

氏名(本籍)	渡辺英彦(岐阜県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第1202号
学位授与日付	平成11年3月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	喉頭扁平上皮癌におけるp53, EGFR, factor VIII 発現と予後に関する検討
審査委員	(主査) 教授 宮田 英雄 (副査) 教授 森 秀樹 教授 清水 弘之

論文内容の要旨

悪性腫瘍の分子生物学的指標について予後因子としての有用性を示唆する報告は多く、頭頸部癌においても種々の因子が報告されているが、臨床的に決定的な予後因子は未だ知られていない。今回、複数の生物学的指標を組み合わせるにより、個々の悪性腫瘍の持つ特性を表現できないかと考え、その中でどの因子が喉頭癌の予後を知るのに最も有用かを検討した。検討した因子は、悪性腫瘍の病態に影響しているとされる分子生物学的指標の中から、核の所見としてp53癌抑制遺伝子産物の発現、細胞膜および細胞質の所見としてEGFレセプターの発現、細胞外の所見として癌の発育のための栄養供給路かつ転移形成経路としての血管新生を評価するfactor VIIIについて免疫組織染色を行い、予後との関係について統計的検討を行った。

対象および方法

対象は1986年から1996年までに岐阜大学耳鼻咽喉科で初回治療を行った喉頭癌症例のうち、予後の良いT1を除外したT2~T4症例97例(男性92例, 女性5例)で、平均年齢65.4歳である。組織型は全例扁平上皮癌で高分化型58例, 中分化型28例, 低分化型11例であった。いずれも根治的治療を行い得た症例で、治療拒否や姑息的治療を行った症例は対象から除外した。経過観察期間の中央値は39.9ヵ月(平均52.5ヵ月, 0.7~135.1ヵ月)であった。

免疫組織染色はモノクローナル抗体を用いた通常の方法に準じて行った。判定方法は、p53蛋白は腫瘍細胞の10%以上の核が均一に染色されているものを陽性とし、腫瘍細胞の核が弱くかつ部分的にしか染色されていないものは陰性と判定した。EGFR染色は腫瘍細胞の細胞膜および細胞質の染色の強さを強陽性(+++), 中等度陽性(++), 弱陽性(+), 陰性(-)の4段階に評価し、+++以上を過剰発現(EGFR陽性)とした。factor VIIIは腫瘍近縁または腫瘍内で血管の良く染まっている部分を数ヵ所選択し、200倍検鏡下における一視野あたりの陽性血管数を計測し、その最高値から上位3部位の平均をdensity scoreとした。今回はdensity scoreの分布の中央値が40であったので、density scoreが40以上の症例をfactor VIII陽性とした。

統計解析は以下の如く行った。1) 臨床的予後因子として性別, 原発部位, TおよびN分類, 病理組織分化度についてそれぞれp53, EGFR, factor VIII発現との相関を χ^2 乗検定にて検討した。必要に応じFisherの直接確率およびMann-WhitneyのU検定(両側検定)を行った。2) 累積生存曲線をp53, EGFR, factor VIII各々の陽性, 陰性群をエンドポイント別にKaplan-Meier法で算出した。両群の生存率の差の検定はLog Rank法で行った。エンドポイントは3種類のエンドポイント, すなわち全死亡, 癌関連死, 初回再発(局所再発及び遠隔転移)別に解析を行い, overall survival(全生存率), cause-specific survival(死因特異的生存率), relapse-free survival(無再発生存率)を各々評価した。3) 回帰分析は単変量及び多変量解析をCoxの比例ハザードモデルを用い, 3つのエンドポイントに対する各予後因子単独および相互の影響を評価した。多変量比例ハザードモデルには, 性, 年齢, 原発部位, T分類, N分類, 治療方法およびp53蛋白, EGFR, factor VIIIの各因子を組み込んだ。統計解析ソフトウェアはSPSS7.5J for Windows™を用いた。

結 果

1) 免疫組織染色と臨床的予後因子との相関では、p53蛋白発現、EGFR 発現、factor VIII 発現のいずれも臨床的予後因子との相関は認められず、独立した予後因子となる可能性が示唆された。2) Kaplan-Meier 法による累積生存率は、p53陽性群と陰性群を比較すると、overall survival, cause-specific survival, relapse-free survival のいずれも生存率に有意な差を認めなかった。EGFR 陽性群と陰性群では、relapse-free survivalにおいて陽性群が陰性群よりも生存率が低く、Log Rank検定にて有意差 ($P=0.0074$) を認めた。overall survival, cause-specific survivalでは有意差を認めなかった。factor VIII 陽性群と陰性群では、cause-specific survivalにて陽性群が陰性群よりも生存率が低く有意差 ($P=0.0351$) を認めたが、overall survival, relapse-free survivalでは有意差を認めなかった。3) 回帰分析のうち単変量解析では、overall survivalに対しては性 ($P=0.0052$)、年齢 ($P=0.0038$)、T分類 ($P=0.0096$) およびN分類 ($P=0.0261$) が有意な予後因子であった。cause-specific survivalに対しては性 ($P=0.0076$)、T分類 ($P=0.0167$) およびfactor VIII ($P=0.0443$) が有意な予後因子となり、relapse-free survivalに対してはT分類 ($P=0.0005$) およびEGFR ($P=0.0103$) が有意な予後因子であった。多変量解析では、overall survivalに対して声門上部癌 ($P=0.0296$) およびfactor VIII ($P=0.0345$) が有意な予後不良因子であった。cause-specific survivalに対しては声門上部癌 ($P=0.0333$)、T分類 ($P=0.0179$) およびfactor VIII ($P=0.0134$) が有意な予後因子となり、relapse-free survivalに対してはT分類 ($P=0.0166$)、化学療法 ($P=0.0087$) およびEGFR ($P=0.0016$) がそれぞれ有意な予後因子であった。

考 察

分子生物学的指標を新たな予後因子とする試みは多いが、頭頸部癌においては現在までに決定的な因子は見つかっていない。今回の検討の結果、p53蛋白の発現は3つのエンドポイントのいずれに対しても有意な予後因子ではなかったが、EGFR 陽性例は陰性例に対し再発のリスクが平均5.15倍高く、再発に関する独立した予後因子であった。またfactor VIII 陽性例は陰性例に対し平均2.52倍の死亡のリスクが高く、さらに癌関連死に死因を限定すると7.296倍死亡のリスクが高い独立した予後因子であることが示された。また、3つのエンドポイント(全死亡、癌関連死、再発)のすべてに有意な予後因子は存在しなかったが、各因子の機能的関連や、それらを結びつける新たな因子を模索することで、再発・転移と死亡(ことに癌関連死)の双方を予測可能な因子あるいはその組み合わせを見いだせるのではないかと考える。

以上より、喉頭癌一次治療後の再発を予測するには、EGFR 染色性の有無が有力な予後因子であり、再発後の遠隔成績を左右する因子としてfactor VIII による血管新生の評価が重要であると思われた。今後の課題として、EGFR 発現と血管新生の間に機能的関連があるかどうかを検討する必要があると思われた。

論文審査の結果の要旨

申請者 渡辺英彦は、喉頭癌の予後因子につき、分子生物学的指標を用いて臨床的因子との相関で統計学的検討を行った。その結果、EGFR および factor VIII の評価が予後因子として重要であることを示した。この知見は、頭頸部癌治療の進歩に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

喉頭扁平上皮癌における p53, EGFR, factor VIII 発現と予後に関する検討

平成11年2月発行 日耳鼻 102:243-253