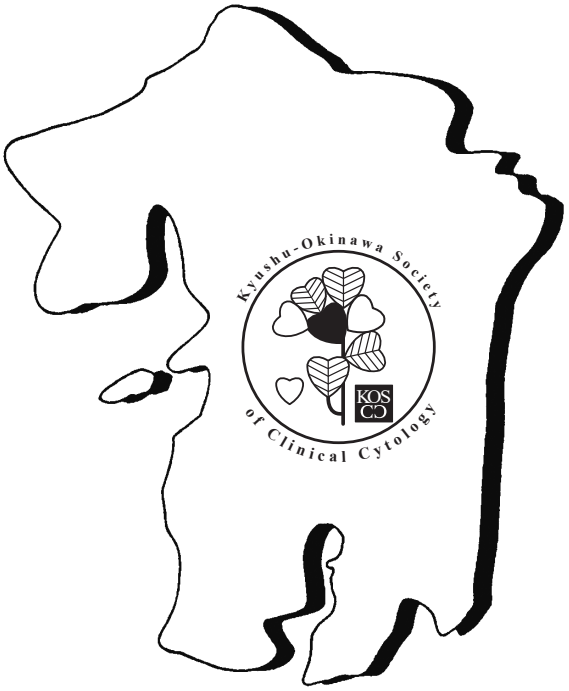
ISSN 0912-6600

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. 54　　2023





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】

CPER 法による高速リバースジェネティクスを駆使した SARS-CoV-2の応用研究
…… 北海道大学大学院医学研究院 病原微生物学教室　福原　崇介　1

胆膵細胞診 …… 久留米大学病院 臨床検査部　内藤　嘉紀　7

【原著】

長崎県における子宮頸部細胞診 atypical glandular cells（AGC）の現状と課題
…… 長崎大学原爆後障害医療研究所腫瘍・診断病理学　松田　勝也　13

子宮頸部細胞診 AGC の診断と臨床―細胞診での形態学的な判定を中心に―
…… 九州大学病院　病理診断科・病理部　山口　知彦　19

子宮頸部細胞診 Atypical glandular cells（AGC）症例の検討
…… 佐賀大学医学部附属病院 産婦人科　橋口真理子　25

子宮頸部異型腺細胞（AGC）症例の適切な管理方法
…… 産業医科大学 産業保健学部 広域・発達看護学講座　松浦　祐介　33

胆管癌に対する胆汁，胆管擦過細胞診の診断精度に関する後方視的検討
…… 九州大学病院 病理診断科・病理部　並河　真美　39

胆道細胞診における採取法の違いによる細胞判定の比較検討
…… 久留米大学病院 病理診断科・病理部　牧野　諒央　45

【症例報告】

穿刺吸引細胞診で悪性を疑った好酸性細胞型濾胞腺腫の一例
…… 佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科　井樋　有紗　49

耳下腺に発生した分泌癌の１例
…… 熊本大学病院 病理部・病理診断科　橋向　圭介　55

病理診断に苦慮した右腋窩副乳癌の１例
…… 唐津赤十字病院 検査技術課　井上　慎介　61

多発骨転移をきたした腎粘液管状紡錘細胞癌の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　浅川　拓也　65

若年者の肩部に発生した褐色脂肪腫の１例
…… 福岡大学病院 病理部・病理診断科　小山　　逸　71

顔面皮膚の血管肉腫の一例
…… 長崎大学病院 病理診断科病理部　山形真祐美　77

右臀部に発生した類上皮肉腫の一例
…… 鹿児島大学病院病理部・病理診断科　古家　淳行　83

子宮頸部に発生したびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の１例
…… 独立行政法人北九州市立八幡病院 臨床検査技術課　竹田　后希　87

多彩な細胞像を呈した子宮頸部腺扁平上皮癌の一例
…… 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　安部　拓也　91

著しい脾臓浸潤を認めた膵臓腺房細胞癌の１例
…… 福岡大学病院 病理部・病理診断科　秋吉　梨江　97

【短報】

前立腺癌肺転移の１例
…… 国立病院機構 九州がんセンター 病理診断科　古賀　裕　103

乳腺腺筋上皮腫の一例
…… 長崎大学病院 病理診断科・病理部　山口　倫　105

膀胱浸潤大腸癌の一例
…… 福岡和白病院　松山　篤二　107

肺腺癌子宮内膜転移の１例
…… 飯塚病院病理科　大石　善丈　109

第38回日本臨床細胞学会九州連合会学会プログラム …… 113

各県だより…… 117

日本臨床細胞学会九州連合会規約…… 129

日本臨床細胞学会九州連合会雑誌電子投稿規程…… 130

日本臨床細胞学会九州連合会雑誌　投稿チェック表…… 132

日本臨床細胞学会九州連合会役員名簿…… 133

各県役員名簿…… 134

九州連合会　会員数…… 142

賛助会員…… 142

編集後記…… 143

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54： 1 〜 5 . 2023

総説

CPER 法による高速リバースジェネティクスを駆使したSARS-CoV-2の応用研究

北海道大学大学院医学研究院 病原微生物学教室
福原　崇介

【内容抄録】

コロナウイルスのリバースジェネティクス法はすでに開発されていたが，複雑かつ高度な遺伝子操作技術と数ヶ月もの期間が必要であった．しかし，次々に現れる変異ウイルスに対応し，かつ病原性の解明や治療法・予防法の開発を行うためには，迅速かつ簡便な感染性ウイルスを作出する技術の開発が必要である．今回，我々は Circular Polymerase Extension Reaction（CPER）法という PCR を活用した簡便な手法で，感染性組み換え SARS-CoV-2を作製する技術を開発した．

CPER を用いたリバースジェネティクスではウイルスゲノムを改変した組換えウイルスを作製することが極めて容易である．これまでに，全ての VOC または VOI のスパイクを持つ組換えウイルスの作製に成功し，その性状解析を行ってきた．

また，GFP やルシフェラーゼといったレポーターを搭載した組換えSARS-CoV-2の作製にも成功した．本稿では，SARS-CoV-2の変異株であるデルタ株，オミクロン株（BA.1株），ステルスオミクロン株（BA.2株）に関する成果を示す（Cell Host Microbe 2021, Nature 2021, Nature 2022, Cell 2022）．

より多くの研究者が迅速・簡便に新型コロナウイルスを合成できるようになることで，人工的に遺伝子改変したウイルスを用いた病原性解析やワクチン・抗ウイルス薬の開発，また，次々と現れる変異に対するこれまで以上に素早い解析が可能となり，新型コロナウイルス感染症克服に向けた研究が飛躍的に進むことが期待される．また，今回構築したウイルス感染症に対する解析プラットフォームは今後訪れる新興感染症対策に間違いなく有益である．

Key words：SARS-CoV-2, variant, reverse genetics, circular polymerase extension reaction

はじめに

新型コロナウイルス（Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2：SARS- CoV-2）は世界的に感染拡大し，高齢者を中心に重篤な呼吸器症状を引き起こし，2021年現在も世界に大混乱を起こしている（https://covid19.who.int/）．2019年に中国の武漢で同定されたこのウイルスは短時間で世界中に広がり[1]，2023年２月までに６億人以上が感染し，650万人以上が亡くなった．感染拡大に伴い，様々な変異が蓄積し，その変異が増殖性，病原性やワクチンの有効性に影響することが報告されている（https://nextstrain.org/ncov/global）．2023年２月現在，本邦のみならず世界中でオミクロン株のサブバリアントがドミナントになっているが，今後も新たな変異が蓄積し，ウイルスの性状が変化していく可能性が高い．そのような変異の影響を明らかにするためには，その変異を持つ組換え SARS-CoV-2 を作出し，増殖性や病原性を野生型と比較解析する必要がある．

SARS コロナウイルスやMERS コロナウイルスのリバースジェネティクス法はすでに開発されていたが[2,3]，コロナウイルスのゲノムサイズが他の RNA ウイルスと比較して極めて大きいことから，複雑かつ高度な遺伝子操作技術と数ヶ月もの期間が必要であり，限られた研究者しかコロナウイルスを人工合成できないという問題があった．最近，著者らは Circular Polymerase Extension Reaction（CPER）法という PCR を活用した簡便な手法で，感染性組み換え SARS-CoV-2を作製する技術を開発した[4]．本稿では，このリバースジェネティクス法の確立，具体的手法や研究への応用について概説する．

コロナウイルスとその他の RNA ウイルスのリバースジェネティクス

全長のウイルスゲノムの cDNA を適切なプロモーターの下流に並べたプラスミドを感受性細胞に導入すること

Application research of SARS-CoV-2 using novel reverse genetics system

Takasuke FUKUHARA（MD, PhD）

1） Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, Hokkaido University, Hokkaido 0608638, Japan

で，またはプラスミドから RNA を合成し細胞内に導入することで組換え RNA ウイルスを得るのが一般的であるが，コロナウイルスゲノムは30kb 程度と RNA ウイルスとしては極めて大きいため，全長ウイルスゲノムを１つのプラスミドに入れることは不可能である．それに変えて，全長コロナウイルスゲノムを組み込んだ大腸菌人工染色体（Bacterial artificial chromosomes: BACs）を精製する方法や，バラバラに増幅したウイルスゲノムをライゲーションによって結合させる方法が報告され[5]，コロナウイルスの基礎ウイルス学解析に用いられていた．しかしながら，これらの技術は限られた専門家だけが用いることができる手法であるだけでなく，短時間に複数の組換えウイルスを作製するのは困難である．BACs では大腸菌での増幅過程でウイルスゲノムに変異が入るリスクがあり，その中で大きなコロナウイルスゲノム全長を組み込むのは容易ではない．ライゲーションに関しても，手法が極めて煩雑であることから，この手法で組換えウイルスを得ることができる研究室は世界的にも少ない．

最近，CPER 法を用いて，組換えフラビウイルスを迅速に得られる手法が確立された[6,7]．具体的には，プロモーター，Poly（A）シグナルおよびリボザイム配列をコードするリンカーと断片化した全長ウイルスゲノムを PCR で増幅する．さらに，設計された相同配列を介して PCR 反応によって断片を正しい順に結合させ円環状のウイルスゲノムを作製し，感受性細胞に直接導入することで，簡便に感染性組換えフラビウイルスが得られる．この手法は大腸菌での増幅過程がないため，ウイルスゲノムに変異が入り，作り直すという時間の浪費がないことが大きなメリットである．我々は，この手法を駆使して，レポーターを搭載したフラビウイルスの作製にも成功している．そこで，今回は，SARS-CoV-2にこの手法を適応した．

CPER を駆使した SARS-CoV-2のリバースジェネティクスの確立（図１）

SARS-CoV-2 の全長ゲノムを９つに分けるように設計し，Poly（A）シグナルおよびリボザイム配列，CMV プロモーターをコードするリンカーをコードするプラスミドを準備した．それぞれのゲノム断片が PCR 反応によって効率的に結合して伸長できることを確認した．それぞれの断片を増幅後，CPER 反応によって，円環状の全長ウイルスゲノムを作製し，そのまま細胞に導入した．感受性細胞の候補としては，VeroE6細胞，BHK 細胞や Huh7細胞などが挙げられるが，様々な検討の結果，ACE2 および TMPRSS2を発現させた HEK293細胞が最適であった．その理由としては，ゲノムの導入効率が今回のリバースジェネティクス手法に重要であることが考えられる．ウイルスの増殖性の評価として，まず細胞変性効果（CPE）で確認するが，HEK293細胞でゲノム導入後４日目から認められた．その後，VeroE6/TMPRSS2細胞に産生された組換え SARS-CoV-2 を感染させ，高い力価のウイルスを回収し保存すると同時に全長ウイルスゲノム配列を調べることで，目的のウイルスが得られているかを確認する[8]．これまでの経験では変異が入っていることは稀であるが，やはり変異が入っていることはあるため，毎回の作製した組換え SARS-CoV-2 の全長配列の確認が必要である．

また，臨床分離株と比較して，作製した組換えウイルスの増殖性は概ね同等であったことから，組換え SARS-CoV-2は様々な解析に問題なく使用可能と考えられる．具体的にウイルスゲノム断片の増幅から高力価の組換えウイルスの保存までは２週間以内で行うことができる．

CPER によるリバースジェネティクスの応用例

CPER を用いたリバースジェネティクスではウイルスゲノムを改変した組換えウイルスを作製することが極めて容易である．鋳型とするプラスミド内のウイルスゲノムに狙った変異を入れるためのプライマーを２本注文し，各研究者自身が慣れた手法でプラスミドに変異を導入すれば，それ以降は前述したプロトコールで変異組換えウイルスが作製できる．つまりは，狙った変異組換えウイルスは３週間以内に作製することが可能である．世界的

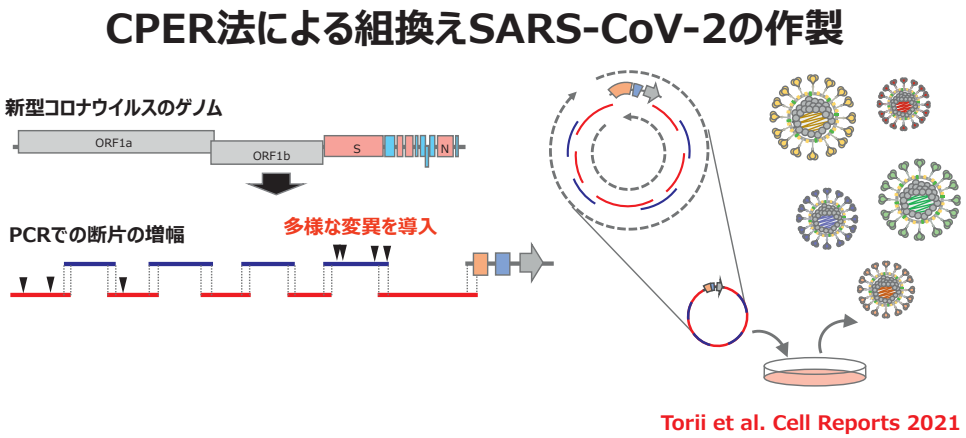


図１．CPER 法による高速リバースジェネティクス法

な SARS-CoV-2 の感染流行の中で，多くの新規変異が蓄積され，それらの変異が感染性，病原性やワクチン抵抗性に関与することが示唆されている．これらの変異の意義を正確に解析するためにはその変異を単独で持つ変異組換え SARS-CoV-2 を作製し，野生型ウイルスと比較解析することが必要である．著者らも，様々な変異組換え SARS-CoV-2 を作製し，いくつかの変異の意義を報告した[9-11]．さらに共同研究を行った複数の研究室でもこのリバースジェネティクス技術を問題なく導入でき，組換えウイルスに成功していることは非常に重要で，本技術が非常に汎用的であることを意味している．また，様々な研究を進めるに当たって有用な技術として，GFP やルシフェラーゼといったレポーター遺伝子をウイルスゲノムに搭載することで，レポーターウイルスを作製するというものがある．今回，sfGFP 遺伝子を Orf7遺伝子と置き換えることで，増殖性が保たれたレポーターウイルスが作製できた．また，スプリット型のルシフェラーゼである HiBiT システムを用いたレポーターウイルスの作製にも成功した[4]．これらのウイルスを感染させることによって，感染細胞では GFP やルシフェラーゼがレポーターとして発光するため，ウイルスの感染性を容易にモニターすることができる．また，ハイスループットな抗ウイルス薬のスクリーニングや感染指向性に関する研究，in vivo の感染イメージング，増殖に関与する宿主因子の探索研究などに大きく貢献する．以下に，CPER による組換えウイルス作製技術を駆使した変異株の解析について概説する．

2020年の冬以来，SARS-CoV-2が，その流行の過程において高度に多様化し，さまざまな新たな特性を獲得していることが明らかとなっていた．2020年末にインドで出現した新型コロナウイルス「デルタ株（B.1.617.2系統）」は，2021年春にインドにおいて，１日の感染者数が30万人を超える大規模なアウトブレイクを発生させ，全世界に伝播した．2021年10月頃には，デルタ株は，日本を含めた世界の多数の国々におけるパンデミックの主たる原因変異株となった．

この研究では，デルタ株のウイルス学的特徴を明らかにするために，まず，培養細胞を用いた感染実験を行った．その結果，デルタ株は，従来株や他の VOC ／“注目すべき変異株（Variants of Interest：VOI)”よりも，細胞融合活性が高く，デルタ株に感染した細胞は，巨大な合胞体を形成することが明らかになった（図２A）．次に，ハムスターを用いた感染実験の結果，デルタ株は，従来株と比べ，ウイルスの増殖効率はほぼ同程度であるものの感染の広がり方は早く，肺組織において炎症を示すⅡ型肺胞上皮細胞が増えるなど，従来株よりも高い病原性を示すことを解明した（図２B）．次に，我々は，デルタ株のスパイクタンパク質に特徴的な変異のひとつである，P681R という変異に着目した．まず，P681R 変異を挿入したスパイクタンパク質は，従来株のスパイクタンパク質よりも，高い細胞融合活性を示すことがわかった．これは，P681R 変異が，デルタ株の高い細胞融合活性の要因となっていることと関連していると予想された．

次に，従来株に P681R 変異を挿入した SARS-CoV-2を CPER 法により人工合成し，培養細胞を用いた感染実験を行った．その結果，デルタ株と同様に，P681R 変異を有する変異ウイルスは，親株のウイルスに比べて，より大きな合胞体を形成した（図２C）．そして，この P681R 変異を有する変異ウイルスをハムスターに感染させた結果，親株に比べ，顕著な肺機能の低下と，肺における炎症応答の増悪という，高い病原性を示すことが明らかになった．このことから，デルタ株の高い病原性には P681R

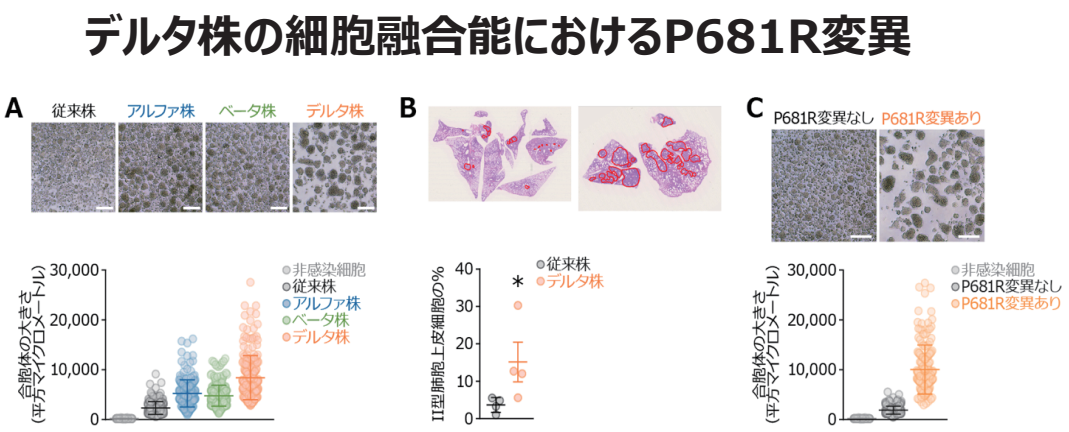


図 ２．SARS-CoV-2のデルタ株は P681R 変異を介して高い細胞融合能と高い病原性を示す

(A) 従来株，アルファ株，ベータ株，デルタ株の細胞融合能，VeoE6/TMPRSS2に各ウイルスを感染後72時間の細胞を撮影し，合胞体のサイズを測定した．スケールバー：100μm.

(B) 従来株，デルタ株の感染ハムスターの肺における２型肺胞細胞の誘導，各ウイルス感染後５日の肺組織の HE 染色における２型肺胞上皮細胞の割合を測定した．：＊$p < 0.05$（Student's T 検定）.

(C) P681R 変異による合胞体の形成効率の違い，CPER 法で作製した P681R 変異ウイルスを感染させた際の合胞体のサイズの変化を検討した．スケールバー：100μm.

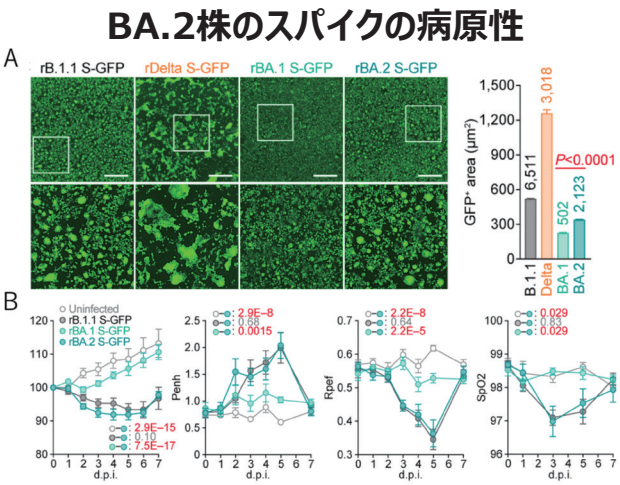


図３．BA.2株のスパイクタンパク質はBA.1株と比べて高い細胞融合能と高い病原性を持つ

(A) 従来株，デルタ株，BA.1 株，BA.2 株の細胞融合能，VeroE6/TMPRSS2に各種ウイルスを感染させ，24 時間後に感染細胞を染色している．スケールバー：100μm．$p < 0.05$（マンホイットニーの U 検定）．

(B) 従来株，BA.1 株，BA.2 株のハムスターにおける病原性，左から体重変化，呼吸機能検査として PenH，Rpef，SpO2 を測定．$p < 0.05$（Student's T 検定）．

というスパイクの変異による高い細胞融合能が関連することが明らかになった．

さらに，2021年末に南アフリカで出現した新型コロナウイルス「オミクロン BA.1株」は，11月26日に命名されて以降，またたく間に全世界に伝播した．その後，2022年３月から世界各国で，オミクロン株の派生株である「オミクロン BA.2株」が検出され，日本を含めた世界の多数の国々において，オミクロン BA.1株からオミクロン BA.2株への置き換わりが進んできた．培養細胞を用いた感染実験の結果，オミクロン株 BA.2株は，オミクロン BA.1株よりも，合胞体形成活性が高いことを明らかにした（図３A）．最後に，ハムスターを用いた感染実験の結果，オミクロン BA.2株スパイク蛋白質を持つウイルスは，オミクロン BA.1株スパイク蛋白質を持つウイルスに比べ，体重減少や呼吸機能の異常という病徴が有意に高いことを明らかにした（図３B）．本研究は全長 BA.2株を用いた検討ではなく，スパイクだけを BA.2株に変えたキメラウイルスであるため，スパイク以外のタンパク質が病原性や増殖性に何らか関与している可能性があり，今後の詳細な検討が必要である．

おわりに

CPER による迅速な組換えウイルスの作製は次々に出現する変異の意義の解明に大きく貢献するのみならず，レポーターウイルスを用いることで抗ウイルス薬のスクリーニング，ワクチンの効果判定や薬剤の耐性化機構の迅速な解明が期待される．そのことからも，今回のリバースジェネティクス手法は治療法開発に大きく資する技術だと言える．

本論文に関しては，開示すべき利益相反関連事項はありません．

Summary

Reverse genetics system for coronaviruses had already been developed, but they required complex and sophisticated genetic manipulation techniques and a period of several months. However, in order to cope with the emergence of mutant viruses, and develop therapeutic and prophylactic methods, it is necessary to develop a rapid and simple technique for producing recombinant viruses. In this study, we developed a simple PCR-based technique called Circular Polymerase Extension Reaction (CPER) to generate infectious recombinant SARS-CoV-2.

Reverse genetics using CPER makes it extremely easy to produce mutant recombinant viruses. So far, we have successfully produced recombinant viruses with all VOC or VOI spikes and investigated their characteristics. We have also succeeded in producing recombinant SARS-CoV-2 carrying reporters such as GFP and luciferase. In this paper, we present our results on the mutant strains of SARS-CoV-2, Delta, Omicron (strain BA.1), and Stealth Omicron (strain BA.2) (Cell Host Microbe 2021, Nature 2021, Nature 2022, Cell 2022).

By enabling more researchers to rapidly and easily produce recombinant coronaviruses, it will be possible to analyze pathogenicity and develop vaccines and antiviral drugs using artificially genetically modified viruses, as well as to analyze mutations that appear one after another more quickly than ever before. In addition, the analysis platform for viral infections established in this study will undoubtedly be beneficial in the fight against emerging infectious diseases in the future.

参考文献

1）Zhu N, Dingyu Z, Wenling W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020; 382: 727-733.

2）Yount B, Curtis K, Fritz E, et al. Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of severe acute respiratory syndrome coronavirus. Proc Natl Acad Sci USA 2003, 100: 12995-13000.

3）Scoobey T, Yount B, Sims A, et al. Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. Proc Natl Acad Sci USA 2013, 110: 16157-16162.

4）Torii S, Chikako Ono C, Suzuki R, et al. Establishment of a reverse genetics system for SARS-CoV-2 using

circular polymerase extension reaction. Cell Rep 2021, 35: 109014.
5 ）Xie X, Muruato A, Lokugamage K, et al. An Infectious cDNA Clone of SARS- CoV-2. Cell Host Microbe 2020, 27: 841-848.
6 ）Edmonds J, Grinsven E, Prow N, et al. A Novel Bacterium-Free Method for Generation of Flavivirus Infectious DNA by Circular Polymerase Extension Reaction Allows Accurate Recapitulation of Viral Heterogeneity. J Virol 2013, 87: 2367-2372.
7 ）Tamura T, Igarashi M, Enkhbold B, et al. In Vivo Dynamics of Reporter Flaviviridae Viruses. J Virol 2019, 93: e01191-e01219.
8 ）Matsuyama S, Nao N, Shirato K, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. Proc Natl Acad Sci USA 2020, 117: 7001-7003.
9 ）Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, et al. SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. Cell Host Microbe 2021, 29: 1124-1136.
10）Saito A, Takashi Irie T, Suzuki R, et al. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. Nature 2022, 602: 300-306.
11）Yamasoba D, Kimura I, Nasser H, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2 spike. Cell 2022, 185: 2103-2115.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54： 7 〜11. 2023

総説

胆 膵 細 胞 診

久留米大学病院 臨床検査部[1)]　久留米大学病院 病理診断科・病理部[2)]
内藤　嘉紀[1)]　河原　明彦[2)]

【内容抄録】
胆膵細胞診の細胞学的評価は，サンプル量の問題や消化酵素による変性の問題から，困難なケースが多かった．しかしながら，「貯留胆汁細胞診の細胞判定基準」が提唱されたことで，診断成績に良い影響を与えている．また，EUS-FNAは腫瘍を直接穿刺する手技であるため，豊富な細胞量を採取することが可能となり，膵臓細胞診の診断成績を向上させている．本稿では，胆膵細胞診の課題と現状を報告する．

Key words：pancreas, bile duct, cytology

はじめに

胆膵疾患の多くは，胆管・膵管狭窄に伴う胆管・膵管拡張が初発所見として捉えられることから，これまでは内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography）で採取される胆汁や膵液検体を用いた細胞診が中心であった．しかしながら，消化酵素に晒されることで生じる細胞形態の変化が細胞診断に影響を及ぼすことが知られており，診断成績の向上が得られない時期が長く続いたが，「貯留胆汁細胞診の判定基準[1)]」の提唱や，EUS-FNA（Endoscopic UltraSound-guided Fine Needle Aspiration）の登場で胆膵細胞診の診断成績が安定してきているのが現状である．本稿では，胆膵細胞診の総論的内容を提示し，細胞診の要点を記す．

胆道疾患と胆汁細胞診

胆汁細胞診の多くは，ERCP 施行時に採取される胆汁が検体となる（写真１）．胆管上皮，もしくは壁浅層の精査であるため，前癌病変・早期癌病変である胆管上皮内腫瘍（Biliary intraepithelial neoplasia，以下 BilIN）や胆管内乳頭状腫瘍（Intraductal papillary neoplasm of the bile duct，以下 IPNB），および胆管癌が対象となる．肝門部から肝外胆管に主座をおく症例に対する診断ツールとして重要となり，原発性硬化性胆管炎や IgG4関連胆管炎などの良性疾患との鑑別が重要となる．

BilIN は顕微鏡下で同定される胆管上皮異型病変と定義され[2)]，膵臓の前癌病変である Pancreatic intraepithelial neoplasia（PanIN）のカウンターパートとして知られている．異型度については，低異型度（Low grade）BilIN と高異型度（High grade）BilIN の２段階分類となる．胆管内に限局する低乳頭状増殖が主体の構築であり，高異型度になると極性の乱れが生じてくる（写真２a）．長山らの報告では，High grade BilIN の細胞像は①比較的きれいな背景 ②重積性に乏しい平面的配列集塊 ③泡沫状から顆粒状細胞質 ④核の配列不整 ⑤核腫大 ⑥核形不整（核の

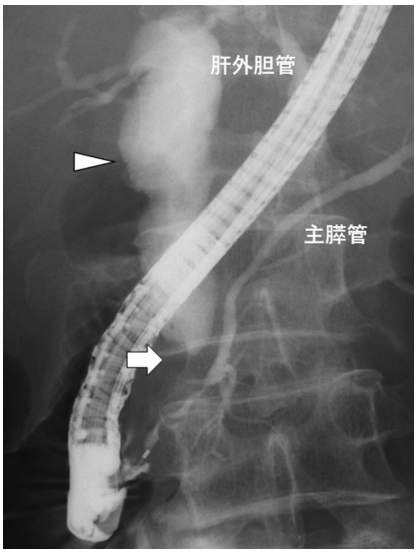


写真１　肝外胆管癌の ERCP 像
遠位胆管に狭窄（矢印）がみられ，上流は胆管拡張（矢頭）を伴っている．胆汁細胞診は拡張部から検体採取され，ブラシ擦過細胞診は狭窄部から細胞を採取する．

Pancreatobiliary Cytology

Yoshiki NAITO（MD）[1)]
Akihiko KAWAHARA（CT, CFIAC）[2)]

1） Department of Clinical Laboratory Medicine, Kurume University Hospital
2） Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital

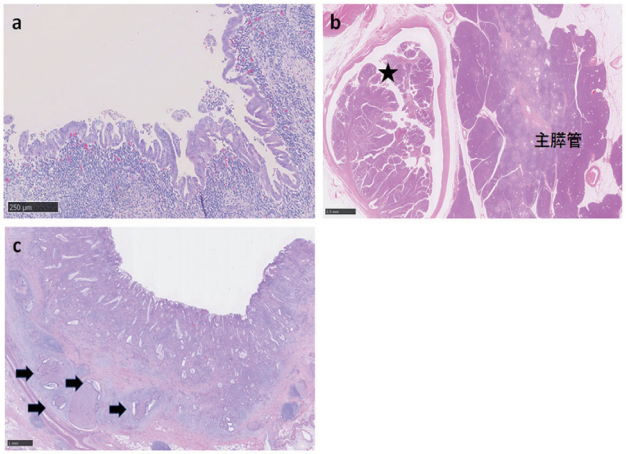


写真２　胆管腫瘍の病理組織像

(a) High grade BilIN は核腫大を示す胆管上皮細胞が低乳頭状増殖を示している．部分的に構造異型が目立ち，組織構築の癒合傾向がみられる．
(b) 肝外胆管の非浸潤性乳頭状腫瘍，いわゆる type2 IPNB である（★：IPNB）．
(c) 肝外胆管癌の多くは管状腺癌であり，神経侵襲が顕著な症例が少なくない．

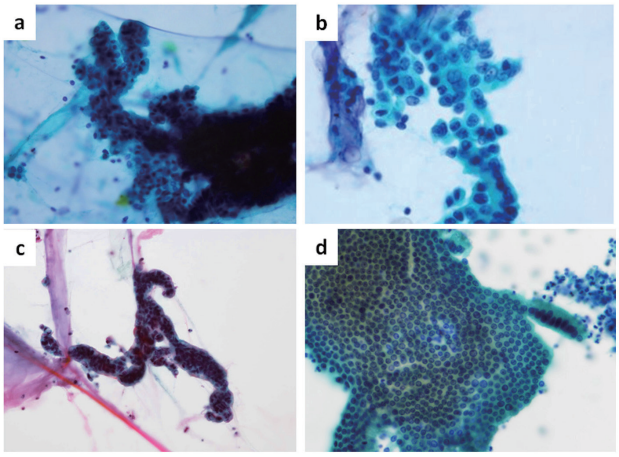


写真３　胆汁細胞診

(a) 悪性細胞集塊では不規則重積性や細胞集塊の凹凸不整がみられる．
(b) 個々の細胞は核腫大や核形不整を示し，クロマチン異常も指摘される．
(c) 変性した細胞の核クロマチンは濃縮する傾向にあり，核内構造の観察が難しい．
(d) 良性細胞集塊はシート状であり，核間距離は均等である．
（パパニコロウ染色：a-d 対物 x40）

切れ込み）⑦細顆粒状から顆粒状クロマチン ⑧小型核小体，とされているが[3]，論文報告が少ないため症例の蓄積が必要となる．

BilIN は顕微鏡下で観察される前癌病変であるのに対し，IPNB は胆管の拡張や嚢胞状・瘤状変化を伴う乳頭状腫瘍となる[2]．組織学的には薄い線維性血管芯を伴う乳頭状増殖が主体の病変であり（写真２b），膵管内乳頭状粘液性腫瘍（Intraductal papillary mucinous neoplasm，以下 IPMN）のカウンターパートとなる．IPMN についても，異型度は低異型度（Low grade）と高度異型（High grade）の２段階分類となる．IPNB のトピックスとして，「2019年 WHO 消化器腫瘍分類」で Type1と Type2に亜型分類されたことである[2]．Type1は薄い線維性血管間質を軸とする乳頭状腫瘍であり，腫瘍異型度は多彩で肝内胆管に発生することが多い．一方で，Type2 は線維性血管芯を間質とし乳頭状・絨毛状構築が主体となるが，種々の管状成分もみられ，腫瘍異型度が一様に高度である．多くは肝外胆管発生であるため，胆汁細胞診で遭遇する事が多い．

胆管癌は BilIN と IPNB が前癌・早期癌病変であり，多くは高分化型から中分化型管状腺癌である（写真２c）[4]．提出されてくる検体は，ERCP による黄疸解除・精査手技中に採取される「貯留胆汁」と，狭窄部をブラシで擦過して検体が採取される「胆管ブラシ擦過」が中心となる．基本的には，「胆管ブラシ擦過細胞診」は標的領域の評価が目的となるが，「貯留胆汁細胞診」は胆管内スクリーニングの要素が強い．胆汁細胞診の細胞判定は，日本臨床細胞学会胆汁細胞診研究班が示した「貯留胆汁細胞診の細胞判定基準」が基本となる（写真３a,b）[1]．この判定基準は「確実に見落とさないための基準」であり，「基準を満たさなくとも悪性と判定できる細胞は存在する」とガイドラインで記されている．胆汁細胞診は出現細胞数が少なく，細胞の変化が加わるため，判定基準に則って細胞判定を行う事が肝要となる（写真３c）．

良性疾患は原発性硬化性胆管炎や IgG4関連胆管炎に遭遇することが少なくない．いずれの細胞像に関しても，細胞集塊はシート状で核間距離が均等である（写真３d）．また，クロマチン所見は一様となる．但し，原発性硬化性胆管炎については，明瞭な大型核小体が確認されるため良悪性の鑑別には注意が必要となる[5]．また，貯留した胆汁検体は，１日後には核面積収縮やクロマチン濃染，重積性が目立つとされる[5]．もちろん，癌細胞は良性細胞と比較し核面積が有意に大きく，不規則性がある[6]．細胞変性と腫瘍性変化の鑑別を正確に行うためにも，迅速な検体処理が必要となる．

膵疾患と膵細胞診

膵疾患に対する細胞診は，ERCP と EUS-FNA（Endoscopic UltraSound-guided Fine Needle Aspiration）による検体採取が基本となる．ERCP は経膵管的精査であるのに対し，EUS-FNA は腫瘍に対する直接穿刺となる（写真４）．ERCP は膵管上皮の観察に長けた検査法であるが，ERCP はカテーテル挿入など膵臓への侵襲性が高いため，急性膵炎を併発することがある．そのため，近年では膵管上皮由来の腫瘍である（IPMN）や，膵管内に進展する膵神経内分泌腫瘍や膵腺房細胞癌，早期膵癌の精査のために実施される検査となっている．一方で，EUS-FNA は腫

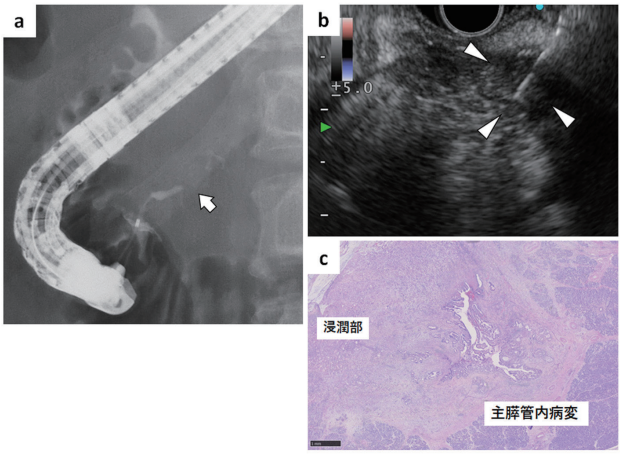


写真４　膵管癌の画像

(a) 膵癌の ERCP 像は膵管の途絶（矢印）がみられることが多い．
(b) EUS-FNA は膵充実性腫瘍（矢頭）へ直接穿刺を行う．
(c) ERCP は経膵管的に検体採取する手法であり，EUS-FNA は浸潤部から検体採取する．

瘍に対する直接穿刺であるため，①消化酵素による細胞の影響を受けない ②浸潤癌部から採取される高異型度細胞の観察が出来る，の２点が利点として挙げられる．また，採取される細胞量が豊富であり，細胞診断を行う上で有利である．EUS-FNA は膵充実性腫瘍に対しての診断として有効であるが，IPMN のような膵嚢胞性病変に対しては腹膜播種の危険性から本邦では積極的に行われない．

PanIN は，BilIN と同様に膵管内の低乳頭状増殖が基本であり，核異型と構造異型の程度から低異型度（Low grade）と高異型度（High grade）の２段階に区分する[2]．膵上皮内癌は High grade PanIN と同義語であり，細胞診でも核腫大や N/C 比が高く，核クロマチンの粗造化がみられるとされているが，診断が難しいことが知られている（写真５a,b）．一方で，IPMN は顕著な粘液産生を示し，腫瘍細胞の乳頭状構築が特徴となる（写真６a）．粘液形質は胆膵型，腸型，胃型となる[7]．尚，好酸型（oncocytic）IPMN については，IPMN で高頻度にみられる KRAS や GNAS の遺伝子変異が，典型的な oncocytic IPMN ９例ではみられなかったとする報告があったため[8]，IOPN と

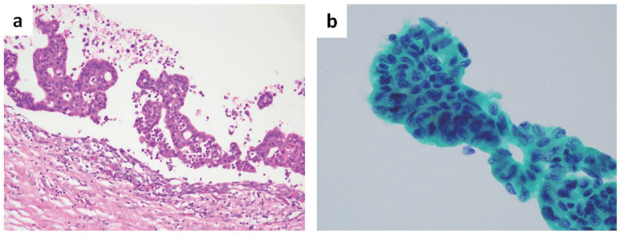


写真５　High grade PanIN の病理組織（a）と細胞像（b）

(a) 低乳頭状増殖を示す膵管上皮内病変である．
(b) 細胞集塊は比較的強い結合性を持ち，集塊辺縁の凸凹や細胞の飛び出し像が乏しい．
(HE 染色：a 対物 x20，パパニコロウ染色：b 対物 x40)

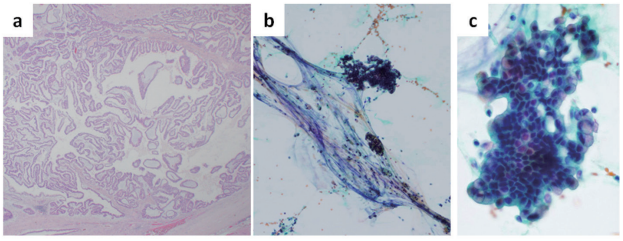


写真６　IPMN の病理組織（a）と細胞像（b, c）

(a) IPMN は膵管内に乳頭状増殖を示す嚢胞性病変である．
(b) 細胞診では粘液背景に小型細胞集塊が散在性にみられることが多い．
(c) 腫瘍細胞は顕著な粘液含有を示す．
(HE 染色：a 対物 x ４，パパニコロウ染色：b 対物 x10, c 対物 x40)

いう独立したカテゴリーとなっている．但し，2019年 WHO 分類では，IOPN と oncocytic IPMN は同義語として表現する事は問題ないとされている．IPMN の細胞診では，粘液背景であり（写真６b），細胞内粘液含有が顕著な細胞集塊が特徴となる（写真６c）．組織型を反映するように乳頭状形態を捉える事ができる症例もあるが，細胞数が少ないことから細胞構築の評価が難しい症例が多い．症例によっては印環細胞型の孤在性細胞の出現が捉えられる[9,10]．構造異型と核異型が増すことで異型度判定が可能となるが，IPMN は多彩な異型度をもつ腫瘍であるため，異型度判断が難しい症例が少なくない．

膵腫瘍のなかで80％以上を占めるのが浸潤性膵管癌であり，膵管狭窄を伴いながら腫瘤を形成していく（写真７a,b）．検体採取については，近年では EUS-FNA が主流となりつつある． EUS-FNA は消化酵素の影響が少ないことから細胞変性が限定的であり，胆汁細胞診よりも鑑別困難が少ない．EUS-FNA の感度は90％前後であり，特異度は100％に近いとされ，高い水準の診断成績となっ

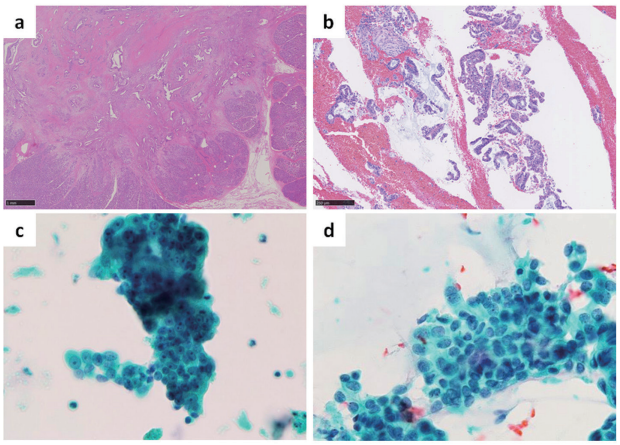


写真７　膵癌の病理組織（a, b）と細胞像（c, d）

(a) 明瞭な腺腔形成を示す異型細胞が間質増生を伴いながら増殖する．
(b) EUS-FNA の組織検体が多いため，診断が比較的容易である．
(c) 細胞集塊では，不規則重積性が目立つ．
(d) 核腫大や核形不整，クロマチン異常がみられる．
(パパニコロウ染色：c, d 対物 x40)

ている[11]．細胞形態は，「貯留胆汁細胞診の判定基準」を応用することが推奨されており，核腫大や核形不整，クロマチン異常が基本となる（写真７c）．また，核間距離の不整や核の長軸不整配列など，一般的な腺癌所見を捉えることが重要となる（写真７d）．

EUS-FNA を実施する上で常に議論になるのが，細胞検査士がオンサイトで行う Rapid on site evaluation（ROSE）の実施の可否である．EUS-FNA の診断成績は，腫瘍の部位や腫瘍サイズ，腫瘍の特徴などの影響を受けるが，ROSE の実施も重要な影響因子として国際的に認知されている[12]．しかしながら，本邦も含めて，世界中で ROSE が実施できる施設が限られているのが現状でることが課題の一つとして挙げられている．

その他の膵腫瘍と細胞診

膵腫瘍の殆どは腺癌であるが，膵神経内分泌腫瘍や膵腺房細胞癌，Solid pseudopapillary neoplasm などの組織型が経験される．これらの組織型は鑑別に苦慮することが少なくないが，細胞学的特徴を理解することが重要である[13]（表１）．特に，免疫細胞化学が必要な組織型が殆どであるため，将来的にはセルブロック作製なども考慮した運用を目指す必要がある．

表１　膵腫瘍の細胞学的特徴

	神経内分泌腫瘍	Solid Pseudopapillary neoplasm	腺房細胞癌
細胞配列	索状 敷石状 小集塊状 ロゼット様	孤在性 偽乳頭状 小集塊状	腺房様 ロゼット様
核	類円 偏在性	円形～類円形 核溝	円形～類円形
核クロマチン	細～粗顆粒状 ごま塩状	細顆粒状	細～粗顆粒状
明瞭な核小体	なし	なし	あり
細胞質	淡明～微細顆粒状	顆粒状、突起様	粗顆粒状
その他		hyaline globule, 出血・壊死	
免疫細胞化学染色	CD56 INSM1 Synaptophysin Chromogranin A	*β*-catenin （核発現） CD10 vimentin Synaptophysin	Trypsin Bcl-10

文献 13) を改変

結語

これまでの胆膵領域の細胞診は細胞量が少なく診断に苦慮することが多かったが，現在は様々な採取法が試みられており，診断成績も向上してきている．また，細胞判定については，胆膵領域の腫瘍の大部分は腺癌であるため，「貯留胆汁細胞診の判定基準」に則って細胞判定を進めることが肝要となる．

筆者らに開示すべき利益相反状態はありません．

Summary

Pancreatobiliary cytology was difficult in many cases due to problems with sample volume and degeneration by digestive enzymes. However, the proposed “Diagnostic bile cytology criteria” had a positive impact on diagnostic performance. EUSFNA has also improved the diagnostic performance of pancreatic cytology. Thus, cell diagnosis is relatively easy. This paper reports on the challenges and current status of pancreatobiliary cytology.

参考文献

1）広岡保明，中泉明彦，岡輝明・他．胆汁細胞診の採取・判定方法に関する研究（第１報）貯留胆汁細胞診の細胞判定基準．日本臨床細胞学会雑誌．2010；49：7-14.

2）WHO classification of tumors 5th Edition Digestive system Tumors. Lyon: IARC Press; 2019.

3）長山大輔，内藤嘉紀，塚本孝久・他．Biliary intraepithelial neoplasia の１例．日本臨床細胞学会雑誌．2017；56：232-236.

4）Blechacz B, Komuta M, Roskams T, et al. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; 8: 512-522.

5）公益社団法人日本臨床細胞学会・編．細胞診ガイドライン５消化器2015年度版 肝胆道系，東京：金原出版2015.

6）内藤嘉紀，河原明彦，多比良朋希・他．良性胆管疾患術後の長期 PTCD チューブ留置例における胆汁細胞像．日本臨床細胞学会雑誌．2013；52：186-192.

7）Basturk O, Hong SM, Wood LD, et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. Am J Surg Pathol. 2015; 39: 1730-1741.

8）Basturk O, Tan M, Bhanot U, et al. The oncocytic subtype is genetically distinct from other pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm subtypes. Mod Pathol. 2016; 29: 1058-1069.

9）Naito Y, Okabe Y, Morimitsu Y, et al. A case of invasive carcinoma derived from intraductal papillary-mucinous carcinoma of the pancreas producing a signet ring-type appearance on pancreatic duct brushing cytology. Cytopathology. 2009; 20: 406-408.

10）長山大輔，内藤嘉紀，塚本孝久・他．Signet ring cell 様細胞の出現を伴う intraductal papillary mucinous neoplasm の１例．日本臨床細胞学会雑誌．2016；55：100-106.

11）Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, et al. Impact of

endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. J Gastroenterol. 2019; 54: 19-32.
12）Song TJ, Kim JH, Lee SS, et al. The prospective randomized, controlled trial of endoscopic ultrasound -guided fine-needle aspiration using 22G and 19G aspiration needles for solid pancreatic or peripancreatic masses. Am J Gastroenterol. 2010; 105: 1739-1745.
13）長尾真理子，草野弘宣，内藤嘉紀．多中心性発生の膵神経内分泌腫瘍の１例．日本臨床細胞学会九州連合会雑誌．2017；48：57-60.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：13〜17. 2023

原著

長崎県における子宮頸部細胞診 atypical glandular cells（AGC）の現状と課題

長崎大学原爆後障害医療研究所腫瘍・診断病理学[1)]　長崎大学病院病理診断科・病理部[2)]
日赤長崎原爆病院病理診断科部[3)]　佐世保市総合医療センター病理部臨床検査室[4)]
長崎みなとメディカルセンター病理診断科[5)]　済生会長崎病院検査部[6)]
諫早総合病院検査部[7)]　市立大村市民病院臨床検査科[8)]　佐世保中央病院臨床検査室[9)]
佐世保共済病院病理診断科[10)]　長崎県健康事業団病理検査課[11)]

松田　勝也[1)]　田中　圭[2)]　金子　洋平[3)]　原　拓也[4)]
里　翼[5)]　久保　綾[6)]　髙木　雄三[7)]　市来奈津子[8)]
片渕　直[9)]　田中　義成[10)]　寺坂　正樹[11)]　中島　正洋[1)]

【内容抄録】

目的　子宮頸部細胞診ベセスダシステムでは腺癌と判定出来ない腺異型細胞は atypical glandular cells（AGC）に分類されるが，再現性が低いことが報告されている．長崎県臨床細胞学会では，子宮頸部細胞診の精度管理を目的として，県内の AGC 症例を集計し本県の現状と課題について検討した．

方法　病院 9 施設と対策型がん検診施設 1 施設で，2016年から2020年に施行された子宮頸部細胞診198,895件を対象に，施設背景，標本作製法，年齢，臨床診断，病理組織診断結果を集計した．

成績　病院 9 施設での AGC 率は0.42％で，特にがん治療施設では0.56％と高率だった．境界病変あるいは悪性腫瘍の検出率は AGC-favor neoplastic（AGC-FN）が73.2％と高く，内膜癌が43.6％を占めていた．

結論　本県全体の AGC 率は既報告と同程度だが，各施設での AGC 率は受診者の特性を反映して異なっていた．AGC-not otherwise specified（AGC-NOS）と AGC-FN ではがん発見率が異なるため，AGC を細分類して報告することが重要である．内膜病変については内膜細胞診所見との対比によって AGC 判定を減らすことが可能であるが，特に頸部病変については，今後，後方視的な細胞像の検討はもちろん，細胞検査士，病理医，産婦人科医間での議論が必要である．

Key words：cervical cytology, Bethesda system, atypical glandular cells, Nagasaki Prefecture

はじめに

子宮頸部細胞診報告様式ベセスダシステムでは，反応性変化や修復変化を超えた異常を認めるが，明らかな内頸部上皮内腺癌（adenocarcinoma in situ: AIS）や浸潤性腺癌の特徴がない異型腺細胞を Atypical glandular cells（AGC）に分類する．さらに腫瘍性の変化かそれ以外の変化か特定困難な場合には AGC-not otherwise specified（AGC-NOS）に，腫瘍性を疑うが判定困難な場合には AGC-favor neoplastic（AGC-FN）に分類する[1,2)]．しかし一般に，腺系異型細胞の細胞変化は扁平上皮系の異型細胞と比較すると僅かで，明確な基準をもって判定することが難しく，AGC 判定の再現性は乏しい[3,4)]．そこで長崎

Current Status and Issues of Atypical Glandular Cells（AGC）in Nagasaki Prefecture.

Katsuya MATSUDA（CT, IAC）[1)]
Kei TANAKA（CT, IAC）[2)]
Yohei KANEKO（CT, IAC）[3)]
Takuya HARA（CT, JSC）[4)]
Tsubasa SATO（CT, IAC）[5)]
Aya KUBO（CT, IAC）[6)]
Yuzo TAKAGI（CT, IAC）[7)]
Natsuko ICHIKI（CT, IAC）[8)]
Sunao KATAFUCHI（CT, IAC）[9)]
Yoshinari TANAKA（CT, IAC）[10)]
Masaki TERASAKA（CT, IAC）[11)]
Masahiro NAKASHIMA（MD）[1)]

1） Department of Tumor and Diagnostic Pathology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University
2） Department of Diagnostic Pathology, Nagasaki University Hospital
3） Department of Diagnostic Pathology, Nagasaki Genbaku Hospital
4） Department of Diagnostic Pathology, Sasebo City General Hospital
5） Department of Diagnostic Pathology, Nagasaki Harbor Medical Center
6） Department of Clinical Laboratory, Saiseikai Nagasaki Hospital
7） Department of Clinical Laboratory, Isahaya General Hospital
8） Department of Clinical Laboratory, Omura Municipal Hospital
9） Department of Clinical Laboratory, Sasebo Chuo Hospital
10） Department of Diagnostic Pathology, Sasebo Kyosai Hospital
11） Department of Pathology Nagasaki Prefecture Medical Health Operation Group

県臨床細胞学会では子宮頸部細胞診精度管理の一環として，県内における AGC の頻度や組織診断結果について集計し，AGC 判定の現状と今後の課題について検討したので報告する．

対象および方法

本研究に協力が得られた長崎県内の病院９施設［長崎大学病院（A），長崎みなとメディカルセンター（B），佐世保市総合医療センター（C），諫早総合病院（D），済生会長崎病院（E），佐世保共済病院（F），日赤長崎原爆病院（G），市立大村市民病院（H），佐世保中央病院（I）］および対策型検診施設１施設［長崎県健康事業団（J）］で，2016年から2020年の５年間に施行された子宮頸部擦過細胞診延べ198,895件を対象とした．

病院９施設の施設背景として，婦人科の外来，がん治療および検診センターの有無と細胞診標本作製法を調査した．AGC 判定の詳細は，年齢，臨床診断，病理組織診断結果を集計した．

病理組織診断結果は，AGC 判定と同時期（おおよそ１ヶ月以内）に施行された組織診断結果を細胞診判定毎に対比した．したがって，臨床経過中に一度でも組織診が施行された例であっても，同時期の組織診がない AGC 判定は組織診未施行として集計した．なお，AGC を AGC-NOS と AGC-FN に細分類していない施設もあったが，報告書に記載された細胞所見より可能な限り AGC-NOS か AGC-FN に分類して集計した．

結果

１．施設背景を表１に示す．病院９施設のうち，特定機能病院が１施設，地域医療支援病院が７施設，一般病院が１施設であった．９施設のうち婦人科外来は８施設で実施され，６施設はがん治療施設であった．婦人科検診センターを設置しているのは４施設で，施設Ｉは検診センターのみであった．

病院９施設の標本作製法は，全期間を通じて従来法が３施設，液状化細胞診（Liquid-based cytology: LBC）法が３施設で，対象期間中に従来法から LBC 法に変更した施設が３施設であった．LBC 法の種類は Cellprep 法が１施設，ThinPrep 法が３施設，SurePath 法が２施設だった．対策型検診施設は全期間 LBC（ThinPrep）法であった．

２．子宮頸部細胞診数の年次推移と AGC 数（表１）

病院９施設における AGC の頻度は0.42％（512/121,722件）で，そのうちがん治療施設では0.56％（0.12～1.29％）と，非がん治療施設（0.09％：0.04～0.18％）と比べて高率だった．施設 D では2019年の院内システム変更に伴い，細胞診数が見かけ上増加していたため，施設 D を除く８施設での2020年の子宮頸部細胞診数は21,024件で，前年（23,161件）比で約10％減少していた．一方，対策型検診施設における AGC の頻度は0.12％（89/77,173件）であった．病院と同様に，2020年の子宮頸部細胞診数は10,561件と前年（16,175件）比で約35％減少していた．

３．病院９施設における AGC 分類別の年齢および臨床診断（図１）

AGC 512件の内訳は AGC 53件，AGC-NOS 310件，AGC-FN 149件であった．それぞれの平均年齢は50.1±13.4歳，52.0±14.4歳および57.7±15.5歳で，AGC-FN は AGC や AGC-NOS と比較し有意に高かった（p <0.002）．

AGC 判定時の細胞診依頼書に記載された臨床診断名は，がん検診，前医細胞診異常のほか，円錐切除後や同時化学放射線療法など治療後の経過観察例も含まれていたが，子宮頸癌，子宮体癌あるいは付属器癌といったがん疑いの頻度が高かった．特に AGC-FN では，がん疑いが45.0％と AGC（28.4％）や AGC-NOS（22.2％）に比べて高く，中でも子宮体癌疑いの頻度（27.5％）が高率であった．

４．病院９施設における AGC 分類別の病理組織診断結果（図２）

境界病変（CIN2，CIN3，AIS，異型内膜増殖症）および悪性腫瘍（扁平上皮癌，胃型粘液性癌，内頸部型腺癌，子宮内膜癌，癌肉腫，付属器癌，転移性腫瘍）の検出率は，AGC，AGC-NOS，AGC-FN でそれぞれ32.3％，29.0％，73.2％であった．そのうち AIS を含む

表1）　施設背景と細胞診数

施設	分類	婦人科 外来	婦人科 がん治療	婦人科 検診センター	細胞診標本作成法（変更年）	子宮頸部細胞診数 2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	合計	Atypical grandular cells 件数	頻度（%）	平均年齢
A	特定機能病院・県がん診療連携拠点病院	○	○	×	CellPrep	1,822	1,922	1,854	1,954	1,912	9,464	122	1.29	56.1 (20–93)
B	地域医療支援病院・地域がん診療連携拠点病院	○	○	×	ThinPrep (2020～)	3,586	3,781	3,966	3,946	3,014	18,293	129	0.71	53.0 (28–98)
C	地域医療支援病院・地域がん診療連携拠点病院	○	○	×	Conventional	3,145	3,446	3,501	3,525	3,019	16,636	141	0.85	53.4 (29–95)
D	地域医療支援病院・地域がん診療連携拠点病院	○	○	○	ThinPrep	989	706	495	2,684	4,136	9,010	39	0.43	55.1 (30–87)
E	地域医療支援病院	○	○	○	ThinPrep (2017～)	1,521	1,540	1,730	1,859	1,808	8,458	20	0.24	45.3 (30–73)
F	地域医療支援病院	○	○	×	SurePath (2019～)	4,881	5,118	5,020	4,968	4,815	24,802	30	0.12	50.3 (28–81)
G	地域医療支援病院・地域がん診療連携拠点病院	○	×	×	Conventional	2,908	2,444	2,338	2,255	2,047	11,992	21	0.18	51.5 (18–67)
H	一般病院	○	×	○	Conventional	1,451	1,617	1,813	1,713	1,711	8,305	4	0.05	51.0 (37–62)
I	地域医療支援病院・がん診療連携推進病院	×	×	○	SurePath	3,017	3,105	3,001	2,941	2,698	14,762	6	0.04	55.7 (35–79)
病院合計						23,320	23,679	23,718	25,845	25,160	121,722	512	0.42 (0.04–1.29)	53.5 (18–98)
J	対策型がん検診	×	×	○	ThinPrep (2018～)	17,066	16,860	16,511	16,175	10,561	77,173	89	0.12	52
総計						40,386	40,539	40,229	42,020	35,721	198,895	601		

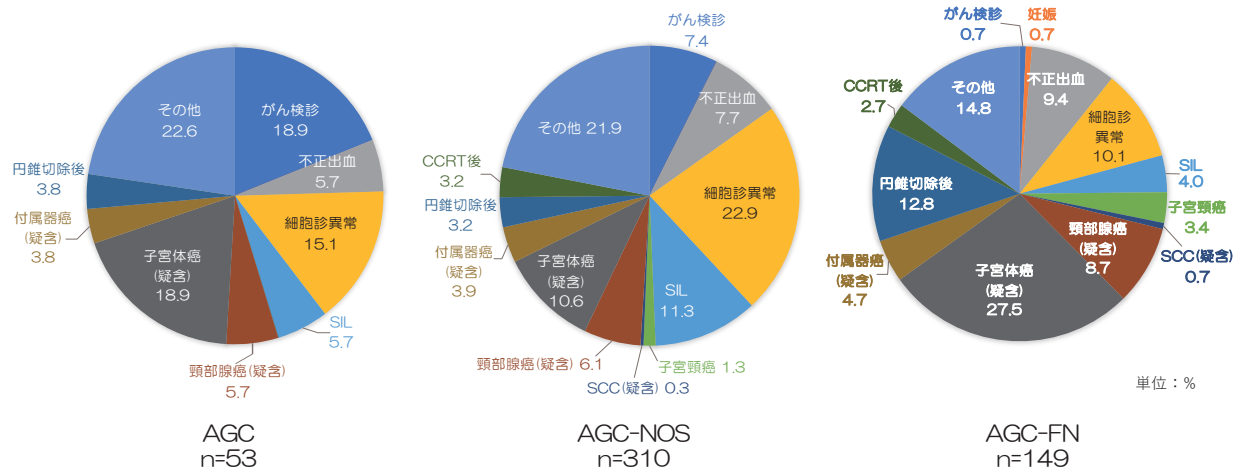


図1）病院9施設における AGC 判定別の臨床診断

AGC, atypical glandular cells; NOS, not otherwise specified; FN, favor neoplastic; SIL, squamous intraepithelial lesions; SCC, squamous cell carcinoma; CCRT, concurrent chemoradiotherapy

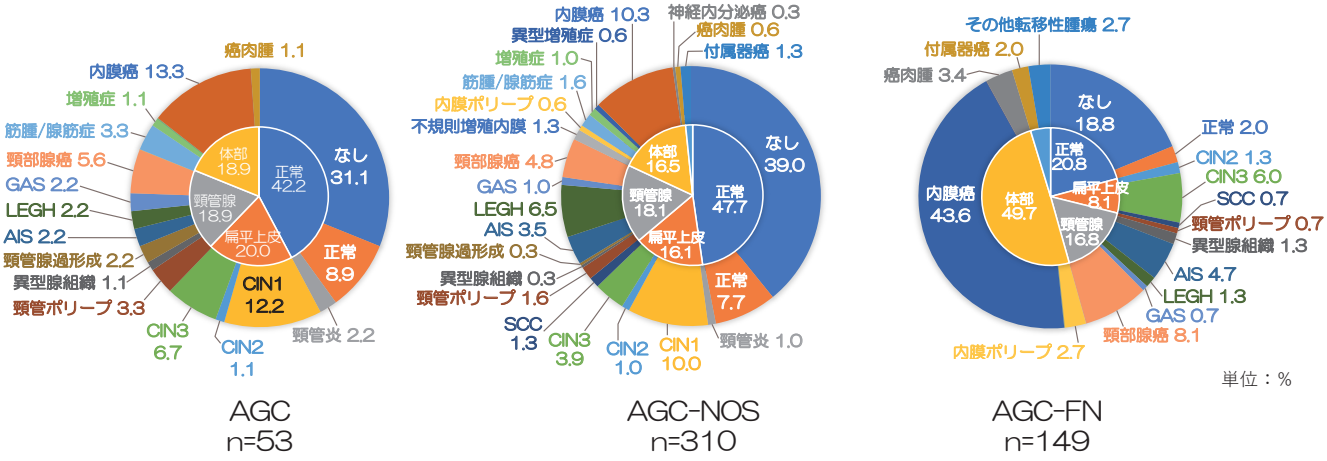


図2）病院9施設における AGC 判定別の組織診断結果

AGC, atypical glandular cells; NOS, not otherwise specified; FN, favor neoplastic; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; SCC, squamous cell carcinoma; AIS, adenocarcinoma in situ; LEGH, lobular endocervical glandular hyperplasia; GAS, gastric type mucinous carcinoma

子宮頸部腺癌の検出率はそれぞれ10.0%，9.3%，13.5%で，異型増殖症を含む子宮内膜癌の頻度は13.3%，10.9%，43.6%であった．一方，組織診と対比できなかったAGC判定は，AGC，AGC-NOS，AGC-FNでそれぞれ31.1%，39.0%および18.8%であった．

考察

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告[5,6]によると2011年から2019年の8年間に子宮頸癌罹患数（Ⅰ～Ⅳ期）は約20%増加し，それに伴い子宮頸部腺癌も増加している．さらに子宮体癌や卵巣癌の増加も著しいため，子宮頸部細胞診には子宮頸部病変のみならず，子宮内膜や付属器由来の腺異型細胞が検出される頻度が高くなることが示唆される．しかし腺異型細胞は扁平上皮異型細胞に比べて細胞所見が明瞭ではなく，さらに子宮内膜や付属器由来の異型細胞は質的あるいは量的に良悪性の判別が困難なことも多い．腺癌と判定できない腺異型細胞はAGCと報告され，その頻度は子宮頸部細胞診の1%未満とされているが，0.08%から2.1%と施設間差が報告されている[7-10]．本検討において，病院全体でのAGC発生率は本邦の報告[11-13]と同等と思われるが，がん治療施設では非がん治療施設に比べて高く，この施設間差は受診者の特性を反映した結果であると思われる．

AGC判定例では高度病変の検出率が高いため[12]，American Society for Colposcopy and Cervical Pathology（ASCCP）や本邦の産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2020では，AGC後の精密検査としてコルポスコピー・生検を「ただちに行う」ことになっている．一方で，頸部腺系病変に対するコルポ下生検は決して有効な手段ではなく，病変がみつからない場合は診断的円錐切

除術が推奨されている[14,15]．本県でも原則としてAGC例には組織診が考慮されるが，細胞診と同時期に必ず組織診が実施されてはなく，特にAGC-NOSでは細胞診毎の組織診が省略されている傾向が強かった．今回の検討ではAGC-NOSの25.4％は組織学的に正常あるいは良性病変だったが，初診時の生検で腺病変が指摘されなかったにも関わらず，数年後に頸部腺癌と診断された症例が含まれていたので提示する．一例（図３）は30代，前医での細胞診異常のため受診し，初診時の細胞診でAGC-NOS（図３A，B）と判定されたが，同時に施行された生検（図３C，D）では異常を指摘されなかった．２年後，他院での細胞診は陰性，さらに２年後に再びAGCと判定され，生検でAIS（図３E），診断的円錐切除術で腺癌（図３F）と診断された．もう一例（図４）は50代，前医で子宮頸部腺癌が疑われて受診し，初診時の細胞診はAGC-NOS（図４A，B），生検はCIN ２（図４C，D）で経過観察となり，初診から２年後に腺癌（図４E，F）と診断された．本症例は初診から１年後と２年後の内膜細胞診ではそれぞれ疑陽性，陽性（頸部腺癌疑い）で，計６回の細胞診が施行されたが，内膜診査組織診では十分量の組織が採取できず術前の診断には至らなかった．文献的にも腺癌の確定診断まで数年の経過を要したという報告もあり[16]，AGC例ではコルポ下生検で病変を検出できない場合は積極的に診断的円錐切除術を考慮することが重要で，組織学的精査が困難な例では，厳重な長期経過管理が必要であることを再認識した．

子宮頸部細胞診には内膜や子宮外臓器由来の異型細胞

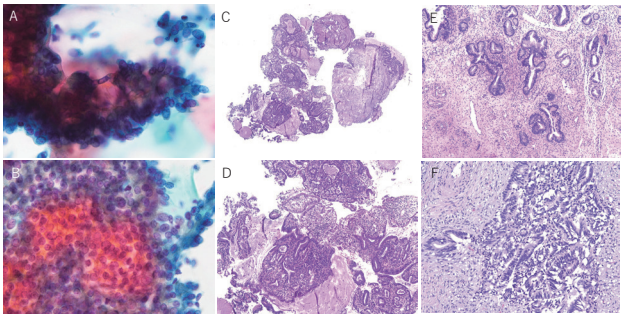


図３）症例提示１

A, B: Papx40　C: HEx4　D: C の強拡大 HEx10　E: HEx10　F: HEx20

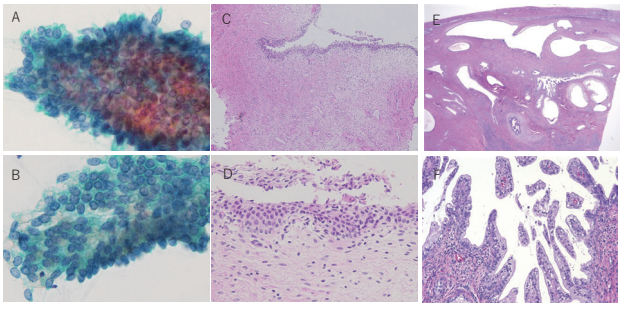


図４）症例提示２

A, B: Papx40　C: HEx4　D: C の強拡大 HEx20　E: HEx4
F: E の強拡大　HEx20

も出現する．特に本検討では，子宮内膜癌が高頻度に含まれていた．ベセスダシステムでは，AGCを異型内膜細胞に適用する場合はAGC-NOSに分類する[1]．これは内膜細胞診が普及していない諸外国において，頸部細胞診では内膜病変の評価が難しいと考えられているためである．しかし本邦では内膜細胞診は一般的に施行されており，子宮体癌が疑われて受診する例には頸部細胞診と同時に内膜細胞診が施行されることが多い．その場合，内膜病変は内膜細胞診で判定可能で，頸部細胞診結果が問題視されることは少ないが，仮に頸部細胞診のみでは判定が不十分な場合でも，内膜細胞診と比較することでAGCの細分類あるいはAdenocarcinomaと判定可能であると思われる．実際に内膜癌症例におけるAGC標本の後方視的検討では，量的不十分でAGC判定とされていたものの，質的にはAdenocarcinomaと判定可能な例も少なくはなく，AGCの頻度を減らすことが可能と思われた．

結論として，AGC-NOSとAGC-FNではがん検出率が異なるため，可能な限り細分類して報告することが望ましい．がん治療施設ではAGCの頻度が高く，腺異型の過大あるいは過小評価を避けAGC判定を減らす努力が必要で，本検討を契機として，多施設間での細胞像の後方視的検討を行うと同時に，細胞検査士，病理医，産婦人科医間でのAGCに対するさらなる議論が必要である．

最後に，新型コロナウイルス感染拡大によって世界中でがん検診受診率が減少し[17-19]，米国の試算では2027年までに子宮頸癌が増加すると報告された[20]．本検討だけでも2020年には約6,000件の対策型検診数が減少しており，今後は，子宮頸癌の罹患率や死亡率の変化を注視すると同時にパンデミックに対応できる検診システムの構築が望まれる．

著者らは，開示すべき利益相反状態はありません．

Summary

Objective: Atypical epithelial cells that cannot be determined as adenocarcinoma by the Bethesda system are classified as atypical glandular cells (AGC), but their reproducibility has been reported to be low. The Nagasaki Prefectural Society of Clinical Cytology conducted a survey of AGC cases for the purpose of quality control of cervical cytological diagnosis.

