

第46回がん検診のあり方に関する検討会	参考資料 3
令和8年3月23日（月）	

# 有効性評価に基づく 大腸がん検診ガイドライン 2024年度版

2023年1月9日初版  
2024年7月18日修正版

国立がん研究センター がん対策研究所



目次	
要旨	5
I. 大腸がん検診ガイドライン 2005 年版の概要	8
II. 作成目的	10
III. 作成方法	11
IV. 大腸がん検診のエビデンス	16
1. 便潜血検査(化学法、免疫法)の有効性評価	16
2. 便潜血検査の不利益の評価	17
3. 内視鏡検査(S 状結腸鏡、全大腸内視鏡)の有効性評価	19
4. 全大腸内視鏡検査の不利益の評価	23
V. 証拠のレベル	24
1. 利益	24
2. 不利益	24
3. 利益と不利益の対比	25
4. 証拠のレベル	26
VI. 対象年齢	27
VII. 検診間隔	30
VIII. 補足検討事項	31
1. 便潜血検査免疫法のカットオフ値	31
2. 便潜血検査の郵送法	31
IX. 推奨グレード	33
X. 大腸がん検診の国際的評価	34
XI. 考察	36
1. 利益に関して	36
2. 不利益に関して	37
XII. 研究への提言	38
XIII. おわりに	40
補足説明:代替指標評価の概念	41
図表一覧	43
文献	59
ガイドライン作成委員会名簿	74
文献レビュー委員会名簿	75

「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン 2024 年度版」は、2023-2025 年度  
国立がん研究センター研究開発費(2023-A-21)「科学的根拠が不十分ながん検診手法  
の低減を目指したガイドライン作成とわかりやすい情報提供に関する研究」班が研究  
成果としてとりまとめた。

本ガイドラインは、国立がん研究センターがん対策研究所による政策提言であり、厚  
生労働省の見解や政策を示すものではない。

## 要旨

### 作成目的

「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」2005年版<sup>1)</sup>公開時点では、便潜血検査化学法の死亡率減少効果はランダム化比較対照試験(RCT)により証明されていたが、化学法以外の検査モダリティに関するRCTは実施されておらず、観察研究や検査精度等の間接的証拠によって有効性を判断した。その後、複数のRCTでS状結腸鏡検査の死亡率減少効果が証明されたが、国内ではS状結腸鏡に代わって全大腸内視鏡検査が広く普及しており、内視鏡医からは全大腸内視鏡による1次スクリーニングの評価が強く求められていた。全大腸内視鏡の有効性評価のためのRCTは現在も実施中であるため、次善の方法として観察研究や代替指標による評価方法を用い、大腸がん検診に関する最新の適正な情報を提供することを目的としてガイドラインの更新を行った。

### 検討対象

「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」更新版では、わが国で実行可能性があり、臨床的な評価が求められている便潜血検査免疫法と全大腸内視鏡について、利益(大腸がん死亡率減少効果)と不利益を中心に検討を行った。

### 作成方法

ガイドライン作成委員会は、文献レビュー委員会が作成したエビデンスレポートをもとに、免疫法と全大腸内視鏡の大腸がん検診としての採否を判断するため科学的根拠を検討した。免疫法と全大腸内視鏡の死亡率減少効果を評価するランダム化比較対照試験は未だ報告されていないため、観察研究による評価を行った(免疫法の観察研究による評価は「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」2005年版<sup>1)</sup>で実施済み)。観察研究には様々なバイアスリスクがあり、証拠の信頼性が低く、確たる結論が得られなかった。そこで、世界内視鏡学会の代替指標評価<sup>2)</sup>が追加で実施された。免疫法については、対象年齢・検診間隔も併せて検討し、推奨グレードを決定し、ガイドラインを作成した。

### 推奨グレード

#### 1. 便潜血検査免疫法(推奨グレード A)

症例対照研究において死亡率減少効果が示されており<sup>\*1</sup>、代替指標<sup>\*2</sup>による評価でも、免疫法は化学法とほぼ同等の死亡率減少効果が期待できる。証拠の信頼性は中等度以上である。不利益は中等度であり、利益が不利益を上回ることから対策型検診・任意型検診での実施を推奨する。

## 2. 全大腸内視鏡検査(推奨グレード C)

観察研究では死亡率減少効果が示されているが診療と検診の区別が明確ではなく、確実な証拠が得られない。また、代替指標による評価<sup>\*2</sup>でも全大腸内視鏡が S 状結腸鏡や免疫法のテストパフォーマンス(参加率、陽性率、がん検出率等)を上回る確定的な証拠は得られなかったため、対策型検診では実施しないことを推奨する。

\*1. 「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」2005 年版<sup>1)</sup>で評価済み

\*2. 死亡率減少効果が確立した検診手法と類似した検診手法に対して、テスト精度・プログラム評価に基づく証拠の連鎖により、その有効性を評価する方法<sup>2)</sup>

## 研究への提言

### 1. 便潜血検査免疫法の対象年齢設定

大腸がん検診では年齢別の有効性を決定できる明確な証拠がなく、年齢階級別罹患率・死亡率や number needed to scope(NNS: 陽性反応的中度の逆数であり、大腸がん 1 例を発見するために必要な精密検査数)、精密検査における全大腸内視鏡偶発症頻度などの間接的な証拠をもとに検討した。免疫法の運用に関する国内研究は少数に留まっており、わが国でも対象年齢設定に資する研究を行い、検診対象年齢を検証する必要がある。

### 2. 全大腸内視鏡検査のランダム化比較対照試験の評価

現在、国内外で全大腸内視鏡の有効性を評価するランダム化比較対照試験が進行中である。複数の最終報告が公表された後、システマティックレビューを実施し、全大腸内視鏡の推奨グレードを再評価する必要がある。

### 3. 全大腸内視鏡検査の偶発症に関する研究

全大腸内視鏡における偶発症は稀であるが、検診の不利益として把握すべき情報である。高齢者は偶発症リスクが高いため、がん検診の対象年齢設定(特に終了年齢)においても重要な基礎資料となる。内視鏡検査受診者の年齢・基礎疾患の有無に加えて、大腸内視鏡検査の目的(検診・診断・サーベイランス等)や前処置の方法、転帰等も含めた悉皆性の高い国内報告が期待される。

### 4. Shared Decision Making に関する研究

Shared Decision Making(SDM)の目的は正しい情報の伝達だけでなく、科学的根拠に基づく意思決定をサポートし、公平に医療的ケアにアクセスできるように支援することである。がん検診の対象者が無症状健常者であることを考慮すれば、対策型検診においても SDM の普及が必要である。SDM 導入のための基礎調査や介入研究の実施が急がれる。

総括表：大腸がん検診の推奨グレード

検診手法	推奨	評価	対策型検診	任意型検診	実施上の課題	今後の研究課題
便潜血検査 免疫法	A	症例対照研究において死亡率減少効果が示されており <sup>*1</sup> 、代替指標による評価 <sup>*2</sup> でも、免疫法は化学法とほぼ同等の死亡率減少効果が期待できる。証拠の信頼性は中等度以上である。不利益は中等度であり、利益が不利益を上回ることから対策型検診・任意型検診での実施を推奨する。	実施を勧める。	実施を勧める。	検診陽性者が確実に精密検査（全大腸内視鏡検査）を受け体制を作ることが必須である。継続受診すると累積受診率も高くなるため、検診間隔を1年から2年にすることも可能である。	適切な対象年齢、検診間隔、採便回数、カットオフ値を決定するための研究が必要である。
全大腸内視鏡検査	C	観察研究では死亡率減少効果が示されているが診療と検診の区別が明確ではなく、確実な証拠が得られなかった。また、代替指標による評価 <sup>*2</sup> でも全大腸内視鏡検査がS状結腸鏡検査や便潜血免疫法のアスタトバフオーマンスを上回る確定的な証拠は得られなかったため、対策型検診では実施しないことを推奨する。	実施しないことを推奨。	利益と不利益に関する適切な情報を医療者と検診対象者が共有し、検診対象者の判断を支援する。	利益と不利益に関する適切な情報 <sup>*3</sup> を医療者と検診対象者が共有し、検診対象者の判断を支援する仕組を整える必要がある。	全大腸内視鏡検査に関する医療資源調査と高齢者の偶発症発生頻度に関する国内研究が必要である。

\*1. 「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」2005年版で評価済み。

\*2. 死亡率減少効果と類似した検診手法に対して、テスト精度・プログラム評価に基づき証拠の連鎖により、その有効性を評価する方法<sup>2)</sup>。代替指標による評価がランダム化比較対照試験によるがん死亡率減少効果より優先されることはないため、ランダム化比較対照試験の最終結果が公表された後に再評価が必要となる。

\*3. 全大腸内視鏡検査の利益に関しては死亡率減少効果に関する確定的な証拠がないこと、不利益に関しては前処置や検査中の偶発症情報などを含む。

## I. 大腸がん検診ガイドライン 2005 年版の概要

2005 年に公開した「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」<sup>4)</sup>では、1985 年 1 月から 2003 年 6 月までに公開された関連文献を抽出し、以下の検診方法について、大腸がん死亡率減少効果、不利益、検診精度などが検討された。

### 1. 便潜血検査化学法

直接的証拠として、便潜血検査化学法は 3 件のランダム化比較対照試験(RCT)により証明されていた。不利益としては、精度を一定に保つための食事制限と薬剤制限、精密検査に伴う偶発症、中間期がんなどが取り上げられた。死亡率減少効果を示す十分な証拠があるため、対策型検診および任意型検診として実施することを強く推奨した。(推奨グレード A)

### 2. 便潜血検査免疫法

便潜血検査免疫法は RCT が実施されていなかったため、直接的証拠として症例対照研究 4 件により死亡率減少効果が証明された。間接的証拠として、便潜血検査免疫法の感度は便潜血検査化学法に比べて高いか同等であった。また、化学法と異なり、食事制限と薬剤制限がないことから、受診者の負担はほとんどない。一方、不利益として、精密検査に伴う偶発症があるが、対策型検診および任意型検診として実施することを強く推奨された。(推奨グレード A)

### 3. S 状結腸鏡検査

直接的証拠は症例対照研究 3 件とコホート研究 1 件により死亡率減少効果が証明されていた。S 状結腸鏡検査は全大腸内視鏡検査や注腸 X 線検査に比べ、前処置が容易であり、S 状結腸鏡検査による観察のみでは穿孔や死亡例は生じていないとする報告がほとんどであった。しかし、内視鏡到達範囲外については死亡率減少効果を期待できないため、集団を対象として実施することは勧められない。個人として実施する場合は安全性を確保するとともに、検査による不利益について十分説明する必要があるとされた。(推奨グレード C)

### 4. 全大腸内視鏡検査

直接的証拠として、症例対照研究 1 件により死亡率減少効果が示されていたが、診断検査による報告も含むため、その結果をそのまま検診の評価にあてはめることはできなかった。近位大腸がん罹患・死亡の減少に寄与する可能性があることと、ポリペクトミーによる大腸がん罹患率減少効果が期待できる。一方、検査の不利益として検査の前処置と検査、ポリペクトミー、内視鏡による感染などの偶発症が重要である。集団を対象として実施することは勧められないとされた。個人として実施する場合は安全性を確保するとともに、検査による不利益について十分説明する必要があるとされた。(推奨グレード C)

## 5. その他

S 状結腸鏡検査と便潜血検査化学法の併用法および注腸 X 線検査は推奨グレード C であった。直腸指診は推奨グレード D であった。

## II. 作成目的

2005年に作成した「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」<sup>1)</sup>においては、便潜血検査(化学法、免疫法)、全大腸内視鏡検査、S状結腸鏡検査、S状結腸鏡検査と便潜血検査化学法の併用法、注腸X線検査、直腸指診について有効性および不利益を検討した。当時便潜血検査化学法の有効性を調べたランダム化比較対照試験(RCT)が報告されていたが、その他の検査方法は観察研究やテスト精度等の間接的証拠をもとに推奨グレードを決定した。

その後、S状結腸鏡のRCTは、英国UKFSST、イタリアSCORE、ノルウェーNORCCAP、米国PLCOの4研究が実施された<sup>3-6)</sup>。全研究で10年以上の追跡を行い、大腸がん死亡率減少効果を認めている。また、米国ではS状結腸鏡に加え全大腸内視鏡検査が大腸がん検診の一つの検査法として推奨され<sup>7)</sup>、大腸がん死亡率が順調に減少している。現在、全大腸内視鏡の有効性を評価するためのRCTが複数進行しており、国内においてもAMED(Japan Agency for Medical Research and Development:国立研究開発法人日本医療研究開発機構)革新的がん医療実用化研究事業「対策型検診を目指した大腸内視鏡検診の有効性評価のためのランダム化比較試験」が行われているが<sup>8)</sup>、結果が得られるまでにはまだ年数を要する。国内外で、全大腸内視鏡は精密検査の主要モダリティとして位置づけられている。全大腸内視鏡の回盲部到達率は約90%であり<sup>9)</sup>、さらに前がん病変の治療も実施できるため、全大腸内視鏡を検診において活用したいという要望が高まっている。全大腸内視鏡は侵襲性の高い検査であり、対象者や安全性確保に関するルールが定められているわけでもないにもかかわらず、全大腸内視鏡やS状結腸鏡を用いた大腸がん検診が全市区町村の約3%で実施されている<sup>10)</sup>。また、人間ドック健診におけるオプション検査として下部内視鏡を実施している施設は950施設中322施設(33.9%)と報告されており<sup>11)</sup>、任意型検診において大腸内視鏡検査が普及しつつある。このような背景から、大腸内視鏡検査の有効性を含めた科学的根拠を吟味し、課題を整理する必要性に迫られた。

化学法とS状結腸鏡はRCTで有意な死亡率減少効果が示されているが<sup>1,3-6)</sup>、現在の日本国内の診療において化学法は実施されておらず<sup>12)</sup>、S状結腸鏡の実施件数もごく少数となっている。すでにS状結腸鏡検査専用の内視鏡は国内販売が終了しており、これからの普及は期待できない。そこで、本ガイドラインではわが国で実行可能性があり、臨床的評価が求められている免疫法と全大腸内視鏡を評価対象とした。今回大腸がん検診ガイドラインを更新することで、これらの課題を明らかにし、わが国での新しい大腸がん検診体制を構築するための第一歩と位置づけている。

### III. 作成方法

#### 1. ガイドライン作成の役割分担

2011年に米国IOM(Institute of Medicine: 米国医学研究所、2015年より全米医学アカデミー)では診療ガイドラインの定義を更新するとともに、ガイドラインの作成要件を提示した。その中で、ガイドライン作成委員会と文献レビュー委員会の役割を分離して、各自の目的にあわせて独立した評価を行うことを勧めている。U.S. Preventive Services Task Force(USPSTF)はEvidence-based Practice Center(EPC)との連携を図りながら、EPCの提出するエビデンスレポートをもとに予防対策ガイドラインを作成している。またNational Institute for Health and Care Excellence(NICE: 英国国立医療技術評価機構)も同様に英国内の大学に文献レビューと費用効果分析を依頼している。

2003年度から作成している「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」は、文献検索からガイドライン作成に至る一連の過程を同一の委員会が担っていた。本ガイドライン作成開始当初は、その必要性も十分に認識されておらず、文献レビューやガイドライン作成を担える人材も不足していた。そのため、同一の委員が文献レビューとガイドライン作成を担当したことは、必要な人材を確保し、基本概念を共有しながらガイドラインを作成するうえでは合理的であった。しかし、当該検診の専門家の参画は、文献では入手できない専門的知識や国内事情を把握することができるものの、研究評価に偏りが生じる可能性や、エビデンスレポート作成段階で公正な議論の妨げになることがあるため、胃がん検診ガイドライン(2014年度版)の作成段階からガイドライン作成委員会と文献レビュー委員会を分離し、科学的見地から独立して評価する場とした。また、2018年度よりガイドラインのトピック設定やガイドライン作成のための助言を行うアドバイザー委員会も新設した。

大腸がん検診のエビデンスレポート作成に先立ち、対象となる検診方法の検討とAnalytic Framework(AF)の作成については、文献レビュー委員会で協議した。またエビデンスレポートの進捗状況をガイドライン作成事務局に逐次報告した。エビデンスレポートは2019年夏から検討を開始し、2021年末にはほぼ完了し、2022年6月にはエビデンスレポート簡略版として公表準備が完了した。ガイドライン作成委員会の構成は、大腸がん検診を実施する消化器内科医と内視鏡医、公衆衛生専門家、一般市民とした。2022年2月からガイドライン作成委員会を招集し、エビデンスレポートの骨子を順次プレゼンしながら検討を重ねた。エビデンスレポートがガイドライン作成委員会に提出されたうえで、その内容を踏まえて証拠のレベルを確認し、2022年9月末に推奨グレードを決定した。ガイドライン作成委員会は外部評価、公開フォーラム開催により関係者からの意見聴取を行い、これらの意見を考慮したうえで、最終的なガイドラインを作成した。

#### 2. 証拠のレベルと推奨グレードの決定方法

「証拠のレベル」は従来死亡率減少効果の信頼性・妥当性をもとに4段階の評価を行っていたが、今回改めて死亡率減少効果、証拠のレベル(利益)、不利益の程度を用いて6カテゴリーに分類した(表1)。利益については、死亡率減少効果あり/不明/なしを評価する(表1では、死亡率減少

効果あり/不明/なし)。その上で、死亡率減少効果とその根拠となる研究の信頼性が高い/中等度/低いを判断する(表 1 では、証拠のレベル(利益))。不利益については、様々な不利益の情報を整理し、不利益の程度を小/中/大で評価する(表 1 では、不利益の程度)。ガイドライン作成委員はエビデンスを吟味し、利益と不利益を対比して、「証拠のレベル」(利益はあるが、不利益小/利益はあるが、不利益中等度/利益はあるが、不利益大/利益はあるが、信頼性は低く、不利益あり/利益は不明だが、不利益あり/利益はなく、不利益ありの 6 カテゴリーのいずれか)を決定する。「推奨グレード」は、「証拠のレベル」をもとに決定される(表 1)。

従来の推奨グレード A と B は対策型検診・任意型検診双方に等しく実施を推奨しており、あえて区分する必要がなかったことから、子宮頸がん検診ガイドライン(2019 年度版)より B を廃止し、推奨グレード A に統一された。また、推奨グレード C については、利益はあるが不利益が大きい場合と利益はあるが信頼性は低く不利益ありの場合と定義し、対策型検診では実施しないことを推奨する、任意型検診では利益と不利益に関する適切な情報を提供し個人の判断に委ねることとなった。推奨グレード I と推奨グレード D は従来と同じである。今回推奨グレードの判断に、医療資源(費用を含む)や受診者の価値観や選好性を含めないことにした(表 2)。

### 3. 対象となる検診方法、検討課題の設定、評価方法

#### 1) 対象となる検診方法

「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」更新版では、わが国で実行可能性があり、有効性評価が求められている便潜血検査免疫法と全大腸内視鏡検査を対象とした。また、本ガイドラインにおいて実施を推奨する検査法に関しては対象年齢と検診間隔を追加検討した。ただし、免疫法と全大腸内視鏡の代替指標評価の参照基準とするために、便潜血検査化学法と S 状結腸鏡検査の有効性評価研究も確認した。

なお、CT コログラフィは実施可能な医療機関が少ないため、今回の評価には含めなかった。また、便中 DNA 検査は現在国内において検診利用の可能性が低いことから、評価対象から除外した。

#### 2) 検討課題の設定

##### 2)-1 大腸がん検診の Analytic Framework(AF)

平均的リスクの健常者における大腸がん検診による大腸がん死亡率(利益)を評価するため、Analytic Framework(AF)と対応するクリニカル・クエスチョン(CQ)を作成した(図 1)。

CQ1 では大腸がん検診による大腸がん死亡率減少効果を直接評価した研究が検討された。研究デザインはランダム化比較対照試験、観察研究(コホート研究、症例対照研究)に限定された。1 次アウトカムは大腸がん死亡率、2 次アウトカムとして大腸がん罹患率、全死因死亡率とし、該当するアウトカム評価を行っている研究が評価された。CQ1 はこれまでのガイドライン作成で使用されてきた標準的な評価方法である。CQ2 及び CQ3 の代替指標評価は大腸がん検診死亡率減少効果を評価するための証拠の連鎖を構成する研究で検討された。CQ4 は偽陽性、過剰診断、大腸内

視鏡検査に伴う偶発症、精神的負担など検診プログラムによる不利益が検討された。

免疫法については「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」2005年版<sup>1)</sup>で観察研究による直接評価を行っており、今回は便潜血検査化学法を参照基準とした CQ2 及び CQ3 代替指標による評価を行った。一方、全大腸内視鏡については CQ1 標準的評価と CQ2 及び CQ3 代替指標評価の両者を実施した。

## 2)-2 その他の検討

- ① 推奨される大腸がん検診検査法の対象年齢
- ② 推奨される大腸がん検診検査法の検診間隔

## 2)-3 補足的検討事項

- ① 便潜血検査免疫法のカットオフ値の設定
- ② 便潜血検査の郵送法

## 3) 評価方法

### 3)-1 標準的評価

本ガイドラインでは、死亡率減少効果を直接評価した研究による検討を標準的評価と呼ぶこととする。がん検診の有効性(利益)の評価は死亡率減少効果をアウトカムとしたランダム化比較対照試験(RCT)を用いて実施するのが国際標準である。次善の研究としてコホート研究や症例対照研究を検討する場合もある。死亡率減少効果以外の検討課題については、観察研究を主とした評価になる可能性がある。各検討課題について現状で利用可能な最善の科学的根拠が用いられる。

### 3)-2 代替指標評価

適切に実施された RCT は信頼性が高いが、莫大な予算と長い研究期間が必要であり、容易には実施できない。そこで、近年は新技術のがん検診への早期導入を見据え、代替指標による評価が注目されている。

免疫法はこれまで大腸がん死亡率を評価する RCT が行われなかったため、「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」2005年版<sup>1)</sup>において観察研究による有効性評価を実施した。また、全大腸内視鏡は大腸がん死亡率をアウトカムとする RCT が進行中であり、最終結果は報告されていない。本ガイドラインでは観察研究による有効性評価を補うために、2017年に World Endoscopy Organization(WEO:世界内視鏡学会)が提唱した代替指標による評価スキーム<sup>2)</sup>を用いた。

WEO の代替指標評価を行う前提として、RCT で死亡率減少効果が確立されており生物学的機序が類似する検査方法(標準方法)を参照基準として用いる必要がある。第1相・第2相では標準方法と新技術の感度・特異度(テスト精度)を評価し、さらに第3相ではシングルラウンドのプログラム、すなわち初回検診におけるテストパフォーマンス RCT を実施し、参加率、陽性率、がん検出

率等を評価する。初回検診では有病率が高い集団となるため、第 4 相としてマルチラウンドのプログラム、すなわち繰り返し検診における累積の参加率、がん検出率等を評価するとともに、中間期がん、有害事象の精査も行う。ただし、第 3 相の結果から第 4 相の結果がある程度予測できる場合、必ずしも第 4 相を実施する必要はない(表 3) 2)。これまで代替指標評価に用いられてきたテスト精度に中間期がんやテストパフォーマンスの指標を追加することで、新技術の死亡率減少効果をより正確に推測することが可能になる。

今回のエビデンス評価では、生物学的機序が同様で有効性が確立した検診方法(化学法と S 状結腸鏡)を参照基準とした WEO の代替指標評価を行い、テスト精度や参加率(検査の受容性)、陽性率、がん検出率、中間期がん発生率に関してはメタアナリシスも実施された。

