

氏 名	西 川 周 治
(ふりがな)	(にしかわ しゅうじ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成28年1月13日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Assessing the histological type and grade of primary parotid carcinoma by fine-needle aspiration and frozen section (耳下腺癌に対する穿刺吸引細胞診および迅速病理診断における組織型・悪性度診断についての検討)
論文審査委員	(主) 教授 廣 瀬 善 信 教授 岡 田 仁 克 教授 植 野 高 章

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《 目 的 》

耳下腺癌の予後を規定する因子はステージと組織学的悪性度である。前者は画像診断の発達とともにかなり正確な術前診断が可能になった。しかし後者は組織型、悪性度が多彩なこともあり、術前における正確な診断が困難である。術前における組織型や悪性度の診断は現在のところ穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology ; FNAC) が唯一の方法であるが、その診断率は一般的に不良とされている。凍結切片 (術中迅速) 診断 (frozen section ; FS) の診断率は FNAC より良好とされているが、それでも耳下腺癌では頭頸部扁平上皮癌に比べて良好ではない。FNAC や FS に求める情報レベルを良悪性の鑑別とするのか、組織型とするのか、悪性度とするのかも重要なポイントである。組織型と悪性度がともに診断できれば最も良いが、組織型が不明な場合でも悪性度が診断できれば、適切

な切除方針が決定できる場合も多い。今回、当科で手術を施行し組織型の確定した耳下腺癌症例 105 例を対象とし、FNAC および FS における悪性度および組織型評価について検討した。

《対 象》

過去 25 年間に当科で手術治療を施行し、組織型、悪性度が確定した耳下腺癌 105 例について検討した。FNAC は 105 例全例に施行し、FS は 105 例のうち 71 例に施行した。FNAC は医師が基本的に超音波エコーガイド下に 1 回のみ施行した。針は 22G、シリンジは 10ml のものを使用した。FS は基本的に摘出した組織から標本を提出し、必要な症例にはそのあと追加切除を施行した。組織学的悪性度を高悪性、中～低悪性に分類したところ、高悪性が 46 例、中～低悪性が 59 例であった。

《方 法》

今回の検討において診断群分類として、組織型および悪性度の両方とも正しく診断できた症例を A、組織型は診断できなかったが悪性度を正しく診断できた症例を B、悪性度は診断できなかったが悪性と診断できた症例（組織型の診断は問わず）を C、組織型や悪性度は不詳だが悪性を疑った症例を D、検体不適正／良性と診断した症例を E とした。FNAC を施行した 105 例および FS を施行した 71 例についてその診断を A～E の 5 つのカテゴリーに分類した。それらを悪性度別に検討し、FNAC と FS の両方を施行した 71 例についても比較検討した。また、症例数の多い組織型について FNAC および FS を比較検討した。

《結 果》

1. 全 105 例の FNAC および FS の診断率

FNAC を施行した 105 例では、悪性度の正しい診断ができていた症例 (A および B) は 34 例 (32%) であった。FS71 例では、52 例 (73%) であった。

2. 悪性度別の FNAC および FS の診断率

FNA を施行した高悪性 46 例では、悪性度の正しい診断ができていた症例 (A および B) は 19 例 (41%) であった。低～中悪性 59 例では 15 例 (25%) であり、高悪性の診断率より低かった。一方 FS を施行した高悪性 26 例では、悪性度の正しい診断ができた症例は 21 例 (81%) であった。低・中悪性 45 例では、31 例 (69%) であった。

3.FNAC と FS の比較

FNAC、FS とともに施行された 71 例において、FNAC で A～E に分類されたそれぞれについて、FS で悪性度を正しく診断できた症例 (A および B) をみたところ、FNAC で A に分類された例では 91%、B では 100%、C では 67%、D では 60%、E では 61%であった。

4.病理組織型別の FNAC と FS 診断

病理組織型別に悪性度を正しく診断できた (A および B) 割合を検討した。粘表皮癌高悪性では FNAC では 53%、FS では 88%であったが、低/中悪性では FNAC が 23%、FS が 90%であった。腺癌高悪性では FNAC では 42%、FS では 63%であったが、低悪性では FNAC が 0%、FS が 42%であった。多形腺腫由来癌高悪性では、FNAC では 33%、FS では 100%であったが、低悪性では FNAC が 13%、FS が 20%であった。腺様嚢胞癌高悪性では FNAC では 0%、FS では 75%であったが、低悪性では FNAC が 50%、FS が 75%であった。腺房細胞癌では FNAC では 54%、FS では 92%であった。

《考 察》

耳下腺癌の予後因子は主にステージと組織学的悪性度である。術前にそれらを把握することは、切除範囲の決定、顔面神経温存の可否、頸部郭清術の必要性の判断のために必須である。画像診断の発達によって、ステージの決定は比較的容易になった。一方唾液腺癌の組織学的分類は、2005 年の WHO 分類に従えば 23 種類に分けられ、さらに組織亜型をもつ組織型も多く、その組織亜型で悪性度が異なっているものもある。悪性度によって 5 年生存率が 90%を超える症例群から、20～30%程度のものまで存在することから、術前における悪性度の診断が極めて重要であることが理解できる。

