

# Cancer Statistics Digest

## Comparison of Laryngeal Cancer Mortality in Five Countries: France, Italy, Japan, UK and USA from the WHO Mortality Database (1960-2000)

Laryngeal cancer mortality age-standardized rates (ASRs), using 1985 Japanese standard population, are shown for Japan, USA, UK, France and Italy (Fig. 1). In all of the countries, males have higher ASRs compared with females. For males, ASRs have been decreasing since 1970s in Japan and France. ASRs in the other countries have been gradually decreasing in recent years. For females in Japan, ASRs drastically decreased until 1990 and since then have been slightly decreasing. In Italy, a mild decreasing trend is observed after the middle of the 1980s. In the USA, ASRs increase until 1980. The others remained roughly flat for four decades.

Mortality trends in males are shown by age group according to year of death (Fig. 2). In Japan, the USA and the UK, decreasing trends are observed among age groups under 70 years old. In France and Italy, mortality rates are higher than in the other three countries for all age groups and there are decreasing trends after passing peaks between 1970 and 1980. Japan has the greatest difference in mortality rates between the 40-44 and 85+ age groups, while France and Italy have only a small difference between those age groups. Mortality trends in females are shown by age group according to year of death (Fig. 3). In Japan, mortality rates have been decreasing for all age groups. There is no obvious trend in the other countries.

Mortality trends in males are shown by age group according to year of birth (Fig. 4). In Japan, mortality rates decreased from the birth cohort born in 1900 onwards. In the USA, a mild decreasing trend is observed from the birth cohort born 1920. In the UK, mortality rates have been decreasing with the birth cohort born before 1920. After the birth cohort born in 1920, however, a decreasing trend is not observed. In France and Italy, mortality rates in the 40-64 age groups exhibit a peak with the birth cohort born around 1930. Mortality trends in females are shown by age group according to year of birth (Fig. 5). Decreasing trends are observed from the birth cohort born in 1900 in all of the countries except the USA. In the USA, as well as for the 40-64 age group for males in France and Italy, there is a peak in mortality rates with the birth cohort born around 1930.

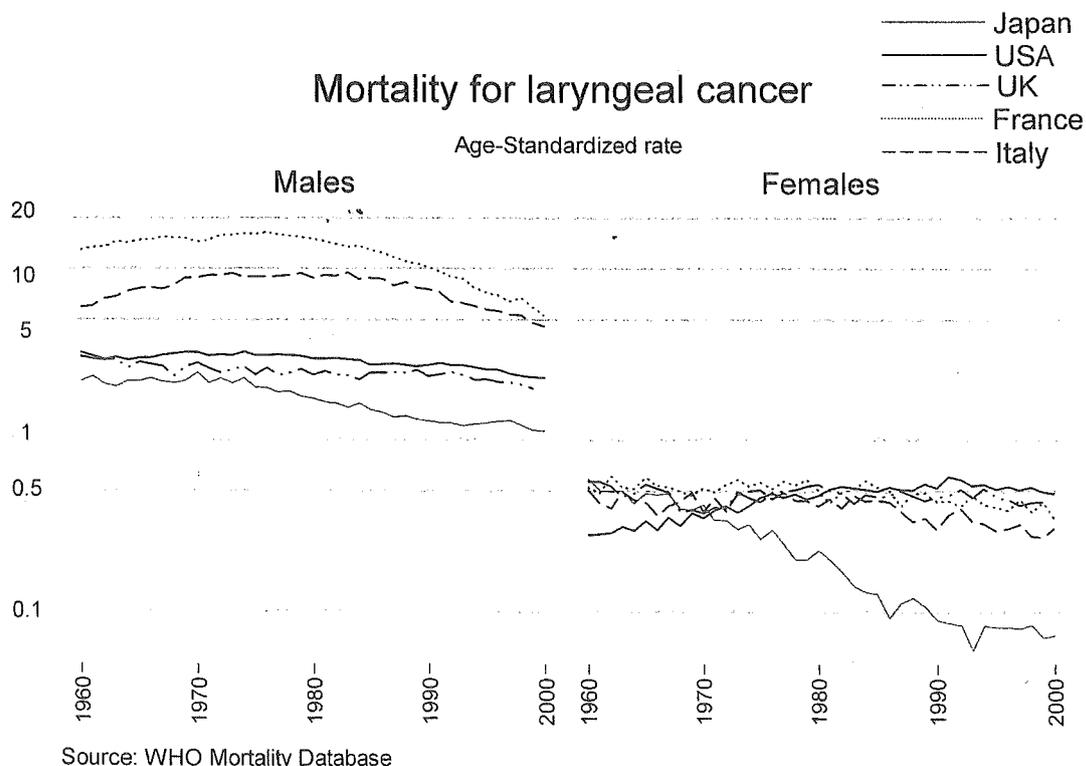
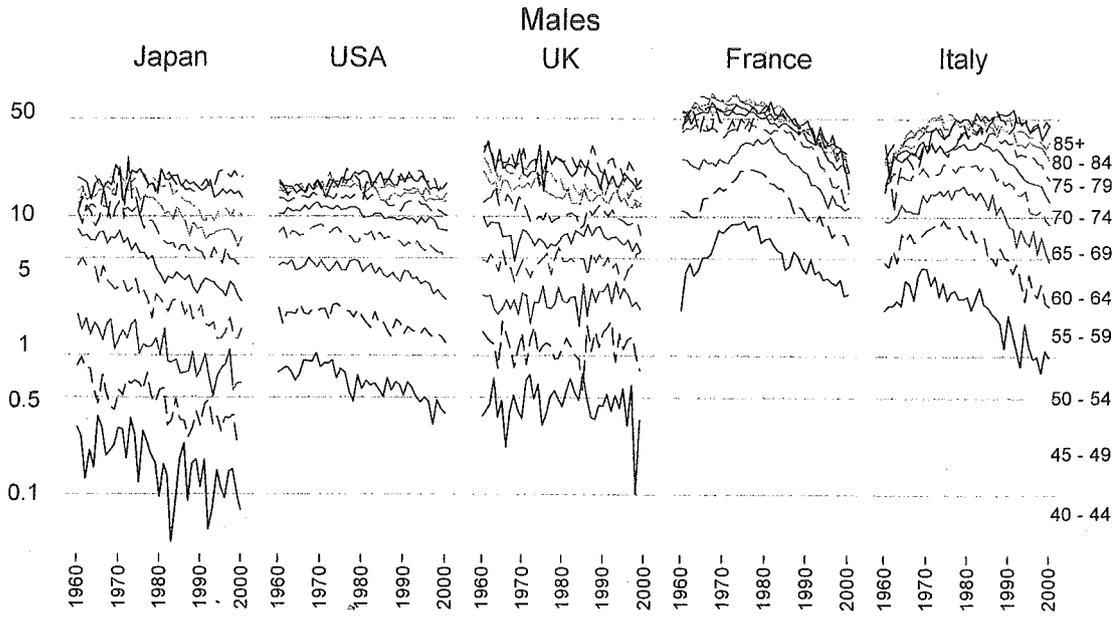


Figure 1. ASRs for laryngeal cancer for males and females: age-standardized with 1985 Japanese standard population, rates per 100 000.

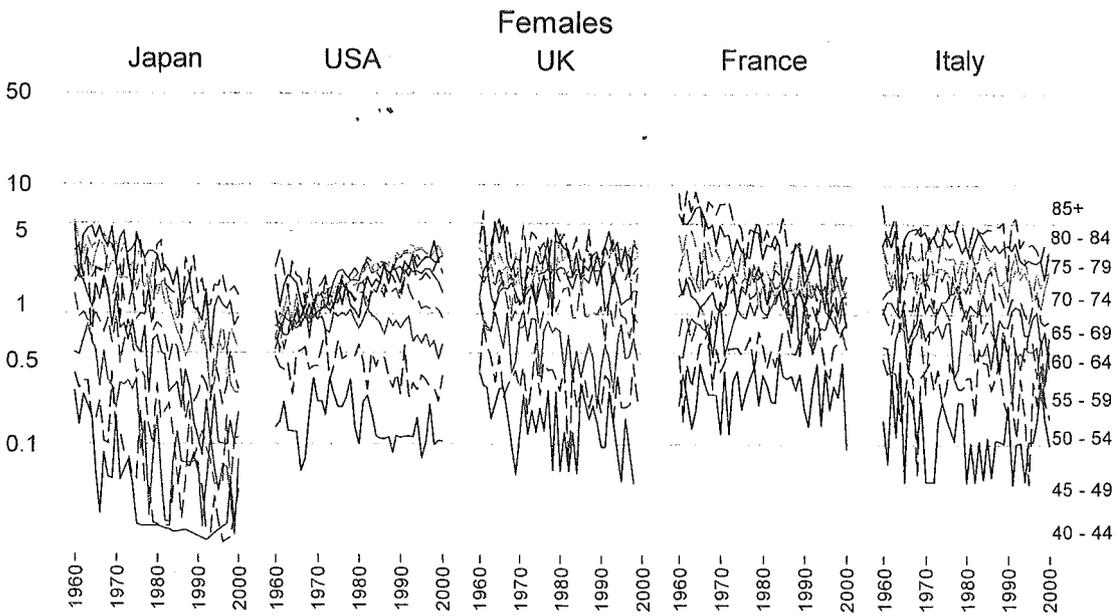
### Mortality for laryngeal cancer by age group, year of death



Source: WHO Mortality Database

Figure 2. Age-specific rates over 40 years of age by year of death for laryngeal cancer in five countries, males, rates per 100 000.

### Mortality for laryngeal cancer by age group, year of death



Source: WHO Mortality Database

Figure 3. Age-specific rates over 40 years of age by year of death for laryngeal cancer in five countries, females, rates per 100 000.

