

のように検査や診断に際して医師や技師が不可欠なもの、大腸がん検診のように機械判定が可能なものとは様相が異なる。

例えば、胃がん検診では検査は放射線技師が行い、診断は医師2人によるダブルチェックで行っている。放射線技師はすべてが当施設に所属しており、一定期間撮影の研修を行った後、業務を担当している。診断医の多くは当施設以外に勤務しており、一定数の読影研修を行った後、業務を担当している。現状では、必要数の技師も医師も確保できているが、一般診療で胃X線検査に触れる機会が減ってきたため、医師の確保や養成がやや困難になってきた感がある。検査精度の維持向上には、適正な手段をとることがまず必要で、当施設では日本消化器がん検診学会の新・胃X線撮影法（間接・直接）ガイドライン²⁾の撮影法に従っている。さらに、一定の撮影だけでは描出や診断が困難な症例が存在するため、技師も医師も常に努力が必要である。具体的には、撮影時の注意深い観察と適切な追加撮影、正診でも見逃しでも癌が発覚した場合には読影医にフィードバックする、月1回常勤医と放射線技師で症例検討会を行う、年2回読影医を対象に症例検討会を行う、などである。子宮・乳がん検診もおおむね同様であり、検査や診断に際して医師や技師が不可欠な検診では、人員の確保や検査精度の維持向上において、十分な対応が求められる。

一方、大腸がん検診では、採便から回収までは主に受診者がかわり、回収後の測定では自動分析装置によって行われる。したがって、処理能は自動分析装置の速度に依存しており、装置さえあればどんな施設でも処理に支障をきたすことはない。現時点で検査精度を保つための主な注意点は、的確な採便、採便後の冷所保存、採便後の速やかな測定であり、そのためには受診者への周知と検査体制の整備が対策の中心となる。ただし、今後考えていかなければいけない点として、適正なカットオフ値（便中にどの程度のヘモグロビンが検出されたら陽性とするか）をどう設定していくかという問題が挙げられる。そのためには、検診後の調査を綿密に行い、陽性率・癌発見率・感度などを指標に決定していくことが求められるだろう。

4. 精密検査

がん検診システムが十分な精度を保つためには、スクリーニング検

査だけではなくその後の精密検査まで考慮しなければならない。スクリーニング検査が膨大であるため、精密検査に該当する人はかなり多くなる。精密検査が確実に処理できることが不可欠であり、さらに遅滞なく精密検査を処理していかないと精検受診率の低下を招く可能性もある。がん検診の場合には、過去の実績をもとに精検該当数の予想はある程度立てられるので、変動幅も見込んだ確実な計画を立てることがまず必要である。同時に、精検精度を維持向上するための努力も欠かせない。適正な精検方法の導入、ダブルチェック、診断技術向上のための検討会などが必要になってくるだろう。

各種がん検診の中で、精検受診率と精検精度が今なお大きな話題になるのは大腸がん検診である。平成16年度の地域保健・老人保健事業報告では精検受診率は60%弱とされており、他のがん検診より10~20%低く、問題視されている。一方、精検方法として、全大腸内視鏡検査(TCS)、S状結腸内視鏡と注腸X線検査の併用法(SS+BE)、注腸X線検査単独法(BE)が行われているが、大腸癌に対する感度はそれぞれ98.6%、92.2%、83.3~89.7%と差がある³⁾。どの精検方法が行われるかは、受診した医療機関や担当医によっておおむね決まっているようである。

全国的にはこうした現状にあるが、当施設ではこれら精検に関する問題に対して以前から徹底して取り組んできたため、全国的な状況とは異なっている。まず、精検受診率であるが、例年90%を超えている。この理由として、精検説明会により受診者の理解を深めたこと、遠方の受診者に対して検査予約やバス送迎などを行い利便性の向上に努めたこと、適正な検診計画と精検処理能の確保によりスクリーニング検査から精検までの日数短縮に努めたこと、未受診者に対しては市町村の保健師による受診勧奨を行ったことなど、さまざまな角度から対策を講じてきたことが考えられる⁴⁾。精検方法として、以前はSS+BEを用いていたが、深部大腸における診断の困難さから、平成8年度よりTCSを主とすることに変更した。こうした変更により、深部大腸における感度は上昇し、進行癌の偽陰性は激減した⁵⁾。

5. 結果集計・評価

当施設分だけでなく、他施設で精密検査や治療を行った結果も調査

し、スクリーニング検査受診数（率）、要精検数（率）、精検受診数（率）、癌発見数（率）などを算出する。得られた結果は当施設での精度管理に用いられると同時に、実施主体である市町村にも報告され、行政サイドからがん検診の現状や問題点を考えるための資料となる。

結果集計は、精密検査のみならず治療まで含めて調査することが重要である。例えば、大腸がん検診では発見癌の約半数は粘膜内にとどまる早期癌であるが、これらの多くは治療前診断はポリープで、治療後の病理学的検索で初めて癌と診断されている。したがって、治療成績の調査程度によって、癌発見率や早期癌割合が大きく異なってくる可能性がある。実際、癌発見率や早期癌割合には地域間でかなりの相違を認める場合があるが、こうした治療成績に対する調査状況の違いも一因と思われる。

さらに、信頼性の高い評価を行うためには、がん登録との連携が必要である。通常集計方法により当施設に蓄積されるデータは、基本的にがん検診で発見された症例に関するものである。しかしながら、がん検診では発見できず、その後症状が発現し、医療機関で癌と診断される症例も存在する。こうした偽陰性例の調査を行うことは、がん検診の精度管理を行ううえで非常に重要な意味を持つが、偽陰性例を系統的に把握するにはがん登録が不可欠である。スクリーニング検査や精密検査法に変更があった場合など必要に応じてがん登録との照合を行い、精度管理に努めている。

6. 事後指導

一連の検診を受けた結果、経過観察が必要と判断された方々に対しては、市町村との連携のもとに、保健指導や健康相談などを行っている。

精度管理に対する厚生労働省の関与

これまで精度管理に対する国の関与はあまり強固ではなく、がん検診の基本的なあり方を提示することにとどまっており、また各都道府県に設置された生活習慣病検診管理指導協議会も必ずしも十分に機能していたわけではないと考えている。どの程度の検診精度を目指すかは、各検診実施機関が提供する検診システムのレベルと、どの検診実

施機関と契約するかの決定権を持つ市町村の考え方でほとんどが決まっていたように思われる。がん検診の要精検率・精検受診率・癌発見率などの指標は、かねてから地域間でかなりの相違が認められていたが、こうした状況が継続してきた結果だろう。がん検診に求められた効果を得るためには、全国的なレベルでがん検診事業の質を確保することが不可欠であり、そのため厚生労働省は平成 17 年より事業評価を行うこととした。がん検診の事業評価を実施する際の主たる視点として、検診実施機関の体制の確保（設備、医師・技師などの人員など）や実施手順の確立などに関するプロセス評価と、がん検診受診率、要精検率、精検受診率、陽性反応適中度および癌発見率などの実施結果に基づくアウトカム評価などを挙げている。事業評価を行うために、平成 17 年には子宮がんおよび乳がん検診の、平成 18 年には大腸がん検診の点検表が作成された。検診実施機関と市町村は点検表に基づいておのおのの業務を点検し、生活習慣病検診管理指導協議会は点検結果に基づいて検診実施機関や市町村への指導を行うこととなった。

