

総説

便潜血検査による大腸がん検診

東塚 伸一

財団法人 兵庫県予防医学協会：神戸市東灘区御影本町4-4-20（〒658-0046）

Key Words 大腸がん検診，免疫便潜血検査，カットオフ値，感度，特異度

はじめに

免疫学的便潜血検査(以下：便潜血検査)をスクリーニング法とした大腸がん検診は，平成4年に老人保健法に基づく保健事業(以下：老健法)に組み込まれたことで，全国的に普及し，年を経るごとに受診者数を伸ばしてきた。しかし，平成10年，突然に旧厚生省は『がん検診は既に定着した』との理由で，全てのがん検診を老健法から外し，一般財源化によって地方自治体の自主的施行に委ねられることとなった。それまで順調に受診者数を拡大してきた大腸がん検診が予算面から縮小，あるいは廃止へと向かわないか懸念されたが，幸いにもタイミング良く，同年に厚生省の研究班から出された「がん検診の有効性評価に関する研究」報告¹⁾の中で，「便潜血検査による大腸がん検診には死亡率減少効果を示す十分な根拠がある。従って，現行の検診を継続することを勧奨する。」との研究結果が示された。大腸がん検診に従事する我々をはじめ，検診関係者にとっては何よりも朗報であったと考える。一部の地域で廃止，あるいは廃止を検討中との報道を目にしたが，結果的には，ほとんどの地方自治体で継続実施されている。

現在，地域大腸がん検診の受診者数は日本全国で約575万人²⁾であり，職域や個人検診の受診者を合わせると優に700万を超える人々³⁾が“便潜血検査によ

る大腸がん検診”を受診されていると考える。

本稿では，“便潜血検査による大腸がん検診”の概要を解説し，実際の検診成績からその効果や問題点について，私見を述べる。

大腸がん検診の目的と条件

大腸がん検診の目的は，もちろん大腸がんを早期発見し，早期治療に導くことである。ここであえて述べる必要は無いのかもしれないが，がん検診を理解する上で確認をしておきたい。検診は集団が対象であり，ある特定疾患の早期発見による集団救済を目的とするものである。つまり，大腸がん検診は，その集団の，大腸がんによる死亡率を減少させる，早期発見・早期治療により医療費を削減することが目的である。人間ドックなどの個人検診は，あくまでも個人救済であり，本来のがん検診とは少々意味合いが異なる。

次に，がん検診を実施するための条件について，老健法への大腸がん検診導入の背景や根拠を基に，以下に示す。

1. 罹患率・死亡率が高いがんである

近年の大腸がんの増加は，日本人の食生活の変化，特に動物性脂肪の摂取量の増加と食物繊維の減少な

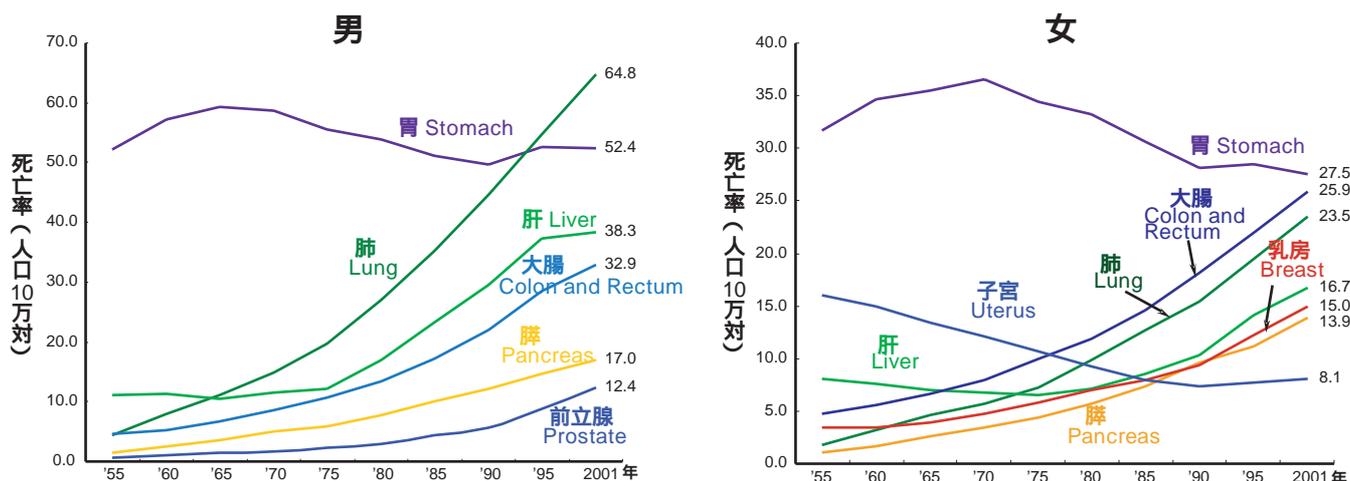


図1. 部位別にみたがんの死亡率の年次推移

ど⁴⁾が理由とされており、厚生労働省の平成11年患者調査では、結腸がん149,000人(男78,000人,女71,000人)、直腸がん77,000人(男48,000人,女29,000人)となっている。死亡率の年次推移では(図1)、男女共に益々増加傾向を示し、平成13年度の死亡率は、人口10万人あたり、男32.9、女25.9で、男女共にがんの死亡率の上位を占める⁵⁾。さらに平成14年度の大腸がんによる死亡者総数は前年度比688人増⁶⁾の37,635人であった。これらの数字からも大腸がんは、検診の対象として重要性が高いことになる。

2. 早期発見による治療効果がある

大腸がん治療技術の進歩は目覚ましく、早期大腸がんに対する内視鏡的ポリープ摘除術や内視鏡的粘膜切除術(EMR)、さらには腹腔鏡下の大腸切除など、術後のQOL(Quality of Life)の維持・向上を目指した治療方法が研究されている。一方、治療成績においては、国立がんセンターの成績(1990～1994)では、5年生存率が結腸がんのDukesAで95.7%、直腸がんのDukesA99.0%となっており、胃がんStage Iの89.3%、乳がんStage Iの93.8%よりも優っており⁷⁾、大腸がんを早期に発見ができれば、救命効果が期待できるものである。

3. 検診に適したスクリーニング方法が存在する

便潜血検査は以下の1)～5)を満足する大腸がん検

診に適したスクリーニング法である。

1) 苦痛が少なく、安全である。

健康者が対象であり、検査に抵抗感を抱かない。苦痛を伴わず、事故が発生しないこと。

2) スクリーニング精度が高い。

感度(大腸がんを有する者のうち、どれだけ正しく異常ありと判定したか)、特異度(大腸がんのない者うち、どれだけ正しく異常なしと判定したか)、この両方が高い。

これまで数多くのスクリーニング法が検討されてきたが、大腸がんに対する感度・特異度が明らかにされ、実行可能性を示唆されていたのは便潜血検査(化学法：食事制限下のヘモカルトテスト・免疫法：RPHA法)のみであった¹⁾。また、免疫法は化学法より検診における感度が高く、1日法でも化学法3日法と同等以上の感度を有するとの研究報告¹⁾が示されている。これらの研究報告から免疫学的便潜血検査2日法が大腸がん検診のスクリーニング法に適するとして行政検診に採用された。

