

論文審査の結果の要旨

氏名：瀬戸 宏之

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Basic study on factors to affect cytological diagnoses of the oral exfoliative cytology
(口腔擦過細胞診の細胞判定に係る要因に関する基礎的研究)

審査委員：(主査) 教授 福本 雅彦
(副査) 教授 岡田 裕之
教授 久山 佳代

細胞診はスクリーニングと推定診断を目的として行われ、最初に細胞診により子宮頸部での悪性細胞を観察したのは Papanicolaou である。病変表層からブラシで擦過して採取された細胞を直接塗抹する擦過細胞診 (EC) は、その簡便さから口腔がん検診の二次検診で用いる施設が増えてきている。口腔 EC が報告されたのは約 50 年前であるが、婦人科領域のように普及しなかった。なぜなら口腔 EC は口腔扁平上皮癌 (OSCC) 発見の感度が低いと報告されたことによる。さらに OSCC の偽陰性率を導く不適切な細胞採取法、標本作製上の失敗や細胞誤判定などの様々な要因が記述された。ところが 1990 年以降、液状化検体細胞診 (LBC) が従来型細胞診 (CVC) と比べて標本の質を改善する手法として、殊に子宮頸部領域で普及し成果を収めている。口腔 EC は歯科診療所で実施されることが多いために、標本作製の標準化が可能な LBC が急速に普及してきている。しかし LBC 標本は細胞形態が明瞭であるが、高度腫瘍性病変での細胞背景所見が消失する問題点も報告されている。以上の LBC に関する報告が散見され始めているが、2 種類の標本作製法に関する細胞形態の差異に関するデータは殆ど認められない。

一方、近年の口腔 EC の普及に伴い、2015 年細胞診ガイドラインではじめて国内で使用される細胞判定区分が明示され、深層型扁平上皮異型細胞が OSCC の判定に重要な所見と位置づけられた。しかしながら標本上で認められる深層型扁平上皮細胞が、真の腫瘍性変化なのか或いは炎症や再生による反応性のものなのかの判定が難しいこともある。これは深層型扁平上皮細胞の細胞所見の蓄積が乏しいことによると考えられる。

本論文の著者は、第一の研究として、2 種類の標本作製法に関する細胞形態の差異を明らかにして細胞判定精度の向上に寄与することを目的として、口腔粘膜疾患における CVC と LBC 細胞所見の観察および細胞形態画像解析にて比較した。被検症例は舌縁から採取された 20 例 (negative for intraepithelial lesion or malignancy : NILM 10 例, squamous intraepithelial lesion : SIL 5 例, squamous cell carcinoma : SCC 5 例) とした。NILM は炎症 5 例および過角化症 5 例から構成された。CVC は、ブラシ (Orcellex® brush RT) で採取した細胞を速やかにスライドガラスに塗抹・固定後、通法に従って Papanicolaou 染色を行った。塗抹後のブラシは LBC 専用固定液で固定後、LBC 標本作製はマニュアル (BD Cytorich™ as SurePath™ manual method) に従って行った。各スライドガラスは、画像解析ソフト (cellSens® software) を用いて画像解析にて核面積、核濃染性、核形不整の程度と円形度について数値化後、統計学的に解析し、以下の結果を得た。

- 1) LBC は CVC と比較して有意に多い細胞量が観察された。
- 2) 核濃染性は過角化症、炎症、上皮性異形成および OSCC において、CVC は LBC よりも有意に高値であった。
- 3) 核形不整において、炎症と OSCC の深層型扁平上皮異型細胞の LBC は CVC よりも有意に高値であった。
- 4) LBC での唯一の細胞判定上の不利益は核濃染性の減少であった。

第二の研究として、著者は深層型扁平上皮異型細胞の判別が EC で主体をなす表層型扁平上皮細胞との相対的な比較や、鏡検者の経験に基づき主観的に行われているため、検鏡者間或いは施設間で明確に統一されていないことに着眼した。そこで、細胞診判定別に出現した深層型扁平上皮細胞の特徴を明らかにし、

スクリーニングでの主観的判定を数値化する目的で、深層型扁平上皮細胞を細胞形態計測学的に解析し、細胞診判定別に比較検討した。被検症例は、舌縁部から採取された CVC 材料 384 例 (NILM 314 例, SIL 50 例, SCC 20 例) とした。CVC は、ブラシ (Orcellex® brush RT) で採取後、第一の研究と同様の手法で作製した。各スライドガラスに出現した深層型扁平上皮細胞は、画像解析ソフト (Image J, ver.1.51i) を用いて画像解析にて核面積、細胞面積、N/C 比、核形不整の程度、核濃染性について数値化後、統計学的に NILM, SIL, SCC の 3 群間で比較解析し、以下の結果を得た。

- 1) 舌縁部から採取された深層型扁平上皮細胞は、NILM (8.6%) と比較して SCC (40.0%) の方が高頻度にみられた。
- 2) 深層型扁平上皮細胞の細胞像は、NILM と比較して SCC は核面積が大きく、複雑な核形態を示すことが明らかとなった。
- 3) 口腔 EC の深層型扁平上皮細胞の細胞診判定において、核面積と核形不整の程度がスクリーニング時の細胞診判定の一助になる細胞所見であることが示された。

口腔 EC は検査法のひとつとして普及してきているが、細胞判定に係る要因に関する基礎的研究が不十分である。本研究では、LBC は細胞判定に対する情報量が多く口腔 EC の欠点を補填するに充分であるが、細胞形態学的不利益は、核濃染性の減少であった。一方細胞判定の要となる深層型扁平上皮細胞は、核面積と核形不整の程度がスクリーニング時の判定基準としての可能性が示唆された。本研究結果は、口腔細胞診断の精度向上へ大きな示唆を与えるものであり、今後のさらなる発展も期待される。

よって本論文は、博士 (歯学) の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 2 年 1 2 月 1 7 日