HOKKAIDO UNIVERSITY

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［全文の要約］
Author(s)	井上，雅貴
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2644 他
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/2115/83093
Type	doctoral thesis
File Information	Masaki_Inoue_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文（要約）

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)

2021 年 9 月

北 海 道 大 学

井上　雅貴

学 位 論 文（要約）

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)

2021 年 9 月

北 海 道 大 学

井上　雅貴

要旨

【背景と目的】

近年の内視鏡診断・治療技術の向上により、頭頸部表在癌として発見される症例が増えてきた。頭頸部表在癌については、内視鏡的切除（endoscopic resection: ER）の技術が発達し、それらの治療法により根治される可能性が示されてきている。ER は喉頭、咽頭の保存を可能にするが ER 後に温存された喉頭、咽頭からは異時性の頭頸部癌が発生することがあり ER 後の異時性頭頸部癌の発生は根治性の点で問題となる。

飲酒と喫煙習慣は、頭頸部癌のリスクと大きな関連があることはよく知られている。酒類に含まれるエタノールはアルコールの一種であり、アルコール脱水素酵素 1B (Alcohol dehydrogenase 1B: ADH1B)によってアセトアルデヒドに変化し、その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)によって代謝され無害な酢酸塩を形成する。これらの遺伝子多型である ALDH2 ヘテロ欠損型(*1/*2)、ADH1B ホモ低活性型(*1/*1)が頭頸部癌のリスクに関わっているという報告がある。これらの因子が ER 後の異時性頭頸部癌発症リスクにも関わっている可能性が想定される。

今回、我々は ADH1B/ALDH2 遺伝子型、および治療前後の飲酒喫煙習慣による頭頸部癌 ER 後の異時性多発頭頸部癌発症リスクを明らかにすることを目的とする多施設研究を行った。

【対象と方法】

新たに採取される検体を用いた多施設共同の後ろ向き研究を行った。2019 年 1 月から 2020 年 5 月の期間で、北海道大学病院を含めた 7 つの施設(恵佑会札幌病院、国立病院機構 函館病院、聖路加国際病院、東京慈恵会医科大学葛飾医療センター、東京慈恵会医科大学附属病院、獨協医科大学病院)で頭頸部表在癌に対して ER が行われ、2 年以上経過観察されている全ての患者を対象とし、文書で同意が得られた患者を前向きに登録した。文章による同意が得られた後、ADH1B/ALDH2 の遺伝子検査のために頬粘膜細胞を採取する。

【結果】

198 例が適格な対象として登録された。全経過観察期間の中央値は 54 ヵ月(24-184 ヵ月)であった。平均年齢は 65.6 歳(SD, 8.2 歳)、男性が 180 例(90.9%)であった。2 次頭頸部癌は 64 例(32.3%)でみられた。2 次頭頸部癌のリスク因子について単変量解析を行ったところ、年齢、ADH1B*1/*1、ALDH2*1/*2、治療前の飲酒、治療後の飲酒

