

氏名	浜田 芽衣		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	歯学		
学位授与番号	博甲第6147号		
学位授与の日付	令和2年3月25日		
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	舌扁平上皮癌の頸部リンパ節転移リスク因子に関する病理学的解析		
論文審査委員	浅海 淳一 教授	松村 達志 准教授	伊原木 聡一郎 准教授

学位論文内容の要旨

【緒言】

舌扁平上皮癌は最も多くみられる口腔癌であるが、早期病変であっても頸部リンパ節転移をきたし予後不良となる症例が存在する。近年では予防郭清が推奨される傾向にあり、頸部リンパ節転移予測因子の重要性が増している。病理学的因子を根拠にした頸部リンパ節転移と相関するリスク因子として、腫瘍の厚み、深達度、脈管侵襲の有無、神経侵襲の有無に加え、浸潤形態として worst pattern of invasion (WPOI)、YK 分類などが提唱されており、それらの因子に加え、近年、簇出が注目されている。簇出とは、癌の浸潤先端部に存在する単個の癌細胞または5個未満の癌細胞からなる胞巣と定義されており、大腸癌では、追加治療としてリンパ節郭清を伴う腸切除を考慮するといった治療アルゴリズムに、簇出が根拠の一つとして含まれている。頭頸部領域の扁平上皮癌においても簇出数が多いほど頸部リンパ節転移リスクが上がることで報告されているが、簇出数の少ない症例においても頸部リンパ節転移は生じており、簇出数の少ない症例に関する検討は不十分である。本研究では、口腔および中咽頭の扁平上皮癌において、癌細胞の podoplanin 発現がリンパ節転移の予測因子として有用であるとの報告をもとに、早期舌扁平上皮癌の簇出と頸部リンパ節転移の相関や、簇出数の少ない早期舌扁平上皮癌を対象として簇出の podoplanin 発現と頸部リンパ節転移の相関について検討することとした。

【方法】

本研究には、2007年から2016年の間に埼玉医科大学国際医療センターにて、臨床的に早期(T1/2)と診断され外科的切除を受けた舌扁平上皮癌症例99例の病理組織材料を用い、簇出数が grade1, 2と評価された症例の簇出の podoplanin 発現について免疫組織化学的に検討した。各症例における簇出の評価は、Ebihara らの方法に準じて、光学顕微鏡下200倍で観察し、簇出数0~4個を grade1, 簇出数5~9個を grade2, 簇出数10個以上を grade3とした。各症例における podoplanin の発現については、簇出の podoplanin の免疫組織化学的染色による染色状態により評価した。簇出の評価時に選択された1視野において、簇出での podoplanin 発現が僅かでも生じている場合に陽性と判定した。頸部リンパ節転移と、簇出および podoplanin の発現を含めた臨床病理学的因子との相関について統計学的に解析した。本研究は埼玉医科大学国際医療センターの倫理委員会の承認を受け(承認番

号 17-201)実施した。

【結果】

症例全体で簇出は、grade1は41例(41%)、grade2は36例(36%)、grade3は22例(22%)、podoplanin陰性は39例(39%)、陽性は60例(60%)であった。各臨床病理学的因子との関連性の検討では、頸部リンパ節転移との相関を有していたのは、pT1とpT2以上($p = 0.004$)、病理学的長径20 mm以下と20 mm超($p = 0.012$)、深達度5 mm以下と5 mm超($p = 0.024$)、リンパ管侵襲の有無($p = 0.001$)、静脈侵襲の有無($p < 0.001$)であった。また、頸部リンパ節転移陽性はgrade1, 2で23例(62%)、grade3で16例(73%)存在した。簇出のgradeが上がるにつれ、頸部リンパ節転移陽性症例の割合が増加した。

簇出grade1, 2症例では、頸部リンパ節転移陰性と陽性($p = 0.001$)で生存率に有意差を認めた。頸部リンパ節転移と相関を有していたのは、リンパ管侵襲の有無($p = 0.008$)、podoplanin陰性と陽性($p = 0.002$)であった。多変量解析では、リンパ管侵襲の有無(オッズ比 11.5, 95%信頼区間 1.50-87.6, $p = 0.02$)、podoplanin陰性と陽性(オッズ比 7.07, 95%信頼区間 1.80-27.7, $p = 0.005$)が頸部リンパ節転移と有意に相関していた。頸部リンパ節転移の陽性的中率は、深達度33%、リンパ管侵襲75%、podoplanin陽性44%であったが、陰性的中率は深達度74%、リンパ管侵襲75%、podoplanin陰性88%であった。

