

すなわち、上皮内に発現した Opn が結石の Core として働き、その後 Core を異物とした炎症反応が生じ、マクロファージの動員とマクロファージによる Opn の過剰分泌のため、結石が形作られていることが考えられた。

したがって本研究はコレステロール結石の Core 形成に Opn が大きな役割を果たしていることを、特に最も初期に過飽和のコレステロール刺激によると思われる胆嚢上皮細胞の Opn 発現が成立機序に重要な役割を果たすことを、臨床例と動物実験で明らかにした学問的価値の高い仕事であり、臨床的にも意義深いものであると考えられ、学位論文に値すると考えられる。

| | |
|-------------|--|
| 氏名 | 小池 竜太 |
| 学位の種類 | 博士 (医学) |
| 学位記番号 | 医 第 977 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 21 年 3 月 21 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規程第 4 条第 2 項該当 |
| 学位論文題目 | Concurrent Chemoradiotherapy For Esophageal Cancer With Malignant Fistula (瘻孔を有する食道癌の同時化学放射線療法) |
| 論文審査委員 (主査) | 教授 西 村 恭 昌 |
| (副主査) | 教授 塩 崎 均 |
| (副主査) | 教授 中 川 和 彦 |

【研究の目的】

治療前あるいは化学放射線療法中に瘻孔を呈した進行食道癌の化学放射線療法の治療成績を検討した。

【方法】

1999年-2006年に化学放射線療法を施行した進行食道癌の患者のうち、治療前に瘻孔を呈した9例、治療中に瘻孔を呈した7例、計16例を対象とした。治療後に瘻孔を呈した症例は対象から除外した。5例に食道気管瘻、8例に食道気管支瘻、3例に食道気管支瘻縦隔瘻を有した。男性12例、女性4例、年齢は37-77歳(中央値55歳)、全例T4で、原発は頸部(Ce):上部(Ut):中部(Mt):下部(Lt)=1例:6例:8例:1例、長径は6-14cm(中央値9.5cm)、5例に多発病変を認めた。病期(Stage)はIII期9例、IVa期3例、IV期4例、PSは0:1:2:3=1例:10例:4例:1例、組織型は全例扁平上皮癌であった。放射線療法は60Gy/30Fr/7週(途中、1週間休止)を施行、化学療法はシスプラチン、5-FUを1-2クール同時併用し、15例でシスプラチン(7mg/m²×10日間)、5-FU(250-300mg/m²×14日間)の少量持続投与、1例でシスプラチン(70mg/m²×1日間)、5-FU(700mg/m²×5日間)の短期大量投与を施行した。4例で2クルールの追加化学療法を施行した。

【結果】

11例(69%)でRTを完遂でき、5例で急性期毒性(うち2例は治療関連死)を認めたため照射を40-58Gyで中止した。化学療法は、12例(75%)で2クール完遂できた。治療効果は、3例(23%)でCR、9例(69%)でPR、1例(8%)でNCであった(のこり3例は評価できず)。7例(Stage III 6例、Stage IVa 1例)で瘻孔閉鎖を認めた。瘻孔部位でみると、食道気管瘻で1例(1/5=20%)、食道気管支瘻で3例(3/8=38%)、食道縦隔瘻で3例(3/3=100%)閉鎖し、食道縦隔瘻では全例で閉鎖を認めた。5例で閉鎖後1-5.5ヵ月後に(瘻孔再形成の有無に関わらず)局所再発を認めた。経過観察期間は14-61ヵ月、Stage IIIの1年および2年生存率は、それぞれ33%、22%であり、Stage IIIおよびStage IVの生存期間中央値はそれぞれ8.5ヵ月、3.5ヵ月であった。

【考察および結論】

瘻孔を有する進行食道癌でも、危険性は高いが化学放射線療法を施行することによる瘻孔閉鎖も期待できる。食道縦隔瘻は閉鎖しやすい。

| | | |
|-----------|---------------|--|
| 博士論文の印刷公表 | 公 表 年 月 日 | 出版物の種類及び名称 |
| | 2008年 月 日 公 表 | 出版物名 Int. J Radiation Oncology Biol. Phys Vol. 70 No. 5 1418~1422頁 |
| | 公 表 内 容 | 2008年 月 日 発 行 |
| | 全 文 と 要 約 | |

小池竜太君の学位論文は、これまで有効な治療法のない悪性瘻孔を有する進行食道癌に対して、積極的に化学放射線療法を行い、その有効性と合併症を検討したものである。瘻孔を有する進行食道癌は、一般に手術も放射線療法も禁忌と考えられ、その予後は大変厳しいものである。一方、近年化学放射線療法により食道癌の放射線治療成績が向上し、切除可能食道癌では手術成績に匹敵する成績も報告されている。当院では瘻孔を有する進行食道癌にも積極的に化学放射線療法を行い、その臨床的意義を明らかにしたものである。