3) 簡便である。

対象者(検体物)が一時期に集中するため、検査処理の簡便性が求められる。また、受診者が簡単な行為で対処できること。特に地域検診では高齢者も多く含まれ、丁寧な事前説明が必要であり、受診者にとって簡便性は重要なポイント

トとなる。

4) 目的にかなった有効性がある。

“便潜血検査による大腸がん検診”を受診することは、大腸がんによる死亡のリスクを下げることが、多くの死亡率減少効果に関する研究¹⁾(化学法の有効性に関する無作為割付比較対照試験・免疫法に関する症例対象研究)から証明されている。

5) 費用効果がある。

男女共に費用効果比は高く、特に50歳以上ではがん検診の中でも胃がん検診と同等か、あるいは最も優れていると推定されている。検診法別の検討では免疫法によるスクリーニングが化学法より優れ、また、内視鏡などによる他のスクリーニング法に比べても費用効果比に優れていると報告されている¹⁾。

大腸がん検診の実施方法

大腸がん検診は、その実施主体により3つに大別される。

1. 地域検診

法制化で実施されていた“老健法による大腸がん検診”を引き続き、地方自治体が地域住民を対象として実施するもので、2つの方式が取られている。

市町村の保健センターや指定の会場で決められた日に住民を集めて実施する方式を集団検診、住民にあらかじめ、検診の期間や受診可能な医療機関を示し、その範囲内で住民が自ら選択する方式を個別検診と称する。

2. 職域検診

職場で働く人の健康を確保するため、事業主に義務づけられる定期健康診断(労働安全衛生法)に便潜血検査を組み込んだもの。

社会保険庁が管轄する政府管掌健康保険生活習慣病予防検診では、便潜血検査2日法が指定項目となっている。

3. 個人検診

個人が自ら人間ドック等の健康診断を通して受診するもの。

それぞれに1次スクリーニングに便潜血検査を用いるところは共通する。地域検診の多くは“老健法による大腸がん検診マニュアル”(表1)に基づくが、老健法の縛りがなくなったことで、自治体独自で工夫されるようになった。例えば、問診を廃止し(問診票を用いて、現在の症状・既往歴・家族歴を確認しても問診結果だけでは要精密検査とはできず、スクリーニングに結びつかない。また、検診は無症状者が対象であり、有症状者は診療である。)、個人を特定する範囲の受診票に変更する。検体の回収には郵送や宅配を利用するなどの工夫が行われている。職域検診では、便潜血検査2日法が主流ではあるが、1日法を採用している事業所も多い。対象者は事業所の従業員であり、組織の年齢構成上、30歳以上に便潜血検査を追加するなど、対象年齢は若年層に広がる。人間ドック(個人検診)は、そのグレード(半日ドックから1泊ドック、さらには数日間拘束されるドック)により様々な方法が取られている。便潜血検査2日法のみ、便潜血検査3日法(スクリーニング感度を高めることを優先する)、便潜血検査とS状結腸内視鏡検査(sigmoidoscopy)の併用、全受診者への全大腸内視鏡検査(total colonoscopy)の施行などである。

表1. 大腸がん検診の実施方法

対象者	原則として40歳以上の男女全員
検診間隔	年1回、逐年検診
検査項目	問診、便潜血検査(免疫学的便潜血検査)
採便回数	2日法
採便用具	濾紙法、スティック法
採便方法	表面の異なる部位から多くこすり取る
精密検査	全大腸内視鏡検査 S状結腸内視鏡検査+注腸エックス線検査 注腸エックス線検査

「老人保健法による大腸がん検診マニュアル」

大腸がん検診における 便潜血検査の現状

スクリーニング検査としての便潜血検査は、臨床検査(診療の場)のそれとは性格が異なる。臨床検査は、自覚症状などを伴う患者を対象とし、可能な限り見逃しを防ぐ必要がある(感度が優先される)。一方、スクリーニング検査は、一般的に健常者が対象で、救命可能ながんの発見が目的であり、効率の良い“ふるい分け”が求められる。そのためには偽陽性を多く出さないことも重要な要素となる(感度より特異度が優先される)。検査処理の面では、臨床検査には簡便な方法で素早く結果が出せる方法が求められるが、スクリーニング検査では、一次期に集中する大量検体を迅速かつ円滑に処理できる方法が必要となる。

大腸がん検診の普及は、便潜血検査の自動化を必然的に促進することとなり、その結果、数多くの自動分析装置が開発され(表2)、検診の場で広く利用されるようになった。

1. 自動化の利点

便潜血検査の自動化の目的は、処理能力の向上。目視法判定による成績のバラツキ解消。従来から

の用手法では、判定者の主観的な要素が加わることも皆無ではなかった。特に、一度に大量の検体を扱う検診では、複数の技師が長時間、検査をおこなうことも多く、技師間の差や疲労などによる判定のバラツキが危惧されていた。システム化への対応。受診者(患者)管理システムなどのホストへのオンライン出力、さらにはバーコードによる受診者識別が可能となった。便中ヘモグロビン濃度(以下: Hb値)の数値化による精度管理手法の導入。自動分析装置の多くがHb値を数値化(定量化)しており、専用のコントロールを用いることで、X-R管理図法などの客観的な内部精度管理が可能となった。外部精度管理については、検査キットに採用されている採便容器の採便量/緩衝液量の比率(便懸濁液濃度)が、それぞれのメーカーで異なるなどの理由で、共通の外部精度管理調査は現在のところ存在しない。試薬メーカーがユーザーを対象としたものに限定されている。

カットオフ値(病態識別値:罹患しているか否かを効率よく判別するために設定される値)を任意に設定できる。Hb値が数値化された装置では、そのHb値がカットオフ値により陽性と陰性に判別され、陽性となった場合は要精密検査となる。つまり、カットオフ値を変動させることで、陽性率を変化させ、要精密検査の対象者数をコントロールすることが可能

