

原 著

大腸がんスクリーニングにおける便中ヘリコバクター・ピロリ抗原検査の有用性

久留米大学医学部環境医学講座

辻 吉 保

大腸がん検診は便潜血検査 (FOBT: Fecal Occult Blood Test) による科学的根拠にも拘わらず、精検受診率は低い水準にある。受診率向上の根拠を強化するため、リスクの層別化など統一された大腸がんスクリーニングの策定が期待されており、ハイリスク群抽出のため、腸液 pH や便中ヘリコバクター・ピロリ抗原 (便中 HP 検査) と大腸腫瘍性病変との関連性を調べ、効率的なスクリーニング検査となりうる指標かどうかを検討した。単変量分析により大腸腫瘍性病変の陽性率と有意に関連した要因は性、年齢、FOBT、便中 HP 検査であった。多重ロジスティック回帰分析では、調整により性別、年齢、FOBT の有意性は消失したが、便中 HP 検査は独立して有意に関連していた (オッズ比 2.71, 95% 信頼区間 1.27-5.95)。FOBT と便中 HP 検査結果の組合せにおいて 2 つの検査がともに陰性の組合せを基準とすると、FOBT (+) / 便中 HP (-)、FOBT (-) / 便中 HP (+)、FOBT (+) / 便中 HP (+) で腫瘍性病変が陽性となる各オッズ比は、それぞれ 1.91 (95% 信頼区間 0.82-4.51)、3.19 (95% 信頼区間 1.71-6.08)、6.54 (95% 信頼区間 3.15-14.42) であり、便中 HP 菌のみ陽性や両検査ともに陽性の場合には有意差を認めた。大腸がんのスクリーニング検査として 2 つの検査を組合せることの有用性が示唆された。大腸がんリスク検診 (評価) として大腸腫瘍性病変のハイリスク群を抽出することで、全大腸内視鏡検査につなげる根拠となる指標として確立されることが期待される。

久留米医学会誌, 77: 303-311, 2014

はじめに

近年、高齢化や検査法の発達により、日本人における大腸がん罹患率および死亡者数は著しく増加傾向にあるとされている。現在、年間罹患患者数約 10 万人、死亡者数は 4 万人を超えており、発生リスク抑制としてのピロリ除菌療法が展開されている胃癌を抜いて、最も罹患数の多い癌になるといわれている¹⁾。

しかし、大腸がん検診は現在の便潜血検査

(FOBT: Fecal Occult Blood Test) による死亡率減少、さらに罹患率の減少効果が実証されているにも拘わらず、大腸がん検診およびその精検受診率は欧米と比して依然低い水準にあるため、わが国の検診はほとんど成果をあげていないのが実状である²⁾。

これまでの研究成果によれば、食の欧米化や飲酒、喫煙など生活習慣、環境因子のリスクを避けることが一次予防とされており、遺伝的背景など

Y. Tsuji. Usefulness of fecal helicobacter pylori test in colon cancer screening.

高危険群（ハイリスク群）として挙げられるものがあるが、遺伝子治療は現時点では困難であり、二次予防としての確立には至っていない¹⁾。

また、食餌などリスクの標準化や指標としての判断が難しく、過去に胆汁酸暴露と大腸がんとの関係が示唆されたこともあり、腸内細菌叢の大腸発癌に関わる機序の分析なども進んでいるが、まだ疫学研究として、その確証が得られる段階にはない状況にある³⁾⁴⁾。

よって胃癌リスクの第1位として挙げられるピロリ菌感染のような指標を得るに至っていないため、大腸精密検査の際に負担の大きい内視鏡検査を避ける要因にもなっている。

大腸がんのリスクファクターとして、ヘリコバクター・ピロリ感染症や腸内細菌の一部が挙げられているが、菌株などによる症状や胃炎の程度など症候の差異が未だに議論されているところである^{4)~6)}。

大腸がんの場合にはその前駆病変である大腸ポリープ（腺腫性ポリープ）の存在は重要なリスクファクターとなるので、内視鏡的摘除がその後の大腸がん発生（罹患）と死亡率低下に寄与するという報告がある¹⁾。

大腸がんにおける予防医学としては、現時点では早期発見・早期治療といった二次予防が重要とされ、本邦においてもハイリスク群としての腺腫性ポリープに対して、予防介入を行うにあたり内視鏡的ポリープ摘除後サーベイランス法を確立するため、日本独自の内視鏡を基盤とした初めての多施設共同ランダム比較試験（RCT）として「ポリープ切除の大腸がん予防に及ぼす効果の評価と内視鏡検査間隔の適正化に関する前向き臨床試験：Japan Polyp Study（JPS）」が行われ、2012年7月に最終検査が完了し、リスクの層別化など日本独自の統一された大腸がんスクリーニング・サーベイランスプログラムの策定が期待され、その結果が待たれている¹⁾。