Methods: We conducted a survey of 198,895 cases of uterine cervical cytological diagnosis between 2016 and 2020 at nine hospitals and one cancer screening facility. The background, sampling method, age, clinical diagnosis, and histopathological diagnosis were analyzed in the cases.

Results: The AGC rate at nine hospitals was 0.42%, with a particularly high rate of 0.56% at cancer treatment facilities. The detection rate of borderline lesions or malignant tumors

in AGC-favor neoplastic（AGC-FN）was 73.2%, and endometrial cancer accounted for 43.6% of the total.

Conclusion: The AGC rate for the entire prefecture was similar to that reported previously, but the AGC rate at each facility was different, reflecting the characteristics of the examinees. AGC-not otherwise specified（AGC-NOS）and AGC-FN had different cancer incidence rates. Therefore, it is important to report AGC separately. For endometrial lesions, AGC can be reduced by comparison with endometrial cytological diagnostic findings. In particular, cervical lesions will require further discussion to reduce AGC determinations between the cytologist, pathologist, and gynecologist, as well as a review of the cytological findings.

参考文献

1）Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology JAMA 2002; 287: 2114-9.

2）Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes, 3rd ed. New York: Springer: 2015

3）Simsir A, Hwang S, Cangiarella J, et al. Glandular cell atypia on Papanicolaou smears: interobserver variability in the diagnosis and prediction of cell of origin. Cancer 2003; 99: 323-330

4）Kurtycz DFI, Staats PN., Chute DJ, et al. Bethesda interobserver reproducibility study-2（BIRST-2）: Bethesda system 2014. J Am Soc Cytopathol 2017; 6 : 131-144

5）青木陽一．婦人科腫瘍委員会報告2011年度患者年報．日産婦誌　2012；64：2340-2388

6）八重樫伸生．婦人科腫瘍委員会報告2019年度患者年報．日産婦誌　2021；73：796-852

7）Polat AY, Tepeoglu M, Tunca MZ, et al. Atypical glandular cells in Papanicolaou test: Which is more important in the detection of malignancy, architectural or niuclear features. Cytopathology 2021; 32: 344-352.

8）Boyraz G, Basaran D, Salman MC, et al. Histological follow-up in patients with atypical glandular cells on Pap smears. J Cytol 2017; 34: 203-207.

9）Marques JPH, Costa LB, Pinto APS, et al. Atypical glandular cells and cervical cancer: systematic review. Rev Assoc Med Bras 2011; 57: 234-238.

10）Kim SS, Suh DS, Kim KH, et al. Clinicopathological significance of atypical glandular cells on Pap smear. Obstet Gynecol Sci 2013; 56: 76-83.

11）Toyoda S., Kawaguchi R., Kobayashi H. Clinicopathological characteristics of atypical glandular cells determined by cervical cytology in Japan: Survey of gynecologic oncology data from the obstetrical gynecological society of Kinki district, Japan. Acta Cytol 2019; 63: 361-370

12）杉本澄美玲，若狭朋子，浦雅彦・ほか．Atypical glandular cells の病理組織学的転帰と臨床意義．日臨細胞誌　2018；57：245-250

13）松浦祐介，岡ハル子，中島悠貴・他．子宮頸部細胞診で異型腺細胞と判定された症例の臨床細胞病理学的検討．日臨細胞九州連合会雑誌　2021；52：5-9

14）Costa S, Venturoli S, Negri G, et al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. Gynecol. Oncol 2012; 124: 490-495

15）Massad L, Einstein M, Huh WK, et al. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis 2013; 5: S1-S27.

16）松原慕慶，松下克子，福谷優貴・ほか．子宮頸部細胞診における atypical glandular cells（AGC）に対する管理方法についての検討．産婦人科の進歩　2022；74：12-20

17）Nogami Y, Makabe T, Komatsu H, et al. Impact of COVID-19 on cervical cancer screening in Japan: A survey of population-based screening in urban Japan by the Japan Society gynecologic oncology. J Obstet Gynaecol Res 2022; 48: 757-765

18）Gremke N, Griewing S, Felgentreff M, et al. Impact of the coronavirus disease 2019（COVID-19）pandemic on cervical cancer screening in gynecological practices in Germany. Cancers 2022; 14: 4820

19）Lee K, Lee YY, Suh M, et al. Impact of COVID-19 on cancer screening in South Korea. Sci Rep 2022; 12: 11380

20）Burger EA, Jansen EEI, Killen J, et al. Impact of COVID-19-related care disruptions on cervical cancer screening in the United States. J Med Screen 2021; 28: 213-216

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：19〜24. 2023

原著

子宮頸部細胞診 AGC の診断と臨床
―細胞診での形態学的な判定を中心に―

九州大学病院　病理診断科・病理部[1)]　九州大学大学院医学研究院保健学部門　検査技術科学分野[2)]
九州大学大学院医学研究院形態機能病理学教室[3)]　九州大学病院　婦人科学産科学教室[4)]
山口　知彦[1)]　大久保文彦[1)]　野上美和子[1)]　中附加奈子[1)]　仲　正喜[1)]
立石　悠基[2)3)]　岩崎　健[1)3)]　矢幡　秀昭[4)]　加藤　聖子[4)]　小田　義直[1)3)]

【内容抄録】

子宮頸部腺癌は近年増加傾向にあり，子宮頸部細胞診での早期発見が重要である．子宮頸部の細胞診判定としてはベセスダ分類では，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（Adenocarcinoma in situ，以下 AIS）を含む浸潤腺癌の可能性が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．

子宮頸部腺系病変における AGC の細胞判定について検証した結果，AGC の判定には，集塊の形状，核の重なりなどの細胞配列に加え，核形やクロマチンパターンなどの所見に着目し，可能な限り AGC- favor neoplastic（以下 AGC-FN）と AGC-not otherwise specified（以下 AGC-NOS）を積極的に活用していくことが重要である．

Key words：Atypical glandular cells, Adenocarcinoma, Endocervical lesion, Cytology

Ⅰ．はじめに

日本産科婦人科腫瘍委員会報告2019年度患者年報[1)]では年々子宮頸部腺癌は増加傾向にあるため，子宮頸部細胞診での早期発見が重要となる．

子宮頸癌の発生頻度は，扁平上皮癌72.2%，腺癌22.4%と大部分はこの２種類の腫瘍からなる．その中で子宮頸部腺癌の組織型別の割合は通常型内頸部腺癌 / 腺癌（分類不能）で16.3%，粘液性癌，胃型粘液性癌，腸型粘液性癌，印鑑細胞型粘液性癌の順にそれぞれ1.2%，2.2%，0.3%および0.1%と報告されている[1)]．

子宮頸部の細胞診判定としてベセスダ分類[2)]では，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（Adenocarcinoma in situ, 以下 AIS）を含む浸潤腺癌の可能性がある病変までを異型腺細胞（Atypical glandular cells, 以下 AGC）と判定する．さらに AGC の判定は AGC- favor neoplastic（以下 AGC-FN）と AGC-not otherwise specified（以下 AGC-NOS）の２つに設定されている．AGC-FN は腫瘍性を示唆する異型腺細胞で細胞形態は異常であるが，質的量的に内頸部上皮内腺癌や浸潤腺癌の判断に至らない場合を示し，一方 AGC-NOS は特定不能な異型腺細胞で腫瘍性かどうかを特定できないものを指す．細胞診においては AGC との判定がある一方で，病理組織診断では WHO 分類[3)]や子宮頸癌取扱い規約第４版[4)]も改訂され，病理組織診断での腺異形成 glandular dysplasia という概念が削除された．そのため病理組織と細胞診の整合性を取ることが難しくなったことも一因となり，AGC という判定が難しい場合がある．

今回われわれは，子宮頸部腺癌の中でも通常型内頸部腺癌（以下，通常型），粘液性癌および AIS の細胞学的特徴を明らかにし，それを基にして AGC の細胞判定について検証し，さらに AGC-FN と AGC-NOS の細分類についても検討した．

Ⅱ．子宮頸部腺癌の細胞学的特徴

当院における通常型，粘液性癌および AIS の症例の細胞像について検証した．

対象は，2020年から2021年の２年間に切除された子宮頸部腺癌63例のうち，術前に細胞診が行われた通常型21例，粘液性癌７例，AIS 13例の合計41例とした．検討内容としては，正診率と細胞所見（出現パターン，背景粘

Diagnosis and clinical of cervical cytology Atypical Glandular Cell Focusing on morphological determination in cytology

Tomohiko YAMAGUCHI（CT, CMIAC）[1)]
Fumihiko OHKUBO（CT, JSC）[1)]
Miwako NOGAMI（CT, IAC）[1)]
Kanako NAKATSUKI（CT, IAC）[1)]
Masaki NAKA（CT, IAC）[1)]
Yuki TATEISHI（MD）[2)3)]
Takeshi IWASAKI（MD）[1)3)]
Hideaki YAHATA（MD）[4)]
Kiyoko KATO（MD）[4)]
Yoshinao ODA（MD）[1)3)]

1） Division of Diagnostic Pathology, Kyushu University Hospital
2） Department of Health Sciences, Medical Technology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
3） Department of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
4） Department of Gynecology and Obstetrics Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

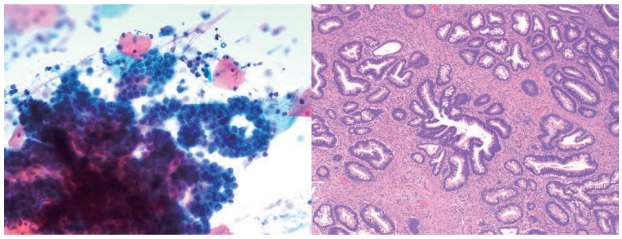
表１．子宮頸部腺癌の正診率

細胞判定	通常型内頸部腺癌	粘液性癌	上皮内腺癌		
（n）	21	7	13	41	
NILM	3	1	2	6	14.6%
HSIL	2	0	1	3	7.3%
AGC	0	0	3	3	7.3%
AIS	1	0	0	1	2.4%
SCC suspected	1	0	0	1	2.4%
Adenocarcinoma	10	6	6	22	53.7%
SCC	2	0	1	3	7.3%
Other malignant	2	0	0	2	4.9%
正診率	52.4%	85.7%	46.2%	56.1%	

液の有無，細胞質，核形，クロマチンパターン，核小体，核分裂像および核の緊満感の有無）について検討し，通常型，粘液性癌およびAISに特徴的な細胞所見の傾向も検討した．細胞所見の定義として，細胞集塊についてはフォーカスをずらして２層未満をシート状集塊，それ以上の層を形成している集塊は不規則重積性集塊とした．粘液の有無は背景に出現する液状の粘液をありと判定した．細胞質は粘液を有するなど細胞質が豊富なことが確認できるものは「豊富」，細胞質が狭小もしくは裸核状を示す集塊の場合，細胞質「狭小」と判定した．核小体については明瞭な核小体を「あり」と判定した．正診率に関してはAISとAdenocarcinomaの判定した症例を陽性とした．正診率の結果を表１に示す．異型細胞の出現がなく，NILM（Negative for intraepithelial lesion or malignancy）と判定した症例は６例（14.6%），扁平上皮系の異型細胞と判断した症例，HSIL（High grade squamous intraepithelial lesion）は３例（7.3%），腺系の異型細胞（AGC）と判定した症例は通常型や粘液性癌はなく，AISだった症例が３例（7.3%），AISおよびAdenocarcinomaと判定できた症例は23例（56.1%）であった．

Ⅱ-1　通常型内頸部腺癌の細胞像について

通常型内頸部腺癌21例のうち，３例の陰性例と扁平上皮系の異型細胞しか出現していなかった１例を除く17例の出現傾向を検討した（写真①）．出現パターンとしては，不規則重積性集塊の出現頻度が高く15/17（88.2%），背景の粘液は赤～淡い桃色で，細胞質は狭小もしくは一部豊富であり，核形は類円形17/17（100%）から楕円形13/17（76.5%）を示し，緊満感15/17（88.2%）を伴っていた．核クロマチンは微細顆粒状15/17（88.2%）から顆粒状10/17（58.8%）を示し，核小体と核分裂像は両者がみられた症例が約半数であった．組織型推定では扁平上皮系を疑った症例が4/17（23.5%）みられた．



写真①：通常型内頸部腺癌　左：Pap. 染色×20　右：HE 染色×10

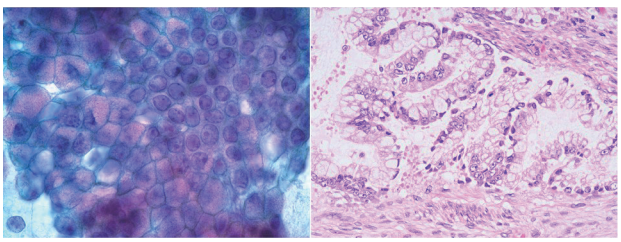
左：不規則重積性集塊で出現し，細胞質は狭小もしくは一部豊富，核形は類円形から楕円形核を示す．右：核クロマチンの増量と好酸性細胞質を有する異型腺細胞が不規則な配列で増生している．

Ⅱ-2　粘液性癌の細胞像について

粘液性癌７例のうち，１例の陰性例を除いて出現傾向を検討した（写真②）．不規則重積性集塊5/6（83.3%）を示し，背景の粘液は淡い桃色から橙色で，細胞質は豊富で粘液を有していた5/6（83.3%）．核形は類円形6/6（100%）から楕円形5/6（83.3%）を示し，緊満感5/6（83.3%）を伴っていた．核クロマチンは微細顆粒状5/6（83.3%）であり，顆粒状を示す症例は1/6例（16.7%）であった．核小体は大小の核小体が半数3/6（50.0%）散見され，核分裂像も同様であった．

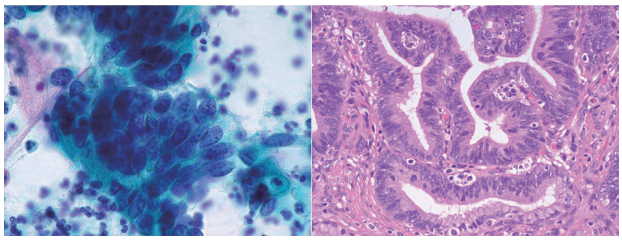
Ⅱ-3　上皮内腺癌の細胞像について

AIS 13例のうち，２例の陰性例を除いた11例を対象として細胞所見の傾向を検討した（写真③）．出現パターンは不規則重積性集塊11/11（100%）で部分的に集塊からのほつれがみられた．細胞質は狭小8/11（72.7%）で一部に豊富な細胞質3/11（27.3%）を有する症例もみられた．核形は類円形10/11（90.9%），楕円形8/11（72.7%）および一部は短紡錘形1/11（9.1%）を示す症例もあった．



写真②：粘液性癌　左：Pap. 染色×40　右：HE 染色×20

左：不規則重積性集塊で細胞質は豊富で粘液を有し，核形は類円形から楕円形で緊満感を伴う．右：豊富な粘液を有し，配列の乱れを伴う異型腺管が増生している．



写真③：上皮内腺癌　左：Pap. 染色×40　右：HE 染色×20

左：不規則重積性集塊で部分的に集塊からのほつれ，細胞質は狭小，核形は類円形，楕円形および一部は短紡錘形を示す症例もあった．核クロマチンパターンは主に微細顆粒状から顆粒状であるが，濃染性を示す症例もあり扁平上皮癌との鑑別が必要な症例もあった．核小体は目立たない．右：好酸性細胞質を呈し，核不整と不規則な配列を示す異型腺細胞が増生している．

核クロマチンパターンは主に微細顆粒状8/11（72.7%）を示すが，顆粒状7/11（63.6%）や濃染性3/11（27.7%）を示す症例もあり扁平上皮癌との鑑別が必要な症例もあった．核分裂像は6/11（54.5%）で，核の緊満感は7/11（63.6%）にみられた．組織型判定では扁平上皮系を疑った症例が2/11（18.2%）みられた．

通常型，粘液性癌およびAISの細胞学的特徴について表2に示す．背景粘液は粘液性癌以外の組織型では出現する割合が低く，出現パターンは不規則重積性集塊で出現することが多いが，粘液性癌についてはシート状集塊で出現することもあった．細胞質に関しては，粘液性癌は豊富な細胞質に粘液を有し，AISでは細胞質が狭小のことが多くみられた．通常型は細胞質が豊富なこともあれば狭小もしくは裸核状にみえる症例もあった．核形はほとんどが類円形もしくは楕円形で，一部のAISのみ短紡錘形を示した．核クロマチンパターンはほとんどの症例で微細顆粒状を呈し，通常型とAISの一部では顆粒状や濃染性を示す症例もみられ，扁平上皮癌との鑑別が必要となる症例も存在する．核小体に関しては，通常型も粘液性癌もみられる症例が約半数であった．核分裂像については約半数の割合で出現し，核の緊満感は通常型と粘液性癌では高率にみられた．子宮頸部腺癌でも組織型によってそれぞれ違った細胞所見を呈するため，詳細な観察が必要である．

Ⅲ．当院における AGC の検証

2017年～2021年の5年間に当院で婦人科子宮頸部擦過細胞診件数は19,520件で，その中でAGCと判定した112症例（0.6%）について詳細に検証した．結果を表3に示す．病理組織学的結果を踏まえて，子宮頸部関連は73例（65.2%），子宮体部関連は39例（34.8%）であった．病理組織診断での異型細胞以上（子宮頸部：異型細胞10例，AIS4例，腺癌11例，子宮体部：腺癌39例）の症例は64例（57.1%），正常頸管腺細胞または慢性頸管炎もしくは頸管ポリープなどの病変であった症例は48例（42.9%）であった．子宮頸部の異型細胞10例については，Lobular endocervical glandular hyperplasia（以下，LEGH）5例，異型腺細胞とまでの診断5症例のうち，p16などの免疫組織化学が施行された症例は3例，あとの2例は断片化がみられ，免疫組織化学も追加できないほどの状況であった．病理組織学的結果を踏まえて，異型腺細胞と判定し

表2．子宮頸部腺癌の組織型別の細胞学的特徴

項目		通常型	粘液性癌	上皮内腺癌
出現パターン	不規則重積性集塊	88.2%（15/17）	83.3%（5/6）	100%（11/11）
	シート状集塊	23.5%（4/17）	33.3%（2/6）	18.2%（2/11）
粘液の有無	あり	29.4%（5/17）	83.3%（5/6）	27.3%（3/11）
細胞質	豊富	64.7%（11/17）	83.3%（5/6）	27.3%（3/11）
	狭小	64.7%（11/17）	16.7%（1/6）	72.7%（8/11）
核形	類円形	100%（17/17）	100%（6/6）	90.9%（10/11）
	楕円形	76.5%（13/17）	83.3%（5/6）	72.7%（8/11）
	短紡錘形	0.0%（0/17）	0.0%（0/6）	9.1%（1/11）
クロマチン	微細顆粒状	88.2%（15/17）	83.3%（5/6）	72.7%（8/11）
	顆粒状	58.8%（10/17）	16.7%（1/6）	63.6%（7/11）
	濃染性	11.8%（2/17）	0.0%（0/6）	27.3%（3/11）
明瞭な核小体	あり	47.1%（8/17）	50.0%（3/6）	0.0%（0/11）
核分裂像	あり	41.2%（7/17）	50.0%（3/6）	54.5%（6/11）
核緊満感	あり	88.2%（15/17）	83.3%（5/6）	63.6%（7/11）

表３．細胞診で AGC と判定した症例の一覧

項目	n	割合	頸部と体部の割合
正常または良性病変	48	42.9%	65.2%
Atypical glands	10	8.9%	
AIS	4	3.6%	
頸部腺癌	11	9.8%	
子宮体癌	39	34.8%	34.8%
	112	100%	

表４．AGC と判定した症例と組織型との比較

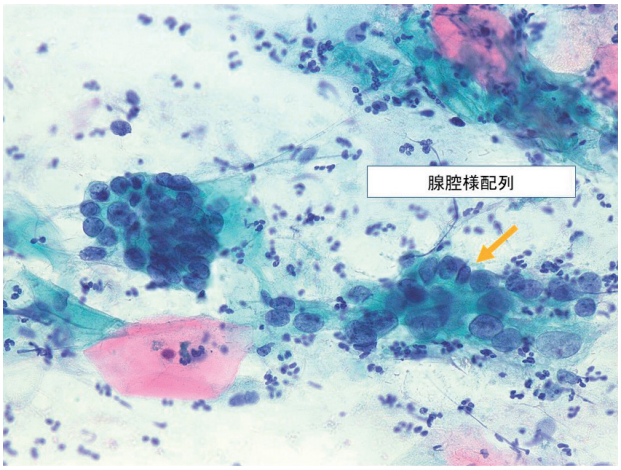
	癌†，または異型細胞	正常または良性病変	p 値
背景			
きれい	16.0%（4/25）	22.9%（11/48）	0.557
炎症性	40.0%（10/25）	45.8%（22/48）	0.804
粘液性	40.0%（10/25）	39.6%（19/48）	1.000
出現パターン			
不規則重積性集塊	72.0%（18/25）	39.6%（19/48）	0.013*
シート状集塊	28.0%（7/25）	52.1%（25/48）	0.081
細胞質			
狭小または裸核状	28.0%（7/25）	41.7%（20/48）	0.312
豊富	56.0%（14/25）	58.3%（28/48）	1.000
細胞質の粘液	36.0%（9/25）	37.5%（18/48）	1.000
核形			
類円形	80.0%（20/25）	100.0%（48/48）	0.004*
楕円形	40.0%（10/25）	14.6%（7/48）	0.021*
短紡錘形	4.0%（1/25）	0.0%（0/48）	0.343
核の状態			
核縁の肥厚あり	8.0%（2/25）	0.0%（0/48）	0.114
切れ込みなどの不整	4.0%（1/25）	0.0%（0/48）	0.343
核の緊満感	16.0%（4/25）	0.0%（0/48）	0.012*
核分裂像	4.0%（1/25）	0.0%（0/48）	0.343
クロマチン			
微細顆粒状	64.0%（16/25）	100.0%（48/48）	<0.0001*
顆粒状	16.0%（4/25）	6.3%（3/48）	0.222
濃染性	16.0%（4/25）	0.0%（0/48）	0.012*
核小体			
あり	32.0%（8/25）	12.5%（6/48）	0.062

†:上皮内腺癌を含む

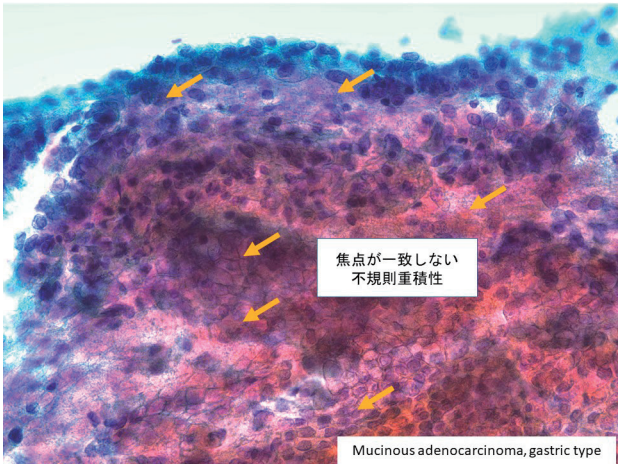
た細胞と正常もしくは慢性頸管炎症例などの良性病変に出現した頸管腺細胞を比較した（表４）．統計処理には Fisher 法による検定を用いて $p < 0.05$ 以下を有意差ありと判定した．また異型腺細胞と判定した中には，LEGH 症例を含めた．その理由として LEGH に関しては HPV 感染と関連がなく，胃型粘液を多量に分泌することから水様帯下の症状を呈することが特徴的で，基本的には良性の疾患であるが，胃型腺癌に進展する可能性が示されている[5)6)]．胃型粘液性癌（Gastric type mucinous carcinoma）および最小偏倚腺癌（Minimal Deviation Adenocarcinoma：以下 MDA）は放射線や抗癌剤が効きにくい癌であり[7)]，特に MDA は LEGH と混同されやすく[5)8)]，両者を鑑別することが非常に難しいといった問題点もあげられるため，臨床へ注意を促す意味でも LEGH は異型腺細胞として捉えた方が良いと考えた．

Ⅲ−1　病理組織学的に異型細胞以上の細胞像について

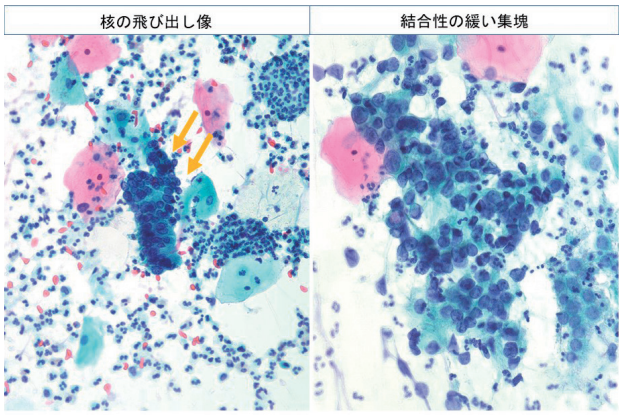
異型腺細胞以上の病変に多くみられた所見は，出現パターンでは不規則重積性集塊，核形は楕円形の出現，核の状態では，出現率が低率ではあるものの核の緊満感や核クロマチンが濃染性といった所見に有意差がみられた．また核小体に関しては，正常または良性病変よりも明瞭な核小体が出現する傾向がみられた．しかしながら，それぞれの項目の出現率をみると両者は近似値であるため，細胞判定が難しい原因の一つなのかもしれない．そこで上述の所見を中心に集塊の形成の仕方などの傾向について再検討した．弱拡大で出現パターンをみると，腺腔様配列（写真④）や焦点が一致しないほどの不規則重積性（写真⑤）がみられた．強拡大で集塊内部を詳細に観察すると，集塊からの飛び出し像または結合性の緩い集塊（写真⑥）で出現し，切れ込みなどの核形不整や核クロマチンの不均等分布，核縁の肥厚がある（写真⑦）など多彩性がみられた．



写真④：通常型内頸部腺癌 Pap. 染色×40
腺腔様配列がみられる．

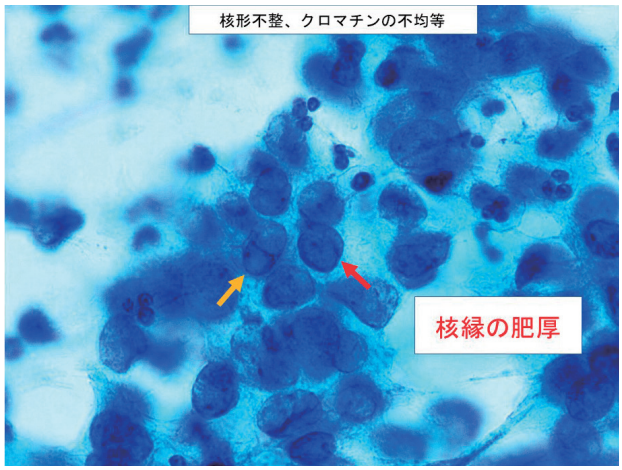


写真⑤：粘液性癌 Pap. 染色×40
焦点が一致しないほどの不規則重積性集塊がみられる．



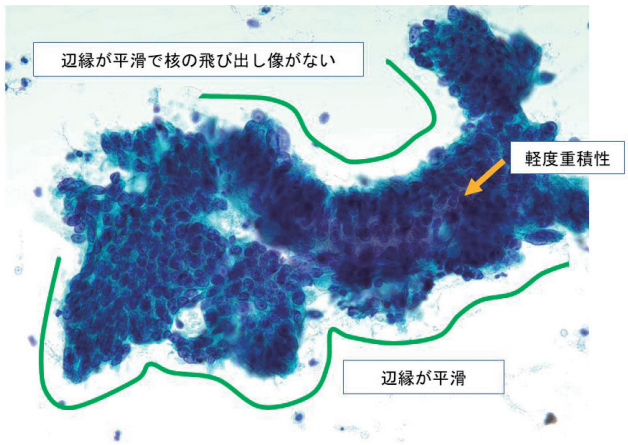
写真⑥：上皮内腺癌　（左）Pap. 染色×40，通常型内頸部腺癌　（右）Pap. 染色×40

集塊からの飛び出し像または結合性の緩い集塊で出現する．



写真⑦：通常型内頸部腺癌　Pap. 染色×100

切れ込みなどの核形不整やクロマチンの不均等，核縁の肥厚がみられる．

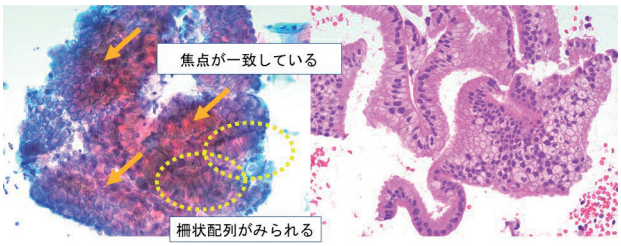


写真⑧：正常子宮頸管腺細胞　Pap. 染色×40

軽度重積性や辺縁が平滑で核の飛び出し像がない．

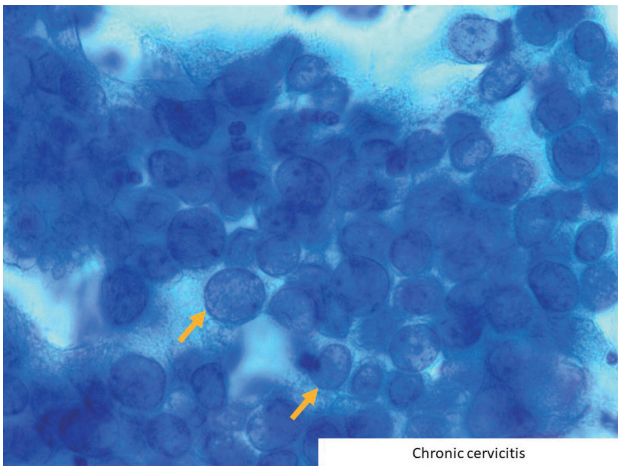
Ⅲ−2　病理組織学的に正常または良性病変であった細胞像について

弱拡大で出現パターンをみると，正常頸管腺細胞また



写真⑨：正常子宮頸管腺細胞　左：Pap. 染色×20　右：HE 染色×20

左：頸管腺細胞の重積はあっても焦点が一致している症例や集塊内部に柵状配列を示す頸管腺細胞の重なりがみられた．右：良性頸管腺細胞で細胞異型はみられない．



写真⑩：慢性頸管炎　Pap. 染色×100

細胞密度の高い集塊や核の大小不同はみられても核クロマチンパターンは比較的均一な形態を示す．

は良性病変の頸管腺細胞の集塊は，軽度重積性や辺縁が平滑で核の飛び出し像がない（写真⑧），頸管腺細胞の重積はあっても焦点が一致している症例や集塊内部に柵状配列を示す頸管腺細胞の重なりもみられた（写真⑨）．強拡大で出現している集塊を詳細に観察すると，細胞密度の高い集塊や核の大小不同はみられても核クロマチンパターンは比較的均一な形態を示した（写真⑩）．

Ⅲ−1. 2で示したように頸管腺細胞の出現パターンに加えて核形不整やクロマチンパターンを詳細に観察することが重要となってくる．

Ⅳ．AGC の判定について

子宮頸部もしくは子宮体部由来とする細胞によって，臨床的意義や患者の経過観察が異なるため，異型腺細胞はできる限り由来細胞を区別する必要がある．どちらか区別できないときは，一般的な AGC という名称を用いるとされている．また，異型頸管腺細胞において腫瘍性を示唆する場合は AGC-FN，特別明示できない場合には，特定不能な AGC-NOS を用いるが，異型内膜腺細胞はこれ以上の細分化ができないため，「特定不能な」や「腫瘍性を示唆する」といった細目はないとされている[3)]．

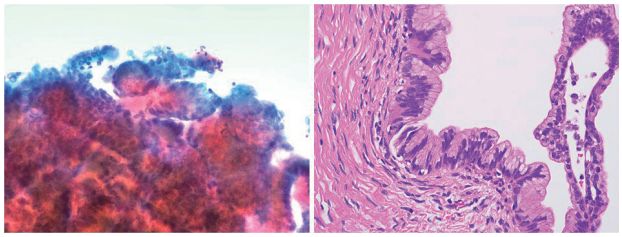
AGC と判定する場合，出現細胞数が少ない場合や悪性腫瘍なのか反応性もしくは良性病変なのか判断が難しい場合に使用されるが，患者への侵襲が少ない細胞診での判断は臨床的にも重要であるため，できる限り AGC-FN なのか AGC-NOS なのかの判定していくことが求められている．

Ⅳ-1　AGC-FN と判定する場合

AGC-FN と判定する場合，不規則重積性集塊を詳細に観察し，集塊からの飛び出し像（写真③）や核の重なり（写真⑤）などの細胞配列の乱れがみられた場合，さらに濃染性核や核の緊満感がみられた場合には AGC-FN を推定していくことが大事である．

Ⅳ-2　AGC-NOS と判定する場合

不規則に重積性を示し，黄色やオレンジ色の粘液を豊富に有した細胞集塊では腫瘍性病変のみならず，正常または頸管ポリープなどの良性病変等や LEGH（写真⑪）の症例も含まれる．不規則な重積性といっても，正常集塊の折れ曲がりなのか真の重積性なのかも鑑別する必要がある．それは集塊をみて柵状配列を示す部分（写真⑨）やシート状集塊の重なりなど所見がみられた場合には正常または良性病変の場合が多いため，AGC とは判断せず under な判定にしてその旨をコメント欄に記載するとよい．しかし LEGH に関しては，前述したように細胞所見だけでは判定が難しいため，AGC-NOS と判定して臨床に注意を促すことも大事である．



写真⑪：Lobular endocervical glandular hyperplasia　左：Pap. 染色×40　右：HE 染色×20

左：不規則重積性集塊で，黄色やオレンジ色の粘液を豊富に有した細胞集塊がみられる．右：高円柱状の頸管腺細胞が腺腔様または乳頭状として出現している．

Ⅴ．結語

AGC の判定には，集塊の形状，核の重なりなどの細胞配列に加え，核形やクロマチンパターンなどの所見に着目し，可能な限り AGC-FN と AGC-NOS を積極的に活用していくことが重要である．

謝辞

本投稿についてご教授いただきました奥川馨先生，孝橋賢一先生，山元英崇先生に深謝致します．

この検討に関して，著者らは開示すべき COI はございません．

Summary

Endocervical adenocarcinoma is increasing in recent years, therefore, early detection by cervical cytology is important. The Bethesda classification for cytological diagnosis of the uterine cervix classified atypical glandular cells from reactive lesions such as cervicitis and endocervical polyps to lesions that may be invasive adenocarcinoma, including adenocarcinoma in situ. As a result of verifying the cellular determination of AGC in endocervical glandular lesions, for AGC judgment, focusing on findings such as nuclei shape and chromatin pattern, in addition to cell arrangement such as clump shape and nuclear overlap, however, it is important to actively utilize AGC- favor neoplastic and AGC- not otherwise.

参考文献

1）婦人科腫瘍委員会　婦人科腫瘍委員会報告 2020年患者年報．日産婦誌　2022；74：2345-2362.
2）平井康夫．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.
3）Dilani L, Valerie AW, Ian AC, et al, World Health Organization Classification of tumors Female Genital Tumors. IARC Press: Lyon; 2019. 335-389.
4）日本産婦人科学会・日本病理学会　子宮頸癌取り扱い規約（病理編）東京：金原出版，2017；第４版.
5）Takatsu A, Shiozawa 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: 1287-1296.
6）宮本強，塩沢丹里．水様帯下（特集 外来診療マニュアル）．産婦人科の実際　2010；59：1698-1701.
7）Nishio S, Mikami Y, Tokunaga H, et al. Analysis of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix-An aggressive tumor with a poor prognosis: A multi-institutional study Gynecol. Oncol., 2019; 153: 13-19.
8）Takatsu A, Miyamoto T, et al. Clonality analysis suggests that STK11 gene mutations are involved in progression of lobular endocervical glandular hyperplasia（LEGH）to minimal deviation adenocarcinoma（MDA）. Virchows Arch. 2013; 462: 645-651.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：25〜31. 2023

原著

子宮頸部細胞診 Atypical glandular cells（AGC）症例の検討

佐賀大学医学部附属病院 産婦人科[1)]　社会医療法人 天神会 新古賀病院 婦人科[2)]
橋口真理子[1)]　梅﨑　靖[1)]　大隈　恵美[1)]　大隈　良一[1)]　秀島未紗子[1)]
野口　光代[1)]　内山　倫子[1)]　中尾　佳史[1)2)]　横山　正俊[1)]

【内容抄録】

目的　子宮頸部細胞診 Atypical glandular cells（AGC）は，頻度は低いが，癌のリスクの高さを示すカテゴリーである．共通の細胞像や組織像がなく，臨床的に問題になる．当院および佐賀市子宮がん検診における子宮頸部細胞診 AGC 症例について，頻度やどのような症例が AGC と診断されているのか検討することを目的とした．

方法　当院の AGC 症例および佐賀市子宮がん検診の AGC 症例を抽出し，組織診断，評価方法，診断までの期間，HPV 感染の有無について検討した．

成績　当院の AGC 症例は74例，平均年齢は47.7歳であった．組織学的な評価では，子宮頸部病変37例，子宮内膜病変６例，付属器病変２例であった．子宮頸部病変のうち，扁平上皮系病変23例，腺系病変12例であった．浸潤癌は12例に認め，子宮頸部腺癌５例，子宮体癌６例，卵巣癌１例であった．HPV 陽性率は61.9％であった．市検診では，AGC の検出率は0.13％，HPV 陽性率は70.1％であった．

結語　AGC の出現頻度は低いが浸潤癌症例が含まれる可能性は考慮すべきである．子宮頸部以外の病変の発見契機になることも考慮し精査を検討すべきである．

Key words：Uterus, Cervical cytology, AGC, HPV

目的

子宮頸部細胞診Atypical glandular cells（以下，AGC）は腺に異型を認めるものの上皮内腺癌とするには異型が弱い，もしくは腺癌を疑うが断定できない細胞像とされている．癌のリスクの高さを示すカテゴリーであるが，共通の細胞像や組織像がないため，しばしばその解釈の曖昧さにより臨床的に問題になることがある．今回，当院および佐賀市の子宮がん検診（対策型検診；以下市検診）における子宮頸部細胞診 AGC 症例について，その頻度やどのような症例が AGC と診断されているのか検討することを目的とした．

A review of cervical cytology “Atypical glandular cells（AGC）” cases in our department

Mariko HASHIGUCHI（MD）[1)]
Yasushi UMEZAKI（MD）[1)]
Emi OKUMA（MD）[1)]
Ryouichi OKUMA（MD）[1)]
Misako HIDESHIMA（MD）[1)]
Mitsuyo NOGUCHI（MD）[1)]
Michiko UCHIYAMA（MD）[1)]
Yoshifumi NAKAO（MD）[1)2)]
Masatoshi YOKOYAMA（MD）[1)]

1） Department of Faculty of Medicine, Saga University, Gynecologic and Obstetrics.
2） Department of Gynecology, Shin-Koga Hospital.

対象・方法

2016年から2021年の５年間に当院で施行された子宮頸部細胞診のうち，細胞診判定が AGC であり，かつ病理学的な検索が実施された症例74例（0.49％；74例 /15,033例）を対象とした．また，2011年から2019年において市検診（Human papillomavirus（以下，HPV）併用検診）を受診した35,525人のうち，細胞診判定が AGC であった症例77例（0.22％；77例 /35,525例）も対象とした．当院の症例では，組織学的な診断や診断に至るまでの手段・期間，HPV 感染の有無について検討した．市検診では，HPV の感染の有無，精密検査結果について検討した．

成績

当院における AGC 症例の平均年齢は47.7歳であった．最終診断が子宮頸部病変であったのが37例（63％），子宮内膜病変が６例（10％），子宮付属器病変が２例（３％），異常なしが14例（24％）であった（図１）．子宮頸部病変であった37例の内訳は，扁平上皮系の病変（Cervical intraepithelial neoplasia（以下，CIN））であった症例が21例（57％），腺系病変は８例（22％）であった．腺系病

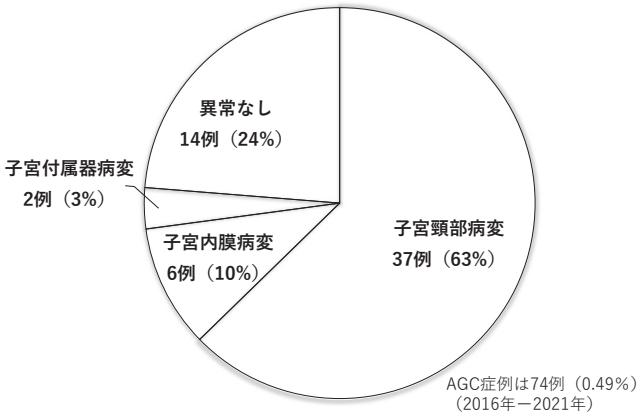


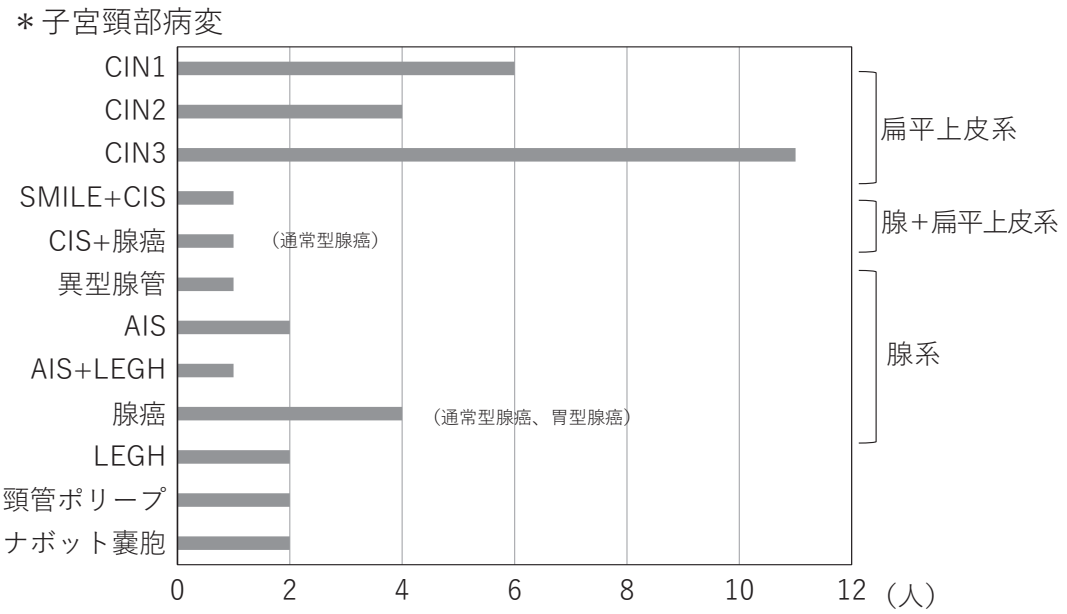
図１；組織学的評価の結果

2016年から2021年に当院で施行された子宮頸部細胞診のうち，AGC 症例は74例（0.49%）であり，平均年齢は47.7歳であった．精密検査の結果では，63%が子宮頸部病変，10%が内膜病変，３%が付属器病変であり，異常なしが24%であった．

変には，Adenocarcinoma in situ（以下，AIS）および腺癌（通常型腺癌，胃型腺癌）が含まれた．また，腺系病変と扁平上皮系病変が混在した症例も２例（５%）あり，Stratified mucinproducing intraepithelial lesions（以下，SMILE）と Carcinoma in situ（以下，CIS），通常型腺癌と CIS の合併症例であった．良性病変は６例で，Lobular endocervical glandular hyperplasia（以下，LEGH），ナボット嚢胞，頸管ポリープが見られた．子宮頸部に判明した浸潤癌は５例（13.5%）で，すべて腺癌（通常型腺癌および胃型腺癌）だった．子宮内膜病変は６例で，すべて子宮体癌（類内膜癌および漿液性癌）であった．また，子宮付属器病変が発見された２例は，１例は粘液性境界悪性腫瘍，もう１例は高異型度漿液性癌症例で，いずれも子宮頸部や子宮体部に明らかな病変は指摘できなかった（図２）．

当院の細胞診判定では，AGC-favor neoplasia（以下，AGC-FN）と AGC-not otherwise specified（以下，AGC-NOS）の細分類はしていないが，記載された所見から，AGC-FN と AGC-NOS を分類して検討した．重複診断例を除いた AGC 症例59例のうち，AGC-FN は26例，AGC-NOS が26例，残りは内膜細胞由来であった．26例の AGC-FN 症例うち子宮頸部病変における上皮内癌以上の症例は13例（50%）であり，AIS が３例，CIN3 が７例，子宮頸部腺癌が３例であった．残りの13例は CIN1-2が３例，LEGH が２例，子宮体癌が１例，卵巣癌が１例，ナボット嚢胞等の良性病変もしくは異常なしが６例であった．対して AGC-NOS の26例のうち，子宮頸部病変における上皮内癌以上の症例は７例（27%）であり，胃型腺癌の１例が含まれたが，それ以外はすべて CIN3であった．残りの19例には，CIN1-2，子宮体癌，卵巣境界悪性腫瘍が含まれた．内膜細胞由来とされた７例のうち３例（43%）は子宮体癌であった．

最終診断に至った検査方法について検討した．診断が確定した検査方法としては，子宮頸部生検が20例（33.9%），ポリープ切除術が２例（3.4%），円錐切除術

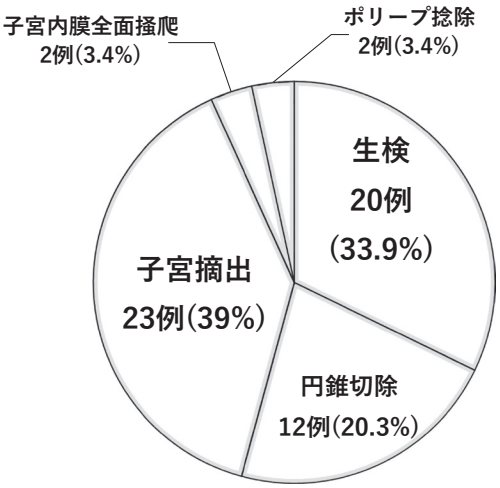


＊子宮内膜病変；子宮体癌（類内膜癌、漿液性癌）

＊子宮付属器病変；粘液性境界悪性腫瘍、漿液性癌

図２；精密検査結果の詳細

子宮頸部病変と診断された37例のうち，扁平上皮病変だった症例が57%，腺扁平上皮病変が５%，腺系病変は22%であった．浸潤癌は通常型腺癌３例，胃型腺癌２例の５例に見られた．内膜病変はすべて子宮体癌であり，付属器病変は粘液性境界悪性腫瘍と，漿液性癌であった．



内膜細胞診and/or内膜組織診を施行；33例（56%）
MRIもしくはCTなどの画像評価を施行；37例（63%）

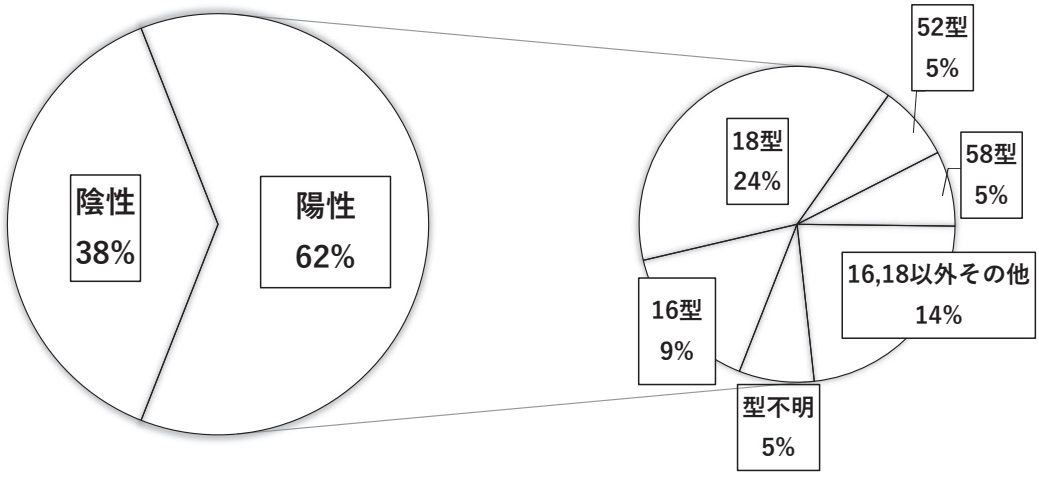
図３；組織学的な評価を行った方法

AGC 症例ではすべて組織学的な評価が行われており，最終的な診断に至った方法は，生検が33.9%，円錐切除20.3%，子宮摘出が39%であった．また，内膜の細胞診もしくは組織診を行っていた症例は56%あり，さらに画像評価を追加していた症例は63%を占めた．

が12例（20.3%），子宮摘出術が23例（39%），子宮内膜全面掻爬術が２例（3.4%）であった．子宮頸部生検は20例であったが，狙い生検か，頸管内掻爬かは詳細な記載がされていなかった．AGC 判定後の精査の過程で，子宮内膜精査（内膜細胞診もしくは内膜組織診）を施行していた症例は33例（56%）あり，AGC 症例の約半数が内膜精査を追加していた．また，骨盤部 Magnetic resonance imaging（以下，MRI）もしくは Computed tomography（以下，CT）検査を追加していた症例は37例（63%）あり，約2/3の症例で画像検査が施行されていたことが分かった（図３）．前述で分類した AGC-FN 症例では，26例中21例（81%）が円錐切除もしくは子宮摘出が行われていた．生検のみであった５例については，転院もしくは他疾患による死亡例を除くと，すべて経過観察が継続されており現在まで特に異常は認めていない．

AGC の細胞診所見から，組織学的な評価を経て診断に至るまでの期間について検討した．大学病院であるため症例の多くが他病院からの紹介症例であり，AGC 症例の約半数は半年以内に診断が確定され，加療が開始もしくは経過観察等の方針決定がされていた．妊娠中に AGC とされた症例もあり，組織学的な評価後に分娩し，その後再度評価のための組織学的な検査や画像検査を追加して診断確定された症例も見られた．現段階でまだ組織学的に異常所見が見られず，細胞診を継続して行いながら経過観察している症例も見られた．

市検診では2011年より HPV 併用子宮頸がん検診を導入しており，子宮頸部細胞診異常で当院を受診した患者の中には，HPV 感染の有無が判明している症例がある．当院における子宮頸部細胞診が AGC であった74症例のうち，重複診断例を除いた59人中，HPV 検査は21人（35.5%）が受けており，そのうち HPV 陽性者は62%であった．HPV 陽性者では，CIN 病変や通常型子宮頸部腺癌が検出されていたが，HPV 陰性者では CIN 病変の他，SMILE や胃型子宮頸部腺癌，子宮体癌が含まれた．HPV の型別の内訳は18型が最も多く，その他は16・18型以外のその他ハイリスク HPV 症例，16型，52型，58型であった（図４）．AGC-FN 症例においては，26例中７例（27%）が HPV 陽性であり，16型２例，18型３例，その他ハイ



HPV陽性；CIN病変、子宮頸部腺癌（通常型）
HPV陰性；CIN病変、SMILE、子宮頸部腺癌（胃型）、子宮体癌

図４；HPV 検査結果

AGC 症例のうち，HPV 検査を施行していた症例は21例（25.5%）であった．陽性率は62%であり，33%が HPV16もしくは18型であった．HPV 陽性の AGC では，扁平上皮系の病変である CIN，HPV 関連の頸部腺癌が見られ，HPV 陰性の AGC 症例では CIN 病変に加え，胃型腺癌，子宮体癌が含まれた．

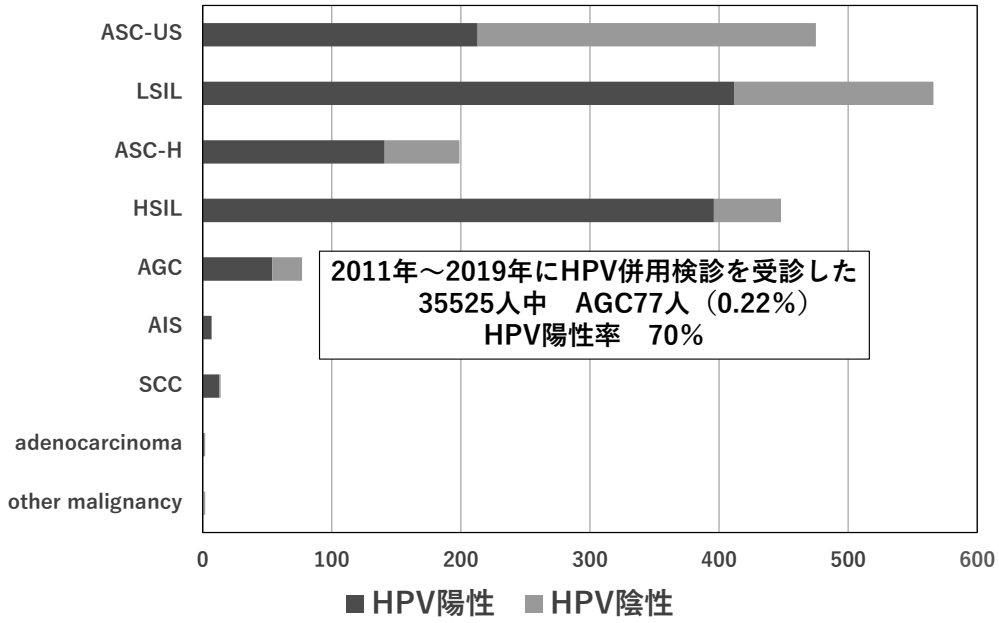


図５；佐賀市の子宮がん検診における AGC の割合

佐賀市における HPV 併用検診では，AGC 症例は0.22％の割合で検出され，その HPV 陽性率は70％であった．

リスク型が２例であった．

市検診における AGC 症例について検討した．前述のように，市検診では HPV 併用子宮がん検診を2011年より行っており，HPV 併用子宮がん検診者における細胞診異常の頻度やその詳細，HPV 感染の有無，細胞診異常者における精密検査結果について報告してきた[1]．今回はそのデータ用い検討した．2011年から2019年までに HPV 併用子宮がん検診は35,525人受診していた．このうち AGC と診断された症例は77人（0.22%）であった．AGC 症例のうち HPV 陽性率は約70％であった（図５）．AGC 症例のうち９％は精密検査が未受診であったが，精密検査結果が判明している症例において，扁平上皮系病変（CIN1から CIN3）は21%，頸部腺癌が４％，良性病変が13%，異常なしが22%であった（図６）．HPV 陽性 AGC 症例において，精密検査の結果が判明している症例では，HPV 型が不明な陽性例を除くと，HPV16/18型以外のハイリスク HPV 陽性例が最も多く，16型が１例，18型が３例であった．

