

氏 名	藤田 晃史
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 709 号
学位授与年月日	平成 27 年 12 月 21 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	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 審 査 委 員	(委員長) 教 授 西 野 宏 (委 員) 教 授 遠 藤 俊 輔 教 授 藤原 寛行

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

頭頸部癌においては、近年、ヒト乳頭腫ウイルス (Human Papillomavirus : 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。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、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。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。

### 2 研究方法

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 名の頭頸部癌患者である。HPV 感染の有無については生検での病理組織において 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。

経験豊富な神経放射線科医が個々の症例についてリンパ節転移の有無を後方視的に再評価し、電子カルテより得られた臨床情報との対比を行った。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。

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。(1) 充実性；造影効果を示す腫大リンパ節、(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、(3) 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、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。

また節外進展 (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。

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 ( $p < 0.05$ )。

### 3 研究成果

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、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%) と比較して頻度が少なかった ( $P = 0.009$ )。

嚢胞性リンパ節転移は 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。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 ( $P = 0.041$ )。

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。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%) に 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 ( $P < 0.0001$ )。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) および 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) および HPV 関連癌の 10% (1/10 例) に再発を認めた ( $P = 0.006$ )。

### 4 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。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、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。今回の検討では HPV 関連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、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。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、死亡率や再発率は低く予後は良いと報告されている。本研究においても HPV 関連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。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。

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。また非中咽頭癌においては、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。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ことも問題点の 1 つとして挙げられる。

## 5 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。

## 論文審査の結果の要旨

禁煙と適切な飲酒機会に関する社会への啓蒙により飲酒および喫煙による発癌率は減少した。しかし中咽頭癌患者は増加の傾向を認めている。性生活習慣が変化し、Human Papilloma Virus(HPV)による発癌が増えたことが深く関わっている。頭頸部癌患者は高齢者の占める割合が多い中、前記の理由により、HPV 関連中咽頭癌患者は非高齢者に多い。余命を長く残した非高齢者の HPV 関連中咽頭癌の特性を研究し、診療に役立てることは急務の課題である。藤田晃史氏は放射線診断医の立場より、この HPV 関連中咽頭癌の特性を明らかにし、日常の診療に役立つ新たな知見を見出した。その内容は医学博士に価する十分な知見であった。氏は以下の新たな知見を報告した。

1 : HPV 関連中咽頭癌症例では、HPV 非関連中咽頭癌症例と比較し、リンパ節転移が多く観察される臨床像を明らかにした。

2 : 癌転移リンパ節の性状を新たな分類として充実性、壊死性、嚢胞性に分類した。そしてリンパ節の形状を検討すると、嚢胞性所見は HPV 関連中咽頭癌症例にのみ認められたことを明らかにした。日常診療において原発不明癌頸部リンパ節転移を認めた際、転移リンパ節に嚢胞性所見を認める場合には、頭頸部特に中咽頭に原発部位が存在することを強く示唆するものであり、大変興味深い研究成果であった。

3 : HPV 非関連中咽頭癌症例と比較し、HPV 関連中咽頭癌症例ではリンパ節転移における癌

細胞被膜外進展所見を画像上多く認められた。

4：HPV 非関連中咽頭癌症例と比較し、HPV 関連中咽頭癌の根治治療成績が良いことが報告された。HPV 関連中咽頭癌は、リンパ節転移が多くかつ転移癌リンパ節被膜外進展を多く認める。一般に多数のリンパ節転移と被膜外進展は予後不良因子である。しかし、HPV 関連中咽頭癌ではあてはまらないことを示した。

5：4の結果を生じた理由として、HPV 関連中咽頭癌の治療成績は原発部位の制御に大きく依存するのではないかと考察した。本研究では HPV 関連中咽頭癌の原発部位は、HPV 非関連中咽頭癌と比較し境界が明瞭である新たな知見を示した。治療成績が良い一つの理由として、この所見を考察した点は鋭い洞察力であった。そして現在ではテクスチャー解析による原発部位のパラメーターを検討し、予後予測ができないかを研究開始している。

## 試問の結果の要旨

禁煙と適切な飲酒機会に関する社会への啓蒙により飲酒および喫煙による発癌率は減少した。しかし中咽頭癌患者は増加の傾向を認めている。性生活習慣が変化し、Human Papilloma Virus(HPV)による発癌が増えたことが深く関わっている。頭頸部癌患者は高齢者の占める割合が多い中、前記の理由により、HPV 関連中咽頭癌患者は非高齢者に多い。余命を長く残した非高齢者の HPV 関連中咽頭癌の特性を研究し、診療に役立てることは急務の課題である。藤田晃史氏は放射線診断医の立場より、この HPV 関連中咽頭癌の特性を明らかにし、日常の診療に役立つ新たな知見を見出した。氏は研究に至った経緯、研究方法、研究結果、結果の解釈と今後の展望を落ち着いた態度で発表した。質問にも適切に回答した。その内容は医学博士に価する十分なものであった。

発表された新たな知見は下記であった。

1：HPV 関連中咽頭癌症例では、HPV 非関連中咽頭癌症例と比較し、リンパ節転移が多く観察される臨床像を明らかにした。

2：癌転移リンパ節の性状を新たな分類として充実性、壊死性、嚢胞性に分類した。そしてリンパ節の形状を検討すると、嚢胞性所見は HPV 関連中咽頭癌症例にのみ認められたことを明らかにした。

3：HPV 非関連中咽頭癌症例と比較し、HPV 関連中咽頭癌症例ではリンパ節転移における癌細胞被膜外進展所見を画像上多く認められた。

4：HPV 非関連中咽頭癌症例と比較し、HPV 関連中咽頭癌の根治治療成績が良いことが報告された。HPV 関連中咽頭癌は、リンパ節転移が多くかつ転移癌リンパ節被膜外進展を多く認める。一般に多数のリンパ節転移と被膜外進展は予後不良因子である。しかし、HPV 関連中咽頭癌ではあてはまらないことを示した。