しかし、内視鏡検査を一次スクリーニングとすることにはマンパワーの点からも限界があり、糞便中のDNA、胆汁酸、CEAなど早期スクリーニング法の開発が精力的に行われているが、新たに登場した大腸カプセル内視鏡検査を含めて、費用対効果・精度・安全性などの因子を考慮した上

で、実用性の面でFOBTに代わるものは存在しないと思われる。

そこで今回、この簡便かつ十分な科学的根拠がある便潜血検査に、食餌や消化液分泌、腸内細菌叢など個別の因子を総合したリスク判断のツールとなる可能性のある腸液pHやピロリ菌感染と大腸腫瘍性病変との関連を調査し、簡易な糞便中のヘリコバクター・ピロリ抗原を同時に調べることで、効率的に大腸および胃の精密検査を受けることにより、疾患を発見するための安価なスクリーニング検査となりうる指標かどうかを検討した。

方 法

対 象

消化器病診断を専門とする内科診療所を、2006年11月～2010年4月までの期間に受診した有症状の患者429症例に対して、下部消化管内視鏡検査を施行し、内視鏡所見およびpH測定、便潜血検査、便中ピロリ抗原検査を行い、年齢・性別・家族歴・手術歴など問診情報を収集した。家族歴については癌家系の有無で判断し、その定義は、二度近親者、つまり祖父母、両親、兄弟、子、孫までの範囲の血縁関係者とした。

検査前日は検査食摂取か普通食かはpH測定に影響しないことから自由選択とし、前処置薬としては、腸液pHへ影響を及ぼさない下記のものを使用した。

Plan-1 (P-1)：マグコロールP（クエン酸マグネシウム：堀井薬品工業株式会社）50g+水180mlの高張液を前夜に投与し、当日ガスモチン（モサプリドクエン酸塩錠：大日本住友製薬株式会社）15mgを服用後、30分後より1～2時間かけてムーベン（経口腸管洗浄剤 ムーベン配合内用剤：日本製薬株式会社）1,500～2,000mlを服用。

Plan-2 (P-2)：マグコロールP 50g+水180mlの高張液を前夜に投与し、当日ガスモチン（モサプリドクエン酸塩錠）15mgを服用後、30分後より1～2時間かけてマグコロールP 50g+水600～900mlを服用。

Plan-3 (P-3)：マグコロールP 50g+水180mlの高張液を前夜に投与し、当日ガスモチン

(モサプリドクエン酸塩錠) 15 mg を服用後, 30 分後より 2 時間かけてビジクリア (経口腸管洗浄剤 ビジクリア配合錠:ゼリア新薬工業株式会社) 30~50 錠を 1 回 3~5 錠ずつ 10~15 分毎に 2 L の水で適宜服用。

以上を適用し, 一部に前処置内容の変更はあるものの, 浣腸液 (GE) のみでの検査施行など前処置不良群を除外した症例を対象とした。

便潜血検査は 2 回法を採用し, 2 回法で測定値が違った場合は, スクリーニング検査の基準にあわせて陽性である場合は陽性と判断した。また, 事前の検診で確認された症例以外では, OC ヘモキャッチ (栄研) を用いて評価した。(感度 50 ng/ml (10 μ g/g: 便) 価格 1 回当たり: 600 円)

糞便中のヘリコバクター・ピロリ抗原については, 尿素呼吸試験 (UBT) との一致率が 95.7%, 他の抗原・抗体検査や培養検査と比較して一致率 98.9% の性能を有するテストメイト ラピッドピロリ抗原 EIA (ベクトン・ディッキンソン社製: 価格 1 回当たり 1,550 円) を用いて評価した。

腸液 pH は全大腸内視鏡検査時に直腸, 回腸末端部より経内視鏡的に specimen collection 採取を用いて嫌気下で採取し, 室温にてラコムテスターハンディタイプ pH 計 EC-PH50 (アズワン: USA, NIST 校正液規格対応) を用い, 基準液にて調整後, 水道水にて洗浄を行ってから測定を行った。

全大腸内視鏡検査は, 全例鎮静下で施行し, 富士フィルム製, 光源・プロセッサ Advancia, 下部消化管用細径スコープ EC-590MP を使用して, 全例体位変換およびアタッチメント装着を原則として観察を行った。

