

パブコメ ID	1_1_1		
登録日	20230129	公開日	2024
メルアド		回答日	20241002
所属機関		氏名	

便潜血検査と全大腸腸内視鏡検査に集約されたのは良いが、S 状結腸内視鏡検査と免疫便潜血検査を併用した検診を人間ドックで導入している検診機関が少なからずあります。併用検診は有力なオプションになると思います。便潜血 (FIT) vs FS vs FIT+FS についても解析いただくことを希望します。

国内の実施状況に関して日本人間ドック学会の 2017 年度・2018 年度会員施設実態調査報告では、31.6%の施設がオプション検査として下部内視鏡を実施していると報告していますが、S 状結腸鏡検査 (FS) に関するデータは記載されていません。FS+便潜血検査免疫法 (FIT) の併用検診の実施状況に関する情報も不足しています。

科学的根拠としては、FS+FIT の有効性評価研究やテストパフォーマンス RCT は実施されていません。また、FIT を対照とした FS の有効性評価研究も行われていません。

これらの比較としては、テスト精度に関する研究結果の提示のみとなります (Gut. 2009 Feb;58(2):241-8.)。Graser らは様々な大腸がん検診の検査方法の Advanced neoplasia (AN) に対する感度と特異度を示しています。FIT の感度 24.5% (95%信頼区間 16.5-34.0)/特異度 89.1% (95%信頼区間 83.6-93.2)、FS の感度 71.7% (62.4-79.8)/特異度 71.1% (64.2-77.4)、FS+FOBT の感度 71.7% (61.8-80.3)/特異度 67.8% (60.4-74.6)、FS+FIT の感度 77.5% (68.1-85.1)/特異度 65.0% (57.6-71.9) でした。FS+FIT の感度・特異度の点推定値はこの 4 検査法の中で最も高いですが、FS+FIT の信頼区間は FS/FS+FOBT の点推定値をまたいでおり、統計学的に有意な差ではありませんでした。

また、オランダのテストパフォーマンス RCT (Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Mar; 18(3): 667-675.e1.) において、複数ラウンドの FIT/FS1 回/全大腸内視鏡 (TCS) 1 回の AN 検出率、大腸がん検出率、中間期がん発生率が比較されています。ITT 解析では FIT/FS/TCS の AN 検出率は、4.5% (95%CI: 4.2-4.9)/2.3% (2.0-2.7)/2.2% (1.8-2.6) でした。大腸がん検出率は 0.6% (0.5-0.7)/0.2% (0.1-0.3)/0.2% (0.1-0.3)、中間期がんは 0.2% (0.1-0.3)/0.2% (0.1-0.3)/0.01% (0-0.1) でしたので、FIT と FS の検出率は繰り返し検診の FIT の方が有意に高く、中間期がんに関しては同等という結果でした。この結果は FIT の参加率が 73%に対し、FS は 31%、TCS は 24%と有意に参加率が低いことが関連していると考えられます。このように繰り返し検診の FIT と FS の発生率比較は検討できますが、FIT/FS/FS+FIT の有効性に関するエビデンスは限定的です。次回以降の検討項目とさせていただきます。

国内メーカーよりこの 20 年間 FS の新規販売は無いとのことですので、FS による大腸がん検診の実施は不可能な状態です。公開フォーラム後に開催しましたガイドライン作成委員会においても FS による検診はほぼ実施できない状況を考慮して、本ガイドラインに FS に関する証拠のまとめや推奨グレードはつけないという方針を確認しました。ただし、FS の有効性評価を全く取り上げないのではなく、RCT において有意な大腸がん死亡率が示されていることを記載し (ガイドライン P15 参照)、代替指標評価へと繋げています。

以上より、修正したガイドラインでも FS に関する評価についてはすでに確定した結果の解釈に留め、TCS の評価に関する記載を多くしておりますので、ご理解いただきますようお願いいたします。

パブコメ ID	1_2_2		
登録日	20230129	公開日	
メルアド		回答日	20241002
所属機関		氏名	

検診と診療が日本では区別されずに大腸内視鏡検査が行われていることは事実ですし、そのことを分かっていない内視鏡医が多いのが実情だと思います。警鐘をならすと言う意味では今回のガイドラインを意味があると思います。

ただし2005年の祖父江班と今回の中山班のTCSに関する推奨度が変わらないというのは残念なことです。日本消化器がん検診学会、日本消化器内視鏡学会を中心に対策型大腸内視鏡検診を導入しようという機運が高まっていますが、それに水をさすような結論だと思います。最新の疫学的手法を用いて海外の有名な論文を評価されているのはわかりますが、多くの内視鏡医にとっては受け入れがたいものだと思います。もう少し含みを持たせる内容にできないか検討いただきたいと思います。さらにTCSに関する複数のRCTが公表されたら速やかにガイドラインの改定に着手されることを希望します。

