

表 題 ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）関連頭頸部癌：
画像検査所見に関する HPV 非関連癌との比較検討

論 文 の 区 分 論文博士

著 者 名 藤田 晃史

所 属 自治医科大学 放射線医学講座

2015年8月14日 申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系 専攻 放射線診断学
教授 杉本 英治

目次

ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）関連頭頸部癌：画像検査所見に関する HPV 非関連癌との比較検討

はじめに	2
目的	4
対象と方法	5
結果	14
考察	22
結論	26
参考文献	27

1. はじめに

頭頸部癌は毎年世界で 60 万人以上が罹患し、全癌中 6 番目に多い疾患である。米国では毎年約 5 万人の発生があり、約 12,000 人が死亡しているとされており[1]、本邦における口腔咽頭癌の発生は、2006 年では 12,626 例とされている[2]。近年、欧米のみならず本邦においても、大部分の口腔癌および喉頭癌などの発生は低下傾向であるが、舌癌や中咽頭癌、特にヒト乳頭腫ウイルス（Human Papillomavirus : HPV）関連中咽頭癌の増加が報告され注目を浴びている[1, 3]。

HPV は、エンベロープを持たない環状二本鎖 DNA カプシドタンパク質である L1 および L2 タンパク質が包んだ構造で、パピローマウイルス科に属する。1983 年に zur Hausen らによって HPV16 が子宮頸癌組織から検出されたことが報告され、HPV が子宮頸癌の原因ウイルスとして注目されるようになった[4]。HPV は子宮頸部上皮に感染してもほとんどが一過性であるが、身体の免疫機構その他によってウイルスが排除できない場合、形質転化を起こし癌化すると考えられている[4, 5]。初期遺伝子である E6 および E7 は発がんに関与するウイルス遺伝子である。E6 タンパク質がユビキチンリカーゼと結合し p53 タンパク質の分解を促進することによる p53 タンパク質の機能喪失や、E7 タンパク質による Rb タンパク質の不活化といった癌抑制遺伝子産物の阻害が主な原因と考えられている[6]。皮膚および粘膜上皮に感染するウイルスで 120 種類以上の型が報告されているが[7]、そのうちの 13~15 種の HPV（ハイリスク型 HPV）が子宮頸癌やその他の肛門性器癌の発癌因子になると考えられてい

る[8-10]。

頭頸部癌においては 1985 年に HPV16 が口腔癌組織より検出されたことが報告され、近年、HPV の頭頸部扁平上皮癌、特に中咽頭癌への関与が明らかになっており、喫煙率の減少に伴い頭頸部癌全体の発症は減少してきているにもかかわらず中咽頭癌の発症は増加傾向であるのは、HPV 関連癌が増加しているためと注目されている[11-16]。

従来、頭頸部癌は慢性的な炎症や刺激に基づく高分化型・角化型癌で、高齢男性で喫煙と飲酒が 2 大因子と考えられてきたが、最近では、非角化型扁平上皮癌で 40～50 歳の HPV 関連癌が増加傾向である[17-19]。欧米のみならず本邦においても、HPV 関連頭頸部癌は増加傾向であり、その要因は性活動の変化によるものと考えられており、相対的喫煙率の減少が HPV 関連癌の増加を目立たせている[3]。従来型の喫煙と飲酒に関連する頭頸部扁平上皮癌では癌抑制遺伝子 p16 の機能が失われているが、HPV 関連頭頸部癌では逆に p16 が過剰に発現し、p53 遺伝子変異が少ないことが報告されており、頭頸部における HPV 関連癌と非関連癌では分子レベルでの表現型が異なっている[20, 21]。HPV 関連中咽頭癌は、非関連癌と比較して、(1) 若年者に多い、(2) アルコールや喫煙への暴露率が低い、(3) 口蓋扁桃に多い、(4) 病理組織学的分化度の低い癌が多い、などの臨床的特徴が報告されている[1, 22]。また HPV 関連中咽頭癌においては、放射線および抗がん剤感受性が高く、HPV 非関連癌と比較して予後良好と報告されている[23]。それに伴い HPV 関連癌と非関連癌間での治療

方法の再検討がなされており、予後の良い HPV 関連中咽頭癌に対しては、より侵襲の少ないあるいはより毒性の少ない治療方法を選択する臨床研究が行われている[24, 25]。HPV は中咽頭癌の独立した危険因子として認識されるようになってきており、HPV 関連中咽頭癌は中咽頭癌の亜型と考えられるようになってきている[17]。

2. 目的

以上のような頭頸部癌の疫学の変遷により、HPV 関連癌と非関連癌間における画像所見の検討は、今後の頭頸部癌の画像診断、進展範囲の把握や治療方針の決定などに重要と考えられる。HPV 関連頭頸部癌に関する画像所見については、HPV 関連中咽頭癌の原発巣が境界明瞭な腫瘤を形成する傾向があるのに対して、HPV 非関連癌では周囲との境界が不明瞭で浸潤性の変化を示すと報告されている[26]。一方で CT および MRI での原発巣の内部性状は HPV 関連癌と HPV 非関連癌では肉眼的に区別することはできないが、造影 CT において原発巣をワークステーションにて抽出し、テクスチャー解析を加えることで両者を区別できるという報告がある[27, 28]。また、HPV 関連中咽頭癌のリンパ節転移は嚢胞性を呈することが特徴的とされており、部位によっては第 2 鰓裂嚢胞（いわゆる側頸嚢胞）との鑑別が重要であると報告されている[29, 30]。さらに HPV 関連頭頸部癌では、初診時の T 分類が早期であることが多いにもかかわらず、頸部の多発リンパ節転移を認め、節外進展をきたしていることが多いと報告されており[31]、我々の経験でも同様の傾向があると考えていた。一般的

に頭頸部癌のリンパ節転移が節外進展を示す場合には予後不良とされており[32, 33]、これは HPV 関連癌が予後良好であるという臨床所見と解離がある。これまで画像所見と HPV 関連頭頸部癌の予後との関連を示した報告は少なく、今後 HPV 関連頭頸部癌の予後因子を発見することが治療方針の決定にも重要と思われる。本研究の目的は、HPV 関連頭頸部癌の画像所見を明らかにして、リンパ節転移の性状と HPV 関連癌と非関連癌間での予後との関連について検討することである。

