



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study of clinicopathological factors related to recurrence, metastasis, and prognosis in lower gingival squamous cell carcinoma [an abstract of entire text]
Author(s)	Alanazi, Hamad Khalaf G
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第16459号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95089
Type	doctoral thesis
File Information	Alanazi_Hamad_summary.pdf



学位論文内容の要約

学位論文題目

Study of clinicopathological factors related to recurrence, metastasis, and prognosis in lower gingival squamous cell carcinoma

（下顎歯肉扁平上皮癌における再発、転移および
予後に関する臨床病理学的検討）

博士の専攻分野名称 博士（歯学）氏名 Alanazi Hamad Khalaf G

歯肉癌は、本邦において口腔がんの約 1 割を占め、組織型は扁平上皮癌が多く、他の口腔がんに比べて、骨に近接しているという解剖学的特徴があるため、早期に骨に浸潤する。また、他の口腔がんと異なり、癌のステージングに骨浸潤の程度が大きく影響される。現在、歯肉癌に対する Unio Internationalis Contra Cancrum (UICC：国際対がん連合) の TNM (T:原発の拡がり, N:転移リンパ節の様相, M:遠隔転移の有無) 分類では、皮質骨を貫通し、骨髄に至る浸潤がみられるものを T4a と分類し、ステージ 4 としている。この分類においては、骨浸潤傾向が強い歯肉癌は、容易に骨髄に至るため、腫瘍径が小さな T1 のでも T2-3 を経ることなく T4a と分類されてしまう。下顎歯肉癌においては、UICC の皮質骨の貫通で分類する方法とは別に、本邦には癌の浸潤程度を下顎管との位置関係で評価する下顎管分類があり、下顎管分類がより実臨床を反映しているとの報告がある。しかし、この分類は世界的には用いられず、皮質骨分類が世界標準となっている。一方、病理学的予後不良因子には、浸潤様式にもとづく山本小浜分類 (YK 分類: Yamamoto-Kohama classification) と worst pattern of invasion (WPOI) が、また発育様式にもとづく簇出 (TB: tumor budding) が知られている。これらは、口腔がんにおける病理学的予後不良因子として知られている。今回、臨床的かつ病的に下顎歯肉癌を検討することにより、再発、転移、および予後に関する因子を検索することを研究の目的とした。

症例は 2000 年から 2021 年にかけて、北海道大学病院口腔外科を受診し、下顎歯肉癌と診断された患者 124 人のうち、放射線治療などの術前治療を行わず、切除術を行った 43 例を対象とした。全生存率 (OS: overall survival)、疾患特異的生存率 (DSS: disease specific survival)、再発率、リンパ節転移、および遠隔転移を後ろ向きに検討した。臨床的因子としては、年齢 ($65 >$ vs $65 \leq$)、性別 (男 vs 女)、臨床的 (c: clinical) TNM 分類 ($cT1-3$ vs $cT4$, $cN0$ vs $cN1-3$)、手術方法 (軟組織切除術、辺縁切除術および区域切除術)、リンパ節後発転移の有無を検討した。病的因子としては、病的 (p: pathological) T 分類 ($pT1-3$ vs $pT4a$) 病的腫瘍深達度 (pDOI: depth of invasion) (bone and soft tissue: DOI $5\text{mm} \geq$ vs $5\text{mm} <$ 、骨の DOI: $2\text{mm} \geq$ vs $2\text{mm} <$ 、 $5\text{mm} \geq$ vs $5\text{mm} <$)、山本小浜分類 (YK- 2-3 vs YK-4c)、WPOI ($2-3$ vs 4)、TB (0 vs $1 \leq$ 、 $0-1$ vs $2 \leq$ 、 $0-3$ vs $4 \leq$)、腫瘍分化度 (G: Grade of differentiation、 1 vs 2) を検討した。さらに、生検が本施設において行われた 17 例においては、生検と切除術の検体を比較し YK、WPOI、TB および G の変化が、DSS に及ぼす影響について検討した。生存率は、Kaplan-Meier 法を用い、Log-rank 検定で解析した。再発、リンパ節転移および遠隔転移については、カイ二乗検定で解析した。 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