【考察】

早期舌扁平上皮癌において、頸部リンパ節転移リスク因子として簇出は重要であった。また、簇出grade1, 2症例では、簇出におけるpodoplaninの発現が頸部リンパ節転移予測因子として認められた。Podoplaninの陰性的中率は高く、podoplanin陰性症例では頸部郭清を実施せず、経過観察の方針が推奨されるものと考えられる。すなわち、経過観察とすることで、頸部リンパ節転移陰性が予測される症例での不要な頸部郭清実施回避が期待される。一方、podoplanin陽性的中率は56%に留まり、多くの偽陽性症例が生じた。Podoplanin発現とリンパ球浸潤は有意な相関を有していたが、podoplaninの発現と炎症反応との相関は既に報告されており、本研究の結果を支持するものと考えられる。

また、リンパ管侵襲の有無においても頸部リンパ節転移との有意な相関がみられた。腫瘍内のリンパ管新生と拡大は、腫瘍の浸潤と転移を促進すると考えられている。本研究結果においても高い陽性的中率を示しており、リンパ管侵襲が認められた場合には頸部リンパ節郭清の推奨が考慮されるべきであろう。しかし、リンパ管侵襲を有する症例に分類されたのは、頸部リンパ節転移陽性症例のうち35%に止まり、頸部リンパ節転移リスク因子としてリンパ管侵襲の有無単独での判定ではなく、podoplaninのような他の因子と組み合わせることが望ましいと考えられた。臨床病理学的には、抗podoplanin抗体はリンパ管内皮細胞のマーカーでもあり、簇出のpodoplanin発現と併せて判定できるという利点を有している。簇出grade3やリンパ管侵襲に加え、簇出grade1, 2の舌扁平上皮癌では、簇出のpodoplanin発現が頸部リンパ節転移リスクの判定に有用である可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

舌扁平上皮癌の早期病変では一般的に良好な生存率を示すが、術後に頸部リンパ節転移をきたし予後不良となる症例が散在する。そのため生存率向上には頸部リンパ節転移制御が極めて重要であるものの、これまで転移予測因子について一定の見解が得られていないため、予防的頸部郭清術の要否に関して明確な基準が未だ示されていない。これまで病理学的転移予測因子として腫瘍の厚み、深達度などが提唱されてきたが、近年、大腸癌の治療アルゴリズムに組み込まれた簇出が注目されている。簇出とは癌の浸潤先端部に存在する単個の癌細胞または5個未満の癌細胞からなる胞巣と定義され、簇出数が多いほど頸部リンパ節転移リスクが上がる報告がある。しかし、簇出数の少ない症例においても頸部リンパ節転移は生じており、それらに関する詳細な検討はない。そこで本論文は、早期舌扁平上皮癌の簇出と頸部リンパ節転移の相関に加えて、簇出数の少ない症例では、リンパ節転移リスク因子として有用であるとされている podoplanin の簇出での発現と頸部リンパ節転移の相関について検討したものである。

本研究には、2007年から2016年に臨床的に早期(T1/2)と診断された舌扁平上皮癌症例99例の病理組織材料が用いられた。各症例における簇出の評価は、簇出数0~4個を grade1、簇出数5~9個を grade2、簇出数10個以上を grade3 とした。簇出を評価した視野での簇出の podoplanin 発現が僅かでも生じた場合は podoplanin 陽性と判定した。簇出 grade1 は41例、grade2 は36例、grade3 は22例、podoplanin 陰性は39例、陽性は60例であった。頸部リンパ節転移との相関を有していたのは、pT1 と pT2 以上、病理学的長径 20 mm 以下と 20 mm 超、深達度 5 mm 以下と 5 mm 超、リンパ管侵襲の有無、静脈侵襲の有無であった。頸部リンパ節転移陽性症例は簇出 grade1、2 で23例(30%)、簇出 grade3 で16例(73%)であった。簇出 grade1、2 症例で頸部リンパ節転移と相関を有していたのは、リンパ管侵襲の有無、podoplanin 陰性と陽性であった。多変量解析では、リンパ管侵襲の有無、podoplanin 陰性と陽性が頸部リンパ節転移と有意に相関した。頸部リンパ節転移の陽性的中率は、深達度 33%、リンパ管侵襲 75%、podoplanin 44%であったが、陰性的中率は深達度 74%、リンパ管侵襲 75%、podoplanin 88%であった。Podoplanin の陰性的中率は高く、簇出 grade1、2 かつ podoplanin 陰性症例では頸部郭清を実施せず、経過観察が推奨されるものと考えられた。

以上より、簇出 grade3 に加え、簇出 grade1、2 の舌扁平上皮癌では簇出の podoplanin 発現が頸部リンパ節転移リスクの判定に有用である可能性が示唆され、本論文の結果は臨床病理学的観点から重要な知見であると考えられた。

よって、審査委員会は本論文に博士(歯学)の学位論文としての価値を認める。