

Title	Evaluation of infiltrative growth pattern in squamous cell carcinoma of the tongue: Comparison with Yamamoto–Kohama classification
Author(s)	逢坂, 竜太
Journal	, (): -
URL	http://hdl.handle.net/10130/3625
Right	

氏名	逢坂 竜太
学位	博士（歯学）
学位記番号	第 2 1 1 2 号（甲 第 1325 号）
学位授与年月日	平成 2 7 年 3 月 3 1 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
論文審査委員	主査 田崎 雅和 教授 副査 柴原 孝彦 教授 副査 片倉 朗 教授 副査 田中 陽一 教授
学位論文名	Evaluation of infiltrative growth pattern in squamous cell carcinoma of the tongue: Comparison with Yamamoto-Kohama classification

学位論文内容の要旨

1. 研究目的

本邦，特に口腔外科領域では口腔扁平上皮癌の組織学的悪性度評価法として、YK（山本・小浜）分類が一般的に用いられている。しかし近年 YK 分類診断基準の再検討、および診断を担保する手法について議論され、消化器領域で多用される浸潤増殖様式(Infiltrative growth pattern:INF)が注目されている。今回、当科で初回治療を行った舌扁平上皮癌患者を対象に、舌扁平上皮癌における後発転移リスク要因としての INF の有用性について YK 分類との比較検討を行い、YK4C および 4D 間に臨床統計学的な有意差を認めなかった。

2. 研究方法

対象症例は、2000 年 4 月から 2010 年 3 月までの 10 年間に東京歯科大学口腔外科で初回治療を施行した舌扁平上皮癌 168 症例である。すべての標本は患者名、標本番号を伏せて検鏡し、臨床学的評価、病理組織学的評価を行った。臨床学的評価項目は、年齢、性別、cTNM 分類、cStage、臨床発育様式、転帰、喫煙歴、飲酒歴とし、病理組織学的評価項目は、浸潤様式、分化度、深達度、術後頸部リンパ節転移とした。

各浸潤様式分類の診断基準は、YK 分類 1 型:腫瘍宿主境界線が明瞭、2 型:腫瘍宿主境界線にやや乱れ、3 型:腫瘍宿主境界線は不明瞭で大小の腫瘍胞巣が散在、4C 型:腫瘍宿主境界線は不明瞭で小さな腫瘍胞巣が索状に浸潤（索状型）、4D 型:腫瘍宿主境界線は不明瞭で腫瘍は胞巣を作らず、びまん性に浸潤（びまん型）とした。INF は INFa:充実膨張性に発育し、周囲間質と一線を画すもの（膨張型）、INFb:

浸潤・増殖状態が INFa と INFc の中間にあるもの(中間型)、INFc:小胞巣、個細胞性に浸潤し、周囲間質との境界が不明瞭なもの(浸潤型)とした。YK 分類と INF の相関は、「口腔癌取扱い規約」に従い、INFa を YK2 型、INFb を YK3 型、INFc を YK4C・4D 型と設定し、INF の有用性の評価目的に INFc (YK4C 型と 4D 型)の比較検討を行った。統計学的手法は、後発転移に対する関連因子の検討に cox 比例ハザード分析を、生存率については Kaplan-Meier 法を用いて無病生存率(Disease free Survival Rate)を算出し、Log-rank test による生存率曲線の検定を行った。追跡観察期間は 2011 年 3 月 31 日とした。有意差水準は $P < 0.05$ とした。

3. 研究成績および結論

全体の平均年齢は 58.5 歳 (19-90 歳)であった。性別は男性 111 例 (66.1%)、女性 57 例 (33.9%)、男女比 1.95:1 であった。T 分類は T1;66 例(39.3%)、T2;73 例(43.5%)、T3;20 例(11.9%)、T4;9 例(5.4%)で、N 分類は N0;104 例(61.9%)、N1;31 例(18.5%)、N2;32 例(19%)、N3;1 例(0.6%)であった。T 分類では T1 から 4 に、N 分類では N0 から 3 に推移するに従い INFc の割合が増加した。Stage 分類は I 期;57 例(33.9%)、II 期;41 例(24.4%)、III 期;35 例(20.8%)、IV 期;35 例(20.8%)で、advanced stage になるに従い INFc の割合が増加した。臨床発育様式は表在型;57 例(33.9%)、外向型;21 例(12.5%)、内向型;89 例(53%)、不明;1 例(0.6%)で、内向型症例にて INFc の割合が増加した。

