Visceral Fat Area and Markers of Insulin Resistance in Relation to Colorectal Neoplasia

SHUICHIRO YAMAMOTO, MD[1]
TORU NAKAGAWA, MD[1]
YUMI MATSUSHITA, MD, PHD[2]
SUZUSHI KUSANO, MD[1]
TAKESHI HAYASHI, MD[1]
MASATAKA IROKAWA, MD[1]
TAKATOSHI AOKI, MD[3]
YUKUNORI KOROGI, MD[3]
TETSUYA MIZOUE, MD, PHD[2]

OBJECTIVE — Although abdominal obesity and related metabolic abnormalities are hypothesized to promote colorectal carcinogenesis, direct confirmation of this effect is required. Here, we examined the relation of early-stage colorectal neoplasia to visceral fat area and markers of insulin resistance.

RESEARCH DESIGN AND METHODS — Subjects were participants in a comprehensive health screening conducted at the Hitachi Health Care Center, Ibaraki, Japan. During a 3-year period (2004–2007), a total of 108 patients with early-stage colorectal neoplasia, including 22 with early cancer, were identified among individuals who received both colorectal cancer screening and abdominal computed tomography scanning. Three control subjects matched to each case subject were randomly selected from those whose screening results were negative. Conditional logistic regression analysis was used to examine the association of measures of obesity and markers of insulin resistance with colorectal neoplasia, with adjustment for smoking and alcohol drinking.

RESULTS — Visceral fat area, but not subcutaneous fat area, was significantly positively associated with colorectal cancer, with odds ratios (95% CI) for the lowest to highest tertile of visceral fat area of 1 (reference), 2.17 (0.45–10.46), and 5.92 (1.22–28.65), respectively (P_{trend} = 0.02). Markers of insulin resistance, particularly fasting glucose, were also positively associated with colorectal cancer risk. In contrast, no associations were observed for colorectal adenomas.

CONCLUSIONS — These results suggest that visceral adipose tissue accumulation and insulin resistance may promote the development of early-stage cancer but not adenoma in the colorectum.

Diabetes Care 33:184–189, 2010

Although the role of obesity as a strong predictor of various chronic diseases, including type 2 diabetes and cardiovascular disease, has been established, accumulating evidence also indicates the importance of obesity and its related metabolic disorders in the development of cancer (1). In Japan, the incidence of colorectal cancer has sharply increased over the last several decades and is now among the highest in the world (2). This time trend, as well as findings from migrant studies (3), suggests the involvement of environmental factors in colorectal carcinogenesis. Epidemiological studies (4,5) have shown that colorectal cancer risk is more strongly associated with waist circumference than with BMI, indicating the etiological importance of abdominal or visceral fat disposition, rather than overall adiposity. However, given that waist circumference is only a surrogate of visceral fat mass, more direct evidence is required before the link between visceral adiposity and cancer risk can be considered conclusive.

Several studies have assessed the association between visceral fat area, as measured using computed tomography (CT) scanning, and colorectal neoplasia (6–10), but results have been mixed. For example, a Japanese study (7) demonstrated an increased prevalence of colorectal adenomas among individuals with higher visceral fat area, whereas a larger, more recent study (8) did not. Given that adenomatous polyps are common but only a minority progress to cancer (11), the association with cancer should also be explored, but evidence to date is sparse. In a Turkish study (10), patients with colorectal cancer tended to have a smaller rather than larger visceral fat area than that in control subjects. This unexpected finding may have been due to weight loss in the course of cancer development, however, a possibility that highlights the importance of assessing visceral fat before the diagnosis of cancer or development of symptoms.

An insulin hypothesis has been proposed to explain the observed association between obesity or abdominal obesity and colorectal neoplasia (12,13). Accumulation of visceral fat is a strong determinant of insulin resistance and hyperinsulinemia (14) and, as experimental data show (15), insulin promotes colorectal carcinogenesis. Compatible with the insulin hypothesis, epidemiological data appear consistent in showing a positive association between colorectal neoplasia and markers of hyperinsulinemia or insulin resistance (rev. in 16). These findings notwithstanding, however, a role for insulin resistance in promoting the development of adenoma, cancer, or both in the colorectum has yet to be confirmed. To further explore these issues, we examined the relation of visceral fat mass assessed by CT and measures of insulin resistance to adenoma and cancer in the colorectum among asymptomatic individuals who underwent screening.

From the [1]Hitachi Health Care Center, Hitachi, Ibaraki, Japan; the [2]Department of Epidemiology and International Health, Research Institute, International Medical Center of Japan, Tokyo, Japan; and the [3]Department of Radiology, University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka, Japan.
Corresponding author: Shuichiro Yamamoto, shuichiro.yamamoto.sr@hitachi.com.
Received 1 July 2009 and accepted 4 October 2009. Published ahead of print at http://care.diabetesjournals.org on 16 October 2009. DOI: 10.2337/dc09-1197.

RESEARCH DESIGN AND METHODS— Study subjects were participants in a comprehensive health examination conducted at the Hitachi Health Care Center, Ibaraki, Japan, during which colorectal cancer screening and, on request, abdominal CT scanning were performed. Abdominal CT scanning was introduced to encourage changes in lifestyle, such as diet and physical activity, by showing examinees a graphic image, together with estimated data, of their own abdominal fat accumulation. In practice, it was offered mainly to individuals who underwent chest CT scanning for the screening of lung cancer. Nearly one-third of all individuals who underwent screening chose to receive abdominal CT assessment. Compared with men who did not, those who underwent abdominal CT scanning were older (53 vs. 46 years), were more likely to be past smokers (35 vs. 22%), and tended to have a higher BMI (23.9 vs. 23.6 kg/m^2). In contrast, the two groups were similar in terms of alcohol drinking (> 1 *go* [23 g ethanol]/day: 32 vs. 29%). A *go* is a conventional unit of alcohol intake in Japan.

During the 3-year period from April 2004 to March 2007, 47,224 examinees underwent fecal occult blood testing, which is specified as the standard procedure for colorectal cancer screening in the Japanese guidelines. Owing to limitations in colonoscopy resources, individuals with a positive blood test were first invited to receive a barium enema in the health center, and only those with suspected polyp lesions were referred to a medical specialist for detailed examination by colonoscopy. Of 3,521 (8%) who had a positive test result, half (1,738) underwent barium enema at the center. Of these, 491 (28%) with a finding suggesting colorectal neoplasia were referred to local clinics or hospitals for confirmation. Of the 280 patients who were notified by the physicians consulted that they had colorectal neoplasia, the present case series consisted of the 86 with histologically confirmed adenoma and 22 with early-stage colorectal cancer (carcinoma in situ or cancer invading within the submucosa) who received abdominal CT scanning at the time of the health checkup. Among patients with adenomas of known size (n = 82), the number with adenomas of ≥10 mm in diameter was 15 (18%). Regarding the location of cancer, 5 cases were in the ascending colon, 2 were in the transverse colon, 13 were in the sigmoid colon, 1 was in the rectum, and 1 was not specified. For each case subject, three control subjects matched by year of examination, sex, and age (same age) were randomly selected from among examinees who had undergone abdominal CT measurement and had a negative fecal occult blood test. No case or control subject had a prior history of cancer, cardiac infarction, or stroke. Informed consent was obtained from each examinee regarding the use of his or her data for research purposes. The protocol of the present study was approved by the ethics committee of the Hitachi Health Care Center.

Abdominal CT measurement

Measurement of abdominal fat area with a CT scanner has been detailed elsewhere (17). In brief, single slice imaging was done at the level of the umbilicus in the supine position using a Redix Turbo CT scanner (Hitachi Medico, Tokyo, Japan). Imaging conditions, which have changed since 2004, were 120 kV, 50 mA, and a 5-mm slice thickness. Visceral fat area, subcutaneous fat area, and waist circumference were calculated using the PC software application fatPointer (Hitachi Medico).

Subject characteristics and blood measurements

Height and weight were measured using an automated scale (Tanita BF-220) with the patient wearing a light gown. BMI was calculated as the weight in kilograms divided by the square of height in meters. Fasting plasma glucose was measured by the glucose electrode technique using an ADAMS Glucose GA-1170 (Arkray). Fasting serum immunoreactive insulin (microunits per milliliter) was determined by an immunoenzymatic method using the AxSYM insulin assay (Abbott). Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), an index of insulin resistance, was calculated as fasting glucose multiplied by fasting insulin divided by 405.