全大腸内視鏡検査（TCS）に限らず検診目的と診療目的が区別されずに実施されている検査がありますので、引き続き国立がん研究センターからも発信を続けてまいります。

大腸がん検診ガイドライン2005年版から2024年度版までの期間に科学的根拠が多く蓄積される一方、バイアスリスク評価ツールをはじめ評価方法も進歩してきました。この度、TCSに関する観察研究のバイアスリスクが非常に大きく証拠の信頼性は低いという判断に多くの方が驚かれたと思います。

対策型検診は政策として実施されるため、より厳格に科学的根拠が評価されなくてはなりません。TCSの対策型検診導入のために日々尽力されておられる内視鏡医の皆様に敬意を抱いておりますが、本ガイドライン更新版での書き方について変更はいたしません。

ただし、TCSに関するランダム化比較対照試験の最終結果が複数公表された後、TCSの再評価が必須であることは、ガイドライン本文中「総括表、XII.考察、XIII.研究への提言、IV.終わりに」において繰り返し記載しており、ガイドライン事務局とガイドライン作成委員会も同意見です。結果公表後にすぐ対応できるよう海外の動向を注視してまいります。

パブコメ ID	1_3_3		
登録日	20230129	公開日	
メルアド		回答日	20241002
所属機関		氏名	

FIT について対象年齢についてはもう少し慎重にご検討下さい。

人生 100 年時代と言われている昨今 74 歳で一応終了と言うのはいかがかと思えます。現実には 70 歳代（～80 歳代前半）の受診者は多いのが実情です。

免疫法の対象年齢に関してはガイドライン作成委員会において長時間議論を尽くしました。

対象年齢は、原則として年齢階級別の利益(死亡率減少効果)と不利益(今回は精密検査の全大腸内視鏡検査(TCS)の偶発症頻度)を比較検討して決定されます。しかし、74 歳以下と 75-79 歳、80 歳以上の群の死亡率減少効果を直接比較できるような論文や統計データはありません。不利益に関しては、日本消化器内視鏡学会の JED 白書によると 65-74 歳と 75 歳以上の各群における下部内視鏡検査注の偶発症頻度は統計学的な有意差は認めませんでした。ただし、これは身体機能が良い高齢者だから問題無く TCS を受けられたという可能性があります。一方、2015-2019 年に発生した前処置に関連する死亡事例 12 例のうち 9 例が 70 歳以上でした。身体機能低下や重い併存症がある方にとって TCS は非常に負担が重い検査であり、便潜血検査は受けることができても精密検査を受けられない方も一定数いると思われまます。

また、公開フォーラム当日 Q&A (パブコメ ID1: 10_1_19) のご指摘を元に、検診の不利益として高齢者における大腸がん手術の合併症頻度についても検討しました。80 歳以上の高齢者においても術前の身体機能が良好であれば完全切除がある程度期待できますが、年齢が高いほど合併症の頻度は高くなります。

さらに、日本の健康寿命(健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間の平均)は 2019 年調査で男性 72.68 歳、女性 75.38 歳です。

これらを総合的に判断すると、多様な身体機能を持つ方々が受診する対策型検診において 74 歳を終了年齢とするのは妥当と考えられます。現状では終了年齢の引き上げよりも 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方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体制の整備がより重要と考えます。

パブコメ ID	1_4_4		
登録日	20230129	公開日	
メルアド		回答日	20241002
所属機関		氏名	

SDM についてもその重要性を述べられていますが、今回のガイドラインでは対策型では便潜血検査しか推奨していないのですからその意義は低いと思います。複数のオプションがあつてこそ SDM は重要になります。TCS を推奨するようなガイドラインができてから改めて FIT（逐年か隔年、1 日法か 2 日法か）、TCS（1 回か何年おきか、FIT をどのように組に合わせるか）などを SDM できちんと受診者に説明し選択してもらう必要があります。

近年 Shared Decision Making (SDM) の定義は情報交換から、患者参画へと概念が変わってきています。

英国 NHS では、SDM は①診断や治療についての理解とそれらの選択肢の利益、リスク、結果に関する理解の支援、②科学的根拠に基づく情報と患者の価値観に基づく意思決定を支援することを意味します (NHS England and NHS improvement. Shared Decision Making Summary Guide. 2019)。SDM は複数のオプションがある場合に限定されておらず、患者の意思決定が必要な場面では必ず実施されるのが理想的です。

USPSTF の SDM に関するレビューでは、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です。しかし、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、患者本人が科学的根拠を理解し、正しく選択できるよう支援する必要があると述べています。例えば、患者本人の価値観や疾患リスクの認知、予防による利益への認知等により予防の優先度が低い方も一定数いますので、このような場合も SDM を適切に実施し、受診すべきか否かを判断していただく必要があります (USPSTF, PMID35315879)。

以上の理由から、今回の大腸がん検診ガイドライン更新版で総括表の実施上の課題（免疫法・全大腸内視鏡）と本文中「XII. 研究の課題」にも SDM を取り上げました。

