様式第１９号

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第365号	氏名	河野辰行
審査委員会委員		主査氏名	杉尾賢二 印
		副査氏名	浅山良樹
		副査氏名	渡邊哲生

論文題目

Relation between proliferative activity of tumor cells and the enlargement pattern of metastatic lymph nodes in oral squamous cell carcinomas
（口腔扁平上皮癌における腫瘍細胞の増殖活性と転移リンパ節増殖様式の関連）

論文掲載雑誌名

Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology

論文要旨

[目的] 口腔扁平上皮癌の後発転移リンパ節の大きさの経時的変化を検索し、病理組織学的な特徴との関連を見出すことを目的とした。

[方法] 原発腫瘍切除術を施行した 13 名の口腔扁平上皮癌患者の 13 個の後発転移リンパ節を検索対象とした。原発腫瘍切除術後、超音波画像検査により頸部リンパ節を定期的に経過観察し、縦、横、厚さの 3 方向の断面径のうち、最短径が 8mm 以上となった場合を後発転移と診断した。転移リンパ節の増大様式と、原発腫瘍および転移リンパ節の組織学的所見、抗 Ki-67 抗体による免疫組織化学的染色による増殖活性を比較検討した。

[結果] 後発転移リンパ節の増大様式は、最短径の急速な増加を示した Rapid enlargement 型（以下 RE 型）と、最短径が変動しながら緩徐に増加した Slow enlargement 型（以下 SE 型）の 2 つの型に分類できた。RE 型は 7 個、SE 型は 6 個であった。患者の年齢、性別、原発部位、T 分類、原発腫瘍の分化度、さらに転移リンパ節における腫瘍占拠率、分化度、嚢胞様変化、間質の線維化と後発転移リンパ節の増大様式との間に有意な関連は示さなかった。一方、原発腫瘍における、Ki-67 陽性率は転移リンパ節における Ki-67 陽性率と相関性を示し、さらにこれらの値は転移リンパ節の増大様式と有意な関連性を示した（原発巣 P=0.0177, 転移リンパ節 P=0.0182）。

[結論] 原発腫瘍の増殖活性は転移リンパ節の増大の早さを予測する有効な指標となりうる。さらに、頸部非転移患者の経過観察の間隔の決定に役立つ可能性が示唆された。

本研究は、症例数 13 例と統計学的に比較検討できる症例数ではない。その比較となった型の分類基準も必ずしも明確とはいえない。しかしながら、それらの疑問点に関しては、学位論文審査において概ね適切な回答が得られた。

このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。

様式第２０号

~~最終試験~~
の結果の要旨
学力の確認

審査区分 課・(論)	第３６５号	氏　名	河　野　辰　行
審　査　委　員　会　委　員		主査氏名	杉尾賢二
		副査氏名	浅山良樹
		副査氏名	渡邉哲生

学位申請者は本論文の公開発表を行い，各審査委員から研究の目的，方法，結果，考察について以下の質問を受けた。

1. 研究の対象となったリンパ節の部位（レベル）はどこであったのか。
2. 論文及び発表では、1 症例につき 1 個のリンパ節を解析している。実際には複数のリンパ節が存在したはずだが、何か所のリンパ節を検索したのか。転移リンパ節が複数個認められた症例はなかったのか。
3. 論文には記載されていないが、発表では 130 症例の経過を検討したとのことである。転移が認められなった症例のリンパ節は病理学的検討を行ったのか、臨床的に再発があったのかを説明せよ。
4. リンパ節が腫大する前と後で、過去の超音波画像の中からそれらが同一のものであることを如何にして判断したのか。
5. 一般的にリンパ節の良性のリンパ節は扁平、悪性のリンパ節は球形と言われているが、超音波検査所見でリンパ節の短径と長径の比は検討する必要はなかったのか。
6. 超音波検査の手順や判定方法を述べよ。
7. 頸部郭清を施行した症例でリンパ節転移は超音波検査で経過を追っていたリンパ節以外に転移はなかったのか。
8. Fig. 2 で、プロットした点が 1 ヶ月毎になっていないのはなぜか。判定方法が曖昧に感じられるが、その点を説明せよ。
9. Rapid enlargement (RE) と Slow enlargement (SE) の判断基準を述べるとともに、LN#6 を RE、LN#9 を SE と分類した根拠を述べよ。また、時間的経過すなわち短時間で転移を起こした症例でも RE としなかった理由を述べよ。
10. 組織学的な評価は誰が行ったのか。複数名で行ったのか。
11. Cystic change, Keratinization, Fibrosis と悪性度との関連について述べよ。
12. 原発巣の Ki-67 染色で、biopsy 症例において、biopsy specimen で十分な評価が可能なのか。
13. Ki-67 染色では、すべての症例で腫瘍細胞 1000 個のカウントが可能であったのか。
14. 免疫染色の手技の記載が十分でないと思えるが、Ki-67 抗体は標識されているか、2 次抗体を使用したのか。ABC 法で行ったのか。免疫染色の手順を述べよ。
15. Ki-67 陽性細胞の評価は人が行ったのか、画像解析装置あるいはソフトウェアを用いたのか。通常、組織学的評価は独立して 2 名以上の方が判定することが多いが、本研究ではどのように行ったのか。
16. Ki-67 スコアについて Fig. 3 の相関係数はスピアマン、Fig. 4 の 2 群の比較では student's t test により検定を行なっているが、スピアマンはノンパラメトリック、student's t test はパラメトリックな検定だが、なぜ相関係数にスピアマンの相関係数を用いたか。
17. 症例数設定の根拠が示されたが、必要な症例数より少ない症例での検討になっているが、それでこの結論に至った理由を説明せよ。

これらの質疑に対して，申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果，申請者は学位取得有資格者と認定した。

（注）不要の文字は２本線で抹消すること。

様式第８号　　№　1

学　位　論　文　要　旨

氏名　　河野　辰行

論　文　題　目

Relation between proliferative activity of tumor cells and the enlargement pattern of metastatic lymph nodes in oral squamous cell carcinomas

（口腔扁平上皮癌における腫瘍細胞の増殖活性と転移リンパ節増殖様式の関連）

要　　旨

[目的]口腔扁平上皮癌の後発転移リンパ節の大きさの経時的変化を検索し、病理組織学的な特徴との関連を見出すことを目的とした。

[方法]原発腫瘍切除術を施行した 13 名の口腔扁平上皮癌患者の 13 個の後発転移リンパ節を検索対象とした。原発腫瘍切除術後、超音波画像検査により頸部リンパ節を定期的に経過観察し、縦、横、厚さの 3 方向の断面径のうち、最短径が 8mm 以上となった場合を後発転移と診断した。転移リンパ節の増大様式と、原発腫瘍および転移リンパ節の組織学的所見、抗 Ki-67 抗体による免疫組織化学的染色による増殖活性を比較検討した。

[結果]後発転移リンパ節の増大様式は、最短径の急速な増加を示した Rapid enlargement 型（以下 RE 型）と、最短径が変動しながら緩徐に増加した Slow enlargement 型（以下 SE 型）の 2 つの型に分類できた。RE 型は 7 個、SE 型は 6 個であった。患者の年齢、性別、原発部位、T 分類、原発腫瘍の分化度、さらに転移リンパ節における腫瘍占拠率、分化度、嚢胞様変化、間質の線維化と後発転移リンパ節の増大様式との間に有意な関連は示さなかった。

一方、原発腫瘍における、Ki-67 陽性率は転移リンパ節における Ki-67 陽性率と相関性を示し、さらにこれらの値は転移リンパ節の増大様式と有意な関連性を示した（原発巣 P=0.0177, 転移リンパ節 P=0.0182）。

[結論]原発腫瘍の増殖活性は転移リンパ節の増大の早さを予測する有効な指標となりうる。さらに、頸部非転移患者の経過観察の間隔の決定に役立つ可能性が示唆された。