免疫学的便潜血検査陽性者， 陰性者の疾患の特徴

千野晶子¹⁾ 浦上尚之 保坂尚志 石山晃世志
山本頼正 土田知宏 小泉浩一 藤崎 順子
高橋 寛²⁾ 藤田力也¹⁾

要旨：【目的】免疫学的便潜血検査2日法(IFOBT)の標的を内視鏡治療の対象病変の検出という観点から疾患を分類し，IFOBT陰性者の有病率を明確にすることで，IFOBTの特徴や感度，特異度を検討した。【対象】癌研究会総合健診センターにおいてIFOBTを受けたのべ11,348例(総検査者4,819名)のうち，大腸内視鏡検査(TCS)を受けた471例で，IFOBT陽性者中の38.9%(212/545)，陰性者中の6%(259/4274)を対象とした。【結果】IFOBT陽性の検出感度・特異度はsm癌・進行癌は85%・56%，高度異型腺腫・m癌は73%・56%，10mm以上の腺腫性ポリープでは64%・56%であった。組織別有病率の特徴では8mmのm癌が陰性群で2例存在した。また，形態別腫瘍径の比較の特徴はⅡa型15mm以上，Ⅰp型10mm以上で陽性群に多く認められた。痔核のみの者は陽性で30%，陰性でも16%に認めた。ポリープ切除後のIFOBT追跡では，98%に陽性から陰性への変化を認めた。【結論】10mm以上の腺腫のIFOBT検出感度は低く，高度異型腺腫およびm癌までの病変では8mmから10mmまでの病変で偽陰性が高頻度に認められ，最も内視鏡治療の対象となる病変の拾い上げにはIFOBTに加え他の検査の併用や，有症状・合併癌有者・家族癌有者・年齢を加味した精密検査のすすめが必要と考えられた。

【Key Words】免疫学的便潜血検査(IFOBT)，大腸癌検診，大腸ポリープ

はじめに

本邦で大腸癌検診の一次スクリーニングとして，一般的にIFOBTが適応されるようになって約10年が経過した¹⁾。逐年者の増加やその後の経過を追えるようになって，有用性やさまざまな問題点が論じられ，いまなおその目的，効率性，不完全さや精査受診率の低さが問題にされている。無症状者の大腸癌のスクリーニング検査は，病変の拾い上げの精度が高く，なお普遍性があれば大腸癌検診として有用なものになる。また，近年内視鏡治療の進歩により，内視鏡切除の適応は拡大し根治可能な早期大腸癌を拾い上げることを目的とした検診が必要である。

今回IFOBTの特性を検討するため，TCS受診例で，IFOBT陽性・陰性群に分け，その特徴を比較した。また，内視鏡治療の対象病変の検出という観点からIFOBTの感度・特異度について検討

を行った。

対象と方法

1997年11月～2003年1月の期間に癌研究会附属総合健診センターにおいてIFOBT2回法を施行したのべ11,348例(総検査者4,819名)，逐年者1,490名，平均年齢 57 ± 8 歳，男性2,470名，女性2,349名を対象とした。全例でIFOBT2回法を行い，1回または2回とも陽性者をIFOBT陽性群，2回とも陰性者を陰性群とした。無症状受診者のみを

Table 1 The medical examination rate of TCS in an IFOBT positive person and in a negative person.

	TCS受診者	IFOBT受診者	TCS受診率
IFOBT陽性者	212例	545例	38.9%
IFOBT陰性者	259例	4274例	6%
	471例	4819例	

¹⁾癌研究会附属病院／内科，²⁾癌研究会／総合健診センター

Table 2 Prevalence of IFOBT positive group and negative group in TCS medical examinee 471 examples.[Disorder discovery rate for IFOBT positive in IFOBT medical examinee 4,819 examples]

