大腸がん検診エビデンスレポート
2023 年度版

2024 年 3 月 31 日

大腸がん検診エビデンスレポート
文献レビュー委員会

目次

要旨 3
I. 目的 4
II. 大腸がんの疫学 5
II-1. 大腸がん罹患率・死亡率 5
II-2. 部位別結腸がんの特徴 16
III. 大腸がん検診の現状 19
III-1. 有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン 2005 年版の概要 19
III-2. 諸外国の大腸がん検診 24
IV. 検査方法 33
IV-1. 検査法：便潜血検査 33
IV-2. 検査法：内視鏡検査 36
V. 評価方法 40
VI. 結果の概要 58
VII. 科学的根拠：便潜血検査免疫法 61
VII-1. CQ1. 有効性評価 (便潜血検査化学法) 61
VII-2. CQ2. テスト精度 68
VII-3. CQ3_1. テストパフォーマンス 82
VII-4. CQ3_2. プログラム評価：中間期がん 97
VII-5. CQ3_3. 代替指標評価のまとめ 111
VII-6. CQ4_1. 不利益：偽陽性 113
VII-7. CQ4_2. 不利益：過剰診断・過剰治療 120
VII-8. CQ4_3. 不利益：便潜血陽性者の全大腸内視鏡偶発症 124
VII-9. CQ4_4. 不利益：精神的負担 133
VIII. 科学的根拠：全大腸内視鏡 141
VIII-1. CQ1_1. 有効性評価 (S 状結腸鏡) 141
VIII-2. CQ1_2. 有効性評価(観察研究) 153
VIII-3. CQ2. テスト精度 172
VIII-4. CQ3_1. プログラム評価：テストパフォーマンス 181
VIII-5. CQ3_1. プログラム評価：テストパフォーマンス (便潜血免疫法との比較) 201
VIII-6. CQ3_2. プログラム評価：中間期がん 221
VIII-7. CQ3_3. 代替指標評価のまとめ 233
VIII-8. CQ4_1. 不利益：前処置偶発症 236
VIII-9. CQ4_2. 不利益：検査偶発症 261

VIII-10. CQ4_3. 不利益：精神的負担 267
IX. 対象年齢 275
X. 実務上の課題 295
X-1. 検診間隔 295
X-2. 便潜血検査免疫法のサンプル数 299
X-3. 便潜血検査免疫法の郵送法 306
XI. 考察 314
XI-1. 代替指標評価の基本概念と限界 314
XI-2. 観察研究による有効性評価 319
XI-3. テスト精度による有効性評価 322
XI-4. 中間期がんによる評価 324
XI-5. 評価方法の比較 327
XI-6. ランダム化比較対照試験の必要性 331
XI-7. ランダム化比較対照試験を巡る課題 335
XI-8. 観察研究の質評価 340
XI-9. 過剰診断・過剰治療 347
XI-10. 全大腸内視鏡による偶発症 349
XI-11. 対象年齢 352
XI-12. 便潜血検査免疫法の運用 355
XII. 証拠のレベル 363
補足資料 371
1. 文献検索式 371
2. フローダイアグラム 440
文献レビュー委員会名簿 452

要旨

目的

「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」作成のための科学的根拠を提示し、利益不利益バランスを評価する。

対象とする検診方法

大腸がん検診の方法として、便潜血検査免疫法と全大腸内視鏡を検討した。

作成方法

1) 大腸がん検診の Analytic Framework を作成し、CQ1 から CQ4 までのクリニカルクエスチョンを設定した。CQ1 は有効性評価、CQ2 はテスト精度、CQ3 はプログラムのテストパフォーマンス、CQ4 は不利益が該当する。
2) 大腸がん検診の Analytic Framework における CQ1 では標準的評価、CQ2/3 では代替指標による評価である。
3) 主として 2020-2021 年までに公表された研究論文を、MEDLINE(PubMed、Ovid)、Cochran Library、医中誌 Web などを用いて検索し、便潜血検査免疫法、全大腸内視鏡を含む検診方法に関するシステマティックレビューを行った。
4) 便潜血検査免疫法、全大腸内視鏡の CQ1 から CQ4 に至る利益(大腸がん死亡率減少効果)と不利益に関する科学的根拠を整理した。さらに、利益(advanced neoplasia/大腸がん検出率)と不利益(大腸がん 1 例検出に要する全大腸内視鏡件数、Number Needed to Scope)により、利益不利益バランスを比較した。

結果

1） 便潜血検査免疫法は代替指標による評価法から化学法と同等以上の死亡率減少効果があり、科学的根拠の信頼性は中等度と判断した。その利益は不利益を上回る。
2） 全大腸内視鏡では、1 件のランダム化比較対照試験の中間結果と観察研究が複数公表されている。観察研究の多くは診療と検診の識別が明確ではなく、標準的評価法からは確固たる科学的根拠は得られなかった。また、代替指標評価でもテスト精度は高いが、プログラムとしてのテストパフォーマンスは S 状結腸鏡を上回るものではなかった。従って、大腸がん死亡率減少効果に関する科学的根拠の信頼性は低いと判断した。また、一定の利益は得られるが、不利益も増大することが確認された。

I. 目的

「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」作成のため、大腸がん検診の科学的根拠を提示し、利益不利益バランスを評価することが本レポートの目的である。

2005 年に「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」が公開され、便潜血検査免疫法による大腸がん検診の有効性が確立した[I-1)]。1992 年の便潜血検査免疫法の対策型検診導入は、国内で行われた症例対照研究を根拠としたが、国内外の研究のシステマティックレビューにより再確認された。しかしながら、2005 年版の「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」では作成方法が精緻化されておらず、複数のモダリティについて十分な評価が行われていなかった。2000 年以降にはがん検診における新技術の評価方法が整備され[I-2-4)]、ガイドラインの基礎となるエビデンスレポートの作成にも、新たな評価方法が取り入れられている[I-4-6)]。本レポートでは、国際的に確立している標準的方法に加え、新たな方法により、便潜血検査免疫法を再検討するとともに、全大腸内視鏡について評価した。

文献

1. 平成 16 年度 厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班. 有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン 2005 年版, http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/colon_full080319.pdf
2. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines: we can trust. The National Academies Press. 2011
3. Institute of Medicine. Finding what works in health care: standard for systematic reviews. The National Academies Press. 2011
4. 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
5. Young GP, Senore C, Mandel JS, Allison JE, Atkin WS, Benamouzig R, Bossuyt PM, 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
6. IARC. Handbooks of cancer prevention: preamble for screening. Lyon: IARC Press, 2019. https://handbooks.iarc.fr/documents-handbooks/hb-preamble-secondary-prevention.pdf

II. 大腸がんの疫学

II-1. 大腸がん罹患率・死亡率

1. 日本における大腸がん罹患率・死亡率の動向

全国がん登録罹患データによると 2018 年の大腸がんの年齢調整罹患率 (/10 万) は 57.4 (男性 72.7、女性 43.8) である。がんが粘膜内に留まり、粘膜下層に及んでいない上皮内がんを含めた場合は 75.4 (男性 97.5、女性 55.7) である [1)]。

2018 年の大腸がんの年齢調整死亡率 (/10 万) は 15.5 (男性 20.0、女性 11.7) である [2)]。また、2018 年の年齢階級別罹患率は男女とも年齢が高くなるほど、罹患率が高くなる。55 歳以降は罹患率の男女差が大きくなり、男性の増加が顕著である **(図 1)**。年齢階級別死亡率は 60 歳以降に徐々に増加し 75 歳以降急激に上昇する **(図 2)**。

大腸がん罹患率の地域がん登録全国推計値の罹患データ [3)] によると、1975 年から男女ともに 1992 年 (男性年齢調整罹患率 63.4、女性年齢調整罹患率 35.3) まで罹患率は上昇していた。1992 年以降罹患率は横ばいであったが、2010 年以降再び上昇に転じている **(図 3)**。大腸がん死亡率は男女とも 1996 年頃をピークとして緩やかに低下している。男女別に年齢階級別罹患率と死亡率の推移を図 4 と図 5 に示す。40 代女性、50 代と 60 代の男女、70 代女性は 1992 年に罹患率が上昇から横ばいに転じている。また 70 歳以上の男性、80 歳以上の男女の大腸がん罹患率は緩やかに増加している。85 歳以上の超高齢者を除いて死亡率は 1990 年代後半より緩やかに低下している。

2. 大腸がん罹患率・死亡率の国際比較

国際がん研究機関 (IARC) の 5 大陸のがん(CI5: Cancer Incidence in Five Continents) のデータ [4)]を用いて、日本と海外の結腸がんと直腸・肛門がん年齢調整罹患率(対人口 10 万人)の推移を比較した。1980 年代にがん検診プログラムを導入した米国は男女とも結腸がん罹患率が大きく低下している。それに対して日本における結腸がん罹患率は男性では横ばい、女性では増加傾向であり、男女とも国際的にも高い水準に留まっている (2010 年日本男性 81.8、米国男性 56.4、日本女性 57.8、米国女性 45.2) **(図 6)**。直腸がん罹患率は男性のほうが女性よりも高い。米国とオーストラリアの罹患率は低下傾向であるが、英国や日本を含めた東アジアでは横ばいまたは増加傾向が続いている [4)] **(図 7)**。また、大腸がん年齢調整死亡率は中国を除いて低下しているが、他国に比べて日本の死亡率は高い [5)] **(図 8)**。

近年、米国では 40 代の大腸がん罹患率が上昇し、USPSTF は大腸がん検診が開始年齢を 45 歳からに引き下げている [6)]。Wong らは average annual percentage change (AAPC)を用いて、50 歳未満と 50 歳以上の大腸がん罹患率の推移の国際比較を行った。統計学的に有意ではないが、50 歳未満の結腸がん・直腸がんは増加傾向にある国が多い。日本の 50 歳未満結腸がん AAPC は男性-0.24、女性-0.49 と横ばいである一方、50 歳未満直腸がんの AAPC は男性-0.16、女性 3.82 であり、50 歳未満の女性の直腸がん罹患率は有意な増加傾向にある [7)]。

3. 日本人の大腸がん罹患率・死亡率推移

罹患率は生活習慣の変化とがん検診プログラムや受診率の影響を受ける[7]。

1992 年に日本人の大腸がん罹患率は増加から横ばいに転じた。日本で大腸がんの対策型検診が 1992 年に導入されたが、この変化は検診よりも生活習慣の影響が大きいと考えられる。Nakagawa らは、この変化の要因として、1970 年代の日本人の脂肪エネルギー比が増加から横ばいに転じたことや喫煙率の低下などの大腸がんの危険因子の変化が数十年を経て影響した可能性を挙げている[8]。一方、2010 年以降の罹患率増加は、平成 20 年 3 月厚生労働省健康局長通知[9]により拠点病院における院内がん登録の整備が進み、登録漏れが減少したためと考えられる。

1996 年頃からの死亡率低下は 1992 年以降浸潤がん罹患率上昇が鈍化したことに加えて、大腸がん検診導入と大腸内視鏡によるポリープ切除術の普及が影響している可能性がある。しかし、他国と比較すると、日本の死亡率は高い。その理由の一つとして、日本のがん検診受診率が他国に比べて比較的低いことが考えられる[10]。

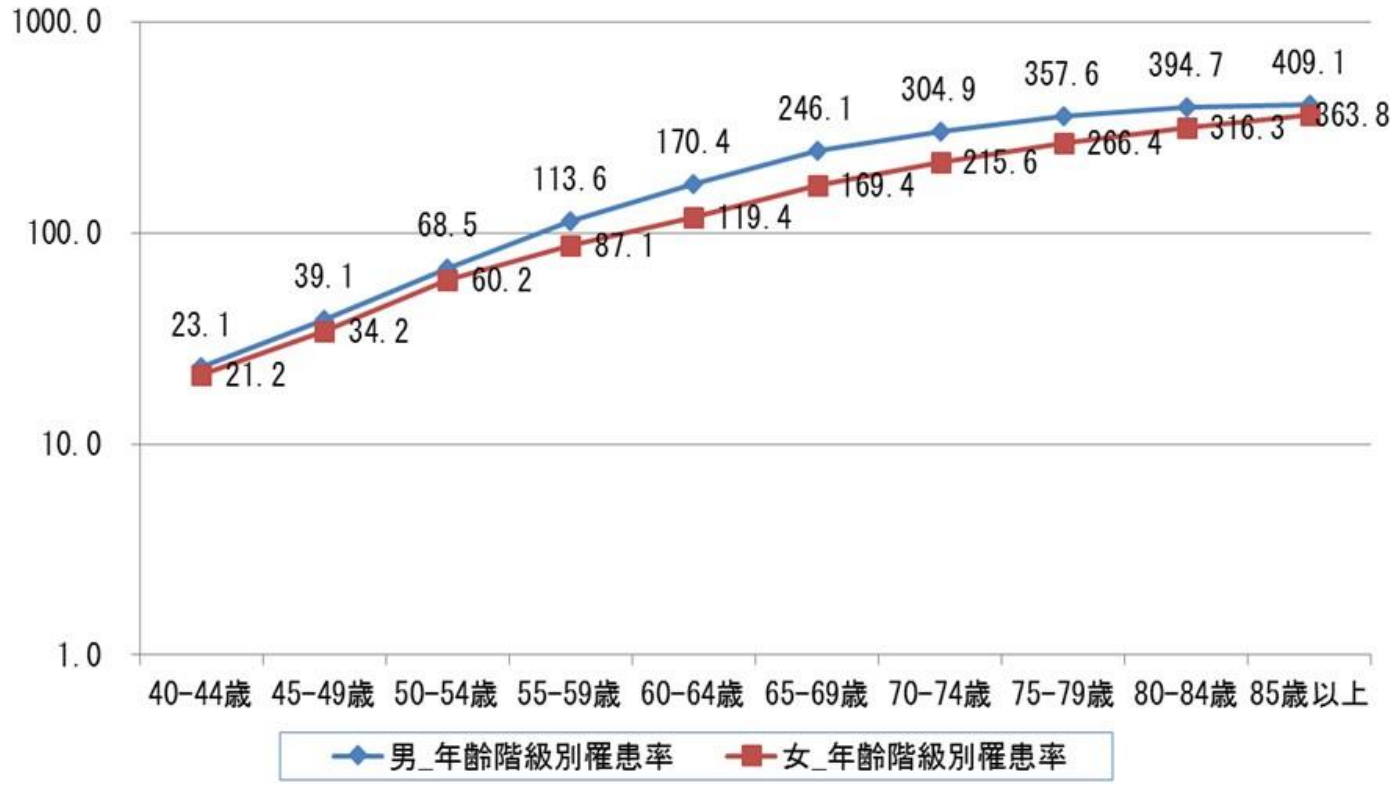
文献

1. 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) https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html
2. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(人口動態統計) https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html
3. 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)) https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html
4. IARC, CI5 plus website: https://ci5.iarc.fr/CI5plus/Default.aspx
5. WHO Cancer Mortality database website: https://www-dep.iarc.fr/whodb/whodb.htm
6. US Preventive Services Task Force. 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
7. Wong MCS, Huang J, Lok V, Wang J, Fung F, Ding H, Zheng ZJ. Differences in incidence and mortality trends of colorectal cancer worldwide based on sex, age, and anatomic location. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(5):955-66.e61. doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.026. PMID: 32088300
8. Nakagawa H, Ito H, Hosono S, Oze I, Mikami H, Hattori M, Nishino Y, Sugiyama H, Nakata K, Tanaka H. Changes in trends in colorectal cancer incidence rate by anatomic site between 1978 and 2004 in Japan. Eur J Cancer Prev. 2017;26(4):269-76. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000255. PMID: 271496379.
9. 厚生労働省健康局長通知(平成 20 年 3 月 1 日、健発第 0301001 号). がん診療連携拠点病院の整備について.

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000024xhn-att/2r98520000024xnx.pdf

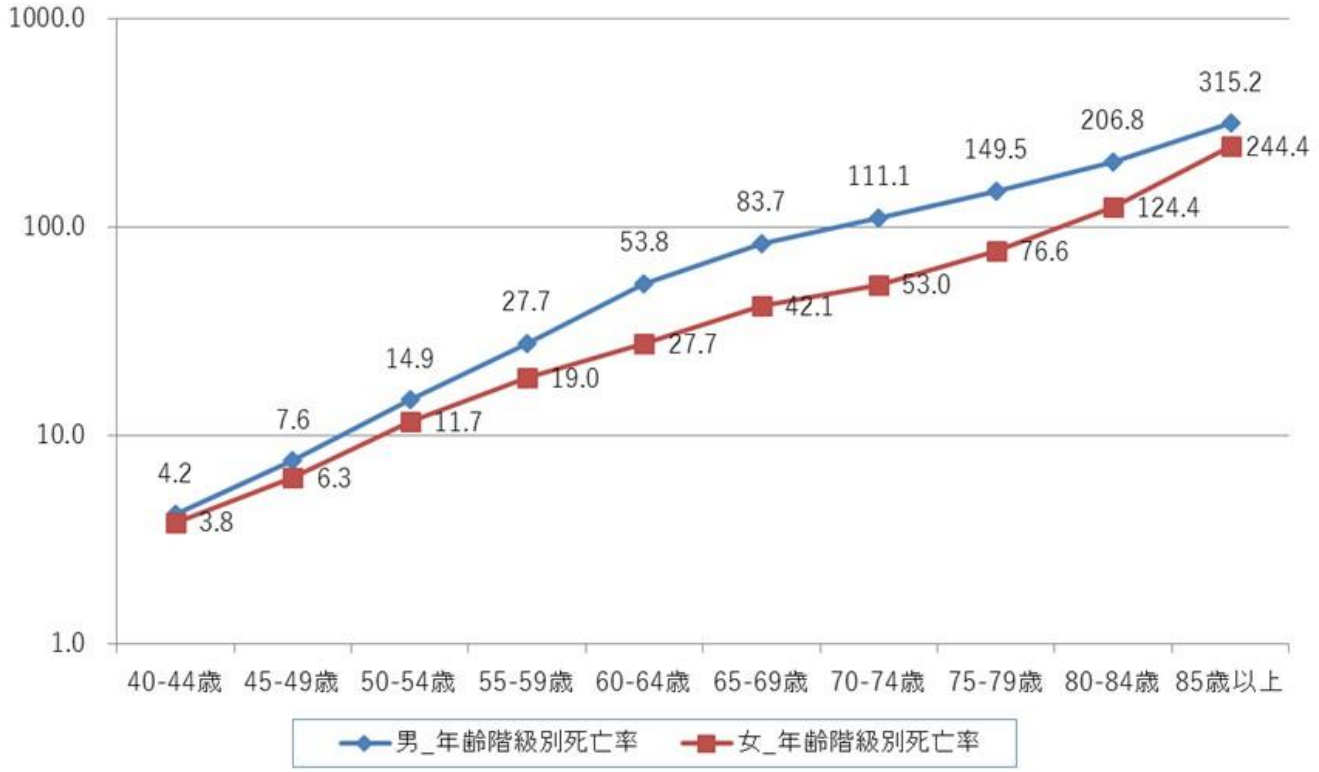
10. Katanoda K, Ito Y, Sobue T. International comparison of trends in cancer mortality: Japan has fallen behind in screening-related cancers. Jpn J Clin Oncol. 2021;51(11):1680-6. doi: 10.1093/jjco/hyab139. PMID: 34467393

図1　大腸がんの年齢階級別罹患率 (2018年、全国がん登録、対人口10万人)



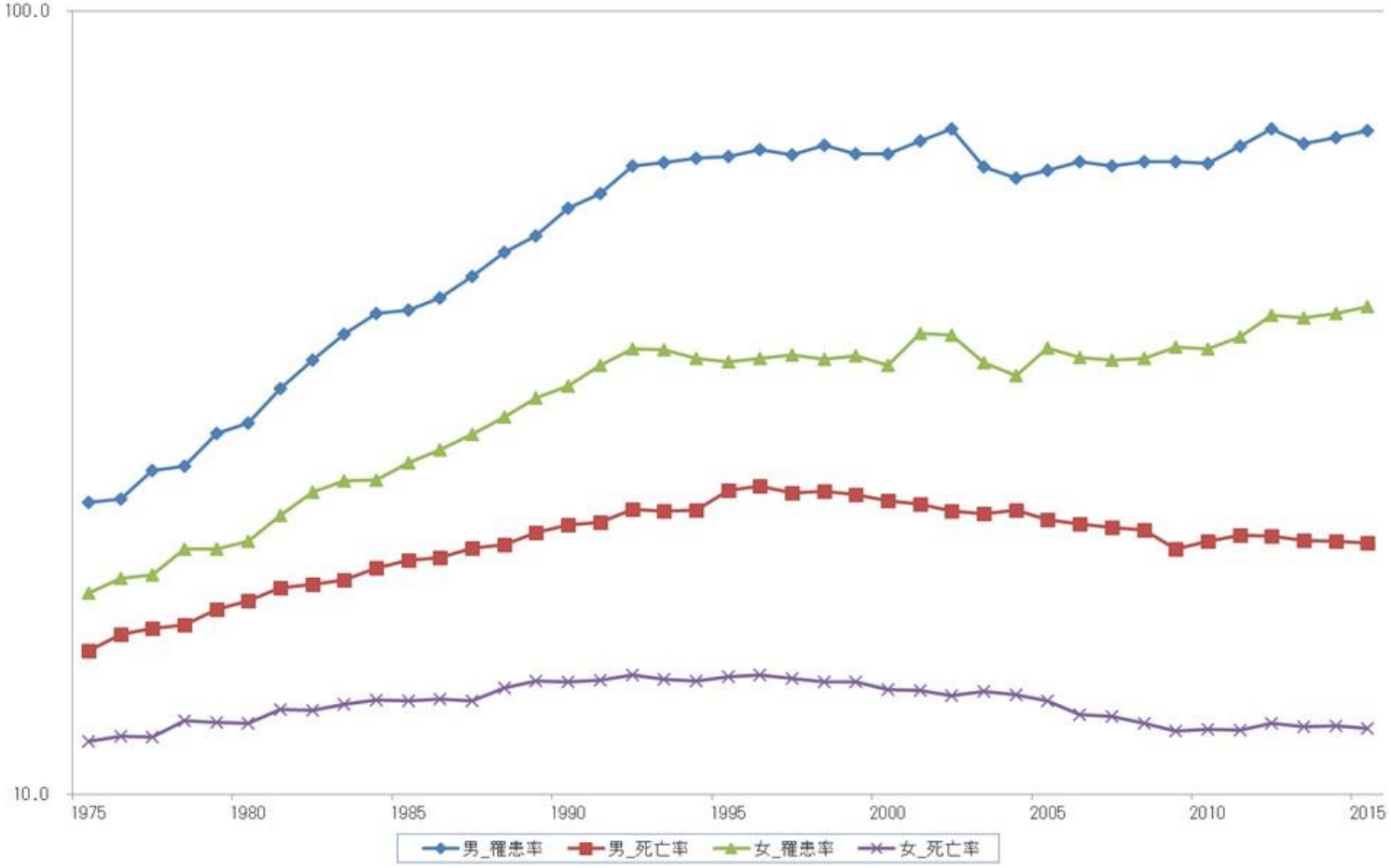
罹患率: 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）

図2　大腸がんの年齢階級別死亡率 (2018年、全国がん登録、対人口10万人)



出典: 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）

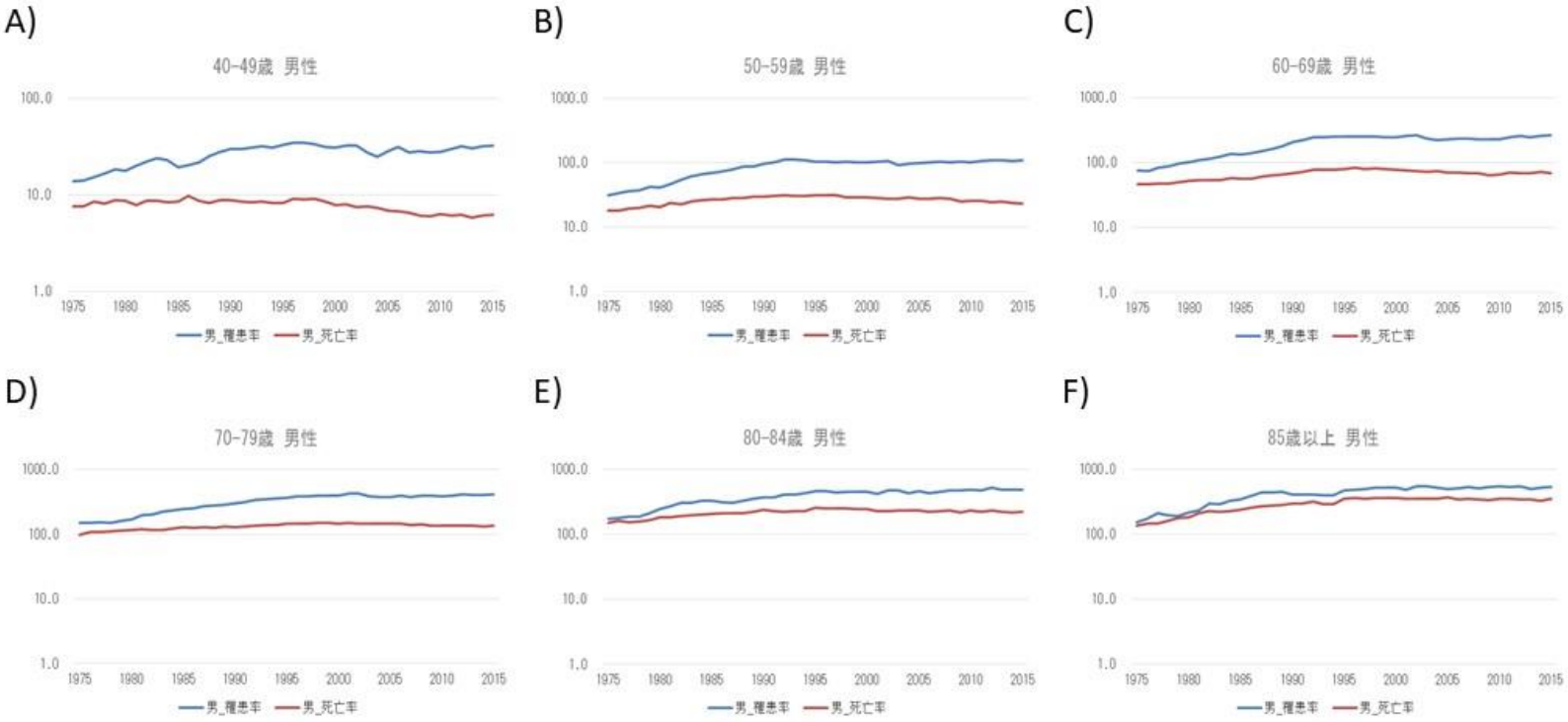
図3　大腸がんの年齢調整罹患率と死亡率の推移 (1975-2015年、全国推計値、対人口10万人)



罹患率: 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））
死亡率: 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）

図4　男性大腸がんの年齢階級別罹患率と死亡率の推移
(1975-2015年、全国推計値、対人口10万人)

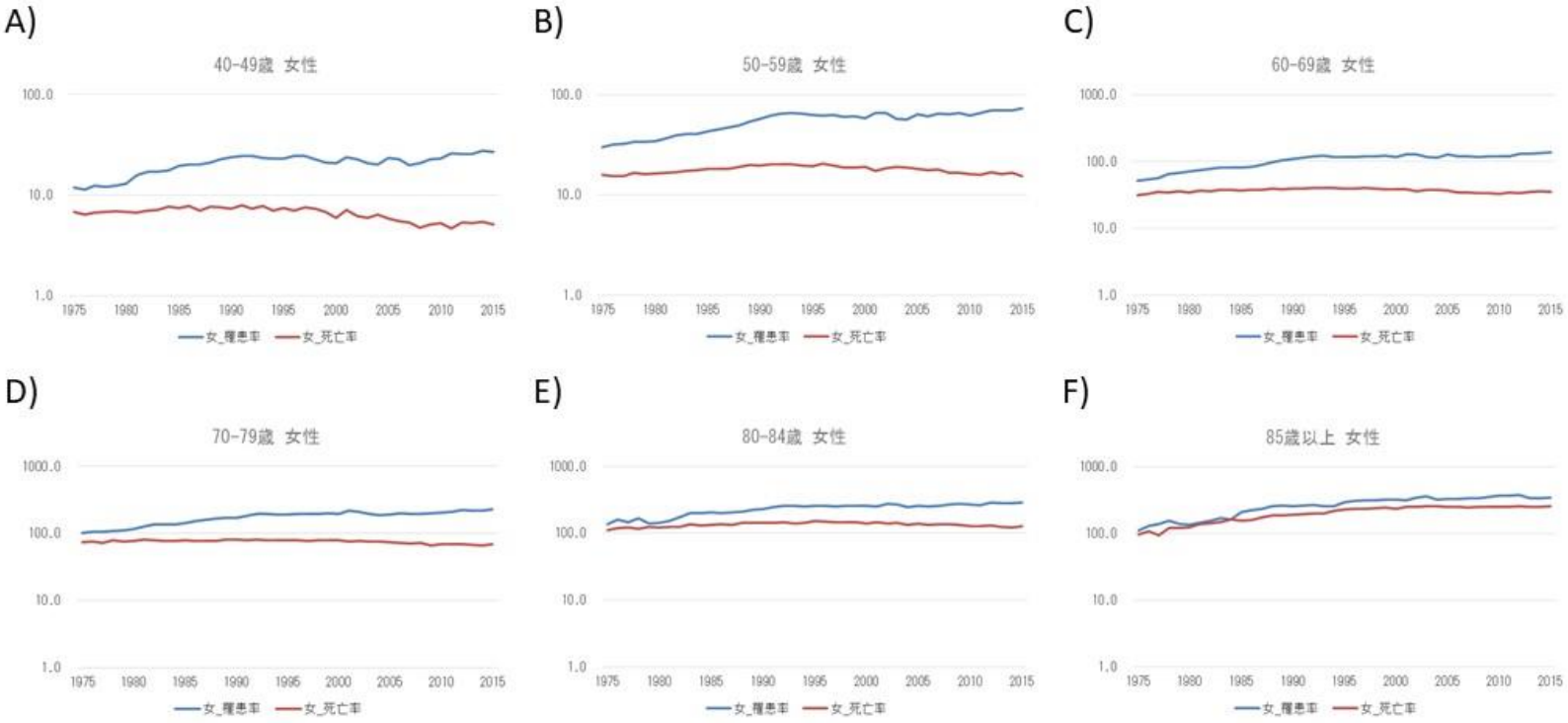
A) 40-49歳、B) 50-59歳、C) 60-69歳、D) 70-79歳、E) 80-84歳、F) 85歳以上



罹患率: 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））
死亡率: 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）

図5　女性大腸がんの年齢階級別罹患率と死亡率の推移
(1975-2015年、全国推計値、対人口10万人)

A) 40-49歳、B) 50-59歳、C) 60-69歳、D) 70-79歳、E) 80-84歳、F) 85歳以上



罹患率: 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））
死亡率: 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）

図6　結腸がん年齢調整罹患率の国際比較 (1978-2012年)

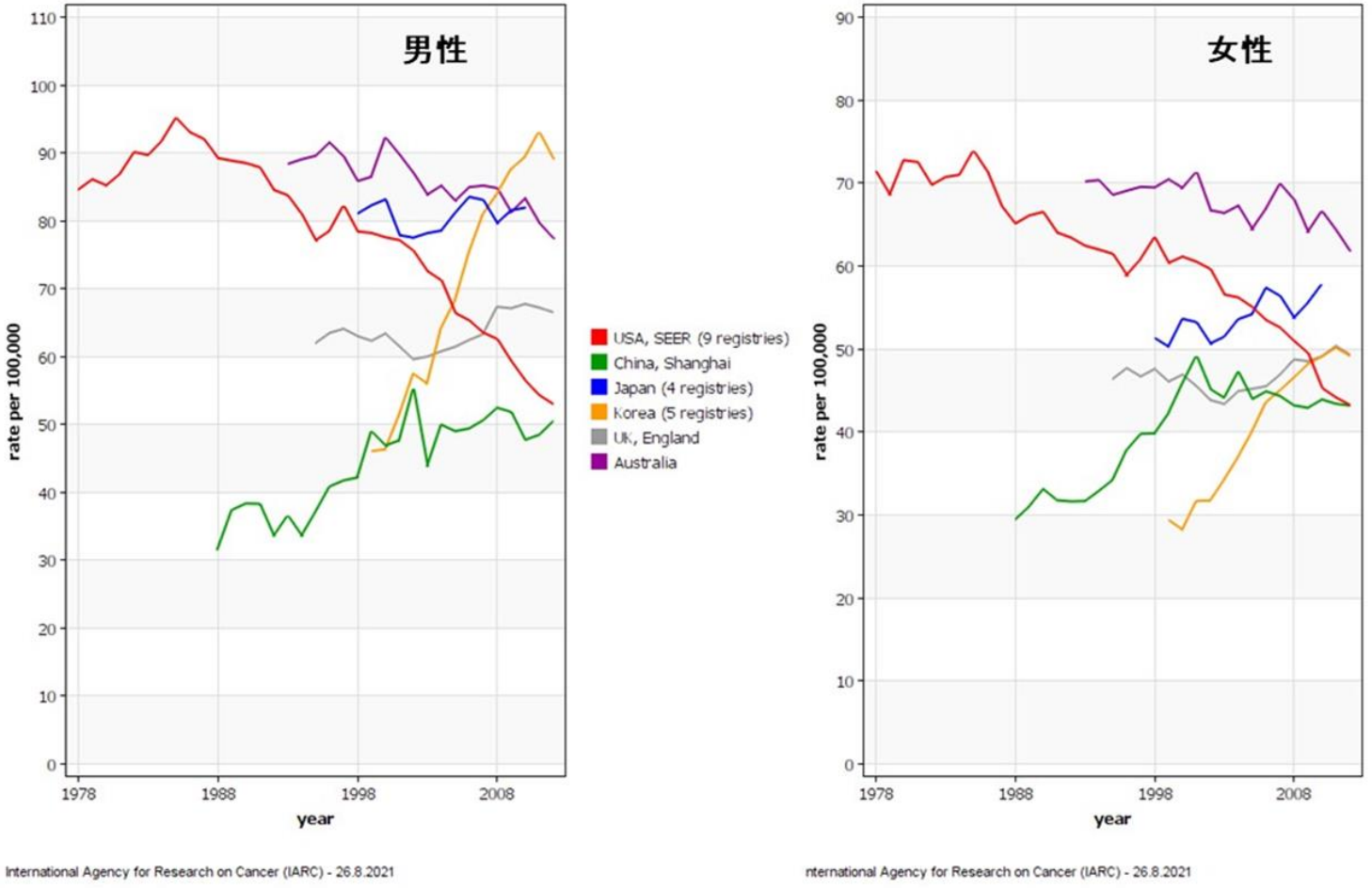


図7　直腸・肛門がん年齢調整罹患率の国際比較 (1978-2012年)

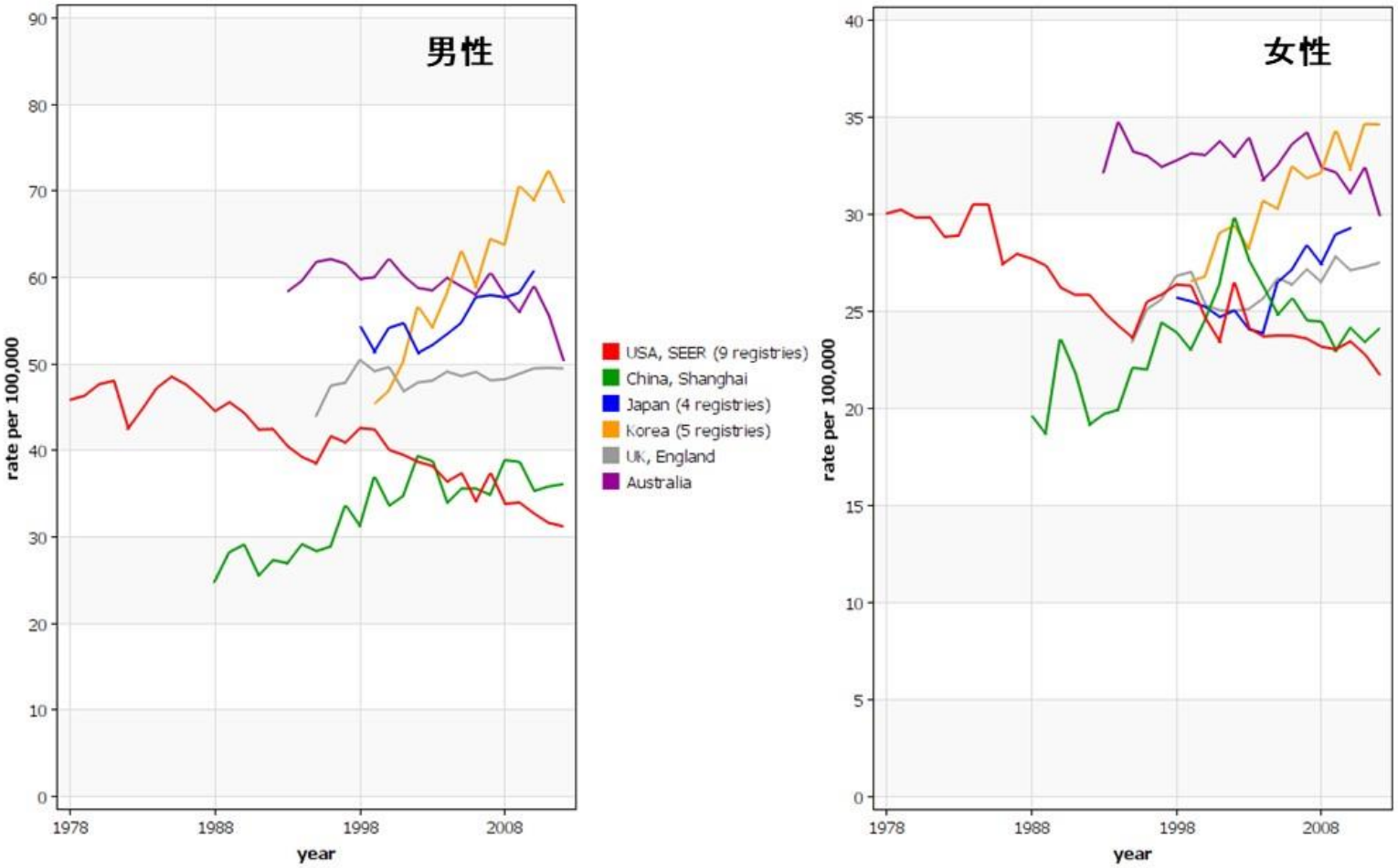
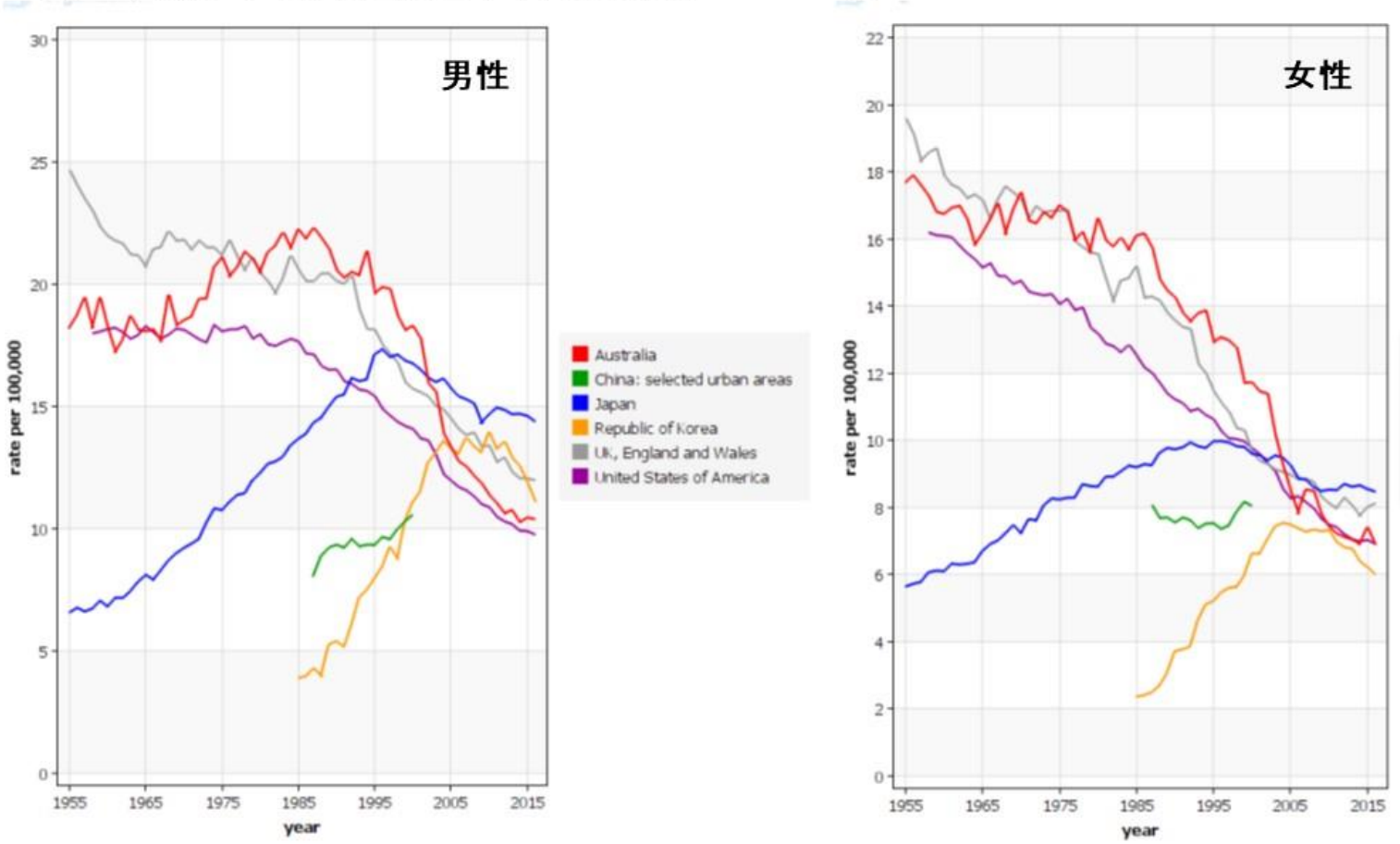


図8　大腸がん年齢調整死亡率の国際比較 (1950-2017年)



WHO Cancer Mortality Database, https://www-dep.iarc.fr/whodb/whodb.htm

II-2.　部位別結腸がんの特徴

1. 部位の定義

大腸がんは近位結腸がんと遠位結腸・直腸がんに大別される。近位結腸と遠位結腸の境界は一定の見解が得られてはいないものの、横行結腸と下行結腸の移行部である脾彎曲部とされることが多い[1)]。

2. 罹患の動向

近位結腸がんの罹患率は遠位結腸・直腸がんと比較し低いが、大腸がんに占める近位結腸がんの割合は増加傾向にある。大阪府がん登録の報告では、1974-2003 年までに男性の近位結腸がんは全大腸がんの 21.5%から 25.6%、女性では 28.2%から 36.8%を占めるようになった[2)]。本邦においては、直腸がん、遠位結腸がん、近位結腸がんの罹患率とその推移が 1978-2004 年の 10 地域がん登録データ(約 30 万件)から示されている[3)]。その罹患率は直腸がんが最も多く、次いで遠位結腸がん、近位結腸がんの順に多かった。一方で直腸がんは 1992 年以降減少傾向、遠位結腸がんは近年減少傾向であるが、近位結腸がんは男女とも増加傾向であることが示されていた。近位結腸がんが増加している理由は明確ではないものの、全大腸内視鏡検査の普及とともに、高齢者の増加、近位結腸では遠位結腸と比較しスクリーニング検査による前がん病変の検出が困難である点などの可能性が挙げられており[3)]、近位結腸がんと遠位結腸がんにおける特徴の差異との関連も示唆される。

3. 分子生物学的特徴

近位結腸がんと遠位結腸・直腸がんでは分子生物学的特徴が異なる。近位結腸がんは遠位結腸・直腸がんと比較し、マイクロサテライト領域に遺伝子異常が起こるマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability: MSI)、CpG 配列のメチル化がゲノムワイドに起きる CpG island methylator phenotype (CIMP)、BRAF 遺伝子変異が陽性となる割合が高い[4,5)]。大腸がんの発生機序にはいくつかの仮説が提唱されているが、MSI が主体とされるタイプと、マイクロサテライト安定 (microsatellite stable: MSS)で主に APC や TP53 の突然変異などにより腺腫からがんへ進展する染色体不安定性 (chromosomal instability: CIN)が主体とされるタイプがある[1,6)]。大腸がん(非遺伝性)の発生頻度として MSI に起因するものは約 15%と報告されており[7,8)]、MSI 陽性大腸がんは、近位結腸の臨床病理学的特徴との関連を示す主な要因の一つと考えられている。具体的には、Sessile serrated lesion (SSL)は鋸歯状病変からの代表的な発がん経路 (Serrated Pathway)における前がん病変であり、近位結腸に多く存在し、発がんの段階で MSI、CIMP、BRAF 遺伝子変異が陽性となる割合が高い[6,9,10)]。同様に髄様がんや粘液がんも、近位結腸に多く、MSI 陽性となる割合が高い[11,12,13)]。なお、SSL や髄様がんは高齢者や女性に多い傾向があることが報告されている[10,13)]。

4. 臨床病理学的特徴

臨床病理学的特徴としては、近位結腸がんは遠位結腸・直腸がんと比較し、①高齢者、女性の占める割合が高い [14,15] ②大腸がんの大部分を占める腺がんのうち、粘液がん、髄様がん、大腸鋸歯状病変の一つである SSL を介したがんを有する割合が高く、大腸鋸歯状病変の一つである Traditional serrated adenoma を介したがんを有する割合が低い [6,10,12,16] ③SSL や advanced adenoma といった前がん病変もしくは粘膜下層浸潤がんが、平坦型や陥凹病変として検出される割合が高く、隆起型として検出される割合が低い [12,17,18] ④自覚症状が出る際には、血便の割合が少なく、貧血や腹部腫瘤、通過障害に伴う腹部症状となることが多い [12,14] ⑤発見時の進行度が高い傾向にある [12,14]といった特徴が挙げられている。

文献

1. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? Int J Cancer. 2002;101(5):403-8. doi: 10.1002/ijc.10635. PMID:12216066
2. Toyoda Y, Nakayama T, Ito Y, Ioka A Tsukuma H. Trends in colorectal cancer incidence by subsite in Osaka, Japan. Jpn J Clin Oncol. 2009;39(3):189-91. doi: 10.1093/jjco/hyn144. PMID:19164317
3. Nakagawa H, Ito H, Hosono S, Oze I, Mikami H, Hattori M, Nishino Y, Sugiyama H, Nakata K Tanaka H. Changes in trends in colorectal cancer incidence rate by anatomic site between 1978 and 2004 in Japan. Eur J Cancer Prev. 2017;26(4):269-76. doi: 10.1097/cej.0000000000000255. PMID:27149637
4. Wang L, Lo CH, He X, Hang D, Wang M, Wu K, Chan AT, Ogino S, Giovannucci EL Song M. Risk factor profiles differ for cancers of different regions of the colorectum. Gastroenterology. 2020;159(1):241-56 e13. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.054. PMID:32247020
5. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, Liao X, Waldron L, Hoshida Y, Huttenhower C, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs C, Ogino S. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. Gut. 2012;61(6):847-54. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300865. PMID:22427238
6. 能正勝彦, 須河恭敬 仲瀬裕志. 大腸癌のゲノム・エピゲノム異常に基づいた発癌経路の解明とライフスタイル・腸内微生物との関連. 日本消化器病学会雑誌. 2016;113(11):1878-86. doi: 10.11405/nisshoshi.113.1878 医中誌 ID:2017080771
7. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2073-87. e3. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.064. PMID:20420947
8. Pritchard CC, Grady WM. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. Gut. 2011;60(1):116-29. doi: 10.1136/gut.2009.206250. PMID:20921207
9. Young J, Simms LA, Biden KG, Wynter C, Whitehall V, Karamatic R, George J, Goldblatt J, W

alpole I, Robin SA, Borten MM, Stitz R, Searle J, McKeone D, Fraser L, Purdie DR, Podger K, Price R, Buttenshaw R, Walsh MD, Barker M, Leggett BA, Jass JR. Features of colorectal cancers with high-level microsatellite instability occurring in familial and sporadic settings: parallel pathways of tumorigenesis. Am J Pathol. 2001;159(6):2107-16. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63062-3. PMID:11733361

10. 津山翔, 八尾隆史, 村上敬. 【内視鏡医も知っておくべき病理診断リファレンス-下部消化管腫瘍】大腸　:sessile serrated adenoma/polyp. 胃と腸. 2021.3;56(3):296-9. doi: 10.11477/mf.1403202269 医中誌 ID:2021221353.
11. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. Histopathology. 2007;50(1):113-30. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x. PMID:17204026
12. Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, Endo H, Shiratori Y. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. J Gastroenterol Hepatol. 2008 ;23(3):418-23. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.04923.x. PMID:17532785
13. 新井冨生. 内視鏡医も知っておくべき病理リファレンス-下部消化管腫瘍 大腸：髄様癌. 胃と腸. 2021;56(3):317-20. doi: 10.11477/mf.1403202274 医中誌 ID:2021221358
14. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H;Colon/Rectum Carcinomas Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. Dis Colon Rectum. 2010 ;53(1):57-64. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181c703a4. PMID:20010352
15. Gonzalez EC, Roetzheim RG, Ferrante JM, Campbell R. Predictors of proximal vs. distal colorectal cancers. Dis Colon Rectum. 2001 ;44(2):251-8. doi: 10.1007/BF02234301. PMID:11227943
16. Gervaz P, Bouzourene H, Cerottini JP, Chaubert P, Benhattar J, Secic M, Wexner S, Givel JC, Belin B. Dukes B colorectal cancer: distinct genetic categories and clinical outcome based on proximal or distal tumor location. Dis Colon Rectum. 2001 ;44(3):364-72. doi: 10.1007/BF02234734. PMID:11289282
17. Kaku E, Oda Y, Murakami Y, Goto H, Tanaka T, Hasuda K, Yasunaga M, Ito K, Sakurai K, Fujimori T, Hattori M, Sasaki Y. Proportion of flat- and depressed-type and laterally spreading tumor among advanced colorectal neoplasia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 ;9(6):503-8. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.018. PMID:21440090
18. 山野泰穂, 木村友昭, 吉川健二郎, 高木亮, 中岡宙子, 宮島正行, 田中義, 佐藤健太郎, 今井靖, 菅井有, 山本英一郎, 原田拓, 鈴木拓. 右側大腸における鋸歯状病変の内視鏡的特徴. 胃と腸. 2012;47(13):1955-64. doi: 10.11477/mf.1403113675 医中誌 ID:2013074931

III. 大腸がん検診の現状

III-1. 有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン 2005 年版の概要

1. 目的と作成方法

「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン 2005 年版」 (以下、ガイドライン 2005 年版) は対策型検診・任意型検診にかかわらずがん検診に関連するすべての人々が正しい意思決定を行うための情報提供を目的として発刊された。ガイドライン作成にあたり、主として米国 U.S. Preventive Services Task Force (以下 USPSTF) 第 3 版、米国 CDC (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) による Guide to Community Preventive Services、英国スコットランド SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)などを参考にして、わが国のがん検診ガイドライン作成の基本となる手順がまとめられ、その定式化された方法によりガイドライン 2005 年版も作成された [1]。すなわち、対象となる検診方法の決定、Analytic Framework の設定、系統的な文献検索、対象文献の選択、各検診方法別に研究方法と研究の質を評価し証拠のレベルを決定、それらの不利益も考慮して、最終的な推奨グレードが決定された [2]。

2. 結果

評価対象となった検診方法は、便潜血検査(化学法・免疫法)、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、全大腸内視鏡検査、注腸 X 線検査、直腸指診であった [2]。以下に概要と証拠のレベル、推奨グレードを示す。

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、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。証拠のレベルは証拠の信頼性が極めて高い (1++)と判定され、推奨グレードも A (対策型・任意型検診で推奨)であった。

2) 便潜血検査免疫法

直接的証拠は症例対照研究のみで、ランダム化比較対照試験は行われていなかった。間接的証拠として、免疫法の感度は化学法に比べて高いか同等であった。感度・特異度が化学法と同等以上であり、受診者の食事・薬剤制限を必要としない点から、化学法より免疫法を選択することが望ましいとした。不利益として、精密検査に伴う偶発症があるが、化学法に比べて要精検率も低くそのリスクはより低いことが予想された。証拠のレベルは証拠の信頼性が高い (1+)であった。推奨グレードも A (対策型・任意型検診で推奨)であった。

3) S 状結腸鏡検査

当時の直接的証拠として、ランダム化比較対照試験は公表されておらず、症例対照研究とコホート研究のみであったが、死亡率減少効果は複数の研究から示されていた。ただし、その多くは硬性内視鏡であった。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。証拠のレベルは証拠の信頼性が高い (1+)、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、推奨グレードは C (対策型検診不可・任意型検診で条件付き実施)であった。

4) S 状結腸鏡検査と便潜血検査化学法の併用法

S 状結腸鏡検査と便潜血検査化学法は個別に死亡率減少効果が証明されているが、併用法についての評価はコホート研究 1 件のみであり、証拠のレベルは観察研究に限定した証拠の信頼性が高い (2+)、推奨グレードは C (対策型検診不可・任意型検診で条件付き実施)であった。

5) 全大腸内視鏡検査

当時の直接的証拠として、ランダム化比較対照試験は公表されておらず、症例対照研究とコホート研究のみであった。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いが、近位大腸がん罹患・死亡の減少に寄与する可能性があり、ポリペクトミーによる大腸がん罹患率減少効果を期待できる。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である。証拠のレベルは観察研究に限定した証拠の信頼性が高い (2+)、推奨グレードは C (対策型検診不可・任意型検診で条件付き実施)であった。実施にあたっては偶発症に関する事前説明が必要とされた。

6) その他

注腸 X 線検査の証拠のレベルは観察研究に限定した証拠の信頼性が高い (2+)、推奨グレードは C (対策型検診不可・任意型検診で条件付き実施)であった。直腸指診の証拠のレベルは観察研究に限定した証拠の信頼性が高い (2+)、推奨グレードは D (対策型検診・任意型検診で推奨なし)であった。

3.ガイドライン 2005 年版の問題点

ガイドライン 2005 年版は、便潜血検査化学法以外はランダム化比較対照試験の最終結果が公表されていない時期に作成された。また、便潜血検査に検診間隔や対象年齢についても十分検討されなかった。現在まで便潜血検査免疫法のランダム化比較対照試験は実施されていない。一方、S 状結腸鏡のランダム化比較対照試験の最終結果は複数公表され、それらを統合したプール解析も実施されている [4]。全大腸内視鏡検査の観察研究は多く報告

されているが、ランダム化比較対照試験に関しては北欧諸国で実施された NordICC 研究から中間解析結果が報告されているのみである[5]。

観察研究を有効性評価に用いる場合、自己選択バイアスや誤分類などの様々なバイアスが結果に影響を与える。研究の質を判断するツールが開発されているが、検診に特化した評価ツールではない[3]。ランダム化比較対照試験の結果が公表されていない場合の有効性評価方法として、代替指標を使った評価手法も近年開発されている[6,7]。さらに、偶発症や中間期がんなどの検診の不利益に関する報告も増えており、ガイドライン 2005 年版で十分評価ができなかった検診方法を再評価する体制が整いつつある。

文献

1. 平成 16 年度 厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班. 有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順, http://canscreen.ncc.go.jp/tejyun/Full_060103.pdf
2. 平成 16 年度 厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班. 有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン 2005 年版, http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/colon_full080319.pdf
3. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919. PMID: 27733354
4. 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 Nov;175(11):1525-1533. doi: 10.7326/M22-0835. PMID: 36215714
5. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, Rupinski M, Dekker E, Spaander M, 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. Bretthauer2022. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. N Engl J Med. 2022 Oct 27;387(17):1547-1556. doi: 10.1056/NEJMoa2208375. PMID: 36214590
6. Young GP, Senore C, Mandel JS, Allison JE, Atkin WS, Benamouzig R, Bossuyt PM, 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 RJC, Sung JJY,

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

7. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. IARC Handbooks o f Cancer Prevention, Vol. 17. Colorectal cancer screening. Lyon (FR): International Agency for R esearch on Cancer; 2019. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553200/

表 1. 有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン 2005 年版のまとめ

対象部位	検診の方法	推奨グレード	判定結果		実施体制別の推奨	
			死亡率減少効果の証拠	不利益	対策型検診(住民検診など)	任意型検診(人間ドックなど)
大腸	便潜血検査化学法	A	十分にあり (ランダム化比較対照試験による直接的証拠あり)	許容範囲内 (検査前の食事制限・薬剤制限など精度を一定に保つための条件整備が必要)	○(注 1)	○(注 1)
	便潜血検査免疫法	A	十分にあり (症例対照研究による直接的証拠あり、感度・特異度ともに化学法より高い)	許容範囲内 (検査前の食事制限・薬剤制限が不要)	○	○
	S 状結腸鏡	C	十分にあり (コホート研究・症例対照研究による直接的証拠があるが、到達範囲外では死亡率減少効果を認めなかった)	問題あり (前処置は比較的容易だが、出血・穿孔などの偶発症の可能性を全く否定することはできない)	×	○(注 2)
	S 状結腸鏡+便潜血検査化学法の併用法	C	相応にあり (コホート研究が 1 件のみ。各々の検査法は十分な証拠があるが、併用による死亡率減少効果は定かでない)	問題あり (概ね各々の検査単独でみられる不利益を合わせたものと考えられる)	×	○(注 2)
	全大腸内視鏡検査	C	相応にあり (コホート研究・症例対照研究があるが、診断検査の報告を含むため、証拠としては不十分。感度が高い。ポリペクトミーにより大腸がん罹患が減少する)	問題あり (前処置による偶発症、穿孔・出血・感染などの検査・ポリペクトミーに伴う偶発症。死亡例の報告もある)	×	○(注 2)
	注腸X線検査	C	相応にあり (症例対照研究 1 件のみ。大腸がんを発見病変とした感度が化学法の感度よりも高い)	問題あり (低残渣食や下剤などの前処置、検査による偶発症、放射線被ばくなど)	×	○(注 2)
	直腸指診	D	なし (検診目的で単独で実施されることがない。症例対照研究で大腸がん死亡率減少効果が示されず、間接的証拠もない)	―	×	×

注 1)　化学法に比べて免疫法は感度・特異度ともに同等以上で、受診者の食事・薬剤制限を必要としないことから便潜血検査は免疫法が望ましい。

注 2)　安全性を確保するとともに、不利益について十分説明する必要がある。

III-2.　諸外国の大腸がん検診

2020 年における世界の大腸がん罹患数は約 190 万人、死亡数は約 94 万人である。ただし、地域差があり、最も罹患率が高いのは北ヨーロッパ地域であり、最も低いのは南・中央アジア地域である(**図 1**) [1]。また社会経済的要因を評価する人間開発指数(Human Development Index: HDI)で比較すると、2020 年の Medium～Low HDI の国々における大腸がん罹患数は約 17 万人、死亡数は約 10 万人に対して、Very high～High HDI の国の罹患数は約 176 万人、死亡数は約 83 万人であり、先進国で圧倒的に多く発生している(**図 2**) [1]。米国や豪州などの先進国では大腸がん罹患率はすでに横ばいもしくは下降傾向だが、中国やインドなどの中・低所得国では大腸がん罹患率の急激な上昇が観察され、大腸がんの予防や治療は世界的に大きな課題となっている(**図 3**) [1]。これらの変化の要因として肥満や食生活などの生活習慣の変化、対策型検診の実施、診断技術の進歩などが関連する [2]。

2000 年代以降、多くの先進国で対策型検診が導入されている。便潜血検査免疫法が主に用いられており、50-74 歳を対象に 1-2 年間隔で実施している。近年は米国のように、ヨーロッパでもプライマリースクリーニングとして内視鏡検査が選択できる国が増えている。

米国や豪州など受診率が比較的高い国ではすでに顕著な大腸がん死亡率低下が認められる (**図 3**)。一方、近年食生活の西洋化や生活習慣の変化により、低所得国-中所得国 (インドなど) では大腸がん罹患率が上昇している [1]にもかかわらず、対策型検診が整備されていない国も多い。

1) ヨーロッパ地域

2020 年のヨーロッパの大腸がん年齢調整罹患率は 10 万人あたり 28.8、 年齢調整死亡率は 12.0 である。罹患数は約 55 万人、死亡数は約 26 万人である [1]。ヨーロッパ各国で大腸がん検診の標準化を図るため、2010 年 European Commission により大腸がん検診精度管理ガイドラインが作成された [3]。一方、イギリスやドイツでは独自にガイドラインを作成し、対策型検診を行っている。

表 1 で示すように [2,4-6]、2000 年代以降多くの国で対策型検診が実施されている。ドイツやオーストリアは古くから任意型検診を実施しており、その後対策型検診に切り替わっている。検診モダリティは便潜血検査化学法が主であったが、免疫法に移行しつつある。また、ポーランドは 2012 年より全大腸内視鏡による検診を開始し、オーストリア、ドイツも全大腸内視鏡による検診を導入している。一方、英国では 2021 年に S 状結腸鏡による検診を取りやめた。その理由は、①特定の地域でしか実施できなかった、②全大腸内視鏡による精密検査が必要な事例が予想より多かった、③検査提供体制の確保が困難、④便潜血検査(化学法)を選ぶ人が多く受診率が低いなどが原因であり、S 状結腸鏡を中止し免疫法の対象者を 50-59 歳へ拡大した [7]。

表 1 で示すように、受診率は各国のばらつきが大きいが、対策型検診の導入が遅れた国

(ドイツなど)や、受診勧奨の実施率が低い国 (スペイン)は受診率が低い傾向がある。

2) アメリカ地域

アメリカ地域の中でも北米における2020年大腸がん年齢調整罹患率は10万人あたり26.2、年齢調整死亡率は8.2である。罹患数は約18万人、死亡数は約6.4万人である[1)]。カナダ、米国とも一貫して大腸がん死亡率は低下している[1)]。

米国では任意型検診が主体であるが、高い受診率を保っている。任意型検診を多くは民間保険によりカバーされ、国営保険のメディケアでは、原則的に U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF)で推奨する検診をカバーしている。

近年は40代の大腸がん罹患率が増加しており、USPSTF2021年勧告は検診開始年齢を50歳から45歳に引き下げた。USPSTF では大腸がん検診が推奨される年齢は45-75歳、検診方法は便潜血検査高感度化学法/免疫法(隔年)、便中 DNA 検査 (1-3 年毎)、C コロノグラフィ (5年毎)、S状結腸鏡検査 (5年毎)、S状結腸鏡検査 (10年毎) + 免疫法 (隔年)、全大腸内視鏡検査 (10年毎) が推奨されている[8)]。

カナダの対策型検診は各州によって若干違いがあるが、2000-2010年の間に開始されている。ほとんどの州で50-74歳を対象に2年おきに便潜血検査免疫法を実施している (**表 1**)。

中央アメリカと南米では、国レベルの対策型検診はほとんど実施されていないが、ブラジルでは便潜血検査免疫法を用いた対策型検診が実施されている[9)]。

カリブ海地域でも国レベルの対策型検診はほとんど実施されていない。この地域では検診よりも医療提供体制の整備が優先されている[2)]。

3) アフリカ地域

低所得のアフリカの国々では、大腸がんによる疾病負荷よりも感染症による負荷が大きく、医療資源も不足しているため、がん検診の優先度は低い[2)]。

4) 東地中海地域

この地域で最も罹患率が高いのはイスラエルである (年齢調整罹患率 21.9)[1)]。この地域では大腸がん罹患の増加が予測されているが、対策型検診を実施しているのはイスラエルのみ (免疫法、50-74 歳) である。また、アラブ首長国連邦やカタールのように任意型検診を実施している国もある。ヨルダンは大腸がんの有病率が比較的高いが、特別な対策やガイドラインを採用していない[2)]。

5) 西太平洋・アジア地域

この地域は、国により大腸がん罹患率が大きく異なる。年齢調整罹患率を比較すると、特に、韓国 (27.2)、シンガポール (33.0)、日本 (38.5)が高い [1)]。表 1 に示すように、これらの国ではすでに対策型検診が実施されており、シンガポールや日本では死亡率は減少に転じている [1)]。また、タイや香港、台湾など対策型の大腸がん検診を導入する国が増えており、便潜血検査免疫法が主に使用されている。

また、オーストラリアも大腸がん罹患率が高い (33.1) 国である。2006 年対策型検診導入前よりすでに大腸がん死亡率は低下していたが、2006 年以降さらに死亡率が低下した。

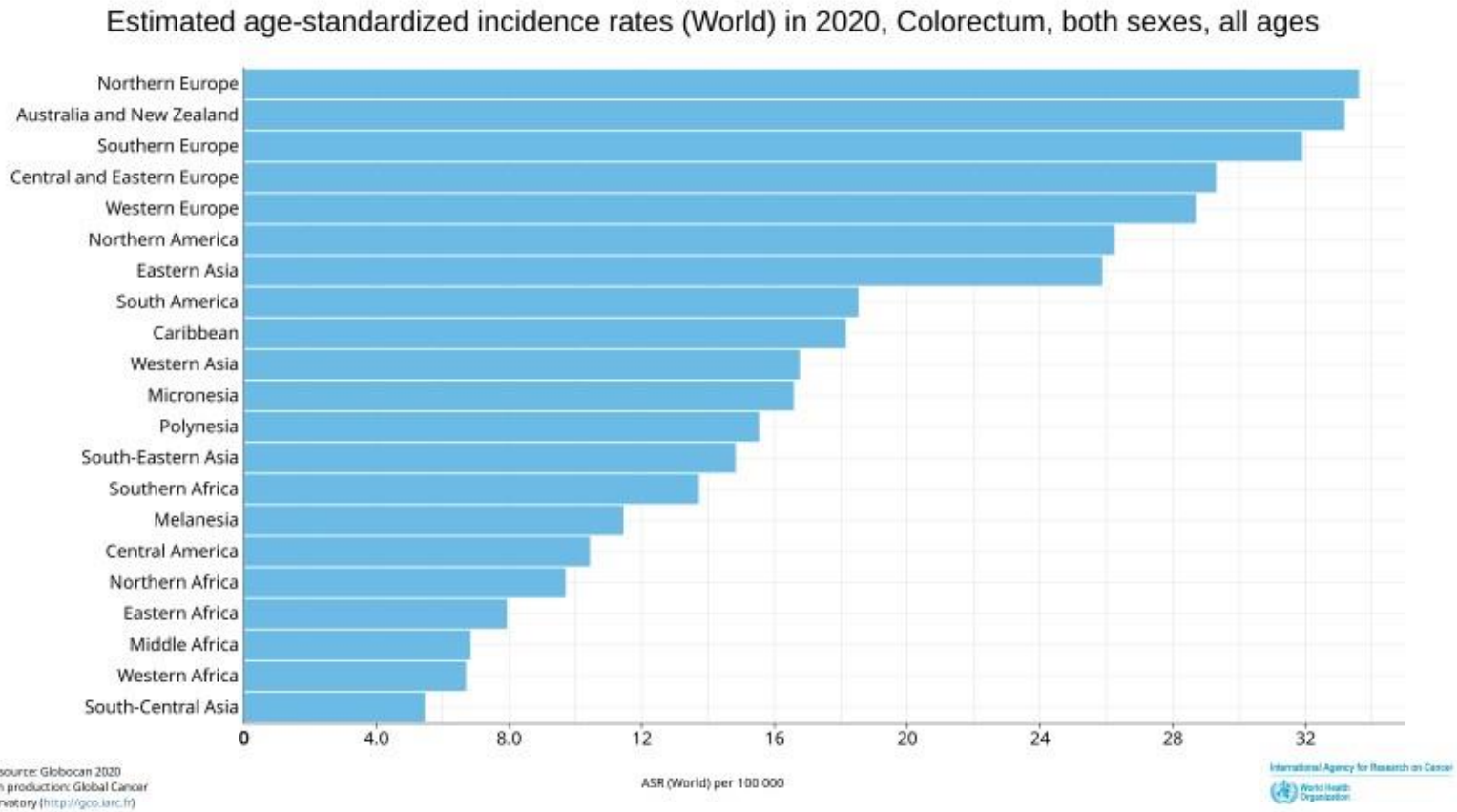
文献

1. IARC. Global Cancer Observatory (GCO) 2022 [Available from: https://gco.iarc.fr/.]
2. 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
3. von Karsa L, Patnick J, Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Executive summary. Endoscopy. 2012;44 Suppl 3:SE1-8. doi: 10.1055/s-0032-1309822. PMID: 23012113
4. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, Van Damme N, Valerianova Z, Atanasov T, Májek O, Mužík J, Nilbert MC, Tybjerg AJ, Innos K, Mägi M, Malila N, Bouvier AM, Bouvier V, Launoy G, Woronoff AS, Cariou M, Robaszkiewicz M, Delafosse P, Poncet F, Katalinic A, Walsh PM, Senore C, Rosso S, Vincerževskienė I, Lemmens VEPP, Elferink MAG, Johannesen TB, Kørner H, Pfeffer F, Bento MJ, Rodrigues J, Alves da Costa F, Miranda A, Zadnik V, Žagar T, Lopez de Munain Marques A, Marcos-Gragera R, Puigdemont M, Galceran J, Carulla M, Chirlaque MD, Ballesta M, Sundquist K, Sundquist J, Weber M, Jordan A, Herrmann C, Mousavi M, Ryzhov A, Hoffmeister M, Brenner H. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. Lancet Oncol. 2021;22(7):1002-13. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00199-6. PMID: 34048685
5. IARC. CanScreen5 2021 [Available from: https://canscreen5.iarc.fr/.]
6. OECD. OECD Health Statistics 2022 [Available from: https://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm.]
7. Bowel Cancer UK. Bowel scope screening is stopping in England. What is the future of bowel cancer screening? 2021 [Available from: https://www.bowelcanceruk.org.uk/news-and-blogs/research-blog/bowel-scope-screening-is-stopping-in-england/.]
8. 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

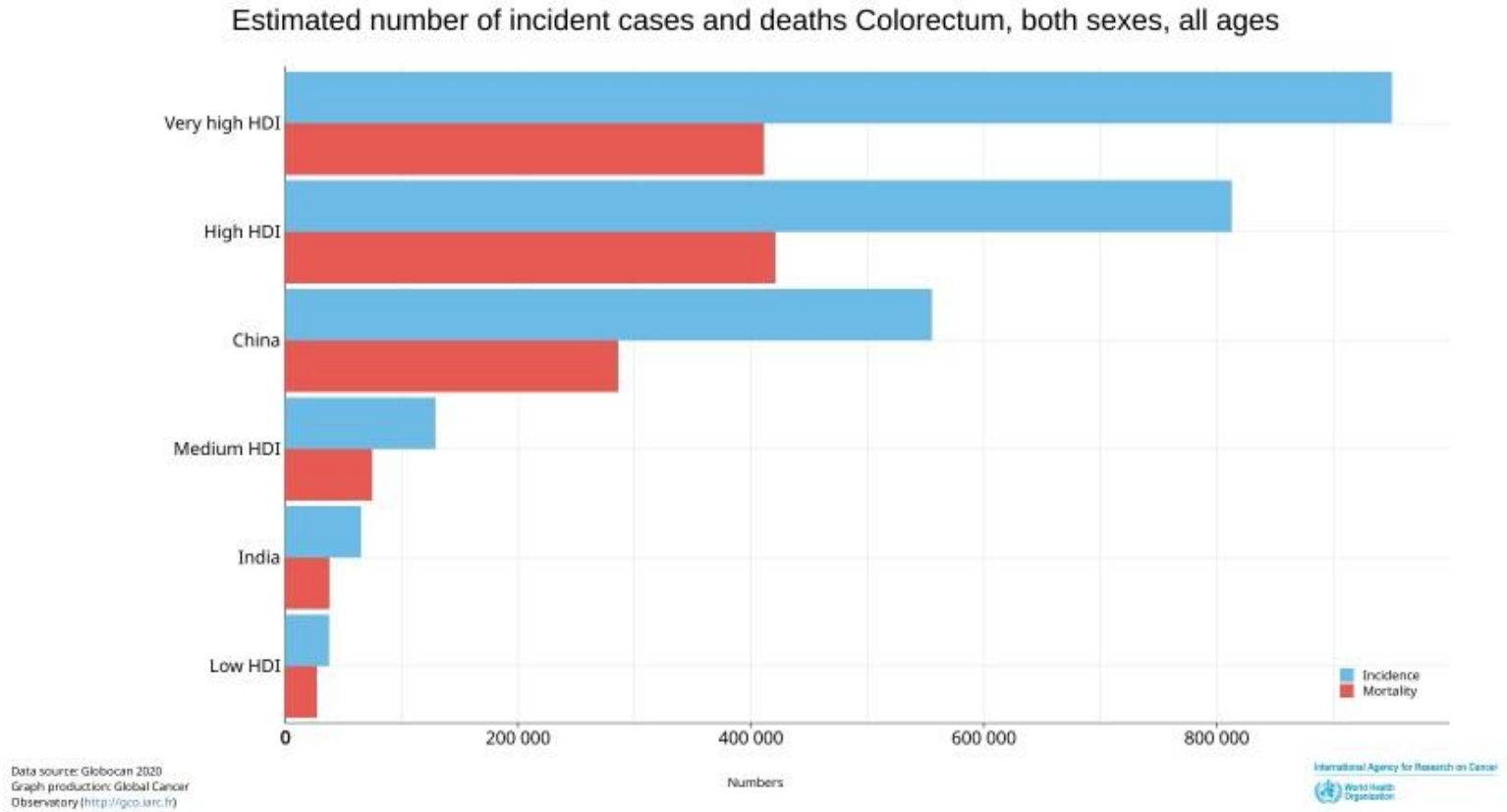
9. Pan American Health Organization (PAHO), WHO Regional Office in America. Colorectal Cancer Screening in the Americas 2016 [Available from: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/Colorectal-Cancer-Screening-Landscape-English.pdf.]

図1. 2020年大腸がん年齢調整罹患率
(推定値、地域別、男女計、全年齢)



GLOBOCAN (WHO, https://gco.iarc.fr/) で作図

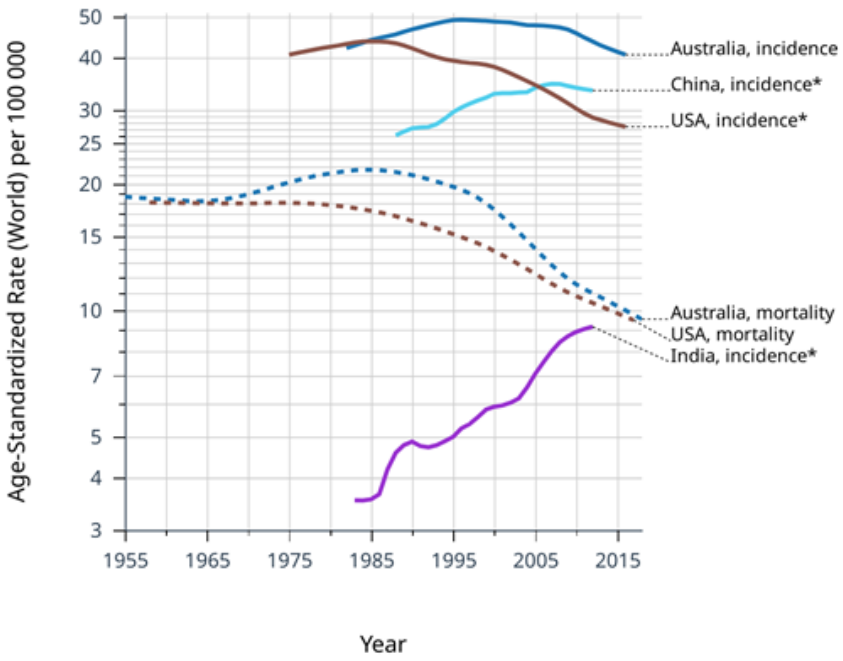
図2. 2020年大腸がん推定罹患数・死亡数
(全世界、人間開発指数別、男女計、全年齢)



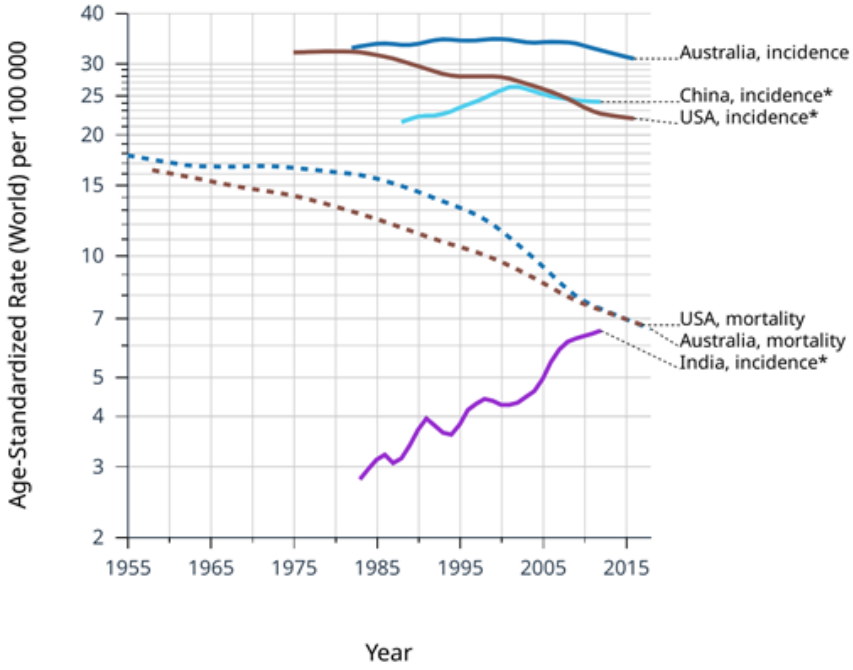
GLOBOCAN (WHO, https://gco.iarc.fr/) で作図

図3. 国別の大腸がん年齢調整罹患率・死亡率推移 (男女別、全年齢、米・豪・中・印)

1) 男性



2) 女性



GLOBOCAN (WHO, https://gco.iarc.fr/) で作図

表 1. 各国の大腸がん検診の実施状況と受診

国	年齢調整罹患率 (2020)	年齢調整死亡率 (2020)	地域	検診の種類	検査方法	開始年	対象年齢	検診間隔 (月)	受診率 (年)
ヨーロッパ地域									
オーストリア	21.0	8.7	全国	任意型	化学法	1980	40+	12	68.8(2021)*1
			全国 (一部地域)	任意型(対策型)	免疫法	2003	40-80	12	
			全国	任意型	全大腸内視鏡	2005	50+	84-120	
デンマーク	40.9	11.8	全国	対策型	免疫法	2014	50-74	24	60.2(2020)*2
フランス	30.1	10.4	全国	対策型	免疫法	2009	50-74	24	28.9(2020)*2 37.1(2019)*3
ドイツ	25.8	9.9							20.3(2018)*2
	―	―	全国	任意型	化学法	1971-2017	50-54	12	―
			全国	任意型	全大腸内視鏡/化学法	2002-2017	55+	120/24	
			全国	対策型	免疫法	2019	50-54, ≧55	1 (50-54) 2 (≧55)	
			全国	対策型	全大腸内視鏡	2019	≧50 (男性), ≧55 (女性)	120	
イタリア	29.3	10.1	全国	対策型	免疫法	1982	50-69	24	34.1(2020)*2 44.1(2020)*3
	―	―	ピエモンテ州/ヴェネト州	対策型	S 状結腸鏡		58-60	1 回	―
ポーランド			一部地域	対策型	全大腸内視鏡	2012	55-64	1 回	16.7 (2016)*4
スペイン	35.8	11.5							31.9(2020)*3
	―	―	一部地域	対策型	免疫法	2000	60-69	24	―
英国	34.1	11.4							55.4(2016)*4
	―	―	イングランド	対策型	化学法	2006-2010 2010-2019	60-69 60-74	24	―
			イングランド	対策型	S 状結腸鏡 (2021 年中止)	2013-2021	55+60-74	1 回	

			イングランド	対策型	免疫法	2019	60-74	24	
アメリカ地域									
カナダ	31.2	9.9							59.2(2019)*2 43.0(2019)*3
	―	―	オンタリオ州	対策型	化学法	2008	50-74	24	―
			ブリティッシュコロンビア州	対策型	免疫法	2009	50-74	24	
			アルバータ州	対策型	免疫法	2007	50-74	12 または 24	
			サスカチュワン州	対策型	免疫法	2009	50-74	24	
			マニトバ州	対策型	化学法	2007	50-74	24	
			ケベック州	対策型(planning)	免疫法	2014	50-74	24	
			ニュー・ブランズウィック州	対策型	免疫法	2014		24	
			ノバスコシア州	対策型	免疫法	2009	50-74	24	
			プリンスエドワードアイランド州	対策型	免疫法	2009	50-74	24	
			ニューファンドランド・ラブラドール州	対策型	免疫法	2012	50-74	24	
米国	25.6	8.0							67.5(2019)*3
	―	―	Kaiser Permanente North Carolina	対策型	免疫法/全大腸内視鏡		50-75	12	―
			Veterans Health Administration	対策型	化学法/S 状結腸鏡/全大腸内視鏡		51-75		
西太平洋・南東アジア・東地中海地域									
オーストラリア	33.1	8.9	全国	対策型	免疫法		50-74	60	43.5(2019)*2
日本	38.5	11.6	全国	対策型	免疫法	1992	40-69	12	44.2(2019)*3
韓国	27.2	7.8	全国	対策型	免疫法	2004	50+	12	35.2(2020)*2 64.8(2020)*3

*1: 受診率 68.8% (男女計)(ref. Cardoso, Lancet Oncol., 2021; 22; 1002-13)

*2: 50-74 歳受診率 (男女計) (OECD health statistics, programme data, https://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm)

*3: 50-74 歳受診率 (男女計) (OECD health statistics, survey data, https://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm)

*4: 2016 年、 男女計 (ref. IARC, CanScreen5, https://canscreen5.iarc.fr/)

IV. 検査方法

IV-1. 検査法：便潜血検査

便潜血検査は便中の血液を調べる検査であり、大腸がん検診として国際的に広く用いられている。その検査方法には、便潜血検査化学法と便潜血検査免疫法がある。

1. 便潜血検査化学法

便潜血検査化学法の測定原理は、グアヤック樹脂をしみこませた濾紙に便を塗布し、過酸化水素を滴下すると、便中ヘモグロビンが持つペルオキシダーゼ活性により過酸化水素が分解される。この過程でグアヤックが酸化され、青緑色に変化することで便中に含まれる血液を検出するというものである。その測定は目視により判断する定性法となる。グアヤックを用いた検査法としては Hemoccult、Hemoccult IIが代表的であり、主に 1 日 2 検体の採便 (1 つの便において異なる 2 つの部位からの採便)を 3 日間実施し、1 回でも陽性となれば精密検査が行われる。ただしヒトヘモグロビン以外の動物血や野菜などのペルオキシダーゼにも反応し偽陽性となる。このため通常は、数日前から採便終了までの食事および薬剤制限が求められている。また、検査直前に加水することで大腸がんに対する感度が高まるが、特異度が低下 (偽陽性が増加)することが報告されている [1)]。

現在では国内における化学法の製造は中止され、国内製品の販売は行われていない。

2. 便潜血検査免疫法

便潜血検査免疫法は、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ことが可能であり、そのため食事および薬剤制限は不要である。主に 1 日法もしくは 2 日法が用いられ、1 日 1 検体の採便を行い 1 回でも陽性となれば精密検査を行う。以前は定性法が主に用いられていたが、現在は採便容器、検出用試薬、自動測定装置を用いて測定する定量法により、便中の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任意に設定し、陽性率の調整を行うことができる。さらには自動測定装置を用いることで判定者によるばらつきが抑えられ、最大で 1 時間に 300 から 320 検体程度の分析が可能となり、定量法は大規模な集団を対象としたがん検診においても活用されている [2)]。

カットオフ値の単位には、これまでメーカーにより添付文書などに記載されていた検体中のヘモグロビン濃度として、緩衝液あたりのヘモグロビン量 (ng/ml)が主に用いられていた。しかし、メーカー毎に実際および理論上の採便量や容器内の緩衝液量が異なるため、複数の自治体でカットオフ値における成績を評価しようとしても、メーカーが異なる場合は比較した結果の信頼性がなかった。そこで World Endoscopy Organization (WEO)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(μg/g)に換算して評価することを推奨している [3)]。

2018 年度消化器がん検診全国集計では、対策型検診と職域検診の両者の実施状況や成績を収集している。定量法が用いられていた施設におけるカットオフ値 (μg/g)が報告している[4]。カットオフ値を 20μg/g 以上 30μg/g 未満に設定している施設が 37.9% (36/95 施設)と最も多いが、次いで 40μg/g 以上に設定している施設が 27.4% (26/95 施設)であった。カットオフ値(定量値)にばらつきが認められ、陽性率に影響を及ぼしている可能性がある。

デバイス、カットオフ値以外にも、採便過多による偽陽性 (採便方法)、保存時間や温度管理の問題によりヘモグロビンが変性・分解され生じる偽陰性 (保存・回収方法)、測定装置における品質管理の不備 (測定方法)などが、検査の判定に影響する要因として挙げられている。

文献

便潜血検査化学法

1. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. Gut. 2015;64(8):1327-37. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308074. PMID: 26041750

便潜血検査免疫法

2. 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
3. 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
4. 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. http://jsgcs.or.jp/publication/publication/index.html#2018

IV-2.　検査法：内視鏡検査

1. 検査法

大腸がん検診に用いられる内視鏡検査には、S 状結腸鏡と全大腸内視鏡がある。初期には硬性 S 状結腸鏡が用いられていたが、その後 Flexible Sigmoidoscopy に代わり、現在は全大腸内視鏡が主体となっている。

S 状結腸鏡と全大腸内視鏡の相違は観察範囲である。S 状結腸鏡の観察範囲は直腸から下行結腸までであり脾彎曲部を越えないが、全大腸内視鏡は回盲部まで観察する。回盲部到達率は全大腸内視鏡検査の精度管理指標として用いられ、欧米では全検査の 90%以上、スクリーニング検査の 95%以上を目標値として設定している[1,2]。ただし、回盲部到達率は検査医の自己申告であり、客観性に乏しい。近年では、機器や操作技術の改善により全大腸内視鏡の回盲部到達率は 95%以上と報告されている[3,4]。

内視鏡検査の前処置は、S 状結腸鏡と全大腸内視鏡で異なる。S 状結腸鏡の前処置は簡便であり、一般的には検査当日の朝にグリセリン浣腸 (120ml)を 1～2 回施行後、十分に排便させ検査を施行するため下剤の服用や食事制限はない。一方、本邦における全大腸内視鏡の前処置は、クエン酸マグネシウム 1.8L またはポリエチレングリコール製剤 2L の当日投与法が広く使用されている[5]。薬剤 1 袋を約 2L の溶解液として 1 時間あたり約 1L の速度で経口投与し、排泄液が透明になった時点で投与を終了する。また、排便を促すために消化管蠕動促進薬やピコスルファナートナトリウムを前日に服用する工夫が行われている。近年、洗浄剤の投与量減量のため錠剤型のリン酸ナトリウム製剤が使用され、検査開始の 4～6 時間前から本剤を 1 回あたり 5 錠ずつ、約 200ml の水とともに 15 分毎に計 10 回 (計 50 錠)経口投与する方法も採られている。

通常 S 状結腸鏡は鎮静剤を用いないが、全大腸内視鏡では必要に応じ鎮静剤を使用する。2020 年に日本消化器内視鏡学会から内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン (第 2 版) が公表されている[6]。経肛門的な内視鏡検査で用いるベンゾジアゼピン系薬剤は、鎮静効果および患者満足度の観点からミダゾラムの使用が提案されているが、地域や施設の状況を勘案し薬剤を決定すべきと追記している[7, 8]。

一方、米国でも、2018 年に米国消化器内視鏡学会診療基準委員会からガイドラインが公表されている[9]。不安解消のための最小限の鎮静・中等度の鎮静 (意識下鎮静)は、経肛門的内視鏡時に患者の耐性を改善するために日常的に使用されている。鎮静薬使用は、安全性、患者の希望、患者の病状を考慮した上で決定される。通常、ベンゾジアゼピンと麻薬性鎮痛薬の併用で行われる。使用されるベンゾジアゼピンはミダゾラムとジアゼパムであるが、作用開始が早く、持続時間が短く、血栓性静脈炎のリスクが低いミダゾラムが多く使用されている[10]。

2. 内視鏡検査による大腸がん検診

便潜血検査化学法が検討され始めた 1980 年代に、米国の一部では S 状結腸鏡による大腸がん検診が行われていたが、当時は科学的根拠が明確ではなかった [11]。1990 年前後から全大腸内視鏡が大腸がん検診に応用されるようになり、2001 年に Medicare で全大腸内視鏡を検診に用いることが承認された。2002 年には、U.S. Preventive Services Task Force も便潜血検査と並んで、S 状結腸鏡と全大腸内視鏡を大腸がん検診として推奨した [12]。

ヨーロッパでは S 状結腸鏡のランダム化比較対照試験 [13-15]の結果を受け、英国で 55 歳に 1 回の S 状結腸鏡検診が開始されたが、2021 年は中止に至った。2019 年からは、便潜血検査免疫法に移行している [16]。一方、ポーランドは 2000 年から任意型検診として全大腸内視鏡検診が導入され、以降検査施設の増加に取り組み、2012 年から 55-64 歳を対象に生涯 1 度の全大腸内視鏡検診の受診を提供している [17]。また、チェコやドイツでも 2000 年代に任意型検診として全大腸内視鏡が一部地域などで実施され、各々2014 年、2019 年に対策型検診として国家プログラムに導入された [16]。

わが国においては、全大腸内視鏡は診療を主体として用いられており、有症状者、内視鏡治療、サーベイランス (ポリペクトミー後、炎症性腸疾患、遺伝性腫瘍など)、便潜血検査陽性後の精密検査として行われている。検診としては、人間ドックなどのオプション検査として導入されている。ただし、人間ドック学会が標準的な検査方法として採用しているのは便潜血検査免疫法 2 日法であり、全大腸内視鏡は指定の検査項目となっていない [18]。一方、人間ドックに関与する総合健診医学会においては、精度管理項目として大腸内視鏡を掲載している [19]。

文献

1. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb JG 2nd, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Wani S, Weinberg DS. Quality indicators for colonoscopy. Am J Gastroenterol. 2015;110(1):72-90. doi: 10.1038/ajg.2014.385. PMID: 25448873
2. Segnan N, Patnick J, von Karsa L (eds). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis (First edition). European Union, Luxembourg, 2010
3. 大賀純一, 白畑敦, 佐藤純人, 石田康男. 宮崎県における大腸内視鏡検査の現状. 日本消化器がん検診学会雑誌. 2021.07;59(4):411-8. doi:10.11404/jsgcs.20013 医中誌 ID:2021334280.
4. 今井健一郎. 大腸内視鏡検診における quality indicator とは? 臨床消化器内科. 2017.10;32(12):1609-16. doi: 10.19020/CG.0000000150 医中誌 ID:2018057204
5. 斎藤豊, 岡志郎, 河村卓二, 下田良, 関口正宇, 玉井尚人, 堀田欣一, 松田尚久, 三澤将史, 田中信治, 入口陽介, 野崎良一, 山本博徳, 吉田雅博, 藤本一眞, 井上晴洋, 日本消化器内視鏡学会, 日本消化器内視鏡学会ガイドライン委員会, 大腸内視鏡スクリーニングとサーベイランスガイドライン委員会. 大腸内視鏡スクリーニングとサーベイランスガイドライン. Gastroenterol Endosc. 2020;62(8):1519-60. doi: 10.11280/gee.62.1519 医中誌

ID:2021010213

6. 後藤田卓志, 赤松拓司, 阿部清一郎, 島谷昌明, 中井陽介, 八田和久, 細江直樹, 三浦義正, 宮原良二, 山口太輔, 吉田直久, 川口洋佑, 福田眞作, 磯本一, 入澤篤志, 岩男泰, 浦岡俊夫, 横田美幸, 中山健夫, 藤本一眞, 井上晴洋, 日本消化器内視鏡学会内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン委員会, 日本消化器内視鏡学会, 日本麻酔科学会. 内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン(第 2 版). Gastroenterological Endosc. 2020;62(9):1635-81. doi: 10.11280/gee.62.1635 医中誌 ID:2021110380
7. Macken E, Gevers AM, Hendrickx A, Rutgeerts P. Midazolam versus diazepam in lipid emulsion as conscious sedation for colonoscopy with or without reversal of sedation with flumazenil. Gastrointest Endosc. 1998;47(1):57-61. doi: 10.1016/s0016-5107(98)70299-8. PMID: 9468424
8. Carrougher JG, Kadakia S, Shaffer RT, Barrilleaux C. Venous complications of midazolam versus diazepam. Gastrointest Endosc. 1993;39(3):396-9. doi: 10.1016/s0016-5107(93)70113-3. PMID: 8514073
9. ASGE Standards of Practice Committee, Early DS, Lightdale JR, Vargo JJ 2nd, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Evans JA, Fisher DA, Fonkalsrud L, Hwang JH, Khashab MA, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Shergill AK, Cash BD, DeWitt JM. Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy. Gastrointest Endosc. 2018;87(2):327-37. doi: 10.1016/j.gie.2017.07.018. PMID: 29306520
10. American Association for Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association Institute; American Society for Gastrointestinal Endoscopy; Society for Gastroenterology Nurses and Associates; Vargo JJ, DeLegge MH, Feld AD, Gerstenberger PD, Kwo PY, Lightdale JR, Nuccio S, Rex DK, Schiller LR. Multisociety sedation curriculum for gastrointestinal endoscopy. Gastrointest Endosc. 2012;76(1):e1-25. doi: 10.1016/j.gie.2012.03.001. PMID: 22624793
11. Neugut AI, Lebwohl B. Colonoscopy vs sigmoidoscopy screening: getting it right. JAMA. 2010;304(4):461-2. doi: 10.1001/jama.2010.1001. PMID: 20664047
12. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. Ann Intern Med. 2002;137(2):129-31. doi: 10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00014. PMID: 12118971
13. 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
14. 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, Giacomin 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

15. 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
16. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, Van Damme N, Valerianova Z, Atanasov T, Májek O, Mužík J, Nilbert MC, Tybjerg AJ, Innos K, Mägi M, Malila N, Bouvier AM, Bouvier V, Launoy G, Woronoff AS, Cariou M, Robaszkiewicz M, Delafosse P, Poncet F, Katalinic A, Walsh PM, Senore C, Rosso S, Vincerževskienė I, Lemmens VEPP, Elferink MAG, Johannesen TB, Kørner H, Pfeffer F, Bento MJ, Rodrigues J, da Costa FA, Miranda A, Zadnik V, Žagar T, de Munain Marques AL, Gragera RM, Puigdemont M, Galceran J, Carulla M, Chirlaque MD, Ballesta M, Sundquist K, Sundquist J, Weber M, Jordan A, Herrmann C, Mousavi M, Ryzhov A, Hoffmeister M, Brenner H. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. Lancet Oncol. 2021;22(7):1002-13. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00199-6. PMID: 34048685
17. Kaminski MF, Kraszewska E, Rupinski M, Laskowska M, Wieszczy P, Regula J. Design of the polish colonoscopy screening program: a randomized health services study. Endoscopy. 2015;47(12):1144-50. doi: 10.1055/s-0034-1392769. PMID: 26517847
18. 公益社団法人日本人間ドック学会. 基本検査項目/判定区分. https://www.ningen-dock.jp/other/inspection
19. 日本総合健診医学会. 精度管理調査実施要綱. https://jhep.jp/jhep/sisetu/seidokanri02.jsp

V. 評価方法

1. 対象とした検診方法

大腸がん検診では複数のモダリティが用いられ、推奨する検診方法も異なる。「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」[参 1)]に基づき、我が国における実施を視野に便潜血検査免疫法と全大腸内視鏡を評価した。

「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン 2005 年版」公開時には、便潜血検査免疫法の利用は主としてアジアに限定されていたが、便潜血検査化学法が普及につれて、精度評価や観察研究等が公表された。また、大腸内視鏡検査の主流は全大腸内視鏡に移行し、人間ドックなどの任意型検診での活用が広まっている。医療機器の改善や施行医のトレーニングが進んだことから、検診目的の全大腸内視鏡の回盲部到達はほぼ全例が可能であり[参 2)]、大腸内視鏡検査の主流となっている。一方、S 状結腸鏡の新規製品は国内外ともに販売されていない。検査医や機器の制限による観察範囲の限定はなく、我が国における検診への応用も想定されることから、全大腸内視鏡に限定して科学的根拠を再検討した。

米国では、大腸がん検診の新たな方法として CT コロノグラフィや便中 DNA 検査が用いられている。しかし、現段階では我が国における検診利用の可能性は低いことから、今回の検討対象からは除外した。

2. 大腸がん検診の Analytic Framework (AF)

1) AF と対応するクリニカル・クエスチョン(CQ)の設定

平均的リスクの健常者に対して大腸がん検診による大腸がん死亡率を評価するため、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**)。大腸がん検診の対象者は、遺伝性疾患、炎症性疾患、大腸がん・大腸ポリープの既往を有する者は除外した。

評価対象とした検診方法は、便潜血検査免疫法と全大腸内視鏡である。便潜血検査免疫法については「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」(2005 年度版)で観察研究による評価を行っていることから、今回は代替指標評価に限定した。便潜血検査化学法を参照基準とし、代替指標評価を行った。一方、全大腸内視鏡については標準的評価と代替指標評価の両者から検討した。便潜血検査化学法及び S 状結腸鏡の有効性評価は代替指標評価の第一段階として実施したが、単独方法としての有効性評価を目的とはしていない。

評価方法は大腸がん死亡率をアウトカムとした標準的評価 (CQ1)と中間結果をアウトカムとした代替指標評価 (CQ2/3)に大別される。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を検討した。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、症例対照研究など)に限定した。一次アウトカムは大腸がん死亡率、二次アウトカムは大腸がん罹患率と全死因死亡率として、それに該当するアウトカム評価を行っている研究を採用した。代替指標評価は、大腸がん検診死亡率減少効果を予測する研究として CQ2/3 の評価を行った。CQ4 の不利益では、検診プログラムによる様々な不利

益を評価した。CQ2 から CQ4 までは研究デザインを特に規定せず、CQ を検討している研究を抽出し、アウトカムは各 CQ の PICO に示した。

クリニカル・クエスチョンは AF に沿って CQ1~CQ4 に大別し、PICO 形式で記載した。

CQ1. 大腸がん検診の有効性
P ： 平均的リスクの無症状健常者
I ： ①便潜血検査 (化学法・免疫法)
②大腸内視鏡 (全大腸内視鏡・S 状結腸鏡)
C ： ①便潜血検査：通常診療
②大腸内視鏡：通常診療、便潜血検査(化学法・免疫法)
O ： 大腸がん罹患率、大腸がん死亡率、全死因死亡率

CQ2. テスト精度
P ： 平均的リスクの無症状健常者
I ： ①便潜血検査免疫法
②全大腸内視鏡
C ： ①便潜血検査：便潜血検査化学法、全大腸内視鏡
②全大腸内視鏡：便潜血検査(化学法・免疫法)、S 状結腸鏡、CT コロノグラフィ
O ： 感度・特異度

CQ3_1. プログラム評価：テストパフォーマンス(1 ラウンド・複数ラウンド)
P ： 平均的リスクの無症状健常者
I ： ①便潜血検査免疫法
②全大腸内視鏡
C ： ①便潜血検査：便潜血検査化学法、全大腸内視鏡、S 状結腸鏡
②全大腸内視鏡：便潜血検査 (化学法・免疫法)、S 状結腸鏡、CT コロノグラフィ
O ： 検診参加率、要精検率、大腸がん・advanced neoplasia 検出率、中間期がん発生率

CQ3_2. プログラム評価：中間期がん発生率
P ： 平均的リスクの無症状健常者
I ： ①便潜血検査免疫法
②全大腸内視鏡
C ： なし
O ： 中間期がん発生率(中間期がん発生数/テスト陰性者数)

CQ4_1. 不利益(偽陽性)
P ： 平均的リスクの無症状健常者
I ： 便潜血検査免疫法
C ： 便潜血検査化学法、全大腸内視鏡・S 状結腸鏡
O ： 陽性率 (要精検率)、特異度 (偽陽性率)、累積偽陽性率 (累積要精検率)

CQ4_2. 不利益 (過剰診断・過剰治療)
P ： 平均的リスクの無症状健常者
I ： 便潜血検査免疫法
大腸内視鏡 (全大腸内視鏡・S 状結腸鏡)
C ： なし
O ： 過剰診断・過剰治療割合(研究デザイン・算出法は特定しない)

CQ4_3. 不利益 (前処置偶発症)
P ： 平均的リスクの無症状健常者/便潜血検査陽性者
I ： 大腸内視鏡 (全大腸内視鏡・S 状結腸鏡)
C ： なし
O ： 偶発症発症率、偶発症死亡率、入院率

CQ4_4. 不利益 (検査偶発症)
P ： 平均的リスクの無症状健常者/便潜血検査陽性者
I ： 大腸内視鏡 (全大腸内視鏡・S 状結腸鏡)
C ： なし
O ： 偶発症発症率、偶発症死亡率、入院率

CQ4_6. 不利益 (精神的不安)
P ： 平均的リスクの無症状健常者
I ： 便潜血免疫法
大腸内視鏡 (全大腸内視鏡・S 状結腸鏡)
C ： なし
O ： 精神的不安 (研究デザイン・指標は特定しない)

2) Analytic Framework(AF)以外の検討

科学的根拠が証明された大腸がん検診について、Analytic Framework (AF)以外の課題として、対象年齢、検診間隔、採便回数、便潜血検査免疫法郵送法を検討した。

3. 文献検索及び選択

1) 概要

「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 年度版に定められた方法に基づき、文献検索と個別研究の評価検討を行った[参 1)]。

採用論文は原則的に査読ありの原著論文あるいはシステマティックレビューとし、査読なし論文 (商業誌など)、プロシーディング、会議録、報告書は原則として採用しない。ただし、科学的根拠が全く得られない課題あるいは研究過程の中間報告書などについては、グレーペーパーであることを明記し、採用を検討する場合もある。

文献検索により抽出した候補文献の抄録について、文献レビュー委員会のメンバーが 2 人 1 組、または、1 人で検討し、採否の判定や評価内容の不一致例は、文献レビュー委員会にて 8 人の委員の合議によって最終的な決定を行った。タイトルと抄録にて、一次スクリーニングを行い、その後、論文のフルテキストを取り寄せた。採用論文の選択の際に、担当者の判断が異なる場合は、会議の際に合意を得て決定した。個別研究の評価は、文献レビュー委員会での討議も行い、研究デザインや研究の質について検討し、採用文献を決定した。

主として 2020-2021 年までの公表論文を MEDLINE (PubMed、Ovid)、EMBASE (Embase)、医中誌 Web、Cochrane Central Register of Controlled Trials 等を用いて、便潜血検査、大腸内視鏡を含む検診方法に関連する検索を CQ 毎に行った。ただし、検索開始・終了時期につ

いては、CQ 毎に異なる場合もある。一部の CQ について追加的に 2021 年以降の検索を行うとともに、先行するガイドラインやシステマティックレビューの文献リストを参照した。

検索データベース、検索日、検索式を記録し、アブストラクトを含む書誌情報をダウンロードした。対応する検索式についてはエビデンスレポートの補足資料に示し、文献のダウンロード件数は文献選択過程 (PRISMA Flow Diagram)[参 2,3]で提示する。一部の検索式にて、2016 年以降、言語 (日本語・英語)・アブストラクトを有する等にて絞り込みを行った。システマティックレビューに採用する論文への絞り込み過程も、CQ 毎に Flow Diagram 内に記録した。

2) クリニカル・クエスチョンに対応する検索

主として 2020-2021 年までの公表論文を MEDLINE (PubMed、Ovid)、EMBASE (Embase)、医中誌 Web、Cochrane Central Register of Controlled Trials 等を用いて、便潜血検査、大腸内視鏡を含む検診方法に関連する検索を CQ 毎に行った。検索式は補足資料として巻末に示した。

① 便潜血検査免疫法

CQ2. 便潜血検査免疫法_テスト精度

・PRISMA 2009 Flow Diagram：

・検索式

検索式 4_Ovid MEDLINE_4306_観察研究<1946 to February 14, 2020>

検索式 5_医中誌 Web_4923_観察研究_20200426

検索式 7_Ovid MEDLINE_2177_大腸がん 便潜血 精度(感度・特異度)<1946 to May 22, 2020>]

検索 8_Embase 423_大腸がん検診精度 20200611

・検索対象年：1946 年～2020 年 2-6 月

CQ3_1. 便潜血検査免疫法_テストパフォーマンス(1 ラウンド)

・PRISMA 2009 Flow Diagram：

・検索式

検索式 4_Ovid MEDLINE_4306_観察研究<1946 to February 14, 2020>

検索式 7_Ovid MEDLINE_2177_大腸がん 便潜血 精度(感度・特異度)<1946 to May 22, 2020>

検索式 20_Embase_4822_中間期がん_20210206

検索式 5_医中誌 Web_4923_観察研究_20200426

・検索対象年：1946 年～2020 年 2 月-2021 年 4 月

CQ3_1. 便潜血検査免疫法_テストパフォーマンス(複数ラウンド)

・PRISMA 2009 Flow Diagram：

・検索式

検索式 21_Ovid MEDLINE_5265_内視鏡(TCS のみ)観察研究(有害事象・心理・不安・自然史も含む)<1946 to April 09, 2021>

検索式 23_Embase_13286__観察研究 ＜total colonoscopy のみ＞_20210530

検索式 22_医中誌 Web_3993_内視鏡(観察研究)_20210512

・検索対象年：～2021 年 5 月

CQ3_2. 便潜血検査免疫法_中間期がん

・PRISMA 2009 Flow Diagram：

・検索式

検索式 7_Ovid MEDLINE_2177_大腸がん 便潜血 精度(感度・特異度)<1946 to May 22, 2020>

検索式 18_医中誌 Web_373_中間期がん_20210131

検索式 19_Ovid MEDLINE_2363_Interval cancer <1946 to February 03, 2021>

検索式 20_Embase_4822_中間期がん_20210206

・検索対象年：1946 年～2020 年 3 月-2021 年 2 月

② 全大腸内視鏡

CQ1_2.全大腸内視鏡_有効性

・PRISMA 2009 Flow Diagram：

・検索式

検索式 11_Ovid MEDLINE_740_大腸がん不安<1946 to August 24, 2020>

検索式 15_Ovid MEDLINE_3129_total colonoscopy OR sigmoidoscopy OR (CT colonography)×RCT<1946 to December 15, 2020>

検索式 16_Embase_3098_total colonoscopy OR sigmoidoscopy OR (CT colonography)×RCT_20210131

検索式 21_Ovid MEDLINE_5265_内視鏡(TCS のみ)観察研究(有害事象・心理・不安・自然史も含む)<1946 to April 09, 2021>

検索式 23_Embase_13286_観察研究＜total colonoscopy のみ＞_20210530

検索式 28_Ovid MEDLINE_2610_郵送法・受診率向上・選択 preference RCT 検索式 3 つの SR 後 2017 以降<1946 to September 24, 2021>

検索式 22_医中誌 Web_3993_内視鏡(観察研究)_20210512

・検索対象年：1946 年～2020 年 8 月-2021 年 9 月

CQ2. 全大腸内視鏡_テスト精度

・PRISMA 2009 Flow Diagram：

・検索式

検索式 4_Ovid MEDLINE_4306_観察研究<1946 to February 14, 2020>

検索式 15_Ovid MEDLINE_3129_total colonoscopy OR sigmoidoscopy OR (CT colonography)×RCT<1946 to December 15, 2020>

検索式 16_Embase_3098_total colonoscopy OR sigmoidoscopy OR (CT colonography)×RCT_20210131

検索式 21_Ovid MEDLINE_5265_内視鏡(TCS のみ)観察研究(有害事象・心理・不安・自然史も含む)<1946 to April 09, 2021>

検索式 22_医中誌 Web_3993_内視鏡(観察研究)_20210512

・検索対象年：1946 年～2020 年 4 月-2021 年 5 月

CQ3_1. 全大腸内視鏡_テストパフォーマンス　(1 ラウンド)

・PRISMA 2009 Flow Diagram：

・検索式

検索式 15_Ovid MEDLINE_3129_total colonoscopy OR sigmoidoscopy OR (CT colonography)×RCT<1946 to December 15, 2020>

検索式 19_Ovid MEDLINE_2363_Interval cancer <1946 to February 03, 2021>

検索式 16_Embase_3098(1524)_内視鏡 RCT

検索式 17_医中誌 Web_1014_内視鏡 RCT_20210131

・検索対象年：1946 年～2020 年 12 月-2021 年 2 月

CQ3_1. 全大腸内視鏡_テストパフォーマンス　(複数ラウンド)

・PRISMA 2009 Flow Diagram：

・検索式

検索式 15_Ovid MEDLINE_3129_total colonoscopy OR sigmoidoscopy OR (CT colonography)×RCT<1946 to December 15, 2020>

検索式 16_Embase_3098(1524)_内視鏡 RCT

検索式 21_Ovid MEDLINE_5265_内視鏡(TCS のみ)観察研究(有害事象・心理・不安・自然史も含む)<1946 to April 09, 2021>

検索式 23_Embase_13286_観察研究＜total colonoscopy のみ＞_20210530

・検索対象年：1946 年～2021 年 4 月-2021 年 5 月

CQ3_2. 全大腸内視鏡_中間期がん

・PRISMA 2009 Flow Diagram：

・検索式

検索式 19_Ovid MEDLINE_2363_Interval cancer <1946 to February 03, 2021>

検索式 20_Embase_4822_中間期がん_20210206

検索式 21_Ovid MEDLINE_5265_内視鏡(TCS のみ)観察研究(有害事象・心理・不安・自然史も含む)<1946 to April 09, 2021>

検索式 26_PubMedE_221_TCS 中間期がん_20210727

検索式 18_医中誌 Web_373_中間期がん_20210131

・検索対象年：1946 年～2021 年 2 月-2021 年 7 月

3)文献選択基準

各クリニカル・クエスチョンに関する文献選択基準については、以下の通りである。適応基準については、以下の PIC(D)に合致する論文を選択した。

CQ_1.　大腸がん検診の有効性

Population (P)は平均的リスクの無症状健常者、Intervention test (I)は①便潜血検査 (化学法・免疫法) ②大腸内視鏡 (全大腸内視鏡・S 状結腸鏡)、Comparator test (C)は①便潜血検査対通常診療 ②大腸内視鏡対通常診療あるいは便潜血検査、Outcome (O)は大腸がん罹患率、大腸がん死亡率、全死因死亡率である。Design (D)は、I と C の比較効果をみているランダム化比較対照試験あるいはランダム化を行わない比較研究(準ランダム化介入研究、コホート研究、症例対照研究)であり、複数の論文が公表されている場合には、最も経過観察期間が長い研究を最終結果として選択し、詳細情報については中間報告も参照した。さらに、大腸がんの既往を持つ対象者が解析に含まれている場合は、除外した。

CQ_2. テスト精度

Population (P)は平均的リスクの無症状健常者、Intervention test (I)は①便潜血検査免疫法 ②全大腸内視鏡、Comparator test (C)は①便潜血検査免疫法対便潜血検査化学法、全大腸内視鏡 ②全大腸内視鏡対便潜血検査、CT コロノグラフィである。Outcome (O)は感度・特異度とした。Design(D)は、参加対象者全員に Comparator test (C)として参照基準 (①便潜血検査対全大腸内視鏡、②全大腸内視鏡対 CT コロノグラフィ)を設定している

ものとした。

CQ.3_1. プログラム評価：テストパフォーマンス (1 ラウンド・複数ラウンド)

Population (P)は平均的リスクの無症状健常者、Intervention test (I)は①便潜血検査免疫法 ②全大腸内視鏡、Comparator (C)は①便潜血検査免疫法対便潜血検査化学法、全大腸内視鏡、

S 状結腸鏡 ②全大腸内視鏡対便潜血検査 (化学法・免疫法)、S 状結腸鏡、CT コロノグラフィとした。Outcome (O)は、検診参加率、要精検率、がん・advanced neoplasia 検出率とした。Design (D)は I と C をプログラムとしてアウトカムに対する比較効果をみているランダム化比較対照試験のみとした。1 ラウンドの結果についてはベースラインラウンドの報告を、複数ラウンドの結果が複数の論文が公表されている場合には、最もラウンド数が多い研究報告を最終結果として選択し、詳細情報は中間報告を参照した。

CQ.3_2 中間期がん

Population (P)は平均的リスクの無症状健常者、Intervention (I)は①便潜血検査免疫法 ②大腸内視鏡 (全大腸内視鏡・S 状結腸鏡)、comparator (C)はなしとした。Outcome (O)は、中間期がん発生率 (中間期がん発生数/テスト陰性者数)とした。

4. エビデンスの統合

1) 結果の統合

採用した研究を下記に詳述する PICOTSD[5)]の枠組みに当てはめ、主に表を利用した記述的な統合 (質的統合, qualitative synthesis)を実施した[参 6,7)]。

① Population (検診対象者)

対象者の特性はアウトカム発生率 (ベースライン・リスク)に関連し、レビュー課題との合致 (適用性)にも影響するため、十分慎重に検討した。検診対象者の年齢、性、家族歴、生活習慣、検診受診歴、許容される既往歴や合併症等の特性について、研究方法に記載のある「参加基準」と、結果に報告された「実際に観察された特性」の両者を吟味し、質的・記述的に統合した。

② Intervention (検診介入)

介入として使用された検診検査の特性を詳細に評価した。検討した項目は検診に使用するアッセイやデバイス名 (商品名、バージョン等)、実施方法と実施回数、実施者の特性 (実施者の職種や専門性、経験等)、結果の判定基準とその評価者の特性、検診アルゴリズム (検診検査結果による精密検査や経過観察方法等)、共介入 (検診結果や精密検査結果に基づく治療も含めた二次的な介入とその特性)を含めた。

さらに、検診検査、精密検査、治療については参加率、参加コンプライアンス (アルゴリズムの順守に基づく完遂率)や検査・介入の実施自体の成功・不成功に関するデータも必要に応じて提示した。これらのデータから、実際に実施された介入内容の適正度や検討課題との合致 (適用性)を検討した。

③ Comparator(s) (比較対照)

比較対照となる検診内容、あるいは検診を実施しない (通常ケアなど)比較対照(群)の特性を検討した。従来型の検診検査が対照群となる場合は、前述②で述べた新規介入として

使用した検診内容の評価と同様の吟味を行った。比較対照 (群)で採用される従来型検診の内容 (あるいは通常ケア)が検討課題で想定される現在の標準と隔たりがないかも十分検討した。

④　Outcome(s) (アウトカム)

アウトカムの定義、アウトカムの把握方法、アウトカムの評価判定基準と判定者について特性を吟味し、異質性を評価した。アウトカムは全死因死亡率、大腸がん死亡率、大腸がん罹患率、前がん病変罹患(検出) 率、検診精度を評価した。また、アウトカムの把握方法については i) 研究目的として実施されたプラクティスを超えた介入によるアウトカムデータの把握、ii) 研究目的によらないプラクティスとして収集されたデータ (公的死亡登録・がん登録等の現行システム)より抽出されたデータ (いわゆる routinely-collected data)等に着目して分類した。

⑤　Timing(s)

アウトカムを測定したタイミングの違いは結果の解釈に大きく影響する。検診を実施した時点を起点とし、各研究の評価時期について異質性がないかを検討した。

⑥　Setting(s)

研究が報告された国・地域、研究としての検診介入、地域住民への検診プログラム、特定の保険プログラムにおける検診提供、プログラム以外で提供される任意検診について着目した。また、①の集団とも関連するが、検討された検診が検診未受診集団や受診低コンプライアンス (受診拒否等)集団への応用か、定常的な受診集団への応用か否かにも着目し、異質性を評価した。

⑦　Design(s)

ランダム化比較対照試験、介入についての非ランダム化研究、検診精度研究等、研究デザイン毎にテーブル等を使用し、各一次研究の特性を提示し、臨床的な異質性を検討した。

項目毎に実施した記述的な統合 (質的統合)で、臨床的な観点から許容範囲を逸脱する大きな異質性がないと判断できた場合は、次項の定量的統合 (メタアナリシス)の実施可能性を検討した[5]。

2) メタアナリシス

①　定量的統合実施の判断

臨床的な相同性が許容される場合、フォレスト・プロットで個々の研究の結果 (効果推定値)を視覚的に判断し、統計学的な異質性を評価した。研究の質 (バイアスのリスク)、サンプルサイズと効果の関連 (特に小サンプルサイズの研究が大サンプルサイズの研究より大きな効果推定値を報告する傾向がないか)にも注意しながらメタアナリシスを実施すべきか判断した[参8]。

②　メタアナリシスのモデル選択

本レビューでは臨床的あるいは研究のデザイン・実施上、異質性を明らかに除外できる

程度に研究間の相同性が強く認識される状況にはないと判断した。そこで、研究間には異質性が存在し、各研究は個別に固有の効果推定値を有すると仮定したランダム効果モデルメタアナリシスを実施した[6]。

③　統計学的異質性の定量

統計学的異質性については、アウトカム指標のスケール値をそのまま用いて採用研究全体の平均効果の分散を表現可能なパラメータである τ に加え、予測区間を併記し、各研究固有の効果が観察され得る範囲を示した[9]。

④ ランダム効果モデル

典型的な二項正規分布データ (例：2×2 テーブルで表現可能な研究レベルの集約データ)が抽出可能な場合については、近年推奨される Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman 補正・制限付き最尤推定法によるランダム効果メタアナリシスを実施した[参 8]。しかし、統計学的異質性が高い場合や研究数が少ない場合等、通常のメタアナリシスでしばしば観察される状況において本法が十全ではない場合もある[参 10]。一方、ベイズ統計による比較効果のメタアナリシスは、既存の証拠 (事前情報)に新たなデータを組み込みながら尤度関数を介して更新し、事後情報として新たな証拠を獲得する方法であり、通常の頻度統計を使用したモデルより適切に異質性から生じる不確実性の範囲を推定できる可能性がある[参 11]。本レビューでは必要に応じて階層ランダム効果 Bayesian メタアナリシスモデルを実施した。この場合、事前情報の設定法、モデル収束の判定は標準的なガイドに従い[参 11,12]、平均効果の分散を表す τ の事前情報についてはコクライングループが報告する既報のランダム化比較対照試験に基づいた分布を利用した[参 13]。

⑤ ネットワーク・メタアナリシス

がん検診では検診効果を比較したい 3 つ以上の競合する検診方法や検診プログラムが存在する場合もある。この場合、個々の比較について独立に pair-wise でメタアナリシスのモデルを当てはめるのではなく、pair-wise メタアナリシスを一般化し、すべての競合する介入から理論的に可能なすべての比較効果の組み合わせを同時に単一の階層ランダム効果モデルで解析評価するネットワーク・メタアナリシスを実施した[参 11]。特別な記載がなければ最も標準的なモデルである Lu と Ades が提唱する Contrast-based 法で直接および間接効果の合同的な統合を実施し [14]、各モダリティの順位を rankogram と surface area under the cumulating ranking curve (SUCRA) plot で評価した[参 15]。

⑥　検診精度 (感度・特異度)のメタアナリシス

感度と特異度は診断閾値の変化に伴って相互に作用するパラメータである。本レビューでは特別な記載がなければ参照基準にゴールドスタンダード (完璧な参照基準)を想定した標準的な多変量階層ランダム効果メタアナリシス (階層ランダム効果 Bayesian メタアナリシスモデル)を実施し[参 16]、本モデルで推定したパラメータから階層統合 ROC 曲線の推定を行った[参 17]。平均効果の分散パラメータの事前情報についてはロジット変換した感度・特異

度に軽度から中等度の異質性を想定した事前情報を利用した[参18)]。

⑧ 罹患率 (incidence rate)のメタアナリシス

単一グループにおける経過観察期間と罹患数から推定される罹患率については自然対数をリンク関数としたポワソンモデルの一般化線形階層ランダム効果回帰モデルでメタアナリシス (階層ランダム効果 Bayesian メタアナリシスモデル)を実施した[参11)]。罹患率をアウトカムとした研究では通常大きな研究間の異質性が想定されるため、十分大きな異質性を包括できる有事前情報分布を利用した[19)]。

6. 代替指標を用いた大腸がん検診の評価

1) 代替指標による評価の条件

大腸がん検診では複数の技術が検診に応用されてきたが、すべての方法がランダム化比較対照試験による評価を受けてはいるわけではない。がん検診の有効性が確立するまでには長期間の追跡が必要となり、評価の確立した時点では臨床的には別の技術に置き換わっている可能性があることから、新技術の迅速な評価が期待されてきた。World Endoscopy Organization (WEO)は代替指標による評価方法を提案し、その条件を提示している[参19)]。同様の方法は IARC ハンドブックにも応用され、精度を用いた代替指標評価の条件が明確化された[参20)]。ただし、新技術は標準技術と生物学的機序が同等であることが必須条件となる。この基本条件に該当した場合には、テスト精度評価を経て、最終的に 1 ラウンド以上の検診プログラムにおいて、検診参加率 (受診率)、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群間の比較を行うことで有効性評価は可能となる。

2) 代替指標による評価手順

① 評価方法の概要

本レポートでは、便潜血検査免疫法と全大腸内視鏡について、WEO の提唱する方法に従い、Phase 1 から Phase 4 に至る評価を行った。

精度による新技術を行うためには、ランダム化比較対照試験による有効性が確立した検査を参照基準 (reference standard)とする必要がある。便潜血検査免疫法については便潜血検査化学法、全大腸内視鏡については S 状結腸鏡を参照基準とした。ただし、全大腸内視鏡の評価では、大腸がん検診の標準手法として行われている便潜血検査免疫法も参照基準とした。

Phase 1 から Phase 2 では新技術のテスト精度を、Phase 3 から Phase 4 では検診プログラムの精度を評価する **(表 1)** [参19)]。Phase 1 は検診に限らず、臨床現場あるいは既存の検体材料を用いてがんの有無の診断能の評価を行うため、後ろ向きあるいは横断研究を検討する。Phase 2 では標準方法と比較可能な前向き研究により、検診の標的病変の確定、早期がんあるいは前がん病変の検出率、感度・特異度を算出する。Phase 3 ではランダム化比較対照試験により prevalence screen (初回検診)として 1 ラウンド検診を行い、テストパフォーマンス

を検証する。検診プログラムとしての参加率、検出率、陽性率 (要精検率)を標準方法と比較する。Phase 4 では、複数ラウンドの検診を行うランダム化比較対照試験により、prevalence screen のみならず、incidence screen (継続検診)のテストパフォーマンスとともに、中間期がん発生率、有害事象発症率も評価する。ただし、Phase 3/4 のランダム化比較対照試験では intention-to-treat analysis (ITT 解析)に基づき、検診対象としての受容度 (検診参加率)も含めて評価する。さらに、実際の検診受診者を対象とした per protocol 解析も併せて行う場合もある。Phase 4 は必須条件ではないが、より現実的なプログラムとして複数ラウンドのランダム化比較対照試験やコホート研究によりテストパフォーマンスを確認する。

Phase 3 で採用された 1 ラウンドのランダム化比較対照試験は追跡期間が短い場合が多く、また対象数も少ないことから、中間期がんについて十分な情報が得られなかった。そのため、検診結果陰性後の長期追跡が可能であった観察研究のシステマティックレビューによりメタアナリシスを行い、中間期がん発生率の推計も合わせて行った。

② 便潜血検査免疫法の評価方法**(図 2)**

便潜血検査免疫法の比較対照となる化学法は、便中血液により大腸がん、前がん病変である大腸ポリープを検出することから、検査の生物学的機序は同様である。さらに、便潜血検査化学法は大腸がん検診として、ランダム化比較対照試験により大腸がん死亡率減少効果が証明されていることから、参照基準として用いることができる (別項参照)。

便潜血検査免疫法と化学法の精度の比較は、無症状の健常者を対象とした検診精度の研究として横断研究が複数行われている。Phase 1/2 では、両者の精度を比較した横断研究、コホート研究を抽出し、感度・特異度の比較を行った。便潜血検査化学法は定性法で複数の検査キットが用いられている。食事制限の有無、加水の有無や検査回数の影響もあるが、一括して便潜血検査化学法として評価した。一方、便潜血検査免疫法も複数のキットがあり、定性・定量法の両者が用いられている。検査キット間でカットオフ値も異なり、回数も分かれる。カットオフ値の統合は困難であることから、便中ヘモグロビン量によるカットオフ値別の感度・特異度を比較した。Phase 3 では、便潜血検査化学法と免疫法の 1 ラウンドのランダム化比較対照試験により、検診参加率、陽性率、大腸がん検出率、advanced neoplasia (AN)検出率を比較した。抽出した研究結果からメタアナリシスを行い、各指標について ITT 解析及び per-protocol 解析の統合結果を示した。Phase 4 に該当する研究は限定されるが、複数ラウンドのランダム化比較対照試験、コホート研究を検討した。中間期がん発生率については、さらに別項にてシステマティックレビューを行った。

③ 全大腸内視鏡の評価 **(図 3)**

全大腸内視鏡の評価では S 状結腸鏡を参照基準とした。S 状結腸鏡は肛門部から脾彎曲部まで直接の観察が可能であり、近位結腸の病変の有無から病変予測が可能である。S 状結腸鏡はランダム化比較対照試験により大腸がん死亡率減少効果が証明されている (別項参照)。便潜血検査免疫法は上記の代替指標に基づく精度評価から、便潜血検査化学法と同等以上の感度・特異度が認められ、また本邦の対策型検診に用いられていることから合わ

せて参照基準とした。

便潜血検査免疫法と同様に、全大腸内視鏡においても臨床の精度評価は確立していることから、Phase 1/2 では複数のモダリティによりサイズ別腺腫、AN に対する感度を比較した。さらに全大腸内視鏡を参照基準とし、S 状結腸鏡の感度・特異度を比較した。Phase 3 では 1 ラウンドのランダム化比較対照試験により、便潜血検査化学法、便潜血検査免疫法、S 状結腸鏡と比較し、参加率、陽性率、大腸がん検出率、AN 検出率を検討した。さらに、抽出した研究結果からメタアナリシスを行い、各指標の統合結果を示した。また、ランダム化比較対照試験の介入アームを統合したコホート研究により、最大 8 年間の追跡期間におけるテストパフォーマンスを比較検討した。中間期がん発生率は、別項 (IV-7)にてシステマティックレビューを行った。

7. 証拠のレベル

大腸がん検診の方法として、便潜血検査免疫法と全大腸内視鏡の科学的根拠の信頼性を評価するとともに、各方法の不利益の情報を整理したうえで、利益と不利益のバランスを評価する。評価方法は、「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 年度版に準じるが、アドバイザリー委員会の強い要望により、一部改変して評価を行った(**表 2**)。

１）利益については大腸がん死亡率・罹患率減少効果について、標準的評価と代替指標評価の両者を行う。そのうえで、死亡率減少効果とその根拠となる研究の信頼性を判断する。
２）不利益については両者の様々な不利益に関する情報を整理する。
３）利益と不利益のバランスを評価するに先立ち、対象者 1 万人の大腸がん検診実施について検診の流れの infographic を作成する。
４）3)に基づき、大腸がん検診の 1 万人に行った場合の各々の方法について利益不利益バランスを可視化し比較検討する。3)の結果を直接引用するため、利益の代替指標として大腸がんあるいは advanced neoplasia 検出率を用い、不利益は Number Needed to Scope(NNS: 大腸がん 1 例の発見に要する全大腸内視鏡件数)を用いる。

文献

1. 文献レビュー委員会編集.「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. 国立がん研究センター. 2019
2. Hotta K, Matsuda T, Kakugawa Y, et al. Regional colorectal cancer screening program using colonoscopy on an island: a prospective Nii-jima study. Jpn J Clin Oncol. 2017; 47(2):118-22. doi: 10.1093/jjco/hyw155. PMID: 28172923
3. PRISMA 2009 Flow Diagram(英語版)(Accessed June 14, 2018) http://prisma-

statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram：[FD 図 13]