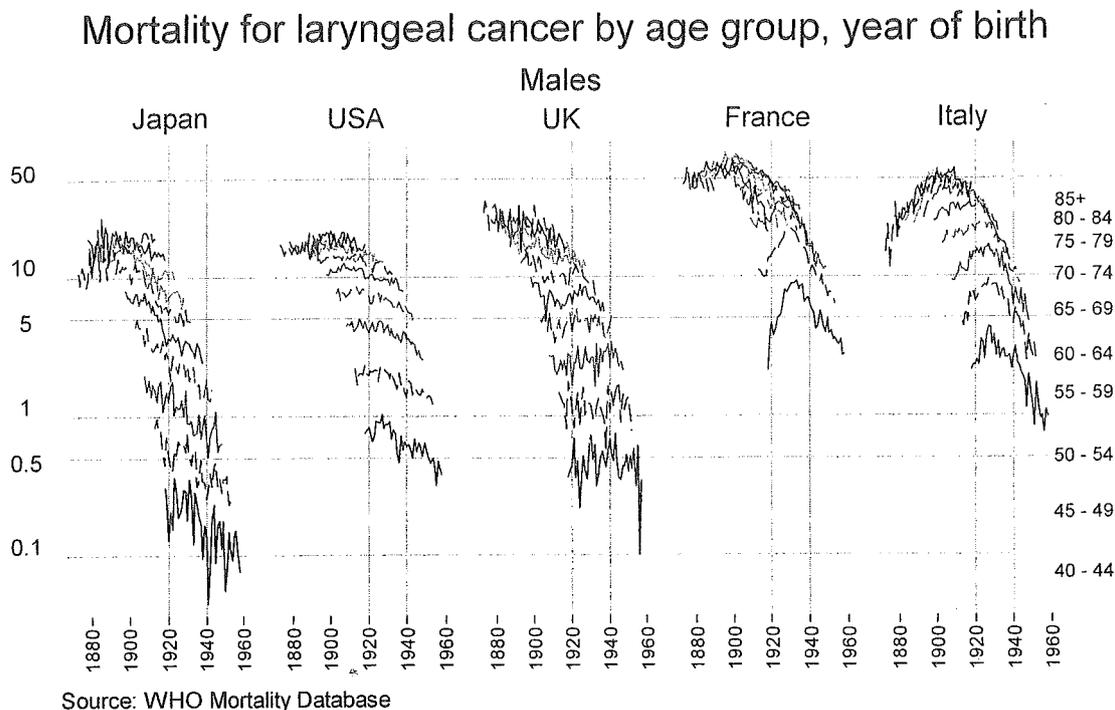


Figure 4. Age-specific rates over 40 years of age by birth cohort for laryngeal cancer in five countries, males, rates per 100 000.

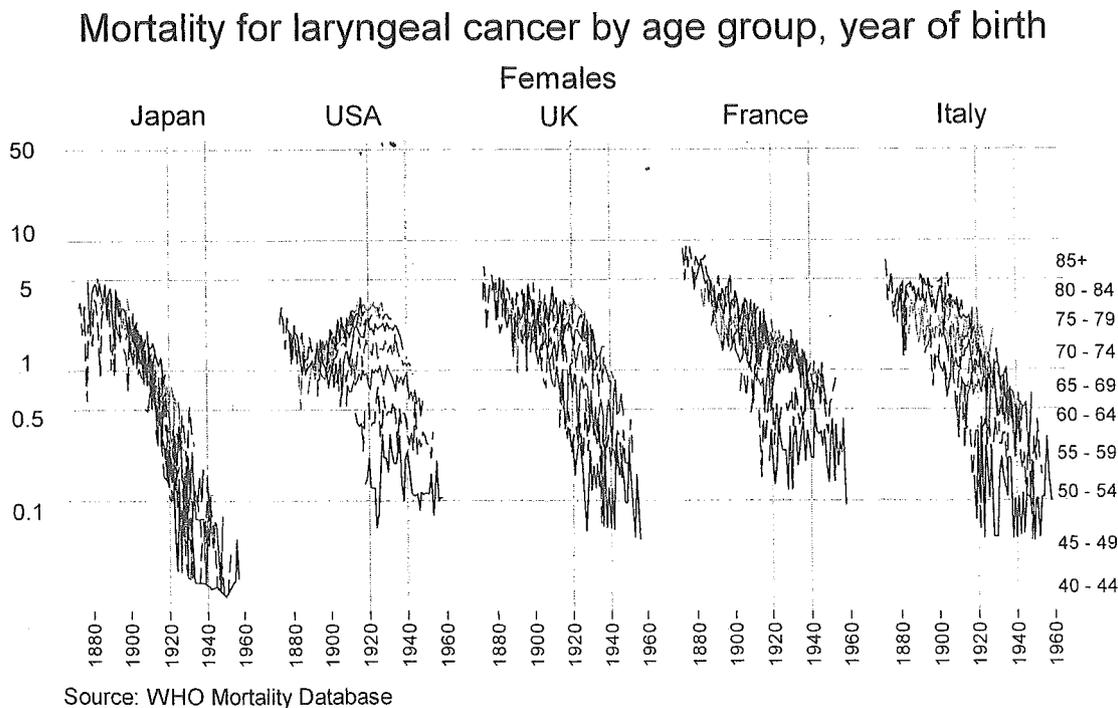


Figure 5. Age-specific rates over 40 years of age by birth cohort for laryngeal cancer in five countries, females, rates per 100 000.

Note: Original data is downloaded from WHO Mortality Database (version as of August, 2004). The data was then tabulated by I. Yoshimi with 161 (ICD-7,8,9), and C32 (ICD-10). Responsibility for this presentation and interpretation lies with the authors, not the WHO Mortality Database.

*H. Sano and C. Hamashima  
Statistics and Cancer Control Division  
Research Center for Cancer Prevention and Screening  
National Cancer Center  
Tokyo  
Japan  
doi:10.1093/jjco/hyi169*

## 有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順（普及版）

平成 15-16 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  
ガイドライン作成手順検討委員会  
祖父江友孝\*<sup>1</sup> 濱島ちさと\*<sup>1</sup> 齋藤 博\*<sup>2</sup> 中山 健夫\*<sup>3</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 32(6): 893-900, June, 2005]

### 1. ガイドライン作成の目的

がん検診によりがん死亡を減少させるためには、有効性の確立した検診を正しく実施する必要がある。

がん検診の有効性評価については、平成 10 年 3 月の厚生省老人保健推進費補助金 老人保健福祉に関する調査研究等事業「がん検診の有効性評価に関する研究班」報告書(主任研究者 久道茂)<sup>1)</sup>をはじめとして、平成 11 年 3 月、平成 13 年 3 月と過去 3 回にわたる評価が行われている。これらの報告書の対象は、がん検診を公的施策として行う自治体であり、その判断材料を提供することであった。これらの報告書は厚生労働省のがん検診検討委員会による審査を経て、全国の市町村に配布され、老人保健事業によるがん検診に利用されている。

現在、大半の市区町村における老人保健事業では、平成 13 年 3 月に公表された平成 12 年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性評価」報告書(主任研究者 久道茂、以下、久道班報告書第 3 版)<sup>2)</sup>により有効と判定されたがん検診が行われている。しかし、一部の市区町村、職域、人間ドックなどでは、保留あるいは無効と判定されたがん検診を含め、多様な検診が行われている。

わが国において、これまで行われてきたがん検診の評価は、研究班を主体としていたため、必ずしも定期的な評価の見直しや更新が予定されていたわけではない。また、久道班報告書第 3 版)<sup>2)</sup>は USPSTF 第 2 版<sup>3)</sup>の手順を参考にし、評価判定が行われていたが、文献検索の方法、

系統的総括の過程や推奨ルールなどは明確化されておらず、ガイドラインとしての体裁は十分とはいえなかった。

諸外国では、公的な常設機関により様々なガイドラインの作成・更新が行われており、その詳細な手順も公表されている。また、2001 年には EC を中心として AGREE (Appraisal of Guideline for Research and Evaluation)<sup>4-6)</sup>が発足し、引き続き、GIN (Guidelines International Network)<sup>7)</sup>、COGS (Conference on Guideline Standardization)<sup>8)9)</sup>、GRADE (Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) Working Group<sup>10)</sup>により、臨床ガイドラインの標準化や推奨基準の見直しが提唱され、ガイドライン作成についての国際共同研究が進められるようになった。

今後、わが国においても、諸外国の動向を見据え、最新の知見に基づき、有効性評価の継続的な更新を行い、政策決定の基礎資料を提供する必要がある。そのため、本ガイドラインは、がん検診に関与するすべての人々へ、がん検診の有効性に関する情報の提供を目的としている。すなわち、がん検診の計画立案や実施マネジメントに関与する保健医療の行政職、医師、保健師、看護師などの保健医療職、事務担当者、さらに、がん検診の受診者を対象としている。このため、がん検診の提供を検討するすべての医療機関において活用されることを期待すると共に、がん検診受診者への適切な情報提供を目指すものである。

\*<sup>2</sup> 国立がんセンター・がん予防・検診研究センター 検診技術開発部

\*<sup>3</sup> 京都大学大学院医学研究・社会健康医学系専攻健康情報学分野

表 1 対策型検診と任意型検診の比較

検診方法	対策型検診	任意型検診
	Organized screening	Opportunistic screening
目的	集団の死亡率を下げる。	個人の死亡リスクを下げる。
検診方法	一定: 政府のがん対策担当部局が選ぶ。	様々: 個人あるいは個々の検診実施機関が選ぶ。
感度	最も感度の高い検診方法が選ばれないこともある。感度の目標値が設定され、監視される。	通常、最も感度の高い検査が選択される。感度は監視されない。
特異度	高い特異度を選ぶことが、不必要な精密検査による費用や有害事象を避けるために重視される。	特異度が高いことはあまり重要ではない。
受診間隔	一定: 適切な費用のもとで、集団の利益が最大化されるように設定される。	様々: がん死亡リスクから個人が最大限守られるように設定される。通常、組織化された検診よりも頻回となる。
検診対象者	一定: 特定された年齢範囲の全員	様々:
受診勧奨方法	対象者全員が勧奨される。	一定の方法はなし。
受診機会均等	受診機会が均等になるようにプログラムが計画される。	望ましい。
利益	限られた資源の中で、集団にとって最大化される。	個人にとって最大化される。
不利益	限られた資源の中で、集団にとって最小化される。	最小化は必ずしもされない。

Anne Miles et al, A Perspective from Countries Using Organized Screening Programs. Cancer 2004; 101(5 Suppl): 1201-13.

