

肥満およびメタボリックシンドローム関連因子と大腸腫瘍罹患リスクとの関連性について

CORRELATIONS BETWEEN OBESITY/METABOLIC SYNDROME-RELATED FACTORS AND RISK OF DEVELOPING COLORECTAL TUMORS

氏名 金山 郷子

所属 山口大学大学院医学系研究科

応用分子生命科学

平成 25 年 10 月

目次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	1
3. 目的	2
4. 方法	2
(1) 対象	2
(2) 方法	2
(3) 解析	3
5. 結果	3
6. 考察	3
7. 結語	5
8. 参考文献	5
9. 表 1～6	8-10

1. 要旨

背景:これまで、日本においても大腸癌や大腸腺腫と肥満や Metabolic syndrome との関連について報告されている。本検討の目的は大腸腺腫の罹患率と肥満および Metabolic syndrome 関連因子との関連性を明らかにし、これらの因子の大腸腫瘍スクリーニングに対する有用性について検討した。

方法:大腸内視鏡検査を施行した 2668 例のうち 40 歳から 80 歳の症例において、BMI、腹囲、体脂肪率の測定及び高血圧、糖尿病、高脂血症の既往歴の有無について確認が可能であった 837 例(男性:467, 女性:370)について解析を行った。大腸腫瘍群は 1mm 以上の腫瘍性病変およびそれらの既往を有する者と定義し、それ以外を非腫瘍群と定義した。

結果:大腸内視鏡検査にて腫瘍を指摘もしくは大腸腫瘍の既往のある患者は 837 例中 460 例(55.0%)であった。多変量解析では性別、年齢、腹囲に有意差を認め、男性は女性に比較して OR=2.57 (95%CI,1.65-3.99 ; P<0.001) と大腸腫瘍罹患リスクが高かった。男女別に検討を行ったところ、男性では大腸腫瘍群と非腫瘍群では年齢、腹囲、体脂肪率で両者に有意差を認めたが、その他の項目では明らかな有意差は認められなかった。女性では年齢でのみ両者に有意差を認めた。

結語:男性における腹囲、体脂肪率と大腸腫瘍罹患との関連性が示された。この知見を基に、よりの確な大腸腫瘍高リスク患者の抽出と効率的な大腸癌検診システムが構築できると考えられた。

2. 研究の背景

近年日本において、大腸癌は増加の一途をたどっており、2009 年の部位別がん死亡率では男性では第 3 位、女性では第 1 位を占め、毎年 4 万人以上の人が大腸癌で亡くなっている¹⁾。大腸腺腫切除による大腸癌の発生抑制と癌死の抑制効果はすでに証明されており、腺腫の段階で確実に診断および治療が行われることが望ましい²⁾。現在わが国で行われている大腸癌のスクリーニング検査には便潜血反応検査が用いられており、便潜血反応検査により逐年あるいは隔年検診群で大腸癌死亡率が 15~33%低下したと報告されているが、偽陽性率が高く、集団検診による大腸癌発見率は 0.15%程度である³⁻⁵⁾。便中遺伝子の検索や大腸カプセル内視鏡検査に関する報告もあるが⁶⁻⁷⁾、便潜血反応検査に代わる検診方法は現在のところ確立されていない。

大腸癌は生活習慣などの環境因子が関連していると考えられており、近年の食生活の変化が日本における大腸癌増加の要因として挙げられている⁸⁾⁹⁾。これまで大腸癌や大腸腺腫と肥満や Metabolic syndrome との関連についても報告され

ており¹⁰⁻¹³⁾、日本においては男性の BMI 上昇や男性の肥満 (BMI \geq 25) は大腸癌、大腸腺腫の危険因子であるという報告や CT を用いた内蔵脂肪面積と大腸腺腫に相関があり内臓脂肪は BMI と独立したリスク因子であるという報告、女性の大腸腫瘍と肥満には明らかな関連がないなどという報告はあるが¹⁴⁻¹⁷⁾、BMI や腹囲、体脂肪率および高血圧、糖尿病、脂質異常症の既往といった多項目を同時に検討した報告は未だない。大腸腫瘍とそれら因子の関連性を明らかにすることによって、大腸腫瘍罹患高リスク患者を同定し、より効率的な大腸癌検診が行えると考えられる。