考察

子宮頸部細胞診 AGC は癌のリスクの高さを示すカテゴリーであるが，対応する組織型が多様であり，しばしば臨床的に問題となる．AGC と診断される頻度は文献により差があるが，日本における報告では，Toyoda らが，0.20％[2]，Shouji らが0.79％と報告しており[3]，Gurbuz らの報告では0.46％と報告されている[4]．その他の報告においても出現頻度は１％未満と低い．さらに観察者間に大きなばらつきが生じることも報告されている[5]．一方で，AGC 症例には浸潤癌症例が含まれることがしばしば報告されている．前述の Toyoda らは，AGC 症例のうち浸潤癌症例は29％であり，そのうち３割程度が子宮頸部腺癌で，半数以上は子宮内膜癌であったと報告している．また，AGC-FN 症例においては，75.8％が子宮頸部病変の上皮内癌以上が検出されていると報告している[2]．当院においては，AGC の出現頻度は0.4％であり，その20％は浸潤癌であった．さらに浸潤癌であった症例の半数は子宮体癌であった．記載所見から再分類した AGC-FN 症例では，その半数が子宮頸部の上皮内癌以上の病変であっ

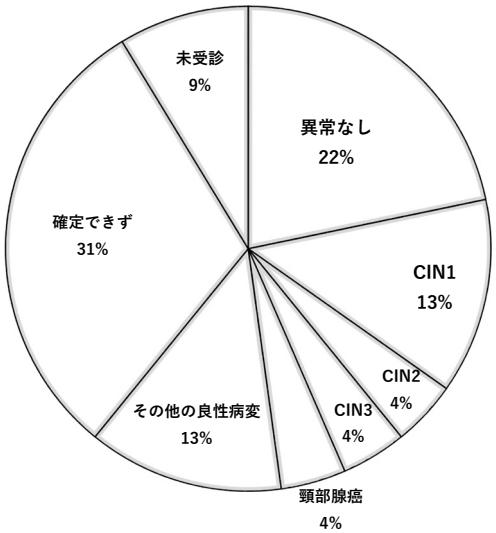


図６；佐賀市の子宮がん検診における AGC の精密検査結果

AGC 症例の精密検査結果が判明している症例では，異常なしが22%，CIN 病変が21%，頸部腺癌が４％，良性病変が13%，確定できていない症例が31%であった．

た．当院の検討では全体数が少ないが，AGC の出現頻度および浸潤癌が含まれる頻度においては既報と同程度であると考えられる．また，当院が二次検査を行う施設であるというバイアスがあるため，市検診のデータから検討したが，AGC の出現頻度は0.22％であり，既報と同程度であった．

当院の AGC 症例のうち子宮頸部病変であった症例について，その半数以上の63％が扁平上皮系の病変であった．また，市検診の精密検査結果でも21％が扁平上皮系の病変であった．文献では，2001年のベセスダシステムの改定により AGC と名称に変更前の Atypical glandular cells of undetermined significance（以下，AGUS）症例の報告では，AGUS と診断された女性のうち，44％が追跡調査により扁平上皮病変を有していることが報告されている[6]．又，American society for colposcopy and cervical pathology（以下，ASCCP）のガイドラインでは HPV 陽性の AGC 症例では，その時点での CIN3 のリスクが26％と報告している[7]．当院の症例では，AGC 症例の15％（11例 /74例）が CIN3であった．これは AGC というカテゴリーが，実際には有意な腺病変または扁平上皮病変を示唆するカテゴリーであることを示したものであると考える．実際，AGUS 症例の約３分の１は，コルポスコピー検査時に治療を必要とする診断を受けるため，AGUS を認めた症例には全例コルポスコピー検査と子宮頸管内掻爬を推奨する必要があると述べている文献もある[8]．当院での AGC 症例において，生検による組織学的な評価方法が，狙い生検であったか，頸管内掻爬であったかの詳細が分からない症例もあったが，全例子宮頸部の組織検査は実施されていた．

AGC 症例には比較的高頻度で，子宮内膜病変が含まれることも報告されている[2]．当科の検討でも，６例（10％）の内膜病変が含まれ，すべて子宮体癌であった．平均年齢は55.2歳であった．ASCCP のガイドラインでは35歳以上の非妊婦で，AGC と AIS の全カテゴリーに該当する患者には，コルポスコピーと子宮頸管内膜サンプリングを併用することを推奨している．また，子宮内膜サンプリングは，臨床的適応（異常子宮出血，慢性的無排卵を示唆する状態，または肥満）に基づき，子宮内膜新生物のリスクが高い35歳未満の非妊娠患者にも推奨されるとしている[7]．日本産婦人科学会ガイドラインでは，子宮頸部細胞診が AGC のときは精密検査としてコルポスコピー・生検をただちに行う（B）となっており，さらに AGC のうち異型内膜細胞が出現している症例では，内膜組織診を行うとし，また異型内膜細胞以外のものでも35歳以上か内膜病変のリスクがあるものには内膜組織診を行うと記載がある[9]．実際当院の症例においても，56％の症例では内膜細胞診と内膜組織診の一方もしくは両方が施行されていた．また，その結果から子宮体癌が判明した症例もみられた．画像検査も診断の補助になっているが，AGC の結果を契機に内膜病変を精査するきっかけとなった症例もあり，AGC の細胞診の意義を理解して精査を行う必要があると考える．また，当院の症例で特徴的だったのは，CT や画像検査を追加していた症例が半数以上の63％に認められたことである．これは，当院が二次検査を行う大学病院であることや，比較的容易に画像検査を行える環境にあることが少なからずとも影響していると考える．

AGC の判定後，精密検査において組織学的な確定診断がつかない場合，もしくは治療対象以外であった症例に対する経過観察の間隔や期間など定められたものはなく，各々の症例においてなされているのが現状である．Wang らは，30-39歳の AGC を有する女性において，最大15年間にわたり持続的な子宮頸癌の高いリスクを有することと関連があると述べている[10]．この報告から，Toyoda らは，子宮頸部スクリーニングで見つかった AGC 症例において，30歳代の若年者では，経過観察は必須であり，組織学的な評価がされるまでは長期的なフォローも視野にいれることを提案している[2]．DeSimone らは，AGC の推奨管理法（生検を含むコルポスコピー，子宮頸管内掻爬術，子宮内膜生検）のガイドラインに従って管理された症例の検討において，40歳以上の女性では癌の潜在リスクが有意に増加するため，AGC 管理ガイドラインを遵守することは基礎となる悪性腫瘍を同定するために極めて重要であると報告している[11]．日本において，その明確なガイドラインはないが，生検を含むコルポスコピーによる観察に加え，子宮内膜細胞診もしくは組織診による精査を行うことも考慮すべきであると考える．しかし，経過観察の間隔や期間についてどのくらいが適当なのかは今後なお検討が必要と考える．

今回，AGC 症例のうち，HPV 検査を施行していた症例は35.5％（21例 /59例）であり，HPV 陽性率は62％（13例 /21例）であった．HPV 陽性 AGC 症例は CIN 病変，通常型腺癌であり，HPV 陰性症例は CIN 病変，SMILE，胃型腺癌と子宮内膜病変であった．Katki らは，AGC の HPV 陽性率は25％で，年齢とともに減少することを報告している．また，AGC 症例では，５年後の CIN3 および子宮頸癌リスクは HPV 陽性症例で HPV 陰性症例よりも有意に高く，その差は細胞診が High-grade squamous intraepithelial lesion（以下，HSIL）や Atypical squamous cells cannot exclude HSIL（以下，ASC-H）である症例よりも顕著であったと報告している[12]．当院の AGC 症例においても，HPV 陽性例では，浸潤癌や CIN3 症例が含まれた．しかしながら，HPV 陰性症例にも胃型腺癌や子宮体癌の症例が含まれており，AGC 症例の精査においては，HPV の陽性，陰性に関わらずより注意深い精査および経過観察が必要と考える．

近年，日本における子宮頸部腺癌症例は増加傾向を示しており，日本産科婦人科学会の患者年報によると，2003年度では15.8％であった子宮頸部腺癌の割合は，2019年度には22.4％となっている[13)14)]．しかし，細胞診

において腺癌は見逃されやすく，山田らは，子宮頸部初期腺癌の検討で術前に診断できた症例は54％であったと述べている[15]．また，森澤らは，IB１期以上の浸潤癌症例のがん検診歴の検討を行い，子宮頸部腺癌症例の55.6％は検診歴があり，扁平上皮癌症例と比して有意に見逃されていたと報告している[16]．今後増加する可能性がある子宮頸部腺癌であるが，子宮頸部細胞診 AGC を精査し，さらにある程度継続的な観察をすることで，診断につながる可能性もあると考えられる．

結語

子宮頸部細胞診 AGC の出現頻度は前述のように低く，その悪性率も2.8～9.7％程度の報告であり低い[10)17)18)]．観察者間のばらつきや再現性の低さも問題であるが，臨床的に経過観察の対象となった AGC 症例において，観察期間や間隔などの明確な基準はなく，管理が煩雑になっている要因の一つであると考える．しかしながら，AGC が浸潤癌を発見する契機になることはしばしば報告されており，管理する上で十分留意すべきである．また，子宮頸部病変だけではなく，特に子宮体癌の発見契機になることも認識しておくべきことであり，子宮内膜の精査や画像評価など種々の手段を用いて繰り返し，長期的に評価することを考慮すべきである．

著者らは，この演題に関する開示すべき利益相反状態はありません．

Summary

Objective: The diagnosis of atypical granular cells（AGC）in cervical cytology is an uncommon used category that includes adenocarcinoma risk. The decision is not frequently made as a result of lack of a common cytologic or histologic picture. Our objective was to clarify the frequency of AGC diagnosis and to find the actual clinical diagnosis of these cases.

Methods: AGC diagnosed cases included in this study were by cytology at the Saga university hospital “2011” to “2016” and the regional cervical screening center “2011” to “2019”, in Saga city.

Results: University collection included 74 AGC cases（0.49%）. The mean age was 47.7 years. The final clinical diagnosis of the cases revealed 37 cervical lesions, 6 endometrial lesions, and 2 adnexal lesions. Of the cervical lesions, 23 were squamous cell lesions and 12 were glandular lesions. Invasive carcinoma was found in 12 cases（20%）: cervical adenocarcinoma in 5 cases, uterine carcinoma in 6 cases, and ovarian carcinoma in 1 case. The percentage of cases that were human papillomavirus（HPV）positive was 61.9%. Among the municipal screening, the diagnostic frequency of AGC was 0.13% and the HPV-positive rate was 70.1%.

Conclusions: The frequency of AGC was similar to that previously reported. Although infrequent, the diagnosis of AGC requires recognition of the inherent risk of invasive cancer. Consideration should also be given to the possibility of detecting lesions other than those on the uterine cervix.

参考文献

1）Hashiguchi M, Nakao Y, Honda A, et al. What Has Changed Since the Introduction of Human Papillomavirus Testing with the Cytology-Based Cervical Cancer Screening System in Japan A Social Experiment. Acta Cytol. 2019; 63: 385-390.

2）Toyoda S, Kawaguchi R, Kobayashi H. Clinicopathological Characteristics of Atypical Glandular Cells Determined by Cervical Cytology in Japan: Survey of Gynecologic Oncology Data from the Obstetrical Gynecological Society of Kinki District, Japan. Acta Cytol. 2019; 63: 361-370.

3）Shoji T, Takatori E, Takeuchi S, et al. Clinicalsignificance of atypical glandular cells in the Bethesda system 2001:a comparison with the histopathological diagnosis of surgicallyresected specimens. Cancer Invest 2014; 32: 105-10.

4）Gurbuz A, Karateke A, Kabaca C, et al. Atypical glandular cells: improvement in cytohistologic correlation by the 2001 Bethesda system. Int J Gynecol Cancer. 2005; 15: 903-10.

5）Lepe M, Eklund C, Quddus M, et al. Atypical Glandular Cells: Interobserver Variability according to Clinical Management. Acta Cytol. 2018; 62: 397-404.

6）Apgar B, Zoschnick L, Wright Jr T. The 2001 Bethesda System Terminology. Am Fam Physician. 2003; 68: 1992-8.

7）Perkins R, Guido R, Castle P, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020; 24: 102-131.

8）Barreth D, Faught W, Schepansky A, et al. The Relationship Between Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance on Pap Smear and a Clinically Significant Histologic Diagnosis. J Obstet Gynaecol Can. 2004; 26: 867-70.

9）産婦人科診療ガイドライン―婦人科外来編2020―，公益財団法人日本産科婦人科学会　監修，日本産科婦人科学会事務局　2020：33-35

10）Wang J, Andrae B, Sundström K, et al. Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical

screening: nationwide cohort study. BMJ. 2016; 352: i276.
11）DeSimone C, Day M, Tovar M, et al. Rate of pathology from atypical glandular cell Pap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclature. Obstet Gynecol. 2006; 107: 1285-91.
12）Katki H, Schiffman M, Castle P, et al. Five-year risks of CIN3+ and cervical cancer among women with HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results. J Low Genit Tract Dis. 2013; 17: S50-5.
13）婦人科腫瘍委員会報告．2003年度子宮頸癌患者年報．日本産科婦人科学会雑誌　2005；57：1711-1767.
14）婦人科腫瘍委員会報告．2019年度患者年報．日本産科婦人科学会雑誌　2021；73：796-852.
15）山田成利，鶴田優子，岡垣篤彦・他．当科における子宮頸部初期腺癌の検討．産婦の進歩　1995；47：343-345.
16）森澤宏行，藤原寛行，竹井裕二・他．子宮頸癌および cervical intraepithelial neoplasia3（CIN3）症例のがん検診歴に関する検討．J. Jpn.Soc. Clin. Cytol. 2012; 51: 164-168.
17）Meath A, Carley M, Wilson T. Atypical glandular cells of undetermined significance. Review of final histologic diagnoses. J Reprod Med. 2002; 47: 249-52.
18）Namugenyi S, Balsan M, Glicka S, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in cytology specimens containing atypical glandular cells: A case–control study. J Clin Virol. 2013; 58: 432-6.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：33〜37. 2023

原著

子宮頸部異型腺細胞（AGC）症例の適切な管理方法

産業医科大学 産業保健学部 広域・発達看護学講座[1)]　産業医科大学病院 病理部[2)]
産業医科大学 医学部 産科婦人科学教室[3)]　ウィメンズ KM クリニック[4)]
松浦　祐介[1)]　岡　ハル子[2)]　寺戸　信芳[2)]　島尻　正平[2)]　田尻　亮祐[3)]
原田　大史[3)]　植田多恵子[3)]　栗田　智子[3)]　吉野　　潔[3)]　柏村　正道[4)]

【内容抄録】

目的　異型腺細胞（atypical glandular cells: AGC）と判定された症例の適切な管理方法を検証する．

方法　過去11年間に当院で施行した子宮頸部細胞診40,080件のうち，AGC と診断された151症例（163件：0.41％）を対象に取り扱い・臨床経過を中心に後方視的に検討した．

成績　年齢中央値は52歳（27〜90歳）であり，50歳以上の症例が97例（64％）であった．組織学的に良性であった症例は29例（19％），子宮頸部扁平上皮内病変は21例で３例に上皮内腺癌の合併を認めた．また，扁平上皮癌症例が１例であった．子宮頸部腺腫瘍では上皮内腺癌が６例，子宮頸部腺癌が15例であった．子宮体部病変は子宮内膜増殖症が３例，子宮内膜癌が54例（36％）であった．また卵巣癌（腹膜癌１例を含む）が６例（３例子宮内膜癌との合併）あり，悪性病変は組織学的検索を行った症例の52％（74例）に認められた．

結語　AGC 症例では高度病変が存在する可能性を念頭に置き，年齢・自覚症状などを考慮してコルポスコピー・頸管内膜掻把・ＨＰＶ検査・子宮内膜生検・画像検査などにより総合的に診断し，適切に管理する必要がある．

Key words：atypical glandular cells, cervical cytology, cervical cancer, endometrial cancer

はじめに

異型腺細胞（atypical glandular cells: AGC）はベセスダシステム2001において導入され[1)]，異型があるが上皮内腺癌（AIS: adenocarcinoma in situ）とするには異型が弱いもの，あるいは腺癌が疑われるが量的質的に断定できないものが該当し，細胞診断の際には，できるだけ内頸部由来（異型内頸部細胞）か子宮内膜由来（異型内膜細胞）かを区別すべきとされている．異型内頸部細胞は反応性変化や修復変化を越えた異常を認めるが，明らかな内頸部上皮内腺癌や浸潤性腺癌の特徴がないものと定義されている[2)]．さらに異型内頸部細胞は腫瘍性かどうかを特定できない「特定不能な異型内頸部細胞（AGC-not otherwise specified: AGC-NOS）」と細胞形態は異常であるが，量的質的に内頸部 AIS や浸潤性腺癌の判断に至らない「腫瘍性を示唆する異型内頸部細胞（AGC-favor neoplastic: AGC-FN）」に分類される．その細胞判断基準は定義されているものの主観的な判定によるところが大きく，再現性に乏しく，特定の前癌病変を指すのではなく，癌へのリスクの高さを示す分類である．

AGC 症例では30-50％程度に組織学的に高度扁平上皮内病変・上皮内腺癌・子宮頸部腺癌や子宮内膜癌などの高度病変が検出される[3)-5)]．社団法人日本産婦人科医会により2008年12月に出版された「ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために」には AGC の取扱いは要精密検査（コルポスコピー，生検，頸管および内膜細胞診または組織診）と記載されている[6)]（図１）．異型腺細胞（AGC）で推定される病理診断は「腺異型または腺癌疑い」と多様であるため，患者への説明を含め，臨床の現場では意義不明な異型扁平上皮細胞（atypical squamous cells of undetermined significance: ASC-US）と異なり，その対応に苦慮することも少なくない．

Management of the patients with atypical glandular cells (AGC) on cervical cytology

Yusuke MATSUURA（MD, FIAC）[1)]
Haruko OKA（CT, JSC）[2)]
Nobuyuki TERADO（CT, IAC）[2)]
Shohei SHIMAJIRI（MD）[2)]
Ryosuke TAJIRI（MD）[3)]
Hiroshi HARADA（MD）[3)]
Taeko UEDA（MD）[3)]
Tomoko KURITA（MD）[3)]
Kiyoshi YOSHINO（MD）[3)]
Masamichi KASHIMURA（MD, FIAC）[4)]

1） Department of Nursing of Human Broad Development, University of Occupational and Environmental Health
2） Department of Surgical Pathology, Hospital of the University of Occupational and Environmental Health
3） Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health
4） Women's KM Clinic

結 果	略 語	推定される病理診断	従来のクラス分類	英語表記	取扱い
異型腺細胞	AGC	腺異型または腺癌疑い	III	Atypical glandular cells	要精密検査：コルポ、生検、頸管および内膜細胞診または組織診
上皮内腺癌	AIS	上皮内腺癌	IV	Adenocarcinoma in situ	
腺癌	Adenocarcinoma	腺癌	V	Adenocarcinoma	
その他の悪性腫瘍	Other malig.	その他の悪性腫瘍	V	Other malignant neoplasms	要精密検査：病変検索

ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式理解のために

図１　ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式の実際（腺細胞系）

目的

当科で経験した子宮頸部細胞診 AGC 症例を臨床細胞病理学的に検討し，AGC と判定された症例の適切な管理方法を検証する．

対象・方法

2010年４月から2021年３月までの11年間に当院で採取した子宮頸部細胞診標本40,080検体のうち，異常細胞診は6,998検体（17.5%）であった．

AGC 検体は163件（151症例）あり，全標本中の0.41%，異常細胞診標本中の2.3%であった（図２）．これらを対象に細胞病理学的特徴や取り扱い・臨床経過について後方視的に検討した．163標本の細胞採取法は，ブラシ採取140検体，へら採取１検体，綿棒採取22検体であった．採取した細胞はスライドガラスに塗抹し，アルコール固定後に Papanicolaou 染色標本を作製し（従来法），２名の細胞検査士による鏡検（ダブルチェック）ののち，異型細胞を認める際には細胞診専門医（病理医）による最終チェックが行われた．なお，本研究は産業医科大学の倫理委員会の承認を得て施行した〈H30-160〉．

結果

151症例の年齢中央値（範囲）は52歳（27～90歳）であり，平均年齢は54.9 ± 14.0歳であった．50歳以上の症例が97例（64%）であった．図３は精密検査結果とその後の治療経過である．組織学的検索が行われなかった症例が８症例あったが，コルポスコピー＆生検が63例に施行され（子宮頸部生検39例・頸管内膜掻爬 endocervical curettage; ECC 24例），13例はその後経過観察となった．22例に円錐切除術が施行され，円錐切除術により治療が終了した症例は10例，引き続き子宮全摘術を施行した症例は12例であった．子宮頸部生検結果から子宮全摘術あるいは放射線治療を施行した症例は19例であり，残り９例は他院で治療が施行された．子宮内膜生検は70例に施行され，５例は経過観察となった．13例に子宮鏡検査が施行され，９例は経過観察となり，４例は引き続き，子宮全摘術が施行された．子宮内膜生検あるいは子宮鏡検査の後に子宮全摘術を行った症例は計56例であった．

図４は検討症例の組織診断結果である．組織学的に良性であった症例は29例（19%）であった．子宮頸部扁平上皮内病変は LSIL（Low grade squamous intraepithelial lesion）５例，HSIL（High grade squamous intraepithelial lesion）16例の計21例で３例に AIS の合併を認めた．ま

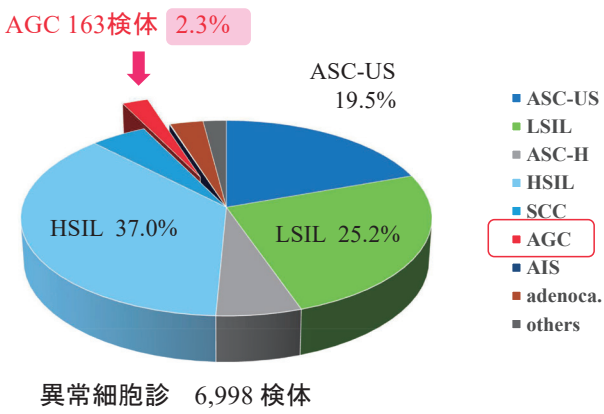


図２　異常細胞診検体中の AGC 検体（2010年４月～2021年３月）

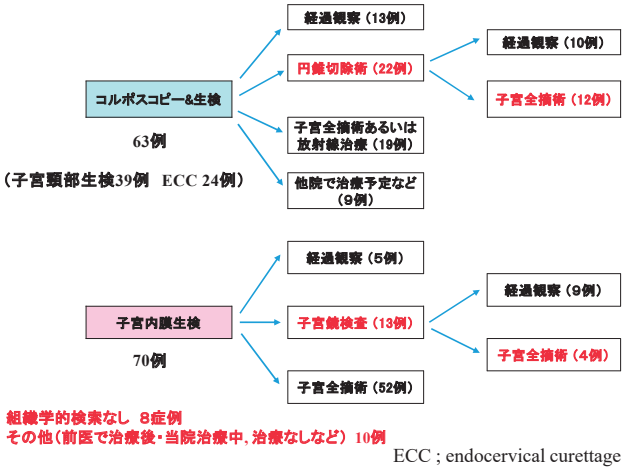
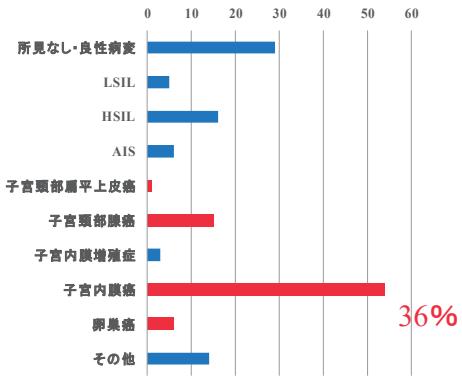


図３　AGC 症例の精密検査（計151症例）

最終診断	症例数
所見なし・良性病変	29
LSIL	5
HSIL	16
AIS	6
子宮頸部扁平上皮癌	1
子宮頸部腺癌	15
子宮内膜増殖症	3
子宮内膜癌	54
卵巣癌	6
その他	14
合計	149



組織学的検索なし　8症例
SILの3例にAISの合併あり　卵巣癌（1例の腹膜癌を含む　3例は子宮内膜癌との合併）
LEGH4症例あり

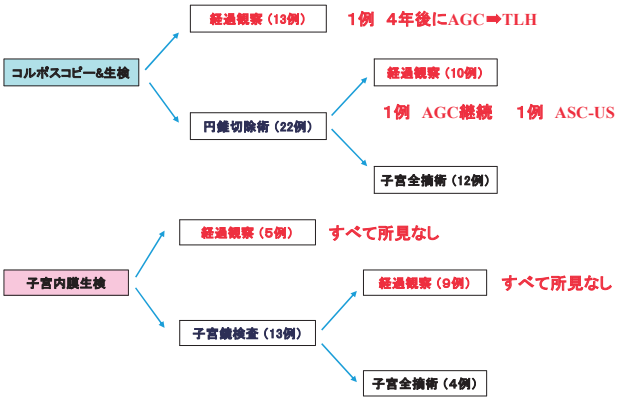
子宮頸癌16例のうち2例
子宮体癌54例のうち7例　原病死

図４　AGC 症例の精密検査結果

た，扁平上皮癌症例が１例であった．子宮頸部腺腫瘍では AIS が６例，子宮頸部腺癌が15例であった．また，４例に分葉状頸管腺過形成（Lobular endocervical glandular hyperplasia: LEGH）が認められた．子宮体部病変は子宮内膜増殖症が３例，子宮内膜癌が54例（36％）であった．また卵巣癌（腹膜癌１例を含む）が６例（３例子宮内膜癌との合併あり）に認められ，悪性病変は組織学的検索を行った143症例の52％（74例）に認められた．治療後の経過であるが，子宮頸癌16例のうち２例，また子宮体癌54例のうち７例が原病死している．

図５は AGC 経過観察症例の転帰である．円錐切除術後を含めて，経過観察を行った計23例のうち２例に再度 AGC が検出され，１例に対して子宮全摘術を施行した．また，子宮鏡検査後を含めて，子宮内膜の評価後に14例に経過観察を行ったが，その後は異常を指摘されていない．

組織学的検索がなされなかった８症例とその他10症例（４例の LEGH を除く）を除いた133症例の AGC を AGC-NOS，AGC-FN と異型内膜細胞（atypical endometrial cells: atypical EM cells）に分けて検討を行った．24例の AGC-NOS に２例（8.3％）の悪性腫瘍が認められたのに対して AGC-FN と細胞診断した症例では88例中56例（63.6％）と有意に悪性腫瘍症例が多く認められた（フィッシャーの正確確率検定 p<0.001）．また，atypical EM cells と診断した21症例中17例（81.0％）に子宮体癌が認められた（表１）．



TLH ; total laparoscopic hysterectomy

図５　AGC 経過観察症例の転帰

表１　AGC 細胞診断と臨床診断

	良性病変	LEGH	上皮内病変	子宮頸癌	子宮体癌	卵巣癌
AGC-NOS	16	1	5	1	1	0
AGC-FN	11	3	18	15	35	6
atyp EM cells	2	0	1	0	17	1
	29	4	24	16	53	7

（計133症例）

悪性腫瘍病変検出率　AGC-NOS　8.3%
AGC-FN　63.6%

p value < 0.001
Fisher's exact probability test

考察

パパニコロウによる５段階のクラス分類にかわり，新たな子宮頸部細胞診の報告様式として1988年にベセスダ分類が米国メリーランド州ベセスダで作成された．導入の背景には1980年代後半に米国のジャーナリズム（ウォールストリートジャーナル）が子宮頸癌における細胞診の偽陰性率が高いことを取り上げ，子宮頸がん検診における細胞診検査が大きな社会問題となったことがある．1991年，2001年，2014年に改訂され，今日に至っており，わが国でも2009年度からベセスダシステム2001に準拠した子宮頸部細胞診報告様式（新日母分類）が採用されている[6]．導入時に reactive process を越えているが，AIS と診断するには不十分な異型腺細胞を意義不明な異型腺細胞（atypical glandular cells of undetermined significant:

AGUS）と定義されたが，2001年に廃止され，AGC が採用された[1]．AGC と判定される頻度は0.2～0.8％前後と報告されており[3),4),7)]，高次施設では異常細胞診率が高くなる傾向にあると思われるが，当施設での検討でも AGC は全標本中の0.41％，異常細胞診の中では2.3％であり，過去の報告と同程度であった．

異型腺細胞は出来るかぎり内頸部由来か子宮内膜由来かを区別し，さらに異型内頸部細胞は腫瘍性かどうかを特定できない AGC-NOS と細胞形態は異常であるが，量的質的に内頸部 AIS や浸潤性腺癌の判断に至らない AGC-FN の２つのカテゴリーに分類されている[2)]．細胞診 AGC 症例では30～50％に高度病変が検出され[3)-5)]，病変は扁平上皮系病変のみならず，子宮頸部上皮内腺癌・子宮頸部腺癌・子宮内膜癌など多岐にわたり[8)]，なかでも40歳以上では子宮体癌の頻度が高くなる[5),9),10)]．Levine et al. は AGC-FN 群と AGC-NOS 群の比較において AGC-NOS 群で前癌病変あるいは癌病変が検出される割合は９～41％であるのに対して，AGC-FN 群では96％にのぼり，AGC-FN 群では悪性の頻度が高いと報告している[11)]．また，Kawano et al. も同様に AGC-FN 群では腫瘍性病変の頻度が有意に高いと報告している[9)]．我々の施設の検討でも AGC-NOS 群において浸潤癌症例が8.3％に対し，AGC-FN 群では63.6％であり，AGC-FN 群に有意に高い結果であった．このような背景から，2019年の ASCCP（American Society for Colposcopy and Cervical Pathology）ガイドライン[12)]では異型内膜細胞を除いた全 AGC にはコルポスコピーと頸管内膜掻把を行い，35歳以上あるいは子宮内膜病変のリスクがある場合には子宮内膜生検を行うことが推奨されている．また，異型内膜細胞の際には子宮内膜と頸管内膜の組織採取を行い，内膜組織に異常が認められないときにはコルポスコピーを施行するように記載されている．さらに，細胞診で腫瘍性を示唆する異型内頸部細胞（AGC-FN）や AIS と診断されながら，コルポスコピー下の生検で AIS や浸潤癌の所見が認められないときには診断的円錐切除術を施行することが推奨されている．我々の施設では８例に組織学的検索が行われなかったが，子宮頸部の生検を行ったなかで21例の扁平上皮内病変を認め，うち３例に AIS の合併を認めた．AIS は計６例，子宮頸部浸潤癌は16例（扁平上皮癌１例，腺癌が15例）であり，子宮内膜癌が54例（36％）であった．また卵巣癌（腹膜癌１例を含む）が６例（３例子宮内膜癌との合併あり）に認められ，当科で精査を行った症例の52％が浸潤癌症例であり，国内の Shoji et al. の報告と同様に高頻度であり[3)]，なかでも子宮体癌症例数が多かった．AGC 症例においては十分な組織学的評価がされていないことも多く，その後に浸潤癌を認める率が高いことが報告されている[13),14)]．当施設では経過観察後の症例に再度 AGC と診断され，のちに１例に子宮摘出術を行ったが，浸潤癌は認められていないため，細胞診断が AGC であった場合は直ちに精密検査を行なうことや，その結果経過観察になった症例においても高度病変が存在する可能性を念頭においた管理が必要である[3),4),14)-16)]．

今回の検討ではヒトパピローマウイルス（human papillomavirus: HPV）検査を施行していないが，AGC 症例において Komatsu et al.[17)] は65.8％．Jang et al.[18)] は35.7％に HPV が陽性であり，陽性例に有意に子宮頸部病変が多いと報告している．なかでも16/18型が陽性の AGC 症例においては厳重に管理する必要がある[19)]．35歳未満など子宮体癌のリスクが低い症例において HPV 検査を併用することは AGC 症例を管理する上で有用であると思われる．

AGC-NOS と AGC-FN の細胞判断基準は定義されているものの主観的な判定によるところが大きく，再現性に乏しく，両者を明確に細胞診断することは必ずしも容易でない．我々の検討からは AGC-NOS 群においても少数ながら，浸潤癌を認めたことから AGC 症例においては ASC-US 症例とは異なり，組織診断を中心に全例慎重に対応する必要がある．

結語

AGC 症例の管理においては年齢・自覚症状などの臨床的背景を考慮してコルポスコピー・頸管内膜掻把・HPV 検査・子宮内膜生検や種々の画像検査により総合的に診断をする必要がある．なかでも AGC-FN または atypical EM cells と細胞診断した症例では子宮外病変を含め悪性病変などの高度病変が約半数に存在する可能性があるため，確定診断に至らないときには診断的円錐切除術や子宮鏡検査を選択するなど対応し，適切に follow する必要がある．

筆者らは，開示すべき利益相反状態はありません．

Summary

Objectives: The purpose of present study was to evaluate the management of patients with atypical glandular cells (AGC) on cervical cytology.

Materials and Methods: Records of women with an index Papanicolaou smear showing AGC during the 11 years from April 2010 to March 2021 were retrospectively analyzed. One hundred fifty one women diagnosed with AGC were reviewed.

Results: The 151 patients diagnosed with AGC had a median age of 52 (range, 27-90) years. Patient with over 50 year old was noted in 97 of 151 patients (64％). Eight patients had no detailed examination. Benign diseases were noted in 29 patients, and squamous intraepithelial lesions were detected in 21 patients. Squamous cell carcinoma and adenocarcinomas were noted in one and 15 patients, respectively, and six patients were diagnosed with adenocarcinoma

in situ. Endometrial cancers were detected in 54 patients, and ovarian cancers were noted in six patients. A total of 74 patients in 143 patients（52％）with detailed examination were diagnosed with malignant disease. The frequency of malignant disease associated with AGC-favor neoplastic was higher than in the AGC-not otherwise specified（p<0.001）.
Conclusion: Patents with AGC smear reports have a high risk of having high grade cervical, endometrial and pelvic disease. Aggressive and detailed examinations with colposcopy, endocervical curettage, HPV testing, endometrial curettage, and imaging test are required in patients with AGC.

参考文献

1）Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287: 2114-2119.
2）Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. “The reports of my demise have been greatly exaggerated.”（after a quotation from Mark Twain）. Acta Cytol 2015; 59: 121-132.
3）Shoji T, Takatori E, Takeuchi S, et al. Clinical significance of atypical glandular cells in the Bethesda system 2001: a comparison with the histopathological diagnosis of surgically resected specimens. Cancer Invest 2014; 32: 105-109.
4）Toyoda S, Kawaguchi R, Kobayashi H. Clinicopathological Characteristics of Atypical Glandular Cells Determined by Cervical Cytology in Japan: Survey of Gynecologic Oncology Data from the Obstetrical Gynecological Society of Kinki District, Japan. Acta Cytol 2019; 63: 361-370.
5）Kim MK, Lee YK, Hong SR, et al. Clinicopathological significance of atypical glandular cells on cervicovaginal Pap smears. Diagn Cytopathol 2017: 45: 867-872.
6）鈴木光明，今野良，平井康夫・他．ベセスダシステム　2001準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために．東京：社団法人日本産婦人科医会，2008
7）Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, et al. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. Arch Pathol Lab Med 2004; 128: 1224-1229.
8）Dunton CJ. Management of atypical glandular cells and adenocarcinoma in situ. Obstet Gynecol Clin North Am 2008; 35: 623-632.
9）Kawano K, Yamaguchi T, Nasu H, et al. Subcategorization of atypical glandular cells is useful to identify lesion site. Diagn Cytopathol 2020; 48: 1224-1229.
10）Aitken CA, Jansen EEL, Siebers AG, et al. Risk of gynecologic cancer after atypical glandular cells found on cervical cytology: A population-based cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2021; 30: 743-750.
11）Levine L, Lucci 3rd JA, Dinh TV. Atypical glandular cells: new Bethesda Terminology and Management Guidelines. Obstet Gynecol Surv 2003; 58: 399-406.
12）Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis 2020; 24: 102-131.
13）Zhao C, Florea A, Onisko A, et al. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. Gynecol Oncol 2009; 114: 383-389.
14）Schnatz PF, Guile M, O’Sullivan DM, et al. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. Obstet Gynecol 2006; 107: 701-708.
15）Schorge JO, Rauh-Hain JA. Atypical glandular cells. Clin Obstet Gynecol 2013; 56: 35-43.
16）Wang J, Andrae B, Sundströmet K, et al. Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study. BMJ 2016; 352: i276.
17）Komatsu H, Oishi T, Osaku D, et al. Significance of high-risk human papillomavirus testing for atypical glandular cells on cervical cytology. Acta Cytol 2018; 62: 405-410.
18）Jang TK, Park JY, Kim DY, et al. The clinical significance and utility of HPV-DNA testing in Korean women with atypical glandular cells in cervical Pap tests: An analysis of 311 cases at a single institution. Cancer Invest 2021; 39: 885-892.
19）Norman I, Yilmaz E, Hjerpe A, et al. Atypical glandular cells and development of cervical cancer: Population-based cohort study. Int J Cancer 2022; 151: 2012-2019.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：39〜44. 2023

原著

胆管癌に対する胆汁，胆管擦過細胞診の診断精度に関する後方視的検討

九州大学病院 病理診断科・病理部[1)]　九州大学大学院形態機能病理学[2)]
九州大学大学院病態制御内科学[3)]　九州大学大学院臨床・腫瘍外科学[4)]

並河　真美[1)]　大久保文彦[1)]　山口　知彦[1)]　野上美和子[1)]　山本　猛雄[1,2)]
岩崎　健[1,2)]　藤森　尚[3)]　仲田　興平[4)]　中村　雅史[4)]　小田　義直[1,2)]

【内容抄録】

目的　肝外胆管癌と胆管内乳頭状腫瘍（高異型度）の細胞診断精度を評価すること，陰性・鑑別困難症例を再評価し偽陰性の原因を精査することを目的とする．

方法　術前に胆汁細胞診，胆管擦過細胞診が実施され，術後の病理組織診断で診断確定された肝外胆管癌，胆管内乳頭状腫瘍（高異型度），合計178例を用いて検査感度を算出した．また，鑑別困難症例について細胞検査士８名が各人の任意の判定基準で細胞診判定後に，日本臨床細胞学会研究班の貯留胆汁細胞診の細胞判定基準に基づき再評価した．

成績　術前細胞診の感度は，肝外胆管癌86.8%，胆管内乳頭状腫瘍88.5%であった．細胞診鑑別困難症例13例を細胞検査士８名が再判定すると，１名以上が陽性とした症例が３例あった．研究班判定基準を用いて評価すると，13例全例で基準上悪性とした検査士が１名以上いたが，各判定項目で所見ありとした検査士の割合は38-71%と低かった．

結論　肝外胆管癌と胆管内乳頭状腫瘍の細胞診断は既報と比較し，高い感度であった．鑑別困難症例に対し研究班判定基準を用いると，偽陽性を誘発する危険性があり，判定は慎重になるべきである．診断精度向上には，適切な標本作製，判定トレーニングが重要である．

Key words：bile cytology, bile duct brush cytology, cholangiocarcinoma, bile duct, retrospective study

はじめに

胆道癌診療ガイドライン（改訂第２版）において，臨床的に胆道癌を疑った場合，治療前に生検または細胞診による病理診断が強く推奨されている．内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査は，胆汁細胞診，胆管擦過細胞診，胆管生検が可能であるという利点がある．しかし，診断精度を検討したメタアナリシスにおいて，悪性の検出感度は胆汁細胞診30%程度，胆管擦過細胞診45%，透視下生検組織診48%，胆管生検と細胞診併用59%[1)]であり，診断精度の向上が急務である．本研究において我々は，九州大学病院における切除可能であった肝外胆管癌および胆管内乳頭状腫瘍のうち胆道癌取扱い規約第７版[2)]に準じた従来の乳頭状胆管癌の細胞診および生検組織診断の診断精度を評価する目的で後方視的に検討した．尚，以降の本稿での「胆管内乳頭状腫瘍（高異型度）」は，胆道癌取扱い規約第７版に準じた従来の乳頭状胆管癌と定義する．

対象と方法

九州大学病院において，2007年４月から2021年12月に，手術後の病理組織診断で肝外胆管癌および胆管内乳頭状腫瘍と診断確定された症例のうち，術前に胆汁細胞診，胆管擦過細胞診のいずれかが実施された肝外胆管癌152例，胆管内乳頭状腫瘍26例（合計178例）を対象にした．

検討内容は1）細胞診断，生検組織診断の感度，2）細胞診陰性，または鑑別困難症例における出現細胞の評価，3）細胞診鑑別困難症例の再判定を行った．

検討方法は，1）細胞診断はClass Ⅰ，Ⅱを陰性，ClassⅢa，Ⅲ，Ⅲb を鑑別困難，ClassⅣ，Ⅴを陽性とし，複数回提出された検体は最も値の高いクラス判定を用いて，細胞

Retrospective study on the diagnostic accuracy of bile cytology and bile duct brush cytology of cholangiocarcinoma

Mami NAMIKAWA（CT, IAC）[1)]
Fumihiko OOKUBO（CT, JSC）[1)]
Tomohiko YAMAGUCHI（CT, IAC）[1)]
Miwako NOGAMI（CT, IAC）[1)]
Takeo YAMAMOTO（MD）[1,2)]
Takeshi IWASAKI（MD）[1,2)]
Nao FUJIMORI（MD）[3)]
Kohei NAKATA（MD）[4)]
Masafumi NAKAMURA（MD）[4)]
Yoshinao ODA（MD）[1,2)]

1） Division of Diagnostic Pathology, Kyushu University Hospital
2） Department of Anatomic Pathology, Pathological Sciences, Graduate School of Medical Science, Kyushu University
3） Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Science, Kyushu University
4） Department of Surgery and Oncology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

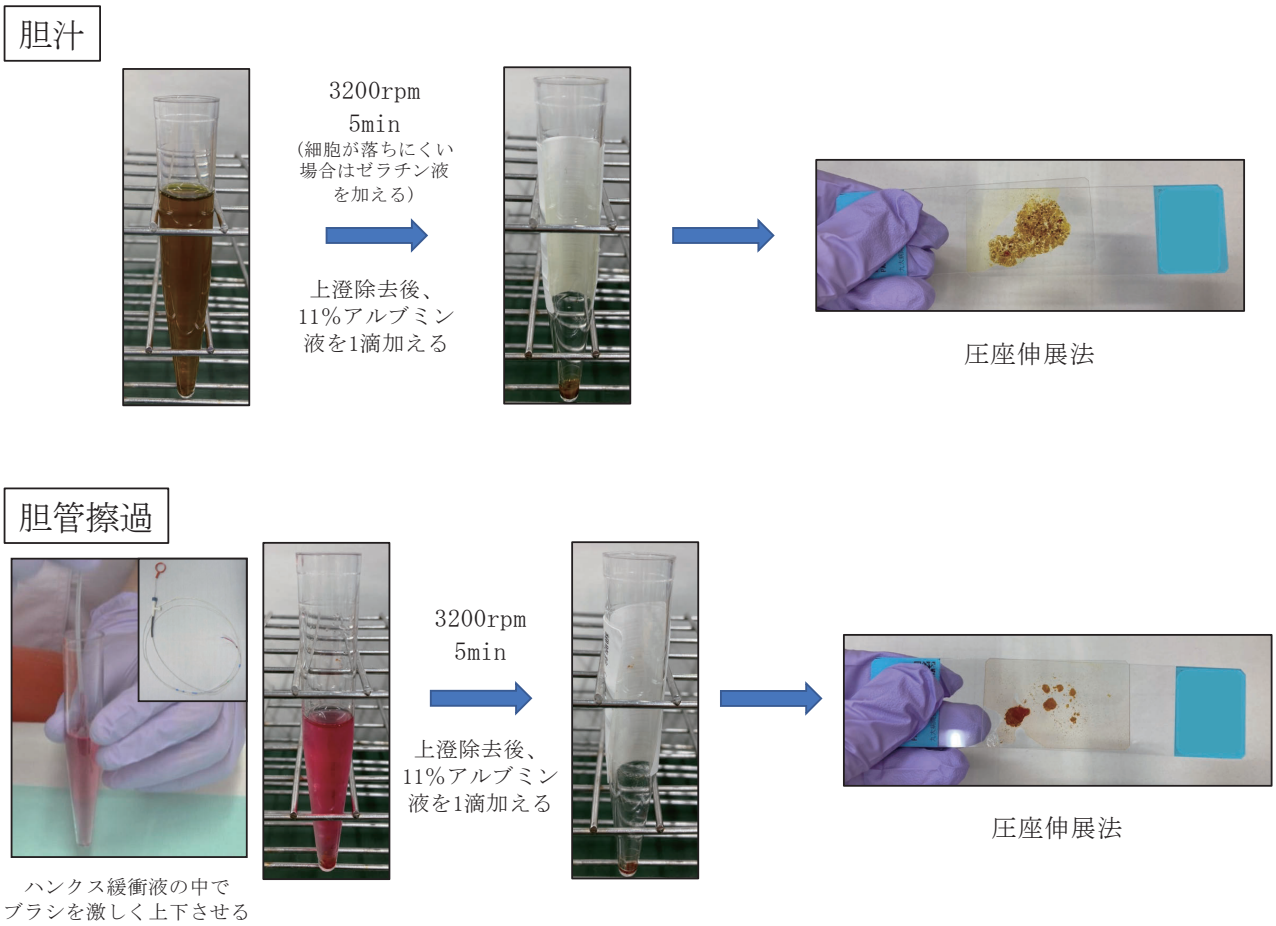


図１　当院における胆管細胞診の検体処理方法

診断，生検組織診断の感度を算出した．2）細胞診陰性，または鑑別困難症例において，パパニコロウ染色標本の細胞像と病変部切除組織の HE 染色標本を比較し，出現細胞の評価を行なった．3）胆汁細胞診で鑑別困難とした症例を九州大学病院の細胞検査士（経験年数５年以上）８名が各人の任意の判定基準で再判定し，さらに貯留胆汁細胞診の細胞判定基準（以下 研究班判定基準）[3] を用いた細胞評価を実施した．

検体処理方法は，胆汁検体は3200rpm・５分間遠心後，細胞が落ちにくい場合はゼラチン液[4] を加え，再度遠心，その後細胞成分に11%アルブミン液を１滴加え，圧挫伸展法にて標本作製した．また，胆管擦過検体は外筒チューブにブラシを戻し，提出されたものを病理部でブラシ先端をハンクス緩衝液（Hanks' Balanced Salt Solution, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA）に挿入，ブラシに付着した細胞成分を回収し，さらに外筒チューブ内に残った胆汁成分を注射器でハンクス緩衝液に回収した[5]．その後，胆汁検体と同様に遠心後に圧挫伸展法にて標本を作製した（図１）[6]．胆汁，胆管擦過検体ともに，固定液としてラピッドスプレー GF（武藤化学株式会社，東京）を噴霧し，乾燥後95%エタノールに浸し，パパニコロウ染色を実施した．

結果

1）細胞診断，生検組織診断の感度

肝外胆管癌152例，胆管内乳頭状腫瘍26例の術前胆汁細胞診，胆管擦過細胞診の判定結果を表１，検査感度を表２に示す．検査感度が最も高いのは，胆管擦過細胞診であり，肝外胆管癌89.4%，胆管内乳頭状腫瘍95.5%で

表１　細胞診判定結果

	陰性	鑑別困難	陽性	計
肝外胆管癌	9	11	132	152
胆管内乳頭状腫瘍	1	2	23	26

（2007年4月～2021年12月）

表２　当院における細胞診断，生検組織診断の感度

	肝外胆管癌	胆管内乳頭状腫瘍
胆汁細胞診	71.9%（100/139例）	78.3%（18/23例）
胆管擦過細胞診	89.4%（118/132例）	95.5%（21/22例）
細胞診（胆汁＋胆管擦過）	86.8%（132/152例）	88.5%（23/26例）
組織生検	66.7%（58/87例）	60.0%（12/20例）
細胞診＋組織生検	89.5%（136/152例）	92.3%（24/26例）

（2007年4月～2021年12月）

あった．また，組織生検は胆汁細胞診，胆管擦過細胞診よりも感度が低く，肝外胆管癌で66.7%，胆管内乳頭状腫瘍で60.0%であった．

2）細胞診陰性，または鑑別困難症例における出現細胞の評価

肝外胆管癌152例，胆管内乳頭状腫瘍26例の細胞診陰性はそれぞれ5.9%（9/152例），3.8%（1/26例）であり，標本を再評価したが，腫瘍を示唆する異型細胞は認めなかった．

細胞診鑑別困難症例における出現細胞の評価を表３に示す．肝外胆管癌152例の鑑別困難は7.2%（11/152例）であり，11例中８例は術後組織標本の腫瘍細胞と類似した異型細胞が出現していた（写真１，２）．胆管内乳頭状腫瘍26例の鑑別困難は7.7%（2/26例）であり，いずれも術後組織標本の腫瘍細胞と類似した異型細胞が出現していた（写真３）．

3）細胞診鑑別困難症例の再判定

胆汁細胞診で鑑別困難とされた13症例を当院の細胞検査士８名が各人の任意の判定基準で再判定した結果と研究班判定基準を用いた細胞評価結果を表４に示す．各人

表３　細胞診鑑別困難症例における出現細胞の評価

症例 No.	胆汁判定 Class分類	胆管擦過判定 Class分類	腫瘍細胞と類似する異型細胞の出現 ※術後組織標本と比較
肝外胆管癌			
1	Ⅲ	−	×
2	Ⅲ	−	×
3	Ⅲ	−	○
4	Ⅲ	−	×
5	Ⅲ	Ⅲ	○
6	Ⅲ	−	○
7	Ⅲ	Ⅲ	○
8	Ⅲ	Ⅲ	○
9	Ⅲ	Ⅲb	○
10	Ⅲ	−	○
11	Ⅲ	Ⅲb	○
胆管内乳頭状腫瘍			
12	Ⅲb	−	○
13	Ⅲb	Ⅲb	○

○所見あり，×所見なし，−：実施なし

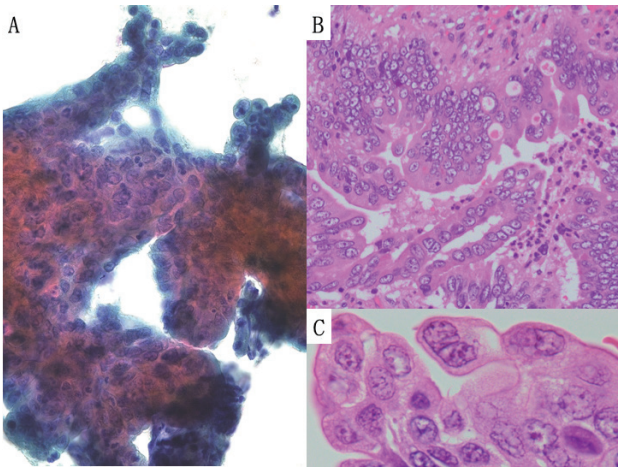


写真２．肝外胆管癌症例 No.7（A: Pap ×100 B: HE ×20 C: HE ×100）

A: 胆汁検体．集塊辺縁の凹凸不整を示す大型集塊．集塊内には炎症細胞浸潤を認める．個々の細胞に核不整はあるが細胞は小型であり，ClassⅢとした．B: 切除組織検体．いびつな異型腺管を形成した腫瘍細胞が間質反応を伴って浸潤性に増殖している．腫瘍細胞は，両染性の細胞質，小型から中型で淡明な類円形核，明瞭な核小体をもつ．A, B ともに類似した像である．

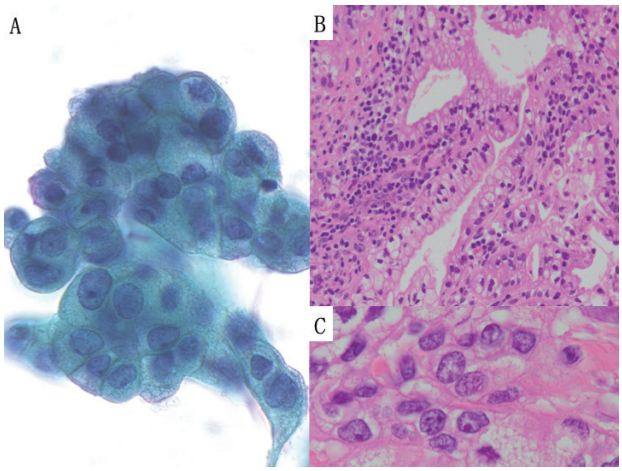


写真１．肝外胆管癌症例 No.5（A: Pap × 100 B: HE × 20 C: HE ×100）

A: 胆管擦過検体．集塊辺縁の凹凸不整，核の配列不整を示す小集塊．N/C 比は低く，一部に核不整を認めるも数は少量で ClassⅢとした．B: 切除組織検体．淡明で豊富な細胞質，類円形核を有する腫瘍細胞が乳頭状構造を示し増殖している．A，B ともに類似した像である．

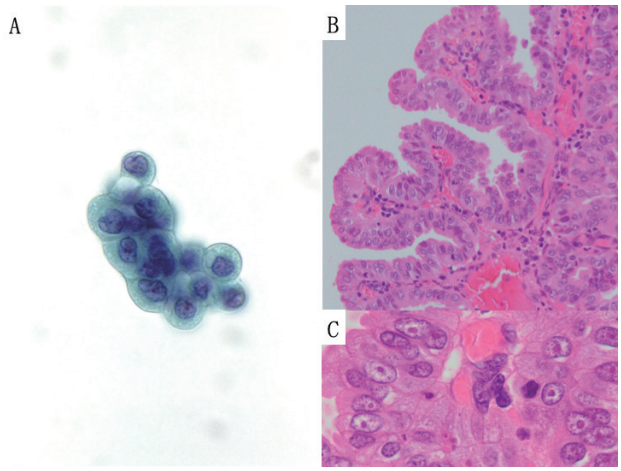


写真３．胆管内乳頭状腫瘍症例 No.13（A: Pap ×100 B: HE × 20 C: HE ×100）

A: 胆汁検体．集塊辺縁の凹凸不整あり．核形不整，クロマチン増量を認めるが細胞量が少なく，ClassⅢb とした．B: 切除組織検体．腫瘍細胞が血管軸をもった乳頭状構造を呈し増殖している．腫瘍細胞は淡明な細胞質をもち，類円形でやや辺縁不整の小型核，明瞭な核小体をもつ．A, B ともに類似した像である．

表４　当院の細胞検査士８名による細胞診鑑別困難症例の再評価

症例 No.	各人の任意の判定基準で再判定			貯留胆汁細胞診の細胞判定基準に基づく評価
	陰性 %(人)	鑑別困難 %(人)	陽性 %(人)	判定基準上の悪性 %(人)
肝外胆管癌				
1	13% (1)	88% (7)	0% (0)	25% (2)
2	0% (0)	100% (8)	0% (0)	75% (6)
3	25% (2)	75% (6)	0% (0)	50% (4)
4	25% (2)	75% (6)	0% (0)	38% (3)
5	0% (0)	100% (8)	0% (0)	38% (3)
6	0% (0)	100% (8)	0% (0)	38% (3)
7	0% (0)	88% (7)	13% (1)	75% (6)
8	0% (0)	63% (5)	38% (3)	100% (8)
9	0% (0)	100% (8)	0% (0)	50% (4)
10	38% (3)	63% (5)	0% (0)	25% (2)
11	0% (0)	100% (8)	0% (0)	50% (4)
胆管内乳頭状腫瘍				
12	0% (0)	88% (7)	13% (1)	63% (5)
13	0% (0)	100% (8)	0% (0)	38% (3)

の任意の判定基準で再判定すると，肝外胆管癌11例中２例で陽性と判定する細胞検査士がいた（症例７：１名，症例８：３名）．それ以外の９例はいずれも陰性，または鑑別困難と判定された．また，胆管内乳頭状腫瘍２例中，１例が１名陽性と判定，残りの１例は全員が鑑別困難と判定した．

研究班判定基準（図２）を用いて再評価すると，鑑別困難とされた肝外胆管癌11例において，いずれの症例もAあるいはBの３項目を満たしていると判定する細胞検査士がいた．しかし，その人数は２～８名（平均4.09，中央値４）であり，検者間での判定にばらつきを認めた．

胆管内乳頭状腫瘍２例において，いずれの症例もAあるいはBの３項目を満たしていると判定する細胞検査士がいた．しかし，その人数は３名と５名であり，肝外胆管癌同様に検者間の判定にばらつきを認めた．

さらに，研究班判定基準A，Bのそれぞれの項目において，所見ありと判定した検査士の割合（中央値と範囲）を見ると，A-1：63％(29-88％)，A-2：65％(29-100％)，A-3：38％（14-75％），B-1：71％（38-100％），B-2：50％（25-88％），B-3：71％（38-100％）であり，低値であった．

また，今回の任意および研究班判定基準で再判定した結果では，判定結果と細胞検査士の経験年数とで相関は認めなかった．

Aの3項目，あるいはBの3項目を満たしたものを悪性と判定する

A. 細胞集塊の判定基準
1. 不規則な重積性(シート状にみられない)
2. 核の配列不整(核の極性の乱れや核間距離の不整)
3. 集塊辺縁の凹凸不整(ある程度の大きさの集塊に当てはめる)

B. 個々の細胞の判定基準
1. 核の腫大(正常核の約2倍以上、核の大小不同やN/C比の増大)
2. 核形不整(核の切れ込みや不整)
3. クロマチンの異常(クロマチンの増量や不均等分布)

その他の重視される所見
・壊死背景
・多彩な細胞集塊（単個~集塊）の出現

良性細胞集塊の参考所見
・核間距離均等
・集塊辺縁の周囲に細胞質がみられる(ある程度均一に)

図２　臨床細胞学会研究班　貯留胆汁細胞診の細胞判定基準

考察

本研究で，当院の肝外胆管癌の細胞診感度は，胆汁細胞診71.9％，胆管擦過細胞診89.4％，胆管内乳頭状腫瘍では胆汁細胞診78.3％，胆管擦過細胞診95.5％であった．既報では，胆汁細胞診（26.8-59％），胆汁擦過細胞診（39.5-79.6％）であり，当院のほうが検査感度が高い結果であった[7-9]．

細胞診断に影響を及ぼす要因には，臨床における検体採取，細胞診標本作製過程，細胞診断能力に大別される．

検体採取時の影響には，臨床医の採取手技の熟練度のほか，胆管狭窄により胆汁が採取困難な場合や，ブラシが病変に到達できない場合が挙げられる．

本研究における細胞診標本では，陽性および再判定した鑑別困難症例をあわせて，肝外胆管癌152例中140例（92.1％），胆管内乳頭状腫瘍26例中25例（96.2％）において，腫瘍細胞もしくは，形態的に切除検体の腫瘍細胞と類似した異型細胞が出現していた．

一方で，細胞診陰性と判定した合計10症例（5.6％）の

標本内には，細胞成分なし，もしくは細胞成分は認めるが腫瘍を示唆する異型細胞が出現していなかった．

これらの結果から，臨床医による検体採取は非常に高い精度で適切に行われていたことが示唆される．

当院の検体処理方法では，胆汁及び胆管擦過ハンクス緩衝液に，11％アルブミン液を添加し，浸透圧をあげることで細胞形態を保持でき，さらに強く圧挫伸展することにより細胞の重なりを減らし，集塊の一つ一つの細胞を鮮明に見ることができる．また，異型の弱い胆管癌では核クロマチン異常の判断に苦慮する場合もあるが，集塊の形状，核配列を重視した細胞評価が可能となる標本作製を心掛けている．このように検体処理を工夫することによって，変性が強いとされる胆汁細胞診標本も，直接病巣を擦過する胆管擦過細胞診と変わらない細胞像をみることが可能となる．当院において鑑別困難が肝外胆管癌7.2%，胆管内乳頭状腫瘍7.7％と非常に少ない結果であった理由と考えられる．

一方，鑑別困難症例において，肝外胆管癌11例中８例，胆管内乳頭状腫瘍２例中２例に術後組織標本の腫瘍細胞と類似する異型細胞が出現していた．これらの細胞診判定は，異型細胞数が少ないこと，細胞異型が弱いことを理由として悪性としなかった．

研究班判定基準は，細胞形態学的に明らかな腺癌細胞の見落としを防ぐことを目的としているが，古旗らは判定に難渋すると思われた症例４例を用いて，研究班判定基準について細胞検査士を教育すると，各人の任意の判定基準で判定した初回とくらべて検査感度が上昇したと報告している[10,11]．

今回，胆汁細胞診で鑑別困難と判定した症例を当院の細胞検査士８名が各人の任意の判定基準で再判定すると，８名中１名でも陽性と判定した症例が合計３例あったが，その内訳の人数は１名から３名であり，半数未満であった．

一方で，研究班判定基準を用いた評価では，８名中１名でもＡあるいはＢの３項目を満たし，同判定基準上，悪性とされうる症例は鑑別困難13症例全てであった．

よって古旗らの結果と同様に，検査感度の上昇が見られたといえる．

一方，本研究で研究班判定基準の各判定項目において，所見ありと判定した検査士の割合を見ると，中央値は38-71％であり，非常に低い結果であった．また，３項目揃った症例でも「異型細胞ごく少数」「変性あり」など，判定に慎重になるべきコメントが付記されていた．

研究班判定基準には，この基準は明らかな腺癌細胞の見落としを防ぐことを目的とし，異形性あるいは異型性のある再生細胞などの判定基準ではないと明記されている[3]．本研究においては検証できていないが，鑑別困難症例に対して研究班判定基準を用いると感度があがる一方で，偽陽性が増える危険性があり，判定は慎重になるべきである。

以上の結果から，出現している異型細胞数が少ない，細胞異型が弱い場合においては，再検査や治療介入など臨床的に適切な対応をするために，臨床医とコミュニケーションを密にとり，ありのままの事実を伝えることが重要であり，根拠に乏しい状態での確定的な悪性判定は避けるべきである．

また，胆汁，胆管擦過細胞診の標本は，施設間で検体の見え方にばらつきが大きい．細胞の重なりが強く評価できる範囲が少ない例や，核が過染色し，クロマチンを評価できないケースなども見かける．本論文には，当院における標本作製の一例を示したが，正診率を上げるためには，適切な検体処理を行い，判断しやすい標本を作製することも重要である．また，細胞の客観的な評価基準を明確にし，細胞診鑑別困難症例を術後組織標本と比較する事後検証を始めとした細胞診断者のトレーニングが重要である．

結語

当院の肝外胆管癌と胆管内乳頭状腫瘍の細胞診断の検査感度は85％を超え，既報と比較し非常に高い結果であった．胆管細胞診検体は細胞変性をしやすいため，感度向上のためには，臨床医による確実な検体採取，標本作製時の検体処理が重要である．また，細胞診断者のトレーニングにより細胞診断において，異型の弱い腫瘍細胞を的確に判定することが重要である．

著者らは，開示すべき利益相反状態はありません．

Summary

Objective: We examined the sensitivity of cytological diagnosis for extrahepatic cholangiocarcinoma and intracholecystic papillary neoplasm high grade, and then, reexamine the cases diagnosed as negative or indeterminate/ atypical to show the causes of false negative results.

