

原 著

免疫学的便潜血検査を契機に発見された無症状大腸癌の特徴

東京女子医科大学 東医療センター 外科 (指導: 小川健治教授)

ウメハラ 梅原	アリヒロ 有弘	ヨシマツ 吉松	カズヒコ 和彦	イシバシケイ 石橋敬一郎	イチロウ 横溝	ヨコミゾ 肇	ハジメ 吉田	ヨシダ 淳仁	キヨヒト 淳仁
フジモト 藤本	タカシ 崇司	ワタナベ 渡邊	キヨ 清	オオタニ 大谷	タイスケ 泰介	マツモト 松本	アツオ 敦夫	オオサワ 大澤	ガクジ 岳史
カツベ 勝部	タカオ 隆男	ナリタカ 成高	ヨシヒコ 義彦	オガワ 小川	ケンジ 健治				

(受理 平成 18年 1月 16日)

Characteristic of Non-symptom Colorectal Cancer Detected by Immunochemical Fecal Occult Blood Test

Arihiro UMEHARA, Kazuhiko YOSHIMATSU, Keiichiro ISHIBASHI, Hajime YOKOMIZO,
Kiyohito YOSHIDA, Takashi FUJIMOTO, Kiyo WATANABE, Taisuke OTANI,
Atsuo MATSUMOTO, Gakuji OSAWA, Takao KATSUBE,
Yoshihiko NARITAKA and Kenji OGAWA

Department of Surgery (Director: Prof. Kenji OGAWA),
Tokyo Women's Medical University Medical Center East

[Introduction] A fecal occult blood (FOB) test is widely accepted as a useful tool in the screening of colorectal cancer. We assessed the usefulness of this test by comparing clinicopathological indices between patients with colorectal cancer detected by an FOB test and those detected by other methods.

[Subjects and Methods] We investigated 689 patients with colorectal cancer treated in our department between 1992 and 2000. Of these, there were 122 patients with colorectal cancer diagnosed based on a positive occult blood test (FOB group). The remaining 567 patients were defined as non-FOB group, and the two groups were compared.

[Results] FOB group had a smaller maximal diameter of tumors than that of non-FOB group. In addition, less advanced cancers were more frequently observed in FOB group with delete lower incidence of lymph node metastasis, liver metastasis, and peritoneal disseminated metastasis. Both the proportion of Dukes A colorectal cancer and the number of patients rated as cur A in curability, therefore, were greater in FOB patients. For treatment procedures, endoscopic resection was frequently done in FOB group, and they had favorable clinical outcomes as compared with non-FOB group.

[Conclusion] Most colorectal cancers detected based on a positive FOB test were less advanced one, and patients with such cancers may benefit from receiving less invasive procedures. The clinical outcomes in FOB group were favorable. An FOB test is considered useful in detecting and diagnosing colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, fetal occult blood test

はじめに

便潜血検査は1992年に老人保健事業第三次計画に取り入れられ、大腸癌検診の一次検診として全国的に行われるようになった。免疫法による便潜血検査は、人の血液のみを検出するため、他の潜血法(化

学的)に必要な食事制限を必要としない。原則として下部消化管からの微量な血液を検出するもので¹⁾、大腸癌検診としての有用性が報告されている^{2)~4)}。

本稿では、便潜血検査が契機で発見された大腸癌

症例とそれ以外の症例を比較検討し、その有用性を検証した。

対象および方法

1992年1月から2000年12月までに東京女子医科大学東医療センター外科で治療した大腸癌689例を対象とした。これらを検診等により便潜血(FOB)検査陽性が契機に発見された122例(17.7%, FOB群)とそれ以外の567例(82.3%, non-FOB群)に分類し、臨床病理学的因子、治療法、治療成績を比較した。なお、FOB群は全例無症状であり、non-FOB群の主訴は出血171例、腹痛164例、便秘・下痢などの便通異常91例、その他141例であった。

