

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. 55 2024



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

【特別寄稿】

3年のコロナ感染総括—歴史に学ぶこと、今我々が考えるべきこと—	長崎大学 熱帯医学研究所 山本 太郎	1
--	--------------------	---

【総説】

組織像から考える子宮内膜細胞診の見方	岡山大学病院 病理診断科 柳井 広之	7
変わりゆく乳腺診療に乳腺細胞診ができること～専門病院の立場から～	社会医療法人博愛会相良病院 病理診断科 前田ゆかり	11
乳腺細胞診のこれから	北九州市立医療センター 病理診断科 田宮 貞史	15

【原著】

尿細胞診における高異型度尿路上皮癌の重要所見の検討	九州大学病院 病理診断科・病理部 梶原 大雅	19
気管支擦過細胞診における新報告様式を用いた疑陽性症例（腺癌）の再評価	産業医科大学病院 病理部 寺戸 信芳	25

【症例報告】

迅速細胞診が有用だった肺乳頭腺腫の1例	長崎大学原爆後障害医療研究所 腫瘍・診断病理学／JCHO 諫早総合病院 病理検査科 松岡 優毅	31
神経内分泌腫瘍との鑑別が困難であった肺原発悪性黒色腫の1例	霧島市立医師会医療センター 病理診断室 中島真由美	37
乳腺腫瘍を契機に発見された形質芽球性リンパ腫の1例	大分県厚生連鶴見病院 病理診断科 近藤 能行	41
後腹膜に嚢胞状転移巣を形成した、非常に稀な顎下腺腺様嚢胞癌の1例	佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科 三根 夢花	47
胆管擦過・胆汁細胞診で混合型神経内分泌非神経内分泌腫瘍（MiNEN）を推定した膵頭部腫瘍の1例	済生会福岡総合病院 病理診断科 宮崎 浩子	53
心嚢液中にIgG4陽性形質細胞を認めたIgG4関連冠状動脈瘤の1例	宮崎市郡医師会病院 臨床検査科 病理検査室 加藤 誠	61
高齢発症膠肉腫の1例—剖検時に採取された脳腫瘍圧挫標本の細胞像—	長崎大学原爆後障害医療研究所 腫瘍・診断病理学 本山 高啓	67
術中迅速細胞診が有用であった卵巣成人型顆粒膜細胞腫の2例	宮崎大学医学部附属病院 病理部 齋藤 嬉和	71
CTガイド下針生検時の迅速細胞診で推定できた線維形成性小円形細胞腫瘍の一例	福岡大学病院 病理部・病理診断科 坂田 祥子	77

セルブロック法が診断に有用であった類上皮型 GIST の 1 例	久留米大学病院 病理診断科・病理部 熊谷 天斗	83
【短報】		
肺 Mucous gland adenoma の 1 例	鹿児島市立病院 病理診断技術科 白澤 晃樹	89
潰瘍性大腸炎に合併した原発性硬化性胆管炎が疑われた，進行膵癌の一例	佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科 甲斐 敬太	91
自然尿細胞診で観察された前立腺導管腺癌の一例	潤和会記念病院 病理診断科 石原 明	93
高分化乳頭状中皮腫の 1 例	大分県立病院 臨床検査科病理部 和田 純平	95
【会報】		
第38回日本臨床細胞学会九州連合会学会プログラム		97
各県だより.....		102
日本臨床細胞学会九州連合会規約.....		114
日本臨床細胞学会九州連合会雑誌電子投稿規程.....		115
日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 投稿チェック表.....		117
日本臨床細胞学会九州連合会役員名簿.....		118
各県役員名簿.....		119
九州連合会 会員数.....		127
賛助会員.....		127
編集後記.....		128

特別寄稿

3年のコロナ感染総括 —歴史に学ぶこと、今我々が考えるべきこと—

長崎大学 熱帯医学研究所

山本 太郎

はじめに

本稿は通常の論文ではなく、文系理系の知見を総合したコロナ禍に対する見通しを示したものである。したがって体裁も幾分か通常の論文とは異なる。その上で、今後のパンデミックを過ごした私たちが今後どんな社会を生きることになるのか、もちろんこれは答えのない話だが、それを考えるヒントや論点を考えてみたい。

その前にまず私自身と私の研究室について簡単な紹介をしたい。というものは、私は医学分野の人間で、これまで考古学とは遠いところにいて、あまり接点がなかったため、基礎的な部分で私たちが普段何をやっているかを共有することは今後の本稿を読む上でも役立つと考えからである。

私は広島県の竹原市という瀬戸内海に囲まれた小さな町で高校までを過ごした。そのあと長崎大学医学部にいき、医学部を出てからは先ずウイルス学の研究をした。大学を卒業したのが一九九〇年で、当時ちょうどエイズがパンデミックを迎えており、まだ治療法もワクチンもない時代だった。エイズは当初、ヨーロッパやアメリカの男性同性愛者の集団や血友病の人たちの間で流行が見られていたが、一九九〇年代に入ると、エイズを引き起こすウイルスの起源が実はアフリカにあって、アフリカに多くの感染者患者がいることが明らかになってきた。私はエイズのウイルス学的研究を実験室でやっていたが、実際に現場のアフリカに行き、対策をしてみたいとその時思った。それが現在につながるキャリアとなっている。その後アフリカに行くことになり、南アフリカのすぐ上のジンバブエに一年ちょっといて、そこで感染症対策に従事した。海外経験ということ言えば、その後アメリカへ一年半ほど、アメリカの大学から派遣されるかたちで、ハイチというカリブ海の島国に一年赴任するという経験をした。

ハイチではエイズの母子感染を予防する研究や対策を行っていたが、最後は内戦に見舞われ、その中に残り残されるかたちとなった。ハイチはとても貧しい国で、

政治的混乱も多く、過去一〇〇年間に少なくとも一七回のクーデターがあったという国で、内戦自体は珍しいことではないものの、久しぶりの混乱だった。

当時一〇〇〇万人くらいの人口のハイチに、日本人はわずか十数人しかいなかったが、大使館はあって、でもその大使館は外務省からの指示で閉館し、大使館員は揃って車でドミニカ共和国に退避していった。私はアメリカの大学からハイチに派遣されていたので車などを自分で処置しなくてはならず、すぐに出国できなかったので大使館員を見送り、その二日後に飛行機でニューヨークに行くつもりだった。するとちょうどその二日後に国際線の全ての飛行機がとまってしまい、ハイチは島国なので出国する術がなくなってしまった。その一週間後には反政府側が首都を侵攻し、ハイチは内戦状態になる。すぐに国連の安全保障理事会で平和維持軍の派遣が決まり、アメリカやカナダ、フランス（ハイチはフランス語圏）などで国際平和維持軍が組織されてハイチの治安維持にあたるようになり、三週間後には飛行機が再開し、それでニューヨークに脱出することができた。そんな経験しました。

その後さまざまな人の勧めもあり、帰国し、外務省に大学との人事交流で勤務することとなった。それが二〇〇四年で、当時国際社会のアジェンダが二つあって、ひとつは今も続いているが地球温暖化問題で、もうひとつが貧困削減で、貧困削減のためには、アフリカの開発が必要だといったことが議論されていた。でもアフリカの開発をやるためにはアフリカにある感染症を何とかしなくてはいけないということで医学分野の専門家が求められていた。

外務省での仕事は主に首脳会談などでの話し合いの実務的な取りまとめなどとしていたが、それまでずっとアカデミアの中で感染症を公衆衛生学的、生物学的に見ていたのに対し、初めて感染症や病気を社会的に見る、そこで国際政治のパワーがどんなふうに働いているかを見る機会にめぐまれたのは貴重な経験だった。

ハイチ地震、東日本大震災での支援活動

外務省での三年間の任期を終え大学に帰ってきたのが二〇〇七年で、それ以降は研究と教育を主にやっている

Taro YAMAMOTO (MD)

Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

が、それに加えて社会貢献もやっていて、二〇一〇年一月一二日に起きたハイチの地震（約三〇万人の死者が出た）では、日本政府の国際緊急援助隊の一員として、五トンの食糧品や医薬品とともにハイチへ支援に行ったりした。これは、内戦でハイチを後にして六年ぶりのハイチ訪問であった。ハイチでは日本のように耐震構造の建物はなく、脆いため上からパンケーキを潰したようなかたちで建物が倒壊しパンケーキクラッシュと呼ばれたりしていた。その下に被災者がいて、その人たちを支援しながら二週間過ごした。

翌二〇一一年三月一日には牡鹿半島の南南東一三〇キロメートルの地点を震源として東日本大震災が発生し、それが津波を誘発した。結果、三陸海岸が約五〇〇キロメートルにわたって被害を受けた。私はちょうど神保町付近で編集者との打ち合わせが終わった直後に地震に遭い、杉並の自宅まで歩いて帰ったことを覚えている（長崎には単身赴任で、当時杉並に家があった）。家に帰り、どうすべきかと考えていたところにちょうど学長から電話があって、「どうしているか、いまだここにいるか？」と訊かれて、東京の自宅にいと話したところ、長崎に帰ってこなくてよいから東北に行けと言われてそのまま東北に向かうことになった。

その時二つのことをやってくるよう言われて、ひとつは、人とモノを送るので実際に医療支援をするための拠点を作ってくいと。二つ目は、東日本大震災は主に東北が被災しているが日本全体で取り組む課題だ、長崎は西の果てにある大学だが何らかの貢献をしようと、何をしたらよいか考えるから情報を送れとのことだった。大学自体は、その日のうちに大学にある国際被爆医療センター（長崎大学は今から約四分の三世紀前に世界で唯一被爆体験をした医科大学である）から医師と看護師を五名福島に派遣し、翌日には水産学部の練習船に水と食料を積んで北に向けて出航するという取り組みをしている。

私はといえば、東北自動車道は政府が人の殺到を防ぐため通行止になっていたの、関越道で新潟に向かい、そこから磐越道で仙台へと入っていた。ちょうど仙台に入ったとき、福島の第一原発の爆発があり、一緒に支援に向かう仲間とも今後の日本はどうなるのだろうと話したことを覚えている。しかし、自分たちにできることはそこではなくもっと北の沿岸部にあるのだろうと北に向かい、釜石の先の大槌町でその後一ヶ月にわたる支援を開始した。

熱帯医学研究所での研究活動

ここからは研究の話の少ししたい。私たちの研究室は四つの研究ユニット（単位）を置いて研究を進めている。ひとつは環境医学と呼んでいるユニットで、気候変動つまり地球の温暖化等、あるいは道路開設や森林伐採などの開発による土地利用の変化が病気や感染症にどう影響を与えるかといった研究を行なっている。二つ目は、

私たちが医療生態学と呼んでいるユニットで、特に昆虫媒介性の感染症であるマラリアやデング熱を中心に、感染症を人の視点ではなく、病気を引き起こす病原体の視点、病気を媒介する昆虫の視点からみると、何が起きてくるかを研究している。今回の新型コロナウイルスもそうだが、感染症はこれまで医学の側面から語られることが多く、そうすると自然と人の視点からだけ見て良いとか悪いとか一義的に語られがちだった。しかし感染症とは病原体と宿主であるヒト、どちらも生物で、生物と生物のインタラクション（相互作用）の結果であって、感染症を理解するためにはそこに関わる全ての生物の視点が必要で、そうした視点から感染症を見直してみたいと考えている研究ユニットとなる。主に数理モデルを使ったシミュレーションを通して研究をしている。三つ目の研究ユニットは感染分子進化と我々が呼ぶもので、病原体は基本的に動物から人に感染するのが、それがいつヒト社会に現れて、どのように広がったかを調べる研究ユニットとなっている。微生物の中に残る遺伝子を追いかけていくと、それがヒト社会に入ってきた後広がっていく様子がある程度追うことができる。例えばエイズを引き起こすウイルスは、一九二一年プラスマイナス一年くらいの精度で、アフリカ中央部の熱帯雨林地方にある今のコンゴ民主共和国、中央アフリカ共和国のチンパンジーから一人の人に感染し、八〇年ほどかけて約八〇〇〇万人が感染し、三〇〇〇万人を超える死者を出すパンデミックになったといったことがわかる。四つ目の研究ユニットは疾病史で、コレラやペストを対象にしている。これまでも病気や災害が起きると人はそれを記録に残してきた。当時、人々が病気（感染症）をどう認識し、何をしてきたのか、それら記録に残されたものを中心に、人が感染症や病気をどう見てきたかを研究している。感染の分子進化は分子学的手法を使い、遺伝子に書かれた遺伝情報を使って過去に何が起こったのか再構築する。疾病史の場合は、人の書いた文字や絵、音楽を読み解くことによって過去の再構築をする。これは文系的に思われるかもしれないが、私たちのなかには文系、理系といった意識はない。使える手法を使って過去に起こったことを見てみたいと考えているだけである。こうした研究を通して我々がやりたいことは、時間軸と空間軸の中で感染症の歴史の再構築である。

新型コロナウイルスの特徴

ここからは新型コロナウイルス感染症の話に入る。まずは基礎的な話からはじめたい。新型コロナウイルス感染症は、コロナウイルスと呼ばれる一群のウイルスのなかでヒトにとって初めてのウイルスによって引き起こされる、だからこそ新型コロナウイルス感染症と呼ばれる。そのコロナウイルスは表面に突起を持っていて、それがちょうど太陽のコロナ（王冠）のようだというので、コロナウイルスと名付けられた。表面は脂質の二重膜に

なっていて、これはアルコールによる消毒が有効であるということの意味する。遺伝情報としては一本鎖の RNA でできている。一本鎖の RNA は、二本鎖の DNA よりも変異をしやすく、つまりウイルスが流行とともに変わっていきやすいという特徴をもつ。それはつまりワクチンが開発されてもそれが100%有効ということにはならないだろうと予測させるものでもある。

一方、ヒトに感染するコロナウイルスは実は新型コロナウイルスだけではなく、七種類のコロナウイルスがヒトに感染することが知られており、そのうち四つはヒトコロナウイルスと言われている。風邪のような症状を起こすがあまり重症化しないウイルスとなっている。一方残り三つのコロナウイルスには重症急性呼吸器症候群 (SARS) や中東呼吸器症候群 (MARS)、今回の新型コロナウイルスがあって、これらは重症化する危険があることがわかっている。

コロナウイルス感染症の特徴

そうしたコロナウイルスを遺伝子情報で解析してみると、新型コロナウイルスは二〇〇三年に流行した SARS に非常に近いウイルスであることがわかる。

一方で、今回の新型コロナウイルスは SARS ウイルスと異なり (SARS や MARS は症状が出てから感染が起こるのに対し)、症状が出る前から他人にウイルスを感染させることができる。その違いが何を意味するかというと、症状が出てから感染する場合は発熱してから、あるいは咳が出てから隔離すれば感染が防げるが、今回の新型コロナウイルスは症状が出てから隔離しても流行は広がり続けるので感染制御が難しいウイルスだということになる。SARS は、中国の南部で流行が始まり世界全体で約八〇〇〇人が感染し七〇〇人以上の人が亡くなったが、最終的には流行を止めることができた。その理由は症状が出てから隔離すればよかったことが大きい。

そうした状況のなかで世界の現状はといえば、約六億人が感染し六〇〇万人を超える死者を出している。この状況から、新型コロナウイルスの根絶はもはや難しいだろうというのが、世界の研究者、専門家の見解になっている。

スペイン風邪に学ぶ

根絶ができないとすれば、今後新型コロナウイルスはどうなっていくか。それを一九一八年に流行したパンデミックインフルエンザに学んでみたい。一九一八年にスペイン風邪とよばれるパンデミックがあった。これはアメリカの東海岸で始まり、ヨーロッパ、ロシア、アフリカ、アジアに広がった。一九一八年は第一次大戦の最後の年で、アメリカがヨーロッパ戦線に参戦を決めた年だった。そうした世界史的事情がウイルスの流行を早めた。戦争の前線には塹壕や兵舎があり、今で言う三密の状態だった。このときは二年半の間に三回の流行があり、当

時の世界人口は二〇億人ほどだったが、五〜六億人が感染して収束した。割合にして二五〜三〇パーセントとなる。

インフルエンザウイルスとコロナウイルスは、ウイルスの種類は異なるが、感染経路や感染力の強さはよく似ていて、そう考えれば、今回の新型コロナウイルスも人口のある一定程度が免疫を持つことによってパンデミックは収束に向かうと考えられる。では集団免疫を持つことによってパンデミックが収束するとして、そこに至る道はいくつかある。ひとつはあまり対策をせず、感染の広がりを許しても早く集団免疫を獲得しようという方法で、これはスウェーデンなどが採用した。この対策は早く収束で見通せるという利点があるが、医療崩壊、社会インフラの破綻などの一時的負荷がかかる可能性が高い。もう一つはスウェーデン以外の全ての国が採用している方法で、感染を制御しながら緩やかな流行の中で集団免疫の獲得を目指す、というものです。これは医療崩壊を防ぎ、社会インフラの維持ができる一方で、収束までに時間がかかるという欠点がある。ただ、医療崩壊は命の選別などを引き起こし、それが基本的な倫理観を失わせる可能性があるという意味では後者のやり方が妥当だと考える。また、穏やかな流行というのはウイルスを強毒化させない淘汰圧としても働く。

ウイルスの目線で見ると

ここまで感染症を人の視点で見えてきた。一方で、ウイルスの目線からヒトとの関係を見るとどうなるかということを考えてみたい。まず、ウイルスとは何か？

ウイルスが生物か否か今でも議論されているが、少なくともウイルスは自分だけでは複製や増殖ができず、それらを行うためには宿主の存在が絶対的に必要な有機体である。絶対的に宿主の存在を必要とするウイルスが、短期的には別としても、究極的には宿主の存在を否定する方向に進化はしないだろうという考え方が近年多くの専門家の間で議論されているそれらを支持する観察結果も蓄積されてきた。だとすれば、何が言いたいかと言えば、ウイルスは私たちが敵とみなしているわけではない、ということである。

さらに言えば、私たちは「私」というものが個別に存在していると考えがちですが、実は我々の身体の中には一〇〇兆個を超える微生物がいて、その重さは約二から三キログラムで、心臓や肝臓などといった臓器の重さに匹敵することがわかってきた。しかもそれらは常に活発に生命活動を営んでいる。我々人間の遺伝子と対話をしながら生きている。そうした微生物と一緒に生きている「私」という存在があって、それらの攪乱がいくつかの病気を起こすことが最近わかっている。そうした病気には肥満や糖尿病、食物アレルギー、炎症性腸疾患があり、これらは過去三〇〜五〇年間に急増した疾患である。何が言いたいかといえば、そもそも微生物は我々と共存し

ていて、その存在が毀損されると私たち人間の健康が損なわれることがわかってきたということである。そうした我々と常在している微生物の存在はいくつか根源的な疑問を我々に投げかける。それは、「私」とは一体何かという問題である。これまで私たちは、「私」という個別の存在があって、私は「私」として一生懸命自分でものを考え行動し、健康を維持していると考えてきたが、実は私たちが常在している細菌を含めてしか「私」という存在はないということなのかもしれない。そうすると、それはそもそも「私」とは何か、あるいはどういった存在なのかといったちょっと哲学的な問題となる。

近代医学の転換点

あるいは、ある微生物がいなくなることによって病気が起こるということは、近代医学の転換を表しているのかもしれない。近代医学とか近代医学が何をしたかと言えば、それは感染症の原因は微生物であるということを明らかにしたということだった。それは一五〇年ほど前にフランスのパスツール、ドイツのコッホなどによって確立された。以降近代細菌学は次のように進む。感染症が微生物によって引き起こされるのであれば、その微生物を取り除けば良いと。しかしその結果明らかになったことは、微生物は私たちの生存に欠かせない存在だったということであった。しかもそれは有用な微生物がなくなってみないとわからない、しかしなくなってしまうと回復できないという難しい問題を突きつけることにもなっている。

ウイルスは斃すべき相手ではない

今回パンデミックが起こり、当初それを戦争に例えるメッセージを出した人たちが世界にたくさんいた。新型コロナウイルスとの戦争に勝ちましょう、戦い抜きましょう、あるいはオリンピックを新型コロナウイルスに勝利した人類のモニュメントとしての祭典にしよう、などのメッセージだ。しかしこれをウイルスとの戦争と捉えたがゆえに社会が息苦しくなったということもあると思う。ウイルスは倒すべき相手ではなく、我々がどこかで何らかの落としどころを見つけて仲良くしていく、共存していく相手である、と。今回のパンデミックでは、我々の目の前にあったのは倒すべき相手ではなく、感染症で重症化して亡くなる命を救う、あるいはパンデミックで社会的経済的に困窮した人を救うという、守るべき相手ではなかった。戦争だと言ったがゆえに、この戦いに勝つまでは自粛しなければならないとか自粛警察などで、非常に住みにくくなった面があったことは事実だと思う。

感染史から見る新型コロナウイルス問題

人間が自然の一部である限り、感染症の出現はなくなるということを考えてみたい。我々にそれを示唆する二つの研究があり、ひとつはアマゾンの先住民を対象

に行った研究で、もう一つは、一八四六年に大西洋のフェロー諸島で行われた調査の結果です。これらの結果から何がわかったかと言えば、数百人、数千人の集団では麻疹やインフルエンザといった急性感染症は維持できないということだった。

なぜこれが感染症と人類史にとって示唆的かというと、例えば、農業が始まる前の狩猟採取社会は一〇〇人ほどの血縁を中心にして暮らす社会だったが、そこでは、麻疹やインフルエンザ、あるいは今回の新型コロナウイルスのような感染症は維持できない。例えば、そうした社会に今回の新型コロナウイルスが出てくるとして、集団の中にウイルスはあつという間に広がるが、そこでウイルスは行き先を失う（新たな感染者がいない）という状況に陥る。疫学的袋小路である。

後の研究からも示唆されるように、そうした感染症が恒常的に流行できるようになるには、数十万人規模の人口が必要だった。私たち人間の社会がそうなったのは農業が始まってからで、農業の開始は食糧の増産や定住を通して人口の増加を促し、同時に行われた野生動物の家畜化は、本来野生動物のウイルスだったものをヒト社会にもたらし、それが、増加した人口を背景に人に定着したということになる。

感染症の逆説

農業以降出現した感染症によって私たち人類は大きな困難を抱えてきた。しかし一方で感染症を有する社会が強いという側面があったことも事実だ。例えばもし私たちが感染症に対する免疫を全く持たなかったとしたら、アフリカやアマゾンや熱帯雨林の中で私たちはバタバタと亡くなっていたに違いない。感染症に対する免疫を持つことによって私たち人間はさまざまな環境に進出することができた。

あるいは、コロンブスが新大陸を発見したあとに起こったことを見るとその意味がもう少しわかるかもしれない。コロンブスの新大陸再発見後の南北アメリカは、ヨーロッパ人が持ち込んだ感染症により住民の多くが亡くなった。それは、ヨーロッパ人の持っていた感染症のレパートリーが、新大陸の人たちの感染症レパートリーよりはるかに大きかったのが理由の一つだった。歴史家のウィリアム・H・マクニールによると、西暦一五〇〇年当時、感染症は神の怒りや罰に対する罰と捉えられていたという。そうした感染症がヨーロッパ人にはほとんど起こらず、自分たちにばかり降りかかってきて大勢が死ぬのを目の当たりにした時、ヨーロッパ人の征服は神の意志なのではと多くの新大陸住民が思ったかもしれないと、わずか数百人、数千人のヨーロッパ人で新大陸を征服できたのは、これが理由ではないかと述べている。

環境問題と感染症

一方で、農耕以降一万数千年をかけてさまざまな感染

症がヒト社会に出現したが、過去五〇年の間に、エイズやエボラ、SARS、そして新型コロナウイルスが出現している。先述したヒトに感染するコロナウイルスのうちの風邪症状ですむ四つのヒトコロナウイルスもある時点でヒト社会に入ってきてパンデミックを起こし、やがて収束したウイルスだ。それが一万数千年という時間軸の中で四つ残った。一方で、過去五〇年間に三つも新しいコロナウイルスがヒト社会に出てきた。これは少し頻度が高すぎる。

全てのヒトにとって新しいウイルスは野生動物からもたらされる。ということは、こうした新たな感染症が出現してくる背景には、ヒトと野生動物の距離が近くなった可能性が高いということになる。そうした距離が近くなる原因として、開発という名で私たちがズカズカと自然に足を踏み入れる。あるいは、私たちの社会活動、経済活動や地球温暖化などにより野生動物の生息域が縮小してきて、ヒト社会に出てこざるをえない状況がそうした距離を変えているに違いない。その意味では、今回の新型コロナウイルスの出現は、私たちの自然との向き合い方に対する警鐘とも言える。

アフター・コロナの時代を考える

最後にそれらを踏まえた上で、「with コロナの時代」あるいは「after コロナの時代」がどうなるかということを考えてみたい。その前に、パンデミックや大きな自然災害は、ときに社会変革のさきがけになるという話をしたい。

一四世紀にヨーロッパにペストが流行し、ヨーロッパでは二五〇〇～三〇〇〇万人の人が亡くなった。ヨーロッパの全人口の四分の一から三分の一という大変大きな被害だった。何が起きたかと言えば、まず経済的デフレーションが起きた。物の値段は下がる一方で、労働者の賃金は上がった。どこも労働者不足だったためだ。そして、農民の賃金が上がり農民の動きが流動的になることによって、荘園制の崩壊が加速した。また、感染症が神の怒りや罪に対する罰だという考え方があったわけだが、それを制御できない教会の権威が失墜する一方で、強制的な隔離を行える国民国家といった実体の台頭が見られた。あるいは人材の払底は、それまでであれば登用されることのない人材の登用をもたらしした。そうしたことが重なり、中世ヨーロッパの封建的身分制度が実質的な解体に向い、ルネッサンスが起こり、ヨーロッパは近代を迎えた。ただし、そうした変化は突然現れるわけではなく、おそらく時間を早回しするようにして起こったのだと思う。中世ペストの流行がなくてもヨーロッパはやがて近代を迎えていただろうし、その萌芽はペスト以前からいたるところにあった。

そうした面から「after コロナの時代」を見てみると、情報技術を中心とした社会が加速度的に出現することは間違いないと思う。しかし一方で、情報技術というのは

あくまで手段であり目的ではない。それを用いてどんな社会を作るかは私たちが考えるべき課題だ。

パンデミックが起こった当初、監視的社会は感染症に強い社会だという論考があった。また、それを賞賛する声もあった。しかし、監視的で分断的な社会を作るために使うのか、市民のエンパワーメントを通して民主主義の確立に使うのかは我々がしっかりと考えなくてはならない。

総説

組織像から考える子宮内膜細胞診の見方

岡山大学病院 病理診断科

柳井 広之

【内容抄録】

子宮内膜細胞診標本を見る上では個々の細胞形態とともに上皮細胞集塊の形状の評価が重要であり、的確な評価のためには正常および各種病態における組織所見と病態の本質についての知識が必要である。本稿では正常子宮内膜の見方、記述式子宮内膜細胞診であるヨコハマシステムの紹介、良性から悪性にわたる各種上皮の増殖性疾患を中心に病態と組織所見と診断基準、細胞所見を解説し、内膜細胞診の可能性と限界を考察する。

Key words : endometrium, cytology, descriptive reporting system

はじめに

子宮頸部などの細胞診においては個々の細胞形態の所見が重視されるが、子宮内膜細胞診では上皮細胞集塊の形状も加味して判定を行うため、疾患ごとの組織形態と病態を理解していることが判定の役に立つとともに、そこから細胞診の理論上の限界も見えてくる。ここでは細胞標本を見ることを意識して子宮内膜の組織像を解説し、それが細胞診標本でどのように見えているかを解説する。

子宮内膜の組織学 上皮を中心に

一般に細胞診の対象となる女性は生殖年齢から閉経期以降にわたる。生殖年齢にあり月経周期のある女性の子宮内膜は周期の中で形態が大きく変化し、閉経期以降の女性では内膜は次第に萎縮していく。

月経後、排卵までの間の増殖期では内膜の中の腺管は細く直線的であり、N/Cの高い円柱上皮により構成されている。核は細長く、核分裂像が見られる。排卵後は分泌期になり、初期には腺管は細く上皮は円柱状であるが、次第に腺管の拡張、屈曲がみられるようになり、上皮は立方状になる。核は円形になり、N/Cは低くなる。周期全体を通して腺管の構造は単純であり、癒合や分岐はほとんどみられない。

これを反映して、細胞診標本でも増殖期にはN/Cの高い細胞よりなる、同じ太さの細長い上皮集塊が多く出現し、いわゆる「土管状」の形態を示す(写真1)。分泌期には増殖期の腺管に比べてやや太い上皮集塊が見られ、

増殖期に比べてN/Cは低下し、核の円形化を反映して蜂巢状にみえる(写真2)。

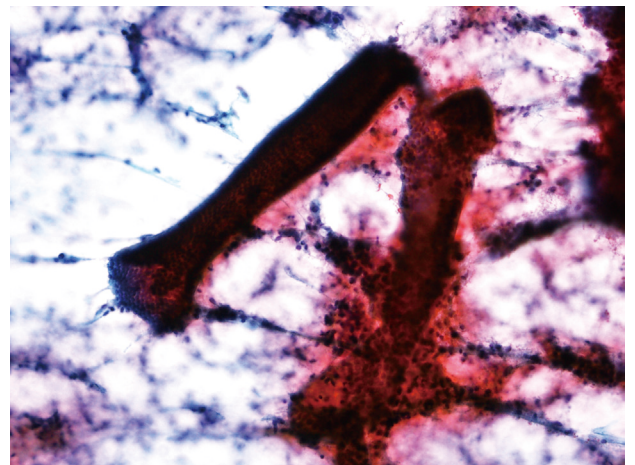


写真1 増殖期内膜 細く直線的な上皮細胞集塊がみられる(対物 10倍)。

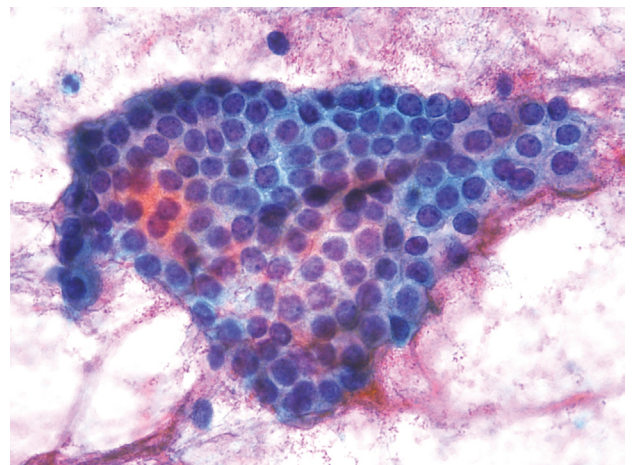


写真2 分泌期内膜 蜂巢状の形態を示す(対物 20倍)。

Endometrial cytology in correlation with histopathology

HiroYuki YANAI (MD)

Department of Pathology, Okayama University Hospital

閉経に伴い、内膜は菲薄化して、腺管の数も少なくなる。表層の上皮は残るので、細胞診標本に出現する上皮細胞集塊もシート状のものが主体となる。したがって、閉経後、特に閉経からの期間が長い女性の内膜細胞診標本で腺管構造を呈する上皮細胞集塊が多数出現している場合には何らかの増殖性疾患があると見るべきであり、患者年齢などの臨床情報を確認することの重要性を強調したい。閉経後の萎縮内膜に腺管の拡張を見ることがある。構造的には子宮内膜増殖症に類似するが、萎縮内膜の拡張腺管を構成する細胞は一般に扁平であるのに対し、子宮内膜増殖症の腺管を構成する細胞は増殖期の腺管と同様に円柱上皮である点で区別される。

記述式子宮内膜細胞診報告様式

子宮頸部細胞診のベセスダシステム導入以後、各臓器の腫瘍性疾患の細胞診においても5段階評価のパパニコロウ分類による報告から脱却して対応する組織学的分類を意識した報告様式が提唱されている。子宮内膜細胞診では本邦のグループが記述式の報告様式を発表し、そこから発展させて国際的に用いられることを目標としたヨコハマシステム（The Yokohama System: TYS）が提唱された¹⁾（表1）。

TYSにおいてはNegative for malignant tumors and precursorsの中に正常子宮内膜、反応性変化、子宮内膜ポリープなどが含まれ、endometrial hyperplasia without atypia, atypical endometrial hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia (AEH/EIN), malignant neoplasmsが別々のカテゴリとされている。また、これらのカテゴリに入れることのできない異型細胞に対してatypical endometrial cells, of undetermined significance (ATECUS), atypical endometrial cells, cannot exclude AEH/EIN (ATEC-AE)というカテゴリが用意されている。また、各カテゴリに対して患者の管理方針についても併せて

