

論文要旨

Significant Host- and Tumor-Related Factors for Predicting Prognosis in Patients with Esophageal Carcinoma

(食道癌患者の予後予測における宿主と腫瘍関連因子の意義)

池田 直徳

【序論および目的】

食道癌は消化器癌の中でも最も予後の悪い癌であり、その治療も極めて侵襲的なものである。食道癌患者に対する予後予測に関しては、癌の生物学的因子や患者の栄養状態に関する様々な因子がこれまで報告されている。中でも体重の減少率や末梢血中の血清アルブミン値、総リンパ球数を用いた予後栄養指数が、予後予測の評価において有用であるとの報告が多い。また、術前のC反応性蛋白(CRP)の上昇は、悪性度のマーカーとして有用であり、独立した予後因子の一つでもあると報告されている。本研究では、外科手術を受けた食道癌患者において、既知の予後因子の評価と、TNM分類を含む臨床的腫瘍因子による指標の解析を行い、食道癌患者の予後予測の評価法を確立することを目的とした。

【対象および方法】

1991年から2000年に鹿児島大学第一外科において治療が行われた食道癌446例中で食道切除を受けた356例を対象とした。その内訳は、右開胸251例、左開胸67例、リンパ節郭清を伴うBlunt切除28例、リンパ節郭清を伴わないBlunt切除10例であった。術前放射線化学療法例は93例で、術後放射線化学療法例は96例であった。全例において定期的画像診断を含め最低2年以上が経過観察されている。経過観察期間の中央値は33.6ヶ月(1-145ヶ月)であり、術後再発は140例に認められた。

臨床病理学的評価項目として、性別、年齢、血清CRP値、リンパ球比率、体重減少率、血清アルブミン値、術前TNM分類、腫瘍占居部位、血清squamous cell-related antigen (SCCA)、血清carcinoembryonic antigen(CEA)、組織学的所見を検討した。体重は、過去の健康な時期の体重と比較して減少率2%以下と2%より多く減少した2群に分類した。術前の腫瘍深達度、リンパ節転移および遠隔転移は、CT、上部消化管内視鏡検査、食道透視、体外超音波検査、超音波内視鏡により診断した。術前診断と最終病理結果に基づくTNM分類による比較では、60.7%(216/356)の正診率であった。

【結果】

- 1) 術前TNM分類では、Stage I:64例(18.0%)、Stage II:122例(34.3%)、Stage III:142例(39.9%)、Stage IV:28例(7.9%)であった。癌の占居部位は、上部57例、中部143例、下部156例であった。病理組織学的に280例は扁平上皮癌であったが、残りの76例はcarcinosarcomaやbasaloid、未分化癌であった。
- 2) 単変量解析による予後との関連では、生存期間、性別、血清CRP値、リンパ球比率、体重減少率、血清アルブミン値、術前TNM分類、血清SCCA値の項目において有意な差を認めた。腫瘍占居部位、組織型には差を認めなかった。

3) 多変量解析では、血清 CRP 値 ($P=0.0285$)、体重減少 ($P=0.0165$)、術前診断 TNM 分類 ($P=0.0008$) が食道癌術後の独立した予後因子であった。Hazard 比が術前 TNM 分類:1.96、体重減少:1.64、血清 CRP 値上昇:1.52 であったことから、これらの 3 つの因子を用いて予後指数として、食道癌の新しい予後指数 Prognostic Index for Esophageal Cancer (PIEC) とした。

4) 術前 TNM 分類 Stage の I-II、体重減少率 $\leq 2\%$ 、血清 CRP 値正常のとき、それぞれを Score:0 と評価。Stage III-IV、体重減少率 $> 2\%$ 、血清 CRP 値上昇のときそれぞれを Score:1 と評価し合計したものを PIEC とした。