今後は対策型検診における SDM のあり方についてさらに議論が必要だと考えております。

パブコメ ID	2_1_5		
登録日	20230127	公開日	
メルアド		回答日	20241002
所属機関		氏名	

研究の質の評価次第で結論が変わってしまうような気がしますので、

- ①ROBINS-I を用いること自体の妥当性
- ②海外の他のガイドラインでどの程度採用されているのか
- ③評価者が代わったときにどの程度再現性があるのか
- ④肺がんや胃がんのガイドラインでも今後この方法を用いるのかなど、
教えて頂ければと思います。

①②ROBINS-I は 2016 年に公表された比較的新しいツールであり、RCT の標準評価ツールであるコクラン ROB ツール初版同様、利用者の習熟と運用性の確かな検証が望まれるものです。また、海外のがん検診ガイドラインは RCT による有効性評価が証拠の中心となっていますので、ガイドライン策定を目的として実施されたエビデンスレビューに ROBINS-I (および ACROBAT-NRSI) は使用されておりません。一方、システマティックレビュー一般においては ROBINS-I はすでに標準ツールとして利用されています。例えば、システマティックレビューの標準的手順書 (Higgins 編 Systematic reviews of Interventions 2nd Ed. WILEY 2019; Egger 編 Systematic Reviews in Health Research. BMJ publishing 2022)、システマティックレビュー自体の評価に使用する項目 (AMSTAR-2; Shea, BMJ 2017)、システマティックレビューの一部として行う GRADE 評価 (Cuello-Garcia, J Clin Epidemiol 2022) 等で既に広く採用されています。このような世界的状況を踏まえ、当エビデンスレビュー委員会では 2019 年 10 月に公表した「「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」のためのエビデンスレポート作成方法 2018 年度版」より ROBINS-I (および現状では症例対照研究のみ ACROBAT-NRSI) を採用しております。

③バイアスリスク評価に当たった研究者は 3 名で、がん疫学または臨床疫学を専門とした経験が 3 名共に 20 年以上、国立がんセンターが公表するがん検診ガイドラインのエビデンスレビュー委員会委員歴 7 年以上の十分な経験を有する評価者が担当しました。今回は 3 名が独立に評価を行う方法を採用しておりますが、3 名を総合した一致度はコホート型研究 (7 研究、7 ドメイン) で一致率 68.7% (95%信頼区間 58.0-79.5%、解釈は good)、新しい一致度の指標である Gwet の AC1 統計値で 0.53 (95%信頼区間 0.37-0.69、解釈は moderate)、症例対照研究 (4 研究、7 ドメイン) においても一致率 69.1% (95%信頼区間 55.9-82.2%、good)、AC1 統計値で 0.59 (95%信頼区間 0.42-0.77、moderate) でした。本検討においては 3 名の間の結果の一致は悪くなく、不一致となった評価については 3 者間の合議で適切に解決されております

④今後、観察研究を用いて有効性評価を行う場合はバイアスリスクの評価を実施する予定です。

パブコメ ID	2_2_6		
登録日	20230127	公開日	
メルアド		回答日	20241002
所属機関		氏名	

濱島先生の最後の方のスライドで（1万人が FIT、FS、CS を受ける模式図、スライド 50）、受診率の低さから CS での大腸癌発見が一番少ないとの説明がありましたが、FIT は逐年、CS は 10 年に 1 回と設定した場合でもそのような同時法での単純比較が成り立つのか。CS 後の大腸がん予防効果はどう考えるのか。

スライド 50（ガイドライン図 9）は、エビデンスレポートで実施したシングルラウンドのテストパフォーマンス RCT のメタアナリシスの結果です。

各検診モダリティによるがん検診の対象者 1 万人に検診を 1 回実施したと仮定した上で、統合された検診参加率、陽性率（要精検率）、Advanced Neoplasia (AN) 検出率、大腸がん（CRC）検出率を用いて算出した人数となります。まず検診参加率から予測される参加者数に陽性率（要精検率）、AN 検出率、CRC 検出率をかけ算してそれぞれの人数を予測しています。

便潜血検査免疫法（FIT）に比べて S 状結腸鏡（FS）と全大腸内視鏡検査（TCS）の検出率は高いのですが、参加率は低いです。またいずれのデバイスも精検受診率 100%と仮定しているため、それらを考慮すると CRC 検出数の差は小さくなります。

ここでは TCS 後の大腸がん予防効果は考慮していませんが、TCS の繰り返し検診の報告が出ればその影響も考慮する必要があります。

パブコメ ID	3_1_7		
登録日	20230127	公開日	
メールアドレス		回答日	20241002
所属機関		氏名	

本レビューでは観察研究での評価に ACROBAT-NRSI が用いられていますが、なぜ改良版である ROBINS-I を用いなかったのかが説明されていません。また、これらの評価法は誤った使用例がしばしば見られるため、適正に使用するには十分な訓練が必要であり、それもある程度普及していない評価法であると認識していますが、今回の評価を行った委員がどの程度この方法に精通していたのかに疑問があります。再現性、評価者間の一致率などのデータがあれば、提示して頂きたいと思います。

