

JHOSPITALIST network

「日本人の乳がん検診に 超音波追加は有用か」

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

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00774-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00774-6/abstract)

2017年3月6日

国立病院機構東京医療センター 総合内科レジデント 中島マリア美知子
監修 山田 康博

症例：40代女性

【主訴】 検診で脂質異常指摘

【既往歴】 なし

【嗜好】 喫煙なし 晩酌ビール350ml/日

【家族歴】 癌の家族歴なし

【現病歴】 受診2ヶ月前に会社で行った健康診断で初めて脂質異常を指摘され当科初診外来を受診した。

【診療経過】 食事運動療法を行い体重適正化を達成し脂質異常症は改善して来ていた。

ある日の外来で・・・

患者「この前、初めて乳がん検診でマンモグラフィを受けました。結果は陰性でした。これさえすれば安心ですよ？超音波検査はいりませんか？」

臨床的疑問

- 乳がん検診ではマンモグラフィに加えて超音波検査もした方がいいのだろうか？

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

Step1：疑問の定式化

P： 日本人で40代の乳がん家族歴や特記既往がない女性

I： マンモグラフィに加えて乳腺超音波検査を行う

C： マンモグラフィのみ行う

O： 早期乳がんの検出率は上がる

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

Step2 : 論文検索

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed

Create RSS Create alert Advanced

Article types Format: Summary Sort by: Most Recent Send to Filters: [Manage Filters](#)

Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability
Abstract
Free full text
Full text

PubMed Commons
Reader comments
Trending articles

Publication dates
 5 years
10 years
Custom range...

Species
Humans
Other Animals

Search results

Items: 1 to 20 of 49

Filters activated: Clinical Trial,

[Assessment of left ventricular function in breast cancer patients with HER2-positive metastatic disease](#)
1. Honda K, Takeshita K, Murohara T, Ando Y. *Breast Cancer*. 2017 Mar;24(2):213-218. doi: 10.1007/s12282-016-0744-1. PMID: 27234030 [Similar articles](#)

[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.](#)
7. 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 I, Yamaguchi T, Ohashi Y, Fukuda M, Ishida T; J-START investigator groups.. *Lancet*. 2016 Jan 23;387(10016):341-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00774-6. PMID: 26547101 [Similar articles](#)

[Testing a dual-modality system that combines full-field digital mammography and automated breast ultrasound.](#)
2. Vaughan CL, Douglas TS, Said-Hartley Q, Baasch RV, Boonzaier JA, Goemans BC, Harverson J, Mingay MW, Omar S, Smith RV, Venter NC, Wilson HS. *Clin Imaging*. 2016 May-Jun;40(3):498-505. doi: 10.1016/j.clinimag.2015.11.024. PMID: 27133694

Search details

"breast cancer"[All Fields] AND ("mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields])) OR "mass screening"[All Fields] OR "screen"[All Fields] OR

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

Lancet 2016; 387: 341-48
PMID: 26547101

論文の背景

- 乳癌発症率は世界的に増加している。米国と欧州では依然最も高く推移しているが、この30年間では日本とアジア諸国にて特に増加傾向にある。

Youlden DR, et al, Cancer Biol Med 2014; 11; 101-15

- 先進国におけるRCTsを元にしたマンモグラフィでのスクリーニングプログラムが多くの国で取り入れられている。
- マンモグラフィは、乳癌の死亡率を減らすエビデンスがある唯一の方法であるが、高濃度乳房を持つ若年女性では正確さは減少してしまう。

Nelson HD, et al, Ann Intern Med 2009; 151; 727-37, W237-42

- アジア人女性は他人種と比較しより高濃度な乳房を持つ。

Bae JM, et al, Epidemiol Health 2014; 36: e2014027

- アジア人女性においてスクリーニングの正確性を高く保つことはマンモグラフィのみでは難しい。
- 乳癌罹患率ピークはアジア人40-49歳、西欧人60-70歳である。 Leong SP, et al, World J Surg 2010; 34; 2308-24
- アジア諸国は40-49歳女性における乳癌スクリーニングの適切な指標を設けるべきである。

論文の背景

- 分かっていること
- いくつかの臨床試験ではマンモグラフィに超音波検査を付けることは、濃度の濃い乳腺を持つ女性において、スクリーニングの感度と検出率を上昇させ、中間期癌の頻度を下げることが分かっている。
- しかしマンモグラフィに超音波検査を付けることは偽陽性の数を増加させる。

Scheel JR, et al, Am J Obstet Gynecol 2015; 212: 9-17

- 分かっていないこと
- 超音波検査を含む乳がんのスクリーニングは、特定の群あるいは集団検診ではRCTsにて評価されてきていない。したがって中間期癌の特定への影響についてはすでに発表された研究からは評価されない。

