

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 川口 弦  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 648 号  
学位授与の日付 平成 27 年 9 月 24 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
博士論文名 The effectiveness of endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer  
(表在型食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術後の化学放射線療法の有用性)

論文審査委員 主査 教授 若井 俊文  
副査 教授 青山 英史  
副査 教授 西條 康夫

### 博士論文の要旨

#### [背景]

粘膜層に限局した表在型食道癌に対し、内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic submucosal dissection; 以下 ESD)が広く施行されている。本治療法の局所制御率は 90%以上と報告されている。しかし、病理学的に進達度が muscularis mucosa(m3)以深あるいは脈管侵襲が陽性の場合、10%から 50%程度に潜在的にリンパ節転移が存在すると報告されており、リンパ節領域に対する追加治療が必要となる。

#### [目的]

表在型食道癌の ESD 後の補助療法として化学放射線療法(Chemoradiotherapy; CRT)が有効である可能性がある。申請者は当施設においての本治療法の初期経験を検討した。

#### [方法]

申請者は、2000 年 10 月から 2011 年 11 月の期間に表在型食道癌に対する治療を施行された 47 人を遡及的に解析した。ESD 施行後の病理所見にて粘膜下層への進展が認められたか、進達度が m3 かつ脈管侵襲を認められた 16 人に対し、CRT を施行した(ESD-CRT 群)。残りの 31 人は根治的 CRT のみが施行された(dCRT 群)。リンパ節領域に対しては 40-44Gy を投与した。ESD-CRT 群の断端陽性部、dCRT 群の原発腫瘍部位、治療前の 18-Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)にて転移が疑われたリンパ節に対しては、60-66Gy までの追加照射が施行された。併用化学療法としては 70 歳未満の患者に対しては standard-dose FP、70 歳以上 75 歳未満の患者に対しては low-dose FP、75 歳以上の患者に対しては low-dose 5FU を併用した。クレアチニンクリアランスが 60mL/min 未満の患者に対してはシスプラチンの代わりにネダプラチンを併用した。生存率、Locoregional tumor control rate をカプランマイヤー法およびログランクテストを用いて解析した。

#### [結果]

腫瘍の存在部位、進達度は dCRT 群と ESD-CRT 群の 2 群間に有意差は認めなかった。ESD-CRT 群は 16 人中、10 人に総線量 40Gy を投与された。dCRT 群は 31 人中、30 人に 60Gy 以上を投与された。化学療法は、standard-dose FP が、dCRT 群で 16 人中、12 人、ESD-CRT 群で 16 人中、10 人と後者で有意に多く用いられた ( $p=0.046$ )。観察期間は dCRT 群が 2.5-93.1 ヶ月 (中央値 34.2 ヶ月)、ESD-CRT 群が 6.5-78.4 ヶ月 (中央値 39.0 ヶ月) だった。

3 年全生存率は、dCRT 群で 63.2%、ESD-CRT 群で 90% だった ( $p=0.118$ )。再発は dCRT 群で 31 人中 9 人に、ESD-CRT 群で 16 人中 1 人に生じた。局所再発は dCRT 群で 6 人、ESD-CRT 群ではなかった ( $p=0.029$ )。リンパ節再発を両群に 1 例ずつ認めたが、どちらも照射野外だった。3 年 locoregional tumor control rate は dCRT 群で 73.3%、ESD-CRT 群で 92.3%、だった ( $p=0.152$ )。グレード 3 以上の放射線肺炎が dCRT 群において 2 人に生じたが、ESD-CRT 群ではなかった ( $p=0.43$ )。グレード 3 以上の心嚢水貯留を dCRT 群で 3 人に認めたが、ESD-CRT 群では認めなかった ( $p=0.277$ )。グレード 3 以上の食道狭窄を dCRT 群に 1 人、ESD-CRT 群で 4 人に認めた ( $p=0.040$ )。