がん検診の質を確保するために、国が指導力を発揮し適正な規制と正確な評価を行うことは、基本的に正しいあり方だと思われる。点検表を始めとする事業評価を打ち出したことは、今後のがん検診に良い影響を与えるだろう。ただ、点検表の中には現状にそぐわない点も若干見られるので、適宜修正していく作業は必要だろう。また、プロセス評価には均一化や平均化といった性質があるため、精度管理が悪い地域ではこれを改善する方向に作用する可能性が高いが、独自の手法で平均以上の成績を得ている地域では足かせになる可能性も否定できない。やはり、アウトカム評価重視の立場を基本とすべきだと思うが、アウトカム評価のための基準値ははまだ設定されておらず、速やかに設定することが国の役割として求められている。今後の進展に期待したい。

がん検診専門施設における検診実施体制の現状について、胃・大腸がん検診を例に挙げ報告した。これまで当施設では、検診実施体制の充実に可能な限り力を注いできたが、客観的に事業を評価する手段は

なかった。最近、厚生労働省が取り組み始めた事業評価法を参考に、さらなる体制の充実に努めたい。

文 献

- 1) 平成 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 (主任研究者 祖父江友孝): 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン, 2006.
- 2) 胃 X 線撮影法標準化委員会: 新・胃 X 線撮影法 (間接・直接) ガイドライン, メディカルビュー社, 東京, 2005.
- 3) 松田一夫, 他: 大腸がん検診における各種精検方法の感度の比較 - 多施設共同研究 -, 厚生省がん研究助成金による「大腸がん検診の合理的な精検方法に関する臨床疫学的研究」平成 10-11 年度報告書 (主任研究者 斎藤 博): 99-103, 2000.
- 4) 島田剛延, 他: 大腸がん検診における精検受診率. 日消集検誌 41 (3): 284-291, 2003.
- 5) 樋渡信夫, 他: 当施設における精密検査偽陰性例の検討 - SS+BE と TCS の比較 -, 厚生省がん研究助成金による「大腸がん検診の合理的な精検方法に関する臨床疫学的研究」平成 10-11 年度報告書 (主任研究者 斎藤 博): 66-68, 2000.

Cancer Screening in a Specialized Institution

Takenobu Shimada, Yoshifumi Inomata,

Katsuaki Kato, Daisuke Shibuya

Cancer Detection Center of Miyagi Cancer Society



Helicobacter pylori 検診の将来をみる

加藤勝章* 猪股芳文* 島田剛延* 渋谷大助*

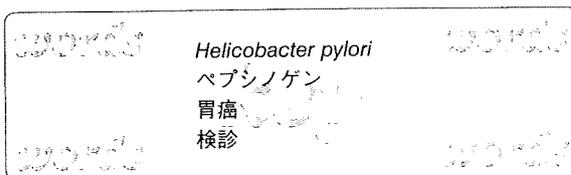
Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染検査の胃がん検診導入の将来展望としては、ペプシノゲン (PG) 法との組み合わせにより、①胃癌高危険度群を設定して内視鏡検診の対象とする、②胃癌低危険度群を設定して二次検診対象から除外する、③*H. pylori* 除菌による胃癌発生予防、の三つのポイントが上げられる。それぞれ将来実現できる可能性はあるが、現時点では有効性について科学的評価は定まっていない。また、内視鏡検診を実施するにしてもマンパワーや精度管理など多くの問題がある。将来、わが国においては *H. pylori* 感染率が低下して噴門部以外の胃癌発生が減少し、逆に、*H. pylori* 感染に起因しない食道-胃接合部領域の癌が増加する可能性も指摘されている。将来の胃がん検診のあり方を含めて更なる検討が必要である。

1. 胃がん検診の現状

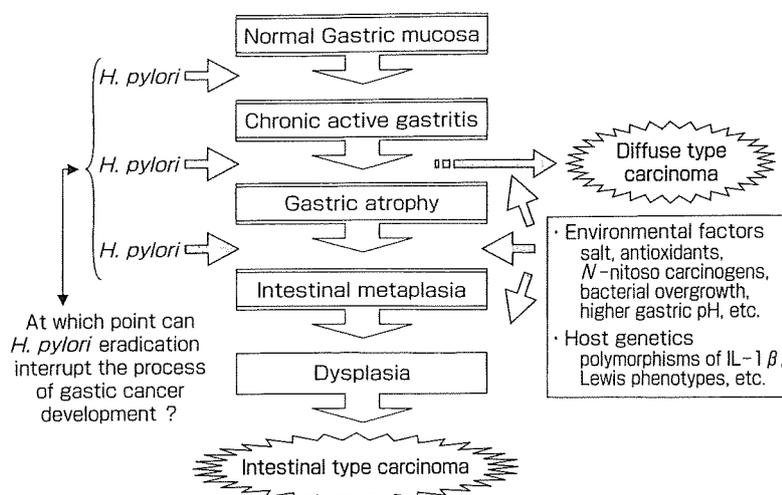
胃癌は現在でも罹患では第1位、死亡では肺癌について2番目に多い癌である。その対策としては、過去40年にわたり間接・直接X線撮影による胃がん検診が広く国内でおこなわれており、死亡率減少効果が証明された有効性のある検診方法として高い評価を得ている¹⁾。しかしながら、近年、受診者の固定化や減少、撮影装置の老朽化や読影医養成の困難さなど胃がんX線検診を

取り巻く環境は厳しさを増してきている²⁾³⁾。

一方、検診に対しても死亡率減少の実現のみならず、治療後の quality of life (QOL) が高い早期癌の発見を期待する声が高まっており、最近の内視鏡機器の進歩を受けて内視鏡検診を希望する受診者が増加している。しかし、内視鏡検診は胃がん検診としての有効性が科学的に証明されておらず、厚労省祖父江班による有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン¹⁾では、住民検診などの公共的施策として実施する対策型胃がん検診としては“推奨しない”、また、人間ドックのような任意型検診として実施する場合でも死亡率減少効果が不明であることを説明する必要がある、という見解がとられている。さらに、内視鏡検診には内視鏡施行医のマンパワーや偶発症のリスク、見逃し対策を含めた精度管理などの問題も



* KATO Katsuaki, INOMATA Yoshifumi, SHIMADA Gouen, SHIBUYA Daisuke/宮城県対がん協会がん検診センター



図① *H. pylori* 感染から胃癌への進展
(Correa P *et al.*, 2007⁹⁾, Fox JG *et al.*, 2007 より作成)

ある。

こうした現状をふまえ、時代の流れにマッチした胃癌対策を目指して、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染検査とペプシノゲン (PG) 法を併用して検診対象を集約し、胃 X 線造影や内視鏡検査などの形態学的検査と組み合わせることで効率的な検診システムを構築するための検討が活発化している^{4)~7)}。本稿では、*H. pylori* 感染検査を組み込んだ胃がん検診の将来像と問題点について概説する。

2. *H. pylori* 感染検査と PG 法による胃癌スクリーニングの可能性

胃癌の発生には *H. pylori* 感染が深く関与している^{8)~10)}。Correa ら⁹⁾は、*H. pylori* 感染により慢性活動性胃炎が惹起し、これが進展すると萎縮性胃炎となって胃粘膜構造の破壊や腸上皮化生が出現し、その過程で非萎縮性の胃型粘膜から低分化型癌が、萎縮粘膜を背景にして異型上皮が生じ、そこから高分化型癌が発生する、という機序を唱えている (図①)。萎縮性胃炎は胃癌発生の危険因子として重要であり¹¹⁾、胃粘膜萎縮を血清学的に評価するペプシノゲン (PG) 法は胃癌スクリーニングに有用と期待されている。しかし、PG 法では検診発見胃癌の 30~40% が陰性になり、しかも非萎縮性粘膜を背景とする未分化型癌や進行癌を見落とすという問題が指摘されている^{12)~14)}。一方、腸上皮化生した粘膜では *H. pylori* は生着できず消滅してしまうといわれてお