表1 The Yokohama Systemにおける子宮内膜細胞診報告カテゴリと対応する組織診断（文献2より作成）

記述式結果	TYS グレード	対応する組織診断
Unsatisfactory for evaluation	TYS0	
Negative for malignant tumors and precursors	TYS1	反応性変化, 子宮内膜ポリープ, EGBD*
Endometrial hyperplasia without atypia	TYS3	異型のない子宮内膜増殖症
Atypical endometrial hyperplasia/Endometrioid intraepithelial neoplasia(AEH/EIN)	TYS5	AEH/EIN
Malignant neoplasms	TYS6	全ての悪性腫瘍
Atypical endometrial cells, of undetermined significance (ATEC-US)	TYS2	
Atypical endometrial cells, cannot exclude AEH/EIN (ATEC-AE)	TYS4	

*EGBD: endometrial glandular and stromal breakdown

提唱されている。

TYSを提唱した論文では各カテゴリにおける組織学的に悪性腫瘍および子宮内膜異型増殖症と診断される頻度が示されている。このデータによるとTYSでAEH/EINと判定された症例の61.5%の患者が最終的には悪性腫瘍と診断され、AEH/EINであった症例は30.8%であり、むしろ癌と診断される症例の方が多い。このことは細胞診でAEH/EINと悪性腫瘍の鑑別が困難であることの現れであると考え、この点については後述する。

拡張・分岐腺管がみられる良性病変

正常内膜にみられないような拡張・分岐腺管が見られる良性病変として子宮内膜ポリープ、不規則増殖内膜、異型のない子宮内膜増殖症があげられる。TYSでは子宮内膜ポリープは陰性とされ、子宮内膜増殖症は別のカテゴリとされるが、腺の増殖が目立つものは子宮内膜増殖症と同じカテゴリに入る可能性がある。

子宮内膜ポリープは限局性の病変であり、腺管の拡張は標本の一部の腺管に見られる。細胞異型は見られない。

不規則増殖内膜と子宮内膜増殖症はいずれも遷延するエストロゲン刺激に対する内膜の増殖性病変であり、両者の違いは量的なものである。不規則増殖内膜では拡張腺管と正常腺管が混在してみられるのに対し、子宮内膜増殖症では広範囲にわたってほとんどの腺管に変化がみられる。

以上の点から、個々の拡張腺管を観察するのみではこれらの病態の鑑別は難しく、細胞診標本で出現している上皮集塊に占める拡張腺管の割合からこれらの疾患をある程度鑑別していくことになる。すなわち、多くの腺管が拡張している場合には子宮内膜増殖症が考えられ（写真3）、拡張が一部の腺管にとどまっている場合には子宮内膜ポリープや不規則増殖内膜が考えられる。いずれにしてもこれらの病態はいずれも直ちに前癌病変といえるものではなく、細胞診で無理に鑑別する必要はないと考

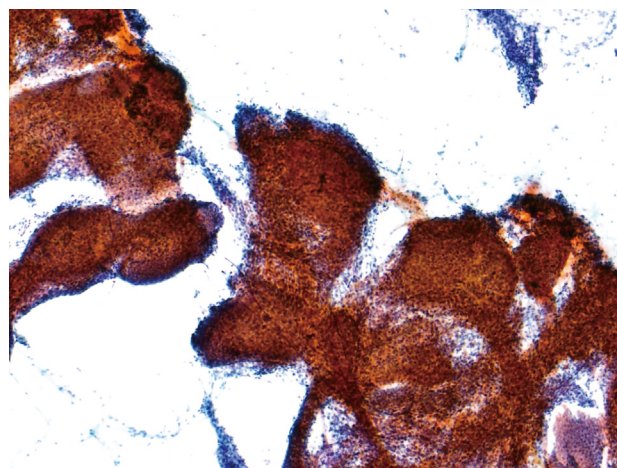


写真3 子宮内膜増殖症 多くの上皮細胞集塊が拡張腺管の形状を呈している（対物4倍）。

える。

子宮内膜異型増殖症／類内膜上皮内腫瘍と類内膜癌

子宮内膜に発生する癌の8割程度が類内膜癌であり、子宮内膜異型増殖症／類内膜上皮内腫瘍(AEH/EIN)はその前駆病変である。AEH/EINは名称としては増殖症 hyperplasia と腫瘍 neoplasia が併記されているが、本質的には腫瘍性病変である。AEH/EINにおける異型の評価は非病変部の腺管を構成する上皮との明瞭な対比がみられるかどうかに基づく。また、AEH/EINと診断する基準として病変部では間質部分の占める面積の方が腺管部分の面積よりも広いこと、病変の大きさが1mmをこえることが目安になる。AEH/EINと類内膜癌の違いは「間質浸潤」と呼ばれる所見の有無であり、異型上皮よりなる腺管の迷路状、モザイク状、篩状、充実性上皮増殖、間質反応としての線維芽細胞増生がみられる場合類内膜癌と診断する。

以上の所見のうち、細胞診標本では間質と腺管の面積比、病変の大きさを評価することはほぼ不可能といえる。一方、「間質浸潤」の所見のうち、篩状構造については1つの上皮細胞集塊の中に複数の腺腔が観察される場合にその存在を確認することができるが(写真4)、それ以外の所見を細胞診標本で確認することは困難である。これらの点が、先に述べたTYSにおけるAEH/EINカテゴリーの中に多くの悪性腫瘍が含まれる理由と考えられる。

AEH/EINは類内膜癌の前駆病変と位置づけられるが、生検でAEH/EINと診断された女性の手術標本の検討から4割程度の症例は類内膜癌を合併していると考えられるという研究がある²⁾。AEH/EINが本質的に腫瘍性病変であり、いずれにしても直ちに精査すべき病変であること、判定の精度を考えると、筆者はTYSにおけるAEH/EINとmalignant neoplasmsは1つのカテゴリーとしてもよいのではないかと考える。

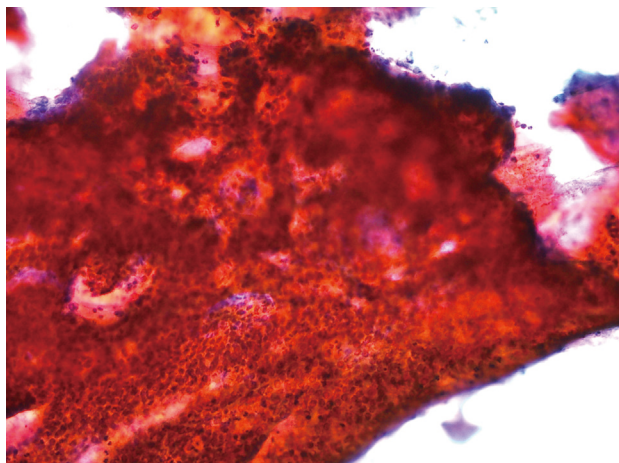


写真4 類内膜癌 1つの上皮細胞集塊の中に複数の腺腔がみられる(対物4倍)。

類内膜癌以外の子宮内膜癌

子宮内膜の中で類内膜癌以外の癌は、頻度は低いものの悪性度の高い癌が多い。頻度が高いものとして漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫を取り上げる。

漿液性癌は高度な異型を示す上皮細胞の乳頭状、腺管状、充実性増殖を示す癌で、類内膜癌と異なり浸潤がなくても癌と診断する。ほとんどの症例でTP53の変異があり、免疫染色でp53の異常パターン(過剰発現、完全に陰性、細胞質に陽性)を示す。細胞診標本でも大型円形

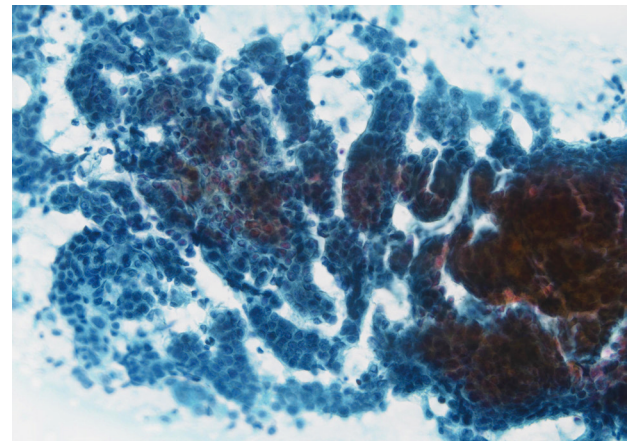


写真5 漿液性癌 大型円形核を持ち、N/Cの高い細胞がみられる(対物10倍)。

核を持ち、核小体が明瞭でN/Cの高い細胞がみられる。乳頭状構造が見られる場合には繊細な乳頭状集塊が出現する(写真5)。

明細胞癌は淡明あるいは好酸性細胞質を持つ大型立方上皮が乳頭状、腺管嚢胞状、充実性などのパターンを呈して増殖する。核は大型円形で核小体が明瞭であり、ライトグリーンに淡染する広い細胞質がみられる。間質には基底膜物質の沈着を伴う特徴的な変化が見られる。この所見は卵巣や子宮頸部の明細胞癌と同様に上皮細胞集塊のいわゆるミラーボール構造や、ライトグリーンに好染する細胞外物質として観察され、明細胞癌を推定する

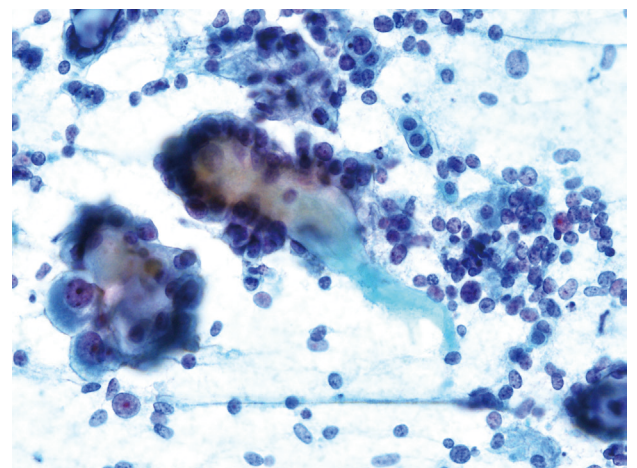


写真6 明細胞癌 ライトグリーンに好染する細胞外物質が特徴的である(対物20倍)。

有力な所見である（写真6）。

癌肉腫は腫瘍細胞の間葉系細胞への分化を伴う上皮性悪性腫瘍で、従来は上皮・間質混合腫瘍に分類されていたが、本質的には上皮性腫瘍であることから、WHO分類第5版から上皮性腫瘍の中に分類されることとなった。一般に上皮、間葉系成分のいずれにも高度な異型が見られる。細胞診標本で肉腫成分に由来すると考えられる細胞がみられるのは1/3程度の症例であると報告されている²⁾。

これらの類内膜癌以外の癌では細胞異型が高度であったり特徴的な所見が見られたりすることから、細胞診でも推定することができることがあり、その場合単に malignant neoplasms などと報告することにとどまらず、一步踏み込んで高異型度の悪性腫瘍であることを追記することも可能である。

まとめ

子宮内膜の正常構造、各種疾患の病態、組織所見を細胞標本を理解することを念頭において解説した。判定に苦慮する標本はTYSではATEC-US、ATEC-AEと判定することになるが、その点については割愛した。細胞診標本をわかるための参考になれば幸いである。

著者に開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

In the practice of endometrial cytology, evaluation of findings of both individual cells and structure of epithelial cluster is important and the knowledge of histological features of normal endometrium and diseases is necessary. In this review, histological and cytological features of normal and pathological endometrium, the Yokohama System as a descriptive reporting system of endometrial cytology, and possibility and limitation of endometrial cytology are discussed.

参考文献

- 1) Fulciniti F, Yanoh K, Karakitsos P, et al. The Yokohama system for reporting directly sampled endometrial cytology: The quest to develop a standardized terminology. *Diagn Cytopathol* 2018; 46: 400-412.
- 2) Baak JP, Mutter GL, Robboy S, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 2005; 103: 2304-2312.
- 3) Okano K, Ishida M, Sandoh K, et al. Cytological features

of uterine carcinosarcoma: A retrospective study of 20 cases with an emphasis on the usefulness of endometrial cytology. *Diagn Cytopathol*. 2019; 47: 5 47-552.

総説

変わりゆく乳腺診療に乳腺細胞診ができること ～専門病院の立場から～

社会医療法人博愛会相良病院 病理診断科

前田ゆかり 嶽 愛美 富田 暢子 大井 恭代

【内容抄録】

当院の乳腺細胞診の主な対象は、1. 臨床的に良性が疑われる病変、2. 臨床的に良悪の難しい小病変、3. 副病変・対側病変、4. 術前の治療方針決定のためのリンパ節転移の確認である。

1. 2. は、乳腺専門病院のみならず全施設で対象となり、細胞診は診断の精度が求められる。しかし、2. は上皮増生病変や、乳頭状病変など細胞診でも診断の難しい病変も多いため、細胞診の診断は無理せず、細胞診からマネジメントを行うことが大切である。

一方、乳腺専門病院である当院では、3. 4. の細胞診が近年増加している。そこで専門病院の立場から、変わりゆく乳腺診療に乳腺細胞診ができることとして、副病変・対側病変は術式決定に繋がるため、症例によってはLBC (liquid-based cytology) や免疫染色まで行い精度の高い診断を行っている。さらに、術前の治療方針決定のためのリンパ節転移の確認は、ROSE (rapid on-site evaluation) を導入し、迅速かつ不適正の少ない診断に努めている。

Key words : breast, fine needle aspiration cytology, liquid-based cytology, rapid on-site evaluation

はじめに

2022年度版乳癌診療ガイドラインにおいて、「乳房の病変の確定診断のために、いずれのアプローチを最初に行うのがよいか？」というバックグランドクエスションに対して、「臨床的に良性が疑われる腫瘍に対しては、診断精度が比較的高く、費用が安価なFNA (fine needle aspiration cytology) を行うことを考慮する」とされた¹⁾。そのため近年当院では、乳腺細胞診の対象は良性病変に移行している。さらに、術前化学療法の普及により、乳癌の診断はバイオロジー評価のわかるCNB (core needle biopsy) やVAB (vacuum-assisted breast biopsy) に移行し¹⁾、当院の乳腺細胞診の検体数は減少傾向である。しかし、一般病院ではFNAの検体数は変化なくCNBに比べ多く、乳腺細胞診は依然として重要な役割を果たしている (図1)。

今回、当院の乳腺細胞診の運用と、術前の治療方針決定のためのリンパ節細胞診の役割を紹介し、さらに対側病変やリンパ節の細胞診にLBC (liquid-based cytology)

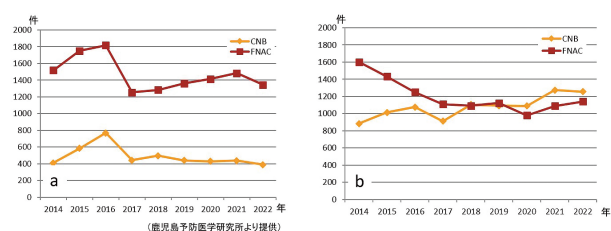


図1 一般病院と専門病院のCNB, FNACの検体数の推移

a : 一般病院 (衛生検査所の検体数より)

b : 専門病院 (当院)

やROSE (rapid on-site evaluation) を併用した当院の症例を提示し、変わりゆく乳腺診療に乳腺細胞診ができることを考えていきたい。

当院の乳腺細胞診の運用 (ROSE 併用時)

外来から乳腺細胞診の依頼の連絡が来たら、細胞検査士が外来に出向き標本作製を行う。検体は、軽い合せ法にて直接塗抹標本2枚を作製し、1枚は迅速HE染色にてROSEを行い、原則検体の適否のみ仮報告する。残り1枚は翌日までアルコール固定を行う。針内はBDサイトリッチレッド液にて洗浄し、LBC標本作製する。残りのLBC検体は診断終了後まで冷蔵保管し、後日免疫染色などに使用可能である。翌日、ROSE使用標本と、もう1枚のROSE未使用標本と、LBC標本をすべてパパニコウ染色し、3枚で最終診断を行う (図2)。

The utility of precise cytopathology for the diagnosis and treatment of breast lesion.

Yukari MAEDA (CT, IAC)

Manami TAKE (CT, IAC)

Youko TOMITA (CT, JSC)

Yasuyo OHI (MD)

Department of pathology, Hakuaiikai Sagara Hospital

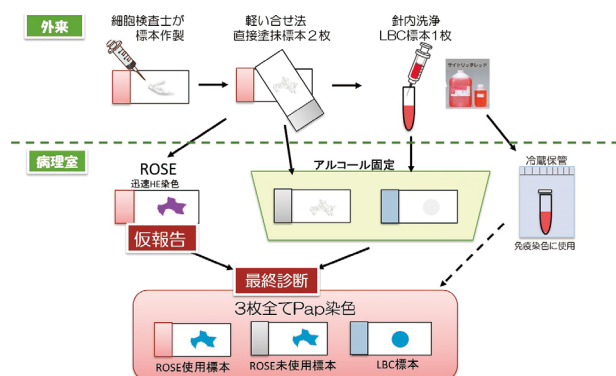


図2 当院の乳腺細胞診の運用

術前の治療方針決定のためのリンパ節細胞診の役割

術前の画像診断にて、リンパ節転移陰性疑い症例には、術中にセンチネルリンパ節生検を行う。一方、術前の画像診断にてリンパ節転移陽性疑い症例では、術前にリンパ節FNAを行い、その結果リンパ節細胞診陰性は、術中にセンチネルリンパ節生検を行う。リンパ節細胞診陽性は、腋窩リンパ節廓清やサンプリング、あるいは術前薬物療法が行われる（図3）。このように術前のリンパ節細胞診は、患者の治療方針の決定に繋がる重要な検査である²⁾³⁾。そのため当院では、2020年から必要時にはリンパ節FNAにROSE併用し、迅速かつ不適正の少ない診断を行っている。2020年から2022年では、リンパ節FNA件数、ROSE併用件数ともに年々増加し（図4）、ROSE併用の割合も9.8%から17%に増加している。さらに、ROSEを併用することで、検体適正率の向上も見られた（表1）。

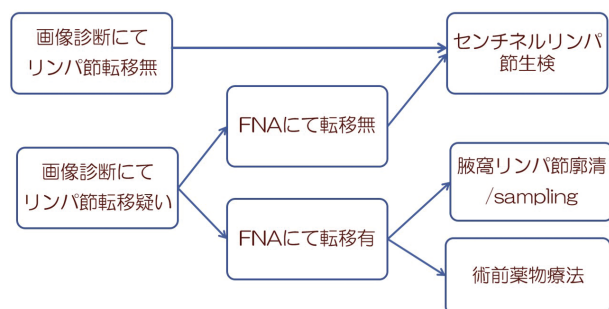


図3 術前の治療方針決定のためのリンパ節FNAの役割

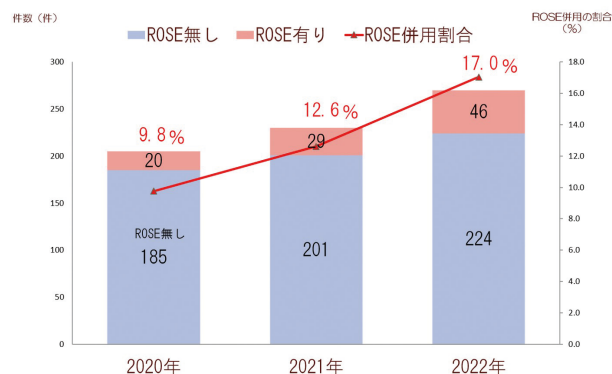


図4 リンパ節FNAにおけるROSE併用件数の推移

表1 ROSE併用の有無による検体適正率の比較 (%)

	ROSE無しFNA	ROSE有りFNA
2020年	89.8	95.7
2021年	89.1	90.3
2022年	93.0	98.1

症例を提示し、詳しく解説する。

対側病変症例

MRI-PETで見つかった対側病変の診断を、ROSEで検体の適正を確認し、さらに良悪の判定が難しいためLBC標本で免疫染色を行い、細胞診で確実に細胞診判定悪性、低異型度浸潤性乳管癌と診断した症例。

症例

患者：60歳代 女性

現病歴：右ACE区域20mm大の腫瘍はCNBで浸潤性乳管癌の診断で手術予定。右乳癌の手術の2週間前、術前MRI-PET検査で対側病変指摘された（写真1a）。セカンドルックエコーにて左D区域に8mm大の低エコー腫瘍が見つかり、DCIS（Ductal carcinoma in situ）、浸潤性乳管癌、乳腺症が疑われた（写真1b）。臨床的に良悪鑑別困難な小病変で、悪性なら両側へ術式変更の可能性があるため、迅速に良悪が知りたいため、ROSE併用の乳腺細胞診が実施された。

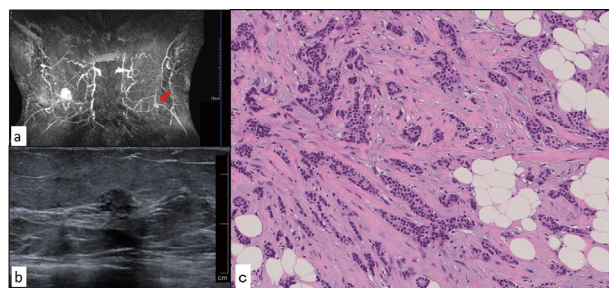


写真1 対側病変症例

a：MRI-PET画像 右ACE区域に23mm病変、左乳頭背部D区域に8mmの結節
b：セカンドルックエコー画像 左D区域8×7×7mm低エコー腫瘍
c：左D区域の乳房部分切除術検体 組織像（HE染色、×10） 浸潤性乳管癌 腺管形成型

ROSE時細胞診診断

判定区分：検体適正 良悪判定保留

細胞所見：小型索状集塊という出現様式から、浸潤癌の可能性を否定できないが、核異型が軽度であるため、良悪判定保留とした（写真2a, b）。

最終診断

判定区分：検体適正 悪性

推定組織型：浸潤性乳管癌 低異型度

細胞所見：核異型は軽度であるが、小型索状集塊という

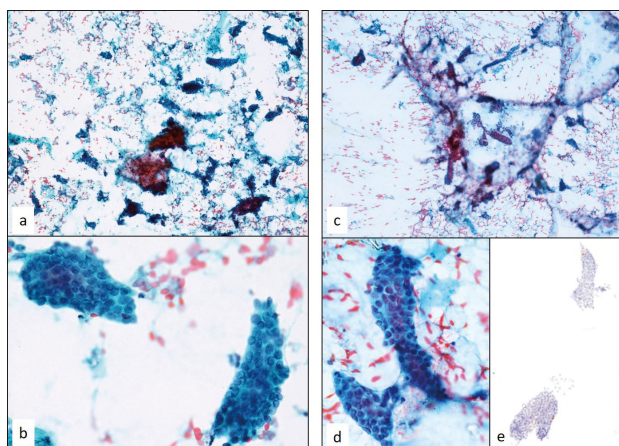


写真2 対側病変症例 細胞像

- a : ROSE 時細胞像 (Pap 染色, ×4) 乳管上皮細胞の小型索状集塊が見られる。
 b : ROSE 時細胞像 (Pap 染色, ×40) 索状集塊の核には軽度核型不整が見られる。
 c : 最終診断時の細胞像 (Pap 染色, ×4) 乳管上皮細胞の小型索状集塊が見られる。
 d : 最終診断時の細胞像 (Pap 染色, ×40) 索状集塊の核には軽度核型不整が見られる。
 e : 最終診断時の細胞像 (p63免疫染色, ×20) 再作製したLBC標本のp63免疫染色で、筋上皮が確認できない。

表2 追加した免疫染色の内訳
(2020年6月～2023年6月 42/2372件)

免疫染色	実施件数
p63	32
CK5/6	3
AE1/3	3
ER	2
E-cadherin	1
chromogranin A	1

出現様式から、浸潤癌の可能性を否定できない。再作製したLBC標本にてp63免疫染色を実施し、筋上皮が確認できないため、浸潤性乳管癌 低異型度が推定される。(写真2 c, d, e)。

治療方針

細胞診から左D区域病変の摘出を推奨した。その後患者は両側手術へ変更となった。(右：乳房全切除術，センチネルリンパ節生検 / 左：乳房部分切除術，センチネルリンパ節生検)

病理診断 (左乳房部分切除術検体)

間質の増生を伴い、小胞巣状、索状を呈し浸潤性に増殖する浸潤性乳管癌 腺管形成型で、核グレードは1である (写真1 c)。

乳腺細胞診ができること

ROSE や免疫染色を併用し、精度の高い診断を行うことであり、これは患者の治療選択のための意思決定支援につながると考える。さらに、臨床に異型が軽度であることを伝え、慎重なマネジメントをお願いすることもま

た、乳腺細胞診ができることであると思う⁴⁾。当院では良悪鑑別困難症例では、症例によってはLBC標本にて免疫染色を行い補助診断としている。その割合は2020年から2023年の乳腺穿刺細胞診検体2372件中42件 (1.8%) であり、集塊の筋上皮の有無の確認のためのp63免疫染色の割合が最も多かった (表2)。免疫染色実施後、良性18%、鑑別困難44%、悪性疑い18%、悪性20%の判定となり、半数以上が良悪の判定に至った。

術前の治療方針決定のためのリンパ節転移の確認症例

術前の画像診断にて転移が疑われたリンパ節に、ROSE併用のFNAを行うことで、迅速に転移を確認でき、術前化学療法に進めた症例。

症例

患者：50歳代 女性

現病歴：初診時に左C区域に21mm大の低エコー腫瘍と (写真3 a)，転移が疑われる腫大した腋窩リンパ節が見られた (写真3 c)。乳房腫瘍に対してCNBを行い、腫大リンパ節に対し、ROSE併用のFNAを行った。

ROSE 時細胞診診断

判定区分：検体適正 悪性

推定組織型 リンパ節転移

細胞所見：小型リンパ球と共に上皮性の異型細胞が出現している (写真3 d)。

病理診断 (左乳腺 CNB 検体)

検体適正 / 悪性 浸潤性乳管癌

腫瘍細胞は類円形腫大核を有し、小胞巣状や索状を呈して浸潤性に増殖し、硝子化を伴う線維化も見られる。浸潤性乳管癌 硬性型を考える。核グレード3である (写真3 b)。

ER (estrogen receptor) 陽性、PgR (progesterone receptor) 陽性、HER2 (human epidermal growth factor2) スコ

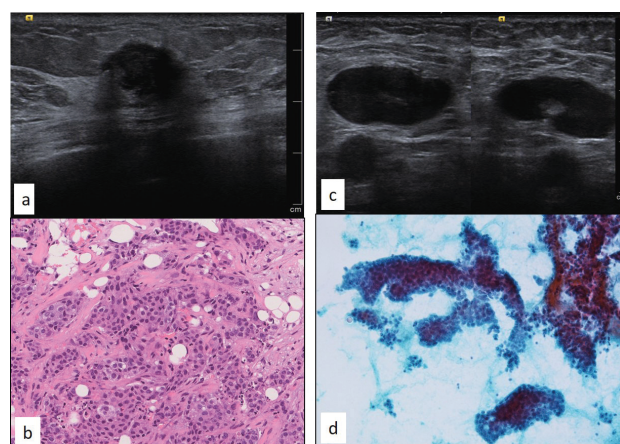


写真3 術前の治療方針決定のためのリンパ節転移の確認症例

- a : 原発巣 乳腺左 CD 区域の超音波画像
 b : 原発巣 CNB の組織像 (HE 染色, ×20) 浸潤性乳管癌
 c : 左腋窩リンパ節の超音波画像
 d : 左腋窩リンパ節の ROSE 時細胞像 (Pap 染色, ×20) 小型リンパ球と共に、上皮性の異型細胞が見られる。

ア3, Ki67 LI (Ki67 labeling index) >50%

治療方針

リンパ節 ROSE 細胞診にて転移陽性報告後、直ちに全身体検が開始された。CNB で原発巣が HER2 type の浸潤性乳管癌であると診断され、リンパ節転移陽性であることから、術前薬物療法が開始された。

乳腺細胞診ができること

腫大リンパ節に ROSE 併用の FNA を行うことで、不適正検体を減らし、迅速かつ確実に診断へ進むことができると思われる。さらに、近年リンパ節転移の有無により術前治療の選択肢が増えつつあるため、今後乳腺領域のリンパ節細胞診はさらに臨床から求められていくと思われる⁵⁾。

結語

変わりゆく乳腺診療において、専門病院の乳腺細胞診が今後進むべき方向性は、症例に応じて ROSE や LBC, 免疫染色も併用し、迅速かつ確実に精度の高い診断を行うこと、さらに臨床へマネジメントを行うことであると思われる。そしてこれからも、患者や臨床に役立つ細胞診を目指していきたい。

謝辞

一般病院における 9 年間の FNA と、CNB の検体数検索を引き受けてくださった鹿児島予防医学研究所 中村敬夫先生、高崎隆志先生、南新洋美先生、植田紋子先生に深謝いたします。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

With the spread of preoperative chemotherapy, the diagnosis of breast cancer has shifted to CNB (core needle biopsy) and VAB (vacuum-assisted breast biopsy), which can be used to evaluate biology, and the number of specimens for fine needle aspiration cytology of breast at our hospital is decreasing.

The main target of breast fine needle aspiration cytology in recent years are as follows:

1. Lesions clinically suspected to be benign 2. Small lesions that are difficult to clinically diagnosis as benign or malignant 3. Accessory lesions/contralateral lesions 4. This seems to be a confirmation of lymph node metastasis to determine the treatment plan before surgery. Therefore, from the perspective of a specialized hospital, we will explain 3.4. as what breast cytology can do for the changing breast gland medical treatment. Accessory lesions and contralateral lesions are connected to the decision on the surgical method, so depending on the case, LBC and immunocytochemistry may

be performed to make a highly accurate diagnosis. Furthermore, we will introduce ROSE (rapid on-site evaluation) to confirm lymph node metastasis to determine preoperative treatment plans, and strive to make diagnosis quickly and with fewer inadequate.

and it is important to provide appropriated information to the clinicians for management.