PIEC(n=88):0 における 1 年生存率 90%、3 年生存率 81%、5 年生存率 67%。

PIEC(n=101):1 における 1 年生存率 83%、3 年生存率 61%、5 年生存率 51%。

PIEC(n=167): ≥ 2 における 1 年生存率 56%、3 年生存率 30%、5 年生存率 24%。

PIEC の 3 群間の予後に有意差を認めた ($P<0.0001$)。PIEC と TNM 分類による Stage の予後予測への独立貢献度は、PIEC がより高かった ($P=0.0097$)。

【結論及び考察】

臨床病理学的な TNM 分類は予後予測に有用ではあるが、術前に正確な TNM 診断を行うことは困難である。また、術後の予測にあたっては、腫瘍だけの因子だけではなく、患者側の因子も考慮する必要がある。本研究において、単変量解析において患者側の 5 つの因子(性別、血清 CRP 値、リンパ球比率、体重減少率、血清アルブミン値)と、腫瘍による 2 つの因子(術前 TNM 分類、血清 SCCA 値)が予後と関連しており、更に多変量解析では血清 CRP 値、体重減少率、術前 TNM 分類が有意であることが明らかになった。血清 CRP 値の上昇は、腫瘍に対する生体反応であると考えられ、腫瘍浸潤により炎症が引き起こされ、血清 CRP 値が上昇すると考えられる。潜在的な炎症を示唆するとともに炎症を伴った悪性度の高い食道癌細胞が IL-6 やサイトカインを誘導するものと思われる。進行食道癌患者では、嚥下困難から栄養障害を引き起こし、体重減少、血清アルブミン値、リンパ球比率、免疫能が低下する。さらに脂質酸化の増加に伴い脂質異化代謝が引き起こされ、顕著な体重減少は、悪液質の進行と関連すると思われる。一方、術前評価因子の中で最も予後を反映するのは術前 TNM 分類、とくにリンパ節転移個数が予後を反映することも確認されたが、更なる精度向上のために体外音波検査や超音波内視鏡は不可欠である。本研究では、血清 CRP 値、体重減少率、術前 TNM 分類を用いた新しい予後指数 PIEC を考案したが、比較的早期の食道癌患者でも予後予測に有用である。Kaplan-Meier 法による生存曲線は、この指数により明らかに層別化され、総スコア 2 以上の患者は、術前診断 TNM 分類 Stage I、II であっても 50% 近くが 1 年以内に死亡していた。血清 CRP 値、体重減少率、術前 TNM 分類は食道癌患者の予後に関与しており、本研究において考案した予後指数 PIEC は、治療前に患者の予後予測を行う上で、また治療法を選択する上で有用である。

(Annals of Surgery. Vol. 238, Num. 2, Aug. 2003 掲載)

論文審査の要旨

報告番号	医論第 1452 号	氏名	池田 直徳
審査委員	主査	上村 裕一	
	副査	堂地 勉	坂田 隆造

Significant Host- and Tumor-Related Factors for Predicting Prognosis in Patients with Esophageal Carcinoma

(食道癌患者の予後予測における宿主と腫瘍関連因子の意義)

食道癌は予後不良の消化器癌の一つであり、外科治療は極めて侵襲が高度である。食道癌患者に対する予後の予測に関しては、腫瘍の生物学的悪性度や患者の栄養状態に関する因子などがこれまでに報告されている。本研究では外科手術が施行された食道癌患者で、宿主に関連する術前因子と TNM 分類を含む術前の腫瘍因子により予後の解析を行い、治療前に食道癌患者の予後予測の評価法を確立することを目的とした。

食道癌 446 例中、食道切除術が施行された 356 例を対象とし、臨床病理学的評価項目(性別、年齢、血清 C-reactive protein (CRP) 値、リンパ球比率、体重減少率、血清アルブミン値、術前 TNM 分類、腫瘍占居部位、血清 squamous cell related antigen (SCCA)、血清 carcinoembryonic antigen (CEA)、組織型と予後との関連を検討した結果、以下の知見が得られた。

