

**学位授与番号：**乙3056号

**氏名：**清野洋一

**学位の種類：**博士（医学）

**学位授与日付：**平成25年4月10日

**学位論文名：**

下咽頭癌に対する喉頭温存手術治療ならびに再発因子の検討

**主論文名：**

下咽頭癌喉頭温存手術症例における再発症例の検討

**学位審査委員長：**相羽恵介教授

**学位審査委員：**羽野寛教授、兼平千裕教授

# 論文要旨

論文提出者名	清野 洋一	指導教授名	森山 寛
主論文題名			
下咽頭癌喉頭温存手術症例における再発症例の検討			
Clinicopathological study of hypopharynx-larynx partial resection for hypopharyngeal squamous-cell carcinoma			
頭頸部癌 38 (4) : 420-424, 2012			
<p>当科では、適応基準を満たす下咽頭癌症例に対して、喉頭温存・下咽頭部分切除術（以下、下咽頭部分切除術と略す）を施行している。過去の報告にて、一定の予後の維持や発声、嚥下機能の維持が可能であることから、下咽頭部分切除術は下咽頭癌に対する喉頭温存治療として有益な治療であると考えている。</p> <p>本稿では下咽頭部分切除術を施行した症例に対して臨床病理学的解析を行い、今後の下咽頭部分切除術施行症例の治療戦略について報告する。</p> <p>2005年7月から2011年12月に当科にて、下咽頭部分切除術を施行した下咽頭扁平上皮癌38症例について術後の病理結果、治療成績、再発症例について retrospective に検討し、その再発要因を病理学的に検討した。粗3年生存率ならびに疾患特異的3年生存率はKaplan-Meier法にて算出し、病理結果から導き出された再発因子の検討にはロジスティック解析（単変量、多変量）を用い、生存解析の比較検討にはログランクテストを用いた。</p> <p>症例全体の疾患特異的3年生存率は72%であり、病期別では、stage I : 100%、stage II : 75%、stage III : 65%、stage IV : 79%であった。再発は17例で認め、原発巣再発4例、原発巣および頸部リンパ節再発1例、頸部リンパ節転移再発10例、遠隔転移2例であった。これらの再発症例の要因について病理学的に検討を行い、検討項目としては、①病理組織の分化度②原発巣の厚さ③リンパ節転移の個数④リンパ管浸潤の有無⑤静脈浸潤の有無の5項目とした。再発の有無をエンドポイントとしてこれら5項目についてロジスティック解析を行ったところ、病理組織の分化度 (<math>p=0.036</math>) およびリンパ管浸潤 (<math>p=0.029</math>) が再発に対するリスク因子であることが判明した。</p> <p>病理組織の分化度が低分化型であり、かつリンパ管浸潤のある7症例中6例に再発を来しており、それ以外の症例と比較して無病生存期間が有意に短いことが明らかとなった。 (<math>p=0.0007</math>) この再発した6例中4例は、手術や化学放射線療法により救済可能であったことから、当該症例では厳重な経過観察が必要と考える。</p> <p>今後、経過観察を行っていく場合の指標として、今回の結果で再発までの期間が術後1ヶ月から1年2ヶ月までの間で出現し、その中央値が約6ヶ月であることから、特に術後1年間の厳重な経過観察が必要であることが示唆された。</p>			

## 論文審査の結果の要旨

清野洋一氏提出の学位申請論文は主論文1編、1冊、副論文2編、2冊よりなり、主論文題名は「Clinicopathological study of hypopharynx-larynx partial resection for hypopharyngeal squamous-cell carcinoma (下咽頭癌喉頭温存手術症例における再発症例の検討)」と題するもので、日本頭頸部癌学会誌「頭頸部癌」に発表されたもので、森山寛、加藤孝邦、両教授のご指導によるものです。