本レビューではランダム化割り付けを用いない研究デザインに関してはコホート型の研究（採用した研究デザインではランダム化を用いない介入研究、トライアル模倣型コホート研究、古典的デザインのコホート研究）に対してコクラングループの ROBINS-I ツールを使用し、症例対照研究についてはそのオリジナル版である ACROBAT-NRSI を使用しております（ドラフト 1 月 10 日版 33 頁、エビデンスレポート簡略版 P189, P190）。ROBINS-I は 2016 年に公表された比較的新しいツールであり、RCT の標準評価ツールであるコクラン ROB ツール初版同様、利用者の習熟と運用性の確かな検証が望まれるものです。

バイアスリスク評価に当たった研究者は 3 名で、がん疫学または臨床疫学を専門とした経験が 3 名共に 20 年以上、国立がんセンターが公表するがん検診ガイドラインのエビデンスレビュー委員会委員歴 7 年以上の十分な経験を有する評価者が担当しました。今回は 3 名が独立に評価を行う方法を採用しておりますが、3 名を総合した一致度はコホート型研究（7 研究、7 ドメイン）で一致率 68.7%（95%信頼区間 58.0-79.5%、解釈は good）、新しい一致度の指標である Gwet の AC1 統計値で 0.53（95%信頼区間 0.37-0.69、解釈は moderate）、症例対照研究（4 研究、7 ドメイン）においても一致率 69.1%（95%信頼区間 55.9-82.2%、good）、AC1 統計値で 0.59（95%信頼区間 0.42-0.77, moderate）でした。本検討においては 3 名の間の結果の一致は悪くなく、不一致となった評価については 3 者間の合議で適切に解決されております。

ガイドライン最終版では観察研究の質の評価に関する記述を省略しましたが、エビデンスレポートにおいて詳しく解説されています。

パブコメ ID	3_2_8		
登録日	20230127	公開日	
メルアド		回答日	20241002
所属機関		氏名	

海外のガイドラインで ROBINS-I を採用しているものは少なく、この方法はまだ国際標準とは言えないのではないのでしょうか。大腸内視鏡検診を導入している海外に対して、根拠を持って反論できるだけの十分なエビデンスとなり得るのか（海外の推奨を否定できるのか）、もう一度再考をお願いしたいと思います。

ROBINS-I は 2016 年に公表された比較的新しいツールであり、RCT の標準評価ツールであるコクラン ROB ツール初版同様、利用者の習熟と運用性の確かな検証が望まれるものです。

海外のがん検診ガイドラインは RCT による有効性評価が証拠の中心となっていますので、ガイドライン策定を目的として実施されたエビデンスレビューに ROBINS-I（および ACROBAT-NRSI）は使用されておられません。一方、システマティックレビュー一般においては ROBINS-I はすでに標準ツールとして利用されています。例えば、システマティックレビューの標準的手順書（Higgins 編 Systematic reviews of Interventions 2nd Ed. WILEY 2019; Egger 編 Systematic Reviews in Health Research. BMJ publishing 2022）、システマティックレビュー自体の評価に使用する項目（AMSTAR-2; Shea BMJ 2017）、システマティックレビューの一部として行う GRADE 評価（Cuello-Garcia J Clin Epidemiol 2022）等で既に広く採用されています。このような世界的状況を踏まえ、当エビデンスレビュー委員会では 2019 年 10 月に公表した「「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」のためのエビデンスレポート作成方法 2018 年度版」より ROBINS-I（および現状では症例対象研究のみ ACROBAT-NRSI）を採用しております。

現在、米国 USPSTF は全大腸内視鏡検査を推奨していますが、根拠となった観察研究は Nishihara (NEJM. 2013) と Garcia-Albeniz (Ann Intern Med. 2017) であり、いずれも本ガイドラインの評価に含まれています。Nishihara の研究では、検診受診歴把握が自己申告のアンケート調査であり、supplementary appendix に症状受診・経過観察のための全大腸内視鏡検査が 27%含まれていたこと、明確に先行して定義した主解析かはっきりしない等の critical な問題がありました。一方、Garcia-Albeniz の研究は我々のレビューでも中等度のバイアスリスク（moderate）と判定され、非常に良くデザインされたコホート研究でした（エビデンスレポート P166 参照）。Manser の研究を除いた 4 研究も交絡や選択バイアス、介入の誤分類によるバイアス等に critical な問題がありましたので、これらを以て海外のガイドライン作成グループと議論することは十分可能です。

パブコメ ID	3_3_9		
登録日	20230127	公開日	
メルアド		回答日	20241002
所属機関		氏名	

評価手法が変わったのであれば、他の検診ガイドラインも評価の見直しが必要となると思います。一貫性を持って他のガイドラインにもこの手法を適応するのであれば、RCT でのエビデンスがない胃がん検診は推奨中止となる可能性が極めて高いと考えます。胃がん検診の評価だけ別の物差しで行うというのは、許容できないことと存じます。