中間期癌：検診時に異常なく次回検診までに発見される癌

論文のPICO

P：40～49歳の日本人女性

I：マンモグラフィに加えて乳腺超音波検査を2年間で2回行う

C：マンモグラフィのみを2年間で2回行う

O：乳がんスクリーニングの感度と早期の検出率が上がる

論文の方法

- 研究デザイン：
ランダム化比較試験(RCT)
- 期間・対象：
2007年7月～2011年3月
40～49歳、無症状の日本人女性
Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial(J-START)に
参加した23都道府県での42施設

論文の方法

- Inclusion criteria

- 過去5年間に癌(上皮内癌含め)の既往がない
 - 余命5年以上見込まれる

- Exclusion criteria

- 乳癌がある

- 過去5年以内に乳癌以外の癌の既往がある

- 途中で不参加となる

- マンモグラフィを受けていない

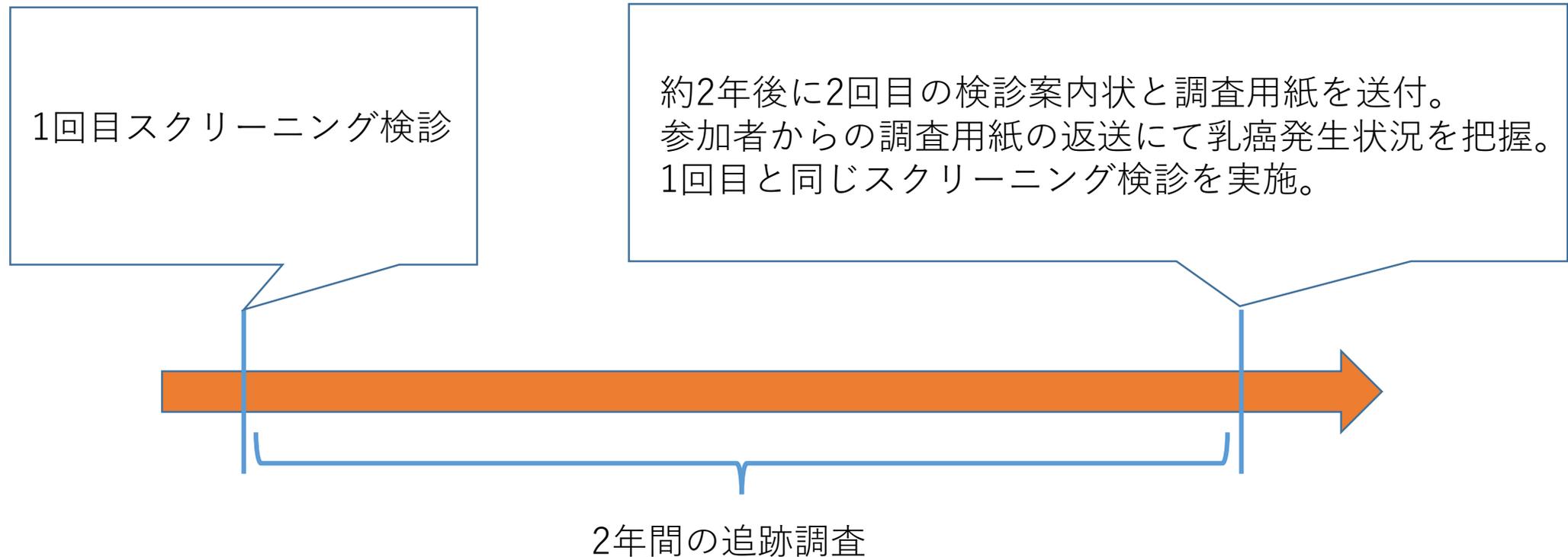
倫理的配慮

Trained clinical research coordinators or research staff obtained written informed consent from all women at each study site.²⁴ The study protocol was developed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. We adhered strictly to the ethics guidelines for clinical studies issued by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology and the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Ethics approval was obtained from Tohoku University School of Medicine Research Ethics Committee and the Japan Anticancer Society.²³

- ・ 書面によるInformed consentを得ている
- ・ 倫理委員会の承認を得ている

研究の概要

1回目のスクリーニング検診の1年後に2回目の検診を同内容で実施。



Intervention/Comparison

- Intervention

マンモグラフィ + 超音波検査 (乳腺診察の有無は問わない)

- Comparison

マンモグラフィ (乳腺診察の有無は問わない)

※マンモグラフィ：認定医2人で読影

※超音波検査：2日間の研修に参加した技師が読影した後に、
放射線科医/乳腺外科医が読影

※乳腺診察：内科医が実施

Outcome

- Primary
 - 1 回目スクリーニングにおける感度、特異度、乳癌検出率、検出された乳癌の病期分類
- Secondary
 - 1 回目スクリーニング後における進行乳がん検出率
(本論文中での結果記載はない)

Statistical analysis

ultrasonography. We calculated that 130 confirmed cases of breast cancer would be needed to show this difference with 5% significance (two-sided) and 80% power and, therefore, that 42 500 women would need to be assigned to each group, based on prevalence of 0.003% among women aged 40–49 years.⁶ We recruited 76 196 women, which, on the basis of the original calculation, would provide 75% statistical power to test the hypothesis.