3. 対象と方法

3.1 対象

対象はボストン大学・ボストンメディカルセンターにおいて、2009 年 12 月から 2013 年 12 月までに臨床病期決定のために造影 CT あるいは造影 MRI が施行され、HPV 感染の検索がなされている 139 名の頭頸部癌患者（中咽頭癌、口腔癌、下咽頭癌、喉頭癌、および原発不明であるが頭頸部に原発巣が疑われている症例）である。HPV 感染の検索については、HPV16 DNA に対する in situ hybridization と P16 免疫染色の陽性率には解離があることが報告されているが、P16 免疫染色は感度の高い臨床的な HPV 検出の surrogate marker として有用であるとされているため[34]、生検での病理組織所見において P16 免疫染色で陽性を示したものを HPV 感染陽性と判断した。精査として行われた高分解能の頭頸部 CT および MRI を評価対象としており、動きによるアーチファクトや歯科治療による金属アーチファクトなどにより診断能を著

しく低下させる検査については評価対象から除外した。この研究はボストン大学における施設内倫理委員会に許可を得て施行した。なお対象患者からの同意書の取得は後方視的な研究であるため免除された。

3.2 CT 撮像方法

造影 CT は、CT 単独あるいは PET-CT の一部として施行されており、64 列あるいは 16 列の多列検出器型 CT (Lightspeed VCT あるいは Discovery STE-16 PET/CT; GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) を使用している。上肢より造影剤 (80-160mL, Optiray 350; Mallinckrodt, Inc, St. Paul, MN あるいは Isovue 370; Bracco Diagnostics Inc., Monroe Township, NJ) を急速静注した後に 60 秒後より頭蓋底から胸郭入口部までのヘリカルスキャン (120 kV/auto-mA あるいは 220 mAs, CTDI 15.15-26.96 mGy) を行っている。横断像の再構成スライス厚は 1.25mm で、多断面再構成法を用いた冠状断と矢状断の 2mm 厚での画像も再構成して参照した。

3.3 MRI 撮像方法

MRI は 1.5T の高磁場装置 (Intera あるいは Achieva, Philips Medical Systems of North America, Cleveland, OH) を用いて、造影前に T1 強調横断像、冠状断像と矢状断像、脂肪抑制併用 T2 強調横断像と冠状断像、および STIR 横断像の撮像を施行し、ガドリニウム製剤 (0.1mM/kg, Magnevist; Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Wayne, NJ ある

いは Multihance; Bracco Diagnostics Inc., Monroe Township, NJ) を上肢より静注後、脂肪抑制併用 T1 強調横断像と冠状断像の撮像を行っている。スライス厚は 4-5mm である。

3.4 臨床所見と画像所見との対比

画像診断医として 15 年の経験がある 1 人の神経放射線科医が臨床病期決定のために施行された術前の CT および／あるいは MRI を、撮像時に作成された読影レポートを参照して、後方視的に再評価した。それぞれの症例についてリンパ節転移の有無を評価し、電子カルテより得られた臨床情報（年齢、性別、原発巣、TMN 分類、治療方法、予後）との対比を行った。HPV 関連群と HPV 非関連群をさらに中咽頭癌群と非中咽頭癌群に分類して 4 群での比較を Chi-square test（少数グループの場合は Fisher's exact test）で行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

3.5 リンパ節転移の画像評価方法（図 1）

リンパ節転移の検出は、Som らが提唱している造影 CT あるいは MRI での大きさおよび形態評価により行った[32]。137 例では造影 CT 単独あるいは FDG-PET 検査と同時に施行された造影 CT で評価した。2 例のみ造影 MRI 単独での評価を行った。25 例では CT と MRI の両方が術前に施行されていたため、造影 CT に加えて造影 MRI を相補的に評価に利用した。FDG-PET は小さなリンパ節転移の検出に有用であった

場合に造影 CT での評価の際に参照とした。

個々のリンパ節転移と判定した腫大リンパ節の内部性状については、充実性、壊死性および嚢胞性に分類した[26, 29, 30]。(1) 充実性；造影効果を示す腫大リンパ節 (図 1.1)、(2) 壊死性；厚い充実性の壁を持ち、内部が不均一な低濃度を示している腫大リンパ節 (図 1.2)、嚢胞性；薄い壁を持ち、内部が均一な水濃度を示している円形あるいは卵円形の腫大リンパ節 (図 1.3)、としてそれぞれ判定した。10mm 以下の小さな腫大リンパ節で内部濃度の均一あるいは不均一の評価が難しい場合には、内部の CT 値を計測して、平均で 20HU 以下であった場合に嚢胞性と判定した[26, 30]。

節外進展 (ECS : extracapsular spread) の有無については、(1) 腫大リンパ節辺縁の不整、(2) 被膜様構造の不連続、(3) 周囲脂肪組織の濃度上昇、(4) 周囲組織への浸潤、および (5) 複数のリンパ節腫大の融合の所見、を確認して判定した[31, 35] (図 1.3、1.4、1.5)。



図 1.1： 充実性リンパ節転移，節外進展なし 66 歳男性、中咽頭舌根部癌（T3N1，HPV 陽性）。造影 CT 横断像で、左上内深頸領域に均一な造影効果を示すリンパ節腫大を認める（矢印）。辺縁の境界は明瞭で、周囲の脂肪濃度も保たれており、節外進展はない。左舌根部に原発巣を認める（矢頭）。



図 1.2 : 壊死性リンパ節転移、節外進展なし 68 歳男性、中咽頭舌根部癌

(T4aN2b, HPV 陽性)。造影 CT 横断像で、左内深頸領域に内部壊死を示唆する低濃度を伴ったリンパ節腫大を認める (矢印)。辺縁の境界は明瞭で、周囲の脂肪濃度も保たれており、節外進展はない。



図 1.3 : 嚢胞性リンパリンパ節転移、節外進展あり 56 歳女性、中咽頭軟口蓋癌 (T4aN2b, HPV 陽性)。造影 CT 横断像で、右深内頸領域に内部均一な水濃度を示すリンパ節腫大を認める (矢印)。前方および後方に辺縁不整な領域があり節外進展を示唆する所見である (矢頭)。背側には壊死性リンパ節腫大を認める (黒矢印)。

