日本農村医学会雑誌

第 43 巻 1994 年 7 月 第 2 号

総説：

免疫便潜血検査（2 日法）による大腸がん検診

藤 好 建 史*

平成 4 年度より第三次老人保健法によって大腸がん検診が制度化され、スクリーニング法として免疫便潜血検査が採用された。この免疫便潜血検査による大腸がんのスクリーニング法は次々と改良が施され、大腸がんの発見法としては、一定の成果を見るに至っている。しかし、この免疫便潜血検査も、スクリーニングという目を離れてキットそのものの精度に目を向けてみると、未だ実に多くの問題点を含んでいると言える。

本稿では、まず過去の化学的便潜血検査の歴史を振り返り、なぜ 2 回法によるがん検診が行われるに至ったかを順を追って考察した。次いで、大腸がん検診が抱えている多くの未解決の問題点（①精密検査の処理能力とその方法 ②大腸内視鏡医の育成 ③大腸検診普及のための方法 ④発見腺腫の取り扱い）について検討を加え、そこから将来の大腸がん対策のための戦略会議を提案した。

①大腸がん ②集団検診 ③疫学 ④がん死亡減少

I 便潜血検査の歴史的位置

便潜血検査は 1864 年 Van Dee が guaiac を採用したことに始まる。1900 年に入り、Adler により benzidine と orthotolidine が発表された。Boas はこの便潜血検査を大腸がん発見に初めて利用したとされている。しかし、論文として報告されているのは 1967 年の Greigor によるものが初めてである。この後、Winnauer によるヘモカルトの出現によって、1970 年代、便潜血検査は世界的拡がりを見せ始めた。日本でも藤田、小林、望月らがいち早く化学的便潜血検査による大腸がんスクリーニングのテストを開始している。しかし、何ととっても、日本で大腸がんの検診が広く施行されるようになったのは、厚生省が開始した班研究が大きな一因となっている。この大腸がん集団検診班の開始

によって、時代の要請とも重なり、日本各地で研究が始められた。

更にこの大腸がん検診の制度化に大きなはずみをつけたのが、弘前大学第 1 内科による RPHA の開発であった。Barrow によって提案された免疫便潜血検査は、その不安定さ故にあまり検討されなかったが、斎藤の着眼によってにわかに現実味を帯びてきた。

斎藤は、「抗人 Hb 抗体の特異性として、精製不十分な Hb による抗体には赤血球中の Hb 以外の蛋白、特に carbonic anhydrase に対する抗体が生じやすい」ことを指摘している。特に、人の大腸粘膜には carbonic anhydrase が大量に含まれており、十分な精製を行わないと非特異的反応による偽陽性が多発することとなる。

この非特異反応を防ぐために、斎藤は、2 段階クロマトグラフィーとそれに続くゲル濾過法を用いて、高度に精製した Hb 特異性の高い抗体を完成させた。

*大腸肛門病センター高野病院
(受付：1993 年 12 月 27 日)

II 化学法と免疫法の比較

この特異性の高い抗体を用いた RPHA に代表される免疫法と、すでに外国においては一定の評価を得ている化学法との比較の時代が訪れた。免疫法は、反応そのものが化学法と比べて複雑であり、検査に時間がかかる。また、費用がやや高価であり、加えて反応の安定度の問題についても指摘された。また過去、化学法によるスクリーニングがよく知られていたことも免疫法には災いとなった。すなわち、免疫法は Hb 定量法であるため、採血量がより正確でなければならないことが、一般の被検者になかなか理解してもらえなかったのである。

しかし、このような不利な点を持った免疫法ではあったが、その Hb の検出精度は、比較研究のほとんど総てで化学法をしのいでいた。

図 1 は、厚生省久道班が実施した、大規模共同研究による化学法と免疫法の感度分析 (ROC 曲線) の結果である。この結果を見てみると、感度、特異度ともに化学法よりも免疫法が高く、ROC 分析の結果からは、より正確に大腸がんを発見しているという結果であった。