## 4. ガイドライン作成手順

### 1) エビデンスレポートの評価

エビデンスレポートのシステマティックレビュー、メタアナリシスの結果をもとに、利益と不利益を評価した。ガイドライン作成委員会が出た様々な意見をもとに、文献レビュー委員会はエビデンスレポートの修正や追加解析を行った。

### 2) 証拠のレベルの決定

今回は証拠のレベルを以下のように決定した(表 1)。

1. 便潜血検査免疫法、全大腸内視鏡検査ともに RCT の結果が報告されていないため、観察研究による評価に追加して WEO の代替指標評価を実施し、大腸がん死亡率減少効果と罹患率減少効果を検討した。死亡率減少効果(利益の大きさ)を、あり、不明、なしで評価した。
2. 研究の質・結果の一貫性・一般化を総合して証拠のレベル(利益)を、HIGH、MODERATE、LOW で評価した。
3. 免疫法の不利益については、偽陽性、過剰診断、精密検査による偶発症、精神的負担で総合的に評価した。また、全大腸内視鏡の不利益は偶発症、精神的負担を総合的に評価し、不利益の程度を検討した。
4. 死亡率減少効果・証拠のレベル(利益)・不利益の程度をもとに証拠のレベルを決定するために、各検査法の検診受診者 1 万人あたりの検診参加数、テスト陽性(要精検)数、advanced neoplasia あるいは大腸がん検出数を算出し、可視化して比較検討した。利益と不利益の対比において、利益は検診受診者 1 万人あたりの advanced neoplasia あるいは大腸がん検出率、不利益は number needed to scope (NNS:大腸がん 1 例を発見するために必要な大腸内視鏡検査数、本ガイドラインでは偽陽性の指標として扱う)を用いた。また、免疫法の利益と不利益の対比は化学法と比較し、大腸内視鏡検査の利益と不利益の対比は現在の大腸がん検診の中心である免疫法と S 状結腸鏡と比較した。従来 NNS は大腸がんを 1 例診断するために必要な医療資源の指標であるが、オーストラリアで実施されたモデル研究において、

NNS が検診の不利益としてプログラム全体の内視鏡実施件数とともに提示されている<sup>13)</sup>。

5. これらの情報をもとに、ガイドライン作成委員会の様々な立場の委員が利益不利益バランスを検討し、表 1 に従って証拠のレベルの 6 カテゴリーのいずれかに分類した。

### 3) 推奨グレードの決定

ガイドライン作成委員会で科学的根拠を参照しながら様々な立場の委員が議論し、証拠のレベルをもとに推奨グレードを決定した。また、それぞれの検診方法の実施上の課題と今後の研究課題に関する提言をまとめた。

## 5. 外部評価

2023 年 1 月 11 日にガイドライン・ドラフトを公開し、パブリックコメントを募集した。2023 年 1 月 17 日に公開シンポジウムを開催し、日本消化器がん検診学会から推薦された方々と希望者から意見をいただいた。この意見をもとに一部の追加解析や文献の収集を行った。再度ガイドライン作成委員会が開催され、ドラフト第 2 案を作成した。

## 6. ガイドラインの公表(承認されてからハイライトを外す)

ドラフト第 2 案は国立がん研究センターがん対策研究所運営会議の審査・承認された後、国立がん研究センターがん対策研究所から「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン 2024 年度版」として公表された。本ガイドラインの PDF 版は「科学的根拠に基づくがん検診推進のページ (<https://canscreen.ncc.go.jp/>)」に公開された。また、本ガイドラインの冊子を全国の都道府県ならびに市区町村に配布する。

## IV. 大腸がん検診のエビデンス

### 1. 便潜血検査(化学法、免疫法)の有効性評価

便潜血検査免疫法は、現在まで死亡率減少効果を直接評価するためのランダム化比較対照試験(RCT)は実施されておらず、「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」2005年版<sup>1)</sup>で症例対照研究により死亡率減少効果が証明されているが、今回は更に WEO の代替指標評価を用いて、便潜血検査化学法を参照基準として免疫法の有効性が検討された。まず、参照基準となる化学法の有効性を評価した後、テスト精度(感度・特異度)評価に加えて、プログラム評価としてテストパフォーマンス RCT(がん検出率等)の評価が行われた(図 2)。

#### 1) ランダム化比較対照試験による有効性評価(便潜血検査化学法)

化学法の有効性を評価したランダム化比較対照試験(RCT)の追跡年数は最短 4.5 年から最長 30 年である。経過観察期間が最短であるフィンランド研究では、対照群と比較し介入群で 11%の有意な大腸がん罹患率の増加が報告された(IRR=1.11; 95%CI: 1.01-1.23)<sup>14)</sup>が、経過観察期間が 10 年を超える研究では両群の罹患率はほぼ同等となり、米国ミネソタ研究では経過観察期間 18 年時点での大腸がん罹患率は、対照群と比較して毎年検診群で 19%減少(IRR=0.81; 95%CI: 0.71-0.93)、隔年検診群で 15%減少した(IRR=0.85; 95%CI: 0.74-0.96)<sup>15)</sup>。

大腸がん死亡率については経過観察期間が 4.5 年のフィンランド研究<sup>14)</sup>と経過観察期間 8 年の中国研究<sup>16)</sup>を除き、10 年以上経過観察期間がある 6 件の RCT で対照群と比較して最低 9%(英国ノッティンガム研究)<sup>17)</sup>から最高 32%(米国ミネソタ研究の毎年検診群)<sup>15)</sup>までの有意な大腸がん死亡率の減少が観察された(表 4)<sup>15, 17-20)</sup>。

#### 2) 代替指標評価(便潜血検査免疫法)

##### ①テスト精度

文献レビューで採用された 35 文献のうち、化学法との直接比較を報告した論文は 5 件であった。これらを統合した Advanced neoplasia(AN)を診断する免疫法の感度・特異度は、1 回法・カットオフ値 10/15/20/30 µg/g 便の場合、統合感度はそれぞれ 0.37(95%信用区間[CrI]: 0.30-0.45)、0.35(95%CrI: 0.27-0.45)、0.26(0.19-0.34)、0.29(0.20-0.40)であり、化学法の統合感度は 0.15(0.09-0.25) で信用区間の重複はなく、間接比較としても感度が高いと判断された。一方、免疫法の AN の統合特異度は、いずれのカットオフ値、採便回数でも化学法と信用区間が重複していた。大腸がんを診断する免疫法の感度・特異度も同様であり、間接比較としても感度が有意に高く、特異度は化学法と差がなかった(図 3)。

また、免疫法の病変部位別精度に関するメタアナリシスでは、近位結腸における AN の感度 0.25(95%信頼区間(CI): 0.23-0.28)は、遠位結腸における AN の感度 0.38(95%CI: 0.36-0.40)と比較し有意に低かった。一方、近位結腸における大腸がんの感度 0.67(0.62-0.72)は、遠位結腸における大腸がんの感度 0.72(0.68-0.75)と同程度であった<sup>21)</sup>。

## ② シングルラウンドのテストパフォーマンス RCT

化学法を使用するプログラムと免疫法を使用するプログラムを無症状健常者に無作為割り付けしたテストパフォーマンス RCT が 6 件報告されており、評価指標として 1 ラウンドの検診参加率、検診陽性率、AN または大腸がん検出率が使用されていた。

文献レビュー委員会において統合された検診参加率は、ITT 集団における化学法群の検診参加率中央値が 48%(範囲:29-53%)、免疫法群の参加率中央値が 61%(範囲:26-64%)であった。全体として化学法群より免疫法群の参加率が統計学的に有意に 1.37 倍高率であった(95%ベイズ信用区間 1.06-1.78[95%予測区間 0.71-2.62],  $I^2=97%$ [95% CrI: 92-99])。

統合された検診陽性率は、ITT 集団における化学法群の検診陽性率中央値が 1.4%(範囲:1.2-3.1%)、免疫法群の検診陽性率中央値が 3.0%(範囲:2.2-3.3%)であった。全体として化学法群より免疫法群の検診陽性率が高率な傾向であった(ランダム効果ベイズ階層メタ解析による相対陽性率 1.74(ベイズ信用区間 0.96-3.00[予測区間 0.43-6.01],  $I^2=94%$ [95% CrI: 82-98])。

統合 AN 検出率は、全 RCT において一貫して化学法群より免疫法群が高かった。全体として化学法群より免疫法群の AN 検出率が統計学的に有意に 2.32 倍高率であった(ITT 解析、ベイズ信用区間 1.46-3.38[予測区間 0.95-5.09])。また、大腸がん検出率も一貫して化学法群より免疫法群が高く、全体として化学法群より免疫法群の大腸がん検出率が統計学的に有意に 1.99 倍高率であった(ITT 解析、ベイズ信用区間 1.00-3.97[予測区間 0.69-5.77])。

## ③ マルチラウンドのテストパフォーマンス RCT

無症状健常者を対象とし、化学法を使用する検診プログラムと免疫法を使用する検診プログラムについて 2 ラウンド以上評価したテストパフォーマンス RCT は同定されなかった。

## ④ 中間期がん

文献レビュー委員会において中間期がんに関しては検診結果陰性後の長期追跡が可能であったコホート研究のシステムティックレビューとメタアナリシスが行われ、中間期がん発生率が推計された。

初回検診(prevalence screen)の中間期がん発生率に限定したメタアナリシスでは、化学法における中間期がん発生率は便潜血陰性例 10 万人年あたり 62.06(95% CrI: 50.91-74.87)、免疫法における中間期がん発生率は 29.76(95% CrI: 21.36-41.29)と免疫法で有意に低い傾向にあった。

免疫法による継続検診(incidence screen)における中間期がん発生率を調べた研究は 4 件だった<sup>22-25)</sup>。1 ラウンド目と 2 ラウンド目の 10 万人年あたりの中間期がん発生率を比較すると、2 ラウンド目の発生率が増加した報告が 2 件、減少した報告が 2 件と、一定の傾向は見られていない。しかし、6 ラウンドまで検討した Zorzi らの研究では 1 ラウンド目から 4 ラウンド目まではラウンド毎に中間期がん発生率は減少した<sup>24)</sup>。

## 2. 便潜血検査の不利益の評価

### 1) 偽陽性

ここではシングルラウンドの陽性率と複数ラウンドの累積陽性率について報告する。

化学法と免疫法のパフォーマンスを直接比較したシングルラウンドの RCT で報告された陽性率を文献レビュー委員会において統合した。化学法群の陽性率中央値は 3.5%(範囲:2.4-10.0%)、免疫法群陽性率の中央値は 5.5%(範囲:3.4-12.7%)であった。ランダム効果ベイズ階層メタアナリシスによる相対陽性率 1.54(ベイズ信用区間 0.81-2.83, 予測区間 0.33-6.03)であったが、統計学的な有意差はなかった。

継続受診によるマルチラウンドの累積陽性率は 10 年間のモデル推計で化学法・逐年検診の場合 23.0%(95%CI: 18.2-27.0)、隔年検診では 10.4%(95%CI: 9.2-10.6)となった<sup>26)</sup>。また、ノルウェーのテストパフォーマンス RCT では免疫法・隔年検診を 3 ラウンド継続した場合の累積陽性率は 16.2%であった<sup>27)</sup>。一方、オランダの RCT では、免疫法隔年検診を継続した 4 ラウンドの累積陽性率は 19%(95%CI: 18-20)であった<sup>28)</sup>。

シングルラウンドの陽性率は低くても、継続受診すると累積陽性率は高くなる。さらに便潜血検査に割り付けられた全員が定期的にすべてのラウンドを受診しているわけではないことから、累積陽性率が過小評価されている可能性がある。

## 2) 過剰診断

過剰診断とは、生命予後に影響しないがんの発見という基本概念は一致しているが、定義や算出方法は必ずしも一律でない<sup>29,30)</sup>。

大腸がん検診は前がん病変である腺腫も標的に含まれるため、大腸がん検診における過剰診断は腺腫の検出による場合と大腸がん早期発見による場合の両方で起こりうる。腺腫を含む検出病変はすべて治療対象となるため、過剰治療を誘発する。ただし、前がん病変をこれまでのがん検診における過剰診断と同等に扱うかについては議論があるため、現在の過剰診断の推計は大腸がんに限定されている。

便潜血検査化学法による Minnesota study をもとに、生涯にわたる大腸がん検診の過剰診断割合がモデルにより推計され、過剰診断は 6-9%と報告された<sup>31)</sup>。Nottingham trial と NORCCAP の結果によるモデル推計では、化学法の過剰診断は 2.0%から 7.6% であった<sup>32)</sup>。

## 3) 便潜血検査陽性者の全大腸内視鏡偶発症

便潜血検査陽性者に対する全大腸内視鏡に関連する偶発症は Chandan らによるシステマティックレビューと統合解析によって報告されている。便潜血検査陽性者の TCS 偶発症発生率は、穿孔 0.13%(95%CI: 0.09-0.21)、出血 0.3%(95%CI: 0.2-0.4)、死亡 0.01%(95%CI: 0.00-0.01)であった。化学法陽性者の偶発症発生率は穿孔 0.11%(95%CI: 0.11-0.12)、出血 0.3%(95%CI: 0.1-0.4)、死亡 0.0001%(95%CI: 0.0000-0.0002)、免疫法陽性者では穿孔 0.1%(95%CI: 0.10-0.21)、出血 0.3%(95%CI: 0.2-0.5)、死亡 0.0001%(95%CI: 0.000-0.0002)であり、検査方法別の偶発症発生率はほぼ同等であった<sup>33)</sup>。

日本消化器内視鏡学会による Japan Endoscopy Database(JED)白書では、2019-2021 年の

3年間で実施された診断内視鏡の検査中偶発症発生率は穿孔 0.03%、出血 0.15%であった<sup>9)</sup>。JED 白書では、偶発症発生者のうち便潜血陽性者が含まれる割合は明らかにされていないが、Chandanらのレビューの偶発症発生率と大差のない結果であった。

#### 4) 精神的負担

不安や抑うつ等の心理尺度調査票による調査を検診前後に実施した縦断研究では、一般的に便潜血検査が陽性だと、陰性に比べて短期的には不安や怒り、抑うつなどのスコアが高くなるが、時間経過とともに徐々に改善していた。しかし、便潜血検査偽陽性による不安は精密検査後 6 か月で改善したが、17%にがんに対する不安が継続していたという報告もある<sup>34)</sup>。

不安等の精神的負担ががん検診受診のバリアになることも知られている。免疫法キット郵送による検診を3年連続受診しなかった人に対して受診しなかった理由を調べたところ、約60%が不快・嫌悪・恥ずかしさを挙げていた<sup>35)</sup>。

また、ランダムな順番で化学法キットと免疫法キットを提示し、がん検診が完遂できるか、簡便さ、検査への嫌悪感をスコア化した研究では、化学法は完遂する意図と簡便さに関するスコアが有意に低く、嫌悪感に関するスコアが高く、嫌悪感が検診方法の選択にも影響を与える可能性が示されていた<sup>36)</sup>。

### 3. 内視鏡検査(S 状結腸鏡、全大腸内視鏡)の有効性評価

全大腸内視鏡の死亡率減少効果を直接評価するための観察研究は多く実施されているが、RCT の最終結果は報告されていない。今回は観察研究による有効性評価に加えて、WEO の代替指標評価が用いられた。まず、代替指標評価の参照基準となる S 状結腸鏡の有効性を確認した後、現在までの全大腸内視鏡の RCT に関する報告をまとめた。次いで、コホート研究・症例対照研究による有効性評価と WEO の代替指標評価が行われた。

#### 1) ランダム化比較対照試験による有効性評価(S 状結腸鏡検査)

S 状結腸鏡による RCT は、英国(UKFSST)<sup>37-39,3)</sup>、イタリア(SCORE)<sup>40,41,6)</sup>、ノルウェー(NORCCAP)<sup>42-44,4)</sup>、米国(PLCO)<sup>45,46,5)</sup>で実施された。UKFSST では大腸がん死亡率リスクが30%減少(Hazard ratio[HR]: 0.70, 95%信頼区間[95%CI]: 0.62-0.79)、SCORE では22%減少(Rate ratio[RR]: 0.78, 95%CI: 0.61-0.98)、NORCCAP では21%減少(HR: 0.79, 95%CI: 0.68-0.96)、PLCO では25%減少しており(Relative risk: 0.75, 95%CI 0.66-0.85)、S 状結腸鏡による大腸がん検診の有効性はほぼ一貫して有意な大腸がん死亡率減少効果を認めた。また、4研究とも大腸がん罹患率が有意に減少した。しかし、全死因死亡率は PLCO を除く3研究で介入群・対照群に有意差はなかった。これら4研究のプール解析でも、15年間の観察期間で有意な大腸がん死亡率減少(mortality RR: 0.80, 95%CI: 0.72-0.88)と大腸がん罹患率減少(incidence RR: 0.79, 95%CI: 0.75-0.83)を示した<sup>47)</sup>。

## 2) ランダム化比較対照試験による有効性評価(全大腸内視鏡検査)

全大腸内視鏡のランダム化比較対照試験(RCT)は現在進行中の研究が5件あり、うち1件は国内研究である<sup>8, 48-53</sup>。2024年6月末現在、ベースライン報告(スペイン、スウェーデン、北歐共同研究)と北歐共同研究から中間報告が発表されている<sup>49, 50, 53</sup>。

スペイン研究(COLONPREV)は、全大腸内視鏡1回実施と免疫法隔年実施を比較した非劣性評価研究である<sup>50</sup>。全大腸内視鏡群の参加率は24.6%、便潜血検査群は34.2%であった(オッズ比0.63, 95%CI: 0.60-0.65)。ベースライン調査における大腸がん検出率には両群に統計学的有意差がなく(ともに0.1%)、近位・遠位でも両群に有意差はなかった。一方、advanced adenoma、non-advanced adenomaともに部位別にかかわらず全大腸内視鏡群で有意に高い検出率であった。

スウェーデン研究(SCREESCO)は、全大腸内視鏡1回実施と免疫法隔年実施を比較しており、全大腸内視鏡群の参加率は35.1%、便潜血検査群は55.5%であった。大腸がん検出率には両群に統計学的に有意差がなく、近位結腸・遠位結腸・直腸でも両群に有意差はなかった。一方、advanced adenoma、non-advanced adenomaともに全大腸内視鏡群で有意に検出率が高く、近位結腸でも有意に高率だった<sup>53</sup>。

また、ポーランド・ノルウェー・スウェーデン・オランダで実施されたNordICC研究は、全大腸内視鏡1回実施と通常診療(無検診)を比較した。全大腸内視鏡群の応諾率(オランダを除く3か国のデータ)は42%(ノルウェー60.7%、ポーランド33.0%、スウェーデン39.8%)であった。同様にオランダを除く3か国のデータを用いた追跡期間10年の中間解析において、ITT解析では累積大腸がん罹患リスクは介入群0.98%、対照群1.20%、リスク比0.82(95%CI 0.70-0.93)で有意に罹患リスクが減少した。一方、累積大腸がん死亡リスクは介入群0.28%、対照群0.31%、リスク比0.90(95%CI 0.64-1.16)であった。主解析であるITT解析では統計学的に有意な大腸がん死亡減少効果は示されなかったが、実際に検診を受けたのみを解析対象としたper-protocol解析では、介入群の罹患リスクは0.84%、対照群は1.22%、リスク比0.69(95%CI 0.55-0.83)であった。介入群の死亡リスクは0.15%、対照群の死亡リスクは0.30%、リスク比0.50(95%CI 0.27-0.77)となり、統計学的に有意に死亡リスクは減少した<sup>49</sup>。

## 3) コホート研究・症例対照研究による有効性評価(全大腸内視鏡検査)

全大腸内視鏡検診を評価したコホート研究と症例対照研究では、ほぼ一貫して大腸がん罹患率減少効果(図4)、大腸がん死亡率減少効果(図5)を認めた<sup>54-66</sup>。

ただし、RCTに比べて観察研究は様々なバイアスの影響を受けやすい。さらに全大腸内視鏡検査の有効性を評価する観察研究に特異的な問題がある。例えば、検診プログラムのある地域で行われた1研究<sup>54</sup>を除き、受診に関する情報は医療記録やアンケートで把握されている。すなわち、検診のための全大腸内視鏡だけでなく、診療の全大腸内視鏡が混入している可能性が高く評価に支障をきたしている点が全大腸内視鏡検診に関する観察研究の特徴であり、大腸がん検診ガイドライン2005年版でも問題視されていた。また、多目的コホート研究のアンケート調査による

現病歴・受診歴では、がん既往歴は把握しても大腸ポリープや炎症性腸疾患、家族歴などの交絡因子把握が不十分な場合がある。近年は検診目的の全大腸内視鏡を確定するために、医療記録、アンケート調査だけでなく、大腸がん診断の一定期間前の検査を除外する方法や医療記録から検診を抽出するアルゴリズムの開発なども行われている<sup>67)</sup>。しかし、いずれの方法も完全に検診例だけを抽出することは不可能である。また、すでに検診が導入された地域で行われた研究では検診の参加自体に加え、検査モダリティの選好、参加の継続性も考慮に入れる必要があるが、従来型のコホート研究・症例対照研究デザインでは適切に対応できない。さらに、症例対照研究・コホート研究では共通して自己選択バイアスの問題がある。

今回の文献レビューで採用された観察研究のバイアスリスク判定の詳細はエビデンスレポートに記載されているが、「中等度のバイアスリスク」1 研究、「重度のバイアスリスク」1 研究以外はすべてに「致命的なバイアスリスク」があり、有効性評価の根拠とする研究の信頼性は低いと判断した。

#### 4) 代替指標評価(全大腸内視鏡検査)

今回の文献レビューで採用された観察研究の多くは信頼すべき証拠として不十分であり、全大腸内視鏡の有効性を十分に評価できないため、免疫法を参考に WEO の代替指標評価も行われた。有意な死亡率減少効果が確認されている S 状結腸鏡を参照基準とした(図 6)。

##### ① テスト精度:近位結腸病変検出(S 状結腸鏡検査との比較)

全大腸内視鏡検査の結果から直腸と S 状結腸のみを観察して評価したと仮定すると S 状結腸鏡の精度を推計できる。S 状結腸鏡、全大腸内視鏡の 6mm 以上の腺腫に対する感度は 67%、98%で、10mm 以上の腺腫に対する感度は 68%、100%、advanced neoplasia(AN)に対する感度はそれぞれ 83%、100%であった<sup>68)</sup>。

同時法によるテスト精度研究のほかに、S 状結腸鏡で要精検となり追加で近位結腸まで評価すると仮定した精度研究もある。Niedermaier らは参照基準として全大腸内視鏡を実施するなかで、S 状結腸鏡の観察範囲を直腸から下行結腸の遠位までと仮定し、その観察範囲のみの評価と要精検の要素を追加評価した感度(AN と大腸がん)を推計している。同観察範囲のみを評価した場合/S 状結腸鏡の観察範囲に AN を認めた場合/S 状結腸鏡の観察範囲に腺腫もしくは大腸がんを認めた場合の全大腸における AN の感度はそれぞれ 66%、74%、79%で、CRC の感度はそれぞれ 79%、83%、86%であった。いずれの要精検基準においても、遠位結腸に一定の病変を認めた際に近位結腸を追加で観察することによる上乗せ効果を認めた<sup>69)</sup>。全大腸内視鏡は近位結腸における小病変や sessile serrated adenoma/polyp(SSA/P)を直接検出できる一方、S 状結腸鏡で遠位結腸・直腸に腺腫を認めれば近位結腸にも AN を有する可能性が高いと予想できる。しかし、遠位結腸・直腸に advanced serrated lesion(ASL)を認めた場合に近位結腸でも ASL を有するオッズ比は 7.45(95%信頼区間 0.83-66.69)であり<sup>70)</sup>、有意な関連を認めなかった。S 状結腸鏡が近位結腸の鋸歯状病変の検出を予測できず、全大腸内視鏡に検出できるならば、両者が検出できる病変スペクトラムは異なる可能性がある。さらに、それぞれの検出病変に対する治療方針が

