

氏 名（本籍） 富 永 現

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 第 2999 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 9 年 9 月 10 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 63 年 3 月 12 日
岩手医科大学医学部卒業

学 位 論 文 題 目 sm 以深の検診発見大腸癌と外来発見大腸癌の生
存率比較からみた大腸がん検診の有効性について
の研究

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 豊 田 隆 謙 教授 濃 沼 信 夫

教授 久 道 茂

論文内容要旨

免疫学的便潜血検査を用いた大腸がん検診の効果について、発見癌の予後の面から評価するため、検診発見大腸癌と外来発見大腸癌の生存率解析を行い比較検討した。さらにその生存率に影響を及ぼす予後因子についても検討を行った。

対 象

1985～94年に仙台市医療センターで施行した大腸がん検診（1985～92年がRPHA一日法、93～94年度が同二日法）で発見治療されたsm以深の大腸癌148例（以下検診群）。コントロールとして同期間に同センター外来を有症状で受診し発見治療されたsm以深の大腸癌723例（外来群）を用いた。m癌は、病理診断基準が一定せず、また自然史の点より様々なbiasに影響をおよぼす可能性があるものと考え除外した。

方 法

1) 検診・外来の両群についてKaplan-Meier法による累積生存率曲線を求め解析を行った。2) 両群における臨床・病理学的背景因子（性、年齢、部位、腫瘍径、形態、組織型、深達度、Dukes分類の病期）の分布を検討した。3) Coxの比例ハザードモデルを用い予後因子（性、年齢、部位、腫瘍径、形態、組織型、Dukes分類の病期）を補正し、検診群の外来群に対するハザード比を求めた。また各予後因子の予後に及ぼす影響についても検討した。4) 方法3)の結果、予後に影響を及ぼすとされた因子について層化を行い生存率曲線への影響を検討した。またその背景因子についても検討を加えた。生存率曲線の有意差検定にはLogrankおよびMantel-Cox検定を用いた。

成 績

1) 5年生存率（以下5生率）は検診群85.3%、外来群62.6%、10年生存率は検診群77.8%、外来群51.5%とともに検診群が高く、生存率曲線間に有意差を認めた($p<0.01$)。2) 性、部位の分布に有意差は認めなかった。年齢は検診群が平均61.5歳、外来群が平均63.6歳で外来群が高かった($p<0.05$)。腫瘍径は検診群が平均33.4mm、外来群が平均55.5mmで外来群が大きかった($p<0.01$)。形態は早期癌で検診群に平坦陥凹型が多く($p<0.01$)、外来群でIpが多かった($p<0.05$)。進行癌では検診群に1型が多かった($p<0.01$)。組織型では検診群に高分化腺癌が多く($p<0.01$)、外来群に中分化腺癌が多かった($p<0.01$)。深達度は検診群にsmが、外来群

では $se \cdot si$ が多かった ($p < 0.01$)。病期は検診群に DukesA が多く ($p < 0.01$)、外来群では DukesD が多かった ($p < 0.05$)。3) ハザード比は 0.543 で有意差を認めた ($p < 0.05$)。各因子の予後への影響の強さをみると ①性 ②年齢 ③組織型 ④病期で有意差を認めた。4) ①男性は、5 生率が検診群 89.2%、外来群 59.4%と検診群が有意に予後良好であった ($p < 0.01$)。女性は、5 生率が検診群 80.5%、外来群 67.4%で生存率曲線間に有意差を認めなかった。②年齢では、40 歳代の 5 生率が検診群 87.5%、外来群 56.5%、50 歳代が検診群 96.2%、外来群 64.2%といずれにおいても生存率曲線間に有意差を認めた ($p < 0.01$)。60 歳代においても 5 生率が検診群 86.9%、外来群 66.3%で生存率曲線間の乖離は小さくなったが有意差を認めた ($p < 0.05$)。しかし 70 歳代では 5 生率が検診群 50.0%、外来群 68.6%で有意差を認めなかった。さらに性・年齢階級別に層化すると、男性では 50~70 歳代で検診群が有意に予後良好であった。女性では 50 歳代で検診群の予後が良好であったが 60~70 歳代では差が見られなかった。③組織型別では高分化腺癌の 5 生率が検診群 91.2%、外来群 71.0% ($p < 0.05$)、中分化腺癌が検診群 85.3%、外来群 61.2% ($p < 0.01$) とともに検診群が有意に予後良好であった。しかし低分化腺癌では検診群 56.2%、外来群 48.8%で有意差を認めなかった。④病期別では DukesA の 5 生率が検診群 94.1%、外来群 85.4%、DukesB では検診群 87.0%、外来群 78.0%とともに有意差は認めなかった。しかし DukesC では 5 生率が検診群 76.8%、外来群 44.2%で生存率曲線間に有意差を認めた ($p < 0.01$)。DukesD では検診群に 5 年生存が見られず、有意差を認めなかった。生存率に差がみられた DukesC について、性、年齢、部位、腫瘍径、深達度、組織学的リンパ節転移度の分布を検討したところ腫瘍径、深達度、リンパ節転移度の両群での分布に有意差が見られた。

