

國立臺灣大學醫學院臨床醫學研究所

碩士論文

Graduate Institute of Clinical Medicine

College of Medicine

National Taiwan University

Master Thesis

代謝症候群對大腸腫瘤盛行率與
大腸直腸癌篩檢的影響

Impact of Metabolic Syndrome on Prevalence of Colorectal
Neoplasm and Possible Implication on Screening Strategy

張立群

Li-Chun Chang

指導教授：吳明賢 教授

王秀伯 教授

Advisor: Ming-Shiang Wu, Professor

Hsiu-Po Wang, Professor

中華民國 一百零一年 六 月

June, 2012

目錄

國立臺灣大學碩士學位論文 口試委員會審定書	V
誌謝	VI
中文摘要	VII
ABSTRACT	IX
第一章 緒論	1
一、 大腸直腸癌的流行病學	1
二、 大腸直腸癌的致病機轉	1
三、 大腸直腸癌篩檢的概況	3
四、 大腸直腸癌的年輕化與代謝症候群可能扮演的角色	10
五、 研究假說與特定目的	12
第二章 研究方法與材料	13
一、 研究對象	13
二、 大腸鏡與糞便化驗檢查	14
三、 定義	14
四、 統計方法	15
第三章 研究結果	16
一、 收案對象臨床特徵	16
二、 大腸腫瘤的盛行率	16
三、 免疫法糞便潛血檢查的陽性預測值	17
四、 偵測一個進行性腺瘤需要的大腸鏡數量	18
第四章 討論	20
一、 討論	20
二、 研究限制	23
第五章 結論與未來展望	24
一、 結論	24
二、 展望	24
參考文獻	30

圖目錄

圖 一、全世界大腸直腸癌發生率前二十名國家.....	35
圖 二、台灣大腸直腸癌死亡率的成長曲線.....	36
圖 三、大腸鏡加上瘻肉切除術可以改善大腸直腸癌發生率與死亡率.....	37
圖 四、大腸直腸癌的發生率和死亡率在五十歲以下族群的曲線.....	38
圖 五、代謝症候群造成大腸直腸腫瘤可能的機轉.....	39
圖 六、大腸直腸腫瘤盛行率在 40-49 歲代謝症候群男性與 50-59 歲女性的比較.....	40



表目錄

表 1、案例基本資料與臨床表現	41
表 2、大腸腫瘤在一般風險、代謝症候群、非代謝症候群等族群之盛行率	42
表 3、糞便潛血檢查在一般風險、代謝症候群、非代謝症候群等族群之陽性預測值	43
表 4、分別利用大腸鏡與糞便檢查當做第一線篩檢工具的背景下，在一般風險、代謝症候群、非代謝症候群等族群中，偵測一個進行性腫瘤所需要進行的大腸鏡數量 (NUMBER NEED TO SCREEN TO DETECT ONE ADVANCED ADENOMA)	44



國立臺灣大學博(碩)士學位論文

口試委員會審定書

代謝症候群對大腸腫瘤盛行率與

對大腸直腸癌篩檢的影響

Impact of Metabolic Syndrome on Prevalence of
Colorectal Neoplasm and Possible Implication on
Screening Strategy

本論文係張立群君 (P99421021) 在國立臺灣大學臨床
醫學研究所完成之博(碩)士學位論文，於民國 101 年 06 月 14
日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員：

吳明賢

(簽名)

(指導教授)

王志成

侯明賢
評價人

系主任、所長

高志成

(簽名)

誌謝

接受消化內科的專科訓練之後，承蒙消化內科師長的照顧，有機會先後留在台大醫院金山和北護分院內科部服務。繁忙的臨床工作中，常常會遇到一些有趣卻沒有答案的問題，由於缺乏臨床研究的能力，往往不知如何分析問題、尋找答案，也深深感受到研究方法學的重要，因此，在師長和學長們的鼓勵下，決定報考臨床醫學研究所。兩年來在臨床醫學研究所進修的日子，同時受到臨床業務與學校課業的雙重壓力，雖然辛苦，但是很幸運地，有許多老師、學長、和夥伴陪著我過關斬將。感謝臨床醫學研究所高嘉宏所長及所有師長，提供如此難得的學習環境，讓我也能夠從中一探臨床研究的奧秘，也有機會獲得打開臨床研究大門的鑰匙。

雖然一路跌跌撞撞、懵懵懂懂，能有機會完成這篇論文，必須感謝的人實在太多。其中，最重要及最感謝的是吳明賢和王秀伯兩位老師的指導；兩位老師是我在消化系內科的啟蒙老師，吳明賢老師學富五車，對於臨床研究有最敏銳的嗅覺，常為我的問題提出指引，釐清研究的方向與方法。王秀伯老師是家喻戶曉的內視鏡高手，從老師身上學到的內視鏡技巧，是我進行臨床研究最基礎也是最重要的工具。除了兩位老師的無私指導外，另一位幫助我完成論文研究最重要的學長，就是邱瀚模醫師，學長往往在兩位老師身陷繁重工作而無暇照顧我時，給予我最即時、最救急的教導。因為三位師長鼎力、耐心的提攜與幫助，我才有機會順利完成這兩年的學業。

此論文的研究對象是台大醫院健康管理中心的顧客，我也要特別感謝每天在中心辛苦執行內視鏡業務的學長們，包括邱瀚模醫師、李宜家醫師、廖偉智醫師、陳健全醫師、涂佳宏醫師、曾屏輝醫師、賴佑平醫師，因為你們的努力與付出，建立了一個完整的內視鏡檢查資料庫，讓我有機會從其中分析我的論文題目。

最後我要感謝我最重要的家人，謝謝太太佳慧對我的體諒與扶持，讓我也能無後顧之憂的完成學業與從事臨床工作。感謝我的父母、我的弟弟在這段期間的關心及幫忙，更感謝每一位在背後默默支持我的家人與朋友。雖然只是一篇再平凡不過的碩士論文，對我却意義非凡，謹以這篇論文獻給我最摯愛的家人、朋友以及最心愛的兒子懷之。

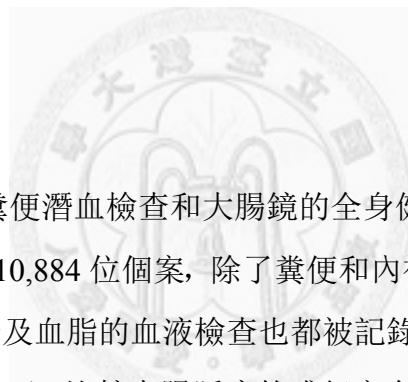
中文摘要

背景

性別和代謝症候群都已經被證實，在大腸直腸腫瘤的形成過程中扮演重要角色。雖然代謝症候群會增加大腸瘻肉和大腸癌的風險，但是，有代謝症候群的民眾是否需要提早接受大腸癌篩檢，目前尚無定論，這些民眾若提早接受篩檢，所需要消耗的大腸鏡資源，也是很重要的研究題目。

目的

瞭解代謝症候群在不同性別與年齡，對大腸腫瘤(特別是癌前病變—進行性腺瘤， advanced adenoma)盛行率的影響，並比較有無代謝症候群的民眾，分別利用糞便潛血檢查和大腸鏡做為大腸癌篩檢工具時，分別需要做多少隻大腸鏡才能發現一個進行性腺瘤。



方法

我們分析接受包括糞便潛血檢查和大腸鏡的全身健康檢查之民眾，從 2006 年至 2009 年，共納入了 10,884 位個案，除了糞便和內視鏡檢查外，血壓、腹圍、身高、體重、和包含血糖及血脂的血液檢查也都被記錄下來。透過不同年齡、性別、和代謝症候群的分組下，比較大腸腫瘤的盛行率在各組之間有甚麼差異。此外，同時換算出，在利用糞便潛血檢查和大腸鏡做為篩檢工具的狀況下，各自需要做多少個大腸鏡才能夠發現一顆進行性腺瘤。

結果

在五十歲以上的族群，無論是在男女或哪一個年齡層，有代謝症候群的人都具有較高的比例罹患大腸腫瘤，不管是大腸腫瘤的盛行率，或者是糞便潛血檢查的陽性預測值，有代謝症候群的人都比沒有的人來的高，這樣的趨勢，在 40-49 歲的男性也可以看得到，但是在此年齡層的女性卻沒有這樣的變化。進行性腺瘤在 40-49 歲有代謝症候群男性的盛行率，和 50-59 歲女性比較起來相仿，分別為 2.4% 和 2.0% (p 值為 0.709)，若把罹患進行性腺瘤的風險換算為偵測一顆進行性腺瘤所需要的大腸鏡檢查個數 (number need to scope)，40-49 歲代謝症候群

男性在以大腸鏡與以糞便潛血做為篩檢的條件下，分別為 44 和 7，50–59 歲的女性則分別為 47 和 8。

結論

不論是大腸腫瘤的盛行率，或是大腸癌篩檢的陽性檢出率，代謝症候群對 40–49 歲的男性，都有著相當程度的影響，然而，這個族群是否該提早接受大腸癌篩檢，需要更多的研究來支持。

關鍵字：代謝症候群、大腸癌、大腸鏡、糞便潛血檢查、大腸癌篩檢



Abstract

Background

Gender and metabolic disorders have proven to play an important role on the risk of colorectal neoplasm. Whether the presence of metabolic syndrome (MetS) may warrant earlier screening is intriguing and its impact on endoscopic capacity is worthwhile of investigation.

Methods

We analyzed a screening colonoscopy cohort comprised of 10,884 average-risk subjects who had concurrently received screening colonoscopy and fecal immunochemical testing as a part of thorough health check-up from the period of 2006 to 2009. Results of anthropometric measurements, blood pressure, and laboratory tests including fasting blood sugar, triglyceride, and cholesterol levels were all collected. Prevalence of colorectal neoplasm were assessed and compared in association with age, gender, and the presence of metabolic syndrome. The number of colonoscopy that needed to be performed with either endoscopy-based or stool-based screening strategies to detect one advanced neoplasm was calculated and compared.

Results

Subjects with MetS had significantly higher prevalence of colorectal neoplasms and positive predictive values of stool tests in both genders across different age groups in those aged 50 or greater. Such trend is only significant in male aged 40 to 49 but not in female. The prevalence of advanced adenoma in MetS male aged 40 to 49 was comparable to that of average-risk female aged 50 to 59 (2.4% vs. 2.0%, $p=0.709$). The number need to endoscope (NNE) to detect one advanced adenoma in

MetS male aged 40 to 49 and average-risk female aged 50-59 were 44 and 47 in with endoscopic-based screening scenario and 7 and 8 with stool-based screening scenario.

Conclusions

MetS has more significant impact on both colorectal neoplasm prevalence and the diagnostic yields of screening tests in male aged 40 to 49. Whether our findings justify earlier screening in this subgroup needs further study.

Keywords: Metabolic syndrome, colon cancer, colonoscopy, fecal occult blood test, colon cancer screening



第一章 緒論

一、大腸直腸癌的流行病學

大腸直腸癌一直是影響全球健康的重要殺手，過去，大腸直腸癌被認為在西方國家較為重要，包括了紐澳、歐洲、和北美洲等地區，然而，隨著生活習慣的西化，亞洲地區的大腸直腸癌也越來越嚴重，這樣的趨勢在東亞特別明顯(Sung, Lau et al. 2005)，根據世界衛生組織 Globocan 在 2008 的統計，台灣的大腸直腸癌發生率在全世界是第十七位。(圖一)

癌症一直都是國人健康殺手的第一名，根據衛生署國民健康局的資料，就發生率而言，國人前五大癌症在女性分別為乳癌、大腸直腸癌、肺癌、肝癌、和子宮頸癌，在男性則分別為肝癌、大腸直腸癌、肺癌、口腔癌、和攝護腺癌。在台灣地區，每年約有八千多人得到大腸直腸癌，並有接近四千人因大腸直腸癌死亡，而且，每年都呈現快速增加的趨勢，根據癌症登記統計顯示，大腸癌發生人數從 84 年的 4,217 人，標準化發生率為 19.4/105，95 年發生人數首次超越肝癌，成為我國癌症發生人數最多的癌症，增至 10,248 人，標準化發生率為 37.4/105，最近 12 年來，標準化發生率上升了 93.0%。而死亡人數從民國 84 年的 2,469 人，標準化死亡率為 13.3/105，到民國 96 年已增至 4,470 人，標準化死亡率為 15.6/105，近 13 年來，標準化死亡率上升 17%。(圖二) 大腸直腸癌從 2009 年起就一直是台灣發生人數最多的癌症，而大腸直腸癌直接造成的死亡率，無論在男女也都一直排名在前三名內。因此，大腸直腸癌是個不折不扣的國人健康殺手。