参考文献

- 1) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編2022年度版, 2022; 331-333.
- 2) 日本臨床細胞学会, 細胞診ガイドライン 乳腺・皮膚・軟部骨, 東京: 金原出版, 2015; 18-20.
- 3) 相良吉昭, 相良安昭. 乳癌診療エッセンシャルガイド. 中外医学社, 2022; 154-155, 200-202.
- 4) 前田ゆかり, 大井恭代, 嶽愛美・他. 乳腺穿刺吸引細胞診材料における組織像を反映した細胞の見方. 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌, 2022; 53: 27-31.
- 5) National Comprehensive Cancer Network.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

総説

乳腺細胞診のこれから

北九州市立医療センター 病理診断科

田宮 貞史

【内容抄録】

乳腺細胞診の現状 乳腺細胞診の思考される件数は年々減少傾向にある。病変の良悪性と組織型分類のみならず、各種バイオマーカーの結果が治療方針決定に大きくかわるようになり、コア針生検が第一の選択肢となったのが原因である。

乳腺細胞診の今後 コンピューターの医療利用がより深く進む中、細胞診はその時代に合わせた強みを持たねばならず、それには細胞診検体の優位な点をいかに活用するかが鍵となる。

乳腺細胞診が今後も発展していくためには、迅速性の確保と、細胞診でしか取り出せない病変の属性の抽出機能の確立が必要となる。

Key words : breast cytology

はじめに

乳腺の細胞診は、乳腺病変の質的診断法として貢献してきている。過去には乳癌診断の主たる選択肢として用いられていた時期が続いていたが、臨床的に必要な情報の変化とともに乳腺細胞診利用の状況が変化している。ここでは乳腺細胞診の現状と今後についての考察を、病理検査などの周辺の状況とともに挙げる。

乳腺細胞診実施状況の推移

北九州市立医療センターにおける乳腺関連の細胞診および生検件数の年次推移を図1に示す。2011年を境に乳腺病変に対する組織生検件数が細胞診件数を上回り、細胞診件数に関しては漸減が続いている。腋窩リンパ節転移の検索を目的にした細胞診件数は横ばいの傾向で、近年では乳腺病変に対する件数がリンパ節に対する件数を下回っている。穿刺細胞診によるリンパ節転移の判定は、手術時にセンチネルリンパ節転移の検索を行うかどうかの判断に用いられている。

コア針生検が組織採取の手法として用いられるようになり、やがて乳腺病変の病理組織学的診断の主たる選択肢となった。それに伴って、主病変に対して細胞診が選択される件数が減少してきたものと思われる。病理検査に期待される結果の内容が増加、複雑化してきているこ

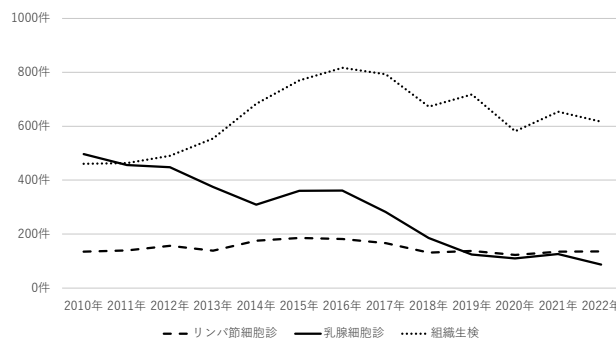


図1 北九州市立医療センターにおける乳腺関連病理検査件数の年次推移

ともあり、これには、良悪性や組織型の診断のみならず、浸潤性増殖の有無や、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2等のバイオマーカーの免疫組織化学的な判定が乳癌の治療方針選択に必須となってきた影響が大きい。北九州市立医療センターでは、主病変の診断はコア針生検で行い、娘結節もしくは癌以外の副病変に対しては細胞診が選択される場合が多い。この状態はこのまましばらく続いていくと考えられる。

乳腺細胞診の現状における問題点

現在の免疫組織化学的バイオマーカーの判定を主とした分類が治療に用いられている限りは細胞診が組織生検より多く使われるようになる可能性は低いといわざるを得ない。

細胞診件数の減少に伴う問題点の一つは、実際の検体

The Future of Breast Cytology

Sadafumi TAMIYA (MD)

Department of Pathology, Kitakyushu Municipal Medical Center

を対象にした学習の機会が減少している点である。検査結果の精度の低下があると、そのことが細胞診が手段として選択されなくなることが考えられ、悪循環に陥る可能性がある。

細胞診を含む病理検査を取り巻く環境の変化

まずは、いわゆる AI (Artificial Intelligence) についてであるが、AI の医療活用について、画像診断や病理組織を用いたものが多く紹介されているが、これは、一般向けにデモンストレーションが行いやすいものが選択されているからである¹⁻³⁾。現在では画像診断に用いられる画像は、デジタルで得られたデータをヒト用にアナログ画像変換したものが殆どであるし、生化学検査などのデータも数値による定量、もしくは群分けされた定性データである。これらのデジタル情報の扱いはヒトよりコンピューターの方が勝る。

今後、さまざまな場面で AI が活用されるようになるのは明白である。しかし病理検査が前述の検査と異なる点がある(図2)。検鏡による検査や診断は、標本というアナログ情報が一次データであり、検鏡の際には少なからず三次元情報を用いて判断を行っている。コンピュータ処理にはアナログ→デジタル変換という追加の工程が必須となる(バーチャルスライドデータを全て保存している施設もあるだろうが、AI 診断に最適なデータ内容にはなっていないのではないかと考える)。また、現時点で一般的に利用されるコンピューターでは、三次元情報の取り込みや演算はかなり時間とコストがかかる。

また、いまのところ、AI を使った診断システムは単一目的のものが多くいようである。「○○か否かを判定する」単独の機能は早期に実現できると思われるが、ヒトが実行しているあらゆる方面を含んだ結果を導くことが出来るようになるまでには、まだ時間がありそうである。

一方でデジタル顕微鏡というものも存在している。モニタで検鏡をするようになると、放射線等の画像診断と同じようにヒトの見る情報がアナログ→デジタル変換後ということになる。

今後は、AI 診断が単機能ではなく複合的な診断が可能となるか、細胞組織の情報のデジタル化の解像度がどの

- 異なる集団の検出
- 状態の不均一性の検出
- (少量のものの検出)

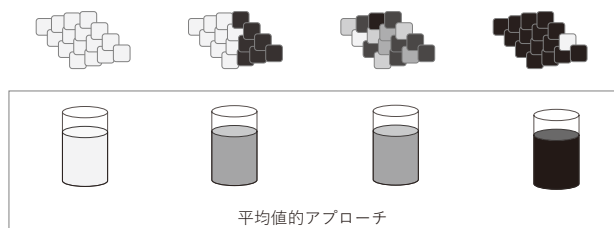


図2 顕微鏡的アプローチの有用性

程度上昇するか、三次元的な情報の効率的な取り込みが出来るようになるか、といった機器側の発展と、アナログ情報源から機械では取得困難な情報をヒトが得ることが可能か、といった要素によって現場のニーズが決定されていくと思われる。

三次元的な解析手法がどのような発展を遂げるか、また単一の目的ではない診断をどのように機械が実現するかによって、ヒトの行う検鏡作業がどの程度置き換えられるかが変わってくると考える。

腫瘍の組織型分類の変化と検査手法について

従来、腫瘍の病理組織学的組織型はその組織起源を想定して行われてきた。病理検査の現場では、HE 染色といわゆる特殊染色といった手法による情報のみだった時代から、免疫組織化学、in situ ハイブリダイゼーション、遺伝子検査とさまざまな解析手法が一般的に利用できるようになった。当初は組織起源を確定する目的の検索が主だったが、検索対象の拡大に伴い、細胞の分化傾向の検索を目的としない遺伝子関連遺伝子およびその異常の検索が行われるようになった。それは腫瘍の組織型分類に遺伝子変異を根拠にした分類が拡大している状況につながっている。腫瘍の治療に特異性の高い分子標的薬が使われるようになって、腫瘍の〈起源〉ではなく腫瘍発生の〈原因〉が興味の対象となるのは、治療を目的とした場合には当然のことだと思われる。

このような背景を踏まえ今後の腫瘍の分類を想像すると、臨床病理学的な情報(年齢、性別、環境因子など)、生化学的な特性および遺伝子発現の状態、遺伝子異常などの項目と同レベルの階層に〈形態学的組織型〉が要素の一つとして判定される、といった状況が考えられる。従来の形態学を中心とした分類でも遺伝子変異の知見がそれを裏付けるといった事象が見られていることを考えると、形態学的解析は、現時点で不明であるが今後解明すべき要素を包括した、次の独立した(多分、遺伝子変異やエピジェネティクスに関連した)分類要素を取り出す器の機能をなす分類として継続していくことが想像される。

CT, MRI, 超音波検査などの画像検査については、細胞レベルの解像度がいかに実現され普及するかが病理学的検査の今後に影響すると考えられる。現時点での画像診断はある程度の厚さを持った組織に含まれる成分の平均値のような情報が得られている。細胞レベルの解像度がない検査としては生化学検査などが挙げられ、これらに対する病理学的検査の優位性は解像度に依存する部分が多い。Liquid biopsy もこれから使用される場面が拡大していくと思われるが、腫瘍に関しては外科的アプローチが選択肢にあるうちは局所の情報が必要となるであろう。

今後、特に腫瘍性病変の治療には、遺伝子異常や特定の蛋白などをターゲットにした分子標的薬が主たる選択

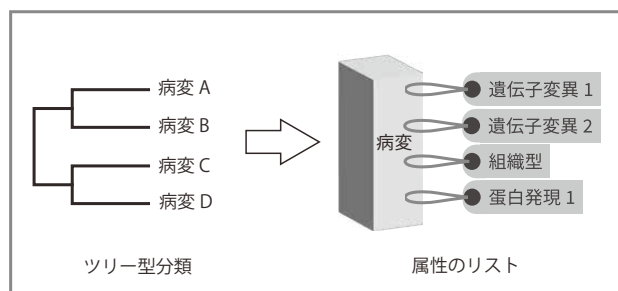


図3 ツリー構造の分類から属性リストへ

肢となることが予想される。すると、起病病原体をもとにした感染症の考え方のように、従来からの発生母地からのツリー構造の分類よりも個々の病変の性質や起因となった異常が重視されるようになることが考えられる(図3)。

疾病の分類では病理学総論的な疾病で起きているイベントを念頭にした分類と、病理学各論的な各臓器における疾病の分類とがある。腫瘍総論では腫瘍発生に関する遺伝子の関与は語られるが、腫瘍細胞の分化に関しては、ショーケース的に陳列されて語られてきた。これは形態学的な分類が確立していたことからだが、遺伝子もしくはエピジェネティクスによる細胞分化および機能発現の知見が確立されていけば、細胞分化も現在よりはロジカルに語られるようになるはずである。学問的にはツリー構造の分類の重要性は一つの思想として重要であることは変わらないと思われるが、診療の現場などでは属性タグ方式の方が使い勝手が良いし、現在の分類を見てもツリー構造に収まりきれない現実がある。さまざまな検査により個々の病変に多数の〈タグ〉がつけられ、その属性のリストに対応する治療が行われるといった方向性が加速していくと考えられる。

乳腺細胞診のこれから

乳腺に限らず、細胞診が組織診に対して優位な点としては、低侵襲性および迅速性と広く認識されていると思われるので、この点を生かした分野が進展すれば細胞診が選択される場面が増加すると考えられる。

「迅速性」については、気管支鏡検査などで行われる迅速細胞診(Rapid On-Site cytologic Evaluation: ROSE)が挙げられる。YOKOHAMA Systemでも迅速性の活用は謳われているが、バイオマーカーの検索のために組織採取が必須である場合は、細胞診検体を採取する意義は少ないものと思われる^{4,5)}。「低侵襲性」に関しても、組織検体の必要度が関連している。

組織検体の必要性が低下することがあるとすれば、核酸検査が主たる目的となった場合が考えられる。子宮頸部細胞診検体がHPV検査に用いられるように、変異遺伝子の検出に用いることは可能と思われるが、遺伝子発現量、遺伝子産物発現量を検討するにはそれに沿ったシステムが必要となるであろう。こちらも現在必要とされるバイオマーカーの情報をそのまま利用するには課題が多

いと考えられるが、変異遺伝子の検出が主たる根拠となるような治療選択法の変化があれば、細胞診検体がそれに適したものになる可能性がある。細胞診検体は比較的遺伝子抽出に有利な検体と考えられるため、保存法を含めた利用法の確立、標的細胞の含有率を高める手技、必要な検体量の少ない検査法の確立に従って、検体採取法として広く使われるようになっていくと考えられる⁶⁻⁸⁾。

結語

検体への〈属性タグ付け〉において、従来の組織型分類を超えていかに沢山〈タグ〉付け可能な検査にしていけるかが今後の細胞検査が存続し、発展していくかの鍵となると思われる。しばらくはヒトの方が「安上がり」である状況が続くと思われるが、機械で出来ることは部分的にでも機械にタスクシフトし、新しい手法を積極的に取り入れて、〈タグ〉の基になる所見を発見し、ヒトがつけることの出来る〈タグ〉を増やしていくことが肝要である。

発見すべき新たな〈タグ〉は形態観察の中に数多く存在しているのではないか。

乳腺細胞診の今後の考察ではあったが、病理組織細胞検査および診断全体の大きな変革期の一部である。

著者には開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Current Status of Breast Cytology: There has been a decrease in the frequency of breast cytology. This is due to the fact that the treatment strategy is now determined not only by histological typing, including malignant potential, but also by the results of various biomarkers. As a result, core needle biopsy has become the preferred method.

Future of breast cytology: The use of computers in medicine is advancing rapidly. It is important for cytologists to have a thorough understanding of the strengths of cytology. To address this question, it may be beneficial to leverage the advantages of cytological specimens.

To further advance breast cytology, it is important to prioritize rapidity and the ability to extract characteristics of lesions that can only be obtained by cytology.

参考文献

- 1) Villa-Camacho JC, Baikpour M, Chou SS. Artificial Intelligence for Breast US. J Breast Imaging. 2023; 5: 11-20.
- 2) Vrdoljak J, Kreso A, Kumric M, et al. The Role of AI in Breast Cancer Lymph Node Classification: A Comprehensive Review. Cancers (Basel). 2023; 15:

2400.

- 3) Soliman A, Li Z, Parwani AV. Artificial intelligence's impact on breast cancer pathology: a literature review. *Diagn Pathol.* 2024; 19: 38.
- 4) Field AS, Raymond WA, Rickard M, et al. The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. *Acta Cytol.* 2019; 63: 257-273.
- 5) Field AS, Raymond WA, Rickard M, Schmitt F. Breast fine needle aspiration biopsy cytology: the potential impact of the International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology and the use of rapid on-site evaluation. *J Am Soc Cytopathol.* 2020; 9: 103-111.
- 6) Maleki S, Dorokhova O, Sunkara J, et al. Estrogen, progesterone, and HER-2 receptor immunostaining in cytology: the effect of varied fixation on human breast cancer cells. *Diagn Cytopathol.* 2013; 41: 864-870.
- 7) Qiu T, Guo H, Zhao H, Wang L, Zhang Z. Next-generation sequencing for molecular diagnosis of lung adenocarcinoma specimens obtained by fine needle aspiration cytology. *Sci Rep.* 2015; 5: 11317.
- 8) Puccetti M, Ravaioli S, Tumedei MM, et al. Are fine-needle aspiration biopsy-derived cell blocks a useful surrogate for tissue samples in breast cancer? *Histopathology.* 2018; 73: 801-808.

原著

尿細胞診における高異型度尿路上皮癌の重要所見の検討

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 形態機能病理学²⁾

梶原 大雅¹⁾ 山口 知彦¹⁾ 大久保文彦¹⁾ 仲 正喜¹⁾ 木村 理恵¹⁾
中附加奈子¹⁾ 野上美和子¹⁾ 谷口 緑¹⁾²⁾ 岩崎 健¹⁾²⁾ 小田 義直¹⁾²⁾

【内容抄録】

目的 我々が開発した LIQUID BLOCKER 法 (LB 法) で作製した尿細胞診標本の細胞形態評価と尿細胞診の診断感度の向上のため、疑陽性例、陽性例について、高異型度尿路上皮癌を疑う細胞所見の出現頻度について検討した。

方法 術後病理組織診断が高異型度尿路上皮癌となった症例のうち、我々が開発した LIQUID BLOCKER 法 (LB 法) で作製された自然尿細胞診にて術前診断が疑陽性例30例、陽性例19例の細胞診標本を用いた。細胞形態は、①背景所見 (壊死、出血、炎症)、②細胞の核所見 (核形不整、細長い不整核、クロマチンの増量、粗いクロマチンパターン、明瞭な核小体、核偏在)、③70%以上の N/C 比、④ pair cell について評価した。

成績 LB 法において尿細胞診ガイドライン2015とパリシステムに採用された細胞所見は全て評価可能であった。疑陽性例において、全例認めた所見はクロマチン増量、粗いクロマチン、核偏在があった。また、パリシステムに採用された悪性を疑う細胞所見のすべてを満たす症例はなかった。背景所見では、疑陽性例73%、陽性例89%にいずれかの所見を認めたが、全ての背景所見を認めた症例は疑陽性例ではなく、陽性例では16%であった。また、背景所見のうち壊死を認めたのは疑陽性例0% (0/30例)、陽性例で36.8% (7/19例) 統計学的有意に陽性例で多かった。

結語 疑陽性判定を減らし、よりの確に陽性と判定するためには、背景所見、細胞所見などを組み合わせた複合的診断が必要である。

Key words : urothelial carcinoma, urine cytology, Liquid Blocker methods, retrospective study

はじめに

高異型度尿路上皮癌 (HGUC) は、再発リスクが高く、浸潤癌、さらなる病期進展のリスクが高い。診断方法には、尿細胞診検査、膀胱鏡を用いた観察並びに病理組織検査があるが、後者は侵襲性が高いため、最初のスクリーニング検査、再発モニタリングとしては細胞診検査が実施されている。尿細胞診検査の利点として検体採取が簡

便であり、尿路全体の細胞像を反映することから膀胱鏡観察に不向きな平坦病変や微小病変、観察範囲外である上部尿路の病変からの細胞も検出することが可能である。しかし、尿細胞診検査の特異度は、85-100% と高い一方で、感度は、13-75% と低い¹⁾。その原因は、異型細胞の出現数の少なさと、陽性とする判定基準の不明確さにあると思われる。以前、我々は尿細胞診検体から細胞回収率を向上させるため二回遠心法を改良した LIQUID BLOCKER 法 (LB 法) を開発し、この方法が二回遠心法と比べ尿路上皮癌の検出感度が72.7% であり同程度であることを報告した²⁾。

今回、われわれは尿細胞診のさらなる精度向上を目的として、LB 法において癌の確定診断ができず、疑陽性と判定した症例について検討した。

対象と方法

当院で2018年から2020年に病理組織診断で高異型度尿路上皮癌と診断された350症例のうち、術前に施行された自然尿細胞診において、細胞診断が疑陽性 (class III b) と判定された30例を対象とした。当院では尿細胞診の判定にパパニコロウ分類を用いており、今回の検討では Class I, II を陰性、Class III を鑑別困難、Class III b を疑

Assessment of key cytological findings of high-grade urothelial carcinoma in spontaneous urine cytology specimens prepared by the liquid blocker method

Taiga KAJIWARA (CT)¹⁾
Tomohiko YAMAGUCHI (CT, IAC)¹⁾
Fumihiko OOKUBO (CT, IAC)¹⁾
Masaki NAKA (CT, IAC)¹⁾
Rie KIMURA (CT, IAC)¹⁾
Kanaoka NAKATSUKI (CT, IAC)¹⁾
Miwako NOGAMI (CT, IAC)¹⁾
Midori TANIGUCHI (MD)¹⁾²⁾
Takeshi IWASAKI (MD)¹⁾²⁾
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

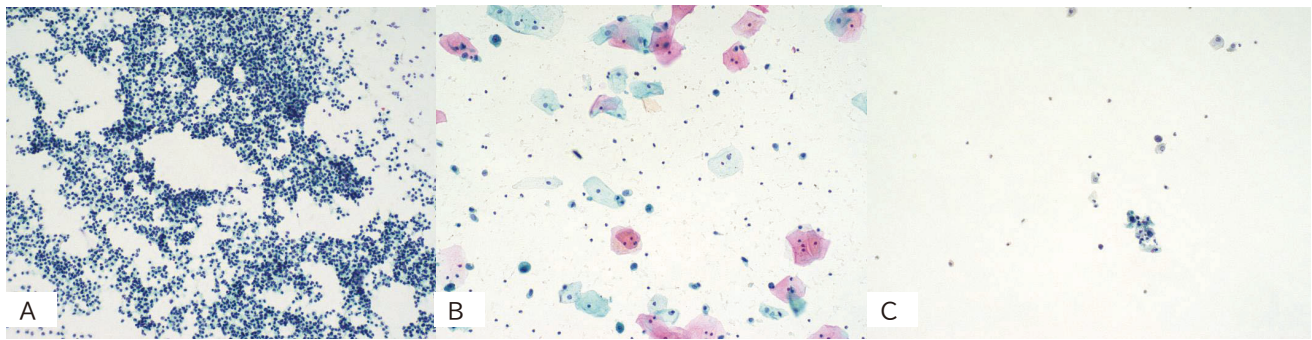


写真1 背景所見の評価, 炎症所見, 対物×20

A 50個以上/1視野 判定(+) B 20~50個/1視野 判定(±) C 20個未満/1視野 判定(-)

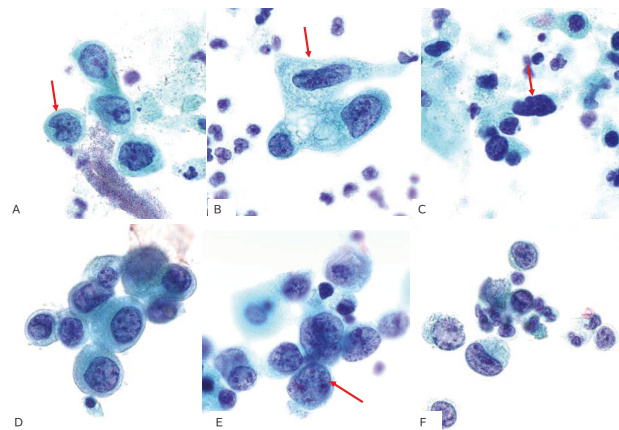


写真2 細胞の核所見 対物×100

- A 核形不整
- B 細長い不整核
- C クロマチン増量
- D 粗いクロマチン
- E 明瞭な核小体
- F 核偏在

陽性, IV, Vを陽性とし, 細胞診断が疑陽性と判定された30例を対象とした。比較対照として切除例で細胞診断が陽性(Class IV, V)であった19例を用いた。

標本作製は, 以前に我々が報告したLIQUID BLOCER法(LB法)²⁾を用いた。臨床より提出された自然尿を3000rpmで5分間遠心し上清を捨て, その尿沈渣をサイトスピンコレクション液(サーモフィッシャー社)により固定した。再度3000rpmで遠心し上清を捨てた細胞濃縮液をガラススライド上のLIQUID BLOCKER(コスモ・バイオ社)で囲んだ領域に滴下し, 冷風風乾して細胞をスライドガラスに接着させた。その後, パパニコロウ染色を実施した。

検討項目は, 尿細胞診ガイドライン2015³⁾とパリシステム⁴⁾を参考に, 下記の項目を評価した。①背景所見(①壊死(壊死物質), ②出血(赤血球), ③炎症(好中球))の有無を視野数22, 対物10倍レンズ観察で観察した。壊死物質は細胞変性物をカウントした。評価基準は(+): 50個以上/1視野と50個未満/1視野(±/-)の2段階評価とした(写真1)。核所見(写真2)は, ④核形不

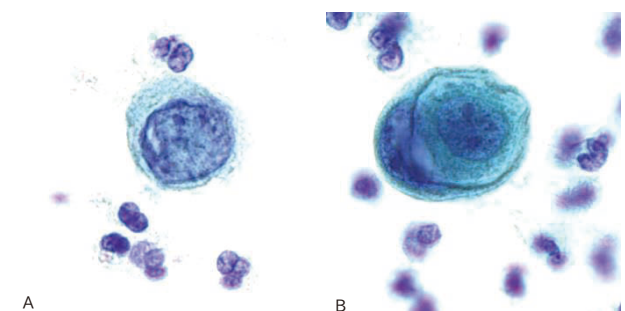


写真3 その他の細胞所見 対物×100

- A 70%以上のN/C比
- B pair cell

整, ⑤細長い不整核(核の短径に比べて長径が1.5倍以上), ⑥クロマチンの増量, ⑦粗いクロマチンパターン, ⑧明瞭な核小体, ⑨核偏在の有無で評価した。その他, ⑩70%以上のN/C比(写真3A) ⑪pair cell(写真3B)を評価した。クロマチンの増量は, 背景に出現している正常尿路上皮細胞と比較した。

④~⑪は, 実際の診断における評価基準を想定して, 標本中で観察される細胞のうち1つでも所見を満たす場合はありと判定した。

それぞれの細胞形態の判定項目の有無に陽性例, 疑陽性例とで有意な差異があるかを確認するためにFisherの正確検定を用いた。有意水準は, $p = 0.05$ とした。また, それぞれの判定項目と判定結果との関連度を調べるために, コンティジェンシー係数, 不確実性係数を算出した。これらの係数は, 0から1までの値範囲を示し, 陽性, 疑陽性の判定と各細胞所見に関連性がない場合は0を示し, 強い関連性がある場合に1を示す。すなわち, 0に近い値であればあるほど, 疑陽性例, 陽性例に共通して出現している所見と判断した。

疑陽性, 陽性と判定した細胞の判定項目の組み合わせに特徴的な違いがないかを確認するためにクラスター解析(Ward法)を実施した。クラスター数の決定には, 立方体クラスター規準(Cubic Clustering Criterion)を参照した。

結果

1) 疑陽性例、陽性例における細胞所見の比較

疑陽性例、陽性例の細胞所見を表1に示す。疑陽性例において、全例認めた所見にはクロマチン増量、粗いクロマチン、核偏在があり、それ以外に頻度が高い順に、核形不整 (93.3%)、明瞭な核小体 (86.7%)、細長い不整核 (83.3%)、70% 以上の N/C 比 (83.3%) があった。疑陽性例において、パリシステムに含まれている4項目 (クロマチンの増量、核形不整、70% 以上の N/C 比増大、核偏在) をすべて満たす症例はなかった。背景所見に関し、壊死、出血、炎症のいずれかを認めた症例は、疑陽性例 73% (22/30)、陽性例 89% (17/19) ($p=0.278$) であった。一方、すべての背景所見を認めた症例は疑陽性例ではなく、陽性例で 16% (3 例) ($p=0.053$) であった。疑陽性例と陽性例の比較では、壊死は疑陽性例では認められなかった一方で、陽性例で 36.8% に認められ有意に多かった ($p<0.001$)。それ以外に有意な差のある細胞所見はなかったが、より陽性例で多い傾向があった所見として細長い不整核 ($p=0.142$)、70% 以上の N/C 比 ($p=0.142$) が挙げられた。一方で、不確実性係数、コンティンジェンシー係数が低く疑陽性例、陽性例の両方で見られる所見としては、係数が低いものから順にクロマチン増量、出

血、pair cell、明瞭な核小体、核偏在、粗いクロマチン、細長い不整核、70% 以上の N/C 比であった。

2) クラスター分類による細胞所見の検討

クラスター数は立方体クラスター規準が最も高い 67.197 となった、クラスター数 2 を採用した。クラスターリングした結果を図1に示す。クラスター 1 は 18 例 (疑陽性例 11 例、陽性例 8 例)、クラスター 2 は 31 例 (疑陽性例 20 例、陽性例 11 例) であり、いずれのクラスターも疑陽性例および陽性例が混在していた。クラスター 1 は、pair cell がなく、クラスター 2 では pair cell を全例で認めた。出血が認められる症例がクラスター 1 で 9 例 (50%)、クラスター 2 で 18 例 (58%)、炎症が認められる症例がクラスター 1 で 10 例 (56%)、クラスター 2 で 11 例 (35%) であった。出血もしくは炎症のいずれかが認められる症例がクラスター 1 で 15 例 (83%)、クラスター 2 で 23 例 (74%) あった。以上より、クラスター解析で、疑陽性、陽性の判定の違い、pair cell 出現の有無によって見られる特徴的な細胞所見の組み合わせ所見はなく、組み合わせには症例ごとの多様性が見られた。

表1 検討項目の結果

項目	細胞診断		Fisher 検定 P 値	不確実性係数	コンティンジェンシー 係数
	疑陽性	陽性			
背景所見	①壊死 (+)	0% (0/30)	36.8% (7/19)	<0.001	0.288
	②出血 (+)	53.3% (16/30)	57.9% (11/19)	0.777	0.002
	③炎症 (+)	36.7% (11/30)	52.6% (10/19)	0.376	0.376
核所見	④核形不整あり	93.3% (28/30)	100% (19/19)	0.515	0.049
	⑤細長い不整核あり	83.3% (25/30)	100% (19/19)	0.142	0.171
	⑥クロマチン増量あり	100% (30/30)	100% (19/19)	1.000	0.000
	⑦粗いクロマチンあり	100% (30/30)	94.7% (18/19)	0.388	0.051
	⑧明瞭な核小体あり	86.7% (26/30)	94.7% (18/19)	0.636	0.018
	⑨核偏在あり	100% (30/30)	94.7% (18/19)	0.388	0.051
	⑩70% 以上の N/C 比	83.3% (25/30)	100% (19/19)	0.142	0.171
	⑪ pair cell あり	33.3% (10/30)	42.1% (8/19)	0.559	0.006

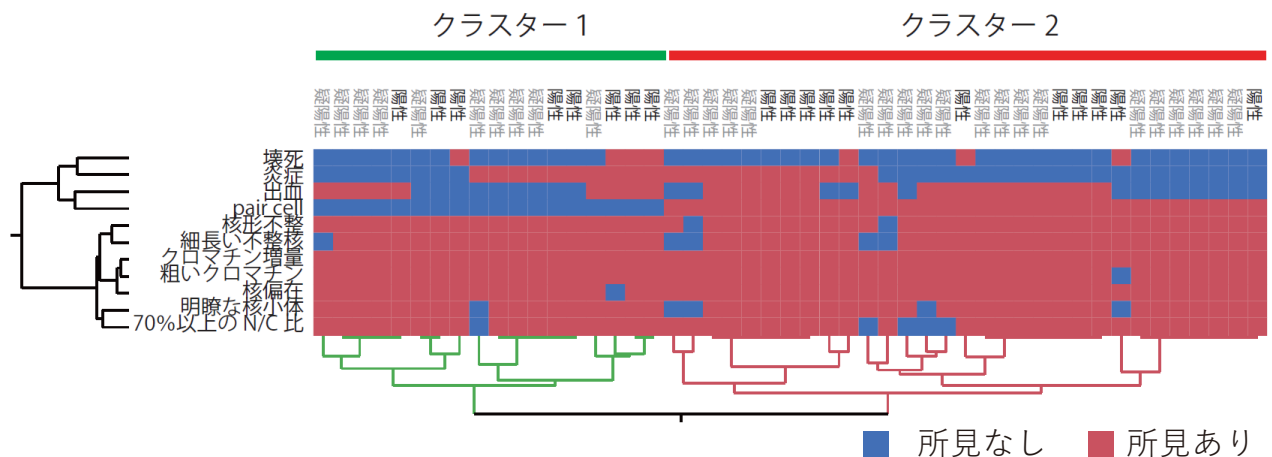


図1 細胞所見による症例のクラスターリング結果

考察

高異型度尿路上皮癌は生命予後に大きな影響を与えるため確実に診断することが重要である。しかし、腫瘍細胞の出現数が少なく悪性と判定できず、疑陽性（Class IIIb）と診断する症例がある。この状況改善を目的とし我々は、細胞回収率を飛躍的に向上させた標本作製法（LB法）を以前に報告した。本検討では、LB法を用いて作成した尿細胞診標本を用い悪性を疑う判断基準となる所見の出現頻度と重要度について後方視的検討を行った。

その結果、泌尿器細胞診ガイドライン2015において評価が必要な全ての細胞所見が、LB法において困難なく評価可能であった。LB法と原理が類似したLBC法においては背景所見の細胞変性物や赤血球、炎症細胞が従来の直接塗抹法と比べて減る、固定前の標本乾燥、厚いスミアを防ぐことができるといわれる⁵⁾。背景がきれいになることは、評価可能細胞数の向上に寄与するとされる。一方で、背景所見の壊死、出血、炎症は高異型度病変で出現頻度が高いと言われており³⁾、本検討においても壊死、出血、炎症すべての背景所見を認めた症例は陽性例の16%（3例）のみであり、有意差はないが、陽性例で多い傾向を示した（ $p=0.053$ ）。さらに、壊死は、疑陽性例では、0%（0/30例）、陽性例で36.8%（7/19例）であり有意に陽性に多く重要な所見と考えられた。

背景所見は腫瘍の進行度、腫瘍の位置、排尿の頻度等の影響を受けることにより、必ずしもすべてが同時に出現する所見ではないといえるが、複数の所見を認める場合は、より悪性を疑い慎重な判定を要すると考えられた。また、本検討では行っていないが背景に出現する炎症細胞の種類や細胞数についても今後検討することが必要と考えられた。

核所見（核形不整、細長い不整核、クロマチン増量、粗いクロマチン、明瞭な核小体、核偏在）に関しては、いずれの項目も疑陽性例、陽性例ともに単独で80%以上の高頻度に認める所見であった。特に、不確実性係数の低かったクロマチン増量、明瞭な核小体、核偏在、粗いクロマチン、細長い不整核については、疑陽性例、陽性例に共通して出現する所見であることがわかった。

同様に、70%以上のN/C比についても不確実性係数が低く、疑陽性例、陽性例の両方で観察された。核所見およびN/C比に関しては、尿細胞診ガイドライン（2015年度）³⁾や、2016年度に示された診断基準であるパリシステム⁴⁾において基準が示されている。今回の検討で用いた項目のうち、核形不整、クロマチン増量、粗いクロマチン、核偏在、70%以上のN/C比についてはこれらの診断基準においていずれか、もしくは両方で基準の項目に入っている。

一方で、明瞭な核小体は尿路上皮癌の特徴所見⁷⁾であるが、尿細胞診ガイドラインおよびパリシステムにおいて判定基準に採用されていない。これは、尿路結石等で出現する反応性尿路上皮細胞でも認められる所見¹⁰⁾であ

り、単体で尿路上皮癌と判断せず、他の所見と合わせて診断することが望ましいと思われる。

Pair cellは同様にパリシステムの判定基準に採用されていないが、本検討では疑陽性例で33.3%、陽性例で42.1%と出現頻度が低い所見であった。既報でも尿路上皮癌におけるpair cellの感度は30%であり低い⁹⁾。一方で、本検討ではコンティジェンシー係数が2番目に低く陽性と疑陽性に共通して出現する所見であり、特異度も96.3%、陽性的中率は97~100%である⁹⁾ことから尿路上皮癌の存在を示唆する所見として重要と考えられた。不確定係数、コンティジェンシー係数が最も低い陽性・疑陽性の両方に出現する所見は、出血であり、これは悪性に限らず出現する所見もある。偽陰性を減らすための判定所見を正確に明らかにするためには、陰性例、疑陰性例も含めた検討が必要と考えられた。

本検討では疑陽性、陽性と判定した症例の悪性を疑う細胞所見の組み合わせの特徴を明らかにするため、クラスター解析を行ったが、クラスター1、2それぞれに疑陽性例、陽性例が混在し、診断精度を向上させるために有意な結果が得られなかった。疑陽性例、陽性例間の所見の出現頻度の比較においても背景の壊死所見以外に有意な差がない点と合わせて考えると、悪性を疑う細胞診所見の出現パターンの組み合わせが症例ごとで多彩性があることが示唆される。

異型細胞の出現数については、本研究では検討を行っていない。2016年に出されたパリシステムでは高異型度尿路上皮癌のカテゴリの基準では異型細胞の数を少なくとも5~10個は出現と示している⁴⁾。したがって、特定の所見の出現を観察するのみならず、異型細胞の出現数を判定項目に加えることでさらなる診断精度の向上できると期待できる。さらに、LB法とLBC法、直接塗抹法による壊死を含む背景所見の出現の差異や異型細胞数についても今後の検討が必要と考えられる。

結語

LB法で作成した尿細胞診標本において、泌尿器細胞診ガイドライン2015およびパリシステム上、評価が必要な全ての細胞所見が、判定可能であった。悪性とされる細胞学的特徴の出現頻度は、高いものから低いものまで様々であったが、頻度は半分以下であるものの背景所見の壊死は陽性例で疑陽性例よりも統計学的有意に多く見られ重要な所見と考えられた。一方で悪性を疑う細胞診所見の出現の組み合わせパターンは陽性、疑陽性でそれぞれ特異的なものではなく症例間での多彩さが大きかった。疑陽性判定を減らし、よりの確に陽性と判定するためには、背景所見、核所見などを組み合わせた複合的判断が必要である。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Objective: We evaluated cellular morphology of urine specimens which were prepared by our newly developed liquid blocker method to improve the diagnostic sensitivity of urine cytology. We also analyzed the frequency of cellular findings suggesting high-grade urothelial carcinoma using cytology slides diagnosed as suspected malignancy or malignancy using the liquid blocker method.