## 2. ガイドラインにおける基本的な考え方

がん検診による早期発見・早期治療による死亡率減少効果は、わが国の国民全体の健康状態の改善に大きな利益をもたらすものである。しかし、がん検診は診療とは異なり、健常者を対象としていることから、利益ばかりでなく、様々な不利益がある。このため、予防対策としてがん検診を行う場合には、利益と不利益のバランスを考慮し、意思決定を行わなければならない。個人の任意でがん検診を受診する場合も、同様に利益と不利益について考慮しなくてはならない。

その判断材料となるがん検診による死亡率減少効果を明らかにするため、最新の知見も含めた関連文献の系統的総括を行う。その結果に基づき、各検診方法の死亡率減少効果と不利益に関する科学的根拠を明確にし、わが国において集団及び個人を対象としたがん検診としての実施の可否について推奨として総括する。

集団を対象とする検診は公共的施策としておこなわれることから対策型検診 (Organized Screening)、個人を対象とした検診は任意型検診 (Opportunistic Screening) と定義する。これらの概念は、欧米における組織化された Organized Screening や、かかりつけ医主体の Opportunistic Screening とは、厳密な意味では相違する点があるが、がん検診を推進する上で意図するところはほぼ同一の概念と考えられる。両者の特性については、Miles らが指摘しているように、検診の目的や方法、利益・不利益の考え方が異なっている<sup>11)</sup> (表 1)。

集団を対象としたがん検診とは、集団の死亡率減少を目的として実施するものを示し、公共的な予防対策として行われる。このため、偶発症や受診者の負担などの不利益を最小とするのが基本条件となる。集団の死亡率減少を目的とすることから、検査方法として感度のみが優先されるのではなく、特異度もあわせて検討する必要がある。集団を対象とした対策型検診は、市町村が行う老人保健事業による集団検診・個別検診や職域の法定健診に付加して行われる検診が該当する。北欧や英国では、対象者名簿を有し、系統的な勧奨や追跡調査を行う、組織化されたがん検診 Organized Screening が行われている。しかし、わが国における対策型検診は必ずしも同義ではなく、市町村格差もあり、未整備の状況にある。

一方、個人を対象とした任意型検診とは、個人の任意により受診するがん検診を意味する Opportunistic Screening に相当する。任意型検診は、個人の死亡リスクの減少を目的としているが、対策型検診と同様に死亡率減少効果を示す根拠が必要である。利益が不利益を優先する機会が多いため、感度が高い検査法が選択されるが、不利益も無視することはできない。対象となる個人は通常の診療の範囲外となる健常者であり、具体的には、検診センターや医療機関などで行われている総合健診や人間ドックなどに含まれているがん検診が該当する。

## 3. ガイドライン作成の基本条件

検診の対象は、無症状の一般的な健常者である。高リスクな集団を対象とする場合には、その旨を明記する。

がん検診の有効性を評価するためには、適切な指標を設定する必要がある。がん検診の評価指標は、対象となるがんの死亡率である。発見率や生存率などの指標は、がん検診の有効性を直接示す指標とはならない。発見率は、対象集団のがんの罹患や滞在時間に影響を受ける。また、生存率は、検診固有のバイアスであるリードタイム・バイアスやレングス・バイアスの影響を排除できないためである。両者共に単独では有効性を示す指標にはならないが、検診精度など他の指標との組み合わせにより、間接的証拠の一部に用いられる場合もある。

本ガイドラインでは、がん検診の死亡率減少効果を直接示す直接的証拠と、検診の精度や生存率などの複数の研究を積み重ねることにより得られる間接的証拠の両者を、有効性評価に指標として採用している。ただし、間接的証拠は、単独ではなく、直接的証拠のある検診方法との比較検討が可能な場合のみ、採用する。

#### 4. ガイドラインの作成手順

##### 1) ガイドライン作成の概要

ガイドラインの作成にあたり、主としてUSPTSF第3版<sup>12)</sup>、米国CDC (U. S. Centers for Disease Control and Prevention) によるGuide to Community Preventive Services<sup>13)</sup>、英国イングランド・ウェールズにおけるNICE (National Institute for Clinical Excellence)<sup>14)</sup>、英国スコットランドのSIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)<sup>15)</sup>における臨床ガイドラインの作成手順及び臨床ガイドラインのチェック・リストであるAGREE instrument<sup>4-6)</sup>を参考にし、わが国のがん検診ガイドライン作成の基本となる手順をまとめた。

この作成手順を基本として、わが国におけるがん検診について定式化された方法により評価を行っていく予定である。

がん検診ガイドライン作成は、ガイドライン作成委員会編成に始まる。委員会のメンバーは、対象となるがん検診の専門家・実務担当者や、当該がんの診断・治療に従事する臨床医をはじめとする医療従事者、疫学者、医療経済学者など幅広い分野から選出される。ただし、ガイドライン作成の中心的な機能を担う常設機関が存在しない現段階では、その役割を本研究班が担う。検討対象となる文献の抄録チェックや個別研究の評価などガイドラインに関わる作業は、分担研究者、研究協力者が共同で行い、事務局にて統括する。

図1に示すように、がん検診ガイドラインの作成は、対象となるがん検診を選定し、そのAnalytic Frameworkに基づき、検討課題を明らかにする。評価のための文献収集を行い、抄録のチェックを経て、チェック・リ

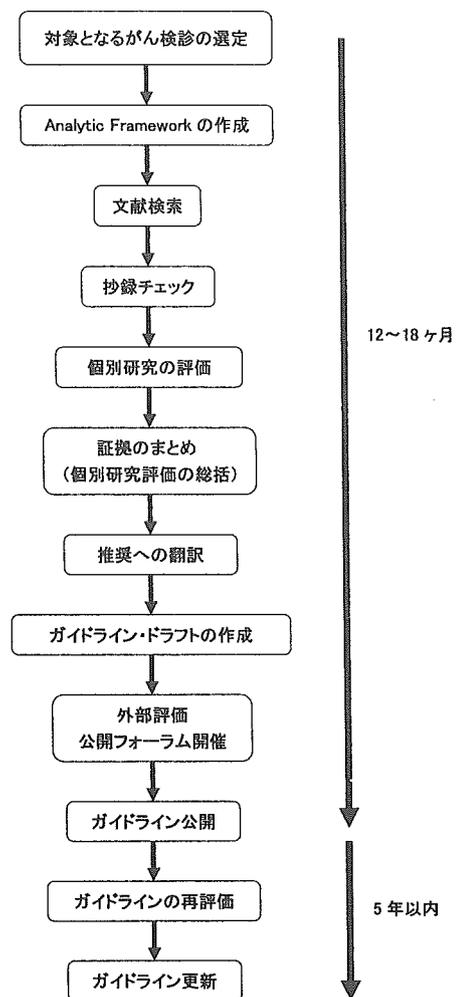


図1 ガイドライン作成過程

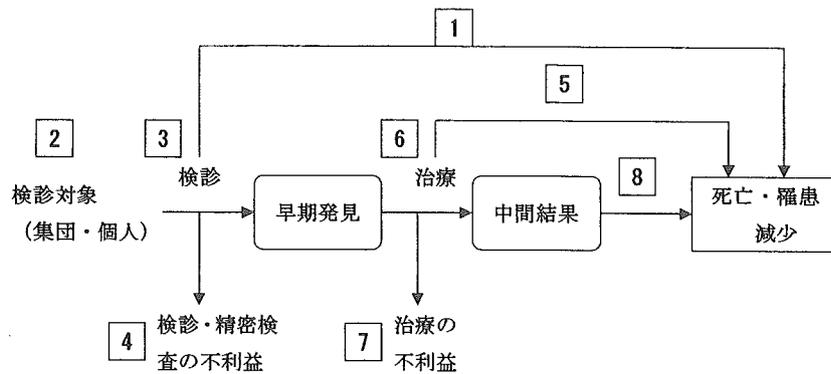
ストに従い、個別研究の評価を行う。個別研究は検診方法別にエビデンス・テーブルとして統括され、証拠のレベルと不利益に基づき、推奨が決定される。この時点でまとめられたガイドライン・ドラフトを、さらに外部評価や公開フォーラムにおいて検討した上で、追加・修正を行い、ガイドラインとして公開する。

公開されたガイドラインは、その理解度や普及度などについてアンケート調査で定期的にモニターする。調査結果を参考に、さらに新たな検診方法の評価を加え、ガイドラインが更新される。

対象となるガイドラインの作成開始から、公表までの期間は12~18か月を標準とする。また、対象となるがん検診のガイドラインの更新は5年以内を基準とし、各種がん検診における新たな検査方法も含めて、再検討する。

##### 2) Analytic Framework の設定

各がん検診のAnalytic Framework(図2, 以下, AF)を作成する。AFとは、単に検診の流れを整理したものではない。検査や治療の結果を評価するために、検診、精密検査、治療の段階において、各段階における評価指標(検診による中間結果)を明確にし、最終的な結果である



#### 各段階における検討課題

1. がん検診により、対象となるがんの死亡（あるいは罹患）を減少できるか
2. 対象集団における当該がんの罹患率（有病率）
3. 検診
  - 1) 精度（感度・特異度）はどの程度か。どのように算出されているか。他の検診方法と比較可能か。
  - 2) 発見がんの病期分布
4. 検診・精密検査の不利益
  - 1) 偽陰性・偽陽性
  - 2) 偶発症
  - 3) 過剰診断
  - 4) 受診者の負担
5. 適切な治療法が存在し、対象となるがんの死亡（あるいは罹患）を減少できるか
6. 適切な治療法が存在し、中間結果（進行がんなど）を減少できるか
  - 1) 治療効果の評価
  - 2) 検診発見がんと臨床がんとの生存率比較
7. 治療の不利益
  - 1) 偶発症
  - 2) 受診者の負担
8. 中間結果（進行がんなど）の減少が、対象となるがんの死亡（あるいは罹患）を減少につながるか