4. PRISMA 2009 Flow Diagram(日本語版)(Accessed June 14, 2018)http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%20Japanese%20flow%20diagram.pdf
5. Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. Ann Intern Med. 1997;127(5):380-7. doi: 10.7326/0003-4819-127-5-199709010-00008. PMID: 9273830
6. Institute of Medicine Committee on Standards for Systematic Reviews of Comparative Effectiveness Research. In: Eden J, Levit L, Berg A, Morton S, eds. Finding what works in health care: standards for systematic reviews. Washington: National Academies Press 2011.
7. Morton SC, Murad MH, O'Connor E, et al. AHRQ methods for effective health care quantitative synthesis—an update. In: methods guide for effectiveness and comparative effectiveness reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018.
8. Guddat C, Grouven U, Bender R, Skipka G. A note on the graphical presentation of prediction intervals in random-effects meta-analyses. Syst Rev. 2012;1:34. doi: 10.1186/2046-4053-1-34. PMID: 22839660
9. Egger M, Higgins JPT, Smith GD. Systematic reviews in health research: meta-analysis in context. Wiley; 2022.
10. Welton NJ, Sutton AJ, Cooper N, Abrams KR, Ades AE. Evidence synthesis for decision making in healthcare. Wiley; 2012.
11. Dias S, Sutton AJ, Ades AE, Welton NJ. Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. Med Decis Making. 2013;33(5):607-17. doi: 10.1177/0272989X12458724. PMID: 23104435
12. Turner RM, Jackson D, Wei Y, Thompson SG, Higgins JP. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. Stat Med. 2015;34(6):984-98. doi: 10.1002/sim.6381. PMID: 25475839
13. White IR, Turner RM, Karahalios A, Salanti G. A comparison of arm-based and contrast-based models for network meta-analysis. Stat Med. 2019;38(27):5197-213. doi: 10.1002/sim.8360. PMID: 31583750
14. Salanti G, Nikolakopoulou A, Efthimiou O, Mavridis D, Egger M, White IR. Introducing the treatment hierarchy question in network meta-analysis. Am J Epidemiol. 2022;191(5):930-8. doi: 10.1093/aje/kwab278. PMID: 35146500.
15. Chu H, Nie L, Cole SR, Poole C. Meta-analysis of diagnostic accuracy studies accounting for disease prevalence: alternative parameterizations and model selection. Stat Med. 2009;28(18):2384-99. doi: 10.1002/sim.3627. PMID: 19499551
16. Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, Whiting P, Sterne JA. A unification of models for meta-analysis

of diagnostic accuracy studies. Biostatistics. 2007;8(2):239-51. doi: 10.1093/biostatistics/kxl004. PMID: 16698768

17. Merckx J, Wali R, Schiller I, et al. Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2017;167(6):394-409. doi: 10.7326/M17-0848. PMID: 28869986
18. Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles J. Bayesian approaches to clinical trials and health-care evaluation: spiegelhalter/Clinical Trials and Health-Care Evaluation. 2004.
19. Young GP, Senore C, Mandel JS, Allison JE, Atkin WS, Benamouzig R, Bossuyt PM, 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
20. IARC. Handbooks of cancer prevention: preamble for screening. Lyon. 2019

図１. 大腸がん検診の **Analytic Framework**

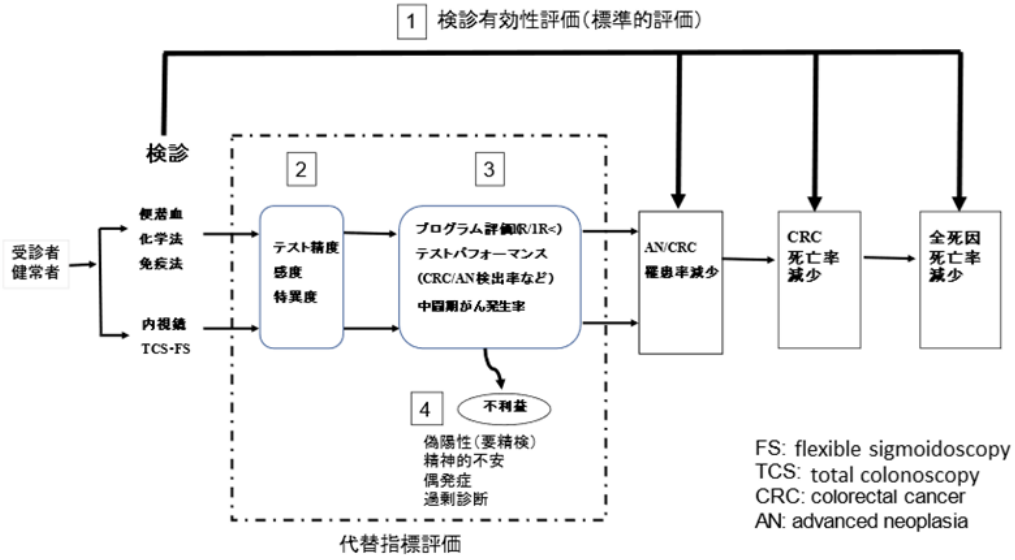


図 **2.** 代替指標評価による便潜血検査免疫法の評価

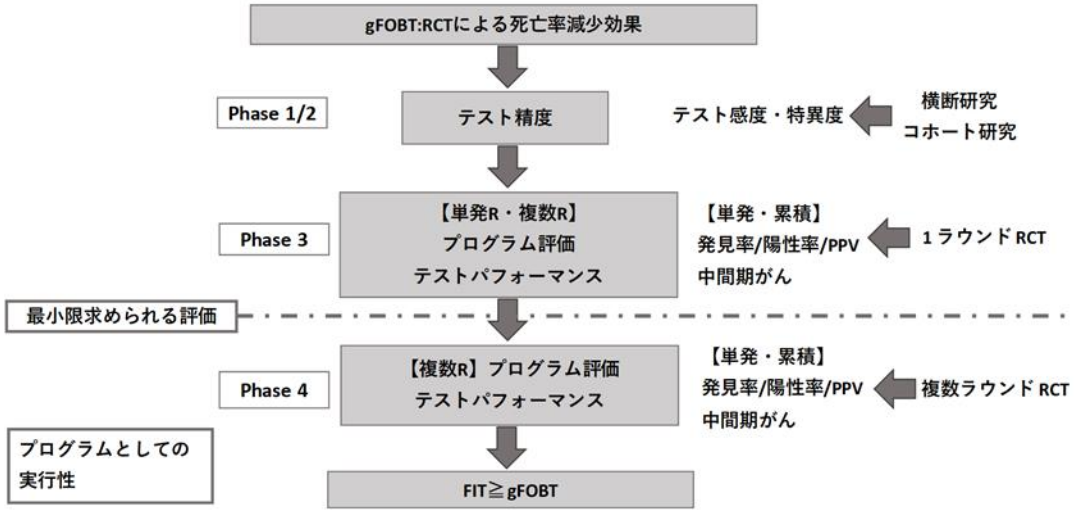


図 3.代替指標による全大腸内視鏡の評価

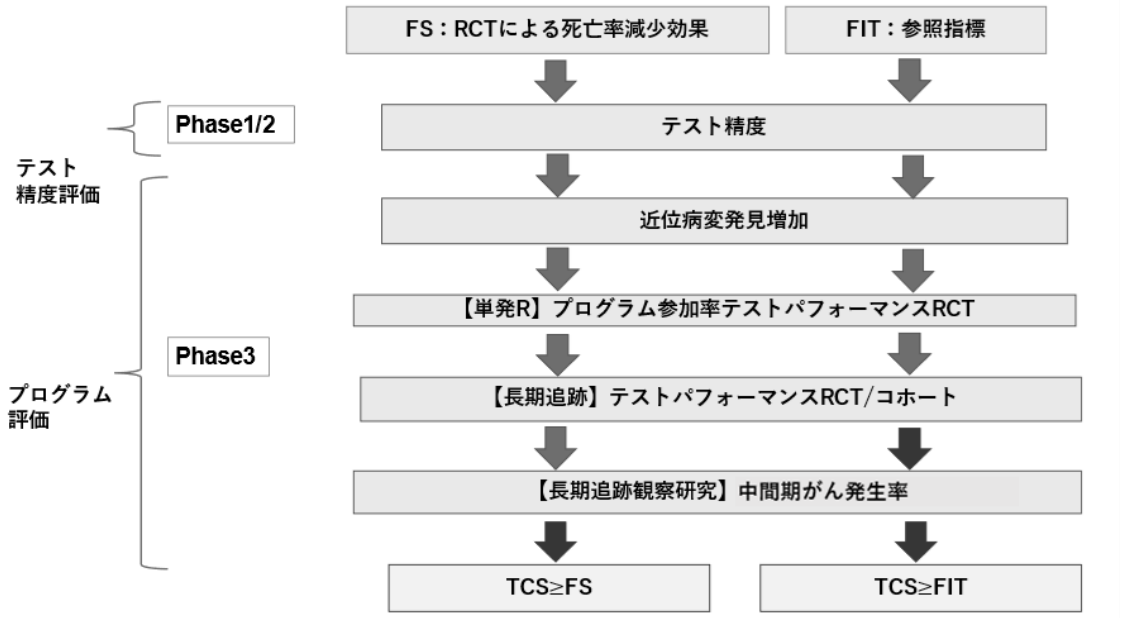


表 1. World Endoscopy Organization による代替指標評価

Phase	評価の視点	目的	研究デザイン		設定	比較対照	算出指標
1	テスト評価	がんの診断	後ろ向き研究	横断研究	ケース(病変あり)・コントロール(病変なし)データセットを用いたペアテスト	なし	陽性率・陰性率、感度・特異度
2		前臨床期のがん診断	前向き研究	コホート研究	検診対象集団	標準技術	集団の陽性率・陰性率、相対感度など
3	プログラム評価	1 ラウンドの評価	前向き研究	ランダム化比較対照試験	1 ラウンド(prevalence screen)	標準技術	検診参加率、陽性率(要精検率)、検出率
4		プログラムとしての評価(複数ラウンド)	前向き研究	ランダム化比較対照試験 コホート研究(プログラム)	複数ラウンド(prevalence screen/incidence screen)	標準技術	検診参加率、陽性率(要精検率)、検出率、中間期がん率、有害事象

表 2.　証拠のレベル

<table>
<tr><td rowspan="2">死亡率減少効果
(利益の大きさ)</td><td rowspan="2">証拠のレベル(利益)</td><td colspan="3">不利益の程度</td></tr>
<tr><td>小</td><td>中</td><td>大</td></tr>
<tr><td rowspan="3">あり
(Positive)</td><td>証拠の信頼性が高い
(HIGH)</td><td rowspan="2">利益はあるが、不利益小</td><td rowspan="2">利益はあるが、不利益中等度</td><td rowspan="2">利益はあるが、不利益大</td></tr>
<tr><td>証拠の信頼性は中等度
(MODERATE)</td></tr>
<tr><td>証拠の信頼性は低い
(LOW)</td><td colspan="3">利益はあるが、信頼性は低く、不利益あり</td></tr>
<tr><td>不明
(Insufficient)</td><td></td><td colspan="3">利益は不明だが、不利益あり</td></tr>
<tr><td>なし
(Negative)</td><td>証拠の信頼性は低い/中等度/高い
(LOW / MODERATE / HIGH)</td><td colspan="3">利益はなく、不利益あり</td></tr>
</table>

VI. 結果の概要

検索結果

検索結果は、検索データベース、検索日、検索式を)に示した(Appendix.検索式 1～検索式 32)。Analytic Framework (AF)上の Clinical Question (CQ)毎にシステマティックレビューを行ない、量的統合を行った場合には、PRISMA2009 Flow Diagram (FD) にて論文選択過程(補足資料. FD 図 1～FD 図 12)を示した。

1. CQ 別科学的根拠

便潜血検査免疫法と全大腸内視鏡検査の CQ1 から CQ4 についてシステマティックレビューを経て、以下の論文が抽出された (**表 1**)。主として原著論文を採用し、先行のシステマティックレビューを参照した。

表 1．CQ 別抽出論文数

方法	CQ	項目	科学的根拠採用文献数
便潜血検査免疫法	CQ1	有効性評価 (便潜血検査化学法)	18
	CQ2	テスト精度	35
	CQ3_1	プログラム評価：テストパフォーマンス	10
	CQ3_2	プログラム評価：中間期がん発生率	34
	CQ4_1	不利益 (偽陽性)	10
	CQ4_2	不利益 (過剰診断・過剰治療)	11
	CQ4_3	不利益 (精検偶発症)	31
	CQ4_4	精神的負担	20
全大腸内視鏡	CQ1_1	有効性評価 (S 状結腸鏡)	17
	CQ1_2	有効性評価 (観察研究)	17
	CQ2	テスト精度	9
	CQ3_1	プログラム評価：テストパフォーマンス	20
	CQ3_2	プログラム評価：中間期がん発生率	13
	CQ4_1	不利益 (前処置偶発症)	47
	CQ4_2	不利益 (検査偶発症)	13
	CQ4_3	精神的負担	25

2. CQ 別結果の概要

1)便潜血検査免疫法

CQ1. 便潜血検査化学法では、7 件のランダム化比較対照試験及びネットワーク・メタアナリシスにより大腸がん死亡率減少効果を認めた。

CQ2. 便潜血検査全例に全大腸内視鏡を実施したテスト精度のメタアナリシスを行った。便潜血検査免疫法における advanced neoplasia を検出する統合感度は、採便回数、カットオフ値に関わらず便潜血検査化学法の統合感度と比較し高い傾向にあった。また、便潜血検査免疫法の大腸がんを検出する統合感度は、採便回数、カットオフ値に関わらず便潜血検査化学法と比較し高い傾向にあった。

CQ3_1. 6 件の 1 ラウンドのテストパフォーマンスのランダム化比較対照試験のメタアナリシスでは、便潜血検査免疫法は便潜血検査化学法に比べ、検診参加率、陽性率、advanced neoplasia 検出率、大腸がん検出率が高かった。

CQ3_2. 便潜血検査化学法に比べ、便潜血検査免疫法の中間期がん発生率は低かった。

CQ4. 便潜血検査免疫法の不利益として、偽陽性、過剰診断、陽性後の大腸内視鏡検査による偶発症がある。また、検査陽性後には精神的負担も認められた。

2）全大腸内視鏡

CQ1_1.　S 状結腸鏡では、4 件のランダム化比較対照試験及びメタアナリシスにより大腸がん死亡率減少効果を認めた。

CQ1_2.　全大腸内視鏡による大腸がん死亡率減少効果を検討したコホート研究 6 件、症例対照研究 6 件を抽出した。全大腸内視鏡検診による大腸がん死亡率減少効果の傾向は認められたが、一部の研究を除いて診療と検診の識別が明確ではなかった。

CQ2.　複数のモダリティによりサイズ別腺腫、advanced neoplasia に対する感度を比較した。S 状結腸鏡、便潜血検査免疫法も感度は腺腫の大きさに関わらず、全大腸内視鏡より低い結果であった。S 状結腸鏡は近位結腸を直接観察できないが、遠位結腸の病変から近位結腸の病変の可能性が予測できる。しかし、遠位結腸に病変がない場合でも近位病変は存在しうることから、全大腸内視鏡は S 状結腸鏡に比較して近位病変検出には優れている。

CQ3_1.　1 ラウンドのランダム化比較対照試験 14 件により、全大腸内視鏡 S 状結腸鏡のテストパフォーマンスを比較した。S 状結腸鏡に比べ、全大腸内視鏡では参加率は低下し、ITT 解析では advanced neoplasia や大腸がんの検出率は同等であった。

CQ3-2. 全大腸内視鏡による中間期がん発症率は極めて低い。

CQ4. 全大腸内視鏡の不利益として、前処置と検査自体による偶発症がある。また、検査についての精神的負担も認められた。

3. 有効性評価の概要

1） 便潜血検査免疫法

代替指標アプローチにより、便潜血検査免疫法は便潜血検査化学法と同等以上の大腸がん死亡率減少効果が示唆された。

2） 全大腸内視鏡

全大腸内視鏡検診による観察研究では、大腸がん死亡率減少効果の傾向は認められたが、一部の研究を除いて診療と検診の識別が明確ではなかった。

全大腸内視鏡検のテスト精度は S 状結腸鏡を上回っていた。しかし、プログラムにおけるテストパフォーマンスでは、S 状結腸鏡に比べ全大腸内視鏡の検診参加率は低く、advanced neoplasia や大腸がんの検出率は高いが統計学的には有意ではなかった。

VII. 科学的根拠：便潜血検査免疫法

VII-1. CQ1. 有効性評価 (便潜血検査化学法)

1. 個別研究

採用されたランダム化比較対照試験は 7 文献であり、2003 年 [1]から 2015 年 [2]にわたり中国 [1]、フィンランド [2]、米国 [3]、フランス [4]、スウェーデン [5]、英国 [6]、デンマーク [7]から各 1 件が報告された。ランダム化比較対照試験の参加対象者数は、最小 30,964 例 (介入群 15,570 例：対照群 15,394 例)[3]から最大 360,492 例 (介入群 180,210 例：対照群 180,282 例)[2]であり、割付単位は、個人が 5 件 [2,3,5,6,7]、クラスターが 2 件であった [1,4]。対象者の年齢分布は、30 歳 [1]から 80 歳 [3]まで含まれているが、主たる対象年齢は、60-64 歳であった。追跡年数は最短 4.5 年 [2]から最長 30 年 [3]であった。免疫法は採便前の食事制限がないが、化学法は肉や魚、鉄剤、緑黄色野菜などの食事制限が採便前に必要となる。

便潜血化学法検査キットは、Hemoccult が 6 件 (3 日法)、便潜血検査免疫法は RPHA-FOBT が 1 件 (1 日法)[1]が用いられていた。各研究当たりの検診参加率は、1 ラウンド目で最低 53%から最高 70%、総ラウンド (全ラウンドで最低 1 回でも参加した割合)で最低 60%から最高 92%であった。各研究当たりの初回陽性率は、最低 1.0%から最高 4.2%であったが、最高値の結果を報告した Zheng らのランダム化比較対照試験は、FOBT 陰性でも、参加者にリスク因子がある場合は要精検とする独自のアセスメントを施行していた [1]。そのため、Zheng らの報告を除いた総ラウンド陽性率 (全ラウンドを通じて 1 回でも陽性となる割合)は、最低 1.5%から最高 4.1%[5]であった。

経過観察期間が 4.5 年と最短であるフィンランド研究 [2]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)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 [3]では経過観察期間 18 年時点での大腸がん罹患率は、対照群と比較して逐年検診群で 19%の減少 (IRR=0.81; 95%CI: 0.71-0.93)、隔年検診群で 15%の減少 (IRR=0.85; 95%CI: 0.74-0.96)と報告された [3]。

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 [2]と経過観察期間 8 年の中国研究 [1]を除き、10 年以上経過観察期間がある 6 件のランダム化比較対照試験で対照群と比較して最低 9% (英国ノッティンガム研究)[6]から最高 32% (米国ミネソタ研究 [3]の逐年検診群)までの有意な大腸がん死亡率の減少が観察された。

1) 年齢

対象年齢はランダム化比較対照試験により基準が異なっていた。年齢別解析を報告した英国ノッティンガム研究 [6]では、大腸がん死亡率の相対リスクは、60 歳未満が 0.96 (95%CI: 0.85-1.10)、60 歳以上が 0.87 (95%CI: 0.79-0.97)であり、60 歳以上において有意な大腸がん死亡率の減少を認めた (サブグループ解析の交互作用に対する P=0.23)。また、米国ミネソタ

研究 [3]では、隔年検診で、結腸・直腸がん死亡率は、男性(60-69 歳)で 0.42 (95%CI: 0.27-0.66)と有意に低下していた (サブグループ解析の交互作用に対する P=0.04)。70 歳以上では 0.82 (95%CI: 0.40-1.64)、60 歳未満では 0.75 (95%CI: 0.48-1.15)で有意差はなかった。

2) 性別

男女別参加人数の記載があるランダム化比較対照試験は 5 件 [1-4,7]あった。フィンランドの性別解析 [2]では、経過観察期間平均 4.5 年の結果で大腸がん死亡率は、男性では 0.88 (95%CI: 0.66-1.16)、女性では 1.33 (95%CI: 0.94-1.87)で有意な減少は確認できなかった。米国ミネソタ研究 [3]の隔年検診では女性は相対リスクは 0.9 (95%CI: 0.72-1.18)であったが、男性は 0.63 (95%CI: 0.48-0.82)で、有意な減少を認めた (サブグループ解析の交互作用に対する P=0.04)。

3) 部位

部位別解析を報告した英国ノッティンガム研究 [6]では、大腸がん死亡率の相対リスクは、近位 0.93 (95%CI: 0.82-1.06)、遠位 0.89 (95%CI: 0.80-0.98)であり、遠位において有意な減少を認めていた。

4) 検診間隔

米国ミネソタ研究 [3]では介入群は逐年検診と隔年検診の 2 群で無検診群との比較が行われた。逐年検診結果があるものはこの研究のみで、他のランダム化比較対照試験では隔年検診で行われていた。対照群と比較して最も有意に大腸がん死亡率の減少を報告した研究は、1 年毎の逐年検診で 32%の大腸がん死亡率減少効果 (IRR=0.68; 95%CI: 0.56-0.82)を認めた米国ミネソタ研究 [3]であった。また、この研究の隔年検診の大腸がん死亡率の相対リスクは 0.78 (95%CI: 0.65-0.93)であった。

5) ポリペクトミー

大腸がん罹患率について、英国ノッティンガム研究 [6]では、サイズが 10mm を超える 615 個の腺腫を介入群で除去したにもかかわらず、介入群と対照群の間で、有意差がなかった (IRR=0.97; 95%CI: 0.91-1.03)と報告している。

6) 追跡期間

観察期間は、最短 4.5 年 [2]から最長 30 年 [3]であったが、経過観察期間が 10 年を超える RCT では、IRR=0.68-0.91 と大腸がん死亡率減少効果が報告されていた。

2. メタアナリシス

英国消化器病学会ガイドライン策定を目的とし、便潜血検査、S 状結腸鏡検査による大

腸がんスクリーニングについて、システマティックレビューとネットワーク・メタアナリシスが実施され[19]、各検査の有効性、有害事象の評価が報告された。便潜血検査化学法によるスクリーニング(逐年検診、隔年検診)については、スクリーニングなしと比較し、大腸がん罹患率に有意差はなかった(逐年検診：IRR=0.86; 95%CI: 0.72-1.03、隔年検診：IRR=0.95; 95%CI: 0.87-1.04)が、大腸がん死亡率は有意に減少した(逐年検診：IRR=0.69; 95%CI: 0.56-0.86、隔年検診：IRR=0.88; 95%CI: 0.82-0.93)。また、逐年検診と隔年検診との比較では大腸がん死亡率は逐年検診において有意に減少した(IRR=0.79; 95%CI: 0.64-0.98)。

文献

1. 個別研究

1. 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
2. Pitkäniemi 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
3. 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
4. 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
5. Lindholm E, Brevinge H, Haglind 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
6. 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
7. 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
8. Liu X, Zheng S, Chen K, Ma X, Zhou L, Yu H, Yao K, Chen K, Cai S, Zhang S. [Randomized controlled trial of sequence mass screening program for colorectal cancer] [Article in Chinese]

Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2000;21(6):430-3. PMID: 11860828

9. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A 64ingapore64 study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. Gut. 2002;50(1):29-32. doi: 10.1136/gut.50.1.29. PMID: 11772963
10. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. [Randomized population study of screening for intestinal cancer with Hemoccult-II] [Article in Danish] Ugeskr Laeger. 1997;159(33):4977-81. PMID: 9281212
11. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet. 1996;348(9040):1467-71. doi: 10.1016/S0140-6736(96)03430-7. PMID: 8942774
12. Kronborg O, Fenger C, Worm J, Pedersen SA, Hem J, Bertelsen K, Olsen J. Causes of death during the first 5 years of a randomized trial of mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. Scand J Gastroenterol. 1992;27(1):47-52. doi: 10.3109/00365529209011166. PMID: 1736342
13. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Bech K, Søndergaard O. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test: a prospective randomized study at Funen, Denmark. Scand J Gastroenterol. 1989;24(5):599-606. doi: 10.3109/00365528909093096. PMID: 2762760
14. Kronborg O, Fenger C, Søndergaard O, Pedersen KM, Olsen J. Initial mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen in Denmark. Scand J Gastroenterol. 1987;22(6):677-86. doi: 10.3109/00365528709011142. PMID: 3659830
15. Whynes DK, Mangham CM, Balfour TW, Scholefield JH. Analysis of deaths occurring within the Nottingham trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Gut. 2010;59(8):1088-93. doi: 10.1136/gut.2009.192971. PMID: 20639252
16. Hardcastle JD, Armitage NC, Chamberlain J, Amar SS, James PD, Balfour TW. Fecal occult blood screening for colorectal cancer in the general population: results of a controlled trial. Cancer. 1986;58(2):397-403. doi: 10.1002/1097-0142(19860715)58:2<397::aid-cncr2820580235>3.0.co;2-x. PMID: 3719535
17. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, Snover DC, Schuman LM. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. N Engl J Med. 2000;343(22):1603-7. doi: 10.1056/NEJM200011303432203. PMID: 11096167
18. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. J Natl Cancer Inst. 1999;91(5):434-7. doi: 10.1093/jnci/91.5.434. PMID: 10070942

2. メタアナリシス

19. Jodal HC, Helsingen LM, Anderson JC, Lytvyn L, Vandvik PO, Emilsson L. Colorectal cancer screening with faecal testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2019;9(10):e032773. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032773. PMID: 31578199

表 1. 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[2)]	Jiashan, 2003[1,8)]	Burgundy, 2004[4)]	Funen,2004[7, 9-14)]	Göteborg, 2008[5)]	Nottingham, 2012[6, 15-16)]	Minnesota Colon Cancer Control sudyet, 2013[3, 17-18)]	
国	Finland	中国	France	Denmark	Sweden	UK	US	
割り付け	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	2004-2014	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？(パイロット地域プログラム)	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
National program 開始	2019		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	HemoccultII	HemoccultII	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	2 年
検診群対象数	180,210	94,423	45,642	30,967	34,144	76,056	15,570	15,587
男：女	89,712：90,498	48,180：46,243	21,688：23,954	14,864：16,103	*	*	7,489：8,081	7,444：8,143
対照群対象数	180,282	97,838	45,557	30,966	34,164	75,919	15,394	15,394
男：女	89,807：90,475	49,921：47,917	22,121：23,436	14,850：16,116	*	*	7,434：7,960	7,434：7,960
検診総回数	2	1	6	9	2-3	3-5	6	11
初回陽性率(%)	2.3	4.2	2.1	1.0	3.8	2.1	NR	NR
総 rounds 陽性率(%)	2.5	NA	1.5	1.5	4.1	NR	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	13,00/75,919	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+は Sigmoidoscopy 精検 FOBT-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)	

VII-2.　CQ2. テスト精度

無症状健常者を対象とし、便潜血検査免疫法 (以下、免疫法)を実施後、全例に reference standard (参照基準)として全大腸内視鏡検査を実施することで大腸がんもしくは advanced neoplasia (AN)を検出するテスト精度 (感度・特異度)を採便回数毎、カットオフ値毎に評価し、便潜血検査化学法と比較検討した。多変量階層ランダム効果 Bayesian モデルによりメタアナリシスを行った。

1. 採用基準

テスト精度の測定方法は、便潜血検査を実施後、全例に大腸内視鏡検査(全大腸内視鏡あるいは S 状結腸鏡)を eference standard として行う「同時法」と、がん登録などを利用して中間期がんから感度を算出する「追跡法」に分けられる。同時法によるテスト精度を対象としており、中間期がんについては別項(VII-4)を参照のこと。

AN の定義は、International Agency for Research on Cancer (IARC) [参考 1)]などから提唱され国際的に使用されている、径 10mm 以上の腺腫、病理組織学的に Villous または Tubulovillous 成分、もしくは high-grade dysplasia(国内における粘膜内がん)のいずれか、もしくは浸潤がんとした。CRC の定義は、粘膜下層以深のがん、いわゆる浸潤がんとした。

便潜血検査免疫法の定量値は、デバイス間の統合を行うことを考慮し、メーカー間の差の影響が少ない便中のヘモグロビン濃度(μg/g 便)が判明しているものを採用とした。真陽性、偽陽性、偽陰性、および真陰性すべてに該当する検診受診者数がデータ抽出できない研究は除外とした。

2. 採用文献

21 件のコホートに関する 35 文献が評価の対象となった [1-35)]。研究デザインはすべて横断研究であった。対象年齢の多くは 40 歳以上 (4 件)または 50 歳以上 (21 件)であった。国別にみるとドイツが 10 件 [1-10)]と最も多く、韓国 6 件 [11-16)]、台湾 5 件 [17-21)]、オランダ 3 件 [22-24)]と続き、国内からの報告は 2 件 [25,26)]のみ採用された。便潜血検査化学法との直接比較を報告した研究は 5 件 [1,3,16,17,35)]であった。便潜血検査免疫法のデバイスは、国内でも使用されている OC-SENSOR (定量法)が最も多く、次いで FOB Gold (定量法)、OC-Light (定性法)であった(**表 1**)。

U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF)を含め複数の文献レビューグループが定量値毎に既報のテスト精度 (感度および特異度)のメタアナリシス (定量的統合)を行っている。今回採用した 35 文献に対してメタアナリシスを実施し、先行研の結果を検証した。便潜血検査免疫法では採便回数およびカットオフ値毎にテスト精度を評価し、同様に実施された研究が 3 件以上ある場合はメタアナリシスを行った。同一コホートでは、同一の採便回数、デバイス、カットオフ値であれば最大数となるデータのみを使用した。便潜血検査化学法

では、採便回数、デバイス、加水の有無、食事制限の有無は問わずすべて単一群として統合した。メタアナリシスは感度と特異度の 2 つのアウトカムを同時に扱う 2 変量ランダム効果モデルを使用した。統合された感度・特異度の推定値は特定の採便回数およびカットオフ値 (例：カットオフ値 10μg/g 便、採便回数 1 回法)から報告された結果を平均値としてまとめたものである。それぞれ別個に統合した結果の比較(例：「10μg/g 便・1 回採取法」の統合結果と「30μg/g 便・2 回採取法」の統合結果の比較)をする場合には統合に採用した研究間に異質性がある限り、「間接比較」となる可能性がある。統合された精度を信頼をもって比較する場合にはペアデザイン精度研究 (参加対象者全員に複数の対象検査を実施するデザイン)、あるいはランダム化による精度研究 (参加対象者をランダム化で複数の対象検査に割り付けるデザイン)に限定した統合に基づく「直接比較」を実施しない限り、「間接比較」となることに留意すべきである (「間接比較」に基づく検査の優先順位付けは参考所見とみなす) [参考 2,3]。

3. 便潜血検査免疫法と化学法におけるテスト精度の比較

1) AN を検出するテスト精度

メタアナリシスでは便潜血検査免疫法は、1 回法でカットオフ値が 10、15、20、30、40、50μg/g 便および 2 回法でカットオフ値が 10、15、20、30μg/g 便で、AN を検出するテスト精度を統合解析した。便潜血検査免疫法では、1 回法、カットオフ値 40μg/g 便 (4 件：6,725 例)の AN を検出する統合感度は 24% (95%信用区間 (CrI): 16-36%)と点推定値として最も低かったが、便潜血検査化学法(5 件：11,757 例)の統合感度 15 % (95%信頼区間 (CI): 9-25%)より(間接比較にはなるが)高い傾向にあった。個別の統合結果に基づく間接比較では、便潜血検査免疫法における AN を検出する統合感度は、いずれの採便回数、カットオフ値においても便潜血検査化学法の統合感度と比較し高い傾向にあった。また、便潜血検査免疫法における 1 回法でカットオフ値 10、15、50μg/g 便での AN を検出する統合感度は、便潜血検査化学法の統合感度とベイズ信用区間の重複はなく、間接比較としても高いと判断できる。一方、便潜血検査免疫法の AN を検出する統合特異度は、いずれのカットオフ値、採便回数でも便潜血検査化学法と比較しベイズ信用区間が重複し、大きな違いがない可能性が考えられた(**表 2**)。

便潜血検査免疫法のテスト精度に関するシステマティックレビューは、USPSTF[36]、Indianapolis 大学の研究グループ [37]、米国 [38]からも報告されていた。方法 (検索年、データベース、研究デザイン、採用デバイス、採便回数、同時法と追跡法、アウトカム)は研究間で一部異なるが、いずれも便潜血検査免疫法のカットオフ値毎の統合感度および特異度は当グループの結果と同様であった(**表 3**)。

2) 大腸がんを検出するテスト精度

メタアナリシスでは、便潜血検査免疫法 1 回法でカットオフ値が 10、15、20、30、40μg/g 便および 2 回法でカットオフ値が 10、15、20μg/g 便でのがんを検出するテスト精度

を統合解析した。

間接比較では、便潜血検査免疫法のがんを検出する統合感度は、いずれの採便回数、カットオフ値においても便潜血検査化学法 (3 件：合計 10,406 例)の統合感度 34% (95%CrI: 18-56%)と比較し高い傾向にあった。また、便潜血検査免疫法 1 回法でカットオフ値 10、15、20、30μg/g 便および 2 回法でカットオフ値 20μg/g 便のがんを検出する統合感度は、便潜血検査化学法における統合感度と比較しベイズ信用区間の重複はなく、間接比較としても高いと判断できる。便潜血検査免疫法のがんを検出する統合特異度は、AN を検出する精度と同様に、いずれのカットオフ値、採便回数も便潜血検査化学法の統合特異度とベイズ信用区間が重複していた **(表 2)**。

便潜血検査免疫法のテスト精度の既報システマティックレビューにおいても、AN を検出する精度と同様、便潜血検査免疫法のカットオフ値毎のがんを検出する統合感度および特異度は本解析を含め比較的同様の結果となった。いずれの報告も便潜血検査免疫法の統合感度は、本解析結果の便潜血検査化学法の統合感度と比較し間接比較では高い傾向であった **(表 4)**。フィンランドのグループにより実施された便潜血検査免疫法と化学法のがんを検出するテスト精度を比較したシステマティックレビュー[39]では、31 件の研究のメタアナリシスが実施されている。これによると、大腸がんを検出する便潜血検査化学法の感度は 68% (95%CI: 0.57-0.79)、特異度 88% (95%CI: 0.84-0.91)、便潜血検査免疫法の感度は 86% (95%CI: 0.78-0.93)、特異度 85% (95%CI: 0.81-0.88)であり、便潜血検査化学法の area under the curves (AUC)=0.77 (95%CI: 0.75-0.79) 、便潜血検査免疫法の AUC=0.87 (95%CI: 0.85-0.88)と、間接比較ではあるが、便潜血検査免疫法が化学法より有意に高い診断精度を示していた (p=0.0017)。

4. 便潜血検査免疫法のカットオフ値、採便回数によるテスト精度の比較

1) AN を検出するテスト精度

便潜血検査免疫法 1 回法における AN を検出する統合感度および特異度は、カットオフ値 10μg/g 便 (9 件:合計 47,861 例)で 37% (95%CrI: 30-45%)と 92% (95%CrI: 89-94%)、カットオフ値 20μg/g 便(8 件: 合計 39,840 例)で 26% (95%CrI: 19-34%)と 97% (95%CrI: 95-98%)であり間接比較にはなるが、全体的にカットオフ値を上げると感度が下がり特異度が上がるトレードオフの関係が観察された。ただし、便潜血検査免疫法 1 回法における、カットオフ値 50μg/g 便 (3 件:合計 8,508 例)ではカットオフ値 40μg/g 便より統合感度は上昇し特異度は低下する結果となり、カットオフ値 40μg/g 便以下の閾値で観察されたトレードオフを逸脱する傾向と統計学的な異質性 (広いベイズ信用区間)が観察された。カットオフ値 50μg/g 便を採用した 3 件の研究ではすべての研究で国内では未販売のデバイスが使用されていた。

同様に統合値間の間接比較の結果にはなるが、2 回法は 1 回法と比較し AN を検出する統合感度は同等もしくはわずかに高い傾向で、統合特異度はわずかに下がる傾向が観察され、複合検査の理論的特性(つまり、複数検査を either-positive rule [どちらか一方の検査でも陽

性の場合は検査を全体として陽性とみなすルール]で運用すると全体としての感度は上昇するが特異度は低下する現象)に一致した[参考4] (**表 2**)。

2) 大腸がんを検出するテスト精度

カットオフ値毎のがんを検出する統合感度および特異度は、AN 検出の評価と同様、間接比較で検討すると全体としてトレードオフの傾向にあった。

2 回法におけるカットオフ値 10、15、20μg/g 便 (3-4 件 2,634-8,013 例)でのがんを検出する統合感度は、AN 検出の評価における間接比較と同様に 1 回法と比較しわずかに高く(10μg/g 便を除く)、統合特異度はわずかに低い傾向にあった(**表 2**)。

5. 便潜血検査免疫法の部位別精度

中国から近位結腸と遠位結腸がんを検出する便潜血検査免疫法のテスト精度を比較したメタアナリシス (ランダム効果モデル)が報告されている [40]。無症状健常者を対象とした際、近位結腸における AN を検出する感度 24% (95% CI: 21-26%)は、遠位結腸における AN の感度 37% (95%CI: 34-39%)と比較し有意に低かった。

文献

1. 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
2. Brenner H, Haug U, Hundt S. Inter-test agreement and quantitative cross-validation of immunochromatographical fecal occult blood tests. Int J Cancer. 2010;127(7):1643-9. doi: 10.1002/ijc.25154. PMID: 20049840
3. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. Eur J Cancer. 2013;49(14):3049-54. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.023. PMID: 23706981
4. Haug U, Kuntz KM, Knudsen AB, Hundt S, Brenner H. Sensitivity of immunochemical faecal occult blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia. Br J Cancer. 2011;104(11):1779-85. doi: 10.1038/bjc.2011.160. PMID: 21559011
5. Brenner H, Werner S. Selecting a cut-off for colorectal cancer screening with a fecal immunochemical test. Clin Transl Gastroenterol. 2017;8(8):e111. doi: 10.1038/ctg.2017.37. PMID: 28771240
6. Brenner H, Chen H. Fecal occult blood versus DNA testing: indirect comparison in a colorectal

cancer screening population. Clin Epidemiol. 2017;9:377-84. doi: 10.2147/CLEP.S136565. PMID: 28761377

7. Chen H, Werner S, Brenner H. Fresh vs frozen samples and ambient temperature have little effect on detection of colorectal cancer or adenomas by a fecal immunochemical test in a colorectal cancer screening cohort in Germany. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(10):1547-56. E5. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.018. PMID: 27793749
8. Niedermaier T, Weigl K, Gies A, Hoffmeister M, Brenner H. Accuracy of a fecal immunochemical test according to outside temperature and travel time. Clin Epidemiol. 2018;10:1203-13. doi: 10.2147/CLEP.S170169. PMID: 30271216
9. Amitay EL, Gies A, Weigl K, Brenner H. Fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening: is fecal sampling from multiple sites necessary?. Cancers (Basel). 2019;11(3):400. doi: 10.3390/cancers11030400. PMID: 30901946
10. Brenner H, Qian J, Werner S. Variation of diagnostic performance of fecal immunochemical testing for hemoglobin by sex and age: results from a large screening cohort. Clin Epidemiol. 2018;10:381-89. doi: 10.2147/CLEP.S155548. PMID: 29670403
11. Sohn DK, Jeong SY, Choi HS, Lim SB, Huh JM, Kim DH, Kim DY, Kim YH, Chang HJ, Jung KH, Ahn JB, Kim HK, Park JG. Single immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia. Cancer Res Treat. 2005;37(1):20-3. doi: 10.4143/crt.2005.37.1.20. PMID: 19956505
12. Kim NH, Park JH, Park DI, Sohn CI, Choi K, Jung YS. The fecal immunochemical test has high accuracy for detecting advanced colorectal neoplasia before age 50. Dig Liver Dis. 2017;49(5):557-61. doi: 10.1016/j.dld.2016.12.020. PMID: 28065631
13. Jung YS, Park CH, Kim NH, Park JH, Park DI, Sohn CI. Clinical risk stratification model for advanced colorectal neoplasia in persons with negative fecal immunochemical test results. PloS One. 2018;13(1):e0191125. doi: 10.1371/journal.pone.0191125. PMID: 29324874
14. Kim NH, Yang HJ, Park SK, Park JH, Park DI, Sohn CI, Choi K, Jung YS. Does low threshold value use improve proximal neoplasia detection by fecal immunochemical test?. Dig Dis Sci. 2016;61(19):2685-93. doi: 10.1007/s10620-016-4169-3. PMID: 27107865
15. Lee YH, Hur M, Kim H, Jeon KN, Yun CH, Lee CH, Cho HI. Optimal cut-off concentration for a faecal immunochemical test for haemoglobin by Hemo Techt NS-Plus C15 system for the colorectal cancer screening. Clin Chem Lab Med. 2015;53(3):e69-71. doi: 10.1515/cclm-2014-0442. PMID: 25153599
16. Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, Han DS. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. Am J Gastroenterol. 2010;105(9):2017-25. doi: 10.1038/ajg.2010.179. PMID: 20502450

17. Cheng TI, Wong JM, Hong CF, Cheng SH, Cheng TJ, Shieh MJ, Lin YM, Tso CY, Huang AT. Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests. J Formos Med Assoc. 2002;101(10):685-90. PMID: 12517041
18. Liu HH, Huang TW, Chen HL, Wang TH, Lin JT. Clinicopathologic significance of immunohistochemical fecal occult blood test in subjects receiving bidirectional endoscopy. Hepatogastroenterology. 2003;50(53):1390-2. PMID: 14571744
19. Chiu HM, Lee YC, Tu CH, Chen CC, Tseng PH, Liang JT, Shun CT, Lin JT, Wu MS. Association between early stage colon neoplasms and false-negative results from the fecal immunochemical test. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(7): 832-8.e1-2. doi: 10.1016/j.cgh.2013.01.013. PMID: 23376002
20. Chiang TH, Lee YC, Tu CH, Chiu HM, Wu MS. Performance of the immunochemical fecal occult blood test in predicting lesions in the lower gastrointestinal tract. CMAJ. 2011;183(13):1474-81. doi: 10.1503/cmaj.101248. PMID: 21810951
21. Chen YY, Chen TH, Su MY, Ning HC, Kuo CJ, Lin WP, Ho YP, Lin CJ, Hsu CM, Chiu CT, Chen PC. Accuracy of immunochemical fecal occult blood test for detecting colorectal neoplasms in individuals undergoing health check-ups. Advances in Digestive Medicine. 2014;1(3):74-9. doi:10.1016/j.aidm.2013.09.003
22. Grobbee EJ, Wieten E, Hansen BE, Stoop EM, de Wijkerslooth TR, Lansdorp-Vogelaar I, Bossuyt PM, Dekker E, Kuipers EJ, Spaander MC. Fecal immunochemical test-based colorectal cancer screening: the gender dilemma. United European Gastroenterol J. 2017;5(3):448-54. doi: 10.1177/2050640616659998. PMID: 28507758
23. de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Meijer GA, van Ballegooijen M, van Roon AH, Stegeman I, Kraaijenhagen RA, Fockens P, van Leerdam ME, Dekker E, Kuipers EJ. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. Am J Gastroenterol. 2012;107(10):1570-8. doi: 10.1038/ajg.2012.249. PMID: 22850431
24. Bosch LJW, Melotte V, Mongera S, Daenen KLJ, Coupé VMH, van Turenhout ST, Stoop EM, de Wijkerslooth TR, Mulder CJJ, Rausch C, Kuipers EJ, Dekker E, Domanico MJ, Lidgard GP, Berger BM, van Engeland M, Carvalho B, Meijer GA. Multitarget stool DNA test performance in an average-risk colorectal cancer screening population. Am J Gastroenterol. 2019;114(12):1909-18. doi: 10.14309/ajg.0000000000000445. PMID: 31764091
25. Omata F, Shintani A, Isozaki M, Masuda K, Fujita Y, Fukui T. Diagnostic performance of quantitative fecal immunochemical test and multivariate prediction model for colorectal neoplasms in asymptomatic individuals. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011;23:1036-41. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834a2882. PMID: 21897207
26. 堀田欣一, 松田尚久, 池松弘朗, 角川 康夫, 今井 健一郎, 伊藤 紗代, 浦岡 俊夫, 古賀 宣勝, 斎

藤 豊 . 【FIT 陰性癌の特徴】FIT 陽性癌 vs. FIT 陰性癌　大腸がん検診 study の立場から. Intestine. 2019;23(5):435-40. doi: 10.19020/INT.0000000398

27. Cubiella J, Castro I, Hernandez V, González-Mao C, Rivera C, Iglesias F, Alves MT, Cid L, Soto S, De-Castro L, Vega P, Hermo JA, Macenlle R, Martínez A, Estevez P, Cid E, Herreros-Villanueva M, Portillo I, Bujanda L, Fernández-Seara J; COLONPREV study investigators. Diagnostic accuracy of fecal immunochemical test in average- and familial-risk colorectal cancer screening. United European Gastroenterol J. 2014;2(6):522-9. doi: 10.1177/2050640614553285. PMID: 25452848
28. Hernandez V, Cubiella J, Gonzalez-Mao MC, Iglesias F, Rivera C, Iglesias MB, Cid L, Castro I, de Castro L, Vega P, Hermo JA, Macenlle R, Martínez-Turnes A, Martínez-Ares D, Estevez P, Cid E, Vidal MC, López-Martínez A, Hijona E, Herreros-Villanueva M, Bujanda L, Rodriguez-Prada JI; COLONPREV study investigators. Fecal immunochemical test accuracy in average-risk colorectal cancer screening. World J Gastroenterol. 2014;20(4):1038-47. doi: 10.3748/wjg.v20.i4.1038. PMID: 24574776
29. Ng SC, Ching JY, Chan V, Wong MC, Suen BY, Hirai HW, Lam TY, Lau JY, Ng SS, Wu JC, Chan FK, Sung JJ. Diagnostic accuracy of faecal immunochemical test for screening individuals with a family history of colorectal cancer. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(7):835-41. doi: 10.1111/apt.12446. PMID: 23957462
30. Wong MC, Ching JY, Chan VC, Lam TY, Shum JP, Luk AK, Wong SS, Ng SC, Ng SS, Wu JC, Chan FK, Sung JJ. Diagnostic accuracy of a qualitative fecal immunochemical test varies with location of neoplasia but not number of specimens. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(18):1472-9. doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.021. PMID: 25724708
31. Redwood DG, Asay ED, Blake ID, Sacco PE, Christensen CM, Sacco FD, Tiesinga JJ, Devens ME, Alberts SR, Mahoney DW, Yab TC, Foote PH, Smyrk TC, Provost EM, Ahlquist DA. Stool DNA testing for screening detection of colorectal neoplasia in Alaska native people. Mayo Clin Proc. 2016;91(1):61-70. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.008. PMID: 26520415
32. Wilén HR, Blom J, Höijer J, Andersson G, Löwbeer C, Hultcrantz R. Fecal immunochemical test in cancer screening – colonoscopy outcome in FIT positives and negatives. Scand J Gastroenterol. 2019;54(3):303-10. doi: 10.1080/00365521.2019.1585569. PMID: 30907196
33. Aniwan S,Ek TR, Pongprasobchai S, Limsrivilai J, Praisontarangkul OA, Pisespongsa P, Mairiang P, Sangchan A, Sottisuporn J, Wisedopas N, Kullavanijaya P, Rerknimitr R. The optimal cut-off level of the fecal immunochemical test for colorectal cancer screening in a country with limited colonoscopy resources: a multi-center study from Thailand. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18(2):405-12. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.2.405. PMID: 28345822
34. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, Ahlquist DA, Berger BM. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. N Engl J Med.

2014;370(14):1287-97. doi: 10.1056/NEJMoa1311194. PMID: 24645800

35. Wong CK, Fedorak RN, Prosser CI, Stewart ME, van Zanten SV, Sadowski DC. The sensitivity and specificity of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for the detection of advanced colonic adenomas and cancer. Int J Colorectal Dis. 2012;27(12):1657-64. doi: 10.1007/s00384-012-1518-3. PMID: 22696204
36. 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
37. Imperiale TF, Gruber RN, Stump TE, Emmett TW, Monahan PO. Performance characteristics of fecal immunochemical tests for colorectal cancer and advanced adenomatous polyps: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2019;170(5):319-29. doi: 10.7326/M18-2390. PMID: 30802902
38. Selby K, Levine EH, Doan C, Gies A, Brenner H, Quesenberry C, Lee JK, Corley DA. Effect of sex, age, and positivity threshold on fecal immunochemical test accuracy: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2019;157(6):1494-505. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.023. PMID: 31472152
39. Meklin J, SyrjÄnen K, Eskelinen M. Fecal occult blood tests in colorectal cancer screening: systematic review and meta-analysis of traditional and new-generation fecal immunochemical tests. Anticancer Res. 2020;40(7):3591-604. doi: 10.21873/anticanres.14349. PMID: 32620599
40. 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

参考文献

1. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Colorectal cancer screening ed., International Agency for Research on Cancer
2. Takwoingi Y, Leeflang MM, Deeks JJ. Empirical evidence of the importance of comparative studies of diagnostic test accuracy. Ann Intern Med. 2013;158(7):544-54. doi:10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00006. PMID: 23546566
3. Yang B, Olsen M, Vali Y, Langendam MW, Takwoingi Y, Hyde CJ, Bossuyt PMM Leeflang MMG. Study designs for comparative diagnostic test accuracy: a methodological review and classification scheme. J Clin Epidemiol. 2021;138:128-38. doi:10.1016/j.jclinepi.2021.04.013. PMID:33915262
4. Macaskill P, Walter SD, Irwig L Franco EL. Assessing the gain in diagnostic performance when

combining two diagnostic tests. Stat Med. 2002;21(17):2527-46. doi:10.1002/sim.1227. PMID:12205697

表 1. 便潜血検査テスト精度システマティックレビュー

採用文献

著者、 年	Cohort	対象者数	年齢	男性割合	検査法	検査日数	総検体数	測定法	デバイス (カットオフ値 μg/g便)
Graser 2009	Munich	307	50-81	55	化学法	3	3	定性	gFOBT
					免疫法	1	2	定量	FOB Gold (2)
Brenner 2010	BLITZ_OLD	1,330		51	免疫法	1	1	定性	QuickVue iFOB (50)
Brenner 2013		2,235	50-79	49	化学法	1	2	定性	Hemoccult
					免疫法		1	定量	RIDASCREEN Haemoglobin (2)
					免疫法			定量	OC-SENSOR (20)
Haug 2011		2,310	55-		免疫法	1	1	定量	RIDASCREEN Haemoglobin (2,4,8,15)
Brenner 2017a	BLITZ	3,494	50-84	50	免疫法	1	1	定量	FOB Gold (8.4,17)
Brenner 2017b		1,822	50-79	49	免疫法	1	1	定量	FOB Gold (5,9,10,17,20,25,50)
Chen 2017		1,822	50-79	49	免疫法	1	1	定量	FOB Gold (14.5,17,41.8)
Niedermaier 2018		2,870	50-79	49	免疫法	1	1	定量	FOB Gold (10,15,17,20,25)
Amitay 2019		1,141	50-79	50	免疫法	1	2	定量	FOB Gold (17)
						1	1		
Brenner 2018		3,211	50-79	49	免疫法	1	1	定量	FOB Gold (10,17,20,30,40,50)
Sohn 2005	NCC_Korea	3,794	15-78	57	免疫法	1	1	定量	OC-SENSOR, OC-hemodia (20)
Kim 2017	Kangbuk Samsung Hospital	26,316	30-	72	免疫法	1	1	定量	OC-SENSOR DIANA (20)
Jung 2018		12,270	40-	71	免疫法	1	1	定量	OC-SENSOR DIANA (20)
Kim 2016		3,990	50-	54	免疫法	1	1	定量	OC-SENSOR DIANA (10,15,20)
Lee 2015	Konkuk_Univ	1,397	50-76	48	免疫法	1	1	定量	Hemo Techt NS-Plus C (6.3,19)
Park 2010	Korean_multicenter	770	50-75		化学法	3	6	定性	Hemoccult II
					免疫法	3	3	定量	OC-SENSOR (10,15,20,25,30)
						2	2		
						1	1		
Cheng 2002	KFSYSCC	7,411		55	化学法	1	1	定性	CFOBB test
					免疫法			定性	OC-light (10)
Liu 2003		1,387		48	免疫法	1	1	定性	OC-Hemodia (40)

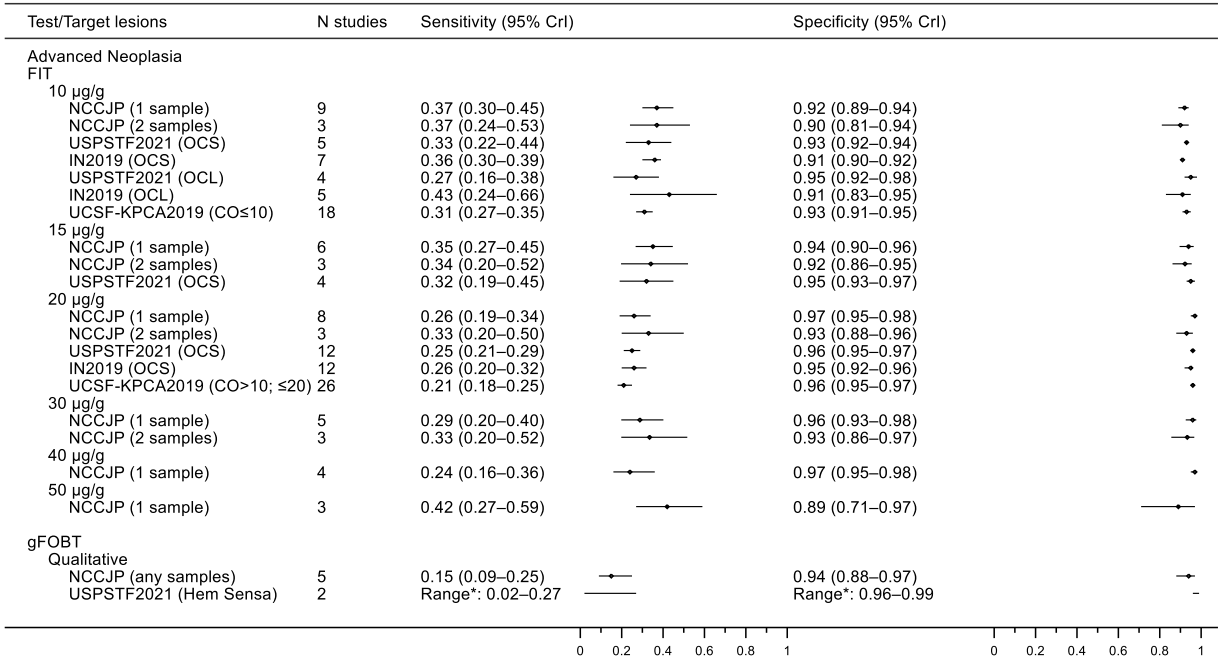
Chiu 2013	National_Taiwan_Univ	18,296	50-		免疫法	1	1	定性	OC-Light (10)
Chiang 2011	FarEastern_Memorial_Hosp	2,796	18-	59	免疫法	1	1	定性	OC-Light (10)
Chen 2014	Gueishan	6,096	40-87	56	免疫法	1	1	定性	OC-light (10)
Grobbee 2017	COCOS	1,256	50-75	51	免疫法	1	1	定量	OC-SENSOR (10,20,30,40)
De Wijkersloot h 2012		1,256	50-75	51	免疫法	1	1	定量	OC-SENSOR (10,15,20)
Bosch 2019		1,014	49-75	51	免疫法	1	1	定量	OC-SENSOR (10,15,20)
Omata 2011	St_Luke's	1,085		70	免疫法	2	2	定量	OC-SENSOR MICRO (5,10,15,20,25,30)
Hotta 2019	Oshima	1,325	40-79		免疫法	2	2	定量	OC-SENSOR (20)
Cubiella 2014	COLON PREV	722	50-69	51	免疫法	1	1	定量	OC-SENSOR (10,20)
Hernandez 2014		779	50-69	50	免疫法	2	2	定量	OC-SENSOR (10,15,20,23,30,40)
						1	1		
Ng 2013	Chinese_Univ_HK	3,967	50-70		免疫法	1	1	定性	Hemosure (50)
Wong 2015		5,343	50-70	45	免疫法	2	2	定性	Hemosure (10)
						1	1		
Redwood 2016	Alaska	435	40-85	40	免疫法	1	1	定量	OC-SENSOR (20)
Wilén 2019	SCREESCO	806	60	48	免疫法	2	2	定量	OC-SENSOR DIANA (10,20,40,60,80)
						1	1		
Aniwan 2017	Thailand	1,479	50-75	38	免疫法	1	1	定量	OC-SENSOR (5,10,20,30,40)
Imperiale 2014	US_Canada_nationwide	9,989	50-84	46	免疫法	1	1	定量	OC-SENSOR (20)
Wong 2012	Alberta	1,075	50-75	46	化学法	2	4	定性	Hemoccult II
					免疫法		4	定量	Hemoccult ICT (67)
					免疫法		2	定量	MagStream HemSp (30,67,120)
					化学法	1	2	定性	Hemoccult II
					免疫法		2	定量	Hemoccult ICT (67)
					免疫法		1	定量	MagStream HemSp (30,67,120)

表 2. 便潜血検査免疫法(カットオフ値毎、採便回数毎)と化学法のテスト精度の階層ランダム効果 Bayesian メタアナリシス

Test/Target lesions	N (n)	Sensitivity (95% CrI)	Specificity (95% CrI)
Advanced Neoplasia			
FIT			
10 μg/g			
Single sample	9 (47,861)	0.37 (0.30–0.45)	0.92 (0.89–0.94)
Two samples	3 (7,207)	0.37 (0.24–0.53)	0.90 (0.81–0.94)
15 μg/g			
Single sample	6 (11,975)	0.35 (0.27–0.45)	0.94 (0.89–0.96)
Two samples	3 (2,634)	0.34 (0.20–0.52)	0.92 (0.86–0.95)
20 μg/g			
Single sample	8 (39,840)	0.26 (0.19–0.34)	0.97 (0.95–0.98)
Two samples	3 (2,634)	0.33 (0.20–0.50)	0.93 (0.88–0.96)
30 μg/g			
Single sample	5 (7,800)	0.29 (0.20–0.40)	0.96 (0.93–0.98)
Two samples	3 (2,939)	0.33 (0.20–0.52)	0.93 (0.86–0.97)
40 μg/g			
Single sample	4 (6,725)	0.24 (0.16–0.36)	0.97 (0.95–0.98)
50 μg/g			
Single sample	3 (8,508)	0.42 (0.27–0.59)	0.89 (0.71–0.96)
gFOBT			
Qualitative			
Any samples	5 (11,757)	0.15 (0.09–0.25)	0.94 (0.88–0.97)
Colorectal Cancer			
FIT			
10 μg/g			
Single sample	10 (46,120)	0.85 (0.76–0.91)	0.90 (0.86–0.93)
Two samples	4 (8,013)	0.71 (0.48–0.89)	0.88 (0.82–0.92)
15 μg/g			
Single sample	4 (6,795)	0.78 (0.61–0.90)	0.91 (0.83–0.95)
Two samples	3 (2,634)	0.80 (0.54–0.94)	0.90 (0.83–0.94)
20 μg/g			
Single sample	9 (46,459)	0.78 (0.68–0.86)	0.94 (0.92–0.96)
Two samples	4 (3,959)	0.84 (0.63–0.95)	0.92 (0.87–0.95)
30 μg/g			
Single sample	3 (5,469)	0.83 (0.63–0.93)	0.94 (0.90–0.97)
40 μg/g			
Single sample	4 (6,856)	0.71 (0.50–0.86)	0.96 (0.93–0.98)
gFOBT			
Qualitative			
Any samples	3 (10,406)	0.34 (0.18–0.56)	0.92 (0.84–0.96)

CrI：ベイズ信用区間 FIT：便潜血検査免疫法　　gFOBT：便潜血検査化学法

表 3. 便潜血検査免疫法における既報システマティックレビューの Advanced Neoplasia(AN)/Advanced Adenoma(AA)テスト精度



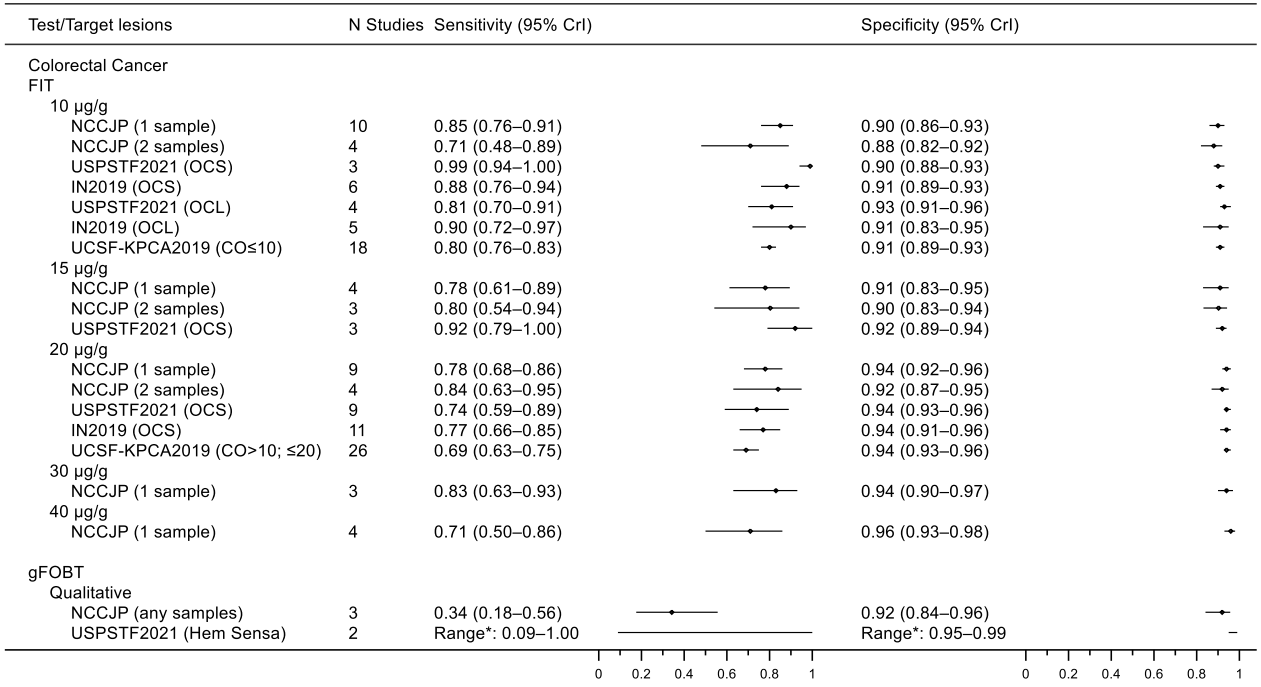
CrI：信頼区間/ベイズ信用区間 FIT：便潜血検査免疫法 gFOBT：便潜血検査化学法

OCS：OC-SENSOR OCL：OC-Light Hem Sensa：Hemoccult Sensa

NCCJP：本解析結果 (AN の統合感度および特異度)、USPSTF2021(AN の統合感度および特異度)[36]、IN2019(AA の統合感度および特異度)[37]、UCSF-KPCA2019(AA の統合感度、AN の統合特異度)[38]

*2 件のみのため、各研究にて報告された推定値の範囲を提示。

表 4. 便潜血検査免疫法における既報システマティックレビューのがんテスト精度



CrI：信頼区間/ベイズ信用区間　FIT：便潜血検査免疫法　　gFOBT：便潜血検査化学法

OCS：OC-SENSOR　OCL：OC-Light　　Hem Sensa：Hemoccult Sensa

NCCJP：本解析結果、USPSTF2021[36]、IN2019[37]、UCSF-KPCA2019[38]

*2 件のみのため、各研究にて報告された推定値の範囲を提示

VII-3. CQ3_1. テストパフォーマンス

1.便潜血検査化学法と免疫法の比較 (1 ラウンド)

無症状健常者を対象とし、便潜血検査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ランダムに割り付けし、検診陽性者に対して精密検査 (全大腸内視鏡検査)を実施することで大腸がん (colorectal cancer, CRC)もしくは advanced neoplasia(AN)を検出する検診プログラムおよび検診モダリティの 1 ラウンドのテストパフォーマンスを比較したランダム化比較対照試験を評価した。メタアナリシスは階層ランダム効果 Bayesian メタアナリシスモデルを使用した。

1-1. 採用基準

下記に列挙する PICOTS の基準に合致するランダム化比較対照試験をサンプルサイズにかかわらず採用とした。

P ：無症状健常者
I ：便潜血検査免疫法による検診プログラム
C ：便潜血検査化学法による検診プログラム
O ：検診参加率、大腸がんもしくは AN の検出
T ：検診 1 ラウンド終了時点
S ：住民検診に代表される「対策型検診」または人間ドック等の「任意型検診」

AN については国際的に使用される径 10mm 以上の腺腫、病理組織学的に villous または tubulovillous 成分、もしくは high-grade dysplasia(国内における粘膜内がん)のいずれかを有するもの、もしくは浸潤がんと定義したが、これに準じない研究については報告されていた類似の基準を採用した。大腸がんについては粘膜下層以深のがん(いわゆる浸潤がん)とした。

1-2. 研究特性

採用基準に合致する全 6 件ランダム化比較対照試験を採用とした (**表 1**)[1-6]。オランダ [1, 3)] と米国 [5,6)]から各 2 件、イスラエル [2)]、イタリア [4)]から 1 件が報告された。ランダム化は 4 件 [1,3,5,6)]が検診参加者個人、2 件 [2,4)]はクラスター (検診を提供する診療医)を単位として実施された。サンプルサイズは中央値 8,840 例 (範囲：404-20,623)、対象年齢は 50-75 歳、女性は 51-57%を占めていた。米国からの 1 件 [6)]は検診参加率の評価までで、標的病変の検出については検討していなかった。

対象者への検診案内は全件で文章による通知が郵送されており、検査キットは個人割り付けの 4 件 [1,3,5,6)]では検診案内に同封され、クラスターデザインの 2 件 [2,4)]では検診実施施設での手渡しであった。検診不参加者への再通知については個人割り付けが実施された 3 件

[1,3,5]で文書通知がされていた。検査キットは、便潜血検査化学法は Hemoccult または Hemoccult II が使用されており、便潜血検査免疫法は OC-Sensor の 2 または 3 回法が実施されていた。免疫法の便中ヘモグロビン濃度による陽性カットオフ値は 10-20μg/g 便が採用されていた。要精検者の全大腸内視鏡実施率は便潜血検査化学法群 69-100%、便潜血検査免疫法群 71-96%で、各ランダム化比較対照試験内での両群間の実施率は同等であった。

1-3. 検診参加率

全 6 件のランダム化比較対照試験が検診参加率を評価していた [1-6]。ITT 集団における化学法群の検診参加率中央値は 48%(範囲：29-53%)、便潜血検査免疫法群の検診参加率中央値は 61% (範囲：26-64%)。イスラエルのクラスターRCT のみ点推定値では便潜血検査化学法群が免疫法群の検診参加率を上回る異質な結果であった [2]。全体として便潜血検査化学法群より免疫法群の検診参加率が統計学的に有意に約 1.4 倍高率であったが、統計学的な異質性(I^2=97% [95% CrI: 92–99])が認められた(**図 1**、ランダム効果ベイズ階層メタ解析による相対検診参加比 1.37 (95%ベイズ信用区間: 1.06–1.78 [95%予測区間: 0.71–2.62]))。

1-4. 検診陽性率

全 5 件のランダム化比較対照試験が検診陽性率を報告していた [1-5]。ITT 集団における便潜血検査化学法群の検診陽性率中央値は 1.4% (範囲：1.2-3.1%)、便潜血検査免疫法群の検診陽性率中央値は 3.0%(範囲：2.2-3.3%)であった。イタリアのクラスタランダム化比較対照試験のみ点推定値では便潜血検査化学法群 (3.1%)が免疫法群(2.2%)の陽性率を上回る異質な結果であった [4]。全体として便潜血検査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が、統計学的な異質性 (I^2=94% [95% CrI: 82-98])が認められた(**図 2**. 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 1.74 (ベイズ信用区間: 0.96–3.00 [予測区間: 0.43-6.01]))。

実際に検診検査を実施した Per-protocol 集団における便潜血検査化学法群の検診陽性率中央値は 3.5% (範囲：2.4-10.0%)、免疫法群の検診陽性率中央値は 5.5% (範囲：3.4-12.5%)であった。イタリアのクラスターランダム化比較対照試験では点推定値では便潜血検査化学法群 (10.0%)が免疫法群 (6.1%)の陽性率を上回る異質な結果であった。一方 [4]、米国ランダム化比較対照試験では両群が同様の陽性率 (便潜血検査化学法群 3.5%、便潜血検査免疫法群 3.4%)であった [5]。Per-protocol 集団においても全体として便潜血検査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が、統計学的な異質性 (I^2=95% [95% CrI: 85–99])が認められた(**図 3**、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]))。

1-5. AN 検出率

全 5 件のランダム化比較対照試験が AN 検出率を評価していた [1-5]。全ランダム化比較対照試験において一貫して便潜血検査化学法群より免疫法群が高い AN 検出率を報告していた。全体として便潜血検査化学法群より免疫法群の AN 検出率が統計学的に有意に約 2.3 倍高率であった(**図 4**、ランダム効果ベイズ階層メタアナリシスによる相対検出率 2.32 (ベイズ信用区間 1.46-3.38 [予測区間 0.95-5.09]))。

実際に検診検査を実施した Per-protocol 集団においても全体として便潜血検査化学法群より免疫法群の AN 検出率が統計学的に有意に約 2 倍高率であったが、統計学的な異質性 (I^2=65% [95%CrI: 13-93])が認められた(**図 5**. ランダム効果ベイズ階層メタアナリシスによる相対検出率は 2.05 であった (ベイズ信用区間: 1.17-3.32 [予測区間: 0.65-5.86]))。

1-6. AN に対する陽性反応適中度 (PPV)および精検内視鏡必要数 (NNS)

全 5 件のランダム化比較対照試験で PPV が算出可能なデータを報告していた [1-5]。便潜血検査化学法の PPV は 0.14 から 0.49 (中央値 0.25)と報告され、便潜血検査免疫法の PPV は 0.13 から 0.51 (中央値 0.23)と報告されていた。統合 PPV は便潜血検査化学法で 0.28 (ベイズ信用区間: 0.11-0.51)、便潜血検査免疫法で 0.30 (ベイズ信用区間: 0.13-0.52)あった。これは 1 件の AN を同定するのに必要な内視鏡件数 NNS に換算すると便潜血検査化学法 3.60 件 (ベイズ信用区間: 1.95-8.85)、便潜血検査免疫法 3.36 件 (ベイズ信用区間: 1.92-7.94)に相当し、少なくとも一方が明らかに優れる証拠はないと評価した(相対リスク 0.97 (ベイズ信用区間: 0.70-1.33 [予測区間: 0.55-1.82]))(**表 2**)。

1-7. 大腸がん検出率

全 3 件のランダム化比較対照試験が大腸がん検出率を評価していた [1-3]。全ての研究において一貫して便潜血検査化学法群より免疫法群が高い大腸がん検出率を報告していた。全体として便潜血検査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約 2 倍高率であった(**図 6**. ランダム効果ベイズ階層メタアナリシスによる相対検出率 1.99 (ベイズ信用区間 1.00-3.97 [予測区間 0.69-5.77]))。

実際に検診検査を実施した Per-protocol 集団においても全体として便潜血検査化学法群より免疫法群で大腸がん検出率が統計学的に有意に約 1.7 倍高率であった(**図 7**. ランダム効果ベイズ階層メタアナリシスによる相対検出率 1.72 (ベイズ信用区間 0.87–3.39 [予測区間 0.62–4.81]))。

2. 便潜血検査化学法と免疫法の比較 (複数ラウンド)

無症状健常者を対象とし、便潜血検査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 ラウンド以上のパフォーマンスを比較しランダム化比較対照試験は同定されなかった。

唯一関連がある研究は、前述の便潜血検査化学法群と免疫法群を直接比較した 1 ラウンドのパフォーマンスで採用したオランダのランダム化比較対照試験 [1]がアムステルダムの参加者のみに限定して便潜血検査化学法群および免疫法群の両群に免疫法を使用した 2 ラウンド目の結果を報告している [7]。本項の臨床課題である「単一の便潜血検査法(化学法のみ、あるいは免疫法のみ)を継続して実施する検診プログラム間での複数ラウンドにおける結果」とは合致しないが、1 ラウンド目の便潜血検査化学法と免疫法の比較では AN および CRC ともに免疫法の検出数が多く、2 ラウンド目 (つまり化学法検診後の免疫法検診［方法変更］と免疫法検診後の免疫法検診［方法継続］)では AN および大腸がんともに同様の検出数を報告し、化学法による検診から免疫法による検診に移行した場合の経験的データとして結果が示されている(**表 3**)。

3. 便潜血検査免疫法のサンプル数における比較 (1 サンプル法と 2 サンプル法の比較)

無症状健常者を対象とし、便潜血検査免疫法を使用したサンプル数の違いについてパフォーマンスを比較したランダム化比較対照試験は同定されなかった。

唯一関連がある結果として、前述の便潜血検査化学法群と免疫法群を直接比較した 1 ラウンドのパフォーマンスで採用したオランダのランダム化比較対照試験の免疫法群 (1 サンプル法)[3]など別目的にリクルートされた前向きコホートを複数組み合わせたランダム割り付けを実施しない介入に対する観察研究が 1 件 (報告は同研究グループからの 3 編の論文に拠る [8-10])同定された。個々のコホートは一般集団から 50-74 歳の対象者がランダムにリクルートされ、逐年に検診が実施されているが、各コホート間および 1 サンプル法群と 2 サンプル法群間の比較同等性はランダム割り付けによって担保されておらず、交絡の統計学的補正もない粗データに基づく報告のため、結果の解釈には注意を要する。1 ラウンド毎の検討では 1 サンプル法と比較して 2 サンプル法の陽性率は高いが、陽性者における PPV が低いため NNS 数は高く報告された (**表 4**)。高い陽性率の結果として、AN および大腸がんの検出率は点推定値では 1 サンプル法と比較して 2 サンプル法のほうがやや高く報告されたが、両法の検出パフォーマンスは同等と解釈された (**表 4**)。これらの結果は全 4 ラウンドを累積した結果でも同様に報告された (**表 5**)。

文献

1. 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

2. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, Bar-Chana M, Lifshitz I, Chared M, Maoz E, Niv Y. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate: a prospective, controlled, feasibility study. Int J Cancer. 2011;128(10):2415-24. doi: 10.1002/ijc.25574. PMID: 20658527
3. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, van der Togt AC, Habbema JD, Kuipers EJ. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. Gut. 2010;59(1):62-8. doi: 10.1136/gut.2009.177089. PMID: 19671542
4. Federici A, Giorgi Rossi P, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S, Gausticchi G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. J Med Screen. 2005;12(2):83-8. doi: 10.1258/0969141053908357. PMID: 15949119
5. Chubak J, Bogart A, Fuller S, Laing SS, Green BB. Uptake and positive predictive value of fecal occult blood tests: a randomized controlled trial. Prev Med. 2013;57(5):671-8. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.08.032. PMID: 24029556
6. Hoffman RM, Steel S, Yee EF, Massie L, Schrader RM, Murata GH. Colorectal cancer screening adherence is higher with fecal immunochemical tests than guaiac-based fecal occult blood tests: a randomized, controlled trial. Prev Med. 2010;50(5-6):297-9. doi: 10.1016/j.ypmed.2010.03.010. PMID: 20307568
7. Denters MJ, Deutekom M, Bossuyt PM, Stroobants AK, Fockens P, Dekker E. Lower risk of advanced neoplasia among patients with a previous negative result from a fecal test for colorectal cancer. Gastroenterology. 2012;142(3):497-504. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.024. PMID: 22108194
8. van Roon AH, Wilschut JA, Hol L, van Ballegooijen M, Reijerink JC, 't Mannetje H, Kranenburg LJ, Biermann K, van Vuuren AJ, Francke J, van der Togt AC, Habbema DJ, van Leerdam ME, Kuipers EJ. Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(4):333-9. doi: 10.1016/j.cgh.2010.12.012. PMID: 21185397
9. Kapidzic A, van Roon AH, van Leerdam ME, van Vuuren AJ, van Ballegooijen M, Lansdorp-Vogelaar I, Spijker W, Izelaar K, Hol L, Kuipers EJ. Attendance and diagnostic yield of repeated two-sample faecal immunochemical test screening for colorectal cancer. Gut. 2017;66(1):118-23. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308957. PMID: 26370109
10. Schreuders EH, Grobbee EJ, Nieuwenburg SAV, Kapidzic A, van Roon AHC, van Vuuren AJ, Lansdorp-Vogelaar I, Spijker WWJ, Izelaar K, Bruno MJ, Kuipers EJ, Spaander MCW. Multiple

rounds of one sample versus two sample faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening: a population-based study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(8):622-31. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30176-1. PMID: 31196734

表 1. 1 ラウンド検診パフォーマンスを検討したランダム化比較対照試験

研究 ID (国)	検診案内	キット	再通知	gFOBT 対 FIT(μg/g 便)	割付単位	gFOBT 対象/受診	FIT 対象/受診
van Rossum 2008 (Netherlands)[1)]	郵送	郵送	1 回	Hemoccult II 対 OC-Sensor (20)	個人	10,301/4,836	10,322/6,157
Levi 2011 (Israel)[2)]	郵送	手渡し	なし	Hemoccult SENSA 対 OC-MICRO (14)	クラスター(6 対 3)	7,880/2,266	4,657/1,224
Hol 2010 (Netherlands)[3)]	郵送	郵送	1 回	Hemoccult II 対 OC-Sensor micro (10)	個人	4,798/2,375	4,843/2,979
Federici 2005 (Italy, Lazio)[4)]	郵送	手渡し	なし	Hemo-Fec 対 OC-Hemodia (ND)	クラスター(65 対 64)	3,604/1,096	3,716/1,341
Chubak 2013 (USA, WA)[5)]	郵送	郵送	1 回	Hemoccult SENSA 対 OC-Auto (20)	個人	754/403	739/473
Hoffman 2010 (USA, NM)*[6)]	郵送	郵送	ND	Hemoccult II 対 OC-Auto (ND)	個人	202/99	202/125

*検診参加率のみ評価

gFOBT: 化学法(グアヤック法); FIT: 免疫法

表 2. 1 ラウンド検診の陽性的中率(PPV)と精検内視鏡必要数(NNS)

検診モダリティ	PPV for AN (95% CrI)	NNS for detecting 1 AN (95% CrI)	Relative Risk (95% CrI [95% PI])
gFOBT	0.278 (0.113—0.514)	3.60 (1.95—8.85)	Reference
FIT	0.298 (0.126—0.520)	3.36 (1.92—7.94)	0.97 (0.70—1.33 [0.55—1.82])

CrI: ベイズ信用区間; gFOBT: 化学法(グアヤック法); FIT: ヒト免疫法; PI: 予測区間表

3. 便潜血検査化学法と免疫法の複数ラウンドパフォーマンス [7)]

プログラム	第 1 ラウンド参加者数	陽性数		精密検査数	AN		CRC		第 2 ラウンド参加者数	陽性数		精密検査数	AN		CRC	
		n	%		n	%	n	%		n	%		n	%	n	%
gFOBT→FIT	2,119	60	2.8	53	32	60.4	8	15.1	1,594	135	8.5	122	58	47.5	5	4.1
FIT→FIT	2,871	233	8.1	186	100	53.8	12	6.5	2,022	149	7.4	130	54	41.5	4	3.1

表 4. 便潜血検査免疫法のサンプル数によるパフォーマンスの比較(各検診ラウンドの結果)[10)]

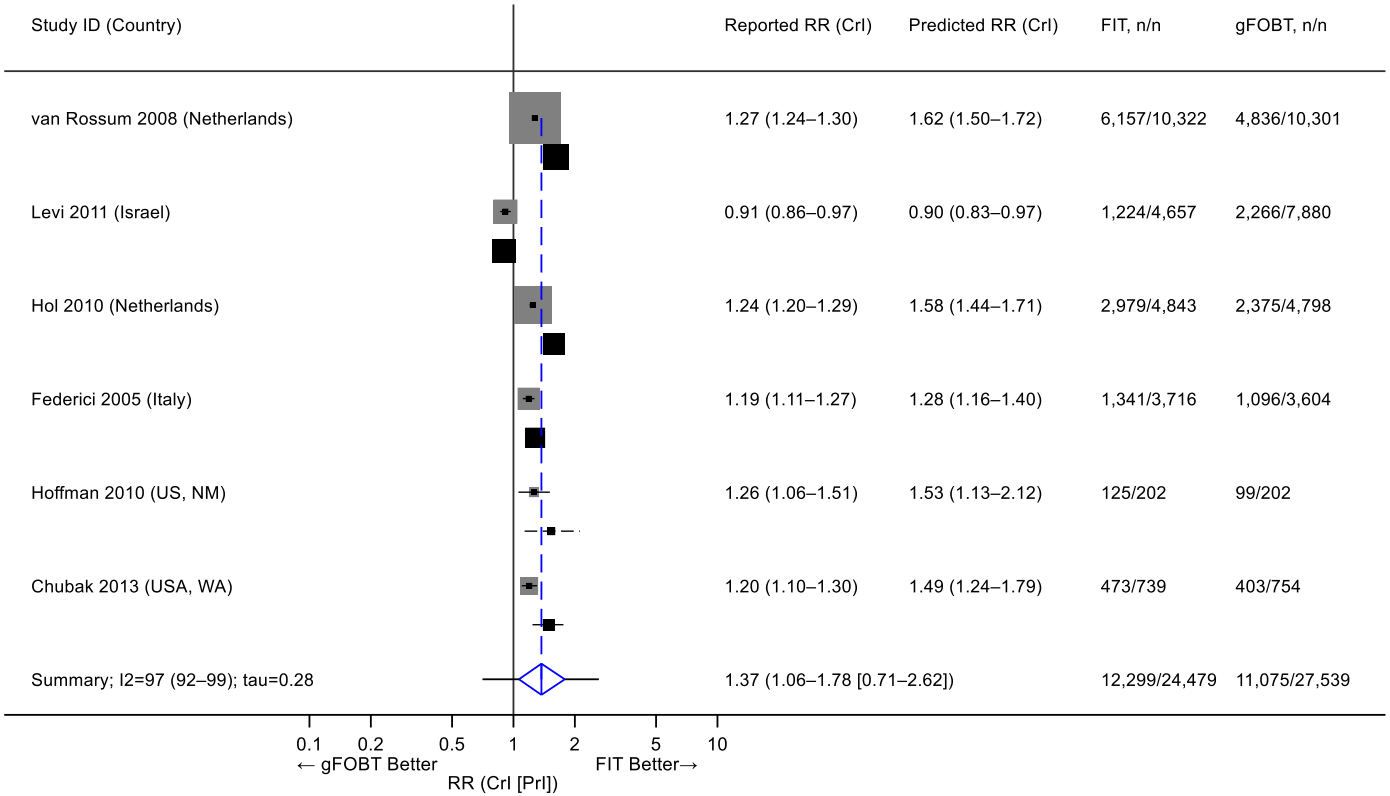
ラウンド	1 サンプル										2 サンプル									
	サンプル数	陽性数	%	精密検査数	AN	%	PPV	NNS	CRC	%	サンプル数	陽性数	%	精密検査数	AN	%	PPV	NNS	CRC	%
1	5,986	503	8.4	481	193	3.2	0.4	2.5	29	0.5	1,875	239	12.7	226	77	4.1	0.34	2.9	13	0.7
2	5,200	299	5.8	289	97	1.9	0.34	3	11	0.2	1,582	132	8.3	128	27	1.7	0.21	4.7	4	0.3
3	4,998	275	5.5	255	59	1.2	0.23	4.3	8	0.2	1,474	143	9.7	137	20	1.4	0.15	6.9	6	0.4
4	4,385	322	7.3	282	83	1.9	0.29	3.4	5	0.1	1,171	126	10.8	116	23	2	0.2	5	3	0.3

OC-Sensor を 2 年毎に実施。ただし、1 サンプル法の第 4 ラウンドは一部 OC-Gold が実施された。

表 5. 便潜血検査免疫法のサンプル数によるパフォーマンスの比較 (累積結果)[10)]

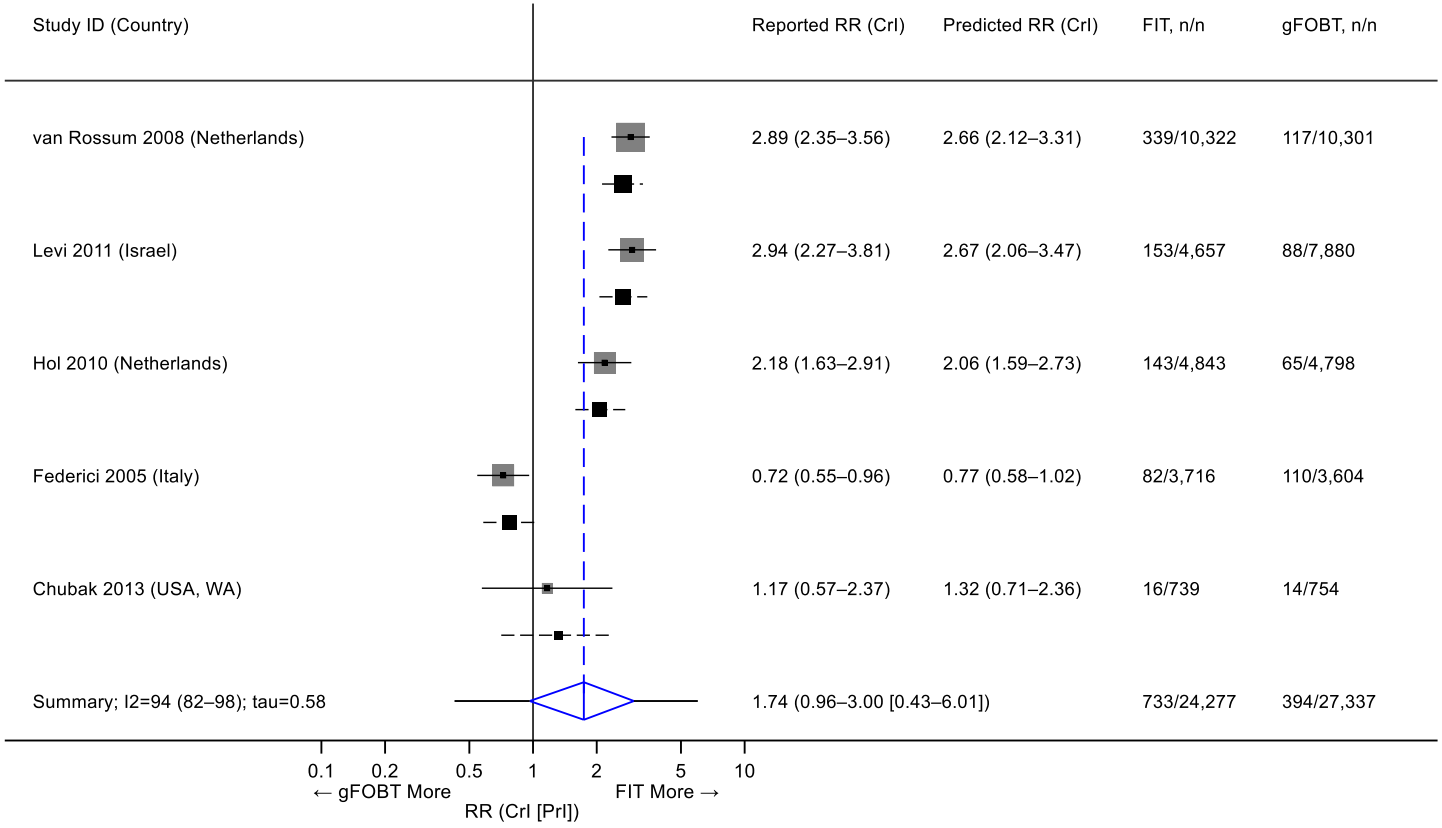
検診プログラム	全検診対象者	最低 1 ラウンド参加者数	陽性数	%	精密検査数	AN 検出数	%	CRC 検出数	%	全 CRC 罹患数	%
1 サンプル法	9,787	7,310	1,407	19.2	1,308	432	5.9	53	0.7	89	1.2
2 サンプル法	3,131	2,269	647	28.5	607	147	6.5	26	1.1	35	1.5

図 1. 検診参加率



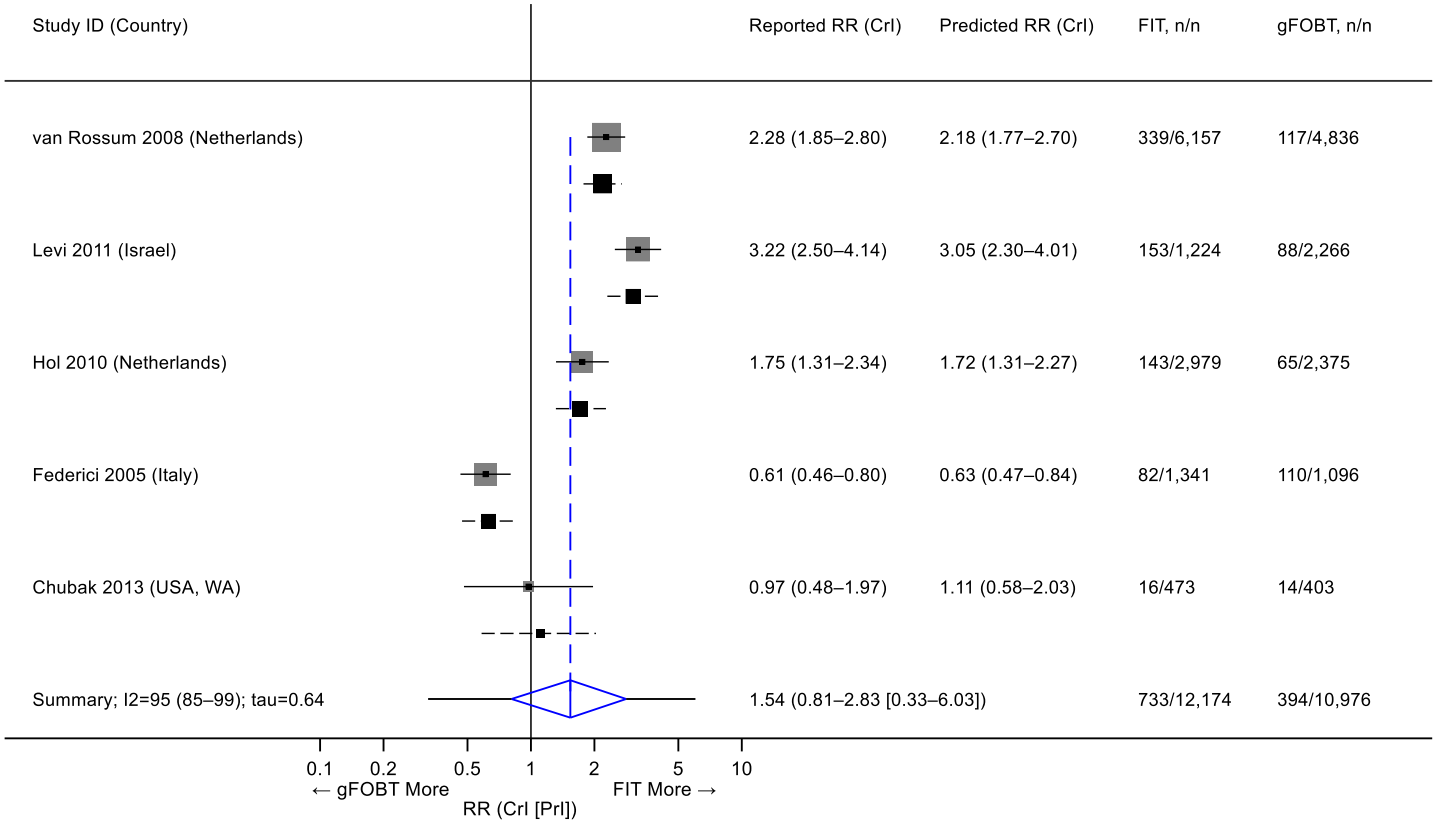
CrI: ベイズ信用区間　　gFOBT:便潜血検査化学法　FIT: 便潜血検査免疫法　　PrI: 予測区間　　RR: 相対リスク

図 2. 検診陽性率 (ITT 集団)



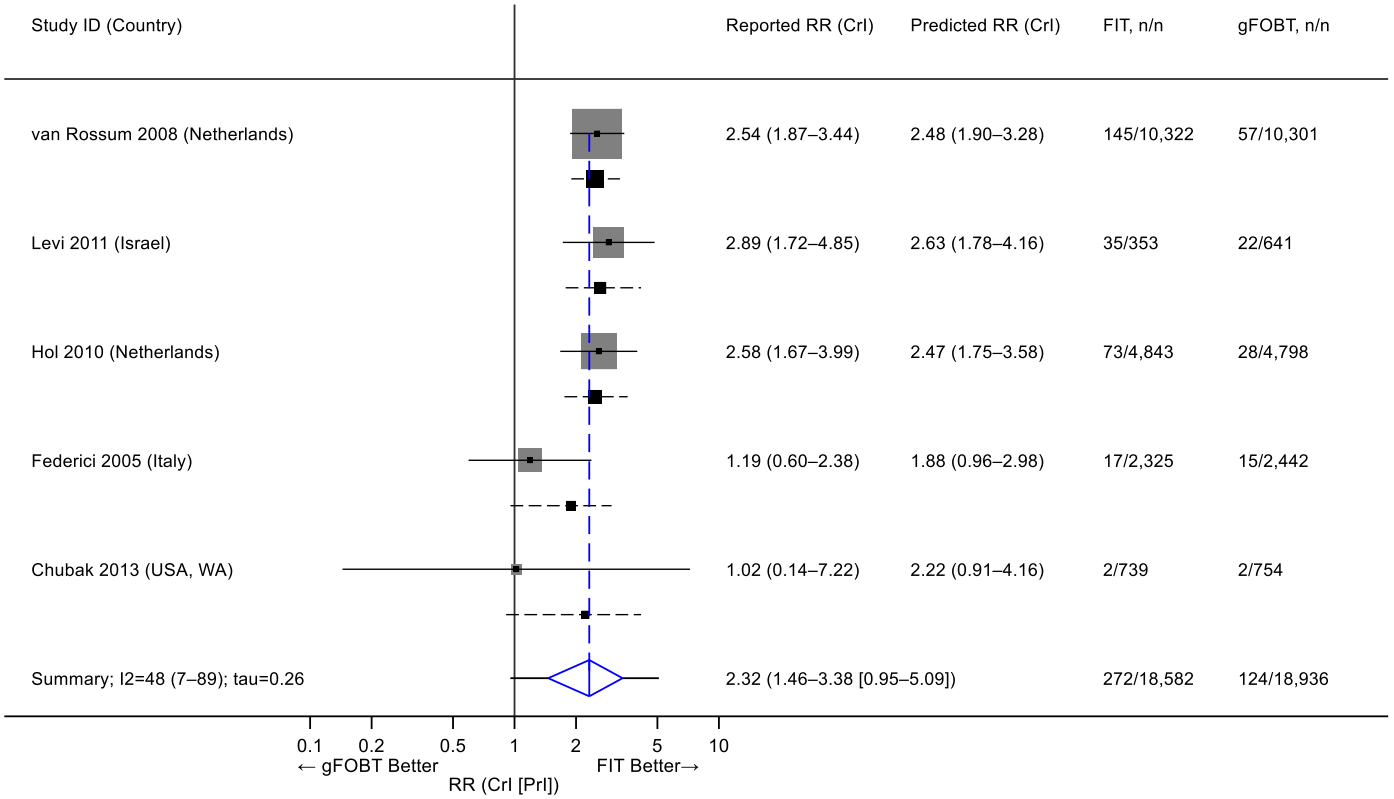
CrI: ベイズ信用区間　　gFOBT: 便潜血検査化学法　　FIT: 便潜血検査免疫法　　PrI: 予測区間　　RR: 相対リスク

図 3. 検診陽性率 (Per-protocol 集団)



CrI: ベイズ信用区間　　gFOBT: 便潜血検査化学法　　FIT: 便潜血検査免疫法　　PrI: 予測区間　　RR: 相対リスク

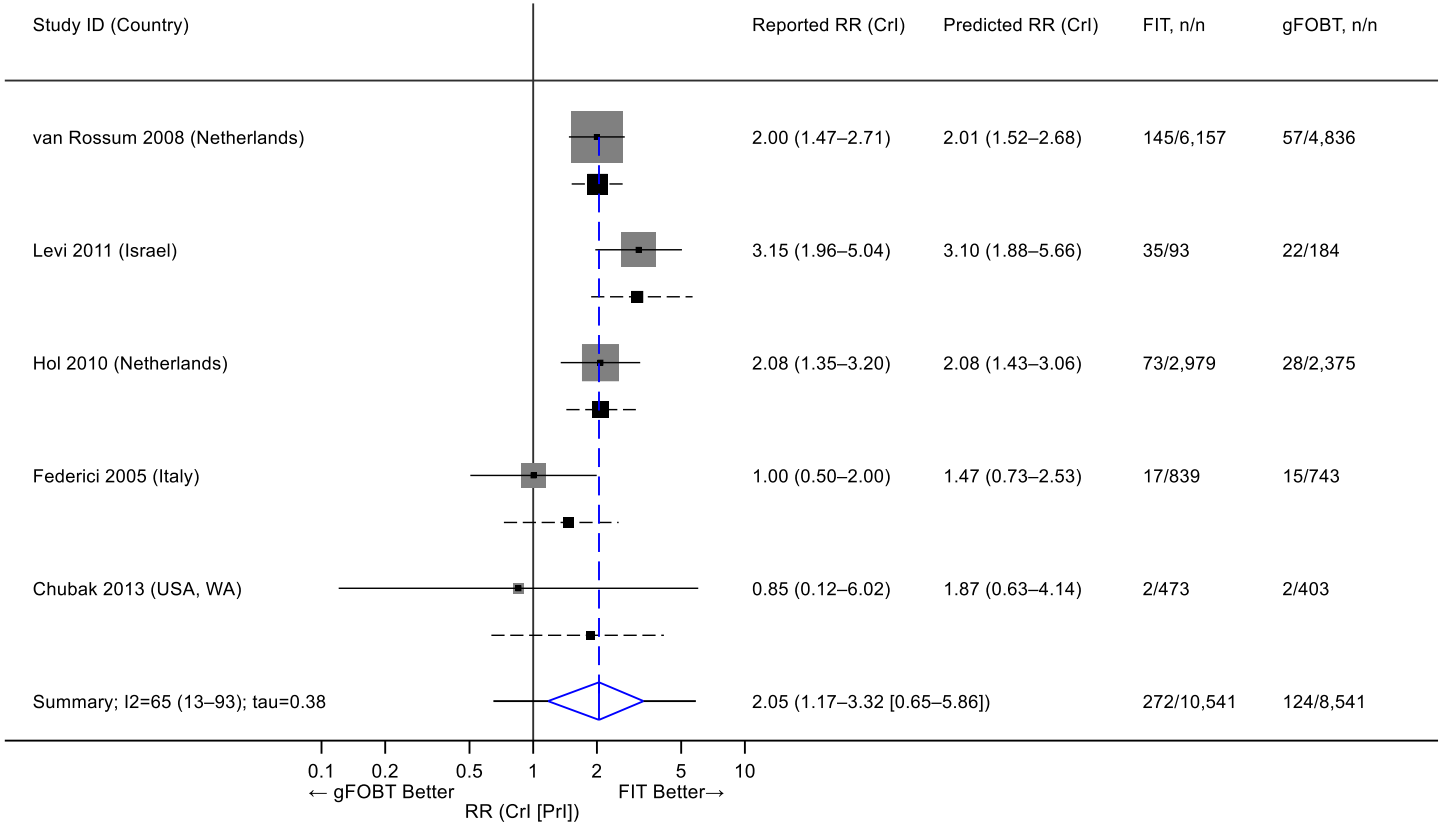
図 4. AN 検出率 (ITT 集団)



注：クラスターRCT のサンプルサイズはクラスター内相関を考慮したデザインエフェクトで調整したものを表示

CrI: ベイズ信用区間　　gFOBT: 便潜血検査化学法　　FIT: 便潜血検査免疫法　　PrI: 予測区間　　RR: 相対リスク

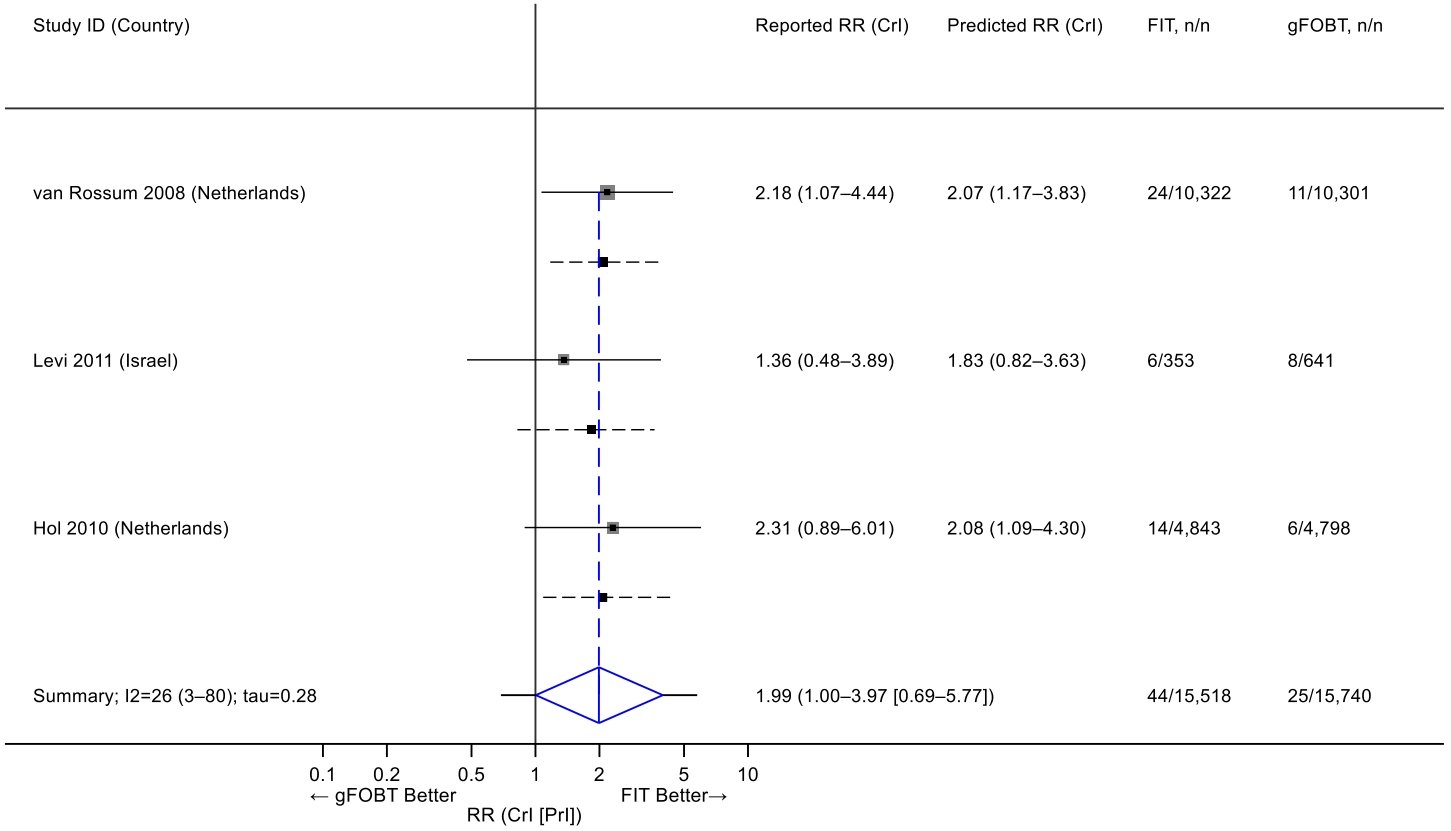
図 5. AN 検出率 (Per-protocol 集団)



注：クラスターRCT のサンプルサイズはクラスター内相関を考慮したデザインエフェクトで調整したものを表示

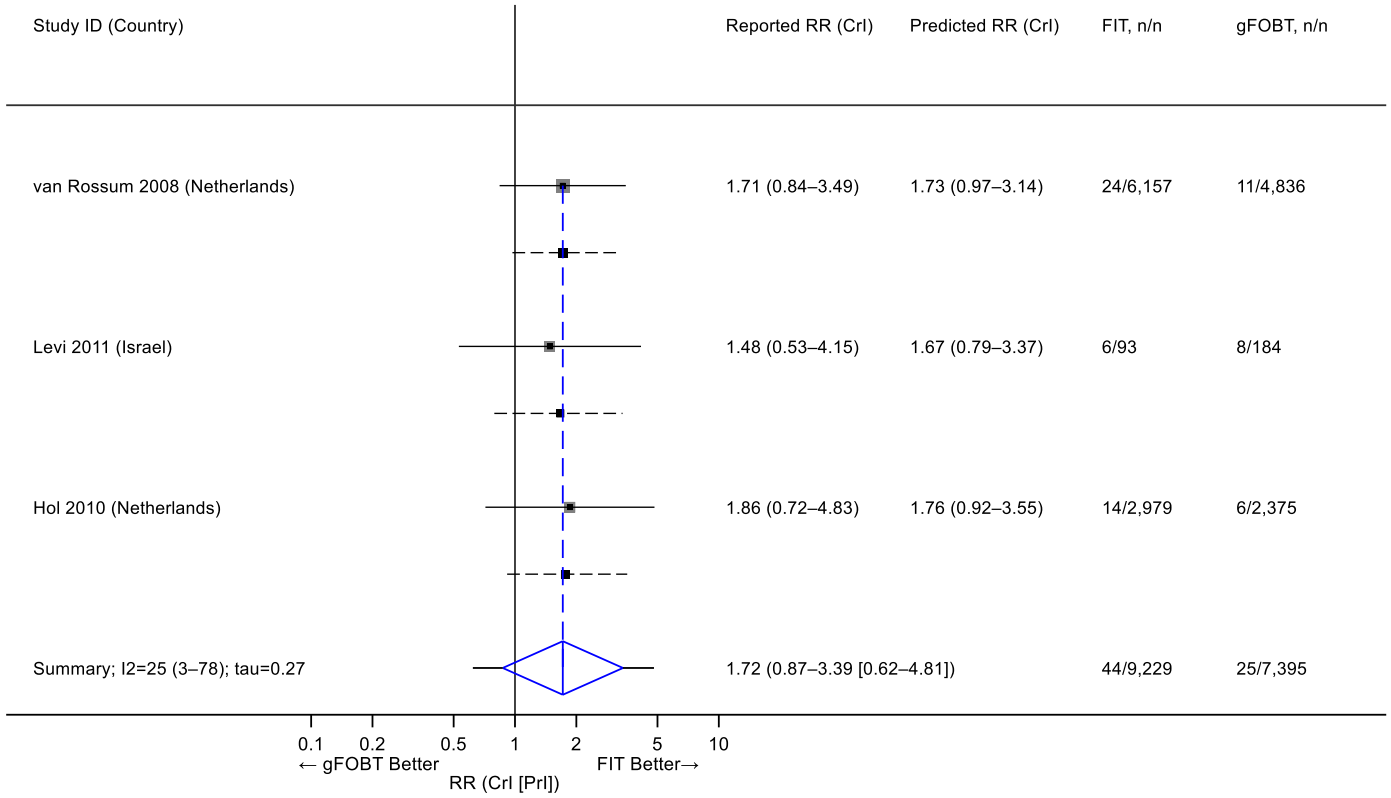
CrI: ベイズ信用区間　　gFOBT: 便潜血検査化学法　　FIT: 便潜血検査免疫法　　PrI: 予測区間　　RR: 相対リスク

図 6. 大腸がん検出率 (ITT 集団)



注：クラスターRCT のサンプルサイズはクラスター内相関を考慮したデザインエフェクトで調整したものを表示
CrI: ベイズ信用区間　　gFOBT: 便潜血検査化学法　　FIT: 便潜血検査免疫法　　PrI: 予測区間　　RR: 相対リスク

図 7. 大腸がん検出率 (Per-protocol 集団)



注：クラスターRCT のサンプルサイズはクラスター内相関を考慮したデザインエフェクトで調整したものを表示

CrI: ベイズ信用区間　　gFOBT: 便潜血検査化学法　　FIT: 便潜血検査免疫法　　PrI: 予測区間　　RR: 相対リスク

VII-4.　CQ3_2. プログラム評価：中間期がん

1. 定義

中間期がんとは、検診結果で「異常なし」と判断された後、次回の定められた検診期間の前に発見されるがんである。IARC colorectal cancer screening handbook では、検診陰性後に加え、検診陽性後の精密検査陰性後に発見されたがんも含むと定義している[参考 1)]。一方 WEO では、検診陰性例に発見されたがんのみを中間期がんと定義し、精密検査陰性例は含んでいない[参考 2)]。中間期がんには、検診で見逃されたがんだけではなく、検診後に急速に進展したがんも含まれるが、両者の判別はつかない。中間期がんは検診間隔に依存し、検診間隔が長いと増加する。また継続検診 (incidence screen)と比べると、初回検診 (prevalence screen)でその割合が高くなる。

中間期がん発生率の算出方法は、検診 1 回に限定して算出する場合もあれば、複数ラウンドの累積を用いる場合もある。また、分母も累積発見がんとする場合とスクリーニング検査陰性とする場合の両者がある。近年 IARC や WEO が提唱し、多くの文献で用いられている中間期がん発生率の算出方法は、検診陰性者 1,000 人あたりに発生する中間期がん数と定義されている[参考 1,2)]。

2. 中間期がん発生率の検討

便潜血検査によるスクリーニングが陽性後の精密検査陰性または精密検査未受診後に発見されたがんを中間期がんに含める場合もあるが、精密検査陰性例は厳密には精密検査の中間期がんを評価することになる。便潜血検査の中間期がん発生率を検討するため、WEO の定義に則り便潜血陰性例に限定し検討した。対象は 40 歳以上の無症状健常者とした。がんの定義は、深達度が粘膜下層以深のものとした。

1) 初回検診 (prevalence screen)

①　個別研究

中間期がんは初回検診と継続検診で発生率が異なり、初回検診で高くなる。そのため、統合解析は初回検診の中間期がん発生率に限定して行った。初回検診の中間期がんに該当するのは 34 文献、うち便潜血検査化学法は 11 文献[1-11]、便潜血検査免疫法は 26 文献[2,6,7,12-34]、両者を検討したものが 3 文献[2,6,7]であった (**表 1**)[1-34]。同一コホートで複数の文献が存在する場合は最新の研究のみを採用した。研究デザインはランダム化比較対照試験が 7 件 (便潜血検査化学法 5 件、便潜血検査免疫法 2 件)、前向きコホート研究が 26 件 (便潜血検査化学法 6 件、便潜血検査免疫法 20 件)、後ろ向きコホート研究が免疫法のみ 4 件だった。29 件は欧米からの報告であり、アジアからは 8 件、うち本邦からの報告は後ろ向きコホート研究が 2 件認められた。国別ではイタリア 5 件、オランダ・台湾が 4 件、米国・英国・スペインが 3 件、イスラエル・韓国・スウェーデン・日本・フィンランド・フランスが 2 件、

アイルランド・カナダ・スロベニアから 1 件であった。検診間隔は逐年検診が 7 件、隔年検診が 30 件あり、逐年検診は 5 件がアジアから、隔年検診は 27 件が欧米から報告されており、検診間隔における地域の偏りがみられた。対象年齢を 40 歳以上とする報告が 3 件、45 歳以上が 1 件、50 歳以上が 26 件、55 歳以上が 1 件、60 歳以上が 6 件だった。40 歳以上の報告 2 件と 50 歳以上の報告 5 件では、対象年齢に上限を設けていなかった。検診陰性者数は最小が 1,051 例、最大が 4,591,312 例であり、中間期がん発生数は最小が 0 例、最大が 4,643 例であった。中間期がん発生数 0 の報告は 1 件で、検診陰性者数が最小の研究だった。研究デザインはランダム化比較対照試験、検査法は便潜血検査免疫法であった。

② 統合解析：化学法と免疫法における中間期がん発生率の比較

メタアナリシスには階層ベイズ一般化線形ランダム効果モデルを使用した。実際の検診間隔は定められた期間と必ずしも一致しない。しかしながら実際の検診間隔の平均値が記載されていない文献も多々みられた。よって、各研究で定められた検診間隔を観察期間として代用し、便潜血検査陰性者数との積を分母として 10 万人年あたりの中間期がん発生率を算出した。

解析の結果、便潜血検査化学法における中間期がん発生率は 62.06 (95% CrI: 50.91-74.87) であった (**図 1**)。一方、便潜血検査免疫法における中間期がん発生率は 29.76 (95% CrI: 21.36-41.29)と免疫法で低い傾向にあった(**図 2**)。

③ 統合解析：便潜血検査免疫法における検診間隔別中間期がん発生率の比較

便潜血検査免疫法に限定して逐年検診・隔年検診の中間期がん発生率を比較した。実際の観察期間とは相違があるが、各研究で定められた検診間隔を観察期間として代用し、便潜血検査陰性者数との積を分母として 10 万人年あたりの中間期がん発生率を算出した。

解析の結果、中間期がん発生率は逐年検診が 47.30 (95%CrI: 25.16-86.47)、隔年検診が 25.42 (95%CrI: 17.76-36.55)と、隔年検診において低い傾向にあった (**図 2**)。しかしながら免疫法 26 文献のうち逐年検診は 6 件のみで、そのうちアジアからの報告が 5 件であった。一方で隔年検診の 20 文献のうち 17 件は欧米からの報告であった。ほかに男女比、検査キット、検診サンプル数など背景要因は研究間で異なっていた。

2) 継続検診 (incidence screen)

継続検診の中間期がん発生率をラウンド毎に示した報告はコホート研究で 4 件あり、すべて免疫法であった (**表 2**)。いずれもラウンド途中からの新規検診参加者はいない。隔年検診が 3 件、逐年検診が 1 件で、隔年検診は 2 ラウンドまで検討したものが 2 件、6 ラウンドまで検討したものが 1 件あり、逐年検診は 4 ラウンドまで検討していた [20,22,28,32]。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、一定の傾向はみられなかった(**表**

2)。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の発生率は減少していた。隔年検診と逐年検診を比較すると、隔年検診 3 文献の 2 ラウンド目 (4 年目)における 10 万人年あたりの中間期がん発生率は 15.88～115.05 と報告されていた。しかしながら、中間期がん発生率が 115.05 と算出された Stegeman らの研究は、ほかの 2 研究と比較し受診者数が少なく、発生率が過大評価されている可能性がある。一方、Jensen らの逐年検診における 2 ラウンド目(2 年目)の中間期がん発生率は 27.14 で、Stegeman らを除いた隔年検診 2 研究の 2 ラウンド目(4 年目)と比較し発生率が高かった。

3. 直接比較：ランダム化比較対照試験

便潜血検査化学法と免疫法の 1 ラウンドの中間期がんを比較した 2 件のランダム化比較対照試験 [6,7]の統合結果を図 3 に示した。便潜血検査免疫法では、統計学的に有意な結果は得られなかったが、次回の検診までの 2 年間の中間期がん発生率を約半数に減少した (RR=0.41, 95%CI: 0.08-1.67)。

4. 先行研究との比較

29 研究 (化学法 12 研究、免疫法 17 研究)を対象としたシステマティックレビューでは、10 万人年あたりの中間期がん発生率は便潜血検査化学法が 34 (95%CI, 20-57; I^2=99%)、便潜血検査免疫法が 20 (95%CI, 14-29; I^2=99%)低く、中間期がん発生率比は 0.58 (95%CI, 0.32-1.07)であった [35]。この研究には、1 回介入後の中間期がん発生率と複数回の検診による累積結果の両者を採用している。サブ解析では逐年検診を reference とした中間期がん発生率の相対危険度が示されており、隔年検診 1.25 (95%CI: 1.05-1.57)、3 年間隔検診 1.19 (95%CI: 0.76-1.87)と、検診間隔の延長に伴い中間期がん発生率が高くなる傾向にあった [35]。ただし、検診間隔のサブ解析では、便潜血検査化学法と免疫法を混在して検討されていた。

文献

1. Kewenter J, Brevinge H, Engarås B, Haglind E, Ährén C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing: results for 68,308 subjects. Scand J Gastroenterol. 1994;29(5):468-73. doi: 10.3109/00365529409096840. PMID: 8036464
2. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. N Engl J Med. 1996;334(3):155-9. doi: 10.1056/NEJM199601183340304. PMID:8531970
3. Bouvier V, Launoy G, Herbert C, Lefevre H, Maurel J, Gignoux M. Colorectal cancer after a negative Haemoccult II test and programme sensitivity after a first round of screening: the experience of the Department of Calvados (France). Br J Cancer. 1999;81(2):305-9. doi:

10.1038/sj.bjc.6990692. PMID: 10496357

4. Malila N, Oivanen T, Malminiemi O, Hakama M. Test, episode, and programme sensitivities of screening for colorectal cancer as a public health policy in Finland: experimental design. BMJ. 2008;337:a2261. doi: 10.1136/bmj.a2261. PMID: 19022840
5. Paimela H, Malila N, Palva T, Hakulinen T, Vertio H, Järvinen H. Early detection of colorectal cancer with faecal occult blood test screening. Br J Surg. 2010;97(10):1567-71. doi: 10.1002/bjs.7150. PMID: 20603855
6. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, Bar-Chana M, Lifshitz I, Chared M, Maoz E, Niv Y. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. Int J Cancer. 2011;128(10):2415-24. doi: 10.1002/ijc.25574. PMID: 20658527
7. Denters MJ, Deutekom M, Bossuyt PM, Stroobants AK, Fockens P, Dekker E. Lower risk of advanced neoplasia among patients with a previous negative result from a fecal test for colorectal cancer. Gastroenterology. 2012;142(3):497-504. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.024. PMID: 22108194
8. Moss SM, Campbell C, Melia J, Coleman D, Smith S, Parker R, Ramsell P, Patnick J, Weller DP. Performance measures in three rounds of the English bowel cancer screening pilot. Gut. 2012;61(1):101-7. doi: 10.1136/gut.2010.236430. PMID: 21561880
9. Paszat L, Sutradhar R, Tinmouth J, Baxter N, Rabeneck L. Interval colorectal cancers following guaiac fecal occult blood testing in the Ontario Colon Cancer Check Program. Can J Gastroenterol Hepatol. 2016;2016:4768728. doi: 10.1155/2016/4768728. PMID: 27446842
10. Blom J, Törnberg S. Interval cancers in a guaiac-based colorectal cancer screening programme: consequences on sensitivity. J Med Screen. 2017;24(3):146-52. doi: 10.1177/0969141316682983. PMID: 28142309
11. Blanks R, Burón Pust A, Alison R, He E, Barnes I, Patnick J, Reeves GK, Floud S, Beral V, Green J. Screen-detected and interval colorectal cancers in England: associations with lifestyle and other factors in women in a large UK prospective cohort. Int J Cancer. 2019;145(3):728-34. doi: 10.1002/ijc.32168. PMID: 30694563
12. Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, Talbourdet VY, Guizard AV, Bouvier VM, Caces ER. Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. Int J Cancer. 2005;115(3):493-6. doi: 10.1002/ijc.20921. PMID: 15700317
13. Castiglione G, Visioli CB, Ciatto S, Grazzini G, Bonanomi AG, Rubeca T, Mantellini P, Zappa M. Sensitivity of latex agglutination faecal occult blood test in the Florence District population-based colorectal cancer screening programme. Br J Cancer. 2007;96(11):1750-4. doi:

10.1038/sj.bjc.6603759. PMID: 17453007

14. Chen LS, Yen AM, Chiu SY, Liao CS, Chen HH. Baseline faecal occult blood concentration as a predictor of incident colorectal neoplasia: longitudinal follow-up of a Taiwanese population-based colorectal cancer screening cohort. Lancet Oncol. 2011;12(6):551-8. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70101-2. PMID: 21592859
15. Crotta S, Segnan N, Paganin S, Dagnes B, Rosset R, Senore C. High rate of advanced adenoma detection in 4 rounds of colorectal cancer screening with the fecal immunochemical test. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(6):633-8. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.030. PMID: 22426085
16. Parente F, Boemo C, Ardizzoia A, Costa M, Carzaniga P, Ilardo A, Moretti R, Cremaschini M, Parente EM, Pirola ME. Outcomes and cost evaluation of the first two rounds of a colorectal cancer screening program based on immunochemical fecal occult blood test in northern Italy. Endoscopy. 2013;45(1):27-34. doi: 10.1055/s-0032-1325800. PMID: 23254404
17. Shin A, Choi KS, Jun JK, Noh DK, Suh M, Jung KW, Kim BC, Oh JH, Park EC. Validity of fecal occult blood test in the national cancer screening program, Korea. PloS One. 2013;8(11):e79292. doi: 10.1371/journal.pone.0079292. PMID: 24260189
18. McNamara D, Leen R, Seng-Lee C, Shearer N, Crotty P, Neary P, Walsh P, Boran G, O'Morain C. Sustained participation, colonoscopy uptake and adenoma detection rates over two rounds of the Tallaght-Trinity College colorectal cancer screening programme with the faecal immunological test. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26(12):1415-21. doi: 10.1097/MEG.0000000000000207. PMID: 25244415
19. Chiang TH, Chuang SL, Chen SL, Chiu HM, Yen AM, Chiu SY, Fann JC, Chou CK, Lee YC, Wu MS, Chen HH. Difference in performance of fecal immunochemical tests with the same hemoglobin cutoff concentration in a nationwide colorectal cancer screening program. Gastroenterology. 2014;147(6):1317-26. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.043. PMID: 25200099
20. 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
21. Chiu HM, Chen SL, Yen AM, Chiu SY, Fann JC, Lee YC, Pan SL, Wu MS, Liao CS, Chen HH, Koong SL, Chiou ST. Effectiveness of fecal immunochemical testing in reducing colorectal cancer mortality from the one million Taiwanese screening program. Cancer. 2015;121(18):3221-9. doi: 10.1002/cncr.29462. PMID: 25995082
22. 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 tounds of annual screening: a retrospective cohort study. Ann Intern Med. 2016;164(7):456-63. doi: 10.7326/M15-

0983. PMID: 26811150

23. Chen CH, Wen CP, Tsai MK. Fecal immunochemical test for colorectal cancer from a prospective cohort with 513,283 individuals: providing detailed number needed to scope (NNS) before colonoscopy. Medicine (Baltimore). 2016;95(36):e4414. doi: 10.1097/MD.0000000000004414. PMID: 27603337
24. Digby J, Fraser CG, Carey FA, Lang J, Stanners G, Steele RJ. Interval cancers using a quantitative faecal immunochemical test (FIT) for haemoglobin when colonoscopy capacity is limited. J Med Screen. 2016;23(3):130-4. doi: 10.1177/0969141315609634. PMID: 26589788
25. Portillo I, Arana-Arri E, Idigoras I, Bilbao I, Martínez-Indart L, Bujanda L, Gutierrez-Ibarluzea I. Colorectal and interval cancers of the colorectal cancer screening program in the Basque Country (Spain). World J Gastroenterol. 2017;23(15):2731-42. doi: 10.3748/wjg.v23.i15.2731. PMID: 28487610
26. Arana-Arri E, Idigoras I, Uranga B, Pérez R, Irurzun A, Gutiérrez-Ibarluzea I, Fraser CG, Portillo I; EUSKOLON Group. Population-based colorectal cancer screening programmes using a faecal immunochemical test: should faecal haemoglobin cut-offs differ by age and sex? BMC Cancer. 2017;17(1):577. doi: 10.1186/s12885-017-3555-3. PMID: 28851318
27. Cha JM, Suh M, Kwak MS, Sung NY, Choi KS, Park B, Jun JK, Hwang SH, Lee DH, Kim BC, Lee YK, Han DS. Risk of interval cancer in fecal immunochemical test screening significantly higher during the summer months: results from the national cancer screening program in Korea. Am J Gastroenterol. 2018;113(4):611-21. doi: 10.1038/ajg.2018.23. PMID: 29610512
28. 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
29. Mlakar DN, Bric TK, Škrjanec AL, Krajc M. Interval cancers after negative immunochemical test compared to screen and non-responders' detected cancers in Slovenian colorectal cancer screening programme. Radiol Oncol. 2018;52(4):413-21. doi: 10.2478/raon-2018-0025. PMID: 30511936
30. Buron A, Román M, Augé JM, Macià F, Grau J, Sala M, Louro J, Martinez-Alonso M, Alvarez-Urturi C, Andreu M, Bessa X, Zaffalon D, Castells A, Pellisé M, Aldea M, Rivero L, Hernández C, Torá-Rocamora I, Castells X. Changes in FIT values below the threshold of positivity and short-term risk of advanced colorectal neoplasia: Results from a population-based cancer screening program. Eur J Cancer. 2019;107:53-9. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.004. PMID: 30544059
31. Toes-Zoutendijk E, Kooyker AI, Dekker E, Spaander MCW, Opstal-van Winden AWJ, Ramakers C, Buskermolen M, van Vuuren AJ, Kuipers EJ, van Kemenade FJ, Velthuysen MF, Thomeer

MGJ, van Veldhuizen H, van Ballegooijen M, Nagtegaal ID, de Koning HJ, van Leerdam ME, Lansdorp-Vogelaar I; Dutch National Colorectal Cancer Screening Working Group. Incidence of interval colorectal cancer after negative results from first-round fecal immunochemical screening tests, by cutoff value and participant sex and age. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(7):1493-1500. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.021. PMID: 31442598

32. 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
33. 島田剛延, 相澤宏樹, 西野善一, 内海潔, 千葉隆士, 加藤勝章, 渋谷大助. 免疫 2 日法を用いた大腸がん逐年検診における中間期癌. 日本消化器がん検診学会雑誌. 2015;53(4):484-96. doi: 10.11404/jsgcs.53.484. 医中誌 ID:2015338612
34. 茂木文孝, 萩原廣明. 大腸がん検診における中間期癌の特徴. 日本消化器がん検診学会雑誌. 2017;55(2):199-207. doi: 10.11404/jsgcs.55.199. 医中誌 ID:2017217712
35. Wieten E, Schreuders EH, Grobbee EJ, Nieboer D, Bramer WM, Lansdorp-Vogelaar I, Bruno MJ, Kuipers EJ, Spaander MCW. Incidence of faecal occult blood test interval cancers in population-based colorectal cancer screening: a systematic review and meta-analysis. Gut 2019; 68(5): 873-81. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315340. PMID: 29934436

参考文献

1. IARC. Handbooks of cancer prevention: colorectal cancer screening. Lyon: IARC Press, 2019
2. Sanduleanu S, Le Clercq CM, Dekker E, Meijer GA, Rabeneck L, Rutter MD, Valori R, Young GP, Schoen RE. Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardizing nomenclature. Gut 2015; 64(8): 1257-67. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307992. PMID: 25193802
3. Wieten E, Schreuders EH, Grobbee EJ, Nieboer D, Bramer WM, Lansdorp-Vogelaar I, Bruno MJ, Kuipers EJ, Spaander MCW. Incidence of faecal occult blood test interval cancers in population-based colorectal cancer screening: a systematic review and meta-analysis. Gut 2019; 68(5): 873-81. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315340. PMID: 29934436