切除可能食道癌(T1-3N0,1M0)に対しては現在手術が第一選択の治療法であるが、切除不能局所進行食道癌(T4N0,1M0)に対しては同時化学放射線療法が行われる。このような進行食道癌では治療開始前から、あるいは照射中に、気管・気管支や縦隔に瘻孔形成をみる場合がある。従来このような症例では瘻孔形成の時点で照射の適応はないと考えられていた。しかしながら、化学放射線療法による治療成績の向上により、このような超進行食道癌に対しても化学放射線療法を実施・継続することによって瘻孔が閉鎖するとの報告が見られるようになった。小池竜太君はこのような瘻孔を有する食道癌に対して、腫瘍の急速な退縮を防ぐためにシスプラチン、5-FU少量持続化学療法を併用し、また正常組織に再生の時間を確保するために60Gy/30回の照射中に1週間の休止期間を置く近畿大学独自の同時化学放射線療法のプロトコールで治療を行い、その臨床成績を検討した。

1999年-2006年に当科で化学放射線療法を施行した進行食道癌の患者のうち、治療前に瘻孔を呈した9例、放射線治療中に瘻孔を呈した7例、計16例を対象とした。放射線療法は60Gy/30回/7週(途中、1週間休止)を予定線量とし、化学療法は15例でシスプラチン(7mg/m²×10日間)、5-FU(250-300mg/m²×14日間)、1例でシスプラチン(70mg/m²

×1日間)、5-FU (700mg/m² ×5日間) を1~2コース同時併用した。11例で照射を完遂でき、5例で急性期毒性(うち2例は治療関連死)を認めたため40-58Gyで照射中止した。治療関連死の2例は、いずれも遠隔転移を有するIV期症例で、治療開始時の全身状態はPS2,3と不良であった。いずれも化学放射線療法による食道気管支瘻の拡大に伴う感染が原因で死亡された。

治療効果としては、7例(44%)で瘻孔閉鎖を認めた。瘻孔閉塞の得られなかった症例でも照射後にステントを挿入し、最終的に16例中10例で治療後経口摂食が可能となり、患者のQOLは向上した。瘻孔部位でみると、食道気管瘻で1例(1/5=20%)、食道気管支瘻で3例(3/8=38%)、食道縦隔瘻は3例全例(3/3=100%)閉鎖した。文献的にも食道縦隔瘻の閉塞率は高く、同様の結果が確認された。また、治療開始前から瘻孔を有する例、あるいはIII期の症例では瘻孔閉鎖率がそれぞれ55%と67%と良好であったが、照射中に瘻孔形成した例やIV期症例ではそれぞれ29%と14%で不良であった。III期およびIV期の生存期間中央値はそれぞれ8.5ヵ月、3.5ヵ月、III期の2年生存率は22%であり2例の長期無病生存例が見られた。

本研究により瘻孔を有する進行食道癌でも、III期症例や照射前から瘻孔を有する症例では、少量持続同時化学放射線療法を施行することによる瘻孔閉鎖とQOLの向上、さらには長期生存が期待できることが明らかにされ、臨床的には大きな希望の持てる結果であった。一方、IV期症例や全身状態の不良の症例では、治療関連死などの危険性が高くステントなどの治療を優先すべきと考えられた。以上、本研究において瘻孔を有する食道癌に対する少量持続同時化学放射線療法(近畿大学プロトコル)の有効性とその適応が明らかにされた。

この研究業績は2007年10月に米国ロスアンジェルスで行われた第49回米国放射線腫瘍学会で発表され、最終的に放射線腫瘍学分野でのトップジャーナルであるInt J Radiat Oncol Biol Phys 70: 1418-1422, 2008に掲載された。

2008年8月27日に開催された公聴会では、副主査の塩崎均教授、中川和彦教授より、化学放射線療法は瘻孔を形成する場合もあるが、瘻孔閉鎖することもありこの相反する結果をきたす理由、少量持続化学療法を併用し途中で休止期間を有するプロトコルの理論的根拠、照射の完遂率が低かった理由、瘻孔を有する食道癌に対する化学放射線療法の適応、IV期症例では瘻孔閉鎖率が低かった理由、本研究の意義などの質問が行われた。小池竜太君はそれらの質問に自らの考えを回答し、専門領域に対する十分な学識が確認された。