二、大腸直腸癌的致病機轉

消化道的上皮細胞是一種快速生長、不斷汰舊換新的器官，由於消

化道有很多機會接觸到來自食物的毒素和致癌物質，所以，消化道的上皮細胞成為人體很重要癌症細胞來源。

從正常大腸黏膜要通往大腸直腸癌，有幾條主要的路徑。第一條路徑是較早被確立的正常黏膜-腺瘤-腺癌序列(adenoma-carcinoma sequence)變化，即傳統路徑 (traditional pathway) (Day and Morson 1978)，由腫瘤抑制基因 APC 突變而形成腺瘤開始，造成染色體不穩定現象，加以 p53 基因及 KRAS 致癌基因突變，最終轉變成腺癌，經由此路徑的大腸瘻肉，從瘻肉發展成大腸癌，一般需要 7-8 年的時間。另一個路徑是 *de novo pathway*，大腸瘻肉的發展若走此路徑，瘻肉往往很快的進展成大腸癌，即便腫瘤可能還很小，或許不到一公分，就可能出現癌化現象，甚至很快就產生淋巴結或遠端轉移，這樣的瘻肉變成大腸癌，可能只需要 2-3 年的時間，遠較傳統路徑快了許多。然而，對後者路徑的致病機轉，目前了解還不太多 (Kanazawa, Watanabe et al. 2003)。

透過研究腺癌的腫瘤細胞可以發現，有少部分的腫瘤出現高度微衛星不穩 (high-level microsatellite instability, or MSI-H) 現象，此現象原本被認為是專屬於某些家族性大腸直腸癌的患者，但是，有一定比例的偶發性大腸直腸癌病例也會出現這種現象 (Iino, Jass et al. 1999)，而且並不限於家族性大腸直腸癌，而且這些患者並未發生 APC、KRAS 等基因突變，同時還會出現傳統路徑所不會看到的 BRAF 致癌基因突變，由此可知，這些腫瘤來自一個和傳統路徑不相同的致病機轉。這群腫瘤的另一特色是 DNA 的過度甲基化，即所謂 CpG 島異常甲基化表現型 (CpG island methylator phenotype, or CIMP) 腺癌 (Toyota, Ohe-Toyota et al. 2000)，傳統 p53 基因突變的腫瘤比較少看到異常甲基化現象。從病理的角度來看，可發現此種瘻肉不同於一般的腺瘤，差別在於其黏膜隱

窩呈現鋸齒狀的皺摺，常見的小型直腸增生性瘻肉或鋸齒狀腺瘻肉。在病理學與分子醫學的驗證下，逐漸確立了第三條大腸直腸癌的致病路徑-鋸齒狀路徑。

三、大腸直腸癌篩檢的概況

由於大腸瘻肉轉變成大腸癌需要幾年的時間，讓我們有機會可以在腺瘤或早期癌的階段即利用內視鏡移除它，而減少大腸直腸癌的發生率和死亡率。美國的瘻肉研究（National Polyp Study）即証實透過大腸鏡與瘻肉切除不僅可減少大腸癌的發生率(Winawer, Zauber et al. 1993)，也可以改善死亡率(Zauber, Winawer et al. 2012)。（圖三）美國從 1975 開始執行大腸癌篩檢，經過了三十年的努力，經過統計後發現，大腸癌的發生率和死亡率從 1975 至 2006 年分別減少 26% 和 22%，而這些改善歸功於篩檢的比率在發生率和死亡率分別是 50% 和 53% (Edwards, Ward et al. 2010)。因此，落實大腸癌篩檢是防治大腸癌最重要的工作。

目前大腸癌的篩檢方式主要分成以糞便為主的方法（stool-based screening）和以內視鏡為主的方法(scope-based screening)，前者包括傳統以 guaiac 為主的化學法（guaiac-based fecal occult blood test，簡稱 gFOBT），和較新的免疫化學法（fecal immunochemical test，簡稱 FIT）；後者則包括乙狀結腸鏡和全大腸鏡。目前已有隨機試驗（randomized case control study）証實 gFOBT (Mandel, Bond et al. 1993; Hardcastle, Chamberlain et al. 1996; Kronborg, Fenger et al. 1996; Lindholm, Brevinge et al. 2008) 和乙狀結腸鏡 (Selby, Friedman et al. 1992; Hoff, Grotmol et al. 2009; Atkin, Edwards et al. 2010; Segnan, Armaroli et al. 2011) 篩檢可降低大腸癌死亡率，而乙狀結腸鏡還可以降低大腸癌的發生率(Atkin,

Edwards et al. 2010; Segnan, Armaroli et al. 2011)。一些比較性的研究也發現，FIT 不論在敏感度和準確度均優於過去的 gFOBT (Rockey 1999)。糞便的篩檢主要是以癌症偵測為主，對於腺瘤的發現仍以內視鏡較佳，而且最後也都必須透過內視鏡才能切除瘻肉，以達到預防的效果。然而，目前仍然缺乏大腸鏡篩檢可減少死亡率或發生率的隨機試驗，而 FIT 雖然比 gFOBT 準確，但也缺乏大規模的隨機試驗証實可減少發生率或死亡率。

無論是透過何種篩檢方法，只要接受篩檢，都能有效地減少大腸癌的死亡率，因此，糞便法和內視鏡法均可做為第一線篩檢工具。雖然，有資料顯示，目前選擇用大腸鏡做為第一線篩檢的比例逐年增加 (Shen, Wang et al. 2010)，但是若以整個國家或族群做為篩檢對象時，除了考慮檢查的準確度 (performance characteristics) 外，尚必須考慮接受度 (acceptability)、參與率 (participation)、整體計畫的有效度 (effectiveness of screening program)，以及經濟效益 (cost-effectiveness)，因此包括台灣在內的許多國家，在衡量上述因素後，均採取糞便檢查做為第一線篩檢工具。根據國民健康局的統計，目前台灣民眾參與篩檢的比率只有 20-25%，仍有許多須要努力的空間。

糞便潛血為基礎的篩檢策略

以糞便潛血反應做為第一線篩檢工具的國家，目前包含了歐洲部分國家、美國少部分的州、智利、烏拉圭、澳洲、日本、新加坡、以及台灣等等。國民健康局自 2004 年起展開全國性的大腸直腸癌篩檢，針對 50 至 69 歲的國人提供兩年一次的免疫法糞便潛血檢查，迄今已經有超過一百萬人參加篩檢，可謂我國消化道癌症篩檢的一個嶄新的里

程碑。

目前用糞便篩檢大腸癌的證據層級是隨機的病例對照組研究 (Randomized control study)，過去有幾個隨機試驗證實糞便篩檢可以降低大腸直腸癌的死亡率或發生率。較著名的包括，在英國的 Nottingham (Hardcastle, Chamberlain et al. 1996)、丹麥的 Funen (Kronborg, Fenger et al. 1996)、美國的 Minnesota (Mandel, Bond et al. 1993) 以及瑞典的 Gottenburg (Lindholm, Brevinge et al. 2008) 等地區，都曾以化學法糞便潛血檢查 (guaiac FOBT, gFOBT) 做過大規模的隨機試驗，証實可以降低 13% 至 25% 的大腸直腸癌死亡率，其中 Minnesota study 經過 18 年的追蹤更發現甚至可以降低 17% 的發生率，因此，成為目前使用糞便檢查篩檢大腸直腸癌的實證基礎。雖然許多比較性的研究都證實免疫法比化學法好，但是，目前尚無隨機試驗能夠提供免疫法糞便篩檢的長期預後相關資料。

化學法糞便潛血檢查是過去大腸直腸癌篩檢的主流，主要以 guaiac test 為主，但是其主要偵測目標為進行性大腸癌，對於進行性腺瘤 (advanced adenoma) 或早期癌的敏感度並不佳。此外，因為其偵測目標為糞便當中的 heme，化學法收集檢體前必須進行嚴格的飲食控制以免造成偽陽性或偽陰性。而且，因為單一次檢查的敏感度低，因此，往往需要採取多次糞便樣本送檢。反觀免疫法因為偵測的是糞便當中的人類 hemoglobin，因此食物中的 hemoglobin 並不會影響檢查結果，而且單一次採樣就可以達到相當敏感度。此外，免疫法對於下消化道的出血有非常好的專一性，因為上消化道出血產生的 hemoglobin，經過消化液的作用到了下消化道已經被分解，所以不會被免疫法偵測到，因此用此法作為大腸直腸癌篩檢的工具是非常好的。

免疫法在對大腸直腸腫瘤的敏感度最大的突破，在於提升對進行

性腺瘤的偵測能力，自問世以來，已經有不少的研究報告證明之。台大醫院的報告顯示免疫法對於大腸直腸癌的敏感度約為 75-80%左右，對於進行性腺瘤則約 30%上下，遠優於化學法(Chiu, Lin et al. 2009)。近來在一些化學法篩檢計畫中，所發現的間隔癌 (interval cancer，也就是說在規則的癌症篩檢過程中，因產生症狀而在非篩檢的檢查中，意外發現的大腸直腸癌)，發現比篩檢發現的大腸直腸癌還多，雖然其預後比起未參加篩檢所診斷之大腸直腸癌來的要好，不過，也是一個必須正視的問題，以期能把篩檢的效益發揮到最大(Chiang, Lee et al. 2011; Steele, McClements et al. 2012)。

此外，不像化學法只能定性或半定量，免疫法是個可以定量的檢查，可以自訂陽性值 (cut-off value)，因此每個篩檢計劃或國家可以依當地的內視鏡資源或人力來訂定適合的陽性值。台灣目前國民健康局所用的 100ng/mL 則是依據過去在基隆完成的 pilot study 所訂出來的，在台灣這個環境中，這個陽性值是最符合成本效益的。目前比較化學法與免疫法的隨機研究顯示，免疫法有明顯較高的篩檢參加率與較高的進行性腫瘤 (advanced neoplasm) 偵測率，代表免疫法有較高機會在整個社區或人口當中篩檢出尚未轉變為惡性的癌前病變，因此，台灣目前使用的免疫法糞便篩檢，只要能提高民眾的參加率，再加上建立糞便陽性患者完整的轉診制度，勢必對於未來大腸直腸癌相關的死亡率甚或發生率會有相當的改善。

內視鏡為基礎的篩檢策略

直接以內視鏡當作第一線篩檢工具的國家，則包括了德國、義大利、荷蘭、波蘭、英國以及美國大部分的州，其中，少數國家如義大

利、英國和荷蘭使用乙狀結腸鏡，其它大部份國家或地區則是以大腸鏡篩檢為主。

相較於糞便潛血檢查，用內視鏡當成篩檢第一線工具的優點包括了，能直接偵測出大腸瘻肉並同時移除瘻肉，達到預防大腸直腸癌的效果。然而，其缺點則包括了，清腸準備與進行低渣飲食造成的不便不適，接受檢查時的不舒服與可能的風險，這些都可能使得民眾接受篩檢的意願下降，除此之外，全面性的大腸內視鏡篩檢所需要消耗的經費與人力，也都較糞便篩檢高出許多，這對醫療資源貧乏的地區是一項困難的挑戰。根據美國的資料，從2002年到2008年，接受糞便篩檢的比例越來越低，而接受內視鏡篩檢的人則越來越多(MMWR 2010)。

約有三分之二的大腸直腸癌發生在乙狀結腸與直腸，一般而言，發生在這範圍的病變都能被乙狀結腸鏡所發現，因此有許多學者認為，利用乙狀結腸鏡篩檢大腸直腸癌是安全、適當的檢查。支持乙狀結腸鏡當作第一線癌篩工具的證據，和糞便潛血檢查一樣，也是屬於病例對照研究和隨機控制實驗的等級。早期美國的病例對照研究顯示，乙狀結腸鏡可以減少70%遠端大腸直腸癌(Selby, Friedman et al. 1992)。目前為止，有三個較大型的隨機控制實驗，分別在挪威(Hoff, Grotmol et al. 2009)、英國(Atkin, Edwards et al. 2010)、和義大利(Segnan, Armaroli et al. 2011)完成，這些研究分別經過了七年、十一年、和十一年的觀察，發現乙狀結腸鏡能分別減少18-33%的發生率與31-59%的死亡率。然而，乙狀結腸鏡檢查出瘻肉的患者，往往還是需要轉介至大腸鏡檢查，確定近端大腸是否也有病兆，因此，乙狀結腸鏡對於大腸直腸癌發生率與死亡率的保護力，仍然受到了大腸鏡轉介標準是否足夠嚴謹之影響。不過，老人和女性等族群的民眾，單獨近端大腸瘻肉

的比例較高，若單純接受乙狀結腸鏡篩檢，容易導致較高比例的近端大腸癌沒被篩檢出來(Chiu, Wang et al. 2005)。再加上乙狀結腸鏡檢查還是免不了要做清腸準備，同樣必須到醫院才能執行，也會造成某種程度的不舒服。因此，美國用乙狀結腸鏡做為第一線篩檢的比例並不高。

無論是用糞便檢查或是乙狀結腸鏡檢查來篩檢，還是免不了要轉介至大腸鏡檢查，所以，大腸鏡是所有篩檢策略的最後一線工具，許多大型的世代研究已經顯示，用大腸鏡作為第一線篩檢工具是可行並且安全的。大部份的專家認為，大腸鏡雖並非最理想的篩檢工具，因為它是侵入性的檢查，具有一定程度的風險，還有費用也不便宜，然而，在缺乏其他更有效的工具之下，大腸鏡目前在美國仍然是主流的篩檢工具。

