

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	御代田 駿
学位	博士 (歯学)
学位記番号	新大院博 (歯) 第 307 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Intraoperative assessment of surgical margins of oral squamous cell carcinoma using frozen sections: a practical clinicopathological management for recurrences (口腔扁平上皮癌の切除断端における術中迅速病理診断の意義：局所再発に対する有効性の検討)
論文審査委員	主査 教授 小林 正 治 副査 教授 朔 敬 副査 教授 高木 律 男

博士論文の要旨

【緒言】 口腔扁平上皮癌 (SCC) の発生とそれによる死亡率は世界的にも増加しており、とくにわが国では高齢化の進行に伴ってその傾向は顕著である。わが国では、口腔粘膜表面に広がるいわゆる表在性癌の増加に注目され、従来の古典的浸潤性 SCC とは臨床病理学的性格が異なるため、診断と治療にも新たな基準が必要である。表在性癌は微小浸潤癌の周囲に異型上皮から上皮内癌までの口腔粘膜悪性境界病変 (BM) をともなった粘膜病変複合体である。臨床的には非喫煙・非飲酒の高齢女性に多く、再発・多発傾向があることが判明している。したがって、浸潤性癌ではリンパ節転移の予防が重要な課題であるのに対し、表在性癌の治療では、術後の局所再発をいかに予防するかがより喫緊の課題となっている。再発予防策として申請者らは凍結切片による切除断端の術中迅速診断 (FS) を導入してきたので、本研究では、表在性癌を中心とした口腔癌の再発抑制に対する FS の意義を検討するために、切除断端の病理診断と再発に関する予後の関連を解析した。

【対象と方法】 口腔 SCC、上皮内癌 (CIS)、中等度異型上皮 (Mod)、軽度異型上皮 (Mild) と診断・切除された一次症例 236 例を抽出し、それらを局所再発の有無で再発群・非再発群に分類した。両群について切除断端の FS 施行の有無とその病理診断、追加切除の有無、手術材料の切除断端の最終的病理組織学的評価を比較した。また診療録より臨床的因子として性別、年齢、発生部位を抽出し、再発群については再発までの期間、再発の原因となったとみなされる切除断端の残存病変と再発病変の関連を病理組織学的に整理した。

【結果と考察】 一次症例 236 例中、再発群は 45 例 (19.1%、152 病変)、非再発群は 191 例 (80.9%) であった。性別は男性 133 例 (56.4%)、女性 103 例 (43.6%) で、男女比は 1.3 : 1 であった。年齢分布は 21 歳から 92 歳で平均年齢は 67.2 歳 (男性 64.2 歳、女性 69.8 歳) であった。非再発群では、191 例中、男性 115 例 (60.2%)、女性 76 例 (39.8%) で、男女比は 1.5 : 1 であった。対照的に、再発群 45 例では、男性 18 例 (40.0%)、女性 27 例 (60.0%) で、明らかに女性に優位であった。

初回手術の病理診断は、非再発群では SCC 120 例 (62.8%)、CIS 44 例 (23.0%)、再発群で SCC 35 例 (77.8%)、CIS 6 例 (13.3%) で、両群とも SCC と CIS が 8 割を占めていた。初発部位は、非再発群においては歯肉 77 例 (40.3%)、舌 77 例 (40.3%)、頬粘膜 22 例 (11.5%) で、再発群では歯肉 22 例 (48.9%)、舌 14 例 (31.1%)、頬粘膜 7 例 (15.6%) とつづき歯肉に多い傾向があったが、統計学的な有意差はなかった。

FS は非再発群では 128 病変 (67.0%)、再発群では 83 病変 (54.6%) で実施されており、再発群で有意に施行率が低かった。FS により Mod 以上の BM が切除断端に残存と判定されたものは、非再発群 55 病変 (43.0%)、再発群 57 病変 (68.7%) で、再発群でより高率だった。これらの BM が残存した病変については、非再発群 37 病変 (67.3%、37/55)、再発群 37 (64.9%、37/57) でそれぞれ追加切除が施行されていた。その結果、手術材料の最終切除断端評価において、非再発群では BM 残存を 38 病変中 18 病変まで減少できていた (47.4%抑制) が、再発群では 39 病変中 3 病変 (7.6%) に留まり、BM が高率に残存していた。

