

大腸がん検診の歴史を振り返る—その起源から現在まで

斎藤 博

はじめに

便潜血検査（免疫法：免疫便潜血検査）による大腸がん検診は子宮がん及び乳がん検診と共に国レベルのがん死亡率を低下させるがん対策として世界の先進国で行われている。現在の大腸がん検診は、スクリーニング法と検診プログラムが日本で開発され世界の標準法となった唯一のがん検診である。大腸がん検診成立までの歴史について簡単に述べるとともにがん検診プログラムの成立のために必要なプロセスを考える。

1. 日本の大腸がん検診の始まり—直腸鏡による直腸がん検診¹⁾

日本の最初の大腸がん検診は一般住民を対象に直腸がんの発見を主たる目的として硬性直腸鏡を用いて行われた（弘前大学第一内科、1972年）。町村の公民館などに検診ブースを設置し、延べ21,000人余りから0.16%の直腸がんとなら若干の結腸がんが発見された。当時はがん検診の対象としては全く認識されていなかった直腸がんが胃がん検診における胃がんと同等の発見率で見つかることが注目され、大腸がん検診の端緒となった。

2. 化学便潜血検査による検診¹⁾

その後、グアヤック法による化学便潜血検査を併用した検診が行われ、直腸鏡だけでは捕捉できない結腸がんの発見も目指された。ヘモグロビン（Hb）のper-oxidase様活性（過酸化水素を還元する活性。それによりグアヤック等が酸化され発色反応を起こす）を利用した消化管の潜血（occult bleeding）検査は1901年にはすでにその記載がみられ、長く消化管出血の補助診断法として用いられていた。1967年にグアヤック法を改良したヘモカルトテスト[®]と呼ばれる化学便潜血検査で健常者から根治性の高いDukes Aステージのがんが見つかることが報告されたのをきっかけに、欧米で大腸がん検診の研究が活発化した。1970年代の報告を要約すると1-3%の陽性者からがんとポリープを合わせた陽性反応適中度は18-50%と高率であった。ただ、化学便潜血検査には厳格な食事制限を要する問題点があった。

3. 免疫便潜血検査の開発と精度評価¹⁾²⁾

化学便潜血検査による海外での大腸がん検診の成績は十分有望なものであり、実際、のちに死亡率減少効果も立証されたわけであるが、日本国内における検診では海外の報告より、はるかに偽陽性率が高く、要因は不明であった。これを減らすためには食事制限に加え、便潜血検査の感度を低く設定せざるを得なかった。感度を高くするためにもまず、特異度が高い検診法が求められていた。¹⁾²⁾

筆者は直腸鏡による検診への参加を契機に特異度の高いスクリーニング法として1979年に免疫学的手法による便潜血検査、つまり免疫便潜血検査（Fecal Immunochemical Test:FIT）の研究を開始した。免疫学的な検査法では例外なく、用いる抗体の特異性が最も重要であり、まず、抗ヒトHb抗体の特異性、および、免疫便潜血検査の特異度に関与する要因の研究を行った。その結果、免疫便潜血検査でも偽陽性が生じること、その原因が抗ヒトHb抗体作

成の際、赤血球中に微量存在する carbonic anhydrase(CA)に対する抗体が生じやすくそれが腸管上皮由来と考えられる CA と反応するためであることを明らかにし²⁾³⁾、CA による偽陽性反応を生じない抗ヒト Hb 抗体の精製方法を確立した。²⁾⁴⁾そうした中、1980 年、Songster⁵⁾らは single radial immunodiffusion (SRID) 法を用いて初めて大腸がんスクリーニングを標榜した免疫便潜血検査を報告した。SRID 法に続き、筆者らの交流免疫電気泳動法³⁾など、いくつかの方法が報告されたが、population-based のスクリーニング検査の要件を満たすまでには至らなかった。なお、1974 年、Adams & Layman⁶⁾が尿中のミオグロビンとヘモグロビンの鑑別を目的に行った研究の中で便潜血検査の試みを記述したのが FIT の最初の報告とされる。