解析方法

対象者について大腸腫瘍性病変との関連性を検討するため, 大腸腫瘍性病変の定義を大腸内視鏡所見に基づいて以下のいずれとした。腫瘍性ポリープ, 早期がん, LST (大腸側方発育型腫瘍) および進行がんの 4 種である。これらの大腸腫瘍性病変と年齢, 性別, ピロリ菌感染除菌の有無, 便潜血, pH 値 (回腸部, 直腸部) および便中ピロリ菌の有無との関連性を検討するために単変量分析 (χ^2 検定) を行った。さらに, 多重ロジスティック

回帰分析 (強制投入) を行った。統計ソフトは JMP9.0 を使用した。倫理的配慮については, 所属機関の倫理委員会の承認 (研究番号 07029) を受けて行った。

結 果

表 1 に対象者の特性を示した。対象者数は 429 人で, 性別は男女比 1.40 で男性が多く, 平均年齢は 61.3 歳, 癌家系の有る者は 15.4%, 消化器系の癌手術歴の有る者は 10.7% であり, 主訴としては有症状者が対象であったため, 上位は便秘 (35.3%), 腹痛 (28.1%), 便潜血陽性 (13.3%) であった。その他, 下痢などの便通異常や過去の大腸ポリープ切除歴での経過観察, 下血などがみられたが, 腫瘍マーカー上昇などは少数であった。検査時における便潜血陽性者は全体の 42.3%, ピロリ除菌の既往がある者は 12.3%, 糞便中のピロリ菌の陽性者は 54.5% であった。pH の平均は回腸部 7.38, 直腸部 7.44 で回腸部の pH が低かった。回腸 pH と直腸 pH 間には有意な正の相関 ($r=0.622, p<0.0001$) を認め, 回帰式により回腸 pH は直腸 pH より推定できる (図 1)。

表 2 に対象者の全大腸内視鏡検査所見の内訳を示した。痔疾を除いて大腸に何らかの異常を認めたものが 358 例 (84.2%) であった。癌を含めた大腸腫瘍性病変 249 例 (58.6%) であり, その内訳は腺腫性ポリープ 245 例 (57.6%), 早期がん 13 例 (3.1%), 進行がん 3 例 (0.7%) であった。その他, 大腸憩室症が 187 例 (44.0%) と多く, 炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease: IBD) も 34 例 (8.0%) に見られた。正常は 67 例 (15.8%) であった。

大腸腫瘍性病変の有無に関連する要因の分析結果 (単変量) を表 3 に示す。性別では男性で, 年齢では高い年齢集団で, 便潜血陽性および便中ピロリ菌陽性で有意に腫瘍性病変の観察頻度が高かった。しかし, ピロリ除菌歴の有無, 腸液 pH との間には有意差は認められなかった。

表 4 は大腸腫瘍性病変の有無に関連する要因について多重ロジスティック回帰分析を行った結果を示す。便中ピロリ菌陽性は陰性に対して, 腫瘍性病変の出現頻度がオッズ比 2.71 (95% 信頼

辻：大腸がんスクリーニングにおける便中ヘリコバクター・ピロリ抗原検査の有用性

表1 対象者 (n=429) の特性

項目	
男性/女性 (性比)	250/179 (1.40)
平均年齢 (標準偏差)	61.3 (15.8)
癌家系の有無	有り (15.4%)
癌手術歴の有無 (消化器系)	有り (10.7%)
主訴	
第1位	便秘 (35.3%)
第2位	腹痛 (28.1%)
第3位	便潜血陽性 (13.3%)
便潜血	陽性 (42.3%)
除菌の有無 (ピロリ菌)	有 (12.3%)
便中ピロリ菌	陽性 (54.5%)
pH (腸液)	
回腸部：平均 (標準偏差)	7.38 (1.03)
直腸部：平均 (標準偏差)	7.44 (1.05)

表3 大腸腫瘍性病変の有無に関連する単変量分析 (χ^2 検定)

要因	大腸腫瘍性病変陽性率 (%)		p
性 (男/女)	男 63.2	女 52.3	0.024
年齢 (62歳より上/下)	上 64.3	下 29.0	<0.0001
便潜血 (陽性/陰性)	陽性 74.7	陰性 49.5	<0.0001
ピロリ菌の除菌 (有無)	有 59.6	無 58.9	0.917
腸液 pH			
回腸部 (7.38より上/下)	上 60.2	下 61.3	0.867
直腸部 (7.44より上/下)	上 54.2	下 56.7	0.759
便中ピロリ菌 (有無)	有 76.4	無 42.0	<0.0001

