

日本臨床細胞学会九州連合会雑誌

*THE JOURNAL OF THE KYUSHU-OKINAWA
SOCIETY OF CLINICAL CYTOLOGY*

Vol. 48 2017



日臨細胞九州会誌
J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol.

日本臨床細胞学会九州連合会

目 次

【総説】

細胞検査士“これまで”そして“これから”：日本・欧米を比較して	大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 小林 忠男	1
甲状腺細胞診の新報告様式	隈病院 病理診断科 廣川 満良	9
子宮頸部病変の画像所見	久留米大学放射線医学講座 角 明子	15
『子宮頸部腺系病変のピットフォール』良性腫瘍および腫瘍類似腺病変の病理	熊本大学医学部附属病院 病理部・病理診断科 三上 芳喜	21

【原著】

子宮頸部腺系病変のピットフォール「子宮頸部腺系病変の細胞像」	久留米大学病院 病理診断科・病理部 山口 知彦	27
子宮頸部細胞診における hyperchromatic crowded cell groups の ThinPrep 標本による評価	株式会社エスアールエル 福岡ラボトリー 池本 理恵	33
沖縄中部地区医師会検診センターにおける HPV-DNA 検査併用子宮頸がん検診導入後三年での現状報告	中部地区医師会検診センター 臨床検査課 赤嶺 奈月	39
当院における Atypical Glandular Cells (AGC) とした症例の再検討	長崎みなとメディカルセンター 市民病院 病理診断科 森山くるみ	45
新ガイドラインから見直す口腔白板症	福岡歯科大学再生医学研究センター／福岡医科歯科総合病院・病理診断科 大野 純	51

【症例報告】

多中心性発生の膵神経内分泌腫瘍の1例	医療法人社団シマダ 嶋田病院 病理診断科 長尾真理子	57
当院で経験した膵 Solid-pseudopapillary neoplasm の2例	福岡大学筑紫病院 病理部 林田 涼	61
膵に発生した退形成癌の1例	済生会熊本病院 中央検査部・病理 鮫島 彩香	67
捺印細胞診を行った Atypical polypoid adenomyoma (APAM) の1例	佐賀大学医学部産科婦人科学 福田亜紗子	73
肺紡錘細胞癌の一切除例	産業医科大学第二病理学講座／独立行政法人国立病院機構 福山医療センター 臨床検査科病理 渡辺 次郎	79
腎盂 lymphoepithelioma-like carcinoma の1例	独立行政法人地域医療機能推進機構 九州病院 中央検査室 西山 純司	83
腎細胞癌根治術後20年で甲状腺内孤立性転移を来した1例	鹿児島大学病院 病理部・病理診断科 宿里亜李沙	89
耳下腺多形腺腫との鑑別が困難であった神経鞘腫の1例	福岡赤十字病院 病理診断科 遠矢 浩隆	95

篩状構造や硝子球を多数認め診断に苦慮した多形腺腫の1例	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター統括診療部臨床検査科	小嶋 健太	101
腹腔内に破綻し腹水細胞診に出現した後腹膜原発未分化型多形肉腫／悪性線維性組織球腫の1例	独立行政法人地域医療機能推進機構 九州病院 中央検査室	玉城 真太	107
【短報】			
子宮内膜漿液性腺癌の細胞診の1例	宮崎大学医学部附属病院 病理診断科・病理部	佐藤勇一郎	113
肺浸潤性粘液性腺癌の1例	鹿児島市立病院 病理診断科	末吉 和宣	115
膵内分泌腫瘍の1例	久留米大学病院 病理診断科・病理部	内藤 嘉紀	117
巨細胞の見られる甲状腺髄様癌の1例	独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 病理診断科	伊東 正博	119
濾胞型T細胞リンパ腫の1例	福岡大学医学部 病理学講座	竹下 盛重	121

総説

細胞検査士“これまで”そして“これから”：日本・欧米を比較して

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

小林 忠男

【内容抄録】

現代の細胞診は、子宮頸がんの発見と診断に重要な役割を果たした。また、今日の安定した診断法の確立は、パパニコロウ博士の貢献によるところが大である。1942年、Pap 染色法が Science 誌に紹介され、標準法として世界的に使用されることとなった。さらに、1947年にはパパニコロウ博士が主催する細胞診教育コースが、病理医や技術者に向けて始まった。ここに専門職としての細胞検査士が誕生した。その米国における細胞診技術の有用性を受けて、日本においても細胞検査士の養成が急務とされ、本格的な教育が始まったのは米国より4年遅れて1966年であった。このように本邦の細胞診は、初期の段階から米国の影響を大きく受けることとなる。その後米国の細胞診は、医療政策の変革の波に幾度となくさらされ、激動の波のピークは、1987年 Wall Street Journal 誌による「Pap スキャンダル」記事であった。この記事の影響を受けて、検査結果の質向上を目指す新しい法制度、臨床検査室改善法88 (CLIA88) に立法化された。この立法は新技術の開発にも影響を与え、ベセスダ報告、液状化細胞診、HPV DNA 検出法、さらに自動細胞診装置開発などを次々と具現化させた。1983年、ツール・ハウゼン博士が子宮頸がん原因は特定の HPV ウイルスであることを報告し、分子病理学的手法の発達を加速させた。今日、子宮頸がんの細胞診は HPV 検査と平行実施する方向性が示されている。今後 HPV 中心の子宮頸がん検診の新時代を前に、細胞検査士は将来を、既存のパラダイムシフトに縛られることなくその存在を議論しなければならない。

Key words : cytotechnologist; cervical cancer screening; history; future perspective

はじめに

些か古い話で恐縮であるが、2004年4月にサンチャゴ(チリ)で開催された、第15回国際細胞学会の講演で日本のいや世界の細胞診の将来を占う意味で、大変に興味深い発表があった。また、その内容は著者にとっても衝撃的なものであった。このサンチャゴ学会で米国、Jefferson College of Health Professions の Greening 教授による講演は「分子病理の時代における細胞検査士教育」で、今米国の大学で細胞検査士養成を前面に押し出した看板は徐々に陰を潜め、Health Bioscience Technologies, Cellular Sciences などいずれもが多様な就業形態に応える様式に変化しつつあると述べ、細胞検査士の生き残りが厳しくなってきたことを強調した。著者は1985年ごろ当時の Thomas Jefferson Allied Health Science の細胞診断学にて、教鞭をとられていた故竹田節教授を訪ねたことがある。竹田先生に教室を案内していただいた際、当時の米国細胞検査士の人気ぶりとその熱気と迫りに圧倒され

たことをよく記憶している。しかし、Greening 教授によると保健学部の名前は保健専門職部に変更され、更には Bioscience Technologies の看板の下にバイオ技術、細胞診と臨床検査の3部門が統括され細胞診があたかもバイオ技術の1部門のように組み込まれた。いずれにしても、生命科学がキーワードのようで遺伝子、分子、細胞のキーワードがあちらこちらで交錯しあっているように見えた。要するに School of Cytotechnology の看板が表面的に下ろされたことになる。これも競争熾烈な、米国の大学事情を反映していると言えればそれまでだろうが、細胞検査士というキャリア取得だけの目的では、もう大学に優れた人材が集められないのも現実があるのかと強く感じた。

このような新時代への突入のうねりを、強く感じて既に10年以上が経過するが改めてこの機会に細胞検査士の「これまで」を振り返りながら「これから」について“historic events”を踏まえ、新時代の細胞診(HPV (human papilloma virus) 検査/HPV ワクチン)についても展望をしてみたい。

The situation regarding cytotechnology compared with Japan and Western countries: connecting past and future

Tadao K. Kobayashi, PhD., CFIAC

Division of Health Sciences, Osaka University Graduate School of Medicine

萌芽期の細胞診

(1) 細胞診の夜明け前

Hajdu¹⁾によるとヒトの細胞観察(細胞診)を初めて行ったのは、ドイツの Johannes Muller (1801-1858) で“first cytopathologist”とする論文を發表している。1838

年に腫瘍組織から擦過細胞材料でがん細胞を初めて観察している。その時代、Muller は多くの細胞観察は乾燥標本で未染色観察を行っているが、ヨード染色を施した腹水などの細胞材料で、がん細胞を明瞭に図示しているのには驚かされる¹⁾。一方、1760年-1839年にイタリア・ペローナ市において Rigoni-Stern は多数の剖検より各臓器のがんの死亡率を示した。この報告は、世界初のがんの死亡率報告とされている。この報告には“子宮がんは未婚者や修道女よりも既婚者や未亡人に多い”と言う事実であった。すなわち，“marital” or “sexual” events that play a major role in epidemiology of squamous carcinoma of the cervix. 子宮頸がんの発生と性的接触の関与が示唆された。この事実を1850年になって Royal Society of Epidemiology が確認したとされている。Rigoni-Stern が、「がん疫学の父」と言われる由縁である。また、この業績を称えて、1971年の Cancer Research 誌12月号の表紙を飾っている(図1)。がんと発がんの関係において、子宮頸がんの原因ウイルス HPV の夜明けは古く18世紀から19世紀に萌芽のようなものがあったと言える。具体的にはがん原因ウイルスすなわち、HPV の発見は、ドイツのツール・ハウゼン博士による。博士は子宮頸がんの主要原因が、特定のタイプの HPV であるとするウイルス説を早くから唱え、1983年に子宮頸がん組織から HPV16型および1984年には HPV18型を分離し、博士の学説を立証した。この基礎研究の成果は子宮頸がんの治療、そして予防ワクチンの開発へと研究の道を拓いた²⁾。

(2) パパニコロウ博士と Babes 博士

細胞診は、子宮頸がんの発見と診断に重要な役割を果たしたことは言を俟たない。また、今日の安定した診断法の確立は、パパニコロウ博士の貢献によるところが大きい。しかし、細胞診の手法についてその始まりまた、原著論文が誰によるかに関しては興味深い。一般的に、



図1 1971年12月号 Cancer Research 誌

パパニコロウ博士による最初の報告は、ミシガン州 Battle Creek Federal Center において開催された、第3回 Race Betterment 会議(1928年1月2日-6日)とされている。また、この会議の後援者は、シリアル食品で有名なケロッグ社の Dr. Harvey Kellogg であった。専門の医学会議ではない場所で新しいがんの診断(New cancer diagnosis)についての発表は、その当時どれくらい受け入れられたかを、疑問視する意見もある。しかし、パパニコロウ博士による Battle Creek における発表の前年(1927)に、細胞診の手法がヨーロッパ・ブタペスト(ルーマニア)において C. Daniel と A. Babes は Bucharest Society of Gynecology 会議で発表されていた、その後同雑誌に抄録が掲載されていることを知る人は少ない。さらに、1928年(パパニコロウ博士の Battle Creek での発表の1年前)に Babes がフランス語の major 医学誌“Presse Medicale”に Diagnostic du Cancer du Col Uterin par Frottis (Diagnosis of cancer of the uterine cervix by means of smears) を発表した。正確に言うところ、世界初の細胞診による、子宮頸がんの検出法の論文発表とされている。現在でもルーマニアにおいては、この手法のこと“Methodes Babes-Papanicolaou法”と今も呼ばれている³⁾。約十年余りの休眠期を経て、パパニコロウ博士は1941年に Am J Obstet Gynecol 誌に原著論文として Vaginal Smear 法を発表することとなる⁴⁾。いづれにしても二人の偉大な pioneer researchers によって細胞診の歴史は夜明けを迎える。ちなみに、穿刺吸引細胞診(Fine Needle Aspiration Cytology: FNAC)が始められたのは、1922年ニューヨークで James Ewing によるとの記載がある⁵⁾。

1943年にパパニコロウ博士と Traut はアトラス本“Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear”(Commonwealth Fund; New York)を出版した⁶⁾。このアトラスでは日本人の Hashime Murayama 画伯による、スケッチが余りにも有名である。画伯は1879年日本生まれで、京都帝国大学の理工科大学を1905年に卒業後渡米し、コーネル大学で技師として働く、ここで顕微鏡スケッチに携わる。細密な素晴らしいスケッチは、核クロマチン分布や配列の不規則性、重質性や核縁の様子描写はなど卓越した技術で描いている。(図2)また、パパニコロウ博士は彼のアトラスの序文で「色彩の図版は、この領域の達人として知られている芸術家 Hashime Murayama によるものです、核や細胞質の微細な構造描写の正確さでは、写真に比べることはできないが、写真撮影では重なった細胞は言うに及ばず、一個の細胞でさえ、焦点深度の関係で構造を正しく描写するのは不可能です。個々の剥脱細胞や細胞集団全体を図説するためには、彼のスケッチの方が総合的に優れていると述べている⁷⁾。さらに、ノーベル賞推薦データベースによると、パパニコロウ博士は彼の卓越した業績で1948年から1953年間で合計18回のノーベル賞推薦を受けているが、叶わなかったのは残念至極である。

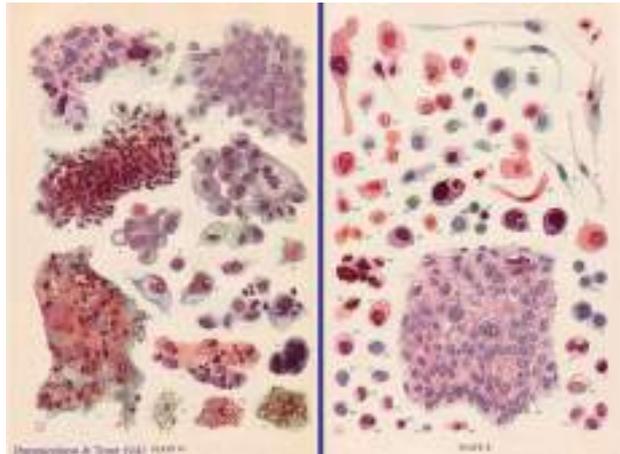


図2 Hashime Murayama 画伯による細胞像スケッチ

(3) 日本における子宮頸がん検診 (Pap Smear)

日本国内においては細胞診の最初の論文は、1948年尼木紹雄による「子宮頸癌患者の膈脂垢」が日本婦人科学会熊本地方会会報に発表がある。その後、1950年に同じく尼木による「子宮頸癌患者の膈脂垢について」が熊本大学学位論文として発表が存在する⁸⁾(図3)。わが国の子宮頸がん検診は1950年代後半より各自治体での集団検診を中心に開始され、1962年には東北大学が中心に細胞診を利用し(表1)、子宮頸部擦過材料の集団検診(宮城

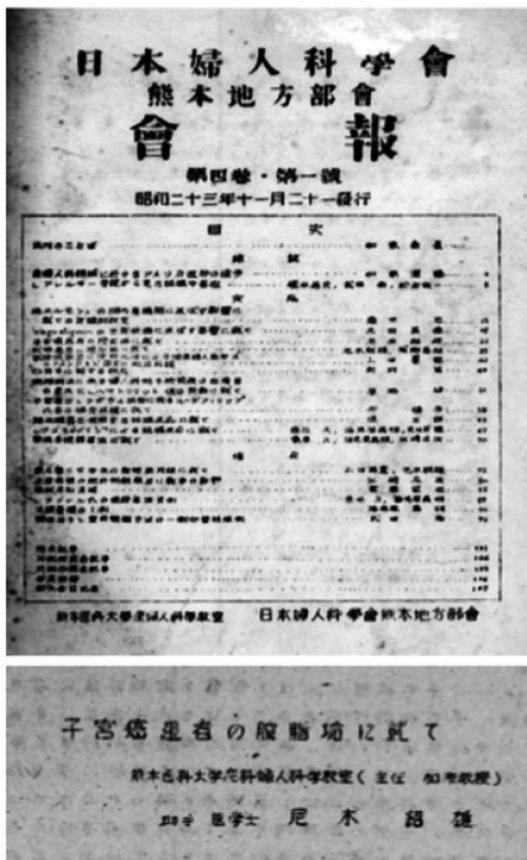


図3 尼木紹雄, 日本婦人科学会熊本地方会会報(1948年)第22回日本婦人科がん検診学会片淵秀隆会長(2015. 11.9.) 資料

表1 細胞診の歴史: 日・欧米の比較

	米國	年代	日本
1920	パパニコロウ博士 細胞診でホルモン評価		
1927	Daniel C & Babes A (Bucharest)		
1928	パパニコロウ法 発表 (Battle Creek)		
1933	婦人科細胞診 project (Pap & Traut)		
1941	パパニコロウ染色法 (Science)		
1943	カラーアトラス(パパニコロウ) 発刊	1948	尼木紹雄(日本婦人科学会熊本支部)
1957	Acta Cytologica	1954	千葉大学(婦人科集団検診)開始
1957	細胞診教育コース(開始)	1961	日本臨床細胞学会(石川・増淵・水野等)
1958	米国癌学会 Pap Test 推奨	1962	宮城県/バス検査法(細胞診検査)
1960	Diagnostic Cytology text (Koss)	1966	細胞診三週間コース
1962	Cyotechnology Program 承認	1966	厚生省がん予防推進計画(子宮頸がん)
1987	WSJ Scandal (Lax laboratories)	1968	細胞検査士養成開始(東京・大阪)
1988	CLIA88 ⇒ TBS ASCUS Terminology	1969	細胞検査士認定試験開始
1990	LBC cytology	1973	日母分類
1996	FDA LBC ThinPrep SurePath (1999)	1982	老健法(細胞診)
1998	FDA 自動スクリーニング承認	2006	がん対策基本法 職員立法
1998	TBS modification HPV test	2008	医会分類(ベセスダ準拠)
2001	FDA approved HPV vaccine	2009	PMDA HPVワクチン承認
2014	FDA approved HPV First Screening	2014	部分的LBC保険収載

方式)を中心に開始され普及した⁹⁾。その後、老人保健法が1982年に制定され、保健事業として30歳以上のすべての婦人を対象に毎年実施することになった。以後、公費負担もあり子宮頸がん検診受診者や早期発見率の増加、生存率の低下をもたらせた。2008年に厚労省は「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」を定め、市町村による科学的根拠に基づくがん検診を推し進めている。この厚労省通知で初めて子宮頸がん及び子宮体がん予防健康教育に触れて、子宮頸がんとHPV感染の関与を示し、教育関係者及び母子保健指導担当者の連携を図る必要性を示した。また、子宮体がんについてはエストロゲン投与と体がんリスクについても言及した。その結果、現在子宮頸がん検診は対象年齢が20歳以上で、受診間隔は2年に1回と変更になった。

(4) 欧米における子宮頸がん検診 (Pap Smear)

欧米における Pap Smear はパパニコロウ博士の細胞診の紹介から、長い休眠期をへて導入されることとなる。そこには細胞診検査が十分に認識されていないことに加えて、病理医の中で細胞診断の意義を認めていなかったことも大きいとされている。1949年に、カナダ (British Columbia) にて Pap Smear が、子宮頸部浸潤がんの発生や死亡率を、減少させることが出来るのかのプロジェクトがスタートしている¹⁰⁾。1950年代の後半から、スクリーニングとしての Pap Smear は急速に普及することとなるが、その一つの要因としては経口避妊薬の開発・普及と関係する。すなわち、家族計画とリンクさせて“Annual Pap Smear”を実施することなどが挙げられている。ちなみに、細胞診による最初のコホート(特定の集団を対象として長期的に経過を追跡)研究は1943年にパパニコロウ博士によるとされている¹¹⁾(図4)。

(5) 細胞検査士の養成

1942年、パパニコロウ博士によって Pap 染色法が Science 誌に紹介され、標準法として使用されることとなった¹²⁾。さらに、1947年9月8日-20日にはパパニコロウ博士が主催する「第一回細胞診教育コース」がコーネル大学医学部で医師及び技術者など参加リストによれ

DIAGNOSIS OF UTERINE CANCER BY THE VAGINAL SMEAR. By George N. Papanicolaou and Herbert F. Traut. The Commonwealth Fund, New York, 1943. x + 46 pp., 11 plates. \$5.

This work describes a new approach to the diagnosis of uterine cancer and is of essential interest because its use promises to be of signal value in the recognition of early uterine cancer, especially that of the cervix. The method is based upon the recognition of exfoliated abnormal cells characteristic of carcinoma which may be found in the study of the stained vaginal smear. During the three years covered by the study 3014 women have been intensively studied and among these 179 were found to have cancer which was primary in the uterus. Of these, 127 were cervical cancer. In the latter group, 7 were found to be early intradermal types of squamous carcinoma and nearly all were invisible on close inspection of the cervix.

The authors state that the method is not recommended as a means of ultimate diagnosis, but rather as a preliminary or sorting procedure to be confirmed by biopsy and tissue diagnosis. They also emphasize that the evaluation of the stained smear requires a greater knowledge of cytology than that necessary for diagnosis in tissue preparations.

The colored illustrations in this work are a fine exposition of the printer's art and show in a splendid manner the cytological differences that exist in the various cell types which may be found in the stained vaginal smear. The authors are to be congratulated not only upon a study which promises to be of great significance, but also upon the clearness and beauty of its presentation in this volume.

—HERBERT THOMS.

Yale J Biol Med 1943;15:924.

図4 細胞診による最初のコホート研究 (1943年)

ばパパニコロウ博士を含めて86名の参加で始まったとされている (図5)。この教育コースには Nakamura と Taguchi の2名の日本人名が参加者として含まれている。専門職としての細胞病理医と細胞検査士の教育はここに誕生したと言えよう。次の年 (1948年) には最初の米国細胞学会がボストンにて開催された。1955年には George Wied 教授 (シカゴ大学) によって国際細胞学会 (IAC: International Academy of Cytology) が設立され、細胞診断学は世界的な広まりを見せた。1961年には Koss 博士によるテキスト本 “Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases” の発刊が大きく当該分野の発展普及に貢献したことは間違いない。

その細胞診技術の有用性を受けて、日本においても細胞検査士の養成が急務とされ、本格的な教育が始まったのは1966年¹³⁾、米国における細胞検査士の養成コースの開校に遅れること4年であった (表1)。本邦では1968年1月に細胞診指導医制度と細胞検査士制度が制定され、同年11月に指導医65名、1969年3月に細胞検査士8名が誕生した。教育制度の立ち上げと発展にご尽力された、福田保、増淵一正、水野潤二各先生の功績は大きい。日本臨床病理学会および日本臨床細胞学会の共催で衛生・



図5 パパニコロウ博士による第一回細胞診教育コース (1947年)

臨床検査技師を対象に短期研修コース (3週間) が開始されたのが最初とされている。その後、標準化された環境で細胞診検査士養成コースの開始は、1968年に東京 (旧癌研究会附属病院) と大阪 (旧大阪府立成人病センター) で始まった。一方、4年制大学における細胞検査士の養成は、1982年に杏林大学保健学部における細胞検査士養成課程が認可されたのが始まりで、1994年に北里大学医学部衛生学部で始まった。さらに、1999年に群馬大学医学部保健学科、2001年に山口大学医学部保健学部で細胞検査士養成教育が開始された。いま現在上記以外に、倉敷芸術科学大学、神戸常盤大学および弘前大学の7大学で細胞検査士養成課程が存在する。

成長期の細胞診

(1) Pap スキャンダル記事 (The Wall Street Journal)

米国の細胞診は、医療政策の変革の波に幾度となくさらされた。激動の波がピークに達したのは、1987年2月と11月の The Wall Street Journal (WSJ) 誌の Walt Bogdanich 記者による “poorly trained or overworked laboratory technicians were misreading Pap smear tests” の記事に始まる、いわゆる “Pap スキャンダル” (いい加減な細胞診の精度を告発した新聞記事) であった (表1)。この記事で Bogdanich 記者は Pulitzer 賞の榮譽を得たのは、余りにも有名な話である¹⁴⁾。さらに、新しい法律を連邦議会で通過させることに繋がる。これが CLIA88 (Clinical Laboratory Improvement Amendment 1988: 臨床検査室改善法88) で検査結果の質の向上を目指す新しい法制度である。また、1988年の Bogdanich 記者による衝撃的な記事より前1985年8月に Lancet 誌は Editorial として “Cancer of the cervix: death by incompetence” 同じ問題として「でたらめな細胞診」について警告を発していたことは余り認識されていない¹⁵⁾ (図6)。しかし、WSJ の Bogdanich 記者の新聞記事が、圧倒的に注目が高く、専門誌である Lancet よりも、引用検索数が多いのは皮肉な

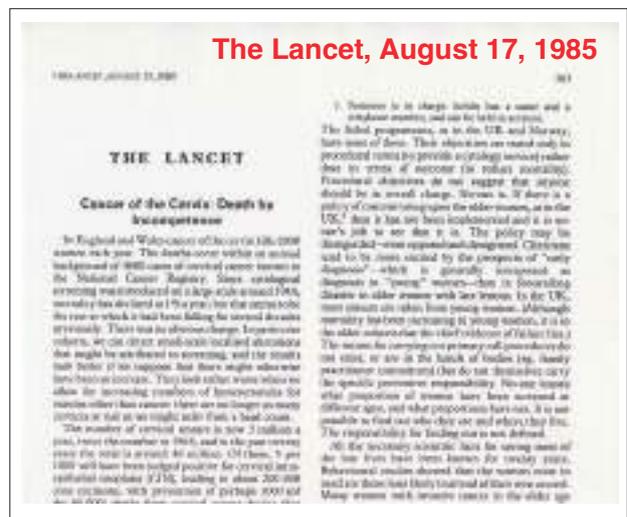


図6 Lancet 誌 (1985年)

話である。

また、CLIA88は新しい子宮頸部細胞診の標本の評価、推定診断を目指した記述用語を用いた報告様式、「ベセスダ・システム1988」(TBS: The Bethesda System for reporting the results of cervical cytology)を提唱し世界的な広まりを見せた。また、TBS/1988で扁平上皮異常のASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance)の用語が初めて使用された。この子宮頸部細胞診報告様式は以後、小改正を1991年、2001年、2014年と重ねることとなった。なお、2001年のTBSに関わる会議では、米国に留まらず20か国以上から400名以上の参加者を得て国際会議がNational Cancer Institute, BethesdaのNatcher Centerで開催され議論され(図7・8)、著者も本会議に日本人の代表の一人として参加した。TBC/2001の会議では液状化細胞診(LBC: Liquid based cytology)の議論に加え、HPV検査及び細胞診自動スクリーニング装置の実用化などへの対応も考慮された。

(2) 液状化細胞診(LBC)の流れ

さらに、CLIA88は新技術の開発にも多大な刺激を与えることとなる。特に、1990年代に入って、新発見や技術革新の波は次々と押し寄せてきた(表1)。それらは、(1) HPVと発がんの関係が明確化、(2) LBC技術の進歩、(3) 自動スクリーニング装置の開発、(4) 分子病理学手法の進

歩、(5) HPV予防ワクチンの開発などである。まずは米国において子宮頸がん細胞診にLBC法を誕生させ、不適性標本の減少に大いに寄与することとなる¹⁶⁾。具体的には1970年から1980年代に熾烈な開発競争を経て、1990年LBC装置の開発を成功させた。さらに、1996年にFDA(米国食品医薬品局)の承認をThinPrep装置(HOLOGIC社)が、引き続き1999年にSurePath装置(BD社)が承認された。その後、細胞診の精度保証の向上に大きく寄与することになった。また、これらの結果を支持する報告も多数ある^{17,18,19)}さらに、1998年には最初のPap Smear用の自動スクリーニング装置をFDAが承認した(図9)。

米国を中心にした先進諸国では細胞診は、Pap Smearを中心に回ってきたと言っても過言でない。しかし、HPV検査、細胞診自動スクリーニング装置そして分子病理学の出現は、医療変革の時代、大きな技術革新の流れを受けた。2012年に新子宮頸がんスクリーニング・ガイドラインがACS(the American Cancer Society)ASCCP(the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology)そしてASCP(the American Society for Clinical Pathology)によって作成された。そこには、(1) Pap Smear開始年齢、21才から、(2) HPV細胞診併用検診は30才から、(3) 受診間隔はPap Smear陰性は3年間隔、Pap SmearおよびHPV検査共に陰性の場合は5年間隔、(4) Pap Smear検査は65才までとする(ただし、3年間のPap SmearとHPV検査共に、陰性あるいは良性病変で子宮摘出術を受けた場合)とされた²⁰⁾。この受診間隔の変更はPap Smearの検査の総量に大きく関係し、様々な議論が巻き起こった。仮に、First-line HPV testing(HPV First)がFDA認可された場合に、Pap SmearはHPV陽性のトリアージとして使用されることへの、危惧が現実のものとなった。Pap Smearの総検査量の減少はprofessionとしての細胞検査士に大きな影響が、出ることは計り知れない²¹⁾。

発展期の細胞診

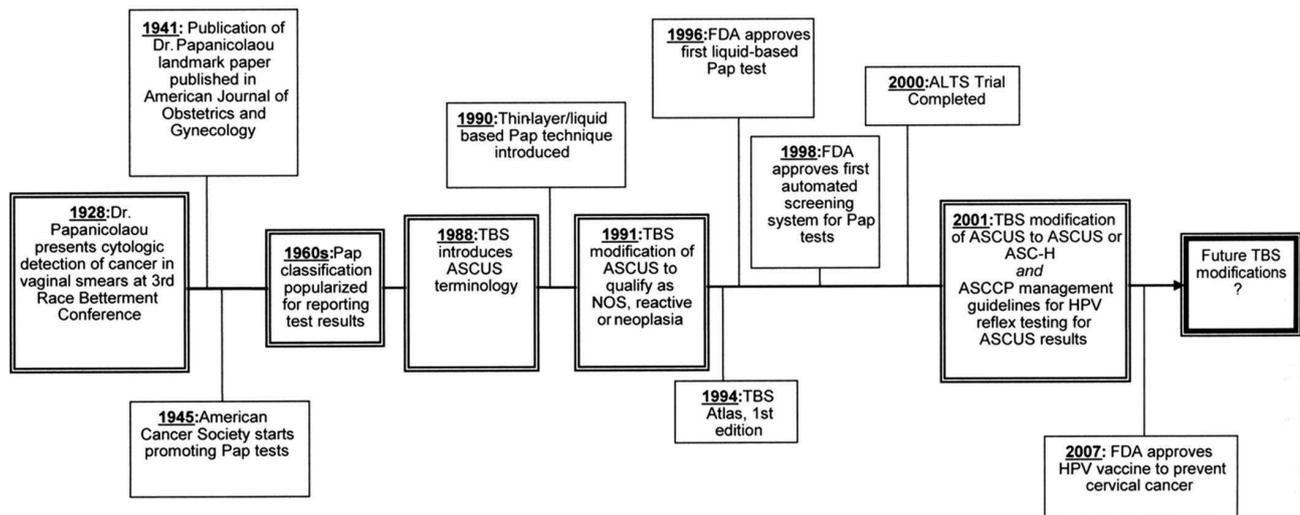
(1) 細胞病理学の将来: ASC(米国細胞病理学会)白書
世界をけん引してきた米国の細胞診は、HPVワクチンの時代とHPV検査導入によって、今まさに大きな動揺を見せている。1980年代にあった、140校程度あった細胞検査士の養成コースは2000年ごろから1/5程度に激減したと言われている。相次ぐ細胞診養成コースの閉鎖や巨大検査所の台頭で、かつての“Pap工場”に再度突入するのではとの危惧もみられる。また、巨大検査所においてImager(細胞診自動スクリーニング装置)による検査が中心に実施され、細胞検査士の「真のスキル」とImagerに対峙することへの危惧意識などが、さらに高まることが予想された。このような現実は、特に米国に限ったことではなく、欧州・豪州やニュージーランドにおいても同様に技術革新に伴う雇用や就業形態に変化を見せはじめている。2014年にFDAは25才以上の女性においてATHENA trialに基づき、HPV検査を、単独で使用可能



図7 ベセスダ会議2001年



図8 ベセスダ・ワークショップ配布資料(2001年)



Howell et al, Diagn Cytopathol 2010; 38: 221-232

図9 細胞診の主な出来事と細胞診所見・用語の変遷

な子宮頸がんリスクに関する HPV First (初回スクリーニング) 方法として承認した²²⁾。今、細胞診と HPV 検査との併用検診が推奨されてきているが、HPV First が今後、新しい検診方法として組み込まれることになると、子宮頸がん検診、特に細胞診のあり方に大きな転機を与えることになるかもしれない。既に国をあげて HPV First (初回スクリーニング法) の導入をオーストラリアは2017年12月より、またニュージーランドは2018年より開始すると発表している。しかも、両国は既に、HPV ワクチン接種を実施している国である。これら両国の壮大とも言える実験の結果が出てくるのは、そう遠くない。HPV 検出感度の向上と共に、自己採取 HPV 検査を含めた検体採取の方法についても、検診受診率アップと併せた議論が必要となるだろう。

一方、米国において2012年の新ガイドラインの前から、多くの議論が既に始まっていた。それは2010年 ASC が中心となって、白書“Facing the Future of Cytopathology: Discerning the Future Needs of Our profession”の発表にある²³⁾。この細胞診の危機をどのように乗り越えるのか ASC が自ら白書を取りまとめられたものであるが、いくつかの基本政策を盛り込んだ将来計画でもある。細胞検査士の新技術に対応した、新たな教育への取り組み、FNAC や HPV 検査にまで踏み込んでいる。既知のごとく、米国における細胞検査士は、日本のそれとは大きく異なる。現実的に需給要件の変化や医療技術の発達、さらに医療機能の変化に沿って常に医療専門職が創造されている。細胞検査士とは“A cytotechnologist is a laboratory specialist who is responsible for preparing and examining human cell samples under the microscope for early signs of cancer and other diseases”であって、細胞を顕微鏡下で観察以外の職務は基本的にカバーしない。もちろん、医療文化の違い、米国と日本を単純に比較は出来ないが通常日本で実施されている、検体処理、染色、受付、病理組織学的

作業や剖検介助など日本でルーチンに行われている仕事の多くは、他職種で役割分担外となる。ASC の白書ではこれからのスキルの範囲をどのように拡大させるべきか、具体的な範囲の議論がなされている。これは、分子病理学、組織学、FNAC、HPV Testing、FISH (Fluorescence in situ hybridization)、IHC (Immuno-histochemistry)、ROSE (Rapid on-site evaluation)、Laser capture microdissection、Public relations や Pathology informatics (Digital imaging technology) が含まれている²⁴⁾。

(2) 細胞病理学の将来：日本

日本の子宮頸がん検診は、1950年代に一部ではあるが世界でも、先駆的とも言える地域における保健活動として開始されたことは既に述べた(表1)。その後、1982年には老人保健法に基づく医療等以外の保健事業によって、全国的な体制が整備されてきた。さらに、2008年からは国のがん検診事業を推進するために、「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」で科学的根拠に基づく検診を実施するために、特に HPV などの新たな検査手法と、旧来法である細胞診の効果比較などが行われている。子宮頸がん検診における世界的なダイナミックな変化をみると、日本の検診が世界の先進国の潮流に遅れた感を持つのは著者だけではないと思われる。世界的な LBC 化はその象徴でもある。著者が TBS/2001 会議出席した際にも TBS/2001 では「不適例を出す綿棒を採取用具として使用してはならない」とされていた。この議論についても日本からの出席者からは、「ハードルが高く無理」と異口同音に断言していた。日本の検診の実情について、「精度」の問題よりも「制度」の確立が必要、また、検診なのか診断なのかが不明確であるなどの議論や、このままでは、「ガラパゴス化」が憂慮されるとの意見が出たことを記憶している。また、2013年に加藤ら²⁵⁾の発表によると、本邦では採取器具として綿棒使用は優

勢で66.5%で使用されていると述べている。また、本邦においても自治体が（京都市2017年4月）LBC化をスタートさせた。このように地方自治体の動きが、大きなうねりになればと期待する。今後、「HPV検査陽性者への細胞診トリアージ法」あるいは「HPV検査と細胞診の同時併用法」の検討についてもエビデンスに基づいた検討がスピードを持って行われることを望まれている。いずれにしても、検診の利益（死亡率の減少、罹患率の減少）と不利益（偽陽性、偽陰性、過剰診断）のバランスを考慮して、利益が不利益を上回り、不利益を最小化する手法に舵をきってもらいたい。

日本はHPVワクチン接種が実現化している欧米先進国とは状況が異なる。2010年に国のワクチン助成が始まり、予防接種法の改正で定期接種になったが、2013年6月から国は接種後の副反応問題から、HPVワクチン接種の積極的勧奨を一時的に中止する方針を示している。さらに、子宮頸がん検診受診率の低迷は、検診の国際比較を見てもOECD（経済協力開発機構）加盟国30カ国の中で日本の子宮頸がん検診は、最低レベルに位置し、欧米先進国の検診受診率が80%以上であるのに対し、日本は受診率が低い（38%程度）現実が重くのしかかっていることに間違いはない。したがって、受診率の向上への多角的な取り組みが急務である。

(3) 細胞診の将来像と課題

米国の医療改革は医療組織の役割を細分化、合理化そして、標準化のサイクルで動かされていると理解している。また、図9はそれらの変遷を経時的に見ることができる。したがって、大幅な技術革新は、細胞検査士の将来像とその展望にも、深く影響を与える。Robersonらによると²¹⁾、もし米国でHPV First検査が導入されたら、全体でいま検査されている年間6800万検体の内HPV陽性15.2%（1030万検体）のみが細胞診によって、検査されることとなると予測している（図10）。また、2010年のASC白書が示すように、さらなる役割の細分化が試されているとも言える。しかし、現実に人口比較で見ると米国は日本の約3倍であるが、細胞検査士は8000-9000人程

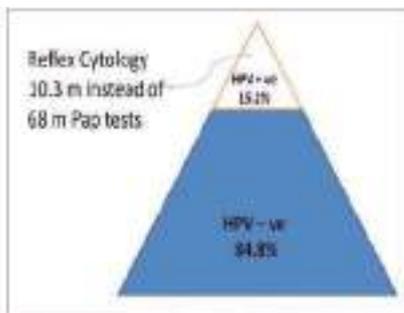


図10 HPV初回検査が細胞診に及ぼす影響。仮に、HPV Firstが現実になればこれまで6800万件の検体は1030万検体程度となる（Roberson et al.²¹⁾ 2010）。

度で日本とほぼ同じぐらいと想像される。さらに、日本の細胞検査士数の50%が50才を超える現状でしかも、若い層の流入が際立って鈍化することや、日本は米国とは反対に人口減少している国であることを考えると、日本国内の細胞検査士の労働市場はこれから、さらに、女性の優位を考慮すると流動化が深刻化することも考えられる。

われわれも、細胞診のニーズの減少を危惧する前に、様々なフレームワークの取り組みが必要であろう。例えば、検診制度の構築、受診しやすい仕組みづくり、個別受診勧奨（コール・リコール）、科学的検証、ガイドライン作成、サインアウトなどが挙げられる。検診以外でも、新しい波、癌治療における個別化医療の実現化に向けて、コンパニオン診断としての細胞材料はますます有用性が増えている。この領域では、研究の急速な発展と相まって、細胞検査士に大きな期待が集まっていることも事実である。また、新しい子宮頸がんの理解は、「HPVは子宮頸がんの原因の一つではなく、原因そのものである」とされる。HPVワクチンやHPV First時代の細胞診について、特に欧米豪諸国の動向を踏まえながら、日本のフレームワークを作り上げる必要がある。さらに、遺伝子情報を踏まえた“Liquid biopsy時代”細胞検査士は、その役割分担をさまざまな角度から現状分析し、既存のパラダイムに縛られることなく、将来の姿を議論していかねなければならない。

参考文献

- 1) Hajdu SI. The first cytopathologist. Am Soc Cytopathol 2014; 3: 5-6.
- 2) 今野良. HPV感染と子宮頸癌, 知っておきたい子宮頸がん診療のハンドブック, 今野良編, 中外医学社 2012: 1-6.
- 3) Naylor B, Tasca L, Bartziota E, Scheneider V. In Romania it's the Methode Babes-Papanicolaou. Acta Cytol 2002; 47: 1-12.
- 4) Papanicolaou GN, Traut T. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. Am J Obstet Gynecol 1941; 42: 193-206.
- 5) Ewing J. Neoplastic Diseases. Saunders, Philadelphia, 1922.
- 6) Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. The commonwealth Fund, New York, NY, 1943.
- 7) 竹内桂一. パパニコロウのアトラスと Hashime Murayama 画伯, 細胞診専門医会報 2012; 47: 26-28.
- 8) 片淵秀隆. 婦人科がん検診の現状と将来を熊本の地で考える, 第22回日本婦人科がん検診学会学術集会, 2013 資料.
- 9) 岡本聰, 伊藤潔, 新倉仁, 八重樫伸生. 本邦におけ

- る子宮頸癌検診の歴史, 臨床検査 2011; 55: 1383-1390.
- 10) Shaw PA. The history of cervical screening. I. The Pap test, *J Soc Obstet Gynecol Can* 2000; 22: 110-114.
- 11) Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. *Yale J Biol Med* 1943; 15: 924.
- 12) Papanicolaou GN. A new procedure for staining vaginal smears. *Science* 1942; 95: 438-439.
- 13) 都竹正文, 元林宏子, 福留伸幸. 我が国における細胞検査士の研修システム, 日臨細胞誌 2004; 43: 404-409.
- 14) Bogdanich W: Lax laboratories. The Pap test misses much cervical smear through labs' efforts. *Wall Street Journal*, November 2, 1987; 1, 20.
- 15) Cancer of the cervix: death by incompetence (Editorial). *Lancet* 1985; 8451: 363-364.
- 16) Gay JD, Donaldson LD, Goellner JR. False-negative results in cervical cytologic studies. *Acta Cytol* 1985; 29: 1043-1046.
- 17) Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, McLintosh KM, Inhorn SL. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 278-284.
- 18) Papillo JL, Zarka MA, St John TL. Evaluation of the ThinPrep Pap test in clinical practice. A seven-month, 16 314-case experience in northern Vermont. *Acta Cytol* 1998; 42: 203-208.
- 19) Linder J. Recent advances in thin-layer cytology. *Diagn Cytopathol* 1998; 18: 24-32.
- 20) Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA et al. The 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S1-27.
- 21) Roberson J, Eltoun IA. The cytotechnology workforce: Entrants, stayers, leavers. *The ASC Bulletin* 2010; 47: 147-152.
- 22) Stoler MH, Wright TC, Sharma A. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 468-475.
- 23) <http://www.cytopathology.org/wp-content/uploads/3439.pdf>
- 24) Cahill LA. Opportunities for cytotechnologists in a changing environment. *Cancer Cytopathol* 2014; 120: 497-498.
- 25) 加藤順子, 村社元美, 西村令恵, 村田健司, 中沢孝夫, 天野殖, 小林忠男, 行岡直哉, 高橋健太郎. 婦人科頸部直接塗抹標本における異型細胞の検出率:

採取器具による比較 日臨細胞誌 2014; 53: 94-98.

総説

甲状腺細胞診の新報告様式

隈病院 病理診断科

廣川 満良

【内容抄録】

甲状腺癌取り扱い規約第7版の細胞診報告様式は、すでに国際基準となっている The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: BSRTC) を採用しているが、本邦の状況に合わせて一部改変されている。判定区分は検体不適正、囊胞液、良性、意義不明、濾胞性腫瘍、悪性の疑い、悪性の7区分に分類され、各々に該当する所見および標本・疾患、頻度、精度管理が記載されている。

Key words : thyroid, Bethesda system, reporting system, Cyst fluid

はじめに

現在、甲状腺細胞診の報告様式としては、甲状腺癌取り扱い規約第6版(2005年)に記載された報告様式が定着している¹⁾。これは1996年に米国病理学会のパパニコロウ・ソサエティーにより提唱された甲状腺細胞診ガイドラインをもとに検討されたものである²⁾。それからほぼ10年が経過し、甲状腺癌取り扱い規約第7版が刊行された³⁾。第7版の新報告様式では、すでに甲状腺細胞診報告様式の国際基準となっている The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: BSRTC) (4.5.6.7)を採用しているが、本邦の状況に合わせて一部改変されている。

BSRTC から新報告様式へ

2007年10月22日、23日、米国メリーランド州ベセスダにて、154人の病理医、内分泌科医、外科医、放射線科医が参加し、甲状腺細胞診に関する会議が行われた。会議では6つのトピックス、すなわち、1 適応と必需品、2 トレーニングと資格認定、3 穿刺技術、4 用語と形態的基準、5 補助的診断法、6 穿刺後の診断や治療方針について討議がなされ、その内容は2008年に Baloch らにより報告された⁴⁾。2009年、そのベセスダ会議で合意された用語と形態的基準を用いた新しい甲状腺細胞診報告様式である BSRTC が提唱され⁵⁾、2010年には多くの細胞像を掲載したモノグラフが出版され⁶⁾、本邦でもその和訳が2011年に刊行された⁷⁾。現在、BSRTC は甲状腺細胞診報告様式の国際基準となっている。

BSRTC の特徴を表1に示す。取り扱い規約第7版では、

欧米と本邦では腫瘍の頻度が異なる、切除の適応が異なる、社会的背景が異なるなどから、悪性の危険度と臨床的対応は記載しないことにした。また、保険適応がないことから免疫染色に関する記載、単に報告様式のみにとどめることから報告見本の記載はされていない。そして、BSRTC では「検体不適正」に含まれる「囊胞液のみ」を新しいカテゴリーとして独立させ、診断カテゴリーを7つにした(表2)。

表1 BSRTC の特徴

1	6つのカテゴリーに分類
2	悪性の危険度を記載
3	臨床的対応を記載
4	標本の適正・不適正を明確化
5	LBC 標本を採用
6	免疫染色の有用性を記載
7	報告見本を記載

新報告様式の概要

細胞診の報告書は判定区分とその所見より構成される(表2)。まず、標本が不適正か、適正かを判断し、不適正の場合には診断は行わず、その理由を記載する。適正の場合には、判定区分、判定の根拠となった細胞所見および推定される病変を可能な限り具体的に記載する。判定区分は検体不適正、囊胞液、良性、意義不明、濾胞性腫瘍、悪性の疑い、悪性の7区分に分類する。また、画像所見との整合性を考慮して診断することが望ましい。

各判定区分の診断基準

1) 検体不適正 (Unsatisfactory)

標本作製不良(乾燥、変性、固定不良、末梢血混入、塗抹不良など)のため、あるいは病変を推定するに足る細胞あるいは成分(10個程度の濾胞上皮細胞からなる集

Current reporting system for thyroid aspiration cytology

Mitsuyoshi Hirokawa, M.D., F.I.A.C

Department of Diagnostic Pathology and Cytology, Kuma Hospital, Kobe, Japan

表2 甲状腺細胞診の判定区分と該当する所見および標本・疾患

判定区分	所見	標本・疾患
検体不適正 (Unsatisfactory)	細胞診断ができない	標本作製不良(乾燥, 変性, 固定不良, 末梢血混入, 塗抹不良など)病変を推定するに足る細胞あるいは成分(10個程度の濾胞上皮細胞からなる集塊が6個以上, 豊富なコロイド, 異型細胞, 炎症細胞など)がない
嚢胞液 (Cyst Fluid)	嚢胞液で, コロイドや濾胞上皮細胞を含まない	良性の嚢胞に由来する. まれに嚢胞形成性乳頭癌が含まれることがある.
良性 (Benign)	悪性細胞を認めない	正常甲状腺, 腺腫様甲状腺腫, 甲状腺炎(急性, 亜急性, 慢性, リーデル), バセドウ病などが含まれる.
意義不明 (Undetermined Significance)	良性・悪性の鑑別が困難, 他の区分に該当しない, 診断に苦慮する	乳頭癌の可能性がある(乳頭癌を示唆する細胞が少数, 腺腫様甲状腺腫と乳頭癌の鑑別が困難, 橋本病と乳頭癌の鑑別が困難), 特定が困難な異型細胞が少数, 濾胞性腫瘍と乳頭癌の鑑別が困難, 橋本病とリンパ腫との鑑別が困難, などが含まれる.
濾胞性腫瘍 (Follicular Neoplasm)	濾胞腺腫または濾胞癌が推定される, あるいは疑われる	本区分の多くは濾胞腺腫, 濾胞癌である. 好酸性細胞型や異型腺腫を推定する標本も含まれる. 腺腫様甲状腺腫, 濾胞型乳頭癌, 副甲状腺腺腫のこともある.
悪性の疑い (Suspicious for Malignancy)	悪性と思われる細胞が少数または所見が不十分なため, 悪性と断定できない	種々の悪性腫瘍および硝子化索状腫瘍が含まれるが, その多くは乳頭癌である. 乳頭癌を疑うが濾胞性腫瘍が否定できない標本も含まれる. 良性疾患で本区分に含まれる可能性のあるものとしては, 異型腺腫, 腺腫様甲状腺腫, 橋本病などがある.
悪性 (Malignant)	悪性細胞を認める	本区分には, 乳頭癌, 低分化癌, 未分化癌, 髄様癌, リンパ腫, 転移癌などが含まれる.

塊が6個以上, 豊富なコロイド, 異型細胞, 炎症細胞などが採取されていないため細胞診断ができない標本を指す(表3)(図1, 2). 検体不適正とした標本は, その理由を明記する(例;細胞少数, 細胞の乾燥や変性, 末梢血混入, 塗抹不良など). 嚢胞を示唆する組織球, 血

表3 検体の適正・不適正の基準

適正: 下記の4項目のいずれかの場合を適正とする.
1) 10個程度の濾胞上皮細胞からなる集塊が6個以上
2) 豊富なコロイド
3) 異型細胞の存在(細胞数は問わない)
4) リンパ球, 形質細胞, 組織球などの炎症細胞
不適正: 下記の2項目のいずれかの場合を不適正とする.
1) 標本作製不良(乾燥, 変性, 固定不良, 末梢血混入, 塗抹不良など)
2) 上記適正の項目のいずれにも該当しない

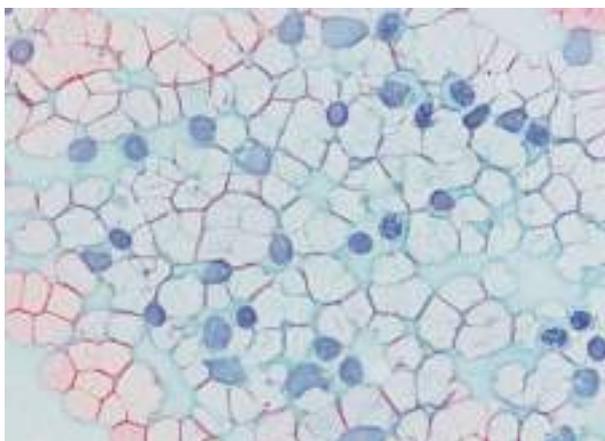


図1 検体不適正. 乾燥変性が強く, 細胞診断は困難である.

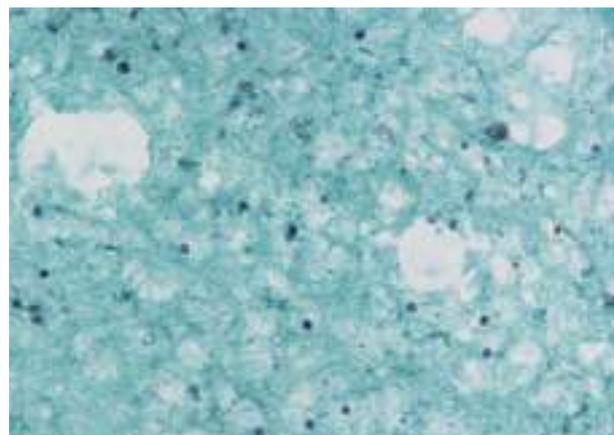


図2 検体不適正. 血液のみで, 濾胞上皮細胞やコロイドはみられない.

液, 筋肉, 線毛細胞などは判定基準の対象にならない. 本区分では再検が望ましい.

本区分が占める割合は細胞診検査総数の10%以下が望ましい. 10%を超える場合は採取方法, 標本作製方法についての検討が必要である.

2) 嚢胞液 (Cyst Fluid)

嚢胞液で, コロイドや濾胞上皮細胞を含まない標本を指す(図3). 本区分のほとんどは良性の嚢胞である. まれに嚢胞形成性の乳頭癌が含まれることがあるため, 定期的な経過観察が望ましい. 画像上, 嚢胞内に充実部がある場合は, 充実部からの再検が望ましい.

3) 良性 (Benign)

悪性細胞を認めない標本を指す. 本区分には正常甲状

腺，腺腫様甲状腺腫（図4），甲状腺炎（急性，亜急性，慢性，リーデル），バセドウ病などが含まれる。

4) 意義不明 (Undetermined Significance)

細胞学的に良性・悪性の鑑別が困難な標本を指す（図5）。他の区分に該当しない標本，診断に苦慮する標本も

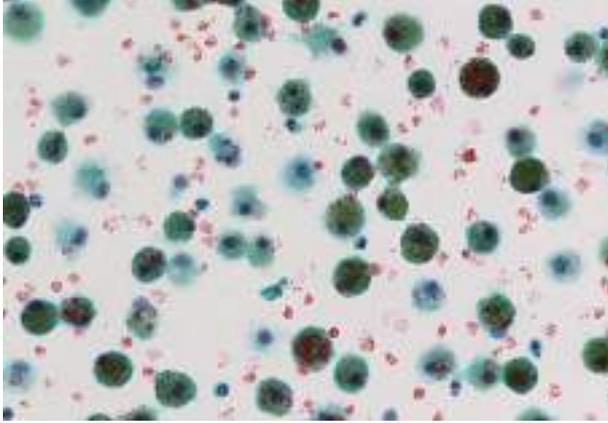


図3 嚢胞液。多数の泡沫細胞がみられる。濾胞上皮細胞はみられない。（LBC 標本）

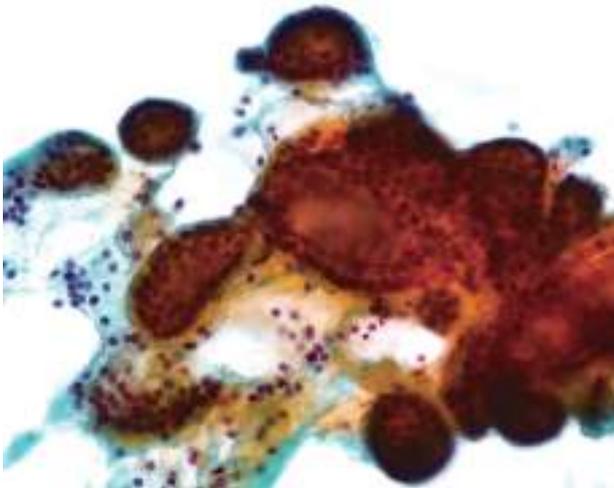


図4 良性（腺腫様甲状腺腫）。大小不同の濾胞がみられる。

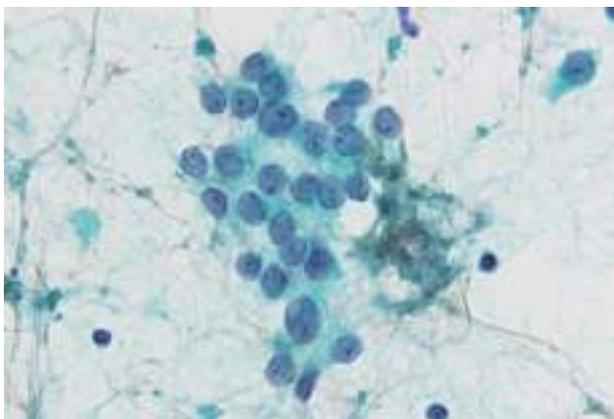


図5 意義不明：核腫大，核変形，核小体などがみられる上皮性細胞が出現している。良性・悪性の区別が難しい。

含まれる。濾胞性腫瘍および好酸性細胞型濾胞性腫瘍を推定する標本は除く。具体的には，乳頭癌の可能性がある（乳頭癌を示唆する細胞が少数，腺腫様甲状腺腫と乳頭癌の鑑別が困難，濾胞性腫瘍と乳頭癌の鑑別が困難，橋本病と乳頭癌の鑑別が困難），特定が困難な異型細胞が少数，腺腫様甲状腺腫と濾胞性腫瘍の鑑別が困難，橋本病とリンパ腫との鑑別が困難，などが含まれる。本区分では再検が望ましい。

意義不明が占める割合は，検体適正症例の10%以下が望ましい。この数値から明らかに逸脱するときは細胞診断に関する検討が必要である。

5) 濾胞性腫瘍 (Follicular Neoplasm)

濾胞腺腫または濾胞癌が推定される，あるいは疑われる標本を指す（図6）。好酸性細胞型や異型腺腫を推定する標本も含まれる。本区分の多くは濾胞腺腫，濾胞癌であるが，腺腫様甲状腺腫，乳頭癌，副甲状腺腺腫のこともある。再検により他の区分に変わる可能性は低い。

濾胞性腫瘍が占める割合は，検体適正症例の10%以下が望ましい。この数値から明らかに逸脱するときは細胞診断に関する検討が必要である。

6) 悪性の疑い (Suspicious for Malignancy)

悪性と思われる細胞が少数または所見が不十分なため，悪性と断定できない標本を指す。本区分には種々の悪性腫瘍が含まれるが，その多くは乳頭癌である（図7）。「濾胞癌の疑い」という診断名は用いない。乳頭癌を疑うが濾胞性腫瘍が否定できない標本も含まれる。なお，その他に本区分に含まれる可能性があるものとしては硝子化索状腫瘍，異型腺腫，腺腫様甲状腺腫，橋本病などがある。

悪性の疑いは，その後の組織学的検索で本区分の80%以上が悪性であることが望ましい。この数値から明らかに逸脱するときは細胞診断に関する検討が必要である。

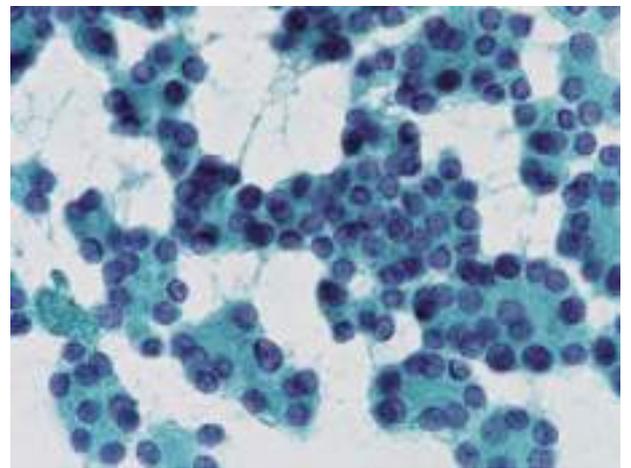


図6 濾胞性腫瘍。立体的な小濾胞状配列がみられる。乳頭癌に特徴的な核所見はみられない。

7) 悪性 (Malignant)

悪性細胞を認める標本を指す。本区分には乳頭癌 (図8)、低分化癌、未分化癌、髄様癌、リンパ腫、転移癌などが含まれる。

BSRTC と本規約の異同

新報告様式は BSRTC を採用しているが、病変の頻度、社会的背景、治療方針の違いなどから、BSRTC をそのまま本邦に導入するには問題があり、多少修正を加えている。

1) 区分の名称

BSRTC における「意義不明な異型 Atypia of Undetermined Significance; AUS または意義不明な濾胞性病変 Follicular Lesion of Undetermined Significance; FLUS」, 「濾胞性腫瘍 Follicular Neoplasm; FN または濾胞性腫瘍の疑い Suspicious for a Follicular Neoplasm; SFN」は、本規約では名称をより短縮して、かつ馴染みやすくし、それぞれ「意義不明 Undetermined Significance」, 「濾胞性腫瘍 Follicular Neoplasm」と称した。

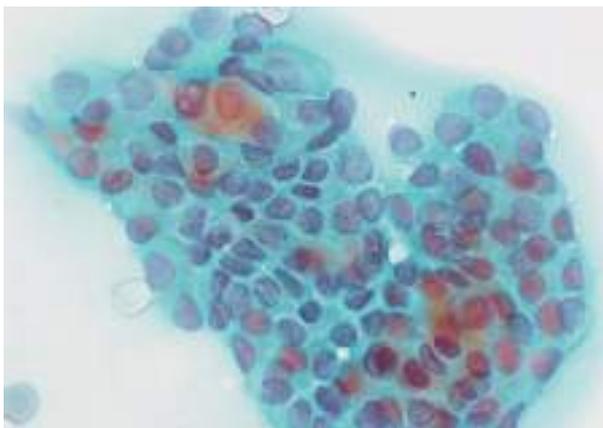


図7 悪性の疑い (乳頭癌の疑い)。核内細胞質封入体, 核形不整, 核の溝などがみられ乳頭癌が疑われるが, 乾燥変性しており, 断定はできない。

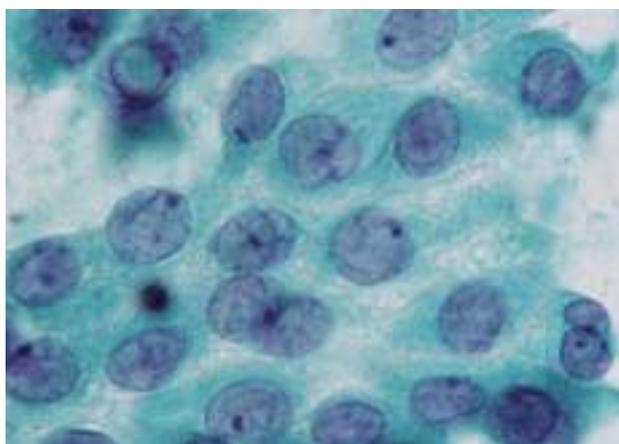


図8 悪性 (乳頭癌)。乳頭癌に特徴的なすりガラス状クロマチン, 核内細胞質封入体, 核の溝, 核形不整などがみられる。

2) 泡沫細胞のみ見られる囊胞液

BSRTC では、泡沫細胞のみみられる囊胞液は、囊胞形成性乳頭癌の可能性が否定できないとして「検体不適正」に区分されている。本規約では、そのような症例の悪性の危険度は「検体不適正」よりも低く、「良性」とほぼ同様であることから⁸⁾、適正と判断し、「囊胞液」として独立した区分で報告する。

3) 濾胞性腫瘍の判定基準

BSRTC では、15個以下の細胞集塊で、構成細胞の少なくとも2/3が円周状に配列するものを小濾胞状配列と定義し、結合性が乏しく、細胞密度が高く、重積性があり、集塊の大きさが均一で、さらに採取細胞量が多い場合を「濾胞性腫瘍または濾胞性腫瘍の疑い」に区分し、これらの条件を満たさない場合は「意義不明な異型または意義不明な濾胞性病変」に区分している。本規約では、上記のすべての条件を満たしていない場合でも、濾胞性腫瘍が推測できる場合は「濾胞性腫瘍」に区分する。

4) 濾胞性腫瘍と濾胞型乳頭癌の区別が困難な標本

BSRTC では、「濾胞性腫瘍または濾胞性腫瘍の疑い」あるいは「悪性の疑い」に区分され、切除が推奨されている。本規約では、濾胞性腫瘍を考えるが濾胞型乳頭癌が否定できない場合は「濾胞性腫瘍」とし、濾胞型乳頭癌を考えるが濾胞性腫瘍が否定できない場合は「悪性の疑い」、どちらも言えない場合は「意義不明」に区分する。

5) 悪性の危険度と推奨する臨床的対応

BSRTC では、悪性の危険度と推奨する臨床的対応が記載されている。しかし、本邦と欧米では各腫瘍の頻度、切除の適応、社会的状況が異なる。たとえば、濾胞性腫瘍の場合、BSRTC では診断のために切除が推奨されているが、本邦では他の検査を加味して切除の適応が考慮される (表4)。また、悪性の場合、BSRTC では切除とされているが、本邦では低リスク微小癌例では経過観察も選択枝の一つである (表5)^{9,10)}。したがって、BSRTC

表4 濾胞性腫瘍の手術適応 (当院)

- | | |
|----|-------------------------|
| 1 | 濾胞癌・濾胞癌の疑い |
| 1) | 遠隔転移 (+) |
| 2) | 細胞診：悪性・悪性の疑い |
| 3) | 超音波：甲状腺外浸潤 (+) |
| 2 | 濾胞癌の可能性がある |
| 1) | 触診・超音波：悪性疑い |
| 2) | 充実性結節かつ4 cm以上 |
| 3) | 血清サイログロブリン値：1000ng/mL以上 |
| 4) | 細胞診：鑑別困難 |
| 5) | 経過観察中に増大 |
| 3 | 良性と考えられる |
| 1) | 頸部の圧迫症状 |
| 2) | ホルモン分泌性 |
| 3) | 美容上 (患者希望) |

の基準をそのまま本邦の報告様式に導入することはできず、本規約では、悪性の危険度と推奨する臨床的対応には言及していない。

表5 甲状腺微小癌における非手術経過観察の適応

A. 低リスク微小癌： 下記のいずれも認めないもの → 経過観察
B. 高リスク微小癌： 下記の1項目以上を認めるもの → 手術 ・リンパ節転移あるいは遠隔転移があるもの。 ・気管あるいは反回神経に浸潤するもの。 ・細胞診で高悪性度のもの。 ・経過観察中の増大・進行がわかっているもの。
C. 経過観察に不適な微小癌 → 手術 ・気管に面で付着するもの。 ・反回神経の走行経路に位置するもの。

なお、気管、反回神経以外の部位の甲状腺被膜浸潤所見は重要視しない。
微小癌の多発、甲状腺癌の家族歴ありは適応除外項目としない。

おわりに

過去から現在まで、国内外、更には甲状腺外臓器を含めると多様な細胞診報告様式が提案されているが、甲状腺細胞診においては診断内容および精度の統一化のために甲状腺癌取扱い規約第7版の報告様式を是非採用していただきたい。なお、国際的にはベセスダシステムが標準となっていることから、取扱い規約の「検体不適正」と「嚢胞液」を一括して「検体不適正」とすることにより、英文報告に対応可能となる(表6)。

表6 細胞診報告様式の比較

取扱い規約第6版	BSRTC	取扱い規約第7版
検体不適正	不適正	検体不適正 嚢胞液
正常あるいは良性	良性	良性
鑑別困難	意義不明な異型 意義不明な濾胞性病変	意義不明
	濾胞性腫瘍あるいは 濾胞性腫瘍の疑い	濾胞性腫瘍
悪性の疑い	悪性の疑い	悪性の疑い
悪性	悪性	悪性

BSRTC : The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

Summary

In 2015, General Rules for the Description of Thyroid Tumor (The 7th Edition) was published. It includes new reporting system for thyroid aspiration cytology in which Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (BSRTC) was modified. Here, 7 diagnostic categories of the Japanese new reporting system are explained, comparing with BSRTC.