Methods: We analyzed urine cytology in spontaneously voided specimens from 30 and 19 suspected malignancy and malignancy cases, respectively, with postoperative histopathological diagnosis of high-grade urothelial carcinoma. Cell morphology was evaluated based on background findings (necrosis, hemorrhage, and inflammation), nuclear findings (irregular nuclear membrane, elongated irregular nuclei, hyperchromasia, coarse chromatin, prominent nucleoli, and eccentrically located nuclei), nuclear/cytoplasmic ratio >70%, and nuclear molding.

Results: In cytological specimens prepared using the LB method, all cellular findings adopted in the Urine Cytology Guidelines 2015 and the Paris System could be evaluated. All cases of suspected malignancy exhibited hyperchromasia, coarse chromatin, and irregular nuclear membrane; none of these cases exhibited all cellular findings in the definitive criteria of the Paris system. One or more background findings of suspected malignancy were present in 73% of the suspected malignancy cases and 89% of the malignancy cases, whereas all background findings were present in 16% of the malignancy cases but in none of the suspected malignancy cases. Among the background findings, necrosis was found in 0% (0/30) of the suspected positive cases and 36.8% (7/19) of the positive cases, statistically significantly more in the positive cases.

Conclusion: Combined evaluation of background and cellular findings is necessary to reduce the number of suspected malignancy cases and to improve the diagnostic accuracy of urine cytology in patients with high-grade urothelial carcinoma.

参考文献

- 1) van Rhijn, van der Poel, van der Kwast, et al. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Urology* 2005; 47: 736-748.
- 2) 野上美和子, 大久保文彦, 清松桂子・他. LIQUID BLOCKER®を用いた尿細胞診検体処理法の評価. *日臨細胞九州連合会雑誌* 2014; 45: 23-28.
- 3) 公益財団法人 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.

- 4) Guliz A. Barkan, Eva M. Wojcik, Ritu Nayar, et al. The Paris System for reporting urinary cytology: The quest to develop a standardized terminology. *Acta Cytologia* 2016; 60: 185-197.
- 5) Kalantari M, Jahanshahi M, Gharib M, et al. Direct smear versus liquid-based cytology in the diagnosis of bladder lesions. *Iran J Pathol* 2022; 17: 56-64.
- 6) 黒田直人, 我妻美子, 和田有加里・他. 尿細胞診 Class III (AUC) の臨床細胞学的検討～新報告様式パリスシステムの適用～. *高知赤十字病院医学雑誌* 2017; 22: 5-10.
- 7) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会・他編, 泌尿器科・病理・放射線科 腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約 第2版, 東京: 金原出版, 2021.
- 8) 川崎隆. 泌尿器細胞診新報告様式による尿細胞診の再評価—各カテゴリにおける高異形度尿路上皮癌のリスクについて—. *新潟がんセンター病院理医誌* 2017; 2: 32-38.
- 9) 都築豊徳, 森永正二郎編, 腫瘍病理鑑別診断アトラス 腎盂・尿管・膀胱癌, 東京: 文光堂, 2012; 168-172.
- 10) 金城満, 亀井敏昭, 樋口佳代子編, 細胞診鑑別アトラス, 東京: 医歯薬出版株式会社, 2021.

原著

気管支擦過細胞診における新報告様式を用いた疑陽性症例（腺癌）の再評価

産業医科大学病院 病理部¹⁾ 産業医科大学 第1病理学²⁾ 産業医科大学 第2病理学³⁾

寺戸 信芳¹⁾ 名和田 彩¹⁾²⁾ 西山 純司¹⁾ 是末 成未¹⁾ 恒成 徳子¹⁾
福島 千晃¹⁾ 浦辺 大輝¹⁾ 岡 春子¹⁾ 島尻 正平¹⁾³⁾ 久岡 正典¹⁾²⁾

【内容抄録】

目的 肺腺癌の診断精度向上のために、病理組織学的に腺癌と診断され気管支擦過細胞診の旧報告様式で「疑陽性（異型細胞）」と診断した症例について、JLCC-JSCC System（以下、新報告様式）を用いて再評価および細胞学的検討を行った。

方法 2018～2022年の気管支擦過症例1,517例のうち、病理組織診断で腺癌であった33例中、細胞学的検討が可能な28例を用いて、標本中の（1）細胞量、（2）核所見、（3）細胞集塊の構造所見について自施設で設定した評価基準に基づき再評価した。評価により得られたスコアを合計し、スコア1～5を Atypical cells（以下、AC）、6～9を Suspicious for malignancy（以下、SM）、10～21を Malignancy（以下、ML）と判定した。

スコア合計による判定結果について、全症例を各カテゴリーに合致しているかどうかの妥当性を目視により再評価した。

成績 再判定の結果、28例中 AC 7例、SM13例、ML 8例であった。また、各カテゴリーの全症例において目視により妥当性のある判定結果であった。

結語 今回、自施設で設定した基準による新報告様式で再判定したところ、鑑別に資する一定の判定結果が得られた。今後は症例を蓄積し本新報告様式による AC と SM、SM と ML カテゴリーの判定基準の検討を行い、呼吸器細胞診のさらなる精度向上に努めたい。

Key words : bronchial brushing, JLCC-JSCC System, cellular quantity, nuclear findings, structural findings of cell clusters

はじめに

本邦の呼吸器細胞診の報告様式は、1978年から肺癌取扱規程で示されており、旧報告様式の判定では検体の適不適を評価した上で、適正の場合は陰性、疑陽性、陽性の3カテゴリーに分類し、さらに推定組織型とコメント

トを記載する¹⁾。しかし、その疑陽性症例には、「癌との鑑別が困難な反応性異型細胞」が出現する場合と、「悪性が疑われるものの標本に含まれる細胞数が少ないため陽性と出来ない症例」が含まれており²⁾、両者は臨床上的対応方針も異なるので、細胞診報告において両者を区別する必要がある。2018年に日本肺癌学会（JLCC）と日本臨床細胞学会（JSCC）が合同で「肺癌細胞診の診断判定基準の見直しに関するワーキンググループ」が設立され、“Negative for malignancy”（以下、NM）、“Atypical cells”（以下、AC）、“Suspicious for malignancy”（以下、SM）、“Malignancy”（以下、ML）の4カテゴリーからなる新報告様式が提唱された（表1）^{2,3)}。新報告様式の中には、カテゴリーごとの定義や解釈、Risk of malignancy（以下、ROM）が示されている。さらに、それが基となった国際的な細胞診報告様式として、WHO Reporting System for Lung Cytopathology（以下、WHO System）⁴⁾ が2022年に発刊された。

今回我々は、肺腺癌の診断精度向上のために、病理組織学的に腺癌と診断され、気管支擦過細胞診の旧報告様式では、「疑陽性（異型細胞）」と判定していた症例について、新報告様式を用いて再評価および細胞学的検討を行った。

Re-evaluation of suspiciously positive (adenocarcinoma) using a new reporting system in bronchial brushing cytology

Nobuyoshi TERADO (CT, IAC)¹⁾

Aya NAWATA (MD)¹⁾²⁾

Junji NISHIYAMA (CT, IAC)¹⁾

Narumi KORESUE (CT, JSC)¹⁾

Noriko TSUNENARI (CT, JSC)¹⁾

Chiaki FUKUSHIMA (CT, JSC)¹⁾

Taiki URABE (CT, JSC)¹⁾

Haruko OKA (CT, JSC)¹⁾

Shohei SHIMAJIRI (MD)¹⁾³⁾

Masanori HISAOKA (MD)¹⁾²⁾

- 1) Department of Surgical Pathology, University Hospital, University of Occupational Environmental Health, Japan
- 2) Department of Pathology and Oncology, School of Medicine, University of Occupational Environmental Health, Japan
- 3) Department of Pathology, School of Medicine, University of Occupational Environmental Health, Japan

表 1. 日本肺癌学会・日本臨床細胞学会が提唱した新報告様式 (JLCC-JSCC System) のカテゴリーと定義

Step	Diagnostic category	Definition
First step	Adequate	Adequate for a cytological evaluation
	Inadequate	Inadequate for a cytological evaluation
Second step	(If adequate in the first step)	
	Negative for malignancy(NM)	Absence of malignancy and any significant cellular atypia
	Atypical cells(AC)	Cytomorphological aberrations that are greater than those of the 'Negative for malignancy' category but less than those assignable to the 'suspicious for malignancy' category
	Suspicious for malignancy(SM)	Cytomorphological features that are suspicious but not diagnostic of carcinoma due to insufficient features characteristic of carcinomas and/or insufficient number of atypical cells to be diagnosed as malignancy
	Malignancy(ML)	Cytomorphological features that are unequivocally malignant
Third step	(Pathological classification is made if possible)	

対象および方法

2018～2022年の気管支擦過症例1,517例（陰性1,011例67%, 疑陽性128例8%, 陽性378例25%）のうち, 疑陽性は128例であり, それらの細胞所見で「悪性疑い」, 「異型細胞」とした症例はそれぞれ59, 69例であった. 「異型細胞」とした69例のうち病理組織診断で腺癌であった33例中, 細胞学的検討が可能で28例を用いて新報告様式で再判定を行った.

対象症例28例の標本中の (1) 細胞量 (表 2), (2) 核所見 (表 3), (3) 細胞集塊の構造所見 (表 3) について自施設で設定した評価基準を基に判定した. 提出されている気管支擦過細胞診の全標本について, 評価により得

られたスコアを合計し, スコア 1～5 を AC, 6～9 を SM, 10～21 を ML と再判定した. ML と確実に判定できるスコア評価として, 置換型や乳頭型が優位な高分化な細胞像の場合は, 核異型が軽度であり, かつ (2) 核所見の該当項目が少ない症例もあるが, その様な例でも (1) 細胞量 (最高スコア 11) が十分に多く, (3) 細胞集塊の異常な構造所見 (最高スコア 3) があれば ML と判定できると考えた. 一方, 高分化腺癌以外の細胞像の場合は, 必然的に (2) 核所見のスコアが高くなるものと想定し, ある程度の (1) 細胞量 (最高スコア 11) があれば, (2) 核所見 (最高スコア 8) と併せて ML と判定できると考えた. 以上のことを考慮してスコア 10～21 を便宜上 ML と設定した. また, 腺癌が疑われても, (1) 細胞量が少なく, (2) 核所見も乏しい場合は異型細胞としか判定できないものと考え, スコア 5 以下を AC と設定した. スコア合計による判定結果について, 全症例を各カテゴリーに合致しているかどうかの妥当性を目視により再評価した.

表 2. 異型細胞の再評価における判定基準

(1) 細胞量				
①孤立散在性細胞	細胞数	20個以下	21～50個	51個以上
	スコア	0.5	1	2
②細胞集塊				
A. 細胞集塊の大きさ(1集塊の細胞数)				
		10個以下	11～50個	51個以上
	5個以下	0.5	1	2
B. 細胞集塊数	6～11個	1	2	3
	11個以上	2	3	4

表 3. 異型細胞の再評価における判定基準

(2) 核所見		
①核腫大(良性線毛円柱上皮細胞の核と比較)	スコア	2倍以上: 1 4倍以上: 2
②核形不整(核縁が平滑でない、くびれ、切れ込み、皺)	} スコア 有: 1 少量: 0.5 無: 0	
③核クロマチン増加 (良性線毛円柱上皮細胞より濃染)		
④核縁肥厚 (線毛円柱上皮細胞の核縁より濃い)		
⑤核内細胞質封入体 (明瞭な空胞)		
⑥多核 (2核以上)		
⑦大小不同性 (2倍以上の差)		
(3) 細胞集塊の構造所見		
①配列不整 (核の長軸方向が45度以上、もしくは核間距離が2倍以上不均一)	} スコア 有: 1 少量: 0.5 無: 0	
②不規則重積性 (細胞の重積性が3層以上)		
③細胞集塊からの核突出		
(1)～(3)のスコアの合計	1～5: AC(異型細胞)	6～9: SM(悪性疑い) 10～21: ML(悪性)

結果

自施設評価基準の (1) 細胞量, (2) 核所見, (3) 細胞集塊の構造所見を総合的に再評価した結果, 28例中 AC 7例 (スコア合計 1～5), SM 13例 (スコア合計 6～9), ML 8例 (スコア合計 10～21) であった (表 4). また, 各カテゴリーの全症例において目視により妥当性のある判定結果であった.

再判定結果の各カテゴリーの項目別の傾向として (スコア 0.5 も含む), AC 症例では, (1) 細胞量は, 7例全例でスコア 3 未満と少量であり, そのうち 20 個以下の孤立散在性細胞のみの症例が 3 症例 (症例 4, 5, 13) あった. その他の 4 症例 (症例 6, 12, 25, 27) は細胞集塊で出現しているものの集塊数が 10 個以下と少量で, そのうち 3 症例は構造異型も認められなかった. (2) 核所見では核腫大 3/7 例, 核形不整 2/7 例, クロマチン増加 2/7 例, 核縁肥厚 2/7 例, 多核 3/7 例, 大小不同 1/7 例と核異型は軽度な

表 4. 自施設評価基準による異型細胞の再判定結果

再判定		AC(異型細胞): 1~5 7例							SM(悪性疑い): スコア6~9 13例													ML(悪性): 10~21 8例								
症例番号		4	5	6	12	13	25	27	1	2	3	7	8	9	11	14	15	16	19	20	24	10	17	18	21	22	23	26	28	
(1)細胞量	①孤立散在性	0.5	0.5			0.5		0.5	2	2		2	0.5		1	0.5				1						2	2	1		
	②細胞集塊																													
	A.細胞集塊の大きさ																													
	B.細胞集塊数																													
	10個以下	5個以下	0.5							0.5						0.5	0.5	0.5		0.5	0.5									
		6~10個			1				1			1							1											1
		11個以上									2		2	2										2		2	2	2	2	
	11~50個	5個以下					1			1	1				1		1			1			1							1
		6~10個				2													2					2		3				
	51個以上	11個以上													2								2	2			2			
5個以下																									3	2		2		
6~10個																								3				3		
	11個以上																										3			
小計		1	0.5	1	2	0.5	1	1.5	2.5	5	2	4	2.5	3	1.5	2	1.5	3	1.5	1.5	2	3	4	6	7	11	9	9	2	
(2)核所見	①核腫大	1	1							1					1	1	1			2	1				1	2		1	2	
	②核形不整					0.5	0.5	1	1			0.5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	③核クロマチン増加	1						1	1	1	1	0.5	1	1	1	1	1	0.5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	④核縁肥厚			1		1			1		1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	⑤核内細胞質封入体	1	1	0.5					1				1														0.5			
	⑥多核	1		1				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	⑦大小不同			1					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
小計		4	2	3.5	0	1.5	0.5	3	6	4	4.5	3.5	6	4	6	6	6	2.5	5	6	6	5	5	5	4	6.5	5	6	7	
(3)細胞集塊	配列不整																													
	不規則重積性				1																					1	1	1	1	
	細胞集塊からの核突出				1																					1	1	1	1	
小計		0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	3	3	3	0	3	3	2	1	
合計		5	2.5	4.5	4	2	1.5	4.5	8.5	9	6.5	7.5	8.5	8	7.5	9	7.5	6.5	6.5	7.5	9	11	12	14	11	20.5	17	17	10	

症例が多かったが、核内細胞質封入体は3/7例に認められ、高分化腺癌の可能性が疑われた。(3)細胞集塊の構造所見では症例12の2項目を除いて、他の症例は該当なしであった。

SM 症例では、(1)細胞量は、スコア3未満の少量の症例が9/13例、(2)核所見については、核腫大6/13例、核形不整12/13例、クロマチン増加13/13例、核縁肥厚10/13例、核内細胞質封入体2/13例、多核13/13例、大小不同10/13例、(3)細胞集塊の異常な構造所見は4/13例に認められた。SM 症例では細胞量が少量の症例が多かったが、AC 症例と比較して高スコアの核所見が多く、の症例で認められた。

ML 症例では、(1)細胞量は、スコア3以上と比較的豊富な症例が7/8例、(2)核所見については、核腫大4/8例、核形不整7/8例、クロマチン増加7/8例、核縁肥厚7/8例、核内細胞質封入体1/8例、多核8/8例、大小不同7/8例、(3)細胞集塊の構造所見では3項目が5例、2項目が1例、1項目が1例に認められた。特に細胞量が比較的豊富であった7例では核異型と細胞集塊の異常な構造異型を認めた。細胞量が少量であった症例28は、細胞集塊の構造所見は1項目しかなかったが、核所見では核内細胞質封入体以外の核異型をすべて認めたので、悪性の判定は可能であった。以上の結果から ML と再判定した7例は、初回細胞診の疑陽性は過小評価であったと考えられた。

考察

肺癌取扱い規約第8版の旧報告様式での疑陽性の判定区分は、「悪性細胞が疑われる異型細胞、あるいは良性・悪性の判断が困難な異型細胞を認める」と定義されている¹⁾。したがって、疑陽性症例には良性の反応性異型細胞から真の悪性細胞まで幅広く含まれている可能性がある。また、河原による報告では新報告様式の AC カテゴリーには杯細胞や気管支上皮細胞、II型肺胞上皮細胞な

どの6種類の良性の反応性異型細胞が包含されていると述べている²⁾。肺癌取扱い規約第8版では、特に腺癌との鑑別を要する反応性腺系異型細胞の細胞所見として、反応性II型肺胞上皮細胞はN/C比が高く、核クロマチンは粗顆粒状で増量し、核膜は不整を示し、腫大した核小体が認められる、と記載されている。腺癌細胞との鑑別点としては、標本上における異型細胞の細胞数が少ないこと、孤立性細胞としての出現が稀であること、細胞集塊の構成細胞間に裂隙がみられることなどが特徴である¹⁾。反応性再生性気管支上皮細胞は立体的な構造あるいは平面的配列を示す集塊として出現し、腺癌ほどの立体的な構造は示さないとされている¹⁾。

再判定結果の AC 症例では、孤立散在性細胞のみの細胞量少量であった3症例(症例4, 5, 13)については、反応性腺系異型細胞は集塊で出現することが多く孤立散在性に出現することが稀であることから¹⁾、腺癌細胞の可能性を疑うべきであった(写真1)。一方で、細胞集塊が出現していた4症例は集塊数が少量で、構造異型も認

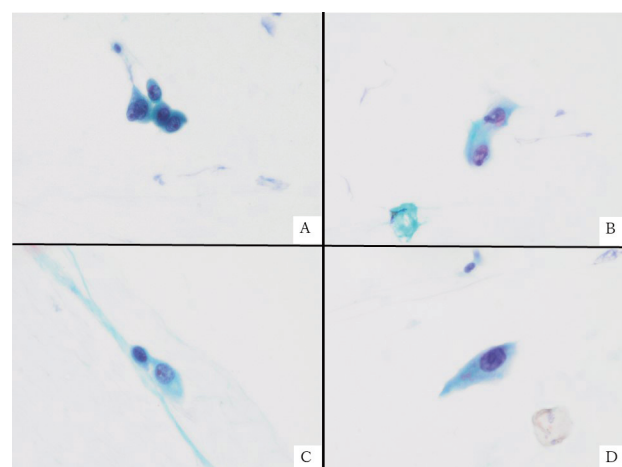


写真1 症例13

異型細胞は細胞数少数(20個)で孤立散在性あるいは数個の結合性を示す細胞集塊で認めた。(A~D: Papanicolaou 染色×40)

められなかったため判定は困難であり、AC判定が妥当であったと考えられた。AC症例では核内細胞質封入体が出現している症例が半数近く(3/7例)あり、高分化腺癌の可能性を疑うべき所見と考えられた(写真2)。細胞診ガイドライン4呼吸器・胸腺・体腔液・リンパ節において、上皮内腺癌では核内空胞様の所見を有する核がみられることや、浸潤性腺癌でも立体的な核皺や切れ込み等の核形不整や核内細胞質封入体を伴うこともある、と述べられている⁵⁾。特に高分化腺癌は細胞異型が軽度でAC判定となりやすい傾向にあることから、今後は核内細胞質封入体の出現数の判定基準についても検討が必要と考えられる。症例4は、核腫大、一部に核形不整を有する異型細胞が孤立性、小集塊で出現していたが、核クロマチンの増加は軽度で、化生性変化も伴っていたので、反応性腺系異型細胞との鑑別が困難でありACと再判定した(写真3)。この様に細胞量が少量で化生性変化を伴う症例では良悪性の鑑別が困難であることが少なく

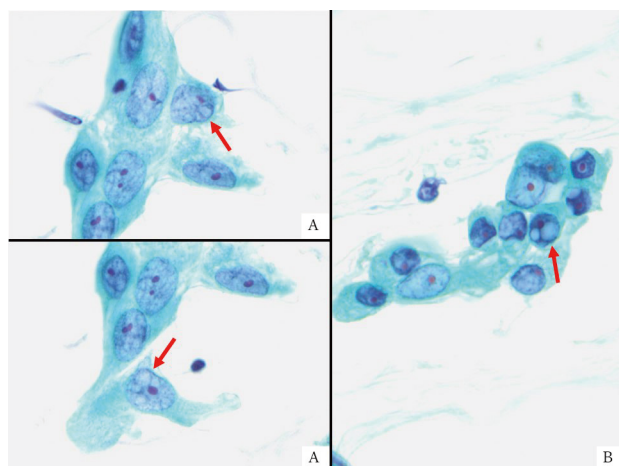


写真2 核内細胞質封入体(↑)

A: 症例4 B: 症例6 (A, B: Papanicolaou 染色×80)
どちらも複数個の核内細胞質封入体を認めた。

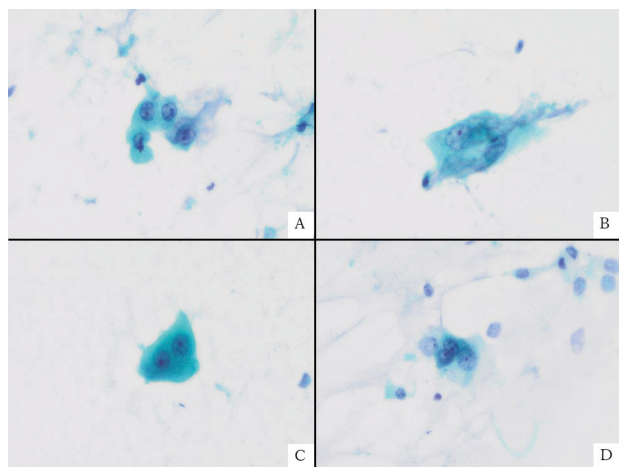


写真3 症例4

異型細胞が孤立散在性および小集塊で少数出現していたが化生性変化を伴っており、ACと判定した(細胞数: 孤立散在性6個, 10個以下の細胞集塊5個)。(A~D: Papanicolaou 染色×40)

ないと考えられた。AC判定となった7例では細胞量少量、核異型も軽度、細胞集塊の構造異型もほとんど認めないことが、再判定でもAC判定となった要因であると考えられた。

SM症例では、核形不整やクロマチン増加、核縁肥厚、大小不同などの何らかの核異型を示したものの、細胞量が少量であった症例が多い傾向であった。症例7では弱拡大で組織球が多数出現しているように見えるが(写真4A)、強拡大にすると線毛円柱上皮細胞よりも軽度の腫大核、クロマチン増加を示す異型細胞や2核細胞が出現しており、組織球との鑑別が困難であった(写真4B)。しかし、ごく一部に核の皺が目立ち、細胞間の結合性が粗で配列の乱れを示す異型細胞も認められた(写真5A)。

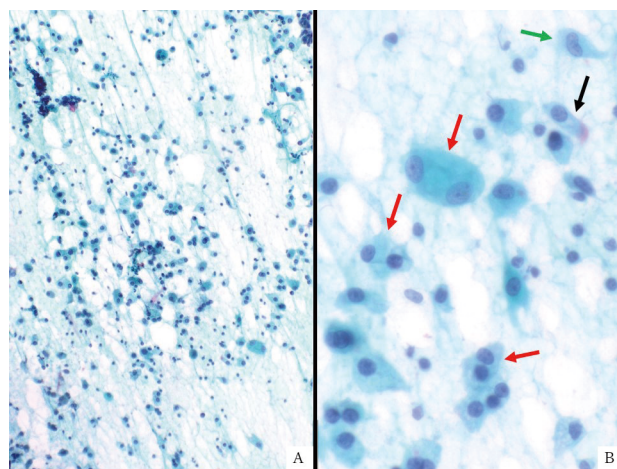


写真4 症例7

A: 弱拡大では組織球が多数出現しているように見えた。(Papanicolaou 染色×10)
B: 線毛円柱上皮細胞(黒矢印)より軽度腫大した核で軽度の核クロマチン増加を示す異型細胞(赤矢印)や2核細胞(赤矢印)が出現していたが、組織球(緑矢印)との鑑別が困難であった。(Papanicolaou 染色×40)

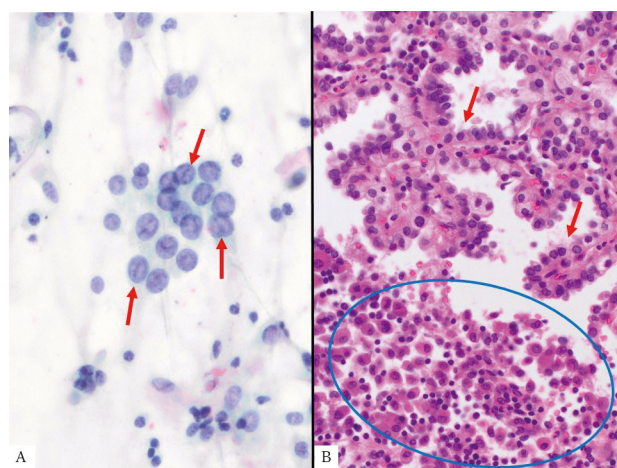


写真5 症例7

A: 一部では核の皺(↑)が目立ち、結合性が粗で配列の乱れを認めた。(Papanicolaou 染色×40)
B: 乳頭状配列を示す腫瘍細胞(↑)の周囲には多数の組織球(○)が存在しており、病理組織像を反映した細胞像であった。(HE 染色×40)

病理組織標本では乳頭状配列を示す腫瘍細胞の周囲には多数の組織球が存在しており、病理組織像を反映した細胞像であった（写真5B）。広島による報告では空胞状の細胞が孤立性に出現するとマクロファージと間違いやすいが、核に異型性が見られる点がマクロファージとは異なる、と述べられている⁶⁾。この例では腫瘍細胞と組織球との鑑別に苦慮しSMとなったが、核異型の所見を見逃さないことが重要と考えられる。

SM, MLと再判定した21例の過小評価となった要因としては、細胞数少数10例、反応性異型細胞と鑑別困難10例、放射線治療後の反応性変化との鑑別困難1例であった。特に反応性異型細胞10例については、細胞質が化生性変化を示していたことで、反応性変化や修復細胞を考え、過小評価になったと考えられた。MLと判定した症例22は細胞質の化生性変化により反応性異型細胞との鑑別に苦慮し過小評価となったが、細胞量は多く、核異型や構造異型もあるためスコアは20.5となっている。それらは平面的で緩い結合性の小集塊で出現し、核クロマチンの増加に乏しく、細胞質は化生性変化を伴っていたが、皺や切れ込みなどの核形不整や（写真6A）、少数の核内細胞質封入体、核の大小不同が認められた（写真6B）。細胞集塊では小型～中型の集塊が多数出現しており（写真7A）、核の長軸方向の配列や核間距離が不均等で、数珠状に核が接着している部分があり、配列不整や多核、核の大小不同も認められた（写真7B）。したがって細胞質の化生性変化の所見があっても、再判定でのML判定には妥当性があるとみなされた。広島による報告では腺癌の細胞診所見として、細胞質は豊富であることが多く、顆粒状あるいは泡沫状で、青緑色に染まる、と述べられている⁶⁾。細胞質の化生性あるいは反応性変化に捉われずに、細胞量や核所見、細胞集塊の構造所見に着目する

ことで、新報告様式のAC, SM, MLに分類することが可能であると考えられた。

2022年に発刊されたWHO Systemでは、ACカテゴリーでの細胞学的特徴の大部分は良性のように考えられる上、放射線療法や化学療法による二次的な核異型などの反応性および修復性の変化を示すこともあるが、一部の所見は悪性を示唆する場合があるとされている⁴⁾。一方、SMカテゴリーについては、悪性腫瘍の明確な診断に適切な塗抹標本で細胞の質または量的に不十分である場合に使用されると述べられている⁴⁾。特にSMカテゴリーの重要な細胞学的異型として、核腫大、核の大小不同、核膜の不整、粗顆粒状クロマチンまたはクロマチン増量、明瞭で多くの場合腫大あるいは不整な核小体の場合に適用されるとしている⁴⁾。これらのことから、今後の新報告様式を運用する場合に、ACとSMカテゴリーの細胞所見についての明確な判定基準が必要であり、ACカテゴリーの適用は最小限度に留めるべきであり、個別の症例ごとに明確な分析を行わずに屑籠的に使用しないようにと述べられている⁴⁾。

旧報告様式では疑陽性の判定基準の幅が広く、悪性を疑っていても疑陽性判定とすることにより異型細胞と過小評価する傾向が窺えた。今後、旧報告様式の疑陽性を新報告様式のACとSMとに区別して判定していくにあたり、判定基準を検査士間で統一したものにしていかなければならない。吉澤らの研究では、ACカテゴリーの良性病変では7人の観察者間の平均ROMが42.8%であり、NMとACを陰性の判定結果、SMとMLを陽性の判定結果とした場合に、平均感度と特異度はそれぞれ80.6%（range 65.6～91.0）、80.7%（67.0～89.0）であったと報告している⁷⁾。このことは自施設でいかに良性異型細胞をACカテゴリー、悪性の疑わしい細胞をSMカテゴリー

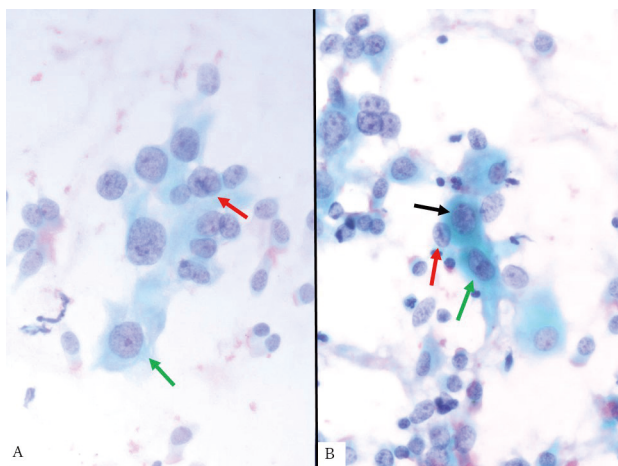


写真6 症例22

A：細胞質は化生性変化（緑矢印）を伴っているが、皺や切れ込み（赤矢印）などの核形不整を認めた。（Papanicolaou 染色×40）
B：少数の核内細胞質封入体（黒矢印）、核の大小不同を認めた。（Papanicolaou 染色×40）

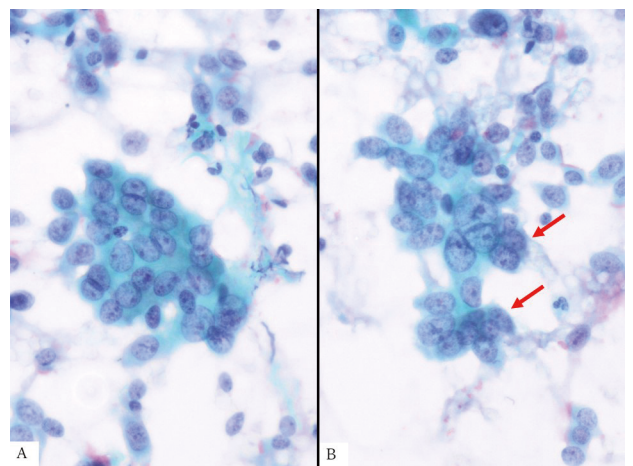


写真7 症例22

A：小型～中型の細胞集塊が多数出現していた。（Papanicolaou 染色×40）
B：核の長軸方向の配列や核間距離が不均等で、数珠状に核が接着している部分もあり、配列不整、多核、核の大小不同（↑）を認めた。（Papanicolaou 染色×40）

に判定できるかが重要であることを示しており、その努力によって自施設の ROM と平均感度、特異度が適切な水準に保たれると考えられる。そのためには細胞検査士間で判定基準を共有する必要がある、細胞量と個々の細胞所見、構造所見の明確な判定基準を詳細に検討した上で設定していくことが精度のさらなる向上につながると考えられる。

結語

今回、呼吸器細胞診の精度向上のために、旧報告様式で疑陽性（異型細胞）とした腺癌症例について自施設基準を用いて再評価および検討したところ、カテゴリーごとの鑑別が可能であり、一定の判定結果が得られた。しかし、今回のスコア化の検討は複雑で実際の診断に使用するには困難である。そのため、今後は症例を蓄積し新報告様式による AC と SM、SM と ML カテゴリーの判定基準の検討を他の組織型も含めて行い、アルゴリズム化することで呼吸器細胞診の精度向上に努めたいと考える。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Objective: In order to improve the diagnostic accuracy in cytology of lung adenocarcinoma, we introduced a new reporting system for cases that were histopathologically diagnosed as adenocarcinoma or “suspiciously positive (presence of atypical cells)” by the former reporting system for bronchial brushing cytology.