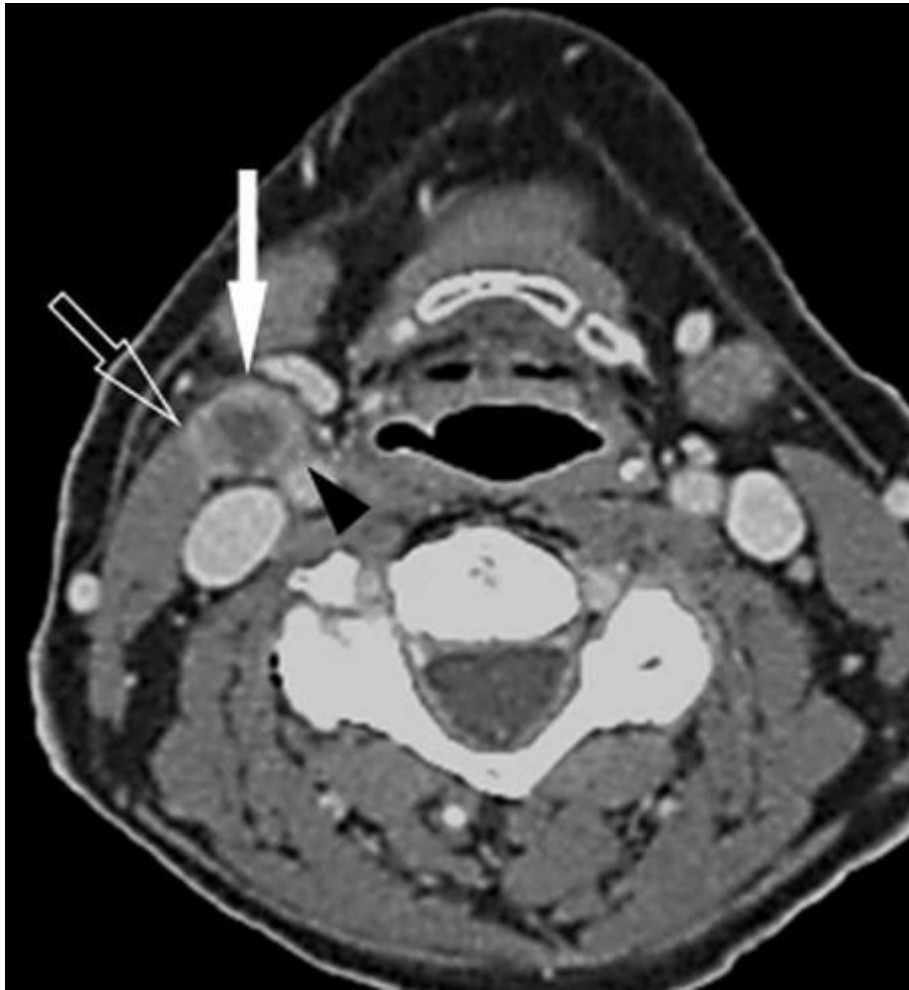


図 1.4 : 壊死性リンパ節転移、節外進展あり 57 歳女性、舌癌（T3N2b, HPV 陰性）。造影 CT 横断像で、右深内頸領域に中心低濃度を伴ったリンパ節腫大を認め、厚い不整な壁構造を伴っており壊死性リンパ節転移の所見（矢印）。辺縁境界の不整は節外進展を示唆する所見で（矢頭）、胸鎖乳突筋との間の脂肪濃度の消失は浸潤が示唆される（白枠矢印）。



図 1.5 : 融合性リンパ節転移、節外進展あり 59 歳男性、中咽頭癌（T1N2b, HPV 陽性）。造影 CT 横断像で、左深内頸領域に不均一な造影効果を示す多発リンパ節腫大を認め（矢頭）、融合している。節外進展が強く示唆される所見である。

3.6 予後の評価について

根治的治療が施行された個々の患者について、再発の有無について可能な限り追跡した。再発は、(1) 病理学的、(2) 画像的、あるいは(3) 病理学的と画像的の両方によって判定し、(1) 局所再発、(2) リンパ節転移再発、あるいは(3) 遠隔転移再発のいずれかあるいは複数の病巣があると判定された時点で再発とした。

治療効果判定は、Kaplan-Meier 法による生存曲線を作成し、(1) 局所再発制御、(2) リンパ節転移再発制御、(3) 局所再発およびリンパ節転移再発制御、(4) 遠隔転移再発制御、(5) 全再発制御、(6) 全生存率、および(7) 無病生存率についてそれぞれ評価した。Kaplan-Meier 法による生存曲線の HPV 感染の有無およびリンパ節転移の節外進展の有無による 4 群間の有意差は log-rank test にて検定した ($p < 0.05$)。

すべての統計学的解析は、SAS 9.1 system (SAS Institute, Cary, NC) あるいは GraphPad prism software (version 3.0, GraphPad Software)を用いた。

4. 結果

4.1 HPV 感染の有無による患者特性および臨床的特徴 (表 1)

139 例中、81 例が HPV 非関連癌 (中咽頭癌 23 例、口腔癌 34 例、喉頭癌 14 例、下咽頭癌 9 例、原発不明癌 1 例) で、58 例が HPV 関連癌 (中咽頭癌 42 例、口腔癌 6 例、喉頭癌 8 例、原発不明癌 2 例) であった。術前の画像検査でリンパ節転移が認め

られた症例は 88 例で、HPV 感染の有無を含めた臨床的特徴を表 1 に示す。リンパ節転移は HPV 非関連癌（44/81 ; 54.3%）で HPV 関連癌（44/58 ; 75.9%）と比較して有意に頻度が少なかった（ $P = 0.009$ ）。

4.2 リンパ節転移の画像所見の特徴（表 2）

HPV 非関連癌と HPV 関連癌の比較によるリンパ節転移の画像所見の特徴を表 2 に示す。嚢胞性転移は HPV 関連癌のみに認められ（7/44 ; 15.9%）、7 例中 6 例は中咽頭癌であった（残り 1 例は原発不明癌）。