3. 目的

本検討の目的は、大腸内視鏡検査症例を後ろ向きに検討し、大腸腺腫の罹患率と BMI、腹囲、体脂肪率の関連性及び高血圧、糖尿病、脂質異常症に代表される肥満および Metabolic syndrome 関連因子との関連性を明らかにすることとした。

4. 方法

(1) 対象

2009年4月から2012年3月までに当院において大腸内視鏡検査を施行した2668例(男性:1488, 女性:1180)を対象とした。全ての患者に対して大腸内視鏡検査に伴う出血や穿孔等の危険性に対する説明を行い、同意を得た。2668例のうち40歳から80歳の症例において、BMI、腹囲、体脂肪率の測定及び高血圧、糖尿病、高脂血症の既往歴の有無について確認が可能であった837例(男性:467, 女性:370)について解析を行った。進行大腸癌の既往、炎症性腸疾患、末端巨大症、家族性大腸腺腫の家族歴のある者は除外した。大腸腫瘍群は1mm以上の腫瘍性病変およびそれらの既往を有する者と定義し、それ以外を非腫瘍群と定義した。検査の目的はスクリーニングが444件(53.1%)で最も多く、便潜血陽性が125件(14.9%)、大腸腫瘍の既往が94件(11.2%)であった(表1)。

(2) 方法

検査の前処置として検査前日にセンノシド2錠を内服し、検査前日の21時より絶食とし、検査当日朝にポリエチレングリコールを合計2000ml内服した。検査にはCF-H260AZI, PCF-Q260AZI, PCF-PQ260I (Olympus Corporation, Tokyo, Japan) のいずれかを使用した。

身体所見や病歴聴取については、腹囲や体重および体脂肪率については検査直前に測定を行った。腹囲は臍周囲を立位で呼気時に測定し、体重と体脂肪率はHBF-357 (omron Corporation, Tokyo, Japan) を用いて測定した。肥満の判定は日

本肥満学会の基準に準じ BMI が 25 以上を肥満とし¹⁸⁾、内臓脂肪蓄積の判定基準に用いられている腹囲を男性は 85cm 以上、女性は 90cm 以上の 2 群に分けて比較検討を行った。同様に体脂肪率では男性では 25%、女性は 30%以上の 2 群に分けて検討した。高血圧、高血糖、脂質異常症の既往はアンケート用紙を用いて情報を得た。本研究は山口大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得た。

(3) 解析

統計解析は、単変量解析では t-test, X² 検定を用いた。多変量解析はロジスティック回帰分析を用いた。全ての統計計算はエクセル統計 2010 (Social Survey Research Information Co., Ltd. Japan)を用いて行った。P 値が 0.05 以下で統計学的有意差とした。

5. 結果

大腸内視鏡検査にて腫瘍を指摘もしくは大腸腫瘍の既往のある患者は 837 例中 460 例 (55.0%) であった。単変量解析では、平均年齢や BMI、腹囲、体脂肪率、高血圧において大腸腫瘍群と非腫瘍群では両者に明らかな有意差を認めしたが、糖尿病や脂質異常症の既往に関しては両者に明らかな有意差は認められなかった (表 2)。多変量解析では性別、年齢、腹囲に有意差を認め、男性は女性と比較して OR=2.57 (95%CI,1.65-3.99 ; P<0.001) と大腸腫瘍罹患リスクが高かった (表 3)。男女別に検討を行ったところ、男性では大腸腫瘍群と非腫瘍群では年齢、腹囲、体脂肪率で両者に有意差を認めしたが BMI、高血圧、糖尿病、脂質異常症では明らかな有意差は認められなかった。女性では年齢でのみ両者に有意差を認めた (表 4)。また BMI は 25 以上、腹囲は男性 85cm 以上、女性 90cm 以上の 2 群に分け、体脂肪率は男性 25%以上、女性 30%以上の 2 群に分けて検討を行った結果、男性の腹囲 85cm 以上のみ OR=1.54 (95%CI,1.04-2.27 ; P<0.05) と有意差を認めた。(表 5) 男性のみ腹囲を 75cm 未満、75cm 以上 85cm 未満、85cm 以上 95cm 未満、95cm 以上に分類して多変量解析を行ったところ、腹囲 85cm 以上 95cm 未満では腹囲 75cm 未満の OR を 1 として OR は 1.94 倍 (95%CI,1.08-3.48;P<0.05)、腹囲 95cm 以上では OR が 2.57 倍 (95%CI,1.14-5.79; P<0.05) と有意差をもって大腸腫瘍発症のリスクの増加を認めた。(表 6)