【引用文献】

- 1) 甲状腺外科研究会編, 甲状腺癌取扱い規約, 東京: 金原出版 2005.
- 2) The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on standards of Practice. Guideline of the Papanicolaou Society of Cytopathology for fine-Needle Aspiration Procedure and Reporting. *Diagn Cytopathol* 1997; 17: 239-247.
- 3) 甲状腺外科研究会編, 甲状腺癌取扱い規約, 東京: 金原出版 2015.
- 4) Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Pitman MB, Abati A. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *CytoJournal* 2008; 5: 1-17.
- 5) Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 658-665.
- 6) Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer, 2010.
- 7) 坂本穆彦監訳, 甲状腺細胞診ベセスダシステム, 東京: シュプリンガー・ジャパン, 2011.
- 8) 鈴木彩菜, 廣川満良, 樋口観世子, 山尾直輝, 高田奈美, 隈晴二, 宮内昭. 日臨細胞誌. 2014; 53: 257-263.
- 9) Miyauchi A. Clinical trials of active surveillance of papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg*. 2016; 40: 516-522.
- 10) 宮内昭, 伊藤康弘. 微小乳頭癌の取り扱い. 日本甲状腺学会雑誌. 2015; 6: 25-29.

総説

子宮頸部病変の画像所見

久留米大学放射線医学講座

角 明子

【内容抄録】

婦人科領域における画像診断の役割は大きく進歩しており、特にMRIは組織コントラストに優れたモダリティで、様々な領域でも汎用されている。多彩な子宮頸部病変においては、MRI画像から実際の組織型を推察することは困難であることも多いが、病変の有無、病変の部位や広がり、悪性病変と良性病変の鑑別、病変の内部性状の評価をするうえでMRIは欠かせない診断ツールとなっている。本稿では、代表的な子宮頸部病変のMRI所見を呈示する。

Key words : Uterine cervix, cystic lesion, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, MR image

今回、日本臨床細胞学会九州連合学会において、子宮頸部病変の画像診断についての講演する機会を頂いた。学会に参加される先生方には、普段はあまり画像診断に馴染みのない方も多いのではないかと思います、基本的かつ解りやすい内容に心がけ、実際の症例を多数用いて子宮頸部病変の画像診断について講演をさせて頂いた。

近年の画像診断装置の進歩に伴い、高分解能の画像が得られるようになったことで、婦人科領域のみならず多くの分野における画像診断の役割は日々進歩し、様々な領域で汎用されている。代表的な画像診断機器であるCTでは、女性骨盤領域において局所の詳細な診断は困難であるが、MRIは組織コントラストに優れたモダリティであり、婦人科領域では欠かせない検査となっている。

卵巣腫瘍では、MRIで腫瘍を構成する成分の推察がある程度可能であり臨床診断に貢献していると考えられる。また、子宮筋腫に関してもMRIはその診断や経過観察に汎用されている。嚢胞性病変から充実性病変まで多彩な病変が存在する子宮頸部病変においては、MRIでは腫瘍を構成する構造は何か、つまり嚢胞性病変か充実性病変かの判断は容易であっても、実際の組織型を推察することは困難なことが多い。しかし、病変の有無、病変の部位や広がり、悪性病変と良性病変の鑑別、病変の内部性状の評価をするうえでMRIは欠かせない診断ツールと言える。また、子宮内膜病変に関しても同様である。

CTとは異なり、MRIでは多数のシーケンスを撮像するため、詳細な評価が可能である一方で、見慣れていないと複雑に感じる。本稿では、臨床に役立つ簡単な婦

人科領域のMRI画像所見を提示し、子宮頸部の病変について、MRI画像でどのようにみえるのか、様々な病変を提示する。

まず、MRIは多数のシーケンスを撮像するが、代表的な画像は、T1強調画像、T2強調画像、脂肪抑制T2強調画像、造影T1強調画像などがある。その他にも診断に有用なシーケンスはあるが、本稿では割愛させていただく。基本的なMRIの信号として、筋肉はT1強調画像、T2強調画像で低信号を呈し、造影で淡く増強される。水はT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号、脂肪抑制T2強調画像で高信号、造影で増強効果は呈さない。出血の程度や時期で信号は多少異なるものの、出血はT1強調画像で高信号、T2強調画像や脂肪抑制T2強調画像で低～高信号となり、造影で増強効果は呈さない。粘液はT1強調画像で低～淡い高信号、T2強調画像や脂肪抑制T2強調画像で高信号を呈する。脂肪はT1強調画像やT2強調画像で高信号となり、脂肪抑制画像で低信号を呈することが特徴である。

まず、若年女性の骨盤内MRI、T2強調画像を提示する(Figure 1)。子宮の体部筋層や頸部間質は低信号を呈する。子宮内膜や子宮頸管内は筋層より高信号で、水(尿)

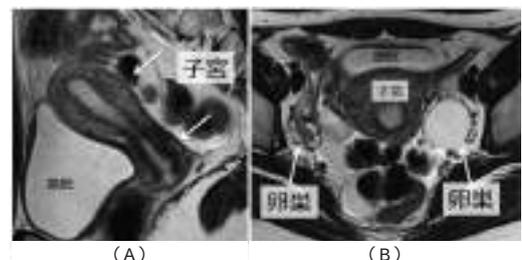


Figure 1
20歳台
MRI T2強調画像 (A)矢状断像 (B)横断像
子宮は正常で、両側卵巣にも異常所見は認めない。

MR imaging features of uterine cervical cystic or solid lesion

Akiko Sumi, M.D.

Department of Radiology, Kurume University School of Medicine

より信号が低い。子宮の両側には、左右の卵巣が確認でき、水（尿）と同程度の信号を呈する卵胞を認め、左卵巣には機能性嚢胞と思われる嚢胞が存在する。

MRI は病変の描出に優れていると前述したが、子宮頸部の MRI 画像とルーペ像を対応してみると (Figure 2), ルーペ像よりさらに拡大して見ることができ組織像と MRI 画像ではスケールが異なることがわかる。つまり微小な病変は MRI では描出困難であることも多いといえる。画像診断を行う上で、このスケールの違いを念頭に置いておくことは重要と考える。次に、嚢胞状の性質を有する子宮頸部病変と充実性の子宮頸部に分けて、実際の症例を提示する。MRI 所見だけではなく、実際の大きさを念頭に置いていただきたいため、ルーペ像もできるだけ掲載する。尚、本稿では画像提示に重点を置いているため、詳細な病態に関しては成書を参考にしていきたい。

(1) 嚢胞状の性質を有する子宮頸部病変

嚢胞内容液は様々で、通常の液体は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号、粘液のように粘稠度が高くなると T1 強調画像で低～淡い高信号と、若干信号が上昇する。

a) ナボット嚢胞¹⁻³ (Figure 3)

子宮頸部に見られる頻度の高い嚢胞性病変で、子宮頸管上皮の扁平上皮化生や炎症にて子宮頸管腺が閉塞することで嚢胞が生じる。MRI では、T1 強調画像で低～淡い高信号、T2 強調画像で高信号、造影増強効果は見られない。

b) トンネルクラスター^{1,3}

限局性の頸管腺過形成であるトンネルクラスターは、頸管腺が多嚢胞性に拡張し、MRI では小さな多房性病変として描出されるが、実際は微細な病変で MRI で捉えることは困難である。

c) 分葉状内頸部腺管過形成 (LEGH)^{1,4,5} (Figure 4)

頸管腺が分葉状構造をとり過形成を生じた疾患である。病変の主座は子宮頸部の比較的高位で、多数の嚢胞を認める。外側に大きな嚢胞、中心部に小嚢胞が見られることが特徴とされる。

d) 超高分化腺癌・最小偏倚腺癌(MDA)^{2,6-8} (Figure 5)

非常に高分化な腺癌である。極めて高分化な腫瘍腺管がびまん性に高度に浸潤する。画像では、LEGH との鑑別が議論される事が多いが、典型例では LEGH に比べると拡張した腺管は少なく、T2 強調画像で高信号を示す小嚢胞が不規則に配列し、病変の境界は不明瞭で、造影 T1 強調画像で嚢胞壁や介在する周囲の充実性成分が強く増強される。

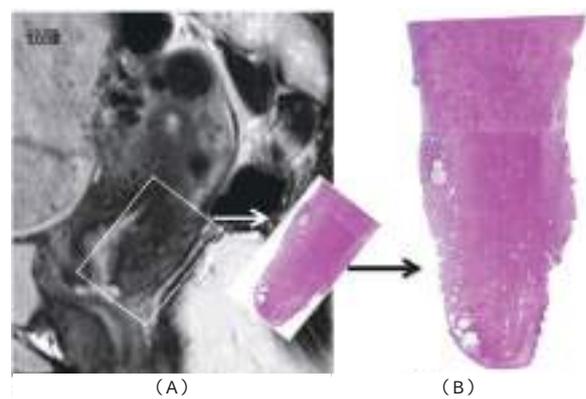


Figure 2

40歳台。子宮筋腫で手術を施行した症例。
(A)MRI T2強調画像矢状断像 (B)子宮頸部のルーペ像
子宮頸部に明らかな異常は認めない。

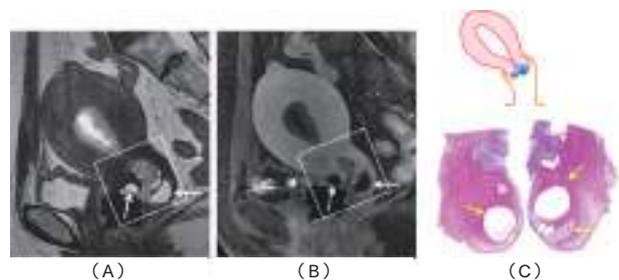


Figure 3

50歳台。子宮体癌で手術を施行した症例。
(A)MRI T2強調画像矢状断像 (B)MRI 脂肪抑制造影 T1強調画像矢状断像 (C)子宮頸部のルーペ像
子宮頸部に T2 強調画像で高信号、造影増強効果の見られない大小の境界明瞭な嚢胞性病変を認める。子宮内膜は肥厚し子宮内膜癌の所見である。腫瘍は子宮頸部近くまで進展している。ルーペ像では SCJ 近くに嚢胞を散見する。

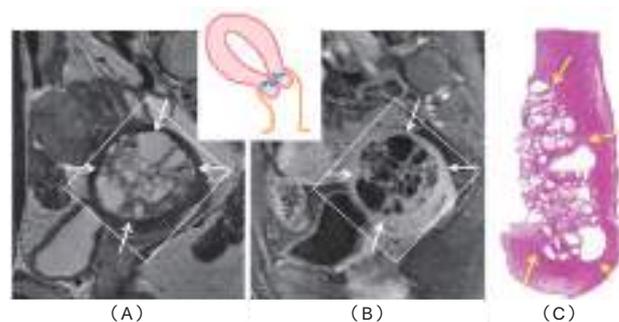


Figure 4

30歳台。LEGH の症例。
(A)MRI T2強調画像矢状断像 (B)MRI 脂肪抑制造影 T1強調画像矢状断像 (C)子宮頸部のルーペ像
子宮頸部は腫大し、T2 強調画像で高信号、造影増強効果の見られない大小の境界明瞭な嚢胞性病変を多数認める。外側に比較的大きな嚢胞を認め、中心部には小さな嚢胞が集簇している。ルーペ像でも同様の所見である。

(2) 充実性病変^{2,3,8,9}

子宮頸部の充実性腫瘍では、扁平上皮癌の頻度が高いことは周知の事実であるが、腺癌の症例も近年増加傾向

である。腺癌は扁平上皮癌に比べて予後が不良であり、早期診断が重要となる。画像所見では、子宮腔部（重層扁平上皮）を主座とする腫瘍であれば扁平上皮癌、子宮頸管（円柱上皮）を主座とする腫瘍であれば腺癌や腺扁平上皮癌ではないか、と推察できるが、画像所見における両者の有意な鑑別は困難であるとされるのが現状であり、細胞診や組織診、内診所見と併せて診断することが重要と考える。ただ、年齢により腫瘍の発生部位が異なることを考慮しておくことは重要で、扁平上皮癌は、扁平・円柱上皮境界部（SCJ）が子宮頸部の外側に位置する性成熟期の年代であれば、子宮頸部のより外側に発生し（Figure 6）、SCJ が頸管内に移行する閉経後は、より内側に発生しやすく（Figure 7）、このことから病変の位置を画像診断で捉えることは、診断の一助となると考える。ただし、子宮頸部全体を置換し、浸潤性に増殖する扁平上皮癌の場合、腺癌との鑑別は困難で、細胞診や組

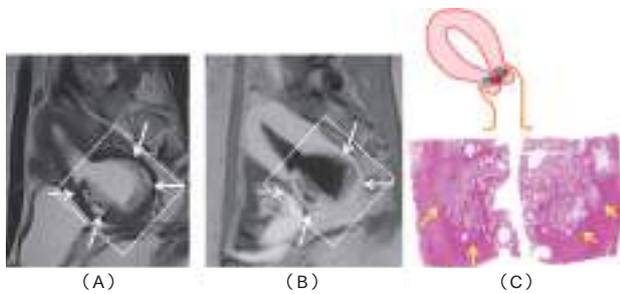


Figure 5
40歳台。超高分化腺癌の症例。
(A)MRI T2強調画像矢状断像 (B)MRI 造影 T1強調画像矢状断像 (C)子宮頸部のルーペ像
子宮頸部は腫大し、子宮頸管が拡張している T2強調画像で高信号、造影増強効果の見られない大小の境界明瞭な嚢胞性病変を認める。嚢胞の境界はやや不明瞭で、嚢胞周囲に T2強調画像で淡い低信号の領域を認め、造影で淡い増強効果を伴っている。ルーペ像では、子宮頸部に腺管の増殖が見られる。LEGH のような境界明瞭な大きな嚢胞は見られない。

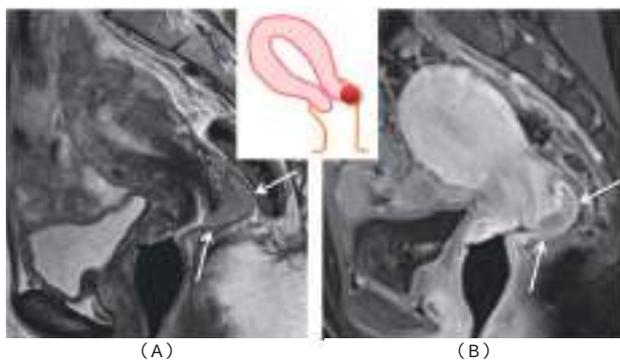


Figure 6
30歳台。扁平上皮癌の症例。
(A)MRI T2強調画像矢状断像 (B)MRI 脂肪抑制造影 T1強調画像矢状断像
子宮頸部後壁側に、T2強調画像で子宮頸部間質より信号の高い腫瘍が外方性に発育している。造影では、正常の子宮頸部間質と比較して増強効果は弱い。

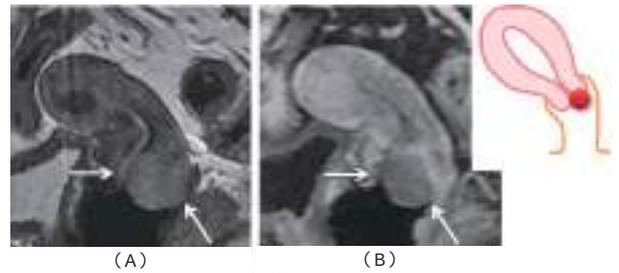


Figure 7
60歳台。扁平上皮癌の症例。
(A)MRI T2強調画像矢状断像 (B)MRI 脂肪抑制造影 T1強調画像矢状断像
子宮頸部に、T2強調画像で子宮頸部間質より信号の高い腫瘍を認める。造影では、正常の子宮頸部間質と比較して増強効果は弱い。腫瘍の主座は内側寄りである。

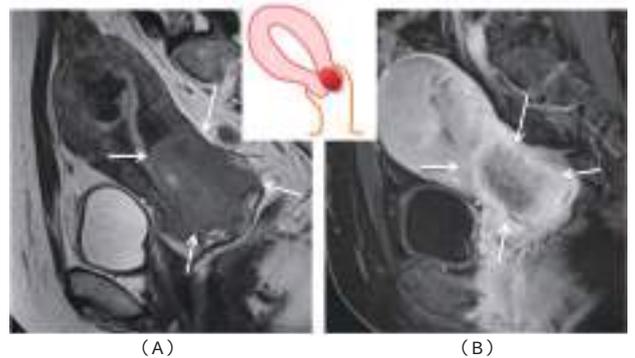


Figure 8
50歳台。扁平上皮癌の症例。
(A)MRI T2強調画像矢状断像 (B)MRI 脂肪抑制造影 T1強調画像矢状断像
子宮頸部後壁の間質を置換するように、T2強調画像で子宮頸部間質より信号の高い腫瘍を認める。造影では、正常の子宮頸部間質と比較して増強効果は弱い。

織診に頼るところとなる（Figure 8）。

婦人科領域において、病変の有無、病変の部位や広がり、悪性病変と良性病変の鑑別、病変の内部性状の評価をするうえで MRI は欠かせない診断ツールである、と豪語したにも関わらず、子宮頸癌の組織鑑別に有意な画像所見はないと済ませるのは放射線科医として悲しく思い、最後に少しでも子宮頸部腺癌の MRI 所見について著者の見解を述べたいと思う。

子宮頸部の充実性腫瘍は、MRI T2強調画像で、子宮頸部間質より信号の高い腫瘍として描出される。これまで経験した症例で、扁平上皮癌と腺癌を見比べると、腺癌の方が T2強調画像で信号がやや高いように思う。組織を考慮すると納得がいき、水や粘液は MRI T2 強調画像で高信号を呈することは何度も述べたが、粘液成分を含む腫瘍（ここでは腺癌や腺扁平上皮癌）は、全く粘液成分を含まない腫瘍（ここでは扁平上皮癌）と比較すると程度の差はあるものの MRI T2 強調画像で高信号となりうると考えられる。また、MRI T2 強調画像だけでなく、粘稠度の高い粘液を含む腫瘍であれば T1 強調画像におい

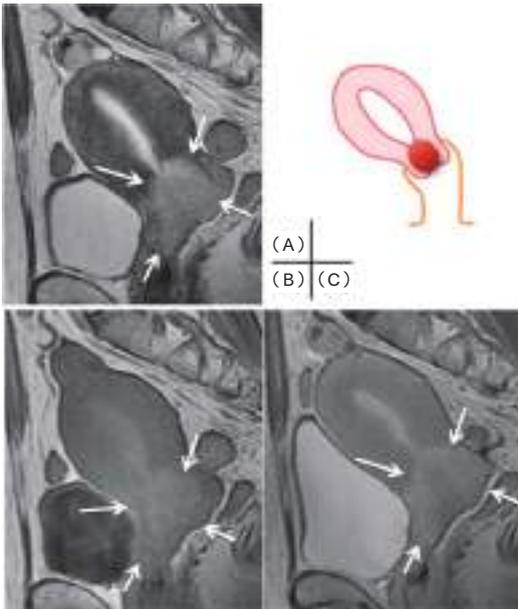


Figure 9
40歳台. 腺扁平上皮癌の症例.
(A)MRI T2強調画像矢状断像 (B)MRI T1強調画像矢状断像 (C)MRI 造影 T1強調画像矢状断像
子宮頸部の頸管側を主座とする腫瘍で、T2強調画像で高信号、T1強調画像で子宮体部や頸部間質より高信号、淡い造影増強効果を伴う。

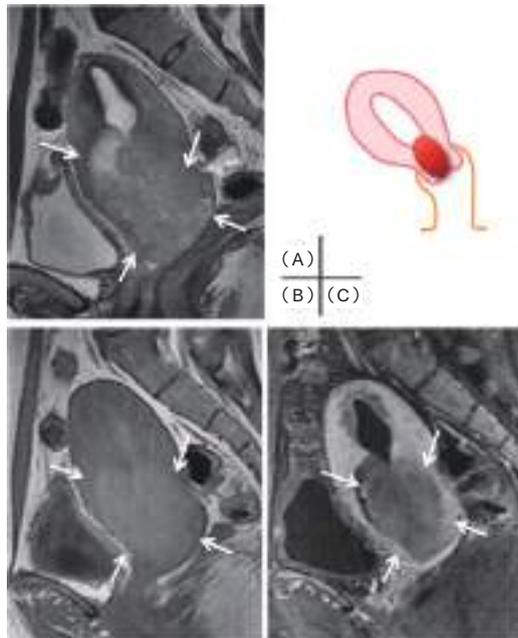


Figure10
40歳台. 腺扁平上皮癌の症例.
(A)MRI T2強調画像矢状断像 (B)MRI T1強調画像矢状断像 (C)MRI 脂肪抑制造影 T1強調画像矢状断像
子宮頸部の頸管側を主座とする腫瘍で、子宮峡部筋層付近まで進展している。T2強調画像では、低信号と高信号が混在し、小さな嚢胞状の高信号域も散見される。T1強調画像で子宮体部や頸部間質より高信号、造影増強効果はまだらで全体的に乏血性の腫瘍である。

でも信号変化が見られ、周囲の子宮頸部間質より信号が高くなることもある。腺扁平上皮癌 (Figure 9, Figure 10) の場合は、含まれる腺組織の割合により程度が異なると思われるが、特に、性成熟期の年代で、子宮頸管内、MRI T2強調画像で比較的信号の高い腫瘍は、子宮頸部腺癌の可能性があると提言できるのではないかと考えている (Figure 11, Figure 12)。

講演では、子宮頸部病変と紛らわしい疾患として、子宮筋腫の筋腫分塊と子宮峡部に発生した子宮内膜癌の症例も提示したが、本稿では省略する。

本稿では代表的な子宮頸部病変の画像所見について述べた。子宮頸部病変では、MRI などの画像診断が寄与す

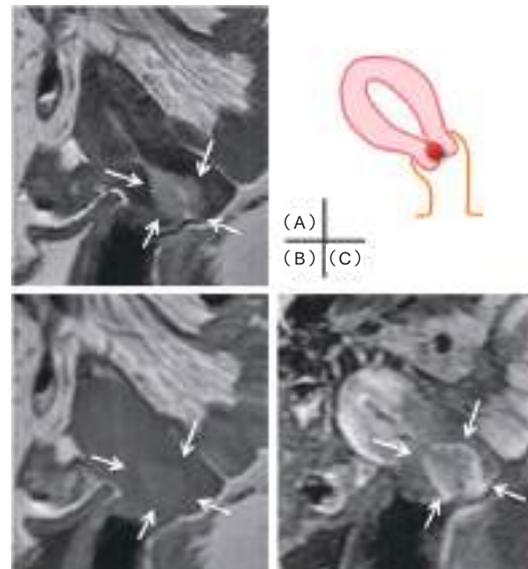


Figure 11
50歳台. 腺癌の症例.
(A)MRI T2強調画像矢状断像 (B)MRI T1強調画像矢状断像 (C)MRI 脂肪抑制造影 T1強調画像矢状断像
子宮頸部の頸管側を主座とする腫瘍で、T2強調画像で高信号、T1強調画像で子宮体部や頸部間質より淡い高信号、淡い造影増強効果を伴う。

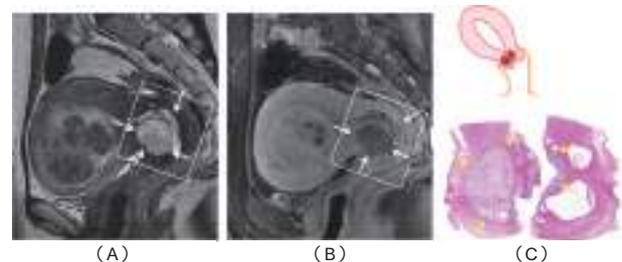


Figure 12
30歳台. 腺癌の症例.
(A)MRI T2強調画像矢状断像 (B)MRI 脂肪抑制造影 T1強調画像矢状断像 (C)子宮頸部のルーペ像
子宮頸部の頸管側を主座とする境界明瞭な腫瘍で、T2強調画像では、低信号と高信号が混在し、造影増強効果に乏しい腫瘍である。ルーペ像では、子宮頸管上皮から子宮頸部間質にかけて MRI 所見と類似した境界明瞭な腫瘍を認める。

るところも多くはなってきたものの、細胞診や組織診、内診所見と併せて評価することが診断の質の向上に繋がることを忘れず、画像診断医として貢献していきたい。

【参考文献】

- 1) Clement PB, Young RH. Atlas of Gynecologic Surgical Pathology (2nd ed.), Philadelphia: Saunders, 2008: 71-95.
- 2) Okamoto Y, TanakaYO, Nishida M, et al. MR imaging of the uterine cervix: imaging-pathologic correlation. Radiographics. 2003; 23(2): 424-445.
- 3) Bin Park S, Lee JH, Lee YH, et al. Multilocular cystic lesions in the uterine cervix: broad spectrum of imaging features and pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol. 2010; 195(2): 517-523.
- 4) Nucci MR, Clement PB, Young RH. Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinctive pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. Am J Surg Pathol. 1999; 23(8): 886-891.
- 5) 藤永ら：画像診断。東京：学研メディカル秀潤社，2008；28(7)：648-656.
- 6) Oguri H, Maeda N, Izuyama C, et al. MRI of endocervical glandular disorders: three cases of a deep nabothian cyst and three cases of a minimal-deviation adenocarcinoma. Magn Reson Imaging. 2004; 22(9): 1333-1337.
- 7) Doi T, Yamashita Y, Yasunaga T, et al. Adenoma malignum: MR imaging and pathologic study. Radiology. 1997; 204(1): 39-42.
- 8) Nucci, M Oliva E. Gynecologic Pathology 1st Edition. London: Churchill Livingstone, 2009: 141-196.
- 9) Takatsu A, Shiozawa T, Miyamoto T, et al. Preoperative differential diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma and lobular endocervical glandular hyperplasia of the uterine cervix: a multicenter study of clinicopathology and magnetic resonance imaging findings. Int J Gynecol Cancer. 2011; 21(7): 1287-1296.

総説

『子宮頸部腺系病変のピットフォール』
良性腫瘍および腫瘍類似腺病変の病理

熊本大学医学部附属病院 病理部・病理診断科

三上 芳喜

【内容抄録】

子宮頸部では分化度が高いために、あるいは細胞異型が軽度であるために過小評価されやすい最小偏倚腺癌 minimal deviation adenocarcinoma (MDA) (いわゆる悪性腺腫 adenoma malignum), 絨毛腺管癌 villoglandular carcinoma などの腺癌が発生する。その一方で、様々な良性腺腫瘍および腫瘍類似腺病変が発生する。病理医、細胞検査士は卵管類内膜化生 tuboendometrioid metaplasia, 微小腺管過形成 microglandular hyperplasia, ナボット嚢胞 nabothian cyst, トンネルクラスタ tunnel clusters, 頸管腺過形成 endocervical glandular hyperplasia, 頸管内膜症 endocervicosis, 内頸部型腺筋腫 endocervical adenomyoma などの組織学的あるいは細胞学的特徴に精通しておく必要がある。

Key words : Cervix, Tumor-like glandular lesion, Adenocarcinoma, Review

I. はじめに

子宮頸部腺癌は増加の一途を辿っているが、これを検出するための細胞診の偽陰性率は扁平上皮癌と比較して依然として高い。その理由として、①採取される細胞の量が少ない、②従来は頻度が低かったため、腺癌の形態的バリエーションに関する理解が進んでいない、③既存の判定基準では認識困難な異型に乏しい高分化型腺癌、上皮内腺癌が存在する、④HPV テストで検出できないハイリスク HPV 陰性腺癌が存在する、などが挙げられる。こうしたことから、腺癌、上皮内腺癌を検出するための洗練された判定基準とともに、有効なバイオマーカーの併用が模索されている。しかしその一方で、子宮頸部では様々な腫瘍類似腺病変が発生するため(表1)¹⁾、細胞検査士、病理医はこれらの組織学的あるいは細胞学的特徴に精通し、過剰診断 overdiagnosis を回避する必要がある。本稿では子宮頸部の良性腺腫瘍および腫瘍類似病変について概説する。

表1 子宮頸部の良性腺腫瘍および腫瘍類似腺病変¹⁾

頸管ポリープ Endocervical polyp
ミューラー管乳頭腫 Müllerian papilloma
ナボット嚢胞 Nabothian cyst
トンネルクラスタ Tunnel clusters
微小腺管過形成 Microglandular hyperplasia
分葉状頸管腺過形成 Lobular endocervical glandular hyperplasia
びまん性層状頸管過形成 Diffuse laminar endocervical hyperplasia
中腎遺残および過形成 Mesonephric remnant and hyperplasia
アリアスステラ反応 Arias-Stella reaction
頸管内膜症 Endocervicosis
子宮内膜症 Endometriosis
卵管類内膜化生 Tuboendometrioid metaplasia
異所性前立腺組織 Ectopic prostate

II. 上皮内腺癌 Adenocarcinoma in situ と鑑別を要する腫瘍類似腺病変

子宮頸部上皮内腺癌 adenocarcinoma in situ (AIS) は形態的に悪性の腺上皮を含む上皮内病変で、治療を行わない場合には浸潤腺癌に進展するリスクがある¹⁾。高異型度頸部腺上皮内腫瘍 high-grade cervical glandular intraepithelial neoplasia (high-grade CGIN) とよばれることもあ

る¹⁾。典型的な AIS (通常型 AIS) では中等度から高度の核腫大、核形不整・大小不同、核重積、クロマチン増量を示す高円柱上皮で構成され、アポトーシス、核分裂が容易に認められる(図1)。免疫組織化学的にはハイリスク HPV DNA を構成する E7 の組み込みによって発現が誘導される p16^{INK4a} がびまん性に強陽性となるほか²⁾、エストロゲン受容体(ER)が陰性であることが知られている³⁾。Ki-67 標識率は AIS では 20% をこえることが多く、40% に達することもある。そのため、AIS を疑う場合には p16^{INK4a}、ER、Ki-67 に対する免疫組織化学が有用である。また、細胞診では p16^{INK4a}、Ki-67 に対する二重免疫細胞化学が AIS を検出するための補助的手段となる。

AIS には腸型、類内膜型、明細胞型の他、重層性粘液産生上皮内病変 Stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE) などの形態的バリエーションがある¹⁾。SMILE は異型に乏しく、未熟扁平上皮化生と誤認されることがあるため注意を要する。

Pathology of Tumor-like Glandular Lesions of the Uterine Cervix

Yoshiki Mikami, M.D., Ph.D.

Kumamoto University Hospital, Department of Diagnostic pathology

A. 反応性異型 Reactive atypia

炎症が高度である場合は頸管腺上皮の核は腫大し、核小体が明瞭となるが、著しい核形不整、核大小不同、核クロマチン増量がみられることはなく、N/C比も低い傾向がある(図2)。核分裂、アポトーシスも通常は認められない。免疫組織化学的にはERが陽性で、p16^{INK4a}は陰性である。

B. 卵管類内膜化生 tuboendometrioid metaplasia

頸管腺上皮が卵管上皮型の上皮で置換された状態で、卵管化生 tubal metaplasia とよばれることもある¹⁾。組織学的には卵管類内膜化生は細胞質内粘液に乏しく、核の重層化を示す子宮体部内膜腺上皮と同様の円柱細胞、線毛細胞、釘細胞 peg cells とよばれる卵管上皮を構成する細胞が種々の割合で混在している(図3)。細胞異型はみられず、核分裂も殆ど認められない。通常は線毛細胞が容易に認められるため、診断に苦慮することはないが、線毛が僅少で、核重積のみが認められる不完全型卵管類内膜化生はAISに酷似することがあるため注意を要する。卵管類内膜化生を示唆する所見として、(1)核分裂、アポトーシスが認められない、(2)クロマチン増量がみられない、あるいは軽度である、(3)移行帯付近よりも内子宮口側でみられることが多い、などが挙げられる。免疫組織化学的にはp16^{INK4a}びまん性に陽性となるが、染色性は弱く⁴⁾、ERが陽性である点でAISと区別される。

C. アリアスーステラ反応 Arias-Stella reaction

子宮体部内膜のArias-Stella反応と同様の形態を示す頸管腺上皮の変化で、通常は妊娠に関連している¹⁾。頸管腺を構成する腺細胞が腫大し、豊富で淡明ないし淡好酸性の細胞質を有する(図4)。クロマチンは増量し、鋸釘様(ホブネイル様)形態を示す。管腔に向かって細胞が重積して突出することもある。核分裂がみられることは稀である。明細胞癌とは既存の頸管腺の構築が保持されている点、上皮内腺癌とは核分裂がみられない点などで区別される。間質の脱落膜変化、妊婦であるという臨床情報も鑑別の補助となる。

D. 腺異形成 Glandular dysplasia

腺異形成 Glandular dysplasia はWHO分類第3版(2003)⁵⁾では、「高度の核異型によって特徴づけられ、その程度は反応性の腺異型を超えるが、AISの診断基準を満たさない異型腺病変」として記載されていたが、現在では細胞異型が軽度のAIS、反応性異型、卵管類内膜化生を示す頸管腺上皮を内包していたと考えられており、WHO分類第4版(2014)では削除された¹⁾。AISの診断を躊躇するような腺病変に遭遇した場合は、前述のようにp16^{INK4a}、ER、Ki-67に対する免疫組織化学染色を施行することが望ましい。

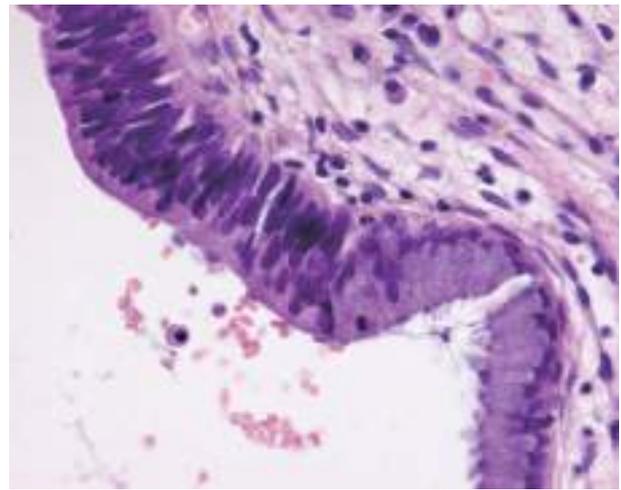


図1. 上皮内腺癌。既存の頸管腺上皮が高度の核腫大と重積、クロマチン増量を示す異型高円柱細胞で置換されている(左側)。既存の頸管腺上皮(右側)との境界は明瞭である。

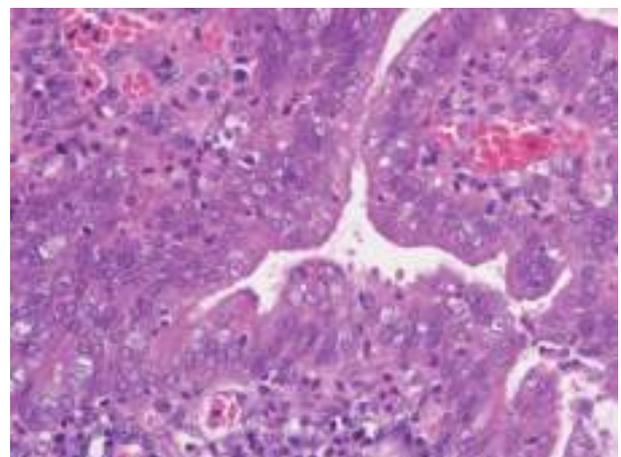


図2. 反応性異型を示す頸管腺上皮。円柱上皮の核が腫大し、重積がみられるが、核は空胞状で、クロマチン増量、核分裂、アポトーシスは認められない。周囲ではリンパ球・形質細胞、好中球などの浸潤が目立つ。

III. 腺癌 Adenocarcinoma との鑑別を要する腫瘍類似腺病変

A. びまん性層状頸管過形成 Diffuse laminar endocervical hyperplasia

頸管における良性頸管腺の増殖で、頸管内膜の表層直下で小型ないし中型の腺管が密集して帯状に増殖し、深部間質との境界が明瞭である(図5)¹⁾。腺管を構成する円柱細胞は軽度の反応性異型を示すことがある。浸潤腺癌とは増殖巣の辺縁が平滑である点、細胞異型がみられない点、破壊性間質浸潤を示唆する線維形成性間質反応が認められない点で区別される。

B. 分葉状頸管腺過形成 Lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH)

拡張した腺管を取り囲む小型腺管の分葉状増殖で構成される特殊な頸管腺過形成で、1999年に初めて報告され

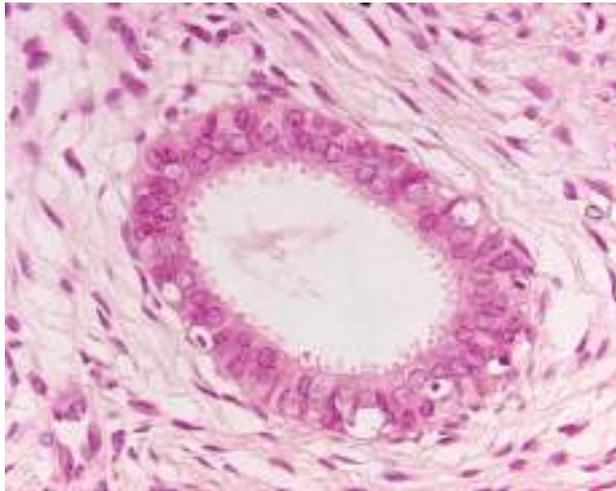


図3. 卵管類内膜化生。線毛細胞，淡明な細胞質を有する分泌細胞，細長い核を有する釘細胞（peg cells）が混在している。核密度が高く，核重積，核大小不同がみられるが，核分裂，アポトーシスは認められない。

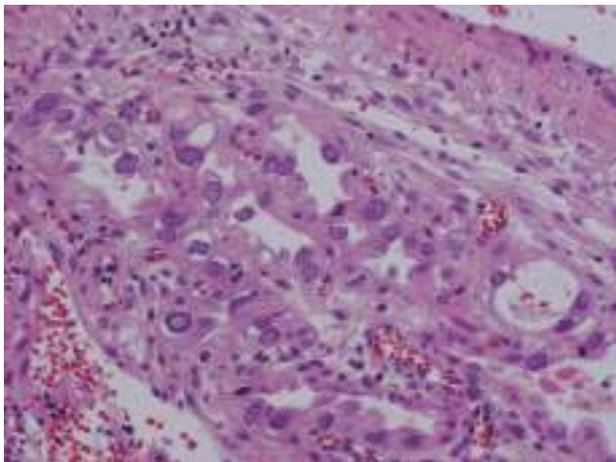


図4. アリアスステラ反応。頸管腺を被覆する細胞の細胞質が豊富で，かつ淡明となっている。核腫大，核形不整がみられるが，著しいクロマチン増量，アポトーシス，核分裂は認められない。

た⁶⁾。ハイリスク HPV は検出されない。胃幽門腺の形質を示すため，幽門腺化生 pyloric gland metaplasia (PGM) ともよばれる⁷⁾。LEGH は内子宮口付近に発生することが多い。嚢胞状に拡張した大型腺管の周囲で小型の腺が集簇して分葉状に配列する(図6)。ときに分葉状配列が不明瞭であることもある。既存の頸管腺が幽門腺化生を示す場合には単純型胃上皮化生 simple gastric metaplasia とよばれる⁸⁾。いずれも胃幽門腺粘液を認識する抗体である HIK1083, 抵 MUC6抗体, 抗 claudin 18抗体, 抗 carbonic anhydrase- IX抗体を用いた免疫組織化学で陽性となる。そのため，同じく胃型形質を示す胃型腺癌との鑑別が問題となる。両者を鑑別するためには腺管の形，配列に注目する(表2)。細胞学的には，LEGH, 最小偏倚腺癌ともに胃型形質を反映する黄色ないし黄金色の細胞質内粘液を有する円柱細胞の集塊の出現を特徴とする

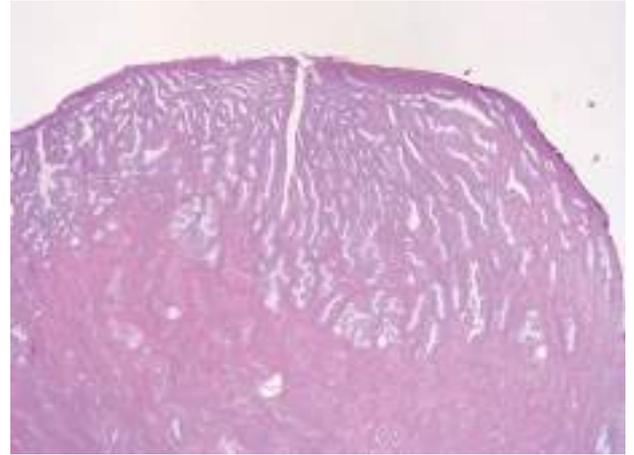


図5. びまん性層状頸管過形成。頸管腺癌が密集し，帯状に分布している。深部の辺縁は明瞭かつ平滑である。

表2. 最小偏位腺癌と LEGH/PGM の鑑別点

	悪性腺腫	LEGH/PGM
構 築	<ul style="list-style-type: none"> ●腺管の形，大きさが不均一 ●腺管の向き，密度が不揃い ●腺管の変形・捻れ 	<ul style="list-style-type: none"> ●拡張した腺管を取り囲んで，小型腺管が分葉状に配列している ●腺管が円形ないし類円形 ●腺管の大きさが均一
細胞像	<ul style="list-style-type: none"> ●核の大きさが不均一 ●核形不整 ●クロマチン構造が粗造 ●核小体が明瞭 ●核が重層化 ●核分裂，アポトーシスが存在 	<ul style="list-style-type: none"> ●核の大きさが均一 ●小型円形ないし類円形核 ●繊細なクロマチン構造 ●核小体が欠如ないし不明瞭 ●核が基底側に配列 ●偽重層化なし ●核分裂像，アポトーシス像なし

が，最小偏倚腺癌では核の腫大とクロマチン増量，核形不整，核重積が目立つ傾向がある⁹⁾。

LEGH 自体は良性病変であると考えられているが，最小偏倚腺癌を含む胃型腺癌と併存する例が報告されるようになった。また，境界悪性あるいは上皮内腺癌に相当する細胞異型を示す，いわゆる異型 LEGH において最小偏倚腺癌と共通する染色体異常が認められたり¹²⁾，p53がびまん性に強陽性となることが明らかとなった¹³⁾。また，最近では LEGH の中には *KRAS*, *STK11 (LKB1)*, *GNAS* 遺伝子変異がみられる例があることも報告された¹⁴⁾。そのため現在は LEGH が胃型腺癌の前駆病変あるいは腺腫に相当する良性腫瘍であると考えられる研究者が少なくない。ただし，異型の程度と癌への進展リスクの相関，典型的な LEGH の転帰を予測する因子は明らかにされていない。

C. 内頸部型腺筋腫 Endocervical adenomyoma

頸管腺と平滑筋束の増生によって特徴づけられる病変で，一見頸部深部に浸潤する悪性腺腫に酷似する¹⁾。粘膜表面から突出するポリープ様の外観をとるものから，壁内に局限するもの，外方に発育し，子宮傍組織内に進展するものまで様々である。いずれの場合も周囲との境界の明瞭な腫瘍を形成しており，肉眼所見を把握していれば診断は比較的容易である。腺管成分は頸管腺過形成

と同様に著しい細胞異型、構造異型を示すことはなく、ときに腺管が分葉状に配列する。腺管の間には平滑筋線維が種々の程度に介在する。

D. ナボット嚢胞 Nabothian cyst

正常、あるいは扁平化した頸管腺上皮で被覆され、粘液が充満する頸部壁内の嚢胞状空隙である¹⁾。頸管腺の開口部で閉塞機転がはたらくことによって発生する。組織学的には、円形ないしやや不整形の嚢胞状空隙が一層の円柱状、立方状、あるいは扁平化した頸管腺上皮で被覆されている。扁平上皮化生、卵管化生がみられることがある。頸部壁の深部に存在する場合は深在性ナボット嚢胞 Deep Nabothian cyst とよばれる。

E. トンネルクラスター Tunnel cluster

拡張した頸管腺が結節状に集簇する。卵円形ないし円形で、種々の程度に拡張した頸管腺の密集・集簇で構成され、全体として円形で周囲境界明瞭である¹⁾。腺管の嚢胞状拡張が目立つものが多いが(B型)、拡張を示さない小腺管が密集するものもある(A型)(図7)¹⁰⁾。細胞異型、核分裂は認められない。稀に胃型形質を示すことがある。

F. 微小腺腺過形成 Microglandular hyperplasia

核下空胞を示す腺管の密集・集簇によって特徴づけられる良性増殖性変化である。組織学的には小型腺管の密集・集簇で構成され、予備細胞過形成、扁平上皮化生をしばしば伴う(図8A)¹⁾。腺管の内腔側には円柱状ないし立方の粘液産生細胞が存在し、その直下に予備細胞が配列する。粘液空胞は核下に存在し、ときに印環細胞様形態を示す。粘液産生細胞の核は小型かつ円形で、細胞異型、核分裂の増加は認められない。急性および慢性炎症をしばしば伴う。充実性あるいは網目状、索状配列を示すこともある(図8B)¹⁰⁾。頸管ポリープの表層で認められることもある。

G. 中腎管遺残・過形成 Mesonephric remnant/ hyperplasia

中腎管(ウォルフ管)の遺残および過形成である。多くは子宮頸部側壁深部に存在し、数mm大である。子宮頸部の摘出標本で偶然に認められる。組織学的には立方状の細胞で被覆された小管の集簇で構成される(図9)。管腔内にはジアスターゼ抵抗性でPAS陽性の好酸性硝子様物質が存在する。小管は導管を取り囲むように配列する。核分裂が認められることがあるが、細胞異型はみられない。中腎過形成も分葉状配列を示すことが多いが、びまん性であることもある。中腎遺残と中腎過形成は厳密に区別されていないが、6mmをこえる場合に過形成とみなす病理医もいる。免疫組織化学的には構成細胞の管腔面が線状にCD10陽性となるほか、細胞質がcalretinin陽性となる。

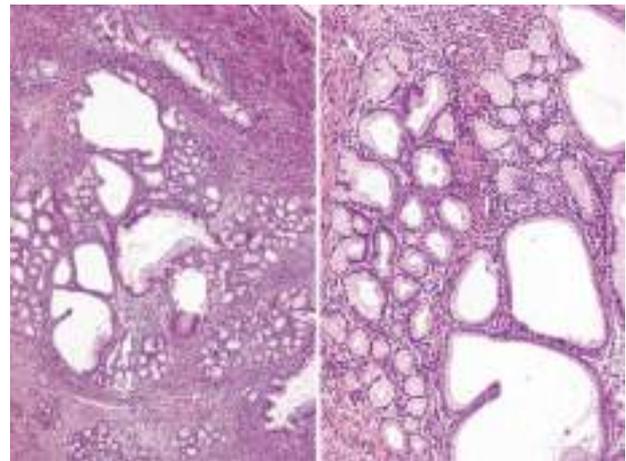


図6. 分葉状頸管腺過形成。拡張した腺管を小型腺管が密集し、分葉状に配列している。病変を構成する円柱細胞の核は小型かつ円形で、基底側に並んで配列している。細胞質は淡好酸性である。形態的に胃の幽門腺に類似している。

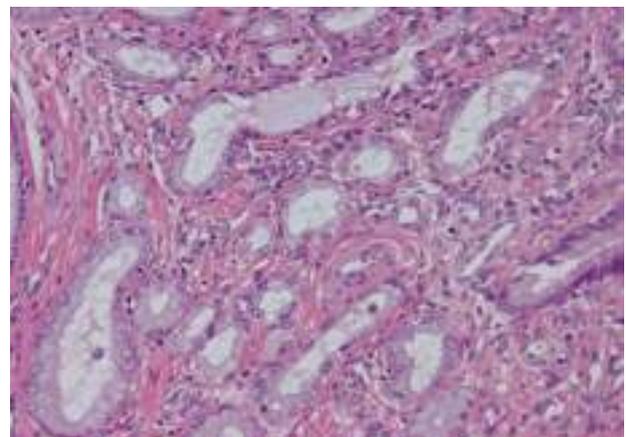


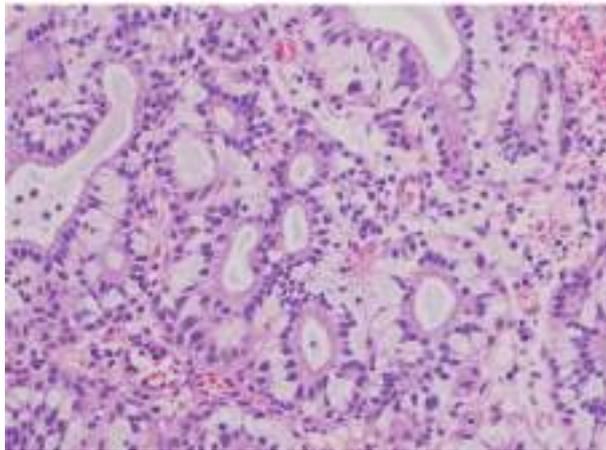
図7. トンネルクラスター(A型)。拡張した腺管の密集で構成される典型的なトンネルクラスター(B型)と異なり、小型の腺管で構成されている。核の多形性は認められない。

H. 頸管内膜炎 Endocervicitis

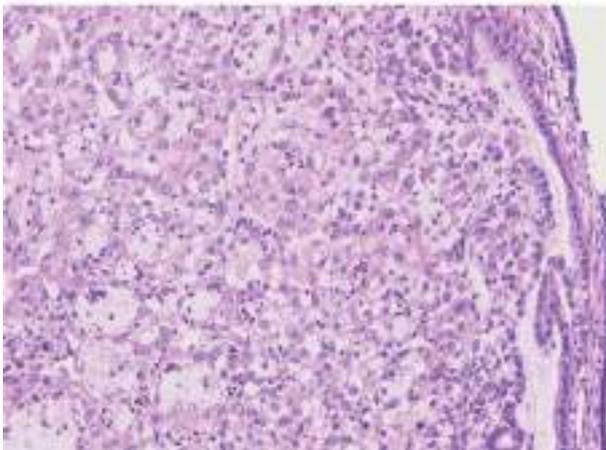
本来頸管腺が存在しない頸部壁の外側に頸管型の腺管が存在している状態をいう¹⁾。帝王切開との関連が指摘されている。リンパ節、膀胱、腹膜などで認められることもある。組織学的には頸管腺を構成する粘液産生円柱上皮と同様の上皮で被覆された大小様々な腺管が頸管内膜から離れた頸部壁外側に存在する。腺管は嚢胞状に拡張し、上皮が平坦であることもある(図10)。細胞異型は認められず、核分裂は欠如しているか稀である。腺管が破綻して漏出した粘液によって間質反応が惹起されることがある。

IV. まとめ

子宮頸部の良性腺腫瘍および腫瘍類似腺病変について概説した。AIS、浸潤腺癌それぞれに鑑別を要する良性病変が存在するため、細胞検査士、病理医はこれらの形



(A)



(B)

図8. 微小腺管過形成. 核下空胞を有する円柱細胞と予備細胞で構成される小型腺管が密集している (A). 充実型は予備細胞の形質を示す細胞が優勢で、管腔形成は一部でみられるに過ぎない (B)

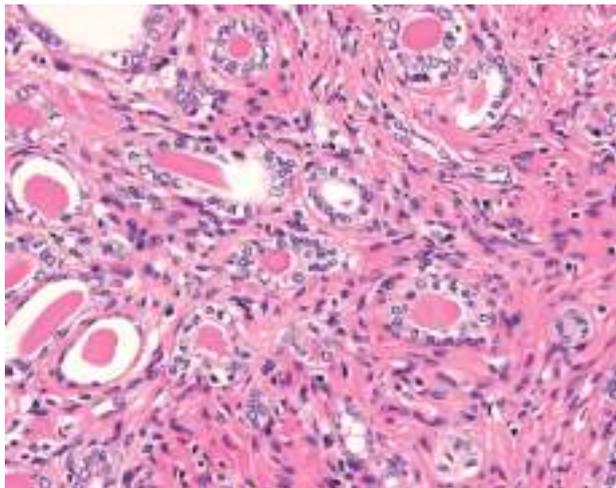


図9. 中腎管遺残・過形成. 立方状の細胞で被覆された小型の管腔構造が密集している. 立方状細胞の核は小型かつ円形で均一である. 管腔には好酸性の分泌物が貯留している.

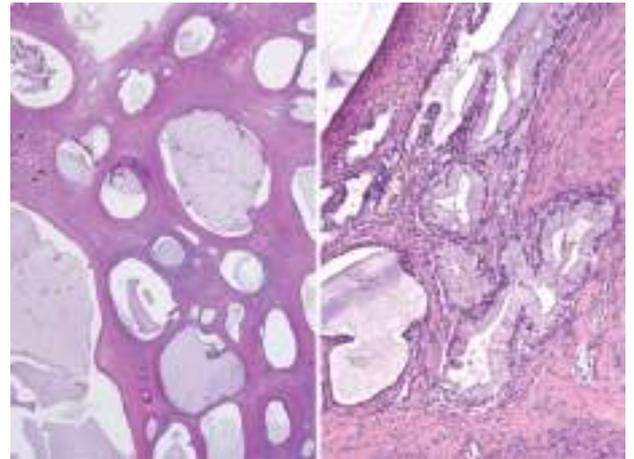


図10. 頸管内膜炎. 正常の頸管腺と同様の粘液産生円柱細胞で被覆された大小の嚢胞あるいは腺管が頸部の壁外側で認められる. 核は小型かつ円形で、基底側に一列に並んでいる.

態的特徴, 臨床病理像に精通しておく必要がある. また, AIS, 浸潤腺癌の中には異型に乏しいものや, HPV DNA テストや p16^{INK4a} 免疫組織・免疫細胞化学などの HPV を標的とした補助的診断法が役に立たないものがあることも理解しておくべきである.

【参考文献】

- 1) Wilbur DC, Colgan TJ, Ferenczy TJ, Hirschowitz L, Loening T, McCluggage WG, et al. Glandular tumours and precursors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4 ed. Kurman RM, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. Lyon: IARC; 2014.
- 2) Riethdorf L, Riethdorf S, Lee KR, Cviko A, Loning T, Crum CP. Human papillomaviruses, expression of p16, and early endocervical glandular neoplasia. Hum Pathol. 2002; 33(9): 899-904.
- 3) Lu X, Shiozawa T, Nakayama K, Toki T, Nikaido T, Fujii S. Abnormal expression of sex steroid receptors and cell cycle-related molecules in adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. Int J Gynecol Pathol. 1999; 18 (2): 109-114.
- 4) Horree N, Heintz AP, Sie-Go DM, van Diest PJ. p16 is consistently expressed in endometrial tubal metaplasia. Cell Oncol. 2007; 29(1): 37-45.
- 5) Wells M, Ostor AG, Crum CP, Franceschi S, Tommasino M, Nesland JM, et al. Epithelial tumours. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Tavassoli FA, Stratton MR, editors. Lyon: IARC Press; 2003.
- 6) Nucci MR, Clement PB, Young RH. Lobular

- endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinctive pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23(8): 886-91.
- 7) Mikami Y, Hata S, Melamed J, Fujiwara K, Manabe T. Lobular endocervical glandular hyperplasia is a metaplastic process with a pyloric gland phenotype. *Histopathology* 2001; 39(4): 364-372.
 - 8) Mikami Y, McCluggage WG. Endocervical glandular lesions exhibiting gastric differentiation: an emerging spectrum of benign, premalignant, and malignant lesions. *Adv Anat Pathol.* 2013; 20(4): 227-237.
 - 9) Hata S, Mikami Y, Manabe T. Diagnostic significance of endocervical glandular cells with “golden-yellow” mucin on pap smear. *Diagn Cytopathol.* 2002; 27(2): 80-84.
 - 10) Young RH, Clement PB. Tumorlike lesions of the uterine cervix. In: Clement PB, Young RH, editors. *Tumors and tumorlike lesions of the uterine corpus and cervix.* New York: Churchill Livingstone Inc.; 1993. 1-50.
 - 11) Ishii K, Hosaka N, Toki T, Momose M, Hidaka E, Tsuchiya S, et al. A new view of the so-called adenoma malignum of the uterine cervix. *Virchows Arch.* 1998; 432(4): 315-322.
 - 12) Kawauchi S, Kusuda T, Liu XP, Suehiro Y, Kaku T, Mikami Y, et al. Is lobular endocervical glandular hyperplasia a cancerous precursor of minimal deviation adenocarcinoma?: a comparative molecular-genetic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32(12): 1807-1815.
 - 13) Mikami Y, Kojima A, Kiyokawa T, Manabe T. Ki67 labeling index and p53 status indicate neoplastic nature of atypical lobular endocervical glandular hyperplasia (ALEGH). *Histopathology.* 2009; 55(3): 362-364.
 - 14) Matsubara A, Sekine S, Ogawa R, Yoshida M, Kasamatsu T, Tsuda H, et al. Lobular endocervical glandular hyperplasia is a neoplastic entity with frequent activating GNAS mutations. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38(3): 370-376.

原著

子宮頸部腺系病変のピットフォール「子宮頸部腺系病変の細胞像」

久留米大学病院 病理診断科・病理部¹⁾ 久留米大学医学部病理学講座²⁾

同産婦人科学講座³⁾ 同先端癌治療研究センター⁴⁾

山口 知彦¹⁾ 河原 明彦¹⁾ 安倍 秀幸¹⁾ 多比良朋希¹⁾ 内藤 嘉紀¹⁾
 眞田 咲子²⁾ 河野光一郎³⁾ 牛嶋 公生³⁾ 鹿毛 政義⁴⁾ 秋葉 純¹⁾

【内容抄録】

子宮頸部腺癌は近年増加傾向にあり、頸管腺からの発生が多いため臨床的に術前診断が難しいとされる。腺系病変の細胞診に関しては、採取器具の変更などから腺系異型細胞を捉える機会が増えたが、その一方で細胞形態の特徴は十分に明らかにされておらず、判定基準も曖昧な部分が多い。今回、子宮頸部腺系病変の細胞学的特徴を把握し、どのような視点で腺系病変を捉えたら確かな細胞判定ができるのかについて提示したい。

Key words : Adenocarcinoma in situ, Mucinous adenocarcinoma, Endocervical glandular lesion, cytology.

