

氏 名	金本 栄華
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7010号
学位授与の日付	令和6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	Multimodal Prediction of Cervical Lymph Node Metastasis and Recurrence in Oral Squamous Cell Carcinoma (口腔扁平上皮癌における頸部リンパ節転移と再発の多角的予測)
論文審査委員	柳 文修 教授 中野 敬介 准教授 河津 俊幸 准教授

学位論文内容の要旨

緒言：口腔扁平上皮癌(OSCC)は口腔、咽頭、および喉の粘膜上皮から発生する頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）の中で最も一般的なものであり、頸部リンパ節(CLN)転移は早期に発生する傾向がある。CLN転移はOSCCの強力な予後因子であり、1つのCLN転移が存在するごとにOSCCはステージ3または4と分類される。しかし、術前にCLN転移を評価するのは困難であり、診断に不確実性が生じてしまう。また再発を引き起こす頻度も高い。われわれはOSCC患者におけるCLN転移および再発に関連する因子を統計学的に検討することとした。

方法：岡山大学病院口腔外科(口腔顎顔面外科部門)において、OSCC の診断を受けた患者を対象にした後ろ向き観察研究である。研究期間は2008年4月1日から2018年3月31日までの10年間で、頸部郭清術を受けた患者を対象にした。本研究の最終的な対象は、データ欠落のないもので、術前に造影CTおよびPETが実施され、頸部郭清術前に化学療法や放射線療法などの補助療法が行われず、かつ患側で頸部郭清術が行われた患者45名から摘出された対象CLN233個とした。収集されたデータには、患者の年齢、性別、血液検査結果、手術に関する情報、摘出標本の組織病理学的結果、再発の有無や再発までの時間、および再発部位などが含まれている。この研究では、CTおよびPETの画像を使用してCLN領域を評価し、再発を局所再発、CLN転移、または遠隔臓器転移として定義した。目標CLNは、術前CT軸像上で各領域の最大リンパ節として決定した。PETでSUVmax値を測定するために使用されたCLNは、CTで決定された目標CLNに対応することを確認した。

測定パラメータおよび方法は次のとおりである。LL：目標CLNの最長直径、LS：目標CLNの最短直径、LA：目標CLNの面積、LCT：内頸静脈のCT値に基づいて計算された目標CLNの相対CT値、pSUV：原発腫瘍のSUVmax値、nSUV：目標CLNのSUVmax値。目的変数をCLN転移の有無、対象CLNのCK13およびCK17の免疫組織化学染色の結果とし、説明変数を先述の画像検査項目と患者基本情報および病歴とした。単変量解析(Mann-Whitney U検定、Fisher正確検定)、多変量解析(判別分析、Kaplan-Meier method)を行った。統計学的有意水準は5%とした。

結果：単変量解析の結果から、CLN転移と関連する因子にLL、LS、LA、およびnSUVの値があげられた。目的変数をCLN転移の有無判別分析の結果、判別式①が導出され、その判別率は92.2%であった。CK13およびCK17を目的変数とした判別式を導出し(CK13:判別式②、CK17:判別式③)、対象症例を正判別群と誤判別群に分けたところ、判別式②および③では、誤判別した群が有意に再発していることがわかった(CK13 1年再発率：18.9%vs43.8%、 $p<0.01$ 、5年再発率：28.6%vs64.3%、 $p<0.01$ ；CK17 1年再発率：18.8%vs46.7%、 $p<0.01$ 、5年再発率：28.0%vs76.0%、 $p<0.01$)。判別式①の正判別群と誤判別群では再発率に有意差は認められなかった(1年再発率：19.2%vs32.0%、 $p=0.18$ 、5年再発率：29.4%vs44.0%)。

判別式①； $y = 0.118 \times LS + 0.090 \times LCT + 0.251 \times pSUV + 0.572 \times nSUV + 0.009$

判別式②； $y = 0.062 \times LL + 0.286 \times LS + 0.139 \times LCT - 0.120 \times pSUV + 0.171 \times nSUV - 0.0006$

