

【総説】

大腸がん検診のエビデンスと現状

Screening for colorectal cancer: Evidence and results

金沢大学大学院医学系研究科  
がん局所制御学  
西村 元 一

1. はじめに

昨年制定されたがん対策基本法の一つのテーマとしてがんの早期発見ならびにがん検診の受診率を50%以上にすることが掲げられている。しかしながら過去にがん死亡率減少効果を確認しないまま導入され、その後の調査研究によりがん死亡率減少効果がないことが明らかにされ事業中止に至ったがん検診も多く、社会的に検診というものが曖昧にとらえられているばかりも多い。さらに日本の検診は希望する人が受診するだけで、受けてもらいたい人が必ずしも受診しているとは限らないことも受診率が30%未満と低くとどまっている原因と考えられる。また精密検査が必要と診断されても未受診のままとなっていることも多く、本当の意味で検診受診率を増加させ、癌死亡率を減少させるためには検診方法を統一し、全体のデータを集約し管理する大きい枠組みでの管理型の検診が必要である。

その中で大腸癌検診の有効性は従来より認められており、一定の効果は得られていると思われるが、実態をみると種々の検診方法が交錯しており、本当の意味の精度管理が行われていない可能性がある。本稿では大腸癌検診のエビデンスを再確認すると共に、現状ならびに今後の課題について述べる。

2. 大腸癌検診のエビデンス<sup>1)</sup>

1) 化学法のエビデンス

大腸癌検診で確実にエビデンスが示されているのは便潜血検査の中でも化学法によるものである。すなわち欧米における便潜血検査は食事制限が必要であるが、低費用という長所がある化学法で行われており、その化学法を使用した大きな3件のRCTにより死亡率減少効果が示されている(表1)。Minnesota研究では隔年検診群、逐年検診群、対照群の3群について18年間追跡調査が行われ隔年検診群で21%、逐年検診群で33%の大腸癌死亡率減少効果が認められている<sup>2)</sup>。Nottingham研究では15万人あまりを隔年検診群と対照群に分け11年間追跡を行ったところ、隔年検診群で13%の死亡率減少が認められた<sup>3)</sup>。また同様にFunnen研究においては対照群と比較して隔年検診群で18%の死亡率減少が

認められている<sup>4)</sup>。さらにこれら3研究にスウェーデンでのRCTの中間報告を加えたつのRCT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) があるとされている<sup>5)</sup>。化学法は感度が低いため偽陰性率が高い問題点も指摘されており、同時に施行した内視鏡検査を基準とすると、大腸癌に対して25~44%と報告されている。さらに2年間の追跡で癌の見逃しを把握した方法では、化学法の感度は37~68%とされている。

2) 免疫法のエビデンス

日本で行われている免疫法に関するRCTは少なく、4件の症例対照研究により死亡率減少効果が報告されている。化学法と免疫法が混在している3研究、免疫法単独の1研究のいずれも化学法の研究よりは小規模であるが症例・対照の定義をはじめ比較的良好的なデザインで行われている<sup>6)</sup>。免疫法単独のSaitoらの報告では1年前に大腸がん検診を受診した場合60%、2年前に受診した場合59%、3年前に受診した場合52%の死亡率減少効果を認めている。その他の研究においてもいずれも有効性が示唆していることから結果の妥当性は高いと判断されている。また免疫法での感度は同時法で70~83%、2年間の追跡では69~82%ということで、一般的に化学法より免疫法は感度が高い。

3) 内視鏡検診のエビデンス

一方、内視鏡検診のエビデンスとしてはS状結腸内視鏡検査ならびにその便潜血検査化学法との併用について死亡率減少効果が示されているにすぎず<sup>7)</sup>、全大腸内視鏡検査については間接的な証明しかなされていない。ただし感度が高いことから死亡率減少効果は期待できると考えられている。しかしながら内視鏡検査には無視できない重大な偶発症の可能性があることからスクリーニングとして行う場合には安全管理が非常に大切である。