Covariates

Health-related lifestyles were ascertained by questionnaire. Participants entered their responses to the questionnaire directly into a computer using a custom-designed data entry system. Regarding smoking, the questionnaire inquired about smoking status and for ever-smokers it inquired about the duration and intensity of smoking. For alcohol consumption, the frequency of drinking and the amount of alcohol consumed per session was assessed in terms of *go*. One *go* contains ~23 g ethanol.

Statistical analysis

Subject characteristics were compared between case subjects with adenomas and their matched control subjects and between case subjects with cancer and their matched control subjects. In control subjects, Pearson correlation coefficients were calculated to examine the linear associations between visceral fat area and other exposure variables. Conditional logistic regression was used to assess the association of various obesity indexes (abdominal total fat mass, visceral fat area, subcutaneous fat area, waist circumference, and BMI) and measures of insulin resistance (insulin, glucose, and HOMA-IR) with colorectal neoplasia. Odds ratios (ORs) and 95% CIs for the prevalence of colorectal adenoma or cancer were calculated for the second and third (highest) tertiles of exposure, with the lowest tertile used as reference. Cutoff values for the exposure tertile were determined based on the distribution among control subjects for colorectal adenomas and cancer, respectively. Analyses were performed with and without adjustment for smoking (lifetime nonsmoker, ever-smoker with 1–600 cigarette-years, or ever-smoker with >600 cigarette-years), and alcohol consumption (nondrinker, drinker consuming ≤1 *go*/day, or drinker consuming >1 *go*/day). In analyses for the relation of insulin resistance to visceral fat area and blood markers, additional adjustment was also done for BMI. All analyses were performed using SAS (version 10; SAS Institute, Cary, NC). Two-sided $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS— Table 1 shows patient characteristics for colorectal adenoma and cancer and their respective control subjects. Patients with colorectal adenomas were more likely to smoke and consume alcohol heavily than their matched control subjects. In contrast, they had levels of obesity and markers of insulin or insulin resistance similar to those of control subjects. Patients with colorectal cancer were more likely to be smokers and alcohol drinkers than their matched control subjects and on average had a greater BMI, waist circumference, and visceral and subcutaneous fat area than control subjects. Markers of insulin resistance were higher among patients with colorectal cancer than among their matched control subjects. In control subjects, visceral

Table 1—*Characteristics of study subjects*

	Colorectal adenoma		Colorectal cancer	
	Case subjects	Control subjects	Case subjects	Control subjects
n	86	258	22	66
Sex (% women)	3.5	3.5	4.6	4.6
Age (years)	54.0 ± 6.4	54.0 ± 6.4	53.8 ± 7.9	53.8 ± 7.7
Smoking (%)				
Lifetime nonsmoker	15.1	26.0	13.6	21.2
≤600 cigarette-years	38.4	36.1	45.5	39.4
>600 cigarette-years	46.5	38.0	40.9	39.4
Alcohol use (%)				
Nondrinker	24.4	26.7	22.7	40.9
Drinking ≤1 *go*/day	37.2	41.9	36.4	27.3
Drinking >1 *go*/day	38.4	31.4	40.9	31.8
BMI (kg/m^2)	23.7 ± 3.0	23.8 ± 2.9	25.5 ± 3.8	23.7 ± 2.9
Waist circumference (cm)	85.2 ± 8.5	85.9 ± 8.7	89.5 ± 14.6	84.4 ± 8.0
Total fat area (cm^2)	247 ± 101	253 ± 95	290 ± 120	240 ± 93
Visceral fat area (cm^2)	122 ± 56	124 ± 52	140 ± 42	115 ± 54
Subcutaneous fat area (cm^2)	125 ± 57	129 ± 55	150 ± 87	125 ± 52
Fasting glucose (mg/dl)	106 ± 20	108 ± 19	118 ± 39	109 ± 20
Fasting insulin (μU/dl)	6.7 ± 4.3	6.9 ± 4.1	9.2 ± 7.5	7.3 ± 4.4
HOMA-IR	1.79 ± 1.26	1.88 ± 1.27	2.71 ± 2.49	2.02 ± 1.36

Data are means ± SD unless stated otherwise.

fat mass was highly correlated with other measures of obesity (Pearson correlation coefficients: waist circumference 0.82, BMI 0.68, and subcutaneous fat mass 0.58), moderately with insulin (0.44), and weakly with fasting glucose (0.18).

As shown in Table 2, the odds of having colorectal cancer were increased in subjects with a higher visceral fat mass, with multivariable-adjusted ORs (95% CI) for the lowest through highest tertiles of 1 (reference), 2.17 (0.45–10.46), and 5.92 (1.22–28.65), respectively (P_{trend} = 0.02). Additional adjustment for BMI did not attenuate the association. In contrast, subcutaneous fat mass was materially unrelated to colorectal cancer prevalence, with a multivariable-adjusted OR for the highest versus lowest tertile of 1.08 (0.29–4.00). Higher levels of BMI or waist circumference were also associated with increased prevalence of colorectal cancer, with multivariable-adjusted ORs (95% CI; P_{trend}) for the highest versus lowest tertile of visceral fat area of 4.38 (0.82–23.25; 0.09) and 2.03 (0.57–7.25; >0.2) for BMI and waist circumference, respectively. With regard to colorectal adenoma, no association was seen with any measure of obesity, including visceral fat mass.

As shown in Table 3, the odds of colorectal cancer tended to increase with increasing fasting plasma glucose concentration and, to a lesser extent, with increasing fasting plasma insulin concentration and HOMA-IR. Multivariable ORs (95% CI; P_{trend}) for the highest versus lowest tertiles of glucose, insulin, and HOMA-IR were 4.40 (0.99–19.59; 0.04), 1.84 (0.47–7.15; >0.2), and 3.10 (0.71–13.54; 0.15), respectively. Additional adjustment for BMI attenuated the association with insulin and HOMA-IR but did not greatly change that with glucose. In contrast, no measurable association was seen between colorectal adenoma and any of the three blood measurements.

CONCLUSIONS — Among participants in a health screening program who underwent abdominal CT measurement, we found increased odds of early colorectal cancer in subjects with greater visceral fat mass, but not in those with greater subcutaneous fat mass. Markers of insulin resistance were also associated with a higher prevalence of colorectal cancer. In contrast, these associations were not observed for colorectal adenoma. To our knowledge, this study is the first to provide direct evidence of an association between visceral adiposity and colorectal cancer risk.

The present association between greater visceral fat area and increased prevalence of colorectal cancer is consistent with earlier epidemiological data showing a link between colorectal cancer and waist circumference or waist-to-hip ratio (4,5). In contrast, we observed no association with subcutaneous fat mass. This finding indicates that visceral but not subcutaneous adipose tissue disposition is involved in the promotion of colorectal carcinogenesis. Among studies that have measured visceral fat area using CT scanning in association with colorectal neoplasia (6–10), only one study (10) examined the association with colorectal cancer. Contrary to expectations, this study showed a higher prevalence of colorectal cancer in subjects with low rather than high visceral fat area. The authors speculated that this finding might have been due to weight loss induced by cancer progression. In our study, cancer in subjects included in the analysis was all screening-detected and early stage, and thus the results were unlikely to have been influenced by cancer-induced weight loss.

In contrast to the positive finding for colorectal cancer, we observed no association between any measure of obesity, including visceral fat area, and the prevalence of colorectal adenoma. Findings among studies that have measured abdominal fat area using CT are mixed: a significant positive association with visceral adiposity in a Japanese study (7) was subsequently both supported (9) and challenged (8,10). Further, in an ancillary study to the Polyp Prevention Trial (6), visceral fat area measured on CT was not associated with adenoma recurrence. The reason for this discrepancy among adenoma studies is not clear. Given that smoking is a strong determinant of both the prevalence of colorectal adenoma (18) and body weight (19), the null finding in our study might be attributable, at least in part, to the high proportion of subjects with a history of smoking (73%). The relation of obesity measures to colorectal adenoma might only be detected in populations with no or low-level exposure to smoking, as suggested by a positive finding among nonsmokers (7). Alternatively, if the major role of obesity in colorectal carcinogenesis is to enlarge existing adenomas, the present null finding may be ascribable to the small number of case subjects with large adenomas (≥10 mm: n = 15).

