

# ハイリスク群予測による効率的な 大腸がんスクリーニング法の開発

(研究助成金 80万円)

慶應義塾大学病院予防医療センター 准教授 井上 詠

[1989年 慶應義塾大学医学部卒業]

共同協力者 慶應義塾大学病院予防医療センター 教授 岩男 泰

## 〔助成応募書〕

### 研究目的

大腸癌死亡は本邦で増加しており、癌死亡の男性3位、女性1位である。早期癌の5年生存率は高く、早期発見が重要であるが、大腸癌検診として大腸内視鏡検査がもっとも精度が高いものの、キャパシティの問題や検査に対するコンプライアンスの問題、偶発症の問題がある。公的な制度として便潜血法による大腸癌検診が行われているが、対象者の受診率は30-40%、さらに陽性者（要精検者）の精密検査受診率も低い（約60%）ことが問題となっており、大腸癌検診が大腸癌死亡の抑制に有効に機能していない。

大腸癌の発生原因は一部の遺伝性のものを除いて解明されていない。本邦での増加原因も、欧米型の生活習慣によると言われているが、具体的に何かその要因なのかは明らかとされていない。欧米の大規模スタディーでは、肥満や喫煙、飲酒、加齢、肉食などがリスク因子としてあげられているが、本邦では散発的な報告のみである。大腸内視鏡による効率的な大腸癌スクリーニングを実行可能にするために、日本人における大腸癌ハイリスク群を明らかとすることが求められている。

これまでの研究成績から、肥満・内臓脂肪過剰が大腸腫瘍発生に関与するメカニズムとしては、脂肪組織から産生されるアディポサイトカイン、緩やかな慢性炎症の惹起が関与していると仮説を立てた。そこで既知のメタボリック因子を含めた総合健診項目に血液検査で測定可能なアディポサイトカインおよび増殖因子であるインスリン、IGF-1を健診項目に加え、大腸癌発生（大腸腺腫をエンドポイント）に関与する因子を抽出し、大腸癌発生のリスクを評価する予測モデルの作成を目的とする。よくみられるような種々の臨床因子の多変量解析ではなく、予測モデル作成には物学的現象をより適切に扱える人工ニューラルネットワークを用いる。我々

はこれまでにこの手法を用いた様々な疾患の予後予測モデルを開発した実績があり、本研究での予測モデルの作成には最適と考えられる。

## 研究実施計画の概要

① まず、既存の健診データを用い、ANNを用いて解析する際の臨床情報・臨床検査結果の入力因子を絞り込むとともに、新たな人間ドック総合健診症例を対象とし、大腸腫瘍予測モデル作成用データを収集、アディポサイトカイン、糖代謝関連増殖因子を測定する。

② 相関解析、大腸腫瘍予測モデルの作成を行う。

絞り込んだ臨床因子・検査項目 20因子に高感度 CRP、白血球数、血液検査追加項目のアディポサイトカイン（アディポネクチン、レプチン、TNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1）、糖代謝関連増殖因子（IGF-1）を入力層、大腸腺腫の有無を出力層において人工ニューラルネットワーク（ANN）による治療効果予測モデルを作成する。予測式の作成に際して、式には三つの動作関数（多層パーセプトロン、放射基底関数、線形式）を使用した。入力層、中間層、出力層の三層構造からなり、各層における重みづけを最適解となる様に学習過程で変換させていく方法を使用している。最終的に1万本の予測モデル式を作成する。

③ 検証用症例を用いた予測モデルの検証、最適化を行う。

検証用症例を収集する（目安約1000例）。作成した1万本の予測式に検証用データをあてはめ、予測効率を検証し、もっとも予測効率が高いと判定された予測モデルを採用する。

- ・本研究は「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」にしたがい、本施設倫理委員会の承認を得た上で実施される。
- ・本研究により、①予測モデルを作成することにより大腸癌ハイリスク群を絞り込み、大腸内視鏡による効率的な大腸癌スクリーニングシステムが確立され、より治療可能な段階での早期発見が期待される、②どのような生活習慣に留意すべきかが明らかとなり、長期的に生活習慣の是正を具体的に指導することにより大腸癌発生を抑えることが可能となる。以上の2点から日本における大腸癌の死亡率、罹患率を低下させることが期待される。