截至今日，支持第一線大腸鏡篩檢能預防大腸癌的證據尚屬間接。過去一些利用大腸鏡進行的cross-section studies 發現，大腸腺瘤和進行性腺瘤的盛行率大約是12.2-46.2%和3.0-12.5%，因為部分大腸近端進行性腺瘤的患者，並未在遠端大腸出現腺瘤，因此，若單純以乙狀結腸鏡進行篩檢，分別會有28.1-73%的近端進行性腺瘤被遺漏掉，(Imperiale, Wagner et al. 2000; Lieberman, Weiss et al. 2000; Imperiale, Wagner et al. 2002; Okamoto, Shiratori et al. 2002; Sung, Chan et al. 2003; Chiu, Wang et al. 2005; Liu, Wu et al. 2005; Byeon, Yang et al. 2007)所以，光用乙狀結腸鏡篩檢大腸癌可能並不足夠。除此之外，在一些病例對照研究 (case-control study) 中，大腸直腸癌的發生率(Winawer, Zauber et al. 1993; Lakoff, Paszat et al. 2008; Brenner, Chang-Claude et al. 2011) 和死亡率 (Stock, Knudsen et al. 2011; Zauber, Winawer et al. 2012) 可以因為大腸鏡的篩檢而降低 (Table)，其中，最著名的就是美國的national polyp study，經過了5.9 和23 年的追蹤，發現大腸癌的發生率

和死亡率分別皆因為大腸鏡並切除瘻肉而改善（圖三）。在以篩檢為目的的大腸鏡檢查中，0.5-1.0%的患者被診斷有大腸癌，5-10%的患者被診斷進行性腺瘤，偵測並切除瘻肉可以減少大腸癌的發生率和死亡率。透過有經驗的內視鏡醫師執行大腸鏡，發生嚴重併發症的機會大約是千分之三 (Lieberman 2009)。有學者根據以上的數據，推算出每十年接受一次篩檢性的大腸鏡，相對於其他的篩檢工具，是最符合成本效益的篩檢策略。

然而，大腸鏡篩檢仍然有許多不確定性。過去的研究雖能間接的顯示，大腸鏡能有效地減少大腸癌的發生率和死亡率，但是這個結論仍然缺乏直接的證據來支持。此外，大腸鏡是一個具有風險性的檢查，在特定的族群中，接受大腸鏡的風險或許可能比因篩檢而得到的好處來得更大。所以，大家也越來越好奇，大腸鏡的安全性與品質究竟在各種不同的臨床條件中，是否會有什麼不一樣的變化與影響？這個問題到目前為止，還需要很多的研究來一探究竟。

和電腦斷層重組的虛擬大腸鏡 (virtual colonoscopy) 比較起來，傳統的大腸鏡可能會遺漏掉2-12%大於一公分的瘻肉 (Pickhardt, Choi et al. 2003)，這告訴我們，大腸鏡的品質其實尚有進步空間。也有報告指出，從盲腸退出到肛門口的檢查時間 (withdraw time) 太短，會讓瘻肉的偵測率 (adenoma detection rate) 下降，進一步影響大腸鏡檢查品質。隨著大家慢慢瞭解扁平與凹陷型的大腸瘻肉 (flat and depressed lesions)，所有的內視鏡醫師也需要花更多的時間，學習如何診斷扁平與凹陷型的大腸病兆，因為，這樣的病兆在過去可能被大量的遺漏，造成了許多間隔癌 (interval cancer) 的產生 (Soetikno, Kaltenbach et al. 2008; Chiu, Lin et al. 2009)。至於大腸鏡的併發症，仍然缺乏太多相關的研究來告訴我們，關於實際的發生率、高危險的族群、預防的方法、

以及處理善後的最佳方式。諸如此類，和大腸鏡品質與安全的議題，需要投入更多的資源來探討與研究。

四、大腸直腸癌的年輕化與代謝症候群可能扮演的角色

美國開始進行大腸直腸癌篩檢後，大腸直腸癌的發生率與死亡率已經明顯地下降，然而，若把下降的結果依照年齡分層拆開來看，可以發現發生率和死亡率下降主要發生在50歲以上的人口，至於50歲以下的人非但沒下降，反而呈現上升的趨勢。(Davis, Marcet et al. 2011)這樣的現象似乎還算合理，因為美國篩檢的對象是50歲以上的民眾，50歲以下的人因為沒接受篩檢，所以發生率逐漸地上升。因此，近幾年來，有越來越多的研究討論是否應該在較年輕的族群就進行篩檢。台灣的大腸直腸癌篩檢開始得比較慢，因此，到目前為止尚未看到發生率與死亡率在50歲以上的人口下降的現象，但是，根據國健局的統計資料，國人在45–49歲的發生率與死亡率也和美國一樣，出現慢慢上升的趨勢，(圖四)因此，是否應該提早在50歲之前就開始做篩檢，這個問題在台灣也是一樣地重要。

如果沒有潰瘍性大腸癌病史、家族性的大腸直腸癌、或家族性的大腸瘻肉症…等等大腸直腸癌的危險因子，也就是所謂一般風險(average risk)的人，目前在國內開始接受大腸直腸癌篩檢的年齡，建議是從50歲開始做。面對大腸直腸癌年輕化的現象，是否應該提早做腸癌篩檢，也就是說提早到五十歲前就開始做篩檢，漸漸地受到越來越多人的重視與討論，如果能夠把篩檢的年齡全面性下降，例如提早到40歲，或許就有機會降低40–49歲的大腸直腸癌的罹病率，然而，這樣全面性的降低篩檢年齡，勢必會增加許多醫療費用的支出，也讓

目前吃緊的內視鏡人力更雪上加霜。面對有限的資源，如果能針對高風險的年輕族群進行篩檢，就能夠讓最有限的資源發揮到最大的效果。因此，如果能證明40–49歲新陳代謝症候群的人和50歲以上的人有相同或更高的風險得到進行性腺瘤，那麼針對這個族群提早癌症篩檢，就能合理地使用有限的資源，達到最大的癌症預防效果。

代謝症候群是肥胖、高血壓、高血糖、與高血脂結合在一起的健康問題，隨著經濟的發展，以及生活與飲食的西化，肥胖和代謝症候群的盛行率在新興的亞洲國家呈現上升的趨勢。同樣的現象也出現在台灣的社會裏，肥胖和代謝症候群在台灣的盛行率約有30.2%和15.7%，除了盛行率上升，罹患的對象也有日趨年輕的現象，越來越多的小胖弟、小胖妹出現在我們的生活周遭，根據統計，台灣的學齡兒童罹患第二型糖尿病的比例在男、女生分別為萬分之15.9與22.0，(Wei, Sung et al. 2003; Hwang, Bai et al. 2006) 這些現象都一再地告訴我們，代謝症候群的盛行率上升與年輕化的事實。在台灣，大腸直腸癌和代謝症候群都呈現著盛行率上升以及年輕化的趨勢，因此，代謝症候群或許和大腸腫瘤的年輕化有相關性。(Jeffreys, Smith et al. 2004; Burton, Martin et al. 2010; Levi, Kark et al. 2011) 代謝症候群造成腫瘤的產生，有透過許多可能的途徑，(圖五) 越來越多的證據顯示，代謝症候群會增加大腸腺瘤 (Chiu, Lin et al. 2007)與大腸直腸癌 (Ahmed, Schmitz et al. 2006)的風險，如果我們針對代謝症候群的年輕族群進行篩檢，能夠找到較高比例的癌前病變、也就是進行性腺瘤，如此一來，就能夠證明代謝症候群會增加年輕族群得到進行性腺瘤的風險，也能證明代謝症候群就是造成年輕族群罹患大腸直腸癌的原因之一。

五、研究假說與特定目的

此研究計畫的目的，是希望了解大腸直腸癌的癌前病變，特別是進行性腺瘤，在不同年齡、不同性別、與是否具有代謝症候群狀況下的盛行率，接著，比較40-50歲的代謝症候群男性，是否比50歲以上非代謝症候群或一般風險的女性，具有較高的風險得到進行性腺瘤，來釐清代謝症候群的男性是否應該提早接受大腸直腸癌篩檢。除此之外，此研究也試著分析，用免疫法糞便潛血檢查偵測進行性腺瘤，在不同年齡與是否具有代謝症候群的狀況下，其陽性預測值的變化，來了解免疫法糞便潛血檢查是否適合用在新陳代謝症候群的年輕族群。同時利用不同族群得到進行性腺瘤的風險，換算成這些族群分別利用糞便檢查與內視鏡檢查進行篩檢時，發現一顆進行性腺瘤所需要花費的內視鏡成本。



第二章 研究方法與材料

一、研究對象

此研究的受試對象為2006一月至2009十二月間，自願到台大醫院健康管理中心接受健康檢查的民眾。健康檢查的項目包括了大腸直腸癌的篩檢，除此之外，還包括了理學檢查(包括身高、體重、血壓、腹圍…等等)、血液檢查(包括血脂肪、血糖等等新陳代謝症候的指標)、胸、腹部X光片、腹部超音波、以及上、下消化道內視鏡檢查。只有接受全大腸鏡檢查的華人族群被納入此研究，如果在近五年內做過全大腸鏡檢查並接受大腸瘻肉切除手術者，則不納入次研究。所有的研究對象都具有試驗同意書，此研究也在台灣大學附設醫院倫理委員會的同意下，進行此研究。

所有參與健康檢查的民眾在接受所有的檢查之前，會由固定的護理人員協助完成一份健康史問卷，這份健康問卷內容包含了目前不舒服的症狀、個人的醫療史、目前的藥物史、健康習慣、以及家族史。健康習慣包括抽菸、喝酒、吃檳榔等等影響健康的生活習慣，家族史包括了家族的癌症史，特別是大腸直腸癌，個人的醫療史包括了是否有大腸瘻肉、大腸癌、發炎性腸病變(inflammatory bowel disease)、或接受過瘻肉切除手術等等和大腸直腸癌相關的病史，也包含心血管相關的病變，如冠狀動脈疾病、腦血管病變、和周邊血管病變，藥物使用史包括是否有降血糖藥物、降血脂藥物、高血壓用藥、aspirin和NSAIDS (non-steroid anti-inflammatory drugs)…等等。

理學檢查中的血壓是由護理人員利用血壓計，並依照標準的流程測量得之。體重是在民眾穿著統一的檢查服時，脫鞋在一樣的體重機

測量。腹圍是以肚臍上一公分為基準點，在吐氣末端時測量。身高則是在脫鞋時測量，以公分為單位測量最接近的整數。所有的測量都是由經過訓練良好的護理人員協助完成。

二、 大腸鏡與糞便化驗檢查

關於全大腸鏡檢查前的清腸準備以及檢查時使用的設備，皆依照一般接受全大腸鏡檢的標準流程，完整的全大腸鏡檢查包括將內視鏡插入至盲腸的部位，而且要有清晰的照片記錄盲腸的標記。所有被偵測到的病灶都利用染色內視鏡觀察(chromoendoscopy)，每一個病灶的大小和發現的位置都需要被完整地記錄下來，這些病灶最後的診斷是以病理組織報告為基準，而這些病理報告是由不知道內視鏡檢查內容和病患基本資料的病理部醫師客觀地診斷。

糞便潛血檢查是採用免疫定量法檢測，生產的廠商為日本東京的 Eiken 公司，試劑型號為 OC-Sensor μ 。檢體的採集由參加健檢的民眾自行操作，僅採集一次檢體送往檢驗，糞便潛血檢查陽性定義為檢驗值大於 100 ng/ml。

三、 定義

代謝症候群的定義是根據 National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)，再依亞洲標準修定後的版本，必須符合以下三個以上的條件才能算是有代謝症候群。一、男性腹圍大於 90 公分，女性腹圍大於 80 公分，或 body mass index (BMI) 大於 27 kg/m²。二、血清中三酸甘油酯大於或等於 150

mg/dL。三、高密度膽固醇小於 40 mg/dL。四、血壓大於或等於 130/85 mm Hg。五、血清空腹血糖大於或等於 110 mg/dL。若受試對象正在服用降血糖藥物或高血壓藥物，則當作符合高血糖或高血壓的標準。BMI 則是由體重(公斤)除以身高(公尺)的平方計算之。

所有的大腸鏡切除下來的檢體都會由病理部醫師做最後的病理診斷，這些病理醫師不會被提供病人相關的臨床發現或過去病史。大腸的瘡肉分類則是依據聯合國世界衛生組織(World Health Organization)的標準，將大腸瘡肉分為 tubular adenoma、tubulo-villous adenoma 和 villous adenoma。進行性腺瘤則定義為直徑大於 1 公分的瘡肉、具有 villous 成分的瘡肉、有嚴重分化不良(dysplasia)、或是侵犯性腺瘤。