Materials and Methods: Among 1,517 cases of bronchial brushing from 2018 to 2022, 28 cytologically examined cases of the 33 cases histopathologically diagnosed as adenocarcinoma were subjected to the study, using a new in-house evaluation criteria, and we re-evaluated their cytological findings including, (1)cellular quantity, (2) nuclear findings, and (3)structural findings of cell clusters in the cytological specimens. The evaluated scores were added up, and a total score of 1 to 5 was designated as AC, that of 6 to 9 as SM, and that of 10 to 21 higher as ML. Regarding the judged results based on the total score, all cases were visually re-evaluated to see if they were concordant with each category.

Results: After comprehensive re-evaluation by the in-house standards for (1)cellular quantity, (2)nuclear findings, and (3)structural findings of cell clusters, 7 out of 28 cases were categorized as AC, 13 were as SM, and 8 were as ML. The judged results for all cases in each category were considered suitable after manual re-evaluation.

Conclusion: As a result of setting, re-evaluating, and examining our own standards, reasonable criteria could be

obtained. In the future, we would like to accumulate cases and study the criteria of AC, SM and ML categories determined using the new reporting system, potentially leading to an improvement of the diagnostic accuracy of respiratory cytology.

参考文献

- 1) 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: 125-148
- 2) 河原邦光. 細胞診の新報告様式～ atypical cells について～. 肺癌 2022; 62: 943-945
- 3) Hiroshima K, Yoshizawa A, et al. Cytology reporting system for lung cancer from the Japan Lung Cancer Society and Japanese Society of Clinical Cytology : an interobserver reproducibility study and risk of malignancy evaluation on cytology specimens. Acta Cytol. 2020; 64: 452-462
- 4) WHO. Reporting system for Lung Cytopathology Lyon: IARC, IAC Press 2022: 85-101
- 5) 日本臨床細胞学会編, 細胞診ガイドライン 4 呼吸器・胸腺・体腔液・リンパ節. 東京: 金原出版 2015: 33-35
- 6) 廣島健三. 癌細胞の細胞診断と細胞像の読み方—腺癌—. 肺癌 2007; 47: 837-847
- 7) Yoshizawa A, Hiroshima K, et al. Cytology reporting system for lung cancer from the Japan Lung Cancer Society and Japanese Society of Clinical Cytology :an extensive study containing more benign lesions. Acta Cytol. 2022; 66: 124-133

症例報告

迅速細胞診が有用だった肺乳頭腺腫の1例

長崎大学原爆後障害医療研究所 腫瘍・診断病理学¹⁾ JCHO 諫早総合病院 病理検査科²⁾

JCHO 諫早総合病院 呼吸器乳腺外科³⁾ JCHO 諫早総合病院 呼吸器内科⁴⁾

松岡 優毅¹⁾²⁾ 馬場 麻里²⁾ 高木 雄三²⁾ 松本 博文³⁾
泊 慎也⁴⁾ 黒濱 大和¹⁾ 松田 勝也¹⁾ 中島 正洋¹⁾

【内容抄録】

背景 肺乳頭腺腫は、現在世界でも40数例の稀な肺良性腫瘍で、細胞診報告は数例の症例報告にとどまる。今回、我々は術中迅速が有用であった肺乳頭腺腫の1例を報告する。

症例 62歳女性。健康診断で左肺門部陰影を指摘され紹介受診。胸部CTでは左肺下葉に33mm大の境界明瞭な分葉状腫瘤を認め、悪性も否定できず。診断的治療目的で胸腔鏡下左肺下葉切除術が施行された。術中細胞診では、異型が弱い均質な立方～円柱状細胞の乳頭状・シート状増殖を示す集塊が多数確認された。個々の細胞のほつれはなく、軽度核腫大を示し、核重積性や核分裂は目立たなかった。核溝や核内封入体も少数認められた。術中迅速組織診断では細胞異型・構造異型が目立ち肺腺癌として報告したが、固定後標本では背景に壊死や浸潤像はなく、個々の細胞は均質で免疫組織化学でTTF-1(+)、Thyroglobulin(-)、Ki-67 labeling index (LI)が3%程度であり肺乳頭腺腫と診断した。

結語 術中迅速組織診断では異型が強くみられることがあり、捺印細胞診を併用することで術中診断精度の向上が見込まれる。ほつれを欠く均質な立方～円柱状細胞の乳頭状集塊・核間距離の保たれたシート状集塊を見た場合には肺乳頭腺腫を鑑別として挙げる必要がある。

Key words : papillary adenoma of the lung, cytology, Intraoperative frozen analysis

はじめに

肺乳頭腺腫 (Papillary adenoma of the lung) は、世界で40数例の報告と稀な肺良性腫瘍で、特に細胞診に関する報告は数例にとどまる。肉眼的には白色の境界明瞭な腫瘤を示し剖面から膨隆する緊満感と脆さを特徴とする。組織学的には圧排性の増殖を示す被膜を持たない境界明瞭な分葉状を示し、細い線維血管軸を有し立方状から円

柱状のII型肺胞上皮様細胞が乳頭状に増殖する腫瘍である。細胞学的には、個々の腫瘍細胞は均質で核重積性が欠き、核異型・核分裂像は殆どみられない。本症例では、術前に診断がつかず、術中迅速による診断・治療方針の決定が試みられた。術中組織診断では一般的に作成過程でのアーチファクトで異型が強く見える傾向にある¹⁾。加えて、本疾患は良悪を含めた組織診断に苦慮した報告例は少なくなく、術中迅速組織診では悪性を否定できなかった報告例もある²⁾。今回、我々は肺乳頭腺腫で術中迅速細胞診が診断に有用であった1例を我々の若干の文献的考察を交えて報告する。

症例

患者：62歳女性。

主訴：なし（検査異常）。

臨床経過：健康診断にて左肺門部異常陰影を指摘され、当院呼吸器内科を紹介受診。胸部CTでは左肺下葉に33×18×27mm大の境界明瞭な分葉状腫瘤を認めた。画像上、腫瘤の急速な増大は認められず、良性～低悪性度の腫瘍と考えられた。気管支鏡検査が施行されたが細胞診検体は得られなかった。悪性も否定できず、診断的治療目的に胸腔鏡下左肺下葉切除術が施行され、術中迅速診断が提出された。

生化学検査：CEA; 1.9ng/mL, CK19; 0.5ng/mL, ProGRP;

A case of papillary adenoma of the lung: Rapid cytology was effective for diagnosis

Yuki MATSUOKA (MD)¹⁾

Mari BABA (CT, JSC)²⁾

Yuzo TAKAGI (CT, IAC)²⁾

Hirofumi MATSUMOTO (MD)³⁾

Shinya TOMARI (MD)⁴⁾

Hirokazu KUROHAMA (MD)¹⁾

Katsuya MATSUDA (CT, IAC)¹⁾

Masahiro NAKASHIMA (MD)¹⁾

- 1) Department of Tumor and Diagnostic Pathology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University
- 2) Department of Diagnostic pathology, Japan Community Health care Organization Isahaya General Hospital
- 3) Department of Respiratory Breast Surgery, Japan Community Health care Organization Isahaya General Hospital
- 4) Department of Respiratory medicine, Japan Community Health care Organization Isahaya General Hospital

31.0pg/mL, Tg:30.2ng/mL といずれも正常範囲内であった。

既往歴：甲状腺嚢胞 (20mm・左葉 術前 PETCT にて指摘され経過観察中)

家族歴・嗜好歴：特記事項なし。

画像所見 (写真1)：

- 1) **胸部単純 X 線写真 (写真1 A)：**左肺門部に比較的境界明瞭な 3 cm 大の結節陰影が確認された。
- 2) **胸部造影 CT (写真1 B)：**左肺背側末梢部 (S6) に一致して緩徐な造影効果を示す 33mm 大の分葉状腫瘤が確認された。

術中迅速診断

摘出された左下葉の腫瘤部を入割すると、断面は高度に膨隆し、脆い粒状の断面を示していた (写真4 A)。その膨隆部から検体を採取して捺印細胞診標本 (乾燥および湿固定標本) と凍結組織切片を作成し検討した。

- 1) **術中迅速細胞診 (Diff-Quik™ 染色) (写真2 A)：**異

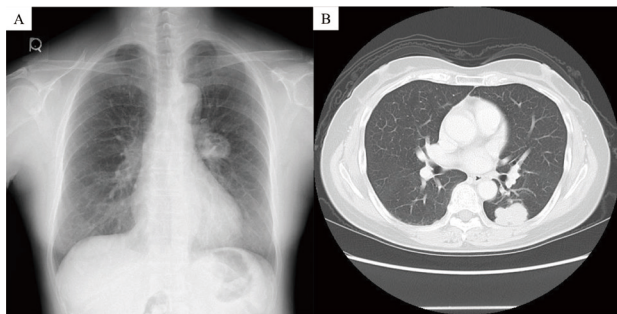


写真1 画像所見

A：胸部 X 線。左肺門部に比較的境界明瞭な 3 cm 大の結節陰影。
B：胸部造影 CT。左肺背側末梢部 (S6) の緩徐な造影効果を示す 33mm 大の分葉状腫瘤。

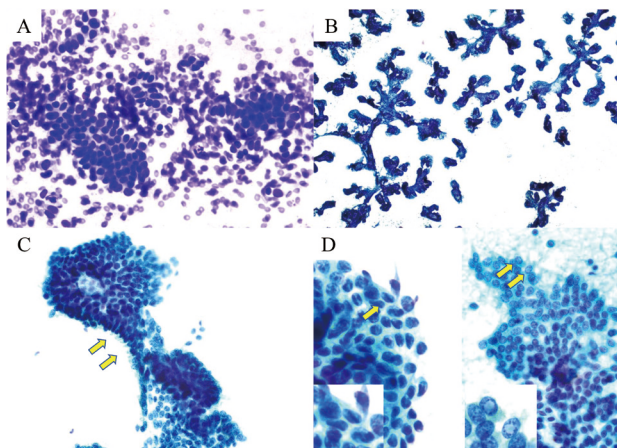


写真2 細胞所見

術中迅速細胞診 (Diff-Quik™ 染色) (A：対物20倍)・術後試行の細胞診 (Papanicolaou 染色) (B：対物4倍, C・D：対物40倍)：異型が弱い均質な立方～円柱細胞の乳頭状・シート状集塊。軽度の核腫大あり。核重積性, mitosis は目立たない。集塊辺縁のほつれや背景の壊死なし (A, B, C)。クロマチン増量なく均質で、1個の明瞭な核小体が見られるものが多く、核内封入体や核溝を有する細胞が少数確認される (D)。

型が弱い均質な立方～円柱細胞の乳頭状・シート状集塊が確認された。個々の細胞では核腫大がみられるも、全体的に核重積性に乏しく, mitosis を欠く。壊死背景や集塊辺縁のほつれはみられず良性が疑われた。

- 2) **術中迅速組織診 (写真3)：**個々の異型はやや弱く、核重積は弱い, 不規則乳頭状増生が認められた。核の飛び出しが見られ、微小乳頭状を思わせる像も認められた。転移を含め、悪性を疑わせる所見であった。

術中迅速診断 (暫定報告)：Invasive adenocarcinoma

細胞診 (Papanicolaou 染色) (写真2 B, C, D)：術中迅速診断時に細胞診判定と組織診診断結果が一致せず、術後に Papanicolaou 染色標本で再評価した。基本像は術中迅速時にみられたものと同様の均質乳頭状、核間距離の保たれたシート状を示していた。個々の核は大小不同やクロマチンの増量なく均質で、1個の明瞭な核小体が見られるものもしばしば確認された。核内封入体や核溝を有する

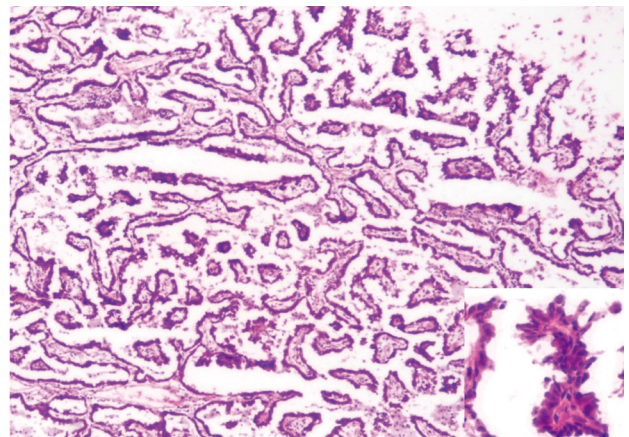


写真3 術中迅速組織診所見

病変は不規則乳頭状増生を示す。N/C 比は中等で、細胞異型は弱い。核の飛び出しが見られ (inset), 微小乳頭状様構造あり。

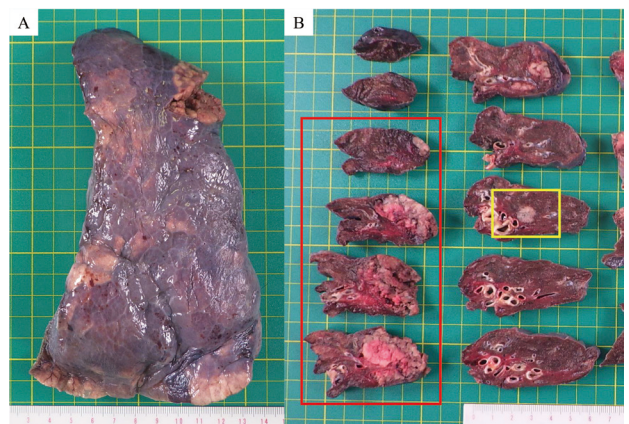


写真4 肉眼所見

A：腫瘤は緊満感が強く断面は膨隆。

B：周囲との境界明瞭な 33mm 大の灰白色調の分葉状・乳頭状腫瘤 (主病変：赤粋)。非連続性の 9 mm 大の淡い白色調の結節性病変 (副病変：黄粋)。

細胞が少数確認された。より良性を疑う所見であった。

固定後肉眼所見 (写真4) : 33mm 大の境界明瞭な灰白色調の分葉状病変で、断面は顆粒状で高度に緊満し膨隆していた。病変は非常に脆いが、内部に出血や壊死は見られなかった (写真4 赤線部)。また、主病変とは離れて、9 mm 大の境界がやや不明瞭な淡い白色結節 (副病変) が認められた (写真4 B 黄線部)。

固定後病理組織学所見

1) 主病変 (写真5 A, B, C, F, G, H, I, 表1) : 異型が弱い均質な立方～円柱状細胞が充実性増生を欠き乳頭状に増殖していた。術中迅速標本に比して細胞異型は弱く、個々の細胞のほつれを欠き、核重積性や核分裂は目立たなかった。核溝や核内封入体が少数認められた。背景に壊死、出血、石灰化はみられなかった。EVG では間質での弾性線維は消失していた。免疫組織化学結果を表1に示す。TTF-1 (+), Napsin A (+), Thyroglobulin (-), PAX8 (-), CK7 (+), CK20 (+), p40 (-), CDX2 (-), Ki-67 LI 3 %程度, p53 (-), mBRAF V600E (-), β -catenin (膜発現+) であった。

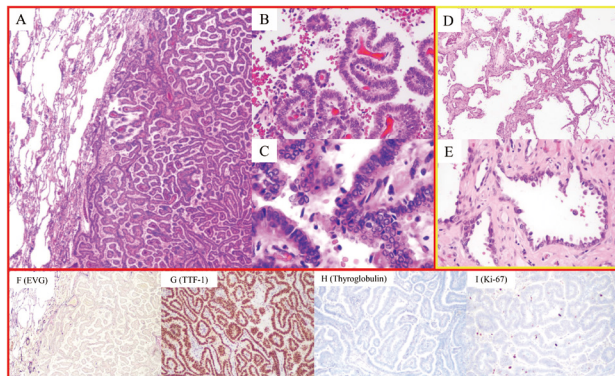


写真5 組織所見

主病変 (赤枠, 図 A-C および F-I) :

A : 周囲圧排性に増殖する結節性腫瘍。被膜なし。置換性増殖を欠く乳頭状増殖主体。背景に壊死なし。

B : 異型が弱い均質な立方～円柱状細胞の乳頭状増殖。

C : 核重積性や核分裂は目立たず、核溝や核内封入体を少数確認。

F : EVG 染色。腫瘍部では弾性線維が消失。

G・H・I : TTF-1 陽性, Thyroglobulin 陰性で肺原発が示唆され、Ki-67 LI は3 %と低値であった。

副病変 (黄枠, 図 D-E) :

D : 置換性増殖主体。

E : 部分的に腺房状の浸潤性増殖。

表1 免疫組織化学結果

Immunohistochemistry			
TTF-1	+	p40	-
Napsin A	+	CDX2	-
Thyroglobulin	-	p53	-
PAX8	-	β -catenin	Membrane +
CK7	+	mBRAF V600E	-
CK20	-	Ki-67 LI	3%

2) 副病変 (写真5 D, E) : 異型肺胞上皮細胞が、置換性主体で一部腺房状増殖を示していた。浸潤径は3 mm であった。

最終組織診断

主病変 : 肺乳頭腺腫

副病変 : 肺微小腺癌 (pT1mi pN0 M0)

術後経過 : 合併症なく経過し、術後11日で退院した。その後、1年経過しているが、再発なく経過している。

考察

肺乳頭腺腫は稀な良性上皮性腫瘍であり、1980年に Spencer らが初めて報告³⁾し、以後現在まで国内外あわせ40数例の報告がある。臨床的に、ほとんどが無症候性で、健診などを契機に偶然に発見されることが多い。発症平均年齢は約40歳だが生後2か月から78歳までと幅広い年齢層で発症し、僅かに男性優位⁴⁾、喫煙との関連は指摘されていない⁵⁾。多くは孤立性腫瘍で左下葉末梢に多いことが知られているが、中枢部発生の報告⁶⁾や異所性頸部発生も1例報告されている⁷⁾。腫瘍径は4 mm から95 mm と報告で異なっている^{3,8)}。基本的には予後良好で、手術による腫瘍摘除のみで再発はないとされるが、一部が悪性転化を来した例も数例報告されている^{4,5,9)}。CTNNB1遺伝子変異陽性を示した悪性転化例の報告があり、Wnt/ β -catenin シグナル伝達経路の異常活性化により c-Myc や cyclin D1 などのがん遺伝子発現が悪性化に関与する可能性も示唆されている⁹⁾。

肉眼的には白色の境界明瞭な腫瘍で断面から膨隆する緊満感と脆さが特徴的である²⁾。組織学的には圧排性の増殖を示す被膜を持たない境界明瞭な分葉状の腫瘍で、細い線維血管軸を有し立方状から円柱状を示すII型肺胞上皮様細胞が乳頭状に増殖する。個々の腫瘍細胞は均質で核重積性を欠き、核異型・核分裂像は殆どみられない。背景には出血、壊死、置換性増殖パターンを欠く。免疫組織化学では、TTF-1, Napsin A, CK7, SpA などが陽性、Ki-67 LI は2-4%以下と低値である。肺腺癌でしばしば認められる EGFR, KRAS, mBRAF 変異は認められていない^{2,5)}。

現在までに、肺乳頭腺腫の細胞診での細胞学的特徴を述べた報告は僅か4例にとどまっている^{4,10-12)}。細胞診所見として以下の5項目が挙げられる。①壊死のないきれいな背景、②比較的均質な立方から円柱状細胞が細い血管線維軸を有する乳頭状、シート状集塊を呈する、③細胞質は中等で小空胞がみられるものもある、④核は類円形で微細なクロマチンと小さな一つの核小体がしばしばみられ、⑤有糸分裂像は殆ど認めない、が挙げられている。

本症例はこれらすべての所見が認められた。それに加えて「核内封入体」・「核溝」が確認されたことが特筆すべき点である。核内封入体は線維性肺疾患や硬化性肺胞

上皮腫などの良性疾患や肺腺癌で確認されており、II型肺胞上皮の特徴の一つとされている¹³⁻¹⁵⁾。肺乳頭腺腫での核内封入体所見の言及はHE所見での1例にとどまる¹⁰⁾。しかし、電子顕微鏡では肺乳頭腺腫にはII型肺胞上皮細胞の特徴であるlamellar inclusion bodyやshort microvilli、クララ細胞の特徴であるmembrane bound electron dense granuleなどが確認されることが知られており、それらへの分化能を示す未熟な上皮あるいは幹細胞起源説^{4,12,16-19)}が提唱されている。核内封入体の存在はその仮説を裏付ける細胞学的所見とも考えられ、細胞診では良悪性の鑑別点としては特異的所見ではないが、腫瘍細胞の起源を推測しうる重要な所見であると考えられる。一方、核溝に関しては、肺乳頭腺腫や健常上皮での報告は調べた限りでは確認できず、その意義も不明である。肺腺癌ではしばしば確認されることが知られているが、核内封入体は細胞質が核膜側に湾入して形成されることも報告されており¹⁴⁾、核溝は核内封入体の形成過程あるいは連続切片の一部を見ているという仮説が成り立つ。今後の症例の集積と分子病理学的な検索が望まれる。

本症例の診断にあたり、術中迅速時の細胞診所見と組織所見での良悪性の乖離がみられた。Diff-Quik染色および術後に追加したPapanicolaou染色では背景・細胞異型ともに悪性を支持する所見に乏しかった。一方、術中迅速組織診では、腫瘍細胞のhobnail状の突出・ほつれの所見、核極性の乱れなどの細胞異型に加え、部分的に微小乳頭状様構造を伴う複雑乳頭状といった構造異型の強さから悪性が疑われた。しかしながら、固定後の永久標本では異型が弱く良性を支持する所見であった。一般的に、新鮮凍結切片の作成には検体の水分量と凍結時間が密接に関わっていることが知られており¹⁾、今回術中迅速組織診所見で永久標本よりも異型が強くみえた原因として凍結過程にともなうアーチファクトが考えられ、個々の細胞の異型・微細な構築を見るにはDiff-Quik染色およびPapanicolaou染色を併用した術中捺印細胞診が正診率向上のために非常に有効と考えられた。

鑑別には、良性疾患では肺乳頭腺腫、硬化性肺胞上皮腫、腺上皮性乳頭腫、気管支腺腫／線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍の4つ、悪性疾患では肺乳頭型腺癌と転移性甲状腺乳頭癌の2つが挙げられた。出血・硬化像が目立たず、TTF-1陽性充実部がみられないことから硬化性肺胞上皮腫は否定的、粘液細胞・線毛細胞を欠き、腺上皮性乳頭腫、気管支腺腫／線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍の2疾患も否定的であった。核内封入体と核溝所見から転移性甲状腺乳頭癌との鑑別はHEのみでは容易ではなかったが、臨床的に甲状腺癌は指摘されていないことに加え、背景に壊死・砂粒体を欠き、異型細胞はTTF-1陽性であるが、PAX8、Thyroglobulinが陰性であることから否定的と考えた。今回、肺腺癌との鑑別に最も苦慮した。有用な所見としては、個々の細胞異型が弱く、核分裂像、壊

死を伴わなかった点に加え、周囲圧排性で置換性を一切欠く均質な乳頭状構造であった点、乳頭状構造ではEVGで弾性線維がみられなかった点、Ki-67 LIが3%と低値であった点から肺乳頭腺腫を支持する結果となった。前述のとおり、周囲の肺胞組織との関係性が鑑別の一助になりうるが、術中迅速診断を含む診断時には周囲正常組織を含む切片の作製を心がけることも重要と考えられた。

結語

診断に苦慮した肺乳頭腺腫の1例を経験した。術中組織診断では、アーチファクト等により、細胞異型・構造異型ともに捉えづらく固定標本に比して異型が強くみえることがあるため、捺印細胞診の併用することで、術中診断精度の向上が見込まれる。また、肺の細胞診において集塊辺縁のほつれがなく、核異型の弱い均質な立方～円柱状細胞の乳頭状集塊・核間距離の保たれたシート状集塊がみられた場合には肺乳頭腺腫を鑑別として挙げる必要があり、肺胞II型上皮由来を示唆する核内封入体や核溝の存在も有用な所見となりうる。細胞診における報告は本症例を含め5例にとどまるため今後の症例の蓄積が望まれる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

We reported a case of papillary adenoma of the lung, an extremely rare benign epithelial tumor occurring in the periphery of the lung. We described a 62-year-old female with a 33 mm spherical mass found incidentally at the periphery of the left upper lobe by imaging. Malignancy could not be ruled out, so thoracoscopic left lung lower lobectomy was performed for diagnostic and therapeutic purposes.

In intraoperative cytology examination, many clusters of homogeneous cuboidal to cylindrical epithelium with papillary or sheet-like proliferation were observed. There was less cell atypia and no fraying of individual cells. Mild nuclear swelling was observed, nuclear stratification and mitotic feature were not noticeable. Also, small number of nuclear grooves and intranuclear cytoplasmic inclusions were observed.

On the other hand, the intraoperative histology showed irregular, papillary shaped pattern with conspicuous nuclei piling up and cells fraying. Based on frozen section we diagnosed adenocarcinoma. Formalin fixed specimen showed a homogeneous papillary growths composed of homogeneous cuboidal to cylindrical cells with weak atypia. Cellular atypia looked weaker than in the frozen specimen, and individual cells were not frayed. No necrosis was observed, and nuclear

stratification and mitosis were not prominent. A few nuclear grooves and intranuclear cytoplasmic inclusions were observed. Immunohistochemistry showed TTF-1 (+), Napsin A (+), Thyroglobulin (-), PAX8 (-), Ki-67 LI 3%, p53 (-). The final diagnosis was papillary adenoma of the lung.

参考文献

- 1) 堤寛, 平澤浩. 病理医に必要なワンポイント病理技術 新鮮凍結切片の作り方. 東京: 文光堂, 病理と臨床 2004; 22: 515-518.
- 2) Nakano T, Yokose T, Hasegawa C, et al. Papillary adenoma of the lung with a peculiar raw macroscopic feature, Pathol Int 2011; 61: 475-80.
- 3) Spencer H, Dail DH, Arneaud J. Non-invasive bronchial epithelial papillary tumors: Cancer 1980; 45: 1486-97.
- 4) Ma H, Wang Y, Chen P, et al. Pulmonary papillary adenoma with malignant transformation: report of one case and review of the literature. Int J Clin Exp Pathol 2020; 13: 792-798.
- 5) Ping L, Junjian F, Min Y, et al. Pulmonary papillary adenoma with malignant potential: a case report and literature review. Diagn Pathol 2022; 17: 81.
- 6) Lin XY, Han Q, Wang EH, et al. Pulmonary papillary adenoma presenting in central portion: a case report. Diagn Pathol 2015; 10: 190.
- 7) De Luca P, Di Stadio A, Tassone D, et al. Large cervical mass and head and neck cancer. First report of ectopic papillary adenoma of the lung, Oral Oncol 2022; 127: 105823.
- 8) Stojšić J, Popović M, Pezzuto F, et al. Massive Relied: Papillary Adenoma of the Lung in Asymptomatic Former Smoker Patient, Diagnostics (Basel) 2020; 10: 906.
- 9) Takahashi S, Saito Y, Murakami M, et al. A Case of Papillary Lung Adenocarcinoma Derived from Malignant Transformation of Papillary Adenoma, JJLC 2023; 63: 314-318.
- 10) Hu X, Chen Y, Ru G, et al. Cytological Features of Pulmonary Papillary Adenoma with Malignant Transformation and Literature Review, Anal Cell Pathol (Amst) 2020; 8827056.
- 11) Minami Y, Morishita Y, Yamamoto T, et al. Cytologic characteristics of pulmonary papillary adenoma. A case report, Acta Cytol 2004; 48: 243-8.
- 12) Frey A, Alatassi H, Wiese TA, et al. Cytomorphologic findings and differential diagnosis of pulmonary papillary adenoma: a case report and literature review, Diagn Cytopathol 2016; 44: 543-547.
- 13) Dettrick A, Meikle A, Fong KM. Fine-needle aspiration diagnosis of sclerosing hemangioma (pneumocytoma): report of a case and review of the literature, Diagn Cytopathol 2014; 42: 242-246.
- 14) 草間博, 福島良明, 国府田務, 他. 肺胞上皮系腺癌細胞にみられる核内封入体の超微形態 東医大誌 1991; 49: 758.
- 15) Kawanami O, Ferrans VJ, Fulmer JD, et al. Nuclear inclusions in alveolar epithelium of patients with fibrotic lung disorders, Am J Pathol 1979; 94: 301-22.
- 16) Fantone JC, Geisinger KR, Appelman HD. Papillary adenoma of the lung with lamellar and electron dense granules. An ultrastructural study. Cancer. 1982; 50: 2839-2844.
- 17) Noguchi M, Kodama T, Shimosato Y, et al. Papillary adenoma of type 2 pneumocytes. American Journal of pathology 1986; 10: 134-139.
- 18) Fine G, Chang CH. Adenoma of type 2 pneumocytes with oncocyctic features. Arch Pathol Lab Med 1991; 115: 797-801.
- 19) Wakabayashi A, Tomita S, Suchiya Y, et al. A Case of Papillary Adenoma of the Lung, JJLC 2012; 52: 878-883.