図2 がん検診の Analytic Framework と検討課題

死亡率減少効果にどのように結びついていくかという、一連の流れとしてまとめたものである。

AF は、USPSTF の概念をもとに<sup>15)</sup>、各がん検診の特性を踏まえ作成し、各段階における検討課題を明らかにする。図2はいずれのがん検診においても共通となりうる過程と課題を示している。一連の経過は、対象となるがん検診の方法やがんの自然史、治療方法が異なることから、検討対象決定時にモデルを再検討する。

直接的証拠とは、AF 1 に相当し、研究のエンドポイントを最終結果である生存・死亡とし、死亡率減少効果を評価した研究である。一方、間接的証拠とは、AF 2～8 に相当し、エンドポイントを発見がんなどの中間的結果に設定した研究や検査精度に関する研究が含まれる。これらは、個々の研究だけでは検討対象となるがん検診による死亡率減少効果を証明することが困難なことから、複数の研究の集積により死亡率減少効果が示唆されるものである。

死亡率減少効果を示す証拠として両者を採用するが、あくまでも直接的証拠が優先する。間接的証拠は、単独

ではなく、直接的証拠のある検診方法との比較検討が可能な場合にのみ、採用することを原則とする。すなわち、精度の優位性が認められる場合でも、比較対照となる検診方法が無作為化対照試験により死亡率減少効果が証明されている必要がある。比較対照となる検診方法の死亡率減少効果が、次善の方法である症例対照試験やコホート研究で証明された場合には、間接的証拠を採用する論拠とはならない。

#### 3) 文献検索と個別研究評価

がん検診による死亡率減少効果の判定には直接的、間接的証拠となりうる論文を対象とし、臨床上の診断や治療の効果に関する論文は対象外とした。検討となるがん検診について作成された AF をもとに、各段階にそった検討課題を設定し、その課題に対する回答を得ることができる文献を抽出する。

MEDLINE、医学中央雑誌を中心に1985年1月から検討時に至る関連文献を抽出する。さらに、EMBASE、CINHAL など他の検索エンジンも追加的に利用する。この他、関連学会誌などについては、必要に応じてハン

表 2 証拠のレベル

証拠レベル	主たる研究方法	内容
1++	無作為化比較対照試験 系統的総括	死亡率減少効果の有無を示す、質が高く、バイアスの小さい無作為化比較対照試験が行われている 死亡率減少効果の有無を示す、質の高いメタ・アナリシス等の系統的総括が行われている
1+	無作為化比較対照試験 系統的総括 AF 組み合わせ	死亡率減少効果の有無を示す、比較的質が高く、バイアスが小さい無作為化比較対照試験が行われている 死亡率減少効果の有無を示す、比較的質の高いメタ・アナリシス等の系統的総括が行われている Analytic Framework の重要な段階において無作為化比較対照試験が行われており、2++以上の症例対照研究・コホート研究が行われ、死亡率減少効果が示唆される
1-	無作為化比較対照試験 系統的総括	死亡率減少効果に関する質の低い、バイアスが大きい無作為化比較対照試験が行われている 死亡率減少効果に関するメタ・アナリシス等の系統的総括が行われているが質が低い
2++	症例対照研究/コホート	死亡率減少効果の有無を示す、質が高く、バイアスや交絡因子が小さい症例対照研究・コホート研究が行われている
2+	症例対照研究/コホート AF 組み合わせ	死亡率減少効果の有無を示す、中等度の質の、バイアスや交絡因子が小さい症例対照研究・コホート研究が行われている 死亡率減少効果の有無を示す直接的な証拠はないが、Analytic Framework の重要な段階において無作為化比較対照試験が行われており、一連の研究の組み合わせにより死亡率減少効果が示唆される
2-	症例対照研究/コホート AF 組み合わせ	死亡率減少効果に関する、質が低く、バイアスや交絡因子が大きい症例対照研究・コホート研究が行われている 死亡率減少効果の有無を示す直接的な証拠はないが、Analytic Framework を構成する複数の研究がある
3	その他の研究	横断的な研究、発見率の報告、症例報告など、散発的な報告のみで Analytic Framework を構成する評価が不可能である
4	専門家の意見	専門家の意見

AF: Analytic Framework

ドサーチを行う。

収集された文献の抄録をチェックし、フルレビューの対象文献を抽出する。それらの文献を、研究方法別のチェック・リストに従い、個別研究として評価する。採用された文献は、チェック・リストから得られる項目や要約をもとに、各検診方法別にエビデンス・テーブルをまとめる。エビデンス・テーブルに基づき、各検診方法別に、検査の概要と共に、死亡率減少効果を示す直接的証拠と間接的証拠を整理する。

#### 4) 証拠のレベルと不利益の評価

対象となる検診方法の直接的証拠と間接的証拠を収集・吟味し、研究デザインと質により 8 段階に分類される証拠のレベルを決定する (表 2)。

がん検診の特性を考慮し、各検診方法別の不利益を比較検討する。がん検診の不利益には、偽陰性、偽陽性、過剰診断、偶発症、放射線被曝、感染、受診者の身体的・心理的負担などが該当する。これらの不利益について、検査方法別の比較表を作成する。偽陰性率、偽陽性率、偶発症などについては、可能な限り数値を提示する。特

に偶発症の発生率は、わが国における報告を利用する。ただし、報告によっては、単純な比較が困難な場合もあることから、比較表に注釈を付記し、またガイドライン本文における各検査方法の不利益に記載をする。表 3 に大腸がん検診に関する不利益の比較の具体例を示した。不利益の最終的な評価は、対比表に基づき、委員会の討議で評価する。

#### 5) 推奨への翻訳

証拠のレベルを基本に、不利益を考慮した上で、最終的な推奨レベルが決定される (表 4)。推奨レベルは A から D 及び I の 5 段階で示されている。経済評価や受診率などの検診実施の障壁 (バリア) などは推奨の判断基準とはしない。推奨を示すことで、わが国において集団を対象とした対策型検診と個人を対象とした任意型検診としての実施の可否について総括する。

推奨 A から C までは、死亡率減少効果を認め、がん検診としての実施が可能である。ただし、対象が異なり、その段階は重要度を示している。推奨 A 及び B は、死亡率減少効果を認め、かつ不利益も比較的小さいことから、

表 3 大腸がん検診における受診者の負担と不利益

偶発症・受診者の負担	直腸指診	便潜血検査 化学法	便潜血検査 免疫法	S状結腸鏡検査	全大腸内視鏡検査	注腸 X 線検査
偽陰性率	報告なし	20.0~75.0%	7.1~70.0%	3.5~4.2% (観察範囲内)	2.5~5.0%	0~20.0%
偽陽性率	報告なし	2.0~20.1%	2.4~30.0%	報告なし	報告なし	報告なし
事前の食事制限	なし	あり (肉類など)	なし	なし~あり	あり (海草・繊維の多い野菜など)	検査食
事前の薬剤制限	なし	あり (ビタミンCなど)	なし	抗凝固剤	抗凝固剤	なし
薬剤制限による偶発症	—	なし	—	稀だが、出血・血栓症など	稀だが、出血・血栓症など	なし
前処置	なし	なし	なし	浣腸や刺激性下剤	下剤 (PEG など)	塩類下剤 (マグコロールなど)
前処置による偶発症	—	—	—	腹痛・吐き気など	腹痛・吐き気など。稀だが、穿孔や腸閉塞。	腹痛・吐き気など。稀だが、穿孔や腸閉塞。
前処置による偶発症 (死亡)	—	—	—	報告なし	あり (4例/約1,772万例)	あり (1例/約5,362万例)
前投薬	なし	なし	なし	なし~あり (鎮痙剤・鎮静剤など)	鎮静剤は66%の施設で使用。鎮痙剤も使用される。	高頻度に使用 (鎮痙剤)
前投薬による偶発症	—	—	—	ショック・血圧低下・呼吸抑制など	ショック・血圧低下・呼吸抑制など	ショック・血圧低下・呼吸抑制など
前投薬による偶発症 (死亡)	—	—	—	可能性あり (前投薬使用の場合)	あり	可能性あり (前投薬使用の場合)
スクリーニング検査偶発症頻度	なし	なし	なし	0~0.0015% (1/65,480)	0.069% (2,038/2,945,518)	0.0051% (4/78,745)
スクリーニング検査偶発症	—	—	—	出血・穿孔など	出血・穿孔など	便秘・穿孔など
スクリーニング検査偶発症 (死亡)	なし	なし	なし	なし	0.00088% (26/2,945,518)	報告なし
精密検査の偶発症	あり	あり	あり	あり	あり	あり
感染対策 (消毒)	—	—	—	報告はないが、消毒は必要	報告はないが、消毒は必要	—
放射線被曝	—	—	—	—	—	あり (3.5~4.7 mSV)

注 1) 偽陰性率・偽陽性率の算出方法は、同時法・追跡法などがあるが、その算出条件は研究間で異なる。このため、単純な比較は困難であるが、参考値として、上記表に示している。

注 2) 偶発症の頻度はわが国における報告に基づく

集団を対象とした予防対策としても、個人を対象とした検診であっても実施可能である。推奨 C は、死亡率減少効果は認められるが、無視できない不利益があるため、集団を対象とした予防対策としての実施は望ましくない。しかし、個人を対象とした検診では、安全性を確保し、不利益についての十分な説明を行った上での実施は可能である。現状の検査の不利益には、医療環境の整備、医療従事者の訓練、インフォームド・コンセントなどの充実により、最小化することが可能である。