表2 対象者の全大腸内視鏡検査所見

所見	頻度
異常	358 (84.2%)
腫瘍	249 (58.6%)
腺腫性ポリープ	245 (57.6%)
早期がん	13 (3.1%)
LST (大腸側方発育型腫瘍)	5 (1.2%)
進行がん	3 (0.7%)
過形成性ポリープ	23 (5.4%)
IBD (炎症性腸疾患)	34 (8.0%)
大腸憩室症	187 (44.0%)
正常	67 (15.8%)

表4 大腸腫瘍性病変の有無に関連する多重ロジスティック回帰分析

要因	オッズ比	95%信頼区間	p
性 (男/女)	1.30	0.60-2.82	0.499
年齢	1.02	0.99-1.05	0.082
便潜血 (陽性/陰性)	2.28	0.86-6.72	0.111
ピロリ菌の除菌 (有/無)	1.50	0.59-3.96	0.397
腸液 pH			
回腸部	1.16	0.74-1.84	0.512
直腸部	1.04	0.64-1.70	0.865
便中ピロリ菌 (有/無)	2.71	1.27-5.95	0.011

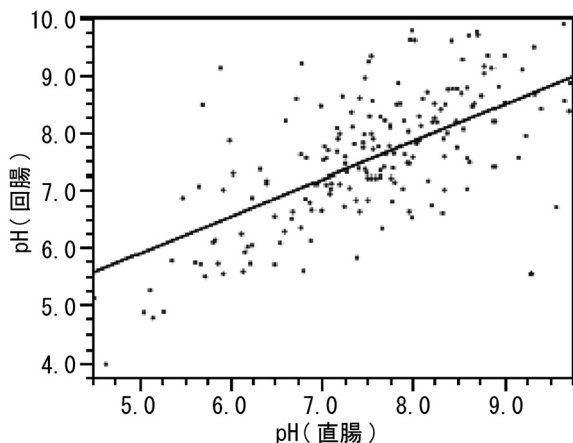


図1 2つの部位 (回腸部/直腸部) における腸液 pH の相関
 $\text{pH (回腸)} = 2.63 + 0.65 \times \text{pH (直腸)}$
 相関係数 $r = 0.622$ ($p < 0.0001$)

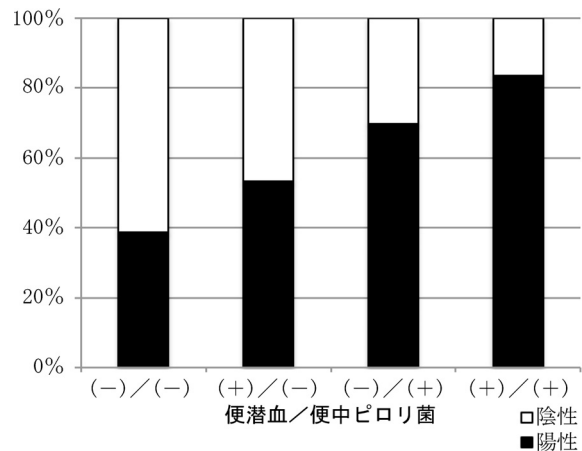


図2 便潜血と便中ピロリ菌の有無と大腸の腫瘍性病変陽性率

区間 1.27-5.95) ($p=0.011$) と有意に高かった。一方、単変量分析で有意であった、性別、年齢、便潜血の有無は、調整によりその有意性がそれぞれ消失した。今回のデータに基づく大腸腫瘍性病変検出に対する便潜血検査と便中ピロリ菌検査の感度は、それぞれ 52.9% と 68.6% であり、便中ピロリ菌検査の方が高かった。また、陽性反応的中率は、それぞれ 74.5% と 75.4% と差はなかった。

図2は便潜血検査と便中ピロリ菌検査結果の組み合わせによる大腸腫瘍性病変の陽性率の関連を示す。4つの組合せと陽性率の間には統計学的有意差 ($p<0.0001$) を認めた。2つの検査がともに陰性の組合せを基準とすると、便潜血 (+) / 便中ピロリ菌 (-)、便潜血 (-) / 便中ピロリ菌 (+)、便潜血 (+) / 便中ピロリ菌 (+) で腫瘍性病変が陽性となるオッズ比はそれぞれ、1.91 (95% 信頼区間 0.82-4.51, $p=0.13$)、3.19 (95% 信頼区間 1.71-6.08, $p=0.0003$)、6.54 (95% 信頼区間 3.15-14.42, $p<0.0001$) であり、便検査のみ陽性の場合には有意ではなかったが、便中ピロリ菌のみ陽性や両検査でともに陽性の場合には統計学的有意差を認めた。