り¹¹⁾、高度萎縮で *H. pylori* 陰性となる胃癌も存在する¹²⁾。このように *H. pylori* 感染検査とペプシノゲン法には特有の弱点があるため、胃癌を効率よく拾い上げるには PG 法と *H. pylori* 感染検査を併用したほうが効果的といわれている⁵⁾。

PG 法と *H. pylori* 感染検査の感度について、山ノ井ら¹⁵⁾は血清 *H. pylori* 抗体検査と PG 法を併用した場合の感度は 87.1%、特異度は 40.8% と報告している。われわれは集検発見癌における尿中 *H. pylori* 抗体とペプシノゲン法の陽性率を検討したが¹²⁾、PG 陽性率 70.5%、尿中 *H. pylori* 抗体陽性率 79.0%、両者併用の陽性率 93.2% であった。また、両検査による検診対象集約の可能性を示すものとして、Watanabe ら¹⁶⁾は PG 正常・*H. pylori* 陰性群を基準とした胃癌罹患のハザード比は PG 正常・*H. pylori* 陽性群で 1.1、PG 陽性・*H. pylori* 陽性群で 6.0、PG 陽性・*H. pylori* 陰性群では 8.2 だったと報告している。

われわれは集検発見癌を PG・*H. pylori* 群別に検討してみたところ、*H. pylori*⁺/PG⁻群から *H. pylori*⁺/PG⁺群、*H. pylori*⁻/PG⁺群の順で PG I・II 値とも低下して胃粘膜萎縮が進行しており (図②)、さらに、①萎縮に乏しい *H. pylori*⁺/PG⁻群は集検発見癌に占める割合は低いが若年で未分化型・進行癌が多く、②萎縮が進んだ *H. pylori*⁺/PG⁺群は集検発見癌に占める割合が高くなると

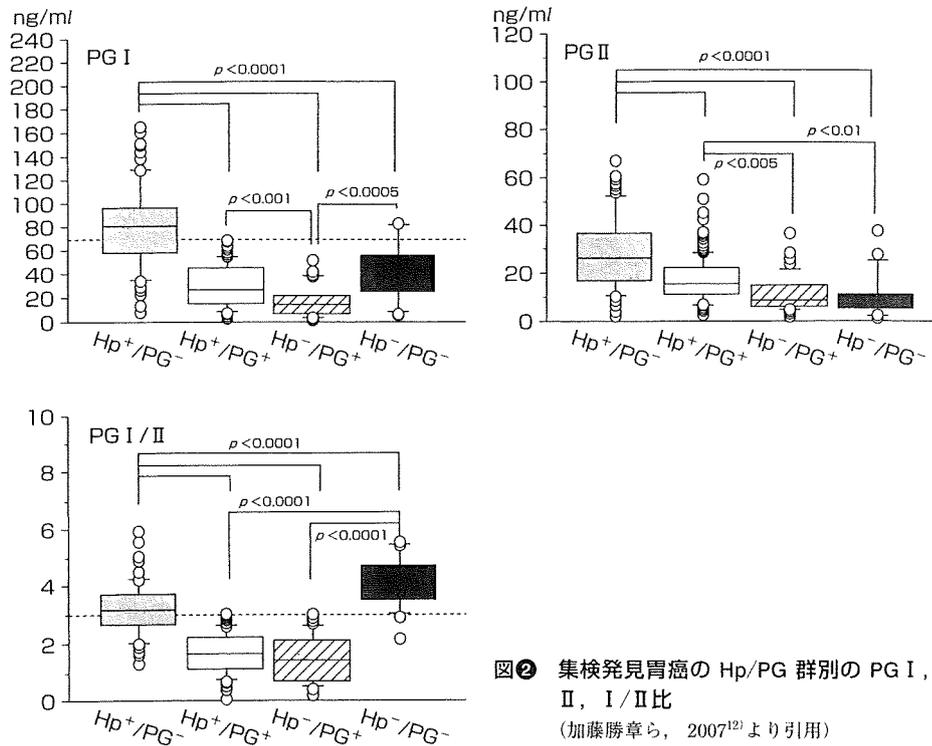


図2 集検発見胃癌の Hp/PG 群別の PG I, II, I/II 比 (加藤勝章ら, 2007¹²⁾より引用)

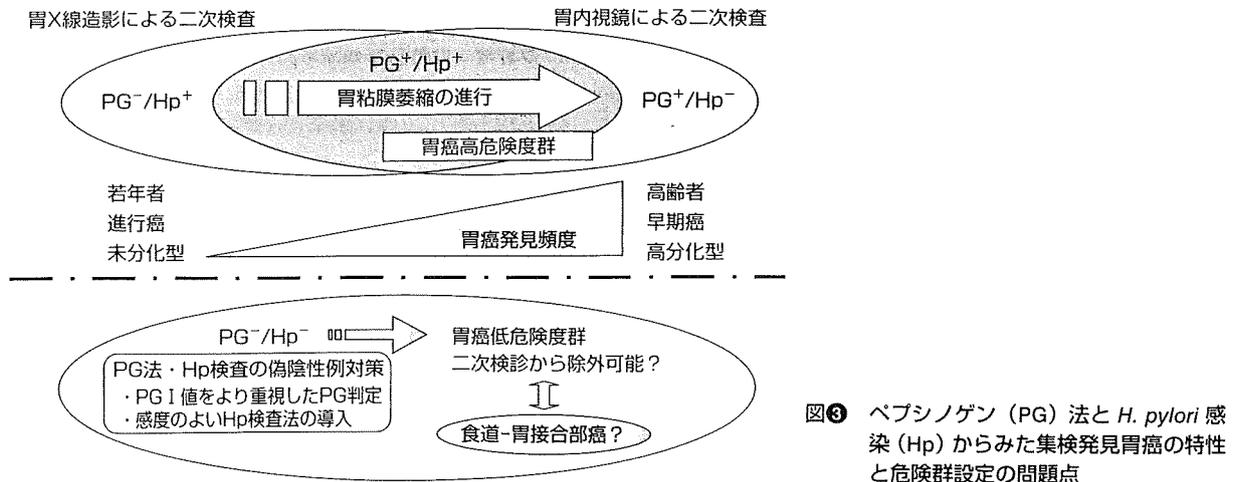
ともに高分化型・早期癌が増加し, ③*H. pylori*⁻/PG⁺群には萎縮が進行した高齢者が多く, 高度萎縮のため *H. pylori* が消滅し尿中 *H. pylori* 抗体が陰性化していた, といった傾向がみられた¹²⁾. すなわち, *H. pylori* 感染者のうち若年で萎縮が進行していない場合には胃癌発生の危険度は低く, 発見される癌は未分化型の進行癌である可能性が高いが, 高齢化し萎縮が進行するに伴って胃癌発生の危険度が高くなり, 分化型の早期癌が高率に発見されるようになる (図3).

以上をもとに, 将来の胃がん検診のあり方を考えてみると (図3), 胃内視鏡検査には早期癌発見の期待が大きいことから, 三木⁶⁾が提唱するように, 萎縮が進行し分化型早期癌が多数発見されると予想される PG 陽性群を胃癌高危険度群として胃内視鏡による二次検査の対象にするのは妥当なことと思われる. 一方, *H. pylori* 陽性でも萎縮に乏しい PG 陰性例は胃癌発生危険度が比較的低く, 発見される癌も進行癌が多いことから, 従来どおり進行癌に対して高感度を示す胃 X 線撮影¹³⁾による二次

検査で対応可能かもしれない. 他方, *H. pylori* に未感染で胃粘膜萎縮もまったくない例からの胃癌発生はきわめてまれであり, *H. pylori* 陰性・PG 陰性例は胃癌低危険度群として二次検査の対象から除外できる可能性がある⁶⁾. 今後の有効性評価を待たねばならないが, 将来的には *H. pylori* 感染検査とペプシノゲン法併用による一次スクリーニングと胃 X 線造影や内視鏡検査による二次検査からなる効率的な検診システムを構築することは可能と思われる.