1. はじめに

子宮頸部腺癌は増加傾向にある^{1,2)}が、初期腺癌の多くは頸管腺領域から発生することが多く³⁾、コルポスコピーによる診断や生検による病理組織学的検査で確定診断を行うことは難しい。そのため、早期発見において細胞診の果たす役割は重要である。

子宮頸部細胞診において扁平上皮癌は、その前癌病変である異形成、上皮内癌、微小浸潤癌の形態学的特徴の概要は明らかにされている。一方で採取器具の改善や綿棒からブラシ等への変更により腺系異型細胞を捉える機会が多くなった。しかしながら、当院で旧 WHO 分類を用いて診断された上皮内腺癌と粘液性腺癌の正診率をみると、上皮内腺癌は50%台、粘液性腺癌は75%程度であり、正診率も決して高いとはいえないのが現状である(表1)。また頸部腺系病変における形態学的特徴については

表1 当院における上皮内腺癌および粘液性腺癌の正診率

細胞判定	上皮内腺癌(n=9)	粘液性腺癌(n=49)
2001~2009年5月		
Class II a	0	2
Class III(*)	3(1)	5(2)
Class IV	1	4
Class V	3	17
正診率	57.1%	75.0%
2009年6月**~2015年		
NILM ¹⁾	1	2
HSIL ²⁾	0	1
AGC ³⁾	0	2
AIS ⁴⁾	0	1
Adenocarcinoma	1	15
正診率	50.0%	76.2%

* () 内は扁平上皮系と診断した数

**2009年6月からベセスダ判定を導入

1) negative for intraepithelial lesion or malignancy

2) high-grade squamous intraepithelial lesion

3) atypical glandular cells

4) adenocarcinoma in situ

十分に明らかにされておらず、その判定基準が曖昧な部分が多い。特に腺異形成は、「核の異常が反応性腺異型よりも高度であるが、上皮内腺癌の診断基準を満たさない腺上皮の病変」と定義されている^{4,5)}が、病的意義は明らかにされていない。そのため細胞診において腺異形成と判定している症例の多くは、頸管炎や頸管ポリープのような反応性病変から上皮内腺癌を含む浸潤腺癌の可能性のある病変までを異型腺細胞 Atypical glandular cells (以下、AGC) と判定している。

今回、当院での子宮頸部腺系病変と判定された症例を

Pitfalls and cytological characteristics of endocervical lesions

Tomohiko YAMAGUCHI (CT, CMIAC)¹⁾

Akihiko KAWAHARA (CT, CFIAC)¹⁾

Hideyuki ABE (CT, CMIAC)¹⁾

Tomoki TAIRA (CT, CMIAC)¹⁾

Yoshiki NAITO (MD)^{1,2)}

Sakiko SANADA (MD)²⁾

Kouchiro KAWANO (MD)³⁾

Kimio USHIJIMA (MD)³⁾

Masayoshi KAGE (MD)⁴⁾

Jun AKIBA (MD)¹⁾

1) Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital

2) Department of Pathology

3) Department of Obstetrics and Gynecology

4) Kurume University School of Medicine, Kurume, Research Center for Innovative Cancer Therapy, Kurume University

用いて、子宮頸部上皮内腺癌と浸潤腺癌の細胞像を判定基準と比較検討し、AGCと判定した症例については、どれくらいの症例が腺系病変と判定できたのか、腺系病変ではなかった症例を含め詳細に検討した。

2. 子宮頸部病理組織診断にて腺系病変と診断された症例の細胞像の検討

2000年から2015年の15年間に久留米大学病院で子宮頸部組織診を施行され、上皮内腺癌以上の病理診断がついた症例の細胞像96例を対象とし、旧WHO分類⁵⁾に基づき分類した。内訳は、上皮内腺癌、微小浸潤を含む粘液性腺癌、類内膜腺癌および明細胞腺癌等を含むその他の腺癌の順に9例、64例、15例および8例である。さらに粘液性腺癌の細胞像の検討には、64例の対象から微小浸潤腺癌8例および採取不足症例7例を除いた49例を検討対象とした。子宮頸部擦過細胞診標本は、綿棒もしくはブラシで細胞採取されていた。今回、上皮内腺癌および内頸部腺癌の判定基準⁶⁾と当院の細胞像を比較し、それぞれの平均年齢、その出現形式、細胞質の状態、核所見について詳細に検討した。全ての検討項目について、1つの項目で複数の所見がみられた場合、多くみられた方の所見を採用し、半数ずつのときはその両者を記載した(例；核クロマチン：細顆粒状、細～顆粒状、顆粒状)。また細胞量に関しては、1～2集塊みられたものを「少」、2～9集塊みられたものを「中」および10集塊以上みられた症例を「多」とした。

2-1) 上皮内腺癌の細胞像について

病理組織学的に上皮内腺癌と診断された症例の平均年齢は49.2(33～70)歳であった。判定基準⁶⁾と当院での所見を比較した結果を表2に示す。当院での9例の細胞所見として、出現様式ではシート状集塊および軽度重積性集塊が、それぞれ66.7%(6/9例)、33.3%(3/9例)であった。また羽毛状および集塊からの核の飛び出し像は77.8%(7/9例)であり、腫瘍細胞の核が集塊から飛び出している所では最外層に位置していた(写真1)。細胞質は高円柱状を示す細胞が55.6%(5/9例)、細胞質が乏しいまたは境界不明瞭で粘液を有する所見はみられなかった。核は腫大し66.7%(6/9例)、多形性を示し、核形は類円形もしくは卵円形を呈していた。核クロマチンは細顆粒状が77.8%(7/9例)、顆粒状もしくは濃染性が22.2%(2/9例)であった。核小体は小型核小体を有する症例が33.3%(3/9例)に対し、不明瞭な症例は66.7%(6/9例)であった。また核分裂像は66.7%(6/9例)の症例で腫瘍細胞の集塊内に核分裂像が散見された(写真2)。

2-2) 内頸部腺癌の細胞像について

病理組織学的に旧WHO分類⁵⁾の粘液性腺癌と診断された49症例の平均年齢は50.2(32～79)歳であった。判定基準⁶⁾と当院での所見を比較した結果を表3に示す。

表2 上皮内腺癌の細胞像の比較と出現率 (n=9)

項目	判定基準	当院の所見	出現率(症例数)
背景	きれい	きれい、炎症像	
	シート状	シート状	66.7% (6/9例)
	重積性	軽度重積性	33.3% (3/9例)
出現様式	羽毛状	羽毛状 (集塊からの飛び出し像)	77.8% (7/9例)
	狭小	高円柱状	55.6% (5/9例)
細胞質	粘液は少ない	狭小 細胞境界不明瞭	
	大型	核腫大を伴う	66.7% (6/9例)
核	大小不同	多形性	100% (9/9例)
	卵円形、長形	類円形、卵円形	100% (9/9例)
	多層化		
クロマチン	粗顆粒状	細顆粒状	77.8% (7/9例)
		顆粒状、濃染性	22.2% (2/9例)
核小体	小型	小型	33.3% (3/9例)
	不明瞭	不明瞭	66.7% (6/9例)
核分裂像	有り	有り	66.7% (6/9例)

参考文献：ベセスダシステム2014アトラス

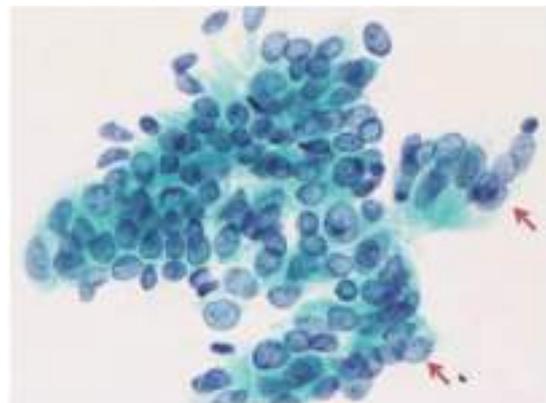


写真1. 上皮内腺癌の細胞像。不規則な重積性を示し、集塊の辺縁には核の飛び出し像が伺える。飛び出した核は、集塊の最外層に位置している(→)。(×400)



写真2. 上皮内腺癌の細胞像。核の大小不同や配列の乱れを伴い、集塊内に核分裂像がみられる(→)。(×400)

当院での49例の細胞所見として、背景では壊死は目立たず、赤～黄橙色もしくは透明の粘液が63.3%(31/49例)みられた。出現様式ではシート状および不規則重積性を

表3 粘液性腺癌の細胞像の比較と出現率 (n=49)

項目	判定基準	粘液性腺癌	出現率 (症例数)
背景	壊死性	粘液成分	63.3% (31/49例)
出現様式	シート状	シート状	55.1% (27/49例)
	重積性 合胞体様	不規則重積性	81.6% (40/49例)
細胞質	細かい空胞状 (薄いレース状)	狭小 or 豊富	狭小: 40.8% (20/49例)
		高円柱状 or 類円形	豊富: 40.8% (20/49例) 混在: 18.4% (9/49例)
核	腫大, 多形性 類円形, 卵円形 核膜不整	腫大, 多形性	腫大: 100% (49/49例)
		類円形, 橢円形	核形: 100% (49/49例)
		核の大小不同	大小不同: 100% (49/49例)
クロマチン	不均等分布 細顆粒状	不均等分布	細顆粒状: 81.6% (40/49例)
		細~顆粒状	
核小体	大型	小型~大型 明瞭 or 不明瞭	明瞭: 28.6% (14/49例)
核分裂像	あり	あり	73.5% (36/49例)

参考文献: ベセスダシステム2014アトラス

呈した症例がそれぞれ55.1% (27/49例), 81.6% (40/49例)であった。細胞質が乏しい細胞から豊富な細胞がみられ、両者が半数ずつ混在する症例など多彩であった。細胞質が乏しい、豊富および混在の順にそれぞれ40.8% (20/49例), 40.8% (20/49例) および18.4% (9/49例)であり、細胞質が乏しいまたは豊富な症例が半数ずつみられた。核は腫大し100% (49/49例)で、核形も類円形から橢円形を示す症例が100% (49/49例)であった。核クロマチンは不均等分布を呈し、細~粗顆粒状を示した。なかでも核クロマチンが細顆粒状の症例は81.6% (40/49例)であった。核小体は大型で明瞭なものから小型あるいは不明瞭な症例もみられたが、核小体がみられた症例は28.6% (14/49例)であった。核分裂像は73.5% (36/49例)の症例で、上皮内腺癌と同様に腫瘍細胞の集塊内に核分裂像がみられた。今回の検討から旧 WHO 分類⁵⁾の粘液性腺癌と診断された症例の細胞像を大きく分けると細胞質が乏しい症例と豊富な症例がみられた(写真3, 4)。細胞質が乏しい症例は、細胞質に粘液はみられず、核の重積性が強く細胞集塊の辺縁は不整形であった。病理組織学的に細胞質内に粘液を含有せず、高円柱状の異型細胞で構成される^{7, 8)}症例は、新 WHO 分類の浸潤腺癌の中の通常型腺癌 (Endocervical adenocarcinoma, usual type) に分類される。そのため細胞質が乏しい症例は新 WHO 分類の通常型腺癌に相当する細胞像ではないかと考えられた。また細胞質が豊富な症例は、細胞質内に粘液を含有し、細胞質が乏しい症例と比較するとシート状集塊で出現する症例が多くみられた。これらの症例の生検組織で MUC-6 を用いた免疫組織化学を施行したところ発現を示す症例もみられた(写真4右下)。細胞質が豊富な症例の中には、新 WHO 分類における粘液性癌 (Mucinous carcinoma) の1つである胃型粘液性癌 (Mucinous carcinoma, gastric type) に相当する細胞も含ま

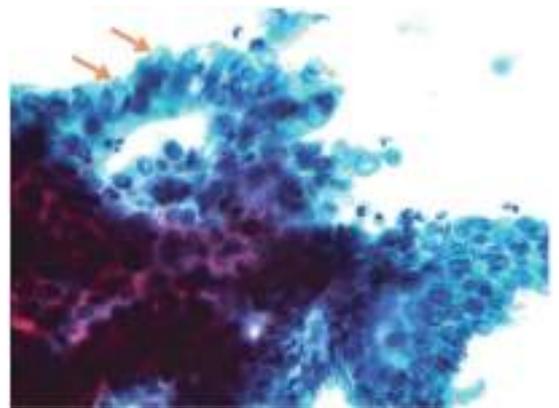


写真3. 粘液性腺癌の細胞像。細胞配列の乱れを伴い不規則に重積性を示す集塊がみられ、細胞質は狭小、核は腫大、核クロマチンは細顆粒状で核小体は目立たない(→)。(×400)

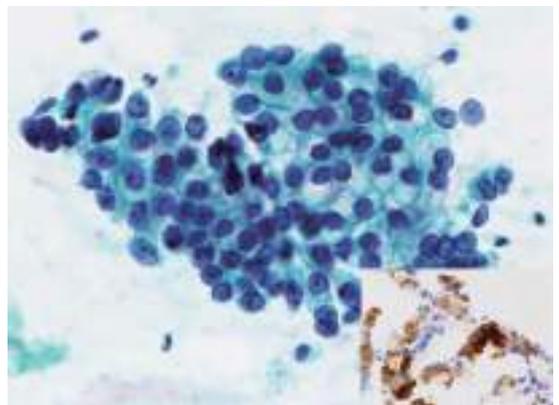


写真4. 粘液性腺癌の細胞像。豊富な細胞質を有し、核の大小不同と核不整を伴う腫瘍細胞がシート状集塊で出現している。細胞質には粘液含み、核は細顆粒状のクロマチンと大型で明瞭な核小体を伴う。これらの腫瘍細胞は免疫組織化学で MUC-6 に発現を認めた。(各×400, 右下, MUC-6)

れている可能性が高いと考えられた。新 WHO 分類では HIK-1083 にも高頻度に発現し、通常型腺癌と比較して生存率が低く予後不良であるといわれている⁸⁾。そのため細胞診においても通常型腺癌と胃型粘液性癌との鑑別について更なる検討が必要と思われる。

3. 子宮頸部細胞診で AGC と判定した症例の検討

2001年から2015年の15年間に子宮頸部細胞診で AGC および異型頸管腺細胞と判定した60例について再検討し、病理組織診断から上皮内腺癌以上を腺系病変として、扁平上皮系や頸管炎、頸管ポリープなどを良性病変およびその他の病変として、両者の比較検討を行った。検討項目として粘液、細胞質、集塊の形状などの細胞所見について詳細に検討し、これらの検討には fisher 法の χ^2 検定を用いた。さらに腺系病変については採取器具と細胞量において、病理組織学的に子宮内腔面に大きな腫瘍形成がみられる症例と子宮内腔面に腫瘍細胞の出現が表面に少ない症例についても検討した。

AGC もしくは異型頸管腺細胞と判定した症例の年齢分布は平均49.5 (25~83) 歳であった。病理組織診断では頸管炎および頸管ポリープ等の良性病変およびその他の病変 (扁平上皮系の異形成, 微小浸潤癌, 小細胞癌) がそれぞれ20.0% (12/60例) および20.0% (12/60例) みられ, 合計40.0% (24/60例) が腺系病変ではなく, 腺系病変は60.0% (36/60例) であった。病理組織診断のついた症例で採取器具による違いをみると, 頸管炎および頸管ポリープ等の良性病変では綿棒およびブラシ採取がそれぞれ58.3% (7/12例) と41.7% (5/12例) であり, 両者に差はみられなかったが, その他の病変 (扁平上皮系の異形成, 微小浸潤癌, 小細胞癌) は綿棒およびブラシ採取が, それぞれ16.6% (2/12例) と83.3% (10/12例) で, ブラシ採取が多くみられた。腺系病変は綿棒およびブラシ採取がそれぞれ39.5% (15/38例) と60.5% (23/38例) で腺系病変も両者に差はみられなかった。

腺系病変と判定した36例の内訳は異型腺細胞を含む上皮内腺癌が8例, 子宮頸部腺癌21例, 子宮体部腺癌7例であった。細胞採取量について子宮内腔側に大型の腫瘍形成がみられる症例では, 採取器具に関わらず細胞量も多く採取されていたが, 腫瘍形成が小型もしくは子宮内腔側に腫瘍細胞の出現が少ない症例では, ブラシ採取であっても細胞採取量が少ない症例もみられた。

3-1) 誤陽性症例の細胞像について

子宮頸部細胞診で AGC および異型頸管腺細胞と判定した誤陽性症例は20.0% (12/60例) みられ, その内訳は頸管炎, 頸管ポリープおよび子宮体癌にみられた頸部の化生細胞の順に8, 2および2例であった。その代表的な細胞像を写真5, 6, 7に示す。頸管炎の症例 (写真5) では, 子宮頸部細胞診標本では, 上皮内腺癌のように細胞集塊の最外層から細胞が飛び出し, 頸管ポリープの症

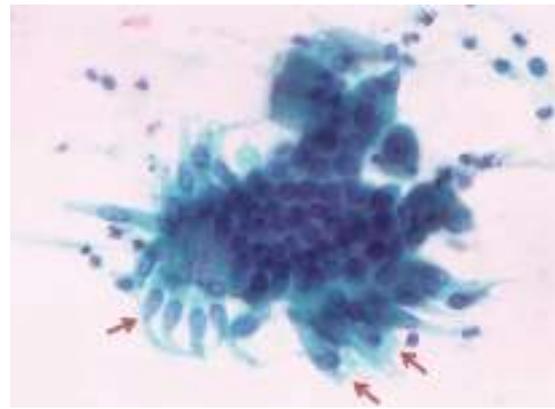


写真5. 子宮頸管炎にみられた頸管腺細胞集塊。細胞は軽度重積性を示し, 集塊の辺縁には飛び出し像もみられる (→)。 (×400) しかし, 上皮内腺癌のように核は集塊の最外層には位置していない。

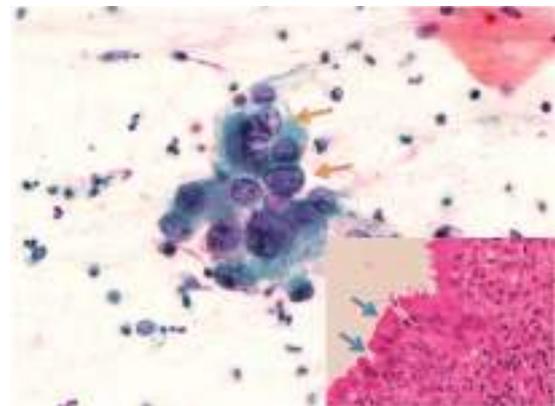


写真6. 子宮頸管ポリープにみられた化生細胞。細胞質は厚く, 核は偏在性, 核の大小不同もみられ, 異型頸管腺細胞と誤判定した症例。組織では子宮内腔面に化生性変化がみられ, 同等の細胞と考えられた (→)。 (各×400)

例 (写真6) では, 子宮頸部細胞診標本では, 細胞質が厚く, 核の大小不同と核の配列の乱れがみられた。さらに子宮体癌で類内膜腺癌 Grade2と診断された症例 (写真7) は, 小型細胞集塊であるが, 不規則重積性を示していた。これらの細胞像と病理組織像を比較してみると, 子宮内腔面の軽度核腫大を伴う化生性変化を示した細胞が採取された可能性が高かった。そのため, 誤陽性例の原因として, 上皮内腺癌の出現パターンや浸潤癌のような核所見と過剰に判定した為と考えられ, 特に集塊で核クロマチンが均一な場合は良性病変のことが多いと考えられた。

3-2) 腺系病変と判定できた症例の細胞像について

子宮頸部腺系病変と判定できた症例と頸管炎等に出現した子宮頸部腺細胞および扁平上皮系 (異形成) 病変との細胞像の比較した結果を表4に示す。細胞所見としては, 細胞配列の乱れおよび核の飛び出し像 ($p < 0.001$) が有意差をもって腺系病変に多くみられた (写真8)。ま

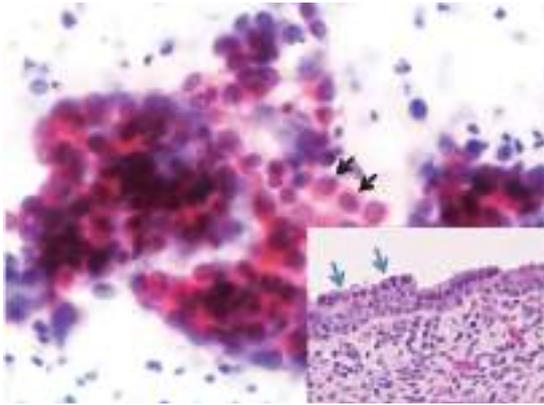


写真7. 子宮体部類内膜腺癌 Grade3 症例の頸部スミア。細胞密度の高い集塊がみられたが、個々の細胞は細胞質を保持し、核異型も目立たない(黒→)。切除された組織の子宮内腔面を観察すると、表面には化生細胞がみられた(青→)。(各×400)

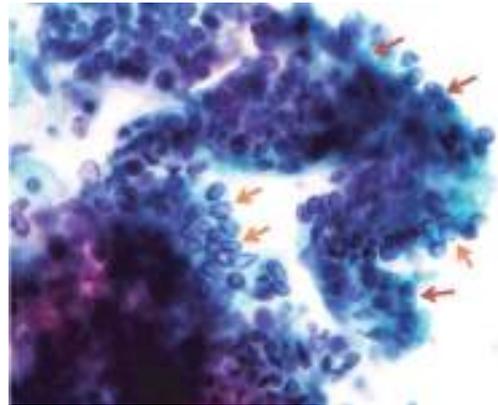


写真8. 異型頸管腺細胞と判定した症例。腺系病変を疑うときは、細胞配列の乱れ(赤→)および集塊辺縁からの核の飛び出し像(黄→)を中心に観察するとよい。(×400)

表4 子宮頸部細胞診で AGC と判定した症例の比較

項目	腺系病変 (n=36)	良性病変およびその他の病変*(n=24)	p 値
粘液	目立たない	22	0.477
	オレンジ	9	
	赤	5	
細胞質	高円柱状	5	0.317
	混在	10	
	類円形	21	
集塊	シート状・軽重	27	0.610
	散在性	1	
	不規則重積性	8	
配列の乱れ	なし	5	<0.001
	あり	31	
核の飛び出し	なし	14	<0.001
	あり	22	
核腫大	なし	0	0.173
	あり	36	
核分裂像	なし	30	0.010
	あり	6	
クロマチン	細顆粒状	16	0.061
	細～顆粒状	15	
	顆粒状	2	
	粗～濃染	3	
核小体	なし	19	0.079
	あり	17	

*: 扁平上皮系, 小細胞癌等を含む, p 値: fisher 法の χ^2 検定

た、核クロマチンパターンや核小体に関しては、細顆粒状から顆粒状のクロマチンを呈し、核小体は腺系病変を示唆する所見ではあるが、決め手にはならなかった。

4. まとめ

上皮内腺癌の細胞像をまとめると、羽毛状および集塊からの核の飛び出し像がみられ、腫瘍細胞の核は集塊の最外層に位置し、核クロマチンは細顆粒状、集塊内に核分裂像がみられる点がポイントと考えられた。旧 WHO 分類に表記されている粘液性腺癌と診断された症例をまとめると、腫瘍細胞の細胞像は多彩であり、細胞質が乏しいまたは豊富である所見から大きく2つに分類され、

また核所見は上皮内腺癌と類似した点が多かった。さらに AGC と判定した症例をまとめると、細胞配列の乱れや核の飛び出し像は異型腺細胞として有力な所見である。しかしながら、出現パターンにより扁平上皮系の異型細胞や頸部の化生性変化を伴った細胞も過剰に判定している症例がみられたため、今後検討が必要と思われた。

5. 結語

子宮頸部腺系病変と判定するには、細胞配列の乱れ、集塊からの核の飛び出し像が重要であり、さらに核所見を併せて判定していくことが重要である。

Summary

Endocervical adenocarcinoma is increasing in recent years. Preoperative diagnosis could be difficult since sampling of the endocervical gland region is not easy. Cytological characteristics of endocervical gland lesions remain elusive although opportunities to observe atypical endocervical glandular cells are increasing due to technical improvements in the extraction apparatus. Herein, we discuss the cytological characteristics that can lead to proper cytological diagnosis in endocervical gland lesions.

【参考文献】

- 1) 婦人科腫瘍委員会. 1989年度患者年報. 日産婦誌 1993; 45(9); 1053-1087.
- 2) 婦人科腫瘍委員会. 2014年患者年報. 日産婦誌 2016; 68(3); 1117-1160.
- 3) 塚原嘉治. 子宮頸部腺癌に対する研究の現況と組織発生に関する考察. 信州医誌 1991; 39(1): 15-25.
- 4) 日本産婦人科学会, 日本病理学会, 日本放射線学会, et al. 子宮頸がん取扱い規約. 第3版 ed. 東京: 金原出版; 2012.

- 5) Wells M, Ostor AG, Crum CP, et al. Epithelial tumours. WHO Classification of tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Tavassoli FA, et al. Lyon: IARCPress; 2003.
- 6) Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes (Third Edition), 平井康夫監訳. ベセスダシステム2014アトラス 子宮頸部細胞診報告様式. 東京:丸善出版; 2016.
- 7) 三上芳喜. 子宮頸部腫瘍の病理—最近の概念と問題点. J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol 2016; 47: 1-8.
- 8) Kurman RJ, International Agency for research on Cancer., World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2014.

原著

子宮頸部細胞診における hyperchromatic crowded cell groups の ThinPrep 標本による評価

株式会社エスアールエル 福岡ラボラトリー

池本 理恵 久岡 陽子 衛藤久仁子 平原 尊史
秋田 律子 西国 広 伊藤 裕司 中島 豊

【内容抄録】

目的. 当施設では LBC 法 (ThinPrep) を用いて婦人科細胞診の診断を行っているが、診断精度の向上と診断作業の効率化を図るために ThinPrep Stain と画像処理プロセッサ・ThinPrep イメージングシステム Duo を使用している。今回、我々は子宮頸部細胞診におけるこれらの方法の適正について検討を行った。子宮頸部細胞診においては Hyperchromatic crowded cell groups (HCCG) の評価が診断精度を左右する重要なポイントであり、LBC 法における HCCG について特に注目して Duo の有用性を検討した。

方法・成績. 2015年の一年間で Duo を使用して診断を行った件数は55,496件であった。そのうち同一患者で細胞診と病理組織診断の両者が行われた件数は868件認められた。不適と判断された20件を除いた848件のうち、細胞診断 (ベセスダシステム) が適正に診断された件数は672件であり、79.2%の適正診断率が得られた。細胞診が HSIL と ASC-H であり、病理組織診断が CIN2や CIN3であったものは細胞診が適正に診断されたと判断されたが、その半数以上の症例で HCCG が多数認められた。また、HCCG を再度鏡検したところ、集塊を構成する細胞の不均一性 (核の大小不同、クロマチンの濃淡、核の形の多彩性) を観察することができた。

結論. ThinPrep を用いた細胞診で高い適正診断率を得ることができた。Duo のプレスクリーニングにより HCCG を見落とす事なく拾い上げられたことが高い適正診断率が得られた1つの要因になったと考えられる。また、ThinPrep により細胞像をより詳細に観察できる事もその要因になったと考えられる。

Key words : Liquid based cytology, ThinPrep, ThinPrep stain, Duo, Hyperchromatic crowded cell groups

はじめに

クロマチンが増加した細胞による細胞密な立体集団は Hyperchromatic crowded cell groups (HCCG) と言われ、細胞由来や良悪性を問わない細胞集団を総称している。HCCG は、Demay が1996年に著書の The Art & Science of Cytopathology において Hyperchromatic Crowded Groups (HCGs) という名称を使用したのが最初とされているが、その後、HCCG と称されるようになった。¹⁾ HCCG は LBC 法に特異的に出現する細胞集団ではないが、検体の採取にブラシを用いる LBC 法では細胞が集団

で採取されやすいため、HCCG が観察される頻度が高いという特徴がある。LBC 法にはいくつかの方法があるが、いずれの方法においてもブラシから掻き取られた多くの細胞が集団のまま固定されることにより、多数の HCCG が出現することになる。HCCG はそれぞれの方法の特徴が活かされ塗抹された細胞集団だが、集団であるため個々の観察が難しく診断に苦慮する事が多々ある。それゆえ子宮頸部細胞診を高い精度で判定するためには HCCG をいかに判定するかが重要なポイントとなる。²⁾

当施設では2014年より婦人科細胞診 LBC 法を ThinPrep にて診断精度の向上と診断作業の効率化を図るために画像処理プロセッサ・ThinPrep イメージングシステム Duo (Hologic 社: U.S.A) をプレスクリーニング装置として使用している。³⁾ Duo を使用するためには ThinPrepStain (TP 染色) という専用染色液を使用し、決められた機器とプログラムを用いて一定の染色性を常に維持した状態で標本作製することが必要である (表1, 写真1)。TP 染色では標本は一定の染色状況で染める事が出来るので、その後の診断を行う細胞検査士や医師は染色状況にとらわれず、標本上の細胞の観察のみに集中することができるといった利点も有している。

Duo の原理は、光学処理からデジタル化と分離を経て

Evaluation of hyperchromatic crowded cell groups with ThinPrep Specimens for Uterine Cervical Cytology

Rie IKEMOTO (CT, IAC)
Yoko HISAOKA (CT, JSC)
Kuniko ETO (CT, IAC)
Takafumi HIRABARU (CT, JSC)
Ritsuko AKITA (CT, IAC)
Kunihiro NISHI (CT, CFIAC)
Yuji ITO (MD)
Yutaka NAKASHIMA (MD)

SRL, Inc. Fukuoka Laboratory

表1 ThinPrep Stain の染色プログラムと染色液

Required Setup Parameters: Mix (Amplitude = 30 mm, Frequency = 10, Speed = 1), Basket Lifting Speed = 1					
Step	Station	Solution Name	Time	Delay	Mix
1	S*	Start Station (Reagent or Ethyl alcohol: 70%)	---	---	---
2	23	Reagent or Ethyl alcohol: 50%	0:01:00	**	on
3	22	Distilled or Type II water ¹	0:01:00	**	on
4	21	ThinPrep Nuclear Stain	0:07:00	==	on
5	20 ¹	Distilled or Type II water ¹ (Replace after every 9 racks)	0:00:10	==	on
6	20	ThinPrep Rinse Solution	0:01:00	==	on
7	12	Distilled or Type II water ¹	0:00:30	==	on
8	13	ThinPrep Bluing Solution	0:00:30	**	on
9	14	Distilled or Type II water ¹	0:00:30	**	on
10	15	Reagent or Ethyl alcohol: 50%	0:00:30	**	on
11	7	Reagent or Ethyl alcohol: 95%	0:00:30	**	on
12	6	ThinPrep Orange G Solution	0:02:00	==	on
13	5	Reagent or Ethyl alcohol: 95%	0:00:15	==	on
14	4	Reagent or Ethyl alcohol: 95%	0:00:15	==	on
15	3	ThinPrep EA Solution	0:04:00	==	on
16	2	Reagent or Ethyl alcohol: 95%	0:01:00	==	on
17	1	Reagent or Ethyl alcohol: 95%	0:01:00	==	on
18	9	Reagent or Ethyl alcohol: 100%	0:00:30	**	on
19	10	Reagent or Ethyl alcohol: 100%	0:00:30	**	on
20	11	Reagent or Ethyl alcohol: 100%	0:00:30	**	on
21	19	Xylene or other Cytyc approved clearing agent ²	0:01:00	**	on
22	18	Xylene or other Cytyc approved clearing agent ²	0:03:00	**	on
23	E*	Xylene or other Cytyc approved clearing agent ²	---	---	---

Remove slides to a separate clearing bath then coverslip with the appropriate Cytyc-approved mountant.²

Hologic 社提供



図1 細胞診断支援装置 (Duo) を使用した運用方法

Duo は 1 枚の ThinPrep 標本のにつき弱拡大220視野を分析し、そのうち標本全体を反映する22視野を自動で選択する。22視野のうち2視野は集塊を含むように選択されており、Duo によって指示された22視野を細胞検査士が鏡検して診断を終えるものと標本全てをみて診断を行うかの判断を行う。

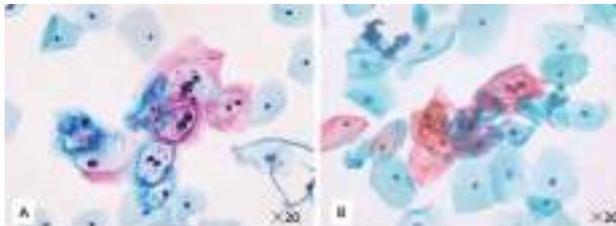


写真1 TP染色とPap染色の比較

A: TP染色 LSIL B: Pap染色 LSIL

- ・異常細胞は、より大きく、より濃く、過剰増幅 DNA を含む核を持つとされている。
 - ・再チェックする細胞を特定するため、アルゴリズムは DNA 含量に基づいて「最も大きく、最も濃い」核を選定する。
- B に比べ A (TP 染色) の方が、クロマチンの増量がより強調されて見えるため、異型細胞を捉えやすい。

アルゴリズム処理するものからなっている、TP 染色された細胞は緑色のフィルターで白黒の画像に変換される。そして画像は768×500ピクセルに細分化され、各ピクセルは0～255の諧調数でデジタル化される。0は完全な「黒」、255は完全な「白」を意味する。光の透過度により白黒画像を数値化する。さらに核のみの画像に変換するために白黒画像は諧調数100でカットオフされ、核の濃さ、大きさなどを指標としてアルゴリズム処理が行われる。Duo は 1 枚の ThinPrep 標本につき弱拡大220視野を分析し、それぞれの視野のスコアの高い22視野を自動で選択する。22視野のうち2視野は集塊を含むように選択されており、原則として Duo によって指示された22視野を細胞検査士が鏡検して診断を終える症例と標本全てをスクリーニングし診断を行う症例と振り分けを行う (図1)。

目的

本研究では、細胞診と病理組織診断の結果を照らし合わせることで細胞診の適正診断率を算出することを目的とした。これは、ThinPrep を用いた当施設の細胞診が適正に診断されているかどうかを判断するためである。

次に HSIL と ASC-H の標本において HCCG が出現する頻度が高いかどうかという点について検討した。更に、その HCCG を再度鏡検する事により HCCG の細胞学的評価がより適正な細胞診の診断に繋がっているかどうかについて検討した。またその評価が高い理由について HSIL と ASC-H の HCCG の出現パターンを比較し検討を行った。

対象

2015年の1年間に Duo で子宮頸部細胞診を行った55,496件中、細胞診と病理組織診断が行われた症例は868件であった。このうち細胞診と病理組織診断で標本不適と判断された20件(細胞診3件、病理組織診断17件)を除いた848件について細胞診と病理組織診断の結果を照合した(表2)。

	正常	LSIL	HSIL	ASC-US	ASC-H	Adca	合計	適正診断率 %
正常	211	47	6	1	0	0	211	79.6
ASC-US	23	102	20	5	0	0	125	81.7
LSIL	8	135	39	9	0	0	135	70.7
HSIL	2	24	33	35	2	0	68	70.8
ASC-H	11	47	34	35	0	0	127	100
Adca	0	0	0	2	3	0	5	100
Adca (Adca含む)	5	2	0	2	1	1	11	9
合計	260	337	132	92	6	1	672	79.2

表2 2015年 同一患者で細胞診 (ThinPrep) ・病理組織診断の結果

□ は、細胞診が適正に診断された箇所を示す。

※ Adca は Adenocarcinoma の略

検討内容

- ① 細胞診と病理組織診の適正診断率を算出するにあたっては、ベセスダシステムの評価表⁴⁾⁵⁾を用いた。具体的には、細胞診がNILMの場合、病理組織診断が陰性のもの、細胞診がASC-USの場合、病理組織診断が陰性やCIN1のもの、細胞診がLSILの場合、病理組織診断がCIN1のもの、細胞診がHSILの場合、病理組織診断がCIN2やCIN3のもの、細胞診がASC-Hの場合(症例1, 症例2)病理組織診断が陰性、CIN1, CIN2, CIN3のもの、細胞診がSCCの場合、病理組織診断がCIN3やSCCのもの、細胞診がAGC(症例3)またはAdenocarcinomaの場合、病理組織診断がAdenocarcinomaのものを細胞診が適正に診断されたと判断した。
- ② 次に細胞診でHSILとASC-Hと診断されたもののうち、病理組織診断でCIN2とCIN3と診断された症例を選出した。そしてHCCGが標本上に10集団以上出現したものをHCCGが多数見られた症例と判断しその割合を算出した。なお、HCCGの定義に細胞数の明らかな基準はないが、十数個以上とした基準を設けている論文が見られる。⁶⁾また、我々が今回事前に標本を比較した際、集団の細胞数を10個以上とした場合に差異が認められると判断されたため今回の検討では10個以上のものをHCCGとした。
- ③ ②で選出した症例のHCCGを再度鏡検し集塊を構成する細胞の細胞学的特徴(核の大小不同、クロマチンの濃淡、核の形の多彩性)について評価を行った。特に集団としてみた場合の細胞の不均一性に注目した。

結果

細胞診と病理組織診断の結果を照合したものを表2に示した。その中で細胞診が適正に診断されたと判定されたものを太線で囲んでいる。このうち細胞診でNILMと診断したものの適正診断率は79.6%、細胞診でASC-USと診断したものの適正診断率は81.7%、細胞診でLSILと診断したものの適正診断率は70.7%、細胞診でHSILと診断したものの適正診断率は70.8%、細胞診でASC-Hと診断したものの適正診断率は100%、細胞診でSCCと診断したものの適正診断率は100%、細胞診がAGCまたはAdenocarcinomaと診断したものの適正診断率は9%であった。全体の比較で適正に診断されたものは672件あり適正診断率は79.2%であった。腺系を除く扁平上皮系の症例数は837件であり細胞診での適正診断率は80.2%であった。

細胞診ではHSILとASC-Hと診断され、かつ病理組織診断ではCIN2とCIN3と診断された症例を表3の赤字で示している。このうち、再度標本を見直すことができた症例数と、その中でHCCGが多数見られた症例数をその下に示している(表3)。HSILの症例ではCIN2の症例の53%、CIN3の症例の50%にHCCGが多数見られた。ま

	陰性	CIN1	CIN2	CIN3	SCC	Ad. Ca
HSIL	2	24	31	31	2	0
再度標本を見直した症例数	0	0	15	4	0	0
HCCGは標本標本上10個以上認められた症例数	-	-	8	2	-	-
%	-	-	53%	50%	-	-
ASC-H	11	47	34	35	0	0
再度標本を見直した症例数	0	0	9	9	0	0
HCCGは標本標本上10個以上認められた症例数	-	-	5	6	-	-
%	-	-	56%	67%	-	-

表3 HSILとASC-HでのHCCGの出現頻度

HCCGが標本上に10集団以上出現したものをHCCGが多数見られた症例と判断しその割合を算出した。なお、HCCGの定義に細胞数の明らかな基準はないが、今回細胞集塊を十数個以上としたものをHCCGとした。

た、ASC-Hの症例ではCIN2の症例56%、CIN3の症例の67%にHCCGが多数見られ、ThinPrepによって標本内にHCCGが適切に塗抹されていると考えられた。HSILに比べてASC-HではHCCGが多数見られた症例の頻度がやや高い印象があった。ただし、症例数が少ないためか、統計学的に有意差は認めなかった。

次にそれぞれの症例のHCCGを再度鏡検したところ、集塊を構成する細胞の不均一性(核の大小不同、クロマチンの濃淡、核の形の多彩性)を観察することができた(写真2, 3, 4, 5, 6, 7)。

考察

ThinPrep法による細胞診の適正診断率について

子宮頸部細胞診においては、大きく陽性と陰性などに分類したものをを用いて感度と特異度が報告されることが多いが、平井らは、病理組織診断のCIN2以上の病変の検出能に関して従来法とThinPrep法の詳細な比較検討を行っている。⁷⁾それによるとCIN2以上の病変を検出する感度は、従来法が71.3%、ThinPrep法が77.4%、特異度は、従来法が99.0%、ThinPrep法が98.9%でありThinPrep法はCIN2以上の頸部病変の検出能が従来法よりも優れていることが示唆されている。本研究では表2に示したようにさらに詳細に細胞診と病理組織診断を比較したがThinPrep法による細胞診で79.2%の適正診断率が得られた。この数値は婦人科臨床において細胞診に要求される精度に見合うものになっているのではないと思われる。今後症例数を増やし、さらに適正診断率を増やす努力が必要であると考えられる。

HSILとASC-Hの標本におけるHCCGの出現頻度について

LBC標本には多くのHCCGの出現を認める。それは、

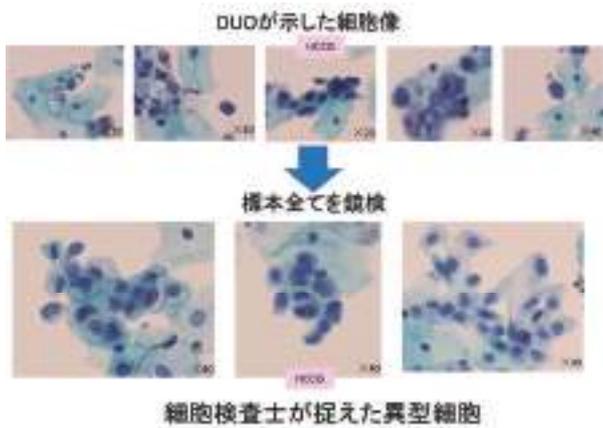


写真2 Duo と細胞検査士の HCCG の比較 (症例1)

症例1は30歳代で、主訴はなし。Duoで示した細胞像は22視野で少数のHCCGを認めた。(写真2)標本全てを細胞検査士が鏡検を行い更に多くのHCCGを捉えた。核の大小不同、クロマチンの濃淡を認めた。

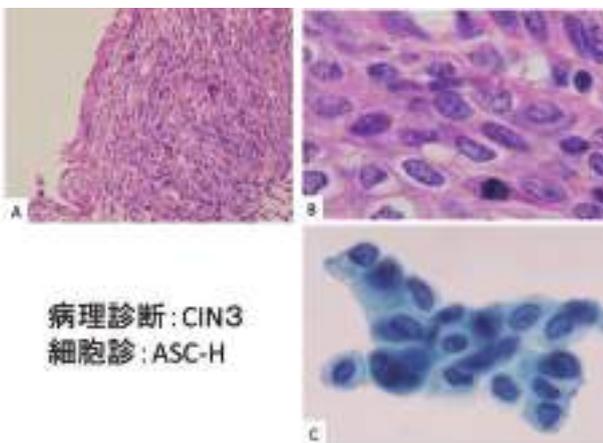


写真3 症例1の病理組織および細胞診の所見
病理組織 A: ×10 B: ×100 C: Pap 染色×100

(写真3)細胞診で集塊を認めたが、集塊のそれぞれの核は大小不同、不均一な核異型を認めた。病理組織標本に見られる集団としての細胞像に非常に類似している。



写真4 Duo と細胞検査士の HCCG の比較 (症例2)

症例2は40歳代で主訴は不正出血。(写真4, 5)細胞診で集塊を構成する細胞のそれぞれに核異型や大小不同を認めた。

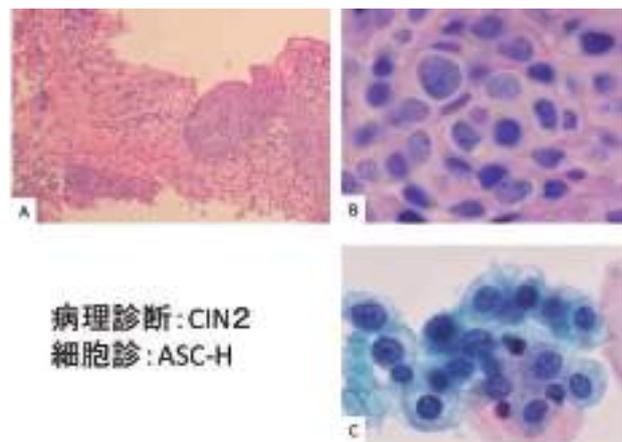


写真5 症例2の病理組織および細胞診の所見
病理組織 A: ×10 B: ×100 C: Pap 染色×100



写真6 Duo と細胞検査士の HCCG の比較 (症例3)

症例3は40歳代で主訴は不正出血。DuoでHCCGを捉えたため全視野を観察した。集塊内においてそれぞれの細胞の核は腫大、偏在傾向を示し粘液を有する集塊を多数認めたため細胞診はAGCと診断した。

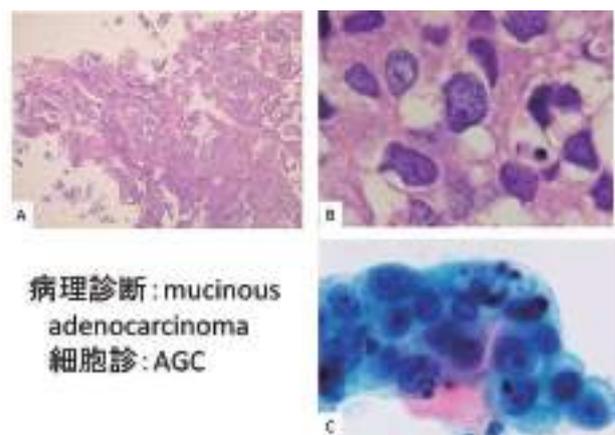


写真7 症例3の病理組織および細胞診の所見
病理組織 A: ×10 B: ×100 C: Pap 染色×100

病理組織診断はmucinous adenocarcinomaであった。HCCGにおける細胞像は病理組織標本に見られる細胞像と非常に類似していた。

採取器具と多くの細胞が集団のまま固定液で固定されるLBC特有の現象でもある。HCCGには正常上皮細胞から構成されるものから良性の化生細胞や増生した基底細胞からなるもの、そして異形成細胞や悪性細胞からなるもの、さらには炎症細胞の集団まで幅広い種類がある。このような様々な細胞集団を正確に区別することは、適正な診断に至るための重要なポイントである。特にHSIL相当細胞はHCCGで出現することが多いとされている。⁶⁾ 今回の我々の検討においてCIN2やCIN3の半数以上に10集団以上のHCCGを捉えていることから、HCCGが婦人科細胞診の診断精度を左右するといっても過言ではないであろう。統計的に有意ではなかったものの、ASC-Hの方がHSILよりもHCCGが多数見られる頻度が高かったのはHCCGが判定を困難にさせている要因の一つであるのかもしれない。

HCCGの細胞学的評価について

HCCGを細胞学的に評価する場合、HCCGを細胞集団として全体的に観察する必要とHCCGを構成する個々の細胞を観察する必要がある。一般的には、細胞集団を全体的に観察する場合には細胞の配列、重積性、密度などに注目すべきであり、個々の細胞を観察する場合には通常の細胞診と同様に、核クロマチンの変化や核形不整の有無などに注意すべきとされている(図2)。一方、本研究ではHCCGを観察する場合には集塊を構成する細胞の不均一性に注目することが重要であることが判明した。細胞の不均一性とは核の大小不同、クロマチンの濃淡、核の形の多彩性などであり、個々の細胞の異常と細胞集団の異常を同時に見ていくことの重要性が示された。

症例数が少ない腺系の異型細胞に関しては、細胞診の結果をAdenocarcinomaとAGCを含むとしたため病理組織診断との適正診断率は低く腺系の細胞に関してはHCCGの評価は今後の課題となる。



井上正樹, 尾崎聡: BD LBC Reference Book 子宮頸部編. 日本ベクトン・ディッキンソン. 2010より引用

図2 HCCGの観察ポイント

はじめに細胞の由来を検討するために、核の位置などの細胞所見や、配列などの集団構造について観察する。次に、良悪性の評価をするために、クロマチンなどの核所見や、重積性などの集団構造について詳細に観察を行う。

Summary

There still remain doubters and skeptics that liquid-based cytology is significantly superior to the conventional methods in disease detection. In our laboratory, the LBC platform (ThinPrep) with computer-assisted screening (Duo) is utilized. Efficacy of the methodology is reviewed for focusing hyperchromatic crowded cell groups (HCCG) in the uterine cervical cytology specimens. Among 55,496 cases examined with the above-mentioned methodology, both cytological and histologic specimens were available in 848 cases. Adequate cytological diagnosis was obtained in 672 cases. HCCG was frequently observed (about 50 – 60 %) in cases with cytological classification HSIL and ASC-H, and with histological diagnosis of CIN2 and CIN3. Reexamination of HCCGs revealed they were more uneven in nuclear morphology, which was rather easily detected with ThinPrep specimens. In conclusion, the platform of ThinPrep has the virtue of utilizing computer-assisted screening (Duo), and cytological detection of HCCG and further scrutiny of each cells are rather easy.

参考文献

- 1) Croll E, Rana DN, Walton LJ. Hyperchromatic crowded cellgroups in gynaecological liquid-based cytology samples. Br J Biomed Sci 67 (3) 2010: 154-163.
- 2) 井上正樹, 尾崎聡. BD LBC Reference Book 子宮頸部編. 日本ベクトン・ディッキンソン. 2010.
- 3) 杉本直美. 細胞診自動スクリーニング支援装置の歴史と今後の展望, 検査と技術—医学書院2016: vol. 44, 106-108.
- 4) 平井康夫監訳. ベセスダシステム2001アトラス. D.Solomon, D.Nayar 編. Springer ジャパン, 東京: 2007.
- 5) 坂本穆彦, 小松京子, 大塚重則他. 子宮頸部細胞診ベセスダシステム運用の実際 医学書院: 2010/5.
- 6) 尾崎聡, 前田宣延. 従来法と液状化検体細胞診断の見方 B-I 婦人科 佐々木寛監修 従来法と液状化検体細胞診断マニュアル: 篠原出版. 2016: 64-67.
- 7) 平井康夫, 古田則行, 荒井祐司他. 子宮頸部病変検出における液状化検体細胞診 (LBC) ThinPrep の精度と有用性評価のための前方視的検討: 日臨細胞会誌49, 2010: 237-241.

原著

沖縄中部地区医師会検診センターにおける HPV-DNA 検査併用子宮頸がん検診導入後三年での現状報告

中部地区医師会検診センター 臨床検査課¹⁾ 中部地区医師会検診センター 八重山出張所²⁾

琉球大学大学院医学研究科腫瘍病理学講座³⁾

赤嶺 奈月¹⁾ 大竹賢太郎¹⁾ 黒島 義克^{1, 2)} 高松 玲佳³⁾
玉城 智子³⁾ 青山 肇³⁾ 吉見 直己³⁾

【内容抄録】

目的 子宮頸がんの主たる原因はハイリスク型ヒトパピローマウイルス (high-risk HPV) の持続感染によるものと証明され、HPV 併用検診による検証が世界各地で行われている。今回、実施後三年間における細胞診検査と HPV-DNA 検査に関してまとめたので報告する。

対象と方法 2013年4月～2016年3月までの期間に、当センターの人間ドック婦人科検診を受けた受診者7,635名のうち、HPV-DNA 検査との併用検診を希望した20歳～82歳(平均年齢46.9歳)を対象とした。検査方法はハイブリッドキャプチャー法 (HPV DNA 「キアゲン」 HCII, 株式会社キアゲン, 東京) を用いた。

成績 三年間での HPV-DNA 検査併用検診希望者率は15.3% (1,165/7,635) であった。細胞診検査陽性者の年齢幅は23歳～57歳(平均年齢41.8歳), 合計3.0% (35/1,165) であった。一方、HPV-DNA 検査陽性者の年齢幅は23歳～82歳(平均年齢42.2歳)で、合計14.0% (163/1,165) であった。

細胞診検査判定結果毎の HPV-DNA 検査陽性率は、NILM 11.7% (132/1,130), ASC-US 81.3% (13/16), LSIL 90.0% (9/10), ASC-H 100% (4/4), HSIL 100% (5/5) であった。ASC-US 以上の細胞診検査陽性症例の HPV-DNA 検査陽性率は、細胞診陰性症例と比べて有意に高率であった (P<0.001; Fisher's exact test)。

結論 子宮がん死亡率の高い沖縄県では、細胞診検査と HPV-DNA 検査の併用検診の導入をいち早く検討すべきと考えられた。

Key words : uterine cervical cancer, human papillomavirus, combined screening system of Papanicolaou HPV test for cervical cancer and precursors

目的

子宮頸がんは1950年代後半より集団検診が開始されてから死亡率が減少し、細胞診検査は明らかに貢献した検診事業と認識されている¹⁾。しかしながら、本邦での子

宮頸がん検診受診率は先進国と比べ依然として低い現状である²⁾。一方、近年では20代後半から30代の子宮頸がん罹患率が急増している³⁾。特に、国立がんセンターの統計によると、沖縄県は子宮頸がん死亡率が常に上位にあり、2012年では全国一位となっているなど、急務な取り組みが必要とされている。

一方、子宮頸がん、そして前駆病変となる異形成病変にはハイリスク型ヒトパピローマウイルス (high-risk human papillomavirus: 以下 high-risk HPV) の関与が明らかになり⁴⁾、精度向上のために細胞診検査と HPV-DNA 検査を併用して子宮頸がん検診を行うことが世界的に広まりつつある。米国では30歳以上の女性において細胞診と HPV-DNA 検査を併用した子宮頸がん検診が推奨され⁵⁾、米国では FDA において一次スクリーニングでの HPV-DNA 検査が認可された。一方、日本では自治体主導が多いものの、子宮頸がん集団検診において HPV-DNA 検査併用が一部の地域で行われており、岩成ら⁶⁾ は島根県で細胞診検査と HPV-DNA 検査併用検診を実施した結果、CIN2以上の発見率が向上し、浸潤がんの激減に成功しただけでなく、細胞診検査と HPV-DNA 検査が共に陰

The three year trials of Uterine cervical cancer screening with HPV-DNA test in Medical Examination Center of Chubu medical Association, Okinawa.

Natsuki AKAMINE (IAC)¹⁾

Kentarou OHTAKE (IAC)¹⁾

Yoshikatsu KUROSHIMA (IAC)^{1, 2)}

Reika TAKAMATSU (PhD)³⁾

Tomoko TAMAKI (MD)³⁾

Aoyama HAZIME (MD)³⁾

Naoki YOSHIMI (MD)³⁾

1) Clinical Laboratory, Medical Examination Center of Chubu Medical Association

2) Yaeyama Branch, Clinical Laboratory, Medical Examination Center of Chubu Medical Association

3) Department of Pathology & Oncology, Graduate School of Medicine & Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

性であれば三年後の CIN2/3 発症リスクは 0.2% と極めて低いことから、検診受診間隔の延長や検診費用の削減が可能と報告している。

このように、high-risk HPV 感染の重要性が指摘されている中で、当施設では 2013 年より液状化検体細胞診 (Liquid-based cytology: 以下 LBC) を当施設内のみならず、沖縄県本島中部地区医師会管轄の担当する自治体検診を含めたすべての子宮頸部細胞診に対して導入し、細胞診陽性率向上の結果を得ている⁷⁾。加えて、当施設内で実施している人間ドック子宮頸がん検診受診者に対しては、希望者には high-risk HPV 感染の有無を調べる HPV-DNA 検査をオプションとして提供を始めた。今回、HPV-DNA 検査併用検診における問題点と将来の方向性を検討するため、過去三年間分のデータ解析を行った。

対象と方法

2013 年 4 月～2015 年 3 月までに、当施設にて人間ドック子宮頸がん検診を受診した 20～80 歳代の受診者 7,635 名のうち、HPV-DNA 検査併用を希望した 1,165 名を対象とした。これらのデータは 20 歳～80 歳までの年齢階級別 (10 歳階級) として解析した。

細胞採取器具はサーベックスブラシTM、エンドサーベックスブラシTM、またはサーベックスブラシTM コンビ (全て日本 BD 社、東京) を使用した。ブラシで擦過後、LBC 用細胞固定液 (婦人科用 BD シュアパスTM バイアル、日本 BD 社、東京) にブラシの先端ごと落とし入れ、LBC 標本を作製した。細胞診判定はベセスダシステム 2001 に準拠し、細胞検査士 2 名によるダブルスクリーニングを行い、Negative for intraepithelial lesion or malignancy (以下 NILM), Atypical squamous cells of undetermined (以下 ASC-US), Atypical squamous cells cannot exclude HSIL (以下 ASC-H), low grade squamous intraepithelial lesion (以下 LSIL), High grade squamous intraepithelial lesion (以下 HSIL) に分類した。squamous cell carcinoma (SCC), atypical glandular cells (AGC), adenocarcinoma in situ (AIS), adenocarcinoma (ADC), other malignant neoplasms (Other malign.) と診断された例は認めなかった。ASC-US 以上は細胞診検査陽性例とし、細胞専門医によって最終診断された。HPV-DNA 検査は、LBC 用細胞固定液内の残検体を利用しハイブリッドキャプチャー法 (HPV DNA 「キアゲン」 HCII, 株式会社キアゲン、東京) にて実施し、結果判定を行った。

細胞診検査陽性例、もしくは HPV-DNA 検査陽性例は要精査として医療機関への精密検査受診を推奨した。病理組織検査が施行された場合は、その結果を郵送にて回収し集計した。また、HPV-DNA 検査併用検診を 2 回以上受けた受診者をリピーターと定義し、短い期間ではあるが経過観察を行った。

統計解析では R (version 3.3.1 The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) で処理し、5% 未

満 (P<0.05) を有意差ありと判定した。

残検体の使用を含めた本研究に関しては、中部地区医師会倫理委員会にて承認を得た。

成績

三年間での子宮頸がん検診受診者は合計 7,635 名で、細胞診判定結果は Table 1 に示すごとく、ASC-US 以上の要精検率は 2.5% であった。

HPV-DNA 検査を希望した受診者の割合は 15.3% (1,165/7,635) であり、最も希望率の高い年代は 70 歳以上で 22.6% (31/137)、最も希望者が少ない年代は 20～29 歳の 7.7% (47/613) であった (Fig.1)。

HPV-DNA 検査希望者の細胞診検査陽性率と HPV-DNA 検査陽性率を Table 2 に示す。細胞診検査陽性率は、3 年間全体で 3.0% (35/1,165) で、各年同様の結果であった。最も陽性率の高い年代は 20～29 歳で平均 6.4% (3/47) であった。HPV-DNA 検査陽性率は、3 年間全体で 14.0% (163/1,165) であり、各年の結果では 2014 年度が若干高いものの有意な差はみられず、20～29 歳が最も陽性率が高く、平均 36.2% (17/47) であった。

細胞診と HPV-DNA 両検査結果の関係を Fig.2 に示した。HPV-DNA 検査陽性症例においての ASC-US 以上の細胞診陽性症例数は、HPV-DNA 検査陰性症例にみられる細胞診陽性症例数と比較して、有意に高率であった (Fisher's exact test; P < 0.001)。

病理検査結果を確認できた症例は 11 例であった。その内訳は、HPV-DNA 検査陽性の場合、CIN1 が 6 例、CIN2 が 2 例、CIN3 が 1 例で、HPV-DNA 検査陰性の場合

Table 1 人間ドック子宮頸がん検診受診者数と細胞診判定結果 (%)

Fiscal year	NILM	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL
2013	2127(96.7)	35(1.6)	8(0.4)	25(1.1)	5(0.2)
2014	2450(97.9)	30(1.2)	4(0.2)	17(0.7)	2(0.1)
2015	2871(97.8)	30(1.0)	9(0.3)	26(0.9)	1(0.0)
TOTAL	7448(97.5)	95(1.2)	21(0.3)	68(0.9)	8(0.1)

Cytology positive total: 192(2.5)

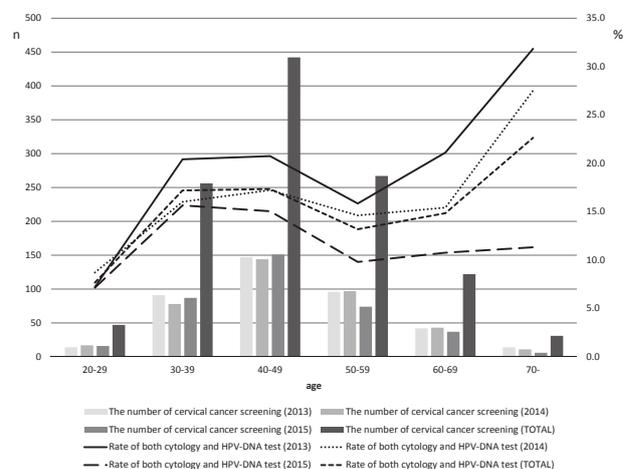


Fig.1 子宮頸がん検診受診者数と HPV 検査希望率の比較

Table 2 受診者の年齢別細胞診検査結果と HPV-DNA 検査結果 (%)

Fiscal year	Age	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-	TOTAL
2013	Numbers of persons	14	91	149	95	41	14	404
	Cytology positive (%)	1(7.1)	3(3.3)	8(5.4)	1(1.1)	0(0)	0(0)	13(3.2)
	HPV-DNA test positive (%)	4(28.6)	14(15.4)	22(15.0)	9(9.4)	1(2.4)	1(7.1)	51(12.6)
2014	Numbers of persons	17	78	144	97	43	11	390
	Cytology positive (%)	1(5.9)	3(3.8)	1(0.7)	3(3.1)	0(0)	0(0)	8(2.1)
	HPV-DNA test positive (%)	5(29.4)	18(23.1)	22(15.3)	13(13.4)	6(14.0)	3(27.3)	67(17.2)
2015	Numbers of persons	16	87	151	74	37	6	371
	Cytology positive (%)	1(6.3)	4(4.6)	6(4.0)	2(2.7)	1(2.7)	0(0)	14(3.8)
	HPV-DNA test positive (%)	8(50.0)	14(16.1)	18(11.9)	3(4.1)	2(5.4)	0(0)	45(12.1)
TOTAL	Numbers of persons	47	256	442	267	122	31	1165
	Cytology positive (%)	3(6.4)	11(3.9)	13(3.4)	7(2.3)	2(0.8)	0(0)	35(3.0)
	HPV-DNA test positive (%)	17(36.2)	46(18.0)	62(14.0)	25(9.4)	9(7.4)	4(12.9)	163(14.0)

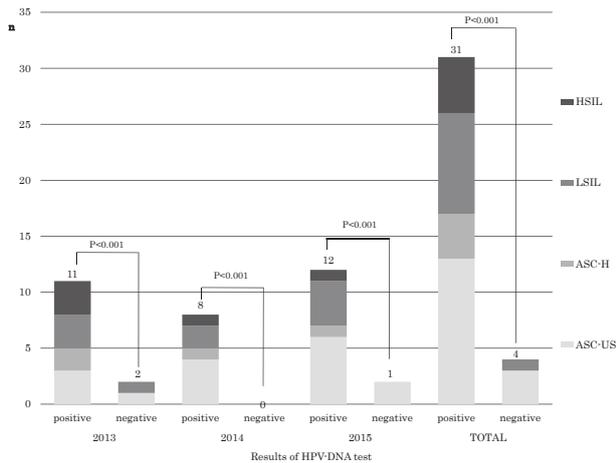


Fig.2 細胞診検査結果と HPV-DNA 検査結果の比較

Table 3 細胞診結果と病理検査結果の比較

Results of HPV-DNA test	Case	Age	Cytological diagnosis	Pathological diagnosis
Positive	1	40	HSIL	CIN3
	2	44	ASC-H	CIN1
	3	45	LSIL	CIN1
	4	49	ASC-US	CIN2
	5	29	LSIL	CIN1
	6	49	HSIL	CIN1
	7	40	LSIL	CIN1
	8	62	ASC-H	CIN1
	9	50	HSIL	CIN2
Negative	11	36	LSIL	CIN1
	12	37	ASC-US	CIN1

CIN1が2例認められた (Table3).

3年間でのリピーター数は126名を認め、その後の経緯を Fig.3に示した。初回時の HPV-DNA 検査陽性者数は16.7% (21名)、そのうち42.9% (9名) が二回目以降も陽性を示し、2名が病理検査を施行され CIN1と診断された。また、HPV-DNA 検査陰性の場合、細胞診検査結果はすべて NILM であった。

考察

沖縄県は国内において子宮頸がん罹患率・死亡率共に非常に高い地域であり、これらの改善に寄与できるものと考え、施設内の子宮頸がん検診にて HPV-DNA 検査の

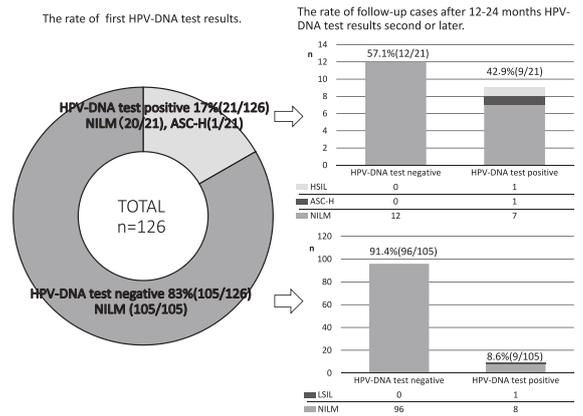


Fig.3 リピーターの初回時と二回目以降の HPV-DNA 検査結果

併用を実施する運びとなった。今回は導入後三年間経過した時点での報告であるが、子宮頸がん検診受診者のうち、HPV-DNA 検査希望者の割合は全体が15%程度に留まり、本来推奨すべき年代ではない70歳以上の希望率が最も高いという結果となった。考えられる理由として、スタッフから十分な説明を受けていないということ、多くの市町村では受診者の年齢が70歳以上の場合自己負担額は免除されるなど、経済的な負担の格差が影響しているのではないかと考える。20歳代は HPV-DNA 検査希望率は7%と少ないが、HPV-DNA 検査が推奨される30~40歳代は17.3%と増加しており、少ないながらも関心をもつ受診者が内在していると思われる。

HPV-DNA 検査陽性率については、平均14%で、そのうち最も高いのは20~29歳の32%となり、前述の島根県や宇佐市⁸⁾、また PCR 法ではあるが過去の沖縄県⁹⁾と比較すると高値となっている。high-risk HPV 感染のリスクファクターとして、初交年齢が低い、性交パートナーの数が多く、社会的底辺層、経口避妊薬の使用、喫煙などが挙げられているが¹⁰⁾、本県は他県に比べ出産年齢が低く、多産である、また一人あたりの県民所得が国内で最下位であるなどの経済背景が関連あるのではないかと考えている。

細胞診と HPV-DNA 検査結果の比較では、細胞診陽性率が平均3.1%に対し HPV-DNA 検査陽性率14.0%と約5

倍の増加が認められた。従来の報告を踏まえ¹¹⁾、細胞診と HPV-DNA 検査を組み合わせることで子宮頸がんの早期発見が可能であることが示唆された。high-risk HPV 感染の多くは一時的なもので、約70%は1年以内に陰性化する¹²⁾ことから過剰診断を引き起こす可能性も否定できないものの、前述のように子宮頸がんの罹患率は近年20歳から30歳代女性に急増しており、特に本県の高い死亡率を考えれば、HPV-DNA 検査を20代後半から検討を要すると考える。また、細胞診検査に HPV-DNA 検査を組み合わせることにより、CIN2/3の検出感度を100%近くまで改善することができるが¹³⁾、今回我々が検討した症例のなかには、細胞診検査にて ASC-US かつ HPV-DNA 検査陽性の受診者の中に、精検による病理検査結果が CIN2であったケースが存在し、従来報告されているように細胞診の結果にかかわらず、HPV-DNA 検査の必要性が感じられた。

本邦において子宮頸がんワクチンの副作用が社会的問題になったことで、子宮頸がん予防には検診による定期検査の重要性が改めて位置づけられることとなった。しかし、本県では周辺に離島が点在していることから、医師が常駐しておらず検診自体が難しい地域も存在する。一方、子宮頸がんスクリーニングには細胞診検査よりも HPV-DNA 検査を実施した方が有効とする報告がなされた¹⁴⁾。加えて、自己採取法での細胞診検査は子宮頸部からの適切なサンプリングが難しく感度が低いとされているが、HPV-DNA 検査の感度は細胞診検査と比較しても遜色ない結果が得られる報告¹⁵⁾をみると、本県のような医師の直接採取が難しい環境が多い地域では、今後、HPV-DNA 検査をベースとする自己採取型子宮頸がん検診システムの構築を工夫する必要性を感じている。また、細胞診検査は扁平上皮癌の感度は高いが、腺癌は異型が弱く感度が低いことがたびたび問題となる。扁平上皮癌や腺癌の90%以上は high-risk HPV 陽性であるため¹⁶⁾、HPV-DNA 検査は腺癌のスクリーニングとしても有用ではないかと思われ、本県での若年者の頸部腺癌が比較的多い傾向が見られるようで (unpublished data, 琉大産婦人科医との私信による)、HPV-DNA 検査の活用を考慮している。

今回の三年間のまとめとして、残念ながら全体的に希望者数が少ない現状を反省し、二週間の人間ドック受診者34名(年齢幅22~60歳、平均年齢40.0歳)への簡易アンケートを行った。それによると、人間ドック受診者のうち HPV-DNA 検査を希望しなかった方は58.8%(20/34)と多く、その理由は値段が高いこと、検査内容がよくわからないといった意見が95.0%(19/20)と大部分を占めた。そのため、HPV-DNA 検査のターゲット層である若年者の受診人数を増やすには、金額を安くする、出来る限り詳細に説明するなどといった努力も重要と考えられた。今後、適年齢者への積極的な啓発活動ができるよう、自治体と連携した講演会の実施や、がん対策推進基本計

画に取り入れ公費を助成できるよう提案を行っていく等の工夫も必要と思われる。

結論

子宮がん死亡率の高い沖縄県では、子宮頸がん検診の精度を高めるために、細胞診検査と HPV-DNA 検査の併用検診をいち早く導入すべきと考えられた。

Summary

Objective: We introduced the combination screening with high-risk human papilloma virus (HPV) DNA test and cytology in our institute and examined the practice effects for three years.