推奨 I は、死亡率減少効果の有無を判断するための研究が不十分なことから、保留となったものが該当する。現段階では死亡率減少効果は不明であることから、個人を対象として検診を行う場合には、その点について十分な説明が必要である。

推奨 D は、死亡率減少効果がないという証拠があることから、がん検診として、実施すべきではない。

#### 6) ガイドラインの公開

ガイドライン・ドラフトは、外部評価後、さらに公開

表4 推奨のレベル

推奨	表現	証拠のレベル
A	死亡率減少効果を示す十分な証拠があるので、実施することを強くすすめる。	1++/1+
B	死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、実施することをすすめる。	2++/2+
C	死亡率減少効果を示す証拠があるが、無視できない不利益があるため、集団を対象として実施することはすすめられない。 個人を対象として実施する場合には、安全性を確保すると共に、不利益について十分説明する必要がある	1++/1+/2++/2+
D	死亡率減少効果がないことを示す証拠があるため、実施すべきではない。	1++/1+/2++/2+
I	死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、集団を対象として実施することはすすめられない。 個人を対象に実施する場合には、効果が不明であることについて十分説明する必要がある。	1-/2-/3/4

- 注1) 集団を対象としたがん検診とは、集団の死亡率減少を目的として実施するものを示し、公共的な予防対策として行われる。  
本ガイドラインは、集団を対象とした対策型検診と定義している。  
市町村が行う老人保健事業による集団検診・個別検診や職域の法定健診に付加して行われる検診が該当する。
- 注2) 個人を対象とした検診とは、Opportunistic Screening, すなわち個人の任意により受診するがん検診を意味する。  
本ガイドラインは、個人を対象とした任意型検診と定義する。  
個人の死亡リスク減少を目的とし、対象となる個人は通常の診療の範囲外となる健常者である。  
具体的には、検診センターや医療機関などで行われている総合健診や人間ドックなどに含まれているがん検診が該当する。

フォーラムでの討議を経て、ガイドラインとして公開される。公開されたガイドラインは、その理解度や普及度などについてアンケート調査で定期的にモニターする。調査結果を参考にし、さらに新たな検診方法の評価を加え、5年以内にガイドラインが更新される。

ガイドラインの普及のため、様々な職種の関係者が内容を理解できるよう、医療従事者対象の簡略版、一般向けの解説書、検診受診のパンフレットなどを作成すると共に、ホームページ(科学的根拠に基づくがん検診推進のページ <http://canscreen.ncc.go.jp/>)上で公開する。ホームページから、「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順」の普及版とともに、完全版のダウンロードも可能である。また、ガイドライン普及のために、検診実施の際のインフォームド・コンセントのための支援ツールとして、パンフレットや説明用スライドを作成し、同ホームページ上で提供する。同時に、本ガイドラインががん検診に実施にどのように寄与しているか、また推奨に基づいた検診が行われているかについては、アンケート調査などで継続的にモニターし、ガイドライン更新のための情報として利用していく。

5. 今後の課題

わが国において正しくがん検診を推進していくためには、科学的根拠に基づくガイドラインが必要である。また、その評価方法も国際的に標準化された方法に基づくものでなければならない。本ガイドラインは、最新の知見も含めた対象文献の系統的総括に基づき、死亡率減少効果と不利益に関する科学的根拠を明確にし、わが国に

おいて集団を対象とした対策型検診及び個人を対象とした任意型検診としての実施の可否について推奨として総括することを目標としている。

しかし、その作成過程には、いくつかの問題点を残している。ガイドラインでは、対象となる範囲を明確にする必要があるが、わが国においては、がん検診と診療の境界が不明確な点がある。また、推奨の判断基準として、死亡率減少効果ばかりではなく、不利益、実行性、経済性、医療資源などの要因を考慮していくことも検討されなくてはならない。

一方、こうした科学的根拠に基づくがん検診が実施されるような政策支援の仕組みが必要である。これらの問題点については、国際的な動向を見据えながら、さらなる議論を積み重ね、本ガイドラインにおける評価方法の改善・標準化を進めていく予定である。

久道班報告書第3版<sup>2)</sup>では、「新たな研究の進展にあわせて、定期的に見直し更新することが重要であり、そのための常設的な機関をわが国に設置することが必要である」と指摘されている。本報告書は、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」班がん研究助成金による報告書であるが、本研究班により定式化されるガイドライン作成方法を参考として、将来的には、国立がんセンター内に常設の委員会を設け、ガイドラインの更新作業を担当することを検討する。

## 文 献

- 1) 平成10年度厚生省老人保健事業推進費等補助金老人保健福祉に関する調査研究事業 がん検診の有効性評価に関する研究班報告書(主任研究者久道 茂), 財団法人公衆衛生協会, 1998.
- 2) 平成12年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金がん検診の適正化に関する調査研究事業 新たながん検診手法の有効性評価報告書(主任研究者久道 茂), 財団法人公衆衛生協会, 2001.
- 3) U. S. Preventive Services Task Force: Guide to clinical preventive services 2<sup>nd</sup> edition. Baltimore. Williams & Wilkins, 1996.
- 4) AGREE Collaborative Group: Guideline development in Europe: An international comparison. *Int J Technol Assess Health Care* **16**: 1039-1049, 2000.
- 5) Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation in Europe (AGREE) collaboration. AGREE Instrument, 2003.
- 6) AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: The AGREE project. *Qual Saf Health Care* **12**: 18-23, 2003.
- 7) Ollenschlager G, Marshall C, Qureshi S, *et al*: Improving the quality of health care: using international collaboration to inform guideline programmes by founding the Guidelines International Network (GIN). *Qual Saf Health Care* **13**: 455-460, 2004.
- 8) Shiffman RN, Sckelle P, Overhage JM, *et al*: Standardized reporting of clinical practice guidelines: A proposal from the conference on guideline standardization. *Ann Intern Med* **139**: 493-498, 2003.
- 9) Schunemann HJ, Best D, Vist G, *et al*: Letters, numbers, symbols and words: How to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ* **169**: 677-680, 2003.
- 10) Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **328**: 1490-1494, 2004.
- 11) Miles A, Cockburn J, Smith RA, *et al*: A perspective from countries using organized screening programs. *Cancer* **101**(Suppl 5): 1201-1213, 2004.
- 12) Harris RP, Helfand M, Woolf SH, *et al*: Current methods of the U. S. Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* **20**(suppl 3): 21-35, 2001.
- 13) Briss PA, Zarra S, Pappaioanou M, *et al*: Developing an evidence-based Guide to Community Preventive Services-Methods. *Am J Prev Med* **18**(1 S): 35-43, 2000.
- 14) National Institute for Clinical Excellence. Guideline development methods. 2004.
- 15) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN, 2001.

## 有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン (普及版)

平成 15-16 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

大腸がん検診ガイドライン作成委員会

祖父江友孝\*<sup>1</sup> 濱島ちさと\*<sup>1</sup> 齋藤 博\*<sup>2</sup>島田 剛延\*<sup>3</sup> 松田 一夫\*<sup>4</sup> 西田 博\*<sup>5</sup>〔*Jpn J Cancer Chemother* 32(6): 901-915, June, 2005〕

## 1. 背景

わが国における大腸がんの罹患数は 94,500 人 (1999 年推定値), 死亡数は 38,900 人 (2003 年概数) であり, それぞれ, 2 番目, 3 番目に多いがんである<sup>1)</sup>。

平成 13 年 3 月に公表された, 平成 12 年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金がん検診の適正化に関する調査研究事業 新たながん検診手法の有効性評価報告書 (以下, 久道班報告書第 3 版)<sup>2)</sup>において, 便潜血検査による大腸がん検診の死亡率減少効果を示す十分な証拠があると判定している。同報告書における便潜血検査は, 化学法と免疫法は一括して評価されている。現在, 市区町村を対象とした老人保健事業では, 主として便潜血検査免疫法によるがん検診が行われているが, 一部の市区町村, 職域, 人間ドックなどでは, 内視鏡検査を含め, 多様な検診が行われている。

## 2. 目的

大腸がん検診の早期発見・早期治療による死亡率減少効果は, わが国の国民全体の健康状態の改善に大きな利益をもたらすものである。しかし, 大腸がん検診は診療とは異なり, 健常者を対象としていることから, 利益ばかりでなく, 様々な不利益がある。このため, 予防対策として大腸がん検診を行う場合には, 利益と不利益のバランスを考慮し, 意思決定を行わなければならない。個人の任意で大腸がん検診を受診する場合も, 同様に利益と不利益について考慮しなくてはならない。

その判断材料となる大腸がん検診による死亡率減少効果を明らかにするため, 最新の知見も含めた関連文献の系統的総括を行う。その結果に基づき, 各検診方法の死亡率減少効果と不利益に関する科学的根拠を明確にし, わが国における集団を対象とした対策型検診と個人を対象とした任意型検診として, 大腸がん検診としての実施の可否について推奨として総括する。

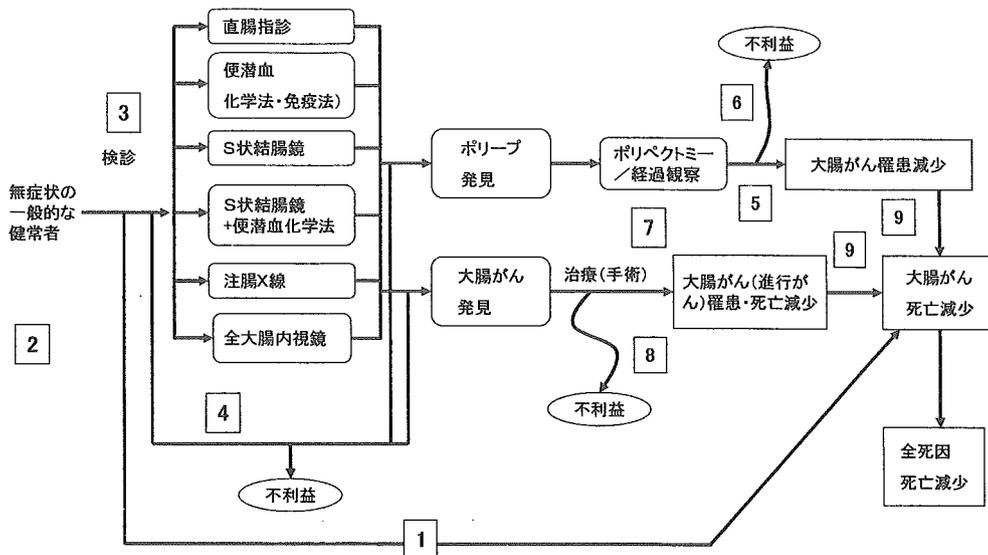
本ガイドラインは, がん検診に関与するすべての人々への情報提供を目的としている。すなわち, がん検診の計画立案や実施マネジメントに関与する保健医療の行政職, 医師, 保健師, 看護師などの保健医療職, 事務担当者, さらに, がん検診の受診者を対象としている。このため, がん検診の提供を検討するすべての医療機関において活用されることを期待すると共に, がん検診受診者への適切な情報提供を目指すものである。