3. *H. pylori* 感染検査と PG 法による胃癌スクリーニングの問題点

H. pylori 感染と PG 法によるスクリーニングは要精検率が高く, また, その特性上, 逐年検査によって要精検率を低く抑えることが困難であるため, 二次検診該当者数が膨大な数になる可能性が高い. 若年層が多い職域検診ならまだしも, 住民検診などで *H. pylori* 感染率が高く胃粘膜萎縮が進んだ高齢者を多数含む集団を対象とする場合は問題である. PG 法のカットオフ値を下げて要精



検率を抑制することも考えられるが、この場合、特異度は上がるが感度は低下する。将来、日本人の *H. pylori* 感染率は低下するといわれており¹⁷⁾、そうなれば二次検査該当者も減少するかもしれないが、いずれにしても適正な精検率の検討は必要であろう。また、これらの検査は一度陽性と判定されれば以後ずっと陽性として扱われるが、陰性例に対しては適当な間隔で陽転化の有無をチェックする必要がある。三木⁶⁾は、PG法について節目検診で5年ごとのチェックを提唱しているが、胃癌危険度群を効率よく振り分けるための検査間隔やカットオフ値設定の問題も今後の重要な課題である。

さらに、*H. pylori* 感染検査と PG法における偽陰性例の問題も非常に重要である。われわれの検討では *H. pylori* 感染検査と PG法ともに陰性となる癌が集検発見胃癌の6.8%にみられた¹²⁾。その大部分は高齢者だが、胃粘膜萎縮は軽度で (PG I 低値)、胃粘膜炎症も軽微 (PG II 低値) なため PG I / II 比が3.0以上となり PG陰性と判定されていた (図2)。尿中 *H. pylori* 抗体が陰性となった点については、検査法の検出感度が低い、もしくは、萎縮が進行しないうちに *H. pylori* が自然消滅してしまった可能性がある。このような偽陰性例のとりこぼしを防ぐには、より高感度の *H. pylori* 感染検査法や感染既往評価法の導入 (¹³C 尿素呼気試験や血清 Cag A 抗体など)、また、対象集団に適した PG法判定基準の設定 (高齢者には PG I 値を重視した判定をおこなうなど) と

いった対応が必要であろう (図3)。

H. pylori 感染検査とペプシノゲン法は血液や尿、便などを用いるため検査自体が受検者に不利益を及ぼすことはないが、二次検診としての内視鏡検査に伴う偶発症のリスクや偽陰性 (見逃し) の増加が問題になる。細川ら¹⁸⁾は胃内視鏡検査後3年以内の癌発見例を偽陰性とした場合の偽陰性率は22%、さらに、偽陰性例での進行癌の割合は噴門穹窿部や胃体上部で高かったと報告している。胃内視鏡検査では個々の医師の内視鏡操作技術や診断レベルが検査精度に大きく影響するため、見逃しの少ない内視鏡検診を実現する場合には適正な精度管理をおこなうことが必要である。

4. *H. pylori* 除菌による胃癌発生予防の可能性

H. pylori 除菌治療による胃癌発生予防には大きな期待が寄せられているが⁷⁾、その有効性については現時点では評価が定まっていない¹⁾。Uemuraら¹⁹⁾は早期癌内視鏡治療後の二次発生癌について除菌施行群と未施行群について追跡調査し除菌群からの癌の発生が有意に低いことを示した。一方、胃癌発生予防を目的とした *H. pylori* 除菌に関する中国の無作為比較対照試験²⁰⁾では、除菌群と対照群に有意差は認められなかったが、萎縮粘膜、腸上皮化生、異形成のない例に限定した場合には、除菌群で有意に胃癌発生が抑制されたと報告されている。

H. pylori 除菌治療による胃癌発生予防効果を考える場

合、胃粘膜萎縮の進行がどの程度までならば除菌によって胃癌発生を回避できるか、胃癌発生機序における point of no return の問題が重要になる (図①)。Correa ら²¹⁾ は非除菌群と除菌群を 7 年間追跡調査し除菌により胃粘膜萎縮や腸上皮化生が改善したと報告し、同様に Kokkola ら²²⁾ も dysplasia も含めて除菌による胃粘膜萎縮の改善を認めたと報告している。このように、少なくとも高度萎縮に陥る以前に除菌すれば胃癌予防効果は期待できると予想されるが¹⁷⁾、除菌後数年を経てから胃癌が発生する場合もあり、その発生機序やリスクファクターの解析など今後検討しなければならない課題は多い。

5. 胃癌の将来像—食道-胃接合部領域の癌の増加を含めて—

わが国においても食事などの生活環境の欧米化に伴って逆流性食道炎が増加しており、将来、バレット腺癌や噴門部胃癌含む食道-胃接合部領域の癌が増加する可能性が指摘されている²³⁾。この領域の癌は、*H. pylori* 感染との関連が明らかではなく、胃食道逆流症などと関連して酸分泌が保たれたケースに多く発生するといわれている²⁴⁾。このため、*H. pylori* 感染検査と PG 法による胃癌スクリーニングでは取りこぼしが出る可能性が高い。胃食道逆流症などを含めた食道-胃接合部疾患に対する注意も必要である。

将来、*H. pylori* 感染の減少または除菌などにより噴門部を除く胃癌が減少し、逆に、*H. pylori* 感染に起因しない食道-胃接合部癌が増加する可能性が高いといわれており¹⁶⁾、この領域の癌に対する対策は今後の重要な課題になると思われる。このような疾病構造の変化に対応した胃癌検診のあり方についても今後、さらに検討していく必要があるだろう。

文 献

- 1) 平成 17 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(主任研究者: 祖父江友孝)有効性評価に基づく胃癌検診ガイドライン, 2006, pp13-22
- 2) 福富久之: がん集検の将来. 日本消化器集団検診学会雑

- 誌 38: 335-348, 2000
- 3) 草野健: 胃間接 X 線読影医育成の現状. 日本消化器集団検診学会雑誌 41: 30-35, 2003
- 4) 井田和徳: これからの胃癌検診—受診者の個別化と精度向上を目指して—. 日本消化器集団検診学会雑誌 42: 297-308, 2004
- 5) 井上和彦: ペプシノゲン法と血清ヘリコバクターピロリ抗体併用による胃癌スクリーニングの有効性に関する研究 厚生労働科学研究補助金「血清学的スクリーニングによる胃癌検診の効果と効率に関する研究」班(主任研究者: 三木一正)平成 14 年度研究報告書, 2003, pp9-10
- 6) 三木一正: 胃癌スクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究. 日本消化器集団検診学会雑誌 44: 127-139, 2006
- 7) Sugano K: Prevention of gastric cancer: urgent need to implement *Helicobacter pylori* eradication therapy as a primary preventive measure in Japan. *J Gastroenterol* 42: 1-2, 2007
- 8) Suzuki H, Hibi T, Marshall BJ: *Helicobacter pylori*: present status and future prospects in Japan. *J Gastroenterol* 42: 1-15, 2007
- 9) Correa P, Houghton J: Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 133: 659-672, 2007
- 10) Fox JG, Wang TC: Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 117: 60-69, 2007
- 11) 服部隆則, 九嶋亮治: 胃粘膜萎縮に関する最近の知見. ヘリコバクター・ピロリ *Helicobacter pylori*-学会選定論文集 (2001-2003)-, 日本ヘリコバクター学会編集委員会編, 診断と治療社, 東京, 2003, pp125-130
- 12) 加藤勝章, 猪股芳文, 相田重光ほか: 胃集検発見癌から見た胃癌スクリーニング法としての尿中 *Helicobacter pylori* 抗体検査とペプシノゲン法併用の問題点. 日本消化器がん検診学会雑誌 45: 183-193, 2007
- 13) 相田重光, 加藤勝章, 島田剛延ほか: 胃集団検診における間接 X 線検査法およびペプシノゲン法の比較検討. 日本消化器集団検診学会雑誌 43: 430-441, 2005
- 14) 三木一正, 笹島雅彦, 清水靖仁ほか: ペプシノゲン法陽性および陰性胃癌の臨床病理学的検討. 日本消化器集団検診学会雑誌 38: 292-304, 2000
- 15) 山ノ井昭, 林亨, 石原昭彦ほか: 胃癌スクリーニング検査の検討 ペプシノゲン, HP 抗体測定による. 日本消化器集団検診学会雑誌 35: 485-494, 1997
- 16) Watanabe T, Tada M, Nagai H et al: *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 115: 642-648, 1998
- 17) 上村直実: *H. pylori* 感染率の減少により疾病構造は変化