3. 大腸がん検診の現状

現在、日本では市町村による保健事業では主として便潜血検査を用いた大腸癌検診が行われ、有用性が認められている。しかしながら細かく検討を行った場合にはかなりの問題を含んでいる。一つは測定キットが多数存在し、それぞれのデータの整合性がとれていないことである。この点に関しては標準化が行われようとしているとも聞いているが、まだ実現はしていない。二つめには同じ測定系を使用したとしても、各施設もしくは自治体でcut off値を自由に設定して判定していることである。cut off値が高ければ偽陽性が減り、偽陰性が増える。逆に低ければ偽陽性が増える代わりに偽陰性は減少する。“いわゆる見逃し”を恐れるあまりcut off値を下げている施設も多く認められるが、二次検査の処理能や偽陽性例が増えた場合の風評を考慮した場合にはできるだけcut off値を上げるべきと思われるが、どのくらいの値が適正かは今後の課題である。

表1. 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	参加人数 症例数	対照数	対象年齢	検診間隔	要精検率	大腸がん 死亡減少度
Minnesota (2)	1999	15,587	15,394	50-80	隔年	2.4%	21%
Nottingham (3)	2002	76,244	76,079	45-74	隔年	2.6%	13%
Funen (4)	2002	30,967	30,966	45-75	隔年	0.83.8%	18%

石川県では従来様々な委託医療機関が種々のcut off値を用いて検診を行っていたが、多くの機関で平成13年より一律130ng/mlとしたことより、収集されたデータの比較などが可能となった(図1)。

石川県における検診受診者は毎年約4~5万人であり検診受診率は12~18%である(図2)。その中で約7% (約3500人)あまりが要精検となり、その78% (約2800人)ほどが精密検査をうけ、毎年120人ほどの大腸癌患者が発見されている。すなわちがん発見率は0.2%程度ということになり、ほぼ全国平均レベルにある(図3)。

過去10年間の検診結果を年齢階級および性別に示す(表2)。陽性反応の中度を「がん患者数(D)÷精検受診者数(C)」と定義して、要精検者が100%精検を受けたと仮定した場合の推測患者数を計算し、実際の発見がん患者数と比較すると240人あまりの大腸癌患者が発見の機会を逸している可能性があることになる。また、若年者や女性と比較して50歳以上の男性、特に60歳代の男性の陽性反応の中度が高率である。しかしながらこの表で示すことが可能なのは県など自治体への報告義務がある、集団検診や個別検診のみのデータであり、本来重要である50歳代および60歳代の一部は職域検診もしくは任意型の検診である人間ドックなどのを受診しており、この表には含まれていないことになる。

そこで平成17年度の石川県の大腸癌検診における住民検診と把握が可能であった職域検診の結果について検討をおこなったところ、図4のごとく職域検診の対象年齢は40、50歳代がほとんどであり、住民検診の対象者の年齢分布とは明らかに異なっていることが理解できる。17年度の職域検診の受診者数は住民検診の受診者60,173人と比較して40,627人と遜色のない人数であり、検診の精度を論議する上では決して無視できる数ではな

い。要精検率はほぼ等しいが精検受診率には明らかな差が認められ職域検診ではほぼ1/2の受診率である。この原因としては住民検診がかなり徹底した二次検診の受診勧奨が行われているのに比して、職域検診では、各企業の自主性に任されており受診勧奨が行われていない企業も存在するためと考えられる。このように本来精度管理上重要な人々のデータが欠落しているのが現状である。

4. 検診偽陰性癌

現行の大腸癌検診を行っていく上でもう一つ重要な点は、一次検診は便中に混入している血液の検出という非常に間接的な方法であるということである。すなわち生理的な出血に加えて痔疾患や憩室など癌以外で出血が起こる疾患も陽性となる可能性があり、またびらんが小さければ出血を来さず偽陰性となる癌の可能性も否定できない。便潜血検査が陽性となった受診者の最終診断をみると大腸癌が発見されるのは3~4%にすぎない

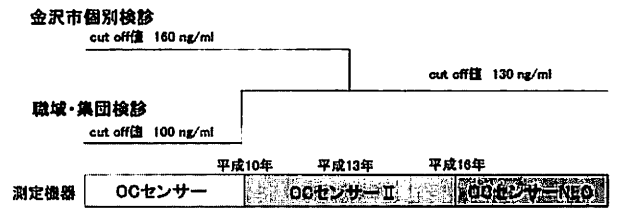


図1. 石川県における検診方式とcut off値の推移  
平成10年に職域検診、集団検診のcut off値が従来の100ng/mlから130ng/mlに変更された。さらに平成13年には金沢市の個別検診のcut off値も160ng/mlから130ng/mlに変更された。ことにより石川県の大腸癌検診受託機関のほとんどが同一のcut off値で判定することになった。

