

学 位 論 文 題 名

Endoscopic screening for early esophageal cancer
by iodine staining in patients with
other current or prior primary cancers

(他臓器癌担癌既往症例を対象とした内視鏡下ヨード染色法を用いた
早期食道癌スクリーニング)

学位論文内容の要旨

背景： 一般的に食道癌患者の予後は非常に不良であるが、深達度が粘膜下層までにとどまる表在癌では70~80%の5年生存率が得られ、さらに粘膜固有層までの症例では内視鏡的粘膜切除術(EMR)を施行することにより極めて低侵襲で根治可能になってきた。これらの早期癌を通常内視鏡観察で発見するのは困難であり、ヨード染色法の有用性が報告されているが、日本における食道癌の頻度は50~70歳の男性で10万人あたり13~53人とアメリカ(白人:10万人あたり2.2人、黒人:10万人あたり13.2人)やヨーロッパと同様、決して高くはないため、全ての内視鏡被検者に対しヨード染色法が実用的であるかは疑問であり、その実施にあたってはハイリスクグループの設定が必要と思われる。近年、多重癌の増加が報告されてきており、Kodamaらの日本国内のアンケート調査では食道表在癌症例2418例中、20.6%に同時性、異時性の他臓器重複癌を伴っていたと報告されている。当院における食道表在癌切除例の検討では233例(男女比10:1、平均年齢63.3±8.6歳)中68例(29.2%)に重複癌が認められた(胃癌9.0%、頭頸部癌8.2%、大腸癌6.9%、肺癌1.7%、他、腎癌、甲状腺癌、肝癌、膀胱癌)。また、これら68例中54例(79.4%)は他癌先行もしくは同時性であった。これらのデータから、中高年男性の他臓器癌合併、既往例は酒、タバコ、食事や、他の環境的、あるいは遺伝子的な共通の危険因子による食道癌のハイリスクグループであると考え、スクリーニング研究を行った。

方法： 1996年1月から1999年1月までの期間に我々の診療グループにより内視鏡スクリーニングが行われた患者のうち、他臓器癌担癌、もしくは既往を持つ55歳以上の男性で、つかえ感等の食道疾患に関連した症状を有さない331例(平均年齢62.9±8.3歳)を対象とした。他臓器癌の内訳は、胃癌138例、大腸癌106例、頭頸部癌51例、肺癌32例、その他19例であった。

また、対照群として同期間に内視鏡スクリーニングが行われた患者のうち、55歳以上の常習喫煙歴、および飲酒歴(週5日以上)を有する男性291例に対しても、ヨード染色を行った。

全ての患者に対し、食道癌のハイリスクグループである可能性を説明し、インフォームドコンセントの得られた後にヨード染色法を行った。

結果： 331例中9例(2.7%)に食道癌が認められた。これら9例の他臓器癌の内訳は、胃癌3例、頭頸部癌3例、大腸癌2例、肺癌1例であった。深達度の内訳は、上皮内(CIS)1例、粘膜固有層(LP)4

例、粘膜筋板(MM)2例、粘膜下層(SM)2例であった。CIS癌、LP癌の5例、および手術を希望しなかったMM癌2例に対し、EMRが行われた。

対照群291例については食道癌が認められたのはLP癌1例(0.34%)であった。他臓器癌担癌、既往症例における食道表在癌発見率は対照群に比べて有意に高値であった($p = 0.042$)。

考察：診断技術の進歩と癌治療成績の向上に伴い、近年、重複癌は増加傾向にある。重複癌の発生因子としては、アルコール、タバコ等の外的な要因が以前より報告されているが、最近では遺伝子的な要因として *microsatellite instability (MSI)* の関与が推定されている。Horiiらは単発癌症例におけるMSIの発現頻度は11%(19/174)であったのに比べ、重複癌症例では89%(34/38)であったと報告している。また、食道癌症例におけるMSI発現頻度は比較的高く、13~60%と報告されている。

内視鏡を用いた集検における日本人の食道癌発見頻度は0.04%であると報告されているが、ハイリスクグループを設定した検討では、アルコール依存症入院患者を対象としたヨード染色内視鏡スクリーニングによる食道癌発見頻度は3.3%、また、頭頸部癌患者を対象とした、日本、および欧米におけるスクリーニングでは3~7%であると報告されている。ただし、これらの患者はgeneralな施設において診療されることの少ないグループである。今回の我々の検討では、2.7%(9/331)に食道表在癌が認められ、うち5例(1.5%)は癌巣が粘膜固有層内にとどまるものであった。これら5例はEMRにて合併症、後遺症無しに根治可能であったが、通常内視鏡観察では発見は困難であったと思われる。また、今回のスクリーニング研究では、既に食道癌のハイリスクグループとして認められている常習喫煙飲酒例よりも他臓器癌担癌、既往例の食道表在癌発見率は有意に高値であった。今回の検討にはアルコール依存症入院患者は含まれておらず、また、頭頸部癌患者を除外した場合でも食道表在癌発見率は2.1%(6/280)であった。

結論：他臓器癌担癌、および既往を有する男性患者に対しては、内視鏡による食道癌スクリーニングが成されるべきであり、その際にはヨード染色法が有用であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 加 藤 紘 之