結 論

生存率解析の結果は観察的手法に基づくためバイアスの影響を免れ得ぬものの、検診の有効性を示唆するものと考えられた。予後に影響を及ぼす因子は性、年齢、組織型、病期 (Dukes 分類) で、各予後因子について層化検討すると性・年齢では 60 歳代以上の女性で検診の効果が示さない可能性が示唆された。しかし層化による症例数が減少の影響も考慮され、今後追加検討が必要と考えられた。組織では低分化腺癌で生存率に差が見られなかった。病期では DukesA・B・D で生存率に差が見られなかったものの DukesC では検診群の生存率が良好であり、これは腫瘍径、深達度、リンパ節転移度の分布が影響しているものと考えられた。

審査結果の要旨

本論文は、無症状で拾い上げられた検診発見癌と有症状で診断された外来発見癌の生存率を比較することにより、大腸がん検診の有効性を評価することを目的としたものである。本邦では、大腸癌の罹患率・死亡率の増加に対応して、早期発見・早期治療による二次予防を目的に広く大腸がん検診が施行されている。しかし、その有効性は強く示唆されてはいるものの、種々の bias を含んでいるため、異なった対象や方法論で有効性の証拠を積み重ねていく必要がある。

そこで本研究では、検診発見大腸癌と外来発見大腸癌の生存率比較からみた大腸がん検診の有効性評価を試みた。対象は1985-94年に仙台市医療センターで施行した、免疫学的便潜血検査をスクリーニングとした大腸がん検診で発見されたsm以深の癌148例(検診群)と、コントロールとして同時期に同センターを有症状で受診し診断されたsm以深の癌723例(外来群)を用いた。この際、病理診断基準がまだ一定せず、自然史も十分に解明されていないm癌は、検討の対象からはずした。

検討の結果、以下の成績と結論が得られた。

1) Kaplan-Meyer法による5年生存率は、検診群85.3%、外来群62.6%と、検診群で有意に高かった。

2) Coxの比例ハザードモデルを用い、各予後因子(性、年齢、部位、腫瘍径、形態、組織型、Dukes分類の病期)を補正し、検診群の外来群に対するハザード比を求めると、0.543と有意差を認めた。これらの結果は、観察的手法のため種々のbiasの影響を否定はできないものの、検診の有効性を示唆するものと考えられた。

3) 補正した各因子の生存率曲線への影響の強さをみると、①性、②年齢、③組織型、④病期で有意差を認めた。

4) さらに各々層化して生存率比較を行うと、性・年齢別では60歳以上の女性では生存率に差がみられず、検診の効果が示されない可能性が示唆された。組織型では低分化型腺癌において生存率に差がみられなかった。病期ではDukes A・B・Dでは差がみられなかったが、Dukes Cでは検診群で有意に良好であった。その背景因子をみると、両群における腫瘍径、深達度、リンパ節転移度の分布に差がみられ、これらが生存率曲線の差に影響している可能性が示唆された。

本研究は観察的手法ではあるが、大腸がん検診の死亡率減少効果を示し、その有効性を示唆したものである。さらに詳細な予後因子の層化割り付けによる両群の比較は、今後の対象年齢の集約や複合検診を押し進める上で、大変重要な成績である。

よって、本論文は学位論文に値するものと判定する。