The insulin hypothesis has been proposed to explain the association between obesity or visceral adiposity and colorectal cancer (12,13). Prospective studies have shown an increased risk of colorectal cancer among individuals with higher

Table 2—*Associations of measures of obesity with the prevalence of adenoma and cancer in the colorectum*

	Colorectal adenoma				Colorectal cancer			
	1 (low)	2	3 (high)	P_{trend}	1 (low)	2	3 (high)	P_{trend}
n		86				22		
Total fat area (cm^2)*	<214	214–288	>288		<197	197–287	>287	
No. of case subjects/control subjects	33/85	22/86	31/87		4/21	8/22	10/23	
Crude OR (95% CI)†	1	0.63 (0.32–1.23)	0.87 (0.43–1.74)	>0.2	1	2.04 (0.52–7.96)	2.44 (0.63–9.44)	>0.2
Multivariable OR (95% CI)‡	1	0.64 (0.32–1.27)	0.87 (0.43–1.76)	>0.2	1	2.26 (0.52–9.82)	2.76 (0.64–11.87)	0.19
Visceral fat area (cm^2)*	<103	103–142	>142		<92	92–129	>129	
No. of case subjects/control subjects	29/85	27/86	30/87		3/21	6/22	13/23	
Crude OR (95% CI)†	1	0.90 (0.44–1.85)	1.02 (0.46–2.24)	>0.2	1	1.88 (0.42–8.35)	4.87 (1.11–21.42)	0.03
Multivariable OR (95% CI)‡	1	0.86 (0.41–1.78)	0.99 (0.45–2.20)	>0.2	1	2.17 (0.45–10.46)	5.92 (1.22–28.65)	0.02
Multivariable OR (95% CI)§	1	0.89 (0.41–1.97)	1.08 (0.42–2.81)	>0.2	1	2.09 (0.41–10.70)	8.42 (0.80–88.56)	0.08
Subcutaneous fat area (cm^2)*	<106	106–139	>139		<101	101–145	>145	
No. of case subjects/control subjects	30/85	31/86	25/87		7/21	7/22	8/23	
Crude OR (95% CI)†	1	1.0 (0.55–1.83)	0.78 (0.40–1.52)	>0.2	1	0.96 (0.26–3.46)	1.04 (0.30–3.66)	>0.2
Multivariable OR (95% CI)‡	1	1.01 (0.55–1.87)	0.82 (0.41–1.61)	>0.2	1	1.17 (0.30–4.51)	1.08 (0.29–4.00)	>0.2
Waist circumference (cm)*	<82	82–89	>89		<80	80–88	>88	
No. of case subjects/control subjects	24/83	32/87	30/88		6/21	4/22	12/23	
Crude OR (95% CI)†	1	1.28 (0.69–2.38)	1.22 (0.61–2.42)	>0.2	1	0.70 (0.18–2.78)	2.01 (0.58–6.95)	>0.2
Multivariable OR (95% CI)‡	1	1.37 (0.73–2.55)	1.18 (0.59–2.35)	>0.2	1	0.75 (0.18–3.13)	2.03 (0.57–7.25)	>0.2
BMI (kg/m^2)	<22.5	22.5–24.8	>24.8		<22.2	22.2–24.8	>24.8	
No. of case subjects/control subjects	29/84	29/85	28/89		3/20	8/23	11/23	
Crude OR (95% CI)†	1	0.98 (0.53–1.83)	0.89 (0.46–1.73)	>0.2	1	2.32 (0.56–9.68)	3.65 (0.81–16.44)	>0.2
Multivariable OR (95% CI)‡	1	0.99 (0.52–1.86)	0.90 (0.46–1.77)	>0.2	1	3.00 (0.61–14.86)	4.38 (0.82–23.25)	0.09

*Measured by abdominal CT at the umbilical level in supine position. †Crude. ‡Adjusted for smoking and alcohol drinking. §Additionally adjusted for BMI.

levels of postprandial insulin (4), C-peptide (20,21), a measure of average insulin secretion, and fasting glucose (4) at baseline, although the association with fasting insulin was less clear (4). In accordance with these data, we observed an increase, albeit without statistical significance, in the odds of colorectal cancer in subjects with higher levels of markers of insulin resistance, particularly fasting glucose. With regard to colorectal adenoma, although some studies have demonstrated an elevated risk among individuals with higher levels of fasting insulin (22) or fasting glucose (23), our data do not support a role of insulin resistance in the development of colorectal adenoma. Recently, Tabuchi et al. (24) reported similar findings in health checkup participants who underwent total colonoscopy: hyperglycemia was associated with an increased risk of colorectal cancer, but not with colorectal adenoma. Similarly, Chung et al. (25) demonstrated that glucose concentrations were more strongly associated with colorectal cancer than with adenoma. Further studies are required to determine whether insulin resistance and resulting conditions, including hyperinsulinemia and hyperglycemia, are more strongly involved in the development of cancer than in that of adenoma.

The present study has several methodological advantages over previous studies that directly measured visceral adiposity accumulation using CT. Control subjects were randomly selected from a population of screening participants, among whom the cases arose, and abdominal CT measurement was done before the diagnosis of colorectal neoplasia, precluding the possibility of bias in the selection of control subjects and assessment of exposure, both of which are major concerns in case-control studies.

Several limitations of the study also warrant mention. First, the number of case subjects with colorectal cancer was small (n = 22). Nevertheless, we were able to detect a statistically significant association with visceral fat area. Second, although the control subjects were selected from among examinees with a negative screening result, they were not confirmed to be polyp free and thus may have included patients with colorectal adenomas, leading to attenuation of the association. Given the low probability that the control series included subjects with undetected cancer, however, we believe that the present estimates for cancer were not subject to serious bias. Third, physical activity, a convincing protective factor for colorectal cancer (1), was not controlled for in the analysis; in any case, such control would not be methodologically valid if physical activity exerted an anticarcinogenic effect by decreasing visceral fat. An additional limitation was the lack of consideration of dietary factors. Finally, because the majority of study subjects were male employees working for a large-scale company in Japan, the results may not be generalizable to populations with different backgrounds.

In summary, the present study of screening participants who underwent abdominal CT scanning provides direct evidence for the hypothesis that visceral fat accumulation and insulin resistance promote carcinogenesis of the colorec-

Table 3—*Associations of glucose, insulin, and HOMA-IR with the prevalence of adenoma and cancer in the colorectum*

	Colorectal adenoma				Colorectal cancer			
	1 (low)	2	3 (high)	P_{trend}	1 (low)	2	3 (high)	P_{trend}
n			86				22	
Fasting glucose (mg/dl)	<100	100–108	>108		<99	99–108	>108	
No. of case subjects/control subjects	32/74	24/93	30/91		4/21	6/22	12/23	
Crude OR (95% CI)*	1	0.57 (0.30–1.08)	0.73 (0.39–1.36)	>0.2	1	1.69 (0.36–7.96)	3.12 (0.76–12.74)	0.09
Multivariable OR (95% CI)†	1	0.62 (0.32–1.19)	0.76 (0.40–1.42)	>0.2	1	1.76 (0.35–8.69)	4.40 (0.99–19.59)	0.04
Multivariable OR (95% CI)‡	1	0.62 (0.32–1.20)	0.76 (0.41–1.44)	>0.2	1	2.17 (0.41–11.50)	4.07 (0.86–19.37)	0.07
Fasting insulin (μU/dl)	<4.7	4.7–7.4	>7.4		<5	5–7.8	>7.8	
No. of case subjects/control subjects	29/85	29/83	28/90		5/21	8/22	8/23	
Crude OR (95% CI)*	1	1.02 (0.57–1.85)	0.91 (0.50–1.66)	>0.2	1	1.55 (0.45–5.32)	1.38 (0.40–4.76)	>0.2
Multivariable OR (95% CI)†	1	1.14 (0.61–2.12)	1.08 (0.58–2.03)	>0.2	1	1.65 (0.38–7.28)	1.84 (0.47–7.15)	>0.2
Multivariable OR (95% CI)‡	1	1.15 (0.62–2.15)	1.15 (0.57–2.31)	>0.2	1	1.88 (0.39–9.03)	1.29 (0.28–5.84)	>0.2
HOMA-IR	<1.2	1.2–2.05	>2.05		1.33	1.33–2.04	>2.04	
No. of case subjects/control subjects	31/85	30/86	25/87		4/21	8/22	9/23	
Crude OR (95% CI)*	1	0.95 (0.53–1.72)	0.79 (0.43–1.45)	>0.2	1	1.85 (0.52–6.62)	1.89 (0.51–6.94)	>0.2
Multivariable OR (95% CI)†	1	1.08 (0.58–2.00)	0.89 (0.47–1.68)	>0.2	1	2.60 (0.62–10.97)	3.10 (0.71–13.54)	0.15
Multivariable OR (95% CI)‡	1	1.08 (0.58–2.03)	0.91 (0.45–1.83)	>0.2	1	2.63 (0.60–11.41)	2.20 (0.45–10.81)	>0.2