表 1. **便潜血検査の初回検診での中間期がん発生率のメタアナリシスに採用した研究の特徴**

著者　発行年	国	研究デザイン	検査法	対象年齢(歳)	検診間隔(年)	検診陰性者数	中間期がん発生数	中間期がん発生率(10 万人年あたり)
Kewenter 1994 [1)]	スウェーデン	RCT	化学法	60-64	2	20,405	19	46.56
Allison 1996 [2)]	米国	Prospective cohort	化学法	≥50	2	6,831	7	51.24
Bouvier 1999 [3)]	フランス	Prospective cohort	化学法	45-74	1	69,287	45	64.95
Malila 2008 [4)]	フィンランド	RCT	化学法	60-69	2	36,732	32	43.56
Paimela 2010 [5)]	フィンランド	RCT	化学法	60-64	2	36,708	35	47.67
Levi 2011 [6)]	イスラエル	RCT	化学法	50-75	2	2,178	5	114.78
Denters 2012 [7)]	オランダ	RCT	化学法	50-74	2	2,059	4	97.13
Moss 2012 [8)]	英国	Prospective cohort	化学法	60-69	2	29,829	38	63.70
Paszat 2016 [9)]	カナダ	Prospective cohort	化学法	50-74	2	294,329	481	81.71
Blom 2017 [10)]	スウェーデン	Prospective cohort	化学法	60-69	2	23,586	37	78.44
Blanks 2019 [11)]	英国	Prospective cohort	化学法	60-74	2	619,843	749	60.42
Allison 1996 [2)]	米国	Prospective cohort	免疫法	≥50	2	7,053	10	70.89
Launoy 2005 [12)]	フランス	Prospective cohort	免疫法	50-74	2	6,987	4	28.62
Castiglione 2007 [13)]	イタリア	Prospective cohort	免疫法	50-70	2	23,816	16	33.59
Levi 2011 [6)]	イスラエル	RCT	免疫法	50-75	2	1,051	0	0.00

Chen 2011 [14]	台湾	Prospective cohort	免疫法	40-69	1	44,324	16	36.10
Denters 2012 [7]	オランダ	RCT	免疫法	50-74	2	2,638	4	75.82
Crotta 2012 [15]	イタリア	Prospective cohort	免疫法	50-74	2	2,069	3	72.50
Parente 2013 [16]	イタリア	Prospective cohort	免疫法	50-69	2	75,708	8	5.28
Shin 2013 [17]	韓国	Prospective cohort	免疫法	≥50	1	1,670,469	1673	100.15
McNamara, 2014 [18]	アイルランド	Prospective cohort	免疫法	50-75	2	4,549	1	10.99
Chiang 2014 [19]	台湾	Prospective cohort	免疫法	50-69	2	919,778	539	29.30
Stegeman 2015 [20]	オランダ	Prospective cohort	免疫法	50-75	2	2,638	5	94.77
Chiu 2015 [21]	台湾	Prospective cohort	免疫法	50-69	2	1,113,932	666	29.89
Jensen 2016 [22]	米国	Retrospective cohort	免疫法	50-70	1	307,312	100	32.54
Chen 2016 [23]	台湾	Prospective cohort	免疫法	50-	2	132,462	51	19.25
Digby 2016 [24]	英国	Prospective cohort	免疫法	50-74	2	30,140	31	51.43
Portillo 2017 [25]	スペイン	Prospective cohort	免疫法	50-69	2	769,200	143	9.30
Arana-Arri 2017 [26]	スペイン	Prospective cohort	免疫法	50-69	2	278,105	113	20.32
Cha 2018 [27]	韓国	Retrospective cohort	免疫法	≥50	1	4,591,312	4643	101.13
Rossi 2018 [28]	イタリア	Prospective cohort	免疫法	50-69	2	579,176	100	8.63
Mlakar 2018 [29]	スロベニア	Prospective cohort	免疫法	50-69	2	236,801	79	16.68

Buron 2019 [30)]	スペイン	Prospective cohort	免疫法	50-69	2	42,524	31	36.45
Toes-Zoutendijk 2020 [31)]	オランダ	Prospective cohort	免疫法	55-75	2	111,800	126	56.35
Zorzi 2021 [32)]	イタリア	Prospective cohort	免疫法	50-69	2	113,154	51	22.54
Shimada 2015 [33)]	日本	Retrospective cohort	免疫法	≥40-	1	51,043	12	23.51
Moki 2017 [34)]	日本	Retrospective cohort	免疫法	≥40	1	25,470	10	39.26

表 2. 便潜血検査の継続検診での中間期がん発生率

著者 発行年	国	研究デザイン	検査法	対象年齢(歳)	検診間隔(年)	ラウンド数	検診成績	1st round	2nd round	3rd round	4th round	5th round	6th round
Stegeman 2015 [20]	オランダ	Prospective cohort	免疫法	50-75	2	2	受診者数	2,871	2,359				
							陰性者数	2,638	2,173				
							中間期がん数	5	5				
							中間期がん発生率(10 万人年あたり)	94.77	115.05				
Rossi 2018 [28]	イタリア	Prospective cohort	免疫法	50-69	2	2	受診者数	不明	不明				
							陰性者数	579,176	226,738				
							中間期がん数	100	72				
							中間期がん発生率(10 万人年あたり)	8.63	15.88				
Zorzi 2021 [32]	イタリア	Prospective cohort	免疫法	50-69	2	6	受診者数	123,347	96,129	78,770	63,069	50,441	29,891
							陰性者数	116,316	92,668	76,171	60,988	48,575	28,755
							中間期がん数	51	33	27	14	17	8
							中間期がん発生率(10 万人年あたり)	21.92	17.81	17.72	11.48	17.50	13.91
Jensen 2016 [22]	米国	Retrospective cohort	免疫法	50-70	1	4	受診者数	323,349	183,988	163,281	145,452		
							陰性者数	307,312	176,845	157,179	139,241		
							中間期がん数	100	48	50	36		
							中間期がん発生率(10 万人年あたり)	32.54	27.14	31.81	25.85		

図 1. 便潜血検査化学法における中間期がん発生率のメタアナリシス

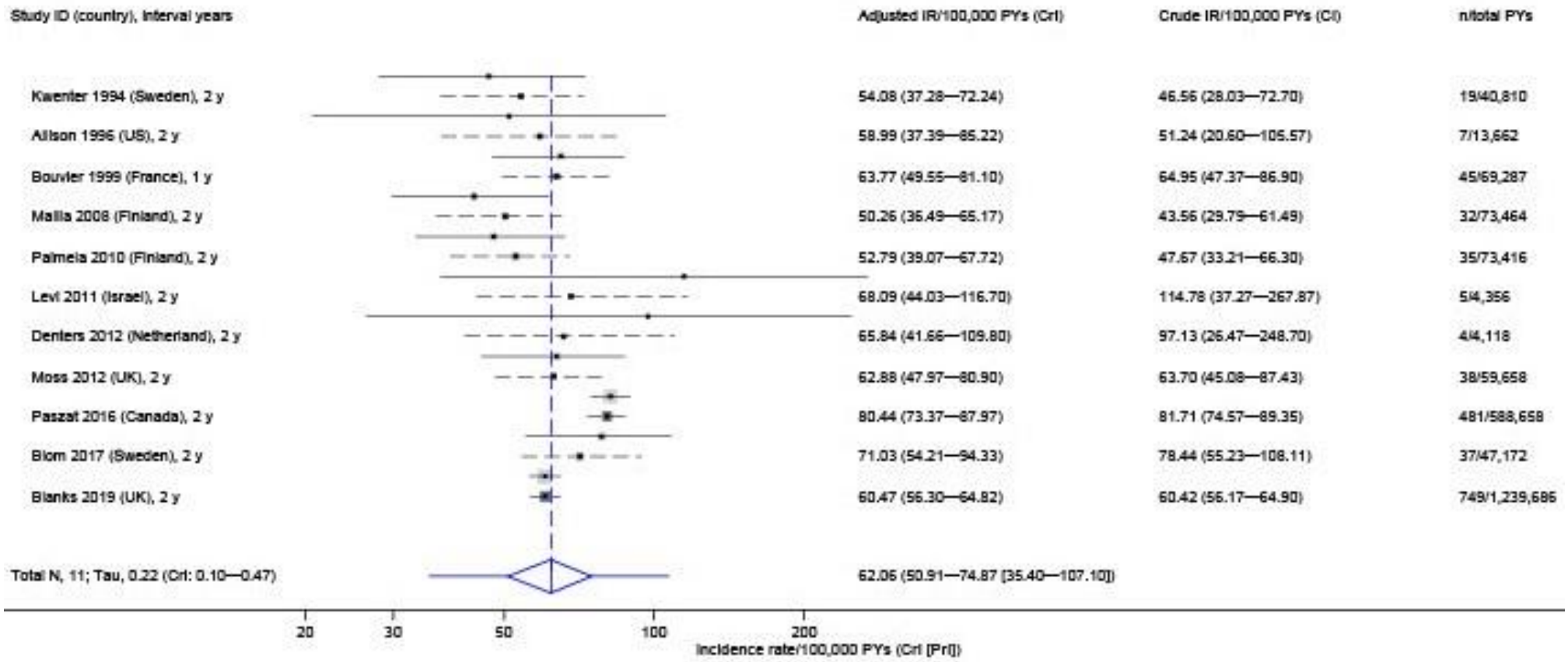


図 2. 便潜血検査免疫法における中間期がん発生率のメタアナリシス

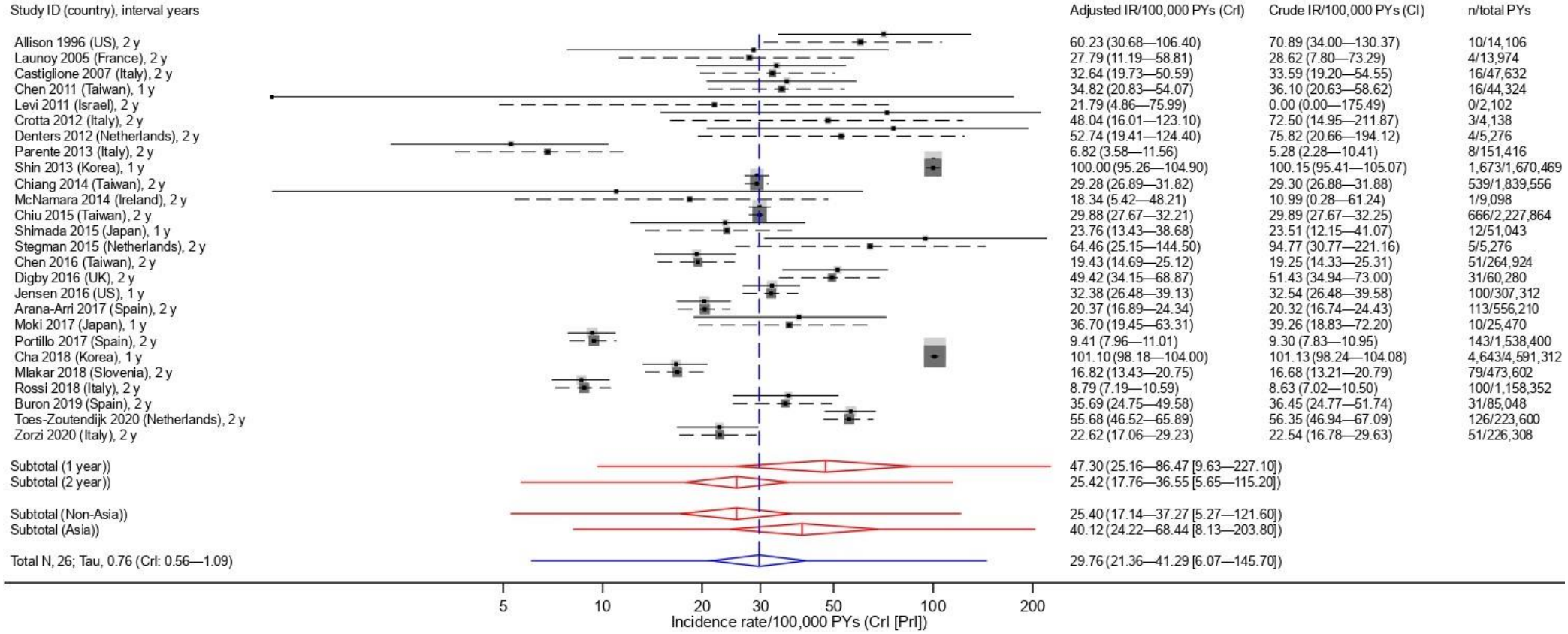
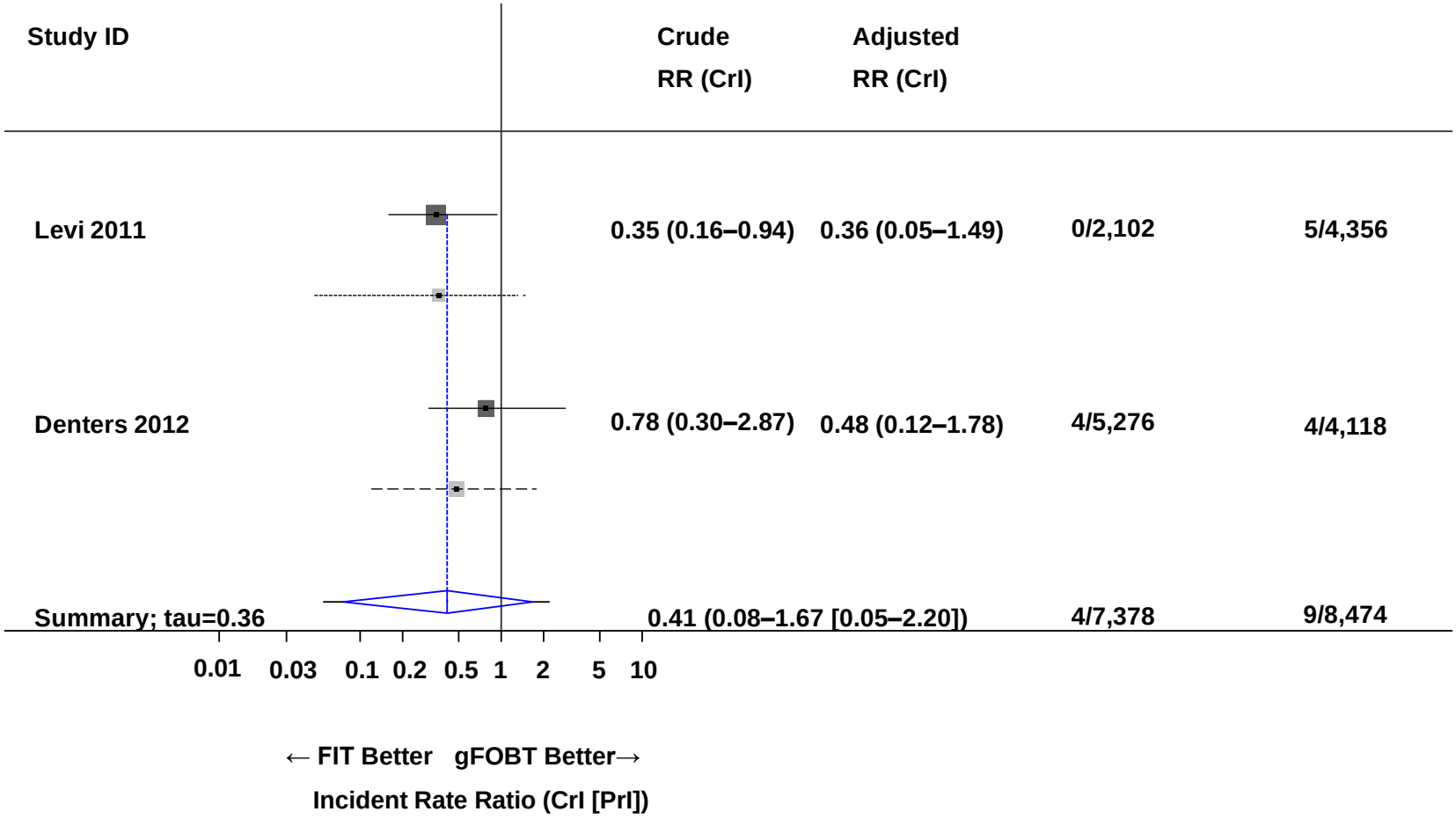


図 3. ランダム化比較対照試験による便潜血検査免疫法と化学法の中間期がん発生率比較



VII-5.　CQ3_3. 代替指標評価のまとめ

WEO が提唱する代替指標評価により、便潜血検査免疫法の有効性についてテスト精度とプログラム精度、中間期がん発生率を評価した。

ランダム化比較対照試験により有効性が確認されている便潜血検査化学法を比較対照として、免疫法ではテスト精度およびプログラムのテストパフォーマンスを確認した **(図 1)**。各段階別の評価は以下のとおりである。これらの評価から、便潜血検査免疫法は化学法と同等以上の大腸がん死亡率減少効果があると判断した。

1. 前提：便潜血検査化学法の有効性評価

便潜血検査化学法のランダム化比較対照試験は、中国、フィンランド、米国、フランス、スウェーデン、英国、デンマークから報告されている。便潜血検査化学法については多くのメタアナリシスが行われてきたが、一致して 20%程度の大腸がん死亡率減少効果を認めている。

2. テスト精度：Phase 1-2

便潜血検査免疫法と化学法の精度の比較は無症状健常者を対象としていた。両者の精度を比較した横断研究、コホート研究を抽出し、アウトカムを advanced neoplasia あるいは大腸がんとした場合の感度、特異度の比較を行った。カットオフ値やサンプル数による変動はあるが、免疫法の感度は化学法を上回っており、特異度も両者はほぼ同等であった。

3. シングルラウンドプログラム精度：Phase 3

Phase 3 では、便潜血検査免疫法と化学法を直接比較したシングルラウンドのランダム化比較対照試験により、両者のテストパフォーマンスを比較した。便潜血検査免疫法は化学法に比べ、参加率は 1.37 倍に増加する。便潜血検査免疫法の陽性率は化学法に比べ 1.74 倍となるが、advanced neoplasia 検出率は 2.32 倍、大腸がん検出率は 1.99 倍に増加した。

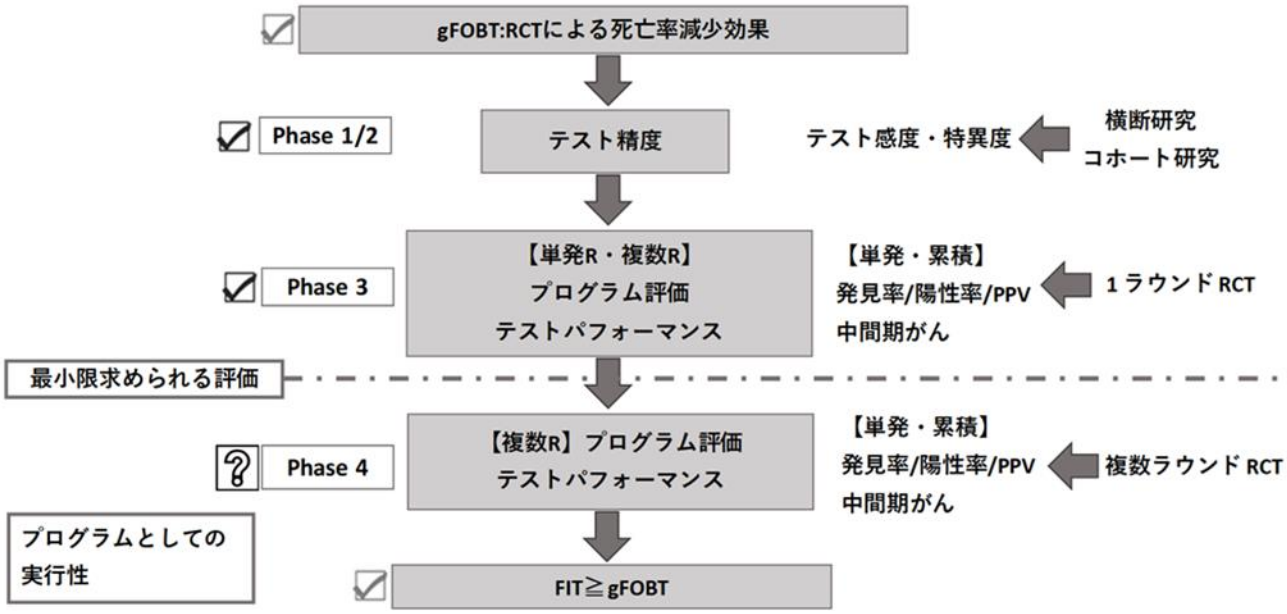
4. 中間期がん発生率：Phase 3

1 ラウンド終了後、次回の検診までの 2 年間を追跡したランダム化比較対照試験では、便潜血検査免疫法と化学法の中間期がん発生率を比較した。2 研究共に便潜血検査免疫法では中間期がん発生率は減少傾向にあった。両者を統合した結果、便潜血検査免疫法は化学法に比べ、中間期がん発生率は約半数に減少するが、統計学的には有意ではなかった。

5. 複数ラウンドプログラム精度：Phase 4

無症状健常者を対象とし、便潜血検査化学法と免疫法の検診プログラムについて 2 ラウンド以上のパフォーマンスを比較したランダム化比較対照試験は同定されなかった。

図 1. 便潜血検査免疫法の代替指標評価



VII-6. CQ4_1. 不利益：偽陽性

便潜血検査については、シングルラウンドのテスト陽性率と複数ラウンドの累積陽性率が報告されている。

1. シングルラウンド

50歳から75歳の無症状健常者を対象とし便潜血検査化学法と便潜血検査免疫法のテストパフォーマンスを直接比較した 5 件のランダム化比較対照試験において陽性率が報告されている[1~5]。便潜血検査化学法では Hemoccult (2 件)、Hemoccult II (2 件), Hemo-Fec (1 件)を用い、便潜血検査免疫法ではすべて OC-Sensor を用いていた。便潜血検査化学法はすべて 3 日法、便潜血検査免疫法は 1 日法 (4 件)と 3 日法 (1 件)が実施されていた。便潜血検査免疫法のカットオフ値は 14-20μg/g 便が採用されていた。(**表 1**)。便潜血検査化学法群の陽性率の中央値は 3.5% (範囲：2.4-10.0%)、便潜血検査免疫法群の陽性率の中央値は 5.5% (範囲：3.4-12.7%)であった。個々の研究については統計学的異質性(I^2=95% [95%CrI: 85–99])を認めた。しかし、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は 1.54 (ベイズ信用区間 0.81-2.83, 予測区間 0.33-6.03)であり、便潜血検査免疫法の陽性率が高い結果であった(**図 1**)。

オランダで行われたランダム化比較対照試験の陽性率は、便潜血検査化学法 2.4% (95%CI: 2.0-2.9%)、便潜血検査免疫法 1 日法 (カットオフ値 20μg/g 便) 5.5% (95%CI: 4.9-6.1%)であった[1]。男女別の陽性率は、女性では便潜血検査化学法 1.7% (95%CI: 1.3-2.2%)、便潜血検査免疫法 4.3% (95%CI: 3.6-4.9%)、男性では便潜血検査化学法 3.3% (95%CI: 2.5-4.1%)、便潜血検査免疫法 7.0% (95%CI: 6.0-7.9%)と、両者に共通して男性の陽性率が高い傾向にあった。また年齢別の陽性率は、60 歳未満では便潜血検査化学法 2.1% (95%CI: 1.5-2.7%)、便潜血検査免疫法 4.0% (95%CI: 3.3-4.6%)、60 歳以上では便潜血検査化学法 2.7%(95%CI: 2.1-3.4%)、便潜血検査免疫法 7.1% (95%CI: 6.2-8.0%)と、両者に共通して高齢者の陽性率が高い傾向にあった。

同様にオランダで行われたランダム化比較対照試験の陽性率は、便潜血検査化学法 2.8%、便潜血検査免疫法 1 日法 (カットオフ値 20μg/g 便) 4.8%[2]、イスラエルで行われたクラスターランダム化比較対照試験の陽性率は、便潜血検査化学法 3.9%、便潜血検査免疫法 3 日法 (カットオフ値 14μg/g 便) 12.7%[3]と、便潜血検査免疫法で陽性率が高い結果であった。一方で、イタリアで行われたクラスターランダム化比較対照試験では、他のランダム化比較対照試験とは異なる便潜血検査化学法 (Hemo-Fec)を用いており、陽性率は 10.0%と便潜血検査免疫法 1 日法 6.1%を上回る結果であった[4]。また、アメリカで行われたランダム化比較対照試験の陽性率は、便潜血検査化学法 3.5%、便潜血検査免疫法 1 日法 (カットオフ値 20μg/g 便) 3.4%と両群が同等の陽性率であった[5]。

2. 複数ラウンド

コホート研究による複数ラウンドの累積陽性率の報告にはモデル解析による研究とテストパフォーマンスランダム化比較対照試験がある(**表 2**)[6-10]。テストパフォーマンランダム化比較対照試験では、2 年間隔の便潜血検査免疫法の累積陽性率が報告されている。

米国保険会社で行われた 50-79 歳を対象とした便潜血検査化学法の陽性率は 4.6%であった。ベースラインの結果をもとにした 10 年間のモデル推計では、逐年検診の累積陽性率は 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 [6]。累積偽陽性率は、男性が女性より高く、またアジア系が白人より高い傾向にあった。また、高齢者で累積陽性率は高く、2 年間隔では 50 歳開始では 20.1% (95%CI:15.7-23.7)であったが、65 歳開始では 27.7% (95%CI: 21.5-32.9)と増加した。

オランダで便潜血検査免疫法 1 回法と 2 回法によりテストパフォーマンスを行い、累積陽性率を比較している [7]。ベースラインの陽性率は 1 回法 8.4%、2 回法 12.7%であった。4 ラウンド後の累積陽性率は、1 回法 19.2% (95%CI: 18.4-20.2)、2 回法 28.5% (95%CI: 26.7-30.4)と両者に統計学的な有意差を認めた(P<0.0001)。

ノルウェーで行われたランダム化比較対照試験と便潜血検査免疫法(1 回法)と S 状結腸鏡のテストパフォーマンスを比較したランダム化比較対照試験では、免疫法のベースラインの陽性率は 8.1%、隔年検診を継続した 3 ラウンドの累積陽性率は 16.2%であった [9]。一方、オランダのランダム化比較対照試験では便潜血検査免疫法 (1 回法)のベースラインの陽性率は 8% (95%CI: 8-9)、4 ラウンドの累積陽性率は 19% (95%CI: 18-20)であった。両者ともに 50-74 歳を対象とし、隔年検診の便潜血検査免疫法を提供し、カットオフ値は異なるが、3 ラウンドの累積陽性率は 16%と一致している。ただし、両者ともに別個のランダム化比較対照試験の片群として行われた結果を比較しており、コホート研究に相当する。便潜血検査免疫法群に割り当て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、累積陽性率は過小評価されている可能性がある。便潜血検査免疫法を地域に導入後 12 年間にわたる便潜血検査免疫法 6 ラウンドのテストパフォーマンスを報告したイタリアの研究は単一群コホート研究である [10]。全ラウンドの平均陽性率は 4.1%である。初回の陽性率は 5.7%だが、2 回目以降が 3.0%代でほぼ一定である。5 ラウンド以上の累積陽性率は男性 25% (95%CI:24.5-25.5)、女性 17.6% (95%CI:17.2-18.1)であった。

文献

1) シングルラウンド

1. 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
2. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, van

der Togt AC, Habbema JD, Kuipers EJ. Screening for colorectal cancer: 115ingapore115 trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. Gut. 2010;59(1):62-8. doi:10.1136/gut.2009.177089. PMID:19671542

3. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, Bar-Chana M, Lifshitz I, Chared M, Maoz E, Niv Y. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate: a prospective, controlled, feasibility study. Int J Cancer. 2011;128(10):2415-24. doi:10.1002/ijc.25574. PMID:20658527
4. Federici A, Giorgi Rossi P, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S, Gausticchi G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. J Med Screen. 2005;12(2):83-8. doi:10.1258/0969141053908357. PMID:15949119
5. Chubak J, Bogart A, Fuller S, Laing SS Green BB. Uptake and positive predictive value of fecal occult blood tests: a randomized controlled trial. Prev Med. 2013;57(5):671-8. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.08.032. PMID:24029556

2) 複数ラウンド

6. 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
7. Schreuders EH, Grobbee EJ, Nieuwenburg SAV, Kapidzic A, van Roon AHC, van Vuuren AJ, Lansdorp-Vogelaar I, Spijker WWJ, Izelaar K, Bruno MJ, Kuipers EJ, Spaander MCW. Multiple rounds of one sample versus two sample faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening: a population-based study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(8):622-31. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30176-1. PMID: 31196734
8. 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
9. 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
10. Zorzi M, Hassan C, Capodaglio G, Fedato C, Montaguti A, Turrin A, Rosano A, Monetti D,

Stocco C, Baracco S, Russo F, Repici A, Rugge M. Long-term performance of colorectal cancer screening programmes based on the faecal immunochemical test. Gut. 2018;67(12):2124-30. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314753. PMID: 29101260

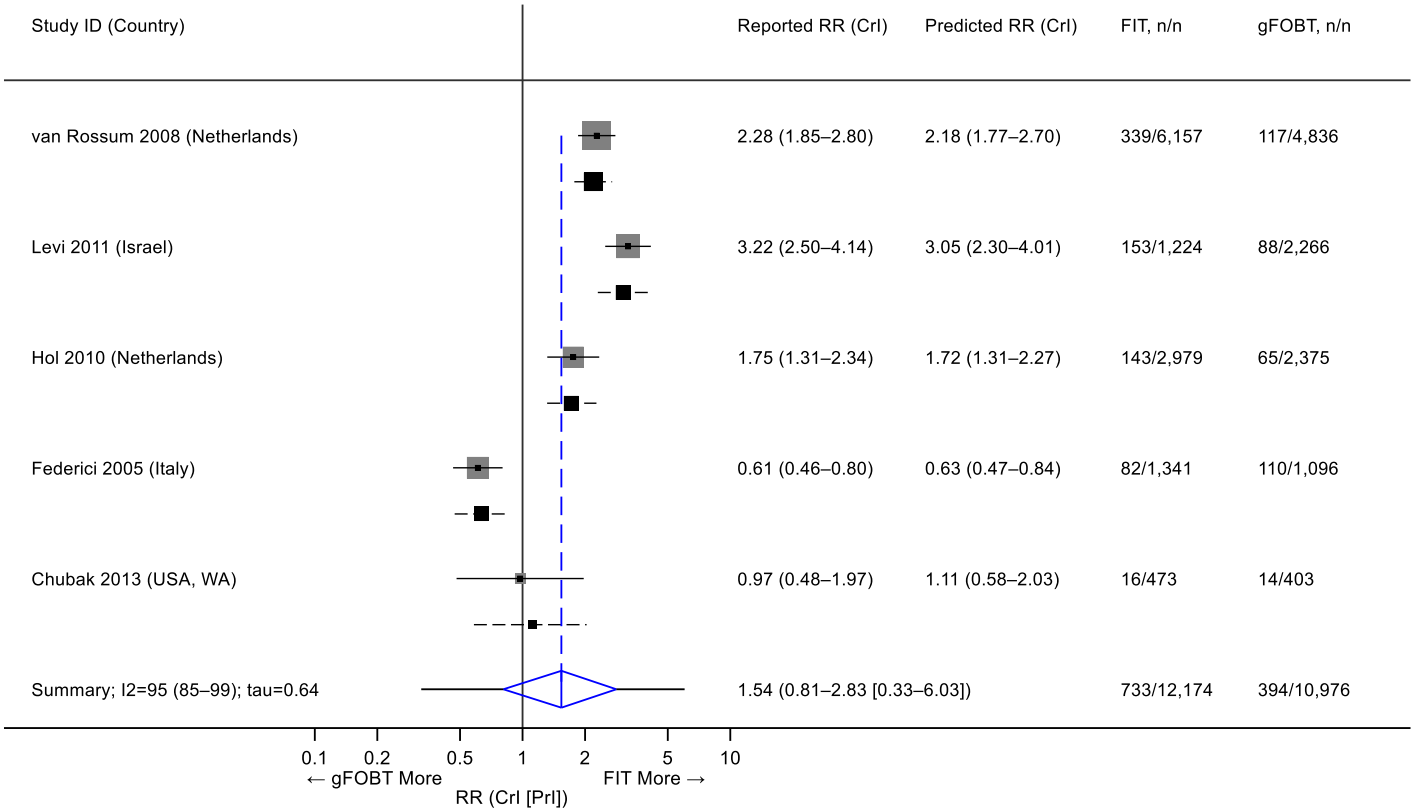
表 1. 便潜血検査シングルラウンド陽性率の比較

Author, year	Study design	Age	FOBT	Number of stool samples	Device	Cut-off value	No of participants	positive rate (%)
van Rossum, 2008 [1)]	RCT	50-75	化学法	3 日法	Hemoccult II	-	4,836	2.4
			免疫法	1 日法	OC-Sensor	20μg/g	6,157	5.5
Hol, 2010 [2)]	RCT	50-74	化学法	3 日法	Hemoccult II	-	2,351	2.8
			免疫法	1 日法	OC-Sensor micro	20μg/g	2,975	4.8
Levi, 2011 [3)]	RCT	50-75	化学法	3 日法	Hemoccult SENSA	-	2,226	3.9
			免疫法	3 日法	OC- micro	14μg/g	1,224	12.7
Federici, 2005 [4)]	クラスター RCT	50-74	化学法	3 日法	Hemo-Fec	-	3,604	10.3
			免疫法	1 日法	OC-Hemodia	-	3,716	6.3
Chubak, 2013 [5)]	RCT	50-74	化学法	3 日法	Hemoccult SENSA	-	754	3.5
			免疫法	1 日法	OC-Auto	20μg/g	739	3.4

表 2. 便潜血検査の累積陽性率の比較

Author, year	Study design	Age	FOBT	Cut-off value	No of participants	Screening interval	No. Sample	Cumulative positive rate (%) (95%CI)				
								baseline	2nd round	3rd round	4th round	5th round
Hubbard, 2013 [6)]	Model	50-79	化学法 Hemoccult SENSA	-	94,637	1年	3	4.6	-	-	-	23 (18.2-27.0)
						2年		4.6	-	-	-	10.4 (9.2-10.6)
Schreuders, 2019 [7)]	RCT	50-74	FIT	10μg/g	9,623	2年	1	8.4	-	-	19.2 (18.4-20.2)	
					3,057		2	12.7	-	-	28.5 (26.7-30.4)	
Grobbee, 2020 [8)]	RCT (片群)	50-74	FIT	10μg/g	10,743	2年	1	8 (8-9)	12 (12-13)	16 (15-16)	19 (18-20)	-
Randel, 2021 [9)]	RCT (片群)	50-74	FIT	15μg/g	70,096	2年	1	8.1	13	16.2	-	-
Zorzi, 2018 [10)]	単一群コホート	50-64	FIT	20μg/g	178,828	2年	1	-	-	-	-	M:25 F:17.6

図 1. 便潜血検査化学法・免疫法のシングルラウンド陽性率の比較



CrI：ベイズ信用区間　　gFOBT：便潜血検査化学法　　FIT：便潜血検査免疫法　　PrI：予測区間　　RR：相対リスク

VII-7.　CQ4_2. 不利益：過剰診断・過剰治療

1. 定義

過剰診断については、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はない。IARC colorectal cancer screening handbook では、がん検診を行うことで生命予後に影響のないがんを発見することと定義されている[参考1)]。Independent UK Panel on Breast Cancer Screening では、死亡に至る前には臨床的に有症状に進展しない可能性のあるがんが、検診により診断されることと定義している[参考2)]。

過剰診断算出には様々な方法があり、その算出方法も標準化されていない。ランダム化比較対照試験や観察研究において一定期間の余剰検出を過剰診断とする方法とモデル解析に大別される。モデル構築には既存データを外挿した Markov Model などが一般的だが、その結果は活用されるパラメータの影響があることから、通常は感度分析が行われる。いずれの方法にも利点欠点があり、標準的方法は未だ確立していない。

Independent UK Panel on Breast Cancer Screening は過剰診断の算出にはランダム化比較対照試験をもとにした cumulative incidence method が望ましいとしている[参考 2,3)]。同レポートでは、過剰診断の推計に影響する要因として、研究デザイン、追跡期間、年齢、対象 (全対象者、検診受診者)を挙げている。過剰診断算出で用いる分子は共通して、対照群に比し介入群で過剰に発見されたがん数である。一方、分母には追跡期間に介入群で発見された全がんを用いて、その割合(%)を示す。同レポートでは、検診提供期間内の発見がんを分母とした場合を個人ベース (individual perspective)、検診期間を超えた全追跡期間内の発見がんを分母とした場合を集団ベース (population perspective)の過剰診断算出方法と定義している。しかし、追跡期間を検診提供期間内とするか、検診提供中止後に追跡した期間までを含めるかにより結果は異なる。検診実施期間内の発見がんを分母とする場合には過剰診断が過大評価される一方で、長すぎる追跡は過小評価の原因となる。従って、検診提供終了後追跡する場合には、検診終了後にリードタイムを追加した追跡期間が望ましいとしている。

一方、過剰診断のモニタリングにはコホート研究や地域相関研究が望ましいとする意見もある[参考 4)]。Carter らは cumulative incidence method ではランダム化比較対照試験の検診提供終了以降も追跡を行うことで過剰診断が過小評価される可能性を指摘している。観察研究をベースとした算出方法には excess incidence approach や lead time approach がある[参考 5)]。Excess incidence approach では prevalence screen が含まれる可能性がある初回の検診を除外することが必要としている。また、lead time の補正が行われない場合には過剰診断の過大評価につながることも指摘されている[参考 6)]。

2. 過剰診断

大腸がん検診では前がん病変である腺腫も標的であり、腺腫の摘除により大腸がん罹患率の減少が期待されている。大腸がん検診における過剰診断は、前がん病変である腺腫の検出による場合と大腸がんの早期発見による場合の両者で起こりうる[参考 7)]。平均的リスクの健常集団の前がん病変ポリープの有病率は 32%であり[参考 8)]、大腸がんに進展するのは 2-6%程度と推計されている[参考 9)]。大腸がんに進展しない大部分の病変は過剰診断に相当するが、個別のポリープのがん化の可能性を予測することはできない。このため、検出病変はすべて治療対象となり、過剰治療を誘発している。しかし、過剰診断の推計は大腸がんに限定されており、腺腫を対象とした推計は行われていない。

大腸がん検診の過剰診断の推計にはモデルと検診による過剰検出に基づく算出の両者が行われていた。モデル研究では便潜血検査の過剰診断推計にランダム化比較対照試験の結

果が活用されていた。過剰診断の推計方法は異なることから一律の比較はできず、確定的な結論は得られていないが、便潜血検査に比べ内視鏡検査の過剰診断が高い傾向にある。

1) 便潜血検査化学法

Luo らは便潜血検査化学法による Minnesota study をベースに、生涯にわたる大腸がん検診の結果をモデルにより 4 分類 (症状なし健常、検診による早期発見不可、検診による早期発見、過剰診断)して過剰診断割合を推計した [1]。中間期がんも含む検診によるがん検出総数を分母とすると、過剰診断は 6-9%であった。過剰診断は検診間隔が短いほど多く、検診開始年齢が高いほど増加した。また、男性に比べ女性に高い傾向がみられた。

Wieszczy らは Nottingham Study と NORCCAP の結果を既存モデル (MISCAN, CRC-SPIN, Sim-CRC)と条件設定の異なる 2 つのドイツ型モデルに外挿し、介入なしの対照群と介入群の大腸がん数の差を過剰診断として推計した [2]。過剰診断は、便潜血検査化学法では 2.0%から 7.6%と推計された。

2) 内視鏡検査

Wieszczy らは 1)で引用した便潜血検査化学法と同様のモデルを用いて、Sigmoidoscopy の過剰診断を 25.2%から 128.1%と推計した [2]。ドイツの大腸内視鏡検診によるモデル研究も検診データをもとに大腸がん検診の結果を 4 分類し (異常なし、Non-advanced Adenoma, Advanced Adenoma、大腸がん)、過剰診断を推計した [3]。10 年間の大腸がん検出総数は 42,682 例であり、このうち 4,500 例 (10.5%)が過剰診断であり、その割合は女性に比べ男性に高く 70%を占め、また加齢とともに増加していた。

国内研究では、excess incidence approach により国立がん研究センターの全大腸内視鏡検診受診者 3,786 例から大腸がん検診期待発見数と実測発見数を比較した場合、男性 1.19 倍、女性 1.96 倍であった [4]。両者の差分を過剰診断と仮定すると、その割合は 26.8%であった。本研究では全大腸内視鏡の prevalence screening が相当割合含まれているため、過大評価の可能性が高い。

3. 過剰治療

便潜血検査による大腸がん検診の普及に伴い、全大腸内視鏡検査も増加し、大腸がん・腺腫の検出率も増加している。腺腫は原則的には内視鏡的切除術で対応可能だが、外科手術 (腹腔鏡・開腹)が行われる場合もあり、それに伴う有害事象の発生の可能性もある。

スペインで行われた大腸がん検診に伴い実施された全大腸内視鏡検査 16,720 例から大腸がん 1,013 例を除いた 15,707 例のうち、162 例 (1.0%)に外科手術が行われていた [5]。外科手術の対象は腫瘍径が 12mm 以上、平坦型、sessile polyp などが 93%を占めていた。英国の便潜血検査化学法による大腸がん検診ではポリープ検出のあった 26,552 例のうち 121 人に外科手術が行われており(0.5%)、その対象は腫瘍径が 20mm 以上、sessile polyp であった [6]。フランスでは便潜血検査後の非悪性ポリープの手術率は 4.1%と比較的高く、腫瘍径、部位、組織などのほかに検査医による外科手術の必要性の有無についての判断が影響していた [7]。一方、米国では 2000 年から 15 年間の医療保険データでは 123 万件を超える大腸がんと非悪性ポリープの外科手術が確認され、そのなかで非悪性ポリープの外科手術が 25%を占めていた [8]。この間、全大腸内視鏡件数は 600-700 万件でほとんど変化していないが [9,10]、非悪性ポリープの外科手術率は 2000 年の 5.9 件(/10 万人)から 2014 年には 9.4(/10 万人)に増加した一方で、大腸がんの外科手術は減少していた。さらに非悪性ポリープ外科手術を行った 12,732 例中、術後 30 日以内の死亡率は 0.7%、主要な有害事象発生率は 14%であった [12]。

文献

1) 過剰診断

1. 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
2. Wieszczy P, Kaminski MF, Løberg M, Bugajski M, Michael 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
3. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Prevention, early detection, and overdiagnosis of colorectal cancer within 10 years of screening colonoscopy in Germany. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(4):717-23. doi: 10.1016/j.cgh.2014.08.036. PMID: 25218160
4. Hamashima C, Sobue T, Muramatsu Y, Saito H, Moriyama N, Kakizoe T. Comparison of observed and expected numbers of detected cancers in the research center for cancer prevention and screening program. Jpn J Clin Oncol. 2006;36(5):301-8. doi: 10.1093/jjco/hyl022. PMID: 16735372

2) 過剰治療

5. Cubiella J, González A, Almazán R, Rodríguez-Camacho E, Zubizarreta R, Lorenzo IPR. Overtreatment in nonmalignant lesions detected in a colorectal cancer screening program: a retrospective cohort study. BMC Cancer. 2021;21(1):869. doi: 10.1186/s12885-021-08606-w. PMID: 34325674
6. Lee TJW, Rees CJ, Nickerson C, Stebbing J, Abercrombie JF, McNally RJQ, Rutter MD. Management of complex colonic polyps in the English bowel cancer screening programme. Br J Surg. 2013;100(12):1633-9. doi: 10.1002/bjs.9282. PMID: 24264787
7. Le Roy F, Manfredi S, Hamonic S, Piette C, Bouguen G, Riou F, Bretagne JF. Frequency of and risk factors for the surgical resection of nonmalignant colorectal polyps: a population-based study. Endoscopy. 2016;48(3):263-70. doi: 10.1055/s-0034-1392976. PMID: 26340603
8. Peery AF, Cools KS, Strassle PD, McGill SK, Crockett SD, Barker A, Koruda M, Grimm IS. Increasing rates of surgery for patients with nonmalignant colorectal polyps in the United States. Gastroenterology. 2018;154(5):1352-60.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.003. PMID: 29317277
9. Joseph DA, Meester RGS, Zauber AG, Manninen DL, Winges L, Dong FB, Peaker B, van Ballegooijen M. Colorectal cancer screening: estimated future colonoscopy need and current volume and capacity. Cancer. 2016;122(16):2479-86. doi: 10.1002/cncr.30070. PMID: 27200481
10. Seeff LC, Richards TB, Shapiro JA, Nadel MR, Manninen DL, Given LS, Dong FB, Winges LD, McKenna MT. How many endoscopies are performed for colorectal cancer screening? :results from CDC's survey of endoscopic capacity. Gastroenterology. 2004;127(6):1670-7. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.051. PMID: 15578503
11. Peery AF, Shaheen NJ, Cools KS, Baron TH, Koruda M, Galanko JA, Grimm IS. Morbidity and mortality after surgery for nonmalignant colorectal polyps. Gastrointest Endosc. 2018;87(1):243-50.e2. doi: 10.1016/j.gie.2017.03.1550. PMID: 28408327

參考文獻

1. International Agency for Research on Cancer World Health Organization. IARC handbooks of cancer prevention. France: IARC Press
2. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M; the Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. 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
3. Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdetection with mammography screening: a systematic review. Lancet Oncol. 2007;8(12):1129-38. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70380-7. PMID: 18054882
4. Carter JL, Coletti RJ, Harris RP. Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: a systematic review of methods. BMJ. 2015;350:g7773. doi: 10.1136/bmj.g7773. PMID: 25569206
5. Etzioni R, Gulati R, Mallinger L, Mandelblatt J. Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. Ann Intern Med. 2013;158(11):831-8. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00008. PMID: 23732716
6. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, Paci E; EUROSCREEN Working Group. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. J Med Screen. 2012;19 Suppl 1:42-56. doi: 10.1258/jms.2012.012082. PMID: 22972810
7. Kalager M, Wieszczy P, Lansdorp-Vogelaar I, Corley DA, Bretthauer M, Kaminski MF. Overdiagnosis in colorectal cancer screening: time to acknowledge a blind spot. Gastroenterology. 2018;155(3):592-5. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.037. PMID: 30076834
8. 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
9. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Natural history of colorectal adenomas: birth cohort analysis among 3.6 million participants of screening colonoscopy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(6):1043-51. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0162. PMID: 23632815

VII-8.　CQ4_3. 不利益：便潜血陽性者の全大腸内視鏡偶発症

全大腸内視鏡は便潜血陽性者の精密検査として行われるが、侵襲的検査であり身体的、精神的負担が大きいだけでなく、出血や穿孔など時に生命を脅かす偶発症をきたすことがある。便潜血陽性者に行われ全大腸内視鏡に関連する偶発症について、Chandan らが行ったシステマティックレビューと統合解析の結果をまとめた[参考 1)]。

1. 採用文献の基準

検診目的で行われた便潜血検査化学法、もしくは便潜血検査免疫法で陽性となった患者に行われた全大腸内視鏡の結果を示した研究を対象としていた。スクリーニング検査に便中 DNA 検査を用いた研究、症例報告やケースシリーズ、18 歳未満が含まれる研究、英語以外で記載された論文は除外されていた。重複研究は最新のもの、もしくは最も適切で包括的なレポートを採用していた。

2. 個別研究の特徴(**表 1**)

Chandan らが行ったシステマティックレビュー[参考 1)]の採用文献数は 31 文献 [1-31)]で、対象者数は合計 13,863,777 例、大腸内視鏡が施行されたのは 756,019 例で、便潜血検査化学法陽性者が 184,522 例、免疫法陽性者が 571,497 例だった。スクリーニング検査に便潜血検査化学法を用いた報告が 17 件、免疫法が 14 件だった。文献の発行年は 1991 年から 2021 年で、27 文献が 2000 年以降の報告であった。研究デザインはランダム化比較対照試験が 8 件、前向きコホート研究が 13 件、後向きコホート研究が 10 件であった。28 件は欧米からの報告であり、他はアジアから 2 件、アフリカから 1 件だった。国別ではスペイン 5 件、イタリア 4 件、英国・フランスが 3 件、イングランド・米国・デンマーク・スウェーデンが 2 件、オランダ・オーストラリア・ノルウェー・スコットランド・スロベニア・中国・台湾・ナイジェリアから 1 件ずつ報告されていた。対象年齢は概ね 50 歳から 70 歳で、70 歳以上を集めた研究が 1 件認められ、対象年齢の記載がないものが 2 件あった。対象者数は最小が 125 人、最大が 5,308,336 人だった。男女比が記載された研究は 13 件だった。便潜血検査陽性者数が記載されていない報告が 3 件あった。

3. 便潜血検査陽性者全大腸内視鏡偶発症発生率の統合解析

統合解析にはランダム効果モデルが用いられていた便潜血検査陽性者の全大腸内視鏡偶発症発生率は、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)だった(**表 2**)。便潜血検査法別に解析すると、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)、免疫法陽性者は、穿孔 0.1%(95%CI: 0.10-0.21)、出血 0.3% (95%CI: 0.2-0.5)であった(**表 3**)。診断内視鏡 (ポリペクトミー未施行)に限定すると、便潜血検査化学法陽性者の偶発症発生率は穿孔 0.01% (95%CI: 0.00-0.01)、出血 0.01% (95%CI: 0.00-0.01)、免疫法陽性者は、穿孔 0.01% (95%CI: 0.00-0.08)、出血 0.33% (95%CI: 0.10-0.62)だった(**表 3**)。一方、ポリペクトミー施行例では、便潜血検査化学法陽性者の偶発症発生率は穿孔 0.21% (95%CI: 0.10-0.24)、出血 0.44% (95%CI: 0.12-0.64)、免疫法陽性者は、穿孔 0.12% (95%CI: 0.00-0.19)、出血 0.71% (9%CI: 0.20-1.11)だった(**表 3**)。Lin JS らのシステマティックレビューでは、便潜血検査陽性者に対す全大腸内視鏡 10,000 件あたりの偶発症発生数は、穿孔 5.4 (95% CI, 3.4-7.4)、重症出血 17.5 (95% CI, 7.6-27.5)と報告されていた[参考 2)]。

4. 国内の報告

日本消化器内視鏡学会は、2022 年 3 月に Japan Endoscopy Database (JED)白書を公開した[参考 3)]。JED 白書には、全国のデータ提供施設から報告された消化器がん数、治療件数、偶発症数などが公開されている。2018 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日には、全国のべ 327 施設から計 413,922 件の全大腸内視鏡のデータが報告されていた。検査目的が明確なものは計 201,709 件で、うち便潜血精査目的で行われた検査は 28,509 件と全体の 14.1%を占めていた。診断内視鏡の検査数は全 297,829 件で、そのうち検査中の偶発症発生率は穿孔 50 例 (0.02%)、出血 466 例 (0.16%)であった(**表 4**)。診断内視鏡における偶発症発生者のうち便潜血検査陽性者が含まれる割合は明らかにされていないが、前述したシステマティックレビューの診断内視鏡における偶発症発生率と比較しても、大差のない結果であった。

文献

1. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. 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
2. Bech K, Kronborg O, Fenger C. Adenomas and hyperplastic polyps in screening studies. World J Surg. 1991;15(1):7-13. doi: 10.1007/BF01658953. PMID: 1994609
3. Kewenter J, Brevinge H. Endoscopic and surgical complications of work-up in screening for colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 1996;39(6):676-80. doi: 10.1007/BF02056949. PMID: 8646956
4. Sung JJ, Chan FK, Leung WK, Wu JC, Lau JY, Ching J, To KF, Lee YT, Luk YW, Kung NN, Kwok SP, Li MK, Chung SC. Screening for colorectal cancer in Chinese: comparison of fecal occult blood test, flexible sigmoidoscopy, and colonoscopy. Gastroenterology. 2003;124(3):608-14. doi: 10.1053/gast.2003.50090. PMID: 12612899
5. UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. BMJ. 2004;329(7458):133. doi: 10.1136/bmj.38153.491887.7C. PMID: 15237087
6. Lee TJ, Rutter MD, Blanks RG, Moss SM, Goddard AF, Chilton A, Nickerson C, McNally RJ, Patnick J, Rees CJ. Colonoscopy quality measures: experience from the NHS Bowel Cancer Screening Programme. Gut. 2012;61(7):1050-7. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300651. PMID: 21940723
7. Quyn AJ, Fraser CG, Stanners G, Carey FA, Rees CJ, Moores B, Steele RJ. Scottish Bowel Screening Programme colonoscopy quality – scope for improvement? Colorectal Dis. 2018;20(9):O277-83. doi: 10.1111/codi.14281. PMID: 29863812
8. Robinson MH, Hardcastle JD, Moss SM, Amar SS, Chamberlain JO, Armitage NC, Scholefield JH, Mangham CM. The risks of screening: data from the Nottingham 125 ingapore 125 controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Gut. 1999;45(4):588-92. doi: 10.1136/gut.45.4.588. PMID: 10486370
9. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood: Minnesota Colon Cancer Control Study. N Engl J Med. 1993;328(19):1365-71. doi: 10.1056/NEJM199305133281901. PMID: 8474513
10. Saraste D, Martling A, Nilsson PJ, Blom J, Törnberg S, Hultcrantz R, Janson M. Complications

after colonoscopy and surgery in a population-based colorectal cancer screening programme. J Med Screen. 2016;23(3):135-40. doi: 10.1177/0969141315625701. PMID: 26940962

11. Vanaclocha-Espi M, Ibáñez J, Molina-Barceló A, Valverde-Roig MJ, Pérez E, Nolasco A, de la Vega M, de la Lastra-Bosch ID, Oceja ME, Espinàs JA, Font R, Pérez-Riquelme F, Arana-Arri E, Portillo I, Salas D; CRIBEA Group. Risk factors for severe complications of colonoscopy in screening programs. Prev Med. 2019;118:304-8. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.11.010. PMID: 30414944
12. Denis B, Gendre I, Weber S, Perrin P. Adverse events of colonoscopy in a colorectal cancer screening program with fecal immunochemical testing: a population-based observational study. Endosc Int Open. 2021;9(2):E224-32. doi: 10.1055/a-1324-2763. PMID: 33553585
13. Multicentre Australian Colorectal-neoplasia Screening (MACS) Group. A comparison of colorectal neoplasia screening tests: a multicentre community-based study of the impact of consumer choice. Med J Aust. 2006;184(11):546-50. doi: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00377.x. PMID: 16768659
14. Ellul P, Fogden E, Simpson CL, Nickerson CL, McKaig BC, Swarbrick ET, Veitch AM. Downstaging of colorectal cancer by the national bowel cancer screening programme in England: first round data from the first centre. Colorectal Dis. 2010;12(5):420-2. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.02069.x. PMID: 19843116
15. Gupta S, Saunders BP, Fraser C, Kennedy RH, Ignjatovic A, Sala S, Marshall S, Suzuki N, Vance M, Thomas-Gibson S. The first 3 years of national bowel cancer screening at a single UK tertiary centre. Colorectal Dis. 2012;14(2):166-73. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02567.x. PMID: 21689280
16. Kistler CE, Kirby KA, Lee D, Casadei MA, Walter LC. Long-term outcomes following positive fecal occult blood test results in older adults: benefits and burdens. Arch Intern Med. 2011;171(15):1344-51. doi: 10.1001/archinternmed.2011.206. PMID: 21555655
17. Binefa G, García M, Milà N, Rodríguez L, Rodríguez-Moranta F, Guardiola J, Moreno V. Colonoscopy quality assessment in a mass population screening programme based on faecal occult blood test. Rev Esp Enferm Dig. 2013;105(7):400-8. doi: 10.4321/s1130-01082013000700005. PMID: 24206550
18. Hassan C, Senore C, Radaelli F, De Pretis G, Sassatelli R, Arrigoni A, Manes G, Amato A, Anderloni A, Armelao F, Mondardini A, Spada C, Omazzi B, Cavina M, Miori G, Campanale C, Sereni G, Segnan N, Repici A. Full-spectrum (FUSE) versus standard forward-viewing colonoscopy in an 126ingapore colorectal cancer screening programme. Gut. 2017;66(11):1949-55. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311906. PMID: 27507903
19. Zorzi M, Hassan C, Battagello J, Antonelli G, Pantalena M, Bulighin G, Alicante S, Meggiato T, Rosa-Rizzotto E, Iacopini F, Luigiano C, Monica F, Arrigoni A, Germanà B, Valiante F, Mallardi B, Senore C, Grazzini G, Mantellini P; ItaVision Working Group. Adenoma detection by endocuff-assisted versus standard colonoscopy in an organized screening program: the "ItaVision" randomized controlled trial. Endoscopy. 2022;54(2):138-47. doi: 10.1055/a-1379-6868. PMID: 33524994
20. Dancourt V, Lejeune C, Lepage C, Gailliard MC, Meny B, Faivre J. Immunochemical faecal occult blood tests are superior to guaiac-based tests for the detection of colorectal neoplasms. Eur J Cancer. 2008;44(15):2254-8. doi: 10.1016/j.ejca.2008.06.041. PMID: 18760592
21. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas 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

22. Denters MJ, Deutekom M, Essink-Bot ML, Bossuyt PM, Fockens P, Dekker E. FIT false-positives in colorectal cancer screening experience psychological distress up to 6 weeks after colonoscopy. Support Care Cancer. 2013;21(10):2809-15. doi: 10.1007/s00520-013-1867-7. PMID: 23729229
23. Parente F, Boemo C, Ardizzoia A, Costa M, Carzaniga P, Ilardo A, Moretti R, Cremaschini M, Parente EM, Pirola ME. Outcomes and cost evaluation of the first two rounds of a colorectal cancer screening program based on immunochemical fecal occult blood test in northern Italy. Endoscopy. 2013;45(1):27-34. doi: 10.1055/s-0032-1325800. PMID: 23254404
24. Tepeš B, Bracko M, Novak Mlakar D, Stefanovic M, Stabuc B, Frkovic Grazio S, Maucec Zakotnik J. Results of the FIT-based national colorectal cancer screening program in Slovenia. J Clin Gastroenterol. 2017 ;51(6):e52-9. doi: 10.1097/MCG.0000000000000662. PMID: 27552327
25. Arana-Arri E, Imaz-Ayo N, Fernández MJ, Idigoras I, Bilbao I, Bujanda L, Bao F, Ojembarrena E, Gil I, Gutiérrez-Ibarluzea I, Portillo I. Screening colonoscopy and risk of adverse events among individuals undergoing fecal immunochemical testing in a population-based program: a nested case-control study. United European Gastroenterol J. 2018;6(5):755-64. doi: 10.1177/2050640618756105. PMID: 30083338
26. Mikkelsen EM, Thomsen MK, Tybjerg J, Friis-Hansen L, Andersen B, Jørgensen JCR, Baatrup G, Njor SH, Mehnert F, Rasmussen M. Colonoscopy-related complications in a nationwide immunochemical fecal occult blood test-based colorectal cancer screening program. Clin Epidemiol. 2018; 10: 1649-55. doi: 10.2147/CLEP.S181204. PMID: 30519113
27. Portillo I, Idigoras I, Bilbao I, Arana-Arri E, Fernández-Landa MJ, Hurtado JL, Sarasaqueta C, Bujanda L; EUSKOLON study investigators. Colorectal cancer screening program using FIT: quality of colonoscopy varies according to hospital type. Endosc Int Open. 2018;6(9):E1149-56. doi: 10.1055/a-0655-1987. PMID: 30211306
28. Benazzato L, Zorzi M, Antonelli G, Guzzinati S, Hassan C, Fantin A; Veneto Screening Endoscopists Working Group. Colonoscopy-related adverse events and mortality in an Italian organized colorectal cancer screening program. Endoscopy. 2021;53(5):501-8. doi: 10.1055/a-1228-9225. PMID: 32725616
29. Hsu WF, Chang CY, Chang CC, Chang LC, Chen CH, Lin CC, Lin YM, Lee CL, Wu HY, Lee HC, Lee YC, Su MY, Lin LJ, Chia SL, Wu MS, Chiu HM; Colonoscopy Quality Assurance Joint Working Group of Taiwan Colorectal Cancer Screening Program and Digestive Endoscopy Society of Taiwan. Risk of colonoscopy-related complications in a fecal immunochemical test-based population colorectal cancer screening program. Endoscopy. 2022;54(3):290-8. doi: 10.1055/a-1328-5126. PMID: 33271603
30. Denis B, Gendre I, Weber S, Perrin P. Adverse events of colonoscopy in a colorectal cancer screening program with fecal immunochemical testing: a population-based observational study.

Endosc Int Open. 2021;9(2): E224-32. doi: 10.1055/a-1324-2763. PMID: 33553585
31. Knapp GC, Alatise O, Olopade B, Samson M, Olasehinde O, Wuraola F, Odujoko OO, Komolafe AO, Arije OO, Castle PE, Smith JJ, Weiser MR, Kingham TP. Feasibility and performance of the fecal immunochemical test (FIT) for average-risk colorectal cancer screening in Nigeria. PloS One. 2021;16(1): e0243587. doi: 10.1371/journal.pone.0243587. PMID: 33434195

参考文献

1. 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
2. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, Bean SI, Blasi PR. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. JAMA. 2021;325(19):1978-98. doi: 10.1001/jama.2021.4417. PMID: 34003220
3. 日本消化器内視鏡学会. JED 白書. https://www.jges.net/medical/content/jed_whitepaper

表 1. 統合解析に採用された研究の特徴

著者 発行年	国	研究 デザイン	検査法 (キット)	対象年齢 (y)	対象者数	男性/女性	陽性者数	TCS 実施者	穿孔件数	穿孔率 (%)	出血件数	出血率 (%)	死亡件数	死亡率 (%)
Gondal, 2003 [1)]	Norway	RCT	gFOBT (FlexSure OBT)	50-64	6,266	3,043/ 3,223	2,524	2,821	6	0.21	4	0.14		0.000
Bech, 1991 [2)]	Denmark	RCT	gFOBT (Hemoccult-II)	NR	30,970	NR	374	329	0	0.00	0	0.00	0	0.000
Kewenter, 1996 [3)]	Sweden	RCT	gFOBT (Hemoccult-II)	60-64	68,306	NR	NR	190	2	1.05	1	0.53		0.000
Sung, 2003 [4)]	China	Prospective cohort	gFOBT (Hemoccult-II)	56.5±5.4 (mean)	505	224/ 281	101	476	0	0.00	1	0.21		0.000
UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group, 2004 [5)]	Scotland	Prospective cohort	gFOBT (Hemascreen)	50-69	271,646	NR	5,050	3,700	2	0.05	0	0.00		0.000
Lee, 2012 [6)]	England	Prospective cohort	gFOBT (Hemascreen)	mean 66 (60–92)	2,269,983	NR	45,400	36,460	35	0.10	155	0.43		0.000
Quyn, 2018 [7)]	UK	Retrospective cohort	gFOBT (Hemascreen)	50-74	5,308,336	NR	68,140	53,332	45	0.08	213	0.40	1	0.002
Robinson, 1999 [8)]	England	RCT	gFOBT (Haemoccult)	45-74	75,253	NR	960	1,474	5	0.34	1	0.07		0.000
Mandel, 1993 [9)]	USA	RCT	gFOBT	50-80	46,551	22,367/ 24,184	NR	12,246	4	0.03	11	0.09		0.000
Saraste,2016 [10)]	Sweden	Retrospective cohort	gFOBT	60-69	3,522	NR	3,522	2,984	4	0.13	18	0.60		0.000
Vanaclocha-Espi, 2019 [11)]	Spain	Retrospective cohort	gFOBT	50-70	48,730	28,402/ 20,328	48,730	48,730		0.00		0.00		0.000

Denis, 2021 [12]	France	Retrospective cohort	gFOBT	62.6±7.0 (mean)	17,152	9,525/ 7,627	NR	17,871	20	0.11	69	0.39		0.000
MACS, 2006 [13]	Australia	RCT	gFOBT	50-54 or 65-69	125	NR	4	4		0.00		0.00		0.000
Ellul, 2010 [14]	UK	Prospective cohort	gFOBT	60-69	55,931	NR	1,191	1,039	0	0.00	3	0.29		0.000
Gupta, 2012 [15]	UK	Prospective cohort	gFOBT	60-69	42,523	8,841/ 33,682	1,488	1,057	1	0.09	8	0.76		0.000
Kistler, 2011 [16]	USA	Prospective cohort	gFOBT	＞70	212	211/1	212	118	0	0.00	3	2.54	1	0.847
Binefa, 2013 [17]	Spain	Retrospective cohort	gFOBT	50-69	193,093	NR	292 (FOBT), 1,584 (FIT)	1,691	3	0.18	15	0.89		0.000
Hassan, 2017 [18]	Italy	RCT	FIT (St. Colonoscopy)	60.4±6.06 (mean)	330	170/160	330	330		0.00		0.00		0.000
			FIT (FUSE)	60.1±6.16 (mean)	328	166/162	328	328	0	0.00	3	0.91		0.000
Zorzi, 2022 [19]	Italy	Prospective cohort	FIT (St. Colonoscopy)	60.1±6.67 (mean)	905	487/418	905	905		0.00		0.00		0.000
			FIT (Endocuff)	60.2±6.52 (mean)	908	488/420	908	908	1	0.11	3	0.33		0.000
Dancourt, 2008 [20]	France	Prospective cohort	FIT	50-74	17,215	7,868/ 9,347	1,205	932	0	0.00	0	0.00	0	0.000
Quintero, 2012 [21]	Spain	RCT	FIT	59.3±5.6 (mean)	26,599	12,156/ 14,443	675	587	0	0.00	8	1.36	0	0.000
Denters, 2013 [22]	Netherlands	Prospective cohort	FIT	50-74	5,367	NR	424	373	0	0.00	1	0.27		0.000
Parente, 2013 [23]	Italy	Prospective cohort	FIT	50-69	159,702	NR	4,981	4,373	2	0.05	29	0.66		0.000
Tepes, 2017 [24]	Slovenia	Prospective cohort	FIT	50-69	303,343	NR	15,310	13,919	7	0.05	4	0.03		0.000
Arana-Arri, 2018 [25]	Spain	Retrospective cohort	FIT	61.7±5.4 (mean)	669,806	NR	42,163	39,254	106	0.27	245	0.62		0.000

Mikkelsen, 2018 [26]	Denmark	Retrospective cohort	FIT	NR	14,671	NR	14,671	14,712	15	0.10	60	0.41		0.000
Portillo, 2018 [27]	Spain	Prospective cohort	FIT	49-69	1,377,398	NR	56,548	48,759	148	0.30	330	0.68	1	0.002
Benazzato, 2021 [28]	Italy	Retrospective cohort	FIT	50-70	2,437,792	NR	111,677	117,881	65	0.06	281	0.24	15	0.013
Hsu, 2022 [29]	Taiwan	Retrospective cohort	FIT	60.3±6.3 (mean)	214,955	115,383/ 99,572	214,955	319,114	277	0.09	2,125	0.67		0.000
Denis, 2021 [30]	France	Retrospective cohort	FIT	63±7.1 (mean)	194,975	NR	9,450	9,061		0.00		0.00		0.000
Knapp 2021 [31]	Nigeria	Prospective cohort	FIT	51(IQR 46–58)	379	110/269	68	61	0	0.00	0	0.00	0	0.000

St. Colonoscopy: Standard colonoscopy, FUSE: Full spectrum endoscopy

表 2. 便潜血陽性者の全大腸内視鏡による偶発症発生率

偶発症	研究数	偶発症数	TCS 施行数	発生率(95% CI)
穿孔	18	558	414,084	0.13% (0.09-0.21)
出血	19	1,419	411,356	0.3% (0.2-0.4)
死亡	8	18	347,602	0.01% (0.00-0.01)

表 3. 便潜血検査法別の全大腸内視鏡による偶発症発生率

偶発症	全内視鏡		診断内視鏡(ポリペクトミー未施行)		治療内視鏡(ポリペクトミー施行)	
	gFOBT cohort (95% CI)	FIT cohort (95% CI)	gFOBT cohort (95% CI)	FIT cohort (95% CI)	gFOBT cohort (95% CI)	FIT cohort (95% CI)
穿孔	0.11% (0.11-0.12)	0.1% (0.10-0.21)	0.01% (0.00-0.01)	0.01% (0.00-0.08)	0.21% (0.10-0.24)	0.12% (0.00-0.19)
出血	0.3% (0.1-0.4)	0.3% (0.2-0.5)	0.01% (0.00-0.01)	0.33% (0.10-0.62)	0.44% (0.12-0.64)	0.71% (0.20-1.11)
死亡	0.0001% (0.0000-0.0002)	0.0001% (0.0000-0.0002)	NR		NR	

NR: Not reported

表 4. JED 白書による診断内視鏡の偶発症発生率

報告年	登録施設数	大腸内視鏡検査数	検査目的記載あり	便潜血精査の件数 (%)	診断内視鏡検査数	診断内視鏡中穿孔数 (%)	診断内視鏡中出血数 (%)
2018 年	21	44,309	34,499	3,015 (8.1)	31,284	2 (0.01)	44 (0.14)
2019 年	65	90,127	54,907	6,734 (11.8)	65,036	8 (0.01)	76 (0.12)
2020 年	241	279,486	112,303	18,760 (16.4)	201,509	40 (0.02)	346 (0.17)
計	327	413,922	201,709	28,509 (14.1)	297,829	50 (0.02)	466 (0.16)

VII-9.　CQ4_4. 不利益：精神的負担

便潜血検査では直接的に重篤な偶発症は発生しないが、便検査に対する嫌気[1, 2)]や陽性判定による不安をはじめとした精神的負担が報告されている。また、検査に対する精神的不安やストレスが精密検査や次回のがん検診の受診バリアや検診モダリティの選択にも影響するため、併せて検討している研究も多い。

1. 精神的不安

大腸がん検診のなかでも特に便潜血検査に関連する精神的不安に関して調査票を使った量的研究 8 件が採用された[3-10)]。2 研究は便潜血検査と S 状結腸鏡の二つの検診モダリティによる心理的影響と健康関連 QOL (HRQOL) を検討していた[3, 4)]。Kirkøen ら S 状結腸鏡と便潜血検査免疫法の結果別に検査前と 1 年後の不安・抑うつ、HRQOL の推移を検討した。便潜血検査免疫法陽性であっても検査前と 1 年後の不安・抑うつレベルに有意差はなかった[3, 4)]。ほかの 6 研究は便潜血検査の結果による精神的な影響の違いに注目していた。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た。特に便潜血検査偽陽性の精神的な苦痛を検討した研究も 2 件報告されていた。Denters らは Psychological Consequences Questionnaire (PCQ) を縦断的に用いて、偽陽性の精神的な影響を調べた。偽陽性例では PCQ の感情的ドメイン、身体的ドメインのスコアは改善したが、社会的ドメイン (我慢している、職場に行きづらい、人に会いづらいなど) は改善しなかった[7)]。Vermeer らも便潜血検査偽陽性による不安は大腸内視鏡検査後 6 か月で改善していたが、がんに対する心配が 17%で継続していたことを報告した[10)]。

2. 受診への障壁 (バリア)

精神的不安を含めて様々な要因ががん検診受診の障壁 (バリア) となる。便潜血検査のバリア、またはがん検診を受診した理由を検討した研究は 10 件[2, 11-19)]。Gordon らは、研究対象者を、3 年連続がん検診受診 (Continuers)、最初の 2 年は受診せず 3 年目のみ受診 (Converts)、3 年連続受診せず (Nonusers)の 3 群に分け、がん検診を受けた理由、受けなかった理由を検討した。Nonusers が便潜血検査免疫法郵送法によるがん検診を受けなかった理由として、不快・嫌悪・恥ずかしさ (59.6%)、検診は不要 (32.9%)、諦め・恐れ (15.5%)、キットを使うのが難しい (14.5%) 等を挙げていた[15)]。Clarke[12)] や Javadzade[14)]の研究でも不快、恐れ等の否定的な感情が受診バリアとなっていた。

便潜血検査免疫法は化学法とは異なり、検査前の食事制限や内服薬制限が不要という利点がある。そのため、化学法と免疫法で大腸がん検診の受診意図を比較検討した研究があった。ランダムに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ところ、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かった[2]。

3. その他のアウトカム (健康関連 QOL)

近年健康関連 QOL (HRQOL) はがん検診を含む医療ケアやサービスの効果を測定する目的で使用されるようになっている。便潜血検査による HRQOL への影響を調べた研究は 2 件報告されている[3, 20]。いずれもランダム化比較対照試験の付随研究であり、便潜血検査の結果別に身体機能や心の健康等の HRQOL 下位尺度スコアを縦断的に比較検討していた。Kirkøen らは検診の結果別にベースライン調査と 1 年後の調査で HRQOL 下位尺度スコアの平均値を比較した。検診結果にかかわらず、有意差は認められなかった[3]。一方、Kapidzic らは便潜血検査陽性者の SF-12 身体機能ドメインにおいて有意にスコアが低く、24 か月以上経過しても改善しなかったと報告している[20]。

文献

1. Davis M, Oaten M, Occhipinti S, Chambers SK, Stevenson RJ. An investigation of the emotion of disgust as an affective barrier to intention to screen for colorectal cancer. Eur J Cancer Care (Engl). 2017;26(4). doi: 10.1111/ecc.12582. PMID: 27704647
2. 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
3. Kirkøen B, Berstad P, Botteri E, Bernklev L, El-Safadi B, Hoff G, et al. Psychological effects of colorectal cancer screening: participants vs individuals not invited. World J Gastroenterol. 2016;22(43):9631-41. doi: 10.3748/wjg.v22.i43.9631. PMID: 27920484
4. Kirkøen B, Berstad P, Botteri E, Avitsland TL, Ossum AM, de Lange T, et al. Do no harm: no psychological harm from colorectal cancer screening. Br J Cancer. 2016;114(5):497-504. doi: 10.1038/bjc.2016.14. PMID: 26867161
5. Bobridge A, Bampton P, Cole S, Lewis H, Young G. The psychological impact of participating in colorectal cancer screening by faecal 134ingap-chemical testing:the Australian experience. Br J Cancer. 2014;111(5):970-5. doi: 10.1038/bjc.2014.371. PMID: 24983363
6. Laing SS, Bogart A, Chubak J, Fuller S, Green BB. Psychological distress after a positive fecal occult blood test result among members of an integrated healthcare delivery system. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014;23(1):154-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0722. PMID: 24220914
7. Denters MJ, Deutekom M, Essink-Bot ML, Bossuyt PM, Fockens P, Dekker E. FIT false-positives in colorectal cancer screening experience psychological distress up to 6 weeks after colonoscopy. Support Care Cancer. 2013;21(10):2809-15. doi: 10.1007/s00520-013-1867-7.

PMID: 23729229

8. Brasso K, Ladelund S, Frederiksen BL, Jørgensen T. Psychological distress following fecal occult blood test in colorectal cancer screening:a population-based study. Scand J Gastroenterol. 2010;45(10):1211-6. doi: 10.3109/00365521.2010.485355. PMID: 20443744
9. O'Reilly SM, Hughes KN, Mooney T, Fitzpatrick P, O'Donoghue D, McNally S, et al. Characteristics and attitudes of first round invitees in the Irish National Colorectal Cancer Screening Programme. Frontline Gastroenterol. 2021;12(5):374-9. doi:10.1136/flgastro-2020-101417. PMID: 35401954
10. Vermeer NCA, van der Valk MJM, Snijders HS, Vasen HFA, Gerritsen van der Hoop A, Guicherit OR, et al. 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
11. Green BB, BlueSpruce J, Tuzzio L, Vernon SW, Aubree Shay L, Catz SL. Reasons for never and intermittent completion of colorectal cancer screening after receiving multiple rounds of mailed fecal tests. BMC Public Health. 2017;17(1):531. doi: 10.1186/s12889-017-4458-6. PMID: 28558663
12. Clarke N, Gallagher P, Kearney PM, McNamara D, Sharp L. Impact of gender on decisions to participate in faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening: a qualitative study. Psychooncology. 2016;25(12):1456-62. doi: 10.1002/pon.4085. PMID: 26864167
13. Davis TC, Morris J, Rademaker A, Ferguson LA, Arnold CL. Barriers and facilitators to colorectal cancer screening among rural women in community clinics by Heath Literacy. J Womens Health Issues Care. 2017;6(6):1000292. doi: 10.4172/2325-9795.1000292. PMID: 29568788
14. Javadzade SH, Reisi M, Mostafavi F, Heydarabadi AB, Tavassoli E, Sharifirad G. Barriers related to fecal occult blood test for colorectal cancer screening in moderate risk individuals. J Educ Health Promot. 2014;3:120. doi: 10.4103/2277-9531.145928. PMID: 25540793
15. 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
16. van Rijn AF, van Rossum LG, Deutekom M, Laheij RJ, Fockens P, Bossuyt PM, et al. Low priority main reason not to participate in a colorectal cancer screening program with a faecal occult blood test. J Public Health (Oxf). 2008;30(4):461-5. doi: 10.1093/pubmed/fdn063. PMID: 18716047
17. Chapple A, Ziebland S, Hewitson P, McPherson A. What affects the uptake of screening for bowel cancer using a faecal occult blood test (FOBt): a qualitative study. Soc Sci Med.

2008;66(12):2425-35. doi: 10.1016/j.socscimed.2008.02.009. PMID: 18358581

18. Janz NK, Lakhani I, Vijan S, Hawley ST, Chung LK, Katz SJ. Determinants of colorectal cancer screening use, attempts, and non-use. Prev Med. 2007;44(5):452-8. doi: 10.1016/j.ypmed.2006.04.004. PMID: 17196247
19. Mandelson MT, Curry SJ, Anderson LA, Nadel MR, Lee NC, Rutter CM, et al. Colorectal cancer screening participation by older women. Am J Prev Med. 2000;19(3):149-54. doi: 10.1016/s0749-3797(00)00193-8. PMID: 11020590
20. Kapidzic A, Korfage IJ, van Dam L, van Roon AH, Reijerink JC, Zauber AG, et al. Quality of life in participants of a CRC screening program. Br J Cancer. 2012;107(8):1295-301. doi: 10.1038/bjc.2012.386. PMID: 22955850

表 1. 精神的不安

文献番号	4	5	7	8
国	ノルウェー	オーストラリア	オランダ	デンマーク
対象者数	1,377	301	10,265	507
対象者	50-74 歳、ノルウェー南東部居住者	50-76 歳のがん検診受診者より FIT 陽性者と陰性者	50-74 歳のがん検診受診者	50-75 歳のがん検診受診者より FOBT 陽性者と陰性者
検診のモダリティ	FIT/FS	FIT	FIT 郵送法	FOBT
研究デザイン (量的/質的)	RCT	コホート研究	コホート研究	コホート研究
調査時期	研究案内発送時/初回案内の 1 年後	FIT 陽性者: ①陽性結果通知後・TCS 前、②TCS 後、③陽性結果通知後より 1 年 FIT 陰性者: ①陰性結果通知後、②陰性結果通知後より 1 年	FIT のキットを郵送してから 2 週間後に初回の PCQ を実施 (結果を知っている人・いない人、検査を実施済みの人・未実施の人を含むが、区別できるようにしている) FIT 陽性者には TCF 前と TCF 実施後 4 週後の 2 回追加アンケートを実施	①FOBT 結果通知時、②3 か月後、③12 か月後
質問票 (量的調査の場合)	HADS (抑うつと不安)/SF-12 (HRQOL)	Demographic Information Survey、SF36、 STAI、多次元 Health Lotus of Control、 Decision Evaluation Scale、CRC risk	PCQ 感情のドメイン、社会性のドメイン、身体的なドメインでそれぞれスコア化し、総スコアも算出	SCL92 (the short version of the symptom check-list 92),、がん検診に対する態度に関する調査票
アウトカム	長期の不安・抑うつ・HRQOL	QOL、 不安と抑うつ、健康統制感、がん検診受診決断の満足度、大腸がんリスク認知	がん検診による精神的な有害事象	不安、抑うつ、身体化 (心理的不安が頭痛や腹痛などの身体症状に転換されること)
結果コメント	検診結果別と検診モダリティ別の解析では、いずれのモダリティ・検査結果においても 1 年後の HADS スコアの有意差はなかった	FIT 陰性者は陽性者に比べて、結果通知後も 1 年後も有意に QOL が高く、不安、怒り、抑うつは低かった 1 年過ぎると、陽性者の不安と抑うつ、健康統制感は改善したが、大腸がんリスク認知は高いままであった	初回調査では FIT 陽性はいずれのドメインも有意に高スコア 2 回目調査では、感情のドメイン以外のスコアは低下 3 回目調査では、TCF 陰性者 (FIT 偽陽性) の経時的なスコア変化では、社会的なドメインを除いて、その他のスコアは改善。TCF 陽性者では、感情のドメインのみ改善した	初回調査はいずれのドメインも陽性群で有意に高スコア 3 か月後は不安ドメインのみ高スコア 12 か月後は陽性群と陰性群との差なし 陽性群は、TCS 結果にかかわらず、不安ドメインは低下するが、身体化ドメインはあまり変化しない
その他	the BCSN pilot study 11-740_180 と同じ枠組み		偽陽性	フィージビリティ研究の一部

表 2. 受診バリア

文献番号	2	12	14	15	18
国	イギリス	アイルランド	イラン	米国	米国
対象者数	200	47	196	1,043	488
対象者	50 歳以上のスコットランド居住者	50-74 歳、がん検診受診者と未受診者	50 歳以上、がん検診受診者と未受診者	52-76 歳、3 年連続検診受診(Continuers)、最初の 2 年は受診せず 3 年目のみ受診(Converts)、3 年連続受診せず (Nonusers)の 3 群比較	50 歳以上、Non-users, attempters only, attempter users (3 年以内に最低 1 回検診を予約し、最低 1 回受診)、users only (3 年以内に予約し、必ずがん検診を受診)
検診のモダリティ	FIT、 gFOBT	FIT	FOBT	FIT(郵送法)	FOBT,、TCS、FS、combinations
研究デザイン(量的/質的)	Within-subjects randomized trials、gFOBT と FIT キットを提示する順番をランダム化	質的研究	横断研究	横断研究	横断研究
質問票(量的調査の場合)	がん検診受診意図は独自調査票、嫌悪感は the Disgust Propensity and Sensitivity Scale-Revised (DPSS-R)		独自調査票	独自調査票	独自調査票
調査した項目	検診を受けて返送する意図、便検査への嫌悪、検査の簡便さ	FIT 検診受診の決定要因の男女差	HBM をもとに、がん検診受診と関連する認知バリア perceived barriers	質的調査で明らかにした FOBT を受ける理由、受けなかった理由に関連する要因	①FOBT、FS、 TCS 特異的な検診受診行動、②がん検診完遂を干渉する因子、③検診受診の決定要因、④ preference、⑤一般的な特性
結果コメント	gFOBT と FIT の説明書を読んでもらってから、両者を比較したとき、FIT は検査の簡便度スコアは高く、嫌悪に	①環境とリソース、②能力への信頼、③結果への信頼、④感情、	FOBT を受けた動機は①身近な人のがん罹患、②これまでの女性の	がん検診を受けるようになった理由は、医師からの勧め、パートナ	検診受診に重要な因子として、①心理的要因、②プロセスや検査の

	関するスコアは低く、受診する意図も高い FIT を検診に導入すると、受診率が上がるかもしれない	⑤社会的な影響、⑥知識、の 6 ドメインががん検診受診に影響 男性の未受診者は諦めで、知識が少ない、がんや FIT に対する誤解が多い 女性の未受診者は FIT、がん、社会的な影響、医療職への消極的な態度、思いと感情を持つ一方、自分の健康に対して過度に自信あり	がん検診プログラムの肯定的な経験、③良い市民であること、④以前の消化器症状、⑤ほかの人からの勧奨受けなかった理由として、①健康だと思う、②結果への恐れ、③時間がない、④便を触ることへの嫌悪、⑤検体を郵送することや指示を間違えることへの心配、⑥過去の TCS の経験や恐れ	ーからの要望など がん検診を受けない理由は、不快・嫌悪・恥ずかしさ、検診は不要、諦め・恐れなど	特性、 検診の受診状況にかかわらず、「結果が正確」であることが最も重要 Non-users や attempters only は心理的要因を重要に考えている (不安、恥ずかしい等) 検診完遂阻害要因としては、FOBT では「忘れる」、TCS は「痛みへの恐れ」、FS は「痛みへの恐れ・恥ずかしい」が多い

表 3. 健康関連 QOL 関連

文献番号	3)	20
国	ノルウェー	オランダ
対象者数	24,146,920	1,287
対象者	50-74 歳、ノルウェー南東部居住者	平均的リスクの 50-74 歳、オランダ南西部の居住者
検診のモダリティ	FOBT/FS	FOBT/FS
研究デザイン (量的/質的)	RCT	RCT
調査時期	研究案内発送時/初回案内の 1 年後	検査結果判明時、4-12 か月後、13-24 か月後、24 か月後以降
質問票 (量的調査の場合)	HADS (抑うつと不安)/SF-12 (HRQOL)	SF-12 と EQ-5D、STAI-6、PCQ、CWS
調査した項目	長期の不安・抑うつ・HRQOL	HRQOL 包括的不安 CRC 検診特異的な不安 認知されたがんリスク
結果コメント	検診結果別と検診モダリティ別の解析では、1 年後の HADS/SF-12 の 8 下位尺度の平均値に有意差はなかった	FIT 陽性者 SF-12 の身体的ドメインスコアが有意に悪く、一般的な不安、CRC 検診特異的な不安も有意に悪かった これらは 12 か月過ぎても改善しなかった
その他	the BCSN pilot study	COREROI-, II 研究の付随研究

VIII. 科学的根拠：全大腸内視鏡

VIII-1. CQ1_1. 有効性評価 (S 状結腸鏡)

硬性 S 状結腸鏡を用いた大腸がん検診は、1990 年代に症例対照研究など[参考 1-3)]が行われた。S 状結腸鏡、硬性 S 状結腸鏡から flexible sigmoidoscopy へと改善し、現在では全大腸内視鏡が取って代わっている。現在は国内外で新規製品は販売されておらず、国内では検診として用いているのはごく一部の施設に限定される。S 状結腸鏡は欧米で行われたランダム化比較対照試験により有効性が確立したことから、観察研究の評価は行わなかった。

1. 個別研究

S 状結腸鏡によるランダム化比較対照試験は、英国 (UKFSST) [1-4)]、イタリア (SCORE) [5-7)]、ノルウェー (NORCCAP) [8-11)]、米国 (PLCO) [12-14)]で行われた。全研究で 10 年以上の追跡を行っており、大腸がん死亡率減少効果を認めている (**表 1**)。対象者数は、最も早期に開始した SCORE 研究で両群約 17,000 人であったが、ほかの研究は 10 万人以上を有する大規模な研究となった。ヨーロッパ研究の対象年齢は 55-64 歳だが、米国 PLCO では 55-74 歳を対象としている。介入方法は、ヨーロッパ研究ではベースラインの 1 回に限定されているが、米国 PLCO ではベースラインと 3 年あるいは 5 年後の 2 回の介入を行い、16 年間追跡した S 状結腸鏡による大腸がん検診の有効性は、4 研究の効果はほぼ一致し、大腸がん罹患率・死亡率減少効果を認めた。また、全死因死亡率は 3 研究で介入群・対照群に有意差はなかった。

1) 年齢

4 研究の対象年齢は異なるが、若年層と高齢層に大別して大腸がん罹患率・死亡率が検討されている (**表 2**)。50 代を中心とした若年層では大腸がん罹患率減少効果が 4 研究で認められ、60 歳以上を含む高齢層でも 3 研究ではほぼ同等程度の大腸がん罹患率が減少していた。一方、統計学的に有意な大腸がん死亡率少効果は UKFSST のみであった。UKFSST では、若年層 (55-59 歳) (Hazard Ratio=0.67, 95%CI: 0.55-0.81)と高齢層 (60-64 歳) (Hazard Ratio=0.72, 95%CI: 0.62-0.84)の両者で統計学的に有意な減少を認めた。[4)]

2) 性別

性別の解析では、大腸がん罹患率・死亡率ともに男性では有意な減少を認めたが、女性では統計学的に有意差を認めた研究は UKFSST に限定された(**表 3**)。ノルウェー研究 (NORCCAP)では、男性では、34%の大腸がん罹患率減少効果 (Hazard Ratio=0.66, 95%CI: 0.57-0.78)、37%の大腸がん死亡率減少効果 (Hazard Ratio=0.63, 95%CI: 0.47-0.83)を認めたが、女性では大腸がん罹患率 (Hazard Ratio=0.92, 95%CI: 0.79-1.07)・死亡率 (Hazard Ratio=1.01, 95%CI: 0.77-1.33)ともに統計学的に有意な減少を認められなかった。[11)]

3) 部位

部位別に遠位・近位大腸の検討では、全 4 研究において遠位では統計学的に有意な大腸がん罹患率減少効果を認めているが、近位での統計学的に有意な大腸がん罹患率減少効果は観察されなかった **(表 4)**。大腸がん死亡率減少効果についても 3 研究では同様に遠位での有意な減少があったが、近位では NORCCAP を除き統計学的に有意な減少は確認できなかった。

4) 追跡期間

S 状結腸鏡の効果は 10 年を超えてもほぼ同等な効果が維持されていた **(表 5)**。イタリアで行われた SCORE study は、罹患は初回 10.5 年、延長して 15.4 年の追跡を行ったが、両者ともに約 20%の大腸がん罹患率減少を認めた (Rate Ratio=0.81, 95%CI: 0.71-0.93)[6,7]。さらに、大腸がん死亡については初回 11.4 年、延長して 18.8 年の追跡を行ったが、両者とも 22%の大腸がん罹患率減少を認めた (Rate Ratio=0.78, 95%CI: 0.61-0.98)。ヨーロッパ 3 研究では、ベースラインの S 状結腸鏡介入による効果は 10 年以上維持されていた。

2. メタアナリシス

英国消化器病学会ガイドラインのために行われたネットワーク・メタアナリシスでは、便潜血検査化学法と S 状結腸鏡の両者を比較検討している [15]。その結果からは、検診を行わない場合に比べ S 状結腸鏡による検診では大腸がん罹患率を 24% (Relative risk=0.76, 95%CI: 0.75-0.83)、大腸がん死亡率を 26%減少させる効果を認めた(Relative risk =0.74, 95%CI: 0.69-0.80) **(表 6)**。便潜血検査化学法との比較は、隔年検診では大腸がん罹患率 (Relative risk =0.80, 95%CI: 0.71-0.91)・死亡率 (Relative risk =0.85, 95%CI: 0.77-0.93)ともに有意な減少を認めたが、逐年検診では統計学的に有意な減少はなかった S 状結腸鏡と検診なしのペア・ワイズ比較のみに基づく解析 (単純な固定効果モデルメタ解析、メタ回帰解析、さらに研究レベルのサブグループ効果のメタアナリシス)では S 状結腸鏡は女性より男性により有効であった。固定効果モデルメタアナリシスでは、大腸がん罹患率減少は女性 (Relative risk =0.86, 95%CI: 0.81-0.92)に比べ、男性 (Relative risk =0.75, 95%CI: 0.71-0.79)でより大きな効果を認めた。また、大腸がん死亡率減少は女性 15% (Relative risk =0.85, 95%CI: 0.75-0.96)に比べ、男性 33% (Relative risk =0.67, 95%CI: 0.61-0.75)とより大きな効果を認めた。

3. プール解析

NORCCAP、SCORE、PLCO の 3 研究を対象としたプール解析では、性別・年齢別の大腸がん罹患率・死亡率減少効果が検討されている**(表 7)** [16]。追跡期間の中央値は 10.5-12.1 年であった。大腸がん罹患率減少について、男性では 60 歳以上 (高齢層)(Relative risk =0.76, 95%CI: 0.68-0.84)でも 60 歳未満 (若年層) (Relative risk =0.76, 95%CI: 0.65-0.88)と同等の効果を認めたが、女性では高齢層で統計学的な有意差は認められなかった (Relative risk =0.90,

95%CI: 0.80-1.02)。大腸がん死亡率についても同様に女性の減少効果は統計学的に有意ではなかった。部位別のサブグループ解析では、遠位大腸では男性では年齢にかかわらず大腸がん罹患率・死亡率減少効果を認めた。一方、女性では年齢層にかかわらず大腸がん罹患率減少効果は認められたが、大腸がん死亡率減少効果は統計学的に有意ではなかった。

本プール解析では、近位大腸では男性は年齢にかかわらずほぼ同等の大腸がん罹患率減少効果があったが、大腸がん死亡率減少効果は有意ではなかった。女性では、若年層で有意な大腸がん罹患率減少効果を認めたが (Relative risk =0.65, 95%CI: 0.50-0.84)、高齢層では点推定値も含め大腸がん罹患率減少効果が確認できなかった (Relative risk =1.03, 95%CI: 0.88-1.20)。また、大腸がん死亡率減少効果は若年層・高齢層の両者ともに有意ではなかった。

さらに、4 件のランダム化比較対照試験の 15 年間追跡結果のプール解析でも同様の結果を認めている (**表 8**) [17]。上記 3 件のランダム化比較対照試験に英国 (UKFSST)を追加した結果、介入群 137,493 例、対照群 137,459 例が対象となり、介入群の検診参加率は 58-84%であった。大腸がん罹患率は 21% (0.79,95% CI: 0.75-0.83)、大腸がん死亡率は 20% (0.80,95% CI: 0.72-0.88)減少した。男女ともに、遠位大腸では統計学的に有意な大腸がん罹患率減少を認めたが、近位大腸では有意な減少は認められなかった。大腸がん死亡率についても、遠位では 26%の統計学的に有意な減少を認めた (0.74, 95%CI:0.61-0.90)が、近位では認められなかった。年齢別では大腸がん罹患率、死亡率ともに、50 代の減少が 60 代より大きかった。しかし、男女別に見ると、女性の 60 代では大腸がん罹患の有意な減少は見られず、また大腸がん死亡率減少は 50 代、60 代ともに認められなかった。一方、男性では 50 代、60 代ともに大腸がん罹患率、死亡率について統計学的に有意な減少を認めた。

文献

1. 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
2. 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 143 ingapore 143 trial. Lancet. 2002;359(9314):1291-300. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08268-5. PMID: 11965274
3. Atkin W, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JMA, 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 143ingapore143 controlled trial. Lancet. 2010;375(9726):1624-33. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60551-X. PMID: 20430429
4. Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, Kralj-Hans I, MacRae E, Shah U, Duffy S, Cross A. . Long

term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK flexible sigmoidoscopy screening 144 ingapore 144 controlled trial. Lancet. 2017;389(10076):1299-311. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30396-3. PMID: 28236467

5. 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
6. 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, Giacomin 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
7. 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
8. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. 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
9. Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, Bretthauer M; Norwegian Colorectal Cancer Prevention Study Group. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: 144ingapore144 controlled trial. BMJ. 2009;338: b1846. doi: 10.1136/bmj. B1846. PMID: 19483252
10. 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
11. 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
12. 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

13. 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
14. Miller EA, Pinsky PF, Schoen RE, Prorok PC, Church TR. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: long-term follow-up of the 145ingapore145 US PLCO cancer screening trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(2):101-10. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30358-3. PMID: 30502933
15. Jodal HC, Helsingen LM, Anderson JC, Lytvyn L, Vandvik PO, Emilsson L. Colorectal cancer screening with faecal testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2019;9(10): e032773. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032773. PMID: 31578199
16. Holme Ø, Schoen RE, Senore C, Segnan N, Hoff G, Løberg M, Bretthauer M, Adami HO, Kalager M. Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: pooled analysis of 145 ingapore 145 trials. BMJ. 2017;356:i6673. doi: 10.1136/bmj.i6673. PMID: 28087510
17. 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 Nov;175(11):1525-1533. doi: 10.7326/M22-0835. PMID: 36215714

参考文献

1. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry Jr CP, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. N Engl J Med. 1992;326(10):653-7. doi: 10.1056/NEJM199203053261001. PMID: 1736103
2. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry Jr CP, Weiss NS (1993). Effect of fecal occult blood testing on mortality from colorectal cancer: a case-control study. Ann Intern Med. 1993;118(1):1-6. doi: 10.7326/0003-4819-118-1-199301010-00001. PMID: 8416152
3. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. J Natl Cancer Inst. 1992;84(20):1572-5. doi: 10.1093/jnci/84.20.1572. PMID: 1404450

表 1.**S** 状結腸鏡による大腸がん検診のランダム化比較対照試験

Study	Author	Country	No of FS	Age	No subjects of intervention/ control	Adherence	Median follow-up, years	HR (95%CI)		
								CRC incidence	CRC mortality	All-cause mortality
NORCCAP	Holme, 2018	Norway	1	55-64	20,780/ 79,430	M: 61.4% F: 64.7%	14.8	0.78 (0.70-0.87)	0.79 (0.68-0.96)	0.98 (0.95-1.12)
PLCO	Miller, 2019	US	2 (baseline, 3y)	55-74	77,444/ 77,444	83.5%	Incidence: 15.8 Mortality: 16.8	0.82 (0.76-0.88)	0.75 (0.66-0.85)	-
UKFSST	Atkin, 2017	UK	1	55-64	57,098/ 112,936	71%	17.1	0.74 (0.70-0.80)	0.70 (0.62-0.79)	0.99 (0.97-1.01)
SCORE	Senore, 2022	Italy	1	55-64	17,148/ 17,144	57.80%	Incidence: 15.4 Mortality: 18.8	0.81 (0.71-0.93)	0.78 (0.61-0.98)	0.97 (0.92-1.02)

表 2. S 状結腸鏡による年齢別効果

Study	CRC incidence: HR (95%CI)		CRC mortality: HR (95%CI)	
	若年層	高齢層	若年層	高齢層
NORCCAP	50-54 years 0.74 (0.58-0.04)	50-64 years 0.79 (0.70-0.89)	50-54 years 0.67 (0.42-1.07)	50-64 years 0.82 (0.66-1.02)
PLCO	55-64 years 0.85 (0.77-0.93)	64-74 years 0.79 (0.72-0.88)	55-64 years 0.88 (0.73-1.05)	64-74 years 0.64 (0.53-0.77)
UKFSST	55-59 years 0.74 (0.67-0.82)	60-64 years 0.75 (0.69-0.82)	55-59 years 0.67 (0.55-0.81)	60-64 years 0.72 (0.62-0.84)
SCORE	55-59 years 0.84 (0.67-1.06)	60-64 years 0.79 (0.62-1.00)	-	-

表 3. S 状結腸鏡による性別の効果

Study	No. of Subjects	CRC incidence: HR (95%CI)		CRC mortality: HR (95%CI)	
	Men/ Women	Men	Women	Men	Women
NORCCAP	49,191/49,601	0.66 (0.57-0.78)	0.92 (0.79-1.07)	0.63 (0.47-0.83)	1.01 (0.77-1.33)
PLCO	76,678/78,209	0.77 (0.70-0.84)	0.89 (0.80-0.99)	0.68 (0.57-0.80)	0.87 (0.71-1.06)
UKFSST	83,334/86,700	0.70 (0.65-0.77)	0.81 (0.73-0.89)	0.67 (0.57-0.79)	0.74 (0.61-0.90)
SCORE	17,235/17,158	0.83 (0.70-0.98)	0.79 (0.63-0.98)	0.73 (0.54-0.97)	0.9 (0.59-1.37)

表 4. S 状結腸鏡による近位大腸・遠位大腸の効果

Study	CRC incidence: HR (95%CI)		CRC mortality: HR (95%CI)	
	Distal colon	Proximal colon	Distal colon	Proximal colon
NORCCAP	0.68 (0.58-0.79)	0.92 (0.78-1.08)	0.83 (0.64-1.09)	0.71 (0.52-0.98)
PLCO	0.71 (0.64-0.79)	0.91 (0.83-1.00)	0.51 (0.41-0.63)	0.95 (0.79-1.14)
UKFSST	0.59 (0.54-0.64)	0.96 (0.87-1.06)	0.54 (0.45-0.65)	0.91 (0.76-1.08)
SCORE	0.70 (0.59-0.84)	1.03 (0.83-1.28)	0.69 (0.50-0.95)	0.82 (0.57-0.95)

表 5. 評価時点別の大腸がん罹患率・死亡率減少効果

Study	Analysis at around 10 years from baseline						Analysis over 10 years from baseline					
	CRC incidence			CRC mortality			CRC incidence			CRC mortality		
	Follow-up (median, y)	RR(95%Cl)		Follow-up (median, y)	RR(95%Cl)		Follow-up (median, y)	RR(95%Cl)		Follow-up (median, y)	RR(95%Cl)	
NORCCAP	screening group: 11.2 control group:10.9	0.80	(0.70-0.92)	screening group: 11.2 control group:10.9	0.73	(0.56-0.94)	14.8	0.78	(0.70-0.87)	14.8	0.79	(0.65-0.96)
PLCO	11.9	0.79	(0.72-0.85)	11.0	0.74	(0.63-0.87)	15.9	0.82	(0.76-0.88)	16.9	0.75	(0.66-0.85)
UKFSST	11.2	0.77	(0.70-0.84)	11.2	0.69	(0.59-0.82)	17.1	0.74	(0.70-0.80)	17.1	0.70	(0.62-0.79)
SCORE	10.5	0.82	(0.69-0.96)	11.4	0.78	(0.56-1.08)	15.4	0.81	(0.71-0.93)	18.8	0.78	(0.61-0.98)

表 6. 大腸がん検診 RCT のネットワークメタアナリシス　(Jodal BMJ open 2019)

Screening intervention comparison	CRC incidence RR(95%Cl)		CRC mortality RR(95%Cl)	
Biennial gFOBT vs no-screening	0.95	(0.87 to 1.04)	0.88	(0.82 to 0.93)
Annual gFOBT vs no-screening	0.86	(0.72 to 1.03)	0.69	(0.56 to 0.86)
Sigmoidoscopy vs no-screening	0.76	(0.75 to 0.83)	0.74	(0.69 to 0.80)
Annual gFOBT vs biennial gFOBT	0.90	(0.75 to 1.08)	0.79	(0.64 to 0.98)
Sigmoidoscopy vs biennial gFOBT	0.80	(0.71 to 0.91)	0.85	(0.77 to 0.93)
Sigmoidoscopy vs annual gFOBT	0.89	(0.73 to 1.09)	1.07	(0.85 to 1.34)

表 7. S 状結腸鏡による性年齢別の効果 (Holme, BMJ 2017)

Site, Sex	CRC incidence: RR (95%CI)		CRC mortality: RR (95%CI)	
	> 60 years	< 60 years	> 60 years	< 60 years
Colon & rectum				
Men	0.76 (0.68-0.84)	0.76 (0.65-0.88)	0.67 (0.55-0.82)	0.67 (0.49-0.91)
Women	0.90 (0.80-1.02)	0.71 (0.59-0.84)	0.88 (0.69-1.12)	0.73 (0.53-1.02)
Distal colon				
Men	0.72 (0.62-0.84)	0.69 (0.56-0.85)	0.48 (0.35-0.64)	0.58 (0.38-0.90)
Women	0.74 (0.61-0.91)	0.78 (0.61-0.99)	0.85 (0.57-1.27)	0.71 (0.42-1.18)
Proximal colon				
Men	0.82 (0.71-0.95)	0.84 (0.66-1.07)	0.96 (0.73-1.28)	0.71 (0.44-1.14)
Women	1.03 (0.88-1.20)	0.65 (0.50-0.84)	0.89 (0.65-1.21)	0.79 (0.51-1.23)

表 8. S 状結腸鏡ランダム化比較対照試験の Pool 解析 (Juul FE, Annals Intern Med 2022)

	大腸がん罹患率	大腸がん死亡率
	Risk Ratio (95%CI)	Risk Ratio (95%CI)
全部位	0.79(0.75-0.82)	0.80 (0.72-0.88)
部位		
遠位大腸	0.68(0.64-0.73)	0.74(0.61-0.90)
近位大腸	0.94(0.87-1.03)	0.95(0.77-1.17)
性別		
女性	0.84 (0.77-0.91)	0.91 (0.77-1.17)
男性	0.75 (0.70-0.81)	0.73 (0.64-0.83)

VIII-2. CQ1_2. 有効性評価(観察研究)

1. ランダム化比較対照試験

全大腸内視鏡のランダム化比較対照試験は現在進行中の研究が 5 研究あり、うち 1 件は国内研究である。2024 年 3 月末現在、いずれの研究も最終結果は報告されていない (**表 1**)[参1-8]。

対象地域はいずれも先進国であり、米国・日本・オランダでは便潜血検査、米国では全大腸内視鏡を導入している[参9-11]。大腸がん年齢調整罹患率は25.6-41.8 (/10万)であり、米国が最も低い[参12]。一方、大腸がん年齢調整死亡率は8.0-16.1 (/10万)であり、ポーランドが最も高い。

対象数は欧米の研究では介入群・対照群共に 2 万人以上に対して、国内研究は両群とも 5,000 人以下の小規模研究である。対象者の主たる年齢は 50-69 歳で 70 歳以上を対象としているのは米国と日本の研究である。国内研究以外の 4 研究では全大腸内視鏡 1 回の介入と便潜血検査免疫法あるいは検診なしの状態 (通常診療)を比較している。追跡期間は 10 年以上であり、最終成果公表には数年を要するが、ベースラインあるいはその一部に関する報告がスペイン、スウェーデン、北欧共同研究から発表されている。

スペイン研究 (COLONPREV)は、全大腸内視鏡の 1 回実施と便潜血免疫法隔年実施を比較した非劣性評価研究であり、ベースライン結果が報告されている[参 2] (**表 2**)。全大腸内視鏡群 26,703 人、便潜血検査群 26,599 人のうち、参加率は各々24.6%、34.6%であった (オッズ比 0.63, 95%CI: 0.60-0.65)。大腸がん検出率には両群に統計学的有意差がなく、近位・遠位でも両群に有意差はなかった。一方、advanced adenoma、nonadvanced adenoma 共に部位別にかかわらず全大腸内視鏡群で有意に高率であった。

スウェーデン研究 (SCREESCO)は、全大腸内視鏡の 1 回実施と便潜血免疫法隔年実施を比較し、ベースライン結果が報告されている[参 6] (**表 3**)。全大腸内視鏡群 31,140 人、便潜血検査群 60,300 人のうち、参加率は各々35.1%、55.1%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・遠位・直腸でも両群に有意差はなかった。一方、advanced adenoma、nonadvanced adenoma 共に全大腸内視鏡群で有意に高率であり、近位でも有意に高率だった。

2. コホート研究・症例対照研究

全大腸内視鏡検診を評価したコホート研究 6 件、症例対照研究 6 件が報告されている (**表 4**)。検診プログラムのある地域で行われた 1 研究を除き、検診受診歴には医療記録やアンケートで確認されている (**表 5**)。

コホート研究・症例対照研究の Risk of Bias の結果を表 6,7 に示した (**表 6・7**)。全大腸内視鏡検診の比較効果を検討した対照群には臨床的に重要な異質性が認められた。症例対照研究では一律に全大腸内視鏡検診受診者と全大腸内視鏡検診無しの場合には検診を全く受

けていない参加者 (無検診者)と全大腸内視鏡以外の検査モダリティを受けた検診受診者を合同し、比較対照群として有効性が検討された。詳細は不明だが、両群の背景要因が多様であることが推測され、報告された結果には比較対照群の違いによる研究間の異質性が生じうる。一方、コホート研究では同様の全大腸内視鏡検診の有無のみによる比較解析を行った研究に加え、全大腸内視鏡検診と全くの検診未受診者のみに注目した比較解析を実施した研究が含まれるため、研究結果の解釈にはさらなる注意が必要である。

検診プログラムのある地域で行われた 1 研究を除き、全大腸内視鏡の実施目的が検診か診療であるかの識別が困難であり、評価に支障をきたしている。全大腸内視鏡は従来から診療を主体に用いられており、検診として全大腸内視鏡を受診できるのは、医療保険で検診がカバーされている場合や対策型検診として検診導入した地域などに限定される。我が国を含め諸外国においても、依然、全大腸内視鏡は診療目的が主体である。ポリペクトミー後や炎症性腸疾患など、無症状のハイリスク者へのサーベイランスも広く行われている。国内では、全大腸内視鏡による検診は人間ドックなどで広がりつつあるものの、標準方式とはなっていない。従って、全大腸内視鏡の受診が確認できても、診療と検診の識別が困難である。

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、家族歴の把握は不十分な場合がある。大腸ポリープや炎症性腸疾患は日常診療でも稀有な疾患ではなく、これらの患者に全大腸内視鏡検査が頻回に行われていることから、検診の効果を評価する上では交絡要因となる。検診による全大腸内視鏡検査を確定するために、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、評価研究に応用されている。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った。また、S 状結腸鏡が先行して検診に活用された歴史的背景から、特に初期の研究では全大腸内視鏡と S 状結腸鏡が識別されていないことも評価の障害となっている。また、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。従って、これらの観察研究からは、全大腸内視鏡の有効性を確定できる結果は得られていない。

コホート研究・症例対照研究の多くは一致して大腸がん罹患率減少効果 (**図 1**)、死亡率減少効果 (**図 2**)を認めている。また、S 状結腸鏡によるランダム化比較対照試験の部位別のサブ解析では認められなかった遠位大腸の大腸がん罹患率・死亡率減少効果が報告されている。

1) 一定期間の受診歴を除外した症例対照研究

Weiss らは症例対照研究の方法では、検診目的の検査と診療目的の検査を識別するため、大腸がん確定診断時より一定期間 (3 か月-1 年)前に行われた検査を検診受診歴から除外している。つまり、一定期間より以前に受診した大腸内視鏡に限定して一律に検診目的の検査

と仮定している。同法は、他のがん検診の症例対照研究にも用いられている[参 13)]。しかし、確定診断前の一定期間の検査を一律に除外することで、検診の効果を過大あるいは過小評価する可能性も指摘されている[参 14)]。

全大腸内視鏡による大腸がん死亡率減少効果を検討した 3 研究は同様の方法を用いている。保険請求データとのリンクにより、全大腸内視鏡と S 状結腸鏡の受診歴は識別されている。

Doria-Rose (2019)ら[1)]は、1996 年から 2013 年の大腸がんを米国内 17 地域の SEER がん登録データから抽出し、さらに Medicare 保険請求データをリンクさせ受診歴を確認した、症例群が 7 万件を超える大規模研究である。大腸がん診断までの過去 5 年間以内の全大腸内視鏡受診による大腸がん死亡率減少効果は 59% (オッズ比 0.41, 95%CI: 0.40-0.42)と報告している。

Ko ら[2,3)]の研究は上記研究と同様の方法だが、大腸がんの登録データからの抽出時期を 2004 年から 2013 年までの 10 年間として検討している。全大腸内視鏡検査により、大腸がん罹患率は 59％ (オッズ比 0.41, 95%CI: 0.39-0.43)、大腸がん死亡率は 74%減少した (オッズ比 0.26, 95%CI: 0.23-0.30)。S 状結腸鏡では近位大腸においては大腸がん罹患率及び死亡率減少は認められなかったが、全大腸内視鏡では近位・遠位大腸共に大腸がん罹患率及び死亡率減少を確認できた。

2) アンケート調査による受診歴によるコホート研究

アンケート調査より検診受診歴を確定した研究は多目的アンケートを用いた 4 件のコホート研究があった。多目的アンケートで得られた生活習慣情報による補正を行っているのが特徴である。

国内研究は便潜血検査の受診回答があった例のみを精検目的の全大腸内視鏡として検診目的の検査から除外しているが、有症状者の精査や炎症性腸疾患、ポリペクトミー後のサーベイランスは除外していない[4)]。全大腸内視鏡による罹患率減少効果は 60% (ハザード比 0.40, 95%CI: 0.26-0.64)、死亡率減少効果は 69% (ハザード比 0.31, 95%CI: 0.10-1.00)であった。検査目的の回答の信頼性が不確定であり、検診目的以外の対象者を相当数含んでいる可能性がある。また、研究開始時は S 状結腸鏡が使用されていた時期と一致しているが、全大腸内視鏡と S 状結腸鏡の識別については記載されていない。

Nishihara らによる研究 (2013)は、Nurses' Health Study と Health Professional Follow-up study をベースとし、1986 年から 22 年間に亘る追跡を行った大規模研究であり、アンケート調査により検診歴を把握した。内視鏡検診受診例については医療記録により全大腸内視鏡と S 状結腸鏡を識別し、ポリペクトミー例はポリープの組織等を確認している[5)]。ベースライン前の大腸がん、大腸ポリープ、家族性ポリポーシス、潰瘍性大腸炎は除外しているが、検査受診者には有症状者 (腹痛、下痢、便秘など)が 27%含まれている。全大腸内視鏡検査による大腸がん死亡率減少効果は 68％ (年齢調整ハザード比 0.32, 95%CI: 0.24-0.45)であり、

近位・遠位大腸共に死亡率減少効果を確認している (近位大腸 年齢調整ハザード比 0.49, 95%CI: 0.31-0.79, 遠位大腸 年齢調整ハザード比 0.18, 95%CI: 0.10-0.30)。一方、他の米国研究では'healthy lifestyle score'と NSAID 使用による補正を行っている [6]。178,220 人の対象者のうち 15%が過去 3 年以内に全大腸内視鏡による検診を受診しており、大腸がん死亡率減少効果は 53.5% (ハザード比 0.465, 95%CI: 0.346-0.625)と報告している。

オーストラリア研究では、全大腸内視鏡あるいはS状結腸鏡いずれかの受診では 50% (ハザード比 0.50, 95%CI: 0.43-0.58)の大腸がん罹患率減少を認めている。本研究では大腸がん死亡は評価されなかった [7]。

3) 医療記録による受診歴によるコホート研究・症例対照研究

保険請求データあるいは医療記録により、全大腸内視鏡検査歴を確認した研究はコホート研究 2 件、症例対照研究 1 件であった。

Doubeni らは、Current Procedural Terminology (CPT)コード、他の臨床検査結果、医療記録をもとに検診受診歴を確定するアルゴリズムを作成し、検診目的の大腸内視鏡検査を識別する方法を開発した[参 15]。2013 年の症例対照研究は進行がんをエンドポイントとしており、S 状結腸鏡による進行がん罹患率減少効果が 53% (オッズ比 0.47, 95%CI: 0.33-0.68)であったのに対して、全大腸内視鏡では 59% (オッズ比 0.41, 95%CI: 0.17-1.00)の減少を報告した [8]。2018 年の症例対照研究では、全大腸内視鏡による死亡率減少効果は 67%であり (オッズ比 0.33, 95%CI: 0.21-0.52)、近位・遠位大腸共に有意な死亡率減少効果を認めた (遠位オッズ比 0.35, 95%CI: 0.18-0.65, 近位オッズ比 0.25, 95%CI: 0.12-0.53)[9]。

Garcia-Albeniz らは、対象を高齢者に限定し、大腸内視鏡検診による大腸がん罹患率減少効果を検診なしの場合と比較して絶対指標 (リスク差)で検討した。75-79 歳群は 70-74 歳群に比べ、大腸内視鏡検診による大腸がん罹患率減少効果のリスク差は 0.42% (95%CI: 0.24-0.63)から 0.14% (95%CI: -0.16-0.41)に低下した [10]。

4) アンケートと医療記録の併用によるコホート研究・症例対照研究

2 件の研究ではアンケートによる既往歴や全大腸内視鏡検診受診歴の確認に加え、医療記録を参照し、アンケートの妥当性を確認し補足する方法を採用していた。単独の方法による受診歴確認の欠点を補うだけでなく、特に現病歴や既往歴を確認できる利点がある。

ドイツで行われた症例対照研究ではアンケートと医療記録を併用することで、炎症性疾患の既往者や S 状結腸鏡・肛門鏡の検査歴を除外している [11]。本研究では、全大腸内視鏡検査の目的を検診、便潜血検査陽性の精査、サーベイランス、下血、腹部症状、その他に 6 分類し、目的別に検査なしの場合を比較対照としてオッズ比を算出した。検診目的に分類された全大腸内視鏡検査に限定した場合、年齢、性、地域を調整して 90%の大腸がん罹患率減少効果を認めた (オッズ比＝0.10, 95%CI: 0.07-0.14)。

Guo ら (2021)によるコホート研究は、全大腸内視鏡検診が提供されているドイツの研究

だが、質問票により受診歴を確認しているが、既往歴は医療記録を確認し除外している [12]。56%の大腸がん罹患率減少 (年齢調整ハザード比 0.44, 95%CI: 0.33-0.57)と 66%の大腸がん死亡率の減少 (年齢調整ハザード比 0.34, 95%CI: 0.21-0.53)を認めた。大腸がん罹患率・死亡率共に、近位・遠位大腸でも確認された。

5) スクリーニングプログラム

スクリーニング実施地域の検討は非参加者、一般集団を比較対照とした研究である。スイスの地域プログラムとして提供された全大腸内視鏡による検診の参加者 1,912 人と非参加者 20,774 人を 6 年間追跡した [14]。本研究の参加は地域の大腸がん検診啓発キャンペーンによる募集によるもので、非参加者は厳密には便潜血検査受診者及び S 状結腸鏡受診者が 3.3% (687 人/20,774 人)含まれている [13]。その結果、大腸がん罹患率は 69% (オッズ比＝0.31, 95%CI: 0.16-0.59)、大腸がん死亡率は 88% (オッズ比＝0.10, 95%CI: 0.01-0.93)減少した [14]。

3. 単一群コホート研究

単一群コホート研究は主として大腸内視鏡を検診として導入した保険加入者に限定し、検診を受診しない比較対照群を置かない評価研究である。このため、一般人口を比較対照とした標準化死亡比あるいは罹患比による評価が行われている。比較対照とする一般集団には有病者も含まれていることから、過大評価の可能性がある。

Kahi (2009)は、全大腸内視鏡による検診を受けた 715 人を 8 年間追跡した結果、大腸がん検診群の標準化罹患比は 0.33 (95%CI: 0.10-0.62)であり、一般人口に比べ有意な減少を認めたが、標準化死亡比は 0.35 (95%CI: 0.0-1.06)と減少傾向にはあるものの統計学的には有意な結果ではなかった [15]。

Xirasagar (2015)らは南カリフォルニア州で全大腸内視鏡を受診した 16,315 人を 4.9 年追跡した結果、大腸がん検診群の標準化罹患比は 0.17 (95%CI: 0.10-0.27)、標準化死亡比 0.111 (95%CI: 0.03-0.26)と一般集団に比べ有意な減少を認めた [16]。

4. 時系列研究

時系列研究では大腸がん死亡率の推移は把握可能であるが、比較対照がなく、検診自体の効果は明確ではない。

米国ニューヨーク市では、2003 年から大腸がん検診を全市あげて全大腸内視鏡検査に限定して推進し、2003 年には 41.7%だった検診受診率が、2016 年には 68.5%に増加した [17]。その結果、大腸がん罹患率は 2000 年から年率 2.8%で減少し、2000 年の 54.1 (/10 万)から 2016 年には 31.3 (/10 万)に減少した。同様に、大腸がん死亡率は、2003 年から年率 2.9%で減少し、2003 年の 21.0 (/10 万)から 2016 年には 13.9 (/10 万)に減少した。

参考：観察研究採用基準

1） 症例対照研究・コホート研究

- アウトカム：大腸がん罹患率 (進行がん)・大腸がん死亡率
  Advanced Neoplasia 除外
- 対象：無症状の健常者、ただし識別不能な有症状者を含む研究も含む
  家族性大腸がん、炎症性腸疾患は可能限り除外
- 比較対照：大腸内視鏡検査未受診
  大腸内視鏡陰性例と未受診者の比較は除外
- 検査目的：検診、ただし識別不能な検査を含む研究も可
  目的不明例は除外
  明確な診療目的除外 (便潜血陽性者など)
  サーベイランスに限定した検査(家族性ポリポーシス、炎症性腸疾患)は可能限り除外

2） その他

- アウトカム：大腸がん罹患率(進行がん)・大腸がん死亡率
  Advanced Neoplasia 除外
- 比較対照：あり(一般集団)、なしも可
- 検査目的：検診、検診を主体とするが識別不能な検査を含む研究も可
- 対象：無症状の健常者

文献

1. 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
2. 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 Dec 5;14(12):e0226027. doi: 10.1371/journal.pone.0226027. eCollection 2019. PMID: 31805156
3. 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
4. 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 test 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

5. 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
6. 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
7. 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
8. Doubeni CA, Weinmann S, Adams K, Kamineni A, Buist DSM, Ash AS, et al. 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
9. Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, Jensen CD, Zauber AG, Goodman M, et al. 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
10. 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
11. 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
12. Guo F, Chen C, Holleczek 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
13. Marbet UA, Bauerfeind P, Brunner J, Dorta G, Valloton JJ, Delcò F. Colonoscopy is the preferred colorectal cancer screening method in a population-based program. Endoscopy. 2008;40(8):650-5. doi: 10.1055/s-2008-1077350. PMID: 18609465
14. 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

15. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(7):770-5; quiz 711. doi: 10.1016/j.cgh.2008.12.030. PMID: 19268269
16. Xirasagar S, Li YJ, Hurley TG, Tsai MH, Hardin JW, Hurley DM, Hebert JR, de Groen PC. Colorectal cancer prevention by an optimized colonoscopy protocol in routine practice. Int J Cancer. 2015;136(6):E731-42. doi: 10.1002/ijc.29228. PMID: 25242510
17. Brown JJ, Asumeng CK, Greenwald D, Weissman M, Zauber A, Striplin J, Weng O, List JM, Farley SM, Winawer SJ. Decreased colorectal cancer incidence and mortality in a diverse urban population with increased colonoscopy screening. BMC Public Health. 2021;21(1):1280. doi: 10.1186/s12889-021-11330-6.PMID: 34193094

參考文獻

1. Kaminski MF, Bretthauer M, Zauber AG et al. The NordICC study: rationale and design of randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. Endoscopy 2012:44:695-702. PMID: 22723185
2. Quintero E, Castells A, Bujanda L et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal cancer screening. N Engl J Med 2012:366:697-706. doi: 10.1056/NEJMoa1108895. PMID: 22356323
3. 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, Shaukat 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
4. 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
5. 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
6. 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, Ekbom 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 161ingapore161 controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(6):513-21. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00473-8. PMID: 35298893

7. U.S. National Library of Medicine. CinicalTrials gov. Colonoscopy versus fecal immunochemical test in reducing mortality from colorectal cancer (CONFIRM). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01239082
8. U.S. National Library of Medicine. CinicalTrials gov. Colonoscopy and FIT as colorectal cancer screening test in the average risk population. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02078804
9. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, Van Damme N, Valerianova Z, Atanasov T, Májek O, Mužík J, Nilbert MC, Tybjerg AJ, Innos K, Mägi M, Malila N, Bouvier AM, Bouvier V, Launoy G, Woronoff AS, Cariou M, Robaszkiewicz M, Delafosse P, Poncet F, Katalinic A, Walsh PM, Senore C, Rosso S, Vincerževskienė I, Lemmens VEPP, Elferink MAG, Johannesen TB, Kørner H, Pfeffer F, Bento MJ, Rodrigues J, da Costa FA, Miranda A, Zadnik V, Žagar T, de Munain Marques AL, Marcos-Gragera R, Puigdemont M, Galceran J, Carulla M, Chirlaque MD, Ballesta M, Sundquist K, Sundquist J, Weber M, Jordan A, Herrmann C, Mousavi M, Ryzhov A, Hoffmeister M, Brenner H. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. Lancet Oncol. 2021;22(7):1002-13. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00199-6. PMID: 34048685
10. 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
11. Kaminski MF, Kraszewska E, Rupinski M, Laskowska M, Wieszczy P, Regula J. Design of the polish colonoscopy screening program: a randomized health services study. Endoscopy. 2015;47(12):1144-50. doi: 10.1055/s-0034-1392769. PMID: 26517847
12. IARC. CANCER TODAY. https://gco.iarc.fr/today/home
13. Weiss NS. Observational studies that seek to emulate a randomized trial of screening to reduce the incidence of cancer: do they address the question to which we'd like to have an answer? Am J Epidemiol. 2019;188(10):1761-3. doi: 10.1093/aje/kwy286. PMID: 30608515
14. Cronin KA, Weed DL, Connor RJ, Prorok PC. Case-control studies of cancer screening: theory and practice. J Natl Cancer Inst. 1998;90(7):498-504. doi: 10.1093/jnci/90.7.498. PMID:

9539244

15. 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.