考 察

便潜血法による大腸がん検診が死亡率を減少することは証明されており、検診で発見された症例では5年生存率が90%以上を示す⁷⁾。しかし、早期の癌発見に有効とされている大腸がん検診を受けている人が極めて少なく²⁾、多くの人が自覚症状にて病院を受診し、進行癌の状態で見られている。癌の発見経路は自覚症状で医療機関を受診している人が6割を超えており、2007年の全国がん診療拠点病院内がん登録集計によると、Ⅲ期20%、Ⅳ期14%で、進行癌が全体の1/3を占めていた。

今回、我々は自覚症状を訴えて来院された方を対象に、便潜血検査に加えて胃癌リスク検診として開始されたピロリ菌検査(血中ピロリ IgG 抗体)とは別に、糞便中のピロリ抗原検査および糞便 pH 測定を通して、その他の要因を分析し、便潜血検査の結果を受けての二次精密検査の勧奨に

つなげることで、癌発見と医療費削減に寄与するツールとなりうるか、その費用対効果を考察した。

大腸腫瘍性病変と関連する要因として、従来から指摘されている年齢については、今回の対象集団の平均年齢は61.3歳であったが、単変量分析(表3)では、加齢により大腸腫瘍性病変の陽性率は有意に上昇していたが、他の要因で調整した重回帰分析(表4)では加齢によるオッズ比の上昇の有意性は消失した。今回対象とした集団では、加齢自体が独立して大腸腫瘍性病変の陽性率を増加させる要因とはいえなかった。加齢に伴う腸内細菌叢の変化など諸論あるが⁸⁾、その構成や個人差、食餌内容などの要因を標準化するため、2部位の腸液 pH を指標に検討したが、本研究では有意差は得られなかった。しかし、大原ら⁹⁾が大腸がん患者の糞便 pH では健常人に比べアルカロシにシフトしている傾向を認めたと報告している。この点に関して胆汁酸曝露などによる腸内細菌叢の変化により腸液 pH の低下により大腸の疾病が増加するという報告もあるが、必ずしも大腸がん胆汁酸の関係に関する疫学研究の結果は一致していないとされる³⁾。腸液 pH は年齢や性別によっても差異はあると思われ、腸内フローラの環境や食餌、ストレスなど様々な要因で変化し、本研究で別の年度など経年で検査した症例でも糞便 pH の値は異なる数値を呈していた。このことがリスク因子の評価に影響を及ぼしていると推測され、腸粘膜を障害する可能性のある糞便 pH の推移をみるのが今後重要と考えられた。除菌前後、ポリプ・癌切除前後の糞便 pH を除菌の有無で比較検討することや pH の値によって大腸腫瘍性病変の有無および年齢、性別による分布の違い、嗜好食品などの調査を組み合わせることで、腸液 pH のコントロールを通して予防につながる可能性があり、今後対象者を増やして検討すべきである。

また、本研究では有症状者のほとんどが糖尿病や肝炎、高血圧症などの生活習慣病の内服加療中で、胃・十二指腸潰瘍、慢性胃炎、便秘などで pH に関連する制酸剤の服用があったが、pH 値や病変などの偏りはなく、結果として日常での服用では何らかの影響は考えられるが、本研究の腸液採取の際には大きな影響はないと思われた。

大腸腫瘍性病変の陽性者に対する便潜血検査 (FOBT) および糞便中ピロリ菌検査の感度はそれぞれ 52.9% と 68.6% であり、便中ピロリ菌検査の方が高かった。大腸腫瘍性病変の関連する要因についての重回帰分析 (表 4) では、便中ピロリ菌の有無のみで有意であった。ピロリ除菌歴の有無については有意差を認めなかったことから、除菌の有無に関わらず、糞便中のピロリ抗原検査については大腸腫瘍性病変の有無についての有効な指標になると考えられた。