*Crude. †Adjusted for smoking and alcohol drinking. ‡Additionally adjusted for BMI.

tum. Because adipose tissue secretes various hormones that may play a role in the development and progression of cancer not only through their effect on insulin resistance but also by directly controlling cell proliferation, the biological mechanisms linking visceral fat disposition to cancer risk should be further explored.

Acknowledgments— This work was supported by a grant (Third Term Comprehensive 10-Year Strategy for Cancer Control) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

We thank Dr. Keita Sasajima (Saitama Red Cross Hospital) for his helpful comments and Kae Saito and Yuho Mizoue (International Medical Center of Japan) for their assistance in the preparation of the manuscript.

References

1. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington, DC, American Institute for Cancer Research, 2007
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74–108
3. Shimizu H, Mack TM, Ross RK, Henderson BE. Cancer of the gastrointestinal tract among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. J Natl Cancer Inst 1987;78:223–228
4. Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, Burke GL, Cushman M, Tracy RP, Dobs A, Savage PJ. Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 1999;91:1147–1154
5. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Guernec G, Bergmann MM, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Van Guelpen B, Palmqvist R, Berglund G, Gonzalez CA, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Ferrari P, Kaaks R, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). J Natl Cancer Inst 2006;98:920–931
6. Sass DA, Schoen RE, Weissfeld JL, Weissfeld L, Thaete FL, Kuller LH, McAdams M, Lanza E, Schatzkin A. Relationship of visceral adipose tissue to recurrence of adenomatous polyps. Am J Gastroenterol 2004;99:687–693
7. Otake S, Takeda H, Suzuki Y, Fukui T, Watanabe S, Ishihama K, Saito T, Togashi H, Nakamura T, Matsuzawa Y, Kawata S. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. Clin Cancer Res 2005;11:3642–3646
8. Schoen RE, Weissfeld JL, Kuller LH, Thaete FL, Evans RW, Hayes RB, Rosen CJ. Insulin-like growth factor-I and insulin are associated with the presence and advancement of adenomatous polyps. Gastroenterology 2005;129:464–475
9. Oh TH, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Choi KS, Chung JW, Kim B, Lee D, Byun JH, Jang SJ, Kim JH. Visceral obesity as a risk factor for colorectal neoplasm. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:411–417
10. Erarslan E, Turkay C, Koktener A, Koca C, Uz B, Bavbek N. Association of visceral fat accumulation and adiponectin levels with colorectal neoplasia. Dig Dis Sci 2009;54:862–868
11. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. Gastroenterology 1987;93:1009–1013
12. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. Cancer Causes Control 1995;6:164–179
13. McKeown-Eyssen G. Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994;3:687–695
14. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab 1982;54:254–260
15. Koohestani N, Tran TT, Lee W, Wolever TM, Bruce WR. Insulin resistance and promotion of aberrant crypt foci in the colons of rats on a high-fat diet. Nutr Cancer 1997;29:69–76
16. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a re-

view. Am J Clin Nutr 2007;86(Suppl.): 836–842
17. Nakagawa T, Yamamoto S, Irokawa M. Development of the automated diagnosis CT screening system for visceral obesity. Asian Pac J Dis Manage 2008;2: 31–38
18. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. Gastroenterology 2008;134:388–395
19. Mizoue T, Ueda R, Tokui N, Hino Y, Yoshimura T. Body mass decrease after initial gain following smoking cessation. Int J Epidemiol 1998;27:984–988
20. Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Lukanova A, Biessy C, Dechaud H, Rinaldi S, Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, Riboli E. Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. J Natl Cancer Inst 2000;92:1592–1600
21. Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Leavitt A, Tao Y, Gaziano JM, Stampfer MJ. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. J Natl Cancer Inst 2004;96:546–553
22. Keku TO, Lund PK, Galanko J, Simmons JG, Woosley JT, Sandler RS. Insulin resistance, apoptosis, and colorectal adenoma risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:2076–2081
23. Yamada K, Araki S, Tamura M, Sakai I, Takahashi Y, Kashihara H, Kono S. Relation of serum total cholesterol, serum triglycerides and fasting plasma glucose to colorectal carcinoma in situ. Int J Epidemiol 1998;27:794–798
24. Tabuchi M, Kitayama J, Nagawa H. Hyperglycemia and hypertriglyceridemia may associate with the adenoma-carcinoma transition in colorectal epithelial cells. J Gastroenterol Hepatol 2008;23: 985–987
25. Chung YW, Han DS, Park YK, Son BK, Paik CH, Lee HL, Jeon YC, Sohn JH. Association of obesity, serum glucose and lipids with the risk of advanced colorectal adenoma and cancer: a case-control study in Korea. Dig Liver Dis 2006;38:668–672

肺癌学会のCT検診認定制度へのかかわりについて

西井　研治[1]

[*1]岡山県健康づくり財団附属病院
（〒700-0952　岡山市平田408-1）
e-mail:nkenji@okakenko.jp

CT検診　Vol.16　No.2　2009

総説

ワークショップ１　肺がんCT検診認定制度の動向

肺癌学会のCT検診認定制度へのかかわりについて

西井　研治[1]

要旨

日本肺癌学会の会員は、内科、外科、放射線科、病理などかなりヘテロな集団から構成されている。つまり基礎研究者から検診・診断、治療、緩和ケアまでその専門領域は多岐にわたり、それぞれの分野で別に所属する学会等の認定医・専門医を取得している場合が多い。そのため、現段階ではCT検診認定医の取得条件となる学会独自に肺癌専門医制度を創設する必要性はないとの考えが大半である。CT検診認定制度に対する学会員の関心が低いのも事実である。また、ヘテロな集団であるために学会方針を学会内部で議論し、それをまとめるには少々時間がかかることが多かった。しかし法人化して2年目で理事長が交替し、執行部が一新したところであるので、今後は新しい制度に対する議論が進むと思われる。学会の中の集団検診委員会は、もともと現行の胸部レントゲンと喀痰細胞診による肺癌検診の普及と精度管理を目的に設置され、大きな役割を果たしてきたが、これからはじまる肺癌CT検診認定制度でも検診精度管理中央委員会に積極的に参加をしていくのみならず、中心的役割を果たしていくべきものと認識をし、この考え方が肺癌学会のコンセンサスとなるように今後議論を進めていきたいと考えている。

キーワード：　専門医制度、肺癌学会、CT検診、認定制度

J Thorac CT Screen 2009;16:114-116

【はじめに】

多くの学会が専門医制度を取り入れ、所属している会員の専門性を重要視しているが、肺癌学会は専門医制度を取り入れていない。表１に示すように、学会員は7,000名あまりと多数の会員を有しているが、肺癌学会の構成員の専門領域は呼吸器内科、呼吸器外科、放射線科、腫瘍病理、公衆衛生疫学、数理統計等と非常に広範囲にわたっている。このようなヘテロな集団で、それぞれの専門領域ですでに専門医を取得していることを考慮して、あえて肺癌専門医を作っていない。今回、CT門医資格が必要と規定されることになったが、肺癌学会としては、専門医資格よりも実践での肺癌診断の能力や経験を重視して、資格要件とするよう要望する。