疾患の分類	IFOBT陽性		IFOBT陰性	
		[陽性者疾患発見率]		
≤5 mmの腺腫 (低異型・中等度異型)	10.0 % (49 / 471)		21.0 % (98 / 471)	
6~9 mmの腺腫 (低異型・中等度異型)	6.8 % (32 / 471)	[2 % (93/ 4819)]	8.0 % (37 / 471)	
≥10 mmの腺腫 (低異型・中等度異型)	2.5 % (12 / 471)		1.3 % (6 / 471)	
高度異型腺腫・腺腫内癌を含むm癌	4.0 % (19 / 471)		1.5 % (7 / 471)	p=.09
sm癌・進行癌	13.1(±6.6):6-30 mm 2.3 % (11 / 471)	[0.6 % (30/ 4819)]	8.5(±0.98):8-10 mm 0.4 % (2 / 471) 2型:2名	
カルチノイド	0.4 % (2 / 471)		0.4 % (2 / 471)	
その他 (腸炎, 大腸憩室, 疾患無し)	18.5 % (87 / 471)		23.0 % (107 / 471)	

p<.05; Student t-test

Fig. 1 IFOBT sensitivity and specificity according to a disorder in TCS.

対象とし、有症状で病院受診者は除外した。TCSは同附属病院で施行され、TCS所見や病理組織結果が確認された症例のみを対象とした。過形成性ポリープは除外し、同一者多発病変の場合は、腫瘍最大径のポリープを対象病変とした。

1) IFOBT結果別の有病率、感度・特異度

IFOBT陽性、陰性者における診断例の特徴を検討した。対象病変を内視鏡治療の観点から、以下の様に分類した。①≤5 mmの腺腫(低異型・中等度異型)、②6~9 mmの腺腫(低異型・中等度異型)、③≥10mmの腺腫(低異型・中等度異型)、④高度異型腺腫・腺腫内癌を含むm癌、⑤sm癌・進行癌、⑥カルチノイド、⑦その他には、腸炎、大腸憩室、疾患無しを含む。さらに、内視鏡治療の対象となる病変の拾い上げを検討する目的で、上記分類①~⑤において感度、特異度を算出した。

2) 形態別頻度

大きさにかかわらず小さくても癌の合併を伴う頻度の高い表面陥凹型(Ⅱc・Ⅱa+Ⅱc)病変や、大きい表面型腫瘍(Ⅱa)などを検討するため、形態別、形態別腫瘍径による比較を行った。

3) 痔核について

ポリープや癌、腸炎や大腸憩室、粘膜下腫瘍など、他の所見を有したものを除いて、痔核を認めた症例を検討した。

4) IFOBT陽性者のポリープ切除後変化

TCSにてポリープ切除を行ったIFOBT遂年者において、ポリープ切除後のIFOBTの変化について検討した。

5) 進行癌の部位別頻度

IFOBT陽性進行癌や陰性進行癌の部位別頻度を検討した。

なお、統計学的検討にはStudent's *t*-testを用いた。

結 果

IFOBT陽性者は545名、陰性者は4,274名であった。そのうちTCSの受診者は、IFOBT陽性者で212名38.9%(212/545)、陰性者で259名6%(259/4,274)であった(**Table 1**)。

1) IFOBT結果別の有病率、感度・特異度

陽性群での腺腫(低異型・中等度異型)は93名19.3%、陰性群は141名30.3%であった。大きさ別では≤5 mmのポリープでは陽性群10%、陰性群21%、6~9 mmのポリープは陽性群6.8%、陰性群8%で、9 mm以下では陰性群が多かった。しかし、≥10mmのポリープは陽性群2.5%、陰性群1.3%で、陽性群が多かった。高度異型腺腫・腺腫内癌を含むm癌は陽性群4%(高度異型腺腫の腫瘍径:6~19mm, m癌:8~30mm)、陰性群1.5%(高度異型腺腫:8~10mm, m癌:8 mm)であった。sm癌および進行癌は陽性群2.3%(うちsm癌は3例)、陰性群0.4%(2型)であった(**Table 2**)。上記分類別IFOBTの感度・特異度は、6~9 mmの腺腫の感度46%、特異度55%、≥10mmの腺腫の感度64%、特異度56%、高度異型腺腫・腺腫内癌を含むm癌の感度73%、特異度56%、sm癌・進行癌の感度85%、特異度56%であった(**Fig. 1**)。

Table 3 Frequency of configuration of a tumor in an IFOBT positive group or negative group and size of tumor.

