

平成25年 2月

渡辺聡 学位論文審査要旨

主 査 梅 北 善 久
副主査 林 一 彦
同 領 家 和 男

主論文

Lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor expression in squamous cell carcinomas of lip and oral cavity: A clinicopathological analysis with immunohistochemistry using antibodies to D2-40, VEGF-C and VEGF-D

(口唇および口腔扁平上皮癌におけるリンパ管密度と血管内皮増殖因子の発現：D2-40、VEGF-CおよびVEGF-D抗体を用いた免疫組織化学染色による臨床病理学的検討)

(著者：渡辺聡、加藤雅子、小谷勇、領家と男、林一彦)

平成25年 Yonago Acta medica 掲載予定

参考論文

1. Sakoda complexにみられた正中唇顎口蓋裂の1例

(著者：土井理恵子、奈良井節、渡辺聡、横木智、小谷勇、領家と男)

平成25年 日本口腔外科学会雑誌 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor expression in squamous cell carcinomas of lip and oral cavity: A clinicopathological analysis with immunohistochemistry using antibodies to D2-40, VEGF-C and VEGF-D
(口唇および口腔扁平上皮癌におけるリンパ管密度と血管内皮増殖因子の発現 : D2-40、VEGF-CおよびVEGF-D抗体を用いた免疫組織化学染色による臨床病理学的検討)

口腔領域の扁平上皮癌は、他臓器と異なり比較的容易に頸部リンパ節転移を起こすことが知られている。このため、頸部リンパ節転移の有無は、重要な予後決定因子の一つであり、頸部リンパ節転移を来す病態、機序の解明は重要である。口腔扁平上皮癌とリンパ管との関係については、これまでも研究されてきたが、舌癌が主体で、広く口唇も含めて部位別に、また100例以上の多数症例において検討した報告は少ない。このため、原発部位、病期、頸部リンパ節転移の有無などの臨床病理学的事項と、口唇を含めた口腔領域の扁平上皮癌の組織標本におけるリンパ管密度および血管内皮細胞増殖因子の腫瘍細胞における発現との関係について検討した。

方 法

対象は、109例の口唇を含めた口腔領域の扁平上皮癌患者である。内訳は男性63例、女性46例、年齢は23歳から93歳、平均 65 ± 13 歳である。扁平上皮癌は、発生部位により歯肉 45例、舌 41例、頬粘膜 8例、口腔底 7例、口蓋 5例、口唇 3例の6部位に分けられた。臨床病期分類には、TNM分類を用い、病期Ⅰが18例、病期Ⅱが28例、病期Ⅲが16例、病期Ⅳが47例であった。頸部リンパ節転移を認めなかったN0は65例、N1が18例、N2が24例、N3が2例であった。全症例とも術前の放射線療法および化学療法は実施されていない。

生検または切除組織のパラフィンブロックから4 μ m厚のパラフィン連続切片を作製した。組織像は、ヘマトキシリン・エオジン染色により確認し、リンパ管密度の測定と血管内皮増殖因子の発現は、D2-40、VEGF-C および VEGF-Dに対する一次抗体を用い、ABC法を用いた酵素抗体法にて検索した。組織標本上、腫瘍組織周囲の間質のリンパ管密度の高い任意の部位をhot spotと定義し、リンパ管密度の測定は、hot spot2か所のリンパ管数の総和で検討した。VEGF-C および VEGF-Dの陽性所見の判定は、腫瘍組織の総面積の50%以上が陽性の場合をVEGF-C陽性 および VEGF-D陽性と評価した。

結 果

扁平上皮癌のhot spot2か所の発生部位別リンパ管密度では、舌癌は 20.2 ± 8.7 、歯肉癌

は 17.8 ± 10.4 、頬粘膜癌は 25.9 ± 19.4 、口腔底癌は 15.2 ± 8.1 、口蓋癌は 14.6 ± 7.2 、口唇癌は 54.3 ± 6.0 であった。口唇癌のリンパ管密度は口唇以外の舌や歯肉部位に比べて有意に高かった($p = 0.0001$)。しかし、口唇癌以外の舌癌、歯肉癌、口腔底癌、口蓋癌の間にはリンパ管密度に有意差は認められなかった。臨床病理学的事項とリンパ管密度との関係においては、病期が進むにつれて、腫瘍の大きさが増大するにつれて、また、リンパ節転移が大きくなるにつれて、腫瘍周囲間質のhot spotのリンパ管密度は減少する傾向がみられた。また、VEGF-C および VEGF-Dの発現と臨床病理学的事項との関連においては、VEGF-C およびVEGF-D陽性例では、頸部リンパ節転移の大きさの増大している症例が有意に多かった($p = 0.02$)。

考 察

本研究の腫瘍周囲組織におけるリンパ管密度の値は、従来の報告と比較し、やや低値かほぼ近似した値を示した。口腔領域の癌腫におけるリンパ管と臨床病理学的事項との関連については、従来、病期等に関与すると報告されてきたが、臨床病理学的事項との間に統計学的有意差は認められなかった。しかも部位別には、リンパ管密度は、比較的予後の良い口唇の扁平上皮癌で有意に高かった。これは、口腔領域の扁平上皮癌で100例以上の多くの症例を詳細に検討した結果と考えられる。

VEGF-C および VEGF-Dの染色結果からは、口腔領域の扁平上皮癌では、VEGF-CとVEGF-Dが高い陽性率を示し、リンパ節転移の大きさと有意の関連性を認めたことは、VEGF-C、VEGF-Dがリンパ管新生に関与しリンパ管の発達を促進する働きがあることと関係していると考えられる。しかし、リンパ管密度は腫瘍が増大し、病期が進むと、むしろ減少傾向にあった。これは、VEGF-C、VEGF-Dの発現によるリンパ管新生と腫瘍増大に伴ったリンパ管の破壊などの因子が影響している可能性が考えられた。

結 論

口唇を含めた口腔領域の扁平上皮癌では、VEGF-C および VEGF-Dを産生している腫瘍は、有意に頸部リンパ節転移の大きさの増大が結論された。一方、腫瘍周囲組織におけるリンパ管密度は、従来の報告とは異なって、リンパ節転移の危険度を示す直接の指標とはならなかった。一般に舌癌や口腔底癌では頸部リンパ節転移を来す頻度が高いが、リンパ管密度には、口唇を除いて、部位特異性は認められず、頸部リンパ節転移の機序の解明に更なる検討が必要と考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、口唇を含めた口腔領域の扁平上皮癌の組織標本109例に対しD2-40、VEGF-C およびVEGF-Dに対する抗体を用いて酵素抗体法を行い、リンパ管密度および血管内皮細胞増殖因子の腫瘍細胞における発現と臨床病理学的事項との関係を検討したものである。その結果、部位別には、口唇癌におけるリンパ管密度は他の舌や歯肉部位に比べて有意に高いことが判明した。また、病期の進行、腫瘍の大きさや、リンパ節転移の大きさに比例して、hot spotのリンパ管密度は減少する傾向が認められた。VEGF-C および VEGF-D陽性例では、有意に頸部リンパ節転移の大きさが増大することが判明した。本論文の内容は、口腔領域における扁平上皮癌患者の予後の重要な因子である頸部リンパ節転移の機序の解明に寄与する新知見を示唆するものであり、明らかに学術水準を高めたものと認める。