表1 臨床病理学的因子

	FOB群 n=122(%)	non-FOB群 n=567(%)	p value
性別			
男	81 (66.4)	325 (57.3)	
女	41 (33.6)	242 (42.7)	0.0646
年齢(歳)	63.0±9.7	65.3±11.5	0.0331
最大腫瘍径(mm)	27.9±20.1	50.5±26.6	<0.0001
占居部位			
右側結腸	41 (33.6)	171 (30.2)	
左側結腸	47 (38.5)	206 (36.3)	
直腸	34 (27.9)	200 (35.3)	0.3441
組織型			
高・中分化腺癌	114 (93.4)	488 (86.1)	
その他	7 (5.7)	54 (9.5)	
不明	1 (0.8)	25 (4.4)	0.1505
壁深達度			
sm 以浅	70 (57.4)	99 (17.5)	
mp 以深	51 (41.8)	420 (74.1)	
不明	1 (0.8)	48 (8.5)	<0.0001
リンパ節転移			
n (-)	96 (78.7)	280 (49.4)	
n (+)	25 (20.5)	234 (41.3)	
不明	1 (0.8)	53 (9.3)	<0.0001
肝転移			
H (-)	118 (96.7)	473 (83.4)	
H (+)	3 (2.5)	93 (16.4)	
不明	1 (0.8)	1 (0.2)	<0.0001
腹膜播種性転移			
P (-)	119 (97.5)	505 (89.1)	
P (+)	2 (1.6)	61 (10.8)	
不明	1 (0.8)	1 (0.2)	0.0007
Dukes 分類			
A	78 (63.9)	123 (21.7)	
B	17 (13.9)	133 (23.5)	
C	20 (16.4)	148 (26.1)	
D	7 (5.7)	156 (27.5)	
不明	0 (0)	7 (1.2)	<0.0001
根治度			
cur A	115 (94.3)	403 (71.1)	
cur B	1 (0.8)	46 (8.1)	
cur C	6 (4.9)	118 (20.8)	<0.0001

また、便潜血検査陽性が予後規定因子となりうるか、多変量解析で検討した。生存率はKaplan-Meier法で算出し、log-rank testで検定した。2群間の比較は χ^2 検定もしくはt検定を、多変量解析にはcox比例ハザードモデルを用い、 $p<0.05$ をもって有意差ありとした。

なお、臨床病理学的因子は大腸癌取扱い規約³⁾に従い、壁深達度、リンパ節転移、Dukes分類、根治度は組織学的所見で記載した。

結 果

平均年齢はFOB群63.0歳、non-FOB群65.3歳とFOB群が若年であった($p=0.0331$)。性別、占居部位、組織型に差はなかった。最大腫瘍径はFOB群で小さく($p<0.0001$)、壁深達度はm・sm癌の割合がFOB群で高かった($p<0.0001$)。リンパ節転移($p<0.0001$)、肝転移($p<0.0001$)、腹膜播種性転移($p=0.0007$)もFOB群で少なかった。このためDukes分類もFOB群にDukes A症例の割合が63.9%と高く($p<0.0001$)、根治度もFOB群でcur A症例が多かった($p<0.0001$) (表1)。

治療法は、FOB群では内視鏡的切除42例(34.4%)、外科手術79例(64.8%)であったのに対し、non-FOB群では各56例(9.9%)、460例(81.1%)と、

表2 治療法

	FOB群 n=122(%)	non-FOB群 n=567(%)	p value
内視鏡的切除	42 (34.4)	56 (9.9)	
外科手術	79 (64.8)	460 (81.1)	
薬物療法	0 (0)	23 (4.1)	
治療なし	1 (0.8)	28 (4.9)	<0.0001

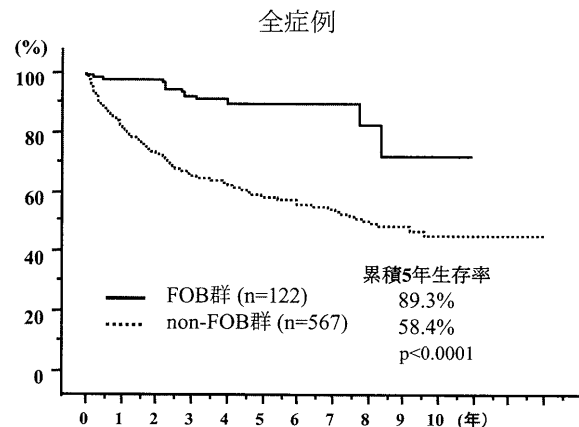


図1 全症例の累積5年生存率(FOB群とnon-FOB群の比較)

