

氏名	いし くら さとし 石 倉 聡
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	論医博第 1855 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. (胸部食道扁平上皮癌に対する根治的化学放射線療法後の晩期毒性)

論文調査委員 (主査) 教授 今村正之 教授 真鍋俊明 教授 平岡真寛

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】従来、食道癌の治療成績、殊に非手術治療における治療成績は不良であった。しかしながら 1990 年代の化学放射線療法の発展により、それまでは放射線単独治療が標準であった非手術治療の生存割合は飛躍的に向上した。その結果、長期生存例が増加し治療に伴う晩期毒性が評価できる状況となったが、晩期毒性に関する詳細な報告はほとんどなく、今回の報告は貴重なものである。

【目的】胸部食道扁平上皮癌に対する根治的化学放射線療法後の晩期毒性の検討

【対象】1992 年 8 月から 1999 年 4 月までに、胸部食道扁平上皮癌と診断され当施設で根治的化学放射線療法により治療された患者を以下の規準でデータベースから抽出した：1) 75 才以下である、2) PS 0-2 である、3) 臨床 TNM 分類による病期が I から IVA 期である。治療内容は、化学療法：CDDP 40 mg/m², dl, 8, 5-FU 400 mg/m²/d, dl-5, d8-12, 5 週間隔で 2 コースと放射線治療：60 Gy/30 回（領域リンパ節には予防照射として 40 Gy/20 回）を同時併用とした。治療が奏効した症例では 2 コースの全身維持化学療法を追加した。晩期毒性の評価には RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) /EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) による遅発性放射線反応評価規準を用いた。

【結果】139 例がデータベースから抽出された。患者背景は、年齢：38-75 才（中央値 62 才）、男性 121 例、女性 18 例、PSO：96 例、PS 1：42 例、PS 2：1 例、T 1：15 例、T 2：11 例、T 3：60 例、T 4：53 例、MO：101 例、M1a：38 例であった。生存者の観察期間中央値 53 ヶ月（14 ヶ月-86 ヶ月）において、生存期間中央値は 21 ヶ月、5 年生存割合は 29% であった。また 139 例のうち 78 例で完全奏効 (CR) が得られ、CR 割合は 56% (95% 信頼区間：47%-65%) であった。CR 例の 3 年および 5 年生存割合はそれぞれ 63%、51% である一方で非完全奏効 (non-CR) 例の 3 年および 5 年生存割合はわずかに 6%、2% であり、non-CR 例は晩期毒性の評価には不適切であることが明らかであった。晩期毒性の評価対象とした 78 例の CR 例のうち 2 例は急性心筋梗塞で死亡した。その他 Grade 2/3/4 の晩期毒性は以下の頻度で認められた。心膜炎：8 例/7 例/1 例、心不全：0 例/0 例/2 例、胸水：7 例/8 例/0 例、放射線肺臓炎：1 例/3 例/0 例。

【考察】放射線が原因とされる心疾患は胸部に対する放射線治療の合併症として知られている。発症形態としては心膜炎が最も多く、ホジキンリンパ腫に対する放射線治療後の心膜炎として数多く報告されている。その他にも冠動脈への影響も無視できないとも報告されている。今回の検討では 10% の重篤な心膜炎の発症を認めたが、抗癌剤との同時併用に加え、領域リンパ節に対する広範な縦隔予防照射を採用したことにより、ほとんどの症例で心臓容積の 60% 以上が 40 Gy まで照射されたことも一因と考えられた。一般に心膜炎の治療は投薬、心嚢ドレナージあるいは心膜開窓術などにより対処可能といわれているが、今回の検討では死亡例も認められた。最善の治療は発症の予防であり、今後は 3 次元放射線治療、強度変調放射線治療等により心臓への照射線量を低減することが有用ではないかと思われる。また投薬あるいはドレナージを必要とする胸水は 19% と高率に認められた。胸水による死亡例はないものの生活の質に対する影響は明らかである。今後、心膜炎と同様に発症予防のための努力が必要であり、こちらも 3 次元放射線治療等による正常組織への線量低減が有用ではないか

と思われる。

【結論】胸部食道扁平上皮癌に対する根治的化学放射線療法は有効であるが無視できない毒性を伴う。今後、正常組織の毒性を最小化する研究が重要である。

論文審査の結果の要旨

食道扁平上皮癌に対する根治的化学放射線療法は標準治療として認知されつつあるが、その晩期毒性はほとんど報告されていない。

本研究では、国立がんセンター東病院で根治的化学放射線療法を受けた139例の胸部食道扁平食道癌のうち完全奏効を得た78例について、晩期毒性を明らかにした。治療は、化学療法：CDDP40mg/m², d1, 8, 5-FU 400mg/m²/d, d1-5, d8-12, 5週毎2コースと放射線治療60Gy/30回（縦隔予防照射40Gy/20回）の同時併用と2コースの全身化学療法であり、晩期毒性の評価はRTOG (Radiation Therapy Oncology Group) /EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) の遅発性放射線反応評価規準を用いた。

結果は78例中2例が治療関連が否定できない急性心筋梗塞で死亡。Grade 2/3/4の晩期毒性は、心膜炎：8/7/1例、心不全：0/0/2例、胸水：7/8/0例で発現した。心膜炎で8例（10%）の重篤な晩期毒性が発現した原因として、抗癌剤との同時併用および領域リンパ節への広範な縦隔予防照射により多数例で心臓容積の60%以上が40Gy照射されたことが考えられた。また医学的処置を要する胸水が15例（19%）と高率に発現し、心肺毒性の軽減が必要であることが示された。いずれの毒性も最善の治療は予防であり、具体的方法として3次元放射線治療による正常組織の線量低減が有用であろうと推察される。

以上の研究は、本治療法による晩期毒性の発現状況および今後の方向性を明らかにした貴重なものであり、最適な治療法の確立および治療成績の向上に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成16年2月24日実施の論文内容とそれに関連した研究分野ならびに学識確認の為の試問を受け、合格と認められたものである。