症例報告

神経内分泌腫瘍との鑑別が困難であった肺原発悪性黒色腫の1例

霧島市立医師会医療センター 病理診断室¹⁾ 鹿児島予防医学研究所 病理部²⁾
鹿児島大学病院 病理部・病理診断科³⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 病理学分野⁴⁾
中島真由美¹⁾ 秋山 大成¹⁾ 高浪 浩太¹⁾ 徳村 祐太¹⁾ 槌田 紋子²⁾
南新 洋美²⁾ 中村 敬夫²⁾ 東 美智代³⁾ 谷本 昭英^{1,3,4)}

【内容抄録】

背景 肺の悪性黒色腫のほとんどは他臓器からの転移であり、肺原発の症例は極めて稀である。今回、神経内分泌腫瘍との鑑別に苦慮した肺原発悪性黒色腫の一例を経験したので報告する。

症例 80代、男性。右肺上葉の充実性結節に対して気管支鏡検査が施行された。気管支洗浄細胞診では、粗顆粒状の核クロマチンを有する裸核状の小型異型細胞集塊を認めた。核小体は目立たず、索状やロゼット様の配列と思われる部分を認め、神経内分泌腫瘍が示唆された。異型細胞の内外に褐色色素を散見し、核内封入体を有する異型細胞も認められた。気管支生検では、大小不同の目立つ類円形核と広い胞体を有した腫瘍細胞を認めた。免疫組織化学では、HMB-45 および Melan A 陽性であり悪性黒色腫と診断した。全身検索の結果、原発巣を示唆する部位は他に認められず、肺原発の悪性黒色腫と考えられた。

結語 メラニン顆粒などの色素顆粒を鑑別し、顆粒含有細胞の形態を注意深く観察することで、特徴的な細胞所見に乏しい症例においても、悪性黒色腫を鑑別診断に挙げることが可能であると考えられた。

Key words : malignant melanoma, bronchial washing cytology, primary lung tumor

はじめに

悪性黒色腫は予後不良な悪性腫瘍で、肺に認められる悪性黒色腫のほとんどが他臓器からの転移であり、肺原発のものは肺腫瘍全体の0.01%¹⁾と極めて稀である。

今回我々は、細胞形態的に神経内分泌腫瘍との鑑別に苦慮した肺原発悪性黒色腫を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

症例

患者：80歳代、男性

主訴：血痰

既往歴：胃癌、高血圧症、心房細動、高尿酸血症

生活歴：特記事項なし（喫煙歴なし）。

腫瘍マーカー：上昇なし。

現病歴：1ヶ月以上持続する血痰を認めたため、近医を受診した。胸部X線およびCT検査にて複数の辺縁整な充実性結節を認め、精査・加療目的に当院紹介となった。

画像所見：胸部X線正面像で右上肺野に結節影を認めた（写真1A）。胸部CTでは右肺上葉S1からS3領域に、比較的早期より造影効果を有する辺縁整で明瞭な充実性結節影を複数認めた（写真1B）。PET-CTでは同結節部に高度の異常集積（SUV最大値：19.6）を認めた。

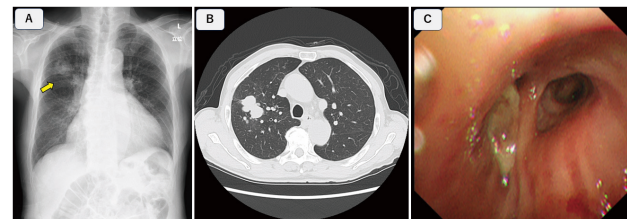


写真1

A：胸部X線画像。右上肺野に結節影を認める。

B：胸部CT画像。辺縁整で明瞭な充実性結節を複数認める。

C：気管支鏡画像。右肺上葉B3、白色肉芽腫様部分から組織が採取された。

A case of primary malignant melanoma of the lung that was difficult to differentiate from neuroendocrine tumor

Mayumi NAKASHIMA (CT, IAC)¹⁾

Taisei AKIYAMA (MT)¹⁾

Kota TAKANAMI (MT)¹⁾

Yuta TOKUMURA (CT, JSC)¹⁾

Ayako TSUCHIDA (CT, IAC)²⁾

Hiroshi MINAMISHIN (CT, IAC)²⁾

Takao NAKAMURA (MD)²⁾

Michiyo HIGASHI (MD)³⁾

Akihito TANIMOTO (MD)^{1,3,4)}

1) Department of pathology laboratory, Kirishima Medical Center

2) Kagoshima Institute of Preventive Medicine

3) Department of Pathology, Kagoshima University Hospital

4) Department of Pathology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

気管支鏡検査：右肺上葉B3を塞ぐように白色肉芽腫様組織があり（写真1C）、同部位より擦過・洗浄細胞診ならびに経気管支肺生検が施行された。

細胞学的所見

気管支洗浄液は出血性・壊死性背景で、標本の大部分は上皮様結合を有した小型裸核状の異型細胞が集簇性に認められ（写真2A）、多核細胞や大型細胞を混じていた（写真2B）。

異型細胞の核クロマチンは細～粗顆粒状で、核小体は目立たなかった。索状配列を窺わせる出現パターンを示していた（写真3A）。核内封入体を有する異型細胞も認められ（写真3B、3C）、異型細胞の内外に褐色調の顆粒が散見された（写真3D）。細胞所見から推定組織型は、神経内分泌腫瘍を挙げたが、悪性黒色腫の可能性は否定できなかった。また、気管支擦過標本には異型細胞を認めなかった。

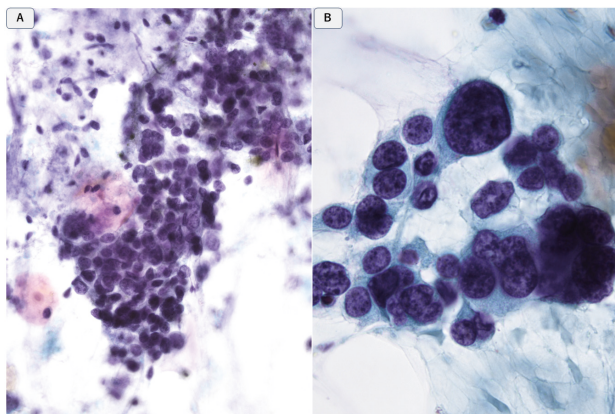


写真2 細胞所見（Papanicolaou 染色：A；対物40倍，B；対物100倍）

小型裸核状の腫瘍細胞が集簇して出現している（A）。核クロマチンは細～粗顆粒状で、核小体は目立たない。一部には、大型で多核形異型細胞を認め、多核異型細胞も散見する（B）。

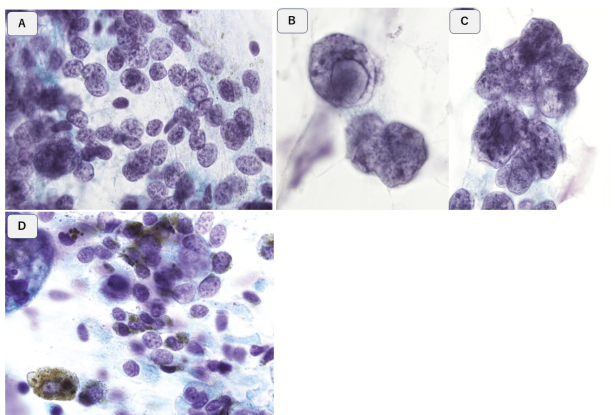


写真3 細胞所見（A，B，C，D：Papanicolaou 染色；対物100倍）

索状配列を窺わせる出現パターンを示している（A）。また、大小の核内封入体を有する腫瘍細胞も認められ（B，C）、腫瘍細胞の内外に褐色調の顆粒を認める（D）。

組織学的所見

気管支間質にメラニン色素の沈着が目立ち、N/C比の高い腫瘍細胞を認めた（写真4A）。大小不同の目立つ類円形核と広い胞体を有する腫瘍細胞がシート状に配列しており、明らかな腺管形成や角化は認められなかった（写真4B）。核小体は目立たないが、核内封入体（写真4C）や核分裂像を認めた。

免疫組織化学にて腫瘍細胞は、TTF-1、Napsin A、p40、CK14に陰性、HMB-45およびMelanA（写真5）に陽性を示した。組織像および免疫組織化学の結果より悪性黒色腫と診断された。

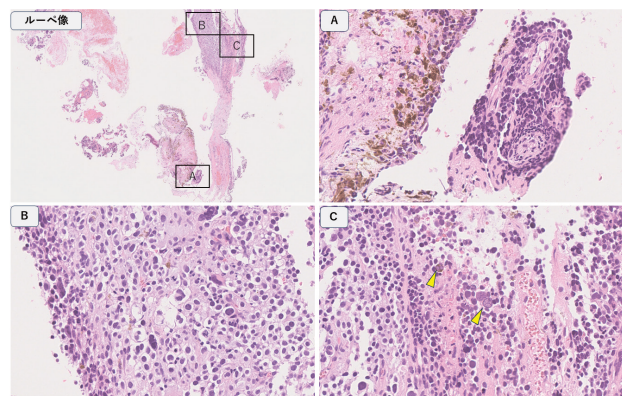


写真4 HE 染色（A，B，C：対物40倍）

A：気管支間質にメラニン色素の沈着が目立ち、N/C比の高い腫瘍細胞を認める。

B：大小不同の目立つ類円形核と淡く広い胞体を有する腫瘍細胞。

C：核小体は目立たないが、核内封入体を認める（矢頭）。

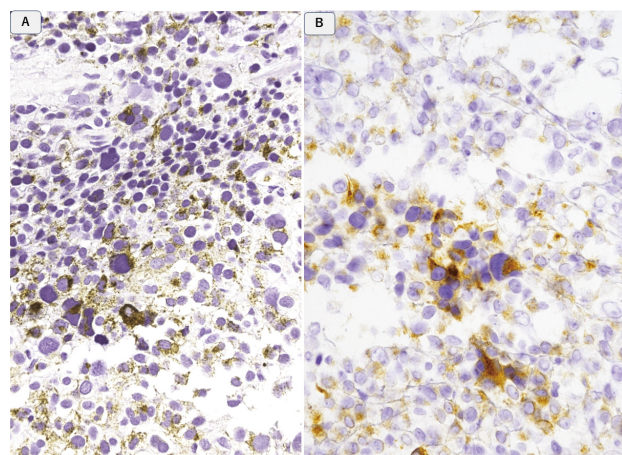


写真5 免疫組織化学染色（対物40倍）

腫瘍細胞は、HMB-45（A）およびMelan-A（B）に陽性を示す。

経過

本症例は、BRAF V600Eの変異はなく、高齢であることや呼吸機能状態を考慮され、手術は行わず、ニボルマブとイピリムマブの二剤併用療法が導入されたが、効果は十分に得られず、治療開始から約4か月後に死亡した（写真6）。

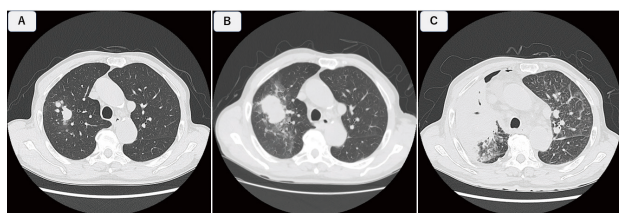


写真6 胸部 CT 画像（前医受診時～終末期）

A：前医受診時，B：気管支鏡実施時，C：終末期

前医受診時から終末期までの期間は約半年と短く，進行の速さが窺われる。

考察

悪性黒色腫は，メラノサイト由来する予後不良の悪性腫瘍で，好発部位は皮膚，粘膜や眼球など²⁾であり，他の臓器に原発する悪性黒色腫の頻度は少なく，肺原発のものは非常にまれである。Wilson ら^{1,3)}によると，肺原発悪性黒色腫の診断基準は，①単発の肺腫瘍であること，②免疫組織化学あるいは電子顕微鏡観察による悪性黒色腫の確定診断，③肺以外の臓器，皮膚，粘膜，眼球などに加療あるいは切除術の既往歴がないこと，④肺門に近い病変であること，⑤他部位に悪性黒色腫がないこと，⑥気管支上皮内に malignant melanoma *in situ* 病変が存在すること，が挙げられている。また，Allen ら⁴⁾は，組織学的に腫瘍周囲の気管支上皮 (junctional change) を重視しているが，junctional change が明らかでない症例や転移性の肺悪性黒色腫でも上皮内病変を伴うこともあり，Wilson らは，肺原発とするために上皮内病変の存在は必ずしも必要ないとしている^{1,5)}。

本症例は，生検検体であり観察できる範囲内に malignant melanoma *in situ* 病変は確認できなかったが，診断時の全身精査において皮膚や口腔粘膜および眼等に明らかな原発もしくは痕跡と思われる病変はなく，PET-CT にて右肺上葉に異常集積が認められるのみで他の原発を示唆する異常集積は認められなかったことより，肺原発の悪性黒色腫と診断した。

本症例は，悪性黒色腫の一般的な細胞学的特徴⁶⁾とされる「明瞭な核小体」や「核内封入体 (Apitz 小体)」が認められない，あるいはあっても少数であり，小細胞癌や大細胞神経内分泌癌との鑑別が困難であった。

本症例では，核クロマチンは細～粗顆粒状で，核小体は目立たなかった。細胞質はほとんど認められず，一部は多稜形でやや広い細胞質を有していたが，これは大細胞神経内分泌癌と類似していた。一方，核内封入体は，大細胞神経内分泌癌において認められることがある⁷⁾。本症例においては大型細胞や多核を示す部分に核内封入体が散見された。神経内分泌腫瘍に共通して認められる核線は，本症例においては認められなかった。核クロマチンパターンが神経内分泌腫瘍と類似している場合は，核線の有無について着目することも診断上有用であると思われる。表1に悪性黒色腫と神経内分泌腫瘍の細胞学的所見についてまとめた^{7,9)}。

表1 本症例と小細胞癌および大細胞神経内分泌癌の細胞所見の比較

	本症例	小細胞癌	大細胞神経内分泌癌
核クロマチン	細～粗顆粒状	細～粗顆粒状	細～粗顆粒状
裸核所見	あり	しばしば	あり
核小体	目立たない	目立たない	1～数個
核内封入体	一部あり	なし	稀に+
豊富な細胞質	一部あり	稀	あり
背景所見			
：壊死	あり	あり	あり
：核線	なし	あり	あり

表2 生体内にみられる代表的な色素顆粒の比較

	メラニン	ヘモジデリン	リボフスチン	炭粉
色調	黒褐色～茶褐色	黄緑褐色	黄金褐色	黒褐色
大きさ	微細 メラノファージ貪食は腫瘍細胞のものよりも粗大	微細～粗大	粗大	微細
光輝性	なし～軽度	中等度	高度	なし
分布	均等	局在～均等	局在	均等

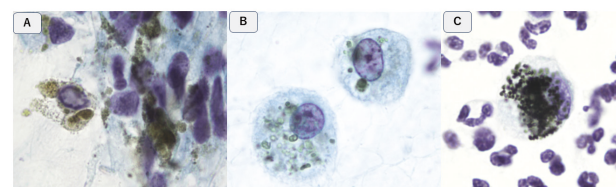


写真7 生体内にみられる主な色素顆粒の細胞像 (A, B, C: Papanicolaou 染色; 対物100倍)

A：メラニン（本症例）。茶褐色で微細だが，一部は粗大顆粒状で不均等である。

B：ヘモジデリン（他症例：喀痰）。黄緑褐色で粗大，光輝性がある。

C：炭粉（他症例：胸腔洗浄液；PLC-post）。黒褐色で微細である。

悪性黒色腫の重要な所見であるメラニン顆粒については，炭粉やヘモジデリンとの鑑別が重要である。これらの色素の色調はいずれも褐色調であるが，メラニンは緑や黄味を帯びず黒～茶褐色である。分布や光輝性は炭粉と類似している。メラノファージが貪食したメラニンは腫瘍細胞のものよりも粗大であるが¹⁰⁾，炭粉は微細均一であり，色素の大きさから炭粉との鑑別は可能であると考えられる。生体内にみられる色素顆粒について整理し，メラニンを同定できれば判定上重要な所見である。表2に生体色素の鑑別の要点をまとめ，写真7にはメラニン色素，ヘモジデリンおよび炭粉の典型的な細胞像を示した。

結語

肺原発悪性黒色腫の症例を経験したので，文献的考察を含め報告した。呼吸器領域の細胞診では，炭粉やヘモジデリン等の有色素顆粒にしばしば遭遇するが，色素顆粒および含有する細胞の形態を注意深く観察することで，悪性黒色腫の可能性を推定することは可能であり，細胞

学的特徴に乏しい悪性黒色腫が存在することも念頭に、腫瘍マーカー上昇の有無や、喫煙歴等の臨床情報と併せて総合的に判断し、鑑別の一つとして挙げることが肝要である。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Primary pulmonary malignant melanoma is very rare, constituting only approximately 0.01% of all lung tumors.

Case: A Japanese man in his 80s manifested a bloody sputum over the last month. Chest X-ray and computed tomography showed multiple well-defined nodules in the S1 to S3 of upper lobe of right lung. He was referred to our hospital for a further examination. He had no history of smoking. Laboratory test shows no elevation of tumor markers. In broncho-alveolar lavage fluid cytology, small atypical cells with naked nuclei and fine to coarse granular nuclear chromatin appeared in clusters or isolated cells in a background of histiocyte phagocytosed necrotic material and brownish granules. Multinucleated and large cells were occasionally observed. Brownish granules were also seen inside and outside the atypical cells. Neuroendocrine tumors were suspected, but malignant melanoma could not be ruled out.

Conclusion: In the respiratory region cytology, we encounter colored granules such as charcoal dust and hemosiderin. It is possible to differentiate each granules by careful cytological observation. It is also important to consider the possibility of malignant melanoma even with poor cytological features, as in the present case. A comprehensive judgment based on the presence or absence of elevated tumor markers, smoking history, and other clinical information would be essential for a diagnosis of primary pulmonary malignant melanoma.

参考文献

- 1) Wilson RW, Moran CA, Primary Melanoma of the lung: A clinicopathologic and Immunohistochemical Study of Eight Case. The American Journal of Surgical Pathology 1997; 21: 1196-1202.
- 2) 宮川祥治, 吉田澄子, 山下展弘・他. 肺原発悪性黒色腫の1例. 日臨細胞誌 2015; 54: 244-249.
- 3) 佐藤允則, 小枝吉紀, 水野義己・他. 肺原発悪性黒色腫の1例. 日臨細胞誌 2001; 40: 363-367.
- 4) Allen MS Jr, Drash EC. Primary melanoma of the lung. Cancer, 1968; 21: 154-159.
- 5) 有倉潤, 安達大史, 近藤啓史・他. 肺原発悪性黒色

腫の1例. 肺癌 2012; 52: 1030-1034.

- 6) 公益社団法人 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: 170-171.
- 7) 柴光年. けんさ質問箱. 検査と技術 2013; 41: 782-784.
- 8) 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: 金原出版株式会社, 2021: 131-140.
- 9) 岩崎聖二, 川村公彦, 小林幸弘・他. 肺大細胞神経内分泌癌の細胞像. 日臨細胞誌 2001; 40: 317-323.
- 10) 大野招伸, 佐藤信也, 徳満貴子・他. 肺末梢に発生した悪性黒色腫の1例. 日臨細胞九州会誌 2008; 39: 27-32.

症例報告

乳腺腫瘍を契機に発見された形質芽球性リンパ腫の1例

大分県厚生連鶴見病院 病理診断科¹⁾ 大分県厚生連鶴見病院 血液内科²⁾
近藤 能行¹⁾ 後藤 英貴¹⁾ 辛島 恵子¹⁾ 山中 和弥¹⁾
阿部 美咲¹⁾ 原田 莉奈¹⁾ 幸野 和洋²⁾ 中山 俊之²⁾

【内容抄録】

背景 形質芽球性リンパ腫 (plasmablastic lymphoma: PBL) の細胞形態の特徴は、免疫芽球・形質芽球様大型細胞のびまん性増殖である。腫瘍細胞の形態学的共通点のため、PBL と未熟形質細胞骨髄腫の鑑別が難しいことがある。しかし、治療法や予後が異なるため、両者の鑑別は重要である。今回、乳腺腫瘍を契機に発見された PBL 症例を報告する。

症例 70代男性。左乳腺腫瘍を自覚し、超音波検査で分葉状腫瘍を指摘された。M 蛋白と尿 Bence Jones 蛋白は陰性。PET 検査では左乳腺・左上腕骨・右前頸部皮下に集積を示した。穿刺吸引細胞診の後に摘出生検が施行された。細胞診では、腫瘍細胞は形質細胞や形質芽球に加えて、免疫芽球・中心芽球様の大型リンパ球を混じていた。中心芽球様の大型リンパ球には、核小体が核縁に接するものも見られた。組織学的・免疫組織化学的所見より PBL と診断された。

結語 PBL に中心芽球様の大型リンパ球が混在することがある。ただ、形質細胞骨髄腫の形質芽細胞転化や、形質芽球様・免疫芽球様形態を示す他の B 細胞リンパ腫との形態学的鑑別は難しい。細胞診断に際しては鑑別疾患を挙げるのが肝要である。

Key words : breast, plasmablastic lymphoma, cytology, centroblast, case report

はじめに

形質芽球性リンパ腫 (plasmablastic lymphoma : 以下 PBL) は、免疫芽球・形質芽球様大型細胞のびまん性増殖より成る高悪性度腫瘍である。腫瘍細胞の形態学的共通点のため、PBL と未熟形質細胞骨髄腫の鑑別が難しいことがある。しかし、治療法や予後が異なるため、両者の鑑別は重要である。今回、乳腺腫瘍を契機に発見された PBL 症例を提示し、その細胞所見と文献報告例について検討する。

症例

患者 : 70歳代, 男性。

主訴 : 左乳腺腫瘍。

A case report of plasmablastic lymphoma detected within breast tumor

Yoshiyuki KONDO (MD)¹⁾
Hideki GOTO (CT, IAC)¹⁾
Keiko KARASHIMA (CT, JSC)¹⁾
Kazuya YAMANAKA (CT, JSC)¹⁾
Misaki ABE (MT)¹⁾
Rina HARADA (MT)¹⁾
Kazuhiro KOHNO (MD)²⁾
Toshiyuki NAKAYAMA (MD)²⁾

- 1) Department of Pathology, Oita Kouseiren Tsurumi Hospital
2) Department of Hematology, Oita Kouseiren Tsurumi Hospital

既往歴 : 2型糖尿病, 高血圧, 慢性肝障害, 慢性腎臓病, 慢性心不全, 心房細動, 右大脳梗塞, 第1腰椎圧迫骨折, 冠動脈バイパス術後, 胸部大動脈瘤人工血管置換術後。

家族歴 : 特記事項なし。

病歴 : 左乳腺腫瘍を自覚し、当院を受診した。超音波検査では18×39mm大の分葉状低エコー腫瘍を指摘され(写真1A), 穿刺吸引細胞診が施行された。

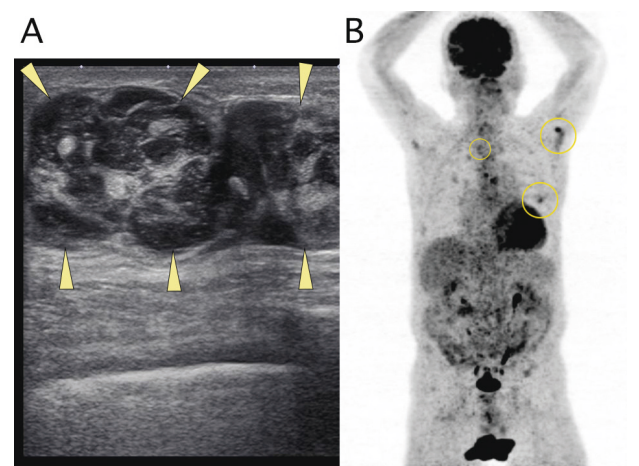


写真1 乳腺腫瘍の超音波検査画像(A)とFDG-PET検査画像(B)

A : 左乳頭直下の18×39mm大の多結節状の低エコー腫瘍。B : 異常集積が左乳腺腫瘍 (SUVmax: 3.95), 左上腕骨 (SUVmax: 5.56), 右前頸部皮下 (SUVmax: 3.61) にみられる。なお、胸骨の集積は人工血管置換術の術後変化で、右第3・7肋骨の集積は陈旧性骨折、右声門部は脳梗塞後遺症(左片麻痺)による生理的集積である。

初診時の血液生化学検査所見を表1に示す。形質細胞骨髓腫に起因する4つの代表的な症状（高カルシウム血症 hypercalcemia, 腎不全 renal insufficiency, 貧血 anemia, 骨病変 bone lesions: CRAB）では、カルシウム値は正常だった。慢性腎臓病による腎機能障害があった。直接 Coombs 陽性の溶血性貧血があった。ALP 高値については、アイソザイム解析がされておらず、肝胆道系由来か、骨由来かは不明だった。

穿刺吸引細胞診では、背景に壊死はなく、比較的均一小型の腫瘍細胞が孤立散在性に見られた（写真2）。腫瘍細胞の核には多少の大小不同があり、核小体が1個のものと、2-3個のものが見られた（写真3）。その核クロマチンは、車軸状や時計の文字盤状と表されるような分布を示すものがあった。ディフ・クイック染色では、偏

在核と核周明庭を伴う形質細胞や、核小体を有する未熟な形質細胞があり、形質細胞に核分裂像や、3核細胞が見られた（写真4）。この他、未熟な形質細胞ないし形質芽球様の腫瘍細胞、中心性に1個の大型核小体を有する免疫芽球様の腫瘍細胞、2-4個の小型核小体を有する中心芽球様の腫瘍細胞を混じっていた（写真5）。中心芽球様の腫瘍細胞では、核小体が核膜に接するものが多く見られた。細胞診では、形質細胞骨髓腫の疑いと診断した。

血液内科学的な検査が追加された。血清蛋白分画および血清免疫固定法にて、M蛋白や尿 Bence Jones 蛋白は陰性だった。骨髓穿刺吸引検査では形質細胞は目立たず、免疫染色では、CD138陽性細胞は10%未満で、kappa と lambda に偏倚は見られなかった。CD38ゲーティング法での flow cytometry 検査でも軽鎖制限はなかった (kappa/

表1 初診時の血液生化学検査所見

peripheral blood		基準値			基準値
WBC	4.34 × 10 ³ /uL	(3.40-9.40)	LD	267 U/L	(124-222)
RBC	2.56 × 10 ⁶ /uL	(4.01-5.58)	BUN	44.0 mg/dL	(8-20)
Hb	8.6 g/dL	(13.5-17.5)	Cre	1.38 mg/dL	(0.65-1.07)
Ht	27.0 %	(40.7-52.2)	HbA1c	6.4 %	(4.6-6.2)
PLT	127 × 10 ³ /uL	(160-350)	Na	137 mmol/L	(138-145)
Reticulo	24.9 %	(7.4-20.7)	K	4.6 mmol/L	(3.6-4.8)
coagulation and fibrinolysis			Cl	105 mmol/L	(101-108)
PT-INR	2.03	(0.00-1.05)	Ca	8.8 mg/dL	(8.8-10.1)
APTTsec	52.0 sec	(23-43)	corrected Ca	9.6 mg/dL	(8.8-10.1)
Fibrinogen	307 mg/dL	(154-348)	serology		
AT	85.4 %	(80-137)	CRP	0.83 mg/dL	(0.00-0.30)
FDP	9.5 ug/mL	(0.0-9.9)	IgA	477 mg/dL	(93-393)
D-Dimer	3.56 ug/mL	(0.00-1.00)	IgG	1992 mg/dL	(861-1647)
biochemistry			IgM	57 mg/dL	(33-183)
TP	7.0 g/dL	(6.6-8.1)	viral markers		
ALB	3.2 g/dL	(4.1-5.1)	ATL・PA	(-)	
T-Bil	1.3 mg/dL	(0.4-1.5)	HBs-Ag	(-)	
D-Bil	0.6 mg/dL	(0.0-0.4)	HBs-Ab	(-)	
AST	18 U/L	(13-30)	HCV-Ab	(-)	
ALT	12 U/L	(10-42)	Coombs test		
ChE	60 U/L	(240-486)	direct	(+)	
ALP	582 U/L	(106-322)	indirect	(-)	
γ-GTP	178 U/L	(13-64)			

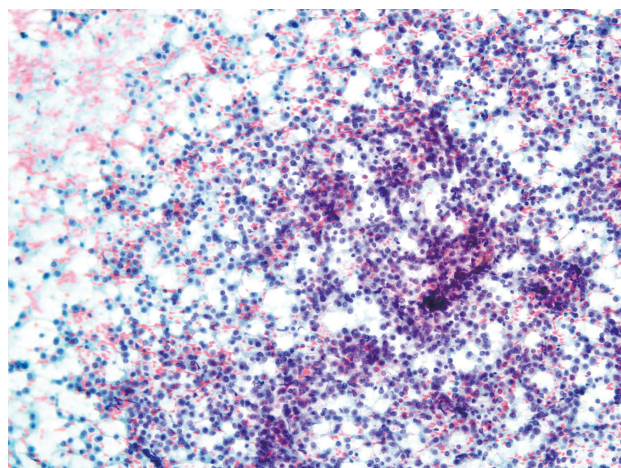


写真2 穿刺吸引細胞診 (Pap. 染色×20)

背景に壊死はなく、比較的均一小型の腫瘍細胞が孤立散在性に見られる。

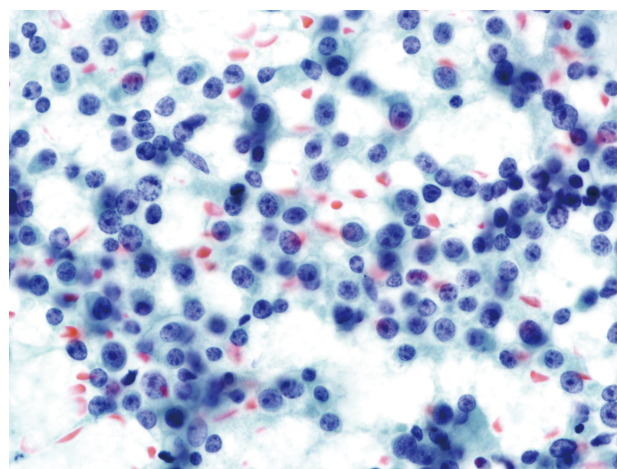


写真3 穿刺吸引細胞診 (Pap. 染色×60)

腫瘍細胞の核にはわずかな大小不同があり、核小体が1個のものと、2-3個のものがある。背景には、ライトグリーン好性の細胞質の破砕物 (lymphoglandular body) が見られる。

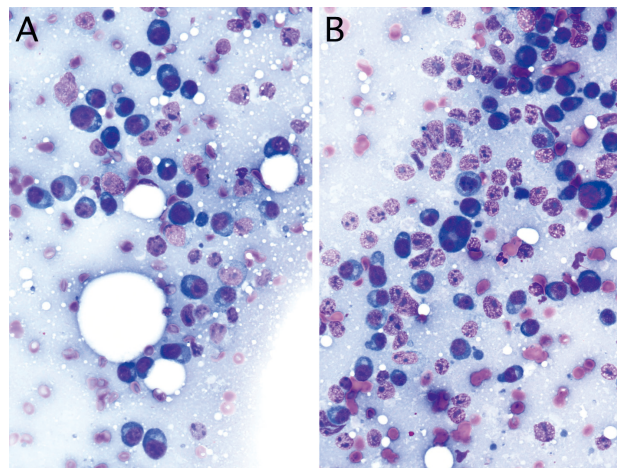


写真4 穿刺吸引細胞診 (Diff-Quik 染色×60)

A: 偏在核と核周明庭を伴う形質細胞と、核小体を有する未熟な形質細胞。B: 核小体を有する未熟な形質細胞、核分裂像、3核細胞が見られる。

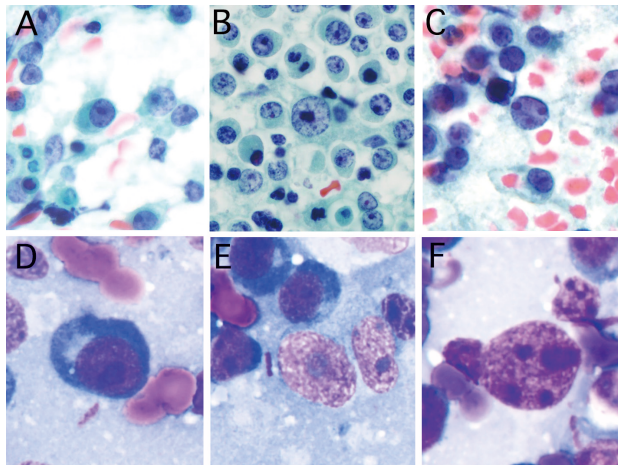


写真5 穿刺吸引細胞診 (A-C; Pap. 染色×60, D-F; Diff-Quik 染色×60)