この結果を受けて、厚生省の研究班は、免疫法による大腸がん検診の制度化へ向けて大きく一步を踏み出した。

この化学法と免疫法の比較研究に関しては、「厚生省研究班報告書、昭和63年版」にその詳細が記載されている。

図 1. ROC 分析 (または曲線)

III 集団検診としての疫学研究の開始

前述の基礎的研究およびその結果の実地応用を受けて、厚生省の研究班は臨床疫学調査へと移行していった。

表 1 に示すのは、各班研究者の報告した大腸がんスクリーニング (免疫便潜血検査 1 日法) による大腸がんの発見率である。どの報告も初回集団から 0.08~0.15%, 平均 0.12% と高率に癌を発見していた。しかも、要精検率は 2~6% と報告者によって差はあるものの、胃がん検診の要精検の約 3 分の 1 であり、癌発見率は胃がん検診よりも高率であった。

これらの平均値から見て、大腸がんを 1 例発見するのに要する費用は約 90 万円と、胃がんの 5 分の 1 程度であると報告された。このようにがん発見の効率や費用という面からみれば、他の検診と比べても遜色なきものである。

しかし、単なる発見効率を集団からのがん死亡の減少にそのまま結びつけることはできない。これは Mayo Clinic のラングプロジェクトとしてあまりにも有名である。すなわち、「肺がん検診群 (3 か月に 1 回の胸部 X 線写真撮影) と無検診群を 10 万人の単位で割りつけを行い、両者から発見された肺がんの死亡をみて、検診の効果を調査したものである (表 2)。この結

表 1. 大腸検診成績 (Screening 法, 全国, 男女計, 昭和 63 年)

	地 域	職 域	その他	計
(1)受 診 者 数	223,240	85,167	107,975	416,382
(2)要 精 検 者 数	12,683	4,797	5,503	22,983
(2)÷(1) (%)	(5.7)	(5.6)	(5.1)	(5.5)
(3)大腸癌患者数	261	72	163	496
(3)÷(1) (%)	(0.12)	(0.08)	(0.15)	(0.12)
(4)早 期 癌 割 合	47.9	63.9	43.6	48.8
(4)÷(1) (%)	(125)	(46)	(71)	(242)

(東北大学: 久道)

表 2. メイヨー・ラングプロジェクトの結果

発 見 端 緒	4 か月検診群		対 照 群	
	肺がん	切 除	肺がん	切 除
検 診 X 線	66	44		
検 診 喀 痰	18	15		
検診 X 線・喀痰	6	4		
検 診 外 X 線	43	27	48	36
自覚症状受診	73	7	112	15
肺がん罹患者	206	94	160	51
肺がん死亡者	122		115	

果は、早期発見はがん死亡減少には繋がっていない。」というものであった。

免疫便潜血検査を用いて、日本全国で大腸がん検診を実施した場合、大腸がん死亡を減少させることは可能であろうか。

この重大な問題の検討へと研究は踏み込んでいった。免疫法によって、または化学法によっても、がん検診を実施すれば大腸がんを数多く発見することはできる。しかし、このことと大腸がん死亡を国家レベルで減少させることは全く別の問題であり、ここに新たな研究のデザインが提言された。

IV 老人保健事業制度化への理論的根拠

それでは、この、日本で開発された免疫便潜血検査による大腸がんスクリーニングの有効性をどう判定す

表 3. 大腸がん検診の有効性に関する
Case-control 研究

		case	control		
受診歴	+	18	96	114	Odds 比 0.36
	—	39	75	114	
		57	171	228	

るか。この疑問に答えるため、久道班長によって次の提案がなされた。いわゆる無作為抽出研究と呼ばれるものである。内容は、医師会員を東日本群と西日本群で分けて、東日本群は肺がん検診を1～2回/年で実施、西日本群は同じく1～2回/年大腸がん検診を実施し、一定の年数毎に発見率と某の比較登録調査を行う、というものであった。計画は、過去に英国が行った「肺がんタバコの発生に関する研究」をモデルとしており、成功の可能性の高い研究計画と思われた。しかし、この計画の実施にあたりアンケート調査を行ったところで、計画は大きく再検討せざるを得なくなった。アンケートの返答内容の多くが次のように回答していたからである。「肺がん検診のグループに分け