*1岡山県健康づくり財団附属病院
（〒700-0952　岡山市平田408-1）
e-mail:nkenji@okakenko.jp

表1肺癌学会の構成

現会員総数	7,058名
正会員	6,741名
海外会員	1
準会員	22名
名誉会員	14名
特別会員	114名
賛助会員	9名
購読会員	108名

【肺癌学会の肺癌検診への取り組み】

肺癌学会は1986年、学問的に肺癌集検を評価する目的で集団検診委員会を設置した。1987年、肺癌集検の手引きを作成し、肺癌取扱規約に収録し、医師をはじめとする肺癌検診従事者に広く配布した。その目的は、肺癌集検標準方式の確立と検診効果の確認も含めた精度管理指標の策定であった。当時、一部のマスメディアで肺癌検診に対する不当な評価やプロパガンダが行われたが、それに対しての学問的反論行う[1]と同時に、旧来の検診からevidence based screeningへの脱皮を模索したが[2]、その過程での議論がCT検診の普及や精度管理に役立つと考えられる。

【肺癌集検セミナー】

1985年から毎年、肺癌学会開催に合わせて、肺癌集検セミナーを開催している。セミナーの対象者は医師をはじめとする肺癌検診に関係するすべての職種の人としている。開催の目的は①現行の肺癌検診の質の向上[3]、②予防医学分野としての検診の方法・体制・機能の向上、③肺癌検診の専門家の養成、④一般市民や対がん協会などの関連団体との連携である。セミナーによって、行政担当者や受診者である一般市民の意識が変わったことは、大きな成果のひとつである。

【肺癌学会総会（セミナー）でのCT検診】

日本CT検診学会と協力して、肺癌集検セミナーで毎回CT検診に関する話題を取り上げている。また、多方面で議論されているCT検診の精度管理や肺癌死亡率減少への効果検証の試み（厚生科学研究・鈴木班、中山班[4]）について、繰り返し取り上げて議論を深めている。現行の肺癌検診には携わっているがCT検診は熟知していない参加者にも、CT検診の意義を理解してもらうことに役立っている。

【肺癌学会のCT検診認定機構へのかかわり方について】

認定機構に対する学会の公式な意思表明は理事会の決定を待たなければならないが、学会常任委員会である肺癌集検委員会での議論を踏まえて、現段階での肺癌学会のスタンスを概略したい。

① 認定機構はNPO法人精中委（マンモグラフィ検診精度管理中央委員会）のように肺癌学会をはじめとする関連学会が協力して運営していくべきであると考える。
② 精度管理や教育などの面で、疾患標榜学会である肺癌学会は中心的な役割を担って行くことができる。
③ 実際の検診精度の評価や行政との協力など、現行検診で培ってきたノウハウが役に立つと思われる。
④ 肺癌学会をはじめ関連学会がCT検診認定機構の設立や運営に協力できるような制度設計を目指していくことが望まれる。

CT検診認定機構はようやく法人としての一歩を踏み出したところであり、関係する多くの機関やエキスパートの助言や協力を得ながら、CTを活用した肺癌死亡の減少という大きなテーマに向って、前進を続けることを期待したい。

【文献】

1. US Preventive Services Task Force. Methodology for reviewing evidence: Guide to clinical preventive services. 2nd ed., Williams and Wilkins Inc., Baltimore, 1996, pp43-46
2. 佐川元保、中山富雄、塚田裕子、西井研治、他：肺がん検診の有効性評価・厚生省藤村班での4つの症例対照研究. 肺癌 2001；41：637-642.
3. 厚生省老人保健福祉部老人保健課監修：肺がん検診マニュアル、日本医事新報社、東京、1992、59-62.
4. 平成19年度　厚生労働科学研究費補助金第3次対がん10カ年総合戦略研究事業「革新的な診断技術を用いたこれからの肺がん検診手法の確立に関する研究」総括・分担研究報告書　p2-20

The Japan Lung Cancer Society's commitment to the Japan Accreditation Council for Lung cancer CT Screening

Kenji Nishii
Department of pulmonary medicine, Okayama Health Foundation Hospital

Abstract

The Japan Lung Cancer Society (JLCS) consists of the heterogeneous members with various specialities such as physicians, surgeons, radiologists and pathologists. Since majority of members in the JLCS have professional qualifications in their specialized fields, they do not feel that the qualification of lung cancer specialist is necessary. They also lack interest in the specialist of lung cancer CT screening. Therefore, I consider that the JLCS has to investigate the usefulness of this new screening system under leadership of a new chairman of the JLCS.

The committee for lung cancer screening in the JLCS has performed the important role in the prevalence and quality control of lung cancer screening by chest X-ray and sputum cytology. Now, this committee has to participate in the Japan Accreditation Council for Lung Cancer CT Screening and take the leading part.

Key words: Professional qualifications, The Japan Lung Cancer Society, CT screening for Lung Cancer, Accreditation
J Thorac CT Screen 2009;16:114-116

岡山県南部健康づくりセンター健康度測定受診者における喫煙習慣の変化

宮武　伸行
岡山県南部健康づくりセンター

宮田　美里
岡山県南部健康づくりセンター

後藤　礼子
岡山県南部健康づくりセンター

西井　研治
岡山県健康づくり財団附属病院

沼田　健之
岡山県南部健康づくりセンター

保健の科学　第51巻　第7号（2009.7）別刷

調査・研究

岡山県南部健康づくりセンター健康度測定受診者における喫煙習慣の変化

宮武　伸行[1)]，宮田　美里[1)]
後藤　礼子[1)]，西井　研治[2)]，沼田　健之[1)]

はじめに

喫煙は，肺がんをはじめとしたさまざまながんの原因となることは明らかである．また，メタボリックシンドロームの人では喫煙習慣のある割合がメタボリックシンドロームでない人の割合に比較すると有意に高く，喫煙習慣はメタボリックシンドロームの重要な修飾因子のひとつである[1)]．よって，禁煙を実行することは，がん，動脈硬化予防，改善において極めて重要である．一般の臨床現場ではニコチンパッチを用いた禁煙アドバイスが行なわれているが，必ずしもうまくいかない場合も多い．

以前，筆者らは適切な禁煙プログラム作成の資料とするために，喫煙者と非喫煙者の生活習慣を横断調査で比較したところ，たばこを吸う人は，酒（アルコール）を飲み，食事の時間が不規則で，欠食があり，運動習慣がないという特徴が認められ[2)]，喫煙とストレスとの間の関係は認められないものの，喫煙とストレス解消法の有無との間には有意な関係を認めた[3)]．よって，禁煙を上手に勧めるためには，禁煙だけでなく，運動，食事，休養などの生活習慣全般にわたるアドバイスを有効に行なっていくことが必要と思われた．

岡山県南部健康づくりセンター（以下，当センター）は1997年の事業開始以来，食事，運動，休養を3つの柱に健康づくりのアドバイスを行なっている[4)]．今回，筆者らは当センターで，尿，血液検査，生活習慣状況調査，体力テストなどのメディカルチェック，ヘルスチェック（健康度測定）を行ない，禁煙も含めた生活習慣改善のアドバイスを行なった人を対象に喫煙習慣の変化を調査し，生活習慣全般にわたるアドバイスの禁煙に対する有効性を検討した．

筆者：1）岡山県南部健康づくりセンター
2）岡山県健康づくり財団附属病院

1. 対象と方法

1997年6月～2007年3月までの間に当センターでメディカルチェック，ヘルスチェックを受けた男性4,651人（43.6±14.3歳），女性9,927人（42.9±14.3歳），計14,578人のうち，1年間隔で2度健康度測定を受け，データ欠損のなかった男性1,565人（44.9±13.8歳），女性3,175人（44.6±13.2歳），合計4,740人を対象とした（表1）．

メディカルチェック，ヘルスチェックは，当センター会員として安全に効果的に健康づくりに取り組んでもらうために1年に1回受診することが必須となっている．

調査，解析項目は，身長，体重，腹囲，ヒップ囲の身体計測，喫煙習慣の有無，ストレスの有無，ストレス解消法の有無であった．腹囲は立位呼気時に臍部で計測し，BMIを体重（kg）／身長