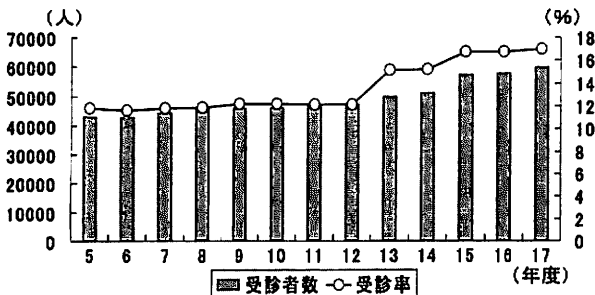


図2. 石川県における大腸癌検診受診者数および受診率の推移

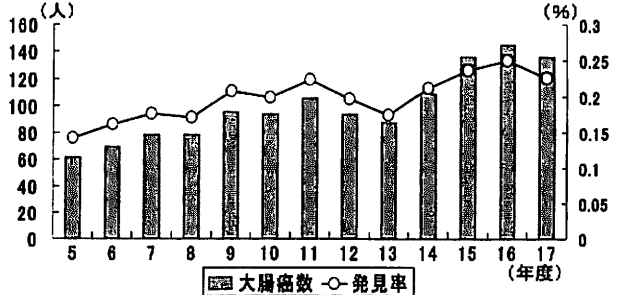


図3. 検診による発見大腸癌患者数および発見率の推移

表2. 石川県における過去10年間の性、年齢別大腸癌検診結果

	受診者 (A)	要精検者 (B)	精検受診者 (C)	がん患者 (D)	陽性反応の中度 (E=D/C)	推測患者数 (F=B×E)	推測有病率 (G=F/A)
男	40-49	22,392	1,332	11	1.27	16.9	0.075
	50-59	32,499	2,691	66	3.50	94.1	0.290
	60-69	69,559	6,710	255	5.09	341.8	0.491
	70-79	31,174	3,480	2,812	3.56	123.8	0.397
	80-	4,722	647	504	27	5.36	34.7
女	40-49	48,746	2,365	20	1.14	27.1	0.056
	50-59	86,941	4,775	81	2.15	102.5	0.118
	60-69	132,380	8,546	225	3.31	283.1	0.214
	70-79	36,343	3,011	2,447	3.39	102.1	0.281
	80-	3,332	396	251	9	3.59	14.2
合計	468,088	33,953	26,092	877	3.36	1,110.3	0.238

(図5). しかしながら疾患毎にヘモグロビン濃度を検討すると進行癌とsm癌では他と比較して有意に高値である。

さらにヘモグロビンの安定性に関しても問題がある。大腸内を想定した37℃の環境下では24時間後には明らかにヘモグロビン濃度は低下する。すなわち強度の便秘の人や右側の結腸の癌に対しては偽陰性の可能性が高いことは容易に想像がつく。現行の大腸癌検診では偽陰性癌は明らかに存在することを認識しておく必要がある。

たとえば検診で発見された523例のうち前年度の検診では潜血陰性であった癌は146例(28%)であり、うち2年続けて陰性であった癌は78例(15%)であった。これらの癌は1回の検診では偽陰性であったが逐年で検診を受けることにより発見された癌ということになる。

2年続けて陰性であった症例と初回の検診で発見された292例とを比較すると前者には右側(盲腸から横行結腸)の大腸癌が高率に認められ、特に進行癌において顕著であった(図6)。すなわち前述のごとく便潜血検査は右側大腸癌に対しては感度が低いことを認知し、対策を講じておく必要がある。

しかしながら福井県において癌登録と照合して偽陰性癌(中間期癌)を把握し、検診発見癌と中間期癌の予後を比較したところ、中間期癌は40%程度存在し、検診発見癌の生存率の95.5%と比較して中間期癌では62.5%と低値であったものの外来で通常

