているJ-STARTにおいて発見された検診発見がん及び中間期癌は予後ま

で含めて追跡調査することが予定されており、追加の倫理審査は必要であると思われるが、癌を診療した各施設の協力を仰ぐ形での生物学的特徴の解析は可能であると考えている。また、J-START の癌は治療が現在進行形であり、予後に関しては前向きな比較研究に近いデータが得られるため、エビデンスの高いデータが提供できるものと考えている。

#### 4. 研究成果

地域がん登録を用いて検診発見がん、中間期がん、一般の外来発見がんの網羅的な予後調査を行い、乳癌死亡率の低下を含めた検診の有効性の評価を行った。死亡率に関するデータは、観察期間が短く明らかにできなかったが、発見がんの進行度を比較するとマンモグラフィ検診発見がん、マンモグラフィ中間期がん、視触診検診発見がん、外来発見乳がんの順番で早期がん比率が高く、マンモグラフィ検診の有効性が示唆された。

仙台市のマンモグラフィ併用乳がん検診における視触診の意義を考察する目的の調査を行った。平成19年度～23年度のマンモグラフィ併用検診受診総数は179,911名であり、8,928名が検診の結果として要精査の判定を受けていた。検診総数に対する要精査の割合は4.96%であった。同時期に検診から発見された乳がんは559例であり、がん発見率は0.31%、陽性反応的中度は6.26%であった。要精査となった所見を調査したところ、8,928例の要精査症例中、487例はマンモグラフィの所見は左右ともにカテゴリー2以下であり、同時に施行された視触診の所見によって要精査とされていた。視触診の所見のみで要精査となった487例中、乳がんが21例で見つかり、陽性反応的中度は4.31%であった。視触診での発見乳がんを10歳階級の年代別で解析すると、40代では、検診発見乳がん126例中視触診発見が12例あ

り、視触診発見の割合が9.5%であったのに対し、50代以降では視触診発見の割合が2.1%と低く、相対的に視触診の意義は低いものと考えられた。

J-START の主要評価項目に関する論文をThe Lancet に報告した。がん発見数・発見率は介入群で184件(0.50%)、コントロール群で117件(0.33%)であり、有意差をもって介入群が高かった( $p=0.0003$ )。中間期がんは介入群で18例、コントロール群で35例が報告されており、超音波検査の追加によって中間期がん数を半減させられることが明らかとなった。乳がん発見感度は介入群91.1%(95%CI 87.2-95.0)、コントロール群77.0%(95%CI 70.3-83.7)となり、介入群で有意に高かった( $p=0.004$ )。一方、検診における特異度は介入群で87.7%(95%CI 87.3-88.0)とコントロール群の91.4%(95%CI 91.1-91.7)と比較して有意に低下しており( $p=0.0001$ )、不利益の増大が懸念される結果であった。今後より不利益の少ない検診システムにできるよう、マンモグラフィと超音波の総合判定基準をブラッシュアップすることが重要と考える。集積された検診での画像データの解析により、より見逃されやすい(中間期がんとなる可能性の高い)画像所見のデータベース化を進め、検診精度の向上に寄与することを目的として研究を継続している。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4件)

1. Ohuchi N., Suzuki A., Sobue T., Kawai M., Yamamoto S., Zheng Y. F., Shiono Y. N., Saito H., Kuriyama S., Tohno E., Endo T., Fukao A., Tsuji I., 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, 2016. 387(10016): p. 341-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00774-6( 査読あり )

2. Suzuki A, Ishida T, Ohuchi N. Controversies in breast cancer screening for women aged 40–49 years. Jpn J Clin Oncol 2014; Doi:10.1093/jjco/hyu054. ( 査読あり )
3. 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.2014;44(2): 134-40. ( 査読あり )
4. Kawai M, Suzuki A, Nishino Y, Ohnuki K, Ishida T, Amari M, Shibuya D, Ohuchi N. Effect of screening mammography on cumulative survival of Japanese women aged 40-69 years with breast cancer. Breast Cancer. 2014 Sep;21(5):542-9. doi: 10.1007/s12282-012-0434-2. ( 査読あり )

〔学会発表〕(計 7 件)

1. 鈴木 昭彦, 石田 孝宣, 多田 寛, 渡部 剛, 宮下 穰, 成川 洋子, 鄭 迎芳, 佐藤 章子, 吉田 紀子, 藤井 里佳, 大内 憲明, マンモグラフィでカテゴリー3の腫瘍の意義を考える. 第 23 回日本乳癌学会総会. 2015. 東京 (東京国際フォーラム)
2. 鈴木 昭彦, 石田 孝宣, 成川 洋子, 鄭 迎芳, 大内 憲明, Asian exchange forum US screening in Asia 乳房超音波検診 J-START から何を学ぶか. 第 23 回日本乳癌学会総会. 2015. 東京 (東京国際フォーラム)
3. 大内 憲明, 鈴木 昭彦, 石田 孝宣, 乳癌検診における超音波検査の意義 J-START プライマリエンドポイントの結果から. 第 23 回日本乳癌学会総会. 2015. 東京 (東京国際フォーラム)
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 回日本乳癌学会総会. 2014. 大阪市 (大阪国際会議場)

5. 根本 紀子, 鈴木 昭彦, 石田 孝宣, 多田 寛, 渡部 剛, 宮下 穰, 佐藤 章子, 藤井 里佳, 大内 憲明, 40 歳代女性の超音波併用乳癌検診における要精検率の検討. 第 24 回日本乳癌検診学会. 2014. 前橋市 (ベイシア文化ホール)
6. 鈴木 昭彦, 石田 孝宣, 甘利 正和, 多田 寛, 渡部 剛, 濱中 洋平, 江幡 明子, 藤井 里佳, 大内 憲明, マンモグラフィ検診における視触診の意義に関する検討. 第 21 回日本乳癌学会総会. 2013. 浜松市 (アクトシティ浜松他)
7. 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, 精中委教育・研修委員会, マンモグラフィ (MG) 読影更新状況から検診精度向上の検討. 第 21 回日本乳癌学会総会. 2013. 浜松市 (アクトシティ浜松他)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 昭彦 (AKIHIKO Suzuki)  
東北大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号：60375045

(2) 研究分担者

石田 孝宣 (TAKANORI Ishida)  
東北大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号：00292318

梅田 みか (MIKA Umeda)  
東北大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号：20292344

大内 憲明 (NORIAKI Ohuchi)  
東北大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：90203710

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：