表 1. 全大腸内視鏡のランダム化比較対照試験

研究名	国	対象地域		対象年齢	検診方法		対象数		IC 取得時期	開始年	予定観察期間
		年齢調整罹患率 (/10 万)	年齢調整死亡率 (/10 万)		介入群	対照群	介入群	対照群			
COLONPREV	スペイン	35.8	11.5	50-69 歳	TCS1 回	FIT(隔年)	26,703	26,599	割付後	2008 年	10 年
Akita pop-colon study	日本	38.5	11.6	40-74 歳	TCS1 回 +FIT(毎年)	FIT(毎年)	4,876	4,875	割付前	2009 年	10 年
NordICC	オランダ ノルウェー ポーランド スウェーデン	オランダ 41.0 ノルウェー 41.9 ポーランド 30.5 スウェーデン 27.8	オランダ 13.5 ノルウェー 13.5 ポーランド 16.1 スウェーデン 10.8	55-64 歳	TCS1 回	通常診療	31,589	63,370	割付後	2009 年	15 年
CONFIRM	米国	25.6	8.0	50-75 歳	TCS1 回	FIT(毎年)	25,065	25,061	割付前	2012 年	10 年
SCREESCO	スウェーデン	27.8	10.8	59-62 歳	TCS1 回	①FIT2 回 (1 年目、3 年目) ②対照群：通常診療	31,140	① 30,400 ② 33,383	割付後	2014 年	15 年

年齢調整罹患率・死亡率(2020): IARC. CANCER TODAY. https://gco.iarc.fr/today/home

表 2. スペインランダム化比較対照試験 (COLONPREV)ベースライン結果 (Quintero E, et al. NEJM 2012)

	全大腸内視鏡		FIT		オッズ比
	N	%	N	%	(95%CI)
総数	26703	-	26599	-	
検査参加	4953	24.6	8983	34.2	0.63 (0.60-0.65)
検出					
大腸がん	30	0.1	33	0.1	0.99 (0.61-1.64)
近位	6	＜0.1	11	＜0.1	0.56 (0.21-1.53)
遠位	25	0.1	23	0.1	1.22 (0.69-2.16)
Advanced adenoma	514	1.9	231	0.9	2.30 (1.97-2.69)
近位	199	0.7	51	0.2	3.44 (2.58-4.57)
遠位	365	1.4	206	0.8	4.06 (2.98-5.53)
Advanced neoplasia	544	2.0	264	1.0	1.82 (1.53-2.16)
近位	205	0.8	62	0.2	3.44 (2.58-4.57)
遠位	390	1.5	229	0.9	1.76 (1.49-2.16)
Nonadvanced adenoma	1109	4.2	119	0.4	9.80 (8.10-11.85)
近位	608	2.3	62	0.2	10.06 (7.74-13.08)
遠位	677	2.5	85	0.3	8.21 (6.55-10.29)

表 3. スウェーデランダム化比較対照試験 (SCREESCO)ベースライン結果 (Farsberg A, et al.Lancet 2022)

	全大腸内視鏡		FIT		オッズ比
	N	%	N	%	(95%CI)
総数	31140	-	60300	-	
検査参加	10679	35.1	33383	55.5	
検出					
大腸がん	49	0.16	121	0.20	0.78 (0.56-1.09)
近位	12	0.04	23	0.04	1.01 (0.50-2.03)
遠位	25	0.08	60	0.10	0.81 (0.51-1.29)
直腸	13	0.04	38	0.06	0.66 (0.35-1.09)
Advanced adenoma	637	2.05	968	1.61	1.27 (1.15-1.41)
近位	262	0.84	280	0.46	1.81 (1.53-2.14)
遠位	288	0.92	558	0.93	1.00 (0.87-1.15)
直腸	150	0.48	248	0.41	1.17 (0.96-1.43)
Nonadvanced adenoma	1916	6.15	1317	2.18	2.82 (2.63-3.02)
近位	1058	3.40	666	1.10	3.08 (2.79-3.39)
遠位	836	2.68	687	1.14	2.36 (2.13-2.60)
直腸	300	0.96	237	0.39	2.45 (2.07-2.91)

表 4. コホート研究・症例対照研究の特性

Design	研究 ID	国	データベース名	対象数(対照群/症例群)	対象数/追跡年数	年齢	対象	検診結果
Case-control	Brenner 2014	Germany	DHCHS study	2,285/1,684		50-	Sub	TCS(of any)
	Doubeni 2013	US	US HMO Cancer Res Ntwk	471/509		55-85	Sub	TCS(or FS)
	Doubeni 2018	US	KPNC/KPSC	1,747/3,460	-	55-90	Sub	TCS(or FS)
	Doria-Rose 2019	US	SEER-Medicare	77,091/176,106		65-	Main	TCS
	Ko 2019ab	US	SEER-Medicare	40,875/92,404		65-	Main	TCS
Cohort	Steffen 2014Guo 2021	Australia	45 and Up Study		146,488/3.8 年	45-	Main	TCS/FS
	Guo 2021	Germany	ESTHER study		9,207/17 年	50-75	Main	TCS
	Tanaka 2021	Japan	JPHS		14,732/14 年	40-59	Main	TCS
	Eldridge 2013	US	NIH-AARP		68,531/11 年	50-71	Main	TCS
	Garcia-Albeniz 2017*	US	Medicare		674,306/3.3 年	70-79	Main	TCS
	Nishihara 2013*	US	NHS/HPFS		63,934/22 年	30-75	Sub	TCS(or FS)
NRSI	Manser 2012	Swiss	Uri and Glarus		22,686/6 年	50-80	Main	TCS

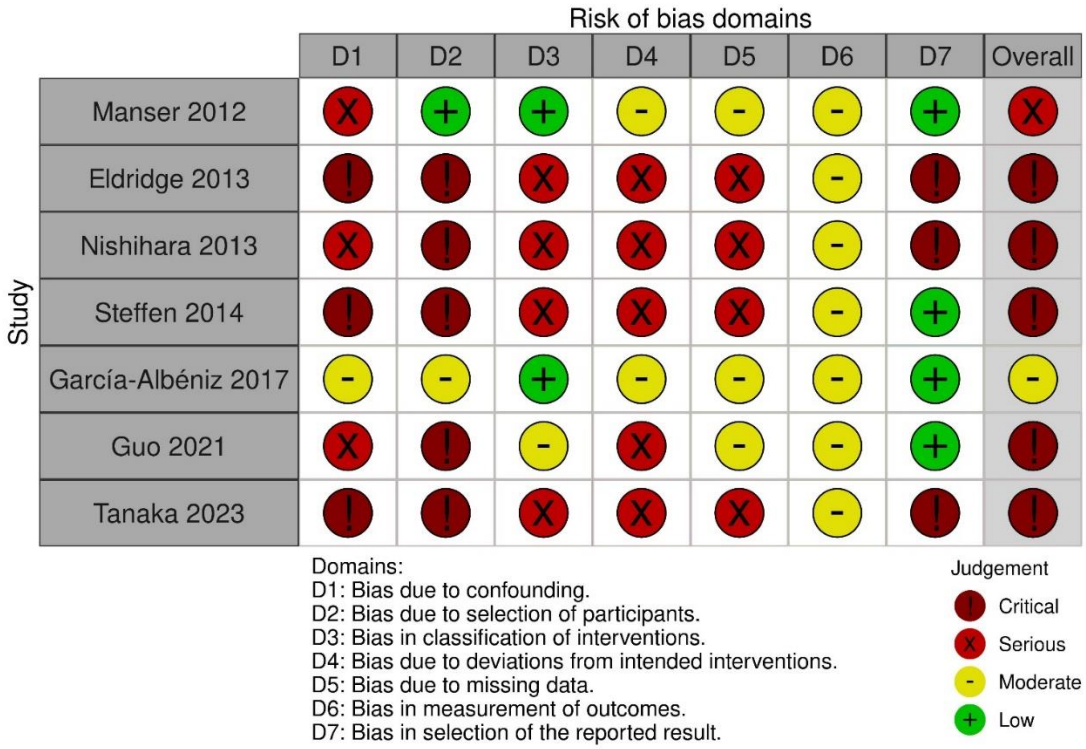
*USPSTF2021 が採用した 2 研究

表 5. 全大腸内視鏡検診の定義と比較対照群の特性

デザイン	研究 ID	検診の定義	方法	対照群
症例対照研究	Brenner 2014	自己申告確認	インタビュー・医療記録	No TCS
	Doubeni 2013	系統的調査	医療記録	No TCS
	Doubeni 2018	系統的調査	医療記録	No TCS
	Doria-Rose 2019	系統的調査	データベース(SEER/保険請求)	No TCS
	Ko 2019ab	系統的調査	データベース(SEER/保険請求)	No TCS
コホート研究	Steffen 2014Guo 2021	自己申告	アンケート	No screening
	Guo 2021	系統的調査	医療記録/検診参加	No screening
	Tanaka 2021	自己申告	アンケート	No TCS
	Eldridge 2013	自己申告	アンケート	No TCS/FS
	Garcia-Albeniz 2017*	自己申告	アンケート	No screening
	Nishihara 2013*	自己申告	アンケート	No TCS
非ランダム化比較試験	Manser 2012	検診プログラム	地域における検診プログラム	No TCS

*USPSTF2021 が採用した 2 研究

表 6. Risk of bias 評価 (コホート研究および非ランダム化介入研究)



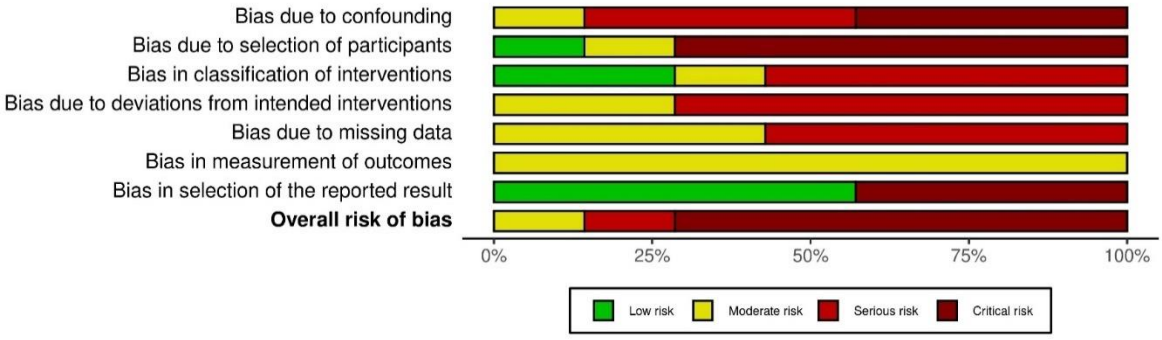
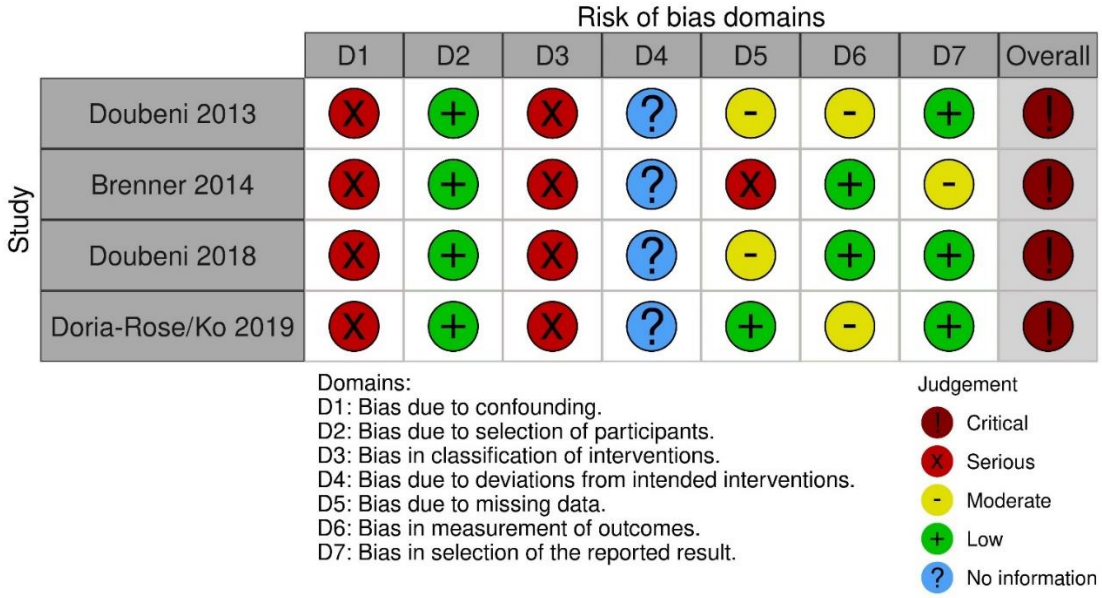


表 7. Risk of bias 評価 (症例対照研究)



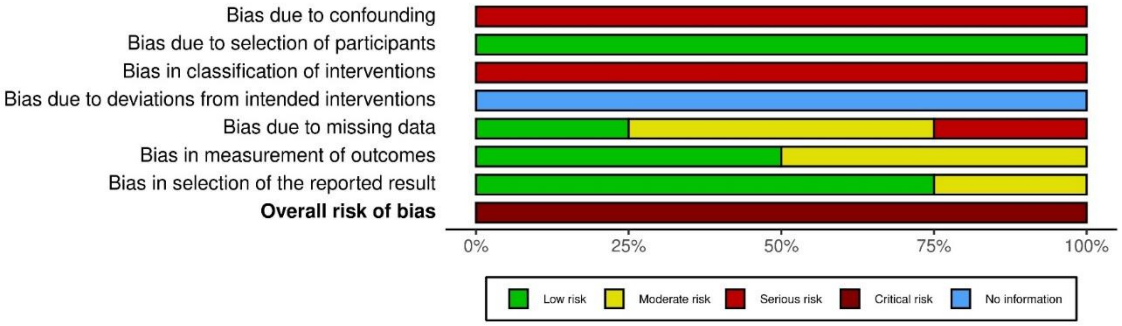


図 1. 大腸がん罹患率減少効果を検討した研究 (8 件)

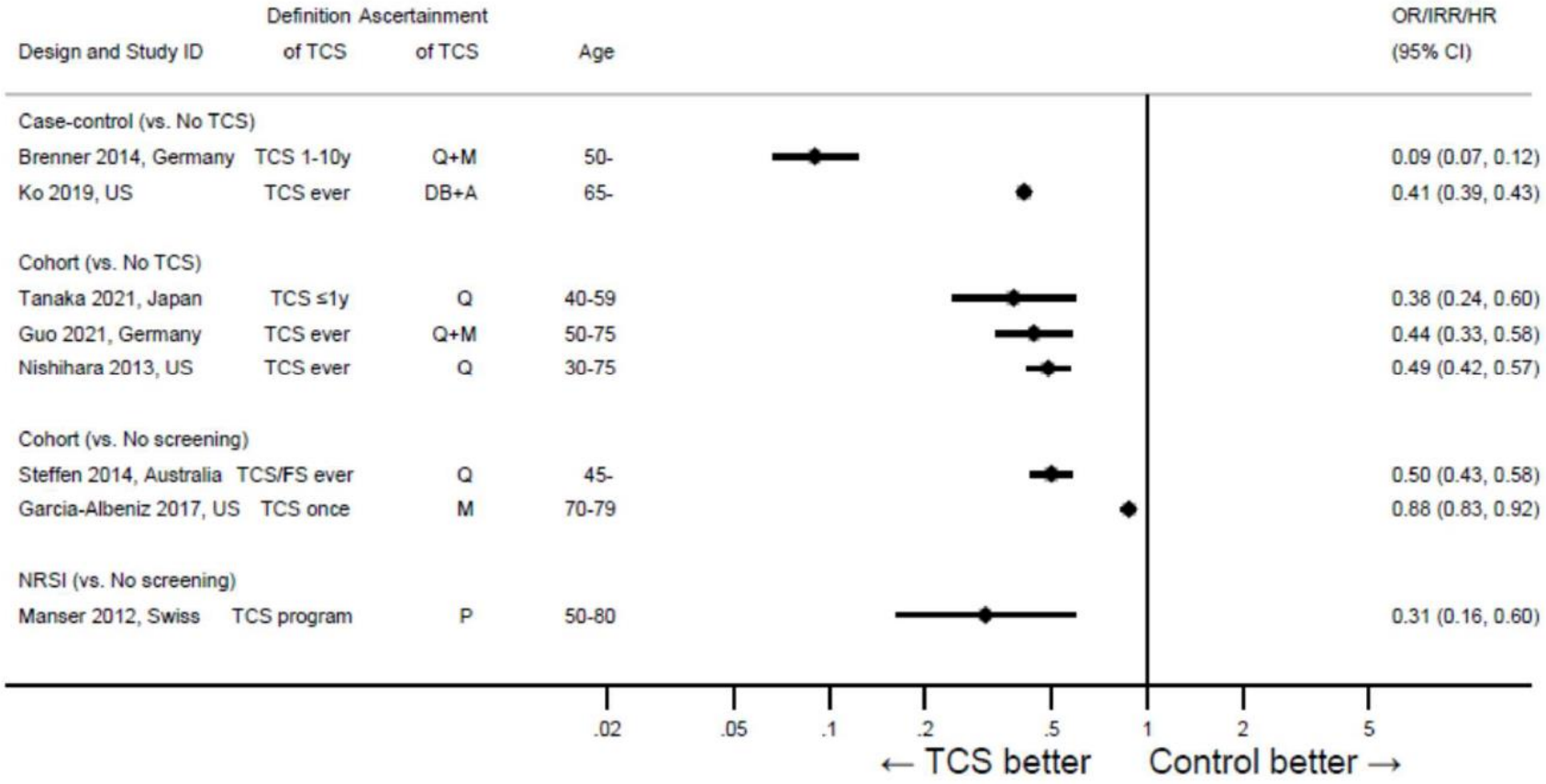
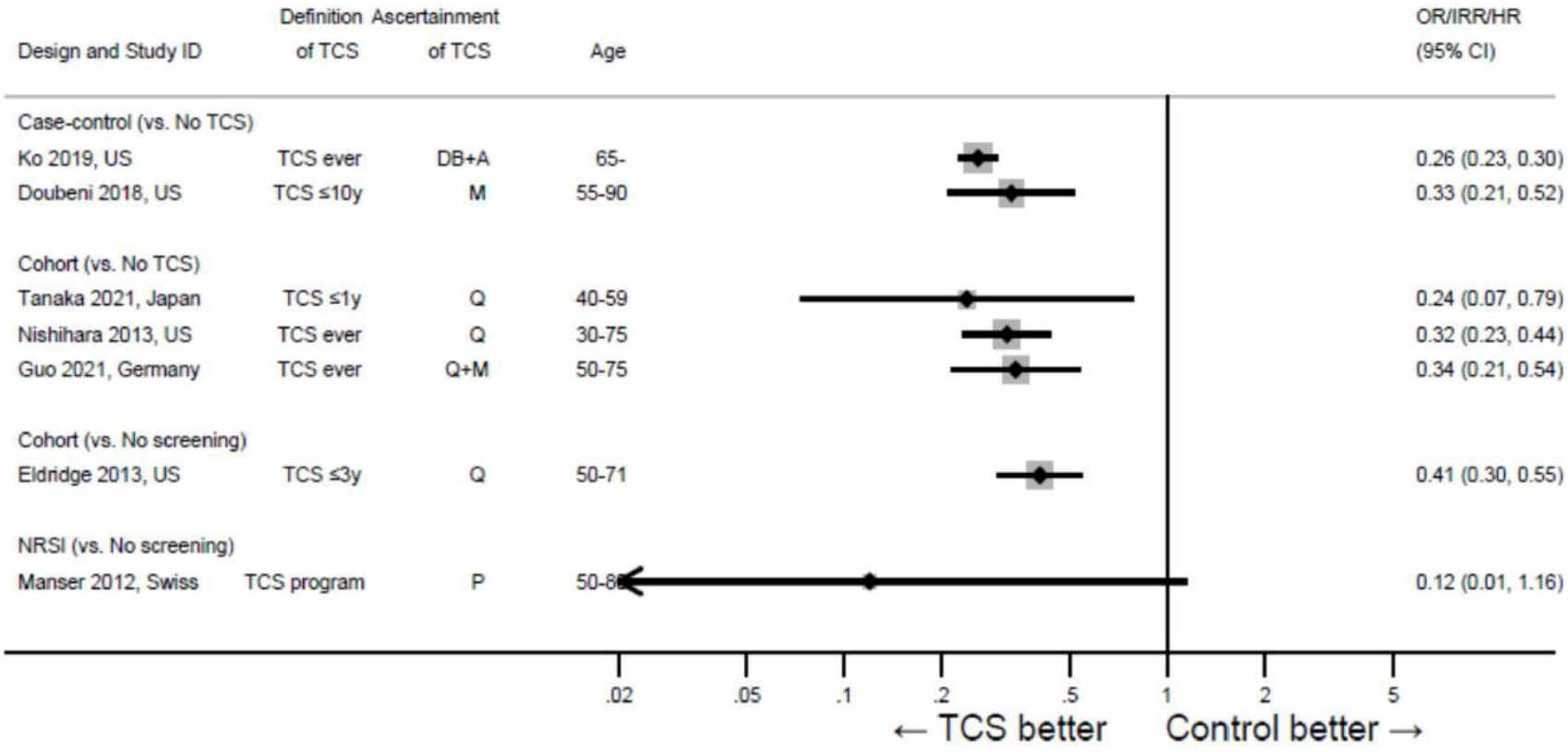


図 2. 大腸がん死亡率減少効果を検討した研究 (7 件)



VIII-3. CQ2. テスト精度

無症状健常者を対象とし、大腸がん、advanced neoplasia (AN)を標的病変とした、全大腸内視鏡のテスト精度 (感度・特異度)を算出した研究を評価した。

全大腸内視鏡の精度評価は CT コロノグラフィとの同時実施の研究に限定した。一方、全大腸内視鏡を使用した検診プログラムのテストパフォーマンスのランダム化比較対照試験から大腸がん (浸潤がん)と AN の部位別分布をみると、両者ともに近位結腸に比べ遠位結腸・直腸に病変が多く、大腸がんの 20%程度、AN の 30-40%程度が近位結腸に存在する[参考 1-5)]。この近位結腸を直接観察不能な S 状結腸鏡の精度評価は、全大腸内視鏡を参照基準として実施し、S 状結腸鏡による観察範囲内に限定して検出された病変を評価すると仮定した精度研究と、そこ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に分けられる。前者は全大腸内視鏡と S 状結腸鏡のテスト精度を直接比較した研究として本項で評価したが、S 状結腸鏡の精度研究の評価からは除外した。

1. 全大腸内視鏡

全大腸内視鏡と CT コロノグラフィをほぼ同時に実施し、感度を算出した 4 件の研究[1-4)]を採用とした。当該研究では、双方の結果が不一致であった際は、再度全大腸内視鏡を実施し病変の確認を行い、感度を推計した。

対象者数は最小 307 例から最大 1,233 例であり、サイズ毎の腺腫、もしくは AN に対する感度が算出された。6mm 以上の腺腫に対する感度を報告した研究は 3 件で 76%から 97%[1,3,4)]、10mm 以上の腺腫に対する感度を報告した研究は 4 件で 77%から 100% [1-4)]、AN に対する感度を報告した研究は 1 件のみで 100%であった[3)] (**表 1**)。

このうち Graser らは無症状健常者を対象とし、便潜血検査を提供後に CT コロノグラフィと全大腸内視鏡を同時に実施することで、便潜血検査免疫法、S 状結腸鏡、全大腸内視鏡を含む複数の検査法の全大腸に存在するサイズ毎の腺腫、もしくは AN に対する感度を推計している。本研究では、便潜血検査免疫法の精度は、同検査を実施後に全例に参照基準として全大腸内視鏡を行い推計した。一方、S 状結腸鏡の精度は、参照基準として実施された全大腸内視鏡の結果から、直腸・S 状結腸のみを観察して評価するとの仮定の下で推計した。全大腸内視鏡の精度は CT コロノグラフィとの同時実施により推計した。便潜血検査免疫法、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それぞれ 40%、67%、97%で、10mm 以上の腺腫に対する感度はそれぞれ 33%、68%、100%、AN に対する感度はそれぞれ 32%、83%、100%であった。いずれにおいても全大腸内視鏡の感度は便潜血検査免疫法、S 状結腸鏡と比較し高かった[3)] (**表 2**)。

2. S 状結腸鏡

S 状結腸鏡の感度を算出した 3 件の研究を採用とした[5-7]。S 状結腸鏡の有効性を評価した 4 件のランダム化比較対照試験では、要精検となり全大腸内視鏡を実施する基準がそれぞれ異なっている[参考 6-9] **(表 3)**。例えば NORCCAP 研究においては要精検となる「全大腸内視鏡を実施する基準」を「S 状結腸鏡における観察範囲内に大腸がん、腺腫、もしくは 10mm 以上のポリープを認めた場合」と定義している。S 状結腸鏡の感度を算出した下記の 3 研究ではいずれも参照基準として全大腸内視鏡を実施し、有効性を評価したランダム化比較対照試験で要精検となる基準別に AN と大腸がんに対する感度を推計している。

Niedermaier らは 14,947 例を対象とし、参照基準として全大腸内視鏡を実施するなかで、S 状結腸鏡による観察範囲を直腸から下行結腸の遠位までと仮定し、その観察範囲のみ評価、もしくは要精検の要素を追加評価した感度を推計している [5]。標的病変は全大腸における AN と大腸がんとした。例えば、同観察範囲のみ評価した場合、さらには要精検となる基準を S 状結腸鏡の観察範囲に AN を認めた場合、NORCCAP の基準として評価した場合、全大腸における AN の感度はそれぞれ 66%、74%、79%で、大腸がんの感度はそれぞれ 79%、83%、86%であった。その他の基準を含む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。ただし、対象者のうち検出された近位結腸 AN (581 例)に占める要精検基準毎の近位結腸 AN 検出割合 (S 状結腸鏡の近位結腸における AN の感度に相当)は 22-55%となり、45-78%が発見されていないという結果でもあった **(表 4)**。

また中国では Wong らが 5,879 例、Chen らが 5,833 例を対象とし、評価基準として全大腸内視鏡を実施するなかで、観察範囲を直腸から脾彎曲部までと仮定し、S 状結腸鏡の有効性を評価したランダム化比較対照試験の要精検となる基準別に、S 状結腸鏡の近位結腸における AN の感度を推計している [6,7]。両研究での近位結腸における AN の感度は、ランダム化比較対照試験の基準のうち、UKFSST の精検基準では 14-45%と最も低く、SCORE の基準では 31-47%、NORCCAP の基準では 38-56%、PLCO の基準では 42-66%と徐々に高くなる傾向にあった。ただし、いずれの要精検基準においても、評価基準である全大腸内視鏡と比較し、近位結腸(S 状結腸鏡の観察範囲外)の病変検出能は限定的であった **(表 5)**。

3. S 状結腸鏡の近位結腸病変予測

S 状結腸鏡におけるテスト精度と関連する研究として、S 状結腸鏡の観察範囲にある遠位結腸・直腸病変の有無と近位結腸病変との関連を評価するためのシステマティックレビューが中国で実施されている [8]。無症状健常者を対象とし、主に全大腸内視鏡を実施することで、遠位結腸に観察される所見毎に近位結腸に AN を有する確率を算出し、そのオッズ比を検討した。28 件の研究 (合計 104,961 例)のメタアナリシス (ランダム効果モデル)が行われた。遠位結腸・直腸に腺腫を認めた場合に近位結腸に AN を有する確率は 3.9% (95%CI: 3.5-4.3%) (18 研究) 、遠位結腸・直腸に AN を認めた場合に近位結腸にも AN を有する確率

は 10.4% (95%CI: 9.6-11.3%) (19 研究)であった。これは遠位結腸・直腸に病変を何も認めなかった場合に近位結腸に AN を認める確率 1.9% (95%CI: 1.5-2.5%) (13 研究)をベースラインとすると、遠位に腺種を認めた場合に近位結腸にも AN を有するオッズ比が 2.52 (95%CI: 1.84-3.46；P<0.001)、遠位に AN を認めた場合に近位結腸にも AN を有するオッズ比が 5.70 (95%CI: 3.93-8.28；P<0.001)となり、両者ともベースラインと比較して有意に高い結果となった(**表 6**)。

一方、米国では遠位結腸・直腸病変の有無と近位結腸の鋸歯状病変との関連を評価するため、がん化リスクが高い鋸歯状病変として SSA/P with cytological dysplasia、10mm 以上の SSA/P、もしくは TSA を Advanced Serrated Lesions (ASL)と定義し、無症状健常者 1,910 例を対象に全大腸内視鏡を実施した [9]。遠位結腸・直腸に病変を何も認めなかった場合をベースラインとして、遠位結腸・直腸に腺腫を認めた場合に近位結腸に ASL を有するオッズ比(95%CI)は 1.28 (0.62-2.62)、遠位結腸・直腸に ASL を認めた場合に近位結腸に ASL を有するオッズ比は 7.45 (0.83-66.69)、遠位結腸・直腸に AN を認めた場合に近位結腸に ASL を有するオッズ比は 1.43 (0.33-6.2)であり、いずれの場合にもベースラインとの有意な差は認められなかった (**表 7**)。

文献

1. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, Wong RK, Nugent PA, Mysliwiec PA, Schindler WR.Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. N Engl J Med.2003;349(23):2191-200. doi:10.1056/NEJMoa031618. PMID:14657426
2. Johnson CD, Fletcher JG, MacCarty RL, Mandrekar JN, Harmsen WS, Limburg PJ, Wilson LA(2007).Effect of slice thickness and primary 2D versus 3D virtual dissection on colorectal lesion detection at CT colonography in 452 asymptomatic adults. AJR Am J Roentgenol.2007;189(3):672-80. doi:10.2214/ajr.07.2354. PMID:17715116
3. 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
4. Zalis ME, Blake MA, Cai W, Hahn PF, Halpern EF, Kazam IG, Keroack M, Magee C, Näppi JJ, Perez-Johnston R, Saltzman JR, Vij A, Yee J, Yoshida H. Diagnostic accuracy of laxative-free computed tomographic colonography for detection of adenomatous polyps in asymptomatic adults: a prospective evaluation. Ann Intern Med.2012;156(10):692-702. doi:10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00005. PMID:22586008
5. Niedermaier T, Weigl K, Hoffmeister M, Brenner H.Flexible sigmoidoscopy in colorectal

cancer screening: implications of different colonoscopy referral strategies. European Journal of Epidemiology. 2018;33:473-84. doi:10.1007/s10654-018-0404-x. PMID:29752577
6. Wong MC, Ching JY, Ng SC, Wong S, Chan VC, Shum JP, Lam TY, Luk AK, Sung JJ.Prediction of proximal advanced neoplasia: a comparison of four existing sigmoidoscopy-based strategies in a Chinese population. Gut.2015;64(5):776-83. Doi:10.1136/gutjnl-2014-308002. PMID:25179812
7. Chen P, Huang JL, Yuan X, Huang J, Wang HH, Tse G, Wong MCS, Wu Y.Capability of four sigmoidoscopy-based screening strategies to predict proximal neoplasia in an asymptomatic Chinese population. J Gastroenterol Hepatol. 2019;34(4):707-12. doi:10.1111/jgh.14374. PMID:29969515
8. Huang JLW, Wang YH, Jiang JY, Yu CP, Wu YL, Chen P, Yuan XQ, Wang HHX, Wong MCS.The association between distal findings and proximal colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2017;112(8):1234-45. doi:10.1038/ajg.2017.130. PMID:28555635
9. 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

參考文獻

1. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas 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; COLON PREV 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
2. Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, van Ballegooijen M, Nio CY, van de Vijver MJ, Biermann K, Thomeer M, van Leerdam ME, Fockens P, Stoker J, Kuipers EJ, Dekker E.Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13(1):55-64. doi:10.1016/s1470-2045(11)70283-2. PMID:22088831
3. Sali L, Mascalchi M, Falchini M, Ventura L, Carozzi F, Castiglione G, Delsanto S, Mallardi B, Mantellini P, Milani S, Zappa M, Grazzini G;SAVE Study Investigators. Reduced and full-preparation CT colonography, fecal immunochemical test, and colonoscopy for population screening of colorectal cancer: a randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2016;108(2):djv319.

doi:10.1093/jnci/djv319. PMID:26719225

4. Chen H, Lu M, Liu C, Zou S, Du L, Liao X, Dong D, Wei D, Gao Y, Zhu C, Zhu L, Zheng W, Xiao H, Kong Y, Yin H, Zhou H, Ying R, Wang B, Zhang J, Zhang X, Zhang Q, Zhang X, Zhang Y, Wang H, Guo L, Liu L, Ren J, Shi J, Li N, Miao X, Brenner H, Dai M.Comparative evaluation of participation and diagnostic yield of colonoscopy vs fecal immunochemical test vs risk-adapted screening in colorectal cancer screening: interim analysis of a multicenter randomized controlled trial (TARGET-C). Am J Gastroenterol. 2020;115(8):1264-74. doi:10.14309/ajg.0000000000000624. PMID:32282342
5. Forsberg A, Westerberg M, Metcalfe C, Steele R, Blom J, Engstrand L, Fritzell K, Hellström M, Levin LÅ, Löwbeer C, Pischel A, Strömberg U, Törnberg S, Wengström Y, Ekbom 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
6. 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
7. 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, Giacomin 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
8. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, Bretthauer M, Hernán MA, Aas E, Eide TJ, aStudy 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
9. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF.Using risk for advanced proximal colonic neoplasia to tailor endoscopic screening for colorectal cancer. Ann Intern Med. 2003;139(12):959-65. doi:10.7326/0003-4819-139-12-200312160-00005. PMID:14678915

表 1. 全大腸内視鏡のサイズ別腺腫、AN に対する感度

著者、年	対象者数	年齢	評価基準	感度(95%信頼区間)		
				6mm 以上の腺腫	10mm 以上の腺腫	AN
Pickhardt, 2003[1)]	1,233	50-79 歳	CT コロノグラフィ (結果が不一致であれば 全大腸内視鏡で再評価)	0.92 (0.87-096)	0.87 (0.75-0.95)	―
Johnson, 2007[2)]	452	40 歳以上		―	0.77 ※	―
Graser, 2009[3)]	307	50 歳以上		0.97 (0.89-1.00)	1.00 (0.86-1.00)	1.00 (0.88-1.00)
Zalis, 2012[4)]	605	50-85 歳		0.76 (0.64-0.85) ※	0.95 (0.77-1.00) ※	―

※一部がんを含む

表 2. 検査法毎のサイズ別腺腫、AN に対する感度 [3)]

検査法	評価基準	感度 (95%信頼区間)		
		6mm 以上の腺腫	10mm 以上の腺腫	AN
全大腸内視鏡	CT コロノグラフィ (結果が不一致であれば 全大腸内視鏡で再評価)	0.97 (0.89-1.00)	1.00 (0.86-1.00)	1.00 (0.88-1.00)
S 状結腸鏡	全大腸内視鏡	0.67 (0.52-0.81)	0.68 (0.47-0.85)	0.83 (0.65-0.94)
便潜血検査免疫法	全大腸内視鏡	0.40 (0.25-0.57)	0.33 (0.15-0.57)	0.32 (0.15-0.54)

表 3.有効性評価 RCT における S 状結腸鏡の要精検基準 [5-7)]

	S 状結腸鏡の要精検基準 (全大腸内視鏡を実施する基準)
UKFSST [参考 6)]	one distal polyp ≥10 mm, tubulovillous or villous histology, high-grade dysplasia(HGD), ≥3 adenomas, colorectal cancer(CRC) or ≥20 hyperplastic polyps above the distal rectum
SCORE [参考 7)]	one distal polyp >5 mm, tubulovillous or villous histology, HGD, ≥3 adenomas, or CRC
NORCCAP [参考 8)]	one distal polyp ≥10 mm, any adenoma, or CRC
PLCO [参考 9)]	Score ≧ 4 [age (50-54: 0, 55-59: 1, 60-64: 2, 65-70: 3) ＋ gender (female: 0, male: 1) ＋ most advanced distal finding (no polyps: 0, hyperplasia: 1, tubular adenoma≦10 mm: 2, advanced lesion (tubular adenoma ≧ 10 mm, villous histology, HGD, CRC: 3))

表 4. S 状結腸鏡の全大腸における AN、大腸がんに対する感度

著者、年	対象者数	年齢	評価基準	全大腸内視鏡を実施する基準	全大腸における感度 (95%信頼区間)		近位結腸における AN 検出割合
					AN	**大腸**がん	
Niedermaier 2018[5)]	14,947 例	55-80 歳	全大腸内視鏡	なし (S 状結腸鏡の観察範囲のみでの評価)	0.66 (0.64-0.69)	0.79 (0.73-0.85)	0 %
				S 状結腸鏡の観察範囲に AN あり	0.74 (0.72-0.76)	0.83 (0.77-0.88)	22% (129/581)
				S 状結腸鏡の観察範囲に腺腫もしくは **cc がん**あり	0.79 (0.77-0.81)	0.86 (0.81-0.91)	36% (212/581)
				UKFSSTUKFSST の基準	0.75 (0.73-0.77)	0.84 (0.78-0.88)	25% (143/581)
				SCORE の基準	0.76 (0.73-0.78)	0.84 (0.78-0.88)	27% (159/581)
				NORCCAP の基準	0.79 (0.77-0.81)	0.86 (0.81-0.91)	38% (220/581)
				PLCO の基準	0.85 (0.83-0.87)	0.90 (0.85-0.94)	55% (320/581)

S 状結腸鏡の観察部位：直腸から下行結腸の遠位と定義

表 5. S 状結腸鏡の近位結腸における AN に対する感度・特異度

著者、年	対象者数	年齢	評価基準	全大腸内視鏡を　実施する基準	近位結腸の AN 感度 (95%信頼区間)	近位結腸の AN 特異度(95%信頼区間)
Wong 2015[6)]	5,879 例	50-70 歳	全大腸内視鏡	UKFSST の基準	0.14 (0.09-0.21)	0.96 (0.95-0.96)
				SCORE の基準	0.31 (0.24-0.39)	0.88 (0.87-0.88)
				NORCCAP の基準	0.38 (0.30-0.46)	0.80 (0.79-0.81)
				PLCO の基準	0.42 (0.34-0.50)	0.82 (0.81-0.83)
Chen 2019[7)]	5,833 例	50-75 歳	全大腸内視鏡	UKFSST の基準	0.45 (0.37-0.53)	0.93 (0.92-0.93)
				SCORE の基準	0.47 (0.40-0.56)	0.88 (0.87-0.89)
				NORCCAP の基準	0.56 (0.48-0.64)	0.80 (0.79-0.81)
				PLCO の基準	0.66 (0.59-0.74)	0.74 (0.73-0.75)

注 1 .近位結腸：脾弯曲部から回盲部と定義した。

注 2.S 状結腸鏡の観察部位：直腸から脾弯曲部と定義した

表 6. 遠位結腸所見毎にみた近位結腸 AN を有する割合とオッズ比メタアナリシス (ランダム効果モデル)

遠位結腸所見	研究数	近位結腸に AN を有する割合(95%CI)	オッズ比 (95%CI)	P 値	I^2(%)
Normal	13	1.9% (1.5-2.5%)	reference		
HP	13	2.4% (1.9-3.1%)	1.09 (0.87-1.36)	0.39	5
Adenoma	18	3.9% (3.5-4.3%)	2.52 (1.84-3.46)	<0.001	76
AN	19	10.4% (9.6-11.3%)	5.70 (3.93-8.28)	<0.001	74

HP; hyperplastic polyp　AN; advanced neoplasia　CI: confidence interval

表 7. 遠位結腸所見毎にみた近位結腸 ASL を有する割合とオッズ比

遠位結腸所見	近位結腸に ASL を有する割合	オッズ比 (95%CI)	P 値
No polyps	2.4% (27/1,134)	reference	
Non-AA non-ASL 併存例含む	3% (11/362)	1.28 (0.62-2.62)	0.5
ASL	14.3% (1/7)	7.45 (0.83-66.69)	0.07
AN	3.3% (2/60)	1.43 (0.33-6.2)	0.63

ASL: advanced serrated lesions　OR: the odds ratio　CI: confidence interval

VIII-4. CQ3_1. プログラム評価：テストパフォーマンス

1. 便潜血検査と内視鏡検査の比較 (1 ラウンド)

無症状健常者を対象とし、便潜血検査 (免疫法または化学法)、S 状結腸鏡、あるいは全大腸内視鏡を使用する検診プログラムにランダムに割り付けし、検診陽性者に対して精密検査を実施する。ただし、全大腸内視鏡群については割り付け後に検診参加者全員が全大腸内視鏡を行う。大腸がんもしくは advanced neoplasia (AN)を検出する検診プログラムおよび検診モダリティの 1 ラウンドのテストパフォーマンスを比較したランダム化比較対照試験 (RCT)を評価した。別項で詳細に取り上げる便潜血検査間 (免疫法と化学法)の比較は別項 (VII-3.)参照。

1-1. 採用基準

下記に列挙する PICOTS の基準に合致するランダム化比較対照試験をサンプルサイズにかかわらず採用とした。

P　：無症状健常者

I/C　：便潜血検査(免疫法または化学法)、S 状結腸鏡、あるいは全大腸内視鏡による検診プログラム

O　：検診参加率、大腸がんもしくは AN の検出

T　：検診 1 ラウンド終了時点

S　：住民検診に代表される「対策型検診」または人間ドック等の「任意型検診」

AN については国際的に使用される径 10mm 以上の腺腫、病理組織学的に Villous または tubulovillous 成分、もしくは high-grade dysplasia (国内における粘膜内がん)のいずれかを有するもの、もしくは浸潤がんと定義したが、これに準じない研究については報告されていた類似の基準を採用した。大腸がんについては粘膜下層以深のがん (いわゆる浸潤がん)とした。

1-2. 研究特性

採用基準に合致する全 14 件のランダム化比較対照試験を採用とした (**表 1**)[1-14]。イタリアから 5 件[3,4,6,7,11]、アメリカから 2 件[10,12]、ほかはオーストラリア[5]、中国[13]、オランダ[8]、ノルウェー[14]、スペイン[9]、スウェーデン[1]、英国[2]から各 1 件が報告された。イタリアからの 2 件[4,7]はクラスター (検診を提供する診療医)を割付単位として実施されたが、ほかは個人単位のランダムデザインが採用された。サンプルサイズは中央値 8,378 人 (範囲：448-139,291)、対象年齢は 50 -74 歳の集団であった。アメリカからの 1 件[12]は検診参加率の評価までで、標的病変の検出は今回検討できる割付モダリティ群単位でのデータは報告していなかった。採用した研究に報告された割付群あたりの解析 (intention to treat, ITT)による 1 ラ

ウンド検診の参加率は全モダリティにおいて多様であったが、AN および大腸がんの検出率 (点推定値)については概ね便潜血検査化学法、便潜血検査免疫法、S 状結腸鏡、全大腸内視鏡の順に高率で報告されていた (**表 2**)。

1-3. 検診参加率

全 14 件のランダム化比較対照試験が各検診モダリティにおける検診参加率を評価していた [1-14]。表 2 に示すように、ITT 集団における検診参加率中央値は便潜血検査化学法群 32% (範囲：19-59%)、便潜血検査免疫法群 45% (範囲：27-94%)、S 状結腸鏡群 32% (範囲：8-52%)、全大腸内視鏡群 23% (範囲：10-43%)と大きな差があり、点推定値のみで単純に傾向を比較することは困難である。

メタアナリシスの結果では便潜血検査免疫法と比較して、S 状結腸鏡の検診参加率の比較効果は統計学的に Null 効果の両側にわたる異質な結果であり (I^2=100%)、点推定値では平均約 20%減少傾向にあったが全体としてどちらの検診参加率が優れるかという証拠は得られなかった。(4 研究において 183,603 人が参加、相対参加率比 RR=0.82 (95%ベイズ信用区間(CrI): 0.49-1.14 [予測区間(PI): 0.26-1.62]))(**図 1**)。一方、全大腸内視鏡の検診参加率は全研究で減少しており、平均約 50%減少する統計学的に有意な結果であったが (7 研究において 94,820 人が参加、RR=0.49 (CrI: 0.22-0.89 [PI: 0.07–1.38]))、効果にはばらつきが認められた (I^2=100%) (**図 2**)。S 状結腸鏡と全大腸内視鏡の検診参加率を直接比較した 1 研究 (12,039 人)では全大腸内視鏡の参加率が 17%減少していた (RR=0.83 (95%[頻度統計による]信頼区間 [CI]: 0.78-0.88)。便潜血検査化学法を対照とした場合においても結果は同様の傾向であった (**表 3**)。

1-4. AN 検出率

全 13 件のランダム化比較対照試験が AN 検出率の評価に必要なデータを報告していた [1-11,13,14]。ITT 解析のメタアナリシスでは便潜血検査免疫法と比較して、S 状結腸鏡の AN 検出率は全研究で増加しており、点推定値では平均2.3倍に増加する有意な結果であったが。(4 研究において 183,603 人が参加、相対検出率比 RR=2.32 (CrI: 1.40–4.02 [PI: 0.75–7.29]))、効果にはばらつきが認められた (I^2=91%)。(**図 3**)。また、全大腸内視鏡についても同様に全研究で AN 検出率が増加しており、点推定値で平均 2.3 倍に増加する有意な結果であったが (6 研究において 90,020 人が参加、RR=2.25 (CrI: 1.40–3.61 [PI: 0.74–6.67]))、効果にはばらつきが認められた (I^2=81%) (**図 4**)。S 状結腸鏡と全大腸内視鏡を直接比較した 1 研究 (12,039 人)では、一方が他方より優れる証拠は得られなかった (RR= 1.15 (CI: 0.88–1.51))。便潜血検査化学法を対照とした場合も結果は同様の傾向であった (**表 4**)。実際に検診に参加して割り付けられた検査を実施した Per-protocol 集団における解析でも同様の傾向であったが (**表 5**)、対象者の選好に基づくランダム化が維持されない参加集団間での比較であり注意を要する。

1-5. 大腸がん検出率 (1 ラウンド)

全 10 件のランダム化比較対照試験が大腸がん検出率の評価に必要なデータを報告していた [2,3,6-11,13,14]。ITT 解析のメタアナリシスでは便潜血検査免疫法と比較して、S 状結腸鏡の大腸がん検出の比較効果は統計学的に Null 効果の両側にわたる異質な結果であり (I^2=55%)、点推定値では S 状結腸鏡の大腸がん検出が若干増加する傾向にあったが、一方が他方を凌駕する証拠は得られなかった (4 研究において 183,603 人が参加、相対検出率比 RR=1.22 (CrI: 0.65–2.61 [PI: 0.33–5.14])) (**図 5**)。また、全大腸内視鏡についても同様に異質な結果であり (I^2=44%)、点推定値では全大腸内視鏡の大腸がん検出率が若干増加する傾向にあったが、一方が他方を凌駕する証拠は得られなかった (5 研究において 89,572 人が参加、RR=1.48 (CrI: 0.66–3.43 [PI: 0.29-7.82])) (**図 6**)。S 状結腸鏡と全大腸内視鏡を直接比較した 1 研究 (12,039 人)では一方が他方より優れる証拠は得られなかった (RR=1.08 (CI: 0.49-2.37))。便潜血検査化学法を対照とした場合も結果は同様の傾向であった (**表 6**)。実際に検診に参加して割り付けられた検査を実施した Per-protocol 集団における解析でも同様の傾向であったが (**表 7**)、AN 検出率の解析と同様に対象者の選好に基づくランダム化が維持されない参加集団間での比較であり注意を要する。

2. 部位別比較 (遠位結腸および近位結腸) (1 ラウンド)

2-1. 便潜血検査免疫法と S 状結腸鏡の比較

内視鏡検査と便潜血検査を使用した検診プログラムの 1 ラウンド・テストパフォーマンスにて採用となった 14 文献のうち、S 状結腸鏡と便潜血検査免疫法を使用した検診プログラムの 1 ラウンド・テストパフォーマンスを評価した 2 件のランダム化比較対照試験において、遠位結腸および近位結腸の病変検出率が評価されていた [1,2]。

イタリア [3]、ノルウェー[14]で行われたランダム化比較対照試験では、ITT 集団において、S 状結腸鏡群での遠位結腸に限定した AN および大腸がん検出率は、便潜血検査免疫法群と比較し高い傾向にあった。一方で、S 状結腸鏡群での近位結腸に限定した AN および大腸がん検出率は、便潜血検査免疫法群と比較し低い傾向にあった。Per-protocol 集団においては、対象者の選好に基づくランダム化が維持されない参加集団間での比較であり注意を要するが、ITT 集団と同様に、S 状結腸鏡群での遠位結腸に限定した AN および大腸がん検出率は、便潜血検査免疫法群と比較し高い傾向にあった。一方、S 状結腸鏡群での近位結腸に限定した AN および大腸がん検出率は、便潜血検査免疫法群と比較し低い、もしくは概ね同等の結果が示されていた。(**表 8, 図 7**)

2-2. 便潜血検査免疫法と全大腸内視鏡検査の比較

内視鏡検査と便潜血検査を使用した検診プログラムの 1 ラウンド・テストパフォーマンスにて採用となった 14 文献のうち、全大腸内視鏡検査と便潜血検査免疫法を使用した検診プログラムの 1 ラウンド・パフォーマンスを評価した 3 件のランダム化比較対照試験において、遠位結腸および近位結腸の病変検出率が評価されていた [9,11,13]。

スペイン [9]、イタリア [11]、中国 [13]で行われたランダム化比較対照試験では、ITT 集団において、便潜血検査免疫法群と比較し全大腸内視鏡検査群による AN 検出率は、遠位および近位結腸のいずれにおいても高い、もしくは同等の結果が示されていた。また、便潜血検査免疫法群と比較し全大腸内視鏡検査群による大腸がん検出率は、中国によるランダム化比較対照試験では遠位および近位結腸いずれにおいても高い結果が示されていたが、一方でスペイン、イタリアによるランダム化比較対照試験では遠位および近位結腸いずれにおいても同等、もしくは低い結果となっていた。これら 3 件のランダム化比較対照試験による Per-protocol 集団においても、便潜血検査免疫法群と比較し全大腸内視鏡検査群による AN の検出率は、遠位および近位結腸のいずれにおいても高い傾向にあった。全大腸内視鏡検査群と便潜血検査免疫法群による遠位および近位結腸の大腸がん検出率は、ITT 集団の結果と概ね同様であった。ただし Per-protocol 集団においては対象者の選好に基づくランダム化が維持されない参加集団間での比較であり注意を要する。(**表 9, 図 8**)。

2-3. 全大腸内視鏡検査と S 状結腸鏡の比較

無症状健常者を対象とし、全大腸内視鏡検査と S 状結腸鏡を使用する検診プログラムについて遠位結腸および近位結腸の病変検出率を評価したランダム化比較対照試験は同定されなかった。

関連がある結果として、前述の 1 ラウンド・パフォーマンスで採用したオランダのランダム化比較対照試験の全大腸内視鏡検査群[参考 1]に、別目的にリクルートされた S 状結腸鏡群の前向きコホートを組み合わせたランダム割付を実施しない介入に対する観察研究が 1 件(報告は同研究グループからの 4 編の論文に拠る[参考 1,2,3]) 同定された [4]。個々のコホートは一般集団から 50-75 歳の対象者がランダムにリクルートされているが、各コホート間の比較同等性はランダム割付によって担保されておらず、交絡の統計学的補正もない粗データに基づく報告のため、結果の解釈には注意を要する。

ITT 集団において、全大腸内視鏡検査群での遠位結腸に限定した大腸がん検出率 (0.07%)は、S 状結腸鏡群での遠位結腸に限定した大腸がん検出率 (0.14%)と比較し低い結果であったが、全大腸内視鏡検査群での近位結腸に限定した大腸がん検出率 (0.08%)は、S 状結腸鏡群での近位結腸に限定した大腸がん検出率 (0.03%)と比較し高い結果にあった。Per-protocol 集団においても同様の結果であった。ただし本研究は各コホート間の比較同等性はランダム割付によって担保されておらず、交絡の統計学的補正もない粗データに基づく報告のため、結果の解釈には注意を要する (**表 10**)。

3. 全大腸内視鏡の複数ラウンド・パフォーマンス

全大腸内視鏡の複数ラウンドパフォーマンスを検討したランダム化比較対照試験は同定されなかった。

文献

1. Brevinge H, Lindholm E, Buntzen S, et al. Screening for colorectal neoplasia with faecal occult blood testing compared with flexible sigmoidoscopy directly in a 55-56 years' old population. Int J Colorectal Dis. 1997;12(5):291-5. doi: 10.1007/s003840050108. PMID:9401844
2. Verne JE, Aubrey R, Love SB, et al. Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. Bmj. 1998;317(7152):182-5. doi: 10.1136/bmj.317.7152.182. PMID: 9665902
3. Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. J Natl Cancer Inst. 2005;97(5):347-57. doi: 10.1093/jnci/dji050. PMID: 15741571
4. Federici A, Marinacci C, Mangia M, et al. Is the type of test used for mass colorectal cancer screening a determinant of compliance? A cluster-randomized controlled trial comparing fecal occult blood testing with flexible sigmoidoscopy. Cancer Detect Prev. 2006;30(4):347-53. doi: 10.1016/j.cdp.2006.03.009. PMID: 16965874
5. Taupin DR, Corbett M. A comparison of colorectal neoplasia screening tests: a multicentre community-based study of the impact of consumer choice. Med J Aust. 2006;185(4):238-9; author reply 39. doi: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00544.x. PMID: 16953551
6. Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. Gastroenterology. 2007;132(7):2304-12. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.030. PMID: 17570205
7. Lisi D, Hassan C, Crespi M; AMOD Study Group. Participation in colorectal cancer screening with FOBT and colonoscopy: an Italian, multicentre, randomized population study. Dig Liver Dis. 2010;42(5):371-6. doi: 10.1016/j.dld.2009.07.019. PMID: 19747888
8. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: 185ingapore185 trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. Gut. 2010;59(1):62-8. doi: 10.1136/gut.2009.177089. PMID: 19671542
9. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. N Engl J Med. 2012;366(8):697-706. doi: 10.1056/NEJMoa1108895. PMID: 22356323
10. Gupta S, Halm EA, Rockey DC, et al. Comparative effectiveness of fecal immunochemical test outreach, colonoscopy outreach, and usual care for boosting colorectal cancer screening among the underserved: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2013;173(18):1725-32. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.9294. PMID: 23921906
11. Sali L, Mascalchi M, Falchini M, et al. Reduced and full-preparation CT colonography, fecal immunochemical test, and colonoscopy for population screening of colorectal cancer: a

randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2016;108(2):djv319. doi: 10.1093/jnci/djv319. PMID: 26719225

12. Murphy CC, Ahn C, Pruitt SL, et al. Screening initiation with FIT or colonoscopy: post-hoc analysis of a pragmatic, randomized trial. Prev Med. 2019;118:332-35. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.11.020. PMID: 30508552
13. Chen H, Lu M, Liu C, et al. Comparative evaluation of participation and diagnostic yield of colonoscopy vs fecal immunochemical test vs risk-adapted screening in colorectal cancer screening: interim analysis of a multicenter randomized controlled trial (TARGET-C). Am J Gastroenterol. 2020;115(8):1264-74. doi: 10.14309/ajg.0000000000000624. PMID: 32282342
14. Randel KR, Schult AL, Botteri E, et al. 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

参考文献

1. Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, et al. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a 186 ingapore 186 controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13(1):55-64. doi: 10.1016/s1470-2045(11)70283-2. PMID: 22088831
2. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. 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
3. Stegeman I, van Doorn SC, Mundt MW, et al. 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
4. Grobbee EJ, van der Vlugt M, van Vuuren AJ, et al. 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

表 1. 便潜血検査あるいは内視鏡検査の 1 ラウンド・パフォーマンスを検討したランダム化比較対照試験

研究 ID(国)	割付単位	比較モダリティ	検診参加数	対象年齢, 歳	男性, %
Brevinge 1997b (Sweden)[1]	個人	gFOBT vs FS	2,141	55–56	51
Verne 1998 (UK)[2]	個人	gFOBT vs FS	2,494	50–75	50[a]
Segnan 2005 (Italy)[3]	個人	FIT vs FS	22,676	55–64	47
Fedrici 2006 (Italy)[4]	クラスター	gFOBT vs FS	2,719	50–74	44
Taupin 2006 (Australia)[5]	個人	gFOBT vs CTC vs TCS	448	50–54; 65–69[b]	50
Segnan 2007 (Italy)[6]	個人	FIT vs FS vs TCS	18,114	55–64	48
Lisi 2009 (Italy)[7]	クラスター	gFOBT vs TCS	8,378	55–64	ND
Hol 2010 (Netherlands)[8]	個人	gFOBT vs FIT vs FS	14,341	50–74	ND
Quintero 2012 (Spain)[9]	個人	FIT vs TCS	53,302	50–69	46
Gupta 2013 (USA)[10]	個人	FIT vs TCS	2,080	54–64	36
Sali 2016 (Italy)[11]	個人	FIT vs CTC vs TCS	10,324	54–65	46
Murphy 2019 (USA)[12]	個人	FIT vs TCS	4,800	50–64	38
Chen 2020 (China)[13]	個人	FIT vs TCS	11,770	50–74	42
Randel 2021 (Norway)[14]	個人	FIT vs FS	139,291	50–74	49

gFOBT: 便潜血検査化学法; FIT:便潜血検査免疫法 ; FS: S 状結腸鏡 ;TCS: 全大腸内視鏡

a. ランダム化された 3,744 人に由来するデータから外挿。

b. 5 歳離れた 2 つの年齢集団が対象となった。

表 2. 採用研究に報告された各モダリティによる 1 ラウンド検診の検診参加率および AN 及び大腸がんの検出率

検診モダリティ	% (範囲) [報告研究数]		
	検診参加率	AN 検出率	大腸がん検出率
便潜血検査化学法	31.6 (18.5–59.4) [n=5]	0.6 (0.5–1.2) [n=5]	0.1 (0.0–0.3) [n=3]
便潜血検査免疫法	45.4 (27.4–94.0) [n=10]	1.8 (0.8–2.7) [n=9]	0.3 (0.1–0.9) [n=8]
S 状結腸鏡	32.4 (7.9–52.1) [n=7]	5.2 (1.5–7.3) [n=7]	0.5 (0.3–0.6) [n=5]
全大腸内視鏡	22.9 (10.0–42.5) [n=8]	7.1 (5.6–9.0) [n=7]	0.5 (0.0–1.7) [n=6]

AN = advanced neoplasia; CRC = colorectal cancer

表 3. 健診参加率の直接比較に関するメタアナリシス*

	便潜血検査化学法	便潜血検査免疫法	S 状結腸鏡	全大腸内視鏡
便潜血検査化学法		1.18 (1.03–1.44 [0.80–1.71])	0.81 (0.43–1.23 [0.19–1.93])	0.37 (0.33–0.41)
便潜血検査免疫法	N=6 n=52,018 (27,539 vs. 24,479)		0.82 (0.49–1.14 [0.26–1.62])	0.49 (0.22–0.89 [0.07–1.38])
S 状結腸鏡	N=4 n=16,852 (8,460 vs. 8,392)	N=4 n=183,603 (89,173 vs. 94,430)		0.83 (0.78–0.88)
全大腸内視鏡	N=1 n=8,378 (4,245 vs. 4,133)	N=7 n=94,820 (54,050 vs. 40,770)	N=1 n=12,039 (6,018 vs. 6,021)	

*リーグ表の対角線より右上のセルは最左列を参照群とした相対参加率比(95%ベイズ信用区間 [予測区間])、対角線より左下は各比較が実施された研究数(N)と参加対象者数(n、最左列を参照群 vs. 最上行を評価群)を示す。

表 4. Advanced neoplasia 検出率の直接比較に関するメタアナリシス (ITT 解析)*

	便潜血検査化学法	便潜血検査免疫法	S 状結腸鏡	全大腸内視鏡
便潜血検査化学法		2.30 (1.46–3.34 [0.95–4.95])	4.24 (1.84–9.05 [0.94–16.93])	3.18 (1.32–7.67)
便潜血検査免疫法	N=5 n=52,018 (27,539 vs. 24,479)		2.32 (1.40–4.02 [0.75–7.29])	2.25 (1.40–3.61 [0.74–6.67])
S 状結腸鏡	N=4 n=15,978 (7,898 vs. 8,080)	N=4 n=183,603 (89,173 vs. 94,430)		1.15 (0.88–1.51)
全大腸内視鏡	N=1 n=5,117 (2,074 vs. 3,043)	N=6 n=90,020 (51,650 vs. 38,370)	N=1 n=12,039 (6,018 vs. 6,021)	

*リーグ表の対角線より右上のセルは最左列を参照群とした相対参加率比(95%ベイズ信用区間 [予測区間])、対角線より左下は各比較が実施された研究数(N)と参加対象者数(n)、最左列を参照群 vs. 最上行を評価群)を示す。

表 5. Advanced neoplasia 検出率の直接比較に関するメタアナリシス (Per-protocol 解析)*

	便潜血検査化学法	便潜血検査免疫法	S 状結腸鏡	全大腸内視鏡
便潜血検査化学法		2.00 (1.17–3.22 [0.65–5.44])	5.48 (2.69–10.09 [1.67–14.80])	8.58 (3.59–20.50)
便潜血検査免疫法	N=5 n=19,082 (8,541 vs. 10,541)		2.79 (1.87–4.37 [1.15–6.89])	4.14 (3.03–5.85 [2.07–8.29])
S 状結腸鏡	N=4 n=6,264 (3,549 vs. 2,715)	N=4 n=91,830 (48,246 vs. 43,584)		1.39 (1.07–1.81)
全大腸内視鏡	N=1 n= 866 (561 vs. 305)	N=6 n=33,398 (24,154 vs. 9,244)	N=1 n=3,518 (1,922 vs. 1,596)	

*リーグ表の対角線より右上のセルは最左列を参照群とした相対参加率比(95%ベイズ信用区間 [予測区間])、対角線より左下は各比較が実施された研究数(N)と参加対象者数(n)、最左列を参照群 vs. 最上行を評価群)を示す。

表 6. 大腸がん検出率の直接比較に関するメタアナリシス (ITT 解析)*

	便潜血検査化学法	便潜血検査免疫法	S 状結腸鏡	全大腸内視鏡
便潜血検査化学法		1.98 (1.00–3.94 [0.69–5.67])	2.17 (0.59–13.63 [0.38–23.30])	1.36 (0.12–15.02)
便潜血検査免疫法	N=3 n=31,258 (15,740 vs. 15,518)		1.22 (0.65–2.61 [0.33–5.14])	1.48 (0.66–3.43 [0.29–7.82])
S 状結腸鏡	N=2 n=11,992 (6,043 vs. 5,949)	N=4 n=183,603 (89,173 vs. 94,430)		1.08 (0.49–2.37)
全大腸内視鏡	N=1 n=5,117 (2,074 vs. 3,043)	N=5 n=89,572 (51,419 vs. 38,156)	N=1 n=12,039 (6,018 vs. 6,021)	

*リーグ表の対角線より右上のセルは最左列を参照群とした相対参加率比(95%ベイズ信用区間 [予測区間])、対角線より左下は各比較が実施された研究数(N)と参加対象者数(n)、最左列を参照群 vs. 最上行を評価群)を示す。

表 7. 大腸がん検出率の直接比較に関するメタアナリシス (Per-protocol 解析)*

	便潜血検査化学法	便潜血検査免疫法	S 状結腸鏡	全大腸内視鏡
便潜血検査化学法		1.71 (0.87–3.32 [0.62–4.66])	2.90 (0.79–14.28 [0.52–22.24])	3.68 (0.33–40.41)
便潜血検査免疫法	N=3 n=16,624 (7,395 vs. 9,229)		1.44 (0.85–2.82 [0.49–4.83])	2.57 (1.17–5.87 [0.55–12.45])
S 状結腸鏡	N=2 n=4,872 (2,768 vs. 2,104)	N=4 n=91,830 (48,246 vs. 43,584)		1.30 (0.60–2.85)
全大腸内視鏡	N=1 n= 866 (561 vs. 305)	N=5 n=33,210 (24,029 vs. 9,181)	N=1 n=3,518 (1,922 vs. 1,596)	

*リーグ表の対角線より右上のセルは最左列を参照群とした相対参加率比(95%ベイズ信用区間 [予測区間])、対角線より左下は各比較が実施された研究数(N)と参加対象者数(n)、最左列を参照群 vs. 最上行を評価群)を示す。

表 8. S 状結腸鏡と便潜血検査免疫法による遠位結腸および近位結腸の AN、大腸がん検出率

研究 ID (国)	検診プログラム	ITT 集団				PP 集団			
		AN 検出率		大腸がん検出率		AN 検出率		大腸がん検出率	
		遠位結腸	近位結腸	遠位結腸	近位結腸	遠位結腸	近位結腸	遠位結腸	近位結腸
Segnan 2005 (イタリア)	FS	1.56% 227/14,517	0.12% 17/14,517	0.10% 14/14,517	0.00% 0/14,517	5.57% 227/4,075	0.42% 17/4,075	0.34% 14/4,075	0.00% 0/4,075
	FIT	0.39% 32/8,159	0.13% 11/8,159	0.05% 4/8,159	0.05% 4/8,159	1.37% 32/2,336	0.47% 11/2,336	0.17% 4/2,336	0.17% 4/2,336
Randel2021 (ノルウェー)	FS	2.54% 1,758/69,195	0.42% 292/69,195	0.26% 181/69,195	0.03% 21/69,195	4.87% 1,758/36,065	0.81% 292/36,065	0.50% 181/36,065	0.06% 21/36,065
	FIT	1.31% 921/70,096	0.45% 316/70,096	0.19% 134/70,096	0.06% 41/70,096	2.25% 921/40,966	0.77% 316/40,966	0.33% 134/40,966	0.10% 41/40,966

AN = advanced neoplasia; CRC = colorectal cancer; FS = flexible sigmoidoscopy ; FIT = fecal immunochemical test; ITT = intention to treat; PP = per-protocol

表 9. 全大腸内視鏡検査と便潜血検査免疫法による遠位結腸および近位結腸の AN、大腸がん検出率

研究 ID (国)	検診プログラム	ITT 集団				PP 集団			
		AN 検出率		大腸がん検出率		AN 検出率		大腸がん検出率	
		遠位結腸	近位結腸	遠位結腸	近位結腸	遠位結腸	近位結腸	遠位結腸	近位結腸
Quintero2012 (スペイン)	TCS	1.46% 390/26,703	0.77% 205/26,703	0.09% 25/26,703	0.02% 6/26,703	6.90% 390/5,649	3.63% 205/5,649	0.44% 25/5,649	0.11% 6/5,649
	FIT	0.86% 229/26,599	0.23% 62/26,599	0.09% 23/26,599	0.04% 11/26,599	2.45% 229/9,353	0.66% 62/9,353	0.25% 23/9,353	0.12% 11/9,353
Sali2015 (イタリア)	TCS	0.77% 8/1,036	0.39% 4/1,036	0.00% 0/1,036	0.00% 0/1,036	5.23% 8/153	2.61% 4/153	0.00% 0/153	0.00% 0/153
	FIT	0.78% 72/9,288	0.36% 33/9,288	0.03% 3/9,288	0.03% 3/9,288	1.54% 72/4,677	0.71% 33/4,677	0.06% 3/4,677	0.06% 3/4,677
Chen2020 (中国)	TCS	1.46% 57/3,916	1.17% 46/3,916	0.13% 5/3,916	0.10% 4/3,916	3.42% 57/1,665	2.76% 46/1,665	0.30% 5/1,665	0.24% 4/1,665
	FIT	0.80% 63/7,854	0.48% 38/7,854	0.06% 5/7,854	0.03% 2/7,854	0.85% 63/7,386	0.51% 38/7,386	0.07% 5/7,386	0.03% 2/7,386

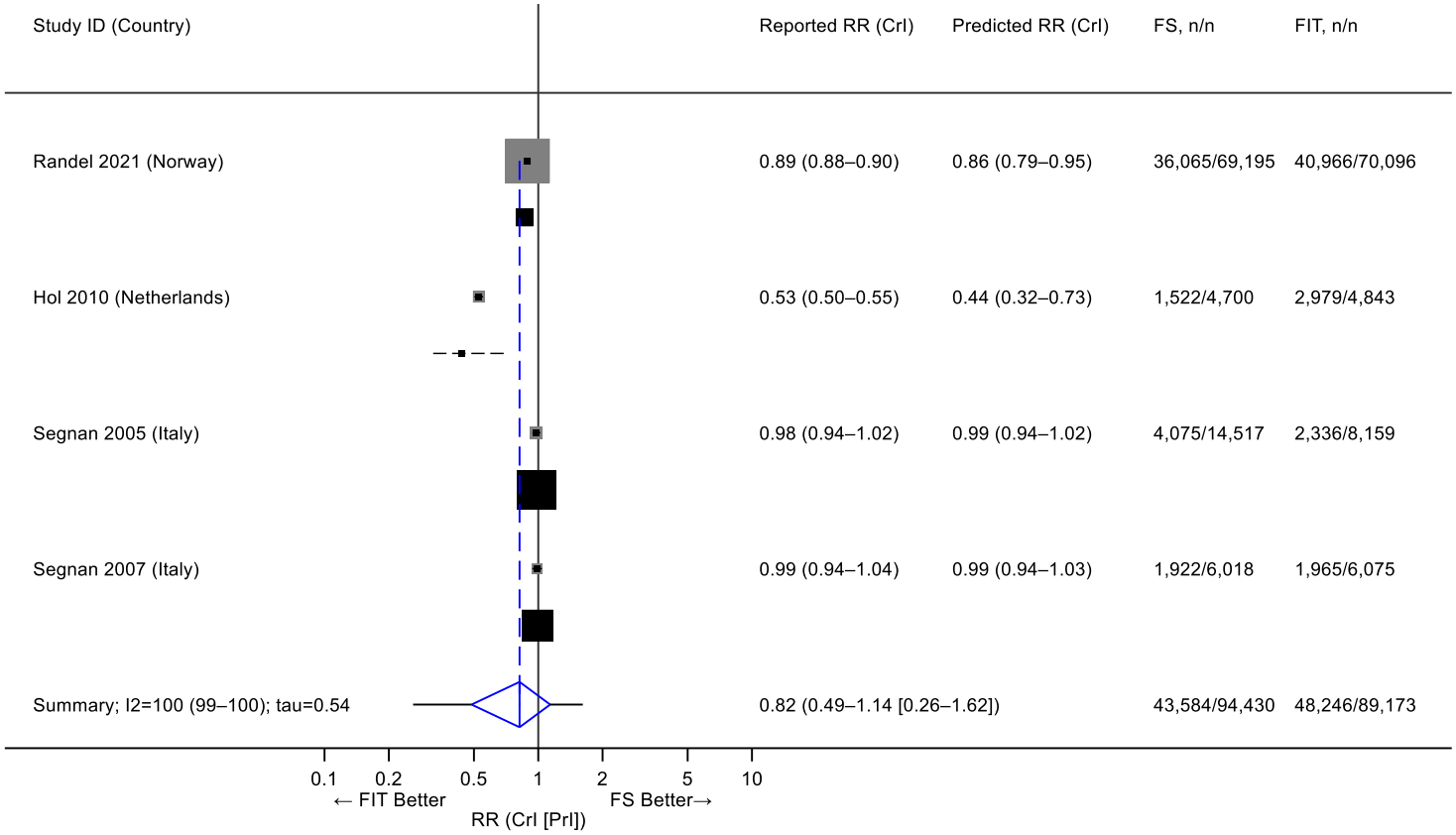
AN = advanced neoplasia; CRC = colorectal cancer; TCS = total colonoscopy; FIT = fecal immunochemical test; ITT = intention to treat; PP = per-protocol

表 10. 全大腸内視鏡検査と S 状結腸鏡による遠位結腸および近位結腸の大腸がん検出率

検診プログラム	全検診対象者	参加者数	遠位結腸 CRC 数	近位結腸 CRC 数	ITT 集団における CRC 検出率		PP 集団における CRC 検出率	
					遠位結腸	近位結腸	遠位結腸	近位結腸
TCS	5,982	1,426	4	5	0.07%	0.08%	0.28%	0.35%
FS	7,882	2,435	11	2	0.14%	0.03%	0.45%	0.08%

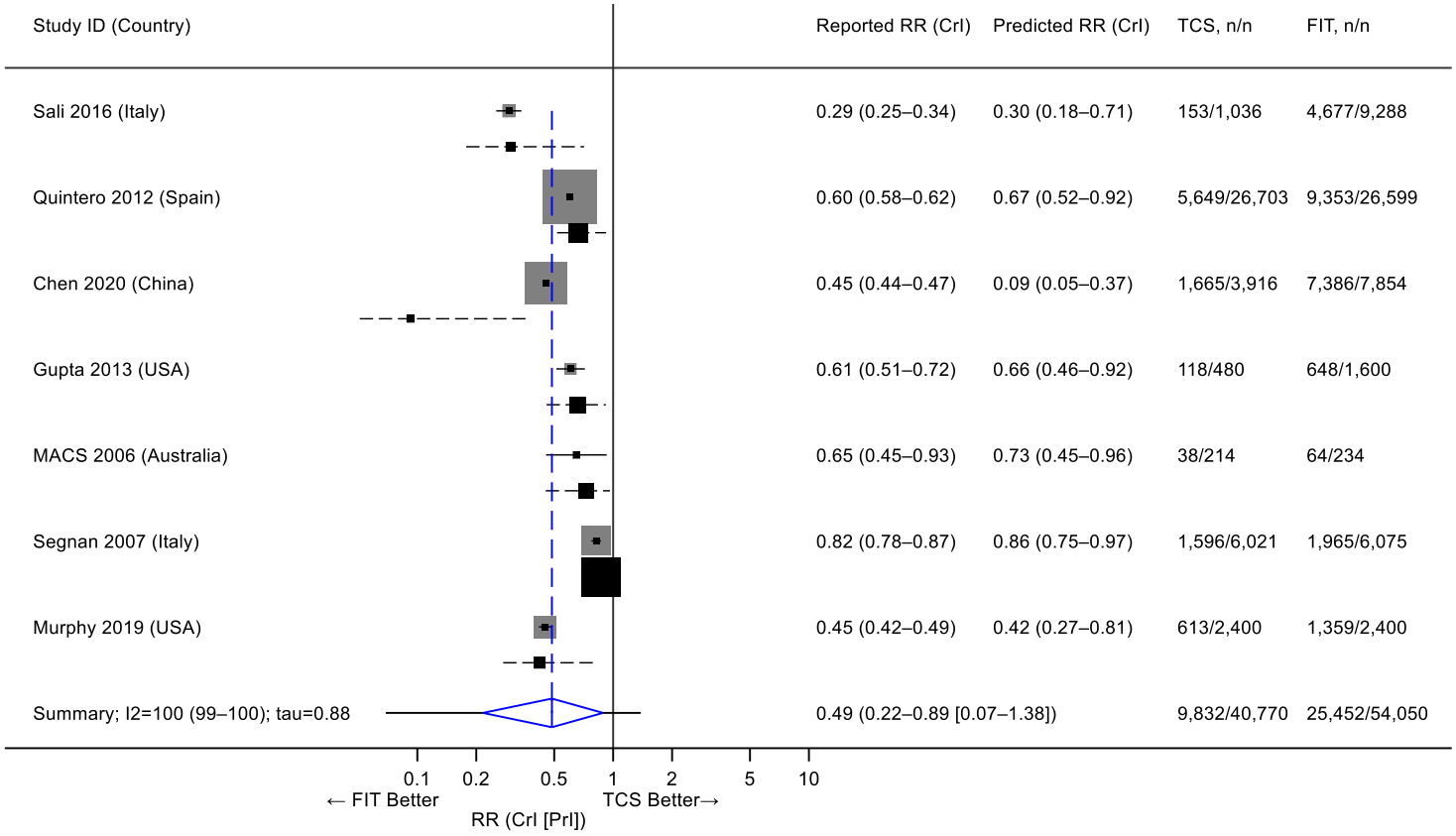
AN = advanced neoplasia; CRC = colorectal cancer; FS = flexible sigmoidoscopy; TCS = total colonoscopy; ITT = intention to treat; PP = per-protocol

図 1. 検診参加率 (便潜血検査免疫法対 S 状結腸鏡)



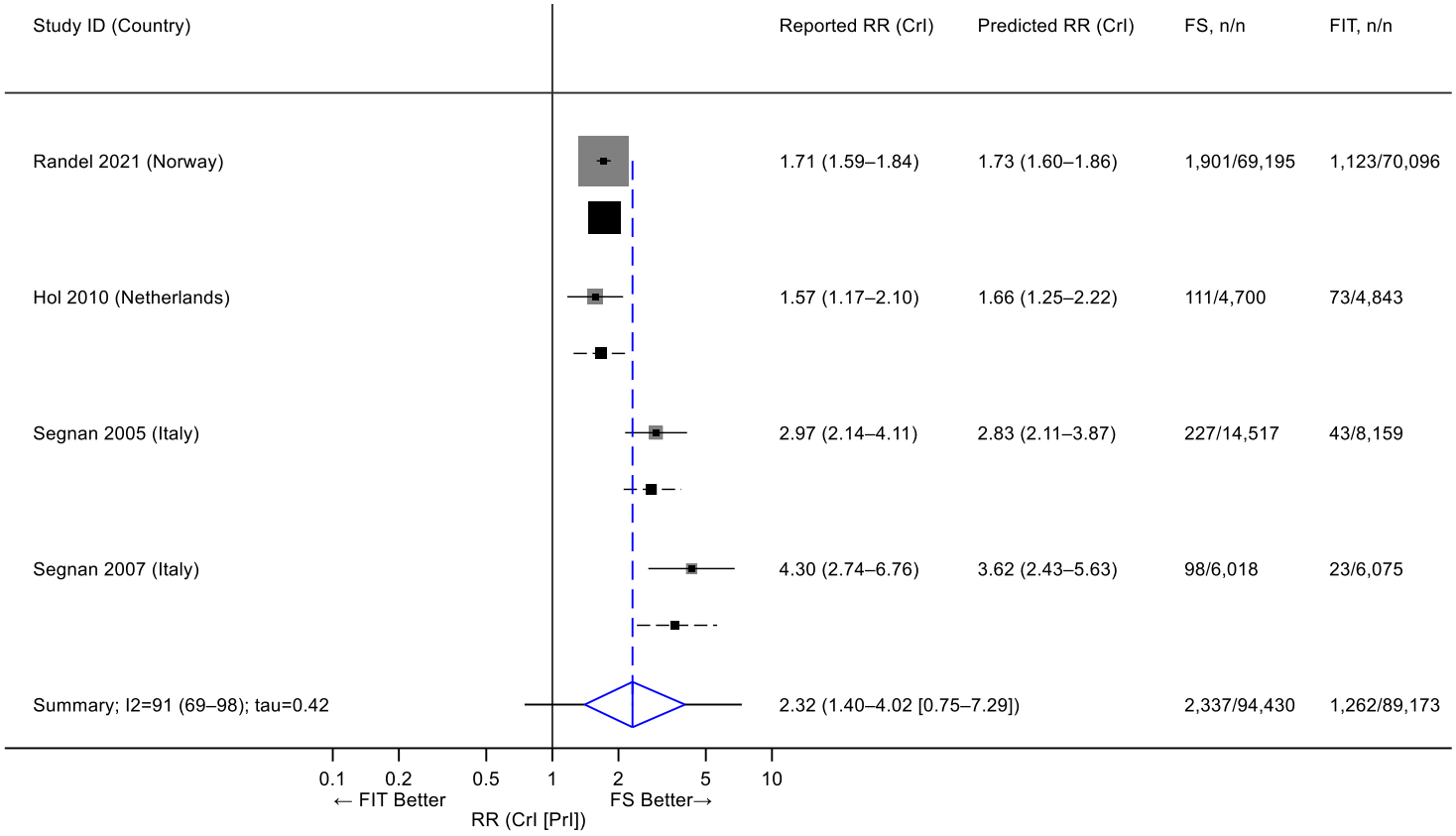
CrI: ベイズ信用区間　　FIT: 便潜血検査免疫法　　FS: S 状結腸鏡　　PrI: 予測区間　　RR: 相対リスク

図 2. 検診参加率 (便潜血検査免疫法対全大腸内視鏡)



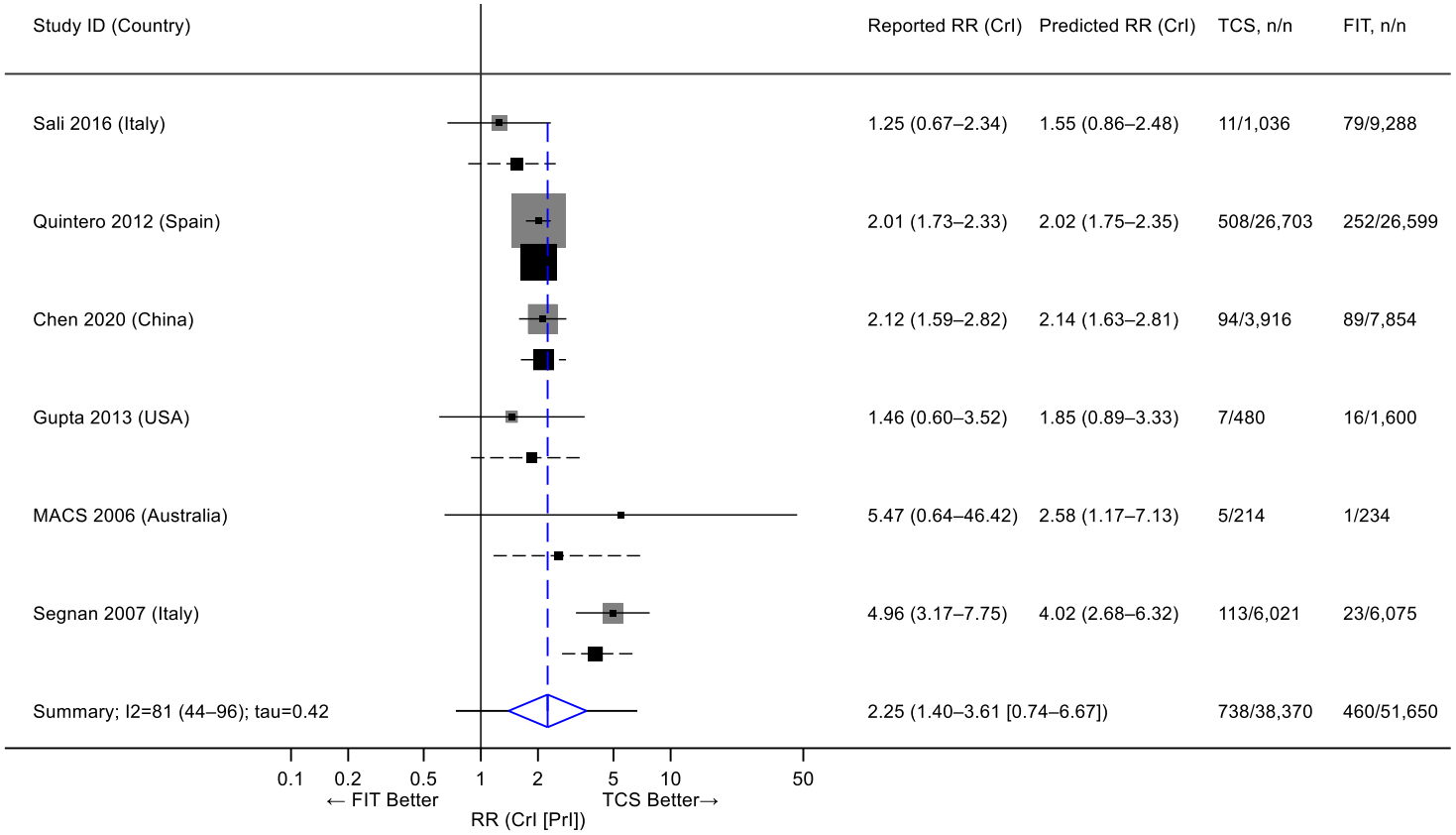
CrI: ベイズ信用区間　　FIT: 便潜血検査免疫法　　PI: 予測区間　　RR: 相対リスク　　TCS: 全大腸内視鏡

図 3. Advanced neoplasia 検出率 (便潜血検査免疫法対 S 状結腸鏡、ITT 解析)



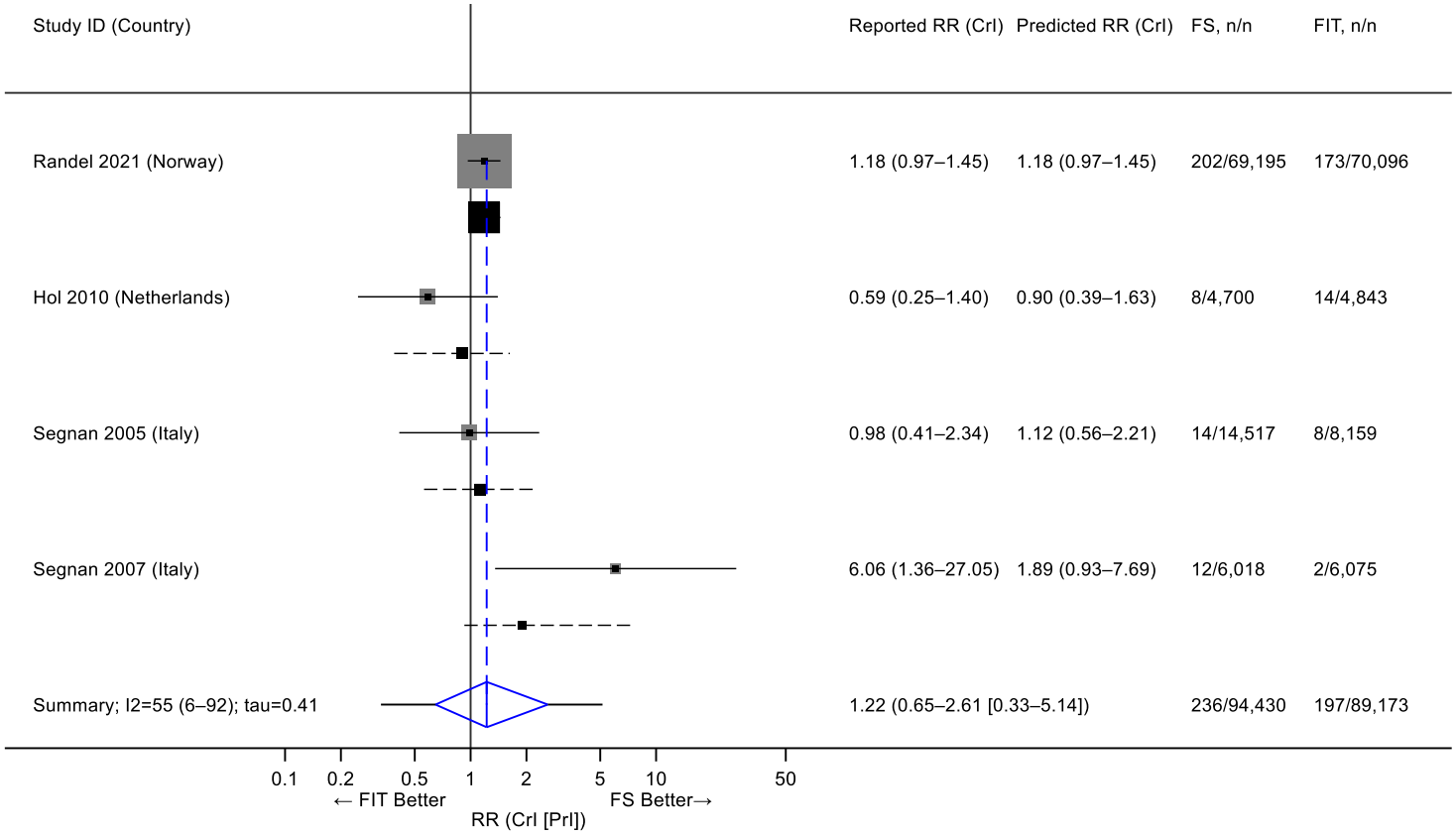
CrI: ベイズ信用区間　　FIT: 便潜血検査免疫法　　FS: S 状結腸鏡　　PrI: 予測区間　　RR: 相対リスク

図 4. Advanced neoplasia 検出率 (便潜血検査免疫法対全大腸内視鏡、ITT 解析)



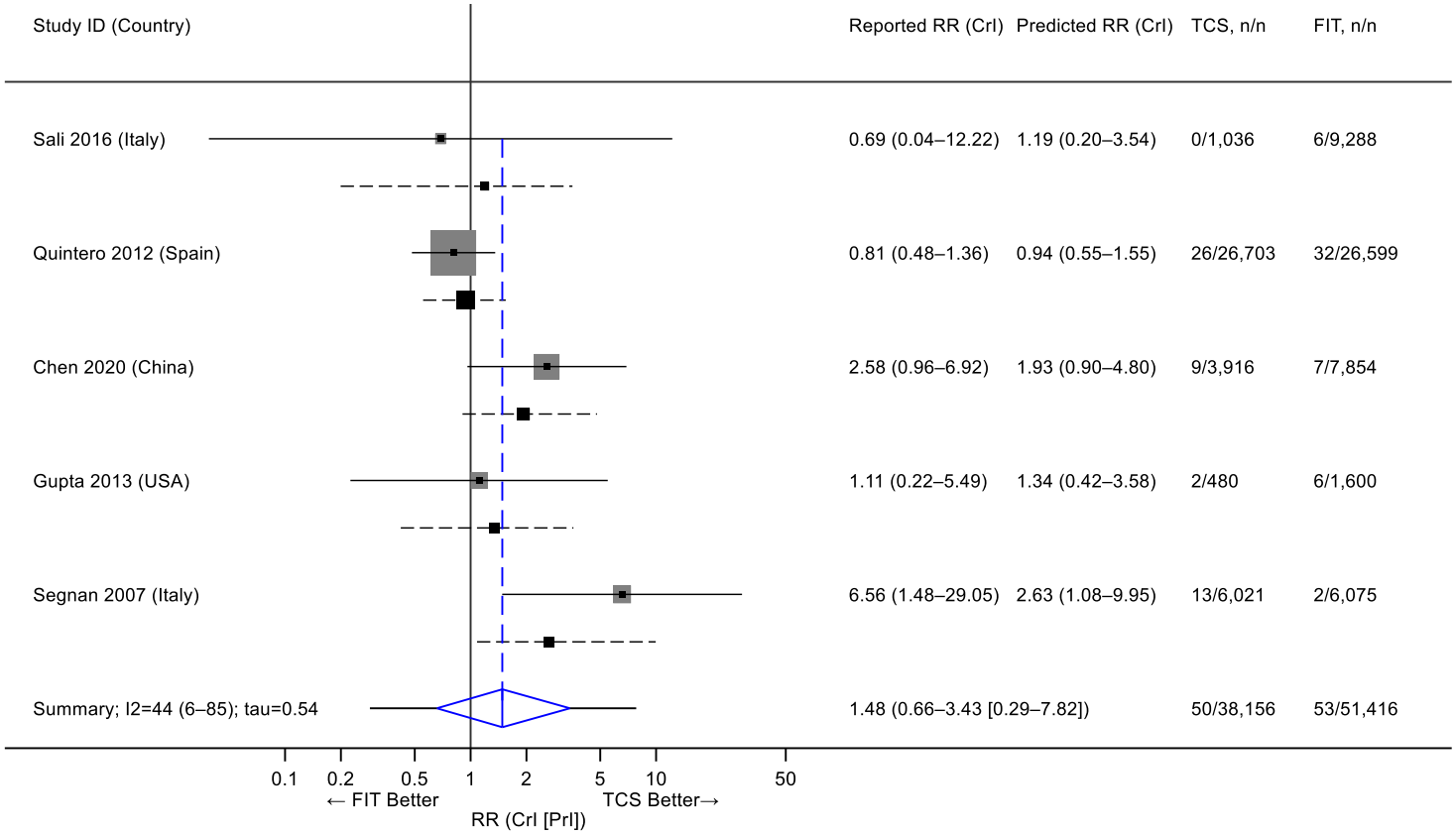
CrI: ベイズ信用区間　　FIT: 便潜血検査免疫法　　PrI: 予測区間　　RR: 相対リスク　　TCS: 全大腸内視鏡

図 5. 大腸がん検出率 (便潜血検査免疫法対 S 状結腸鏡、ITT 解析)



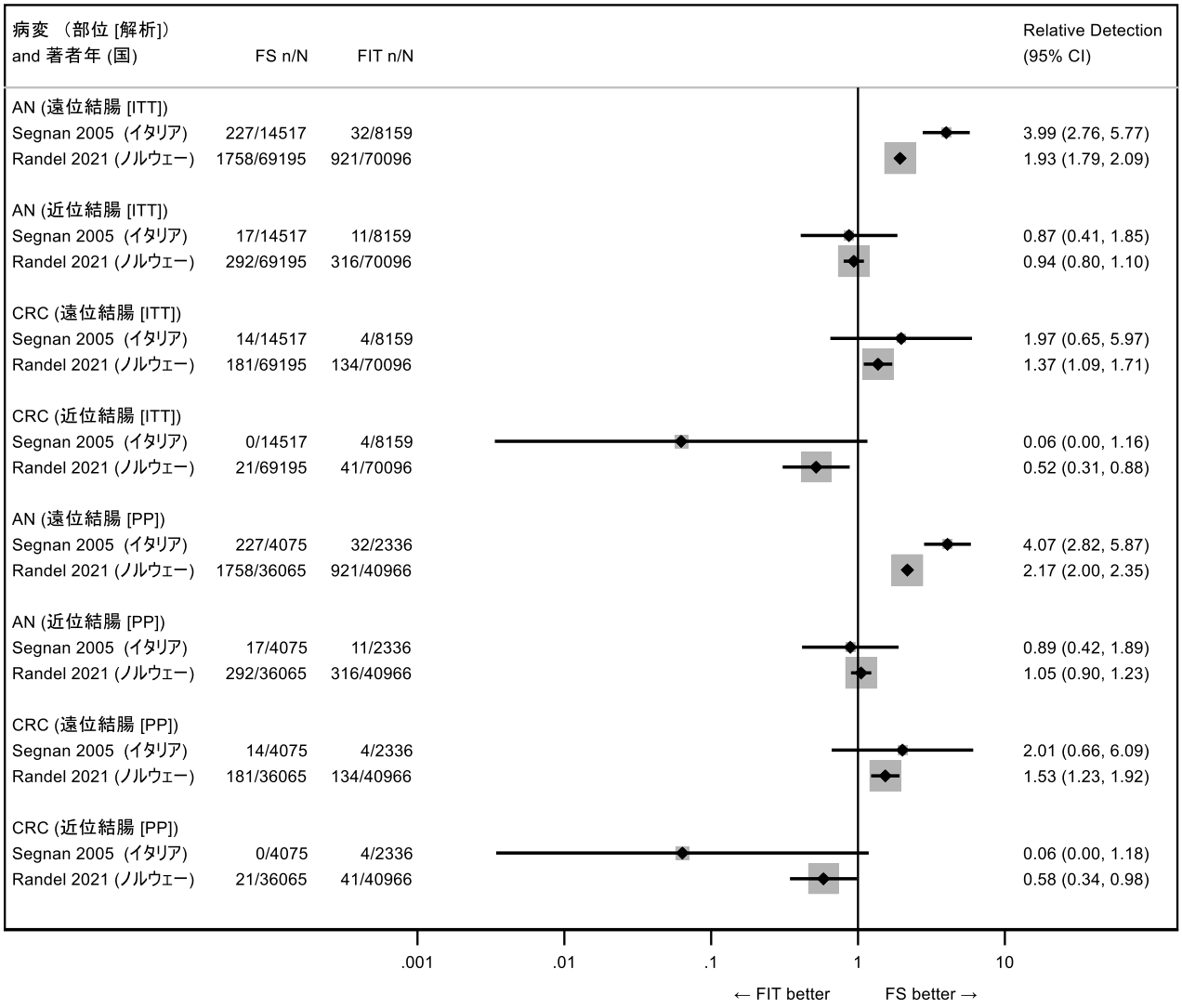
CrI: ベイズ信用区間　　FIT: 便潜血検査免疫法　　FS: S 状結腸鏡　　PrI: 予測区間　　RR: 相対リスク

図 6. 大腸がん検出率 (便潜血検査免疫法対全大腸内視鏡、ITT 解析)



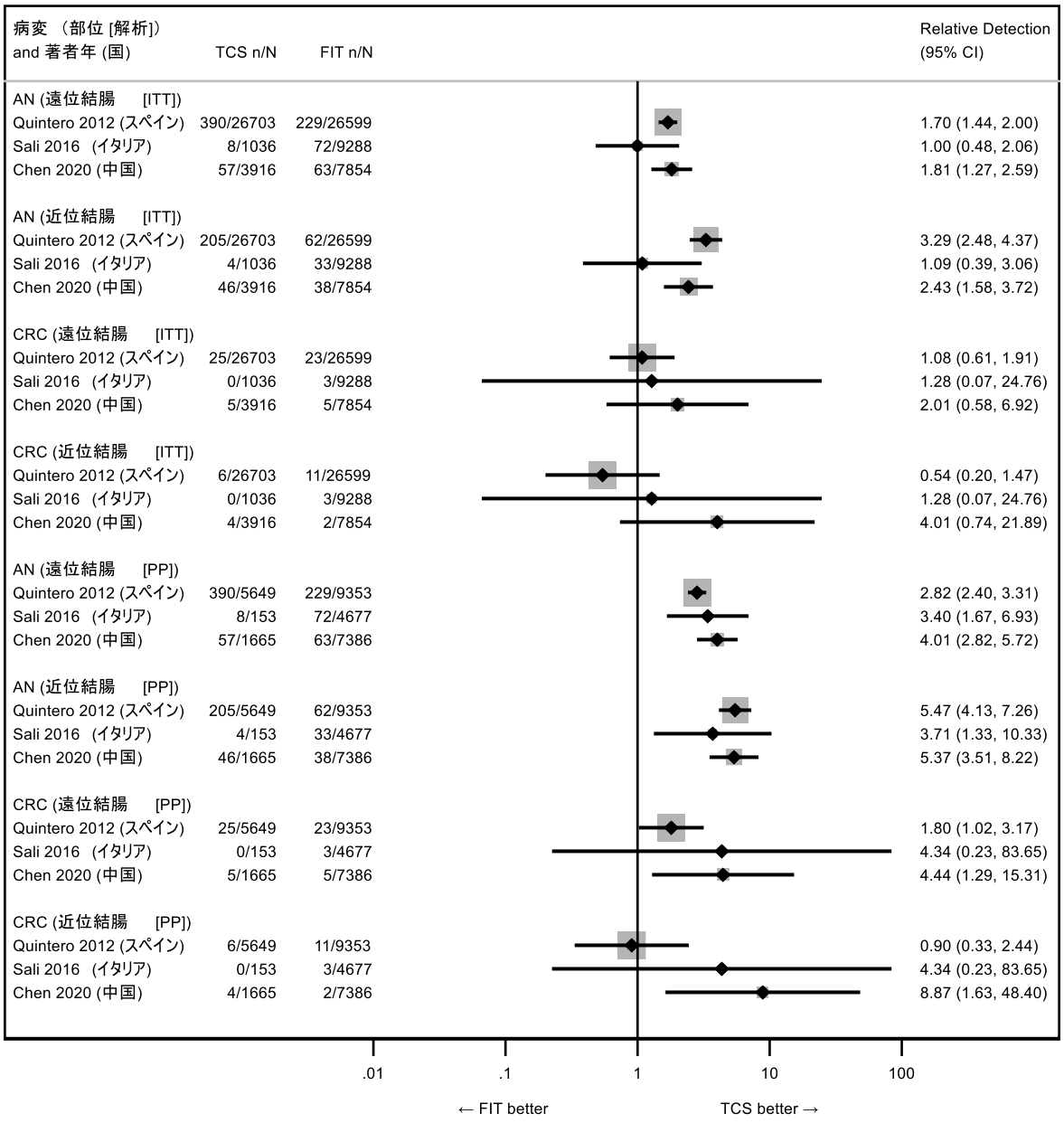
CrI: ベイズ信用区間　　FIT: 便潜血検査免疫法　　PrI: 予測区間　　RR: 相対リスク　　TCS: 全大腸内視鏡

図 7. S 状結腸鏡と便潜血検査免疫法の病変検出率の比較 (遠位結腸および近位結腸)



AN = advanced neoplasia
CRC = colorectal cancer
FIT = fecal immunochemical test
FS = flexible sigmoidoscopy
ITT = intention to treat
PP = per-protocol

図 8. 全大腸内視鏡と便潜血検査免疫法の病変検出率の比較 **(**遠位結腸および近位結腸**)**



AN = advanced neoplasia
CRC = colorectal cancer
FIT = fecal immunochemical test
TCS = total colonoscopy
ITT = intention to treat
PP = per-protocol

VIII-5. CQ3_1. プログラム評価：テストパフォーマンス (便潜血免疫法との比較)

１.便潜血検査と内視鏡検査の比較

無症状の健常者を対象とし、便潜血検査免疫法あるいは便潜血検査化学法を複数ラウンド(最低 2 ラウンド)提供した検診プログラムと S 状結腸鏡 (FS、1 ラウンド提供)あるいは全大腸内視鏡 (TCS、1 ラウンド提供)による検診プログラムにランダムに割り付け、検診陽性者に対して精密検査 (TCS)を実施することで大腸がん (CRC)もしくは advanced neoplasia (AN)を検出する検診プログラムのパフォーマンスを比較したランダム化比較対照試験 (RCT)、あるいはこれに准じるデザインの比較研究(准ランダム化比較対照試験、quasi-RCT [qRCT])を評価した。

1-1. 採用基準

下記に列挙する PICOTS の基準に合致するランダム化比較対照試験また准ランダム化比較対照試験をサンプルサイズにかかわらず採用とした。

P：無症状健常者

I/C：便潜血検査免疫法あるいは便潜血検査化学法 (2 ラウンド以上提供)による検診プログラム、これに対して S 状結腸鏡 (1 ラウンド提供)あるいは全大腸内視鏡 (1 ラウンド提供)による検診プログラム

O：

O_1：検診参加率

O_2：大腸がんもしくは AN の検出

O_3：AN を有する対象者 1 名を検出するために必要な全大腸内視鏡数 (NNS)

T：予定されたプログラム終了時点

S：住民検診に代表される「対策型検診」または人間ドック等の「任意型検診」

AN については国際的に使用される径 10mm 以上の腺腫、病理組織学的に villous または tubulovillous 成分、もしくは high-grade dysplasia (国内における粘膜内がん)のいずれかを有するもの、もしくは浸潤がんと定義したが、これに准じない研究については報告されていた類似の基準を採用した。大腸がんは粘膜下層以深のがん (いわゆる浸潤がん)とした。ランダム化比較対照試験についての標準的なバイアスリスク評価ツールであるコクラングループの RoB 2 [参考 1)]は本項で採用したランダム化比較対照試験および准ランダム化比較対照試験で報告された検診への参加・実施・アウトカムおよびその評価について特異的にデザインされたものではない。よって、本項では RoB 2 での評価は実施しなかった。また、各研究間の実施状況には臨床的に重大な異質性が認められたためメタアナリシスは実施せず、結果は質的に統合した。

1-2.　研究特性

採用基準に合致する全 5 件のランダム化比較対照試験[1-5]と 1 件の准ランダム化比較対照試験[6]を採用とした。サンプルサイズは中央値 14,113 例 (範囲：3,523-139,291)、対象年齢は 50～75 歳の集団であった (**表 1**)。米国で行われた 2 研究 (NCS[1]：異なる 3 集団を対象とした便潜血検査化学法逐年 4 ラウンド vs.全大腸内視鏡の研究、PROSPR Project2[2]：無保険者集団を対象とし便潜血検査免疫法逐年 3 ラウンド vs. 全大腸内視鏡の研究)はプラグマティックなデザインが採用された一方、欧州の 4 研究 (スウェーデンの SCREESCO[3]：便潜血検査免疫法隔年 2 ラウンド vs.全大腸内視鏡、ノルウェーの CRCpilotNorway[4]便潜血検査免疫法隔年 3 ラウンド vs. S 状結腸鏡、イタリアの SAVE[5,7,8]：便潜血検査免疫法隔年 3 ラウンド vs. S 状結腸鏡 vs.全大腸内視鏡、オランダの合同研究[6] 便潜血検査免疫法隔年 4 ラウンド vs. S 状結腸鏡 vs.全大腸内視鏡)については地域住民を対象に通常のデザインで研究が実施された。なお、オランダの合同研究は 3 件のランダム化比較対照試験 NTR1327 (Nijmegen および Amsterdam の住民か無作為に抽出された対象者に 2006-2007 に実施された便潜血検査化学法 vs. 便潜血検査免疫法のランダム化比較対照試験)、NTR1512 (Rotterdam の住民から無作為に抽出された対象者に 2006-2007 年に実施された便潜血検査化学法 vs. 便潜血検査免疫法 vs. S 状結腸鏡ランダム化比較対照試験)、COCOS (Rotterdam および Amsterdam の住民から無作為に抽出された対象者に 2009-2010 年に実施された CT コロノグラフィ vs.全大腸内視鏡ランダム化比較対照試験))あるいは便潜血検査免疫法隔年群 vs. S 状結腸鏡群 vs. 全大腸内視鏡群を抽出し、合同解析し准ランダム化比較対照試験のデザインが採用されている。

米国と欧州で実施された研究の介入方法には大きなデザイン上の違いが認められた (**表 2**)。最も重要な違いは、米国研究はプラグマティック研究として実施されたため、便潜血検査群・内視鏡検査群ともに参加者個人の選好により群間内における検診モダリティの選択 (便潜血検査、内視鏡検査とのクロスオーバー)が認められたことである。一方、欧州研究ではこのような検診群内での介入内容のクロスオーバーはなかった。また、内視鏡検査群については米国研究では 1 ラウンド検診参加に至るまで毎年内視鏡検診の参加通知が郵送されたが、欧州研究においては内視鏡検査の参加通知は最初の 1 年のみであった。便潜血検査の詳細についても**表 2** に示すような異質性が認められた。便潜血群で使用された検査キットは、種別やカットオフ値が各研究間で均一ではなかった (10～20μg/g 便)。また、イタリアの SAVE (参加通知により自らキットを検診施設に回収に行くデザイン)を除いた全研究で便潜血検査キットは対象者に郵送され、検査実施後に郵送で返送するデザインがとられていた。さらに、一定の期間後に非検診参加者 (未返送者)に督促通知がされる方法も異なっていた。

1-3.　検診参加率

表 3 に示すように、内視鏡検査群の参加率が米国研究と欧州研究で重要な違いが認められた。米国で実施された NCS での対象集団は参加率が 84%と元々高く、ラウンド数を重ねたことによる累積や群内におけるモダリティのクロスオーバーによる影響は少ない。一方、もう 1 つの米国研究である PROSPR Project 2 では累積と群内クロスオーバーによる影響で当初内視鏡のみでは 26%であった参加率が最終的には 56%まで上昇している。これに対し、クロスオーバーと累積による影響がない欧州研究の内視鏡検査群の参加率は CRC pilot Norway の S 状結腸鏡参加率 52%を除き概ね低い参加率が報告されている (15〜35%)。

一方、便潜血検査群の参加率は検診の実施期間 (間隔×回数)に応じて上昇傾向が認められ、逐年・隔年の検診間隔にかかわらず、2 回で 50〜60%台、3 回で 60〜70%台、4 回で 70%台となり、米国の研究では内視鏡検査へのクロスオーバーによる若干の上乗せが観察された。

上記の結果により、群間比較においては欧州研究では全研究において便潜血検査の検診参加率が内視鏡を有意に凌駕する結果 (相対リスク点推定値で 1.3〜4.4 倍)となった (**図 1**)。一方、群内における検査モダリティのクロスオーバーが認められた米国研究では NCS では内視鏡群が優れ (RR 0.95; 95% CI: 0.92-0.97)、PROSPR Project 2 では便潜血検査群が優れる結果 (RR 1.25; 95% CI: 1.19-1.30)となったが、両研究の点推定値および信頼区間の上下限いずれにおいても 1 に近い結果であった(**図 2**)。

1-4.　AN 検出率

研究の参加基準を満たし、各検診群に無作為割り付け後に解析に含められた集団 (修正 ITT 集団)における欧州研究の解析では、3 ラウンド以上の便潜血検査免疫法群の AN 検出率は内視鏡検査群 (S 状結腸鏡、全大腸内視鏡によらず)より優れる結果であり、点推定値においては参加ラウンド数の増加により検出率はさらに優れる傾向にあった (**図 3**)。2 ラウンドの結果を報告した SCREESCO の便潜血検査免疫法群の AN 検出率は全大腸内視鏡群より劣っていた。一方、米国で実施された群内における検査モダリティのクロスオーバーを認めた 2 件のプラグマティック研究においては、全大腸内視鏡群が 3 ラウンド以上の便潜血検査免疫法群より AN 検出率が有意に優れていた (**図 4**)。

一方、無作為割り付け後に実際に検診を実施した集団 (PP 集団)における欧州研究の解析では、内視鏡検査群 (S 状結腸鏡全大腸内視鏡によらず)が累積検診ラウンド数によらず便潜血検査群の AN 検出率は一貫して有意に優れていた (**図 5**)。この結果は米国で実施された群内における検査モダリティのクロスオーバーを認めた 2 件のプラグマティック研究においても同様であった (**図 6**)。

1-5.　大腸がん検出率

修正 ITT 集団における欧州研究の解析では便潜血検査免疫法群は累積ラウンド数によらず内視鏡検査群より大腸がん検出率が全体に優れる傾向となった (**図 7**)。ただし、統計学的に有意となった結果に着目すると、内視鏡が S 状結腸鏡の場合に便潜血検査免疫法は 3 ラウンドおよび 4 ラウンドのいずれにおいても有意な結果となったが、全大腸内視鏡の場合には便潜血検査免疫法の累積回数が 4 ラウンドとなった場合のみ有意な結果であった (**図 7**)。一方、米国で実施された研究では大腸がん検出率について検討したものは PROSPR Project 2 の 1 件のみであり、どちらの群がより優れるとの確かな証拠はなかった(**図 8**)。

一方、PP 集団における欧州研究の解析では、便潜血検査免疫法群は S 状結腸鏡群より累積検診ラウンド数によらず大腸がん検出率が有意に優れていたが、便潜血検査免疫法群と全大腸内視鏡群ではどちらがより優れるとの確かな証拠はなかった (**図 9**)。米国で実施された研究では大腸がん検出率について検討したものは PROSPR Project 2 の 1 件のみであり、この研究においてもどちらの群がより優れるとの確かな証拠はなかった (**図 10**)。

1-6. NNS

NNS は検診検査陽性数による陽性反応適中度 (PPV)から算出されるが、各研究の報告状況から一貫してデータ抽出可能な精密検査あるいは検診検査として実際に実施された全大腸内視鏡数から算出した。

欧州で実施された研究 (**図 11**)では、NNS が報告された点推定値の少ないモダリティ群順に S 状結腸鏡 (1.2～1.7 件)、便潜血検査免疫法 4 ラウンド (2.8 件) 、便潜血検査免疫法 3 ラウンド (3.8～5.2 件)、便潜血検査免疫法 2 ラウンド (5.4 件)、全大腸内視鏡 (10.8～15.6 件)であった。一方、米国で実施された研究 (**図 12**)では群内でモダリティ間のクロスオーバーが認められ、便潜血検査群では必要内視鏡件数が増加し、大腸内視鏡群では必要内視鏡数が減少する結果となり、便潜血検査化学法 4 ラウンドで 6.4 件、便潜血検査免疫法 3 ラウンドで 5.8 件、全大腸内視鏡で 9.3～11.5 件となった。

文献

1. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Randomized Trial of Facilitated Adherence to Screening-Colonoscopy Versus Sequential Fecal-Based Blood Test. Gastroenterology 2023 doi: 10.1053/j.gastro.2023.03.206 [published Online First: 2023/03/23]
2. Singal AG, Gupta S, Skinner CS, et al. Effect of Colonoscopy Outreach vs Fecal Immunochemical Test Outreach on Colorectal Cancer Screening Completion: A Randomized Clinical Trial. Jama 2017;318(9):806-15. doi: 10.1001/jama.2017.11389 [published Online First: 2017/09/06]
3. Forsberg A, Westerberg M, Metcalfe C, et al. 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 [published Online First: 2022/03/18]

4. Randel KR, Schult AL, Botteri E, et al. 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 [published Online First: 2020/11/24]
5. Sali L, Mascalchi M, Falchini M, et al. Reduced and Full-Preparation CT Colonography, Fecal Immunochemical Test, and Colonoscopy for Population Screening of Colorectal Cancer: A Randomized Trial. J Natl Cancer Inst 2016;108(2) doi: 10.1093/jnci/djv319 [published Online First: 2016/01/01]
6. Grobbee EJ, van der Vlugt M, van Vuuren AJ, et al. 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 [published Online First: 2019/08/17]
7. Sali L, Grazzini G, Carozzi F, et al. Screening for colorectal cancer with FOBT, virtual colonoscopy and optical colonoscopy: study protocol for a randomized controlled trial in the Florence district (SAVE study). Trials 2013;14:74. doi: 10.1186/1745-6215-14-74 [published Online First: 2013/03/19]
8. Sali L, Ventura L, Mascalchi M, et al. Single CT colonography versus three rounds of faecal immunochemical test for population-based screening of colorectal cancer (SAVE): a randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7(11):1016-23. doi: 10.1016/s2468-1253(22)00269-2 [published Online First: 2022/09/19]

参考文献

1. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj 2019;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898 [published Online First: 2019/08/30]

表 1. 便潜血検査 (複数ラウンド)と内視鏡 (１ラウンド)のテストパフォーマンスを比較した研究

研究名	国 (参加期間)	集団背景	参加者数 (対象年齢)	内視鏡	便潜血検査の間隔	便潜血検査の方法	便検体数 (陽性評価アルゴリズム)	便潜血検査ラウンド数
米国研究								
NCS[1]	US, 異なる 3 集団 (2004-2007)	① 任意検診施設 (研究) ② プライベート保険プログラム (実地) ③ 半数以上黒人のマイノリティまたは低所得者用クリニック (実地)	3,523 (40-69[a])	TCS	逐年	gFOBT	3 (EPR)	4[b]
PROSPR Project 2[2]	US, TX (2013-2014[c])	ラテン/黒人系 7 割超の無保険者 safety net	4,800 (50-64)	TCS	逐年	FIT	1	3
欧州研究								
SCREESCO[3]	スウェーデン (2014-2020)	地域住民 (18 地域)	90,537 (60)	TCS	隔年	FIT	2 (EPR)	2
CRCpilotNorway[4]	ノルウェー (2012-2017)	地域住民 (南東部 2 地域)	139,291 (50-74)	FS	隔年	FIT	1	3[d]
SAVE[5,7,8]	イタリア[e] (2012-2018)	地域住民 (Florence)	14,113 (54-65)	FS、TCS	隔年	FIT	1	3
オランダ合同研究[6]	オランダ[f] (FIT: 2006-2014) (FS: 2006-2007) (TCS: 2009-2010)	地域住民 (Rotterdam、Amsterdam での住民検診プログラム下の 3 研究)	28,515 (50-75)	FS、TCS	隔年	FIT	1	4

[a]①②については参加対象年齢が 50-69 歳とされた。

[b]最初の 3 年間の参加者は最大 7 ラウンド参加可能とした。

[c]研究実施病院の早期閉鎖に伴い経過観察期間が予定より 1 か月短縮した。

[d]実際には 4 ラウンドの研究だが、フォローアップが 3 ラウンドまで完遂された対象者(全体の 65%)の結果のみ公表された。

[e]FIT 対 CTC 対 TCS の 3 群 RCT の CTC 群を除いた集団。TCS 群の結果については最新報告[9]に含まれず、既報[6 8]の結果を代入した。

[f]NTR1327(FIT 対 gFOBT の 2 群 RCT における Amsterdam の参加者)+ NTR1512(FIT 対 gFOBT 対 FS の 3 群 RCT の gFOBT 群を除いた集団)+ COCOS(CTC 対 TCS の 2 群 RCT の CTC 群を除いた集団)。

CTC: CT コロノグラフィ; EPR: either-positive rule; FIT: 便潜血検査免疫法; FS: S 状結腸鏡; gFOBT: 便潜血検査化学法; NCS: The National Colonoscopy Study; PROSPR: Population-based Research Optimizing Screening through Personalized Regiments; RCT: ランダム化比較対照研究; SCREESCO: Screening of Swedish Colons; TCS: 全大腸内視鏡

表 3. 便潜血検査 (複数ラウンド)と内視鏡 (１ラウンド)のテストパフォーマンスを比較した研究

研究名	キットと陽性閾値 (μg/g 便)	便潜血検査群の郵送内容	便潜血検査群のアウトリーチ	キット再郵送	内視鏡検診の参加通知法	検診検査費用	クロスオーバー
米国研究							
NCS[1]	Hemoccult SENSA (非該当)	キットと使用説明書・返送封筒同封	4 週後催促状＋8-12 週電話催促	12 週後に再郵送	招聘状と検査直前の通知; 参加するまで毎年通知	検査費用(交通費も希望により)全額償還	あり
PROSPR Project 2[2]	OC センサー (20)	キットと使用説明書・返送封筒同封	2 週後に催促電話	なし	招聘状と 2 週ごとの電話通知、直前電話通知; 参加するまで毎年通知	検査費用 0~50$	あり
欧州研究							
SCREESCO[3]	OC センサー (10)	キットと使用説明書・返送封筒同封	8 週後に催促状	なし	招聘状と 8 週後に催促状、検査直前の電話通知	記載なし	記載なし
CRCpilotNorway[4]	OC センサー (15)	キットと使用説明書・返送封筒同封	6 週後に催促状	なし	招聘状と 6 週後に催促状	記載なし	記載なし
SAVE[5,7,8]	OC センサー (20)	招聘状と検査情報	3 か月後に催促状	なし	招聘状と 3 か月後に催促状	記載なし	記載なし
オランダ合同研究 [6]	OC センサーまたは FOB Gold (10)	キットと使用説明書・返送封筒同封	6 週後に催促状	なし	招聘状と 6 週後に催促状	記載なし	記載なし

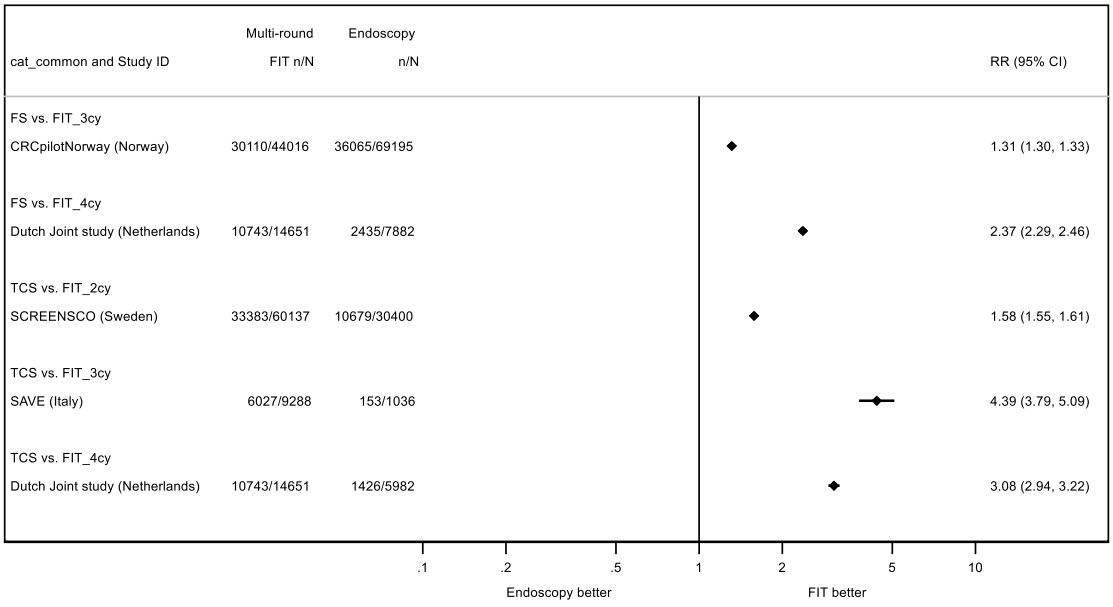
NCS: The National Colonoscopy Study; PROSPR: Population-based Research Optimizing Screening through Personalized Regiments; RCT: ランダム化比較対照研究; SCREESCO: Screening of Swedish Colons

表 3. 累積参加率 (ITT 解析)

研究名	内視鏡群		便潜血検査群				
		参加率% (n/n)		1 ラウンド参加率% (n/n)	2 ラウンド参加率% (n/n)	3 ラウンド参加率% (n/n)	4 ラウンド参加率% (n/n)
便潜血検査化学法							
NCS[1]	Any screening <4 y	88 (1,558/1,761)	Any screening				84 (1,483/1,762)
	TCS <1 y	84 (1,473/1,761)	gFOBT×3	73 (1,288/1,762)			78 (1,383/1,762)
便潜血免疫法							
PROSPR Project 2[2]	Any screening <3 y	56 (1,342/2,400)	Any screening	60 (1,437/2,400)	67 (1,608/2,400)	70 (1,676/2,400)	
	Any screening <2 y	52 (1,256/2,400)					
	Any screening <1 y	44 (1,065/2,400)					
	TCS <3 y	32 (773/2,400)					
	TCS <2 y	30 (725/2,400)					
	TCS <1 y	26 (613/2,400)	FIT×1	57 (1,359/2,400)	63 (1,510/2,400)	65 (1,571/2,400)	
SCREESCO[3]	TCS	35 (10,679/30,400)	FIT×2	48 (28,975/60,137)	56 (33,383/60,137)		
CRCpilotNorway[4]	FS	52 (36,065/69,195)	FIT×1	58 (40,966/70,096)		68 (47,432/70,096)	
SAVE[5,7,8]	TCS	15 (153/1,036)	FIT×1	50 (4,677/9,288)		65 (6,027/9,288)	
オランダ合同研究[8]	FS	31 (2,435/7,882)	FIT×1				73 (10,743/14,651)
	TCS	24 (1,426/5,982)					

FIT: 便潜血検査免疫法; FS: S 状結腸鏡; gFOBT: 便潜血検査化学法; NCS: The National Colonoscopy Study; PROSPR: Population-based Research Optimizing Screening through Personalized Regiments; RCT: ランダム化比較対照研究; SCREESCO: Screening of Swedish Colons; TCS: 全大腸内視鏡

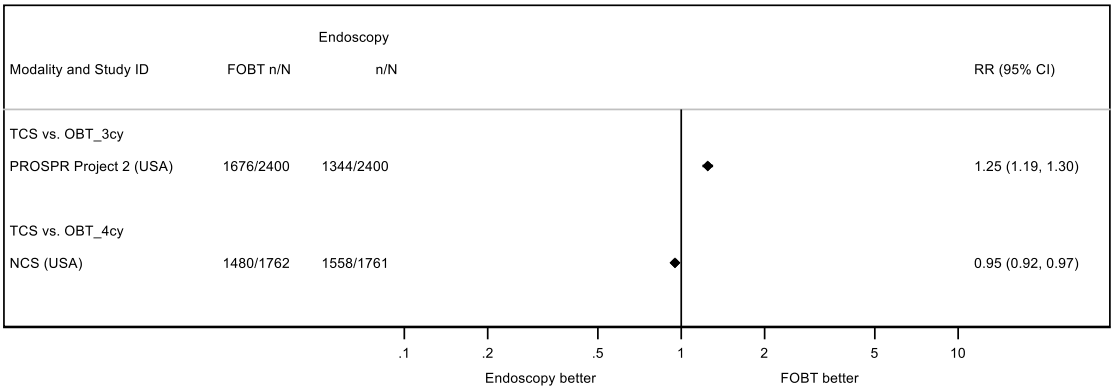
図 1. 欧州研究の検診累積参加率*



CI：信頼区間、FIT：便潜血検査免疫法、FS：S 状結腸鏡、RR：相対リスク、TCS：全大腸内視鏡

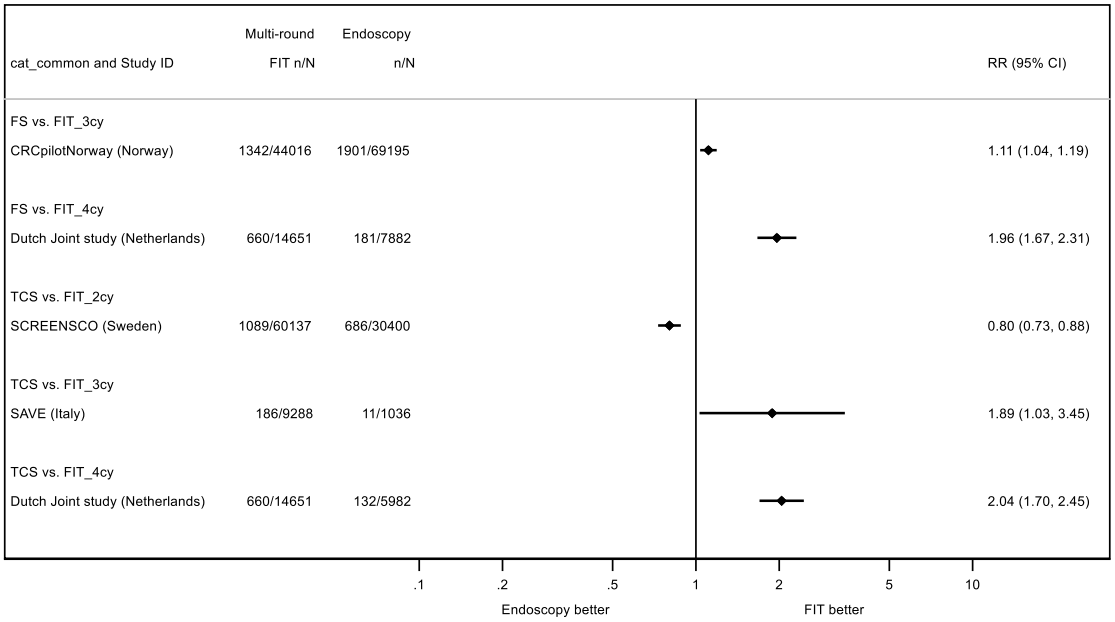
*オランダ合同研究は便潜血検査対 S 状結腸鏡の結果を上から 2 段目、便潜血検査対全大腸内視鏡の結果を最下段に示す。

図 2. 米国研究の検診累積参加率*



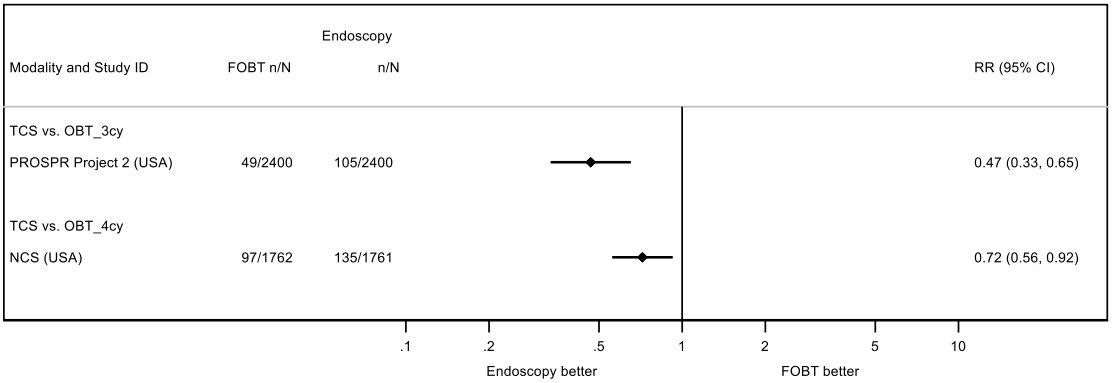
CI：信頼区間、FOBT：便潜血検査、RR：相対リスク、TCS：全大腸内視鏡
*群内におけるモダリティのクロスオーバーを認めた結果。

図 3. 欧州研究の AN 検出率の群間比較結果 (修正 ITT 解析)



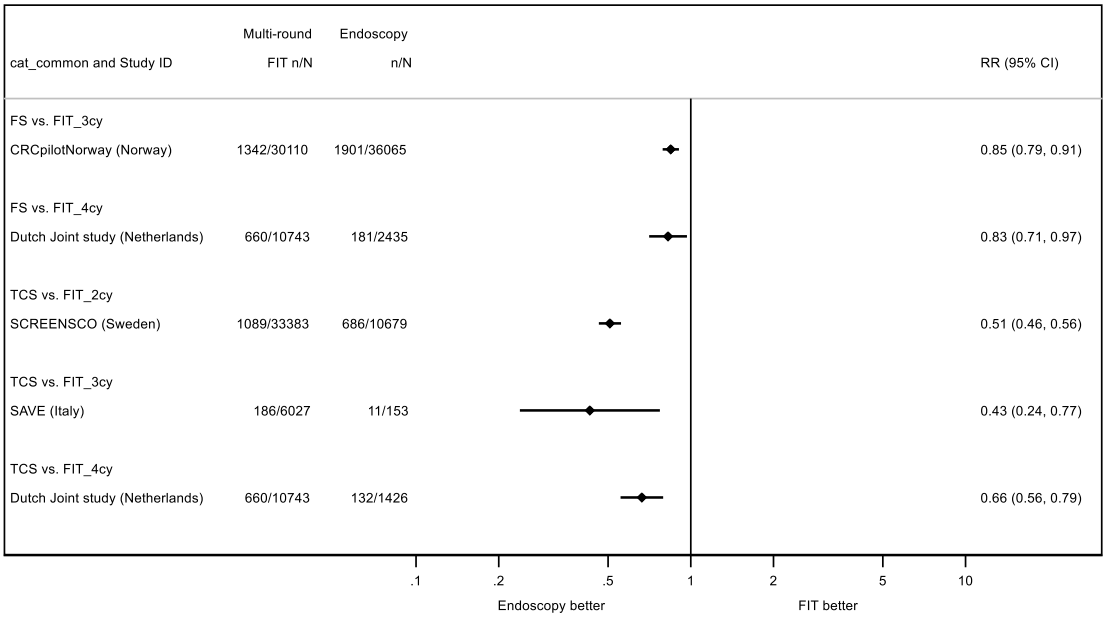
AN：advanced neoplasia、CI：信頼区間、FIT：便潜血検査免疫法、FS：S 状結腸鏡、RR：相対リスク、TCS：全大腸内視鏡

図 4. 米国研究の AN 検出率の群間比較結果 (修正 ITT 解析)



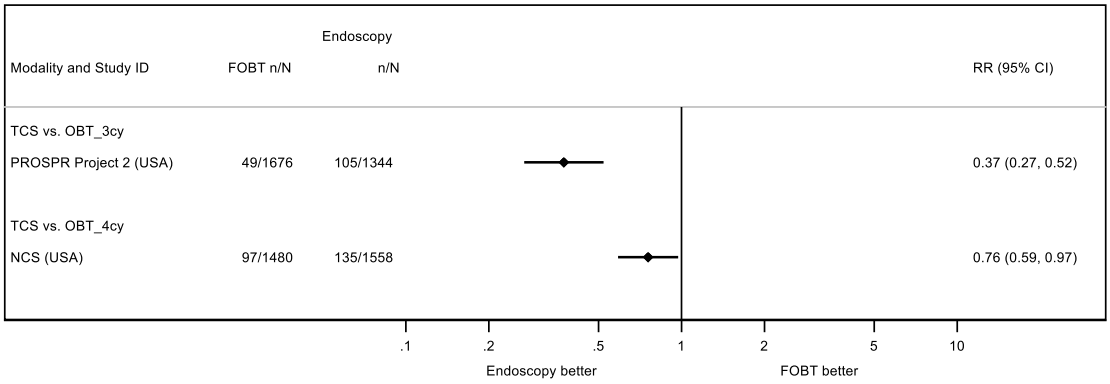
AN：advanced neoplasia、CI：信頼区間、FOBT：便潜血検査、RR：相対リスク、TCS：全大腸内視鏡

図 5. 欧州研究の AN 検出率の群間比較結果 (PP 解析)