表1　対象と身体計測値の1年間の変化

	前	後	p
男性			
症例数	1,565		
年齢	44.9 ± 13.8		
身長(cm)	168.7 ± 6.1		
体重(kg)	70.7 ± 11.3	70.1 ± 11.1	<0.0001
腹囲(cm)	84.9 ± 10.1	84.3 ± 9.8	<0.0001
ヒップ囲(cm)	94.4 ± 6.0	94.1 ± 6.1	0.0003
BMI(kg/m²)	24.8 ± 3.6	24.6 ± 3.5	<0.0001
女性			
症例数	3,175		
年齢	44.6 ± 13.2		
身長(cm)	156.1 ± 5.7		
体重(kg)	55.8 ± 9.1	55.4 ± 9.0	<0.0001
腹囲(cm)	73.0 ± 9.8	73.1 ± 9.9	ns
ヒップ囲(cm)	91.2 ± 6.0	91.0 ± 6.0	0.0002
BMI(kg/m²)	22.9 ± 3.7	22.8 ± 3.6	<0.0001

表2　性，年代別喫煙習慣

年代	たばこを吸う	%	たばこを吸わない	%
男性				
20～29	92	36.0	164	64.1
30～39	132	38.2	214	61.9
40～49	123	33.9	240	66.1
50～59	102	32.5	212	67.5
60～69	46	19.6	189	80.4
70～79	5	9.8	46	90.2
合計	500	31.9	1,065	68.1
女性				
20～29	90	15.9	476	84.1
30～39	68	10.9	558	89.1
40～49	62	8.4	677	91.6
50～59	32	4.2	736	95.8
60～69	11	2.6	409	97.4
70～79	3	5.4	53	94.6
合計	266	8.4	2,909	91.6

表3　性，年代別ストレスの有無

年代	ストレスあり	%	ストレスなし	%
男性				
20～29	142	55.5	114	44.5
30～39	234	67.6	112	32.4
40～49	238	65.6	125	34.4
50～59	176	56.1	138	43.9
60～69	78	33.2	157	66.8
70～79	15	29.4	36	70.6
合計	883	56.4	682	43.6
女性				
20～29	395	69.8	171	30.2
30～39	452	72.2	174	27.8
40～49	511	69.1	228	30.9
50～59	472	61.5	296	38.5
60～69	210	50.0	210	50.0
70～79	23	41.1	33	58.9
合計	2,063	65.0	1,112	35.0

$(m)^2$により算出した．喫煙習慣の有無は，「たばこを吸う」「たばこを吸わない」の2件法，ストレスの有無は，「ストレスあり」「ストレスなし」の2件法，ストレス解消法の有無は，「解消法あり」「解消法なし」の2件法でそれぞれ調査した．

有意差検定は，対応のあるt検定，χ^2乗検定，ロジスティック回帰分析を用い，有意水準5%未満を有意とした．なお，本調査，内容は各個人に書面で同意を得るとともに，岡山県健康づくり財団倫理委員会の承認を得た．

2. 結　果

男性1,565人のうち，もともと喫煙習慣のあった人は500人（31.9%）で，30歳代の喫煙率がもっとも高かった（38.2%）．女性3,175人のうち，もともと喫煙習慣のあった人は266人（8.4%）で，20歳代の喫煙率がもっとも高かった（15.9%）（表2）．また，厚生労働省による平成18年国民健康・栄養調査[5]の喫煙率男性39.9%，女性10.0%に比較すると今回の調査の方が低かった．

ストレスありと回答したのは男性883人（56.4%），女性2,063人（65.0%）でいずれも30歳代でストレスありと回答した人がもっとも多かった（表3）．ストレス解消法ありと回答したのは男性755人（48.2%），女性1,811人（57.0%）で男性では40歳代，女性では60歳代でストレス解消法ありと回答した人の割合が高かった（表4）．

1年間での身体組成の変化を検討すると，男性では，体重，腹囲，ヒップ囲，BMIすべてで，有意な減少を認めた．女性では，体重，ヒップ囲，BMIで有意な減少を認めた（表1）．喫煙習慣の変化を検討すると男性喫煙者は500人から456人

表4　性，年代別ストレス解消法の有無

年代	解消法あり	%	解消法なし	%
男性				
20～29	122	47.7	134	52.3
30～39	163	47.2	183	52.9
40～49	199	54.8	164	45.2
50～59	148	47.1	166	52.9
60～69	96	40.9	139	59.1
70～79	27	52.9	24	47.1
合計	755	48.2	810	51.8
女性				
20～29	299	52.8	267	47.2
30～39	344	55.0	282	45.0
40～49	406	54.9	333	45.1
50～59	463	60.3	305	39.7
60～69	264	62.9	156	37.1
70～79	35	62.5	21	37.5
合計	1,811	57.0	1,364	43.0

表5　喫煙習慣の変化

前	後		p
男性	たばこを吸う	たばこを吸わない	
たばこを吸う	436	64	<0.0001
たばこを吸わない	20	1,045	
女性	たばこを吸う	たばこを吸わない	
たばこを吸う	211	55	<0.0001
たばこを吸わない	19	2,890	

へ有意に減少し，もともとの喫煙者500人のうち新たに禁煙できたのは64人（12.8%）であった．女性喫煙者も266人から230人に有意に減少し，もともとの喫煙者266人のうち新たに禁煙できたのは55人（20.7%）であった（表5）．さらにストレスありと回答した人は男女とも1年後には有意に減少し（表6），ストレス解消法ありと回答した人は男女とも有意に増加した（表7）．なお，喫煙者の変化は男女ともロジスティック回帰分析を用いて，1回目測定時の年齢，BMI，ストレスの有無，ストレス解消法の有無を説明変数として用い，個別，組み合わせて補正しても有意であり，ストレスの有無の変化も，男女とも1回目測定時の年齢，BMI，喫煙の有無，ストレス解消法の有無を説明変数として用い，個別，組み合わせて補正しても有意であり，ストレス解消法の有無の変化も，男女とも1回目測定時の年齢，BMI，喫煙の有無，ストレスの有無を説明変数として用い，個別，組み合わせて補正しても有意であった．

表6　ストレスの有無の変化

前	後		p
男性	ストレスあり	ストレスなし	
ストレスあり	705	178	<0.0001
ストレスなし	172	510	
女性	ストレスあり	ストレスなし	
ストレスあり	1,684	379	<0.0001
ストレスなり	341	771	

表7　ストレス解消法の有無の変化

前	後		p
男性	解消法あり	解消法なし	
解消法あり	568	187	<0.0001
解消法なし	299	511	
女性	解消法あり	解消法なし	
解消法あり	1,521	290	<0.0001
解消法なし	620	744	

喫煙習慣の変化とストレスの変化との関連を検討すると（表8），年齢，BMIを説明変数として用い，補正の有無にかかわらず有意な関連は認められなかったが，男性では禁煙できた人では，喫煙し続けていた人に比較して，ストレスが「あり」から「なし」へと変化した人の割合が高く，ストレス「なし」から「あり」へ変化した人の割合が低かった．女性でも禁煙できた人では，ストレス「あり」から「なし」へ変化した人の割合が高かった．喫煙習慣の変化とストレス解消法の有無の変化との関連を検討すると（表9），年齢，BMIを説明変数として用い，補正の有無にかかわらず有意な関連は認められなかったが，男性では禁煙できた人は，喫煙し続けていた人に比較して，ストレス解消法「なし」から「あり」へ変化した人の割合が高かった．女性でも禁煙できた人は，ストレス解消法「なし」から「あり」へ変化した人の割合が高く，ストレス解消法「あり」か

表8　喫煙習慣の変化とストレスの有無の変化との関連

	ストレスあり →あり	%	ストレスあり →なし	%	ストレスなし →あり	%	ストレスなし →なし	%	p
男性									
たばこを吸う→吸う	199	45.6	47	10.8	53	12.2	137	31.4	ns
たばこを吸う→吸わない	29	45.3	8	12.5	5	7.8	22	34.4	
女性									
たばこを吸う→吸う	119	56.4	20	9.5	19	9.0	53	25.1	ns
たばこを吸う→吸わない	33	60.0	6	10.9	8	14.5	8	14.5	