四、統計方法

Student's t-test 和 Pearson chi-square test 分別用來比較連續變數 (continuous variables) 與 分類變數 (categorical variables)，所有的受試者被依大腸瘡肉的診斷分為下列幾組：A. 不具有任何大腸瘡肉、B. 具有大腸腺瘤、C. 具有進行性腫瘤。利用邏輯回歸方法 (Logistic regression analysis) 分析罹患大腸腺瘤與進行性腫瘤風險和各種危險因子之間的關聯性。統計上的顯著差異定義為 p 值小於 0.05。需要多少隻大腸鏡才能偵測一顆瘡肉 (Number need to endoscopy, NNE) 則是利用多變項邏輯回歸計算，首先利用回歸算出相對風險 (relative risk)，此相對風險再根據年齡、性別做調整 (adjusted)，得到調整過後之相對風險 (adjusted relative risk) 再將之換算成倒數，NNE 就是由此倒數獲得。這些統計方法是利用第十七版的 SPSS 軟體 (Chicago, Illinois, USA) 計算分析。

第三章 研究結果

一、 收案對象臨床特徵

共有 10,884 位受試者包含在此研究計畫中，共有 2,297 位 (21.1%) 病患被發現有大腸腫瘤，進行性腺瘤則在 386 位 (3.5%) 病患中被發現 (表 1)，其中有 22 位 (0.20%) 被診斷為侵襲性腺癌。所有受試者達到代謝症候群標準的比例為 15.9%，代謝症候群在有腺瘤、進行性腺瘤和侵襲性腺癌患者的比例分別為 22.3%、22.4%、和 13.6%。和沒有腺瘤的人比較起來，有腺瘤的族群中，危險因子包括了年齡、男性、代謝症候群、腹圍、BMI、LDL、HDL、TG、FPG、糖尿病、高血壓、高血脂症、使用 aspirin、陽性糞便潛血檢查、抽菸、和喝酒。至於進行性腺瘤，年齡、代謝症候群、腹圍、BMI、HDL、TG、FPG、糖尿病、高血壓、高血脂症、陽性糞便潛血檢查、抽菸、和喝酒是顯著的危險因子。

二、 大腸腫瘤的盛行率

我們把受試者分為三個族群：一般風險 (average-risk)、有代謝症候群、和非代謝症候群，這三個族群在不同年齡、和不同性別得到腺瘤和進行性腺瘤的機會如表 2 所示。在 average risk 的族群中，得到腺瘤與進行性腺瘤的機會隨著年齡而顯著增加 ($p<0.001$)。同樣的趨勢在非代謝症候群中，也可以得到一樣的觀察結果 ($p<0.001$)。不過，在代謝症候群中，女性得到進行性腺瘤這一組並沒有隨著年齡增加而顯著上升 ($p=0.323$)，其他組得到腺瘤或進行性腺瘤的風險則都隨年齡而增加。

跟一般風險組比較起來代謝症候群的人在 40–49 歲和 50–59 歲這

兩個年齡層有較高比例得到腺瘤 ($p=0.001$ 和 <0.001)。和非代謝症候群比較起來，代謝症候群在 40–49 歲、和 50–59 歲、和 >60 歲的年齡層有較高機會得到腺瘤 ($p<0.001$ 、 <0.001 、 $=0.032$)。至於進行性腺瘤的部分，50–59 歲的代謝症候群比非代謝症候群有較高的風險 ($p=0.050$)。

若只看男性，代謝症候群男性比一般風險的男性在 50–59 歲的年齡層中，比較有機會得到腺瘤 ($p=0.020$)。和非代謝症候群男性比較起來，新陳代謝症候群的男性則在 40–49 歲和 50–59 歲兩個年齡層易得到腺瘤 ($p=0.027$ 和 0.005)。若只討論女性，代謝症候群的女性在 50–59 歲比非新陳代謝症候群女性有較高機會得到腺瘤 ($p=0.034$)。

接下來，我們比較 40–49 歲的代謝症候群男性和 50 歲以上的女性，是否有較高的機會得到大腸腫瘤。和 50–59 歲一般風險的女性比較起來，40–49 歲的男性有較高的風險得到腺瘤 (22.7% vs 13.6%， $p<0.001$)，至於進行性腺瘤，風險雖較高但差異性不明顯 (2.4% vs 2.1%， $p=0.709$)。(圖六) 如果再加入抽菸的因素，40–49 歲代謝症候群而且又抽菸的男性得到進行性腺瘤的機會，分別和 50–59 歲一般風險 (4.7% vs 2.1%， $p=0.144$) 與非代謝症候群 (4.7% vs 1.9%， $p=0.144$) 的女性比起來，風險雖然都比較高，但仍未達顯著統計標準。

三、免疫法糞便潛血檢查的陽性預測值

整個研究族群的糞便潛血反應陽性率是 9.2%，男性和女性的陽性率分別為 11.0% 和 6.9%，有代謝症候群和沒有代謝症候群的族群之陽性率分別為 12.3% 和 8.7%。

接下來看看大腸腺瘤的陽性預測值 (表 3)，在一般風險和非代謝症候群的族群，陽性預測值隨著年齡而上升， p 值皆小於 0.001，但是在

代謝症候群的族群中，陽性預測值只在男性族群隨著年齡上升而增加， p 值為 0.03，在女性則沒有隨年齡而上升。如果就進行性腺瘤而言，在一般風險與非代謝症候群的族群，不論男女，陽性預測值也是隨著年齡而上升，但是在代謝症候群的患者身上，則不論是男生或女生，陽性預測值隨著年齡上升的趨勢則不明顯。

接下來，我們比較 40–49 歲的代謝症候群男性和 50 歲以上的女性，是否有較高的陽性預測值。和 50–59 歲一般風險的女性比較起來，40–49 歲的男性有較高的陽性預測值，但是差異未達顯著性 (39.1% vs 34.6%)；和 50–60 歲非代謝症候群的女性比起來，40–49 歲的男性也有較高的陽性預測值，但是差異也同樣未達顯著性 (39.1% vs 32.4%, $p=0.535$)。至於進行性腺瘤，和 50–59 歲一般風險的女性比較起來，40–49 歲的男性有較高的陽性預測值，但是差異未達顯著性 (17.4% vs 12.0%)；和 50–60 歲非代謝症候群的女性比起來，40–49 歲的男性也有較高的陽性預測值，但是差異也同樣未達顯著性 (17.4% vs 9.5%, $p=0.274$)。

四、 偵測一個進行性腺瘤需要的大腸鏡數量

如果把得到進行性腺瘤的風險換算成需要做多少隻大腸鏡才能偵測一個進行性腺瘤，可以發現，不論是否有代謝症候群的男女族群，假設和直接用大腸鏡篩檢比較起來，用糞便法篩檢的策略有明顯地降低大腸鏡的需求量，可以用較低的大腸鏡資源就發現一顆進行性腺瘤 (表 4)。直接用大腸鏡篩檢的情境下，偵測一個進行性腺瘤的大腸鏡數量在 40–49 歲代謝症候群男性、50–59 歲一般風險女性、和 50–59 歲非代謝症候群女性分別為 44、47、和 51；在糞便法篩檢的情境下，偵測一個進行性腺瘤的大腸鏡數量在 40–49 歲代謝症候群男性、50–59 歲一

般風險女性、和 50–59 歲非代謝症候群女性分別為 7、8、和 10。



第四章討論

一、 討論

這個研究顯示代謝症候群對大腸直腸腫瘤的盛行率與篩檢的診斷率有明顯的影響。40-49 歲有代謝症候群的男性和大 10 歲的女性比較起來有較高的腺瘤盛行率和相仿的進行性腺瘤盛行率，無論是使用糞便法或者是內視鏡法癌篩大腸直腸癌，40-49 歲代謝症候群的男性，被偵測出一顆進行性腺瘤的大腸鏡數目也都比年長十歲的女性低。因此，代謝症候群的男性，或許有機會能從提早進行篩檢中獲得好處。

大部分的大腸直腸癌篩檢指引都是建議一般風險的族群從 50 歲開始篩檢，雖然從幾歲開始篩檢一直都有爭議，從目前已知的研究得知，大腸直腸癌的癌前病變，也就是進行性腺瘤，從 50 歲開始就會大幅增加得到的風險(Cooley, McPhee et al. 2009; Hong, Kim et al. 2010; Ferlitsch, Reinhart et al. 2011)，診斷並切除進行性腺瘤可以達到預防大腸直腸癌的效果，除此之外，任何可能增加進行性腺瘤風險的因素都必須全面地、謹慎地審視。雖然，目前已經有世代研究證明代謝症候群會增加大腸直腸癌的風險 (Ahmed, Schmitz et al. 2006; Sturmer, Buring et al. 2006)，也有一些 cross-section 研究，發現代謝症候群也和大腸腺瘤的風險增加有正相關 (Chiu, Lin et al. 2007; Kim, Lim et al. 2007)，然而，卻鮮少有研究報告，代謝症候群和早期大腸癌，也就是進行性腺瘤的相關性。來自瑞典的世代追蹤研究發現，BMI 在前 15% 的人，罹患大腸直腸癌的風險是其他人的兩倍(Bjorge, Engeland et al. 2008)，此外，一篇以猶太人為對象的世代研究也發現青少年的肥胖問題會增加青年到中年的大腸直腸癌風險 而且這樣的影響在 40 歲後會更加明顯(Levi, Kark

et al. 2011)。根據台大醫院邱瀚模醫師的報告，除了肥胖以外，代謝症候群中其它的因素，例如高血脂或高血糖，也都會增加大腸腫瘤的風險，而且，這些危險因子的作用是有加成性的(Chiu, Lin et al. 2007)。

胰島素的阻抗性一般被視為代謝症候群與腫瘤形成的重要機制，如果身體在很年輕時期就暴露在高胰島素的環境，當暴露的時間越長，體內細胞產生腫瘤化的風險也就會越來越高，因此，當越年輕時得到代謝症候群，也就有越高的風險在較年輕的時期就得到癌症，這樣的推論似乎是相當合理的想法。在台灣，大腸直腸癌在過去十年間，不論是發生率或死亡率，在 40-49 歲的年齡層都逐年得上升，一樣的趨勢在已開發的西方國家或亞洲也同樣被觀察到。同樣地，疾病年輕化的趨勢也在代謝症候群被觀察到，在台灣，肥胖和代謝症候群在過去二十年也逐漸地在青少年和年輕成人的族群增加，或許，因為代謝症候群的年輕化，使得大腸直腸癌也慢慢地在 40-49 歲的成人族群上升，這樣的趨勢，對於大腸直腸癌的初級與二級預防，都是重要並且急迫需要被面對與解決的問題。

此外，性別對大腸直腸癌風險的差異，在此研究中也被再一次的證實。此研究的數據顯示，男性得到大腸腺瘤和進行性腺瘤的風險比同年齡女性高。此外，40-49 歲有代謝症候群的男性和大十歲的女性比較起來，有較高的的大腸腺瘤風險與相仿的進行性腺瘤風險。這樣的結果暗示著我們，具有特定危險因子的 40-49 歲的男性，比大 10 歲的女性有更高的大腸腫瘤風險，因此，更值得接受大腸癌篩檢。我們也發現，代謝症候群對大腸腫瘤的影響在男女間似乎也不太一樣，代謝症候群增加大腸腫瘤的風險在男性族群似乎較顯著，這和一篇韓國的研究也相互呼應。我們目前尚不清楚，代謝症候群不會增加 40-49 歲的女性大腸腫瘤的風險，是不是因為尚未到達停經的年齡，所以還具有雌性素保護的效果。

果。

代謝症候群和大腸直腸癌的風險已經越來越被廣為研究，根據較早期的報告，較低的身體活動量、肥胖、高熱量與低纖維的飲食、以及抽菸，都被認為和大腸直腸癌的風險有正相關，改善這些危險因素是大腸直腸癌一級預防很重要的工作，已經有研究告訴我們，透過生活的調整可以減少 23% 大腸直腸癌的風險 (Kirkegaard, Johnsen et al. 2010)。從在二級預防的角度來看，透過個人化或風險分級的策略進行篩檢，能讓篩檢進行地更有效率、也更經濟。透過這個研究，我們知道代謝症候群對於大腸直腸腫瘤盛行率的影響，在男性比女性更為顯著。在過去，也有研究發現，代謝症候群會增加男性大腸直腸癌的風險 (Larsson and Wolk 2007; Pelucchi, Negri et al. 2010)，而我們的研究似乎也能跟從前的研究相互呼應。這或許和男性有較多的肥胖 (Alberti, Zimmet et al. 2005)、較高的 IGF-1 (Juul, Bang et al. 1994)、和較少的 adiponectin 有關 (Wei, Giovannucci et al. 2005; Renehan, Tyson et al. 2008)。

(圖五) 除此之外，也有一些證據顯示大腸腫瘤和慢性發炎有相關性，而胰島素抗性和第二型糖尿病都和慢性發炎有密切的相關性，它們都會透過不正常的 cytokine 釋放，造成發炎反應的活化 (Hotamisligil 2006)。我們之前的研究也顯示，血清中 C-reactive protein (CRP) 和大腸進行性瘜肉或多發性瘜肉的相關性，也會隨著性別而有差異 (Chiu, Lin et al. 2008)。這些證據都一再的暗示著，性別或許是一個影響代謝症候群對腫瘤形成很重要的因素，此研究顯示，40–49 歲的代謝症候群男性有著較高的大腸腺瘤風險，而男女之間的大腸直腸腫瘤的盛行率，似乎有著十年的差距。

