

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 林 真也
学位 博士 (保健学)
学位記番号 新大院博 (保) 甲第 38 号
学位授与の日付 令和 2 年 3 月 23 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 甲状腺腫瘍の細胞診と遺伝子異常の研究

論文審査委員 主査 岩渕 三哉
副査 成田 美和子
副査 池主 雅臣

博士論文の要旨

本研究は、「甲状腺腫瘍の細胞診と遺伝子異常の研究」を課題として遂行された。主な研究項目と成果は下記に要約された。

【背景】

甲状腺穿刺吸引細胞診は患者への侵襲性が少ないことから、結節性病変や一部のびまん性甲状腺腫の診断確定のために用いられる。穿刺吸引細胞診の判定結果によって治療方針が決定されることが多く、良悪性の判定および組織型の推定が重要となる。

【目的】

甲状腺穿刺吸引細胞診において適正な判定や精度の向上を目的に以下の検討を行った。

1. 濾胞性腫瘍の細胞学的所見
 - I. 濾胞性腫瘍の判定基準の見直し
 - II. 鑑別困難例の再判定
 - III. 濾胞性腫瘍判定基準変更後の推移
 - IV. 甲状腺癌取扱い規約 (第 7 版) 新報告様式への適応
2. 甲状腺穿刺吸引細胞診における乳頭癌症例の問題点
3. 甲状腺穿刺吸引細胞診における液状化検体細胞診の有用性
4. 甲状腺腫瘍における遺伝子検査の有用

【結果・考察】

1. 濾胞性腫瘍の細胞学的所見

濾胞腺腫・濾胞癌の判定に重要な細胞所見があった。また、濾胞腺腫・濾胞癌は否定的で正常ある

いは良性との判定が可能な細胞所見があり、鑑別困難例の相当数が正常あるいは良性に判定できた。

濾胞性腫瘍の判定基準の見直しを行い、再判定を行った検体では鑑別困難の比率が9.3%となり、濾胞性腫瘍の判定基準変更後は鑑別困難の比率が11.1%と推移していた。鑑別困難の比率を数値目標である20%以下とすることが可能であった。

濾胞性腫瘍の判定基準の見直しは甲状腺癌取扱い規約（第7版）の新報告様式にも対応することが可能であり、再判定を行った検体では意義不明5.9%、濾胞性腫瘍3.4%、判定基準変更後は意義不明5.9%、濾胞性腫瘍5.2%となり、意義不明、濾胞性腫瘍ともに数値目標である10%以下であった。

2. 甲状腺穿刺吸引細胞診における乳頭癌症例の問題点

乳頭癌の嚢胞内での変化や乳頭癌の特殊型（濾胞構造主体の乳頭癌、びまん性硬化型乳頭癌、好酸性細胞型乳頭癌）の症例において過小評価されていた。通常型とは異なる乳頭癌の細胞所見を把握し、過小評価とならないよう細胞診判定を行うことが重要である。また、検体の中には検体採取～標本作製の過程に問題があった可能性があることから、異型細胞を十分に採取・標本化できるよう検体採取～標本作製についても検討していくことが必要と考える。

3. 甲状腺穿刺吸引細胞診における液状化検体細胞診の有用性

不適正の比率が直接塗抹法では27.9%であったが、LBC法では6.8%となり、LBC法では不適正の検体が大幅に減少した。また、LBC法では濾胞性腫瘍と判定した検体や悪性と判定した検体が増加した。LBC法は多数の濾胞上皮細胞を得ることができ、観察が容易な標本が作製可能であり、細胞診判定の精度向上に寄与する。LBC法よりも直接塗抹法が細胞診判定に適していた検体が少なからず存在したことから、LBC法は単独で使用するよりも直接塗抹法と併用し細胞診判定を行うことが有用である。

4. 甲状腺腫瘍における遺伝子検査の有用性

乳頭癌では15例中12例に*BRAF*変異V600E、1例に*RET/PTC1*再構成を認め、高頻度に遺伝子異常を有する。

濾胞癌では15例中9例に*RAS*変異（*NRAS* Q61R : 3例、*NRAS* Q61K : 2例、*KRAS* Q61R : 2例、*HRAS* Q61R : 2例）、1例に*PAX8/PPAR* γ 再構成を認めた。遺伝子異常を認めた10例は悪性度の高いグループ（widely invasive、encapsulated angioinvasive）に属していた。

濾胞腺腫、腺腫様甲状腺腫では遺伝子異常は検出されなかった。

甲状腺腫瘍において、*BRAF*変異、*RAS*変異、*RET*再構成、*PAX8/PPAR* γ 再構成は組織型に特異性の高い遺伝子異常である。甲状腺腫瘍においてこれらの遺伝子検査を行うことは形態診断の困難な症例に有用な情報をもたらす、診断精度の向上に寄与する。

【結論】

甲状腺領域において穿刺吸引細胞診の判定結果は治療開始等に影響を及ぼす。患者の中には長期にわたり確定診断にいたらず、診療上問題が生じるため甲状腺穿刺吸引細胞診が複数回行われることがある。患者に多くの負担をかけることを避けるためにも細胞診の適正な判定や精度の向上が必要である。今回、濾胞性腫瘍の判定基準を変更したこと、甲状腺癌で最も多い乳頭癌を細胞診で悪性と判定できなかった原因を追究したことにより、甲状腺穿刺吸引細胞診の適正な判定や精度の向上に寄与できた。

また、LBC法の導入により細胞所見を追加することができ、細胞診の不適正率の低下および判定精

度の向上ができる。遺伝子検査の追加は形態学とは異なる側面から有用な情報をもたらすことができる。

LBC 法の導入や遺伝子検査の追加といった新たなツールを使用することは、甲状腺穿刺吸引細胞診の適正な判定や精度の向上につながる。

審査結果の要旨

本研究は、「甲状腺腫瘍の細胞診と遺伝子異常の研究」を課題として遂行された。

本研究で明らかにされた甲状腺腫瘍の細胞診と遺伝子異常についての成果は、甲状腺穿刺吸引細胞診の適正な判定や精度の向上に関する基礎的研究と臨床応用に大いに寄与するものであると考えられた。