Methods: The sensitivity of the cytological diagnosis of extrahepatic cholangiocarcinoma and intracholecystic papillary neoplasm (high grade) was computed using 178 tumor cases, in which preoperative bile cytology and cholangiocytology had been conducted and the diagnosis was verified by histopathological diagnosis after the surgery. Eight cytologists reevaluated the case and gave it an inconclusive diagnosis. Following the cytological diagnosis made by each cytologist following their assessment criteria, they were reassessed following “Diagnostic bile cytology criteria,” provided by the Clinical study group on bile cytology.

Results: The sensitivity of preoperative cytology was 86.8% for extrahepatic cholangiocarcinoma and 88.5% for intraductal papillary tumors. All 13 cases were determined to be malignant when assessed using the Diagnostic bile cytology criteria by one or more cytologists; however, the

inter-rater agreement for the presence or absence of the results of the criteria was low (38%–71%).

Conclusion: The sensitivity of our cytological diagnosis for extrahepatic cholangiocarcinoma and the intraductal papillary tumor was higher than in previous reports. Using the Diagnostic bile cytology criteria to assess for atypical cells which are challenging to differentiate reactive or malignancy may induce false-positive results. To increase diagnostic accuracy, it is crucial to properly prepare cytological slides and train cytologists.

参考文献

1）日本肝胆膵外科学会，胆道癌診療ガイドライン作成委員会編集．エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン改訂第３版．東京：医学図書，2019：38-49.

2）日本肝胆膵外科学会．臨床・病理胆道癌取扱い規約第７版．東京：金原出版，2021.

3）広岡保明，中泉明彦，岡輝明・他．胆汁細胞診の採取・判定方法に関する研究（第１報）貯留胆汁細胞診の細胞判定基準．日臨細胞誌　2010；49：7-14.

4）佐々木正臣，若狭研一，大澤政彦・他．ゼラチン液を用いた胆汁、膵液細胞診検体処理法の検討　ゼラチン法（第２報）．日臨細胞誌　2009；48：198.

5）稲山久美子，本田知子，若狭朋子・他．胆管擦過細胞診における検体処理法の改良とその細胞像―正診率向上を目標に―．日臨細胞誌　2012；51：1-6.

6）大久保文彦．診る目を鍛える！細胞診５分間エクササイズ エクササイズ３消化器編．Med Technol　2016；44：287-292.

7）小原勇貴，萩生田美穂，笹生俊一・他．膵・胆道系細胞診における各細胞採取法の有用性について．八戸赤十字病紀　2020；17：51-57.

8）菊田大一郎，中河原浩史，野村舟三・他．当院における悪性胆道狭窄に対する経乳頭的病理診断能の検討．Prog Dig Endosc　2017；91：72-75.

9）長谷部修，新倉則和，今井康晴・他．経乳頭的胆管生検・ブラッシング細胞診・胆汁細胞診の比較と併用の意義．胆と膵　2003；24：403-408.

10）古旗淳，広岡保明，東井靖子・他．従来の胆汁細胞診の問題点と貯留胆汁細胞診・細胞判定基準の有用性―初学者に対する検証から―．日臨細胞誌　2015；54：16-27.

11）古旗淳，広岡保明，東井靖子・他．貯留胆汁細胞診・細胞判定基準の細胞検査士への応用と課題―判定に難渋する症例での検討―．日臨細胞誌　2015；54：292-298.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：45〜48. 2023

原著

胆道細胞診における採取法の違いによる細胞判定の比較検討

久留米大学病院 病理診断科・病理部[1)]　久留米大学病院 臨床検査部[2)]
久留米大学医学部 内科学講座消化器内科部門[3)]

牧野　諒央[1)]　河原　明彦[1)]　安倍　秀幸[1)]　高瀬頼妃呼[1)]　村田　和也[1)]
熊谷　天斗[1)]　古田　拓也[1)]　内藤　嘉紀[2)]　岡部　義信[3)]　秋葉　　純[1)]

【内容抄録】

目的　胆道細胞診は内視鏡的逆行性胆管膵管造影を実施する際に行われ，胆道病変を低侵襲で診断できる方法である．今回我々は，採取法の違いによる細胞判定の比較を行ったので報告する．

方法　2021年に貯留胆汁細胞診（胆汁），胆管ブラシ擦過細胞診（擦過）および擦過後洗浄液細胞診（洗浄）が施行され，液状化細胞診で診断された30例を対象とした．細胞判定は検体不適正，正常あるいは良性，鑑別困難，悪性疑いおよび悪性の５段階で評価した．

成績　30症例は，良性病変５例で悪性病変25例であった．この中でサンプリングエラー４例を除く26例での感度は61.9％で特異度100％であった．胆汁における検体不適正，鑑別困難と悪性の疑いを含む悪性判定は，それぞれ3.3％，36.7％と13.3％であった．一方，擦過と洗浄液における悪性疑いと悪性判定はそれぞれ30％と26.7％であり，これらの判定率は胆汁に比べ高値であった．しかしながら，擦過の検体不適正率は26.7％と最も高値であった．

結論　胆道細胞診の採取法は診断成績に影響を与えた．採取法と細胞所見の特徴を理解することで鑑別困難の判定が減少できれば，診断成績の向上が期待できる．

Key words：biliary tract cancer, liquid-based cytology, bile aspiration cytology, brush tip cytology, post brushing bile cytology

はじめに

胆汁細胞診や胆管擦過細胞診は内視鏡的逆行性胆管膵管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography：以下，ERCP）を実施する際に行えることから，低侵襲で診断率を高められると期待されている．しかしながら，胆道細胞診は細胞採取量や細胞変性などの影響により特異性は高いが感度が低いと報告されている[1)]．

胆道細胞診の報告では，ERCP 時に胆管擦過の前後で胆汁を回収し，これらのすべてを用いて細胞診断することで，診断率の改善がみられたという報告[2,3)]や，胆汁細胞診に液状化検体細胞診（liquid-based cytology：以下，LBC）を用いた細胞診断が診断精度を向上させたという報告もなされている[4,5)]．当院では ERCP ガイド下に採取された貯留胆汁細胞診（胆汁），胆管ブラシ擦過細胞診（擦過）および擦過後洗浄液細胞診（洗浄）を LBC で運用し診断率の向上を図っている．

今回我々は，当院で運用している３つの採取法の違いによる細胞判定に差が認められるか否か，比較検討を行ったので報告する．

対象と方法

対象は2021年１月から12月までの１年間に ERCP ガイド下で胆汁，擦過および洗浄液が同時に施行された細胞診検体30症例で，いずれか１つでもかけている症例に関しては本検討の対象外とした．対象症例の最終的な良性および悪性の確認は，病理組織診断または臨床経過より行った．

標本作製法

ERCP ガイド下で採取された胆汁，擦過および洗浄液はすべてサイトリッチレッド（BD サイトリッチ™ レッド）保存液で細胞固定を行い，SurePath™ 法で LBC 標本の作製を行った[3,4)]．

Comparative study of cytological assessments based on different biliary cytology sampling methods.

Ryo MAKINO（CT, JSC）[1)]
Akihiko KAWAHARA（CT, CFIAC）[1)]
Hideyuki ABE（CT, CFIAC）[1)]
Yorihiko TAKASE（CT, IAC）[1)]
Kazuya MURATA（CT, IAC）[1)]
Takato KUMAGAE（CT, JSC）[1)]
Takuya FURUTA（MD）[1)]
Yoshiki NAITO（MD, MIAC）[2)]
Yoshinobu OKABE（MD）[3)]
Jun AKIBA（MD）[1)]

1） Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital
2） Department of Clinical Laboratory, Kurume University Hospital
3） Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine

細胞判定および判定基準

細胞判定は，検体不適正，正常あるいは良性，鑑別困難，悪性の疑い，悪性の５段階評価を採用し，細胞判定基準は細胞診ガイドラインに従い判定した[6]．

細胞診断の評価

細胞診断にて，正常あるいは良性または鑑別困難となった症例を陰性とし，悪性の疑いまたは悪性となった症例を陽性として，感度と特異度を算出した．なお，対象症例が切除組織診断あるいは臨床経過から悪性症例と判断できるにも関わらず，細胞診と胆管生検診断で良性と診断された症例はサンプリングエラーとし，評価対象から除いた．

結果

30症例の平均年齢は71.5歳（38-94歳）で，男性21例（70.0%），女性９例（30.0%）であった．この症例の最終診断は，良性病変５例（胆管炎４例，胆石性胆嚢炎１例），悪性腫瘍25例（胆管癌12例，膵癌13例）であった．

採取法別細胞診の判定結果と採取法の違いにおける感度と特異度を表１に示す．細胞診にて検体不適正と判定された症例は，胆管上皮細胞が全くみられないあるいは，細胞変性を伴う胆管上皮細胞がごく少数のみられた標本であった（写真１）．正常あるいは良性と判定された症例は，胆管上皮細胞がシート状や管状集塊でみられ，核配列は比較的均一であった（写真２）．鑑別困難と判定された症例は，標本中に異型細胞はみられるが，出現数に乏しい症例や細胞変性を伴う症例であった（写真３）．細胞変性の所見は，核クロマチンの濃染化や細胞の萎縮であった．悪性の疑いおよび悪性と判定された症例の採取法別の細胞所見を表３に示す．悪性の疑いおよび悪性判定の違いは，悪性と判定できる腫瘍細胞の出現数の差であった．背景にはいずれの採取法においても胆汁色素を認めるが，比較的清浄であり多量の壊死は認めなかった．擦過や洗浄液にみられた細胞集塊は，胆汁と比較して比較的大型の集塊で出現していた．細胞変性は胆汁で著明にみられ，擦過や洗浄液と比較すると腫瘍細胞の核は濃染し，核小体は目立たなかった（写真４）．

採取法の違いによる細胞判定の結果において，胆汁の検体不適正は3.3%と低値であった．鑑別困難は36.7%であり，悪性の疑いと悪性を併せた判定の13.3%と比べ高値であった．一方，擦過と洗浄液における悪性疑いと悪性を併せた判定は，擦過で30.0%，洗浄液で26.7%となっており，鑑別困難判定と比較して高値であった．しかし

表１　採取法別における細胞診判定の比較（n=30）

細胞判定	貯留胆汁細胞診	胆管ブラシ擦過細胞診	擦過後洗浄液細胞診
検体不適正	1 (3.3%)	8 (26.7%)	3 (10.0%)
正常あるいは良性	14 (46.7%)	7 (23.3%)	12 (40.0%)
鑑別困難	11 (36.7%)	6 (20.0%)	7 (23.3%)
悪性の疑い/悪性	4 (13.3%)	9 (30.0%)	8 (26.7%)



写真１：検体不適正と判定した貯留胆汁細胞診の細胞像

胆管上皮細胞がごく少数出現していた．核クロマチンは変性を示しており濃縮状を呈している．
（パパニコロウ染色：×400）

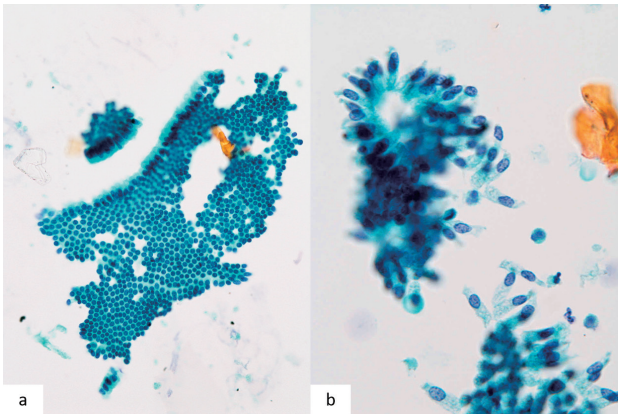


写真２：胆管ブラシ擦過細胞診（a）と貯留胆汁細胞診（b）で正常あるいは良性と判定した症例の代表的な細胞像

(a) 胆管上皮細胞がシート状集塊でみられる．核配列は比較的均一である．
(b) 高円柱状細胞が管状様集塊でみられる．核は小型で異型はみられない
（パパニコロウ染色：a ×200, b ×400）

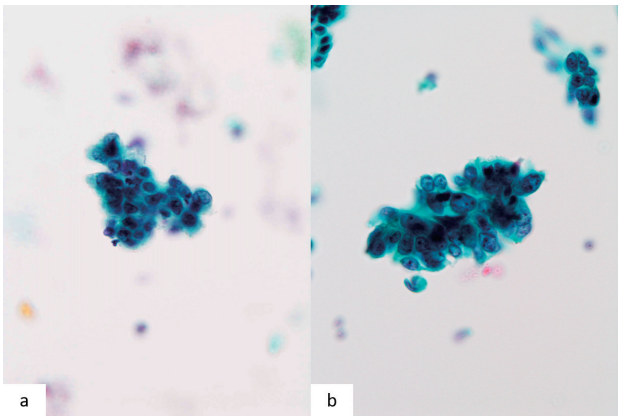


写真３：貯留胆汁細胞診（a）と胆管ブラシ擦過細胞診（b）で鑑別困難と判定した症例の代表的な細胞像

(a) 異型細胞がごく少数出現している．
(b) 核の配列不整や大小不同がみられる．
（パパニコロウ染色：a ×400, b ×400）

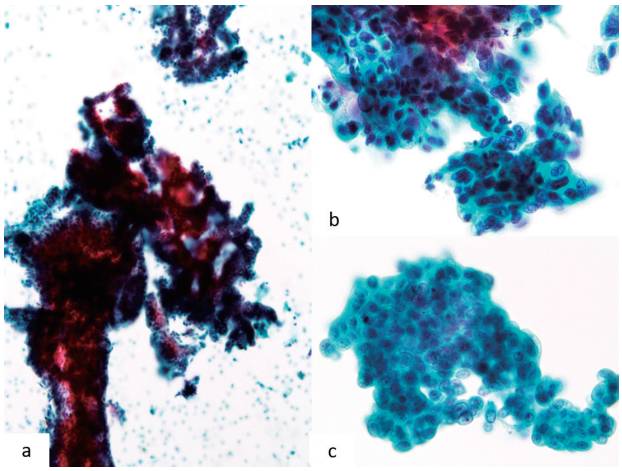


写真４：擦過後洗浄液細胞診（a），貯留胆汁細胞診（b）と胆管ブラシ擦過細胞診（c）で悪性と判定した症例の代表的な細胞像

（a）清浄な背景に不規則な重積性を伴う大型の腫瘍細胞集塊．
（b）貯留胆汁細胞診でみられた細胞変性を伴う腫瘍細胞．極性の乱れや不均等な核間距離が観察できる．
（c）胆管ブラシ擦過細胞診でみられた細胞変性の少ない腫瘍細胞．核クロマチンは細顆粒状を示し，明瞭な核小体を認める．
（パパニコロウ染色：a ×100, b ×200, c ×200）

ながら，擦過の検体不適正は26.7％と胆汁や洗浄に比べ最も高値であった．

サンプリングエラーが30症例中４例みられ，これらを除く採取法別の特異度は100％であり，胆汁，擦過および洗浄液の感度は，それぞれ20.0％，56.3％，40.0％であった．３つの採取法を併用した場合の感度は61.9％で特異度は100％であった（表２）．

対象症例のうち，採取法別の細胞診判定が胆汁で鑑別困難，擦過と洗浄液で悪性と判定した症例では，胆汁で明瞭な核小体を有する小型の異型細胞が小集塊状でみれた（写真５a）．集塊からの核突出像や核配列の乱れはみられたものの，出現数に乏しかったことから鑑別困難とした．擦過では，異型細胞が大型集塊状で出現し，集塊内には腺腔構造がみられた（写真５b）．集塊からの核突出像や核配列の乱れ，核分裂像が散見され悪性と判定した．洗浄液でも，擦過と同様の細胞所見がみられ悪性と判定した（写真５c）．

表２　採取法の違いにおける感度と特異度の比較（n=26*）

採取法	感度	特異度
①貯留胆汁細胞診	20.0%	100%
②胆管ブラシ擦過細胞診	56.3%	100%
③擦過後洗浄液細胞診	40.0%	100%
①+②+③	61.9%	100%

*：サンプリングエラー4 症例を除く 26 症例

表３　悪性の疑いおよび 悪性と判定した症例の採取法別細胞所見

	貯留胆汁細胞診	胆管ブラシ擦過細胞診	擦過後洗浄液細胞診
背景	清浄，胆汁色素	清浄	清浄，胆汁色素
細胞集塊	孤在性，小型	小型～大型	孤在性，小型～大型
細胞配列	重積性	腺腔様配列，不規則な重積性	腺腔様配列，不規則な重積性
核配列	極性の乱れ，不均等な核間距離	極性の乱れ，不均等な核間距離	極性の乱れ，不均等な核間距離
核クロマチン	濃縮状，粗顆粒状	細～粗顆粒状	細～粗顆粒状
核小体	不明瞭	明瞭	明瞭
細胞変性	＋	－	－～＋

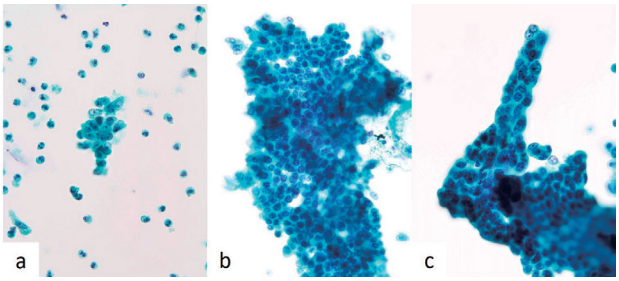


写真５：貯留胆汁細胞診（a），胆管ブラシ擦過細胞診（b），細胞像擦過後洗浄液細胞診（c）の細胞像

（a）明瞭な核小体を有する小型異型細胞が小集塊状でみれる．
（b）腺腔構造を伴う大型異型細胞集塊がみられる．
（c）集塊からの核突出像や極性の乱れがみられる．
（パパニコロウ染色：a ×400, b ×400, c ×400）

考察

本検討において，胆汁の検体不適正は擦過や洗浄液に比べ低値（3.3％）であったが，鑑別困難は高値（36.7％）であった．胆汁で検体不適正とした症例が少なかった理由は，標本作製に LBC 法を採用していたからと推察する．LBC 法は貯留している胆汁液をサイトリッチレッド保存液で細胞を固定し，遠沈後に細胞を回収することで少量しか細胞採取できなかった検体であっても細胞評価を可能とする集細胞法の１つである．従って，LBC 法の使用が検体不適正の減少につながったと思われる．一方，胆汁に鑑別困難が多かった理由は，細胞変性によるものと推察する．胆汁は胆管内に貯留している胆汁液を用いて標本を作製する方法である．そのため，胆管内の細胞が変性を伴った状態で採取されることが多い．これまでの報告においても，胆管内の細胞は胆管炎や胆汁内消化酵素等の暴露によって変性を起こすと認識されており，この細胞変化が胆汁細胞診の低い診断精度につながっていると解釈されている[4,7]．擦過は胆汁や洗浄液と比較すると，鑑別困難は20.0％と低値であったが，検体不適正が26.7％と最も高値を示した．擦過は比較的新鮮な細胞検体を採取でき，細胞変性の少なさが鑑別困難の低値につながったと推察された．一方，擦過で検体不適正が多くなった要因としては，ERCP ガイド下での検体採取は，

胆管狭窄症例を対象としているものが多く，ガイドワイヤーやカテーテル通過の困難な胆管狭窄症例では，ブラシによる採取部位の擦過が難しかったと推察された．本検討症例において胆汁，擦過および洗浄液の特異度は100％であったが，採取法ごとの感度は20.0-56.3％であった．すべての方法を併用した際の感度は61.9％となり，併用効果はみられたものの，これまでに報告された内容と同様であったため，改善の余地がある[1-5,7,8]．

日本臨床細胞学会胆汁細胞診研究班の貯留胆汁細胞診の報告様式判定区分「鑑別困難」で出現する細胞は「細胞学的に異型を認めるが具体的な疾患の推定が困難な細胞」，「良悪性の鑑別が困難な細胞」，「腫瘍を否定できない反応性異型細胞」，「軽度～高度異型細胞」のように記載されている[6]．結果で提示した症例では採取法の違いにより細胞の採取量や集塊の大きさに差がみられたことで，細胞判定で胆汁のみが鑑別困難となった．今後は採取細胞を確保しながら，鑑別困難判定をどのようにして陽性判定へと改善していくのかが，胆道細胞診のポイントになるだろう．胆汁細胞診において，S100P 抗体および IMP3（Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3）抗体を用いた免疫細胞化学の有用性が示されているため[9]，補助診断の更なる検討が必要である．

まとめ

本検討では，採取法は診断成績に影響を与えた．採取法と細胞所見の特徴を理解することで鑑別困難が減少できれば，診断成績の向上が期待できる．

筆者らに開示すべき利益相反状態はありません．

Summary

Background: Biliary cytology can be performed during endoscopic retrograde cholangiopancreatography（ERCP), and it is a minimally invasive method for diagnosing biliary tract disease. In this study, we report regarding a comparison of cytological assessments according to different sampling methods.

Study Design: This study retrospectively enrolled 30 cases with biliary diseases in 2021, and these patients were diagnosed by liquid-based bile aspiration cytology（bile), bile duct brush abrasion cytology（brushing), and post-abrasion washout cytology（washing). Biliary cytology was classified into five categories: such as inadequate, normal or benign, indeterminate, suspicious for malignancy（SFM), and malignant.

Results: The 30 cases comprised 5 benign lesions and 25 malignant lesions. The sensitivity was 61.9% with a specificity of 100% in 26 cases, excluding 4 sampling errors. The assessment rates in bile for inadequate, indeterminate, and malignant including SFM were 3.3%, 36.7%, and 13.3%, respectively. On the other hand, the assessment rates for SFM and malignant in brushing and washing were 30% and 26.7%, respectively, which are higher compared with those of bile. However, the assessment rate of inadequate for brushing was the highest, at 26.7%, compared with those of bile and washing.

Conclusion: The sampling method of biliary cytology affected the diagnostic results. If indeterminate assessment can be reduced by understanding the characteristics of the sampling methods and the cytological findings, then improvement of the diagnostic results can be expected.

参考文献

1）Selvaggi SM. Biliary brushing cytology. Cytopathology 2004; 15: 74-79.

2）Roth GS, Bichard P, Fior-Gozlan M, et al. Performance of bile aspiration plus brushing to diagnose malignant biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Endosc Int Open 2016; 4: E997-E1003.

3）Sasaki Y, Okabe Y, Ishida Y, et al. Evaluation of endoscopic transpapillary brushing cytology for the diagnosis of bile duct cancer based on the histopathologic findings. Dig Dis Sci 2014; 59: 2314-2319.

4）Naito Y, Kawahara A, Okabe Y, et al. SurePath® LBC improves the diagnostic accuracy of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. Cytopathology 2018; 29: 349-354.

5）Sheehan MM, Fraser A, Ravindran R, et al. Bile duct brushings cytology-improving sensitivity of diagnosis using the ThinPrep technique: a review of 113 cases. Cytopathology 2007; 18: 225-233.

6）公益社団法人日本臨床細胞学会・編．肝胆道系，細胞診ガイドライン５　消化器　2015年度版．東京：金原出版株式会社，2015：219-221.

7）Wight CO, Zaitoun AM, Boulton-Jones JR, et al. Improving diagnostic yield of biliary brushings cytology for pancreatic cancer and cholangiocarcinoma. Cytopathology 2004; 15: 87-92.

8）Navaneethan U, Njei B, Lourdusamy V, et al. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2015; 81: 168-76.

9）Sano N, Tabata K, Oda T, et al. Bile cytology diagnosis in challenging cases: Validation of diagnostic bile cytology criteria and extensive study for immunocytochemical markers. Diagn Cytopathol 2022; 50: 123-132.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：49〜53. 2023

症例報告

穿刺吸引細胞診で悪性を疑った好酸性細胞型濾胞腺腫の一例

佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科[1)]　佐賀大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科[2)]
佐賀大学医学部 肝臓・糖尿病・内分泌内科[3)]　佐賀大学医学部 病因病態科学講座診断病理学分野[4)]
井樋 有紗[1)]　甲斐 敬太[1)]　中村 光男[1)]　川﨑佳奈子[2)4)]　石田 知也[2)]
峯崎 晃充[2)]　山内 盛泰[2)]　武市 幸奈[3)]　倉富勇一郎[2)]　相島 慎一[1)4)]

【内容抄録】

背景　甲状腺好酸性細胞型濾胞腺腫は75％以上が好酸性細胞からなる濾胞腺腫の１亜型である．時に核異型が目立つが，組織学的な良悪性診断は通常の濾胞腺腫に準じる．今回，穿刺吸引細胞診（Fine-needle Aspiration: FNA）で悪性を疑った甲状腺好酸性細胞型濾胞腺腫の一例を経験した．

症例　60代男性．甲状腺左葉の約３cm 大の腫瘤に対し，FNA が施行された．FNA 検体ではライトグリーン好性の顆粒状細胞質と著明な核の大小不同を有する異型細胞が出現しており，悪性と判断するも組織型推定に窮した．切除の方針となり，甲状腺左葉切除検体が術中迅速に提出された．迅速時の捺印細胞診でも術前 FNA と同様の異型細胞を認めたが，凍結標本の組織所見と肉眼所見とを併せて「好酸性細胞型濾胞性腫瘍を疑うが良悪性の判定困難」と報告した．切除検体の組織学的検討では，p53の核内発現率と Ki-67標識率より悪性のポテンシャルが示唆されたが，悪性の根拠たる被膜・脈管侵襲は認めず，好酸性細胞型濾胞腺腫の最終診断とした．

結語　甲状腺の FNA 検体で好酸性細胞を示唆するライトグリーン好性の顆粒状細胞質を認めた場合，好酸性細胞型濾胞腺腫の可能性を考慮して慎重な良悪性判定を行う必要がある．

Key words：Oncocytic follicular adenoma, Hürthle cell adenoma, Fine needle aspiration（FNA）, Cytology, Case report.

はじめに

好酸性細胞型濾胞腺腫は腫瘍の75％以上が好酸性細胞から構成される濾胞腺腫の１亜型で，Hürthle cell adenoma とも呼称される[1)2)]．ときに核異型が目立つ細胞が出現するが，組織学的な良悪性診断は通常の濾胞腺腫に準じる．今回，我々は穿刺吸引細胞診で悪性を疑った好酸性細胞型濾胞腺腫の一例を経験したので報告する．

A case of follicular adenoma, oxyphilic cell variant which was suspected as a malignant tumor by fine needle aspiration cytology.

Arisa IBI（MD）[1)]
Keita KAI（MD）[1)]
Mitsuo NAKAMURA（CT）[1)]
Kanako KAWASAKI（MD）[2)4)]
Tomoya ISHIDA（MD）[2)]
Akimichi MINESAKI（MD）[2)]
Moriyasu YAMAUCHI（MD）[2)]
Yukina TAKEICHI（MD）[3)]
Yuichirou KURATOMI（MD）[2)]
Shinichi AISHIMA（MD）[1)4)]

1） Department of Pathology, Saga University Hospital
2） Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Faculty of Medicine, Saga University
3） Division of Metabolism and Endocrinology, Faculty of Medicine, Saga University, Faculty of Medicine, Saga University
4） Department of Pathology & Microbiology, Faculty of Medicine, Saga University

症例

患者：60代男性．
主訴：なし（検査異常）．
既往歴：痔核術後，結腸高異型度管状腺腫（EMR 後），２型糖尿病．
家族歴：父が糖尿病．甲状腺疾患の家族歴なし．
生活歴：喫煙歴：30本 / 日×35年（現在は禁煙），飲酒歴：エタノール換算約50 g/ 日×週５日，ヨード過剰摂取歴なし．
現病歴：当院眼科で左網膜剥離の術前に撮像された胸部単純Ｘ線写真で，気管偏位を指摘された．CT で甲状腺左葉に約３cm 大の腫瘤が認められ，精査目的に当院代謝内分泌内科に紹介された．頸部エコーで経過観察されていたが腫瘤が増大傾向にあり，再度の血液・画像検査および甲状腺腫瘤の穿刺吸引細胞診が行われた．
血液検査：血清サイログロブリン値が630.0 ng/ml（基準値0.0-33.7）の上昇がみられた．血清の TSH，fT4，CEA，カルシトニン，IL-2R はいずれも正常範囲内で，HbA1c（NGSP）は5.9％であった．他に血算および生化学検査において異常所見は認められなかった．
画像所見：単純 CT では，甲状腺左葉から狭部にかけて，長径約４cm 大の境界明瞭な低吸収腫瘤がみられた．造影

CT では，腫瘤の一部には造影効果が認められた（写真１）．
穿刺吸引細胞診所見：血球を背景に，疎な結合性および孤在性にライトグリーン好性の顆粒状細胞質を有する異型細胞が多数出現しており，著明な核の大小不同性を伴っていた（写真２A-B）．核異型から悪性細胞と判断したが，組織型の推定に窮し，「Class V，malignant cells」と報告した．

臨床経過

初診から１年の経過で腫瘤は増大傾向にあり，細胞診で Class V の判定となったことから，外科的切除の方針となった．当院耳鼻咽喉科・頭頸部外科に転科の後，甲状腺左葉切除が行われ，術中迅速病理診断に検体が提出された．切除検体の凍結切片と捺印細胞診標本を作製し，評価した．

術中迅速病理・細胞診断

摘出臓器肉眼所見：被膜を有し軽度膨隆する，境界明瞭なマホガニーブラウン調の腫瘤を認めた（写真３A-B）．
捺印細胞診所見：顆粒状の細胞質と核の大小不同を示す腫瘍細胞が見られた．甲状腺乳頭癌を示唆する核所見は認めなかった（写真４A-B）．
組織所見：凍結標本では，豊富な好酸性顆粒状胞体を有する腫瘍細胞が主に索状に増殖し（写真５A），一部には濾胞を形成する成分も認められた（写真５B）．肉眼所見と併せて「Hürthle cell tumor を考えるが，良悪性の判定は困難」と報告した．この報告を受け，予定されていた頸部郭清は行わない方針となった．

切除標本，病理組織学所見

肉眼的には被膜を有する境界明瞭な黄白色調と褐色調の成分が混在した腫瘤を認め（写真６A），病変全体としての最大長径は3.6 cm であった．組織学的にも被膜形成が認められ（写真６B），好酸性顆粒状の細胞質を有する腫瘍細胞が濾胞状，索状，ないし充実性に増殖していた（写真６C）．核小体が明瞭な多形性の大型核もみられた（写真６D）．好酸性顆粒状の細胞質を有する腫瘍細胞が75％以上を占め，悪性の根拠たる被膜侵襲や脈管侵襲は認めなかったため，好酸性細胞型濾胞腺腫の最終診断とした．充実性・索状増殖が目立ち，免疫染色では p53 の



写真１　頭頸部造影 CT
甲状腺左葉から峡部にかけて，長径約４cm 大の一部に造影効果を伴う腫瘤性病変を認める．

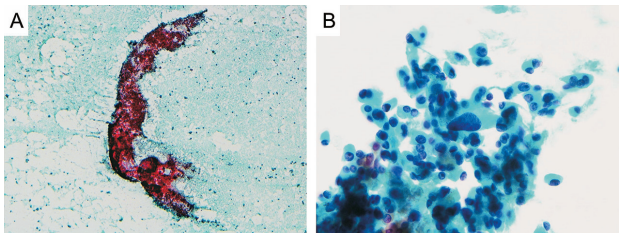


写真２　穿刺吸引細胞診（pap. 染色　A：対物×4，B：対物×20）
ライトグリーン好性の顆粒状細胞質を有する異型細胞が出現し，著明な核の大小不同性を伴っていた．

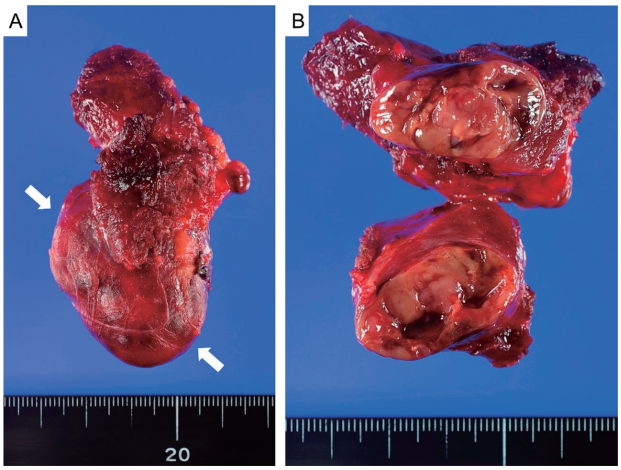


写真３　摘出臓器肉眼所見
A）甲状腺左葉を主座とする境界明瞭な弾性軟の腫瘤を認める．
B）割面では軽度膨隆し，被膜を有する境界明瞭なマホガニーブラウン調の腫瘤が認められる．

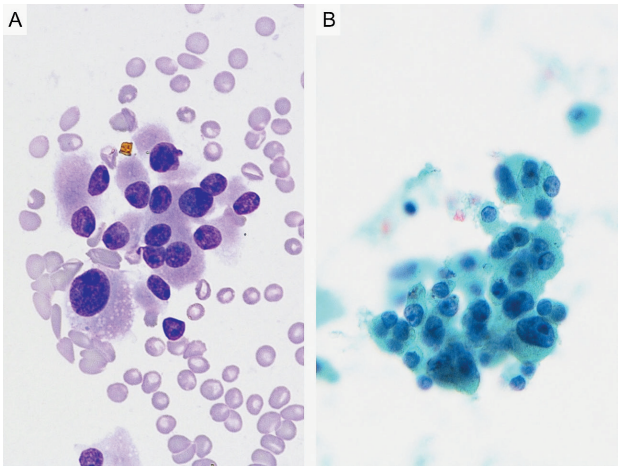


写真４　捺印細胞診（A：Giemsa 染色，B：pap. 染色．ともに対物×40）
A）紫色顆粒状の細胞質と大小不同性の核を有する腫瘍細胞が認められる．
B）ライトグリーン好性の細胞質と明瞭な核小体を有する腫瘍細胞が認められる．

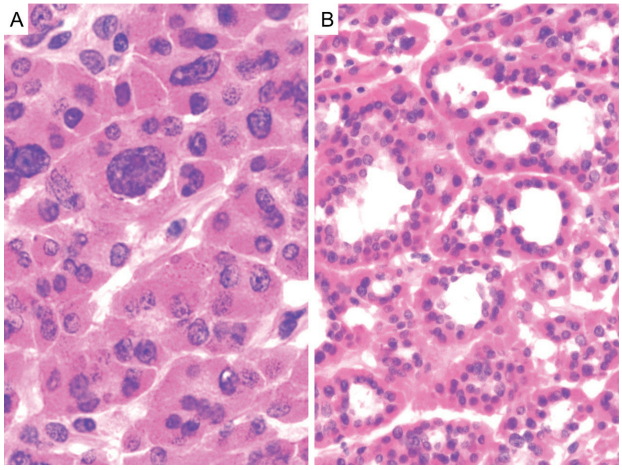


写真５　術中迅速組織診（凍結標本　HE 染色　A：対物×40，B：対物×20）

A）好酸性顆粒状細胞質と大小不同性の核を有する腫瘍細胞の索状増殖像が主体であった．
B）腫瘍細胞が濾胞を形成する領域も一部に認められた．

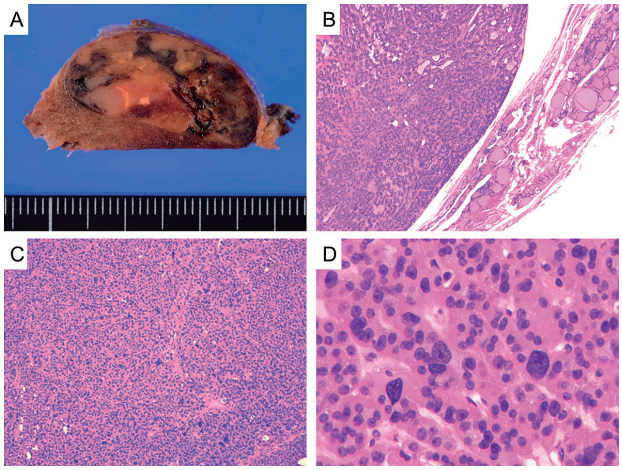


写真６　永久標本　病理組織学的所見

A）マクロ像：黄白色調と褐色調の成分が混在した，被膜を有する境界明瞭な腫瘤を認めた．
B）HE 染色　対物×２：組織学的にも腫瘍境界は明瞭で，薄い線維性被膜の形成が認められた．
C）HE 染色　対物×４：充実性に増殖する腫瘍細胞．索状や濾胞状の増殖パターンも認められた．
D）HE 染色　対物×40：腫瘍は好酸性胞体を有し，核異型の強い大型細胞が混在していた．

核内発現率（60-90％），Ki-67標識率（Hot spot で５％前後）ともに高値であったこと（写真７A-B）や，N/C 比の高い小型細胞の領域もあることから，悪性のポテンシャルはあるものと考えられた．遺伝子解析では，TERT promoter（C250T，C228T）変異，BRAF V600E 変異のいずれも野生型であった．

考察

好酸性細胞型濾胞腺腫は，腫瘍の大部分（75％以上）が好酸性細胞で占められる濾胞腺腫である．従来 Hürthle

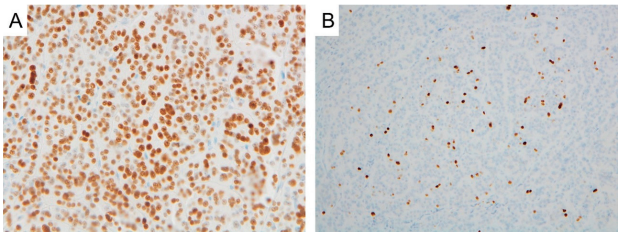


写真７　免疫組織化学

A）p53免疫染色　対物×20: 腫瘍細胞の核において，p53の過剰発現が認められる．
B）Ki-67免疫染色　対物×10: Hot spot で計測した Ki-67標識率は５％程度と，濾胞性腫瘍としては高値であった．

cell adenoma と呼称されており，2017年に刊行された WHO 分類第４版でその名称は残ってはいるが，Hürthle cell adenoma の名称は近年使用されない傾向にある．Armed Forces Institute of Pathology（AFIP）[3] の腫瘍アトラスでは follicular adenoma, oncocytic variant と，甲状腺癌取扱い規約（第８版）では，好酸性細胞型濾胞腺腫（follicular adenoma, oxyphilic cell variant）と記載されている．

好酸性細胞型濾胞腺腫はミトコンドリアの異常増加に由来する顆粒状の豊富な好酸性細胞質を有し，クロマチンはしばしば過染性である．また，ときに核小体が明瞭な多形性の大型核をもつ．ミトコンドリアの異常増加の機序として，mitochondria-eating protein（MIEAP）の発現異常に伴うマイトファジー障害が報告されている[4]．症例により細胞の好酸性に強弱があり，通常の濾胞性腫瘍，あるいは髄様癌との鑑別がしばしば問題となる[5]．好酸性細胞型乳頭癌とは，乳頭癌に特徴的な核がみられないことで鑑別される．

好酸性顆粒状細胞質を主体とする濾胞性腫瘍は全て悪性のポテンシャルを有するという見解もある[3] が，甲状腺癌取り扱い規約では「被膜浸潤，血管浸潤，転移のいずれかを組織学的に確認されたもののみを好酸性細胞型濾胞癌とする」と記載されている．甲状腺細胞診のうち濾胞性病変は，観察者間の意見の相違が大きい分野であるが，好酸性細胞型濾胞性腫瘍では通常の濾胞性腫瘍と比較して濾胞構造をとることが少なく，核異型が認められる場合もあり，悪性度に関しては慎重な判定が求められる[5]．好酸性細胞型濾胞性腫瘍では p53-binding protein 1の発現と遺伝子不安定性との関連性が報告されており[4]，自験例では p53の核内発現率と Ki-67標識率が高値であったことから悪性のポテンシャルのある好酸性細胞型濾胞性腫瘍と判断した．

近年，甲状腺腫瘍において，遺伝子変異と組織像・臨床像との関係が明らかになりつつある[6]．BRAF V600E 変異は甲状腺乳頭癌に高頻度で認められる遺伝子変異であり，通常，濾胞性腫瘍では認められない．BRAF V600E 変異を有する乳頭癌は古典的な組織形態，すなわち核溝，核内細胞質封入体を有し，乳頭状をとって浸潤性に発育する症例に多い[7][8]．TERT プロモーター変異は甲状腺乳

頭癌の５～15％に生じており，aggressive な臨床病理学的特徴と強く関連している[9]．TERT プロモーター変異は濾胞癌の10～35％にも認められ，濾胞癌においてもTERT プロモーター変異は予後不良因子である[10]．本症例は TERT promoter に関しては，hot spot C250T, C228Tともに変異はなく，BRAF V600E も野生型であった．

甲状腺腫瘍の細胞診断に関して，ベセスダシステム第２版（2019）[11] では，「意義不明な異型および意義不明な濾胞性腫瘍の疑い」や「濾胞性腫瘍および濾胞性腫瘍の疑い」の判定カテゴリーに対する臨床対応として分子学的検査が追加され，液状化検体細胞診 liquid-based cytology（LBC）法も採用された[12]．欧米では甲状腺細胞診検体を用いたゲノム解析が術前診断に実用化されており[13]，ThyroSeq v3，ThyGeNEXT/TyraMIR，Afirma GCS などがある．例として，ThyroSeq v3では，感度94％，特異度89％，正診率92％で良悪性を判別可能とされている[14]．本邦でも甲状腺腫瘍の細胞診断において LBC 法や遺伝子検査の併用が推奨されていく可能性があるであろう．

結語

今回，穿刺吸引細胞診で悪性を疑った好酸性細胞型濾胞腺腫の一例を経験したので報告した．好酸性細胞型濾胞腺腫は良性に分類される腫瘍であるが，細胞診検体において著明な核異型や核の大小不同を呈しうる．本例の様に，細胞診検体での形態的な良悪性判定および組織型推定が困難な甲状腺腫瘍に関しては，今後，LBC 検体を用いた遺伝子検査の併用が有用となる可能性がある．

謝辞

本症例の病理診断に際しまして，貴重な助言を下さりました国立病院機構長崎医療センター臨床検査科／病理診断科の伊東正博先生，遺伝子解析を行って頂きました長崎大学原爆後障害医療研究所腫瘍・診断病理学研究分野の中島正洋教授に深謝致します．

著者らは，開示すべき利益相反状態はありません．

Summary

Background: Follicular adenoma, oxyphilic cell variant is a subtype of follicular adenoma of the thyroid gland which is defined as more than 75% of the tumor cells are composed of oxyphilic cells. Although its nuclear atypia is sometimes prominent, the diagnostic criteria of benign or malignant conform to the usual follicular adenoma of the thyroid. We have experienced a case of this tumor that was suspected to be malignancy by fine needle aspiration cytology (FNA).

Case: A Japanese male in his 60s was pointed out the tracheal deviation by chest X-ray. The CT-scan revealed a mass lesion approximately 3 cm in diameter at the left lobe of the thyroid gland. FNA specimen of the mass lesion showed many atypical cells with granular cytoplasm. As the marked nuclear atypia was found some of these cells, we initially considered malignant tumor of the thyroid. Based on the FNA results, a left thyroid lobectomy was performed, and the resected specimen was submitted for intraoperative pathological diagnosis. Although the stump cytology showed many atypical cells similar to those of the preoperative FNA, we considered the diagnosis of follicular neoplasm of oxyphilic cell variant because of the histological findings showing tumor cells having eosinophilic granular cytoplasm and of the grossly showing well-demarcated and brownish tumor. Histological examination of the resected specimen showed no capsular and/or vascular invasion, and the pathological diagnosis of the follicular adenoma, oxyphilic cell variant was finally made.

Conclusion: It is important for cytopathologist that to consider the possibility of follicular neoplasms of oxyphilic cell variant when tumor cells having granular cytoplasm are observed in FNA specimens of thyroid tumor.

参考文献

1）日本内分泌外科学会，日本甲状腺病理学会編，甲状腺癌取扱い規約　第８版．東京：金原出版．2019：15.

2）Lloyd, R. V., Osamura, R. Y., Kloppel, G. et al. (eds.): WHO CIassification of Tumours of Endocrine Organs, 4th ed., IARC Press, Lyon, 2017.

3）Rosai, J., Delellis, R. A., Carcangiu, M. L., et al.: Atlas of Tumor Pathology, 4th Series, Fascicle 21-Tumors of the Thyroid & Parathyroid Glands., American Registry of Pathology, 2014.

4）Mussazhanova Z, Ito M, Nakashima M, et al. Causative role for defective expression of mitochondria-eating protein in accumulation of mitochondria in thyroid oncocytic cell tumors. Cancer Sci 2020; 111: 2814-2823.

5）Agareal, C., Raychaudhuri, S. Batra, A. et al.: Medullary carcinoma of thyroid mimicking Hurthle cell neoplasm on cytology: a diagnostic dilemma. Diag Cytopathol 2019; 47: 943-947.

6）大石直輝，近藤哲夫．甲状腺癌のゲノム異常・エピゲノム異常，病理と臨　2020；38：147-155.

7）Virk, R. K., Van Dyke, A. L, Finkelstein, A. et al.: BRAF V600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a genotype-phenotype correlation. Mod Pathol 2013; 26: 62-70.

8）Finkelstein, A., Levy, G. H., Hui, P, et al.: Papillary thyroid carcinomas with and without BRAF V600E

mutations are morphologically distinct. Histopathology 2012; 60: 1052-1059.
9 ）Alzahrani, A. S., Aisaadi, R. Murugan, A. K. et al. TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer. Horn Cancer 2016; 7: 165-177.
10）Melo, M., da Rocha, AG., Vinagre, J. et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. J CIin Endocrinol Metab 2014; 99: E754-E765.
11）Ali, S. Z., Cibas, ES. (eds.): The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, 2nd ed., Springer, Cham, 2017.
12）鈴木彩菜，廣川満良．甲状腺細胞診ベセスダシステム第２版と LBC 法，病理と臨　2020；38：119-123.
13）近藤哲夫．甲状腺腫瘍におけるゲノム異常と展望，日臨細胞誌　2021；60：182-186.
14）Nikiforov, Y. E., Baloch, Z. W. Clinical validation of the ThyroSeq v3 genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate FNA cytology. Cancer Cytopathol 2019; 127: 225-230.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：55〜60. 2023

症例報告

耳下腺に発生した分泌癌の１例

熊本大学病院 病理部・病理診断科[1)]　熊本大学大学院生命科学研究部 細胞病理学講座[2)]
橋向　圭介[1)]　石原　光浩[1)]　柿沼　廣邦[1)]
山田　　倫[2)]　本田　由美[1)]　三上　芳喜[1)]

【内容抄録】

背景　唾液腺における分泌癌は2010年に乳腺相似分泌癌として Skálová らによって提唱され，2017年に改訂された WHO 分類で加えられた唾液腺腫瘍である．今回我々は分泌癌の細胞所見について，診断のポイントと合わせて報告する．

症例　40代男性，右頬部に腫瘤を自覚し受診．穿刺吸引細胞診の結果分泌癌が疑われ，耳下腺腫瘍摘出術が施行された．細胞診標本では背景にヘモジデリン貪食組織球がみられ，好酸性で豊富な顆粒状細胞質や空胞状変化の目立つ異型細胞が出現し，血管軸を伴う乳頭状集塊も認めた．核は類円形で異型は弱く，核小体が明瞭であった．切除検体では好酸性細胞質と類円形核を有する異型細胞が乳頭状，または好酸性分泌物を容れた管腔を形成して増殖しており，一部に出血，壊死，嚢胞様変化を伴っていた．

結論　分泌癌は低悪性度群に属する唾液腺癌だが，リンパ節転移や局所再発例も報告されており，細胞診で迅速に診断し，加療を行うことが望ましい．本症例の経験から，(1) 好酸性で空胞状変化の目立つ細胞質，(2) 多形性に乏しい均一な腫瘍細胞，(3) 血管軸を伴う乳頭状集塊，(4) 多数のヘモジデリン貪食組織球，が分泌癌を推定するために重要な所見と考えられる．

Key words：secretory carcinoma，salivary gland tumor，parotid gland，hemosiderin-laden macrophages，papillary cluster with fibrovascular stroma

はじめに

唾液腺における分泌癌は2010年に乳腺相似分泌癌として Skálová らによって提唱され[1)]，2017年に改訂された WHO 分類で新たに加えられた唾液腺腫瘍である[2)]．発生頻度は唾液腺癌の約10％と比較的稀で，男性でやや頻度が高く，患者の平均年齢は44歳である．約70％が耳下腺に発生する[3)]．今回我々は細胞診で分泌癌を推定した症例の細胞所見とともに，各唾液腺腫瘍の所見と比較検討を行い，分泌癌に特徴的な細胞所見について文献的考察を加えて報告する．

A case of secretory carcinoma arising in the parotid gland

Keisuke HASHIMUKAI（CT, IAC）[1)]
Mitsuhiro ISHIHARA（CT, IAC）[1)]
Hirokuni KAKINUMA（CT, IAC）[1)]
Rin YAMADA（MD）[2)]
Yumi HONDA（MD）[1)]
Yoshiki MIKAMI（MD）[1)]

1） Department of Diagnostic Pathology，Kumamoto University Hospital
2） Department of Cell Pathology，Graduate School of Medical Sciences，Faculty of Life Sciences，Kumamoto University

症例

患者：40代男性
主訴：右頬部腫脹
現病歴：右頬部に腫瘤を自覚して受診し，穿刺吸引細胞診（Fine needle aspiration cytology. 以下 FNAC）により異型細胞が検出されたため，転院して再度 FNAC を実施したところ分泌癌が疑われた．この判定により耳下腺腫瘍に対して摘出術が施行された．
画像所見：頸部超音波検査では右頬部に辺縁整，内部不均一な腫瘤（写真１A）が確認された．MRI では腫瘤は嚢胞性で，右耳下腺のやや腹側に存在しており，大きさは15 × 16mm であった（写真１B）．出血を伴っており，

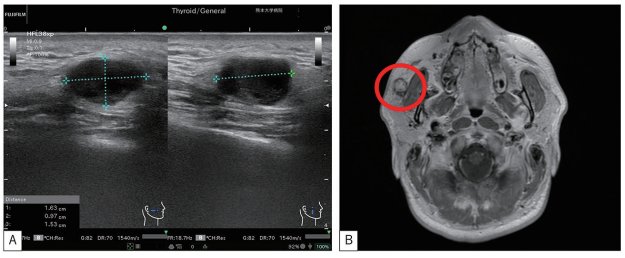


写真１　頸部エコー画像および MRI 画像
A：辺縁整，内部不均一な腫瘤を認める．
B：右耳下腺よりやや腹側皮下に出血を伴う嚢胞性腫瘤を認める．

T1WI，T2WI いずれも低信号を示し，脂肪抑制はみられなかった．

細胞学的所見：粘液やヘモジデリン貪食組織球（Hemosiderin-laden macrophages．以下 HLM）が多数出現していたほか，線維血管性間質を軸とする乳頭状の細胞集塊（Papillary cluster with fibrovascular stroma．以下 PCF）が認められた．一部の細胞は集塊から離脱して，孤立散在性に分布していた（写真２A）．これらの細胞は豊富な好酸性顆粒状細胞質を有していたが，空胞状変化が著明であった（写真２B）．核は類円形で異型に乏しく，核クロマチンは細顆粒状であるものの増量しており，明瞭な核小体が観察された（写真２C）．以上の細胞所見より分泌癌が疑われた．

肉眼所見：摘出された検体は18×11mm 大で，割面は白色，黄色，暗赤色のまだらな腫瘍が確認された（写真３）．

病理組織学的所見：切除検体では一部に出血や壊死，嚢胞様変化を伴う腫瘍が確認された（写真４A）．腫瘍細胞は好酸性細胞質と比較的均一な類円形の核を有しており，好酸性分泌物を容れた管腔を形成しながら，あるいは乳頭状に増殖していた（写真４B-C）．好酸性分泌物は Diastase periodic acid schiff（D-PAS）反応陽性で（写真５A），Giemsa 染色では異染性が認められた（写真５B）．免疫組織化学染色を実施したところ，腫瘍細胞は mammaglobin，S-100蛋白が陽性であった（写真６A-D）．染色結果を表に示す（表１）．以上の所見より分泌癌の診断が確定した．

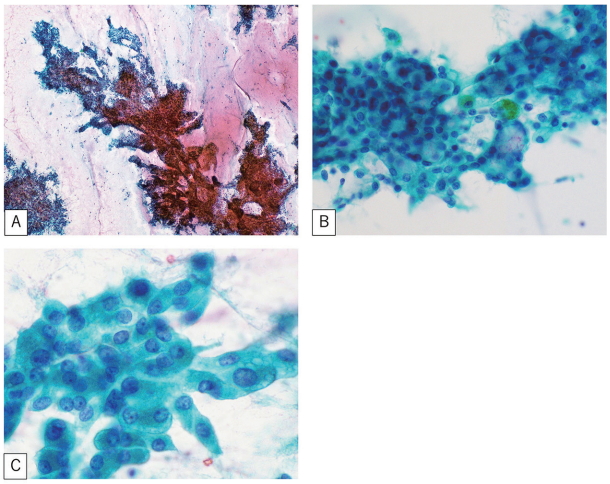


写真２　穿刺吸引細胞診

A：背景に粘液や HLM が多数出現し，PCF を認める．（Papanicolaou 染色×4）
B：明瞭な HLM に加え，好酸性顆粒状細胞質を有し，空胞状変化が著明な細胞質を認める．（Papanicolaou 染色×40）
C：類円形核で異型に乏しく，細顆粒状核クロマチンの増量，核小体を認める．（Papanicolaou 染色×60）

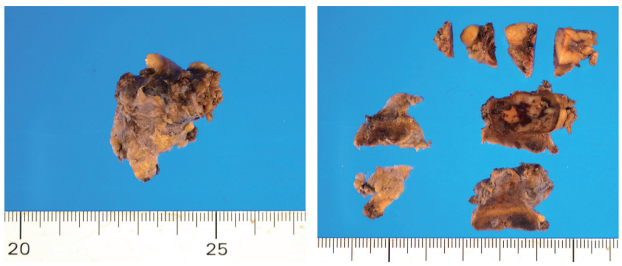


写真３　右耳下腺腫瘍摘出検体

18×11mm 大．白色，黄色，暗赤色のまだらな腫瘍を認める．

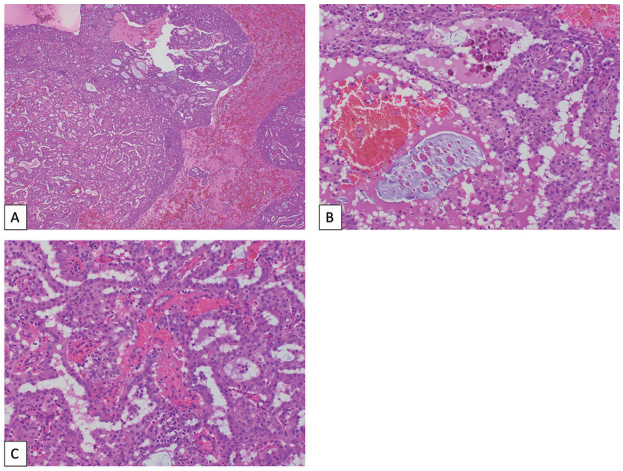


写真４　病理組織像

A：出血や壊死，嚢胞様変化を認める．（HE 染色×4）
B，C：好酸性細胞質と比較的均一な類円形核を有し，好酸性分泌物を容れた管腔を形成しながら乳頭状に増殖．（HE 染色×10）

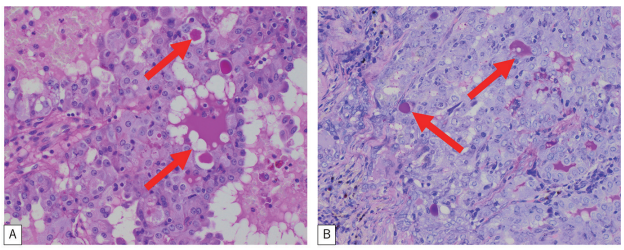


写真５　好酸性分泌物の特殊染色像

A：赤紫色の陽性像．（D-PAS 反応×20）
B：異染性を示す好酸性分泌物．（Giemsa 染色×20）

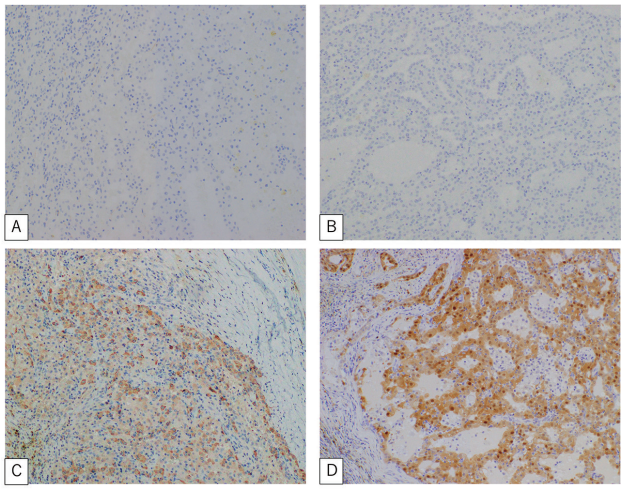


写真６　免疫組織化学染色（×10）

A：DOG-1陰性
B：GATA3陰性
C：mammaglobin 陽性
D：S-100蛋白陽性

表１　免疫組織化学染色の結果

項目	判定
DOG-1	−
GATA 3	−
S-100	＋
mammaglobin	＋
vimentin	＋
p63	−
p40	−
SOX10	＋
CK 7	＋

考察

唾液腺分泌癌は，かつて腺房細胞癌として診断されていたが，乳腺に発生する分泌癌（若年性癌）に形態が近似し，かつ共通する遺伝子異常が認められることから，2010年にSkálová らが乳腺相似分泌癌として提唱し，独立した疾患概念として確立した[1]．腺房細胞癌の中でも特に小嚢胞型，乳頭嚢胞型，濾胞型などの亜型は本疾患に相当すると考えられている[4]．多くの例では早期に切除され，術後経過は良好だが[3]，27例中６例では頸部リンパ節転移を認め，３例は再発し，１例では遠隔転移をきたし，術後15ヶ月で死亡した例が報告されている[5]．本症例では術後12ヶ月の経過時点で再発は確認されていない．Skálová らが記載している病理学的特徴として，(1) 肉眼的に腫瘍は充実部主体で，ときに嚢胞様空隙を形成する，(2) 組織学的に微小嚢胞腔が混在する充実性や篩状，乳頭状を示す，(3) PAS 反応陽性の好酸性分泌物を含んでいる，などが挙げられる[6]．免疫組織化学的にはmammaglobin，S-100蛋白，vimentin，GCDFP15，CK7，CK8，CK19，HMWK，MUC1，adipophilin が高頻度に陽性であるのに対して，calponin，SMA，DOG-1が陰性である[1-3,6-8]．本症例の所見もこれに合致するものであった．分子遺伝学的には*ETV6-NTRK3*融合遺伝子が高頻度に検出され，分泌癌の診断を支持する所見として知られているが，様々な腫瘍でも検出され，必ずしも特異的ではない．また，実地臨床の観点からは本腫瘍と腺房細胞癌とを，遺伝子検索を行って厳密に区別することの意義は，治療法と予後という点において明確にされていない[9]．実際，WHO 分類のオンライン版では，診断基準における必須項目（essential）として，チモーゲン顆粒を欠如する空胞状細胞質，コロイド状の分泌物を含む細胞の出現，免疫組織化学に S-100蛋白，SOX10，mammaglobin が陽性で，p40あるいは p63が陰性であること，が挙げられている一方で，*ETV6*または*RET* 遺伝子再構成の証明は推奨項目（desirable）にとどめられている[10]．なお，最近では Pan-TRK 免疫組織化学染色により*NTRK3* 融合遺伝子の存在を間接的に検出するという報告[11] や，腺房細胞癌との鑑別において p-STAT5が感度，特異度の点で有用であるという報告がある[12,13]．

分泌癌の細胞所見は組織構築パターンを反映して多彩である．HLM とともに出現する腫瘍細胞の細胞質は空胞状で，核形不整やクロマチン増量は目立たない．これらの細胞が孤立性に認められるほか，シート状集塊の形成や，管腔様あるいは乳頭状構築を示す．分泌物を容れた小管腔や印環細胞，多稜形の細胞質を有する細胞，核小体が明瞭な細胞，異染性を示す粘液なども認められる[4]．本症例の細胞所見はこれらに合致している．鑑別すべき腫瘍として腺房細胞癌や粘表皮癌，唾液腺導管癌などが挙げられ，その鑑別点を表に示す（表２）．これらの中でも特に細胞所見の類似点が多い腺房細胞癌との鑑別は重

表２　分泌癌と鑑別が必要となる各唾液腺腫瘍の細胞所見

	分泌癌	低悪性度粘表皮癌	腺房細胞癌	唾液腺導管癌
背景	粘液物質 ヘモジデリン貪食組織球	粘液物質 組織球	組織球	壊死物質
出現様式	シート状，濾胞状 微小嚢胞状 血管軸を伴う乳頭状	シート状，索状 粘液細胞～扁平上皮細胞の 移行像	合胞体状，腺房状 乳頭状，散在性	シート状 乳頭状
細胞所見	好酸性顆粒状 空胞状 細胞質内粘液 多彩な細胞像 小型核小体	粘液細胞 中間細胞 扁平上皮細胞	好酸性顆粒状 チモーゲン顆粒 単調な細胞像 小型核小体	好酸性顆粒状 多辺形～円柱状 大型核小体 核異型
免疫組織化学	S-100，p-STAT 5 mammaglobin	EMA p63	DOG-1 SOX10	AR，GCDFP-15 mammaglobin
融合遺伝子	ETV 6 -NTRK 3	CRTC 1 -MAML 2	NR 4 A 3 再構成 HTN 3 -MSANTD 3	CRTC1/3-MAML 2

要である．腺房細胞癌では背景に組織球がみられ，腫瘍細胞は合胞状，腺房状，乳頭状集塊の形成や，孤立散在性に出現する．細胞質は好酸性で Giemsa 染色では異染性を示すチモーゲン顆粒が認められることがある[14]．核異型は比較的軽度で，細胞形態は均一かつ単調である[15]．これに対して，分泌癌では背景に粘液や HLM がみられ，腫瘍細胞はシート状，微小乳頭状，濾胞状，あるいは PCF を形成する．また，細胞質は好酸性顆粒状で，空胞状変化や細胞質内粘液が目立ち，多彩である．

文献的に分泌癌症例では HLM や PCF がともに多数出現するという報告が多いことから[7,8,16,17]，今回当院で診断され唾液腺腫瘍の各組織型（多形腺腫10例，ワルチン腫瘍10例，粘表皮癌５例，腺様嚢胞癌５例，腺房細胞癌５例，唾液腺導管癌５例，分泌癌３例）における HLM（組織球内に黄褐色の顆粒成分を認めるもの（写真７A））

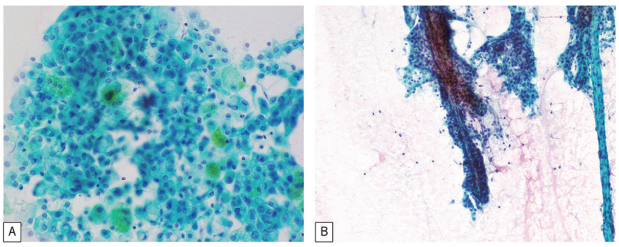


写真７　HLM 及び PCF の細胞像
A：組織球内に黄褐色の顆粒成分を認める．（HLM，Papanicolaou 染色×40）
B：線維血管間質を軸とする，30個以上の細胞から成る乳頭状集塊．（PCF，Papanicolaou 染色×10）

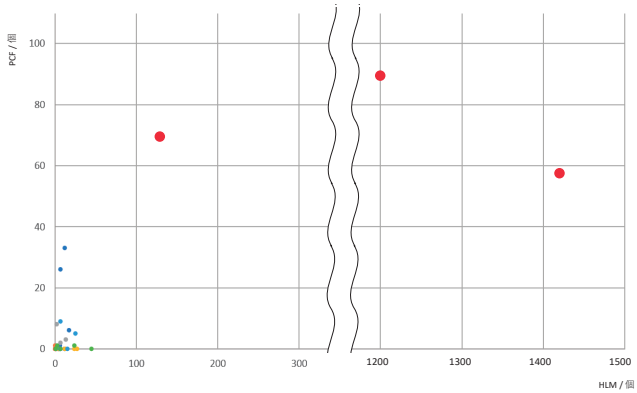


図１　各唾液腺腫瘍症例における標本１枚当たりの HLM と PCF の出現数

●多形腺腫，●ワルチン腫瘍，●粘表皮癌，
●腺様嚢胞癌，●腺房細胞癌，●唾液腺導管癌，●分泌癌

表３　各唾液腺腫瘍における HLM と PCF の平均出現数と有意差

	SC（n=３）	PA（n=10）	WT（n=10）	MC（n=５）	AdCC（n=５）	AcCC（n=５）	SDC（n=５）
HLM	916	5.6*2	0.1*3	1.2*1	0 *1	1.8*1	0.4*1
PCF	72.3	10.8*1	0.5*3	5.4*1	0 *2	7.6*1	7.2*1

SC：分泌癌，PA：多形腺腫，WT：ワルチン腫瘍，MC：粘表皮癌，AdCC：腺様嚢胞癌，AcCC：腺房細胞癌，SDC：唾液腺導管癌
分泌癌との有意差　＊1：P＜0.05，＊2：P＜0.01，＊3：P＜0.005

および PCF（線維血管間質を軸とする，30個以上の細胞から成る乳頭状集塊（写真７B））の出現頻度を比較・検討するとともに，組織診で分泌癌と診断されたが，細胞診判定が乖離していた２症例の後方的検討を行った．各症例における標本１枚当たりの HLM 及び PCF の出現数を計測し，Mann-Whitney U 検定を用いて有意差の有無を評価した結果を図１および表３に示す．HLM は主として多形腺腫，PCF は多形腺腫や粘表皮癌，腺房細胞癌，唾液腺導管癌の症例で出現していたが，標本１枚あたりの HLM と PCF の平均出現数は分泌癌以外の各唾液腺腫瘍ではそれぞれ1.5個，5.8個であるのに対し，分泌癌では916.7個，72.3個で，有意に多いことが確認された．この結果は分泌癌の診断には多数の HLM と PCF の出現が有用な所見であることを示していると考えられた．術前の細胞診で分泌癌と診断し得なかった２症例の後方的検討の結果，１例では背景に HLM は認められず，PCF は僅少であった．また，細胞質の空胞状変化や粘液様物質の存在は明らかではなかったが，全体的に細胞採取量の乏しい標本であったことから，分泌癌の推定が困難であったと考えられた（写真８A-B）．もう１例では，背景に HLM は認められなかったが，PCF であると解釈できる細胞集塊が多数出現しており，腫瘍細胞の細胞質が好酸性で，一部で空胞状変化や粘液様物質がみられ，これらの所見に基づいて分泌癌を推定することが可能であったと考えられた（写真９A-B）．２症例の検討の結果は，HLM と PCF のその出現数がともに多い場合に分泌癌の推定が可能である一方で，細胞量が僅少な検体ではこれ

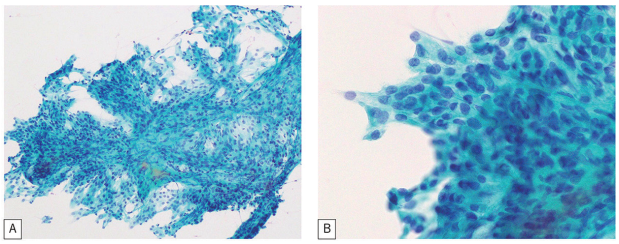


写真８　症例１
A：PCF と思われる細胞集塊を僅かに認める．（Papanicolaou 染色×10）
B：細胞質の空胞状変化や粘液様物質は目立たない単調な細胞．（Papanicolaou 染色×40）

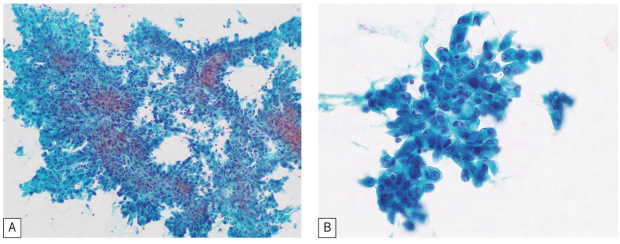


写真９　症例２
A：背景に HLM を欠き，PCF と思われる細胞集塊が多数出現．（Papanicolaou 染色×10）
B：細胞質は好酸性で，空胞状変化や粘液様物質を認める．（Papanicolaou 染色×40）

らの関係性が捉えきれず，判定困難となると考えられた．しかし，細胞診断が可能な十分量の細胞が採取された標本では常に分泌癌を鑑別点として考慮する必要がある．特に，HLM を欠いていても，PCF が多数出現している場合は，その他の細胞所見にも注目して分泌癌を推定病変の１つとして挙げる必要がある．

結語

術前の FNAC で診断し得た耳下腺分泌癌の１例を経験した．分泌癌の特徴的な所見や各唾液腺腫瘍との鑑別点を理解し，細胞検査士として本疾患を十分に認識した上で，推定病変や鑑別診断として挙げることは重要であると考える．

筆者らは，開示すべき利益相反状態はありません．

Summary

BACKGROUND: Secretory carcinoma in the salivary gland was proposed by Skálová et al. in 2010 as a mammary gland-like secretory carcinoma and was newly added to the WHO classification of salivary gland tumors in the 2017 revision. In this report, we describe the cytological findings of a secretory carcinoma, together with some key points for its identification.