此研究不同於過去的地方在於，所有的研究對象都有完整的大腸鏡報告，絕大部分的人也都完成了糞便潛血檢查，這讓我們的研究有機會

分析用糞便法和大腸鏡法篩檢大腸腫瘤分別會需要消耗多少大腸鏡的資源。此外，大部分的受試者都有代謝症候群相關危險因子的報告，因此，提供了觀察代謝症候群和大腸鏡診斷之間相關性的機會，這在大規模、以族群為基礎的研究很難完成的。

二、研究限制

第一點，此研究只納入台灣人，而且這些人都是自願至醫院接受健康檢查的族群，因此，若要把此研究的結論外推至一般民眾，或許會有一些誤差。第二點，雖然我們的數據顯示，大腸腫瘤隨著年齡、性別、有無代謝症候群會有差別，但是，針對 40-49 歲有代謝症候群的男性提早開始實施大腸直腸癌篩檢，是不是真的能改善大腸癌的發生率與死亡率，是否真的比較符合成本效益，需要更多時間的觀察，以及進行成本效益的分析來回答這些問題。第三點，有代謝症候群與進行性腺瘤的女性人數較少，依照年齡分層之後，各組的人數又更少了，這讓統計結果的效力(static power)變差。最後，太多篩檢的指引會干擾篩檢計畫的制定，未來還需要更多的研究來證實是否所有 40-49 歲有代謝症候群的男性都需要接受篩檢。

第五章 結論與未來展望

一、 結論

性別和代謝症候群對於大腸直腸腫瘤的風險在 40-49 歲的人有很顯著的影響，針對此高風險族群進行篩檢，無論是用糞便法或大腸鏡法，都只需要較低的大腸鏡數就能發現一個進行性腺瘤。

二、 展望

針對 40-49 歲有代謝症候群的男性提早開始篩檢，這樣的策略是否真的能改善年輕族群大腸癌的風險，需要更長時間的觀察性研究來釐清。除此之外，針對某高風險的族群提早做大腸癌篩檢，付出的成本和減少大腸腫瘤的效益，是否真的較合乎成本效益，需要進一步的成本效益分析來討論。除了針對高風險族群提早篩檢，大腸直腸癌的篩檢與預防上有許多的困難與問題需要釐清，以下就幾個大家研究較多的問題提出討論，希望在往後的研究中，有機會在這些領域中提出一些看法，讓整個篩檢工作的成效能更彰顯。

女性荷爾蒙對大腸腫瘤的影響

大腸癌篩檢是減少大腸直腸癌發生率與死亡率最重要的工作，透過此研究，我們知道大腸直腸腫瘤的盛行率是男女有別的，男性具有較高的風險得到大腸腫瘤或大腸癌，究竟是甚麼因素造成這樣的差異，這或許是由許多的因子加成而造成的，包括外在環境、基因、以及身體內部環境的不同。目前，有部分的報告提出，女性荷爾蒙可能有減低大腸癌風險的功能。過去，我們知道女性荷爾蒙可以減低女性得到心血管疾病

的機會，因此，尚未進入更年期的女性得到中風以及心肌梗塞的比例比同年齡的男性少了許多。同樣的現象也出現在部分的癌症，這些癌症中就包括了大腸直腸癌，我們可以觀察到，女性在尚未進入更年期時，其得到大腸腫瘤或大腸直腸癌的機會並不高，但是，進入更年期或停經後，也就是約進入 50 歲後，得到大腸腫瘤與大腸直腸癌的比例會明顯地上升。究竟，女性荷爾蒙對於大腸腫瘤的產生有甚麼影響？這個答案尚需要未來更多的研究來幫助我們解答。

間隔癌(Interval cancer)

大腸直腸癌篩檢最重要的目的，就是減少大腸直腸癌的發生率與死亡率，因此間隔癌的發生，是檢驗篩檢品質最重要的指標之一，間隔癌的定義是指在規則的癌症篩檢過程中，意外發現的大腸直腸癌，例如說某人接受大腸鏡檢查後，沒有診斷出任何瘜肉，根據追蹤的建議，此人應該在十年後再接受腸鏡即可，然而他卻在此十年間被診斷出大腸癌，這就稱之為間隔癌。間隔癌在大腸癌篩檢扮演著重要的角色，是一個可以用來監測篩檢品質的指標。目前，被大家所熟知和大腸鏡品質相關的指標，包括了腺瘤偵測率、盲腸到達率、和 withdraw time，其中被認為和間隔癌最直接相關的，就是腺瘤偵測率。

根據波蘭一個全國性的研究報告，間隔癌的危險因子包括了，受檢者年紀較大和內視鏡醫師的腺瘤偵測率太低。和 40-49 歲的受檢者比較起來，60-66 歲的受檢者有較高的風險得到間隔癌，因為年長的人有較多的瘜肉，或許導致容易在前一次篩檢時被漏掉，或者是瘜肉被不完整切除的比例也可能較高，這些都可能解釋此研究結果。腺瘤偵測率高的醫師可以減少間隔癌的出現，可能的原因有二，因為腺瘤偵測率高，被遺漏掉的瘜肉比例低，產生間隔癌的機會自然低，還有一個原因就

是，因為被診斷出瘻肉的比例和數目較多，因此接受下一次腸鏡的間隔也比較短，所以比較不容易出現間隔癌。到目前為止，95%以上的盲腸到達率，對男女性患者分別大於 25%和 15%的腺瘤偵測率，是一個合理的內視鏡品質指標。

此外，有研究發現和一般因為篩檢而發現的大腸癌比較起來，間隔癌有較高的比例為女性，而且也比較集中在盲腸與升結腸(Brenner, Chang-Claude et al. 2011)。集中在右側大腸可能是因為盲腸到達率低的關係，而女性比例較高，可能是因為女性的大腸鏡困難度通常較男性高，因此盲腸到達率也通常較低。間隔癌發生的預測因子在男女間也不太一樣，男生若因為陽性糞便檢查而接受大腸鏡，而大腸鏡顯示陰性結果，這種狀況能比較容易出現間隔癌，而女性則是比較容易在沒有檢查到盲腸的情況下，出現間隔癌。也有研究顯示，間隔癌也容易出現在接受非消化系醫師所執行大腸鏡的患者，這個結果再一次呼應了，內視鏡品質是影響間隔癌很重要的因素(Baxter, Sutradhar et al. 2011)。除了因為上述原因，造成被遺漏的瘻肉發展成大腸癌外，另外一個重要的原因就是，生物學上的變化，造成了某些大腸癌發展地特別快速，尤其是因為微衛星不穩定性 (microsatellite instability) 和 CpG island 的甲基化這些變化，而容易出現在右側大腸的扁平與凹陷型瘻肉。間隔癌有較高比例是分化較差的腫瘤，而分化差的腫瘤，通常也較容易從小瘻肉快速變化成大腸癌，這可以間接証實某些生物學上的變化，容易讓某些種類的瘻肉很快地發展成癌症，特別是扁平與凹陷型的瘻肉。

大腸鏡對右側大腸癌的保護效果

大腸鏡是否對右側大腸癌具有足夠的保護力？來自加拿大與德國的病例對照研究發現，大腸鏡對於減少大腸直腸癌的發生率與死亡率的

效果，主要發生在左側大腸，也就是說只對脾彎遠端的大腸，包括降結腸、乙狀結腸、和直腸具有保護的效果，對於盲腸、升結腸、與橫結腸等右側大腸的部位，則不具有保護力(Imperiale, Wagner et al. 2000; Baxter, Goldwasser et al. 2009; Brenner, Chang-Claude et al. 2011)。這樣的研究結果讓大家開始懷疑，是否需要花這麼多資源與冒著檢查的風險去推廣大腸鏡篩檢，如果大腸鏡對右側大腸癌的保護效果不好，倒不如就用乙狀結腸鏡來篩檢就好了。

然而，上述研究的研究個案數比較少，統計的資料也大多來自於資料庫的回顧分析，而且，並未對於一些影響大腸直腸癌的因子進行校正，例如接受大腸鏡的適應症、大腸直腸癌的家族史、是否接受過瘻肉切除…等等，這些因素可能讓觀察到的右側大腸癌發生率，比實際一般族群的發生率略高，此外，這些報告的研究時間較早期，在那樣的年代，清腸藥物的效果較現在差，所以右側大腸的清腸效果不好；高解析度的內視鏡也比較不普及；大腸鏡的技巧也或許比現在不成熟；對於扁平與凹陷型瘻肉的瞭解也較少，種種的因素加成起來，也比較容易讓右側大腸的瘻肉被遺漏，所以產生了這樣的研究結果，若因此而下結論，提出大腸鏡對右側大腸癌不具保護力並不恰當，頂多只能證明，大腸鏡在左側大腸的保護效果較右側好。

大腸鏡對右側大腸癌保護力較差的原因中，有部分是可以改善的，例如，改善清腸的效果，目前我們已經知道，如果可以把清腸時間改到檢查當天，清腸的效果會比前一晚喝藥較好；減少未完整執行的大腸鏡檢查，應完整地記錄檢查到達的部位，完整的記錄包含了文字與照片的紀錄，內視鏡醫師也要自我訓練與要求，提高自己的盲腸到達率(cecum intubation rate)；診斷扁平與凹陷型瘻肉，推廣此類型瘻肉的教育，熟習診斷這類病兆的技巧，進一步監測自己的診斷率；診斷鋸齒狀腺瘤

(serrated adenoma)，和扁平與凹陷型瘻肉相同，加深大家對鋸齒狀腺瘤的認識，熟悉診斷這類病兆的技巧，進一步監測自己的診斷率。透過上述的努力，或許可以改善部分右側大腸病變的診斷率。但是，右側大腸病變還是有其診斷的極限性，由於某些分子生物上的變化，像高度微衛星不穩定性 (microsatellite instability) 和 CpG island 的甲基化，可能會使得大腸腺瘤進展成大腸直腸癌的速度加倍，由於右側大腸的病變有較多這些分子生物學上的變化，因此，也解釋了大腸鏡對右側大腸病變保護力不佳的部分原因。

隨著一些更大規模、更嚴謹與更近期的研究結果顯示，大腸鏡雖然在右側大腸的保護力較差，但仍然可以顯著地降低大腸癌的發生率，並非如早期的研究所示，對右側大腸病變一點保護力都沒有 (Lakoff, Paszat et al. 2008; Brenner, Chang-Claude et al. 2011)。不過，目前的大腸鏡檢查對於右側大腸病兆，仍有許多成長空間，這些挑戰也是大腸癌篩檢接下來需要克服的難關之一。

扁平與凹陷型大腸息肉 (Flat and depressed type colon neoplasms)

扁平與凹陷型大腸瘻肉又稱為非突起型大腸瘻肉 (non-polypoid colon neoplasms, NP-CRNs)，此類型的瘻肉對於大腸鏡篩檢來說是一大挑戰，因為，NP-CRNs 不容易在內視鏡的檢查中被偵測出來。

NP-CRNs 的外觀可能只是稍微突起或是稍微凹陷，有些甚至會幾乎平坦，跟傳統上大家所熟悉的隆起型瘻肉比較起來，NP-CRNs 沒有隆起型的外觀，透過內視鏡看起來，它可能只是大腸粘膜上一點紅紅的變化，一不小心就被遺漏掉，特別是凹陷型的瘻肉，非但容易被遺漏，也容易在小瘻肉的階段就產生癌症的變化，對內視鏡篩檢大腸直腸癌是重要的挑戰。

根據台大健康管理中心的資料，扁平和凹陷型大腸瘻肉在一般風險的民眾中，其盛行率分別為 3.8% 與 0.16%。它們又分別有 57.9% 和 46.7% 位於右側大腸，約有三分之一的侵入性腺癌是來自於凹陷型的腫瘤，此資料也顯示，NP-CRNs 比較容易在較小的體積時，就產生癌化病變(Chiu, Lin et al. 2009)。這樣的數據和日本與美國相仿，根據美國學者 Seotikno 的報告，NP-CRNs 在美國退伍軍人的發生率約 9.35%，佔所有瘻肉的 15%，和隆起型瘻肉比較起來，NP-CRNs 有五倍高的機會產生粘膜內或粘膜下層腺癌(Seotikno, Kaltenbach et al. 2008)。越來越多的證據告訴我們，可能是因為分子生物學上的變化使然，讓 NP-CRNs 有較高的風險變成侵犯性的癌症，唯有高品質的大腸鏡檢查，才有機會找到這些病變並切除之，大腸鏡往往是各種不同篩檢的最後一線武器了，因此，提高大腸鏡檢查的品質，為早期癌診斷做好把關，是改善大腸直腸癌篩檢效率很重要的一個環節。

