

学位論文審査結果の報告書

氏 名 植田勲人

生 年 月 日 昭和 54年 2 月 1 日

本 籍 (国 籍) 大阪府

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 第 1236 号

学位授与の条件
(博士の学位) 学位規程第5条該当

論 文 題 目

Clinical evaluation of palliative chemoradiotherapy for
metastatic esophageal cancer

(転移性食道癌に対する緩和的放射線化学療法の臨床的評価)

学位論文受理日 平成 29年 5月 26日

学位論文審査終了日 平成 29年 7月 20日

審 査 委 員

(主 査) 菰池佳史

(副主査) 上裕俊法

(副主査) 伊木雅之

(副 査) ◎

(副 査) ◎



論文内容の要旨

【目的】

食道癌患者の約50%は診断時にすでに転移を有しており、根治困難であるため緩和的な治療が中心となる。NCCNのガイドラインによると、転移性食道癌の患者の標準治療は、シスプラチンと5-フルオロウラシル(5-FU)による化学療法である。しかしこれらの治療に対する奏効率は35%程度であり、全生存期間は1年未満である。通過障害は、食道癌の最も一般的かつ重篤な症状であり、QOLに重大な影響を及ぼす。経口摂取が不十分な場合や嚥下障害を有する患者は、静脈内注射や胃瘻または経鼻胃管による栄養補給が必要である。切除不能な転移性食道癌の患者にとって、通過障害の長期的な軽減は最も重要な問題の1つである。進行食道癌患者における腔内照射、金属ステントの挿入、密封小線源治療は有効な緩和治療であり、通過障害を改善するが、全生存期間中央値は約6ヶ月である。このような患者では、化学療法のみで症状の緩和を達成するには数週間かかる。シスプラチンと5-FUの組み合わせによる化学放射線療法が手術不能な患者の標準療法であり忍容性も高いことを考えると、本研究の目的は根治困難なStageIV食道癌患者に対する緩和的同時化学放射線療法の有効性と安全性を明らかにすることである。

【方法】

当院にて2008年4月から2014年12月の間に転移性食道癌と診断され同時化学放射線療法を行った患者50人の後ろ向き観察研究であり、主要目的を、放射線化学療法の効果と忍容性、副次的目的を、全生存期間、無増悪生存期間、と設定し解析を行った。

【結果】

2008年4月から2014年12月で進行食道癌StageIVと診断された123人の患者から緩和的放射線化学療法を施行した50人を抽出し解析を行った。原発巣のみの奏効率は80%、全体の奏効率は44%であった。放射線化学療法後のDysphagia scoreの改善率は72%、28%は変化がなかった。無増悪生存期間は4.7か月、全生存期間は12.3か月であった。3人の患者(T4bが2人、T3が1人)で2人が放射線化学療法終了後に、1人はPD後に食道気管支瘻を来しそれに伴う肺炎にて死亡された。その他の重篤な晩期毒性は今回の研究では観察されなかった。

【考察】

我々の研究の結果は以前の化学放射線療法(40Gyの照射)の後ろ向き研究と比較して50Gy照射しているが、通過障害の改善率も同等であった。日本において食道癌では扁平上皮癌が多数を占めるが、腺癌が多い欧米と比較して治療成績が良いのは放射線感受性が良いことによる可能性がある。前向き研究でStageIV食道癌患者に対して緩和的放射線化学療法の効果を評価する必要があると考える。毒性も忍容性があり、進行食道癌患者に対する緩和的なセッティングで適応となりうると考える。

【結論】

今回の我々の研究の結果より緩和的放射線化学療法は通過障害を伴うStageIV食道癌患者に対して安全であり通過障害の改善に有用であると考えられる。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2017年 月 日 公表予定	博士学位論文 <i>Oncotarget</i>
	Clinical evaluation of palliative chemoradiotherapy for metastatic esophageal cancer	
	全 文	2017年 月 日 掲載予定

論文審査結果の要旨

1) 論文内容の要旨

【目的】転移性食道癌に対する標準治療はシスプラチンと5-フルオロウラシル (5-FU) による化学療法である。通過障害はこのような患者のQOLに重大な影響を与える重篤な症状である。本研究の目的は根治困難なStageIV食道癌患者に対する緩和的同時化学放射線療法の有効性と安全性を明らかにすることである。