Case: The patient, a man in his 40s, who was aware of a mass in his right cheek area, came to our hospital. He was examined closely because atypical cells were detected by fine needle aspiration cytology (FNAC). After another FNAC, secretory carcinoma was suspected, and the patient underwent parotidectomy. Cytological specimen showed abundant cytoplasm, eosinophilic, granular, atypical cells with prominent vacuoloid changes appeared as papillary cluster with fibrovascular cores (PCF) and solitary cells on the background of hemosiderin-laden macrophages (HLM). The nuclei were round and weakly atypical, and distinct nucleoli were observed. In the histological specimen, atypical cells with eosinophilic cytoplasm and relatively homogeneous round nuclei proliferated in papillary and glandular ducts containing eosinophilic secretions, some with hemorrhage, necrosis, and cystic degeneration.

Conclusion: Secretory carcinoma is a salivary gland carcinoma belong to the low-grade group, but cases of lymph node metastasis and local recurrence have been reported in some cases, and prompt diagnosis and treatment by cytological diagnosis are desirable. From the findings in this case, (1) eosinophilic cytoplasm with prominent vacuolated changes, (2) uniform tumor cells with poor pleomorphism, (3) papillary cluster with fibrovascular cores, and (4) numerous HLM are considered to be important for the presumption of secretory carcinoma.

参考文献

1）Skálová A, Vanecek T, Sima R, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. Am J Surg Pathol 2010; 34: 599-608.

2）Adel K, John K.C.C, Jennifer R, et al. WHO classification of head and neck tumours 4th edition. Lyon : International agency for research on cancer. 2017: 177-178.

3）Sethi R, Kozin E, Remenschneider A, et al. Mammary analogue secretory carcinoma : update on a new diagnosis of salivary gland malignancy. Laryngoscope 2014; 124: 188-195.

4）樋口佳代子，加藤拓，唾液腺−分泌癌，青笹克之監修，細胞診鑑別アトラス，東京：医師薬出版株式会社．2021：274-275.

5）Chiosea SI, Griffth C, Assaad A, et al. Clinicopathological characterization of mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland. Histopathology 2012; 61: 387-394.

6）Skálová A: Mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland origin: An update and expanded morphologic and immunohistochemical spectrum of recently described entity. Head Neck Pathol. 2013; 7 : S30-S36.

7）Kim YA, Joung JW, Lee SJ, et al. Cytopathologic Features of Secretory Carcinoma of Salivary Gland: Report of Two Cases. J Pathol Transl Med. 2019; 53: 70-74.

8）Higuchi K, Urano M, Takahashi RH, et al. Cytological features of mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland: fine-needle aspiration of seven cases. Diagn Cytopathol. 2014; 42: 846-855.

9）原田博史，河原明彦，唾液腺腫瘍の組織診・細胞診−コンサルテーション症例に学ぶ実践的診断法−，東京：メジカルビュー社．2018：106-109.

10）Bishop JA, Kholova I, Urano M, et al. Secretory carcinoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head and neck tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2022 12 07]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 9). Available from: https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/5.

11）Hung YP, Jo VY, Hornick JL. Immunohistochemistry with a pan-TRK antibody distinguishes secretory

carcinoma of the salivary gland from acinic cell carcinoma. Histopathology. 2019; 75: 54-62.
12）Hamamoto Y, Harada H, Kohara M, et al. Usefulness of immunohistochemistry to distinguish between secretory carcinoma and acinic cell carcinoma in the salivary gland. Med Mol Morphol. 2021; 54: 23-30.
13）Kawahara A, Taira T, Abe H, et al. Diagnostic utility of phosphorylated signal transducer and activator of transcription 5 immunostaining in the diagnosis of mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland. A comparative study of salivary gland cancers. Cancer Cytopathol. 2015; 123: 603-611.
14）山元英崇．耳下腺腺房細胞癌の１例，日本臨床細胞学会九州連合会雑誌．2018；49：103-104.
15）公益社団法人日本臨床細胞学会・編．細胞診ガイドライン５消化器　2015年版　唾液腺，東京：金原出版株式会社．2015；100-101.
16）Jung MJ, Kim SY, Nam SY, et al. Aspiration cytology of mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland. Diagn Cytopathol. 2015; 43: 287-293.
17）志賀有紗，有馬信之，河野公成・他．腺房細胞癌との鑑別に苦慮した mammary analogue secretory carcinoma の１例，日本臨床細胞学会雑誌．2015；54：258-263.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：61～64. 2023

症例報告

病理診断に苦慮した右腋窩副乳癌の１例

唐津赤十字病院 検査技術課[1)]　佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科[2)]
唐津赤十字病院 乳腺外科[3)]　唐津赤十字病院 病理診断科[4)]
井上　慎介[1)]　甲斐　敬太[2)]　赤星　栄基[1)]　髙田　知佳[1)]　靏田　有紗[1)]
尾形　正也[1)]　永石　信二[1)]　田渕　正延[3)]　明石　道昭[4)]

【内容抄録】

背景　標本中の副乳組織が少なく病理診断に苦慮した右腋窩副乳癌の症例を経験したので，細胞像と併せて報告する．

症例　80代女性．右腋窩腫瘤を主訴に受診．画像検査で径約20㎜大の充実成分を有する嚢胞状腫瘤が認められ，診断目的に右腋窩腫瘤の穿刺吸引細胞診が施行された．その細胞診検体では核腫大した異型細胞が集塊内に粘液を有する不規則乳頭状集塊として多数認められた．腺癌を疑ったが，由来組織の推定は困難であった．切除標本では，真皮深層～皮下脂肪に充実成分を伴う嚢胞性病変が認められ，主に充実部で好酸性胞体を有する異型細胞の浸潤性増殖が認められた．当初は副乳組織の確認ができず，皮膚付属器由来の腫瘍も考えられていたが，詳細な検討の結果，真皮内に僅かながら副乳組織が確認でき，最終的に副乳癌と診断された．

結語　腋窩腫瘤の診断においては，リンパ節転移やアポクリン癌などの皮膚付属器腫瘍だけでなく，副乳癌も念頭におく必要があり，自験例の様に副乳組織が少量で同定困難なこともあるので，確定診断のためには詳細な組織学的検討が重要である．

Key words：accessory breast, breast cancer, GCDFP-15, cytology, case report

はじめに

副乳は，不完全な退縮により遺残した乳腺組織であり，女性の１～６％に発生する[1)-2)]．稀ではあるが，副乳組織からの発癌が報告されており，副乳癌と呼称される．今回我々は，副乳組織が少なく診断に苦慮した右腋窩発生の副乳癌（accessory breast carcinoma）を経験したので，細胞像と併せて報告する．

症例

患者：80歳代，女性．

主訴：右腋窩腫瘤．

現病歴：右腋窩腫瘤を自覚し，当院皮膚科を受診．粉瘤が疑われたが，本人の切除希望がなく終診となっていた．５年後，子宮内膜増殖症の手術目的で婦人科入院中に右腋窩腫瘤の腫大を認め（写真１），右腋窩腫瘤の精査・加療目的で当院外科に紹介となった．

画像所見

超音波検査において右腋窩に，21×18×27mm の豊富な血流を有する境界明瞭な嚢胞形成を伴う充実性腫瘤を認めた（写真２）．良性の嚢胞性腺腫や悪性の嚢胞内癌が

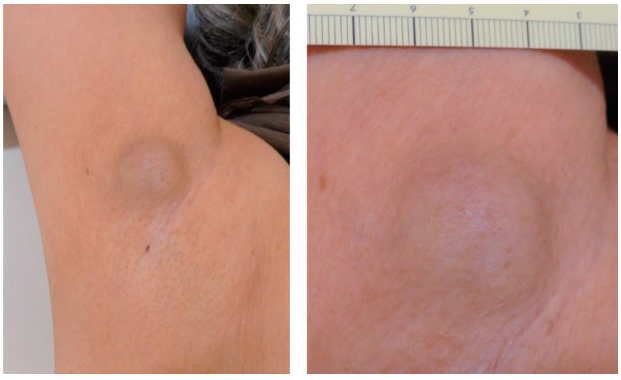


写真１　臨床画像
右腋窩に約２cm の皮下腫瘤を認める

A case of axillary accessory breast carcinoma in which pathological diagnosis was difficult.

Shinsuke INOUE（CT, JSC）[1)]
Keita KAI（MD）[2)]
Hideki AKAHOSHI（MT）[1)]
Chika TAKADA（CT, JSC）[1)]
Arisa TSURUTA（CT, IAC）[1)]
Masaya OGATA（CT, IAC）[1)]
Shinji NAGAISHI（CT, IAC）[1)]
Masanobu TABUCHI（MD）[3)]
Michiaki AKASHI（MD）[4)]

1）Department of Clinical Laboratory, Karatsu Redcross Hospital
2）Department of Pathology, Saga University Hospital
3）Department of Breast Surgery, Karatsu Redcross Hospital
4）Department of Pathology, Karatsu Redcross Hospital

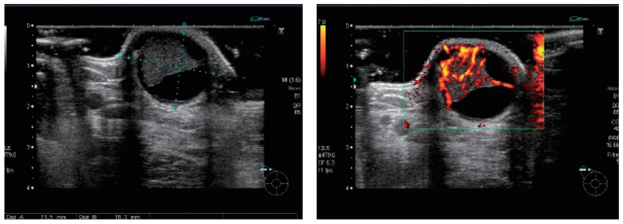


写真２　超音波検査画像

右腋窩に21×18×27mm の豊富な血流を有する境界明瞭な充実性腫瘤を認める

疑われたが，乳腺組織由来か，皮膚・皮下組織由来かは判定困難であった．CT 検査では径21㎜程の結節（写真３）が見られ，造影効果を有しており悪性が疑われた．MRI 検査では径19㎜の充実成分を有する嚢胞状腫瘤（写真４）として描出され，造影パターンからこちらも悪性

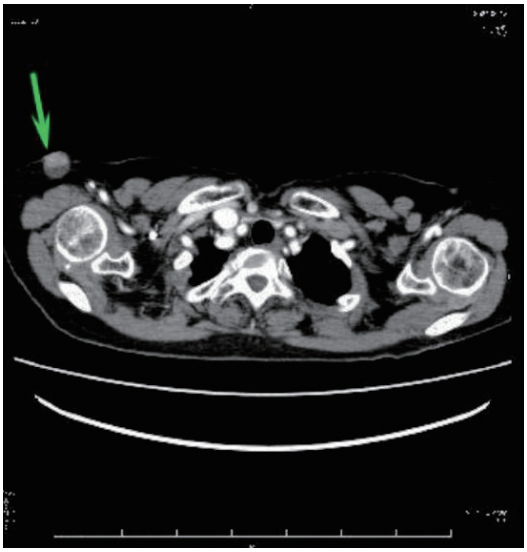


写真３　CT 画像

右腋窩に径21㎜程の結節（矢印）が見られ，造影効果を有しており悪性が疑われた．

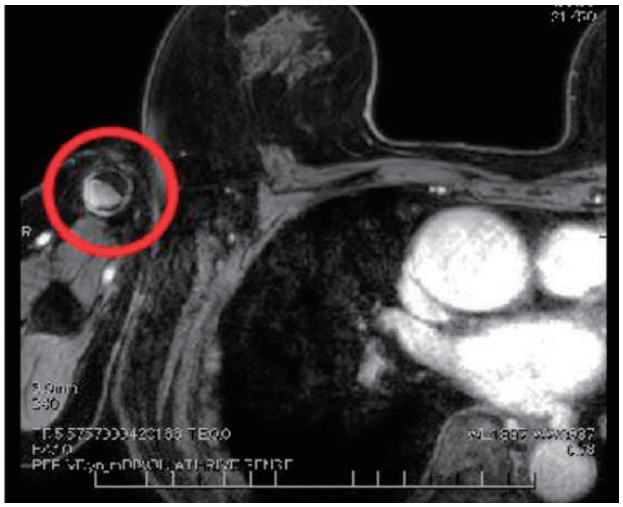


写真４　MRI 画像

MRI 検査では径19㎜の充実成分を有する嚢胞状腫瘤として描出された．

が疑われた．両側乳房に腫瘤は認められず，その他の異常所見も認められなかった．

細胞診所見

右腋窩腫瘤の穿刺吸引細胞診（FNA）が行われた．FNA 検体では，粘液と赤血球やリンパ球を背景に，多数の異型細胞が不規則乳頭状集塊として出現していた（写真５A）．集塊内に粘液様物質あるいは基底膜様物質を疑う球状物がみられたが（写真５B），ギムザ染色でメタクロマジーの所見は認められず（写真５C），粘液と考えられた．異型細胞は豊富な顆粒状細胞質を有し，個々の細胞境界は不明瞭であった．核は主に類円形で核型不整は軽度であったが，核クロマチンは微細顆粒状・不均一に増量しており，小型核小体が目立つ異型細胞であった（写真５D）．腺癌を疑う悪性細胞と考えたが，組織由来に関してはアポクリン腺などの皮膚付属器や副乳原発の可能性を考えたが断定は困難であった．細胞診断は，「Class Ⅴ．Malignant cells.」として報告した．組織診断用の針生検検体は提出されなかった．後日，診断目的も兼ねて腫瘍切除術およびセンチネルリンパ節生検が行われた．

摘出検体肉眼所見

摘出された右腋窩腫瘤の割面では皮下組織内を主体に，約19×17×15㎜大の単房性嚢胞性病変を認め，内部に白色充実部を認めた（写真６）．

組織学的所見および診断過程

右腋窩腫瘤切除標本では，真皮深層～皮下脂肪組織に充実成分を伴う嚢胞性病変が形成されており（写真７A），

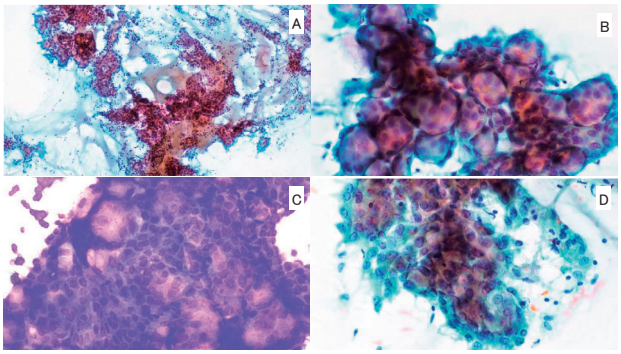


写真５　穿刺吸引細胞所見

A：穿刺吸引細胞診弱拡大像（Pap ×10），粘液性物質を背景に多数の異型細胞が不規則乳頭状集塊として出現している．

B：穿刺吸引細胞診強拡大像（Pap ×40），核腫大した異型細胞が集塊内に粘液様物質を有する不規則乳頭状集塊として多数認められる．

C：穿刺吸引細胞診強拡大像（Giemsa ×40），ギムザ染色で基底膜様物質の存在を示唆するメタクロマジーの所見は認められなかった．

D：穿刺吸引細胞診強拡大像（Pap ×40），異型細胞は豊富な顆粒状細胞質を有し，個々の細胞境界は不明瞭．核は主に類円形で核型不整は軽度であるが，核クロマチンは微細顆粒状・不均一に増量し，小型核小体が目立つ異型細胞であった．

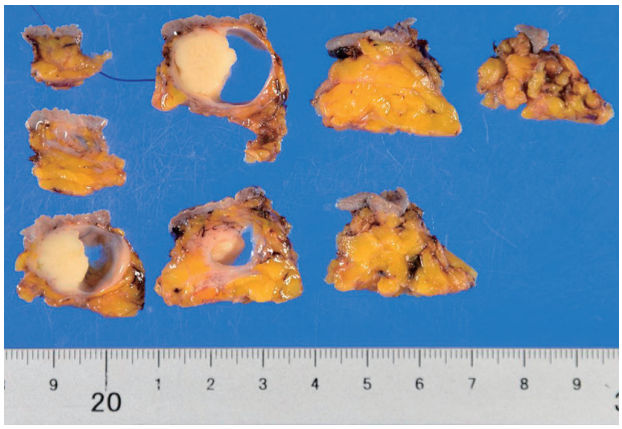


写真６　摘出検体肉眼　割面

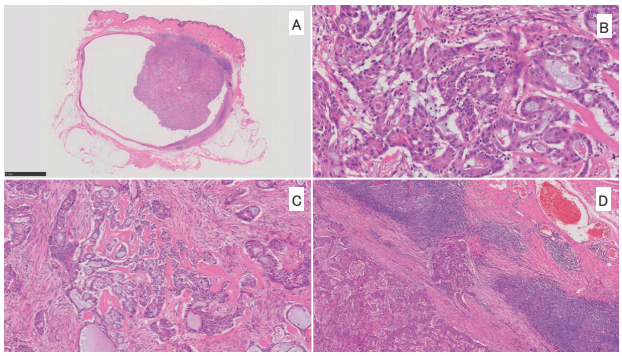


写真７　組織像

A：HE ルーペ像，B：HE ×200，C：HE ×100，D：HE ×50.
腫瘍は充実部を含む嚢胞性病変で（A），主に充実部において好酸性顆粒状胞体を有する異型細胞の管状、篩状、胞巣状の増殖像が認められた（B）．腫瘍は部分的に粘液産生を伴いながら，線維性間質を伴って浸潤性に増殖していた（C）．嚢胞壁を超えて間質組織内へ浸潤する像も認められた（D）．

主に充実部において好酸性顆粒状胞体を有する異型細胞の管状，篩状，胞巣状の増殖像が認められた（写真７B）．腫瘍は部分的に粘液産生を伴いながら，間質に線維化を伴って浸潤性に増殖していた（写真７C）．一部は嚢胞壁を超えて間質組織内へ浸潤していた（写真７D）．異型細胞が好酸性顆粒状の細胞質を有していた点から，腋窩という発生部位も考慮に入れて，まずは副乳癌あるいはアポクリン癌を HE 標本上は鑑別診断に挙げた．嚢胞性病変の周囲に非浸潤癌の成分は指摘できなかった．

免疫組織化学では，腫瘍細胞は ER と PgR には弱陽性，HER2には一部で弱陽性を示し，GCDFP-15は陰性であった．診断当初は，副乳が認識困難でアポクリンマーカーである GCDFP-15 が陰性であったことから，副乳癌あるいはアポクリン癌の診断を付けることができなかった．そこで皮膚付属器由来の腫瘍も鑑別に挙げたが，確定診断に至らず病理診断コンサルテーションを行った．

コンサルテーションの結果は，副乳癌の診断であり，その診断根拠は「腫瘍細胞の胞体が好酸性で顆粒状を呈することから，乳癌（アポクリン癌）への分化が認められる」，「少量ながら標本内に副乳があることから，副乳

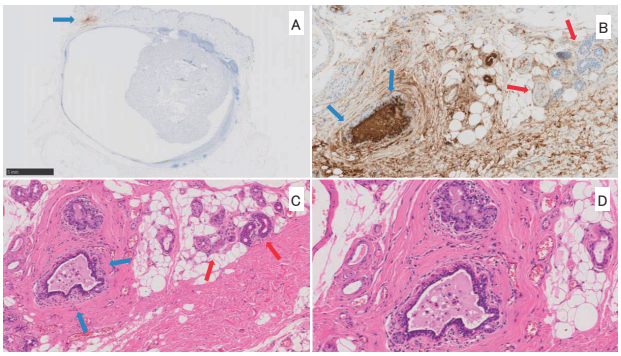


写真８　副乳の組織像および免疫組織化学

A：GCDFP-15免疫組織化学ルーペ像．GCDFP-15に陽性を示す小領域を認める（青矢印）．
B：GCDFP-15 の免疫組織化学（× 100）．A の拡大像．副乳に相当する部分は GCDPP-15に陽性を示すが（青矢印），汗腺では陰性である（赤矢印）．
C：HE 標本でも副乳（青矢印）と汗腺（赤矢印）が確認できる（× 100）．汗腺の導管には管腔側の好酸性細胞質をもつ Cuticular cell と，外側の細胞質の乏しい Poroid cell が認められる．
D：副乳の導管には上皮の二層性が確認できる（HE ×200）．

から発生した副乳癌と考える」の２点であった．コンサルト結果を受け，再度標本を確認すると GCDFP-15 に陽性を示す小領域が認められた（写真８A，B）．同部を詳細に観察すると導管上皮の二層性が確認でき，汗腺の導管で認められる管腔側の Cuticular cell と，外側 Poroid cell が認められなかった点から，副乳と認識可能であった（写真８C，D）．以上より，最終病理診断は副乳癌（浸潤性乳管癌）とした．

考察

副乳は，女性の１～６％に発生し，そのうち10～12%で家族内発生も認められる[1]．片側腋窩に発生することが多いが，少数ながら両側性も報告されている[1]．組織学的には，副乳は年齢ないし性周期相当の乳腺組織と類似する[1]．

副乳癌の発生頻度は全乳癌の0.2～0.6%と報告されており[3]，うち71～85%が腋窩領域に発生，次いで外陰発生が多く[3]，男女比は女性が約90%を占めており，男性の副乳癌は非常に稀と報告されている[4]．また，男性の副乳癌例では遺伝性乳癌が強く疑われることも近年報告されている[5]．副乳に気づかず，副乳癌の診断が遅れることもある．45歳前の発症が多く，リンパ節転移は59～88%で[2]，通常の乳腺に発生する乳癌と比べてリンパ節転移の頻度が高い．予後は同じ Stage で比較すると通常の乳癌と同様である[2]．

副乳癌の診断について光吉らは，①潜在性乳癌を含む多臓器癌からの転移性腫瘍を否定すること，②病巣の周囲に非腫瘍性の副乳腺組織を認め，さらに通常乳腺組織との連続性がないこと，③組織学的にも類似した病変（脂腺・汗腺癌など）を除外できることが必要と述べている[6]．自験例では，乳房内を含め他の部位に癌は存在し

ないこと，切除された病巣周辺に少量であるが非腫瘍性の副乳腺組織を認め，通常乳房より十分距離の離れた位置に存在していたことから，腋窩に発生した副乳癌と診断した．

本症例の病理診断に関して，診断当初は副乳の存在を認識できず，アポクリン腺由来のアポクリン癌を鑑別の上位として考えていたが，アポクリンマーカーであるGCDFP-15が陰性だったことから，皮膚付属器腫瘍も鑑別に挙げていた．病理診断コンサルテーションを行い，ごく少量であったが副乳の存在を指摘して頂いたことから，副乳癌の確定診断に至った．

結論

今回，副乳組織が少なく診断に苦慮した副乳癌を経験した．腋窩腫瘤の診断においては，リンパ節転移やアポクリン癌などの皮膚付属器腫瘍だけでなく，副乳癌も念頭におく必要があり，自験例の様に副乳組織が少量のこともあるので，詳細な組織学的検討が重要である．

著者らは，開示すべき利益相反状態はありません．

謝辞

本症例の診断にあたり，病理診断についてご教授頂きました昭和大学医学部医学教育学講座 泉 美貴先生に深謝致します．本例は第383回九州・沖縄スライドコンファレンスで提示致しました．その際にご討議・コメントを頂きました参加者の皆様に感謝を申し上げます．

Summary

Background: We experienced a case of right axillary accessory breast cancer in which there was little accessory breast tissue in the specimen and therefore the pathological diagnosis was difficult.

Case: A Japanese woman in her 80s. visited our hospital with a chief complaint of a right axillary mass lesion. Imaging studies revealed a cystic mass with a solid component approximately 20 mm in diameter, and the fine- needle aspiration cytology was performed. The cytological specimen showed many atypical cells with eosinophilic cytoplasm and enlarged nuclei. These atypical cells focally contained mucus. Although adenocarcinoma was suspected, we could not refer to origin of the tumor. The resected specimen showed cystic lesions with solid components. Infiltrative proliferation of atypical cells with eosinophilic cytoplasm was observed dominantly at the solid areas. Initially, we could not confirm the accessory breast tissue. However, intensive observation revealed a small amount of accessory breast tissue. Thus, final pathological diagnosis of accessory breast cancer was done.

Conclusion: In pathological diagnosis of in an axillary mass, it is necessary to keep in mind not only lymph node metastasis or skin adnexal tumors such as and apocrine cancer, but also accessory breast cancer. Detailed histological examination is important because there may be a small amount of accessory breast tissue in resected specimens, as in our case.

参考文献

1）森谷卓也，津田均．腫瘍病理鑑別診断アトラス 乳癌．第2版．東京：文光堂，2016：177-179.
2）土屋眞一，秋山太，森谷卓也．乳腺病理カラーアトラス．東京：文光堂，2008：158-159.
3）加藤健宏，森岡淳，高木健裕・他．右腋窩乳癌の1例，日本農村医学会雑誌　2017；66：72-78.
4）柴田伸弘，前原直樹，千々岩一男・他．男性副乳癌の1例，日臨外会誌　2011；72：1383-1387.
5）Takahashi E, Terata K, Nanjo H, et al. A male with primary accessory breast carcinoma in an axilla is strongly suspected of having hereditary breast cancer. Int Cancer Conf J. 2021; 10: 107-111.
6）光吉明，三好賢一，中上美樹夫・他．腋窩副乳癌の1例と本邦報告症例の検討，臨床外科　1990；45：1289-1293.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：65〜69. 2023

症例報告

多発骨転移をきたした腎粘液管状紡錘細胞癌の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)]　病理診断科[2)]
独立行政法人国立病院機構九州医療センター 臨床検査部[3)]
浅川　拓也[1)]　山本　将義[1)]　小嶋　健太[3)]　平川　萌絵[1)]　藤本　翔大[1)]
太田かおり[2)]　杉井　梓[2)]　古賀　裕[2)]　田口　健一[1)2)]

【内容抄録】

背景　粘液管状紡錘細胞癌（mucinous tubular and spindle cell carcinoma: MTSCC）は，中高年女性に好発する腎細胞癌の組織型で，比較的予後良好と考えられていた．しかし，転移例や死亡例も報告されている．今回，多発骨転移をきたした腎 MTSCC を経験したので，その細胞像について報告する．

症例　20歳代男性．無症候性肉眼的血尿と右腰痛を主訴に，前医を受診し腎細胞癌と診断され，当院紹介時の精査で多発骨転移を認めた．骨生検と腎生検が施行され，免疫療法後に左腎摘除術が施行された．骨生検の捺印細胞診では，メタクロマジーを呈する成分が介在している異型細胞集塊を認めた．摘出された腎臓の捺印細胞診では，血性・炎症性背景に，小型，中型から大型，紡錘形の異型細胞が混在していた．腎生検の組織所見は，淡明細胞が管状構造を示しており，壊死や紡錘細胞も認めた．免疫組織化学染色で，AE1/3，AMACR，CK7 が陽性，CD10，RCC が陰性であったことから腎 MTSCC と診断された．異型度は Grade3で，アルシアン青に染まる線維性間質の介在も認めた．

結語　若年男性発症で，腫瘍の異型度が高く，多発骨転移をきたした稀な腎 MTSCC の１例を経験した．臨床情報無しに断定することは困難だが，メタクロマジーが細胞診断の一助となる可能性がある．

Key words：kidney, MTSCC, bone metastasis, metachromasy, cytology

はじめに

粘液管状紡錘細胞癌（mucinous tubular and spindle cell carcinoma：MTSCC）は，2004年の WHO 分類 第３版から加わった腎細胞癌の組織型で，中高年の女性に好発するとされている[1)]．当初は低異型度腫瘍で予後良好と考えられていたが，転移例や死亡例も報告されており[2)3)]，2016年の WHO 分類 第４版では，その旨が削除され，リンパ節へ転移した報告例があること，高度悪性化した腫瘍は遠隔転移をきたすことがあると記載されている[4)]．さらに，2022年の WHO 分類 第５版では，リンパ節転移については削除されているものの，高悪性度の腫瘍は遠隔転移や死亡と関連するとされている[5)]．今回，多発骨転移をきたした腎 MTSCC を経験したので，その細胞像を中心に報告する．

A case of mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney with multiple bone metastases

Takuya ASAKAWA（CT, JSC）[1)]
Masayoshi YAMAMOTO（CT, JSC）[1)]
Kenta KOJIMA（CT, JSC）[3)]
Moe HIRAKAWA（CT, JSC）[1)]
Takahiro FUJIMOTO（CT, JSC）[1)]
Kaori OOTA（MD）[2)]
Azusa SUGII（DDS）[2)]
Yutaka KOGA（MD）[2)]
Kenichi TAGUCHI（MD）[1)2)]

1） Department of Clinical Laboratory Medicine, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center
2） Department of Pathology, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center
3） Department of Laboratory Medicine, National Hospital Organization Kyushu Medical Center

症例

患者：20歳代，男性
家族歴：特記事項なし
既往歴：特記事項なし
現病歴：X-1年３月，無症候性肉眼的血尿と右腰痛を主訴に近医を受診し，超音波検査で左腎腫瘍を指摘された．前医紹介となり，腎細胞癌と診断された．その後すぐに当院紹介となり，腎細胞癌に加えて多発骨転移も認めた（写真１）．診断確定・治療方針決定のために骨生検と腎生検が施行され，ニボルマブとイピリムマブの併用療法が行われた．X-1年11月，腹腔鏡下根治的左腎摘除術が施行された．

細胞学的所見

骨生検捺印細胞診の Pap 染色では，結合性が不明瞭な細胞集塊を認め，細胞質は乏しく，核腫大し，明瞭な核小体を１〜２個有する異型細胞が出現していた（写真２

A）．Giemsa 染色では，細胞間にメタクロマジーを呈する成分が介在し，上皮様結合が疑われる異型細胞集塊を認め（写真２B），悪性腫瘍が考えられた．摘出された腎臓の捺印細胞診では，血性・炎症性背景に，比較的小型で N/C 比が低く淡明な細胞質を有する異型細胞，中型から大型で明瞭な核小体を有する異型細胞，紡錘形の異型細胞が混在しており，メタクロマジーを呈する成分は極わずかに認めた（写真３）．

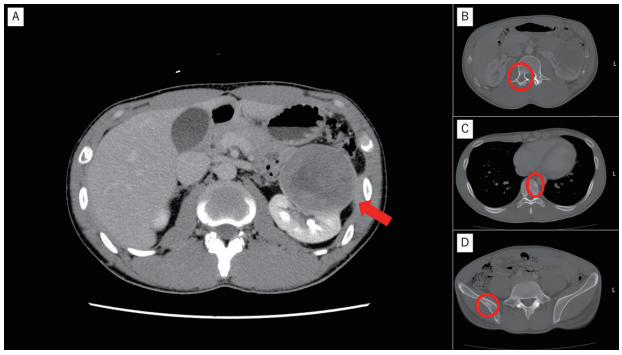


写真１．当院紹介時の CT 画像．

A：左腎臓に明瞭な腫瘍を認める　B・C・D：骨転移を疑う所見

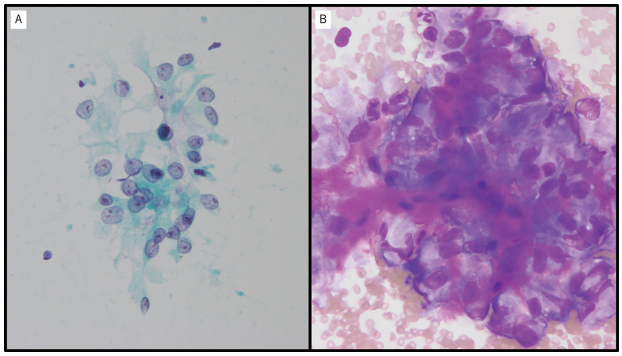


写真２．細胞学的所見（骨生検捺印）．A：Pap. 染色×40，B：Giemsa 染色×40

結合性が不明瞭な細胞集塊を認め，細胞質は乏しく，核腫大し，明瞭な核小体を１～２個有する異型細胞が出現していた（A）．
細胞間にメタクロマジーを呈する成分が介在し，上皮様結合が疑われる異型細胞集塊を認めた（B）．

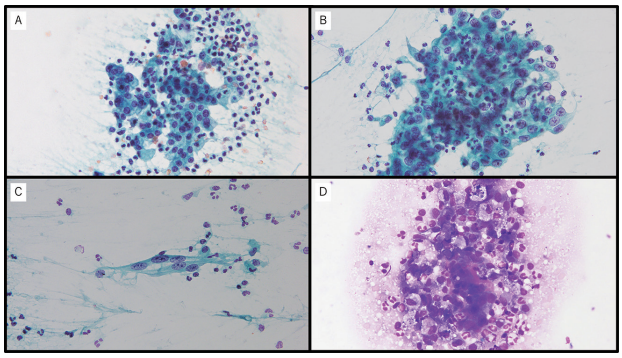


写真３．細胞学的所見（腎臓捺印）．A・B・C：Pap．染色×40，D：Giemsa 染色×40

比較的小型で N/C 比が低く淡明な細胞質を有する異型細胞（A），中型から大型で明瞭な核小体を有する異型細胞（B），紡錘形の異型細胞（C）が混在しており，メタクロマジーを呈する成分は極わずかに認めた（D）．

組織学的所見

骨生検では，壊死性物質を背景に，上皮様結合を有する集塊を認めた（写真４）．腎生検では，小型で円形な淡明細胞が管状構造を示しており，壊死と紡錘細胞も認めた（写真４）．免疫組織化学染色では，AE1/3，AMACR，CK7，EMA，IMP3（focal），PAX8，Vimentin が陽性で，CD10，CD15，RCC，TFE3，TFEB が陰性であった（写真５）．以上の所見より，腎 MTSCC と診断された．その後に摘出された腎臓は，腫瘍径が7.4cm で，高度で広範囲な出血や壊死を伴っていたが，一部に白色調の腫瘍部を認めた（写真６）．組織学的には，淡明あるいは好酸性の異型上皮細胞の乳頭状または管状パターンの二相性増殖と異型紡錘細胞のびまん性増殖を認め，アルシアン青染色陽性の線維性間質に隔てられていた（写真７）．異型度は Grade 3・Fuhrman grade 4 であった．免疫組織化学染色は，管状成分では，AE1/3，AMACR，CD10，CK7，EMA，IMP3，PAX8，Vimentin が陽性で，CD15，RCC が陰性であった．紡錘細胞成分では，AE1/3，AMACR，CD10（scattered），EMA，PAX8，Vimentin が陽性で，CD15，CK7，IMP3，RCC が陰性であった（写真８）．管状成分と紡錘細胞成分で，CK7 と IMP3に染色性の違いがみられたが，大部分は骨生検や腎生検と同様の所見であった．免疫療法によって炎症細胞や壊死を伴っていたが，腎 MTSCC の特徴を示していた．

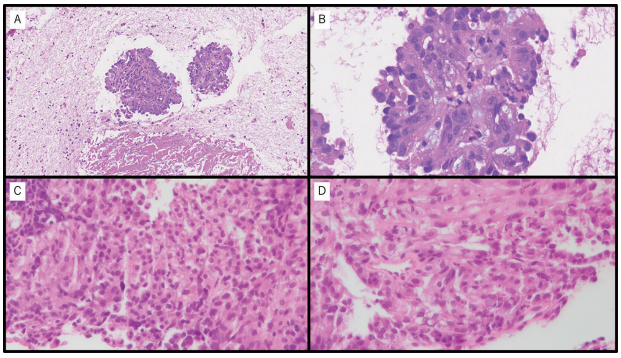


写真４．組織学的所見（骨生検 A，B）（腎生検 C，D）．A：HE 染色×10，B・C・D：HE 染色×40

壊死性物質と上皮様結合を有する集塊を認めた（A，B）．
小型で円形な淡明細胞が管状構造（C）を示しており，紡錘細胞（D）も認めた．

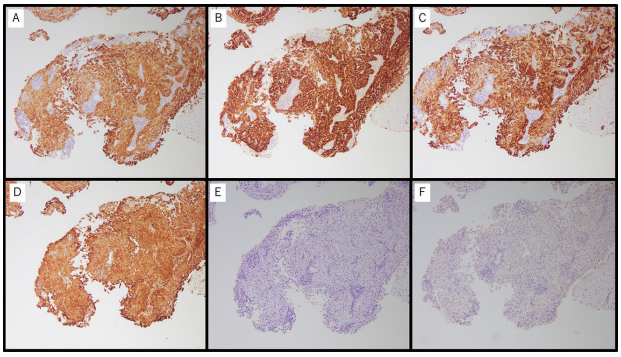


写真５．免疫組織化学染色（腎生検）．×10

A：AE1/3，B：AMACR，C：CK7，D：Vimentin，E：CD15，F：RCC



写真６．摘出された腎臓．

A：マクロ像．腫瘍径が7.4cmで，高度で広範囲な出血や壊死を伴っていた．
B：切り出し図．一部に白色調の腫瘍部を認めた．

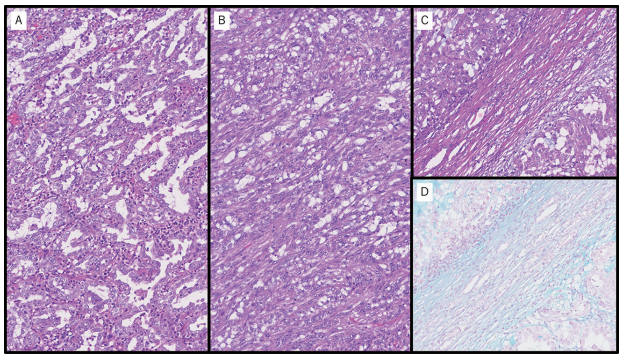


写真７．組織学的所見（腎臓）．A・B・C：HE染色×10，D：Alcian Blue染色×10

管状成分（A）と紡錘細胞成分（B）が，アルシアン青染色陽性の線維性間質に隔てられて認められた（C・D）．

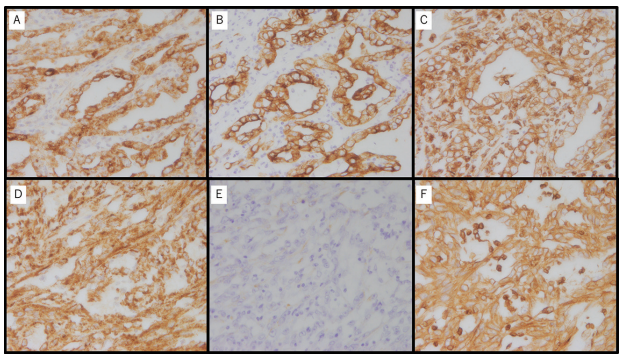


写真８．免疫組織化学染色（腎臓）．×40

管状成分　A：AMACR，B：CK7，C：Vimentin
紡錘細胞成分　D：AMACR，E：CK7，F：Vimentin

考察

MTSCCは，すべての腎臓腫瘍の１％未満で，13歳から81歳までの発症例があり，女性優位とされている．組織学的には，円柱状の細胞や淡明細胞などから構成される管状構造や紡錘細胞が認められ，通常，核は低異型度である．好塩基性から好酸性の粘液間質を有するという特徴を示し，免疫組織化学染色では，CK7，PAX2，AMACRが陽性になるとされている[4]．発生起源として，近位尿細管およびヘンレのループと推測されており，特に，ヘンレのループのマーカーであるIRX5が高度に発現されていることから，ヘンレのループが起源となっている可能性が示唆されている[6]．発生機序として，体細胞変異や染色体喪失，Hippo経路の癌抑制遺伝子であるPTPN14・NF2・SAV1の二対立遺伝子欠損が約60％でみられること，腫瘍の約90％で核内YAP1タンパク質の発現が増加していることからHippo経路の異常が基本的な原因であると考えられている[6]．予後は比較的良好とされていた[1]が，高異型度の組織学的特徴や肉腫様変化を有する症例の多くは骨や肺に転移をきたしたという報告もされており[2]，WHO第４版では，リンパ節転移や遠隔転移の可能性があると記載されている[4]．本症例においても組織学的に異型度がGrade3・Fuhrman grade4と高異型度の特徴を示していた．摘出された腎臓の捺印細胞診でも同様で，明瞭な核小体を有する異型細胞を認め，治療の影響による細胞変化の可能性もあるが，一部には肉腫様変化を疑うような異型の強い紡錘形細胞が散見された（写真９）．腎MTSCCにおいて，肉腫様変化をきたした細胞と判断するためには，壊死・著明な核の多形性・多くの有系分裂や高い増殖率・AMACRまたはCK7の発現喪失が関連するとされており[3]，本症例においても，結果的に，組織学的・細胞学的に遠隔転移をきたすリスクが高かったと考えられる．また，多くの腎細胞癌は肉腫様変化をきたす可能性があると報告されている[7]．

腎MTSCCの細胞学的特徴として，Jiangら[8]は，細胞塗沫標本で，上皮細胞と紡錘細胞が様々な量で存在する，低異型度の核は円形・卵円形から紡錘形で小さい核小体を有する，好酸性あるいは空胞状，泡沫状の細胞質を有する，metachromaticな粘液性背景などの所見がみられると要約している．本症例においては，最初に施行された骨生検の捺印細胞診では，メタクロマジーを呈する成分が特徴的であったものの細胞のバリエーションには富んでおらず，細胞質が乏しい核異型細胞のみがみられた（写真２）．一方で，摘出された腎臓の捺印細胞診では，クロマチンが粗顆粒状に増量し，比較的小型でN/C比が低く淡明な細胞質を有する異型細胞，明瞭で不整形な核小体を有する中型から大型で異型が強い細胞，クロマチンが増量し，核小体を有する紡錘形の異型細胞がみられ，細

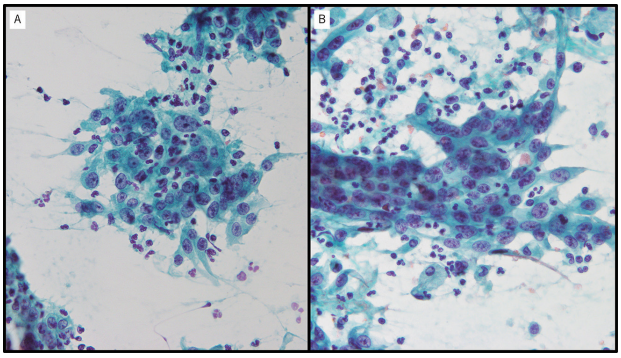


写真９．腎臓捺印．A・B：Pap．染色×40

明瞭な核小体を有する異型細胞や紡錘形異型細胞

胞のバリエーションには富んでいたが，メタクロマジーを呈する成分はほとんどみられなかった（写真３）．つまり，骨生検の捺印細胞診ではメタクロマジーが特徴的で，腎臓の捺印細胞診では細胞のバリエーションや細胞の異型度が特徴的であった．両者に違いがみられる理由として，骨生検の捺印細胞診では，生検という全組織の一部からの採取かつ微小検体であり，捺印で採取できた細胞量が少なかったため細胞のバリエーションを観察できなかったと考えられる．腎臓の捺印細胞診では，腎臓の摘出前に治療を行っていたため細胞が変性し，捺印で採取できた範囲の細胞ではメタクロマジーを観察できなかったと考えられる．

腎 MTSCC と鑑別を要する腎臓腫瘍として，最も頻度が高い淡明細胞型腎細胞癌は常に念頭に置く必要があると考えるが，淡明細胞型腎細胞癌の細胞学的所見は淡明で泡沫状あるいはライトグリーン好染性の細胞質を有し，結合性の低下した比較的 N/C 比が低い大型細胞が出現する．核は症例によりサイズが異なるが，核小体が１～２個存在する[9]．また，組織学的に類似する乳頭状腎細胞癌との鑑別が最もよく挙げられ，間質粘液を有していないことや紡錘細胞成分がある場合に，その異型度から鑑別できるとされているが，低異型度の紡錘細胞成分を有することがあり，Fluorescence in situ hybridization 法（FISH 法）による染色体検査が効果的と報告されている[10]．他にも，腎 MTSCC と画像所見で類似し，管状・乳頭状・偽乳頭状などの形態を示す集合管癌[11]や著明な異型を有する紡錘形細胞を特徴とする肉腫様変化を伴う腎細胞癌との鑑別を要することもある．しかし，採取した箇所，採取された細胞，悪性度の違いなどによって出現様式や細胞形態が異なるため，個々の細胞で腎 MTSCC と断定できる症例は限りなく少ないと考える．一方で，腎 MTSCC は間質や細胞間にアルシアン青染色陽性の豊富な粘液を有し，Giemsa 染色でメタクロマジーを呈することが特徴であるという点が細胞診断に有用であった可能性が考えられる．

メタクロマジー（異染性）とは，細胞や組織を染色した際に，染色された細胞や組織が色素の本来とは異なる色調に染まる現象で，Giemsa 染色においては，負に荷電した陰性官能基に，正に荷電した塩基性色素（アズール B）が結合することで確認できる．ヒアルロン酸・コンドロイチン硫酸などの酸性粘液多糖類を含有する成分などにおいてみられ，負に荷電した陰性官能基の種類によってその効果が異なり，ヒアルロン酸はカルボキシル基を一つしか有していないため，比較的弱いメタクロマジーしか示さない一方で，コンドロイチン硫酸などはカルボキシル基と硫酸基を有するため，比較的強いメタクロマジーを呈するとされている[12]．メタクロマジーを呈する生体成分として，間質成分・基底膜物質・軟骨基質・骨基質・血管などが挙げられ，良性腫瘍では，多形腺腫・筋上皮腫・基底細胞腺腫・肺過誤腫など，悪性腫瘍では，腺様嚢胞癌・卵巣明細胞癌・悪性中皮腫などが代表的である．以上のように，メタクロマジーを呈する成分は，細胞診断において特徴的で有用な所見であり，腎 MTSCC においても診断の一助になる可能性がある．そのため，腎臓腫瘍あるいは腎臓腫瘍の転移が疑われた場合に，メタクロマジーを呈する間質粘液が介在している異型細胞集塊を見つけることで腎 MTSCC を鑑別疾患として挙げることができる．さらに，その可能性が考えられた場合に，前述した細胞の異型度や肉腫様変化の有無を確認することで，細胞診断の段階で遠隔転移のリスクについても言及できる可能性がある．しかし，間質粘液が欠乏している症例も報告されており[13]，細胞診断だけでは困難な場合もあるため，積極的に組織診断や免疫組織化学染色，染色体検査を活用する必要があると考える．

結論

若年男性発症で転移をきたした腎粘液管状紡錘細胞癌の１例を経験した．腎 MTSCC は管状成分・紡錘細胞成分・間質性粘液が混在しており，採取方法や採取箇所によって細胞形態が異なり，多彩である．また，症例によって細胞の異型度が異なる場合や肉腫様変化をきたす場合があるため，臨床情報無しに本疾患と断定することは困難だが，メタクロマジーが細胞診断の一助となる可能性がある．

著者らは，開示すべき利益相反状態はない．

この症例報告は in vivo（Furubayashi N, Taguchi K, Negishi T, et al. Cytoreductive Nephrectomy After Combination of Nivolumab Plus Ipilimumab for Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma of the Kidney With Bone Metastases: A Case Report. In Vivo 2022; 36: 510-521.）で英文論文として既発表であるが，細胞診に関する報告で内容が大きく異なっていることから投稿可能と判断した．

Summary

Background: Mucinous tubular and spindle cell carcinoma（MTSCC）is a histologic type of renal cell carcinoma that predominantly affects middle-aged and older women and was thought to have a relatively good prognosis. However, cases of metastasis and death have been reported. In this report, we describe a case of MTSCC of the kidney with multiple bone metastases and its cellular picture.

Case: Male in his twenties. He was diagnosed as renal cell carcinoma by his previous doctor with asymptomatic gross hematuria and right lower back pain, and multiple bone metastases were found during a thorough examination at the time of referral to our hospital. Bone and renal biopsies were performed, and the patient underwent immunotherapy

followed by left nephrectomy. Touch smear cytology of the bone biopsy showed atypical cell clusters with intervening stromal mucus that presented with metachromasia. Touch smear cytology of the excised kidney showed a mixture of small, medium to large, spindle-shaped atypical cells on a hematogenous and inflammatory background. Histological findings on renal biopsy showed tubular structures with pale cells, necrosis and spindle cells, Immunohistochemistry was positive for AE1/3, AMACR, and CK7, and negative for CD10 and RCC, leading to the diagnosis of MTSCC of the kidney. The atypia was Grade 3, and fibrous stromal with alcian blue staining were also observed.

Conclusion: We report a rare case of MTSCC of the kidney in a young male patient with a highly atypical tumor and multiple bone metastases. Without clinical information, it is difficult to make a definitive diagnosis, but metachromasy may help in the cellular diagnosis.

参考文献

1）Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. WHO Classification of Tumours, 3rd Edition, Volume 7. IARC, 2004: 40.

2）Ged Y, Chen YB, Knezevic A, et al. Mucinous tubular and spindle-cell carcinoma of the kidney: Clinical features, genomic profiles, and treatment outcomes. Clin Genitourin Cancer. 2019: 17: 268-274. e1.

3）Jasreman D, Mahul B A, Elena S, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney with sarcomatoid change. Am J Surg Pathol. 2009; 33: 44-49.

4）Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 8. ARC, 2016: 37.

5）The WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and Male Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 8. IARC, 2022: 63-64.

6）Mehra R, Vats P, Cieslik M, et al. Bi-allelic Alteration and Dysregulation of the Hippo Pathway in Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma of the Kidney. Cancer Discov. 2016; 6: 1258-1266.

7）Kanamaru H, Sasaki M, Miwa Y, et al. Prognostic value of sarcomatoid histology and volume-weighted mean nuclear volume in renal cell carcinoma. BJU Int. 1999; 83: 222-226.

8）Huimiao J, Chepovetsky J, Zhou M, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney: Diagnosis by fine needle aspiration and review of the literature. CytoJournal. 2015: 12; 28.

9）公益社団法人 日本臨床細胞学会編　細胞診ガイドライン１　婦人科・泌尿器．2015年版．東京：金原出版，2015：186.

10）Pedram A, George J N, Anil V P. Papillary Renal Cell Carcinoma With Low-grade Spindle Cell Foci A Mimic of Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma. The American Journal of Surgical Pathology. 2008. 32: p1353-1359.

11）Wu J, Zhu Q, Zhu W, et al. Comparative study of CT appearances in mucinous tubular and spindle cell carcinoma and collecting duct carcinoma of the kidney. Br J Radiol. 2015; 88: 20140434.

12）鶴岡慎吾．パパニコロウ染色・ギムザ染色の基本操作とトラブル．MEDICAL TECHNOLOGY 43（8），2015：847-851.

13）Sokolakis I, Kalogirou C, Frey L, et al. Mucin-Poor Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma of the Kidney Presented with Multiple Metastases Two Years after Nephrectomy: An Atypical Behaviour of a Rare, Indolent Tumour. Case Rep Urol. 2017; 2017: 6597592.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：71〜75. 2023

症例報告

若年者の肩部に発生した褐色脂肪腫の１例

福岡大学病院 病理部・病理診断科[1)]　福岡大学 医学部 病理学講座[2)]　福岡大学病院 皮膚科[3)]
小山　逸[1)]　松本　慎二[1)]　角谷　優子[1)]　坂田　祥子[1)]　秋吉　梨江[1)]
西中村恵輔[1)]　青木光希子[2)]　古河祐紀子[3)]　今福　信一[3)]　濱崎　慎[1)]

【内容抄録】

背景　褐色脂肪腫は褐色脂肪組織に由来する良性軟部腫瘍で，大腿部に次いで体幹部に好発する稀な腫瘍である．今回我々は肩部に発生した褐色脂肪腫の１例を経験したので報告する．

症例　20歳代，男性．左頸部から肩部にかけての腫瘤を自覚し，切除希望により当院受診．MRI では T1 強調で高信号，脂肪抑制法で不均一な低〜高信号の境界明瞭な腫瘤性病変を認めた．褐色脂肪腫，異型脂肪腫様腫瘍／高分化型脂肪肉腫などの脂肪性腫瘍が疑われ，摘出術が施行された．捺印細胞診では，細胞質内に褐色調の色素顆粒を豊富に含む細胞のほかに，細胞質が顆粒状で中心性の核を有する細胞や多空胞状の細胞質で中心〜偏在性の核を有する細胞，成熟脂肪細胞に類似する大型の単空胞状で中心〜偏在性の核を有する細胞を認めた．明らかな核異型や粘液腫様間質，紡錘細胞の増生は認めず，組織標本での免疫化学で細胞質内に多数のミトコンドリアを含む脂肪細胞を認めた点から褐色脂肪腫と診断した．

結論　脂肪性腫瘍の細胞診断に際して，細胞質内顆粒を含む脂肪細胞を認める場合は褐色脂肪腫が疑われるため，本腫瘍に特徴的な３種類の腫瘍性脂肪細胞の有無を詳細に観察することが重要である．

Key words：hibernoma, shoulder, mitochondria, case report, cytology

はじめに

褐色脂肪腫（Hibernoma）は，褐色脂肪組織に由来する良性軟部腫瘍で，若年成人の背部，肩甲間部，肩甲部，縦隔などに好発する．特徴的な組織像を示すが，細胞診所見の報告は少なく[1,2)]，その診断においては３種類の腫瘍性脂肪細胞の存在を見出すことが重要である．今回，我々は肩部に発生した褐色脂肪腫の１例を経験したのでその細胞像に加え，文献的考察を含め報告する．

症例

患者：20歳代．男性．

臨床所見：数ヶ月前より左頸部から肩部にかけての腫瘤を自覚し，切除希望により当院受診．画像的に脂肪性腫瘍が疑われ摘出術が施行された．

画像所見

MRI では T1強調で高信号（写真１），脂肪抑制法（short tau inversion recovery：STIR 法）で不均一な低〜高信号

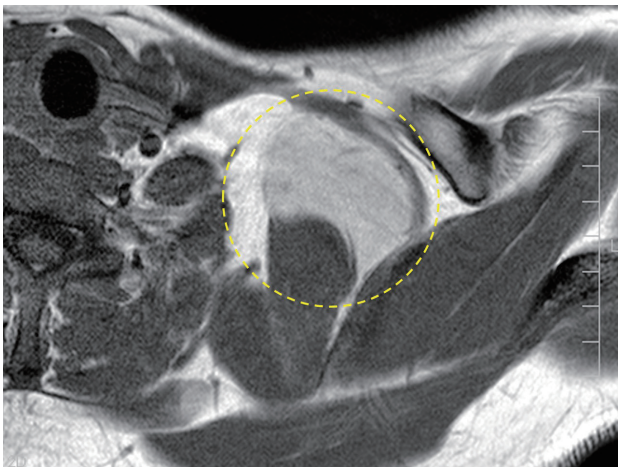


写真１：MRI 画像 T1強調　冠状断像
不均一な低〜高信号を示す境界明瞭な腫瘤性病変．

A case of hibernoma of the shoulder in young adults.