バイアスリスク評価ツールは子宮頸がん検診ガイドライン 2019 年度版でも使用しており、今後他のがん検診ガイドラインでも活用する予定です。

全大腸内視鏡検査は現在 RCT を実施していますが、胃内視鏡検査はすでに検診に導入されており RCT は実施できませんので観察研究が最も信頼できる根拠となります。日本や韓国のように胃がん罹患が多い国でのみ検診が行われており、当初から胃内視鏡検査を検診に用いるという目的から研究がデザインされているため観察研究においても検診と診療の識別が可能ですが、全大腸内視鏡検査は診療目的での使用が先行したため観察研究では検診と診療の識別が十分とはいえません。これらの違いより、胃内視鏡検診の有効性評価において観察研究を用いるのは妥当であり、胃内視鏡検診は全大腸内視鏡検査よりバイアスリスクが小さい可能性があります。

次回の胃がん検診ガイドライン更新版作成では研究の質を評価した上で利益不利益バランスの評価を行う予定です。

パブコメ ID	5_1_12		
登録日	20230117	公開日	
メルアド		回答日	20241002
所属機関		氏名	

便潜血検査の推奨される対象年齢ですが、当施設の 2016 年から 2020 年の最近 5 年間のデータでは 69 歳以下の群と 70 歳群に分けて、早期癌と進行癌の占拠割合を検討した結果 70 歳群で進行癌の割合が 69 歳以下の群に比較し有意に高かったです。(2022 年 9 月 2 日第 63 回日本人間ドック学会学術大会で発表済みです。) また Advanced neoplasia(AN)の範囲での SM 以深の進行癌の割合も同様に 70 歳以上の群で有意に高かったですので、検査対象者を 69 歳までではなく、74 歳までに推奨範囲を引き上げるのには賛成です。

また米国のように 40 歳から 49 歳までは準推奨群とする事に賛成です。

本ガイドライン 2024 年度版では、便潜血検査免疫法の対象年齢が利益不利益バランスを基に検討されました。利益は便潜血検査化学法の RCT や免疫法の観察研究を検討しました。不利益として、開始年齢では Number Needed to Scope (NNS)、終了年齢では精密検査である全大腸内視鏡検査の偶発症を評価しました。しかし、対象年齢を明確に決定できるようなエビデンスは乏しく、年齢階級別大腸がん罹患率と死亡率の推移や他国の大腸がん検診プログラムなど様々なデータを組み合わせて決定されました。

開始年齢に関して、ガイドライン作成委員会では、年齢が若いほど NNS が大きくなり不利益が大きくなる一方、若年大腸がんの早期発見し死亡を防ぐ利益を重視するという意見もあり、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りました。本ガイドラインでは、40-49 歳は準推奨群という形ではなく、50 歳以上と同様に推奨しています。

終了年齢に関しては、化学法の RCT において主に 50-74 歳で有意な死亡率減少効果が示されていること、年齢が高くなるほど内視鏡検査の前処置や偶発症が増加すること、がん治療の負担、健康寿命などを考慮し、終了年齢は 74 歳と判断されました。高齢者にとっては受診機会が減少するため、74 歳までに確実に大腸がん検診を受けるように支援する体制を整えることが重要と考えます。

貴施設のデータのような年齢階級別の進行度の違い等も参考にさせていただきます。

パブコメ ID	6_1_13		
登録日	20230115	公開日	
メルアド		回答日	20241002
所属機関		氏名	

今回のレポートから結局、どのメーカー（方法等）のどのカットオフ値を使うのが最も良いのかわかりません。現場が使いやすい「答え」を求めて申し訳ありませんが、よろしくお願いいたします。

文献レビュー委員会で検査キット間のカットオフ値の統合比較が試みられましたが、研究毎に様々なキットが使われており、キット毎に統合できませんでした。そこで、定量値の単位を糞便 1g あたりのヘモグロビン量 ($\mu\text{g/g}$) に換算して検査キット間のカットオフ値の統合比較が行われました。ガイドライン 2024 年度版の図 3 で示しましたように、便中ヘモグロビン量によるカットオフ値別・回数別の感度・特異度を比較しました。多くの施設が使用しているカットオフ値 20, 30, 40 $\mu\text{g/g}$ は感度・特異度ともにほぼ同等でしたが、カットオフ値や採便回数を増やすと感度が高くなる一方、特異度は下がる傾向はあります。この範囲内であるならば、陽性率に基づいて利益不利益バランスや精検処理能をもとにカットオフ値を設定することも可能と考えます。

今回の検討からは、どのキットが良いと具体的に示すこともできません。ただし、国内で多く使われている OC-sensor と HM-Jack (カットオフ値はともに 20 $\mu\text{g/g}$) の陽性率、陽性的中度 PPV、検出率、中間期がん発生率を比較した研究では、それぞれの陽性率が 3.8% と 3.9% とほぼ同等、advanced neoplasia (AN) と大腸がんの陽性的中度は OC-sensor が有意に高く (相対リスク 1.29, 95%CI 1.03-1.24)、中間期がん発生率は有意に低いです (RR 0.75, 95%CI 0.62-0.92)。検出率の点推定値は OC-sensor の方が少し良好ですが、統計学的な有意差はありませんでした (Chiang, Gastroenterology, 2014)。大腸がん死亡率減少効果については検査キット間で差は無かったため、どちらのキットが良いとは言えませんが、OC-sensor と HM-Jack ほぼ同等の効果が期待できることをお伝えいたします。

