

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591805

研究課題名(和文) 大腸3次元解析、内臓脂肪面積測定、アディポカイン測定による大腸の健康診断法の開発

研究課題名(英文) The Relationship between Visceral Fat, Adipocytokines and colorectal neoplasma development evaluated by computed tomography (CT) colonography

研究代表者

松本 啓志 (Matsumoto, Hiroshi)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：20309553

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：大腸CT検査による大腸腫瘍の診断を行うとともに、脂肪面積測定ならびに脂肪関連サイトカインであるアディポサイトカイン測定を行い、大腸腫瘍と肥満との関連性について検討を行った。当院において大腸CT検査と内視鏡検査を同日に行った123名を、無病変群40名、腺腫ポリープ群41名、早期癌群21名、進行癌群21名の4群に分類した。無病変群と比較して、腺腫ポリープ群の内臓脂肪面積、内臓脂肪INDEX)が有意に高値であった。早期癌群も内臓脂肪面積ならびに内臓脂肪指数が高値であるに加えて、血清TNF α が優位に低下していた。進行癌群は、血清TNF α が優位に低下していた。大腸腫瘍と内臓脂肪型肥満は関連性を認めた。

研究成果の概要(英文)：Obesity, visceral fat is associated with increased risks for colorectal neoplasm, cancer (CRC) and adenomatous polyp (polyp). CT colonography(CTC) is adopted as a new examination tool for colorectal cancer screening. Evaluate the relationship among colorectal neoplasm, visceral adiposity and adipocytokines. 123 patients who underwent both colonoscopy and CTC were enrolled in this study. We classified three patient groups: no lesion (NL; n=40), Adenomatous polyp (Polyp; n=41), early colorectal cancer (eCRC; n=21), and advanced CRC (aCRC; n=21) groups. Total adipose area (TAA), TAA index in both polyp and CRC groups were significantly higher than that in the NL. CT colonography could not be an only useful examination to diagnose colorectal neoplasms, but also to evaluated the visceral obesity, risk factor of polyp, at the same time.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科臨床医学・放射線科学

キーワード：大腸CT検査 CTコロノグラフィー 内臓脂肪型肥満 生活習慣病 アディポカイン 大腸腫瘍

1. 研究開始当初の背景

昨今、わが国では食生活を含めた生活習慣の欧米化に伴い、肥満の頻度は増加の一途を辿っている。肥満、特に内臓脂肪型肥満は動脈硬化、心血管イベント、糖尿病、非アルコール性脂肪肝のみならず多くの癌のリスクを増加させることが明らかにされている。脂肪細胞から分泌されるアディポカイン、アディポネクチン、レプチン、TNF- α が悪性腫瘍発生との関連性が明らかにされつつあるが、まだ不明な点も多い。

1981年以降悪性腫瘍がわが国の死因の第一位となっており、さらに罹患者も増加傾向にある。日本人の癌による死亡数は2008年に34万2千人であり、3人に1人が癌で死亡していることになる。特に肥満と関連のある大腸癌、乳癌、前立腺癌が増加してきている。特にこの30年で最も変化した日本人の癌として大腸癌があげられる。1975年における70歳代の大腸癌発症は人口10万あたり70人台であったが、20年後の1995年代の発症は250人以上で、3倍になっている。したがって、肥満および大腸癌の一次および二次予防はきわめて重大な国民衛生上の課題と考えられる。

近年マルチスライスCTは、従来よりも高速かつ高分解能、短時間で体幹を撮像可能にした。その結果、大腸に関して大腸CT検査(別名CTコロノグラフィー:以下CTC)という新しい3D技術が開発された。CTCは、従来の大腸検査と比べて低侵襲かつ低量の前処置であるうえに、大腸以外の臓器、腹部・骨盤内臓器のみならず内臓・皮下脂肪の読影も可能である。

今回、CTCを用いて大腸腫瘍とそのリスクファクターである内臓脂肪面積を同時に評価し、さらには血清アディポカイン測定おこなうことで大腸腫瘍と肥満の関連性を検討した。