表2. 自動分析装置一覧

商品名	発売元	測定原理	カットオフ値	処理能力	検体架設数	測定範囲	採便方法	採便量/緩衝液量
ヘモリアス200	シスメックス	ラテックス凝集比濁法	参考値として50ng/mL(20µg/g便) 任意に設定可能	180 検体/時間	100 検体	25~800ng/mL	スティック法	6~7mg/2.5mL
OC センサー	栄研化学	ラテックス凝集比濁法	参考値として100ng/mL(20µg/g便) 任意に設定可能	110 検体/時間	100 検体	50~2,000ng/mL	スティック法	10mg/2mL
OC-270R			参考値として100ng/mL(20µg/g便) 任意に設定可能	270 検体/時間	100 検体	50~1,000ng/mL	スティック法	10mg/2mL
OC センサー II			参考値として100ng/mL(20µg/g便) 任意に設定可能	180 検体/時間	100 検体	50~1,000ng/mL	スティック法	10mg/2mL
OC センサー µ			参考値として50ng/mL(10µg/g便) 任意に設定可能	80 検体/時間	10 検体	50~1,000ng/mL	スティック法	10mg/2mL
OC センサー neo			参考値として100ng/mL(20µg/g便) 任意に設定可能	250 検体/時間	100 検体	50~1,000ng/mL	スティック法	10mg/2mL
FASTEC104			富士レビオ	R - PHA	検体希釈倍数 ²³ 以上を陽性	300 検体/時間 (1/ロット98検体/20分)	98 検体	10ng/mL~100µg/mL
マグストリーム 1000		磁性粒子免疫測定法		約1,000 検体/時間	960 検体 (96検体×プレート10枚)		スティック法	0.8mg/1mL
マグストリーム AS		磁性粒子凝集法 (MPA)		定性 480 検体・ 数値 140 検体/時間	240 検体		スティック法	0.8mg/1mL
JIA-HB200	和光純薬工業	金コロイド比色法	参考値として100ng/mL(25µg/g便) 任意に設定可能	200 検体/時間	70 検体/ラック	50~1,600ng/mL	スティック法	4mg/1mL
JIA-HB2010			参考値として100ng/mL(25µg/g便) 任意に設定可能	200 検体/時間	100 検体/ラック	50~1,600ng/mL	スティック法	4mg/1mL
HM - JACK	協和メテックス	ラテックス凝集法	12ng/mL(30µg/g便)	180 検体/時間	80 検体	10~1,000ng/mL	スティック法	0.5mg/1.25mL
ヘモテクト NS-1000	アズウェル	金コロイド比色法	40、50、60ng/mLで任意に設定	200 検体/時間	100 検体	10~500(800)ng/mL	スティック法	3mg/3mL

となる。例えば、精検の処理能力が極めて低い地域では、陽性率が高ければ、精密検査を受けられない事態が考えられ、あらかじめカットオフ値を高く設定し、よりハイリスク群をその対象にすることも可能である。一方、臨床検査では見逃しを避けるために、カットオフ値を低く設定するなど、目的や条件により任意に変更が可能となった。

2. 数値化された便中ヘモグロビン濃度

はじめにヘモグロビンを定量的に測定して得られた数値を定量値とせず、数値化と表現する理由を述べたい。便中のヘモグロビンの分布は不均一⁸⁾であり、仮に正確に10mg採取(10mg採取用のスティックを用いて)したとしても、採取部位によって測定値が変動する。次に便には色々なタイプがあり、採取量は重量ではなく体積量(採便スティックの溝の埋まる部分)で、10mg相当の便としているので、硬くて密度の高い便では重く、繊維質の多い便では軽くなる。10mgはあくまでも、一般的に多いであろう軟便を基準としている。定量値という表現を使うのであれば、蓄便を混ぜて均一にし、そこから一定量採取する必要があると考える。あくまでも定量しているものは採便容器に採取した便(採便容器中の便懸濁液)についての定量値であり、これを便潜血検査の定量値と

するのは適当でないと考える。

Hb値の数値化の意義については「精度管理が容易になる」、「カットオフ値を任意に設定できる」ことを前述した。近年、大腸疾患や大腸がんの進行程度とHb値の関係をテーマにした研究も多く、大腸がんのHb値の平均は他の疾患のそれに比べ有意に高値を示し、また、進行がんは早期がんに比べ有意に高値を示す^{10), 11)}と報告されている。

筆者らが実施した5年間の地域検診成績から得られた精検受診者4,930名のHb値(2日法の高い方のHb値)を診断群別に箱ひげ図に示す(図2)。診断群別の平均値の比較では、前述の報告と同様な結果であり、Hb値の分布状況は、進行がん症例の50%にあたる55例が1,500ng/mL以上を示し、700ng/mL以上となると進行がんの75%となった。早期がんの中間値(50パーセントタイル)は415ng/mLで腺腫性ポリープの中間値305ng/mLと差はほとんど認められないが、早期がんの25%が1,000ng/mL以上のHb値を示していた。このような検討結果から、Hb値の高い群は大腸がんのリスクが大きいことが認められ、数値化されたHb値をがん罹患のリスク判断に利用することが考えられている。つまり、同じ陽性群の中でも、出血量の多い者をハイリスク群として、精検受診勧奨をより強める(熱心に働きかける)ことが大切である。

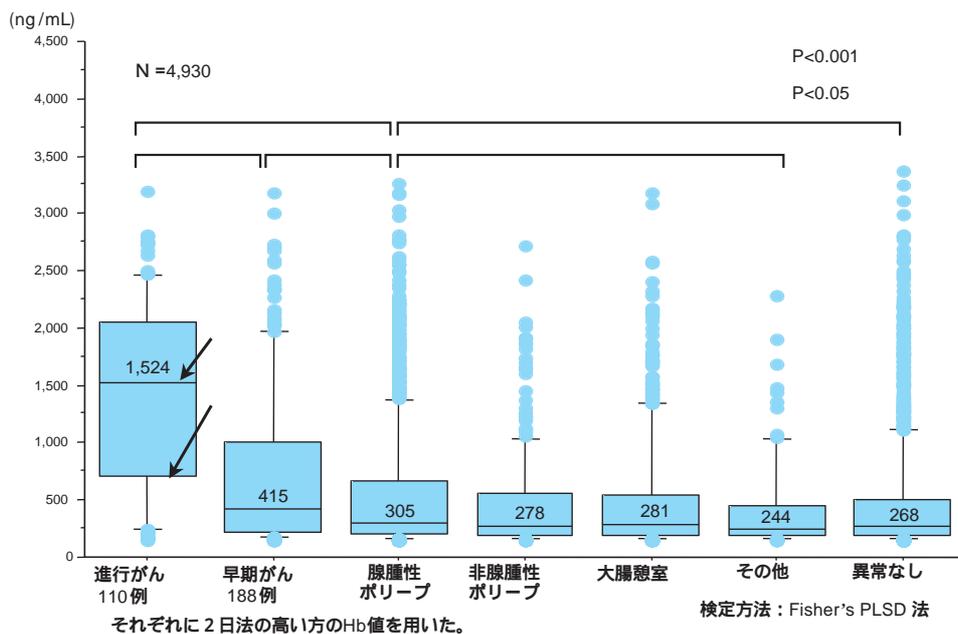


図2. ヘモグロビン値 (診断群別)

筆者の施設では、保健師が精密検査の受診勧奨する際には事前にHb値を確認している。また、内視鏡医師にも患者情報の1つとして報告している。一部では、受診者への報告に定性結果とHb値の併記やHb値の大きさを2+、3+を設定されているところもある。しかし、Hb値を受診者に伝えることによる弊害も考えられる。便潜血検査が標準化されていないだけでなく、例えば、成績に対する問い合わせ(不安感を煽る)やHb値の比較的低い陽性者群からの未受診者(勝手な解釈による)の増加などである。Hb値の受診者への報告は慎重に考えたい。