## I 緒言

本邦における大腸がん死亡は増加のペースこそ鈍っているものの、2014年の男女を合わせた大腸がん（結腸がん＋直腸がん）死亡者数は48,485人で、肺がんに次いで第2位である<sup>1)</sup>。男性では肺がん、胃がんに次いで第3位であるが、女性では第1位である。早期癌の5年生存率が高いので、早期発見、早期治療により大腸がん死亡を減少させることが求められている。大腸がん増加の原因としては、第2次世界大戦後の生活様式の変化、とくに食習慣の欧米化が指摘されている。近年ではおもに欧米から単なる

肥満だけではなく、動脈硬化をベースにした虚血性疾患のリスクであるメタボリック症候群やその構成因子である内臓脂肪の蓄積が大腸がんの危険因子であるという疫学的研究が報告されている<sup>2)</sup>。日本においてもメタボリック症候群の罹患率は増加しており、メタボリック症候群と大腸がんとの関連性が注目される場所である。

本研究では、当院の人間ドックを受検し、かつ大腸内視鏡検査を受けた受診者のデータをもとに、大腸がんのリスクと考えられる大腸ポリープとメタボリック症候群およびメタボリック症候群の構成要因との関係について検討を行った。

## II 研究方法

対象集団は2012年8月から2015年7月までに当院予防医療センターで人間ドックを受診した7213例中、大腸内視鏡検査を受けた1,835例とし、そのうち胸部CT検査を受検しなかった63名を除外し、1,772例を解析対象とした。その内訳は、男性1,206例、女性566例で平均年齢は58.6歳(22~92歳)であった(表1)。大腸内視鏡検査は人間ドックのオプションメニュー

として受けたもの、人間ドックの便潜血陽性などの二次検査として受けたものの両者を含んでいる。人間ドックを複数回受診しているもののデータの扱いは、人間ドック健診検査所見についてはもっとも古い受診時のデータ(当センター人間ドック初回受診)、大腸内視鏡検査はもっとも所見の重いもの(病変の大きさ、病変の性質)を解析に用い

た。大腸内視鏡検査にはオリンパス社製PCF-Q260AIまたはPCF-PQ260L(非拡大観察)を使用した。

今回の検討では、関心病変(従属変数)を大腸ポリープ(過形成性ポリープを除いた腺腫およびがん)の有無とした。ポリープの個数や、部位、大きさについては今回の検討には入れてない。独立変数として、メタボリック症候群該当の有無、年齢、性別、身体計測(体格指数(BMI))、CT検査による内臓脂肪面積(VFA)、収縮期および拡張期血圧(SBP, DBP)、血液生化学的検査所見(中性脂肪(TG)、HDLコレステロール(HDL-C)、空腹時血糖(FBS))、高血圧、脂質異常症、糖尿病の治療歴の有無を検討した。メタボリック症候群該当の判定はメタボリックシンドローム診断基準検討委員会による診断基準を用いた<sup>3)</sup>。なお、内臓脂肪蓄積の判定は腹囲ではなく単純CTスキャンによる臍高レベルの内臓脂肪面積100cm<sup>2</sup>以上とした。

統計学的解析は、それぞれの独立変数と大腸ポリープとの関連については、t-test,  $\chi^2$  test, Mann-Whitney test を用いて単変量解析を行った。単変量解析で有意( $p$ 値<0.05)と判断された変数、臨床的に意味のある変数について多変量解析(多重ロジスティック回帰分析)を行った。統計学的解析はIBM社製SPSS version 21を用いて行った。

なお、本研究は慶應義塾大学医学部倫理審査委員会での承認を経て行われた。

表1 対象症例の内訳

性別	症例数(%)	平均年齢(分布)
男性	1206 (68.1)	58.8 (22~89)
女性	566 (31.9)	58.0 (22~92)
合計	1772	58.6 (22~92)

