博 士 論 文 の 要 旨 及 び 審 査 結 果 の 要 旨

氏　　名	山崎　恵介
学　　位	博士（医学）
学 位 記 番 号	新大博（医）第1787号
学位授与の日付	平成29年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
博 士 論 文 名	Clinicopathological features of mucoepidermoid carcinoma. （粘表皮癌における臨床病理学的検討）
論文審査委員	主査　教授　西條　康夫 副査　教授　味岡　洋一 副査　教授　堀井　新

博士論文の要旨

背景と目的

頭頸部に発生する腫瘍の中で唾液腺腫瘍は、病理学的分類が多く発生数が少ないが、その中で粘表皮癌は、唾液腺原発悪性腫瘍で最も高頻度に認められる組織型である。2005年に改訂された新WHO分類で、粘表皮癌は病理学的特徴に基づいた悪性度分類が提唱されている。今回、申請者は1986年に発足した新潟県頭頸部悪性腫瘍登録委員会に登録された粘表皮癌症例を新WHO分類による悪性度分類を行い、その有用性および他の有意な予後因子につき検討を加えたので報告する。

方法

1986年から2010年までの25年間に新潟県頭頸部悪性腫瘍登録委員会に登録された粘表皮癌50例のうち、治療を行い経過観察が可能であった45例につき臨床病理学的に検討を行なった。観察期間は2～249か月（平均59.0か月）であった。上記45例を2005年の新WHO分類（以下参照）を用いて組織学的悪性度を分類し、5年生存率を評価すると共に、他の生存率に寄与する臨床的および病理学的な予後因子を検討した。2005年のWHO分類：嚢胞性増殖の比率（Cystic component<20%）、神経周囲への浸潤(Neural invasion)、腫瘍壊死（Necrosis）、分裂活性（4or more mitoses/10hpf）、腫瘍細胞の退形成(Anaplasia)の5項目をスコアリングし、その総和によって低悪性度（Low）、中等度悪性度(Intermediate)、高悪性度(High)に分類する悪性度分類が提起された。

結果

45例の臨床病理学的な特徴をに示す。性別は男性21例、女性24例で、平均年齢は55.5歳（19～87歳）であった。原発部位は大唾液腺32例（耳下腺23例、顎下腺9例）、小唾液腺13例（中咽頭4例、口腔4例、上咽頭3例、喉頭1例、上顎洞1例）であった。全症例の組織学的悪性度分類を2005年新WHO分類に基づいて検索を行ったところ、低悪性度群が32例、中悪性度群が2例、高悪性度群が11例であった。高悪性度群の予後の内訳は生存5例、他病死2例、原病死3例（局所再発3例）、担癌生存1例（肺転移1例）であった。中悪性度群では2例とも原病死（肺転移2例）していた。低悪性度群では生存28例、他病死2例、原病死2例（局所再発1例、肺転移1例）であった。TNM分類では、T分類はT1が12例、T2が

16 例、T3 が 8 例、T4 が 9 例であった。N 分類は、N0 が 36 例、N1 が 2 例、N2 が 5 例、N3 が 2 例であった。遠隔転移例は認めなかった。病期分類は、stage Ⅰが 12 例、stageⅡが 12 例、stageⅢが 8 例、stageⅣが 13 例であった。治療の内訳は手術治療が 30 例、手術と放射線治療が 8 例、放射線治療が 7 例でうち 2 例で化学療法を併用していた。放射線治療を選択した理由は頸動脈浸潤例、頭蓋内進展例、手術拒否例であった。

予後に関しては、45 例全体で疾患特異的 5 年生存率は 81.8%であった。悪性度群別の疾患特的 5 年生存率では低悪性度群が 92.5%、中悪性度群と高悪性度群を合わせて 52.2%であった。単変量解析（Log - Rank 検定）を用いて年齢、性別、原発部位、T 分類、N 分類、組織学的悪性度、治療法について生存率を比較検討した。55 歳以下群（23 例）の生存率は 95.7%であり、55 歳以上群（22 例）の 66.8%との間に統計学的有意差を認めた（p＝0.032）。男性（21 例）の生存率は 71.2%、女性（24 例）の生存率は 90.2%で統計学的有意差はなかった（p＝0.083）。大唾液腺群（32 例）の生存率は 84.8%、小唾液腺群（13 例）の生存率は 74.6%で統計学的有意差は認めなかった（p＝0.406）。T1 および 2 群（28 例）の生存率は 96.2%、T3 および 4 群（17 例）の生存率は 49.9%であり、統計学的有意差を認めた（p＝0.001）。N0 群（36 例）の生存率は 92.8%、N1～3 群（9 例）の生存率は 44.4%であり、統計学的有意差を認めた（p=0.003）。低悪性度群（32 例）の生存率は 92.5%、中および高悪性度群（13 例）の生存率は 52.5%であり、統計学的有意差を認めた（p＝0.003）。手術群（30 例）の生存率は 86.7%、手術+放射線群（8 例）の生存率は 100%、放射線群（ 7 例）の生存率は 38.7%であり、3 群間で統計学的有意差を認めた（p＝0.0001）。上記の因子において多変量解析を行なった結果は年齢、性別、T 分類、N 分類に統計学的有意差を認めた。

考察

今回検討を行なった 45 例中、低悪性度群は 32 例、中悪性度群は 2 例、高悪性度群は 11 例で、45 例の疾患特異的 5 年生存率は 81.8%で、諸家らの報告と同等の成績であった。低悪性度群の疾患特異的 5 年生存率は 92.5%、中および高悪性度群の疾患特異的 5 年生存率は 52.5%と、両間の間に統計学的有意差を認め、2005 年の WHO 分類が提起した粘表皮癌の組織学的悪性度分類が臨床的に有用であることが再認識された。一方で、唾液腺腫瘍は一般的に術前の推定組織診断の正診率は低いのが特徴である。術前に悪性度分類を確定できないことから、悪性度以外の臨床的な所見からもある程度の予後を念頭において治療に臨む必要がある。粘表皮癌の予後因子としては、これまで年齢、病期、病理学的悪性度などが報告されてきたが、今回の単変量解析の結果で年齢、T 分類、リンパ節転移の有無、組織学的悪性度、治療法が予後不良因子あること、多変量解析では年齢、性別、T 分類、リンパ節転移の有無が重要な予後不良因子であることが示唆された。

唾液腺粘表皮癌の治療においては、臨床的に予後不良が示唆される症例に対しては十分な安全域を持って手術を行い、術後の断端等の病理結果と悪性度分類を考慮に入れて、追加治療として術後照射または追加切除を行うべきと考えられた。

審査結果の要旨

1986 年から 2010 年までの 25 年間に新潟県頭頸部悪性腫瘍登録委員会に登録された粘表皮癌 50 例のうち、治療を行い経過観察が可能であった 45 例につき臨床病理学的に検討を行なった。単変量解析を用いて年齢、性別、原発部位、T 分類、N 分類、組織学的悪性度、治療法について生存率を比較検討した。その結果、年齢、T 分類、N 分類、組織学的悪性度、治療法に統計的有意差を認めた。更に、上記の因子において多変量解析を行なった結果、年齢、性別、T 分類、N 分類に統計学的有意差を認めた。唾液腺粘表皮癌の治

療においては、臨床的に予後不良が示唆される症例に対しては十分な安全域を持って手術を行い、術後の断端等の病理結果と悪性度分類を考慮に入れて、追加治療として術後照射または追加切除を行うべきと考えられた。本論文は、希少がんである頭頸部領域の粘表皮癌における臨床病理学的特徴を明らかにした研究であり、学位論文としての価値を認める。