Suguru KOYAMA（CT, JSC）[1)]
Shinji MATSUMOTO（CT, CMIAC）[1)]
Yuko KAKUTANI（CT, IAC）[1)]
Shoko SAKATA（CT, JSC）[1)]
Rie AKIYOSHI（CT, JSC）[1)]
Keisuke NISHINAKAMURA（CT, IAC）[1)]
Mikiko AOKI（MD）[2)]
Yukiko FURUKAWA（MD）[3)]
Shinichi IMAFUKU（MD）[3)]
Makoto HAMASAKI（MD）[1)]

1） Department of Pathology, Fukuoka University Hospital
2） Department of Pathology, Faculty of medicine, Fukuoka University
3） Department of Dermatology, Fukuoka University Hospital

の境界明瞭な腫瘤性病変を認めた．画像診断学的に褐色脂肪腫，異型脂肪腫様腫瘍／高分化型脂肪肉腫（atypical lipomatous tumor/well differentiated liposarcoma：ALT/WDLPS）などの脂肪性腫瘍が疑われた．

細胞所見

腫瘤摘出時に作製した捺印細胞診標本では，比較的綺麗な背景に集合性に出現する腫瘍細胞集塊および毛細血管を認めた（写真２）．強拡大像では核が偏在し，細胞質内に褐色調の色素顆粒を含む細胞（写真３A），核中心性で細胞質内にライトグリーン好性の顆粒を含む細胞（写真３B），核が偏在し多空胞状の細胞質を有する細胞（写真３C），同様に核が偏在し，脂肪滴様の大小の空胞を有する成熟脂肪細胞に類似した細胞を認めた（写真３D）．いずれの腫瘍細胞にも明らかな核の腫大や核クロマチンの増量などの悪性を疑う所見は認めなかった．

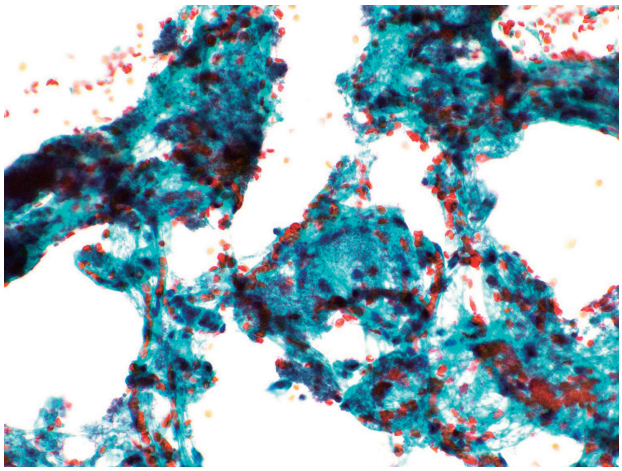


写真２：摘出検体捺印細胞像 Pap ×20
集合性に出現する大型の腫瘍細胞と毛細血管が観察される．

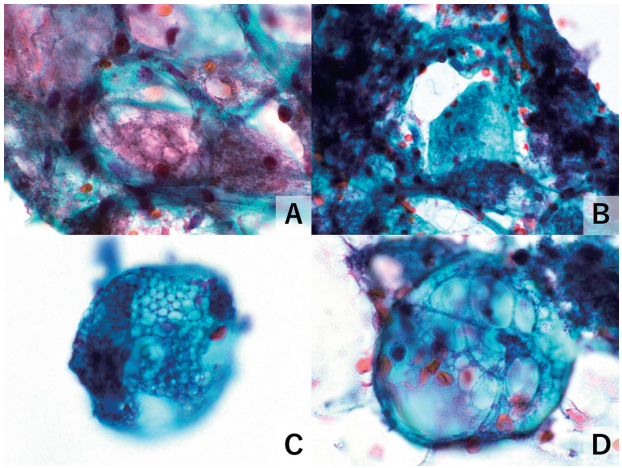


写真３：摘出検体捺印細胞像
A, B：Pap ×60　C, D：Pap ×100
A：核が偏在し，細胞質内に豊富な褐色調の色素顆粒を含む腫瘍細胞．
B：核中心性で細胞質内にライトグリーン好性の顆粒を含む腫瘍細胞．
C：核が偏在し，多空胞状の細胞質を有する腫瘍細胞．
D：成熟脂肪細胞に類似した脂肪滴様の空胞を有する腫瘍細胞．

組織所見

摘出された10 cm大の腫瘤性病変は弾性軟であった．肉眼的に腫瘍割面が黄褐色調を示す部分（写真４A）の組織では，豊富な細胞質と異型に乏しい小型円形核を有する大型腫瘍細胞の充実性増殖がみられた．細胞質所見は多彩で，細胞質内に色素顆粒を豊富に含み，好酸性の顆粒状を示す細胞や多空胞状，単空胞状を示す細胞が混在して認めた（写真５A）．一方，肉眼的に均一な黄色調を示す部分（写真４B）において増殖する細胞は，成熟脂肪細胞様の単空胞状の細胞が主体で，細胞質内に顆粒を含む腫瘍細胞は少数であった（写真５B）．いずれの腫瘍

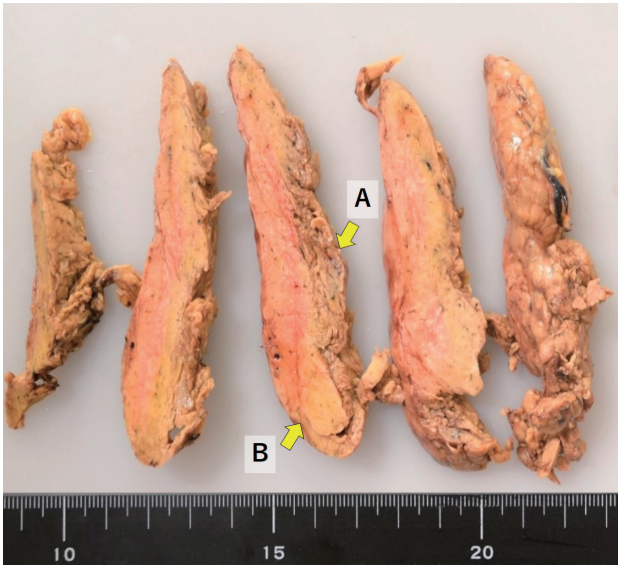


写真４：摘出検体　割面像
A：弾性軟で，肉眼的に黄褐色調，小区画された領域を認める．
B：均一な黄色調を示し，A領域と比較して脂肪腫に類似する肉眼像．

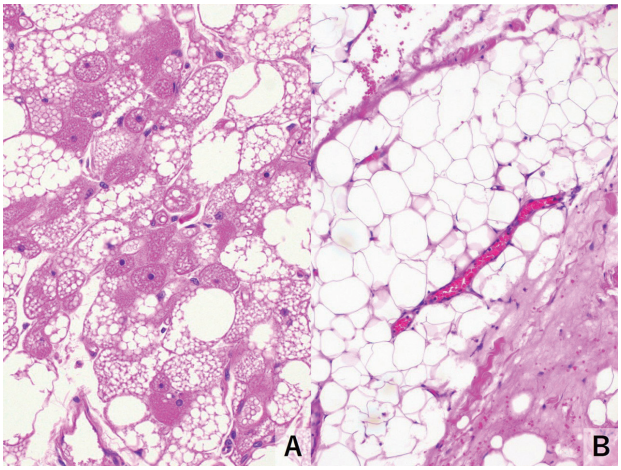


写真５：摘出検体　組織像 A, B：H-E ×40
A：豊富な細胞質と異型に乏しい小型円形核を有する大型腫瘍細胞の充実性増殖を認める．細胞質が好酸性の顆粒状を示す細胞や，多空胞状，単空胞状を示す細胞が混在して認めた．
B：単空胞状の細胞質を有する成熟脂肪細胞が主体で，細胞質内に顆粒を含む腫瘍細胞はほぼ認めない．

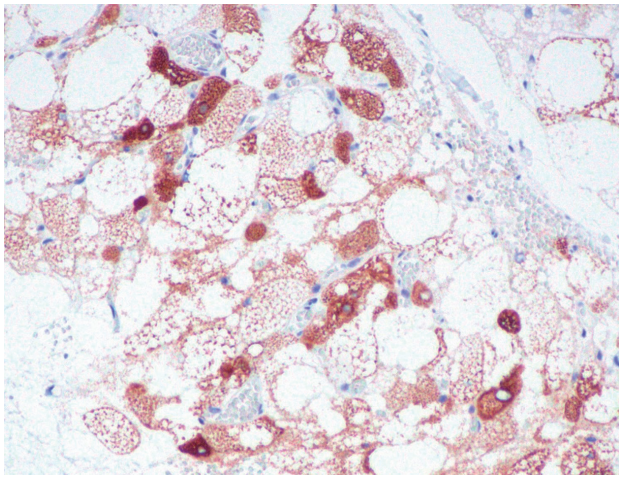


写真６：免疫化学 抗ミトコンドリア抗体×40

多くの腫瘍細胞において，様々な程度で陽性所見を認める．

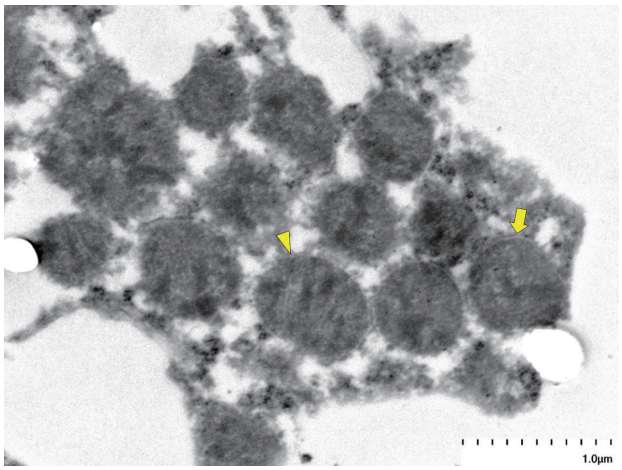


写真７：電子顕微鏡写真

二重膜構造（矢印）およびクリステ様（矢頭）の構造を伴った高電子密度の球状構造物．

細胞にも明らかな核腫大や核クロマチンの増量などの悪性所見は認めなかった．細胞質内顆粒同定のために施行した免疫化学では抗ミトコンドリア抗体に強陽性を示した（写真６）．脂肪細胞性腫瘍で用いられる良悪鑑別マーカーとしての MDM2（murine double minute 2）や CDK4（cyclin-dependent kinase 4），p16はいずれも過剰発現を認めなかった．ホルマリン固定パラフィンブロックを用いて追加検索を行った電子顕微鏡検査では二重膜構造（写真７矢印）やクリステ様の所見（写真７矢頭）を伴った高電子密度の球状構造物を豊富に認めた．二重膜構造がある点や内部構造が複雑な点よりリソソームは否定的であり，免疫化学の結果と併せて，豊富なミトコンドリアを有する脂肪性腫瘍が考えられ，褐色脂肪腫と診断した．

考察

褐色脂肪組織は，白色脂肪組織と比較してミトコンドリアを豊富に含み，エネルギーの消費と散逸（代謝性熱産生）に関与するとされる．クマなどの冬眠動物にみられるが，ヒトでは胎児や新生児期に存在し，成長とともに急速に減少するとされる[3]．褐色脂肪腫はこの褐色脂肪組織に由来する稀な良性軟部腫瘍で，平均発症年齢は26歳，好発部位は背部，肩甲間部，肩甲部，縦隔などの新生児期に褐色脂肪組織が存在していた部位に発生することが多いとされるが[1]，稀に腹腔内発生の報告もある[4]．一般的には予後良好であり，切除後の再発や転移・悪性化はないとされている[1]．本症例においても，術後経過良好であり再発・転移などの所見は認めていない．

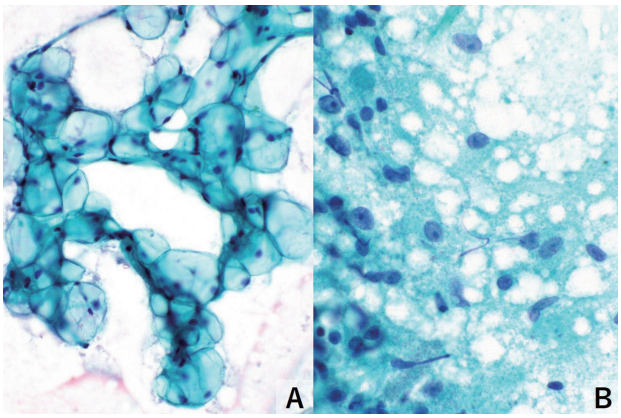


写真８：脂肪腫と顆粒細胞腫の捺印細胞像 A, B：Pap ×40

A：脂肪腫．核は圧排され偏在し，大型で細胞サイズが均一な空胞状の脂肪質を有する細胞集塊．

B：顆粒細胞腫．細胞境界が不明瞭で細胞質内に微細な顆粒を含む．背景への顆粒の漏出が顕著．

褐色脂肪腫は臨床病理学的ならびに電子顕微鏡所見については多数の報告があるが，細胞診に言及した報告は少ない．松本ら[1]および Lemon ら[2]共に褐色脂肪腫の細胞像として特徴的な３種類の細胞の出現を述べている．本症例でも出現細胞割合にバラツキはあるものの，①細胞質が顆粒状で中心性の核を有する細胞，②多空胞状の細胞質で中心～偏在性の核を有する細胞，③成熟脂肪細胞に類似する大型の単空胞状の細胞質で，中心から偏在性の核を有する細胞の３種類の腫瘍細胞が出現し，２つの報告と同様の所見であった．これらの腫瘍細胞のほかにも，本症例では褐色調の色素顆粒を豊富に含む細胞（写真３A）も数多く認めたが，固定状況の差異によるライトグリーン好性顆粒の染色性が変化したものと推測され，いずれも上述の①の細胞に相当する細胞と考える．

病理学的に褐色脂肪腫との鑑別を要する腫瘍として，脂肪腫や顆粒細胞腫，ALT/WDLPS が挙げられる．脂肪腫は成熟脂肪細胞が増殖する良性脂肪性腫瘍で，割面像では肉眼的に鮮やかな黄色調を呈し，均一な内部構造を示す．腫瘍細胞は小型の類円形～扁平な核を有し，核の偏在，大きさが揃った単空胞状の細胞質を認め内部には脂肪滴を有する（写真８A）．褐色脂肪腫との鑑別に際して，脂肪腫では肉眼所見での分葉状構造がみられず，組織学的に細胞質内顆粒ならびに多空胞状の細胞質を有する細胞を認めないことが鑑別所見と考える．しかしなが

ら，本症例でも認めたように成熟脂肪細胞が主体を占める部位（写真５B）では，顆粒を含む腫瘍細胞がほぼ目立たないため，肉眼的に色調が異なる部位の有無を詳細に観察し，より多くの標本を作製する必要がある．次に顆粒細胞腫においても細胞質内に豊富で微細な顆粒を含む細胞を認めるため（写真８B），褐色脂肪腫との鑑別が問題となることがあるが，これらの顆粒はライソソームであり，S-100蛋白およびNSEに陽性を示す点が褐色脂肪腫と異なる[5]．また細胞診材料においては，背景に非常に多数の微細な顆粒が漏出する所見が特徴であり，成熟脂肪細胞や褐色顆粒を有する脂肪細胞，豊富な毛細血管構造を認めない点が褐色脂肪腫との鑑別点となる[2]．ALT/WDLPSは大小不同を示す単空胞状の細胞質を有する腫瘍性脂肪細胞よりなり，異型を伴った核を有する脂肪細胞が混在し，脂肪芽細胞も多く認める．また脂肪球に大小不同がみられることや，繊細な核クロマチンが増量した緊満感のある核を有する間葉系の異型細胞も混在する点が褐色脂肪腫とは異なる[2,6]．褐色脂肪腫はその特徴的な組織像から，多くの脂肪性腫瘍の中でも鑑別診断が比較的容易な腫瘍とされている．しかし，脂肪肉腫でも細胞質内に顆粒を含む多空胞状の細胞質を有する脂肪芽細胞が出現し，褐色脂肪腫に酷似する組織像を示す報告がある[7-9]．腫瘍径が大きい場合や深部発生症例，脂肪芽細胞が多く出現する症例については脂肪肉腫の可能性も考えられ，特に注意が必要である[7]．したがって，褐色脂肪腫とALT/WDLPSを含む脂肪肉腫とを鑑別する上では，脂肪芽細胞の出現や明らかな腫大，形状不整などの核異型を示す脂肪細胞の有無を標本全体にわたり詳細に観察することが重要である．

脂肪性腫瘍の診断においてはp16やCDK4，MDM2などが有用な免疫化学マーカーとして知られている．p16については，ALT/WDLPSにおける腫瘍細胞の10％以上の細胞での核内強発現を陽性のカットオフ値として評価した場合，褐色脂肪腫を含む良性の脂肪性腫瘍との鑑別においては感度，特異度ともに優れており*MDM2* fluorescence *in situ* hybridization（FISH）と同等の有効性が報告されている[10]．また，MDM2の高発現もALT/WDLPSを含む脂肪肉腫を支持する所見の１つであるが，褐色脂肪腫でもその陽性率が高いことが知られている[11]．しかしながら，この場合*MDM2* FISHではその遺伝子増幅がみられないことが報告されているため[9,11]，形態学的に脂肪肉腫との鑑別が問題となるような症例においてはFISH法による検証が不可欠と考える．

針生検や穿刺吸引細胞診は切開生検と比較して侵襲性が低い検体採取法であり，多くの出現細胞を観察できる圧挫標本による細胞診断の有効性も報告されている[6]．また，褐色脂肪腫は細胞質内顆粒を有する脂肪細胞の出現という特徴的な細胞像からその他の脂肪性腫瘍との鑑別は容易と考えるが，腫瘍内における褐色脂肪細胞の分布の不均一性と量的多寡の違いから脂肪腫との鑑別が不可能な場合がある．したがって，脂肪性腫瘍が疑われる症例での細胞診断においては，複数個所からの検体サンプリングを臨床医に要望し，より多くの標本で評価することが重要である．

まとめ

褐色脂肪腫は，細胞質が顆粒状で中心性の核を有する細胞，多空胞状の細胞質で中心～偏在性の核を有する細胞，成熟脂肪細胞に類似する大型の単空胞状で中心～偏在性の核を有する細胞から構成される．本腫瘍の診断には，これら３種類の腫瘍性脂肪細胞を見出すことが重要である．

著者らは，開示すべき利益相反状態はありません．

Summary

Background: Hibernoma is a benign soft tissue tumor, derived from brown adipose tissue. It is a rare tumor that most frequently arises in the thigh followed by the trunk. We report a case of hibernoma of the shoulder in a young adult.
Case: The patient is a man in his twenties. He noticed a mass between his neck and left shoulder, and visited our hospital for resection. Magnetic resonance imaging（MRI）showed high intensity on a T1 weighted image, and heterogeneous low to high intensity mass lesions on STIR. An adipocytic tumor such as hibernoma or atypical lipomatous tumor /well-differentiated liposarcoma（ALT/WDLPS）was suspected, and resection was performed. In cytological specimens, the cytoplasm of tumor cells contained fine eosinophilic granules and brown pigment granules. However, neither nuclear atypia, myxoid stroma, nor spindle cell proliferation were observed. Electron microscopy revealed numerous mitochondria within the cytoplasm. Based on the above findings, we arrived at a diagnosis of hibernoma.
Conclusion: In the cytological diagnosis of adipose tumors, if adipocytes containing intracytoplasmic granules are found, hibernoma is highly suspected. Therefore, it is important to carefully observe the presence of three types of neoplastic adipocytes in which characteristic of this tumor.

参考文献

１）松本一仁，池崎福治，柿崎寛・他．肩甲部に発生した褐色脂肪腫の１例．日臨細胞誌　2002；41：427-432.
２）Lemon M M, Kindblom L G, Meis-Kindblom J M, et al. Fine-Needle Aspiration Characteristics of Hibernoma. Cancer 2001; 3: 206-210.
３）米代武司．褐色脂肪組織の熱産生とエネルギー代謝．

体力科学　2018；67：345-350.
4）雄谷慎吾，生田宏次，青野景也・他．腹腔内褐色脂肪腫の１例．日消外会誌　2017；50：905-912.
5）畠榮．細胞診ワンポイント講座，東京：篠原出版新社，2017：62.
6）小田義直，古田則行．12　骨・軟部腫瘍，青笹克之監修．細胞診鑑別アトラス．東京：医歯薬出版，2021：319-340.
7）Kojima N, Komiyama M, Shinoda Y, et al. Liposarcoma With Hibernoma-like Histology: A Clinicopathologic Study of 16 Cases. Am j Surg Pathol 2022; 46: 1319-1328.
8）新美累，楠崎克之，松原孝夫・他．褐色脂肪腫様の病理組織像を伴った非定型的脂肪肉腫の１例．骨・関節・靭帯　2006；19：253-257.
9）Al Hmada Y, Schaefer I-M, Fletcher C D M. Hibernoma mimicking atypical lipomatous tumor: 64 cases of a morphologically distinct subset. Am J Surg Pathol 2018; 42: 951-957.
10）Gonzalez R S, Mcclain C M, Chamberlain B K. et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A（p16）distinguishes well-differentiated liposarcoma from lipoma. Histopathology 2013; 62: 1109-11.
11）Tsuda Y, Matsuyama A, Makihara K, et al. Nuclear expression of MDM2 in hibernoma: a potential diagnostic pitfall. Virchows Archiv 2021; 478: 527-534.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：77～81. 2023

症例報告

顔面皮膚の血管肉腫の一例

長崎大学病院 病理診断科病理部[1)]　長崎病理診断科[2)]　長崎大学原爆後障害医療研究所[3)]

山形真祐美[1)]　田中　圭[1)]　平山　三国[1)]　今泉　利信[1)]　穴見　正信[2)]
上木　望[3)]　黒濱　大和[1)]　中島　正洋[3)]　岸川　正大[2)]　岡野　慎士[1)]

【内容抄録】

背景　血管肉腫（angiosarcoma）は腫瘍細胞が血管内皮細胞への分化を示す悪性腫瘍で，一般的に予後不良で稀な肉腫である．今回，顔面皮膚に発生し，血管肉腫と診断された症例を経験したので報告する．

症例　患者は80歳代男性，色素性乾皮症Ｖ型で通院しており，顔面を中心に基底細胞癌や扁平上皮癌で複数回手術歴があった．右頬部の打撲受傷後に結節が出現し，改善せず拡大傾向にあったため，穿刺吸引細胞診および生検が施行された．細胞診では，N/C が高く，核形不整，核クロマチンの増量を有する多形性に富んだ異型細胞が小集塊～散在性にみられた．組織生検では，真皮上層から皮下脂肪織にかけて異型細胞の増殖がみられた．乳頭状突出像や小型の血管腔の形成が認められ，免疫組織化学で CD31，CD34などの血管内皮マーカーが陽性となり，血管肉腫の診断に至った．

結語　血管肉腫の診断には，血管形成を示唆する細胞所見（細胞質内液胞，細胞質内赤血球・白血球，内皮ラッピング / 細胞相互封入像，ヘモジデリン含有細胞）を認識することが重要である．

Key words：angiosarcoma, skin of face, fine needle aspiration cytology, case report

はじめに

血管肉腫（angiosarcoma）は，腫瘍細胞が血管内皮細胞への分化を示す悪性腫瘍で，全肉腫の１％未満，軟部肉腫の１～４％程度とかなり稀な肉腫である[1)]．好発部位は皮膚や浅在性軟部組織で，血管肉腫の約半数が皮膚発症とされている[1,2)]．発症後比較的早期からリンパ行性，血行性に転移し，また画像等で腫瘍の境界を把握することが困難であり，切除しても腫瘍断端陽性となることがしばしばみられるため，局所再発および転移の発生率が高く，一般的に予後不良である[2)]．治療方法は，外科的切除と補助療法としての放射線療法が推奨されているが，標準的な治療方法は確立していない[2,3)]．

今回，顔面皮膚の血管肉腫の症例を経験したため報告する．

A case of angiosarcoma of the facial skin.

Mayumi YAMAGATA (CT, JSC)[1)]
Kei TANAKA (CT, IAC)[1)]
Mitsukuni HIRAYAMA (CT, IAC)[1)]
Toshinobu IMAIZUMI (CT, IAC)[1)]
Masanobu ANAMI (CT, IAC)[2)]
Nozomi UEKI (MD)[3)]
Hirokazu KUROHAMA (MD)[1)]
Masahiro NAKASHIMA (MD)[3)]
Masao KISHIKAWA (MD, FIAC)[2)]
Shinji OKANO (MD)[1)]

1） Department of Pathology, Nagasaki University Hospital
2） Nagasaki Diagnostic Pathology Clinic
3） Department of Tumor and Diagnostic Pathology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University

症例

患者：80歳代，男性
主訴：右頬部皮下結節
既往歴：色素性乾皮症Ｖ型があり，皮膚の基底細胞癌や扁平上皮癌の複数回の切除歴あり（顔面皮膚を中心に多発．右頬部，右下眼瞼皮膚では基底細胞癌の切除歴あり）．
現病歴：色素性乾皮症による皮膚癌を繰り返しており適宜切除術を施行，定期受診し経過観察していた．受診数カ月前より右頬部の打撲受傷後に結節が出現し，改善せず拡大傾向にあった．病変は暗紫色調，表層は浮腫調で皮下にやや硬の結節が触れた．穿刺吸引細胞診を施行し，悪性が疑われたため生検が施行された．
画像所見：MRI では右下眼瞼皮下に４×1.5×４cm 大の多房性で内部 T1WI 低信号，T2WI 高信号の腫瘤がみられ，腫瘤内部には液面形成を伴い，出血を混じた病変であった（写真１）．PET-CT で高集積を認めた．
細胞学的所見：細胞診標本は，吹き付け塗抹標本および吹き付け後の針の洗浄液で液状化検体細胞診（liquid-based cytology 以下，LBC）標本を作製した．

血性背景に，N/C が高く，核の大小不同，核形不整，核クロマチンの増量を示す異型細胞が小集塊～散在性にみられた（写真２）．類円形細胞や紡錘形細胞，大型の異

型細胞も認められ，多形性に富んでいた（写真３）．異常有糸分裂像や棒状核小体，細胞質内赤血球および白血球，細胞質内液胞，細胞相互封入像といった所見も確認された（写真４，５）．また，一部の細胞に褐色調の微細な顆粒が確認されたため，LBC 標本において Melan A の免疫細胞化学染色を施行したが陰性であった．細胞診判定は悪性としたが，組織型の推定は困難であった．

病理組織学的所見：皮膚生検組織では，真皮上層から皮下脂肪織にかけて異型細胞の増殖がみられた．異型細胞は大小不同，明瞭な核小体を有し，核分裂像が散見され，小型の血管腔の形成もみられた．乳頭状突出像，hobnail 細胞も認められた．（写真６）．組織 HE 染色標本におい

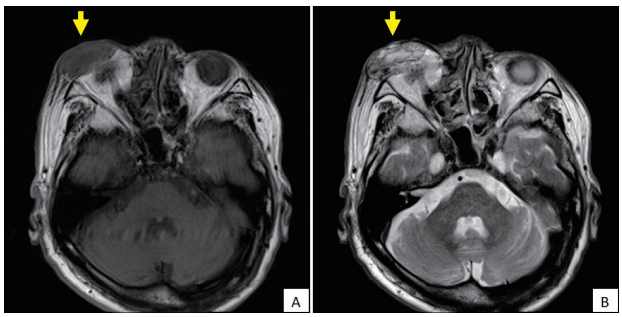


写真１　MRI 画像
A：T1強調画像．　　B：T2強調画像．

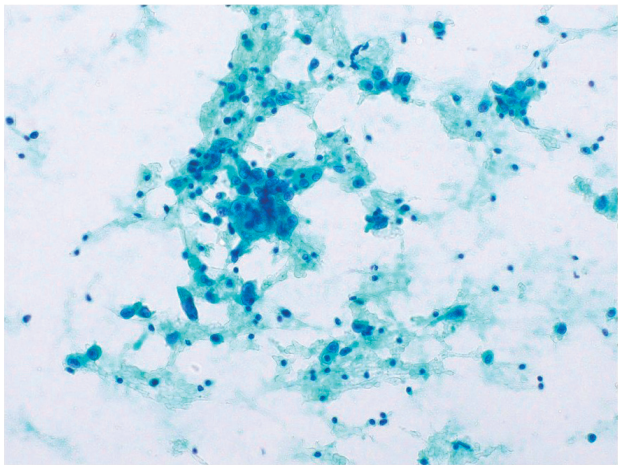


写真２　穿刺吸引細胞診像（Pap 染色．対物×20）
血性背景に，異型細胞が小集塊～散在性にみられた．

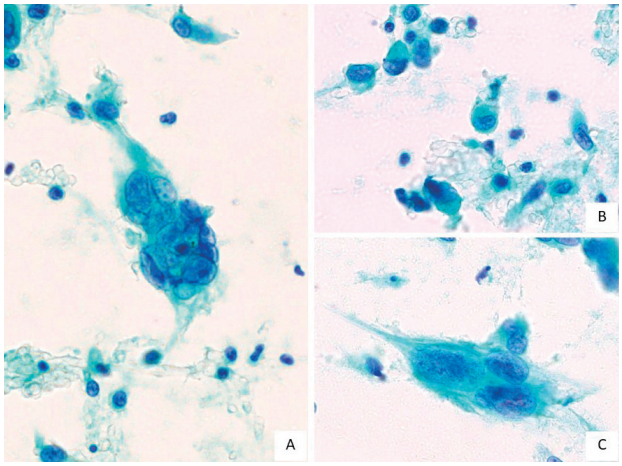


写真３　穿刺吸引細胞診像（Pap 染色．対物×40）
A：小集塊を形成している異型細胞．
B：類円形異型細胞や紡錘形異型細胞．
C：大型の異型細胞．

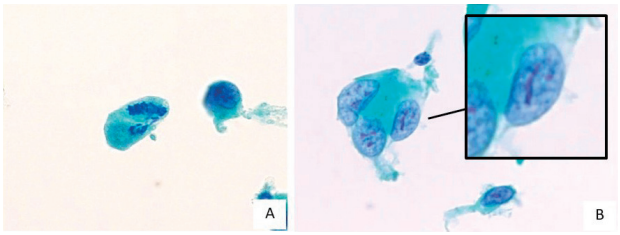


写真４　穿刺吸引細胞診像（Pap 染色．対物×40）
A：異常有糸分裂像．　　B：棒状核小体．

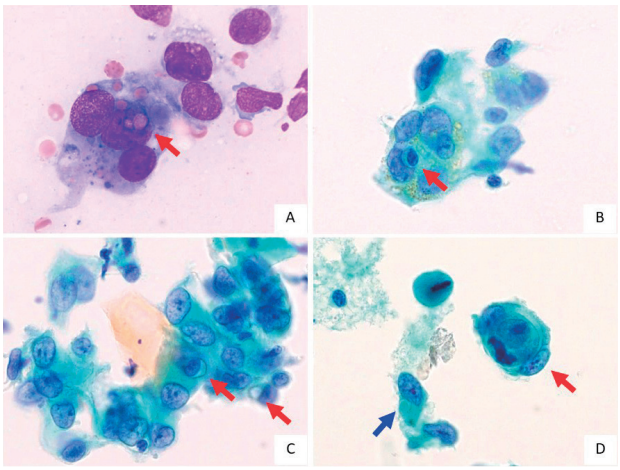


写真５　穿刺吸引細胞診像
（A：Giemsa 染色，B-D：Pap 染色．対物×40）
A：細胞質内赤血球．
B：細胞質内白血球．ヘモジデリン顆粒．
C：細胞質内液胞．
D：ラッピング像 / 細胞相互封入像（赤矢印）．細胞質内赤血球（青矢印）．

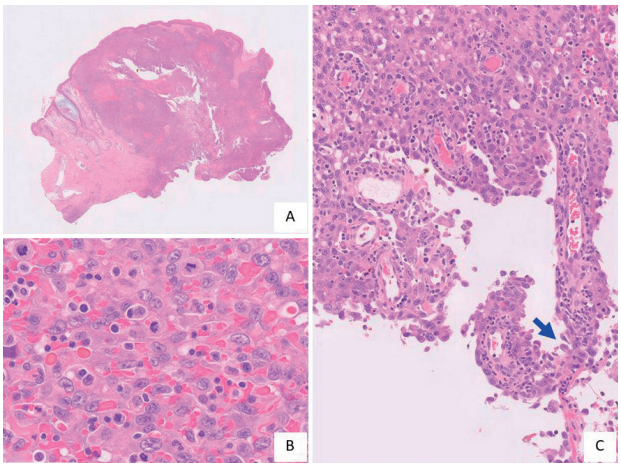


写真６　生検組織像
（HE 染色．A：ルーペ像，B：対物×20，C：対物×10）
A：真皮上層から皮下脂肪織にかけて異型細胞の増殖がみられた．
B：大小不同，明瞭な核小体を有する異型細胞が赤血球をいれた小型で不規則な血管腔様構造をとって増殖していた．
C：乳頭状突出，hobnail 細胞（矢印）も認められた．

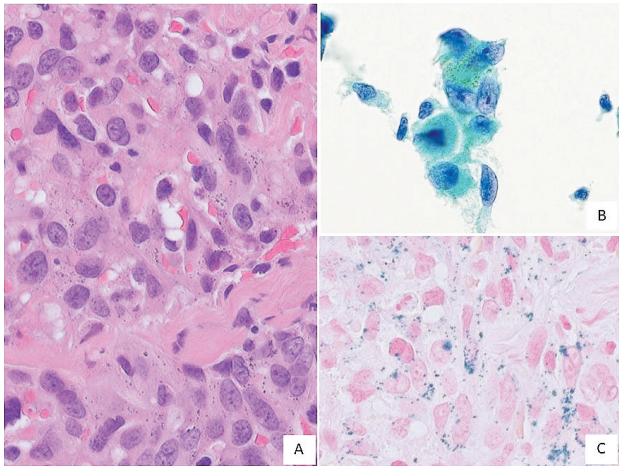


写真７　細胞質内顆粒の染色性
（A：HE 染色，B：Pap 染色，C：Berlin blue 染色．対物×40）
A, B：黄色～褐色調の顆粒がみられた．
C：顆粒が青色に染色された．

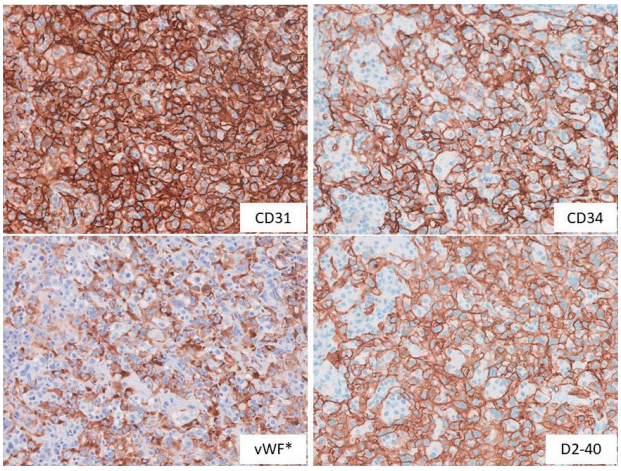


写真８　免疫組織化学（対物×10）
血管内皮マーカー（CD31，CD34，von Willebrand Factor）およびリンパ管内皮マーカー（D2-40）が陽性となった．
*：von Willebrand Factor

ても細胞診標本と同様の褐色調の顆粒が認められたため，組織標本でベルリン青染色を行ったところ顆粒が陽性となり，これらはヘモジデリン顆粒であると確認された（写真７）．免疫組織化学では，CD31，CD34，von Willebrand Factor，D2-40，vimentin が陽性となり（写真８），上皮性マーカー（AE1/AE3，EMA，CAM5.2），筋原性マーカー（αSMA，desmin），神経原性マーカー（S-100）は陰性であった．以上の所見より，血管肉腫の組織診断となった．

考察

皮膚に生じる血管肉腫は，初期には腫瘍境界不明瞭で平坦な赤色調ないし青紫色調を示す出血性病変で，進行すると時に結節状の隆起や潰瘍化を伴う[1,2]．

皮膚血管肉腫は，発症部位や主な病因から，1）頭部および顔面に発症する血管肉腫，2）慢性リンパ浮腫に続発する血管肉腫，3）放射線照射後血管肉腫の３つに分類される[2]．頭部および顔面に発症する血管肉腫は，主に高齢者の頭頸部に発症し，皮膚血管肉腫の大多数を占め，外傷や紫外線が誘因となる可能性が示唆されている[2]．日本皮膚外科学会が行ったアンケート調査によると，皮膚血管肉腫の約３割の症例に外傷の既往があったと報告されており[2]，これは本症例の病歴とも合致する．外傷以外の発症危険因子として，高齢男性，リンパ浮腫，放射線治療後，腎移植後や HIV 感染などの免疫抑制，遺伝性疾患などが挙げられている．この遺伝性疾患の項目の中には色素性乾皮症も含まれており[2]，本症例の高齢男性，色素性乾皮症という臨床所見とも一致する．色素性乾皮症の患者に発症した皮膚血管肉腫症例の報告によると，色素性乾皮症患者の毛細血管拡張性病変にみられる異常拡張性血管からの発生や，紫外線による DNA 損傷などに起因する可能性が示唆されている[4]．

血管肉腫の組織像は，不規則に拡張・吻合する血管腔の増加と異型性・多形性を示す腫瘍細胞の増殖により特徴づけられる[2]．ただし，分化や異型性の程度は様々で，明瞭な管腔を形成するものから低分化で充実性増殖を示すものまで幅広くみられる．また，同一腫瘍内でも部位によって異なる所見を呈することも多い[2,5]．そのため，細胞所見は極めて多彩で，細胞学的に悪性は推定できても組織型の推定は困難とされている[6-8]．

血管肉腫の細胞学的所見として，血性背景に紡錘形細胞や類上皮細胞が集塊状や孤在性でみられると報告されている[6,7]．核の形態は，楕円形から円形が多く，紡錘形のものもみられることもあり，核縁は比較的平滑なものから不整なものまで認められる[6,7]．細胞質の量や形態はさまざまである[6,7]．Geller らによる報告では，代表的な所見として，壊死，乳頭状集塊，孤在性細胞，類上皮細胞，紡錘形細胞，クロマチン鎖（クモの巣状），複数の明瞭な核小体，棒状核小体（長軸短軸比が５倍以上の核小体として定義される），異常有糸分裂などが挙げられている[8]．また，血管形成を示す所見として，血球貪食像（細胞質に赤血球または白血球を有する），細胞質内小腺腔 / 液胞（赤血球，白血球の有無に関わらない），内皮ラッピング / 細胞相互封入像，印環細胞様形態，ヘモジデリン沈着などが報告されている[6,8,9]．本症例においても従来から指摘されていた細胞所見と同様の所見が認められた（表１）．

上記の細胞学的所見，特に血管形成を示す所見は，血管肉腫の診断において重要であると思われる．ただし，上記所見は血管肉腫に特異的ではなく，その他の腫瘍でも認められることがあるため，確定診断には免疫組織化学を含めた詳細な検討が必要である．

血管肉腫の免疫組織化学においては，一般的に血管内皮マーカーである CD31，CD34，von Willebrand Factor などが陽性となり，特に CD31 は感度，特異度ともに高く有用とされている[1,2]．また，リンパ管内皮マーカーである D2-40 も約半数で陽性となる[2]．放射線治療後および

表1　本症例と血管肉腫の細胞所見

細胞所見	本症例	血管肉腫
背景	血性	血性，壊死
出現様式	小集塊/シート状～軽度重積性， 小腺腔様構造（明らかな乳頭状集塊はなし）， 孤立散在性	シート状集塊，乳頭状集塊， 毛細血管様構造，ロゼット様構造， 孤立散在性
細胞形態	類円形，紡錘形	類円形，紡錘形，多稜形など多彩
核	偏在傾向，類円形，紡錘形	偏在傾向，楕円形～円形，紡錘形
核クロマチン	細顆粒状（クロマチン鎖は確認できず）	顆粒状，クロマチン鎖
核小体	1～複数個， 棒状核小体	複数個，明瞭， 棒状核小体
異常有糸分裂像	あり	あり
血管形成を示す所見	細胞質内液胞， 細胞質内赤血球および白血球， 内皮ラッピング/細胞相互封入像， ヘモジデリン	細胞質内小腺腔/液胞， 細胞質内赤血球および白血球， 内皮ラッピング/細胞相互封入像， 印環細胞様形態 ヘモジデリン

リンパ浮腫関連の二次性血管肉腫では，ほとんどの症例でMYCが陽性となることが知られている[2,10]．類上皮細胞主体の類上皮型血管肉腫では，cytokeratinが高率に陽性，EMAも稀に陽性となることが知られており，しばしば上皮性腫瘍との鑑別が問題となる[1,5]．

本症例では，患者の既往より扁平上皮癌，またPapanicolaou染色で褐色調の顆粒が認められたため，悪性黒色腫が鑑別疾患として挙げられた．

扁平上皮癌は，壊死性背景がみられやすく，束状配列や層状配列を示す細胞集塊や，核中心性で肥厚した細胞質が特徴である．核クロマチンは濃縮状，粗大顆粒状で，異常角化細胞が散見されることもある[11,12]．本症例では，核が偏在傾向で，集塊の形状や核クロマチンの所見も一致しなかったため，鑑別可能であった．

悪性黒色腫にはメラニン顆粒が不明瞭な無色素性悪性黒色腫もあるが，一般的に結合性に乏しい大小不同のある上皮様細胞としてみられ，厚みのある豊富な細胞質，大型の類円形核，明瞭な核小体が特徴である．また，メラニン顆粒や，核内細胞質偽封入体（Apitz小体）が認められることがある[11]．血管肉腫と比較して，壊死性背景が目立ち，核多形性が顕著で，核分裂像が多い傾向にあるという報告があり[9]，またギムザ染色において，メラニン色素は緑色調を示し，血管肉腫でみられるヘモジデリン色素は青灰色を示すため鑑別可能である．免疫組織化学においては，悪性黒色腫はMelan AやHMB45が陽性となり，血管内皮マーカーは発現しない．本症例では，ギムザ染色においてメラニン色素が確認できず，またLBC検体で施行した免疫細胞化学でMelan Aが陰性であったため，悪性黒色腫は否定できた．

上記のほかに，血管肉腫の鑑別疾患として，転移性腺癌，類上皮肉腫，カポジ肉腫などが挙げられる．

腺癌の細胞学的特徴として，乳頭状集塊や腺房配列，粘液を有する細胞，核偏在性などが挙げられる．類上皮細胞主体の類上皮型血管肉腫では，上記形状の集塊や配列，細胞質内液胞を有する孤在性細胞や形質細胞様細胞など，腺癌に類似する細胞所見を示すことがあり[8,9]，紡錘形細胞の出現が少ない場合，腺癌との鑑別が困難となることがあるため，血管形成を示す所見を正しく認識し，細胞質内液胞を粘液と誤認しないことが必要である．また，免疫組織化学において，血管肉腫は血管内皮マーカーを発現しているため，確定診断に有用である[5]．上皮性マーカーに関しては，類上皮型血管肉腫でも発現することがあるため注意が必要である．

類上皮肉腫は，孤立散在性細胞が主で，上皮様結合を示す集塊は少ないとされている[13]．腫瘍細胞は類円形核，顆粒状で豊富な細胞質を有し，核は偏在傾向で，形質細胞様の形態を示す．軽度から中等度の多形性がみられ，紡錘形細胞がみられることもあるが，血管肉腫と比較して細胞異型が弱いという報告がある[6,13]．免疫組織化学においては，類上皮肉腫はvimentin，EMA，cytokeratinが陽性となり，CD34も陽性となることがある．しかし，CD31を発現せず，SMARCB1/INI1（BAF47）の欠失を示すことが知られており，血管肉腫との鑑別に有用である[1]．

カポジ肉腫は紡錘形，卵形，楕円形の核を有する腫瘍細胞が結合性の弱い集塊や孤在性でみられ，細胞質内赤血球も認められることがある[14]．血管肉腫でも同様の所見が認められることがあるが，細胞異型は血管肉腫のほうが強いとされている[6]．免疫組織化学においては，血管肉腫と同様に，CD31やCD34，D2-40といった内皮マーカーを発現している[14]．ヒトヘルペスウイルス8（HHV-8）の感染の証明が診断において重要であり，HHV-8の免疫組織化学が有用である[1,5]．

結論

今回，我々は色素性乾皮症患者の顔面皮膚に発症した血管肉腫の1例を経験した．血管肉腫は非常に稀な肉腫であり，その臨床所見や詳細な細胞所見に対する認識不足から，組織型の推定に難渋した症例であった．血管肉

腫は進行が早く予後が悪いため，迅速な診断が必要である．肉腫を疑う細胞像で細胞質内血球含有像や細胞質内小腺腔 / 液胞などの血管形成を示す所見が認められた場合，血管肉腫も鑑別疾患の一つとして念頭に置き，診断することが重要である．

著者らは，開示すべき利益相反状態はありません．

Summary

Background: Angiosarcoma is a rare malignant tumor with endothelial differentiation and is generally associated with poor prognosis. We report a case of angiosarcoma on the facial skin.

Case: An 80-year-old man presented with a gradually expanding subcutaneous nodule following a blunt trauma on the right cheek. He was a patient of xeroderma pigmentosum type V and had history of multiple surgical excisions of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. The patient visited the institute and underwent fine needle aspiration cytology and biopsy. The aspiration cytology revealed atypical pleomorphic cells with high N/C ratio, large hyperchromatic nuclei, distinct nucleoli and round or spindle-shaped cytoplasm, singly scattered and forming small clusters. The tumor histology showed large tumor cells proliferating with solid or irregular vascular channels formation and intraluminal protrusion. On immunohistochemistry, the tumor cells were positive for vascular endothelial markers such as CD31 and CD34, consistent with angiosarcoma.

Conclusion: Recognition of cytological features suggesting vasoformative features (intracytoplasmic vacuoles, intracytoplasmic red or white blood cells, endothelial wrapping/cell mutual inclusion, hemosiderin-containing cells) is important to diagnosis of angiosarcoma.

参考文献

1）長谷川匡，小田義直．腫瘍病理鑑別診断アトラス　軟部腫瘍．東京：文光堂，2011：95-100，126-131，191-196.
2）藤澤康弘，浅越健治，増澤真実子・他．皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第３版　皮膚血管肉腫診療ガイドライン2021．日本皮膚科学会雑誌　2021；131：245-277.
3）増澤幹男，竹中秀也，村田哲・他．日本皮膚科学会ガイドライン　頭部血管肉腫診療ガイドライン．日本皮膚科学会雑誌　2015；125：1871-1888.
4）Arora R, Sharma A, Gupta R, et al. Cutaneous angiosarcoma in a patient with xeroderma pigmentosum. Indian J Pathol Microbiol 2008; 51: 504-506.
5）真鍋俊明，清水道生．腫瘍病理鑑別診断アトラス　皮膚腫瘍Ⅰ　角化細胞性腫瘍，付属器系腫瘍と皮膚特有の間葉系腫瘍．東京：文光堂，2010：168-177，241-242.
6）Boucher LD, Swanson PE, Stanley MW, et al. Cytology of angiosarcoma. Findings in fourteen fine-needle aspiration biopsy specimens and one pleural fluid specimen. Am J Clin Pathol 2000; 114: 210-219.
7）林亮，中野嘉子，小川勝・他．血管肉腫：４例の細胞学的検討．日本臨床細胞学会雑誌　1994；33：1033-1038.
8）Geller RL, Hookim K, Sullivan HC, et al. Cytologic features of angiosarcoma: A review of 26 cases diagnosed on FNA. Cancer Cytopathol 2016; 124: 659-668.
9）Jung MJ, Kim YO. A case of metastatic angiosarcoma diagnosed by liquid-based preparation: peculiar cytoplasmic changes. Korean J Pathol 2014; 48: 241-247.
10）Elder DE, Massi D, Scolyer RA, et al. WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. Lyon, France: IARC, 2018: 335-336.
11）日本臨床細胞学会編．細胞診ガイドライン２　乳腺・皮膚・軟部骨　2015年版．東京：金原出版株式会社，2015：161-162，170-171.
12）坂本穆彦，覚道健一，本山悌一・他．細胞診を学ぶ人のために　第４版．東京：医学書院，2005：117-118.
13）Cardillo M, Zakowski MF, Lin O. Fine-needle aspiration of epithelioid sarcoma: cytology findings in nine cases. Cancer 2001; 93: 246-251.
14）Fulciniti F, De Chiara A, Apice G, et al. Fine-needle cytology of Kaposi's sarcoma in an intramammary lymphnode: report of one case. Diagn Cytopathol 2012; 40: E149-152.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：83〜86. 2023

症例報告

右臀部に発生した類上皮肉腫の一例

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病理学分野[2)]
古家　淳行[1)]　亀澤　雅[1)]　窪田　恵美[1)]　岩切かおり[1)]　霧島　茉莉[2)]
田崎　貴嗣[2)]　北薗　育美[1)]　東　美智代[1)]　谷本　昭英[1)2)]

【内容抄録】

背景　類上皮肉腫は形態および免疫組織学的に上皮様を呈する腫瘍細胞が胞巣形成性に増殖する稀な悪性軟部腫瘍で，しばしばラブドイド細胞が出現する．今回，右臀部に発生した類上皮肉腫を経験したので報告する．

症例　30代，女性．右臀部の筋肉内腫瘤および右鼠径部腫瘤を認めた．穿刺吸引細胞診では血性背景に上皮様結合を有した異型細胞が集塊状に出現していた．異型細胞の結合性は緩く，豊富な細胞質を有し，核は偏在傾向を示し，核縁は菲薄で平滑で，クロマチンは細顆粒状で均等に分布していた．癌の転移や肉腫が疑われたが，組織型の推定は困難であった．摘出された腫瘍は，組織学的に好酸性胞体の上皮様腫瘍細胞が線維性間質内に索状やシート状に増殖し，腫瘍中心に壊死を伴っていた．免疫組織化学的に腫瘍細胞は，cytokeratin（AE1/AE3，CAM5.2），Vimentin，CD34陽性を示し，INI-1の欠失を認めた．細胞所見，免疫組織化学を含む組織所見より類上皮肉腫と診断した．

結語　類上皮肉腫の細胞像では，豊富な細胞質を有する上皮様結合を示す異型細胞を認めるが，結合性は緩いこと，肉腫を示唆する菲薄で平滑な核縁であることに着目することが重要であると考えられた．

Key words：epithelioid sarcoma, cytology, malignant soft tissue tumor, case report

はじめに

類上皮肉腫は，形態および免疫組織学的に上皮様を呈する腫瘍細胞が胞巣形成性に増殖する悪性軟部腫瘍である．再発や転移の発生率が高く，予後は不良である．稀な腫瘍で，細胞像の報告は少ない．今回，組織標本で癌の転移との鑑別に難渋した右臀部発生の類上皮肉腫の穿刺吸引細胞診を診断する機会を得たので報告する．

症例

患者：30代，女性．
主訴：右臀部腫瘤，右鼠径部腫瘤
既往歴：特記事項なし
現病歴：手術の１年前に右臀部腫瘤を自覚．４ヶ月後に右鼠径部腫瘤を自覚し，圧痛を認めたため近医を受診した．MRI 検査では右臀部に53x30x25mm 大の分葉状の腫瘍性病変を認め，ガドリニウム造影 T1強調画像では不均一な高信号で，不均一な内部増強効果を示していた（写真１）．右鼠径部腫瘤も同様の所見で，右臀部腫瘍の転移

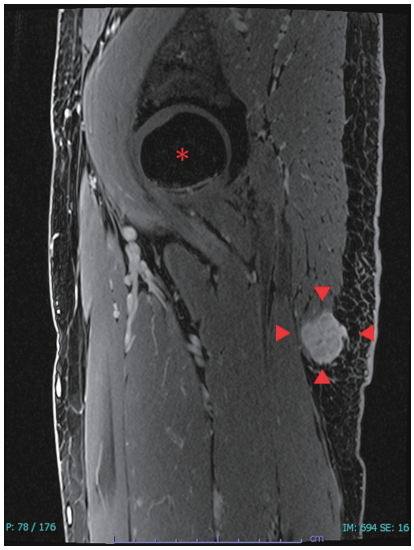


写真１　ガドリニウム造影 MRI T1強調画像
右臀部に53x30x25mm 大の分葉状腫瘤を認める．不均一な高信号で，不均一な内部増強効果を示している．（▲）
＊：右大腿骨頭

A case of epithelioid sarcoma of the right buttock

Atsuyuki FURUIE（CT，JSC）[1)]
Miyabi KAMEZAWA（CT，JSC）[1)]
Emi KUBOTA（CT，IAC）[1)]
Kaori IWAKIRI（CT，IAC）[1)]
Mari KIRISHIMA（MD）[2)]
Takashi TASAKI（MD）[2)]
Ikumi KITAZONO（MD）[1)]
Michiyo HIGASHI（MD）[1)]
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

性病変が示唆され悪性腫瘍が疑われた．

臨床経過：穿刺吸引細胞診にて癌の転移や肉腫が疑われたが，組織型の推定には至らなかったが，臨床的には悪性腫瘍が考えられ，腫瘍摘出術が施行された．

細胞所見

右臀部腫瘤の穿刺吸引塗沫標本の Papanicolaou 染色では，血性背景に上皮様結合を有した異型細胞が小集簇性に認められた（写真２A）．異型細胞の結合性は緩く，ライトグリーン好染の間質を取り巻くように出現し，胞体は豊富で厚みがあり，ライトグリーンに好染していた．核は類円形ないし円形で偏在傾向を示し，核縁は菲薄，平滑でクロマチンは細顆粒状を呈し，１～２個の明瞭な核小体を有するラブドイド細胞に類似した細胞や大型細胞，多核細胞を認めた（写真２B）．液状化検体細胞診（LBC）（BD 社 SurePath）の Papanicolaou 染色標本も同様の所見であった（写真２C，２D）．右鼠径部腫瘤の穿刺吸引塗沫標本の Papanicolaou 染色ではリンパ球を背景に右臀部標本と同様の異型細胞を認めた（写真３）．癌の転移や間葉系腫瘍が疑われたが，組織型の推定は困難であった．

病理組織所見

右臀部皮下から筋におよぶ50×30×25mm の灰白色調充実性の腫瘍で，腫瘍中心部では黄色調を呈していた（写真４A）．組織学的に，好酸性胞体の上皮様の腫瘍細胞が線維性間質内に索状や直線状，あるいはシート状に増殖していた．黄色調の部分に一致する様に壊死を認めた（写真４B）．腫瘍細胞の核は円形から不整形で，明瞭な核小体を有しており，核偏在傾向を示していた（写真４C）．多核細胞も少数認められた（写真４D）．右鼠径部腫瘍は右臀部腫瘍のリンパ節転移であった．HE 標本の所見からは，乳腺原発の浸潤性小葉癌や，胃など消化管原発の印環細胞癌の転移，類上皮肉腫が鑑別に挙がった．免疫組織化学で腫瘍細胞は，cytokeratin（AE1/AE3（写真５A），CAM5.2），Vimentin（写真５B），CD34（写真５C）陽性，estrogen receptor（ER），progesteron receptor（PgR），E-cadherin 陰性，INI-1の核発現の欠失を認めた（写真５D）．全身精査で，癌を示唆する所見はなく，類上皮肉腫と診断した．

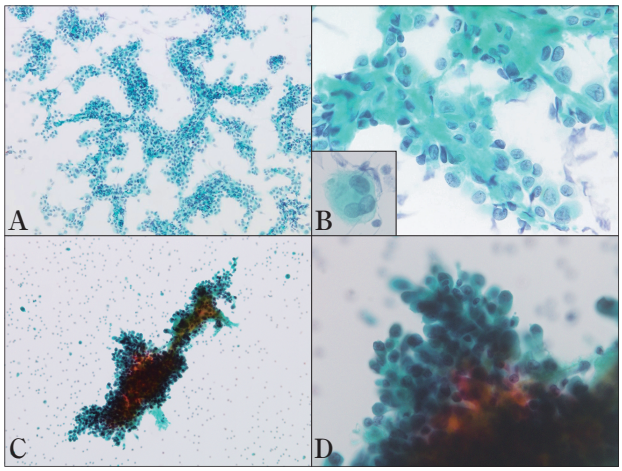


写真２　右臀部腫瘤細胞像

A：上皮様結合を有した細胞を小集簇性に認める．（穿刺吸引塗抹標本，Papanicolaou 染色，×10）
B：ライトグリーン好染の間質周囲を取り巻くように出現し，胞体は豊富で厚みがある．（穿刺吸引塗抹標本，Papanicolaou 染色，×40）一部で多核細胞を認める．（inset，Papanicolaou 染色，×40）
C：穿刺吸引塗抹標本と同様の細胞所見を認める．（LBC Papanicolaou 染色，×10）
D：穿刺吸引塗抹標本と同様の細胞所見を認める．（LBC Papanicolaou 染色，×40）

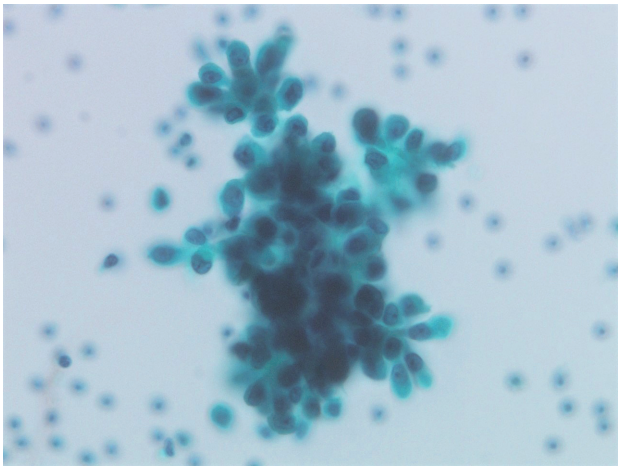


写真３　右鼠径部 液状化検体細胞診 細胞像

リンパ球を背景に右臀部標本と同様に上皮様結合を有し，集塊状で認める．（LBC Papanicolaou 染色，×40）

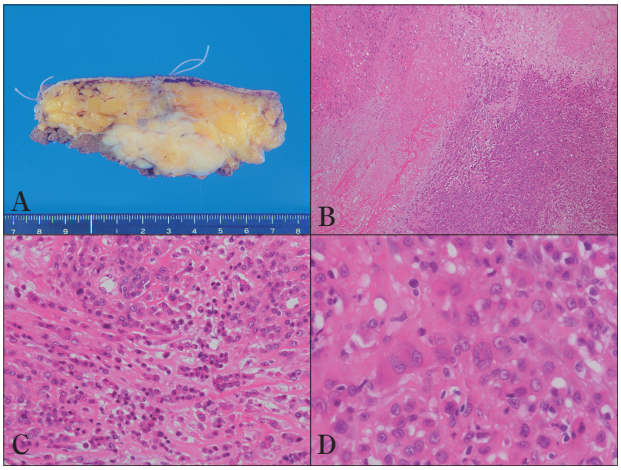


写真４　摘出検体マクロ像および組織像

A：皮下から骨格筋にかけて灰白色調充実性腫瘍認め，腫瘍中心部で黄色調を呈している．（腫瘍最大割面，マクロ像）
B：腫瘍細胞が密に増殖し，肉眼で黄色調部分に一致して広範な壊死を認める．（HE 染色，×4）
C：腫瘍細胞は類円形から不整形の偏在核を有している．（HE 染色，×20）
D：多核細胞を少数認める．（HE 染色，×40）

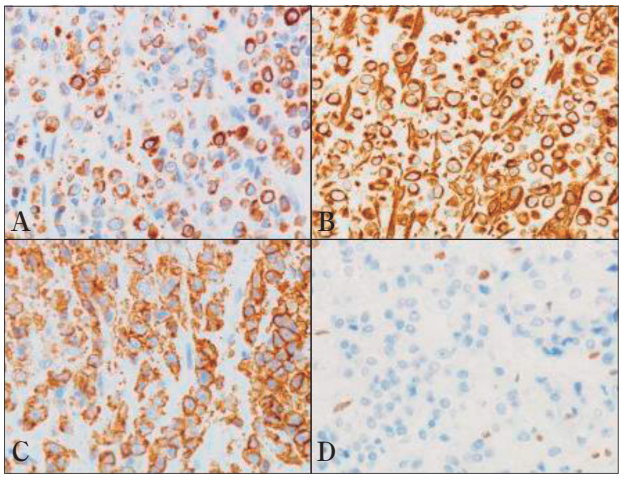


写真５　免疫組織化学染色

腫瘍細胞は cytokeratin（AE1/AE3），Vimentin，CD34陽性，INI-1の核発現の欠失を認める．INI-1は背景の線維芽細胞，血管内皮細胞，リンパ球には核発現を認める．（A：cytokeratin（AE1/3），×20 B：Vimentin，×20 C：CD34，×20 D：INI-1，×20）

考察

類上皮肉腫は1970年に Enzinger らが若年成人の四肢遠位，特に手指や前腕に好発する稀な悪性軟部腫瘍として最初に報告した[1]．発育は緩徐だが，局所再発や遠隔転移が多く，しばしば肺やリンパ節，皮膚，中枢神経系などに多発性に転移する[2-5]．５年生存率は60～70％である[2)3)]．予後不良因子として，腫瘍の大きさ（５cm 以上），深部発生，血管内浸潤の有無，局所壊死（30％以上）などが報告されている[2)6)]．1997年に，Guillou は，Enzinger らが報告した四肢遠位に発生する腫瘍，“古典的（遠位型）類上皮肉腫”とは異なり，骨盤腔や体幹部など，より近位側に発生する腫瘍を“近位型類上皮肉腫”として報告した[7]．組織学的には，古典型（遠位型）では，中心部で出血や壊死，硝子化を伴う肉芽腫様の所見を呈し，それらは境界明瞭な単結節状から多結節状，または不規則に癒合したものなど様々である[6)8)]．腫瘍細胞は通常，多形性に乏しい好酸性の細胞質に富む上皮様細胞で構成され，細胞異型は比較的軽度である[1]．一方で，近位型では，腫瘍細胞が中心変性壊死を伴う多結節状の増殖を特徴とし[6]，通常は肉芽腫様の形態を示さず，好酸性で豊富な細胞質を有する上皮様細胞で構成される[1]．また，細胞異型が目立ち[8]，核分裂像が10HPF 中に20個以上（中央値８個）と古典型より多く認めると報告がある[6)7)]．核偏在を示す腫瘍細胞（ラブドイド細胞）はいずれの亜型においても認められる[6)8)]．亜型分類は，発生部位ではなく，組織所見で分類され，本症例は近位型類上皮肉腫と判断した．

免疫組織化学的には，上皮系と間葉系の両方の形質が認められることが特徴的で，上皮系マーカーである cytokeratin，EMA，間葉系マーカーである vimentin いずれも陽性を示す．Cytokeratin では，特に CK8，CK19陽性が特徴的で，CK5/6は陰性または部分的な陽性にとどまる．癌とは異なり，多くの症例が CD34陽性となる．SMARCB1/INI-1の核発現の欠失が診断の際の重要な所見であるが，悪性ラブドイド腫瘍などの本腫瘍以外でも発現欠失を認め[6]，特異的な所見ではない点は注意が必要である．

類上皮肉腫の細胞像は，上皮様細胞および紡錘形細胞で構成され，上皮様細胞では上皮様の結合性が見られるが，結合性は緩く，平面的な配列で出現し，加えて，間葉系腫瘍を示唆する菲薄で平滑な核縁や細顆粒状のクロマチンなど細胞所見を認め，ライトグリーン好染の豊富な細胞質と核偏在傾向を示し，印環様に見えるラブドイドな細胞が混在すると報告されており[3)9)]，本症例においても同様の所見を認めた．

また，細胞質は厚く均一で，核周囲が濃染し，辺縁では淡明となることや，小空胞を認め[9]，多形性の目立つ細胞の出現や多くの核分裂像を認めたとの報告もある[4]が，本症例では前述した所見は認めなかった．

細胞学的な鑑別には，肉芽腫性炎症，滑膜肉腫や横紋筋肉腫などの肉腫，皮膚原発の扁平上皮癌などの癌様々な疾患が挙げられる[9)10)]．

肉芽腫性炎症では多彩な細胞が出現し，細胞質の厚さが乏しい点で類上皮肉腫とは鑑別可能と考えられ，類上皮肉腫では cytokeratin, EMA が陽性になるなど免疫組織化学も鑑別に有用である．滑膜肉腫では上皮様の結合を示す類円形の細胞が見られるが，裸核状の紡錘形細胞が混在する二相性を示す．類上皮肉腫とは異なり，核の偏在傾向は認めない．横紋筋肉腫では核偏在を示す細胞が認められるが，細胞境界は明瞭である．PTAH 染色による横紋の証明も有用である．扁平上皮癌ではクロマチンが粗顆粒状に増量した核とライトグリーン好染の厚い細胞質を有し，細胞の結合性が強く，角化細胞を認める．

本症例は，組織学的に，核偏在を示す結合性の緩い上皮様の腫瘍細胞が目立ち，浸潤性小葉癌や印環細胞癌の転移との鑑別を要した．細胞学的には，上皮様結合を有する異型細胞に加え，核縁が菲薄で平滑といった，肉腫が示唆される細胞所見も認められ，細胞学的所見が診断の一助となりうる可能性が示唆された．

結語

右臀部に発生した類上皮肉腫の１例を報告した．細胞学的には，緩い上皮様結合を示す上皮性腫瘍を疑う所見に加え，ライトグリーン好染の豊富な細胞質と菲薄で平滑な核縁という間葉系腫瘍を示唆する所見や偏在核に着目することが重要であると考えられる．

著者らは，開示すべき利益相反状態はありません．

Summary

Background: Epithelioid sarcoma is a malignant mesenchymal neoplasm that exhibits epithelioid cytomorphology and immunophenotype. Epithelioid sarcoma is rare and represents < 1% of all adult soft tissue sarcomas.