次に主論文の要旨と審査内容をご報告致します。

下咽頭癌の治療法を選択する上で、根治性を高めることは最も重要ですが、一方その根治性を維持しつつ、発声や嚥下機能を極力温存することも同等以上に重要です。附属病院耳鼻咽喉科では、下咽頭癌に対して一定の基準に基づき、喉頭を温存しつつ下咽頭を部分切除する QOL も重視した「下咽頭部分切除術」を施行してきました。本治療法は、一定の予後が期待され、発声、嚥下機能といった QOL の維持も可能であることから、下咽頭癌に対する喉頭温存治療として有用な治療法であると考えられています。しかし本療法の適応条件は未だ不明確であり、また再発リスク因子の同定も目下の課題となっております。

そこで清野氏らは、下咽頭部分切除術を施行した症例について臨床病理学的解析を行い、その至適治療戦略について検討しました。

2005年7月から2011年12月の間に本学耳鼻咽喉科にて下咽頭部分切除術を施行した下咽頭扁平上皮癌38症例について、病理組織所見、治療成績、再発様式などについて retrospective に検討し、その再発要因を分析しました。粗3年生存率ならびに疾患特異的3年生存率は Kaplan-Meier 法にて算出し、病理組織所見に基づいた再発因子の検討には、ロジスティック解析(単変量、多変量)を用い、生存解析の比較検討にはログランクテストを用いました。

症例全体の疾患特異的3年生存率は72%であり、病期別では、stage I :100%、stage II :75%、stage III :65%、stage IV :79%でありました。この内再発は17例、44.7%に認め、原発部位の再発4例、原発部位および頸部リンパ節再発1例、頸部リンパ節転移再発10例、遠隔転移2例でありました。これら再発症例の要因について病理組織学的に検討を行いました。検討項目としては、①組織分化度②原発巣の厚さ③転移リンパ節の個数④リンパ管侵襲の有無⑤静脈侵襲の有無の5項目を評価しました。再発の有無を主要評価項目(エンドポイント)としてこれら5項目についてロジスティック解析を行ったところ、組織分化度( $p=0.036$ )およびリンパ管侵襲( $p=0.029$ )が再発のリスク要因であることが判明しました。

組織分化度が低分化型であり、かつリンパ管浸潤のある7症例中6例に再発を来たしており、それ以外の症例と比較して無病生存期間が有意に短いことが明らかとなりました。 $(p=0.0007)$  この再発症例6例中4例は、その後手術や化学放射線療法により救済可能で

あったことから、後治療の有用性が期待されます。よって当該症例では再発の早期発見に務めるべく厳重な経過観察が必要と考えました。そして今回の成績では、再発までの期間は術後1ヶ月から1年2ヶ月までの比較的早期に出現し、その中央値は約6ヶ月であることから、特に術後1年間は厳重な経過観察が必要であることが示唆されました。

このような研究成果について平成25年3月26日、羽野寛教授、兼平千裕教授、森山寛教授、加藤孝邦教授ご臨席の下、公開論文審査委員会を開催致しました。席上、多くの質問がなされました。

- 本治療法は縮小手術なのか。
- 本治療法と化学放射線療法との優劣はどうか。
- T3症例でも良好な生存成績であるが、適応条件に偏向や予断はないのか。
- リンパ節再発や脈管侵襲が多くみられるが、解剖学的に下咽頭のリンパ系は発達しているのか。
- リンパ管については染色しているのか。
- 初発時に低分化癌でリンパ節転移を有する症例に対する今後の治療戦略は何か。
- 本治療法施行例の至適な後治療は何か。
- 下咽頭扁平上皮癌の低分化癌とmib-1との関連性、mib-1 indexはどうか。
- N因子についてc-Stageとp-Stageとの一致率が高いのは、画像診断の妥当性の反映か。

など多くの質疑・討議がなされ、清野氏からは極めて明快かつ的確な回答がなされました。その後、羽野教授、兼平教授と慎重審議の結果、本論文は症例数の少ない下咽頭癌について他施設にはない高度な医療技術を背景に検討されたものであり、Thesisでは合計3編に亘る論文を発展的に総括していること、臨床病理学的所見より下咽頭部分切除術の有用性を示したこと、また再発高リスク因子を抽出し得たことなど有用な研究であり、今後の研究の基盤をなすものと判断されました。ここに学位申請論文として十分価値あるものと認めた次第であります。