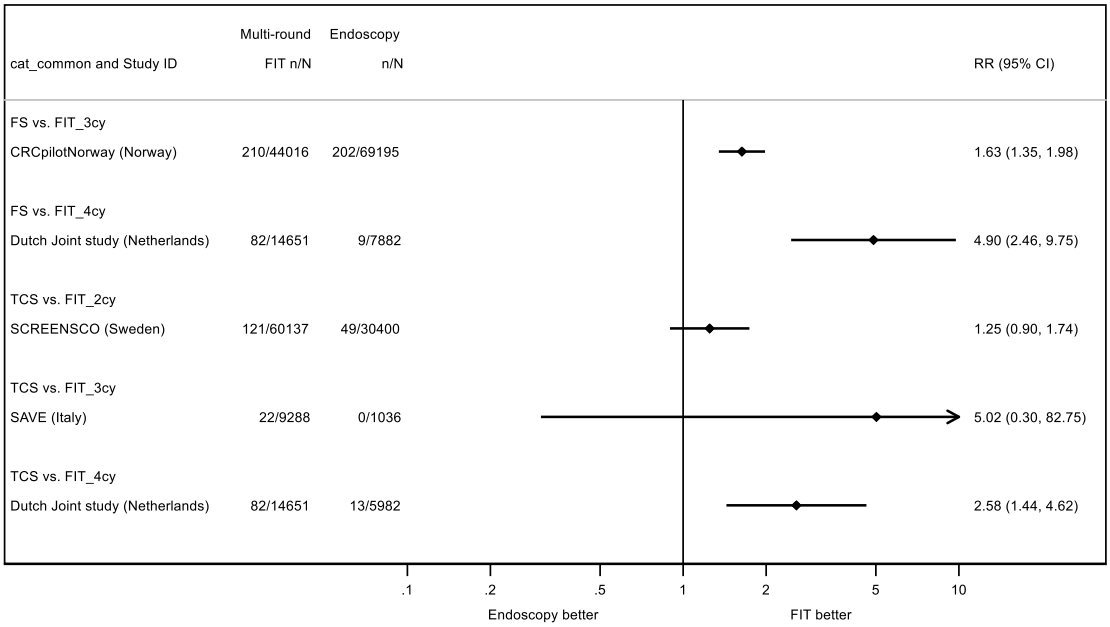
AN：advanced neoplasia、CI：信頼区間、FIT：便潜血検査免疫法、FS：S 状結腸鏡、RR：相対リスク、TCS：全大腸内視鏡

図 6. 米国研究の AN 検出率の群間比較結果 (PP 解析)



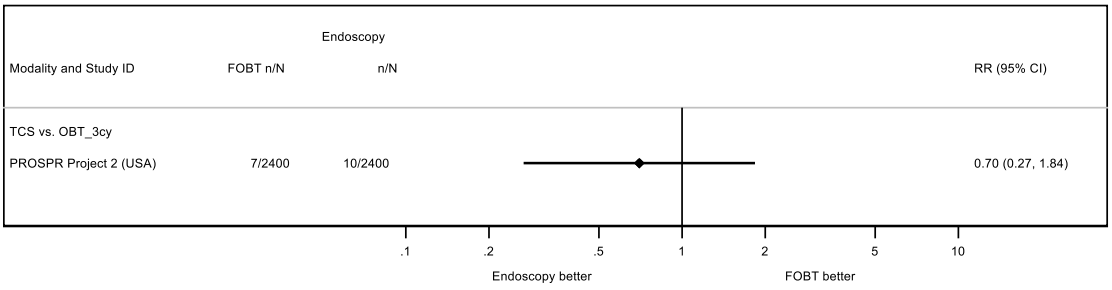
AN：advanced neoplasia、CI：信頼区間、FOBT：便潜血検査、RR：相対リスク、TCS：全大腸内視鏡

図 7. 欧州研究の大腸がん検出率の群間比較結果 (修正 ITT 解析)



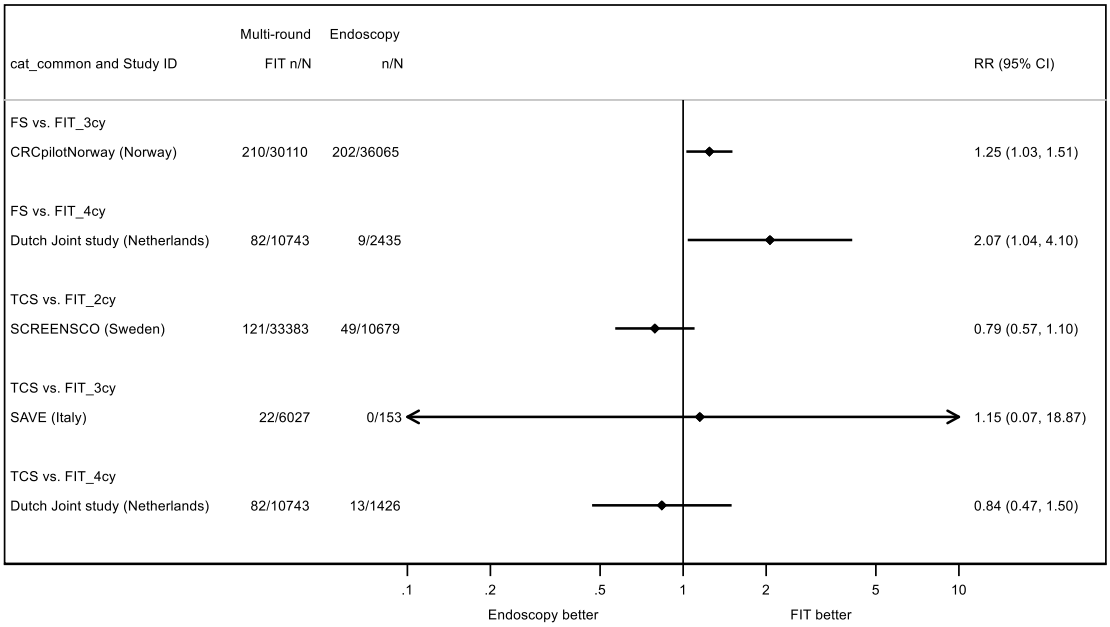
CI：信頼区間、CRC：大腸がん、FIT：便潜血検査免疫法、FS：S 状結腸鏡、RR：相対リスク、TCS：全大腸内視鏡

図 8. 米国研究の大腸がん検出率の群間比較結果 (修正 ITT 解析)



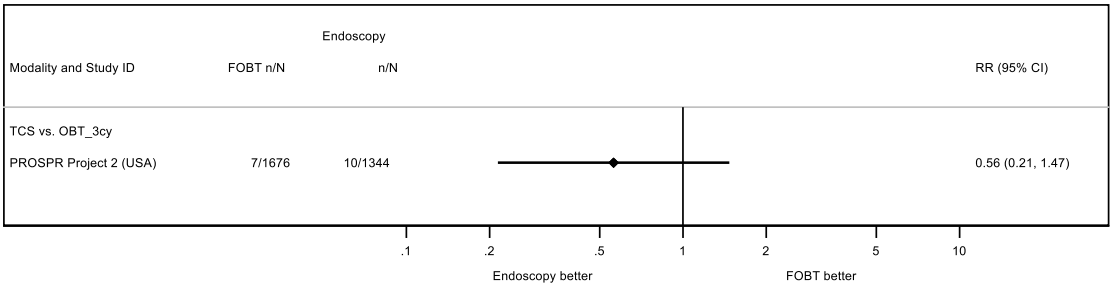
CI：信頼区間、CRC：大腸がん、FOBT：便潜血検査、RR：相対リスク、TCS：全大腸内視鏡

図 9. 欧州研究の大腸がん検出率の群間比較結果 (PP 解析)



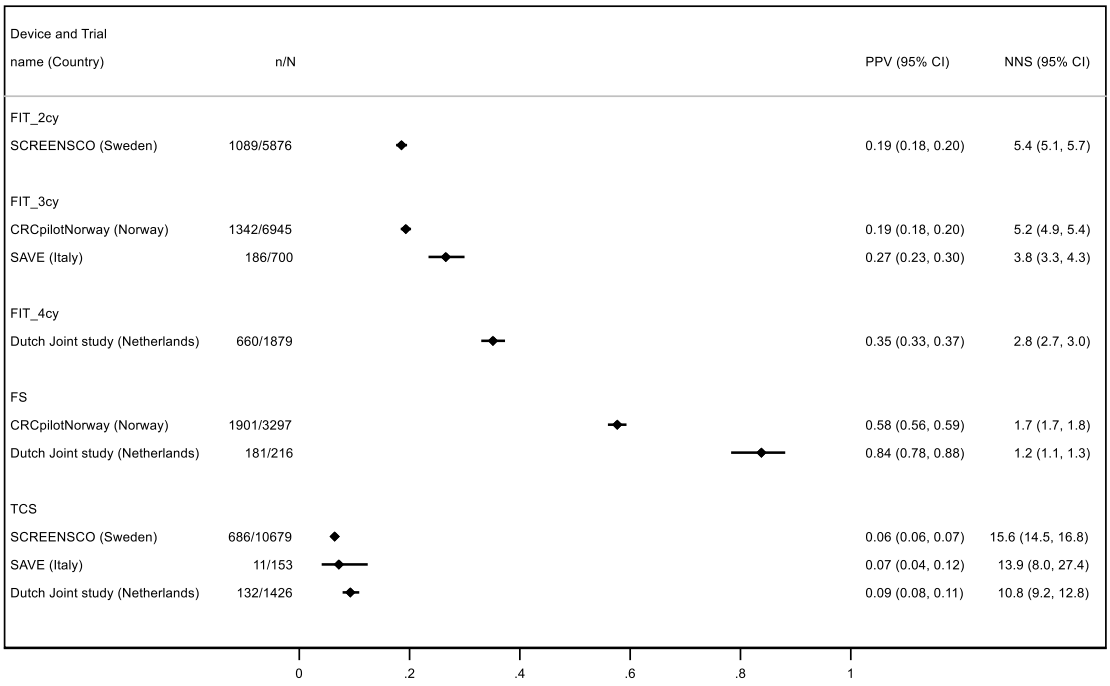
CI：信頼区間、CRC：大腸がん、FIT：便潜血検査免疫法、FS：S 状結腸鏡、RR：相対リスク、TCS：全大腸内視鏡

図 10. 米国研究の大腸がん検出率の群間比較結果 (PP 解析)



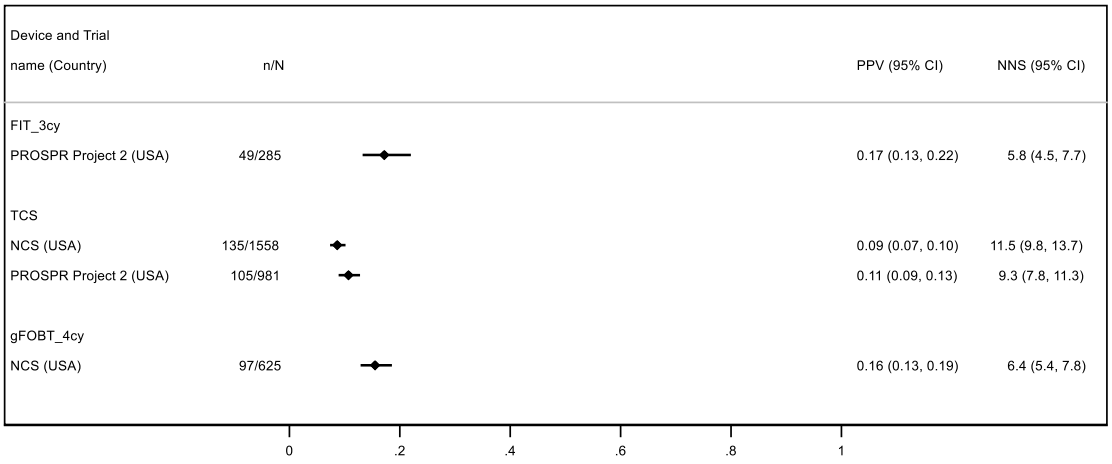
CI：信頼区間、CRC：大腸がん、FOBT：便潜血検査、RR：相対リスク、TCS：全大腸内視鏡

図 11. 欧州研究の NNS



CI：信頼区間、CRC：大腸がん、FIT：便潜血検査免疫法、FS：S 状結腸鏡、NNS：大腸内視鏡必要数、PPV：陽性反応適中度、TCS：全大腸内視鏡

図 12. 米国研究の NNS



CI：信頼区間、CRC：大腸がん、FIT：便潜血検査免疫法、FS：S 状結腸鏡、NNS：大腸内視鏡必要数、PPV：陽性反応適中度、TCS：全大腸内視鏡

VIII-6. CQ3_2. プログラム評価：中間期がん

1. 定義

IARCでは、定められた検診期間の間に発見されたがん、もしくは検診陽性後の精密検査が陰性で次回の定められた検診期間の前に発見されたがんを、中間期がんと定義している[参考 1)]。World Endoscopy Organization(WEO)もIARCとの一貫性を保持し、全大腸内視鏡検査の中間期がんを、大腸がんが発見されなかったスクリーニングもしくはサーベイランス内視鏡検査後、次回推奨された検診期間の前に発見されたがんと定義している[参考 2)]。検診の便潜血検査が陽性で精査のために行われた全大腸内視鏡検査で異常が認められなかった場合、定められた検診期間の前に発見された大腸がんは全大腸内視鏡検査の中間期がんとなる。次回のスクリーニングやサーベイランスのタイミングは国や地域によって違いがあるが、大腸がん検診ガイドラインのシステマティックレビューでは、無症状健常者を対象とした全大腸内視鏡検査を行っている国々の多くは、初回内視鏡検査が陰性の場合、次のスクリーニング期間を 10 年と設定している[参考 3)]。2018 年に発せられた WEO の consensus statement では、post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC)の原因別にカテゴリーを設けており、中間期がんは interval type の一部と位置づけられている[参考 4)]。また、初回内視鏡から 6 か月以内に発見されたがんは中間期がんの定義から外れるとしている。

中間期がん発生率の算出方法には、10 万人年あたりの発生数と検診陰性者 1,000 人あたりの発生数があるが、人年法での算出は観察期間が考慮されること、フォローアップが中断した対象者も含まれることからより望ましいとされている[参考 2)]。Europe Against Cancer Programme においても、中間期がん発生率の標準的算出法として 10 万人年あたりの発生数が用いられている[参考 5)]。

2. 中間期がん発生率、中間期 Advanced neoplasia (AN)発生率の検討

全大腸内視鏡検査においては、便潜血検査陽性者や有症状者、ポリープ切除後などのサーベイランスであっても、初回内視鏡の結果に応じて定められた次回の検診期間の前に発見されたがんは中間期がんと定義される。しかしながら、本来検診は無症状健常者が対象である。そこで対象者を無症状健常者とし、ポリペクトミー後や炎症性腸疾患などのサーベイランスが含まれている研究は除外して、中間期がん発生率のシステマティックレビューとメタアナリシスを行った。初回の全大腸内視鏡検査陰性の定義は「ポリープなし」とする文献と「腺腫なし」とする文献がみられ、今回の検討ではどちらも採用した。中間期がん発生率を人年データで算出するため、観察人年もしくは平均観察期間と初回全大腸内視検査鏡陰性者数が抽出可能な文献を採用した。採用基準に該当した 13 文献、15 研究を評価の対象とした **(表 1)** [1-13]。採用した 15 研究のうち 10 研究では観察期間中の中間期がん発生数が 0 であったため、AN 発生率も検討に加えた。AN は浸潤がんに advanced adenoma を包括した概念である[参考 6)]。Advanced adenoma は、径 10 mm 以上の腺腫、病理学的に villous

または tubulovillous 成分を有するもの、high-grade dysplasia (本邦の粘膜内がんに相当)のいずれかを満たす病変と定義されている[参考 7)]。今回採用した 15 研究のうち、中間期 AN 発生数を示した研究は 11 件だった。

1) 個別研究

研究デザインはすべて観察研究であり、前向きコホートが 7 文献[1-4,6,7,10)]、後ろ向きコホートが 6 文献[5,8,9,11-13)]だった。10 文献が欧米から[1,3,5,7-13)]、3 文献がアジアからの報告[2,4,6)]であり、うち 1 文献は本邦からの報告[6)]であった。国別では米国から 8 文献[1,3,5,8,9,11-13)]、ポーランド[7)]・ドイツ[10)]・香港[2)]・韓国[4)]・日本[6)]から各 1 文献だった。初回内視鏡検査陰性を「腺腫なし」と定義する研究が 9 件、「ポリープなし」と定義する研究が 6 件あり、両者を検討したものが 2 文献であった。対象年齢を 30 歳以上とする報告が 1 件、50 歳以上が 8 件、55 歳以上が 2 件、平均年齢のみの記載が 2 件だった。50 歳以上の報告 4 件と 55 歳以上の報告 1 件は、対象年齢に上限を設けていなかった。検診陰性者数は最小が 154 例、最大が 165,887 例であり、中間期がん発生数は最小が 0 例、最大が 489 例であった。中間期がんの基準に、初回内視鏡検査陰性から 6 か月以上経過し発見されたものと明記した報告が 3 件、1 年以上経過したものと明記した報告が 1 件みられ、残りの研究は基準が設定されていなかった。全 15 研究のうち、腺腫検出率が示されていた研究は 6 件 (40%)、腸管洗浄度が示されていた研究は 5 件 (33.3%)であった。全大腸内視鏡完遂率は 12 件 (80%)で示されており、すべて 95%以上、うち 8 件は 100%だった。

採用研究のなかには初回内視鏡からどれだけの期間が空いたものを中間期がんと定義するのかを示していない研究や、対象者の追跡法が明記されていない研究がみられた。また、観察期間中に複数回の内視鏡検査を行っている研究は全 15 研究中 4 件 (27%)あり、観察期間を初回の内視鏡検査からと定義したものが 2 件、最終の内視鏡検査からと定義したものが 2 件と、解析法に違いがみられた。

2) 統合解析：中間期がん発生率、中間期 AN 発生率

メタアナリシスには階層ベイズ一般化線形ランダム効果モデル (ランダム効果ポアソン回帰モデル)を使用した。観察人年が記載されていない研究では、内視鏡検査陰性者数と平均観察期間の積を観察期間とした。陰性の定義を「腺腫なし」と「ポリープなし」に分けると、10 万人年あたりの中間期がん発生率は「腺腫なし」で 9.57 (95% CrI: 2.06-29.94)、「ポリープなし」で 4.03 (95% CrI: 0.24-16.80)であった(**図 1、2**)。同様に中間期 AN 発生率は、「腺腫なし」が 311.50 (95% CrI: 153.40-550.70)、「ポリープなし」が 357.10 (95% CrI: 165.10-702.80)であった(**図 3、4**)。

3. 准ランダム化比較対照試験 (qRCT)

オランダで行われた 3 件のランダム化比較対照試験から、便潜血検査免疫法、S 状結腸鏡

と全大腸内視鏡は 1 回介入の結果を統合したコホート研究で、中間期がん発生率を検討している。便潜血検査は隔年 4 ラウンドで 8.3 年間、S 状結腸鏡は 8.3 年間、全大腸内視鏡は 5.8 年間の追跡調査を行った。その間の中間期がん発生率は、便潜血検査 0.2% (95%CI 0.1-0.3)、S 状結腸鏡 0.2% (95%CI 0.1-0.3)、全大腸内視鏡 0.01% (95%CI 0-0.1)であった[参考 8)]。

4. 先行研究：システマティックレビュー

ドイツからのシステマティックレビューでは、大腸がんの平均的リスクのある者で初回全大腸内視鏡陰性 (腺腫なし)となった 28 研究を対象とし、次回内視鏡における any neoplasm (腺腫+がん)と中間期 AN 発生率をメタアナリシスしている[参考 9)]。この研究では、採用した各研究の平均内視鏡間隔を 1-5 年 (17 研究)、5-10 年(16 研究)、10 年以上(3 研究)の 3 群に分け、各々のカテゴリーにおける中間期 AN 発生率検討していた。中間期 AN 発生率を統合解析した結果では、観察期間が 1-5 年では 2.8% (95%CI: 2.0-3.7)、5-10 年では 3.2% (95%CI: 2.2-4.1)、10 年以上では 7.0% (95%CI: 5.3-8.7)で、10 年以上経過した場合の有病率は他の群と比較し 2 倍以上に上昇していた。中間期がん発生率に関する統合解析は行われていないものの、観察期間が 1-5 年の計 17 研究のうち、がんが認められた研究は 7 研究で、うち 6 研究は有病率が 0.8%以下であり、残り 1 研究は 1.1%だった。同様に観察期間が 5-10 年の計 16 研究のうち、がんが認められた研究は 6 研究で、半数の 3 研究中間期がん発生率が 0.5%以下であった。観察期間が 10 年以上の研究は 3 研究のみで、2 研究ではがんが認められず、残り 1 研究の有病率は 2.4%と報告されていた。この研究は調査対象全員を分母とした中間期がん発生率を示しており、個々の観察期間の総和を分母とし発生率を算出した本研究との比較は困難である。

文献

1. Rex DK, Cummings OW, Helper DJ, Nowak TV, McGill JM, Chiao GZ, Kwo PY, Gottlieb KT, Ikenberry SO, Gress FG, Lehman GA, Born LJ. 5-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons. Gastroenterology.1996;111(5):1178-81. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898630. PMID: 8898630
2. Leung WK, Lau JY, Suen BY, Wong GL, Chow DK, Lai LH, To KF, Yim CK, Lee ES, Tsoi KK, Ng SS, Sung JJ. Repeat-screening colonoscopy 5 years after normal baseline-screening colonoscopy in average-risk Chinese: a prospective study. AJ Gastroenterol. 2009;104(8):2028-34. doi: 10.1038/ajg.2009.202. PMID: 19455125
3. Lieberman D, Sullivan BA, Hauser ER, Qin X, Musselwhite LW, O'Leary MC, Redding TS 4th, Madison AN, Bullard AJ, Thomas R, Sims KJ, Williams CD, Hyslop T, Weiss D, Gupta S, Gellad ZF, Robertson DJ, Provenzale D. Baseline colonoscopy findings associated with 10-year outcomes in a screening cohort undergoing colonoscopy surveillance. Gastroenterology. 2020;158(4):862-874.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.052. PMID: 31376388

4. Chung SJ, Kim YS, Yang SY, Song JH, Kim D, Park MJ, Kim SG, Song IS, Kim JS. Five-year risk for advanced colorectal neoplasia after initial colonoscopy according to the baseline risk stratification: a prospective study in 2452 asymptomatic Koreans. Gut. 2011;60(11):1537-43. doi: 10.1136/gut.2010.232876. PMID: 21427200
5. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. N EJ Med. 2008;359(12):1218-24. doi: 10.1056/NEJMoa0803597. PMID: 18799558
6. Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, Watabe H, Okamoto M, Kawabe T, Wada R, Doi H, Omata M. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese. Gut. 2004;53(4):568-72,. doi: 10.1136/gut.2003.026112. PMID: 15016753
7. Pilonis ND, Bugajski M, Wieszczy P, Franczyk R, Didkowska J, Wojciechowska U, Pisera M, Rupinski M, Regula J, Kaminski MF. Long-term colorectal cancer incidence and mortality after a single negative screening colonoscopy. AnnIntern Med. 2020;173(2):81-91. doi: 10.7326/M19-2477. PMID: 32449884
8. Ponugoti PL, Rex DK. Yield of a second screening colonoscopy 10 years after an initial negative examination in average-risk individuals. Gastrointest Endosc. 2017;85(1):221-224. doi: 10.1016/j.gie.2016.05.024. PMID: 27222282
9. Rex DK, Ponugoti PL, Johnson CS, Kittner L, Yanda RJ. Neoplasia at 10-year follow-up screening colonoscopy in a private U.S. practice: comparison of yield to first-time examinations. Gastrointest Endosc. 2018;87(1):254-9. doi: 10.1016/j.gie.2017.04.035. PMID: 28478026
10. Brenner H, Haug U, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Hoffmeister M. Low risk of colorectal cancer and advanced adenomas more than 10 years after negative colonoscopy. Gastroenterology. 2010;138(3):870-6. doi: 10.1053/j.gastro.2009.10.054. PMID: 19909750
11. Lee JK, Jensen CD, Levin TR, Zauber AG, Schottinger JE, Quinn VP, Udaltsova N, Zhao WK, Fireman BH, Quesenberry CP, Doubeni CA, Corley DA. Long-term risk of colorectal cancer and related deaths after a colonoscopy with normal findings. JAMA Intern Med. 2019;179(2):153-60. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.5565. PMID: 30556824
12. Xirasagar S, Li YJ, Hurley TG, Tsai MH, Hardin JW, Hurley DM, Hebert JR, de Groen PC. Colorectal cancer prevention by an optimized colonoscopy protocol in routine practice. Int J Cancer. 2015; 136(6): E731-42. doi: 10.1002/ijc.29228. PMID: 25242510
13. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(7):770-5. doi: 10.1016/j.cgh.2008.12.030. PMID:19268269

参考文献

1. IARC. Handbooks of cancer prevention: colorectal cancer screening. Lyon: IARC Press, 2019
2. Sanduleanu S, le Clercq CM, Dekker E, Meijer GA, Rabeneck L, Rutter MD, Valori R, Young GP, Schoen RE; Expert Working Group on 'Right-sided lesions and interval cancers', Colorectal Cancer Screening Committee, World Endoscopy Organization. Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardising nomenclature. Gut. 2015; 64(8): 1257-67. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307992. PMID: 25193802
3. Bénard F, Barkun AN, Martel M, von Renteln D. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: summarizing the current global recommendations. World J Gastroenterol. 2018; 24(1): 124-38. doi: 10.3748/wjg.v24.i1.124. PMID: 29358889
4. Rutter MD, Beintaris I, Valori R, Chiu HM, Corley DA, Cuatrecasas M, Dekker E, Forsberg A, Gore-Booth J, Haug U, Kaminski MF, Matsuda T, Meijer GA, Morris E, Plumb AA, Rabeneck L, Robertson DJ, Schoen RE, Singh H, Tinmouth J, Young GP, Sanduleanu S. World Endoscopic Organization consensus statements on post-colonoscopy and post-imaging colorectal cancer. Gastroenterology. 2018; 155(3): 909-25. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.038. PMID: 29958856
5. Sankila R, Demaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM. Evaluation and monitoring of screening programmes. Europe Against Cancer Programme 2001. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities, 2001
6. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orlowska J, Nowacki MP, Butruk E. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. N Engl J Med. 2006; 355(18): 1863-72. doi: 10.1056/NEJMoa054967. PMID:17079760
7. Winawer SJ, Zauber AG. The advanced adenoma as the primary target of screening. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2002; 12(1): 1-9, v. doi: 10.1016/s1052-5157(03)00053-9. PMID:11916153
8. 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
9. Heisser T, Peng L, Weigl K, Hoffmeister M, Brenner H. Outcomes at follow-up of negative colonoscopy in average risk population: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2019; 367: I6109. doi: 10.1136/bmj.l6109. PMID: 31722884

表 1. 全大腸内視鏡検査の中間期がん、中間期 AN 発生率のメタアナリシス採用研究

著者発行年	国	研究デザイン	対象年齢	平均観察期間(year)	対象者追跡法	術者評価	前処置評価	TCS 完遂率	中間期がんの基準	初回 negative CS の定義	検診陰性者数	中間期 AN 発生数	中間期がん発生数	観察人年	中間期 AN 発生率(10 万人年あたり)	中間期がん発生率(10 万人年あたり)
Rex DK 1996 [1]	米国	Prospective	記載なし(平均 65.6y)	5.5	記載なし	記載なし	記載なし	100 %	記載なし	no adenoma	154	1	0	847	118.1	0
Leung WK 2009 [2]	香港	Prospective	55-75y	5	Hong Kong Hospital Authority の data base	記載なし	記載なし	100 %	記載なし	no adenoma	401	6	0	2,005	299.3	0
Leung WK 2009 [2]	香港	Prospective	55-75y	5	Hong Kong Hospital Authority の data base	記載なし	記載なし	100 %	記載なし	no polyp	370	5	0	1,850	270. 3	0
Lieberman D 2020 [3]	米国	Prospective	50-75y	10.5	medical record; (1) VA Corporate Data Warehouse (2) Centers for Medicare and Medicaid Services Data (3) National Death Index data	ADR=37. 8%	記載なし	97.7 %	初回 TCS から 6 ヶ月以上経過	no adenoma	932	36	7	5,849	615.5	119. 7

Chung SJ 2011 [4]	韓国	Prospective	50-69y	4.7	研究施設のmedical record	ADR=31%	不良は除外(具体的な記載なし)	100%	≧6mo	no adenoma	1,242	25	0	5,837.4	428.3	0
Imperiale TF 2008 [5]	米国	Retrospective	50y-	5	medical record	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	no adenoma	1,256	16	0	6,280	254.8	0
Imperiale TF 2008 [5]	米国	Retrospective	50y-	5	medical record	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	no polyp	1,057	12	0	5,285	227.1	0
Yamaji Y 2004 [6]	日本	Prospective	記載なし(平均48.1y)	3.45	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	no adenoma	4,084	30	0	14,089.8	212	0
Pilonis ND2020 [7]	ポーランド	Prospective	50-66y	10.1	がん登録	ADR ≧20%のcolonoscopist が全体の 34.9%	Aronchick Scale(全体の94.6%)	95%	初回TCS から 6 か月以上経過	no adenoma	165,887		489	1,680,765		29.1
Ponugoti PL 2017 [8]	米国	Retrospective	50y-	9.8	記載なし	ADR=36.1%	Adequate, good, excellent	100%	記載なし	no polyp	341	10	0	3,341.8	299.2	0

Rex DK 2018 [9]	米国	Retrospective	50y-	10.5	Data base (Provation)	ADR=32.2%	Fair, good, excellent. Or 6 to 9 of Boston Bowel Preparation Scale scores	100%	記載なし	no polyp	440	34	0	4,620	735.9	0
Brenner H 2010 [10]	ドイツ	Prospective	55y-	11.9	medical record	記載なし	記載なし	96.9%	初回TCSから1年以上経過	no polyp	553	25	0	6,580.7	379 9	0
Lee JK 2019 [11]	米国	Retrospective	50-75y	13.7	がん登録。がん死亡データはKPNCから	記載なし	記載なし	100%	初回TCSから6か月以上経過	no polyp	99,166		184	1,358,574.2		13
Xirasagar S 2015 [12]	米国	Retrospective	30-89y	4.8	がん登録。South Carolina Central Cancer Registry's から	ADR＝31.4%	excellent, good, gair or poor	98%	記載なし	no adenoma	11,194		6	53,836		11.1
Kahi CJ 2009 [13]	米国	Retrospective	50y-	14.8	medical record、他施設の情報は電話で問い合わせて情報を収集	記載なし	記載なし	100%	記載なし	no adenoma	525		1	7,745		12

図 1.　腺腫なしを内視鏡陰性と定義した中間期がん発生率

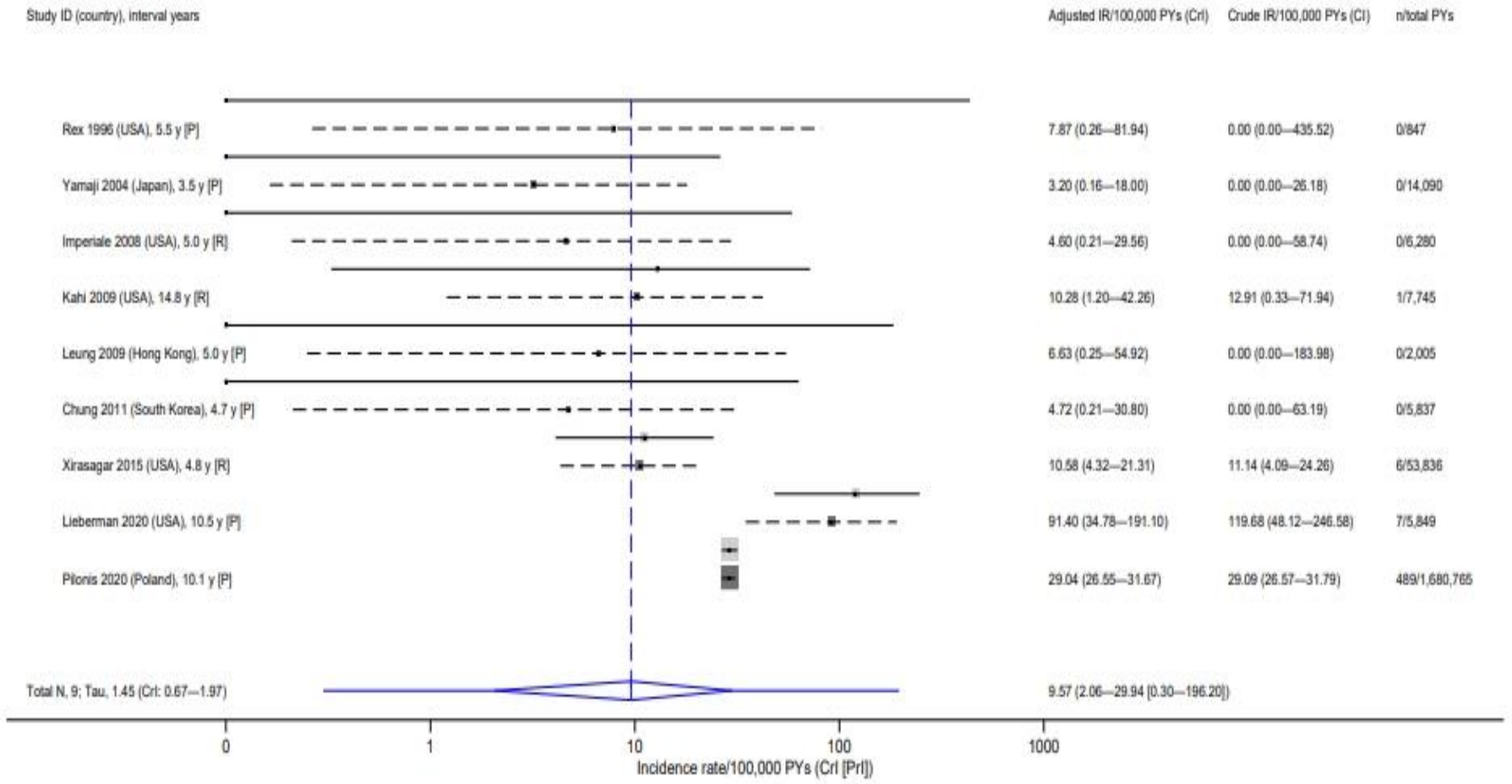


図 2. ポリープなしを内視鏡陰性と定義した中間期がん発生率

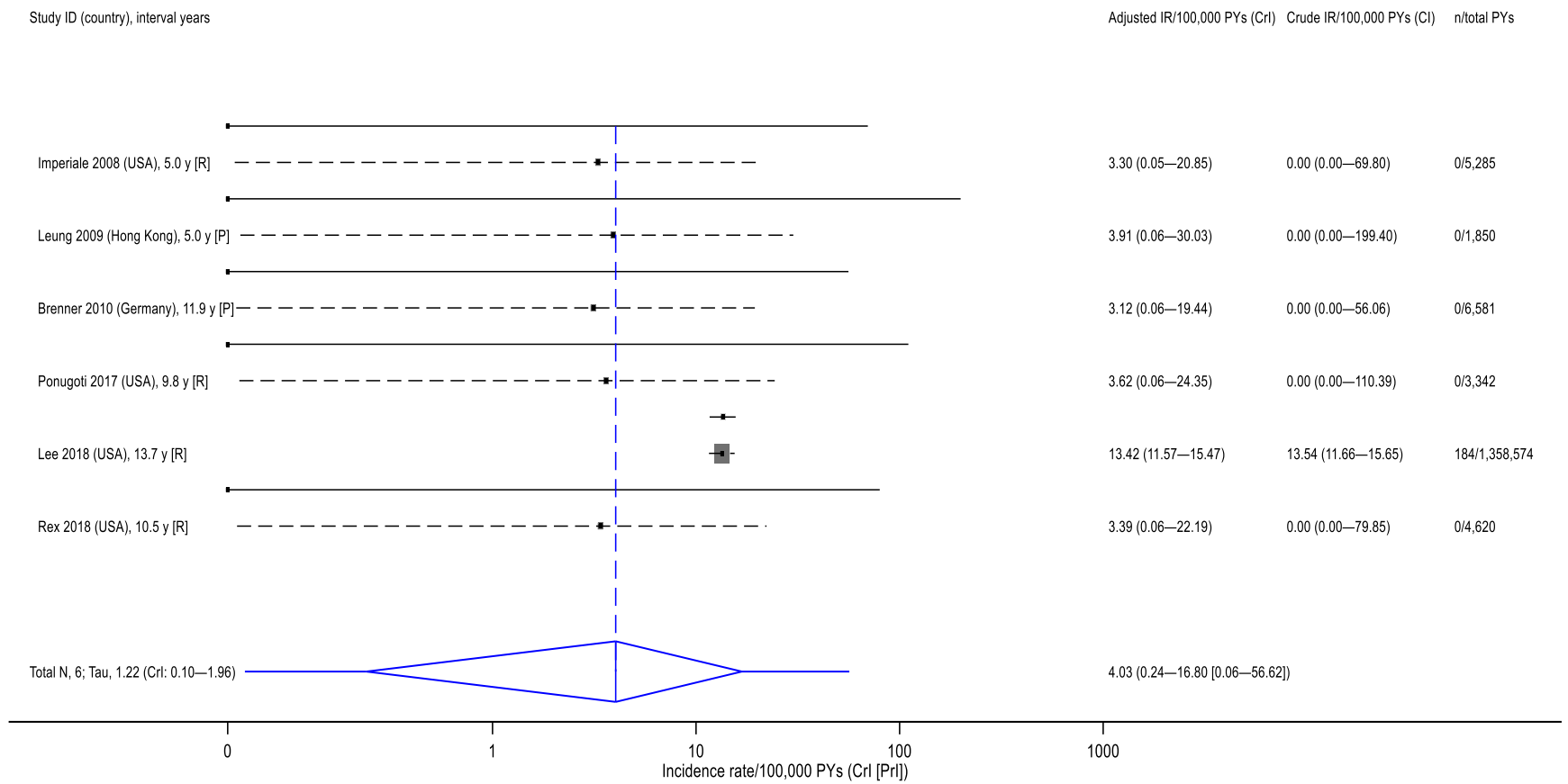


図 3. 腺腫なしを内視鏡陰性と定義した中間期 advanced neoplasia 発生率

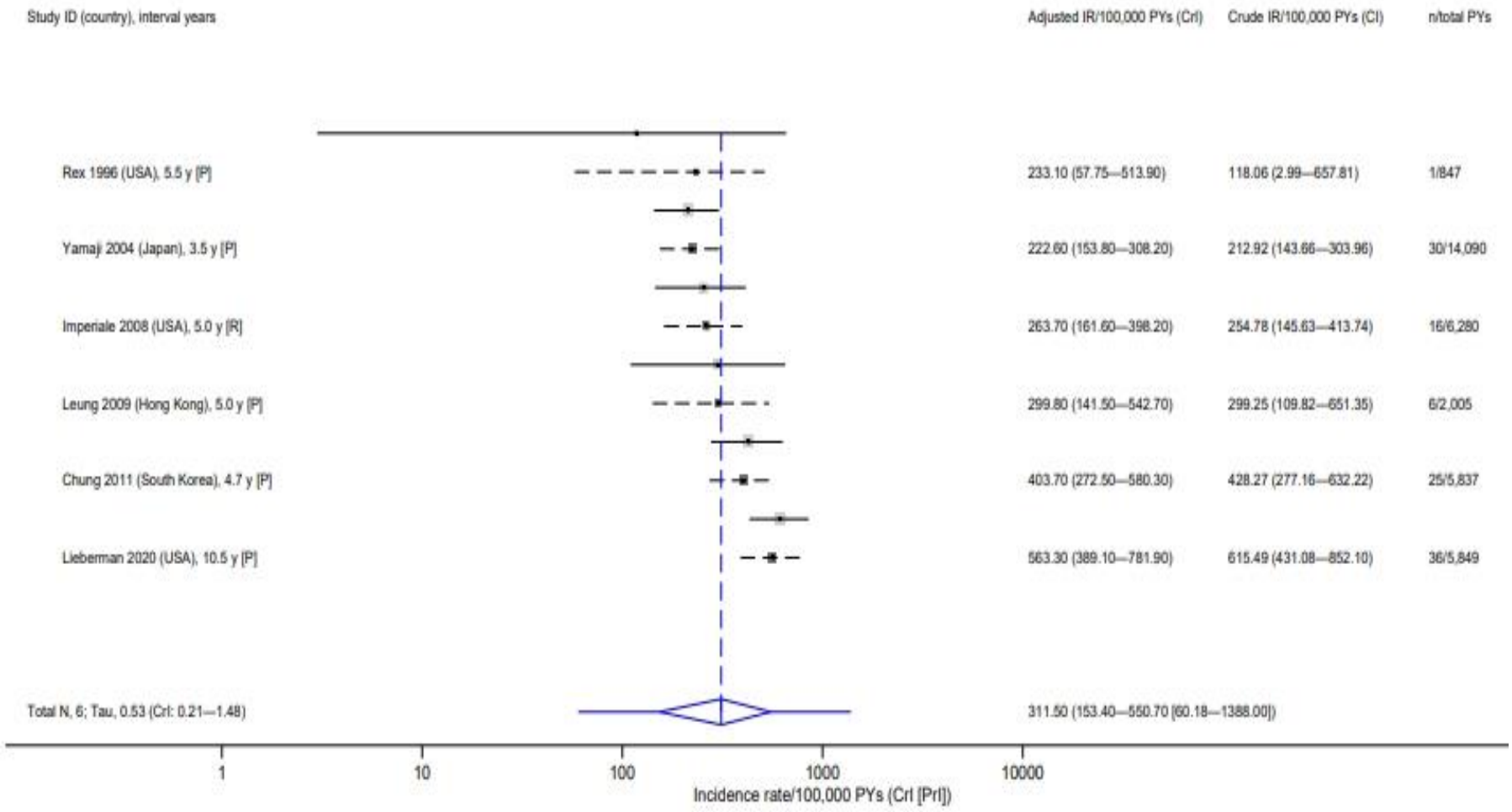
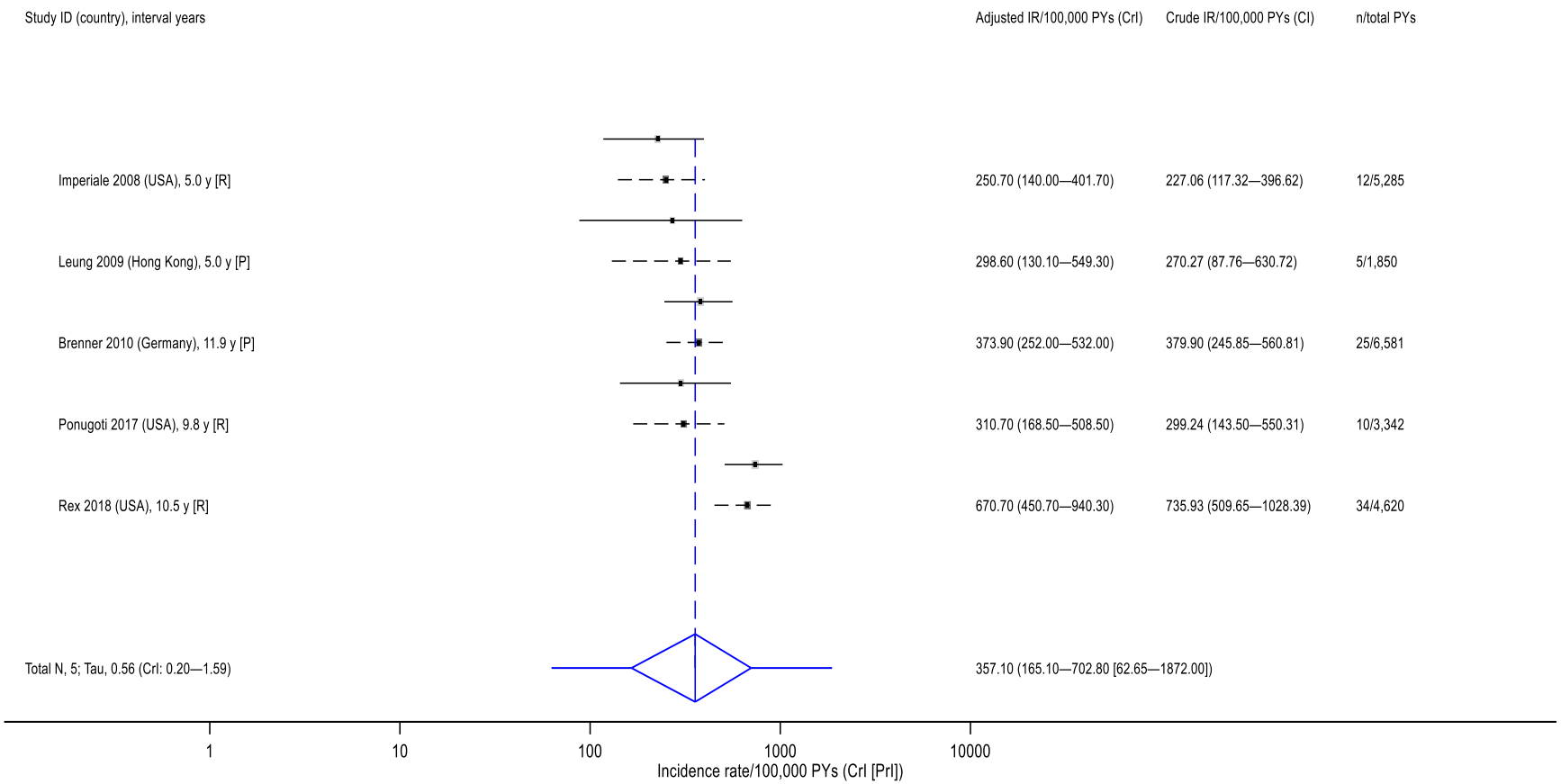


図 4. ポリープなしを内視鏡陰性と定義した中間期 advanced neoplasia 発生率



VIII-7. CQ3_3. 代替指標評価のまとめ

WEO が提唱する段階的な代替指標アプローチにより、全大腸内視鏡の有効性について、テスト精度 (Phase1/2)と 1 ラウンドのランダム化比較対照試験によりプログラムのテストパフォーマンスを (Phase3)評価した。Phase4 に相当する全大腸内視鏡による複数ラウンドのランダム化比較対照試験はなかった。ただし、全大腸内視鏡あるいは S 状結腸鏡 1 回の介入に対して、追跡期間を延長して複数ラウンドを行う便潜血検査免疫法とのテストパフォーマンスを比較した検討は行われていた。

ランダム化比較対照試験により有効性が確立している S 状結腸鏡と、代替指標アプローチにより有効性が確認された便潜血検査免疫法を参照基準とした。全大腸内視鏡のランダム化比較対照試験によるテストパフォーマンス指標について ITT 解析と per-protocol 解析を行った(**図 1**)。全大腸内視鏡の精度は他の方法に比べ高った。しかしテストパフォーマンスの比較対照試験では検診参加率が低く、その結果が ITT 解析ではテストパフォーマンスに影響した、大腸がん/AN 検出率は統計学的に有意な結果とはならなかった。Phase 1 から Phase3 までの評価では、全大腸内視鏡検診の大腸がん死亡率減少効果は S 上結腸鏡と同等の可能性はあるが、不確実であった。

1. 便潜血検査免疫法の有効性評価

ランダム化比較対照試験により有効性が確認されている便潜血検査化学法を参照基準として、免疫法は同等以上のテスト精度およびプログラムのテストパフォーマンスを示した(Ⅲ-5 参照)。Phase 1 から Phase4 に至るまで評価過程を経て、便潜血検査免疫法は化学法と同等以上の大腸がん死亡率減少効果があると判断した。

2. S 状結腸鏡の有効性評価

英国、ノルウェー、米国、イタリアで S 状結腸鏡を用いた大腸がん検診のランダム化比較対照試験が行われた。いずれもベースラインで S 状結腸鏡による介入を行い、検診を行わない通常診療を比較対照とした検討を行っている。4 研究ともに 15 年以上の追跡を行っており、大腸がん罹患率は 19～26%、大腸がん死亡率は 21～30%減少した (Ⅷ-1 参照)。

3. テスト精度：Phase 1/2

Phase 1/2 では、複数のモダリティによりサイズ別腺腫、advanced neoplasia に対する感度を比較した。腺腫の大きさに関わらず、全大腸内視鏡の感度は S 状結腸鏡、便潜血免疫法より高い結果であった。S 状結腸鏡は近位結腸を直接観察できないが、遠位結腸の病変から近位結腸の病変の可能性が予測できる。しかし、遠位結腸に病変がない場合でも近位病変は存する可能性はある。S 状結腸鏡に比べ、全大腸内視鏡の近位病変検出は優れていた。

4. シングルラウンドプログラムのテストパフォーマンス：Phase 3

1 ラウンドのランダム化比較対照試験 14 件により、全大腸内視鏡のテストパフォーマンスを検討した。S 状結腸鏡に比べ、全大腸内視鏡では検診参加率は 37%低下するが、ITT 解析では、advanced neoplasia や大腸がんの検出率は同等であった。一方、便潜血検査免疫法と比較すると、全大腸内視鏡の参加率は低下した。ITT 解析では、advanced neoplasia 検出率は 4 倍であったが、大腸がん検出率には統計学的な有意差は認められなかった。

複数のランダム化比較対照試験の介入アームを統合したオランダのコホート研究により、最大 8 年間の追跡によるテストパフォーマンスを比較検討した。1 回介入の全大腸内視鏡に比べ、S 状結腸鏡では 1.3 倍参加率が増加する。S 状結腸鏡では advanced neoplasia 検出率は全大腸内視鏡とほぼ同等だが、大腸がん検出率は半減する。便潜血検査免疫法では継続受診により 1.5 倍から 3.0 倍に参加率は増加する。便潜血検査免疫法を 2 ラウンド以上継続した場合で advanced neoplasia 検出率、大腸がん検出率は全大腸内視鏡とほぼ同等であった。しかし、中間期がん発症率は全大腸内視鏡で 0.01％に対し、便潜血検査免疫法では 0.2％、S 状結腸鏡では 0.2％であった一方、スウェーデンのランダム化比較対照試験では、1 ラウンドの全大腸内視鏡と 2 ラウンドの便潜血検査免疫法を比較した。参加率は便潜血検査免疫法が高く、全大腸内視鏡による advanced neoplasia 検出率は高いものの、大腸がん検出率には統計学的な有意差は認められなかった。

5. 複数ラウンド便潜血検査免疫法とのテストパフォーマンス比較

ITT 解析では便潜血検査の検診参加率は高く、複数ラウンドの便潜血検査免疫法の AN/大腸がん検出率が高い傾向を認めた。

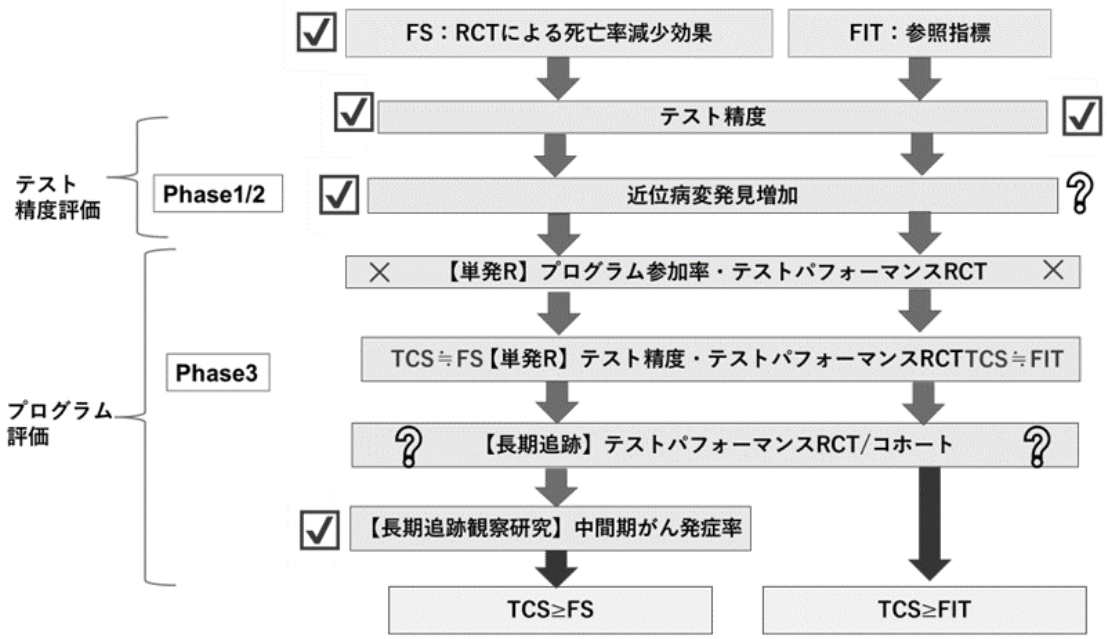
6. 複数ラウンドプログラム精度：Phase4

全大腸内視鏡の複数ラウンドを検討した研究はなかった。

7. プログラム評価：中間期がん

全大腸内視鏡による検診が陰性(腺腫なしあるいはポリープなし)の症例について、長期追跡を行った研究は限られていたが、中間期がん発症率 10 万件あたり 300 件程度と極めて低かった。

図 1. 代替指標による全大腸内視鏡の評価



VIII-8. CQ4_1. 不利益：前処置偶発症

1. 国内データ

1) 個別研究

大腸内視鏡検査の前処置 (腸管洗浄)に関連した偶発症について評価した。対象者は無症状健常者のほか、有症状者や既にがんと診断されている例も採用とした。

① 観察研究

採用文献数は後ろ向き観察研究の 2 件であった。Yamauchi らは、大腸内視鏡の腸管洗浄に関連した腸閉塞、穿孔例について後ろ向きに検討している[1]。2001 年 4 月から 2015 年 12 月までに自施設で 86,463 件の大腸内視鏡検査が行われており、腸閉塞が 12 例 (0.014%)、穿孔が 2 例 (0.002%)発生していた。全 14 例の患者特性は、60 歳未満が 2 例、60 代が 6 例、70 代が 4 例、80 歳以上が 2 例であった。また腹痛や血便などの有症状者が 11 例、無症状者が 3 例であった。腸閉塞、腸管穿孔の要因としては、がん 12 例、胆嚢炎 1 例、糞便 1 例であった。糞便に伴う腸閉塞の 1 例では経過観察により軽快し、その他の 13 例では外科的手術が行われていたが死亡例はなかった。

Kawamura らは、大腸内視鏡の腸管洗浄に関連した虚血性腸炎について後ろ向きに検討している[2]。2011 年 11 月から 2020 年 3 月までに自施設で大腸内視鏡検査のために腸管洗浄剤を処方された 40 歳以上外来患者 14,924 例が対象となった。通常の場合はポリエチレングリコール電解質製剤 (以下、PEG) もしくはリン酸ナトリウム (以下、NaP)にクエン酸マグネシウムの服用が、便秘症や下剤常用者の場合は強い前処置として PEG もしくは NaP にクエン酸マグネシウムとピコ硫酸ナトリウム水和物の服用が推奨された。その虚血性腸炎の発生率は 0.09% (14/14,924 例)であった。全 14 例の患者特性は、40～49 歳で 0.06％ (1/1,700 例)、50～59 歳で 0.04％ (1/2,775 例)、60～69 歳で 0.06％ (3/4,678 例)、70～79 歳で 0.09％ (4/4,686 例)、80 歳以上で 0.46％ (5/1,085 例)と高齢者の発生率は高かった。また強い前処置法 0.33% (4/1197 例)が通常法 0.07% (10/13727 例)と比較し発生率は高い傾向にあった。

② 症例報告 (**表 1**)

症例報告については医中誌データベースに限定し、大腸内視鏡検査の前処置 (腸管洗浄関連)による偶発症を表す検索ワードでスクリーニングした。採用文献数は 45 件 (50 例)あった。発行年は 1995 年から 2021 年にわたっていた。対象者の年齢分布は 44 歳から 90 歳であった。腸管洗浄剤は PEG、アスコルビン酸含有ポリエチレングリコール電解質製剤 (以下、PEG-Asc)、クエン酸マグネシウム、リン酸ナトリウムが、緩下剤はセンノシドとピコスルファートナトリウムが主に使用されていた。最も多く報告されていたのは腸閉塞 (閉塞性大腸炎を含む) 22 例 [3-22]であった。また虚血性腸炎が 9 例 [23-28]、嘔吐などによって誘発された特発性食道破裂が 4 例 [29-32]とマロリーワイス症候群が 3 例 [33-35]、アナフィラキ

シーショック 2 例[36,37]、急性腎不全 2 例[38,39]、急性リン酸腎症 1 例[40]、高マグネシウム血症 (腸閉塞に起因したものを除く) 1 例[41]、低ナトリウム血症 1 例[42]、敗血症性ショック (腸閉塞に起因したものを除く) 1 例[43]、大腸憩室出血 1 例[44]、S 状結腸捻転症 1 例[45]、鼠径ヘルニア嵌頓 1 例[46]、大腿ヘルニア嵌頓 1 例[47]が報告されていた。経過としては人工呼吸器などを用いた ICU 管理、もしくは内視鏡的処置や外科的手術が必要となる例が複数認められた。ただし転帰は全例軽快しており死亡例はなかった。

腸閉塞 (閉塞性大腸炎を含む) 22 例の発症年齢としては、75 歳以上が 55% (12/22 例)と比較的高齢者に多い傾向にあった。その検査目的としては腹部症状や大腸がんの精査が多くを占めていたがスクリーニングや便潜血検査陽性例も含まれていた。腸閉塞 22 例の前処置は、腸管洗浄剤単独が 4 例、腸管洗浄剤と下剤の併用が 8 例、下剤単独が 5 例、不明が 5 例であった。腸閉塞 22 例の要因は、がん 14 例、糞便 5 例、癒着 1 例、憩室炎 1 例、腸重積 1 例であった。そのうち 9 例で腸管穿孔や穿孔性 (穿通性)腹膜炎、敗血症性ショック、高マグネシウム血症、嘔吐に伴う誤嚥性肺炎、非閉塞性腸間膜虚血 (non-occlusive mesenteric ischemia: NOMI)を併発し多くが重篤な経過をたどっていた。これら併発例は 75 歳以上が 78% (7/9 例)を占めていた。

虚血性腸炎においては、腸管洗浄剤に緩下剤が併用されていた例が 78% (7/9 例)と比較的多い傾向にあった。また高マグネシウム血症 4 例 (腸閉塞に併発した 3 例を含む)は、いずれも 75 歳以上の女性で重篤な経過をたどっており、慢性便秘症に対して酸化マグネシウムが定期的に内服されていた。うち 3 例でクエン酸マグネシウムの服用後に発症していた。腎障害 3 例はリン酸ナトリウム、アナフィラキシーショック 2 例は PEG の服用後に認められていた。

2) 国内統計

日本消化器内視鏡学会により実施された、消化器内視鏡関連の偶発症に関する第 6 回全国調査報告 (2008～2012 年)[参考 1)]によると、観察のみ (生検を含む)大腸内視鏡件数は 3,815,118 件であった。観察のみ (生検を含む)大腸内視鏡における前処置偶発症は 124 例報告され、その発生率は 0.0033% (124/3,815,118 例)、死亡率は 0.00006% (2/3,815,118 例)であった。その内訳は腸管洗浄剤関連 80 例 (うち死亡 1 例)、鎮痛鎮静剤 30 例、抗血栓薬休薬 7 例 (うち死亡 1 例)、鎮痙剤 3 例、原因不明 3 例、咽頭麻酔 1 例であった。腸管洗浄剤関連が最も多くを占めておりその発生率は 0.0021% (80/3,815,118 例)、死亡率は 0.00003% (1/3,815,118 例)であった。

腸管洗浄剤関連の偶発症 80 例において、その患者特性は男性 45 例 (56.3%)、女性 35 例 (42.7%)、年齢の中央値は 70 歳 (30-89 歳)で 50 歳未満 4 例、50 代 11 例、60 代 23 例、70 代 26 例、80 歳以上 16 例であった。腸管洗浄剤は PEG が 55 例と最も多く、クエン酸マグネシウム (15 例)、NaP (1 例)と続いた。偶発症の主な内訳は、腸閉塞 (閉塞性大腸炎 1 例を含む 47 例、嘔吐やそれに伴ったマロリーワイス症候群 8 例、虚血性腸炎 6 例、腸管穿孔 4 例、

低ナトリウム血症 3 例などであった。転帰としては治癒軽快 78 例、後遺症 1 例であり、腸閉塞に伴う敗血症・多臓器不全による死亡の 1 例は 84 であった。各偶発症に占める 70 歳以上割合は腸閉塞 59.6% (28/47 例)、腸管穿孔 100% (4/4 例)、低ナトリウム血症 100% (3/3 例)と高い傾向にあった。腸閉塞では 60% (28/47 例)、腸管穿孔では 50% (2/4 例)に原疾患に大腸がんが認められた (**表 2**)。

一般社団法人日本医療安全調査機構により大腸内視鏡検査等の前処置に係る死亡事例の分析、医療事故の再発防止に向けた提言 (2020 年 3 月)がなされている[参考 2)]。2015 年 10 月から 2019 年 4 月末の期間において、同機構に報告された大腸内視鏡検査等の前処置に関連する死亡例は 12 例であった。11 例は大腸内視鏡検査、1 例は手術のために前処置が用いられていた。その前処置は 12 例すべてで腸管洗浄剤 (PEG 5 例、クエン酸マグネシウム製剤 4 例、PEG-Asc 3 例)の服用がなされ、うち 9 例で下剤が併用されていた。患者特性としては、12 例のうち 9 例が 70 歳以上であり、70 歳未満の 3 例はいずれも重度の併存疾患例や意思疎通困難例であった。偶発症としては、腸閉塞もしくは腸管穿孔が 7 例と最も多く、脱水による循環不全や誤嚥性肺炎などもあった。うち大腸がん (疑い)が 6 例で認められ、その発生部位は全て遠位大腸であった (**表 3**)。

文献

1. Yamauchi A, Kudo SE, Mori Y, Miyachi H, Misawa M, Kamo H, Hisayuki T, Kudo T, Hayashi T, Wakamura K, Katagiri A, Baba T, Hidaka E, Ishida F. Retrospective analysis of large bowel obstruction or perforation caused by oral preparation for colonoscopy. Endosc Int Open. 2017;5(6):E471-6. doi: 10.1055/s-0043-106200. PMID: 28573180
2. Kawamura T, Sakiyama N, Tanaka K, Yokota I, Uno K, Yasuda K. Ischemic Colitis Caused by Bowel Preparation for Colonoscopy. Gastroenterology Res 2021;14:296-303. doi: 10.14740/gr1461. PMID: 34804274
3. 斉田芳久, 炭山嘉伸, 長尾二郎ほか. ポリエチレングリコール内服にてイレウスおよびショックを発症した S 状結腸癌の 1 例. 東邦医学会雑誌. 1995;42(2):187-91. 医中誌 ID:1996003743
4. 田畑美帆, 植田健治, 片上利生, 日高道生, 高瀬雅久, 白鳥泰正, 宮岡正明. 大腸内視鏡前処置を契機に発症した閉塞性大腸炎の 1 例. 日本大腸検査学会雑誌. 2002;19(1):315-7. 医中誌 ID:2003041630
5. 天本明子, 三田村篤, 高津尚子, 福沢太一, 河合賢朗, 楠田和幸, 鈴木雄, 遠藤義洋, 君塚五郎 北村道彦. 門脈内ガスと閉塞性大腸炎および穿孔性腹膜炎を伴った大腸癌イレウスの 1 例. 日本消化器外科学会雑誌. 2004;37(12):1924-9. 医中誌 ID:2005036924
6. 堀口繁, 豊川達也, 中津守人, 泉川孝一, 永村徳浩, 加地英輔, 大西亨, 安東正晴, 洲脇謹一郎, 廣畑衛. 大腸内視鏡検査前処置の腸管洗浄液(PEG-ELS)内服にて腸閉塞を呈した 2 症例. 三豊総合病院雑誌. 2005;26:131-6. 医中誌 ID:2006104845

7. 清水貞利, 西口幸雄, 玉森豊, 池田克実, 中澤一憲, 山片重人, 大川清孝, 山崎修. 下剤が誘因となった閉塞性大腸炎の 1 例. 日本外科系連合学会誌. 2005;30(4):629-33. doi: 10.4030/jjcs1979.30.4_629. 医中誌 ID:2006137957
8. 津田純郎. 大腸内視鏡検査の前処置中に腸閉塞様症状が認められた進行大腸癌の 1 例. 早期大腸癌. 2006;10(1):62-3. 医中誌 ID:2006139092
9. 村瀬 勝俊, 阪本 研一, 関野 誠史郎. 腸間膜内へ穿通した直腸癌による閉塞性大腸炎の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2008;69(5):1156-9. doi: 10.3919/jjsa.69.1156. 医中誌 ID:2008213369
10. 市丸壽彦, 原田和則. 大腸ファイバー前処置が誘因となった糞便イレウスの 1 例. 天草医学会雑誌. 2009;23:39-42. 医中誌 ID:2010055124
11. Kikuchi T, Kumakura S, Tanabe Y. 穿孔性腹膜炎を伴う高マグネシウム血症誘発ショック患者の周術期管理 (Perioperative management for a patient with hypermagnesemia-induced shock with perforative peritonitis). J Anesth. 2010;24(3):479-81. doi: 10.1007/s00540-010-0909-2. PMID:20333415 医中誌 ID:2011052773
12. 市田洋文, 志田大, 蕨雅大, 真栄城剛, 宮本幸雄, 井上暁. 下剤が誘因となって閉塞性大腸炎を発症した直腸癌の 2 例. 外科. 2012;74(1):97-102. doi: 10.15106/J00393.2012214245. 医中誌 ID:2012214245
13. 城間翔, 志田大, 稲田健太郎, 松永裕樹, 谷澤徹, 井上暁. 大腸癌イレウス手術中に偶然発見された径 5cm 強の小腸リンパ管腫の 1 例. 外科. 2012;74(11):1230-3. doi: 10.15106/J00393.2013159086. 医中誌 ID:2013159086
14. 新藤雄司, 牛丸信也, 吉田行雄, 宮谷博幸. 腸閉塞症状を呈した多発結腸憩室炎の 1 例. Progress of Digestive Endoscopy. 2013;82(1):196-7,18. doi: 10.11641/pde.82.1_196. 医中誌 ID:2013328328
15. 日比野正幸, 水野伸一, 徳丸勝悟, 藤枝裕倫, 松浦裕司, 玉内登志雄. 閉塞性大腸炎を来した大腸癌の 1 例. 手術. 2013;67(8):1249-52. 医中誌 ID:2013304209
16. 貝田将郷, 荒畑恭子, 伊藤麻子, 財部紗基子, 木村佳代子, 岸川浩, 西田次郎, 松井淳一. 大腸内視鏡検査前処置の下剤(sodium picosulfate hydrate)により閉塞性大腸炎をきたした直腸癌の 1 例. 日本腹部救急医学会雑誌. 2014;34(8):1541-6. doi: 10.11231/jaem.34.1541. 医中誌 ID:2015140287
17. 吹田洋將, 石橋啓如, 足立清太郎, 安田伊久磨, 豊水道史, 浅木努史, 片倉芳樹. 大腸内視鏡前処置の下剤により発症が誘発され、内視鏡的に観察し得た閉塞性大腸炎の 2 例. 日本消化器病学会雑誌. 2015;112(9):1674-81. doi: 10.11405/nisshoshi.112.1674. 医中誌 ID:2016017639
18. 出原啓介, 山本誠士, 田中慶太朗, 鱒渕真介, 奥田準二, 江頭由太郎, 内山和久. 原発不明癌との鑑別に難渋した CK7+/CK20-直腸 S 状部癌の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2016;77(3):592-6. doi: 10.3919/jjsa.77.592. 医中誌 ID:2016224775

19. 宮内直人, 家永慎一郎, 岡本洋史, 池上徹則, 福岡敏雄. 徐脈・意識障害で来院した高 Mg 血症の 1 例. 倉敷中央病院年報. 2016;78:109-14. 医中誌 ID:2017023496
20. 上平大輔, 丸山祥司, 富義明, 村形綾乃, 田波秀朗, 佐藤栄吾. 経口腸管洗浄剤内服を契機に発症した成人回腸腸重積の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2018;79(8):1715-20. doi: 10.3919/jjsa.79.1715. 医中誌 ID:2019001135
21. Ishii R, Sakai E, Nakajima K, Matsuhashi N, Ohata K. アスコルビン酸含有ポリエチレングリコールによる大腸前処置により惹起された非閉塞性腸間膜虚血 (Non-occlusive mesenteric ischemia induced by a polyethylene glycol with ascorbate-based colonic bowel preparation). Clin J Gastroenterol. 2019;12(5):403-6. doi: 10.1007/s12328-019-00970-2. PMID:30937697 医中誌 ID:2020233317
22. 中村祥一, 永井俊太郎, 佐田政史, 永吉絹子, 水内祐介, 仲田興平, 大内田研宙, 久保真, 中村雅史. 直腸癌術前の腸管前処置を契機に急激に発症した重症高 Mg 血症の 1 例. 臨牀と研究. 2021;98(3):379-82. 医中誌 ID:2021193146
23. 新井陽子, 福井一人, 桐生宏司, 重松武治, 水城啓, 林竜彦, 西谷弘美, 塚田信廣, 折笠英紀, 山崎一人. 大腸検査前処置薬が誘因と考えられた反復性虚血性腸炎の 1 例. Progress of Digestive Endoscopy. 2002;61(2):114-5,8. doi: 10.11641/pde.61.2_114. 医中誌 ID:2003125706
24. 中沢和之, 森畠康策, 前田浩輝, 前田恒宏, 寺澤宏, 篠崎正博, 清水靖仁, 一瀬雅夫. 大腸内視鏡検査前処置が誘因と考えられる虚血性大腸炎の 1 例. 消化器科. 2003;37(3):327-30. 医中誌 ID:2004070789
25. 竹山廣光, 高橋広城, 川島隆司, 山本稔, 佐藤幹則, 真辺忠夫. 大腸検査前処置が発症の誘因と考えられた虚血性直腸炎の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2005;66(2):432-6. doi: 10.3919/jjsa.66.432. 医中誌 ID:2005097441
26. 八上佳和, 増市秀雄, 高田文子, 灘谷祐二, 中原憲一, 金光庸恵, 大磯龍太, 成瀬朋子, 大谷健二郎, 荒川哲男. 大腸内視鏡検査前処置が誘因と考えられ、上行結腸に発症した狭窄型虚血性腸炎の 1 例. 消化器の臨床. 2012;15(1):107-10. 医中誌 ID:2012175385
27. 草野昌男, 駒沢大輔, 土佐正規, 池田智之, 高橋成一, 池谷伸一, 中山晴夫. 大腸内視鏡検査前処置が誘因と考えられた虚血性腸炎の 1 例. Progress of Digestive Endoscopy. 2018;92(1):134-5,10. doi: 10.11641/pde.92.1_134 医中誌 ID:2018314198
28. 和田豊人, 吉村徹郎, 相澤弘, 菊池公二, 町田龍馬, 石澤知子. 大腸内視鏡検査前処置によると思われる虚血性腸炎の 4 例. 青森市民病院医誌. 2019;22(1):9-12. 医中誌 ID:2019182360
29. 真下利幸, 岩崎順子, 鈴木秀行, 猿谷真也, 鷲田雄二, 矢端義弘, 込谷淳一, 神尾政志, 岡村信一, 森昌朋. ポリエチレングリコール服用後に嘔吐し保存的治療にて軽快し得た特発性食道破裂の 1 例. Progress of Digestive Endoscopy. 2003;62(2):72-3. doi: 10.11641/pde.62.2_72. 医中誌 ID:2003283252
30. 前田知世, 桑原史郎, 片柳憲雄, 亀山仁史, 澤岻安勝, 横山直行, 山崎俊幸, 大谷哲也. ポリ

エチレングリコール服用後に発症した特発性食道破裂の 1 例. 新潟医学会雑誌. 2009;123(7):363-7. 医中誌 ID:2010053522

31. 勝木健文, 吉田久美子, 小野田雅彦, 古谷彰, 河野和明, 加藤智栄. ポリエチレングリコール服用後に発症した肝硬変合併特発性食道破裂の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2012;73(11):2803-7. doi: 10.3919/jjsa.73.2803. 医中誌 ID:2013086444
32. 中島康雄, 松尾恵五, 指山浩志, 辻仲康伸. 下部消化管内視鏡検査の前処置により特発性食道破裂を発症した 1 例. Gastroenterological Endoscopy. 2014;56(5):1751-5. doi: 10.11280/gee.56.1751. 医中誌 ID:2014229818
33. 西田幸弘, 濱路政靖, 坂口寛正, 宮崎知, 久原章雄, 石田雅俊, 伊藤崇司. 大腸内視鏡前処置で誘発されたマロリーワイス症候群の 1 例. 日本消化器外科学会雑誌. 1999;32(4):997-1001. doi: 10.5833/jjgs.32.997. 医中誌 ID:1999180762
34. 下村知雄, 中井健裕, 中井博章. 大腸内視鏡検査前処置により発生した Mallory-Weiss 症候群の 1 例. 和歌山医学. 2003;54(1):37-9. 医中誌 ID:2003253866
35. 丸田和夫, 村嶋英学, 阿部公紀, 田畑美帆, 植田健治, 片上利生, 宮岡正明. 経口腸管洗浄液により発症したと思われる Mallory-Weiss 症候群の 1 例. 日本大腸検査学会雑誌. 2005;22(2):160-3. 医中誌 ID:2007146752
36. 樋口大介, 久志一朗. 大腸内視鏡の前処置で使用した経口腸管洗浄剤(ポリエチレングリコール)にてアナフィラキシーショックを来した 1 症例. 沖縄医学会雑誌. 2013;52(2):37-40. 医中誌 ID:2014204273
37. 大内祥平, 荻山秀治, 筒井秀作, 那須文香, 瀬戸華世, 堀木優志, 佐野村珠奈, 今中和穂, 村山洋子, 飯石浩康. 経口腸管洗浄剤の含有成分マクロゴール 4000 によるアナフィラキシーショックの 1 例. 日本消化器病学会雑誌. 2019;116(4):330-5. doi: 10.11405/nisshoshi.116.330. 医中誌 ID:2019201088
38. 菅野雅彦, 福永正氣, 永仮邦彦, 李慶文. 錠剤型腸管洗浄剤(ビジクリア)で腎不全を併発したと考えられる上行結腸癌の 1 例. 日本外科系連合学会誌. 2012;37(2):303-8. doi: 10.4030/jjcs.37.303. 医中誌 ID:2013030077
39. Yamada Y, Harada M, Yamaguchi A, Sugiyama M, Kanno T, Hashimoto K, Ehara T, Shimojo H, Shigematsu H, Kamijo Y. Acute phosphate nephropathy with diffuse tubular injury despite limited calcium phosphate deposition. Intern Med. 2016;55(16):2229-35. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5864. PMID:27523000 医中誌 ID:2017104550
40. 安田考志, 大石佳央梨, 吉野谷清和, 川瀬義夫, 川端健二. 経口リン酸ナトリウム製剤による急性リン酸腎症の 1 例. 大阪透析研究会会誌. 2011;29(2):181-4. 医中誌 ID:2012005736
41. 山崎裕一朗, 下條信威, 秋山大樹, 萩谷圭一, 小山泰明, 榎本有希, 河野了, 水谷太郎. 大腸内視鏡検査の前処置が原因と考えられた高マグネシウム血症の一例. 日本集中治療医学会雑誌. 2016;23(1):65-6. doi: 10.3918/jsicm.23.65 医中誌 ID:2016221249
42. 柿本年春, 山口俊和, 藤原和史. 経口腸管洗浄剤服用後低 Na 血症による意識障害を呈し

た一例. Progress of Digestive Endoscopy. 2020;97(1):117-9. doi: 10.11641/pde.97.1_117. 医中誌 ID:2021104145
43. 鈴木道隆, 請川淳一, 市來一彦, 本田光則, 矢崎康幸. 経口腸管洗浄薬内服後に敗血症性ショックを発症した 1 例. お茶の水醫學雑誌. 2015;63(1):157-62. 医中誌 ID:2015111866
44. 久野木直人, 西山竜, 大谷豪, 中川太一, 安倍久子, 赤井祐一, 小川眞広, 中島典子, 田中直英, 森山光彦. 大腸内視鏡検査前処置が誘因と考えられた大腸憩室出血の 1 例. 日本高齢消化器病学会誌. 2010;12(2):74-7. 医中誌 ID:2010175878
45. 中沢和之, 太田有紀, 前北隆雄, 新垣直樹, 文野真樹, 一瀬雅夫. 大腸内視鏡検査前処置で誘発された S 状結腸捻転症の 1 例. Gastroenterological Endoscopy. 2016;58(12):2424-9. doi: 10.11280/gee.58.2424 医中誌 ID:2017164801
46. 中路幸之助, 中江遵義, 田守健治朗, 浜崎俊明, 児島健作, 鈴村滋生, 加藤寛正, 熊本光孝, 谷口友志, 淀澤美樹子, 中江聡, 櫨原由雄, 廣岡紀之, 清水達也, 塩谷昭子. 大腸内視鏡検査前処置の下剤が誘因と考えられた虚血性腸炎を伴う左鼠径ヘルニア嵌頓の 1 例. Medical Postgraduates. 2006;44(4):426-8. 医中誌 ID:2007101570
47. 中川朋, 文元雄一, 生島裕文, 林部章, 荻野信夫. 左大腿ヘルニア嵌頓修復術後に小腸重積症を発症した 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2012;73(2):358-62. doi: 10.3919/jjsa.73.358. 医中誌 ID:2012176858

参考文献

1. 古田隆久, 加藤元嗣, 伊藤透, 稲葉知己, 小村伸朗, 潟沼朗生, 清水誠治, 日山亨, 松田浩二, 安田一朗, 五十嵐良典, 大原弘隆, 鈴木武志, 鶴田修, 吉田智治, 芳野純治, 日本消化器内視鏡学会医療安全委員会. 消化器内視鏡関連の偶発症に関する第 6 回全国調査報告 2008 年～2012 年までの 5 年間. Gastroenterological Endoscopy. 2016;58(9)1466-91. doi: 10.11404/jsgcs.20013. 医中誌 ID:2021334280.
2. 医療事故調査・支援センター(一般社団法人 日本医療安全調査機構). 大腸内視鏡検査等の前処置に係る死亡事例の分析. 医療事故の再発防止に向けた提言 第 10 号. 2020. https://www.medsafe.or.jp/uploads/uploads/files/teigen-10.pdf

表 1. 大腸内視鏡検査の前処置に伴う偶発症報告のまとめ(医中誌)

	著者	発行年	年齢	性別	検査目的	主な併存疾患	腸管洗浄剤と緩下剤	偶発症発生時の主な症状	偶発症	経過(治療)
1	斉田[3]	1995	70	女性	下痢	なし	PEG 2L、ビサコジル	嘔吐　左側腹部痛	腸閉塞(S状結腸がんによる)、敗血症性ショック	手術
2	田畑[4]	2002	77	女性	排便障害、腹部膨満	HT　子宮筋腫の既往	PEG、ピコスルファートNa 10mL	なし	閉塞性大腸炎(直腸がんによる)	手術
3	天本[5]	2004	57	男性	腸閉塞精査	DM　心筋梗塞の既往	ピコスルファートNa	腹痛　嘔吐	腸閉塞(S状結腸がんによる)、穿孔性腹膜炎、門脈ガス血症	手術
4	堀口①[6]	2005	74	男性	便潜血陽性	心不全入院加療中	PEG 1.5L、センノシド3錠、ピコスルファートNa 10ml	腹痛　嘔吐	腸閉塞(糞便性)	保存的治療
5	堀口②	2005	63	男性	便秘、腹痛	虫垂炎　肺結核の既往	PEG 1.5L、センノシド3錠、ピコスルファートNa 10ml	腹痛　嘔吐	腸閉塞(直腸がんによる)	手術
6	清水[7]	2005	76	女性	下血	HT	腸管洗浄剤、センノシド、ピコスルファートNa	なし	閉塞性大腸炎(直腸がんによる)	手術
7	津田[8]	2006	76	男性	CEA高値	不明	ピコスルファートNa 2.5mg	嘔吐　腹痛	腸閉塞(横行結腸がんによる)	手術
8	村瀬[9]	2008	77	男性	貧血	心不全　心房細動	下剤(詳細不明)	腹痛　腹部膨満　血便	腸閉塞(直腸がんによる)、閉塞性大腸炎、穿通性腹膜炎	手術
9	市丸[10]	2009	82	男性	便秘、左下腹部痛	HT　気管支喘息	腸管洗浄剤2L	腹痛　腹部膨満　嘔吐	腸閉塞(糞便性)	保存的治療
10	Kikuchi[11]	2010	79	女性	便潜血陽性	子宮筋腫(子宮全摘後) 多発性筋炎 便秘症(酸化Mg内服中)	クエン酸Mg 34g	左側腹部痛	腸閉塞(癒着性)、穿孔性腹膜炎、高Mg血症、ショック	ICU管理、保存的治療
11	市田[12]	2012	62	男性	直腸がん精査	HT　DM 脳梗塞とAMIの既往	下剤(詳細不明)	腹痛　下血	閉塞性大腸炎(直腸がんによる)	手術
12	城間[13]	2012	69	男性	下血	なし	下剤(詳細不明)	腹痛　腹部膨満	腸閉塞(直腸がんによる)	手術
13	新藤[14]	2013	66	男性	憩室炎疑い	HT　DM	下剤(詳細不明)	腹痛	腸閉塞(憩室炎による)	手術
14	日比野[15]	2013	79	女性	便潜血陽性、腹痛	なし	下剤(詳細不明)	腹痛	腸閉塞(直腸がんによる)、閉塞性大腸炎	手術
15	貝田[16]	2014	75	女性	便通異常	HT	ピコスルファートNa 20ml	腹痛	腸閉塞(直腸がんによる)、閉塞性大腸炎、腸管穿孔、ショック	手術
16	吹田①[17]	2015	71	男性	排便時の出血	なし	PEG 2L、ピコスルファートNa 10ml	下腹部痛	閉塞性大腸炎(直腸がんによる)	手術
17	吹田②	2015	73	男性	大腸ポリープ切除	DM	PEG 2L、ピコスルファートNa 10ml	下腹部痛	閉塞性大腸炎(糞便性)	保存的治療
18	出原[18]	2016	53	女性	下痢	なし	緩下剤	腹痛	腸閉塞(直腸がんによる)	手術
19	宮内[19]	2016	82	女性	不明	便秘症(酸化Mg内服中)	クエン酸Mg 68 g、ピコスルファートNa	腹痛　徐脈　意識障害	閉塞性大腸炎(糞便性)、高Mg血症、意識障害	ICU管理、保存的治療
20	上平[20]	2018	90	男性	貧血	HT DM　MDS	PEG	嘔吐　呼吸困難	腸閉塞(腸重積)、誤嚥性肺炎	ICU管理、手術
21	Ishii[21]	2019	82	女性	スクリーニング	HT Af　軽度慢性腎不全	PEG-Asc 1L	嘔吐　腹部膨満	腸閉塞(糞便性)、非閉塞性腸間膜虚血:NOMI、ショック	ICU管理、手術
22	中村[22]	2021	81	女性	直腸がん精査	便秘症(酸化Mg内服中)	ピコスルファートNa 20mL	下腹部痛　意識障害 呼吸困難	腸閉塞(直腸がんによる)、閉塞性大腸炎、高Mg血症、意識障害	ICU管理、手術
23	新井[23]	2002	75	女性	大腸ポリープ切除	HT　HL　大腸憩室炎に伴う麻痺性イレウスの既往	PEG、ピコスルファートNa	腹痛　嘔吐	虚血性腸炎	不明
24	中沢[24]	2003	44	男性	肛門出血、高度貧血	なし	PEG 2L	軽度腹部膨満感	虚血性腸炎	保存的治療
25	竹山[25]	2005	78	男性	直腸がん精査	なし	PEG 1L、センノシド2錠、ピコスルファートNa 10ml	腹痛　発熱　下血	虚血性直腸炎	保存的治療

	著者	発行年	年齢	性別	検査目的	主な併存疾患	腸管洗浄剤と緩下剤	偶発症発生時の主な症状	偶発症	経過(治療)
26	八上[26]	2012	85	女性	CEA高値	なし	クエン酸Mg 1L、センノシド	血便	虚血性腸炎	保存的治療
27	草野[27]	2018	64	女性	便秘	うつ病	塩化Na塩化カリウム炭酸水素Na配合液2L ピコスルファートNa10ml	下腹部～左側腹部痛 暗赤色の水様便	虚血性腸炎	保存的治療
28	和田①[28]	2019	60代	女性	定期検査	うつ病	PEG-Asc、モサプリドクエン酸 センノシド、ピコスルファートNa	なし	虚血性腸炎	経過観察
29	和田②	2019	60代	女性	定期検査	大腿骨頭壊死 HL	PEG-Asc、モサプリドクエン酸 センノシド、ピコスルファートNa	下血	虚血性腸炎	経過観察
30	和田③	2019	60代	男性	定期検査	潰瘍性大腸炎	PEG-Asc	なし	虚血性腸炎	経過観察
31	和田④	2019	60代	女性	大腸ポリープ切除	なし	PEG-Asc、モサプリドクエン酸 センノシド、ピコスルファートNa	嘔吐 寒気 下血	虚血性腸炎	保存的治療
32	真下[29]	2003	76	女性	便潜血陽性	食道裂孔ヘルニア 逆流性食道炎	PEG 2L	嘔吐 心窩部痛 呼吸苦	特発性食道破裂	保存的治療
33	前田[30]	2009	52	女性	便秘	なし	PEG 1L	嘔吐 吐血 心窩部痛	特発性食道破裂	手術
34	勝木[31]	2012	51	男性	不明	アルコール性肝硬変	PEG	嘔吐 腹痛 吐血	特発性食道破裂	手術
35	中島[32]	2014	80	男性	スクリーニング	RA 不整脈など	PEG 少量	嘔気 吐血 心窩部痛 発熱	特発性食道破裂	保存的治療
36	西田[33]	1999	76	女性	大腸ポリープ精査	なし	PEG 1.8L	嘔吐 吐血	マロリーワイス症候群	手術
37	下村[34]	2003	77	男性	倦怠感、食欲不振	脳梗塞の既往	PEG 2L	吐血 タール便	マロリーワイス症候群	内視鏡的止血術
38	丸田[35]	2006	81	男性	便通異常	HT 狭心症の既往	PEG 2L	なし(検査時に凝血塊あり)	マロリーワイス症候群	内視鏡的止血術
39	樋口[36]	2013	75	男性	腹部不快感、便秘	胃癌で胃全摘後	PEG 1L、アルゼニド2錠	意識障害 発疹	アナフィラキシーショック、意識障害	アドレナリン投与など
40	大内[37]	2019	44	男性	便潜血陽性	松茸で蕁麻疹, 鮑の肝でアナフィラキシー	PEG 1L	上肢と顔面の膨疹 ショック	アナフィラキシーショック	アドレナリン投与など
41	菅野[38]	2012	69	男性	上行結腸がん精査	HT(ARB内服＋)HL 緑内障	経口リン酸Na	乏尿	急性腎不全	内科的治療
42	yamada[39]	2016	86	女性	スクリーニング	CKD HT(ARB内服＋)HL 変形性膝関節症(NSAIDs＋)	経口リン酸Na	全身倦怠感 乏尿	急性腎不全	内科的治療
43	安田[40]	2011	73	男性	サーベイランス	HT(ARB内服＋)	経口リン酸Na	なし	急性リン酸腎症	内科的治療(詳細不明)
44	山崎[41]	2016	85	女性	便秘	便秘症(酸化Mg内服中)	クエン酸Mg 68 g	心肺停止	高Mg血症、心肺停止	ICU管理、内科的治療
45	柿本[42]	2020	74	男性	便潜血陽性	なし	クエン酸Mg 1.8L	意識障害	低Na血症、意識障害	内科的治療
46	鈴木[43]	2015	82	男性	スクリーニング	胃癌 HT HL	PEG 2L	悪寒 発熱 血圧低下	敗血症性ショック、DIC	内科的治療
47	久野木[44]	2010	75	男性	大腸ポリープ切除	HT DM 脳梗塞の既往	ゴライテリー液 2L	血便	大腸憩室出血	内視鏡的止血術
48	中沢[45]	2016	75	男性	潰瘍性大腸炎再燃	潰瘍性大腸炎	クエン酸Mg 1.8L、センノシド 2錠	腹部膨満 腹痛	S状結腸捻転症	X線透視下 大腸内視鏡整復術
49	中路[46]	2006	64	男性	不明	慢性C型肝炎 慢性膵炎 HT	PEG 1L センノシド 2錠、 ピコスルファートNa 10ml	腹痛 血便	左鼠径ヘルニア嵌頓	用手整復
50	中川[47]	2012	63	男性	腹痛、嘔吐	なし	下剤(詳細不明)	嘔吐	左大腿ヘルニア嵌頓	腹腔鏡下ヘルニア修復術

PEG：ポリエチレングリコール電解質製剤、PEG-Asc：アスコルビン酸含有ポリエチレングリコール電解質製剤

表 2. 日本消化器内視鏡学会 消化器内視鏡関連の偶発症に関する第 6 回全国調査報告　腸管洗浄関連の偶発症 80 例のまとめ

case	年齢	性別	腸管洗浄剤等	原疾患	偶発症	転帰	case	年齢	性別	腸管洗浄剤等	原疾患	偶発症	転帰
1	68	男	ニフレック	なし	ショック	後遺症あり	41	65	男	ニフレック	大腸癌	腸閉塞	治癒軽快
2	84	男	ラキソベロン	大腸癌	腸閉塞、敗血症、 多臓器不全	死亡	42	72	女	ニフレック	大腸癌	腸閉塞	治癒軽快
3	69	女	ムーベン	S状結腸癌	腸閉塞	治癒軽快	43	58	男	ニフレック	下行結腸癌	腸閉塞	治癒軽快
4	75	女	ニフレック	なし	腸閉塞	治癒軽快	44	85	女	ニフレック	便潜血陽性	腸閉塞	治癒軽快
5	60	男	ニフレック	なし	腸閉塞	治癒軽快	45	71	男	ニフレック	なし	低ナトリウム血症	治癒軽快
6	61	男	ニフレック	なし	腸閉塞	治癒軽快	46	74	男	ニフレック	大腸癌	腸閉塞	治癒軽快
7	70	男	ムーベン	直腸がん	腸管穿孔	治癒軽快	47	76	女	不明	大腸腺腫	内服後の嘔吐	治癒軽快
8	80	男	ニフレック	便潜血陽性	腸閉塞	治癒軽快	48	50	男	ニフレック	下行結腸癌	腸閉塞	治癒軽快
9	70	女	ニフレック	便潜血陽性	腸閉塞	治癒軽快	49	83	男	ラキソベロン	慢性腎不全	虚血性腸炎	治癒軽快
10	70	男	ニフレック	便潜血陽性	腸閉塞	治癒軽快	50	84	男	浣腸	便潜血	腸管穿孔	治癒軽快
11	64	女	ニフレック	大腸憩室症	虚血性腸炎	治癒軽快	51	77	女	ラキソベロン	大腸癌疑い	虚血性腸炎	治癒軽快
12	65	女	ニフレック	便通異常(下痢、便秘)	腸閉塞	治癒軽快	52	68	男	ビジクリア	便潜血反応陽性	一過性健忘症	治癒軽快
13	66	男	ニフレック	大腸癌	嘔吐	治癒軽快	53	30	男	ニフレック	胃GIST	嘔吐による マロリーワイス症候群	治癒軽快
14	61	女	ニフレック	胃癌	嘔吐、頭痛、めまい	治癒軽快	54	40	女	マグコロール	大腸ポリープ	虚血性腸炎	治癒軽快
15	68	男	ニフレック	上行結腸癌	腸閉塞	治癒軽快	55	79	女	ニフレック	大腸ポリープ	誤嚥性肺炎	治癒軽快
16	60	男	ニフレック	大腸ポリープ	腸閉塞	治癒軽快	56	69	男	マグコロール	スクリーニング	虚血性腸炎	治癒軽快
17	70	男	ニフレック	大腸ポリープ	腸閉塞	治癒軽快	57	74	男	マグコロール	大腸腺腫	不明	治癒軽快
18	58	男	ニフレック	大腸ポリープ	気分不良、血圧低下、 迷走神経反射	治癒軽快	58	63	女	ラキソベロン	大腸腫瘍疑い	ショック	治癒軽快
19	86	男	マグコロール	S状結腸癌	腸閉塞	治癒軽快	59	57	男	シンラック	なし	腸閉塞	治癒軽快
20	76	男	ムーベン	直腸癌	腸閉塞	治癒軽快	60	76	女	ムーベン	間質性肺炎	低ナトリウム血症による 意識障害	治癒軽快
21	78	男	マグコロール	便秘	腸閉塞	治癒軽快	61	87	女	ニフレック	直腸脱	腸管穿孔	治癒軽快
22	54	男	グリセリン浣腸120ml	慢性腎不全	ふらつき、転倒	治癒軽快	62	84	男	ニフレック	盲腸癌	腸管穿孔	治癒軽快
23	89	女	ニフレック	大腸癌	腸閉塞	治癒軽快	63	80	女	マグコロール	直腸癌	腸閉塞	治癒軽快
24	64	女	ニフレック	大腸癌	腸閉塞	治癒軽快	64	75	男	マグコロール	直腸S状部癌	閉塞性大腸炎	治癒軽快
25	74	女	ムーベン	大腸癌	腸閉塞	治癒軽快	65	56	男	ニフレック	大腸癌	腸閉塞	治癒軽快
26	82	男	ムーベン	大腸癌	腸閉塞	治癒軽快	66	66	女	ニフレック	大腸癌	腸閉塞	治癒軽快
27	60	男	ニフレック	上部直腸癌	腸閉塞	治癒軽快	67	72	女	ニフレック	大腸癌	腸閉塞	治癒軽快
28	41	女	ニフレック	クローン病 回盲部切除後	嘔吐	治癒軽快	68	58	女	ニフレック	大腸癌	腸閉塞	治癒軽快
29	68	女	ニフレック	S状結腸癌、腸管狭窄	嘔吐	治癒軽快	69	74	男	ニフレック	大腸癌	腸閉塞	治癒軽快
30	82	女	ニフレック	貧血	過呼吸	治癒軽快	70	66	女	ニフレック	大腸癌	腸閉塞	治癒軽快
31	75	女	ニフレック	上行結腸癌	腸閉塞	治癒軽快	71	32	男	スクリット	痔瘻	迷走神経反射による失神	治癒軽快
32	61	女	ニフレック	高血圧症 下腹部痛	気分不良	治癒軽快	72	54	男	スクリット	下血 肝硬変	ふるえ	治癒軽快
33	63	女	ニフレック	大腸ポリープ	気分不良	治癒軽快	73	72	男	マグコロール	下行結腸癌	腸閉塞	治癒軽快
34	82	男	ニフレック	自己免疫性肝炎	嘔吐	治癒軽快	74	68	女	マグコロール	S状結腸癌	腸閉塞	治癒軽快
35	53	女	ニフレック	卵巣腫瘍	皮疹、嘔気	治癒軽快	75	75	女	マグコロール	虚血性腸炎	腸閉塞	治癒軽快
36	57	男	シンラック1本	なし	腸閉塞	治癒軽快	76	77	男	マグコロール	肛門管癌	低ナトリウム血症、呼吸停止	治癒軽快
37	77	男	マグコロール	直腸癌	腸閉塞	治癒軽快	77	72	男	マグコロール	なし	腸閉塞	治癒軽快
38	85	男	マグコロール	S状結腸捻転	腸閉塞	治癒軽快	78	87	男	マグコロール	なし	腸閉塞	治癒軽快
39	87	女	ニフレック	S状結腸癌	腸閉塞	治癒軽快	79	66	男	ニフレック	便秘症	腸閉塞	治癒軽快
40	55	女	ニフレック	なし	マロリーワイス症候群	治癒軽快	80	74	女	ニフレック	便秘症	腸閉塞	治癒軽快

表 3.「大腸内視鏡検査等の前処置に係わる死亡事例」報告のまとめ

	年齢	既往症、併存疾患	検査目的	腸管洗浄剤と下剤	偶発症	がんの有無
1	80 代		下痢	マグコロール 125ml、 ピコスルファートナトリウム 20mL	腸閉塞	S 状結腸がん疑い
2	70 代	普段から下剤を服用	便が細い	マグコロール P 50g	腸閉塞	直腸がん
3	70 代	普段から下剤を服用	大腸がん手術	マグコロール P 50g、 ピコスルファートナトリウム 10mL	脱水に伴う循環不全	遠位結腸がん
4	50 代	精神科病院入院中、意思疎通困難 向精神薬と下剤を長年服用	便秘、血便	ムーベン 1,300mL、ラキソベロン 20mL	腸閉塞	直腸がん
5	70 代	肺血栓塞栓症で入院中　　腹部 手術歴、パーキンソン病	便潜血陽性	モビプレップ 1,600mL、水 600mL、 ピコスルファートナトリウム 10mL	腸管穿孔	直腸がん疑い
6	70 代	膠原病で入院中	腫瘍マーカー高値	ピコスルファートナトリウム 10ml、 モビプレップ 900mL	糞便性腸閉塞	
7	80 代		便潜血陽性、貧血	マグコロール P 1,000mL、ヨーデル S 4 錠、 ガスコン 10mL、ピコスルファートナトリウム 10mL	腸閉塞	
8	80 代	腹部手術歴、認知機能低下	下腹部痛、排便困難感	ムーベン 2,000mL	腸閉塞、腸管穿孔	
9	60 代	化学療法、放射線療法中 自力での体動困難	下痢、黒色便	経管栄養チューブよりニフレック 1,800mL を注 入	嘔吐後の急性呼吸不全疑い	
10	80 代	普段から下剤を服用	右下腹部腫瘍疑い	ニフレック 2,000mL、ラキソベロン 10mL	誤嚥性肺炎、 誤嚥による気道閉塞疑い	
11	50 代	重症心身障害者、胃瘻造設 普段から下剤を服用	便潜血陽性、水様～粘液便	ムーベン 500 mL、ピコスルファートナトリウム ピアーレシロップ、モビプレップを注入	多臓器不全	粘膜下腫瘍 (横行結腸)
12	80 代	甲状腺がん多発転移 普段から下剤を服用	水様便	モビレップ、センノシド ピコスルファートナトリウム 10mL	呼吸困難、胸水による低酸素血症	S 状結腸がん疑い

2. 海外データ

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十分な前処置が不可欠であり、腸管洗浄度は大腸内視鏡検査の Quality indicator の一つである[参考 1)]。しかしながら、腸管洗浄剤の内服は負担の大きい処置であり、偶発症の報告も少なくない。Belsey らは、1950 年から 2007 年に報告があったリン酸ナトリウム (NaP)またはポリエチレングリコール (PEG)による前処置で発生した重篤な偶発症について、58 文献、131 例のシステマティックレビューを行っている[参考 2)]。今回は Belsey らがレビューした症例に加え、Belsey らの報告が引用された文献を追加検索し、腸管洗浄剤の偶発症についてまとめた。

1) 引用文献の抽出と採用基準

PubMed と Web of Science から Belsey らの報告が引用された文献を検索すると、PubMed から 33 文献、Web of Science から 57 文献が抽出された。重複研究をチェックし、最終的に 66 文献をレビューした。採用基準は、年齢、性別、下剤の種類、偶発症の内容、偶発症後の経過が明らかなものとした。偶発症は医療介入 (入院、手術など)を要する重篤なもののみ採用し、嘔気、嘔吐、腹痛、腹部膨満感などの軽微なものは除外した。また、消化管切除後の症例は除外した。

2) 個別研究の特徴

Belsey らの研究では 58 文献、13 例が報告されていた。そのうち採用基準を満たすものは 49 文献、7 例だった。新たに抽出した 66 文献からは 4 文献、5 例が採用基準を満たし、計 53 文献、77 例となった (**表 1**)[1-53]。研究デザインは、症例報告が 47 件、レビューが 5 件、副作用諮問委員会報告が 1 件だった。30 代以下の報告はわずか 5 例で、40 代 10 例、50 代 11 例、60 代 14 例、70 代 25 例、80 歳以 12 例であった。最年少は 5 歳、最高齢は 96 歳だった。性別は男性 32 例、女性 45 例であった。使用されていた下剤は NaP47 例、PEG30 例だった。併存疾患で多かったのは高血圧 17 例、慢性腎臓病 15 例、糖尿病 11 例であった (**表 2**)。一方で健常者が 24 例と、偶発症発生例の 31.2%を占めた。偶発症の延べ数では、痙攣が 26 例 (大発作 6 例を含む)と最も多く、続いて意識障害 19 例、ショック 16 例だった (**表 3**)。人工透析が実施された症例が 6 例、外科手術が行われた症例が 4 例見られた。偶発症による死亡は 15 例報告されており、死亡例は 60 代以下 5 例で、70 代 5 例、80 代 4 例、90 代 1 例と、70 歳以上が 2/3 を占め、性別は女性 9 例、男性 6 例だった (**表 4**)。死亡例における併存疾患で最も多かったのは糖尿病の 5 例で、続いて高血圧と慢性腎臓病が各々4 例だった。6 例は複数の併存疾患を抱えていた。一方で、健常者も 3 例存在した。

3) その他

急性リン酸腎症は NaP の経口摂取後に急性腎障害を引き起こす病態で、病理学的には尿細管へのリン酸カルシウム沈着、間質の繊維化などの特徴がある[参考 3)]。高齢者、高血圧、脱水、腎疾患、腎血流量や腎機能に影響を及ぼす薬剤 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、利尿薬、NSAIDs 等)の使用は、発症のリスクとされている。Belsey らは、26 症例の急性リン酸腎症報告例をレビューしていた (**表 5**)[54-60]。それによると、発症年齢は 40 代以下 3 例で、50 代 6 例、60 代 7 例、70 代 6 例、80 代 4 例であった。性別は女性 21 例、男性 5 例と女性が 80%以上を占めた。併存疾患は高血圧が 19 例(73%)、糖尿病が 6 例 (23%)に存在したが、糖尿病 6 例は全員高血圧を合併していた。内服薬はアンジオテンシン変換酵素阻害薬を 7 例 (27%)、アンジオテンシン受容体拮抗薬を 8 例(31%)、利尿薬、NSAIDs をそれぞれ 5 例 (19%)が内服していた。急性リン酸腎症を発症した症例は全例、前処置前のクレアチニン値と比較し最終クレアチニン値が高く、腎機能障害が残存していた。1 例で人工透析が実施されていた。

文献

1. Ahmed M, Raval P, Buganza G. Oral sodium phosphate catharsis and acute renal failure. Am J Gastroenterol 1996; 91(6): 1261-2. PMID:8651185
2. Aradhye S, Brensilver JM. Sodium phosphate-induced hypernatremia in an elderly patient: a complex pathophysiologic state. Am J Kidney Dis. 1991;18(5):609-11. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80660-3. PMID: 1951345
3. Atkinson RJ, Save V, Hunter JO. Colonic ulceration after sodium phosphate bowel preparation. Am J Gastroenterol. 2005;100(11):2603-5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00305_11.x. PMID: 16279928
4. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Electrolyte disturbances with oral phosphate bowel preparations. Australian adverse drug reactions bulletin. 1997; 16(1): 2.
5. Aydogan T, Kanbay M, Uz B, Kaya A, Isik A, Bozalan R, Erkman M, Akcay A. Fatal hyperphosphatemia secondary to a phosphosoda bowel preparation in a geriatric patient with normal renal function. J Clin Gastroenterol. 2006;40(2):177. doi: 10.1097/01.mcg.0000196408.60851.cf. PMID: 16394883
6. Azzam I, Kovalev Y, Storch S, Elias N. Life threatening hyperphosphataemia after administration of sodium phosphate in preparation for colonoscopy. Postgrad Med J. 2004 Aug;80(946):487-8. doi: 10.1136/pgmj.2003.017244. PMID: 15299162
7. Boivin MA, Kahn SR. Symptomatic hypocalcemia from oral sodium phosphate: a report of two cases. Am J Gastroenterol. 1998;93(12):2577-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00723.x. PMID: 9860431
8. Campisi P, Badhwar V, Morin S, Trudel JL. Postoperative hypocalcemic tetany caused by fleet 248ingapor-soda preparation in a patient taking alendronate sodium: report of a case. Dis Colon Rectum. 1999;42(11):1499-501. doi: 10.1007/BF02235055. PMID: 10566542
9. Escalante CP, Weiser MA, Finkel K. Hyperphosphatemia associated with phosphorus-containing laxatives in a patient with chronic renal insufficiency. South Med J. 1997;90(2):240-2. doi: 10.1097/00007611-199702000-00017. PMID: 9042182
10. Fass R, Do S, Hixson LJ. Fatal hyperphosphatemia following fleet phospo-soda in a patient with colonic ileus. Am J Gastroenterol. 1993;88(6):929-32. PMID: 8503390
11. Filho AJ, Lassman MN. Severe hyperphosphatemia induced by a phosphate-containing oral laxative. Ann Pharmacother. 1996;30(2):141-3. doi: 10.1177/106002809603000206. PMID: 8835046
12. Fine A, Patterson J. Severe hyperphosphatemia following phosphate administration for bowel preparation in patients with renal failure: two cases and a review of the literature. Am J Kidney Dis. 1997;29(1):103-5. doi: 10.1016/s0272-6386(97)90015-9. PMID: 9002537
13. Frizelle FA, Colls BM. Hyponatremia and seizures after bowel preparation: report of three cases.

Dis Colon Rectum 2005; 48(2): 393-6. PMID: 15812590

14. Hill AG, Parry BR. Hypokalaemia following bowel cleansing with sodium phosphate. N Z Med J. 1996;109(1029):347. PMID: 8862361
15. Hookey LC, Vanner S. Recognizing the clinical contraindications to the use of oral sodium phosphate for colon cleansing: a case study. Can J Gastroenterol. 2004;18(7):455-8. doi: 10.1155/2004/787515. PMID: 15229748
16. Kirschbaum B. The acidosis of exogenous phosphate intoxication. Arch Intern Med. 1998;158(4):405-8. doi: 10.1001/archinte.158.4.405. PMID: 9487238
17. Ma KK, Ng CS, Mui LM, Chan KC, Ng EK, Chung SC. Severe hyperphosphatemia and hypocalcemia following sodium phosphate bowel preparation: a forgotten menace. Endoscopy. 2003;35(8):717. doi: 10.1055/s-2003-41507. PMID: 12929079
18. Mackey AC, Shaffer D, Prizont R. Seizure associated with the use of visicol for colonoscopy. N Engl J Med. 2002;346(26):2095; doi: 10.1056/NEJM200206273462619. PMID: 12087153
19. McConnell TH. Fatal hypocalcemia from phosphate absorption from laxative preparation. JAMA. 1971; 216(1): 147-8. PMID: 5107894
20. Mishra R, Kaufman D, Mattern J 3rd, Dutta SK. Severe hyperphosphatemia and hypocalcemia caused by bowel preparation for colonoscopy using oral sodium phosphate in end-stage renal disease. Endoscopy. 2005;37(12):1259-60. doi: 10.1055/s-2005-921155. PMID: 16329033
21. Mok MM, Yip T, Lui SL, Chan DT, Lai KN, Lo WK. Severe hypocalcaemia and hyperphosphataemia caused by oral sodium phosphate fleet solution in a haemodialysis patient after parathyroidectomy. NDT Plus. 2011;4(4):248-50. doi: 10.1093/ndtplus/sfr070. PMID: 25949493
22. Woo YM, Crail S, Curry G, Geddes CC. A life threatening complication after ingestion of sodium phosphate bowel preparation. BMJ. 2006;333(7568):589-90. doi: 10.1136/bmj.333.7568.589. PMID: 16974014
23. Orias M, Mahnensmith RL, Perazella MA. Extreme hyperphosphatemia and acute renal failure after a phosphorus-containing bowel regimen. Am J Nephrol. 1999;19(1):60-3. doi: 10.1159/000013427. PMID: 10085452
24. Shaoul R, Wolff R, Seligmann H, Tal Y, Jaffe M. Symptoms of hyperphosphatemia, hypocalcemia, and hypomagnesemia in an adolescent after the oral administration of sodium phosphate in preparation for a colonoscopy. Gastrointest Endosc. 2001;53(6):650-2. doi: 10.1067/mge.2001.112712. PMID: 11323597
25. Sutters M, Gaboury CL, Bennett WM. Severe hyperphosphatemia and hypocalcemia: a dilemma in patient management. J Am Soc Nephrol. 1996;7(10):2056-61. PMID: 8915965
26. Tan HL, Liew QY, Loo S, Hawkins R. Severe hyperphosphataemia and associated electrolyte and metabolic derangement following the administration of sodium phosphate for bowel

preparation. Anaesthesia. 2002;57(5):478-83. doi: 10.1046/j.0003-2409.2001.02519.x. PMID: 11966559

27. Ullah N, Yeh R, Ehrinpreis M. Fatal hyperphosphatemia from a phosphosoda bowel preparation. J Clin Gastroenterol. 2002;34(4):457-8. doi: 10.1097/00004836-200204000-00017. PMID: 11907363
28. Vukasin P, Weston LA, Beart RW. Oral fleet 250 ingapor-soda laxative-induced hyperphosphatemia and hypocalcemic tetany in an adult: report of a case. Dis Colon Rectum. 1997;40(4):497-9. doi: 10.1007/BF02258399. PMID: 9106703
29. Wechsler A, Schneider R, Sapojnikov M, Zamir D, Polyshuk I, Yagil Y. Bowel cleansing in patients with chronic renal failure:an often overlooked hazard. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(4):1133-4. doi: 10.1093/ndt/gfi283. PMID: 16332698
30. Zipser RD, Bischel MD, Abrams DE. Hypocalcemic tetany due to sodium phosphate ingestion in acute renal failure. Nephron. 1975; 14(5): 378-81. PMID: 1134613
31. Argent A, Hatherill M, Reynolds L, Purves L. Fulminant pulmonary oedema after administration of a balanced electrolyte polyethylene glycol solution. Arch Dis Child. 2002; 86(3): 209. doi: 10.1136/adc.86.3.209. PMID: 11861247
32. Ayus JC, Levine R, Arieff AI. Fatal dysnatraemia caused by elective colonoscopy. BMJ. 2003; 326(7385): 382-4. doi: 10.1136/bmj.326.7385.382. PMID: 12586675
33. Baeg MK, Park JM, Ko SH, Min GJ, Lee KJ, Yang JH, Lim CH, Kim SW, Choi MG. Seizures due to hyponatremia following polyethylene glycol preparation: a report of two cases. Endoscopy. 2013; 45 Suppl 2 UCTN: E269-70. doi: 10.1055/s-0033-1344568. PMID: 24008460
34. Bergeron E, Ouellette D, Dubé S, Beauchamp G. Bowel preparation with polyethylene glycol electrolyte lavage solution is potentially hazardous in patients with carcinoma of the cardia: a case report. Can J Surg. 1997; 40(6): 456-8. PMID: 9416256
35. Brinberg DE, Stein J. Mallory-Weiss tear with colonic lavage. Ann Intern Med. 1986 ;104(6):894-5. doi: 10.7326/0003-4819-104-6-894_2. PMID: 3706948
36. Brullet E, Moron A, Calvet X, Frias C, Sola J. Urticarial reaction to oral polyethylene glycol electrolyte lavage solution. Gastrointest Endosc. 1992; 38(3): 400-1. doi: 10.1016/s0016-5107(92)70454-4. PMID: 1607106
37. Denham D, Diaz JD. Polyethylene glycol (PEG-3350)-induced anaphylaxis: a case report. South Med J. 1992; 85: 3S-5.
38. Eisen GM, Jowell PS. Esophageal perforation after ingestion of colon lavage solution. Am J Gastroenterol. 1995; 90(11): 2074. PMID: 7485041
39. Franga DL, Harris JA. Polyethylene glycol-induced pancreatitis. Gastrointest Endosc. 2000; 52(6): 789-91. doi: 10.1067/mge.2000.109718. PMID: 11115922
40. Gabel A, Müller S. Aspiration: a possible severe complication in colonoscopy preparation of

elderly people by orthograde intestine lavage. Digestion. 1999; 60(3): 284-5. doi: 10.1159/000007672. PMID: 10343144

41. Granberry MC, White LM, Gardner SF. Exacerbation of congestive heart failure after administration of polyethylene glycol-electrolyte lavage solution. Ann Pharmacother. 1995; 29(12): 1232-35. doi: 10.1177/106002809502901208. PMID: 8672827
42. Hroncich ME. Colonoscopy preparation complicated by Mallory-Weiss tear. South Med J. 1992; 85(3): 328. doi: 10.1097/00007611-199203000-00021. PMID: 1546360
43. Ko SH, Lim CH, Kim JY, Kang SH, Baeg MK, Oh HJ. Case of inappropriate ADH syndrome: hyponatremia due to polyethylene glycol bowel preparation. World J Gastroenterol. 2014; 20(34): 12350-4. doi: 10.3748/wjg.v20.i34.12350. PMID: 25232272
44. Kubo K, Kimura N, Matsuda S, Tsuda M, Kato M. Colonic diverticular bleeding associated with bowel cleansers before colonoscopy. Case Rep Gastroenterol. 2020; 14(1): 150-5. doi: 10.1159/000507015. PMID: 32355484
45. Marschall HU, Bartels F. Life-threatening complications of nasogastric administration of polyethylene glycol-electrolyte solutions (Golytely) for bowel cleansing. Gastrointest Endosc. 1998; 47(5): 408-10. doi: 10.1016/s0016-5107(98)70229-9. PMID: 9609437
46. McBride MA, Vanagunas A. Esophageal perforation associated with polyethylene glycol electrolyte lavage solution. Gastrointest Endosc. 1993; 39(6): 856-7. doi: 10.1016/s0016-5107(93)70290-4. PMID: 8293924
47. Nagler J, Poppers D, Turetz M. Severe hyponatremia and seizure following a polyethylene glycol-based bowel preparation for colonoscopy. J Clin Gastroenterol. 2006; 40(6): 558-9. doi: 10.1097/00004836-200607000-00017. PMID: 16825941
48. Pham T, Porter T, Carroll G. A case report of Boerhaave's syndrome following colonoscopy preparation. Med J Aust. 1993; 159(10): 708. doi: 10.5694/j.1326-5377.1997.tb125047.x. PMID: 8232021
49. Raymond PL. Mallory-Weiss tear associated with polyethylene glycol electrolyte lavage solution. Gastrointest Endosc. 1991; 37(3): 410-1. doi: 10.1016/s0016-5107(91)70760-8. PMID: 2071009
50. Santoro MJ, Chen YK, Collen MJ. Polyethylene glycol electrolyte lavage solution-induced Mallory-Weiss tears. Am J Gastroenterol. 1993; 88(8): 1292-3. PMID: 8338109
51. Schröppel B, Segerer S, Keuneke C, Cohen CD, Schlöndorff D. Hyponatremic encephalopathy after preparation for colonoscopy. Gastrointest Endosc. 2001; 53(4): 527-9. doi: 10.1067/mge.2001.113274. PMID:11275905
52. Schuman E, Balsam PE. Probable anaphylactic reaction to polyethylene glycol electrolyte lavage solution. Gastrointest Endosc. 1991; 37(3): 411. doi: 10.1016/s0016-5107(91)70761-x. PMID: 2071010
53. Stollman N, Manten HD. Angioedema from oral polyethylene glycol electrolyte lavage solution.

