

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Prognostic value of human papillomavirus and squamous cell carcinoma antigen
in head and neck squamous cell carcinoma

(頭頸部扁平上皮癌におけるヒト乳頭腫ウイルス及び扁平上皮癌抗原と予後に関する研究)

氏 名 鄧 澤 義 印




【目的】	頭頸部癌の発癌要因には喫煙と飲酒
が知られているが、	近年中咽頭癌ではヒト乳
頭腫ウイルス (HPV) の関与が示唆されている。	
また HPV 陽性中咽頭癌は、	HPV 陰性癌より予後良
好であるとされる。	一方、扁平上皮癌抗原
(SCCA) は頭頸部癌のマーカーとして用いられ、	
SCCA1 と SCCA2 のサブタイプがある。	癌病変では
SCCA2 の産生が上昇し SCCA 高値を示す症例では	
予後が不良であることが報告されている。	こ
れまで HPV 感染と SCCA の両者の関係に着目した	
研究はみられない。	そこで我々は、頭頸部癌
発症における HPV 感染の役割、HPV 及び SCCA と頭	
頸部癌の予後について検討をおこなった。	
【方法】	対象は 2006 年 10 月から 2011 年 7 月ま
でに琉球大学耳鼻咽喉科で頭頸部扁平上皮癌	
と診断した患者 172 例である。	適格基準は 1) 治
療歴と遠隔転移がない原発性癌 ;2) 18 歳以上 ;3)	
根治治療を受け、治療後完全寛解した症例で	
ある。	凍結保存した組織から DNA と RNA を抽出し
た。	コンセンサスプライマーを用いて PCR 法で

HPV-DNA	を	調	べ	た	。	陽	性	例	で	は	HPV	型	を	同	定	し	た	。	
RNA	か	ら	cDNA	を	作	成	し	、	real-time	PCR	を	用	い	て	SCCA1				
と	SCCA2	の	mRNA	を	定	量	し	た	。	さ	ら	に	、	SCCA1	と				
SCCA2	の	免	疫	染	色	を	行	な	い	、	発	現	を	確	認	し	た	。	
【	結	果	】	172	例	の	う	ち	適	格	基	準	を	満	た	し	た	121	例
を	解	析	し	た	。	HPV	の	検	出	率	は	28.1%	(34/121)	で	あ	っ	た		
。	中	咽	頭	癌	で	は	47.4%	が	陽	性	で	あ	り	、	特	に	扁	桃	
癌	で	は	68.2	%	が	陽	性	で	あ	っ	た	。	型	で	は	、	HPV-16		
が	87%	を	占	め	、	そ	の	他	HPV-33	、	HPV-35	、	HPV-58	が	検	出			
さ	れ	い	ず	れ	も	high-risk	型	で	あ	っ	た	。	SCCA1	、	SCCA2				
mRNA	の	発	現	量	は	コ	ン	ト	ロ	ー	ル	組	織	と	比	較	し	、	
有	意	に	亢	進	し	て	い	た	。	観	察	期	間	中	に	再	発	し	な
か	っ	た	癌	に	比	べ	て	再	発	し	た	癌	で	は	SCCA2/SCCA1	比	は		
有	意	に	上	昇	し	て	い	た	。	3	年	無	再	発	生	存	率	は	HPV
陽	性	癌	で	91.2	%	、	陰	性	癌	で	66.6	%	で	あ	り	、	中		
咽	頭	だ	け	で	な	く	全	癌	で	比	較	し	て	も	HPV	陽	性	例	は
HPV	陰	性	例	に	比	較	し	て	無	再	発	生	存	率	が	良	好	で	あ
っ	た	。	高	い	SCCA2/SCCA1	比	を	示	す	例	は	低	い	例	よ	り	有		
意	に	無	再	発	生	存	率	が	低	か	っ	た	。	さ	ら	に	、	HPV	有
無	、	SCCA2/SCCA1	比	で	4	群	に	分	け	る	と	HPV	陰	性	で	高	い		

