

氏 名	大村 修士
(ふりがな)	(おおむら しゅうじ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 1145 号
学位審査年月日	令和2年7月8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	Challenges with preoperative diagnosis of low/intermediate-grade carcinoma of the parotid gland: Single-center study of 112 patients (耳下腺低/中悪性癌の術前診断の難題 – 本施設112症例の検討–)
論文審査委員	(主) 教授 植野 高章 教授 二瓶 圭二 教授 寺井 陽彦

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景/目的》

耳下腺癌は比較的希少な癌であるだけでなく、多様な悪性度を有しており、診断や治療に難渋することがある。特に低/中悪性癌では、良性腫瘍と類似した経過や症状を示すことがあり、術前診断は難しく時に悪性と認識されず手術を施行されることがある。高悪性癌に対しては根治手術や術後照射が行われることが多い。一方低/中悪性癌に対する治療については温存手術や縮小手術が主流である。低/中悪性癌に対する術前診断が良性あるいは良悪性不詳であった場合、切除範囲が不十分になる可能性があり、その場合二次的な手術や術後照射の施行を余儀なくされることがある。反対に低・中悪性癌が高悪性癌と診断された場合、顔面神経等を犠牲にした根治手術が施行されてしまう可能性がある。そのため術前の悪性度診断が非常に重要であるが、耳下腺癌に対する術前診断は主に穿刺吸引細胞診

(FNA) や MRI、エコー (US) といった画像診断であり正確な悪性度診断には現状では限界がある。そこで今回当科で治療を行い病理組織診断が確定した耳下腺癌 197 例中、低/中悪性癌と診断された 112 例の術前診断について高悪性癌との比較も加え検証した。

《対象と方法》

1999 年から 2019 年の間に当科で初回治療を行い病理組織型が確定した耳下腺癌は 197 例であり、そのうち低/中悪性癌と診断された 112 例を対象とし FNA、画像診断(MRI/US)、悪性三徴候、術中迅速診断(FSB)について検討した。

《結 果》

症状：悪性三徴候とされる疼痛、顔面神経麻痺、周囲組織との癒着について検討した。低/中悪性癌 112 例のなかで、疼痛を 49 例 (43.8%)、顔面神経麻痺を 8 例 (7.1%)、周囲組織との癒着は可動制限を 44 例 (39.3%)、固定を 4 例 (3.6%) に認めた。高悪性癌では低/中悪性癌と比較して疼痛、顔面神経麻痺、周囲組織との癒着は、いずれも有意に高率であった。これら三徴候すべてを認めない症例は、低/中悪性癌では 42 例 (37.5%)、高悪性癌では 5 例 (5.9%) であった。

FNA/FSB：低/中悪性癌 112 例、高悪性癌 85 例について FNA を検討した。低/中悪性癌において良性/不適正と判定された症例が 50 例 (44.6%) であり、高悪性癌の 13 例 (15.3%) に比べて有意に高い率であった。悪性度が正しく診断できたのは、低/中悪性癌では 29 例 (25.9%)、高悪性癌では 31 例 (36.5%) であり有意差を認めなかった。また FSB を施行した低/中悪性癌 90 例、高悪性癌 54 例について同様に検討した。低/中悪性癌で良性/不適正と判定された症例が 5 例 (5.6%) あったのに対して、高悪性癌では 0 例 (0.0%) であった。

MRI/US：MRI/US において良性と診断された症例は、低/中悪性癌では 24 例 (21.4%)、高悪性癌では 3 例 (3.5%) のみであり、低/中悪性癌で有意に高い率であった。悪性と診断できた症例は、低/中悪性癌では 30 例 (26.8%)、高悪性では 57 例 (67.1%) であり、低/

中悪性癌で有意に低い率であった。

低/中悪性癌において FNA によって良性/不適正と診断された症例：低/中悪性癌 112 例のうち、FNA によって良性/不適正と診断された症例は 50 例、悪性と診断された症例は 62 例であった。これら 2 群間で、症状、MRI/US、FSB についてそれぞれ比較検討したがすべてにおいて有意差を認めなかった。したがって、低/中悪性癌においては、FNA によって良性/不適正と診断された症例が、悪性と診断された症例と比較して、他の検査や所見を加えることでより正確に悪性を示唆することはなかった。