浸潤様式は YK 分類 1 型;26 例(15.5%)、2 型;33 例(19.6%)、3 型;53 例(31.5%)、4C 型;31 例(18.5%)、4D 型;25 例(14.9%)であった。INF は、INFa;33 例(35.1%)、INFb;53 例(31.5%)、INFc;56 例(33.4%)であった。分化度は高分化型;95 例(56.5%)、中分化型;20 例(11.9%)、低分化型;18 例(10.7%)、早期浸潤型;35 例(20.8%)であった。低分化型になるに従い INFc の割合が増加した。pN は pN(+);3 例(20.2%)、pN(-);134 例(79.8%)で、INFc において pN(+)症例の割合が増加した。その他項目に特筆すべき所見を認めなかった。

今回のわれわれの検討では、YK 分類 4C 型と 4D 型の 5 年生存率が 60.2%、65.9%と逆転を認め、統計学的有意差は認められなかった ($p = 0.652$)。また、前述した臨床学的評価および病理組織学的評価を用いた、YK4C 型と 4D 型における後発転移リスクについて検討した多変量解析においても、明らかな統計学的有意差は認めず、既知の報告とは一致しなかった。この背景には施設間・診断者における YK 分類診断基準の差が考えられ、この差の解消を目的とした多施設共同研究においても同様の結果を認めている。

本結果より、INFc を YK 分類 4C 型および 4D 型へ細分化する臨床的有意性は認められず、INF は YK 分類とほぼ同等の後発転移予測因子となりうる可能性が示唆された。本結果の背景には、各対照群における患者数の差も考慮する必要があり、今後は症例の蓄積を行い再度検討を行っていく予定である。

最終試験の結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第1325号	氏名	逢坂 竜太
最終試験担当者	主 査	田崎 雅和	教 授
	副 査	柴原 孝彦	教 授
		片倉 朗	教 授
		田中 陽一	教 授
最終試験施行日	平成27年 2月26日		
試験科目	口腔外科学		
試験方法	口頭試問		
試験問題	主題ならびに関連問題		
<p><u>結果の要旨</u></p> <p>本審査委員会は主題ならびに関連問題について最終試験を行った結果、十分な学識を有することを認め、合格と判定した。</p>			

学位論文審査の要旨

舌扁平上皮癌における浸潤増殖様式(Infiltrative growth pattern:INF)の有用性について、特に口腔外科領域で用いられている組織学的悪性度評価法であるYK(山本・小浜)分類と比較検討を行い、INFはYK分類とほぼ同等の後発転移予測因子となりうる可能性が示唆された。本審査委員会では、1)INFを用いる根拠、2)YK4C、4D症例にて治療方針を変更する臨床的な意義、3)オリジナルのYK論文と本論文のYK分類の解釈の違い、4)Super malignant症例への対策についての質問がなされた。

回答として、1)INF分類はYK分類診断の精度を担保する補完的手法の一つと報告され、ガイドラインにおいて、YKとの相関についても明記されているため、INF分類を今回用いて検討を行った。2)ガイドラインに準拠した治療方針は変えることなく、術後のfollow upをより厳重に行っていくべきであると考えている。3)オリジナルのYK論文では生検材料を、本論文では切除検体を用いて検討を行っていることが一番大きな解釈の違いである。4)本研究も含めた形態学主体の診断のみではなく、口腔癌に特化した分子生物学的手法(バイオマーカー)を組み合わせ、診断、治療を施行していただくことが理想的であると回答した。また、がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン終了後の展望についても口頭試問が行われ、これらに対しても妥当な回答が得られた。

以上の結果より、本研究で得られた知見は今後の歯学の進歩、発展に寄与するところが大きく、学位授与に値するものと判定した。