

氏名	山口 敏史
(ふりがな)	(やまぐち としふみ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成30年7月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Type of second primary malignancy after achieving complete response by definitive chemoradiation therapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma (食道癌における根治的化学放射線療法後の二次がんの検討)
論文審査委員	(主) 教授 鳴 海 善 文 教授 岩 本 充 彦 教授 富 永 和 作

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

#### 《背景》

食道扁平上皮癌は悪性度の強い癌腫で、2013年度は全国で11543人が死亡しており、全癌種の3.16%を占める。Stage II/III (nonT4) 食道扁平上皮癌における標準治療は術前化学療法+手術であるが、耐術能の無い患者や高齢者、手術拒否例では化学放射線療法 (Chemoradiation therapy: CRT) がオプション治療として選択される。CRTにて完全奏効 (Complete Response: CR) を達成し、長期生存症例に発生する二次がんが、しばしば問題となることがある。喫煙や飲酒は食道癌のリスクファクターで、異時性の食道癌発生と関連している。アルコールの代謝酵素である Aldehyde Dehydrogenase (ALDH) 2 遺伝子多型が食道癌発生と深く関係しており、喫煙も食道癌のみならず、頭頸部癌のリスク

ファクターとして広く知られている。もともと食道癌を発生する患者背景には field cancerization なども関連しており、他部位における発癌の可能性の高い患者が多く含まれていると思われる。しかし、これまで食道扁平上皮癌の CRT 後に対する二次がん発症の調査は世界的にみても行われておらず、その癌腫や頻度などは明らかではない。そのため、この集団を対象に後方視的に検討を行った。

#### 《方法》

2000年3月から2011年12月までに、国立がん研究センター中央病院にて Stage II/III (T4 症例を除く) 食道扁平上皮癌に対し、根治的 CRT を実施された 285 名中、CR となった 185 名を対象に検討した。治療は根治的化学放射線療法として、化学療法 (5FU + Cisplatin) と放射線治療 (50.4 or 60 Gy) の併用療法が行われた。CR 後、5年間経過観察中 3-6 か月毎の CT および内視鏡検査にて新たに発見されたがん腫を二次がんとして定義し、明らかに食道癌の同部位再発と思われるものは除外した。統計解析は Fine-Gray model を使用し、死亡を競合リスクとして加味して Cumulative incidence function (CIF) を計算した。

#### 《結果》

患者背景は年齢期間中央値が 64 歳 (35-81) で、Stage II が 118 名 (64%)、Stage III が 67 名 (36%)、喫煙者が 132 名 (71%)、飲酒者が 142 名 (77%) で追跡期間中央値は 82.1 ヶ月であった。二次がん発生までの期間中央値は 41.5 ヶ月であった。経過観察中、49 名 (26%) に二次がんが指摘された。5 年間での二次がん発生のリスクは 19.3% (95% CI 0.137-0.257) であった。二次がんの詳細は胃癌 12 名、頭頸部癌 12 名、新規食道癌 7 名、肺癌 5 名、大腸癌 4 名、悪性リンパ腫 3 名、膀胱癌 2 名、小腸癌 1 名、胆管癌 1 名、悪性黒色腫 1 名、乳癌 1 名であった。臨床病期は、Stage 0/I が 33 例 (67%)、Stage II/ III が 14 例 (29%)、Stage IV が 2 例 (4%) であった。それぞれの治療は局所治療が 21 例 (41%)、手術が 17 例 (35%)、放射線治療が 3 例 (9%)、3 例 (7%) が緩和的化学療法、その他の治療が 2 例 (3%)、緩和治療が 3 例 (7%) であった。二次がんを発生しなかった患者の生存期間中

中央値が 80.2 か月 (95% CI: 64.5-NR)、二次がん発生後の生存期間中央値は 40.1 ヶ月 (95% CI: 30.3-57.1) であった。多変量解析の結果では、二次がん発生の独立した危険因子の同定はできなかった。

#### 《結論》

食道扁平上皮癌において、手術後の二次がん発生リスクは既報にて 5 年で 16.1%、10 年で 34.9%と報告されている。近年、食道扁平上皮癌に対して根治的放射線化学療法が標準治療のひとつとして一般化し、根治が得られた症例の長期生存例が増えてきた。乳癌や Hodgkin's リンパ腫などの治療において CRT 後の二次がんの調査はいくつかの報告があるが、これまで食道扁平上皮癌における CRT 後の二次がんの調査は行われていないため今回の調査を行うこととなった。結果として、5 年後の二次がん発生リスクは、19.3%であった。もともと、食道扁平上皮癌を罹患する患者集団は喫煙やアルコール摂取の多い集団であり、field cancerization の概念もある事から二次がん発生のハイリスクグループに入る事が予想される。癌の経過観察期間は、CR を得られた後は 5 年間で一般的とされており、その後の経過観察目的の検査は行われないことが往々にして認められる。しかし今回の検討結果からは、年次毎にリスクが高まる傾向があることも示された。本研究は後ろ向き研究であることや限定された症例サンプル数、単一施設での調査である事が clinical limitation となるが、食道扁平上皮癌に対する CRT 後の二次がんを調査した初の報告である。今回の調査結果からは、無視できない割合で二次がんが認められることが判明したため、CR を得られた食道癌患者においても、5 年間の経過観察期間を超えた後も二次がん発症のリスクを念頭に入れ、長期にわたる定期的な内視鏡検査や CT 検査等を受ける事が重要であると思われた。

## 論文審査結果の要旨

わが国における食道癌の動態と罹患率は男性でゆるやかに増加傾向、女性は横ばいである。死亡率は男性においては横ばいで女性においては減少している。性別では男性が多く、年齢は 60～70 歳代が多い。占居部位は胸部中部食道に最も多く組織型は扁平上皮癌が圧倒的に多い。罹患者に高齢者が多いため、手術可能な病期でも侵襲に耐えられないと予期される患者が一定数存在し、それらの患者では放射線化学療法がオプション治療として選択される。また、食道癌は同時性異時性の二次がんが多いことが知られている。危険因子として扁平上皮癌では喫煙・飲酒が挙げられ、食道癌症例ではその頻度が一般人口における癌発生率より高いという報告がある。二次がん発症の頻度が多い理由としては上部消化管において、それぞれの癌発生の危険因子が共通であることが重要視されているが、治療別での二次がんの頻度やがん種の詳細はこれまで不明であった。

申請者は、Stage II/III (T4 症例を除く) 食道扁平上皮癌に対し、根治的 CRT を実施された 285 名中、CR (完全寛解) となった 185 名を対象に検討した。その結果、経過観察中、49 名 (26%) に二次がんが指摘され、発症までの期間中央値は 41.5 ヶ月であった。二次がんの詳細は胃癌 12 名、頭頸部癌 12 名、新規食道癌 7 名、肺癌 5 名、大腸癌 4 名、悪性リンパ腫 3 名、膀胱癌 2 名、小腸癌 1 名、胆管癌 1 名、悪性黒色腫 1 名、乳癌 1 名であった。このように食道癌に対する化学放射線療法を行い、CR を得られた患者に対する二次がんを詳細に調査した研究は他になく大変貴重である。この成果は今後の実臨床の重要な指針になる重要な研究である。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

International journal of Clinical Oncology  
2018, doi: 10.1007/s10147-018-1258-7