HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	外耳道癌における聴覚機能温存治療と臨床病理学的解析に基づく予後規定因子の探求 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	森田, 真也
Citation	北海道大学. 博士(医学) 乙第7011号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/65955
Rights(URL)	http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：1692
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Shinya_Morita_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　森田　真也

審査担当者　主査　教授　白土　博樹
副査　教授　寳金　清博
副査　教授　福田　諭
副査　教授　田中　伸哉

学 位 論 文 題 名

外耳道癌における聴覚機能温存治療と臨床病理学的解析に基づく予後規定因子の探求

（The research for the preservation of hearing function after treatment and the prognostic factor based on the clinicopathological analysis for external auditory canal cancer）

本研究では先ず、外耳道癌原発巣の進行度が重要な予後規定因子であることを示し、予後良好と推測される早期例に関しては、腫瘍の根治性だけではなく機能温存も考慮すべき課題と提起した。外側側頭骨切除術に鼓室形成術を行い、さらに側頭筋弁・骨膜弁などの局所弁を移植床として分層植皮にて外耳道形成する術式は、高い根治性を維持しつつ聴覚機能温存を可能にすることを示した。また、EGFR および Notch1 が新たな予後規定因子および治療標的分子となりえる可能性を示した。

学位審査は 4 名の審査員により公開形式で行われ、15 分の申請者の発表後、審査員による質疑応答が約 15 分行われた。質疑応答では、まず副査の田中伸哉教授より、免疫組織化学的評価判定基準法の選定根拠に関する質問があった。申請者は、抗原賦活の方法や抗体の種類によって染色性が異なることを考慮し、賦活方法や使用抗体が本研究と概ね一致する過去の文献に従って判定基準を設定したと回答した。また、Science 誌に掲載された頭頸部癌の遺伝子変異解析に関する論文では外耳道癌は対象に含まれているのか否かについて質問があった。申請者は、Science 誌を含めて過去の文献では、粘膜に発生する頭頸部扁平上皮癌のみを対象とし、本研究のように外耳道癌を対象にしていないと回答した。さらに、dysplasia を解析対象に含めたかについて質問があった。申請者は、慢性外耳炎の一部に dysplasia と同様の所見が認められる可能性はあるものの、臨床上組織採取は施行されないことが一般的であるため、本研究においては dysplasia を対象に含めていないと回答した。

次に副査の寳金清博教授より、術中に術後放射線照射の必要性を予見して外耳道形成に分層植皮を用いるか否かの判断が可能か質問があった。申請者は、骨組織に対しては術中迅速病理診断による切除断端評価が困難であるため、骨部外耳道の浸潤が部分的である T2 では、適応判断を術中に行うことは容易でないと回答した。また、術前 CT 所見と術中所見との相違に関して質問があった。申請者は、術前 CT 所見では骨部外耳道の部分浸潤を疑っていたが、術中では全層浸潤であったため術後放射線照射した症例経験について説明した。さらに、切除範囲の小さい外耳道部分切除術の適応に関して質問があった。申請者は、外耳道部分切除術では切除断端陽性となって根治性が低下する過去の文献と対比し、機能温存の前

提である根治性の維持には、本研究で施行した外側側頭骨切除術の方が有効であると回答した。

続いて主査の白土博樹教授より、早期例に対しては本術式による治療で十分と考えて良いかと質問があった。申請者は、T1 に対しては根治性と機能温存の両面から本術式が有用と考えて良いと思われるが、T2 に対しては切除断端陽性となることがあり、術後放射線照射の重要性は依然として高いと回答した。また、放射線照射単独による治療を行った症例は高齢などの偏った背景を認めなかったのかと質問があった。申請者は、対象とした治療群の間で年齢、性別、病期、追跡観察期間に関する有意差を認めなかったため、偏った患者背景などのばらつきはないものと考えられると回答した。さらに、陽子線治療で難聴の発生を抑制することの可能性について質問があった。申請者は、腫瘍制御の面で問題なく内耳や聴神経を避けて陽子線照射が可能であれば、感音難聴発症の回避が可能と推測できると回答した。

最後に副査の福田諭教授より、UICC 第 8 版による頭頸部癌の病期分類では頭頸部領域の皮膚癌の取り扱いが加えられたが、外耳道癌に適応とするのは妥当か否かについて質問があった。申請者は、顔面と外耳道の皮膚は厚みや隣接構造物などに関して異なる点も多く、外耳道癌にこの分類法を適応するのは疑問があると回答した。また、放射線照射による内耳障害の機序と程度に関して質問があった。申請者は、外有毛細胞の障害に起因し、蝸牛頂回転と比較して基底回転部分でその細胞障害性が高いとする文献を引用し、中-高音域における中等度難聴発症という本研究での結果から、同様の機序・程度での内耳障害と推測できると回答した。さらに、EGFR および Notch1 発現結果を臨床的にどのように活用していくのか質問があった。申請者は、既存の治療法では根治が期待できない進行例に対して、これらの分子をターゲットにした分子標的薬による個別化医療に関して検討を行い、外耳道癌の予後改善に向けたいと回答した。

本研究は、現在まで世界的に報告がなかった外耳道癌に対する聴覚機能温存治療の有効性を示した点と、EGFR および Notch1 発現の予後規定因子としての可能性を示した点で高く評価され、今後の臨床的・基礎的研究に活用されることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。