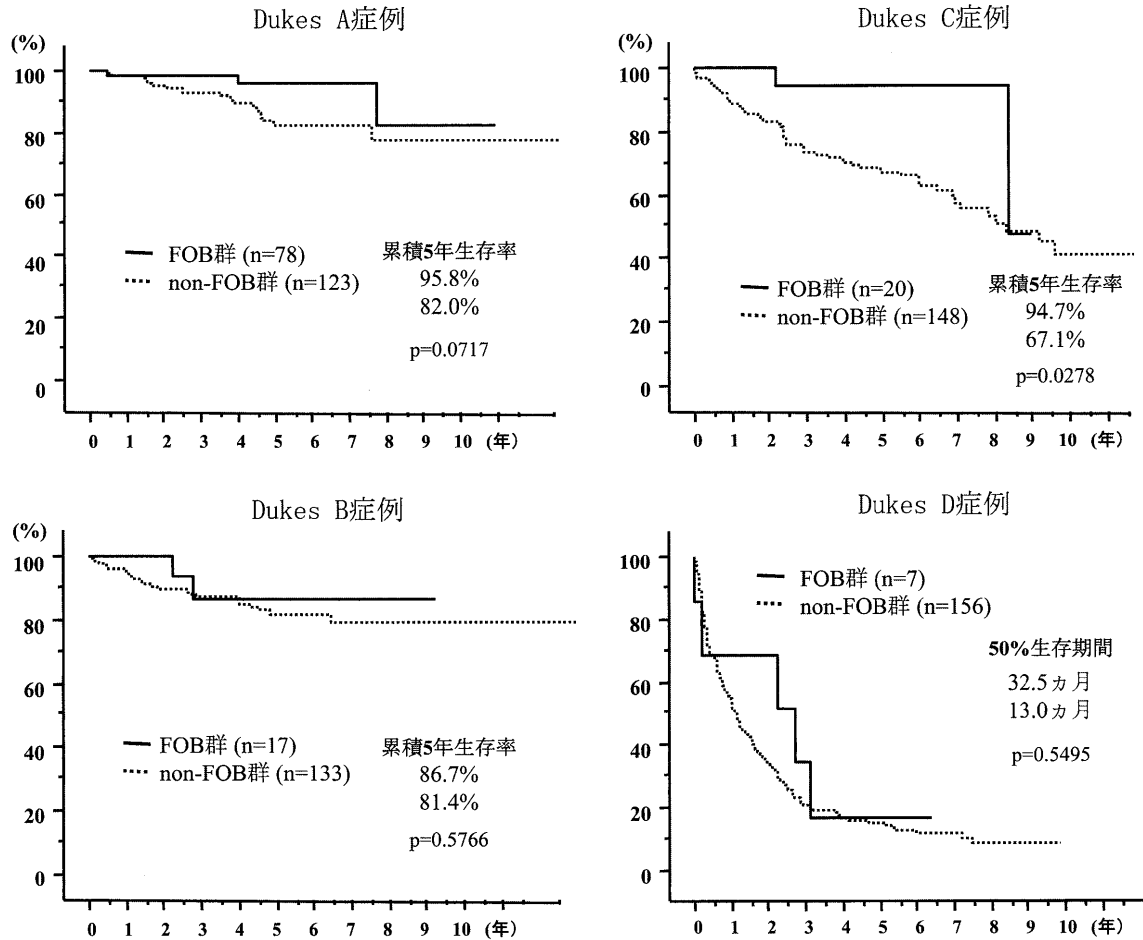


図2 Duke's 分類別の累積5年生存率 (FOB群と non-FOB群の比較)

FOB群で内視鏡的切除の割合が高かった ($p < 0.0001$) (表2)。

治療成績を累積5年生存率で評価すると、FOB群、non-FOB群の累積5年生存率は各89.3、58.4%でFOB群で良好であった ($p < 0.0001$) (図1)。Duke's 分類別の治療成績は、Dukes Aは各95.8、82.0%、Dukes Bは各86.7、81.4%と両群に差はなかったが、Dukes Cは各94.7、67.1%とFOB群で良好であった ($p = 0.0278$)。Dukes Dでは50%生存期間各32.5、13.0ヵ月と差はなかった (図2)。

