



Title	ADH1B / ALDH2遺伝子型と飲酒習慣による食道癌内視鏡治療後の異時性扁平上皮癌の発症リスクに関する検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	安孫子, 怜史
Description	配架番号 : 2356
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12977号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/70253">https://hdl.handle.net/2115/70253</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Satoshi_Abiko_abstract.pdf, 論文内容の要旨



## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 安孫子 怜史

### 学位論文題名

ADH1B / ALDH2 遺伝子型と飲酒習慣による

食道癌内視鏡治療後の異時性扁平上皮癌の発症リスクに関する検討

(Evaluation of the risk of metachronous squamous cell carcinoma after endoscopic resection for squamous cell carcinoma of the esophagus based on genetic polymorphisms of alcohol dehydrogenase-1B and aldehyde dehydrogenase-2 along with drinking habits)

【背景と目的】近年の内視鏡診断・治療技術の向上により、早期食道癌の発見数は増加し、内視鏡的切除(Endoscopic Resection: ER)により根治が得られる症例が増えてきた。しかし、早期食道癌患者の食道温存が可能となったため、ER後の食道内多発癌が認められる症例も増えてきた。また、食道癌患者にはしばしば頭頸部癌を合併することも良く知られている。実際に食道癌 ER後の食道癌異時性発生率は14.6%~23.0%、また、頭頸部癌異時性発生率は5.1~13%にもものぼると報告されており、根治性の点から問題とされるようになってきている。

食道および頭頸部領域に扁平上皮癌が多発することは、半世紀あまり Field cancerization 現象なる概念で説明されてきた。これは飲酒や喫煙などの発癌物質の暴露により、食道および頭頸部領域の粘膜上皮に癌が多発性に発生するという概念である。Field cancerization 現象の原因についてはアルコール自体の作用ではなく、アルコールの第一代謝産物であるアセトアルデヒドの蓄積が原因である可能性が報告されている。アセトアルデヒドは主にアルデヒド脱水素酵素 2 型 (Aldehyde dehydrogenase 2: ALDH2)によって代謝されるが、これの遺伝子多型である ALDH2 ヘテロ欠損型の飲酒者が食道扁平上皮癌のハイリスクであることが知られている。また、ALDH2の前の段階のアルコール脱水素酵素 1B (Alcohol dehydrogenase 1B: ADH1B) にも遺伝子多型があり、ホモ低活性型が食道扁平上皮癌リスクに関わっていることが報告されている。現在、この ADH1B / ALDH2 遺伝子解析は唾液採取により簡便に行われるようになっており、横山らは114症例の検討で血漿と唾液の結果が完全に一致していることを報告している。しかし、ADH1B / ALDH2 遺伝子型による食道癌 ER後の異時性食道癌、異時性頭頸部癌の発症リスクに関する報告はほとんど無く、さらに3次癌以降の発症リスクを検討した報告も無い。

今回、私は ADH1B / ALDH2 遺伝子型、および治療前後の飲酒喫煙習慣による食道癌 ER後の異時性食道癌、異時性頭頸部癌の発症リスクを明らかにすることを目的とする研究を行った。【対象と方法】本研究は新たに採取される検体を用いた探索的後ろ向き研究で、すべての患者から文書による同意を得て2016年7月から2017年8月までの期間に行われた。北海道大学病院で食道扁平上皮癌に対し ERが行われ、2年以上経過観察されている患者158例に対し、治療前の飲酒喫煙歴と、治療後の飲酒喫煙習慣をアンケート聴取、内視鏡施行前に採取した唾液で ADH1B / ALDH2 遺伝子解析を行い、異時性食道頭頸部癌の発症状況との関係を retrospective に検討した。常習飲酒者について、1 to 8.9 units/week (light drinkers)、9 to 17.9 units/week (moderate drinkers)および  $\geq 18$  units/week (heavy drinkers)と分類した (1 unit のアルコールは 22 g のエタノールを含む酒 = 日本酒 1 合)。ADH1B と ALDH2 の遺伝子の SNPs は、TaqMan assay on an ABI 7300 Real Time PCR System (Applied Biosystems)によって、解析された。すべての患者は ER後に、節酒、節煙を勧められた。

