

### 学位論文審査の結果の要旨

令和 5年

2月



審査委員	主査	上野正樹		
	副主査	北島仁		
	副主査	木下博之		
願出者	専攻	医学	部門	(平成27年度以前入学者のみ 記入)
	学籍 番号	19D704	氏名	井上耕佑
論文題目	Subtyping of non-small cell lung carcinoma into adenocarcinoma and squamous cell carcinoma by cytological structural features			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)	

〔要旨〕

1. 背景

非小細胞肺癌において腺癌と扁平上皮癌を鑑別することは、治療方針を決定する上で極めて重要である。切除不能な進行期の肺癌では細胞材料のみが病理診断の手段となる場合もあるため、細胞診断のみでも非小細胞肺癌を腺癌と扁平上皮癌に分類することが望ましい。細胞診断における非小細胞肺癌の鑑別は、主に核や細胞質の性状などの細胞所見に基づいて行われてきたが、近年では気管支鏡などの検体採取技術の発達によって新鮮な細胞材料の割合が増加しており、構造所見が重要視されてきている。本研究では細胞材料における腺癌と扁平上皮癌の鑑別に有用な構造所見の検索を目的とし、各構造所見と組織型の関連を検討した。

2. 方法

2017年1月から2020年12月の間に香川大学医学部附属病院で診断された肺腺癌もしくは肺扁平上皮癌の症例で、細胞材料と組織材料(生検組織もしくは外科切除組織)の両方が利用できる症例を後方視的に検討した(233例)。検討した構造所見は孤在性(isolated cell)、シート状(flat sheet)、不規則重積性(three-dimensional cluster with irregular arrangement)、乳頭状(papillary-like structure)、微小乳頭状(micropapillary-like structure)、腺腔様(acinar-like structure)、柵状配列(palisading pattern)、細胞集塊辺縁の核の突出(protrusion of nuclei at the periphery of the cluster)、蜂巢状(honeycomb pattern)、流れ様配列(streaming arrangement)、層状配列(three-dimensional sheets with regular arrangement)、細胞集塊辺縁の扁平化(flattening at the periphery of the cluster)、細胞集塊辺縁の毛羽立ち(fuzzy pattern at the periphery of the cluster)、細胞相互封入(mutual inclusion)の14項目である。細胞材料において上記の各構造所見の有無を評価し、組織型との関連を検討した。

3. 結果

シート状 ( $p < 0.001$ )、乳頭状 ( $p < 0.001$ )、微小乳頭状 ( $p = 0.028$ )、腺腔様 ( $p < 0.001$ )、細胞集塊辺縁の核の突出 ( $p < 0.001$ ) は腺癌で多く認められた。流れ様配列 ( $p < 0.001$ )、層状配列 ( $p < 0.001$ )、細胞集塊辺縁の扁平化 ( $p < 0.001$ )、細胞集塊周辺の毛羽立ち ( $p < 0.001$ )、細胞相互封入 ( $p < 0.001$ ) は扁平上皮癌で多く認められた。

#### 4. 考察

シート状、乳頭状、微小乳頭状、腺腔様、細胞集塊辺縁の核の突出は腺癌を示唆する構造所見である。また、流れ様配列、層状配列、細胞集塊辺縁の扁平化、細胞集塊周辺の毛羽立ち、細胞相互封入は扁平上皮癌を示唆する所見である。非小細胞肺癌の細胞診断においてこれらの構造的所見に注目することで、より正確な組織型の鑑別が可能である。

本研究に関する学位論文審査委員会は令和5年2月7日に行われた。

本研究は非小細胞肺癌の細胞診における細胞学的構造所見の有用性を指摘したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は非小細胞肺癌の細胞診において腺癌と扁平上皮癌の鑑別の精度を高める点で意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士(医学)の学異論文に十分値するものと判定した。

審査においては

1. サンプルサイズの設定根拠は。
2. 統計を行う上でのサンプルサイズの妥当性は。
3. フィッシャーの正確確率検定と $\chi^2$ 検定を同じテーブル上で扱っていいか。どちらを使用したか明記した方がいいのではないか。
4. 正確な診断のためにどの構造所見を組み合わせればいいか。
5. 多変量解析を行った方がいいのではないか。
6. 統計学的有意差はあるものの、腺癌と扁平上皮癌のいずれにも一定数みられている構造所見の有効性に関してはどう考えるか。
7. 組織で免疫組織化学を行ったときに、TTF-1とp40の両方が陽性もしくは陰性となった症例はなかったか。
8. 癌の分化度によって構造所見のパターンに違いはあるか。
9. 細胞者間の不一致を解決する手段はあるか。
10. 将来的に細胞診でAIの導入は可能か。
11. 免疫組織を行った症例と行わなかった症例で、構造所見のパターンに違いはあるか。
12. 組織型ごとにどの項目が役立つそうか今後検討可能か。
13. 各構造所見のスコアリングシステムの導入は可能か。
14. 症例数が少ない構造所見があるため、サンプル数を増やすか、症例数が少ない構造所見は外すなどの対応が必要ではないか。
15. 中枢型肺癌と末梢型肺癌の区別は行っているか。
16. 免疫組織化学を行った症例は含めずに、形態のみで診断した症例のみで検討すれば結果が変わるのではないか。
17. 組織型の確定で迷った症例はないか。
18. 腺扁平上皮癌ではどうなると考えられるか。
19. 腺癌症例では遺伝子異常と関連付けられる構造所見はあるか。

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に回答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲載誌名	Acta Cytologica	第	巻, 第	号
(公表予定)	論文受理			
掲載年月	2022年 12月 23日	出版社(等)名	Karger publishers	

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。