



Title	ADH1B/ALDH2遺伝子型による頭頸部癌内視鏡治療後の異時性頭頸部癌発症リスクに関する検討〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	井上, 雅貴
Description	配架番号 : 2644
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14698号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83092
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Masaki_Inoue_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 井上 雅貴

主査 教授 玉腰 暁子
審査担当者 副査 准教授 横田 勲
副査 教授 真部 淳
副査 教授 本間 明宏

学 位 論 文 題 名

ADH1B/ALDH2 遺伝子型による頭頸部癌内視鏡治療後の
異時性頭頸部癌発症リスクに関する検討

(Evaluation of the risk of metachronous multiple squamous cell carcinoma of the head
and neck after endoscopic resection based on the genetic polymorphisms of
alcohol dehydrogenase 1B and aldehyde dehydrogenase 2)

申請者は、ADH1B 及び ALDH2 頭頸部癌内視鏡治療後の異時性多発頭頸部癌のリスクに関する多施設共同後ろ向き観察研究を行った。2 次頭頸部癌のリスク因子として、多変量解析の結果、ADH1B*1/*1、ALDH2*1/*2、治療前の飲酒量に関連がみられた一方、3 次頭頸部癌については単変量解析で年齢、ADH1B*1/*1、ALDH2*1/*2、治療後の飲酒がリスクであったと報告した。また、節酒は 2 次頭頸部癌と 3 次頭頸部癌の発生を抑制する結果であったが、禁煙群と非禁煙群では差はみられず、禁煙の効果ははっきりしなかったと報告した。

審査にあたり、横田准教授から、本研究の結果をもって、節酒によってどれほど異時性頭頸部癌の患者が減っているのか、飲酒者の節酒には様々な背景が隠れている可能性があること、観察研究であること、から節酒を厳しく制限すべき、という結論には至れないのではないかと指摘があった。申請者は、研究デザインが後ろ向きであり、節酒の指導の方法など施設の主治医によってことなること、ADH1B*1/*1 の低活性型は飲酒をやめづらいといった背景があることは認識しており、表現については修正すると回答した。横田准教授からは、通常遺伝子型は自分でわからないことから行動変容につながらないことが多いが、今回は顔が赤くなるか否かに関連することから行動変容につながり、リスク程度と飲酒継続の間に時間に依存した交絡もあると考えられ、その部分も議論して深める必要があるとコメントがあった。

次に本間教授から、禁煙の効果については十数年の時間がかかるという報告もあるが、今回の検討における禁煙の効果をどう解釈するか、申請者の考えが問われた。申請者は、

禁煙については、考察の通り、遺伝的なダメージが残るという可能性に加えて、治療直前の喫煙量など、pack year で示しきれない状況の違いがあるかもしれないことや飲酒との相乗効果などもあり、さらなる解析が必要と考えると回答した。また、スクリーニング検査で見つかった表在癌が多く含まれたのではないかと質問に対し、申請者は食道癌のスクリーニングで見つかった症例も複数含まれていると回答した。本間教授からは、頭頸部表在癌は頭頸部癌のごく一部であることから頭頸部癌の研究などデータが必要であれば申し出てほしいと申請者に助言があった。

次に真部教授から、発癌の機序として、アセトアルデヒドや喫煙による有害物質の粘膜上皮への直接的な曝露と、代謝され血中を循環するアセトアルデヒドの作用のどちらと考えるのかを問われた。申請者は現時点ではどちらがメインかはわかっていないが、頭頸部癌においては直接曝露による発癌の影響が大きいと考えられていると回答した。さらに、2次頭頸部癌の治療後の飲酒量が、異時癌の発生に差を生じないのであれば、節酒の意味はないのではないかとという質問があった。申請者は、2次癌までは最初の治療より前の飲酒の影響が強くその後に飲酒量を減らしても2次癌が発生していることを反映している一方、3次癌では治療前の飲酒の影響が小さくなっていると解釈しており、少なくとも多変量解析で有意差が消失したという結果で節酒の効果を否定することはできないと考えていると回答した。真部教授から、それについては、単変量で差があったものが、多変量で差がなくなったという結果が重要であり、症例数が足りなかったなど解析上の問題ではないかとコメントがあった。追加して横田准教授から、観察研究では背景要因の影響があることから、単変量解析の結果は参考程度と考え、多変量解析の結果を重要視する必要がある、またヒートマップのようにリスクを3次的に表現する手法があり、そのような手法も有用である可能性があるとのコメントがあった。

玉腰教授からは、この研究期間内に組み入れられた症例について質問があった。申請者は、期間内に受診し、検査を受けたもの全例に声をかけており、組み入れ可能な症例は全て組み入れた一方、適格基準を内視鏡切除後、2年以上経過観察されている症例としているため、2年経たずに他院でのフォローアップとなったり、他疾患で死亡した場合は対象には当然組み入れられなくなる、と説明した。それに対し玉腰教授から、後ろ向きの観察研究であり、必要な症例が漏れなく登録されていることが重要であることから、対象となるべき全治療患者のうち、どの程度の組み入れ漏れがあるか把握しているかを問われた。申請者は、今回の検討は後ろ向き研究であり、各施設の case report form で収集していない項目であったため、組み入れできなかった症例の正確な数字は把握できていないと回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。