- ITT解析を実施
- 40-49歳女性の乳癌有病率0.003%とし、検出力80%、 α エラー0.05で設定
スクリーニングが15%の感度上昇（71%→86%）を有意とすると
各群で42500人の参加（130人の乳癌患者）が必要であった

→しかし実際は介入群とControl群の合計で76196人参加

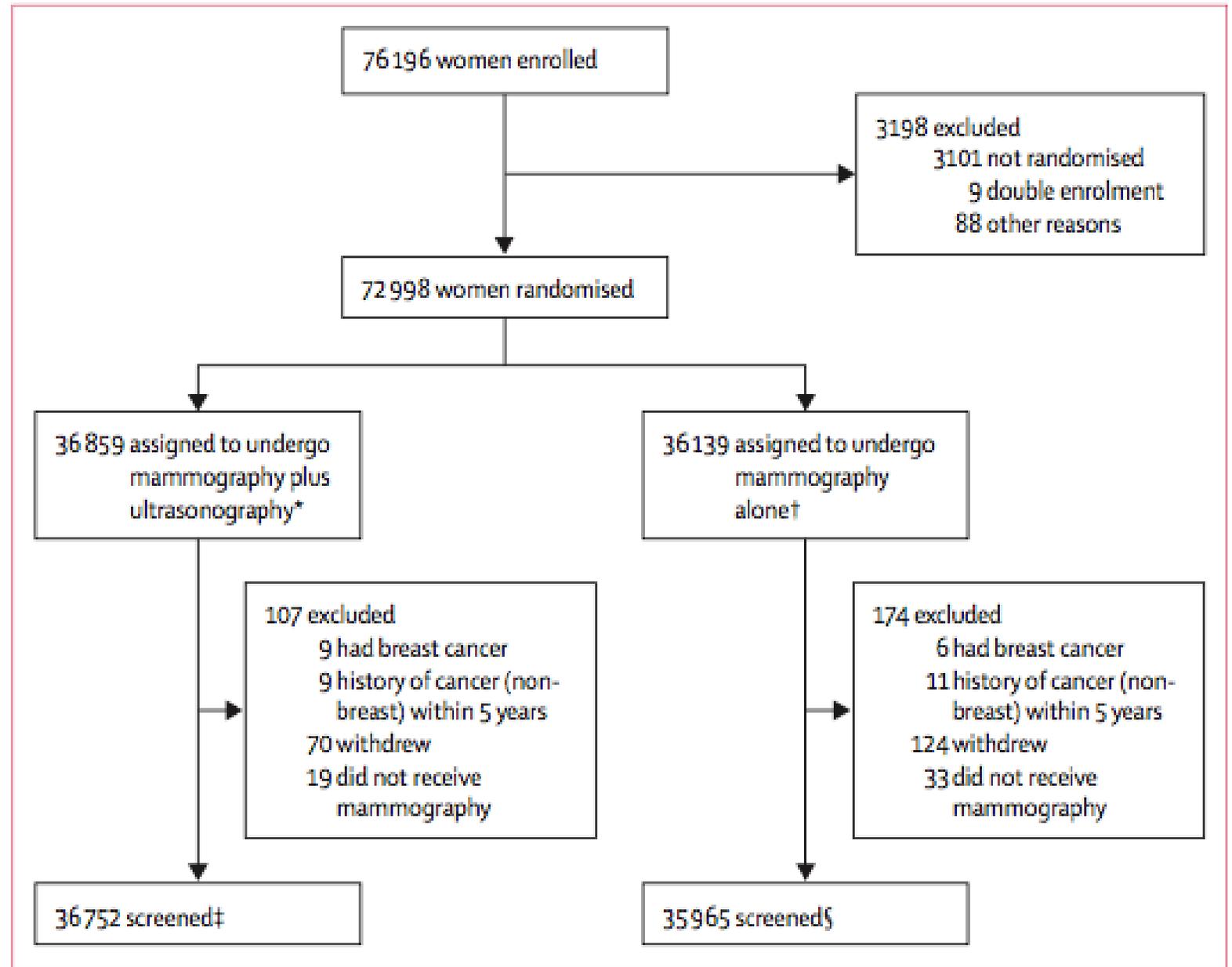
→検出力75%、 α エラー0.05 となっている

研究の概要

76196人が登録され、そのうち72998人がランダム化を受けた。

介入群：36859人がマンモグラフィと超音波検査を受け、実際に対象となったのは36752人。

Control群：36139人がマンモグラフィのみを受け、実際に対象となったのは35965人。



Baseline Characteristics

	All participants (n=72 717)	Intervention group (n=36 752)	Control group (n=35 965)
Age at randomisation (years) 年齢	44 (3.0)	44 (3.0)	44 (3.0)
Ever undergone breast cancer screening			
No	16 867 (23.2%)	8 432 (22.9%)	8 435 (23.5%)
Yes	55 838 (76.8%)	28 310 (77.0)	27 528 (76.5%)
Unknown or data missing	12 (<0.1%)	10 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Time since most recent breast cancer screening (months) 最終の乳癌検診時期			
<12	11 460 (15.8%)	5 882 (16.0%)	5 578 (15.5%)
12-24	18 213 (25.1%)	9 184 (25.0%)	9 029 (25.1%)
25-36	14 096 (19.4%)	7 128 (19.4%)	6 968 (19.4%)
>36	10 802 (14.9%)	5 531 (15.1%)	5 271 (14.7%)
Unknown or data missing	18 146 (25.0%)	9 027 (24.6%)	9 119 (25.4%)
Method of most recent breast cancer screening 最終の乳癌検診の方法			
Mammography			
No	16 303 (22.4%)	8 285 (22.5%)	8 018 (22.3%)
Yes	39 525 (54.4%)	20 023 (54.5%)	19 502 (54.2%)
Unknown or data missing	16 889 (23.2%)	8 444 (23.0%)	8 445 (23.5%)
Ultrasonography			
No	45 264 (62.3%)	22 849 (62.2%)	22 415 (62.3%)
Yes	10 564 (14.5%)	5 459 (14.9%)	5 105 (14.2%)
