

大腸がん検診ガイドライン更新版ドラフト 公開フォーラム 議事概要

日時：令和5年1月17日（火） 14:00～16:15

場所：オンライン会議

パネリスト（順不同・敬称略）：

中山 富雄	国立がん研究センター
濱島 ちさと	帝京大学
細野 覚代	国立がん研究センター
斎藤 博	青森県立中央病院

1. 挨拶

中山

大腸がん検診ガイドラインは2005年に第1号が作成されたが、当時は科学的根拠となる研究は少なく、不利益についての報告もほとんどなかった。唯一、死亡率減少効果がRCTで示されていたのが便潜血化学法だったが、それも既に免疫法に切り替わってきていて、その免疫法の証拠も観察研究が少しだけという状況だった。

今回のガイドラインの更新にあたっては大腸内視鏡検査に関するものが関心を持たれるところだが、RCTによる結果がほとんど出ていない状況なので、非常に苦心して評価が行われている。本日は先週公開されたドラフトの概要とエビデンスについてご説明したい。事前に質問もいただいているが、フォーラム中においてもご質問をどんどんお寄せいただきたい。

2. 有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン更新版の要旨について

中山

まず国立がん研究センターがん対策研究所の細野先生から有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン更新版の概要についてご説明いただきたい。

細野

ガイドライン作成のために、エビデンスレポート作成のための文献レビュー委員会とガイドライン作成委員会が独立して活動しており、私たちガイドライン事務局は2つの委員会の補助をしている。文献レビュー委員会は各種の専門家から構成されており、科学的根拠に基づいてエビデンスレポートを作成する。そして多様な立場の代表から成るガイドライン作成委員会がそれに対して評価を行い、推奨グレードを決定する。

2005年版以降集積されてきたエビデンスに基づいて、更新版では便潜血検査免疫法と全大腸内視鏡検査について検討を行うこととなり、ガイドライン作成委員会では計7回の会議において評価の検討、運用上の問題等が話し合われた。

総括された評価は、免疫法については実施上の課題の議論に時間がかかったが、推奨グレードはA。RCTが実施されておらず、代替指標による評価を行った。全大腸内視鏡検査の推奨グレードはC。死亡率減少効果はあると思われるが、証拠の信頼性は低く、不利益は中等度以上として、対策型検診では実施を推奨しないという結論に至った。

(議論及び総括の詳細については公開資料参照)

3. 大腸がん検診エビデンスレポート 2022 年度簡略版について

中山

次に、大腸がん検診エビデンスレポート2022年度簡略版について、帝京大学の濱島先生からご説明をいただきたい。

濱島

今回の評価においては代替指標アプローチという、RCT の結論を待つ前にさまざまな研究と証拠を積み重ねていて、推定に基づく評価を導き出す新しい手法を取っている。それには、従来の有効性が認められている RCT の評価が前提となるので、免疫法(FIT)は便潜血化学法を、全大腸内視鏡(TCS)はシグモイドスコープを基にして評価を進めた。

FIT については化学法とさまざまな比較を行った結果、陽性者が化学法より増える傾向があるので内視鏡の必要性も増えるという不利益はあるが、化学法とほぼ同等の死亡率減少効果があると判断した。

TCS については、基準としているシグモイドスコープと比較すると、参加率が低いため、大腸がん、advanced neoplasia の検出率はほぼ同等に留まる。また FIT と比べると、advanced neoplasia については TCS の検出率のほうが高かったが、大腸がんに限定すると統計学的な有意差はなかった。ただ特筆すべきこととして、TCS では中間期がんの発生確率は極めて低い。以上の結論として、代替指標による評価では TCS の確実な有効性は見られなかった。

観察研究による評価については、診療と検診の識別がつきづらいため、検診としての死亡率減少効果の信頼性は低い。TCS の RCT も現在世界で 5 つ進行中なので、こちらの最終報告を待ちたい。

これらの結果により、FIT は死亡率減少効果を示す科学的な根拠があり、不利益については化学法より少し多いが、証拠の信頼性は中等度。TCS は証拠の信頼性は低く、不利益は免疫法よりも大きく中等度以上と結論づけた。(手法・数値の詳細については公開資料参照)

【ディスカッション】

中山

資料の最初にある advanced neoplasia, advanced adenoma について少しわかりにくいので補足を願いたい。

濱島

大腸がんにおいては死亡、浸潤がんという標準的な指標の他に、前がん病変(advanced adenoma)を見つけるという目標がある。この段階で取りきれれば大腸がんが減り、死亡も減るだろうとい

うことで、浸潤がんと advanced adenoma を合わせた概念として advanced neoplasia という概念を形成し、これを評価指標として用いている。