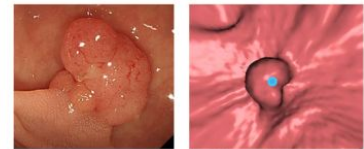
2. 研究の目的

マルチスライスCTを用いた大腸3D-CT検査(別名CTコロノグラフィー)による大腸疾患診断と内臓脂肪面積計測を同時にいき、かつアディポカイン測定を組み合わせることにより、簡便かつ有用で経済的な大腸の健康度を診断、予測する方法を確立する。

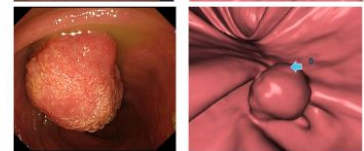
3. 研究の方法

川崎医科大学附属病院において平成23年10月から平成26年2月末までに、医師が大腸検査の適応を判断した患者で、書面にて同意を得られCTCと内視鏡検査(Colonoscopy、以下CS)を同日に行った123名(男性75例、女性48例)を対象とした。

腺腫
ポリープ



早期癌



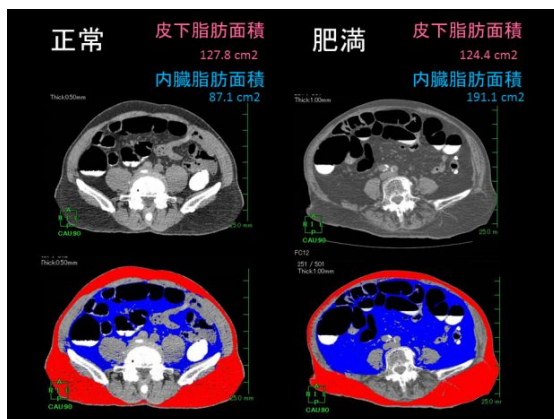
進行癌



CS診断をもとに、無病変群、腺腫ポリープ群、早期癌群、進行癌群の4群に分類した。複数の病変を有する症例は、大きな病変もしくは悪性度の高い病変の属する群とした。各群の定義は、本邦における大腸腫瘍の分類・基準に基づき行った。すなわち、腺腫ポリープ群は、径6mm以上でかつLピットパターンを呈するもの、もしくは生検・切除組織で腺腫と診断されたものとした。本検討では5mm以下の病変は含めなかった。早期癌群は、内視鏡あるいは外科的切除が行われたもので、病理組織学的に粘膜内癌もしくは癌深達度が粘膜下層(SM2)までのものとした。臨床病期は、Stage0からIまでとした。進行癌群は、外科的切除が行われ、病理組織学的に

固有筋層以深 (MP、SS) の深達度を認める、いわゆる浸潤癌とした。ただし、遠隔、他臓器転移を有する症例、すなわち stage は除外した。

CTCの前処置は、CSと同日検査のために、ポリエチレングリコールに水溶性造影剤を混入したPEG-C法を用いた。CT撮影装置は16列のMultidetector-row CT (Light Speed Ultra16、GE Healthcare)を使用した。撮影条件は管電圧120kV、volume ECのSD20または50 effective mAs、collimationは1mm以下とした。腸管拡張は、自動炭酸ガス注入器 (PROTOCOL2L、エーディア)により行った。腸管拡張の目安は腸管内圧20mmHgに達した時点とした。腹部断層画像を用いた肥満評価は、第3腰椎の横断面を測定した。脂肪CT値は、マイナス140-40 HU (Hounsfield unit)と設定を行った。大腸解析および内臓脂肪面積測定は、大腸解析ソフトおよび面積測定ソフト (AZE virtual Place、株式会社AZE、東京)を使用した。内臓脂肪型肥満に関する項目は、過去の論文の報告にならって測定ならびに計算を行った。



また、大腸検査当日、絶食の状態にて採血を行い、生活習慣病関連項目 (総コレステロール (Tcho、mg/dl)、中性脂肪 (TG、mg/dl)、高比重リポタンパク (HDL、mg/dl)、低比重リポタンパク (LDL、mg/dl)、血糖値 (PG、mg/dl)、尿酸値 (UA、mg/dl)) およびアディポカインである血清アディポネクチン ($\mu\text{g/ml}$)、レプチン (ng/ml)、TNF- (pg/ml) を測定した。