綜合以上所述，想要透過大腸癌篩檢達到減少大腸直腸癌的目標，還有很長的路要走，包括了解賀爾蒙對大腸腫瘤的影響，可以更明確地建議男女是否應該在不同的年齡開始接受大腸直腸癌篩檢，讓有限的資源能更有效率應用，此外，改善篩檢的品質也是很重要的工作，例如了解間隔癌產生的相關危險因子，希望能減少間隔癌產生的機會。還有讓內視鏡醫師了解，除了傳統突出型的大腸腫瘤外，還有扁平與凹陷型的大腸腫瘤，透過內視鏡對大腸腫瘤的診斷率，來提升癌症篩檢的品質。希望透過不同面向的努力與改進，能夠提升大腸直腸癌篩檢的效率，創造加成的改善效果。

參考文獻

- Ahmed, R. L., K. H. Schmitz, et al. (2006). "The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer." *Cancer* **107**(1): 28-36.
- Alberti, K. G., P. Zimmet, et al. (2005). "The metabolic syndrome--a new worldwide definition." *Lancet* **366**(9491): 1059-1062.
- Atkin, W. S., R. Edwards, et al. (2010). "Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial." *Lancet* **375**(9726): 1624-1633.
- Baxter, N. N., M. A. Goldwasser, et al. (2009). "Association of colonoscopy and death from colorectal cancer." *Ann Intern Med* **150**(1): 1-8.
- Baxter, N. N., R. Sutradhar, et al. (2011). "Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer." *Gastroenterology* **140**(1): 65-72.
- Bjorge, T., A. Engeland, et al. (2008). "Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents." *Am J Epidemiol* **168**(1): 30-37.
- Brenner, H., J. Chang-Claude, et al. (2011). "Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case-control study." *Gut*.
- Brenner, H., J. Chang-Claude, et al. (2011). "Long-term risk of colorectal cancer after negative colonoscopy." *J Clin Oncol* **29**(28): 3761-3767.
- Brenner, H., J. Chang-Claude, et al. (2011). "Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study." *Ann Intern Med* **154**(1): 22-30.
- Burton, A., R. Martin, et al. (2010). "Young adulthood body mass index and risk of cancer in later adulthood: historical cohort study." *Cancer Causes Control* **21**(12): 2069-2077.
- Byeon, J. S., S. K. Yang, et al. (2007). "Colorectal neoplasm in asymptomatic Asians: a prospective multinational multicenter colonoscopy survey." *Gastrointest Endosc* **65**(7): 1015-1022.
- Chiang, T. H., Y. C. Lee, et al. (2011). "Performance of the immunochemical fecal occult blood test in predicting lesions in the lower gastrointestinal tract." *CMAJ* **183**(13): 1474-1481.
- Chiu, H. M., J. T. Lin, et al. (2009). "Prevalence and characteristics of nonpolypoid colorectal neoplasm in an asymptomatic and average-risk Chinese population." *Clin Gastroenterol Hepatol* **7**(4): 463-470.
- Chiu, H. M., J. T. Lin, et al. (2008). "Elevation of C-reactive protein level is associated

- with synchronous and advanced colorectal neoplasm in men." Am J Gastroenterol **103**(9): 2317-2325.
- Chiu, H. M., J. T. Lin, et al. (2007). "Association of metabolic syndrome with proximal and synchronous colorectal neoplasm." Clin Gastroenterol Hepatol **5**(2): 221-229; quiz 141.
- Chiu, H. M., H. P. Wang, et al. (2005). "A prospective study of the frequency and the topographical distribution of colon neoplasia in asymptomatic average-risk Chinese adults as determined by colonoscopic screening." Gastrointest Endosc **61**(4): 547-553.
- Cooley, E. K., J. T. McPhee, et al. (2009). "Colorectal neoplasia screening before age 50?: current epidemiologic trends in the United States." Dis Colon Rectum **52**(2): 222-229.
- Davis, D. M., J. E. Marcket, et al. (2011). "Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer?" J Am Coll Surg **213**(3): 352-361.
- Day, D. W. and B. C. Morson (1978). "The adenoma-carcinoma sequence." Major Probl Pathol **10**: 58-71.
- Edwards, B. K., E. Ward, et al. (2010). "Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates." Cancer **116**(3): 544-573.
- Ferlitsch, M., K. Reinhart, et al. (2011). "Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy." JAMA **306**(12): 1352-1358.
- Hardcastle, J. D., J. O. Chamberlain, et al. (1996). "Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer." Lancet **348**(9040): 1472-1477.
- Hoff, G., T. Grotmol, et al. (2009). "Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial." BMJ **338**: b1846.
- Hong, S. N., J. H. Kim, et al. (2010). "Prevalence and risk of colorectal neoplasms in asymptomatic, average-risk screenees 40 to 49 years of age." Gastrointest Endosc **72**(3): 480-489.
- Hotamisligil, G. S. (2006). "Inflammation and metabolic disorders." Nature **444**(7121): 860-867.
- Hwang, L. C., C. H. Bai, et al. (2006). "Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Taiwan." J Formos Med Assoc **105**(8): 626-635.
- Iino, H., J. R. Jass, et al. (1999). "DNA microsatellite instability in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and mixed polyps: a mild mutator pathway for colorectal cancer?" J Clin Pathol **52**(1): 5-9.

- Imperiale, T. F., D. R. Wagner, et al. (2000). "Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings." *N Engl J Med* **343**(3): 169-174.
- Imperiale, T. F., D. R. Wagner, et al. (2002). "Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age." *N Engl J Med* **346**(23): 1781-1785.
- Jeffreys, M., G. D. Smith, et al. (2004). "Childhood body mass index and later cancer risk: a 50-year follow-up of the Boyd Orr study." *Int J Cancer* **112**(2): 348-351.
- Juul, A., P. Bang, et al. (1994). "Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index." *J Clin Endocrinol Metab* **78**(3): 744-752.
- Kanazawa, T., T. Watanabe, et al. (2003). "Does early polypoid colorectal cancer with depression have a pathway other than adenoma-carcinoma sequence?" *Tumori* **89**(4): 408-411.
- Kim, J. H., Y. J. Lim, et al. (2007). "Is metabolic syndrome a risk factor for colorectal adenoma?" *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **16**(8): 1543-1546.
- Kirkegaard, H., N. F. Johnsen, et al. (2010). "Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study." *BMJ* **341**: c5504.
- Kronborg, O., C. Fenger, et al. (1996). "Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test." *Lancet* **348**(9040): 1467-1471.
- Lakoff, J., L. F. Paszat, et al. (2008). "Risk of developing proximal versus distal colorectal cancer after a negative colonoscopy: a population-based study." *Clin Gastroenterol Hepatol* **6**(10): 1117-1121; quiz 1064.
- Larsson, S. C. and A. Wolk (2007). "Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies." *Am J Clin Nutr* **86**(3): 556-565.
- Levi, Z., J. D. Kark, et al. (2011). "Measured body mass index in adolescence and the incidence of colorectal cancer in a cohort of 1.1 million males." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **20**(12): 2524-2531.
- Lieberman, D. A. (2009). "Clinical practice. Screening for colorectal cancer." *N Engl J Med* **361**(12): 1179-1187.
- Lieberman, D. A., D. G. Weiss, et al. (2000). "Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380." *N Engl J Med* **343**(3): 162-168.
- Lindholm, E., H. Brevinge, et al. (2008). "Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer." *Br J Surg* **95**(8): 1029-1036.
- Liu, H. H., M. C. Wu, et al. (2005). "Prevalence of advanced colonic polyps in asymptomatic Chinese." *World J Gastroenterol* **11**(30): 4731-4734.

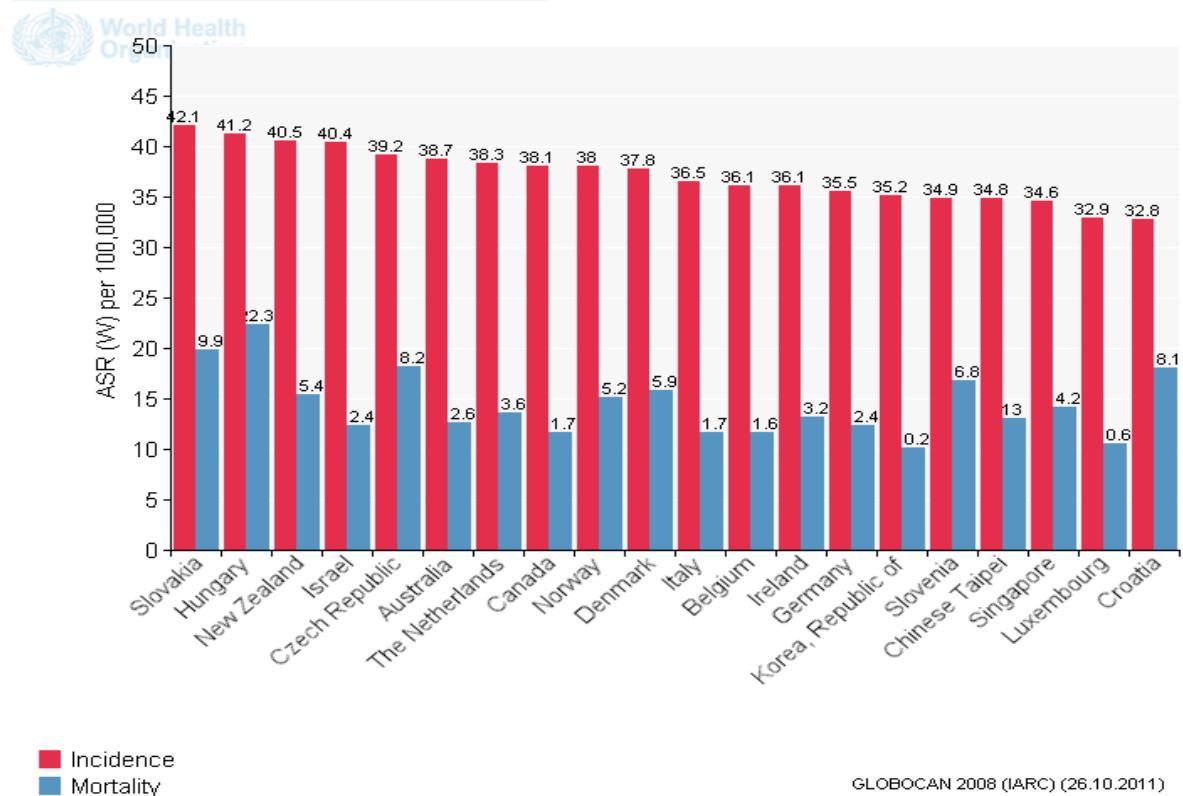
- Mandel, J. S., J. H. Bond, et al. (1993). "Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study." *N Engl J Med* **328**(19): 1365-1371.
- MMWR (2010). "Vital signs: colorectal cancer screening among adults aged 50-75 years - United States, 2008." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **59**(26): 808-812.
- Okamoto, M., Y. Shiratori, et al. (2002). "Relationship between age and site of colorectal cancer based on colonoscopy findings." *Gastrointest Endosc* **55**(4): 548-551.
- Pelucchi, C., E. Negri, et al. (2010). "Metabolic syndrome is associated with colorectal cancer in men." *Eur J Cancer* **46**(10): 1866-1872.
- Pickhardt, P. J., J. R. Choi, et al. (2003). "Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults." *N Engl J Med* **349**(23): 2191-2200.
- Renehan, A. G., M. Tyson, et al. (2008). "Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies." *Lancet* **371**(9612): 569-578.
- Rockey, D. C. (1999). "Occult gastrointestinal bleeding." *N Engl J Med* **341**(1): 38-46.
- Segnan, N., P. Armaroli, et al. (2011). "Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE." *J Natl Cancer Inst* **103**(17): 1310-1322.
- Selby, J. V., G. D. Friedman, et al. (1992). "A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer." *N Engl J Med* **326**(10): 653-657.
- Shen, Z., S. Wang, et al. (2010). "Clinical study on the correlation between metabolic syndrome and colorectal carcinoma." *ANZ J Surg* **80**(5): 331-336.
- Soetikno, R. M., T. Kaltenbach, et al. (2008). "Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults." *JAMA* **299**(9): 1027-1035.
- Steele, R. J., P. McClements, et al. (2012). "Interval cancers in a FOBT-based colorectal cancer population screening programme: implications for stage, gender and tumour site." *Gut* **61**(4): 576-581.
- Stock, C., A. B. Knudsen, et al. (2011). "Colorectal cancer mortality prevented by use and attributable to nonuse of colonoscopy." *Gastrointest Endosc* **73**(3): 435-443 e435.
- Sturmer, T., J. E. Buring, et al. (2006). "Metabolic abnormalities and risk for colorectal cancer in the physicians' health study." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **15**(12): 2391-2397.
- Sung, J. J., F. K. Chan, et al. (2003). "Screening for colorectal cancer in Chinese:

- comparison of fecal occult blood test, flexible sigmoidoscopy, and colonoscopy." *Gastroenterology* **124**(3): 608-614.
- Sung, J. J., J. Y. Lau, et al. (2005). "Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening." *Lancet Oncol* **6**(11): 871-876.
- Toyota, M., M. Ohe-Toyota, et al. (2000). "Distinct genetic profiles in colorectal tumors with or without the CpG island methylator phenotype." *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**(2): 710-715.
- Wei, E. K., E. Giovannucci, et al. (2005). "Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study." *J Natl Cancer Inst* **97**(22): 1688-1694.
- Wei, J. N., F. C. Sung, et al. (2003). "National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children." *JAMA* **290**(10): 1345-1350.
- Winawer, S. J., A. G. Zauber, et al. (1993). "Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup." *N Engl J Med* **329**(27): 1977-1981.
- Zauber, A. G., S. J. Winawer, et al. (2012). "Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths." *N Engl J Med* **366**(8): 687-696.