FNA、MRI/US、症状および FSB の診断要約：それぞれの検査や所見によって、良性と診断された割合をまとめた。低/中悪性癌 112 例において、「良性」と診断された割合は、FNA、MRI/US、症状単独でそれぞれ、44.6%、21.4%、37.5%であった。FNA および MRI/US 診断ともに良性であった割合は 10.7%、FNA および症状ともに良性であった割合は 21.4%、FNA、MRI/US および症状すべてが良性であった割合は 10.7%であった。病理学的診断のみに着目したとき、FNA および FSB 診断ともに良性であった症例は 14.3%であった。高悪性癌と比較すると、低/中悪性癌ではいずれも高率であった。

《考 察》

低/中悪性癌症例に対する FNA 診断は 112 例のうち 50 例（44.6%）の症例が良性/不適正と診断され高悪性癌症例に比して不良であった。上記 50 例（44.6%）に対して FNA に症状と画像診断を加えたとき、どの程度誤診が減少するか検討した。FNA に MRI/US 診断を加えると、良性と診断された症例は 10.7%に減少したが、疑い例も良性に加えると 33.9%に留まった。良性腫瘍でも約 1/3 が疑い例であることを考えると、MRI/US 診断は決定的な診断法とは言い難い。FNA に症状を加えると、良性と診断された症例は約半数（21.4%）に減少した。すなわち FNA によって良性/不適正と診断された低/中悪性癌症例の約半数は何らかの悪性徴候を示していたことになる。良性腫瘍では 85.3%の症例で全く悪性徴候がないことから、術前の慎重な身体診察が有益であると考えられる。病理学的診断（FNA と FSB）のみに着目すると、FNA によって良性/不適正と診断された 50 例のう

ち、FSB に提出しなかったものが 12 例、良性と診断されたものが 2 例であり、計 14 例（低/中悪性癌症例の 12.5%）が永久病理診断で初めて悪性と診断された。最終病理で初めて悪性と判明されることは避けなければならない。FNA によって良性/不適正と診断された症例に対して、症状や画像診断で悪性を疑った症例では FSB に提出することが重要である。

《結 論》

耳下腺低/中悪性癌の術前診断は難しく、大きな課題である。FNA には現状で限界があり、FSB へ提出することで正診率をあげるためには身体所見を慎重に加味することが重要である。

論文審査結果の要旨

耳下腺癌は希少な癌であり、診断や治療に難渋することがある。特に低/中悪性癌では術前に悪性と診断することが難しい場合があり悪性と認識されず手術を施行されることがある。耳下腺低/中悪性癌に対する術前の悪性度診断を誤診した場合には、治療が不十分となり、過剰な切除に至ってしまう可能性がある。そのため術前の悪性度診断は非常に重要であるが、耳下腺癌に対する術前診断は主に FNA や MRI、US といった画像診断であり悪性度診断には限界があるのが現状である。そこで申請者は耳下腺癌、とくに低/中悪性癌例について、高悪性癌と比較しながら術前診断を中心に検討を行っている。

低/中悪性癌 112 例、高悪性癌 85 例について術前 FNA を検討したところ低/中悪性癌において良性/不適正と判定された症例が 50 例 (44.6%) であり、高悪性癌の 13 例 (15.3%) に比べ有意に高い率であった。上記 50 例 (44.6%) に対して FNA に症状と画像診断を加えたとき、どの程度誤診が減少するか検討し、FNA に画像診断を加えても有益とは言い難い結果を示している。一方、FNA に症状を加えると良性と診断された症例は約半数に減少し、FNA によって良性/不適正と診断された低/中悪性症例の約半数は何らかの悪性徴候を示していたことになり、術前の慎重な身体診察が有益であることを明らかにしている。病理学的診断では、FNA によって良性/不適正と診断された 50 例のうち、FSB に提出しなかったものが 12 例あり永久病理診断で初めて悪性と診断されており、本来は避けなければならない事態である。全例に FSB を提出すればほとんどの症例で良悪性の誤診は免れるが、良性腫瘍では FNA 正診率が高いこと、施設/コストを考慮すると実際は困難である。そのため、低/中悪性症例の正診率を上げるためには身体所見がいかに重要であるか、また FSB に提出すべきはどのような症例なのかに言及し、豊富な症例数から得られた貴重な報告であり、今後の耳下腺低/中悪性癌の診断・治療戦略において有用な情報を提供している。

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)

doi: 10.1007/s00405-020-05871-6