## 3. ガイドラインの作成方法

## 1) 死亡率減少効果の証拠

死亡率減少効果について, 直接的証拠と間接的証拠の両者を採用する。直接的証拠とは, 死亡率減少効果を検討した研究である。一方, 間接的証拠とは, 個々の研究だけでは検討対象となるがん検診による死亡率減少効果を証明することが困難なことから, 複数の研究の集積により死亡率減少効果が示唆されるものである。ただし, 間接的証拠は, 単独ではなく, 直接的証拠のある検診方法との比較検討が可能な場合にのみ, 採用する。

\*<sup>2</sup> 国立がんセンター・がん予防・検診研究センター・検診技術開発部\*<sup>3</sup> 宮城県対がん協会がん検診センター\*<sup>4</sup> 財団法人福井県健康管理協会県民健康センター\*<sup>5</sup> 松下健康管理センター



- AF 1 検診による死亡率を示す直接的な根拠
- AF 2 適切な検診対象集団  
ハイリスク群(性・年齢・家族歴など)は特定できるか?
- AF 3 検査(検診, 精密検査)の精度
  - ① 検査の感度・特異度
  - ② 検査を施行する上での, 精度のばらつき(精検前処置含む)
- AF 4 検査(検診, 精密検査)の不利益
  - ① 検診  
検診検査として受容できる範囲のものか?  
不利益の程度(検診による偶発症, 偽陰性・中間期癌の検討)
  - ② 精検  
どのような不利益があるか? どのような場合に起こりうるか?(偶発症頻度 etc)
- AF 5 ポリペクトミーによる効果: 大腸がん罹患抑制
- AF 6 治療の不利益(検診プログラム内で)ポリペクトミー
- AF 7 治療(外科手術)により, 死亡率(/罹患率を減少)させる間接的根拠はあるか?
  - ① 外来群と検診群の比較: 病期, 生存率など
  - ② 検診群が優位とすれば, その根拠(検診受診群と非受診群や一般集団との比較など)
- AF 8 検診プログラムにおける治療の不利益
- AF 9 大腸がん(進行がん)罹患減少による死亡減少

図 1 大腸がん検診の Analytic Framework と対応する検討課題

2) Analytic Framework の設定

Analytic Framework, (以下, AF) とは, 検査や治療の結果を評価するために, 検診, 精密検査, 治療の段階において, 各段階における評価指標(検診における中間結果)を明確にし, 最終的な結果である死亡率減少にどのように結びついていくかを, 一連の流れとしてまとめ, 評価するものである。なお, がん検診受診に関する障壁(バリア)及び経済評価に関する研究は, 死亡率減少効果の検討からは除外した。

AF を構成する要因のうち, AF 1 については, 死亡率減少効果を証明する直接的証拠とし, 無作為化比較対照試験, 症例対照研究, コホート研究, 地域相関研究を抽出した。AF 2~9 については, 検査精度(感度・特異度), 発見がんの病期, 生存率, 不利益などの文献を抽出した。これらは, 個々の研究だけでは検討対象となるがん検診による死亡率減少効果を証明することが困難であることから, 間接的証拠とした。

図 1 に大腸がん検診の Analytic Framework と各段

階における検討課題を示した。

3) ガイドライン作成手順

検診の対象は, 無症状の一般的な健常者である。大腸がん検診の方法として, 便潜血検査(化学法・免疫法), 全大腸内視鏡検査, S状結腸鏡検査, S状結腸鏡検査と便潜血検査化学法の併用法, 注腸 X 線検査, 直腸指診について, 死亡率減少効果を証明する直接的証拠及び間接的証拠を検討した。

科学的根拠となる文献は, MEDLINE, 医学中央雑誌を中心に 1985 年 1 月から 2003 年 6 月に至る関連文献を抽出した。さらに, EMBASE, CINHAL, 諸外国の臨床ガイドライン, 日本消化器集団検診学会誌, 日本消化器内視鏡学会誌も追加的に利用した。各検診方法別の文献について, チェックリストを用いてレビューし, 直接的証拠, 間接的証拠に基づき, 証拠のレベルを判定した。

不利益は, 受診者の負担や偶発症について, 検査方法間の対比を行った。最終的に, 証拠のレベル及び不利益の評価から, 推奨を決定した。

表 1 証拠のレベル

証拠レベル	主たる研究方法	内容
1++	無作為化比較対照試験 系統的総括	死亡率減少効果の有無を示す、質が高く、バイアスの小さい無作為化比較対照試験が行われている 死亡率減少効果の有無を示す、質の高いメタ・アナリシス等の系統的研究が行われている
1+	無作為化比較対照試験 系統的総括 AF 組み合わせ	死亡率減少効果の有無を示す、比較的質が高く、バイアスが小さい試験が行われている 死亡率減少効果の有無を示す、比較的質の高いメタ・アナリシス等が行われている Analytic Framework の重要な段階において無作為化比較対照試験 2++ 以上の症例対照研究・コホート研究が行われ、死亡率減少効果が示唆される
1-	無作為化比較対照試験 系統的総括	死亡率減少効果に関する質の低い、バイアスが大きい無作為化比較対照試験が行われている 死亡率減少効果に関するメタ・アナリシス等の系統的総括が行われている
2++	症例対照研究/コホート	死亡率減少効果の有無を示す、質が高く、バイアスや交絡因子が小さい症例対照研究・コホート研究が行われている
2+	症例対照研究/コホート AF 組み合わせ	死亡率減少効果の有無を示す、中等度の質の、バイアスや交絡因子が小さい症例対照研究・コホート研究が行われている 死亡率減少効果の有無を示す直接的な証拠はないが、Analytic Framework の重要な段階において無作為化比較対照試験が行われており、一連の研究の死亡率減少効果が示唆される
2-	症例対照研究/コホート AF 組み合わせ	死亡率減少効果に関する、質が低く、バイアスや交絡因子が大きい症例対照研究・コホート研究が行われている 死亡率減少効果の有無を示す直接的な証拠はないが、Analytic Framework 複数の研究がある
3	その他の研究	横断的な研究、発見率の報告、症例報告など、散発的な報告のみで構成する評価が不可能である
4	専門家の意見	専門家の意見

AF: Analytic Framework

表 2 推奨のレベル

推奨	表現
A	死亡率減少効果を示す十分な証拠があるので、実施することを強くすすめる。
B	死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、実施することをすすめる。
C	死亡率減少効果を示す証拠があるが、無視できない不利益があるため、集団を対象として実施することはすすめられない。 個人を対象として実施する場合には、安全性を確保すると共に、不利益について十分説明する必要がある
D	死亡率減少効果がないことを示す証拠があるため、実施すべきではない。
I	死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、集団を対象として実施することはすすめられない。 個人を対象に実施する場合には、効果が不明であることについて十分説明する必要がある。

注 1) 集団を対象としたがん検診とは、集団の死亡率減少を目的として実施するものを示し、公共的なもの。

本ガイドラインは、集団を対象とした対策型検診と定義する。

市町村が行う老人保健事業による集団検診・個別検診や職域の法定健診に付加して行われる検診

注 2) 個人を対象とした検診とは、個人の任意により受診するがん検診を意味する。

本ガイドラインは、個人を対象とした任意型検診と定義する。

個人の死亡リスク減少を目的とし、対象となる個人は通常の診療の範囲外となる健常者である。具体的には、検診センターや医療機関などで行われている総合健診や人間ドックなどに含まれる。

表 3 大腸がん検診の証拠レベルと根拠となる研究

検診方法	証拠のレベル (最終判定)			直接的証拠 (AF 1)				間接的証拠 (AF 2~9)								
	1++	1+	1+	研究数			判定	研究数	AF 2 対象	AF 3 検診精度	AF 4 検診 不利益	AF 5 ポリペク トミー	AF 6 ポリペク トミー 不利益	AF 7 治療	AF 8 治療 不利益	AF 9 罹患減少
				総数	有効 有意差あり	その他										
便潜血検査化学法	13	9	4 (有効・有意差なし)	1++	17	0	13	8	0	0	0	0	0	0	0	1
便潜血検査免疫法	5	5	0	2++	15	0	11	5	0	0	0	0	0	2	0	1
S状結腸鏡検査	4	3	1 (研究デザイン難)	2++	13	0	5	8	0	1	0	0	0	0	0	1
S状結腸鏡検査と便潜血検査化学法の併用法	1	0	1 (有効・有意差なし)	—	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
全大腸内視鏡検査	2	0	2 (研究デザイン難)	2-	12	0	4	3	4	4	0	0	0	0	0	1
注腸 X線検査	1	0	1 (有効・有意差なし)	—	14	0	9	5	0	0	0	0	0	0	0	1
直腸指診	2	0	2 (無効・有意差なし)	2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表4 便潜血検査化学法による無作為化比較対照試験