Study design: The 7,640 women aged 20-82 years who visited our medical center for cervical cancer cytology between Apr 2013 and March 2016 were included.

Results: Our subjects were a total of 7,640 persons who underwent cervical cancer screening in the 2013-2015 fiscal years, undergoing the HPV-DNA test among 15.3% (1,165/7,635) who had received cytological diagnosis. Total positive cases for HPV-DNA test in three years were 163 (14.0% in 1,165), while the positive cases for cytology were 35 (3.0% in 1,165). The positive rate for HPV test in each cytological results was 11.7% in NILM (132 / 1,130), 81.3% in ASC-US (13 / 16), 90.0% in LSIL (9 / 10), 100% in ASC-H (4 / 4) and 100% in HSIL (5 / 5), respectively. The positive rate of HPV test in cases with abnormal cytology was significantly higher than that in NILM cases ($P < 0.001$ by Fisher's exact test).

Conclusion: The cervical cancer screening with both cytology and HPV-DNA test may be useful in Okinawa, where has been reported the high mortality, to detect more early and prevent it.

参考文献

- 1) 柏村正道. 子宮頸癌検診の今後の展望. 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌. 2011; 42: 1-7.
- 2) OECD, OECD Health Data 2013, June 2013.
- 3) 国立がん研究センター. 2012. 国立がん研究センターがん対策情報センター. がん情報サービス.
- 4) Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, at al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. Lancet. 1999 Jul 3; 354: 20-25.
- 5) Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, at al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 346-355.

- 6) 岩成 治. HPV DNA 検査・細胞診併用検診による子宮頸がん検診—高精度・効率化・若年受診率向上により浸潤がん激減—. 臨床婦人科産科. 2013; 47(8):771-779.
- 7) 黒島義克, 大竹賢太郎, 吉見直己. 沖縄本島中部地区市町村子宮頸がん検診への LBC 全面導入効果. —従来法と LBC 法の比較検討—. 日本臨床細胞学会雑誌. 2016; 55(3):137-141.
- 8) 松本英雄, 中荘ひとみ, 今永直子. 宇佐市における HPV 検査併用子宮頸がん検診の中間報告. 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌. 2015; 46: 65-67.
- 9) Toshiyuki M. Epidemiological study in Okinawa, Japan, of human papillomavirus infection of the uterine cervix. *Infection Diseases in Obstetrics and Gynecology*, June 2005; 13(2): 77-80.
- 10) Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1579-1588.
- 11) Shepherd J, Weston R, Peersman G, et al. Interventions for encouraging sexual lifestyles and behaviors intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database Systematic Review* 2004: CD001035.
- 12) Gloria Y.F. Ho, Robert Bierman, Leah Beardsley, et al. Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-428.
- 13) Arbyn M1, Sasieni P, Meijer CJ, et al. Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine*. 2006 Aug 31; 24 Suppl 3: 78-89.
- 14) Thomas C. Wright, Mark H. Stoler, Catherine M. Behrens, et al. Behrens Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecologic Oncology* 2015; 136: 189-197.
- 15) Van Baars R, Bosgraaf RP, ter Harmsel BW, et al. Dry Storage and Transport of a Cervicovaginal Self-Sample by Use of the Evalyn Brush, Providing Reliable Human Papillomavirus Detection Combined with Comfort for Women. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012, 50(12): 3937.
- 16) Miura S, Matsumoto K, Oki A., et al. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer*. 2006 Dec 1; 119 (11): 2713-2715.

原著

当院における Atypical Glandular Cells (AGC) とした症例の再検討

長崎みなとメディカルセンター 市民病院 病理診断科¹⁾ 産科・婦人科²⁾
森山くるみ¹⁾ 中島 久良²⁾ 上井 元¹⁾ 丸尾 俊昭¹⁾
小寺 宏平²⁾ 入江 準二¹⁾

【内容抄録】

目的 Atypical glandular cells (以下 AGC) の組織学的背景を検討し、その細胞診断学的意義を考察する。

方法 2013年1月から2015年12月までの3年間に当院で子宮頸部細胞診 (Papanicolaou 染色, 従来法) を実施し、AGC とされた80例のうち診査組織診が適用されていた34例を対象として、それぞれの細胞診および組織診の所見を対比・検討した。

成績 34例のうち atypical glandular cells of not otherwise specified (以下 AGC-NOS) は17例 (50%), atypical glandular cells of favor neoplastic (以下 AGC-FN) は17例 (50%) であった。AGC-NOS17例の診査組織診断の内訳は頸管ポリープ 5例 (29.4%), ナボット嚢胞 3例 (17.6%), 高度異形成 2例 (11.8%), 上皮内腺癌 1例 (5.9%), 最小偏倚型粘液性腺癌 (mucinous adenocarcinoma, minimal deviation type 以下 MDA) 1例 (5.9%) および子宮内膜腺癌 4例 (23.5%) であった。一方、AGC-FN17例の内訳は高度異形成 5例 (29.3%), 分葉状頸管腺過形成 (lobular endocervical glandular hyperplasia 以下 LEGH) 1例 (5.9%), 上皮内腺癌 2例 (11.8%), MDA 1例 (5.9%), 子宮内膜腺癌 7例 (41.2%) および腹膜癌 1例 (5.9%) であった。

結論 AGC-NOS および AGC-FN と判定された症例では、組織学的に子宮頸部や子宮体部における腺癌およびその関連病変が比較的高率に検出される可能性が示唆された。

Key words : Uterine cervix, Cytology, Atypical glandular cells, The Bethesda System

はじめに

ベセスダシステムにおける AGC は扁平上皮系異型細胞と比較すると、その組織学的背景や由来が必ずしも明らかにされていない。今回、我々は当院で AGC と細胞診断された症例について、それぞれの細胞診所見と組織診所見を対比・検討したので報告する。

材料・方法

2013年1月から2015年12月の3年間に、当院で子宮頸

部細胞診 (Papanicolaou 染色, 従来法) を実施した9,006例のうち、AGC と細胞診断されていたのは80例 (0.9%) であった。そのうち診査組織診が適用されていたのは34例であった。残りの46例では子宮頸部細胞診 and/or 子宮内膜細胞診による再検ないし経過観察が行われていた。その経過観察によって46例のうち3例が疑陽性と細胞診断されていた。その内訳は low grade squamous intraepithelial lesion: LSIL が1例, high grade squamous intraepithelial lesion: HSIL (moderate dysplasia, suspected.) が1例, 子宮内膜疑陽性が1例であった。残りの43例はその後の細胞診では negative for intraepithelial lesion or malignancy: NILM, and/or 内膜陰性と診断されていた。

今回は診査組織診が適用されていた34例を対象として、それぞれの細胞診所見と組織診所見を対比し AGC の細胞診断学的意義を検討した。

結果

診査組織診断からみた AGC 34例の内訳では、子宮体部の内膜腺上皮系病変に由来する AGC が最も多く11例 (32.4%), 子宮頸部の良性変化・良性病変に由来する AGC が8例 (23.5%), 子宮頸部の扁平上皮系病変および腺上皮系病変に基づく AGC がそれぞれ7例 (20.6%)

The examination of Cytological significance about Atypical Glandular Cells on the Bethesda System

Kurumi MORIYAMA (CT)¹⁾
Hisayoshi NAKAJIMA (MD)²⁾
Gen UWAI (CT, IAC)¹⁾
Toshiaki MARUO (CT, IAC)¹⁾
Kohei KOTERA (MD)²⁾
Junji IRIE (MD)¹⁾

- 1) Department of Pathology, Nagasaki Harbor Medical Center City Hospital
- 2) Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki Harbor Medical Center City Hospital

であった(表1)。なお、これら AGC 34例の組織背景はナボット嚢胞や頸管ポリープを含む良性組織変化・良性病変9例(26.5%)、前癌病変・初期癌13例(38.2%)および浸潤癌12例(35.3%)に大別された(図1)。

AGC 34例の亜分類は AGC-NOS 17例(50%) および AGC-FN 17例(50%)であった。AGC-NOSでは組織学的に良性組織変化・良性病変が8例(46.0%)と最も多かったが、上皮内腺癌およびMDAがそれぞれ1例(5.9%)検出されていた(表2)。上皮内腺癌と組織診断された症例の細胞像は、核は小型でN/C比がやや低く、クロマチン増量等の核異型にも乏しい所見であった(写真1)。再鏡検しても AGC-NOSとして妥当な細胞像と考

表1 AGCの診査組織診の内訳(1)

組織診		例数	%	
良性組織変化 良性病変	ナボット嚢胞	3	8	23.5
	頸管ポリープ	5		
扁平上皮系病変	高度異形成	7	7	20.6
腺上皮系病変(頸部)	頸管上皮過形成	1	7	20.6
	LEGH*	1		
	上皮内腺癌	2		
	MDA**	3		
腺上皮系病変(体部)	類内膜腺癌	11	11	32.4
その他	腹膜癌	1	1	2.9

*LEGH: lobular endocervical glandular hyperplasia
**MDA: mucinous adenocarcinoma, minimal deviation type

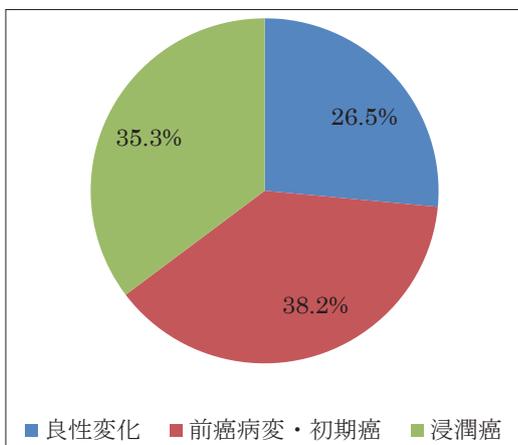


図1 AGCの診査組織診の内訳(2)

表2 AGC-NOS および AGC-FN の診査組織診の内訳

組織診断	細胞診断(AGC亜分類)	
	AGC-NOS	AGC-FN
ナボット嚢胞	3例	0例
頸管ポリープ	5例	0例
高度異形成	2例	5例
頸管腺上皮過形成	1例	0例
LEGH*	0例	1例
上皮内腺癌	1例	1例
MDA**	1例	2例
類内膜腺癌(体部)	4例	7例
腹膜癌	0例	1例
	計17例	計17例

*LEGH: lobular endocervical glandular hyperplasia
**MDA: mucinous adenocarcinoma, minimal deviation type

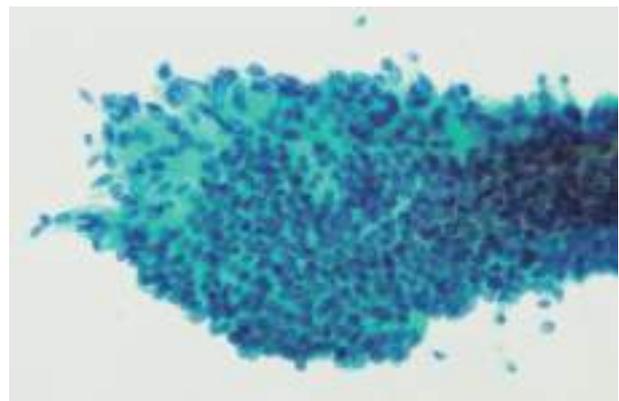


写真1 細胞診判定 AGC-NOS, 組織診断で上皮内腺癌の症例(子宮頸部, ブラシ採取, Pap 染色, 対物40倍)

えられた。その後、子宮摘出術が行われ、摘出子宮頸部でも組織学的に上皮内腺癌が確認された。MDAの症例では、軽度重積性の核と淡褐色調の粘液を含む胞体からなる異型腺細胞の集塊が子宮頸部細胞診標本のごく一部にのみ認められた(写真2)。一方、同時に併行されていた子宮内膜の細胞標本では、核は小型で濃染し、核密度が高く、黄褐色調の粘液を有する異型腺細胞の集塊が多数認められた。その細胞像からはMDAの推定が可能と思われた(写真3)。その後、子宮頸部円錐切除標本でMDAが組織学的に確認された。子宮内膜細胞標本にみられたMDAを疑う細胞は、子宮頸部からの混入と考えられた。また、子宮体部の類内膜腺癌が4例(23.5%)含まれていたが、それらはAGC-FNあるいは腺癌とするには異型

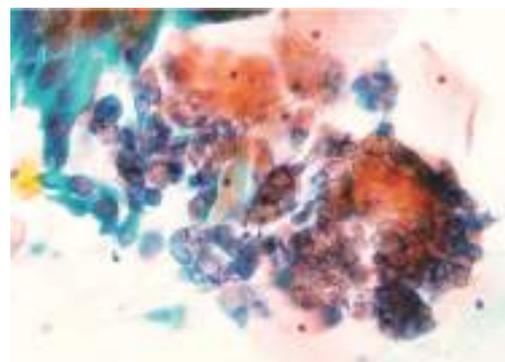


写真2 細胞診判定 AGC-NOS, 組織診断でMDAの症例(子宮頸部, サイトピック採取, Pap 染色, 対物40倍)



写真3 写真2の症例における子宮内膜細胞診標本(ソフトサイト採取, Pap 染色, 対物40倍)

腺細胞の出現量が少なく、しかも核異型等の細胞異型が乏しいことが要因で AGC-NOS とされていた (写真4)。

AGC-FN では組織学的に LEGH, 上皮内腺癌および MDA が各 1 例 (5.9%), 扁平上皮系の高度異形成が 5 例 (29.3%), 子宮体部由来の類内膜腺癌が 7 例 (41.2%) 検出されていた (表2)。なお, AGC 34 例で検出されていた子宮頸部の扁平上皮系異形成 7 例は, すべて高度異形成であった。そのうちの 6 例で組織学的に頸管腺侵襲が確認された。それらの細胞診標本では, 良性と判断される頸管腺細胞の集塊と N/C 比が高く重積性で核クロマチンが増加傾向を示す腺細胞集群が認められた (写真5)。その出現形態より頸部腺上皮由来と推定され, AGC-FN と判定されていた。その後の子宮頸部円錐切除標本で正常頸管腺を置換した高度異形成が認められた (写真6)。また, AGC-FN 17 例の中で子宮体部類内膜腺癌と組織診断された 7 例の細胞像は, 総じて細胞異型は認められても標本全体における出現数がきわめて少数であった (写真7)。

考察

ベセスダシステムにおいて AGC は特定の前癌病変を指すのではなく, 悪性のリスクが高いことを示す分類であるとされている¹⁾。また AGC 症例では 10~40% に高度

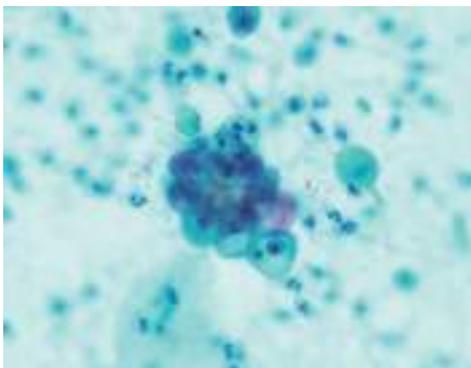


写真4 細胞診判定 AGC-NOS, 組織診断で子宮体部類内膜腺癌の症例 (子宮頸部, サイトピック採取, Pap 染色, 対物40倍)

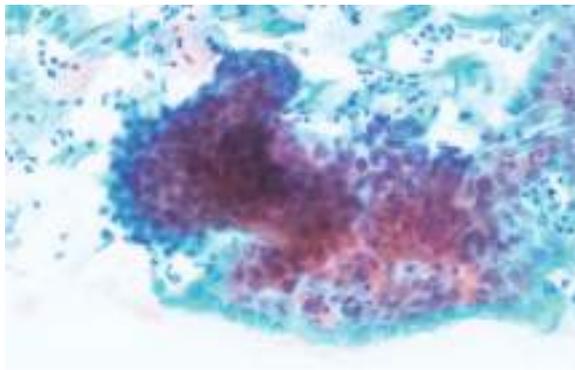


写真5 細胞診判定 AGC-FN, 組織診断で高度異形成の症例 (子宮頸部, サイトピック採取, Pap 染色, 対物40倍)

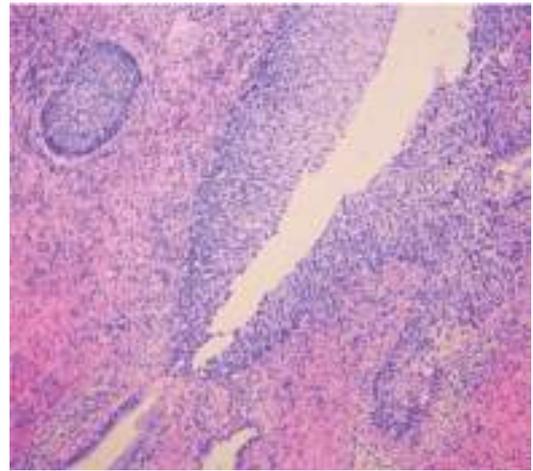


写真6 写真4の症例の円錐切除標本 (HE 染色, 対物40倍)

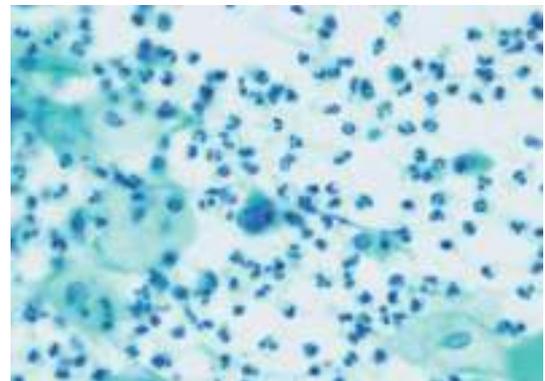


写真7 細胞診判定 AGC-FN, 組織診断で子宮体部類内膜腺癌の症例 (子宮頸部, サイトピック採取, Pap 染色, 対物40倍)

病変が検出され, その一方では良性内頸部腺病変がみられることもあると指摘されている¹⁾。

本研究の34例にみられた良性組織変化・良性病変にはナボット嚢胞と頸管ポリープが含まれていたが, 内頸部腺細胞や内膜腺細胞は良性変化の過程で細胞形態が変化することが指摘されている²⁾。このような良性変化を示す細胞と AGC と判定する細胞は本来区別されるべきと考えるが, 頸管ポリープや扁平上皮化生, 修復等の良性変化は細胞診判定を難しくする要因とみなされている^{1) 2)}。さらに, AGC の診断精度に関する問題点として, squamous intraepithelial lesion (SIL) や atypical squamous cells (ASC) に比べて細胞診判定基準が明確には提示されていないこと, 頸管腺侵襲を伴う病変は腺系細胞か扁平上皮系細胞かの鑑別が難しいこと, 上皮内腺癌と腺異形成の差異が病理学的・生物学的見地から立証されていないこと, MDA に代表される異型の弱い腺癌細胞との鑑別が困難であることなどが挙げられている³⁾。

AGC の中でも AGC-NOS は, 反応性あるいは修復変化を上回る異型を示すが, 上皮内腺癌や浸潤性腺癌の基準を満たさない異型腺細胞と考えられる。今回の検討でも, AGC 34 例のうち組織学的に良性組織変化・良性病変と診

断された9例(26.5%)すべてがAGC-NOSに含まれていた。一方では、AGC-NOS 17例からその後の診査組織診で上皮内腺癌1例、MDA 1例、体部類内膜腺癌4例等の高度病変も検出されていた。

症例の再鏡検によって、細胞採取法が標本への異型腺細胞の出現量や質に影響を及ぼしている可能性が示唆された。写真2の症例の子宮頸部細胞診標本はサイトピック採取によるものである。異型腺細胞の出現量が少量で、しかも細胞異型に乏しいことからAGC-NOSと判定され、MDAを推定するには至らなかった。しかし、写真3に示した子宮内膜細胞診標本ではMDAの可能性を疑う異型腺細胞が比較的大型の集塊で多数認められた。子宮頸部細胞診では、ブラシ採取法が綿棒やサイトピックによる採取法に比較して扁平上皮、腺上皮ともに豊富な情報量が得られると報告されている⁴⁾。今回の子宮頸部細胞診標本9,006例のうちブラシ採取は1,766例(19.6%)であった。当院では、採取器具としてブラシ以外では主にサイトピックを用いている。図2に頸部扁平上皮系病変および腺上皮系病変における異型細胞の検出率を細胞診用具別(ブラシvsサイトピック他)に示した。頸部腺上皮系病変の検出率は症例数が少ないこともあってブラシ採取1.7%、ブラシ以外での採取1.3%と両群間で差はみられなかった。一方、頸部扁平上皮系病変ではブラシ採取が45.4%、ブラシ以外での採取は25.8%と、ブラシ採取での異型細胞検出率が有意に高率($p<0.001$)であった(図2)。腺上皮系病変は子宮頸部間質に埋没した頸管腺に潜伏することが少なくないので、内頸部を含め広く深く細胞採取することが重要とされている。ブラシによる採取では、他の採取法と比べてより多くの頸管腺細胞が得られることが示されており⁵⁾、特に頸部腺上皮系の病変が疑われる場合はブラシ採取法が有用と考えられた。

AGCとされたものの中には、子宮頸部の腺上皮系病変だけでなく扁平上皮系病変も比較的多く検出されるという⁶⁾。今回のAGC 34例でも組織学的に子宮頸部の扁平上

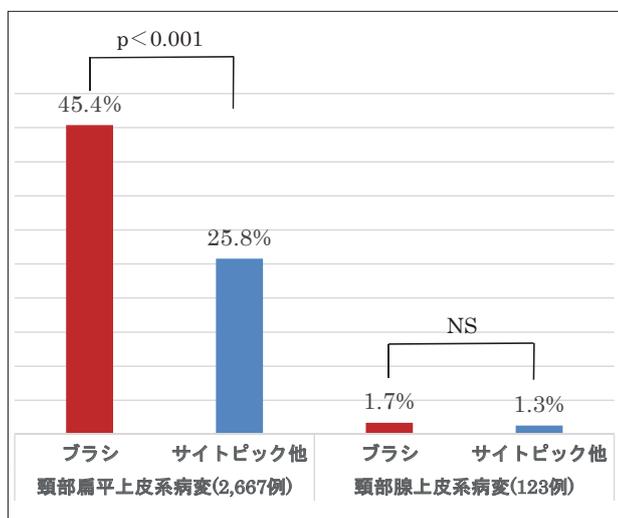


図2 細胞採取用具別の異型細胞検出率

皮系病変が7例(20.6%)検出された。その7例はすべて高度異形成であったが、7例中6例に組織学的に高度異形成の頸管腺侵襲が認められた。扁平上皮系病変の腺侵襲部分が集塊状に採取された場合、その細胞学的所見が上皮内腺癌等の腺上皮系病変に類似した形態をとることがあると指摘されている¹⁾。また、腺侵襲病変においては、集団で出現した異型細胞は淡いレース状の細胞質に類円形の核を有し、腺細胞の名残を伴って認められるという報告もある⁷⁾。写真4,5に示した症例は、組織診断を踏まえて再鏡検をすると、頸管腺細胞由来とするには核クロマチンがやや粗い細胞が認められ、この核所見は高度異形成の頸管腺侵襲を反映した異型細胞の可能性が推定された。AGCと判定された症例では、腺上皮系病変だけでなく扁平上皮系病変の存在や共存の可能性を念頭に置いた精査が必要といえた⁸⁾。

子宮内膜由来と推定したAGCの場合は内膜組織診が必須であるが、35歳以上の症例ではそれ以外のAGCでも子宮内膜組織診を行うことが推奨されている⁹⁾。今回のAGC 34例では、子宮体部由来の類内膜腺癌がAGC-NOSで4例(23.5%)、AGC-FNで7例(41.2%)、合計11例(全AGC34例中32.4%)検出された。それらすべての症例において子宮体部類内膜腺癌の頸部浸潤は認められなかった。したがって、AGCとされていた細胞は子宮体部の類内膜腺癌細胞が頸部細胞診標本に混入したものと見える。これら子宮体癌症例で頸部細胞診がAGC判定となった要因として、異型細胞の出現数不足、不十分な細胞異型、標本の乾燥・変性等が挙げられた。中でもAGC-NOSでは細胞異型に乏しい症例、AGC-FNでは標本中の異型腺細胞の出現数が不足している症例が多く認められた。一方、組織診断で子宮体部類内膜腺癌であった11例のうち6例は、子宮頸部細胞診のAGC判定が契機となって検出された症例であった。子宮頸部細胞診でAGC判定された症例に対しては、子宮頸部の精査だけでなく子宮内膜細胞診や組織診を併行する必要性が示唆された。

結語

AGCと判定された症例では、組織学的に頸部腺上皮系病変だけでなく良性組織変化・良性病変、頸部扁平上皮系病変と幅広い病変が検出された。また、子宮頸部はもとより子宮体部における腺癌やその関連病変も比較的高率に検出されており、子宮内膜細胞診や組織診を併行しておくことが重要と思われた。

Summary

Objective: Atypical glandular cells (AGC) are derived from various pathological conditions, where the relationship with histological findings is often unclear. Accordingly, we compared the cytological and histological findings of cases cytologically diagnosed as AGC and report our results with conclusions.

Materials and Methods: Of 80 cases cytologically diagnosed at our hospital from 2013 to 2015 as AGC through the conventional method with Papanicolaou staining, 34 cases were suitable for histological examination. The cytological and histological findings of these 34 cases were compared and considered.

Results: Of the 34 cases above, 17 cases (50%) were identified as “Atypical glandular cells – not otherwise specified” (AGC-NOS) and 17 cases (50%) were identified as “Atypical glandular cells – favor neoplastic” (AGC-FN). The histological diagnoses of the 17 AGC-NOS cases included 5 of cervical polyps, 3 of nabothian cysts, 2 of severe dysplasia with glandular involvement, and 1 of adenocarcinoma in situ. The histological diagnoses of the 17 AGC-FN cases included 1 of minimal deviation adenocarcinoma (MDA) and 7 of endometrial adenocarcinoma.

Conclusions: Examination of the AGC-NOS cases and AGC-FN cases suggests the possibility that adenocarcinoma of the uterine cervix and the uterine corpus as well as its related lesions are detectable at a comparatively high rate.

参考文献

- 1) 清川貴子. 異型扁平上皮 (atypical squamous cells: ASC) と異型腺細胞 (atypical glandular cells: AGC) の組織診による位置づけ. 日臨細胞誌 2012; 51: 42-48.
- 2) Nayar, R., Wilbur D.C. 編, 平井康夫 監訳. ベセスダシステム2014アトラス. 東京: 丸善出版, 2016: 187-190.
- 3) 安田政実. ベセスダシステムにおける ASC, AGC と組織像の対比と整合性. 日臨細胞会中国四国連会報 2014; 29: 29-37
- 4) 加藤順子, 村社元美, 西村令恵・他. 婦人科頸部直接塗抹標本における異型細胞の検出率. 日臨細胞誌 2014; 53: 94-98.
- 5) 藤田正志, 大原関利章, 安田 貢・他. 子宮腔部細胞診採取器具による頸管腺細胞の出現差について. 日臨細胞誌 2011; 50: 134-135.
- 6) 大森真紀子, 端 晶彦, 弓納持勉・他. 子宮頸部腺系病変の臨床的取り扱いについて. 山梨産婦会誌 2013; 4: 2-11.
- 7) 入江砂代, 入江康司, 笹栗靖之・他. 子宮頸部上皮内癌および微小浸潤癌の細胞・組織学的検討. 日臨細胞誌 1982; 21: 550-558.
- 8) 金子 英, 矢口裕子, 渡邊昌三・他. 広島市医師会臨床検査センターにおける atypical glandular cells (AGC) 判定の現状. 日臨細胞広島会誌 2014; 35: 8-12.
- 9) 平井康夫. クリニカルカンファレンス7 子宮頸部細胞診. 3) 新しくなったベセスダシステム2010による頸がん検診の実際. 日産婦誌 2010; 62: N200-N204.

原著

新ガイドラインから見直す口腔白板症

福岡歯科大学再生医学研究センター¹⁾ 福岡医科歯科総合病院・病理診断科²⁾
福岡歯科大学・総合歯科学³⁾ 福岡歯科大学・口腔医療センター⁴⁾ SRL福岡ラボラトリー⁵⁾
大野 純^{1), 2)} 瀬野 恵衣³⁾ 古賀 千尋⁴⁾ 池本 理恵⁵⁾

【内容抄録】

目的：2015年に口腔細胞診のガイドラインが発刊された。口腔粘膜白板症を新ガイドラインに準じて、各病変の判定基準について検討した。

方法：臨床的に白板症と診断された口腔粘膜病変60例の conventional 標本と LBC 標本を検索材料とした。Pap. 染色により観察を行った。

結果：検体適正標本の診断は、NILM, LSIL, HSIL, SCC および IFN の判定区分を用いた。NILM 症例では、比較的多くの無核角化細胞を認めた。NILM と SIL 病変の鑑別は、核腫大および核形不整により判断した。LSIL と HSIL の鑑別は、光輝性の亢進および LG 好染性細胞での核小体の明瞭化が有用であった。SCC においては、口腔癌の特徴である全層置換型と表層分化型の2タイプが認められた。表層分化型 SCC と HSIL の鑑別は、角化異型細胞での細胞形状変化が有用である可能性が示唆された。

結論：口腔細胞診ガイドラインに準じて、口腔粘膜 SCC, HSIL および LSIL 症例の判定基準を再検討した。鑑別には、光輝性亢進および核小体の明瞭化が有用であると考えた。

Key words : oral leukoplakia, oral squamous cell carcinoma, dyskeratosis, guideline

はじめに

2015年に口腔細胞診もガイドラインが発刊された¹⁾。口腔がんの90%は扁平上皮癌とされ²⁾、口腔がんにおいても、他臓器のがんと同様に早期発見、早期診断による早期治療開始が治療予後に極めて重要である。しかしながら、早期の口腔扁平上皮癌は、臨床的にびらんや潰瘍を伴わない白色粘膜病変（白板症）として発見されることが多い。そこで、口腔白板症の細胞診をガイドラインに準じて再評価を試みた。

対象および方法

臨床的に白板症と診断された口腔粘膜病変60例の conventional 標本と Liquid-based cytology (LBC) 標本を検索材料とした。採取部位は、頬粘膜（12例）、舌粘膜（20例）および歯肉粘膜（28例）であった。細胞の採取は歯間ブラシを用いた。両標本は Papanicolaou (Pap.) 染色を行った。判定は2015年に刊行された細胞診ガイドライン・口腔の判定区分に準じて行った（表1）。また、生検が行われた症例では、HE 染色による病理組織学的検索を行った。

表1 細胞診ガイドライン・口腔の判定区分

	従来 Class 表示	推定病変
NILM	Class I ~ II	口腔カンジダ症, ウイルス感染症, 口腔扁平苔癬, 白板症 (過角化症), 尋常性天疱瘡, 粘膜類天疱瘡
LSIL	Class IIb ~ IIIa	軽度上皮内腫瘍性病変 (軽度上皮異形成症)
HSIL	Class IIIb ~ IV	上皮内腫瘍性病変 (中等度~高度上皮異形成症, 上皮内癌)
SCC	Class V	口腔扁平上皮癌
IFN		

NILM, negative for intraepithelial lesion or malignancy
LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion or low-grade dysplasia
HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion or high-grade dysplasia
SCC, oral squamous cell carcinoma
IFN, indefinite for neoplasia

Re-evaluation of cytology in oral leukoplakia on the basis of new guideline

Jun Ohno (DDS)^{1), 2)}
Kei Seno (DDS)³⁾
Chihiro Koga (DDS)⁴⁾
Rie Ikemoto (CT, IAC)⁵⁾

- 1) Research Center for Regenerative Medicine, Fukuoka Dental College
- 2) Department of Diagnostic Pathology, Fukuoka Dental College Hospital
- 3) Department of General Dentistry, Fukuoka Dental College
- 4) Center for Oral Disease, Fukuoka Dental College
- 5) SRL, Inc. Fukuoka Laboratory

結果

1 口腔白板症の組織学的分類

臨床的に白板症と診断された口腔粘膜病変の病理組織学的所見は、1) 過角化症(正角化, 錯角化および両者の混在角化; 25例), 2) 上皮内腫瘍性病変(中等度~高度上皮異形成症; 19例) および 3) 扁平上皮癌(16例)を認めた。各病変の部位別内訳を表2に示した。

2 口腔粘膜・被覆上皮組織の特殊性

口腔粘膜・被覆上皮は重層扁平上皮から構成される。病変を認めない口腔粘膜の擦過細胞診では表層型~中層型細胞が採取される。しかしながら、粘膜が位置する部位の機能から、口腔粘膜は被覆粘膜、咀嚼粘膜および特殊粘膜(各種乳頭を有する舌背部)に分類される。被覆粘膜である頬および舌側縁粘膜は、基本的には非角化性の重層扁平上皮により被覆され、ライトグリーン(LG)好性の表層型および中層型細胞が多くみられた。また、舌側縁粘膜では、頬粘膜と比較して錯角化型表層細胞が散見された(写真1)。それに対して、歯肉および硬口蓋の咀嚼粘膜においては、エオジン~オレンジG(OG)好性の角化型表層細胞を多く認めた(写真1)。角化様式は、錯角化および正角化の両者がみられた。以上の結果は、口腔粘膜細胞診の推定病変において、過角化症の診断には検体採取部位の角化様式を考慮する必要性が考えられた。

3 ガイドラインに準じた判定法の実践

1) 検体の適正について

ガイドラインには検体不適正および適正を判定する細胞数に関しては明記されていない。私たちの施設においては、口腔細胞診の適正細胞数については、目安として従来法では800個以上、LBC法では2000個以上で、著し

表2 口腔白板症の組織学的分類と部位(症例数)

組織診断名	部位		
	頬粘膜	舌粘膜	歯肉粘膜
過角化症	7	5	13
上皮内腫瘍性病変	4	6	9
扁平上皮癌	1	9	6



写真1 舌側縁および歯肉粘膜における表層型上皮細胞の細胞像(対物×40, LBC標本, Pap.染色)。

い変性などの修飾を受けてない細胞検体を適正としている。

2) 口腔粘膜病変細胞診の判定区分とその方法

検体適正標本については、①NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy), ②LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion or low-grade dysplasia), ③HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion or high-grade dysplasia), ④SCC (squamous cell carcinoma), ⑤IFN (indefinite for neoplasia) の5段階での判定を行っている(表1)。現在までのところ、私たちの施設では、報告書にClass分類も併記している。

標本の観察方法としては、ガイドラインが提唱するフローチャート(図1)に沿って診断を進めている。基本的には、擦過された上皮細胞における深層型細胞の有無により大きく選別を行う。同部の細胞に強い異型が認められれば、SCCを強く疑う。深層型細胞が存在しない場合には、採取された表層型細胞の異型程度により、NILM, LSIL および HSIL と判定する。

3) 各症例の細胞像

(1) SCC 症例1 (写真2: 全層置換型)

好中球を主体とする炎症細胞浸潤および軽度の壊死性背景に、深層型異型細胞の敷石状集塊を認めた。LG好性の深層型異型細胞は、N/C比が高度に上昇し、クロマチン濃染性で核の不整形を呈していた。また、本症例では細胞質の光輝性が亢進し、核腫大および核不整を呈する角化異型細胞の混在も認めた。以上の所見から、本症例は全層置換型口腔扁平上皮癌と推定した。

A) 深層型扁平上皮異型細胞なし B) 深層型扁平上皮異型細胞あり

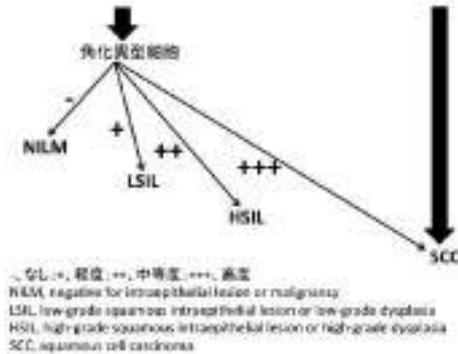


図1 口腔細胞診フローチャート(ガイドライン・フローチャートを一部改変)。

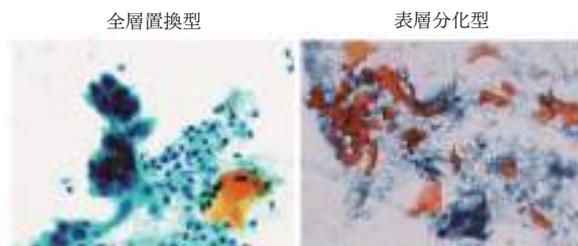


写真2 SCCの細胞像(対物×40, conventional標本, Pap.染色)。全層置換型および表層分化型口腔扁平上皮癌。

(2) SCC 症例 2 (写真 2 : 表層分化型)

壊死性背景に、深層型異型細胞はみられず、角化異型細胞の集塊を認めた。集塊は、OG 好性細胞質の光輝性が高く、核腫大、核不整およびインク状に濃染する核を有する多様性で異常形態の角化異型細胞から構成されていた。以上の所見から、表層分化型口腔扁平上皮癌と推定した。

(3) NILM, LSIL および HSIL における細胞の特徴

深層型細胞が存在するが明らかな細胞異型が認められない標本あるいは角化型細胞を主体とした表層型細胞のみ採取されている標本においては、表層型細胞での細胞異型の程度が判定基準となる。とくに、LSIL と HSIL の判定に苦慮することが多い。そこで、それぞれの病変における細胞異型について検討した。

① NILM 症例 (写真 3)

きれいな背景に、比較的多くの無核角化細胞を認めた (写真3a)。表層型上皮細胞は結合性の強い細胞集塊を形成していた。集塊を構成する細胞は、細胞質の光輝性は低く、細胞形態や大きさは揃っていた (写真3b)。また、核の腫大は軽度で、核クロマチンの増量は認めなかった。提示した症例は、過角化症と推定した。

② SIL 病変および HSIL と SCC の比較検討

SIL 病変は、NILM と比較すると核の腫大が明瞭となり、異型細胞と判断される。しかしながら、LSIL と HSIL の判別は核腫大だけでは困難であり、私たちの施設では、オレンジ G (OG) 好性細胞の細胞質光輝性の強度と異型細胞における核小体の明瞭化を基準としている。また、HSIL と SCC の鑑別には角化異型細胞の形状変化に着目している。

(i) LSIL 症例 (写真 4)

明らかな血性背景に、核腫大を呈するライトグリーン

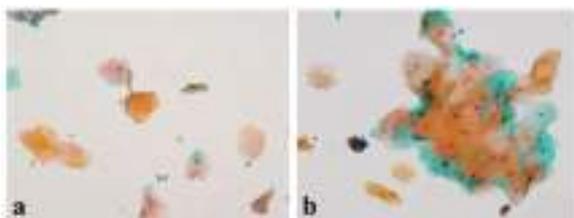


写真 3 NILM の細胞像 (対物×40, LBC 標本, Pap. 染色)。a: 無核の角化細胞が散見される。b: 結合性の強い角化細胞を含む表層型細胞の集塊。



写真 4 LSIL 症例と HSIL 症例の細胞像 (対物×40, LBC 標本, Pap. 染色)。OG 好性異型細胞 (矢印)。

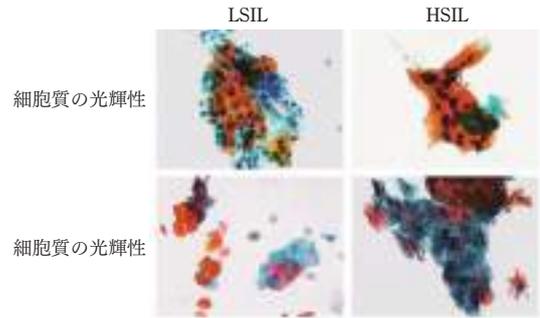


写真 5 LSIL と HSIL の細胞比較 (対物×40, conventional 標本, Pap. 染色)。

(LG) 好性の表層型異型細胞の集塊を認めた。また、光輝性が軽度に亢進した軽度異型を呈する OG 好性細胞の小集塊も散見された。しかしながら、両細胞ともに、核クロマチンは微細顆粒状で、核小体は不明瞭であった。

(ii) HSIL 症例 (写真 4)

きれいな背景に、核腫大を呈する LG 好染性細胞と高度光輝性細胞の集塊がみられた。LG 好性細胞では、核形の不整および核小体の明瞭化を認めた。

(iii) LSIL vs HSIL (写真 5)

両者の判別法として、細胞質の光輝性亢進と核小体の明瞭化が有用であった。HSIL においては、高度光輝性の角化異型細胞が多数出現し、これらの細胞では核クロマチンの濃染性を示す傾向を認めた。さらに、HSIL 症例においては、混在する LG 好染性の表層型細胞において核異型、とくに核小体の明瞭化が特徴的であった。すなわち、核の腫大化の程度では判断に苦慮する場合には、核小体に注目すべきであると考えた。

(iv) HSIL vs 表層分化型 SCC (写真 2, 写真 5)

高度に光輝性が亢進し、核クロマチン濃染性の角化異型細胞を有する HSIL 症例 (写真 5) と表層分化型 SCC の鑑別は苦慮する。細胞診では SCC と診断できずに、その後の組織診により SCC を確認することがある。このように高度の核異型を呈する HSIL と表層分化型 SCC の鑑別には、角化異型細胞の形態異常を判断基準に用いている。写真 2 (表層分化型) で示すように、著しく形状不整を伴う角化異型細胞を多数認める症例では、SCC 診断が可能であると考えている。

考察

口腔粘膜における細胞診の歴史は古く、1950年頃に Montgomery and von Haan により細胞診を応用した口腔悪性腫瘍細胞の報告がされた。また、我が国においても1950年代に渡辺らによる口腔病変の剥離細胞診が報告されている³⁾。しかしながら、口腔細胞診の重要性は認識されていたが、積極的に細胞診を実践する施設に限られていた。その原因として、診断分類に用いられていた Class 分類の判定基準の不統一さが挙げられる。また、常に外的刺激に曝されている口腔粘膜において、Class I の

存在,あるいはClass IIIaとClass IIIbとの識別根拠の不明瞭さなどから,施設間における診断のバラツキが指摘されていた。以上のような点から,口腔細胞診の評価が低迷し,ガイドラインの発刊が熱望されていた。

2015年に発刊された口腔細胞診ガイドライン¹⁾は,日本臨床細胞学会口腔細胞診ワーキンググループ(2013)が母体となり作成が進められた。報告様式の特徴としては,口腔粘膜擦過細胞診に適応して,口腔領域で発生頻度の高いSCCに対応させるために,従来使用されていたPap. Class分類に代わる判定区分および診断基準を設けたことである。判定区分は,結果でも記載したが,検体不適正および適正に区分して,適正検体に関して5区分からなる判定基準を設けた。子宮頸部細胞診の判定区分と比較すると,異型扁平上皮細胞(atypical squamous cells, ASC)が,今回の口腔細胞診ガイドラインでは含まれなかった。

口腔扁平上皮癌へ進展する上皮内腫瘍はTis癌(口腔上皮内腫瘍/上皮内癌)と称される。Tis癌の概念は,重層扁平上皮としての成熟・分化形質を保持したまま腫瘍化しするものである。したがって,子宮頸癌において確立された異型細胞の出現を上皮層の3層に区分したdysplasia-carcinoma sequenceによる癌発育の考え方は,口腔癌には適応しない⁴⁾。組織学的には全層置換型と表層分化型の組織系に分けられる。全層置換型は,WHO分類におけるCISに相当し,子宮頸部扁平上皮癌の発育と同様に上皮内で段階的に癌が進行する。すなわち,組織学的には基底細胞様の細胞が全層性あるいはほぼ全層性に認められる。細胞診においても,深層型の傍基底細胞および基底細胞での異型程度を確認できるので,比較的容易にSCCの推定ができる。提示した症例においても,傍基底~基底細胞様細胞での明らかな核異型によりSCCと判断した。一方,表層分化型は,組織学的には基底細胞側に高度の異型細胞を認めるが,上皮表層の角化細胞や有棘細胞には明らかな異型はみられない口腔特有の上皮内腫瘍である。しかしながら,表層型細胞にはしばしば単一細胞角化が認められる。したがって,細胞診においても,深層型異型細胞は採取されないことが多く,表層型角化細胞における異型所見が判断基準となる⁵⁾。提示した症例では,壊死性背景に高度角化異型細胞の存在からSCCが推定できた。しかしながら,異型程度によりHSILとの鑑別が困難な症例も多くみられる。今後,核小体の腫大化,光輝性の増強性および2核細胞の出現頻度などの詳細な細胞学的な検討に加えて,免疫染色によるデータ^{6),7)}も含めた表層分化型癌の細胞診診断基準が必要であると考える。

今回ガイドラインの判定区分の特徴の一つとして,LSILとHSILの項目を設けたことが挙げられる。一般診療所や口腔がん検診などように細胞診の目的が単純なscreeningである場合には,LSILとHSILの鑑別はあまり意味をもたない。すなわち,検診ではSIL病変を発見し

て,高次医療機関での専門治療を進めることが目的である。しかしながら,病理学的にはLSILとHSILは,生体における口腔粘膜上皮組織での細胞状態には大きな違いが認められる。一般的に,両者の細胞学的鑑別は,①表層角化細胞の多様性(核形状,核間距離),②細胞質の光輝性の程度と③LG好性表層細胞の異型とされている^{1),5)}。今回の検索では,2つの鑑別点に注目した。一つは,HSIL症例における角化異型細胞の光輝性の著しい亢進が挙げられる。角化異型細胞の高度光輝性は,組織標本でのdyskeratosisと考えられる。したがって,細胞診における光輝性亢進は,表層型細胞の異型が中等度から高度であることを示唆する所見であると推測される。HSILにおける光輝性亢進は,前述したようにSCCとの鑑別が必要になる。とくに,表層分化型タイプにおいては,異型角化細胞の光輝性亢進が重要な特徴である。今回の検索からは,SCCにおいては,光輝性に加えて異常な細胞形態を認める傾向にあった。2つ目は,LG好性表層型細胞の核異型に注目した。とくに,核小体の明瞭化で判定を行った。検索したLSILおよびHSIL症例において,核小体が明瞭となっているのは,HSIL症例に限られた。しかしながら,子宮頸部細胞診のHSILで認められるような核クロマチンの濃染性を伴わない症例が多かった。このように核クロマチン濃染性を伴わない核小体の明瞭化は,再生上皮細胞との鑑別が必要となる。今回HSILと判定した症例では,核小体が明瞭化に加えて核に立体感があり,再生上皮細胞では平面化となり鑑別可能と考えた。

結語

口腔細胞診ガイドラインに準じて,口腔粘膜SCC,HSILおよびLSIL症例の判定基準を再検討した。鑑別には,光輝性亢進および核小体の明瞭化およびSCCでの異常な細胞形態の確認が有用であると考えた。

参考文献

- 1) 公益社団法人・日本臨床細胞学会/編. 消化器2015年版. 細胞診ガイドライン5. 東京:金原出版社,2015:17-79.
- 2) WHO. Pathology and genetics of head and neck tumours: Tumours of the oral cavity and oropharynx. Lyon: IARC Press, 2005: 163-208.
- 3) 渡辺義男. 口腔領域における細胞診. 日本臨床細胞学会誌, 40: 168-171, 1968.
- 4) 日本口腔腫瘍学会/編. 口腔癌取扱い規約 2010年1月【第1版】. 東京:金原出版社,2011:45-82.
- 5) 田中陽一. 口腔がんを早期に発見するために歯科における地域連携と“病理の役割”. 歯科学報, 2012; 112: 22-31.
- 6) Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. Head Neck Oncol, 2009; 1: 5-10.

- 7) Perez-Ssyansm M, Somoza-Martin JM, Barros-Angueira F, MD Reboiras-Lopez MD, Gandara-Rey P, Garcia- Garcia A. Exfoliative cytology for diagnosing oral cancer. *Biotech Histochem*, 2010; 85: 177-187.

症例報告

多中心性発生の膵神経内分泌腫瘍の1例

医療法人社団シマダ 嶋田病院 病理診断科¹⁾ 久留米大学医学部 病理学講座²⁾

久留米大学病院 病理診断科・病理部³⁾

長尾 真理子¹⁾ 草野 弘宣²⁾ 内藤 嘉紀³⁾

【内容抄録】

背景：膵神経内分泌腫瘍（pancreatic neuroendocrine tumor：PNET）は稀な膵腫瘍であり、多くは単発性腫瘍である。今回、我々は多中心性発生をきたした PNET の1例を経験したので報告する。

症例：患者は80歳代の女性。画像精査にて膵尾部に2か所の腫瘤を指摘され、超音波内視鏡下穿刺吸引法による細胞診及び組織診が施行された。細胞診では、重積性のある細胞集塊や孤立散在性の腫瘍細胞を認めた。個々の細胞は楕円形核を有する特定な配列を示さず、ごま塩状の核クロマチンはみられず、細胞質が長く伸びて細胞質突起様にもみえることから、solid pseudopapillary neoplasm が疑われた。組織学的には、腫瘍細胞は索状配列を示し、免疫組織化学染色で chromograninA, synaptophysin, CD56 が陽性で、Ki-67 labeling index < 2% を示したことから、PNET, G1 と最終診断した。

結論：PNET の細胞診断では、①集塊状と孤立散在性出現の混在、②索状配列を示す細胞集塊などの構造的特徴を捉えることが重要な手掛かりとなる。

Key words： Pancreatic neuroendocrine tumor, EUS-FNA cytology, Case report

はじめに

膵神経内分泌腫瘍（pancreatic neuroendocrine tumor: PNET）は膵ランゲルハンス島より発生する腫瘍性病変であり、膵腫瘍の1~2%を占める¹⁾。多くの症例は境界明瞭で膨張性発育を示す単発性腫瘍であるが、稀に多中心性発生がみられる²⁾。今回、超音波内視鏡下穿刺吸引法（endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration biopsy：EUS-FNA）で診断できた多中心性発生の PNET の1例を経験したので報告する。

症例

患者：80歳代、女性。

主訴：消化管出血

既往歴：40歳代 子宮筋腫が摘出され、80歳代 パーキンソン病と診断され、また、不整脈に対するペースメーカー留置術が施行された。

家族歴：特記事項なし

現病歴：急激な下血を主訴とし、当院救急外来を受診

した。腸管出血性ビランに対して止血術が施行され、腸管からの出血は一旦改善した。画像精査で膵尾部の2個の腫瘤が指摘された。EUS-FNAによる細胞診および組織診が施行された。

入院時血液検査：腫瘍マーカーは CA19-9 が 25 U/mL（基準値 0-37 U/mL）、CEA が 1.3 ng/mL（基準値 0-5 ng/mL）と正常値範囲であった。また、血清ホルモン検査値はガストリンが 390.0 pg/mL（基準値 0-200 pg/mL）、グルカゴンが 178 pg/mL（基準値 70-174 pg/mL）、インスリンが 2.33 μ IU/mL（基準値 1.84-12.2 μ IU/mL）であった。

腹部 CT 検査：主膵管の拡張や途絶はなく、膵尾部に比較的淡い造影効果を示す 2 cm 大の充実性腫瘍性病変が認められた。また、膵背側/脾動脈近傍にも独立して 1 cm 大の充実性腫瘍性病変が指摘されたが、2個の病変に連続性はみられなかった（写真1a, 1b）。

超音波内視鏡（EUS）：CT 検査で指摘された2個の病変は、ともに境界明瞭で内部が均一で低エコー腫瘍であった。CT 検査と同様に、両者に連続性はなかった（写真2a, 2b）。超音波内視鏡所見より PNET、充実性増殖形態を示す充実性偽乳頭状腫瘍（solid pseudopapillary neoplasm: SPN）、膵腺房細胞癌（acinar cell carcinoma: ACC）が鑑別として挙げられたため、診断目的に EUS-FNA 下膵細胞診・膵組織診が行われた。

A case of multicentric pancreatic neuroendocrine tumors.

Mariko NAGAO (CT, IAC)¹⁾

Hironori KUSANO (MD)²⁾

Yoshiki NAITO (MD)³⁾

1) Department of Pathology, Shimada Hospital

2) Department of Pathology, Kurume University School of Medicine

3) Division of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital

細胞学的所見

EUS-FNA 下膵細胞診では、赤血球を背景に軽度重積性を伴うが、疎な結合性を示す細胞集塊や、孤立散在性に

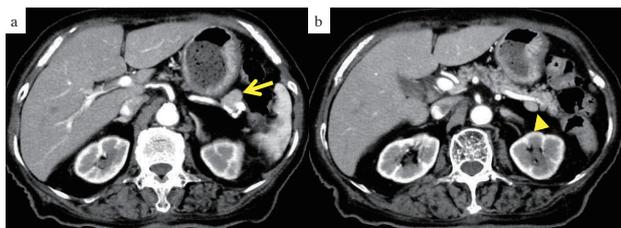


写真1：CT画像。
 膵尾部に22×15×15 mm の腫瘍性病変 (a: 矢印), 膵背側/膵動脈近傍にも独立して腫瘍性病変 (b: 矢頭) を認めた。

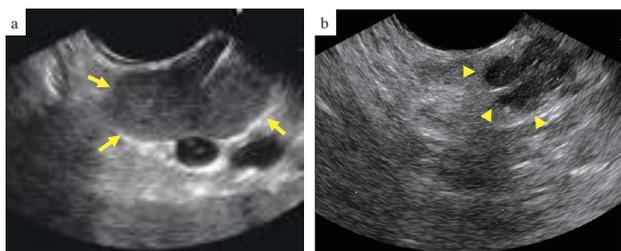


写真2：EUS画像。
 25×15 mm 大の膵尾部頭側腫瘍 (a: 矢印) と13×8 mm 大の膵尾部背側腫瘍 (b: 矢頭) を独立して認めた。

存在する異型細胞が出現した。また、明らかな壊死物も認められなかった。腫瘍細胞は比較的小型、均一で(写真3a, 3b), 部分的に類円形～楕円形の細胞からなる索状様の配列もみられ, PNETを疑う形態を示していた。一方で、腫瘍細胞の核クロマチンは細顆粒状を示したが, PNETに特徴的とされるごま塩状ではなかった(写真4a, 4b)。また、楕円形核の細胞が特定な配列を示さず出現し、細胞質は長く伸びる細胞質突起様にもみえることから、SPNを否定できなかった(写真5a, 5b)。以上の所見から、検体適性：Adequate, 細胞診断：Atypical cells とし、鑑別疾患にPNETとSPNを挙げた。

組織学的所見

EUS-FNA 下組織診では、組織診断するうえで必要な適正組織量が採取されていた。組織学的に比較的明瞭な索状配列を思わせる所見が捉えられたが、細胞接着性は乏しかった。核は小型から中型の類円形でクロマチンは粗顆粒状ではあるが、典型的な「ごま塩状」とは判定でき

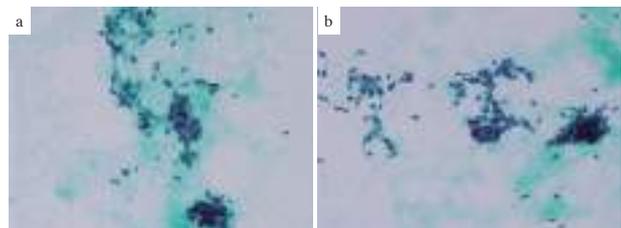


写真3：EUS-FNA 下膵細胞診。
 a) 重積性を伴うものの、疎な結合性を示す細胞集塊を認めた。(pap. 対物×20)
 b) 写真3b：細胞結合性が乏しく、孤立散在性に異型細胞が出現し、個々の細胞は比較的均一な細胞形態である (pap. 対物×20)

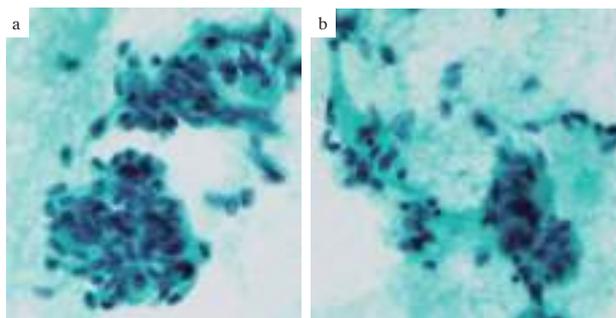


写真4 (a, b)：EUS-FNA 下膵細胞診。
 類円形～楕円形の核が索状様の配列でみられ (a), 核クロマチンもやや粗い (b)。(pap. a,b: 対物×40)

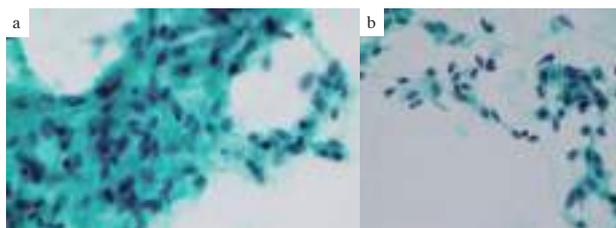


写真5 (a, b)：EUS-FNA 下膵細胞診。
 楕円形核の細胞が特定な配列を示さず出現し (a), 細胞質は長く伸びる細胞質突起様にみえる (b)。(a,b: pap. 対物×40)

なかった(写真6a, 6b)。免疫組織化学染色(表1)で細胞質は、chromogranin A, synaptophysin, CD56が陽性、vimentinは陰性であった(写真6c, 6d)。また、血清gastrin, glucagon値は上昇したが、免疫組織化学染色結果はともに陰性であった。Ki-67標識率は2%未満であり、標本上核分裂像もみられなかったことから、最終診断をPNET, G1とした。

血清gastrin値と免疫組織化学染色結果の解離はプロトンポンプインヒビター内服に伴う影響が考えられ³⁾, gastrinomaは否定的であった。

細胞診断および組織診断後インフォームドコンセントを行い、高齢を考慮し外科治療は不適と判断され、嚴重な経過観察となった。

考察

神経内分泌腫瘍 neuroendocrine tumor, NETは神経内分泌細胞に由来する腫瘍である。膵臓、下垂体、副腎、甲状腺などに生じ、膵臓に生じたものは pancreatic neuroendocrine tumor, PNETと呼ぶ。Ki-67指数により高分化型のPNETと低分化型の pancreatic neuroendocrine carcinoma, PNECに大別され、PNETはさらに Grade1, G1と Grade2, G2に分けられる。PNETの発生頻度は全膵腫瘍の1～3%, そのうち非機能性腫瘍は15～21%を占める⁴⁾。非機能性PNETは臨床症状が現れ難いため正診率が低く術前診断が困難であるともいわれている⁵⁾。多くの膵充実性腫瘍は単発性であるといわれているが、本症例は多中心性に存在するPNETであった。多中心性PNETが生じうる疾患として、①副甲状腺、膵島、およ

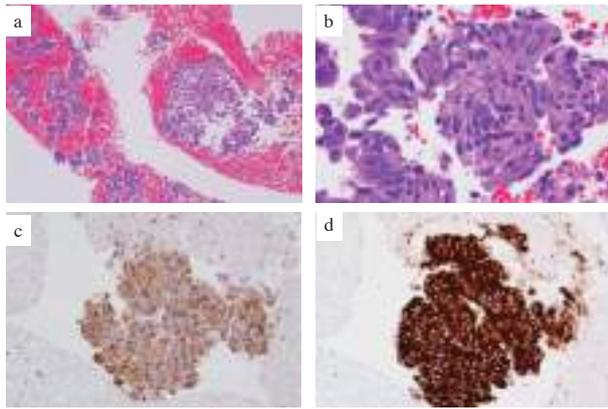


写真6：EUS-FNA 下膵組織診。
比較的明瞭な索状配列を思わせる所見が捉えられたが細胞接着性は比較的乏しい(a)。ごま塩状核クロマチンは不明確である(b)。ChromograninA (c)、Synaptophysin(d)は陽性である。(a: HE 対物×10, b: HE 対物×40, c: ChromograninA 対物×20, d: Synaptophysin 対物×20)

表1 免疫組織化学染色結果

	免疫染色	発現
神経内分泌マーカー	Chromogranin A	(+)
	Synaptophysin	(+)
	CD56	(+)
間葉系マーカー	Vimentin	(-)
細胞増殖能マーカー	Ki-67	<2%*
膵ホルモンマーカー	Gastrin	(-)
	Glucagon	(-)

* Labeling index

び下垂体などの複数の内分泌臓器に腫瘍が併発する多発内分泌腫瘍症 I 型や、②網膜の血管腫や小脳あるいは中枢神経系の血管芽腫を併発する von Hippel-Lindau 病が知られている^{6,7)}。本症例は臨床的にこれらの遺伝性疾患の兆候はみられていないが、多中心性発生の PNET では、まず、これらの疾患の有無を精査し除外する必要がある。

PNET の細胞診断では、SPN や ACC との鑑別が重要となることが多い。両腫瘍の細胞学的特徴を表2に示す。PNET の細胞学的特徴は「小型から中型の単調な類円形

核を有する腫瘍細胞が敷石状、索状、ロゼット様細胞配列で出現し、ごま塩状の核クロマチンを呈する」とされ、形質細胞様細胞質を示すともいわれている⁸⁾。一方、SPN は、「均一な細胞像、細顆粒状の核クロマチン、核溝、偽乳頭状構造や球状無構造物である hyaline globules の出現」が挙げられるが、実際の診断に際しては PNET との鑑別に苦慮する症例が少なくない。特に充実性増殖を示す SPN と PNET については、臨床的にも鑑別が難しい症例があり、細胞学的類似点も多い⁹⁾。表2で示すように、いずれも腫瘍細胞が小型円形で均一な出現態度を示し、細胞質はライトグリーン好性で顆粒状である。とくに、細胞が散在性に出現する場合は、両者の鑑別が難しいとされている^{10,11)}。本症例でも PNET でみられる形質細胞様細胞質が、SPN の特徴である「細胞質は長く伸びる細胞質突起様」と類似しており、また、典型的なごま塩状クロマチンを呈していなかったことから両者の鑑別に苦慮した。一方で、PNET の細胞出現パターンである「集塊状と孤立散在性出現の混在」「索状様配列を示す細胞集塊」などの構造的特徴が、PNET を診断する上で重要な手掛かりになった。

また、壊死背景や核分裂像はみられず、細胞学的に PNEC とする所見もみられなかった。PNEC と PNET、G1/G2は高倍視野で観察した核分裂像数(個/10HPF)と Ki-67指数(%)の多寡で鑑別されるが¹⁾、細胞診検体では量的問題から正確な評価は難しい。日本臨床細胞学会(編)細胞診ガイドライン5⁸⁾が示しているように壊死や核分裂像が目立つ症例については、NECの可能性を考慮する必要があると考えられる。治療に関して PNET は手術で切除することで予後が改善することが報告され¹²⁾、PNEC は各種ガイドラインとも肺小細胞癌に準じたプラチナベースの化学療法が推奨されている¹³⁾。以上のことから、PNET では、グレードの決定が治療方針に大きな影響を与えることから、細胞診では壊死や核分裂像に着目する必要がある。

表2 膵内分泌腫瘍, solid pseudopapillary neoplasm, 膵腺房細胞癌の細胞像

	本症例	PNET	SPN	ACC
細胞配列	小集塊状(緩い結合) 孤在性 索状様	敷石状, 索状, ロゼット様, 小集塊状	偽乳頭状, 小集塊状, 孤在性	腺房様, ロゼット様
核	楕円形~類円形 偏在性	(円形~)類円 偏在性(~中心性)	円形~類円形, 核溝, 偏在性(~中心性)	円形~類円形, 中心性~偏在性
核クロマチン	細~粗顆粒状	細~粗顆粒状, ごま塩状	細顆粒状	細~粗顆粒状
核小体	- (~+)	- (~+)	- (~+)	+
細胞質	淡明~顆粒状	淡明~微細顆粒状	顆粒状, 突起様	粗顆粒状(~泡沫状)
その他	核内封入体		hyaline globule 出血・壊死	
IHC	Chromogranin A Synaptophysin CD56	Chromogranin A Synaptophysin	β -catenin (nuclear) CD10 vimentin Synaptophysin	Trypsin Bcl-10

pancreatic neuroendocrine tumor, PNET; solid pseudopapillary neoplasm, SPN; acinar cell carcinoma, ACC.