【方法】当院にて2008年4月から2014年12月の間に転移性食道癌と診断され同時化学放射線療法を行った患者50人を対象に、後ろ向き観察研究としてデータを収集した。主要目的を、放射線化学療法の効果と認容性、副次的目的を、全生存期間、無増悪生存期間と設定し解析を行った。

【結果】2008年4月から2014年12月までに進行食道癌StageIVと診断された123人の患者から緩和的放射線化学療法を施行した連続した50人を抽出し解析を行った。原発巣のみの奏効率は80%、転移巣も含めた全体の奏効率は44%であった。放射線化学療法施行後のDysphagia scoreの改善率は72%で、増悪した症例はなかった。無増悪生存期間は4.7か月、全生存期間は12.3か月であった。3人の患者 (T4bが2人、T3が1人) に食道気管支瘻を来し、それに伴う肺炎にて死亡された。その他の重篤な晩期毒性は観察されなかった。

【考察】我々の研究の結果は以前の化学放射線療法 (40Gyの照射) の後ろ向き研究と比較して、50Gy照射しているが、通過障害の改善率も優れており、有害事象も同等であった。日本人において食道癌では扁平上皮癌が多数を占めるが、腺癌が多い欧米と比較して治療成績が良いのは放射線感受性が良いことによる可能性がある。前向き研究でもStageIV食道癌患者に対して緩和的放射線療法の効果の評価する必要があると考える。毒性も認容性があり、進行食道癌患者に対する緩和的なセッティングで適応となりうると思う。

【結論】今回の我々の研究の結果より緩和的放射線療法は通過障害を伴うStageIV食道癌患者に対して安全であり通過障害の改善に有用であると考えられる。

本研究は転移性食道癌に対する緩和的放射線化学療法の有効性と安全性を評価した後ろ向き観察研究である。現在転移性食道癌に対する標準治療は化学療法であるが、通過障害を伴う症例に対しては各施設において放射線化学療法が行われているが、各施設において放射線量や化学療法の用量はさまざまであり一定のコンセンサスは得られていない。本研究は、先行研究よりも高い50Gyという照射量を用いた当院での転移性食道癌に対する同時化学放射線療法の安全性と有効性を示し、かつ通過障害の改善率も良好であった結果より、今後の通過障害を伴う転移性食道癌症例に対する治療戦略としてoriginalityも高く極めて重要な知見と考えられ、研究論文として価値のあるものとする。

2) 審査結果の要旨

本論文に対する最終試験は、平成29年7月4日午後5時30分から小講堂で実施された。臨床で多忙である中で少しずつ研究成果を積み重ねていき、臨床的に有意義な研究を行った。プロトコル作成や、診療録から解析対象症例全例の臨床経過の追跡を自ら行い、論文作成したものである。転移性食道癌に対する標準治療は化学療法であるが、通過障害を伴う症例についてはQOLの改善のために放射線治療を同時併用する事が各施設でなされている。しかしそのプロトコルに基準はなく、化学療法と併用するにあたっての、有効で安全な照射量に関する質の高いデータはない現状である。当院では、50Gyという他施設よりも高めの照射量にて化学療法と併用することで、より有効性を高める工夫がなされており、その安全性と有効性を示して、当該症例に対する治療の一つの選択肢となる可能性を示した研究である。本研究を行った著者に敬意を表したい。

最終試験では発表者が本研究を行うに至った背景、対象と方法、結果と考察を口頭にて発表した。それに対して私、菰池の司会進行により副主査である上裕、伊木両教授と共に学位審査を行った。

伊木教授からは次の質問があった。①研究の新規性について、同様の先行研究との違いはどこにあるのか、②解析対象の抽出の過程において放射線治療のみや化学療法のみで治療された患者は除外されているが、なぜそういった治療法を選択されたのか、またどういった傾向があったのか③重篤な合併症の一つである食道気管支瘻は6%に生じたと報告されているが過去の報告と比較して多いのか、また全体としての有害事象の頻度は過去と比較してどうなのか④単アームの後ろ向き試験の治療成績であるが、やはり何らかの対照群との比較をすべきではないか⑤今回の結果をもって今後はどういった研究を行っていくのか、などであった。