4.3 リンパ節転移の節外進展の有無（表 2）

節外進展は HPV 関連癌（77.3%）で HPV 非関連癌（56.8%）と比較して多く認められた（ $P = 0.041$ ）。

4.4 根治的治療（表 3）

リンパ節転移を認めた 88 例中、10 例は治療拒否あるいは根治的治療を完遂できなかった。最終的に 39 例の HPV 非関連癌と 39 例の HPV 関連癌が、手術療法単独、手術療法＋化学放射線治療、あるいは化学放射線治療単独のいずれかの根治的治療を施行した。

4.5 患者予後との比較（表 3， 4）

HPV 非関連癌と HPV 関連癌の平均生存観察期間は、それぞれ 18 か月（3～56 か月）と 19 か月（2～55 か月）であり、HPV 非関連癌では 26 例（26/39；66.7%）、HPV 関連癌では 5 例（5/39；12.8%）に局所再発、リンパ節転移再発、あるいは遠隔転移再発のいずれかの再発が最初の 2 年間に認められた（ $P < 0.0001$ ）（表 3）。

リンパ節転移に節外進展を認めた症例では、HPV 非関連癌の 68.2%（15/22 例）、HPV 関連癌の 13.8%（4/29 例）に 2 年以内の再発を認めた（ $P < 0.0001$ ）。節外進展を認めなかった症例では、HPV 非関連癌の 64.7%（11/17 例）、HPV 関連癌の 10%（1/10 例）に再発を認めた（ $P = 0.006$ ）。

全体としては 15 例（19.2%）に局所再発、9 例（11.5%）にリンパ節転移再発、13 例（26.7%）遠隔転移再発を認めた。6 例は同時に多発する再発巣を認めた（それぞれ局所＋リンパ節再発、局所＋遠隔再発、リンパ節＋遠隔再発が 2 例ずつ）。観察期間において 11 例（14.1%）が死亡した。HPV 感染の有無および節外進展の有無による比較で再発形態の有意差はなかった（表 4）。

図 2 には HPV 関連癌と非関連癌のリンパ節転移の節外進展の有無による治療効果判定の Kaplan-Meier 生存曲線を示す。

表 1：リンパ節転移陽性症例の HPV 感染の有無別の特性

	HPV 陰性				HPV 陽性				全体 P^*
	全体	中咽頭癌	非中咽頭癌	P^*	全体	中咽頭癌	非中咽頭癌	P^*	
	N=81	N=23	N=58		N=58	N=42	N=16		
リンパ節転移症例数	44 (54.3)	13 (56.5)	31 (53.5)	0.802	44 (75.9)	35 (83.3)	9 (56.3)	0.043	0.009
年齢 (歳)	59.8±10.0	57.0±9.2	60.9±10.3	0.240	61.2±8.6	61.5±8.0	59.9±11.1	0.619	0.481
性別				0.021				0.566	0.156
男	34 (77.3)	13 (100.0)	21 (67.7)		39 (88.6)	30 (85.7)	9 (100.0)		
女	10 (22.7)	0 (0.0)	10 (32.3)		5 (11.4)	5 (14.3)	0 (0.0)		
T 分類				0.768				0.128	0.211
T1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		4 (9.1)	4 (11.4)	0 (0.0)		
T2	9 (20.5)	3 (23.1)	6 (19.4)		12 (27.3)	10 (28.6)	2 (22.2)		
T3	11 (25.0)	2 (15.4)	9 (29.0)		9 (20.5)	8 (22.9)	1 (11.1)		
T4	23 (52.3)	8 (61.5)	15 (48.4)		17 (38.6)	13 (37.1)	4 (44.4)		
Tx**	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (3.2)		2 (4.6)	0 (0.0)	2 (22.2)		
N 分類				1.00				0.012	0.097
N1	12 (27.3)	3 (23.1)	9 (29.0)		8 (18.2)	4 (11.4)	4 (44.4)		
N2	32 (72.7)	10 (76.9)	22 (71.0)		32 (72.7)	29 (82.9)	3 (33.3)		
N3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		4 (9.1)	2 (5.7)	2 (22.2)		

脚注：HPV, human papillomavirus (ヒト乳頭腫ウイルス)

* P 値は中咽頭癌と非中咽頭癌間の比較, 全体 P 値は HPV 陰性群と HPV 陽性群間の比較

数字は症例数で、括弧内はパーセント (年齢の行のみ平均年齢)

**原発不明癌

表 2： HPV 陰性群と HPV 陽性群間のリンパ節転移の画像所見の比較

	HPV 陰性				HPV 陽性				全体 P^*
	全体	中咽頭癌	非中咽頭癌	P^*	全体	中咽頭癌	非中咽頭癌	P^*	
	N=44	N=13	N=31		N=44	N=35	N=9		
内部性状									
壊死性				1.00				0.451	0.662
+	28 (63.6)	8 (61.5)	20 (64.5)		26 (59.1)	22 (62.9)	4 (44.4)		
—	16 (36.4)	5 (38.5)	11 (35.5)		18 (40.9)	13 (37.1)	5 (55.6)		
嚢胞性				-				1.00	0.012
+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		7 (15.9)	6 (17.1)	1 (11.1)		
—	44 (100.0)	13 (100.0)	31 (100.0)		37 (84.1)	29 (82.9)	8 (88.9)		
節外進展				0.282				0.175	0.041
+	25 (56.8)	9 (69.2)	16 (51.6)		34 (77.3)	29 (82.9)	5 (55.6)		
—	19 (43.2)	4 (30.8)	15 (48.4)		10 (22.7)	6 (17.1)	4 (44.4)		

脚注：HPV, human papillomavirus (ヒト乳頭腫ウイルス)