副 査 教 授 浅 香 正 博

副 査 教 授 細 川 眞 澄 男

学 位 論 文 題 名

Endoscopic screening for early esophageal cancer by iodine staining in patients with other current or prior primary cancers

(他臓器癌担癌既往症例を対象とした内視鏡下ヨード染色法を用いた
早期食道癌スクリーニング)

一般的に食道癌患者の予後は非常に不良であるが、表在癌症例では 70~80%の 5 年生存率が得られ、さらに粘膜固有層までの症例では内視鏡的粘膜切除術 (EMR) にて根治可能になってきた。これらの早期癌を通常内視鏡観察で発見するのは困難であり、ヨード染色法の有用性が報告されているが、日本における食道癌の頻度は決して高くはないため、全ての内視鏡被検者に対しヨード染色法が実用的であるかは疑問であり、その実施にあたってはハイリスクグループの設定が必要と思われる。そのハイリスクグループをどのように設定するか検討し、実際にスクリーニング研究を行い、その成果をまとめたのが本研究である。

近年、多重癌の増加が報告されてきており、日本国内のアンケート調査では食道表在癌症例 2418 例中、20.6%に同時性、異時性の他臓器重複癌を伴っていたと報告されている。また、申請者の施設における食道表在癌切除例の検討では 233 例 (男女比 10:1、平均年齢 63.3 ± 8.6 歳) 中 68 例 (29.2%) に重複癌が認められており、これら 68 例中 54 例 (79.4%) は他癌先行もしくは同時性であった。これらのデータから、中高年男性の他臓器癌合併、既往例は酒、タバコ、食事や、他の環境的、あるいは遺伝子的な共通の危険因子による食道癌のハイリスクグループであると考え、スクリーニング研究を行った。

1996 年 1 月から 1999 年 1 月までの期間に申請者らの診療グループにより内視鏡スクリーニングが行われた患者のうち、他臓器癌担癌、もしくは既往を持つ 55 歳以上の男性で、つかえ感を有さない 331 例を対象とした。他臓器癌の内訳は、胃癌 138 例、大腸癌 106 例、頭頸部癌 51 例、肺癌 32 例、その他 19 例であった。また、対照群として同期間に内

視鏡スクリーニングが行われた患者のうち、55 歳以上の常習喫煙歴、および飲酒歴を有する男性 291 例に対しても、ヨード染色を行った。この結果、331 例中 9 例 (2.7%) に食道表在癌が発見された。これら 9 例の他臓器癌の内訳は、胃癌 3 例、頭頸部癌 3 例、大腸癌 2 例、肺癌 1 例であった。対照群 291 例については食道癌が発見されたのは 1 例 (0.34%) であった。他臓器癌担癌、既往症例における食道表在癌発見率は対照群に比べて有意に高値であった ($p = 0.042$)。

重複癌の発生因子としては、アルコール、タバコ等の外的な要因が以前より報告されているが、最近では遺伝子的な要因として *microsatellite instability* の関与が推定されている。内視鏡を用いた集検における日本人の食道癌発見頻度は 0.04% であると報告されているが、ハイリスクグループを設定した検討では、アルコール依存症入院患者を対象としたヨード染色内視鏡スクリーニングによる食道癌発見頻度は 3.3%、また、頭頸部癌患者を対象とした、日本、および欧米におけるスクリーニングでは 3~7% であると報告されている。今回の我々の検討では、2.7% (9/331) に食道表在癌が認められ、うち 5 例 (1.5%) は癌巣が粘膜固有層内にとどまるものであった。これら 5 例は EMR にて合併症、後遺症無しに根治可能であったが、通常内視鏡観察では発見は困難であったと思われる。また、今回のスクリーニング研究では、既に食道癌のハイリスクグループとして認められている常習喫煙飲酒例よりも他臓器癌担癌、既往例の食道表在癌発見率は有意に高値であった。今回の検討にはアルコール依存症入院患者は含まれておらず、また、頭頸部癌患者を除外した場合でも食道表在癌発見率は 2.1% (6/280) であった。これらの成績より、他臓器癌担癌、および既往を有する男性患者に対しては、内視鏡による食道癌スクリーニングが行われるべきであり、その際にはヨード染色法が有用であると結論付けられた。

公開發表にあたって、主査の加藤教授から、第一線の臨床サイドからの重要な問題提起であり、今後、更に遺伝子的な研究に発展し得る仕事であるとのコメントの後、*field carcinogenesis* の概念が多臓器に及ぶと考えられるかとの質問があった。これに対し申請者は、*field carcinogenesis* の概念が想定できるのは頭頸部、肺までではないかと回答した。浅香教授からは、過去の食道癌スクリーニングの成績が、ヨード染色を併用していればどれ位向上したと推定されるか、また、*dysplasia* の癌化の可能性についての質問があった。これに対し申請者は、スクリーニングの成績は内視鏡医の技量に大きく左右されてしまうため、他施設の成績を推定するのは困難な旨、*dysplasia* については自験経過観察例に癌化例を認めていないため、癌化の可能性は高くはないと思われる旨回答した。細川教授からは、他臓器癌担癌、既往症例における喫煙歴、飲酒歴の詳細について質問があり、申請者は研究対象症例の背景因子について説明した。

本研究は、早期食道癌発見の新しい方法論を示したのみならず、重複癌発癌における基礎的研究と臨床とを結び付ける一つの方向性を示した点で貴重な研究と思われた。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。