統一されておらず、検出病変が増加しても死亡率減少につながるか不明である。

## ② シングルラウンドのテストパフォーマンス RCT: 参加率、検出率(S 状結腸鏡検査との比較)

文献レビュー委員会が実施したメタアナリシスでは、S 状結腸鏡を参照基準とした全大腸内視鏡のテストパフォーマンス RCT の ITT 解析と per-protocol 解析がそれぞれ検討された。採用されたいずれの研究でも全大腸内視鏡群の受診率が低く、ITT 解析において S 状結腸鏡群は 32%(範囲: 8-52%)、全大腸内視鏡群は 23%(範囲: 10-43%)であった。参加率の直接比較に関するメタアナリシスでは、S 状結腸鏡に比べ、全大腸内視鏡では参加が 17%減少した(RR=0.83(95%[頻度統計による]信頼区間[CI]: 0.78-0.88))。

S 状結腸鏡と全大腸内視鏡の AN 検出率を直接比較した 1 研究では、S 状結腸鏡に対して全大腸内視鏡が有意に優れるという証拠は得られなかった(RR= 1.15(CI: 0.88-1.51))。大腸がん検出率でも同様の結果であった(RR= 1.08(CI: 0.49-2.37))。

## ② 中間期がん

長期間追跡されたコホート研究より初回検診で AN が存在しなかったにもかかわらず、中間期がんが発生した割合は S 状結腸鏡では 0.09%、全大腸内視鏡では 0.01%であり、全大腸内視鏡において中間期がん発生率は少なかった<sup>28)</sup>。

## 参考：便潜血検査免疫法を参照基準とする代替指標評価

生物学的機序は異なるが、現在大腸がん検診で標準的に実施されている免疫法を参照基準とした評価も検討された。

免疫法と全大腸内視鏡を同時に実施した場合、免疫法の 10mm 以上の腺腫に対する感度は 33.3%(95%CI: 14.6-57.0)、AN に対する感度は 32%(95%CI: 14.9-53.5)と有意に低かった<sup>68)</sup>。

文献レビューにおいて検討された複数のテストパフォーマンス RCT における検診参加率中央値は、免疫法 45%(範囲: 27-94%)、全大腸内視鏡 23%(範囲: 10-43%)であった。

シングルラウンドの RCT における統合 AN 検出率は、免疫法に対して 2.25 倍高かった(RR= 2.25(CrI: 1.40-3.61))。統合大腸がん検出率は 1.48 倍であったが統計学的な有意差は示されなかった(RR= 1.48(CrI: 0.66-3.43))。

スウェーデンの SCREESCO 研究では、1 回介入の全大腸内視鏡の参加率が 35.1%に対して、免疫法継続受診(2 ラウンド)の参加率は 55.5%であった。全大腸内視鏡の AN 検出率は 2.05%であり、ITT 解析で免疫法継続受診に対して有意に高かった(RR= 1.27(95%CI: 1.15-1.41))。しかし、全大腸内視鏡の大腸がん検出率は 0.16%であり、免疫法継続受診と有意差はなかった(RR= 0.78(95%CI: 0.56-1.09))(54 ページ、参考)<sup>53)</sup>。

長期間追跡されたコホート研究より中間期がんが発生した割合は免疫法継続受診群では 0.13%、全大腸内視鏡では 0.01%であり、全大腸内視鏡の中間期がん発生率は少なかった<sup>28)</sup>。

## 4. 全大腸内視鏡検査の不利益の評価

### 1) 偶発症

全大腸内視鏡に伴う偶発症に関する評価項目は、死亡、穿孔、出血、疼痛、心イベント(心筋梗塞、狭心症、心不全、不整脈、失神、ショック)の発生率が多かった。一般市民に対する検診内視鏡の偶発症発生頻度は、便潜血検査陽性者(何らかの大腸病変を持つ可能性が高い)を検査対象とする診断内視鏡と比べて、偶発症発生率は低い可能性がある。Rutter らは、検診内視鏡において死亡率は 0.03%、穿孔率 0.04%、出血率は 0.27%であり、経過観察内視鏡検査よりも頻度が低いことを示した。また、重篤な有害事象(穿孔、出血)は、年齢とともに増加し、その発生率は、50-64 歳と比較して 75-85 歳で 3 倍高いと報告した<sup>71)</sup>。

また、大腸内視鏡検査を正確かつ安全に行うには腸管洗浄剤による前処置が不可欠であるが、腸管洗浄剤内服は負担の大きい処置であり、偶発症の報告も多い。Belsey らのレビューに加え<sup>72)</sup>、今回文献レビュー委員会において国内で発生した前処置偶発症に関する新たなレビューが行われた。検討された 78 症例のうち、腸閉塞 37 例、虚血性腸炎 10 例、低ナトリウム血症 7 例、嘔吐などによって誘発された特発性食道破裂が 5 例、マロリーワイス症候群が 3 例であった。腸閉塞による死亡が 1 例(70 代女性)報告されていた。併存症は高血圧、腹部や骨盤の手術後、心疾患が多かった(論文投稿中)。国内からは、日本医療安全調査機構が「大腸内視鏡検査等の前処置に関係する死亡事例」を集積・分析している。2015-2019 年までに前処置に関わる死亡は 12 例あり、そのうち 9 例が 70 歳以上であった。腸閉塞 5 例、穿孔 2 例であり、その内の 4 例にがんが合併していた<sup>73)</sup>。国内外とも前処置に伴う偶発症は高齢者に多い傾向にあり、生命を脅かす重篤なケースもある。

### 2) 精神的負担

大腸内視鏡検査は侵襲的検査であり、検査に対する不安やがんへの不安などの精神的負担も伴う。UK FS trial の介入群(FS arm)を対象に、検査結果別に大腸がんへの不安等の精神的負担に関する質問票調査が検査前と検診 3-6 か月後に実施された。サーベイランス群の不安は、ポリープなし・低リスクポリープ群に比較してより少なく、検診に対して肯定的であった。内視鏡検査の結果にかかわらず大腸がんへの不安は検診後に改善した<sup>74)</sup>。オランダの研究では、全大腸内視鏡による精密検査目的で紹介された免疫法陽性者を対象に前向きに精神的負担が評価された。がん患者は検査 6 か月後でも精神的な負担とがんへの不安が強い。偽陽性の場合、精神的負担は検査 6 か月後には改善したが、17%ががんへの不安を強く感じていた<sup>34)</sup>。

また、内視鏡検査に対する不安やストレスは精密検査や次回のがん検診の受診バリアとなり、検診モダリティの選択にも影響する。Cai らの症例対照研究では、全大腸内視鏡の受診意図には経済的サポート・痛みや前処置への恐れが影響していた<sup>75)</sup>。また、全大腸内視鏡や CT コロノスコーピーで不快な経験や恥ずかしい経験をすると、次は別のモダリティを受けたいと思うか、いずれの検査も受けないと回答する傾向があった<sup>76)</sup>。

## V. 証拠のレベル

### 1. 利益

#### 1) 便潜血検査免疫法

大腸がん検診ガイドライン 2005 年版<sup>1)</sup>で国内の症例対照研究により一貫して死亡率減少効果が確認されている。今回はさらに WEO が提唱する代替指標評価を行った。便潜血検査化学法を参照基準として、advanced neoplasia(AN)と大腸がんを診断する免疫法の感度は化学法を上回り、特異度は同等であった。また、プログラム評価における免疫法の参加率は統計学的に有意に高率であった。陽性率は統計学的に有意ではないが高い傾向にあった。AN と大腸がんの検出率も化学法より有意に高く、中間期がんは少なかった。

以上より、免疫法は化学法と同等以上の死亡率減少効果があると判断した。死亡率減少効果を示す科学的根拠があり、証拠の信頼性は中等度と判定した(表 5)。

#### 2) 全大腸内視鏡検査

全大腸内視鏡検査の有効性を評価するランダム化比較対照試験(RCT)が進行中であり、最終結果は報告されていないため、観察研究と代替指標による評価を行った。

コホート研究と症例対照研究ではほぼ一貫して死亡率減少効果を認めるが、RCT に比べて観察研究は様々なバイアスの影響を受けやすい。さらに、大腸がん検診ガイドライン 2005 年版<sup>1)</sup>でも指摘されていたが、全大腸内視鏡検査の有効性を評価する観察研究には診療と検診の区別が明確でないなどの特有の問題がある。今回のレビューにおいても同様の問題があり、全大腸内視鏡の有効性を決定できる信頼性の高い結果は得られないと判断した。

また、S 状結腸鏡を参照基準にした代替指標による評価では、近位病変の検出と中間期がんが少ない点で全大腸内視鏡が優れているといえるが、全大腸内視鏡の検診参加率は有意に劣るため、ITT 解析では全大腸内視鏡の AN 検出率、大腸がん検出率は S 状結腸鏡を上回ることができなかった。

これらの評価をまとめると、死亡率減少効果を示す科学的根拠はあるが、証拠の信頼性は低いと判定した(表 5)。

この判定の後、2022 年 10 月に北欧諸国の RCT である NordICC 研究から中間解析が公表された。しかし、中間解析であることや ITT 解析で有意な死亡率減少効果が観察されなかったこともあり、全大腸内視鏡の証拠のレベルは変更されなかった。

### 2. 不利益

#### 1) 便潜血検査免疫法

免疫法の陽性率(要精検率)は高く、継続受診すると累積陽性率(累積要精検率)の差はさらに大

きくなると考えられる。その結果、精密検査である全大腸内視鏡やその前処置による偶発症のリスクも高まる。

## 2) 全大腸内視鏡検査

全大腸内視鏡の最も重要な不利益は前処置や検査に伴う偶発症である。国内における全国集計では手技中偶発症発生率は 0.24%であり、出血率 0.15%、穿孔率 0.03%であった<sup>9)</sup>。

前処置に伴う偶発症としては腸閉塞や虚血性腸炎、マロリーワイス症候群や電解質異常等が多く、死亡例も少数ではあるが報告されている<sup>72,73)</sup>。

現在の大腸がん検診プログラムの主力である免疫法と比較した場合、プログラム全体で実施される検査数は全大腸内視鏡検査を用いた検診プログラムで多くなる。また、全大腸内視鏡検査は non-advanced adenoma を含む大腸腫瘍性病変の検出力に優れているため、過剰診断が増加する可能性がある。それらのサーベイランスも含めると検診プログラム全体の全大腸内視鏡実施件数は明らかに全大腸内視鏡群で多くなり、偶発症発生件数も増加すると予測される。

## 3. 利益と不利益の対比

### 1) 便潜血検査免疫法

1 万人を対象に大腸がん検診を行った場合、化学法では大腸がんを 13 人程度、免疫法では 24 人程度を検出できる。また、化学法に比べて免疫法では、要精検者数、advanced neoplasia(AN)検出数が増加する(図 7)。

化学法と比べて、免疫法では 1 万人あたりの大腸がん検出数が 10 人程度増加する。しかし、化学法と比べて、免疫法の陽性者数は約 2 倍となり、全大腸内視鏡による精密検査数が著しく増加するが、number needed to scope(NNS)はほぼ同等である(図 8)。

この結果をもとに利益と不利益の対比では、利益はあるが不利益中等度と判断した。

### 2) 全大腸内視鏡検査

1 万人を対象に大腸がん検診を行った場合、免疫法では AN を 82 人程度、大腸がんを 20 人程度検出できる。S 状結腸鏡では AN を 168 人程度、大腸がんを 17 人程度検出できる。全大腸内視鏡では AN を 153 人程度、大腸がんを 11 人程度検出できる(図 9)。3 者の大腸がん検出数はほぼ同等だが、免疫法の NNS は 20、S 状結腸鏡の NNS は 17、全大腸内視鏡の NNS は 200 であり、全大腸内視鏡を用いたプログラムでは NNS が確実に増加し、全大腸内視鏡に伴う様々な不利益が増加する(図 10)。

この結果をもとに利益と不利益の対比では、利益はあるが、免疫法と S 状結腸鏡に比べて不利益は大きいと判断した。

#### 4. 証拠のレベル

##### 1) 便潜血検査免疫法

免疫法は死亡率減少効果はあり、証拠の信頼性は中等度、不利益は中等度と判断した(表 5)。

##### 2) 全大腸内視鏡検査

全大腸内視鏡は死亡率減少効果はあるが、証拠の信頼性は低く、不利益は免疫法や S 状結腸鏡に比べて大きいと判断した(表 5)。

## VI. 対象年齢

### 1. 便潜血検査免疫法

一般的にがん検診の対象年齢設定には、年齢階級別の利益と不利益の評価を行う。検診の利益は年齢階級別の有効性が重要であるが、不利益は年齢や対象となる疾患によって内容が異なる。また、対象となる疾患の疾病負荷の指標として、罹患率や死亡率の検討も行われる。

免疫法の死亡率減少効果を検討できるランダム化比較対照試験(RCT)が実施されていないため、観察研究や、間接的な根拠として有意な死亡率減少効果を示した便潜血検査化学法の RCT の対象年齢、諸外国の大腸がん検診の実施状況等を参考にした。一方、大腸がん検診の不利益は不必要な精密検査と精密検査における偶発症リスクを検討した。不必要な精密検査は、大腸がんの罹患率の低い若年層で相対的に大きいため、検診開始年齢の検討の指標とした。また、精密検査における偶発症は、高齢ほど多いため、検診終了年齢の検討の指標とした。さらに、高齢になると身体機能の低下により治療が制約されたり、治療に伴う合併症リスクが上がるため併せて検討した。

#### 1) 開始年齢

有意な死亡率減少効果を示した化学法の RCT<sup>15,17,19,20)</sup>では、45 歳から 80 歳までが対象者となっている。特に 50-74 歳は、スウェーデンの RCT<sup>19)</sup>を除いた 3 研究の対象年齢に含まれている。国内の多目的コホート研究で 40 代における死亡率減少効果が検討されている。検診受診はベースライン調査における自己申告で把握されており、40 代の検診受診によって死亡率は減少し、罹患率は増加する傾向であったが、いずれも統計学的な有意差は認めなかった<sup>77)</sup>。

不利益の観点から、免疫法の年齢階級別の大腸がんの number needed to scope(NNS: 大腸がん 1 例を発見するために必要な精密検査数)を検討した。日本消化器がん検診学会の平成 28 年度消化器がん検診全国集計調査より算出した大腸がんの NNS は 40-44 歳 73.7、45-49 歳 52.4、50-54 歳 36.3 であり、年齢が若いほど高値であった<sup>78)</sup>。

1975-2015 年の年齢階級別浸潤がん罹患率と死亡率の推移を検討すると<sup>79)</sup>、40 代、50 代とも浸潤がん罹患率は緩やかに上昇している一方、死亡率は緩やかな低下傾向がみられる。2018 年全国がん登録データでは 40-44 歳の年齢階級別罹患率が 10 万人あたり 23.1、45-49 歳 39.1、50-54 歳 68.5 であった<sup>80)</sup>。近年米国では 40 代の大腸がん罹患率が増加しており<sup>81)</sup>、米国のがん登録 SEER では 2013-2017 年の 40-44 歳年齢階級別罹患率が 10 万人あたり 19.4、45-49 歳 33.3、50-54 歳 61.8 であった<sup>82)</sup>。また、GLOBOCAN によると 2020 年の日本の 40-49 歳大腸がん罹患率は 10 万人あたり 28.1 であり、ブルネイ(34.4)、米国(31.1)、オーストラリア(29.5)、ハンガリー(29.2)に次いで世界第 5 位と高いレベルにある<sup>83)</sup>。U.S. Preventive Services Task Force 2021 年勧告では 45 歳開始に対して推奨グレード B としたが<sup>84)</sup>、日本や米国を除いたほとんどの国で 50 歳以上を対象に免疫法を用いた大腸がん検診プログラムが実施されている<sup>85)</sup>。

## 2) 終了年齢

有意な死亡率減少効果を示した化学法による RCT では、45 歳から 80 歳までが対象となっている<sup>15,17,19,20</sup>。特に 50-74 歳は、スウェーデンの RCT<sup>19</sup>を除いた 3 研究の対象年齢に含まれている。

不利益の観点から、精密検査として用いられる全大腸内視鏡の偶発症頻度を検討した。日本消化器内視鏡学会による Japan Endoscopy Database(JED)白書(2021 年)によると 65-74 歳と 75 歳以上の各群における手技中偶発症頻度は、出血率 0.302%と 0.296%、穿孔率は 0.072%と 0.079%、心肺関連の偶発症発生率は 0.009%と 0.010%で両群の差は認められなかった<sup>9</sup>。

高齢者における大腸がん切除手術の合併症発生頻度は、米国より大規模な報告があった。開腹術では 70-79 歳 20.6%、80 歳以上は 23.5%に重度な合併症が発生していた。腹腔鏡手術では 70-79 歳 12.5%、80 歳以上に 15%に重度な合併症が発生していた<sup>86</sup>。国内からは単施設からの報告はあったが、系統的な報告はなかった。基本的に年齢が高くなるほど手術合併症は徐々に増加する傾向にある。また、日本消化器がん検診学会による検診発見がんの追跡調査(平成 28 年度)で何らかの手術や内視鏡治療を受けているのは 70-74 歳/75-79 歳/80 歳以上の群でそれぞれ 95.0%/94.6%/90.9%であり、手術治療後のがん遺残なし(R0)の割合は、70-74 歳/75-79 歳/80 歳以上でそれぞれ 58.3%/65.7%/66.8%であった<sup>78</sup>。

1975-2015 年の 70-74 歳、75-79 歳、80 歳以上の年齢階級別浸潤がん罹患率と死亡率の推移を検討すると<sup>79</sup>、いずれも罹患率は緩やかに上昇している。一方、大腸がん死亡率は 2000-2005 年ごろより徐々に低下しているが、近年は横ばいであり<sup>80</sup>、日本の年齢調整大腸がん罹患率は国際的に見ても高いレベルにある<sup>83</sup>。また、諸外国の免疫法を用いた大腸がん検診プログラムは米国では 75 歳まで<sup>7</sup>、欧州においては 69 歳、74 歳、80 歳まで、または上限なし等一定の傾向はない<sup>85</sup>。

## 3) 本ガイドラインが推奨する対象年齢

免疫法の 40 代における死亡率減少効果を検討した研究はコホート研究 1 件のみである。この研究では、ベースラインでのがん検診への曝露を調べ、その後の追跡期間(平均 13.1 年)で発生した大腸がん罹患リスクと死亡リスクを検討している。追跡期間中に受けたがん検診に関する情報もなく、40 代における大腸がん検診の利益に関する信頼性の高い科学的根拠も乏しい。そのため、ガイドライン作成委員会では間接的な根拠として、有意な死亡率減少効果を示した化学法の RCT や大腸がん罹患率、死亡率の動向も組み合わせて判断された。

ガイドライン作成委員会では開始年齢 40 歳、45 歳、50 歳の 3 パターンが議論された。40 歳開始とした場合、若年の大腸がんを早期発見し死亡を防ぐ利益を重視する意見があった。また、開始年齢を 45 歳あるいは 50 歳とした場合、NNS が小さくなり不利益を最小化できることを重視する意見と、40 代の大腸がん罹患率が減少していないにもかかわらず受診機会がなくなることを懸念す

る意見もあった。議論を尽くしたが、決定的な科学的根拠がなく、開始年齢に関しては意見が一致しなかった。

現在の国の指針<sup>87)</sup>をもとにすでに40歳以上を対象に検診が実施されているにもかかわらず、40・50代の大腸がん罹患率は横ばいで国際的にも高いレベルにあることを重視し、ガイドライン作成委員会としては40歳開始を推奨するが、45歳または50歳開始も許容するという判断となった。免疫法による検診の開始年齢については、今後わが国の実際の状況分析評価に加え、マイクロシミュレーション分析や観察研究により検証することを課題とした。他方、高齢者においては精密検査である全大腸内視鏡や外科的処置の負担は大きく、偶発症や合併症の頻度も高くなる。各年齢階級の精密検査偶発症や術後合併症の頻度の差は小さいが、もともと身体機能が良好な高齢者に対して侵襲性のある処置が実施されている可能性がある。検査や治療に伴う偶発症や合併症を考慮すると、対策型検診においては様々なレベルの身体機能を持つ高齢者が受診することを配慮し、74歳で検診を終了することが妥当であると意見が一致した。ただし、74歳までに確実に大腸がん検診を受けるように勧奨したり、長期間検診受診がない者に対しては身体機能が保たれている場合に限り終了年齢を超えても受診機会を提供するよう配慮が必要である。

## 2. 全大腸内視鏡検査

全大腸内視鏡は死亡率減少効果を示す科学的根拠があるが、証拠の信頼性は低く、対策型検診としては推奨できないため、対象年齢の検討対象外となった。

## VII. 検診間隔

### 1. 便潜血検査免疫法

便潜血検査化学法のランダム化比較対照試験(Minnesota 研究)では、対照群と比較し、大腸がん死亡率は逐年検診群では 32%の減少(RR = 0.68 [95%CI: 0.56-0.82])、隔年検診群では 22%の減少(RR = 0.78 [95%CI: 0.65-0.93])とともに有効性が確認された。一方、検診間隔の直接比較では逐年検診群は隔年検診群と比較して 13%の大腸がん死亡率減少効果がみとめられたが、統計学的に有意な結果ではなかった<sup>15)</sup>。

また、免疫法の検診間隔については、オランダの NRSI 研究(non-randomized [comparative] study of intervention)の報告があった。免疫法による逐年検診、隔年検診、3 年毎の検診が実施され、2 ラウンドにわたる advanced neoplasia の検出率は逐年検診が隔年検診、3 年毎の検診と比較して点推定値では高い結果であったが、信頼区間は広く、特定の検診間隔がより優れる証拠も、同等であるという明らかな証拠もなかった<sup>88)</sup>。

ガイドライン作成委員会では逐年、隔年の 2 パターンが議論された。逐年検診に比べて隔年検診が累積陽性率(要精検率)・累積精密検査件数の低減につながることから隔年検診を主張する意見がみられた。一方で現在の逐年検診を隔年検診にする決定的な根拠はなく逐年検診を継続すべきだという意見も見られた。この点については、委員会を複数回開催し、検討を重ねたが委員会全体の合意には至らず、最終的にガイドライン作成委員会としては、検診間隔を 1 年から 2 年にすることも可能であると判断した。

### 2. 全大腸内視鏡検査

全大腸内視鏡は死亡率減少効果を示す科学的根拠があるが、証拠の信頼性は低く、対策型検診としては推奨できないため、検診間隔の検討対象外となった。

## VIII. 補足検討事項

### 1. 便潜血検査免疫法のカットオフ値

免疫法は、抗ヒトヘモグロビン抗体を用い、便中に含まれるヒトヘモグロビンを特異的に検出する。現在は採便容器、検出用試薬、自動測定装置を用い、便中ヘモグロビン量の定量的な測定が可能となっている。定量化により検査の陽性と陰性を分けるカットオフ値を設定することで、利益不利益バランスや精検処理能に応じて陽性率の調整を行うことができる<sup>89)</sup>。ただし、実際および理論上の採便量や、採便容器内の緩衝液量が異なるため、メーカー毎のカットオフ値には比較性がなく、複数のメーカーや検査キットを統合したテスト精度の評価は困難であり精度管理上大きな問題である。そこで、World Endoscopy Organizationでは、理論上はメーカー間の差がないであろう便中のヘモグロビン濃度として、糞便1gあたりのヘモグロビン量( $\mu\text{g/g}$ )に換算して評価することを推奨している<sup>90)</sup>。