実施地域	報告年	文献NO	参加人数		対象年齢	検診 間隔	加水の 有無	要精検率	大腸がん死 亡の減少度
			症例数	対照数					
US Minnesota	1999	3	15,570	15,394	50-80歳	逐年	あり	9.8%	33%
			15,587			隔年	なし	2.4%	21%
United Kingdom Nottingham	2002	4	76,244	76,079	45-74歳	隔年	なし	累積要精検率: 2.6%	13%
Denmark Funen	2002	5	30,967	30,966	45-75歳	隔年	なし	各回の要精検率: 0.8-3.8% 7回の累積要精検率: 5.1%	18%

4) 推奨の過程

対象となる検診方法について直接的証拠と間接的証拠を収集・吟味し、研究方法と質により8段階に分類される証拠のレベルを決定する(表1)。対象となるがん検診の特性を考慮し、各検診方法別の不利益についての比較表に基づき、その評価は委員会内で検討する。証拠のレベルを基本に、不利益を考慮した上で、最終的な推奨レベルが決定される。

すなわち、死亡率減少効果を認め、集団及び個人に実施を勧めるA及びB、死亡率減少効果を認めるが、不利益が無視できないことから、集団には実施を勧めないC、死亡率減少効果を認めないことから、実施を勧めないD、証拠不十分で判定保留のIである(表2)。

集団を対象としたがん検診とは、集団の死亡率減少を目的として実施するものを示し、公共的な予防対策として行われる。本ガイドラインでは、集団を対象とした対策型検診と定義する。すなわち、市町村が行う老人保健事業による集団検診・個別検診や職域の法定健診に付加して行われる検診が該当する。

一方、個人を対象としたがん検診とは、個人の任意により受診するがん検診を意味する。本ガイドラインでは、個人を対象とした任意型検診と定義する。任意型検診は、個人の死亡リスクの減少を目的とし、検診センターや医療機関などで行われている総合健診や人間ドックなどに含まれているがん検診が該当する。

4. 結 果

1) 対象文献の集約

大腸がん検診については、MEDLINEから1985年以降の1,184編を、医学中央雑誌から1987年以降の116編を選択した。英文論文については、両者の評価と専門家による再判定、ならびにEMBASE, CINHAL, 他ガイドラインからの引用を含め、最終的に214編をフルレビューの対象とした。フルレビューの結果、直接的証拠(AF1)として20編、間接的証拠(AF2~9)39編を最終的な証拠とした。和文についても、医学中央雑誌116編、日本消化器集団検診学会248編から、同様の過程を

経て、16編をフルレビューし、直接的証拠(AF1)として1文献、間接的証拠(AF2~9)12編を最終的な証拠として採用したが、この他web報告を含む7編を専門家の意見により追加採用した。

2) 検診方法の証拠

1)に基づき、表3の結果が得られた。各検査法の括弧内に証拠のレベルを示した。

① 便潜血検査化学法 (1++)

便潜血検査化学法の大腸がん検診の死亡率減少効果は、3件の無作為化比較対照試験により証明されている(表4)。

米国 Minnesota 研究では、加水した検査を用いて、50~80歳の男女を対象に、隔年受診群(15,587例)、逐年受診群(15,570例)、対照群(15,394例)の3群について、18年間に亘る追跡が行われた<sup>3)</sup>。対照群に比し、隔年受診群で21%(RR=0.79; 95%CI, 0.62-0.97)、逐年検診で33%(RR=0.67; 95%CI, 0.51-0.83)の大腸がん死亡率減少効果を認めた。

英国 Nottingham 研究及びデンマーク Funen 研究では、加水なしの検査による無作為化比較対照試験が行われている。Nottingham 研究では、45歳から74歳を対象とし、逐年受診群(76,224例)、対照群(76,079例)について11年間に亘る追跡が行われ、隔年受診群で13%の大腸がん死亡率減少効果を認めた(RR=0.87; 95%CI, 0.78-0.97)<sup>4)</sup>。Funen 研究では、45歳から75歳を対象とし、逐年受診群(30,967例)、対照群(30,966例)について13年間に亘る追跡を行い、隔年受診群で18%(RR=0.82; 95%CI, 0.69-0.97)の大腸がん死亡率減少効果を認めた<sup>5)</sup>。

スウェーデンの無作為化比較対照試験の中間報告を加えた4編の無作為化比較対照試験のメタ・アナリシスでは、16%の死亡率減少効果(RR=0.84; 95%CI, 0.77-0.93)を認めた<sup>6)</sup>。

化学法の感度算出は同時に施行した内視鏡検査(全大腸内視鏡検査あるいはS状結腸鏡検査)を至適基準とする方法や、免疫法を同時測定しいずれかが陽性であった

表 5 便潜血検査の感度・特異度

報告者	報告年	文献 NO	真陽性の対象	偽陰性の把握法	追跡期間	化学法				免疫法					
						方法	大腸癌数	感度	特異度	要精検率	方法	大腸癌数	感度	特異度	要精検率
熊西	1990	7	がん	追跡法 (がん登録)	1年間	Guaiac (シオノギ B)	13	76.9%	79.9%	20.2%					
Hisamichi	1991	8	進行がん	同時法	2年間	Guaiac (シオノギ B)	15	80.0%	79.9%	20.2%	1日法	73.3%	97.6%		
				(化学法・免疫法)		2日法	81.1%	54.8%	2日法	85.6%	96.6%				
Iwase	1992	9	早期がん (sm)	同時法	1年間	1日法	46.8%	62.5%		1日法	41.4%	97.6%			
				(化学法・免疫法)		2日法	57.9%	54.8%	2日法	61.3%	96.6%				
村上	1992	26	がん	同時法	1年間	Hemmocult II 1日法	18	11.4%			RPHA 1日法	18	61.1%	3.0%	
				(S状結腸鏡)			Hemmocult II 2日法	18	38.9%		RPHA 2日法	18	77.8%	5.0%	
村上	1993	10	がん	追跡法	2年間	Hemmocult II 3日法	18	44.4%	7.2%		RPHA 3日法	18	88.9%	6.8%	
				(がん登録)					RPHA (多種)	14	92.9%	95.8%	8.7%		
藤田	1995	11	がん	追跡法	2年間	Guaiac (シオノギ A)	10	62.5%	86.3%	13.8%					
				(がん登録)			Guaiac (シオノギ B)	7	43.8%	94.1%	5.9%				
Nakama	1999	27	がん	同時法							2日法	24	86.2%	97.1%	3.2%
				(全大腸内視鏡)						3日法	25	75.0%	97.6%	2.6%	
松田	1998	28	がん	追跡法	1年間	Monohaem 1日法	18	55.6%	97.1%	2.9%					
				(がん登録)			Monohaem 2日法	18	83.3%	96.0%	4.0%				
						Monohaem 3日法	18	88.9%	93.9%	6.1%					
							209	63.6%							
Bang	1986	12	がん	同時法		Hemmocult	12	25.0%	97.6%	2.5%					
Walter	1991	13	がん・腺腫	(S状結腸鏡)											
				同時法		Hemmocult (加水)	19	78.9%	93.8%	11.7%	RID	19	87.0%	95.8%	12.0%
Thomas	1992	14	がん	(化学法・免疫法)	2年間	Hemmocult (加水なし)	19	57.9%	96.6%	6.4%					
				追跡法			Hemoccult	111	67.6%	—	1.7%				
Rozen	1995	15	がん・腺腫 (1cm<)	同時法		Hemmocult II Sensa	25	35.0%	84%	12.1%					
Robinson	1995	16	がん	(全大腸内視鏡)											
				同時法		Hemmocult	3	33.3%	98.0%	3.8%	BM-Test Colon Albu- min	25	30.0%	90.0%	6.6%
Allison	1996	17	がん	(全大腸内視鏡)											
				追跡法		Hemmocult II Sensa	34	79.4%	86.7%	12.6%	Hemselect	10	70.0%	88.0%	20.3%
Launoy	1997	18	がん	追跡法	2年間	Hemmocult II	35	37.1%	97.7%	2.5%					
						Hemmocult 3日法		64.0%	—	2.8%					
Tazi	1999	19	がん	追跡法	3年間										
						Hemmocult II	345	58.0%	—	2.8%					
Zappa	2001	20	がん	追跡法	2年間	Hemmocult II	93.2	48.7%	—	—					
						Hemmocult II		50.0%	—	—	Hemselect	51.2	82.0%	—	

\*proportional incidence method による推計値

場合に精密検査を行う方法(同時法)と、検診受診者を追跡してがんの見逃しを把握する方法が行われている(追跡法)<sup>7)-20)</sup>(表5)。欧米において、内視鏡検査による同時法でのヘモカルト・テストの感度は大腸がんに対して25.0~78.9%である<sup>12)13)15)16)</sup>。また、追跡法では追跡期間を2年とするとヘモカルト・テストの感度は37.1~79.4%<sup>14)17)-20)</sup>であった。Towlerらの系統的総括では、加水ありの化学法の感度は81~92%だが、加水なしの場合は46~81%であった<sup>6)</sup>。

本邦における検討では感度は、S状結腸鏡による同時法によるIwaseの検討では、1日法11.4%、2日法38.9%、3日法44.4%であり<sup>9)</sup>、追跡期間を1年あるいは2年とした追跡法による結果は43.8~80.0%であった<sup>7)10)</sup>。特異度は、わが国では79.9~94.1%<sup>7)8)10)</sup>、欧米では84~98%である<sup>12)13)15)-17)</sup>。

3件の無作為化比較対照試験及びその系統的総括が行われており、死亡率減少効果を証明する十分な証拠があり、証拠のレベルは1++と判定される。

#### ② 便潜血検査免疫法(1+)

免疫法は4件の症例対照研究により死亡率減少効果が証明されている<sup>21)-24)</sup>(表6)。ただし、このうち3研究は検査方法に化学法との混在があり、免疫法のみを対象とした研究はSaitoらの1研究である。