6. 考察

女性では年齢以外の因子で大腸腫瘍罹患と関連する因子を認めなかった。男性が女性よりも大腸腫瘍罹患率が高いことに関しては、これまでに、大腸腺腫や大腸癌発見率において男性は女性と比較して高いとする報告がある^{19),20)}。今回の検討では男性において、腹囲が最も大腸腫瘍罹患リスクとの関連性が強かった。一般的に男性の肥満は内臓脂肪型肥満が多いことが原因と考えられる

が、実際に CT により測定された内臓脂肪領域と大腸腫瘍との関連性が報告されている (21),22)。これまで肥満と大腸癌発癌に介するメカニズムとしてインスリンと insulin-like growth factor (IGF) や脂肪細胞から分泌されるアディポネクチン、レプチン、TNF- α などが報告されている (23,24,25)。内臓脂肪型肥満では高インスリン血症や遷延するインスリン抵抗性のため、IGF-1 の生理活性が亢進し癌化を促進すると考えられている。さらに、男性においては血清 IGF-1 が高く、IGFBP-3 値 (IGFBP : IGF binding protein) が低いことが大腸癌のリスクであると報告されている (26)。

一方女性においては、肥満および Metabolic syndrome 関連因子と大腸腺腫との関連性は認められず、高リスク症例を抽出するための因子は規定できなかった。諸外国の報告では女性肥満と大腸ポリープおよび大腸癌発癌の関連性は、男性肥満の方が女性より関連性が強い、あるいは女性肥満は関連性を認めない、閉経前の肥満のみ関連性が認められるなど報告は様々である (28,29,30,31)。女性における肥満および Metabolic syndrome 関連因子の見解については、今後も症例を重ねて関連性について明らかにする必要があると考えられる。

Sato らは BMI が大腸腺腫と関連があったと報告しているが、本検討でも単変量解析では有意差を認めているものの、多変量解析では有意差を認めておらず、身長と体重との比よりも、内臓脂肪と関連のある腹囲の方が、大腸腫瘍との関連性が強いと考えられた (20)。

高血圧、糖尿病、高脂血症に関しては、今回多変量解析においていずれも相関が認められなかったが、疾患のある・なしのみで判定しており、今後、より関連について明らかにするためには、それぞれの疾患において明確な血圧値、HbA1c、LDL コレステロール値等や治療薬使用の有無も含めてより詳細に検討する必要があると考えられた。

現在、大腸内視鏡による大腸腫瘍性病変による治療が広く普及しており、大腸癌検診の目的も、これまでのように進行癌を見逃さないことから、治療が必要な大腸腫瘍を早期に診断して手術を回避することへ変わっていくことが予想される。今回の結果では腹囲 95cm 以上の男性では大腸腫瘍罹患のオッズ比が 2.57 となっており、大腸腫瘍罹患と強い関連を認めた。本検討のような腹囲の測定は時間や労力がかからず、CT による内臓脂肪測定のような X 線被曝もないため、非常に効率的な高リスク症例の検出方法と考えられる。今後、便潜血反応検査との有用性比較およびそれらを組み合わせた場合の大腸腫瘍診断率について検討を行うことが望まれる。

これまで、今回の検討は単施設の後ろ向き検討であることと、3 次医療機関であるために大腸腫瘍性病変に対する治療目的にて紹介されることが多く、対象となる症例は一般病院と偏りがある可能性は否定できない。より確実なエビデン

スの蓄積のためには、今後、多施設共同の前向き検討が必要であると考えられる。

7. 結語

本検討は、日本において初めて、複数の肥満および Metabolic syndrome 関連因子と大腸腫瘍罹患リスクとの関連性を同時に検討したものであり、男性における腹囲、体脂肪率と大腸腫瘍罹患との強い関連性を示す強い論拠となると考えられた。この知見を基に、よりの確な大腸腫瘍高リスク患者の抽出と、効率的な大腸癌検診が構築できると考えられた。