筆者らは、上記の特異性の高い高度精製抗ヒト Hb 抗体を用い、逆受身血球凝集法 (Reversed passive hemagglutination:RPHA 法) による Hb 検出感度が非常に高い Hb 検出法を開発した。^{2,4)}この方法の Hb 検出限界は 10ng/ml であり、SRID 法の約 1000 倍の Hb 検出感度であった。この検出法を用い、糞便中 Hb 濃度の正常値の測定から cut-off 値を決定して感度・特異度が高く、同時にマス・スクリーニングに適用可能な検体処理能を有する FIT を完成した。RPHA 法により、早期がんを含む臨床診断がんの検体で算出された大腸がんに対する感度/特異度は 80%/97%であった。1983 年には胃がん検診受診者に化学便潜血検査 (ヘモカルトテスト) を同時併用して検診を行い、いずれかの検査の陽性者には内視鏡検査による精検を行い、実際の検診プログラムにおいて同法が化学便潜血検査より感度・特異度が高いことを示した。¹⁾²⁾次いで同法によるマス・スクリーニングの実行可能性を実証し、1985 年には同法一日法による大腸がん検診プログラムが確立した。この RPHA 法は 1986 年に製品化され (Immudia HemSp^R)、1988 年には米国 FDA に承認された。海外及び国内で健常者集団における前向き研究による精度評価が行われ、感度・特異度が化学便潜血検査より高いことが報告された。

4. FIT による大腸がん検診プログラムの有効性評価¹⁾²⁾

健常者集団における前向き試験で感度・特異度が高いことが実証され、最終段階として大腸がん死亡率をエンドポイントとした有効性評価研究が目指された。ランダム化比較試験 (RCT) は当時は日本では実行可能性はないとされ、RPHA 法による FIT に関する症例対照研究が日本及び海外ではイタリアから報告された。²⁾いずれも一致して検診受診が大腸がん死亡率リスクを低下させることや進行がんのリスク低下も示唆された。²⁾これらの成績を要約すると、RPHA 1 日法の要精検率は 2-3%と低く、受診した個人において大腸がん死亡リスクが 60-80%低下したというものである。

5. 大腸がん検診の老人保健事業としての導入の経緯¹⁾²⁾

1990 年代前半までに FIT への気温の影響や、採便方法などに関する多くの基礎的研究が日本で行われ、FIT による検診が全国で行われるようになった。1992 年に当時の老人保健法による国の政策としてのがん検診、つまり現在の対策型検診として導入が決定された。なお導入直前の 1990-1991 年に厚生労働省の大腸がん検診基準検討委員会で、導入について

議論され、筆者は当時行われていた症例対照研究の最終結果まで導入を待つべきことを提案した。がん検診の導入には科学的根拠が必須の国際的要件であり、日本ではまだその要件を全うしたことがなかった。大腸がん検診の導入に際して初めてそのプロセスが完遂されることを期待したが実現できず今なお残念である。2005年以降、「科学的根拠に基づくがん検診ガイドライン」が作成され、それに基づいて導入が検討されるようになったことは進歩であるが、日本では今もなお科学的根拠が軽視されているのが現状である。

6. 大腸がん検診の歴史に見えるもの

我が国発祥の現在の大腸がん検診が世界の標準法になった主たる要因は、大腸がん死亡率の高いことが先進国共通の重要課題であったこと、大腸がんの biology 及び検診法が要件をよく満たしていたことに加え、科学的根拠が確立したことであろう。化学便潜血検査の RCT など科学的根拠の多くはその後の海外の研究に追うところが大きい。免疫便潜血検査の死亡率を指標とした有効性評価研究が最初に日本で行われ、前向き研究による精度評価研究も早い時期におこなわれていたことは重要であろう。

日本から新しい検診法を創出することは今後も重要課題である。しかし、我が国では新しい検査法が登場しても、その有効性評価までのプロセスがほとんど行われぬのが現状である。大腸がん検診の歴史は新たな検診プログラムを創出し、世界に向けて発信していくための重要な道筋を示唆しているものと考えられる。

文献

1. 斎藤 博 我が国における大腸がん検診の歴史と現状、大腸がん検診マニュアル 2021 年度改訂版 pp420-425 日本消化器がん検診学会 2022
2. Saito H: Screening for colorectal cancer by immunochemical fecal occult blood testing. Jpn J Cancer Res 87: 1011-1024, 1996
3. 斎藤 博、土田成紀、藤田浩、福田真作、相沢中、棟方昭博、吉田豊 Counter Immunelectrophoresis を応用した免疫学的便潜血反応に関する研究 日消誌 79:1944-9, 1982
4. 斎藤 博、土田成紀、柿崎良輔、福士道夫、佐野正明、相沢中、棟方昭博、吉田豊 逆受け身血球凝集法による大腸癌集団検診のための免疫学的便潜血試験 日消誌 81:2831, 1984 (速報)
5. Songster CL, Barrows GH, Jarrett DD. Immunochemical detection of fecal occult blood; The fecal punch smear test. A new non-invasive screening test for colorectal cancer. Cancer 45:1099-1102, 1980
6. Adams EC, Layman KM. Immunochemical confirmation of gastrointestinal bleeding. Ann Clin Lab Sci 4:343-349, 1974