

これからの早期消化管がんのスクリーニング

聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科
渡辺 嘉行、伊東 文生



日本でも、食生活の欧米化とそれに伴う生活習慣病の増加が本格的に医療の現場で意識され始めている。食生活の欧米化に伴い、まず肥満が取り上げられ、医療の現場でも、民間レベルにおいても関心が高まっていることは言うまでもない。さて、消化器疾患において生活習慣の変化に伴い増加していると思われるものは、逆流性食道炎、大腸がん、大腸憩室症、胆石症、脂肪肝などであろう。なかでも、腫瘍性疾患では、大腸がんが近年増加傾向にあり、重要視されるべき疾患の一つであると考えられる。我が国の部位別がんの年齢調整死亡率でみると、男女ともに1位であった胃がん死亡率が減少傾向にあるのに対し、男性で第4位、女性で第2位を占めていた大腸癌死亡率は減少傾向を示さず、大腸癌死亡率の増加カーブが緩やかな増加傾向にあるとはいえ将来的に順位を上げてくることは必至である。大腸がん罹患率の将来予測によれば、食生活の欧米化などにより胃がん罹患率を超えるとされている。よって、これからは大腸癌の予防対策について何らかの施策を講ずるべきで段階にきているとも考えられる。とはいえ、大腸癌の場合、転移を認めな

い早期の病変においては90%以上の5年生存率を見込むことが可能で、予防法が確率されていない現段階では、まず早期発見を目的としたスクリーニング検査の確率が極めて重要なテーマであるといえる。

2004年に米国消化器病学会 (The American Gastroenterological Association: AGA) において、“Preventing Colorectal Cancer: A Clinician’s Guide” が出され、アベレージリスク群に対するスクリーニング法として 1. 便潜血 (Fecal Occult Blood Testing: FOBT)、2. S状結腸鏡 (Sigmoidoscopy)、3. 便潜血およびS状結腸鏡 Combined Fecal Occult Blood Testing: FOBT and Flexible Sigmoidoscopy、4. 全大腸鏡内視鏡 (Total colonoscopy: TCS)、5. 注腸X線二重造影 (Double-Contrast Barium Enema) が挙げられている。我が国では、便潜血検査はFOBT (化学法) ではなく、免疫学的便潜血検査 (immunological fecal occult blood test: IFOBT) の2日法が広く行われ、感度を上げた試みがなされている。これにより、IFOBT陽性で発見された無症状者の大腸がんは、早期がんが圧倒的に多いなどの特

徴を持つ。しかしながら、右側結腸の小型の病変に陰性が多いこと、10mm 以下の早期癌の多くや、一部の直腸がんで偽陰性になることなど、問題も存在する。我が国における消化器がんのスクリーニング検査は、大腸癌をひとつとっても確立されたとは言い難く、今後さらなる検討、模索が必要であろう。

そんな中で、一つの光といえるのが、遺伝子検査ではないだろうか。便中に脱落した腫瘍細胞から、ヒト DNA を分離し、APC、p53、K-ras における point-mutation の解析や、マイクロサテライト不安定性に対して、マーカーである BAT-26 (Microsatellite instability marker) の解析、ロング DNA (highly amplifiable DNA; Long DNA) といったマーカーを用いて大腸腫瘍を発見しようという試みが進んでいる。すでに AGA の “Preventing Colorectal Cancer: A Clinician’s Guide” においても、Emerging Screening Test: Virtual Colonoscopy and DNA-Based Stool Tests という項目が追加され、Ahlquist らをはじめとした、DNA assay panel (MTAP) を用いた報告が掲載されている。この成績では、鋭敏度91%、特異度93%という驚くべきものであり、DNA の抽出はほぼ全症例であり、さらに今回の検討では腫瘍 DNA の変異と、便中 DNA の変異の一致が確認されている。これらの成績は、近未来的なスクリーニング検査として大いに期待できると思われる。

さらに、スクリーニングは様々な chemoprevention への方向づけが可能となるのが、最も望ましい結果と思われるが、現状では、いかに早期がんを検出するかという点に目標が当てられているのが現状である。これが発がんではなく、発がん過程をとらえることが出来るとなれば、非常に意味

のあるスクリーニング検査といえよう。90年代前半は多段階発がんモデルなど Genetic alterations を中心とした発がんメカニズムが考慮されていたが、90年代後半からは、Epigenetic Alteration として、遺伝子の異常メチル化などの重要性が報告されてきた。近年では両者が密接に関与していることが明らかにされてきており、とくに DNA メチル化異常がスクリーニングとして検討されはじめている。メチル化異常の診断的利用の特徴としては、①突然変異またはメチル化により不活化されるがん抑制遺伝子の異常の頻度をみた場合、突然変異に比べて、メチル化異常の方の頻度が高い場合が多いこと。②メチル化はそのシグナルが gain として表されるので、メチル化異常が多くの DNA の中に少量しか存在しなくてもその存在を鋭敏に検出できること。③メチル化異常は、前がん病変など早期から認められることがある。発がん過程の段階で、より鋭敏にスクリーニングを行うには、DNA メチル化異常による診断は重要な手段の一つとなり得るのでないだろうか。

著者の近況

かつて消化器がんの内視鏡治療を中心に臨床の場に従事しておりましたが、現在は札幌医科大学附属がん研究所分子生物学部門の時野隆至教授、豊田実先生、秋野公臣先生、鈴木拓先生ほか大勢のスタッフの方々のご指導のもと、今までとは異なった方面から勉強をさせていただいております。(渡辺)