に治療を行っている臨床診断癌と比較して同等であったと報告されている<sup>10)</sup>。また二次検診における偽陰性癌も少数であるが存在するとも報告されていることから、逐年検診を徹底していくことが現時点での最大の偽陰性癌対策であると考えられる。

### 5. 大腸癌検診の問題点

現行の大腸癌検診の問題点をまとめると大きく二つあげられる。一つは前述した様な便潜血検査自体の問題である。もう一つは検診の体系化がはっきりと認識されていないことがあげられる。すなわち検診にはがん検診の有効性に関する証拠のレベルを基本に、集団全体の死亡率を下げることを目的として市町村や職場で公共的な予防対策として行われる住民検診や職域検診の「対策型検診」と個人の死亡リスクを下げることを目的として医療機関や検診機関が任意で提供する人間ドックなど「任意型検診」に分類される。一般に検診の有効性を論議する場合には精度管理がしっかりと行われている住民検診もしくは特定の企業の結果のみが報告されており、大腸癌検診の重要な対象者である壮年のデータが含まれていない可能性がある。すなわち職域検診受診者や任意型検診受診者も含めると実際の受診率はかなり増加し、その集団の精度管理を行うことにより癌発見率はかなり増加するものと思われる。これらの点ををしっかりと考慮して検診をとらえないと実情は把握できないことが今後の課題である。

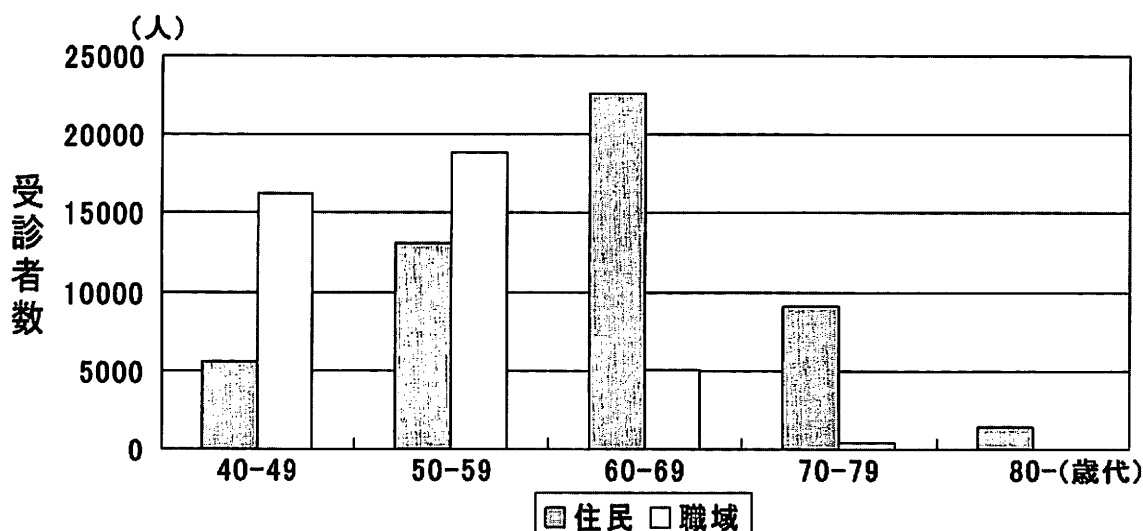


図4. 年齢階級・検診方式別にみた大腸癌検診受診者数(平成17年度 石川県)