### Ⅲ 研究結果

#### 1. 対象中の大腸ポリープ有所見率

対象 1,772例中、506例（28.6％）に大腸ポリープを認めた。このうち早期大腸癌が17例（0.96％）、進行大腸癌が5例（0.28％）であった。

#### 2. 性差と大腸ポリープの関連

表2に男女別の大腸ポリープ有所見率を示す。男性では有所見率47.8％、女性では有所見率25.8％で、有意に男性で大腸ポリープを高率に認めた（ $p < 0.01$ ）。女性を1とした場合、男性のオッズ比（OR）は1.85倍（95％CI 1.46～2.35）であった。

表2 性別と大腸ポリープ有所見率

性別	大腸ポリープ(-)	大腸ポリープ(+)	陽性率	OR	95%CI
女性	450	166	25.8%	1	
男性	816	390	47.8%	1.85	1.46～2.35

OR: odds ratio  
95%CI: 95% confidential interval

#### 3. 年齢と大腸ポリープ有所見率

年齢と大腸ポリープの有無について検討を行った。年齢は10歳ごとに5階級（40歳未満と70歳以上はそれぞれ1階級）に分け、それぞれの階級における大腸ポリープ有所見率を示したものが図1である。年齢階級が上がるにつれて大腸ポリープ有所見率は有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。

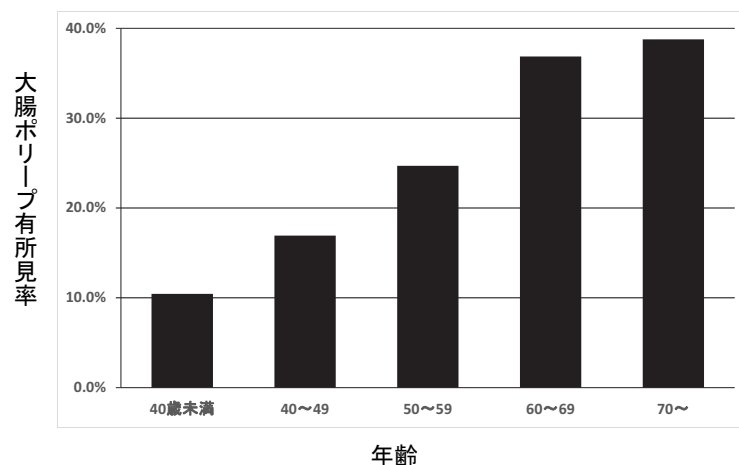


図1 年齢階級別に見た大腸ポリープ有所見率

#### 4. BMI, VFA と大腸ポリープの関連

BMI, VFA と大腸ポリープの有無について検討を行った。BMI は4階級, VFA は5階級に分け, それぞれの階級における大腸ポリープ有所見率を示したものが図2, 3である。BMI, VFAとも階級が上がるにつれて大腸ポリープ有所見率は有意に高かった ( $p < 0.01$ )。BMI と VFA に相関係数 0.71と強い相関関係を認めるため, 今回の検討では多変量解析に VFA のみを独立変数として入力した (なお, VFA は100cm<sup>2</sup>未満と100cm<sup>2</sup>以上の2階級とした)。