A, D: 未熟な形質細胞ないし形質芽球様の腫瘍細胞。
B, E: 中心性に1個の大型核小体を有する免疫芽球様の腫瘍細胞。
C-F: 2-4個の小型核小体を有する中心芽球様の腫瘍細胞。

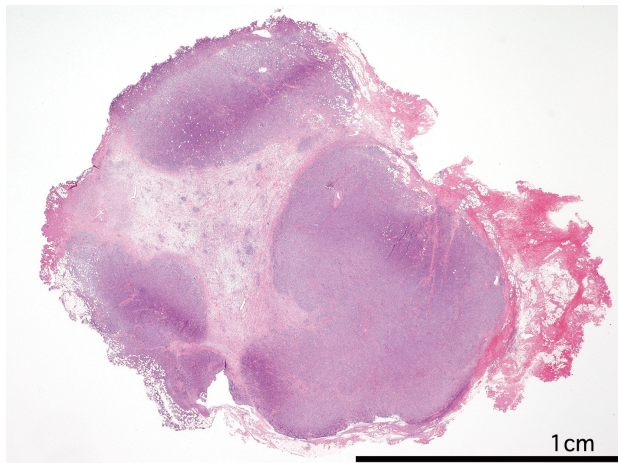


写真6 摘出生検ルーペ像 (H. E. 染色)

細胞密度の高い多結節状腫瘍が見られる。

lambda: 60.1/47.4). FDG-PET 検査では左乳腺・左上腕骨・右前頸部皮下に集積を示した (写真1B). 形質細胞骨髓腫の所見に乏しかったため、診断確定目的で摘出生検が施行された。

組織学的には、超音波検査での低エコー部に相当して、細胞密度の高い多結節状腫瘍がみられた (写真6). びまん性に増殖する腫瘍細胞は、形質細胞、形質芽球様、免疫芽球様、中心芽球様の腫瘍細胞より成っていた (写真7). 核分裂像も多く、核破砕物を貪食したマクロファージも混じていた。免疫染色および in situ ハイブリダイゼーション (in situ hybridization: ISH) では、LCA・CD3・vs38c・BCL2・BCL6・MUM1・CD56・kappa・EBER・Ki-67 (MIB-1) (>95%)・c-myc (>95%) 陽性で、cytokeratin (AE1/AE3)・Pax5・CD19・CD20・CD79a・CD138・CD5・CD10・cyclin D1・HHV8・ALK・lambda 陰性だった (写真8). 以上の所見より、PBL と診断さ

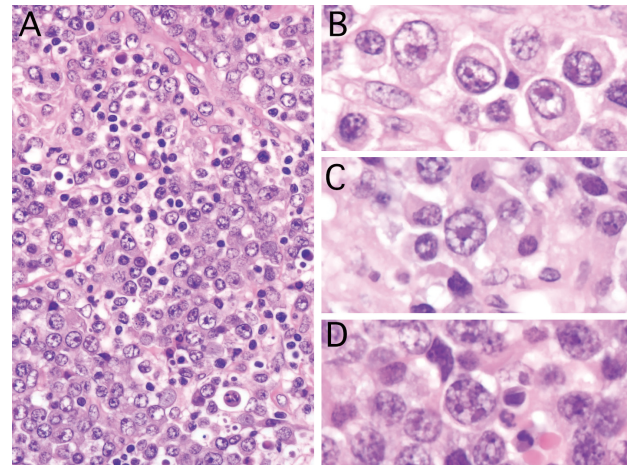


写真7 摘出生検 (A; H. E. 染色×40, B-D; H. E. 染色×60)

A: 腫瘍細胞はびまん性に増殖し、核破砕物を貪食したマクロファージを混じる。B: 未熟な形質細胞ないし形質芽球様の腫瘍細胞。C: 中心性に1個の大型核小体を有する免疫芽球様の腫瘍細胞。D: 2-4個の小型核小体を有する中心芽球様の腫瘍細胞。

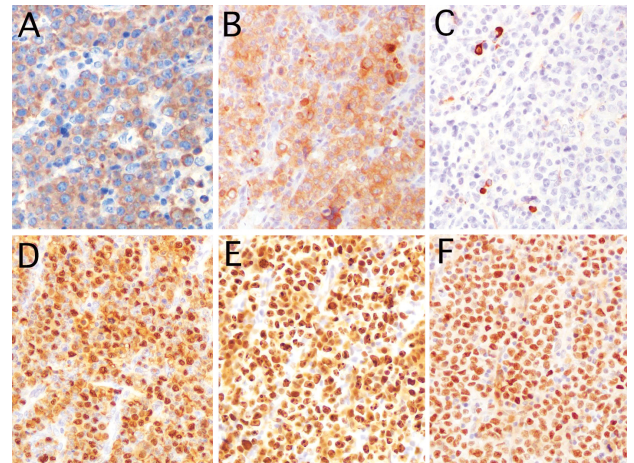


写真8 免疫組織化学染色および ISH 法 (×20)

A: vs38c 陽性。B: kappa 陽性。C: lambda 陰性。D: EBER 陽性。E: Ki-67 (MIB-1) 陽性 (>95%)。F: c-myc 陽性 (>95%)。

れた。なお、HIV 検査は実施されなかった。performance status (PS) が不良だったため、治療として30Gyの放射線照射が行われた。46ヶ月後、再発はあるが、有病生存している。

考察

PBL は、免疫不全・医原性免疫抑制・老化と関連性があり、腫瘍発生に EBV 感染・MYC 遺伝子転座が関与していることが多い¹⁾。免疫不全のある症例では stage III/IV が多い (>50%)¹⁾。一方で、免疫不全のない症例では stage IV は25%とされる¹⁾。転帰は、一般的に予後不良 (中央生存期間 6-11ヶ月) である¹⁾。

PBL の好発部位は、頭頸部の節外臓器 (特に口腔)、消化管である¹⁾。一方、乳腺に発生した PBL は稀で、過去の報告²⁻⁸⁾ は7症例だった (表2)。乳腺に発生した PBL は、年齢分布・免疫抑制・予後などが、通常の PBL とは

表2 乳腺のPBLの報告例

No	年齢	性別	免疫抑制	乳腺腫瘍	他臓器	リンパ節	骨髄浸潤	Ann Arbor Stage	治療	経過	EBER	c-myc	Myc転座	報告
1	47	F	HIV	両側・複数	NA	腋窩	NA	NA	NA	NA	—	NA	NA	Wang J. ²⁾
2	36	F	—	片側・複数	NA	腋窩, 腹腔	—	NA	CHOP, CP, ASCT	CR 96mos alive	—	NA	NA	Matikas A. ³⁾
3	50	F	—	片側・単個	肝, 脾, 腎, 骨	頸部, 腋窩, 鼠径	+	IV	CHOPE hyperCVAD ESHAP	CR 18mos alive	+	NA	NA	Liang R. ⁴⁾
4	30	F	—	両側・複数	口腔原発	—	+	NA	CHOP DHAP ICE	PD 15mos alive	NA	NA	NA	Samoon Z. ⁵⁾
5	19	F	—	片側・単個	卵巣奇形腫, 脾	腋窩, 鼠径	—	IV	DA-EPOCH DHAP CODOX-M +IVAC	PD 11mos dead	—	>40%	8q24再構成	Hadžisejdić I. ⁶⁾
6	74	F	—	片側・単個	胸壁	腋窩	—	II Ex	V-EPOCH 36Gy/20fr	CR 12mos alive	+	NA	8q gain	Geethakumari PR. ⁷⁾
7	33	F	腎移植後	片側・複数	小腸	—	—	IV	DA-EPOCH	CR 12mos alive	—	NA	NA	Goel V. ⁸⁾
8	70代	M	—	片側・単個	骨, 皮下	—	—	II	30Gy/15fr	PD 46mos alive	+	>95%	NA	本症例

F: female, M: male, NA: not available, ASCT: autologous stem-cell transplantation, CR: complete response, PD: progressive disease, mos: months

異なる可能性がある。自験例以外は全例が女性（88%）で、発症年齢が若い（19-74歳：中央値41.5歳）。免疫抑制を呈した症例は2例（25%）しかなく、その内訳はHIV症例²⁾と腎移植後症例⁸⁾が1例ずつとなっている。片側乳腺に単個発生したものが自験例を含め4例^{4,6,7)}（50%）で、両側乳腺や片側乳腺に多発したものが4例^{2,3,5,8)}（50%）と、一定の傾向はない。また、他臓器浸潤のあるものも多く⁴⁻⁸⁾（75%）、好発部位の口腔⁵⁾・小腸⁸⁾が1例ずつ（13%）で、その他にも肝・脾・腎・骨⁴⁾、卵巣・脾臓⁶⁾、胸壁⁷⁾、皮下など様々な臓器を巻き込んでいる。腋窩リンパ節転移を伴う症例は5例^{2-4,6,7)}（63%）で、骨髄浸潤を伴う症例は2例^{4,5)}（25%）である。治療は化学療法が施行されたものが多く³⁻⁸⁾（75%）、1年以内に亡くなった症例は1例⁶⁾（13%）である。本例は放射線治療のみで、再発はあるが、46ヶ月後生存している。症例数が少ないため確定的なことは言えないが、乳腺のPBLと一般的なPBLは異なる可能性がある。

PBLで出現する細胞のスペクトラムには、形質細胞、核小体を有する未熟な形質細胞様の形質芽球様細胞、中心性の大きな核小体を有する免疫芽球様細胞が知られる¹⁾。口腔粘膜発生のHIV関連PBLでは、形質芽球様細胞の単一な増殖が通常とされる¹⁾。一方で、中心芽球様細胞の混在も17例中11例（65%）で報告されている⁹⁾。さらに、自験例に見られたような、中心芽球様細胞の核小体が核膜に接するもの（centroblastic cell with peripheral-based nucleoli）の報告^{9,10)}もある。そのような中心芽球様細胞の出現は、PBLの1/17例⁹⁾（5.9%）から4/12例¹⁰⁾（33%）と、必ずしも稀というわけではない。この他に

も、多核巨細胞を混じることもある⁹⁾。固定によるアーチファクトに起因する淡明細胞化⁹⁾なども加わり、PBLに出現する細胞形態のスペクトラムは意外に多い。

PBLの鑑別疾患には、乳腺では小葉癌や形質細胞様の核偏在を示すsolid papillary carcinomaも挙げられる。これらの腫瘍細胞はPBLの腫瘍細胞よりも大きく、核クロマチン分布、核小体の在り方、核周囲のゴルジ野に注目すれば鑑別可能である。さらに、形質芽球様・免疫芽球様形態を示す他のB細胞リンパ腫との鑑別も必要である。そのようなリンパ腫を列挙すると、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、体腔外/腫瘍形成性の原発性体腔液リンパ腫、HHV8陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫・非特異型、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫・非特異型の免疫芽球型亜型、EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫・非特異型、慢性リンパ球性白血病や濾胞性リンパ腫の形質芽細胞転化（plasmablastic transformation: PBT）が含まれる^{1,11)}。これらの疾患の細胞形態単独での診断確定は難しいが、PBLに出現する細胞形態のスペクトラムとの比較によって、ある程度の鑑別が絞られ、免疫染色に用いる抗体パネルの設定には寄与する。細胞診でのPBLの診断に際しては、上のような疾患を念頭におく必要がある。

PBLと形質細胞骨髄腫のPBTの細胞形態学のみでの鑑別も難しい¹⁾。先行する形質細胞骨髄腫に引き続いて生じる場合は、骨髄腫のPBTとして原発性のPBLとは区別される¹⁾。その鑑別においてPBLの診断に重要なものは、MYC過剰発現を伴う形質細胞様の免疫形質、EBER発現、ALKの陰性発現とされ^{1,12)}、本例はこれによ

く合致している。なお、自験例ではPET-CT検査で左上腕骨に集積がみられたが、一般的にCTやPET検査によって、PBLの約30%の症例に骨浸潤が指摘される¹⁾。したがって、骨浸潤が直ちに骨髓腫のPBTを意味するものではない。また、自験例に、血清免疫固定法による血清・尿中のモノクローナルな免疫グロブリンはなく、骨髓腫のPBTとは異なる。また、非分泌型骨髓腫の可能性についても、骨髓穿刺吸引検査で形質細胞は目立たず、CD138陽性細胞は10%未満で、kappaとlambdaに偏倚がないことから否定される。ただ、EBV陽性髄外性形質細胞腫¹³⁾のPBTの可能性は残るかもしれない。EBV陽性髄外性形質細胞腫は、免疫固定法による血清・尿中のモノクローナルな免疫グロブリンはなく、骨髓生検も陰性を呈するとされる¹³⁾。その組織所見は、starry-skyマクロファージを伴わず、EBER陽性でありながら、MYCやKi-67の陽性率は低く¹³⁾、PBLの基準は満たさない。このようなEBV陽性形質細胞腫に遺伝子変異が蓄積してPBTを示すようになった一連のスペクトラムがPBLには混在している可能性がある。基本的には形質細胞腫のPBTは治療後に多いことから、本例はPBLとして矛盾ないと思われる。PBLと形質細胞腫のPBTと厳密な区別ができないときに、WHOでは形質芽球性腫瘍(plasmablastic neoplasm)の用語を認めているが¹⁾。これは上の途中経過のような状態を指すのかもしれない。

Burkittリンパ腫以外でのEBVの腫瘍化メカニズムは不明な点が多く、その全貌は明らかになっていない。しかし、EBVが宿主細胞の遺伝子変異に寄与することは明らかである¹⁴⁾。MYC変異はBurkittリンパ腫に最初に生じる宿主体細胞遺伝子変異と考えられている¹⁴⁾。MYCは細胞増殖・分化・アポトーシスを制御するがん原遺伝子であり、MYC再構成によってMYCタンパク質発現が亢進し、細胞内代謝および細胞周期の進行が促される¹⁴⁾。また、ウイルス遺伝子の一部が欠損すると腫瘍原性が増すことが、HTLV-1、ヒトパピローマウイルス、メルケル細胞ポリオーマウイルスで知られている¹⁴⁾。EBVは70以上の遺伝子を有する大型ウイルスで、その遺伝子欠失の成り立ちと意義については不明な点が多い¹⁴⁾。遺伝子欠失EBVが、EBV潜伏感染遺伝子と溶解感染遺伝子の発現亢進によって、宿主細胞増殖と染色体不安定性を促進させ、さらに遺伝子変異の蓄積とエピジェネティック修飾が加わることでリンパ腫へと変容することが推定されている¹⁴⁾。

結語

EBER陽性を示す乳腺のPBL症例を経験した。PBLに中心芽球様の大型リンパ球が混在することがある。ただ、形質細胞骨髓腫の形質芽細胞転化や、形質芽球様・免疫芽球様形態を示す他のB細胞リンパ腫との形態学的鑑別は難しい。細胞診断に際しては鑑別疾患を挙げることが肝要である。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: The cytological manifestation of plasmablastic lymphoma (PBL) is characterized by a diffuse proliferation of large neoplastic cells, exhibiting a resemblance to B immunoblasts or plasmablasts. Nevertheless, the differentiation between PBL and immature plasma cell myeloma can pose a challenge due to their cytological features overlapping. It becomes imperative to establish this differentiation as their respective treatment modalities and prognoses diverge significantly. In this literature, we present a case report detailing the identification of plasmablastic lymphoma within a breast tumor.

Case: A septuagenarian male noted the presence of a left breast tumor. Ultrasonographic examination revealed a multinodular tumor. Neither M-protein nor Bence-Jones protein was perceptible. PET scan imaging showed abnormal accumulation in the left breast, left humerus and right anterior neck. An excisional biopsy specimen was obtained subsequent to fine-needle aspiration cytology. The tumor comprised plasma cells and large neoplastic cells resembling plasmablasts, immunoblasts, and centroblasts. Notably, some centroblastic cells exhibited peripheral-based nucleoli. The diagnosis of PBL was established based on histological and immunohistochemical findings.

Conclusion: PBL may sometimes incorporate a mixture of centroblastic cells. However, solely from a cytomorphological standpoint, distinguishing between PBL and the plasmablastic transformation of plasma cell myeloma or other B-cell lymphomas displaying immunoblastic/plasmablastic features can prove challenging. It is paramount, in the diagnosis of such conditions, to reference a comprehensive list of differential diagnoses.

参考文献

- 1) Campo E, Stein H, Harris NL. Plasmablastic lymphoma. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds), WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (4th edition). Lyon: IARC, 2017: 321-322.
- 2) Wang J, Hernandez OJ, Sen F. Plasmablastic lymphoma involving breast: a case diagnosed by fine-needle aspiration and core needle biopsy. Diagn Cytopathol 2008; 36: 257-261.
- 3) Matikas A, Kanellis G, Papadimitriou C, et al. Plasmablastic lymphoma of the breast in an immunocompetent patient: long-lasting complete response

- induced by chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Anticancer Res* 2014; 34: 5111-5115.
- 4) Liang R, Wang Z, Chen XQ, et al. Treatment of plasmablastic lymphoma with multiple organ involvement. *Singapore Med J* 2014; 55: 194-197.
 - 5) Samoon Z, Idresss R, Masood N, et al. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity with breast recurrence: a case report. *BMC Res Notes* 2015; 8:180.
 - 6) Hadžisejdić I, Babarović E, Vranić L, et al. Unusual presentation of plasmablastic lymphoma involving ovarian mature cystic teratoma: a case report. *Diagn Pathol* 2017; 12: 83.
 - 7) Geethakumari PR, Markantonis J, Shar JL, et al. Breast implant-associated plasmablastic lymphoma: a case report and discussion of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019; 19: e568-e572.
 - 8) Goel V, Gupta P, Gupta N, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder presenting as breast nodule and intestinal obstruction in a renal transplant recipient: a case report. *Transplant Proc* 2022; 54: 99-103.
 - 9) Mwazha A, Nhlonzi GB, Mazenganya P. Gastrointestinal tract plasmablastic lymphoma in HIV-infected adults: a histopathological review. *Int J Surg Pathol* 2020; 28: 735-748.
 - 10) Teruya-Feldstein J, Chiao E, Filippa DA, et al. CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogeneous spectrum in both HIV-positive and -negative patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 1673-1679.
 - 11) Martinez D, Valera A, Perez NS, et al. Plasmablastic transformation of low-grade B-cell lymphomas. report on 6 cases. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 272-281.
 - 12) Bailly J, Jenkins N, Chetty D, et al. Plasmablastic lymphoma: an update. *Int J Lab Hematol* 2022; 44: 54-63.
 - 13) Loghavi S, Khoury JD, Medeiros LJ. Epstein-Barr virus-positive plasmacytoma in immunocompetent patients. *Histopathol* 2015; 67:225-234.
 - 14) 木村宏, 奥野友介. EB ウイルスとリンパ腫原性. *ウイルス* 2019; 69: 13-22.

症例報告

後腹膜に嚢胞状転移巣を形成した、非常に稀な顎下腺腺様嚢胞癌の1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 病因病態科学講座 診断病理学分野²⁾
佐賀大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科³⁾ 佐賀大学医学部 一般・消化器外科⁴⁾ 佐賀大学医学部 臨床検査医学講座⁵⁾
三根 夢花¹⁾ 甲斐 敬太¹⁾ 北村 捷¹⁾ 川崎佳奈子^{2,3)} 山内 盛泰³⁾
馬場 耕一⁴⁾ 倉富勇一郎³⁾ 能城 浩和⁴⁾ 末岡榮三朗⁵⁾ 相島 慎一^{1,2)}

【内容抄録】

背景 腺様嚢胞癌の遠隔転移は肺や骨が多く、後腹膜転移は稀である。今回、後腹膜に嚢胞状腫瘍を形成し、臨床的に乳癌の転移が疑われたが、嚢胞内容液の細胞診で顎下腺原発腺様嚢胞癌の後腹膜転移と推定した1例を経験したので報告する。

症例 60歳代女性。右側腹部腫瘍を主訴に前医を受診し、精査により右骨盤部後腹膜に骨破壊を伴う嚢胞性腫瘍と左乳房腫瘍を指摘された。左乳房腫瘍は生検で乳癌（浸潤性乳管癌）の診断となり、加療目的に当院紹介となった。後腹膜腫瘍に対しては乳癌転移疑いとして穿刺吸引細胞診が施行されたが、腺様嚢胞癌を疑う異型細胞を認めるも確定診断には至らなかった。その後MRIで左顎下腺に長径約5cm大の腫瘍が認められ、穿刺吸引細胞診で腺様嚢胞癌の診断となった。後腹膜腫瘍が乳癌の転移か、腺様嚢胞癌の転移かの鑑別目的に、再度嚢胞内容液の穿刺吸引細胞診が施行され、腺様嚢胞癌の後腹膜転移の診断となった。

結語 腺様嚢胞癌はその特徴的な細胞形態に着目し、ギムザ染色やセルブロックによる免疫組織化学を加味することで細胞診検体による推定が可能である。自験例の様に、腺様嚢胞癌は転移好発臓器以外にも転移巣を形成することがあるので、細胞診判定の際には留意が必要である。

Key words : adenoid cystic carcinoma, distant metastasis, retroperitoneal metastasis, breast cancer, cytology

はじめに

腺様嚢胞癌は唾液腺腫瘍の約5%を占める悪性腫瘍である¹⁾。緩徐な発育を示すが局所再発しやすく、遠隔転移を来すこともあり、長期的な予後は比較的不良であ

る²⁾。転移臓器は肺や骨が多く³⁾、腹部では胃や肝臓への転移が報告されているが⁴⁾⁵⁾、我々が検索した限り、後腹膜転移例の報告は未だない。

今回、我々は後腹膜転移巣の細胞診で、腺様嚢胞癌の診断に至った顎下腺原発腺様嚢胞癌の1例を経験した。腺様嚢胞癌の後腹膜転移は非常に稀であるため、文献的考察を加えて報告する。

A rare case of adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland which formed cystic retroperitoneal metastatic lesion: a case report.

Yumeka MINE (CT, JSC)¹⁾
Keita KAI (MD)¹⁾
Sho KITAMURA (CT, JSC)¹⁾
Kanao KAWASAKI (MD)^{2,3)}
Moriyasu YAMAUCHI (MD)³⁾
Koichi BABA (MD)⁴⁾
Yuichiro KURATOMI (MD)³⁾
Hirokazu NOSHIRO (MD)⁴⁾
Eizaburo SUEOKA (MD)⁵⁾
Shinichi AISHIMA (MD)^{1,2)}

- 1) Department of Pathology, Saga University Hospital
- 2) Department of Pathology & Microbiology, Faculty of Medicine, Saga University
- 3) Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Saga University
- 4) Department of Surgery, Faculty of Medicine, Saga University
- 5) Department of Clinical and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Saga University

症例

患者：60歳代女性。

主訴：左乳房腫瘍および右側腹部腫瘍。

既往歴：くも膜下出血、子宮全摘（子宮腺筋症）。

家族歴：妹、叔母（父方）：乳癌

生活歴：飲酒歴なし、喫煙歴なし。

現病歴：左乳房腫瘍と右側腹部腫瘍を主訴に、前医を受診。造影CT検査で左乳房C D区域に2cm程度の腫瘍を認め、生検により乳癌（浸潤性乳管癌）の診断となった（写真1A）。また、右側腹部腫瘍はCT画像上後腹膜の嚢胞性病変として描出され、右腸骨への骨破壊を伴う浸潤が認められた（写真1B）。精査・加療目的で当院紹介となった。

来院時血液・生化学検査所見

PT 活性122.4%, Fib448.9mg/dL, DD ダイマー1.69μg/

mL と軽度の凝固異常を認めたが、それ以外に異常所見は認めなかった。後日測定された腫瘍マーカーは、CEA が 34.2ng/mL と上昇していた。CA15-3 は基準範囲内であった。

臨床経過

左乳癌が存在することから、後腹膜腫瘍に関しては臨床的に乳癌の転移巣が疑われた。そのため、乳癌の後腹膜転移の確定診断目的に、嚢胞内容液の穿刺吸引細胞診が提出された。細胞診検体では、腺様嚢胞癌を疑う細胞集塊を認めたが、出現数がごく少数であったため、確定診断には至らなかった。

細胞診結果を受けて唾液腺腫瘍の検索目的に MRI 検査が施行され、左顎下腺に最大径 5 cm 程の境界明瞭な分葉状腫瘍が認められた (写真 1 C)。顎下腺腫瘍に対し穿刺吸引細胞診が施行され、腺様嚢胞癌の診断となった。

左顎下腺腫瘍が腺様嚢胞癌であることが判明したことから、後腹膜腫瘍は腺様嚢胞癌の転移である可能性が考えられ、後腹膜腫瘍に対して再度嚢胞内容液の穿刺吸引細胞診が施行された。細胞診検体では、細胞所見とセルブブロックによる免疫染色の結果を加味して、腺様嚢胞癌の後腹膜転移の診断となった。

左顎下腺の腺様嚢胞癌とその後腹膜転移巣が明らかとなったため、乳癌より顎下腺癌の治療を優先する方針と

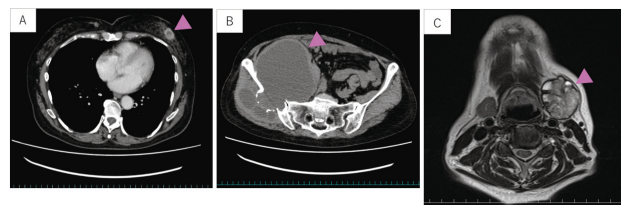


写真 1 画像所見

- A：腹部 CT (前医)。左乳房 D 区域に腫瘍を認めた (矢頭)。
B：他院 腹部単純 CT。右骨盤部後腹膜に骨破壊を伴う嚢胞性腫瘍を認めた。 (矢頭)
C：顔面単純 MRI T2 強調像 (当院)。左顎下腺に、最大径 5 cm 程の境界明瞭な分葉状腫瘍を認めた。 (矢頭)

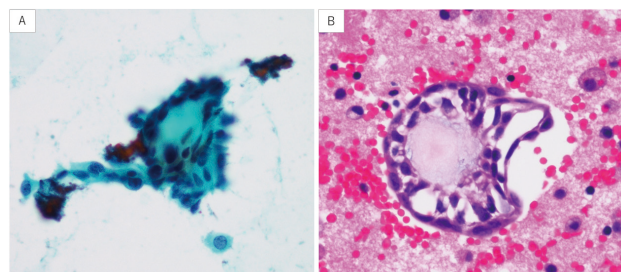


写真 2 後腹膜腫瘍 嚢胞内容液細胞像 (初回) (A：Papanicolaou 染色, B：H.E 染色, 対物×40)

- A：血球を背景に、多数の組織球に混在して、基底膜様物質を囲む細胞集塊を少数認めた。核は類円形～軽度不整形でやや腫大し、クロマチンは微細顆粒状で増量は目立たない。
B：セルブブロック検体でも基底膜様物質を囲む細胞集塊を認めたが、出現数は極めて少なかった。

なり、リンパ節郭清を伴う左顎下腺摘出術が施行された。乳癌に対しては、アロマターゼ阻害薬によるホルモン療法後に左乳房全切除術が施行された。また、後腹膜腫瘍に対しては、症状緩和および腫瘍縮小目的で準根治的放射線照射を施行する方針となった。

細胞所見

後腹膜腫瘍 嚢胞内容液穿刺吸引細胞診 (初回)

血球を背景に、多数の組織球に混在して、基底膜様物質を囲む細胞集塊を少数認めた。核は類円形～軽度不整形でやや腫大し、クロマチンは微細顆粒状で増量は目立たなかった (写真 2 A)。沈渣でセルブブロックを作製したが、同様の細胞集塊を一カ所認めるのみであった (写真 2 B)。基底膜様物質を有する細胞集塊であり、腺様嚢胞癌とも考えられる細胞であったが、出現数が極めて少なく、良悪性の判定および確定診断は困難であると報告した。臨床医に唾液腺腫瘍が存在する可能性がないか、臨床的な検討を依頼した。

顎下腺 穿刺吸引細胞診

出血性背景に、ライトグリーン好性の球状物質を取り囲む細胞集塊を認めた。核は小型で軽度腫大し、クロマチンは微細顆粒状に増量していた (写真 3 A)。球状物質はギムザ染色でメタクロマジーを呈した (写真 3 B)。腺

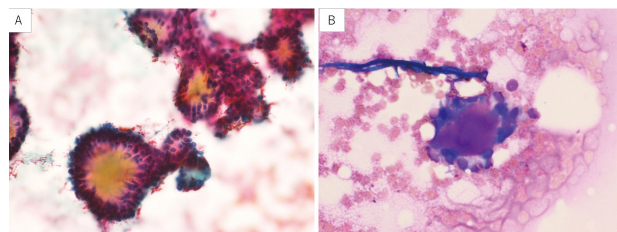


写真 3 顎下腺 穿刺吸引細胞像 (A：Papanicolaou 染色, B：Giemsa 染色, 対物×40)

- A：出血性背景に、ライトグリーン好性の球状物質を取り囲む細胞集塊を認めた。核は小型で軽度腫大し、クロマチンは微細顆粒状に増量していた。
B：ギムザ染色で球状物質はメタクロマジーを呈した。

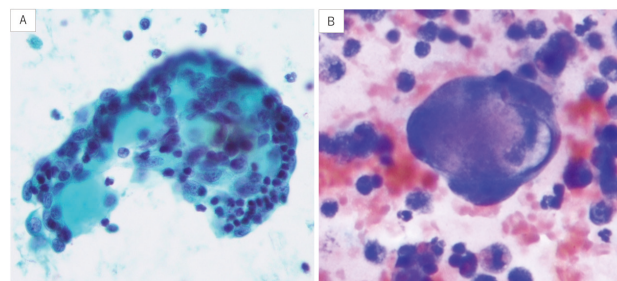


写真 4 後腹膜腫瘍 嚢胞内容液細胞像 (再検) (A：Papanicolaou 染色, B：Giemsa 染色, 対物×40)

- A：血球を背景に、ライトグリーン好性の硝子球と思われる無構造物質を認めた。これらを取り囲む細胞は小型で、異型は目立たないが、腺様嚢胞癌の細胞形態に類似していた。
B：硝子球はギムザ染色でメタクロマジーを示した。

様嚢胞癌と判定した。

後腹膜腫瘍 嚢胞内容液穿刺吸引細胞診（再検）

血球を背景に、ライトグリーン好性の硝子球と思われる無構造物質を認めた（写真4A）。これらを取り囲む細胞は小型で、異型は目立たないが、腺様嚢胞癌の細胞形態に類似していた。また、硝子球はギムザ染色でメタクロマジーを示した（写真4B）。

沈渣でセルブロックを作製し、免疫組織化学を施行した。球状物質を取り囲む細胞集塊を少数認めた。これらの細胞集塊は、免疫組織化学でCKAE1/AE3に陽性を示し、筋上皮成分がp63に陽性を示した（写真5C-E）。腺様嚢胞癌の後腹膜転移と判定した。

病理所見

顎下腺切除検体

断面では部分的に嚢胞状変化を示す、白色調充実性の病変を認めた（写真6A）。

組織学的に、腫瘍細胞は主に篩状構造を呈しながら浸

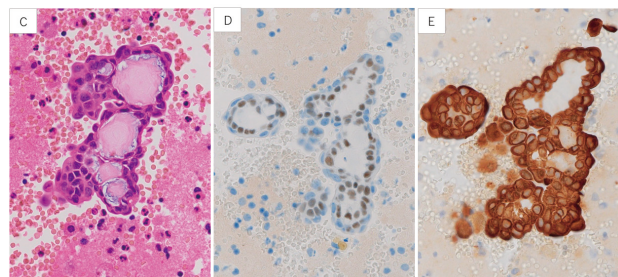


写真5 後腹膜腫瘍 嚢胞内容液細胞像（再検）（C：H.E染色，D：p63，E：CK（cytokeratin）AE1/AE3，対物×40）

沈渣でセルブロックを作製し、免疫組織化学を施行した。細胞集塊は、免疫組織化学でCKAE1/AE3に陽性を示し、筋上皮成分がp63に陽性を示した。

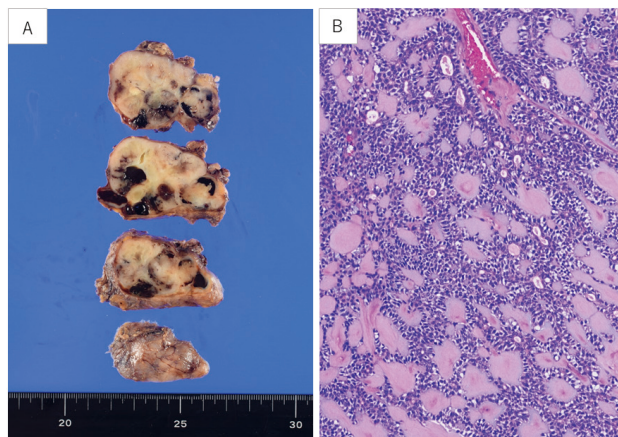


写真6 顎下腺病理組織像（A：顎下腺肉眼像，B：H.E染色，対物×40）

A：断面では部分的に嚢胞状変化を示す、白色調充実性の病変を認めた。

B：腫瘍細胞は主に篩状構造を呈しながら浸潤・増殖し、粘液様ないし基底膜様物質を入れた偽嚢胞形成がみられた。

潤・増殖していた（写真6B）。腫瘍はp63， α -SMA，S100陽性の腫瘍性筋上皮細胞を有し（写真7C-E），粘液様ないし基底膜様を入れた偽嚢胞形成がみられた。腫瘍細胞は部分的にc-kit陽性を示し（写真7F），CK7はびまん性に陽性であった。Ki-67 LIはhot spotで20%であった。篩状型の腺様嚢胞癌と診断された。血管侵襲，末梢神経浸潤を認めたが，リンパ管侵襲は認められなかった。実質外進展を認めたが，切除断端は陰性であった。