* P 値は中咽頭癌と非中咽頭癌間の比較, 全体 P 値は HPV 陰性群と HPV 陽性群間の比較
数字は症例数で、括弧内はパーセント

表 3： HPV 陰性群と HPV 陽性群間のリンパ節転移症例の治療内容と予後の比較

	HPV 陰性				HPV 陽性				全体 <i>P</i> *
	全体	中咽頭癌	非中咽頭癌	<i>P</i> *	全体	中咽頭癌	非中咽頭癌	<i>P</i> *	
	N=39	N=12	N=27		N=39	N=31	N=8		
治療				0.016				0.843	0.198
外科的切除	5 (12.8)	0 (0.0)	5 (18.5)		11	9 (29.0)	2 (25.0)		
外科的切除＋化学放射線療法	15 (38.5)	2 (16.7)	13 (48.2)		9 (23.1)	6 (19.4)	3 (37.5)		
化学放射線療法	19 (48.7)	10 (83.3)	9 (33.3)		19	16 (51.6)	3 (37.5)		
再発（2 年以内）									
全体	N=39	N=12	N=27		N=39	N=31	N=8		
	26 (66.7)	8 (66.7)	18 (66.7)	1.00	5 (12.8)	3 (9.7)	2 (25.0)	0.268	<0.0001
節外進展＋	N=22	N=8	N=14		N=29	N=25	N=4		
	15 (68.2)	5 (62.5)	10 (71.4)	1.00	4 (13.8)	3 (12.0)	1 (25.0)	0.467	<0.0001
節外進展－	N=17	N=4	N=13		N=10	N=6	N=4		
	11 (64.7)	3 (75.0)	8 (61.5)	1.00	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0.400	0.006

脚注：HPV, human papillomavirus （ヒト乳頭腫ウイルス）

**P* 値は中咽頭癌と非中咽頭癌間の比較, 全体 *P* 値は HPV 陰性群と HPV 陽性群間の比較

数字は症例数で、括弧内はパーセント

備考：リンパ節転移を認めた HPV 陰性群と HPV 陽性群のそれぞれ 5 例は根治的治療を完遂できなかったため N=39

表 4 : Kaplan-Meier 法による HPV 感染の有無とリンパ節転移節外進展の有無による予後の比較

	HPV 陰性					HPV 陽性					P^{\dagger}	P^{\ddagger}
	全症例	全体	ECS+	ECS－	P^*	全体	ECS+	ECS－	P^*			
	(N=78)	(N=39)	(N=22)	(N=17)		(N=39)	(N=29)	(N=10)				
2 年以内の再発あるいは死亡症例数（制御率、生存率）												
局所再発制御率	15 (77.1)	13 (59.4)	8 (53.4)	5 (67.2)	0.309	2 (94.1)	2 (92.5)	0 (100.0)	0.468	0.001	0.005	
リンパ節転移再発 制御率	9 (84.4)	8 (69.6)	4 (68.7)	4 (72.9)	0.894	1 (97.2)	0 (100.0)	1 (87.5)	0.061	0.011	0.063	
局所およびリンパ 節再発転移制御率	22 (66.6)	19 (42.5)	11 (38.1)	8 (50.2)	0.501	3 (91.4)	2 (92.5)	1 (87.5)	0.618	<0.0001	0.001	
遠隔転移再発制御 率	13 (76.5)	11 (59.7)	8 (40.7)	3 (81.5)	0.148	2 (92.6)	2 (90.8)	0 (100.0)	0.479	0.005	0.007	
全再発制御率	31 (53.4)	26 (26.7)	15 (21.2)	11 (35.3)	0.577	5 (84.4)	4 (83.9)	1 (87.5)	0.977	<0.0001	<0.001	
全生存率	11 (87.2)	8 (80.3)	7 (61.2)	1 (100.0)	0.028	3 (93.3)	2 (95.7)	1 (85.7)	0.294	0.044	0.003	
無病生存率	33 (52.1)	26 (26.7)	15 (21.2)	11 (35.3)	0.577	7 (81.3)	6 (80.0)	1 (87.5)	0.830	<0.0001	0.0002	

脚注：HPV, human papillomavirus（ヒト乳頭腫ウイルス）；ECS, extracapsular spread（節外進展）

* P 値は節外進展陽性群と節外進展陰性群間の比較

$^{\dagger}P$ 値は HPV 陰性群と HPV 陽性群間の比較

$^{\ddagger}P$ 値は HPV 感染の有無、節外進展の有無による 4 群間の比較

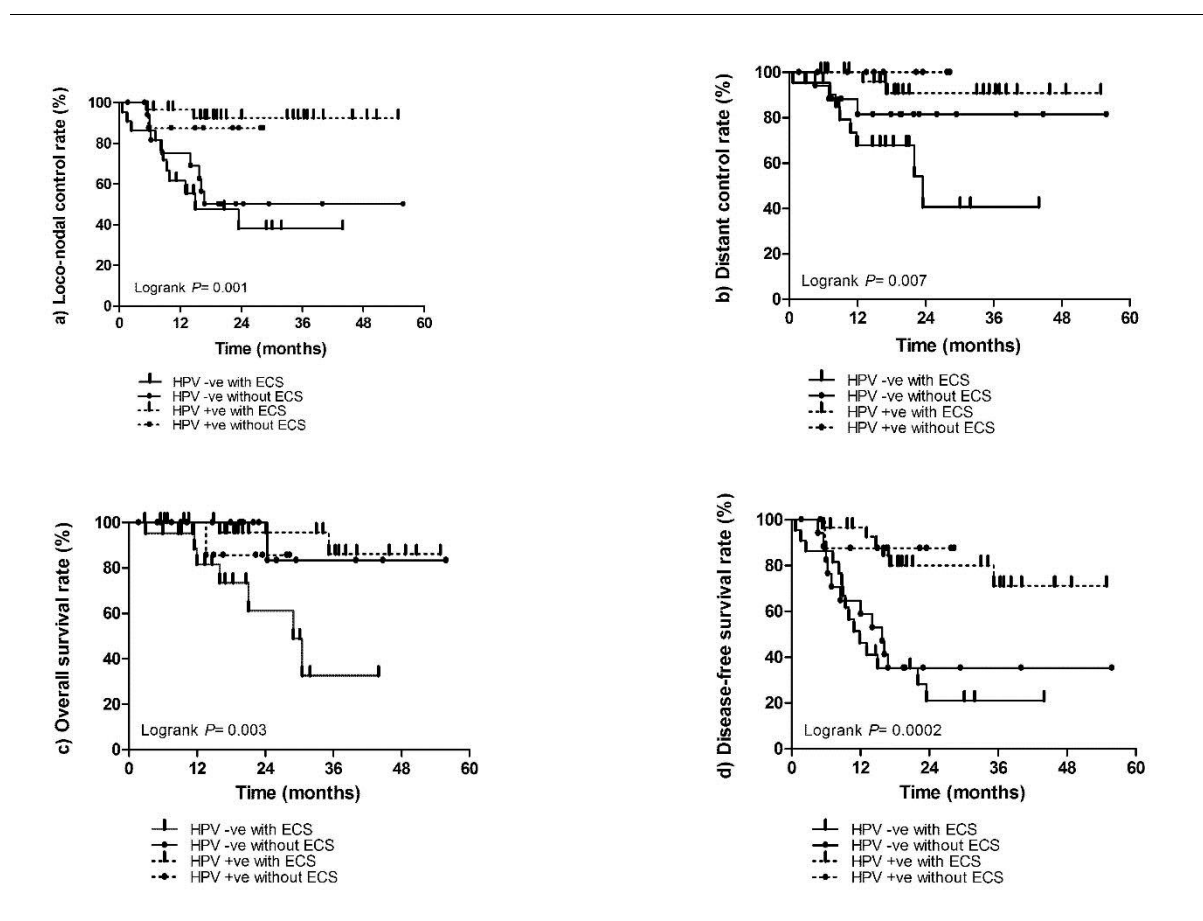
図 2 : HPV 感染の有無および節外進展の有無による 4 群間の Kaplan-Meier 生存曲線