#### [考察]

表在型食道癌に対する根治的 CRT は、手術と比較して侵襲の少ない治療のオプションとなっている。Stage I 食道癌に対する化学放射線療法の第 2 相試験である JCOG9708 では、手術と同等の生存率が見込まれた。しかし救済手術が必要な局所再発が 72 人中、21 人に生じた。また根治的 CRT と手術を遡及的に解析した山本らの報告でも、全生存率は変わらないものの、局所再発率は根治的 CRT 群で高くなっていた。局所制御は根治的 CRT の最も大きな問題である。それに対し、CRT 施行前に EMR や ESD 等の内視鏡治療を施行することがその解決策となる可能性がある。ESD の局所制御率は 95% と報告されているが、進達度が m3 や SM の症例ではリンパ節転移の発生を軽視することはできない。しかし、そのような症例に CRT を組み合わせることによって、リンパ節転移を予防できる可能性があり、なおかつ手術よりも低侵襲である。清水らは進達度が m3 か SM1 の表在型食道癌に対し、EMR を施行後に、40 から 46Gy の CRT を併用した 16 例について報告している。同研究では局所再発も転移もなかった。本研究でも照射野内の再発はなく、ESD-CRT 群では局所再発を認めなかった。

有害事象に関しては、症候性の心嚢水貯留が dCRT 群のみで発生したことは特筆に値する。心嚢水貯留のリスク因子として、心膜の V30 (30Gy 以上投与された心膜の体積)、心膜の線量の平均値、最大値、中央値が報告されている。本研究では、総線量を ESD-CRT 群において減らすことができ、その結果心嚢水貯留を減らすことができたと説明できる。ほか、食道狭窄が ESD-CRT 群で 4 人に生じたが、そのうち 3 人は ESD を施行後、CRT を施行前にすでに生じており、CRT 後に悪化することはなかった。

本研究にはいくつかの制約がある。遡及的解析であること、少数群であること、治療の適応が CRT 群と ESD-CRT 群で異なっていることがあげられる。特に適応の違いについては、進達度が異なることにより局所制御に影響を及ぼす可能性がある。しかし両群とも照射野内のリンパ節再発の制御は良好であった。

#### [結論]

本研究によって表在型食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術後に化学放射線療法を施行することの有効性、安全性が示唆された。食道癌が ESD の適応である場合は、本併用治療が積極的に考慮されるべきである。CRT 施行前に ESD を行うことによって局所制御の改善が見込まれ、CRT 単独治療と比較して総線量が

少ないために心毒性を減らすことができる可能性がある。

#### 審査結果の要旨

表在型食道癌の内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic submucosal dissection; 以下 ESD)後の補助療法として化学放射線療法(Chemoradiotherapy; CRT)が有効である可能性があり、本治療法の初期経験を検証した。2000 年 10 月から 2011 年 11 月の期間に表在型食道癌に対する治療を施行された 47 人を遡及的に解析した。CRT を施行した(ESD-CRT 群)が 16 人、根治的 CRT を施行した(dCRT 群)が 31 人であった。ESD-CRT 群は 16 人中、10 人に総線量 40Gy を投与された。dCRT 群は 31 人中、30 人に 60Gy 以上を投与された。化学療法は、standard-dose FP が、dCRT 群で 16 人中、12 人、ESD-CRT 群で 16 人中、10 人と後者で有意に多く用いられた( $p=0.046$ )。3 年全生存率は、dCRT 群で 63.2%、ESD-CRT 群で 90%だった( $p=0.118$ )。リンパ節再発を両群に 1 例ずつ認めたが、どちらも照射野外だった。3 年 locoregional tumor control rate は dCRT 群で 73.3%、ESD-CRT 群で 92.3%、だった( $p=0.152$ )。グレード 3 以上の食道狭窄を dCRT 群に 1 人、ESD-CRT 群で 4 人に認めた( $p=0.040$ )。本研究によって表在型食道癌に対する ESD 後に化学放射線療法を施行することの有効性、安全性が示唆された。食道癌が ESD の適応である場合は、本併用治療が積極的に考慮されるべきであることを主張している。

表在型食道癌に対する ESD 後に化学放射線療法を施行することの有効性について **Radiation Oncology** に誌上発表しており、学位論文として価値のある研究成果であると判断しました。