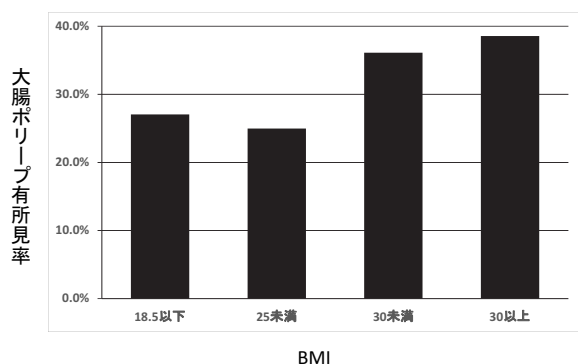


図2 BMI と大腸ポリープ有所見率

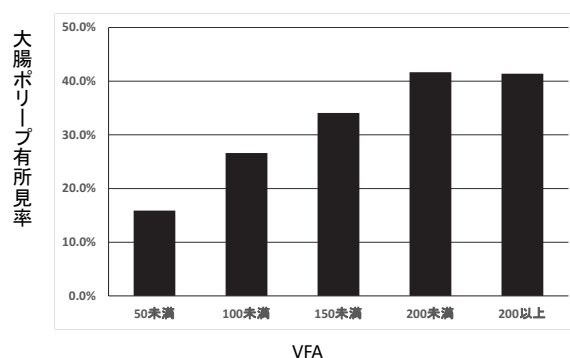


図3 VFA と大腸ポリープ有所見率

#### 5. メタボリック症候群該当の有無と大腸ポリープの関連

対象 1,772例中, 446例 (25.2%) がメタボリック症候群に該当した (男性 31.3%, 女性 12.0%)。メタボリック症候群該当群, 非該当群それぞれの大腸ポリープ有所見率を表3に示す。非該当群では33.0%であったのに対して, 該当群では65.8%と有意に高率であった ( $p < 0.01$ )。非該当群を1とした場合, 該当群のORは1.99倍 (95%CI 1.55~2.50)であった。

また, メタボリック症候群該当群における3項目 (血圧異常, 脂質異常, 血糖異常) を満たすものの割合と, それぞれの大腸ポリープ有所見率を検討した (表4)。3項目のうち血圧異常を満たすも

表3 メタボリック症候群と大腸ポリープ有所見率

MetS	大腸ポリープ(-)	大腸ポリープ(+)	陽性率	OR	95%CI
非該当	997	329	33.0%	1	
該当	269	177	65.8%	1.99	1.55~2.50

MetS: metabolic syndrome  
OR: odds ratio  
95%CI: 95% confidential interval

表4 メタボリック症候群構成要因と大腸ポリープ有所見率

	MetSに占める割合	大腸ポリープ(-)	大腸ポリープ(+)	陽性率
血圧異常	89.7%	245	155	38.8%
脂質異常	78.3%	208	141	40.4%
血糖異常	66.4%	171	125	42.2%

MetS: metabolic syndrome

のが最も多かったが、大腸ポリープ有所見率は3項目とも約40%と大きな差はみられなかった。

#### 6. メタボリック症候群構成要因、年齢、性別と大腸ポリープのリスク

メタボリック症候群を構成する各要因、年齢、性別の大腸ポリープ発症に対するそれぞれのリスクを検討するために、多重ロジスティック回帰分析を行った。VFA100cm<sup>2</sup>以上の内臓脂肪蓄積は非蓄積者にたいして1.34倍、血糖異常のあるものはないものに対して1.29倍、男性は女性に対して1.57倍と、それぞれ独立して大腸ポリープ発症に寄与していた。年齢も独立したリスク因子で、40歳未満に対して40歳代（1.58倍）では有意差はみられないものの、50歳代（2.41倍）、60歳代（4.12倍）、70歳以上（4.51倍）と年齢が上がるにつれてリスクは有意に上昇していた。

## IV 考 察

大腸がんの原因やリスク因子としては遺伝性のものや炎症性腸疾患と並んで肥満や生活習慣、食習慣などが国内外から報告されている<sup>2)</sup>。動脈硬化や心血管疾患の高リスク群として提唱されたメタボリック症候群も大腸癌発症と関連すると近年の研究で明らかとされている<sup>4,5)</sup>。メタボリック症候群の診断基準が欧米のものと日本では多少異なることもあり、今回、人間ドックの検査結果を用いて検討を行った。

今回の研究では対象集団を人間ドック受診者としているため、関心病変として大腸がんとするのは症例数が非常に少なく適切でないと判断した。大腸がんの多くは多段階発がんを経て癌化すると考えられており<sup>6)</sup>、大腸内視鏡検査によるスクリーニングで早期大腸がんや前がん病変である腺腫を発見して内視鏡的に切除することが大腸がんの予防に重要である<sup>7)</sup>。そこで今回の研究では関心病変を、過形成性ポリープを除いた大腸ポリープ（すなわち腺腫）および大腸がんとした。統計学的解析の複雑化を避けるため、ポリープの大きさ、個数、部位は問わずに、たんにポリープの有無を目的変数とした。

単変量、多変量両者の解析から、大腸ポリープのリスクとして年齢（高齢の方がリスクが高い）、性別（男性の方がリスクが高い）があげられ、対象集団が人間ドック受診者というバイアスはあるものの、大腸癌のリスクとしてこれまでに報告されているものと一致する結果である<sup>8)</sup>。また、大腸がんと肥満や内臓脂肪蓄積との関連も報告されているが<sup>2)</sup>、今回の検討でもBMI、VFAとも高くなるに伴って大腸ポリープの有所見率も高率となっていた。多変量解析でも内臓脂肪面積過剰が有意な変数として抽出された。