- するのか？ 胃癌，MALT リンパ腫．*Helicobacter Research* 8 : 500-504, 2004
- 18) 細川治，服部昌和，武田孝之ほか：胃がん拾い上げにおける内視鏡検査の精度．*日本消化器集団検診学会雑誌* 42 : 33-39, 2004
- 19) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S *et al* : *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345 : 784-789, 2001
- 20) Wong BC, Lam SK, Wong WM *et al* : *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China : a randomised controlled trial. *JAMA* 291 : 187-194, 2004
- 21) Correa P, Fontham ET, Bravo JC *et al* : Chemoprevention of gastric dysplasia : randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 92 : 1881-1888, 2000
- 22) Kokkola A, Sipponen P, Rautelin H *et al* : The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 16 : 515-520, 2002
- 23) Blaser MJ, Saito D : Trends in reported adenocarcinomas of the oesophagus and gastric cardia in Japan. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14 : 107-112, 2002
- 24) Koike T, Ohara S, Inomata Y *et al* : The prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the status of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal junction adenocarcinoma in Japan. *Inflammopharmacology* 15 : 61-64, 2007

大腸癌のスクリーニング検査の現状

1 検診のスクリーニング法としての便潜血検査

(3) 便潜血検査の感度と要精検率に対する考え方

島田 剛延* 加藤 勝章* 猪股 芳文*
渋谷 大助* 久道 茂*

Key words: 大腸がん検診, 便潜血検査, 感度, 要精検率, 陽性反応の中度

要旨

検診における便潜血検査を考える際には、スクリーニング法である便潜血検査の精度のみに視点を限定することなく、検診システム全体を見渡した評価が必要である。こうした観点から便潜血検査の感度と要精検率を検討した。免疫2日法単回の感度は42~58%とかなり低く算出されたが、偽陰性例の多くは翌年以降の検診で早期癌として発見されていた。したがって、その後の検診で発見された癌を偽陰性から除外して感度を算出すると74~84%となり、逐年検診の重要性が示唆された。癌発見率を増加させることを期待して要精検率を上げることも考えられるが、カットオフ値近辺の陽性反応の中度は低く、効率や効果を低下させる可能性があることに注意が必要である。

待とは異なった結果に導かれるという pitfall に陥る可能性があり、注意が必要である。

わが国の大腸がん検診は、老人保健事業第三次計画に組み入れられた1992年から現在に至るまで、40歳以上の男女という膨大な人数を対象としてきた。これほど膨大な人数を対象とした検診が成立するには、まず安全性と処理能の高さが大切であるが、便潜血検査の安全性はもちろん、処理能においても、現状ではほとんど問題はない。一方、感度についてはあまり高い評価は得られておらず、それを補う手段の一つとして要精検率を上げることが検討されている。そこで、便潜血検査における感度と要精検率に関して、われわれの考えを述べたい。

はじめに

本稿に与えられたテーマを考えるうえで重要な点は、便潜血検査が検診におけるスクリーニング法であり、便潜血検査のみに視点を限定することなく、検診システム全体を見渡した評価をする必要がある、ということである。以上の点を踏まえずに便潜血検査を考えていくと、期

I. 便潜血検査の感度について

この項のポイント

- 便潜血検査単回の感度は低い。偽陰性の多くはその後の検診で発見されている。
- 逐年検診の徹底と、症状出現時には医療機関を受診するよう周知することが重要。

スクリーニング検査の感度を考える際には、それが単回の検査感度なのか、逐年検診というシステムに則った感度なのかを踏まえる必要が

*宮城県対がん協会がん検診センター
(〒980-0011 宮城県仙台市青葉区上杉5-7-30)

ある。ここでは、これら二つの観点から便潜血検査の感度を考えてみたい。

1. 偽陰性例の把握

1993年度から1994年度の地域集検における免疫2日法受診者62,864人・延べ受診回数92,417回を対象とし、追跡調査により偽陰性例を把握し、感度を算出した。なお、この間の便潜血検査のキットはほとんどがイムディア Hem-Sp で、精密検査はほとんどがS状結腸内視鏡検査と注腸X線検査の同日併用法であった。偽陰性の定義は、「便潜血検査で陰性と判断された後1または2年以内に判明した大腸癌で、1または2年度後の検診発見癌も含む」とした。その把握は、宮城県対がん協会がこれまでに調査した検診発見癌に関する情報と宮城県がん登録の情報により行った。1993～1994年度の検診発見癌と、精検偽陰性や精検未検でその後1または2年以内に大腸癌と判明した症例を真陽性とした。

2. がん登録の精度と検診受診状況

偽陰性癌の拾い上げに影響を及ぼす要因として、がん登録の精度と検診受診状況がある。わ

れわれの用いた宮城県がん登録の精度であるが、死亡票のみの割合は結腸11.2%・直腸9.4%、組織診実施割合は結腸82.8%・直腸85.3%であった。また、検診受診状況は、1993・1994年度の検診受診者のうち、70.6%の人は翌年度の検診を受診し、さらに2年間でみると81.9%の人が少なくとも1回は2年後までの検診を受診していた。

3. 単回の検査としての感度

結果を表1に示す。追跡期間を1年とした場合には、検診発見癌247例、精検偽陰性や精検未検でその後1年以内に大腸癌と判明した症例は3例だった。一方、便潜血検査で陰性と判断された後1年以内に判明した大腸癌は180例だった。以上より、検診発見癌と、精検偽陰性や精検未検でその後1年以内に大腸癌と判明した症例を真陽性とし、便潜血検査で陰性と判断された後1年以内に判明した大腸癌全例を偽陰性として感度を算出すると58.1%となった。同様に追跡期間を2年とした場合の感度は、42.2%と算出された。

表1 真陽性および偽陰性の数と感度

	追跡期間	
	1年	2年
真陽性	250例	266例
A) 検診発見癌	247例	247例
B) 精検偽陰性や精検未検で、その後大腸癌と判明	3例	19例
偽陰性		
C) 検診やドックでの発見癌	134例	272例
D) 検診外発見	35例	63例
E) 発見契機不明	11例	29例
感度		
1) 偽陰性=C+D+Eとした場合	58.1%	42.2%
2) 偽陰性=D+Eとした場合	84.0%	74.3%

4. 逐年検診の重要性

偽陰性の進行度を考慮していないなど検討すべき点はあるが、単回の検査感度はかなり低いものであった。しかし、単回の検査で拾い上げられなかったとみなされた大腸癌の約3/4はその後の検診で発見され、しかもその約70%は早期癌の段階で発見されていた。このように、単回では低い感度であるが、逐年検診というシステムによってかなりの部分が補われ、大腸癌死亡抑制に寄与していると考えられる。したがって、逐年検診というシステムに則った感度を算出する必要がある。

