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
Description	配架番号：1692
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7011号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65955
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Shinya_Morita_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　森田　真也

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）

【背景と目的】

外耳道癌は 100 万人に 1 人の発生頻度で、頭頸部癌全体の約 0.2%を占める希少疾患である。そのため症例集積が困難であり、病期分類・治療方針の選択・予後規定因子などに関して evidence level の高い臨床的研究は少ない。現状では、手術を中心とした治療が標準的と考えられており、腫瘍の進展範囲が重要な予後規定因子と推測されている。外耳道内に限局する早期例に対しては、腫瘍の完全切除によって予後良好と報告されているものの、根治性が優先されるため聴覚機能温存を考慮されることは少ない。また、進行例に対しては、側頭骨の複雑な解剖学的構造から致死的な周術期合併症を高率に引き起こすため切除不能例となることも多い。切除不能進行例に対しては、化学放射線療法が行われることが多いが、標準治療といえる具体的なプロトコールは確立しておらず、依然として予後不良な疾患である。近年、多くの他領域の癌において、様々な遺伝子変異および発現分子異常が認められており、それぞれの発現分子をターゲットにした分子標的薬の治療効果も確認されている。しかし、希少疾患である外耳道癌における分子生物学的解析は世界的にも報告がなく、ある特定の遺伝子変異および発現分子異常を同定できれば新しい予後規定因子として臨床上有用であり、これらに対する標的治療の確立によって外耳道癌患者の予後改善につながることも期待される。本研究では、まず外耳道癌における予後規定因子について明らかにし、次いで予後良好と推測される早期外耳道癌に対する聴覚機能温存手術について検討する。さらに、外耳道癌組織標本を用いて特定の遺伝子変異および発現分子異常を免疫組織化学的手法により解析することで新たな予後規定因子となりえるのか検討する。

【対象と方法】

1997 年 4 月から 2015 年 3 月までの期間に、北海道大学病院耳鼻咽喉科において、手術・放射線照射・化学放射線療法を施行した外耳道扁平上皮癌患者を対象とした。Pittsburgh 大学の提唱する外耳道癌の分類に従い、原発腫瘍を T 分類、American Joint Committee on Cancer 第 7 版による頭頸部癌の分類に従い、頸部リンパ節転移を N 分類、遠隔転移を M 分類として病期を決定した。

1. 各治療法および病期における生存率を解析し、年齢、性別、病悩期間、喫煙習慣、飲酒習慣、外耳道炎の既往、中耳手術歴、T 分類、N 分類、組織学的分化度、病理学的切除断端の臨床病理学的因子を加えて、予後規定因子を検索した。
2. 病期 T1N0M0 および T2N0M0 の早期例における治療前後の聴覚機能に関して検討した。治療法別に、腫瘍切除後に側頭筋弁・骨膜弁などの局所弁によって外耳道形成した群（非植皮群）、これらの局所弁を移植床として分層植皮によって外耳道形成した群（植皮群）、放射線照射単独群（RT 群）、術後放射線照射群（手術＋RT 群）の 4 群に分類した。

治療前および治療後 1 年の純音聴力検査を用いて、500-4000Hz の平均気導聴力閾値・平均骨導聴力閾値・気骨導差から聴覚機能を評価した。

3. パラフィン包埋にて保管されている手術および生検組織検体を用いて免疫染色を施行し、臨床病理学的所見および生存率との関連を解析した。標本を 4μm 厚に切離したのち、キシレンとエタノール類を通して再水和化し脱パラフィン処理を行った。内因性過酸化水素活性を不活化するため 0.1%過酸化水素水を加え、p53、$p16^{INK4a}$、cyclin D1、EGFR、Notch1 モノクローナル抗体を用いて免疫染色を施行した。蛋白発現の有無に関する評価判定基準は、過去の文献に従って、染色占有率および染色強度を用いてスコア化することで免疫組織化学的陽性・陰性を判定した。

【結果】

1. 上記期間内に治療を施行した外耳道扁平上皮癌患者は 66 例であった。単変量解析から有意差が得られた因子は、T 分類、N 分類、放射線治療の有無であった（$p<0.001$、$p<0.001$、$p=0.010$）。手術治療を施行した症例においては、病理学的切除断端が 5 年粗生存率と有意な関連性を示した（$p=0.012$）。これらの検討因子について Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行ったところ、T 分類のみが独立した予後規定因子として示された（ハザード比 5.66、95%信頼区間 1.51-27.0、$p=0.015$）。
2. 早期例を治療法別に分類すると、植皮群 10 例、非植皮群 7 例、RT 群 13 例、手術＋RT 群 5 例であった。植皮群のみで気骨導差に関して治療後の有意な改善が得られ（$p=0.041$）、他の 3 群では平均気導聴力閾値・平均骨導聴力閾値・気骨導差に関して治療後の増悪を示した。
3. 免疫組織化学的解析を行うために十分な腫瘍組織量が保管されていた症例は 30 例であった。腫瘍組織における EGFR 陽性については、T および N 分類と有意に相関を示した（$p=0.004$、$p=0.017$）。また、EGFR 陽性群・陰性群の 5 年粗生存率は 48.1%、92.9%、Notch1 陽性群・陰性群の 5 年粗生存率は 25.0%、75.7%であり、それぞれ陽性群、陰性群との間に有意差を認めた（$p=0.015$、$p=0.025$）。

【考察】

早期外耳道癌に対しては、手術にて切除範囲の十分な安全域を確保可能なため根治性は高い。本研究では、腫瘍切除後に鼓室形成を行い、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方法によって、術後の瘢痕形成による外耳道狭窄および難聴を防止できた。この手術方法は高い根治性を維持しつつ、聴覚機能温存を可能にするため有用性が高いと考えられる。一方で、進行例に対しては、側頭骨の複雑な解剖学的構造から切除不能例となることも多く、依然として予後不良である。EGFR および Notch1 発現と生存率の関連性が示唆され、これら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は検討の余地があり、外耳道癌の生存率向上に対して重要な治療法の一つとなることが期待される。

【結論】

1. 外耳道癌原発巣の進行度分類法の一つである Pittsburgh 分類が独立した予後規定因子として示された。
2. 早期例に関しては腫瘍の根治性だけではなく聴覚機能温存も考慮すべき重要な課題と判断でき、腫瘍切除後に鼓室形成および分層植皮を用いて外耳形成を加える方法は有用性が高いと考えられた。
3. EGFR および Notch1 発現が予後規定因子となりえる可能性が示唆された。