Akita University

氏　名　・（本籍）	小野地 研吾（秋田県）
専攻分野の名称	博士(医学)
学　位　記　番　号	医博乙第 607 号
学位授与の日付	平成 31 年 3 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
研　究　科　・　専　攻	医学系研究科医学専攻
学　位　論　文　題　名	RiskFactorsLinkingEsophagealSquamousCellCarcinomaWithHeadandNeckCancerorGastricCancer. （食道扁平上皮癌における上部消化管重複癌のリスク因子に関する検討）
論　文　審　査　委　員	（主査）　柴田　浩行　教授
	（副査）　本山　悟　教授　　橋本　学　教授

Akita University

学位論文内容要旨

Risk Factors Linking Esophageal Squamous Cell Carcinoma
With Head and Neck Cancer or Gastric Cancer
（食道扁平上皮癌における上部消化管重複癌のリスク因子に関する検討）

申請者氏名　小野地　研吾

研　究　目　的

食道扁平上皮癌（以下 ESCC）は、咽頭癌や胃癌といった上部消化管への重複癌が高頻度でみられることが知られている。こうした現象は field cancerization と呼ばれ、ESCC に対し内視鏡治療を行った患者においても同様に認められる。近年の内視鏡治療は長期予後が良好であるが、こうした重複癌の発症には注意を要する。そのため現在までに、ESCC と頭頸部癌の重複癌発症に関する検討や、ESCC と ESCC の重複癌発症に関する検討がいくつか報告されている。しかし、ESCC と胃癌の重複癌発症に関する報告は少ない。本研究では、ESCC における上部消化管重複癌のリスク因子を後方視的に検討した。

研　究　方　法

2005 年 1 月から 2014 年 12 月にかけて、表在型 ESCC に対して当院で内視鏡的粘膜下層剥離術（以下 ESD）を施行した患者 328 例を対象とした。このうち 22 例は上部消化管癌の治療歴があったため除外した。また 45 例は ESD 後に食道切除術（n=21）や放射線化学療法（n=24）といった追加治療が必要であったが、追加食道切除術を行った 21 例も除外し、計 285 例において検討した。内視鏡治療前に調べられた年齢・性別・喫煙歴について評価した。喫煙歴はブリンクマン指数（以下 BI）で算出した。内視鏡治療前に行ったルゴール散布でみられた、ルゴール不染帯に関しても評価した。ルゴール不染帯は、ESD 前にルゴール染色し撮影した内視鏡写真を、患者情報を与えずに 2 名の内視鏡医に見せ、3 段階（A：不染体なし、B：不染帯 1-9 個、C：不染帯 10 個以上）に分類させた。対象症例は ESD 後 6 か月以内に上部内視鏡検査のフォローを行い、その後も 6-12 か月毎に上部内視鏡検査によるフォローを継続した。最初の ESCC 診断時に検出された重複癌は同時性重複癌、ESD 後フォロー時に検出されたものは異時性重複癌と定義した。重複癌発生頻度は Kaplan-Meier 法によって算出した。重複癌のリスク因子はロジステック回帰分析で検討した。

研　究　成　績

症例の 90%を男性が占め、平均年齢は 67.8 歳であった。280 症例(97%)が 2 年以上フォローされており、脱落症例は 9 例のみだった。観察期間中央値は 76 ヶ月であり、喫煙歴は 109 例が非喫煙者、118 例が BI 1000 未満、58 例が BI 1000 以上の喫煙者だった。ルゴール不染帯は大多数(95%)の症例で認められ、124 例(43%)ではグレード C の多発不染帯を呈していた。同時性重複癌は、頭頸部癌 23 例(8.1%)、胃癌 18 例(6.3%)であった。観察期間中に認めた異時性重複癌は、食道癌 45 例(15.8%)、頭頸部癌 9 例(3.2%)、胃癌 18 例(4.9%)だった。重複癌 5 年累積発生率は、食道癌が 14.0%、頭頸部癌が 2.8%、胃癌が 4.1%であった。異時性食道癌発生のリスク因子は、単変量解析、多変量解析ともにルゴール多発不染帯が抽出された。異時性食道癌の累積発生率も、グレード C の多発不染帯とグレード A, B とで比較すると、グレード C で有意に高かった。同様に、異時性頭頸部癌の累積発生率もルゴール多発不染帯において有意に高かったが、異時性胃癌の累積発生率では不染帯の有無で差はなかった。多変量解析では、ルゴール多発不染帯が頭頸部癌の重複リスク因子であった（オッズ比 3.8、95%信頼区間 1.7-9.0）。一方、胃癌の重複リスク因子は高齢（65 歳以上）だった（オッズ比 3.1、95%信頼区間 1.2-9.3）。