	総数	IFOBT陽性		IFOBT陰性		腫瘍径のp値
			平均腫瘍径 (標準偏差) : 最小-最大腫瘍径		平均腫瘍径 (標準偏差) : 最小-最大腫瘍径	
I p	24	5.4 % (15 / 278)	11.9 (± 6.35) : 7- 30 mm	3.2 % (9 / 278)	8.5 (± 1.33) : 6- 10 mm	p= .173
I sp	53	8.3 % (23 / 278)	7.4 (± 4.23) : 3- 20 mm	11.0 % (30 / 278)	5.8 (± 1.78) : 3- 10 mm	p= .09
I s	124	18.0 % (49 / 278)	4.9 (± 1.85) : 2- 12 mm	27.0 % (75 / 278)	3.9 (± 1.20) : 2- 8 mm	p= .001 *
隆起型	201	87		114		
II a	71	9.0 % (25 / 278)	9.3 (± 6.0) : 3- 25 mm	16.5 % (46 / 278)	5.4 (± 2.2) : 3- 15 mm	p= .003 *
II b	1	1	6 mm	-	-	NS
II c	3	1	3 mm	2	5.0 (± 4.2) : 2- 8 mm	
II a+ II c	2	2	21.0 (± 12.7) : 12- 30 mm	-	-	
表面型	77	29		48		
総数	278	116		162		

*: p < .05; Student t- test

2) 形態別頻度

内視鏡切除された病変(腺腫・m癌)において、隆起型と表面型ともにIFOBT陽性群と陰性群に有意差は認めず、I s、II a型は陰性群でも有病率は高かった。I p型のみ陽性群の比率が高かったが有意差は認めなかった。形態別腫瘍径の検討では、I s型の陽性群は陰性群に比較して有意に大きかった(p=0.001)。II a型でも、陽性群は陰性群に比較して有意に大きかった(p=0.003)。しかし、陰性群で認められたII aの腫瘍最大径は15mmであった(Table 3)。

3) 痔核について

IFOBT陽性で、痔核のみの例は30%であった。またIFOBT陰性でも痔核のみの例は16%であった(Fig. 2)。

4) IFOBT陽性者のポリープ切除後変化

IFOBT陽性で内視鏡的ポリープ切除を行い、2年以内のIFOBTの経過を追えたのは116例中45例であった。45例中44例(98%)でポリープ切除後IFOBTは陰性化した。IFOBTが陽性のままであった1例は、多発ポリープの所見があり、残存ポリープの存在が推測された(Table 4)。

5) 進行癌の部位別度

IFOBT陽性でTCSにより発見された進行癌は11例で、IFOBT陰性で発見された2例は、深部大

腸1例と下部直腸に1例で(Table 5)、後者の腫瘍は肛門縁から2 cm以内の約2/3周を占める2型進行癌で深達度mpであった。この症例は、前年のIFOBTが2回とも陰性で、約1.5年後のTCSで易出血性の進行癌として発見され、人工肛門となった。

考 察

IFOBT 2日法で1回、または2回とも陽性になった場合、郵送にて大腸精密検査受診を勧めている。精密検査は、TCSと注腸造影の2通りで行っているが、注腸造影のみの受診者は2例であり、ほぼ全例がTCSを選択していた。当健診センターにおけるIFOBT陽性者の精査受診率は38.9%で、全国平均の60.7%²⁾より低かった。この結果は、遠方受診者の情報収集が出来なかったことや、郵送での勧めの為、十分な情報提供がなされていなかった事が考えられる。一方IFOBT陰性者でも6%がTCSによる精査を希望し、これらの例は逐年者が多い傾向であった。IFOBT陽性群の腺腫(低異型・中等度異型)発見率は2%、高度異型腺腫および癌の発見率は0.6%であった。全国平均の発見癌率は0.1~0.3%¹⁾である。これは精査未受診者が多いことを加味すると有病率はもっと高いと推測される。今回の検討では、陰性群にも腺

Fig. 2 A ratio of hemorrhoids in IFOBT positive or negative.

