

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域 消化器内科学教育研究分野 氏名 須藤 信哉
<p>(論文題目)</p> <p><b>Clinical features of fecal immunochemical test-negative colorectal lesions based on colorectal cancer screening among asymptomatic participants in their 50s</b> (大腸がん内視鏡検診で判明した 50 歳代無症状者での免疫学的便潜血検査陰性の大腸病変の特徴)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p><b>【背景/目的】</b>本邦では、40 歳以上を対象に免疫学的便潜血検査 (fecal immunochemical test ; FIT) 2 回法が大腸がん検診に広く適用されている。しかし、大腸がん死亡率、罹患率は依然として高く、効果的な検診の実施が求められる。大腸がん検診の有効性の向上には、検診間に発生する中間期がんを減らすことが重要である。大腸の中間期がんには FIT 陰性大腸がん と共通点があり、これは中間期がんの多くが FIT 陰性の大腸病変から発生するためと推測される。FIT 陰性がんの前癌病変として腺腫性病変や、Sessile serrated lesion (SSL) があることが明らかになっている。中間期がんを減少させるため、近年では全大腸内視鏡検査 (Total colonoscopy ; TCS) による検診が提案されており、複数のランダム化比較試験が進行中である。しかし、TCS による大腸がん検診には検査のキャパシティの課題がある。対象者を十分にカバーする検査数をあらかじめ確保することががん検診の前提であるため、現状では大腸がんリスクを有する全対象者への TCS 検診は現実的ではない。本研究では、FIT 陰性判定後に TCS を受けた患者 (FIT 陰性群) と、FIT を施行せずに TCS を受けた患者 (TCS 単独群) 間で Advanced neoplasm (AN) と SSL の臨床的特徴を比較した。本研究の目的は FIT 陰性の大腸病変の臨床的特徴を明らかにし、FIT 陰性の際の TCS 検診の施行基準を明らかにすることである。</p> <p><b>【対象/方法】</b>本研究のデータは、TCS 検診による大腸がん死亡率の低下を目的として実施された青森県大腸がん検診モデル事業から提供を受けた。研究参加者は、①青森市または弘前市在住の者、②2017 年 4 月から 2018 年 3 月に 50 歳から 59 歳となる者、③過去 5 年間の大腸がん検診受診を県が確認できなかった者とした。除外対象者はデータが不十分な者、炎症性腸疾患、大腸手術、大腸がんの既往がある者、前処置が不十分であった者、深部観察ができなかった者とした。対象者に対し FIT 検査キットと TCS 案内状とを送付し、希望者は FIT 単独、TCS 単独、FIT+TCS の 3 種から自由に検診法を選択した。FIT 単独と FIT+TCS を選択した者のうち、FIT が陽性だった者は消化器病専門医での精密検査を推奨された。FIT+TCS を選択した者で FIT 陰性だった者 (FIT 陰性群) と、TCS 単独を選択した者 (TCS 単独群) は弘前大学病院、または青森県立中央病院で TCS を施行された。TCS で得られた内視鏡画像は、1 人の内視鏡医が大きさ、性状についてレビューした。FIT 陰性群と TCS 単独群について、各病変のリスク因子であると推測されるものを単変量解析で比較した。また、ロジスティック回帰分析により、各病変の調整オッズ比を比較した。その後、FIT 陰性群と TCS 単独群において、AN と SSL について単変量解析でリスク因子の特徴を比較した。</p> <p><b>【結果】</b>FIT 陰性群と TCS 単独群を合わせて 2538 人に対して TCS を施行した。参加者のうち、2437 人 (94.0%) が評価対象となり、FIT 陰性群は 1370 人 (56.2%)、TCS 単独群は 1067 人 (43.8%) であった。FIT 陰性群のうち、63 人 (4.6%) が AN を、159 人 (11.6%) が SSL を有していた。TCS 単独群のうち、55 人 (5.2%) が AN を、136 人</p>	

(12.7%) が SSL を有していた。単変量解析では、FIT 陰性群と TCS 単独群間で各病変の有病率に有意差はみられなかった。AN は男性、55-60 歳、喫煙者、BMI 高値、大腸がんの家族歴で有病率が有意に高かった。SSL は喫煙者の有病率が有意に高かった。多変量解析では、AN は女性に有意に少なく (OR=0.49; CI 0.31-0.77), 55-60 歳 (OR=1.72; CI 1.17-2.52), 喫煙者 (OR=1.53; CI 1.01-2.32), 大腸がん家族歴 (OR=2.18; CI 1.36-3.51) で有意に多かった。SSL は喫煙者のみが有意に多かった (OR=1.52; CI 1.16-1.99)。AN と SSL について、FIT 陰性群と TCS 単独群間での単変量解析では、FIT 陰性群では優位に右側結腸の AN が多かった。SSL は臨床的特徴と病変の位置において、2 群間に有意差はみられなかった。

【考察】本研究から、AN は FIT 陰性群で右側結腸に多く、SSL の有無は 2 群間に有意差がないことが明らかになった。これにより、FIT よりも TCS のほうが右側結腸の AN の検出率が高い可能性が示唆された。また、これまで FIT の SSL に対する感度は AN と比較して低いとされてきたが、本研究はそれを裏付ける結果であった。アジア人の無症候性 AN リスクのスコアリングシステムとして APCS (Asia - Pacific Colorectal Screening) スコアがあり、年齢、性別、大腸がん家族歴、喫煙歴がスコア因子となる。これは本研究での AN のリスク因子と同様であり、50 代の日本人における AN のリスク因子は既報と同様であると考えられた。これまで SSL リスクのスコアリングシステムは報告されていないが、本研究では喫煙者の SSL 有病率が高かった。現在、大腸がん検診での FIT 陰性がんを検出する方法として TCS の追加が提案されている。本研究の結果と検査のキャパシティを考慮すると、逐年の FIT に加えて、APCS スコアに基づいて大腸がんハイリスクと判定された 50 歳代の者に対して 1 回の TCS を追加することが有用であると考えられた。

#### 【結語】

逐年の FIT に加え、APCS スコアリングシステムに基づき大腸がんハイリスク群と判定された FIT 陰性者に TCS を施行することで中間期がんが減少し、大腸がん検診の有効性の向上が期待できる。