また上裕教授からは以下の質問があった。①今回の化学放射線療法における放射線量は50Gyであり、過去の報告では40Gyでの報告もあるが、緩和的放射線療法における適切な放射線量はどのように考えるか②食道に対する放射線照射であり、心臓も照射野に含まれると考えられるが、心タンポナーデなどの心血管系合併症などはなかったのか③今後前向き研究を行うとすれば、どのような対象に行うことが適していると考えられるか、などの質問があった。

論文審査結果の要旨

最後に私から、①化学放射線治療による通過障害の改善効果の持続期間、②Dysphagia scoreをどのようにして評価をしたのか、客観的な評価法であるのか、③重篤な合併症を避けるための照射の工夫をどうしたのか、について質問を行った。

これらの質問に対して発表者はこれまでの既知の報告などを踏まえたうえで、具体的な例を挙げながら適切に質問に回答していた。また論文の内容、質疑応答からも転移性食道癌に対する同時化学放射線療法の安全性と認容性について示され、今後の治療選択肢の一つとなりうることが考えられた。

従って、主査・副主査が合議の上で、提出された学位論文が確かに植田勲人氏の研究成果であること、同氏が腫瘍内科医としての技量を持つことを確認し、最終試験を合格とした。

3) 最終試験の結果：

合格

4) 学位授与の可否：

可

博士学位論文最終試験結果の報告書

平成 29年 7月 10日

審査委員	主査	菰池佳史	
	副主査	上裕俊法	
	副主査	伊木雅之	
	副査		
学位申請者氏名	植田勲人		
論文題目	Clinical evaluation of palliative chemoradiotherapy for metastatic esophageal cancer. (転移性食道癌に対する緩和的放射線化学療法の臨床的評価)		

要旨

植田勲人氏の博士学位論文に対する最終試験は、平成29年7月4日午後5時30分から小講堂で実施された。まず植田氏が本研究を行うに至った背景、対象と方法、結果と考察を口頭で発表し、それに対して主査である菰池、副主査である上裕、伊木両教授がいくつかの疑問点について質問した。伊木教授からは次の質問があった。①研究の新規性について、同様の先行研究との違いはどこにあるのか、②解析対象の抽出の過程において放射線治療のみや化学療法のみで治療された患者は除外されているが、なぜそういった治療法を選択されたのか、またどういった傾向があったのか③重篤な合併症の一つである食道気管支瘻は6%に生じたと報告されているが過去の報告と比較して多いのか、また全体としての有害事象の頻度は過去と比較してどうなのか④単アームの後ろ向き試験の治療成績であるが、やはり何らかの対照群との比較をすべきではないか⑤今回の結果をもって今後はどういった研究を行っていくのか、などであった。また上裕教授からは以下の質問があった。①今回の化学放射線療法における放射線量は50Gyであり、過去の報告では40Gyでの報告もあるが、緩和的放射線療法における適切な放射線量はどのように考えるか②食道に対する放射線照射であり、心臓も照射野に含まれると考えられるが、心タンポナーデなどの心血管系合併症などはなかったのか③今後前向き研究を行うとすれば、どのような対象に行うことが適していると考えられるか、などの質問があった。最後に私から、①化学放射線治療による通過障害の改善効果の持続期間、②Dysphagia scoreをどのようにして評価をしたのか、客観的な評価法であるのか、③重篤な合併症を避けるための照射の工夫をどうしたのか、について質問を行った。これらの質問に対して発表者はこれまでの既知の報告などを踏まえたうえで、具体的な例を挙げながら適切に質問に回答していた。また論文の内容、質疑応答からも転移性食道癌に対する同時化学放射線療法の安全性と認容性について示され、今後の治療選択肢の一つとなりうる事が考えられた。

従って、主査・副主査は合議の上で、提出された学位論文が確かに植田勲人氏の研究成果であること、学位授与にふさわしい腫瘍内科医としての技量を持つことを確認し、最終試験を合格とした。