そこでDukes C症例で壁深達度を比較すると、FOB群でss・a1以浅の症例が多かったが ($p = 0.0240$)、リンパ節転移程度を比較すると差はなかった (表3)。

予後に関する多変量解析の結果、主訴が便潜血反応陽性であるか否かは、組織型、Duke's 分類に次ぐ予後規定因子であった (表4)。

考 察

厚生労働省のがん検診の有効性評価に関する研究

表3 Duke's C 症例における臨床病理学的因子

	FOB群 n=20 (%)	non-FOB群 n=148 (%)	p value
壁深達度			
ss/a1 以浅	18 (90.0)	91 (61.5)	0.024
se/a2 以深	2 (10.0)	57 (38.5)	
リンパ節転移程度			
n1 以下	13 (65.0)	101 (68.2)	0.9709
n2 以上	7 (35.0)	47 (31.8)	

会の報告³⁾⁶⁾では、「検診による死亡減少効果」について、十分な根拠があるのは、擦過細胞診による子宮頸癌検診、視触診とマンモグラフィーの併用による乳癌検診 (50歳以上)、FOB検査による大腸癌検診とされている。さらに、大腸癌検診としてのFOB検査の有用性は、欧米の randomized control study^{7)~9)}、本邦の症例対照研究²⁾¹⁰⁾により明らかにされている。

FOB検査とは便中に含まれる微量な血液を検出

表4 予後規定因子についての多変量解析

予後因子	ハザード比	95% 信頼区間	p value
主訴 (FOB 群 / non-FOB 群)	2.508	1.378 ~ 4.566	0.0026
組織型 (高・中分化 / その他)	2.805	1.943 ~ 4.566	< 0.0001
壁深達度 (-sm/mp-)	1.568	0.803 ~ 3.062	0.1872
リンパ節転移 (n(-) / n(+))	1.135	0.628 ~ 2.052	0.6748
Dukes 分類 (A, B / C, D)	3.371	1.731 ~ 6.564	0.0004

する簡便な方法である。以前から行われていた化学法はヒトヘモグロビンを特異的に同定する方法ではなく、偽陽性が特に問題とされ、検査前の食事、薬剤制限も必要であった。このため、ヒトヘモグロビンを特異的に同定する免疫法が開発され、こうした問題も解決した¹⁴⁾。免疫法ではヒトヘモグロビンに特異的に反応する抗体を用いて血液を検出する。上部消化管からの出血では、ヘモグロビンは胃酸、胃・膵液由来の消化酵素により変性して抗原性を失うため抗体は反応しない。従って、原則として下部消化管からの出血をスクリーニングする方法である。その感度、特異度は、我々の施設での検討はできなかったが、文献的にはそのカットオフ値の設定値で変わってくるが、ともに90%以上である¹¹⁾。

本稿では大腸癌症例について、FOB 検査が契機で発見された FOB 群とそれ以外の non-FOB 群を比較検討したが、前者では壁深達度 m・sm が 57.4% と早期癌が多く、Dukes 分類で Dukes A が 63.9%、根治度は cur A が 94.3%、治療法も内視鏡治療が 34.4% と後者に比較して好ましい成績が得られ、治療成績も良好であった。これについては、検診発見群 (FOB 群) において、比較的早期の癌がより多く含まれやすいといったバイアス (lead-time bias) の影響も否定できない。しかし、進行度別に予後を見ると、Dukes C 症例においてのみ FOB 群で良好であった。これは同じ Dukes C でも、FOB 群では壁深達度が比較的浅い症例が多かったためと考えられる。

そこで、予後に関して多変量解析を行ってみると、主訴が便潜血陽性であるか否かは、組織型、Dukes 分類に次いで重みを持つ予後規定因子として挙げられ、FOB 検査は大腸癌治療の面からも有用であるとの結果が得られた。しかし、遠隔転移を認め根治できない Dukes D 症例もあり、FOB 検査だけで大腸癌がより早期に発見できるわけではないことも示唆された。