表9　喫煙習慣の変化とストレス解消法の有無の変化との関連

	解消法あり →あり	%	解消法あり →なし	%	解消法なし →あり	%	解消法なし →なし	%	p
男性									
たばこを吸う→吸う	160	36.7	54	12.4	76	17.4	146	33.5	ns
たばこを吸う→吸わない	17	26.6	10	15.6	15	23.4	22	34.4	
女性									
たばこを吸う→吸う	84	39.8	20	9.5	45	21.3	62	29.4	ns
たばこを吸う→吸わない	22	40.0	4	7.3	14	25.5	15	27.3	

ら「なし」へ変化した人の割合が低かった．

3. 考　察

今回筆者らは，当センターで生活習慣のアドバイスを行なった者に対し，1年後の喫煙習慣の変化を調査した結果，当センター利用者では男女とも喫煙者の頻度が有意に減少していた．

喫煙習慣とその他の生活習慣との関連の報告は今までもいくつかある[6-8]．しかしながら筆者らの報告[2,3]も含めて横断調査であった．Tangら[6]は，35～67歳の8,109人の調査から，喫煙者は運動不足でアルコール摂取量が多いことを報告している．Kawada[7]は，4,629人の調査から，喫煙者に比較して，非喫煙者では運動習慣のある人が多く，黒谷は，小売業に従事している22～65歳の従業員920人と配偶者392人に対して自記式問診表による調査を行ない，喫煙者では肥満を誘発させるような食事の異常行動が少なかったと報告している[8]．厚生労働省による平成18年国民健康・栄養調査[5]によると，喫煙率は男性39.9%，女性10.0%で，男女とも前回調査に比較するとほぼ横ばいであった．厚生労働省の国民健康・栄養調査での喫煙率の報告も毎年行なわれているものの，対象者は1万人弱であるが同じではなく，違った対象者での年ごとの変化の報告となっている．したがって，今回4,740人の喫煙習慣の変化を縦断的に調査したこと，禁煙も含めた運動，食事，休養の総合的な生活習慣改善のアドバイスの効果を検討できたこと，ストレスの有無，ストレス解消法の有無との関連を検討できたことは特筆すべきことと思われる．

しかしながら，今回の調査ではいくつかの問題点も残る．縦断調査を行なえた対象は，メディカルチェック，ヘルスチェックを自ら希望し，2年継続して受けた健康意識の高い人であり，継続して1年間隔で2回受けた人は極めて健康意識の高い人と思われ，地域住民を代表している集団とは必ずしも言い難い．このように対象者は一般市民ではなく，自らの意思によって当センターを利用している集団で，地域母集団との関連が明らかではない非常に強いバイアスを持ったサンプルと考えられる．実際，国民健康・栄養調査の結果に比較すると，もともと喫煙習慣のある人の割合は男

女とも低かった．また，今回の調査は原因であるストレッサーを評価しておらず，ストレッサーの結果生じてきたストレス度を評価するものになっている．しかもストレス度，解消法は「あり」「なし」の2件法のみでの評価であるため，ストレッサーによるストレス度の上昇，ストレス解消法の有無が喫煙習慣の変化につながるという仮説を十分評価できていなかった可能性がある．以前の筆者らの横断調査の結果では，喫煙習慣とストレス解消法の有無との間には有意な関連が認められたが，縦断調査では傾向は認められたものの，年齢，BMIによる補正の有無にかかわらず有意な関連までは認められなかった．前述のように調査対象の健康意識がもともと極めて高い集団であったこと，ストレスの有無，解消法の有無が，それぞれ「あり」「なし」の2件法のみでの評価で，個人のストレスの状況を的確に評価していない可能性もあったことなども影響していると思われ，今後，異なった集団，ストレス評価法，介入方法での確認が必要と考えられた．

本研究の一部は2008年度岡山県健康づくり財団「がんに関する研究・研修助成金」の助成によって行なわれた．

文　献

1) Miyatake N et al.: Relationship between metabolic syndrome and cigarette smoking in the Japanese population. Intern Med, 45(18): 1039–1043, 2006.
2) 宮武伸行ほか：男性喫煙者の生活習慣—岡山県南部健康づくりセンター利用者での検討—．保健の科学，50(3)：203–206, 2008.
3) 沼田健之ほか：岡山県南部健康づくりセンター利用者における喫煙習慣とストレスとの関連．保健の科学，50(6)：417–420, 2008.
4) 藤井昌史：岡山県南部健康づくりセンター．臨床スポーツ医学，16(11)：1355–1359, 1999.
5) 厚生労働省：平成18年国民健康・栄養調査結果の概要．2008. http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/04/h0430-2a.html (2009年5月21日現在)
6) Tang J et al.: Health profiles of current and former smokers and lifelong abstainers. OXCHECK Study Group. OXford and Collaborators HEalth ChecK. J R Coll Physicians Lond, 31(3): 304–309, 1997.
7) Kawada T: Comparison of daily life habits and health examination data between smokers and ex-smokers suggests that ex-smokers acquire several healthy-lifestyle practices. Arch Med Res, 35(4): 329–333, 2004.
8) 黒谷万美子：喫煙と食行動との関連性の検討．日本看護福祉学会誌，11(2)：143–151, 2006.

別冊日本臨牀　新領域別症候群シリーズ　No.10　(2009年3月28日発行) 別刷

呼吸器症候群(第2版)
III
—その他の呼吸器疾患を含めて—

VIII　腫瘍性疾患

E. その他腫瘍性病変

重　複　癌

佐藤雅美　　高橋里美　　前田寿美子

VIII 腫瘍性疾患

E. その他腫瘍性病変

重　複　癌

Multiple cancers including multicentric lung cancers

Key words：重複癌，多発癌，多中心性発癌，field cancerization

佐藤雅美
高橋里美
前田寿美子

1. 概念・定義

一般的に複数の臓器において転移ではなく，独立して癌腫が発生した場合に，重複癌と定義されることが多い．一方，同一臓器に，同じく転移ではなく，独立して複数の癌腫が発生した場合には，多発癌と呼び，これを区別する用語の用い方もある．しかしながら広義の重複癌に多発癌が含まれるときもあり，用語の定義および運用に若干の混乱がみられるのも事実である．

重複癌の診断基準として有名なのは，WarrenとGates[1]のものがある．‘それぞれの腫瘍が悪性像を示し，それぞれが連続していない’，更に，‘一方が他方の転移ではない’，などである．しかし，これのみでは臨床的に十分とはいえず，MartiniとMelamed[2]やCorteseら[3]の診断基準などが用いられている．これらでは，同一臓器の場合には更に共通のリンパ経路に転移がないことなども参考にされる．また，異時性の場合，癌の発生・診断時期に2年以上の間隔があることなども参考にされている[4]．

臨床の場で大きな問題となるのは，病変が転移であるのか，否かである．そのためには，常に，重複癌あるいは多発癌の可能性を念頭に鑑別診断を進めなくてはならない．一般に一方の癌腫が早期癌であったり，上皮内癌の成分などを有している場合には，他方が転移巣である可能性は小さいと考えられ，診断は容易なことが多い．しかしながら，一方が進行癌である場合には，他方は転移巣と考えられたり，あるいは，重複癌の可能性が考慮されても治療上のメリットに結びつかないと判断され診断に結びつく診療行為に至らないこともしばしばである．

2. 病　　因

肺癌の場合，その組織型は多彩であり，その病因も多彩であると推定されているが，喫煙を除き，疫学的に明らかなことは少ない．

喫煙が背景にある場合，しばしば複数の癌病変が観察されることが知られている．冒頭に述べたように，肺に多発する場合，多発癌と呼ばれることが多い．これは，気管・気管支が喫煙により高濃度の発癌物質に曝露されるため，複数個所に，独立した癌病変が発生するからである．このような病態は多中心性発生と呼ばれている．また，このような病態を表現するため，高濃度に喫煙に曝露された部位から発生することからfield cancerizationという表現も用いられている．