が、2 次頭頸部癌発生と有意な関連がみられていた。多変量解析では、ADH1B*1/*1 (HR, 1.88; 95% CI, 1.11-3.19; *P* = 0.02)、ALDH2*1/*2(HR, 2.11; 95% CI, 1.00-5.16; *P* = 0.048)、治療前の飲酒(HR, 1.17; 95% CI, 1.06-1.27; *P*=0.01)が 2 次頭頸部癌発生と有意な関連がみられていた。3 次頭頸部癌は 198 例中、20 例(10.1%)でみられた。3 次頭頸部癌のリスク因子について単変量解析を行ったところ、年齢が若いこと(HR, 0.48; 95% CI, 0.27-0.84; *P* = 0.01)、ADH1B*1/*1 (HR, 3.81; 1.56-10.16; *P*=0.003)、ALDH2*1/*2(HR, 4.84; 95% CI, 1.00-87.05; *P*=0.049)、治療後の飲酒(HR, 1.36; 95% CI, 1.05-1.70; *P*=0.02)が 3 次頭頸部癌発生と有意な関連がみられていた。治療前に中等量以上の常習飲酒者であった 182 例について、治療後節酒群と非節酒群における 2 次頭頸部癌の 5 年発生率はそれぞれ 20.8%と 46.5%であった(HR, 0.54; 95% CI, 0.31-0.92; *P* = 0.021)。年齢、性別、ADH1B 遺伝子型、ALDH2 遺伝子型、ER 前の飲酒量で節酒の有無のリスクを調整したが、節酒は 2 次頭頸部癌の発生を有意に減少させていた(調整 HR, 0.54; 95% CI, 0.29-0.96; *P*=0.036)。禁煙群と非禁煙群で、2 次頭頸部癌の発生率に有意な差はみられなかった。節酒群と非節酒群における 3 次頭頸部癌の 10 年発生率はそれぞれ 11.3%と 36.1%であり、年齢、性別で調整しても節酒は有意に 3 次頭頸部癌の発生率を低下させていた(調整 HR, 0.22; 95% CI, 0.03-0.79; *P* = 0.002)。

【考察】

頭頸部領域及び食道に扁平上皮癌が多発することは、field cancerization 現象で説明されてきており、特に食道扁平上皮癌内視鏡切除後の異時性多発癌について、その発症リスクが報告されてきた。異時性多発癌と ADH1B/ALDH2 多型との関係について、Abiko らは食道扁平上皮癌内視鏡切除症例 158 例について解析し、異時性多発食道癌および異時性頭頸部癌の独立したリスク因子として ALDH2 ヘテロ欠損型(*1/*2)、治療後の飲酒継続であることを報告した。今回の頭頸部癌に対する ER 後症例での検討では、異時性多発頭頸部癌の発症リスクは ALDH2 ヘテロ欠損型、ADH1B ホモ低活性型(*1/*1)、治療前の飲酒量であったが、この違いは、アセトアルデヒドの発癌効果に加えて、アルコールの、咽頭粘膜への直接暴露による障害が関係している可能性が考えられた。

頭頸部癌は従来、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。患者の quality of life を保つためにも、異時性多発頭頸部癌の早期発見、もしくは発症を予防することは重要であると考える。頭頸部癌に対する ER 後の症例において、例えば上述のリスク因子を複数有する症例に対しては経過観察を密にする等の対応をすることが望ましいのではないかと考えた。また、今回の検討では、中等量以上の飲酒継続が 2 次のみならず 3 次頭頸部癌の発症リスクを有意に増加させることが明らかとなった。治療後の飲酒量は、アルコール代謝遺伝子と違い、患者自身の

意思で改善可能である。飲酒習慣のある頭頸部癌の ER 後の症例に対しては、異時性頭頸部癌が進行した状態で発見されるリスクや、繰り返される全身麻酔手術、入院治療に伴う経済的、社会的負担のみならず、嚥下障害等の将来的な quality of life 低下のリスクについて十分に説明するなどして節酒指導を行うことは有用である可能性がある。節酒により 2 次頭頸部癌発症リスクが 0.54 倍と、ほぼ半減することを説明すれば、節酒に対する強い動機付けになると考えられた。一方で、禁煙が異時性多発頭頸部癌の発症に影響を与えないことは予想されなかった結果であった。喫煙が頭頸部癌の重要なリスクであることは明らかであるが、頭頸部癌発症時の喫煙による遺伝子へのダメージは、治療後も持続する可能性が考えられた。機序の解明には、さらなる分子生物学的な検討が必要と考える。

【結論】

ALDH2 ヘテロ欠損型、ADH1B ホモ低活性型、治療前の飲酒量は、頭頸部癌に対する ER 後において、異時性多発頭頸部癌の独立したリスク因子であり、これらのリスク因子を元に follow-up 計画を考慮すべきである。また、常習飲酒者については節酒により 2 次頭頸部癌、3 次頭頸部癌の発生が有意に低下していたため、異時性多発頭頸部癌の発生抑制のために節酒を勧めることは有用な可能性がある。