Gastrointest Endosc. 1996; 44(2): 209-10. doi: 10.1016/s0016-5107(96)70150-5. PMID: 8858338

54. Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P. Acute phosphate nephropathy and renal failure. N Engl J Med. 2003; 349(10): 1006-7. doi: 10.1056/NEJM200309043491020. PMID: 12954755
55. Markowitz GS, Nasr SH, Klein P, Anderson H, Stack JI, Alterman L, Price B, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Renal failure due to acute nephrocalcinosis following oral sodium phosphate bowel cleansing. Hum Pathol. 2004; 35(6): 675-84. doi: 10.1016/j.humpath.2003.12.005. PMID: 15188133
56. Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(11): 3389-96. doi: 10.1681/ASN.2005050496. PMID: 16192415
57. Markowitz GS, Whelan J, D'Agati VD. Renal failure following bowel cleansing with a sodium phosphate purgative. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20(4): 850-1. doi: 10.1093/ndt/gfh718. PMID: 15772276
58. Gonlusen G, Akgun H, Ertan A, Olivero J, Truong LD. Renal failure and nephrocalcinosis associated with oral sodium phosphate bowel cleansing: clinical patterns and renal biopsy findings. Arch Pathol Lab Med. 2006; 130(1): 101-6. doi: 10.5858/2006-130-101-RFANAW. PMID: 16390223
59. Aasebø W, Scott H, Ganss R. Kidney biopsies taken before and after oral sodium phosphate bowel cleansing. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22(3): 920-2. doi: 10.1093/ndt/gfl694. PMID: 17138571
60. Ma RC, Chow CC, Yeung VT, So WY, Kong AP, Tong PC, Cockram CS, Chan JC. Acute renal failure following oral sodium phosphate bowel preparation in diabetes. Diabetes Care. 2007; 30(1): 182-3. doi: 10.2337/dc06-2040. PMID: 17192360

參考文獻

1. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb JG 2nd, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Wani S, Weinberg DS. Quality indicators for colonoscopy. Am J Gastroenterol. 2015; 110(1): 72-90. doi: 10.1038/ajg.2014.385. PMID: 25448873
2. 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
3. Ori Y, Herman M, Tobar A, Chernin G, Gafter U, Chagnac A, Izhak OB, Korzets A. Acute phosphate nephropathy-an emerging threat. Am J Med Sci. 2008; 336(4): 309-14. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318167410c. PMID: 18854672

表 1. 前処置偶発症報告のまとめ

著者	発行年	年齢	性別	併存疾患	下剤	量	偶発症	経過
Ahmed[1)]	1996	77	F	健常者	NaP	45ml	ショック、意識障害、急性腎障害	生存
Aradhye[2)]	1991	96	F	認知症	NaP	45ml+emema×2	意識障害、ショック	生存
Atkinson[3)]	2005	48	M	過敏性腸症候群	NaP	不明	潰瘍(直腸～S 状結腸)	生存
Australian ADR[4)]	1997	77	F	不明	NaP	90ml	脱水、低 Na/K/Ca 血症	死亡
Australian ADR[4)]	1997	90	M	不明	NaP	correct dose	急性腎障害、つま先壊疽	死亡
Australian ADR[4)]	1997	49	F	慢性腎臓病	NaP	90ml	知覚障害、手根痙攣	生存(透析施行)
Aydogan[5)]	2006	82	F	健常者	NaP	90ml (single dose)	高 P 血症	死亡
Azzam[6)]	2004	79	F	糖尿病、慢性腎臓病、肝硬変	NaP	90ml+enema×2	意識障害、ショック、急性腎障害	生存(透析施行)
Boivin[7)]	1998	43	F	多発性硬化症、一過性脳虚血発作	NaP	90ml+enema	末梢/口周囲の知覚障害、心房細動	生存
Boivin[7)]	1998	77	F	慢性腎臓病、高血圧	NaP	90ml	末梢知覚障害、手足痙攣	生存
Campisi[8)]	1999	24	F	クローン病	NaP	90ml	末梢/口周囲の知覚障害、手足痙攣	生存
Escalante[9)]	1997	41	F	慢性腎臓病	NaP	90ml+PEG4L+enema	口周囲の知覚障害、手根痙攣、急性腎障害	生存
Fass[10)]	1993	64	M	糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患	NaP	240ml+PEG4L	腸閉塞、高 P 血症、ショック	死亡
Filho[11)]	1996	84	F	慢性閉塞性肺疾患	NaP	340ml	意識障害、末梢知覚障害	生存
Fine[12)]	1997	84	F	高血圧、冠動脈疾患、腎摘出後	NaP	270ml over 4 days	意識障害、痙攣、片麻痺、急性腎障害	死亡
Fine[12)]	1997	80	M	慢性腎臓病(腹膜透析)	NaP	225ml	意識障害、ショック、心房細動、構音障害	生存(透析施行)
Frizelle[13)]	2005	27	F	うつ病	NaP	90ml	痙攣大発作	生存

Frizelle[13]	2005	75	F	高血圧	NaP	90ml	痙攣大発作	生存
Hill[14]	1996	79	F	健常者	NaP	90ml	ショック、心房細動	生存
Hookey[15]	2004	69	F	高血圧、冠動脈疾患、心不全	NaP	180ml	末梢/口周囲の知覚障害、手根痙攣	生存
Hookey[15]	2004	38	M	慢性腎臓病	NaP	90ml+enema	口周囲の知覚障害、手根痙攣、心筋梗塞	生存
Hookey[15]	2004	49	M	健常者	NaP	90ml	末梢/顔面の知覚障害	生存
Hookey[15]	2004	54	M	慢性腎臓病(血液透析)	NaP	90ml	末梢/口周囲の知覚障害、ショック	生存
Kirschbaum[16]	1998	74	F	糖尿病	NaP	Enema orally	意識障害、膵炎	生存(透析施行)
Ma[17]	2003	74	F	健常者	NaP	90ml (single dose)	末梢/口周囲の知覚障害、手根痙攣、筋肉痙攣、テタニー	生存
Mackey[18]	2002	55	F	健常者	NaP	40 tablets	痙攣大発作	生存
Mackey[18]	2002	57	F	健常者	NaP	40 tablets	痙攣大発作	生存
Mackey[18]	2002	46	F	健常者	NaP	20 tablets	痙攣大発作	生存
Mackey[18]	2002	54	M	健常者	NaP	40 tablets	痙攣大発作	生存
McConnell[19]	1971	48	F	健常者	NaP	不明	意識障害、ショック	死亡
Mishra[20]	2005	51	F	慢性腎臓病(腹膜透析)	NaP	90ml	口周囲の知覚障害、全身脱力	生存
Mok[21]	2011	69	M	慢性腎臓病(血液透析)	NaP	45mL	手足の痙攣	生存
Woo[22]	2006	64	M	慢性腎臓病(血液透析)	NaP	不明	全身知覚障害、手足痙攣、開口障害	生存
Orias[23]	1999	76	M	高血圧	NaP	225ml	急性腎障害	生存(透析施行)
Shaoul[24]	2001	17	M	クローン病	NaP	90ml	末梢知覚障害、手足痙攣、構音障害	生存
Sutters[25]	1996	71	M	高血圧、慢性閉塞性肺疾患	NaP	Enema orally	手足痙攣、構音障害、テタニー	生存(透析施行)
Tan[26]	2002	66	F	肺炎	NaP	180ml+PEG 1L	意識障害、ショック、痙攣、橋中心髄鞘崩壊症	死亡

Tan[26)]	2002	73	F	高血圧、糖尿病	NaP	90ml+emema	意識障害、ショック	死亡
Tan[26)]	2002	82	F	健常者	NaP	180ml+enema×5	意識障害、ショック、痙攣	死亡
Tan[26)]	2002	52	F	健常者	NaP	360ml (over 3 days)	麻酔からの回復遅延	生存
Tan[26)]	2002	75	F	糖尿病、高血圧、冠動脈疾患	NaP	180ml	ショック、意識障害、膵炎	生存
Tan[26)]	2002	86	F	慢性腎臓病	NaP	180ml	麻酔からの回復遅延、急性腎障害	生存(腎障害残存)
Ullah[27)]	2002	55	M	糖尿病、高血圧、腎移植後	NaP	90ml (single dose)	肺うっ血	死亡
Vukasin[28)]	1997	69	F	健常者	NaP	180ml	意識障害、痙攣、急性腎障害	生存
Wechsler[29)]	2006	84	F	慢性腎臓病	NaP	90ml (single dose)	意識障害、ショック、痙攣	死亡
Wechsler[29)]	2006	73	M	慢性腎臓病	NaP	180ml	意識障害、ショック、心筋梗塞	死亡
Zipser[30)]	1975	41	M	アルコール性膵炎	NaP	180ml	意識障害、末梢/口周囲の知覚障害、手足痙攣	生存
Argent[31)]	2002	5	M	健常者	PEG	不明	誤飲、肺うっ血	生存
Ayus[32)]	2003	51	M	糖尿病、慢性腎臓病	PEG	4L	痙攣、不整脈	死亡
Ayus[32)]	2003	73	M	糖尿病、慢性腎臓病	PEG	4L	意識障害、ショック	死亡
Ayus[32)]	2003	62	F	高血圧	PEG	4L	痙攣	生存
Baeg[33)]	2013	65	F	乳がん、甲状腺切除後	PEG	4L	低 Na 血症	生存
Baeg[33)]	2013	70	F	高血圧	PEG	4L+水 3L	低 Na 血症	生存
Bergeron[34)]	1997	60	M	食道がん	PEG	不明	マロリーワイス症候群	生存
Brinberg[35)]	1986	78	F	健常者	PEG	不明	マロリーワイス症候群	生存
Brullet[36)]	1992	86	F	健常者	PEG	不明	蕁麻疹	生存
Denham[37)]	1992	44	F	健常者	PEG	不明	浮腫、呼吸苦	生存
Eisen[38)]	1995	79	M	健常者	PEG	不明	食道穿孔	生存(外科手術施行)
Franga[39)]	2000	75	F	高血圧、末梢動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患	PEG	不明	急性膵炎	生存

Gabel[40]	1999	79	F	認知症	PEG	不明	誤飲、肺炎、脳卒中	生存(後遺症残存)
Granberry[41]	1995	45	F	糖尿病、冠動脈疾患、心不全	PEG	不明	呼吸苦、四肢浮腫	生存
Hroncich[42]	1992	62	M	糖尿病、高血圧	PEG	不明	マロリーワイス症候群	生存
Hroncich[42]	1992	72	M	健常者	PEG	不明	マロリーワイス症候群	生存
Ko[43]	2014	69	F	糖尿病、脂質異常症	PEG	4L	低 Na 血症	生存
Kubo[44]	2020	55	M	高血圧、脳梗塞	PEG	2L	憩室出血	生存(外科手術施行)
Marschall[45]	1998	78	F	直腸がん	PEG	不明	誤飲、肺炎	死亡
Marschall[45]	1998	80	F	高血圧、冠動脈疾患、心不全、溶血性貧血	PEG	不明	誤飲、肺うっ血	生存
Marschall[45]	1998	59	M	健常者	PEG	不明	誤飲、肺うっ血	生存
McBride[46]	1993	83	M	健常者	PEG	不明	食道裂創	生存(外科手術施行)
Nagler[47]	2006	73	F	甲状腺機能低下症、うつ病	PEG	4L	意識障害、痙攣	生存
Pham[48]	1993	63	M	健常者	PEG	不明	食道裂創	生存(外科手術施行)
Raymond[49]	1991	65	M	健常者	PEG	不明	マロリーワイス症候群	生存
Santoro[50]	1993	66	M	不明	PEG	不明	マロリーワイス症候群	生存
Santoro[50]	1993	73	M	不明	PEG	不明	マロリーワイス症候群	生存
Schröppel [51]	2001	59	F	健常者	PEG	3L	意識障害	生存
Schuman[52]	1991	70	M	不明	PEG	不明	気管支痙攣、ショック	生存
Stollman[53]	1996	70	M	高血圧	PEG	不明	血管性浮腫	生存

NaP：リン酸ナトリウム、PEG：ポリエチレングリコール

表 2.併存疾患の内訳

併存疾患	件数	併存疾患	件数
健常者	24	乳がん	1
高血圧	17	食道がん	1
慢性腎臓病	15 (血液透析 3、腹膜透析 2)	甲状腺機能低下	1
糖尿病	11	甲状腺切除後	1
冠動脈疾患	6	腎摘出後	1
慢性閉塞性肺疾患	4	腎移植後	1
心不全	3	肝硬変	1
うつ病	2	脂質異常症	1
クローン病	2	末梢動脈疾患	1
認知症	2	溶血性貧血	1
脳梗塞	1	多発性硬化症	1
直腸がん	1	アルコール性膵炎	1
肺炎	1	過敏性腸症候群	1

表 3. 偶発症の内訳

偶発症	件数	偶発症	件数
痙攣	26(大発作 6)	呼吸苦	2
意識障害	19	テタニー	2
ショック	16	麻酔からの回復遅延	2
知覚障害	15	食道穿孔	1
食道裂創	9 (マロリーワイス症候群 7)	大腸潰瘍	1
急性腎障害	8	片麻痺	1
誤飲	5	橋中心髄鞘崩壊症	1
肺うっ血	4	気管支痙攣	1
低 Na 血症	4	つま先の壊疽	1
不整脈	4(心房細動 3)	脳卒中	1
膵炎	3	蕁麻疹	1
構音障害	3	開口障害	1
浮腫	3	脱水	1
心筋梗塞	2	全身脱力	1
肺炎	2	腸閉塞	1
高 P 血症	2		

表 4. 死亡例の報告

症例 No	年齢	性別	下剤の種類	下剤の量	併存疾患	偶発症
1	48	F	NaP	不明	健常者	意識障害、ショック
2	51	M	PEG	4L	糖尿病、慢性腎臓病	痙攣、不整脈
3	55	M	NaP	90mL	糖尿病、高血圧、腎移植後	肺うっ血
4	64	M	NaP	240mL+PEG4L	糖尿病、高血圧、COPD、冠動脈疾患	腸閉塞、高 P 血症、ショック
5	66	F	NaP	180mL+PEG1L	肺炎	意識障害、ショック、痙攣、橋中心髄鞘崩壊
6	73	M	PEG	4L	糖尿病、慢性腎臓病	意識障害、ショック
7	73	M	NaP	180mL	慢性腎臓病	意識障害、ショック、心筋梗塞
8	73	F	NaP	90mL+enema	糖尿病、高血圧	意識障害、ショック
9	77	F	NaP	90mL	不明	脱水、低 Na/K/Ca 血症
10	78	F	PEG	不明	直腸がん	誤飲、肺炎
11	82	F	NaP	180mL+注腸 5 回	健常者	意識障害、ショック、痙攣
12	82	F	NaP	90mL	健常者	高 P 血症
13	84	F	NaP	270mL	腎摘出後、高血圧、冠動脈疾患	意識障害、痙攣、片麻痺、急性腎障害
14	84	F	NaP	90mL	慢性腎臓病	意識障害、ショック、痙攣
15	90	M	NaP	不明	不明	急性腎障害、つま先壊疽

表 5. 急性リン酸腎症報

著者	発行年	年齢	性別	高血圧	糖尿病	ACE-I	ARB	利尿薬	NSAIDs	量	前処置前 Cr 値 (mg/dL)	最終 Cr 値 (mg/dL)	透析実施
Desmeules[54]	2003	71	F							90ml	1	1.7	
Markowitz[55]	2004	55	F	○	○		○	○		90ml	0.6	3.5	
Markowitz[55]	2004	64	F	○	○	○		○		90ml	0.9	3.3	
Markowitz[55]	2004	76	F	○			○			90ml	0.9	3.7	○
Markowitz[55]	2004	69	M	○			○			90ml	1.2	8.5	
Markowitz[55]	2004	82	M	○						120ml +注腸	0.9	4.3	
Markowitz[56]	2005	43	F	○	○	○		○	○	90ml	0.9	1.8	
Markowitz[56]	2005	51	F	○					○	90ml	0.9	2.1	
Markowitz[56]	2005	82	F	○			○	○		90ml	1.1	3.1	
Markowitz[56]	2005	74	F	○			○			90ml	1.5	3	
Markowitz[56]	2005	76	F	○			○			90ml	0.9	2.1	
Markowitz[56]	2005	53	M	○			○			90ml	1	1.3	
Markowitz[56]	2005	66	F	○	○	○				90ml	1.4	3.4	
Markowitz[56]	2005	57	F	○		○				90ml	0.7	2.7	
Markowitz[56]	2005	64	F	○		○				90ml	0.9	1.8	
Markowitz[56]	2005	69	F	○		○				90ml	1.3	ESRD	
Markowitz[56]	2005	39	F							90ml	0.7	2.7	
Markowitz[56]	2005	57	F							90ml	1	1.5	
Markowitz[56]	2005	62	F							90ml	0.9	3.4	
Markowitz[56]	2005	79	F							90ml	0.7	2.8	
Markowitz[56]	2005	81	F							90ml	0.9	2.6	
Markowitz[57]	2005	44	M	○		○			○	32 錠	1.7	2.2	
Gonlusen[58]	2006	56	F							90ml	0.8	1.6	
Aasebø [59]	2007	69	F	○			○	○	○	90ml	0.8	1.7	
Ma[60※]	2007	80	F	○	○				○	不明	0.9	1.1	
Ma[60※]	2007	75	M	○	○					不明	0.9	1.3	

ACE-I：アンジオテンシン変換酵素阻害薬、ARB：アンジオテンシン受容体拮抗薬、
NSAIDs：非ステロイド性抗炎症薬、Cr：クレアチニン、ESRD：末期腎疾患
※Creatinine (mg/dL)=Creatinine (μmol/L)/88.4 で換算

VIII-9. CQ4_2. 不利益：検査偶発症

1. 内視鏡検査に伴う偶発症

1) 個別研究

Ovid、Embase、医中誌データベースから、大腸内視鏡検査時の各種有害事象を表す検索ワードをもとにスクリーニングし、無症状者を対象とする文献を採用した。採用文献は 13 件あった (**表 1**)。対象がすべて無症状者[1~6]と無症状者をサブデータから抽出し採用したもの[7~13]があった。発行年は、2002 年から 2021 年にわたっていた。国別では、アメリカ 4 件、ドイツ 3 件、日本 2 件、イタリア・台湾・カナダ・ノルウェーから各 1 件報告された。

対象数は、最小 860 例、最大 1,981,902 例であった。対象者の年齢分布は、19 歳から 85 歳であった。また、平均年齢で示したものが 3 件あった。評価の項目は、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)の発生率としている文献が多かった。

死亡率の報告があったものは 5 件であり、内視鏡検査に起因する死亡率は、最小 0%から最大 0.03%であった。Pox らの報告[5]では、対象数 1,981,902 例のうち死亡は 2 例で、いずれも脳心血管疾患が原因であった。Rutter らの報告[8]では、対象数 38,472 例のうち死亡は 12 例であったが、死因の詳細は不明であった。Yoshida らの報告[12]でも、対象数 341,852 例のうち死亡者が 1 例存在したが、死因の記載はなかった。

穿孔率の報告は 11 件あり、最小 0%から最大 0.08%であった。出血率の報告は 12 件あり、最小 0%から最大 0.4%であった。日本から報告された 2 件の穿孔率と出血率を比較すると Saito ら[11]は 0.014%、0.148%、Yoshida ら[12]は 0.0032%、0.0059%と、いずれも差が認められた。しかしながら、対象の平均年齢が Saito らは 64.1±13.2 歳に対し、Yoshida らは 49.6±11.7 歳と若く、偶発症発生率に影響した可能性がある。 Rutter らは、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 75-84 歳で 3 倍高いと報告している[8]。

疼痛率の報告は 6 件あり、最小 0.14%から最大 8.5%であった。疼痛の評価法は、VRS (Verbal Rating Scale)が多かった。Senore らの報告[2]は、moderate と severe の合計で疼痛率が 8.5% (128/1502=sigmoidoscopy, 102/1198=colonoscopy)であった。また、 Lee らは鎮静群と無鎮静群の VRS を比較しており、鎮静群では無痛 52.2%、軽度 36.0%、中等度 11.6%、重度 0.2%、無鎮静群では無痛 46.2%、軽度 36.1%、中等度 16.8%、重度 0.9%と、無鎮静群のほうが痛みを感じていた[3]。

心イベント率の報告は 5 件あり、最小 0.004%、最大 0.99%であった。

2) メタアナリシス

Lin JS らは、スクリーニング大腸内視鏡検査における偶発症のメタアナリシスを行っている。重症出血は 20 研究、穿孔は 26 研究が採用されており、大腸内視鏡検査 10,000 件あ

たりの偶発症発生数は、重症出血が 14.6 例 (95%CI: 9.4-19.9；n=5,172,508)、穿孔が 3.1 例 (95%CI: 2.3-4.0；n=5,372,600)と報告していた[参考 1)]。

3) 国内統計

日本消化器内視鏡学会 Japan Endoscopy Database (JED) Project 委員会が、内視鏡診療の全国集計ビックデータとして、内視鏡で診断される消化器がん数、治療件数、偶発症数などを公開し、医療水準の標準化、地域・国単位での比較を可能とする白書を報告した[参考 2)]。偶発症は、内視鏡非治療例と内視鏡治療例に分けて報告されていた。2020 年 1 年間で、内視鏡非治療例における手技中偶発症は検査数 201,509 例中 479 例で 0.24%であった (**表 2**)。偶発症の主な内訳は、出血 346 例 (72.2%)で出血率は 0.17%、穿孔 40 例 (8.4%)で穿孔率は 0.02%、心肺イベント 27 例 (5.6%)で心肺イベント率は 0.01%であった。また、手技後偶発症は検査数 201,509 例中 48 例で 0.02%であった。偶発症の主な内訳は、出血 37 例(77.1%)で出血率は 0.02%、穿孔 4 例 (8.3%)で穿孔率は 0.002%であった。一方、内視鏡治療例の手技中偶発症は検査数 77,977 例中 807 例で 1.03%であった。偶発症の主な内訳は、出血 685 例 (84.9%)で出血率は 0.88%、穿孔 66 例 (8.2%)で穿孔率は 0.08%、心肺イベント 10 例 (1.2%)で心肺イベント率は 0.01%であった。手技後偶発症については、検査数 77,977 例中 82 例で 0.11%であった。偶発症の主な内訳は、出血 72 例 (87.8%)で出血率は 0.09%、穿孔 4 例 (4.9%)で穿孔率は 0.005%であった。出血発生率、穿孔発生率は、手技中も手技後も内視鏡治療例が高かった。

文献

1. Zwink N, Holleczek B, Stegmaier C, Hoffmeister M, Brenner H. Complication rates in colonoscopy screening for cancer. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(18):321-7. doi: 10.3238/arztebl.2017.0321. PMID: 28587708
2. Senore C, Ederle A, Fantin A, Andreoni B, Bisanti L, Grazzini G, Zappa M, Ferrero F, Marutti A, Giuliani O, Armaroli P, Segnan N. Acceptability and side-effects of colonoscopy and sigmoidoscopy in a screening setting. J Med Screen. 2011;18(3):128-34. doi: 10.1258/jms.2011.010135. PMID: 22045821
3. Lee YC, Wang HP, Chiu HM, Lin CP, Huang SP, Lai YP, Wu MS, Chen MF, Lin JT. Factors determining post-colonoscopy abdominal pain: prospective study of screening colonoscopy in 1000 subjects. J Gastroenterol Hepatol. 2006; 21(10):1575-80. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04145.x. PMID: 16928219
4. Nelson DB, McQuaid KR, Bond JH, Lieberman DA, Weiss DG, Johnston TK. Procedural success and complications of large-scale screening colonoscopy. Gastrointest Endosc. 2002;55(3):307-14. doi: 10.1067/mge.2002.121883. PMID: 11868001

5. Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, Theilmeier A, Von Stillfried D, Schmiegel W. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. Gastroenterology. 2012;142(7):1460-7.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.03.022. PMID: 22446606
6. 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
7. Sewitch MJ, Jiang M, Joseph L, Barkun AN, Bitton A. Rate of serious complications of colonoscopy in Quebec. Can J Gastroenterol. 2012;26(9):611-3. doi: 10.1155/2012/382149. PMID: 22993732
8. 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
9. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML, Ransohoff DF. Adverse events after outpatient colonoscopy in the medicare population. Ann Intern Med. 2009;150(12):849-57. W152. doi: 10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00008. PMID: 19528563
10. 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
11. Saito Y, Kodashima S, Matsuda T, Matsuda K, Fujishiro M, Tanaka K, Kobayashi K, Katada C, Horimatsu T, Muto M, Ohtsuka K, Oda I, Kato M, Kida M, Hoteya S, Yamamoto H, Ryozawa S, Iwakiri R, Kutsumi H, Kato M, Haruma K, Fujimoto K, Iishi H, Ogata H, Uemura N, Kaminishi M, Tajiri H, Inoue H. Current status of diagnostic and therapeutic colonoscopy in Japan: the Japan Endoscopic Database Project. Dig Endosc. 2022;34(1):144-52. doi: 10.1111/den.13980. PMID: 33774877
12. Yoshida N, Mano Y, Matsuda T, Sano Y, Inoue K, Hirose R, Dohi O, Itoh Y, Goto A, Sobue T, Takeuchi Y, Nakayama T, Muto M, Ishikawa H. Complications of colonoscopy in Japan: an analysis using large-scale health insurance claims data. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(10):2745-53. doi: 10.1111/jgh.15531. PMID: 33913562
13. Crispin A, Birkner B, Munte A, Nusko G, Mansmann U. Process quality and incidence of acute complications in a series of more than 230,000 outpatient colonoscopies. Endoscopy. 2009;41(12):1018-25. doi: 10.1055/s-0029-1215214. PMID: 19856246

参考文献

1. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, Bean SI, Blasi PR. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. JAMA. 2021;325(19):1978-98. doi: 10.1001/jama.2021.4417. PMID: 34003220
2. 日本消化器内視鏡学会. JED 白書. https://www.jges.net/medical/content/jed_whitepaper

表 1. 大腸内視鏡検査に伴う有害事象

文献番号	著者	地域(国)	発行年	対象が無症状者	対象数(人)	年齢	死亡率(%)	疼痛(%)	穿孔(%)	出血(%)	心イベント(%)
1	Zwink N, et al.	ドイツ	2017	○	5,252	平均 61 (57-68)	*	*	0.08	0.3	*
2	Senore C, et al.	イタリア	2011	○	1,198	55-64	*	8.5	*	0.4	*
3	Lee YC, et al.	台湾	2006	○	1,000 (鎮静 881) (無鎮静 119)	19-84	*	(鎮静) 重度：0.2 (無鎮静) 重度：0.9	*	*	*
4	Nelson DB, et al.	アメリカ	2002	○	3,196	50-75	0	*	0	0.22	0.12
5	Pox CP, et al.	ドイツ	2012	○	1,981,902	55-74	0.0001	*	0.022	0.029	0.004
6	García-Albéniz X, et al.	アメリカ	2017	○	10,034	70-79	*	70-74y: 0.15 75-79y: 0.14	70-74y: 0.04 75-79y: 0.04	70-74y: 0.04 75-79y: 0.05	(AMI) 70-74y: 0.15 75-79y: 0.20
7	Sewitch MJ, et al.	カナダ	2012	○サブデータ	860	50-75	0	*	0	0	*
8	Rutter CM, et al.	アメリカ	2012	○サブデータ	38,472	40-85	0.03	2.6	0.04	0.27	*
9	Warren JL, et al.	アメリカ	2009	○サブデータ	5,349	66-74	*	0.21	0.056	0.21	0.99
10	Randel KR, et al.	ノルウェー	2021	○サブデータ	360,695	50-74	*	3.2	0.01	0.01	*
11	Saito Y, et al.	日本	2022	○サブデータ	14,156	平均 64.1 ±13.16	*	*	0.014	0.148	*
12	Yoshida N, et al.	日本	2021	○サブデータ	341,852	平均 49.6 ±11.7	0.0003	*	0.0032	0.0059	*
13	Crispin A, et al.	ドイツ	2009	○サブデータ	55,993	59-69	*	*	0.04	0.24	0.07

表 2. 偶発症の詳細

手技中偶発症(内視鏡非治療例)			
検査数	偶発症発生例	割合	
201,509	479	0.24%	
	偶発症発生例	割合	発生率
出血	346	72.2%	0.17%
穿孔	40	8.4%	0.02%
心肺イベント	27	5.6%	0.01%

手技中偶発症(内視鏡治療例)			
検査数	偶発症発生例	割合	
77,977	807	1.03%	
	偶発症発生例	割合	発生率
出血	685	84.9%	0.88%
穿孔	66	8.2%	0.08%
心肺イベント	10	1.2%	0.01%

手技後偶発症(内視鏡非治療例)			
検査数	偶発症発生例	割合	
201,509	48	0.02%	
	偶発症発生例	割合	発生率
出血	37	77.1%	0.02%
穿孔	4	8.3%	0.002%

手技後偶発症(内視鏡治療例)			
検査数	偶発症発生例	割合	
77,977	82	0.11%	
	偶発症発生例	割合	発生率
出血	72	87.8%	0.09%
穿孔	4	4.9%	0.005%

VIII-10. CQ4_3. 不利益：精神的負担

大腸内視鏡検査は侵襲的検査であり、痛みなどの身体的な負担だけでなく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伴う。検査に対する精神的不安やストレスが精密検査や次回のがん検診の受診バリアや検診モダリティの選択にも影響する。

1. 精神的不安

大腸がん検診の中でも特に全大腸内視鏡と S 状結腸鏡の精神的不安を調べた研究 16 件であった[1-16]。質的研究が 1 件[4]、ランダム化比較対照試験の付随研究が 7 件[1-5, 13, 16]、その他横断研究等が 8 件[6-12,14]が実施されていた。ランダム化比較対照試験の付随研究やコホート研究は内視鏡検査による精神的不安を縦断的に検討していた。Consequences of Screening Questionnaire (PCQ) や State-Trait Anxiety Inventory (STAI) 等の既存の調査票だけでなく、大腸がん検診や大腸内視鏡検査に特化した独自調査票も精神的不安の評価に使用されていた。

Miles らは UKFS trial (UKFSST)の介入群(S 状結腸鏡群)を対象に検査結果別に大腸がんへの不安、精神的苦痛、結果の受容、安心について調査した。検診 3-6 か月後に質問票調査を実施したが、対象者の一部に対して検診前にも調査が実施された。サーベイランス群(High-risk polyps group)の精神的苦痛は、ポリープ無し・低リスクポリープ群に比較して、より少なく、検診に対してより肯定的な感情を示した。S 状結腸鏡の結果に関わらず大腸がんへの不安は、検診後改善した[2]。

また、便潜血検査陽性後に精密検査として全大腸内視鏡を受診する場合はがんの不安などの強い精神的不安を感じる可能性が高い[8]。上野らは便潜血検査陽性後、大腸内視鏡検査のため紹介された受診者に質問票調査を行った。要精検と知った時 66.7%が不安を感じた。また、精密検査に対して、78.3%が不安を感じた[10]。Fritzell らは全大腸内視鏡受診直後の主観的印象について調査した。男性と比べて、女性の方が不安や不快感、痛みを訴えやすいが、満足度も高かった。大多数全大腸内視鏡に関する情報や看護、治療には満足していた[1]。

2. 受診への障壁 (バリア)

全大腸内視鏡や S 状結腸鏡 S によるがん検診受診の障壁 (バリア) 、またはがん検診を受診した理由を検討した研究は 7 件であった[15, 17-22]。症例対照研究 1 件[21]、横断研究 6 件[15 17-20 22]だった。Cai らは、症例として便潜血検査と全大腸内視鏡受診者とし、二つの対照群を設定した。対照 1 として FOBT 陽性だが全大腸内視鏡拒否、対照 2 として便潜血検査も全大腸内視鏡も拒否の 2 種類の症例対照研究を行った。対照 1・対照 2 との比較解析ではいずれも、男性の管理職のがん検診受診意図は高かった。特に全大腸内視鏡へ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[21]。台湾の研究では、若い・既婚者・がんのリスク認知が高い・検診メリットの認知が高い・医師からの勧め・健康行動

スコアが高い全大腸内視鏡を受ける意思が高まる傾向があった [20]。Wangmar らは大腸がん検診受診者と非受診者の不安スコアに有意差がなかったことを示した [19]。Janz らは便潜血検査、S 状結腸鏡、全大腸内視鏡、それらを組み合わせなどあらゆる大腸がん検診完遂を阻害する因子として、全大腸内視鏡は「痛みへの恐れ」、S 状結腸鏡は「痛みへの恐れ・恥ずかしい」が多かったと報告した [23]。

3. その他のアウトカム (Preference)

近年大腸がん検診のモダリティとして、便潜血検査の他に S 状結腸鏡や全大腸内視鏡も選択できるようになっている。研究対象者が便潜血検査あるいは全大腸内視鏡のどちらを好むか調べた研究は 2 件 [24,25] 全大腸内視鏡と CT コロノグラフィの選好を調べた研究は 1 件だった [6]。一般的に高齢者は便潜血検査を好む傾向があり、家族や知人の大腸がん罹患があると全大腸内視鏡を好む [24,25]。便潜血検査を好む人の 72.8%は免疫法がいつでも受診できて、単純であると認知している一方、12.8%が全大腸内視鏡のプロセスは複雑だと考えている。また、全大腸内視鏡を好む人の 79.4%は全大腸内視鏡がより正確だと思っている [25]。また、全大腸内視鏡や CT コロノグラフィ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 [6]。

4. まとめ

便潜血検査に比べて、大腸内視鏡によるがん検診は前処置、検査中の疼痛など身体的な負荷に対する不安や恥ずかしさなど、受診者の負担が大きい。これらは検診対象者にとって検診検査の選択や受診のバリアとなりうる。しかし、検査によって得られる情報は多いという理由で内視鏡検査を好む人も多く、受診者の満足度も高い傾向にあった。

表 1. 精神的負担

文献番号	(1)	(2)	(8)	(10)
国	スウェーデン	イギリス	オランダ	日本
対象者数	6,572	35,700	1,066	139
対象者	59-60 歳、TCS 検診群と FIT 陽性で TCS 検査を受けた群	55-64 歳、平均的リスクのがん検診対象者	55-75 歳、FIT 陽性で TCS に紹介された人	人間ドック・健診で FOBT 陽性で精査目的で紹介された人
検診のモダリティ	TCS vs. FIT	FS	FIT＞TCS	FS
研究デザイン (量的/質的)	RCT	RCT	コホート研究	横断研究
調査時期	①TCS 検査直後	①FS 検査の 3-6 か月後、②サブグループ (n=6389) は検診前にもアンケートを実施	①TCS 前、②病理結果を知った後、③6 か月後	①FS 終了直後
質問票 (量的調査の場合)	独自調査票	がんへの不安は独自調査票、GHQ-12, PCQ, Spielberger State Anxiety Inventory	PCQ, CWS, DRS, SF-36	独自調査票
アウトカム (心理的不安、うつ、ストレス等)	TCS の主観的な経験に関する質問。検査の満足度、不安・不快・痛みなど	大腸がんへの不安、精神的苦痛、肯定的結果、安心、セカンダリーアウトカムは一般的な不安、消化管症状、GP 訪問頻度	検診特異的な心理的機能障害、がん進展への心配、がん検診受診に対する後悔、健康関連 QOL	大腸がん検診精密検査受診歴、FOBT 結果に対する気持ち、検査への不安、浣腸の負担、検査の感想等
結果コメント	大多数が TCS に関する情報や看護、治療には満足していた 男性と比べて、女性の方が不安や不快感、痛みを訴えやすいが、満足度も高い TCS 実施医療機関が大学病院などの高次医療機関だと満足度が高い	FS の結果別に検討サーベイランス群である High-risk polyps group の anxiety, positive emotional consequences は低く、がんの不安は高い 時間とともに改善	がん患者は 6 か月後でも精神的な負担とがんの不安が強い FP の不安は 6 か月後には改善。しかし、FP の 17%が 6 か月後も cancer worry が高い HRQOL は TCS の診断に影響される	要精検と知った時 66.7%が不安を感じた 精密検査に対して、78.3%が不安を感じた 33.9%が浣腸を負担に感じた。浣腸への反応と検査への感想は相関
その他	SCREESO Study	UK FS trial	偽陽性	1989 年の研究

表 2. 受診バリア

文献番号	(23)	(19)	(20)	(21)
国	米国	スウェーデン	台湾	中国
対象者数	488	1,409	2,807	86/164/213
対象者	50 歳以上、Non-users, attempters only, attempter users (3 年以内に最低 1 回検診を予約し、最低 1 回受診)、users only (3 年以内に予約し、必ずがん検診を受診)	60－62 歳、がん検診受診者と未受診者	50-69 歳のがん検診受診者のうち、FIT 陽性	40-74 歳 症例は FOBT と TCS 受診者 対照 1 は、FOBT 陽性だがコロノスコピー拒否 対照２は、FOBT もコロノスコピーも拒否
検診のモダリティ	FOBT, TCS, FS, combinations	FOBT, TCS	FIT 陽性後の TCS	FIT, TCS
研究デザイン (量的/質的)	横断研究	横断研究	横断研究	症例対照研究
調査時期		検診受診直後		
質問票 (量的調査の場合)	独自調査票	STAI, Swedish Functional and Communicative and Critical Health Literacy Scales		独自調査票
調査した項目	①FOBT, FS, TCS 特異的な検診受診行動、②がん検診完遂を干渉する因子、③検診受診の決定要因、④preference、⑤一般的な特性	不安レベル、ヘルスリテラシーが大腸がん検診受診決定と関連するか	TCS 受診と関連する恐れ、利益、バリア、HBM の自己効力感、受診のきっかけ、大腸がんの知識、健康行動、一般的な特性	一般的特性、CRC は一般的な病気である、検診は健康に関する awareness を改善する、検診はがんを早期発見できる、がん検診は必要、がん検診を知った方法、自己負担の有無など
結果コメント	検診受診に重要な因子として、①心理的要因、②プロセスや検査の特性 検診の受診状況にかかわらず、「結果が正確」であることが最も重要 Non-users や attempters only は心理的要因を重要に考えている (不安、恥ずかしい等) 検診完遂阻害要因としては、FOBT では「忘れる」、TCS は「痛みへの恐れ」、FS は「痛みへの恐れ・恥ずかしい」が多い	全参加者の 79%は不安レベルが低い 大腸がん検診受診と不安レベルに有意な関連はない (OR=0.96, 95%CI=0.63-1.49) 女性、一人暮らし、働いていない、ヘルスリテラシーが適切でない、前回 FOBT や TCS の受診経験は高い不安レベルと有意な関連あり	若い、既婚者、perceived threat (脅迫感)高い、perceived benefit barrier が低い、医師からの勧めがあった、健康行動スコアが高いと TCS 受診の意向が強い傾向がある	男性の管理職は CRC 受診意図が有意に高い Poor awareness は受診を減らす TCS への受診意図には、経済的サポート、痛みや前処置への恐れが影響する
その他		SCREESCO programme		

表 3. その他 (preference)

文献番号	(6)	(24)	(2)
国	米国	中国・香港	韓国
対象者数	2,310	3,430	414
対象者	50 歳以上、NCTCT トライアル参加者。TCS (鎮静あり) 後、CTC も受診	無症状の 50-70 歳、過去 5 年間はがん検診受診無し	50 歳以上、がん検診参加者
検診のモダリティ	TCS>CTC	FTT, TCS	FTT, TCS
研究デザイン (量的/質的)	横断研究	コホート研究 (one-arm, 介入あり)	横断研究
調査時期	検診終了後 2 週	検査結果判明時、4-12 か月後、13-24 か月後、24 か月後以降	
質問票 (量的調査の場合)	独自調査票	独自調査票	独自調査票
調査した項目	①好みの検査方法、身体的不快と恥ずかしさに関する経験 ②前処置、CTC、TCS 中の不快と恥ずかしさが予想より良かったか悪かったか ③CTC と TCS を再度受ける意思はあるか、許容できる検診間隔、好ましいモダリティ、検査実施者の性別、検査費用等	FOBT と TCS の詳細とリスクと利益について教育セッション を受講後、5 年間毎年 gFOBT か TCS1 回のみか選択。この選択に関わる因子を検討	一次検診として FIT と TCS のどちらを好むか 検診の受診経験 特定の検査法を好む理由
結果コメント	TCS と CTC の経験者は、46.6%が CTC をより好み、25%は TCS を好み、どちらも好まないは 27.6% 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たくなくなる	高齢者は TCS を避ける傾向あり 検診が不快だと思わない・親戚や友人が CRC に罹患・主観的健康観が低いと TCS を選ぶ傾向	124 名は FIT、272 名は TCS を選択した 高齢者は FIT を好む 高学歴、高収入、家族や知人の CRC 罹患があると TCS を好む傾向 TCS は正確だが、複雑な方法とも思われている
その他	the National CT Colonography Trial の付随研究		

文献

1. Fritzell K, Forsberg A, Wangmar J, Wengstrom Y, Bottai M, Hultcrantz R. Gender, having a positive FIT and type of hospital are important factors for colonoscopy experience in colorectal cancer screening – findings from the SCREESCO study. Scand J Gastroenterol. 2020;55(11):1354-62. doi: 10.1080/00365521.2020.1820568. PMID: 32946700
2. 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
3. Miles A, Wardle J. Adverse psychological outcomes in colorectal cancer screening: does health anxiety play a role? Behav Res Ther. 2006;44(8):1117-27. doi: 10.1016/j.brat.2005.08.011. PMID: 16243291
4. Miles A, Wardle J, Atkin W. Receiving a screen-detected diagnosis of cancer: the experience of participants in the UK flexible sigmoidoscopy trial. Psychooncology. 2003;12(8):784-802. doi: 10.1002/pon.705. PMID: 14681952
5. Wardle J, Sutton S, Williamson S, Taylor T, McCaffery K, Cuzick J, et al. Psychosocial influences on older adults' interest in participating in bowel cancer screening. Prev Med. 2000;31(4):323-34. doi: 10.1006/pmed.2000.0725. PMID: 11006057
6. 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
7. 飯田 直央, 藤原 正則, 村岡 勝美, 那須 智子, 増田 典子, 小倉 直子, 和田 亮一, 光島 徹. 当院における大腸 3D-CT の受容性と精度. 日本消化器画像診断情報研究会誌. 2014;28(1):61-3.
8. Vermeer NCA, van der Valk MJM, Snijders HS, Vasen HFA, Gerritsen van der Hoop A, Guicherit OR, et al. 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
9. Plumb AA, Ghanouni A, Rees CJ, Hewitson P, Nickerson C, Wright S, et al. Patient experience of CT colonography and colonoscopy after fecal occult blood test in a national screening programme. Eur Radiol. 2017;27(3):1052-63. doi: 10.1007/s00330-016-4428-x. PMID: 27287477
10. 上野 美智子, 堀内 春美, 細貝 浩章, 他. アンケートによる大腸内視鏡検診受検者の意識調査. 逓信医学. 1989;41(10):619-26.
11. Denters MJ, Deutekom M, Essink-Bot ML, Bossuyt PM, Fockens P, Dekker E. FIT false-

positives in colorectal cancer screening experience psychological distress up to 6 weeks after colonoscopy. Support Care Cancer. 2013;21(10):2809-15. doi: 10.1007/s00520-013-1867-7. PMID: 23729229

12. Denters MJ, Deutekom M, Bossuyt PM, Fockens P, Dekker E. Patient burden of colonoscopy after positive fecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. Endoscopy. 2013;45(5):342-9. doi: 10.1055/s-0032-1326238. PMID: 23483433
13. de Wijkerslooth TR, de Haan MC, Stoop EM, Bossuyt PM, Thomeer M, Essink-Bot ML, et al. Burden of colonoscopy compared to non-cathartic CT-colonography in a colorectal cancer screening programme: 273 ingapore 273 controlled trial. Gut. 2012;61(11):1552-9. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301308. PMID: 22198714
14. Bazalinski D, Kaczmarska D, Bujalski D. Pain and anxiety in patients undergoing preventive colon endoscopy. Wspolczesna Onkologia-Contemporary Oncology. 2010;14(5):326-32. doi: 10.5114/wo.2010.17297
15. Casal ER, Velasquez EN, Mejia RM, Cuneo A, Perez-Stable EJ. [Screening colorectal cancer. Perception and behavior of the population]. Medicina (B Aires). 2009;69(1 Pt 2):135-42. PMID: 19414294
16. Miller SJ, Iztkowitz SH, Redd WH, Thompson HS, Valdimarsdottir HB, Jandorf L. Colonoscopy-specific fears in African Americans and Hispanics. Behav Med. 2015;41(2):41-8. doi: 10.1080/08964289.2014.897930. PMID: 24621051
17. Yong SK, Ong WS, Koh G-H, Yeo RMC, Ha TC. Colorectal cancer screening: barriers to the faecal occult blood test (FOBT) and colonoscopy in Singapore. Proceedings of 273 ingapore healthcare. 2016;25(4):207-14. doi: 10.1177/2010105816643554
18. Kroupa R, Ondrackova M, Kovalcikova P, Dastych M, Pavlik T, Kunovsky L, et al. Viewpoints of the target population regarding barriers and facilitators of colorectal cancer screening in the Czech Republic. World J Gastroenterol. 2019;25(9):1132-41. doi: 10.3748/wjg.v25.i9.1132. PMID: 30863000
19. Wangmar J, von Vogelsang AC, Hultcrantz R, Fritzell K, Wengstrom Y, Jervaeus A. Are anxiety levels associated with the decision to participate in a Swedish colorectal cancer screening programme? A nationwide cross-sectional study. BMJ Open. 2018;8(12):e025109. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025109. PMID: 30580275
20. Cheng SY, Li MC, Chia SL, Huang KC, Chiu TY, Chan DC, et al. Factors affecting compliance with confirmatory colonoscopy after a positive fecal immunochemical test in a national colorectal screening program. Cancer. 2018;124(5):907-15. doi: 10.1002/cncr.31145. PMID: 29165788
21. 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

22. Denberg TD, Melhado TV, Coombes JM, Beaty BL, Berman K, Byers TE, et al. Predictors of nonadherence to screening colonoscopy. J Gen Intern Med. 2005;20(11):989-95. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.00164.x. PMID: 16307622
23. Janz NK, Lakhani I, Vijan S, Hawley ST, Chung LK, Katz SJ. Determinants of colorectal cancer screening use, attempts, and non-use. Prev Med. 2007;44(5):452-8. doi: 10.1016/j.ypmed.2006.04.004. PMID: 17196247
24. Wong MC, Tsoi KK, Ng SS, Lou VW, Choi SY, Ling KW, et al. A comparison of the acceptance of immunochemical faecal occult blood test and colonoscopy in colorectal cancer screening: a prospective study among Chinese. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(1):74-82. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04312.x. PMID: 20345501
25. Cho YH, Kim DH, Cha JM, Jeen YT, Moon JS, Kim JO, et al. Patients' Preferences for Primary Colorectal Cancer Screening: A Survey of the National Colorectal Cancer Screening Program in Korea. Gut Liver. 2017;11(6):821-7. doi: 10.5009/gnl17025. PMID: 28750489

IX. 対象年齢

がん検診の対象年齢設定には、年齢階級別に利益不利益バランスを検討した。利益は年齢階級別の死亡率減少効果で評価できるが、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。ほかには諸外国における罹患率や死亡率とともに検診ガイドラインと比較した。米国 U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) ではマイクロシミュレーション分析を評価に取り込んでいるが、国内では厚生労働省科学研究班で検討中の段階である。

便潜血検査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化学法のランダム化比較対照試験の対象年齢、諸外国の大腸がん検診の実施状況などを参考にした。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、Number Needed to Scope (NNS) を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者ほどリスクが増加するため、検診終了年齢の検討の指標とした。

1. 開始年齢

1) 便潜血検査化学法有効性評価研究の対象年齢 (**表 1**)

死亡率減少効果を示した便潜血化学法のランダム化比較対照試験 [1-4]では、45 歳から 80 歳までが対象者となっている。50-74 歳は、スウェーデンのランダム化比較対照試験 [2]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質問票によ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 [5]。

2) 大腸がん検診の不利益 (Number Needed to Scope; NNS) (**表 2**)

不利益の観点から、免疫法の年齢階級別の大腸がんの NNS (陽性反応適中度の逆数であり、大腸がん 1 例を発見するために必要な精密検査数) を検討した。日本消化器がん検診学会の 2016 年度消化器がん検診全国集計結果報告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 [6]。40-44 歳では大腸がん発見率が低く不必要な精密検査数が多くなるため、不利益が大きくなる。

3) 大腸がん罹患率と死亡率の動向

表 3 で示すように、2018 年全国がん登録罹患データと人口動態統計 [7-8]によると、大腸がん年齢階級別罹患率と年齢階級別死亡率は年齢が上がるにつれて上昇していく。また、全がん罹患に占める大腸がんの割合は 40-44 歳では 10.7%であり、年齢が高くなると徐々に増加するが、55-59

歳以降はさらに年齢が高くなっても 15-16%程度で横ばいである[7]。全がん死亡に占める大腸がんの割合は年齢階級による差が小さい[8]。図 1 において、1975-2015 年の年齢階級別浸潤がん罹患率と死亡率の推移を示した[9]。大腸がん検診プログラムが開始された 1992 年以前より 40-49 歳、50-59 歳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。図 2 でさらに詳細に 5 歳区分の年齢階級別罹患率を検討したが、40-44 歳・45-49 歳・50-54 歳において罹患率は徐々に上昇し、死亡率は低下している。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[7]。

4) 諸外国の大腸がん検診実施状況と 40 代大腸がん罹患率の推移

2000 年代以降、多くの先進国で対策型検診が導入されている。主に便潜血検査免疫法が用いられており、50 歳以上を対象に実施されている[10-11]。一方、米国 USPSTF 2021 年勧告では 45 歳開始に対して推奨グレード B がつけられており[12]、日本では 1992 年から 40 歳以上を対象に対策型検診が実施されている。

米国や豪州など受診率が比較的高い国ではすでに顕著な大腸がん罹患率・死亡率低下が認められるが、日本の罹患率は横ばいであり、死亡率減少も鈍化しているため、欧米諸国よりも日本の死亡率のほうが高くなっている (**図 3(A)、(B)**)。そこで、多くの国で対策型検診の対象外である 40-49 歳に限定して、男女別に 1993-2012 年における結腸がん・直腸がん・肛門がんの平均年変化率 average annual percent change (AAPC) を算出した (**表 4(A)、(B)**)。AAPC とはある期間において罹患率がどの程度増減したのかを示す指標であり、0 より大きい場合は増加傾向、0 より小さい場合は減少傾向である。男女とも AAPC が 0 より大きい国が多く、結腸がん・直腸がん・肛門がんは世界的に増加傾向と考えられる[13]。米国では 40-44 歳、45-49 歳の結腸がん・直腸がん・肛門がんの AAPC が男女とも有意に 0 より大きく、大腸がんは増加傾向にある[14,15]。

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[16]。米国と比較すると、日本の 40 代の大腸がん罹患率はほぼ同等かやや高いレベルである。

5) 米国 USPSTF のマイクロシミュレーション分析

米国 USPSTF は大腸がん検診に関する 2016 年勧告からマイクロシミュレーション分析を実施している。便潜血検査化学法と免疫法を含む様々なモダリティ・検診対象年齢・検診間隔のシナリオを設定し、検診の利益と不利益が評価された[17]。2021 年勧告において実施された分析では、45 歳から逐年の便潜血検査免疫法による検診を開始した場合、50 歳開始に比べて 1,000 受診者あたり生存獲得年が 17-33LYG (Life Year Gained: 獲得生存年)増加、がん発見数は 1-4 件増加し、大腸がん死亡を 0.6-1 件回避することができる。また、不利益として生涯における大腸内視鏡検査回数が 1,000 受診者あたり 175-205 件増加し、偶発症も 0.2-0.4 件増加する。総合すると、10 年おきの大腸内視鏡検査による検診と比べて、45 歳開始の免疫法による検診では利益は少し劣るが不利益は小さいという評価であった[18]。USPSTF2021 年勧告では、マイクロシミュレー

ション分析の結果に加えて、40-49 歳において大腸がん罹患率が増加していることを重視し、逐年免疫法による検診の開始年齢を 45 歳に引き下げた[12]。なお、40 歳を開始年齢とした分析は実施されなかった。

6) まとめ

海外でも 40 代以下の若年の大腸がん罹患率増加は問題となっている。若年大腸がんが増えている要因として、食生活の西洋化、動物性タンパク質の摂取増加、野菜の摂取減少、身体活動量の減少などが挙げられていた[13]。これらの生活習慣は日本の若者でも共通の課題である[19,20]。現在日本では 40-49 歳は大腸がん検診の対象であるにもかかわらず、大腸がん罹患率は横ばいから緩やかに増加している。さらに、日本の 40 代の大腸がん罹患率は、米国と比べて同等かやや高いレベルであり、疾病負荷は小さくない。一方、40 代のがん検出率自体は低いため、ほかの年代に比べて NNS は高く、不利益が大きい。ただし、40 代の大腸内視鏡検査の偶発症発生割合は全年代で最も低く、比較的安全に検査が実施されている[21]。以上より、開始年齢は現状どおり 40 歳以上が望ましい。

これまで 40 代を対象とした有効性評価研究がなかったため、USPSTF は 40 代の大腸がん罹患率上昇やマイクロシミュレーション分析を 45 歳開始の根拠とした[12]。分析に用いられるパラメータが異なるため、その結果を日本に外挿することは慎重であるべきだが、今後は日本においてもマイクロシミュレーション分析が対象年齢設定における重要なツールになると考えられる。

2. 終了年齢

1) 便潜血検査化学法有効性評価研究の対象年齢 (**表 1**)

有意な死亡率減少効果を示した便潜血化学法の RCT[1-4]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、スウェーデンのランダム化比較対照試験[2]を除いた 3 研究の対象年齢に含まれている。

Minnesota 研究の対象者は 50-80 歳であるが、サブ解析として対象者を 60 歳未満、60-69 歳、70 歳以上の 3 群に分け、死亡率減少効果を検討している。60 歳未満の相対リスクは 0.86 (95%信頼区間 0.65-1.14)、60-69 歳は 0.63 (0.49-0.79)、70-80 歳は 0.58 (0.33-1.00) であり、70 歳以上の高齢者群でも有意な死亡率減少効果が示された[1]。

症例対照研究では、年齢がより高いがん症例を対象に含めているものもある。Lazovich らは 40-84 歳を対象にがん検診受診の死亡率減少効果を検討している。全体でオッズ比 0.72 (0.51-1.02) であったが、年齢階級別解析で 74 歳以下と 75 歳以上に分けると、それぞれオッズ比 0.65 (0.41-0.97) と 0.98 (0.49-1.96) であった[22]。Zappa らの研究では 41-75 歳[23]、Saito らの研究では 40-79 歳と対象として有意なオッズ比の低下を示した[24]。これらの 3 研究で共通して、41-74 歳では有意な死亡率減少が示された。

2) 大腸がん検診の不利益（年齢階級別の精密検査における偶発症発生頻度）（**表 5、6**）

日本消化器内視鏡学会が主導して実施する Japan Endoscopy Database Project「消化器内視鏡に関連する疾患、治療手技データベース構築」・JED 統計データ白書（2020 年）より、65 歳以上の高齢者における下部消化管内視鏡検査の偶発症発生頻度を検討した。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 0.393%と 0.455%、穿孔率は 0.046%と 0.065%と 75 歳以上の群で多い傾向があり、特に心肺関連は 0.007%と 0.027%で有意に 75 歳以上の群で多く発生していた（P=0.0022）（**表 5**）。また、65-74 歳と 75 歳以上の各群における手技後偶発症頻度は、出血率 0.029%と 0.051%、穿孔率は 0%と 0.005%であった（**表 6**）。両群の手技中・手技後偶発症発生率に統計学的な有意差はなかった [25]。年代別手技中・手技後偶発症頻度は、治療内視鏡と非治療内視鏡をあわせた結果であるため、検診目的の内視鏡検査よりも発生頻度は高くなると考えられるが、一般的に検査実施年齢が高いほど偶発症が増える傾向にある。

また、大腸内視鏡検査の実施には腸管洗浄剤による前処置が不可欠であるが、前処置による偶発症の報告も多い。日本医療安全調査機構が「大腸内視鏡検査等の前処置に係る死亡事例」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、そのうち 9 例が 70 歳以上であったことからも、高齢者のリスクが高いことは明らかである [26]。

3) 大腸がん罹患率と死亡率の動向

1975-2015 年の年齢階級別浸潤がん罹患率と死亡率、2003-2015 年の上皮内がん罹患率の推移を図 1 に示した。いずれの年齢階級でも大腸がん検診プログラムが開始された 1992 年以前より浸潤がん罹患率上昇が始まっているが、近年では増加は鈍化している。上皮内がん罹患率は急激に増加している。図 2 で 5 歳区分の年齢階級別罹患率をさらに検討したが、男女とも 70-74 歳、75-79 歳の罹患率は緩やかに上昇し、現在は横ばいである。また、70 歳以上の高齢者の死亡率も横ばいである [9]。

4) 諸外国の大腸がん検診実施状況

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、欧州においては 69 歳、74 歳、80 歳まで、または上限なしなど一定の傾向はない [10-12]。

5) 米国 USPSTF のマイクロシミュレーション分析

検診終了年齢についても、開始年齢と同様にマイクロシミュレーション分析を用いて 70 歳、75 歳、80 歳、85 歳終了のシナリオが検討されているが、一定のパターンは示されていない。しかし、多くの検診モダリティにおいて 75 歳終了シナリオの LYG と比べて、80 歳・85 歳終了シナリオの LYG はほぼ同等である一方、不利益が大きくなった [18]。

6) まとめ

海外のガイドラインにおける検診終了年齢は平均余命や併存症の有無、大腸内視鏡検査の偶

発症頻度、マイクロシミュレーション分析等を配慮して、70-75 歳となっている国が多い[11]。

複数のランダム化比較対照試験で便潜血検査化学法の有効性が確実に示されていたのは 50-74 歳であった。特に、Minnesota 研究では 70-80 歳においても有意な死亡率減少効果を示していた[1]。また、症例対照研究でも同様の検討を行い、41-74 歳を対象にした研究で有意な死亡率減少効果が示された。

不利益の観点から年齢階級別の偶発症頻度を検討したが、日本消化器内視鏡学会によるデータ統計では下部消化器内視鏡の偶発症頻度は 65-74 歳と 75 歳以上の群で有意な差はなかった[25]。これは、臨床において高齢者に対する大腸内視鏡検査の実施の可否が高齢者の併存症や生理的予備能をもとに決定されているため、検査を実施できた症例は全身状態が比較的良好であり、年齢による差が小さかったからとも考えられる。一方で、国内の全大腸内視鏡の前処置による死亡 12 例のうち 9 例が 70 歳以上という報告もある[26]。頻度は低くとも、重篤な偶発症のリスクが高いため高齢者における内視鏡検査は特に注意を要する。

有効性評価研究の結果や大腸内視鏡検査による偶発症リスクをもとに、便潜血検査化学法による死亡率減少効果が得られる可能性が高い 74 歳を便潜血検査による大腸がん検診終了年齢とするのが妥当である。便潜血検査による大腸がん検診は超高齢者や、重篤な併存症や寝たきり等の身体機能の低下があっても実施可能であるが、要精検となった場合その後の大腸内視鏡検査が実施できない可能性が高い。また、大腸がんと診断されても十分な治療を受けることも困難である。そのため、ある程度安全に精密検査や治療が実施できると考えられる検診終了年齢を設定するのが妥当である。ただし、その場合は 70 代前半で確実に大腸がん検診を受けるように支援したり、検診対象者自身が自らの併存症や検診歴、preference を考慮して検診の必要性を決定できるような体制を整えることも重要である。なお、今後年齢階級別の免疫法の有効性評価や偶発症に関する研究データが公表された場合は、再検討が必要となる可能性もある。また、国内データを用いたマイクロシミュレーション分析の活用も期待される。

文献

1. 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
2. Lindholm E, Brevinge H, Haglind 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
3. 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
4. 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

5. 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
6. 日本消化器がん検診学会 一. 平成 28 年度消化器がん検診全国集計. 2016 [Available from: https://www.jsgcs.or.jp/files/uploads/iinkai_h28.pdf.
7. 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). 2018 [Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html, accessed on 20220512.]
8. 国立がん研究センター. がん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計). 2021 [Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html, accessed on 20220512]
9. 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) 2015 [Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000754493.pdf., accessed on 20220512]
10. 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
11. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, Van Damme N, Valerianova Z, Atanasov T, Májek O, Mužík J, Nilbert MC, Tybjerg AJ, Innos K, Mägi M, Malila N, Bouvier AM, Bouvier V, Launoy G, Woronoff AS, Cariou M, Robaszkiewicz M, Delafosse P, Poncet F, Katalinic A, Walsh PM, Senore C, Rosso S, Vincerževskienė I, Lemmens VEPP, Elferink MAG, Johannesen TB, Kørner H, Pfeffer F, Bento MJ, Rodrigues J, Alves da Costa F, Miranda A, Zadnik V, Žagar T, Lopez de Munain Marques A, Marcos-Gragera R, Puigdemont M, Galceran J, Carulla M, Chirlaque MD, Ballesta M, Sundquist K, Sundquist J, Weber M, Jordan A, Herrmann C, Mousavi M, Ryzhov A, Hoffmeister M, Brenner H. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. Lancet Oncol. 2021;22(7):1002-13. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00199-6. PMID: 34048685
12. 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
13. Wong MCS, Huang J, Lok V, Wang J, Fung F, Ding H, Zheng ZJ. Differences in incidence and mortality trends of colorectal cancer worldwide based on sex, age, and anatomic location. Clin

Gastroenterol Hepatol. 2021;19(5):955-66 e61. doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.026. PMID: 32088300

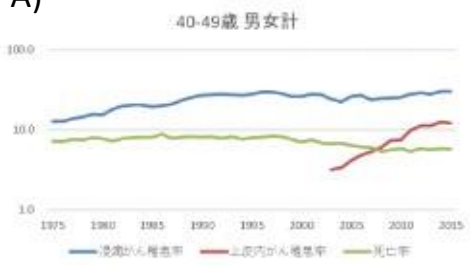
14. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, Miller KD, Ma J, Rosenberg PS, Jemal A. Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974-2013. J Natl Cancer Inst. 2017;109(8):djw322. doi: 10.1093/jnci/djw322. PMID: 28376186
15. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, 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
16. SEER. SEER Cancer Statistics Review 1975-2017, Colon and Rectum 2017 [Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/results_merged/sect_06_colon_rectum.pdf.
17. Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, Naber SK, Doria-Rose VP, Pabiniak C, Johanson C, Fischer SE, Lansdorp-Vogelaar I, Kuntz KM. Estimation of benefits, burden, and harms of colorectal cancer screening strategies: modeling study for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016;315(23):2595-609. doi: 10.1001/jama.2016.6828. PMID: 27305518
18. Knudsen AB, Rutter CM, Peterse EFP, Lietz AP, Seguin CL, Meester RGS, Perdue LA, Lin JS, Siegel RL, Doria-Rose VP, Feuer EJ, Zauber AG, Kuntz KM, Lansdorp-Vogelaar I. Colorectal cancer screening: an updated modeling study for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2021;325(19):1998-2011. doi: 10.1001/jama.2021.5746. PMID: 34003219
19. Murakami K, Livingstone MBE, Sasaki S. Thirteen-year trends in dietary patterns among Japanese adults in the national health and nutrition survey 2003–2015: Continuous Westernization of the Japanese Diet. Nutrients. 2018 Jul 30;10(8):994. doi: 10.3390/nu10080994. PMID: 30061492
20. Okui T. Age-period-cohort analysis of healthy lifestyle behaviors using the national health and nutrition survey in Japan. J Prev Med Public Health. 2020;53(6):409-18. doi: 10.3961/jpmph.20.159. PMID: 33296581
21. 町井涼子, 高橋宏和, 中山富雄. 日本の対策型検診における直近 5 年度分の偶発症頻度について. 厚生の指標. 2019;66(7):13-9. 医中誌 ID: 2019350090
22. Lazovich D, Weiss NS, Stevens NG, White E, McKnight B, Wagner EH. A case-control study to evaluate efficacy of screening for faecal occult blood. J Med Screen. 1995;2(2):84-9. doi: 10.1177/096914139500200206. PMID: 7497161
23. Zappa M, Castiglione G, Grazzini G, Falini P, Giorgi D, Paci E, Ciatto S. Effect of faecal occult blood testing on colorectal mortality: results of a population-based case-control study in the district of Florence, Italy. Int J Cancer. 1997;73(2):208-10. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19971009)73:2<208::aid-ijc8>3.0.co;2-#. PMID: 9335444

24. Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T, Aisawa T, Yoshida Y. Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test: a case-control study. Int J Cancer. 1995;61(4):465-9. doi: 10.1002/ijc.2910610406. PMID: 7759151
25. 日本消化器内視鏡学会. Japan endoscopy database (JED) project. JED 白書 2020 年. 2020 [Available from: https://www.jges.net/medical/content/jed_whitepaper.
26. 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.

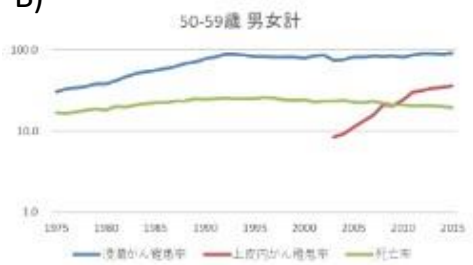
図1.　大腸がんの年齢階級別罹患率と死亡率の推移
(1975-2015 年、全国推計値、対人口10万人)

A) 40-49歳、B) 50-59歳、C) 60-69歳、D) 70-74歳、E) 75-79歳、F) 80歳以上

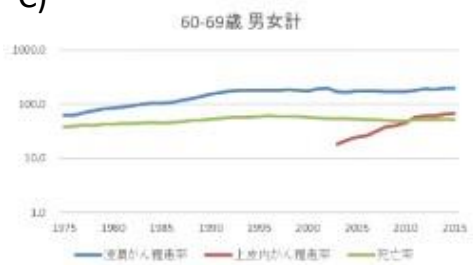
A)



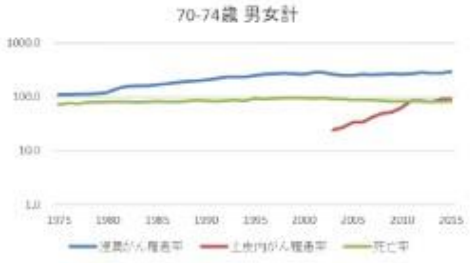
B)



C)



D)



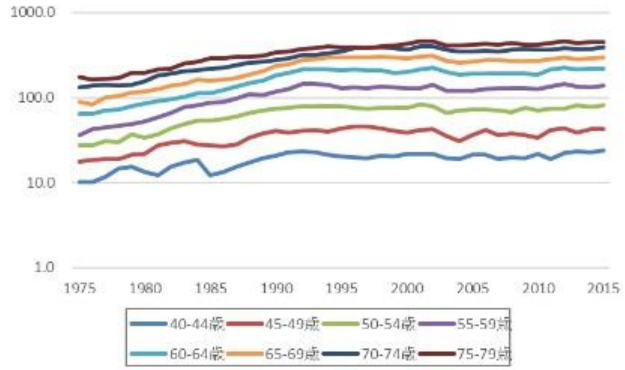
E)

F)

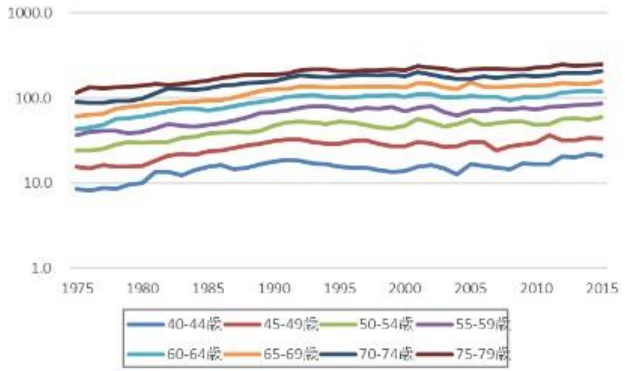
罹患率: 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん罹患モニタリング集計（MCIJ））
死亡率: 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）

図2.　40-70代の男女別大腸がんの年齢階級別罹患率と年齢階級別死亡率の推移
（1975-2015年、全国推計値、対人口10万人）

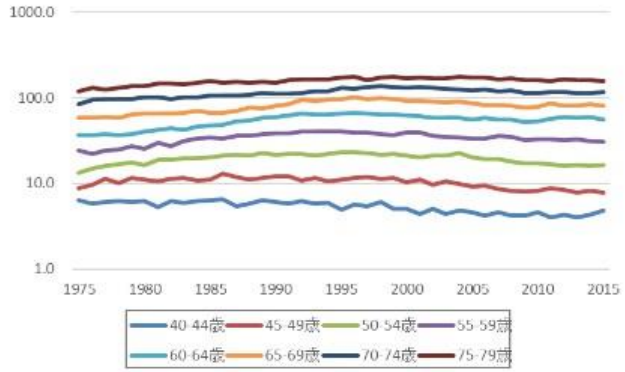
A) 男性_罹患率



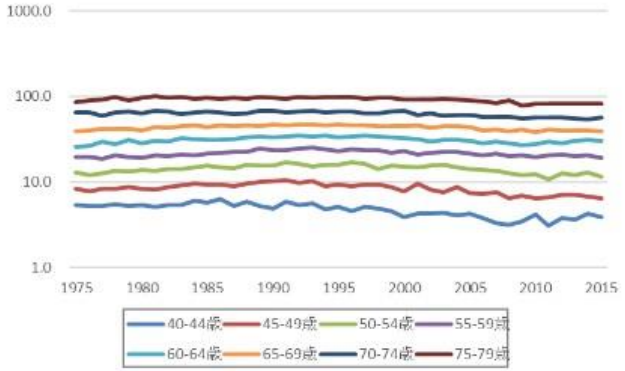
B) 女性_罹患率



C) 男性_死亡率



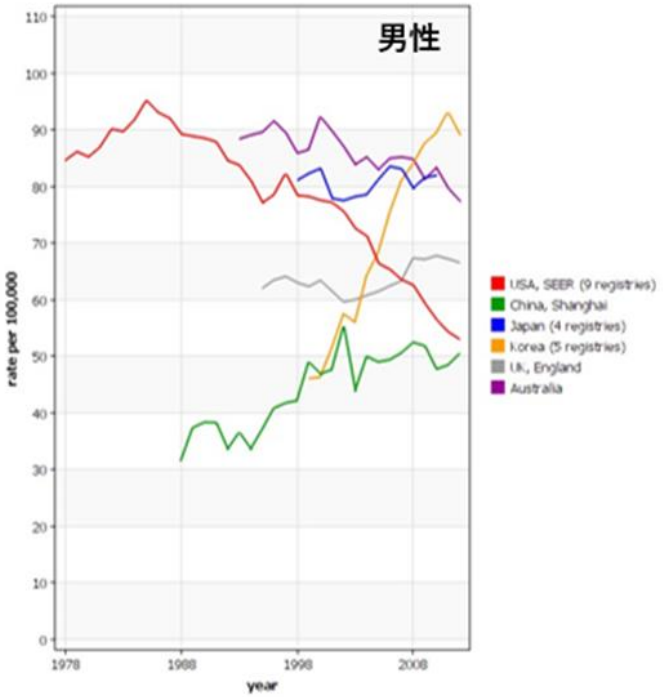
D) 女性_死亡率



罹患率：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））
死亡率：国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）

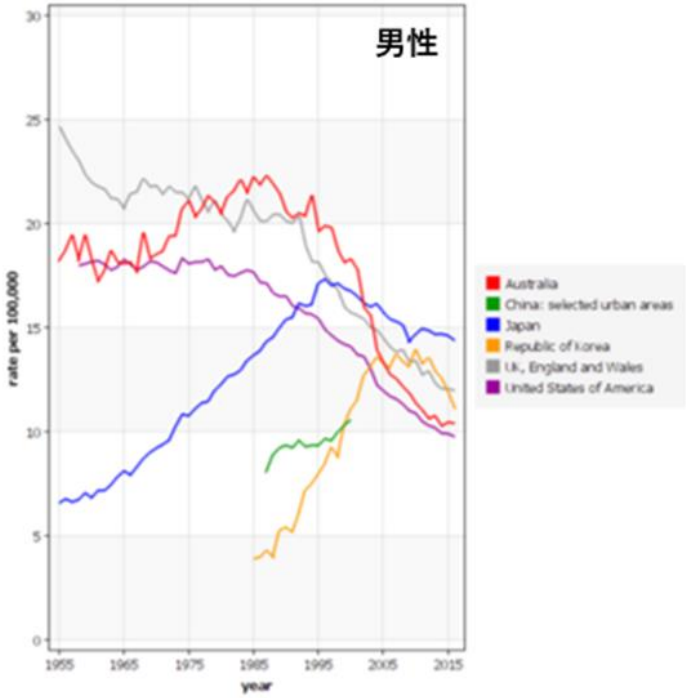
図3.　国際比較_結腸がん年齢調整罹患率_大腸がん年齢調整死亡率

(A) 結腸がん年齢調整罹患率
(1978-2012年)



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 26.8.2021

(B) 大腸がん年齢調整死亡率
(1950-2017年)



WHO Cancer Mortality Database, https://www.iarc.fr/whodb/whodb.htm

表 1. 便潜血検査化学法によるランダム化比較対照試験

研究実施地域	報告年	PMID	方法	参加者数		対象年齢	検診間隔	大腸がん死亡率の減少度	年齢階級別の減少度
				検診群	非検診群				
ランダム化比較対照試験									
USA, Minnesota	2013	24047060[1)]	化学法	15,770 (逐年) 15,587 (隔年)	15,394	50-80 歳	逐年/隔年	32% (逐年 22% (隔年)	60 歳未満 14%* 60-69 歳 37% 70 歳以上 42%
Sweden, Göteborg	2008	18563785[2)]	化学法	34,144	34,164	60-64 歳	逐年/隔年	16%	-
UK, Nottingham	2012	22052062[3)]	化学法	76,244	76,079	45-74 歳	隔年	13%	-
Denmark, Funen	2004	15513382[4)]	化学法	30,967	30,966	45-74 歳	隔年	18%	-
コホート研究									
France, Burgundy	2014	25241134	化学法	45,642	45,557	45-74 歳	隔年	13%	65 歳未満 14% 65 歳以上 11%*
Italy, Florence	2014	24011791	免疫法	24,240	35,464	50-70 歳	隔年	41%	-
Italy, Reggio Emilia	2015	26303133	免疫法	272,197	153,168	50-69 歳	隔年	36%	-
Taiwan	2015	25995082	免疫法	1,160,895	4,256,804	50-69 歳	隔年	62%	-
China, Beijing Millitary General Hosp.	2013	24137374	化学法/免疫法	3,863	1,241	50 歳以上	逐年	64%	74 歳未満 64%, 75 歳以上 59%*
Japan, JPHC study**	2007	17289293[5)]	免疫法	229,597 (40-49 歳) 226,923 (50-59 歳) (人年)	40,972 (40-49 歳)/ 53,966 (50-59 歳) (人年)	40-49 歳 /50-59 歳	12 か月以内に検診を受けた人を検診群とする	30%	40-49 歳 56%* 50-59 歳 73%

症例対照研究

USA, Washington State	1995	7497161[22)]	化学法	248	496	40-84 歳	-	28%	74 歳未満 35%, 75 歳以上 2%*
Italy, Florence	1997	9335444[23)]	化学法	206	1,030	41-75 歳	2.5 年	40%	-
Japan, Aomori	1995	7759151[24)]	免疫法	193	577	40-79 歳	逐年	60%	-

*統計学的有意差なし

**多目的コホート研究

症例対照研究、コホート研究選択基準

コホートでは検診対象年齢上限、症例対照研究では症例の診断年齢上限が明記されている

症例対照研究で前回検診からの期間別 OR の記載は、なるべく 12 か月前後の数値を明記

表 2. H28 年大腸がん検診全国集計成績（地域・職域・その他合計）

	総数	40 歳未満	40-44 歳	45-49 歳	50-54 歳	55-59 歳	60-64 歳	65-69 歳	70-74 歳	75-79 歳	80 歳以上
男女計											
検便法											
A.受診者数	5,488,222	120,271	643,849	633,955	602,119	608,043	639,208	743,412	485,492	344,067	258,358
B.要精検者数	322,390	4,636	27,995	28,414	28,877	31,968	38,176	49,176	36,192	29,011	27,200
要精検率(%)	5.87	3.85	4.35	4.48	4.80	5.26	5.97	6.61	7.45	8.43	10.53
C.精検受診者数	197,457	1,908	13,112	13,039	14,240	17,009	22,967	34,630	28,016	23,296	20,516
精検受診率(%)	61.25	41.16	46.84	45.89	49.31	53.21	60.16	70.42	77.41	80.30	75.43
D.大腸がん	7,099	11	178	249	392	567	921	1,545	1,223	989	819
がん発見率(%)	0.13	0.01	0.03	0.04	0.07	0.09	0.14	0.21	0.25	0.29	0.32
NNS	27.81	173.45	73.66	52.37	36.33	30.00	24.94	22.41	22.91	23.56	25.05

*日本消化器がん検診学会全国集計調査（2016 年）より作表

表 3. 年齢階級別の大腸がん罹患数と死亡数の全がんに占める割合

	40-44 歳	45-49 歳	50-54 歳	55-59 歳	60-64 歳	65-69 歳	70-74 歳	75-79 歳	80-84 歳	85 歳以上
2018 年年齢階級別罹患率*	24.74	41.40	71.44	112.53	170.22	251.95	305.96	354.91	405.20	410.08
2019 年年齢階級別死亡率**	3.47	7.05	13.31	23.60	37.58	62.79	79.99	108.39	156.54	271.19
2018 年罹患数*										
全部位	19,747	32,044	39,022	52,725	78,092	140,018	159,896	158,389	134,624	143,390
大腸	2,103	3,781	5,730	8,695	12,937	23,056	25,110	24,783	21,106	23,304
全がんに占める大腸がん割合	10.65	11.80	14.68	16.49	16.57	16.47	15.70	15.65	15.68	16.25
2019 年死亡数**										
全部位	2,238	4,719	7,254	11,738	19,308	37,265	52,842	62,657	66,607	109,393
大腸	296	680	1,122	1,795	2,800	5,434	6,915	7,817	8,313	16,023
全がんに占める大腸がん割合	13.23	14.41	15.47	15.29	14.50	14.58	13.09	12.48	12.48	14.65

*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)

**国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計)

表 4 (A). 各国の 40-49 歳男女別結腸がん罹患率とがん検診の実施状況 (2012 年)

国 (地域)	年齢/受診率	対策型検診開始年	男性			女性		
			受診率	Joinpoint 解析 (1993-2012 年)		受診率	Joinpoint 解析 (1993-2012 年)	
			2012 年	AAPC[*1]	(95% CI)	2012 年	AAPC[*1]	(95% CI)
米国 (SEER, 9 registries)	40-44	1980 年代	9.5	1.2*	(0.4, 1.9)	9.6	2.4*	(1.4, 3.4)
	45-49		19.7	0.3	(-2.7, 3.3)	19.2	1.0*	(0.1, 2.0)
	50-74 歳受診率[*2]		58.5 (2010)			58.8 (2010)		
カナダ[*4] (Nunavut, Quebec, Yukon 除く)	40-44	2007 (州により異なる)	8.0	0.8	(-0.1, 1.7)	10.9	1.0	(-0.2, 2.2)
	45-49		15.5	-0.9*	(-1.4, -0.3)	17.3	0.2	(-0.2, 0.7)
日本 (Miyagi, Nagasaki, Osaka, Fukui)	40-44	1992	9.6 (2010)	-2.1	(-5.7, 1.7)	8.9 (2010)	-0.4	(-2.9, 2.1)
	45-49		17.6 (2010)	-1.9*	(-3.1, -0.8)	20.5 (2010)	-0.2	(-1.8, 1.5)
	50-74 歳受診率[*2]		28.1 (2010)			23.9 (2010)		
韓国 (5 registries)	40-44	2004	12.5	4.3*	(2.8, 5.8)	11.2	5.1*	(2.8, 7.4)
	45-49		20.3	4.7*	(2.9, 6.5)	19.0	5.4*	(3.2, 7.6)
	50-74 歳受診率[*2]		46.7			42.8		
	50-74 歳受診率[*3]		26.0			27.8		
オーストラリア	40-44	2006	9.4	-0.2	(-1.6, 1.1)	9.1	0.4	(-0.6, 1.4)
	45-49		15.9	-0.8*	(-1.5, -0.1)	20.3	-0.3	(-1.0, 0.4)
	50-74 歳受診率[*3]		34.1			39.9		
英国 (England) [*5]	40-44	2006	6.6	0.7	(-0.1, 1.6)	7.4	1.4*	(0.5, 2.3)
	45-49		12.9	-0.1	(-0.9, 0.7)	12.5	0.3	(-0.7, 1.2)

デンマーク[*6]	40-44	2014	6.6	-0.2	(-2.2, 2.0)	8.3	0.8	(-1.1, 2.8)
	45-49		15.3	0.3	(-1.4, 2.1)	18.1	1.3*	(0.1, 2.5)
スペイン (9 registries)[*7]	40-44	2001 (州により異なる)	8.0 (2010)	0.1	(-1.9, 2.0)	8.8 (2010)	0.6	(-1.6, 2.8)
	45-49		17.5 (2010)	-0.1	(-2.0, 1.9)	14.8 (2010)	-0.0	(-1.4, 1.4)
オーストリア[*8]	40-44	2003 (任意型検診は1980年開始)	5.4	0.2	(-2.5, 3.0)	4.5	0.6	(-1.9, 3.3)
	45-49		9.8	-3.6*	(-5.5, -1.6)	10.2	-2.5*	(-3.8, -1.2)

罹患率データ：CI5plus, https://ci5.iarc.fr/CI5plus/Pages/online.aspx

AAPC [*1]: Average Annual Percentage Change

50-74 歳受診率[*2]: OECD health statistics, survey data, https://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm

50-74 歳受診率[*3]: OECD health statistics, programme data, https://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm

カナダ[*4]: 50-74 歳受診率 (2017 年, 男女計) 57.7% (OECD health statistics, programme data, https://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm)

英国 (England)[*5]: 受診率 55.4％ (2016 年, 男女計) (ref. IARC, CanScreen5, https://canscreen5.iarc.fr/?page=countryfactsheetcrc&q=GBR&rc=)

デンマーク[*6]: 50-74 歳受診率 (2014 年, 男女計) 63.8% (OECD health statistics, programme data, https://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm)

スペイン (9 registries)[*7]: 50-74 歳受診率 (2017 年, 男女計) 21.8% (OECD health statistics, survey data, https://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm)

オーストリア[*8]: 受診率 68.8% (男女計)(ref. Cardoso, Lancet Oncol. 2021; 22; 1002-13)

表 4 (B). 各国の 40-49 歳男女別直腸・肛門がん罹患率とがん検診の実施状況 (2012 年)

国 (地域)	年齢 /受診率	対策型検診開始年						
			受診率	Joinpoint 解析		受診率	Joinpoint 解析	
			2012 年	AAPC[*1]	(95% CI)	2012 年	AAPC[*1]	(95% CI)
米国 (SEER, 9 registries)	40-44	1980 年代	9.8	3.1*	(2.3, 4.0)	7.1	2.1*	(1.1, 3.1)
	45-49		16.3	2.6*	(1.6, 3.6)	14.0	2.4*	(1.5, 3.4)
	50-74 歳受診率[*2]		58.5 (2010)			58.8 (2010)		
カナダ[*4] (Nunavut, Quebec, Yukon 除く)	40-44	2007 (州により異なる)	10.1	2.3*	(1.3, 3.4)	7.3	2.8*	(1.7, 3.8)
	45-49		16.3	1.9*	(1.3, 2.5)	12.9	1.4*	(0.6, 2.2)
日本 (Miyagi, Nagasaki, Osaka, Fukui)	40-44	1992	9.1 (2010)	-0.7	(-3.6, 2.3)	6.2 (2010)	-1.0	(-5.0, 3.3)
	45-49		20.5 (2010)	0.2	(-3.0, 3.4)	14.2 (2010)	1.4	(-0.8, 3.6)
	50-74 歳受診率[*2]		28.1 (2010)			23.9 (2010)		
韓国 (5 registries)	40-44	2004	16.7	4.4*	(0.1, 8.8)	9.1	2.9*	(1.5, 4.2)
	45-49		26.1	4.8*	(3.8, 5.8)	18.5	2.8*	(1.5, 4.2)
	50-74 歳受診率[*2]		46.7			42.8		
	50-74 歳受診率[*3]		26.0			27.8		
オーストラリア	40-44	2006	8.3	1.1	(-0.2, 2.3)	8.0	1.2*	(0.5, 2.0)
	45-49		17.8	1.1*	(0.1, 2.0)	12.2	0.8	(-0.1, 1.7)
	50-74 歳受診率[*3]		34.1			39.9		

英国 (England)*5	40-44	2006	5.3	0.6	(-0.3, 1.4)	6.3	2.1*	(1.2, 3.1)
	45-49		13.3	0.7	(-0.2, 1.5)	9.9	1.1*	(0.4, 1.8)
デンマーク*6	40-44	2014	4.1	-0.1	(-2.3, 2.1)	4.7	1.7	(-1.1, 4.6)
	45-49		10.2	0.5	(-1.3, 2.3)	14.3	2.4*	(0.7, 4.2)
スペイン (9 registries)*7	40-44	2001 (州により異なる)	5.4 (2010)	2.0	(-0.9, 5.0)	3.8 (2010)	-1.2	(-4.0, 1.6)
	45-49		14.1 (2010)	-0.9	(-2.2, 0.4)	9.0 (2010)	0.4	(-2.1, 2.9)
オーストリア*8	40-44	2003 (任意型検診は1980年開始)	3.6	-2.9*	(-5.1, -0.6)	6.0	1.3	(-5.2, 8.1)
	45-49		12.0	-2.8*	(-4.6, -1.0)	8.8	-1.5	(-3.8, 0.9)

罹患率データ：CI5plus, https://ci5.iarc.fr/CI5plus/Pages/online.aspx

AAPC *1: Average Annual Percentage Change

50-74 歳受診率*2: OECD health statistics, survey data, https://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm

50-74 歳受診率*3: OECD health statistics, programme data, https://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm

カナダ*4: 50-74 歳受診率 (2017 年, 男女計) 57.7% (OECD health statistics, programme data, https://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm)

英国 (England)*5: 受診率 55.4 % (2016 年, 男女計) (ref. IARC, CanScreen5, https://canscreen5.iarc.fr/?page=countryfactsheetcrc&q=GBR&rc=)

デンマーク*6: 50-74 歳受診率 (2014 年, 男女計) 63.8% (OECD health statistics, programme data, https://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm)

スペイン (9 registries)*7: 50-74 歳受診率 (2017 年, 男女計) 21.8% (OECD health statistics, survey data, https://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm)

オーストリア*8: 受診率 68.8% (男女計)(ref. Cardoso, Lancet Oncol. 2021; 22; 1002-13)

表 5. 下部消化管内視鏡検査の年代別手技中偶発症

手技中偶発症	65 歳～74 歳		75 歳以上	
該当検査数	82,799	－	81,606	－
偶発症なし	82,395	99.512%	81,118	99.402%
偶発症あり	404	0.488%	488	0.598%
偶発症ありの内訳				
出血	325	0.393%	371	0.455%
穿孔	38	0.046%	53	0.065%
心肺関連*	6	0.007%	22	0.027%
アナフィラキシー	0	0.000%	2	0.002%
その他	36	0.043%	45	0.055%
合計	405	－	493	－

*多重検定補正後も統計学的に有意

日本消化器内視鏡学会. Japan Endoscopy Database Project「消化器内視鏡に関連する疾患、治療手技データベース構築」・JED 統計データ白書 (2020 年) より集計

表 6. 下部消化管内視鏡検査の年代別手技後偶発症

手技後偶発症	65 歳～74 歳		75 歳以上	
該当検査数	82,799	－	81,606	－
偶発症なし	82,772	99.967%	81,557	99.940%
偶発症あり	27	0.033%	49	0.060%
偶発症ありの内訳				
出血	24	0.029%	42	0.051%
穿孔	0	0.000%	4	0.005%
感染症	0	0.000%	0	0.000%
血栓塞栓症	1	0.001%	0	0.000%
その他	4	0.005%	3	0.004%
合計	29	－	49	－

日本消化器内視鏡学会. Japan Endoscopy Database Project「消化器内視鏡に関連する疾患、治療手技データベース構築」・JED 統計データ白書 (2020 年) より集計

X. 実務上の課題

X-1. 検診間隔

1. 便潜血検査化学法における証拠

無症状健常者を対象とし、便潜血検査化学法を使用した逐年検診と隔年検診による検診プログラムをランダム化比較対照試験により検討した証拠を評価した。

1-1. ランダム化比較対照試験による直接証拠

アメリカで実施された 1 件のランダム化比較対照試験 (Minnesota 研究、全参加者 46,551 人)が便潜血検査化学法を使用し、逐年検診と隔年検診による大腸がん死亡率、全死因死亡率減少効果を直接比較で検証していた **(表 1)**[1]。本研究では検診を実施しない対照群が設置され、逐年検診群と隔年検診群には約 12 年間検診介入が実施され、約 30 年の経過観察期間における大腸がん死亡と全死因死亡は死亡登録データで確認された。報告では逐年検診群と隔年検診群それぞれの有効性が対照群と比較して提示された **(表 1)**。対照群と比較し、大腸がん死亡率は逐年検診群は 32%の減少 (RR = 0.68 [95%信頼区間: 0.56-0.82])、隔年検診群は 22%の減少 (RR = 0.78 [95%信頼区間: 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認められたが、統計学的に有意な結果ではなかった (RR = 0.87; 95%信頼区間: 0.67-1.13) **(表 2)**。全死因死亡率においては逐年検診群および隔年検診群ともに対照群と比較して有意な死亡率減少効果は認められず、逐年および隔年検診群間で比較しても同様の結果だった **(表 2)**。

1-2. ネットワーク・メタアナリシスを

上記ランダム化比較対照試験 [1]の直接比較データに、欧州で実施された隔年検診群と検診を実施しない対照群を比較した 4 件のランダム化比較対照試験 (125,773 人、経過観察期間 15.5–19.5 年)から得られた間接データを加え、ネットワーク・メタアナリシスを実施したシステマティックレビューが報告された [2]。この解析では隔年検診と比較し、逐年検診は大腸がん死亡率が平均約 20%有意に減少した (RR = 0.79 (95%信頼区間 0.64-0.98)) **(表 2)**。一方、全死因死亡率は両群同等の結果だった (RR = 1.00 (95%信頼区間 0.97-1.03)) **(表 2)**。

以上により、直接比較の結果からは逐年検診、隔年検診ともに大腸がん死亡率減少効果が認められる。ただし、間接比較の結果を加味すると、逐年検診が隔年検診よりも大腸がん死亡率減少効果に、より優れると評価される。

2. 便潜血検査免疫法における証拠

無症状健常者を対象とし、便潜血検査免疫法を使用した異なる検診間隔による検診プログラムをランダム化比較対照試験で比較した研究は同定できなかった。また、大腸がん死亡率、全死因死亡率を検討した研究はなかった。

オランダの別の研究目的で実施されたランダム化比較対照試験や前向き研究にリクルートされたコホートを複数組み合わせたランダム割付を実施しない介入に対する研究 (non-randomized studies of interventions: NRSI)が 1 件同定された [3]。個々のコホートは一般集団から 55-66 歳の検診対象者がランダムにリクルートされた便潜血免疫法を使用した逐年検診、隔年検診、3 年毎の検診が実施された 3 群であり、2 ラウンドにわたる検診参加率、検診陽性率、advanced neoplasia (AN)の検出率および陽性反応適中度等が報告された。AN 検出率について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 (**図 1**)。本研究の主要アウトカムは 2 ラウンドにわたる各群の検診参加率であり、AN 検出率 (さらには内包される浸潤がん検出率)については群間の比較は意図されていない。また、AN 検出率の評価時期は検診間隔によるため、約 2 年、約 4 年、約 6 年と 3 群で大きく異なるが、本研究では経過観察を考慮しない横断的な評価が実施された。さらに、各群は一般集団からランダムにリクルートされたが、元コホートの研究目的とリクルート時期が異なるため、群間の比較同等性はランダム割付による担保はない。これについても本研究では統計学的補正は実施されなかった。

文献

1. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, Church TR. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. NEJ Med. 2013;369(12):1106-14. doi: 10.1056/NEJMoa1300720. PMID: 24047060
2. Jodal HC, Helsingen LM, Anderson JC, Lytvyn L, Vandvik PO, Emilsson L. Colorectal cancer screening with faecal testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2019;9(10):e032773. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032773. PMID: 31578199
3. van Roon AH, Goede SL, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, Looman CW, Biermann K, Reijerink JC, Mannetje H', van der Togt 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

表 1. 便潜血検査化学法を使用した逐年法と隔年法による検診間隔の有効性を検証したランダム化比較対照試験 [1)]

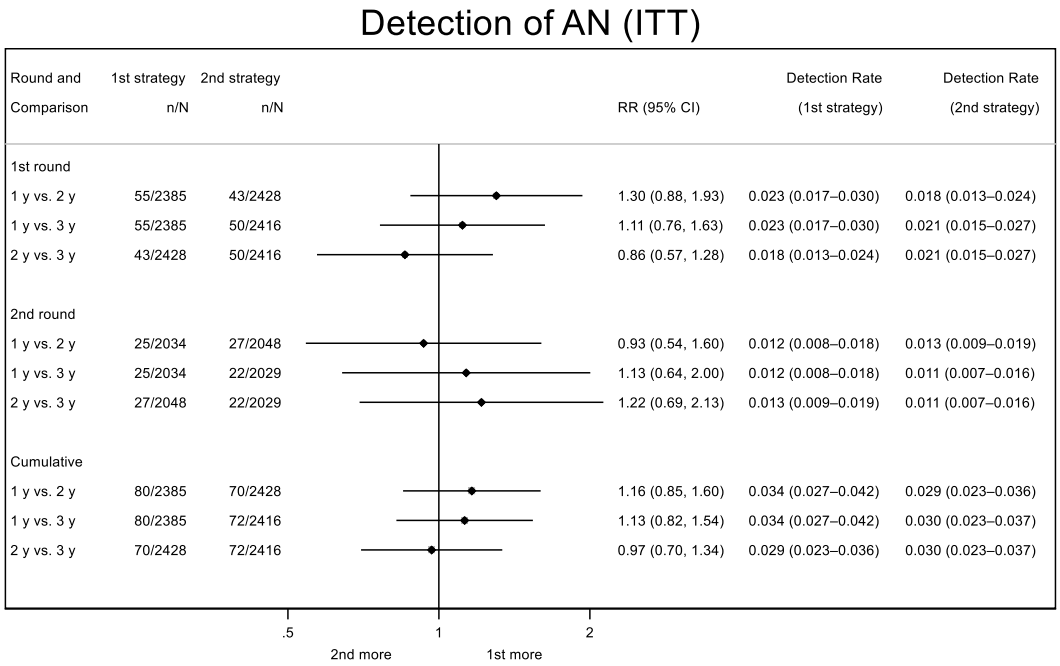
グループ	参加数	平均年齢 (標準偏差)	女性%	平均観察期間 (年)	大腸がん死亡 (累積死亡率)	累積死亡比 (95% 信頼区間)	全死亡 (累積死亡率)	累積死亡比 (95% 信頼区間)
非介入群	15,394	62.3 (7.7)	51.7	30.5	295 (0.03)	対照	10,944 (0.71)	対照
逐年検診群	15,570	62.3 (7.8)	51.9	30.5	200 (0.02)	0.68 (0.56-0.82)	11,072 (0.71)	1.00 (0.99-1.01)
隔年検診群	15,587	62.3 (7.8)	52.2	30.5	237 (0.02)	0.78 (0.65-0.93)	11,004 (0.71)	0.99 (0.98-1.01)

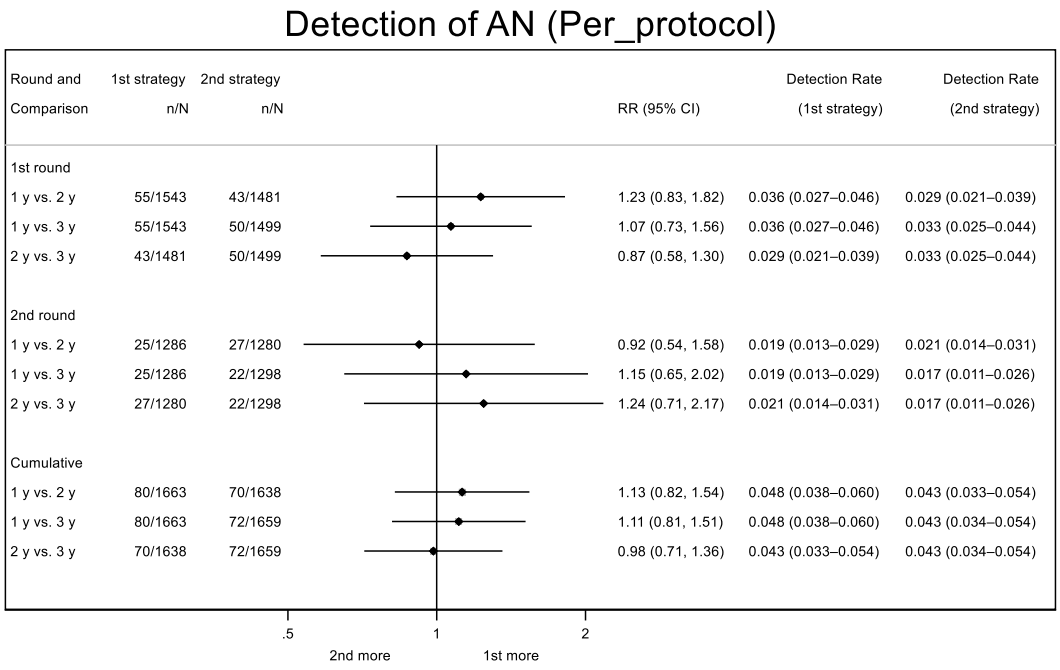
検診は研究開始後 16 年間実施されたが、途中 6 年後から 10 年後までの 4 年間の休止を含む

表 2. 便潜血検査化学法を使用した逐年法と隔年法による検診間隔の有効性を比較したランダム化エビデンスのまとめ [2)]

エビデンスの由来元	参加数	大腸がん死亡の累積死亡比 (95%信頼区間)	全死亡の累積死亡比 (95%信頼区間)
Minnesota 研究 [1]	46,551	0.87 (0.67—1.13)	1.01 (0.99—1.03)
ネットワークメタ解析 [2]	172,324	0.79 (0.64—0.98)	1.00 (0.97—1.03)

図 1. 逐年検診、隔年検診、3 年毎の検診による advanced neoplasia(AN)の検出 [3)]





上段は全参加集団における AN 検出、下段は検診に参加した集団における AN 検出について各検診間隔に基づいた 2 ラウンドの検診を横断的に相対検出率(RR)で比較評価した。
CI：信頼区間

X-2.　便潜血検査免疫法のサンプル数

1）テスト精度

テスト精度を比較した横断研究・コホート研究 (別項参照)から、便潜血検査免疫法の 1 サンプル法と 2 サンプル法、さらに 3 サンプル法 (1 研究のみ[1])の精度を直接比較した 5 研究を同定した (**表 1**)[1-5]。Advanced neoplasia を対象とし、カットオフ 10 から 80μg Hb/g 便までの 9 値 (10, 15, 17, 20, 23, 30, 40, 60, 80 μg Hb/g 便)について結果が報告されていた。2 サンプル法または 3 サンプル法は 2 日間または 3 日間 (あるいは連続する排便による相当回数)に分けた採便から 1 サンプルずつ検体が提出され、最低一方の検体が陽性の場合にテスト陽性と定義されたが、1 研究[2]のみ同じ便から 2 検体採取された。

直接比較については特定のカットオフ値あたりの研究数が少なく、メタアナリシスは実施せず、グラフによる ROC プロットで視覚的・質的に評価した (**図 1**)。サンプル数が 1 サンプルから 2 サンプルに増加すると、点推定値では感度は若干上昇、特異度は若干低下と、複数検査の判定アルゴリズムである any-positive rule に観察されるトレードオフの関係が示唆されたが、1 サンプル法と 2 サンプル法では感度・特異度の信頼区間は重なっていた。カットオフ値 15 または 20μg Hb/g 便について 3 サンプル法を評価した 1 研究[1]においても 2 サンプル法と比較し、3 サンプル法では感度はさらに若干上昇、特異度は若干低下とトレードオフの関係が示唆されたが、やはり両者の信頼区間は重なっていた。

2）テストパフォーマンス

無症状の健常者を対象とし、現在までも使用されている便潜血検査免疫法のサンプル数を比較したランダム化比較対照試験は 2 件[6,7]あったが、いずれも小規模の研究であった (表 2 上段)。米国で行われた保険会社における研究では、検査デバイスを郵送し、返送による 6 か月時点までの累積テスト完遂率を比較した。2 サンプル法の参加率は 39.6%と 1 サンプル法の 43.3%より統計学的に有意に低下した (補正ハザード比 HR 0.87; 95% CI: 0.78-0.97; P=0.010)[7]。

ただし、Chubak ら[7]は、異なる FIT キットと陽性閾値による 1 サンプル便潜血検査免疫法 (OC-Auto、20μgHb/g 便)、2 サンプル便潜血検査免疫法 (Insure、15μgHb/g 便)を比較したため同一キットの直接比較ではない。このランダム化比較対照試験では第 3 群として食事制限等が必要な当時ルーチンで使用されていた高感度便潜血化学法 (Hemoccult SENSA)による 6 サンプル法も評価し、さらに研究に介入として用いた指定の便潜血検査キット以外の便潜血検査 (高感度 gFOBT)の返送も含めた解析も実施された。6 か月における指定の便潜血検査キットに限定した累積返送率は、1 サンプル便潜血検査免疫法 (OC-Auto)は 65%、2 サンプル便潜血検査免疫法 (Insure)は 61%であり、2 サンプル法は 1 サンプル法と比較して統計学的に有意に低下した (P=0.016)。また指定外キットもすべて含めた累積返送率は 1 サンプル便潜血検査免疫法 (OC-Auto)は 69%、2 サンプル便潜血検査免疫法 (Insure)は 64%

であり、同様に 2 サンプル法は 1 サンプル法と比較して統計学的に有意に低下した (P=0.005)。検査陽性率は 1 サンプル便潜血検査免疫法 (OC-Auto)は 2.6%(陽性 19 人中 3 人 (16%)は便潜血検査化学法を返送)、2 サンプル法 (Insure)は 2.8% (21 人全員が便潜血検査免疫法を返送)であり、陽性検査に対する検出 AN の PPV はそれぞれ 58% (7/16；3 人は TCS を実施せず)、38% (8/21、全員全大腸内視鏡を実施)であった (統計学的検定結果の報告なし)。

別項で引用した便潜血検査化学法群と便潜血検査免疫法群を直接比較した 1 ラウンドのパフォーマンスで採用したオランダのランダム化比較対照試験の便潜血検査免疫法群 (1 サンプル法)[8]など別目的にリクルートされた介入群を前向きコホートとして複数組み合わせた「適切なランダム割り付けではない」介入に対する比較研究(准ランダム化比較対照試験)が 1 件同定された (**表 2** 下段) (報告は同研究グループからの 3 編の論文による)[9-11]。個々のコホートは一般集団から 50-74 歳の対象者がランダムにリクルートされ、逐年に検診が実施されているが、各コホート間および 1 サンプル法群と 2 サンプル法群間の比較同等性はランダム割り付けによっては担保されていない。1 ラウンド毎の検討では 1 サンプル法と比較して 2 サンプル法の陽性率は高いが、陽性者における PPV が低いため NNS 数は高く報告された (**表 3**)。高い陽性率の結果として、AN および大腸がんの検出率は点推定値では 1 サンプル法と比較して 2 サンプル法のほうがやや高く報告されたが、両法の検出パフォーマンスは同等と解釈された (**表 3**)。これらの結果は全 4 ラウンドを累積した結果でも同様に報告された (**表 4**)。

文献

1. Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, Han DS. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. Am J Gastroenterol. 2010;105(9):2017-25. doi: 10.1038/ajg.2010.179. PMID: 20502450
2. Amitay EL, Gies A, Weigl K, Brenner H. Fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening: is fecal sampling from multiple sites necessary?. Cancers (Basel). 2019;11(3):400. doi: 10.3390/cancers11030400. PMID: 30901946
3. Hernandez V, Cubiella J, Gonzalez-Mao MC, Iglesias F, Rivera C, Iglesias MB, Cid L, Castro I, de Castro L, Vega P, Hermo JA, Macenlle R, Martínez-Turnes A, Martínez-Ares D, Estevez P, Cid E, Vidal MC, López-Martínez A, Hijona E, Herreros-Villanueva M, Bujanda L, Rodriguez-Prada JI; COLONPREV study investigators. Fecal immunochemical test accuracy in average-risk colorectal cancer screening. World J Gastroenterol. 2014;20(4):1038-47. doi: 10.3748/wjg.v20.i4.1038. PMID: 24574776
4. Wilén HR, Blom J, Höijer J, Andersson G, Löwbeer C, Hultcrantz R. Fecal immunochemical test in cancer screening - colonoscopy outcome in FIT positives and negatives. Scand J Gastroenterol.

2019;54(3):303-10. doi: 10.1080/00365521.2019.1585569. PMID: 30907196

5. Wong MC, Ching JY, Chan VC, Lam TY, Shum JP, Luk AK, Wong SS, Ng SC, Ng SS, Wu JC, Chan FK, Sung JJ. Diagnostic accuracy of a qualitative fecal immunochemical test varies with location of neoplasia but not number of specimens. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(18):1472-9. doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.021. PMID: 25724708
6. Mosen DM, Liles EG, Feldstein AC, Perrin N, Rosales AG, Keast E, Smith DH. Participant uptake of the fecal immunochemical test decreases with the two-sample regimen compared with one-sample FIT. Eur J Cancer Prev. 2014;23(6):516-23. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000084. PMID: 25203483
7. Chubak J, Bogart A, Fuller S, Laing SS, Green BB. Uptake and positive predictive value of fecal occult blood tests: a randomized controlled trial. Prev Med. 2013;57(5):671-8. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.08.032. PMID: 24029556
8. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, van der Togt AC, Habbema JD, Kuipers EJ. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. Gut. 2010;59(1):62-8. doi: 10.1136/gut.2009.177089. PMID: 19671542
9. van Roon AH, Wilschut JA, Hol L, van Ballegooijen M, Reijerink JC, 't Mannetje H, Kranenburg LJ, Biermann K, van Vuuren AJ, Francke J, van der Togt AC, Habbema DJ, van Leerdam ME, Kuipers EJ. Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(4):333-9. doi: 10.1016/j.cgh.2010.12.012. PMID: 21185397
10. Kapidzic A, van Roon AH, van Leerdam ME, van Vuuren AJ, van Ballegooijen M, Lansdorp-Vogelaar I, Spijker W, Izelaar K, Hol L, Kuipers EJ. Attendance and diagnostic yield of repeated two-sample faecal immunochemical test screening for colorectal cancer. Gut. 2017;66(1):118-23. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308957. PMID: 26370109
11. Schreuders EH, Grobbee EJ, Nieuwenburg SAV, Kapidzic A, van Roon AHC, van Vuuren AJ, Lansdorp-Vogelaar I, Spijker WWJ, Izelaar K, Bruno MJ, Kuipers EJ, Spaander MCW. Multiple rounds of one sample versus two sample faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening: a population-based study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(8):622-31. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30176-1. PMID: 31196734

表 1. 便潜血検査免疫法の異なるサンプル数による直接比較を行った検診精度研究

著者年 (元研究)	国 (研究年)	参加者数 (%男)	年齢	アッセイ	総検体数*	採取日数	閾値 μg/g 便	感度	特異度
Amitay 2019 (BLITZ)	ドイツ (2010-2012)	1141	50	FOB Gold	1	1	17	0.448	0.900
					2	1	17	0.440	0.895
Hernandez 2014 (COLONPREV)	スペイン (2010-2011)	851 (50)	50-69	OC-sensor	1	1	10	0.351	0.952
					2	2	10	0.423	0.912
					1	1	15	0.330	0.957
					2	2	15	0.402	0.927
					1	1	20	0.320	0.965
					2	2	20	0.371	0.933
					1	1	23	0.299	0.968
					2	2	23	0.361	0.935
					1	1	30	0.278	0.969
					2	2	30	0.320	0.943
					1	1	40	0.278	0.974
					2	2	40	0.278	0.953
Park 2010 (ND)	韓国 (2007-2008)	770 (ND)	50-75	OC-SENSA	1	1	15	0.333	0.947
					2	2	15	0.389	0.928
					6	3	15	0.472	0.913
					1	1	20	0.319	0.951
					2	2	20	0.375	0.938
					6	3	20	0.444	0.921
Wilen 2019 (SCREESCO)	スウェーデン (2009-2019)	806 (48)	60	OC Sensor	1	1	10	0.198	0.927
					2	2	10	0.259	0.888
					1	1	20	0.148	0.970
					2	2	20	0.235	0.946
					1	1	40	0.099	0.985
					2	2	40	0.160	0.977
					1	1	60	0.074	0.990
					2	2	60	0.123	0.986
					1	1	80	0.074	0.990
					2	2	80	0.111	0.988
Wong 2015 (ND)	香港 (2008-2012)	5343 (45)	50-70	Hemosure	1	1	10	0.320	0.924
					2	2	10	0.347	0.917

*2 サンプル以上の場合、1 サンプルでも陽性であればテスト陽性と定義された。

ND=データなし

表 2. 便潜血検査免疫法の異なるサンプル数によるテストパフォーマンスの直接比較を行った研究

著者年 (元研究)	国 (研究年)	参加者数 (%男)	年齢	アッセイ	総検体数	採取日数	閾値 µg/g 便	ラウンド数
RCT								
Mosen 2014	米国 (2012-13)	1559 (42)	50-75	OC-Micro	1	1	20	1
		1562 (42)	50-75	OC-Micro	2	ND	20	1
Cubak 2013	米国 (2010-11)	739 (43)	50-75	OC-Auto†	1	1	20	1
		741 (41)	50-75	Insure†	2	2	15	1
		754 (43)	50-75	Hemocult SENSA†	6	3	NA	1
qRCT								
van Roon 2011 (オランダ 2RCT)	オランダ (2006-7)	5008 (50)	50-74	OC-Sensor	1	1	10	1
	(2008-9)	3197 (50)	50-74	OC-Sensor	2	2	10	1
Kapidizic 2017 (オランダ 2RCT)	オランダ (2006-11)	5008 (50)	50-74	OC-Sensor	1	1	10	2
	(2008-11)	3197 (50)	50-74	OC-Sensor	2	2	10	2
Schreuders 2019 (オランダ 3RCT)	オランダ (2006-14)	10008 (50)	50-74	OC-Sensor*	1	1	10	4
	(2008-15)	3197 (50)	50-74	OC-Sensor	2	2	10	4

*第 4 ラウンドのみ OC-Sensor と FOB Gold がランダムに割り付けられた。

†便潜血検査免疫法の 2 群は異なるアッセイ(陽性閾値も異なる)間でのサンプル数の比較、第 3 群は便潜血検査化学法を使用。

NA：非該当; ND：データなし; qRCT：準ランダム化比較対照試験; RCT：ランダム化比較対照試験

表 3. 便潜血検査免疫法のサンプル数によるパフォーマンスの比較 (各検診ラウンドの結果)[11)]

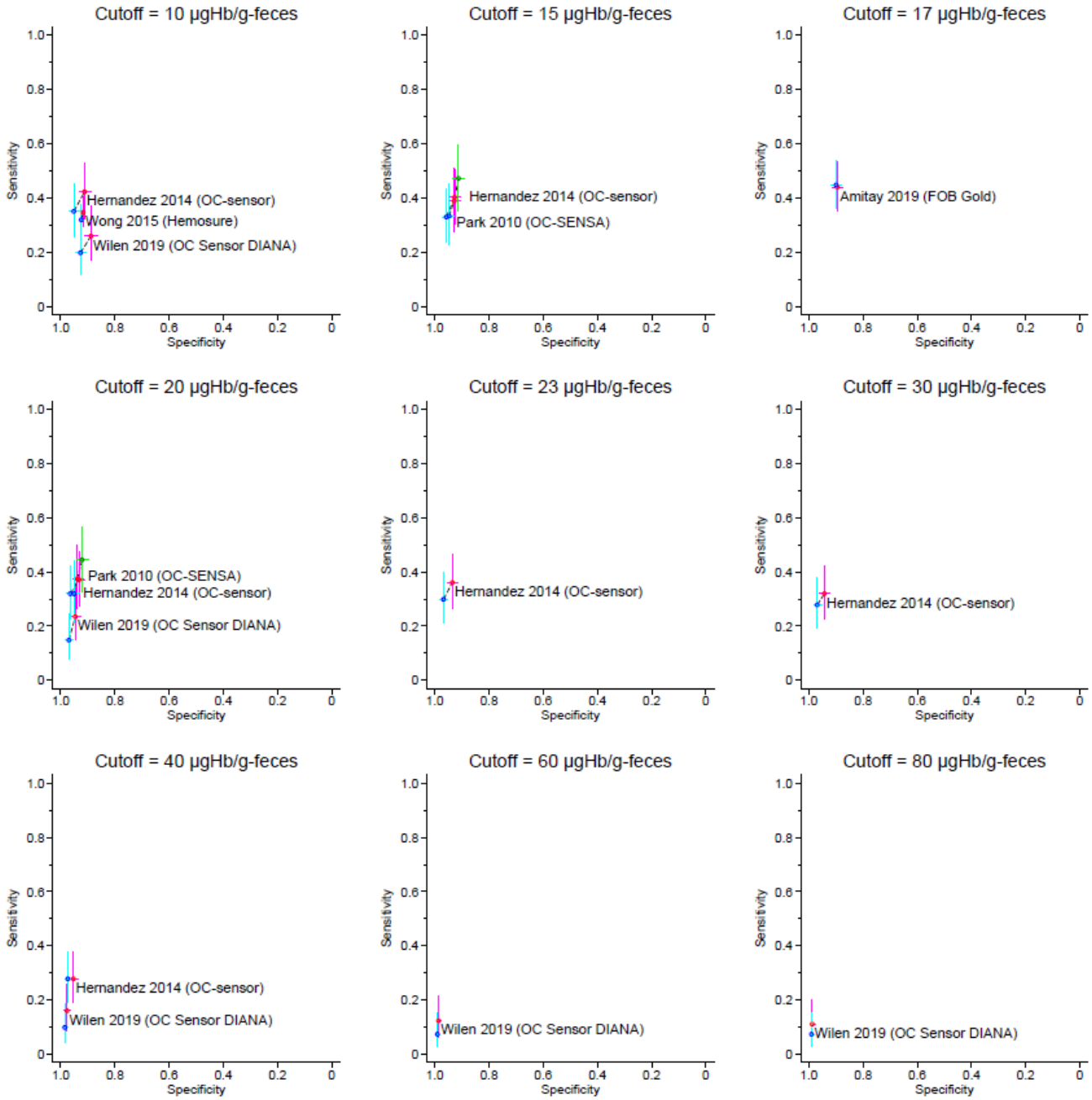
ラウンド	1 サンプル										2 サンプル									
	サンプル数	陽性数	%	精密検査数	AN	%	PPV	NNS	CRC	%	サンプル数	陽性数	%	精密検査数	AN	%	PPV	NNS	CRC	%
1	5,986	503	8.4	481	193	3.2	0.4	2.5	29	0.5	1,875	239	12.7	226	77	4.1	0.34	2.9	13	0.7
2	5,200	299	5.8	289	97	1.9	0.34	3	11	0.2	1,582	132	8.3	128	27	1.7	0.21	4.7	4	0.3
3	4,998	275	5.5	255	59	1.2	0.23	4.3	8	0.2	1,474	143	9.7	137	20	1.4	0.15	6.9	6	0.4
4	4,385	322	7.3	282	83	1.9	0.29	3.4	5	0.1	1,171	126	10.8	116	23	2	0.2	5	3	0.3

OC-Sensor を 2 年毎に実施。ただし、1 サンプル法の第 4 ラウンドは OC-Sensor と OC-Gold をランダムに割り付けて実施された。

表 4. 便潜血検査免疫のサンプル数によるパフォーマンスの比較(累積での結果) [11)]

検診プログラム	全検診対象者	最低 1 ラウンド参加者数	%	陽性数	%	精密検査数	AN 検出数	%	CRC 検出数	%	全 CRC 罹患数	%
1 サンプル法	9,787	7,310	74.7	1,407	19.2	1,308	432	5.9	53	0.7	89	1.2
2 サンプル法	3,131	2,269	72.5	647	28.5	607	147	6.5	26	1.1	35	1.5

図 1. 便潜血検査免疫法の異なるサンプル数による AN を検出する直接比較を行った検診精度研究



各カットオフ値について 1 サンプル法(青色(信頼区間はシアン色))、2 サンプル法(赤色(信頼区間はマゼンタ色))、6 サンプル法(緑色(信頼区間はライム色))を報告した研究とアッセイ名がプロットしてある。

AN＝advanced neoplasia

X-3.　便潜血検査免疫法の郵送法

1.　検診参加率

米国から 12 件[1-12]、欧州から 4 件 (イタリア [2 件のランダム比較対照試験を 1 論文にて報告][13]、ドイツ[14]、フランス[15]から各 1 件)、合計 16 件 (15 論文)ランダム比較対照試験を採用した (**表 1**)。研究の対象者は 50 歳以上の成人で、各研究の対象者数は中央値 2,343 例　(最小～最大：24 例～13,071 例)であった。

米国において実施されランダム比較対照試験の背景は多岐にわたり、無保険者を対象としたセイフティーネットとしての研究が最も多く 5 件[2-6]、その他には通常の非公的保険プログラム 1 件[1]、退役軍人対象保険プログラム 2 件[9,10]、低所得者向け保険プログラム (Medicaid)1 件[7]、マイノリティ集団 (アメリカ原住民・アラスカ原住民)1 件、都市部の非白人低所得者を含む集団 1 件[11]、郊外の白人対象集団 1 件[12]と多様であった。一方、欧州の研究は非公的保険プログラムが 1 件[14]、組織型検診プログラムが 3 件[13,15]と背景は比較的均質であった。

対象者要因にも異質性が認められた。前回検診を適切に受診した対象者の最新検診時とした研究が 2 件[2,13]、検診参加該当期間中に召喚に応答しない対象者としたものが 2 件[13,15]、その他の研究は「検診参加該当期間(due)」あるいは「(参加該当期間から) 遅延 (not up-to-date)」に該当する対象者に実施された。

欧州の研究は、検診参加率を向上する唯一の介入として全ラウンドの便潜血検免疫法郵送を介入群として、対照群と比較された。一方、米国の研究は 1 件のみ同様に郵送法が単独で評価されたが[9]、この研究以外では何らかの outreach プログラム (郵便や電話等での検診実施催促から訪問等も含めた検診実施法の説明まで多岐にわたる)が併用されており、両者の介入による効果が合同で評価された。便潜血検免疫法の郵送がされない対照群の検診参加率は多様 (1-57%)であったが、とりわけ前回検診を適切に受診した対象者の最新検診時を評価した 2 件の研究の参加率が最も高く、それぞれ 37% (84/225)[2]、57% (908/1600)[13]と高率であった。一方、退役軍人対象保険プログラム 2 件[9,10]、イリノイ州の郊外の白人対象集団 1 件[12]の対照群の参加率は非常に低く、1% (7/500)[9]、3% (5/185)[12]、4% (11/260)[10]であった。これら 5 件を除く研究の参加率は 11%-31%であった。

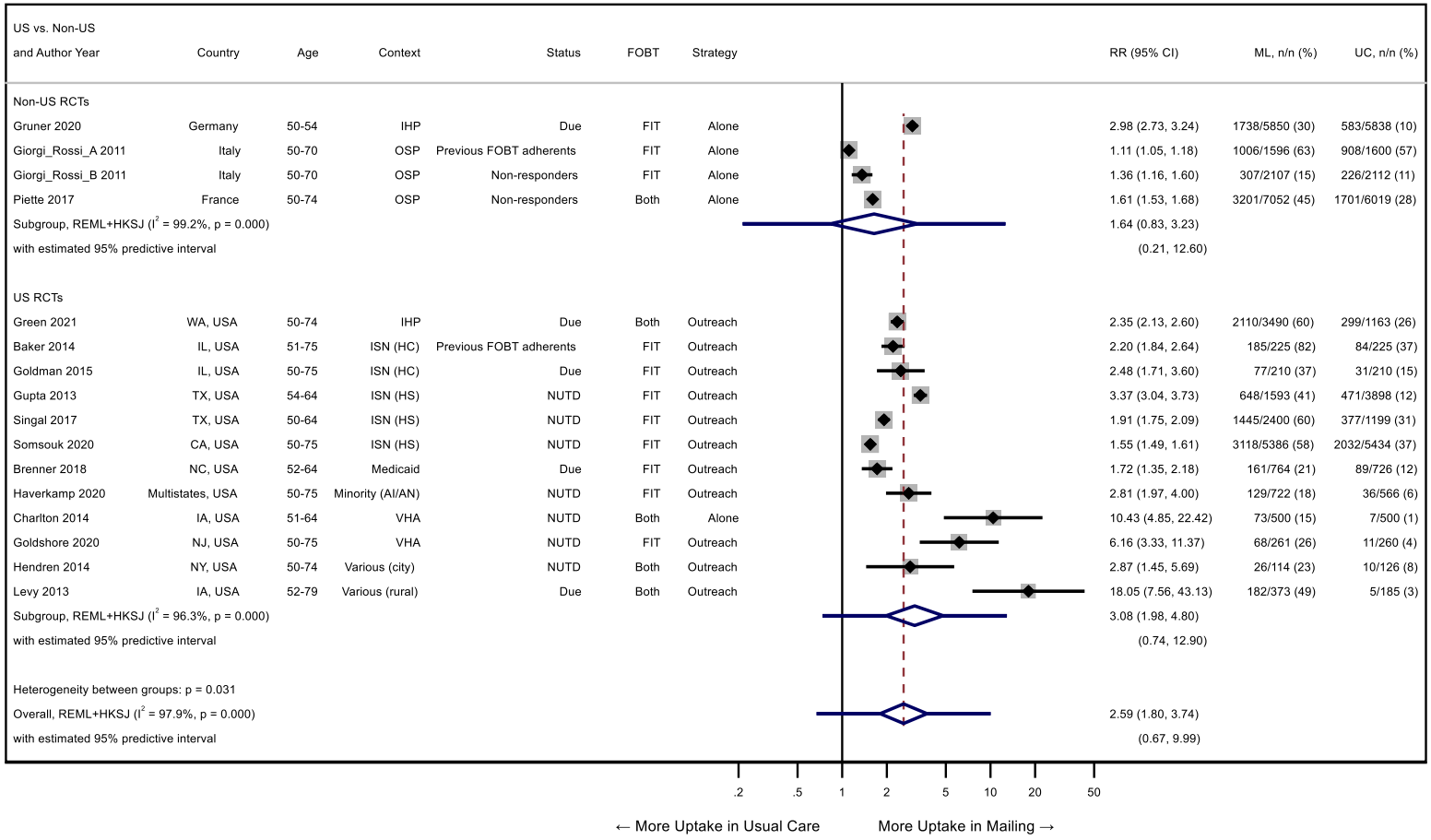
郵送法は対照群と比較して全研究で参加率を有意に増加したが、効果の推定値には大きな異質性が認められた (点推定値で増加率は 1.1 倍から 18.1 倍)。特に対照群の検診参加率が最も低い米国の 3 件の研究[9,10,12]では点推定値で 6.2 倍-18.1 倍であった。一方、先述の参加率が対照群で既に高い、前回検診を適切に受診した対象者での研究[6,13]では点推定値で 1.1 倍-1.6 倍の効果であった。

Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman 補正・制限付き最尤推定法による二項-正規分布データのランダム効果メタアナリシスでは、郵送法は対照と比較して参加率を平均効果として約 2.6 倍増加したが、統計学的な異質性は高く、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 null effect である 1 を交差する非常に広い結果となった (RR = 2.59; 95% CI: 1.80-3.74; I2 = 98%; 95% PI = 0.67-9.99) (図 1)。サブグループ解析およびランダム効果モデルによるメタ回帰分析では欧州の研究 (RR = 1.64; 95% CI = 0.83-3.23)より米国の研究 (RR = 3.08; 95% CI = 1.98-4.80)の増加率が有意に高かった (相対 RR = 2.72; 95% CI = 1.21-6.10; interaction P = 0.019)。

表 1.便潜血検査免疫法の郵送法による検診参加率を検討したランダム比較対照試験

第 1 著者、出版年[文献番号]	研究国	対象年齢 (歳)	対象集団	検診参加状況	便潜血免疫法キット	Outreach プログラムの併用
Baker 2014[2]	IL, USA	51-75	無保険者へのセイフティーネット (健診センター)	前回検診参加者	FIT	あり
Brenner 2018[7]	NC, USA	52-64	Medicaid	近日検診該当者	FIT	あり
Charlton 2014[9]	IA, USA	51-64	退役軍人対象保険	検診参加遅延者	Both	なし
Giorgi Rossi2011A[13]	Italy	50-70	組織型検診プログラム	前回検診参加者	FIT	なし
Giorgi Rossi 2011B[13]	Italy	50-70	組織型検診プログラム	非参加者	FIT	なし
Goldman 2015[3]	IL, USA	50-75	無保険者へのセイフティーネット (健診センター)	近日検診該当者	FIT	あり
Goldshore 2020[10]	NJ, USA	50-75	退役軍人対象保険	検診参加遅延者	FIT	あり
Green 2021[1]	WA, USA	50-74	非公的保険プログラム	近日検診該当者	Both	あり
Gruner 2020[14]	Germany	50-54	非公的保険プログラム	近日検診該当者	FIT	なし
Gupta 2013[4]	TX, USA	54-64	無保険者へのセイフティーネット (健診システム)	検診参加遅延者	FIT	あり
Haverkamp 2020[8]	Multistates, USA	50-75	Minority (AI/AN)	検診参加遅延者	FIT	あり
Hendren 2014[11]	NY, USA	50-74	Various (city)	検診参加遅延者	Both	あり
Levy 2013[12]	IA, USA	52-79	Various (rural)	近日検診該当者	Both	あり
Piette 2017[15]	France	50-74	組織型検診プログラム	非参加者	Both	なし
Singal 2017[5]	TX, USA	50-64	無保険者へのセイフティーネット (健診システム)	検診参加遅延者	FIT	あり
Somsouk 2020[6]	CA, USA	50-75	無保険者へのセイフティーネット (健診システム)	検診参加遅延者	FIT	あり

表 1. 便潜血検査免疫法の郵送法による検診参加率のランダム効果メタアナリシス



Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman 補正・制限付き最尤推定法による二項-正規分布データのランダム効果メタアナリシス。ダイアモンドは中心を平均効果推定値とし、横幅はその 95%信頼区間を、延長する水平線は効果の 95%予測区間を示す。

文献

1. Green BB, Anderson ML, Cook AJ, et al. A Centralized program with stepped support increases adherence to colorectal cancer screening over 9 years: a randomized trial. J Gen Intern Med 2022;37(5):1073-80. doi: 10.1007/s11606-021-06922-2. PMID: 340479212
2. Baker DW, Brown T, Buchanan DR, et al. Comparative effectiveness of a multifaceted intervention to improve adherence to annual colorectal cancer screening in community health centers: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2014;174(8):1235-41. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.2352. PMID: 24934845
3. Goldman SN, Liss DT, Brown T, et al. Comparative effectiveness of multifaceted outreach to initiate colorectal cancer screening in community health centers: a randomized controlled trial. J Gen Intern Med 2015;30(8):1178-84. doi: 10.1007/s11606-015-3234-5. PMID: 25814264
4. Gupta S, Halm EA, Rockey DC, et al. Comparative effectiveness of fecal immunochemical test outreach, colonoscopy outreach, and usual care for boosting colorectal cancer screening among the underserved: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2013;173(18):1725-32. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.9294. PMID: 23921906
5. Singal AG, Gupta S, Skinner CS, et al. Effect of colonoscopy outreach vs fecal immunochemical test outreach on colorectal cancer screening completion: a randomized clinical trial. Jama 2017;318(9):806-15. doi: 10.1001/jama.2017.11389. PMID: 28873161
6. Somsouk M, Rachocki C, Mannalithara A, et al. Effectiveness and cost of organized outreach for colorectal cancer screening: a randomized, controlled trial. J Natl Cancer Inst 2020;112(3):305-13. doi: 10.1093/jnci/djz110. PMID: 31187126
7. Brenner AT, Rhode J, Yang JY, et al. Comparative effectiveness of mailed reminders with and without fecal immunochemical tests for Medicaid beneficiaries at a large county health department: a randomized controlled trial. Cancer 2018;124(16):3346-54. doi: 10.1002/cncr.31566. PMID: 30004577
8. Haverkamp D, English K, Jacobs-Wingo J, et al. Effectiveness of interventions to increase colorectal cancer screening among American Indians and Alaska Natives. Prev Chronic Dis 2020;17:E62. doi: 10.5888/pcd17.200049. PMID: 32678062
9. Charlton ME, Mengeling MA, Halfdanarson TR, et al. Evaluation of a home-based colorectal cancer screening intervention in a rural state. J Rural Health 2014;30(3):322-32. doi: 10.1111/jrh.12052. PMID: 24164375
10. Goldshore MA, Mehta SJ, Fletcher W, et al. An RCT of fecal immunochemical test colorectal cancer screening in Veterans without recent primary care. Am J Prev Med 2020;59(1):41-8. doi: 10.1016/j.amepre.2020.02.014. PMID: 32564804
11. Hendren S, Winters P, Humiston S, et al. Randomized, controlled trial of a multimodal intervention to improve cancer screening rates in a safety-net primary care practice. J Gen Intern Med 2014;29(1):41-9. doi: 10.1007/s11606-013-2506-1. PMID: 23818159
12. Levy BT, Xu Y, Daly JM, et al. A randomized controlled trial to improve colon cancer screening in rural family medicine: an Iowa Research Network (IRENE) study. J Am Board Fam Med 2013;26(5):486-97. doi: 10.3122/jabfm.2013.05.130041. PMID: 24004700
13. Giorgi Rossi P, Grazzini G, Anti M, et al. Direct mailing of faecal occult blood tests for colorectal cancer screening: a randomized population study from Central Italy. J Med Screen 2011;18(3):121-7. doi: 10.1258/jms.2011.011009. PMID: 22045820
14. Gruner LF, Hoffmeister M, Ludwig L, et al. The effects of differing invitation models on the uptake of immunological fecal occult blood testing. Dtsch Arztebl Int 2020;117(25):423-30. doi: 10.3238/arztebl.2020.0423. PMID: 32885780

15. Piette C, Durand G, Bretagne JF, et al. Additional mailing phase for FIT after a medical offer phase: the best way to improve compliance with colorectal cancer screening in France. Dig Liver Dis 2017;49(3):308-11. doi: 10.1016/j.dld.2016.09.015. PMID: 27810401

2. 季節変動

便潜血検査免疫法による郵送法の実施が不明なものは除外し、無症状の健常者を対象とした季節別成績を示した研究を採用した。採用は 6 文献で、すべて 2010 年以降に報告されていた (**表 2**)[1-6]。フランスから 2 件、イタリア、オランダ、オーストラリア、米国から各 1 件で、アジアからの報告はなかった。検査キットは OC-SENSOR DIANA3 件、OC-Sensor Micro1 件、OC-Sensor Micro と OC-Hemodia が各 1 件、FOB-Gold が 1 件用いられていた。カットオフ値の設定は 100 ng/ml が 4 件、50 ng/ml と 150 ng/ml が各 1 件だった。対象者数は最小 8,95 例、最大 472,542 例で、男女比は 1：0.88-1.25 であった。対象年齢は 50 代から 70 代が 5 件を占め、オーストラリア研究のみ 19-92 歳 (中央値 60.6 歳)を対象としていた。

すべての研究で陽性率が検討されていたが、2 研究は夏季と冬季のみの結果であった。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。6 研究のうち 5 研究では冬季の陽性率が高く、夏季の陽性率との差が最小 0.3%、最大 2.3%だった。これらの 5 研究はいずれも検査キットに OC-SENSOR シリーズが用いられていた。オランダ研究では OC-Sensor Micro を用い、カットオフ値を 50 ng/ml と最も低く設定しており、夏季の陽性率が 8.0%、冬季の陽性率が 9.7%と、いずれも最も高い陽性率だった。一方、OC-SENSOR DIANA を用い、カットオフ値を 150 ng/ml と最も高く設定していたフランスの研究では、夏季の陽性率が 2.3%、冬季の陽性率が 3.0%と、いずれも最も低い陽性率だった。年齢、性別、季節、サンプル提出までの期間、居住区域、検診歴の有無などを説明変数としたロジスティック回帰分析が 4 研究で行われていた。イタリア [1]、米国 [3]、フランス [5]、の研究では冬期に比べ夏期は陽性率が有意に低くなるとしたが、Dancourt らの研究では季節間の陽性率に有意差はなかったと報告している [6]。

AN 検出率の検討はイタリア研究で行われていた。AN 発見率は、夏季が 0.86%、冬季が 1.01%であった。陽性率は夏季が 3.5%、冬季が 4.2%であり、発見率も陽性率も冬季が高かった。大腸がん検出率を検討したのは米国とフランスの 2 研究であった。米国研究では OC-SENSOR DIANA が、フランス研究では FOB-Gold が検査キットとして用い、いずれもカットオフ値は 100 ng/ml に設定していた。男女比も米国の研究が 1：1.17、フランスが 1：1.20 で、対象年齢もほぼ同じであった。夏季と冬季の大腸がん検出率は、米国研究が 0.13%と 0.11%、フランスの研究が 0.19%と 0.17%と、いずれの研究も夏季の大腸がん検出率が高かった。米国の研究は夏季と冬季の陽性率はほぼ同等であった。郵送法による便潜血検査免疫法では、夏季の陽性率は冬季と比較し低下傾向にあるが、大腸がん検出率への影響は比較的少なかった。

文献

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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

5. 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 Broad Fam Med. 2016;29(6):672-81. doi: 10.3122/jabfm.2016.06.160060. PMID: 28076249
6. 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.0000000000000153. PMID: 25830897

表 2. 便潜血検査免疫法の季節変動

著者 (発行年)	国	検査キット	カットオフ値 (ng/ml)	対象年齢	参加者数	陽性率(%)				AN 発見率(%)				CRC 発見率(%)			
						春	夏	秋	冬	春	夏	秋	冬	春	夏	秋	冬
Grazzini G (2010)	イタリア	OC-Hemodia(2000年～) OC-Sensor Micro (2004年～)	100	50-70	199,654	3.7	**3.5**	3.7	**4.2**	0.96	**0.86**	0.94	**1.01**	-	-	-	-
van Roon AHC (2012)	オランダ	OC-Sensor Micro	50	50-74	8,958	-	**8**		**9.7**	-	-	-	-	-	-	-	-
Chausserie S (2014)	フランス	OC-SENSOR DIANA	150	50-74	18,290	2.9	**2.3**	3	**3**	-	-	-	-	-	-	-	-
Symonds EL (2015)	オーストラリア	OC-SENSOR DIANA	100	19-92 (中央値 60.6)	21,929	-	**5.2**	-	**7.5**	-	-	-	-	-	-	-	-
Doubeni CA (2016)	米国	OC-SENSOR DIANA	100	50-75	472,542	4.1	**4.2**	5.1	**4.5**	-	-	-	-	0.11	**0.13**	0.16	**0.11**
Dancourt V (2016)	フランス	FOB-Gold	100	50-74	20,371	4.1	**4.5**	3.9	**4.3**	-	-	-	-	0.29	**0.19**	0.22	**0.17**

XI. 考察

XI-1. 代替指標評価の基本概念と限界

がん検診に新たに採用する新規検査技術 (以後、新技術)の有効性評価として長年用いられてきたランダム化比較対照試験は、確実な成果が得られることが期待されるものの、費用や時間を要し、新技術の導入が遅延する可能性がある。また、複数の研究間では必ずしも一致した結果が得られない場合もある。一方、医療技術の進歩は加速化しており、臨床現場では迅速な対応が求められている。しかし、結論を急ぐあまりに科学的根拠が不明な方法や、不利益を軽視することは、翻って受診者ばかりではなく、社会の損失も招きかねない。有効性評価に長期の時間を要するがん検診でも、中間結果を用いて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。

1） 有効性評価のプロセス

新技術を開発し、がん検診の応用に至るまでのプロセスには段階的な評価が必要であり、拙速に死亡率減少効果を評価するのではなく、段階的な評価が必要である。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整理している (**表 1**)[1]。この評価プロセスはバイオマーカーのみならず画像診断など新技術の評価にも広く応用されている。

初期の段階 (Phase 1/2)では患者において臨床的な有効性を確認したうえで、検診への応用が検討される。検診への応用が検討される最初の段階 (Phase 3)では、検診テストの感度・特異度が測定される。感度は検診の効果を予測しうる指標であり、特異度 (偽陽性率)は不利益の指標となる。ただし、臨床現場で行われた評価研究は、症状の原因を探ることが目的であることから、対象者の有病率は高く、診断の判断基準も異なる。検診に応用する場合には、有病率の低い健常者の集団でも一定の精度が維持できるかを確認するとともに検診プログラムとして検査陽性となる閾値設定も改めて検討を要する。また、不利益の検討は必須であり、一定以上の感度が得られる場合でも、特異度が低い場合には検診プログラムへの応用は困難となる。Phase 4 では前向き研究により、検診プログラムとしてのテストパフォーマンスを評価する。そのうえで、プログラムとしてのカットオフ値の妥当性を検証し、精検の対象を明確に定義する。さらに、検診としての実行性を見据えて、検診プログラムの精度や中間期がん発生率を測定する。最終的に Phase 5 において、死亡率をアウトカムとしたランダム化比較対照試験により検診プログラムとしての評価が決定する。この過程では、検診としての確定的な根拠は最終段階のランダム化比較対照試験となっている。

2) 代替指標による評価の条件

新技術の感度と特異度の測定は、検診の応用への必須条件である [2]。Lord らは、さらに

検出病変スペクトラムと治療効果、安全性・費用を挙げている。治療との関連では、特異度は不要な治療を減らすという点、感度はより適切な治療を進める点から重視している。

大腸がん検診では多くの新技術が検討されてきた経緯もあり、先行研究への評価と新技術の評価の応用を視野に、World Endoscopy Organization (WEO)では精度に基づく評価法を提案した [3]。すなわち、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のテストパフォーマンスの評価を行う、両者の組み合わせによる検討である。テスト精度の優位性が確立したうえで、プログラムのテストパフォーマンス指標である検診参加率(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両群の比較を行うことで、有効性評価は可能であるとしている。Pepe らの検診評価プロセスと対応させれば、テスト精度の評価は Phase 3 に相当し、テストパフォーマンスは Phase 4 に相当する。特に中間期がん発生率を測定することにより、がん検診の最終アウトカムである死亡率減少効果を予測できる。

WEO の評価は大腸がん検診の応用が主眼であったが、IARC ではがん種を限らず、条件が合致すれば、他のがん検診の新技術にも応用可能としている [4]。その条件としても、1)新技術はランダム化比較対照試験により既に有効性が確立した検診モダリティ (標準技術)と比較すること、あるいは 2)新技術と標準技術の方法と標的病変の生物学的特性が同一であることが求められる。後者の条件は、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困難であることを明確に定義している。また、新たにプログラムとしての評価を追加することにより、将来的に有効性を評価するランダム化比較対照試験の結果が予測可能となることから、テストパフォーマンスのランダム化比較対照試験も ITT 解析を行うことを原則としている [3]。WEO では検診システムへの導入には Phase 3 までの評価で可能であり、複数ラウンドを評価する Phase 4 より確実性が高まるとしている。代替指標評価は複数の研究を各段階の結果について積み重ね、統合した結果に基づく推測であり、最終的な結果は有効性を評価するランダム化比較対照試験を待つしかない。しかしながら、結果の予測の精度が高ければ、より早くプログラムに取り込むことが可能である。

代替指標評価はランダム化比較対照試験を行わず評価できるという利点はあるものの、一定の条件を満たす研究が複数必要となる。テスト精度では同一の reference standard が要求される。また、テストパフォーマンスの評価では小規模ながらランダム化比較対照試験の実施が必要となる。さらには、利益の真に大きさを計測することや過剰診断に推計が困難な可能性もある。テストパフォーマンスを検証するランダム化比較対照試験の実施により、死亡率減少効果を中間的結果で評価し最終結果を予測することは可能ではあるものの、すべての新技術に応用することは困難であろう。

3） 代替指標活用の可能性

大腸がん検診については国際的には便潜血検査免疫法が主体となっているが、国内ではより新しい方法として全大腸内視鏡の導入への期待が先行していた。特に大規模コホート

研究の公表により、あたかも効果が確定したように喧伝され、その結果、進行中のランダム化比較対照試験の成果を待たず、全大腸内視鏡がガイドラインの評価対象となった。今回は、観察研究の評価だけでなく、新たな評価方法として WEO による代替指標評価を用いた。IARC ではすべての新技術にランダム化比較対照試験を求める必要はないとし、条件付きで同法を利用することを勧めている [4]。テストパフォーマンスを評価目的としたランダム化比較対照試験の特徴としては中間アウトカムを設定していることと、最終評価との照合を想定し、参加率と中間期がん発生率を必須としている点である。プログラムとして効果を評価するうえでは参加率は重要な要因となり、最終的には効果の大きさに直結する。そのため、IARC ではランダム化比較対照試験における検診参加率を必須項目としている [5]。

一方、中間期がん発生率は検診プログラム固有のアウトカムであり、利益の中間結果を評価できる。病変検出率に着目した場合、過剰診断により効果が過大に評価される可能性があり [6]、その安易な判断を避けるためにも必須項目となる。代替指標アプローチは利便性に優れた方法ではあるが、あくまでも推定に留まるという限界を踏まえたうえで、新技術の評価に用いることを検討すべきであろう。また、Kennedy は診断技術の評価について、精度と臨床的な効果ばかりでなく、患者にとっても利益をもたらすことを条件として挙げ、そのために Shared Decision Making の必要性を強調している [7]。

