

氏名	福島 麻衣
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与番号	博甲第5710号
学位授与の日付	平成30年3月23日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	頭頸部癌発症の危険因子に関する臨床統計学的研究
論文審査委員	佐々木 朗 教授 柳 文修 教授 江國 大輔 准教授

学位論文内容の要旨

【背景】頭頸部癌の発症には様々な危険因子が挙げられ、従来から指摘されている喫煙や飲酒、慢性炎症、機械的刺激に加え、近年では様々なウイルス感染も、一部の頭頸部癌に影響があることが分かってきた。C型肝炎ウイルス（HCV）感染は、慢性肝炎、肝硬変を経て、一部が肝癌を発症する。HCVが肝癌を発症させる機序としては、ウイルスによる直接的な影響や、慢性炎症を介した間接的な影響が指摘されている。また近年では、HCVによる様々な肝外症状が注目されており、MD Anderson Cancer Centerでは、HCV感染者は頭頸部癌を発症しやすい可能性が指摘されている。一方、日本においては、1990年代の長尾らの報告がみられるのみである。本研究では、全身疾患や喫煙、年齢、性別などの頭頸部癌の危険因子との関連に加えて、HCV感染の影響について検討する。

【方法】2008年～2017年に岡山大学病院頭頸部がんセンター（耳鼻咽喉・頭頸部外科、形成外科、口腔外科再建系）に入院した頭頸部癌と診断された患者を対象とした後向き観察研究を計画した。診断部位はわが国の頭頸部癌取扱い規約2012年に準拠した。頭頸部癌患者をHNC群とし、コントロール群は、2014年～2017年に同三診療科で入院加療した頭頸部癌以外の患者とした。また口腔領域（口唇は除く）の癌患者をOral cancer（OC）群とし、それ以外の頭頸部癌患者（Others群）と比較検討した。また、MD Anderson Cancer Centerの報告をもとに、それと比較するためHNC群のうち主に口腔咽頭の扁平上皮癌のみを残し、中咽頭癌患者をOropharyngeal群、それ以外の非中咽頭癌患者をNon-oropharyngeal群とした。

目的変数は頭頸部癌の発症とし、説明変数は性別、年齢、原発部位、組織型、ステージ、輸血歴、糖尿病などの全身疾患の有無、喫煙歴、飲酒歴、BMI、癌の既往の有無、HCV感染（HCV抗体価）の有無、肝機能異常の有無として、カイ二乗検定で分析した。

【結果】対象患者はHNC群が512人、コントロール群が495人であった。解析の結果では、頭頸部癌患者には、男性（オッズ比 [OR] = 2.84）、糖尿病（OR = 1.54）、痩せ（OR = 2.68）、喫煙（OR = 3.75）、飲酒（OR = 2.47）、癌の既往（OR = 4.86）、AST異常患者（OR = 1.60）、 γ -GT異常患者（OR = 1.81）が有意に多いことが示された。また、OC群とOthers群それぞれをコントロール群と比較検討した結果、OC群のみに有意差のある項目は認めなかった。HCV感染については、HNC群のHCV抗体

陽性率は 3.91% (20/512)、コントロール群の HCV 抗体陽性率は 2.22% (11/495) であった。また OC 群の HCV 抗体陽性率は 4.00% (6/150)、Oropharyngeal 群の HCV 抗体陽性率は 5.66% (3/53)、Non-oropharyngeal 群の HCV 抗体陽性率は 4.35% (15/345) であった。いずれもコントロール群より 2 倍近く高い HCV 抗体陽性率を示したが、統計学的には有意差を認めなかった。