井上ら⁵⁾によると、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎は大腸腫瘍罹患リスク増大に関連し、以前より近位大腸と遠位大腸で異なる腫瘍形成経路が提唱されているものの、腫瘍部位に関わらず認められる傾向があったと報告している。また、藤森ら⁶⁾はヘリコバクター・ピロリ感染が、特に女性において大腸腺腫および腺癌のリスクを増加させると報告しており、今回の結果では性差を認めなかったものの、大腸腫瘍性病変に限れば便潜血検査および糞便中ピロリ菌抗原検査が陽性であるほど陽性的中率が上昇するという結果を得た。ヘリコバクター・ピロリ菌感染と大腸癌の病因論については、これまで多くの要因が指摘されている。アジア人ではヘリコバクター・ピロリ菌感染が、特に女性において大腸腺腫および癌のリスクを高めるという点からエストロゲンの関与を指摘されている⁶⁾。それ以外の要因としては、食物繊維や高脂肪食、胃炎からの高ガストリン血症やペプシノゲン比、サイトカイン、有機酸・胆汁酸の関与や腸内細菌叢の変化が挙げられている³⁾⁵⁾¹⁰⁾。既に言及したように、現在、大腸腫瘍性病変に対するスクリーニング検査として便潜血検査が広く活用されているが、本研究結果 (表 4) では、便潜血の有無は有意な関連要因ではなく、感度も高くなかった (感度 52.9%)。日高ら¹¹⁾は、便潜血検査は右側結腸癌では肛門側の病変に比べ、糞便中の Hb の抗原性は腸内細菌や腸液に存在する蛋白分解酵素などの影響を受け低下しやすいこと、また、直腸癌では糞便に十分な血液が存在しているにもかかわらず、血液の付着に偏りを生じることなどの理由により偽陰性が生じる可能性があるためと報告している。採便後の保存も高温状態が続けば Hb は

緩衝液中でも不安定になるため、偽陰性の原因になるとしている。腫瘍部位によっても便の性状により病変表面からの出血がない場合も陰性となることから、逐年検診および複数回検査が推奨されているが、以上の問題点から感度、特異度ともに十分とはいえない。今回著者が検討した便中ピロリ菌検査との組合せ (図 2) により、ともに陽性の場合は大腸腫瘍性病変の陽性率が増加 (83.6%) し、オッズ比 (6.54) も有意であった。そこで、全大腸内視鏡検査を勧める理由として、大腸がんのスクリーニング検査として 2 つの検査を組合せることの有用性が示唆された。ただし、ともに陰性であった症例の中で大腸腫瘍性病変が存在する確率が 40% と比較的高値を示した点については、年齢が若い (本研究では 62 歳以下)、大腸疾患の家系、消炎鎮痛剤やアスピリン内服者、直腸と比して回盲部で採取した腸液 pH が乖離して低い (アシドーシスに傾いている)、胃・十二指腸潰瘍歴がない傾向を認めた。また、ともに陽性であった症例で大腸腫瘍性病変がなかった症例では、胃・十二指腸潰瘍や胃ポリープなど胃病変を認めた。

大腸がんの発見にかかる費用についてであるが、費用対効果については増分費用効果比 (1 年生存延長あたりの追加費用; incremental cost effectiveness: ICER) がよく用いられており、ICER の上限値が米国では 5 万ドル/QALY (quality adjusted life year)、英国では 3 万ポンド/QALY とされる¹²⁾ が、日本での目安はまだはっきりと示されていない。「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン (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, 2005)」に取り上げられている 2 つの検討では、1991 年に Tsuji¹³⁾ らが、大腸がん検診における便潜血検査後の精密検査法 (全大腸内視鏡検査: TCS や注腸検査: BES など) について検討を行っている。結果は男女とも TCS が最も cost-effective であり、救命 1 例 1 年あたりの費用は男性 330.9 万円、女性 413.0 万円であった。さらに 1994 年には Shimbo ら¹⁴⁾ がポリープ切除による大腸がん予防効果を考慮したモデルで便潜血検査後の精密検査法について比較検討を行っており、結果はやはり

TCSが救命1例1年あたりの費用は176.5万円で最もcost-effectiveであるという結論であった。日本における費用対効果の結論はJPSに期待されるものの一つではあるが、TCSが一次スクリーニングとなる任意型検診と便潜血検査を行い、受診率は低いものの、その精検受診者を対象とした対策型検診では対策型検診が受診率を向上させることで大腸がん発見費用が低下することは容易に推測されるが、病期による治療費などの救命1例1年あたりの費用を考えた場合、同じ尺度での評価は困難と言える。

そこで、外科手術や化学療法と内視鏡手術の比較までを含めた評価に拘らず、原点に還っての便潜血検査の陽性者に対する受診勧奨のツールとして今回有用性が見込める糞便中のピロリ抗原検査を評価した。

