The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	多変量解折を用いた舌扁平上皮癌の予後因子に関する研究 : 特に病理組織学的因子および癌の増殖・浸潤に関連する蛋白・酵素について
Author(s)	福田, 康夫
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39271
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 9 】

氏　　名	福　田　康　夫（ふくだ　やすお）
博士の専攻分野の名称	博　士（歯　学）
学位記番号	第　11639　号
学位授与年月日	平成7年1月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	多変量解析を用いた舌扁平上皮癌の予後因子に関する研究 －特に病理組織学的因子および癌の増殖・浸潤に関連する蛋白・酵素について
論文審査委員	(主査) 教授　渕端　孟 (副査) 教授　作田　正義　　助教授　高田　健治　　助教授　石田　武

論文内容の要旨

口腔における悪性腫瘍のほとんどは扁平上皮癌であり，その約3割は舌に発生する。口腔癌の予後を改善するには個々の腫瘍の生物学的特性に応じた治療を行う必要があり，そのために口腔扁平上皮癌の予後因子に関する研究が行われてきた。その多くはTNM 分類，治療方法などの臨床的因子と腫瘍の分化度などの病理組織学的因子を用いたものであったが，癌の生化学的研究や抗体作製技術および免疫組織化学の進歩によって癌の増殖や転移に関連する蛋白・酵素が予後に及ぼす影響を過去の病理材料を用いて解析することが可能となってきた。また，最近の応用統計学の進歩によって予後因子の検定に多変量解析を導入することで，正確で定量性のある解析が可能になってきた。

今回の研究の目的は，舌扁平上皮癌症例における病理組織学的因子および癌の増殖・転移に関連する因子の予後因子としての意義を明らかにし，さらにその結果を用いて舌扁平上皮癌のリンパ節転移や生存率を予測するモデルの検討を行うことである。

材料と方法

1972年～1992年の間に大阪大学歯学部附属病院にて生検で扁平上皮癌と病理診断された舌癌新鮮症例のうち，根治的治療が行われた症例151 例を対象とした。個々の症例の初診時の生検HE標本を鏡検し，Jakobsson の評価基準を一部改変した病理組織学的悪性度評価方法に従って，腫瘍の浸潤様式，分化度，多形性，核分裂像頻度，リンパ球・形質細胞浸潤の各項目を点数化した。次に生検材料のホルマリン固定パラフィンブロックより3ミクロンの厚さで切片を作製し，AgNORs染色，PCNA免疫染色，typeIV Collagen 免疫染色，CathepsinD（CD）免疫染色を施し，それぞれ評点付けを行った。これらの因子とリンパ節転移・生存率との相関関係について多変量解析を用いて検討した。

結果および考察

1）リンパ節転移と相関する因子

症例を初診時におけるリンパ節転移または後発リンパ節移転が組織学的に確認された群と，3年以上リンパ節転移を生じなかった群とに分け，これら2群を応答変数，各因子を説明変数としてロジスティック分析を行ったところ，T 分類，浸潤様式，CD、AgNORs の各因子が5％の危険率で有意となった。他の因子の影響を補正するために，い

くつかの因子の組合わせについてロジスティック分析を行った結果，T 分類と浸潤様式は，互いに独立してリンパ節転移に有意な影響を与えていたが，これらは過去の報告と一致するものであった。また浸潤様式とCDは互いに相関していたので同時にモデルに組入れることが出来なかったが，T 分類とCD も互いに独立してリンパ節転移に有意な影響を与えていた。CD は扁平上皮癌の予後因子としての報告はなく，今後の癌床応用が期待された。核分裂像頻度は他の因子の影響を補正しても5％危険率で有意とはならなかったが，有意確率は5％に近く，Mitotic activity が高いほどリンパ節転移が多くなる傾向がうかがえた。これらの解析結果からT 分類，浸潤様式，核分裂像頻度または T 分類，CD，核分裂像頻度の組合せにおけるそれぞれの症例の転移予想確率を算出したところ，実際の症例の転移の有無と良く相関していた。

2）生存期間と相関する因子

Cox の比例ハザード法で個々の因子が生存に与える影響を解析したところ，PCNA 陽性率のみが5％危険率で有意であった。他の因子の影響を補正するため有意確率が0.2 以下であった年令，浸潤様式，T ，核分裂像頻度を組込んで解析すると，PCNA 陽性率と核分裂像頻度が互いに独立して生存に有意な影響を与えていた。PCNA 陽性率が高いほど予後が良好であったが，これは奇異なことに増殖期にある細胞が多い腫瘍ほど予後が良い事を意味している。PCNA 陽性率と増殖活性は必ずしも相関しないとする実験報告や本研究同様 PCNA 陽性率と生存率が逆相関していたとする報告も数件認められたが，予後因子としての PCNA 陽性率についてはさらに検討を要すると考えられた。これら各因子のハザード比を乗じてそれぞれの症例について Prognostic index（PI）を算出したところ，実際の生存率と良く相関していた。

3）病理組織学的悪性度評価方法について

以上のように病理組織学的因子のうち浸潤様式と核分裂像頻度は予後と有意を相関していたが，その他の因子は相関を示さなかった。したがって Jakobsson や Anneroth の方法のように全ての因子の評点の総和を予後因子とするのは必ずしも適当でないと考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は舌扁平上皮癌症例における病理組織学的因子，および癌の増殖・浸潤に関連する蛋白・酵素の予後因子としての有意性を明らかにし，さらにその結果に基づきリンパ節転移や生存予測の可能性について検討することをその目的としたものである。その結果，T 分類、組織学的浸潤様式，細胞分裂像頻度，Cathepsin D 陽性率等の因子がリンパ節転移あるいは生存と有意に相関する事を明らかにした。さらに、上記の因子から算出したリンパ節転移予想確率あるいは Prognostic index が臨床結果と良く相関することを明らかにした。以上の如く，本研究は舌扁平上皮癌の治療に際し，生検材料から予後の推測に有用な情報が得られることを示唆するものであり，臨床上価値ある業績である。以上の審査結果から本論文は博士（歯学）の学位を授与するに値すると認められる。