8. 参考文献

1. Ministry of Health, Labour and Welfare. Annual vital statistics report in 2008. 2009.
2. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N. Eng. J. Med.* 1993; 329: 1977–83.
3. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 434–7.
4. Scholefield JH, Moss S, Sufi F et al. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002; 50: 840–4.
5. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002; 50: 29–32.
6. Imperiale TF, Ransohof DF, Ross ME, Turnbull BA, Ross ME; Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2704–14.
7. Spada C, Hassam C, Galmiche JP et al. Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2012; 44: 527–36.
8. Sato Y, Morita N, Mino N, Takano M. [Risk factors of colorectal polyps (Part2): association of diet with adenomatous polyps of the large bowel]. *Nihon Daicho Kensha Gakkai Zasshi* 2002; 10: 178–83. Japanese.
9. Fung T, Hu FB, Fuchs C et al. Major dietary patterns and the risk of the colorectal cancer in women. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 309–14.
10. Trevisan M, Liu J, Misciagna G et al. Markers of insulin resistance and

- colorectal cancer mortality. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001; 10: 937–41.
11. Wang YY, Lin SY, Lai WA, Liu PH, Sheu WH. Association between adenomas of rectosigmoid colon and metabolic syndrome features in a Chinese population. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 20: 1410–5.
 12. Chiu HM, Lin JT, Shun CT et al. Association of metabolic syndrome with proximal and synchronous colorectal neoplasm. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 221–9.
 13. Morita T, Tabata S, Mineshita M, Mizoue T, Moore MA, Kono S. The metabolic syndrome is associated with increased risk of colorectal adenoma development: the Self-Defense Forces health study. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2005; 6: 485–9.
 14. Otani T, Iwasaki M, Inoue M; Shoichiro Tsugane for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Body mass index, body height, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan public health center-based prospective study. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 839–50.
 15. Kono S, Handa K, Hayabuchi H et al. Obesity, weight gain and risk of colon adenomas in Japanese men. *Jpn. J. Cancer Res.* 1999; 90: 805–11.
 16. Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S et al. Visceral fat volume and the prevalence of colorectal adenoma. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 170: 1502–11.
 17. Sato Y, Mozaki R, Yamada K, Takano M. Risk factors for the colorectal adenoma. *Nihon Daicho Kensha Gakkai Zasshi* 2006; 33: 502–5. Japanese.
 18. Matsuzawa Y, Inoue S, Ikeda Y, et al. [New criteria for defining and diagnosing obesity]. *Himan Kennkyu* 2000; 6: 18–28. Japanese.
 19. Nozaki R, Yamada K, Takano M. [A study on the efficient interval of screening for colorectal cancer using two-day immunological fecal occult blood testing]. *Nihon Daicho Kensha Gakkai Zasshi* 2005; 43: 347–52. Japanese.
 20. Sato Y, Nozaki R, Yamada K, Takano M, Haruma K. Relation between obesity and adenomatous polyps of the large bowel. *Dig. Endosc.* 2009; 21: 154–7.
 21. Otake S, Takeda H, Suzuki Y et al. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 3642–6.
 22. Yamamoto S, Nakagawa T, Matsushita Y et al. Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia. *Diabetes Care* 2010; 33: 184–9.
 23. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 565–73.
 24. Yatsuya H, Tamakoshi K, Yoshida T. Association between weigh fluctuation

and fasting insulin concentration in Japanese men. *Int .J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27: 478–83.

25. Kono S, Honjo S, Todoroki I et al. Glucose intolerance and adenomas of the sigmoid colon in Japanese men (Japan). *Cancer Causes Control* 1998; 9: 441–6.

26. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 620–5.

27. Kim Y, Kim Y, Lee S. An association between colonic adenoma and abdominal obesity: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 4.

28. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut* 2002; 51: 191–4.

29. Potter JD, Bostick RM, Grandits GA et al. Hormone replacement therapy is associated with lower risk of adenomatous polyps of the large bowel: the Minnesota Cancer Prevention Research Unit Case-Control Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1996; 5: 779–84.

