

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

神奈川歯科大学 口腔外科学講座 高度先進口腔外科学分野 石 井 滋 に
対する最終試験は、主査 山 本 龍 生 教授、副査 安 部 貴 大 教授、
副査 河 奈 裕 正 教授により、論文内容ならびに関連事項につき口頭試問を
もって行われた。

また、外国語の試験は、主査 山 本 龍 生 教授によって、英語の文献読解力に
ついて口頭試問により行われた。

その結果、合格と認めた。

主 査 山本 龍 教授

副 査 安部 貴大 教授

副 査 河奈 裕正 教授

論 文 審 査 要 旨

Analysis of false-negatives in exfoliative cytology in oral
potentially malignant disorders: A retrospective cohort
study

神奈川歯科大学 口腔外科学講座 高度先進口腔外科学分野

診療科助手 石井 滋

(指 導 : 槻木 恵一 教授)

主 査 山本 龍生 教授

副 査 安部 貴大 教授

副 査 河奈 裕正 教授

論文審査要旨

学位申請論文である「Analysis of false-negatives in exfoliative cytology in oral potentially malignant disorders: A retrospective cohort study」は、口腔潜在的悪性疾患 (Oral potentially malignant disorders, OPMD) における口腔擦過細胞診 (Oral exfoliative cytology, OEC) の偽陰性 (False negative, FN) の実態と FN に関連する要因を後ろ向き研究によって明らかにした論文である。

OPMD は扁平上皮癌の前駆症状であり、主に白板症や紅板症などが含まれる。近年、白板症の悪性転化率が 9.8%と報告され、注意深い観察と早期発見が重要である。OEC は有用な OPMD のスクリーニング検査法であり、生検や治療の必要性を判定する上で重要な役割を果たしている。また上皮内病変の診断では OEC と組織診を組み合わせた検索がゴールドスタンダードとされているため、OEC の FN を減らすことは重要である。先行研究では、角化病変では細胞採取不良によって OEC 精度の低下が示唆されているが、白板症を対象とした OEC の報告は少なく、FN に影響を与える病理組織学的所見以外の要因は不明である。本研究の目的は、病変特性、患者背景、術者要因に着目し、細胞診精度に影響を与える因子を明らかにすることであり、上記の背景から新規性のある論文テーマであると評価した。

対象と方法は以下の通りである。過去 3 年間に神奈川歯科大学附属横浜クリニックで OEC と病理組織学的診断の両方を受けた 73 例を後ろ向きに調査し、包含基準を満たした症例を用いて OEC の感度、特異度、FN 率、偽陽性率、有病率を算出し、臨床診断ごとに精度指標を比較した。さらに全体、OEC 陰性群、FN 群の白板症診断の割合を調査した。有病者群では白板症や無核扁平上皮細胞の存在と FN との関連、および白板症と無核扁平上皮細胞の一致性を調べた。OEC 陰性群では患者因子および術者因子と FN との関連をフィッシャーの正確確率検定で検討し、多重ロジスティック回帰分析で独立要因を特定した。これらの方法は文献や既存の方法に基づいており妥当なものである。また、事前に研究計画書が神奈川歯科大学研究倫理審査委員会に提出され承認を受けており、倫理的配慮が十分になされている。

結果として、44 名の患者が分析対象となり、全体の感度、特異度、FN 率、偽陽性率、有病率はそれぞれ 31.3%、82.1%、68.8%、17.9%、36.4%であった。白板症群では感度 20.0%、FN 率 80.0%、その他の診断群では感度 83.3%、FN 率 16.7%であった。臨床診断の割合は全体、OEC 陰性群および FN 群のいずれも白板症の割合が有意に多く、その割合は後者ほど高かった。白板症と無核扁平上皮細胞は FN との強い関連を示し、白板症と無核扁平上皮細胞の間に一致性が認められた。OEC 陰性群の患者因子では年齢 64 歳以上と舌の病変で FN と強い正の関連を認め、術者因子では検査間隔 (OEC から確定診断までの期間) が有意に FN と関連していた。多変量解析では、年齢 64 歳以上と舌の病変が FN に関連する独立因子として特定された。このように、方法に対して結果が明確に示された。

以上の結果から、OECのFNは白板症、年齢、病変部位と関連していることが示され、これらが細胞採取不良と関連している可能性が示唆された。64歳未満の舌の厚い角化病変に対しては、初めから生検を行うことや、細胞診の前に角質を搔爬するなどの対策を考慮する必要性が考えられた。一方で、非角化病変、65歳以上、舌以外の病変に対してはOECを優先的に提案できる可能性が示された。このように、本研究結果から、OPMDにおけるOECのFNの実態とFNに関連する要因が明らかにされ、これらを踏まえたFNを減らすOPMDの検査のあり方が提案された。今後はこれらの提案に沿った前向き研究によるFN低下の効果検証や、検査ガイドラインへの貢献など、本論文には大きな波及効果や発展性が記載される。

本審査委員会は、論文内容および関連事項に関して、口頭試問を行った。特に、OPMDの定義と分類、対象者における再発例の含有の有無、年齢のカテゴリ化、ロジスティック回帰モデルにおける症例数、説明変数の多重共線性、Table 4のnの誤植、結論の解釈（メリットやデメリットを含む）、申請者が論文に対して貢献した範囲、および喫煙や飲酒などの変数に関しての今後の研究の展望について回答を求めた。その結果十分な回答が得られることを確認した。そこで、本審査委員会は申請者が博士（歯学）の学位に十分値するものと認めた。