SCCA2/SCCA1	比	を	持	つ	症	例	は	そ	の	他	の	群	と	比	較	し	有		
意	に	3	年	無	再	発	生	存	率	が	低	か	っ	た	。				
Cox	proportional	hazard	model	を	用	い	て	無	再	発	生	存	率	に	つ				
い	て	検	討	す	る	と	、	T	因	子	(ハ	ザ	ー	ド	比	2.43)	、
HPV	感	染	(ハ	ザ	ー	ド	比	5.95)	、	SCCA2/SCCA1	比	(ハ	ザ	ー		
ド	比	3.97)	が	有	意	に	相	関	し	て	い	た	。					
【	考	察	】	HPV	感	染	は	中	咽	頭	癌	で	多	く	観	察	さ	れ	た
が	、	そ	の	他	口	腔	癌	、	上	咽	頭	癌	で	も	比	較	的	高	頻
度	に	観	察	さ	れ	HPV	感	染	は	ワ	ル	ダ	イ	エ	ル	輪	を	中	心
と	し	た	頭	頸	部	領	域	に	生	じ	る	と	推	察	さ	れ	た	。	HPV
陽	性	例	で	は	、	中	咽	頭	癌	、	全	癌	の	両	者	で	予	後	良
好	で	あ	っ	た	。	再	発	し	た	癌	で	は	SCCA2/SCCA1	比	が	高	く		
、	予	後	と	深	く	関	わ	っ	て	い	る	こ	と	が	示	唆	さ	れ	た
。	コ	ン	ト	ロ	ー	ル	組	織	の	デ	ー	タ	か	ら	SCCA2/SCCA1	比	が		
高	い	症	例	、	低	い	症	例	に	分	け	る	と	、	高	い	症	例	で
は	予	後	が	不	良	で	あ	っ	た	。	ま	た	HPV	感	染	と	SCCA2/SCCA1		
比	、	T	因	子	は	独	立	し	て	予	後	と	相	関	し	て	い	た	。
こ	れ	ら	の	結	果	か	ら	HPV	陰	性	で	、	且	つ	SCCA2/SCCA1	比	が		
高	い	症	例	で	は	、	再	発	の	危	険	性	が	高	く	厳	重	な	フ
オ	ロ	ー	が	必	要	で	あ	る	こ	と	が	わ	か	っ	た	。			

(別紙様式第 7 号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	鄧 澤義 (Deng Zeyi)
論文審査委員	審査日	平成 24 年 10 月 31 日	
	主査教授	青木 瑞一 	
	副査教授	成富 研二 	
	副査教授	石内 勝吾 	
(論文題目)			
Prognostic value of human papillomavirus and squamous cell carcinoma antigen in head and neck squamous cell carcinoma (頭頸部扁平上皮癌におけるヒト乳頭腫ウイルス及び扁平上皮癌抗原と予後に関する研究)			
(論文審査結果の要旨)			
1. 研究の背景と目的			
頭頸部癌の発癌要因として喫煙と飲酒が知られている。最近ではこれに加え、中咽頭癌にヒト乳頭腫ウイルス (HPV) 感染が多く、中咽頭癌が著増している原因とされる。頭頸部癌の各部位での HPV 感染状況、及び、頭頸部癌予後マーカーとして HPV、扁平上皮癌抗原遺伝子発現が有用であるかを検討した。			
2. 研究結果			
2006~2010 年に研究同意を得て治療前に組織採取をおこなった頭頸部扁平上皮癌 172 例のうち、根治治療をおこなった 121 例を対象とした。HPV 感染は 28.1% でみられ、また中咽頭癌の 47.4% が陽性で亜部位では扁桃で 68.2% が陽性であった。型別では HPV-16 が 87% を占め、いずれも high-risk 型であった。SCCA1、SCCA2mRNA の発現量はコントロール組織 (扁桃組織) と比較し、有意に亢進していた。観察期間中に再発しなかった癌に比べて再発した癌では SCCA2/SCCA1mRNA 比は有意に上昇していた。3 年無再発生存率は HPV 陽性癌で 91.2%、陰性癌で 66.6% であり、中咽頭だけでなく全癌で比較しても HPV 陽性例は HPV 陰性例に比較して無再発生存率が良好であった。高い SCCA2/SCCA1mRNA 比を示す例は低い例より有意に無再発生存率が低かった。さらに、HPV 有無、SCCA2/SCCA1mRNA 比で 4 群に分けると HPV 陰性で高い SCCA2/SCCA1mRNA 比を持つ症例はその他の群と比較し有意に 3 年無再発生存率が低かった。cox proportional hazard model を用いて無再発生存率について検討すると、T 因子 (ハザード比 2.43)、HPV 感染 (ハザード比 5.95)、SCCA2/SCCA1 比 (ハザード比 3.97) が有意に相関していた。			
3. 研究の意義と学術的水準			
HPV 感染は中咽頭癌、口腔癌、上咽頭癌で比較的高頻度に観察され、ワルダイエル輪を中心とした頭頸部領域に生じやすいことが明らかとなった。HPV 陽性例は予後良好であったが、再発した癌では SCCA2/SCCA1 比が高く、予後と深い関係があることが明らかになった。HPV 感染、SCCA2/SCCA1 比、T 因子は独立して予後と相関していた。これらの結果から HPV 陰性で、且つ SCCA2/SCCA1 比が高い症例では、再発の危険性が高く嚴重なフォローが必要であることが明らかとなり、今後の頭頸部癌予後予測に有用な手法として高く評価される。			
以上の結果から、本論文は学位授与に十分値するものと判断した。			

- 備考 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書きとすること。
2 要旨は 800 字~1200 字以内にまとめること。
3 *印は記入しないこと。