Unknown or data missing	16 889 (23.2%)	8 444 (23.0%)	8 445 (23.5%)
Clinical breast examination			
No	5 247 (7.2%)	2 635 (7.2%)	2 612 (7.3%)
Yes	50 581 (69.6%)	25 673 (69.9%)	24 908 (69.3%)
Unknown or data missing	16 889 (23.2%)	8 444 (23.0%)	8 445 (23.5%)

Age at menarche (years) 初経年齢			
7-11	15 269 (21.0%)	7 661 (20.9%)	7 608 (21.2%)
12-13	41 682 (57.3%)	21 090 (57.4%)	20 592 (57.3%)
≥14	15 671 (21.6%)	7 950 (21.6%)	7 721 (21.5%)
Unknown or data missing	95 (0.1%)	51 (0.1%)	44 (0.1%)
Menopausal status 閉経状況			
Premenopausal	55 007 (75.7%)	27 742 (75.5%)	27 265 (75.8%)
Perimenopausal	13 394 (18.4%)	6 775 (18.4%)	6 619 (18.4%)
Postmenopausal	4 272 (5.8%)	2 208 (6.0%)	2 064 (5.7%)
Unknown or data missing	44 (0.1%)	27 (0.1%)	17 (0.1%)
Number of pregnancies 妊娠回数			
0	8 749 (12.0%)	4 429 (12.0%)	4 320 (12.1%)
1	8 814 (12.1%)	4 507 (12.0%)	4 307 (12.3%)
2	25 225 (34.7%)	12 659 (34.9%)	12 566 (34.4%)
3-4	24 091 (33.1%)	12 237 (33.0%)	11 854 (33.3%)
5-10	3 422 (4.7%)	1 752 (4.6%)	1 670 (4.8%)
Unknown or data missing	2 416 (3.3%)	1 168 (3.5%)	1 248 (3.2%)
Number of pregnancies delivered 出産回数			
Nulliparous	9 506 (13.1%)	4 858 (13.2%)	4 648 (12.9%)
1	11 020 (15.2%)	5 564 (15.1%)	5 456 (15.2%)
2	32 142 (44.2%)	16 174 (44.0%)	15 968 (44.4%)
3	14 973 (20.6%)	7 638 (20.8%)	7 335 (20.4%)
4-8	2 155 (3.0%)	1 090 (3.0%)	1 065 (3.0%)
Unknown or data missing	2 921 (4.0%)	1 428 (3.9%)	1 493 (4.2%)

(Table 1 continues on next page)