年齢は 51 歳から 93 歳で、中央値は 69 歳であった。65 歳以上は 79% を占めた。男女比は男 47%、女 53% であった。 $cTNM$ では $cT2$ が 20 例 (47%)、 $N0$ が 35 例 (82%) と最も多かった。皮質骨分類では T4a が 12 例であったが、下顎管分類では 4 例となり、8 例が下顎管に到達していなかった。初診時に遠隔転移がみられた症例はなかった。 $pDOI$ は $5\text{mm} \geq$ が 24 例 (55%) であった。YK では YK-3 が 37 例 (86%) と最も多く、YK-4c は 1 例 (2%) のみで、YK-1 と YK-4d はみられなかった。TB は 0 (70%) が最も多く、2 以上は 9 例 (21%) であった。WPOI は WPOI- 3 が 34 例 (84%) で最も多く、

WPOI-4 と 5 はみられなかった。腫瘍分化度は G1 が 35 例(82%)で最も多く、G3 はみられなかった。

OS は、性別で有意差をみとめた。DSS においては、リンパ節後発転移と遠隔転移を有した例に有意差を認めたが、病理学的因子には有意差を認めなかった。しかし、TB ≥ 2 では $p=0.0543$ と予後不良な傾向がみられた。リンパ節転移に関しては、臨床的因子に有意差を認めなかったが、病理的因子のうち、pDOI $>5\text{mm}$ で有意に初診時にリンパ節転移が生じ、また TB ≥ 2 で有意に術後にリンパ節後発転移が生じていた。再発については、選択された手術法（軟組織のみの切除術、下顎辺縁切除術、および下顎区域切除術）において有意差を認めず、年齢が 65 歳以下の症例で有意に再発を認めた。病理的因子に有意な項目はなかった。遠隔転移については、臨床的 T 分類（UICC、T1-3 vs T4a）において有意差があり、骨髄に至る骨浸潤の有無が遠隔転移を予測する因子である可能性が示唆された。下顎管分類では有意差はみられなかった。病理的因子では、pDOI $>5\text{mm}$ 、骨の pDOI $>2\text{mm}$ ならびに TB ≥ 2 に有意差を認めた。生検検体と切除検体の比較において、TB が増加した 3 例のみが、原病死しており、TB の増加が DSS に有意（ $p=0.0332$ ）に影響している。

本研究において、DSS に関わる因子は、リンパ節後発転移と遠隔転移のみであり、TNM 分類や骨浸潤は関与してなかった。病理的には TB ≥ 2 で予後不良な傾向がみられ、TB が最も有効な病理学的予後予測因子と思われた。リンパ節転移や遠隔転移においては、pDOI $>5\text{mm}$ と TB ≥ 2 が関与しており、腫瘍が小さな胞巣をつくり、深く浸潤すると予後不良であることが示唆された。また、遠隔転移では UICC 分類の T4a で有意に遠隔転移を認め、かつ骨の pDOI $>2\text{mm}$ では有意差があり、骨の pDOI $>5\text{mm}$ では有意差がなかったことから、骨浸潤そのものが関係していると考えられた。これらのことから、症例は少ないが下顎管浸潤と遠隔転移には関係がないように思われた。本研究においては UICC 分類が予後予測において実臨床を反映していた。再発については、年齢のみに有意差をみとめたが、他の因子に有意差はみられなかった。また、生検で予後不良の判断が可能であれば有効な対策が可能になる。病理的に TB が増加した 3 例のうち、2 例は再発、1 例は遠隔転移で原病死しており、全例 TB が 0 から増加していたため、残念ながら生検の段階で予後判定はできなかった。本研究では、生検自体で病理的因子が判別できない症例や他院で生検した症例が多く含まれており、生検と切除検体の比較が可能な症例は 17 例に限られた。生検時に病理的判断ができる検体を採取することが重要である考えられた。

本研究では、リンパ節後発転移と遠隔転移が DSS の重要な因子であることがわかった。また、TB ≥ 2 はリンパ節後発転移と遠隔転移に関わる因子であるため、予後を予測する因子となりうることが示唆された。さらに、生検から切除術までの間に、TB が増加する症例では、予後不良になることが示された。これらの症例では、慎重に術後経過観察をする必要があると考えられた。