

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 渡邊 義敬

近年ライフスタイルの欧米化や高齢化社会を背景に、我が国を含めて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。近年、これら常用薬が強力な環境因子として、腫瘍の発生や予防に関わる可能性を示唆した報告がなされている。本研究は特に近年増加している降圧薬の常用者における降圧薬の常用と大腸ポリープとの関連について、本施設における大腸内視鏡検査受診者を対象に検討を行ったものであり、下記の結果を得ている。

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

生涯で初めて大腸内視鏡検査を行った1382例を対象とし、既知の危険因子とともに常用薬と大腸ポリープとの関連を横断的に検討し、以下の結果が得られた。

1. 大腸ポリープのリスクに関する検討因子として、確立した大腸癌の危険因子として認知されている「年齢」、「性別」、「肥満 (BMI・腹囲)」、「飲酒」、「喫煙」、「大腸癌家族歴」を、また常用薬として「降圧薬」、「抗糖尿病薬」、「高脂血症薬」、「NSAIDs」、「Aspirin」を組み入れた多変量解析を行った結果、「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)。また、サブ解析として腺腫、過形成、浸潤癌、病理不明の各種ポリープ保有者群について全くポリープが認められなかった群を対照として多変量解析を行った結果、浸潤癌以外において降圧薬は同程度の独立したリスク因子であることが示唆された (腺腫 : 1.54 (95%CI 1.1-2.1)、過形成ポリープ : 2.32 (95%CI 1.2-4.4)、浸潤癌 : 0.79 (95%CI 0.4-1.5)、病理不明ポリープ : 2.04 (95%CI 1.6-3.1))
2. 検査時の血圧値と常用している降圧薬の種類数と大腸ポリープとの関係を検討するため、対象集団を検査時に測定した血圧値から、「収縮期血圧140mmHg未満かつ拡張期血圧90mmHg未満」、「収縮期血圧140mmHg未満かつ拡張期血圧90mmHg以上」、「収縮期血圧140mmHg以上かつ拡張期血圧90mmHg未満」、「収縮期血圧140mmHg以上かつ拡張期血圧90mmHg未満」

張期血圧90mmHg以上」の4群に、また常用している降圧薬の種類数により「降圧薬常用なし」、「単剤」、「多剤」の3群に層別化し、これら二因子を組み入れた多変量解析を行った。解析の結果、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なかった一方で、常用している降圧薬の種類の数との間には強い相関が認められ、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（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））。

3. 降圧薬非常用者群と単剤常用者群を対象に降圧薬の種類別の大腸ポリープリスクを比較する多変量解析を行なった結果、「Ca拮抗薬」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、同様に有意差は得られなかったものの、ARB、ACE阻害薬の常用も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の症例を対象とした、1年後の大腸ポリープ再発の危険因子の検討

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222例を対象とし、1年後の検査結果から降圧薬と大腸ポリープの再発との関連について縦断的に検討し、以下の結果が得られた。

1. 「年齢」、「性別」、「腹囲」、「飲酒」、「喫煙」、「大腸癌家族歴」、「常用降圧薬数」を組み入れた多変量解析を行なった結果、「 $\Delta$ 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）。
2. 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」群に対する再発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、降圧薬数の増量は再発リスクを上昇させる傾向がみられた一方、降圧薬の減量は有意に大腸ポリープ再発を抑制する可能性が示唆された。

以上、本論文は本施設における大腸内視鏡検査被験者において、降圧薬の常用が大腸ポリープのリスク因子であり、特に薬剤数が強く関係していたことを明らかにした。本研究は降圧薬の常用と腫瘍発生及び増殖との関係を解明するために重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。