Baseline Characteristics

	All participants (n=72 717)	Intervention group (n=36 752)	Control group (n=35 965)
(Continued from previous page)			
Age at first birth (years) 初回出産年齢			
<20	675 (0.9%)	354 (1.0%)	321 (0.9%)
20-24	9186 (12.6%)	4717 (12.8%)	4469 (12.4%)
25-29	23 365 (32.1%)	11 817 (32.2%)	11 548 (32.1%)
30-39	15 441 (21.2%)	7702 (21.0%)	7739 (21.5%)
40-49	430 (0.6%)	222 (0.6%)	208 (0.6%)
Unknown or data missing	23 620 (32.5%)	11 940 (32.5%)	11 680 (32.5%)
Ever breastfed children 授乳経験の有無			
Yes	56 215 (77.3%)	28 432 (77.4%)	27 783 (77.3%)
No	14 974 (20.6%)	7 587 (20.6%)	7 387 (20.5%)
Unknown or data missing	1 528 (2.1%)	733 (2.0%)	795 (2.2%)
Number of first-degree female relatives with breast cancer			
0 一親等の乳癌女性人数	69 304 (95.3%)	34 988 (95.2%)	34 316 (95.4%)
1	3 344 (4.6%)	1 727 (4.7%)	1 617 (4.5%)
>1	69 (0.1%)	37 (0.1%)	32 (0.1%)
Ever had breast surgery 乳腺手術既往	1 462 (2.0%)	754 (2.1%)	708 (2.0%)
Ever had benign neoplasm 良性乳腺指摘歴	917 (1.3%)	489 (1.3%)	428 (1.2%)
Ever had breast inflammation 乳腺炎既往	538 (0.7%)	264 (0.7%)	274 (0.8%)

Data are mean (SD) or number (%).

Table 1: Baseline characteristics

- 平均年齢 44歳
- 一親等の乳がん女性が1人
3344人(4.6%)
- 良性乳腺腫瘤指摘
917人(1.3%)
- 2群間に有意差はなかった

Primary Outcome

	Confirmed breast cancer		No breast cancer		Status unknown	Total
	Number of participants	Sensitivity (95% CI)* 感度	Number of participants	Specificity (95% CI)† 特異度		
Intervention group (n=36752)						
MG+, US-, CBE+/-	41	..	1876	..	11	1928 (5.2%)
MG+, US+, CBE+/-	76	..	424	..	5	505 (1.4%)
MG-, US+, CBE+/-	67	..	1865	..	18	1950 (5.3%)
Total MG+	117	57.9% (51.0-64.8)	0	117 (<0.01%)
Total US+	143	70.8% (64.0-77.0)	0	143 (<0.01%)
Total CBE+	46	22.8% (17.2-29.2)	0	46 (<0.01%)
Only MG+	34	16.8% (11.7-22.0)	0	34 (<0.01%)
Only US+	61	30.2% (23.9-36.5)	1765	..	0	61 (<0.01%)
Only CBE+	0	NA	262	..	2	264 (0.7%)
Any positive	184‡	91.1% (87.2-95.0)	4427§	..	36	4647 (12.6%)
All negative	18¶	..	31420	87.7% (87.3-88.0)	667	32105 (87.4%)
Control group (n=35965)						
MG+, CBE+/-	109	71.7% (63.8-78.7)	2576	..	17	2702 (7.5%)
MG-, CBE+	8	5.3% (2.3-10.1)	439	..	4	451 (1.3%)
Only MG+	72	47.4% (39.4-55.3)	0	72 (<0.01%)
Total CBE+	45	29.6% (22.4-36.9)	0	45 (<0.01%)
Either positive	117‡	77.0% (70.3-83.7)	3015§	..	21	3153 (8.8%)
Both negative	35¶	..	31963	91.4% (91.1-91.7)	814	32812 (91.2%)

Percentages might not total 100% due to rounding. MG=mammography. US=ultrasonography. CBE=clinical breast examination. NA=not applicable. *p=0.0004 for proportion difference between groups. †p<0.0001 for proportion difference between groups. ‡Screening-detected breast cancers. §False positive. ¶Interval breast cancers. ||True negative.

Table 2: Results of first round of screening

- 感度
介入群 91.1%(95% CI 87.2-95.0)
Control群 77.0%(95% CI 70.3-83.7)
p=0.0004
- 特異度
介入群 87.7%(95% CI 87.3-88.0)
Control群 91.4%(95% CI 91.1-91.7)
p<0.0001
- 検出率
介入群 184(0.50%)
Control群 117(0.32%)
p=0.0003