今回我々が糞便中のピロリ抗原検査を選択した背景には、便採取という1つの手順が共通している点および血液中のピロリIgG抗体検査は、除菌が成功しても、IgG抗体の陰性化に6ヶ月～2年を要するため、時期によっては現在の感染状態を示す根拠としての信頼性が低いことに比して、唯一の抗原検査であり、現在の感染状況を評価できること¹⁵⁾¹⁶⁾、同様の点から尿の抗体検査よりも信頼性が高いこと、薬剤の影響を受けにくいこと、呼吸テストより安価で、上部消化管内視鏡検査での迅速ウレアーゼ検査や組織培養検査より安価で非侵襲的であることが挙げられる。今回大腸がん1例を発見するのに要した費用は1人あたり便潜血検査600円、糞便中ピロリ抗原検査1,550円として対象者429人に対して早期癌+進行癌16例であり、保険点数に準じたTCS費用1万5,500円として、TCSあり47.3万円/例、TCSなし5.8万円/例で、松田ら¹⁾の全大腸内視鏡による任意型検診212.4万円/例、日本消化器がん検診集計の便潜血検査と全大腸内視鏡検査による対策型検診162.9万円/例に対して、有症状者という点を考慮しても非常に安価であった。

ま と め

大腸がんが増加している日本において内視鏡検査の果たすべき役割は大きい。しかし、近年の多

数の研究から示されているように内視鏡検査の費用対効果は高いものの、患者負担や検査医の不足・検査処理能力の限界・医療費の増大などの側面から、国全体としての検診(マス・スクリーニング)を考えた場合には、検診として確立された便潜血検査(FOBT)を補完する、日本独自の大腸がんスクリーニング・サーベイランスプログラムの策定が必要とされ、JPSの結果が待たれるところである。しかし、二次予防としての早期発見・早期治療の基軸が内視鏡主体であることは理解できるが、集団が対象である対策型検診としては勧められない現状は、さらなる啓発により受診動機が実際の受診行動につながることなくして打破できないと思われる。

今回、我々の検討結果を受けて、腸液pH測定については、今後も検討が必要であるが、以前からある便潜血検査や今回有意性が示された糞便中ヘリコバクター・ピロリ抗原もしくは胃癌リスク検診として開始された血中ピロリ抗体検査の初回データ利用により一括して大腸がんのスクリーニングの指標として活用することで、精密検査を勧める根拠が強化できる可能性が示唆された。

従来の便潜血検査と同時に検査を行うことにより、大腸腫瘍性病変の有無、すなわちハイリスク群かどうかを判断することで、積極的に介入して二次精検を受ける根拠となり、要精検者への受診勧奨や動機づけと同時に不要な検査を除外できる可能性があるため、マンパワー不足および医療費抑制の解決策となり、ひいては大腸がんによる死亡率減減につながる有用な知見、すなわち大腸がんリスク検診(評価)になるものと考えられた。

今後、対策型検診として便潜血検査と同時に糞便中のピロリ抗原検査を無症状者に対象を拡大したRCTを通して、可能性のある腸液pH測定なども含め、その費用対効果をより簡便で安価な、全大腸内視鏡検査につなげる根拠となる指標として確立されることが期待される。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、御協力頂いた久留米大学医学部環境医学講座の皆様、長きに渡って学位論文作成の御指導を賜りました久留米大学医学部