わが国の大腸がん検診プログラムにおいては検診実施者毎にデバイスの選定とカットオフ値の設定がなされることが多く、実際にはメーカーの参考基準であるカットオフ値や、事業評価指標の一つとして40-74歳における陽性率(要精検率)の許容値7%以下を踏まえて設定されていると推測される。2018年度消化器がん検診全国集計調査によると<sup>91)</sup>、定量法が用いられていた施設においてはカットオフ値20-30  $\mu\text{g/g}$ 未満に設定している施設が最も多くの割合を占めるが(37.9%)、この範囲におけるカットオフ値は多くのメーカーの参考基準に該当する。

国内の検診プログラムにおいて複数のデバイスが使用されている状況から、国によって一律のカットオフ値を設定するのは難しい。好事例として、地域において一律のデバイスを選定することで一律のカットオフ値の設定が可能になり、適切な精度管理につながったという報告もあり<sup>92)</sup>、本来は一律のデバイス・一律カットオフ値を用いて管理するのが望ましいと考えられる。わが国のプログラムに適したカットオフ値の調整と運用についてさらなる検討を行う必要がある。

### 2. 便潜血検査の郵送法

便潜血検査郵送法の利点として受診率の向上が指摘されており、未受診者対策としても活用されている。文献レビュー委員会において欧米で実施された計16研究のメタアナリシスが行われた。郵送法は対照と比較して2.59倍(95%CI: 1.80-3.74)参加率が高くなるが、個々の設定での効果を予測する分布である95%予測区間は0.67-9.99であり、null-effectであった。

郵送法では搬送中の温度変化と保管期間も問題となる。免疫法の温度管理については、少数サンプルを用いたラボデータの解析に留まっている。国内で汎用されている検査キットについて冷蔵、室温、高温の3パターンで便中ヘモグロビンの残存率の経時的推移が検討され、冷蔵ではヘモグロビン残存率はほとんど変化がないが、室温や高温(35-40度)では時

間とともに減少する傾向がみられ<sup>93,94)</sup>、精度管理上配慮が必要である。そこで、温度変化や保管期間の影響を評価するために、郵送法を用いた大腸がん検診プログラムにおける陽性率や大腸がん検出率の季節変動が検討された。欧米で実施された6研究における夏季の陽性率は2.3-8.0%、冬季の陽性率は3.0-9.7%であった。5研究で冬季の陽性率が高く、夏季の陽性率との差は最小0.3%、最大2.3%だった。夏季の大腸がん検出率は0.13-0.19%、冬季は0.11-0.17%であり<sup>95-100)</sup>、夏季の大腸がん検出率が高かった。

近年温度の影響を受けにくい採便容器の改良も行われており<sup>93)</sup>、郵送法を導入することで受診率向上も期待できる。郵送法はすでに英国をはじめとして諸外国の検診プログラムに実装されており、温度変化の影響、検査回数やカットオフ値の課題が解決されれば日本においても郵送法は受診率対策として有望なツールとなりうる。わが国においては小規模の研究しか行われていないことから、国内における実行可能性の検証が必要である。

## IX. 推奨グレード

### 1. 便潜血検査免疫法(推奨グレード A)

観察研究と代替指標評価において、便潜血検査免疫法は便潜血検査化学法とほぼ同等の死亡率減少効果が期待できる。証拠の信頼性は中等度以上、不利益は中等度であり、対策型検診・任意型検診での実施を推奨する。検診陽性者が確実に精密検査(全大腸内視鏡検査)を受ける体制を作ることが必須である。

検診対象は 40-74 歳を推奨するが、45 歳または 50 歳開始も許容しうる。検診間隔を 1 年から 2 年にすることも可能である。採便回数も 1 回法でも 2 回法でも可能である。

対策型検診と任意型検診において、利益と不利益に関する適切な情報を医療者と検診対象者が共有し、検診対象者の判断を支援する仕組みを整える必要がある。

### 2. 全大腸内視鏡検査(推奨グレード C)

観察研究では死亡率減少効果が示されているが診療と検診の区別が明確ではなく、確実な証拠が得られなかった。また、代替指標評価でも全大腸内視鏡が S 状結腸鏡検査のテストパフォーマンスを上回る確定的な証拠は得られなかった。総合すると、全大腸内視鏡は死亡率減少効果を示す科学的根拠はあるが、証拠の信頼性は低く、対策型検診では実施しないことを推奨する。任意型検診においては利益と不利益に関する適切な情報を医療者と検診対象者が共有し、検診対象者の判断を支援する。

## X. 大腸がん検診の国際的評価

2019年のIARCの大腸がん検診ハンドブックでは、便潜血検査(化学法、免疫法)の隔年検診が大腸がん死亡率を減少させるという十分な科学的エビデンスがあるとし、全大腸内視鏡検査についても検診が実施されていない状態と比較すると、全大腸内視鏡による検診(1回のみ)は大腸がん死亡率を低下させる十分なエビデンスがあると述べている。その判断の根拠は観察研究とS状結腸鏡検査のランダム化比較対照試験(RCT)である。しかし、一部のIARCメンバーからは、効果推定値のばらつきとそれに関連する精度の限界、内視鏡検査による偶発症、S状結腸鏡のデータからの外挿の困難さにより、科学的根拠は限定的であるという意見もあった<sup>29)</sup>。

米国のPDQ(Physician Data Query)では、2022年大腸がん検診について便潜血検査(化学法、免疫法)、S状結腸鏡、直腸指診、全大腸内視鏡のレビューを各々独立して行っている<sup>101)</sup>。化学法についてはRCTで15-33%の死亡率減少効果があるとした。免疫法についてはテスト感度が評価され、全体として、化学法と比較して感度が実質的に向上しているように見えるが、特異度にある程度の低下がみられるとし、化学法がスクリーニング検査として受け入れられるなら、テスト精度がより高い免疫法のような検査を強く支持するとした。S状結腸鏡についてはRCTより22-31%の大腸がん死亡率減少効果がみられた。全大腸内視鏡はヒストリカルコントロールを用いた症例対照研究より遠位結腸では約60-70%の大腸がん死亡率減少効果がみられるとしたが、何らかの最低限のスクリーニングを行う対照群を含むヨーロッパのRCTが完了するまでは死亡率低下の程度も評価できないとした。また、全大腸内視鏡の不利益として偶発症、過剰診断/過剰治療、精神的負担、時間/労力および機会費用などの非経済的な不利益が精密検査時、結果説明時、サーベイランス、治療の各段階で発生するとしていた。

U.S. Preventive Services Task Forceは2021年5月に大腸がん検診のガイドラインの更新版を公開した<sup>84)</sup>。50-75歳は推奨グレードA、45-49歳は推奨グレードB、76-85歳は推奨グレードCであり、検診実施の判断ではShared Decision Makingを行うべきとしていた。推奨された検診方法は、便を用いた検査は高感度化学法(逐年)、免疫法(逐年)、便中DNA検査(1-3年毎)、画像検査は全大腸内視鏡(10年毎)、CTコロノグラフィ(5年毎)、S状結腸鏡(5年毎)、S状結腸鏡+免疫法(S状結腸鏡は10年毎+免疫法は逐年)である。各方法のネットベネフィットは、RCTからのエビデンスがない場合、観察研究やテスト精度、モデル解析によって評価された。検査方法毎に個別の推奨グレードはつけられなかった。スクリーニング方法の選択にあたっては、医師と患者が検診の頻度や受診場所、検査方法、前処置や麻酔法などの因子を考慮して決定するのがよいとしている。

米国U.S. Multi-Society Task Force(MSTF)は2017年ガイドラインにおいて検査モダリティを検査性能・コスト・実用的な考慮に基づいて、tier1からtier3の3つの階層にカテゴリー化している。免疫法(逐年)と全大腸内視鏡(10年毎)はtier1の検査として強く推奨されている。全大腸内視鏡の有効性評価に関しては観察研究によるエビデンスが採用されていた。MSTFガイドラインでは本ガイドラインと異なりGRADEによる科学的根拠の質と推奨の強さの評価が行われている

が、その評価結果の詳細は掲載されていない<sup>102)</sup>。Canadian Task Force on Preventive Health Care の 2016 年大腸がん検診ガイドライン<sup>103)</sup>では、60-74 歳に対して便潜血検査(化学法か免疫法)2 年毎か S 状結腸鏡(10 年毎)を推奨した(strong recommendation)。50-59 歳は weak recommendation であるが、同じ方法を推奨している。75 歳以上には大腸がん検診を推奨せず、全大腸内視鏡による検診も推奨されなかった。50-59 歳と 60-74 歳の推奨の違いは有効性評価研究の死亡率減少効果の違いである。60-74 歳に比べて 50-59 歳の大腸がん罹患率が低い<sup>104)</sup>ため RCT の検出力不足となり有意な死亡率減少効果が示されなかったと考察されていた。

英国の National Screening Committee(NSC: 国立検診委員会)では、2018 年の更新時に免疫法と大腸内視鏡検査(S 状結腸鏡)を用いた様々な検診ストラテジーを設定し、費用対効果分析を行った<sup>104)</sup>。免疫法の運用にあたっては、精密検査である全大腸内視鏡のキャパシティによって制約を受けるため、検診間隔・検診対象年齢・免疫法のカットオフ値別にストラテジーを作成し、許容しうる大腸内視鏡件数別に最適な条件を提示した。当時実施されていた化学法(60-74 歳、2 年毎)と比較すると、大腸内視鏡件数の設定にかかわらず、免疫法のほうが優れていた。また、免疫法による繰り返し検診のほうが、S 状結腸鏡による検診プログラムの総内視鏡件数よりも少ないことも示した。この成果により 2019 年にはスクリーニング検査を化学法から免疫法へ切り替えた。また、2020 年には受診率の低迷のため S 状結腸鏡による検診(55 歳、1 回のみ)を中止し、2021 年 4 月より免疫法 50 歳開始に切り替えつつある<sup>105)</sup>。一方で、ポーランドでは 2012 年より全大腸内視鏡検診を導入し、ドイツも全大腸内視鏡による検診を選択できるようになっている<sup>106)</sup>。

オーストラリアでは現在免疫法(50-74 歳、隔年)による検診プログラムを実施しているが、Cancer Council Australia(2017 年)<sup>107)</sup>によるガイドラインでは、免疫法の評価は推奨グレード C(エビデンス総体は勧告をある程度裏付けるものであるが、その適応には注意が必要)としていた。免疫法の有効性評価には中国のクラスターランダム化比較対照試験<sup>16)</sup>を採用し、追跡期間 8 年で有意な死亡率減少効果を示したが、性別や対象年齢別のテスト精度に関してはエビデンスが不十分と評価していた。対象年齢の設定にはモデル解析を実施していた。また、有効性、費用対効果、利益不利益バランスを最適化するためには、検診開始年齢を引き下げるのではなく既存の対象年齢 50-74 歳の参加者を増やすことに資源を投入すべきとも述べていた。2023 年 11 月に更新された大腸がん検診ガイドラインでは免疫法(隔年)は同じだが、検診対象年齢が 45 歳から 74 歳となった<sup>108)</sup>。一方で、S 状結腸鏡は市民の受け入れ、実施可能性、費用対効果に関する懸念があるとし<sup>109)</sup>、推奨されなかった<sup>108)</sup>。諸外国のガイドライン作成団体による全大腸内視鏡の有効性評価において、IARC は S 状結腸鏡の RCT と観察研究、USPSTF は観察研究やモデル解析、MSTF は観察研究の結果を重視して、全大腸内視鏡を推奨した。S 状結腸鏡の RCT のみで全大腸内視鏡を推奨する団体はなかった。

## XI. 考察

### 1. 利益に関して

#### 1) 便潜血検査免疫法

免疫法は化学法よりテスト精度が有意に優れており、食事制限等が不要で feasibility が高いなどの理由で、日本を含むアジアにおいて有効性を評価するためのランダム化比較対照試験(RCT)が行われずに広く普及してしまった<sup>85)</sup>。

近年新技术をより迅速に評価するために、テスト精度とプログラム評価を用いた代替指標評価の枠組みが明確化された<sup>2,29)</sup>。「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」2005年版<sup>1)</sup>において観察研究による有効性評価を行い有意な死亡率減少が示されていたが、本ガイドラインは追加で WEO の代替指標評価<sup>2)</sup>を行い、免疫法の有効性をさらに検討した。化学法を参照基準とする免疫法の代替指標評価は非常に適合性がよく、免疫法に対する評価と推奨グレードに関してはガイドライン作成委員会の委員が全員一致した。しかし、対象年齢や検診間隔、カットオフ値の設定など免疫法の運用に関してはさまざまな意見が出され、最終的に開始年齢は40歳・45歳・50歳、検診間隔は1年から2年にすることも可能であるとした。これら免疫法の運用に関する課題は、検診プログラムの効果の大きさや医療資源の活用にも大きく影響するにもかかわらず、国内研究は極少数に留まっている。国内の観察研究やモデル解析等の報告が待たれる。

#### 2) 全大腸内視鏡検査

欧米では全大腸内視鏡の有効性を評価する RCT が複数進行中であり、最終解析は報告されていない。2022年10月に報告された NordICC 研究の中間解析では、介入群における全大腸内視鏡の応諾率が42%と低いため、ITT 解析では有意な死亡率減少効果は示されなかった。しかし、観察開始8年目ごろより介入群の死亡率が対照群より低くなっているため、15年目の最終報告まで注視する必要がある<sup>49)</sup>。

RCT の代わりに文献レビューで採用した観察研究では、ほぼ一貫して死亡率減少効果が示されたことをガイドライン作成委員会は重視した。しかし、全大腸内視鏡検査に関する観察研究には、観察研究自体に伴うバイアスリスクに加えて、大腸がん検診に特有のバイアスリスクがある。特に全大腸内視鏡による検診では、検診受診の把握方法が問題であり、近年は様々なアルゴリズムや解析方法により診療と検診の識別が進んでいるが、完全に解決できたわけではない。様々なバイアスリスクを総合して評価し、観察研究のみでは全大腸内視鏡の有効性を決定できる信頼性の高い結果は得られないと判断された。

そこで、観察研究の評価を補うために S 状結腸鏡検査を参照基準とした代替指標評価も議論された。代替指標評価では、全大腸内視鏡の大腸がん検出率が S 状結腸鏡を上回るという確定的な証拠は示されず、全大腸内視鏡の受診率は S 状結腸鏡を有意に下回った。

最終的に全大腸内視鏡検診の有効性に関する確固たる根拠は得られないと判断された。

Bretthauer らは観察研究やモデル研究に基づくがん検診ガイドラインに対して警鐘を鳴らして

おり、RCTの結果を待って評価すべきと勧めている<sup>110)</sup>。実際に、NordICC研究のほか、スペインのCOLONPREV研究の最終解析結果も近く公表されるため、それらによって推奨グレードが変更される可能性はある。

## 2. 不利益に関して

### 1) 便潜血検査免疫法と便潜血検査化学法の比較

便潜血検査自体に侵襲性はないが、検査陽性になった場合は全大腸内視鏡による精密検査を受けるため、不必要な精密検査(偽陽性)と全大腸内視鏡検査の偶発症が不利益となる。

免疫法は化学法に比べて陽性率(要精検率)が高いが、テストパフォーマンス RCT のメタアナリシスから算出された number needed to scope(NNS)はほぼ同等であった(図 8)。カットオフ値や対象年齢、検診間隔の設定によっては不必要な精密検査件数が増え、過剰診断や偶発症リスクも高まる。一般的に高齢者において偶発症リスクが高く、少数ではあるが前処置による死亡例も報告されている。日本消化器内視鏡学会による Japan Endoscopy Database(JED) 白書から的高齢者における偶発症発生率に関する詳細報告が待たれる。一方、化学法に比べて免疫法の偽陰性は少なく、中間期がん発生率も少ない。総合的な判断としては、免疫法の不利益は化学法と同等かそれより大きい。

### 2) 全大腸内視鏡検査、便潜血検査免疫法、S 状結腸鏡検査の比較

検診プログラムとして全大腸内視鏡と免疫法、S 状結腸鏡の不利益を NNS で比較した場合、テストパフォーマンス RCT のメタアナリシスから算出された全大腸内視鏡の NNS は 200、免疫法の NNS は 20、S 状結腸鏡の NNS は 17 であり、大きな差があった(図 10)。

全大腸内視鏡は腸管洗浄剤による前処置も含めて侵襲の大きい検査であり、国内の全国集計では手技中偶発症発生率は 0.24%であり<sup>9)</sup>、前処置に伴う偶発症としては痙攣、意識障害、ショック等が多く、死亡例も少数ではあるが報告されている<sup>72,73)</sup>。U.S. Preventive Services Task Force では、スクリーニング内視鏡検査は便潜血検査陽性のため実施される内視鏡検査よりも生検や腺腫切除が少ないため、深刻な出血・穿孔の発生率は低いとしているが<sup>84)</sup>、スクリーニング内視鏡検査が実際に導入された場合は総内視鏡検査数が増加するため、総偶発症発生数は増加すると予測される。日本消化器内視鏡学会による JED 白書ではスクリーニング内視鏡のみの偶発症頻度は報告されておらず<sup>9)</sup>、今後の調査が期待される。

さらに全大腸内視鏡は検査に対する不安やがんへの不安などの精神的な負担も大きい。検査前の不安等を経時的に追跡すると改善傾向はみられるが<sup>74)</sup>、大腸がん患者や偽陽性者の一部は検査 6 か月後でも精神的な負担とがんへの不安が継続しており、注意が必要である<sup>34)</sup>。

総合すると全大腸内視鏡には免疫法以上の不利益があることは確実と考えられる。

## XII. 研究への提言

本ガイドラインでは、大腸がん検診の便潜血検査免疫法と全大腸内視鏡検査について、科学的根拠に基づく推奨を示した。現時点でのエビデンスとしては、エビデンスレポートや本ガイドラインにまとめた限りであるが、ここで採用した研究のほとんどは、国外で行われた研究に基づいたものであり、わが国で行われた研究は少数である。

本ガイドラインでは、免疫法の実施を推奨した。免疫法は有効性評価のためのランダム化比較対照試験(RCT)は実施されていないが、観察研究と代替指標による評価から化学法と同等の死亡率減少効果が期待できると判断された。しかし、日本と海外のがん検診プログラムを比べると、対象年齢・検診間隔・採便回数・カットオフ値が異なる。近年欧州を中心に実施されているテストパフォーマンス RCT やテスト精度研究においては、検診回数や採便回数、カットオフ値が検討されている。対象年齢に関する検討でも、テストパフォーマンス RCT によって評価が可能かもしれない。また、米国の U.S. Preventive Services Task Force のように、マイクロシミュレーション分析によって対象年齢や検診間隔を決定するような試みも検討されるべきである。文献レビューで採用された研究において、国内からの報告は極めて少なく、国内において免疫法が研究課題として認識されていない可能性がある。免疫法の運用に関する国内研究の実施が期待される。さらに、免疫法の運用に関わるカットオフ値や検診間隔は検診プログラムにおける全大腸内視鏡検査実施件数に大きく影響するため、医療資源の観点からの検討も必要であろう。

一方、全大腸内視鏡は観察研究と代替指標を用いた評価をもとに推奨グレード C(対策型検診としては実施しないことを推奨)と判断された。証拠の信頼性は低い、観察研究や NordICC 研究の中間報告における per-protocol 解析において全大腸内視鏡の有意な死亡率減少効果が示されている<sup>49)</sup>。しかし、有効性評価においては RCT によるエビデンスが優先されることには変わらない。国内の Akita pop-colon trial を始め、米国や欧州から RCT が進行中である。これらの RCT の結果が複数公表された段階で再評価を行うことが必須である。

また、全大腸内視鏡の重要な不利益として、前処置や検査による偶発症がある。特に高齢者にとっては検査の負担が大きく、偶発症のリスクも高い。日本医療安全調査機構の「大腸内視鏡検査等の前処置に係る死亡事例の分析」<sup>73)</sup>によると年間 500 万件もの大腸内視鏡検査が実施され、高齢者の検査件数も増加している。死亡や出血・穿孔等の重篤な事例は非常に稀ではあるが重大な不利益であり、がん検診の対象年齢設定(特に終了年齢)において不可欠な情報である。内視鏡検査受診者の年齢・基礎疾患の有無に加えて、大腸内視鏡検査の目的(検診・診断・サーベイランス等)や前処置の方法、転帰等も含めた悉皆性の高い国内データ報告が期待される。

さらに、全大腸内視鏡は限られた医療資源であるため、検診に対応できる検査医療機関数や内視鏡医数などの事前調査が必要である。そして、検診陽性者のサーベイランス方針も検診プログラムにおける全大腸内視鏡検査実施件数に大きく影響する。特に便潜血検査陽性者において全大腸内視鏡で腫瘍性病変を認めない場合(negative colonoscopy)が問題となる。Negative colonoscopy の中間期がんリスクは低いため、ある程度検診間隔を空けることは可能と考え

られる。その判断の根拠となるような前向き研究の実施が期待される。近年ポリペクトミー後の大腸がん罹患・死亡リスクに関する大規模コホート研究が公表されており<sup>111)</sup>、腺腫のサイズや個数別にポリペクトミーやサーベイランスの方針を検討する研究も報告されている<sup>112)</sup>。これらの情報を反映した国内のサーベイランスガイドラインの更新が期待される。

最後に、対策型検診における共同意思決定 Shared Decision Making(SDM)のあり方についても検討が必要である。SDMとは、医療の利益と不利益を示したうえで、個人の価値観を踏まえ、患者が医療者とともに最良の医療を選択するプロセスである<sup>113)</sup>。がん検診におけるSDMの目的は診断や治療に関する正しい情報の伝達だけでなく、科学的根拠に基づく意思決定をサポートし、誰もが公平にがん検診を含む医療的ケアにアクセスできるように支援することである。U.S. Preventive Services Task Forceのレビューではがん検診のような予防的な医療においてSDMが重視されるのは、複数の検診方法が選択できる場合や推奨グレードCのように利益と不利益の差が小さい場合とされている。しかし、SDMの本来の目的は誰もが科学的根拠を理解し、正しく選択できるように支援することなので、推奨グレードA/Bのような有効性が確立した予防方法であってもすべての人にSDMが適切に実施されるのが望ましい<sup>114)</sup>。がん検診の対象は無症状健常者であることも考慮すれば、診療と同様に検診の利益不利益情報を伝え、受診者自身が検診の必要性を認識し、個別の要素を考えながら受診を継続する意義を見いだせるように支援する体制整備が必須であろう。便潜血検査のように安全性が高い有効な検査であっても同様である。しかし、対策型検診を担当する医師や保健師の時間的制約やがん検診の利益への過大評価などから、SDMを実施する環境は整っていない。

現在、がん検診におけるSDMのあり方について厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)においても検討が行われている。具体的には対策型検診におけるDecision Aids(意思決定支援ツール)の開発研究が進行している。Decision Aidsは患者の知識を向上させ、個人の価値観を尊重した選択を促進するとともに、不確実な情報に基づく判断を減少させることが報告されている<sup>115)</sup>。検診受診・精密検査受診を促進する効果や、逆に不要な医療を減少させることによる医療費抑制効果も期待される。地域やがん検診毎に検診対象者の特性も異なり、がん検診の提供形態にも集団検診と個別検診があるため、それぞれの状況に対応した意思決定支援ツールの開発と、これらを用いた介入研究の実施が期待される。