- 1) 単変量解析の結果、性別、血清 CRP 値、リンパ球比率、体重減少率、血清アルブミン値、血清 SCCA 値、術前 TNM 分類の項目が予後と有意な関連を認めた。一方、腫瘍占居部位や組織型は予後に有意差を認めなかった。
- 2) 多変量解析では、血清 CRP 値、体重減少率、術前診断による TNM 分類が食道癌術後の独立した予後因子であった。
- 3) 術前 TNM 分類 Stage(0:I,II, 1:III,IV)、体重減少率(0:0-2%, 1: >2%)、血清 CRP 値(0: <0.5mg/dl, 1: ≥ 0.5 mg/dl)を予後指数として Score 化 (0,1, ≥ 2) を行い、食道癌の新しい予後指数 Prognostic Index for Esophageal Cancer (PIEC)とした。PIEC 0 (n=88)、PIEC 1 (n=101)、PIEC ≥ 2 (n=167)の 3 群間の予後に有意差を認めた。また、PIEC と TNM 分類による予後の予測への独立貢献度は、PIEC がより重要という結果であった。

本研究において、単変量解析では宿主側の 5 因子(性別、血清 CRP 値、リンパ球比率、体重減少率、血清アルブミン値)と、腫瘍側の 2 因子(術前 TNM 分類、血清 SCCA 値)が予後と関連していた。多変量解析では血清 CRP 値、体重減少率、術前 TNM 分類の 3 因子が予後と有意に相関することが明らかとなった。これらの 3 因子を用いた新しい予後指数 PIEC を考案し、予後を解析した結果、PIEC により明らかに層別化された。総スコア 2 以上の症例では、術前診断の TNM 分類が Stage I、II の症例でも約半数が 1 年以内に死亡しており、治療前の予後の予測に重要と考えられた。

以上、本研究で新しく考案された食道癌患者に対する予後指数 PIEC は、治療前に予後を予測し、治療法を選択する上で有用であり、食道癌の治療に寄与することが期待される。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

試験(学力確認)の結果の要旨

報告番号	医論第 1452 号	氏名	池田 直徳
審査委員	主査	上村 裕一	
	副査	堂地 勉	坂田 隆造
<p>主査及び副査の3名は、平成 19 年 6 月 11 日、学位申請者 池田直徳君に面接し、学位請求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。</p> <p>質問 1) 症例が 1991 年から 2000 年の 10 年間にわたっているが、その間に食道癌の治療法の変 化はないか？ 回答：手術治療に関してはこの間当科では同一の術者が施行しており、大きな治療法の変 化はない。統計的に十分な症例数を解析するために 10 年間という期間が必要であった。</p> <p>質問 2) 本論文に対して査読者からどのようなコメントがあったか？ 回答：化学療法と放射線療法の有無についての質問があったが、これらの治療は再発食道癌 に施行していることから、今回の予後解析への影響は少ないと返答した。</p> <p>質問 3) なぜ男性に食道癌が多く、女性に少ないのか。また女性の予後が良いのはなぜか？ 回答：当科で経験した男性食道癌患者のほとんどは、喫煙および飲酒歴を有しており、生活習 慣が食道癌の発生に関与していると思われる。女性患者は喫煙者が少なく、周術期合 併症や長期の肺合併症の頻度が低いことが予後良好な一因と考える。さらに、食道癌細 胞の中には男性ホルモンに対するレセプターを有するという報告もあり、予後の増悪因 子になっていると考えられる。</p> <p>質問 4) 食道癌の組織型では予後に差がないのか？ 回答：未分化型癌は予後不良とする報告もあるが、今回の解析では差は認められなかった。</p> <p>質問 5) 血清 squamous cell related antigen (SCCA)が多変量解析で独立因子にならなかった理 由は？ 回答：血清 SCCA 陽性例はほとんどが進行癌である。したがって、単変量解析では予後に差を 認めたが、多変量解析では予後に対する独立因子にはならなかった。</p> <p>質問 6) 体重減少率が 2%で分類した理由は何か？ 回答：食道癌の予後と体重減少の有無には単変量解析で有意差が認められた。予後に最も 相関する体重減少率を解析した結果、体重減少率 2%という cut off 値が導き出された。</p> <p>質問 7) 嚥下困難の持続期間は予後の予測因子になりうるか？ 回答：嚥下困難は進行食道癌の最も多い症状である。嚥下困難の持続期間は体重減少と相 関すると考えられ、予後に影響すると推測される。今後検討する必要があると思われる。</p> <p>質問 8) 子宮頸癌の場合、術前進行期の診断は内診と直腸診で行い CT 等は用いてはいけな いことになっているが、食道癌の術前診断ではどうか？ 回答：食道癌では CT、体外超音波、超音波内視鏡、消化管造影等の様々な検査所見を参考 にして治療前に進行期を決定する。特に禁止されている検査方法はない。</p>			