中山

子宮頸がんの CIN3+ の概念と同じものか。

濱島

そうです。CIN も前がん病変。

中山

臨床的にポリープ切除というのは advanced adenoma の切除なのか、non-advanced adenoma の切除なのか。

濱島

日本ではきちんと advanced adenoma を切除しているが、国によっては non-advanced adenoma も切除対象となっていることはある。ただ診断技術の進歩によって、切除を advanced adenoma に限定する方向には向かっている。

中山

これまで欧米で実施されたがん検診の有効性評価研究比べて、どうしてこんなに受診率（応諾率）が低いのだろうか。

濱島

それぞれのモダリティについて応諾できないためではないか。

中山

便潜血検査も低い、シグモイドスコープや TCS が 30% と信じられないくらい低い。この背景には何があるのか。

濱島

理由ははっきりとはわからないが、大腸がんについては検診の選択肢が増えていることも関係しているのではないかと。

中山

内視鏡検診では下剤服用や前処置が必須となるが、そのために敬遠されているのかと想像はできる。

濱島

イングランドでも一旦導入したものの、実施が難しい検査だということで中止されていることから、下剤をかけて検査する大変さへの拒否感が大きいかもしれない。

中山

イングランドではシグモイドスコープをやめて、結局便潜血となったのか。

濱島

従来の化学法の精度を補う意味でシグモイドスコープを導入したが、化学法から免疫法への移行となり、シグモイドスコープは成果が出ていないと判断されて中止に至った。

中山

当初は日本だけが免疫法をやっている感じだったが、いまは世界的にもう免疫法に切り替わってしまったのか。

濱島

欧米では化学法が一般的だったが、加水や高感度法などの検討により改善が試みられた化学法よりも免疫法のほうが優れていることが確認されて、現在ほとんどすべての先進国では免疫法に切り替わっている。

中山

便潜血は精度が低いイメージがあるかもしれないが、そんなことはないという話。

濱島

免疫法はカットオフ値に左右されるが、決して精度が低いわけではない。

斎藤

Advanced adenoma だけが切除対象ではなく、全部取る場合が多い。罹患率が下がったのは advanced adenoma だけを取った効果ではなく、non-advanced も含めて adenoma を切除した結果と理解すべき。

また内視鏡は、日本以外のほとんどの RCT では同意取得前にランダム化しているため、応諾率が低い。あと化学法の加水による改良については、加水によって感度は上がっても特異度は著明に低下したので使われなくなったというのが事実。

濱島

今回行ったテストパフォーマンス RCT については、プログラムとして使うかどうかを評価の対象にしているので、割付前にインフォームドコンセントをやるかどうか、参加率については議論のあるところだが、今回評価の対象とはしていない。

斎藤

応諾率も含めた発見率を見ていることにはなっている。

中山

ガイドライン作成委員会では、内視鏡と便潜血の結果は同等程度なのではないかという議論はなかったのか。

細野

そのような指摘もあったが、同等かどうかということがアウトカムではなく、発見率に有意差がないということがテストパフォーマンス RCT の評価であり、有意差がないから同等とは言い切れないという結論になった。

中山

いまスペインで行われている非劣性試験のような、これとこれは差がなく同等であることを示すための試験でもあれば FIT と TCS は同等だと証明されたのかもしれない。

濱島

今回のテストパフォーマンス RCT は実施状況がバラバラで、個別の研究では異質性もあり、TCS の有効性が確実にあるとは言えない。ただ今回の推測はノルディックスタディの中間報告ともある程度一致しており、TCS の RCT の結果を予測できる部分があるかと思う。

4. パブリックコメントへの回答

中山

東北医科薬科大学・佐川先生から「中間期がんと偽陰性の整理についてはどうなっているのか」というご意見が来ている。

濱島

中間期がんについては一部修正すべく検討中。すべてが見逃しという偽陰性や不利益の指標ではなく、新たに出てくるがんという位置づけとも考えられるので、臨床的なプログラムの指標として別途記載したい。

中山

偽陰性という言葉だと、検診時に指摘できるはずができなかったということになる。

濱島

偽陰性という言葉は同時法による感度の出し方において一般的には使われているので、それとは別の指標として位置づけたほうがいい。

中山

検診を受けた人だけに限定する per-protocol 解析と、割りつけられたすべての人を対象とする ITT 解析の 2 つの手法があるが、これについては ITT 解析を採用すべきということか。

濱島

RCT では割付原理の法則が原則となっているので、per-protocol 解析ではコホート研究の解析となってしまうので望ましくない。ただ ITT 解析も現実とのずれが多々出てくるという問題があるため、最近の RCT では per-protocol 解析の結果も併記して出すところが多くなっている。