表 4. 朝日村における大腸がんの
標準化死亡比

Years	SMR
1972～1981	150.1
'72 '76	133.6
'77 '81	156.1
1982～1991	53.8
'82 '86	91.8
'87 '91	24.0

表 5. Results of Screening Program for Colorectal Cancer in Asahi Village, 1982-1991

	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	Total
A. Population	4,328	4,353	4,342	4,309	4,319	4,338	4,334	4,379	4,396	4,435	43,532
B. Subject (B/A%)	2,177 (50.3)	2,204 (50.6)	2,155 (49.6)	2,139 (49.6)	2,236 (51.8)	2,236 (51.5)	2,094 (48.3)	2,106 (48.1)	2,127 (48.4)	2,098 (47.3)	21,527 (49.5)
C. Seneenees (C/B%)	1,771 (81.4)	1,376 (62.4)	1,241 (57.6)	1,306 (61.1)	1,257 (56.2)	1,106 (49.5)	1,130 (54.0)	1,070 (50.8)	1,064 (50.0)	990 (47.1)	12,311 (57.2)
D. Pos. Cases* (D/C%)	210 (11.9)	153 (11.1)	145 (11.7)	185 (14.2)	115 (9.1)	59 (5.3)	81 (7.2)	89 (8.3)	45 (4.2)	54 (5.5)	1,136 (9.2)
E. Examinees (E/D%)	190 (90.5)	112 (73.2)	109 (75.1)	131 (81.6)	103 (89.6)	50 (84.7)	69 (85.2)	76 (85.4)	39 (86.7)	49 (83.3)	934 (83.1)

*: Positive Cases

(信州大学: 仲間)

表 6. Colorectal Polyp and Cancer Detected by Screening in Asahi Village, 1982-1991

	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	Total
Polyp (%)	26 (1.47)	15 (1.09)	13 (1.05)	15 (1.15)	12 (0.95)	10 (0.90)	8 (0.71)	7 (0.65)	7 (0.66)	5 (0.51)	118 (0.96)
Cancer (%)	4 (0.23)	1 (0.07)	2 (0.16)	4 (0.31)	4 (0.32)	1 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.10)	18 (0.15)
Early (%)	3 (0.17)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.31)	4 (0.32)	1 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.10)	14 (0.11)
Advanced (%)	1 (0.06)	1 (0.07)	2 (0.16)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.03)

(信州大学: 仲間)

られても大腸が心配になるので、両方とも検査することを希望する」というものであった。

日本のように、狭く情報の均一化している地域では、数年間にわたって全く違う集団を作って、一方は毎年検査を行い、一方は行わないというのは、大規模であればあるほど不可能に近いとの結論であった。この結果、いわゆる RCT は日の目を見ることはなかった。しかし、この間も症例対照研究や人口移動の少ない地域でのモデル割りつけテストは着実に実施されていた。

この厚生省研究班10年の結果として発表されたものが、表3に示す症例対照研究による Odds 比である。過去に大腸がん検診を受けたことのある大腸がん患者の死亡率と、全く大腸がん検診を受けたことのない大腸がん患者の死亡率を追跡して比較したもので、一度でもがん検診を受けたことのある群は、その死亡率が一度も大腸がん検診を受けたことのない群の半数以下に減少することを示している。

また、表4はモデル地域の10年間の大腸がん患者発生の変遷を示している。朝日村では、検診開始4年目より進行がんの発生はなくなってきており、SMR は150から53へと激減し、はっきりと検診の効果が表れている。