### XIII. おわりに

最後に、日本では依然として大腸がん検診受診率が低く、大腸がん死亡率低下は鈍化し、国際的にみても大腸がん死亡率が高い状態にある。今回のレビューにおいて、全大腸内視鏡検査のスクリーニング検査としての効果は十分ではなかったものの、全大腸内視鏡の精密検査・診断方法としての重要性は変わりなく、大腸がんの診断には不可欠の検査である。わが国の大腸がん死亡率が他の先進国に比べて明確な低下が認められない理由として、大腸がん検診受診率が低いことに加えて、精密検査としての内視鏡検査の受診率が低いことも要因として考えられる。そこで、日本における大腸がん検診の最優先課題として、検診受診率・精検受診率向上に早急に取り組む必要がある。将来的には検診の実施を検討する立場の者や関連学会等の専門家、検診を受ける市民とで意見交換を行い、大腸がん検診を2次予防のみに限定せず、科学的根拠に基づき、ポリペクトミーやサーベイランスなど診療における予防的介入も含むプログラム構築を目指す必要がある。

## 補足説明:代替指標評価の概念

2019年7月文献レビューが開始された時点では全大腸内視鏡の有効性を評価したRCTの報告がなく、本ガイドライン作成中の2022年10月に北欧諸国のNordICC研究から中間解析が公表されているのみである<sup>49)</sup>。その他のRCTからも死亡率減少効果に関する報告がないため、本ガイドラインでは観察研究による評価に追加してWEOの代替指標評価を行い、全大腸内視鏡の有効性を評価した。この議論の中で、WEOの代替指標評価ではなく、感度・特異度で判断する方法やS状結腸鏡のRCTの結果を外挿して判断する方法も提案された。

がん検診に新しい検査技術(以後、新技術)を採用する場合、RCTによる有効性評価が長く用いられてきた。しかし、RCTは確実な科学的根拠が得られる一方、多くの費用や時間を要する。そこで、中間アウトカムによる新技術の有効性を評価することが長年期待され、議論されてきた。ここでは、中間アウトカムによる新技術の有効性評価の議論をまとめ、全大腸内視鏡の有効性評価にWEOの提唱する代替指標評価を用いた理由を説明する。

新技術の開発からがん検診への実装に至るプロセスには段階的な評価が必要である。WEOの代替指標評価以前に、Pepeらはバイオマーカーの開発とがん検診への応用を見据え、その評価プロセスを表6のように5段階で示した。具体的には、患者集団における臨床的な有効性を確認する初期段階(Phase1/2)に続いて、Phase3以後は検診の有効性評価として健常者を対象に評価を行う。Phase3ではバイオマーカーの感度・特異度が測定され、検診において「陽性」と判断する基準を定める。Phase4では前向き研究により検診プログラムとしてテストパフォーマンスRCTを評価し、検診の実効性を見据えてカットオフ値や偽陽性率、中間期がん発生率などを測定し、Phase5において死亡率をアウトカムとしたRCTを行い、検診プログラムとしての新技術の評価が最終的に決定されるとしている<sup>116)</sup>。PepeのPhase3はWEOの代替指標評価のテスト精度に相当し、テストパフォーマンスはPhase4に相当する。また、Phase4には中間期がん発生率も含まれる。

Lordらは代替指標評価を行う条件を示した。新技術の感度・特異度の測定は必須とし、さらに新技術により追加的に検出される病変スペクトラム、治療効果、安全性・費用の検討を条件に挙げている<sup>117)</sup>。標準方法で発見された病変と新技術によって追加で発見される病変のスペクトラムが異なると治療の価値が異なる可能性があるため、病変スペクトラムの比較検討は重要視されている。また、WEOは代替指標評価を実施する前提条件として、(1)RCTで死亡率減少効果が確立され、(2)生物学的機序が類似した検査方法を参照基準とすることを挙げている<sup>2)</sup>。条件(2)は、検出病変が異なる方法をテスト精度だけで判断することが難しいことを示している。

もし、感度・特異度のみで全大腸内視鏡の有効性評価を行うならば、前提条件として化学法と免疫法のように<sup>118)</sup>、標準方法と新しい検査法によって検出される病変スペクトラムが生物学的に同一である必要がある。Grobbeeらの研究では、serrated polyp検出率はS状結腸鏡のほうが高く、non-advanced adenoma検出率は全大腸内視鏡のほうが高く、両者の検出病変スペクトラムが異なることを報告している<sup>28)</sup>。また、近年公的データベースを用いた大型研究で病理組織型別の大

腸がんリスクが明らかになりつつある<sup>111)</sup>。例えば、hyperplastic polyp や tubular adenoma 切除後の大腸がん死亡リスクは一般集団とほぼ同等であるため、全大腸内視鏡によってこれらの検出数が増加しても必ずしも大腸がん死亡率減少につながらない。すなわち、新技術のテスト精度が標準方法のテスト精度を上回り、検出病変数が増加しても、死亡率減少につながるか不明である。

また、テスト精度を比較する研究は横断研究デザインであるため、新技術によって追加された病変が過剰診断か早期診断であるのか区別できない<sup>119)</sup>。さらに、中間期がんも評価できないため、テスト精度が過大評価となる可能性もあることから、テスト精度だけでは判断できない。

WEO の代替指標評価はテスト精度の評価を経て、最終的に 1 ラウンド以上の検診により参加率(受診率)、大腸がん/advanced neoplasia 検出率、偽陽性率、中間期がん発生率、検診の不利益について参照基準となる標準技術と新技術を比較することでプログラムとしての評価は可能としている(表 3)。本ガイドラインで実施した代替指標による全大腸内視鏡の評価は、NordICC 研究(従来の死亡率減少効果をアウトカムとする RCT)において有意な死亡リスク減少が示されなかったという中間解析結果<sup>49)</sup>と矛盾せず、WEO の代替指標評価が有用である可能性を示している。

しかし、代替指標評価は複数の研究を各相の結果として積み重ね、統合した結果に基づく推測である。厳格な研究計画のもとで実施される RCT と異なり、テストパフォーマンス RCT では介入の効果を直接確認することができないため、代替指標による評価が RCT による評価の信頼性を上回ることはないことに留意すべきである。最終判断は死亡率減少効果を評価する RCT を待つ必要がある。

## 図表一覧

- 表 1. 証拠のレベルと推奨グレードとの対応(改訂版)
- 表 2. 推奨グレードの定義(改訂版)
- 表 3. WEO(世界内視鏡学会)の代替指標評価のフレームワーク
- 表 4. 便潜血検査化学法のランダム化比較対照試験
- 表 5. 大腸がん検診:証拠のレベル
- 表 6. がん検診における新技術の評価プロセス

- 図 1. 大腸がん検診の Analytic Framework
- 図 2. 代替指標による便潜血検査免疫法の評価
- 図 3. 便潜血検査免疫法(カットオフ値別、採便回数別)と化学法のテスト精度メタアナリシス
- 図 4. 全大腸内視鏡検査の大腸がん罹患率減少効果を検討した観察研究
- 図 5. 全大腸内視鏡検査の大腸がん死亡率減少効果を検討した観察研究
- 図 6. 代替指標による全大腸内視鏡検査の評価
- 図 7. 対象者 1 万人の便潜血検査免疫法による大腸がん検診プログラムの流れ
- 図 8. 便潜血検査免疫法の利益と不利益の対比(大腸がん)
- 図 9. 対象者 1 万人の全大腸内視鏡検査による大腸がん検診プログラムの流れ
- 図 10. 全大腸内視鏡検査の利益と不利益の対比(大腸がん)
- 図 11. 全大腸内視鏡検査の利益と不利益の対比(Advanced neoplasia)

参考. ITT 集団における全大腸内視鏡検査(1 ラウンド) vs. 便潜血検査免疫法(累積 2 ラウンド)のテストパフォーマンス RCT 結果(SCREESCO 研究)

表 1. 証拠のレベルと推奨グレードとの対応(改訂版)

		不利益の程度			推奨グレードとの対応	
		小	中	大		
利益の有無と信頼性 大 ↑ ↓ 小	死亡率減少効果 (利益の大きさ)	証拠のレベル(利益)				
	あり (Positive)	証拠の信頼性が高い (HIGH)	利益はあるが、 不利益小	利益はあるが、 不利益中等度	利益はあるが、 不利益大	A
		証拠の信頼性は中等度 (MODERATE)				C
		証拠の信頼性は低い (LOW)	利益はあるが、信頼性は低く、不利益あり			I
	不明 (Insufficient)	利益は不明だが、不利益あり			D	
なし (Negative)	証拠の信頼性は低い/中等度/高い (LOW / MODERATE / HIGH)			利益はなく、不利益あり		

表 2. 推奨グレードの定義(改訂版)

推奨グレード	評価	対策型検診	任意型検診
A	利益はあり、不利益が中等度以下と判断する	推奨	推奨
C	利益はあるが不利益が大、または利益はあるが証拠の信頼性は低く不利益ありと判断する	実施しないことを推奨	利益と不利益に関する適切な情報を提供し、個人の判断に委ねる
I	利益は不明だが不利益ありと判断する	実施しないことを推奨	利益と不利益に関する適切な情報を提供し、個人の判断に委ねる
D	利益はなく不利益ありと判断する	実施しないことを推奨	実施しないことを推奨

表 3. WEO(世界内視鏡学会)の代替指標評価のフレームワーク

	特性	第 1 目的	第 2 目的	集団
Phase 1	後ろ向き評価; 症例対照研究でのがんと対照の分別能力	診断されているがんを見つける 1.1 真陽性率と偽陽性率の評価	1.2 サンプルング法の確立 1.3 品質管理の最適化 1.4 研究エンドポイントの微調整	症例; がんと診断された集団で過半数が治療可能な病期で症状がない。 対照はがんがない。 ペアテストが望ましい。
Phase 2	既存の方法とのペアテストによる前向き臨床試験; 一連の腫瘍性病変の発見	顕在化する前の初期腫瘍の発見能力 2.1 発がん過程に沿った病期の腫瘍、特に advanced adenoma を含む前臨床期病変の発見 精度 2.2 検査の最終的なフォーマット(サンプルとカットオフ)の確定 検査結果データベースの最小量の装備	2.3 より精度の高い精度特性の評価 2.4 診断精度に影響する因子の情報 2.5 標本数とエンドポイント 2.6 信頼性のある検査結果データベース 2.7 発見できないサブグループの同定	早期がんや advanced adenoma を含んでいて症状の有無の情報がある。 評価する検査は診断過程の前に行われ、同時に報告される。
Phase 3	初回検診(シングルラウンド)の評価	検診発見病変の性質; 偽陽性率、検査の受容性 3.1 検査の精度特性、偽陽性を含む発見に関連した指標の収集 3.2 受容性の評価	3.3 検診発見病変の性質と頻度 3.4 実行可能性 3.5 診断過程を含む費用の事前評価	典型的な検診環境; 新しい検査と既存の検査を別のコホートで実施し、受診勧奨からアウトカムまで追跡
Phase 4	繰り返し検診(マルチラウンド)の評価	腫瘍病変の減少の評価と偶発症 4.1 死亡率減少効果の直接評価あるいはモデルでの評価	4.2 広義の利益 4.3 正確な費用 4.4 2回目以降の検診の参加率 4.5 フォローアップ順守率 4.6 発見病変の治療可能性 4.7 検診間隔 4.8 偽陰性率	検診プログラムとして実施された可能性のある集団から無作為抽出; ヒストリカルコントロールか別の検査とのランダム化比較対照試験

Young GP, et al. Cancer. 2016;122(6):826-39.<sup>2)</sup> より作表

表 4. 便潜血検査化学法のランダム化比較対照試験

Study 文献番号	Finland, 2015 <sup>14)</sup>	Jiashan, 2003 <sup>16)</sup>	Burgundy, 2004 <sup>18)</sup>	Funen.,2004 <sup>20)</sup>	Göteborg, 2008 <sup>19)</sup>	Nottingham, 2012 <sup>17)</sup>	Minnesota, 2013 <sup>15)</sup>
国	Finland	China	France	Denmark	Sweden	UK	US
割付	個人	クラスター	クラスター	個人	個人	個人	個人
リクルート	2004-2012	1989	1988/1989	1985	1982/1987/1990	1981-1991	1975-1978
最終ラウンドで対照群 FOBT 追加	なし?(パイロット ト地域プログラ ム)	なし	なし	なし	なし	なし	なし
National program 開始	2019(パイロッ ト)		2002	2014	2008	2006	NA
対象年齢	60-69 歳	≥30 歳	45-74 歳	45-75 歳	60-64 歳	45-74 歳	50-80 歳
追跡年数	4.5 年	8 年	11 年	17 年	19 年	28 年	30 年(罹患 18 年)
便潜血種別	Hemoccult	RPHA-FOBT	Hemoccult	Hemoccult II	Hemoccult II	Hemoccult	Hemoccult
検査日数/検体数	3 日法/6 検体	1 日法/2 検体	3 日法/6 検体	3 日法/6 検体	3 日法/6 検体	3 日法	3 日法/6 検体
1 ラウンド参加率(%)	70	NR	53	67	62	53	記載なし
総ラウンド参加率(%)	92	NR	70	67	70	60	90
検診間隔	2 年	NA	2 年	2 年	2 年	2 年	1 年
検診群対象数	180,210	94,423	45,642	30,967	34,144	76,056	15,570
男:女	89,712:90,498	48,180:46,243	21,688:23,954	14,864:16,103	*	*	7,489:8,081
対照群対象数	180,282	97,838	45,557	30,966	34,164	75,919	15,394
男:女	89,807:90,475	49,921:47,917	22,121:23,436	14,850:16,116	*	*	7,434:7,960
検診総回数	2	1	6	9	2-3	3-5	6
初回陽性率(%)	2.3	4.2	2.1	1.0	3.8	2.1	NR
all rounds 陽性率(%)	2.5	NA	1.5	1.5	4.1	NR	NR
罹患率							
CRC/介入群	903/180,210	361/94,423	699/45,642	889/30,967	721/34,144	2,279/76,056	417/15,532
							435/15,532

CRC/対照群	811/180,282	367/98,838	696/45,557	874/30,966	754/34,164	2,354/75,919	507/15,363	507/15,363
RR (95%CI)	1.11(1.01-1.23)	1.03	1.01(0.91-1.12)	1.02(0.93-1.12)	0.96(0.86-1.06)	0.97(0.91-1.03)	0.81(0.71-0.93)	0.85(0.74-0.96)
CRC 死亡率								
CRC/介入群	170/180,210	190/94,423	254/45,642	362/30,967	252/34,144	1,176/76,056	200/15,570	237/15,587
CRC/対照群	164/180,282	224/98,838	304/45,557	431/30,966	300/34,164	1,300/75,919	295/15,394	295/15,394
RR (95%CI)	1.04(0.84-1.28)	0.89	0.84(0.71-0.99)	0.84(0.73-0.96)	0.84(0.71-0.99)	0.91(0.84-0.98)	0.68(0.56-0.82)	0.78(0.65-0.93)
全死因死亡率								
CRC/介入群	8,000/180,210	NR	NR	12,205/30,967	10,591/34,144	40,681/76,056	11,072/15,570	11,004/15,587
CRC/対照群	7,963/180,282	NR	NR	12,248/30,966	10,432/34,164	40,550/75,919	10,944/15,394	10,944/15,394
RR(95%CI)	1.00(0.97-1.04)	NR	NR	0.99(0.97-1.02)	1.02(0.99-1.06)	1.00(0.99-1.02)	1.00(0.99-1.01)	0.99(0.98-1.01)
備考	独自のリスクアセスメントを行っている FOBT 陽性は Sigmoidoscopy 精検 FOBT 陰性ただしリスク有は Sigmoidoscopy 精検、このため要精検率は 4.2% 以上となる							
	途中で4年間休止後再開 スクリーニング実施 (1976-1982/1986-1992)							

出典：大腸がん検診エビデンスレポート 2023 年度版 p.64-65

表 5. 大腸がん検診: 証拠のレベル

方法	死亡率減少効果	証拠の信頼性	不利益の程度
便潜血検査 免疫法	死亡率減少効果を示す 科学的根拠がある	証拠の信頼性は中等度	不利益は中等度で、化 学法に比べて大きい
全大腸内視鏡 検査	死亡率減少効果を示す 科学的根拠がある	証拠の信頼性は低い	不利益は S 状結腸鏡や 免疫法に比べて大きい

出典: 大腸がん検診エビデンスレポート 2023 年度版 p.365

表 6. がん検診における新技術の評価プロセス

段階	分類	研究の 対象	概要	期待される成果
Phase 1	探索的研究	患者	臨床への応用を確定する	臨床応用できる測定法 の開発
Phase 2	臨床的測定 法の妥当性 検証	患者	臨床的測定を行い、特定疾 患の検出を確定する	患者対象の感度・特異 度
Phase 3	遡及的・縦 断的研究	健常者	バイオマーカーにより症状発 現より早期の段階で診断可 能であること、検診で「陽性」 と判断する基準を定める	無症状者対象のテスト の感度・特異度
Phase 4	検診の前向 き研究	健常者 (検診受 診者)	検査により検出できる病変の 範疇や特性を検討する 精密検査の対象となる偽陽 性率を確定する	検診の実行可能性 中間期がんの把握 プログラム感度
Phase 5	がん対策と しての検証	健常者(検 診受診者)	検診を行うことで減少できる 疾病負担の割合を確定する	罹患率・死亡率減少効 果

Pepe MS et al. J Natl Cancer Inst. 2001;93(14):1054-61.<sup>116)</sup> より作表

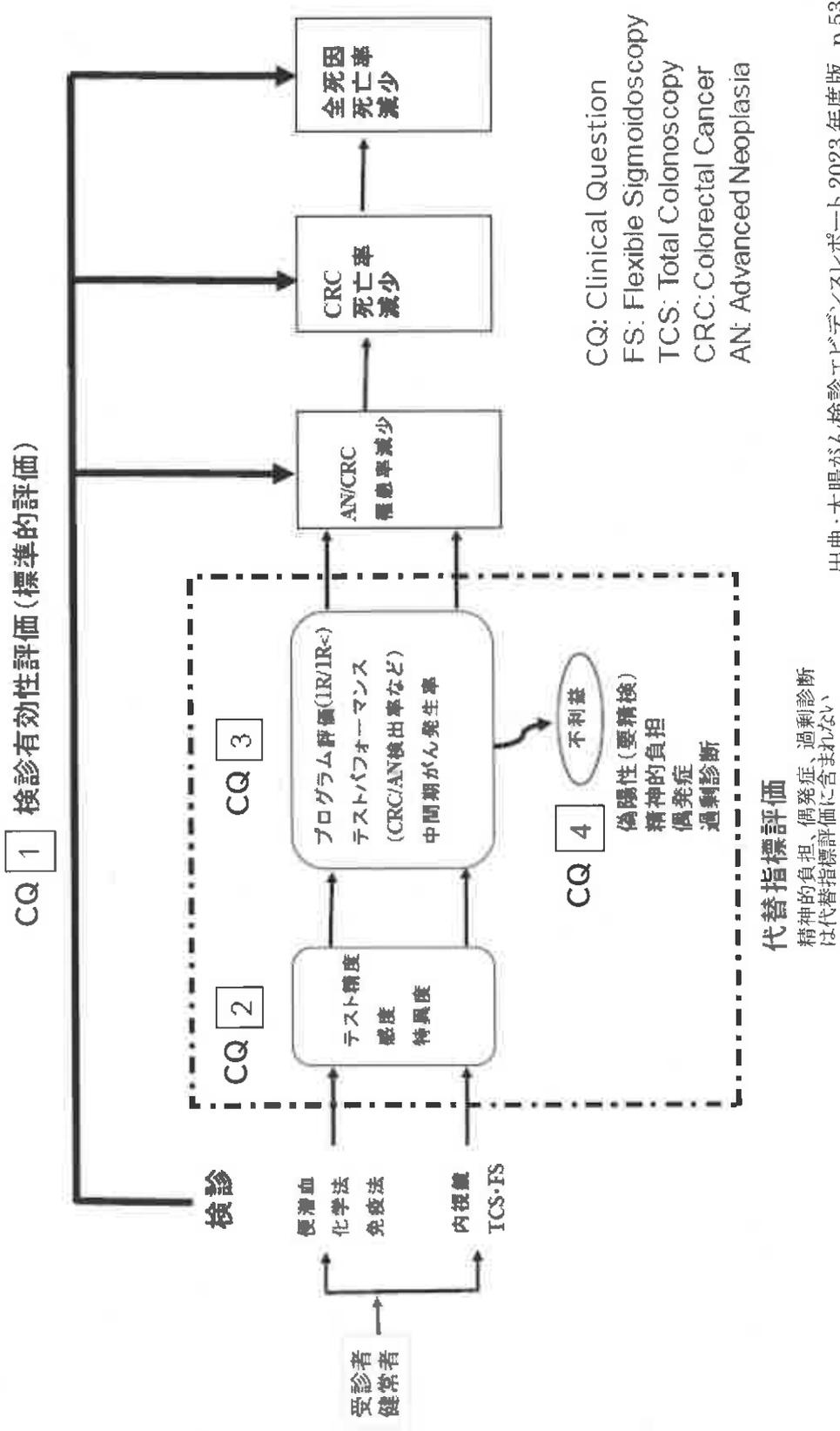
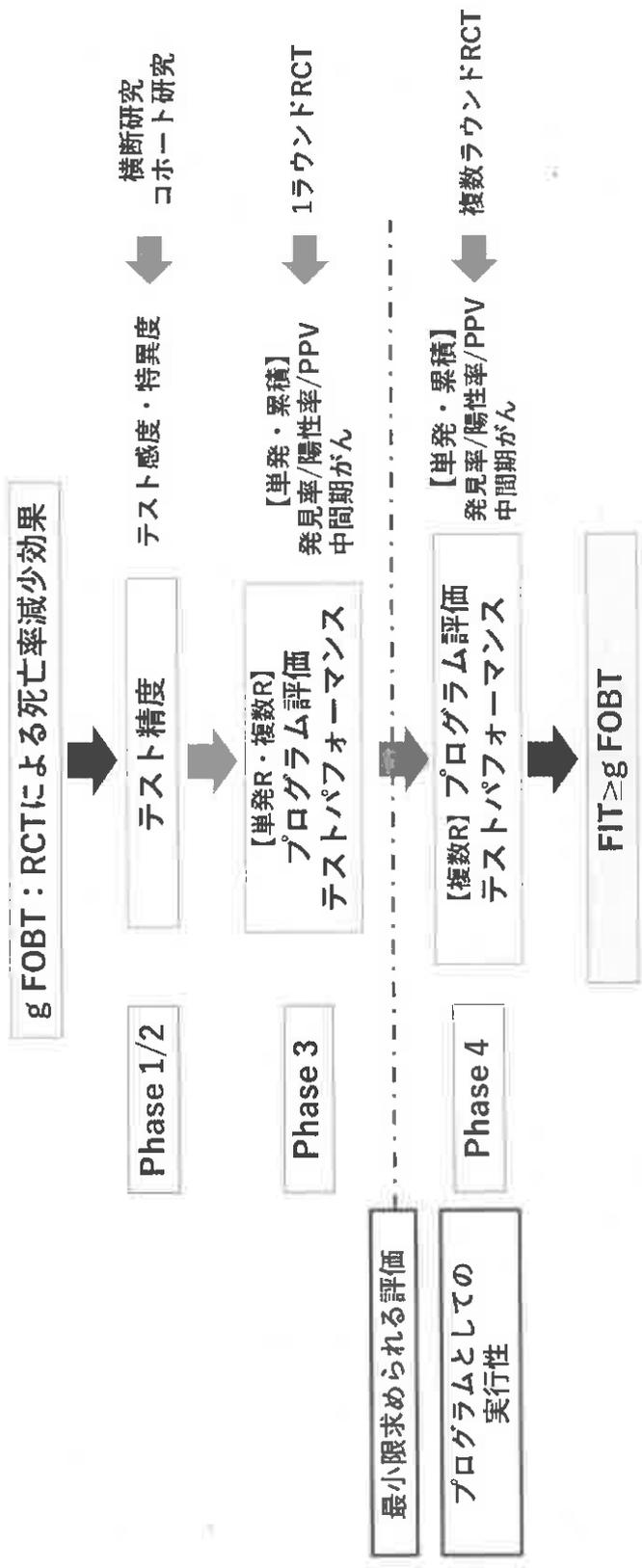
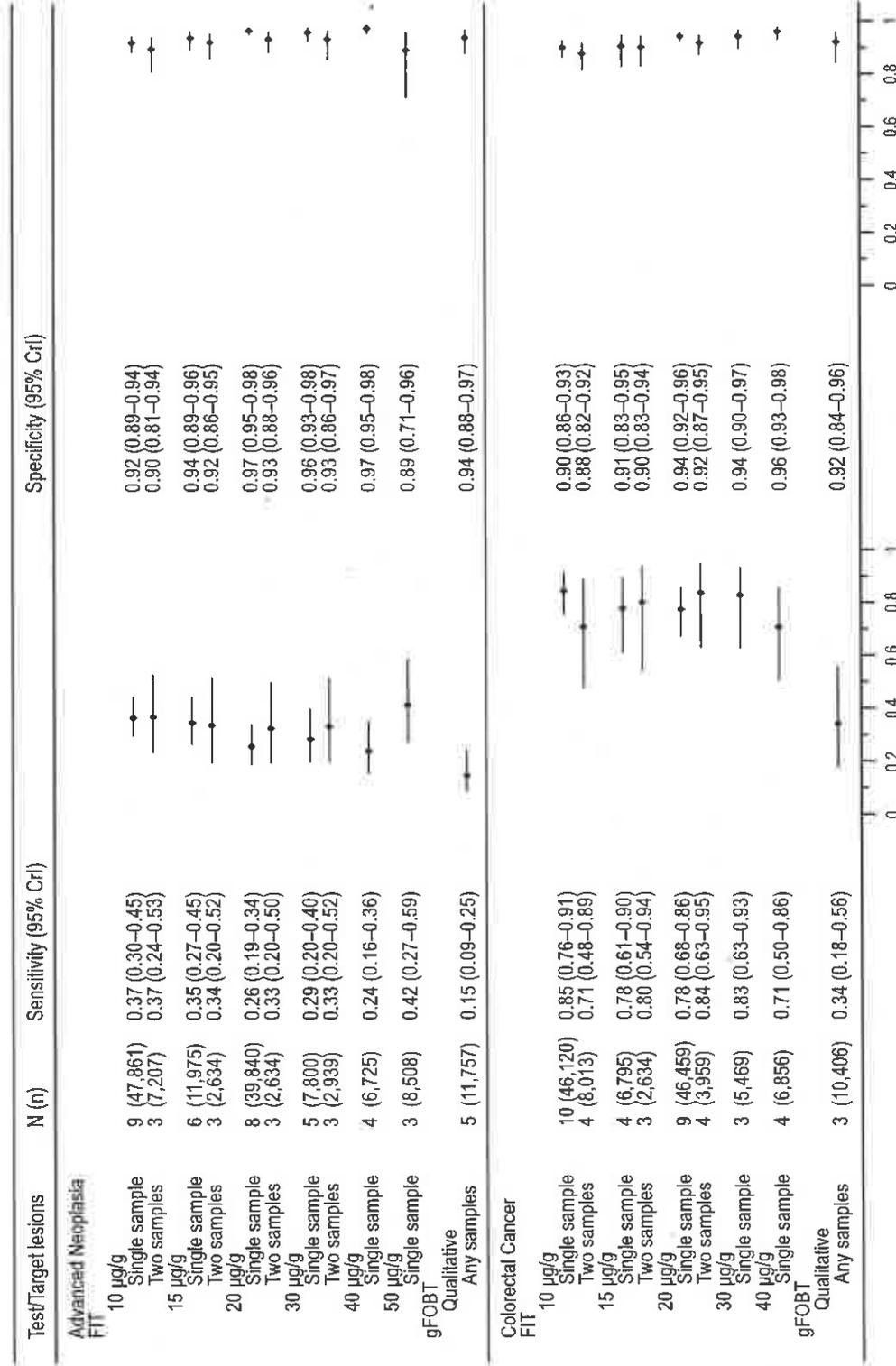