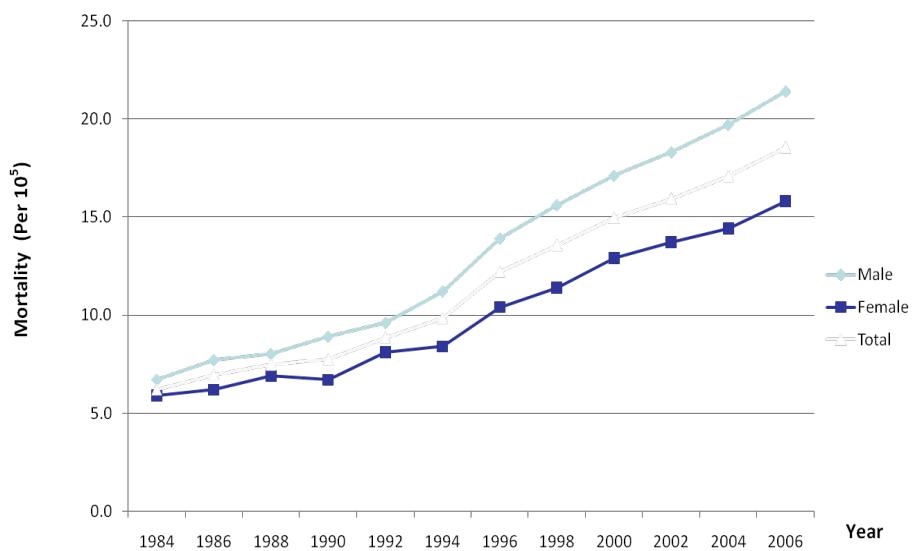
圖一、全世界大腸直腸癌發生率前二十名國家

International Agency for Research on Cancer: Colorectum: both sexes, all ages



大腸直腸癌發生率在全世界前二十名的國家以紐澳、歐洲為主，亞洲國家隨著生活西化的關係，發生率也越來越高，慢慢地追上西方國家，其中韓國、台灣、和新加坡也名列前二十名，其中，台灣排名在第十七位。

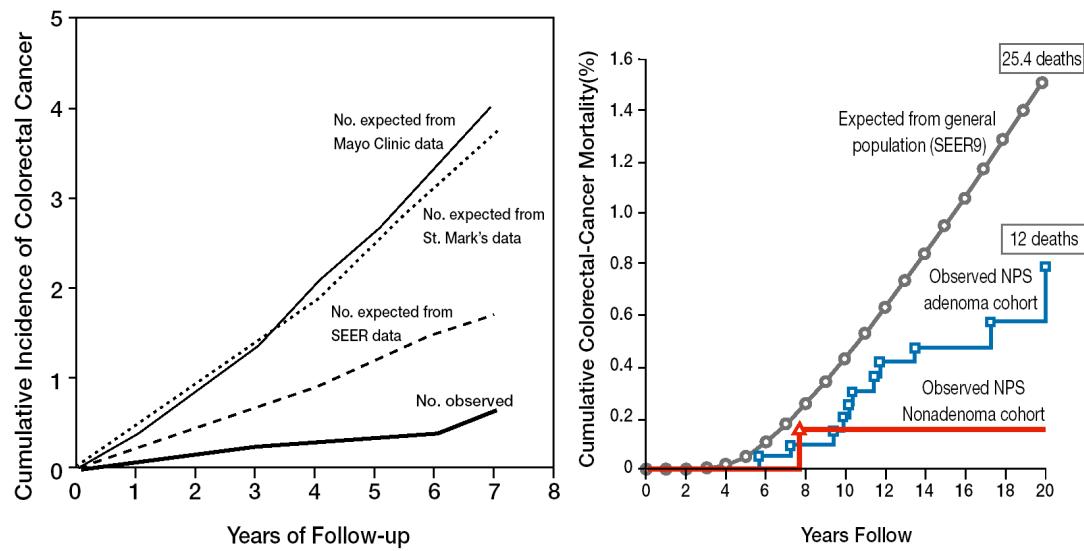
圖二、台灣大腸直腸癌死亡率的成長曲線



根據國民健康局的資料，國人罹患大腸直腸癌而造成的死亡率，不論是男性或女性，皆逐年增加。



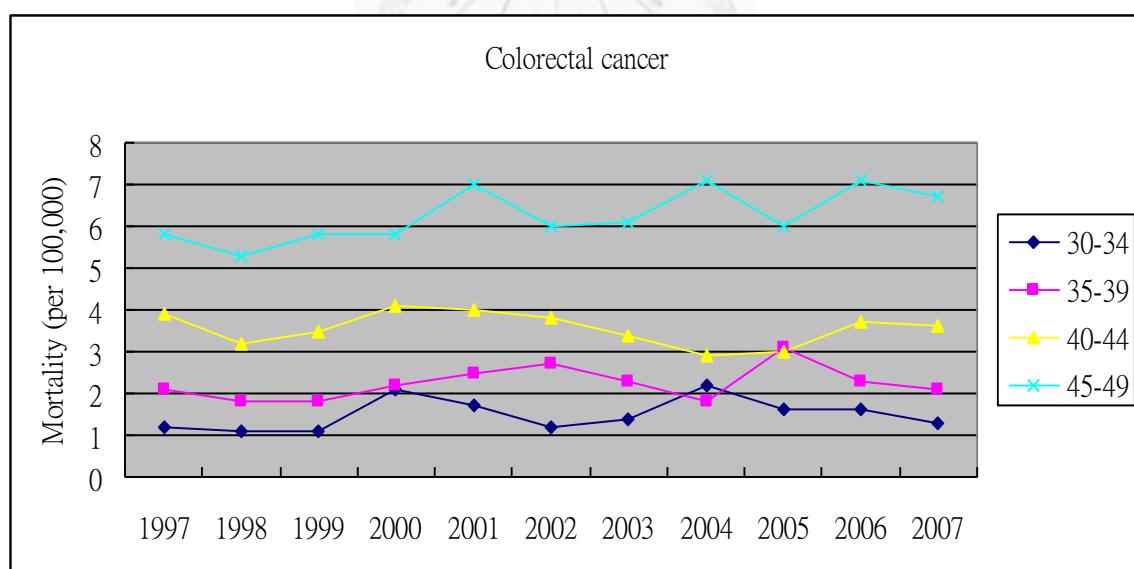
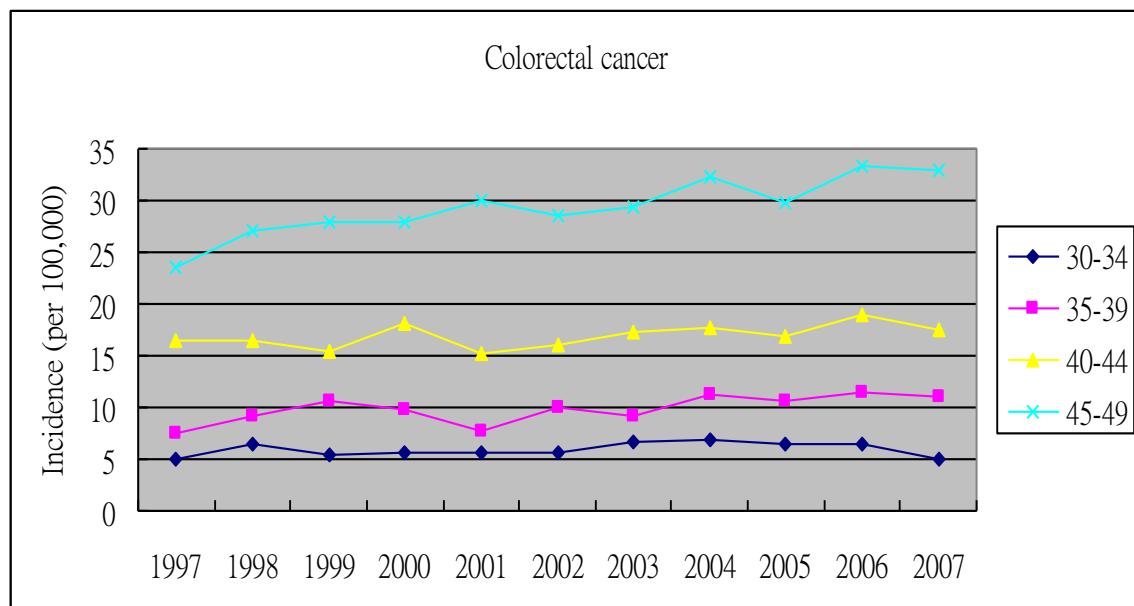
圖三、大腸鏡加上瘻肉切除術可以改善大腸直腸癌發生率與死亡率



美國的 national polyp study 研究顯示，利用大腸鏡進行瘻肉切除後，經過 5.9 年的追蹤，發現可以降低大腸直腸癌的發生率。(圖左) 經過 23 年的追蹤後，發現接受瘻肉切除的族群死亡率也比沒有篩檢的人低。(圖右)

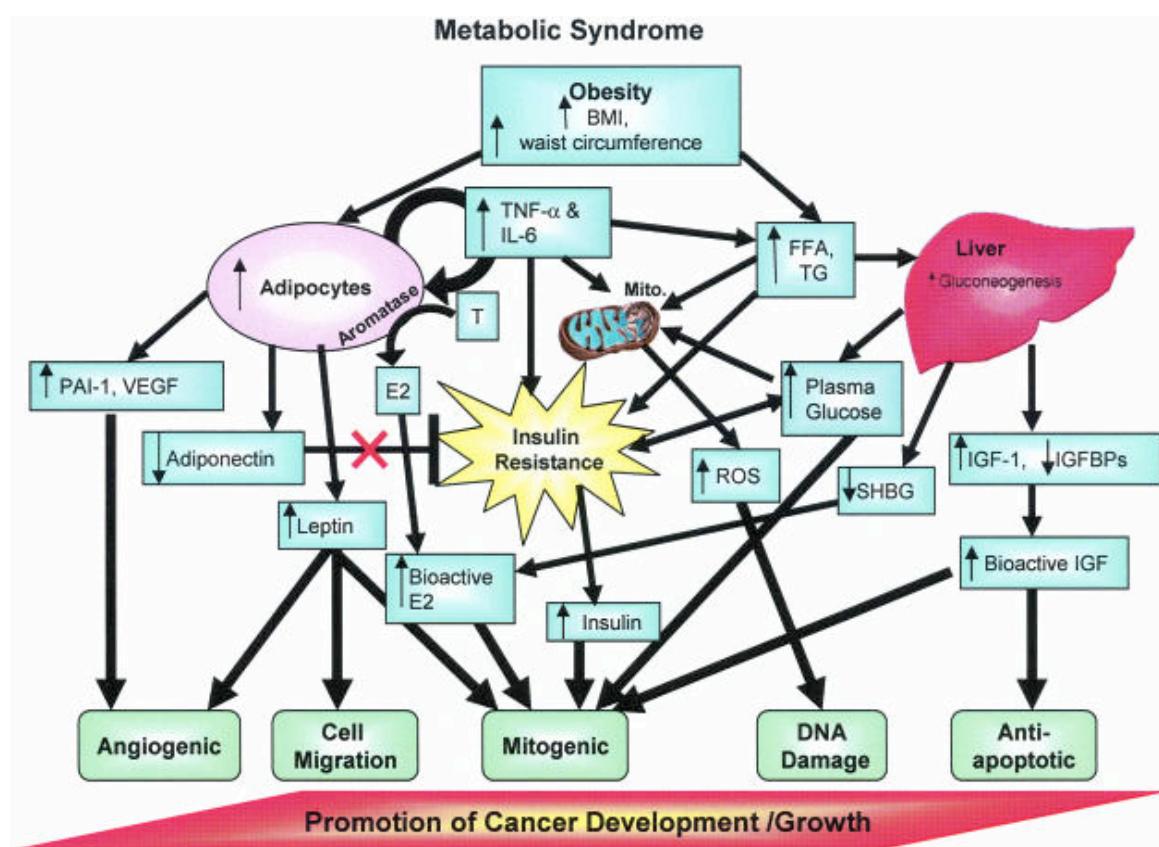
(From Winawer, S.J., et al, N Engl J Med, 1993. 329(27): p. 1977-81, & Zauber, A.G., et al, N Engl J Med, 2012. 366(8): p. 687-96.)