質問 9) 3 領域リンパ節郭清はどのように評価されているのか？

回答：3 領域リンパ節郭清の適応に関して、1990 年以前は粘膜癌を除き、一律に施行されていたが、術後合併症や郭清効果の面から再検討された。1991 年以降は術前に頸部リンパ節転移が認められる症例や、術中に上縦隔リンパ節転移が判明した症例など、3 領域郭清の適応を厳密に行い、治療効果が期待できる症例に対して施行している。

質問 10) センチネルリンパ節の概念は食道癌治療へどのように応用されているか？

回答：とくに食道表在癌に対する治療の個別化のために、センチネルリンパ節の転移陰性例ではリンパ節郭清の縮小を施行している。さらに早期癌に対して、内視鏡的粘膜切除術とセンチネルリンパ節生検の併用も行っている。

質問 11) 非開胸食道抜去術(Blunt 手術)の適応はどうか？

回答：高齢者や呼吸器合併症などで開胸手術が困難と予測される症例が適応になる。最近では胸腔鏡補助下手術の導入により、一部の縦隔リンパ節の郭清も可能であり、更に安全に行うことができるようになっている。

質問 12) 今回の解析での死亡原因は何か？

回答：今回の解析は癌の予後因子をみたものであるため、癌死は打ち切りとしている。

質問 13) これまで予後の予測はどのように行っていたのか？

回答：腫瘍側因子を中心に、TNM 分類、食道癌取扱い規約やリンパ節転移の個数、切除標本でのリンパ管侵襲や血管侵襲の有無などで予後の予測が行われていた。

質問 14) これまでの予後因子と prognostic index for esophageal cancer (PIEC)の比較はどうか？

回答：LR テストをすることにより、PIEC がより予後の予測に貢献することが判明した。

質問 15) LR テストとは何か？

回答：likelihood ratio test の略である。予後の予測モデルから PIEC に関する因子を除外した場合と、術前診断に基づく臨床的 TNM 分類に関する因子を除外した場合で解析すると、PIEC を除外した場合が予後の予測モデルに合致しなくなる。すなわち、PIEC がより予後の予測に強い影響を与えているという結果であった。

質問 16) 病理診断による TNM 分類と PIEC の比較はどうであったか？

回答：今回、病理学的 TNM 分類との比較は行っていない。確かに病理学的 TNM 分類は予後の予測に最も重要な因子である。しかし、治療前にできる限り正確に予後を予測することが治療の個別化に必要と考えて今回の研究を行った。

質問 17) 食道癌術前診断で CT、超音波の信頼性はどの程度か？

回答：当科の超音波検査による術前リンパ節転移診断の正診率は約 80%である。しかし、CT の正診率は 50%前後と低いのが現状である。

質問 18) この研究結果は臨床にどう応用されているか？

回答：個々の症例で異なるが、CRP の高値例では、IL-6 等炎症性サイトカインが増加していることが予想され、積極的にステロイドや好中球エラスターゼ阻害剤の投与を行っている。また体重減少が著しい栄養不良の患者には、術前より積極的に経鼻経管栄養を施行し、栄養状態の改善に努めている。

質問 19) 2000 年以降の prospective な研究はどうなっているか？

回答：炎症に対するステロイドや好中球エラスターゼ阻害剤の効果や術前栄養状態の改善による予後への影響について現在検討中である。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人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と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めた。