

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	藤井 紀子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
<p><b>Incidence and risk factors of colorectal cancer based on 56 324 health checkups: A 7-year retrospective cohort study</b>  (検診受診者 56324 人における大腸がん新規発生率の推定および大腸がん罹患リスクの疫学的研究：7 年間にわたるコホート研究)</p>			
論文審査担当者			
主 査 教 授	田中 信治	印	
審査委員 教 授	大毛 宏喜		
審査委員 准教授	田邊 和照		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>【背景と目的】わが国における死因別死亡順位の 1 位は 1981 年以降一貫して悪性新生物であり，2006 年に策定されたがん対策基本法は，がんの早期発見・早期治療を目的としたがん検診やがん登録の根幹を担っている。がんの部位別死亡率では「大腸（結腸・直腸を含む）」が，男性では 3 位，女性では 1 位（2014 年）と上位を占め，さらに死亡率は上昇している。市町村が実施する対策型の大腸がん検診の検査法としては便潜血検査（以下，FOBT）が推奨レベル A とされているが，大腸がん検診受診率は全国 19.2%，精検（大腸内視鏡検査等）受診率は 66.9% であり，いずれもがん対策基本計画の目標に達しておらず，広島県においても低値（23.2%，66.4%）を示している。本研究では，便潜血検査による新規の陽転率と，精検未受診・未把握を補正した大腸がん罹患率を推定することにより，二次予防としての検診受診と精検受診の必要性を明らかにすることを目的に retrospective cohort study による疫学的解析を行った。</p> <p>【対象と方法】広島県地域保健医療推進機構の 2007 年から 2014 年までの集団検診受診者 98,729 人（延べ 267,938 人）のうち，対策型大腸がん検診受診者 56,324 人（男性 21,517 人 63.9±10.6 歳，女性 34,807 人 65.0±10.5 歳）（延べ 153,351 人）を対象とし，検診情報と問診記録および精検後臨床診断の情報を連結させた big database を構築し解析に用いた。FOBT による新規陽転率の推定では，初回受診時陽性の者および観察期間中に受診 1 回限りの者を除いた 29,415 人（112,364 person-year）を解析対象とした。大腸がん罹患率の推定では，初回受診に大腸がん（精検後）と判明した者および観察期間中に受診 1 回限りの者を除いた 31,203 人（118,893 person-year）を解析対象とした。</p> <p>FOBT 陽性判定後は，1）精検受診し結果が判明，2）精検受診状況未把握，3）精検未受診，に分類される。本研究では，2）と 3）に想定される大腸がん罹患率を 1）と同等であると仮定し，年度ごとの検査後確率（FOBT 検査陽性全員の大腸がん罹患確率：広義の陽性反応的中率）を推定した。これを元に精検未受診・未把握者数に応じた罹患数を加算し人年法により大腸がん罹患率を性・年齢別に算出した。</p> <p>大腸がん罹患リスクに関連する項目の検討では，精検未受診・未把握者を除い</p>			

た 30,407 人から、観察期間中に大腸がんと判明した 141 人を患者群と定義し、FOBT 陰性かつ大腸疾患既往のない 21,998 人から性・年齢・受診年を 1:10 で調整マッチングした 1,410 人を対照群と定義した 2 群をもとに nested case-control study を行った。大腸がん罹患を目的変数、検診データと問診票からなる 49 項目（性・年齢、検診データ 15、既往歴 29、家族歴 3）からステップワイズ法により選択された項目を説明変数とした多変量解析を行った。変数選択基準は  $p < 0.20$ 、有意水準は 0.05 とした。FOBT 新規陽転率と大腸がん罹患率の性・年齢階級別の統計学的検討には、 $\chi^2$  検定、Cochran-Armitage 傾向性検定を用いた。本研究は、広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得た（第 E-220）。

**【結果】** FOBT による新規陽転率は、全体では 4,183 人/10 万人年 (95%CI:4,064-4,304) であり検診受診者 100 人あたり 1 年間約 4.2 人が FOBT 陽転と推定された。男性の FOBT 陽転リスク (4,977 人/10 万人年) は、女性 (3,718 人/10 万人年) と比べ約 1.3 倍高いこと、また、男女とも 40 歳代に比較して 70 歳以上が 1.7~3.2 倍高いリスクを有することが推定された ( $p < 0.0001$ )。

精検未受診・未把握を補正して推定した大腸がん罹患率は 141.3/10 万人年 (95%CI:120.7-164.4) と推定され、検診受診者 1000 人換算で 1 年間に約 1.4 人が大腸がん罹患することが示された。男性 (217.0/10 万人年) は、女性 (96.4/10 万人年) の 2.3 倍高い大腸がん罹患リスクを有することが明らかとなった。男性では年齢が 70 歳以上では 50 歳代と比較して 2.1~3.8 倍の大腸がん罹患リスクがあり、女性では 60 歳代を境にリスクが上昇する傾向が認められた ( $p < 0.0001$ )。

大腸がん罹患リスクに関連する項目をロジスティック・Cox 比例ハザード分析で検討した結果、いずれにおいても 6 項目が選択され、そのうち大腸がん罹患と有意に関連する項目は検診時高血圧のみであった（調整オッズ比 AOR 1.54,  $p = 0.0352$ 、調整ハザード AHR 1.49,  $p = 0.0372$ )。

**【考察および結論】** 国立がんセンターは地域がん登録を元に大腸がん罹患率を研究ベースで公表しているが、本研究の推定値とほぼ男女とも同値を示した。このことは、本研究で用いた地域の検診情報と問診記録および精検後臨床診断の情報を連結させた big database を元に、精検未受診・未把握群の大腸がん発生を補完して推定した性・年齢階級別大腸がん罹患率の妥当性を支持するものと考えられた。本研究結果で推定した対策型大腸がん検診受診者 10 万人あたりの大腸がん罹患率から、男女とも 50 歳以上の FOBT 陽性後の精検受診の重要性が示唆された。また、大腸がん新規発生のリスクが年齢ごとに異なること、高齢化の日本においては 70 歳以上の高齢であっても検診および精検受診を推進するべきであることを疫学方法論に基づき提示したものであり、我が国で増加している大腸がん死亡率の抑制にもつながる可能性があることが推察された。

以上の結果から、本論文は、蓄積された住民検診結果データを用いて精検未受診・未把握から見いだされるはずの大腸がん罹患数を補完し、実態に即した大腸がん罹患率を性・年齢別に推定することにより、疾病の二次予防としての検診受診と精検受診の重要性を明確にした点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。

別記様式第7号（第16条第3項関係）

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	藤井 紀子
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
<p><b>Incidence and risk factors of colorectal cancer based on 56 324 health checkups: A 7-year retrospective cohort study</b>          (検診受診者 56324 人における大腸がん新規発生率の推定および大腸がん罹患リスクの疫学的研究：7年間にわたるコホート研究)</p>			
最終試験担当者			
主 査 教 授	田中 信治	印	
審査委員 教 授	大毛 宏喜		
審査委員 准教授	田邊 和照		
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年1月4日の第72回広島大学研究科発表会(医学)及び平成30年1月4日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1 大腸癌罹患率の地域特性</li> <li>2 大腸がん検診の対象年齢の見直しの可能性</li> <li>3 大腸がん罹患と高血圧との関連機序</li> <li>4 精検受診率の性・年齢による相違</li> <li>5 大腸がん罹患率と便鮮血検査陽転率の性差</li> <li>6 大腸がん検診受診率と精検受診率向上の方策と施策</li> </ol>			
<p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			