

関 幸子 論文内容の要旨

主 論 文

Prediction of Outcome of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma Using Vascular Invasion and the Strongly Positive Expression of Vascular Endothelial Growth Factors

(静脈侵襲と VEGF 強発現を用いた口腔扁平上皮癌の予後予測)

(関幸子、藤原睦憲、松浦正明、藤田修一、池田久住、朝比奈泉、池田通)

(Oral Oncology, in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻

(主任指導教員：池田 通 教授)

緒 言

口腔扁平上皮癌は世界的に見ても全悪性腫瘍の中でも頻度が高く、とりわけアジア地域に高頻度で発症することが知られている。また、日本やヨーロッパ先進諸国で増加傾向が見られ、特に若い世代での発生が増えていることが特徴である。医療技術の著しい進歩があるにも関わらず、口腔扁平上皮癌についてはここ何年もの間、生存率がほとんど変わっていない。現在、TNM 分類に基づく腫瘍の大きさ、リンパ節転移、遠隔転移の分類が予後を予測する上で非常に重要な情報となっている。また、静脈侵襲の有無も予後と強い相関がある重要な情報である。その一方で、細胞生物学研究によって様々な分子が発見され、予後との相関について研究がなされているが、口腔扁平上皮癌については未だ臨床病理診断の現場に応用されているものはほとんどない。そこで、血管形成に関与する 4 種類の分子、VEGF-A、VEGF-C、COX-2、Midkine について口腔扁平上皮癌における発現を病理形態学的に検討し、統計学的手法を用いて口腔扁平上皮癌の予後予測に有効なモデルを開発することを目的として本研究を行った。

対象と方法

1991～2002 年間の長崎大学歯学部附属病院口腔外科での口腔扁平上皮癌初回手

術材料 90 例を用いた。内訳は、男性 58 名、女性 32 名で平均年齢が 65.4 歳(年齢範囲 31-87 歳)であった。2005 年まで病院にて経過観察が行われ、経過観察中に死亡した 66 例を予後不良症例、生存していた 24 例を予後良好症例とした。90 例のうち、Stage I・15 例(18%)、Stage II・17 例(20%)、Stage III・10 例(12%)、Stage IV・42 例(50%)、残りの 6 例については臨床病期分類未記入であった。初回手術材料の病変部切片について、HE、Elastica van Gieson 染色に加え、VEGF-A、VEGF-C、COX-2、Midkine の免疫組織化学染色を施した。Cox 比例ハザード回帰分析を行い、UICC の T、N、M、Stage 及び、静脈侵襲、年齢、性別及び各免疫組織化学染色結果について予後との関連を統計学的に解析した。さらに、有意であった変数を組み合わせて多変量解析を行い、予後を予測するいくつかのモデルを作成し、最も適合度が優れるモデルを選定した。

結 果

T-stage、N-stage、臨床病期 Stage、70 歳以上の年齢、静脈侵襲、VEGF-A、VEGF-C の各因子について、予後との有意な関連が認められた。多変量解析では、通常の線形結合モデルにおいては、上記の年齢、Stage、静脈侵襲の因子に、さらに VEGF-A、VEGF-C の因子を付加してもモデルの適合度は改善されなかったが、変数の理論演算による理論結合モデルとして、[静脈侵襲あり、または、静脈侵襲なし・かつ VEGF-A または VEGF-C が強発現] の条件を満たすか否かという因子を付加した場合、最も優れた適合度を示す結果が得られた。

考 察

実際に年齢、静脈侵襲に、上記の条件を付加して今回の症例の予後不良に対する相対リスクを評価した結果、比較的早い Stage (Stage I, II) の患者や静脈侵襲のない患者も含め、VEGF-A または VEGF-C の強発現が認められた場合には予後が悪いことが上記のモデルにおいて示された。従って、今回開発した VEGF-A または VEGF-C の強発現の有無を用いたモデルを応用することで、TNM 及び静脈侵襲だけを用いた場合に比べてより正確に口腔扁平上皮癌の予後予測ができるとともに、従来困難であった比較的早期の口腔扁平上皮癌患者の予後予測にも役立つことが示唆された。