Case: The patient was 30 year-old woman, visited our hospital complaining of tumors in her right buttock and right inguinal area. Fine-needle aspiration cytology showed atypical epithelial cells appeared in small clusters. The atypical cells had abundant cytoplasm and round to oval nuclei, with thin and smooth nuclear rims, and evenly distributed fine granular chromatin, and the nuclei toward polarization. Although metastatic carcinoma or sarcoma was considered, a cytologic diagnosis could not be made. Histologically, the resected tumor showed epithelial cells of abundant eosinophilic cytoplasm proliferating in a sheet or cord-like pattern, with a necrosis in the center of the tumor. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for cytokeratin (AE1/AE3, Cam5.2), Vimentin, and CD34, and negative for INI-1, confirming the diagnosis of epithelioid sarcoma.

Conclusion: Cytologically, it is important to note that epithelioid sarcoma shows epithelioid atypical cells with abundant cytoplasm and loose connectivity, as well as thin, smooth nuclear rims that are considered to be sarcomas.

参考文献

1）Enzinger F. M. Epithelioid sarcoma. A sarcoma simulating a granuloma or a carcinoma. Cancer 1970; 26: 1029-1041.

2）加藤久幸，桜井一生，竹内健二・他．頬粘膜に発生した類上皮肉腫の１症例．口腔・咽頭科　2003；15：215-220.

3）濱口哲，藤田直昭，半田芳浩・他．左手に生じた類上皮肉腫の１例．皮膚　1999；２：190-194.

4）根本淳，江間律子，三角珠代・他．近位型類上皮肉腫の１例．日臨細胞誌　2003；42：293-296.

5）園部宏，真辺俊一，大朏裕治・他．前腕部皮下に原発した類上皮肉腫の１例　捺印細胞診について．日臨細胞誌　1990；29：893-897

6）孝橋賢一，類上皮肉腫　小田義直監修　腫瘍病理鑑別診断アトラス悪性軟部腫瘍，東京：文光堂，2021：143-148.

7）Gilliou L, Wadden C, Coindre J. M., et al. Proximal-type Epithelioid Sarcoma, a Distinctive Aggressive Neoplasm Showing Rhabdoid Features. Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of a Series. Am J Surg Pathol 1997; 21: 130-146.

8）佐藤倫一郎，横山良平，濱田貴広・他．体幹部に発生した類上皮肉腫の１例．整形外科と災害外科　2004；53：62-65.

9）佐々木学，石田剛，堀内啓・他．類上皮肉腫の２例．日臨細胞誌　1997；36：627-632.

10）三宅牧人，田中宣道，松下千枝・他．会陰部より発生した近位型類上皮肉腫の１例．日泌尿会誌　2006；97：602-606.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：87～90. 2023

症例報告

子宮頸部に発生したびまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫の１例

独立行政法人北九州市立八幡病院 臨床検査技術課[1)]　産業医科大学 第２病理学教室[2)]
独立行政法人北九州市立病院機構北九州市立八幡病院 臨床検査科[3)]
竹田　后希[1)]　新野　大介[2)]　島　浩司[1)]　久野　淳二[1)]　河津実沙樹[1)]
梅木沙友里[1)]　三嶋　里恵[1)]　狭間翔太郎[1)]　木村　聡[3)]

【内容抄録】

背景　女性生殖器原発の悪性リンパ腫は極めて稀で，節外性悪性リンパ腫の１％を占めるに過ぎない．そのうち約75％が子宮頸部に好発し，ほとんどがびまん性大細胞Ｂリンパ腫（DLBCL）である．今回，子宮頸部擦過細胞診に出現したDLBCLの１症例を報告する．

症例　70代女性．臍部の痛みを主訴に当院を紹介受診した．CT，MRIで骨盤腔内に８㎝大の充実性腫瘤が認められ，子宮頸がんの疑いで子宮頸部擦過細胞診が施行された．

細胞診では，出血性の背景に，N/C比が高く，核小体１～２個明瞭で，軽度核異型のある中～大型細胞が孤立散在性に認められた．やや細胞変性が加わっており，確実に腫瘍細胞であると言えないが，陰性にできない細胞であった．一方で子宮頸部を構成する上皮細胞はほとんど認められなかった．組織診では，核小体の明瞭な中～大型類円形核で淡明な細胞質を有する異型細胞が集簇してびまん性に増生しているのを認めた．免疫組織化学にてCD20，c-myc，bcl2，ki67，MUM1陽性，CD3，CD5，CD10，bcl6陰性であることからDLBCL，non-germinal center B-cell（GCB）typeと診断した．

結論　本症例では，出現していた中～大型細胞の異型は弱く，細胞診のみで悪性リンパ腫の診断には至らなかった．本症例に限らず，悪性リンパ腫は細胞診のみでの診断が困難である場合も多く，組織検査や免疫組織化学も含めた診断が必要である．

Key words：cervix, DLBCL, double expressor lymphoma, cytology

はじめに

DLBCLの約40％は節外性に生じる（消化器，皮膚，中枢神経，骨，精巣，軟部組織，脾臓など）[1)]．子宮頚部に見られる悪性リンパ腫の多くは転移性であり，原発性はきわめてまれである[4)]．そのうち約75％が子宮頸部に好発し，ほとんどがDLBCLである．今回我々は，子宮頸部に出現したDLBCLの１例を経験したので報告する．

A case of Diffuse large B-cell lymphoma arising in the uterine cervix

Miki TAKEDA（CT, JSC）[1)]
Daisuke NIINO（MD）[2)]
Koji SHIMA（CT, JSC）[1)]
Jyunji HISANO（MT）[1)]
Misaki KAWADU（MT）[1)]
Sayuri UMEKI（CT, JSC）[1)]
Satoe MISHIMA（CT, JSC）[1)]
Shotaro HASAMA（CT, JSC）[1)]
Satoshi KIMURA（MD）[3)]

1） Department of Clinical Laboratory Technology Division, Medical Support Department, Kitakyushu municipal Yahata hospital
2） Department of Pathology and Cell Biology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health Japan
3） Department of Clinical Laboratory, Kitakyushu municipal Yahata hospital

症例

患者：70代，女性，０妊娠
主訴：臍部痛
既往歴：胃がん
基礎疾患：高血圧，高脂血症，２型糖尿病
臨床経過：当院受診の約１週間前に臍部の痛みが出現し，近医で化膿性臍炎の疑いで当院紹介受診した．当院受診時，臍部に発赤と硬結が認められた．腹部エコーにて腹水の貯留がわかり，全身精査の目的で行ったCT，MRIで骨盤腔内に８㎝大の充実性腫瘤が認められ，子宮頸がんの疑いで子宮頸部擦過細胞診が施行された．
画像所見：CT（写真１A）では，子宮頚部が大きく直腸前壁との脂肪境界が消失していた．両側付属器も腫大しており，子宮がんや骨盤内転移が疑われた．MRI（写真１B）では，子宮後壁からダグラス窩に突出する８㎝大の充実性腫瘤が認められ，後腟円蓋あるいは腹膜由来の悪性病変が疑われた．
血液検査所見：LDHは945U/ℓ，CA125は380.0U/mlと高値だった．LDHのアイソザイムではL2が上昇していた．

その他，特に目立った異常値はなかった．

細胞学的所見：出血性の背景に，裸核様の中～大型細胞が孤立散在性に出現していた．扁平上皮細胞や子宮頸部腺細胞などはほとんど見られなかった．また，核線が所々に認められた（写真２A）．中～大型細胞は，成熟リンパ球の４倍ほどの大きさで，N/C 増大，核は円形～類円形，粗顆粒状クロマチン，一部核小体明瞭であった．中～大型細胞がやや密集している部分もあったが，結合性はなく，一部の細胞で軽度の核形不整を認めた（写真２B～２D）．やや細胞変性が加わっており，確実に腫瘍細胞であると言えないが，陰性にできない細胞であった．悪性リンパ腫の可能性を考え，other malig. と判定し，組織生検の依頼をした．

組織所見：淡明ないしは淡好酸性の細胞質を有する核小体明瞭な中型～大型の異型細胞が集簇してびまん性に増生していた．（写真３A，３B）

免疫組織化学：B-cell マーカーである CD20が陽性（写真４A），T-cell マーカーである CD3 が陰性（写真４B）であった．その他，CD10，bcl-6は陰性（写真４C，４D）であった．また，c-myc，bcl-2，ki-67，MUM1が陽性（写真５A～５D）であり，以上の所見（表１）から，DLBCL，non-GCB type と診断した．

経過：当院にて診断後，有意なリンパ節腫大はみられなかったが，他院にて70％量の R-THP-COP 療法を施行された．しかしその約７ヶ月後に腫瘍死となった．

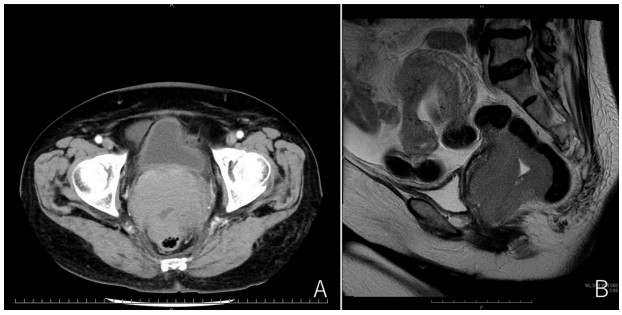


写真１　画像検査所見

A）CT 画像　子宮頚部が大きく腫大し直腸前壁との脂肪境界が消失している．

B）MRI 画像　子宮前後壁からダグラス窩に突出する充実性腫瘤が認められる．

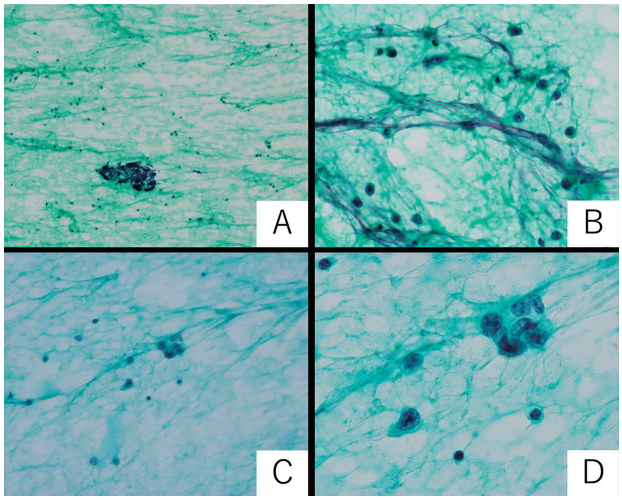


写真２　子宮頸部擦過細胞診 Pap. 染色

A）出血性背景．中～大型細胞が孤立散在性に出現．上皮細胞は見られない．８時方向に核線が見られる．×10

B）中～大型細胞は成熟リンパ球の４倍ほどの大きさで，核は円形～類円形，粗顆粒状クロマチン，核小体明瞭．×40

C）中～大型細胞が集簇はしているが，結合性は見られない．×40

D）N/C 増大，粗顆粒状クロマチン，核小体明瞭であった．一部の細胞で核形不整を認めた．×100

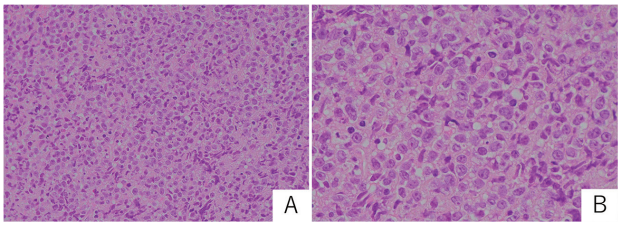


写真３　子宮頸部生検 HE. 染色 A）×20 B）×40

核小体明瞭な中型～大型の異型細胞が集簇してびまん性に増生していた．

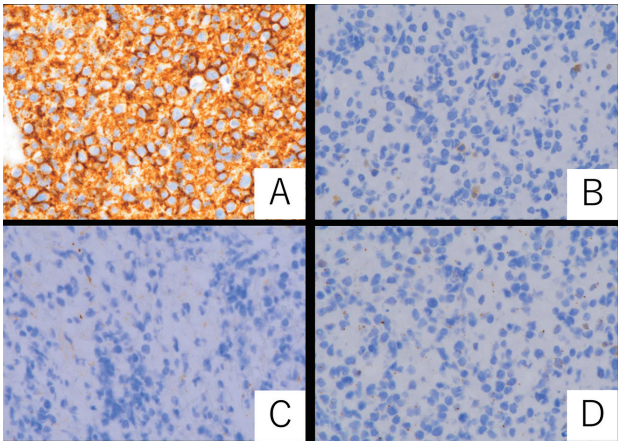


写真４　免疫組織化学×40

A）CD20　　B）CD3　　C）CD10　　D）bcl-6

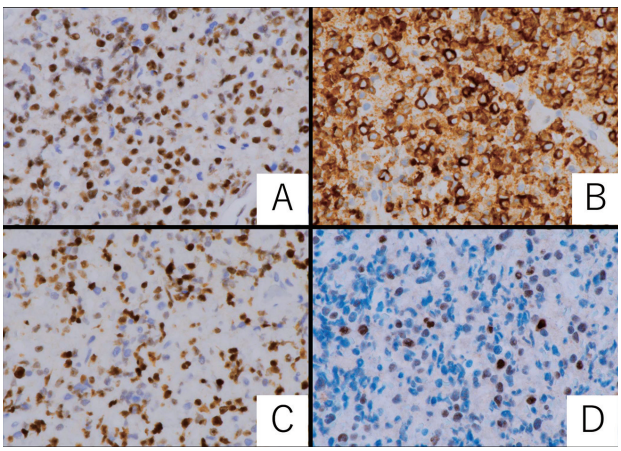


写真５　免疫組織化学×40

A）c-myc　　B）bcl-2　　C）ki-67　　D）MUM1

表１　免疫組織化学結果

陽性	陰性
CD20	CD3
c-myc(80%)	CD5
bcl-2	CD10
Ki-67(70%)	bcl-6
MUM1	

婦人科検体では，扁平上皮細胞や腺細胞，炎症細胞など，数種類の細胞が混在しているが，本症例では，上皮系の細胞集塊はなく，出血性背景に核小体明瞭な中～大型均一細胞が出現している単調な像であった．この場合，細胞が採取できていない，または，子宮頸部全体が腫瘍細胞に置換されていると考えられる．勿論これだけでは悪性リンパ腫であると断定することはできないが，陰性にもできない細胞像であり，悪性リンパ腫を視野に入れて臨床側へ精査を依頼する必要があると判断した．

その後の組織生検で免疫組織化学染色を行った結果，DLBCL の診断となり，CD10，bcl-6は陰性，MUM1が陽性となり，non-GCB と診断がついた[2]．更に，c-myc，bcl-2の両者が陽性であり，double expressor lymphoma であることもわかった．つまり，本症例は non-GCBtype かつ double expressor lymphoma であり，悪性度が高い予後不良群であった．細胞診では，異型が弱く，Atypical cell 程度の所見であっても悪性度の高いリンパ腫があることを念頭に置く必要があると考えた[3]．

子宮原発悪性リンパ腫の他症例でも，婦人科標本の細胞診のみで悪性リンパ腫と診断しているものはほとんどなく，他の部位の細胞診検体や組織診検体との併用で診断していた．また，他症例でも DLBCL が多く，核形不整や目立つ核小体を有する異型細胞の出現が共通していた．少数でも異型リンパ球が出現していたら，それを報告する必要があると考えた．また，本症例では速やかに組織生検が行われたため，組織検体で免疫組織化学染色を行ったが，細胞診標本で免疫組織化学染色を行うことができていれば，反応性リンパ球と腫瘍性リンパ球の鑑別ができていたかもしれないので，今後の課題にしたい．

考察

悪性リンパ腫は多様かつ類似の細胞像を示し，良性と悪性の鑑別が難しい症例に遭遇する場合もある．更に，本症例のようにリンパ節以外でも発生するため，どの細胞診検体でも常に鑑別に入れておくべき疾患の一つである．

子宮原発悪性リンパ腫は極めて稀であり子宮悪性腫瘍の0.05%，節外性リンパ種の２％を占める[7]．発生部位は子宮頸部が大半を占め，組織型はびまん性大細胞型が主であると言われている[8]．

他症例を見ると，不正出血を主訴とすることが多く，細胞診で見つかった症例に関してはほとんどが進行した状態であった．早期の段階では腫瘍細胞が細胞診に出現していない，または少ないという報告が多かった．本症例では，主訴に不正出血はなかったが，細胞診に異型細胞は出現しており，stage Ⅳの進行した状態であった．

少数の異型リンパ球を見つけた場合，反応性リンパ球である可能性もあり，細胞診だけで診断をつけることは難しいが，少数でも異型リンパ球が出現している場合は，悪性リンパ腫である可能性を考えながら慎重に観察を進めていく必要があると考える．

悪性リンパ腫と診断するには，フローサイトメトリーや免疫組織化学染色は必要不可欠であるが，パパニコロウ染色でリンパ球系病変を観察する場合，核形と核小体に注目し「核形不整 and/or 目立つ核小体」を有する細胞の出現頻度が良性と悪性の鑑別になるとされている．この「核形不整 and/or 目立つ核小体」を有する細胞とは，①核形不整がみられるが核小体は目立たない，②核小体は目立つが核形不整はみられない，③核形不整と目立つ核小体がみられる，のいずれかに該当する細胞のことを言う．これらいずれかに該当する細胞が良性病変では10%程度であり，25%以上みられる場合は悪性リンパ腫である可能性が高いとされている[5]．本症例では，出血による変性が加わっており，細胞がやや収縮していたため，弱拡大では一見，濾胞性頸管炎や反応性変化のように思えた．しかし，強拡大で一つ一つの細胞をよく観察すると，上記の②に該当するリンパ球が約30%程度認められ，悪性リンパ腫である可能性も考えられた．また，正常な

結語

今回我々は，細胞異型は弱いが悪性度が高い DLBCL の症例を経験した．細胞診のみでは診断が困難な場合があるが，細胞所見をよく観察し，悪性細胞の可能性を否定できない場合には，臨床側へ組織生検などで検討する必要性があることを伝え，細胞診，組織診の総合的な検討で診断することが重要であると考える．

筆者らは，開示すべき利益相反状態はありません．

Summary

Background: Malignant lymphoma originating in the female genital tract is extremely rare, accounting only 1% of extranodal malignant lymphomas. Approximately 75% of them are predominantly found in the uterine cervix, and most cases showed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Here, we report a case of DLBCL that appeared on cervical scraping cytology.

Case: The patient was a 70s woman. She was referred to

our hospital with a chief complaint of umbilical pain. CT and MRI showed an 8cm solid mass in the pelvic cavity, and cervical scraping cytology was performed on suspicion of uterine cervical cancer. Cytology showed solitary small nests of atypical cells with a high N/C ratio, one to two distinct nucleoli, and mild nuclear atypia against a hemorrhagic background. It was slightly cytopathic, and the atypical cells could not be decided to be tumor cells, but they could not be negative for cytological diagnosis. On the other hand, almost no epithelial cells composing the cervix were observed. Histological examination revealed a diffuse proliferation of clusters of atypical cells with clear nucleoli in medium to large oval nuclei and clear cytoplasm. DLBCL non-germinal center B-cell（GCB）phenotype was diagnosed based on positive CD20, CMYC, BCL2, Ki67 and MUM1, and negative CD3, CD5, CD10, BCL6 in immunostaining.

Conclusion: In this case, the small nests of atypical cells appeared to be weak cellular atypia, and only cytological examination did not lead to diagnosis of malignant lymphoma. Not limited to this case, malignant lymphoma is often difficult to diagnosis only by the cytological examination, and histological diagnosis and immunohistochemical staining are necessary.

参考文献

1）公益社団法人　日本臨床細胞学会編集．細胞診ガイドライン４　呼吸器・胸腺・体腔液・リンパ節 2015年版．古谷純朗監修，リンパ節．東京：金原出版，2015：210-211

2）伊藤智雄編集．免疫染色究極マニュアル．宇山閑文監修．京都：金芳堂，2019：72-74

3）日比野佑美，熊谷正俊，佐々木充ほか．子宮肉腫を疑われた High-grade B-cell lymphoma の１例．広島臨細胞誌，2018；39：53-60

4）平園賢一，篠塚孝男，藤井明和ほか．子宮頸部原発悪性リンパ腫の１例．日本臨床細胞学会雑誌　1991；30：1199-1203

5）西国広．基礎から学ぶ細胞診のすすめ方　第３版．東京：近代出版，2017：205-222

6）SwerdlowSH, CampoE, PileriSA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016; 127: 2375-2390.

7）上田朝美，立花崇孝，竹村佐千哉ほか．骨髄穿刺によって診断しえた子宮原発悪性リンパ腫の１例．静岡赤十字病院研究報，2004；24：97-101

8）池澤剛，森下由紀雄，角田肇ほか．子宮頸部原発悪性リンパ腫の１例―細胞診材料を用いた免疫グロブリン重鎖遺伝子再構成の検討―．日本臨床細胞学会雑誌　2001；40：257～261

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：91〜96. 2023

症例報告

多彩な細胞像を呈した子宮頸部腺扁平上皮癌の一例

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)]　独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院 病理診断科[2)]
独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院 産婦人科[3)]　あさひ松本病院[4)]
安部　拓也[1)]　本下　潤一[2)]　井手圭一郎[1)]　立岩　友美[1)]　奥薗　学[1)]
豊嶋　憲子[1)]　笹栗　毅和[4)]　西村　和泉[3)]　河野　善明[3)]

【内容抄録】

背景　腺扁平上皮癌は腺癌と扁平上皮癌の両成分で構成される腫瘍である．今回，多彩な細胞像を呈した子宮頸部腺扁平上皮癌の一例を経験したので報告する．

症例　30歳代，女性．不正性器出血を主訴に前医受診，悪性腫瘍を疑い，精査目的に当院婦人科を紹介受診．子宮頸部に 4 cm 大の隆起性病変を認めた．子宮頸部細胞診および生検にて子宮頸癌と診断され，広汎子宮全摘出術が施行された．細胞診標本では，N/C 比の極めて高度な小細胞癌様の異型細胞，印環細胞型の異型細胞，豊富な細胞質を有する核偏在性の異型細胞を認め，いずれの細胞も胞体内粘液を有していた．また流れる様な配列を示す好酸性の異型細胞集塊や紡錘形の異型細胞，角化異常細胞など扁平上皮癌を示唆する異型細胞も少数認め，腺扁平上皮癌が疑われた．組織標本では，不完全な腺腔形成を部分的に認めるが，小細胞癌様，印環細胞様の低分化な腺癌成分が主体となり増殖していた．また好酸性の胞体を有する扁平上皮癌成分を一部に認め，腺扁平上皮癌の診断となった．

結論　腺扁平上皮癌の腺癌成分と扁平上皮癌成分の割合，分化度は様々であり，細胞診標本に出現する各成分を正しく判定することが重要である．

Key words：adenosquamous carcinoma, cytology, cervical cancer, case report

はじめに

子宮頸部原発腺扁平上皮癌は腺癌成分と扁平上皮癌成分から構成される腫瘍であるが，子宮頸癌取扱い規約第４版では両成分の量的な規定はない[1)]．また，両成分の分化度もさまざまであり，その両成分の割合や分化度により細胞診標本における出現様式は異なる．今回，多彩な細胞像を呈した子宮頸部腺扁平上皮癌の１例を経験したので報告する．

A case of uterine cervical adenosquamous carcinoma showing variegated histological features.

Takuya ABE（CT, IAC）[1)]
Junichi MOTOSHITA（MD）[2)]
Keiichiro IDE（CT, IAC）[1)]
Tomomi TATEIWA（CT, IAC）[1)]
Manabu OKUZONO（CT, JSC）[1)]
Noriko TOYOSHIMA（CT, JSC）[1)]
Takakazu SASAGURI（MD）[4)]
Izumi NISHIMURA（MD）[3)]
Yoshiaki KAWANO（MD）[3)]

1） Department of Clinical Laboratory, Japan Community Health care Organization（JCHO）Kyushu Hospital
2） Department of Clinical Pathology, Japan Community Health care Organization（JCHO）Kyushu Hospital
3） Department of Obstetrics and Gynecology, Japan Community Health care Organization（JCHO）Kyushu Hospital
4） Asahimatsumoto Hospital

症例

患者：30歳代，女性．４経妊３経産．

主訴：不正性器出血．

現病歴：持続する不正性器出血を主訴に前医を受診．子宮頸部細胞診にて小細胞神経内分泌癌を疑い，精査加療目的で当院紹介となった．コルポスコピー検査および画像検査にて子宮頸部に 4 cm の腫瘤性病変を認めた．子宮頸部細胞診で腺扁平上皮癌が疑われ，子宮頸部生検では腺扁平上皮癌と診断され，子宮頸癌の診断で広汎子宮全摘出術，両側付属器摘出術，骨盤リンパ節郭清，傍大動脈リンパ節生検，腹膜生検が施行された．

コルポスコピー所見：子宮頸部に 4 cm 大の易出血性の隆起性腫瘤を認めた．

生化学検査：CEA 1151.0ng/ml，SCC 4.5ng/ml，CA125 200.1U/ml と異常高値であった．

画像検査所見：

1）MRI 検査：T2W1にて子宮頸部に高信号，拡散制限を示す境界やや不明瞭な腫瘤を認めた（写真１A）．

2）PET/CT 検査：子宮頸部に高度の FDG 集積（SUVmax = 8.22）を認めた．また腹膜やリンパ節に転移を疑う FDG 集積の亢進を認めた（写真１B）．

細胞学的所見

1）子宮頸部細胞診（従来法）：血性背景に N/C 比の極めて高い小細胞癌様の異型細胞が孤立散在性または木目込み細工様配列を示す小集塊で出現していた（写真２）．一方で，比較的豊富な細胞質を有した核偏在性の異型細胞（写真３A），一部では印環細胞様の異型細胞（写真３B）も散見された．どちらの異型細胞にも胞体内粘液を認め，一部では腺腔様配列を示していたため，腺癌成分であると判断した．また少数ではあるが，相互封入像を示す角化異常細胞（写真４A），紡錘形形態を示す好酸性異型細胞（写真４B），核が長軸方向に沿って，一定方向に流れる様な配列示す異型細胞集塊（写真４C）を認め，扁平上皮癌成分と判断した．さらに，扁平上皮癌様の好酸性異型細胞と胞体内粘液を有する異型細胞が混在した細胞集塊も認めた（写真５）．以上の所見より細胞判定は陽性，ベセスダ判定 Other malignant neoplasm とし，腺扁平上皮癌が推定された．

2）術中洗浄腹水細胞診：胞体内粘液を有する小細胞癌様の異型細胞および印環細胞型の異型細胞の出現を認め

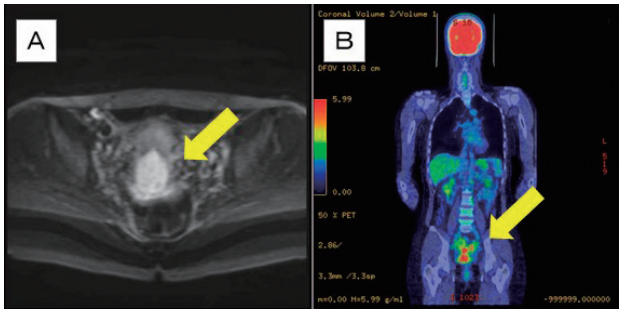


写真１　MRI 画像（A）および PET-CT 画像（B）

A：T2W1で高信号，拡散制限を示す境界やや不明瞭な腫瘤（矢印）を認めた．

B：子宮頸部に高度の FDG 集積（SUVmax=8.22）を伴う腫瘤（矢印）を認めた．

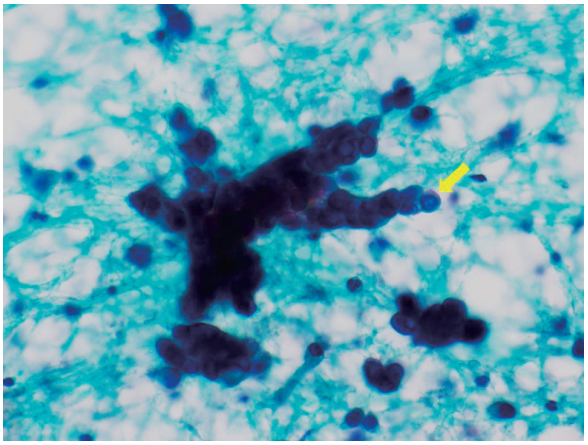


写真２　子宮頸部細胞診

胞体内粘液（矢印）を有する N/C 比の極めて高い異型細胞が木目込み細工様配列を呈して出現していた．（Pap. 染色×40）

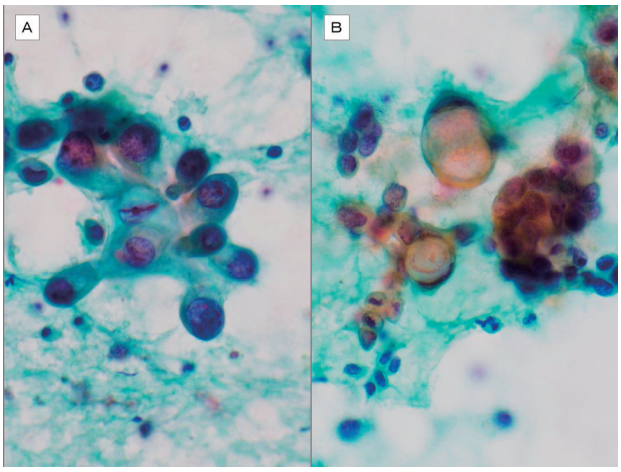


写真３　子宮頸部細胞診

A：比較的豊富な細胞質を有し，粘液空胞を認める核偏在性の異型細胞が出現していた．（Pap. 染色×40）

B：胞体内粘液を有する印環細胞様の異型細胞が孤立散在性に出現していた．（Pap. 染色×40）

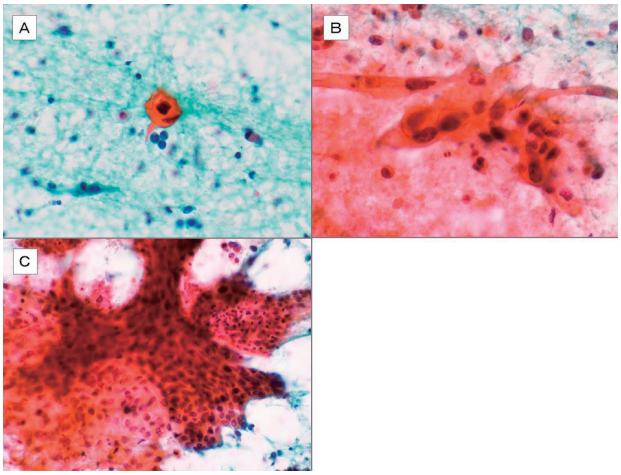


写真４　子宮頸部細胞診

A：高輝度を示す角化異常細胞が相互封入像を呈して出現していた．（Pap. 染色×40）

B：好酸性細胞質を有する紡錘形異型細胞が出現していた．（Pap. 染色×40）

C：核が長軸方向に沿って，一定方向に流れる様な配列を示す異型細胞集塊が出現していた．（Pap. 染色×20）

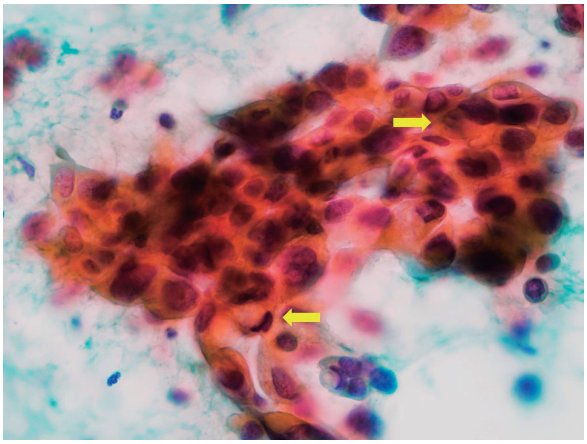


写真５　子宮頸部細胞診

好酸性の細胞質を有する異型細胞と胞体内粘液を有する異型細胞（矢印）が混在した細胞集塊が出現していた．（Pap. ×40）

たが，明らかな扁平上皮系の異型細胞は認めなかった．

病理組織学的所見

1）子宮頸部生検：N/C 比の高い異型細胞が主体となり充実状（写真 6 A），一部不明瞭な管状配列を呈し増殖していた．印環細胞様の異型細胞も認め（写真 6 B），これらの異型細胞にはムチカルミン染色陽性の胞体内粘液を認め，腺癌成分と判定した．また好酸性の細胞質を有する異型細胞と胞体内空胞を有する異型細胞が混在している部も認め（写真 6 C），前者は免疫組織化学染色にて p40が核に陽性を示し，後者はムチカルミン染色にて胞体内粘液の存在を確認し，扁平上皮癌成分と腺癌成分が混在していることが示唆された（写真 6 D）．

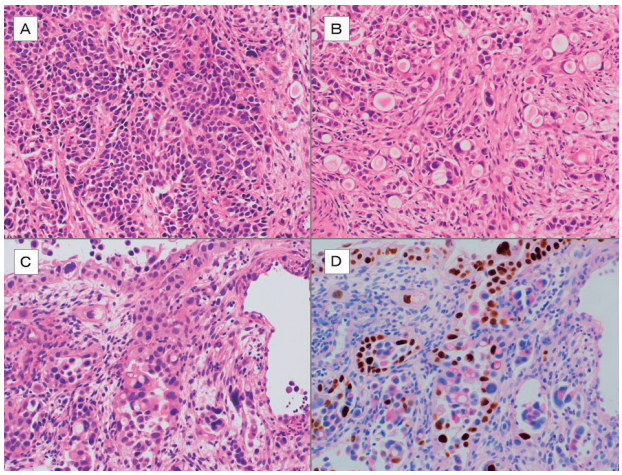


写真 6　子宮頸部生検組織所見

A：N/C 比の高い異型細胞が充実状に増殖していた．（H.E. 染色×20）
B：印環細胞様の異型細胞の増殖を認めた．（H.E. 染色×20）
C：好酸性の細胞質を有する異型細胞と胞体内空胞を有する異型細胞が混在していた．（H.E. 染色×20）
D：好酸性の細胞質を有する異型細胞は p40が核に陽性を，胞体内粘液はムチカルミンに陽性を示した．（ムチカルミン＋ p40免疫組織化学重染色×20）



写真 7　摘出標本肉眼像

子宮頸部に境界不明瞭な白色調腫瘤を認めた．

2）摘出標本：子宮頸部に境界不明瞭な白色調腫瘤を認めた（写真 7 ）．ヘマトキシリン・エオジン染色では N/C 比の高い異型細胞（写真 8 A），印環細胞様の異型細胞（写真 8 B）が主体となり，一部で不明瞭な腺腔を形成し（写真 8 C）腔側から子宮体部にわたり浸潤性増殖していた．子宮頸部の粘膜表面のごく一部ではあるが好酸性の異型細胞（写真 9 A），個細胞角化や紡錘形の異型細胞も認めた（写真 9 B）．また一部では N/C 比の高い異型細胞と角化真珠を形成した異型細胞の移行像も認めた（写真 9 C）．免疫組織化学染色および特殊染色では，腺癌成分は CEA に陽性，ムチカルミン染色陽性の胞体内粘液を認め（写真 8 D），

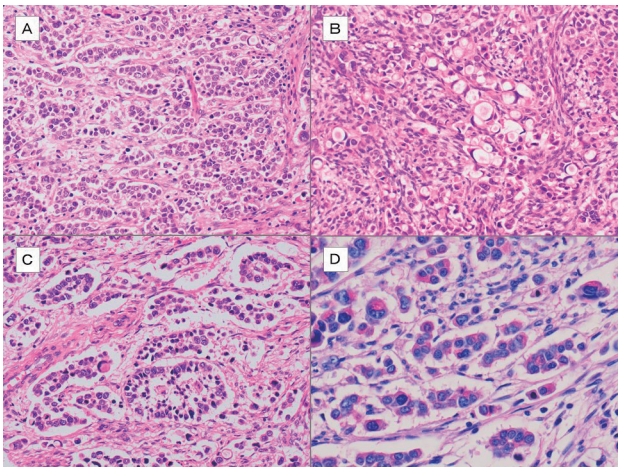


写真 8　摘出標本組織所見

A：N/C 比の高い異型細胞が増殖していた．（H.E. 染色×20）
B：印環細胞様の異型細胞の増殖も認めた．（H.E. 染色×20）
C：不明瞭ではあるが腺腔形成を一部に認めた．（H.E. 染色×20）
D：N/C 比の高い異型細胞，印環細胞様の異型細胞はムチカルミン陽性の胞体内粘液を有していた．（ムチカルミン染色×40）

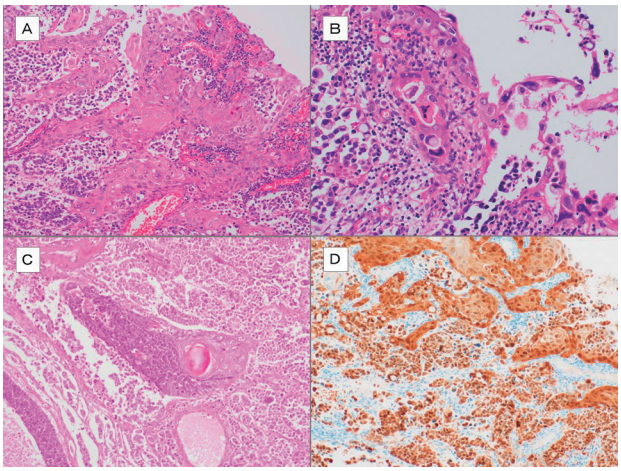


写真 9　摘出標本組織所見

A：粘膜表面に好酸性の異型細胞が増殖していた．（H.E. 染色×20）
B：個細胞角化や紡錘形異型細胞を認めた．（H.E. 染色×40）
C：N/C 比の高い異型細胞と角化真珠を形成した異型細胞の移行像を認めた．（H.E. 染色×20）
D：腺癌成分，扁平上皮癌成分ともに $p16^{INK4A}$ が核と細胞質に陽性を示した．（免疫組織化学染色 $p16^{INK4A}$ ×20）

表1　免疫組織化学染色のまとめ

	腺癌成分	扁平上皮癌成分
CEA-mono	＋	－
MUC2	－	－
MUC5AC	－部＋	－
MUC6	－	－
CDX2	－	－
PAX8	－	－
p40	－	＋
p53	－	－部＋
p63	－	＋
$p16^{INK4a}$	＋	＋
Synaptophysin	－	－
Chromogranin A	－	－
CD56	－	－

扁平上皮癌成分はp40が核に陽性を示した．$p16^{INK4a}$はいずれの成分においても核と細胞質に陽性を示した（表1）（写真9D）．同時に採取されたリンパ節48個全てにおいて腺癌成分の転移を認めた．最終病理診断は腺扁平上皮癌の診断となった．

考察

子宮頸部腺扁平上皮癌はその発生頻度は全子宮頸癌の5～6％で，若年者に多いとされている[2]．予後に関してはさまざまな報告があるものの，早期の場合は扁平上皮癌や腺癌との間に差はないとされているが，進行症例では腺扁平上皮癌の方が予後不良であると報告されている[3]．通常ヒトパピローマウイルスhuman papillomavirus（HPV）の関与，特に扁平上皮癌，腺癌と同様にハイリスクHPV16型および18型の関与が指摘されている[2]が，HPV陰性は腺扁平上皮癌の予後不良因子となりうるとの報告もある[4]．本症例ではHPVタイピングは実施していないが，免疫組織化学染色にて$p16^{INK4a}$が腺癌成分，扁平上皮癌成分のどちらにおいても核，細胞質に陽性を示していたことよりHPV感染が示唆される．

子宮頸癌取扱い規約第4版では，「組織学的に細胞間橋，角化を示す扁平上皮癌の成分と明らかな管腔形成を示す腺癌成分が存在する」腫瘍と定義されており，その分布様式についても腺癌および扁平上皮癌の成分が移行または混在するものを腺扁平上皮癌とし，衝突癌とは区別するべきであるとしている[1]．一方で，腺癌成分と扁平上皮癌成分の量的な診断基準は設けておらず，明確な量的基準を設けている肺や食道，胆道，膵臓などの癌取扱い規約とは異なる[5-8]．そのため，ときに本症例のように両成分に極端な量的偏りがある場合があり，病変の一部を観察する生検検体や細胞診標本では組織型推定が困難なことがある．本症例では，組織学的に大部分は腺癌成分が占め，扁平上皮癌成分はわずか5％程度であったが，細胞診標本，生検検体，摘出検体のすべてにおいて両成分の混在・移行像を認めたため，腺扁平上皮癌を推定するに至った．特に細胞診標本では両成分が採取されていない場合や両成分が採取されていたとしても衝突癌が鑑別疾患に挙がるため，両成分の混在・移行像は腺扁平上皮癌を推定するうえで重要な所見である．

一般的に腺扁平上皮癌では腺癌成分は管状構造，通常型内頸部腺癌の形態をとり，扁平上皮癌成分は中～低分化な形態をとることが多いとされている[9]．本症例では組織学的に不明瞭な管腔構造を一部に認めたものの，小細胞癌様，印環細胞様の異型細胞が広く分布しており，低分化な腺癌成分が主体であった．細胞診標本でも，組織像を反映し，低分化な腺癌細胞が標本の大多数を占め，特に小細胞癌様のN/C比の極めて高い異型細胞は胞体内に含まれる少量の粘液を認識できなければ腺癌成分と判定することが困難であった．これらの低分化な腺癌成分が多彩な細胞像を呈した要因であったと考える．一方で，扁平上皮癌成分は出現数は少ないものの，重厚な細胞質を有する角化異常細胞が散見され，扁平上皮癌成分と判定するのは容易であった．

既報では，腺扁平上皮癌では高率（65％）に高度扁平上皮内病変（high grade squamous intraepithelial lesions: HSIL）や上皮内腺癌（adenocarcinoma in situ: AIS），重層性粘液産生上皮内病変（stratified mucin-producing intraepithelial lesion: SMILE）などの前駆病変が混在することが報告されている[10]．また別の報告では，浸潤性重層性粘液産生癌（invasive stratified mucin-producing carcinoma: iSMILE）成分を伴う浸潤性腺癌では低分化な成分を有し，より高悪性度な腫瘍である可能性が報告されている[11]．本症例では，生検検体および摘出検体のいずれにもHSIL，AIS，SMILEなどの上皮内病変およびiSMILE成分は認めなかったが，術中洗浄腹水に腫瘍細胞を認め，骨盤内他臓器・リンパ節にも高頻度に浸潤・転移を認めたことより，非常に悪性度の高い腫瘍であったことが推察される．患者は手術半年後に腫瘍死している．

腺扁平上皮癌の鑑別疾患としては扁平上皮系，腺系の異型細胞が出現する点から扁平上皮への分化を伴う類内膜癌と粘表皮癌が挙げられる．扁平上皮への分化を伴う類内膜癌は子宮体部原発の腫瘍が子宮頸部に進展した場合は，その病変の進展や局在性により鑑別が可能である．子宮頸部原発の場合，その細胞像，組織像は腺扁平上皮癌との鑑別が必要となるが，扁平上皮への分化を伴う類内膜癌では腺扁平上皮癌と比較して扁平上皮成分の異型が軽度であることから鑑別は可能である．子宮頸部原発の粘表皮癌はWHO分類第4版では腺扁平上皮癌の中に含まれていたが[12]，最新のWHO分類第5版では別の腫瘍として扱われている[2]．粘表皮癌においても扁平上皮様異型細胞，胞体内粘液を有する異型細胞が出現するが，それらに加え，小型の中間細胞の3種類の異型細胞が出現する点が腺扁平上皮癌とは異なる[13]．本症例でも多彩な細胞像を呈したため，扁平上皮癌成分の他に形態的に数種類の異型細胞が確認されたが，いずれも胞体内粘液を有し，腺癌成分であることが確認できたため，鑑別は可能であった．また，唾液腺に発生する粘表皮癌と同様

に *CRTC-MAML2* 融合遺伝子が検出されることが知られており，分子病理学的所見からも鑑別が可能である[2)]．

本症例では腺癌成分が低分化であったため，多彩な細胞像を呈し，診断に苦慮した．近年では，子宮頸部細胞診では液状化細胞診が普及しており，その残余検体を用いて，免疫細胞化学染色を実施することが可能である．既報では，液状化細胞診の残余検体を利用した免疫細胞化学染色で腺扁平上皮癌を推定可能であったと報告されており[14),15)]，免疫細胞化学染色を活用することで細胞由来を推定することができ，診断の一助となり得ると考えられる．

結語

腺扁平上皮癌の腺癌成分と扁平上皮癌成分の割合，分化度は症例により様々であり，それにより細胞診標本における異型細胞の出現様式も異なり，ときに診断を困難にする場合がある．細胞診標本に出現する各成分を正しく判定し，診断することが重要である．

著者らは，開示すべき利益相反状態はありません．

Summary

Background: Adenosquamous carcinoma is a malignant neoplasm exhibiting both squamous cell and glandular differentiation. Herein, we report a case of uterine cervical adenosquamous carcinoma showing variegated histological features.

Case: A woman in her 30s presented with atypical genital bleeding was referred to our hospital on the suspicion of a malignant neoplasm. By colposcopy, a tumor protruded from uterine cervix was detected. Cervical cytology and biopsy were performed, and we made the diagnosis of Malignancy. Consequently, a radical hysterectomy was performed. Cytologically, cervical specimens showed atypical cells resembled small cell carcinoma with high nuclear/cytoplasm ratio, signet ring-like cells, and atypical cells with a tendency toward nuclear eccentricity and abundant cytoplasm. Each atypical cells were rich in mucin in the cytoplasm. Some atypical cells with eosinophilic cytoplasm formed cluster, spindle cells and dyskeratotic cells also appeared, suggesting squamous cell carcinoma. From these cytological findings, adenosquamous carcinoma was suspected. Histologically, tumor cells formed incomplete glandular lumen partially, poorly-differentiated adenocarcinoma cells resembling small cell carcinoma and signet ring-like cells appeared mainly. Squamous cell carcinoma components were also appeared in a small portion of tumor. From these histological findings, we made diagnosis of adenosquamous carcinoma.

Conclusion: Both of the components in cervical adenosquamous carcinoma exhibit diffuse distribution and differentiation. We should observe cytological findings in detail to recognize accurately each tumor components.

参考文献

1）日本産婦人科学会，日本病理学会編．子宮頸癌取扱い規約病理編第４版，東京：金原出版，2017：45.
2）Stolnicu S, Felix A, Kong CS. Adenosquamous and mucoepidermoid carcinomas of the uterine cervix, WHO Classification of Tumours Editorial Board, WHO Classification of Tumors of Female Genital Tumors 5th edition. Lyon: IAR C Press, 2020: 383.
3）Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, et al. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. Cancer 2003; 97: 2196-2202.
4）Lai CH, Chou HH, Chang CJ, et al. Clinical implications of human papillomavirus genotype in cervical adeno-adenosquamous carcinoma. Eur J Cancer 2013; 49: 633-641.
5）日本肺癌学会編．臨床・病理肺癌取扱い規約第８版補訂版．東京：金原出版，2021：104.
6）日本食道学会編．臨床・病理食道癌取扱い規約第11版．東京：金原出版，2015：90.
7）日本肝胆膵外科学会編．臨床・病理胆道癌取扱い規約第７版．東京：金原出版，2021：62-63.
8）日本膵臓学会編．膵癌取扱い規約第７版増補版．東京：金原出版，2020：78.
9）真田咲子．腺扁平上皮癌．安田政実，三上芳喜編，腫瘍病理鑑別診断アトラス子宮頸癌第２版．東京：文光堂，2018：106-113.
10）Stolnicu S, Hoang L, Hanko-Bauer O, et al. Cervical adenosquamous carcinoma: detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in 59 cases. Mod Pathol 2019; 32: 269-279.
11）Xu H, Wang YM, Zhang J. Clinicopathological features of stratified mucin-producing neoplastic lesions of the cervix. Chin J Pathol 2020; 49: 28-33.
12）Colagan TJ, Kim KR, Hirschowitz, et al. Other epithelial tumors, WHO Classification of Tumours Editorial Board, WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs 4th edition. Lyon: IARC Press, 2014: 194.
13）河原明彦．粘表皮癌．原田博史，河原明彦編，唾液腺腫瘍の組織診・細胞診．東京：株式会社メジカルビュー社，2018：115-135.
14）梅澤敬，瀬戸口知里，山村信一・他，液状化細胞診による腟断端細胞診で肉腫様成分の再発を認めた肉腫様変化を伴う子宮頸部腺扁平上皮癌の１例，日臨

細胞誌　2022；61：36-41.
15）篠田由佳，内藤嘉紀，安倍秀幸・他，液状化検体細胞診で腺癌成分と扁平上皮癌成分を確認しえた膵腺扁平上皮癌の 1 切除例，日臨細胞誌　2022；61：400-406.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：97～102. 2023

症例報告

著しい脾臓浸潤を認めた膵臓腺房細胞癌の１例

福岡大学病院 病理部・病理診断科[1)]　福岡大学病院 消化器内科[2)]　福岡大学病院 消化器外科[3)]
秋吉　梨江[1)]　松本　慎二[1)]　角谷　優子[1)]　小山　逸[1)]　坂田　祥子[1)]
西中村恵輔[1)]　石田　祐介[2)]　梶原　正俊[3)]　濵田　義浩[1)]　濵﨑　慎[1)]

【内容抄録】

背景　膵臓の腺房細胞癌（acinar cell carcinoma：ACC）は全膵腫瘍の約１～２％と稀な腫瘍である．今回我々は，脾門部および脾実質内への著しい浸潤性増殖を認めた膵尾部発生 ACC の１例を経験したので報告する．

症例　50代男性．造影 CT 像で脾門部に約15cm 大の多結節病変を認め，脾臓原発リンパ腫疑いにて経胃的 EUS-FNB ならびに迅速細胞診を施行した．圧挫標本では裸核状の異型細胞を散在性に認めるも，明らかな上皮性結合を示す細胞集塊が目立つ点からリンパ腫は否定的であった．異型細胞は単調な核所見で，小型の核小体と豊富な顆粒状の細胞質を有しており ACC を疑う細胞像であったが，画像所見を含めた臨床像からは非典型的であり，また毛細血管にまとわり付くような乳頭状集塊も認めた点から充実性偽乳頭状腫瘍や神経内分泌腫瘍も鑑別に挙げた．組織像では好酸性顆粒状の細胞質を有する腫瘍細胞の腺房および管状構造を伴う充実性増殖を認め，免疫組織化学の trypsin，BCL-10陽性所見より ACC と診断した．

結語　脾臓原発性腫瘍としての臨床ならびに画像所見と細胞像に乖離がある場合は，膵原発腫瘍の可能性も考慮することが重要である．

Key words：acinar cell carcinoma，pancreas，spleen，EUS-FNB

はじめに

膵臓の腺房細胞癌（acinar cell carcinoma：ACC）は膵外分泌酵素を分泌する細胞への分化を示す悪性腫瘍で，発生頻度は全膵腫瘍の約１～２％と稀である．今回我々は，脾門部および脾実質内への著しい浸潤性増殖を認めた膵尾部発生 ACC の１例を経験したので報告する．

A case of pancreatic acinar cell carcinoma with massive growth into the spleen

Rie AKIYOSHI（CT, JSC）[1)]
Shinji MATSUMOTO（CT, CMIAC）[1)]
Yuko KAKUTANI（CT, IAC）[1)]
Suguru KOYAMA（CT, JSC）[1)]
Shoko SAKATA（CT, JSC）[1)]
Keisuke NISHINAKAMURA（CT, IAC）[1)]
Yusuke ISHIDA（MD）[2)]
Masatoshi KAJIWARA（MD）[3)]
Yoshihiro HAMADA（MD）[1)]
Makoto HAMASAKI（MD）[1)]

1） Department of Pathology, Fukuoka University Hospital
2） Department of Gastroenterology, Fukuoka University Hospital
3） Department of Gastroenterological surgery, Fukuoka University Hospital

症例

患者：50歳代．男性．

主訴：両下肢の浮腫．

現病歴：CT 像で脾腫を認め，脾臓原発のリンパ腫疑いにて当院に紹介された．造影 CT 像では脾門部から脾内に約15cm 大の多結節病変を認め，経胃的に超音波内視鏡下穿刺吸引生検（endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy : EUS-FNB）が施行された．

生化学検査所見：CA19-9：239 U/ml（≦37 U/ml），DUPAN-2：530 U/ml（≦150 U/ml），可溶性 IL-2 レセプター：749 U/ml（121－613 U/ml）とすべて高値であったが，血清アミラーゼは59 U/L（44－132 U/L）と基準範囲内であった．

画像所見：造影 CT 像では，脾門部を主座とする膨張性発育を示す巨大な腫瘤性病変を認めた．大きさの割には周囲血管への浸潤傾向が乏しく，内部に出血・壊死を思わせる低吸収域を伴い，正常膵との付着部が小さく境界明瞭であった点が通常型膵癌とは異なる所見で，発生臓器の同定が困難であった（写真１A）．超音波内視鏡（endoscopic ultrasonography：EUS）では一部 cystic area を伴う辺縁整の腫瘤を認め，充実部分から EUS-FNB を施行した（写真１B）．

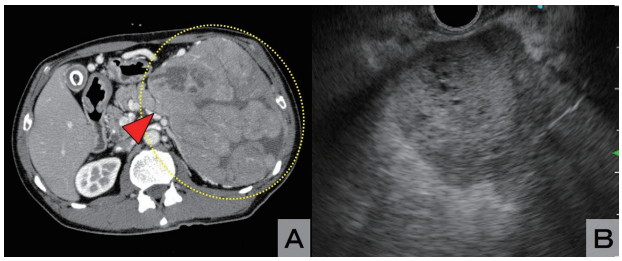


写真１：造影 CT 画像（A），EUS 画像（B）

A）膨張性発育を示す巨大な腫瘤性病変を認める（点線）．
腫瘍の主座は脾門部で，膵臓との付着部が小さく境界不明瞭（矢頭）．
B）辺縁整の腫瘤影を認め，この部位より FNB を施行．

細胞所見（EUS-FNB）

迅速細胞診（rapid on-site cytologic evaluation：ROSE）時の Ultra-fast Papanicolaou（UFP）染色圧挫標本では，背景には出血および壊死を認めず，非常に多くの細胞が孤立散在性および結合性を示す重積性の強い大小の集塊で出現していた（写真２）．また一部には，毛細血管周囲にまとわりつくような乳頭状の増殖パターンも認めた（写真３A）．異型細胞は単調な核所見で，ほぼ裸核状，一部で境界不明瞭な細胞質を認めた（写真３B）．核は形状不整に乏しく正円形～卵円形で，核クロマチンは微細顆粒状で小型の核小体を有していた（写真３B）．細胞質が保持された細胞では，レース状～細顆粒状の細胞質が明瞭で，ロゼット様の細胞配列を示す部分も認めた（写真３B）．明らかな上皮性結合を認める所見より，リンパ腫は否定的であり，特殊型膵腫瘍としての ACC や神経内分泌腫瘍（neuroendocrine tumor：NET）などの悪性腫瘍との鑑別を要する細胞像であった．当院では，UFP 染色標本の対面の圧挫標本はアルコール固定後に Pap. 標本を作製しているが，この標本では ROSE 時の UFP 染色標本同様に異型細胞は散在性，一部で管状構造を伴った核密度の高い重積集塊として認めた（写真４A）．また，ライトグリーン好染性で顆粒状の広い細胞質を有する細胞も散見し（写真４B），この細胞質内顆粒は UFP 染色標本に比べて，より粗大で鮮明に観察できた．以上の所見より，最終的な細胞診断は，膵実質由来の腫瘍として ACC，NET，充実性偽乳頭状腫瘍（solid pseudopapillary neoplasm：SPN）が鑑別に挙がると報告した．

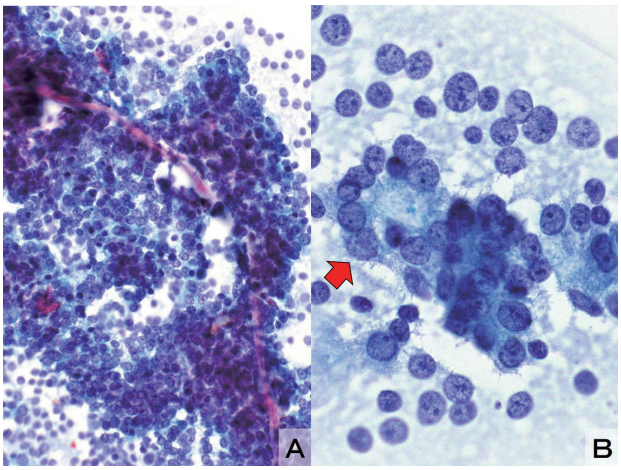


写真３：EUS-FNB 圧挫標本の細胞像（ROSE）

A）毛細血管周囲にまとわりつく乳頭状集塊．UFP. ×20
B）核所見は均一で正円形～卵円形で小型の核小体を有し，一部に境界不明瞭な細胞質を認める．また，ロゼット様の細胞配列部分も認める（矢印）．UFP. ×60

生検時の組織所見（EUS-FNB）

腺房および腺管構造を伴う類円形異型細胞の充実性増殖を認め（写真５），これらの所見から生検診断においても細胞診同様，SPN や NET，ACC を鑑別として挙げ，免疫組織化学を施行した．腫瘍細胞は LCA に陰性でリンパ腫は否定的であり，cytokeratin AE1/AE3に強陽性で上皮性腫瘍を考えた．Vimentin に陰性，β-catenin（写真６A）は細胞膜に陽性で SPN も否定的であった．また神経内分泌マーカーとしての chromogranin A，CD56および synaptophysin

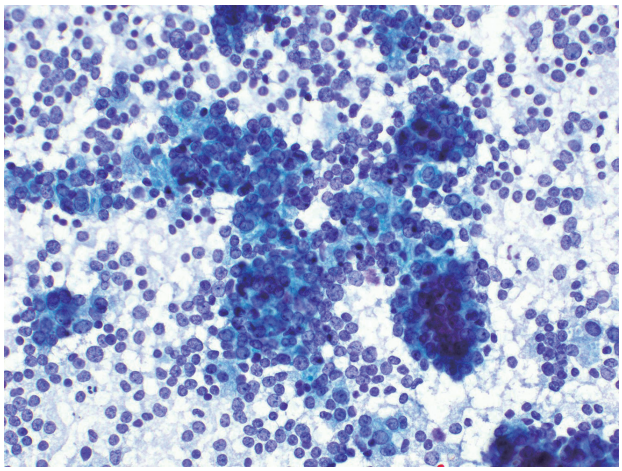


写真２：EUS-FNB 圧挫標本の細胞像（ROSE）

多数の異型細胞が孤立散在性ならびに結合性を示す大小の重積集塊として出現．UFP. ×20

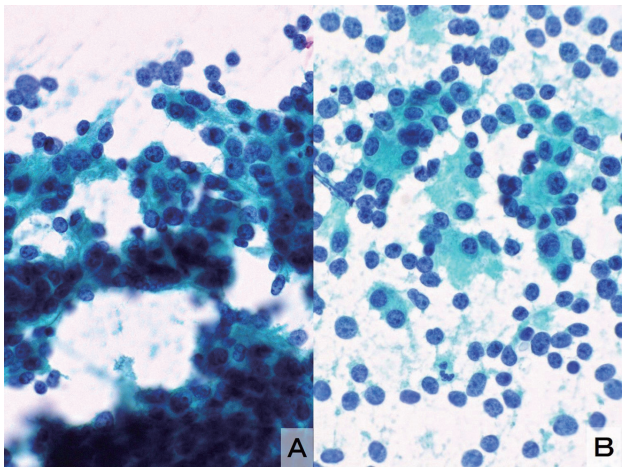


写真４：ROSE 時のアルコール固定標本

A）管状構造を伴なった核密度の高い重積性ある細胞集塊．Pap. ×40
B）豊富で顆粒状の細胞質を有する異型細胞．Pap. ×40

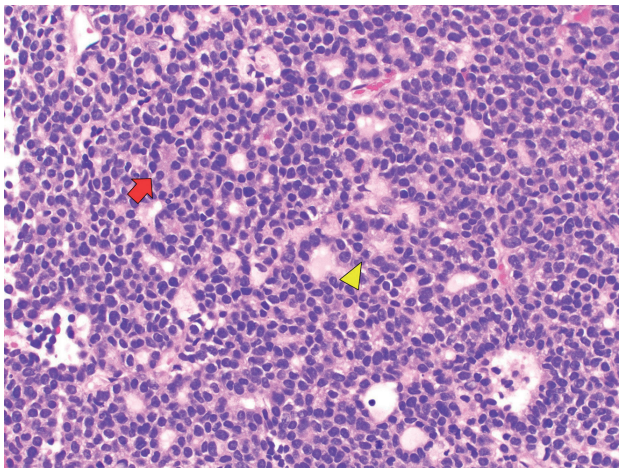


写真５：組織像（EUS-FNB）

腺房様（矢印）および腺管構造（矢頭）を伴う異型細胞の増殖．H.E.×20

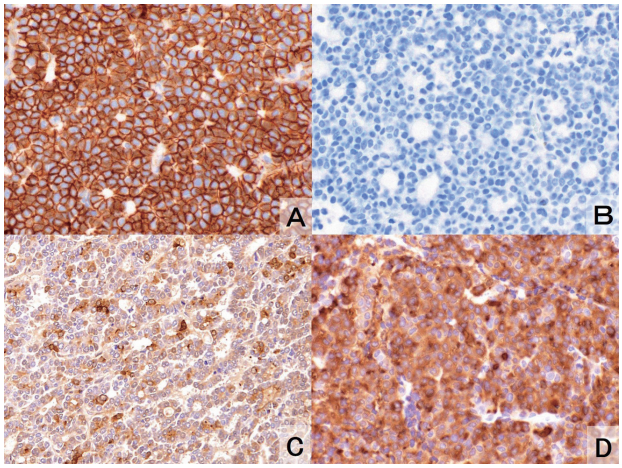


写真６：免疫組織化学（EUS-FNB）対物×20

A）β-catenin は細胞膜に陽性で，核内集積は認めない．
B）synaptophysis は細胞質に陰性．
C）trypsin，D）BCL-10はいずれもびまん性に陽性．

（写真６B）にも陰性でNETも否定的であり，一方でtrypsin（写真６C），BCL-10（写真６D）に陽性でACCの可能性を示唆した．

切除標本の組織所見

ACC疑いという生検病理診断より脾臓合併膵尾部切除術が施行され，脾臓と膵尾部の一部が摘出された（写真７A）．脾門部に12×14×12cmの腫瘍を認めた．大部分は脾実質内に存在し，腫瘍の割面は灰白色・充実性で，一部に出血・壊死を認めた（写真７B）．腫瘍細胞は腺房および腺管構造を示し（写真８A），細胞質は立方状～円柱状で，明瞭な核小体を伴った明るい類円形核を有していた（写真８B）．腫瘍が拡張した主膵管内へポリープ状に発育する部分も認めた（写真９）．これらの細胞はEUS-FNB標本と同様の免疫形質を示し，trypsinおよびBCL-10に強陽性であった．また脾内および周囲組織に明らかな異所性膵を認めなかった．以上より，膵尾部

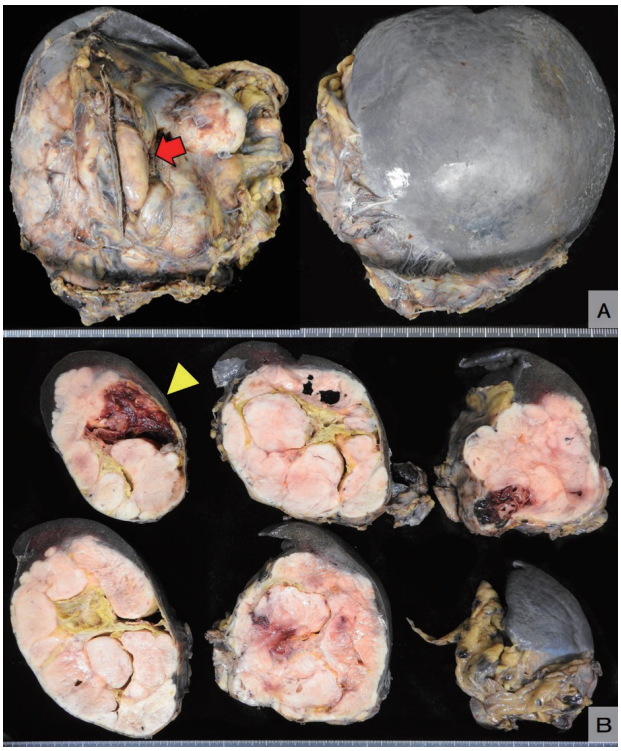


写真７：摘出臓器の肉眼像（ホルマリン固定後）

A）脾臓は腫大し，脾門部に灰白色の結節状の腫瘍を認める．矢印は膵尾部．
B）腫瘍の割面は灰白色・充実性で，一部に出血・壊死による嚢胞状変化を認める（矢頭）．

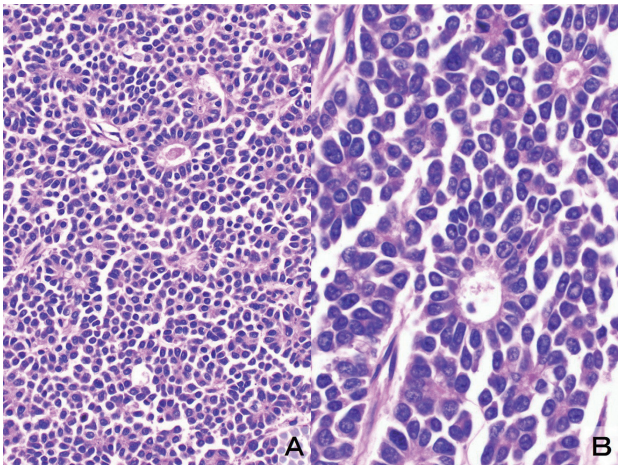


写真８：切除標本の組織像

A）明瞭な腺房様および腺管構造．H.E.×20
B）腫瘍細胞は，核小体の明瞭な類円形核と好酸性顆粒状の細胞質を有する．H.E.×40

脾門部近傍に発生し，主に脾内へ増殖浸潤したACCと考えた．

考察

膵臓のACCは，膵癌取扱い規約において上皮性腫瘍のうち外分泌腫瘍に分類され[1]，外分泌酵素を分泌する細胞への分化を示す悪性腫瘍である．発生頻度は上皮性腫

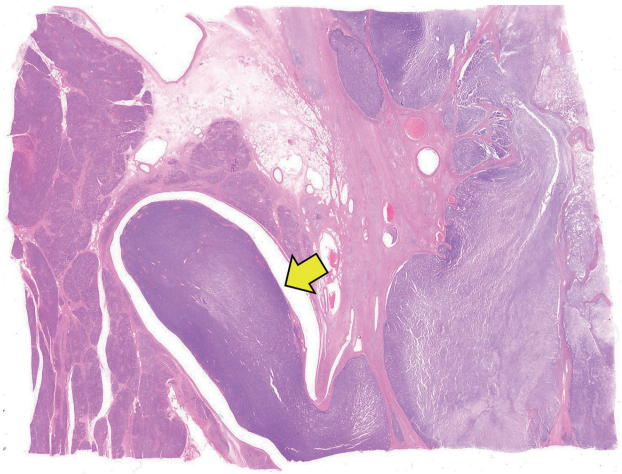


写真９：膵臓の主膵管部のルーペ像
拡張した主膵管内に腫瘍のポリープ状発育を認める（矢印）.