(a) Loco-nodal control rate 局所再発およびリンパ節転移再発制御

(b) Distant control rate 遠隔転移再発制御

(c) Overall survival rate 全生存率

(d) Disease-free survival rate 無病生存率



脚注 : HPV, human papillomavirus (ヒト乳頭腫ウイルス) ; HPV+, HPV

positive (HPV 陽性) ; HPV-, HPV negative (HPV 陰性) ; ECS,

extracapsular spread (節外進展)

5. 考察

頭頸部癌においてリンパ節転移の有無は治療方針の決定および予後の推定に影響するため、画像検査による把握は重要である。我々画像診断医を含めた臨床医はリンパ節転移の画像所見に精通していなければならない、治療前検査で見逃さないように気をつけなければならない。嚢胞性リンパ節転移は HPV 関連中咽頭癌に頻度が高いと報告されており[29]、その画像所見の特徴を理解しておく必要がある。我々の検討では、HPV 関連頭頸部癌において嚢胞性リンパ節転移の頻度は 16% (7/44 例) と過去の報告と比較して低かったが、HPV 非関連癌において嚢胞性リンパ節転移は検出されなかった。壊死性リンパ節転移の頻度は、HPV 非関連癌で 63.6%、HPV 関連癌で 59.1%であり、有意差は認めなかった。今回の検討では HPV 関連頭頸部癌において嚢胞性リンパ節転移の頻度は高くはなかったが、壊死性リンパ節転移の存在は HPV 感染の有無を推定する手助けにはならないが、嚢胞性リンパ節転移が認められた場合には HPV 関連癌を示唆できる可能性があると思われる。特に原発不明の頸部リンパ節転移の症例において、画像所見で嚢胞性リンパ節転移が検出された際には、HPV 関連癌の可能性を考慮して中咽頭の詳細な検索がなされるべきである。また嚢胞性リンパ節転移は、第 2 鰓裂嚢胞などの良性嚢胞性病変と画像所見が類似することから、頸部嚢胞性腫瘍の鑑別診断として HPV 関連中咽頭癌のリンパ節転移の可能性を考慮する必要がある。さらに嚢胞性リンパ節転移が認められないことは HPV 関連頭頸部癌を否定するものではないことも再確認する必要があると思われる。

本研究において検討した症例で、扁平上皮癌の病理学的な分化度は HPV 関連癌および非関連癌ともに中分化～低分化癌が大部分を占めており、高分化癌の頻度は低かった。一般的に HPV 関連中咽頭癌は低分化癌の傾向があり、HPV 非関連癌と比較して初期から頸部リンパ節転移を伴いやすいとされているが[11, 24]、死亡率や再発率は低く予後は良いと報告されている[18, 24]。本研究においても HPV 関連頭頸部癌における初診時のリンパ節転移の頻度は HPV 非関連癌と比較して有意に高かった。さらにリンパ節転移の節外進展の有無の画像検査による検出も HPV 関連癌で HPV 非関連癌と比較して有意に高かった。過去の報告では HPV 感染の有無とリンパ節転移の節外進展の有無の関連はないとする報告があるが[26]、本研究との解離は母集団の数が影響している可能性が高いと思われる。

本研究では、根治的治療を完遂できた患者においてリンパ節転移の頻度に加えて節外進展の頻度が HPV 関連癌（74.4%）で HPV 非関連癌（56.4%）と比較して高かったが、再発率は HPV 非関連癌（68.2%）と比較して HPV 関連癌（13.8%）で有意に低かった。従来、頭頸部癌においては節外進展を伴うリンパ節転移の存在は予後不良因子とされてきたが、本研究の結果からは HPV 関連癌については当てはまらない可能性が示唆される。すでにいくつかの報告でリンパ節転移の節外進展と予後との関連については原発巣に依存するとされており[25, 33, 36, 37]、中咽頭癌においてはリンパ節転移の節外進展は予後不良因子とはならないと報告されている[26, 31, 38]。一方で節外進展は中咽頭癌においても予後不良因子であるとの報告もあり[39, 40]、今後

のさらなる検討が必要と思われる。

本研究では、中咽頭癌に加えて非中咽頭癌においてもリンパ節転移の節外進展は予後不良因子とはならない可能性が示唆されたが、前述したように本研究の問題点の1つとして母集団が少ないことが挙げられる。中咽頭癌については HPV 感染の有無が独立した予後因子である可能性が報告されているが[19, 23, 24]、非中咽頭癌においてはいまだに確立されていない。非中咽頭癌における HPV 感染陽性率が低いことが影響していると考えられるが、本研究においても非中咽頭癌では、中咽頭癌と比較して HPV 陽性率が低く、両者を頭頸部癌とひとくくりにして HPV 感染の有無による比較を行うことは時期尚早であった可能性がある。ただし、非中咽頭癌においても中咽頭癌と同様に HPV 関連癌において予後良好であるとする報告も散見される[41-44]。本研究では、中咽頭癌だけではなく非中咽頭癌においても HPV 関連癌でリンパ節転移の節外進展の頻度が高いにもかかわらず、HPV 非関連癌と比較して予後が良好であるとの傾向を得たため、非中咽頭癌においても HPV 感染の有無を確認して予後因子になり得るかどうかを検討していく必要があると思われる。