パブコメ ID	6_1_14		
登録日	20230111	公開日	
メルアド		回答日	20241002
所属機関		氏名	

検診の年齢の上限（エビデンスレポートでは 74 歳までが良いのではないかとされていますが）をもっと積極的に示していただけると大変助かります。

便潜血検査免疫法による大腸がん検診の対象年齢を明確に決定できるような科学的根拠が乏しく、ガイドライン作成委員会でも各委員の立場によって様々な意見があり、非常に難しい判断となりました。そのため、ガイドラインの書きぶりもやや曖昧にならざるをえませんでした。

ただ、ガイドラインが公開されたら全国の都道府県と市区町村に配布します。また、国立がん研究センターのホームページに全文掲載いたしますし、学会やマスメディアにも内容を周知する予定です。一般の方向けには国立がんセンターがん情報サービスでガイドラインの内容を紹介します。さらに、市民向けのガイドライン簡略版やリーフレットを開発し、市民からも理解が得られるように努めてまいります。

パブコメ ID	7_1_15		
登録日	20230111	公開日	
メルアド		回答日	20241002
所属機関		氏名	

(1) 「陽性率」、「中間期がん」はいずれも「不利益」という言葉とは文法的に馴染まない。「中間期がん」が「偽陰性」ならば項目名は「偽陰性」とすべきであり、それに沿って本文の記載も修正された方が良いと思います。「陽性率」は「偽陽性」ですか。

(2) ドラフト版 P16 の真ん中付近の「Per-protocol 解析」は誤りでしょう。「介入群全員が検診を受けたと仮定した解析」は「Per-protocol 解析」とは呼べないと思います。

(3) ドラフト版 P16 の「観察研究のバイアス」について。「観察研究に付いて回るバイアス」と「今回対象となった観察研究に存在するバイアス」が記載上ゴチャゴチャになっています。自己選択バイアスなどは「観察研究に付いて回るもの」ですが、「検診か診療か不明」などは「適切でない観察研究のために起きている問題」であり、そこは切り分けて論じた方が、誤解を招かないで済むと思います。

(4) ドラフト版 P20 の真ん中あたりで、「RCT に比べて観察研究はさまざまなバイアスを受けやすく」と言う表現が残っています。ここは「今回検討した観察研究はバイアスが大きく影響している可能性が高いものが多く」というような、「観察研究だから」ではなく「今回検討した研究の質が悪いから」であることが明確に理解されるような表現にすべきと思います。

(1) 「陽性率」は「偽陽性」に書きかえました。中間期がんは偽陰性という視点で見れば不利益ですが、全大腸内視鏡検査のように中間期がんが少ないことを利点と考える場合もあります。そこで中間期がんを不利益から外し、「代替指標評価」に移動し、テストパフォーマンス指標の一つとして結果を記述しました。

(2) 「実際に検診を受けた人のみを解析対象とした Per-protocol 解析では、」に修正しました。

(3) 以下で記載内容を確認し、文面を修正いたしました。

P16. 「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。」と追記

P20. 証拠のレベル

P32. 考察、利益に関して

(4) P20 に以下の文章を記載しました。「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。」

パブコメ ID	7_2_16		
登録日	20230111	公開日	
メルアド		回答日	20241002
所属機関		氏名	

(5) ドラフト版 P17「代替指標による評価」ですが、以前からのガイドライン作成に関する検討では「代替指標による評価がある程度可能なのは『類似の検査モダリティの場合』である」というコンセンサスがあったと思います。全く異なるモダリティの検査法を持ってきて（たとえば画像診断と採血検査、胃の X 線と内視鏡など）、感度・特異度だけの比較で有効性を評価する、というのは、「無理筋」だと思いますし、実際これまでそう判断してきました。結果として「大腸がんの化学法と免疫法」くらいにしか「代替指標による評価」は用いなかったわけです。「全大腸内視鏡」と「便潜血」を比較することに意味があるとは、思えません。この項を入れておくことは、今後このような検討でも有効性評価を行って良いのだ、という誤ったメッセージを与えることになりかねませんので、この項は削除した方が良いと考えます。（比較によって有効性を云々しないならば、比較しても構いません。たとえば不利益の比較などは OK）

(6) あわせて、「有効性評価」に関する文章のあちこちに出てくる「代替指標による評価結果・・・」も削除した方が良いと思います（ドラフト版 P20、P30 など）。「書く」ということは、それが「有効性評価」に影響する、ということの意味をしています。したがって、あまり詳しくない読者に対して、たとえば「RCT では有効性なし。観察研究でも証拠の質が低く有効性を示したとは言えない。しかし、代替指標による評価結果が良かったら、有効と言えるのかも？」みたいな誤解を招きかねないように思います。