図 1. 大腸がん検診の Analytic Framework



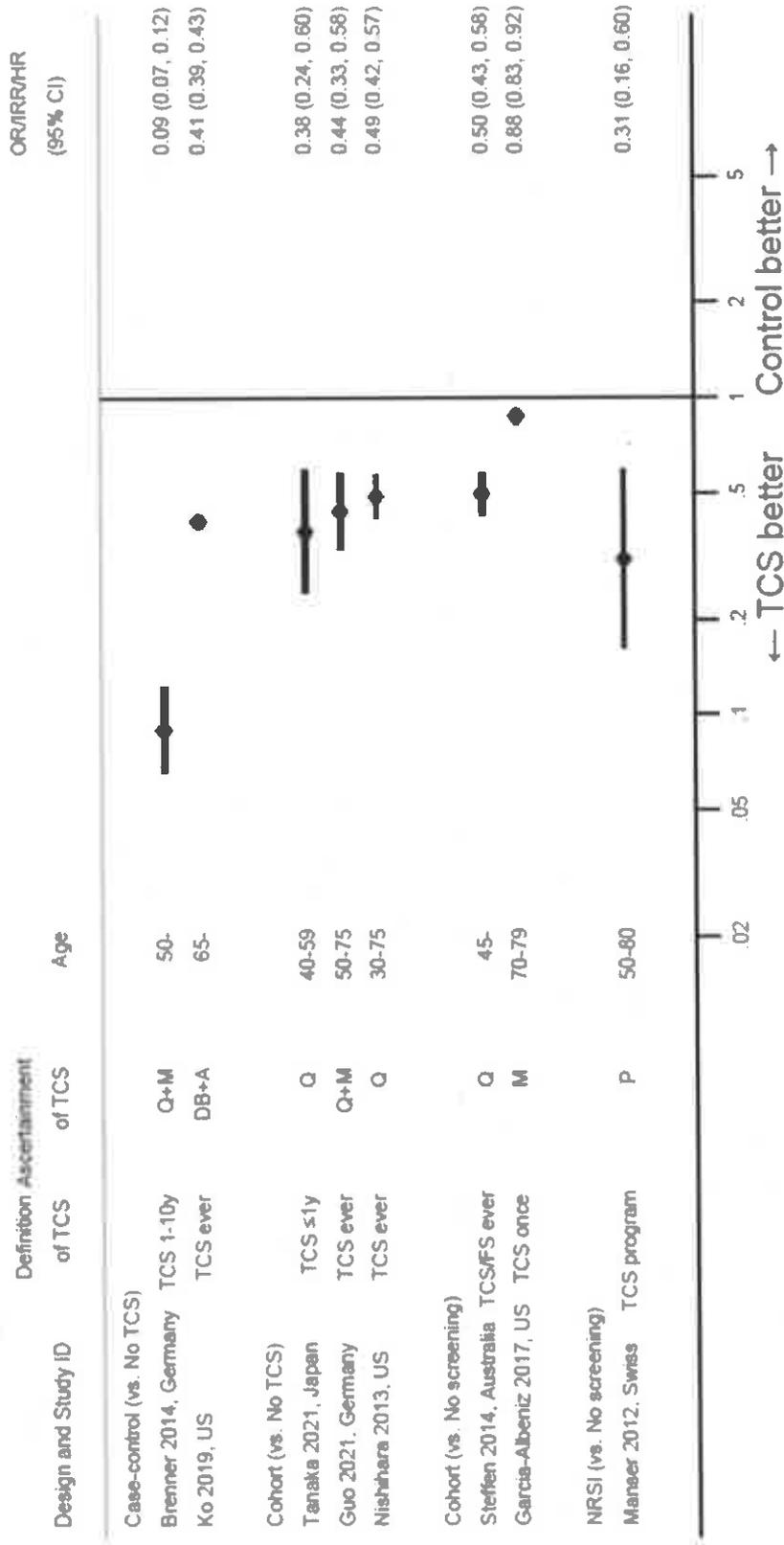
出典:大腸がん検診エビデンスレポート 2023 年度版 p.53

図 2. 代替指標による便潜血検査免疫法の評価



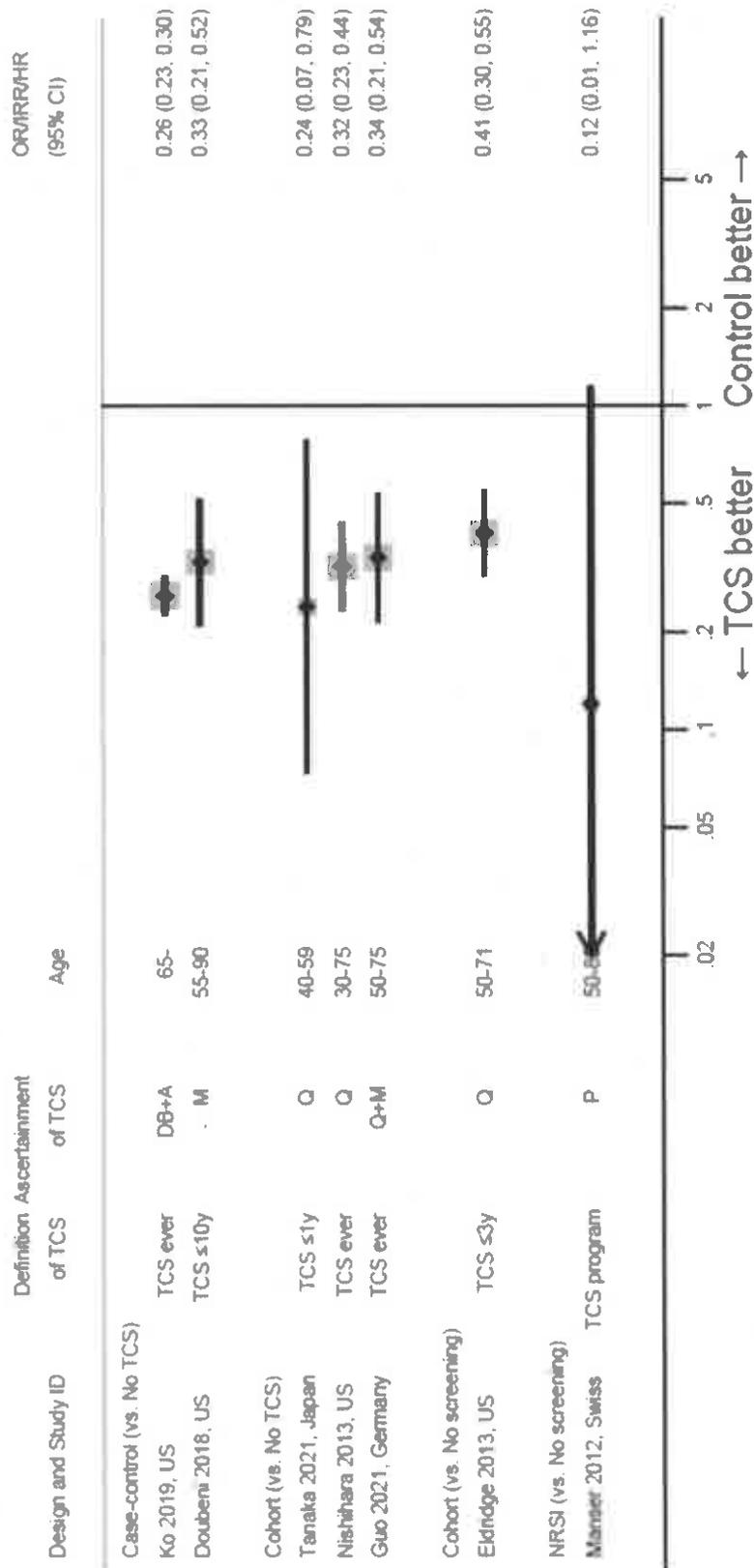
出典：大腸がん検診エビデンスレポート2023 年度版 p.77

図3. 便潜血検査免疫法(カットオフ値別、採便回数別)と化学法のテスト精度メタアナリシス



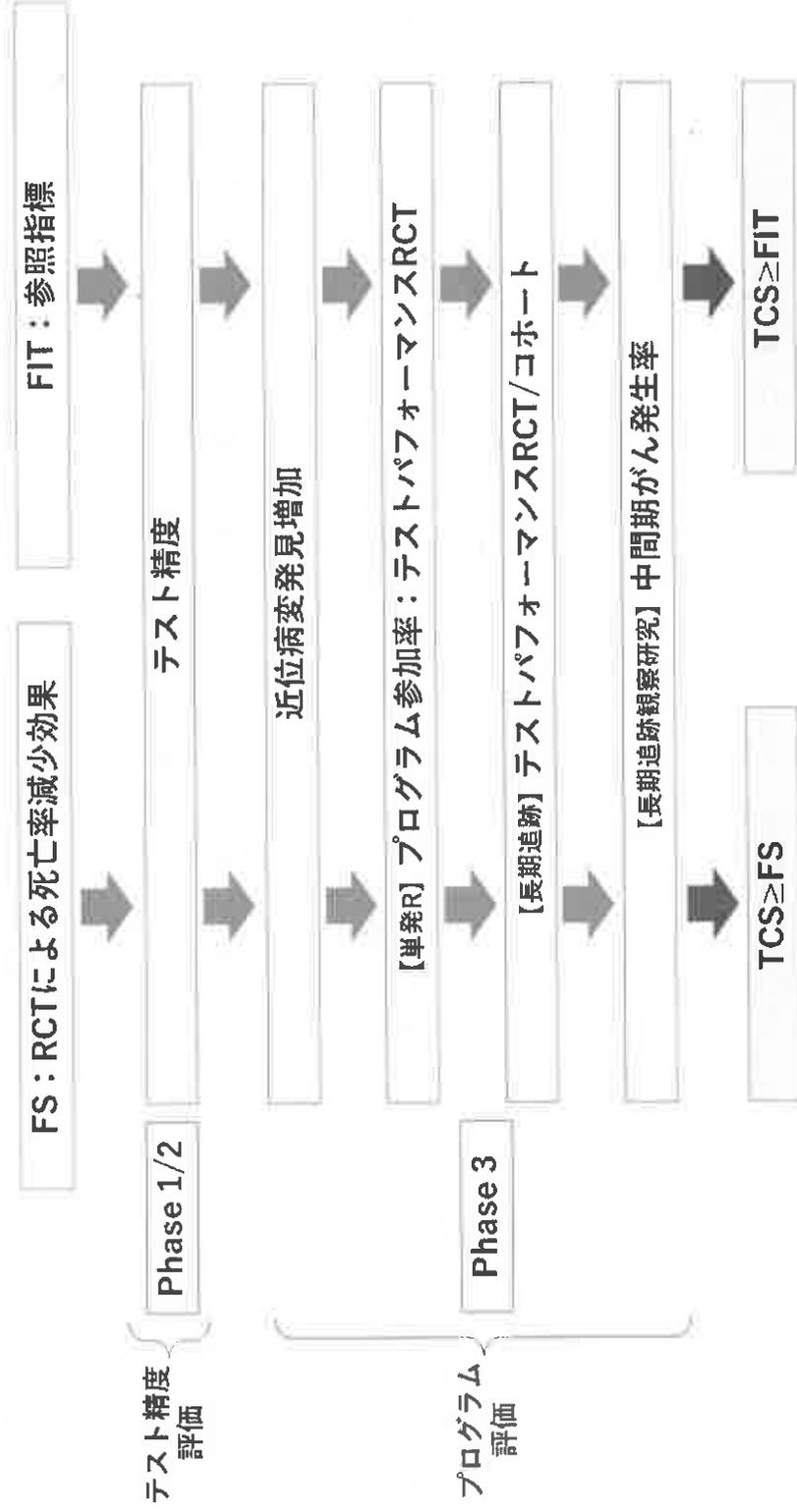
出典：大腸がん検診エビデンスレポート 2023 年度版 p.168

図 4. 全大腸内視鏡検査の大腸がん罹患率減少効果を検討した観察研究



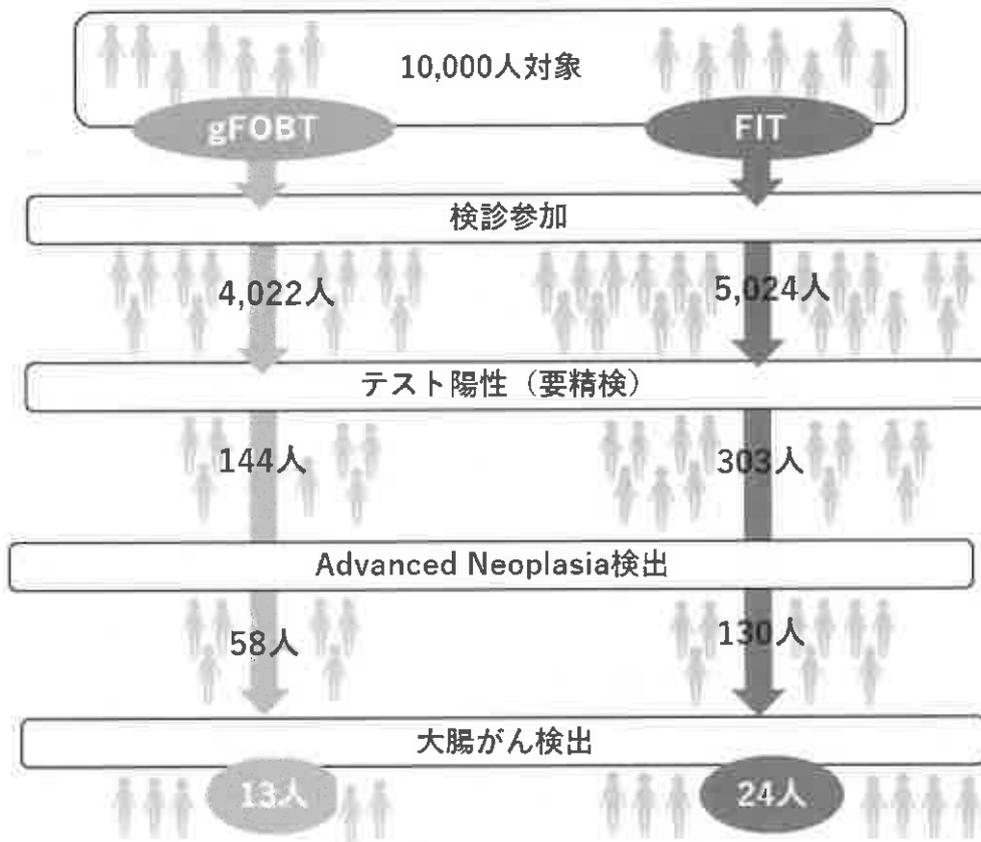
出典：大腸がん検診エビデンスレポート2023 年度版 p.169

図 5. 全大腸内視鏡検査の大腸がん死亡率減少効果を検討した観察研究



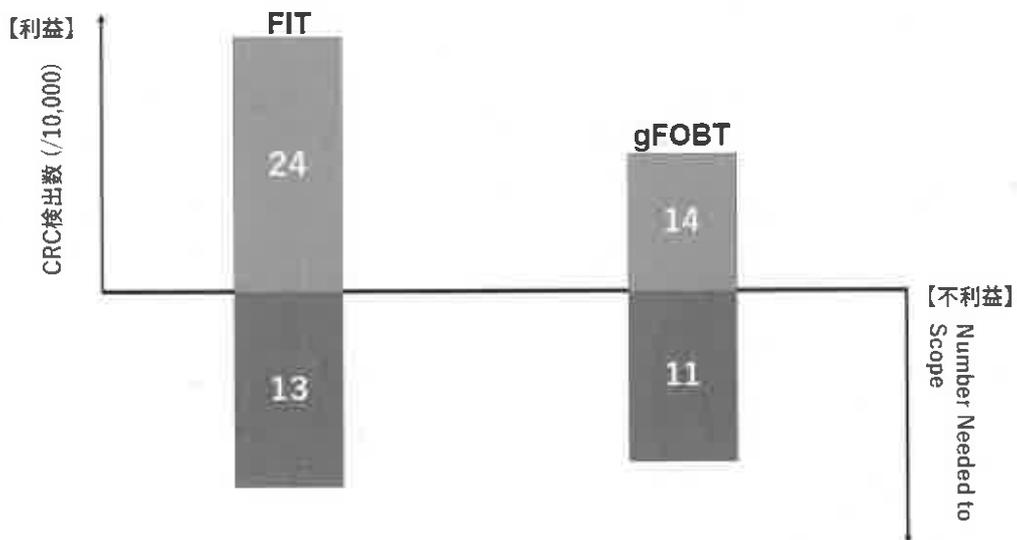
出典:大腸がん検診エビデンスレポート 2023 年度版 p.54

図 6. 代替指標による全大腸内視鏡検査の評価



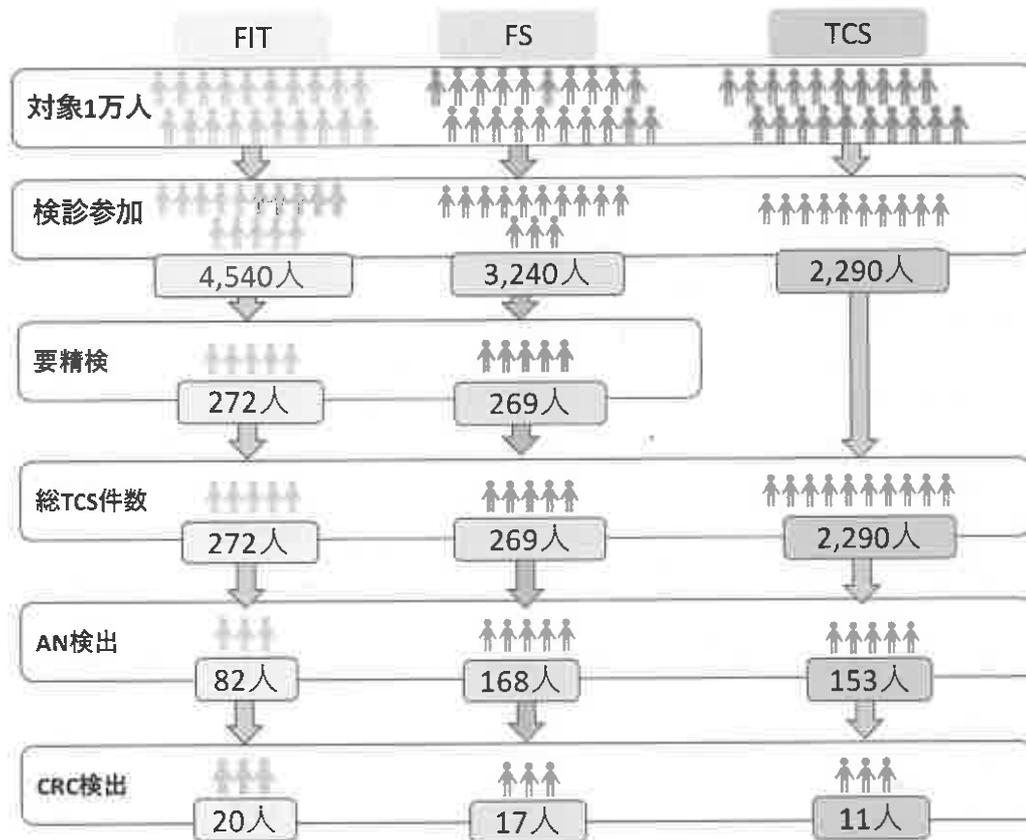
出典:大腸がん検診エビデンスレポート 2023 年度版 p.366

図 7. 対象者 1 万人の便潜血検査免疫法による大腸がん検診プログラムの流れ



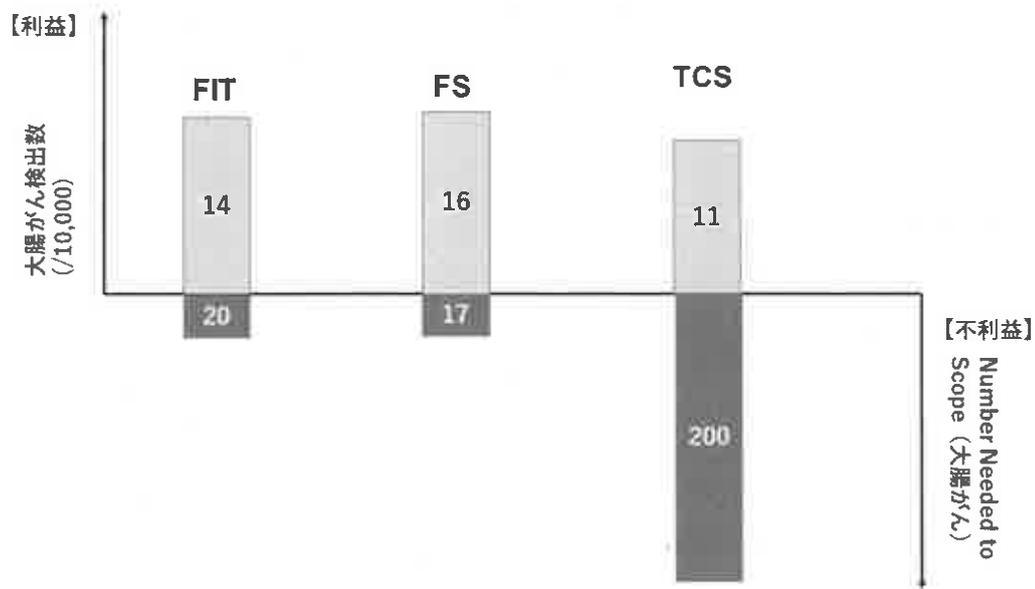
出典:大腸がん検診エビデンスレポート 2023 年度版 p.366

図 8. 便潜血検査免疫法の利益と不利益の対比(大腸がん)