Table 4 IFOBT course after polypectomy.

FOBT陽性⇒陰性	98 % (44 / 45)
FOBT陽性⇒陽性	1 / 45
FOBT経過なし	73

腫(低異型・中等度異型)を高頻度に認めた。IFOBT検出感度は<10mmのポリープで50%以下、 ≥ 10 mmのポリープでも64%に過ぎず、腺腫の検出率は低かった。高度異型腺腫・腺腫内癌を含むm癌では、検出感度は73%であるが、陰性群には、腫瘍径8mmから10mmの高度異型腺腫を認めた。形態別での検討では³⁻⁵⁾Ⅱa型は15mm以上から約30%以上に癌の合併を認め、表面陥凹型(Ⅱc・Ⅱa+Ⅱc)は腫瘍径6mm以上で50%に癌の合併を認めるとの報告があるが、今回の検討では、Ⅱa型は15mm以上から陽性が高くなり、IFOBTは有用であった。しかし、Ⅱc型では陰性群に8mmのm癌を認めた。以上より、内視鏡治療の対象となる重要な病変として、10mm以上の腺腫や高度異型腺腫および腺腫内癌を含むm癌をIFOBTのみで拾い上げるのは困難であり、TCSや注腸造影による精密検査なくして内視鏡治療の対象病変の検出は不十分と考えられる。

一方sm以深癌においては、陽性群は約5.7倍で発見率が高く、IFOBT検出感度は80%以上であった。これは全国平均におけるDukesBまでの進行癌の発見感度と同等であった⁶⁾。今回2例にIFOBT陰性の進行癌を認めた。1例は従来でも報告されている深部大腸^{7,8)}に存在していた。また下

Table 5 Frequency of locus of advanced cancer in an IFOBT positive person or negative person.

	IFOBT陽性	IFOBT陰性
C	-	-
A	2	1
T	2	-
D	-	-
S	4	-
Rs	1	-
Ra	2	-
Rb	-	1

部直腸進行癌の例から、急速に発育する癌あるいは易出血でない時期の検便の採取または検便の採取方法や精度の関与が考えられた⁹⁾。発育の早い癌の存在を想定したIFOBTの施行間隔の検討^{10,11)}も必要であるが、糞便中の遺伝子スクリーニング^{12,13)}の併用の検討も有用と考えられる。組織型の悪性度により癌細胞を検出する方法で、糞便中の遺伝子(K-ras遺伝子¹⁴⁾、p53遺伝子、CD44接着関連遺伝子)の測定で、50%~80%の検出能が認められている。非侵襲的でIFOBTと併用することで大腸癌検診に適したスクリーニング法として期待される。

痔核の検討では、実際重度の痔核で亀裂から顕血便を認めたり、発赤著明な肛門ポリープや、脱肛、直腸炎の合併がある場合はIFOBT陽性を呈しても矛盾はないが、今回の検討では痔核の程度の評価を行ってなく、IFOBT結果への影響は明らかでなかった。下血・血便などの有症状で精査受診歴のない者においては、痔核以外の出血要因を推測したうえで積極的な精密検査を勧めるべきであると考えられた¹⁵⁾。