結語

近年、膵腫瘍に対して EUS-FNA が用いられる機会が増加したが、採取細胞量は僅少であることが多い。細胞所見、出現パターンの把握および臨床情報を加味した総合的な判断が正診率の向上に寄与する。

Summary

Background: Pancreatic neuroendocrine tumor (PNET) is a rare neoplasm and usually presents as a single nodular lesion. We report a case of multicentric PNETs.

Case: A 80-year-old female presented with gastrointestinal hemorrhage. Imaging studies revealed multicentric pancreatic tumors in the pancreatic tail, and endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration was performed. Cytologically, tumor cells were arranged in clusters with nuclear overlapping and isolated discohesive cells. The tumor cells had elongated cytoplasm, oval nuclei and no apparent salt-and-pepper chromatin.

Histologically, the tumor cells showed trabecular (cord-like) pattern and round to oval nuclei. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for chromograninA, synaptophysin, CD56, and Ki-67 labeling index was <2%. The final diagnosis was PNET, G1.

Conclusion: To identify typical smear patterns, such as isolated cells with a few small cord-like clusters, is helpful in the diagnosis of PNET.

参考文献

- 1) Klimstra DS, Arnold R, Capella C, et al. WHO Classification of Neuroendocrine neoplasms of the pancreas. Lyon: 2010; 322-326.
- 2) 日本神経内分泌腫瘍研究会(編). 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン (第1.1版2015年5月). 東京: 金原出版, 2015年: 108-109.
- 3) Lundel L, Vieth M, Gibson F, et al. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015; 42: 649-663.
- 4) Kennt PB, Heerden JA, Weinland LH, et al. Nonfunctioning islet cell tumors. *Ann Surg* 1981; 193: 185-190.
- 5) 塚本幹夫, 松崎純宏, 鬼塚伸也・他. 非機能性膵内分泌腫瘍. *肝胆膵*1999; 38: 1027-1033.
- 6) Niina Y, Fujimori N, Nakamura T, et al. The current strategy for managing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type1. *Gut Liver* 2012; 6: 287-294.
- 7) Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361: 2059-2067.
- 8) 公益社団法人 日本臨床細胞学会(編). 細胞診ガイドライン (消化器 2015年版): 金原出版2015: 281-282.
- 9) 長山大輔, 塚本孝久, 内藤嘉紀, 他・充実性増殖形態を示す solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas の1例, *日臨細胞誌* 2013; 52: 589-594.
- 10) Chhieng DC, Stelow EB. Pancreatic cytopathology: Solid-Pseudopapillary neoplasm. Berlin: springer, 2007: 95-107.
- 11) Chakhachiro ZI, Zaatari G. Solid pseudopapillary neoplasm a pancreatic enigma. *ArchPathol Lab Med*. 2009; 133: 1989-1993.
- 12) Hill JS, McPhee JT, Mc Dade TP, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival. *Cancer*. 2009; 115: 741-751.
- 13) Ikeda M, Okuyama H, Takahashi H, et al. Chemotherapy for advanced poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*: 2015; 22: 623-627.

症例報告

当院で経験した膵 Solid-pseudopapillary neoplasm の 2 例

福岡大学筑紫病院 病理部

林田 涼 山田 静佳 尾形 智子 原川 政彦
池田 圭祐 田邊 寛 原岡 誠司 岩下 明德

【内容抄録】

初めに： Solid-pseudopapillary neoplasm (以下 SPN) は、膵に発生する稀な腫瘍であり、膵非内分泌腫瘍の 1~2% である。今回我々は 2 例の SPN を経験したので報告する。

症例 1： 20 歳，女性。15 歳の時より膵嚢胞に対して定期的フォロー。今回精査目的に EUS-FNA が施行された。細胞像は毛細血管を中心として腫瘍細胞が乳頭様構造を形成していた。病理組織標本でも腫瘍細胞が毛細血管を軸とした偽乳頭構造を呈しており、免疫組織化学的に β -catenin (cytoplasmic and nuclear), α 1-antichymotrypsin, NSE, synaptophysin, progesterone receptor が陽性となり SPN と診断された。

症例 2： 68 歳，男性。CT にて膵体部に 25mm 大の濾胞性病変を認め、嚢胞内または嚢胞近傍に石灰化を認めた。精査目的に EUS-FNA および経皮的膵生検を行った。EUS-FNA では微細な核クロマチンをもつ腫瘍細胞が孤立散在性に出現していた。経皮的生検では EUS-FNA の所見に加え、血管間質の周囲に腫瘍細胞が弱い結合性を有して集簇していた。病理組織標本では腫瘍細胞がシート状または胞巣状に増殖し、免疫組織化学的に β -catenin (cytoplasmic and nuclear), α 1-antichymotrypsin, NSE, CD56, progesterone receptor が陽性であった。SPN と診断され、手術が施行された。

考察： 症例 1, 2 ともに形態学的に典型像に類似した所見が得られ、診断は比較的容易だと考えられた。しかしながら、症例 2 は患者が高齢男性と臨床的に珍しい症例だった。SPN は若年女性に多い腫瘍であるが、高齢男性にも発生しうることを念頭に置きながら診断するべきだと考えられた。また、免疫染色、特に β -catenin の核内発現は鑑別するのに非常に有用な所見であると考えられる。

Key words： Solid pseudopapillary neoplasm, Pancreas, Cytology, Case report

はじめに

膵 Solid-pseudopapillary neoplasms (SPN) は若年女性に好発する比較的可成りな上皮性腫瘍である。今回我々は SPN 2 例を経験したので報告する。

症例 1

患者： 20 歳，女性。

現病歴： 5 年前に突然の腹痛，嘔吐にて近医受診。CT にて膵嚢胞を指摘され、緊急手術も検討されたが、患者の

容体が安定したことや家族の希望などもあり経過観察としていた。その際、成人する頃に摘出術を検討することとしており、今回手術目的に当院を紹介受診となった。

画像所見： CT にて膵尾部に既知の病変と考えられる低吸収域が認められた。内部に 2 個の小嚢胞性病変が存在し、近接して小石灰化が散見された (写真 1 A)。MRI では同部位に約 34×24mm の嚢胞成分が混在した腫瘍性病変を認めた (写真 1 B)。T2 強調にて不均一に高信号で、小嚢胞の集簇様を呈した。辺縁に被膜構造を疑う線状の低信号が一部見られた。以上より SPN, 漿液性嚢胞腺腫 (以下 SCA: serous cystadenoma) などが鑑別に挙げられ、確定診断目的に Endoscopic Ultrasound-Fine Needle Aspiration (以下 EUS-FNA) が施行された。

細胞所見： EUS-FNA 細胞診ではモノトナスな腫瘍細胞が孤立性もしくは結合性の弱い集塊で出現していた。集塊の中心には毛細血管と考えられる間質成分が存在し、一部には乳頭様構造を呈する集塊を認めた (写真 2 A)。腫瘍細胞は泡沫状の細胞質を有し、核は類円形で偏在し、核クロマチンは細顆粒状だった。 β -catenin は免疫細胞化学染色で核内・細胞質内に陽性を示した (写真 2 B)。以

Two cases of Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas

Ryo HAYASHIDA (CT, JSC)
Shizuka YAMASA (CT, JSC)
Satoko OGATA (CT, IAC)
Masahiko HARAOKA (CT, IAC)
Keisuke IKEDA (MD)
Hiroshi TANABE (MD)
Seiji HARAOKA (MD)
Akinori IWASHITA (MD)

Department of Pathology, Fukuoka University Chikushi Hospital

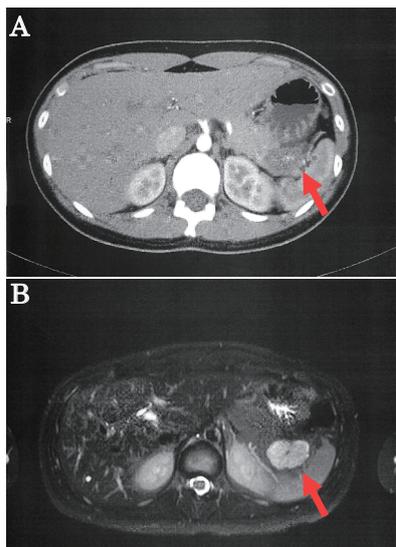


写真1. 画像所見 腹部CT(A), MRI(B)
A: 小石灰化を伴う嚢胞性病変を認めた.
B: 34×24mmの嚢胞成分の混在した腫瘍性病変を認めた.

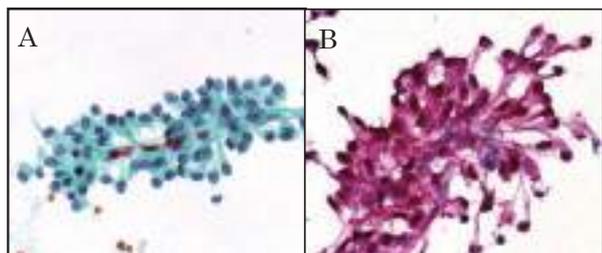


写真2. EUS-FNA細胞像
A: 毛細血管を中心とした乳頭様集塊。細胞質は泡沫状、核は類円形で偏在し、核クロマチンは細顆粒状であった。Pap.染色×40
B: β -cateninは免疫細胞化学染色において核内、細胞質内に陽性を示した(当施設では発色にFast Redを用いており陽性像は赤色を呈する。以降の免疫染色においても同様である。)

上の所見より、SPNが疑われた。

組織所見: EUS-FNA組織診では細胞診に類似して、類円形核と好酸性細胞質を有した均一な腫瘍細胞が毛細血管を軸として偽乳頭構造を形成していた(写真3A)。免疫組織化学染色では β -catenin (cytoplasmic and nuclear)(写真3B)、NSE(写真3C)、vimentin(写真3D)、 α 1-antitrypsin, synaptophysin, progesterone receptorが陽性、CD10が一部陽性、chromogranin A, EMA, cytokeratin AE1/AE3が陰性だった。以上の結果より病理組織標本では膵SPNと診断された。

症例2

患者: 68歳、男性。

現病歴: 糖尿病にて近医を通院中、定期の検診にて膵臓に腫瘍を認めた。精査のため当院に入院。

画像所見: CTでは膵尾部方向に広がる径25mm程度の中心

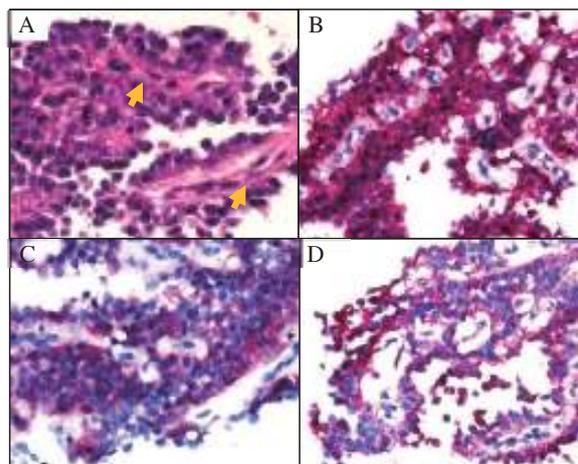


写真3. EUS-FNA組織像
A: 腫瘍細胞が毛細血管(矢印)を軸として偽乳頭構造を形成していた、HE染色×40
B: β -catenin (Nuclear/Cytoplasmic) (+)
C: NSE (+)
D: Vimentin (+)

心に石灰化を伴う腫瘍様病変がみられた(写真4A)。MRIでは膵体部に径26×22mmの腫瘍を認めた(写真4B)。画像所見からSPNまたは神経内分泌腫瘍が鑑別に挙げられ、EUS-FNAが施行された。

EUS-FNA: 細胞診標本では赤血球を背景に、豊富な好酸性の細胞質と微細顆粒状クロマチンを呈する類円形核を持った細胞が弧在性に出現していた(写真5A)。一部に核が両極に位置する2核細胞もみられた。病理組織標本でも同様の細胞が出現していた(写真5B)。しかしながら、EUS-FNAでは細胞診、病理組織診断ともに異型細胞を指摘するも確定診断には至らなかったため、経皮的膵針生検が施行された。

経皮的膵針生検: 採取した組織をハンクス液にて洗浄し

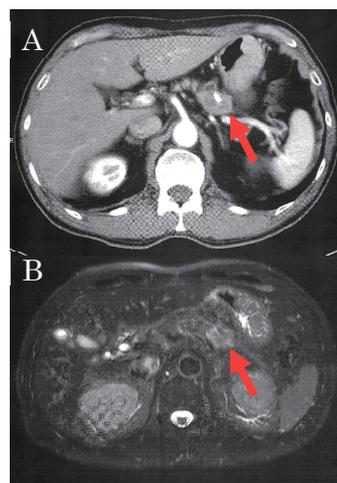


写真4. 画像所見 腹部CT(A), MRI(B)
A: 径25mm程度の中心に石灰化を伴う腫瘍性病変がみられた。
B: 径26×22mmの腫瘍を認めた。

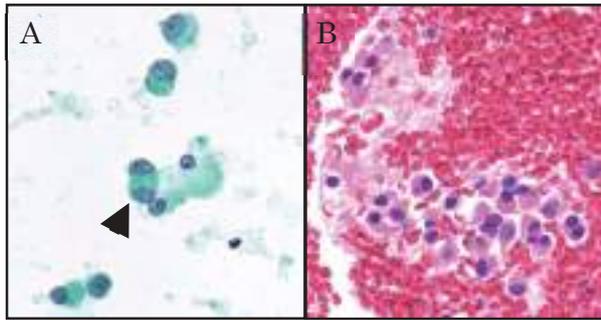


写真5. EUS-FNA 細胞像 Pap 染色×60 (A), 組織像 HE 染色×40 (B)

A: 腫瘍細胞が孤立性に出現し, 核が両極に位置する2核細胞もみられた (矢印).

B: 細胞診と同様の細胞が出現していた.

た液を材料とした細胞診標本には EUS-FNA の時と同様の細胞が出現していた. さらに, 一部には毛細血管と考えられる間質性物質を中心にこれらの細胞が集簇している細胞像が観察された (写真6 A). 病理組織標本では類円形核と好酸性細胞質を持った単一な腫瘍細胞がシート状または巣状に増殖しており, その中を毛細血管が走行している像が認められた (写真6 B). 免疫組織化学的に β -catenin (cytoplasmic and nuclear), vimentin, α 1-antitrypsin, NSE, synaptophysin, progesterone receptor, CD56 が陽性, CD10が一部陽性, chromogranin A, EMA, cytokeratin AE1/AE3 が陰性だった. 以上の結果より, 膵 SPN と診断され, 膵切除術が施行された.

摘出標本の病理組織所見: 境界明瞭な充実性腫瘍がみられ, 肉眼的には広範囲の出血・壊死は認めなかった (写真7). 病理組織標本では類円形核と好酸性細胞質を有した単一な腫瘍細胞が充実性に増殖している部位 (写真8 A) と偽乳頭構造を呈している部位 (写真8 B) が混在している像がみられた. 軽度の出血や石灰化, 硝子化した結合組織もみられた. 免疫組織化学染色では針生検の時と同様の結果となった. 脾臓及び周辺リンパ節への浸潤・

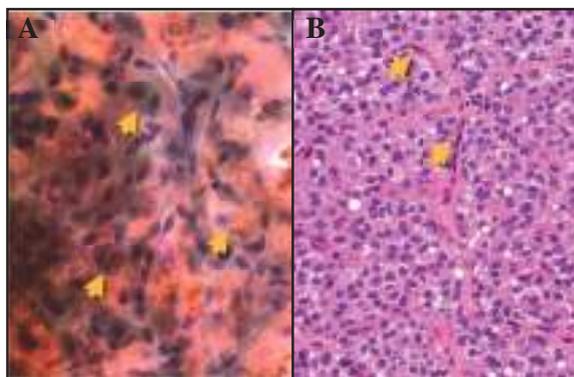


写真6. 経皮的針生検細胞像 Pap 染色×60 (A), 組織像 HE 染色×40 (B)

A: 毛細血管と考えられる紡錘形細胞の周囲に腫瘍細胞である類円形細胞 (矢印) が集簇していた.

B: 腫瘍細胞が充実性に増殖しており, 中を毛細血管 (矢印) が走行している.



写真7. 摘出標本の肉眼像

腫瘍断面は白色充実性で, 肉眼的に広範囲な出血・壊死は認められなかった.

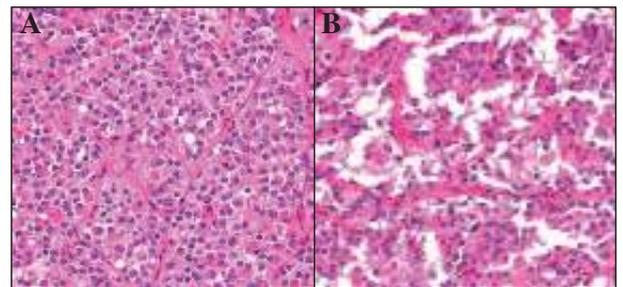


写真8. 摘出標本の病理組織像

A: 充実性増殖部 HE 染色×40

B: 偽乳頭構造 HE 染色×40

転移は認めなかった.

考察

SPN は1959年に Frantz¹⁾ によって初めて報告された比較的まれな腫瘍である. 組織起源はまだ明らかでなく, 膵癌取扱規約第7版では分化方向の不明な上皮性腫瘍に分類されている²⁾. 若年女性に好発し, 本邦では平均年齢約30歳, 男性は全体の13.2%, 女性は86.8%と報告されている³⁾. 本症例1は20歳女性で典型的な臨床像を示す症例である一方, 症例2は68歳男性と珍しい臨床像を示した症例である. 高齢男性で生じた SPN の報告は数例⁴⁾⁻⁹⁾にとどまるほど珍しいため, 診断に際し性別・年齢に左右されないことが必要である.

SPN は画像上または肉眼上, 嚢胞性病変と捉えられることが多いが, 嚢胞成分は腫瘍内の出血壊死による二次的变化である. SPN はこの出血壊死巣 (嚢胞成分) と充実成分が種々の割合で混在しているが, 倉田ら¹⁰⁾の報告にあるようにサイズの小さい病変はほとんどが充実部を占め, 逆に長期の経過をとるものやサイズの大きいものは嚢胞成分の割合が大きくなる傾向にある¹¹⁾. 我々が経験した2例はどちらも2~3 cm 程度の比較的小さいサイズであり, 手術まで当院で行った症例2に関しては肉眼的にも細胞・組織学的にも広範囲な出血壊死は認められなかった.

典型的な SPN の組織学的特徴は小型円形核・豊富な好酸性細胞質を有する細胞が毛細血管を中心に充実性増殖

する像である。腫瘍細胞間の接着が弱いことから細胞が脱落し、偽乳頭状配列を示すが、真の腺管構造や腺房状配列は認めない。細胞像もこれをよく反映し、細顆粒状クロマチンを呈する円形核と豊富な好酸性細胞質を有する腫瘍細胞が毛細血管を中心とした結合性の弱い集塊が出現する。今回経験した2例はともに、上記のような細胞像・組織像が観察され典型像に近い所見を持っていた。臨床的にSPNとの鑑別に挙げられる腫瘍は膵実質に充実性腫瘍を形成する神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine neoplasm; NEN) と腺房細胞癌 (Acinar cell carcinoma; ACC) である。細胞学的な鑑別点としてSPNは上記の所見に加え背景に泡沫細胞やmyxoidな間質成分, hyaline globulesが見られることが多い。NENは腫瘍細胞が孤在性に出現することが多く、腫瘍細胞はN/C比が高く、核クロマチンはごま塩状と称される顆粒状のクロマチンパターンを呈する。腺房細胞癌も比較的粗なクロマチンパターンを呈し、核小体が明瞭であるという特徴がある。免疫組織化学的にも3者の間には相違があり、一般的にSPNで特徴的なのは β -cateninの核内発現である。また、それ以外の相違を表1に示した。

SPNは大多数が良性の経過をとるが、10%程度は再発・転移を起こすとされており、低悪性度腫瘍として扱われている。組織学的な悪性度の指標としては核異型度、核分裂像、神経浸潤、脈管浸潤、周辺または遠隔臓器への浸潤・転移が一般的には重要視されている¹²⁾。しかしながら、核所見に関してはTangら¹³⁾やNishiharaら¹⁴⁾は高度の核異型が認められる症例は悪性の指標になり得るとしている一方で、Kimら¹⁵⁾は核異型が強いSPNは単に変性によるものであると報告しており、一定した見解が得られていない。WHO分類には予後を推察する生物学的、形態学的な因子は証明されていないと明記されており¹⁶⁾、今後の症例の蓄積により明らかになることが期待される。

結語

当院で経験した膵SPNを2例報告した。両症例ともSPNの細胞学的な典型像である毛細血管を中心とした乳頭様集塊が出現しており、診断は比較的容易であった。しかし、1例は比較的珍しい高齢男性で発生した症例で、性別・年齢に左右されずに診断することが必要であり、

表1. SPN, NEN, ACCの免疫組織化学的特徴

	SPN	NEN	ACC
Vimentin	+	-	-
β -catenin	+(Nuclear・cytoplasmic)	-	-
CD10	+	-	-
Synaptophysin	+/-	+	-
Chromogranin A	+/-	+	-
CD56	+	+	-
α 1-anti-trypsin	+	-	+
Bcl-10	-	-	+

場合によっては免疫染色が鑑別に有効であると考えられた。

Summary

Introduction: Solid pseudopapillary neoplasm (SPN) of the pancreas are rare pancreatic neoplasms accounting for 1-2% of all exocrine tumors. We report our experience with two cases of SPN of the pancreas.

Presentation of cases: The first case was 20-year-old female who had received follow-up observations for a pancreatic cystic lesion for five years. She was admitted to our hospital for further examination, and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) was performed. Cytologically, uniform tumor cells show papillary growth with fibrovascular cores. The tumor cells were histologically arranged in pseudopapillary growth pattern supported by capillary vessels. Immunohistochemically, the tumor cells diffusely express

α 1- antichymotrypsin, neuron specific enolase (NSE), CD56, and progesterone receptor. In addition, abnormal both cytoplasmic and nuclear labeling for β -catenin was recognized. The tumor was diagnosed as SPN. The second case was 68-year-old male with a cystic lesion in the body of the pancreas detected by abdominal computed tomography (CT). The lesion was 25mm in size with calcification, and EUS-FNA and percutaneous pancreatic biopsy were examined. Cytology revealed solitary and scattered tumor cells and chromatin was fine. The biopsy specimen showed aggregates of loosely cohesive tumor cells surrounding delicate blood vessels and were occasionally arranged in sheets or nests. This tumor cells were also immunohistochemically positive for β -catenin (cytoplasmic and nuclear), α 1-antichymotrypsin, NSE, CD56, and progesterone receptor. We diagnosed the tumor as SPN and he underwent surgical resection.

Conclusion: It was not difficult to diagnose morphologically as SPNs, as these two cases showed typical cytological and immunohistochemical findings, even though one of the patients was a male. SPNs are common in young women, but we should keep in mind that SPNs would occur in elder men. In some cases, the immunohistochemical features help diagnostic accuracy for SPNs, and diffuse nuclear immunolabeling for β -catenin is the most useful feature in differential diagnosis.

参考文献

- 1) Frantz VK. Papillary tumors of the pancreas: Benign or malignant? Tumors of the pancreas. Atlas of Tumor

- Pathology, 1st series, fascicles 27 and 28. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1959: 32-3.
- 2) 日本膵臓学会・編. 膵癌取扱い規約 第7版, 2016.
 - 3) 吉岡正智, 江上格, 前田昭太郎, 他. 膵 Solid-pseudopapillary Tumor の臨床病理学的特徴と外科的治療—本邦報告302例と自験6例について—. 胆と膵, 2001; 22: 45-52.
 - 4) 小林裕幸, 野崎英樹, 清水稔, 他. 62歳男性に発生し, 診断に苦慮した膵 solid-pseudopapillary tumor の1例. 膵臓, 2003; 18: 512-516.
 - 5) 宮田英樹, 桑原健一, 杉山真一郎, 他. 高齢男性に発症した嚢胞成分を認めない solid-pseudopapillary tumor (SPT) の1例. 日本消化器病学会雑誌, 2006; 11: 1288-1295.
 - 6) Nasser H, Danforth R, Fathallah L. Pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm: report of a case in an elderly man with cytologic-histologic correlation. Acta Cytol. 2010; 54: 923-927.
 - 7) Matsuda I, Hao H, Zozumi M, et al. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas with massive central calcification in an old man. Pathol Res Pract. 2010; 15: 372-375.
 - 8) Imamura N, Chijiwa K, Ohuchida J, et al. Synchronous solid pseudopapillary neoplasm and intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: report of a case. Surg Today. 2011; 41: 865-871.
 - 9) 細川勇一, 加藤祐一郎, 小西大, 他. 高齢男性にみられた十二指腸浸潤を伴う膵 solid-pseudopapillary neoplasm の1例. 日本消化器外科学会雑誌, 2012; 45: 630-636.
 - 10) 倉田昌直, 本田五郎, 神澤輝実, 他. 嚢胞成分のない充実性 SPN の1例. 肝胆膵画像, 2009; 11: 421-426.
 - 11) 辻修二郎, 糸井隆夫, 土屋貴愛, 他. 腫瘍成分の乏しい膵 SPN の1例. 肝胆膵画像, 2009; 11: 395-401.
 - 12) 柳澤昭夫, 安川覚, 佐々木恵子. SPN の病理. 肝胆膵画像, 2009; 11: 373-379.
 - 13) Tang LH, Aydin H, Brennan MF, et al. Clinically aggressive solid pseudo papillary tumors of the pancreas: a report of two cases with components of undifferentiated carcinoma and a comparative clinicopathologic analysis of 34 conventional cases. Am J Surg Pathol. 2005; 29: 512-519.
 - 14) Nishihara K, Nagoshi M, Tsuneyoshi M, et al. Papillary cystic tumors of the pancreas: assessment of their malignant potential. Cancer. 1993; 71: 82-92.
 - 15) Kim AK, Kim MS, Kim MS, et al. Pleomorphic solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas: degenerative change rather than high-grade malignant potential. Hum Pathol 2014; 45: 166-174.
 - 16) Klöppel G, Hruban RH, Klimstra DS, et al. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas. WHO Classification of Tumors of the Digestive System, 4th edition, IARC Press, Lyon. 2010: 327-330.

症例報告

膵に発生した退形成癌の1例

済生会熊本病院 中央検査部・病理

鯨島 彩香 杉野 佳澄 木下 史暁 近藤 妙子
松岡 拓也 中川 美弥 田上 圭二 神尾多喜浩

【内容抄録】

背景：退形成癌は浸潤性膵管癌の1亜型とされており、全膵癌の0.18%と非常にまれな腫瘍である。今回われわれは、膵に発生した退形成癌の1例を経験したので報告する。

症例：70代、女性。心臓手術後の経過観察中に、腹部エコーで膵頭部に4 cm大の多血性腫瘍が指摘され、EUS-FNA が施行された。細胞診標本では、類円形または紡錘形の細胞が散在性あるいは小集塊状に出現していた。ヘモジデリン貪食の多核巨細胞も散見された。組織学的に、腫瘍は乳頭部近傍の共通管および膵管内に増殖し、周囲膵組織へ浸潤していた。腫大した核小体と核の大小不同を有する紡錘形細胞が不規則に錯綜しながら増殖し、核分裂像が散見された。部分的に多角形細胞が充実性に増殖し、一部に腺管構造を認めた。出血部に破骨細胞様巨細胞が集簇性に出現し、一部の間質に軟骨基質も認めた。免疫染色では紡錘形細胞と多角形細胞がビメンチン強陽性、CAM5.2に一部陽性、CD68陰性であり、多核巨細胞がCD68陽性、CAM5.2陰性であった。退形成癌と診断された。

結論：膵腫瘍の細胞診で、多核巨細胞や円形・紡錘形の腫瘍細胞を認めた場合、退形成癌も念頭に置く必要がある。

Key words : Anaplastic carcinoma - Pancreas - Cytology - Case report

はじめに

退形成癌 (anaplastic carcinoma) は、膵癌取扱い規約第6版では浸潤性膵管癌の1亜型に分類されており、全膵癌の0.18%¹⁾と非常にまれな腫瘍である。

今回われわれは、膵に発生した退形成癌の1例を経験したので、細胞像を中心に報告する。

症例

患者：70代、女性

現病歴：心臓手術後の経過観察中に、下痢や両下肢浮腫が出現し、低蛋白血症を認めた。腹部エコーで膵頭部に4 cm大の多血性腫瘍を認め、EUS-FNA が施行された。血液・生化学的検査では、白血球数とCRP、CEAが高値であり、総蛋白とアルブミンが低値であった(表1)。

表1 血液・生化学的検査

WBC	$9.6 \times 10^3/\mu\text{L}$
RBC	$3.54 \times 10^6/\mu\text{L}$
PTL	$15.5 \times 10^4/\mu\text{L}$
TP	5.5g/dl
ALB	2.8g/dl
CRP	2.76mg/dl
CEA	5.9ng/ml
CA19-9	13U/L

画像所見

腹部CTでは、膵頭部は多数の石灰化を伴い腫大し、膵尾部は萎縮していた(写真1a)。膵頭部には不整な低吸収域がみられ、同部位は造影CTで周囲のみが造影され、内部は造影されず、嚢胞状の成分を認めた(写真1b)。CT上、腫瘍形成性膵炎や膵癌、膵管内乳頭粘液性腺癌が疑われた。MRIでは膵頭部に4 cm大の腫瘍がみられ、強く増強される領域と増強不良域がモザイク状に混在しており、通常型膵管癌としては非典型的な像であった(写真1c, d)。

細胞学的所見

リンパ球を背景に、中型から大型の円形または紡錘形細胞が散在性あるいは小集塊状に出現していた(写真2)。

A case of anaplastic carcinoma arising from pancreas

Ayaka SAMESHIMA (CT, JSC)
Kasumi SUGINO (MT)
Fumiaki KINOSHITA (CT, JSC)
Taeko KONDOU (CT, JSC)
Takuya MATSUOKA (CT, JSC)
Miya NAKAGAWA (CT, JSC)
Keiji TANOUE (CT, IAC)
Takahiro KAMIO (MD)

Department of Pathology, Saiseikai Kumamoto Hospital.

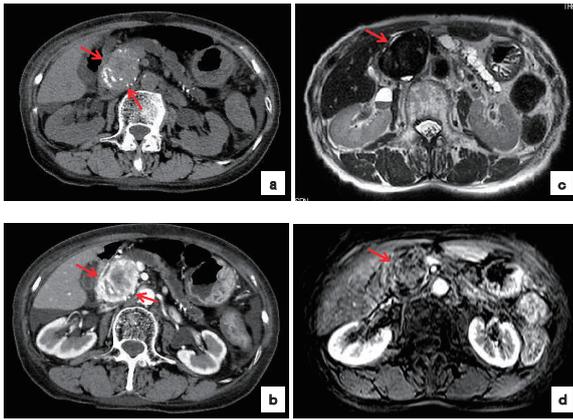


写真1 腹部CT(a, b), MRI(c, d)
 a: 膵頭部に4 cm大の腫瘍を認め、多数の石灰化を伴っている(矢印)。
 b: 腫瘍周囲が造影され、内部に造影されない嚢胞状成分を認める(矢印)。
 c: T2強調像で46×32mmの腫瘍を認める(矢印)。
 d: 腫瘍内には強く増強される領域と増強不良域がモザイク状に混在している(矢印)。

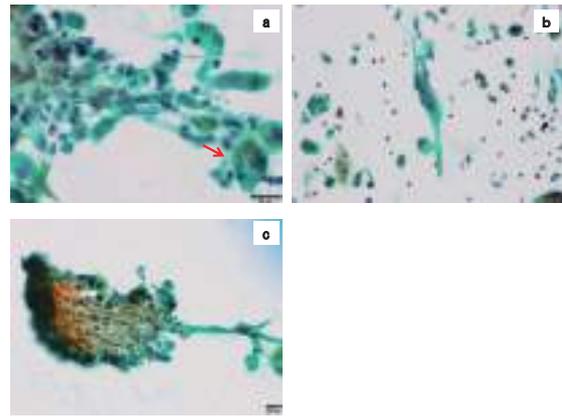


写真3 穿刺吸引細胞診
 Pap. 染色(a)×100, (b)×40, (c)×40
 a: 円形や紡錘形の異型細胞とヘモジデリンを貪食した多核巨細胞(矢印)を認める。核は腫大し、大小不同や核形不整がみられ、1~2個の腫大した核小体を認める。
 b: くびれの強い核を有する異型細胞。
 c: 間質を軸とした細胞集塊。

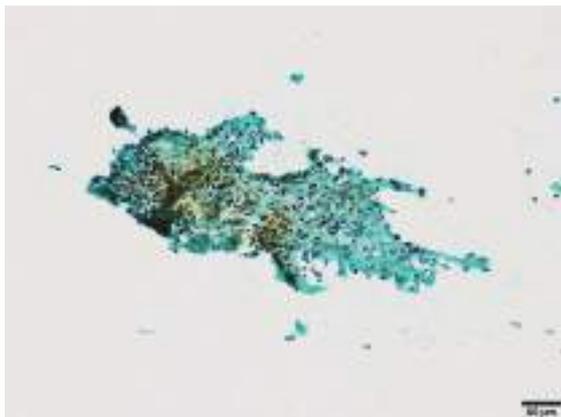


写真2 穿刺吸引細胞診 Pap. 染色×20
 中型から大型の細胞が散在性または結合性の緩やかな小集塊として出現している。



写真4 肉眼像
 a: 膵頭部に6.7×4.2cm大の腫瘍を認める(矢頭)。
 b: 内部に出血・壊死を認める。

細胞は単核または複数核を有しており、核は腫大し、大小不同や核形不整がみられ、1~2個の腫大した核小体を認めた(写真3a)。ときにくびれの強い核を有する腫瘍細胞もみられた(写真3b)。集塊は結合性が緩やかで、一部に間質を軸とした細胞集塊も認めた(写真3c)。ときにヘモジデリンを貪食した多核巨細胞も認めた(写真3a)。未分化癌や間葉系腫瘍などが鑑別に挙げられたが、細胞像のみでは良悪性の評価および組織型の推定が困難であり、細胞診では鑑別困難と診断した。

摘出臓器の肉眼像

腫瘍は膵頭部に存在し、断面では乳頭部近傍の共通管および膵管内を埋め尽くすように増殖し、周囲膵組織へ浸潤していた。腫瘍の最大径は6.7×4.2cm大で、内部に高度の出血・壊死を認めた(写真4a, b)。

組織学的所見

組織学的には、腫大した核小体と核の大小不同を有する紡錘形の腫瘍細胞が不規則に錯綜しながら増殖しており、ときに核分裂像が散見された(写真5)。部分的に多角形の腫瘍細胞が充実性に増殖し(写真6a)、わずかに腺管構造を認めた(写真6b)。部分的に出血、ヘモジデリンの沈着がみられ、破骨細胞様巨細胞が集簇性に増殖していた(写真6c)。一部の間質には myxoid 変性がみられ、石灰沈着を伴った軟骨基質を認めた(写真6d)。免疫染色では、紡錘形細胞と多角形細胞はビメンチン強陽性、CAM5.2に一部陽性、CK7とCK20、 α 平滑筋アクチン、CD68陰性で、多核巨細胞はビメンチン強陽性、CD68陽性、CAM5.2とCK7、CK20陰性であった(写真7、表2)。また、紡錘形細胞と多角形細胞に移行像がみられた。以上の所見から、退形成癌と診断された。

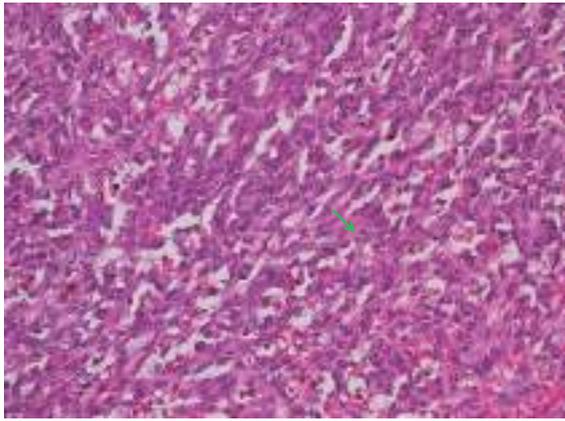


写真5 組織像 HE 染色×20
紡錘形の腫瘍細胞が不規則に錯綜しながら増殖し、核分裂像を認める(矢印)。

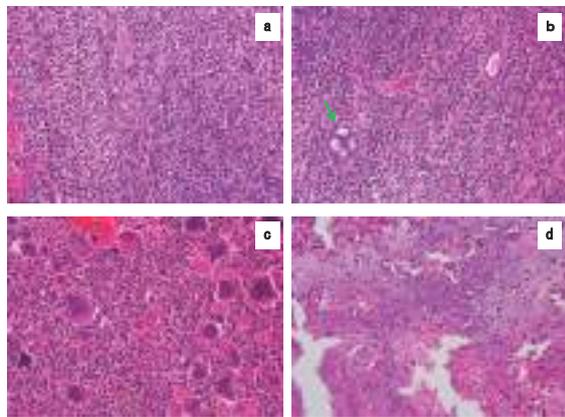


写真6 組織像 HE 染色×20
a: 多角形細胞が充実性シート状に増殖している。
b: 腺癌成分を認める(矢印)。
c: 出血・ヘモジデリン沈着を認める部分には、破骨細胞様巨細胞が増殖している。
d: 石灰沈着を伴った軟骨基質部分。

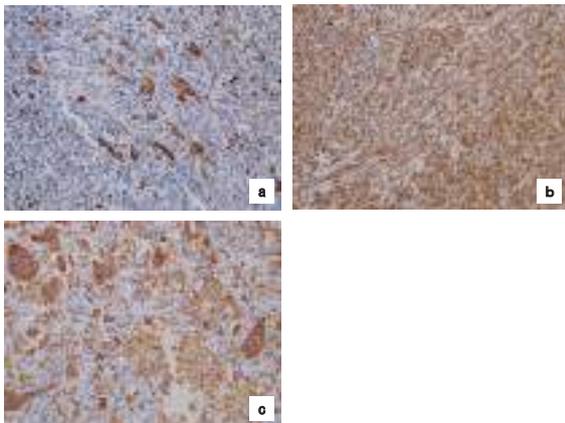


写真7 免疫染色
CAM5.2(a)×10, ビメンチン(b)×10, CD68(c)×10
紡錘形細胞・多角形細胞は CAM5.2(a)・ビメンチン(b)に陽性, CD68(c)陰性である。多核巨細胞は CD68・ビメンチンに陽性, CAM5.2陰性である。

表2 免疫染色結果

	紡錘形細胞 多角形細胞	多核巨細胞
CAM5.2	一部陽性	陰性
CK7・CK20	陰性	陰性
ビメンチン	強陽性	強陽性
CD68	陰性	陽性

考察

退形成癌は、1954年に Sommers らにより pleomorphic carcinoma として初めて報告され²⁾、出血・壊死や肉腫様増殖を示し、巨細胞や多形細胞から構成されるまれな腭悪性腫瘍として紹介された。本邦では、従来未分化癌(undifferentiated carcinoma)に分類されていたが、その多くが一部に腭管癌成分を認めることから、腭癌取扱い規約第4版から浸潤性腭管癌の1亜型として取り扱われるようになった。腭癌取扱い規約第6版では細胞形態により、巨細胞型(giant cell type)、多形細胞型(pleomorphic type)、紡錘細胞型(spindle cell type)に分類され、これら3型の組織学的特徴が混在することも多い³⁾。ときに骨、軟骨、骨格筋などの異所性の間質成分を含むことがあり⁴⁾、自験例も石灰沈着を伴った軟骨基質を認めた。また、巨細胞型は従来一つの型とされていたが、巨細胞の性状が腫瘍性であるものと反応性であるものが明らかになり、後者は破骨細胞に類似した巨細胞が目立ち、破骨細胞様巨細胞型(giant cell carcinoma of osteoclastoid type)として区別されている。破骨細胞様巨細胞型の巨細胞は組織球由来で免疫組織化学的に CD68や他の組織球マーカーに陽性を示すが、腫瘍性の巨細胞は免疫組織化学的にそれらのマーカーが陰性となる⁴⁾。

退形成癌は臨床的に高齢者男性に好発しやすく、全腭癌の0.18%¹⁾の頻度でみられる。典型例では急速に膨張浸潤性に発育し、その最大腫瘍径は平均7.3cmとされている。早期から腫瘍内部に出血壊死をきたしやすく、それを反映して白血球数やCRPなどの上昇あるいは画像上、腫瘍中心に低吸収領域や嚢胞成分を呈することが多いとされる。また、壊死に陥りにくい腫瘍辺縁部では造影効果を示すことが多いとされ、通常型腭管癌との鑑別に有用であるとする報告もある⁵⁾。また、松村ら⁵⁾は本邦報告例31例を検討し、腫瘍マーカーではCEA上昇は6例(24%)と少なく、CA19-9上昇は17例(59%)に認めたと報告している。

病理学的には、肉眼的に充実性病変で、部分的に嚢胞を伴い、出血や壊死が認められる。多くの症例で、腭管癌あるいは粘液性嚢胞腫瘍(mucinous cystic neoplasm)の合併が認められる^{6,7)}。組織学的には、円形や紡錘形、多形性の核異型の著しい単核または2~3個の核を有する腫瘍細胞とともに、巨大な多核細胞が肉腫様増殖を示し、一部に通常型の浸潤性腭管癌の像を認める。破骨細胞様巨細胞は通常20個以上の単一な小型核を有し、出血

や壊死に隣接する領域で認められることが多い^{7,8)}。また、貪食能を有しており、細胞質内に腫瘍細胞が取り込まれることもある⁴⁾。全体的に細胞の接着性は乏しい像を示す。3型の組織学的特徴として、巨細胞型は多形性に富み、単核および多核の巨細胞が孤立性に出現している。紡錘細胞型は核の大小不同や異型を伴った紡錘形細胞からなり、多形細胞型は単核あるいは多核の巨細胞や紡錘形細胞が混在している⁹⁾。自験例はCD68陽性の破骨細胞様巨細胞が多数出現し、紡錘形細胞や多角形細胞の出現など多彩な細胞像が混在していたので、多形細胞型に相当する。免疫組織化学的に核異型を有する腫瘍細胞はビメンチン陽性で、少数例でサイトケラチンが陽性となるのに対して、破骨細胞様巨細胞型はCD68、ビメンチン、leukocyte common antigen (CD45)に陽性、サイトケラチン陰性である⁷⁾。

退形成癌の発生過程として、分化型膵管癌から低分化型膵管癌へ変化し、さらに肉腫様の退形成癌に移行していくと考えられている¹⁰⁾。そのため、組織学的所見で腺癌成分から退形成癌成分への移行像が観察されることが多く¹¹⁾、免疫染色では間葉系マーカーのビメンチンとともに、サイトケラチンやEMAなどの上皮系マーカーが陽性になる特徴をもつとされている¹²⁾。

細胞学的には、退形成癌の細胞像に関する報告が少なく、その形態的特徴は不明な部分が多く、術前の細胞診で退形成癌と診断された報告は見出せなかった。自験例の細胞像からは、①円形や紡錘形の腫瘍細胞が出現する、②腫瘍細胞は中等度から高度異型を示す単核または複数核を有する、③結合性は緩やかである、④著明な核小体を1～数個有する、⑤多核巨細胞が出現する、などの特徴が挙げられる。自験例では、円形や紡錘形の腫瘍細胞を認めたが通常型膵管癌の成分は見出せず、未分化癌や間葉系腫瘍が鑑別に挙げたものの、組織型の推定には至らなかった。組織学的に通常型腺癌の成分は1割未満と少なく、細胞診標本は腫瘍の充実性部分を反映する像であったと推察した。

細胞学的あるいは組織学的に鑑別を要するものとして未分化癌や悪性間葉系腫瘍、癌肉腫などが挙げられる。前二者の鑑別には癌成分を認めることや癌成分と肉腫様成分との移行像を認めることが要所となる。癌肉腫に関しては、膵癌取扱い規約やWHO分類には「真の癌肉腫」の項目が記載されていない。自験例では、腫瘍内に軟骨成分を認めた。しかし、軟骨細胞に細胞異型がみられなかったこと、上皮様の多角形細胞と紡錘形細胞に移行像を認めたことから、「真の癌肉腫」は否定された。したがって、骨・軟骨化生を伴う化生性乳癌¹³⁾と同様、膵の退形成癌でも骨や軟骨を伴うことはありえる⁴⁾。いずれにしろ、紡錘形の腫瘍細胞が上皮由来であっても、細胞学的に肉腫様成分に脱分化した場合には未分化癌や間葉系腫瘍との鑑別が困難であり、鑑別には組織学的所見や免疫染色が必要不可欠である。

予後に関しては、退形成癌は通常型膵管癌と比較して予後不良とされ、診断後1年未満で死亡する症例がほとんどである。これまで破骨細胞様巨細胞型の予後は、通常型膵管癌や他の重型の退形成癌に比べて良好と報告されてきたが、最近では予後不良とされている^{6,7)}。治療には根本的切除が行われることが多い。化学療法の効果は一定の見解がなく、通常型膵管癌に準じてGEMやS-1が用いられることが多いようであり、奏功例も報告されている¹⁴⁾。自験例では術後、補助化学療法などは行われず経過観察中である。現在のところ、腫瘍マーカーの上昇など再発を示唆するような所見はみられない。

おわりに

膵に発生した退形成癌を経験した。細胞診では円形、紡錘形の腫瘍細胞を認めたが、細胞像のみでは診断が困難であった。膵の細胞診で円形、紡錘形などの多形性の腫瘍細胞が出現している場合、自験例のようなまれな疾患も念頭に置き、鏡検することが重要であると考えられた。

Summary

Background: Anaplastic carcinoma is a rare aggressive subtype of pancreatic cancer. We reported a case of anaplastic carcinoma arising from pancreas.

Case: A seventy-year-old woman complained diarrhea and edema of bilateral lower limbs due to hypoproteinemia. She was pointed out a 4cm-sized hypervascular tumor in the pancreatic head by abdominal ultrasonography. On fine needle aspiration cytology, round cells and spindle cells were seen in small clusters or scattered in the lymphocytic background. Tumor cells had prominent nucleoli and irregular nuclei. Hemosiderin laden multinucleated giant cells were seen. It was difficult to make a qualitative diagnosis on the cytological specimens.

Histologically, spindle and polygonal cells proliferated with osteoclast-like giant cells and chondroid matrix. Small foci of adenocarcinoma were seen. Immunohistochemically, spindle cells and polygonal cells were positive for CAM5.2 and vimentin, and osteoclast-like giant cells were positive for CD68.

If spindle/round tumor cells and multinucleated giant cells are observed in the cytology of the pancreas, we should keep the anaplastic carcinoma in mind. Immunostaining on biopsy and cytological specimen is a useful tool for diagnosis.

参考文献

- 1) 日本膵臓学会癌登録委員会：日本膵臓学会 膵癌登録20年間の総括，膵臓 2003；18：101-169.

- 2) Sommers SC, Meissner WA: Unusual carcinoma of the pancreas. Arch Pathol 1954; 58: 101-11.
- 3) 日本膵臓学会編：膵癌取り扱い規約第6版. 東京：金原出版, 2009: 29.
- 4) 永田耕治, 清水道夫. 浸潤性膵管癌（亜型, 前駆病変を含む）. 鬼島宏, 福嶋敬宜編集, 腫瘍病理鑑別診断アトラス胆道癌・膵癌. 東京：文光堂, 2015: 137-148.
- 5) 松村祥幸, 岩井和浩, 川崎亮輔・他. 自然破裂による腹腔内出血を呈した退形成性膵管癌（巨細胞型）の1例, 日消外会誌 2007; 40(4): 456-461.
- 6) Fukushima, N., Hruban, R.H., Kato, Y. et al. Ductal adenocarcinoma variants and mixed neoplasms of the pancreas. WHO Classification of Tumours of the Digestive System (Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R.H. et al. eds.), IARC Press, Lyon 2010: 292-295.
- 7) 清水道生, 永田耕治. 比較的稀ではあるが重要な膵疾患, 病理と臨床 2016; 34(8): 816-823.
- 8) Sakai, Y., Kupelioglu, A.A., Yanagisawa, A. et al. Origin of giant cells in osteoclast-like giant cell tumors of the pancreas. Hum Pathol 2000; 31: 1223-1229.
- 9) 鈴木修司, 原田信比古, 鈴木衛・他. 多形細胞型退形成性膵管癌の1例, 膵臓 2007; 22: 137-142.
- 10) 山野三紀, 渡辺英伸, 江畑智希・他. 【まれな膵腫瘍をめぐって】膵の腺房細胞癌と退形成性膵管癌の病理形態的特徴, 消画像 2000; 2: 315-325.
- 11) Hoorens A, Prenzel K, Lemoine NR. et al. Undifferentiated carcinoma of the pancreas : analysis of intermediate filament profile and Ki-ras mutations provides evidence of a ductal origin. J Pathol 1998; 185: 53-60.
- 12) Kubo M, Takao S, Shinchi H. et al. Spindle cell carcinoma of the pancreas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2000; 7: 236-241.
- 13) 神尾多喜浩, 須古修二, 吉田慎一・他. 化生性乳癌の1例—その細胞像と免疫組織化学的検討—, 日本臨床細胞学会雑誌 1995; 34(6): 1133-1138.
- 14) 阿部徹, 三井照夫, 小山敏雄・他. 肝転移再発に対する集学的治療により長期生存している破骨細胞型退形成性膵管癌の1例, 膵臓 2011; 26: 629-635.

症例報告

捺印細胞診を行った Atypical polypoid adenomyoma (APAM) の 1 例

佐賀大学医学部産科婦人科学¹⁾ 佐賀大学医学部病因病態科学 診断病理学分野²⁾

福田亜紗子¹⁾ 橋口真理子^{1, 2)} 甲斐 敬太²⁾ 西山 哲¹⁾ 大隈 恵美¹⁾
野口 光代¹⁾ 内山 倫子¹⁾ 中尾 佳史¹⁾ 相島 慎一²⁾ 横山 正俊¹⁾

【内容抄録】

背景 Atypical polypoid adenomyoma (APAM) は主に子宮体部に発生する良性疾患である。類内膜腺癌との鑑別や、腫瘍搔爬（摘出）後の遺残、再発が問題となり、慎重な経過観察が必要である。術前診断に有用な特異的検査はほとんどなく、苦慮する。

症例 40代未婚産。健康診断で貧血を指摘され、婦人科を受診し子宮筋腫を指摘されていた。再検すると子宮内部に分葉状の腫瘍を新たに認め、当科紹介。体下部に周囲の子宮筋腫よりやや高エコーな腫瘍φ5cmを認めた。MRIでは体下部の腫瘍は拡散能の低下を伴い、造影後は不均一に増強され、悪性疑いであった。単純子宮全摘術、両側卵管切除術を施行した。病理所見は子宮体下部の隆起性病変では組織学的に平滑筋細胞が錯綜して増殖しており、その中に比較的強い細胞異型を伴う内膜腺が不規則に増生していた。内膜腺の中には morule の形成も散見し、APAM に一致する所見であった。また、摘出した標本断面の捺印細胞診でも、増殖症様内膜の存在と異型に乏しい平滑筋細胞の存在、少量ながら扁平上皮化生も存在することから、APAM に矛盾しない所見であった。

結論 腫瘍断面の捺印細胞診で APAM に典型的な細胞像を認め、術中捺印細胞診が APAM 診断の一助となる可能性が示唆された。

Key words : atypical polypoid adenomyoma, APAM, touch smear cytology, case report

はじめに Atypical polypoid adenomyoma (以下 APAM) は主に子宮体部に発生する子宮内膜を由来としたポリープ状の上皮性・間葉性成分が混在した良性腫瘍である。今回、腫瘍断面の捺印細胞診で APAM 診断の一助となる可能性がある一例を経験したので報告する。

症例

患者 : 40歳代 未婚

主訴 : 貧血

妊娠分娩歴 : 1 経妊 0 経産

月経歴 : 初経11歳 月経順 (30日周期 8日間持続) 月経痛なし 過多月経あり

既往歴 : 特記事項なし

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 6年前に健康診断で貧血を指摘され、婦人科を受診し子宮筋腫を指摘されていた。2年前に再度貧血の指摘あり、前医受診。半年後に再検すると経膈超音波検査上、子宮内部に分葉上の腫瘍を新たに認めた。MRIで悪性の可能性も示唆され、当科紹介された。

婦人科診察 : 多発子宮筋腫を認め、体下部に周囲の子宮筋腫よりやや高エコーな内部不均一な腫瘍φ5cmを認めた。血流は明らかでなかった。

子宮頸部細胞診 : NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy)

子宮内膜細胞診 : 子宮内腔は腫瘍と筋腫により著明に変形しており、採取できなかった。

腫瘍マーカー : CA125 41U/ml その他異常なし (CEA, CA19-9, LDH はいずれも正常値)

骨盤 MRI : 子宮体部前壁筋層内を主体に 7 cm 程度の筋腫を認め、この下部近傍に 5 cm の腫瘍を認めた。やや不整な分葉状で、拡散強調像で異常信号を呈し、造影後は周囲より増強効果の乏しい病変としてみられた。形状や

Cut surface touch smear cytology of atypical polypoid adenomyoma (APAM)

Asako FUKUDA (MD)¹⁾
Mariko HASHIGUCHI (MD)^{1, 2)}
Keita KAI (MD)²⁾
Satoshi NISHIYAMA (MD)¹⁾
Emi OKUMA (MD)¹⁾
Mitsuyo NOGUCHI (MD)¹⁾
Michiko UCHIYAMA (MD)¹⁾
Yoshifumi NAKAO (MD)¹⁾
Shinichi AISHIMA (MD)²⁾
Masatoshi YOKOYAMA (MD)¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Saga University, Faculty of Medicine

2) Department of Pathology and Microbiology, Saga University, Faculty of Medicine

内部信号より悪性の可能性を疑われた。(写真1, 2)

治療経過: 単純子宮全摘術, 両側卵管切除術を行い, 術中迅速検査を行う方針とした. 摘出標本では, 頸部よりの体部前壁から後壁右側にかけて, やや軟らかいポリープ状病変を認めた. 明らかな出血や壊死の所見は認められなかった.

術中迅速病理検査: APAM 疑い. 一部内膜癌も否定できない.(写真3)

最終病理組織検査: 軽度から中等度の細胞異型を伴う内膜腺が不規則に増殖していた. 異型内膜腺の周囲は内膜間質の増殖は認めず, 平滑筋細胞が錯綜して増殖していた. 間質反応は認められず, 内膜腺の中には morule の形成も散見された. APAM に一致する所見であった.(写真4, 5)

免疫組織化学所見: SMA 間質に陽性, CD10 morule に陽性, Cyclin D1 異型腺管の核に陽性, p53 陰性, β カテニン 細胞膜に陽性 (morule は核に陽性), HNF1 β 陰性, Ki67LI (異型腺管): 10-15% (写真6)

標本の断面の捺印細胞診: 非腫瘍性背景に腺系の異型細胞の集塊と, 異型のない紡錘形平滑筋細胞を多く認める. また, Morule (桑実状の扁平上皮化生) の形成を認める. APAM が示唆される所見であった.(写真7, 8, 9, 10)

術後経過: 術後8カ月までは当科外来で経過観察したが, 明らかな異常は認めなかった.

本人の転居に伴い, 現在転居先で経過観察中である.

考察

APAM は1981年に Mazur が初めて報告した疾患で, 「扁平上皮化生を伴う不規則な内膜腺の増殖とその周囲を取り囲む平滑筋の密な増殖によって特徴づけられるポリープ状病変」と定義される.¹⁾ 成因は内膜間質細胞の平滑筋への化生とそれに伴う腺成分の異型を伴う腺腫様増殖と考えられている.²⁾

APAM から発生した子宮内膜癌の報告が近年散見され, その臨床的意義が再認識されつつある. APAM が子宮内膜癌の前癌病変なのかは不明である. しかし, 保存的治療後に腫瘍の遺残や再発例が報告されており, 適切な治療や経過観察が要求される.⁴⁾

松本らが2013年に行ったAPAM29例の解析においては, 構造異型, 細胞異型のどちらも認める異型内膜腺管の増殖, myofibromatous stroma (平滑筋様紡錘形細胞の増殖部分で異型腺管の周囲を取り囲むように増殖する間葉性成分を指し, 免疫染色にて筋原性抗体に陽性のもの) の存在するものを APAM として抽出され, 集積した48例中29例が最終的に central pathological review にて APAM と診断されている. 解析では29例中5例(17.2%)に子宮内膜癌の共存を認め, 1例に子宮内膜増殖症の共存を認めている. 一方, 最終的に APAM の診断から除外された17例の内訳としては類内膜腺癌4例, 構造異型のみの子宮内膜増殖症1例, 子宮筋腫1例, 子宮腺筋症1例, 子

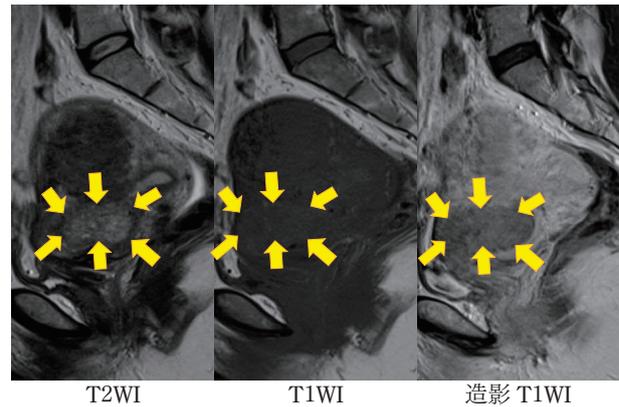


写真1 骨盤MRI

T2: 分葉状でやや信号が高く, 他の筋腫とは性状が異なる.
T1: 病変は筋層と同程度の信号を呈する.
造影後 T1: 筋層に比して弱い増強効果を呈する.

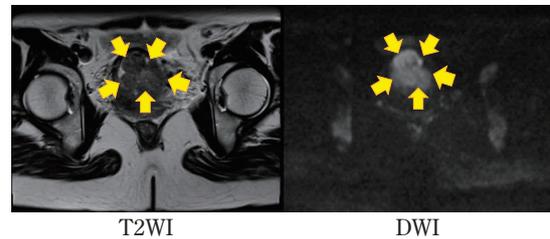


写真2 MRI画像(冠状断)
T2強調像水平断像
子宮内腔にはまり込むような分葉状腫瘍として描出される.
拡散強調像: 高信号を呈する.
ADC値: 低値
ADC=0.78 × 10⁻³ mm²/sec

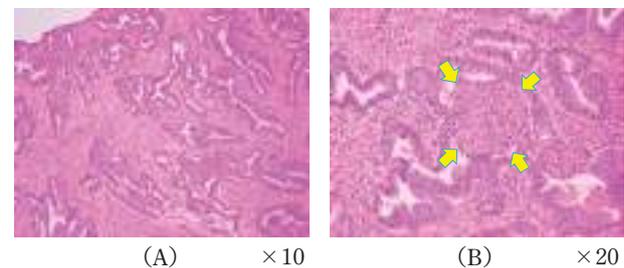


写真3 術中迅速病理検査

A) 不規則に高度に増殖した内膜腺が部分的に扁平上皮化生を伴い, 周囲を平滑筋の束に囲まれている.
B) Morule (桑実状の扁平上皮化生) の形成 (矢印) を認める.