結　論

ESCC 罹患患者は、頭頸部癌及び胃癌の発症リスクが高い。しかし、頭頸部癌合併のリスク因子と、胃癌合併のリスク因子は異なっていた。この結果は、ESCC 内視鏡治療後患者のフォローにおいて有用であると考えられる。

Akita University

学位（博士—乙）論文審査結果の要旨

主　査：柴田 浩行
申請者：小野地研吾

論文題名：Risk Factors Linking Esophageal Squamous Cell Carcinoma With Head and Neck Cancer or Gastric Cancer.
（食道扁平上皮癌における上部消化管重複癌のリスク因子に関する検討）

要旨

内視鏡的粘膜切除術（ER）を受けた表層性の食道扁平上皮癌（ESCC）患者には局所のみならず、頭頸部や胃において同時性、異時性の再発癌が高頻度に認められる。これらのリスク因子を検索するために285名のER治療後のESCCについて登録し、定期的なフォローアップを行った。異時性の上部消化管癌の再発をカプランマイヤー法によって解析した。また、同時性・異時性の頭頸部癌と胃癌のリスク因子についてロジスティック回帰分析で解析した。その結果、平均フォローアップ期間76ヶ月で、異時性のESCC、頭頸部癌、胃癌の5年の累積再発率は、それぞれ14.0%, 2.8%, 4.1%であった。ルゴール不染帯が多発するケースは同時性・異時性の頭頸部癌のリスクは有意に高く、オッズ比は3.8（95%信頼区間：1.7-9.0）であった。一方、同時性・異時性の胃癌のリスク因子は高齢（65歳以上）で、オッズ比は3.1（95%信頼区間：1.2-9.3）であった。このようなリスク因子に注目したフォローアップはER治療を受けたESCC患者に重要である。

1）斬新さ

ERのような侵襲性の低い治療法は患者の治療後の機能保持やQOLの維持に極めて重要である。しかし、低侵襲であるがゆえに再発のリスクについては常に注意をする必要がある。どのような因子がリスクとなりうるのかということを正しく抽出することは重要の臨床的な意義は大きい。本研究では285名の多数のER治療後のESCC患者を平均76ヶ月のフォローアップを行い、5年の累積再発率を明確に提示したことは重要であるだけでなく、類似の研究はあるものの、解析数の多さにおいてデータとしての正確性が高く、十分な斬新性があると評価される。また、統計学的に有意な再発リスク因子として頭頸部癌と胃癌での再発リスクを別々に示したことも斬新性があると評価される。

2）重要性

重要性についても上記に示したように侵襲治療はサバイバーの機能保持やQOLの維持に重要であるので、より汎用されるべき技術である。しかし、同時に再発に関しては十分な監視が必要となる。その場合のリスク因子は何なのか？これについてエビデンスレベルで正しく示す必要があるが、本研究は、その点について十分なエビデンスを示しており、今後のERとフォローアップの方針の策定に極めて重要な情報を与えている。

3）研究方法の正確性

285名のER治療後のESCCを登録し、定期的にフォローアップした。単施設の検討であるが、フォローアップは統一的な手法で行われ、多数のデータを統計学的な方法で正しく行なわれたと評価される。また、臨床研究の倫理的な側面についても十分に検討されていることが確認された。

4）表現の明瞭さ

ER治療後のESCCの二次癌を含めた再発についてリスク因子を多数例の解析から抽出し、他の因子との違いを示した。研究目的、方法、結果、考察については簡潔、明瞭、正確に記載されている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判断された。