そこで、偽陰性例から以後の検診で発見された癌を除いて感度を算出すると、追跡期間1年では84.0%、2年では74.3%となった。便潜血検査は逐年検診というシステムにおけるスクリーニング法として位置付けられるものであり、こうした観点から感度を評価するのであれば、その感度は胃集検の成績と遜色なく¹⁾、受け入れられるものと思われた。しかしながら、約70%の人が翌年度の検診を受診していても15~25%の中間期癌が生じている可能性があり、逐年検診の徹底と、症状出現時には速やか

に医療機関を受診するよう啓蒙活動を強化することが重要である。また、深部大腸のほうが感度が低い傾向にあり(表2)、今後は深部大腸における対策を考えていく必要がある。

II. 要精検率についての考え方

この項のポイント

- 要精検率の下限は、死亡率減少効果が保証されるポイントと思われる。
- 上限を決める確かな基準はないが、円滑に精検処理ができる範囲内にすべきだろう。

近年、わが国における大腸がん検診の要精検率の全国平均は約7%で推移しているが、これは欧州での化学法に関する無作為比較対照試験(RCT)^{2),3)}や免疫法に関する症例対照研究⁴⁾で報告されている要精検率より明らかに高く、また、都道府県間でかなりの差があることも知られている。

こうした状況が生じている直接的な理由として、近年の便潜血検査キットはメーカーが提示するカットオフ値を用いると従来のものより陽性率が高くなる傾向があること、使用する便潜血検査キットにより陽性率が異なること、定量法の普及により施設ごとにカットオフ値を設定できるようになったことなどが挙げられる。そしてこの背景には、要精検率を上げることにより感度を上げようとしてきたこと、あるいは、要精検率を下げることにより発見されるはずだった大腸癌が発見されなくなることを危惧すること、があると思われる。この考え自体は必ずしも間違いではないだろうが、要精検率という局面にのみ目が向いていると、要精検率を上げることによって逆に検診全体の効果を損ねる可能性がある。そこでわれわれは、対策型検診の目的である国民の大腸癌死亡率低下という観点から、適正な要精検率について検討した。

表2 偽陰性から検診発見例を除外した場合の性・年齢・部位別感度

	追跡期間	
	1年	2年
性別		
男性	85.8%	76.4%
女性	81.5%	69.6%
検診受診時の年齢		
40~59歳	84.8%	77.5%
60~69歳	82.2%	71.8%
70歳以上	88.5%	76.3%
部位(部位不明は除く)		
直腸~S状結腸	89.6%	82.5%
下行結腸~盲腸	81.7%	69.2%

1. 要精検率の下限

検診の目的を考慮すれば、要精検率の下限とは、死亡率減少効果が保証されるポイントと考えられる。これまで当施設では、集検発見癌と病院発見癌の予後比較⁵⁾や症例対照研究⁶⁾により大腸がん検診の有効性を検討してきた。こうした検討は、1980年代後半から1990年代半ばのおもに塗布定性法を用いた検診をもとに行われ、いずれも免疫2日法を用いた大腸がん検診の有効性を示唆する結果だった。また、本稿前半では、がん登録を用いて偽陰性例を把握し、有効性が示唆された時期である1993～1994年度の免疫2日法の感度も算出した。したがって、これ以上の感度が得られれば、死亡率減少効果が期待できるので、そこが要精検率の下限と考えた。

しかし、有効性の評価はもちろん、がん登録を用いた追跡調査による感度の算出にもかなりの時間を要するため、暫定的にがん発見率や発見癌の進行度などの指標を用いて検討した。集検発見癌と病院発見癌の予後比較を行った1987～1995年における免疫2日法の成績は、がん発見率0.27%、早期癌割合67%⁵⁾で、これを要精検率を考える際の下限とした。スティック

定量法であるマグストリームASを用いてカットオフ値40 ng/mlで実施した2004～2005年度のがん発見率は0.26%、早期癌割合65%と1987～1995年度の成績と同等であった。したがって、カットオフ値は40 ng/mlが上限で、これに連動する4%前後の要精検率を現在の便潜血検査キットにおける下限と考えた。

2. 要精検率を高くすることについて

次いで、要精検率を高くすることについて考えたい。要精検率を高くすることで発見大腸癌数を増やすという考えは、一見正しいように思えるが、必ずしもそう言い切れるだろうか？

確かに2004～2005年度の検診成績における定量値別発見大腸癌数を見ると、カットオフ値近辺の定量値がもっとも低い分画における発見癌数がもっとも多くなっており、カットオフ値をより低くして要精検率を上げることで、さらに多くの大腸癌が発見できる可能性を示している(図1)。しかし、もう一つの重要なことは、定量値がもっとも低い分画における便潜血陽性者の数が非常に多いということ、この分画における発見率が高いことを意味するものではない。そこで、定量値別陽性反応的中度を算出す

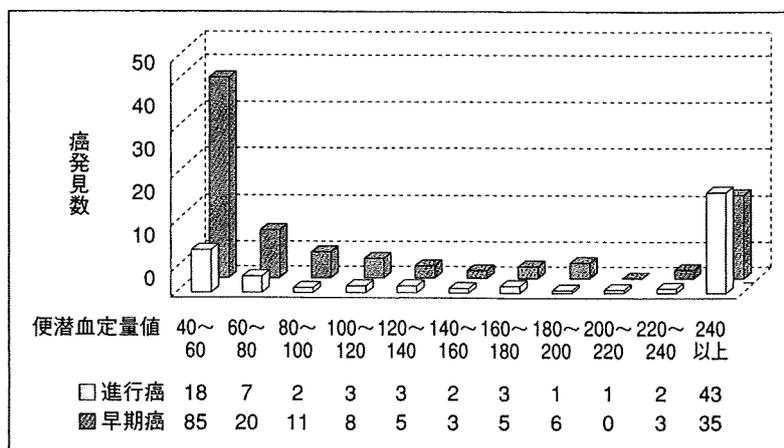


図1 定量値別大腸癌発見数

ると、陽性反応的中度は定量値 40~50 ng/ml がもっとも低く、定量値の上昇につれて増加する傾向を認めた。その傾向は、早期癌と進行癌で異なり、早期癌の陽性反応的中度は微増であるのに対し、進行癌では等比級数的に増加していた(図2)。これらの定量値別陽性反応的中度に関する成績は、実際に検診を運営する際に非常に重要な意味をもってくる。

この点を明らかにするために、カットオフ値や精検受診率の変動に伴う癌発見数を推計した(表3)。精検受診率は定量値に関係なくほぼ一

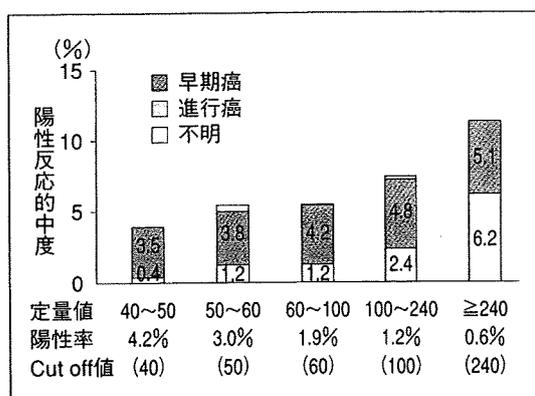


図2 定量値別陽性反応的中度

定だが、陽性反応的中度は今回のわれわれの検討のみならず既報においても定量値が高くなるほど増加し^{7)~9)}、その傾向は早期癌より進行癌で顕著であった^{7),8)}。したがって、要精検率の上昇に伴い精検受診率が低下すると、早期癌に比べて進行癌の発見数のほうが、より大きな割合で低下すると考えられる。仮に、精検受診率が80%や70%となった場合の癌発見数を推計すると、精検受診率80%の場合には進行癌の発見は75例となり、これは現状のカットオフ値40 ng/mlの場合はもちろんだが、カットオフ値を50 ng/mlとして精検該当数を約30%減らした場合の80例よりも少ない発見数となる。精検受診率70%の場合には、進行癌のみならず早期癌の発見数も大きく低下し、カットオフ値を50 ng/mlとした場合と同等になる。したがって、カットオフ値を低くして精検該当数を増やす際には、精検受診率の低下に対して十分な配慮が必要で、もし精検受診率が低下してしまう場合には、かえって発見大腸癌数を減らしてしまう可能性がある。このように検診システム全体を見渡して要精検率を考えることが重要