参考文献

1. 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
2. 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
3. Young GP, Senore C, Mandel JS, Allison JE, Atkin WS, Benamouzig R, Bossuyt PM, 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
4. IARC. Handbooks of cancer prevention: preamble for screening. Lyon: IARC Press, 2019
5. IARC. IARC Handbooks of cancer prevention: colorectal cancer screening volume 17. Lyon: IARC Press, 2019
6. 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
7. Kennedy AG. Evaluating the effectiveness of diagnostic tests. JAMA. 2022;327(14):1335-6. doi:

10.1001/jama.2022.4463. PMID: 35302590

表 1. Pepe によるがん検診における新技術の評価プロセス [1)]

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

XI-2.　観察研究による有効性評価

ランダム化比較対照試験は理想的状況下における評価であることから、実臨床を必ずしも反映できていない可能性があることは従来から指摘されてきた[1]。近年期待されているのは政策決定に直結するリアルワールドの評価であり、それに伴い、pragmatic trial 型のランダム化比較対照試験が普及する一方で、観察研究の活用が提唱され、広く実施されてきた[2-4]。しかし、観察研究では対象者の選別のバイアスが避けられず、その結果が過大評価に結びつく可能性が指摘されてきた。傾向スコア解析などの補正を用いた場合でもランダム化比較試験の結果に比べ、過大評価となることが報告されている[4]。一方、近年のコクランレビューでは一定の条件を満たしたランダム化比較対照試験と観察研究の結果の違いについて明確な証拠はなかったと報告している[3]。さらに、観察研究の応用の拡大を視野に、その実施や解析方法の検討が進んでおり、その活用範囲は今後も拡大する可能性がある[5-9]。がん検診分野では検診方法の有効性評価として、コホート研究、症例対照研究共に広く用いられ、その限界についても長く議論されてきた。また、対象年齢や検診間隔の検討やモニタリングにも活用され、ランダム化比較対照試験が実施できない地域におけるがん検診に効果の大きさを再検証も行われている。

我が国においては、国内で行われた症例対照研究により、子宮頸がん検診、肺がん検診、胃がん検診が評価された[10,11]。特に、他国の研究が限られている胃 X 線検診や胸部 X 線による肺がん検診ではガイドライン推奨の主たる科学的根拠として、我が国で実施された症例対照研究が採用されている。これらの検診が実施される背景には、我が国における疾病負担が大きいことや他の国々からの研究が我が国の実情を反映できないなどの問題があった。しかし、近年、海外の研究も進んでいることから、X 線による胃がん検診や肺がん検診については再検討が必要かもしれない。一方、同様に症例対照研究の成果により推奨された胃内視鏡検診は国内研究だけではなく、胃がん罹患率の高い中国、韓国で行われた観察研究でも同様の結果を示している[12]。これらの研究が実施された国は胃がん罹患率も高く、地域で検診プログラムを導入しているなどの類似点もある。検診プログラムの導入地域での研究は診療と検診の識別が可能であるが、観察研究特有の検診受診者による自己選択バイアスは避けられない。胃がん検診のメタアナリシスからは、胃内視鏡検診は検診受診者に限定した場合には効果があるが、地域全体の対象を招聘者と仮定した場合には同様の効果が得られない可能性が示唆されている[12]。複数の研究で同様の結果が得られてはいるが、観察研究による評価の限界が示されている。胃がん検診を始めとする観察研究の評価には限界があることを理解し、ランダム化比較対照試験を実施しがたい場合にのみ、セカンドベストの科学的根拠として利用を限定すべきであろう。一方、大腸がんは我が国のみならず、先進国にとって疾病負担も大きく、対策が急がれる疾患である。国際的には 5 件のランダム化比較対照試験が進行しており、北欧からの研究では中間結果も報告され

ている。大腸がん検診は肺がん検診とは背景も異なっており、観察研究により確定的な結論を導くことは拙速であり、過大評価につながる可能性が高い。代替指標評価やモデル評価からも全大腸内視鏡による不利益の増大が示されており、ランダム化比較対照試験の最終結果により、直接的に利益不利益バランスを正しく評価すべきである[13)]。

参考文献

1. Hernán MA, Robins JM. Per-protocol analyses of pragmatic trials. N Engl J Med. 2017;377(14):1391-98. doi: 10.1056/NEJMsm1605385. PMID: 28976864
2. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med. 2000;342(25):1887-92. doi: 10.1056/NEJM200006223422507. PMID: 10861325
3. Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(4):MR000034. doi: 10.1002/14651858.MR000034.pub2. PMID: 24782322
4. Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA. Current use of routinely collected health data to complement randomized controlled trials: a meta-epidemiological survey. CMAJ Open. 2016;4(2):E132-40. doi: 10.9778/cmajo.20150036. PMID: 27398355
5. Duffy SW, Cuzick J, Tabar L, Vitak B, Chen THH, Yen MF, Smith RA. Correcting for non-compliance bias in case–control studies to evaluate cancer screening programmes. J Roy Stat Soc C. 2002;51(2):235–43. doi:10.1111/1467-9876.00266.
6. Spix C, Berthold F, Hero B, Michaelis J, Schilling FH. Correction factors for self-selection when evaluating screening programmes. J Med Screen. 2016;23(1):44-9. doi: 10.1177/0969141315597959. PMID: 26223516
7. Thompson WA. On the treatment of grouped observations in life studies. Biometrics. 1977;33(3):463-70. PMID: 911970
8. D'Agostino RB, Lee ML, Belanger AJ, Cupples LA, Anderson K, Kannel WB. Relation of pooled logistic regression to time dependent Cox regression analysis: the Framingham Heart Study. Stat Med. 1990;9(12):1501-15. doi: 10.1002/sim.4780091214. PMID: 2281238
9. Hernán MA. The hazards of hazard ratios. Epidemiology. 2010;21:13-5. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181c1ea43. PMID: 20010207
10. 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン, http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/guide_lung070111.pdf
11. 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン, http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/iganguide2014_150421.pdf
12. Hibino M, Hamashima C, Iwata M, Terasawa T. Radiographic and endoscopic screening to

reduce gastric cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Regional Health - Western Pacific 2023;100741. doi: 10.1016/j.lanwpc.2023.100741

13. Bretthauer M, Schoen RE, Cross AJ, Pinsky PF. Colorectal Cancer Screening: Randomized trials are essential to support recommendations. Ann Intern Med. 2022 Jan;175(1):129-30. doi: 10.7326/M21-3770. PMID: 34748373

XI-3.　テスト精度による有効性評価

テスト精度の測定には、reference standard となる検査を新旧技術と同時に同じ患者に実施し精度を比較するペアテストの横断研究やランダム化比較対照試験が行われる [1]。検診技術の評価にはしばしば前者の方法が用いられるが、がん登録による中間期がんを把握する発生率法による感度推計方法も用いられることがある [2]。新技術を旧技術に置き換える場合にはすべてペアテストによる精度比較を行う必要はなく、相対評価により精度を比較する場合もある [3]。

ペアテストのみで評価が可能なのは、新旧技術が類似しており、標的病変が同一であることが前提となる [4]。便潜血検査化学法と免疫法は便中ヘモグロビン検出を目的とした検査であることから、テスト精度のみ両者の比較は可能である。一方、全大腸内視鏡と S 状結腸鏡では近位病変の検出方法が直接観察と遠位病変に基づく予測と異なっている [5]。

ペアテストではテスト精度の検証が一般的に行われるが、新旧技術で標的病変は同一であるという前提にある。新技術では標準技術に比べ、より多くの病変を検出することが可能となる場合が多いが、追加的に検出された病変が本来の標的病変であるか過剰診断であるかの識別は不可能である [4]。早期診断できる病変が増加した場合にも、死亡に結びつかない病変の検出は検査の利益ではなく、不利益に結びつく。ペアテストによる精度比較で検出される病変に過剰診断が含まれることは避けられず、結果的に過大評価を招く。両者の標的病変が異なる場合は、テスト精度の比較だけで有効性を判断することは適切とはいえない。その解決策としては、中間期がんをエンドポイントとした短期的なランダム化比較対照試験を行うか、死亡率をエンドポイントとした長期的なランダム化比較対照試験により、精度評価の欠点である過剰診断を避けることができる [4]。

新技術の精度が高い場合であっても、適切な治療方法に直結しない場合や予想外の不利益もありうる。Lord らも感度の比較を行った次の段階で検出病変スペクトラムや治療効果を検討したうえで、さらなるランダム化比較対照試験の必要性を判断することを求めている [3]。テスト精度はあくまでも中間結果であり、治療効果が十分でない場合には、所定の効果は期待できないとしている。

全大腸内視鏡と便潜血検査や S 状結腸鏡を同時に行い比較した場合、全大腸内視鏡のテスト感度は大腸がん、advanced neoplasia の両者を標的とした場合、常に優れていた。特に、advanced neoplasia 検出率は両者を凌駕しているが、この結果には前がん病変の早期診断と過剰診断の両者の可能性がある。advanced adenoma はポリペクトミーの対象であるが、全例大腸がんに進展するわけではない。個別の病変の進展の可能性は予測不能であることから、advanced adenoma はほぼ全例がポリペクトミーの対象になるが、それに伴う追加検査や偶発症などの不利益は増加する。仮にテスト精度だけで有効性を評価した場合には、これらの不利益は無視されてしまう。テスト精度による効果の予測は便潜血検査間では可能だが、近位病変の検出方法が全く異なる S 状結腸鏡や便潜血検査との全大腸内視鏡の比較

には応用できない。また、全大腸内視鏡で検出が増加する sessile serrated adenoma や non-advanced adenoma に対するリスク予測とポリペクトミーの効果については近年報告が増加しているが、未だ方針は定まっていないことから、今後の検討が必要である。

参考文献

1. Bossuyt PM, Irwig L, Craig J, Glasziou P. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. BMJ. 2006;332(7549):1089-92. doi: 10.1136/bmj.332.7549.1089. PMID: 16675820
2. Day NE. Estimating the sensitivity of a screening test. J Epidemiol Community Health. 1985;39(4):364-6. doi: 10.1136/jech.39.4.364. PMID: 4086970
3. 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
4. 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
5. Huang JLW, Wang YH, Jiang JY, Yu CP, Wu YL, Chen P, Yuan XQ, Wang HHX, Wong MCS. The association between distal findings and proximal colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol.2017;112(8):1234-45. doi:10.1038/ajg.2017.130. PMID:28555635

XI-4.　中間期がんによる評価

中間期がんの定義は、定期的な受診の間に診断されるがんと定義され、検診あるいは精密検査により見逃されたがんと検診後に発症したがんが含まれる[1,2]。しかし、臨床的には偽陰性例との識別が困難なことから、国内では中間期がんは検診の不利益とみなされている[3]。本来、中間期がんはプログラムのパフォーマンスを評価する精度の指標であり、必ずしも不利益とは考えられていない[1]。検診時に多くのがんを検出するだけでなく、前がん病変の検出により、中間期がんを減少させることができる。従って、検診プログラムが効果を示すには進行がん検出率が高いだけではなく、中間期がん発生率が低いことが求められる。さらに検診プログラムの参加率が高いことで、プログラムの所定の効果を確実に発揮することができる[4]。

中間期がんの算出についてはプログラムの効果指標として明確に位置づけるため　IARCは分母を検診陰性の結果に限定した中間期がん発生率として算出することを勧めている[1]。また、中間期がん数を把握したうえで、検診の感度を算出するincidence method法は、同時法で算出されるテスト感度とは異なり、プログラムの性能を示すことができる[5,6]。この考え方は、既存技術とテスト精度を比較したうえで、プログラムのパフォーマンスを検討する代替指標評価にも反映されている[7]。中間期がんをエンドポイントした評価は、死亡率をエンドポイントとしたランダム化比較対照試験に比べ、短期的な追跡で行うことができるが、テスト精度による過大評価を避けられるという利点がある[8]。ただし、中間期がんの把握は主としてがん登録との照合により行われることから、がん登録の精度に影響される[4]。中間期がん発生率の評価は単なるテスト精度の比較ではなく、テスト精度と検診の効果の持続期間を評価できることから、代替指標としての応用性は高い。また、検診間隔の設定にも有用である。検診プログラムとして、参加率を含めたパフォーマンスの評価ができれば、対象がん死亡率をアウトカムとした古典的なランダム化比較対照試験より迅速な評価が可能となる。WEOやIARCの評価は、テスト精度の評価だけではなく、中間期がん発生率を含めた検診プログラムの評価を行うことで、代替指標の欠点を補完した方法となっている[9,10]。

便潜血検査免疫法は化学法に比べ、中間期がん発生率は低く、中間期がん発生率を直接検討したランダム化比較対照試験では約半数に減少した。この結果からも、便潜血検査免疫法の死亡率減少効果は化学法よりさらに大きいことが期待できる。一方、全大腸内視鏡検診による中間期がん発生率が極めて低いことが、先行研究のレビューからも示された。全大腸内視鏡検査ではadvanced adenoma検出率が高く、その結果adenomaの多くは摘除され、将来の大腸がん発症を抑制することができる。長期追跡を行ったオランダのコホート研究でも、便潜血検査免疫法に比べ、参加率が低いために大腸がん検出率は低いが、中間期がん発生率が極めて低い結果を示した[11]。この結果は、多数のadvanced adenomaをより早期に検出し摘除することによる予防効果が長期にわたり継続する。一方、全大腸内視鏡

のテストパフォーマンスのランダム化比較対照試験からは検診参加率が他の方法に比べて低い。しかし、一定の参加率を確保できればその効果は大きい。しかし、全大腸内視の中間期がん発生率は極めて低いことから、検診やサーベイランスの間隔を延長できる。

参考文献

1. IARC. IARC Handbooks of cancer prevention: colorectal cancer screening volume 17. Lyon: IARC Press, 2019
2. Day N, McCann J, Camilleri-Ferrante C, Britton P, Hurst G, Cush S, Duffy S. Monitoring interval cancers in breast screening programmes: the east Anglian experience. Quality Assurance Management Group of the East Anglian Breast Screening Programme. J Med Screen. 1995;2(4):180-5. doi: 10.1177/096914139500200402. PMID: 8719145
3. 松田一夫. 内視鏡検査で大腸癌の見落としゼロを目指して 大腸癌の見落としはいつ, どうして起こるのか (1)大腸癌はどれだけ見落とされているのか ：大腸がんスクリーニングの現状と最近のトピックス.臨牀消化器内科. 37(6):609-14. 2022;
4. IARC. IARC Handbooks of cancer prevention: Volume 7 breast cancer screening. Lyon: IARC Press, 2002
5. Hakama M, Auvinen A, Day NE, Miller AB. Sensitivity in cancer screening. J Med Screen. 2007;14(4):174-7. doi: 10.1258/096914107782912077. PMID: 18078561
6. Malila N, Oivanen T, Malminiemi O, Hakama M. Test, episode, and programme sensitivities of screening for colorectal cancer as a public health policy in Finland: experimental design. BMJ. 2008;337:a2261. doi: 10.1136/bmj.a2261. PMID: 19022840
7. 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 RJC, Sung JJY, 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
8. 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
9. Young GP, Senore C, Mandel JS, Allison JE, Atkin WS, Benamouzig R, Bossuyt PM, 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 RJC, Sung JJY, 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
10. IARC. Handbooks of cancer prevention: preamble for screening. Lyon: IARC Press, 2019

11. 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

XI-5. 評価方法の比較

テスト精度は検診の有効性評価の基礎情報であり、検診プログラムとして評価を行う判断基準となる。がん検診の新技術の開発段階を Pepe らが系統的に整理し、バイオマーカーを例に 5 段階の評価を提案している [1]。最初の第 1/2 段階はバイオマーカーの臨床応用の確認が求められ、第 3 段階以降が検診プログラムの評価となる。最初の第 3 段階では、検診対象の無症状者を対象とした新技術の感度・特異度を算出する。この段階で評価されるのはテスト精度であり、標準技術との比較検討が行われる。

死亡率減少効果を直接証明できない場合でも、テスト評価のみで可能とする考え方は以前からあった [2-6]。U.S. Preventive Services Task Force 第 3 版から取り上げられた Analytic Framework では、検診のテスト精度、治療効果、アウトカム、不利益のリンケージによる証拠の連鎖を間接的な証拠として取り上げている [5]。一方、Fryback らは診断テストの評価を、テストの精度や閾値だけではなく、患者のアウトカムや管理、費用も考慮し 6 段階に分類している [7]。Lord らも新技術の導入にあたっては最初の段階でテスト感度を考慮するが、次の段階で新技術の追加的に検出される病変スペクトラムや治療効果の検証が必要としている。また、効果の大きさは治療法の選択や効果、不利益などのマネジメントに依存することも指摘している。テスト精度の評価は診断分類ではなく、最終アウトカムである死亡に直結すると考えられている [8]。ただし、これらの評価はいずれも、検出された病変の治療効果が期待できることが前提となっている。U.S. Preventive Services Task Force 第 3 版においても、テスト精度は治療効果と共に証拠の連鎖を形成する要因の一つであり、単独で有効性を評価できるとはしていない [5]。このため、Lord らは新技術で検出される病変の治療結果が不明な場合には、ランダム化比較対照試験の実施による最終判断が必要としている [9]。

代替指標による評価として本レポートが採用した WEO/IARC 方式 [10,11] と USPSTF 第 3 版 [5]、Lord らの方法 [9] を比較すると、いずれもテスト精度と不利益は考慮されているが、治療の効果の判断が異なっている(**表 1**)。より診療に近い Lord らの考え方では検出病変スペクトラムの相違と対応する治療の検討が求められているが、検診が評価の主体の WEO/IARC 方式と USPSTF 第 3 版では治療効果の評価は重視されず、実際にも評価されていない。WEO/IARC 方式では検診プログラムのパフォーマンスを検討する場合に中間期がん発生率の評価を求めている。Irwig らは中間期がんをエンドポイントとしたランダム化比較対照試験とテスト精度を比較した場合、前者はテスト精度による過大評価を避けることが可能であるとしている [12]。WEO/IARC 方式は両者を組み合わせた方法であり、テスト精度の欠点を踏まえたうえで迅速な評価が可能となる。いずれの方法でもランダム化比較対照試験による有効性評価は必要ない場合もありとしているが、そのための一定の条件を満たすことが求められている。

參考文獻

1. 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
2. Guyatt GH, Tugwell PX, Feeny DH, Haynes RB, Drummond M. A framework for clinical evaluation of diagnostic technologies. CMAJ. 1986;134(6):587-94. PMID: 3512062
3. Barratt A, Irwig L, Glasziou P, Cumming RG, Raffle A, Hicks N, Gray JA, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature: XVII. How to use guidelines and recommendations about screening. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1999; 281(21):2029-34. doi: 10.1001/jama.281.21.2029. PMID: 10359392
4. Velasco M, Perleth M, Drummond M, Gürtner F, Jørgensen T, Jovell A, Malone J, Rüther A, Wild C. Best practice in undertaking and reporting health technology assessments. Working group 4 report. Int J Technol Assess Health Care. 2002;18(2):361-422. doi: 10.1017/s0266462302000284. PMID: 12053427
5. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D; Methods Work Group, Third US Preventive Services Task Force. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. Am J Prev Med. 2001;20(3 Suppl):21-35. doi: 10.1016/s0749-3797(01)00261-6. PMID: 11306229
6. Biesheuvel CJ, Grobbee DE, Moons KGM. Distraction from randomization in diagnostic research. Ann Epidemiol. 2006 Jul;16(7):540-4. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.10.004. PMID: 16386925
7. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making. 1991;11(2):88-94. doi: 10.1177/0272989X9101100203. PMID: 1907710
8. Staub LP, Lord SJ, Simes RJ, Dyer S, Houssami N, Chen RYM, Irwig L. Using patient management as a surrogate for patient health outcomes in diagnostic test evaluation. BMC Med Res Methodol. 2012;12:12. doi: 10.1186/1471-2288-12-12. PMID: 22333319
9. 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
10. Young GP, Senore C, Mandel JS, Allison JE, Atkin WS, Benamouzig R, Bossuyt PM, 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 RJC, Sung JJY, 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
11. IARC. Handbooks of cancer prevention: preamble for screening. Lyon: IARC Press, 2019

12. 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

表 1.　代替指標評価方法の比較

	USPSTF 第 3 版 [5)]	**WEO/IARC**[10,11)]	**Lord**[9)]
主たる目的	検診	検診	診療
テスト精度			
テストの条件	なし	あり	あり
感度	あり	あり	あり
特異度	あり	あり	あり
治療の効果			
検出病変スペクトラム	なし	なし	あり
治療効果	あり	なし	あり
検診プログラムパフォーマンス			
参加率	なし	あり	なし
中間期がん	なし	あり	なし
不利益(偶発症、不要な検査など)	あり	あり	あり
有効性評価(RCT)	あり(必ずしも必要ない)		

XI-6. ランダム化比較対照試験の必要性

Lord らは新技術の導入の可否を検討する際に検討すべき項目として、1)テスト感度、2)追加病変の特性と治療効果、3)不利益をあげ、ランダム化比較対照試験の判断基準となるアルゴリズムを提案している (**図 1**)[1]。テスト精度、検出病変スペクトラムや不利益は検査により異なるが、大腸がん検診による検出病変の治療はポリペクトミーと手術が主体であり、検査方法によらず共通する。

ポリペクトミーの効果は、米国の National Polyp Study や Nurses' Health Study を主体としたコホート研究、イタリアのコホート研究により、腺腫ポリペクトミー後の大腸がん罹患率・死亡率の減少が確認されている [2-4]。さらに、近年公表された英国の大規模研究でも、大腸がん検診により検出された腺腫摘除後のサーベイランスにより 40%以上の大腸がん発症抑制効果が認められた。ただし、低リスクから中等度リスクの腺腫は一般集団との大腸がん発症リスクは同等として、腺腫後のサーベイランスは高リスク腺腫に限定できると結論づけている。これらの研究はいずれも対象は腺腫に限定されており、近位病変に多い serrated polyp は対象としていないが、serrated polyp も大腸がん発症リスクが確認されている [5-7]。さらに、スウェーデンのコホート研究から、ポリペクトミー後の大腸がん死亡率は、sessile serrated adenoma は villous adenoma や tubulovillous adenoma とほぼ同等であることが報告されている [8]。英国コホート研究を始めとして低リスクの腺腫(non-advanced adenoma)は一般集団と同等のリスクとみなされている [9]。

便潜血検査化学法と比較した場合、免疫法の感度は優れており、大腸病変を追加的に検出できる。両者を比較検討したテストパフォーマンスのランダム化比較対照試験では、便潜血検査免疫法と化学法では検出病変の分布はほぼ同等であった(**表 1**)[10]。便潜血検査により検出病変は増加するが、その治療法は便潜血化学法と同様である。治療効果は臨床例におけるポリペクトミーや手術の成績が報告され、検診の検出病変における治療効果は十分期待できる。両者の不利益を比較すると、安全性には問題はないが、便潜血検査免疫法では特異度がやや減少することから、精密検査として全大腸内視鏡数は増加する。**図 1** では新技術と旧技術の関係はトレードオフであり、最終的には検診プログラムを実施する地域の医療資源や住民の価値観(選好)を考慮して政策決定される。便潜血検査免疫法では食事や薬剤の制限がなく受診率が増加すること、医療資源の観点から全大腸内視鏡数の増加が許容できる範囲であることから、多くの国々では便潜血検査化学法から免疫法へ切り替えが進んでいる [11]。

大腸内視鏡を S 状結腸鏡あるいは便潜血検査免疫法と比較した場合、従来法に比較してテスト感度の優越性には問題がない。ただし、全大腸内視鏡により従来法に比べ近位病変の検出が増加し、それに伴い sessile polyp や non-advanced adenoma の検出は増加し、検出病変の分布も変化する (**表 2**)[12]。両者の効果はこれまでの大腸がん検診の治療方針とは異なる可能性がある。sessile serrated adenoma は villous adenoma や tubulovillous adenoma とほぼ同等

のがん進展リスクがあり、ポリペクトミーによる治療効果が期待できる [8]。しかし、non-advanced adenoma の進展リスクが低いことから、過剰なポリペクトミーは不利益をもたらす可能性が大きい。全大腸内視鏡の利益の大きさは治療効果にも依存するが、それに伴い不利益の増加も予想されることから、両者のバランスが考慮されなくてはならない。sessile serrated adenoma や non-advanced adenoma に対するリスクとポリペクトミーの適用については近年報告が増加しているが、未だ方針は定まっておらず、既存の研究をベースにした代替指標評価では最終結果のあくまでも推定に留まる。全大腸内視鏡による有効性評価は、現在進行中のランダム化比較対照試験の結果が出揃うまで最終的な判断は困難かもしれない。

参考文献

1. 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
2. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med. 1993;329(27):1977-81. doi: 10.1056/NEJM199312303292701. PMID: 8247072
3. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. N Engl J Med. 2012;366(8):687-96. doi: 10.1056/NEJMoa1100370. PMID: 22356322
4. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M; Italian Multicentre Study Group. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. Gut. 2001;48(6):812-5. doi: 10.1136/gut.48.6.812. PMID: 11358901
5. Erichsen R, Baron JA, Hamilton-Dutoit SJ, Snover DC, Torlakovic EE, Pedersen L, Frøslev T, Vyberg M, Hamilton SR, Sørensen HT. Increased risk of colorectal cancer development among patients with serrated polyps. Gastroenterology. 2016;150(4):895-902.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.11.046. PMID: 26677986
6. He X, Hang D, Wu K, Nayor J, Drew DA, Giovannucci EL, Ogino S, Chan AT, Song M. Long-term risk of colorectal cancer after removal of conventional adenomas and serrated polyps. Gastroenterology. 2020;158(4):852-61.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.039. PMID: 31302144
7. Holme Ø, Bretthauer M, Eide TJ, Løberg EM, Grzyb K, Løberg M, Kalager M, Adami HO, Kjellevold Ø, Hoff G. Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps. Gut. 2015;64(6):929-36. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307793. PMID: 25399542

8. Song M, Emilsson L, Bozorg SR, Nguyen LH, Joshi AD, Staller K, Nayor 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
9. 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
10. 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
11. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, Van Damme N, Valerianova Z, Atanasov T, Májek O, Mužík J, Nilbert MC, Tybjerg AJ, Innos K, Mägi M, Malila N, Bouvier AM, Bouvier V, Launoy G, Woronoff AS, Cariou M, Robaszkiewicz M, Delafosse P, Poncet F, Katalinic A, Walsh PM, Senore C, Rosso S, Vincerževskienė I, Lemmens VEPP, Elferink MAG, Johannesen TB, Kørner H, Pfeffer F, Bento MJ, Rodrigues J, Alves da Costa F, Miranda A, Zadnik V, Žagar T, Lopez de Munain Marques A, Marcos-Gragera R, Puigdemont M, Galceran J, Carulla M, Chirlaque MD, Ballesta M, Sundquist K, Sundquist J, Weber M, Jordan A, Herrmann C, Mousavi M, Ryzhov A, Hoffmeister M, Brenner H. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. Lancet Oncol. 2021;22(7):1002-13. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00199-6. PMID: 34048685
12. 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

図 1.　ランダム化比較対照試験の必要性に関するアルゴリズム [1)]

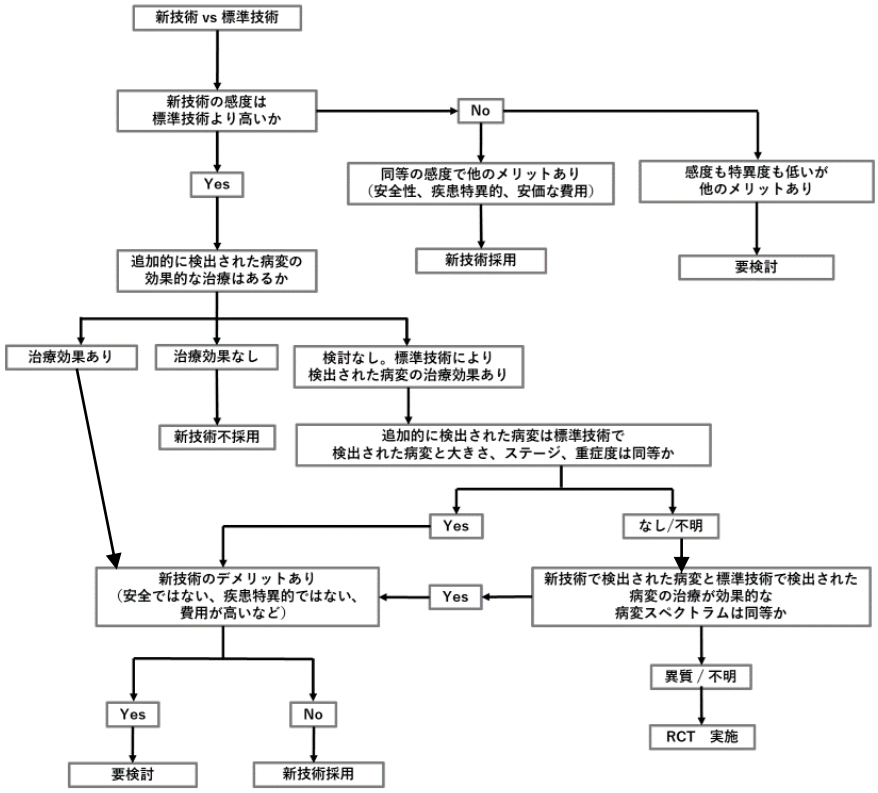


表 1.　便潜血検査化学法と免疫法の検出病変比較 [10)]

	gFOBT		FIT	
Total	231	(%)	703	(%)
CRC	11	4.8%	24	3.4%
Adenomas	154	66.7%	470	66.9%
Hyperplastic polyps	62	26.8%	163	23.2%
Serrated polyps	2	0.9%	31	4.4%

表 2.　全大腸内視鏡、S 状結腸鏡、便潜血検査免疫法による検出病変比較 [12)]

	便潜血検査免疫法		S 状結腸鏡		全大腸内視鏡	
検出病変	1289	(%)	933	(%)	699	(%)
CRC	86	6.7%	12	1.3%	9	1.2%
Advanced adenoma	580	45.0%	163	17.5%	121	17.3%
Non-advanced adenoma	462	35.8%	292	31.3%	334	47.8%
Serrated polys	161	12.5%	465	49.9%	235	33.7%

XI-7.　ランダム化比較対照試験を巡る課題

ランダム化比較対照試験は臨床研究の確固たる証拠である'gold standard'と考えられてきた [1,2]。教科書的には、より確実性の高い科学的根拠としてランダム化比較対照試験の効果を efficacy、観察研究の効果は effectiveness と定義されている [3]。しかし、理想的な状況下で行われることが前提であるランダム化比較対照試験の結果は、臨床の場に必ずしも適用できないことがしばしば指摘されてきた [4,5]。さらに、近年では、リアルワールドを反映した疾患登録などのビッグデータによる評価が求められている [2,6]。

がん検診においてもランダム化比較対照試験の結果が所定の期待にそぐわなかった例がある。S 状結腸鏡に関する有効性評価は 2000 年初頭に有効性が確立したが、国家プログラムの実施は英国イングランドなどの一部地域に限られていた [7]。英国イングランドでも導入後の受診率は増加せず、結果的にはトライアルベースで期待された大腸がん死亡率減少効果には到達できす、2018 年に費用効果分析を含めた再評価を行い、2021 年にはプログラム中止に至った [8,9]。

ランダム化比較対照試験の問題点は限定的な対象に厳重な管理のもとに行われる介入試験であることから、結果の一般化に制約がある [4]。臨床的な判断には、より現実的な状況を反映したリアルワールドでの評価が求められ、ランダム化比較対照試験の方法にも変革が期待されてきた。リアルワールドでのランダム化比較対照試験として、近年、pragmatic trial の応用が拡大しつつある。pragmatic trial は Schwartz らにより 1960 年代に提唱された方法で、従来型のランダム化比較対照試験である explanatory trial よりやや緩やかな基準で運用できる [10]。従来型の explanatory trial に対して、臨床現場と同等の集団を対象としてリアルワールドで評価できることから、臨床における意思決定に直結する**(表 1)**。当初は従来型の explanatory trial から得られる成果を efficacy、effectiveness を pragmatic trial の成果とみなされていた [11,12]。しかし、現在では、pragmatic trial はリアルワールドの評価を反映できる確実な方法と考えられている [5,6,13-15]。また、研究デザインの標準化も進み、その評価を目的として PRECIS/PRECIS-2 が開発され、応用されている [16,17]。

がん検診の評価は、平均的なリスクの健常者を対象とすることからがん罹患率・死亡率も低く、多大なサンプルを要する。特定の地域において、長期間の追跡を行い、精検や治療については通常診療とほぼ同等の医療が提供される。介入対象を絞り込み選定して行う臨床試験とは異なり、最終結果をがん検診の公共政策導入の可否とすることが目的となる。また、一次アウトカムであるがん死亡率・罹患率は、対象者の性・年齢のみならず、検討地域の医療体制にも影響を受ける。死亡率減少効果の大きさを測るうえでは参加率が重要であり、有効性評価に伴うアウトカムとしての報告が必要であることが指摘されている [3]。こうした点から、有効性評価、テストパフォーマンスに限らず、がん検診のランダム化比較対照試験の多くは pragmatic trial として行われている。現在、進行中のランダム化比較対照試験は上記の条件で実施されている場合が多い、適用・除外基準やインフォームドコン

セントの取得時期は異なっている。pragmatic trial ではリアルワールドの評価を反映するためインフォームドコンセントの取得方法についても、多くの普遍的な参加者を確保でき方法が提案されている [18]。大腸がん検診のランダム化比較対照試験では、地域やインフォームドコンセントの取得時期により参加率が異なるが、あくまでも pragmatic trial のデザインのバリエーションの範囲で行われている。

ランダム化比較対照試験であっても、試験実施の背景は異なっており、その結果、相反する結果や効果の大きさの相違が報告されてきた。このため、政策導入に際して、英国では乳がん検診導入に際してスウェーデン研究をベースとしてパイロット研究の再検証が行われた [19]。また、便潜血検査免疫法についてもパイロット研究を行っている [20]。診療方針の決定という観点では pragmatic trial で対応できるが、ランダム化比較対照試験を行えない地域ではプログラムの導入については医療体制や医療資源を考慮した追加解析を行うことが理想的である。

参考文献

1. Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, Jones DS. Assessing the gold standardelessons from the history of RCTs. N Engl J Med. 2016;374(22):2175-81. doi: 10.1056/NEJMms1604593. PMID: 27248626
2. Jones DS, Podolsky SH. The history and fate of the gold standard. Lancet. 2015;385(9977):1502-3. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60742-5. PMID: 25933270
3. IARC. IARC Handbooks of cancer prevention: Colorectal Cancer Screening. Lyon. 2019
4. Zuidgeest MGP, Goetz I, Groenwold RHH, Irving E, van Thiel GJMW, Grobbee DE; GetReal Work Package3. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction. J Clin Epidemiol. 2017;88:7-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.12.023. PMID: 28549929
5. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". Lancet. 2005;365(9453):82-93. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17670-8. PMID: 15639683
6. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. JAMA. 2003;290(12):1624-32. doi: 10.1001/jama.290.12.1624. PMID: 14506122
7. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, Van Damme N, Valerianova Z, Atanasov T, Májek O, Mužík J, Nilbert MC, Tybjerg AJ, Innos K, Mägi M, Malila N, Bouvier AM, Bouvier V, Launoy G, Woronoff AS, Cariou M, Robaszkiewicz M, Delafosse P, Poncet F, Katalinic A, Walsh PM, Senore C, Rosso S, Vincerževskienė I, Lemmens VEPP, Elferink MAG, Johannesen TB, Kørner H, Pfeffer F, Bento MJ, Rodrigues J, Alves da Costa F, Miranda A, Zadnik V, Žagar T, Lopez de Munain Marques A, Marcos-Gragera R, Puigdemont M, Galceran J, Carulla M, Chirlaque MD, Ballesta M, Sundquist K, Sundquist J, Weber M, Jordan

A, Herrmann C, Mousavi M, Ryzhov A, Hoffmeister M, Brenner H. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. Lancet Oncol. 2021;22(7):1002-13. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00199-6. PMID: 34048685

8. GOV.UK. Guidance Bowel cancer screening: programme overview https://www.gov.uk/guidance/bowel-cancer-screening-programme-overview#:~:text=Bowel%20scope%20screening%20is%20no,cancer%20screening%20from%20April%202021
9. UK National Screening Committee Consultation on the permanent discontinuation of Bowelscope in the English Bowel Screening Programme https://legacyscreening.phe.org.uk/documents/bowel-cancer-consultation/UKNSC_consultation_on_discontinuation_of_BSS_in_England.pdfSchwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. J Chronic Dis. 1967;20(8):637-48. doi: 10.1016/0021-9681(67)90041-0. PMID: 4860352
10. Roland M, Torgerson DJ. What are pragmatic trials? BMJ. 1998;316(7127):285. doi: 10.1136/bmj.316.7127.285. PMID: 9472515
11. Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwhistle R, Lam M, Seguin R. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. BMC Med Res Methodol. 2003;3:28. doi: 10.1186/1471-2288-3-28. PMID: 14690550
12. Zwarenstein M, Oxman A; Pragmatic Trials in Health Care Systems (PRACTIHC). Why are so few randomized trials useful, and what can we do about it? J Clin Epidemiol. 2006;59(11):1125-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.05.010. PMID: 17027421
13. Freemantle N, Strack T. Real-world effectiveness of new medicines should be evaluated by appropriately designed clinical trials. J Clin Epidemiol. 2010;63(10):1053-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.07.013. PMID: 19880285
14. Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trialseguides to better patient care? N Engl J Med. 2011;364(18):1685-7. doi: 10.1056/NEJMp1103502. PMID: 21542739
15. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furberg CD, Altman DG, Tunis S, Bergel E, Harvey I, Magid DJ, Chalkidou K. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. J Clin Epidemiol. 2009;62(5):464-75. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.12.011. PMID: 19348971
16. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. BMJ. 2015;350:h2147. doi: 10.1136/bmj.h2147. PMID: 25956159
17. Kalkman S, Kim SYH, van Thiel GJMW, Grobbee DE, van Delden JJM. Ethics of informed consent for pragmatic trials with new interventions. Value Health. 2017;20(7):902-8. doi:

10.1016/j.jval.2017.04.005. PMID: 28712619

18. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. BMJ. 2000;321(7262):665-9. doi: 10.1136/bmj.321.7262.665. PMID: 10987769
19. Clark G, Strachan JA, Carey FA, Godfrey T, Irvine A, McPherson A, Brand J, Anderson AS, Fraser CG, Steele RJ. Transition to quantitative faecal immunochemical testing from guaiac faecal occult blood testing in a fully rolled-out population-based national bowel screening programme. Gut. 2021;70(1):106-13. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320297. PMID: 32234803
20. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. J Chronic Dis. 1967;20(8):637-48. doi: 10.1016/0021-9681(67)90041-0. PMID: 4860352

表 1. Explanatory trial と Pragmatic trial の比較 [20)]

	Explanatory trial	**Pragmatic trial**
設定	理想的状況	リアルワールド
目的	科学的効果検証	臨床現場の意思決定
介入の定義	新規の介入 (そのもの)	介入を含めアウトカムに影響するすべての要因
対象	試験の条件に合致した者 (効果が期待できる対象)	臨床現場と同等の集団
結果の一般化	限定的	可

XI-8.　観察研究の質評価

新たに導入する検診介入の有効性 (および不利益)を効果の方向性 (例：有効性を評価する場合、対象イベント数が対照群と比べてそもそも多いのか少ないのか)とその大きさ (仮に対象イベント数が多い場合にも対照群と比較して絶対的・相対的にどれほど多いのか)で評価するデザインの gold standard は十分なサンプルサイズを有し、適切にランダム化割り付けが実施されたランダム化比較対照試験 (randomized controlled trial: RCT)であることに議論はない。しかし、有効性を検証したランダム化比較対照試験が存在せず、対象とする比較効果を検討したランダム化比較対照試験に準じる研究デザインを採用した研究を採用する場合もある。具体的にはランダム化割り付けを行わない介入研究、コホート研究、症例対照研究などの観察研究であり、コクライングループはこのような研究デザインを non-randomized studies of interventions (NRSI)としてまとめている[1)]。

各研究が報告する効果の方向性と大きさは研究の実施状況から生じるバイアスによって影響を受ける。これはランダム化比較対照試験[2)]も NRSI[3, 4)]も同様である。コクライングループが提唱する NRSI に対するバイアスリスク評価の枠組みでは、バイアスの由来は介入実施のタイミングから①介入の実施前 (介入割り付け時の交絡・選択バイアス)、②介入の実施 (介入の分類時に生じるバイアス)、③介入実施後 (意図された介入からの逸脱、転帰データの欠損に伴うバイアス、結果の測定バイアス、選択報告バイアス)の 3 つに大分される。ランダム化割り付けが適切に実施されたランダム化比較対照試験では、①の交絡・選択バイアスに適切な対処がなされる。一方、NRSI ではランダム化割り付けは行われないため、研究デザイン上ここで報じるバイアスにどれほど適切に対応されているかにより、効果の方向性と大きさへの影響が変化し得る。したがって NRSI によるエビデンスの評価にはこのようなデザイン上の特徴に対応可能な適切な評価ツール[3, 4)]を使用し、バイアスリスクの吟味を行う必要がある。

本エビデンスレポートでは 12 件の学術論文[5-16)]に報告された全大腸内視鏡 (total colonoscopy: TCS)の有効性を評価した NRSI11 件を評価した。NRSI で提唱される枠組みに従い、第一に具体的な研究デザインを大きく 4 種類に分類した。近年ランダム化比較対照試験のデザインで使用する対象者適格基準に準じた厳格な取り込み基準を、観察研究のデータに事後的に当てはめ、全大腸内視鏡検診とその背景因子に G-methods 等の時間に依存した介入・リスクの変化に対応できる特殊な統計モデル解析[17)]を実施する trial emulation[18)]が提唱されている。この trial emulation を採用したコホート研究 1 件[5)]、従来検診プログラムがない地域に全大腸内視鏡検診を新規に導入して検診の効果を評価した研究 1 件[6)]、すでに何らかの形で検診介入が利用可能となった地域でアウトカムの発生と検診との関連を経時的にみたコホート研究[7-11)]、コホート研究と同様に検診介入が利用可能な地域でアウトカムが発生した「症例」と複数の因子で「症例」とマッチングした「対照」間で検診介入との関連をみた症例対照研究[12-16)]の 4 種類である。コクライングループが提唱するコホー

トタイプ NRSI の妥当性評価ツールである Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I)[3]とそのオリジナル版である A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non- Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI)[4]でバイアスリスクを判定したところ、trial emulation タイプの研究は「中等度のバイアスリスク」の可能性あり、新規検診導入研究は「重度のバイアスリスク」の可能性あり、残りのコホート研究と症例対照研究はすべて「致命的なバイアスリスク」の可能性ありと評価された。バイアスは各研究が報告する有効性の大きさとその方向性の両者に関わるが、ROBINS-I では「中等度のバイアスリスク」とは適切に実施されたランダム化比較対照試験には劣るが“NRSI”としては適切な証拠、「重度のバイアスリスク」とは問題を含んだ証拠として評価する一方、「致命的なバイアスリスク」は報告された有効性の大きさ・方向性に重要な問題として影響し、証拠としては有用でないとしている[3]。結果として、採用した研究のうち trial emulation タイプの研究と新規検診導入研究の 2 件[5, 6]以外は報告された有効性の効果推定値は信頼すべき証拠としては不十分であるという評価であった。以下、ROBINS-I[3]の枠組みに従い、コホート研究と症例対照研究に観察された問題点を論じる。

1)　検診開始以前の状況に起因する問題点

検診効果について因果推論を実施する際の大きな障壁の第一の問題点は検診受診 (あるいは割り付け)時にすでに存在する比較群間の不均衡である。ランダム化比較対照試験で行われるランダム化割り付けは、これに対処する重要なポイントである。一方、ランダム化割り付けがない NRSI では ROBINS-I[3]で評価する下記の 2 項目に対して(主に)事後的な対応が重要となる。

(ア)　　交絡

ランダム化によらない検診の参加ではアウトカムに対する重要なリスク因子 (年齢、家族歴、炎症性腸疾患などアウトカムに対する予後因子)が検診参加と関連し、交絡が問題となる[3]。リスク因子は研究目的に特化した適切な方法で測定・収集が行われ、さらにそれを統計学的な方法で適切に対処することが推奨されている。採用されたコホート研究、症例対照研究では次の 3 点が高頻度に認められた。

- 重要な因子すべてを含まず、入手可能な因子のみによる不十分な補正が行われた
- 補正はアンケート・インタビュー等想起に基づく事後収集によるデータによった
- 補正自体が実施されなかった

(イ)　　対象者の選択バイアス

すでに検診が導入されている地域で観察研究を行う場合、研究実施以前に終了している検診にまで遡り、真の初回検診参加まで含めて介入開始のタイミングを比較群間で均一化すること (ランダム化比較対照試験におけるいわゆる「タイム 0」の担保[3])は容易ではない。未検診地域に全大腸内視鏡プログラムの導入を行い、初回検診開始時点を統一できた研究は新規検診導入研究の 1 件のみであった[6]。一方、通常デザインの観察研究では、初回検

診参加のタイミングは統一されてはおらず、参加 (あるいは不参加)となる理由に何らかのリスクが存在する場合がある [3]。また、検診参加前に発生するアウトカムは必ず非検診群のものとなる (アウトカムが発生しなかった対象者のみ検診参加群になり得る＝「不死時間 (immortal time)」と呼称される)[3]。同様に、すでに検診が導入されている地域では検診の参加自体に加え、検査モダリティの選好、参加の継続性も因果推論の考慮に入れる必要がある。例えば、全大腸内視鏡の代替モダリティとして便潜血検査が利用可能な場合、便潜血検査は一定期間ごとに参加を繰り返す検診モダリティとしてとらえる必要がある。ある検診サイクルで特定の検査モダリティへの参加有無があり、その次のサイクルにおける同じモダリティへの継続的な参加、あるいは別検査モダリティへの移動である。加えて、前回の検診参加歴があればその結果もこの一連の行動に関係する可能性がある。このような時間に伴い変化する要因と参加行動からなる複雑性を含んだ観察研究のデータ解析に、従来型のコホート研究、症例対照研究のデザインでは因果関係の大きさを含めて適切には対応できなかった。近年提案されているランダム化比較対照試験のデザインに準じた厳格な適格基準を観察研究のデータに当てはめて解析を実施する trial emulation の方法、G-methods 等の時間に依存した介入・リスクの変化に対応できる特殊な統計モデリングを適切に利用したのは trial emulation タイプの研究 1 件のみであった [5]。さらに、コホート研究、症例対照研究では下記の 2 点が高頻度に認められた。

- 自己選択バイアス (例：健康意識が高く、もともとアウトカムが発生するリスクが低い対象者が検診を受診しやすいとされる健常な検診受診者バイアスなど)により、検診参加の有無と関連する集団リスク自体がバイアスとなる可能性がある。交絡も含んだ本バイアスに対し、特化した統計学的なモデル補正法も提唱されている [19]。今回の採用研究では本補正法を実施した研究はなかった。
- 交絡補正に必要な重要因子のデータが欠損した対象者を選択的に除外した研究があった。欠損データ例除外による complete case analysis は少数例の場合には結果への影響は限られるが、一定数を超える場合は選択バイアスの原因となり、適切なデータ補完を実施する必要がある [20]。

2)　検診に起因する問題点

介入研究の場合は研究の一環で限定した対象者に検診 (プログラム)を提供するため、実際の提供の有無と検診受診の有無 (つまり、参加または非参加)の把握は判断が比較的容易である。一方、古典的なコホート研究や症例対照研究の場合には、受診の把握は事後的な確認あるいは判断に依存することとなる。例えば、地域ですでに集団がん検診プログラムが存在する場合には、検診レジストリ等の検診目的に特化したデータベースからモダリティ別の参加状況が直に入手可能かもしれない。しかし、全大腸内視鏡については地域住民対象の集団がん検診プログラムは、世界各国で依然として限定的な状況であると推察される。このため、採用されたコホート研究・症例対照研究では、検診レジストリではなく、

問診やアンケートに基づく参加者の記憶に依存したモダリティと参加状況の把握がなされた。また、米国等の一部地域では全大腸内視鏡の実施が保険診療として承認されている場合もある。この場合、診療録や保険請求データに基づいた操作的なアルゴリズムを用いて、モダリティ、検査目的 (疾病の診断目的、既知異常所見のサーベイランス目的、または検診目的の判別)および参加についてのデータを把握する事後的な方法が取られた。さらに、いずれの方法においても事後的なデータ収集と判断のため、データ欠損による選択的に除外された対象者が高頻度に認められた。

3)　検診開始後の状況に起因する問題点

検診参加 (あるいは非参加)後に生じる種々の問題点は NRSI に特有のものではなく、ランダム化比較対照試験においても共通である。

(ア)　　別の介入に起因する問題

以下の 3 点について、研究で把握した特定モダリティによる検診への参加以外にアウトカムに影響し得る介入 (いわゆる「共介入」)に伴うバイアスが関与する可能性が考えられた。

- 介入による割り付け、あるいは事後的に把握された特定モダリティによる検診が実際にはその通りに実施されず、参加者の選好等に基づき別モダリティによって検診が実施された(例：全大腸内視鏡→便潜血検査あるいはその逆の移動)。
- 研究で把握した検診以外の「任意型検診」や診療の一環として実施された「別の検診検査行為」については十分な報告がなく、比較群間の偏りや影響は不明であった。
- アウトカムとなる状態に対する治療の効果(例：大腸がん発症と大腸ポリープ切除、大腸がん死亡と経過中に診断された大腸がん治療)も重要である。これについてはどのような経過を取り、どのような治療介入がなされたか十分な報告がなく、これらの治療の比較群間の偏りや影響は不明であった。

(イ)　　経時的に変化するリスクの問題

上記 1)項の検診開始前の状況に起因する問題点の(イ)対象者の選択バイアスの項で論じたように、検診参加の有無、モダリティの選択、検診参加の継続とアウトカムのリスクは経時的に変化し、各対象者個々にとって複雑な経過を取るが、特殊な統計モデリングで適切に対応したのは trial emulation タイプの研究 1 件のみであった [5]。

(ウ)　　データ欠損に起因する問題

経過観察からの途中脱落などアウトカムデータの欠損は、どのタイプの研究でも起こり得る。欠損データ例除外による complete case analysis は、欠損例が十分少数の場合には結果への影響は限られる。しかし、一定数を超える場合はバイアスの原因となり、適切なデータ補完を実施する必要がある。採用された研究の中には無視できないレベルのデータ欠損が認められたが complete case analysis を実施した研究があった [20]。

(エ)　　アウトカムの最終判断の問題

がん検診の有効性を評価する主要アウトカムの１つであるがん死亡については、死亡登録の記載事項のみに依存せず、医療記録や病理報告など複数の記録に遡って真の死因を確認して判定することが一般的である。死因を死亡登録の情報のみに依存する場合は、各地域の死亡登録の質に依存し、正確性を欠く可能性がある。また、ランダム化比較対照試験と同様にアウトカム評価者が対象者の検診参加に対して盲検化されていることが NRSI でも重要である。しかし、このようなアウトカム測定に関する詳細な報告は多くの研究でなかった。

参考文献

1. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Wiley 2019.
2. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898. PMID: 31462531
3. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919. PMID: 27733354
4. Sterne JAC, Higgins JPT, Reeves BC. on behalf of the development group for ACROBAT-NRSI. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI), Version 1.0.0. 24 September 2014.
5. García-Albéniz X, Hsu J, Bretthauer M, et al. 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
6. Manser CN, Bachmann LM, Brunner J, et al. 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
7. Eldridge RC, Doubeni CA, Fletcher RH, et al. 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
8. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. 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
9. Steffen A, Weber MF, Roder DM, et al. 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
10. Guo F, Chen C, Holleczek B, et al. 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
11. Tanaka K, Sobue T, Zha L, et al. 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
12. Doubeni CA, Weinmann S, Adams K, et al. 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

13. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, et al. 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
14. Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, et al. 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
15. Doria-Rose VP, Kamineni A, Barrett MJ, et al. 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
16. Ko CW, Doria-Rose VP, Barrett MJ, et al. 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
17. Mansournia MA, Etminan M, Danaei G, et al. Handling time varying confounding in observational research. BMJ. 2017;359:j4587. doi: 10.1136/bmj.j4587. PMID: 29038130
18. Hernán MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol. 2016;183(8):758-64. doi: 10.1093/aje/kwv254. PMID: 26994063
19. Duffy SW, Cuzick J, Tabar L, et al. Correcting for non-compliance bias in case–control studies to evaluate cancer screening programmes. Journal of the Royal Statistical Society Series C. 2002;51(2):235-43. doi: 10.1111/1467-9876.00266
20. Perkins NJ, Cole SR, Harel O, et al. Principled approaches to missing data in epidemiologic studies. Am J Epidemiol. 2018;187(3):568-75. doi: 10.1093/aje/kwx348. PMID: 29165572

XI-9.　過剰診断・過剰治療

過剰診断の定義は必ずしも統一されてはおらず、様々な定義が存在し、類似の概念が錯綜している。がん検診では、一般的にがん検診を行うことで、本来は生命予後には影響しないがんを発見することを意味する[1, 2]。過剰診断は不利益として受診者には自覚できないが、結果的に不必要な精密検査や治療の増加、すなわち過剰治療を招く可能性がある。しかし、過剰診断は検診に限らず、すべての医療行為で起こりうるものである。また、がんばかりではなく前がん病変によっても過剰治療は誘発される[3, 4]。がん検診では、前がん病変が進行がんへの進展を予防する重要な対策として位置づけられ、多くは治療対象となるため、自然経過を観察することが不可能な状況にある。こうした現状から、がん検診の過剰診断に前がん病変を含むか否かについて一致した見解が得られていない。

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)では、がん検診における過剰診断は組織学的に確定したがんに限定している[5]。しかし、前がん病変もがんと同様に過剰検出(overdetection)されることもあり、この場合の問題点として過剰治療を挙げている。また、過剰診断と混同されがちな用語として、偽陽性、誤診断、誤分類、偶然発見 (incidental finding)などを定義し、本来の過剰診断と識別している。IARC ハンドブックもほぼ同様の方針を採用しており、大腸がん検診の場合も前がん病変は過剰診断とはしないとしている[6]。大腸がん検診の標的病変は大腸がんのみならず、前がん病変である腺腫が対象となる。大腸がん検診における過剰診断の範囲は大腸がんに限定するか、前がん病変までを対象とするかについては議論がある[6]。このため、IARC では未だコンセンサスが得られない状況下では、大腸がん検診の結果として、ポリープや腺腫の検出率を識別して報告することを勧めている。同様に、前がん病変が対象となる子宮頸がん検診でも前がん病変をそのまま過剰診断とは定義せず、むしろ過剰治療こそが臨床的課題であることを指摘している[7]。

近年、米国医学図書館では検索用語 (MeSH)として、過剰診断 (overdiagnosis)が認定した[3]。MeSH としての過剰診断はがん検診に限らず、医療行為全般に起こりうるものとし、病変と異常所見の両者が含まれている。MeSH として過剰診断が明確に定義づけられたことにより、今後は USPSTF でも指摘されている過剰診断と混同されがちな用語との識別も進んでいくことが予想される。

大腸がん検診における過剰診断を推計した研究は、モデル推計によるものはあるが、極めて限定的であった。前がん病変である advanced adenoma は大腸がんと同様に標的病変であり、治療の対象となっている。すべての前がん病変ががん化するわけではないが、臨床的には摘除され長期の経過を観察することはできない。大腸がんの自然史に関する研究も剖検例などによる少数例の報告やモデル評価に限定されていた。今後は過剰治療としての不利益の減少に向けての対策についても検討が必要である[4]。

参考文献

1. IARC. IARC handbooks of cancer prevention: volume 7 breast cancer screening. Lyon: IARC Press, 2002
2. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst. 2010;102(9):605-13. doi: 10.1093/jnci/djq099. PMID: 20413742
3. Woloshin S, Kramer B. Overdiagnosis: it's official. BMJ. 2021;375:n2854. doi: 10.1136/bmj.n2854. PMID: 34799371
4. Dunn BK, Woloshin S, Xie H, Kramer BS. Cancer overdiagnosis: a challenge in the era of screening. J Natl Cancer Cent. 2022;2(4):235-42. doi: 10.1016/j.jncc.2022.08.005. PMID: 36568283
5. Davies L, Petitti DB, Martin L, Woo M, Lin JS. Defining, estimating, and communicating overdiagnosis in cancer screening. Ann Intern Med. 2018;169(1):36-43. doi: 10.7326/M18-0694. PMID: 29946705
6. IARC. IARC handbooks of cancer prevention: colorectal cancer screening volume 17. Lyon: IARC Press, 2019
7. IARC. IARC handbooks of cancer prevention: cervical cancer screening volume 18. Lyon: IARC Press, 2022

XI-10.　全大腸内視鏡による偶発症

全大腸内視鏡の偶発症は、前処置と検査自体に起因するものに大別される。両者共に、検診・精検で起こりうる。全大腸内視鏡による検診や精検により検査件数が増加することは、偶発症を誘発する可能性が高くなる。

我が国からの前処置の報告としては、日本消化器内視鏡学会、第 6 回全国調査報告 (2008～2012 年)から前処置による偶発症が 80 例報告されている [1]。そのうち腸閉塞が 46 例と過半数を占め、腸閉塞に伴う敗血症・多臓器不全による死亡が 1 例認められたが、84 歳と高齢であった。日本医療安全調査機構による「大腸内視鏡検査等の前処置に係る死亡事例の分析」では、2015 年 10 月から 2019 年 4 月末までに前処置に関わる死亡は 12 例報告されており、12 例中 9 例が 70 歳以上の高齢者であった [2]。なかでも、腸閉塞が 5 例と最も多く、腸管穿孔 2 例と併せると偶発症の半数以上を占めていた。個別研究でも同様の傾向を認め、前処置に伴う偶発症は高齢者に多く、その多くは腸閉塞である。ただし、腸閉塞や腸管穿孔は大腸がんの合併例が多く、検診対象者には該当しない可能性が高い。

2021 年の U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)によるエビデンスレポート [4]では、スクリーニング全大腸内視鏡検査と便潜血検査陽性者の全大腸内視鏡検査における、検査 1 万件あたりの出血数、穿孔数が示されている。スクリーニング全大腸内視鏡検査では重篤な出血が 14.6 件、穿孔が 3.1 件であり、便潜血陽性者では各々17.5 件、5.4 件であった [3]。一方、直近のシステマティックレビューでは、便潜血検査陽性者を化学法と免疫法に分けての偶発症が報告されていた [5]。化学法陽性者の偶発症発生率は、穿孔 0.11% (95%CI: 0.11-0.12)、出血が 0.3% (95%CI: 0.1-0.4)、死亡 0.0001% (95%CI: 0.0000-0.0002)、免疫法陽性者は、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)であった。これらの結果からは、一次検診と精検における偶発症発生率には大差はないと考えられる。

がん検診の対象である健常者を対象とした場合、全大腸内視鏡の偶発症発生率は必ずしも高くはない。ただし、偶発症発生率を最小限とするためには、検査の安全性を確保するための質管理が必要となる。全大腸内視鏡検査の質管理には、パフォーマンスインディケーターが提案されており、その中には、前処置や偶発症に関連する項目が含まれている [6-8]。前処置は診断精度を担保するうえでは必須の条件であることから、英国消化器病学会では適切な前処置を行う基準を 90%としている。また、全大腸内視鏡の穿孔率は 0.1%以下を基準としている。欧州消化器内視鏡学会においても、内視鏡検査後のモニタリングを行うことを推奨し、1 週間以内の再入院率を指標として、0.5%以下を基準としている。日本消化器内視鏡学会は、2022 年 3 月に Japan Endoscopy Database (JED)白書を公開したが [9]、目的別の偶発症発症率は示されていない。全大腸内視鏡は、便潜血検査陽性者のみならず、その後の治療、サーベイランスとして用いられ、また大腸がん検診の普及により、さらに需要は拡大する。我が国における偶発症報告については限定的ではあるが、一次検診の精度管

理のみならず、全大腸内視鏡検査の安全性や質管理を徹底することにより、検診の不利益の減少に寄与するであろう。

参考文献

1. 加藤元嗣, 伊藤透, 稲葉知己, 小村伸朗, 潟沼朗生, 清水誠治, 日山亨, 松田浩二, 安田一朗, 五十嵐良典, 大原弘隆, 鈴木武志, 鶴田修, 吉田智治, 吉野純治. 消化器内視鏡関連の偶発症に関する第6回全国調査報告2008年から2012年までの5年間(資料)Gastroenterological Endoscopy.2016;58(9)1466-91
2. 医療事故調査・支援センター(一般社団法人 日本医療安全調査機構)(2020.3).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. https://www.medsafe.or.jp/uploads/uploads/files/teigen-10.pdf
3. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, Bean SI, Blasi PR. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2021;325(19):1978-98. doi: 10.1001/ jama.2021.4417. PMID:34283198
4. 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
5. 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
6. Rees CJ, Gibson ST, Rutter MD, Baragwanath P, Pullan R, Feeney M, Haslam N; British Society of Gastroenterology, the Joint Advisory Group on GI Endoscopy, the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. UK key performance indicators and quality assurance standards for colonoscopy. Gut. 2016; 65(12):1923-9. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312044. PMID: 27531829
7. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, Hoff G, Jover R, Suchanek S, Ferlitsch M, Anderson J, Roesch T, Hultcranz R, Racz I, Kuipers EJ, Garborg K, East JE, Rupinski M, Seip B, Bennett C, Senore C, Minozzi S, Bisschops R, Domagk D, Valori R, Spada C, Hassan C, Dinis-Ribeiro M, Rutter MD. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative. United European Gastroenterol J. 2017 ;5(3):309-34. doi: 10.1177/2050640617700014. PMID: 28507745

8. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb 2nd JG, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, S, Weinberg DS. Quality indicators for colonoscopy. Gastrointest Endosc. 2015;81(1):31-53. doi: 10.1016/j.gie.2014.07.058. PMID: 25480100
9. 日本消化器内視鏡学会. JED 白書. https://www.jges.net/medical/content/jed_whitepaper

XI-11. 対象年齢

一般的にがん検診の対象年齢設定は、有効性評価、年齢別の利益と不利益の比較、疾病負担を示す対象となるがんの罹患率・死亡率などにより検討される[1]。また、US Preventive Services Task Force(USPSTF)ではモデル解析により、複数の検査方法、対象年齢、検診間隔を検討している[2]。

便潜血検査化学法の有効性を評価するランダム化比較対照試験の対象年齢は Nottingham 研究[3]と Funen 研究[4]では 45-74 歳、Minnesota 研究[5]は 50-80 歳、Göteborg 研究[6]では 60-64 歳であり、概ね 45-74 歳において死亡率減少効果が示されている。一方、40-44 歳と 75 歳以上におけるエビデンスが乏しい。また、大腸がん検診においては、特定の年代の死亡率減少効果を検討した観察研究がないため、今回のレビューでは、便潜血検査化学法のランダム化比較対照試験の対象年齢や年齢階級別大腸がん罹患率・死亡率、諸外国の大腸がん検診の実施状況を参考にした。また、大腸がん検診の不利益は開始年齢においては不必要な精密検査 (Number Needed to Scope, NNS)、終了年齢においては精密検査における偶発症リスクを検討した。

現在、日本では 40-49 歳は大腸がん検診の対象であるにもかかわらず、大腸がん罹患率は横ばいから緩やかに増加し、疾病負荷は小さくない。また、40 代のがん発見率自体は低いため、ほかの年代に比べて NNS は高く、不利益が大きい。しかし、若年者における大腸がん検診の標的病変には前がん病変である腺腫が含まれており、内視鏡による切除は 50 歳以降の大腸がん予防効果も期待できる[7]。また、米国では 50 歳未満の大腸がん罹患率が上昇しており、American Cancer Society[7]や USPSTF[8]は従来の 50-75 歳に加えて 45-49 歳にも大腸がん検診を推奨した。以上より、開始年齢は現状どおり 40 歳以上が望ましいと判断した。

終了年齢に関しては、化学法の有効性評価のための RCT[3-5]や観察研究[9-11]より 74 歳までは有意な死亡率減少効果が示された。不利益として、下部消化管内視鏡検査の偶発症と腸管洗浄剤による前処置の偶発症の頻度を検討した。日本消化器内視鏡学会による JED 統計データ白書 (2020 年)は 65-74 歳と 75 歳以上の 2 群における偶発症頻度 (出血率や穿孔率など)を報告しており、検査実施年齢が高いほど偶発症が増える傾向にある[12]。また、前処置に関わる死亡 (2015-2019 年)は 12 例、そのうち 9 例が 70 歳以上であった。頻度は低くとも、重篤な偶発症のリスクが高いため高齢者における内視鏡検査は特に注意が必要である[13]。これらのエビデンスをもとに、便潜血検査による大腸がん検診終了年齢は 74 歳と判断した。

対象年齢を設定した場合の課題として、若年者においては検診受診率と精検受診率の改善、高齢者においては 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も重要である。

参考文献

1. 国立がん研究センター社会と健康研究センター検診研究部がん検診ガイドライン事務局. 有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順 2018 年度版. [Available from: http://canscreen.ncc.go.jp/tejyun/method_2018.pdf]
2. Knudsen AB, Rutter CM, Peterse EFP, Lietz AP, Seguin CL, Meester RGS, Perdue LA, Lin JS, Siegel RL, Doria-Rose VP, Feuer EJ, Zauber AG, Kuntz KM, Lansdorp-Vogelaar I. Colorectal cancer screening: an updated modeling study for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2021;325(19):1998-2011. doi: 10.1001/jama.2021.5746. PMID: 34003219
3. 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
4. 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
5. 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
6. Lindholm E, Brevinge H, Haglind 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
7. 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
8. 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
9. Lazovich D, Weiss NS, Stevens NG, White E, McKnight B, Wagner EH. A case-control study to evaluate efficacy of screening for faecal occult blood. J Med Screen. 1995;2(2):84-9. doi: 10.1177/096914139500200206. PMID: 7497161
10. Zappa M, Castiglione G, Grazzini G, Falini P, Giorgi D, Paci E, Ciatto S. Effect of faecal occult blood testing on colorectal mortality: results of a population-based case-control study in the district of Florence, Italy. Int J Cancer. 1997;73(2):208-10. doi: 10.1002/(sici)1097-

0215(19971009)73:2<208::aid-ijc8>3.0.co;2-#. PMID: 9335444

11. Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T, Aisawa T, Yoshida Y. Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test: a case-control study. Int J Cancer. 1995;61(4):465-9. doi: 10.1002/ijc.2910610406. PMID: 7759151
12. 日本消化器内視鏡学会. Japan endoscopy database (JED) project. JED 白書 2020 年. 2020 [Available from: https://www.jges.net/medical/content/jed_whitepaper.]
13. 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.]

XI-12.　便潜血検査免疫法の運用

1） 検診間隔

便潜血検査化学法については、30 年間の追跡を行ったミネソタ研究において、逐年・隔年検診共に死亡率減少効果を認めている [1]。また、便潜血検査化学法と S 状結腸鏡のランダム化比較対照試験のネットワークメタナリシスでも、両者の大腸がん検診の死亡率減少効果を確認している [2]。ただし、いずれの研究でも死亡率減少効果の大きさでは、逐年検診が優れていた。一方、便潜血検査免疫法については、検診間隔別の死亡率減少効果を検討した研究はない [2]。オランダで実施されたランダム化比較対照試験や前向き研究にリクルートしたコホートを複数組み合わせた研究では、検診間隔を 1 年、2 年、3 年で比較した場合の advanced neoplasia 検出率には大差はなかった [3]。

介入研究以外ではモデル評価により検診間隔が検討されている。US Preventive Services Task Force ではモデル解析により、複数の方法、対象年齢、検診間隔を検討している [4]。検診間隔は 3 年から 1 年に移行することにより救命年は急激に増加するが、不利益となる全大腸内視鏡の増加は相対的には大きくはなかった。この結果から、便潜血検査免疫法の検診間隔として 1 年を推奨している [5]。一方、英国検診委員会は費用効果分析により、1 年から 6 年の検診間隔を比較し、現状の全大腸内視鏡で精検に利用可能な範囲では 2 年間隔が望ましいと結論づけている [6]。

検診間隔の設定については、効果の大きさと現状の医療資源の利用の両者の観点から検討が行われている。効果の大きさばかりではなく、医療資源配分という観点からの検討はカットオフ値や採便回数についても検討されており、モデル解析ではこれらの要件を設定した複数のシナリオによる検討が行われていた。

我が国では、1992 年の導入以来便潜血検査免疫法が逐年検診で行われてきた。しかし、便潜血化学法のランダム化比較対照試験ばかりでなく、その後の研究やモデル評価においても 2 年間隔においても効果が維持できることが報告されている。便潜血検査を導入している国々の多くは 2 年間隔を採用している [7]。2 年間隔の利点としては、累積陽性率の低減により精検としての全大腸内視鏡件数の減少が可能となり、医療資源が確保しやすくなる。我が国の大腸がん検診の問題点として精検受診率の低さがたびたび問題とされてきた。限られた医療資源を有効に活用し、全大腸内視鏡へのアクセスを改善するためには、便潜血検査の検診間隔の延長も選択肢となりうる。

2） カットオフ値

便潜血検査免疫法のデバイスは多くの種類があり、デバイス間のカットオフ値の比較は容易ではない。地域や国によっては検診プログラムで用いるデバイスを規定している場合もあるが、その決定方針は地域により異なる。World Endoscopy Organization (WEO)では、理論上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 (μg/g)で評価することを推奨しており[8]、本レポートでも多数のデバイスによるカットオフ値を同単位に換算し評価を行った。ただし、これらは理論上の数値であり、必ずしもデバイス間の比較同等性が保たれているわけではない[9]。消化器がん検診学会全国調査 (2018)によると、国内で使用されているカットオフ値には施設毎でばらつきがある[10]。その中でも、20-30μg/g が 51.6% (49/95 施設)を占めていた。汎用されているカットオフ値は主なメーカーの参考基準値であり、妥当性を検証した研究は少ない[11]。

標的病変を advanced neoplasia としたテスト精度を検討した研究のメタアナリシスでは、カットオフ値を 10-50μg/g で変化させても特異度は 0.90 前後でほぼ同等だった。一方、感度はカットオフ値の上昇に伴い低下するものの、大きな変動はなかった。標的病変を大腸がんとした場合、感度がすべてのカットオフ値で増加したが、その変動はわずかであり、特異度は 0.90-0.94 であった。標的病変を advanced neoplasia としたテスト精度に関する先行のシステマティックレビューでも、感度のばらつきはみられるものの、特異度はカットオフ値にかかわらず安定していた[12-14]。これらの結果からは、汎用されているカットオフ値では一定の精度が保たれていることが示唆された。

国家プログラムを実施している国々では、デバイスを選定しパイロット研究を行い、その結果から利益・不利益バランスや医療資源の供給能を踏まえた上でカットオフ値が設定される[15]。また、設定後も検診成績をモニタリングし、カットオフ値を調整している[16]。大腸がんの罹患率の男女間のリスク差を考慮し、フィンランドでは男女別のカットオフ値が設定されている[17]。また、便潜血検査陰性例についてはヘモグロビン残存量に基づく将来の大腸がん発症予測も行われており、リスク層別化の応用も検討されている。[18]

3) 採便回数

本レポートの検討では、1 サンプル法と 2 サンプル法では、カットオフ値にかかわらず、感度・特異度ともほとんど差がなかった。すなわち、1 サンプル法であっても所定のテスト精度は維持できる可能性が示された。また、米国で行われた小規模なランダム化比較対照試験では、1 サンプル法で参加率は増加した。[19,20]

オランダで行われた別目的にリクルートされた介入群を前向きコホートとし複数組み合わせた「適切なランダム割り付けではない」介入に対する比較研究(准ランダム化比較対照試験)では、累積 advanced neoplasia/大腸がん検出率や中間期がん発生率は 1 サンプル法、2 サンプル法はほぼ同等であった。[21]

近年、便潜血検査免疫法を新たに導入した国の多くは 1 サンプル法を採用している。1992 年に導入した我が国では 2 サンプル法を採用している[7]が、便潜血検査免疫法は開発当初から改良が進んでいる。後述の便検体の保管の問題にも絡み、2 サンプル法では初回検体の保管期間が長くなり、その間に失活し、所定の精度が低下する可能性も予測される[22-264]。受診者の利便性と検査の精度の維持の両面から、1 サンプル法も検討されるべきであろう。

4) 郵送法

我が国では便潜血検査の集配方式が一般的だが、諸外国では郵送法を採用している国々も多い。特に、便潜血検査 1 回法の郵送法はヨーロッパ諸国では普及しているが、米国では主として未受診者対策として用いられていた。大腸がん検診は先行する乳がん検診や子宮頸がん検診に比べ受診率が低いことが知られていたことから、[25]食事や薬剤制限のない便潜血検査免疫法への期待が大きく、また受容性の観点からも化学法の時代から郵送法は検討されていた。[26]

便潜血検査免疫法は比較的高温で時間経過と共にヘモグロビン残存率が減少する [22-24]。しかし、近年、高温であってもヘモグロビン残存率を維持できるよう品質改良が進んでいる。我が国においては、郵送法は開発当時の検討以外は小規模な報告に留まっている。しかし、欧米では陽性率や検出率にも大差はなく、受診率は確実に増加する。また、検体の保管については、郵送・集配にかかわらず、温度の影響は避けられない。受診者の利便性を考慮し、我が国においても郵送法の利用について検討すべきである。

5) 運用上の課題

欧米では従来用いられてきた便潜血検査化学法から免疫法への移行が進みつつあるが、多くの国々は、2 年間隔 1 回法を採用している。[7]全大腸内視鏡は精密検査だけではなく、サーベイランスや治療にも用いられ、今後その需要が増加することから、精検方法の主体となる全大腸内視鏡の利用可能数は限られてくる。このため、諸外国では有限な医療資源の効率的活用の観点から、便潜血検査の検診間隔、採便回数、カットオフ値などが検討されてきた。[27-29]

現在、検診プログラムで規定されている検診間隔を始めとする運用ルールは必ずしも科学的根拠に基づくとは限らず、大腸がん検診導入後に再検証も十分行われていない。第 4 期のがん対策基本計画で受診率 60%が目標とされているが [30]、令和 2 年国民生活基礎調査では男女ともにいまだ 50%には満たない。[31] しかし、諸外国の経験を参照するかぎり、便潜血検査のデバイス、採用回数、カットオフ値、郵送法などの検討により、今後は受診率の増加や運用の効率化の可能性がある。[28-30]

本レポートの検討結果に基づき、検討プランの利点と欠点を表 1 に示した。決定的な科学的根拠は得られないものの、検討プランの根拠となる研究は進められており、再検討の必要があろう。

参考文献

1. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, Church TR. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. NEJM. 2013;369(12):1106-14. doi: 10.1056/NEJMoa1300720. PMID: 24047060
2. Jodal HC, Helsingen LM, Anderson JC, Lytvyn L, Vandvik PO, Emilsson L. Colorectal cancer

screening with faecal testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2019;9(10): e032773. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032773. PMID: 31578199

3. Van Roon AH, Goede SL, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, Looman CW, Biermann K, Reijerink JC, Mannetje H', van der Togt 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
4. Knudsen AB, Rutter CM, Peterse EFP, Lietz AP, Seguin CL, Meester RGS, Perdue LA, Lin JS, Siegel RL, Doria-Rose VP, Feuer EJ, Zauber AG, Kuntz KM, Lansdorp-Vogelaar I. Colorectal Cancer Screening: An Updated Modeling Study for the US Preventive Services Task Force JAMA. 2021;325(19):1998-2011. doi: 10.1001/jama.2021.5746. PMID: 34003219
5. 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
6. 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
7. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, Van Damme N, Valerianova Z, Atanasov T, Májek O, Mužík J, Nilbert MC, Tybjerg AJ, Innos K, Mägi M, Malila N, Bouvier AM, Bouvier V, Launoy G, Woronoff AS, Cariou M, Robaszkiewicz M, Delafosse P, Poncet F, Katalinic A, Walsh PM, Senore C, Rosso S, Vincerževskienė I, Lemmens VEPP, Elferink MAG, Johannesen TB, Kørner H, Pfeffer F, Bento MJ, Rodrigues J, Alves da Costa F, Miranda A, Zadnik V, Žagar T, Lopez de Munain Marques A, Marcos-Gragera R, Puigdemont M, Galceran J, Carulla M, Chirlaque MD, Ballesta M, Sundquist K, Sundquist J, Weber M, Jordan A, Herrmann C, Mousavi M, Ryzhov A, Hoffmeister M, Brenner H. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. Lancet Oncol. 2021;22(7):1002-13. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00199-6. PMID: 34048685
8. Fraser CG, Allison JE, Halloran SP Young GP. 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
9. Allison JE, Fraser CG. The importance of comparing quantitative faecal immunochemical tests

(FIT) before selecting one for a population-based colorectal cancer screening programme. Journal of Laboratory and Precision Medicine. 2018; 3: 7. doi: 10.21037/jlpm.2018.01.05.

10. 消化器がん検診全国集計結果報告　大腸がん検診実態調査の集計成績 https://www.jsgcs.or.jp/files/uploads/2018zenkoku_daityou.pdf
11. 齋藤洋子, 中原朗, 松本尚志 福富久之(2008).対策型検診における大腸がん検診のカットオフ値に関する一考察― 効率化を図るために―.日本消化器がん検診学会雑誌. 2008;46(2):221-32.
12. 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: 1965-77. doi: 10.1001/jama.2021.6238. PMID: 34003218
13. Imperiale TF, Gruber RN, Stump TE, Emmett TW, Monahan PO. Performance Characteristics of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer and Advanced Adenomatous Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2019; 170: 319-29. doi: 10.7326 /M18-2390. PMID: 30802902
14. Selby K, Levine EH, Doan C, et al. Effect of sex, age, and positivity threshold on fecal immunochemical test accuracy: A systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2019;157: 1494-1505. doi: 10.1053 /j.gastro.2019.08023. PMID: 31472152
15. Moss S, Mathews C, Day TJ, Smith S, Seaman HE, Snowball J Halloran SP. Increased uptake and improved outcomes of bowel cancer screening with a faecal immunochemical test: results from a pilot study within the national screening programme in England. Gut. 2017;66(9):1631-44. doi:10.1136/gutjnl-2015-310691. PMID:27267903
16. Toes-Zoutendijk E, van Leerdam ME, Dekker E, van Hees F, Penning C, Nagtegaal I, van der Meulen MP, van Vuuren AJ, Kuipers EJ, Bonfrer JMG, Biermann K, Thomeer MGJ, van Veldhuizen H, Kroep S, van Ballegooijen M, Meijer GA, de Koning HJ, Spaander MCW, Lansdorp-Vogelaar I Dutch National Colorectal Cancer Screening Working G .Real-Time Monitoring of Results During First Year of Dutch Colorectal Cancer Screening Program and Optimization by Altering Fecal Immunochemical Test Cut-Off Levels.Gastroenterology. 2017;152(4):767-75 e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.11.022. PMID:27890769
17. Sarkeala T, Färkkilä M, Anttila A, Hyöty M, Kairaluoma M, Rautio T, Voutilainen M, Helander S, Jäntti M, Lehtinen M, Patrikka L, Malila N Heinävaara S. Piloting gender-oriented colorectal cancer screening with a faecal immunochemical test: population-based registry study from Finland. BMJ Open.2021;11(2):e046667. doi:10.1136/bmjopen-2020-046667. PMID:33558363
18. Chen LS, Yen AMF, Chiu SYH, Liao CS, Chen HH. Baseline faecal occult blood concentration as a predictor of incident colorectal neoplasia: longitudinal follow-up of a Taiwanese population-

based colorectal cancer screening cohort. Lancet Oncol. 2011;12(6):551-8. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70101-2. PMID: 21592859

19. Mosen DM, Liles EG, Feldstein AC, Perrin N, Rosales AG, Keast E, Smith DH. Participant uptake of the fecal immunochemical test decreases with the two-sample regimen compared with one-sample FIT. Eur J Cancer Prev. 2014;23(6):516-23. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000084. PMID: 25203483
20. Chubak J, Bogart A, Fuller S, Laing SS, Green BB. Uptake and positive predictive value of fecal occult blood tests: a randomized controlled trial. Prev Med. 2013;57(5):671-8. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.08.032. PMID: 24029556
21. Schreuders EH, Grobbee EJ, Nieuwenburg SAV, Kapidzic A, van Roon AHC, van Vuuren AJ, Lansdorp-Vogelaar I, Spijker WWJ, Izelaar K, Bruno MJ, Kuipers EJ, Spaander MCW. Multiple rounds of one sample versus two sample faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening: a population-based study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(8):622-31. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30176-1. PMID: 31196734
22. 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
23. 永渕大輔, 古川雅尚, 榊保彦. 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
24. 藤村和夫, 栗田佳子, 西村悦子, 山口純也, 森作治, 佐藤英章. 3 機種による便潜血自動分析装置の比較検討. 医療と検査機器・試薬. 2013;36(5): 679-85. 医中誌 ID: 2014062875
25. OECD, Health at a Glance 2019: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris, https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en.
26. Jager M, Demb J, Asghar A, Selby K, Mello EM, Heskett KM, Lieberman AJ, Geng Z, Bharti B, Singh S, Gupta S. Mailed Outreach Is Superior to Usual Care Alone for Colorectal Cancer Screening in the USA: A Systematic Review and Meta-analysis. Dig Dis Sci 2019;64(9):2489-96. doi: 10.1007/s10620-019-05587-6. PMID: 30915656
27. Halloran SP, Launoy G,Zappa M. International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Faecal occult blood testing. Endoscopy. 2012;44 Suppl 3:SE65-87. doi: 10.1055/s-0032-1309791. PMID: 23012123
28. Ernst J Kuipers 1, Manon C, Spaander W. Colorectal Cancer Screening by Colonoscopy, CT-Colonography, or Fecal Immunochemical Test. J Natl Cancer Inst. 2015;108(2):djv383. doi: 10.1093/jnci/djv383. PMID: 26719226
29. Kuipers EJ, Rösch T ,Bretthauer M. Colorectal cancer screening--optimizing current strategies

and new directions. at Rev Clin Oncol. 2013 ;10(3):130-42. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.12. PMID: 23381005

30. 厚生労働省. がん対策推進基本計画 令和 5 年 3 月
https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001077564.pdf

31. 厚生労働省. 2019 年　国民生活基礎調査の概況
https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa19/index.html

表 1.　便潜血検査免疫法の運用課題

課題	現状の方法	代替案		
		検討プラン	利点	欠点
検診間隔	1 年	2 年	医療資源の有効利用(精検数減少)	死亡率減少効果やや減少
デバイス	規定せず	統一	検査の標準化	特定の企業が独占する可能性あり
カットオフ値	規定せず	統一	検査の標準化 医療資源の有効利用(精検数減少)	見逃しの可能性(但し、通常カットオフ値で感度の著変なし)
採便回数	2 サンプル (2 日法)	1 サンプル (1 日法)	検診受診者の利便性 受診率増加 検体保管期間の短縮(検査の質担保) 医療資源の有効利用(精検数減少)	見逃しの可能性(但し、1 回法・2 回法で精度はほぼ同等)
郵送法	不可	可	検診受診者の利便性 受診率増加	夏季(高温)の失活可能性(但し、季節変動は小さい、新製品による改善あり)

XII. 証拠のレベル

大腸がん検診の方法として便潜血検査免疫法と全大腸内視鏡検査についての評価を**表 1**に総括した。この結果に基づき、検診の利益である大腸がん死亡率減少効果と不利益を検討し、証拠のレベルを示した **(表 2)**。

1. 便潜血検査免疫法

1) ランダム化比較対照試験

大腸がん死亡率あるいは罹患率をアウトカム指標とし、通常診療あるいは便潜血検査化学法を比較対照とした便潜血検査の有効性評価は行われていなかった。

2) 観察研究

「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン 2005 度年版」において、便潜血検査免疫法については大腸がん死亡率減少効果を示す相応の証拠があると判断した。ただし、その根拠となったのは当時公表されていた日本とイタリアで行われた症例対照研究に限られていた。

「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン 2005 度年版」公開以降、国内外で症例対照研究やコホート研究が報告された。本レポートでは以降に公表された観察研究について追加的評価は行わなかった。

3) 代替指標評価

World Endoscopy Organization (WEO)が提唱する代替指標評価により、便潜血検査免疫法の有効性をテスト精度とプログラムのテストパフォーマンス (シングルラウンド)、中間期がん発生率を評価した。ランダム化比較対照試験により有効性が確認されている便潜血検査化学法を比較対照として、便潜血検査免疫法は同等以上のテスト精度およびプログラムのテストパフォーマンスを示した。さらに、シングルラウンドのランダム化比較対照試験では、便潜血検査免疫法の中間期がん発生率は化学法に約半数に減少した。これらの研究成果から、便潜血検査免疫法は便潜血検査化学法と同等以上の大腸がん死亡率減少効果があると判断した。

4) 証拠のレベル

① 証拠の信頼性

便潜血検査免疫法の有効性評価を行ったランダム化比較対照試験はない。しかし、国内外で行われた観察研究は、検診と診療を識別したうえで、大腸がん死亡率減少効果を示す点では一致している。また、代替指標評価からも便潜血検査免疫法は便潜血検査化学法と同等以上の大腸がん死亡率減少効果があると推定できた。ランダム化比較対照試験は行われていないが、大腸がん死亡率減少効果を示す科学的根拠の信頼性は中等度以上であると判断する。

③　不利益の程度

便潜血検査免疫法の偽陽性率 (あるいは代替指標である要精検率)は便潜血検査化学法に比べ増加する。この結果、陽性反応適中度は減少し、1 例の大腸がんを検出するために必要となる大腸内視鏡件数 (Number Needed to Scope: NNS)は増加する。全大腸内視鏡検査件数の増加は、偶発症リスクを高める。また、精検では身体的・精神的負担や費用負担を伴う。総合的に判断すると、便潜血検査免疫法は便潜血検査化学法に比べ不利益は増大すると考えられる。

④　利益不利益のバランス

便潜血検査免疫法による大腸がん検診は、ランダム化比較対照試験により科学的根拠を証明されている便潜血検査化学法に比べ、同等以上の大腸がん死亡率減少効果があることから、利益も増大する可能性がある。しかし、それに伴い不利益も増大する。両者を直接比較したランダム化比較対照試験のメタアナリシスをもとに、利益不利益バランスを比較するためのモデルとして、便潜血検査の流れと中間結果を提示した (**図 1**)。

大腸がん検診を 1 万人に行った場合、便潜血検査化学法と便潜血検査免疫法の直接比較が可能な、大腸がん検出数を利益に、NNS を不利益の指標として利益不利益バランスを比較した (**図 2**)。便潜血検査免疫法は化学法に比べ参加率が高く、大腸がん検出率も高い。しかし、1 例の大腸がんを検出するためには、便潜血検査免疫法ではより多くの大腸内視鏡件数 (NNS)が必要となる。一方、advanced neoplasia 検出数は便潜血検査免疫法で高いが、1 例の advanced neoplasia を検出するための NNS は両者同等であった (**図 3**)。

以上の結果から、便潜血検査免疫法の利益は不利益を上回り、真の利益 (net benefit)は化学法を上回ると判断した。

2. 全大腸内視鏡検査

1) ランダム化比較対照試験

国内研究を含め 5 件のランダム化比較対照試験が進行中であり、各研究のプロトコル、ベースライン成績が報告されている。そのなかで、ノルウェー、スウェーデン、ポーランドで行われたランダム化比較対照試験 (NordICC Trial)は 10 年間の追跡結果を報告している。ITT 解析の結果、全大腸内視鏡検診群の参加率は低く、通常診療と比べて大腸がん罹患率は統計学的に有意に減少したが、大腸がん死亡率減少効果の減少傾向は認めたが、統計学に有意差はなかった。

2) 観察研究

欧米から複数のコホート研究・症例対照研究が報告されている。これらの研究結果からは全大腸内視鏡による大腸がん死亡率減少効果が示唆されている。しかしながら、全大腸内視鏡は診療を主体として広く用いられており、先進国の多くでは医療保険でカバーしている。このため、ほとんどの研究で診療と検診の識別が困難である。また、観察研究としての個別評価でも研究の質が高くない。従って、観察研究からは全大腸内視鏡による大腸

がん死亡率減少効果の可能性はあるが、その根拠となる研究の信頼性は低いと判断した。

3) 代替指標評価

全大腸内視鏡のテスト感度は高く、特に近位結腸における advanced neoplasia 検出率がすぐれている。シングルラウンドのランダム化比較対照試験では、検診参加率は、S 状結腸鏡あるいは便潜血検査よりも低い。全大腸内視鏡の advanced neoplasia・大腸がん検出率は共に便潜血検査よりも高いが、統計学的には有意な結果ではなかった。全大腸内視鏡は S 状結腸鏡に比べ advanced neoplasia 検出率は高いが、大腸がん検出率はほぼ同等であり、いずれも統計学的有意差はなかった。

3 件のランダム化比較対照試験の介入群を統合した准ランダム化比較対照試験 (qRCT)では長期間の追跡が行われていた。ITT 解析では、隔年で 4 回実施した便潜血検査免疫法はベースライン 1 回の介入に S 状結腸鏡ある全大腸内視鏡に比べ、advanced neoplasia あるいは大腸がん検出率が高い傾向を示した。しかし、S 状結腸鏡あるいは便潜血検査に比べ、全大腸内視鏡の中間期がん発生率は極めて低かった。

4) 証拠のレベル

①証拠の信頼性

全大腸内視鏡検査に関するランダム化比較対照試験の報告は北欧研究のみであり、中間結果では大腸がん死亡率減少効果については統計学的に有意な結果は確認できなかった。ただし、本研究は 15 年までの追跡による最終判定を予定している。他のランダム化比較対照試験も最終結果が未公表であり、確定的な結論には至らなかった。一方、観察研究の多くは診療と検診の識別が困難であり、全大腸内視鏡検診による大腸がん死亡率減少効果については不確実性が高い。また、代替指標評価において、シングルラウンドのテストパフォーマンスのランダム化比較対照試験において、全大腸内視鏡の検診参加率は S 状結腸鏡より低く、大腸がん検出率はほぼ同等であった。

これらの成果を総合すると、全大腸内視鏡検診による大腸がん死亡率減少効果は示唆されるが、証拠の信頼性は低いと判断した。全大腸内視鏡による大腸がん死亡率減少効果に今なお不確実であり、利益不利益バランスを適切に検討することが困難である。

②　不利益の程度

全大腸内視鏡では検査自体の偶発症のみならず、前処置による偶発症も指摘されている。全大腸内視鏡自体が侵襲性のある検査であることから、全大腸内視鏡件数が偶発症に直結する。S 状結腸鏡や便潜血検査免疫法は精検として用いる全大腸内視鏡件数を絞り込むことで、偶発症のリスクを減少することができる。全大腸内視鏡では身体的・精神的負担や費用の増加を伴う。総合的に判断すると、全大腸内視鏡は便潜血検査免疫法や S 状結腸鏡に比べ不利益は増大すると考えられる。

④　　利益不利益バランス

利益である大腸がん死亡率減少効果は不確定だが、全大腸内視鏡には確実に不利益が認められる。汎用されている S 状結腸鏡、便潜血検査免疫法を参照基準として、全大腸内視

鏡と便潜血検査免疫法の 1 ラウンドのテストパフォーマンスを検討したランダム化比較対照試験のメタアナリシスをもとに、利益不利益バランスを比較するためのモデルとして、便潜血検査の流れと中間結果を提示した (**図 4**)。

1 万人を対象として大腸がん検診を行った場合、大腸がん検出数を利益に、NNS を不利益の指標とした場合の両者の利益不利益バランスを比較した (**図 5**)。3 者の大腸がん検出数はほぼ同等だが、全大腸内視鏡の NNS は便潜血検査免疫法、S 状結腸鏡を凌駕していた。advanced neoplasia を対象に 3 者の検出数を比較すると、S 状結腸鏡と全大腸内視鏡の検出率はほぼ同等であった。一方、NNS は便潜血検査免疫法、S 状結腸鏡はほぼ同等だが、全大腸内視鏡は両者をはるかに上回っていた (**図 6**)。

全大腸内視鏡の利益は便潜血検査免疫法や S 状結腸鏡とほぼ同等だが、不利益は前 2 者を上回っていた。

表 1.　便潜血検査免疫法・全大腸内視鏡研究のまとめ

評価方法	便潜血検査免疫法	全大腸内視鏡
	標準的評価	
ランダム化比較対照試験： 有効性評価研究の有無	なし	あり(中間結果 1 件)
対象	検診受診者限定	検診受診者限定
観察研究： 有効性評価研究の有無	あり	あり
対象	検診受診者限定	診療・検診識別不可
	代替指標評価	
検査法の生物学的機序	免疫法≒化学法	全大腸内視鏡≒S 状結腸鏡
参照基準 RCT	あり(便潜血検査化学法)	あり(S 状結腸鏡)
テスト精度	免疫法≧化学法	全大腸内視鏡≧S 状結腸鏡
テストパフォーマンス RCT：ITT 解析		
参加率	免疫法≧化学法	S 状結腸鏡＞全大腸内視鏡
advanced neoplasia/ 大腸がん検出率	免疫法≧化学法	全大腸内視鏡≒S 状結腸鏡
コホート研究など		
中間期がん発生率	化学法≧免疫法	全大腸内視鏡＞S 状結腸鏡

表 2.　大腸がん検診の証拠のレベル

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、便潜血検査化学法に比べて大きい
全大腸内視鏡	死亡率減少効果を示す科学的根拠はある	証拠の信頼性は低い	不利益は S 状結腸鏡や便潜血検査免疫法に比べて大きい

図 1. 便潜血検査のフロー

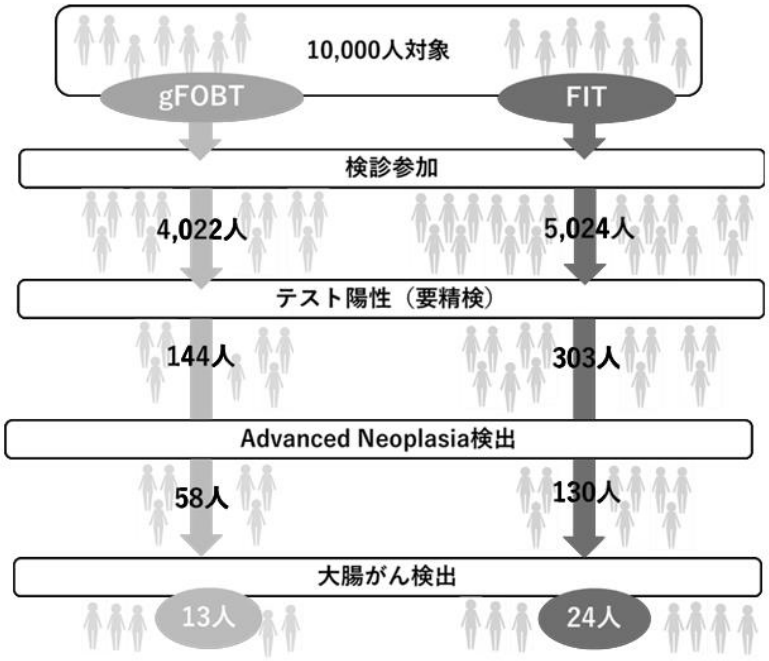


図 2. 便潜血検査化学法・免疫法の利益不利益バランス (大腸がん)

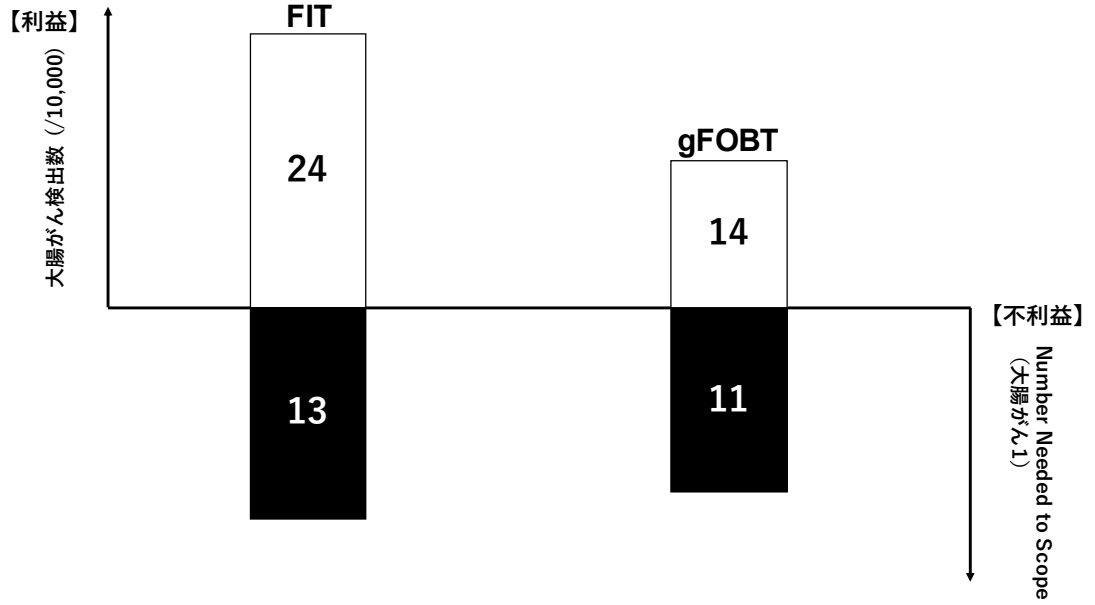


図 3. 便潜血検査化学法・免疫法の利益不利益バランス (advanced neoplasia)

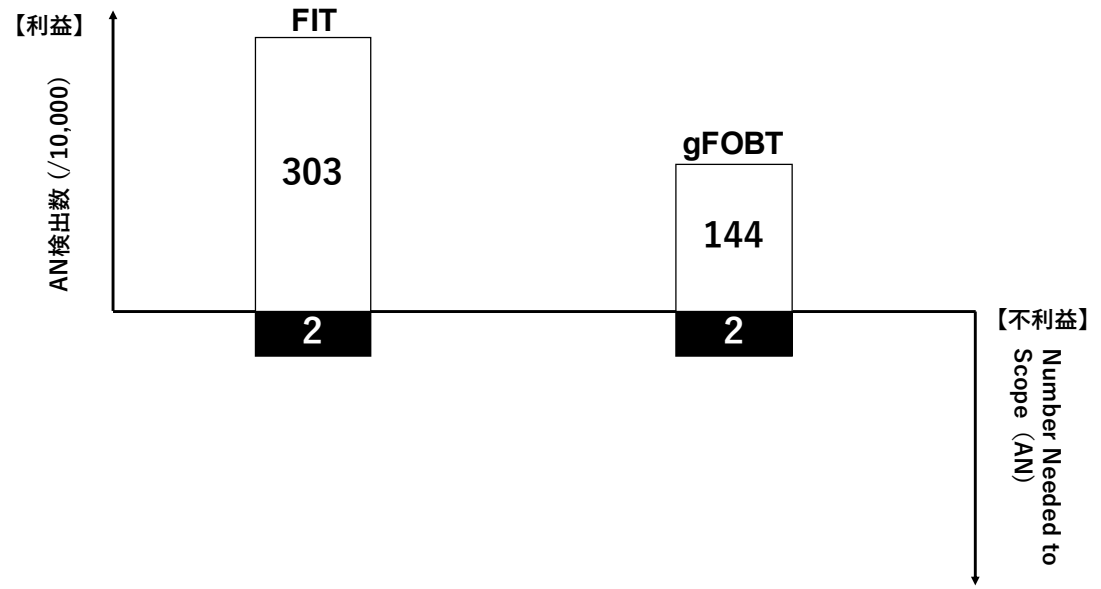


図 4. 全大腸内視鏡のフロー

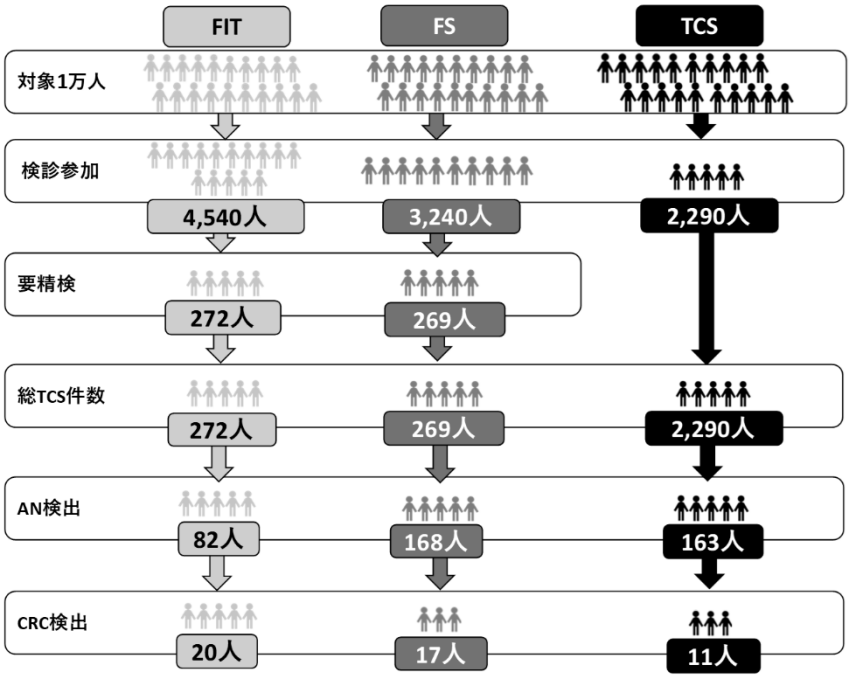


図 5. 全大腸内視鏡の利益不利益バランス (大腸がん)

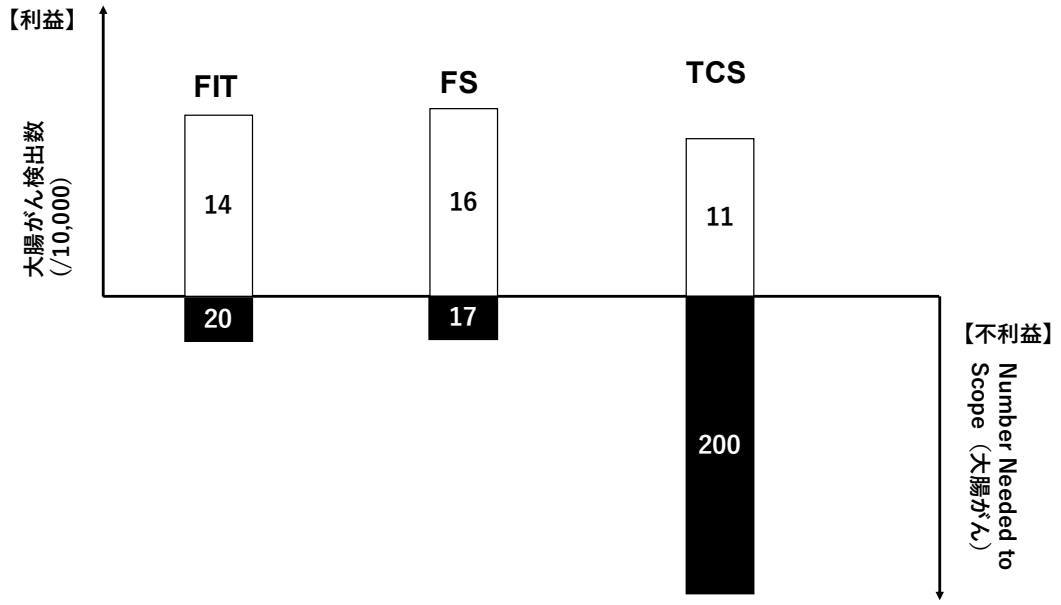
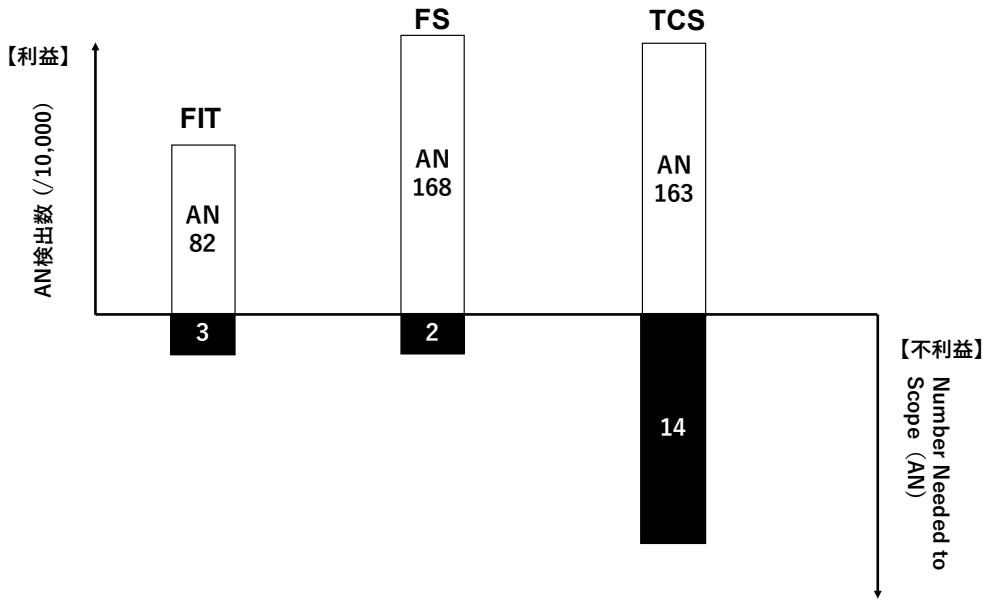


図 6. 全大腸内視鏡の利益不利益バランス (advanced neoplasia)



補足資料

1. 文献検索式

検索式 1

[1] Ovid_2565　RCT 検索(便潜血)_Ovid_2565 件 20191105

Database: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <September 2019>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 04, 2019>

Search Strategy::

1	exp Colorectal Neoplasms/
2	exp Colonic Neoplasms/
3	exp Rectal Neoplasms/
4	(colorectal* or CRC or colon* or bowel* or rectal or rectum or sigmoid or anal or anus).mp.
5	(cancer or neoplasm* or tumor* or tumour or carcinom* or sarcom* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or lesion*).mp.
6	4 and 5
7	1 or 2 or 3 or 6
8	exp Occult Blood/
9	exp Immunochemistry/
10	(faecal or fecal or feces or faeces or gFOBT or FOBT or FOB or FIT or haemoccult or hemoccult or sensa or heamoccultsensa or hemocare or hema screen or hemascreen or hemacheck or hema check or hemawipe or hema wipe or hemofec or hemofecia or fecatest or fecatwin or coloscreen or seracult or ez?detect or colocare or flexsure or hemmoquant or immocare or hemochaser or bayer detect or hemeselect or immudia or monohaem or insure or hemodia or instant?view or immocare or magstream or guaiac or occult blood or (stool adj3 occult) or (gaiac* adj2 smear*)).mp.
11	((((immunochemical* adj3 (test* or screen* or diagn*)) or immunologic*) adj3 (test* or screen* or diagn*)) or enzyme or EIA or assay or RPHA or latex or agglutin* or monocl* or polyclo*).mp.
12	8 or 9 or 10 or 11
13	exp Mass Screening/
14	exp Population Surveillance/
15	(screen* or test* or (population* adj2 surveillance) or (early adj3 detect*) or (early adj3 prevent*)).mp.
16	13 or 14 or 15
17	7 and 12 and 16
18	randomized controlled trial.pt.
19	controlled clinical trial.pt.
20	randomized.ab.
21	randomised.ab.
22	placebo.ab.
23	clinical trial.sh.
24	randomly.ab.
25	trial.ti.
26	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25
27	17 and 26
28	Animals/ not Humans/
29	27 not 28
30	remove duplicates from 29

検索式 2
[2]Embase_1657

#53	#51 NOT #52
#52	#51 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it)
#51	#49 NOT #50
#50	#48 AND [medline]/lim
#49	#48 AND [embase]/lim
#48	#44 NOT #47
#47	#46 NOT #45
#46	#44 AND [animals]/lim
#45	#44 AND [humans]/lim
#44	#32 AND #43
#43	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42
#42	randomly
#41	randomised
#40	randomized
#39	'phase 4 clinical trial'/exp
#38	'phase 3 clinical trial'/exp
#37	multicentre
#36	'multicenter study'/exp
#35	'controlled study'/exp
#34	'randomization'/exp
#33	'randomized controlled trial'/exp
#32	#17 AND #26 AND #30
#31	#17 AND #30
#30	#27 OR #28 OR #29
#29	screen* OR test* OR (population* AND adj2 AND surveillance) OR (early AND adj3 AND detect*) OR (early AND adj3 AND prevent*)
#28	'health survey'/exp
#27	'mass screening'/exp
#26	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #25
#25	#22 OR #23 OR #24
#24	enzyme OR eia OR assay OR rpha OR latex OR agglutin* OR monocl* OR polyclo*
#23	immunologic* AND (test* OR screen* OR diagn*)
#22	immunochemical* AND (test* OR screen* OR diagn*)
#21	((faecal OR fecal OR feces OR faeces OR gfobt OR fobt OR fob OR fit OR haemoccult OR hemoccult OR sensa OR heamoccultsensa OR hemocare OR hema) AND screen OR hemascreen OR hemacheck OR hema) AND check OR hemawipe OR (hema AND wipe) OR hemofec OR hemofecia OR fecatest OR fecatwin OR coloscreen OR seracult OR ez?detect OR colocare OR flexsure OR hemmoquant OR hemochaser OR (bayer AND detect) OR hemeselect OR immudia OR monohaem OR insure OR hemodia OR instant?view OR immocare OR magstream OR guaiac OR (occult AND blood) OR (stool AND adj3 AND occult) OR (gaiac* AND adj2 AND smear*)
#20	'immunochemistry'/exp
#19	'feces analysis'/exp
#18	'occult blood'/exp
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16
#16	#14 AND #15
#15	cancer OR neoplasm* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR sarcom* OR adenocarcinom* OR adeno?carcinom* OR adenom* OR lesion*

#14	colorectal* OR crc OR colon OR colonic OR bowel* OR intestine OR (large AND intestine) OR rectal OR rectum OR sigmoid OR anal OR anus
#13	'rectum adenoma'/exp
#12	'rectum carcinoma'/exp
#11	'rectum tumor'/exp
#10	'rectum cancer'/exp
#9	'colon tumor'/exp
#8	'colon adenocarcinoma'/exp
#7	'colon adenoma'/exp
#6	'colon cancer'/exp
#5	'colon carcinoma'/exp
#4	'colorectal adenoma'/exp
#3	'colorectal carcinoma'/exp
#2	'colorectal tumor'/exp
#1	'colorectal cancer'/exp

検索式 3
[3]医中誌_507
医中誌 Web_大腸がん×検診×便×ランダム化比較試験_507 件 20191106:

#1	(大腸/TH or 大腸/AL)
#2	(結腸/TH or 結腸/AL)
#3	(直腸/TH or 直腸/AL)
#4	(盲腸/TH or 盲腸/AL)
#5	(肛門部/TH or 肛門/AL)
#6	(虫垂/TH or 虫垂/AL)
#7	colorectal/AL
#8	colon/AL
#9	rectum/AL
#10	colonic/AL
#11	腸/TH or bowel/AL or intestine/AL
#12	large/AL and (腸/TH or intestine/AL)
#13	rectal/AL
#14	rectum/AL
#15	(S 状結腸/TH or sigmoid/AL)
#16	anal/AL
#17	anus/AL
#18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
#19	(腫瘍/TH or cancer/AL)
#20	(腫瘍/TH or neoplasms/AL)
#21	malignant/AL
#22	(腫瘍/TH or tumor/AL)
#23	tumour/AL
#24	(癌腫/TH or carcinoma/AL)
#25	(腺腫/TH or adenoma/AL)
#26	(肉腫/TH or sarcoma/AL)
#27	(腺癌/TH or adenocarcinoma/AL)
#28	(疾患/TH or lesion/AL)
#29	(腫瘍/TH or 新生物/AL)
#30	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤がん/AL)
#31	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤癌/AL)
#32	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤ガン/AL)
#33	(腫瘍/TH or 進行がん/AL)
#34	(腫瘍/TH or 進行癌/AL)
#35	(腫瘍/TH or 進行ガン/AL)
#36	#19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35
#37	#18 and #36
#38	(大腸腫瘍/TH or 大腸がん/AL)
#39	(大腸腫瘍/TH or 大腸癌/AL)
#40	(大腸腫瘍/TH or 大腸ガン/AL)
#41	大腸腫瘍/AL
#42	#37 or #38 or #39 or #40 or #41
#43	(集団検診/TH or 検診/AL)
#44	(診断サービス/TH or 健診/AL)

#45	(診断サービス/TH or 診断サービス/AL)
#46	(集団検診/TH or マススクリーニング/AL)
#47	(集団検診/TH or マス・スクリーニング/AL)
#48	(診断サービス/TH or 健康診査/AL)
#49	(集団検診/TH or 集検/AL)
#50	(診断サービス/TH or 健康診断/AL)
#51	("集団検診"/TH or "Mass Health Examination"/AL)
#52	(集団検診/TH or Screening/AL)
#53	(集団検診/TH or ふるいわけ検査/AL)
#54	ふるい分け検査/AL
#55	(集団検診/TH or スクリーニング/AL)
#56	検査/AL
#57	(人間ドック/TH or ドック/AL)
#58	surveillance/AL
#59	("健康調査"/TH or "health survey"/AL)
#60	(早期診断/TH or 早期診断/AL)
#61	(早期診断/TH or 早期発見/AL)
#62	#43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61
#63	#42 and #62
#64	(糞便/TH or 便/AL)
#65	faecal/AL
#66	fecal/AL
#67	(糞便/TH or feces/AL)
#68	faeces/AL
#69	FOB/AL
#70	(大腸腫瘍/TH or CRC/AL)
#71	#37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #70
#72	#62 and #71
#73	(糞便/TH or stool/AL)
#74	occult/AL
#75	(血液/TH or blood/AL)
#76	(潜血反応/TH or 潜血/AL)
#77	(潜血反応/TH or 便潜血/AL)
#78	免疫法/AL
#79	化学法/AL
#80	chemical/AL
#81	immuno/AL
#82	#64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81
#83	#72 and #82
#84	ランダム/AL
#85	(ランダム化比較試験/TH or RCT/AL)
#86	無作為/AL
#87	(ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/AL)
#88	(準ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/AL)
#89	比較研究/AL
#90	割付/AL
#91	割り付け/AL

#92	割りつけ/AL
#93	randomized/AL
#94	randomised/AL
#95	randomly/AL
#96	controlled/AL
#97	trial/AL
#98	試験/AL
#99	#84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98
#100	#83 and #99
#101	(#83) and (RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究)
#102	#100 or #101
#103	#102

検索式 4
[4]Ovid_4306
Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 14, 2020>
Search Strategy:

1	exp Colorectal Neoplasms/
2	exp Colonic Neoplasms/
3	exp Rectal Neoplasms/
4	exp colonic polyps/
5	exp intestinal polyps/
6	exp sigmoid neoplasms/
7	(colorectal* or CRC or colon* or bowel* or rectal or rectum or sigmoid or intestinal or anus).mp.
8	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or sarcom* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or adenomat* or lesion* or polyps or polyp).mp.
9	7 and 8
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 9
11	exp Occult Blood/
12	exp Immunochemistry/
13	(faecal or fecal or feces or faeces or gFOBT or FOBT or FOB* or FIT or iFOBT or oc-light or oc light or oc-hemodia or oc hemodia or oc-micro or oc micro or oc-sensor or oc sensor or FOB gold or Magstream or Hemsp or Hemtube or Hemosure or Hemcheck or Hemochaser or Monohaem or sentiFOB or immocare or sentiFIT or Hehaemoccult or hemoccult or sensa or heamoccultsensa or hemocare or hema screen or hemascreen or hemacheck or hema check or hemawipe or hema wipe or hemofec or hemofecia or fecatest or fecatwin or coloscreen or seracult).mp.
14	(colocare or flexsure or hemmoquant or immocare or hemochaser or bayer detect or hemeselect or immudia or monohaem or insure or hemodia or immocare or magstream or guaiac or occult blood or (stool and occult) or (gaiac* and smear*)).mp.
15	11 or 12 or 13 or 14
16	exp Mass Screening/
17	exp Population Surveillance/
18	(screen* or test* or (population* adj2 surveillance) or (early adj3 detect*) or (early adj3 prevent*)).mp.
19	16 or 17 or 18
20	10 and 19
21	10 and 15 and 19
22	limit 21 to yr="1992 -Current"
23	limit 21 to yr="2000 -Current"
24	exp Epidemiologic studies/
25	exp case control studies/
26	exp cohort studies/
27	Case control.tw.
28	(case* and control*).tw.
29	(cohort adj (study or studies)).tw.
30	Cohort analy*.tw.
31	cohort.tw.
32	follow up*.tw.
33	follow-up*.tw.
34	observational.tw.
35	longitudinal.tw.

36	exp Cross-sectional studies/
37	cross sectional.tw.
38	exp Clinical study/
39	exp Prospective study/
40	prospective.tw.
41	exp Retrospective study/
42	retrospective.tw.
43	epidemiologic*.ab,ti.
44	(observ* and (study or studies)).ab,ti.
45	exp Case study/
46	case study.tw.
47	case studies.tw.
48	(before and after).ab,ti.
49	interrupted time series.ab,ti.
50	correlational.ab,ti.
51	ecological stud*.ab,ti.
52	descriptive*.ab,ti.
53	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52
54	21 and 53
55	limit 54 to yr="1992 -Current"
56	limit 55 to yr="2000 -Current"

検索式 5
[5]医中誌_4923
医中誌 Web 検索式　観察研究　20200426

#1	(大腸/TH or 大腸/AL)
#2	(結腸/TH or 結腸/AL)
#3	(直腸/TH or 直腸/AL)
#4	(盲腸/TH or 盲腸/AL)
#5	(肛門部/TH or 肛門/AL)
#6	(虫垂/TH or 虫垂/AL)
#7	colorectal/AL
#8	colon/AL
#9	rectum/AL
#10	colonic/AL
#11	腸/TH or bowel/AL or intestine/AL
#12	large/AL and (腸/TH or intestine/AL)
#13	rectal/AL
#14	rectum/AL
#15	(S 状結腸/TH or sigmoid/AL)
#16	anal/AL
#17	anus/AL
#18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
#19	(腫瘍/TH or cancer/AL)
#20	neoplasms/AL
#21	malignant/AL
#22	tumor/AL
#23	tumour/AL
#24	(癌腫/TH or carcinoma/AL)
#25	(腺腫/TH or adenoma/AL)
#26	(肉腫/TH or sarcoma/AL)
#27	(腺癌/TH or adenocarcinoma/AL)
#28	新生物/AL
#29	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤がん/AL)
#30	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤癌/AL)
#31	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤ガン/AL)
#32	(腫瘍/TH or 進行がん/AL)
#33	(腫瘍/TH or 進行癌/AL)
#34	(腫瘍/TH or 進行ガン/AL)
#35	(疾患/TH or lesion/AL)
#36	#19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35
#37	#18 and #36
#38	(大腸腫瘍/TH or 大腸がん/AL)
#39	(大腸腫瘍/TH or 大腸癌/AL)
#40	(大腸腫瘍/TH or 大腸ガン/AL)
#41	大腸腫瘍/AL
#42	#37 or #38 or #39 or #40 or #41
#43	(集団検診/TH or 検診/AL)
#44	(診断サービス/TH or 健診/AL)

#45	診断サービス/AL
#46	(集団検診/TH or マススクリーニング/AL)
#47	(集団検診/TH or マス・スクリーニング/AL)
#48	(診断サービス/TH or 健康診査/AL)
#49	(集団検診/TH or 集検/AL)
#50	(診断サービス/TH or 健康診断/AL)
#51	("集団検診"/TH or "Mass Health Examination"/AL)
#52	(集団検診/TH or Screening/AL)
#53	(集団検診/TH or ふるいわけ検査/AL)
#54	ふるい分け検査/AL
#55	(集団検診/TH or スクリーニング/AL)
#56	検査/AL
#57	(人間ドック/TH or ドック/AL)
#58	surveillance/AL
#59	("健康調査"/TH or "health survey"/AL)
#60	(早期診断/TH or 早期診断/AL)
#61	(早期診断/TH or 早期発見/AL)
#62	#43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61
#63	#42 and #62
#64	(糞便/TH or 便/AL)
#65	faecal/AL
#66	fecal/AL
#67	feces/AL
#68	faeces/AL
#69	FOB/AL
#70	FIT/AL
#71	(糞便/TH or stool/AL)
#72	occult/AL
#73	(血液/TH or blood/AL)
#74	(潜血反応/TH or 潜血/AL)
#75	(潜血反応/TH or 便潜血/AL)
#76	(潜血反応/TH or 便潜血/AL)
#77	免疫法/AL
#78	化学法/AL
#79	chemical/AL
#80	immuno/AL
#81	(大腸腫瘍/TH or CRC/AL)
#82	#37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #81
#83	#64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80
#84	#62 and #82
#85	#83 and #84
#86	(#85) and (RD=ランダム化比較試験)
#87	#85 not #86
#88	(#87) and (PT=図説,Q&A,会議録,座談会,症例検討会,コメント)
#89	#85 not #88

検索式 6
[6]Embase_2211
Embase 観察研究　20200504_2211 件:

#58	#54 NOT #57
#57	#56 NOT #55
#56	#54 AND [animals]/lim
#55	#54 AND [humans]/lim
#54	#52 NOT #53
#53	#52 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'note'/it)
#52	#50 NOT #51
#51	#49 AND [medline]/lim
#50	#49 AND [embase]/lim
#49	#48 AND [2000-2020]/py
#48	#30 AND #47
#47	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46
#46	retrospective:ab,ti OR prospective:ab,ti
#45	descriptive*:ab,ti
#44	'before and after':ab,ti
#43	'case study'/exp
#42	'cross sectional':ab,ti OR 'cross-sectional':ab,ti
#41	'cross-sectional':ab,ti
#40	'epidemiological data'/exp
#39	case* AND control*
#38	cohort:ab,ti
#37	'cohort analysis'/exp
#36	'follow-up*':ab,ti
#35	'follow up*':ab,ti
#34	'longitudinal stud*':ab,ti
#33	'longitudinal study'/exp
#32	observational:ab,ti
#31	'case control study'/de OR 'case report'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'cross sectional study'/de OR 'diagnostic test accuracy study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'tumor model'/de
#30	#17 AND #25 AND #29
#29	#26 OR #27 OR #28
#28	screen* OR test* OR (population* NEAR/2 surveillance) OR (early NEAR/3 detect*) OR (early NEAR/3 prevent*)
#27	'health survey'/exp
#26	'mass screening'/exp
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24
#24	enzyme:ab,ti OR eia:ab,ti OR assay:ab,ti OR rpha:ab,ti OR latex:ab,ti OR agglutin*:ab,ti OR monocl*:ab,ti OR polyclo*:ab,ti
#23	immunologic* AND (test* OR screen* OR diagn*)
#22	immunochemical* AND (test* OR screen* OR diagn*)
#21	((faecal OR fecal OR feces OR faeces OR gfobt OR fobt OR fob OR fit OR haemoccult OR hemoccult OR sensa OR heamoccultsensa OR hemocare OR hema) AND screen OR hemascreen OR hemacheck OR hema) AND check OR hemawipe OR (hema

	AND wipe) OR hemofec OR hemofecia OR fecatest OR fecatwin OR coloscreen OR seracult OR ez?detect OR colocare OR flexsure OR hemmoquant OR hemochaser OR (bayer AND detect) OR hemeselect OR immudia OR monohaem OR insure OR hemodia OR instant?view OR immocare OR magstream OR guaiac OR (occult AND blood) OR (stool NEAR/3 occult) OR (gaiac* NEAR/2 smear*)
#20	'immunochemistry'/exp
#19	'feces analysis'/exp
#18	'occult blood'/exp
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16
#16	#14 AND #15
#15	cancer OR neoplasm* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR sarcom* OR adenocarcinom* OR adeno?carcinom* OR adenom* OR lesion*
#14	colorectal* OR crc OR colon OR colonic OR bowel* OR intestine OR (large AND intestine) OR rectal OR rectum OR sigmoid OR anal OR anus
#13	'rectum adenoma'/exp
#12	'rectum carcinoma'/exp
#11	'rectum tumor'/exp
#10	'rectum cancer'/exp
#9	'colon tumor'/exp
#8	'colon adenocarcinoma'/exp
#7	'colon adenoma'/exp
#6	'colon cancer'/exp
#5	'colon carcinoma'/exp
#4	'colorectal adenoma'/exp
#3	'colorectal carcinoma'/exp
#2	'colorectal tumor'/exp
#1	'colorectal cancer'/exp

検索式 7
[7]_Ovid_2177 大腸がん 便潜血 精度(感度・特異度)
Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 22, 2020>
Search Strategy:

1	exp Colorectal Neoplasms/
2	exp Rectal Neoplasms/
3	exp Colonic Neoplasms/
4	exp colonic polyps/
5	exp intestinal polyps/
6	exp sigmoid neoplasms/
7	(colorectal* or CRC or colon* or bowel* or rectal or rectum or sigmoid or intestinal or anus).mp.
8	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or adenomat* or lesion* or polyps or polyp).mp.
9	7 and 8
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 9
11	Occult Blood/
12	occult blood.ti,ab.
13	((fecal or faecal or stool) and occult).ti,ab.
14	(fobt or ifobt or gfobt).ti,ab.
15	guaiac.ti,ab.
16	((fecal or faecal or stool) adj5 test$).ti,ab.
17	((fecal or faecal or stool) and immuno$).ti,ab.
18	DNA Methylation/
19	DNA Mutational Analysis/
20	DNA, neoplasm/
21	DNA.ti,ab.
22	DNA/
23	18 or 19 or 20 or 21 or 22
24	(fecal or faecal or stool).mp. or Feces/
25	23 and 24
26	((fecal or faecal or stool) adj5 deoxyribonucleic acid).ti,ab.
27	((fecal or faecal or stool) adj5 (genetic$ or genomic$)).ti,ab.
28	((fecal or faecal or stool) adj5 molecular).ti,ab.
29	(f-dna or fdna or s-dna or sdna).ti,ab.
30	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29
31	exp Mass Screening/
32	exp "Early Detection of Cancer"/
33	exp Population Surveillance/
34	(screen$ or detect$ test$).ti,ab.
35	(early adj3 prevent*).ti,ab.
36	(population* adj2 surveillance).ti,ab.
37	31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36
38	10 and 30
39	10 and 30 and 37
40	Sensitivity and Specificity/
41	Predictive Value of Tests/
42	predictive value$.mp.
43	ROC Curve/
44	ROC$.ti,ab.
45	Area Under Curve/
46	AUC$.ti,ab.