30. Terry P, Giovannucci E, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. Body weight and colorectal cancer risk in a cohort of Swedish women: relation varies by age and cancer site. *Br. J. Cancer* 2001; 85: 346–9.

31. Chute CG, Willett WC, Colditz GA et al. A prospective study of body mass, height, and smoking on the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 117–24.

9. 表

表 1 大腸内視鏡検査の目的

	n=837	%
スクリーニング	444	53.1
便潜血陽性	125	14.9
大腸腫瘍の既往	94	11.2
腫瘍精査および治療目的	73	8.7
下血精査	47	5.6
PET 集積	29	3.5
腫瘍マーカー上昇	13	1.6
CT で腸管壁肥厚	12	1.4

表 2 腫瘍群と非腫瘍群の特徴(単変量解析)

	腫瘍群 (n=460)	非腫瘍群 (n=377)	P
性別:男性(%)	67.2	41.9	<0.001
年齢(y)	65.0±9.20	62.0±10.35	<0.001
BMI(kg/m ²)	22.9±3.42	22.4±3.56	<0.05
腹囲(cm)	82.75±10.07	79.29±10.33	<0.001
体脂肪率(%)	26.19±6.75	27.38±7.43	<0.01
高血圧(%)	44.6	37.1	<0.05
糖尿病(%)	17.8	14.9	0.249
脂質異常症(%)	24.6	22.0	0.386

表 3 腫瘍群と非腫瘍群の特徴(多変量解析)

	Odds ratio	P	95%CI
性別:男性	2.57	<0.001	1.65-3.99
年齢(y)	1.02	<0.01	1.01-1.04
BMI(kg/m ²)	0.96	0.34	0.89-1.04
腹囲(cm)	1.03	<0.05	1.00-1.06
体脂肪率(%)	1.00	0.58	0.98-1.06
高血圧(%)	1.04	0.81	1.76-1.43
糖尿病(%)	0.93	0.71	.062-1.38
脂質異常症(%)	1.04	0.83	0.73-1.48

表 4 性別ごとの検討

	腫瘍群	非腫瘍群	P
男性	n=309	n=158	
年齢(y)	65.4±8.9	63.2±10.4	<0.01
BMI(kg/m ²)	23.1±3.0	22.6±3.1	0.063
腹囲(cm)	84.8±8.5	82.1±8.7	<0.001
体脂肪率(%)	23.5±5.3	22.4±6.5	<0.05
高血圧(%)	45.6%	43.1%	0.59
糖尿病(%)	19.4%	19.6%	0.96
脂質異常症(%)	25.2%	20.9%	0.30
女性	n=151	n=219	
年齢(y)	64.2±9.8	61.3±10.2	<0.01
BMI(kg/m ²)	22.6±4.1	22.3±3.8	0.25
腹囲(cm)	78.5±11.5	77.3±10.9	0.15
体脂肪率(%)	31.8±5.9	31.0±5.8	0.10
高血圧(%)	42.4%	32.9%	0.06
糖尿病(%)	14.6%	11.4%	0.37
脂質異常症(%)	23.2%	22.8%	0.94

表 5 BMI,腹囲,体脂肪率の大腸腫瘍罹患リスク

	Odds ratio	P	95%CI
BMI			
男性			
BMI<25	1.0		
BMI \geq 25	1.37	0.197	0.85-2.20
女性			
BMI<25	1.0		
BMI \geq 25	1.13	0.619	0.69-1.87
腹囲			
男性			
<85cm	1.0		
\geq 85cm	1.54	<0.05	1.04-2.27
女性			
<90cm	1.0		
\geq 90cm	1.49	0.17	0.85-2.63
体脂肪率(%)			
男性			
<25%	1.0		
\geq 25%	1.40	0.098	0.94-2.10
女性			
<30%	1.0		
\geq 30%	1.26	0.28	0.83-1.94

表 6 腹囲増加と大腸腫瘍罹患リスク

腹囲	Odds ratio	P	95%CI
男性			
<75cm	1.0		
\geq 75,<85cm	1.50	0.17	0.84-2.66
\geq 85,<95cm	1.94	<0.05	1.08-3.48
\geq 95cm	2.57	<0.05	1.14-5.79