3. カットオフ値の設定について

便潜血検査のカットオフ値は、大腸がん検診の要精検率(陽性率)、がん発見率、陽性適中度を左右する重要な数値であり、大腸がん検診を効果的に実施することのできる数値を設定する必要がある。しかし、自施設で臨床診断などの裏づけが取れた患者便や正常者の便を用いて、使用する装置及び試薬キットの適正なカットオフ値を求めることは、条件的に制限される、したがって、自動分析装置導入時のカットオフ値については、そのメーカーからの推奨値に設定する、あるいは従来の方法での要精検率と同程度の率になるであろう数値に設定されているのが現状と考える(試薬キットの測定系が同じであれば一致率を検証することも可能)。そこで必要なことは、そのカットオフ値を用いて実施した検診成績からカットオフ値が妥当であったかどうかを確認し、必要ならば修正することである。

集団検診の精度管理指標は(表3)、一般的に受診率、要精検率、精検受診率、がん発見率、陽性適中度、感度、特異度などであるが、便潜血検査のカットオフ値に直接的に関係しているものは要精検率、がん発見率、陽性適中度、さらには感度、特異度と考える。

まず、要精検率、がん発見率、陽性適中度が、それぞれに一定の水準(全国集計や地域の成績報告などとの比較により)を満たしているかを確認していく。ただ対象となる集団の年齢分布や有病率、精検受診率、精密検査の精度など、多くの要因がバイアスとなることを理解しておく必要がある。次に感度、特異度を求めるためには、偽陰性例(見逃された大腸がん)

を把握しなければならない。偽陰性の定義は『便潜血検査が陰性で検診から1年以内に大腸がんと診断された症例』が暫定的に用いられている¹¹⁾。これには偽陰性例の調査は、地域のがん登録と受診者名簿を定期的に照合する方法が推奨されるが、がん登録の精度も地域によりまちまちで、中にはがん登録制度自体を休止している地域もあって困難な場合も多い。一般的には逐年検診によるがん発見例を前年度の偽陰性例とし、事後報告やがん登録から判明するがんを加えて、その検診での偽陰性例としている。偽陰性例を把握することで、見逃された原因がカットオフ値にあったのか、使用した便潜血検査の限界であったのかを推測すると共に現状の感度、特異度を算出することができる。大腸がん検診に求められる感度、特異度の具体的な数字は示されていないが、「がん検診の有効性の評価に関する研究」では全国的に特異度(約92%)が低く、これが検診の利益を希釈あるいは阻害する可能性(精検に伴うリスクなどから)が否定できないとされている¹⁾。このような報告を踏まえると特異度については93%以上が必要と推察され、その条件を満たし、且つがん発見率を高く維持できる値が求められるカットオフ値ではないかと考える。

筆者らが実施する検診成績をもとにカットオフ値の妥当性を検証したので紹介する。検診方法は、検診間隔：逐年検診、分析装置：OC 270R・550L(栄研化学)、試薬：OC ヘモディアオートII、Cut off：150ng/mL、対象(1998～2000年の3カ年のべ受診者数)：60,837名、偽陰性例の抽出には、偽陰性の定義『大腸がん検診において便潜血検査が陰性で、その後1年以内に大腸がんと診断された逐年検診発見がん及び中間期がん』¹³⁾に基づき、逐年受診者から発見された大腸がん及び次年度の受診勧奨時の調査により把握できた中間期がんを偽陰性とした。

結果は、3ヶ年間の検診で175例の大腸がんが発見されたが(表4)、同時に50例の偽陰性(便潜血検査陰性例)も確認でき(表5)、特に進行がんの壁深達度_{ss}以上が6例も含まれていることは、カットオフ値150ng/mLが適当でないのか、あるいは便潜血検査の限界(採便が不十分、ヘモグロビンの変性による

表3．集団検診の精度管理の指標

指標	定義
受診率(%)	検診受診者数 / 対象人口(または受診予定者数) × 100
要精検率(%)	要精検者数(便潜血検査陽性者数) / 検診受診者数 × 100
精検受診率(%)	精検受診者数 / 要精検者数 × 100
陽性適中度(%)	発見大腸がん患者数 / 要精検者数 × 100
検診の感度(%)	発見大腸がん患者数 / (発見大腸がん患者数 + 偽陰性大腸がん患者数 [*]) × 100
検診の特異度(%)	真陰性者数 ^{**} / (偽陽性者数 ^{***} + 真陰性者数) × 100

* : 便潜血検査陰性の大腸がん患者数、精検見逃しおよび精検未受診の大腸がん患者数
 ** : 便潜血検査陰性で、癌登録、事後報告などから大腸がんがあるという報告の得られていない者の数
 *** : 便潜血検査陽性で、精検にて大腸がんのなかった者の数

表4．大腸がん検診成績(1998～2000)

[男女別]

	受診者数(人)	要精検者数 (陽性者数)	要精検率 (%)	精 検 受診者数(人)	精検受診率 (%)	大腸がん			発見率 (%)	陽性適中度 (%)
						早期	進行	合計		
男	22,103	1,715	7.76	1,374	80.1	60(62)	33(34)	93(96)	0.42	5.42
女	38,734	1,911	4.93	1,609	84.2	40(41)	37(38)	77(79)	0.20	4.03
合計	60,837	3,626	5.96	2,983	82.3	100(103)	70(72)	170(175)	0.28	4.69

() は便潜血検査陽性で、精密検査時の見逃し例及び未受診で逐年検診時に発見された“がん”を加えた数。

表5．偽陰性例(壁深達度別)

(便潜血検査陰性)

年度	早期がん				進行がん					合計
	m	sm	不明	計	mp	ss	se	不明	計	
10年度	7	3	1	11	2	2			4	15
11年度	6	3	4	13	2	2	1	4	9	22
12年度	6	3	2	11		1		1	2	13
合計	9	9	7	35	4	5	1	5	15	50

m : 癌が粘膜内にとどまり、粘膜下層に及んでいない。
 sm : 癌が粘膜下層にとどまり、固有筋層に及んでいない。
 mp : 癌が固有筋層にとどまり、これを越えていない。
 ss : 癌が固有筋層を越えているが、漿膜表面に出ていない。
 se : 癌が漿膜表面に露出している。
 si : 癌が直接他臓器に浸潤している。
 大腸癌研究会「大腸癌取扱い規約 第6版」

CIAを含む

陰性化， がんの出血が無い・間欠的など)なのかについて，確認が必要と考えた。そこで，偽陰性を含めた発見大腸がん225例のHb値をもとにカットオフ値を変動させた場合の陽性率，発見大腸がん数，及び偽陰性数の変化を調べた(表6)。カットオフ値を低く設定すれば，偽陰性の数も減少するが，同時に偽陽性を大きく増加させることになる。例えば150ng/mLで偽陰性となった“mpがん”1例を捉えるためには，カットオフ値を130ng/mLに下げることが必要となる。その結果，陽性者が534名増加し，531名(mがん2例も捕捉)の“異常なし”に精密検査をすることとなり，検診効率は低下する(特異度の低下)。さらに“ssがん”1例の偽陰性を捉えようとするとカットオフ値は100ng/mLとなる。

次に全受診者から精検未受診者及び逐年検診未受診者を除外した42,059名を対象とし，そのHb値と大腸がんの有無によりROC分析をおこなった。精検未受診者を除外した理由は，便潜血陽性であるが，がんの有無が確認されていないからである(偽陽性数の誤差要因)。また，逐年検診未受診者は，1年後の検診で前年度の陰性が証明されていないからである(偽陰性数の誤差要因)。