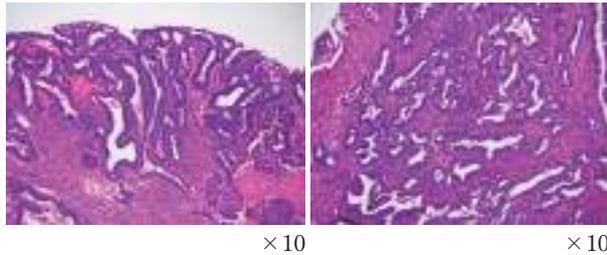


写真4 最終病理検査
軽度から中等度の細胞異型を伴う内膜腺が不規則に増生。異型内膜腺の周囲は内膜間質の増生はなく、平滑筋細胞が錯綜増殖している。間質反応はみられない。

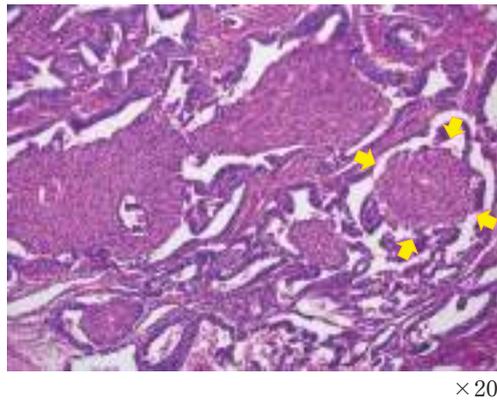


写真5 最終病理検査
内膜腺内には morule の形成 (矢印) も散見する。

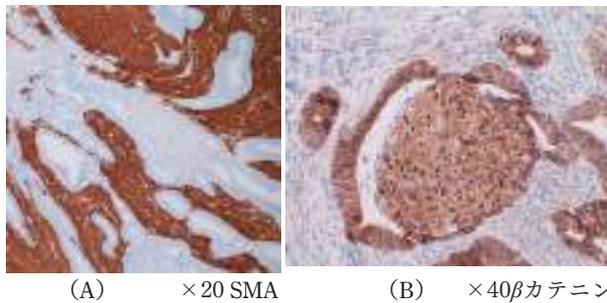


写真6 最終病理検査 (免疫染色)
A) 内膜腺の周囲の紡錘形細胞の細胞質に SMA 陽性 (=平滑筋細胞)
B) morule は核に陽性

宮内膜ポリープ1例, 腺筋腫1例, 筋線維腫症ポリープ1例, 腺線維腫症ポリープ1例, 病変なし6例であった。³⁾

2006年に Heatley MK が報告した APAM136例のメタアナリシスでは, 41例に APAM の再発もしくは遺残を認めた。(30.1%, CI 23.1-38.8) また, 12例に内膜増殖症の共存 (8.8%), 12例に類内膜腺癌の共存 (8.8%) を認めた。⁵⁾

採取切片が少ない場合で筋層に浸潤した内膜癌や癌線維腫が問題となるが, 子宮筋層の平滑筋とは異なる。平滑筋腫に類似した平滑筋成分の密度の高さと錯綜する走行, ならびに浸潤癌に認められる間質の desmoplastic

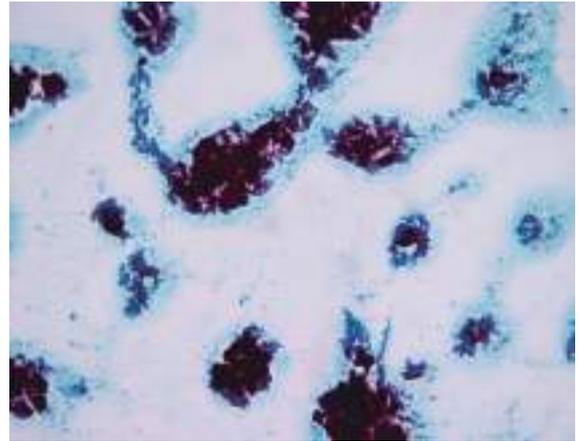


写真7 腫瘍断面の捺印細胞診
非腫瘍性背景に腺系の異型細胞の集塊を数多く認める。

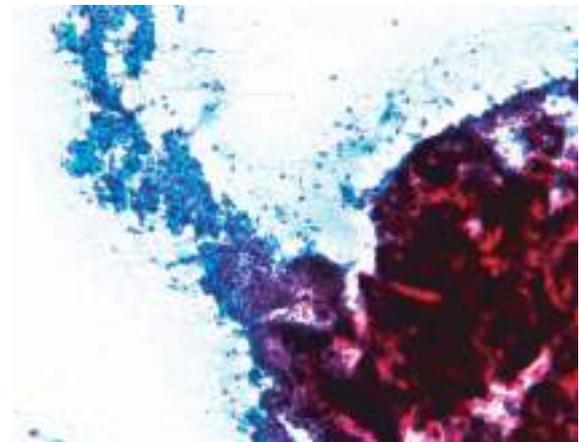


写真8 腫瘍断面の捺印細胞診
重積した腺細胞の増殖を認める。

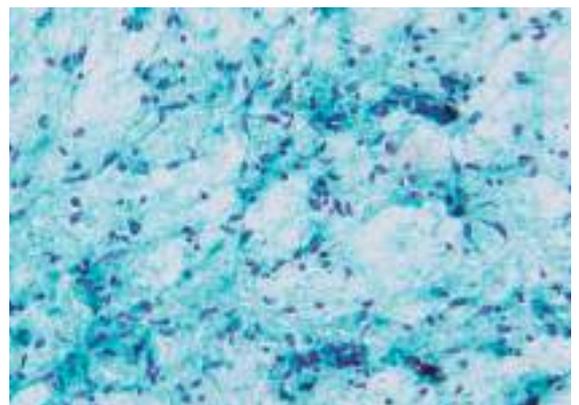
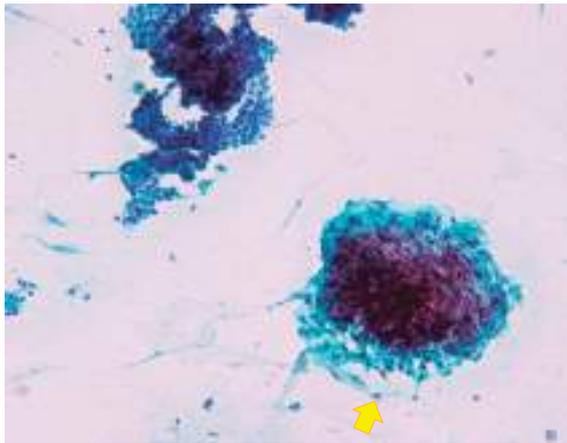


写真9 腫瘍断面の捺印細胞診
異型のない紡錘形平滑筋細胞を多く認める。



×40

写真10 腫瘍断面の捺印細胞診
Morule(桑実状の扁平上皮化生)の形成(矢印)を認める。

reactionがないことが鑑別点となる。²⁾

また、免疫組織化学検査が有用であることもある。

平滑筋様紡錘形細胞に α -SMAが陽性であることが最も特徴的である。⁷⁾ 内膜間質部分と扁平上皮化生は通常CD10に染色される。⁸⁾ APAMの発生は異型子宮内膜病変の筋層への侵入からではないとされ、その根拠としてAPAMには内膜癌浸潤周囲にCD10が強染色される fringe-like staining patternは認められず、また、内膜癌の筋層浸潤に特異的とされるh-caldesmonは陰性である。⁹⁾

2015年にNěmejcová Kらは以下の免疫組織化学検査の傾向を報告した。⁶⁾ ①扁平上皮化生を来したmoruleの核は β カテンinが陽性(17/21例)、②腺管はHNF-1 β (17/21例)、リン酸化mTOR(19/21例)、GLUT1陽性(21/21例)、③p53蛋白のwild type(21/21例)、④PTEN欠損、KRAS変異(19/21例)

APAMはほとんどの症例が閉経前に発症し、妊孕性温存が議論となる。本症例も未経産婦の発症であった。術前にAPAMの確定診断に至る有用な検査は現時点では存在せず、術中迅速病理検査が診断の一助となっている。妊孕性温存術として、現在子宮鏡下での腫瘍切除術が一般的である。

本症例では腫瘍が大きかったことや、患者との協議の結果、当初より開腹下单純子宮全摘術を行った。しかし、今後同様な症例で妊孕性温存術を求められる例も出てくると思われる。その際に術中迅速病理検査とともに、腫瘍表面の捺印細胞診を行うことで診断の一助になる可能性はあると思われた。

結語

腫瘍の捺印細胞診を行ったAPAMを経験した。典型的な細胞像を認め、術中捺印細胞診が診断の一助となる可能性が示唆された。比較的まれな疾患であるが、ほとんどの症例が生殖年齢に発症し、妊孕性温存が議論となる。症例の集積をさらに行い、術中捺印細胞診の有用性を検

討する意義はあると考える。

Summary

Atypical polypoid adenomyoma (APAM) is known to be a benign tumor develops in the fundus of the uterus.

Histologically, APAM is characterized by an intimate admixture of proliferation of irregular endometrial glands with structural atypia and a stroma consisting predominantly of benign smooth muscle. Squamous metaplasia is found in more than 90% of the cases, and therefore can be a useful marker of this lesion. Since the histological finding contain within atypical endometrial glands and structural atypia, differentiation with well differentiated adenocarcinoma is complicated. Recently, the presence of residual APAM or recurrence after local excision by curettage was reported. Moreover, in some cases, coexistence with endometrioid adenocarcinoma was reported. No specific preoperative examination is reported at present.

We encountered a case of which the touch smear of the cut face of the mass showed distinctive features of APAM.

Case: A nulliparous woman in her 40s who had regular check-ups of her multiple myoma. A new lobation lesion was found. MRI findings showed a disproportionally contrasted 5cm mass in the lower corpus of the uterus. Cervical cytology was normal. Endometrial cytology was not performed because the mass deformed the uterus. Since there was possibility of malignancy, we decided to perform a total hysterectomy. Operative rapid pathologic diagnosis method showed findings of suspected APAM. The final pathologic diagnosis was APAM. At the same time, the touch smear of the cut face of the mass showed distinctive features of APAM. (Atypical granular cells and spindle smooth muscle cells without atypia with non-neoplastic background. Morule was also detected.)

In conclusion, we expect that the touch smear of the cut face of the mass has a possibility to help the diagnosis of APAM. Touch smear could be performed during operation.

Although APAM is an uncommon tumor of the uterus, it usually occurs in woman in their childbearing age. In women who wish to preserve their fertility, conservative treatment should be selected. Although a larger case series will be necessary to conclusively demonstrate the use of touch smear of the cut face of APAM, this case demonstrates the use of it.

参考文献

- 1) 小西郁生・他「子宮ポリープ状異型腺筋腫(atypical polypoid adenomyoma, APAM)の治療法確立に向けた

臨床病理学的研究」 <http://apam.umin.jp>

- 2) 滝一郎. 婦人科腫瘍の臨床病理. MEDICAL VIEW, 2004; 146-149.
- 3) Matsumoto T, Hiura M, Kaku T, et al. Clinical management of atypical polypoid adenomyoma of the uterus. A clinicopathological review of 29 cases. Gynecologic Oncology 2013; 129: 54-57.
- 4) Kisu I, Banno K, Yanokura M, et al. Atypical Polypoid Adenomyoma (APAM) of the Uterine: Relationship with Endometrial Cancer. Journal of Cancer Therapy 2011; 2: 458-462.
- 5) Heatley MK. Atypical polypoid adenomyoma: a systematic review of the English literature. Histopathology. 2006 Apr; 48 (5): 609-610.
- 6) Němejcová K, Kenny SL, et al. Atypical Polypoid Adenomyoma of the Uterus: An Immunohistochemical and Molecular Study of 21 Cases. Am J Surg Pathol. 2015 Aug; 39 (8): 1148-1155.
- 7) Sugiyama T, Ohta S, et al. Two cases of endometrial adenocarcinoma arising from atypical polypoid adenomyoma. Gynecologic Oncology 1998; 71: 141-144.
- 8) Ohishi Y, Kaku T, et al. CD10 Immunostaining distinguishes atypical polypoid adenomyofibroma (atypical polypoid adenomyoma) from endometrial carcinoma invading the myometrium. Human Pathology 2008; 39: 1446-1453.
- 9) 野口光代・他 子宮頸部細胞診を契機に発見された atypical polypoid adenomyoma (APAM) の 1 例. J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol 2016; 47: 107-111.

症例報告

肺紡錘細胞癌の一切除例

産業医科大学第二病理学講座¹⁾ 独立行政法人国立病院機構 福山医療センター 臨床検査科病理²⁾
公立八女総合病院病理診断科³⁾ 同臨床検査科⁴⁾
渡辺 次郎¹⁾²⁾ 谷川 健³⁾ 中野 聖美⁴⁾ 甲斐麻莉子⁴⁾ 村上 勇二⁴⁾
村上奈由美⁴⁾ 樋口英次郎⁴⁾ 跡部 美和⁴⁾ 中山 敏幸¹⁾

【内容抄録】

背景：肺紡錘細胞癌は、肺癌の稀な組織型である。今回、胸膜と癒着を認め、肉腫型の中皮腫との鑑別に苦慮した一例を経験したので報告する。

症例：70代の女性。3年前に胸写異常陰影を指摘されるも、悪性の所見が得られず経過観察された。今回、血痰を主訴に再度気管支内視鏡検査が行われた。その際えられた細胞像は類円形ないし紡錘形異型細胞の集塊で、未分化な悪性腫瘍が疑われた、「肉腫様癌疑い」の診断で手術が行われた。切除標本による免疫染色で中皮のマーカーに一部陽性を示した。また当初から病変が胸膜に接していたことより、肉腫型中皮腫との鑑別が困難であったが、総合的に肺紡錘細胞癌と判断した。

結論：肺紡錘細胞癌は肉腫様癌に分類される肺癌の特殊型であるが、頻度が少ないためその細胞像を見る機会は少ない。肺の細胞診で肉腫様を呈する細胞像をみた場合、紡錘細胞癌も鑑別の一つに挙げる必要があると考えられた。

Key words : Spindle cell carcinoma, Lung, Primary, Cytology, Case report

はじめに

紡錘細胞癌は肺癌の0.2~0.3%と非常に稀な組織型で、中年以降の喫煙者に多いとされる¹⁾。今回、喫煙歴は認めず、中皮のマーカーに一部陽性を示したため肉腫型中皮腫との鑑別に苦慮した高齢女性の一例を経験したので報告する。

症例

患者：70歳代，女性

主訴：咳嗽，血痰

既往歴，家族歴：特記事項なし

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし

現病歴：3年前に胸写異常陰影にて当院紹介され気管支鏡検査行っても悪性所見認めず，器質化肺炎疑いにて経過観察となる。経過観察中に器質化肺炎疑いの陰影の頭側に結節陰影が出現し、徐々に増大してきたため精査予定したが，家庭の事情にて見送られ以後放置された。今回，血痰，咳嗽出現。症状改善なく受診され，経過と画像所見から悪性腫瘍が疑われたため，気管支鏡検査目的にて入院となる。

検査所見

入院時現症，一般血液生化学には異常なく，腫瘍マーカーはSCCのみ3.2ng/mlと軽度上昇がみられた。

画像所見

経過をたどると，胸写異常陰影は徐々に腫瘍陰影が明瞭となり（写真1），入院時には壁側胸膜に接する径6cm大の腫瘍にまで増大していた（写真2）

細胞学的所見

気管支鏡検査が行われ，左上葉気管支より吸引，洗浄，擦過細胞診を行った。細胞像は，孤在性ないし集塊をなして紡錘形ないし菱形の異常細胞の出現を見る。N/C比が高く，核は粗顆粒状のクロマチンで，著明な樹枝状核小体を有し，悪性を考えた。核偏在傾向が見られるが，明らかな分化傾向は認めず，推定組織型は低分化腺癌や

A resected case of Spindle cell carcinoma of Lung

Jiro WATANABE (MD)¹⁾

Ken TANIKAWA (MD)²⁾

Satomi NAKANO (CT)³⁾

Mariko KAI (CT)³⁾

Yuji MURAKAMI (CT, IAC)³⁾

Nayumi MURAKAMI (CT, IAC)³⁾

Hidejiro HIGUCHI (CT, IAC)³⁾

Miwa ATOBE (CT, IAC)³⁾

Toshiyuki NAKAYAMA (MD)¹⁾

1) Department of 2nd Pathology, University of Occupational and Environmental Health

2) Department of Pathology, Fukuyama Medical Center

3) Department of Pathology, Yame General Hospital

4) Department of Clinical Laboratory, Yame General Hospital

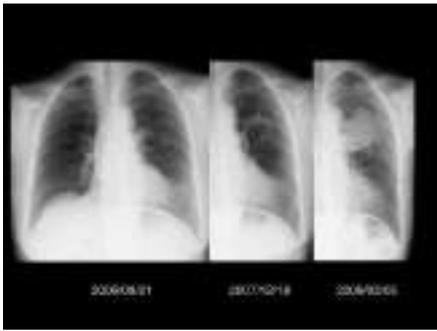


写真1 胸部レントゲン像の推移
3年間で腫瘍陰影は次第に増大した。



写真2 胸部 CT
術前には径6cmに達し、胸壁に癒着していた。

肉腫様癌，紡錘細胞癌を考えた。出現細胞数は少ないものの、気管支吸引痰，洗浄も同様の細胞像であった（写真3-5）。

手術

肉腫様癌の診断で，左上葉切除，胸膜合併切除，リンパ節郭清が行われた（写真6）。なお，術中胸水細胞診は陰性であった。

病理学的所見

肉眼所見：58×43×40mmの割面白色調の腫瘍で，出血巣を伴い，中心部は壊死に陥っていた（写真7）。

組織所見：炎症細胞浸潤を伴い，紡錘形異型細胞の錯走増殖からなり，腫瘍の中央部分は壊死に陥っていた。巨細胞は認めず，全体が紡錘形細胞から構成されていた（写真8）。HE所見からは，紡錘細胞癌，多形癌，炎症性筋線維芽細胞腫瘍，平滑筋肉腫，単相型滑膜肉腫，肉腫型中皮腫を鑑別に挙げた。なお，癒着した胸膜への浸潤は認めず，リンパ節転移もみられなかった。

免疫組織学的所見：EMA，AE1/AE3，Vimentinに陽性。S100，CEA，SP-A，TTF-1， α SMA，HHF35，Desmin，ALK，CD21，CD1a，G-CSFには陰性であった（表1）。また，本症例は病初期より胸膜との癒着を認めたため肉腫型中皮腫も鑑別に挙げたが（写真9），D2-40，HBME-1には一部陽性を示したもののCalretinin染色にて核への明らかな陽性像を認めなかったため（写真10），最終的に肺紡錘

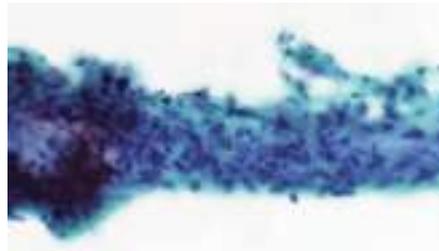


写真3 擦過細胞診所見（1）
紡錘形異型細胞が集塊状に出現（Pap染色×40）

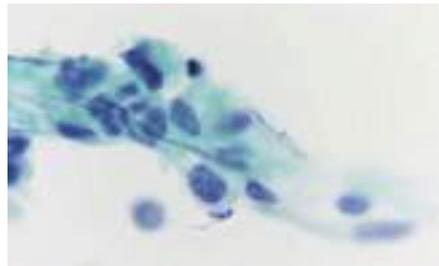


写真4 擦過細胞診所見（2）
核は粗クロマチンを呈し，ライトグリーンの細胞質を持ち，細胞境界は不明瞭である（Pap染色×100）

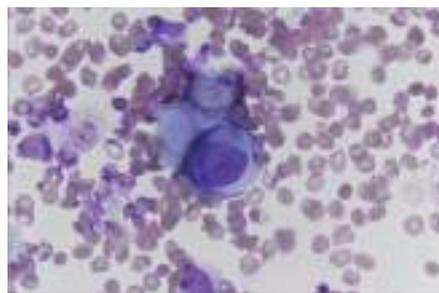


写真5 擦過細胞所見（3）
粗クロマチンを有し，核は偏在する（Giemsa×100）



写真6 摘出臓器（生）
壁側胸膜も一部合併切除された。

細胞癌と診断した。なお滑膜肉腫を否定するための遺伝子解析は行っていないが，表のように種々の免疫染色に陽性を示したことからこれは否定的と考える。



写真7 腫瘍剖面
黄白色充実性の腫瘍で、中心部は壊死に陥っていた。



写真8 組織所見
錯綜する紡錘形細胞から成り、高度の炎症細胞浸潤を伴う (HE ×20)



写真9 CT画像の推移
病初期から、病変は胸膜に接していた。

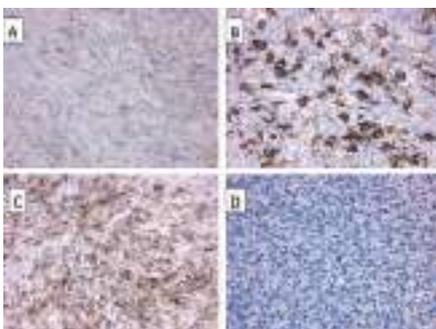


写真10 免疫染色
A: Calretinin, B: HBME-1, C: D2-40, D: WT-1 (倍率はいずれも×20)

表1 免疫染色結果のまとめ

陽性		陰性
AE1/AE3	S100	Carletinin
EMA	CEA	WT-1
Vimentin	SP-A	ALK
Involucrin	TTF-1	CD21
Squ.cocktail	αSMA	CD1a
HBME-1 (部分)	HHF35	G-CSF
D2-40 (部分)	Desmin	

考察

肺紡錘細胞癌は、肉腫様癌の一型として WHO 分類の第3版に設けられた概念で、腫瘍全体が紡錘形細胞のみから成る腫瘍と定義されている²⁾。原発性肺癌の0.2～0.3%と非常に稀な組織型で、中年以降の男性、それも喫煙者に多いとされる³⁾。

肉腫様癌には①多形癌、②紡錘細胞癌、③巨細胞癌の3型があり、Fishback らによる78例の検討では大多数が多形癌であり、紡錘細胞癌は9%、巨細胞癌は3%であったという⁴⁾。

免疫組織学的にはケラチンに陽性を示すところが真の肉腫との鑑別点で、また肺腺癌のマーカーである TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1) も陽性とされるが¹⁾、本症例は陰性であった。紡錘細胞癌は肉腫様癌に分類される以前は、扁平上皮癌の亜型に分類されていた。扁平上皮癌は基本的に TTF-1陰性であるから、紡錘細胞癌が TTF-1陽性であることは奇異にも感じられる。しかし Rossi によると、紡錘細胞癌の TTF-1陽性率は40% (10例中4例) ほどであるらしい⁴⁾。

また、本症例の鑑別に炎症性筋線維芽細胞腫瘍を挙げたごとく、炎症細胞浸潤をとまなうことも肉腫様癌に共通する特徴である。とくに巨細胞癌によく見られ G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) 産生腫瘍も多いとされる⁵⁾。

本症例は、病初期より胸膜に接していたこと、中皮腫のマーカーに一部陽性を示したことから、肉腫型中皮腫との鑑別が困難であった。しかし中皮のマーカーとしてもっとも信頼の高いとされる Calretinin が陰性であったこと⁶⁾、胸膜との接触面積が狭く基本的に肺内腫瘍の形態を呈していたことより、肉腫様中皮腫は否定した。

ただ、紡錘形細胞癌は悪性度が高く予後不良とされる癌であるにもかかわらず、非喫煙の女性に発生し、リンパ節転移もなく、術後7年経つ現在も無再発生存であることなど、紡錘細胞癌の典型例には外れる点もみられる。

結語

肺紡錘細胞癌の一切除例を経験した。肺癌の細胞診で紡錘形細胞からなる肉腫様の細胞像をみた場合、肉腫だけでなく肉腫様癌の可能性も想定することが必要と思われる。

参考文献

- 1) 日本肺癌学会編, 肺癌取り扱い規約. 第8版, 東京: 金原出版; 2017.
- 2) WD.Travis, E Brambilla, AP. Burke et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th Edition Lyon: IARCPress; 2003.
- 3) TU. Colby, MN. Koss, WD. Travis: Tumors of the Lower Respiratory Tract. Atlas of Tumor Pathology, Third Series. Fascicle 13. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1995: 411-417.
- 4) Fishback, N.F., Travis, W.D., Moran, C. A. et al.: Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. Cancer 1994, 73: 2936-2945.
- 5) Guarino, M., Trichomi, P., Giordano, F. et al.: Sarcomatoid carcinomas. Pathological and histopathogenetic considerations. Pathology 1996, 28: 295-305.
- 6) Mainwaring MG, Poor C, Zender DS. Et al. Complete remission of pulmonary spindle cell carcinoma after treatment with oral germanium sesquioxide. Chest. 2000; 117: 591-593.

症例報告

腎盂 lymphoepithelioma-like carcinoma の 1 例

独立行政法人地域医療機能推進機構 九州病院 中央検査室¹⁾

同臨床病理検査科²⁾ 産業医科大学第 1 病理学教室³⁾

西山 純司¹⁾ 安部 拓也¹⁾ 玉城 真太¹⁾ 立岩 友美¹⁾ 豊嶋 憲子¹⁾
奥菌 学¹⁾ 大内 清子²⁾ 岩井 幸子³⁾ 笹栗 毅和²⁾

【内容抄録】

背景：リンパ上皮癌は鼻咽頭に発生するリンパ球，形質細胞浸潤を伴う未分化癌で，類似した組織像を示す腫瘍が他部位に発生した場合，リンパ上皮腫様癌（Lymphoepithelioma-like carcinoma：以下 LELC）と呼ばれる．今回我々は，稀な腎盂発生の LELC の一例を経験したので報告する．

症例：80 歳代，男性．CT 検査で左腎盂内に腫瘍性病変が認められた．自然尿細胞診では，リンパ球と好中球を主体とした比較的多数の炎症細胞を背景に，多形性を呈する大型異型細胞と尿路上皮細胞由来と思われる小型～中型の異型細胞の 2 種類の細胞群を認め，悪性疑いとした．臨床的に腎盂悪性腫瘍が強く疑われ，後腹膜鏡下左腎尿管全摘出術が施行された．肉眼所見では，左腎盂に白色調，2 × 2 cm 大の結節型広基性腫瘍を認め，組織所見は，リンパ球，形質細胞を主体とした炎症細胞浸潤が目立つ中に，細胞境界不明瞭な，vesicular な腫大核と明瞭な核小体を有する合胞体状大型腫瘍細胞が不規則巣状に浸潤性増殖していた．また一部で，尿路上皮内癌がみられた．免疫組織化学染色では，大型腫瘍細胞は CK7(+), CK20(-), AE1/AE3(+), CAM5.2(+), EMA(+), hCG(-), p63(-), また，EBER-ISH(-)であった．

結論：本症例の細胞像では LELC の推定は容易ではないが，背景に多数のリンパ球と明瞭な核小体を伴う大型異型細胞を認めた場合，LELC も鑑別診断に加えるべきである．

Key words : Lymphoepithelioma-like carcinoma, Renal pelvis, Cytology, Case report

はじめに

リンパ上皮腫様癌（Lymphoepithelioma-like carcinoma：以下 LELC）は，鼻咽頭癌／リンパ上皮癌に類似した組織像を呈する腫瘍で，唾液腺，甲状腺を含めた頭頸部領域，胸腺，肺，胃，子宮頸部，乳腺，膀胱を主体とした尿路系領域等での報告がある¹⁾²⁾³⁾⁴⁾．鼻咽頭癌は，ほぼすべての症例において，Epstein-Barr virus（以下 EBV）

が検出されるが⁵⁾⁶⁾，尿路系の LELC では通常 EBV は陰性である¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁷⁾⁸⁾．今回我々は，腎盂に発生した LELC の 1 例を経験したので報告する．

症例

患者：80 歳代，男性

既往歴：特記事項なし．

現病歴：健康診断の内視鏡検査にて早期胃癌を指摘され，その治療目的で前医を受診した際に左腎盂腫瘍が疑われ，精査のため当院紹介受診となった．CT 検査で左腎盂内に腫瘍性病変が認められ，自然尿細胞診では強く悪性が疑われた．膀胱鏡検査では肉眼的に明らかな病変は確認されなかった．臨床的に腎盂悪性腫瘍が強く疑われ，後腹膜鏡下左腎尿管全摘出術が施行された．

画像所見

CT：左腎盂に一致して 2 cm 大のやや高吸収を示す腫瘍性病変が認められた（写真 1）．尚，前医での造影 CT において腎盂内病変であることが確認されていた．

細胞学的所見

術前の自然尿細胞診では，弱拡大での観察にて炎症細胞が多数認められた．自然尿としては比較的多数のリン

A case of lymphoepithelioma-like carcinoma of the renal pelvis

Jyunji NISHIYAMA (CT, IAC)¹⁾

Takuya ABE (CT, JSC)¹⁾

Shinta TAMASHIRO (CT, JSC)¹⁾

Tomomi TATEIWA (CT, IAC)¹⁾

Noriko TOYOSHIMA (CT, JSC)¹⁾

Manabu OKUZONO (CT, JSC)¹⁾

Sayako OUCHI (MD)²⁾

Sachiko IWAI (CT, IAC)³⁾

Takakazu SASAGURI (MD)²⁾

1) Department of Clinical Laboratory, Japan Community Health care Organization Kyushu Hospital

2) Department of Clinical Pathology, Japan Community Health care Organization Kyushu Hospital

3) Department of Pathology and Oncology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

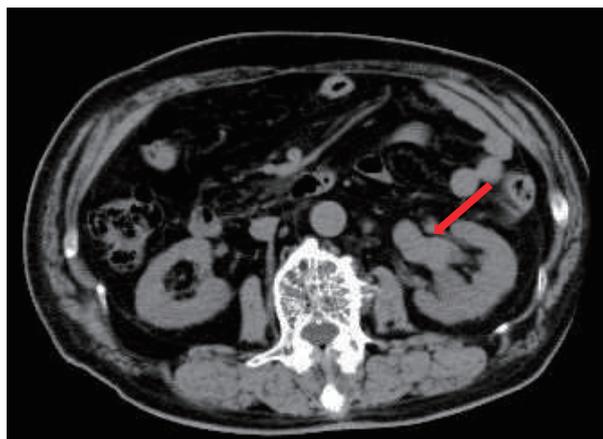


写真1 CT
左腎盂に2 cm大のやや高吸収を示す腫瘍が認められた(矢印).

パ球とともに、それと同程度の好中球の出現もみられ、また少数の形質細胞、好酸球も認められた(写真2)。こうした背景中に、主に2種類の異型細胞①②がみられた。まず、①大型異型細胞で、有尾状或いは多稜形などの多形性を示し、細胞質はライトグリーンにやや厚みを帯びていた。好中球サイズの2倍以上の核を有しており、多核状の細胞も認められた。核クロマチンは変性が強く、均一に増量、あるいは不均等に粗顆粒状を呈し、ごく一部、変性に乏しい細胞がみられ vesicular な腫大核と明瞭な核小体像を認めた(写真3, 4)。次に、②小型から中型の異型細胞で、好中球サイズと同等～2倍未満の核を有していた。核偏在性で、核クロマチンの増加と不均等分布、核形不整、N/C比の増大等が目立ち、高異型度尿路上皮癌を疑うものであった(写真5)。異型細胞①は孤立散在性、②は小集塊～孤立散在性に出現し、出現割合は①に比べて②は4分の1程度であった。以上により、細胞診では基本的には高異型度尿路上皮癌を疑うものの、他の特殊型への分化を伴う尿路上皮癌も考慮し、クラスIV、新報告様式における悪性疑いとした。

病理学的所見

肉眼所見：腎盂内腔に隆起する白色調の2×2 cm大の結節型広基性腫瘍を認め、腫瘍表面は出血を伴っていた

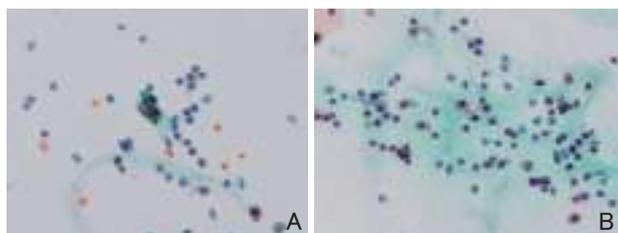


写真2 自然尿細胞診所見
A)：Pap.×40 サコマノ標本 B)：Pap.×40 サコマノ標本
A)：多数のリンパ球を好中球と共に認める。
B)：リンパ球、好中球と共に、形質細胞や好酸球も少数認める。

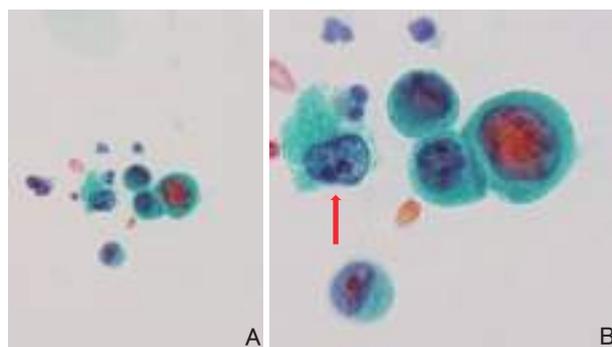


写真3 自然尿細胞診所見
A)：Pap.×40 サコマノ標本 B)：Pap.×100 サコマノ標本
A)：好中球サイズの2倍以上の核を有している大型異型細胞を認める。
B)：Vesicular な腫大核と明瞭な核小体像を呈した大型異型細胞を認める(矢印)。

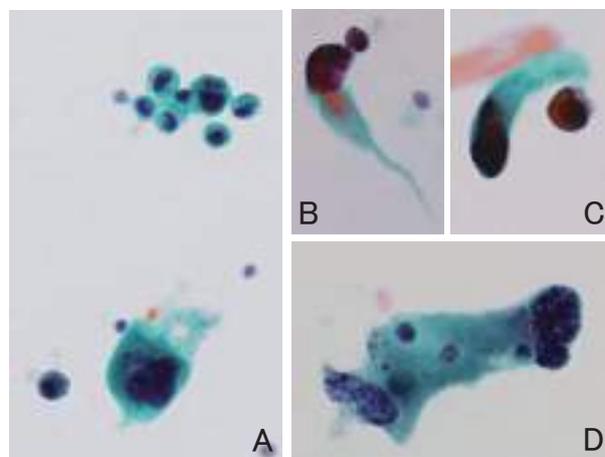


写真4 自然尿細胞診所見
A)B)C)D)：Pap.×40 サコマノ標本
A)：0時方向の高異型度尿路上皮細胞と比較して大型の多核状異型細胞を認める。
B)C)：核クロマチンが濃染した有尾状を示す大型異型細胞を認める。
D)：強い多形性を示す大型異型細胞を認める。

(写真6)。

組織所見：リンパ球及び形質細胞を主体とした高度炎症細胞浸潤をみる中に、細胞境界不明瞭な合胞体状の大型異型細胞(写真7)が、不規則胞巣状に腎盂粘膜から筋層を超えて周囲脂肪織まで浸潤性に増殖していた。腫瘍表面では出血と好中球浸潤を認め、一部で尿路上皮内癌がみられた(写真8)。大型異型細胞は vesicular な大小不同のある腫大核と明瞭な核小体を有しており(写真7)、リンパ上皮癌に類似した組織像であった。また、合胞体状細胞がほつれた細胞変性領域においては、有尾状細胞や多核状細胞が目立っていた(写真9)。免疫組織化学染色において大型異型細胞はCK7(+), CK20(-), AE1/AE3(+)(写真10A), CAM5.2(+), EMA(+), hCG(-), p63(-)であった。また、リンパ球は異型に乏しく、LCA(Leukocyte common antigen)陽性で、CD3及びCD20陽

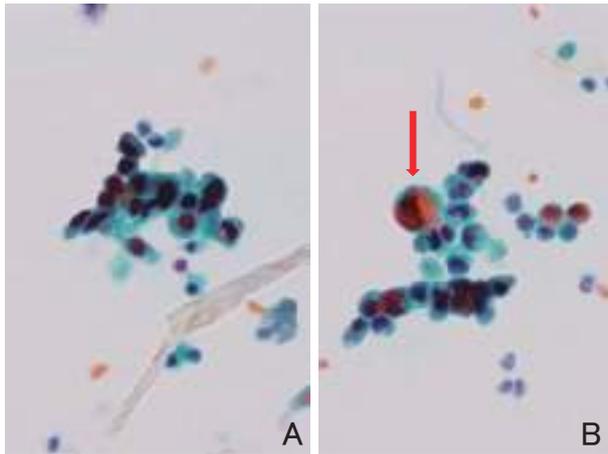


写真5 自然尿細胞診所見
 A) B) : Pap. ×40 サコマノ標本
 A) B) : 小型から中型の核偏在性で、核クロマチンの増加と不均等分布、核形不整、N/C比の増大等を呈する尿路上皮細胞由来と考えられる異型細胞を認める。矢印の大型異型細胞はLELCの腫瘍細胞と思われる。



写真6 摘出標本肉眼所見
 隆起する白色調の2×2cm大の結節型広基性腫瘤を認め、表面に出血を伴っている。

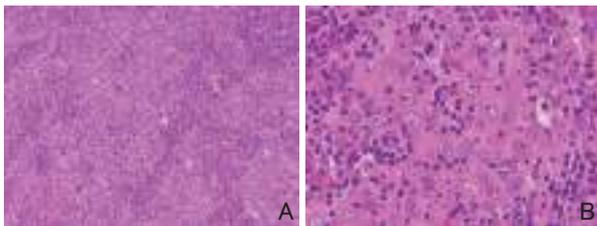


写真7 摘出標本組織所見
 A) : H.E. ×10 B) : H.E. ×40
 A) : リンパ球、形質細胞などの炎症細胞の中に、不規則胞巣状に異型細胞が増殖していた。
 B) : 合胞体状のvesicularな腫大核と明瞭な核小体を有する細胞境界不明瞭な異型細胞を認めた。

性細胞が混在していたが、ややCD3陽性細胞が優位であった(写真10B)。Epstein-Barr virus-encoded RNAs in situ hybridization (EBER-ISH)は陰性であった。以上により、診断は、Invasive urothelial carcinoma of special type; Lymphoepithelioma-like variant, associated with urothelial carcinoma in situ component, G3, pT3, INFb, ly1, v0, u-lt0, RM0とした。

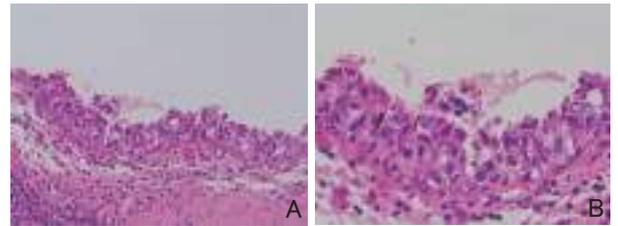


写真8 摘出標本組織所見
 A) : H.E. ×20 B) : H.E. ×40
 A) B) : 一部に尿路上皮内癌を認めた。

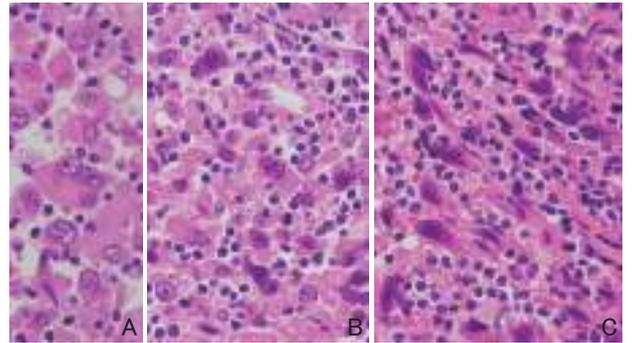


写真9 摘出標本組織所見
 A) B) C) : H.E. ×40
 A) B) : 多核状細胞を認めた。
 C) : N/C比大の、有尾状を呈する細胞を認めた。

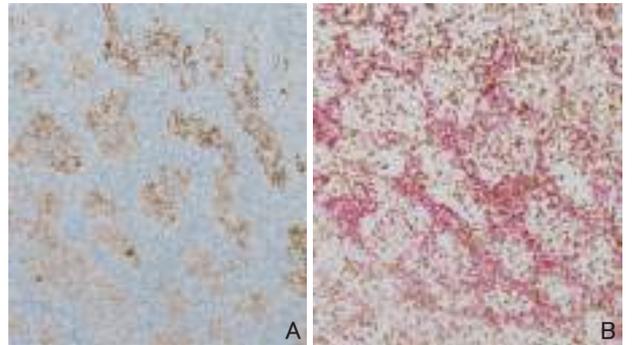


写真10 免疫組織化学染色所見
 A) : AE1/AE3 ×10 B) : CD3, CD20 ×10
 A) : 核小体明瞭な大型異型細胞に陽性であった。
 B) : CD3陽性(褐色)とCD20陽性(赤)が混在している。

考察

鼻咽頭癌/リンパ上皮癌は中国南部広東、香港、東南アジアでの発生率が高く、食生活に関連があるといわれている。EBVはこの癌に罹患している患者でウイルス活性が高いことから、原因あるいは誘因の一つとして考えられている。鼻咽頭癌は、組織学的には基本的に扁平上皮癌であり、WHO分類⁵⁾では、①非角化型、②角化型、③類基底細胞型の3つに分けられている。リンパ上皮癌は非角化型の未分化型に相当し、高度のリンパ球及び形質細胞浸潤を伴い、腫瘍細胞は大型で、細胞境界不明瞭な合胞体状増殖の形態を示す。核は楕円形で、粗造なクロマチン濃染性を示すvesicularな核と大型の核小体を

有する⁵⁾⁶⁾。

LELCは、鼻咽頭のリンパ上皮癌に類似した組織像を示す腫瘍が他臓器に発生したもので、唾液腺、甲状腺を含めた頭頸部領域、胸腺、肺、胃、子宮頸部、乳腺、膀胱を主体とした尿路系領域等での報告がある。膀胱発生のLELCは1991年に、Zukerbergら⁹⁾により最初に報告され、これまでに100例以上が報告されている⁴⁾。膀胱癌症例の0.4～1.3%を占め、大部分の症例で、筋層以深への浸潤を示す⁷⁾¹⁰⁾。WHO分類⁷⁾では、浸潤性尿路上皮癌の亜型として分類されており、尿路上皮基底(幹)細胞を発生源とすることが想定されている。

尿路発生LELCは、通常型尿路上皮癌、腺癌、扁平上皮癌などのLELC以外の組織型が混合する場合があり、Aminら¹¹⁾は、膀胱発生日例において、LELC成分の占める割合により、Pure型(100%)、Predominant型(50%以上)、Focal型(50%未満)の3つに分類している。Pure型とPredominant型は化学療法に比較的良好な感受性を示すため、通常型尿路上皮癌に比べて予後が良いとされている。また、壁内深達度が膀胱筋層までの症例においては膀胱温存可能という報告がある。しかしながら、Focal型はPure型とPredominant型に比較して予後不良であり、通常型尿路上皮癌と同程度とされる⁴⁾⁷⁾。一方、LELCはいずれの型であっても差はないという報告もみられる¹²⁾。LELCと混合する組織型としては、Tamasら¹²⁾の膀胱LELC 30例をまとめた報告では、Pure型を除いた13例中、1症例に2つ以上の組織型を認めた場合も含むが、浸潤性尿路上皮癌10例、扁平上皮癌3例、腺癌3例であった。またLELCと尿路上皮異形成、尿路上皮内癌との混在はPure型に分類されるが、30例中の6例に尿路上皮内癌が認められた。

腎盂発生のLELCの最初の報告は、1998年のFukunagaraらのもの⁸⁾であり、現在までの報告数は本症例も含めて10例と少ない(表1)。発症年齢は65～86歳、平均年齢は74歳、男女比は1:2であり、症状は肉眼的、顕微鏡的を問わず血尿が8例と多い。腎盂発生の報告症例においても、Aminらの分類がなされたものが多く、不明の3例を除いて、Pure型3例、Predominant型3例、Focal型1例であった。腎盂におけるこの分類が予後予測につながるかは、これまでの症例数が少なく定かではない。腎

盂LELCの報告例では、Pure型以外に分類されている4例中、通常の浸潤性尿路上皮癌2例、扁平上皮癌1例、残り1例は不明であった。また治療においては、根治的腎摘出よりも腎尿管全摘出のほうが予後良好と報告があるが¹⁾²⁾³⁾、今後症例数を蓄積して治療を確立すべきものである。尚、本症例は、一部に尿路上皮内癌を認めPure型に分類されるが、術後10ヶ月に間質性肺炎による呼吸不全で永眠された。

EBVはヘルペスウイルスの1つであり、青年期での初感染は伝染性単核症の原因になるが、ほとんどの人は小児期に無症候性感染する。悪性腫瘍との関連が指摘されており、鼻咽頭癌をはじめ、Burkittリンパ腫、免疫不全での日和見リンパ腫、Hodgkinリンパ腫、鼻型節外性NK/Tリンパ腫、膿胸後リンパ腫等のリンパ増殖性疾患などから高頻度に検出される。鼻咽頭癌以外のLELCにおいてはEBVの検出率は一般的に低いが、唾液腺¹³⁾、肺¹⁴⁾、胸腺¹⁵⁾、また胃¹⁶⁾においては比較的高い関与がみられる。Epstein-Barr virus-encoded RNAs (EBER)は全てのEBV感染細胞の核に豊富に発現しおり、その検出にはin situ hybridization (ISH)が最も感度が高い¹⁷⁾。本症例はEBER-ISH陰性であり、EBVとの関連は証明できなかった。LELCにおいて、Hagaら²⁾は、腎などの内部臓器は、EBVに直接的には暴露されにくいいため関与が少なく、直接暴露されやすい臓器にEBVの関与が多いのではないかと述べている。

本症例では組織学的に、高度炎症細胞を伴う低分化な浸潤性尿路上皮癌、また栄養膜細胞への分化を伴うものや、肉腫様型など他の特殊型、Hodgkinリンパ腫等が鑑別に挙げられる。合胞体状の特徴的な細胞形態と炎症細胞浸潤の同定、また、サイトケラチンなどの上皮性マーカー、hCG等の免疫染色を加えることで、鑑別可能と思われる。

細胞診ではリンパ球とともに好中球も多数認められ、リンパ球優位ではなかったが、自然尿検体としてはリンパ球が多いことに加えて、通常みられない形質細胞や好酸球も少数だが認められたことには留意する必要があると思われた¹⁰⁾。好中球は組織標本に認められた腫瘍表面に浸潤していたものとみなされた。尿路上皮細胞由来と思われる小型から中型の異型細胞をみられたことから、

表1 腎盂LELC報告例

case No.	Age/gender	Author	Year	Presentation	EBV status	Classification	Treatment	Follow-up	Outcome
1	70/M	Fukunaga	1998	Frank hematuria	Negative	Pure	RN+RT	6 year	NED
2	79/F	Cohen	1999	Frank hematuria	Negative	Unknown	NU	6 months	NED
3	72/F	Perez-Montiel	2006	Unknown	Negative	Predominant	RN	3 months	DWD
4	68/M	Perez-Montiel	2006	Unknown	Negative	Focal	RN	12 months	DWD
5	75/F	Haga	2007	Frank hematuria	Negative	Pure	NU	36 months	NED
6	75/F	Yamada	2007	Frank hematuria	Negative	Unknown	RN	6 months	NED
7	70/F	Hahm	2008	Frank hematuria	Negative	Unknown	NU	24months	NED
8	75/F	Modi	2011	Frank hematuria	Not tested	Predominant	NU	6 months	NED
9	65/F	Ahn	2014	Frank hematuria	Negative	Predominant	RN	6 months	NED
10	86/M	Present case	2016	Frank hematuria	Negative	Pure	NU	10 months	DWD

NED: no evidence of disease, DWD: died with disease, RN: radical nephrectomy, RT: radiotherapy, NU: nephroureterectomy

新報告様式の高異型度尿路上皮細胞の判定基準を採用した。新報告様式では、核偏在、核突出、核クロマチン不均等分布、核形不整、N/C比大、核クロマチン増量の6所見中、全てを満たす場合は悪性（陽性的中率ほぼ100%）、1～2所見が欠如した場合の悪性疑い（陽性的中率70～90%）とされる¹⁸⁾。本症例では、明らかな核突出がみられなかったが、他の5所見を満たしていた。上部尿路腫瘍細胞が自然尿に出現した場合は細胞変性を強く伴う場合が多い。本症例も強い変性を伴い、組織標本中の腫瘍細胞でみられた vesicular 腫大核や明瞭な核小体像は、ごく一部にみられたのみであり、細胞診で認識することは容易ではなかった。細胞評価には、核所見など詳細な観察が必要と思われた。また、組織標本にもみられた合胞体状細胞が変性したと思われる有尾状細胞や多核状細胞は、尿細胞診における LELC の1つの特徴かもしれない。細胞診においての鑑別は、栄養膜細胞への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌では、通常の尿路上皮癌と共に、多核巨細胞や核クロマチン濃染性の大型核を伴う単核細胞を認める。また、尿路上皮癌からの栄養膜細胞への分化の過程で尿路上皮癌と区別が困難な細胞像も認めることもある¹⁹⁾。肉腫様癌は核形不整の強い、クロマチンが増量した大型異型細胞を多数認められ、多核細胞も伴うことがある²⁰⁾。本症例の多核を含めた多彩な細胞像とこれらの鑑別は容易ではないが、LELC に特徴的な明瞭な核小体を伴う大型異型細胞や背景にリンパ球が目立つことは少ないと思われた。

結語

本症例は組織学的に典型的な LELC に、一部で多形性細胞成分、また、尿路上皮内癌を伴っていた症例であった。細胞像では LELC の推定は容易ではなかったが、背景に自然尿としてはリンパ球が目立ち、また、詳細な観察により通常の尿路上皮癌と異なる明瞭な核小体を伴う大型異型細胞がみられ、LELC も鑑別診断の一つに加える必要があった。

Summary

Background: Lymphoepithelial carcinoma is an undifferentiated carcinoma of the nasopharynx. When similar features of this tumors are found in other sites of the body, called lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC). We report a rare case of LELC of the renal pelvis.

Case: The patient was a man in his eighties. A mass lesion approximately 2 cm in diameter was pointed out in the left renal pelvis on computed tomography. Urine cytology specimens revealed usual urothelial carcinoma cells and large atypical cells in a background of small lymphocytes and neutrophils. In some large cells, vesicular nuclei and prominent nucleoli were recognized. There were also multinucle-

ated giant cells and tailed-shape cells seen.

Nephroureterectomy was performed. The tumor was sessile nodular type and whitish in color, and showed syncytial clusters of anaplastic tumor cells with large vesicular nuclei, prominent nucleoli and indistinct cytoplasmic borders, admixed focally with urothelial carcinoma in situ. The tumor was infiltrated mainly by lymphocytes and plasma cells. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for cytokeratins and negative for hCG and p63.

We diagnosed the tumor as an invasive urothelial carcinoma of special type; lymphoepithelioma-like variant, associated with urothelial carcinoma in situ component.

Conclusion: Although it was not easy to estimate of LELC in urine cytology of this case, if large malignant cell with prominent nucleoli were found on the background of numerous lymphoid cells, LELC should be considered in differential diagnosis.

参考文献

- 1) Modi H, Beckley I, Bhattarai S. et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the renal pelvis: Pathological and therapeutic implications. *Can Urol Assoc J.* 2013; 7: 590-593.
- 2) Haga K, Aoyagi T, Kashiwagi A. et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the renal pelvis.: *International Journal of Urology* 2007; 14: 851-853.
- 3) Ahn H, Sim J, Kim H. et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the renal pelvis: A case Report and Review of the Literature. *Korean J Pathol.* 2014; 48: 458-461.
- 4) 和田憲明, 榎原康亮, 湊晶規ほか. 膀胱 Lymphoepithelioma-like carcinoma の1例. *診断病理* 2013 ; 30 : 100-103.
- 5) Chan JKC, Bray F, McCarron P. et al. Nasopharyngeal carcinoma. Barnes L, Eveson JW, Reichart P. et al. *World Health Organization Classification of Tumours of Head & Neck.* IARC, Press, Lyon, 2005; 85-97.
- 6) 小宮山一雄. リンパ上皮癌／鼻咽頭癌（上咽頭癌）. 森永正二郎, 高田隆, 長尾俊孝 編集, 頭頸部腫瘍 II（腫瘍病理鑑別診断アトラス）東京：文光堂 2015 ; 58-61.
- 7) Grignon DJ, Al-Ahmadie H, Algaba F, et al. Lymphoepithelioma-like urothelial carcinoma. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM. et al. *World Health Organization Classification of Tumors of Urinary System & Male Genital Organs 4th Edition.* IARC press, Lyon, 2016; 90-91.
- 8) Fukunaga M, Ushigome S. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the renal pelvis: a case report with immunohistochemical analysis and in situ hybridization for

- the Epstein-Barr viral genome. *Mod Pathol.* 1998; 11: 1252-1256.
- 9) Zuckerberg LR, Harris NL, Young RH. Carcinomas of the urinary bladder simulating malignant lymphoma: a report of five case. *Am J Surg Pathol.* 1991; 15: 569-576.
- 10) 内田克典. リンパ上皮腫様型. 都築豊徳, 森永正二郎 編集, 腎盂・尿管・膀胱癌 (腫瘍病理鑑別診断アトラス) 東京: 文光堂 2012; 79-80.
- 11) Amin MB, Ro JY, Lee KM, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18: 466-473.
- 12) Tamas EF, Nielsen ME, Schoenberg MP, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary tract: a clinicopathological study of 30 pure and mixed cases. *Mod Pathol.* 2007; 20: 828-834.
- 13) 今村好章. リンパ上皮癌. 森永正二郎, 高田隆, 長尾俊孝 編集, 頭頸部腫瘍 I (腫瘍病理鑑別診断アトラス) 東京: 文光堂 2015; 113-115.
- 14) 仁木利郎. 分類不能癌. 深山正久, 野口雅之, 松野吉宏 編集, 肺癌 (腫瘍病理鑑別診断アトラス) 東京: 文光堂 2014; 140.
- 15) 藤井丈士. リンパ上皮腫様癌. 深山正久, 野口雅之, 松野吉宏 編集, 縦隔腫瘍・胸膜腫瘍 (腫瘍病理鑑別診断アトラス) 東京: 文光堂 2014; 50-52.
- 16) 牛久綾, 深山正久. リンパ球浸潤癌. 深山正久, 大倉康男 編集, 胃癌 (腫瘍病理鑑別診断アトラス) 東京: 文光堂 2015; 110~116.
- 17) 鈴木忠樹, 片野晴隆, 佐藤由子ほか. 感染症 (ウイルス). 深山正久, 猪狩亨, 大橋健一 編集, 免疫組織化学 東京: 文光堂 臨時増刊号2014; 32: 324.
- 18) 白石泰三, 今井律子, 岩井幸子ほか 編集, 細胞診ガイドライン 1 婦人科・泌尿器科 日本臨床細胞学会編 2015; 173.
- 19) 斉藤直敏, 中村修治, 枅尾茂. Trophoblast への分化を伴う腎盂尿路上皮癌の 1 例. *日臨細雑誌* 2005; 44: 235-239.
- 20) 笹生俊一, 柳川直樹, 植松美由紀ほか. 膀胱肉腫様癌の 2 例. *日臨細雑誌* 2005; 44: 245-249.

症例報告

腎細胞癌根治術後20年で甲状腺内孤立性転移を来した1例

鹿児島大学病院 病理部・病理診断科¹⁾ 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科腫瘍学講座 病理学分野²⁾
宿里亜李沙¹⁾ 田中 和彦¹⁾ 窪田 恵美¹⁾ 竹下かおり¹⁾ 西田ゆかり¹⁾
平木 翼²⁾ 山田 壮亮²⁾ 東 美智代²⁾ 畑中 一仁²⁾ 谷本 昭英¹⁾²⁾

【内容抄録】

背景：術後長期を経た腎細胞癌の甲状腺への孤立性転移は非常に稀である。今回、我々は右腎細胞癌術後20年を経過して甲状腺内に孤立性転移を来した症例を経験したので報告する。

症例：70歳代、男性。前医のエコー検査にて甲状腺右葉内に45×41×32mm大の腫瘤を指摘され、当院を紹介受診された。穿刺吸引細胞診では、血性背景に濃縮コロイドや濾胞上皮細胞集塊に混じて、異型細胞が孤在性からシート状にごく少数認められた。異型細胞は淡明で豊富な細胞質と軽度腫大した核を有し、N/C比は小さいながらも核形不整と中心性の明瞭な核小体を認めた。異型細胞はごく少数で、且つ由来が不明であったため、「鑑別困難」(現：意義不明)と報告したところ、経過観察となっていた。その後、嗄声が出現したため再受診され、甲状腺癌による右反回神経麻痺と診断された。生検の結果、腎細胞癌の転移と判明し、CTにて周囲組織への広汎な浸潤が疑われたため、甲状腺全摘出術及び喉頭摘出術が施行された。

結論：再検討では淡明細胞型腎細胞癌の細胞像であり、スクリーニング時に十分な情報があれば、腎細胞癌の転移を指摘しえた症例であった。甲状腺の単発性腫瘤であっても、病歴に留意し、腎細胞癌の転移も念頭においたスクリーニングが望まれる。

Key words : Cytology, Thyroid gland, Clear cell renal cell carcinoma, Metastasis, Case report

はじめに

甲状腺の転移性腫瘍は原発性腫瘍に比べ2~3%と稀であり、さらに他臓器への転移を伴わない孤立性転移は極めて稀である¹⁾。一方、腎細胞癌は遠隔転移を来しやすく55%は肺への転移であり、以下肝、骨、副腎、脳等と続くが、孤立性に甲状腺のみに転移を認める事は稀である²⁾。今回、我々は右腎癌術後20年を経過して甲状腺内に孤立性の転移を来した症例を経験したので報告する。

Clear cell renal cell carcinoma metastatic to the thyroid; a case presented over 20 years after surgical removal.

Arisa Shukuri (MT)¹⁾
Kazuhiko Tanaka (CT, IAC)¹⁾
Emi Kubota (CT, IAC)¹⁾
Kaori Takeshita (CT, IAC)¹⁾
Yukari Nishida (CT, IAC)¹⁾
Tsubasa Hiraki (MD)²⁾
Sohsuke Yamada (MD)²⁾
Michiyo Higashi (MD)¹⁾
Kazuhito Hatanaka (MD)²⁾
Akihide Tanimoto (MD)¹⁾²⁾

- 1) Department of Pathology, Kagoshima University Hospital
- 2) Department of Pathology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

症例

患者：70歳代、男性

主訴：右頸部腫大

既往歴：50歳、右腎癌摘出術(淡明細胞型腎細胞癌、細胞診は詳細不明)

臨床経過：数か月前からの右頸部腫大を主訴に前医を受診された。エコー検査にて甲状腺右葉内に45×41×32mm大の一部被膜を有する腫瘤を指摘され、当院を紹介受診された。臨床的には悪性腫瘍が疑われ、穿刺吸引細胞診が施行されたが、「鑑別困難」(現：意義不明)の結果で、経過観察となっていた。その後、嗄声が出現したため再受診され、甲状腺癌による右反回神経麻痺と診断された。再度の穿刺吸引細胞診及び生検が施行され、腎細胞癌の転移と判明した。CTにて周囲組織への広汎な浸潤が疑われたため、甲状腺全摘出術及び喉頭摘出術が施行された。現在、術後5ヶ月が経過しているが、再発や新たな病変の出現は指摘されていない。

穿刺吸引細胞診所見

血性背景に、濃縮したコロイドや濾胞上皮細胞集塊が認められる中、異型細胞が孤在性からシート状に少数出現していた(写真1)。壊死性物質はほとんど認められなかった。異型細胞は淡明で豊富な細胞質と軽度腫大した核を有し、核クロマチンは細顆粒状ないし空胞状であっ

た。核の中心部には明瞭な核小体を認め、Nucleolar nuclear ratio は約25%であった(写真2)。一部の集塊では、異型のない濾胞上皮細胞と異型細胞が混在している像も見られた(写真3)。LBC 標本では直接塗抹標本に

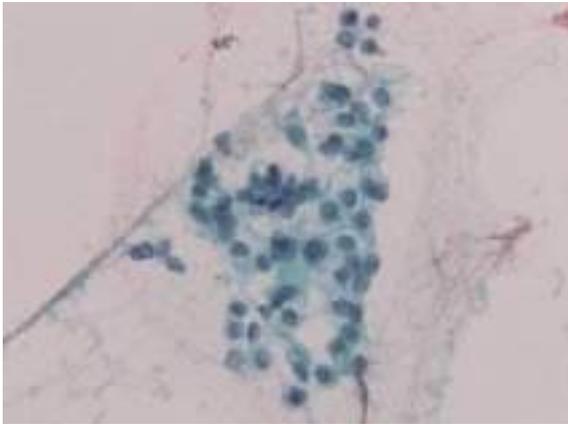


写真1 穿刺吸引細胞診像
異型細胞が孤在性ないしシート状に少数出現している(Pap染色×40)。

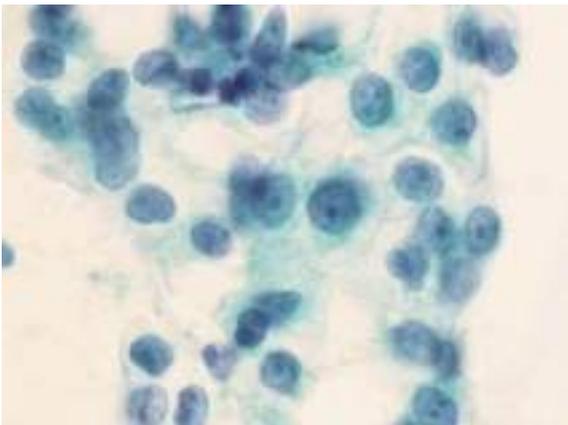


写真2 穿刺吸引細胞診像
異型細胞は淡明で豊富な細胞質と軽度腫大した中心性の円形核を有しており、軽度の核形不整と明瞭な核小体を認める。Nucleolar nuclear ratio は25%である(Pap染色×100)。

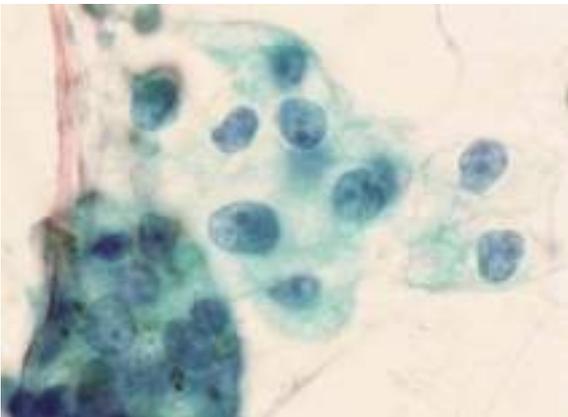


写真3 穿刺吸引細胞診像
異型のない濾胞上皮細胞と異型細胞が混在している像が見られる(Pap染色×100)。

比べて、細胞質が顆粒状で核形不整が著明にみられ、核小体が濃く染め出されていた(写真4)。PAS反応において細胞質は顆粒状に陽性所見を示した(写真4, inset)。

病理組織所見

摘出検体では、甲状腺右葉を主体に45×45×40mmの充実性腫瘍を認めた。断面は黄色調で、斑状に壊死や出血を伴っていた(写真5)。腫瘍細胞は狭細な線維血管性

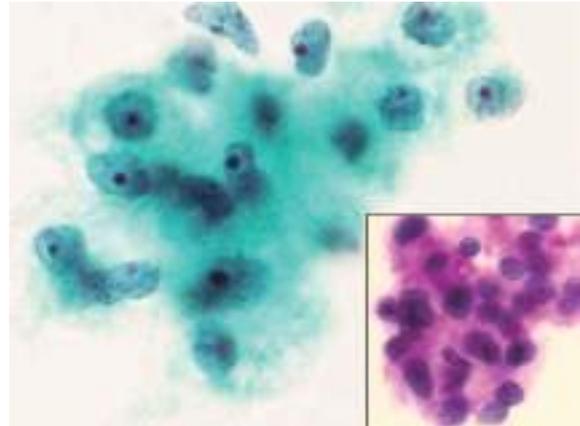


写真4 穿刺吸引細胞診像
LBC 標本では直接塗抹標本に比べて、顆粒状の細胞質が目立ち、核形不整が著明にみられる。核小体は明瞭で、濃く染め出されている(Pap染色×100)。PAS反応において細胞質は顆粒状に陽性所見を示している(inset; PAS染色×40)。



写真5 甲状腺摘出及び喉頭全摘標本断面像(点線で腫瘍範囲を示す)
甲状腺右葉を主体に、壊死や出血を伴った40mm大の黄褐色調の充実性腫瘍が見られる。腫瘍は圧排性に甲状腺外にも進展している。結節性病変は左葉にも散見される。

間質で分隔された索状，胞巣状ないし充実性シート状に増殖しており（写真6），腫瘍細胞は中心性の類円形核と豊富で淡明な細胞質を有していた（写真7）．免疫組織化学染色では，腫瘍細胞はCytokeratin-AE1/AE3, Vimentin, PAX8に陽性でThyroglobulin 陰性であった（写真8）．

以上の所見と，淡明細胞型腎細胞癌の既往があることから，転移と診断された．

考察

腎臓は血流の非常に豊富な臓器であり，それ故に腎細胞癌は肺や骨をはじめとした全身の様々な臓器に遠隔転移しやすい²⁾．転移巣の中には緩徐に増殖する slowly growing type の存在も知られており，初回治療時から転移巣が顕在化するまで15年以上を要した症例の報告も認められる³⁾．今回の症例は初回手術から20年後に転移巣が明らかになっており，この症例も slowly growing type の1例に相当すると考えられる．

甲状腺の転移性悪性腫瘍は全悪性腫瘍剖検中3～5%とされ非常に稀である⁴⁾．甲状腺への転移性悪性腫瘍が

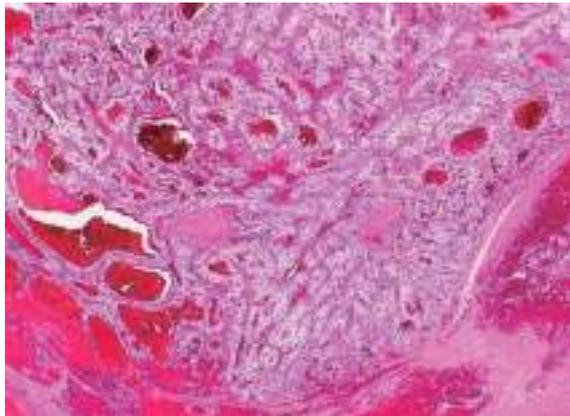


写真6 手術標本組織像
腫瘍細胞は索状，胞巣状，充実性シート状に増殖しており，細かい線維血管性間質で区分されている（HE染色×4）．

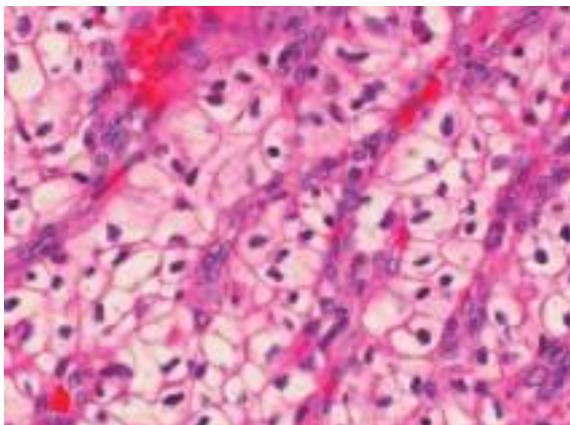


写真7 手術標本組織像
腫瘍細胞は細胞境界明瞭で，豊富で淡明な細胞質と中心性にクロマチン濃染性の軽度腫大した類円形核を有している（HE染色×40）．

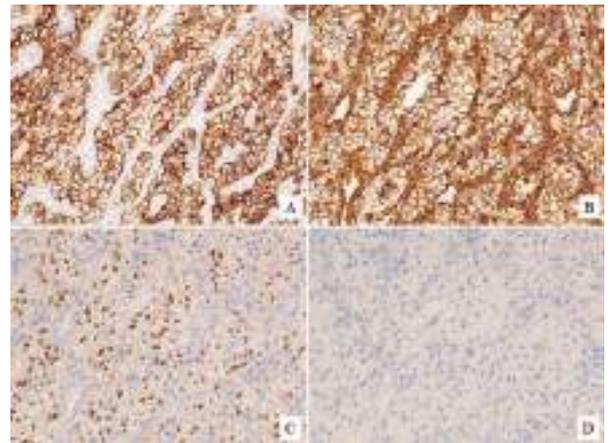


写真8 手術標本免疫組織化学所見
免疫組織化学染色において，腫瘍細胞はcytokeratin-AE1/AE3, Vimentin, PAX8に陽性で，Thyroglobulinに陰性である（A. cytokeratin AE1/AE3, B. Vimentin, C. PAX8, D. Thyroglobulin ×40）．

少ない理由として，甲状腺は血管が豊富で血流量が多く，血流速度が速いため腫瘍細胞が定着し難いことや高酸素，高ヨードの状態にあることが腫瘍細胞の発育を妨げること等が挙げられている⁵⁾．切除例の原発巣としては腎癌が約半数を占めるとされ⁶⁾⁷⁾，Elliottらは転移性甲状腺腫瘍切除53例を集計し，そのうち30例（56.6%）が腎細胞癌の転移であったと報告している⁸⁾．

一方，腎細胞癌の他臓器転移部位を剖検例で検討したSaitohらの報告によると，肺76%，リンパ節66%，骨42%，肝41%に対し，甲状腺はわずかに5%であった⁹⁾．また，有転移症例の半数以上は4臓器以上の多発転移巣を有していた．孤立性に甲状腺転移を生ずるのは腎癌の特徴の1つと考えられており，その理由として下大静脈・肺循環を経由せずに，脊椎静脈叢を介した腎・甲状腺のルートが存在するためとされている¹⁰⁾¹¹⁾．

病理組織学的に腎細胞癌の甲状腺転移との鑑別で問題となるのは，甲状腺濾胞癌の特殊型である明細胞型濾胞癌であり，組織像のみでは鑑別は困難で免疫組織化学染色が有用とされている．現在では両者の鑑別にはThyroglobulin, TTF-1, CD10, Vimentin等が診断の補助として用いられる¹²⁾．腎細胞癌の甲状腺転移の症例ではほとんどの症例でCD10, Vimentinが陽性でThyroglobulin, TTF-1が陰性となる．一方甲状腺濾胞癌はThyroglobulin, TTF-1陽性で，CD10, Vimentin陰性である．また近年，腎細胞癌や卵巣癌で特異性の高い転写因子として免疫染色で用いられる機会の増えたPAX8については，甲状腺濾胞癌の多くでも発現が報告されており，腎細胞癌の転移と甲状腺癌濾胞癌の鑑別には有用ではない可能性がある¹³⁾．今回の症例は，免疫染色にてCytokeratin (AE1/AE3, CAM5.2), Vimentin, PAX8陽性で，Thyroglobulin 陰性であったことより，最終的に腎細胞癌の甲状腺転移と診断した．

生検結果を受け，LBC 標本を用いて免疫細胞化学染色

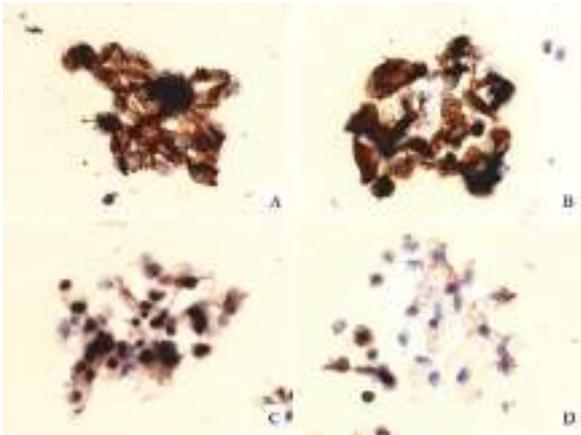


写真9 穿刺吸引細胞診免疫細胞化学所見
免疫細胞化学染色において、免疫組織化学染色同様に異型細胞はcytokeratin-AE1/AE3, Vimentin, PAX8陽性, Thyroglobulin陰性である(A. cytokeratin AE1/AE3, B. Vimentin, C. PAX8, D. Thyroglobulin × 40).