中間期癌発見に貢献

		Intervention arm	Control arm	Proportion difference % (95% CI)	P Value
		N=36752	N=35965		
Sensitivity — % (95% CI)					
	All subjects	91.1% (87.2-95.0)	77.0% (70.3-83.7)	14.1 (6.4 to 21.9)	0.0004
	Individual randomisation	90.1% (85.1-95.0)	76.6% (68.6-84.5)	13.4 (4.0 to 22.9)	0.0052
	Cluster randomisation	93.5% (87.8-99.2)	77.8% (64.9-90.6)	15.8 (1.7 to 29.8)	0.0283
Specificity — % (95% CI)					
	All subjects	87.7% (87.3-88.0)	91.4% (91.1-91.7)	-3.7 (-4.2 to -3.3)	<.0001
	Individual randomisation	87.4% (87.0-87.8)	91.5% (91.1-91.8)	-4.1 (-4.6 to -3.6)	<.0001
	Cluster randomisation	86.7% (86.3-88.9)	91.0% (90.0-92.0)	-3.4 (-5.1 to -1.8)	<.0001
Screen-detected cancers rate — % (95% CI)					
	All subjects	0.50% (0.42-0.57)	0.32% (0.26-0.38)	0.17 (0.08 to 0.27)	0.0003
	Individual randomisation	0.48% (0.40-0.56)	0.31% (0.23-0.38)	0.17 (0.07 to 0.27)	0.001
	Cluster randomisation	0.55% (0.38-0.73)	0.36% (0.24-0.49)	0.19 (-0.03 to 0.40)	0.08
<u>Interval cancers rate — % (95% CI)</u>					
中間期癌罹患率	All subjects	<u>0.05% (0.03-0.07)</u>	<u>0.10% (0.07-0.13)</u>	-0.05 (-0.09 to 0)	0.034
	Individual randomisation	0.06% (0.03-0.08)	0.10% (0.05-0.15)	-0.04 (-0.10 to 0.01)	0.12
	Cluster randomisation	0.04% (0.01-0.07)	0.10% (0.04-0.17)	-0.06 (-0.14 to 0.01)	0.09

CI=confidence interval. The sensitivity analysis was estimated using generalised estimating equations basing on statistical analysis plan.

中間期癌：スクリーニングの1回目と2回目の間に罹患する癌のこと

超音波検査によって0.05%の中間期癌が減少する

中間期癌罹患率

介入群

18人 0.05%(95% CI 0.03-0.07)

Control群

35人 0.10%(95% CI 0.07-0.13)

病理結果

	Intervention group (n=36752)					Interval cancers (n=18)	Control group (n=35965)			Interval cancers (n=35)
	Screen-detected cancers						Screen-detected cancers			
	Total (n=184)	MG+ and US+ (n=76)	Only MG+ (n=41)	Only US+ (n=67)	Only CBE+ (n=0)	Total (n=117)	Only MG+ (n=109)	Only CBE+ (n=8)		
Time since initial screening (months)										
≤12	169 (92%)	70 (92%)	37 (90%)	62 (93%)	0	5 (28%)	109 (93%)	102 (94%)	7 (88%)	7 (20%)
>12	15 (8%)	6 (8%)	4 (10%)	5 (8%)	0	13 (72%)	8 (7%)	7 (6%)	1 (13%)	28 (80%)
Histopathological cancer type*										
Non-invasive†	53 (29%)	20 (26%)	23 (56%)	10 (15%)	0	2 (11%)	31 (27%)	30 (28%)	1 (13%)	8 (23%)
<u>Invasive‡</u>	<u>128 (70%)</u>	56 (74%)	17 (42%)	55 (82%)	0	<u>16 (89%)</u>	<u>86 (74%)</u>	79 (73%)	7 (88%)	<u>27 (77%)</u>
Unknown or data missing	3 (2%)	0	1 (2%)	2 (3%)	0	0	0	0	0	0
Size of invasive tumours on histology (mm)										
Mean (SD)	15.3 (12.6)	17.5 (14.3)	11.4 (8.9)	14.2 (11.5)	0	15.3 (8.1)	15.1 (8.7)	15.2 (8.9)	14.3 (5.9)	17.7 (8.0)
25th percentile	9.0	10.0	6.0	9.0	0	10.0	9.0	8.0	9.0	12.0
75th percentile	16.0	18.0	14.0	16.0	0	21.0	20.0	21.0	17.0	21.0
Node status of invasive cancers										
Negative	101 (79%)	41 (73%)	13 (77%)	47 (86%)	0	10 (63%)	54 (63%)	47 (60%)	7 (100%)	17 (63%)
Positive	23 (18%)	13 (23%)	2 (12%)	8 (15%)	0	6 (38%)	29 (34%)	29 (37%)	0	10 (37%)
Unknown or data missing	4 (3%)	2 (4%)	2 (12%)	0	0	0	3 (4%)	3 (4%)	0	0

Data are number (%), unless otherwise indicated. MG=mammography. US=ultrasonography. CBE=clinical breast examination. Percentages might not total 100% due to rounding. *Based on the International Classification of Diseases, tenth edition. †Including ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ. ‡Including invasive ductal carcinoma and special type.