Hiwatashiらは、宮城県における45-69歳の大腸がん死亡者を症例群とした28例と性と年齢をマッチした対照群84例に関する症例対照研究を行い、3年以内の大腸がん検診受診による死亡率減少効果は76%(OR=0.24; 95%CI, 0.08-0.76)と報告した<sup>21)</sup>。

Saitoらの免疫法のみでの症例対照研究(40~79歳、症例群193例、対照群577例)では、大腸がん検診受診過去1年以内60%(OR=0.40; 95%CI, 0.17-0.92)、2年以内59%(OR=0.41; 95%CI, 0.20-0.82)、3年以内52%(OR=0.48; 95%CI, 0.25-0.92)の死亡率減少効果を認めた<sup>22)</sup>。

Saitoらの症例対照研究(40歳以上、症例群28例、対照群83例)では化学法と免疫法が混在しているが、免疫法に限定した場合、1年前に大腸がん検診受診した場合81%の死亡率減少効果を認めた(OA=0.19; 95%CI, 0.05-0.70)<sup>23)</sup>。

一方、イタリアにおけるZappaらの症例対照研究(平均年齢62.6歳、症例群206例、対照群1,030例)でも3年以内の大腸がん検診に46%の死亡率減少効果を認めている(OA=0.54; 95%CI, 0.3-0.9)<sup>24)</sup>。

全国レベルで大腸がん検診の高実施地域と対照地域を比較した黒石の研究があるが、検査方法は化学法と免疫法が混在している。40~69歳の大腸がん調整死亡率は、

高率実施地域で2.7%低下し、対照地域では6.3%増加していた<sup>25)</sup>。

感度・特異度については、同時法、がん登録などによる追跡法が行われている(表5)。

わが国における報告は、感度63.6~92.9%、特異度95.8~97.6%である<sup>8)9)11)25)-27)</sup>。海外の報告ではわが国よりやや低く、感度30~87%、特異度88~95.8%以上<sup>13)15)-17)20)</sup>である。免疫法、化学法の同時測定でも、免疫法の感度が高いかあるいは同等である<sup>13)15)-17)</sup>。

Hisamichiらによる11施設共同研究による、化学法と免疫法のROC分析では、進行がんに対する感度は、免疫法で60~100%(平均85.6%)、化学法は55~90%(平均81.1%)に分布している。一方、進行がんに対する特異度は、免疫法で95~100%(平均96.6%)、化学法は75~95%(平均54.8%)に分布している。この傾向は、早期がんに限定した場合でも同様であった。以上の結果から、感度・特異度共に、免疫法が化学法を上回るとしている<sup>8)</sup>。

便潜血検査免疫法は便潜血検査の一手法であり、便潜血検査化学法による無作為化比較対照試験が行われている。化学法と免疫法の混在した3研究では死亡率減少効果を認めているが、わが国における2研究の対象は共に28例にすぎない。ただし、免疫法に限定した1研究では、1年から3年に亘る死亡率減少効果を認めている。以上の直接的証拠のレベルは2++である。

便潜血検査免疫法の精度は、化学法と直接比較検討されており、その結果は同等以上であると判断され、AFの一連の流れの上で間接的証拠として採用できる。以上の点から、便潜血検査免疫法そのものの無作為化比較対照試験が行われていないが、免疫法を含む便潜血検査に関する4件の症例対照研究において死亡率減少効果を示す証拠があり、証拠のレベルは1+と判定される。

#### ③ S状結腸鏡検査(1+)

死亡率減少効果について、3件の症例対照研究と1件のコホート研究が報告されている。

Selbyらの症例対照研究では、肛門縁から20cm以内の大腸がんに対する硬性S状結腸内視鏡(Rigid sigmoidoscopy, 以下RS)による検診の死亡率減少効果が検討された<sup>29)</sup>。10年間のRS受診により、大腸がん死亡は59%減少した(OA=0.41; 95%CI, 0.25-0.69)。更に受診間隔別に検討すると、直近の検査が9~10年前の場合、88%の死亡率減少効果を認めた(OA=0.12; 95%CI, 0.02-0.93)。しかし、RS到達範囲外では、死亡率減少効果を認めなかった(OA=0.96; 95%CI, 0.61-1.50)。

Newcombらの症例対照研究では、約60%(症例の66%, 対照の59%)がFS(Flexible sigmoidoscopy, 以

下FS)で、残りがRSを用いていた<sup>30)</sup>。S状結腸鏡受診により、直腸及び遠位結腸に95%の死亡率減少効果を認めた(OR=0.05; 95%CI, 0.01-0.43)。近位結腸においても64%の死亡率減少効果を認めたが、有意ではなかった(OR=0.36; 95%CI, 0.11-1.20)。

Mullerらの症例対照研究では、直腸がんに65%の死亡率減少効果を認めた(OR=0.35; 95%CI, 0.25-0.49)<sup>31)</sup>。Kavanaghらは8年間のコホート研究により、直腸と遠位結腸(S状結腸と下行結腸)における大腸がん罹患が56%と有意に低下していた(RR=0.44; 95%CI, 0.21-0.90)が、近位結腸では有意差はなかった(RR=0.92; 95%CI, 0.43-1.96)<sup>32)</sup>。進行度別でも同様の結果であった。大腸がんによる死亡率減少の可能性を示唆した(RR=0.56; 95%CI, 0.20-1.60)が、部位別の結果は示されていない。

Thiis-Evensenらは、S状結腸鏡による検診後ポリペクトミーを行い、追跡する無作為化比較対照試験を行った(Telemark Polyp Study)<sup>33)</sup>。13年間の追跡で、大腸がん罹患は80%減少した(RR=0.2; 95%CI, 0.03-0.95)。

藤好らは、追跡調査により観察範囲内の進行がんに対するFSの感度を算出し、98.6%と報告している<sup>34)</sup>。森元らは、注腸X線検査でのチェックや追跡調査により観察範囲内のがんに対するFSの感度を算出し、95.8%と報告している<sup>35)</sup>。盲腸から下行結腸に重要な病変を有する人で、直腸からS状結腸に腺腫やがんを有していたのは、Liebermanらは37.9%、Yoshinagaらは36.1%と報告している<sup>36)37)</sup>。

死亡率減少効果は、質の高い1症例対照研究を含む、複数の症例対照研究やコホート研究から示されており、直接的証拠のレベルは2++である。さらにAFの一連の過程では、S状結腸鏡検査による罹患率減少効果が示す無作為化比較対照試験が行われており、間接的証拠として採用できる。これらの結果から、死亡率減少効果について、十分な証拠があり、証拠レベルは1+と判定される。ただし、内視鏡到達範囲外については死亡率減少効果を認めないとする報告がほとんどである。

#### ④ S状結腸鏡検査と便潜血検査化学法の併用法(2+)

S状結腸鏡検査と便潜血検査化学法、各々については、個別の研究により死亡率減少効果が証明されている。硬性S状結腸内視鏡(RS)と便潜血検査化学法併用法とRS単独法を比較した無作為割付のない比較対照試験が、Winawerらによって行われた<sup>38)</sup>。初回受診者を、毎年RSと便潜血検査化学法の併用法による検診を行う群5,806例と毎年RS単独検診を行う群6,673例に分け、RSで3mm以上のポリープを認めた場合、または、便潜

血検査化学法(3日法、加水なし)で陽性の場合を要精検とし、注腸X線検査と全大腸内視鏡検査による精密検査を行った。大腸がん死亡率は、便潜血検査化学法とRS併用群(0.36/1,000人年)がRS単独群(0.63/1,000人年)より低かったが、有意差はなかった(P=0.053)。

S状結腸鏡検査と便潜血検査化学法、各々については、個別に死亡率減少効果が証明されている。便潜血検査化学法単独より感度が増加あるいは同等であるが、特異度の低下が生じる可能性が高い。

AFを構成するAF1の段階は便潜血検査化学法により死亡率減少効果が証明されており、その便潜血検査化学法と比べS状結腸鏡検査と便潜血検査化学法の併用法の感度が高いことが推測される。以上の結果から、死亡率減少効果を示す相応の証拠があると判断され、証拠のレベルは2+と判断される。ただし、各々単独の検診と比較して、両検査を併用することにより死亡率減少効果がどの程度増分されるかは定かではない。

#### ⑤ 全大腸内視鏡検査(2+)

全大腸内視鏡検査による大腸がん死亡率減少効果の直接的証拠は症例対照研究とコホート研究がある。

Mullerらは、1988年から1992年に大腸がんで死亡した退役軍人男性4,411例の症例群と、性、年齢、人種をマッチさせ1対4で設定した対照群についてS状結腸鏡検査、ポリペクトミーを含む大腸内視鏡検査既往と大腸がん死亡に関する症例対照研究を行った<sup>31)</sup>。いずれかの検査を受けることによる大腸がん死亡が59%減少し(OR=0.41; 95%CI, 0.33-0.50)、その効果は5年以上10年までほぼ同等であった。

Kavanaghらは、40~75歳の米国人男性医療従事者を対象とし、検診受診群3,195例、未受診群21,549例について8年間の追跡したコホート研究を報告している<sup>32)</sup>。ただし、この検討では全大腸内視鏡検査とS状結腸鏡検査が区別されていない。内視鏡検査による大腸がん罹患率減少効果は42%(RR=0.58; 95%CI, 0.36-0.96)、死亡率減少効果は44%(RR=0.56; 95%CI, 0.20-1.60)であった。

全大腸内視鏡検査の感度は95%以上<sup>40)41)</sup>である。Rexらは過去3年間以内の医療記録をもとに米国インディアナ州20施設2,193例の大腸がんの相対感度を算出したところ、全大腸内視鏡検査95%(83~100%)、注腸X線検査82.9%(71~100%)であった<sup>40)</sup>。注腸X線検査による大腸がんの見逃しは、全大腸内視鏡検査の3.93倍(95%CI, 2.76-5.58)であった。Smithらの2年間の追跡結果では、大腸がんについての感度は、全大腸内視鏡検査97.5%、注腸X線検査83%であり、10mm以上のポリープについては全大腸内視鏡検査91.4%、注腸X