を追加で施行したところ、異型細胞は生検標本同様の染色結果を示した(写真9)。腎細胞癌の既往が分かっているならば、または分かっているなくても腎細胞癌の転移の可能性を疑って、免疫細胞化学染色を施行していれば、穿刺吸引細胞診での診断も十分可能であったと考える。また、「鑑別困難」(現：意義不明)とされた標本についてもLBC標本が存在しており、免疫細胞化学染色を施行し再度検討したが、標本内に含まれる細胞数がごく少数のため、やはり腎細胞癌の転移を推定することは困難であった。

結語

腎癌術後20年を経過して甲状腺転移を来した症例を報告した。再検討では淡明細胞型腎細胞癌の細胞像であり、スクリーニング時に十分な情報があれば、腎細胞癌の転移を指摘しえた症例であった。腎細胞癌は術後長期が経過しても、甲状腺に孤立性転移を来す可能性があり、甲状腺の単発性腫瘍であっても細胞像に十分に留意し、腎細胞癌の転移も念頭においたスクリーニングをする必要があると考える。

Summary

Background: Metastatic tumors of the thyroid are rare, to compared with the primary tumors, and solitary metastasis from renal cell carcinoma to the thyroid seems further rare. Incidental experience of intra-thyroidal metastasis of clear cell renal cell carcinoma, 20 years after the surgical removal, promoted us to make a case report.

Case: The patient was a 70-year-old male with right neck swelling. The ultrasound showed the solid tumor, 45 × 41 × 32 mm in size, in the right lobe of the thyroid. Because of clinically suspected carcinoma, fine needle aspiration cytology (FNAC) was performed. Cytologic examination shows a

few clusters of atypical cells, which have abundant clear cytoplasm and centrally round nuclei with small but clearly nucleoli. Because of unknown origin and a few number of atypical cells, we reported the FNAC as “indeterminate” (present system: “undetermined significance”). After follow up, the hoarseness, probably for nerve palsy by invasion of carcinoma, had taken place. And then, FNAC and core needle biopsy were performed. The tumor was histologically diagnosed as metastasis of renal cell carcinoma.

Conclusion: On the review of the FNAC, metastatic renal cell carcinoma to the thyroid could be supposed if sufficient clinical information was conveyed to cytologists. To the precise cytological diagnosis, scientific communication between the clinicians and the cytologists are exclusively important.

参考文献

- 1) 喜島祐子, 山本克己, 中野静雄, 他. 腎細胞癌の甲状腺孤立性転移の1例. 日臨外会誌 2002; 63: 1546-1550.
- 2) William MM, David JG, Elizabeth JP. AFIP ATRAS OF TUMOR PATHOLOGY Series 4: Tumors of the Kidney, Bladder, and Related Urinary Structures. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 2004: 152-156.
- 3) Wada N, Hirakawa S, Rino Y, et al. Solitary Metachronous Metastasis to the Thyroid from Renal Clear Cell Carcinoma 19 Years After Nephrectomy: Report of a Case. Surg Today 2005; 35: 483-487.
- 4) Shimaoka K, Sokal JE, Pickren JW, et al. Metastatic neoplasm in the thyroid gland. Cancer 1965; 15: 557-565.
- 5) Czech JM, Lichtor TR, Carney JA, et al. Neoplasms metastatic to the thyroid gland. Surg Gynecol Obstet 1982; 155: 503-505.
- 6) Wychulis AR, Beahrs OH, Woolner LB. Metastasis of carcinoma to the thyroid gland. Ann Surg 1964; 160: 169-177.
- 7) Harcourt W. Secondary neoplasm of the thyroid presenting as a goiter. J Clin Pathol 1965; 18: 282-287.
- 8) Elliott RHE, Frantz VK. Metastatic carcinoma masquerading as primary thyroid cancer: A report of authors' 14 cases. Ann Surg 1960; 151: 551-561.
- 9) Saitoh H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma. Cancer 1981; 48: 1487-1491.
- 10) Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastasis. Ann Surg 1940; 122: 138-149.
- 11) Arkless R. Renal cell carcinoma: hoe it metastasizes. Radiology 1965; 84: 496-501.

- 12) 浅川一恵, 川本雅司, 村瀬幸宏他: 明瞭な核内封入体を認めた腎癌甲状腺転移の1例. 日臨細胞会誌 2007; 46: 39-42.
- 13) Ozcan A, Shen SS, Hamilton C, et al. PAX 8 expression in non-neoplastic tissues, primary tumors, and metastatic tumors: a comprehensive immunohistochemical study. Mod Pathol 2011; 24: 751-764.

症例報告

耳下腺多形腺腫との鑑別が困難であった神経鞘腫の1例

福岡赤十字病院 病理診断科¹⁾ 同耳鼻咽喉科²⁾ (株) エスアールエル福岡ラボラトリー³⁾
遠矢 浩隆¹⁾ 田河 賢人¹⁾ 石井 萌美¹⁾ 碓 益代¹⁾ 小材 和浩¹⁾
藤田 綾¹⁾ 西山 憲一¹⁾ 福島 淳一²⁾ 中島 豊³⁾

【内容抄録】

背景：頸部腫瘍の穿刺吸引細胞診で多形腺腫との鑑別に苦慮した神経鞘腫を経験したので、その細胞像を検討し報告する。

症例：40歳代、男性。頸部腫脹にて当院受診。超音波検査にて、頸部リンパ節腫大が疑われ、診断目的で穿刺吸引細胞診が施行された。穿刺吸引細胞診では、Papanicolaou 染色において、清浄な背景に、軽度重積を示す細胞集塊が出現しており、集塊周辺には裸核細胞を孤在性に認めた。集塊を構成する細胞は類円形細胞と紡錘形細胞が混在し、両者とも細胞質は泡沫状、細胞境界は不明瞭、核クロマチンは微細顆粒状を示していた。さらに、May-Giemsa 染色で集塊内に異染性の所見を認めたため、多形腺腫疑いと報告した。後日、腫瘍摘出術が行われた。切除標本の組織では、腫瘍細胞が密に分布する領域と疎に分布する領域を認め、一部には柵状配列が見られた。腫瘍細胞の核は紡錘形で、細胞境界は不明瞭、核異型は弱く、核分裂像は確認できなかった。腫瘍細胞はS100タンパクに染まり、最終診断は神経鞘腫とした。

結論：神経鞘腫と多形腺腫の細胞像比較を行った結果、背景所見や M-G 染色での異染性では鑑別困難であった。しかし、上皮(様)細胞集塊に着目し両者を比較すると、細胞配列と核形で鑑別可能と考えた。

Key words : Head and neck tumor, Schwannoma, Pleomorphic adenoma, Cytology, Case report

はじめに

今回、術前の穿刺吸引細胞診で、耳下腺多形腺腫との鑑別が困難であった神経鞘腫を経験したので報告する。

症例

患者：40歳代、男性。

主訴：頸部腫脹。

臨床経過：当院受診の約1カ月前に扁桃炎を発症し、右頸部の腫脹も伴っていた。近医にて加療され、扁桃炎は治癒するも頸部腫脹が改善しないため、当院を受診した。超音波検査にて、頸部リンパ節腫大が疑われ、診断目的で穿刺吸引細胞診が行われた。その後、腫瘍摘出術が行われた。

超音波画像所見：右頸部に32.8×16.5×10.3mm大の境界明瞭で内部不均一な腫瘤を認め、反応性のリンパ節腫大と報告された(写真1)。

A case of schwannoma, of which cytological features were similar to pleomorphic adenoma of parotid gland

Hirota TOYA (CT, IAC)¹⁾
Kento TAGAWA (MT)¹⁾
Moemi ISHII (CT, JSC)¹⁾
Masuyo IKARI (CT, IAC)¹⁾
Kazuhiro KOZAI (CT, IAC)¹⁾
Aya FUJITA (MD)¹⁾
Kenichi NISHIYAMA (MD)¹⁾
Jyunichi FUKUSHIMA (MD)²⁾
Yutaka NAKASHIMA (MD)³⁾

1) Department of Pathology, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital

2) Department of Otolaryngology, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital

3) SRL, Inc. Fukuoka Laboratory



写真1 右頸部超音波検査画像
右頸部に長径3cm大の境界明瞭で内部不均一な腫瘤を認める。

穿刺吸引細胞診所見

Papanicolaou (以下 Pap.) 染色において、背景は清浄で、大小さまざまな集塊が出現しており、集塊周辺には裸核細胞を孤在性に認めた (写真2A)。集塊は、紡錘形細胞主体の大型重積集塊 (写真2C) と類円形細胞主体のやや小型集塊 (写真2D) として出現していた。両者の細胞とも細胞質は泡沫状、細胞境界は不明瞭、核異型は弱く、核クロマチンは微細顆粒状を示していた (写真3)。また、May-Giemsa (以下 M-G) 染色では、集塊内に異染性の所見が得られた (写真2B)。以上より、類円形細胞を上皮細胞や筋上皮細胞、紡錘形細胞を線維芽細胞等の間葉系細胞や筋上皮細胞と考え、穿刺吸引細胞診では、多形腺腫疑いと報告した。

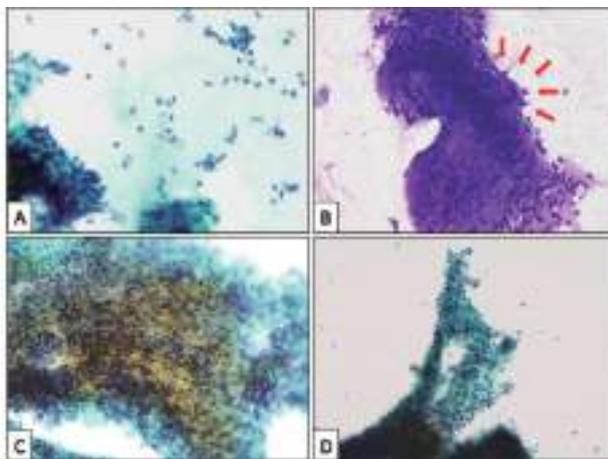


写真2 穿刺吸引細胞診 (A, C, D: Pap. 染色×20 B: M-G 染色×20)

- A: 背景清浄, 裸核細胞が孤在性に出現している。
- B: 異染性を認める。
- C: 紡錘形細胞主体の集塊。
- D: 類円形細胞主体の集塊。

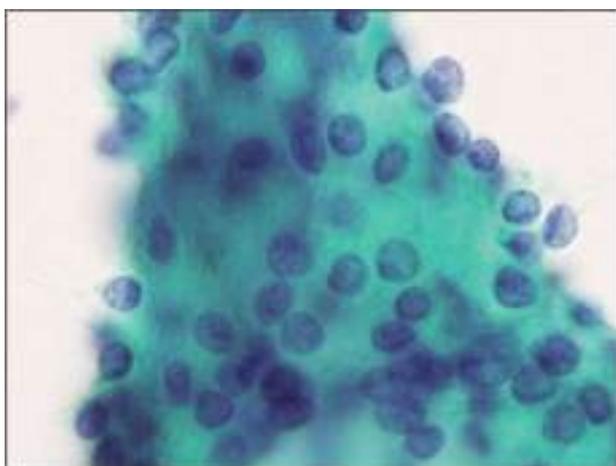


写真3 穿刺吸引細胞診 (Pap. 染色×100)
細胞質は泡沫状、細胞境界は不明瞭、核異型は弱く、核クロマチンは微細顆粒状である。

摘出標本肉眼所見

摘出した腫瘍は、多結節状の境界明瞭な腫瘍であった (写真4A)。

摘出標本組織所見

紡錘形の腫瘍細胞が柵状やゆるい束状に、密に増殖する領域 (Antoni A) (写真4B) と腫瘍細胞が粘液腫状の間質を背景に、疎に存在する領域 (Antoni B) (写真4C) を認めた。核異型は弱く、核分裂像は確認できなかった。免疫組織化学染色では、腫瘍細胞が S-100 タンパク陽性で、CAM5.2, CD34, SMA は陰性であった (写真5)。最終病理診断は、神経鞘腫とした。

考察

神経鞘腫はシュワン細胞の増殖からなる良性の神経原性腫瘍で、様々な年齢、部位に発生し、性差はない^{1,2)}。悪性化することはほとんどなく、緩徐に増大する^{2,3)}。頭

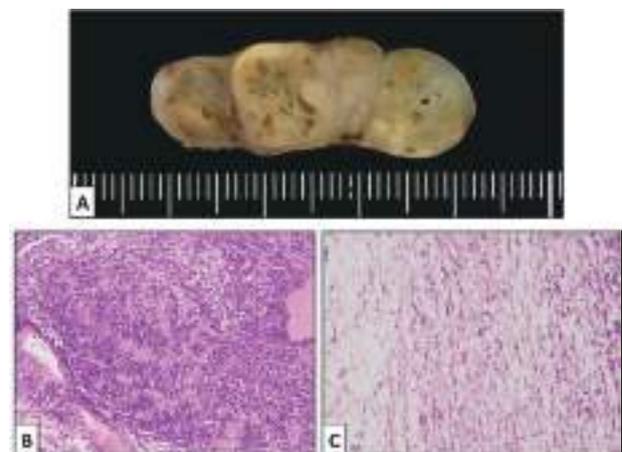


写真4 肉眼所見と組織所見 (HE 染色×10)
A: 多結節状の境界明瞭の腫瘍である。
B: 腫瘍細胞が密に増殖する領域 (Antoni A)。
C: 腫瘍細胞が粘液腫状の間質を背景に、疎に存在する領域 (Antoni B)。

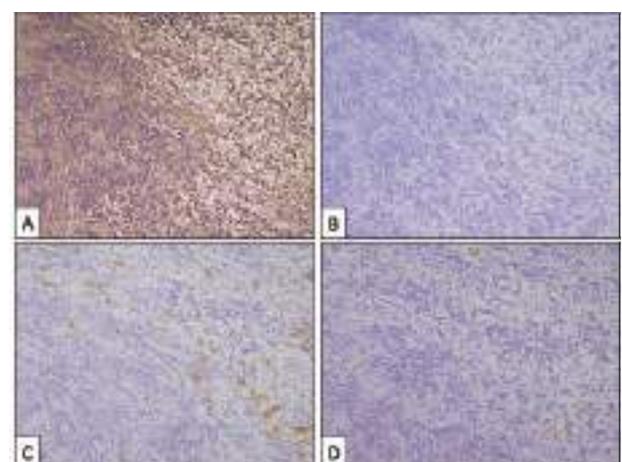


写真5 免疫組織化学染色 (×10)
A: S-100タンパク B: CAM5.2 C: CD34 D: SMA
腫瘍細胞は S-100タンパクが陽性で、その他は陰性である。

頸部においては傍咽頭間隙や頸動脈鞘周囲に発生し、まれではあるが、耳下腺や鼻・副鼻腔、口腔などからの発生も報告されている⁴⁾。組織学的には、Antoni A と呼ばれる細胞成分豊富な領域と Antoni B と呼ばれる細胞成分が疎で浮腫状間質を有する領域が見られる^{1, 5)}。

本症例は、穿刺吸引細胞診において、Pap. 染色で紡錘形細胞と類円形細胞からなる上皮様集塊を認め、また M-G 染色で異染性を示す粘液様物質が見られたため、術前診断を多形腺腫とした。再鏡検を行い、本症例のように、上皮様細胞集塊の目立つ神経鞘腫と多形腺腫との細胞像比較を行った。

まず、背景と異染性の比較を行った。背景は、両者ともに類円形核及び紡錘形核を有する裸核細胞を認め（写真6）、また M-G 染色において、両者ともに集塊内に異染性の所見を認めた（写真7）。背景所見・異染性の比較を行った結果、両者とも同様な所見が得られた（表1）。

次に、今回鑑別に苦慮した神経鞘腫の上皮様集塊と多

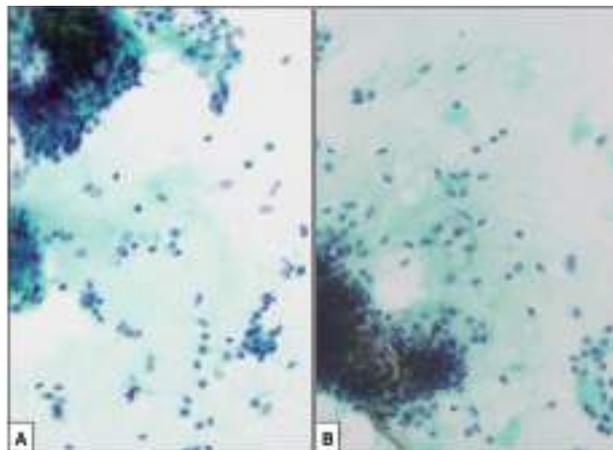


写真6 神経鞘腫と多形腺腫の比較—背景所見— (Pap. 染色 ×20)

A：神経鞘腫 B：多形腺腫

両者とも背景は清浄で、類円形核及び紡錘形核を有する裸核細胞を認める。

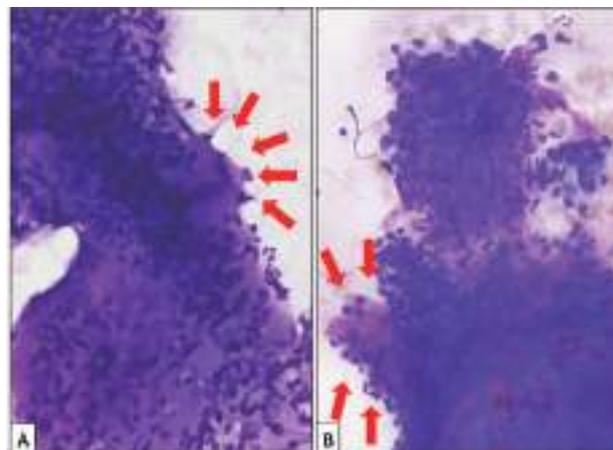


写真7 神経鞘腫と多形腺腫の比較—異染性—(M-G 染色 ×20)

A：神経鞘腫 B：多形腺腫

両者共に、集塊内に異染性（矢印）を認める。

表1 神経鞘腫と多形腺腫の比較①

【背景所見と異染性の比較】

	神経鞘腫	多形腺腫
背景	清浄, 粘液様物質	清浄, 粘液様物質
出現細胞 (孤在細胞)	裸核細胞 (紡錘形核+類円形核)	裸核細胞 (紡錘形核+類円形核)
異染性 (粘液様物質)	あり	あり

表2 神経鞘腫と多形腺腫の比較②

【上皮(様)集塊の細胞像の比較】

	神経鞘腫	多形腺腫
細胞配列	束状, 柵状, シート状	管状, 腺管状, シート状
集塊の結合性	弱~強	弱~強
集塊の辺縁	不整	不整~一部整
細胞質	淡い, 境界不明瞭	淡い, 境界不明瞭, 一部明瞭
核形	紡錘形, 類円形	やや不整な類円形
核クロマチン	微細顆粒状	微細顆粒状(増量なし)
細胞由来	Schwann 細胞	導管上皮細胞 筋上皮細胞

形腺腫の上皮集塊の細胞像比較を行った。比較した項目は、細胞配列、集塊の結合性、集塊辺縁、細胞質、核形、核クロマチンである（表2）。神経鞘腫および多形腺腫ともに集塊状（写真8A, B）で出現しているが、神経鞘腫では一部の集塊内に柵状配列を認めた（写真8C）。一方で、多形腺腫では管状や腺管状配列をとることがある（写真8D）。細胞結合は両者とも強弱様々で、辺縁は不整であった（写真9）。細胞質は淡く、細胞境界不明瞭、核クロマチンは微細顆粒状と両者とも同様所見をしていた（写真10A-D）。また、神経鞘腫では紡錘形~類円形核が目立ち、この両者の間に移行像が見られた（写真10A）。一方、多形腺腫ではやや不整な類円形核を呈していた（写真10B、

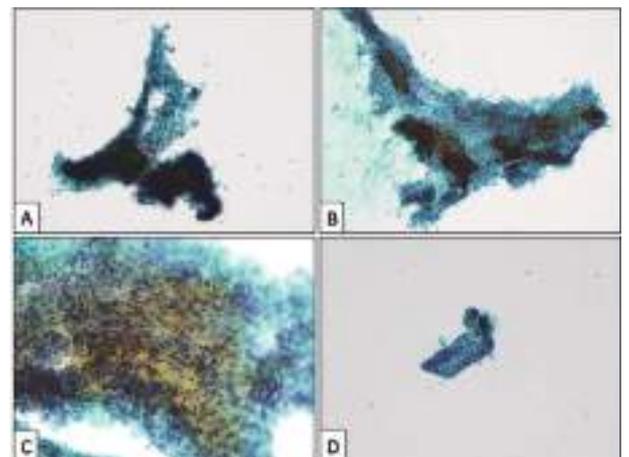


写真8 神経鞘腫と多形腺腫の比較—細胞配列— (Pap. 染色 ×10)

A：神経鞘腫 腫瘍細胞は、比較的大きな集塊で出現している。

B：多形腺腫 腫瘍細胞は、比較的大きな集塊で出現している。

C：神経鞘腫 柵状配列を認める。

D：多形腺腫 管状配列を認める。

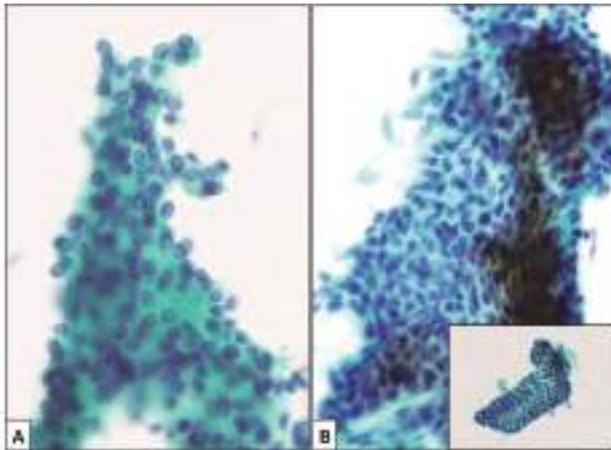


写真9 神経鞘腫と多形腺腫の比較—結合性・辺縁— (Pap. 染色×40)

- A: 神経鞘腫 結合性は弱～強で、辺縁不整である。
 B: 多形腺腫 結合性は弱～強で、辺縁が整なことがある (inset) が、ほとんどは不整である。

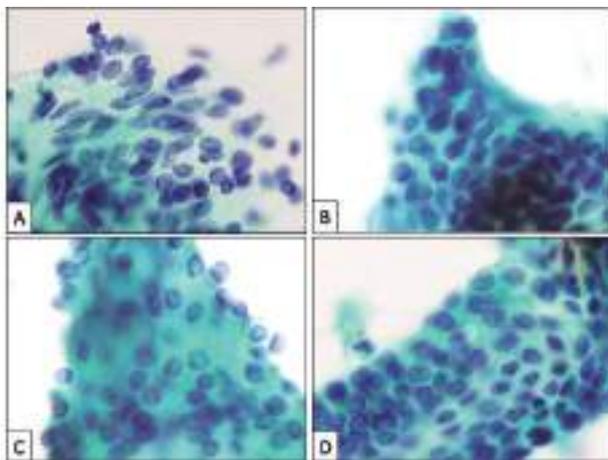


写真10 神経鞘腫と多形腺腫の比較—細胞質・核形・核クロマチン— (Pap. 染色×100)

- A: 神経鞘腫 細胞質は淡く、核形は紡錘形、核クロマチンは微細顆粒状。
 B: 多形腺腫 細胞質は淡く、核形は不整、核クロマチンは微細顆粒状。
 C: 神経鞘腫 細胞質は淡く、核形は類円形、核クロマチンは微細顆粒状。
 D: 多形腺腫 細胞質は淡く、核形は不整、核クロマチンは微細顆粒状。

D). 上皮(様)細胞集塊の比較では、細胞の配列と細胞の核形に差異が見られた(表2)。

一般的な神経鞘腫の細胞像では紡錘形細胞が細胞結合性の強い比較的平坦な集塊で出現し、核の柵状配列がみられる。核は類円形、短紡錘形、紡錘形で、一部は波うった核もみられ、末梢神経由来の細胞に特徴的な所見を示す¹⁾。一方、多形腺腫の細胞像では、粘液腫様間質及び間質性粘液を背景に、類円形～紡錘形の上皮細胞と筋上皮細胞が出現する。また、扁平上皮化生細胞、軟骨成分、筋上皮細胞の形質細胞様変化などの出現をみることもある^{6,7)}。このように、神経鞘腫と多形腺腫の細胞像は、出

現する細胞が異なり、出現パターンも異なる。

しかしながら、頭頸部に発生する神経鞘腫は、紡錘形細胞が密に増殖する多形腺腫との鑑別が困難といわれている⁶⁾。今回の神経鞘腫の症例では、上皮様細胞が目立ったため、多形腺腫との鑑別に苦慮した。つまり、病理学的に紡錘形細胞が目立つ多形腺腫は神経鞘腫との鑑別が困難であり、上皮様細胞が目立つ神経鞘腫は多形腺腫との鑑別が困難であると思われる。今回の我々の再検討では、細胞診所見において、背景やM-G染色での異染性、集塊の結合性、集塊辺縁、細胞質、核クロマチンでは両者の鑑別は困難であった。しかし、上皮(様)細胞集塊での細胞配列と核形で両者の鑑別は可能であると思われる。

細胞診断学の基本に立ち返り、鑑別の難しい所見で診断するのではなく、その腫瘍の特徴的な所見を理解し、その所見を確実に診断材料にすべきであると思われた。

結語

神経鞘腫と多形腺腫の細胞像を比較した結果、背景所見やM-G染色での異染性、集塊の結合性、集塊辺縁、細胞質、核クロマチンでは鑑別は困難であり、上皮(様)集塊の細胞配列と核形にて鑑別可能と考えた。

謝辞

本症例を診断するにあたって九州大学形態機能病理学教授小田義直先生、ならびに孝橋賢一先生、木下伊寿美先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第31回福岡県臨床細胞学会・学術集会ならびに第32回日本臨床細胞学会九州連合会学会にて発表した。

Summary

Background: We report a case of schwannoma, of which cytological features were similar to pleomorphic adenoma of parotid gland.

Case: A 40-year-old man with a 3cm sized mass in the right neck visited our hospital. The mass was suspected to be a swollen lymph node by ultrasonography. Fine needle aspiration cytology showed many aggregations of neoplastic cells, and naked cells around the aggregations. The neoplastic cells were mainly composed of spindle shaped cells and oval shaped cells with foamy cytoplasm, indistinct cell borders and fine granular chromatin. In addition, metachromasia was revealed in the cell aggregation with May-Giemsa stain. Based on these findings, the lesion was cytologically diagnosed as pleomorphic adenoma. The tumor was surgically removed and histological examinations showed proliferation of spindle shaped cells with indistinct cell borders and focal nuclear palisading. The tumor cells were arranged

compactly in some areas (Antoni A areas) and loosely in other areas (Antoni B areas). Immunohistochemically, the cells were positively stained for S-100 protein. Finally, the tumor was diagnosed as schwannoma.

Conclusion: The cytological features of this tumor were re-examined and compared with those of pleomorphic adenoma. The distinction between the two tumors was difficult when based on background findings and metachromasia. However, when focusing on epithelial or epithelioid cell clusters, schwannoma could be distinguished from pleomorphic adenoma by cell arrangement pattern and nuclear shape.

参考文献

- 1) 浅見英一, 元井亨. 骨・軟部. 元井信, 畠榮, 村上渉, 小林孝子, 亀井敏昭編, 細胞診断マニュアル. 東京: 篠原出版新社, 2014: 247-274.
- 2) Jeanne M.Meis-Kindblom, Franz M.Enzinger. Color Atlas of Soft Tissue Tumors. St. Louis: Mosby-Wolfe, 1996: 216-220.
- 3) 永島義久, 濱島有喜, 伊地知圭, 村上信五. 多形腺腫の診断にて手術を施行し, 術中に顔面神経鞘腫と判明した症例, 頭頸部外科 2011: 291-295.
- 4) 石井清, 長沼廣, 津田雅志, 渋谷理恵, 小倉正樹, 香取幸夫. 頭頸部の稀な部位に発生した神経鞘腫, 仙台市立病院医誌, 2013: 13-19.
- 5) 坂本昭夫, 小田義直, 恒吉正澄. 軟部腫瘍の病理診断と鑑別診断. 内田淳正編, Orthopaedics 軟部腫瘍診断の pitfall. 東京: 全日本病院出版会, 2001: 63-76.
- 6) 樋口佳代子. 多形腺腫. 日本唾液腺学会編, 唾液腺腫瘍アトラス. 東京: 金原出版, 2005: 40-50.
- 7) 樋口佳代子. 多形腺腫. 森永正二郎, 高田隆, 長尾俊孝編, 頭頸部腫瘍 I. 東京: 文光堂, 2015: 119-127.

症例報告

篩状構造や硝子球を多数認め診断に苦慮した多形腺腫の1例

独立行政法人国立病院機構九州がんセンター統括診療部臨床検査科¹⁾

同病理診断科²⁾ 九州大学形態機能病理学³⁾

小嶋 健太¹⁾ 宮久 禎¹⁾ 今村 彰吾¹⁾ 藤本 翔大¹⁾
伏見 文良²⁾ 瀧澤 克実²⁾ 田口 健一¹⁾²⁾ 山元 英崇³⁾

【内容抄録】

背景：唾液腺腫瘍は腫瘍間の細胞形態類似性により、良悪性鑑別が困難な場合がある。今回、良悪性鑑別に苦慮した耳下腺多形腺腫の1例を経験したので報告する。

症例：80歳代、男性。右耳下腺腫瘍にて当院受診。右耳下部に弾性硬で可動性不良の腫瘍を触知した。腫瘍の穿刺吸引細胞診では小型裸核状細胞が孤在性から重積集塊状で多数出現していた。また、裸核状細胞集塊には篩状構造やライトグリーン好性の硝子球を多数認めた。

病理組織学的に腫瘍は細胞質に乏しく異型を認めない単一な細胞で構成されており、大部分は基底細胞腺腫類似成分が占め、ごく一部に筋上皮腫類似成分や粘液腫様間質を認め、多形腺腫とした。

結語：唾液腺細胞診において、篩状構造や硝子球は腺様嚢胞癌を特徴付ける所見であるが、他の腫瘍でも出現する可能性があることや多形腺腫の細胞像の多彩性を常に念頭におき標本観察する必要がある。

Key words : Cribriform structure, Hyaline globule, Pleomorphic adenoma, Basal cell adenoma, Adenoid cystic carcinoma

はじめに

唾液腺腫瘍は特徴的な細胞像を呈するものが多く、その特徴所見により細胞診断をおこなっていく¹⁾。しかし、唾液腺腫瘍は他の臓器以上に多くの組織型が存在することに加えて、同一腫瘍内に多彩な像を認める場合もある。また、異なる腫瘍間でも類似所見を呈することより細胞診断は必ずしも容易ではない。今回、唾液腺穿刺吸引細胞診において、良悪性鑑別に苦慮した多形腺腫の1例を経験したので報告する。

症例

患者：80歳代、男性

A case of pleomorphic adenoma with prominent cribriform pattern and hyaline globules.

Kenta KOJIMA (CT)¹⁾
Tadashi MIYAHISA (CT, IAC)¹⁾
Shogo IMAMURA (CT, IAC)¹⁾
Takahiro FUJIMOTO (CT)¹⁾
Fumiyoshi FUSHIMI (MD)²⁾
Katsumi TAKIZAWA (MD)²⁾
Kenichi TAGUCHI (MD)¹⁾²⁾
Hidetaka YAMAMOTO (MD)³⁾

- 1) Department of Clinical Laboratory Medicine, National Kyushu Cancer Center
- 2) Department of Pathology, National Kyushu Cancer Center
- 3) Department of Anatomic Pathology, Kyushu University Hospital

家族歴：特記すべき事項なし

既往歴：狭心症、心室性期外収縮

現病歴：1年前より右耳下部領域に腫瘍を自覚し他院を受診。腫瘍の穿刺吸引細胞診にて悪性の疑いにより当センターを紹介受診。

臨床所見：右耳下部に弾性硬で可動性不良の腫瘍を触知した。頸部リンパ節腫大や顔面神経麻痺は認めず、口腔や咽頭にも特記すべき所見は無かった。

画像所見：CT画像では右耳下腺に16mm大の腫瘍が確認された。周囲への浸潤やリンパ節腫大は指摘できなかった(写真1-A)。PET-CTではSUV max 2.52と淡くFDG集積を認めた(写真1-B)。MRIでは右耳下腺内に17×14×22mmの腫瘍が確認され、T2強調画像にて低信号～高信号と不均一を呈していた。画像上、明らかな実質外浸潤は認めなかった(写真2)。

初診時検査所見：凝固系ではPT 13.3秒、APTT 36.9秒と延長を認めたものの、生化学やCBCにおいて目立った値は認めなかった。腫瘍マーカーも基準値の範囲内であった。

治療及び経過：右耳下腺腫瘍の診断で、右耳下腺浅葉部分切除術が施行された。術後、追加治療なく経過観察となった。術後再発の徴候は認めていない。

細胞学的所見

穿刺吸引細胞診標本と右耳下腺摘出組織の腫瘍捺印細胞診標本について提示する。

穿刺吸引細胞診所見：壊死や炎症細胞を認めない清明な

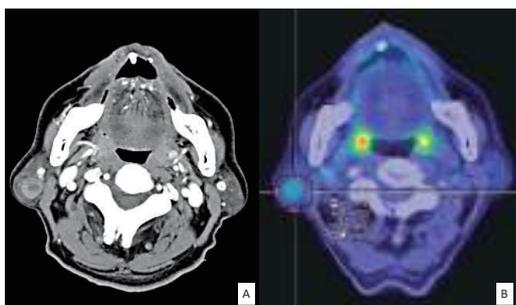


写真1. CT, PET-CT 所見

A: 頰部 CT 画像

右耳下腺内に約20mm の境界明瞭な腫瘤影を認めた。

B: 頰部 PET-CT 画像

右耳下腺内に SUV max 2.52と淡く FDG 集積を示す。

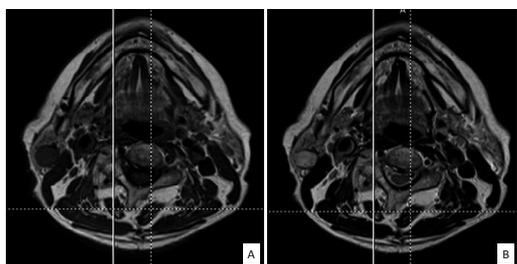


写真2. MRI 所見 (A: T1 強調画像, B: T2 強調画像)

右耳下腺に15mm 大の腫瘤を認める。T2 強調画像では高信号を示す。周囲への浸潤は認められない。

背景に、小型で細胞質に乏しく裸核状を呈する異型細胞が集塊を形成して出現していた。小型裸核状細胞は核クロマチン増量し核形不整は目立たず、多形性も有していなかった。細胞集塊は篩状構造に類似した所見を示し、小型裸核状細胞がライトグリーン好性物質の周りを平面的に取り巻く硝子球も多数出現していた(写真3)。一部にライトグリーン好性間質軸に小型裸核状細胞が柵状に配列する構造や充実性増殖を反映するように重積性のある集塊としても出現していた(写真4)。

摘出組織の腫瘍捺印細胞診所見: 穿刺吸引細胞診標本と同様に、清明な背景に小型で N/C 比が増大し核形不整に乏しく単一な細胞が孤在性から集塊状に多数出現していた。穿刺吸引細胞診標本との違いは篩状構造や硝子球の出現が少ないことであったが、出現細胞自体は穿刺吸引細胞診標本と腫瘍捺印標本で差は認められなかった(写真5)。ギムザ染色標本では赤紫色を呈する異染色性物質の周囲を小型裸核状細胞が取り巻くよう出現していた(写真6)。

病理組織学的所見

右耳下腺摘出組織剖面の肉眼像では白色～灰白色で一部出血を認める境界明瞭な腫瘍が確認された(写真7)。組織学的には、腫瘍は線維性被膜に覆われ既存の組織と

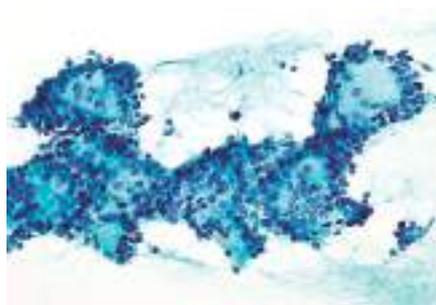


写真3. 穿刺吸引細胞診 (Pap. ×40)
細胞質に乏しい小型類円型細胞が、ライトグリーン好性物質を取り囲む。



写真4. 穿刺吸引細胞診 (Pap. ×20)
小型類円型細胞がライトグリーン好性間質軸に索状や充実性集塊として付着。

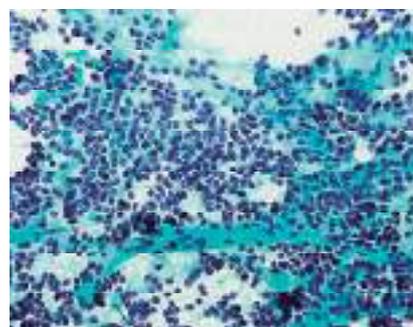


写真5. 腫瘍捺印細胞診 (Pap. ×40)
小型類円型細胞が孤在性から軽度重積性集塊として出現。

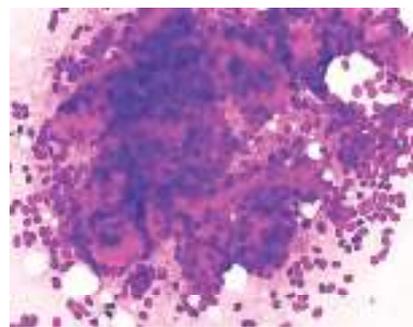


写真6. 腫瘍捺印細胞診 (ギムザ×40)
異染色性物質周囲に小型類円型細胞が取り巻く。

は明瞭に境されており，周囲への浸潤性増殖は認められなかった．腫瘍は比較的単一な小型類円型細胞で構成されていたが，腫瘍内は多彩な組織構築・増殖パターンを呈していた．大部分は細胞境界の不明瞭な裸核状細胞が柵状構造を示す基底細胞腺腫に類似する成分で占められていた．また，ごく一部には小型細胞が硝子様基質内に埋没するような筋上皮腫に類似する所見や硝子様基質を取り巻く篩状構造，更には少量の粘液腫様間質を認めた(写真8)．

免疫組織化学的には，筋上皮や基底細胞のマーカーである p63や CK14が陽性を示し，S-100は弱陽性を呈していた．導管上皮マーカーである EMA は陰性を示し， β -catenin は核陰性，細胞膜に陽性であった．増殖活性を示す Ki-67は10%であった(写真9)．以上の所見より，腫瘍細胞は筋上皮/基底細胞由来であり，構成成分の多彩性や粘液腫様間質の存在より多形腺腫と診断した．

考察

唾液腺腫瘍は筋上皮細胞が多彩な細胞形態や増殖パターンを示すこと，腫瘍構成成分の類似性やその各成分を占める割合も症例により異なることにより唾液腺穿刺吸引細胞診断を困難にしている．本症例の穿刺吸引細胞

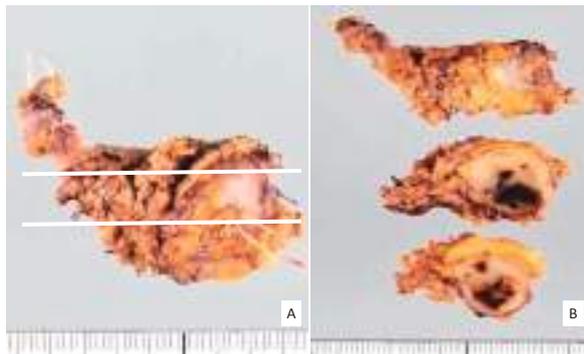


写真7. 腫瘍の肉眼像
白色～灰白色を呈し，一部出血を伴う境界明瞭な腫瘍

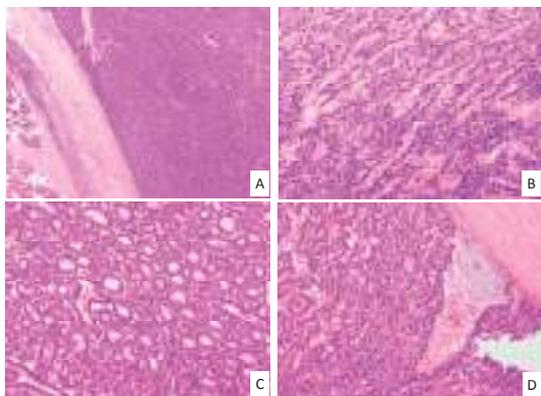


写真8. 組織像

HE 染色
腫瘍は基底細胞腺腫類似成分(A)が大部分を占め，筋上皮腫類似成分(B)や篩状構造(C)，少量の粘液腫様間質(D)を認めた．(A：対物4倍，B，C，D：対物20倍)

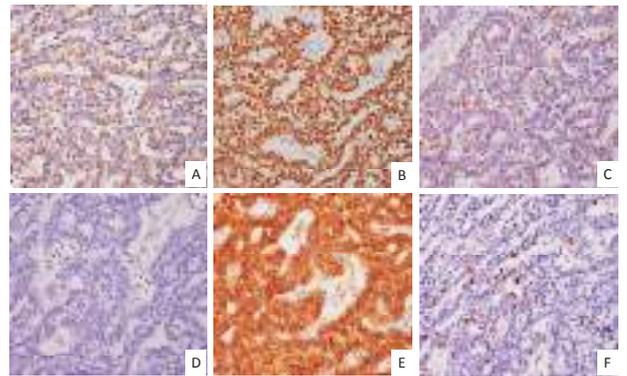


写真9. 免疫組織化学的所見
CK14(A)と p63(B)は陽性で，S-100(C)は弱陽性，EMA(D)は陰性を示した． β -catenin(E)は核に陰性，細胞膜に陽性を示し，Ki-67(F)は10%程度であった．(対物40倍)

診所見と摘出組織腫瘍捺印細胞診所見に差が認められたのも，組織学的には多彩な組織構築・増殖パターンから成っていても，穿刺吸引細胞診では腫瘍構成細胞の一部しか採取されていなかったため腫瘍鑑別診断が問題となった．唾液腺細胞診では穿刺回数を複数回にし，腫瘍内の異なる部位から採取を試み，腫瘍構成細胞をより多く採取するのが望ましいと考える．良悪性鑑別に苦慮した本症例の鑑別を行うには多数の篩状構造と硝子球をどのように認識するかがポイントになると考えた．篩状構造や硝子球は腺様嚢胞癌を特徴付ける所見ではあるが，出現頻度に差はあるものの多形腺腫，基底細胞腺腫，多型低悪性度腺癌や上皮筋上皮癌などでも出現することがある⁴⁾．三宅ら⁵⁾は腺様嚢胞癌以外の腫瘍は篩状構造と硝子球を認めるものの，定型的な篩状構造を示さないこと，硝子球は小型で均一なことが多いと報告している．原ら⁶⁾は腺様嚢胞癌の粘液球は円形から卵円形で境界明瞭であり，パパニコロウ染色では無色透明からライトグリーン淡染性なものが多いのにならべ，多形腺腫などで出現する硝子球はライトグリーンやオレンジGに染まり，無色透明のものは少ないとしている．本症例の硝子球と当センターで診断した唾液腺腺様嚢胞癌の3症例を比較したところ，本症例とレビューした腺様嚢胞癌の硝子球の形状は比較的均一であったが，本症例の硝子球は小型であり，ライトグリーン淡染性から好染性で無色透明のものは少なかった．また，本症例のように小型裸核状細胞主体で篩状構造が出現した場合，多形腺腫や基底細胞腺腫で認められる真の腺腔であるのか，腺様嚢胞癌で認める偽の腺腔であるかの鑑別が必要である．偽の腺腔は導管上皮細胞が形成する腺管ではなく，筋上皮細胞が篩状に管腔様構造を形成しているcyst-like-structureである．鑑別所見としては真の腺腔を形成する細胞は細胞質を有し導管上皮の規則的な配列が伺われるのに対し，偽腺腔は細胞質を有しない裸核状細胞が構成し配列や構造に規則性がみられない⁷⁾．しかし，真の腺腔と偽の腺腔を明確に鑑別することは困難な場合も多い．

筋上皮細胞が関与する唾液腺腫瘍は細胞個々の観察だけでは良性・悪性の判定が困難なことが多い。唾液腺細胞診ではより多くの細胞所見、とくに筋上皮細胞や基底細胞が産生するといわれる間質性粘液や基底膜物質を観察するためにパパニコロウ染色のみならず、ギムザ染色を同時に観察することが細胞診断上重要である。ギムザ染色の所見は酸性ムコ多糖類を成分に持つ粘液腫様間質や腺様嚢胞癌などで認められる Type IV コラーゲンやラミニンから構成される基底膜物質の異染性が確認できるのみならず、形質細胞様細胞の核周囲明庭、腺房細胞の細胞質内チモーゲン顆粒およびリンパ球などの炎症細胞を確認するのに非常に有用である¹⁾。異染性は反応基に硫酸基を有するヘパラン硫酸プロテオグリカンなど負に荷電した陰性官能基に正荷電した塩基性色素がイオン結合することで、色素同士の疎水結合やファンデルワース力や色素間に水分子が取り込まれることにより、アミノ基と水素結合がポリマー状に色素同士が結合し、エネルギーレベルが高い低波長の光を吸収するため本来とは異なる異染性が生じる¹⁰⁾。本症例のように小型で円型から類円型の裸核状細胞が集塊状から孤立性に認められ、硝子球や篩状構造を認めた場合は筋上皮細胞が関与している可能性を念頭におき、パパニコロウ染色標本において背景所見や出現細胞の種類、細胞異型や配列・構造を詳細に観察し、ギムザ染色標本において異染性を確認することが重要である。また、この異染性が背景中に出現しているのか、細胞集塊辺縁に認められるのか、異染性物質を出現細胞が取り囲んでいるのかなど、染色部位や染色態度を判断する必要がある。

唾液腺腫瘍を診断するために丁寧な細胞観察を行うのは必要なことであるが、臨床情報や画像所見も診断するうえで把握すべき項目である。臨床情報としては、まず、患者の年齢、性別、発生部位を確認する。臨床所見としては、4 cm を超える腫瘍径、腫瘍の急速な増大、疼痛、頸部リンパ節腫脹、および顔面神経麻痺は悪性の徴候として重要である。唾液腺腫瘍に対する画像検査法としては超音波検査や CT, MRI があり、このなかでは MRI がとくに有用である。MRI は腫瘍と周囲組織とのコントラストがよく、信号強度や拡散程度による内部性状や細胞密度の推測、ダイナミック造影による血流の評価が可能である。画像所見による良悪性の鑑別は腫瘍の辺縁と境界、内部性状により行われる。辺縁平滑かつ境界明瞭で内部性状が均一な場合は良性、辺縁不整で境界不明瞭で内部不均一な場合は悪性と判断する。本症例は画像上、周囲への浸潤像は認めず、細胞所見と異なり良性を考えた。多形腺腫は上皮細胞と粘液腫様・軟骨様間質で構成され、その割合は腫瘍により異なるため、画像所見としても腫瘍間で違いが認められる。多形腺腫を鑑別する重要な画像所見は、分葉状形態と被膜構造、粘液腫様間質の MR の信号強度であり、境界明瞭な腫瘍として認められることである。腺様嚢胞癌の画像所見としては、境界

不明瞭で浸潤性の辺縁を有する場合が多い。T2強調像では管状あるいは篩状パターンは高信号、充実性パターンは低信号の傾向にある。神経周囲進展の頻度が高く、その画像所見である神経の腫大や神経周囲の造影効果は脂肪抑制併用造影 T1 強調像で最も良好に抽出され、神経周囲の正常脂肪組織の消失は T1 強調像や CT, 神経孔・神経管の拡大 CT での検出率が高い³⁾。唾液腺腫瘍は1つの腫瘍内に多彩な成分が混在することが診断を困難にしているが、画像診断における良悪性鑑別もまた困難にしている。しかし、組織学的特徴が画像所見に反映される腫瘍では診断が可能であり、頻度の多い腫瘍の画像の特徴を理解しておくことは重要である。

結語

唾液腺腫瘍の細胞学的特徴所見の1つに硝子球と篩状構造があるが、これらの所見は腺様嚢胞癌を特徴付ける所見である。しかし出現頻度に差は認めるものの、他の疾患でも認められる所見である。唾液腺穿刺吸引細胞診標本を観察する際は特徴所見にとらわれず、まず臨床情報や画像所見を念頭におき標本背景や出現細胞の種類を確認することが重要である。そのためにはパパニコロウ染色のみならず、粘液腫様間質や基底膜物質の異染性など種々の特徴を捉えることのできるギムザ染色を実施することは必須である。

Summary

Pleomorphic adenoma (PA), the most common tumor of the salivary glands, demonstrates "pleomorphic" cytological and histological morphology, making it difficult to accurately diagnose PA by fine needle aspiration cytology (FNAC).

In this paper, we report a case of PA suspected as adenoid cystic carcinoma by FNAC.

A 80-year-old man noticed a mass in his right parotid region. Clinical examination showed an elastic hard, immovable tumor. MRI revealed a mass of 20 mm in diameter in the right parotid gland. A FNAC was performed, and the smears showed numerous monotonous small cells' clusters, cribriform structures and light-green positive hyaline balls. Histologically, the tumor was composed of the similar monotonous small cells, such as basal cell adenoma and myoepithelioma, together with a small amount of myxomatous stroma, including PA.

When cribriform structure and hyaline globules are observed, not only adenoid cystic carcinoma but also PA and basal cell adenoma should be included in the differential diagnosis.

We should check background and several kinds of cells those appears on the slides, in addition to clinical data and images.

参考文献

- 1) 廣川満良, 加藤拓, 松本敬・他. 実践甲状腺・唾液腺細胞診. 日本細胞診断学推進協会細胞検査士会, 武藤化学株式会社. 2012; 32-101.
- 2) 樋口佳代子, 原田博史, 小川郁子, 高田隆. 唾液腺腫瘍アトラス. 日本唾液腺学会 編. 金原出版株式会社, 2005; 40-102.
- 3) 駄阿勉, 樋口佳代子, 矢田直美, 山科光正, 横山繁生. 頭頸部腫瘍 I. 腫瘍病理鑑別診断アトラス. 日本病理学会刊行委員会. 2015; 32-230.
- 4) 小野寺清隆, 長尾俊孝, 麻生昇・他. 唾液腺穿刺吸引細胞診のピットフォール—硝子球と篩状構造—. 日本臨床細胞学会雑誌. 2002; 47-54.
- 5) 三宅康之, 廣川満良, 則松良明・他. 唾液腺腺様嚢胞癌の組織像と細胞所見. 日本臨床細胞学会雑誌. 2001; 405-410.
- 6) 原仁, 小山敏雄, 木村正博・他. 腺様嚢胞癌の細胞学的検討. 日本臨床細胞学会雑誌. 1991; 448-454.
- 7) 河原明彦, 横山俊朗, 杉島節夫・他. 筋上皮系細胞が関与する唾液腺腫瘍の細胞学的検討. 日本臨床細胞学会雑誌. 1999; 213-220.
- 8) 樋口佳代子, 黒川聡, 楠木秀和. 多形腺腫の多様性と細胞学的鑑別診断. 日本臨床細胞学会雑誌. 2001; 384-390.
- 9) 太田秀一, 山本浩嗣, 福成信博・他. 頭頸部・口腔細胞診アトラス. 医療科学社. 2009; 104-131.
- 10) 元井信, 畠榮, 村上渉・他. 細胞診断マニュアル—細胞像の見方と診断へのアプローチ—. 篠原出版新社. 2014; 243.

症例報告

腹腔内に破綻し腹水細胞診に出現した後腹膜原発未分化型多形肉腫／ 悪性線維性組織球腫の1例

独立行政法人地域医療機能推進機構 九州病院 中央検査室¹⁾ 産業医科大学医学部第2病理学教室²⁾
産業医科大学医学部第1病理学教室³⁾ 独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院臨床病理検査科⁴⁾
玉城 真太¹⁾ 安部 拓也¹⁾ 西山 純司¹⁾ 立岩 友美¹⁾
豊嶋 憲子¹⁾ 奥菌 学¹⁾ 野口 紘嗣²⁾ 久岡 正典³⁾ 笹栗 毅和⁴⁾

【内容抄録】

背景：未分化型多形肉腫 (Undifferentiated pleomorphic sarcoma ; 以下 UPS) / 悪性線維性組織球腫 (Malignant fibrous histiocytoma ; 以下 MFH) は特定の分化方向を確定できない多形細胞性肉腫で、悪性軟部腫瘍の中では比較的頻度の高い腫瘍である。今回、腹腔内への破綻を伴い腹水中に出現した後腹膜原発の UPS/MFH の1例を経験した。

症例：40代女性。腹痛を主訴に当院救急外来を紹介受診した。CT 検査にて左卵巢腫瘍の破裂および腹腔内出血を疑われ、緊急試験開腹術を施行された。開腹時、後腹膜腫瘍の破綻による出血であることが判明し、後腹膜腫瘍摘出術が施行された。腹水の細胞診では、孤在性に細胞境界不明瞭な紡錘形異型細胞が出現していた。部分的には結合性に乏しい平面的な集簇が、また、一部、上皮様の結合を思わせる異型細胞集塊もみられた。いずれも、細胞境界は不明瞭で、高度の核形不整、また、多核細胞、一部奇怪な大型細胞を認めたことから、癌肉腫・肉腫様癌を含めた悪性間葉系腫瘍を疑ったが、組織型の推定は困難であった。組織学的には多形性の強い高度異型細胞がびまん性に増殖し、出血、壊死を伴っていた。免疫組織化学的検索も加え、UPS/MFH と診断した。

結論：本症例では孤在性細胞の他、2種類の異型細胞集塊がみられ、平面的集簇からは間葉系腫瘍が疑われたが、結合状集塊は上皮系腫瘍の混在を否定できなかった。詳細に観察すると、いずれも同様の細胞から構成されていたことから、腹水中での経時的な形態の変化によるものと考えられた。

Key words : Undifferentiated pleomorphic sarcoma, Malignant fibrous histiocytoma, Rupture, Retroperitoneum, Ascitic fluid cytology

はじめに

未分化型多形肉腫 (Undifferentiated pleomorphic sarcoma ; 以下 UPS) / 悪性線維性組織球腫 (Malignant

fibrous histiocytoma ; 以下 MFH) は分化方向不明な多形細胞性肉腫であり、悪性軟部腫瘍の中では脂肪肉腫に次いで頻度の高い腫瘍である¹⁾。高齢者の四肢に好発するが、後腹膜にも比較的多くみられる。

細胞診における UPS/MFH の報告例はいくつかみられるが、そのほとんどは穿刺吸引細胞診や腫瘍捺印によるものであり、体腔液中に異型細胞を認めた報告は少ない。今回、腫瘍の腹腔内への破綻に伴い腹水中に腫瘍細胞が出現した後腹膜原発 UPS/MFH の1例を経験したので報告する。

症例

患者：40歳代、女性

家族歴：特記事項なし

現病歴：約1カ月前に腰痛あり、その後腹部膨満感を自覚するようになった。前日からの腹痛を主訴に近医受診し、当日に当院救急外来を紹介受診した。造影 CT にて左卵巢腫瘍の破裂および腹腔内出血を疑われた。

画像所見：造影 CT (写真1) : 中下腹部正中～左側に 8 cm 大の内部低～高吸収域を呈する腫瘍性病変がみられ、卵巢腫瘍が疑われた。また、辺縁の壁と思われる増

A case of retroperitoneal undifferentiated pleomorphic sarcoma/
malignant fibrous histiocytoma ruptured into intraperitoneal cavity.