今回の検討では大腸ポリープとメタボリック症候群該当に強い関連を認めたが、日本以外ではメタボリック症候群の診断基準が多少異なるものの、大腸がんとメタボリック症候群の関連性を検討した報告と一致するものである<sup>4,5)</sup>。メタボリック症候群は内臓脂肪蓄積に高血糖、高血圧、脂質異常の要因が加わったものである。ロジスティック回帰分析でメタボリック症候群を構成するその4つの要因のうちどの要因が大腸ポリープに寄与しているかを検討した。その結果、年齢（高齢の方がリスクが高い）、

性別（男性の方がリスクが高い）とともに、VFA 過剰および血糖異常が独立した有意なリスク因子として抽出された。糖尿病と大腸がんとの関連に関してはこれまでも多くの報告がみられ、メタ解析でも糖尿病患者で大腸がんのリスクが高いことが示されている<sup>9)</sup>。今回の研究はエンドポイントを大腸ポリープ発生としたものであるが、従来の報告と一致したものである。

大腸がんの予防的観点から見ると、年齢（高齢）、性別（男性）は変えることのできないリスク要因であるが、生活習慣をベースとしたメタボリック症候群は是正可能なリスク要因である。内臓脂肪蓄積に加えて血糖異常などが見られるということは、ロジスティック回帰分析の結果によれば独立して相乗的に大腸ポリープのリスクが増加することを意味する。今回の研究の独立変数に含まなかった変数、たとえば問診による生活習慣や食習慣が大腸ポリープの発生に関連する可能性は否定できないが、少なくとも大腸がんの発生を抑制するためには生活習慣の改善により、内臓脂肪蓄積やメタボリック症候群を是正することが重要であると考えられた。今回の研究は横断的な検討であるが、時間的な要素を加味したコホート研究や、今後、生活習慣の改善などの介入研究が大腸がんとメタボリック症候群の密接な関連を証明するためには必要であろう。

## V 結 語

今回、人間ドック総合健診のデータ解析により、大腸ポリープと年齢、性別、さらにはメタボリック症候群との関連が明らかとなった。メタボリック症候群を構成する要因では、内臓脂肪蓄積と血糖異常が独立したリスク要因であった。日本において増加している大腸がんの一次予防や、早期発見のための大腸内視鏡検査によるスクリーニング対象となるハイリスク群の絞り込みに役立つ知見と考えられた。今後のさらなる研究で、アディポサイトカインのデータを加えて大腸がん発生予測モデルを確立していきたい。

### 【参考文献】

- 1) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター：日本の最新がん統計まとめ。  
([http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html))。 (参照2017-7-1)
- 2) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research: 7.9 Colon and rectum. In: Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR 2007: 280-8.
- 3) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準。日内会誌 2005; 94(4): 188-203.
- 4) Jinjuvadia R, Lohia P, Jinjuvadia C, Montoya S, Liangpunsakul S: The association between metabolic syndrome and colorectal neoplasm: systemic review and meta-analysis. J Clin Gastroenterol 2013; 47(1): 33-44.
- 5) Trabulo D, Ribeiro S, Martins C, Teixeira C, Cardoso C, Mangualde J, Freire R, Gamito ?, Alves AL, Augusto F, Oliveira AP, Cremers I: Metabolic syndrome and colorectal neoplasms: An ominous association. World J Gastroenterol 2015; 21(17): 5320-7.
- 6) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL: Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med 1988; 319(9): 525-32.

- 7) Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, Ackroyd F, Shike M, Kurtz RC, Hornsby-Lewis L, Gerdes H, Stewart ET, and the National Polyp Study Workgroup: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993; 329(27): 1977-81.
- 8) Strul H, Kariv R, Leshno M, Halak A, Jakubowicz M, Santo M, Umansky M, Shirin H, Degani Y, Revivo M, Halpern Z, Arber N: The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(2): 255-62.
- 9) Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA: Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(11): 1911-21