このように大腸癌検診における免疫学的 FOB 検

査は有用であるが、一方でその感度は追跡法で進行癌 80~90%、早期癌 15~50% と報告され¹²⁾¹³⁾、他方、偽陰性の問題はまだ解決されていない。検診効果を上げるためにはスクリーニング検査としての全大腸内視鏡検査も必要とされ、欧米では症例対照研究の結果¹⁴⁾¹⁵⁾から定期的に全大腸内視鏡検査を併用する方法が試みられ、現在、10年に1度併用することの有用性について randomized control study が進行中である¹⁶⁾。これら他の検査法との組み合わせは、費用対効果の面からも今後の検討課題と考えられる。

また、こうした内視鏡検査併用のほか、より低侵襲で感度、特異度の優れたスクリーニング検査の開発も試みられている。糞便中の k-ras 遺伝子の異常の検出^{17)~19)}、腸管洗浄液中のテロメラーゼの検出²⁰⁾など種々の分子生物学的検査法が報告されているが、これらも汎用性、費用面など実用化には今後さらなる研究が必要である。

結 語

FOB 検査陽性を契機に発見された大腸癌症例は早期癌が多く、低侵襲の治療を受けられる有益性もあり、治療成績も良好であった。また同じ Dukes C でも、壁深達度が比較的浅い症例が多かったため予後は良好であった。免疫学的便潜血検査は大腸癌診断の契機となる検査法として、現時点では十分にその有用性が認められる。しかし、全症例が進行度の低い状態で発見されているわけではなく、今後さらに感度、特異度の高い検査の開発が望まれる。

文 献

- 1) 飯塚政弘, 渡辺純夫: 便潜血検査結果の臨床的対応のポイント. Med Pract 20: 249-251, 2003
- 2) 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 61: 465-469, 1995
- 3) 辻 一郎, 坪野吉孝: 癌検診の有効性を評価する一厚生労働省「新たながん検診手法の有効性の評価」班の取り組み. EBM ジャーナル 4: 28-32, 2003

- 4) 吉田 豊：大腸がん1次予防, 2次予防. 日内会誌 **84**:1380-1387, 1995
- 5) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約 第6版. 金原出版, 東京 (1998)
- 6) 久道 茂：がん検診の適正化に関する調査研究事業—新たながん検診手法の有効性の評価報告書. pp 305-324, 日本公衆衛生協会, 東京 (2001)
- 7) Mandel JS, Bond JH, Church TR et al: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* **328**: 1365-1371, 1993
- 8) Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD et al: Randomised study of screening for colorectal cancer with fecal occult-blood test. *Lancet* **348**: 1467-1471, 1996
- 9) Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE et al: Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* **348**: 1472-1477, 1996
- 10) Hiwatashi 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
- 11) 多田正大, 樋渡信夫：大腸がん検診 その考え方と実際. 医学書院, 東京 (1998)
- 12) 樋渡信夫：大腸がん検診の意義と今後の展望. 日大腸検会誌 **19**: 31-35, 2002
- 13) 多田正大：大腸癌検診の有効性をめぐって. 診断と治療 **90**: 1751-1754, 2002
- 14) Selby JV, Friedman GD, Charles MS et al: A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* **326**: 653-657, 1992
- 15) Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE et al: Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* **84**: 1572-1575, 1992
- 16) Burt RW: Colon cancer screening. *Gastroenterology* **119**: 837-853, 2000
- 17) Smith-Ravin J, England J, Talbot IC et al: Detection of c-Ki-ras mutations in fecal samples from sporadic colorectal cancer patients. *Gut* **36**: 81-86, 1995
- 18) Kohata Y: Detection of K-ras point mutations in the stool of patients with colorectal tumors. *Jpn J Gastroenterol* **93**: 391-397, 1996
- 19) Hattori T, Fukuchi K, Gomi K et al: Analysis of K-ras mutation in stool in colorectal cancers by Mutant-Allele-Specific Amplification (MASA). *J Jpn Soc Coloproctol* **50**: 33-40, 1997
- 20) Ishibashi K, Hirose K, Kato K et al: Determining the telomerase activity of exfoliated cells in intestinal lavage solution to detect colorectal carcinoma. *Anticancer Res* **19**: 2831-2836, 1999