再発病変と切除断端に残存した BM との関連を検討した結果、再発した 84 病変のうち、前回切除断端に CIS が 35 病変 (41.7%)、Mod が 22 病変 (26.2%)、SCC が 16 病変 (19.0%) で残存していた。逆に、再発病変が SCC であった 50 病変については、前回切除断端に CIS が残存していたものが 20 病変 (40.0%)、Mod が 12 病変 (24.0%) で、SCC の 12 病変 (24.0%) より頻度が高く、これら BM の腫瘍性格が強調されていた。

以上の結果から、FS の結果によって術野を拡大した群では、最終診での病変残存率が低下し、その結果再発も抑制されていることが判明し、BM を含む口腔 SCC での FS の必要性が確認された。また本院で BM とみなしている CIS や Mod の術中制御が局所再発抑制に関わる結果が得られ、BM の診断基準の妥当性も証明された。

審査結果の要旨

口腔扁平上皮癌 (SCC) の発生とそれによる死亡率は世界的にも増加しており、とくにわが国では高齢化の進行に伴ってその傾向は顕著である。わが国では、口腔粘膜表面に広がるいわゆる表在性癌の増加が注目され、従来の古典的浸潤性 SCC とは臨床病理学的性格が異なるため、診断と治療にも新たな基準が必要である。表在性癌は微小浸潤癌の周囲に異型上皮から上皮内癌までの口腔粘膜悪性境界病変 (BM) をともなった粘膜病変複合体であり、臨床的には非喫煙・非飲酒の高齢女性に多く、再発・多発傾向があることが判明している。したがって、浸潤性癌ではリンパ節転移の予防が重要な課題であるのに対し、表在性癌の治療では、術後の局所再発をいかに予防するかがより喫緊の課題となっている。

申請者らは、再発予防策として凍結切片による切除断端の術中迅速診断 (FS) を導入してきたので、本研究内で表在性癌を中心とした口腔癌の再発抑制に対する FS の意義を検討するために、切除断端の病理診断と再発に関する予後の関連についての解析を行ったとしている。

臨床・組織病理学的解析には、口腔 SCC、上皮内癌 (CIS)、中等度異型上皮 (Mod)、軽度異型上皮 (Mild) と診断・切除された一次症例 236 例を用いている。それらを局所再発の有無で再発群・非再発群に分類し、両群について切除断端の FS 施行の有無とその病理診断、追加切除の有無、手術材料の切除断端の最終的病理組織学的評価を比較し解析している。また、診療録より臨床的因子として性別、年齢、発生部位を抽出し、再発群については再発までの期間、再発の原因となったとみなされる切除断端の残存病変と再発病変との関連性を病理組織学的に整理している。

FSは非再発群では128病変(67.0%)、再発群では83病変(54.6%)で実施されており、再発群で有意に施行率が低いとの結果を得たという。FSによりMod以上のBMが切除断端に残存と判定されたものは、非再発群55病変(43.0%)、再発群57病変(68.7%)で、再発群でより高率だったとしている。これらのBMが残存した病変については、非再発群37病変(67.3%、37/55)、再発群37(64.9%、37/57)でそれぞれ追加切除が施行され、その結果、手術材料の最終切除断端評価において、非再発群ではBM残存を38病変中18病変まで減少できていたとしている(47.4%抑制)。しかし、再発群では39病変中3病変(7.6%)に留まり、BMが高率に残存していたという。再発病変と切除断端に残存したBMとの関連を検討した結果、再発した84病変のうち、前回切除断端にCISが35病変(41.7%)、Modが22病変(26.2%)、SCCが16病変(19.0%)で残存していたという。逆に、再発病変がSCCであった50病変については、前回切除断端にCISが残存していたものが20病変(40.0%)、Modが12病変(24.0%)で、SCCの12病変(24.0%)より頻度が高く、これらBMの腫瘍性格を強調する結果が示されたとしている。

以上のとおり、FSの判定結果によって術野を拡大した群では、最終診での病変残存率が有意に低下し、その結果、局所再発も抑制されていることが判明し、BMを含む口腔SCCでのFSの必要性を明らかにしたことは重要な発見である。また申請者らがBMとみなしているCISやModの術中制御が局所再発抑制に関わる結果が得られ、BMの診断基準の妥当性も証明されたことは特記される。すなわち、局所再発における術中迅速診の臨床的意義が証明され、本法が導入されることによって口腔癌治療成績を確実に向上させられる見通しが得られたという点で、本研究の学位論文としての価値を認める。