判別式③； $y = 0.060 \times LL + 0.313 \times LS + 0.120 \times LCT - 0.170 \times pSUV + 0.217 \times nSUV + 0.003$

考察：CLN転移の臨床学的な因子についての述べた文献の多くは、腫瘍の成長パターンや分化度、浸潤深度などを因子としてあげているが、そのどれもが専門的な知識を必要とし、その評価も複雑である。しかし本研究では、術前のCTとPETから導出された判別式①を用いることで、簡便かつ客観的にCLN転移を評価することが可能であり、頸部郭清術を行うか決定する際に必要性を確認できるツールとして応用できる。CK13/CK17の発現がOSCCの予後に関連するという文献があるが、これらの報告は原発巣におけるCK13/CK17の発現との相関をみたものであり、CLN組織を用いた文献は今まで報告されていない。しかし本研究は術前CT、PETにCLN組織のCK

13/CK17の発現を組み合わせることで再発のリスクを評価することができた。術後治療の決定は現在、転移CLN数や節外浸潤の有無に基づいて決定されているが、本研究で導出された判別式②、③を用いることで、術後治療戦略の選択に寄与することができ、早期に再発を検出することも可能となる。

論文審査結果の要旨

【緒言】頭頸部扁平上皮癌において口腔扁平上皮癌（OSCC）は最も一般的であり、早期に頸部リンパ節（CLN）転移を引き起こす傾向がある。CLNは放射線学および病理組織学的な結果を用いて包括的に評価する。しかし専門家間でも評価に差が生じやすく、診断の不確実性が問題となっている。本研究では、Computed Tomography（CT）とPositron Emission Tomography（PET）を組み合わせ、術前にCLN転移を客観的かつ確実に予測することを一つの目的とし、術前画像所見に術後の病理組織学的評価を組み合わせることで、OSCCの再発リスクを評価することを二つの目的とした。

【方法】対象は2008年4月1日から2018年3月31日までの10年間に岡山大学病院口腔顎顔面外科でOSCCの診断を受けた患者のうち、初発症例で頸部郭清術が患側で行われ、かつ、術前に化学療法や放射線治療を受けていない患者45名、対象CLN233個とした。患者基本情報と病歴、術前画像検査の計測値を説明変数、郭清CLNのHE染色結果、CK13、CK17の免疫組織化学染色結果を目的変数とした。画像計測については、術前のCT画像で最大のリンパ節を目的CLNとし、測定項目は、CTにおけるCLNの長径(LL)、短径(LS)、面積(LA)、CT値の相対値(LCT)、PETにおける原発巣のSUVmax値(pSUV)、目標CLNのSUVmax値 (nSUV)とした。統計手法に判別分析とカプランマイヤー法を用い、有意水準は5%とした。

【結果】判別分析の結果、術前CTとPETから92.2%の精度でCLN転移予測が可能となる判別式を導出することができた。目的変数をCK13、CK17の染色結果とした判別式を用いて症例を正判別群と誤判別群に分けたところ、誤判別群では有意に再発率が高くなっていることが分かった(CK13 1年再発率: 18.9% vs. 43.8%、 $p<0.01$ 、5年再発率: 28.6% vs. 64.3%、 $p<0.01$; CK17 1年再発率: 18.8% vs. 46.7%、 $p<0.01$ 、5年再発率: 28.0% vs. 76.0%、 $p<0.01$)。一方でCLN転移予測の判別式では正判別群と誤判別群の再発率に有意差は認められなかった。

【考察】術前CTとPETから得られる判別式から92.2%の精度でCLN転移を予測できるため、頸部郭清の必要性を判断するツールとして応用できると考えられる。病理組織学的評価を組み合わせることでOSCCの再発リスクの評価も可能となると考えられる。

本研究では術前CTとPETおよびCK13/CK17の評価から導出される判別式を用いることで、CLN転移を予測し、術後の再発リスクの評価を可能にするという新しい知見を得た。結果は新規性に富み、転移や再発を客観的かつ簡便に予測するシステムとして、実臨床に有用である。本論文はすでにAnticancer Researchに受理されており、国際的にも評価されている。

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。