中山

今回の内視鏡検診の評価においても per-protocol 解析の結果では有望な値も出ているが、それだけでは推奨を決められないからもう少しエビデンスが必要ということか。

濱島

期待できそうではあるが、やはり最終的な結果は RCT の最終結果を待つことになる。

中山

徳島県総合検診センターから「カットオフ値として何が望ましいのか」というご質問が来ている。

濱島

カットオフ値については統一して提供している国もあるが、日本では決められていない。消化器がん検診学会の調査では 20～30 が一般的に使われているが、この数値が海外の値ともほぼ一致することを考えると妥当な値ではないか。たださらなる検討も必要。

中山

カットオフ値についてはなかなか唯一というのを決めきれない。

濱島

デバイスがたくさんあり、しかもデバイスとカットオフの組み合わせもあるので、1 つに決めきれない。今回はヘモグロビン量で層別化して提示している。

中山

今日は年齢についての詳しい説明はなかったが、年齢や検診間隔についてはどういう議論になっていたのか。

細野

今回、開始年齢については化学法の RCT の対象年齢、大腸がんの NNS、大腸がんの年齢階級別の罹患率と死亡率、アメリカのデータの 4 つを証拠として検討したが、議論百出で大変時間がかかった。終了年齢については、主に年齢階級別の偶発症の発生率や健康寿命という視点で検討し、こちらは比較的スムーズに結論が出た。検診間隔については 1 年間隔でも 2 年間隔でも有意差がなかったので、どちらでも可能という結論になった。

中山

精密検査偶発症のデータでは 74 歳までと 75 歳以上で数値はほぼ同じだが、これはどう考えたらいいのか。

細野

このデータは消化器内科の専門医のいる病院でのデータなのでほとんど差がないが、一般の病院では 75 歳以上では偶発症の発生率は高いだろうという判断がされた。

中山

では専門病院に行けば 75 歳以上でも安全に受けられるということなのか。

細野

そういうわけではない。

中山

安全に受けられそうな高齢の方なら専門病院でもそれほど差はないのではないかと。

細野

それも十分あると思う。

中山

ご質問で「偶発症においては検診だけでなく、治療の結果の合併症率、死亡率も重要ではないか」というのが来ている。これは年齢のことだと思うが、データはあるか。

細野

消化器がん検診学会にあったと思うので調べてみる。

中山

松田一夫先生から「日本では現在 20～30 未満のカットオフ値が多く用いられているが、日本においては 2 日法かつ逐年検診が行われているので、カットオフ値はもっと高くしてもいいのではないかと」というご意見をいただいている。海外と比べるとかなり濃密なので今後変更も考えていかないといけないというお話かと思う。

濱島

カットオフ値についてはデバイスが多様なため一律比較はできないのが現状。まずはその調査を始めるのが第一歩だが、男女・年齢に応じたカットオフ値を決めるべきという意見もあるし、医療資源としての内視鏡を効率良く使うためのカットオフ値についても検討する余地がある。同様に検診間隔についても検討していく必要がある。

中山

自治体の方々にとっては難しいところかとも思うが、隔年実施や 1 回法というのもエビデンスとして出て

きているので、そういう理解もしていただければと思う。

あと斎藤洋子先生から「郵送法についてはどうか」という質問が来ている。

濱島

海外ではよく行われている方法なので検討の余地はあると思うが、今回は評価していない。ご指摘いただいたのでエビデンスレポートに追加して検討することも議論したい。

細野

ガイドラインでも検討はしたが、研究数も少なく、郵送中の温度変化による便中のヘモグロビンの失活が起きやすいというデータもあったので勧められないという結論になった。これは既に指針で書かれているので記載しなかったが、必要なら記載内容を考えたい。

中山

あと「アーカイブを残してもらいたい」というご意見をいただいている。今回のフォーラムは、本日お申込みの方のみに後日 You Tube で限定公開する予定だが、編集作業が必要なのもう少しお待ちいただきたい。

また年齢上限についての質問も来ているが、そちらについてはどうか。

細野

74 歳の終了年齢が望ましいとしてすでにまとめている。

中山

ガイドラインに推奨年齢の記載はするが、国の指針を決めるのはこの場ではなく、がん検診の在り方検討委員会なので、ここで保証することはできない。そもそも精密検査受診率については 10 年以上前から 74 歳までをプロセス指標として扱うということになっているので、そのところをご理解いただきたい。

本日いただいたパブリックコメントにはお返事させていただいたが、今後のご意見、ご質問についてはホームページにご記入いただきたい。それを基に修正、加筆させていただきたい。本日はありがとうございます。

以上