(5) ガイドライン P17-18 において参照基準は S 状結腸鏡として全大腸内視鏡検査の代替指標評価を行いました。一方、現在の大腸がん検診の主流である便潜血検査免疫法との比較も重要であると考え、P18 に参考として「参考：便潜血検査免疫法を参照基準とする代替指標評価」という項目を追加しました。ただし、P20 の証拠のレベルや推奨グレード判断には免疫法との比較は含めないように書きました。

(6) 文章の構成上、「代替指標評価が行われた」と書かざるを得ない（P17 など）ため、すべてを修正することはできませんでした。そこで、本ガイドラインでは死亡率減少効果をアウトカムとする研究の評価を「標準的評価」として定義し、全大腸内視鏡検査の RCT が進行中であることと観察研究の評価を補うために代替指標評価が行われたことを明記しました（P9-10）。また、本文の最後に「補足説明：代替指標評価の概念」という項目を作り、代替指標評価の進歩、WEO の代替指標評価を行うための前提条件、テスト精度にテストパフォーマンス評価を追加する意義などを説明しました。その最後に「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。」と明記しました（P37-38）。

パブコメ ID	8_1_17		
登録日	20230117	公開日	
メルアド		回答日	20241002
所属機関		氏名	

拝読した限りは「郵送法」についての記載がありませんでした。現在「集配法」のみの形で大腸がん検診は実施されていますが、冬季の「郵送法」についての考え方については如何でしょうか？

公開フォーラム後開催されたガイドライン作成委員会において郵送法について検討いたしました。郵送法が受診率対策として有効であることは広く知られていますが、国内からの報告が不足しております。また、郵送中の気温変化による便中ヘモグロビンの失活などの精度管理上の問題を考慮して、ガイドライン作成委員会は「温度変化の影響やカットオフ値の課題が解決されれば、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。」と判断しました。

会議で取り上げた科学的根拠と共に委員から示された意見を I. 補足検討事項 (P27-28) に追加しました。受診率や温度変化の影響に関する国内のエビデンスが蓄積されてきたら再検討いたします。

パブコメ ID	9_1_18		
登録日	20230117	公開日	
メルアド		回答日	20241002
所属機関		氏名	

日本では濱島先生がご説明されたように、カットオフとして 20 以上 30 未満 $\mu\text{g/g}$ が多く用いられています。海外では 20 $\mu\text{g/g}$ が多用されていますが、海外の大腸がん検診は 1 日法かつ隔年検診ですから、2 日法かつ逐年検診で行っている日本のカットオフはもっと高くする必要があると考えています。今後、検討が必要です。

便潜血検査免疫法の運用上の課題としてカットオフ値は非常に重要であると考えております。

そこで、文献レビューにおいてカットオフ値別・採便回数別にテスト精度のメタアナリシスが実施され、ガイドライン図 3 (P47) に統合感度・特異度を示しました。カットオフ値は 1 回法で 10/15/20/30/40/50 $\mu\text{g/g}$ 便および 2 回法では 10/15/20/30 $\mu\text{g/g}$ 便で、advanced neoplasia (AN) と大腸がんを検出するテスト精度が統合解析されました。

カットオフ値を低くすると、感度の点推定値は高くなる傾向がみられますがなりませんが、信頼区間は重複しており有意な変化とはいえません。特異度はほぼ変化がありませんでした。ですから、カットオフ値をもう少し高くすることは可能と考えますが、全国で様々なメーカーの採便キットが使われている状況では一律のカットオフ値を示すことは難しいと考えます。

採便回数で比較すると、2 回法では感度は高くなり、特異度が下がる傾向にあります。95%信用区間は 1 回法の点推定値をまたいでおり、1 回法と 2 回法の間統計学的な有意差はありませんでした。以上より 2 回法であるからカットオフ値を上げる必要性はそれほど高くないと思われます。

一方、検診間隔別のカットオフ値毎のテスト精度は検討できておらず、郵送法におけるカットオフ値とともに引き続き検討課題とさせていただきます。

パブコメ ID	10_1_19		
登録日	20230111	公開日	
メルアド		回答日	20241002
所属機関		氏名	

終了年齢について。検査のみでなく、治療法である「大腸がんの根治切除術の合併症率・死亡率」も重要ではないでしょうか？そもそも、「切除術になる割合」も違います。

まず、高齢者における治療に関連する合併症率・死亡率、切除術になる割合について。

少し古い論文になりますが、高齢者の大腸がん手術に関する系統的レビュー (PMID11041397) において、65歳未満/65-74歳/75-84歳/85歳以上の4群に分けて、各群の no operation の割合が 4%/6%/11%/21%、curative surgery の割合が 76%/75%/73%/67%となっておりました。