47	False Negative Reactions/
48	False Positive Reactions/
49	Diagnostic Errors/
50	diagnostic error$.ti,ab.
51	Reproducibility of Results/
52	reproducibility.ti,ab.
53	Reference Values/
54	reference value$.ti,ab.
55	Observer Variation/
56	(observer and variat$).ti,ab.
57	receiver operat$.ti,ab.
58	sensitiv$.ti,ab.
59	specificit$.ti,ab.
60	predictive value$.ti,ab.
61	accurac$.ti,ab.
62	false positive$.ti,ab.
63	false negative$.ti,ab.
64	miss rate$.ti,ab.
65	error rate$.ti,ab.
66	detection rate$.ti,ab.
67	diagnostic yield$.ti,ab.
68	Likelihood Functions/
69	likelihood ratio$.ti,ab.
70	diagnostic odds ratio$.ti,ab.
71	diagnostic value$.ti,ab.
72	interval cancer$.ti,ab.
73	40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72
74	10 and 30 and 37 and 73
75	limit 74 to yr="2000 -Current"
76	interval$.ti,ab.
77	73 or 76
78	10 and 30 and 37 and 77
79	limit 78 to yr="2000 -Current"

検索 8_Embase 423 件大腸がん検診精度 20200611

#82	#80 NOT #81
#81	#80 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it)
#80	#78 NOT #79
#79	#77 AND [medline]/lim
#78	#77 AND [embase]/lim
#77	#73 NOT #76
#76	#75 NOT #74
#75	#73 AND [animals]/lim
#74	#73 AND [humans]/lim
#73	#72 AND [2000-2020]/py
#72	#70 OR #71
#71	#37 AND 'diagnostic test accuracy study'/de
#70	#37 AND #69
#69	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68
#68	interval*:ti,ab
#67	(diagnostic NEAR/2 value*):ti,ab
#66	(likelihood NEAR/2 ratio*):ti,ab
#65	(diagnostic NEAR/2 yield*):ti,ab
#64	(detection NEAR/2 rate*):ti,ab
#63	(error NEAR/2 rate*):ti,ab
#62	(miss NEAR/2 rate*):ti,ab
#61	miss:ti,ab AND rate*:ti,ab
#60	(false NEAR/2 negative*):ti,ab
#59	(false NEAR/2 positive*):ti,ab
#58	accurac*:ti,ab
#57	(predictive NEAR/2 value*):ti,ab
#56	specificit*:ti,ab
#55	sensitiv*:ti,ab
#54	(receiver NEAR/2 operat*):ti,ab
#53	observer:ti,ab AND variat*:ti,ab
#52	'observer variation'/exp
#51	reference:ti,ab AND value*:ti,ab
#50	'reference value'/exp
#49	(reproducibility NEAR/3 result*):ti,ab
#48	'reproducibility'/exp
#47	diagnostic:ti,ab AND error*:ti,ab
#46	'diagnostic error'/exp
#45	'false positive result'/exp
#44	'false negative result'/exp
#43	auc*:ti,ab
#42	'area under the curve'/exp OR 'area under the curve'
#41	roc*:ti,ab
#40	'receiver operating characteristic'/exp
#39	'predictive value'/exp OR (predictive:ti,ab AND value*:ti,ab)
#38	'sensitivity and specificity'/exp
#37	#9 AND #28 AND #35
#36	#9 AND #35
#35	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34

#34	(population* NEAR/2 surveillance):ti,ab
#33	(early NEAR/3 prevent*):ti,ab
#32	screen*:ti,ab OR detect*:ti,ab OR test*:ti,ab
#31	'health survey'/exp
#30	'early cancer diagnosis'/exp
#29	'mass screening'/exp
#28	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27
#27	'f dna':ti,ab OR fdna:ti,ab OR 's dna':ti,ab OR sdna:ti,ab
#26	((fecal OR faecal OR stool OR feces) NEAR/5 molecular):ti,ab
#25	((fecal OR faecal OR stool OR feces) NEAR/5 (genetic* OR genomic*)):ti,ab
#24	((fecal OR faecal OR stool OR feces) NEAR/5 deoxyribonucleic) AND acid:ti,ab
#23	#21 AND #22
#22	fecal OR faecal OR 'stool'/exp OR 'feces'/exp
#21	#17 OR #18 OR #19 OR #20
#20	'dna'/exp
#19	dna:ti,ab
#18	'dna mutational analysis'/exp
#17	'dna methylation'/exp
#16	(fecal:ti,ab OR faecal:ti,ab OR stool:ti,ab) AND immuno*:ti,ab
#15	((fecal OR faecal OR stool) NEAR/5 test*):ti,ab
#14	guaiac:ti,ab
#13	fobt:ti,ab OR ifobt:ti,ab OR gfobt:ti,ab
#12	(fecal:ti,ab OR faecal:ti,ab OR stool:ti,ab) AND occult:ti,ab
#11	occult:ti,ab AND blood:ti,ab
#10	'occult blood'/exp
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #8
#8	#6 AND #7
#7	cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinom* OR adeno?carcinom* OR adenom* OR adenomat* OR lesion* OR 'polyps'/exp OR 'polyp'/exp
#6	colorectal* OR crc OR colon* OR bowel* OR rectal OR 'rectum'/exp OR 'sigmoid'/exp OR intestinal OR 'anus'/exp
#5	'intestine polyp'/exp
#4	'colon polyp'/exp
#3	'colon tumor'/exp
#2	'rectum tumor'/exp
#1	'colorectal tumor'/exp

検索式 9
[9]Ovid_438
Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to July 08, 2020>
Search Strategy:

1	exp Colorectal Neoplasms/
2	exp Rectal Neoplasms/
3	exp Colonic Neoplasms/
4	exp colonic polyps/
5	exp intestinal polyps/
6	exp sigmoid neoplasms/
7	(colorectal* or CRC or colon* or bowel* or rectal or rectum or sigmoid or intestinal or anus).mp.
8	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or adenomat* or lesion* or polyps or polyp).mp.
9	7 and 8
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 9
11	Occult Blood/
12	occult blood.ti,ab.
13	((fecal or faecal or stool) and occult).ti,ab.
14	(fobt or ifobt or gfobt).ti,ab.
15	guaiac.ti,ab.
16	((fecal or faecal or stool) adj5 test$).ti,ab.
17	((fecal or faecal or stool) and immuno$).ti,ab.
18	DNA Methylation/
19	DNA Mutational Analysis/
20	DNA, neoplasm/
21	DNA.ti,ab.
22	DNA/
23	18 or 19 or 20 or 21 or 22
24	(fecal or faecal or stool).mp. or Feces/
25	23 and 24
26	((fecal or faecal or stool) adj5 deoxyribonucleic acid).ti,ab.
27	((fecal or faecal or stool) adj5 (genetic$ or genomic$)).ti,ab.
28	((fecal or faecal or stool) adj5 molecular).ti,ab.
29	(f-dna or fdna or s-dna or sdna).ti,ab.
30	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29
31	exp Mass Screening/
32	exp "Early Detection of Cancer"/
33	exp Population Surveillance/
34	(screen$ or detect$ test$).ti,ab.
35	(early adj3 prevent*).ti,ab.
36	(population* adj2 surveillance).ti,ab.
37	31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36
38	10 and 30
39	10 and 30 and 37
40	overdiagnosis.mp.
41	overdiagnoses.mp.
42	over-diagnosis.ti,ab.
43	diagnosed.ti,ab.
44	(over adj3 diagnos*).mp.
45	unwanted.mp.
46	Diagnostic Errors/

47	(over adj3 treat*).mp.
48	over-treatment.ti,ab.
49	over treated.ti,ab.
50	overtreat*.ti,ab.
51	over-treated.ti,ab.
52	misdiagnos*.mp.
53	mis-diagnos*.ti,ab.
54	medical overuse/
55	(over adj3 use*).mp.
56	over-use*.ti,ab.
57	overdetection*.ti,ab.
58	over-detection.ti,ab.
59	over-detected.ti,ab.
60	(over adj3 detect*).mp.
61	40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60
62	39 and 61
63	limit 62 to yr="2000 -Current"

検索式 10
[10]_Embase_30
過剰診断　Embase 検索式(MEDLINE 情報を除外)30 件　20200722:

#76	#74 NOT #75
#75	#74 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'note'/it)
#74	#70 NOT #73
#73	#72 NOT #71
#72	#70 AND [animals]/lim
#71	#70 AND [humans]/lim
#70	#68 NOT #69
#69	#67 AND [medline]/lim
#68	#67 AND [embase]/lim
#67	#66 AND [2000-2020]/py
#66	#45 AND #65
#65	#46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64
#64	(over NEAR/3 detect*):ti,ab
#63	over detected':ti,ab
#62	'over detection':ti,ab
#61	overdetection*:ti,ab
#60	'over-use*':ti,ab
#59	'over near/3 use*':ti,ab
#58	'mis diagnos*':ti,ab
#57	misdiagnos*:ti,ab
#56	'overtreatment'/exp
#55	'over-treated':ti,ab
#54	overtreat*:ti,ab
#53	'over treated':ti,ab
#52	'over-treatment':ti,ab OR 'overtreatment':ti,ab
#51	(over NEAR/3 treat*):ti,ab
#50	'diagnostic error'/exp
#49	(over NEAR/3 diagnos*):ti,ab
#48	'over diagnosis.ti,ab.'
#47	overdiagnoses:ti,ab
#46	'overdiagnosis'/exp
#45	#17 AND #36 AND #43
#44	#17 AND #43
#43	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42
#42	(population* NEAR/2 surveillance):ti,ab
#41	(early NEAR/3 prevent*):ti,ab
#40	screen*:ti,ab OR detect*:ti,ab OR test*:ti,ab
#39	'health survey'/exp
#38	'early cancer diagnosis'/exp
#37	'mass screening'/exp
#36	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35
#35	'f-dna':ti,ab OR fdna:ti,ab OR 's dna':ti,ab OR sdna:ti,ab
#34	((fecal OR faecal OR stool OR feces) NEAR/5 molecular):ti,ab
#33	((fecal OR faecal OR stool OR feces) NEAR/5 (genetic* OR genomic*)):ti,ab
#32	((fecal OR faecal OR stool OR feces) NEAR/5 deoxyribonucleic) AND acid:ti,ab
#31	#29 AND #30

#30	fecal OR faecal OR 'stool'/exp OR 'feces'/exp
#29	#25 OR #26 OR #27 OR #28
#28	'dna'/exp
#27	dna:ti,ab
#26	'dna mutational analysis'/exp
#25	'dna methylation'/exp
#24	(fecal:ti,ab OR faecal:ti,ab OR stool:ti,ab) AND immuno*:ti,ab
#23	((fecal OR faecal OR stool) NEAR/5 test*):ti,ab
#22	guaiac:ti,ab
#21	fobt:ti,ab OR ifobt:ti,ab OR gfobt:ti,ab
#20	(fecal:ti,ab OR faecal:ti,ab OR stool:ti,ab) AND occult:ti,ab
#19	occult:ti,ab AND blood:ti,ab
#18	'occult blood'/exp
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16
#16	#14 AND #15
#15	cancer OR neoplasm* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR sarcom* OR adenocarcinom* OR adeno?carcinom* OR adenom* OR lesion*
#14	colorectal* OR crc OR colon OR colonic OR bowel* OR intestine OR (large AND intestine) OR rectal OR rectum OR sigmoid OR anal OR anus
#13	'rectum adenoma'/exp
#12	'rectum carcinoma'/exp
#11	'rectum tumor'/exp
#10	'rectum cancer'/exp
#9	'colon tumor'/exp
#8	'colon adenocarcinoma'/exp
#7	'colon adenoma'/exp
#6	'colon cancer'/exp
#5	'colon carcinoma'/exp
#4	'colorectal adenoma'/exp
#3	'colorectal carcinoma'/exp
#2	'colorectal tumor'/exp
#1	'colorectal cancer'/exp

検索式 11
[11]_Ovid740 大腸がん不安
Database: Ovid MED LINE(R) ALL <1946 to August 24, 2020>
Search Strategy:

1	anxiety/
2	anxiety.ab,ti.
3	anxieties.ab,ti.
4	worried.ab,ti.
5	worries.ab,ti.
6	worry.ab,ti.
7	worrying.ab,ti.
8	fear/
9	fear.ab,ti.
10	distress.ab,ti.
11	distressed.ab,ti.
12	distresses.ab,ti.
13	distressful.ab,ti.
14	distressing.ab,ti.
15	upset.ab,ti.
16	upsets.ab,ti.
17	upsetting.ab,ti.
18	shock/
19	shock.ab,ti.
20	shocked.ab,ti.
21	shocking.ab,ti.
22	shocks.ab,ti.
23	depression/
24	depression.ab,ti.
25	depressed.ab,ti.
26	depressions.ab,ti.
27	depressive disorder/
28	depressive.ab,ti.
29	depressivity.ab,ti.
30	depressively.ab,ti.
31	depressiveness.ab,ti.
32	depressives.ab,ti.
33	attitude to health/
34	attitude/
35	attitude.ab,ti.
36	attitudes.ab,ti.
37	behavior/
38	behavior.ab,ti.
39	behavioral.ab,ti.
40	behavioural.ab,ti.
41	behaviorally.ab,ti.
42	behaviour.ab,ti.
43	behaviourally.ab,ti.
44	behaviours.ab,ti.
45	behaviors.ab,ti.
46	cognition/
47	cognition.ab,ti.
48	cognitions.ab,ti.

49	cognitive.ab,ti.
50	cognitively.ab,ti.
51	cognitives.ab,ti.
52	emotions/
53	emotions.ab,ti.
54	emotion.ab,ti.
55	emotional.ab,ti.
56	emotive.ab,ti.
57	anger/
58	anger.ab,ti.
59	angers.ab,ti.
60	angered.ab,ti.
61	angering.ab,ti.
62	confusion/
63	confusion.ab,ti.
64	confusability.ab,ti.
65	confusable.ab,ti.
66	confuse.ab,ti.
67	confuses.ab,ti.
68	confusing.ab,ti.
69	confused.ab,ti.
70	confusions.ab,ti.
71	shame/
72	shame.ab,ti.
73	shames.ab,ti.
74	shaming.ab,ti.
75	shamed.ab,ti.
76	shameful.ab,ti.
77	shamefulness.ab,ti.
78	humiliate.ab,ti.
79	humiliated.ab,ti.
80	humiliating.ab,ti.
81	humiliation.ab,ti.
82	humiliations.ab,ti.
83	disgrace.ab,ti.
84	disgraceful.ab,ti.
85	social stigma/
86	stigmas.ab,ti.
87	stigma.ab,ti.
88	stress.ab,ti.
89	stressed.ab,ti.
90	stresses.ab,ti.
91	stressful.ab,ti.
92	stressfulness.ab,ti.
93	stressing.ab,ti.
94	(self adj3 blame).ab,ti.
95	self-blame.ab,ti.
96	(blame adj3 oneself).ab,ti.
97	(blame adj3 myself).ab,ti.
98	(blame adj3 herself).ab,ti.
99	(blame adj3 himself).ab,ti.
100	blamed.ab,ti.

101	blameful.ab,ti.
102	blames.ab,ti.
103	blaming.ab,ti.
104	feeling.ab,ti.
105	feel.ab,ti.
106	feelings.ab,ti.
107	feels.ab,ti.
108	embarrassment/
109	embarrassment.ab,ti.
110	embarrassing.ab,ti.
111	embarrassed.ab,ti.
112	embarrass.ab,ti.
113	perception/
114	perception.ab,ti.
115	percept.ab,ti.
116	perceptibility.ab,ti.
117	perceptible.ab,ti.
118	perceptions.ab,ti.
119	perceptional.ab,ti.
120	perceptive.ab,ti.
121	perceptiveness.ab,ti.
122	percepts.ab,ti.
123	psychologic.ab,ti.
124	psychological.ab,ti.
125	psychologically.ab,ti.
126	psychologization.ab,ti.
127	psychologized.ab,ti.
128	psychologizing.ab,ti.
129	psychiatry/
130	psychiatry.ab,ti.
131	psychiatrical.ab,ti.
132	psychiatrically.ab,ti.
133	psychiatrics.ab,ti.
134	psychiatric.ab,ti.
135	psychopathology/
136	psychopathology.ab,ti.
137	psychopathologies.ab,ti.
138	psychopathological.ab,ti.
139	mental disorders/
140	mental.ab,ti.
141	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127 or 128 or 129 or 130 or 131 or 132 or 133 or 134 or 135 or 136 or 137 or 138 or 139 or 140
142	exp Colorectal Neoplasms/

143	exp Rectal Neoplasms/
144	exp Colonic Neoplasms/
145	exp intestinal polyps/
146	exp sigmoid neoplasms/
147	(colorectal* or CRC or colon* or bowel* or rectal or rectum or sigmoid or intestinal or anus).mp.
148	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or adenomat* or lesion* or polyps or polyp).mp.
149	147 and 148
150	142 or 143 or 144 or 145 or 146 or 149
151	Occult Blood/
152	occult blood.ti,ab.
153	((fecal or faecal or stool or feces) and occult).ti,ab.
154	(fobt or ifobt or gfobt).ti,ab.
155	guaiac.ti,ab.
156	((fecal or faecal or stool or feces) adj5 test$).ti,ab.
157	((fecal or faecal or stool or feces) and immuno$).ti,ab.
158	DNA Methylation/
159	DNA Mutational Analysis/
160	DNA, neoplasm/
161	DNA.ti,ab.
162	DNA/
163	158 or 159 or 160 or 161 or 162
164	(fecal or faecal or stool or feces).mp. or Feces/
165	163 and 164
166	((fecal or faecal or stool or feces) adj5 deoxyribonucleic acid).ti,ab.
167	((fecal or faecal or stool or feces) adj5 (genetic$ or genomic$)).ti,ab.
168	((fecal or faecal or stool or feces) adj5 molecular).ti,ab.
169	(f-dna or fdna or s-dna or sdna).ti,ab.
170	151 or 152 or 153 or 154 or 155 or 156 or 157 or 165 or 166 or 167 or 168 or 169
171	exp Mass Screening/
172	exp "Early Detection of Cancer"/
173	exp Population Surveillance/
174	(screen$ or detect$ or test$).ti,ab.
175	(early adj3 prevent*).ti,ab.
176	(population* adj2 surveillance).ti,ab.
177	171 or 172 or 173 or 174 or 175 or 176
178	150 and 177
179	170 and 178
180	141 and 179
181	limit 180 to yr="2000 -Current"
182	limit 181 to humans
183	limit 181 to animals
184	183 not 182
185	181 not 184

検索式 12
[12]Embase_210
Embase 不安　検索式　210 件 20200825:

#198	#196 NOT #197
#197	#196 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it)
#196	#192 NOT #195
#195	#194 NOT #193
#194	#192 AND [animals]/lim
#193	#192 AND [humans]/lim
#192	#190 NOT #191
#191	#189 AND [medline]/lim
#190	#189 AND [embase]/lim
#189	#188 AND [2000-2020]/py
#188	#45 AND #187
#187	#46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135 OR #136 OR #137 OR #138 OR #139 OR #140 OR #141 OR #142 OR #143 OR #144 OR #145 OR #146 OR #147 OR #148 OR #149 OR #150 OR #151 OR #152 OR #153 OR #154 OR #155 OR #156 OR #157 OR #158 OR #159 OR #160 OR #161 OR #162 OR #163 OR #164 OR #165 OR #166 OR #167 OR #168 OR #169 OR #170 OR #171 OR #172 OR #173 OR #174 OR #175 OR #176 OR #177 OR #178 OR #179 OR #180 OR #181 OR #182 OR #183 OR #184 OR #185 OR #186 OR #187 OR #188
#186	mental*:ti,ab
#185	'mental disease'/exp
#184	psychopathological:ti,ab
#183	psychopathologies:ti,ab
#182	psychopathology:ti,ab
#181	psychiatric:ti,ab
#180	psychiatrics:ti,ab
#179	psychiatrically:ti,ab
#178	psychiatrical:ti,ab
#177	psychiatry:ti,ab
#176	'psychiatry'/exp
#175	psychologizing:ti,ab
#174	psychologized:ti,ab
#173	psychologization:ti,ab
#172	psychologically:ti,ab
#171	psychological:ti,ab
#170	psychologic:ti,ab
#169	percepts:ti,ab
#168	perceptiveness:ti,ab
#167	perceptive:ti,ab
#166	perceptional:ti,ab

#165	perceptions:ti,ab
#164	perceptible:ti,ab
#163	perceptibility:ti,ab
#162	percept:ti,ab
#161	perception:ti,ab
#160	'perception'/exp
#159	embarrass:ti,ab
#158	embarrassed:ti,ab
#157	embarrassing:ti,ab
#156	embarrassment:ti,ab
#155	'embarrassment'/exp
#154	feels:ti,ab
#153	feelings:ti,ab
#152	feel:ti,ab
#151	feeling:ti,ab
#150	'feeling'/exp
#149	blaming:ti,ab
#148	blames:ti,ab
#147	blameful:ti,ab
#146	blamed:ti,ab
#145	blame AND himself:ti,ab
#144	blame AND herself:ti,ab
#143	blame AND oneself:ti,ab
#142	blame AND myself:ti,ab
#141	'self-blame':ti,ab
#140	'self blame':ti,ab
#139	stressing:ti,ab
#138	stressfulness:ti,ab
#137	stressful:ti,ab
#136	stresses:ti,ab
#135	stressed:ti,ab
#134	stress:ti,ab
#133	'stress'/exp
#132	stigmas:ti,ab
#131	stigma:ti,ab
#130	'social stigma'/exp
#129	disgraceful:ti,ab
#128	disgrace:ti,ab
#127	humiliations:ti,ab
#126	humiliation:ti,ab
#125	humiliating:ti,ab
#124	humiliated:ti,ab
#123	humiliate:ti,ab
#122	shamefulness:ti,ab
#121	shameful:ti,ab
#120	shamed:ti,ab
#119	shaming:ti,ab
#118	shames:ti,ab
#117	shame:ti,ab
#116	'shame'/exp
#115	confusions:ti,ab
#114	confused:ti,ab

#113	confusing:ti,ab
#112	confuses:ti,ab
#111	confuse:ti,ab
#110	confusable:ti,ab
#109	confusability:ti,ab
#108	confusion:ti,ab
#107	'confusion'/exp
#106	angering:ti,ab
#105	angered:ti,ab
#104	angers:ti,ab
#103	anger:ti,ab
#102	'anger'/exp
#101	emotive:ti,ab
#100	emotional:ti,ab
#99	emotions:ti,ab
#98	emotion:ti,ab
#97	'emotion'/exp
#96	cognitives:ti,ab
#95	cognitively:ti,ab
#94	cognitive:ti,ab
#93	cognitions:ti,ab
#92	cognition:ti,ab
#91	'cognition'/exp
#90	behaviors:ti,ab
#89	behaviours:ti,ab
#88	behaviourally:ti,ab
#87	behaviour:ti,ab
#86	behaviorally:ti,ab
#85	behavioural:ti,ab
#84	behavioral:ti,ab
#83	behavior:ti,ab
#82	'behavior'/exp
#81	attitudes:ti,ab
#80	attitude:ti,ab
#79	'attitude'/exp
#78	'attitude to health'/exp
#77	depressives:ti,ab
#76	depressiveness:ti,ab
#75	depressively:ti,ab
#74	depressivity:ti,ab
#73	depressive:ti,ab
#72	depressions:ti,ab
#71	depressed:ti,ab
#70	depression:ti,ab
#69	'depression'/exp
#68	shocks:ti,ab
#67	shocking:ti,ab
#66	shocked:ti,ab
#65	shock:ti,ab
#64	'shock'/exp
#63	upsetting:ti,ab
#62	upsets:ti,ab

#61	upset:ti,ab
#60	distressing:ti,ab
#59	distressful:ti,ab
#58	distresses:ti,ab
#57	distressed:ti,ab
#56	distress:ti,ab
#55	fear:ti,ab
#54	'fear'/exp
#53	worrying:ti,ab
#52	worry:ti,ab
#51	worries:ti,ab
#50	worried:ti,ab
#49	anxieties:ti,ab
#48	anxieties:ti,ab
#47	anxiety:ti,ab
#46	'anxiety'/exp
#45	#36 AND #44
#44	#17 AND #43
#43	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42
#42	screen*:ti,ab OR detect*:ti,ab OR test*:ti,ab
#41	(population* NEAR/2 surveillance):ti,ab
#40	(early NEAR/3 prevent*):ti,ab
#39	'health survey'/exp
#38	'early cancer diagnosis'/exp
#37	'mass screening'/exp
#36	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35
#35	'f-dna':ti,ab OR fdna:ti,ab OR 's-dna':ti,ab OR sdna:ti,ab
#34	((fecal OR faecal OR stool OR feces) NEAR/5 molecular):ti,ab
#33	((fecal OR faecal OR stool OR feces) NEAR/5 (genetic* OR genomic*)):ti,ab
#32	((fecal OR faecal OR stool OR feces) NEAR/5 deoxyribonucleic) AND acid:ti,ab
#31	#29 AND #30
#30	fecal OR faecal OR 'stool'/exp OR 'feces'/exp
#29	#25 OR #26 OR #27 OR #28
#28	'dna'/exp
#27	dna:ti,ab
#26	'dna mutational analysis'/exp
#25	'dna methylation'/exp
#24	(feces:ti,ab AND fecal:ti,ab OR faecal:ti,ab OR stool:ti,ab) AND immuno*:ti,ab
#23	((feces OR fecal OR faecal OR stool) NEAR/5 test*):ti,ab
#22	guaiac:ti,ab
#21	fobt:ti,ab OR ifobt:ti,ab OR gfobt:ti,ab
#20	(feces:ti,ab OR fecal:ti,ab OR faecal:ti,ab OR stool:ti,ab) AND occult:ti,ab
#19	occult:ti,ab AND blood:ti,ab
#18	'occult blood'/exp
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16
#16	#14 AND #15
#15	cancer OR neoplasm* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR sarcom* OR adenocarcinom* OR adeno?carcinom* OR adenom* OR lesion*
#14	colorectal* OR crc OR colon OR colonic OR bowel* OR intestine OR (large AND intestine) OR rectal OR rectum OR sigmoid OR anal OR anus

#13	'rectum adenoma'/exp
#12	'rectum carcinoma'/exp
#11	'rectum tumor'/exp
#10	'rectum cancer'/exp
#9	'colon tumor'/exp
#8	'colon adenocarcinoma'/exp
#7	'colon adenoma'/exp
#6	'colon cancer'/exp
#5	'colon carcinoma'/exp
#4	'colorectal adenoma'/exp
#3	'colorectal carcinoma'/exp
#2	'colorectal tumor'/exp
#1	'colorectal cancer'/exp

検索式 13
[13]医中誌_41
過剰診断_41 件 20201101:

#1	大腸/TH or 大腸/AL
#2	結腸/TH or 結腸/AL
#3	直腸/TH or 直腸/AL
#4	盲腸/TH or 盲腸/AL
#5	肛門部/TH or 肛門/AL
#6	虫垂/TH or 虫垂/AL
#7	colorectal/AL
#8	colon/AL
#9	rectum/AL
#10	colonic/AL
#11	腸/TH or bowel/AL or intestine/AL
#12	rectal/AL or rectum/AL
#13	(S 状結腸/TH or sigmoid/AL)
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13
#15	neoplasms/AL
#16	malignant/AL
#17	tumor/AL
#18	tumour/AL
#19	(癌腫/TH or carcinoma/AL)
#20	(腺腫/TH or adenoma/AL)
#21	(肉腫/TH or sarcoma/AL)
#22	(腺癌/TH or adenocarcinoma/AL)
#23	新生物/AL
#24	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤がん/AL)
#25	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤癌/AL)
#26	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤ガン/AL)
#27	(腫瘍/TH or 進行がん/AL)
#28	(腫瘍/TH or 進行癌/AL)
#29	(腫瘍/TH or 進行ガン/AL)
#30	(疾患/TH or lesion/AL)
#31	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30
#32	#14 and #31
#33	crc/AL
#34	(大腸腫瘍/TH or 大腸がん/AL)
#35	(大腸腫瘍/TH or 大腸癌/AL)
#36	(大腸腫瘍/TH or 大腸ガン/AL)
#37	大腸腫瘍/AL
#38	#32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37
#39	(集団検診/TH or 検診/AL)
#40	(診断サービス/TH or 健診/AL)
#41	診断サービス/AL
#42	健康診査/AL
#43	集検/AL
#44	健康診断/AL
#45	Mass Health Examination/AL

#46	ふるい分け検査/AL
#47	スクリーニング/AL
#48	検査/AL
#49	(人間ドック/TH or ドック/AL)
#50	surveillance/AL
#51	(健康調査/TH or "health survey"/AL)
#52	(早期診断/TH or 早期診断/AL)
#53	早期発見/AL
#54	#39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53
#55	#38 and #54
#56	糞便/TH or 便/AL
#57	faecal/AL
#58	fecal/AL
#59	feces/AL
#60	faeces/AL
#61	FOB/AL
#62	FIT/AL
#63	stool/AL
#64	occult/AL
#65	血液/TH or 血液/AL or blood/AL
#66	潜血反応/TH or 潜血/AL
#67	潜血反応/TH or 便潜血/AL
#68	免疫法/AL
#69	化学法/AL
#70	chemical/AL
#71	immuno/AL
#72	dna/AL
#73	#56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72
#74	#55 and #73
#75	過剰診断/AL
#76	(過剰医療/TH or 過剰医療/AL)
#77	overuse/AL
#78	過剰利用/AL
#79	overutilization/AL
#80	overdiagnoses/AL
#81	overdiagnosis/AL
#82	overmedication/AL
#83	overmedications/AL
#84	overtreatment/AL
#85	overtreatments/AL
#86	over-diagnosis/AL
#87	over-treatment/AL
#88	over-use/AL
#89	misdiagnoses/AL
#90	unwanted medical care/AL
#91	(過剰医療/TH or 医療サービスの過剰利用/AL)
#92	過剰な治療/AL
#93	過剰な診断/AL
#94	過剰治療/AL

#95	過剰受診/AL
#96	過剰受療/AL
#97	過剰処置/AL
#98	過剰診療/AL
#99	不要な診療/AL
#100	(過剰医療/TH or 保健医療サービスの過度の利用/AL)
#101	保健医療サービスの過度の利用/AL
#102	医療/AL and 過剰利用/AL
#103	(保健医療サービスの誤用/TH or 保健医療サービスの誤用/AL)
#104	(無用な処置/TH or 無用な処置/AL)
#105	不要/AL and (検診/AL or 健診/AL or 検査/AL or 治療/AL or 診断/AL or 処置/AL or 診療/AL)
#106	#75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #81 or #84 or #86 or #87 or #88 or #91 or #92 or #93 or #94 or #97 or #98 or #99 or #100 or #102 or #103 or #104 or #105
#107	#74 and #106

検索式 14
[14] 医中_1301
医中誌_大腸がん　不安_1301 件 20201025:

#1	大腸/TH or 大腸/AL
#2	結腸/TH or 結腸/AL
#3	直腸/TH or 直腸/AL
#4	盲腸/TH or 盲腸/AL
#5	肛門部/TH or 肛門/AL
#6	虫垂/TH or 虫垂/AL
#7	colorectal/AL
#8	colon/AL
#9	rectum/AL
#10	colonic/AL
#11	腸/TH or bowel/AL or intestine/AL
#12	rectal/AL or rectum/AL
#13	(S 状結腸/TH or sigmoid/AL)
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13
#15	neoplasms/AL
#16	malignant/AL
#17	tumor/AL
#18	tumour/AL
#19	(癌腫/TH or carcinoma/AL)
#20	(腺腫/TH or adenoma/AL)
#21	(肉腫/TH or sarcoma/AL)
#22	(腺癌/TH or adenocarcinoma/AL)
#23	新生物/AL
#24	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤がん/AL)
#25	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤癌/AL)
#26	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤ガン/AL)
#27	(腫瘍/TH or 進行がん/AL)
#28	(腫瘍/TH or 進行癌/AL)
#29	(腫瘍/TH or 進行ガン/AL)
#30	(疾患/TH or lesion/AL)
#31	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30
#32	#14 and #31
#33	crc/AL
#34	(大腸腫瘍/TH or 大腸がん/AL)
#35	(大腸腫瘍/TH or 大腸癌/AL)
#36	(大腸腫瘍/TH or 大腸ガン/AL)
#37	大腸腫瘍/AL
#38	#32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37
#39	(集団検診/TH or 検診/AL)
#40	(診断サービス/TH or 健診/AL)
#41	診断サービス/AL
#42	マススクリーニング/AL
#43	マス・スクリーニング/AL
#44	健康診査/AL
#45	集検/AL

#46	健康診断/AL
#47	Mass Health Examination/AL
#48	ふるい分け検査/AL
#49	スクリーニング/AL
#50	検査/AL
#51	(人間ドック/TH or ドック/AL)
#52	surveillance/AL
#53	(健康調査/TH or "health survey"/AL)
#54	(早期診断/TH or 早期診断/AL)
#55	早期発見/AL
#56	#39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55
#57	#38 and #56
#58	糞便/TH or 便/AL
#59	faecal/AL or fecal/AL or feces/AL or faeces/AL
#60	FOB/AL
#61	FIT/AL
#62	糞便/TH or stool/AL
#63	occult/AL
#64	血液/TH or blood/AL
#65	潜血反応/TH or 潜血/AL
#66	潜血反応/TH or 便潜血/AL
#67	免疫法/AL
#68	化学法/AL
#69	chemical/AL
#70	immuno/AL
#71	dna/AL
#72	#58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71
#73	#57 and #72
#74	(不安/TH or 不安/AL)
#75	anxiety/AL or anxieties/AL
#76	心配/AL
#77	worried/AL or worries/AL or worry/AL or worrying/AL
#78	(恐怖/TH or 恐怖/AL)
#79	fear/AL
#80	(苦痛/TH or 苦痛/AL)
#81	困難/AL
#82	distress/AL or distressed/AL or distresses/AL or distressful/AL or distressing/AL
#83	upset/AL or upsets/AL or upsetting/AL
#84	(衝撃/TH or 衝撃/AL)
#85	(ショック/TH or ショック/AL)
#86	shock/AL or shocked/AL or shocking/AL or shocks/AL
#87	うつ/AL
#88	抑うつ/TH
#89	うつ病/TH
#90	鬱/AL
#91	欝/AL
#92	(情動/TH or 情動/AL)
#93	("抑制(心理学)"/TH or 抑制/AL)

#94	障害/AL
#95	depression/AL or depressed/AL or depressions/AL and depressive/AL or depressivity/AL and depressively/AL or depressiveness/AL or depressives/AL
#96	(態度/TH or 態度/AL)
#97	(行動/TH or 行動/AL)
#98	(意識/TH or 意識/AL)
#99	attitude/AL or attitudes/AL
#100	思考/AL or 志向/AL or 指向/AL
#101	受療/AL
#102	behavior/AL or behavioral/AL or behavioural/AL or behaviorally/AL or behaviour/AL or behaviourally/AL or behaviours/AL or behaviors/AL
#103	選択/AL
#104	(認知/TH or 認知/AL)
#105	(認知/TH or 認識/AL)
#106	cognition/AL or cognitions/AL or cognitive/AL or cognitively/AL or cognitives/AL
#107	(感情/TH or 感情/AL)
#108	emotions/AL or emotion/AL or emotional/AL or emotive/AL
#109	(怒り/TH or 怒り/AL)
#110	anger/AL or angers/AL or angered/AL or angering/AL
#111	(戸惑い/TH or 困惑/AL)
#112	(錯乱/TH or 錯乱/AL)
#113	confusion/AL or confusability/AL or confusable/AL or confuse/AL and confuses/AL or confusing/AL or confused/AL or confusions/AL
#114	羞恥/TH or 恥/AL 6,211
#115	stigmas/AL or stigma/AL
#116	(ストレス/TH or ストレス/AL)
#117	stress/AL or stressed/AL or stresses/AL or stressful/AL or stressfulness/AL or stressing/AL
#118	blame/AL or blamed/AL or blameful/AL or blames/AL or blaming/AL
#119	feeling/AL or feel/AL or feelings/AL or feels/AL
#120	embarrassment/AL or embarrassing/AL or embarrassed/AL or embarrass/AL
#121	perception/AL or percept/AL or perceptibility/AL or perceptible/AL or perceptions/AL or perceptional/AL or perceptive/AL or perceptiveness/AL or percepts/AL
#122	心理的/AL
#123	心理学的/AL
#124	精神医学的/AL
#125	(精神医学/TH or 精神医学/AL)
#126	psychologic/AL or psychological/AL or psychologically/AL
#127	psychiatry/AL or psychiatrical/AL or psychiatrically/AL or psychiatrics/AL or psychiatric/AL
#128	精神病理学的/AL
#129	精神病理学/TH
#130	psychopathology/AL or psychopathologies/AL or psychopathological/AL
#131	精神的/AL
#132	メンタル/AL
#133	mental/AL
#134	#74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98 or #99 or #100 or #101 or #102 or #103 or #104 or #105 or #106 or #107 or #108 or #109 or #110 or #111 or #112 or #113 or #114 or #115 or #116 or #117 or

	#118 or #119 or #120 or #121 or #122 or #123 or #124 or #125 or #126 or #127 or #128 or #129 or #130 or #131 or #132 or #133
#135	#73 and #134
#136	(#135) and (PT=図説,Q&A,会議録,座談会,症例検討会,コメント)
#137	#135 not #136
#138	(#137) and (CK=ヒト)
#139	(#137) and (CK=動物)
#140	#139 not #138
#141	#137 not #140

検索式 15
[15]_Ovid_3129　total colonoscopy OR sigimoidoscopy OR (CT colonography)×RCT
Database: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <November 2020>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to December 15, 2020>
Search Strategy:

1	exp Colorectal Neoplasms/
2	exp Rectal Neoplasms/
3	exp Colonic Neoplasms/
4	exp colonic polyps/
5	exp intestinal polyps/
6	exp sigmoid neoplasms/
7	RC.mp.
8	(colorectal$ or colon$ or bowel$ or rectal or rectum or sigmoid or intestinal or anus).mp.
9	(cancer$ or neoplasm$ or tumor$ or tumour$ or carcinoma$ or adenocarcinom$ or adeno?carcinom$ or adenom$ or adenomat$ or lesion$ or polyps or polyp).mp.
10	8 and 9
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 10
12	exp Mass Screening/
13	exp "Early Detection of Cancer"/
14	exp Population Surveillance/
15	(screen$ or detect$ or test$).ti,ab.
16	(early adj3 prevent*).ti,ab.
17	(population* adj2 surveillance).ti,ab.
18	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19	11 and 18
20	(total or totaled or totaling or totalled or totalling or totals).mp.
21	(colonoscopy or colonoscopies).mp.
22	20 and 21
23	Colonoscopy/
24	TCS.mp.
25	sigmoidoscopy/ or sigmoidoscopy.mp. or sigmoidoscopies.mp.
26	exp "Colonography, Computed Tomographic"/
27	(colonography and computed and tomographic).mp.
28	computed tomographic colonography.mp.
29	(ct and colonography).mp.
30	ct colonography.mp.
31	CTC.mp.
32	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33	19 and 32
34	randomized controlled trial.pt.
35	controlled clinical trial.pt.
36	randomized.ti,ab.
37	randomised.ti,ab.
38	blind$.ab.
39	mask$.ab.
40	clinical trial.sh.
41	randomly.ab.
42	trial.ti,ab.
43	allocate$.ab.
44	allocation$.ab.
45	34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44

46	33 and 45
47	Animals/ not Humans/
48	46 not 47
49	remove duplicates from 48

検索式 16
[16]_Embase1524_total colonoscopy OR sigmoidoscopy OR (CT colonography)×RCT
Embase_3098 件 20210131

#55	#53 NOT #54
#54	#53 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it)
#53	#49 NOT #52
#52	#51 NOT #50
#51	#49 AND [animals]/lim
#50	#49 AND [humans]/lim
#49	#17 AND #24 AND #36 AND #72
#48	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47
#47	trial:ti
#46	randomised:ti,ab
#45	randomized:ti,ab
#44	mask*
#43	allocat*
#42	assign*
#41	blind*
#40	random*
#39	'single-blind procedure'/exp OR 'single-blind procedure'
#38	'double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'
#37	'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de
#36	#17 AND #35
#35	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34
#34	ctc:ti,ab
#33	colonography:ti,ab
#32	'colonography, computed tomographic'/exp
#31	sigmoidoscopies:ti,ab
#30	'sigmoidoscopy'/exp OR sigmoidoscopy:ti,ab
#29	tcs:ti,ab
#28	'colonoscopy'/exp
#27	#25 AND #26
#26	colonoscopy:ti,ab OR colonoscopies:ti,ab
#25	total:ti,ab OR totaled:ti,ab OR totaling:ti,ab OR totalled:ti,ab OR totalling:ti,ab OR totals:ti,ab
#24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
#23	screen*:ti,ab OR detect*:ti,ab OR test*:ti,ab
#22	(population* NEAR/2 surveillance):ti,ab
#21	(early NEAR/3 prevent*):ti,ab
#20	'health survey'/exp
#19	'early cancer diagnosis'/exp
#18	'mass screening'/exp
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16
#16	#14 AND #15
#15	cancer OR neoplasm* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR adenocarcinom* OR adeno?carcinom* OR adenom* OR lesion*
#14	colorectal* OR crc OR colon OR colonic OR bowel* OR intestine OR rectal OR rectum OR sigmoid OR anal OR anus
#13	'rectum adenoma'/exp
#12	'rectum carcinoma'/exp

#11	'rectum tumor'/exp
#10	'rectum cancer'/exp
#9	'colon tumor'/exp
#8	'colon adenocarcinoma'/exp
#7	'colon adenoma'/exp
#6	'colon cancer'/exp
#5	'colon carcinoma'/exp
#4	'colorectal adenoma'/exp
#3	'colorectal carcinoma'/exp
#2	'colorectal tumor'/exp
#1	'colorectal cancer'/exp

検索式 17
[17]_医中誌 1014
大腸がん内視鏡 RCT 1014 件　医中誌検索式 20210131

#1	大腸/TH or 大腸/AL
#2	結腸/TH or 結腸/AL
#3	直腸/TH or 直腸/AL
#4	盲腸/TH or 盲腸/AL
#5	肛門部/TH or 肛門/AL
#6	虫垂/TH or 虫垂/AL
#7	colorectal/AL
#8	colon/AL
#9	rectum/AL
#10	colonic/AL
#11	腸/TH or bowel/AL or intestine/AL or intestinal/AL
#12	rectal/AL or rectum/AL
#13	(S 状結腸/TH or sigmoid/AL)
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13
#15	neoplasms/AL
#16	malignant/AL
#17	tumor/AL
#18	tumour/AL
#19	(癌腫/TH or carcinoma/AL)
#20	(腺腫/TH or adenoma/AL)
#21	(肉腫/TH or sarcoma/AL)
#22	(腺癌/TH or adenocarcinoma/AL)
#23	新生物/AL
#24	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤がん/AL)
#25	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤癌/AL)
#26	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤ガン/AL)
#27	(腫瘍/TH or 進行がん/AL)
#28	(腫瘍/TH or 進行癌/AL)
#29	(腫瘍/TH or 進行ガン/AL)
#30	(疾患/TH or lesion/AL)
#31	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30
#32	#14 and #31
#33	crc/AL
#34	(大腸腫瘍/TH or 大腸がん/AL)
#35	(大腸腫瘍/TH or 大腸癌/AL)
#36	(大腸腫瘍/TH or 大腸ガン/AL)
#37	大腸腫瘍/AL
#38	#32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37
#39	(集団検診/TH or 検診/AL)
#40	(診断サービス/TH or 健診/AL)
#41	診断サービス/AL
#42	スクリーニング/AL
#43	健康診査/AL
#44	集検/AL
#45	健康診断/AL

#46	Mass Health Examination/AL
#47	ふるい分け検査/AL
#48	検査/AL
#49	screen/AL or detect/AL or test/AL or surveillance/AL
#50	(人間ドック/TH or ドック/AL)
#51	(健康調査/TH or "health survey"/AL)
#52	(早期診断/TH or 早期診断/AL)
#53	早期発見/AL
#54	#39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53
#55	#38 and #54
#56	(内視鏡/TH or 内視鏡/AL)
#57	カメラ/AL
#58	(大腸内視鏡法/TH or colonoscopy/AL)
#59	(大腸内視鏡/TH or colonoscope/AL)
#60	(S 状結腸内視鏡/TH or S 状結腸鏡/AL)
#61	(S 状結腸内視鏡/TH or S 状結腸鏡/AL or 結腸内視鏡/AL)
#62	(S 状結腸内視鏡法/TH or シグモイドスコピー/AL)
#63	sigmoidoscopy/AL or FS/AL
#64	(X 線 CT/TH or CT/AL)
#65	Computed/AL and (断層撮影/TH or Tomography/AL)
#66	Computed/AL and Tomogram/AL
#67	computed/AL and tomographic/AL
#68	#64 or #65 or #66 or #67
#69	colonography/AL
#70	#68 and #69
#71	コロノグラフィー/AL
#72	3DCT/AL
#73	3D-CT/AL
#74	(CT コロノグラフィー/TH or CTC/AL)
#75	#56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74
#76	#38 and #54 and #75
#77	ランダム/AL
#78	(ランダム化比較試験/TH or RCT/AL)
#79	無作為/AL
#80	(ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/AL)
#81	(準ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/AL)
#82	比較研究/AL
#83	割付/AL
#84	割り付け/AL
#85	割りつけ/AL
#86	randomized/AL
#87	randomised/AL
#88	randomly/AL
#89	controlled/AL
#90	trial/AL
#91	試験/AL
#92	盲検/AL
#93	ブラインド/AL

#94	masking/AL
#95	マスク/AL or マスキング/AL
#96	#77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95
#97	#76 and #96
#98	(#76) and (RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究)
#99	#97 or #98

検索式 18
[18]_医中誌 373
中間期がん 検索式 373 件 20210131

#1	大腸/TH or 大腸/AL
#2	結腸/TH or 結腸/AL
#3	直腸/TH or 直腸/AL
#4	盲腸/TH or 盲腸/AL
#5	肛門部/TH or 肛門/AL
#6	虫垂/TH or 虫垂/AL
#7	colorectal/AL
#8	colon/AL
#9	rectum/AL
#10	colonic/AL
#11	腸/TH or bowel/AL or intestine/AL or intestinal/AL
#12	rectal/AL or rectum/AL
#13	(S 状結腸/TH or sigmoid/AL)
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13
#15	neoplasms/AL
#16	malignant/AL
#17	tumor/AL
#18	tumour/AL
#19	(癌腫/TH or carcinoma/AL)
#20	(腺腫/TH or adenoma/AL)
#21	(肉腫/TH or sarcoma/AL)
#22	(腺癌/TH or adenocarcinoma/AL)
#23	新生物/AL
#24	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤がん/AL)
#25	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤癌/AL)
#26	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤ガン/AL)
#27	(腫瘍/TH or 進行がん/AL)
#28	(腫瘍/TH or 進行癌/AL)
#29	(腫瘍/TH or 進行ガン/AL)
#30	(疾患/TH or lesion/AL)
#31	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30
#32	#14 and #31
#33	crc/AL
#34	(大腸腫瘍/TH or 大腸がん/AL)
#35	(大腸腫瘍/TH or 大腸癌/AL)
#36	(大腸腫瘍/TH or 大腸ガン/AL)
#37	大腸腫瘍/AL
#38	#32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37
#39	(集団検診/TH or 検診/AL)
#40	(診断サービス/TH or 健診/AL)
#41	診断サービス/AL
#42	スクリーニング/AL
#43	健康診査/AL
#44	集検/AL
#45	健康診断/AL

#46	Mass Health Examination/AL
#47	ふるい分け検査/AL
#48	検査/AL
#49	screen/AL or detect/AL or test/AL or surveillance/AL
#50	(人間ドック/TH or ドック/AL)
#51	(健康調査/TH or "health survey"/AL)
#52	(早期診断/TH or 早期診断/AL)
#53	早期発見/AL
#54	#39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53
#55	(糞便/TH or 便/AL)
#56	occult/AL
#57	(血液/TH or blood/AL)
#58	(潜血反応/TH or 潜血/AL)
#59	faecal/AL
#60	fecal/AL
#61	feces/AL
#62	faeces/AL
#63	FOB/AL
#64	FIT/AL
#65	(潜血反応/TH or 便潜血/AL)
#66	免疫法/AL
#67	化学法/AL
#68	chemical/AL
#69	immuno/AL
#70	#55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69
#71	#38 and #54 and #70
#72	中間期がん/AL
#73	中間期癌/AL
#74	中間期ガン/AL
#75	偽陰性/AL
#76	#72 or #73 or #74 or #75
#77	#38 and #54 and #76

検索式 19
[19]_Ovid_2363_Interval cancer 中間期がん
Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 03, 2021>
Search Strategy:

1	exp Colorectal Neoplasms/
2	exp Rectal Neoplasms/
3	exp Colonic Neoplasms/
4	exp colonic polyps/
5	exp intestinal polyps/
6	exp sigmoid neoplasms/
7	CRC.mp.
8	(colorectal* or colon* or bowel* or rectal or rectum or sigmoid or intestinal or intestine or anus).mp.
9	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or adenomat* or lesion* or polyps or polyp).mp.
10	8 and 9
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 10
12	Occult Blood/
13	occult blood.ti,ab.
14	((fecal or faecal or stool or feces) and occult).ti,ab.
15	(fobt or ifobt or gfobt or i-fobt or g-fobt or fit).ti,ab.
16	guaiac.ti,ab.
17	((fecal or faecal or stool or feces) adj5 test*).ti,ab.
18	((fecal or faecal or stool or feces) and immuno*).ti,ab.
19	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20	exp Mass Screening/
21	exp "Early Detection of Cancer"/
22	exp Population Surveillance/
23	(screen* or detect* or test*).ti,ab.
24	(early adj3 prevent*).ti,ab.
25	(surveillance or survey*).ti,ab.
26	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25
27	11 and 19 and 26
28	interval-cancer*.mp.
29	interval*.ti,ab.
30	false-negative.ti,ab.
31	negative*.ti,ab.
32	missed cancer*.ti,ab.
33	inter-screening.ti,ab.
34	inter screening.ti,ab.
35	non-screen detected.ti,ab.
36	between the screen*.ti,ab.
37	sensitivity.ti,ab.
38	specificity.ti,ab.
39	non-detectable.ti,ab.
40	unscreened.ti,ab.
41	number needed to scope.ti,ab.
42	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41
43	11 and 19 and 26 and 42
44	limit 43 to humans
45	limit 43 to animals
46	45 not 44

47	43 not 46
48	limit 47 to yr="1992 -Current"

検索式 20
[20]_Embase_4822_Interval cancer
20210206

#54	#53 AND [1992-2021]/py
#53	#49 NOT #52
#52	#50 NOT #51
#51	#49 AND [humans]/lim
#50	#49 AND [animals]/lim
#49	#47 NOT #48
#48	#47 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'note'/it)
#47	#19 AND #29 AND #33 AND #46
#46	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46
#46	interval*
#45	'number needed to scope':ab,ti
#44	'unscreened':ab,ti
#43	'non-detectable':ab,ti
#42	'specificity':ab,ti
#41	'sensitivity':ab,ti
#40	'between the screen*':ab,ti
#39	'non-screen detected':ab,ti
#38	'inter screening*':ab,ti
#37	missed AND cancer*:ab,ti
#36	negative*:ab,ti
#35	'false negative result'
#34	'interval cancer*'
#33	#30 OR #31 OR #32
#32	screen* OR test* OR survey* OR detect* OR (population* NEAR/2 surveillance) OR (early NEAR/3 prevent*)
#31	'health survey'/exp
#30	'mass screening'/exp
#29	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
#28	immunologic*:ab,ti AND (test*:ab,ti OR screen*:ab,ti OR diagn*:ab,ti OR detect*:ab,ti)
#27	immunochemical*:ab,ti AND (test*:ab,ti OR screen*:ab,ti OR diagn*:ab,ti OR detect*:ab,ti)
#26	(faecal:ab,ti OR fecal:ab,ti OR feces:ab,ti OR faeces:ab,ti OR stool:ab,ti) AND immuno*:ab,ti
#25	guaiac:ab,ti
#24	fobt:ab,ti OR ifobt:ab,ti OR gfobt:ab,ti OR 'i fobt':ab,ti OR 'g fobt':ab,ti OR fob:ab,ti OR fit:ab,ti
#23	(faecal:ab,ti OR fecal:ab,ti OR feces:ab,ti OR faeces:ab,ti OR stool:ab,ti) AND occult*:ab,ti
#22	'immunochemistry'/exp
#21	'feces analysis'/exp
#20	'occult blood'/exp OR 'occult blood'
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #17 OR #18
#18	crc
#17	#15 AND #16
#16	cancer OR neoplasm* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR

	adenocarcinom* OR adeno?carcinom* OR adenom* OR lesion*
#15	colorectal* OR colon OR colonic OR bowel* OR intestine OR intestinal OR rectal OR rectum OR sigmoid OR anal OR anus
#14	'colorectal adenocarcinoma'/exp
#13	'rectum adenoma'/exp
#12	'rectum carcinoma'/exp
#11	'rectum tumor'/exp
#10	'rectum cancer'/exp
#9	'colon tumor'/exp
#8	'colon adenocarcinoma'/exp
#7	'colon adenoma'/exp
#6	'colon cancer'/exp
#5	'colon carcinoma'/exp
#4	'colorectal adenoma'/exp
#3	'colorectal carcinoma'/exp
#2	'colorectal tumor'/exp
#1	'colorectal cancer'/exp

検索式 21
[21]_Ovid5265_内視鏡(TCS のみ)観察研究(コホート and 症例対照研究)
Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 09, 2021>
Search Strategy:

1	exp Colorectal Neoplasms/
2	exp Rectal Neoplasms/
3	exp Colonic Neoplasms/
4	exp colonic polyps/
5	exp intestinal polyps/
6	exp sigmoid neoplasms/
7	CRC.mp.
8	(colorectal$ or colon$ or bowel$ or rectal or rectum or sigmoid or intestinal or anus).mp.
9	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or adenomat* or lesion* or polyps or polyp).mp.
10	8 and 9
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 10
12	exp Mass Screening/
13	exp "Early Detection of Cancer"/
14	exp Population Surveillance/
15	(screen* or detect* or test*).ti,ab.
16	(early adj3 prevent*).ti,ab.
17	(population* adj2 surveillance).ti,ab.
18	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19	(colonoscopy or colonoscopies).mp.
20	Colonoscopy/
21	TCS.mp.
22	19 or 20 or 21
23	exp Epidemiologic studies/
24	exp case control studies/
25	exp cohort studies/
26	Case control.tw.
27	case-control*.tw.
28	(case* and control*).tw.
29	cohort*.ab,ti.
30	23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29
31	11 and 18 and 22 and 30

検索式 22
[22]医中誌 3993
大腸がん×検診×内視鏡(観察研究)検索式　3993 件　20210512
(RCT,動物、抄録なし、解説,図説,Q&A,講義,会議録,座談会,レター,症例検討会,コメント、小児を除外)

#1	大腸/TH or 大腸/AL
#2	結腸/TH or 結腸/AL
#3	直腸/TH or 直腸/AL
#4	盲腸/TH or 盲腸/AL
#5	肛門部/TH or 肛門/AL
#6	虫垂/TH or 虫垂/AL
#7	消化管/TH or 消化管/AL
#8	colorectal/AL
#9	colon/AL
#10	colonic/AL
#11	腸/TH or bowel/AL or intestine/AL or intestinal/AL
#12	rectal/AL or rectum/AL
#13	S 状結腸/TH or sigmoid/AL
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13
#15	#1 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13
#16	neoplasms/AL
#17	malignant/AL
#18	tumor/AL
#19	tumour/AL
#20	(腺癌/TH or 腺癌/AL or adenocarcinoma/AL)
#21	(癌腫/TH or 癌腫/AL or carcinoma/AL)
#22	(腺腫/TH or 腺腫/AL or adenoma/AL)
#23	cancer/AL
#24	新生物/AL
#25	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤がん/AL)
#26	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤癌/AL)
#27	(腫瘍侵入性/TH or 浸潤ガン/AL)
#28	(腫瘍/TH or 腫瘍/AL or 進行がん/AL)
#29	(腫瘍/TH or 腫瘍/AL or 進行癌/AL)
#30	(腫瘍/TH or 腫瘍/AL or 進行ガン/AL)
#31	(疾患/TH or lesion/AL)
#32	#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31
#33	#14 and #32
#34	#15 and #32
#35	(大腸腫瘍/TH or 大腸がん/AL)
#36	(大腸腫瘍/TH or 大腸癌/AL)
#37	(大腸腫瘍/TH or 大腸ガン/AL)
#38	CRC/AL
#39	#33 or #35 or #36 or #37 or #38
#40	#34 or #35 or #36 or #37 or #38
#41	(集団検診/TH or 検診/AL)
#42	(診断サービス/TH or 健診/AL)
#43	診断/AL
#44	健康診査/AL

#45	集検/AL
#46	健康診断/AL
#47	スクリーニング/AL
#48	検査/AL
#49	screen/AL or detect/AL or test/AL or surveillance/AL
#50	(人間ドック/TH or ドック/AL)
#51	(健康調査/TH or "health survey"/AL)
#52	(早期診断/TH or 早期診断/AL)
#53	早期発見/AL
#54	#41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53
#55	#39 and #54
#56	#40 and #54
#57	(内視鏡/TH or 内視鏡/AL)
#58	カメラ/AL
#59	(大腸内視鏡法/TH or colonoscopy/AL)
#60	(大腸内視鏡/TH or colonoscope/AL)
#61	結腸内視鏡/AL
#62	(S 状結腸内視鏡/TH or S 状結腸鏡/AL)
#63	(S 状結腸内視鏡法/TH or シグモイドスコピー/AL)
#64	sigmoidoscopy/AL or FS/AL
#65	fiber/AL
#66	(X 線 CT/TH or CT/AL)
#67	Computed/AL and (断層撮影/TH or Tomography/AL)
#68	Computed/AL and Tomogram/AL
#69	computed/AL and tomographic/AL
#70	colonography/AL
#71	コロノグラフィー/AL
#72	3DCT/AL
#73	3D-CT/AL
#74	3D/AL and CT/AL
#75	(CT コロノグラフィー/TH or CTC/AL)
#76	#57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75
#77	#55 and #76
#78	#56 and #76
#79	ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/AL or ランダム化比較研究/AL
#80	RD=ランダム化比較試験
#81	(準ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/AL or 準ランダム化比較研究/AL)
#82	RD=準ランダム化比較試験
#83	#79 or #80 or #81 or #82
#84	#77 not #83
#85	#78 not #83
#86	無作為化比較試験/AL or 無作為化比較研究/AL
#87	#79 or #80 or #81 or #82 or #86
#88	#77 not #87
#89	#78 not #87
#90	(PT=解説,図説,Q&A,講義,会議録,座談会,レター,症例検討会,コメント)
#91	#88 not #90
#92	(#91) and (AB=Y)

#93	(#92) and (CK=動物)
#94	(#92) and (CK=ヒト)
#95	#93 not #94
#96	#92 not #95
#97	(#96) and (CK=新生児,乳児(1～23ヶ月),幼児(2～5),小児(6～12),青年期(13～18))
#98	#96 not #97
#99	1例/TI
#100	#98 not #99
#101	(#100) and (DATA=old)
#102	#100 not #101
#103	(#102) and (PT=特集)
#104	#102 not #103
#105	(SH=治療的利用,治療,薬物療法,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法) or (治療/TI or 手術/TI)
#106	#104 not #105

検索式 23
[23]_Embase_9563(6909) 観察研究 検索式＜total colonoscopy のみ＞
20210530

#58	#56 OR #57 OR #58
#57	#54 AND [2009-2013]/py
#56	#54 AND [2014-2017]/py
#55	#54 AND [2018-2021]/py
#54	#52 NOT #53
#53	#52 AND symptom*:ti
#52	#50 NOT #51
#51	#50 AND cost*:ti
#50	#48 NOT #49
#49	#48 AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [embryo]/lim OR [fetus]/lim OR [infant]/lim OR [newborn]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim)
#48	#46 NOT #47
#47	#46 AND 'sedation':ti,ab
#46	#44 NOT #45
#45	#44 AND treatment:ti
#44	#42 NOT #43
#43	#42 AND radiotherapy:ti
#42	#40 NOT #41
#41	#40 AND drug*:ti
#40	#38 NOT #39
#39	#38 AND ('animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'practice guideline'/de OR 'animal cell'/de OR 'animal tissue'/de OR 'cell culture'/de OR 'cell culture technique'/de OR 'drug dosage form comparison'/de OR 'drug surveillance program'/de OR 'human cell culture'/de OR 'in vitro study'/de OR 'mouse model'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 1 clinical trial topic'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'three dimensional cell culture'/de)
#38	#34 NOT #37
#37	#35 NOT #36
#36	#34 AND [humans]/lim
#35	#34 AND [animals]/lim
#34	#33 AND [abstracts]/lim
#33	#32 AND [1992-2021]/py
#32	#30 NOT #31
#31	#30 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim)
#30	#18 AND #23 AND #29
#29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
#28	screen*:ti,ab OR detect*:ti,ab OR test*:ti,ab OR surveillance:ti,ab OR survey:ti,ab
#27	(early NEAR/3 prevent*):ti,ab
#26	'health survey'/exp
#25	'early cancer diagnosis'/exp
#24	'mass screening'/exp
#23	#19 OR #20 OR #21 OR #22
#22	'fiber'/exp OR fiber
#21	tcs:ti,ab
#20	colonoscopies:ti,ab OR colonoscope:ti,ab
#19	'colonoscopy'/exp OR colonoscopy
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12

	OR #13 OR #16 OR #17
#17	crc:ti,ab
#16	#14 AND #15
#15	cancer:ti,ab OR cancers:ti,ab OR neoplas*:ti,ab OR malignan*:ti,ab OR tumor:ti,ab OR tumors:ti,ab OR tumour:ti,ab OR tumours:ti,ab OR carcinoma*:ti,ab OR adenocarcinom*:ti,ab OR adenocarcinoma*:ti,ab OR adenom*:ti,ab OR lesion*:ti,ab OR polyp:ti,ab OR polyps:ti,ab OR polyposis:ti,ab
#14	colorectal*:ti,ab OR colon:ti,ab OR colonic:ti,ab OR bowel*:ti,ab OR intestine:ti,ab OR intestinal:ti,ab OR rectal:ti,ab OR rectum:ti,ab OR rectosigmoid*:ti,ab OR sigmoid*:ti,ab OR anal:ti,ab OR anus:ti,ab
#13	'rectum adenoma'/exp
#12	'rectum carcinoma'/exp
#11	'rectum tumor'/exp
#10	'rectum cancer'/exp
#9	'colon tumor'/exp
#8	'colon adenocarcinoma'/exp
#7	'colon adenoma'/exp
#6	'colon cancer'/exp
#5	'colon carcinoma'/exp
#4	'colorectal adenoma'/exp
#3	'colorectal carcinoma'/exp
#2	'colorectal tumor'/exp
#1	'colorectal cancer'/exp
#3	'colorectal carcinoma'/exp
#2	'colorectal tumor'/exp
#1	'colorectal cancer'/exp

検索式 24
[24]_Ovid_103
CTC 精度 2020 年以降 Ovid_103 件 20210619
精度の語は、USPSTF の AHRQ Publication No.20-05271-EF-1 を参照
Database: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <May 2021>
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to June 18, 2021>

#	Query
1	exp Colorectal Neoplasms/
2	exp Rectal Neoplasms/
3	exp Colonic Neoplasms/
4	exp colonic polyps/
5	exp intestinal polyps/
6	exp sigmoid neoplasms/
7	exp Adenomatous Polyposis Coli/
8	exp Adenomatous Polyps/
9	exp Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/
10	exp Anus Neoplasms/
11	exp Anal Gland Neoplasms/
12	CRC.mp.
13	(colorectal* or colon or colonic or bowel* or rectal or rectum or rectosigmoid or sigmoid or intestinal or anus).mp.
14	(cancer* or neoplas* or tumor* or tumour* or malignan* or carcinoma* or adenocarcinoma* or adeno?carcinom* or adenom* or adenomat* or lesion* or polyp*).mp.
15	13 and 14
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 15
17	'CT colonography'.mp.
18	'CT-colonography'.mp.
19	exp "Colonography, Computed Tomographic"/
20	'computed tomographic colonography'.mp.
21	3D.mp.
22	'computed tomographic virtual colonoscopy'.mp.
23	'virtual dissection'.mp.
24	colonograph$.ti,ab,kf.
25	CTC.mp.
26	'three-dimensional'.mp.
27	'three dimensional'.mp.
28	'three dimensions'.mp.
29	'three-dimensions'.mp.
30	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29
31	16 and 30
32	exp Mass Screening/
33	exp "Early Detection of Cancer"/
34	exp Population Surveillance/
35	(screen* or detect* or test*).ti,ab.
36	(early adj3 prevent*).ti,ab.
37	(population* adj2 surveillance).ti,ab.
38	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37
39	16 and 30 and 38
40	exp "sensitivity and specificity"/
41	exp "Predictive Value of Tests"/
42	exp ROC Curve/

43	exp "False positive reactions"/
44	exp "False negative reactions"/
45	exp Diagnostic Errors/
46	exp "Reproducibility of Results"/
47	exp "Reference Values"/
48	exp "Reference Standards"/
49	exp "Observer Variation"/
50	receiver operat*.ti,ab,kf.
51	ROC curve*.ti,ab,kf.
52	sensitivit*.ti,ab,kf.
53	specificit*.ti,ab,kf.
54	predictive value.ti,ab,kf.
55	accuracy.ti,ab,kf.
56	false positive*.ti,ab,kf.
57	false negative*.ti,ab,kf.
58	miss rate*.ti,ab,kf.
59	error rate*.ti,ab,kf.
60	detection rate*.ti,ab,kf.
61	diagnostic yield*.ti,ab,kf.
62	likelihood ratio*.ti,ab,kf.
63	diagnostic odds ratio*.ti,ab,kf.
64	40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63
65	16 and 30 and 38 and 64
66	limit 65 to yr="2020 -Current"
67	remove duplicates from 66

検索式 25
[25]_Embase_117
CTC 精度 2020 年以降 Embase_117 件 20210619 (Ovid の差分を抽出してスクリーニング)

#75	#71 NOT #74
#74	#72 NOT #73
#73	#71 AND [humans]/lim
#72	#71 AND [animals]/lim
#71	#69 NOT #70
#70	#69 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it)
#69	#68 AND [2020-2021]/py
#68	#18 AND #24 AND #38 AND #67
#67	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66
#66	'diagnostic odds ratio*':ti,ab
#65	'likelihood ratio*':ti,ab
#64	'diagnostic value'/exp
#63	'diagnostic yield*'
#62	'detection rate*'
#61	'error rate*'
#60	'miss rate*'
#59	'false-negative*':ti,ab
#58	'false negative*':ti,ab
#57	'false-positive*':ti,ab
#56	'false positive*':ti,ab
#55	accuracy
#54	'predictive value*':ti,ab
#53	'specificit*':ti,ab
#52	'sensitivit*':ti,ab
#51	'observer variation'/exp
#50	'reference standards'/exp
#49	'reference values'/exp
#48	'reproducibility of results'/exp
#47	'diagnostic errors'/exp
#46	'false negative reactions'/exp
#45	'false positive reactions'/exp
#44	'receiver operat*':ti,ab
#43	'roc curve'/exp
#42	roc
#41	'predictive value of tests'/exp OR 'predictive value of tests'
#40	'sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity'
#39	#18 AND #24 AND #38
#38	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37
#37	'three dimensional':ti,ab
#36	'three dimensional':ti,ab
#35	'three dimensions':ti,ab
#34	'three-dimensions':ti,ab
#33	'virtual dissection':ti,ab
#32	'computed tomographic virtual colonoscopy':ti,ab
#31	3d

#30	'ct-colonography'
#29	colonograph*:ti,ab
#28	'computed tomographic colonography'/exp
#27	'colonography, computed tomographic'/exp
#26	ctc:ti,ab
#25	#18 AND #24
#24	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
#23	screen*:ti,ab OR detect*:ti,ab OR test*:ti,ab OR surveillance:ti,ab OR survey:ti,ab
#22	(early NEAR/3 prevent*):ti,ab
#21	'health survey'/exp
#20	'early cancer diagnosis'/exp
#19	'mass screening'/exp
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16 OR #17
#17	crc:ti,ab
#16	#14 AND #15
#15	cancer:ti,ab OR cancers:ti,ab OR neoplas*:ti,ab OR malignan*:ti,ab OR tumor:ti,ab OR tumors:ti,ab OR tumour:ti,ab OR tumours:ti,ab OR carcinoma*:ti,ab OR adenocarcinom*:ti,ab OR adenocarcinoma*:ti,ab OR adenom*:ti,ab OR lesion*:ti,ab OR polyp:ti,ab OR polyps:ti,ab OR polyposis:ti,ab
#14	colorectal*:ti,ab OR colon:ti,ab OR colonic:ti,ab OR bowel*:ti,ab OR intestine:ti,ab OR intestinal:ti,ab OR rectal:ti,ab OR rectum:ti,ab OR rectosigmoid*:ti,ab OR sigmoid*:ti,ab OR anal:ti,ab OR anus:ti,ab
#13	'rectum adenoma'/exp
#12	'rectum carcinoma'/exp
#11	'rectum tumor'/exp
#10	'rectum cancer'/exp
#9	'colon tumor'/exp
#8	'colon adenocarcinoma'/exp
#7	'colon adenoma'/exp
#6	'colon cancer'/exp
#5	'colon carcinoma'/exp
#4	'colorectal adenoma'/exp
#3	'colorectal carcinoma'/exp
#2	'colorectal tumor'/exp
#1	'colorectal cancer'/exp

検索式 26
[26]_PubMed_221_TCS 中間期がん
PubMedSearchHistory_221 件 _20210727

1	"interval cancer" colorectal cancer screening colonoscopy	"interval cancer"[All Fields] AND (("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]) AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR "screen"[All Fields] OR "screenings"[All Fields] OR "screened"[All Fields] OR "screens"[All Fields]) AND ("colonoscopy"[MeSH Terms] OR "colonoscopy"[All Fields] OR "colonoscopies"[All Fields]))
2	"negative colonoscopy" colorectal cancer screening colonoscopy	"negative colonoscopy"[All Fields] AND (("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]) AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR "screen"[All Fields] OR "screenings"[All Fields] OR "screened"[All Fields] OR "screens"[All Fields]) AND ("colonoscopy"[MeSH Terms] OR "colonoscopy"[All Fields] OR "colonoscopies"[All Fields]))
3	#1 or #2	("interval cancer"[All Fields] AND (("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]) AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR "screen"[All Fields] OR "screenings"[All Fields] OR "screened"[All Fields] OR "screens"[All Fields]) AND ("colonoscopy"[MeSH Terms] OR "colonoscopy"[All Fields] OR "colonoscopies"[All Fields]))) OR ("negative colonoscopy"[All Fields] AND (("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]) AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR "screen"[All Fields] OR "screenings"[All Fields] OR "screened"[All Fields] OR "screens"[All Fields]) AND ("colonoscopy"[MeSH Terms] OR "colonoscopy"[All Fields] OR "colonoscopies"[All Fields])))

検索式 27
[27]医中誌_93
TCS 中間期がん 検索式 93 件　20210727

#1	大腸がん検診/AL and (大腸内視鏡/TH or 大腸内視鏡/AL) and 異常なし/AL
#2	大腸がん検診/AL and (大腸内視鏡/TH or 大腸内視鏡/AL)
#3	(大腸がん検診/AL and (大腸内視鏡/TH or 大腸内視鏡/AL)) and (AB=Y)
#4	(大腸がん検診/AL and (大腸内視鏡/TH or 大腸内視鏡/AL)) and (PT=原著論文)
#5	(大腸がん検診/AL and (大腸内視鏡/TH or 大腸内視鏡/AL)) and (AB=Y PT=原著論文)

検索式 28
[28]_Ovid2610_郵送法・受診率向上・選択 preference RCT 検索式_3 つの SR 後
Database:EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <August 2021>
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to September 24, 2021>

#	Query
1	exp Colorectal Neoplasms/
2	exp Colonic Neoplasms/
3	(colorectal* or CRC or colon* or bowel* or rectal or rectum or sigmoid or intestinal or anus).mp.
4	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or adenomat* or lesion* or polyps or polyp).mp.
5	3 and 4
6	1 or 2 or 5
7	exp Mass Screening/
8	exp "Early Detection of Cancer"/
9	(screen$ or detect$ or test$).ti,ab.
10	(early adj3 prevent*).ti,ab.
11	(population* adj2 surveillance).ti,ab.
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11
13	Occult Blood/
14	occult blood.ti,ab.
15	((fecal or faecal or stool or feces) and occult).ti,ab.
16	(fobt or ifobt or gfobt or fit).ti,ab.
17	guaiac.ti,ab.
18	((fecal or faecal or stool or feces) adj5 test$).ti,ab.
19	((fecal or faecal or stool or feces) and immuno$).ti,ab.
20	Colonoscopy/
21	"Colonography, Computed Tomographic"/
22	TCS.mp.
23	sigmoidoscopes/ or sigmoidoscopy/ or sigmoidoscopy.mp. or sigmoidoscopies.mp.
24	(colonography and computed and tomographic).mp.
25	computed tomographic colonography.mp.
26	(ct and colonography).mp.
27	(ct and colonograph*).mp.
28	CTC.mp.
29	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 27 or 28
30	6 and 12 and 29
31	randomized controlled trial.pt.
32	controlled clinical trial.pt.
33	randomized.ti,ab.
34	randomised.ti,ab.
35	blind$.ab.
36	mask$.ab.
37	clinical trial.sh.
38	randomly.ab.
39	trial.ti,ab.
40	allocate$.ab.
41	allocation$.ab.
42	single-blind method/
43	double-blind method/
44	random allocation/
45	31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44

46	Early medical intervention/
47	intervention*.ti,ab.
48	Patient education as Topic/
49	Patient Education Handout.pt. or handout*.ti,ab.
50	"patient navigator".af.
51	"patient navigators".af.
52	"promot*".af.
53	"stool card".af.
54	"stool cards".af.
55	brochure*.af.
56	video*.af.
57	DVD*.af.
58	Reminder system/
59	Health education/
60	education*.af.
61	health fairs.af.
62	"telephone remind*".af.
63	"email remind*".af.
64	"e-mail remind*".af.
65	"mail remind*".af.
66	"shared medical appointment*".af.
67	"one on one".af.
68	"1 on 1".af.
69	"Guideline Adherence"/
70	"Patient compliance"/
71	"Patient acceptance of health care"/
72	Compliance, Patient/
73	Patient Adherence/
74	Cooperation, Patient/
75	Patient Non-Compliance/
76	Non-Compliance, Patient/
77	compliance.af.
78	adherence.af.
79	nonadherence.af.
80	"Nonadherence, Patient"/
81	noncompliance.af.
82	"Noncompliance, Patient"/
83	non-adherence.af.
84	"Non-adherence, Patient"/
85	reimbursement*.af.
86	payment*.af.
87	incentive*.af.
88	motivate*.af.
89	cooperation.af.
90	non-compliance.af.
91	Postal Service/
92	remind*.af.
93	mail*.af.
94	postal*.af.
95	outreach*.af.
96	preferences.af.
97	prefer.ti,ab.

98	preferred.ti,ab.
99	uptake*.ti,ab.
100	prevalence.ti,ab.
101	prevail.ti,ab.
102	prevalent.ti,ab.
103	value*.ti,ab.
104	post.af.
105	posted.af.
106	send.af.
107	sent.af.
108	phone.ti,ab.
109	called.ti,ab.
110	mobile.ti,ab.
111	46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110
112	6 and 12 and 29 and 45 and 111
113	limit 112 to humans [Limit not valid in CCTR; records were retained]
114	limit 112 to animals [Limit not valid in CCTR; records were retained]
115	114 not 113
116	112 not 115
117	remove duplicates from 116

検索式 29
[29] Ovid_1455 内視鏡前処置 20220128
Ovid_MEDLINE_1455 件 大腸がん×検診×内視鏡×前処置・大腸/腸管洗浄
Database:Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 28, 2022>

#	Query
1	exp Colorectal Neoplasms/
2	exp Rectal Neoplasms/
3	exp Colonic Neoplasms/
4	exp colonic polyps/
5	exp intestinal polyps/
6	exp sigmoid neoplasms/
7	CRC.mp.
8	(colorectal$ or colon$ or bowel$ or rectal or rectum or sigmoid or intestinal or anus).mp.
9	(cancer$ or neoplasm$ or tumor$ or tumour$ or carcinoma$ or adenocarcinom$ or adeno?carcinom$ or adenom$ or adenomat$ or lesion$ or polyps or polyp).mp.
10	8 and 9
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 10
12	Colonoscopy/
13	(colonoscopy or colonoscopies).ab,ti.
14	12 or 13
15	intestinal lavage.ab,ti.
16	abdominal irrigation*.ab,ti.
17	bowel preparation*.ab,ti.
18	("preparation" or "preparations").ab,ti.
19	bowel cleansing*.ab,ti.
20	bowel-cleansing*.ab,ti.
21	colon cleansing*.ab,ti.
22	colonic cleansing*.ab,ti.
23	colonoscopy preparation*.ab,ti.
24	pretreatment*.ab,ti.
25	pre-treatment*.ab,ti.
26	pre-screening*.ab,ti.
27	prior colonoscopy*.ab,ti.
28	before colonoscopy*.ab,ti.
29	before the colonoscopy*.ab,ti.
30	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29
31	11 and 14 and 30
32	exp Mass Screening/
33	exp "Early Detection of Cancer"/
34	exp Population Surveillance/
35	(screen$ or detect$ or test$).ti,ab.
36	(early adj3 prevent*).ti,ab.
37	(population* adj2 surveillance).ti,ab.
38	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37
39	11 and 14 and 30 and 38
40	Animals/ not Humans/
41	39 and 40
42	39 not 41
43	limit 42 to english language
44	limit 43 to abstracts

検索式 30
[30]_Ovid_89
Ovied-MEDLINE89 件　近位遠位の SR 以降の論文　20220228
Database:Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 25, 2022>

#	Query
1	Rectal Neoplasms/ or Colorectal Neoplasms/ or Colonic Polyps/ or Colonic Neoplasms/
2	(((colon* or rectal or colorectal) adj (cancer* or neoplas* or tumor* or tumour* or carcinoma* or sarcoma* or adenom* or adeno?carcinoma* or lesion* or polyp*)) or CRC).ti,ab.
3	((proximal or 'right-side*' or 'right side*') adj2 (neoplas* or lesion* or tumor* or tumour* or polyp*)).mp.
4	((distal or left-side* or 'left side*') adj2 (neoplas* or lesion* or tumor* or tumour* or polyp*)).mp.
5	case control studies/ or cohort studies/ or cross-sectional studies/
6	((cohort adj (study or studies)) or 'case control' or 'cohort analy*' or (observational adj (study or studies)) or longitudinal or retrospective or 'cross sectional' or cross-sectional or ((follow up* or follow-up*) adj (study or studies))).mp.
7	1 or 2
8	5 or 6
9	3 and 4
10	7 and 8
11	9 and 10
12	limit 11 to yr="2016 -Current"

検索式 31
[31]_Embase74
近位遠位 SR 以降 Embase　2022022

#14	#12 NOT #13
#13	#12 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it)
#12	#11 AND [2016-2022]/py
#11	#9 AND #10
#10	#7 AND #8
#9	#3 AND #4
#8	#5 OR #6
#7	#1 OR #2
#6	((cohort NEAR/2 (study OR studies)):ti,ab) OR 'case control':ti,ab OR 'cohort analy*':ti,ab OR ((observational NEAR/2 (study OR studies)):ti,ab) OR longitudinal:ti,ab OR retrospective:ti,ab OR 'cross sectional':ti,ab OR ((('follow up' OR 'follow-up') NEAR/2 (study OR studies)):ti,ab)
#5	'case control studies'/exp OR 'cohort studies'/exp OR 'cross-sectional studies'/exp
#4	((distal OR 'left side*' OR 'left-side*') NEAR/2 (neoplas* OR lesion* OR tumor* OR tumour* OR polyp*)):ti,ab
#3	((proximal OR 'right-side*' OR 'right side*') NEAR/2 (neoplas* OR lesion* OR tumor* OR tumour* OR polyp*)):ti,ab
#2	(((colon* OR rectal OR colorectal) NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenom* OR adeno?carcinoma* OR lesion* OR polyp*)):ti,ab) OR crc:ti,ab
#1	rectal AND ('neoplasms' OR 'neoplasms'/exp OR neoplasms) OR 'colorectal neoplasms'/exp OR 'colorectal neoplasms' OR 'colonic polyps'/exp OR 'colonic polyps' OR 'colonic neoplasms'/exp OR 'colonic neoplasms'

検索式は、下記の論文参照:
The Association between Distal Findings and Proximal Colorectal Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis
Jason L.W. Huang , MD1 , 9 , Y.H. Wang , PhD2 , 9 , Johnny Y. Jiang , PhD3 , C.P. Yu , PhD4 , Y.L. Wu , MD5 , P. Chen , MD5 , X.Q. Yuan , MD5 , Harry H.X. Wang , PhD6 and Martin C.S. Wong , MD1 , 7 , 8
Am J Gastroenterol 2017; 112:1234–1245; doi: 10.1038/ajg.2017.130; published online 30 May 2017

検索式 32
[32] Ovid_2350 20230226
郵送法 2158 件、気温(季節変動)192 件 20230227
Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 24, 2023>

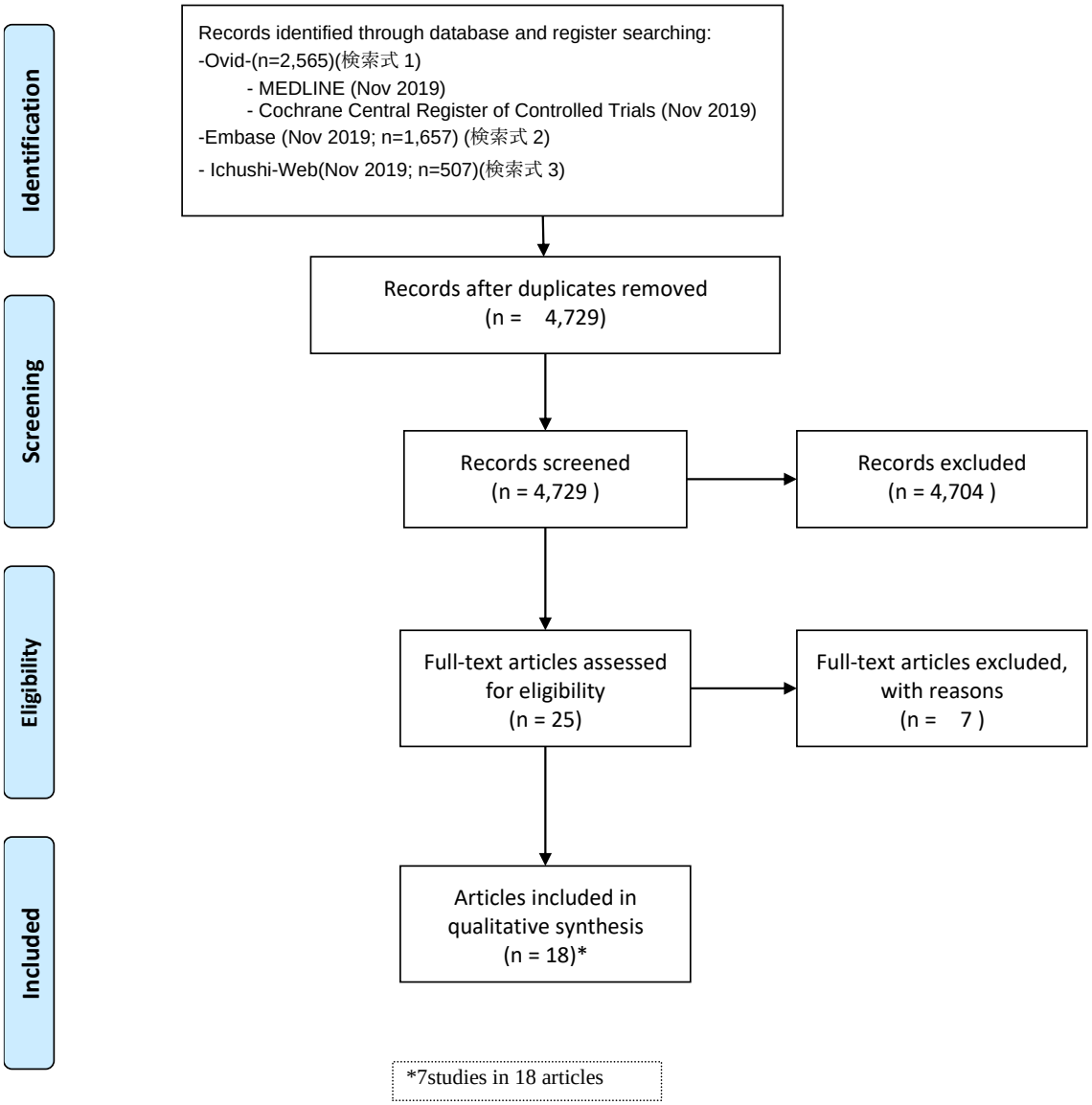
#	Query
1	exp Colorectal Neoplasms/
2	exp Rectal Neoplasms/
3	exp Colonic Neoplasms/
4	CRC.mp.
5	(colorectal* or colon* or bowel* or rectal or rectum or sigmoid or intestinal).mp.
6	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or adenomat* or lesion* or polyps or polyp).mp.
7	5 and 6
8	1 or 2 or 3 or 4 or 7
9	exp Mass Screening/
10	exp "Early Detection of Cancer"/
11	exp Population Surveillance/
12	(screen* or detect* or test*).ti,ab.
13	(early adj3 prevent*).ti,ab.
14	(population* adj2 surveillance).ti,ab.
15	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16	Occult Blood/
17	occult blood.ti,ab.
18	(fobt or ifobt or gfobt or fit).ti,ab.
19	immuno*.ti,ab.
20	16 or 17 or 18 or 19
21	outreach.ti,ab.
22	mailed.ti,ab.
23	receiving.ti,ab.
24	received.ti,ab.
25	enclosed.ti,ab.
26	Postal Service/
27	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
28	8 and 15 and 20 and 27
29	limit 28 to humans
30	limit 28 to animals
31	30 not 29
32	28 not 31
33	limit 32 to (abstracts and english language)
34	temperature*.ti,ab.
35	season*.ti,ab.
36	refrigerat*.ti,ab.
37	stored.ti,ab.
38	mail*.ti,ab.(気温季節変動のリストに郵送法の文献が 1 つあった為、mailed を mail に変更)
39	21 or 23 or 24 or 25 or 26 or 38
40	8 and 15 and 20 and 39
41	limit 40 to humans
42	limit 40 to animals
43	42 not 41
44	40 not 43
45	limit 44 to (abstracts and english language)(2092 件＋66 件＝2158 件)(郵送法)
46	45 not 33(mail にしたことで追加 66 件)

47	33 or 46
48	34 or 35 or 36 or 37(気温季節変動)
49	8 and 15 and 20 and 48
50	limit 49 to humans
51	limit 49 to animals
52	51 not 50
53	49 not 52
54	limit 53 to (abstracts and english language)＝192 件(気温季節変動)
55	47 or 54＝2335 件(2158＋192=2350 件:2335 件とほとんど数が変わらないので、2158 件と192 件は別々に両方をスクリーニングする)

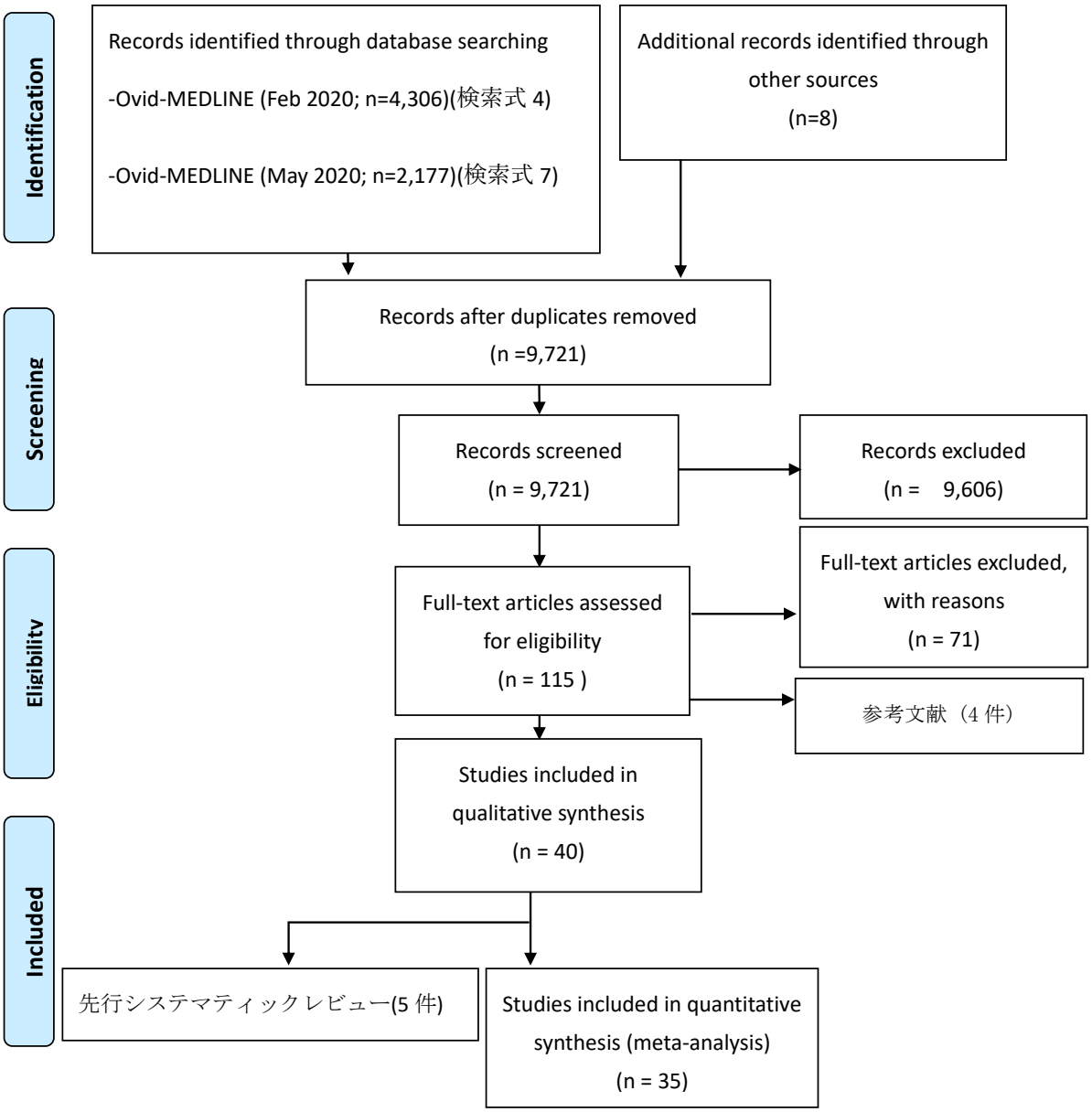
PMID:"25428164".ui. (mail に変更することになった原因論文)

2. フローダイアグラム

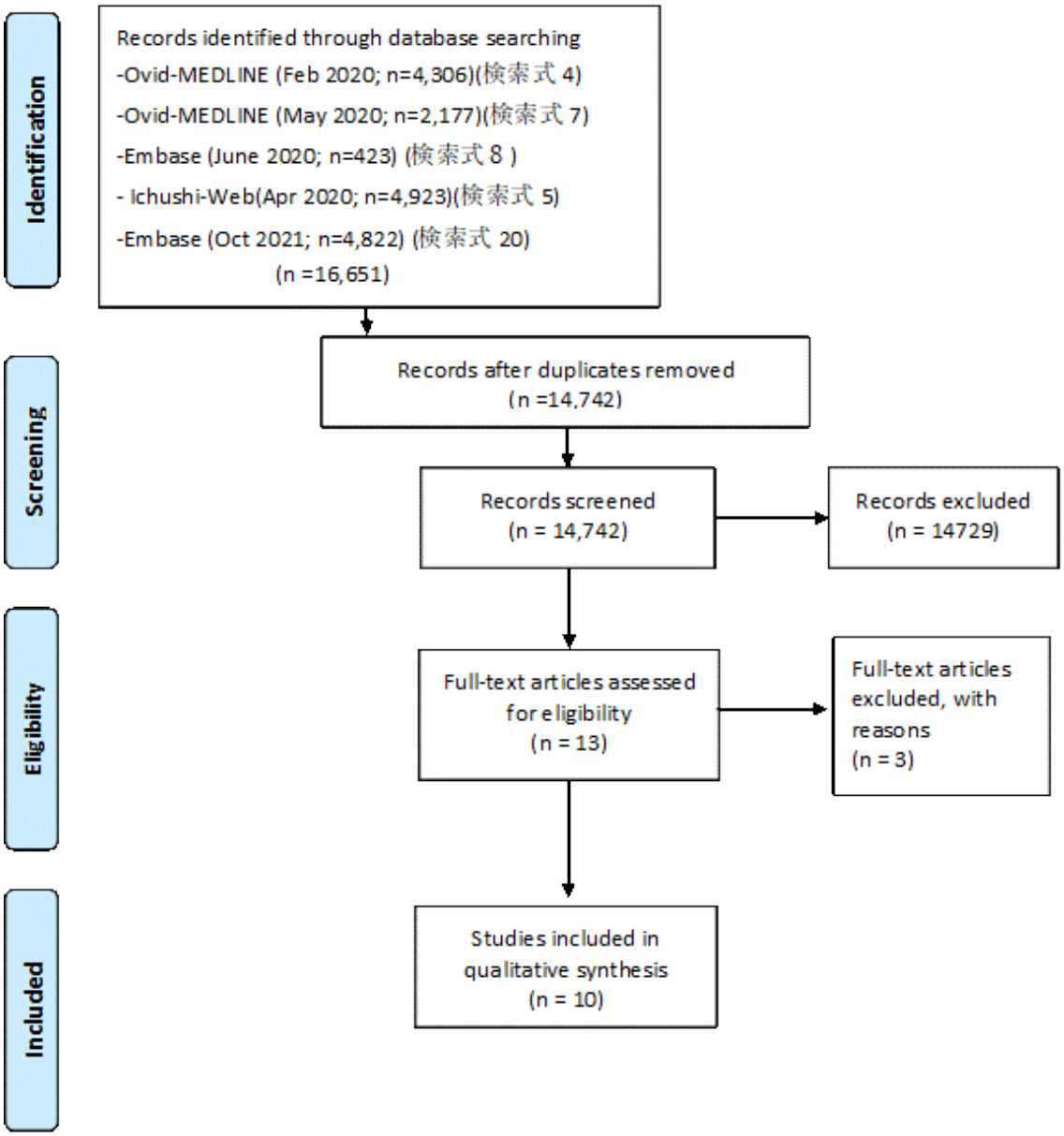
FD 図 1. CQ1. 有効性評価**(**便潜血検査化学法**)**



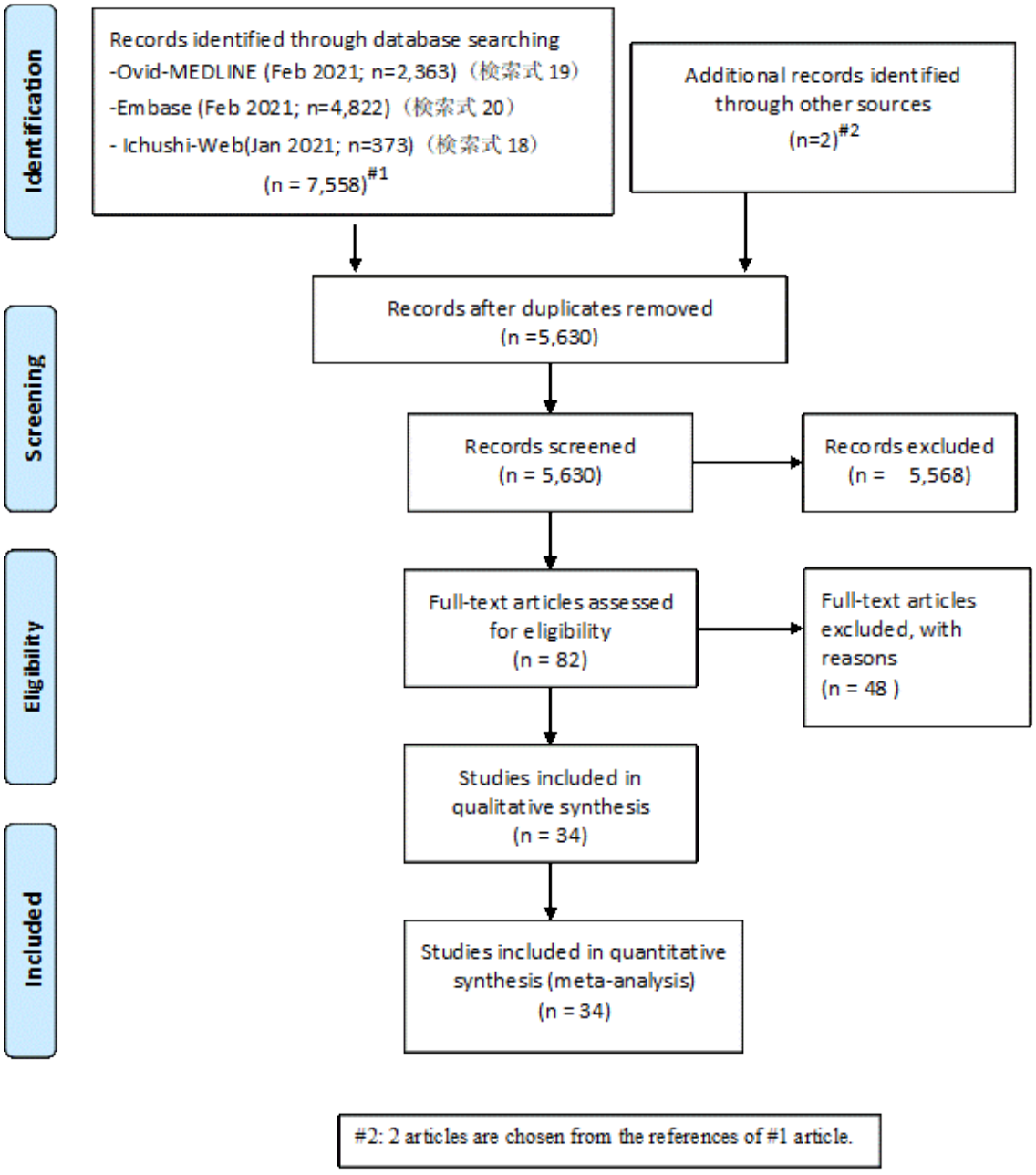
FD 図 2. CQ2. 便潜血:テスト精度(原著論文)



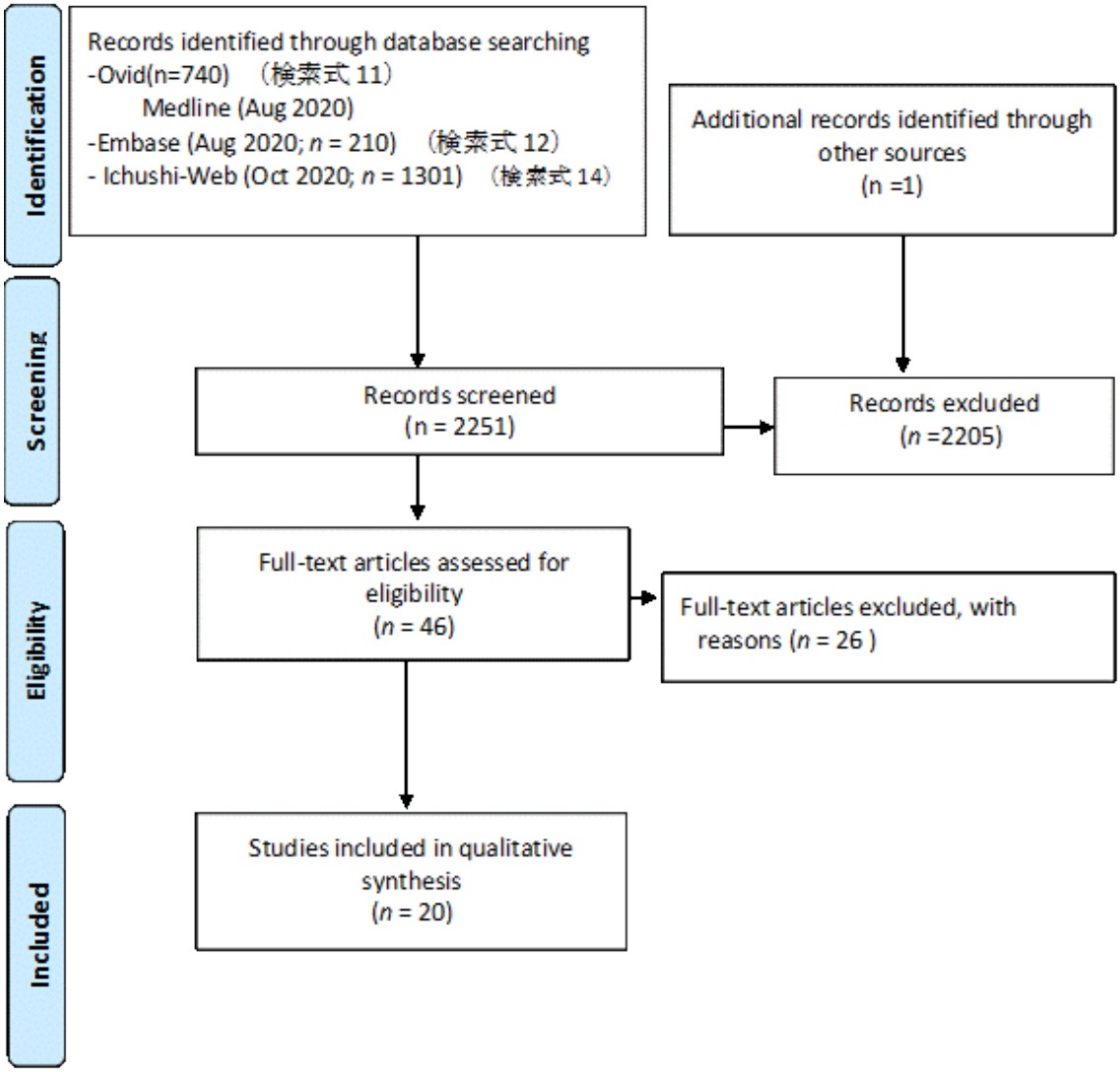
FD 図 3. CQ3_1. テストパフォーマンス



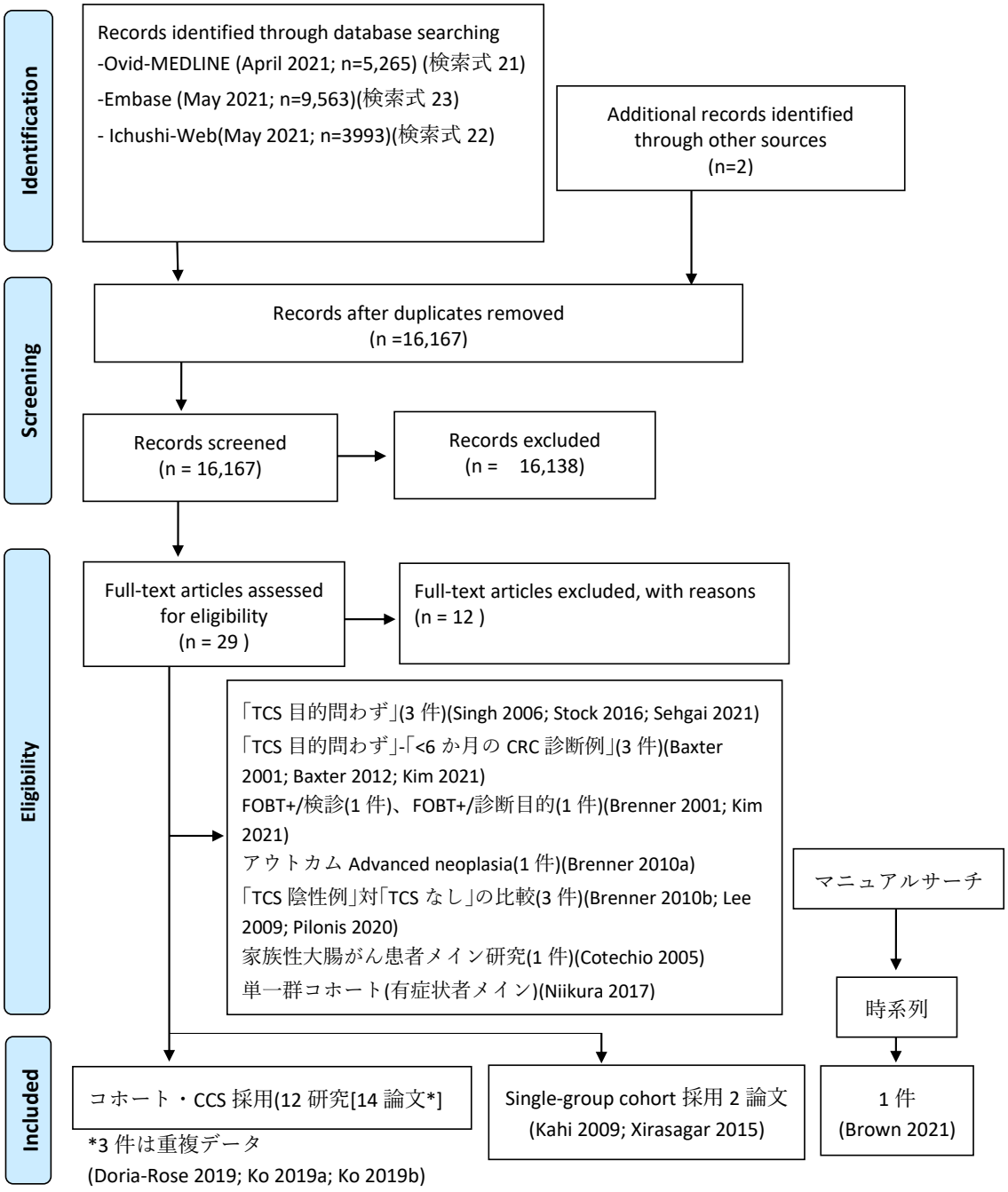
FD 図 4. CQ3_2. プログラム評価：中間期がん



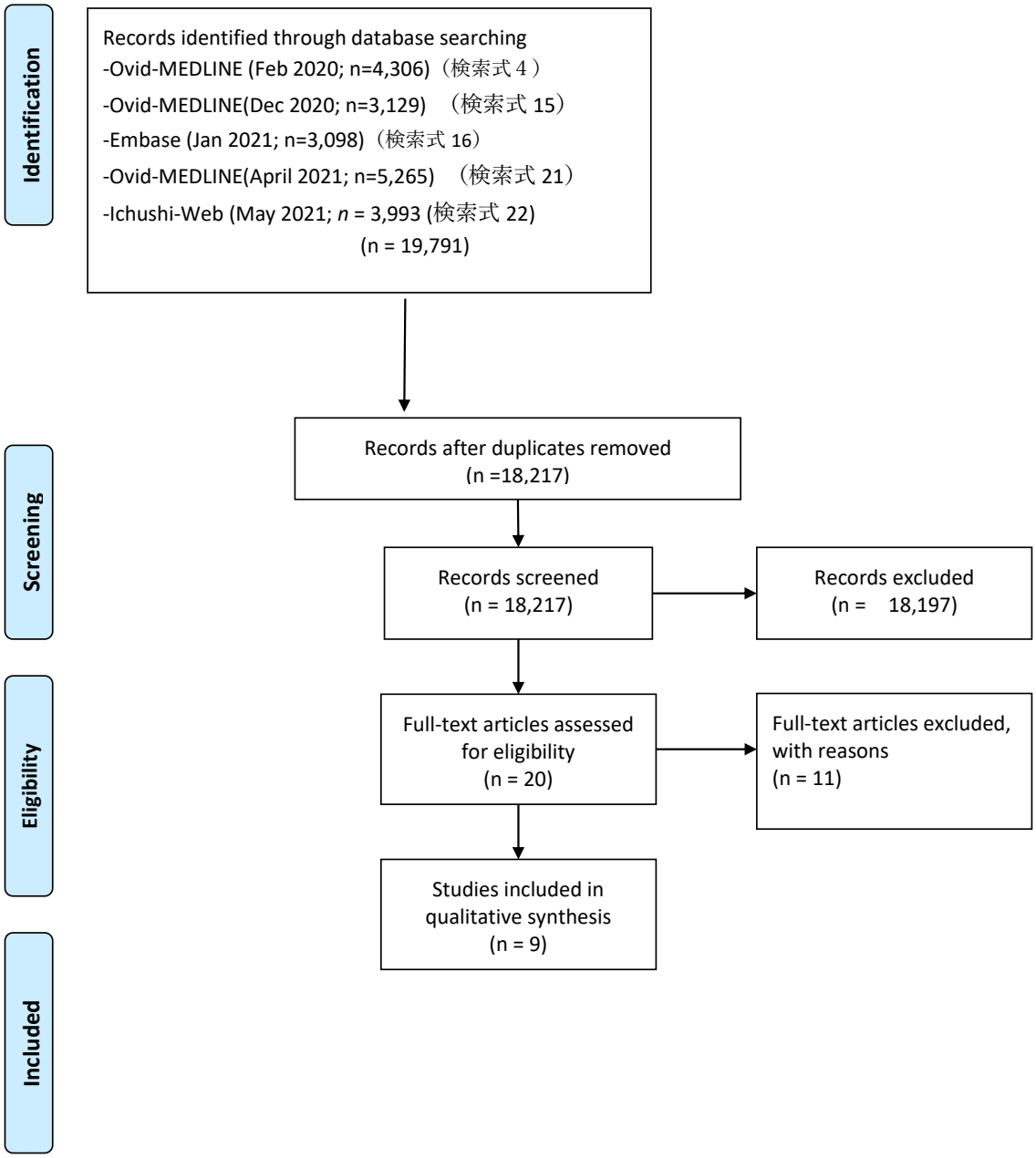
FD 図 5. CQ4_4. 不利益：精神的負担



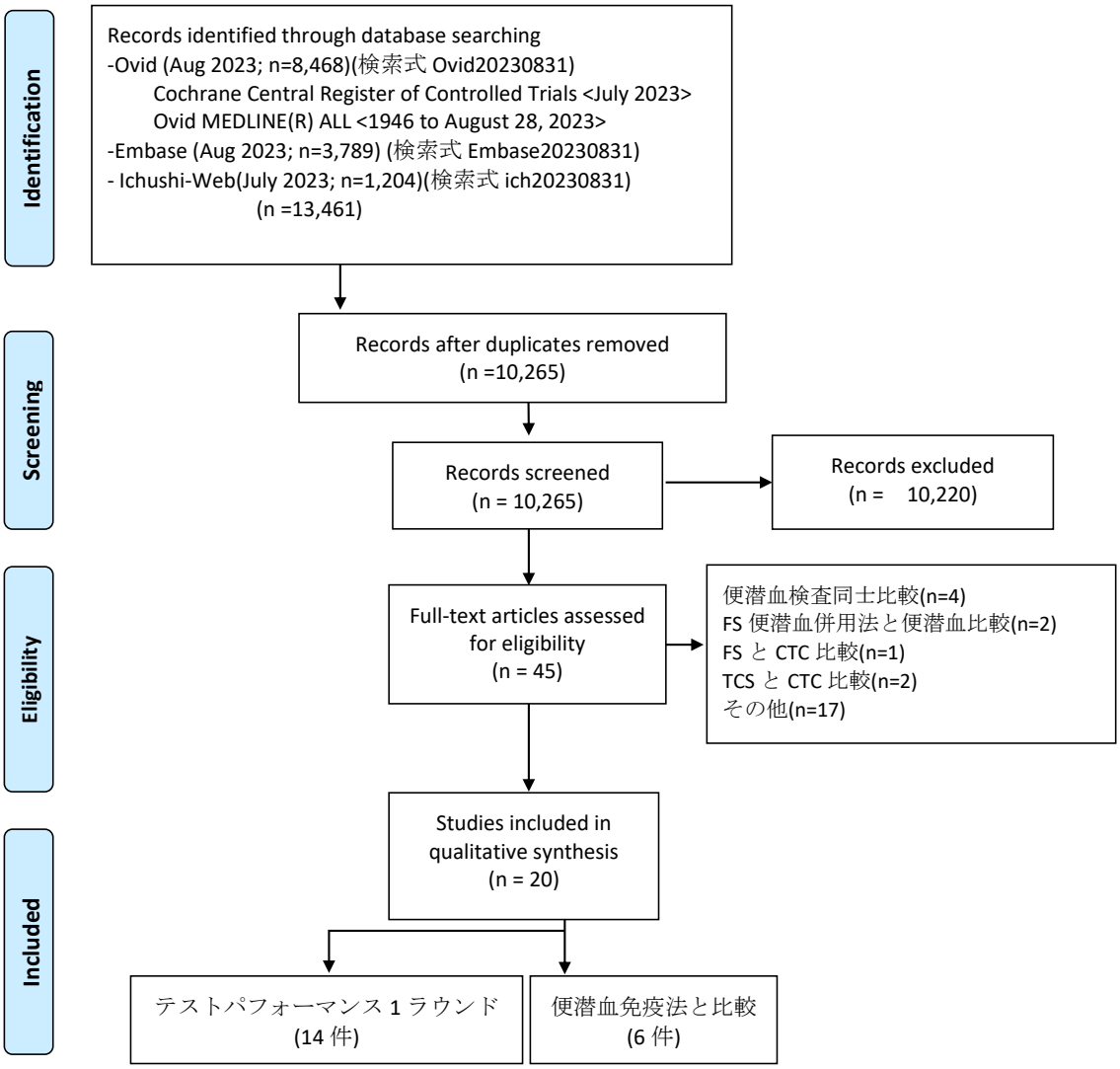
FD 図 6. CQ1_2. 有効性評価(観察研究)



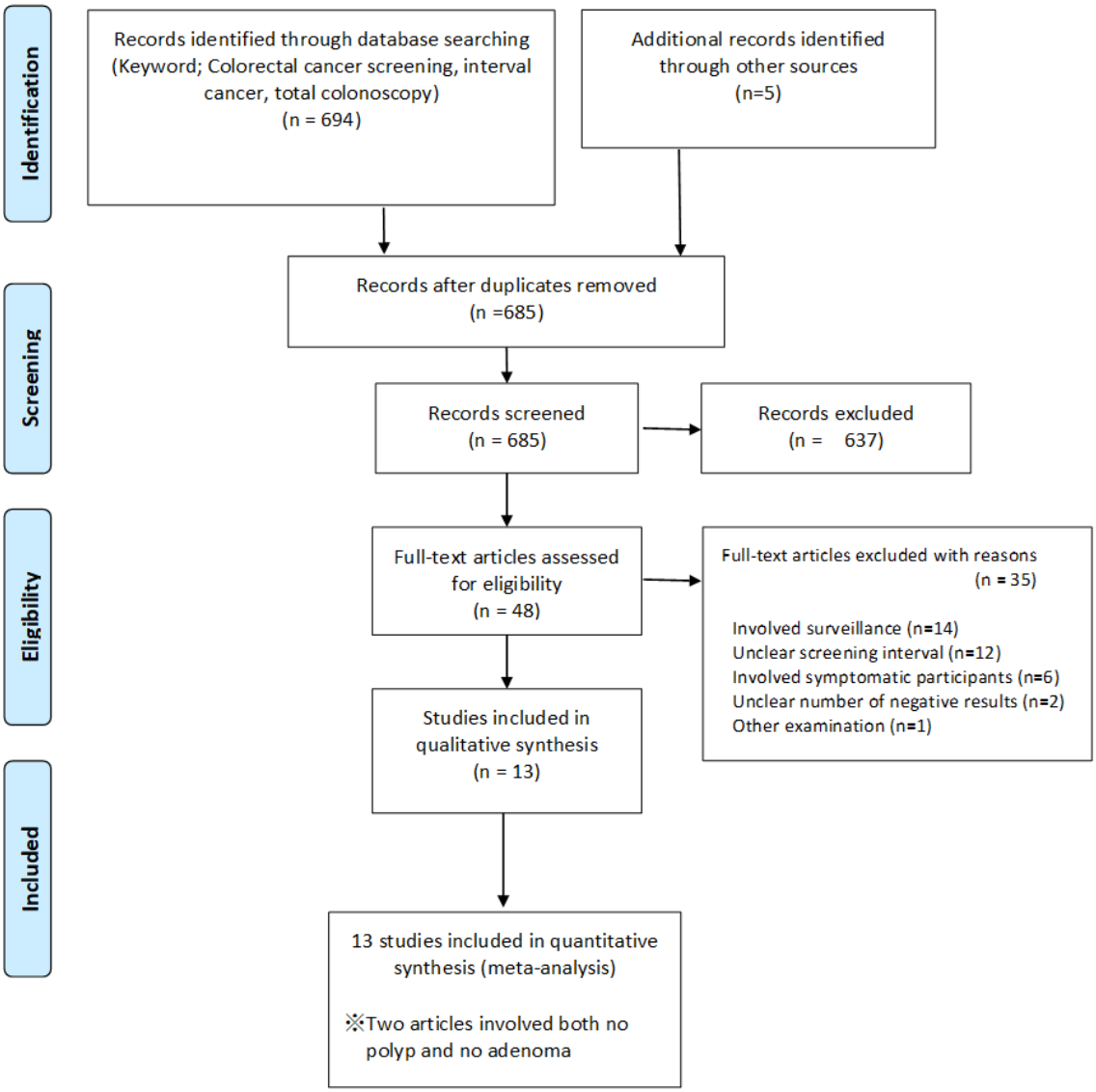
FD 図 7. CQ2. テスト精度



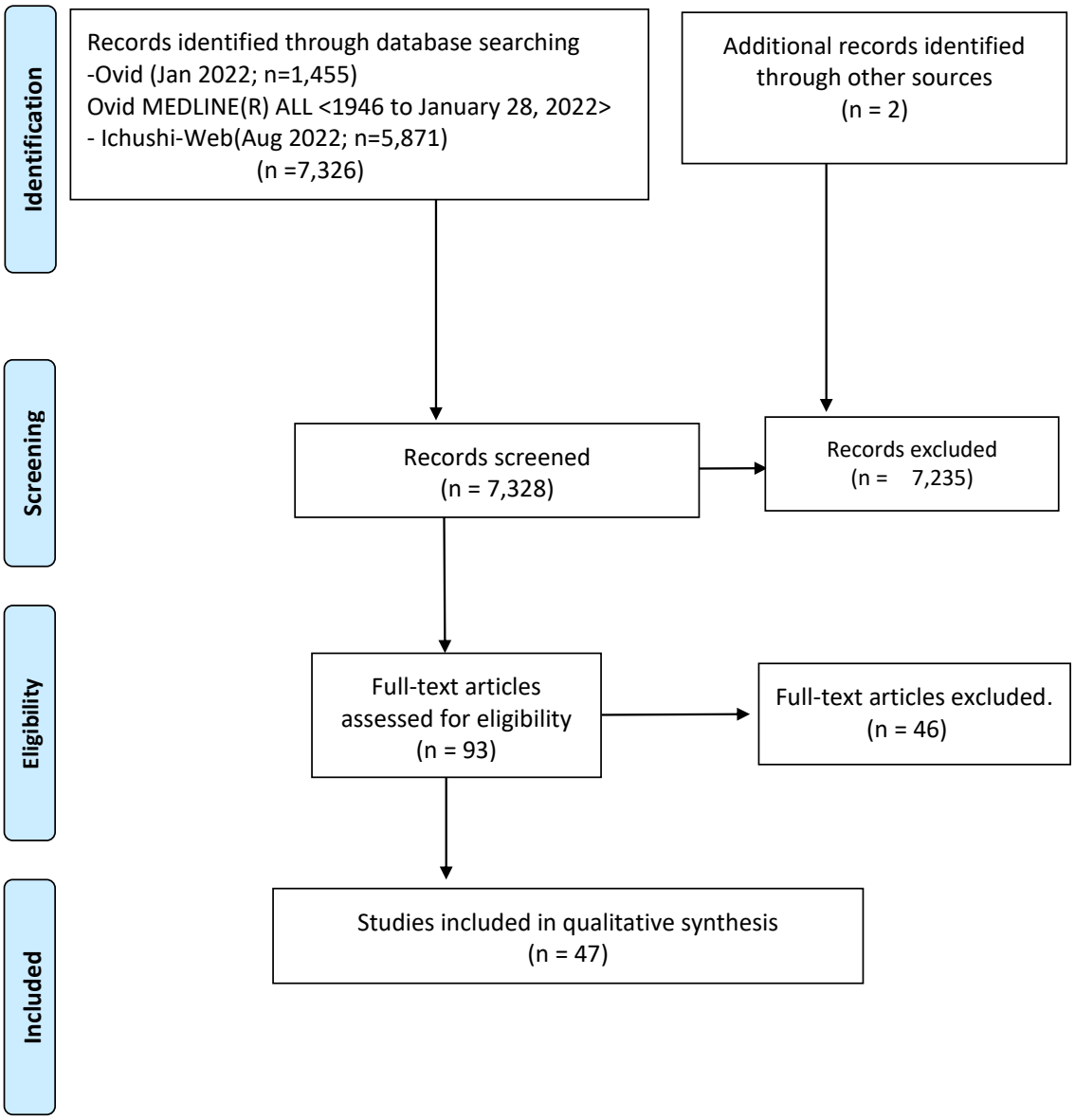
FD 図 8. CQ3. テストパフォーマンス



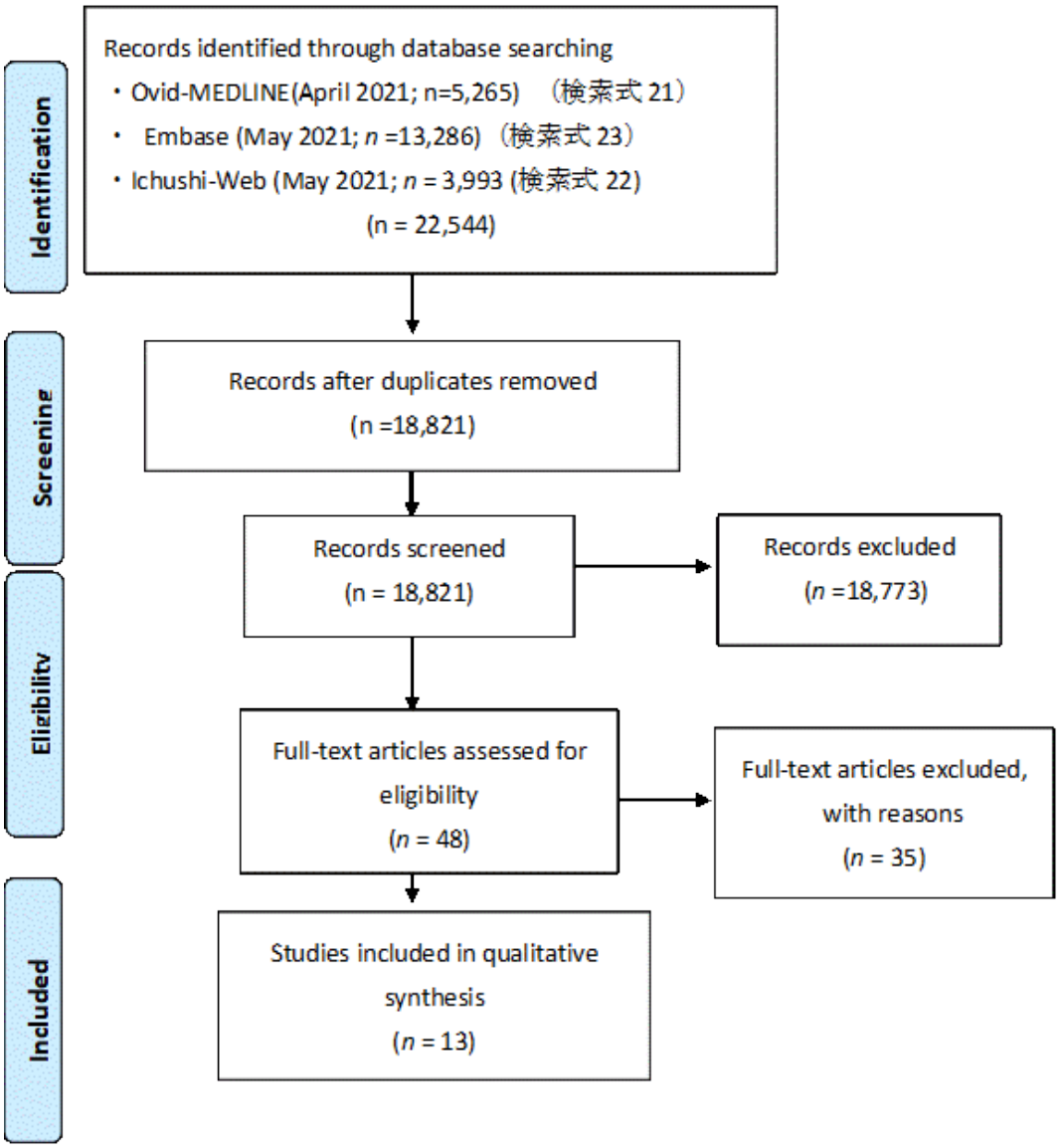
FD 図 9. CQ3_2. プログラム評価：中間期がん



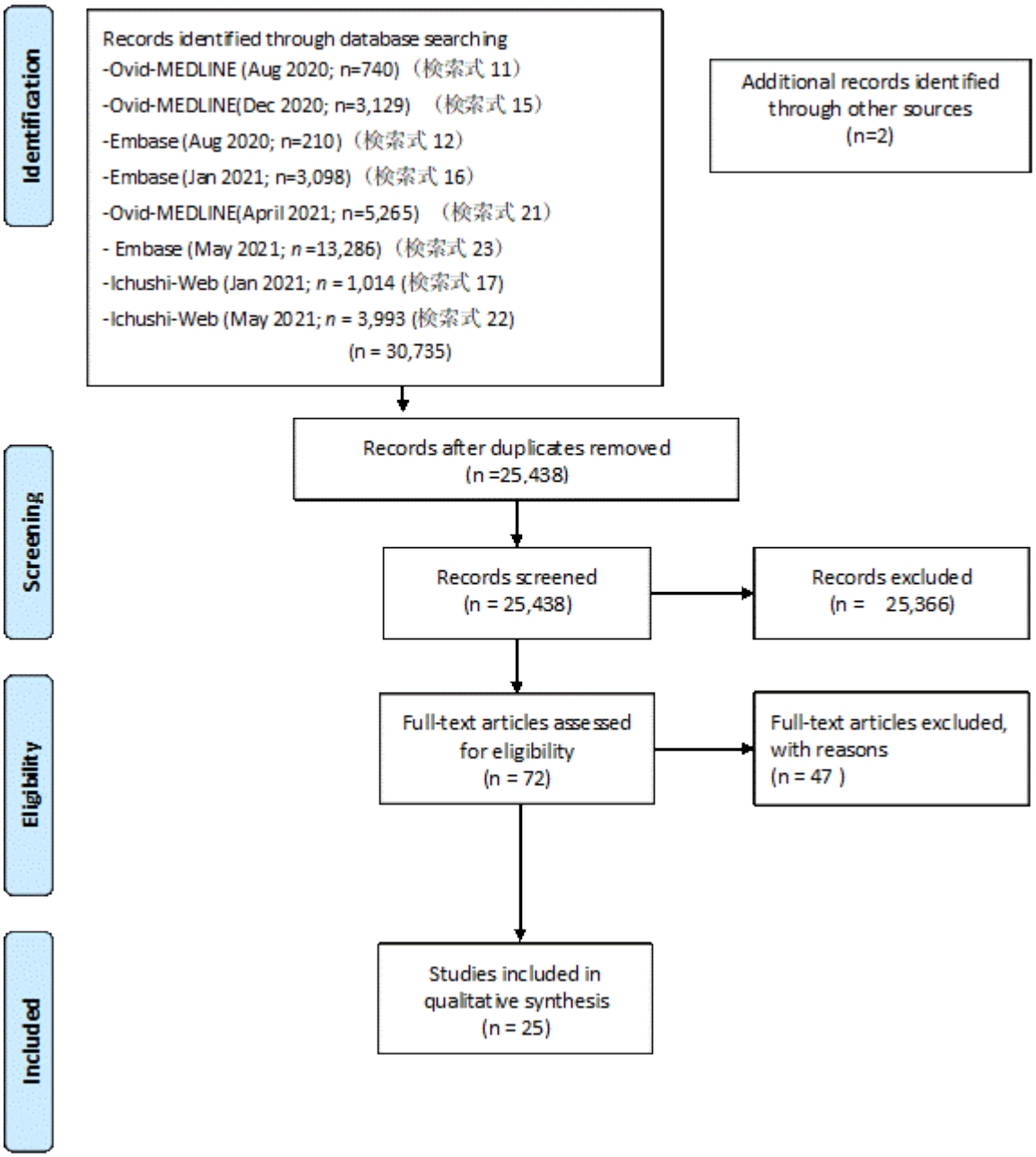
FD 図 10. CQ4_1. 不利益：前処置偶発症



FD 図 11. CQ4_2. 不利益：検査偶発症



FD 図 12. CQ4_3. 不利益：精神的負担



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2022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」班および 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　救急総合内科学　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　検診研究部　室長

片山 貴文　　(医療技術評価)
兵庫県立大学　看護学部　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

利益相反
　各委員は申告すべき利益相反はない

エビデンスレポート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」班および 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」班に基づく。

謝辞(敬称略)
以下の方々には、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。

【文献検索】
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