圖四、大腸直腸癌的發生率和死亡率在五十歲以下族群的曲線



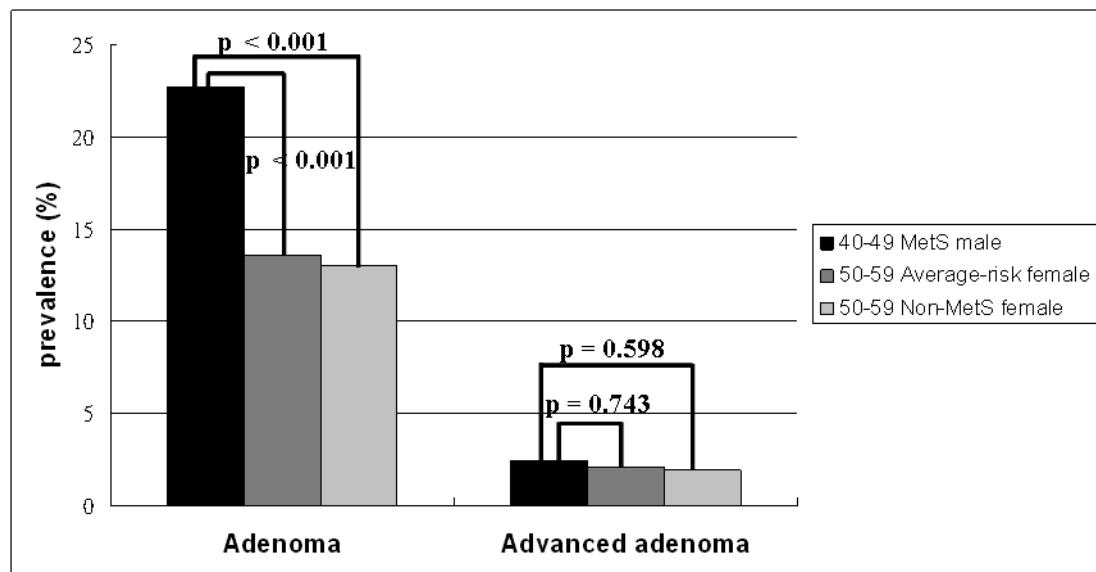
雖然根據台灣國民健康局的建議，國人應從 50 歲開始接受大腸直腸癌篩檢，但是根據癌症登記資料顯示，台灣 45-49 歲人口的大腸直腸癌死亡率也緩步的上升中，因此，我們也像西方國家一般，需要思考是否該針對高風險族群提早開始篩檢大腸直腸癌。

圖五、代謝症候群造成大腸直腸腫瘤可能的機轉



代謝症候群造成癌症產生的機制很複雜，可能透過 insulin 阻抗性、對 adipocyte 的影響、以及 IGF-1/IGFBP……等等，讓細胞產生 angiogenic、cell migration、mitogenic、DNA damage、和 anti-apoptotic 等等作用，最後，讓細胞產生癌化。(From Stephanie Cowey et al. Am J Pathol. 2006)

圖六、大腸直腸腫瘤盛行率在 40-49 歲代謝症候群男性與 50-59 歲女性的比較



若比較腺瘤 (adenoma) 的盛行率，可以發現 40-49 歲有代謝症候群的男性期得到腺瘤的風險，比 50-59 歲一般風險的女性或非代謝症候群的女性，都有顯著性的上升， p 值皆小於 0.001。就進行性腺瘤 (advanced adenoma) 而言，40-49 歲有代謝症候群的男性期得到腺瘤的風險，也比 50-59 歲一般風險的女性或非代謝症候群的女性高，但是差異性並未達統計差異， p 值分別為 0.743 和 0.598。

表 1、案例基本資料與臨床表現

Characteristic	Total (N=10,884)	No		Advanced
		Neoplasia (N = 8,587)	Neoplasia (N = 2,297)	Neoplasia (N = 386)
Male Gender, n (%)	5,630(51.7)	4,116(47.9)	1,514(65.9) *	245(63.5)*
Age (yr) ± SD	54.1±9.4	53.2±9.1	57.3±9.7 *	59.0±9.7 *
Age group, n (%)				
≥ 60 y/o	2,753(25.3)	1,878(21.9)	875(38.1)	178(46.1)
50~59 y/o	4,276(39.3)	3,388(39.5)	888(38.7)	144(37.3)
40~49 y/o	3,855(35.4)	3,321(38.7)	534(23.2)	64(16.6)
Metabolic syndrome, n (%)	1,554/9,748(15.9)	1,097/7,698(14.3)	457/2,050(22.3)*	76/340(22.4)*
Abdominal girth(cm) ± SD	85.9±8.7	85.3±8.6	88.1±8.8*	88.7±8.7*
BMI(kg/m^2) ± SD	24.0±3.3	23.9±3.2	24.7±3.5*	24.8±3.4*
LDL (mg/dL) ± SD	124.6±33.4	123.8±33.1	127.7±34.4*	128.2±35.0
HDL (mg/dL) ± SD	47.7±11.3	48.1±11.4	46.0±10.9*	45.3±11.1*
Triglycerides (mg/dL) ± SD	122.9±78.3	120.1±77.3	133.3±81.2*	136.1±83.6*
FPG (mg/dL) ± SD	95.9±20.8	95.1±20.3	98.7±22.5*	101.7±28.1*
Diabetes or FPG >110 mg/dL, n (%)	1,345/10,852(12.4)	940/8,571(11.0)	405/2,281(17.8)*	75/376(19.9)*
Hypertension or BP>135/85mmHg , n (%)	3,666/9,900(37.0)	2,655/7,809(34.0)	1,011/2,091(48.4)*	187/350(53.4)*
Dyslipidemia , n (%)	4,439/10852(40.8)	3,340/8,571(39.0)	1,099/2,281(47.8)*	187/376(48.4)*
iFOBT positive rate	976/10,646(9.2)	540 / 8,401(6.4)	436/2,245(19.4)*	147/373(39.4)*
Current smoker, n (%)	966(8.9)	668(7.8)	298(13.0)*	48(12.4)*
Alcohol consumption >40 g/day, n (%)	536(4.9)	363(4.2)	173(7.5)*	34(8.8)*
Aspirin use	131(1.2)	93(1.1)	38(1.7)*	4(1.0)

BMI=body mass index, LDL=low-density lipoprotein, HDL=high-density lipoprotein, FPG=fasting plasma glucose,

BP=blood pressure,iFOBT=immunochemical fecal occult blood test,

*= p value < 0.05

表 2、大腸腫瘤在一般風險、代謝症候群、非代謝症候群等族群之盛行率 (95% 信賴區間)

Adenoma

	Average risk			Non-MS			MS		
	M+F	M	F	M+F	M	F	M+F	M	F
40-49	13.9 (12.8-15.0)	17.9 (16.2-19.6)	9.5 (8.2-10.9)	13.2 (12.0-14.4)	17.0 (15.1-18.9)	9.5 (8.2-11.1)	20.5 (16.6-25.1)	22.7 (18.2-27.8)	10.0 (4.7-20.2)
50-59	20.8 (19.6-22.0)	27.9 (26.0-29.8)	13.6 (12.3-15.2)	19.4 (18.0-20.8)	26.5 (24.3-28.8)	13.0 (11.5-14.7)	28.9 (25.4-32.6)	33.4 (29.1-38.1)	18.5 (13.5-24.7)
> 60	31.8 (30.1-33.6)	37.8 (35.4-40.3)	24.9 (22.6-27.3)	30.2 (28.2-32.4)	36.4 (33.5-39.6)	23.6 (20.9-26.5)	35.2 (31.5-39.1)	39.4 (34.4-44.6)	29.2 (23.8-35.1)
Total	18.5 (17.4-18.7)	22.9 (22.0-23.9)	12.9 (12.1-13.7)	16.4 (15.7-17.1)	21.1 (20.0-22.3)	12.0 (11.2-12.9)	27.9 (25.8-30.1)	30.3 (27.8-33.0)	22.6 (19.1-26.4)

Advanced adenoma

	Average risk			Non-MS			MS		
	M+F	M	F	M+F	M	F	M+F	M	F
40-49	1.7 (1.3-2.1)	2.1 (1.6-2.9)	1.1 (0.8-1.7)	1.5 (1.2-2.0)	2.0 (1.4-2.8)	1.1 (0.7-1.8)	2.0 (1.0-4.1)	2.4 (1.2-4.9)	0
50-59	3.4 (2.9-4.0)	4.6 (3.8-5.6)	2.1 (1.6-2.8)	3.2 (2.6-3.8)	4.6 (3.6-5.8)	1.9 (1.4-2.7)	4.5 (3.1-6.4)	5.3 (3.5-7.8)	2.7 (1.2-6.2)
> 60	6.5 (5.6-7.5)	7.0 (5.8-8.4)	5.9 (4.7-7.3)	6.2 (5.2-7.4)	6.3 (4.9-8.0)	6.0 (4.7-7.8)	7.0 (5.2-9.3)	8.5 (6.0-11.9)	4.9 (2.8-8.3)
Total	3.0 (2.8-3.3)	3.7 (3.3-4.2)	2.3 (2.0-2.7)	2.7 (2.4-3.0)	3.3 (2.9-3.9)	2.1 (1.8-2.5)	4.7 (3.8-5.8)	5.2 (4.1-6.6)	3.6 (2.3-5.6)

表 3、糞便潛血檢查在一般風險、代謝症候群、非代謝症候群等族群之陽性預測值 (95% 信賴區間)

Adenoma

	Average risk			Non-MetS			MetS		
				M+F	M	F	M+F	M	F
		M+F	M	F	M+F	M	F	M+F	M
40-49	27.7 (22.6-33.3)	29.9 (23.7-37.1)	23.0 (15.4-32.9)	26.8 (21.4-33.0)	29.0 (22.2-36.8)	22.7 (14.7-33.3)	37.0 (21.5-55.8)	39.1 (22.2-59.2)	25.0 (4.6-69.9)
50-59	45.7 (40.6-51.0)	52.5 (45.9-59.1)	34.6 (27.0-43.0)	42.9 (36.8-49.2)	51.1 (42.8-59.4)	32.4 (24.2-41.8)	54.7 (43.5-65.4)	54.4 (41.6-66.6)	55.6 (33.7-75.4)
> 60	56.1 (50.9-61.1)	63.1 (56.5-69.3)	45.5 (37.6-53.6)	54.4 (48.1-60.6)	60.1 (52.0-67.8)	45.8 (36.2-55.8)	61.6 (51.1-71.2)	69.2 (55.7-80.1)	50.0 (34.1-65.9)
Total	40.7 (37.8-43.6)	46.1 (42.5-49.8)	31.8 (27.6-36.3)	37.1 (33.9-40.5)	42.4 (38.2-46.8)	29.3 (24.7-34.4)	55.0 (47.9-61.9)	56.7 (48.3-64.8)	50.9 (38.3-63.4)

Advanced adenoma

	Average risk			Non-MetS			MetS		
				M+F	M	F	M+F	M	F
		M+F	M	F	M+F	M	F	M+F	M
40-49	8.7 (5.9-12.7)	9.0 (5.6-14.2)	8.1 (4.0-15.7)	8.6 (5.6-13.1)	8.3 (4.8-13.9)	9.3 (4.6-18.0)	14.8 (5.9-32.5)	17.4 (7.0-37.1)	0 (0-50.0)
50-59	15.7 (12.3-19.9)	18.0 (13.4-23.6)	12.0 (7.5-18.7)	14.6 (10.7-19.6)	18.5 (12.9-25.9)	9.5 (5.3-16.7)	21.3 (13.6-31.9)	19.3 (11.1-31.3)	27.8 (12.5-50.9)
> 60	19.1 (15.4-23.4)	20.7 (15.9-26.6)	16.6 (11.4-23.5)	19.3 (14.8-32.8)	18.9 (13.3-26.1)	19.8 (13.1-28.9)	19.8 (12.7-29.4)	25.0 (15.2-38.2)	11.8 (4.7-26.6)
Total	13.6 (11(8-15.8)	15.2 (12.7-18.0)	11.1 (8.5-14.5)	12.7 (10.7-15.2)	13.9 (11.2-17.3)	11.0 (8.1-14.7)	19.4 (14.4-25.6)	20.9 (14.9-28.5)	15.8 (8.5-27.4)

表 4、分別利用大腸鏡與糞便檢查當做第一線篩檢工具的背景下，在一般風險、代謝症候群、非代謝症候群等族群中，偵測一個進行性腫瘤所需要進行的大腸鏡數量 (NUMBER NEED TO SCREEN TO DETECT ONE ADVANCED ADENOMA)

	Average risk			Non-MS			MS		
	M+F	M	F	M+F	M	F	M+F	M	F
Colonoscopy									
scenario									
40-49	61	49	87	67	53	88	53	44	-
50-59	30	22	47	32	22	51	23	20	36
> 60	15	14	16	16	16	16	14	11	19
FOBT									
scenario									
40-49	12	11	12	11	12	10	8	7	-
50-59	6	5	8	6	5	10	4	5	3
> 60	5	4	5	5	5	4	4	3	7