文 献

- 1) 三木信夫：大腸癌検診。消化器の臨床，4：609—613，2001。

- 2) 日本消化器集団検診学会全国集計委員会：平成10年度消化器集団検診学会全国集計全国集計。p110—116, 2000.
- 3) 山野泰穂, 工藤進英, 為我井芳郎, 他：大腸腫瘍性病変の肉眼的形態分類。胃と腸, 35: 1485—1490, 2000.
- 4) 工藤進英：側方発育型(laterally spreading tumor; LST)について。早期大腸癌, 2: 477—481, 1998.
- 5) 清水辰一郎, 小池盛雄, 船田信顕, 他：早期大腸癌肉眼分類。胃と腸, 35: 1477—1483, 2000.
- 6) 藤田昌英：大腸がん検診ガイドブック。メデイカ出版, p158—166, 1998.
- 7) 山地 祐, 光島 徹：二次スクリーニング法発見大腸癌の特徴—便潜血検査陽性癌と陰性癌の特徴。早期大腸癌, 5: 149—155, 2001.
- 8) 住吉健一, 矩 照幸, 山田直子, 他：免疫学的便潜血反応と内視鏡所見の検討。健康医学, 12: 327—332, 2002.
- 9) 山本英俊, 櫻村直子, 神山清志, 他：免疫学的便潜血反応検査における疑似便を用いた精度管理の検討について。医学検査, 51: 410, 2002.
- 10) 神津隆弘, 藤井隆広, 小野裕之：精検後のスクリーニングの間隔と方法。早期大腸癌, 5: 157—164, 2001.
- 11) Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al: Randomized study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet 348: 1467—1471, 1996.
- 12) 浦上尚之, 高橋 寛, 藤田力也：便潜血検査の精度を上げるための工夫。消化器の臨床, 4: 587—591, 2001.
- 13) 日下利広, 藤井茂彦, 田村知之, 他：大腸癌早期発見のための新しい非浸襲的検査法。消化器の臨床, 4: 593—596, 2001.
- 14) Hasegawa Y, Takeda S, Ichii S et al: Detection of K-ras mutation in DNAs isolated from feces of patients with colorectal tumors by mutant-allele-specific amplification (MASA). Oncogene 10: 1441—1445, 1995.
- 15) 小泉浩一, 坂井雄三, 甲斐俊吉, 他：IFOBTによる大腸癌一次スクリーニングの成績—IFOBT陽性を主訴とする大腸癌の特徴。早期大腸癌, 5: 123—127, 2001.

Characteristic of colorectal lesions with positive or negative immunological fecal-occult-blood tests

Akiko Chino¹⁾ Naoyuki Uragami Hisashi Hosaka Akiyoshi Ishiyama
Yorimasa Yamamoto Tomohiro Tsuchida Kouichi Koizumi Junko Fujisaki
Hiroshi Takahashi²⁾ Rikiya Fujita¹⁾

The aim of this study was to evaluate the screening immunological fecal-occult-blood tests (IFOBT) for colorectal lesions, that it will veil early colorectal cancer in false negative group.

We had 4,819 people examined by IFOBT at Cancer Institute Health Center from November in 1997 to January in 2003. There were IFOBT positive in 545 cases, and negative in 4,274 cases. Total colonoscopy was performed among them, for 212 cases with positive test and for 259 cases with negative.

The sensibility and the specificity of IFOBT for invasive carcinoma and advanced cancer were 85% and 56%, the mucosal carcinoma and adenoma with severe atypia, 74% and 56%, adenoma polyps more than 10mm, 64% and 56% respectively.

According to macroscopic type and size of the lesion, there were much Ip types with more than

10mm and IIa types with more than 15mm in IFOBT positive group. However, small polyps (5–10mm in size) were commonly recognized in negative group. In spite of malignant lesions, 2 cases of advanced cancer, 7 cases of adenoma with severe atypia and mucosal carcinoma (8–10mm in size) were recognized in IFOBT negative group. Following polypectomy and mucosal resection, 45 cases with IFOBT positive became negative in 44 cases (98%).

In conclusion, IFOBT has been a useful test to detect advanced colorectal cancer, but it was not enough to detect the early stage of colorectal cancer. We have to consider an endoscopic screening test in addition to IFOBT for the lesions suited to endoscopic treatment.

¹⁾Division of Gastroenterology, ²⁾Division of Pathology, Cancer Institute Hospital.