

論文の内容の要旨

論文題目 降圧薬と大腸ポリープとの関連について

氏名 渡邊 義敬

背景・目的

近年ライフスタイルの欧米化や高齢化社会を背景に、我が国においても代謝性疾患や整形外科的疾患を有した患者数が急増している。多くの代謝疾患や整形外科的疾患は慢性的な経過を辿ることが多く、これらの疾患を有した患者達は各疾患に対する治療薬を常用していることが多い。

しかし、降圧薬を代表とする慢性代謝性疾患に対する常用薬が大腸癌にもたらす影響についてはよく判っていない。今回、以下の2つの検討を通し、降圧薬と大腸ポリープとの関連を調べた。

検討Ⅰ 検査歴の無い症例を対象とした大腸ポリープ危険因子の検討

検討Ⅱ 大腸ポリープ切除後クリーンコロン症例を対象とした、1年後の大腸ポリープ再発の危険因子の検討

方法

検討Ⅰ 検査歴の無い症例を対象とした大腸ポリープ危険因子の検討

2007年1月から2010年12月までの4年間において東京大学医学部附属病院消化器内科で大腸内視鏡検査を施行された症例で、過去に検査歴の無い1382例（男性753例、女性629例、平均年齢60.0才）を対象とし、既知の危険因子とともに常用薬剤との関連を、横断的に検討した。結果、降圧薬との関連が認められ、さらに血圧、降圧薬の数、種類について検討を行った。一定の様式の質問票にて個人データ（性別、年齢、身長、癌の家族歴、飲酒歴、喫煙歴、全ての常用薬名、既往歴、検査理由）を取得した。大腸内視鏡検査では、観察中に認められたポリープについては存在部位、大きさ、個数を記録した。統計学的手法として、単変量解析では大腸ポリープが認められた群と認められなかった群の臨床的特徴の比較のために、計数値ではカイ二乗（ χ^2 ）検定、計量値ではt検定を行った。多変量解析では多重ロジスティック回帰分析を用いて解析を行い、各変量に対し、オッズ比と95%信頼区間を求めた。両側検定で $P<0.05$ を統計学的に有意と判定した。

検討Ⅱ 大腸ポリープ切除後クリーンコロン症例を対象とした、1年後の大腸ポリープ再発の危険因子の検討

以下の3つの条件を満たした222例（男性167例、女性55例、平均年齢64.7才）を対象とし降圧薬と大腸ポリープの再発との関連について検討を行った。①2007年1月から2010年12月までの4年間において東京大学医学部附属病院消化器内科で大腸内視鏡検査を施行された症例。②登録年の検査にて大腸ポリープが指摘され、指摘されたポリープは全て内視鏡的に切除された症例。③登録年の翌年にフォローアップの大腸内視鏡検査を施行された症例。情報収集及び大腸内視鏡検査については検討Ⅰと同様。統計学的手法は検討Ⅰと

同様の他、平均値の比較には、対応のある t 検定を用いた。

結果

検討Ⅰ 検査歴の無い症例を対象とした大腸ポリープ危険因子の検討

全対象症例 1382 例中、534 例（男性 326 例、女性 208、平均年齢 67.1 才）が降圧剤治療を受けていた。内、267 例（男性 153 例、女性 114 例、平均年齢 65.9 才）は降圧薬を一剤内服しており、267 例（男性 173 例、女性 94 例、平均年齢 68.3 才）は二剤以上の降圧薬を内服していた。多変量解析の結果、「年齢」、「腹囲」、「喫煙歴」、「飲酒歴」に加え、「降圧薬の常用」が独立した大腸ポリープの危険因子であることが示された（OR, 1.64; 95%CI, 1.3-2.1）。さらに血圧値と降圧薬数を組み入れた多変量解析を行ったところ血圧値と大腸ポリープとの間には明らかな関係は認められず、一方で降圧剤非内服者と比較したオッズ比は降圧薬単剤常用者においては 1.50 (95% CI 1.1-2.1)、多剤常用者においては 1.83 (95% CI 1.3-2.6) とさらに高い値が認められ、常用している降圧薬の種類が多くなるほど大腸ポリープのリスクが高くなる傾向が示された。また、降圧薬の種類別の大腸ポリープリスクについて多変量解析を行った結果、Ca 拮抗薬が有意な危険因子であった（OR, 1.65; 95%CI, 1.1-2.6）が、統計学的有意差には達しなかったものの、ARB、ACE-阻害薬の常用も同等の高いオッズ比が示されており、Ca 拮抗薬と同様に大腸ポリープと正の相関をもつ可能性が示唆された

検討Ⅱ 大腸ポリープ切除後クリーンコロン症例を対象とした、1年後の大腸ポリープ再発の危険因子の検討

全対象症例 222 例中、観察期間中に降圧薬の常用が認められた（初回検査時または1年後再検査時に常用が確認された症例）症例は 89 例おり、その内、降圧薬の種類数が不変であった症例が 52 例、増加した症例が 18 例、減少した症例が 19 例認められた。1年後の大腸ポリープ再発は全体の 51.4%（114 例）に認められ、観察期間中に降圧薬の常用が認められた症例においては、降圧薬の種類数が不変であった症例の再発率は 61.5%(32/52 例)であったが、増量した症例では 72.2%(13/18 例)と高く、一方減量群では 15.8%(3/19 例)と低い再発率が認められた

