

【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名 齊 藤 祐 毅

本研究は中咽頭扁平上皮癌を対象に、パピローマウイルス関連因子として免疫組織学的に p16 の発現、in situ hybridization と PCR による HPV ウイルスの検出を行うとともに、臨床背景因子、治療予後、重複癌に関して検討を行ったものであり、以下の結果を得ている。

1、173 例の中咽頭扁平上皮癌に対して p16 の免疫組織学的検討を行った結果、腫瘍の 70% 以上にびまん性かつ強い染色を来した腫瘍は 51 例と全体の 29.4% に認められた。分化度が判定されていた 113 症例のうち、高分化扁平上皮癌に p16 陽性腫瘍は 1 例のみみとめた。また、年代別に検討すると p16 陽性腫瘍は 2004 年頃より増加しており、臨床指標と比較すると p16 陽性腫瘍は女性に多く、T4 症例が少なく、N2 症例が多い傾向にあった。

2、粗生存率をエンドポイントとした生存解析を行ったところ、p16 陽性腫瘍の 3 年生存率は 82.9%、p16 陰性腫瘍の 3 年生存率は 47.2% と p16 陽性腫瘍は有意に予後良好であった。また、p16 陽性腫瘍 11 例の死亡のうち、原発巣死は 2 例と原発巣の制御が良好であった。検討症例の治療法別に検討したところ、手術、化学放射線療法、放射線療法の 3 者とも p16 陽性腫瘍の予後は良好であった。

3、飲酒、喫煙と中咽頭扁平上皮癌の生命予後を比較検討した。飲酒、喫煙ともに飲酒量、喫煙量に応じて 4 群にわけて生存解析を行ったところ、喫煙量ではいずれの群間にも有意差を認めなかったものの、飲酒量に関しては非飲酒者がほか 3 群に対して予後良好であった。

4、T 分類、N 分類、p16 陽性、飲酒者、喫煙者を変数として Cox のハザードモデルを用いて多変量解析を行った。この結果、p16 陽性および飲酒者の因子がともに有意な因子であった。また、予後リスク層別化を回帰分割分析を用いて行ったところ、p16 陽性および飲酒者によってカテゴリー化が行われた。本稿検討症例はこの 2 群のリスク層別化が可能であった。

5、in situ hybridization (ISH) を用いて腫瘍内の HPV ウイルスを可視化した。検討 150 症例のうち 47 例 (31.3%) で核内に点状の染色が認められ、HPV 陽性腫瘍と考えられた。HPV 陽性腫瘍と p16 陽性腫瘍を比較したところ、ISH-HPV の陽性所見に対して p16 陽性の感度、特異度、偽陽性率はそれぞれ 94%、86%、24% であった。

6、p16 陽性かつ HPV 陰性腫瘍を定義するために p16 陽性腫瘍に対して E6 をターゲットとした PCR を行った。結果、p16 陽性かつ HPV 陰性腫瘍は 10 例であった。p16 陽性かつ HPV 陽性腫瘍と p16 陽性かつ HPV 陰性腫瘍の生命予後を比較したところ、両群間に明らかな有意差は認めなかった。

7、中咽頭扁平上皮癌に対して重複癌を検討した。同時性重複癌のリスク因子として大量飲酒者が認められ、ROC 分析を行ったところ一日飲酒量 40g を 40 年以上飲酒、がカットオフ値として導き出された。また、異時性重複癌のリスク因子としては ISH-HPV 陽性症例および NO 症例が導き出された。

以上、本論文は本邦での中咽頭扁平上皮癌の HPV 関連腫瘍の割合を示し、その予後因子および重複癌の因子として飲酒量、HPV 因子が重要であることを明らかにした。本論文は今後の中咽頭扁平上皮癌の臨床上有用な知見を示したと考え、学位の授与に値すると思える。