

最終試験の結果の要旨

(様式 15)

報告番号	総論第 35 号		学位申請者	柳 政行
審査委員	主査	谷本 昭英	学位	博士 (医学)
	副査	吉浦 敬	副査	橋口 照人
	副査	上野 真一	副査	大脇 哲洋

主査および副査の5名は、平成31年1月23日、学位申請者 柳 政行君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) Fig. 1において登録者数53例となった背景は何か。

回答) 本研究は1997年1月～2001年12月に登録され、エンドポイントは生存期間で計画され承認された。予定の50例以上となり延長せず登録終了とした。

質問2) 手術群でリンパ節評価不能にて2例除外されたとあるが理由は何か。

回答) 手術手技の問題で郭清不十分であったためリンパ節評価不能となった。

質問3) 低用量CF (Cisplatin+5Fu) 療法、40Gyのレジメンを選択した理由は何か。

回答) 従来、国内外の報告により術前化学放射線療法はCF療法の同時併用放射線治療が標準的であった。1990年前半、より副作用が少なく奏効率も高く維持される低用量CF療法が報告され、また放射線増感作用があるため、放射線療法を同期させることでより抗腫瘍効果が高まると考えられ急速に広まった。特に栄養状態不良なことが多い食道癌患者においては、副作用が少なく減量や休止をせずに完遂できるレジメンが望ましかった。また、手術への影響を考慮してより低線量でかつ抗腫瘍効果の得られる40Gyが設定された。

質問4) Table IでcStage IVが手術群に入っているのはなぜか。

回答) pM1は全例、所属リンパ節以外である鎖骨上リンパ節転移であった。鎖骨上リンパ節はTNM分類6版ではM1aであるが、日本の食道癌取り扱い規約では2、3群のリンパ節であり郭清対象となる。

質問5) CRTの組織学的効果判定は日本食道学会基準を用いているがなぜか、世界基準はあるのか。

回答) 日本の食道癌取り扱い規約の効果判定は国際誌でも認められている。海外ではMandard classification system (tumor regression grading: TRG1～5)が用いられる。

質問6) 術前化学放射線療法のプロトコルは海外と日本とでは異なるのか。

回答) 欧米でnCRTが標準治療の基になったオランダのCROSS試験では、カルボプラチン+パクリタキシルが使用されていたが、現在は欧米、日本ともにCF療法併用放射線治療が標準とみなされている。

質問7) プロトコル作成に関して、日本と海外との違いがあるのか。

回答) 日本の食道癌は90%以上が扁平上皮癌で60%は中部上部食道、欧米は60%以上が腺癌で70%以上が下部食道に発生する。日本の手術は3領域リンパ節郭清の食道切除が標準であるが、欧米は非開胸食道切除や系統的郭清なしの食道切除が多いなど背景が異なる。本邦ではJCOGを主とした日本の知見が多用される。

質問8) 免疫染色の手技で、negative controlはprimary antibodyをPBSにしているが適切か。

回答) 原則的には免疫染色のnegative controlには、一次抗体の代わりに同種動物免疫グロブリン濃度の他抗体や同じ免疫グロブリン濃度の同種動物正常血清を用いる。本研究で使用されている抗サイトケラチン抗体(AE1/AE3)は長年キット化市販されて繁用されており、通例としてPBSで代用しても問題はない。

質問9) Table IIでリンパ管、血管侵襲で有意差がみられているが、この有意差が意味するところは何か。

回答) 主に放射線による局所制御作用にて脈管侵襲が抑えられた結果と考えられる。脈管侵襲陰性は化学放射線治療

の奏効しやすい症例を反映すると推測される。

質問 10) Fig. 4 の responder と non-responder を決める要素はどのようなものがあるか。

回答) CRT の効果予測因子の遺伝子が研究されている。当教室の最新研究では p53、p53R2、ERCC1 の蛋白発現陰性が効果予測因子と考えられた。他の候補遺伝子 (COX2、CDC25B、HIF1 α 等) の更なる研究が待たれる。

