（様式　甲 5）

氏　　名	西　角　　章
（ふりがな）	（にしかど　あきら）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲　第　　号
学位審査年月日	平成 30 年 7 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題名	A clinicopathological study of parotid carcinoma: 18-year review of 171 patients at a single institution （耳下腺癌の臨床的、病理学的研究: 単一施設における 18 年間、171 症例の検討）
論文審査委員	（主）　教授　植　野　高　章 教授　岡　田　仁　克 教授　寺　井　陽　彦

学位論文内容の要旨

≪目的≫

耳下腺癌は全がんの約 0.5%に過ぎないまれながんであり、頭頸部癌の中でも 5%に満たない。また、口腔癌、咽頭癌、喉頭癌の組織型はほとんどが扁平上皮癌であるのに対して、耳下腺癌では非常に多彩であり、2017 年の WHO 分類でも 23 の組織型に分類されている。発生頻度が少なく、組織型が多彩なこと、診断から治療まで一貫した方針で施行した症例の集積が困難となり、したがって多施設からの症例を集計しても治療の選択に確かなエビデンスを見出すことが難しいのが現状である。また、現在耳下腺癌に対する確立された化学療法のレジメンは無い。再発や切除不能な遠隔転移を生じた場合、治療に難渋する事も多く、有効な分子標的治療の導入などが期待される所である。大阪医科大学耳鼻咽喉科では過去 18 年間、耳下腺癌に対してほぼ一定した診断方針、治療方針で取り組んできた。今

回、過去 18 年間に治療した 171 例を集積し、その臨床的ならびに病理学的検討をおこなった。

≪対象と方法≫

1999 年 9 月から 2017 年 8 月までの 18 年間に当科で加療を施行した耳下腺癌 171 例を対象とした。臨床病期別ではステージⅠが 19 例、Ⅱが 65 例、Ⅲが 22 例、Ⅳが 65 例であった。組織学的悪性度別では、低悪性が 17 例、中悪性が 81 例、高悪性が 73 例であった。それらを対象に、症状、術前診断、リンパ節転移、生存率、予後因子について検討するとともに、免疫組織学的検討も行った。

≪結果と考察≫

当科の耳下腺癌 171 例の検討の結果、臨床的所見では、疼痛、周囲組織との癒着、顔面神経麻痺の順に高頻度で認め、高悪性度癌では特にその傾向が認められた。このことから疼痛の訴えが悪性を疑う第一歩であると考えられた。周囲組織との癒着は 113 例（66%）に認め、顔面神経麻痺の頻度は 32 例（20%）であった。顔面神経麻痺は再発や予後不良の因子と知られており、本検討でも低悪性度癌と高悪性度癌では著しい差異を認めた。術前診断における組織型の決定は、穿刺吸引細胞診（FNA）が唯一の方法である。FNA を施行した 163 例のうち、組織型、悪性度ともに永久病理と一致した例が 31 例（19%）、悪性度のみが一致した症例（組織型は不詳）が 24 例（15%）であり、悪性度が一致した症例は 55 例（34%）、すなわち 3 例に 1 例程度であった。

一方、迅速病理診断（FS）において悪性度が永久病理と一致した症例は、117 例のうち 84 例（72%）であった。多変量解析の結果、組織学的悪性度は大きな予後因子であり、術後の治療方針を立てる上で参考になると考えられた。今回の検討では、171 例中 49 例（29%）にリンパ節転移を認めたが、悪性度別にみると高悪性では 59%、低/中悪性では 6%に転移を認めた。疾患特異的 5 年生存率はステージⅠからⅣでそれぞれ 100%、95.2%、70.4%、45.1%であった。免疫組織学的検討で、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型（HER-2）およ

びアンドロゲン受容体（AR）の陽性率はそれぞれ 14%であった。HER-2、AR 陽性例では有意に予後が不良であった。

≪結論≫

高悪性度癌は大きな予後不良因子であるが、術前の悪性度診断は必ずしも良好ではなかった。進行癌の予後は不良であり、手術や放射線による治療の限界が示唆され、免疫組織学的検討から、今後の HER-2 や AR に対する分子標的治療も含めた新たな耳下腺癌の治療法の開発が期待される。

（様式　甲 6）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

耳下腺癌は多彩であり、治療の第一選択は手術とされる。しかし、顔面神経の温存の可否を含めて、切除方針は統一されておらず、術後放射線治療の適応についても一定のコンセンサスは得られていない。したがって、耳下腺癌の予後因子や生存率について正確に論ずるために、単一施設で診断から治療まで一貫した方針で施行した症例を集計、検討した本研究は臨床的に意義深いものと考えられる。

申請者らは過去 18 年間で 171 例の耳下腺癌に対して、ほぼ一定した診断・治療方針で取り組み、臨床的ならびに病理学的検討を行った。その結果、組織学的高悪性度癌は最も大きな予後不良因子であり、疾患特異的 5 年生存率は術前の臨床病期ステージⅠからⅣでそれぞれ 100%、95.2%、70.4%、45.1%と、進行癌の予後は不良であったこと、さらに免疫組織学的検討で、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型（HER-2）およびアンドロゲン受容体（AR）陽性例では有意に予後が不良であったことを明らかにした。

こうした本研究の知見から、申請者らは耳下腺癌において組織学的悪性度、術前臨床病期、HER-2 および AR 発現は重要な予後不良因子であることを示唆し、手術や放射線に代わる HER-2 や AR に対する分子標的治療の開発の基盤となる研究成果に言及している。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

International Journal of Clinical Oncology
1-10, 2018, doi: 10.1007/s10147-018-1266-7 ＜オンライン掲載＞