

氏名(本籍)	菅原信二(広島県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第1574号		
学位授与年月日	平成11年12月31日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	PC10 Index is a Useful Prognostic Indicator for Patients with Stage II and Stage III Esophageal Cancer Treated with Radiotherapy (Ⅱ-Ⅲ期食道癌放射線治療例におけるPC10 indexの予後因子としての有用性)		
主査	筑波大学教授	医学博士	武藤 弘
副査	筑波大学教授	医学博士	野口 雅之
副査	筑波大学教授	医学博士	草刈 潤
副査	筑波大学助教授	医学博士	轟 健
副査	筑波大学助教授	医学博士	中原 朗

### 論文の内容の要旨

#### (目的)

食道癌の治療成績は未だ満足すべきものでなく、局所進行例の5年生存率は20%以下の報告が多い。局所進行例でも放射線治療により長期生存が得られることは知られているが、現在のところ予め有効例を予測することは困難である。放射線治療有効例を予測することができれば、症例に応じて最適な治療戦略を立てるために役立つと考えられる。近年、新しい予後予測指標として様々な悪性腫瘍を対象に、Bromodeoxyuridine (BrdU) 標識率、Ki-67発現率、あるいはProliferating cell nuclear antigen (PCNA) 発現率などを用いて、増殖能を評価した報告が散見される。この多くは、増殖能と手術成績の相関を検討したものであり、放射線治療成績との相関を検討した報告は少ない。

PCNAはDNA polymerase- $\delta$ の補助因子で、細胞周期の主としてG1後期からS期にある細胞の核内に蓄積する36kDaの核蛋白質である。抗PCNAモノクローナル抗体であるPC10を用いることにより、ホルマリン包埋切片で免疫組織化学的に発現率を評価することができる。本研究では食道扁平上皮癌症例におけるPC10陽性率と放射線治療成績との相関を解析し、予後予測指標としての有用性を検討した。

#### (方法および対策)

1986年から1996年までに筑波大学または日立総合病院にて根治的放射線治療を施行したⅡ-Ⅲ期食道扁平上皮癌症例のうち、治療前生検のパラフィン・ブロックが残っていた54例を対象とした。このうち1000個以上の癌細胞が計数できた47例(男性32例、女性15例、年齢の中央値:73歳)について検討した。腫瘍長径の分布は2~19cm(中央値6cm)で、臨床病期はⅡ期が20例、Ⅲ期が27例であった(UICC, 1987年)。

放射線治療は10MV Xを用いて行った。放射線量は1回1.8~2.0Gy、週5回照射の通常分割で総線量は59.4~88.0Gy(中央値:69.6Gy)であった。アプリーケーターの挿入が可能で病変が限局していた5例では、腔内照射を併用した。14例ではCisplatin単剤(40mg/m<sup>2</sup>)の化学療法を併用した。

PC10抗体による免疫組織染色は、治療前生検標本を用いてLSAB法で行った。異なる5視野以上を観察し、癌

細胞核を合計1000～1500個計数したうちに占めるPC10陽性細胞の比率(%)をPC10 indexと定義した。予後因子として想定された臨床病期, 腫瘍長径, 照射総線量, 化学療法の有無およびP10 indexと予後との関係を, 単変量解析及び, Coxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析で検討した。放射線治療による腫瘍縮小効果とP10 indexの関係も検討した。

#### (結果)

P10 indexは5.1%から67.1%に分布し平均は31.7%であった。これを40%超群(n=14)と40%以下群(n=33)の2群に分けて予後との相関を検討した。全体の5年生存率は15%であった。P10 indexが40%以下群の5年生存率は各々, 0.0%, 21%であり, 40%超群は有意に予後不良であった(p=0.0007)。Ⅱ期症例およびⅢ期症例の5年生存率は各々, 17%, 12%であり, 両群間に有意差は認められなかった(p=0.31)。多変量解析では, PC indexのみが独立予後因子であった(p=0.0009)。

照射効果別の5年生存率は, 腫瘍消失群(Complete response)41%に対して非消失群(incomplete response)0.0%であった(p<0.0001)。放射線治療効果とPC10 indexの関係では, 腫瘍消失群(n=17)は非消失群(n=30)と比べ有意にPC10 indexが低かった(p=0.049)。PC10 indexが40%超群では, 1例で腫瘍消失が認められたのみであるのに対し, 40%以下群では16例で腫瘍消失が認められた(p=0.006)。

#### (結語)

Ⅱ-Ⅲ期食道癌放射線治療例において, PC10 indexは有意な予後因子で, 照射効果の予測にも役立つことが示唆された。PC10 indexは照射前生検標本を用いて容易に算出でき, 今後は臨床現場における照射効果予測因子として応用される可能性があると考えられる。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

食道癌の治療成績は未だ満足すべきものではないが, 局所進行例でも放射線治療により長期生存が得られていることも知られている。そこで本論文では, 放射線治療有効例を予測するために, PC10 indexを照射前生検標本に用いて, 有意な予後因子, 照射効果の予測に役立つことを証明したものである。今後臨床において照射効果予測因子として応用できる可能性があり, 価値ある研究である。

よって, 著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。