表5と表6は、朝日村の大腸検診の実数と検診群からの大腸がんの発見を表にしたものである。検診3年目までは進行がんが発見されているが、4年目からは早期がんが発見されているのみであり、それ以後11年目まで進行がんが出ていない。この2点は少なくとも大腸がん検診をある一定以上の率で地域住民が受診し

た場合、大腸がん死亡は減少することを現場において証明したと言える。

この内容の詳細については「厚生省研究班報告書、平成3年版」に報告されている。

V 残された問題点

この老人保健事業としての大腸がん検診の中に、いくつかの未解決の問題が存在することが、老人保健事業開始と同時にすでに厚生省報告書の中に取り上げられている。一つはコンプライアンスの問題、これは精検実施可能機関の調査と実施可能実数に影響されるため、各都道府県で異なる。このため、検診の普及とその速度は、各都道府県の大腸がん部会に任せられる形となった。もう一方の大きな問題点は、免疫便潜血検査そのものの精度の不安定さである。これは、なぜ2日法かという問題とも関わってくる。免疫便潜血検査は、理論的には早期大腸がんを含めて95%のがんを検診できると報告されている。しかし、現実の結果は理論上の発見率とかけはなれて、あまりによくない。これをカバーするのが2日法の目的である。では、なぜ3日法ではないのか。3日法ではその費用や手間の割には精度が向上しないため2日法としたものである。

VI 偽陰性の原因

温度による Hb 失活の問題が新聞に取り上げられたが、免疫便潜血検査は以前にも述べたごとく、過去の化学便潜血検査といくつか混同されている点がある。その一つが、この温度の問題と、採便から測定までの時間の問題である。

図2. Stability of hHb

図3. Stability of hHb

検査を担当する担当者においても、Hbの活性を定量的に測定し、+-を判定しているという基本的事項の認識が、いま一つ徹底していないところが見受けられた。

図2と図3は、温度(室温保存)によるHbの活性の経時変化を示している。多くの場合は図に示すごとく、活性は24時間で約3分の1減少し、7日後には全体の20%程度となるのが平均的である。

また、濾紙法による急速乾燥では、始めの1日目で3分の1が減少するのは先述の方法と変わらないが、濾紙が乾燥した時点から後は、Hbの活性の低下が少ないのも事実である(図4)。

しかし、いずれにしろ温度を10℃以下で管理すれば、Hbの失活を防ぐことができる。この結果から、採便後は冷所保存によることとの厚生省の通達が出された。これに対し、一部、郵送による大腸がん検診を検討していた施設からはいくつかの反論が唱えられた。しか

し、この問題も厚生省の研究班によってRIの手法を用いた定量による報告がなされるに至り、一時の混乱も落ち着きを示しつつある。

このHbの活性の低下の原因については、種々の研究が各社によって取り組まれた結果、便潜血キットは目覚ましく改良されてきており、近い将来、Hb活性の長期安定化という面ではるかに優れたキットが出現するであろう。

VII 便潜血偽陽性の問題点

しかし、一方でこのように偽陰性については次々と研究が進められてきたが、Hbの失活が問題とされるあまり偽陽性の研究が遅れている面も見られる。表7は二つのラテックス法の同一検体測定を示しているが、400症例中完全にABとも一致しているのは5例のみ、あとの17例は不一致である。なぜこのような結果が生じるか、この問題をRIAの手法を用いて検討してみた。結果は、全陽性反応中の半数に当たる41%は、Hb以外のものとの凝集反応がその原因であることが分かる。あとの18%は1回のみ陽性であるが、以後の再現性がなかった。すなわち、何らかの雑物の混入による反応と思われる。更に残りの18%はcut offのキットによる切り方の差であり、これは問題とならない。すなわち単純に考えれば、凝集反応の精度が抗体の精度を含めてより向上すれば、偽陽性は現在の40%に減少することになる。

