

論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	① 乙 第 779 号	論文提出者名	上田 佳緒璃
論文審査 委員氏名	主査 長尾 徹 副査 前田 初彦 本田 雅規 野本 周嗣		
論文題名	唾液腺腺様嚢胞癌の中央病理診断		

インターネットの利用による公表用

唾液腺原発腺様嚢胞癌 (Adenoid cystic carcinoma、以下 AdCC) は発育緩慢であるが、長期予後は不良な腫瘍である。AdCCは大唾液腺だけでなく小唾液腺にも好発し、口腔外科領域で重要な腫瘍である。AdCCは多くの鑑別診断が挙げられ、また頭頸部腫瘍の中では稀な腫瘍であり、典型的な組織像を呈さない AdCC では病理組織診断に難渋することがある。

中央病理診断は病理医 2 名以上で研究対象疾患に合致するか否か診断を行う方法であり、病理組織学的見解の一致や鑑別診断の検討など、的確な診断につながる。

今回、我々は 15 施設より AdCC と施設診断された症例を収集し、8 名の病理医によって中央病理診断を行った。また、中央病理診断で得た結果より、非 AdCC 症例の割合、AdCC の鑑別診断、非 AdCC の臨床経過、免疫染色や遺伝子解析における診断の有用性についても検討した。

対象および方法を以下に示す。

1. 対象症例

日本の 15 施設で AdCC と施設診断された 219 例の未染標本と臨床情報を収集した。

2. 中央病理診断

唾液腺腫瘍を専門とする 8 名の病理医が、WHO 2017 年頭頸部腫瘍の分類に記載されている AdCC の診断に基づいてヘマトキシリン・エオジン (Hematoxylin and eosin、以下 HE) 染色標本のみで中央病理診断を行った。

病理医間で診断が一致しなかった症例は、コンセンサスが得られるまで十分に討議した。

3. 免疫組織化学染色

中央病理診断後に抗 β -catenin、その他唾液腺腫瘍の診断に必要な免疫組織化学染色 (Immunohistochemistry、以下 IHC) 検索を追加した。

4. Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法による *MYB*、*MYBL1*、*NFIB* の遺伝子解析

FISH 解析は、ホルマリン固定パラフィン包埋組織標本を用いて行った。AdCC の約 90% が *MYB*、*MYBL1*、*NFIB* 遺伝子のいずれかに分離を認めるという報告があり、本研究では、これらの遺伝子分離を確認した。遺伝子分離陽性の評価は、100 個以上の核を有する切片で、分離を有する核が全体の 10% 以上である場合陽性とした。

結果を以下に示す。

1. 中央病理診断

219 例中 198 例が AdCC と再診断された。21 例は非 AdCC に変更された。21 例のうち 6 例が良性腫瘍、15 例が悪性腫瘍と再診断された。良性腫瘍 6 例は、基底細胞腺腫 (Basal cell adenoma、以下 BCA) が 5 例、多形腺腫が 1 例であった。悪性腫瘍 15 例は、基底細胞腺癌 (Basal cell adenocarcinoma、以下 BCAC) が 9 例、上皮筋上皮癌が 3 例、筋上皮癌が 2 例、腺癌-非特定型 (Not otherwise specified、以下 NOS) が 1 例であった。

2. 非 AdCC の臨床情報

非 AdCC の良性腫瘍 6 例中 3 例に術後放射線治療が行われていた。6 例全例が無病生存中である。非 AdCC の悪性腫瘍 15 例中 6 例で再発を認め、4 例が原病死した。

3. AdCC の年代別診断修正率

2010 年以前の診断修正率は 13.8% (15/109 例)、2011 年以降は 5.5% (6/110 例) となり有意差を認め ($p=0.041$)、近年に診断された症例の診断修正率は低い傾向にあった。

4. 非 AdCC の分子病理学的解析

非 AdCC 21 例中 18 例は篩状構造によって構成されていた。特に BCA/BCAC 両者を含む基底細胞系腫瘍 (Basal cell neoplasm、以下 BCN) と中央診断された 14 例は、篩状構造を示し (中央値 85%)、篩状型 (篩状構造 10%以上) と分類した。

また、 β -catenin は BCA 4 例 (80.0%) および BCAC 7 例 (77.8%) で陽性であり、BCN 以外の症例では全例陰性であった。

FISH 解析では、非 AdCC 全例において *MYB*、*MYBL1*、*NF1B* 各遺伝子分離を認めなかった。

考察を以下に示す。

中央病理診断で 219 例中 21 例が非 AdCC として変更された。また、非 AdCC 14 例が BCN に変更され、全例篩状型であった。篩状型 BCN は極めて稀であ

るが、AdCCの病理組織診断において最も重要な鑑別疾患であると考えられる。本研究では、近年のAdCC診断修正率は有意に低値であった。FISHやIHCなどの補助診断によって唾液腺腫瘍をより詳細に分類できるようになったことが挙げられる。 β -cateninの核発現はAdCCでは稀と言われており、本症例では、BCA症例の80%、BCAC症例の78%で陽性であることから両者の鑑別に有用と考えられる。*MYB-NFIB*、*MYBL1-NFIB*の融合遺伝子は、AdCCに特異的な遺伝子であると報告されている。非AdCCにこれらの融合遺伝子は1例も認めずAdCCの診断において有用であると考えられる。

AdCCのように稀な腫瘍は他の腫瘍に診断されていることがあり、稀な腫瘍を対象にした研究では中央病理診断は極めて重要なことと言える。我々のコホートを用いた今後の研究は質の高いものになり得ると考える。非AdCCに良性腫瘍も含まれており、不必要な術後放射線治療がなされていた。誤った診断は誤った治療方針につながることから、診断に難渋する症例では、唾液腺腫瘍を専門とする病理医へのコンサルテーションや口腔外科医と病理医間での連携が不可欠と考えられた。

以上より、本研究では、AdCCの中央病理診断より篩状型BCNが主に鑑別疾患に挙がり治療方針につながることや、FISHやIHCの有用性、口腔外科医と病理医における連携の重要性を示し、口腔外科学、口腔病理学、口腔解剖学、外科学、および関連諸学科に寄与するところが大きい。よって本論文は博士(歯学)の学位授与に値するものと判定した。