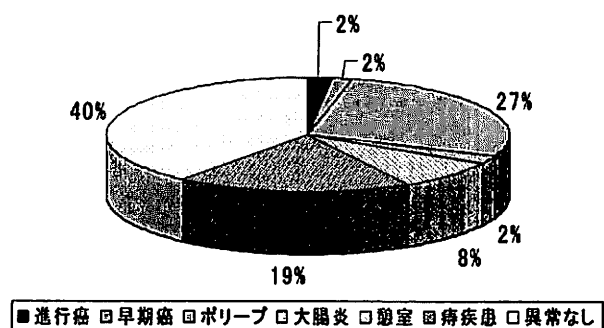


図5. 精密検査結果

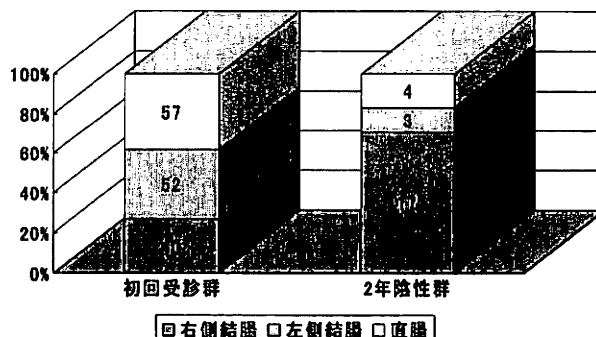


図6. 初回検診で発見された進行癌と過去2年便潜血陰性で発見された進行癌の占居部位の比較

## 6. 大腸癌検診の今後

大腸検診の有効性を考えた場合、できるだけ感度の高い検診方法を探求することが必要である。その点で便潜血検査に代わる方法の筆頭は大腸内視鏡検査が想定される。しかしながら大腸内視鏡検査に関してはまだエビデンスがなく、高率ではないが致死的な合併症が認められるため「政策的検診」には適さないとされている。さらに、もし一次検診に取り入れるとした場合の経費および処理能力が問題であり、現時点ですぐ切り替えることはまずありえないと思われる。

その他の現在検討もしくは研究されている方法は大きく2つに分類される。一つは画像的なもの、もう一つは便中の物質の検出である。画像的なものとしてはVirtual Colonoscopyがあげられる。特に最近の検出器が32列もしくは64列であるCTを用いた三次元解析によるcolonoscopyは画像が非常に鮮明であり、かつ検査時間がかなり短縮され将来的にスクリーニングに用いられる可能性は高い。

一方、血液や便を対象とした研究としては腫瘍マーカーなどの蛋白や癌遺伝子など種々な物質を対象として研究が行われており、現時点では大腸癌に特異的な血中マーカーが存在しないため便を用いた研究が中心である。われわれも便中の蛋白検出としてCEAやNCC-ST439、抗p53抗体の検出を試みたが、検出率はそれほど高くはなかった。他の施設においても便を精製するという手間および経費の割に良好な結果が得られないのが現状だと思われる。ただし便の検査というのは侵襲が全くなく検診にとっては魅力的であり今後もすすめられると思われるがターゲットを何にするかが今後の課題となるであろう。

## 7. おわりに

現時点でも大腸癌検診の有用性はある程度認められている。しかしながら精度管理を行っていく上ではまだまだ問題となる点も多い。検診受診率を50%以上にすることは可能かもしれないが、生存率を上げることを実証するためにはまだまだ課題が多いと考えられる。今後われわれは自治体とともに検診の精度管理を担っていく一方で有効性の高い新たな検診方法を探求していくことが重要だと考えている。

## 文 献

- 1) 齋藤博, 濱島ちさと. 大腸癌検診. EBMジャーナル 8: 178-185 2007
- 2) Mandl JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 343: 1603-1607 2000
- 3) Scholefield JH, Moss S, Sufi F, et al. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomized controlled trial. *Gut* 50: 840-844 2002
- 4) Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomized study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 50: 29-32 2002
- 5) Towler B, Irwig L, Glasziou P, et al. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the fecal occult blood test, Hemoccult. *Rr Med J* 317: 559-565 1998
- 6) Hiwatasi N, Morimoto T, Fukao A, et al. An evaluation of mass screening using fecal occult blood test for colorectal cancer in Japan: A case-control study. *Jpn J Cancer Res* 84: 1110-1112 1993
- 7) Saito H, Soma Y, Nakajima M, et al. A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with Hemoccult test and an immunochemical hemagglutination test. *Oncol Rep* 7: 815-819 2000
- 8) Zappa M, Castiglione G, Grazzini G, et al. Effect of fecal occult blood testing on colorectal mortality: results of a population-based case-control study in the district of Florence, Italy. *Int J Cancer* 73: 815-819 1997
- 9) Selby JV, Friedman GD, Quesenberry Jr CP, et al. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 326: 653-657 1992
- 10) 松田一夫, 山崎 信. 大腸集検における中間期癌—福井県がん登録との記録照合による検討. *日消集検誌* 36: 45-50 1998