VIII 今後の課題(2日法の効果)

表8に示すごとく、免疫便潜血検査は1日法と2日法では明らかに2日法の方が優れている。これは表9を見ると、発見率のみではなく、陽性反応の中度においても2日法が優れていることが分かる。これらの結果を見ると、厚生省の研究班が2日法を推奨しようとしたのは、結果的には、より有効な大腸がん検診の方法であったと言える。

これら2日法による大腸がん死亡の減少効果については、検診が累積されることによって明らかにされて

図4. 方法

表7. 400例の同一評価

TOTAL 400		ラテックスB社	
		+	-
ラテックスA社	+	5	14
	-	3	378

いくものと思われる。このように大筋で大腸がん検診はその市民権を得たと言えることができるが、一方では対象年齢、精検回数、逐年検診、発見ポリープの処理の問題等、未だ多くの問題を抱えている。また、現実到大腸検診の精検現場を見たとき、放射線技師の大腸2次検診への参加は不可欠であり、そのための市民権の取得へ向かって努力することが必要である。

また同様に、一般検査を担当する検査技師にとっても、がん検診とは何かという基本的勉強が必要となってくることは言うまでもない。

外来検査による便潜血検査の考え方ががん検診における考え方は、基本的に同じでないことを知っておく必要がある。勿論、結果の報告書にもそのことは反映されなければならない。

IX 精密検査と見逃し率

一方、スクリーニング後の精検を担当する医師にも、スクリーニングそのものの感度や集団検診の目的についての十分な知識と判断が要求される。FOBTによるスクリーニングそのものが持っている大腸進行癌に対する感度は、種々の例で報告されているごとく、厳し

表 8. 便潜血検査受診数と癌発見率

	1 日法	2 日法
受診者	18,943名	54,409名
陽性者数	15名	74名
陽性率	0.08%	0.14%

表 9. 便潜血陽性的中度

	1 日法	2 日法
陽性者数	1,139名	3,775名
発見癌	15名	74名
的中度	1.32%	1.96%

図 5. OC ヘモディアにおける判定結果
—早期癌とポリープ—

く見れば1日法で70%, 2日法で85%という数値が妥当であると考ええる。しかし、見逃し癌の定義を検診後1年以内に進行癌が発見されたものという所まで広げると、更に7%が追加され、1日法での見逃し率は37%, 2日法の見逃し率は22%ということになる。もっとも、これはほとんど初回検診群の2年目検診までのデータであり、3年目、4年目となればまた、見逃し率はかなり低下してくるものと考えられている。

このように、一次スクリーニングですでにかなりの見逃しが行われていることを十分承知すべきである。

このことを、ポリープの発見と便潜血検査と言う面から検討した新潟市民病院のデータからは、図5に見るごとく、10 mm 以上のポリープの場合は便潜血検査の陽性率が約40%で、それ以下の大きさのものの陽性率6%と比べて有意差が存在する。このことは、精検レベルでも10 mm 以上の病変をtargetとすべきであり、それ以下の病変を目的とするのはあまり合理的でないことを示している。

これらの内容については、精検担当医のみではなく、精検受診者および保健婦を含めた検診担当者にもよくその詳細を伝えておくことが肝要である。このことが周知徹底されることによって、精検のあり方とその精度管理は自ずと一定の方向へと集約されるものと考ええる。

X 大腸がん検診の今後の課題

本稿では、老人保健事業における大腸がん検診を取り上げてきた。この、日本における大腸がん検診は、未だ世界の多くに賛同を得ているわけではない。図6

図 6. Cost effectiveness of colorectal cancer screening assuming various dropout rates.