表3 精検受診率の変動に伴う癌発見数の推計

	40~50	50~240	240以上	合計	精検受診数
CO=40					
現状の精検受診率	92.1%	92.2%	90.4%	91.9%	4,060
進行癌発見数	5	37	43	85	(実数)
早期癌発見数	44	102	35	181	
精検受診率80%	80%	80%	80%	80%	3,534
進行癌発見数	4	32	38	75	(要精検者 4,418 X80%で算出)
早期癌発見数	38	89	31	158	
精検受診率70%	70%	70%	70%	70%	3,093
進行癌発見数	4	28	33	65	(要精検者 4,418 X70%で算出)
早期癌発見数	33	77	27	138	
CO=50とした場合					
現状の精検受診率		92.2%	90.4%	91.8%	2,890
進行癌発見数		37	43	80	(定量値50以上の実数)
早期癌発見数		102	35	137	

である。

もう一点重要なことは、要精検率を上げた場合に増分される死亡率減少効果ははっきりしていないことである。加水のため10%近い陽性率を示した米国のRCTでは、対象集団における死亡率減少効果は21%と報告されている^{10),11)}。一方、加水を用いず陽性率が約1~2%だった英国とデンマークのRCTでは、対象集団の死亡率減少効果はそれぞれ13%と15%と報告されている^{2),3)}。陽性率の違いが死亡率減少効果に影響しているようにも見えるが、英国とデンマークでの検診受診率(少なくとも1回は受診した人)はそれぞれ60%と67%で、米国の90%より低い。検診受診者における死亡率減少効果は、英国27%、デンマーク30%と報告されており^{2),3)}、検診受診率を考慮した場合の死亡率減少効果には欧米間であまり大きな差がなさそうである。

このように、おもに早期癌の発見が増加することを期待して、要精検率を高くすることが検討されているが、必ずしも死亡率減少効果が高まるという根拠はなく、むしろ実際の運営状況によっては、効果や効率を低下させる可能性があることに注意すべきである。

おわりに

当施設における検診成績をもとに、便潜血検査の感度や要精検率に関するわれわれの考えを述べた。現状では、逐年検診の徹底、症状出現時には速やかに医療機関を受診するよう啓蒙活動を強化すること、円滑な精検処理が可能な範囲に要精検率を設定すること、などが重要と思われる。

文 献

1) 阿部慎哉, 渋谷大助, 野口哲也, 他: 胃集検にお

ける偽陰性率の推計. 日消集検誌 38; 475-482, 2000

- 2) Scholefield, J. H., Moss, S., Sufi, F., et al.: Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. Gut 50; 840-844, 2002
- 3) Jorgensen, O. D., Kronborg, O. and Fenger, C.: A randomised 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
- 4) Saito, H., Soma, Y., Koeda, J., et al.: Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test: a case-control study. Int. J. Cancer 51; 465-469, 1995
- 5) 島田剛延, 森元富造, 樋渡信夫, 他: 免疫学的便潜血検査2日法による大腸がん検診の評価. 日消集検誌 36; 640-649, 1998
- 6) 樋渡信夫, 島田剛延, 森元富造, 他: 症例対照研究による大腸がん検診の有効性の評価, 厚生省がん研究助成金による「大腸がん集団検診の精度向上と評価に関する研究」平成9年度研究報告書. 15-24, 1998
- 7) 魚谷知佳, 村 俊成: 免疫学的便潜血定量値からみた大腸癌危険群. 日消集検誌 41; 588-597, 2003
- 8) 中野 真, 須田健夫, 井上幸万, 他: 大腸癌個別検診における便ヘモグロビン濃度定量値の検討. 日消集検誌 40; 150-154, 2002
- 9) 福田直子, 相良安信, 三好宏和, 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; 303-306, 2001
- 10) Mandel, J. S., Bond, J. H., Church, T. R., et al.: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. N. Engl. J. Med. 328; 1365-1371, 1993
- 11) Mandel, J. S., Church, T. R., Ederer, F., et al.: Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. J. Natl. Cancer Inst. 91; 434-437, 1999

Summary

Sensitivity and Positivity Rates for Fecal Occult Blood Test in Colorectal Cancer Screening Program

Takenobu Shimada*, Katsuaki Kato*,
Yoshifumi Inomata*, Daisuke Shibuya*
and Shigeru Hisamichi*

The evaluation of immunological fecal occult blood test (IFOBT) for colorectal cancer screening should be carried out by focusing on not only the accuracy of diagnostic examinations but also the effectiveness of the entire system. From this point of view, the sensitivity and positivity rates for IFOBT were examined. A single screening program with a two-day IFOBT showed low sensitivity levels, only 42~58%. However, the majority of false-negative cases for single-year screening were diagnosed as early stage

cancers with the subsequent screening programs. Therefore, when cancer cases which were detected with IFOBT within one or two years after the first screening were excluded from the false-negative cases, the sensitivity rates was estimated to be 74~84%. This suggests the importance of consecutive annual screening. In expectation of an increase in cancer detection rates, the cut-off values for IFOBT may be lowered. However, this change may concurrently cause higher positivity rates. Since the positive predictive value was low at around the cut-off value, it should be considerable that the lower cut-off values may limit the efficacy of the entire screening system.

Key words: colorectal cancer screening, fecal occult blood test, sensitivity, positivity rate, positive predictive value

*Cancer Detection Center of Miyagi Cancer Society, 5-7-30
Kamisugi, Aoba-ku, Sendai, 980-0011 Miyagi, Japan

●最新刊 消化器の臨床現場ですぐ役に立つ 2006年10月刊行

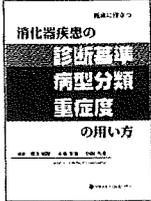
臨床に役立つ

消化器疾患の

B5判 約370頁 定価(本体10,000円+税)

診断基準 病型分類 重症度

編集 棟方 昭博 小池 和彦 田尻 久雄 の使い方
編集協力 臨牀消化器内科編集委員会



本書は、臨床的に使いやすいことを目的とし、分類等については、シェーマや写真・実例を用いて視覚的に解説し、基準・分類ごとの“治療選択肢”を解説、さらに最近改訂されたものについては、改訂のおもなポイントを解説し、臨床での使い方重点をおいた。