【結果】経過観察期間は中央値で 80 ヶ月 (範囲、24~244 ヶ月) であり、食道もしくは頭頸部の

2次癌は54例(34.2%)、発生した。2次癌の発生した群は、発生しなかった群と比較して、若く(mean±SD age: = 63.5±7.5 vs 67.2±7.9 years,  $p = 0.0059$ )、ALDH2ヘテロ欠損型の比率が多かった(77.8% vs 55.9%,  $p = 0.0087$ )。加えて、治療前の飲酒量が多く(median (IQR) = 22.2 (13.2-32.6) vs 11.3 (3.9-21) units/week,  $p < 0.0001$ )、治療後の飲酒量が多く(median (IQR) = 8.8 (0-21) vs 0 (0-5.4) units/week,  $p < 0.0001$ )、ヘビースモーカーの比率が高かった(75.9% vs 50.0%,  $p = 0.0024$ )。

多変量解析において、ALDH2ヘテロ欠損型(OR = 2.69,  $p < 0.032$ )と内視鏡治療後の飲酒量(OR = 2.89,  $p < 0.0001$ )は、2次癌発生に関連する独立した危険因子であった。

3次癌は23例(14.6%)、発生した。3次癌が発生した患者は、発生しなかった患者と比較して、ALDH2ヘテロ欠損型(82.6% vs 60.0%,  $p = 0.0591$ )の割合が高かった。また、内視鏡治療後の飲酒量も多かった(median (IQR) = 12 (4.9-25) vs 0.5 (0-8) units/week,  $p < 0.0001$ )。

多変量解析において、内視鏡治療後の飲酒量(OR = 2.82,  $p < 0.0001$ )は、3次癌発生に関連する独立した危険因子であった。

4次癌は7例(4.4%)、発生した。4次癌が発生した患者は、発生しなかった患者と比較して、若く(mean±SD age: 59.6±10.5 vs 66.2±7.7 years,  $p = 0.0300$ )、内視鏡治療前の飲酒量が多く(median (IQR) = 33.3 (16.5-35) vs 14 (6-24) units/week,  $p = 0.0192$ )、内視鏡治療後の飲酒量も多かった(median (IQR) = 27 (12-25) vs 1.5 (0-8.4) units/week,  $p < 0.0001$ )。

さらに、中等量以上の飲酒歴を有する110例について、節酒群(治療後、飲酒量がlightもしくはrareに下がったもの)65例と非節酒群45例に分けて検討した。2次癌の3年の累積発生率は、節酒群で14.0%、非節酒群で42.1%であった( $p = 0.0002$ ) (hazard ratio(HR) (95% CI): 2.82(1.60-5.05),  $p = 0.0003$ )。3次癌の5年の累積発生率は、節酒群で0.0%、非節酒群で15.6%であった( $p = 0.0011$ ) (HR (95% CI): 4.62(1.79-14.22),  $p = 0.0012$ )。4次癌の7年の累積発生率は、節酒群で0.0%、非節酒群で15.3%であった( $p = 0.0015$ ) (節酒群の発生数が0のため、HRは推定できず,  $p = 0.0003$ )。

【考察】今回、多変量解析の結果、食道癌ER後の異時性食道癌、異時性頭頸部癌の発症リスクは、2次癌についてはALDH2ヘテロ欠損型、治療後の飲酒継続であり、3次癌については治療後の飲酒継続であった。また、4次癌については因子ごとの解析にて若年齢、治療後の飲酒継続がリスク因子であった。これらのうち、飲酒継続は患者自身でコントロール出来るものであるため、特に臨床的に重要なリスク因子と考えられた。

食道扁平上皮癌は従来、予後の悪い疾患とされてきたが、早期に発見されれば良好な予後が望めることが明らかにされている。食道粘膜内癌に対するER後の5年生存率は89%-95%とされており、患者のQOLを保つためにも、異時性多発癌の発症を予防することは重要であると考えられる。食道は内腔の狭い臓器であり、しばしばER後の狭窄や嚥下障害が問題となる。仮に初回治療でこのような有害事象が生じなくても、繰り返されるERにより切除後癒痕が複数生じ、結果的に嚥下障害につながることも考えられる。また、頭頸部癌も早期に見つかればER可能であるが、同様に切除後癒痕による嚥下障害は来たしうる。食道癌ER患者に対しては、異時性多発癌が進行した状態で発見されるリスクや、繰り返される治療の経済的、社会的負担のみならず、このような将来的なQOL低下のリスクについて十分に説明し、厳しい節酒指導が必要と考えられた。

【結論】食道癌ER患者において中等度以上の飲酒継続は異時性多発食道癌、頭頸部癌発生の重要なリスク因子であり、3次癌以降もリスクは継続する。厳しい節酒指導が必要であり、必要に応じて精神科などの専門科コンサルトを考慮すべきである。