Table 4: Histological findings

1回目検診で検出された癌
における浸潤癌割合

介入群 70%

Control群 74%

中間期癌での浸潤癌割合

介入群 16人(89%)

Control群 27人(77%)

検出された乳癌の病期分類

最も検出頻度が高い病期
Stage 0-I
 介入群 144(71.3%)
 Control群 79(52.0%)
 p=0.0194

早期の乳癌検出率が介入
群では有意に多い。

	Clinical stage*					Total	Stage 0-I	Stage II or worse
	0	I	II	III or IV	Data missing			
Intervention group (n=36752)								
MG+, US-, CBE+	3 (1.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	7 (3.5%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)
MG+, US-, CBE+/-	20 (10.0%)	10 (5.0%)	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	34 (16.8%)	30 (14.9%)	3 (1.5%)
MG+, US+, CBE+	5 (2.5%)	16 (7.9%)	10 (5.0%)	2 (1.0%)	0	33 (16.3%)	21 (10.4%)	12 (5.9%)
MG+, US+, CBE-	15 (7.4%)	21 (10.4%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)	0	43 (21.3%)	35 (17.3%)	8 (4.0%)
MG-, US+, CBE+	2 (1.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0	6 (3.0%)	5 (2.5%)	1 (0.5%)
MG-, US+, CBE-	9 (4.5%)	39 (19.3%)	10 (5.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	61 (30.2%)	48 (23.8%)	13 (6.4%)
MG-, US-, CBE+	0	0	0	0	0	0	0	0
MG-, US-, CBE-	1 (0.5%)	8 (4.0%)	8 (4.0%)	1 (0.5%)	0	18 (8.9%)	9 (4.5%)	9 (4.5%)
Only MG+	40 (19.8%)	51 (25.3%)	21 (10.4%)	4 (2.0%)	1 (0.5%)	117 (57.9%)	91 (45.1%)	25 (12.4%)
Only US+	28 (13.8%)	81 (40.1%)	27 (13.4%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)	143 (70.8%)	109 (54.0%)	32 (15.8%)
Only CBE+	10 (4.9%)	21 (10.4%)	13 (6.4%)	2 (1.0%)	0	46 (22.8%)	31 (15.4%)	15 (7.4%)
Any positive	51 (25.2%)	93 (46.0%)	32 (15.8%)	5 (2.5%)	3 (1.5%)	184 (91.1%)	<u>144 (71.3%)</u>	37 (18.3%)
Relative sensitivity (US/MG)	0.70	1.59	1.29	1.25	2.00	1.22	--	--
Control group (n=35965)								
MG+, CBE+	2 (1.3%)	14 (9.2%)	19 (12.5%)	2 (1.3%)	0	37 (24.3%)	16 (10.5%)	21 (13.8%)
MG+, CBE-	28 (18.4%)	28 (18.4%)	15 (9.9%)	1 (0.7%)	0	72 (47.4%)	56 (36.8%)	16 (10.3%)
MG, CBE+	1 (0.7%)	6 (4.0%)	1 (0.7%)	0	0	8 (5.3%)	7 (4.6%)	1 (0.7%)
Both negative	8 (5.3%)	17 (11.2%)	9 (5.9%)	1 (0.7%)	0	35 (23.0%)	25 (16.5%)	10 (6.6%)
MG+	30 (2.0%)	42 (27.6%)	34 (22.4%)	3 (2.0%)	0	109 (71.7%)	72 (47.4%)	37 (24.3%)
CBE+	3 (1.3%)	20 (13.2%)	20 (13.2%)	2 (1.3%)	0	45 (29.6%)	23 (15.1%)	22 (14.5%)
Either positive	31 (2.0%)	48 (31.6%)	35 (23.0%)	3 (2.0%)	0	117 (77.0%)	<u>79 (52.0%)</u>	38 (25.0%)
Relative sensitivity (CBE/MG)	0.1	0.48	0.59	0.67	0	0.41	--	--

Data are number (%), unless otherwise indicated. MG=mammography. US=ultrasonography. CBE=clinical breast examination. *Based on the Union for International Cancer Control Tumour Node Metastases classification, seventh edition.

Table 3: Distribution of clinical stages of breast cancer

生検

- 介入群4647症例はControl群3153症例に比較して追加精査が必要であった。
- 介入群の方が生検した症例数は多かった。

	Total (n=72 717)	Intervention group (n=36 752)	Control group (n=35 965)
Recalled after first-round screening	7800 (10.7%)	4647 (12.6%)	3153 (8.8%)
Biopsy done*	2320 (3.2%)	1665 (4.5%)	655 (1.8%)
Fine-needle aspiration	1662 (2.3%)	1227 (3.3%)	435 (1.2%)
Core needle biopsy	583 (0.8%)	407 (1.1%)	176 (0.5%)
Vacuum-assisted biopsy	225 (0.3%)	137 (0.4%)	88 (0.2%)
Surgical biopsy†	66 (0.1%)	42 (0.1%)	24 (0.1%)

Data are number (%). *When clinically indicated, participants might have undergone two or more types of biopsy.
†14 (33%) in the intervention group and four (17%) in the control group had breast cancers diagnosed.