ROC分析の結果を図3に示す。現在使用するカットオフ値150ng/mLでは，感度77.8%，特異度93.3%，“mがんを除く浸潤がんを対象とした場合は¹⁴85.0%，93.3%であった。

ROC曲線は，カットオフ値の変更による感度と特異度の変化によって描かれ，検査の診断精度の評価や検査法の比較に用いられる手法である。詳しくは控えるが，曲線が左上の隅に近く描かれるほど検査の病態識別能力が高く，左下から右上への対角線に等しくなるほど，識別能力が低いことになる。検査の識別能力だけを考える場合は，最適なカットオフ値は，感度，特異度が最も高い点，曲線が左上隅に最も近づく点である。この図では矢印で示す位置となり，カットオフ値92ng/mLとなる。しかし，検査を受ける者の利益という観点からは，この点が常に最良のカットオフ値とは限らない。繰り返しになるが，大腸がん検診では偽陽性者の精密検査でのリスクが問題となるため感度よりむしろ特異度が優先され，前述の内容から特異度93%以上が求められると

すると，筆者らの検診条件では，カットオフ値150ng/mL以上となり，同時に感度を80%以上に維持するためには150～160ng/mLとなる。さらにはがん発見率からみると，カットオフ値120～150ng/mLが0.29%であり，160ng/mLでは0.27%に低下している(表6)ことから，現状の150ng/mLが妥当と考える。

カットオフ値の設定は，検診ごとに使用する検査法や検診条件(搬送方法，季節，検査までに要する日数など)に違いがあるため，実際の検診成績から感度，特異度などを確認し，修正していく必要があると考える。それにはおおよその偽陰性例を把握できるようなシステムの整備が重要である。

4. 採便容器と採便方法

表2に示す自動分析装置に用いられている採便キットは，すべてスティック法が採用されている。従来は便をヘラや綿棒を使って濾紙に塗抹する濾紙法が主流であった。濾紙法の特徴としては，水様便の吸着性に優れ，重ね塗りできるので複数箇所から採便できる。また，塗抹した便を乾燥させることでヘモグロビンの保存・安定性が得られるとされている¹⁵⁾。しかし，検査自体の操作が比較的煩雑，便の臭いが強い，自動化に適さないなどの理由で，現在はスティック法が主流となっている。スティック法は専用スティックを便に突き刺す，及びスティックで便を擦り取る方法である。その操作は，受診者にとって採便が容易ではあるが，採便過多が起こりやすい。また，多くの部分を突き刺しても，最初に突き刺した部分の便しか採取しにくいなどの問題があった。それらを解消するための工夫は，それぞれのスティックや採便容器に取り入れられている。一定量の便を採取するためにスティックの先に溝(様々な形状)が刻まれたもの，水様便の採取も可能にするためにスティックの先端を吸湿性のある材質にしているもの，便表面を擦過しやすくするために先端がブラシになっているものなど，キットによって形態は様々であり，それらは，スティックを採便容器に差し込む操作で，余分な便を除く(擦り切る)仕組みが備わっている。また，自動分析装置に適応する採便容器の大半がウエットタイプであり，ヘモグロビンの保存安定性を高めるための保存液が採便容器に

表6 . 発見大腸がん患者数の変化

受診者数 : 60,837名 がん患者数 : 225名 (偽陰性例を含む)

カットオフ値 (ng/mL)	陽性 者数	陽性率	発見大腸がん									偽陰 性例	が ん 発見率	陽 性 適中度
			早期がん			進行がん					合計			
			m	sm	不明	mp	ss	se	si	不明				
50	12,658	20.81	75	32	16	18	26	13	1	22	203	22	0.33	1.60
100	5,633	9.26	66	29	14	17	24	13	1	20	184	41	0.30	3.27
120	4,534	7.45	66	27	13	16	23	13	1	20	179	46	0.29	3.95
130	4,160	6.84	66	26	13	16	23	13	1	20	178	47	0.29	4.28
140	3,865	6.35	65	26	13	15	23	13	1	20	176	49	0.29	4.55
150	3,626	5.96	64	26	13	15	23	13	1	20	175	50	0.29	4.83
160	3,327	5.47	60	24	13	15	22	12	1	19	166	57	0.27	4.99
170	3,098	5.09	57	23	13	15	21	12	1	19	161	64	0.26	5.20
200	2,600	4.27	47	21	10	15	19	12	1	19	144	81	0.24	5.54

CIAを含む

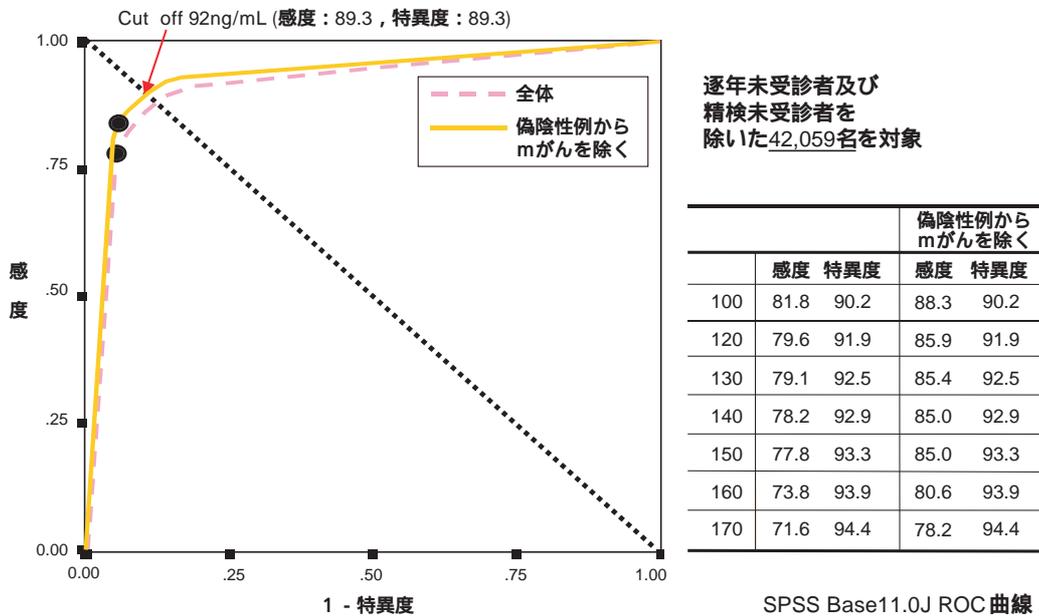


図3 . ROC 解析

加えられており、スティックの先端(便の採取部分)が保存液に浸ることで便懸濁液となる。

採便キットには、以上のように精度を保つための工夫が一応されているが、偽陽性、偽陰性を防ぐためには受診者の理解は不可欠である。

採便については、健康者の便にもごく少量の血液が存在するため、採便量が多すぎない。便への血液の分布が一定でないことから、便の表面と内部の異なる数ヶ所から採取する。水様便は便の成分