複数の癌病変のうち，いずれかが進行癌であった場合，進行癌が予後を規定し，また，より詳細な病変の把握を躊躇させうる可能性がある．そのため，重複癌が存在しても正確な罹患の把握にまでは至らないこともまれではない．その反面，早期癌の場合には，治療により，早期癌が治癒し，早期癌そのものが生命予後に大きなインパクトをもたないため，進行癌の場合と比較して，より，詳細な罹患状況を把握しうることが少なくない．肺癌の場合，胸部X線写真無所見の早期扁平上皮癌では，治療により高率に

Masami Sato, Satomi Takahashi, Sumiko Maeda: Division of Thoracic Surgery, Miyagi Cancer Center　宮城県立がんセンター　呼吸器外科

0047-1852/09/¥40/頁/JCLS

治癒しうること，病変に上皮内癌成分を有するため，転移ではなく原発性と診断しやすいことなどから，喫煙をベースとした多発癌，重複癌の頻度や好発臓器などを明らかにしやすい．当然のことながら，観察期間が長期になればなるほど，その頻度は上昇し，25％を越えるものもみられている[4]．斎藤らは，胸部X線無所見肺癌における多発癌の頻度が胸部X線無所見肺癌の術後5年で17％であったと報告している．更に2個の多発肺癌病変を有する場合，第3癌が半数近くの症例で観察されたとしている[5]．一方，従来は肺転移と考えられていた病変を多発癌の可能性もありうるという視点から再解析すると，重喫煙者における多発癌の発生率は胸部X線所見の有無にかかわらず，ほぼ一定であった[6]．このことは，喫煙における多中心発生の普遍性と多発癌として病変をとらえることの臨床的重要性を示している．

肺以外の重複癌については，胸部X線写真無所見の早期扁平上皮癌の14.5％にみられたと報告している．重複癌の臓器としては，胃癌，食道癌，気管癌，大腸癌，などが上位を占め，日本人の生活習慣に加え，喫煙の影響が強く出ていると考えられた[7]．

一方，喫煙が原因であることが明らかな扁平上皮癌系とは異なり，腺癌の場合，その病因論はまちまちである．病因が明らかとなっていない以上，扁平上皮癌患者などのように多発する要因を特定したうえで，患者を診察診療するわけにはいかないが，腺癌系においても病変が多発する症例が存在することが明らかとなっている．特に，CT検診による発見例や術後CTなどによる経過観察などで発見されることが多い．これらにはCT上，GGO(すりガラス状陰影)を示す肺胞上皮癌およびその前癌病変と考えられているAAHなどがある．肺癌に対する根治手術後に第2癌が発生し，手術の対象となる頻度は従来は1-2％といわれてきた[8]が，最近は増加傾向にある．また，詳細に切除肺を検索すると肺癌例の23.2％にAAHが存在し，それは有意に多発癌症例において多かったという報告もなされている．AAHは，最近の研究から腺癌の前癌病変と考えられており，腺癌においても多発病変が発生することを示唆する背景となっている[9]．

遺伝的背景としては，特定の遺伝子異常が関与する遺伝性の肺癌家系は報告されていない．しかしながら家族内に肺癌患者が存在した場合，家族内の発症のリスクが2-3倍に高まることは知られている[10]．遺伝的要因の関与を調べる目的で行われた双子の調査では，肺癌にかかわる要因の26％が遺伝的要因によるとされている[11]．しかしながら，そのような家族内で重複癌や肺多発癌の頻度が明らかに増加しているという報告は，著者が調べえた範囲ではなかったが，発癌のメカニズムを考慮した場合，十分にありえると思われるので注意が必要であろう．

なお，特殊な病態としてクロム肺癌などの場合，肺癌と耳鼻咽喉科領域癌の重複癌が多いことも知られている．6価クロムによる広範囲な曝露とその部位が関係していると考えられている．

3. 病　　態

どの臓器に重複癌が存在するかによって病態は異なる．本稿は，呼吸器疾患を扱っているので肺癌と肺以外の重複癌の場合と肺癌が多発する多発癌に分けて考える．

重複癌の場合，肺以外の癌腫の部位，および癌腫の進展状況により，病態が異なる．この場合，呼吸器に関しては，通常の単発性の肺癌と同様に考えてよい．一般的には，生物学的悪性度の観点からは，肺癌の治療が優先されることが多い．しかしながら，治療の優先順位を決定する際に，肺癌の治療を先行した場合，肺以外の癌の治療時に全身麻酔に伴うリスクが増大する可能性があるので，呼吸機能や心肺予備力の評価が必要になる．

肺癌と肺癌の多発癌の場合にも，それぞれの癌腫の部位と進展状況，病期および呼吸循環動態と術後の心肺機能の予測評価が重要になる．すなわち，それぞれの病変は完全切除が可能か，リンパ節郭清は必要か，両側開胸に耐えられるか，などを見極めなくてはならない．このため

には，左右肺の血流分布や拡散能を含む肺機能検査，運動負荷試験による心拍数やSpO_2の変化など心肺機能の予備力の評価，PSなどを総合して判断することが求められる．

4. 診断と鑑別診断

肺を含む複数の病変が存在した場合，まず，それぞれが癌であるか否か，癌の場合には，転移か否かが問題となる．組織型や組織亜型が異なる場合には，多発あるいは重複癌病変と診断することは容易である．2重癌の場合，一方が早期病変であるときには，他方が転移の可能性は少なく，この場合も，総合的には重複癌とされる場合が多い．扁平上皮癌では，一方に上皮内癌成分がみられる場合には，転移巣では上皮内癌様の進展はとらないと考えられており，多発病変として問題ない．

腺癌では，画像上病巣周辺にGGO成分を伴っている場合には，その病変は，GGOの中から発生したと想定されており，転移よりは，原発の可能性が高い．

しかしながら，多くの症例においては，転移との鑑別は画像のみでは難しい．このような場合，EGFR，ras，p53などの遺伝子変異のパターンや免疫染色などを駆使して，転移か原発か，などの鑑別診断が行われる．パターンが明らかに異なる場合には強く転移ではない可能性が示唆されるものの，パターンが同一の場合には，転移である可能性とともに，多発病変である可能性も否定できない．

実地臨床において，鑑別診断が重要であることは論を待たないが，治癒，治療がそれにもまして重要である．方法論を尽くしても，鑑別診断しきれない場合もある．そのような場合，それぞれの病変を治療により治癒せしめる可能性があると思われる場合には，転移病巣である可能性が若干なりとも残るものの，重複癌，多発癌として，治癒に向けた治療の可能性を追求することも忘れてはならない．実際，肺転移の疑いが残るものの，多発癌の可能性も高い症例，すなわち，リンパ節転移がなく，単発の陰影である場合には，切除例の予後は良好である．このような症例では，多発か，転移かの診断にこだわることなく，治療を行うべきである[12]．

5. 治療と予後

癌腫であるので，可能なかぎり外科的治療が望ましい．しかしながら，複数の病変に対するアプローチとなるため，複数回の手術が必要となる．耐術可能か，それぞれの病変は完全切除が可能か，それぞれの進行度はどの程度か，治療の優先順位をどのように設定するか，など，考慮する必要がある．それぞれの腫瘍の生物学的悪性度や放置した場合の自然経過などにも精通する必要がある．PETなどを参考として生物学的悪性度を考慮し，治療の優先順位を決定することもあるが，それぞれの領域の専門家の意見も考慮したい．

また，更なる多発癌，重複癌が出現する可能性も高く，患者に対して長期の経過観察が必要なことを十分に理解・納得してもらう必要がある．

文　献

1) Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors—A survey of the literature and a statistical study—. Am J Cancer 16: 1358–1414, 1932.
2) Martini N, Melamed MR: Multiple primary cancers. J Thorac Cardiovasc Surg 70: 606–612, 1975.
3) Cortese DA, et al: Roentgenographically occult lung cancer, A ten-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg 86: 373–380, 1983.
4) 斎藤泰紀ほか：多発肺癌の診断と治療の現状．日本胸部臨床 52: 95–101, 1993.
5) Saito Y, et al: Multicentricity in resected occult bronchogenic squamous cell carcinoma. Ann Thorac Surg 57: 1200–1205, 1994.
6) 佐藤雅美ほか：重喫煙歴を有する男性扁平上皮癌症例の多発癌発生率に関する検討—特に胸部X線写真上の所見の有無による差異について—．肺癌 30: 365–373, 1990.