FNAC や FS において、組織型だけでなく悪性度の診断ができることが理想的である。耳

下腺癌に対する切除方針を立てるとき、悪性度が診断できれば、組織型にかかわらず切除方針がほぼ決定できる。そこで本研究では悪性度を重視し、悪性度を低・中悪性、高悪性の2群に分けて、これらを正しく峻別（診断）できた場合を正診とした。FNACおよびFSを組織型・悪性度の組み合わせでAからEの5つのカテゴリーに分類し検討した。このうちAおよびBのカテゴリーが、悪性度が正しく診断された群である。

FNACによって悪性度が正しく診断された割合は、高悪性では41%、低・中悪性では25%であった。一般に悪性度が高いほど細胞異型が強いため、FNACでは高悪性で正診率が高かったと考えられる。同様にFSの正診率は、高悪性では81%、低・中悪性では69%であり、いずれの悪性度でもFNACより正診率が良好であった。Aカテゴリー内の比率をみると、FNACでは高悪性で26%、低・中悪性で15%であり、A+Bカテゴリーと同様の傾向がみられた。一方FSのAカテゴリーでは高悪性で35%、低・中悪性で56%であり、低・中悪性群のほうが良好な結果であった。組織診であるFSでは、高悪性で分化度が低くなると組織型に特徴的な所見が判別しづらくなり、その結果組織型の判定が困難であったと推定される。また、FSでは、細胞異型は低くても、FNACでは捉えることが難しい構造異型も捉えることができるため、低・中悪性における正診率が良好であったと考えられた。しかし、FNAC、FSの両方を施行した例で検討すると、FNACでAあるいはBであった23例中22例（96%）がFSでもAあるいはBであった。一方FNACでC~Eであった症例48例中、FSでAあるいはBであった症例は30例（63%）にとどまった。FNACで診断が容易な症例は、FSの正診率も良好であることがわかった。

組織型別の正診率を見たとき、FNACにおける腺癌低悪性の正診率が極めて不良で、正診率は0%であった。その理由として、腺癌低悪性の代表例である基底細胞腺癌では一般に細胞異型は乏しく、基底細胞腺腫と同程度のことも多いこと、切除検体で被膜外浸潤や脈管侵襲が確認されて初めて診断されることが多いことなどのためと考えられた。また、腺様嚢胞癌の高悪性型ではFNACで正診できた症例がなかった。その理由は、この組織型ではFNACで診断の手掛かりとなる球状硝子体を容れた集塊の出現が少なかったことによると考えられた。一方FSで正診率が不良な組織型は、多形腺腫由来癌低悪性、腺癌低

悪性であった。この結果は、多形腺腫由来癌低悪性の診断を FS での少数の切片で下すことの困難さを表している。また、腺癌低悪性は細胞異型および構造異型が低いため、組織診でも鑑別が難しい症例が多かったためと思われる。

《結 論》

耳下腺癌切除症例において、FNAC の術前悪性度正診率は決して良好とは言えないが、FS を活用することでその悪性度診断の向上が期待できる。

悪性度診断のみでもほとんどの症例において正しい切除範囲を決定できるため、正診率の低い組織型を念頭に置き、外科医と病理医が密に連携していくことが何より重要である。

論文審査結果の要旨

耳下腺癌の予後を規定する因子はステージと組織学的悪性度とされている。術前に組織型が不明な場合でも、悪性度が診断できれば適切な切除方針が決定できる場合も多い。最近の画像診断の発達とともに、術前のステージはかなり正確な診断が可能になった。術前における組織型や悪性度の診断については、現在のところ穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology ; FNAC) が唯一の方法であるが、その診断率は一般的に不良とされている。凍結切片 (術中迅速) 診断 (frozen section ; FS) は FNAC より良好とされているが、組織型や悪性度が多彩な耳下腺癌では頭頸部扁平上皮癌に比べて良好ではない。したがって、FNAC および FS が組織型分類と悪性度についてどの程度正しく診断されるのか検討しておくことは、臨床的に意義深いものと考えられる。

申請者は手術施行症例で病理組織型と悪性度が確定している 105 例の耳下腺癌症例を対象として、組織型別の FNAC および FS の悪性度の正診率を検討した。その結果、悪性度正診率は FNAC では一般に不良であったが、FS は一部の組織型を除きおおむね良好であった。正診率が低いものとして、FNAC における腺癌低悪性、腺様嚢胞癌高悪性、FS での多形腺腫由来癌低悪性、腺癌低悪性が挙げられた。

本研究の知見から、耳下腺癌の術前・術中の悪性度正診率は、FNAC と FS を併用することで適正レベルが維持できることが示唆された。悪性度情報のみでも手術法の適正な選択は可能なことから、これらの知見は耳下腺癌切除術の治療成績向上に少なからず寄与するものと考えられる。但し、FNAC および FS での正診率はいくつかの組織型では低く、それらの組織型の特徴、病理診断の傾向等を外科サイドも熟知した上で臨床応用に望むべきと考えられる。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 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)

Auris Nasus Larynx 42(6): 463-468, 2015