

ほんま ひでゆき

氏名	本間英之
学位	博士(医学)
学位記番号	新大博(医)第1699号
学位授与の日付	平成18年9月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
博士論文名	Squamous cell carcinoma-antigen messenger RNA level in peripheral blood predicts recurrence after resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma (末梢血中扁平上皮癌抗原メッセンジャーRNAレベルは食道扁平上皮癌患者の根治切除後の再発を予測する)
論文審査委員	主査 教授 味岡洋一 副査 教授 畠山勝義 副査 教授 赤澤宏平

博士論文の要旨

研究の背景

末梢血中遊離腫瘍細胞は各種の固形癌で報告されているが、予後との関係は不明である。また食道扁平上皮癌患者において血清扁平上皮癌抗原 squamous cell carcinoma-antigen (SCC-Ag)濃度は、不良な予後との関係を指摘した報告を認めている。今回の研究の目的は食道扁平上皮癌患者において、末梢血遊離腫瘍細胞としての血中 SCC-Ag messenger ribonucleic acid (SCC-Ag mRNA)が、食道癌根治切除後の再発に関係しているかを検証することである。

方法と対象

対象患者：新潟大学医学部附属病院第一外科に2000年4月より2003年5月までの間に受診した61名。手術不能または非根治切除であった15名を除外し、46名の患者を前向きに解析した。経過観察：観察期間は12～55ヶ月、中央値34ヶ月だった。測定手技：表皮細胞の混入を防ぐために静脈内にカテーテルを留置し採血した。Total RNAを抽出し逆転写反応を行った。測定は定量的 polymerase chain reaction(PCR)法である TaqMAN 法を行った。プライマーおよび TaqMAN probe は SCC-Ag mRNA および Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) mRNA に特異的な塩基配列を使用。SCC-Ag mRNA 定量値は GAPDH mRNA 定量値によって補正し、SCC-Ag mRNA level とした。

結果

患者群、コントロール群における SCC-Ag mRNA level : 患者群全体の SCC-Ag mRNA level は 0.5862(中央値 0.09)だった。コントロール群では 0.3.8(中央値 0.04)であった。SCC-Ag mRNA level と再発の関係 : 再発した患者(再発群)の SCC-Ag mRNA level は 0.1689(中央値 83.0)であるのに対し、再発を認めなかった患者(無再発群)では 0.5862(中央値 0.01)であった。再発群は有意に無再発群より高値を示した ($P = 0.002$)。再発に関する SCC-Ag mRNA level の域値 : ROC 曲線法で SCC-Ag mRNA level を解析したところ、再発予測にもっとも良好な感度、特異度を示した SCC-Ag mRNA level は 40 だった(感度 59%、特異度 86%)。この 40 を域値とし高 SCC-Ag mRNA level 群($n=14$)、低 SCC-Ag mRNA level 群($n=32$)に分割した。臨床病理学的因子と SCC-Ag mRNA level : 低 SCC-Ag mRNA level 群と高 SCC-Ag mRNA level 群の間で差を認めた臨床病理学的因子は、リンパ節転移の頻度のみだった。高 SCC-Ag mRNA level 群の再発様式は血行性転移 5 名、リンパ節転移または局所再発 5 名だった。対して低 SCC-Ag mRNA level 群では血行性転移 2 名、リンパ節転移または局所再発 5 名だった。血行性転移の頻度は高 SCC-Ag mRNA level 群(36%, 5/14)が低 SCC-Ag mRNA level 群(6%, 2/32)より高かった($P = 0.020$)。根治切除後の再発予測因子 : 単変量解析で根治切除後再発と関連した因子は、静脈侵襲、SCC-Ag mRNA level、腫瘍深達度、リンパ管侵襲だった。多変量解析では SCC-Ag mRNA level (Relative Risk [RR], 3.00; $P = 0.040$)、静脈侵襲(RR, 4.13; $P = 0.078$)、腫瘍深達度(RR, 4.13; $P = 0.078$)が独立した因子だった。高 SCC-Ag mRNA level 群は、低 SCC-Ag mRNA level 群に比較し有意に再発率が高かった($P = 0.0005$)。根治切除後の生存因子 : 全患者の根治切除後の生存率は 2 年で 63%だった。単変量解析で生存に関連した因子は腫瘍深達度、リンパ管侵襲、静脈侵襲、SCC-Ag mRNA level、リンパ節転移だった。多変量解析では腫瘍深達度のみが有意な独立生存因子であった。

考察

本研究は根治切除後の食道扁平上皮癌患者において、末梢血中 SCC-Ag mRNA level が最強の独立した再発予測因子であることを示した最初の報告である。末梢血 SCC-Ag mRNA level は根治切除後の再発と有意に関連していたが、SCC-Ag mRNA level は遊離腫瘍細胞数を反映していると思われる。同様の結果を nested reverse transcriptase PCR を使用した報告もあるが、本研究における方法がより簡便である。臨床応用という点では末梢血 SCC-Ag mRNA level は術前に測定可能であり、高 SCC-Ag mRNA level 群が血行性転移しやすい傾向を認めたことから、術前、術後に通常の胸腹部の精査以外に、脳 CT や positron emission tomography などの全身検索をより積極的に勧める因子となる可能性がある。末梢血 SCC-Ag mRNA level は食道扁平上皮癌患者の根治切除後再発を予測する有用な検査法である。

(論文審査の要旨)

末梢血遊離腫瘍細胞と予後との関係は明らかにされていない。本論文は、血中の扁平上皮癌抗原 squamous cell carcinoma-antigen (SCC-Ag)mRNA レベルが、根治切除後の食道扁平上皮癌の再発予測因子となりうるかどうかを検討した。食道癌根治例 46 例の術前末梢血を採取し、TaqMAN 法で SCC-Ag mRNA レベルを測定し、同値と 12~55 ヶ月 (中央値 34 ヶ月) 観察期間中の再発率との関係を解析した。SCC-mRNA レベルは、再発群が無再発群に比べ有意に高値であった (中央値 83.0 vs. 0.01)。ROC 曲線法では、SCC-Ag mRNA レベル 40 が、再発予測に最も良好な感度、特異度を示した。mRNA レベルが 40 以上を高レベル群、40 未満を低レベル群とすると、前者は後者に比べ血行性転移の頻度が有意に高かった。多変量解析では SCC-Ag mRNA レベルは再発予測の独立因子であり、高レベル群は低レベル群に比べ有意に再発率が高かった。

以上のことから本論文は、末梢血 SCC-Ag mRNA レベルが、根治切除後の食道扁平上皮癌患者の再発予測因子であること、を明らかにした点で、学位論文としての価値を認める。