Table 5: Need for biopsy on the basis of first-round screening

論文結果のまとめ

- **日本人40-49歳の乳癌スクリーニングでは、マンモグラフィに超音波検査を加えると、感度及び早期の乳癌検出率を上昇させる。**
- 1回目スクリーニングにおいて
 - 感度：介入群で優位に高かった。
 - 特異度：Control群で優位に高かった。
 - 検出率：介入群で優位に高かった。
 - 検出癌の病期：早期癌(stage0-I)が優位に多かった。

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

結果は妥当か

- 患者はランダム割付されていたか
- ランダム化割付は隠蔽化(concealment)されていたか
- Base lineは同等か
- 全ての患者の転帰がOutcomeに反映されているか
- ITT解析か
- 結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか 追跡率
- マスキング(盲検化)されているか
- 症例数は十分か

結果は妥当か 1

- 患者はランダム割付されていたか
→○
- ランダム化割付は隠蔽化(concealment)されていたか
→○
- Base lineは同等か
→○

結果は妥当か 2

- 全ての患者の転帰がOutcomeに反映されているか
ITT解析か→○

結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか

→ない 追跡率：介入群99.7%、Control群99.5%

- マスキング(盲検化)されているか
→○

- 症例数は十分か

→○ 実際の検出率は75%に留まった。しかし日本での乳癌発症率は継続的に増加しているため元の算出よりも高い発症率が期待された。したがって本研究はprimary endpointを評価するのに十分な検出率があると考えられ、2回目のスクリーニング後にデータモニタリング委員会によって確認された。

NNP(Number Needed to Prevention)

検出率	浸潤癌（生検結果）			
介入群	184	(0.50%)	128	(0.35%)
Control群	117	(0.32%)	86	(0.24%)

- $NNP = 100 / (0.35 - 0.24) = 909$

⇒ 909人にマンモグラフィ + 乳腺超音波検査を行うと
1人浸潤癌を検出できる

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

患者への適応

- 自分の患者は論文の患者と似ているか
⇒PECOの骨子は一致している
- 患者にとって重要なアウトカムは考慮されたか
⇒乳癌の早期検出率について検討されている
- 見込まれる検査の利益は考えられる害やコストに見合うか
⇒見合う：超音波検査はコストが低く、短時間、放射線被曝なし

症例の経過

- 患者「この前、初めて乳がん検診でマンモグラフィを受けました。結果は陰性でした。これさえすれば安心ですよ？超音波検査はいりませんか？」
- 論文では、超音波検査追加は、乳癌検出の感度を上げ、早期の乳癌検出率が上がるという結果。ただし特異度は低いために検査の偽陽性が増え、必要のない生検を行うことになるかもしれない。
- $NNP=909$
- 患者の乳腺サイズは大きいことが予測された。
- 患者は乳癌の家族歴がなく初回の検診。これまでの外来経過では何かと検査を希望する傾向にあった。
- 自宅は病院に近く通院継続は問題なかった。

症例の経過

- 本患者の言葉にある「不安・安心とは」について傾聴し共有した。
- 乳腺超音波検査を追加すると早期乳がんの検出率は上昇する。ただし100%確実に乳癌ではない/にならないことを保証するわけではないことを説明した。
- 超音波検査を追加で実施することで偽陽性が出て本来必要のない生検を行う可能性があることを伝えた。
- 乳腺の生検についてリスクを説明した。
- 現状でガイドラインで言われている、一般的な検診（40歳以上、1-2年に1回のマンモグラフィ）は基本であると伝えた。
- 患者の背景・心理状況・希望を踏まえ、乳腺超音波検査を追加した。

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

Step1-4の見直し

- Step1：PECOは問題なかった
- Step2：Pubmedのand検索で速やかに調べられた
- Step3：ITT解析されており妥当な内容と考える
- Step4：患者にとっての利益と不利益について考え医学的見解を伝えながら、患者の心理面にも配慮した上で、検査の実施を決定した

まとめ

- 論文では、40歳代の日本人女性について、マンモグラフィに乳腺超音波検査を追加することは、乳癌検出の感度を上げ、早期の乳癌検出率が上がる結果となった。
- ただし、特異度はマンモグラフィのみと比べて低く偽陽性が増え、 unnecessary な生検は増えることになる。
- 患者の不安や安心について共有するプロセスを踏み、生検そのもののリスクと乳腺濃度について検討した上で、論文結果を吟味し意思決定する必要がある。