瘍の約１～２％程度，小児膵腫瘍の15％を占める稀な腫瘍である[2]．成人男性に多いが，小児にも発生することが知られており，年齢幅は10～87歳（平均58歳）と広く，男女比は3.6：1[3]，通常型膵管癌と比較して予後良好と報告されている[2]．膵頭部発生がやや多いとされているが，体尾部に多いという報告もある[1,4]．腫瘍の割面は肉眼的に充実性，結節性で灰白色病変として観察され，比較的境界明瞭で周囲組織に対して圧排性の発育を示すことが多い[3,4]．胆道閉塞や黄疸は稀である[3]．自覚症状に乏しいため，進行症例として発見されることが多く，診断時の平均腫瘍径は10.8 cm と巨大で，約半数の症例が発見時に肝転移を伴っている[5]と言われているが，自験例では肝転移およびリンパ節転移は認めなかった．また，CT 像では周囲との境界明瞭で内部均一であるが，周囲膵実質よりも弱い造影効果を示し[3]，通常型膵管癌より大型で発見される症例が多く，大型病変ではしばしば壊死や出血を伴う[2]．近年，ACC の多くの症例（54％）において膵管内に沿ったポリープ状の発育形式を伴うことが明らかになっており[2]，自験例でも同様の発育形態を示した．

ACC における組織学的所見の典型例では，好酸性顆粒状の細胞質を有する小型類円形細胞が腺房に類似した構造（acinar pattern）を呈する．腫瘍細胞の核は円形から卵円形で，基底側に極性を保って存在する．浸潤性膵管癌と比較して核形不整や大小不同に乏しく，明瞭な単個の核小体を有する[2,6]．しかし典型的な acinar pattern のみならず，拡張した腺管構造，充実性配列（solid pattern），索状構造（trabecular pattern）を呈するなどその多彩性が報告されている[2]．自験例は小型異型細胞のびまん性増殖を認め，管状および腺腔様構造を呈した典型的な組織像と考える．また，ACC はジアスターゼ消化抵抗性 PAS 陽性のチモーゲン顆粒を有するため免疫組織化学における外分泌酵素としての trypsin や chymotrypsin，BCL-10 モノクローナル抗体が確定診断に有用であり[2,6]，自験例でもいずれのマーカーも陽性で ACC の確定診断を得る事ができた．しかし，trypsin や chymotrypsin は時に NET においても部分的に陽性を示すことが報告されており[6]，複数の免疫マーカーとの組み合わせによる評価が不可欠である．

ACC の細胞学的特徴としては，小型で細胞質がやや狭く，単調な形態を示す腫瘍細胞が緩い集塊状に出現すること，細胞質は顆粒状で，核は円形～楕円形で N/C が高く，クロマチンは細顆粒状に増量し，明瞭な核小体を認めること，また腺房様構造が目立つ一方，シート状や乳頭状，小腺腔様配列，一部にはロゼット様配列も観察されることが報告されている[3,6]．これらの報告と同様の所見を自験例でも認めており好酸性顆粒状の細胞質を有する細胞で核異型に乏しく，明瞭な核小体を認めた点からも，比較的典型的な ACC の細胞像であったと考える．しかしながら実際の診断に際して，均一な円形核を有する膵腫瘍においては，常に ACC，SPN，NET の三者の鑑別が必要となる．表１に三者ならびに自験例の臨床的および細胞学的特徴を示す[3]．SPN は若年女性に好発し，細胞学的特徴は腫瘍細胞の核小体は目立たず[3,6]，血管周囲に異染性物質，細胞質には硝子球（hyaline globule）がみられることがあり，また血管性間質を軸として異型の乏しい小型円形細胞が出現すると言われている[6]．自験例では高齢男性であり腫瘍細胞の核小体が明瞭であった点より，ACC を最も考えたが，毛細血管周囲に小型の異型細胞がまとわりつく像が見られた点で SPN を除外することができなかった．次に NET の細胞学的特徴として，敷石状や索状，リボン状，ロゼット様配列を示す小型円形細胞の出現が挙げられるが，ACC と比べて腫瘍細胞の結合性は乏しい．核は小型円形で均一，核縁は薄く，クロマチンは内分泌腫瘍に特徴的なごま塩状の粗顆粒状で，細胞質はやや豊富で微細顆粒状を呈し，形質細胞様の偏在核を示すこともあると言われている[3,6]．自験例では細胞質が泡沫状かつ細胞境界が不明瞭で，またロゼット様配列を認めた部分もあり，NET も鑑別に挙げた．このように，SPN，NET および ACC は細胞像，年齢や性別などの臨床像では類似点が多く，鑑別に苦慮することが多いため，LBC 検体や細胞転写法などを含めた細胞診材料を利用した免疫細胞化学による診断根拠の確保が必要であると考える．SPN の免疫組織化学では，腫瘍細胞は CD10 に陽性，β-catenin は核に陽性，vimentin 陽性，CD56に陽性[3]，NET では神経内分泌腫瘍マーカーである synaptophysin，chromogranin A などに陽性を示すため，これらを確認することが鑑別に極めて有用である[3]．

今回，我々の症例では臨床的に脾臓腫瘍を疑っていたが，細胞所見より膵腫瘍の可能性を考えた．吉田らは膵腫瘍が原因で脾臓に腫瘤性病変を生じる機序としては，①異所性膵から発生した腫瘍，②脾門部の副膵から発生した腫瘍，③膵尾部腫瘍の直接脾浸潤などが考えられると報告されており[7]，自験例では異所性膵や副膵は確認

されず，膵尾部から発生したACCが脾門部，脾内へ浸潤したものと考えた．医学中央雑誌（https://login.jamas.or.jp）で1983年から2021年で「膵腫瘍」と「脾腫瘍」をキーワードに検索（会議録は除く）した結果，本邦における脾臓に腫瘤を形成した膵腫瘍の報告例は，自験例を含めて16例であった（表２）[4,7,8]．組織型は浸潤性膵管癌６例と最も多く，次いで神経内分泌腫瘍４例，粘液性嚢胞腺癌２例，腺扁平上皮癌１例，嚢胞性腫瘍１例で，自験例を含めて２例がACCで，組織型については一定の傾向はみられなかった．また，16例中８例が腫瘍径10 cm以上と巨大な腫瘤であり，自験例でも脾臓から胃壁，膵尾部にまたがる14 cm大の巨大な充実性腫瘤を認めた．しかし，EUSの所見では正常膵との付着部が小さく境界明瞭で，可溶性IL-2レセプターが749 U/mlと若干高値であった点より臨床的に脾臓原発リンパ腫が疑われた．たとえ，病変の主座が脾臓であっても，膵腫瘍の脾浸潤の

表１：均一な円形核を有する膵腫瘍と自験例の比較

	SPN	NET	ACC	自験例
臨床所見	若年女性に多い	幅広い年齢層	成人男性に多い	成人男性
細胞配列	偽乳頭状 小集塊状	ロゼット様 敷石状	腺房状 ロゼット様	腺房状、ロゼット様 偽乳頭状
細胞質	顆粒状、突起様	レース状、 微細顆粒状で 不明瞭	粗顆粒状、 泡沫状、好酸性	レース状、泡沫状 一部不明瞭 顆粒状
核	円形 核溝・切れ込み	類円形・偏在性	円形～類円形 中心性～偏在性	円形～類円形 中心性～偏在性
核クロマチン	細顆粒状	細～粗顆粒状 ごま塩状	細顆粒状	細顆粒状
核小体	－～＋	－～＋	＋(明瞭)	＋(明瞭)
特徴的 所見	Hyaline globule 出血・壊死	形質細胞様細胞	豊富な毛細血管	豊富な毛細血管
免疫染色	β-catenin(核) Vimentin	Chromogranin A Synaptophysin	Trypsin Chymotrypsin BCL-10	Trypsin（一部） Chymotrypsin BCL-10

赤字）鑑別に有用な所見

表２：本邦における脾臓内腫瘤形成性膵腫瘍の報告例

	著者	年	年齢	性別	腫瘍径(cm)	組織診断
1	Kasahara	1987	31	F	**18**	**浸潤性膵管癌**
2	Suguri	1990	44	M	**17**	**浸潤性膵管癌**
3	Kusaka	1991	60	F	**18**	粘液性嚢胞腺癌
4	Fujii	1994	62	M	9	**浸潤性膵管癌**
5	Arii	1994	61	M	**15**	腺扁平上皮癌
6	Hashimoto	1999	12	F	**－**	嚢胞性腫瘍
7	Ando	1999	55	M	5	膵島細胞腫瘍
8	Suzuki	2001	75	M	4.4	神経内分泌腫瘍
9	Nakagawa	2002	61	M	5	神経内分泌腫瘍
10	Mori	2004	49	F	**11**	インスリノーマ
11	Smith	2004	49	F	**12.5**	粘液性嚢胞腺癌
12	Saito	2006	49	M	8	**浸潤性膵管癌**
13	Fujita	2009	72	M	**13.5**	腺房細胞癌
14	Kojima	2014	67	F	7	**浸潤性膵管癌**
15	Yoshida	2019	77	M	7.8	**浸潤性膵管癌**
16	本症例	2021	59	M	**15**	腺房細胞癌

可能性があることを念頭において診断する必要性を認識できた症例と考える．

従来の経皮的超音波 /CT ガイド下穿刺による膵臓からの細胞採取は，介在する消化管や大血管の穿破ならびに腫瘍播種の危険性を伴い，また腹腔内脂肪組織による解像度の低下のための病変描出困難に起因するサンプリングエラーも多いことから[9]，検体確保が困難な領域であった．一方，EUS-FNB は消化管を介してより近くから病変部を観察しながら穿刺することができるため，十分量の検体確保が可能である[10]．我々の施設では EUS-FNB 時に ROSE を併用することで，免疫組織化学が可能となる十分量の検体を確保でき，確定診断に至っている．近年，膵癌の術前化学療法など治療方針の決定や採取した検体を用いたがんゲノム検査が実施されており，ROSE による評価は不適正標本の減少に大きく貢献していると考える．

まとめ

今回我々は，脾門部および脾実質内への著しい浸潤性増殖を認めた膵尾部発生 ACC の１例を経験した．脾臓原発腫瘍としての臨床所見と細胞像に乖離がある場合は，膵原発腫瘍の可能性も考慮し，診断することが重要である．

著者らは，開示すべき利益相反状態はありません．

Summary

Background: Pancreatic acinar cell carcinoma（ACC）is a rare malignant pancreatic epithelial neoplasm, accounting for approximately 1-2% of all pancreatic tumors, that shows acinar cell differentiation. Here, we report a case of ACC in the pancreatic tail which markedly invaded the splenic hilum and splenic parenchyma.

Case: The patient was a man in his 50s. Contrast-enhanced computed tomography（CT）revealed a multinodular lesion approximately 15 cm in diameter at the splenic hilum, primary splenic lymphoma was suspected. EUS-FNB（endoscopic ultrasound guided fine needle biopsy）and rapid cytological examinations were performed. In squash cytology specimens in ROSE（rapid on-site cytologic evaluation）, numerous scattered and tightly cohesive clustered atypical cells were observed, and a lymphoma diagnosis was cytomorphologically determined unlikely. The atypical cells had monotonous cytological features including small nucleoli and abundant granular cytoplasm, suggesting pancreatic ACC. In addition, branching pseudopapillary aggregates with central capillaries and surrounding tumor cells were observed, thereby necessitating the differential diagnosis by making it impossible to completely rule out the potential of solid pseudopapillary neoplasm（SPN）and neuroendocrine tumor（NET）. However, the above cytological diagnosis was inconsistent with clinical features, including imaging findings. Histological examination showed solid growth accompanied by acinar and tubular structures of tumor cells with eosinophilic granular cytoplasm. From the findings of immunoreactivity for cytokeratin AE1/AE3, trypsin, and BCL-10, we diagnosed ACC.

Conclusion: If there is a discrepancy between clinical features, including imaging findings and cytological characteristics of the primary splenic tumor, it is important to consider the possibility of tumors arising from the pancreas.

参考文献

１）海野倫明．Ⅶ．膵腫瘍の組織所見　日本膵臓学会編　膵癌取扱い規約　第７版増補版，東京：金原出版株式会社，2020：71-72.79.
２）小嶋基寛．第２部　組織型と診断の実際Ⅱ．膵病変　５．腺房細胞癌　鬼島宏，福嶋敬宜編　腫瘍病理鑑別診断アトラス　胆道癌・膵癌，東京：株式会社　文光堂，2019：149-153.
３）内藤善哉．膵臓　各論．公益社団法人　日本臨床細胞学会編　細胞診ガイドライン５　消化器2015年版　口腔／唾液腺／消化管／肝胆道系／膵臓，東京：金原出版株式会社，2015：280-312.
４）藤田敏史，生田肇，角泰雄・他．脾臓に腫瘤を形成した膵腺房細胞癌の１例．日臨外会誌　2009；70：2810-2815.
５）和田侑希子，安藤恭久，須藤広誠・他．主膵管内への進展を認めた膵腺房細胞癌の１例．膵臓　2018；33：799-805.
６）廣岡保明，棚田諭．第10章　肝胆膵　青笹克之監修　細胞診鑑別アトラス，東京：医歯薬出版株式会社，2021：291-293，296-297.
７）吉田諭，西村隆一，平間公昭・他．結腸癌穿通による脾腫瘤の術前診断で緊急手術を施行した膵尾部癌の１例．日本腹部救急医学会雑誌　2021；41：261-264.
８）小島秀信，岸田澪華，長嶋大輔・他．膵腫瘍が明らかでなく著明な脾浸潤を呈した膵尾部癌の一例．膵臓　2015；30：614-619.
９）細田和貴，谷田部恭．第１部　鏡検前の確認事項Ⅱ．病理標本の取り扱い方．鬼島宏，福嶋敬宜編，腫瘍病理鑑別診断アトラス　胆道癌・膵癌，東京：株式会社　文光堂，2019：14-19.
10）土屋貴愛，糸井隆夫．第４部　臨床との連携Ⅱ．胆膵領域の内視鏡診断．鬼島宏，福嶋敬宜編，腫瘍病理鑑別診断アトラス　胆道癌・膵癌，東京：株式会社　文光堂，2019：271-280.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：103～104. 2023

短報

前立腺癌肺転移の１例

国立病院機構 九州がんセンター 病理診断科[1)]　国立病院機構 九州がんセンター 臨床検査科[2)]
古賀　裕[1)]　山本　将義[2)]　藤本　翔大[2)]　澤邉　昂平[2)]　山田　拓哉[2)]
平川　萌絵[2)]　加藤　千春[2)]　浅川　拓也[2)]　杉井　梓[1)]　田口　健一[1)2)]

症例：60歳代，男性
検査材料：肺腫瘍捺印細胞標本，従来法
臨床経過：４年前に前立腺癌（Gleason score ４＋４＝８）を指摘され，ホルモン治療と放射線治療を施行された．経過観察の CT にて右肺上葉に約１cm の結節を指摘された．原発性肺癌が疑われ，右肺上葉部分切除術が施行され術中迅速病理 / 細胞診断を行った．腺癌の診断となり，右肺上葉切除術，リンパ節郭清術が施行された．切除標本にて前立腺癌の肺転移と診断した．

細胞所見および細胞学的診断

壊死はなく血性背景に大型シート状の不整な細胞集塊を認めた（図１）．重積性のある細胞集塊の辺縁では核の突出も見られた（図２）．核は円形から卵円形，クロマチンは細顆粒状から顆粒状，核小体は不明瞭から小型１個で核膜不整は目立たなかった（図３）．偏在した核や泡沫状の細胞質を持つ細胞もあり，紡錘形の核を持つやや丈の高い細胞が柵状配列を示す部分も見られた（図４）．細胞所見からは腺癌が疑われたが，柵状配列の存在から原発性であれば腸型腺癌を考えた．

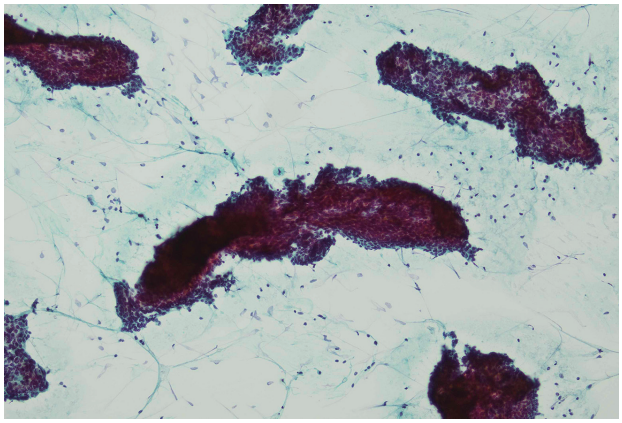


図１　Pap 対物 x 10　壊死のない血性背景に大型シート状の不整な細胞集塊を認める．

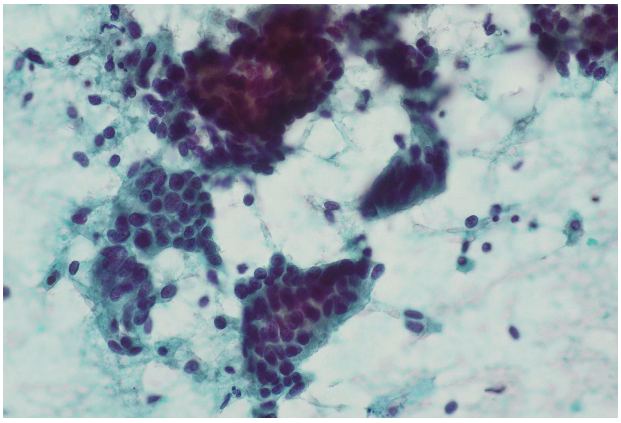


図３　Pap 対物 x 40　核は円形から卵円形，クロマチンは細顆粒状から顆粒状，核小体は不明瞭から小型１個で核膜不整は目立たない．

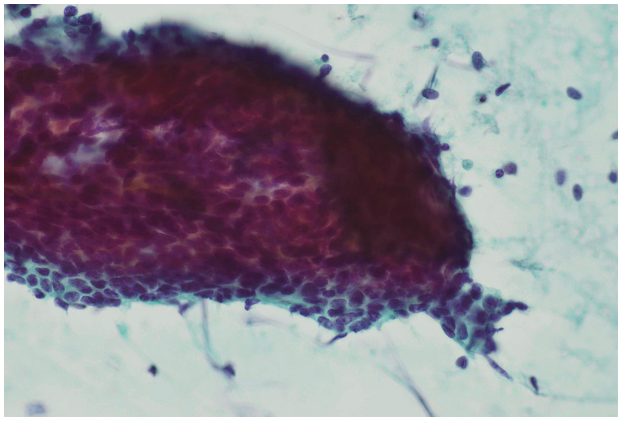


図２　Pap 対物 x 40　重積性のある細胞集塊の辺縁では核の突出も見られる．

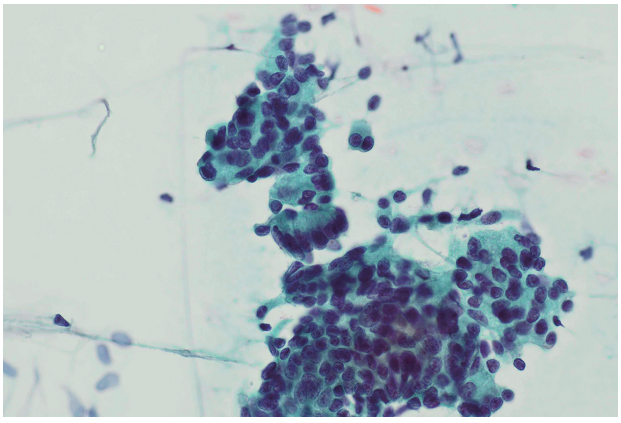


図４　Pap 対物 x 40　偏在した核や泡沫状の細胞質を持つ細胞もあり，紡錘形の核を持つやや丈の高い細胞が柵状配列を示す部分も見られる．

組織所見および組織学的診断

術中迅速組織所見は立方状から高円柱状の腫瘍細胞が管状から篩状に増殖していた．腸型腺癌か前立腺癌転移かは確定困難と報告し，外科医は右肺上葉切除術，リンパ節郭清術を追加した．肉眼所見は10 x 8mm の境界明瞭な白色分葉状の結節であり，組織所見は迅速標本と同様であった（図５）．免疫染色では，前立腺癌で陽性となる PSA と NKX3.1が陽性（図６），TTF-1や CDX2は陰性であった．以上から，前立腺癌の肺転移と診断した．

出題のポイント

前立腺癌の細胞所見は，明瞭な核小体を持つ立方状細胞であることが多い．本症例は核小体が不明瞭な核を持つ立方状から高円柱状の腫瘍細胞が一部で柵状配列をきたして増殖しており，前立腺癌の細胞としては非典型的であった．既往の前立腺癌に対してホルモン・放射線治療を行っており，治療により細胞像が変化した可能性がある．WHO 第５版ではホルモン治療関連の神経内分泌前立腺癌という項目が存在する[1)]．従来の治療に加えて分子標的治療などが急速に広がる今，治療の影響により非典型的な細胞・病理所見に出会う可能性がある．違和感を感じる時には病歴，既往歴，画像所見，採取部位などを再確認し，腎癌や乳癌などは術後20年以上経過しても再発しうることは知っておくべきである．

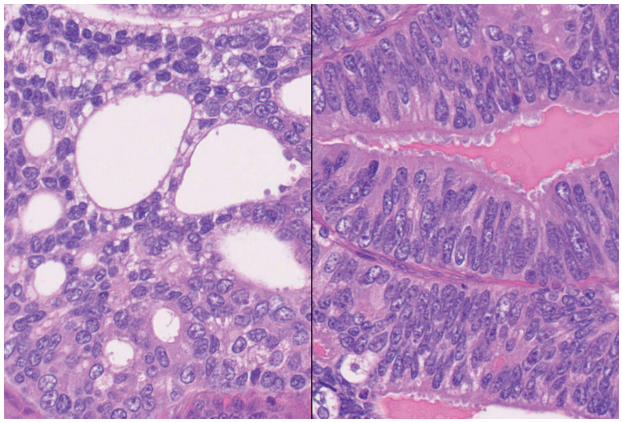


図５　HE 対物 x 40　円形から卵円形の核と淡明な細胞質を持つ立方状の腫瘍細胞（左）と紡錘形の核と好酸性の細胞質を持つ高円柱状の腫瘍細胞（右）が管状から篩状に増殖している．

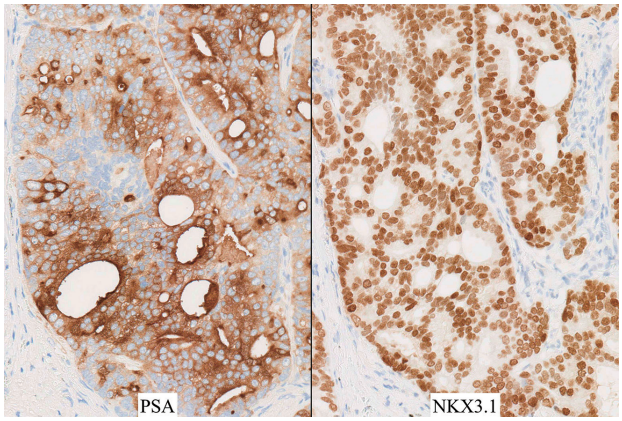


図６　免疫染色　対物 x 20　前立腺癌で陽性となる PSA（左）と NKX3.1（右）が陽性である．

著者らは，開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

1）Mark A. Rubin et al., Treatment-related neuroendocrine prostatic carcinoma, World Health Organization Classification of Urinary and Male Genital Tumours. Lyon: IARC Press; 2022: 223-224

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：105～106. 2023

短報

乳腺腺筋上皮腫の一例

長崎大学病院 病理診断科・病理部[1)]　久留米大学医学部附属医療センター臨床検査室[2)]
山口　倫[1)]　阿部　英二[2)]

症例：61歳，女性
検査材料：乳腺穿刺吸引細胞診
臨床経過：約２ヶ月前から，右乳房のしこりを自覚し来院．触診上，右乳房Ｃ区域に径1.5㎝大の硬い腫瘤を触知し，同部位より穿刺吸引細胞診が施行された．

細胞所見および細胞学的診断

細胞採取量は非常に豊富で，細胞質を保持した孤立散在性細胞，腺管状構造が示唆される細胞集塊ならびに間質組織の出現が認められた（写真１）．

腺管状構造を示す細胞集塊は，フォーカスを上下させても筋上皮細胞を確認することができなかったが，悪性所見には乏しい細胞集塊と思われた．また間質組織と共に出現する多辺形細胞も悪性所見には乏しい細胞であった（写真２）．

一方で，背景には細胞質を保持した孤立散在性細胞が多数認められ，これらは浸潤性乳癌（充実型）との鑑別を要する細胞であった（写真３）．

以上の所見より，細胞診は“鑑別困難”と判定し，推定組織型として，良性では線維腺腫，乳管内乳頭腫，乳腺症の変化を，悪性では浸潤性乳癌を考えた．

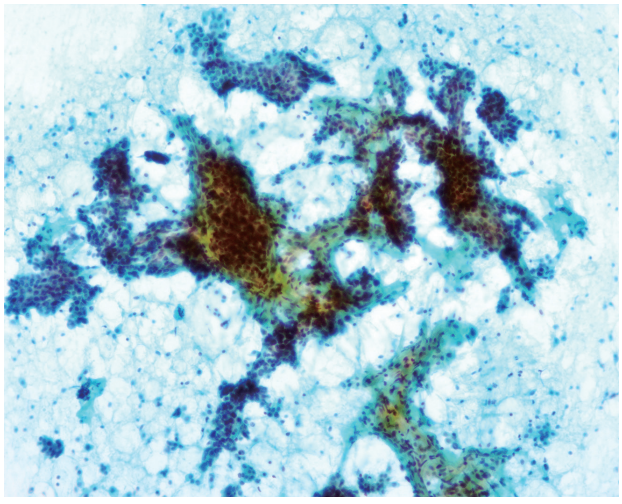


写真１
孤立散在性細胞や腺管状構造が示唆される細胞集塊ならびに間質組織の出現．（Pap 染色，対物×10）

組織学的診断

腺腔を形成する乳管上皮細胞と，その周囲を取り囲むように明るい細胞質を持つ筋上皮細胞が共に増殖している．

免疫組織化学染色では，上皮細胞膜抗原（EMA）は乳管上皮細胞に陽性，筋上皮細胞は陰性であった（写真５左）．一方で，平滑筋アクチン（α-SMA）は筋上皮細胞で

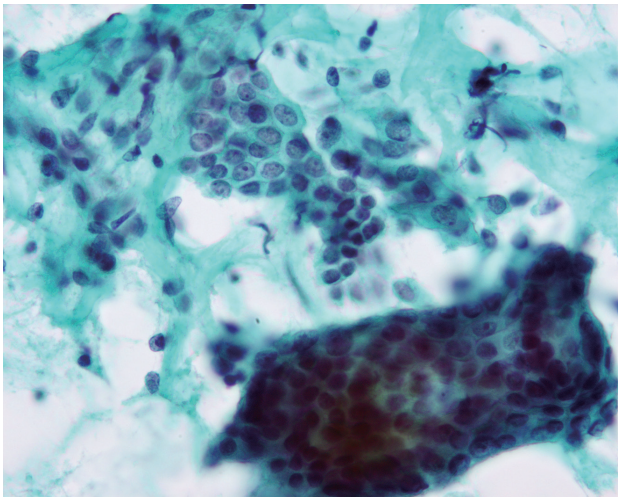


写真２
腺管状構造の集塊は筋上皮細胞を認めないが悪性所見に乏しい．また，間質組織と共に出現する多辺形細胞も悪性所見に乏しい．（Pap 染色，対物×40）

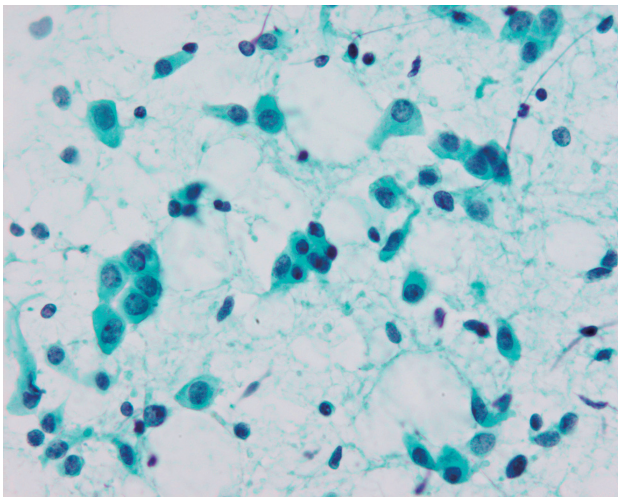


写真３
背景に出現する多数の孤立散在性細胞．（Pap 染色，対物×40）

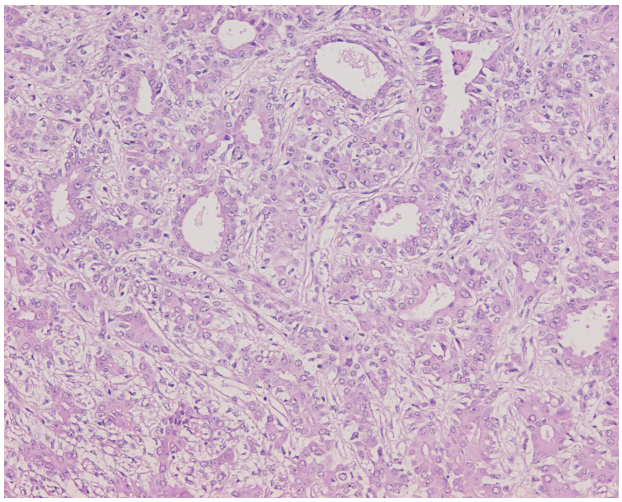


写真 4

腺腔を形成する乳管上皮細胞と明るい細胞質を持つ筋上皮細胞が共に増殖している．（HE 染色，対物×20）

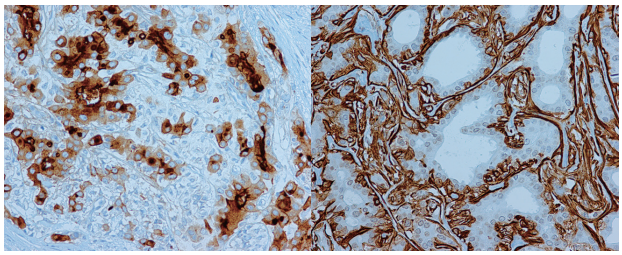


写真 5

免疫組織化学染色
EMA は乳管上皮細胞に陽性．α-SMA は筋上皮細胞に陽性を示す（左：EMA，右：α-SMA，両者ともに対物×20）

陽性像を示した（写真５右）．以上の所見より，腺筋上皮腫の診断に至った．

出題のポイント

本例は，(i) 細胞質を保持した多数の孤立散在性細胞の出現していることに加え，腺管状構造を示す細胞集塊にはフォーカスを上下しても通常の筋上皮細胞の存在を伺えない；(ii) 間質組織に絡んだ細胞が多数認められる；ことから浸潤性乳癌と過剰診断する可能性の高い症例であると思われた．

しかしながら，詳細に細胞の観察をおこなっていくと，(i) 孤立散在性細胞は間質組織に絡んで出現している細胞と同一の細胞所見である；(ii) 腺管状構造を示す乳管上皮細胞は悪性所見に乏しい；(iii) 間質組織は時に浸潤癌の際に見られるライトグリーンに濃染する硬い印象の間質ではなくレース状あるいは硝子様の性状である；ことから，これらは基底膜様物質と推測できる（写真６）．腺筋上皮腫の細胞診断は，２種類の細胞で構成されている細胞所見であることを認識することが重要である．日本臨床細胞学会における乳腺穿刺吸引細胞診の精度に関するワーキンググループでも腺筋上皮腫の過剰診断が散見

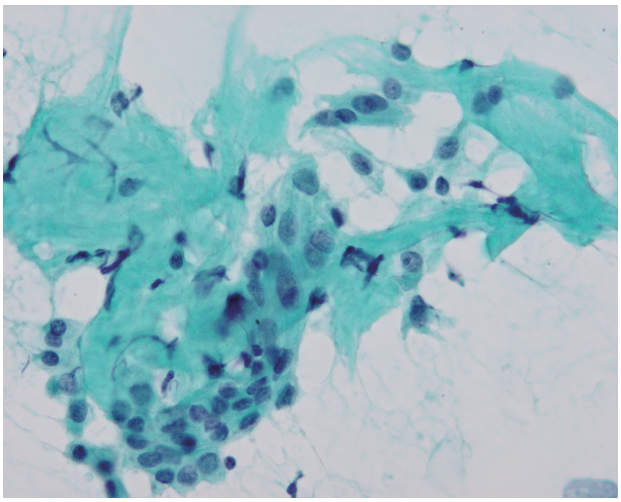


写真 6

基底膜様物質と腫瘍性筋上皮細胞．（Pap 染色，対物×40）

され，注意を要する[1)]．

参考文献

1）Yamaguchi R, Tsuchiya SI, Koshikawa T, et al. Diagnostic accuracy of breast fine needle aspiration cytological diagnosis in Japan: Report from the Working Group on the Accuracy of Breast Fine Needle Aspiration Cytology of the Japanese Society of Clinical Cytology. Oncol Rep. 2012. 28: 1606-1612. doi: 10.3892/or.2012.2014.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：107～108. 2023

短報

膀胱浸潤大腸癌の一例

福岡和白病院
松山　篤二

症例：68歳，男性
検査材料：自然尿
臨床経過

肺転移を伴うS状結腸癌にて化学療法中であった．2週間前から排尿困難，残尿感があり，泌尿器科に紹介された．直腸診で前立腺は超胡桃大，全体に固く表面やや不整であった．精査のため，まず尿細胞診が行われた．

細胞所見および細胞学的診断

背景は清．少数の異型細胞が孤立散在性あるいは軽度の結合性を有して出現していた．概して細胞は小型ながら大小不同がみられた（写真1）．クロマチンは濃縮状あるいは不均等分布を示し，核は多くが核形不整を有してしばしば三日月形に変形し偏在していた．細胞質はやや薄く，尿路上皮癌としては非典型的と考えられた（写真2a）．核が分葉状を示す大型の細胞も混在していた（写真2b）．細胞学的診断は悪性，推定病変は尿路上皮癌または腺癌とした．

組織所見および組織学的診断

経尿道的膀胱切除術が施行され，多数の腫瘍組織断片が検体として提出された．組織学的には一見乳頭状に見えるように粘膜から突出する部分もあったが，大部分で腫瘍細胞は充実性に増殖するとともに小型の腺腔が散見され，少数ながら高円柱状の細胞が腺管を作っている部分も認められた（写真3A）．腫瘍表面には剥離した孤在性の腫瘍細胞が集簇してみられ，それらは尿細胞診に出現していたような核の偏在した小型の異型細胞やより大型の細胞から構成されていた（写真3B）．尿路上皮癌に相当する像は認められなかった．免疫組織化学的に腫瘍細胞はcytokeratin 7陰性，約半数の細胞がcytokeratin 20陽性で，PSAは陰性，ほぼすべての腫瘍細胞がCDX-2陽性であった（写真4）．以上から大腸低分化腺癌の膀胱浸潤と考えられた．剥離した細胞集団では，小型の細胞や核の偏在した細胞，大型の細胞いずれもCDX-2陽性であり，腫瘍細胞であることが確認された（写真4挿入図）．

出題のポイント

大腸癌細胞を細胞診検体に認めることは多くはないが，主に転移巣や浸潤巣に由来する喀痰，腹水，子宮スメア，尿などに出現しうる．大腸癌は組織学的に高円柱状細胞からなる腺癌として認識されており，一般的に細胞診検体においても通常は高円柱状細胞が出現すると考えられやすいと思われる[1,2,3]．検体の種類，採取法により異なる可能性はあるが，尿に大腸癌細胞が出現する際は，必ずしも高円柱状ではなく，三日月形等の偏在核を有する孤

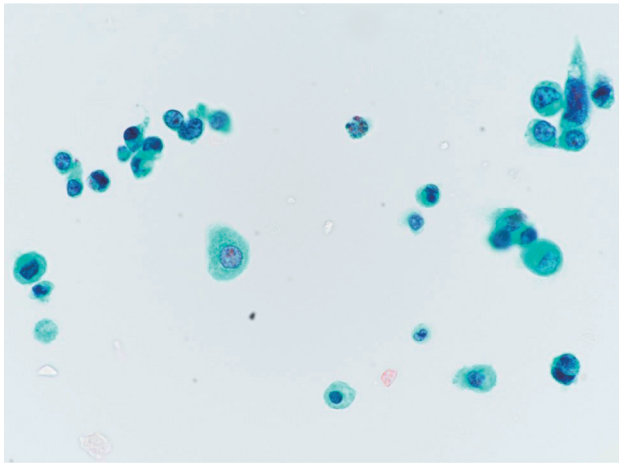


写真1　自然尿　Pap，対物40倍
大小不同のある異型細胞が孤立散在性あるいは軽度の結合性を有して出現している．核は偏在し，N/C比は高く，核形不整，クロマチン不均等分布がみられ，尿路上皮癌に類似している．

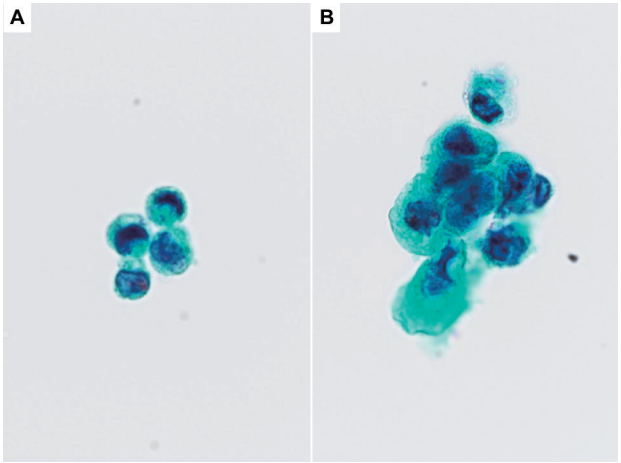


写真2　自然尿　Pap，対物60倍
A．核が濃染し三日月形を示す細胞がみられる．細胞質は通常の尿路上皮癌に比べやや薄い．
B．大型で核にくびれを有し，胞体の広い細胞も出現している．

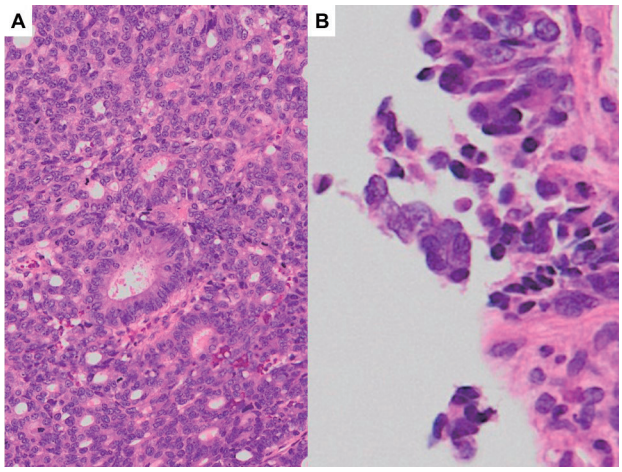


写真 3　経尿道的切除検体　HE 染色

A. 大部分で腫瘍細胞が充実性に増殖するがしばしば小型腺腔を形成する低分化腺癌である．高円柱状細胞から成る腺管構造も少数認められる．
B. 表面には剥離した細胞の集団が認められ，核が小型化し偏在する孤在性の細胞も混在している．

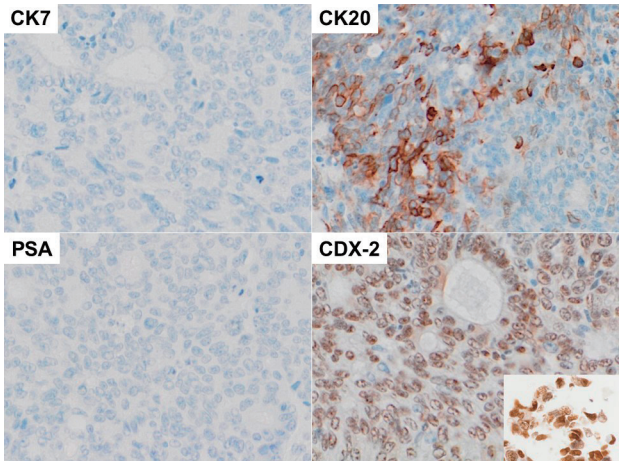


写真 4　経尿道的切除検体 免疫組織化学染色

腫瘍細胞は cytokeratin 7 陰性（CK7），cytokeratin 20 陽性（CK20），PSA 陰性（PSA），CDX-2 陽性（CDX-2）である．CDX-2 挿入図：剥離した細胞集団も CDX-2 陽性である．

在性細胞など，尿路上皮癌に類似した小型細胞が出現しうる可能性を念頭に置く必要がある．

著者らは，開示すべき利益相反状態はありません．

参考文献

1）日本臨床細胞学会編．細胞診ガイドライン．東京：金原出版．2015.
2）Bardales RH, Pitman MB, Stanley MW, et al. Urine cytology of primary and secondary urinary bladder adenocarcinoma. Cancer 1998; 84: 335-343.
3）Koizumi JH, Schron DS. Cytologic features of colonic adenocarcinoma. Differences between primary and metastatic neoplasms. Acta Cytol 1997; 41: 419-426.

J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol. 54：109～111. 2023

短報

肺腺癌子宮内膜転移の１例

飯塚病院病理科
大石　善丈

症例：75才，女性
検体材料：子宮内膜，直接塗抹標本
臨床経過：右肺中下葉の腺癌（浸潤性腺癌・pT2aN2M0, stageIIIA）切除後約１年で，CEA 上昇と PET にて子宮内腔の集積が認められ精査目的に組織診，細胞診が行われた．

細胞所見および細胞学的診断

出血壊死性背景に，核腫大濃染する異型細胞の索状～小集塊，個細胞性増生を多数認める．核の大小不同や核形不整，偏在核，核小体も目立ち，腺癌が示唆される．

組織学的診断

腫大濃染核と好酸性細胞質を有する異型細胞が乳頭状，腺管状，微小乳頭状に増生する．免疫染色 :TTF-1（+），NapsinA（+），ER（-），WT1（-），p53（+），GATA3（-）．

出題のポイント

本症例は肺腺癌の子宮内膜転移を来した稀な一例である．内膜の直接塗抹標本にて比較的異型の強い細胞が索状，小集塊状，個細胞性に多数認められ，類内膜癌のような分岐腺管・癒合腺管からなる大型集塊は認められなかった（図１，２）．子宮内膜原発とすれば漿液性癌がより疑われる細胞像であったが，肺腺癌の既往歴がわかっており，その細胞像と類似していることが確認された（図３）．病理組織像も類似しており（図４，５），さらに上記免疫染色所見（図６）と合わせて肺腺癌の子宮内膜転移と診断された．転移性子宮内膜癌の多くは乳癌（47%），胃癌（29%）由来であり肺癌は４％と稀である[1]．肺癌の子宮内膜転移は過去に12例の報告があり[2-12]，平均年齢55.5才（37-83才），喫煙歴は50%（記載のある４例中２例）で認められ，腺癌が75%を占める[2-12]．また EGFR 遺伝子変異は50%（記載のある６例中３例）に認めら

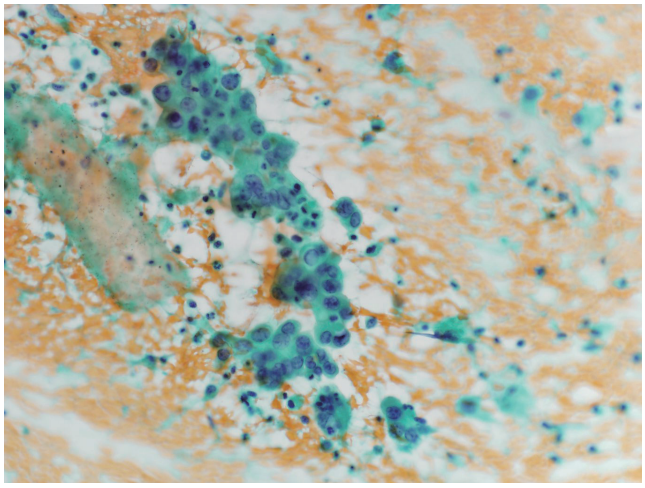


図１．子宮内膜癌細胞像．
比較的異型の強い細胞が索状，小集塊状，個細胞性に多数認められる．

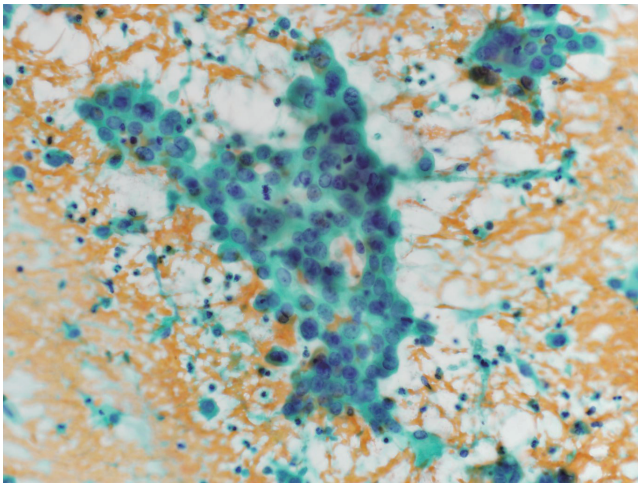


図２．子宮内膜癌細胞像．
比較的異型の強い細胞が重積し，核分裂像を伴う．

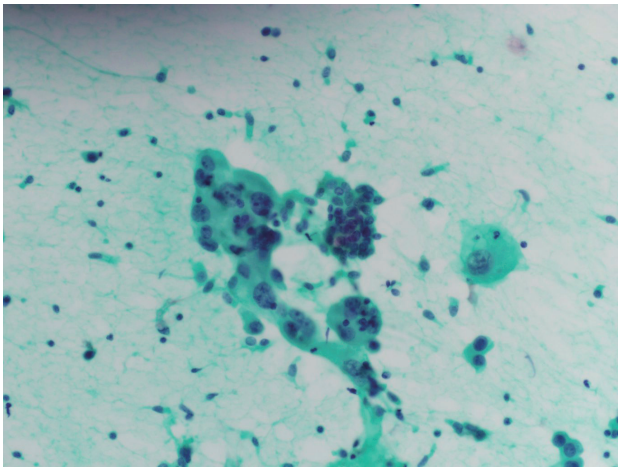


図３．肺癌細胞像．
図１，２と類似する異型細胞集塊を認める．

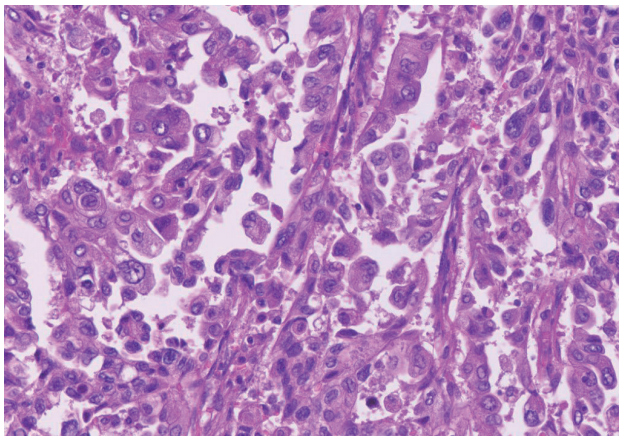


図４．子宮内膜癌病理組織像.

不整形核と好酸性細胞質を有する癌細胞が裂隙状，管状，乳頭状に増生する.

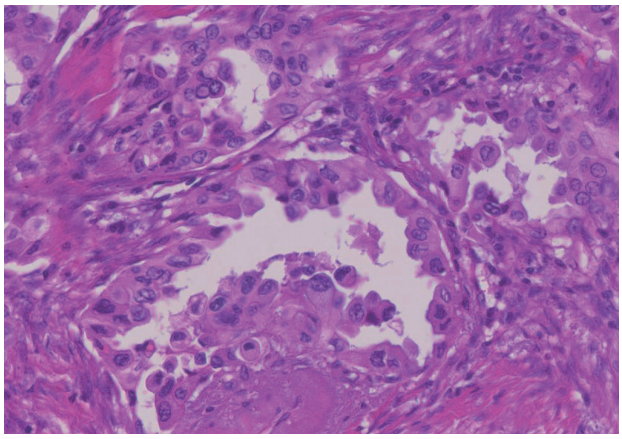


図５．肺癌病理組織像.

子宮内膜癌と同様の異型細胞が歪な腺管状に増生する.

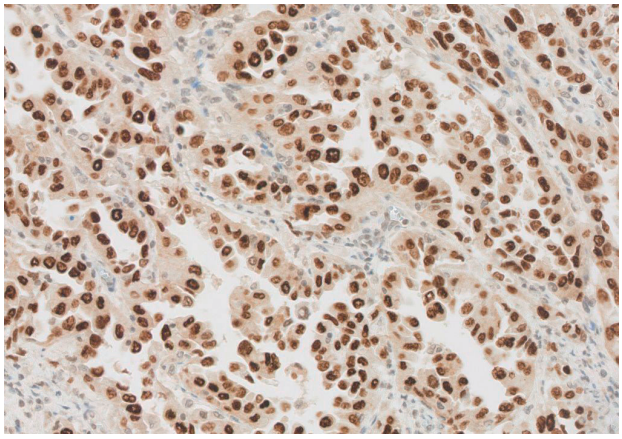


図６．子宮内膜癌，TTF1免疫染色.

子宮内膜の癌細胞は TTF1びまん性陽性を示す.

れ[4,7,9-12]，ALK 融合遺伝子の存在を示唆する所見が３例で報告されている[9-11]．本症例は喫煙歴あり，EGFR/ALK 遺伝子異常なしであった．発見の契機は性器出血[4,5,7,8,10]と PET-CT の異常集積[7-9]が多く，組織診断時に肺腺癌の所見と比較することで確定診断されている[4,5,7,8,10]．ただし肺癌に先行して内膜病変が認められた場合には漿液性癌あるいは明細胞癌と組織診断されている[12]．肺腺癌子宮内膜転移症例の内膜細胞診の報告は認められないが，本症例の細胞像も漿液性癌に類似しており，類内膜癌よりも漿液性癌との鑑別がより重要であると考えられる．転移性子宮内膜癌は稀ではあるが，既往歴の確認を怠らず慎重な診断が必要である．なお近年 TTF1陽性，GATA3陽性を示す子宮内膜癌として中腎様腺癌が注目されている．肺転移が多い点も，肺腺癌の子宮内膜転移の重要な鑑別診断として認識しておく必要がある．NapsinA，GATA3の免疫染色，肺癌との細胞像，組織像の比較にて慎重に鑑別する必要がある.

参考文献

1）Kumar NB, Hart WR. Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers. A clinicopathologic study of 63 cases. Cancer. 1982; 50 (10): 2163-9.

2）Jordan CD, Andrews SJ, Memoli VA. Well-differentiated pulmonary neuroendocrine carcinoma metastatic to the endometrium: a case report. Mod Pathol 1996; 9: 1066-70.

3）Chargari C, Vedrine L. Uterine metastasis of a small-cell lung cancer. Rev Med Interne 2008; 29: 591-2.

4）Hibi S, Miyazaki K, Ishida Y, et al. A case of lung cancer with endometrial metastasis. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2011; 49: 501-5.

5）Tiseo M, Bersanelli M, Corradi D, et al. Endometrial metastasis of lung adenocarcinoma: a case report. Tumori 2011; 97: 411-4.

6）Momeni M, Kolev V, Costin D, et al. Primary pulmonary carcinoid tumor with metastasis to endometrial polyp. Int J Surg Case Rep 2013; 4: 91-3.

7）Ahmad Z, Raza A, Patel MR. Endometrial metastasis of lung adenocarcinoma: a report of two cases. Am J Case Rep 2015; 16: 296-9.

8）Patel V, Bryan C, Pharaon M, et al. Unexpected endometrial metastasis of a primary lung adenocarcinoma. Radiol Case Rep 2018; 13: 793-6.

9）Anjali VR, Pandey R, Srivastava A, et al. Sequential EGFR mutation and ALK rearrangement in adenocarcinoma lung, with rare metastasis to bilateral breast, ovary and endometrium. Respir Med Case Rep 2019; 28: 100954.

10）Sevinyan L, Illsley M, Haagsma B, et al. Would extirpative pelvic surgery improve survival in gynecological metastases of lung cancer? Case report and review of the literature. Int Cancer Conf J 2021; 10: 24-30.

11）Kobayashi T, Kanda S, Fukushima T, et al. Response to lorlatinib on a patient with ALK-rearranged non-small

cell lung cancer harboring 1151Tins mutation with uterine metastasis. Thorac Cancer 2021; 12: 2275-8.
12）Bulutay P, Bilir E, Yıldız S, et al. Epidermal growth factor receptor-mutated lung adenocarcinoma diagnosed from endometrial polyp metastasis: A case report and literature review. Turk J Obstet Gynecol 2022; 19: 81-6