が少なく、多めに採取する。硬い便は水で柔らかくして採取するなどの注意が必要である。

保存条件については、便中のヘモグロビンは時間と共に分解・変性するため、適切な条件で保存しなければ偽陰性にもつながる。変性の程度は、温度や採便容器の保存液によっても異なるが、凍結しない限りはヘモグロビンの変性は起こり得るので、採便後は提出するまで自宅の冷蔵庫などに保管する。

受診者へは、採便キットに上記の内容が示された

チラシを添付する手段が取られているが、受診者からの問い合わせや採便不良の検体は少なくない。その都度、個別に十分な説明をすることが重要である。場合によっては、再度採便を依頼するなど丁寧な対応が、受診者の理解を深め、検査精度向上につながるものと考えられる。

大腸がん地域検診の実際

1. 兵庫県の実施状況(表7)

兵庫県がまとめた大腸がん検診の集計結果¹⁶⁾を基に、がん検診に用いられる精度管理指標(表3)について解説する。

平成13年度の対象者数は1,231,138名で、受診者数は168,832名(受診率: 13.7%)であった。対象者を算出する方法は、各市町村で異なる。郡部では、各戸にアンケート調査を実施し、正確に対象者数を把握しているところも多いが、都市部では、概数を算出する計算式を用いる。例えば、40歳以上の人口から就業者数を除き、自営業者・家族従業員を加え、さらに患者調査等から得られた対象疾患の患者を除いた数である。兵庫県全体の対象者数は、それぞれの自治体からの報告を合計したものである。受診率については、県下全体で13.7%(H12年度: 13.2%)であり、僅かながら毎年増加してはいるものの十分とは言いがたい数字となっている。がん検診の主たる目的は、がんによる死亡率を低下させることである。一般的には、その検診が有効であっても、死亡率を下げるためには対象者の30%以上の受診が必要とされている。兵庫県下の自治体や検診機関も受診率向上のため、普及啓発活動に積極的には取り組んでいるが、その数字に及んでいないのが現状である。要精検者数、つまり便潜血検査2日法のどちらか一方でも陽性となった人は11,842名で、**要精検率**(陽性率)7.0%であった。これは兵庫県全体の結果であり、地域別の要精検率では、最低の4.4%から最高の11.2%と広範囲にばらついている。その理由には、

17以上の医療機関が1次スクリーニングを受け持っており、その医療機関の採用している便潜血検査方法が異なる(表8)。また、各地域に大腸がん検診の精度や実施方法を指導する委員会などが設置さ

れているが、見落とし(偽陰性)に対する考え方が異なる。例えば見落としを恐れるあまり要精検率を高く設定しすぎる。受診者の年齢構成や過去の受診歴で異なる。つまり、その地域に高齢者が多い場合は高くなり、一方、逐年受診者(毎年受診し、チェック済みの受診者)が多い場合は低くなる。

精検受診率(便潜血検査が陽性となった人のうち内視鏡検査等の精密検査を受診した人の率)は62.4%、大腸がんが発見された人は266名であり、**がん発見率**(検診受診者の中から大腸がんが見つかった人の率)は0.16%、**陽性適中度**(陽性となった人のうちから大腸がんが見つかった人の率)は3.60%であった。この集計結果は平成14年の6月時点での結果であり、精検受診率やがん発見率などは最終的な結果ではないが、精検受診率62.4%は好ましい数字ではない。低い精検受診率は、発見できるであろう多くの大腸がんを見逃していることになり、大腸がん検診の効果を阻害することになる。精検受診率の向上は、大腸がん検診の重要課題の1つであり、自治体や検診機関にとっての責務と考える。

2. 神戸市大腸がん検診

神戸市の大腸がん検診は、法制化される前年の平成3年度に老人保健事業の一環として開始された。本検診は一般的には個別検診の方式ではあるが、1ヶ所の医療機関(筆者が所属する財団法人兵庫県予防学協会)が、1次スクリーニングに関連する業務全般を受け持っている。本検診の実施方法や平成8~12年の5年間の成績を紹介し、“便潜血検査による大腸がん検診”の効果やその効果を高めるための取り組みなどについて述べる。

“老健法による大腸がんマニュアル”に示された方法と異なる部分は、検体の搬送方法に郵送法を採用していることである。都市部に共通することではあるが、受診率が低く、受診率向上のために受診者が簡便に受診できることを考慮した結果である。当然、温度の問題があるため、毎年11月~翌年の2月までの冬季の4ヶ月間に限定して実施している。神戸海洋气象台に筆者が出向き、過去10数年間の外気温を調査したことを思い出す。受診者数の推移と発見大腸がん数を(図4)に示す。受診者数は毎年増加し

表7. 実施状況(兵庫県)

[1次検診]

年度	対象者数(人)	受診者数(人)	受診率(%)	要精検者数(人)	要精検率(%)
13年度	1,231,138	168,832	13.7	11,842	7.0
12年度	1,215,152	160,121	13.2	12,165	7.6
増減	15,986	8,711	0.5	- 323	- 0.6

[2次検診(精密検査)]

年度	要精検者数(人)	要精検率(%)	精検受診者数(人)	精検受診率(%)	大腸がん			がん発見率(%)	陽性適中度(%)
					早期	進行	合計		
13年度	11,842	7.0	7,395	62.4	112	154	266	0.16	3.60
12年度	12,165	7.6	7,667	63.0	61	206	267	0.17	3.48
増減	- 323	- 0.6	- 272	- 0.6	51	- 52	- 1	- 0.01	0.12

平成14年6月末現在

表8. 便潜血検査キットとCut off値

兵庫県下の地域検診実施機関

検査機器(キット)名	検診機関数	Cut off値 (ng/mL)	要精検率(%)	
			H13年度	H12年度
OCシリーズ	7施設	80	11.9	13.7
			10.6	12.8
		150	7.5	9.2
			5.5	6.2
			5.6	7.4
			5.3	6.2
HB200(2010)	2施設	100	5.9	6.2
			9.0	9.8
			6.5	6.5
NS1000	1施設	25	11.2	10.2
マグストリームシステム	1施設	定性	4.8	4.2