統計学的検討は、SPSS Statistics ver21 (IBM、東京) を用い、P0.05以下を有意差があると判定した。使用した検定法は、2検定、多群間比較は分散分析 Kruskal-Wallis 検定、2群間比較は Mann-Whitney 検定、多重ロジスティック回帰分析で行った。

なお、本研究は川崎医科大学倫理委員会の承認 (受付番号 860) を得て実施され、インフォームドコンセントが書面で得られている。利益相反は存在しない。

表1: 各群の比較

	無病変群 (n=40)	腺腫ポリープ群 (n=41)	早期癌群 (n=21)	進行癌 (n=21)	p value
年齢	56.0±18.7	64.1±12.3	67.4±7.6	66.0±9.3	0.006*
腹囲(cm)	80.2±7.1	86.0±10.1	85.0±9.8	83.6±13.3	0.059
BMI (kg/m ²)	22.5±2.5	24.1±3.3	23.7±3.5	23.3±4.3	0.184
TG (mg/dl)	96.2±43.1	140.5±67.8	133.5±73.9	116.1±66.9	0.012*
PG (mg/dl)	99.5±15.6	101.0±14.5	118.1±26.5	105.5±21.4	0.002*
アディポネクチン($\mu\text{g/ml}$)	12.2±7.3	11.0±6.4	11.9±5.1	12.9±8.7	0.768
レプチン (ng/ml)	5.6±4.1	6.1±4.3	8.1±8.4	4.9±2.8	0.177
TNF α (pg/ml)	30.2±27.7	21.9±19.3	16.5±25.2	11.5±17.6	0.018*
脂肪総面積(cm ²)	238.2±90.5	313.4±112.9	320.3±118.4	304.8±148.1	0.013*
皮下脂肪面積(cm ²)	134.7±60.5	155.7±56.7	161.2±67.4	151.7±68.1	0.352
内臓脂肪面積(cm ²)	98.6±42.3	158.4±71.1	162.5±67.4	153.6±89.3	0.001*
内臓脂肪/全脂肪(%)	44.0±10.7	49.3±10.2	49.4±9.5	48.6±11.6	0.109
内臓脂肪指数(cm ² /m ²)	61.4±25.9	92.8±36.1	97.0±33.0	89.3±40.6	0.001*

4. 研究成果

患者背景 本研究に登録された無病変群40名 (男性22名、平均年齢56.0歳)、腺腫ポリープ群41名 (男性24名、平均年齢64.1歳)、早期癌群21名 (男性15名、平均年齢67.4歳)、進行癌群21名 (男性14名、平均年齢66.0歳)であった。患者年齢は無病変群、腺腫ポリープ群、早期癌群と徐々に年齢が高くなり、多群間比較で有意差を認めた。また、喫煙、尿酸合成阻害剤内服歴においても有意差を認めた。(表1)

大腸腫瘍の臨床的特徴

早期癌群は、Stage 0期10名、1期11名、進行癌群は2期3名、3期12名、4期6名であった。内視鏡的切除が行われたものは、腺腫ポリープ群は23名、早期癌群は12名で、

外科的切除が行われたものは、早期癌群は9名、進行癌群21名であった。腫瘍の大きさは、腺腫ポリープ群 8.6mm、早期癌群 16.1mm、進行癌群 50.9mm と大きくなり有意差を認めた。

生活習慣病マーカーおよびアディポサイトカイン

TG、PG、TNF は多群間比較で有意差を認めた。TGは無病変群とポリープ群、早期癌群、PGは無病変群と早期癌群、TNF- は無病変群と早期癌、進行癌に2群間比較でも有意差を認めた。(表1)

大腸CT検査による肥満の評価

全脂肪面積、内臓脂肪面積および内臓脂肪指数は多群間比較で有意差を認めた。さらに内臓脂肪面積および内臓脂肪指数は、無病変群と腺腫群、早期癌群、進行癌群それぞれの2群間比較でも有意差を認めた。(表1)