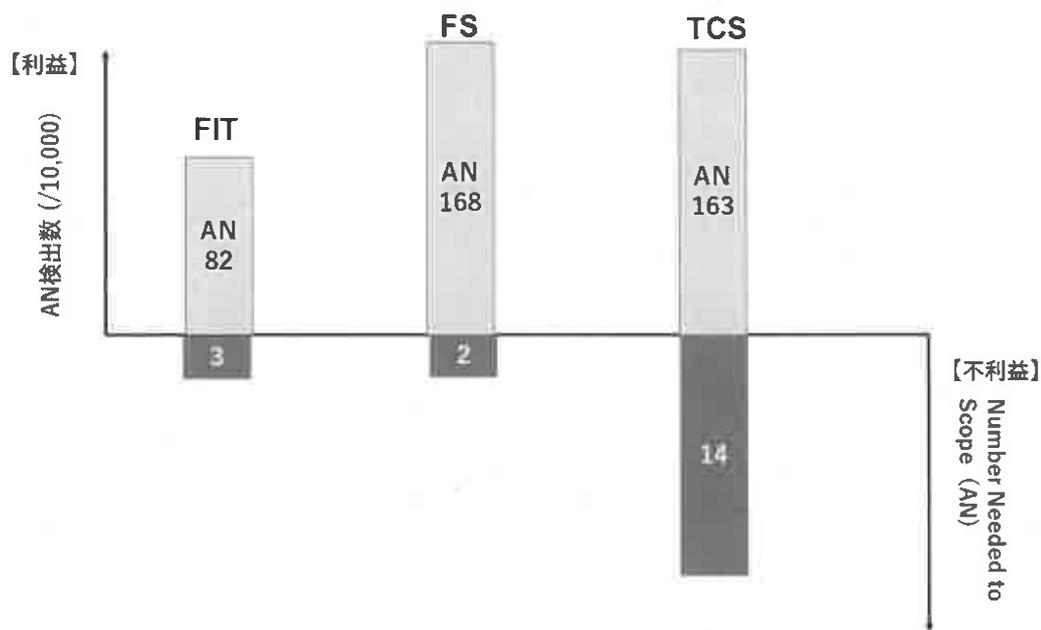
出典:大腸がん検診エビデンスレポート 2023 年度版 p367

図 9. 対象者 1 万人の全大腸内視鏡検査による大腸がん検診プログラムの流れ



出典:大腸がん検診エビデンスレポート 2023 年度版 p.368

図 10.全大腸内視鏡検査の利益と不利益の対比(大腸がん)



出典:大腸がん検診エビデンスレポート 2023 年度版 p.368

図 11. 全大腸内視鏡検査の利益と不利益の対比(Advanced neoplasia)

参考. ITT 集団における全大腸内視鏡検査(1 ラウンド) vs. 便潜血検査免疫法(累積 2 ラウンド)のテストパフォーマンス RCT 結果(SCREESCO 研究)

検診プログラム	全検診対象者* [ランダム化割付対象者]	参加者 (%)	陽性者 数(%)	精密検査 数(%)	AN 検出数(%)				CRC 検出数 (%)
					全大腸	右側結腸	左側結腸	直腸	
TCS	30,400 [31,140]	10,679 35.1%			637 2.05%	262 0.84%	288 0.92%	150 0.48%	49 0.16%
FIT	60,137 [60,300]	33,383 55.5%	6,471 16.3%	5,876 90.8%	968 1.61%	280 0.46%	558 0.93%	248 0.41%	121 0.20%
RR (95% CI) TCS vs. FIT					1.27(1.15- 1.41) p < 0.0001	1.81(1.53- 2.14) p < 0.0001	1.00(0.87- 1.15) p = 1.00	1.17(0.96- 1.43) p = 0.13	0.78(0.56- 1.09) p = 0.15

AN = advanced neoplasia; CI = confidence interval; CRC = colorectal cancer; FIT = fecal immunochemical test; ITT = intention to treat; TCS = total colonoscopy

\*ランダム化割付対象者のうち、死亡や移転等の不在者を除いた実際に招聘状の受領が確認された数

Forsberg A, et.al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(6):513-21.<sup>53</sup>より作表

## 文献

1. 有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン(2005年版)。 [Available from: [http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/colon\\_full080319.pdf](http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/colon_full080319.pdf)]
2. Young GP, Senore C, Mandel JS, Allison JE, Atkin WS, Benamouzig R, Bossuyt PMM, De Silva M, Guittet L, Halloran SP, Haug U, Hoff G, Itzkowitz SH, Leja M, Levin B, Meijer GA, O'Morain CA, Parry S, Rabeneck L, Rozen P, Saito H, Schoen RE, Seaman HE, Steele RJ, Sung JJ, Winawer SJ. Recommendations for a step-wise comparative approach to the evaluation of new screening tests for colorectal cancer. *Cancer*. 2016;122(6):826-39. doi: 10.1002/cncr.29865. PMID: 26828588
3. Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, Kralj-Hans I, MacRae E, Shah U, Duffy S, Cross AJ. Long-term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10076):1299-311. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30396-3. PMID: 28236467
4. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, Bretthauer M, Hernán MA, Aas E, Eide TJ, Skovlund E, Lekven J, Schneede J, Tveit KM, Vatn M, Ursin G, Hoff G, NORCCAP Study Group. Long-Term Effectiveness of Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Women and Men: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2018;168(11):775-82. doi: 10.7326/M17-1441. PMID: 29710125
5. Miller EA, Pinsky PF, Schoen RE, Prorok PC, Church TR. Effect of flexible sigmoidoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: long-term follow-up of the randomized US PLCO cancer screening trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(2):101-10. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30358-3. PMID: 30502933
6. Senore C, Riggi E, Armaroli P, Bonelli L, Sciallero S, Zappa M, Arrigoni A, Casella C, Crosta C, Falcini F, Ferrero F, Fracchia M, Giuliani O, Risio M, Russo AG, Visioli CB, Rosso S, Segnan N; SCORE Working Group. Long-Term Follow-up of the Italian Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial. *Ann Intern Med*. 2022;175(1):36-45. doi: 10.7326/M21-0977. PMID: 34748376
7. U.S. Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement: Colorectal Cancer: Screening. May 18 2021. [Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/colorectal-cancer-screening>]

8. Saito H, Kudo S, Takahashi N, Yamamoto S, Kodama K, Nagata K, Mizota Y, Ishida F, Ohashi Y. Efficacy of screening using annual fecal immunochemical test alone versus combined with one-time colonoscopy in reducing colorectal cancer mortality: the Akita Japan population-based colonoscopy screening trial (Akita pop-colon trial). *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(5):933-9. doi: 10.1007/s00384-020-03518-w. PMID: 32034490
9. 日本消化器内視鏡学会. JED 白書 2019 年. 2020 年. 2021 年. [Available from: [https://www.jges.net/medical/content/jed\\_whitepaper](https://www.jges.net/medical/content/jed_whitepaper)]
10. 令和 2 年度市区町村におけるがん検診の実施状況調査. [Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000754493.pdf>]
11. 日本人間ドック学会. 2017 年度・2018 年度会員施設 実態調査報告. [Available from: <https://www.ningen-dock.jp/wp/wp-content/uploads/2013/09/d36e0ceb105a39e3b9a9b519b10affd1-4.pdf>]
12. 岡田 茂治. 第 1 部 基礎から学ぼう一般検査 便潜血検査. 検査と技術. 2017;45(3):236-42. doi: 10.11477/mf.1543206769. 医中誌 ID: 2017182091
13. Lew JB, St John DJB, Xu XM, Greuter MJE, Caruana M, Cenin DR, He E, Saville M, Grogan P, Coupé VMH, Canfell K. Long-term evaluation of benefits, harms, and cost-effectiveness of the National Bowel Cancer Screening Program in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health.* 2017;2(7):e331-e40. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30105-6. PMID: 29253458
14. Pitkaniemi J, Seppä K, Hakama M, Malminiemi O, Palva T, Vuoristo MS, Järvinen H, Paimela H, Pikkarainen P, Anttila A, Elovainio L, Hakulinen T, Karjalainen S, Pylkkänen L, Rautalahti M, Sarkeala T, Vertio H, Malila N. Effectiveness of screening for colorectal cancer with a faecal occult-blood test, in Finland. *BMJ Open Gastroenterol.* 2015;2(1):e000034. doi: 10.1136/bmjgast-2015-000034. PMID: 26462283
15. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, Church TR. Long-Term Mortality after Screening for Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(12):1106-14. doi: 10.1056/NEJMoa1300720. PMID: 24047060
16. Zheng S, Chen K, Liu X, Ma X, Yu H, Chen K, Yao K, Zhou L, Wang L, Qiu P, Deng Y, Zhang S. Cluster Randomization Trial of Sequence Mass Screening for Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(1):51-8. doi: 10.1007/s10350-004-6496-2. PMID: 12544522
17. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whynes DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year

- follow-up. *Gut*. 2012;61(7):1036-40. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300774. PMID: 22052062
18. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, Dassonville F, Bonithon-Kopp C. Reduction in Colorectal Cancer Mortality by Fecal Occult Blood Screening in a French Controlled Study. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1674-80. doi: 10.1053/j.gastro.2004.02.018. PMID: 15188160
  19. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2008;95(8):1029-36. doi: 10.1002/bjs.6136. PMID: 18563785
  20. Kronborg O, Jørgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(9):846-51. doi: 10.1080/00365520410003182. PMID: 15513382
  21. Lu M, Luo X, Li N, Chen H, Dai M. Diagnostic Accuracy Of Fecal Occult Blood Tests For Detecting Proximal Versus Distal Colorectal Neoplasia: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Clin Epidemiol*. 2019;11:943-54. doi: 10.2147/CLEP.S213677. PMID: 31695506
  22. Stegeman I, van Doorn SC, Mundt MW, Mallant-Hent RC, Bongers E, Elferink MA, Fockens P, Stroobants AK, Bossuyt PM, Dekker E. Participation, yield, and interval carcinomas in three rounds of biennial FIT-based colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol*. 2015; 39(3): 388-93. doi: 10.1016/j.canep.2015.03.012. PMID: 25910865
  23. Rossi PG, Carretta E, Mangone L, Baracco S, Serraino D, Zorzi M; Colorectal Cancer Screening IMPATTO Working Group. Incidence of interval cancers in faecal immunochemical test colorectal screening programmes in Italy. *J Med Screen*. 2018; 25(1): 32-9. doi: 10.1177/0969141316686391. PMID: 28195508
  24. Zorzi M, Hassan C, Senore C, Capodaglio G, Turrin A, Narne E, Mussato A, Rizzato S, Chinellato E, Zamberlan S, Repici A, Rugge M. Interval colorectal cancers after negative faecal immunochemical test in a 13-year screening programme. *J Med Screen*. 2021; 28(2): 131-9. doi: 10.1177/0969141320918613. PMID: 32393153
  25. Jensen CD, Corley DA, Quinn VP, Doubeni CA, Zauber AG, Lee JK, Zhao WK, Marks AR, Schottinger JE, Ghai NR, Lee AT, Contreras R, Klabunde CN, Quesenberry CP, Levin TR, Mysliwiec PA. Fecal Immunochemical Test Program Performance Over 4 Rounds of Annual Screening: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016; 164(7): 456-63. doi: 10.7326/M15-0983. PMID:26811150

26. Hubbard RA, Johnson E, Hsia R, Rutter CM. The Cumulative Risk of False-Positive Fecal Occult Blood Test after 10 Years of Colorectal Cancer Screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(9):1612-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0254. PMID: 23868091
27. Randel KR, Schult AL, Botteri E, Hoff G, Bretthauer M, Ursin G, Natvig E, Berstad P, Jørgensen A, Sandvei PK, Olsen ME, Frigstad SO, Darre-Næss O, Norvard ER, Bolstad N, Kørner H, Wibe A, Wensaas KA, de Lange T, Holme Ø. Colorectal Cancer Screening With Repeated Fecal Immunochemical Test Versus Sigmoidoscopy: Baseline Results From a Randomized Trial. *Gastroenterology.* 2021;160(4):1085-96.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.037. PMID: 33227280
28. Grobbee EJ, van der Vlugt M, van Vuuren AJ, Stroobants AK, Mallant-Hent RC, Lansdorp-Vogelaar I, Bossuyt PMM, Kuipers EJ, Dekker E, Spaander MCW. Diagnostic Yield of One-Time Colonoscopy vs One-Time Flexible Sigmoidoscopy vs Multiple Rounds of Mailed Fecal Immunohistochemical Tests in Colorectal Cancer Screening. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(3):667-75.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.015. PMID: 31419575
29. International Agency for Research on Cancer. Colorectal Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 17. France: IARC Press. 2019. [Available from: [https://publications.iarc.fr/\\_publications/media/download/5712/535af2201047a9b7c7a63f47d736e0c1750e3c3f.pdf](https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/5712/535af2201047a9b7c7a63f47d736e0c1750e3c3f.pdf)]
30. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer.* 2013;108(11):2205-40. doi: 10.1038/bjc.2013.177. PMID: 23744281
31. Luo D, Cambon AC, Wu D. Evaluating the long-term effect of FOBT in colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(1):e54-60. doi: 10.1016/j.canep.2011.09.011. PMID: 22075536
32. Wieszczy P, Kaminski MF, Løberg M, Bugajski M, Bretthauer M, Kalager M. Estimation of overdiagnosis in colorectal cancer screening with sigmoidoscopy and faecal occult blood testing: comparison of simulation models. *BMJ Open.* 2021;11(4):e042158. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042158. PMID: 33853794
33. Chandan S, Facciorusso A, Yarra P, Khan SR, Ramai D, Mohan BP, Kassab LL, Bilal M, Shaukat A. Colonoscopy-Related Adverse Events in Patients With Abnormal Stool-Based Tests: A Systematic Review of Literature and Meta-analysis of Outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(3):381-93. doi: 10.14309/ajg.0000000000001614. PMID: 35029161

34. Vermeer NCA, van der Valk MJM, Snijders HS, Vasen HFA, Gerritsen van der Hoop A, Guicherit OR, Liefers GJ, van de Velde CJH, Stiggelbout AM, Peeters KCMJ. Psychological distress and quality of life following positive fecal occult blood testing in colorectal cancer screening. *Psychooncology*. 2020;29(6):1084-91. doi: 10.1002/pon.5381. PMID: 32237002
35. Gordon NP, Green BB. Factors associated with use and non-use of the Fecal Immunochemical Test (FIT) kit for Colorectal Cancer Screening in Response to a 2012 outreach screening program: a survey study. *BMC Public Health*. 2015;15:546. doi: 10.1186/s12889-015-1908-x. PMID: 26062732
36. Chambers JA, Callander AS, Grangeret R, O'Carroll RE. Attitudes towards the Faecal Occult Blood Test (FOBT) versus the Faecal Immunochemical Test (FIT) for colorectal cancer screening: perceived ease of completion and disgust. *BMC Cancer*. 2016;16:96. doi: 10.1186/s12885-016-2133-4. PMID: 26872450
37. Atkin WS, Hart A, Edwards R, McIntyre P, Aubrey R, Wardle J, Sutton S, Cuzick J, Northover JM. Uptake, yield of neoplasia, and adverse effects of flexible sigmoidoscopy screening. *Gut*. 1998;42(4):560-5. doi: 10.1136/gut.42.4.560. PMID: 9616321
38. Atkin WS, Cook CF, Cuzick J, Edwards R, Northover JM, Wardle J; UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9314):1291-300. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08268-5. PMID: 11965274
39. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, Parkin DM, Wardle J, Duffy SW, Cuzick J; UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9726):1624-33. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60551-X. PMID: 20430429
40. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C, Ferraris R, Gasperoni S, Penna A, Risio M, Rossini FP, Sciallero S, Zappa M, Atkin WS; SCORE Working Group - Italy. Baseline Findings of the Italian Multicenter Randomized Controlled Trial of "Once-Only Sigmoidoscopy"—SCORE. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(23):1763-72. doi: 10.1093/jnci/94.23.1763. PMID: 12464648
41. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Casella C, Crosta C, Falcini F, Ferrero F, Giacomini A, Giuliani O, Santarelli A, Visioli CB, Zanetti R, Atkin WS, Senore C; SCORE Working Group. Once-Only Sigmoidoscopy in Colorectal Cancer Screening:

- Follow-up Findings of the Italian Randomized Controlled Trial—SCORE. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(17):1310-22. doi: 10.1093/jnci/djr284. PMID: 21852264
42. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G (2003). The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) Screening Study: Baseline Findings and Implementations for Clinical Work-up in Age Groups 50-64 Years. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(6):635-42. doi: 10.1080/00365520310003002. PMID: 12825872
  43. Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, Bretthauer M, Norwegian Colorectal Cancer Prevention Study Group. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ.* 2009;338: b1846. doi: 10.1136/bmj. b1846. PMID: 19483252
  44. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, Bretthauer M, Hernán MA, Aas E, Eide TJ, Skovlund E, Schneede J, Tveit KM, Hoff G. Effect of Flexible Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2014;312(6):606-15. doi: 10.1001/jama.2014.8266. PMID: 25117129
  45. Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, Bresalier RS, Church T, Yurgalevitch S, Austin JH, Prorok PC, Gohagan JK; PLCO Project Team. Flexible Sigmoidoscopy in the PLCO Cancer Screening Trial: Results From the Baseline Screening Examination of a Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(13):989-97. doi: 10.1093/jnci/dji175. PMID: 15998952
  46. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, Bresalier R, Andriole GL, Buys SS, Crawford ED, Fouad MN, Isaacs C, Johnson CC, Reding DJ, O'Brien B, Carrick DM, Wright P, Riley TL, Purdue MP, Izmirlian G, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC, Berg CD; PLCO Project Team. Colorectal-Cancer Incidence and Mortality with Screening Flexible Sigmoidoscopy. *N Engl J Med.* 2012;366(25):2345-57. doi: 10.1056/NEJMoa1114635. PMID: 22612596
  47. Juul FE, Cross AJ, Schoen RE, Senore C, Pinsky P, Miller E, Segnan N, Wooldrage K, Wieszczy-Szczepanik P, Armaroli P, Garborg KK, Adami HO, Hoff G, Kalager M, Bretthauer M, Løberg M, Holme Ø. 15-Year Benefits of Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality: A Pooled Analysis of Randomized Trials. *Ann Intern Med.* 2022;175(11):1525-33. doi: 10.7326/M22-0835. PMID: 36215714
  48. Kaminski MF, Bretthauer M, Zauber AG, Kuipers EJ, Adami HO, van Ballegooijen M, Regula J, van Leerdam M, Stefansson T, Pahlman L, Dekker E, Hernán MA, Garborg K, Hoff G. The NordICC Study: Rationale and design of

- randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. *Endoscopy*. 2012;44(7):695-702. doi: 10.1055/s-0032-1306895. PMID: 22723185
49. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, Rupinski M, Dekker E, Spaander MC, Bugajski M, Holme Ø, Zauber AG, Pilonis ND, Mroz A, Kuipers EJ, Shi J, Hernán MA, Adami HO, Regula J, Hoff G, Kaminski MF; NordICC Study Group. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med*. 2022;387(17):1547-56. doi: 10.1056/NEJMoa2208375. PMID: 36214590
  50. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás Á, Andreu M, Carballo F, Morillas JD, Hernández C, Jover R, Montalvo I, Arenas J, Laredo E, Hernández V, Iglesias F, Cid E, Zubizarreta R, Sala T, Ponce M, Andrés M, Teruel G, Peris A, Roncales MP, Polo-Tomás M, Bessa X, Ferrer-Armengou O, Grau J, Serradesanferm A, Ono A, Cruzado J, Pérez-Riquelme F, Alonso-Abreu I, de la Vega-Prieto M, Reyes-Melian JM, Cacho G, Díaz-Tasende J, Herreros-de-Tejada A, Poves C, Santander C, González-Navarro A; COLONPREV Study Investigators. Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2012;366(8):697-706. doi: 10.1056/NEJMoa1108895. PMID: 22356323
  51. Dominitz JA, Robertson DJ, Ahnen DJ, Allison JE, Antonelli M, Boardman KD, Ciarleglio M, Del Curto BJ, Huang GD, Imperiale TF, Larson MF, Lieberman D, O'Connor T, O'Leary TJ, Peduzzi P, Provenzale D, Shaikat A, Sultan S, Voorhees A, Wallace R, Guarino PD. Colonoscopy vs. Fecal Immunochemical Test in Reducing Mortality From Colorectal Cancer (CONFIRM): Rationale for Study Design. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(11):1736-46. doi: 10.1038/ajg.2017.286. PMID: 29016565
  52. Bretthauer M, Kaminski MF, Løberg M, Zauber AG, Regula J, Kuipers EJ, Hernán MA, McFadden E, Sunde A, Kalager M, Dekker E, Lansdorp-Vogelaar I, Garborg K, Rupinski M, Spaander MCW, Bugajski M, Høie O, Stefansson T, Hoff G, Adami HO; Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer (NordICC) Study Group. Population-Based Colonoscopy Screening for Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(7):894-902. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.0960. PMID: 27214731
  53. Forsberg A, Westerberg M, Metcalfe C, Steele R, Blom J, Engstrand L, Fritzell K, Hellström M, Levin LA, Löwbeer C, Pischel A, Strömberg U, Törnberg S, Wengström Y, Ekblom A, Holmberg L, Hultcrantz R; SCREESCO investigators. Once-only colonoscopy or two rounds of faecal immunochemical testing 2 years