環境医学講座教授石竹達也先生，博士課程に進学するにあたり，御支援頂きました久留米大学医学部放射線医学講座安陪等思教授，早瀬尚文名誉教授に深く感謝致します。

文 献

- 1) 松田尚久，関口正宇，坂本 琢，中島 健，斎藤 豊，佐野 寧，藤井隆広：大腸がんの二次予防 早期発見・早期治療の実現に向けた内視鏡の役割. 日消誌 109:1156 - 1165, 2012
- 2) 斎藤 博，町井涼子，高橋則晃，雑賀公美子：がん検診のあり方-現状と展望-大腸がん. Jpn J Cancer Chemother 39:13 - 18, 2012
- 3) 河野敦子，石川秀樹，中村富予，河野公一：大腸がんと腸内細菌叢に関する疫学研究の検討 発酵乳製品や乳酸菌製剤による研究を中心に. 日衛誌 65:422 - 446, 2010
- 4) 小井戸薫雄，内山 幹，荒川廣志，大草敏史：腸管と免疫・栄養 腸内細菌から疾患を理解する 大腸がんと腸内細菌の新知見. 臨床栄養 120:771 - 773, 2012
- 5) 井上 泉，加藤 順，前北隆雄，井口幹崇，玉井秀幸，一瀬雅夫：大腸腫瘍のリスクファクターとしての *Helicobacter pylori* 感染胃炎. 臨床消化器内科 29:611 - 613, 2014
- 6) Fujimori S, Kishida T, Kobayashi T, Sekita Y, Seo T, Nagata K, Tatsuguchi A, Gudis K, Yokoi K, Tanaka N, Yamashita K, Tajiri T, Ohaki Y, Sakamoto C: *Helicobacter pylori* infection increases the risk of colorectal adenoma and adenocarcinoma, especially in women. J Gastroenterol 40:887 - 893, 2005
- 7) 原 信之，松本隆史，池田晶子，原田サトミ，安武 薫，城戸真和，野村 幸，井上雅子，北川晋二，井手義雄：便潜血検査法により発見された大腸がんの臨床病理学的検討 発生部位別にみた早期癌について. 日本がん検診・診断学会誌 21:184 - 190, 2013
- 8) 光岡知足：腸内菌叢研究の歩み. 腸内細菌学雑誌 25:113 - 124, 2011
- 9) 大原正志，吉野肇一，北島政樹：プロバイオティクスによる大腸がん予防の可能性. Prog Med 30:804 - 809, 2010
- 10) 白坂大輔，三木生也，森田圭紀，青山伸郎： *Helicobacter pylori* 疫学のその後 将来的予測からみた疾病動向 *H. pylori* 感染率の減少により疾病構造は変化するのか？ 大腸憩室，大腸がん. Helicobacter Research 8:517 - 522, 2004
- 11) 日高道生：大腸がん発見の契機となった主訴・症状. 総合臨床 49:2115 - 2116, 2000
- 12) Rawlins MD, Culyer AJ: National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. BMJ 329:224 - 227, 2004
- 13) Tsuji I, Fukao A, Shoji T, Kuwajima I, Sugawara N, Hisamichi S: Cost-effectiveness analysis of screening for colorectal cancer in Japan. Tohoku J Exp Med 164:269 - 278, 1991
- 14) Shimbo T, Glick HA, Eisenberg JM: Cost-effectiveness analysis of strategies for colorectal cancer screening in Japan. Int J Technol Assess Health Care 10:359 - 375, 1994
- 15) 伊藤喜久，川上 訓，佐藤貴一，木平 健，深澤啓子，菅野健太郎： *Helicobacter pylori* 便中抗原測定キット (HpSA) の有用性について. 医学と薬学 44:137 - 142, 2000
- 16) 福田能啓，田村裕子，田中淳二，富田寿彦，堀和 敏，小坂 正，奥井雅憲，新谷繁之，坂上 隆，田村和民，下山 孝：糞便中抗原検出キットによる *H. pylori* 感染診断. Current Therapy 18:1677 - 1681, 2000

(受理 平成 26 年 12 月 12 日)

連絡先：辻 吉保
久留米大学医学部環境医学講座
Tel: 0942-31-7552
E-mail: buchou@qb4.so-net.ne.jp

USEFULNESS OF FECAL HELICOBACTER PYLORI TEST IN COLON CANCER SCREENING

Yoshiyasu Tsuji

Department of Environmental Medicine, Kurume University School of Medicine

Although scientific evidence of fecal occult blood test (FOBT) has been found, the detailed examination rate of colon cancer screening is low. To expand evidence to improve the examination rate, the development of a unified colon cancer screening by colon cancer risk is expected. To extract the high-risk group, we examined the association between colon neoplastic lesions and the pH of the intestinal juices and the fecal *Helicobacter pylori* antigen (using the fecal HP test) for 429 people with visiting a clinic and determined whether it could be used as an effective screening test. Univariate analysis revealed that sex, age, FOBT results, and fecal HP test results were significantly associated with the positive rate of colon neoplastic lesions. On multiple logistic regression analysis, however, after adjustment, sex, age, and fecal occult blood were not found to be significant factors, while the presence of fecal *H. pylori* was significantly and independently associated with the positive rate of examination of colon neoplastic lesions (odds ratio, 2.71; 95% confidence interval [CI], 1.27-5.95). When both FOBT and fecal HP tests were negative and assumed as a standard, the combinations of FOBT (+)/fecal HP (-), FOBT(-)/fecal HP (+), and FOBT (+)/fecal HP (+) had positive odds ratios for neoplastic lesions: 1.91 (95% CI, 0.82-4.51), 3.19 (95% CI, 1.71-6.08), and 6.54 (95% CI, 3.15-14.42), respectively. Significant differences in the positive rates of colon neoplastic lesions were observed when the results of fecal HP test alone were positive and when both tests the results were positive. This finding suggests that combining the results of the two tests was a useful screening test for colon cancer. To assess colon cancer risk, extracting the high-risk group of colon neoplastic lesions may act an indicator that serves as evidence of neoplastic lesions in totalcolonoscopic examinations.