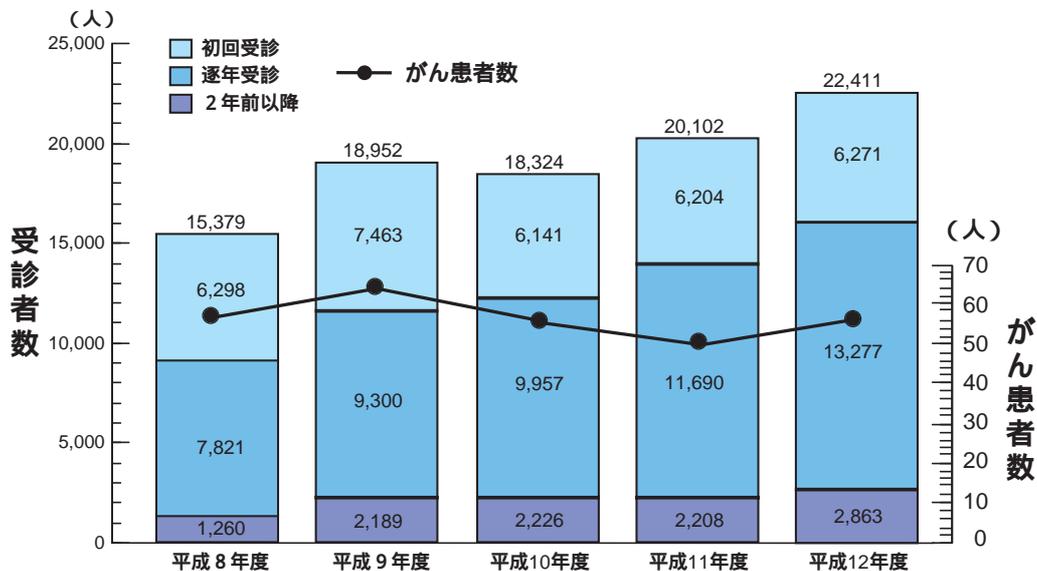


図4. 受診歴別実施状況(年度別)

ているものの受診率は依然として低い(約7%)。新規受診者は毎年約6,000名が加わり、発見大腸がん数も一定の数で推移している。

大腸がん検診の効果を確認するためには、その疾患による死亡率の動きがその判断材料になるが、受診率が30%に達していない状況では、発見される大腸がんの数とその意味を持つと考える。大腸がん検診を維持継続していくためには、がん発見数が毎年一定以上であることが求められ、新規受診者の確保は重要な要素となる。逐年受診は見逃しをカバーするために必要な条件であり、逐年受診率を高めなければならないが、一方では新規受診者を拡大していくための積極的な普及啓発活動が必要である。

年度別の検診成績を示す(表9)。5年間に298名の大腸がんが発見され、がん発見率0.31%、陽性適中度4.88%であった。全国集計³⁾との比較からも良好な結果であるが、これは精検受診率が80.7%と比較的高く維持できていることがその理由と考える。開始当初、精検受診率が低く、それを解消するためにバーコードを利用した受診者管理システムに精検受診勧奨の仕組みを加え、成績報告、追跡調査書類、精検受診勧奨文書等を一元管理すると共に、精検受診勧奨に保健師、臨床検査技師さらには消化器専門医のチームで対応することとなった。追跡調査や精検受診勧奨の流れを示す(図5)。精密検査の回答書が帰ってこない受診者には精検受診勧奨用の調査票を送付し、未受診(理由を記載)や返信がない場合には電話で状況を確認し、精密検査の必要性を十分に説明する方法である。未受診理由によっては保健師、

臨床検査技師、専門医が分担してそれにあたる。未受診者のリストアップはシステムに受診者が登録されており、精密検査結果を適時入力することで、未受診者を特定することが可能となる。その結果、平成10年度に80%を超え、一応の目標に到達した。今後、さらに高めていくよう努めたい。

検診成績に戻るが、発見された大腸がんを受診歴別に分類した(表10)。初回受診群からの発見率が早期・進行共に有意に高いのは当然の結果であるが、逐年受診群から進行がん23例を含む77例のがんが発見されており、偽陰性の定義に示したようにそれらは前年度見逃されたがんとされる。この結果からも逐年受診の必要性は高い。次に便潜血検査2日法の陽性回数で分類した(表11)。1回のみ陽性が149名、2回共に陽性が149名と同数であり、がんからの出血が連続的でない、便潜血検査の検出能力が完全でないことが伺え、2日採便で検出確率を高めることは重要である。また、2日共に陽性は、陽性適中度が14.0%と高く、発見された進行がん(図6)の71.8%を占めている。該当者には強い精検受診勧奨が必要となる。これらの結果は、“便潜血検査による大腸がん検診”の実施方法の妥当性を裏づけるものであった。参考としてポリープの例数(腺腫性と非腺腫性の合計数)を示したが、大腸がん検診では多くのポリープが偽陽性として見つかる。その中でも腺腫性ポリープ(図7)は、その大きさや表面性状から選択的に切除されており、大腸がんの予防としての観点からは大腸がん検診の1つの効果でもあると考える。

表9 . 大腸がん検診成績(年度別)

年 度	受診者数 (人)	要精検者数 (陽性者数)	要精検率 (%)	精 検 受診者数(人)	精検受診率 (%)	大腸がん			ポリープ	発見率 (%)	陽性適中度 (%)
						早期	進行	合計			
8年度	15,379	1,242	8.07	984	79.3	40	20	60	383	0.39	4.83
9年度	18,952	1,230	6.49	963	78.3	48	20	68	372	0.36	5.53
10年度	18,324	1,152	6.30	929	80.6	36	23	59	338	0.32	5.12
11年度	20,102	1,092	5.43	896	82.1	35	18	53	341	0.26	4.85
12年度	22,411	1,382	6.17	1,158	83.8	29	29	58	448	0.26	4.20
合 計	95,168	6,106	6.41	4,930	80.7	188	110	298	1,882	0.31	4.88