我々は本研究においてリンパ節転移の節外進展の有無を画像検査にて評価して判定しており、病理学的な裏付けがないのが問題点の1つである。画像検査における節外進展の診断は、感度（44-65%）および陰性適中率（48-87%）が低いと報告されている[32, 45, 46]。しかしながら、日常臨床において全例での病理組織学的なリンパ節転移性状の検索は非現実的あり、画像検査を含めた臨床検査所見で頸部リンパ節郭清

の必要性を判定しているのが現状である。本研究においても臨床所見と画像検査で臨床病期を決定して化学放射線療法単独の治療が選択された症例が HPV 関連癌および非関連癌ともに約半数であった。これらの症例の比較でもリンパ節転移の有無および節外進展の有無にかかわらず HPV 関連癌で予後が良い傾向であった。臓器機能温存治療の発展が著しい頭頸部癌領域において、HPV 関連癌と HPV 非関連癌の非侵襲的な予後決定因子を模索することは重要と思われ、今後の検討においても画像検査によるリンパ節転移判定および性状評価が重要な役割を示すと思われる。しかしながら逆に本研究の結果からは、HPV 関連頭頸部癌においてリンパ節転移の有無は予後に影響をしないため、極論を言うとリンパ節転移の画像所見の詳細な検討は意味がないとも考えられる。HPV 関連頭頸部癌における画像検査の役割は外科的切除範囲の決定や放射線照射野の決定のための病変の進展範囲の把握に努めるべきであると思われ、画像検査が必要ないというわけではない。

本研究では、原発巣の画像所見についての詳細な検討は行っていない。原発巣については、HPV 関連頭頸部癌においては境界明瞭な腫瘍を示すことが多いのに対して、非関連癌では境界不明瞭で浸潤性変化を示すことが多いとする報告がある[26]。本研究では大部分の症例を造影 CT にて検討しており、原発巣の評価については金属アーチファクトなどの影響で腫瘍の周囲組織との境界については十分な検討ができない症例が多数認められたため検討からは除外した。我々の別の検討では、造影 CT 画像による原発巣の内部構造のテクスチャー解析による HPV 関連癌と非関連癌間のパラ

メーターの違いにより両者を区別する試みを行っているが[27, 28]、今後このような解析手法により予後と相関するパラメーターなどが発見できれば非侵襲的な予後因子となり得ると思われる。また本邦においては頭頸部癌の治療前検査として MRI 検査を積極的に活用しており、MRI による原発巣の画像所見の検討は新たな知見をもたらす可能性がある。初期経験であるが、中咽頭癌の治療前検査として施行されている MRI 所見の検討では、HPV 関連癌では約半数の症例で原発巣が境界明瞭な腫瘤形成を示しているのに対して、HPV 非関連癌ではほぼ全例で辺縁不整な所見を示していた。この原発巣の MRI 所見における HPV 感染の有無による違いは、予後の違いを反映していると確信している。またリンパ節転移内部の嚢胞性変化も MRI 所見による検討において HPV 関連癌で多く認められる傾向にあり、今後のさらなる検討を計画中である。

HPV 関連癌と非関連癌の患者特性の比較において、HPV 非関連癌でより臨床病期が進行している患者（T3, T4 症例）が多かった。また根治的治療が多岐にわたっており、予後との比較に影響がある可能性があるが、これらは HPV 関連癌と非関連癌間との比較で統計学的な有意差はなかった。また我々の経過観察期間は十分とは言えず今後のさらなる検討が必要であるが、頭頸部癌における再発は大部分が 2 年以内に起ることが知られており、本研究は今後のさらなる検討に一石を投じる可能性があると考えている。

6. 結論

HPV関連頭頸部癌において、画像所見についてHPV非関連癌との比較検討を行った。嚢胞性リンパ節転移はHPV関連中咽頭癌に特異的である可能性があるが、その頻度は必ずしも高くはなく、今後のさらなる検討が必要と思われる。HPV関連癌ではHPV非関連癌と比較して、リンパ節転移および節外進展の頻度が高いが、再発率はHPV非関連癌において有意に高く、HPV関連癌においてリンパ節転移の有無および節外進展の有無は必ずしも予後不良因子とならない可能性が本研究により示唆された。頭頸部癌の治療方法の選択において化学放射線療法などの機能温存療法が行われる頻度が高くなっているため、画像検査の役割として病変の進展範囲の把握により重点を置く必要がある。また本研究を通して今後のさらなる検討で、様々な手法を用いて予後決定因子となり得る画像所見が得られる可能性があることを確信している。

7. 参考文献

1. Ang KK, Sturgis EM. Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 22: 128-142, 2012.
2. Matsuda T, Marugame T, Kamo K, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T, Japan Cancer Surveillance Research G. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2005: based on data from 12 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan

(MCII) project. *Jpn J Clin Oncol* 41: 139-147, 2011.

3. Hama T, Tokumaru Y, Fujii M, Yane K, Okami K, Kato K, Masuda M, Mineta H, Nakashima T, Sugasawa M, Sakihama N, Yoshizaki T, Hanazawa T, Kato H, Hirano S, Imanishi Y, Kuratomi Y, Otsuki N, Ota I, Sugimoto T, Suzuki S. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer: a multicenter study in Japan. *Oncology* 87: 173-182, 2014.

4. zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancer. *Appl Pathol* 5: 19-24, 1987.

5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 189: 12-19, 1999.

6. Duensing S, Munger K. Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. *Int J Cancer* 109: 157-162, 2004.

7. de Villiers EM. Papillomavirus and HPV typing. *Clin Dermatol* 15: 199-206, 1997.

8. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 55: 244-265, 2002.

9. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 102: 3-8, 1997.

10. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ, International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study G. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N*

Engl J Med 348: 518-527, 2003.

11. Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol* 6 Suppl 1: S16-24, 2012.

12. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 356: 1944-1956, 2007.

13. Nasman A, Attner P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M, Giraud G, Ahrlund-Richter S, Marklund L, Romanitan M, Lindquist D, Ramqvist T, Lindholm J, Sparen P, Ye W, Dahlstrand H, Munck-Wikland E, Dalianis T. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 125: 362-366, 2009.