質問 11) 現在のガイドラインで術前化学放射線療法 (nCRT) の位置づけは。

回答) 現在のガイドラインの Stage II/III 期の標準治療は術前化学療法 (nCT: CF 療法 2 コース) 後の手術である。nCRT も有用である反面、毒性があるためガイドライン上は「nCT と nCRT の比較では nCT を弱く推奨する」とある。JCOG1109 試験 (CF、DCF による nCT、CF による nCRT の比較) の結果が待たれる。

質問 12) 消化器癌での微小転移の取り扱いと微小転移による Stage migration はどうか。

回答) 乳癌では TNM 分類で 2mm 以下の微小転移を pN1a と定義しているが、他臓器ではまだ定義されず N 因子には含まれていない。N0 から N1 への Stage migration は約 20% との報告があるが、抗体や判定者によっては 90% との報告もあり、コンセンサスはまだ得られていない。本研究では pN0:14 例中、MM が 2 例 (14.3%) に、MI 単独が 3 例 (21.4%) に、計 5 例 (35.7%) に LNM を認めた。

質問 13) Fig. 3 の生存曲線で、手術群で 10 年目に 1 例の死亡例があるが、どのような死因か。

回答) 多臓器癌死であった。一方、nCRT 群では 30 か月以後は再発がなく、nCRT の利点と思われる。

質問 14) 化学放射線治療の二次発癌についてはどのように考えるか。

回答) nCRT 群での二次発癌症例はなく、本レジメンの線量での発癌の可能性は低いと考える。

質問 15) 手術群では術後補助療法は行ったか。

回答) 手術群は手術のみである。両群ともに再発が確認されるまでは、術後補助化学療法は施行しないというデザインであった。

質問 16) Fig. 5 の pN0、pN1 は HE 染色での転移か。Fig. 5 の b、d は LNM を含んだものか。

回答) pN0/1 は HE 染色での転移の有無で、pN1+LNM 症例の LNM は MM±MI である。pN1 に MI 単独はなかった。

質問 17) pN0 で LNM のあった症例となかった症例で予後の差はあったのか。

回答) pN0 の 14 例中、MM のあった 2 例の生存期間は 18、24 か月と短く、MI 単独の 3 例は 170、120、140 か月と長かった。MM は予後に関連するが、MI 単独の臨床的意義は不明というこれまでの報告と矛盾しなかった。

質問 18) Fig. 5 の b、d で再発の違いはどうであったのか。

回答) pN1+LNM 症例における再発形式は、nCRT 群はリンパ行性 2 例、血行性 2 例、手術群はリンパ行性 3 例、血行性 2 例、混合 4 例、局所 2 例と特徴の差異はなかった。

質問 19) 本研究は食道癌での微小転移であるが、他臓器癌ではどうか。

回答) 乳癌では微小転移の予後への意義はないとされるが、消化器癌では、胃、大腸、肝胆膵、いずれも予後との関連が報告され、今後の nCRT、分子標的薬などの微小転移制御の研究が待たれる。

質問 20) pN1+LNM は具体的にはどういうことか、同じリンパ節内でもいいのか。

回答) pN1 は HE 染色で組織学的に診断された転移で、LNM は組織学的転移陰性のリンパ節に IHC で MM または MI が指摘されたものである。

質問 21) 放射線治療で LNM が抑制されるのはリンパ管を潰すためか、あるいは直接作用か。

回答) 腫瘍細胞に対する直接的な殺作用とリンパ管を閉塞・狭小化して癌細胞の流出を防止する両方の作用と考える。

質問 22) リンパ管侵襲と血管侵襲の評価は HE 染色のみか。

回答) 20 年前なので、血管はビクトリアブルーによるが、リンパ管は HE 染色での評価である。

質問 23) 主病変からどれくらい離れたところまで病理診断を行ったか。

回答) nCRT 群は口側および肛門側 5 cm で照射しその範囲は全割し、手術群は代表切片で口側から肛門側までを用いて診断した。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。