

主論文の要旨

Long-Term Prognostic Predictors of Esophageal
Squamous Cell Carcinoma Potentially Indicated for
Endoscopic Submucosal Dissection

内視鏡的粘膜下層剥離術の適応と考えられる
食道扁平上皮癌の長期予後予測因子

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：石上 雅敏 准教授)

鈴木 智彦

【緒言】

表在型食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic submucosal dissection; ESD)は、技術の進歩に伴い安全に行えるようになってきた。切除後の5年生存率も85%以上と報告されている。しかしながら、表在型食道扁平上皮癌患者は重複癌が多く、様々な併存疾患を有していることが多い。適応病変全例にESDを施行すべきかは議論がなされる必要がある。そのため、患者の全身状態に応じて、治療を行うべきかどうかを決定することが重要である。今回、ESD適応と考えられる表在型食道扁平上皮癌患者の予後予測因子を同定することを目的とした。

【対象と方法】

2007年1月から2017年12月までに当院でESD適応の表在型食道扁平上皮癌と診断した患者で、1年以上予後が追跡できた241例を対象として後方視的に検討した。対象の内訳は、ESD症例226例、経過観察症例10例、化学放射線療法症例5例であった。ESD適応の定義は、内視鏡上で粘膜下層浅層(<200 μ m)までの深達度、かつCT検査などの画像検査で転移性病変を認めないものとした。深達度評価には、白色光観察や井上分類(2011年以前)・日本食道学会分類(2012年以降)による狭帯域光強調併用拡大観察を用いて判断した。期間内に複数回ESDを施行している場合、初回治療時を対象病変とした。全周性病変は期間内において手術適応病変と判断して、対象から除外した。

年齢、性別、嗜好歴(飲酒、喫煙)、病理学的結果、治療選択肢、全身状態(Eastern Cooperative Oncology Group performance status [ECOG PS]、body mass index [BMI])、栄養状態(Prognostic Nutritional Index [PNI]、Controlling Nutritional Status [CONUT] score、Psoas Muscle Index [PMI])、併存疾患(Charlson Comorbidity Index [CCI])を2-3群に分けて、予後との関連を検証した。

さらに、多変量解析で同定された予後予測因子を用いてスコア分類を作成し、3年5年生存率を比較検討した。

【結果】

患者背景をTable 1に示す。年齢中央値は69歳で経過観察期間中央値は56か月であった。病理学的結果をTable 2に示す。治癒切除に脈管侵襲陰性断端陰性のmuscularis mucosae(MM)癌を加えたlow risk groupが206例でそれ以外の非治癒切除例のhigh risk groupが20例であった。全患者の3年・5年生存率は89.9%、83.4%であり、観察期間中の死亡者数は45例(45/241 [18.7%])であった(Figure 1)。全患者の死因をTable 3に示す。原病死は10例で、他病死は35例であった。35例中27例は他臓器癌が原因であった。経過観察例や化学放射線療法例では、原病死は1例も認めなかった。

各因子でKaplan-Meier曲線を作成しlog-rank testで検定すると、ECOG PS・PNI・CONUT score・CCI・治療選択肢で有意差を認めた(Figure 2a-e)。COX回帰分析の単変量解析で有意差を認めたECOG PS・PNI・CONUT score・CCIを因子に多変量解析を行

い、PNI <45 (hazard ratio [HR], 2.39; 95% confidence interval [CI], 1.28-4.46; $P = 0.006$) および CCI ≥ 3 (HR, 4.42; 95% CI, 2.40-8.12; $P < 0.001$) が予後予測因子として同定された (Table 4)。

また、HR を基に、PNI (<45: 1 点、 ≥ 45 : 0 点) と CCI (0-2: 0 点、3-5: 2 点、 ≥ 6 : 4 点) を点数化し合計したスコア分類 (0-5 点) を作成した。Kaplan-Meier 曲線を作成し log-rank test で検定すると、スコア化により予後は層別化される結果となった。特にスコア 4 点・5 点 (つまり CCI ≥ 6) の群は、3 年 5 年生存率が約 10% と著明に低く、スコア 3 点の群と比較し、有意差を持って 3 年 5 年生存率が低い結果となった (Figure 3)。

【考察】

本報告は、ESD 適応と考えられる表在型食道扁平上皮癌に対し、PNI・PMI・CCI など全身状態・栄養状態の指標を含めた長期予後因子を検討した初めての報告である。検討の結果、PNI と CCI が表在型食道扁平上皮癌の長期予後予測因子として同定されたが、PNI・CCI 共に他疾患でも予後予測因子として多数報告されており、栄養状態や併存疾患と長期予後との強い関連が示唆された。

また、今回筋肉量の指標として PMI を用いたが、近年膀胱癌など他臓器癌において PMI と予後との関連が報告されている。本検討では、予後との関連は認めなかったが、食道扁平上皮癌患者はやせ型に多い傾向にあり、対象の半数以上で日本の低骨格筋量の基準を満たしていた。つまり、食道扁平上皮癌患者は元来サルコペニアが存在する可能性が高いため、PMI と予後との関連が認められなかったと推察した。

今回の検討では、治療選択をする前の ESD 適応表在型食道扁平上皮癌と診断した時点での予後予測因子を評価したかったため、ESD 症例だけではなく ESD 適応と考えたが経過観察や化学放射線療法を選択した症例も対象に加えて検討した。治療選択肢は生存率に有意差を認めたが、経過観察例や化学放射線療法例では診断時に予後が悪いことが予想される症例が多く、治療選択時に強い選択バイアスを有しており、多変量解析の因子には含めなかった。化学放射線療法例は全例、進行頭頸部癌との重複癌で、経過観察例は全例、重篤な併存疾患を有していた。また、実際に経過観察および化学放射線療法例は全例、予後が悪く他病死しており、我々が経験的に決定した臨床判断は大きく間違っていないことが示唆された。

表在型食道扁平上皮癌の自然史として、進行癌になるまでに 4-5 年かかると報告されている。また、進行癌になるまで狭窄は生じにくく、患者の QOL に影響は少ないという報告もある。そのため、3-4 年以内に他病死するリスクが高い表在型食道扁平上皮癌患者群では、経過観察も許容される治療選択肢と考えられる。今回の検討では、CCI ≥ 6 の群では 3 年生存率が約 10% と著明に低かったことから、CCI ≥ 6 の群においては ESD なしでの経過観察も許容されるのではないかと考えた。

本検討は単施設の後方視的な検討であり、比較的症例数も少なく、特に経過観察および化学放射線療法例は少なかった。また、呼吸機能検査を含めた生理機能検査は評価しておらず、隠れた予後予測因子が存在する可能性があるため、今後大規模な前向

き研究が期待される。

【結語】

CCI と PNI が ESD 適応と考えられる表在型食道癌患者の予後予測因子として同定された。CCI \geq 6 では、治療方針として経過観察も許容される選択肢かもしれない。