14. Panwar A, Batra R, Lydiatt WM, Ganti AK. Human papilloma virus positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: a growing epidemic. *Cancer Treat Rev* 40: 215-219, 2014.

15. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 50: 380-386, 2014.

16. Westra WH. The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer. *Head Neck Pathol* 3: 78-81, 2009.

17. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, Viscidi R. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-

negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 100: 407-420, 2008.

18. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 92: 709-720, 2000.

19. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A, Spencer S, Harris J, Chung CH, Ang KK. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 30: 2102-2111, 2012.

20. Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebersold DM. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer* 92: 805-813, 2001.

21. Lindquist D, Romanitan M, Hammarstedt L, Nasman A, Dahlstrand H, Lindholm J, Onelov L, Ramqvist T, Ye W, Munck-Wikland E, Dalianis T. Human papillomavirus is a favourable prognostic factor in tonsillar cancer and its oncogenic role is supported by the expression of E6 and E7. *Mol Oncol* 1: 350-355, 2007.

22. Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 24: 2606-2611, 2006.

23. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. Human

papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363: 24-35, 2010.

24. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, Forastiere A, Gillison ML. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 100: 261-269, 2008.

25. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefebvre JL. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 27: 843-850, 2005.

26. Cantrell SC, Peck BW, Li G, Wei Q, Sturgis EM, Ginsberg LE. Differences in Imaging Characteristics of HPV-Positive and HPV-Negative Oropharyngeal Cancers: A Blinded Matched-Pair Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 34: 2005-2009, 2013.

27. Buch K, Fujita A, Li B, Kawashima Y, Qureshi MM, Sakai O. Using Texture Analysis to Determine Human Papillomavirus Status of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas on CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 36: 1343-1348, 2015.

28. Fujita A, Buch K, Li B, Kawashima Y, Qureshi MM, Sakai O: Difference Between HPV-Positive and HPV-Negative Non-Oropharyngeal Head and Neck Cancer: Texture Analysis Features on CT. *J Comput Assist Tomogr* 2015. *epub ahead of print*

29. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, Khan Z, Sciubba J, Pai SI, Califano JA, Tufano RP,

- Koch WM. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. *Head Neck* 30: 898-903, 2008.
30. Morani AC, Eisbruch A, Carey TE, Hauff SJ, Walline HM, Mukherji SK. Intranodal cystic changes: a potential radiologic signature/biomarker to assess the human papillomavirus status of cases with oropharyngeal malignancies. *J Comput Assist Tomogr* 37: 343-345, 2013.
31. Maxwell JH, Ferris RL, Gooding W, Cunningham D, Mehta V, Kim S, Myers EN, Johnson J, Chiosea S. Extracapsular spread in head and neck carcinoma: impact of site and human papillomavirus status. *Cancer* 119: 3302-3308, 2013.
32. Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 158: 961-969, 1992.
33. Brasilino de Carvalho M. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck* 20: 16-21, 1998.
34. Zaravinos A: An updated overview of HPV-associated head and neck carcinomas. *Oncotarget* 5: 3956-3969, 2014.
35. Kann BH, Buckstein M, Carpenter TJ, Bakst R, Misiukiewicz K, Genden E, Posner M, Kostakoglu L, Som P, Gupta V. Radiographic extracapsular extension and treatment outcomes in locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Head Neck* 36: 1689-1694, 2013.
36. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim

HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK, Radiation Therapy Oncology Group I. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350: 1937-1944, 2004.

37. Shaw RJ, Lowe D, Woolgar JA, Brown JS, Vaughan ED, Evans C, Lewis-Jones H, Hanlon R, Hall GL, Rogers SN. Extracapsular spread in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 32: 714-722, 2010.

38. Sinha P, Lewis JS, Jr., Piccirillo JF, Kallogjeri D, Haughey BH. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 118: 3519-3530, 2012.

39. Lewis JS, Jr., Carpenter DH, Thorstad WL, Zhang Q, Haughey BH. Extracapsular extension is a poor predictor of disease recurrence in surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 24: 1413-1420, 2011.

40. Spector ME, Gallagher KK, Light E, Ibrahim M, Chanowski EJ, Moyer JS, Prince ME, Wolf GT, Bradford CR, Cordell K, McHugh JB, Carey T, Worden FP, Eisbruch A, Chepeha DB, University of Michigan Head Neck Specialized Program of Research Excellence P. Matted nodes: poor prognostic marker in oropharyngeal squamous cell carcinoma independent of HPV and EGFR status. *Head Neck* 34: 1727-1733, 2012.

41. Combes JD, Franceschi S. Role of human papillomavirus in non-oropharyngeal head and

neck cancers. *Oral Oncol* 50: 370-379, 2014.

42. Poling JS, Ma XJ, Bui S, Luo Y, Li R, Koch WM, Westra WH. Human papillomavirus (HPV) status of non-tobacco related squamous cell carcinomas of the lateral tongue. *Oral Oncol* 50: 306-310, 2014.

43. Thibaudeau E, Fortin B, Coutlee F, Nguyen-Tan P, Weng X, Audet ML, Abboud O, Guertin L, Christopoulos A, Tabet J, Soulieres D. HPV Prevalence and Prognostic Value in a Prospective Cohort of 255 Patients with Locally Advanced HNSCC: A Single-Centre Experience. *Int J Otolaryngol* 2013: 437815, 2013.

44. Wendt M, Romanitan M, Nasman A, Dalianis T, Hammarstedt L, Marklund L, Ramqvist T, Munck-Wikland E. Presence of human papillomaviruses and p16 expression in hypopharyngeal cancer. *Head Neck* 36: 107-112, 2014.

45. Chai RL, Rath TJ, Johnson JT, Ferris RL, Kubicek GJ, Duvvuri U, Branstetter BF. Accuracy of computed tomography in the prediction of extracapsular spread of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139: 1187-1194, 2013.

46. Prabhu RS, Magliocca KR, Hanasoge S, Aiken AH, Hudgins PA, Hall WA, Chen SA, Eaton BR, Higgins KA, Saba NF, Beitler JJ. Accuracy of computed tomography for predicting pathologic nodal extracapsular extension in patients with head-and-neck cancer undergoing initial surgical resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88: 122-129, 2014.