(国立医療センター：新保)

に示すごとく、検診結果を検診後生存日数と費用効果からみて最も有効な point を求めてみると、55歳の男性ということになる。高齢者の検診において、その後の精検で事故が起こることも十分考えておかねばならない。また、高齢者（70歳以上）の正常者便潜血陽性率は10%を上回っていることも、知っておかねばならない大切な point である。これらの数多くの問題を抱えたがん検診は、約15年後にその完成された姿が来るものと仮定したい（現在55歳の受診者が15年後に70歳となるため）。

更に英国の大腸がん検診の大筋は、「55歳～59歳までの間に^{1回/年} S字状結腸内視鏡を受けること」というものであり、日本と大きく異なる考え方のあることも知っておく必要がある。

ともあれ、多くの研究者を集め、10年間にわたって行われた厚生省班研究によって、大腸がんスクリーニングの形態が決定され、1992年より全国で開始された。私見を述べさせて頂けば、今後我々が行うべきことは、医師集団による研究ではなく、「大腸がん戦略会議」とも呼ぶべき、他業種同一目的集団による大腸がん封じ込めのための戦略会議であると考えている。この戦略会議の基本的考え方は飯沼 武先生の発案によるものである。

構成メンバーとしては、

- ①都道府県の老人保健担当者
- ②都道府県のがん登録事業担当者
- ③各都道府県医師会
- ④マスコミ代表者
- ⑤市町村における老人保健事業現場担当者
- ⑥厚生省
- ⑦専門病院

⑧疫学者

⑨各種保健事業の調査のための労働者および社会保健所

⑩人間ドック施設代表者

⑪厚生連

⑫その他

これら全ての代表者による戦略会議を実施すれば、老人保健事業によって開始された大腸がん検診を、より完成された姿とすることができると思われる。全構成メンバー200名を超える大部隊を編成し、各々の研究テーマ毎に小戦略を行い、一つ一つ横の繋がりを強め、問題を解決していけば、全体の50%を超える検診カバー率も不可能ではなく、大腸がん死亡を大幅に減少することも夢ではなくなると考えている。

本論文の内容は、第42回日本農村医学会総会の時の、第7回日本農村医学会消化器集検懇話会における基調報告をまとめたものである。

また、厚生省がん研究助成金による研究「大腸がん集団検診の組織化と適正化に関する研究」班の助成金を受けた。

文 献

- 1) 今井信介：大腸癌及び大腸腺腫患者糞便の疫学的便潜血検査反応陽性部位。日本大腸肛門病会誌。1990
- 2) 厚生省がん研究助成金による大腸がん集団検診の組織化に関する研究。昭和63年度研究報告集
- 3) 免疫便潜血試薬の感度低下に関する研究。厚生省がん研究助成金による適正な大腸集団検診制度の確立と精度の向上に関する研究。平成元年度研究報告書
- 4) 厚生省がん研究助成金による適正な大腸集団検診制度の確立と精度の向上に関する研究。平成元年度、平成2年度研究報告書
- 5) 厚生省がん研究助成金による大腸がん集団検診の組織化と適正化に関する研究。平成3年度、平成4年度研究報告書

Colon Cancer Screening by Immunological Fecal Blood Testing Using 2 Sticks

Tateshi FUJIYOSHI*

In 1992, the Third Geriatric Health Law was established to systematize colorectal cancer examination, so that an immune fecal occult blood test was applied to detect this type of cancer. The screening method for colorectal cancer through the immune fecal occult blood test has been improved on many times ever since, so far anticipated results being obtained in detecting cancer of the large intestine.

When it comes to the precision of a kit itself, the immune fecal occult blood test still leaves much to be desired, in practice.

This paper dwells on, why the colorectal cancer examination through the twice-screening test came to stay, while reviewing the history of chemical fecal occult blood testing in the past. Then, many unsettled problems with the colorectal cancer examination are discussed in reference to (1) the ability and method of data processing after close examinations, (2) the training of doctors in charge of colon endoscopic screening, (3) the way of propagating colorectal examination and (4) how to deal with detected adenomas. All these things considered. We suggest that a strategy meeting should be held for working out future colorectal cancer counterplans.

**Coloproctology Center, Takano Hospital*