

学位論文審査結果の要旨

氏名	三谷 壮平
審査委員	主査 薬師神 芳洋 副査 北澤 荘平 副査 中城 公一 副査 中岡 啓喜 副査 下川 哲哉

論文名

舌扁平上皮癌の解剖学的深達度は後発リンパ節転移に関係する

審査結果の要旨

【背景・目的】舌癌の5年累積生存率は約50%であり、この舌癌の予後には、頸部リンパ節転移の有無が大きく関与すると考えられている。舌癌の治療は手術療法が中心であり、cStage I (T1N0)・II (T2N0)症例に対しては、口内法による舌部分切除術が行われるが、早期癌であっても、2-4割に後発頸部リンパ節転移が出現する。しかし、cN0症例に対して原発巣切除時に予防的頸部郭清術を行うか否かについては、現在のところ治療指針は確立されておらず、その確立のためには、後発頸部リンパ節転移に関連する予測因子が明らかにされる必要がある。一方、舌癌で用いられるTNM分類(AJCC)では、T1:原発巣の最大径が2cm以下、T2:最大径が2cmを超えるが4cm以下の腫瘍、T3:最大径が4cmを超える腫瘍、T4a:骨髄質,舌深層の筋肉(外舌筋),上顎洞,顔面の皮膚に浸潤した腫瘍、T4b:咀嚼筋間隙,翼状突起または頭蓋底に浸潤した腫瘍,または内頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍、と分けられ、外舌筋へ浸潤する腫瘍はpT4aと診断される。しかし、外舌筋を含めた舌癌の深部進展を解剖学的観点から詳細に評価し、患者予後を検討した報告はこれまでにない。そこで申請者らは、舌癌の後発頸部リンパ節転移(患者の予後に関与)と解剖学的深達度を含む臨床病理学的因子との関係を、病理組織標本を用い検討した。

【対象および方法】対象は、2005年1月から2014年3月までの期間に、術前cN0と診断された舌扁平上皮癌(舌癌)に対して舌部分切除術のみ(予防的頸部郭清術なし)が施行された212例。扁平上皮癌細胞が浸潤する舌内最深部の解剖学的構造物を、解剖学的深達度と定義し、表層から

順に、1) 上皮および上皮下、2) 外側外舌筋（茎突舌筋および舌骨舌筋）、3) 内舌筋、4) 舌下間隙、5) 内側外舌筋（オトガイ舌筋）、の5段階に分けた。この解剖学的深達度および腫瘍の厚みは病理標本を用いて評価した。病理標本は、既存の舌癌手術組織標本（ホルマリン固定パラフィン包埋ブロック）から作製したH&E切片を使用した。年齢、性別、亜部位、潰瘍の有無、分化度、リンパ管侵襲の有無、静脈侵襲の有無、神経侵襲の有無、腫瘍最大径、局所再発といった臨床病理学的因子は医療記録から収集し、腫瘍最大径および外舌筋浸潤の有無から pT 分類を評価した。解剖学的深達度を含むこれら臨床病理学的因子と、後発頸部リンパ節転移との関係については統計学的手法を用いた。

【結果】観察期間中央値は46ヶ月（1-124ヶ月）であり、平均年齢は65歳（23-93歳）で、男女比は1.6:1（130例:82例）であった。pT分類の内訳はT1, T2, T3, T4a, T4bがそれぞれ82例, 36例, 0例, 94例, 0例であった。腫瘍の厚みは平均4.0mm（0.125-20mm）であり、解剖学的深達度の内訳は、上皮および上皮下、外側外舌筋、内舌筋、舌下間隙、内側外舌筋がそれぞれ59例, 11例, 125例, 8例, 9例であった。212例中54例（25%）に後発頸部リンパ節転移を認め、このうち98%（53例/54例）は2年以内に発生している。全ての臨床病理学的因子に関して多変量解析を行った結果、解剖学的深達度における内舌筋浸潤が、舌扁平上皮癌の後発頸部リンパ節転移に対する独立した予測因子であることが明らかになった（ $P=0.0022$ ）。後発頸部リンパ節転移に対する解剖学的深達度（内舌筋浸潤）の陰性的中率は95.7%であり、pT分類（pT4a）および腫瘍の厚み（ ≥ 5.5 mm）の陰性的中率（それぞれ83.8%, 88.1%）と比べ高い値を示した。また、腫瘍最深部を外側外舌筋に認める症例（11例）では、全例後発頸部リンパ節転移を生じなかった。

【考察】今回の研究で、解剖学的深達度が、舌扁平上皮癌の後発頸部リンパ節転移に対する独立予測因子であることが示された。また、解剖学的深達度において内舌筋浸潤を認めない症例の大部分（95.7%）で後発頸部リンパ節転移が生じなかった。このことから、内舌筋浸潤を認めない症例において予防的頸部郭清術は必要ないと考えられる。このように、解剖学的深達度を正確に検討することは、予防的頸部郭清術の必要性を評価する一助となる可能性がある。更に、腫瘍の外舌筋浸潤を認める症例は、病理学的にpT4aと診断されるものの、腫瘍最深部を外側外舌筋に認める症例で後発頸部リンパ節転移を来したものが無いことから、外側外舌筋浸潤はpT4aから除外される可能性がある。この判断には、今後さらなる症例の蓄積が必要である。

審査会は平成28年12月20日に開催され、申請者の英語発表の後に質疑応答がなされた。

各審査委員からは、本研究の手法に関する基礎的な質問、即ち、癌の筋肉内浸潤の定義、腫瘍径（厚み）を評価する方法、検討した腫瘍に上皮内癌が含まれるのか、検討患者にT3症例が少ない理由、等が質問された。更に、本論文内容に踏み込み、本検討以外でリンパ節転移を予想出来る方法が無いか、単変量解析で得られた予後因子が多変量解析で検出されない臨床的な意味づけ、内舌筋浸潤を事前に検出する方法（MRIやecho等）、腫瘍細胞の分化度による違いがあるのかどうか、等が質問された。最後に、検討を今後の診療につなげるために申請者が考える内容が問われ、申請者は明確に返答した。

申請者は各質問に的確に返答し、本論文関連領域に関して学位授与に値する十分な見識と能力があることを審査員全員一致で確認した。