表2：多変量解析

大腸腺腫ポリープの危険因子				
	単変量解析 OR(95&C)	p value	多変量解析 OR(95&C)	p value
TG150mg/dl以上	1.69(1.19-2.38)	0.002	4.95(1.78-13.72)	0.002
内臓脂肪面積100cm ² 以上	1.86(1.03-3.37)	0.041	2.72(1.07-6.89)	0.031
内臓脂肪指数65以上	1.94(1.03-3.65)	0.038	2.80(1.09-7.21)	0.032
大腸早期癌の危険因子				
	単変量解析 OR(95&C)	p value	多変量解析 OR(95&C)	p value
PG 110mg/dl以上	1.90(1.06-3.39)	0.013	4.28(1.39-13.14)	0.011
TNFα 5.4pg/ml以下	2.03(1.15-3.59)	0.004	5.59(1.76-17.7)	0.003
内臓脂肪面積100cm ² 以上	2.62(1.03-6.68)	0.027	4.25(1.21-14.88)	0.024
内臓脂肪指数60以上	2.49(0.97-6.38)	0.05	3.84(1.09-13.46)	0.035
大腸進行癌の危険因子				
	単変量解析 OR(95&C)	p value	多変量解析 OR(95&C)	p value
HDL 46mg/dl未満	0.42(0.19-0.90)	0.038	0.27(0.87-8.66)	0.028
CRP 0.05mg/ml以上	1.80(1.07-3.04)	0.011	4.59(1.47-14.34)	0.009
TNFα 6pg/ml以下	1.80(1.07-3.04)	0.011	4.59(1.47-14.34)	0.009

多変量解析

2群間比較にて有意差のあった項目に関して、単変量および多変量解析を行った。無病変群と腺腫ポリープ群は、TG 150 mg/dl以上、内臓脂肪面積 100 cm²以上および内臓脂肪指数 65 以上で有意差を認めた。(表2) 無病変群と早期癌群は、PG110 mg/dl 以上、TNF 6 pg/ml 未満、内臓脂肪面積 100 cm²以上および内臓脂肪指数 65 以上で有意差を認めた。(表2) 無病変群と進行癌群は、TNF 6 pg/ml 未満で有意差を認めた。(表2)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

- 1) 松田英治、松本啓志、春間賢など、CT colonography における腸管外病変の描出について、消化管内科、査読無、in press
- 2) 松田英治、松本啓志、春間賢など、大腸3D-CT検査(CT colonography)における腸管外病変の検出、川崎医療短期大学紀要、査読有、32巻、2013、21-25

[学会発表](計5件)

- 1) 松本啓志、塩谷昭子、春間賢、大腸CT検査(CT colonography) 内臓脂肪面積測定、アディポカイン測定による大腸腫瘍の評価、第100回消化器病学会総会シンポジウム、2014年4月23日、東京
- 2) 馬場健一郎、松本啓志ら、VGP画像(大腸展開像)を用いた大腸3D-CTの診断トレーニング効果・診断精度・注意点、第54回日本人間ドック学会、2013年8月29日、静岡
- 3) Kimura Y, Matsumoto H, Shiotani A, Haruma K. Relationship among interleukin-6, visceral fat, and colorectal cancer development evaluated by computed tomography (CT) colonography. Digestive Disease Week 2013, 2013 May 21, Orlando, USA
- 4) 松本啓志、春間賢、全大腸内視鏡検査不成功時の仮想内視鏡検査(大腸CT検査)の有効性についての検討、第85回日本消化器内視鏡学会総会、2013年5月12日、京都
- 5) 木村佳起、松本啓志、春間賢、生活習慣病と内視鏡 仮想内視鏡(大腸CT検査)を用いた大腸診断と肥満の評価、第85回日本消化器内視鏡学会総会 パネルディスカッション、2013年5月10日、京都

[図書](計0件)

[産業財産権]
出願状況(計0件)
取得状況(計0件)

[その他]
ホームページ等
<http://gaia.kenkyukai.jp/about/>

6. 研究組織

- (1)研究代表者
松本 啓志(Matsumoto, Hiroshi)
川崎医科大学、医学部・講師
研究者番号：20309553

(2)研究分担者

本多 啓介 (Honda, Keisuke)
川崎医科大学、医学部、講師
研究者番号： 10190266

塩谷 昭子 (Shiotani, Akiko)
川崎医科大学、医学部、准教授
研究者番号： 80275354

春間 賢 (Haruma, Ken)
川崎医科大学、医学部、教授
研究者番号： 40156526

(3)連携研究者 なし