【考察】

今回の研究では、頭頸部癌患者には、男性、糖尿病、痩せ、喫煙習慣、飲酒習慣、癌の既往、AST 異常患者、 γ -GT 異常患者が多いことが示された。しかし今回、特に口腔癌に特異的な危険因子となるものは認めなかった。肝機能においては AST 異常、 γ -GT 異常に有意差を認めたが、いずれも比較的短期的に変動する数値であり、その患者の状態を長期に表すものではないことから、今回の結果のみでは評価困難であり、今後も追加の研究を要する。HCV 感染 (HCV 抗体価) については、統計学的な有意差は認めなかったものの、HNC 群はコントロール群の 2 倍近い HCV 抗体陽性率を認めた。我が国の一般献血者における HCV 抗体陽性率は 1~2% と言われているが、HCV の感染経路は、医療行為を介するもの、覚せい剤静脈注射、家庭内感染、民間療法、売血など多岐にわたり、地域差を認めることや、HCV 抗体検査の方法が変化していることから、既報の HCV 感染率との間には差を認めたと考える。しかし近年、肝外病変のメカニズムが一部解明されつつあることや、HCV 排除後も、TLL1 遺伝子内の一塩基多型を発現している患者については 2.37 倍肝癌になりやすいことなどが明らかになったことから、肝炎ウイルス感染後およびウイルス排除後も、肝および頭頸部をはじめとする多臓器・組織の発癌リスクに注目し、継続して観察すべきであると思われる。今後もデータの蓄積を行っていくことで、より正確な関連性を見出すことができる可能性がある。

論文審査結果の要旨

頭頸部癌の発症には様々な危険因子が挙げられ、従来から指摘されている喫煙や飲酒、慢性炎症、機械的刺激に加え、近年では様々なウイルス感染も、一部の頭頸部癌の危険因子となることが分かってきた。また、2016年のMahaleらの報告で、HCV感染者は頭頸部癌を発症しやすい可能性が指摘された一方で、我が国においては、1990年代のNagaoらの報告がみられるのみである。本研究では、頭頸部癌の危険因子の検討に加え、HCV感染が我が国の頭頸部癌の発症に影響する可能性について検討することとした。

2008年から2017年に岡山大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科、形成外科、口腔外科（再建系）、および頭頸部がんセンターに入院した頭頸部癌と診断された患者（head and neck cancer: HNC群）（512人）と、2014年から2017年に同三診療科で入院加療した非頭頸部癌の患者（コントロール群）（495人）を対象とした横断研究を行った。性別・年齢・診断、および喫煙・飲酒などの危険因子に加え、HCV感染の有無と、頭頸部癌発症との関係について、カイ二乗検定を用いて解析した。有意水準は5%とした。また、Mahaleら、Nagaoらの結果と比較するために、HNC群を口腔癌、頭頸部扁平上皮癌などに組み替えた再分類を行い、部位や組織型を同一条件とした上で比較を行った。

その結果、

1) 頭頸部癌患者には、男性（オッズ比 [OR] = 2.84）、糖尿病（OR = 1.54）、痩せ（OR = 2.68）、喫煙（OR = 3.75）、飲酒（OR = 2.47）、癌の既往（OR = 4.86）、AST異常患者（OR = 1.60）、 γ -GT異常患者（OR = 1.81）が有意に多いことが示され、これらは頭頸部癌の危険因子となりうることが考察された。

2) HNC群のHCV抗体陽性率は3.91%（20/512）であり、その他のいずれの腫瘍群もコントロール群（2.22%: 11/495）より2倍近く高いHCV抗体陽性率を示した。比較対象としたMahaleら、およびNagaoらの文献では、頭頸部癌患者に有意にHCV抗体陽性者が多いとの結果であったが、本研究においては、統計学的有意差は認めなかった。これには国別・地域別による差が大きいこと、HCV抗体検査法の変遷、およびコントロール群の設定の違いなどの影響が考察された。

本論文では、頭頸部癌の危険因子および、HCV感染と頭頸部癌の発症について、最近20年の報告がなかった我が国での最新のデータを、十分なサンプルサイズで示し、既報と比較検討した研究であり、重要な貢献といえる。よって、審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を有するものと認めた。