ホームページアドレス：<http://www.nmckk.co.jp>

日本メディカルセンター 101-0051東京都千代田区神田神保町1-64 ☎03(3291)3901(代) FAX03(3291)3904

この症例に学ぶ

経年変化が追えた集検発見胃癌の1例

相田 重光¹⁾, 猪股 芳文, 加藤 勝章, 島田 剛延, 渋谷 大助²⁾,
今野 豊³⁾

- 1) 仙台市立病院 消化器科
2) 宮城県対がん協会 がん検診センター
3) 今野医院

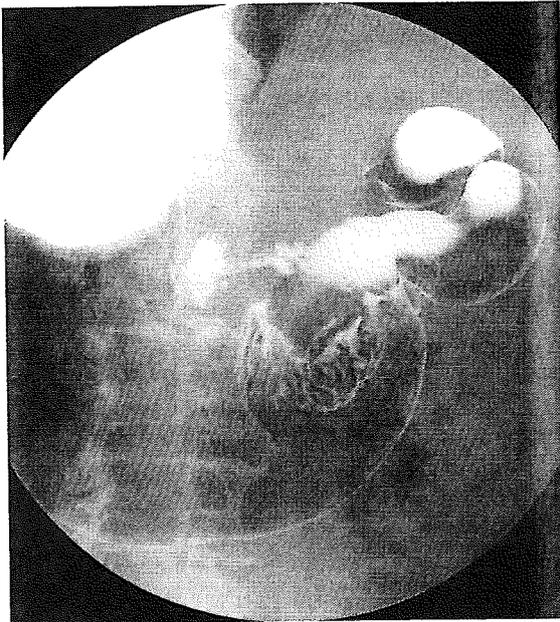


図1 発見年度 腹臥位前壁二重造影像

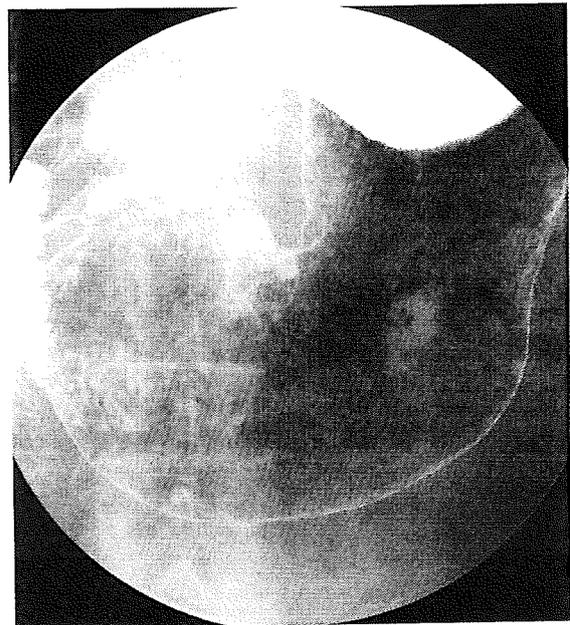


図2 発見年度 背臥位二重造影正面像

はじめに

胃X線撮影法の新・撮影法は、高濃度バリウムを用いた二重造影法を主体とした撮影法である。粘膜面の微細な情報が増えて精度向上に大きく貢献している一方、従来法にあった充満像がなくなり胃角変形や辺縁の異常が拾い上げにくくなったといった意見が聞かれる。今回、経年変化が追えた胃体下部小弯に存在する辺縁病変を経験したので読影のポイントをふまえて症例を呈示する。

症例

症例は75歳女性。平成11年から毎年住民検診の

胃がん検診を受けて異常なしとされていた。平成16年度の胃がん検診にて異常を指摘され病変が発見された。検診方法は、180w/v%のバリトゲンHD120mlを用いた間接X線撮影法の新撮影法・変法¹⁾にて行った。図1は発見年度の間接撮影法・腹臥位前壁二重造影像である。十二指腸と一部重なり読みにくいだが、胃体下部小弯の壁変形と硬化を認める。図2は発見年度の背臥位二重造影正面像である。胃体下部小弯に壁変形と透亮像を認める。図3は直接撮影法・背臥位二重造影正面像である。間接撮影時より空気量が少ないが、胃体下部小弯を中心とした壁変形と透亮像がより明瞭に

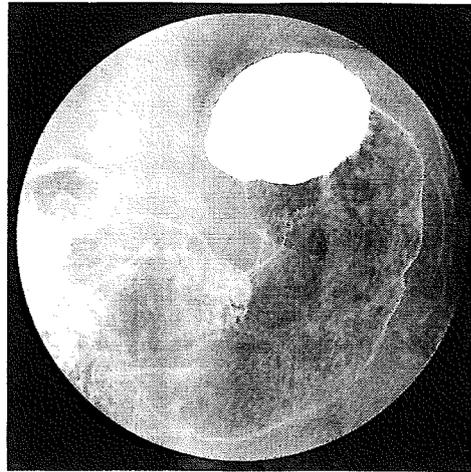


図3 直接撮影法 背臥位二重造影正面像

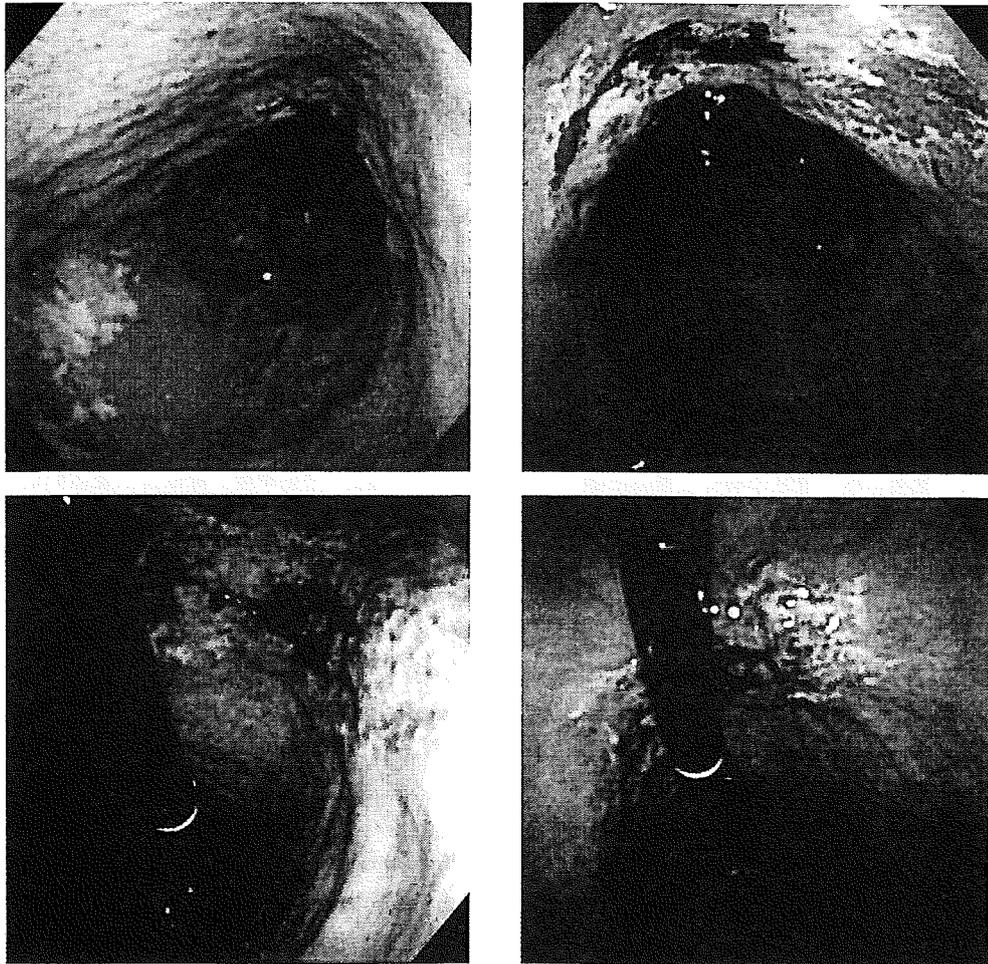


図4 上部内視鏡写真