- apart for colorectal cancer screening (SCREESCO): preliminary report of a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(6):513-21. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00473-8. PMID: 35298893
54. Manser CN, Bachmann LM, Brunner J, Hunold F, Bauerfeind P, Marbet UA. Colonoscopy screening markedly reduces the occurrence of colon carcinomas and carcinoma-related death: a closed cohort study. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(1):110-7. doi: 10.1016/j.gie.2012.02.040. PMID: 22498179
  55. Steffen A, Weber MF, Roder DM, Banks E. Colorectal cancer screening and subsequent incidence of colorectal cancer: results from the 45 and Up Study. *Med J Aust.* 2014;201(9):523-7. doi: 10.5694/mja14.00197. PMID: 25358576
  56. Guo F, Chen C, Holleczeck B, Schöttker B, Hoffmeister M, Brenner H. Strong Reduction of Colorectal Cancer Incidence and Mortality After Screening Colonoscopy: Prospective Cohort Study From Germany. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(5):967-75. doi: 10.14309/ajg.0000000000001146. PMID: 33929378
  57. Tanaka K, Sobue T, Zha L, Kitamura T, Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Yamaji T, Tsugane S. Effectiveness of Screening Using Fecal Occult Blood Testing and Colonoscopy on the Risk of Colorectal Cancer: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *J Epidemiol.* 2023;33(2):91-100. doi: 10.2188/jea.JE20210057. PMID: 34053963
  58. Eldridge RC, Doubeni CA, Fletcher RH, Zauber AG, Corley DA, Doria-Rose VP, Goodman M. Uncontrolled confounding in studies of screening effectiveness: an example of colonoscopy. *J Med Screen.* 2013;20(4):198-207. doi: 10.1177/0969141313508282. PMID: 24144847
  59. García-Albéniz X, Hsu J, Bretthauer M, Hernán MA. Effectiveness of Screening Colonoscopy to Prevent Colorectal Cancer Among Medicare Beneficiaries Aged 70 to 79 Years: A Prospective Observational Study. *Ann Intern Med.* 2017;166(1):18-26. doi: 10.7326/M16-0758. PMID: 27669524
  60. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, Inamura K, Kim SA, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Willett WC, Rosner BA, Fuchs CS, Giovannucci E, Ogino S, Chan AT. Long-Term Colorectal-Cancer Incidence and Mortality after Lower Endoscopy. *N Engl J Med.* 2013;369(12):1095-105. doi: 10.1056/NEJMoa1301969. PMID: 24047059
  61. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M. Reduced Risk of Colorectal Cancer Up to 10 Years After Screening, Surveillance, or Diagnostic Colonoscopy *Gastroenterology.* 2014;146(3):709-17. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.001. PMID: 24012982

62. Doubeni CA, Weinmann S, Adams K, Kamineni A, Buist DS, Ash AS, Rutter CM, Doria-Rose VP, Corley DA, Greenlee RT, Chubak J, Williams A, Kroll-Desrosiers AR, Johnson E, Webster J, Richert-Boe K, Levin TR, Fletcher RH, Weiss NS. Screening Colonoscopy and Risk for Incident Late-Stage Colorectal Cancer Diagnosis in Average-Risk Adults: A Nested Case-Control Study. *Ann Intern Med.* 2013;158(5 Pt 1):312-20. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00003. PMID: 23460054
63. Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, Jensen CD, Zauber AG, Goodman M, Johnson JR, Mehta SJ, Becerra TA, Zhao WK, Schottinger J, Doria-Rose VP, Levin TR, Weiss NS, Fletcher RH. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. *Gut.* 2018;67(2):291-8. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312712. PMID: 27733426
64. Doria-Rose VP, Kamineni A, Barrett MJ, Ko CW, Weiss NS. Case-Control Studies of the Efficacy of Screening Tests That Seek to Prevent Cancer Incidence: Results of an Approach That Utilizes Administrative Claims Data That Do Not Provide Information Regarding Test Indication. *Am J Epidemiol.* 2019;188(4):703-8. doi: 10.1093/aje/kwy274. PMID: 30698635
65. Ko CW, Doria-Rose VP, Barrett MJ, Kamineni A, Enewold L, Weiss NS. Screening colonoscopy and flexible sigmoidoscopy for reduction of colorectal cancer incidence: A case-control study. *PLoS One.* 2019;14(12):e0226027. doi: 10.1371/journal.pone.0226027. PMID: 31805156
66. Ko CW, Doria-Rose VP, Barrett MJ, Kamineni A, Enewold L, Weiss NS. Screening flexible sigmoidoscopy versus colonoscopy for reduction of colorectal cancer mortality. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(7):1273-81. doi: 10.1007/s00384-019-03300-7. PMID: 31152198
67. Fassil H, Adams KF, Weinmann S, Doria-Rose VP, Johnson E, Williams AE, Corley DA, Doubeni CA. Approaches for classifying the indications for colonoscopy using detailed clinical data. *BMC Cancer.* 2014;14:95. doi: 10.1186/1471-2407-14-95. PMID:24529031
68. Graser A, Stieber P, Nagel D, Schäfer C, Horst D, Becker CR, Nikolaou K, Lottes A, Geisbüsch S, Kramer H, Wagner AC, Diepolder H, Schirra J, Roth HJ, Seidel D, Göke B, Reiser MF, Kolligs FT. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut.* 2009;58(2):241-8. doi: 10.1136/gut.2008.156448. PMID: 18852257

69. Niedermaier T, Weigl K, Hoffmeister M, Brenner H. Flexible sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: implications of different colonoscopy referral strategies. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(5):473-84. doi: 10.1007/s10654-018-0404-x. PMID: 29752577
70. Kahi CJ, Vemulapalli KC, Snover DC, Abdel Jawad KH, Cummings OW, Rex DK. Findings in the distal colorectum are not associated with proximal advanced serrated lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(2):345-51. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.044. PMID: 25083562
71. Rutter CM, Johnson E, Miglioretti DL, Mandelson MT, Inadomi J, Buist DS. Adverse events after screening and follow-up colonoscopy. *Cancer Causes Control.* 2012;23(2):289-96. doi: 10.1007/s10552-011-9878-5. PMID: 22105578
72. Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: adverse event reports for oral sodium phosphate and polyethylene glycol. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(1):15-28. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03837.x. PMID: 18729847
73. 一般社団法人 日本医療安全調査機構 医療事故調査・支援センター. 医療事故の再発防止に向けた提言 第10号. 大腸内視鏡検査等の前処置に係る死亡事例の分析. 2020. [Available from: <https://www.medsafe.or.jp/uploads/uploads/files/teigen-10.pdf>]
74. Miles A, Atkin WS, Kralj-Hans I, Wardle J. The psychological impact of being offered surveillance colonoscopy following attendance at colorectal screening using flexible sigmoidoscopy. *J Med Screen.* 2009;16(3):124-30. doi: 10.1258/jms.2009.009041. PMID: 19805753
75. Cai SR, Zhang SZ, Zhu HH, Zheng S. Barriers to colorectal cancer screening: A case-control study. *World J Gastroenterol.* 2009;15(20):2531-6. doi: 10.3748/wjg.15.2531. PMID: 19469005
76. Gareen IF, Siewert B, Vanness DJ, Herman B, Johnson CD, Gatsonis C. Patient willingness for repeat screening and preference for CT colonography and optical colonoscopy in ACRIN 6664: the National CT Colonography trial. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:1043-51. doi: 10.2147/PPA.S81901. PMID: 26229451
77. Lee KJ, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study. Colorectal cancer screening using fecal occult blood test and subsequent risk of colorectal cancer: A prospective cohort study in Japan. *Cancer Detect Prev.* 2007;31(1):3-11. doi: 10.1016/j.cdp.2006.11.002. PMID: 17289293
78. 日本消化器がん検診学会. 2016年度消化器がん検診全国集計調査. [Available from: [https://www.jsgcs.or.jp/files/uploads/iinkai\\_h28.pdf](https://www.jsgcs.or.jp/files/uploads/iinkai_h28.pdf)]

79. 国立がん研究センター. がん情報サービス「がん統計」全国がん罹患モニタリング集計 (MCIJ) [Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000754493.pdf>]
80. 国立がん研究センター. がん情報サービス「がん統計」(全国がん登録) [Available from: [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/data/dl/index.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html)]
81. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, Etzioni R, McKenna MT, Oeffinger KC, Shih YT, Walter LC, Andrews KS, Brawley OW, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Siegel RL, Wender RC, Smith RA. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):250-81. doi: 10.3322/caac.21457. PMID: 29846947
82. SEER. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2017. Colon and Rectum. [Available from: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2017/results\\_merged/sect\\_06\\_colon\\_rectum.pdf](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/results_merged/sect_06_colon_rectum.pdf)]
83. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. [Available from: <https://gco.iarc.fr>]
84. US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Krist AH, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Owens DK, Pbert L, Silverstein M, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021;325(19):1965-77. doi: 10.1001/jama.2021.6238. PMID: 34003218
85. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJ, Young GP, Kuipers EJ. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut.* 2015;64(10):1637-49. doi: 10.1136/gutjnl-2014-309086. PMID: 26041752
86. Al-Refaie WB, Parsons HM, Habermann EB, Kwaan M, Spencer MP, Henderson WG, Rothenberger DA. Operative Outcomes Beyond 30-day Mortality: Colorectal Cancer Surgery in Oldest Old. *Ann Surg.* 2011;253(5):947-52. doi: 10.1097/SLA.0b013e318216f56e. PMID: 21490452
87. 厚生労働省. がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針. [Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001266917.pdf>]
88. van Roon AH, Goede SL, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, Looman CW, Biermann K, Reijerink JC, Mannetje H', van der Tugt AC, Habbema JD, van Leerdam ME, Kuipers EJ. Random comparison of repeated faecal immunochemical testing at different intervals for population-based colorectal cancer screening. *Gut.* 2013;62(3):409-15. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301583. PMID: 22387523

89. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group; von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, Malila N, Minozzi S, Moss S, Quirke P, Steele RJ, Vieth M, Aabakken L, Altenhofen L, Ancelle-Park R, Antoljak N, Anttila A, Armaroli P, Arrossi S, Austoker J, Banzi R, Bellisario C, Blom J, Brenner H, Bretthauer M, Cancela MC, Costamagna G, Cuzick J, Dai M, Daniel J, Dekker E, Delicata N, Ducarroz S, Erfkamp H, Espinàs JA, Faivre J, Wood LF, Flugelman A, Frkovic-Grazio S, Geller B, Giordano L, Grazzini G, Green J, Hamashima C, Herrmann C, Hewitson P, Hoff G, Holten I, Jover R, Kaminski MF, Kuipers EJ, Kurtinaitis J, Lambert R, Launoy G, Lee W, Leicester R, Leja M, Lieberman D, Lignini T, Lucas E, Lynge E, Mádai S, Marinho J, Zakotnik JM, Minoli G, Monk C, Morais A, Muwonge R, Nadel M, Neamtiu L, Tuser MP, Pignone M, Pox C, Primic-Zakelj M, Psaila J, Rabeneck L, Ransohoff D, Rasmussen M, Regula J, Ren J, Rennert G, Rey J, Riddell RH, Risio M, Rodrigues V, Saito H, Sauvaget C, Scharpantgen A, Schmiegel W, Senore C, Siddiqi M, Sighoko D, Smith R, Smith S, Suchanek S, Suonio E, Tong W, Törnberg S, Van Cutsem E, Vignatelli L, Villain P, Voti L, Watanabe H, Watson J, Winawer S, Young G, Zaksas V, Zappa M, Valori R. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*. 2013;45(1):51-9. doi: 10.1055/s-0032-1325997. PMID: 23212726
90. Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, Young GP; Expert Working Group on Fecal Immunochemical Tests for Hemoglobin, Colorectal Cancer Screening Committee, World Endoscopy Organization. A Proposal to Standardize Reporting Units for Fecal Immunochemical Tests for Hemoglobin. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(11):810-4. doi: 10.1093/jnci/djs190. PMID: 22472305
91. 日本消化器がん検診学会. 2018年度消化器がん検診全国集計調査. [Available from: [http://jsgcs.or.jp/files/uploads/2018zenkoku\\_daityou.pdf](http://jsgcs.or.jp/files/uploads/2018zenkoku_daityou.pdf)]
92. 松田 一夫. 大腸癌のスクリーニングとサーベイランスの標準化に向けて-新しい知見から I. スクリーニング(1)日本における大腸癌スクリーニングの現状と課題. *INTESTINE*. 2021;25(1):9-13. doi: 10.19020/INT.0000000542. 医中誌 ID: 2021253208
93. 永渕 大輔, 古川 雅尚, 榎 保彦. 免疫学的便潜血検査で用いられる採便容器の検討について-基本性能および Hb 保存安定性を中心に-. *医療と検査機器・試薬*. 2013;36(3):383-91. 医中誌 ID: 2013284720.
94. 篠原 弘珠, 赤松 優子, 西田 勝彦, 東塚 伸一, 天野 弘三, 安田 敏成. 郵送法における大腸がん検診の検査有効期間の検証. *予防医学ジャーナル*. 2018; 501:58-63. 医中誌 ID: 2019000930

95. Grazzini G, Ventura L, Zappa M, Ciatto S, Confortini M, Rapi S, Rubeca T, Visioli CB, Halloran SP. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut*. 2010;59(11):1511-5. doi: 10.1136/gut.2009.200873. PMID: 20603498
96. van Roon AH, Hol L, van Vuuren AJ, Francke J, Ouwendijk M, Heijens A, Nagtzaam N, Reijerink JC, van der Togt AC, van Ballegooijen M, Kuipers EJ, van Leerdam ME. Are Fecal Immunochemical Test Characteristics Influenced by Sample Return Time? A Population-Based Colorectal Cancer Screening Trial. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(1):99-107. doi: 10.1038/ajg.2011.396. PMID: 22108450
97. Chausserie S, Levillain R, Puvinel J, Ferrand O, Ruiz A, Raginel T, Lantieri O, Launoy G, Guittet L. Seasonal variations do not affect the superiority of fecal immunochemical tests over guaiac tests for colorectal cancer screening. *Int J Cancer*. 2015;136(8):1827-34. doi: 10.1002/ijc.29187. PMID: 25195670
98. Symonds EL, Osborne JM, Cole SR, Bampton PA, Fraser RJ, Young GP. Factors affecting faecal immunochemical test positive rates: demographic, pathological, behavioural and environmental variables. *J Med Screen*. 2015;22(4):187-93. doi: 10.1177/0969141315584783. PMID: 25977374
99. Doubeni CA, Jensen CD, Fedewa SA, Quinn VP, Zauber AG, Schottinger JE, Corley DA, Levin TR. Fecal Immunochemical Test (FIT) for Colon Cancer Screening: Variable Performance with Ambient Temperature. *J Am Board Fam Med*. 2016;29(6):672-81. doi: 10.3122/jabfm.2016.06.160060. PMID: 28076249
100. Dancourt V, Hamza S, Manfredi S, Drouillard A, Bidan JM, Faivre J, Lepage C. Influence of sample return time and ambient temperature on the performance of an immunochemical faecal occult blood test with a new buffer for colorectal cancer screening. *Eur J Cancer Prev*. 2016;25(2):109-14. doi: 10.1097/CEJ.000000000000153. PMID: 25830897
101. National Cancer Institute. Colorectal Cancer Screening (PDQ®)-Health Professional Version. [Available from: <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colorectal-screening-pdq>]
102. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman D, Robertson DJ. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1016-30. doi: 10.1038/ajg.2017.174. PMID: 28555630

103. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *CMAJ*. 2016;188(5):340-8. doi: 10.1503/cmaj.151125. PMID: 26903355
104. Whyte S, Thomas C, Kearns B, Webster M, Chilcott, J. Optimising Bowel Cancer Screening Phase 1: Optimising the cost effectiveness of repeated FIT screening and screening strategies combining bowel scope and FIT screening. School of Health and Related Research (SchARR), University of Sheffield. 2017.
105. NHS England. Bowel cancer screening: programme overview. [Available from: <https://www.gov.uk/guidance/bowel-cancer-screening-programme-overview>]
106. International Agency for Research on Cancer. CanScreen5. [Available from: <https://canscreen5.iarc.fr>]
107. Cancer Council Australia. 2017 Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. [Available from: <https://cancer.org.au/clinical-guidelines/bowel-cancer/colorectal-cancer>]
108. Cancer Council Australia. 2023 Clinical practice guidelines for the prevention, early detection, and management of colorectal cancer: Population Screening. [Available from: <https://cancer.org.au/clinical-guidelines/bowel-cancer/colorectal-cancer>]
109. Cancer Council Australia. 2023 Clinical practice guidelines for the prevention, early detection, and management of colorectal cancer: Population Screening. Appendix E. [Available from: <https://www.cancer.org.au/assets/pdf/population-screening-appendix-e>]
110. Bretthauer M, Schoen RE, Cross AJ, Pinsky PF. Colorectal Cancer Screening: Randomized Trials Are Essential to Support Recommendations. *Ann Intern Med*. 2022;175(1):129-30. doi: 10.7326/M21-3770. PMID: 34748373
111. Song M, Emilsson L, Bozorg SR, Nguyen LH, Joshi AD, Staller K, Naylor J, Chan AT, Ludvigsson JF. Risk of colorectal cancer incidence and mortality after polypectomy: a Swedish record-linkage study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):537-47. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30009-1. PMID: 32192628
112. Cross AJ, Robbins EC, Pack K, Stenson I, Kirby PL, Patel B, Rutter MD, Veitch AM, Saunders BP, Little M, Gray A, Duffy SW, Wooldrage K. Colonoscopy surveillance following adenoma removal to reduce the risk of colorectal cancer: a retrospective cohort study. *Health Technol Assess*. 2022;26(26):1-156. doi: 10.3310/OLUE3796. PMID: 35635015

113. NHS England and NHS improvement. Shared Decision-Making: Summary Guide. [Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/01/shared-decision-making-summary-guide-v1.pdf>]
114. US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana MD, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Pbert L, Silverstein M, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Collaboration and Shared Decision-Making Between Patients and Clinicians in Preventive Health Care Decisions and US Preventive Services Task Force Recommendations. *JAMA*. 2022;327(12):1171-6. doi: 10.1001/jama.2022.3267. PMID: 35315879
115. Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, Holmes-Rovner M, Llewellyn-Thomas H, Lyddiatt A, Thomson R, Trevena L. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD001431. doi: 10.1002/14651858.CD001431.pub5. PMID: 28402085
116. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, Potter JD, Thompson ML, Thornquist M, Winget M, Yasui Y. Phases of Biomarker Development for Early Detection of Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(14):1054-61. doi: 10.1093/jnci/93.14.1054. PMID: 11459866
117. Lord SJ, Irwig L, Simes RJ. When Is Measuring Sensitivity and Specificity Sufficient To Evaluate a Diagnostic Test, and When Do We Need Randomized Trials? *Ann Intern Med*. 2006;144(11):850-5. doi: 10.7326/0003-4819-144-11-200606060-00011. PMID: 16754927
118. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, Verbeek AL, Jansen JB, Dekker E. Random Comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer in a Screening Population. *Gastroenterology*. 2008;135(1):82-90. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.040. PMID: 18482589
119. Irwig L, Houssami N, Armstrong B, Glasziou P. Evaluating new screening tests for breast cancer. *BMJ*. 2006;332(7543):678-9. doi: 10.1136/bmj.332.7543.678. PMID: 16565097

## ガイドライン作成委員会名簿

「大腸がん検診ガイドライン」作成委員会は、2020-2022 年度国立がん研究センター研究開発費(2020-A-17)「検診ガイドライン作成と検診の効率的運用方法の体制に関する研究」班および2023-2025 年度国立がん研究センター研究開発費(2023-A-21)「科学的根拠が不十分ながん検診手法の低減を目指したガイドライン作成とわかりやすい情報提供に関する研究」班により、下記メンバーで構成された。

### 事務局長

中山富雄 国立がん研究センター がん対策研究所 検診研究部 部長

### 委員

川北正勝 市民代表

小林正明 新潟県立がんセンター新潟病院 副院長

雑賀久美子 JA 長野厚生連佐久総合病院 佐久医療センター総合医療情報センター  
医療情報分析室 室長

高橋 理 熊本大学 客員教授

西田 博 AMS ニューオオタニクリニック内視鏡センター センター長

丹羽咲弓 地方独立行政法人 東京都立病院機構 東京都立がん検診センター  
相談支援・地域連携グループ 相談支援担当リーダー 保健師

渡邊能行 (一般財団法人)関西労働保健協会 理事長

### ガイドライン作成委員会メンバーの利益相反

各委員に申告すべき利益相反はない。

## 文献レビュー委員会名簿

「大腸がん検診エビデンスレポート 2023 年度版」文献レビュー委員会は、2019 年度国立がん研究センター研究開発費(29-A-16)「検診ガイドライン作成と科学的根拠に基づくがん検診推進のための研究」班、2020-2022 年度国立がん研究センター研究開発費(2020-A-17)「検診ガイドライン作成と検診の効率的運用方法の体制に関する研究」班および 2023-2025 年度国立がん研究センター研究開発費(2023-A-21)「科学的根拠が不十分ながん検診手法の低減を目指したガイドライン作成とわかりやすい情報提供に関する研究」班により、下記メンバーで構成された。

### 委員長

濱島ちさと(医療技術評価、がん検診)

帝京大学 医療技術学部 看護学科 保健医療政策分野 教授

### 委員

寺澤晃彦(総合内科診療、臨床疫学)

藤田医科大学 医学部 救急総合内科 教授

細野覚代(産婦人科、がん疫学)

国立研究開発法人 国立がん研究センター がん対策研究所 検診研究部 検診評価研究室長

片山貴文(医療技術評価)

兵庫県立大学 看護学部 看護学科 統計・情報系 教授

佐々木清寿(消化器内科)

聖路加国際病院附属クリニック予防医療センター 副所長

阿部浩一郎(消化器内科)

帝京大学 医学部 内科学講座 准教授

只野敏浩(消化器内科)

公益財団法人 宮城県対がん協会 がん検診センター 消化器担当 医長

\* ( ) 内は主たる専門分野

## 文献レビュー委員会メンバーの利益相反

各委員に申告すべき利益相反はない。

## ガイドライン作成のための研究費

2019 年度国立がん研究センター研究開発費(29-A-16)「検診ガイドライン作成と科学的根拠に基づくがん検診推進のための研究」班、2020-2022 年度国立がん研究センター研究開発費(2020-A-17)「検診ガイドライン作成と検診の効率的運用方法の体制に関する研究」班および 2023-2025 年度国立がん研究センター研究開発費(2023-A-21)「科学的根拠が不十分ながん検診手法の低減を目指したガイドライン作成とわかりやすい情報提供に関する研究」班に基づく。

## 謝辞

以下の方には、エビデンスレポート作成にご協力いただきましたことに感謝いたします。(敬称略)

星 佳芳

国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター センター長

松島佳乃子

国立研究開発法人国立がん研究センター がん対策研究所 検診研究部 検診研究部

研究補助員

樋田記子

帝京大学 医療技術学部 看護学科 濱島研究室 研究補助員

## 【文献レビュー委員会運営支援】

浅井淳子

帝京大学 医療技術学部 看護学科 濱島研究室 研究補助員