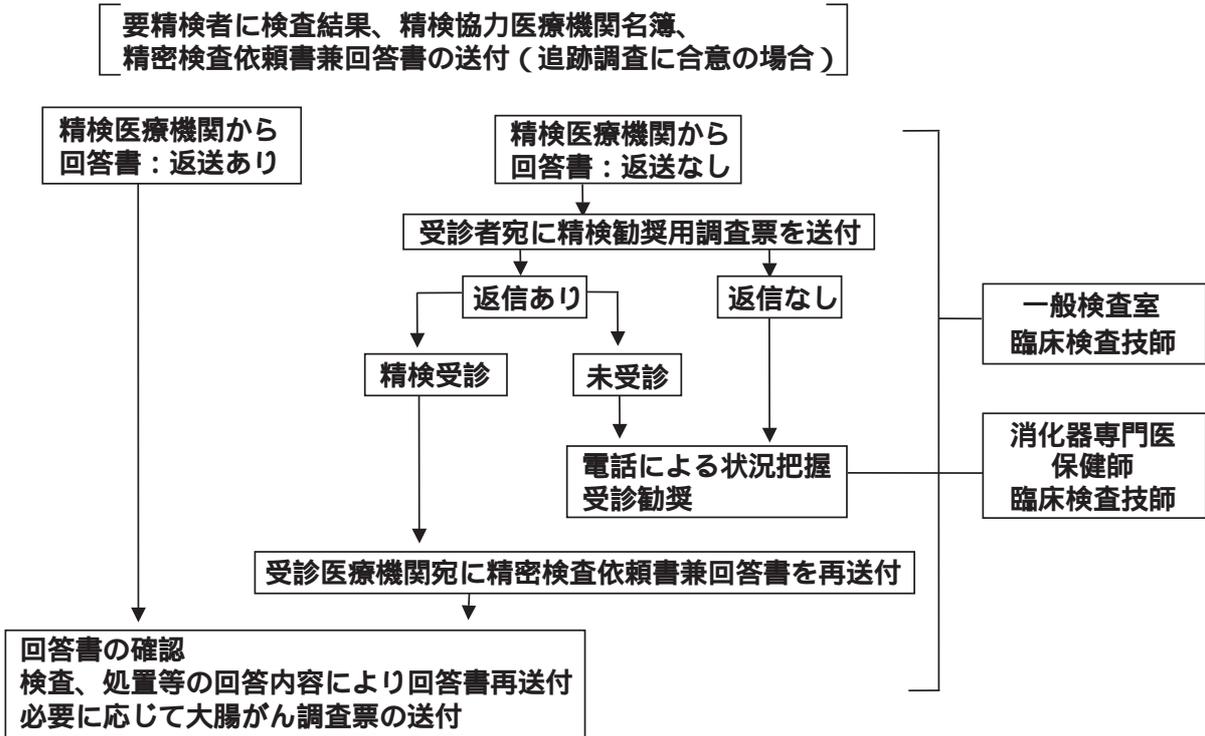


図5．追跡調査・精検受診勧奨フローチャート

表10．受診歴別による大腸がん患者数

	初回受診	逐年受診	2年前以降	合計
受診者数(人)	32,377	52,045	10,746	95,168
早期がん	130 (0.40)	54 (0.10)	4 (0.04)	18 (0.20)
進行がん	84 (0.26)	23 (0.04)	3 (0.03)	11 (0.12)
合計	214 (0.66)	77 (0.15)	7 (0.07)	29 (0.31)

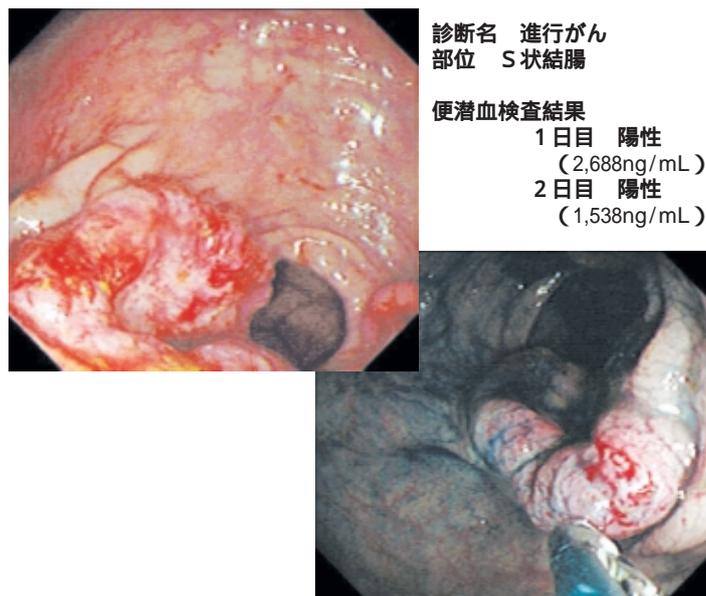
() は、がん発見率

P < 0.001

表11．陽性回数別発見大腸がん数

陽性回数	1回のみ陽性	2回共に陽性
陽性者数(人)	5,039	1,062
早期がん	11 (62.8)	7 (37.2)
進行がん	3 (28.2)	7 (71.8)
合計	14 (50.0)	14 (50.0)
陽性適中率(%)	2.96	14.0

参) ポリープ 1,53 (81.3) 35 (18.7)



診断名 進行がん
部位 S状結腸

便潜血検査結果
1日目 陽性
(2,688ng/mL)
2日目 陽性
(1,538ng/mL)

図6 . 進行がん

診断名 腺腫
(大きさ6mm程度)
部位 S状結腸
便潜血検査結果
1日目 陰性 (46ng/mL)
2日目 陽性 (842ng/mL)



図7 . 腺腫性ポリープ

おわりに

便潜血検査や追跡調査などの業務を通して“便潜血検査による大腸がん検診”に関わる中で、実感させられることは、検診の精度面で受診者に委ねられる部分が大変多いことである。神戸市大腸がん検診の項で述べたように精検受診勧奨を充実させたことが、検診自体の成績向上につながったことに現われているように、受診者に対する懇切丁寧な説明が求められる。現在、検査キットには採便に関するチラシの添付は当然となっているが、大腸がん検診の必要性や精密検査を勧めるための分かりやすいチラシなどを積極的に利用することも必要と考える。

大腸がん検診従事者の方々のご努力に敬意を表すると共に、“便潜血検査による大腸がん検診”の効果をもさらに高めるための積極的な取り組みを切望する。

参考文献

- 1) 財団法人日本公衆衛生協会：がん検診の適正化に関する調査事業「新たながん検診手法の有効性の評価」、大腸がん検診，報告書：305-324, 2001.
- 2) 厚生労働省：平成13年度地域保健・老人保健事業報告(老人保健編), 2003.
- 3) 日本消化器集団検診学会全国集計委員会：平成12年度消化器集団検診全国集計. II 大腸集検全国集計. 日消集検誌, 41 (1) : 48-54, 2003 .
- 4) 富永祐民：わが国における最近の大腸がん増加とその背景，地域がん登録全国協議会, JACR Monograph No.8 : 1-4, 2002.
- 5) 財団法人厚生統計協会，厚生労働省大臣官房統計情報部編：平成15年我が国の人口動態 平成13年までの動向 : 16-17, 2003.
- 6) 財団法人日本対がん協会：対がん協会報 : 469, 7, 2003.

-
- 7) 財団法人がん研究振興財団：がんの統計'01, 55-57, 2001 .
- 8) 今井信介：大腸癌患および大腸腺腫患者糞便の免疫学的便潜血反応陽性部位. 大腸肛門誌, 43 (6) : 1142-1153, 1990.
- 9) 福田直子, 他：大腸癌検診における免疫学的便潜血検査の定量値に関する検討. 日消集検誌, 39 (49) : 303-306, 2001.
- 10) 宮本享一, 他：大腸がん検診における便潜血検査の数値化の意義と発見大腸がんの検討. 機器・試薬, 22 (5) : 405-411, 1999.
- 11) 小山 信, 他：大腸がん個別検診における便潜血検査定量値の検討とその意義. 日消集検誌, 38 (2) : 134-139, 2000.
- 12) 厚生省老人保健福祉部老人保健課 監修：大腸がん検診マニュアル, 日本醫事新報社, 1992 .
- 13) 大谷 透 編集：EBMからみた大腸がん検診, 金原出版, 東京, 2000.
- 14) 松田一夫, 他：福井県がん登録との照合による大腸集検後の精検の精度の検討. 日消集検誌, 34 (3) : 342-347, 1996 .
- 15) 藤好建史, 他：輸送中のHb安定性に関する研究 免疫便潜血検査における 日消集検誌, 95 : 138-146, 1992.
- 16) 兵庫県成人病検診指導協議会, 大腸がん検診部会：資料集, 2003.
-

Colon and Rectum Cancer by Fecal Occult Blood Test

Shinichi TOZUKA

Hyogo Health Service Association
4-4-20 Mikagehonmachi, Higashinada-ku, Kobe 658-0046

Key Words Colon and Rectum Cancer Test, Immunity Fecal Occult Blood Test, Cut-Off Value, Sensitivity, Peculiarity