多変量解析の結果、「 Δ 降圧薬数（=1年後再検時の常用降圧薬数-初回検査時の降圧薬数）」が独立した大腸ポリープ再発の危険因子であることが示された（OR, 3.17; 95%CI, 1.5-7.5）。さらに観察期間中に降圧薬の常用が認められた症例を、登録時と1年後の降圧薬数の差から、「不変」群と「増量」群、「減量」群の3群に層別化し、各群の「常用無し」群に対するリスクを多変量解析により検討した結果、「常用無し」群に対するオッズ比は[不変] OR, 0.44; 95%CI, 0.1-1.7, [増量] OR, 1.51; 95%CI, 0.5-5.5, [減量] OR, 0.04; 95%CI, 0.003-0.3 と、常用する降圧薬の減量が、大腸ポリープの再発に抑制的に働く可能性が示唆された。

考察

高血圧と大腸ポリープとの関連に関しては、特に、確立された大腸腫瘍の危険因子である肥満や内臓脂肪が、交絡因子となる可能性が考えられる。本研究においては、BMI および腹囲、その他確立された危険因子である、性別、年齢、家族歴、飲酒、喫煙などを含めた多変量解析を行ったが、これら因子を補正しても、降圧薬内服者は有意に大腸ポリープのリスクが高いという結果が得られた。ついで、降圧薬内服と大腸ポリープ発症の因果関係については、薬の影響を考えるほかに、高血圧症の病状自体が大腸ポリープ発症に影響する可能性も考えられる。すなわち降圧薬複数内服者は、高血圧が重症であるために、大腸ポリープのリスクも高いという可能性がある。その点を検討するため、第二の多変量解析として、血圧の実測値と降圧薬の内服薬数を組み入れた解析を行った。その結果、血圧の値そのものは大腸ポリープのリスクと相関がみられなかったが、降圧薬の内服薬数は大腸ポリープと強い関連がみられた。すなわち血圧コントロールが良好であっても薬の数が多いう者はリスクが高く、コントロール不良であっても薬が少ない者では大腸ポリープのリスクは低かった。この結果は高血圧症の病態そのものが大腸ポリープの発症に作用する可能性を完全には否定するものではないが、降圧薬のほうが大腸ポリープの発症に影響を及ぼしている可能性を支持する結果と思われる。降圧薬の種類別に大腸ポリープのリスクを解析した結果、Ca拮抗薬において有意差が示されたが、他にARB、ACE阻害薬の常用も同等の高いオッズ比が示された。既報においても、いずれの降圧薬についても、癌との関連を示唆する報告がみられ、また、薬の種類が多い者ほどリスクが高いこと、1年の短期間においても薬の数の増減によって再発率が影響されているようにみえることなど、薬の種類によらず、大腸ポリープのリスクを上昇させている可能性が考えられた。あるいは、異なる作用機序をもつ薬剤が同じく大腸ポリープのリスクを上昇させ、薬剤数の増減が大腸ポリープのリスクに強く影響を与えるということから、腫瘍発生の要因として降圧薬の個々の薬理作用を想定するべきではなく、血圧の上昇を薬物で抑え込むことそのものによる悪影響、たとえば血圧低下に反応して、ある種の腫瘍発育因子が活性化されるなどの機序が隠れているのかもしれない。

本研究の **limitation** についてはまず、降圧薬の名前は調査しているが、薬の量や、内服期間については取得できておらず、それらを調べることでより詳細な検討が可能であったと思われる。また、**limitation** として病理組織が不明な場合が多数含まれることがあげられる。日本の内視鏡ガイドラインにおいては抗血小板薬・凝固薬を内服している患者では、生検や内視鏡的切除を行わないよう推奨している。病理不明のポリープについては、抗血小板・凝固薬を内服しているために内視鏡的切除を行わなかった症例が含まれる。これら薬剤は、主に心血管疾患の予防のために処方されており、肥満やメタボリック症候群を構成する代謝異常を有する患者が多い。今回の結果も含め、これらは大腸腫瘍の高危険群と一致するため、これらを除いた場合、非常に偏った解析結果を生ずるものと考えられた。一方、サブ解析にて腺腫、過形成、病理不明のポリープそれぞれについて多変量解析を行った結果、

降圧薬の影響は常に同程度の独立したリスク因子であった。これらをふまえて、今回は大腸ポリープ全体についての解析を行った結果について報告した。降圧薬の影響はポリープの組織によらず、隆起性病変を生じるように働く可能性がある。大腸癌に成長するのは腺腫と考えられ、過形成はリスクと関わらないと考えられてきたが、最近一部の癌については **serrated pathway** という経路も別の経路として注目されている。降圧薬はその両方のリスクになる可能性がある。癌への影響については、浸潤癌症例は全集団の 3%程度と少数であったため、多変量解析による評価を行うことができなかった。

結論

生涯初めて大腸内視鏡検査を行った症例を対象とした解析の結果、降圧薬は大腸ポリープの有意な危険因子であり、血圧値そのものより降圧薬の内服数がより大腸ポリープと強い関連が認められた。ついで大腸ポリープ切除後 1 年後のポリープ再発の危険因子を検討したところ、降圧薬の減量により大腸ポリープの再発が抑制されることが示唆された。