術後30日以内の死亡リスクは、65歳未満に比べて65-74歳は1.8倍、75-84歳は3.2倍、85歳以上では6.2倍でした。術後合併症として、肺炎・呼吸不全、心血管系の合併症、脳卒中、血栓塞栓症、吻合不全が調べられており、吻合不全を除き年齢が高くなるほど頻度が有意に高くなりました。

生存率に関しては、65歳未満の手術例に比べて、2年相対生存率は65-74歳 0.91, 75-84歳 0.77, 85歳以上 0.62 で有意に低下していましたが、curative surgery を実施できた場合各群の相対生存率の差は小さくなり、統計学的な有意差も減少していました (65-74歳 0.92, 75-84歳 0.82, 85歳以上 0.65)。

近年の術後合併症頻度については、下に示すように国内の単施設報告が2件 (PMID35284116, 22196656)、米国の大規模な報告がありました (PMID21490452)。米国の Veteran Affairs 関連医療機関における前向き登録データより、40歳以上で大腸がん切除術を受けた患者 (約1.9万人) における年齢階級別合併症頻度は下の表に示すとおりです。開腹術で40-55歳 (16.4%)/56-69歳 (18.7%)/70-79歳 (20.6%)/80歳以上 (23.5%)、腹腔鏡手術で40-55歳 (8.5%)/56-69歳 (9.7%)/70-79歳 (12.5%)/80歳以上 (15.0%) でした。国内報告でも同様ですが、年齢が高いほど合併症の発生率は徐々に高くなります。

生存率に関しては大腸癌研究会の全国大腸癌登録事業データを用いた研究より、65-79歳の5年生存率は69.2%、80歳以上は55.8%であり、年齢が高くなると統計学的に有意に生存率は低下しました (PMID 25376705)。

切除術になる割合に関しては、日本消化器がん検診学会による検診発見癌の追跡調査 (2016年度消化器がん検診全国集計調査) において、無治療と明記されていたのは70-74歳/75-79歳/80歳以上の群でそれぞれ0.96%/0.37%/3.4%にすぎず、何らかの切除術が各群でそれぞれ93.3%/93.9%/91.8%実施されていました。また、手術治療後の癌遺残なし (R0) の割合は、65-69歳では57.8%, 70-74歳では63.9%, 75-79歳では65.7%、80歳以上で66.8% (不明、無回答を含む) でした。つまり、国内では検診発見癌においては80歳以上であってもある程度完全切除ができていると考えられます。

下の表で示すように、74歳以下/75-79歳/80歳以上の術後合併症頻度の比較がないため、直接的に比較検討はできません。また、高齢になるほど無治療の割合と合併症が増え、術後の生存率も低くなりますが、いずれも明確な閾値は示されていません。切除手術が受けられるような身体機能が良い高齢者では80歳以上でも完全切除も期待できますが、その後の合併症には配慮が必要です。

対策型検診には様々なレベルの身体機能を持った高齢者が受診するため、79歳を終了年齢とすると精密検査の偶発症や治療に関連する合併症が増加する可能性があります。そこで、本ガイドラインでは74歳のまま変更せずと判断いたします。

以上のように高齢の大腸がん治療に関する情報は限定されていますが、対象年齢のデータに追記いたします。

著者	PMID	地域/医療機関	治療年	手術	年齢階級 (n)	手術完遂率 (%)	術後30日以内の死亡率 (%)	術後30日以内の合併症 (%)	備考
Ogata T. et al.	35284116	福岡県/単施設	2013-2017	根治術目的の予定手術のみ(開腹/腹腔鏡)	60歳未満 (47名)/60-79歳 (218名)/80歳以上 (81名)	R0の割合： 60歳未満 (95.7%)/60-79歳 (92.2%)/80歳以上 (91.4%)	60歳未満 (0%)/60-79歳 (0%)/80歳以上 (2.5%)	60歳未満 (4.3%)/60-79歳 (8.3%)/80歳以上 (16.0%)	R0の割合、死亡率、合併症に統計学的有意差なし
Maeda H., et al.	22196656	高知県/単施設	1999-2007	大腸がんの診断で実施された切除術	79歳未満 (283名)/80歳以上 (59名)	根治切除術の割合： 79歳未満 (83.4%)/80歳以上 (89.8%)	-	79歳未満 (25.4%)/80歳以上 (40.7%) 術後感染、腸閉塞、肺炎 術後出血などが多い	完遂度は有意差無し、高齢者において合併症は有意に多い
Al-Refaie WB. et al.	21490452	米国/Veteran Affairs関連医療機関による前向き登録データベース	2005-2008	大腸がんの診断で実施された切除術	40-55歳 (3945名)/56-69歳 (6360名)/70-79歳 (4908名)/80歳以上 (4162名)	-	-	開腹術 40-55歳 (16.4%)/56-69歳 (18.7%)/70-79歳 (20.6%)/80歳以上 (23.5%) 腹腔鏡 40-55歳 (8.5%)/56-69歳 (9.7%)/70-79歳 (12.5%)/80歳以上 (15.0%)	術式にかかわらず高齢者において合併症は有意に多い