Shinta TAMASHIRO (CT, JSC)¹⁾

Takuya ABE (CT, JSC)¹⁾

Jyunji NISHIYAMA (CT, IAC)¹⁾

Tomomi TATEIWA (CT, IAC)¹⁾

Noriko TOYOSHIMA (CT, JSC)¹⁾

Manabu OKUZONO (CT, JSC)¹⁾

Hirotsugu NOGUCHI (MD)²⁾

Masanori HISAOKA (MD)³⁾

Takakazu SASAGURI (MD)⁴⁾

1) Departememt of Clinical Laboratory, Japan Community Health care Organization Kyushu Hospital

2) Department of Pathology and Cell Biology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

3) Department of Pathology and Oncology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

4) Department of Clinical Pathology, Japan Community Health care Organization Kyushu Hospital

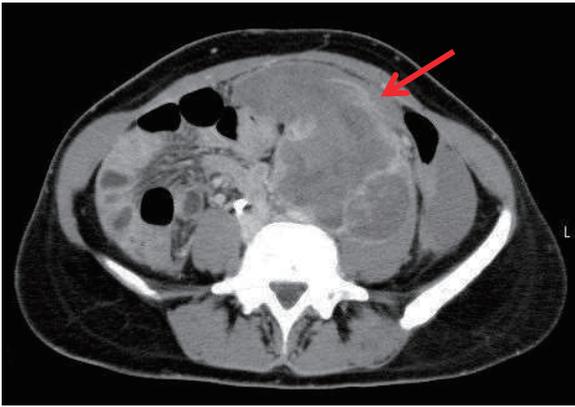


写真1 腹部 CT
腹部正中～左側に 8 cm 大腫瘍性病変を認め、その破裂が疑われた。

強域が腹側で断裂しており、腹腔内出血が疑われた。

経過：緊急試験開腹術が施行された。開腹時、卵巣外観は正常であり、後腹膜腫瘍の破綻による出血であることが判明し、後腹膜腫瘍摘出術が行われた。その際に血性腹水が細胞診検査に提出された。

細胞学的所見：標本は擦り合わせ法にて作成した。パパニコロウ染色では好中球や組織球などの炎症性背景に、細胞境界不明瞭な結合性の乏しい異型細胞が孤立散在性に、或は平面的な集簇をなして出現していた(写真2)。異型細胞は大小不同が強く、紡錘形や楕円形を呈し、核は紡錘形や楕円形～類円形、高度の核不整やくびれを認め、核クロマチンは微細～細顆粒状を呈していた(写真3A～C)。大型で明瞭な核小体を単個～数個認めた。また、別の視野ではごく一部ではあるが、上皮様結合を思わせる異型細胞集塊がみられた(写真4A, B)。細胞境界は不明瞭であったが、細胞質が淡染しており、一見すると上皮由来の細胞にみえた。核は中心性～一部偏在、楕円形～類円形で不整を伴い、核クロマチンは顆粒状を呈していた。大型明瞭な核小体も単個～数個見られた。ギムザ染色では周囲の反応性中皮細胞に比較すると細胞質がやや塩基性に淡く染まり、一部では泡沫状を呈していた。

平面的な集簇で見られた異型細胞と上皮様集塊とを比較してみると、細胞間の結合性や、細胞質の厚さ、核クロマチンにやや違いがみられたものの、細胞の大きさや高度の核不整といった所見は類似しており、大型明瞭な核小体像も同様であった。しかし、両者が異なる細胞成分である可能性を否定できなかった。

以上より、細胞診判定としては癌肉腫・肉腫様癌を含めた悪性間葉系腫瘍疑いとした。間葉系腫瘍であった場合の組織型については、UPS/MFH、多形型平滑筋肉腫、多形型及び脱分化型脂肪肉腫等を推定したが、細胞異型が高度な点以外は特徴的な所見は見い出せず、また、細胞変性を伴っている点も踏まえ、推定困難とした。

病理組織学的所見：マクロ像は 5 × 8 cm 大の充実性腫

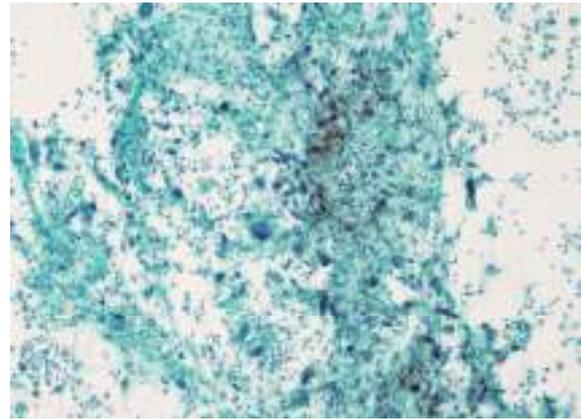


写真2 腹水細胞診所見 Pap. × 10
炎症性背景に細胞境界不明瞭な異型細胞が孤立散在性、及び平面的な集簇として出現している。

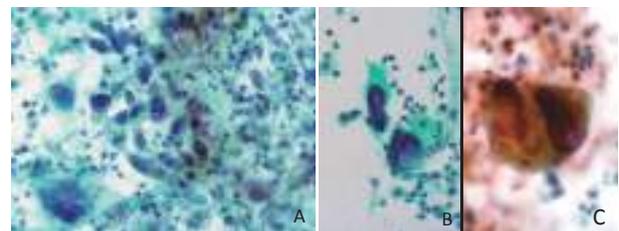


写真3 腹水細胞診所見 A～C: Pap. × 40
A: 平面的集簇で出現した異型細胞。
B, C: 孤立散在性の大型異型細胞。

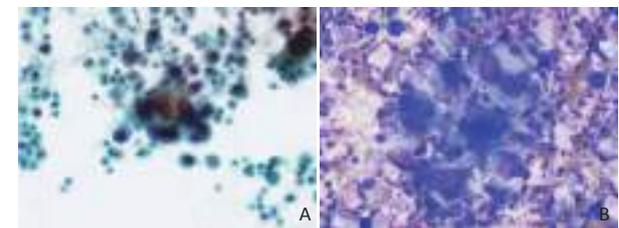


写真4 腹水細胞診所見
A: Pap. × 40 B: Giemsa. × 40
上皮様結合の存在を窺わせる異型細胞集塊。

瘍(写真5A)で、破綻・出血を伴っていた。断面では、破綻・出血した赤色調部とともに、やや光沢感のある黄白色充実部から構成されていた(写真5B, C)。赤色調部のマイクロ像(写真6A, B)では、出血・壊死を伴って細胞接着性の乏しい多形性の強い高度異型細胞がびまん性に増殖しており、大型多核巨細胞や奇怪な形態を示す細胞が混在していた。黄白色充実部(写真7A～D)では storiform pattern を呈した紡錘形や楕円形の異型細胞が密に増殖していた。出血部と比較すると細胞異型は目立たない傾向にあったが、核の不整やくびれが目立ち、高度の細胞異型が認められた。一部には出血部にみられたような大型・高度異型細胞が混在していた。赤色調部、黄白色調部を含め腫瘍全体の標本を作製して検討したが、脂肪細胞の介在は認められなかった。また腫瘍とともに腫瘍周囲脂肪織が少量含まれていたが、脂肪細胞の大小不

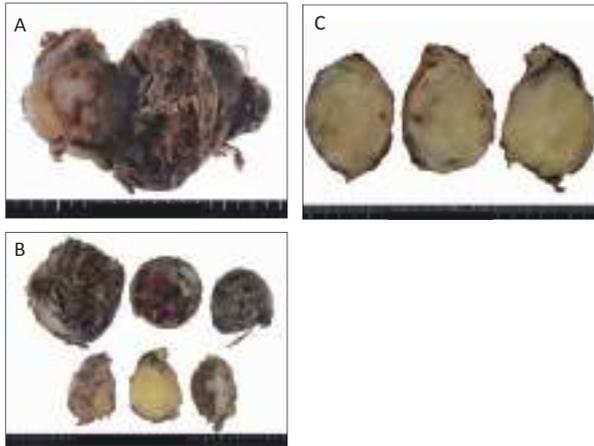


写真5 摘出臓器肉眼像および剖面
A～C：剖面（B）では赤色調出血部及び黄白色調充実部を認める
剖面（C）は黄白色調充実部の拡大像

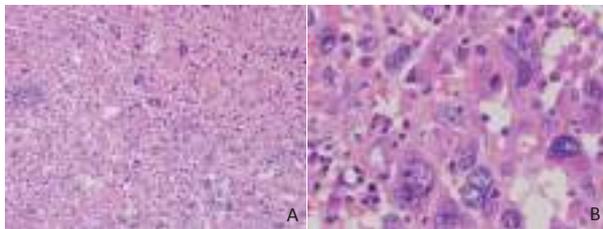


写真6 摘出標本組織所見（出血部）
A：HE ×20 B：HE ×40
細胞接着性に乏しい多形性の強い高度異型細胞がびまん性に増殖している

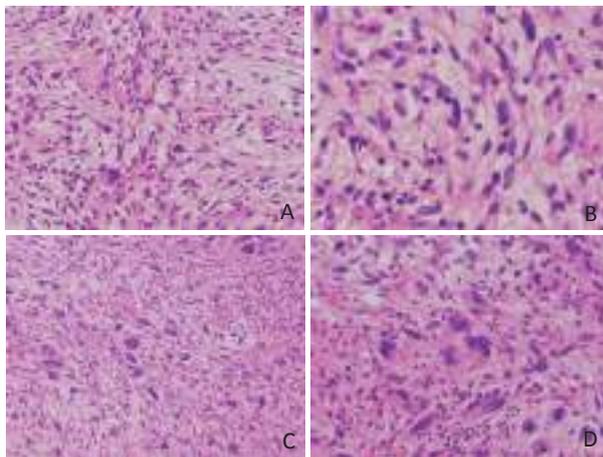


写真7 摘出標本組織所見（充実部）
A, C：HE ×20 B, D：HE ×40
Storiform pattern を呈している。異型の強い腫瘍細胞が混在している。

同や脂肪芽細胞，また異型的な紡錘形細胞等は認められなかった。

免疫組織化学染色所見：vimentin がびまん性に陽性， α -SMA, CD34は一部に陽性であった。AE1/AE3, CAM5.2, desmin, S-100蛋白, MDM2, CDK4, HMB45, Melan A, c-kit,

calretinin はいずれも陰性であった。特徴的な組織分化を示唆するような所見は得られなかった。以上の結果から、最終診断は後腹膜原発の UPS/MFH とした。

考察

UPS/MFH は50歳以上の中高齢者に好発し，男女比は1：0.7とやや男性優位とされている。好発部位は大腿，上腕といった四肢であるが，臀部，軀幹，腸間膜，頭頸部にも発生し，後腹膜原発は UPS/MFH 症例全体の2.6%程度とされている^{1, 6, 7)}。筋膜以深の深部軟部に多く発生するが，10%程度は皮下にも発生する。予後は不良であり，摘出直後から高率に周囲再発，転移をきたし，5年生存率は50–60%とされている。

悪性軟部腫瘍において UPS/MFH は脂肪肉腫に次いで多いとされる¹⁾が，その疾患概念の変遷は著しい。細胞起源としては，組織球説，線維芽細胞説，未分化間葉系細胞説等の種々が提唱されてきたが^{2~4)}，現在では特定の分化を示さない軟部組織肉腫として認識されている。2002年の WHO 第3版では UPS と MFH が同義語として併記されていたが，2013年に改定された WHO 第4版では MFH の用語は消失し，新たに設定された未分化／分類不能肉腫という大項目の中の一亜型である undifferentiated pleomorphic sarcoma がこれに相当する⁵⁾。組織像としては，異型を示す線維芽細胞様紡錘形細胞，組織球様の円形細胞及び大型で奇怪な巨細胞が種々の割合で混在する。しかし，これらの所見は UPS/MFH に特徴的というわけではなく，他の多形性肉腫にもみられ，多形性を示す種々の肉腫が鑑別となる。組織亜型として storiform/pleomorphic type, giant cell type, inflammatory type, myxoid type の4型が挙げられ，myxoid type は比較的予後が良く，myxofibrosarcoma として線維芽細胞／筋線維芽細胞腫瘍の中に独立して分類される⁵⁾。最も多く見られる組織型は storiform/pleomorphic type であり，本症例もこれに相当する。

軟部腫瘍の分化方向の同定には免疫組織化学検査が有用であるが，UPS/MFH に特異的なマーカーはなく，vimentin には陽性，また少数の細胞では α -SMA が陽性となることがあるが，desmin は陰性である。CD68や α -1-antichymotrypsin などの組織球系マーカーについても，一部で陽性となる症例はみられるが，特異性はない。現在ではこれら免疫化学的手法や FISH などの遺伝学的手法を用いることにより，以前は UPS/MFH と診断されてきたものが脂肪肉腫や平滑筋肉腫等，特定の分化を示した腫瘍へと再評価されており，現在では UPS/MFH と診断される症例は減少しているのが実情である。

後腹膜原発の悪性軟部腫瘍としては，Gronchi らによる2004年の報告⁸⁾では脂肪肉腫が40.2%と最も多く，次いで平滑筋肉腫 (24.4%)，悪性末梢神経腫瘍 (13.4%)，UPS/MFH (8.6%) の順となっている。これらの中でも，特に UPS/MFH との鑑別が難しい組織型の一つとして，

脱分化型脂肪肉腫が挙げられる。脱分化型脂肪肉腫は高分化な脂肪肉腫成分の一部に認めながら、多形性の強い脱分化の成分がみられる⁹⁾。脂肪肉腫全体の20%を占めるが、その大部分、80%以上は高齢者の後腹膜に発生する。高分化型脂肪肉腫成分が確認できれば形態学的に診断は可能であるが、脱分化成分の割合については症例によって様々であり、脱分化細胞がほぼ全体を占める場合には、形態のみでの診断は困難である。脱分化型脂肪肉腫の診断にはMDM2やCDK4の免疫組織化学的検索が有用とされ、Buiらの報告では、それぞれ95%、92%に陽性で、2つのマーカーともに陽性の症例は90%であった¹⁰⁾。また、MDM2、CDK4遺伝子に対してFISHを用いた検討が有用とする報告もある。Sirventらは脂肪肉腫の診断には、免疫染色によるMDM2、CDK4蛋白の過剰発現の検索よりも、FISHを用いたMDM2遺伝子とCDK4の遺伝子増幅の検索の方が感度、特異度ともに優れていると報告している。しかしながら、脱分化型脂肪肉腫に着目すると、免疫染色およびFISHはいずれも100%で陽性であった¹¹⁾。また、Kimuraらも脂肪肉腫の中の異型脂肪腫様腫瘍/高分化型脂肪肉腫については、MDM2遺伝子に対するFISHが有用であるが、脱分化型脂肪肉腫については免疫染色とFISHの感度や特異度には大きな差はないとしている¹²⁾。この点では、今回、FISHを用いた遺伝子学的な検索は行っていないが、脱分化型脂肪肉腫を完全に除外出来たとは言いが、その可能性は低いと考えられた。

細胞診におけるUPS/MFH症例は、その疾患概念の提唱と穿刺吸引細胞診の普及に伴い、1980年代を中心として多くの報告が行われてきた。最近ではその疾患概念の変遷もあり、その報告例は少なくなっている。体腔液中に異型細胞を認めた報告も散発的にある¹³⁾が、最近の報告としては貞嶋ら¹⁴⁾が胸水中にみられた胸壁原発の巨細胞型UPS/MFHの一例を報告している。一般的な穿刺吸引、或は腫瘍捺印の細胞所見としては、紡錘形、類円形、多角形など多彩な細胞形態を示し、核形不整、大型細胞や多核巨細胞がみられる。細胞質はライトグリーン好性であるが、その程度は様々であり、核クロマチンは粗大顆粒状で明瞭な核小体が認められる¹⁵⁾。以上の様な所見は、組織所見と同様にUPS/MFH以外の肉腫や、或は肉腫様癌成分においてもみられる場合がある。実際に入江ら¹⁶⁾は穿刺吸引細胞診ではUPS/MFHを疑ったが、電子顕微鏡を用いた検討により多形性脂肪肉腫と診断した症例を報告している。

本症例では孤立散在性の異型細胞とともに、部分的に平面的な集簇と、上皮様の結合を示した2種類の形態の異なる細胞集塊が観察された。平面的な集簇の異型細胞は、悪性間葉系腫瘍が考えられたが、結合性集塊については、上皮成分の可能性を否定できなかった。しかしながら平面的集簇と上皮様集塊、両者の比較では、それぞれの細胞の大きさはほぼ同じであり、核異型の強さや、

多核細胞、大型明瞭な核小体といった所見は類似していた。その後の組織精査においても明らかな上皮性腫瘍の成分は認めておらず、結果として両者とも同様の細胞であったと考えられる。細胞像と組織像の比較では、平面的集簇の細胞と、出血部の組織像は類似しており、腫瘍の破綻に伴い結合性の乏しい異型細胞が腹水中に出現した為に、標本作成の影響によって平面的に集簇したものと思われた。組織像を反映した状態で細胞を観察出来たことにより悪性間葉系腫瘍の推定が可能であったと思われる。一方、上皮様集塊については、より先に腹腔内に遊離した細胞が、体腔液中で変性したことにより全体的に丸みのある集塊となり、細胞質が濃く見えたものと予測された。臨床経過として約1カ月前から腹部膨満を認めていることから、あくまで推測であるが、腫瘍の腹腔内破綻は一度に起こったものではなく、小さな破綻が先行していたのかも知れない。

本症例の細胞診における鑑別疾患としては、UPS/MFHの他、脱分化型脂肪肉腫、多形型平滑筋肉腫、多形型横紋筋肉腫、多形型悪性末梢神経腫瘍、或は、腹腔内腫瘍の後腹膜進展の可能性も考えると胃消化管間質腫瘍(Gastrointestinal stromal tumor: GIST)、二相型悪性中皮腫、癌肉腫・肉腫様癌等も挙げられる。いずれも細胞形態のみでの鑑別は容易ではないが、GISTとしては細胞集塊密度が比較的低く、細胞の多形性が強い点で、二相型悪性中皮腫としては核異型が強く、ギムザ染色での細胞質の塩基性に弱い点等が鑑別点と考えられた。その他の多形性肉腫に関しては免疫化学的検討が必要となるが、本症例は沈渣が十分でなかったことからセルブロックを作成できなかった。細胞転写法により、幾つかの抗体を検討することができたが、vimentinに陽性、S-100蛋白に陰性であることを確認できたのみであった。

一般的に体腔液中では細胞の形態変化が起こるため、それらを踏まえて細胞像を推定することが重要とされるが、その判定は必ずしも容易ではない。体腔液細胞診において多形性の肉腫を疑う場合には、年齢や発生部位などの臨床情報を参考にし、また、出来る限りセルブロックの作成に努め、免疫染色も組み合わせ、組織型推定を行っていくことが重要と考えられた。

Summary

Background: Undifferentiated pleomorphic sarcoma/malignant fibrous histiocytoma (UPS/MFH) is a high grade soft tissue sarcoma showing no identifiable cell differentiation on pathological examinations. We report a primary case of retroperitoneal UPS/MFH ruptured into the intraperitoneal cavity.

Case: A woman in her forties was admitted to our hospital because of severe abdominal pain. Computed tomography suggested rupture of left ovarian tumor and hemoperitoneum.

Emergency test laparotomy confirmed a retroperitoneal tumor ruptured into intraabdominal cavity. Ascitic effusion fluid cytology showed highly atypical spindle and roundish cells with hyperchromatic nuclei and prominent nucleoli, mostly presented individually. In part, there were clusters of cells in a plantar or an epithelioid fashion. Malignant mesenchymal tumor was suspected, however, further classification was difficult. Histopathologically, the tumor was composed of pleomorphic undifferentiated cells with storiform pattern. Immunohistochemistry, the tumor cells were positive for vimentin, but failed to show definite cell differentiation against various antibodies including MDM2 and CDK4. We finally diagnosed the tumor as retroperitoneal UPS/MFH.

Conclusion: In our case, ruptured UPS/MFH cells were focally seen like epithelioid cells. However, careful observation allowed us to recognize the epithelioid cells as non-epithelial origin. On cytological examination, it is difficult to diagnose UPS/MFH correctly. Immunohistochemical staining by cell block is necessary to discriminate such an undifferentiated pleomorphic sarcomas.

参考文献

- 1) 伊藤以知郎. 悪性線維性組織球腫瘍／未分化型多型肉腫 (多形型, 巨細胞型, 炎症型について). 長谷川匡, 小田義直編集, 腫瘍病理鑑別疾患アトラス 軟部腫瘍. 東京: 文光堂, 2011: 51-57.
- 2) Ozzello L, Stout AP, Murphy MR. Cultural characteristics of malignant histiocytoma and fibrous xanthomas. *Cancer*. 1963; 16: 331-344.
- 3) Weiss SW, Goldblum JR (eds): *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, 5thed. Mosby, Elsevier, Philadelphia, 2007; 403-414.
- 4) Weiss SW, Enzinger FM: Malignant fibrous histiocytoma. An analysis of 200 cases. *Cancer*. 1978; 41: 2250-2266.
- 5) Fletcher, C.D.M., Bridge, J.A., Hogendoorn, P.C.W. et al. (eds.): *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, Undifferentiated/unclassified sarcomas*. Lyon: IARC Press, 2013; 236-237.
- 6) 日本整形外科学会, 骨・軟部腫瘍委員会編 悪性軟部腫瘍取扱い規約 第3版 東京: 金原出版, 2002: 125-127.
- 7) 岩崎宏 いわゆる悪性線維性組織球腫, *病理と臨床* 2012; 30: 280-285.
- 8) Gronchi A, Casali PG, Fiore M, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. *Cancer*. 2004; 100: 2448-2455.
- 9) 長谷川匡. 脂肪肉腫. 長谷川匡, 小田義直編集, 腫瘍病理鑑別疾患アトラス 軟部腫瘍. 東京: 文光堂, 2011: 58-67.
- 10) Bui Nguyen Binh M, Sastre-Garau X, Guillou L et al. MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes: a comparative analysis of 559 soft tissue neoplasms with genetic data. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29: 1340-1347.
- 11) Sirvent N, Coindre JM, Maire G et al. Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31: 1476-1489.
- 12) Hiroaki K, Yoh D, Takayuki N et al. Utility of fluorescence in situ hybridization to detect MDM2 amplification in liposarcomas and their morphological mimics. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013; 6(7): 1306-1316.
- 13) 富山淳子, 宇多弘司, 興梠隆ら 体腔液中に腫瘍細胞の出現した悪性線維性組織球腫の1例. *日臨細胞誌*, 1982; 21(3): 576-581.
- 14) 貞嶋栄司, 河原真弓子, 木下準子ら 胸水中に出現した胸壁原発 undifferentiated pleomorphic sarcoma with giant cells の1例. *日臨細胞誌*, 2014; 53(3): 35-40.
- 15) 岩田純. 悪性線維性組織球腫. 亀井敏昭, 谷山清己編集 アトラス細胞診と病理診断. 東京: 医学書院: 2010: 176.
- 16) 入江康司, 杉島節夫, 入江砂代ら 針生検吸引細胞診で悪性線維性組織球腫を疑われた多型性脂肪肉腫の1例. *日臨細胞誌*, 1982; 21(3): 582-588.

短報

子宮内膜漿液性腺癌の細胞診の1例

宮崎大学医学部附属病院 病理診断科・病理部

佐藤 勇一郎 野口 裕史

症例1：50歳代 女性，6経妊3経産

検査材料：子宮内膜，サイトピック，LBC法，シンプ
レップ

臨床経過：1年前に閉経，2カ月前より少量の不整性器
出血があり，近医受診，細胞診異常を指摘されたため，
当院紹介受診，超音波検査，MRI 検査では異常は指摘さ
れず，子宮内膜生検も検体不十分のため組織診断できな
かったが，細胞診の結果より，子宮摘出術，両側付属器
摘出術施行，現在化学療法加療中であるが，再発・転移
は認めていない。

細胞所見及び細胞学的考察：軽度出血性背景の中に，少
数の萎縮子宮内膜とともに，乳頭状またはやや球状の小
集塊がみられた(写真1)。乳頭状または不整形集塊は軽
度の重積性，高い細胞密度と比較的強い結合性を示し，
腫瘍細胞は中型から大型で円形から不整な核を有し，細
顆粒状のクロマチンの増量，1個から複数個の核小体が
みられた(写真2)。小球状細胞集塊の一部には空胞変性
を示していた(写真3)，パパニコロウ染色標本を転写法
にて免疫細胞学的に検討したところ，腫瘍細胞は p53 強
陽性を示し，細胞像とあわせて漿液性腺癌と診断した(写
真4)。

組織学的所見：肉眼的に明らかな腫瘍性病変を指摘でき
なかったが，組織学的には，子宮底部側の極一部の子宮
内膜にやや乳頭状に増殖する病変が見られた(写真5)，
表層は乳頭状，やや深部では管腔構造を示す腫瘍細胞の



写真1
Pap: 対物20倍，軽度出血性背景の中に乳頭状，小球状の細胞
集塊を認める。

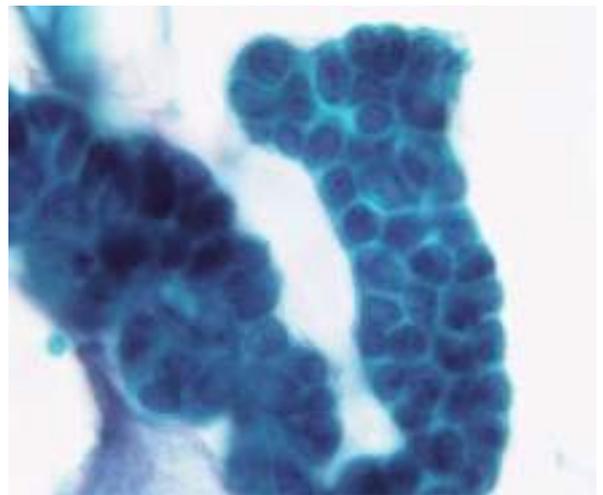


写真2
Pap: 対物100倍，乳頭状細胞集塊で，軽度の重積性，細胞配列
の乱れがみられる。核は円形から不整形を示すものが多く，
核小体も目立つ。

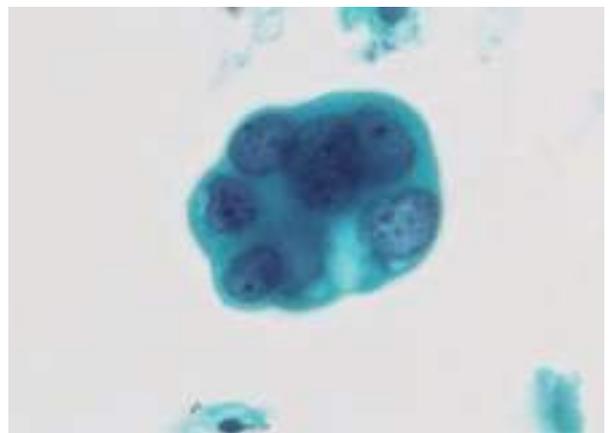


写真3
Pap: 対物100倍，小球状細胞集塊で，軽度の重積性，細胞配列
の乱れがみられる。核の大小不同，一部細胞質の空胞化もみ
られる。

増殖がみられたが，明らかな筋層浸潤はなく，出血壊死
もなかった。腫瘍細胞はやや好酸性の細胞質と大型で円
形または不整形を示す核を有していた。またこれら乳頭
状増殖を示す近くの内膜は平坦または軽度乳頭状の形態
を示す上皮に大型異型細胞を認めた(写真6)。免疫染色
でこれら乳頭状から管状構造を示す病変，上皮内に存在
する異型性を示す細胞は，p53，p16が強陽性，ER，PgR

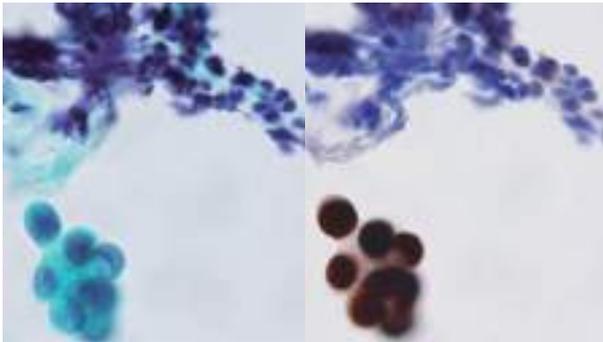


写真4
(左)：Pap: 対物100倍. (右)：転写法による p53免疫染色.
乳頭状の核異型を示す細胞集塊の核が p53強陽性を示す.

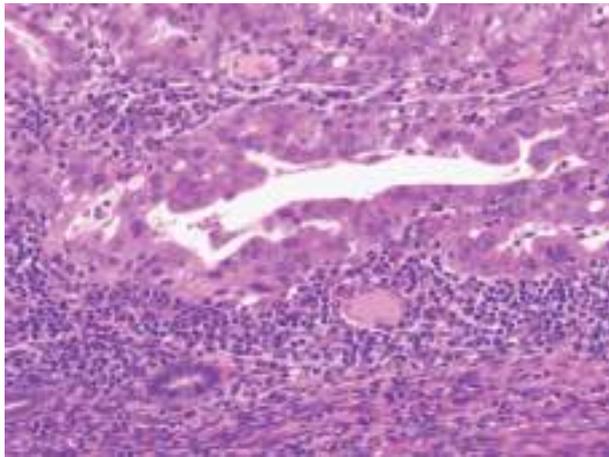


写真5
HE: 対物40倍. 乳頭状または管状に増殖する腺癌を認める.
癌細胞の核は大型円形で核小体を有する.

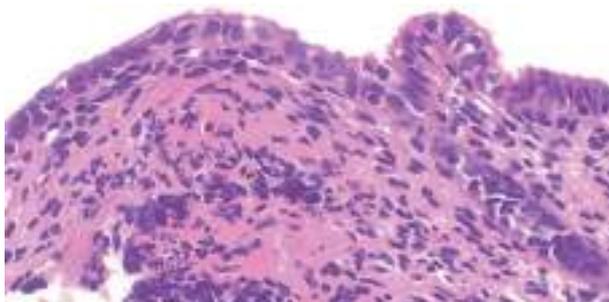


写真6
HE: 対物40倍. Serous endometrial intraepithelial carcinoma の
組織像. 平坦または軽度乳頭状病変で大型の異型核を有する.

が一部弱陽性で、WT1, Napsin A は陰性であり、上記所見から子宮内膜の Serous endometrial intraepithelial carcinoma (SEIC) を伴う漿液性腺癌と診断した。

出題のポイント：画像上腫瘍病変が指摘できなかったが、細胞診で漿液性腺癌と判断しえた症例である。子宮内膜の漿液性腺癌は、明細胞癌とともに、類内膜腺癌と比べて発生頻度は低いが、予後不良な腫瘍である。SEIC は漿液性腺癌の前駆病変と考えられているが、さらに形態学的異常はみられないものの、p53 遺伝子異常を示す病変

を p53 signature として提唱している報告もある。鑑別診断として類内膜腺癌、明細胞癌が挙がるが、p53 を含めた免疫染色は有用と思われた。

短報

肺浸潤性粘液性腺癌の1例

鹿児島市立病院 病理診断科

末吉 和宣 藤崎 人美 小山田 誠朋 古屋 大幸 中島 真由美 白澤 晃樹

症例2 : 83歳 女性

検査材料 : 気管支擦過細胞標本

臨床経過 : 3ヶ月前に右上腕骨の強い痛みを訴え、2ヶ月前には腰背部痛を訴え、来院。画像的に右上腕骨、第5腰椎の転移性骨腫瘍を疑い、また左肺下葉(S8)を中心とする腫瘍陰影を認めた。標本は、左肺下葉(S8)からの気管支擦過細胞診標本である。

細胞所見および細胞学的診断 : (写真1~3)

多数の円柱上皮細胞、マクロファージを含む粘液を背景に散在性に腫瘍細胞のシート状あるいはやや重積性のある集塊を認め、核の極性は比較的保たれており、細胞境界は明瞭である。腫瘍細胞は軽度クロマチン増量、核型不整等の軽度の細胞異型を示し、胞体に粘液を有する高円柱状の異型細胞集塊が認められる。以上の所見より、推定組織型としては高分化相当腺癌、特に浸潤性粘液癌を考え、悪性と判断した。

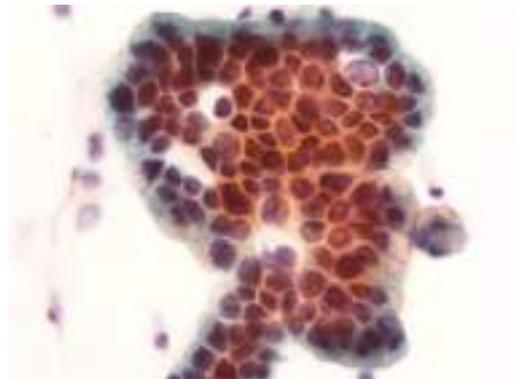


写真3 Pap : 対物40倍

組織学的診断 :

左肺下葉(S8)より生検が施行され、組織学的には管状、乳頭状構造を形成する腫瘍細胞の主に肺胞上皮置換性に増殖を認めた(写真4)。腫瘍細胞は、類円形、腫大・濃染する軽度の異型を有する核と高円柱状細胞質を有しており、細胞質内外に粘液産生を認め、核は基底側に配列していた(写真5)。以上の所見より、浸潤性粘液癌と診断した。

出題のポイント :

典型的な肺原発浸潤性粘液癌の細胞診所見を呈した症例である。浸潤性粘液癌は、以前のWHO分類においては粘液産生性細気管支肺胞上皮癌の大部分に相当するものであるが、非粘液産生性細気管支肺胞上皮癌とは、KRAS遺伝子異常と密接な関係があり、予後等の臨床病理学的な背景が異なるため、新しく特殊型として分類さ

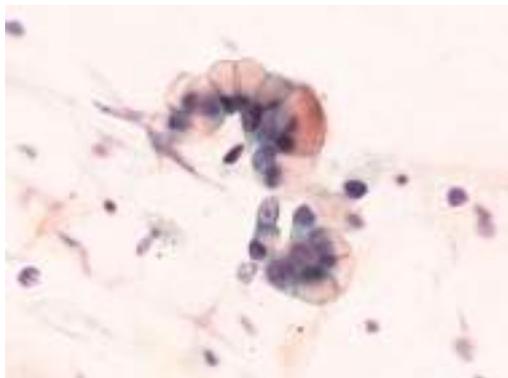


写真1 Pap : 対物40倍

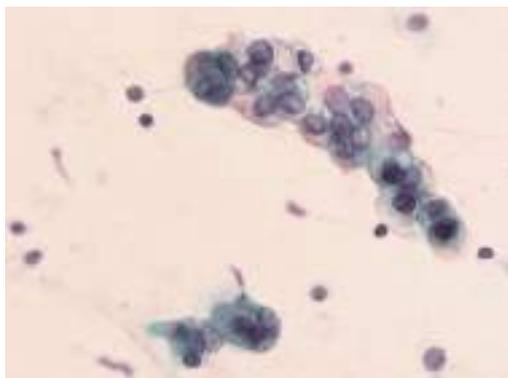


写真2 Pap : 対物40倍

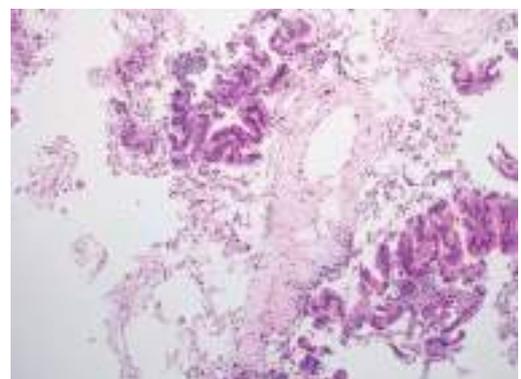


写真4 HE 対物10倍。腫瘍細胞の肺胞置換性増殖を認める。

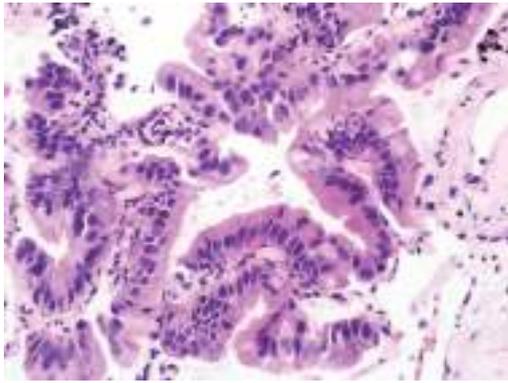


写真5 HE対物40倍. 腫瘍細胞は, 軽度異型を有する核と高円柱状細胞質を有しており, 細胞質内外に粘液産生を認め, 核は基底側に配列している.

れている. 臨床的には進行すると大葉性肺炎様の画像所見を呈し, 気腔内散布性に広範に肺内転移を起こしやすい. しかしながら, 細胞像, 組織像ともに異型が比較的軽度であることが多く, 杯細胞過形成などの良性病変として誤認してしまうこともあり, 注意が必要と思われる. また, 転移性大腸癌等との鑑別も重要で, 大腸癌の既往などの臨床情報や壊死性背景, 粗なクロマチン増量などにより鑑別可能と思われる.

短報

膵内分泌腫瘍の1例

久留米大学病院 病理診断科・病理部¹⁾ 大分赤十字病院 病理診断科²⁾
内藤 嘉紀¹⁾ 米増 博俊²⁾

症例3 : 40歳代, 男性

検査材料 : 膵頭部腫瘍に対する EUS-FNA (22G 針) 細胞診

臨床経過 : 近医健診 CT にて 23mm 大の膵頭部腫瘍を指摘され, 精査加療目的に大分赤十字病院紹介受診. 膵頭部腫瘍に対して EUS-FNA が施行された.

細胞所見及び細胞学的診断 :

採取細胞量は充分量であった. 出現細胞は集塊状もしくは孤立・散在性を示し, 壊死性背景や粘液背景は指摘されなかった (写真1). 細胞集塊では軽度の立体構築を示す充実胞巣状配列が認められ, 比較的疎な結合性であった (写真2). 個々の細胞は小型から中型の類円形核を有する単調な細胞形態を主体とし, 粗顆粒状, いわゆる salt and pepper appearance のクロマチンを呈していた (写真3). また, 形質細胞様の核偏在性を示す所見もうかがえた. 以上の所見から, 膵神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor, 以下 NET), G1 or G2が疑われた. 尚, 細胞学的に壊死性背景や核分裂像はみられず, 積極的に NEC を支持する所見は得られなかった.

組織学的診断 :

肉眼的には, 膵内に白色充実性の境界明瞭な腫瘍性病変が認められた. 主膵管への浸潤はみられなかった. 組織学的には, 厚い索状構造や充実性増殖, 偽ロゼット形成が広範囲に認められた (写真4a). 部分的には, 管腔形

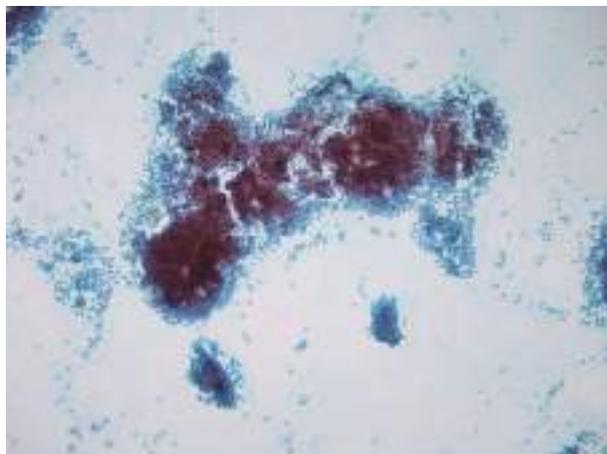


写真1 Pap 対物×10. 充分量の細胞が採取されている. 集塊状と孤立性出現が混在.

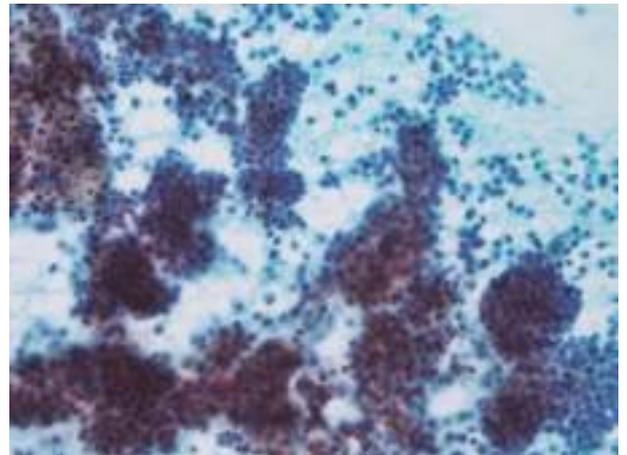


写真2 Pap 対物×40. 集塊は充実胞巣状を示し, 周囲に孤立散在性に単調な核を有する腫瘍細胞が認められる.

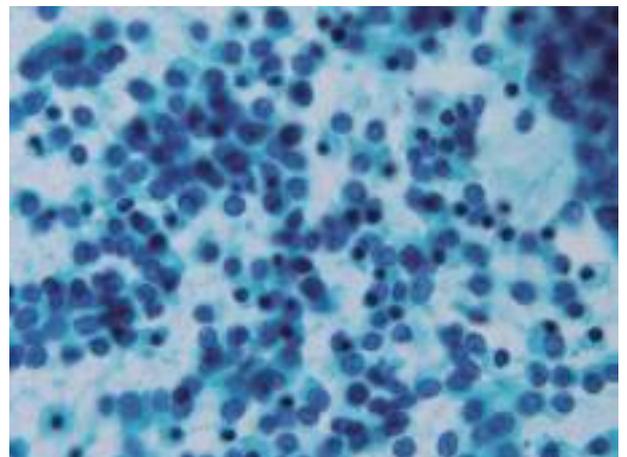


写真3 Pap 対物×100. 類円形核を有する単調な腫瘍細胞が出現している. クロマチンは粗顆粒状 (Salt&Pepper appearance) を示している. 核分裂像はみられない.

成 (ロゼット形成) も指摘された. 腫瘍細胞は類円形核を有し, クロマチンは salt and pepper appearance を示していた (写真4b). 免疫染色では, Synaptophysin, Chromogranin A, CD56は陽性であり, Ki-67 labeling index は6.0%であった.

以上の所見より, NET, G2と最終診断した.

出題のポイント :

本症例は比較的典型的な NET の細胞像が提示されていることから, 「NET の細胞学的特徴の把握」及び「膵神

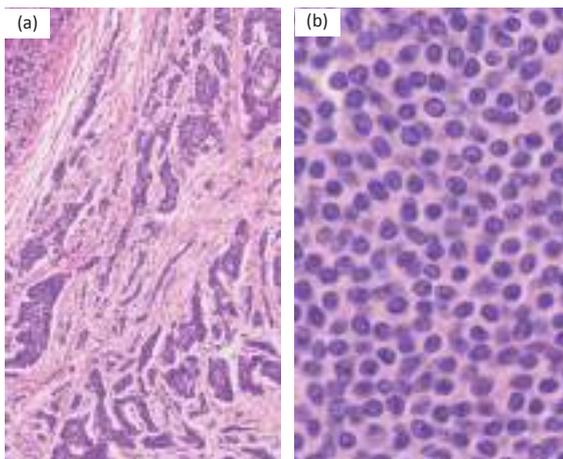


写真4 (a) HE 対物×10. 大小の索状配列, 及び胞巣状増殖を示していた. 背景の間質成分増生も窺える. (b) HE 対物×40. 腫瘍細胞は類円形核を有し, 粗顆粒状のクロマチン (Salt & pepper appearance) を示している.

経内分泌癌 (Neuroendocrine carcinoma, NEC), Solid pseudopapillary neoplasm (SPN) との鑑別ポイント」を「細胞診ガイドライン5 消化器」に沿って提示したい.

出現細胞は集塊状及び散在性出現が混在していた. また, 腫瘍細胞は類円形核を有し, 形質細胞様の核偏在性, 粗顆粒状クロマチンがみられたが, これらの所見は膵神経内分泌腫瘍の典型的所見である. 膵内分泌腫瘍の細胞学的特徴は「細胞診ガイドライン5 消化器」¹⁾でも提示されているが, なかでも, 粗顆粒状 (ごま塩状) の核クロマチン (Salt and Pepper appearance) を捉える事が, 細胞診断を行う上で重要な項目となる. 但し, クロマチンパターンが明瞭でない症例も経験される事から, 出現パターンや細胞形態を注意深く観察する事が望まれる.

NECはランゲルハンス氏島由来腫瘍である. 一般的に, 核分裂像とKi-67免疫染色を用いて診断を下すことになるが, 細胞診では的確に診断する事が難しい症例が多い. 「細胞診ガイドライン5 消化器」¹⁾でも指摘されているように, 細胞像は肺の小細胞癌や大細胞癌に近似した所見が得られるが, 壊死や核分裂像が目立つ症例はNECを念頭に置いて細胞診断を進める事が推奨される¹⁾.

SPNは細胞結合性が乏しく小型から中型の類円形核を示す. 細胞形態からNETとの類似性が高く, 鑑別に苦慮する症例は少なくない. しかしながら, 偽乳頭状配列や核溝, 突起様細胞質, hyaline globuleなど, 特徴的所見を有する組織型であるため, これらの所見の有無を確認していく必要がある.

参考文献

- 1) 日本臨床細胞学会編, 細胞診ガイドライン5 消化器, 東京: 金原出版, 2015: 258-293.

短報

巨細胞の見られる甲状腺髄様癌の1例

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 病理診断科

伊東 正博

症例4

患者：70歳代，男性

検査材料：甲状腺穿刺吸引

臨床経過：右肺下葉に約3 cm径の結節影あり，肺癌が疑われTBLBが施行された。術前検査で甲状腺右葉に約1 cm径の結節と頸部リンパ節に腫大が発見され，FNAが施行された。右肺下葉（扁平上皮癌）と甲状腺右葉の切除術が二期的に施行された。

細胞所見および細胞学的診断：比較的細胞数が豊富な検体で，ばらけた細胞が多い中に，大小の接合性胞巣が散見された（図1）。背景に壊死や炎症細胞は見られなかった。少数であるが，アミロイドと思われる球状から長円形の無定形・無構造物が観察された（図2）。腫瘍細胞は多彩なパターンをとり形質細胞様，多稜形，類円形，核は中等度異型で，二核や多核，少数の奇怪な巨大核（図3）が観察された。核クロマチンには微細な中に粗い顆粒状クロマチンが混在するごま塩パターン（Salt and pepper状）であった。広い胞体の細胞でライトグリーンの顆粒が観察され，Giemsa染色で赤色顆粒を呈していた（図4）。以上の所見から髄様癌が疑われ，LBC検体でcalcitoninの免疫染色を施行し陽性が確認された。細胞学的診断はClass V, Medullary carcinomaとした。

組織学的診断：甲状腺右葉外側より中央部付近に10×5 mm，被膜を欠く弾性硬，石灰化を伴う黄白色腫瘍が存在していた。類円形から多稜形で核偏在傾向のある多彩な腫瘍細胞が大小の胞巣を形成し増殖していた。腫瘍核

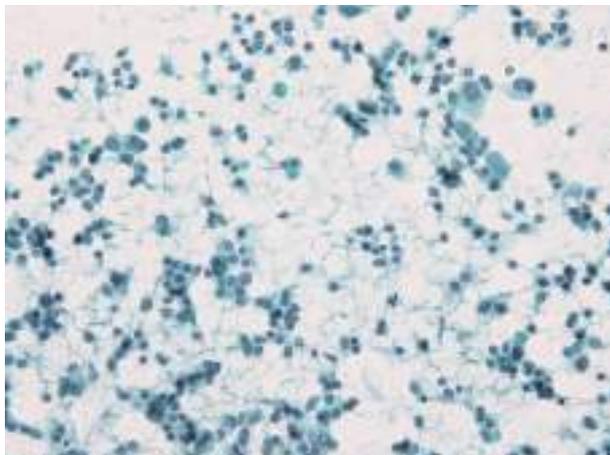


図1 穿刺吸引：比較的細胞数は豊富で，孤在性細胞中と大小の接合性胞巣が散見される。（Pap. 対物×40）

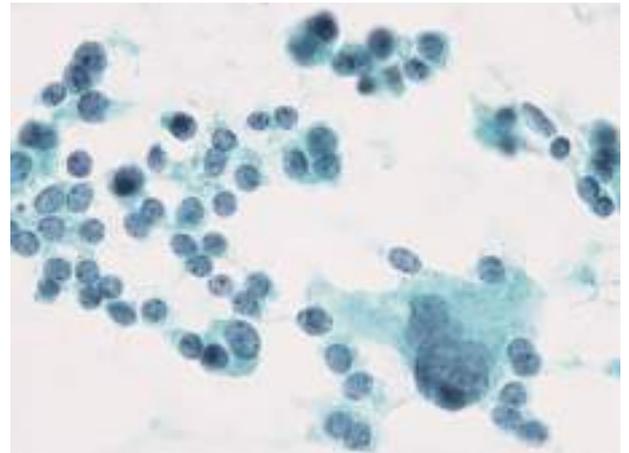


図2 穿刺吸引：単核で偏在核の細胞の中に，歪な巨大核の大型細胞が観察される。細胞境界は不明瞭，クロマチンはごま塩パターン。（Pap. 対物×100）

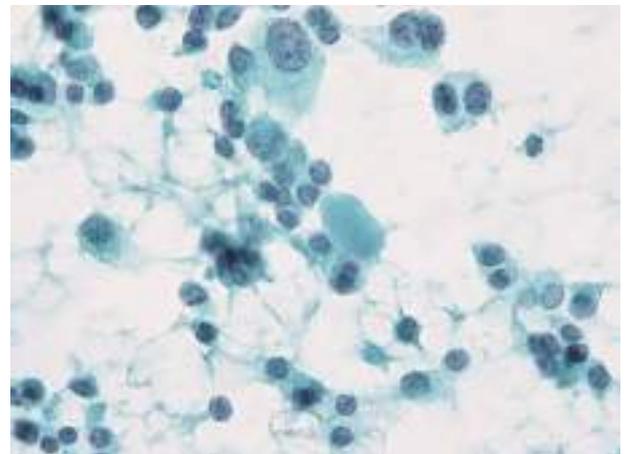


図3 穿刺吸引：腫瘍細胞に接して背景に楕円形のアミロイドと思われる無構造物が観察される。（Pap. 対物×40拡大）

は単核，多核，巨大核と多彩で，核クロマチンはSalt and pepper状を呈していた（写真5）。腫瘍胞巣間にはコンゴレッドで橙赤色を呈するアミロイドや石灰沈着が観察され，腫瘍周辺の背景にはC細胞過形成が観察された。免疫染色で腫瘍細胞はcalcitonin陽性，TTF1とCEAは少数陽性であった（図6）。MIB-1 indexは1%。所属リンパ節転移を高率に認めた。

出題のポイント：髄様癌には数多くの亜型があり，形態学的多様性のため細胞学的診断は非常に難しいと云われ

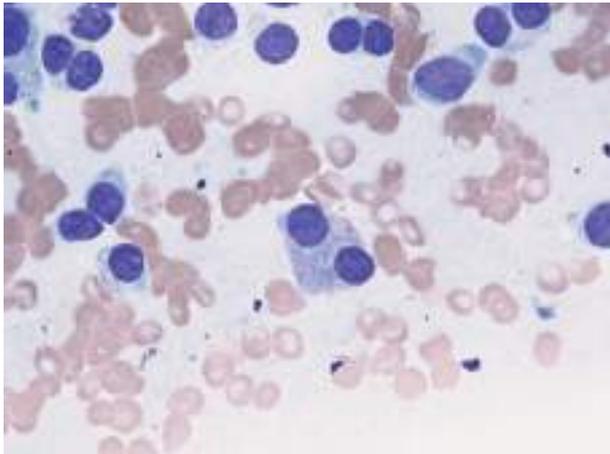


図4 穿刺吸引：2核の腫瘍細胞胞体にメタクロマジーを呈する赤色顆粒が見られる。(Giemsa. 対物×100)



図5 LBC 検体の calcitonin 免疫染色
腫瘍細胞胞体に calcitonin が陽性に染色されている。(対物×100)

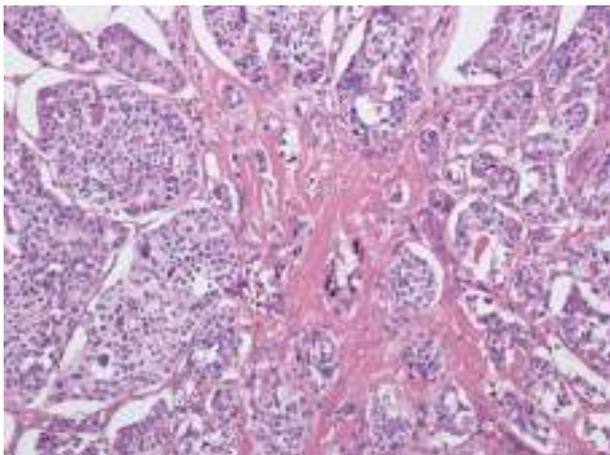


図6 組織像 HE 染色×20
多彩な腫瘍細胞増殖からなる大小の腫瘍胞巣に取り囲まれ、中央部に癍痕状にアミロイド沈着と石灰化が観察される。

ている¹⁾。本症例では鑑別で注意を要する疾患が2つ挙げられる。一つは髄様癌と最も間違われやすいとされる好酸性濾胞性腫瘍。好酸性濾胞性腫瘍の細胞は髄様癌と共通点が多く、結合性が弱く孤在性に散らばる傾向、豊富な顆粒状細胞質、大型核・大型細胞の出現、コロイドを欠く点が挙げられる。異なる点は、中心に位置する円形的大型核、大きな核小体、細胞境界明瞭となる。もう一つが未分化癌。髄様癌には巨細胞型亜型があり、これを未分化癌と間違わないことが重要。背景の壊死、好中球浸潤、著しい核異型性を認識すれば、鑑別は難しくない。

参考文献

- 1) Matias-Guiu X, DeLellis R, Moley JF, et al. Medullary thyroid carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Endocrien Organs*. Lyon: IARC Press; 2004: 86-91.

短報

濾胞型T細胞リンパ腫の1例

福岡大学医学部 病理学講座
竹下 盛重 三橋 泰仁

50歳代 女性. リンパ節病変

主訴: リンパ節腫脹, 下肢の紅斑, 関節痛, 発熱
既往歴: 特記すべき疾患なし. 薬剤アレルギーなし
現病歴: 両下肢の有痛性紅斑と微熱, 関節痛を主訴に当院皮膚科受診. 結節性紅斑と診断され, ステロイド投与を開始. しかしステロイド減量すると症状の再燃を認め, 膠原病内科で関節リウマチと診断. メソトレキセート使用しても症状の改善はない. 画像検査で, 左総~内・外腸骨動脈周囲と左鼠径リンパ節の腫脹と同部位にFDG集積を認めた. 左鼠径リンパ節の穿刺吸引細胞診を行った. 経過は約4か月. 血液検査は, WBC 16600 (Neu 90%, Eos 0%, Lym 5.0%, Aty-lym 0%), LDH 187, sIL2-R 1069, HTLV-1は陰性. リンパ節生検がなされた. リンパ節のフローサイトでは, CD3: 29.7%, CD4: 76.0%, CD8: 4.2%, CD10: 1.0%, CD20: 22.4%, κ 鎖: 13.4%, λ 鎖: 11.0%, CD25: 6.6%, CD56: 0.6%であった.

細胞診上の特徴

穿刺吸引細胞診(写真1, 2)と捺印細胞診(写真3)のpapanicolaou, ギムザ染色を示す. 弱拡大では, クロマチンが濃い小型, もしくは中型リンパ球の割合が多く, 少数の大型リンパ球が混在する. その細胞径での割合は, 小型27%, 中型70%, 大型1%, その他が2%であり, 中細胞が有意であり腫瘍性病変を推測した. 拡大像では, 中型リンパ球が多くみられる. その細胞は核の切れ込み

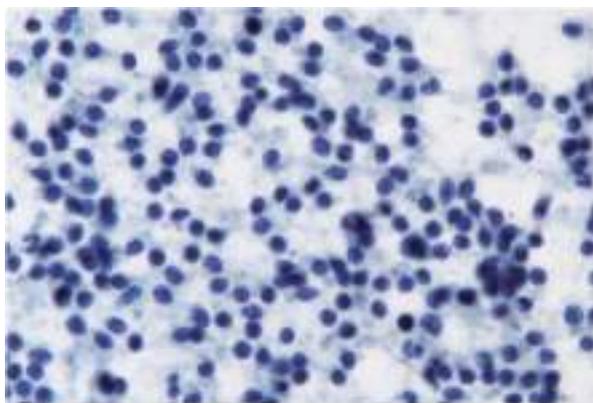


写真1 穿刺吸引細胞診. papanicolaou 染色, 対物20倍. クロマチンが濃い小型, 中型リンパ球が多くみられる. 大型リンパ球はごくわずかである. 細胞の割合は, 小型27%, 中型70%, 大型1%, その他が2%.

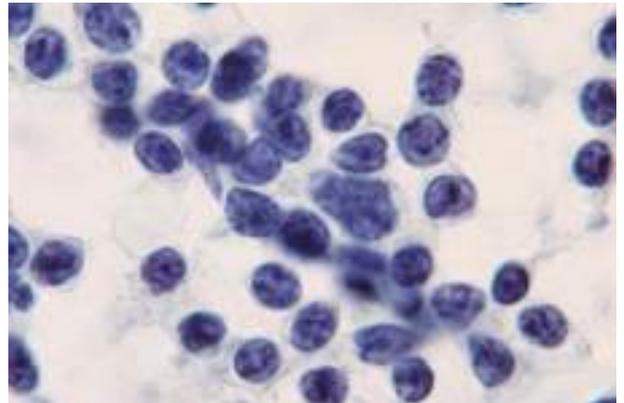


写真2 穿刺吸引細胞診. papanicolaou 染色, 対物40倍. 胞体が明るく偏在性にクロマチンが濃い中型核を有するリンパ球が多くみられる. 核縁が不正で異型中型リンパ球を考える. 中央部に核縁不正な大型異型リンパ球がみられる.

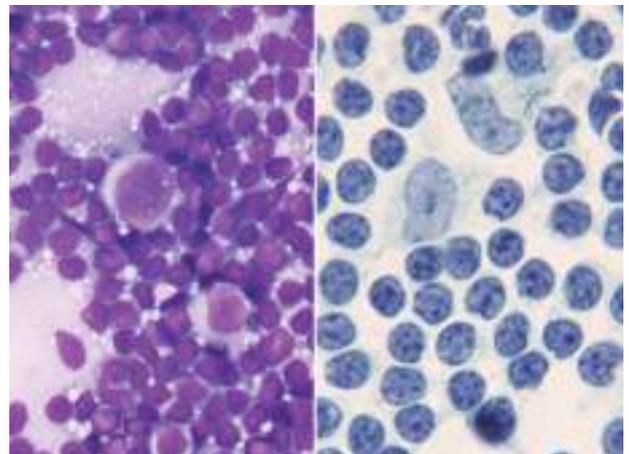


写真3 捺印細胞診, Giemsa, papanicolaou 染色, 対物40倍. 核縁不正な異型リンパ球が単調にみられる. 左図では巨細胞が2個あり, 核小体は小さいがみられることよりHodgkin細胞の鑑別が必要である. 右図では核小体が小さく特異的巨細胞ではなく組織球の反応と推測した.

があるものがあり, クロマチンの不規則な凝集がみられ, 核小体は明確でない. 細胞質は少ないが淡明である. 異型中型リンパ球の単調な増殖が認められた. 捺印標本では, これに加えて少数の巨核球の出現があり, 核小体は明確でHodgkinリンパ腫を鑑別する必要がある. 加えて腫大した組織球を認めた.

細胞診上の鑑別診断には, 反応性病変, G1, G2型濾胞

性リンパ腫, Hodgkin リンパ腫をあげ, フローサイトメトリーの結果から末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) の可能性が上がった。

組織学的所見

弱拡大では (写真 4), 正常リンパ濾胞がみられず結節性病変が多く認められ, マントル細胞層が不明瞭である。強拡大では (写真 5), その結節性病変において小-中型リンパ球が単調に増殖しており, 少数の大型リンパ球, 樹状細胞が認められる。濾胞性リンパ腫を推測した。リンパ濾胞内, また傍濾胞域にやや腫大した核で核小体が明瞭な巨細胞が認められた。加えて傍濾胞域にアポトーシス小体を有する組織球が多く散見される。Hodgkin リンパ腫結節性リンパ球優位型やリンパ球豊富型を鑑別に

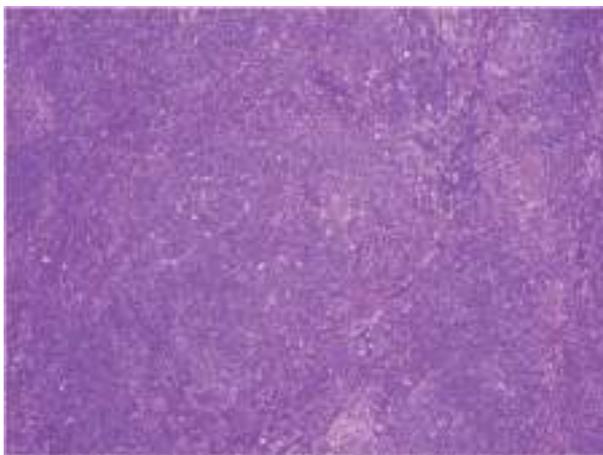


写真 4 リンパ節 HE 標本弱拡大, 対物 10 倍。リンパ球の結節性増殖が認められる。濾胞性リンパ腫を推測させる。

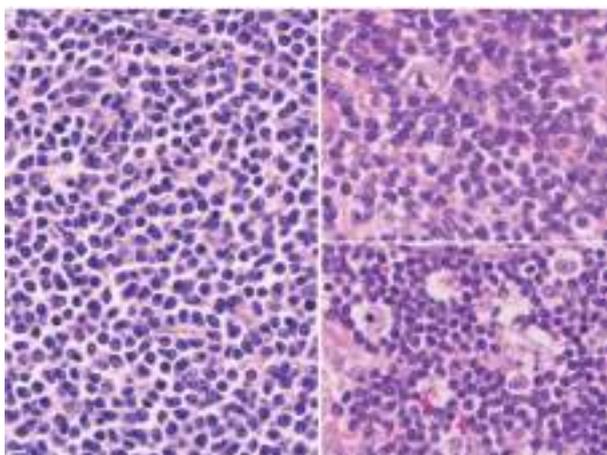


写真 5 リンパ節 HE 標本強拡大, 対物 40 倍。左図は濾胞様増殖部位。小型-中型リンパ球が単調に増殖している。Tingible body macrophages がなく, 大型リンパ球も少なく, 腫瘍性病変を疑う。右上図では核小体が明瞭な巨細胞が 2 個みられるが, 典型的な Hodgkin 型巨細胞とは異なる所見であった。右下図は傍濾胞部位であり, アポトーシス小体を有する組織球が多く散見される。

あげた。

免疫組織化学および遺伝子診断

結節性病変は CD3, CD4 陽性 T 細胞が多く認められ (写真 6), MIB1 陽性率は約 30% であった。同部位には PD1 陽性細胞がみられ, CXCL13 陽性細胞が部分的にみられた。同部位は CD20 陽性 B 細胞も結節性に分布していたが, やや範囲が狭い状態であった。また結節性部位には CD23 陽性樹状細胞も分布していた。散見された巨細胞は CD30, CD20 に陽性であるが, CD15 には陰性であった。生標本で TCRB1 遺伝子再構成が確認された。以上より濾胞性 T 細胞リンパ腫と診断した。

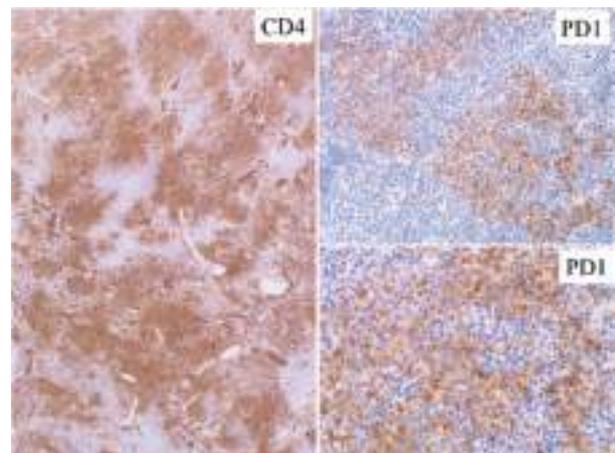


写真 6 リンパ節 免疫組織化学, 対物 10, 20, 40 倍。CD4 陽性細胞が結節性に増殖している。部分的に傍濾胞域にも CD4 陽性細胞がみられる。PD1 陽性細胞が, CD4 陽性細胞の増殖部位に一致し認められる。

出題のポイント

濾胞性 T 細胞リンパ腫は通常の濾胞性リンパ腫と類似した組織像を呈する。正常で濾胞内に多く分布する follicular helper T 細胞が腫瘍の本体である。血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫 (AITL) は follicular helper T 細胞の腫瘍化したものと考えられている。AITL との鑑別点は, 高度な形質細胞や好酸球反応欠如と顕著な高内皮静脈の欠如が上げられる。EBV 陽性・陰性 CD20 陽性 Hodgkin, Reed Sternberg 様細胞がみられることがあり Hodgkin リンパ腫との鑑別も必要になる。確定診断には follicular helper T 細胞マーカー (PD1, CXCL13, Bcl6, CD10, 特に PD1) の確認と TCR 遺伝子再構成の確認が必要である。濾胞様増殖を示す PTCL 特殊型の認識が必要である。