乳腺切除検体

ホルモン療法後の左乳房切除検体が提出され，肉眼的には最大断面で16.1×13.2mm大の境界不明瞭な白色充実性腫瘍を認めた（写真8A）。組織学的には，硬性型の浸潤性乳管癌の増殖像を認めた（写真8B）。リンパ管侵襲や静脈侵襲は指摘できず，切除・剥離断端は陰性であった。唾液腺の腺様嚢胞癌の転移を鑑別する目的で，p63の免疫組織化学を行ったが，p63陽性細胞の混在は認めず，腺様嚢胞癌の転移は否定的であった（写真8C）。

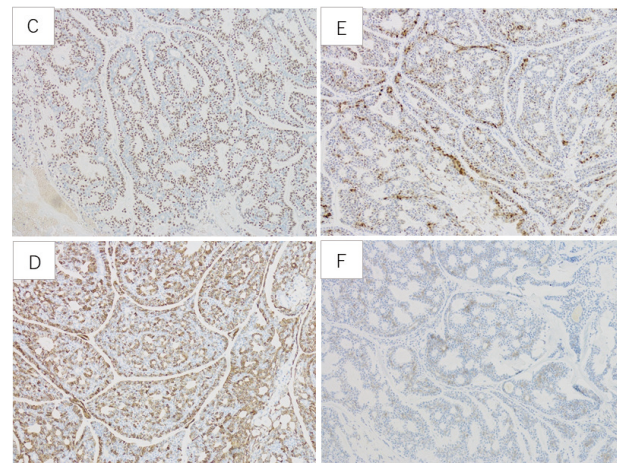


写真7 顎下腺 免疫組織化学（C：p63，D： α -SMA，E：S100，F：c-kit）

腫瘍細胞はp63， α -SMA，S100それぞれ陽性の腫瘍性筋上皮細胞を有し，部分的にc-kit陽性を示した（対物×10）。

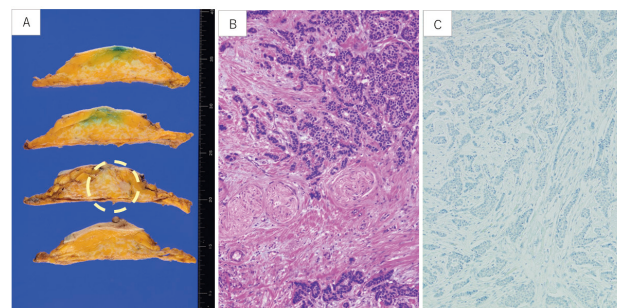


写真8 乳腺病理組織像（A：乳腺肉眼像，B：H.E染色，C：免疫組織化学 P63，対物×40）

A：最大断面で16.1×13.2mm大の境界不明瞭な白色充実性腫瘍を認めた。

B：硬性型の浸潤性乳管癌の増殖像を認めた。

C：p63陽性細胞の混在は認めず，腺様嚢胞癌の転移は否定的であった。

術後経過

乳癌の術後経過は良好で、現時点で再発は認めていない。腺様嚢胞癌に関しては、左顎下腺においては現時点で局所再発は認められず、後腹膜以外に転移巣も認めていない。後腹膜転移巣においては放射線治療が施行され、現在経過観察中である。腺様嚢胞癌に関してはがんゲノム検査（F1CDx）に提出されたが、推奨可能な薬剤はなかった。

考察

大唾液腺腫瘍165例を調査した報告では、悪性腫瘍のうち腺様嚢胞癌は27.3%（6/22例）を占めていたとされる⁶⁾。顎下腺癌に限った場合は、32.3%（10/31例）の組織型が腺様嚢胞癌であったとする調査結果もある⁷⁾。したがって、顎下腺などの大唾液腺腫瘍を認めた際、悪性の鑑別疾患として腺様嚢胞癌はまず挙げておくべき腫瘍である。

腺様嚢胞癌は導管上皮系細胞と筋上皮系細胞から成る悪性腫瘍で、組織学的に管状型（tubular type）、篩状型（cribriform type）、充実型（solid type）の3つのサブタイプに分類される。管状型は内側を上皮細胞、外側を筋上皮細胞が囲む二相性構造をとり、組織学的には特に腺癌や基底細胞腺腫、基底細胞腺癌との鑑別が問題となりやすい⁸⁾。篩状型は本症例でも見られたような球状物質を伴い、特徴的な組織形態および細胞像を呈する。細胞診ではこの球状物質はパパニコロウ染色で2通りの見え方があり、透明なものは粘液球と称され、ヘマトキシリン・エオジン染色の淡く塩基性を示す粘液に一致する。一方でライトグリーンを示すものは硝子球と称され、ヘマトキシリン・エオジン染色の基底膜様物質に相当する⁸⁾。充実型は上皮細胞が減少して筋上皮細胞の増殖が主体となり、壊死成分が増加する。充実型が主体の腺様嚢胞癌の場合、その特徴的な所見が減少するため、細胞診での組織型推定は時に難しい⁹⁾。本症例では篩状型に特徴的な細胞像を認めたことから組織型の推定にまで至ることが可能であった。腺様嚢胞癌の診断においては、ギムザ染色なども援用し、典型的な篩状構造を確実に捉えることが重要である。一方で、充実型成分が腫瘍全体に占める割合や、その存在自体が患者の生命予後と有意に関連することが報告されている^{10,11)}。本症例においては充実型成分が殆どなく、腫瘍のほぼ全体が篩状型に相当した。

腺様嚢胞癌は唾液腺悪性腫瘍の中では比較的遠隔転移が起りやすい腫瘍であり、約40%に遠隔転移を伴うという報告がある¹²⁾。サブタイプごとの遠隔転移の発生頻度は、充実型で45.5%と最も高く、篩状型であっても26%ほどが遠隔転移を来すと報告されている^{13,14)}。今回経験した腺様嚢胞癌の後腹膜転移例は、英文文献においても、「Adenoid cystic carcinoma」、「Retropertoneum」、「metastasis」等の単語で検索したが、我々が検索しうる限りにおいて腺様嚢胞癌の後腹膜への転移例は認められなかった。

自験例においては、乳癌と後腹膜腫瘍が同時に指摘されたこともあり、乳癌の後腹膜転移が当初は疑われていた。唾液腺の腺様嚢胞癌の診断がついた後でも、腺様嚢胞癌の後腹膜転移は稀であるため、後腹膜腫瘍が腺様嚢胞癌の転移である確証を組織診あるいは細胞診で得る必要があった。このような背景を臨床医と確認した上で、2回目の穿刺吸引細胞診検体ではメタクロマジーを確認するためのギムザ染色と免疫組織化学の為にセルブロック作製を行った。

腺様嚢胞癌は緩徐に進行するが、局所再発や遠隔転移を比較的高率に来すため、短期的な予後は比較的良好だが長期的な予後は不良とされる。松尾らは72例の腺様嚢胞癌を中央値82ヶ月（平均94ヶ月）の観察期間で調査した結果、腺様嚢胞癌の原発巣制御率は5年で65%、10年で47%、15年で31%であり、10年以上経過した段階でも局所再発例が認められた¹⁵⁾。さらに遠隔転移率は5年で54%、10年で39%、20年で22%であり、20年で約8割の症例に遠隔転移が発生していたと報告している¹⁵⁾。したがって腺様嚢胞癌は、術後も長期に渡るフォローアップが必要な唾液腺悪性腫瘍と考えられる。

結語

乳癌転移と鑑別を要した、後腹膜に転移巣を形成した顎下腺腺様嚢胞癌の1例を経験した。非常に稀な症例であるためここに報告する。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: A retroperitoneal metastasis of adenoid cystic carcinoma (ACC) is extremely rare. We have experienced a case of retroperitoneal metastasis of ACC arising in submandibular gland which is initially considered as metastatic lesion of breast cancer.

Case: A 60-year-old woman visited nearby hospital with a complaint of a right-sided abdominal mass. A cystic tumor of retroperitoneum and a left breast mass lesion were pointed out by imaging studies. The pathological diagnosis for the biopsy sample of left breast mass was breast cancer (invasive ductal carcinoma), and the patient was referred to our hospital for further examination and treatment. Clinically, the retroperitoneal tumor was initially considered as metastatic lesion of breast cancer. Fine-needle aspiration cytology (FNAC) was performed for the cytological diagnosis of retroperitoneal tumor, but the definite diagnosis could not be obtained despite a small number of atypical cells suggesting ACC was presented. Subsequently, neck MRI revealed a mass lesion measured approximately 5 cm in diameter at left submandibular gland, and a diagnosis of ACC was made by

FNAC. To differentiate whether the retroperitoneal tumor was a metastasis of breast cancer or ACC, FNAC of retroperitoneal tumor was performed once again, and the definite diagnosis retroperitoneal metastasis of ACC was finally made.

Conclusion: Cytological diagnosis of ACC could be made by focusing on its characteristic cell morphology, and by adding Giemsa staining and cell-block examinations. As our case, ACC could rarely metastasis unusual sites such as retroperitoneum, cytologist should pay attention in making cytological diagnosis.

参考文献

- 1) 長尾俊孝, 唾液腺 深山正久, 森永正二郎 編集主幹. 外科病理学 第5版. 東京: 文光堂, 2020: 196-197.
- 2) Iseli TA, Karnell LH, Graham SM, et al. Role of radiotherapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *J Laryngol Otol* 2009; 123: 1137-44.
- 3) 原口和也, 土生学, 矢田直美・他. 急速な転帰を辿った high-grade transformation を伴う口蓋腺様嚢胞癌の1例. *口腔腫瘍* 2022; 34: 15-24.
- 4) 柿崎暁, 石原弘, 小野里康博・他. 胃転移を来した右顎下腺原発腺様嚢胞癌の1例. *日消誌* 1995; 92: 164-168.
- 5) Gao M, Hao Y, Huang MX, et al. Clinicopathological study of distant metastases of salivary adenoid cystic carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013; 42: 923-928.
- 6) 佐藤恵里子, 佐伯忠彦, 橋本大. 当科における大唾液腺腫瘍の臨床的検討. *口咽科* 2017; 30: 175-184.
- 7) 佐々木彰紀, 神人彪, 東野正明・他. 顎下腺癌31例の臨床的検討: 当科における22年間の経験. *日耳鼻* 2023; 126: 698-703.
- 8) 広川満良, 唾液腺の穿刺吸引細胞診—その手技と細胞像の見方 How to Aspirate and Read the Cytologic Findings in Salivary Gland. 昭和歯学会後援セミナー. 昭和歯学会雑誌 1999; 19: 222.
- 9) 青木知恵, 有廣光司, 村上拓也・他. 顎下腺に生じた高悪性度腺様嚢胞癌の1例. *広島臨細胞誌* 2019; 40: 55-61.
- 10) Stijn van W, Elisabeth B, Isaac van der W, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: A single-center analysis of 105 consecutive cases over a 30-year period. *Oral Oncology* 2013; 49: 824-829.
- 11) Stijn van W, Isaac van der W, Birgit I. W, et al. Histopathological grading of adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Analysis of currently used grading systems and proposal for a simplified grading scheme. *Oral Oncology* 2015; 51: 71-76.
- 12) Rex H. L, Katherine C. W, Jason W. C, et al. Approaches to the Management of Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *Cancer* 2022; 14: 5698.
- 13) Yibo Z, Hongyan L, Qianru W, et al. Predictors of Distant Metastasis and Survival in Adenoid Cystic Carcinoma of the External Auditory Canal. *Otology & Neurotology* 2019; 40: 1006-1011.
- 14) Myung-Whun S, Kwang Hyun K, Jeong-Whun K, et al. Clinicopathologic Predictors and Impact of Distant Metastasis From Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1193 -1197.
- 15) 松尾美央子, 力丸文秀, 檜垣雄一郎. 頭頸部腺様嚢胞癌 72症例の臨床的検討. *日耳鼻* 2013; 116: 10-16.

症例報告

胆管擦過・胆汁細胞診で混合型神経内分泌非神経内分泌腫瘍 (MiNEN) を推定した膵頭部腫瘍の1例

済生会福岡総合病院 病理診断科¹⁾ 済生会福岡総合病院 肝胆膵内科²⁾ 済生会福岡総合病院 放射線科³⁾
九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科⁴⁾ 九州大学病院 病理診断科・病理部⁵⁾ 九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学⁶⁾
宮崎 浩子¹⁾ 佐藤 真介¹⁾ 立花 雄一²⁾ 明石 哲郎²⁾ 中山 智博³⁾
藤森 尚⁴⁾ 大久保文彦⁵⁾ 小田 義直⁵⁾⁶⁾ 加藤 誠也¹⁾

【内容抄録】

背景 膵原発の混合型神経内分泌非神経内分泌腫瘍 (mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm; MiNEN) は、全膵腫瘍の0.06-2%と稀であり、術前ないし早期の検査段階で細胞診により指摘される例はほとんどない。

症例 50歳代の男性、主訴は閉塞性黄疸。内視鏡下逆行性胆管膵管造影 (endoscopic retrograde-cholangiopancreatography: ERCP) で、下部胆管に狭窄を認め、ステントが留置された。その際の胆管擦過・胆汁細胞診において、血液成分を背景に核偏在性異型細胞を不規則重積性を示す細胞集塊で認め、同時に N/C 比が高く核クロマチン粗顆粒状に濃染する小型裸核状細胞の細胞集塊も認めた。腺癌と神経内分泌癌の両成分による MiNEN が考慮された。膵腫瘍の超音波内視鏡下穿刺吸引検体でも同様の所見を確認した。

結語 膵 MiNEN を構成する両成分を細胞診で検出する症例は稀と思われるが、早い検査段階で腺癌成分に加え、予後因子とされる神経内分泌癌成分を見落とさない事が、最終的な正診率向上に寄与すると考えられる。

Key words : mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN), case report, bile duct brushing, biliary cytology

はじめに

膵原発の混合型神経内分泌非神経内分泌腫瘍 pancreatic mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN) は、全膵腫瘍の0.06-2%とされる稀な疾患で¹⁾、全膵腺癌腫瘍の0.5%、神経内分泌腫瘍の5%に相当する²⁾。両成分の多寡によっても悪性度が異なるが、通常、非神経内分泌腫瘍成分は浸潤性膵管癌 invasive ductal carcinoma

(IDC) ないし腺房細胞癌、神経内分泌腫瘍の成分は神経内分泌癌 neuroendocrine carcinoma (NEC) であり^{2,3)}、進行期に発見される事が多く、予後不良である^{3,4)}。超音波内視鏡下穿刺吸引法 (endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy: EUS-FNA) による術前診断も難しいとされているが、今回我々は内視鏡下逆行性胆管膵管造影 (endoscopic retrograde-cholangiopancreatography: ERCP) 下の胆管擦過・胆汁細胞診で MiNEN を指摘し、迅速オンサイト細胞診 (rapid on-site evaluation: ROSE) 併用の超音波内視鏡下穿刺吸引法でも確認できた膵頭部腫瘍の一例を経験したので、その細胞像について、文献的考察を含め報告する。

A case of pancreatic head tumor suggested to be mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN) by bile duct brushing and biliary cytology

Hiroko MIYAZAKI (CT, IAC)¹⁾
Shinsuke SATO (CT, IAC)¹⁾
Yuichi TACHIBANA (MD)²⁾
Tetsuro AKASHI (MD)²⁾
Tomohiro NAKAYAMA (MD)³⁾
Nao FUJIMORI (MD)⁴⁾
Fumihiko OOKUBO (CT, JSC)⁵⁾
Yoshinao ODA (MD)⁵⁾⁶⁾
Seiya KATO (MD)¹⁾

- 1) Division of Pathology, Saiseikai Fukuoka General Hospital
- 2) Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, Saiseikai Fukuoka General Hospital
- 3) Department of Radiology, Saiseikai Fukuoka General Hospital
- 4) Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
- 5) Division of Diagnostic Pathology, Kyushu University Hospital
- 6) Department of Anatomic Pathology, Pathological Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

症例

患者 : 50歳代、男性

主訴 : 閉塞性黄疸

既往歴 : 高血圧、糖尿病 (42歳時より指摘、近医外来にてシタグリプチンリン酸塩錠50mg 内服中)、喘息

家族歴 : 両親とも糖尿病

生活歴 : 喫煙 (タバコ 5~10本/日×37年間、current smoker)、アルコール歴あり (現在は禁酒中)

臨床経過 : 当院受診3ヶ月前より胃部不快感、下痢、軟便を生じ、その後褐色尿、白色便を自覚し近医を受診した。腹部エコーにて胆嚢腫大、主膵管の拡張を指摘され、精査加療目的で当院を紹介受診となった。

現症 : 体格中、BMI 22.0、HR 107/min、BP 98/64

mmHg, 黄疸あり

入院時血液検査：WBC 8680/ μ l, Hb 10.1 g/ml と軽度の貧血を認め、AST 82U/L, ALT 95U/L, ALP 70U/L, γ -GTP 904U/L, T-Bil 24.5mg/dl, D-Bil 19.1mg/dl と閉塞性黄疸および肝胆道酵素の上昇を認めた。Amylase 154U/L と軽度上昇を示した。腎機能は正常で電解質異常はなく、Glu 229mg/dl と高値、HbA1c 7.3%, CRP1.87mg/dl であった。腫瘍マーカーはCEA が2.84ng/mL と正常値範囲内であったが、CA19-9 が652U/mL, DUPAN2 が1300U/mL と高値であった。

画像所見

(腹部造影 CT) 膵頭部に26mm大の遅延性濃染腫瘤を認め、総胆管及び主膵管は同部で途絶し上流側の拡張を認めた。また、180度未満の門脈浸潤が疑われた(写真1A)。(腹部MRI) MR 胆管膵管撮影 (Magnetic resonance cholangio- pancreatography : MRCP) においても膵頭部で主膵管は途絶し、上流側の拡張を認めた(写真1B)。また、腫瘤部はT1強調像で低信号、T2強調像で不均一な高信号を呈していた。

(ERCP) 下部胆管に35mm長の狭窄を認め、その上流胆

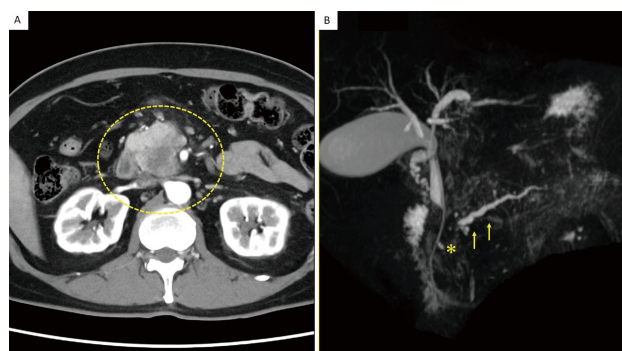


写真1 放射線画像所見(1)

A：腹部造影CT：動脈相にて、膵頭部に26mm大の腫瘤性病変(点線の枠内)を認め、門脈浸潤も疑われた。

B：MRCP：膵頭部で主膵管は途絶(*)し、末梢膵管の拡張(矢印)を認めた。

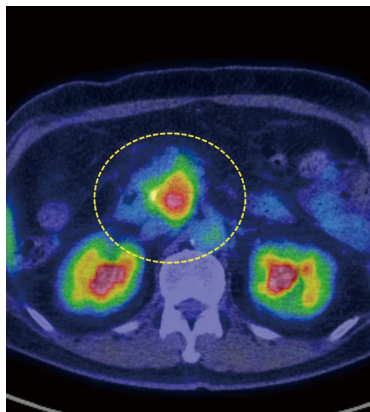


写真2 放射線画像所見(2)

PET/CT：腫瘤部(点線の枠内)に一致して、SUVmax=6.04の異常集積を認めた。

管は拡張していた。この際、胆管擦過・胆汁細胞診が行われ、胆管ステントが留置された。

(PET/CT) 腫瘤部に一致して(SUVmax=6.04)の異常集積を認めた(写真2)。

(超音波内視鏡検査) 膵頭部に境界不明瞭な低エコー領域を認め、膵癌を疑う所見であった。十二指腸下行脚よりAcquire 22G針を用いて、EUS-FNAを施行した。

細胞学的所見

ERCP時の胆管擦過・胆汁細胞診の細胞像、EUS-FNA下のROSE時の細胞像について呈示する。

胆管擦過細胞診：血液成分を背景に、核が偏在し類円形～不整形核を呈する異型細胞が不規則な重積性を示す細胞集塊で出現していた(写真3A)。一方でN/C比が高く核クロマチン粗顆粒状で強く濃染する小型裸核状細胞の細胞集塊も散見され(写真3B)、前者は腺癌成分、後者は神経内分泌腫瘍成分と考えられた。

胆汁細胞診：胆管擦過細胞診に類似した出現形態で、腺癌細胞集塊(写真4A)の他、神経内分泌腫瘍由来が示唆されるやや大型の細胞集塊(写真4B)も見受けられた。同視野に両方の成分が観察される部位もあったが、

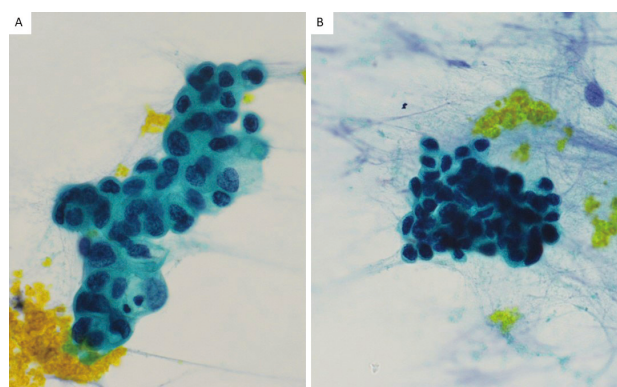


写真3 胆管擦過細胞診(Pap.染色×40)

A：核偏在し、円形～類円形核、泡沫状細胞質を有する細胞が、不規則な重積や配列を示す細胞集塊を形成している。

B：小型でN/C比の高い細胞が、軽度重積のある細胞集塊で出現している。

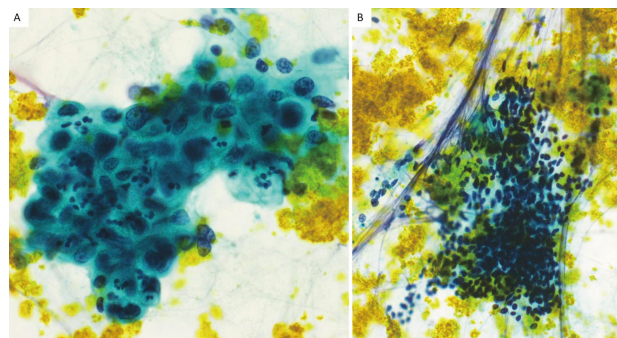


写真4 胆汁細胞診(1)(Pap.染色×40)

A：大型の腺系の異型細胞の集塊では、好中球の侵入像も目立つ。

B：神経内分泌腫瘍が示唆される集塊は、核クロマチンが濃縮した小型細胞によって形成されている。

相互の移行像は明らかではなかった(写真5)。この段階で、腺癌と神経内分泌腫瘍の併存により MiNEN が推定され、引き続き組織学的な検証目的で ROSE 併用の EUS-FNA が施行された。

EUS-FNA 下の細胞診：ROSE 時の Hemacolor 染色標本において、胆管擦過・胆汁細胞診同様に、2 形態の異型細胞が、ほぼ同量確認された(写真6 A, B)。腺癌成分には腺管構造や核の柵状構造も観察され(写真7 A, B)、細胞転写法による追加染色では細胞質が PAS 染色陽性を示し(写真7 C)、免疫組織化学でも CEA が陽性であった(写真7 D)。神経内分泌腫瘍由来と考えられた細胞(写真8 A, B)には、より明確な異型性を認め、免疫組織化学では Synaptophysin(写真8 C) 及び Chromogranin A(写真8 D) で陽性像を示し、NEC 成分と考えられた。

病理組織学的所見

EUS-FNA の組織検体では、線維化を背景に中分化型管状腺癌相当の異型腺管の浸潤性増殖像と NEC に相当する異型細胞の充実性胞巣を認めた(写真9)。NEC と考えられる部分では、細胞診検体における細胞転写法所見と同様に免疫組織化学で Synaptophysin(写真10A)、Chromogranin A(写真10B) が陽性で、Ki-67 labeling

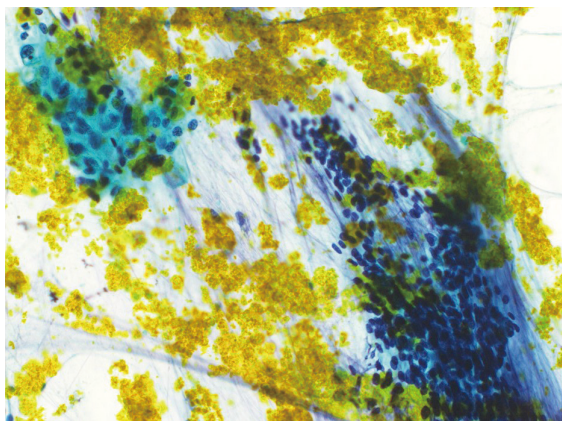


写真5 胆汁細胞診(2) (Pap. 染色×40)

腺癌成分と神経内分泌腫瘍成分が同視野に確認される部位を示す。両者に移行像はみられない。

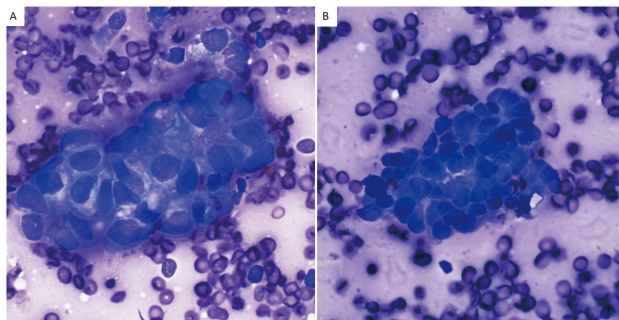


写真6 EUS-FNA, ROSE 時の細胞像 (Hemacolor 染色×40)

A: 不規則な重積や配列を示す腺癌由来と考えられる異型細胞の集塊。
B: 小型で N/C 比の高い異型細胞が、鑄型状の配列をなして出現した NEC 由来と考えられる細胞集塊。

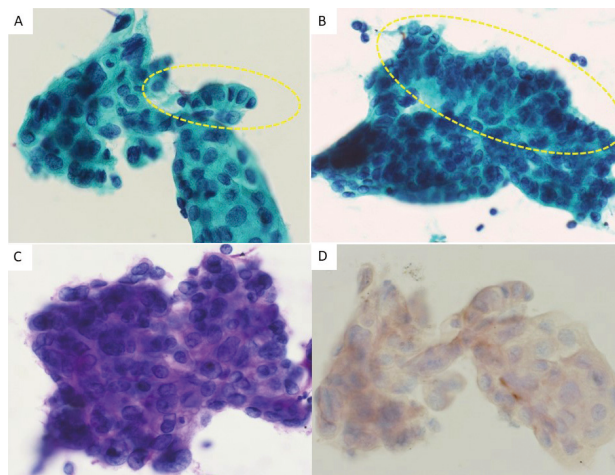


写真7 EUS-FNA, Review 時の細胞像(1): 腺癌由来成分について (A, B: Pap 染色, C: PAS 染色, D: CEA に対する免疫組織化学, 全て×40, C, D は細胞転写法)

A, B: 核の大小不同性と泡沫状細胞質を有する腫瘍細胞が大型の細胞集塊を形成している。一部に核の柵状配列(点線の枠内)も観察される。腫瘍細胞は C: PAS 染色陽性および D: CEA 陽性であった。

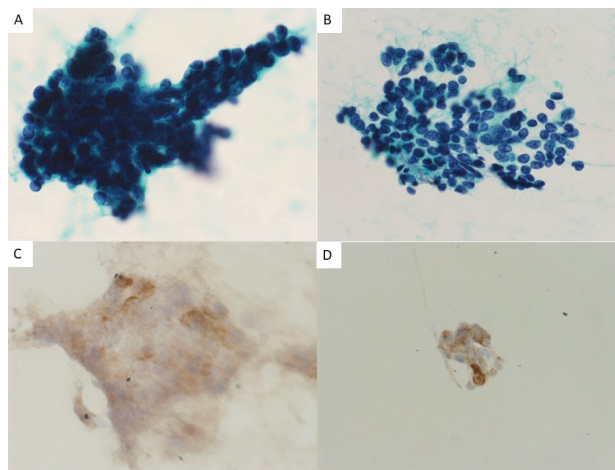


写真8 EUS-FNA, Review 時の細胞像(2): NEC 成分について (A, B: Pap 染色, C: Synaptophysin, D: Chromogranin A に対する免疫組織化学, 全て×40, C, D は細胞転写法)

A, B: N/C 比が高く粗顆粒状のクロマチンを有する小型異型細胞の集塊を認め、免疫組織化学では C: Synaptophysin, D: Chromogranin A 陽性であった。

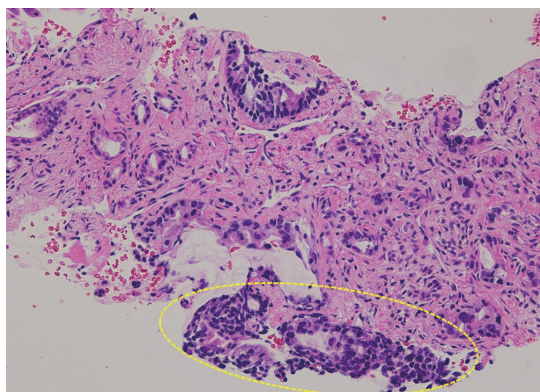


写真9 EUS-FNA による組織所見 (HE 染色×20)

線維化を背景に異型腺管の浸潤性増殖像と NEC に相当する充実性胞巣(点線の枠内)が同一視野に観察される。

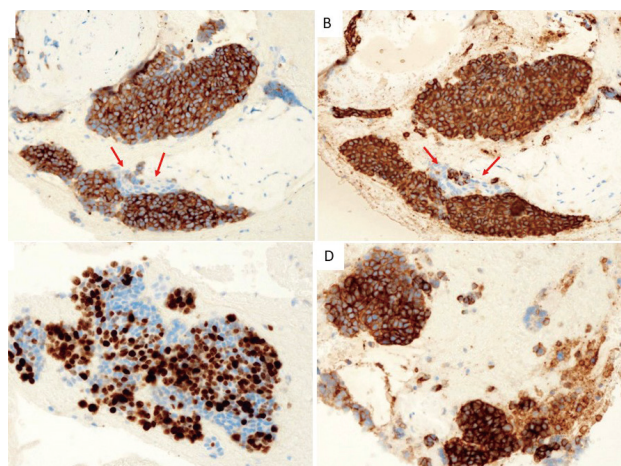


写真10 EUS-FNA 組織検体による免疫組織化学所見 (A: Synaptophysin, B: Chromogranin A, C: Ki-67, D: SSTR2, A, B, D: $\times 20$, C: $\times 40$)

NECに相当する腫瘍細胞はSynaptophysin, Chromogranin A陽性で、SSTR2はScore 3, Ki-67 labelling indexは55%であった。なお、NECが示唆される胞巣内には、少量ながら神経内分泌マーカー陰性の細胞群も含まれる (A, B; 矢印)。

index (写真10C) は55%と高値を示した。なお本症例ではSSTR2 (somatostatin receptor 2) (写真10D) はScore3 (ほとんどの腫瘍細胞の細胞膜に強陽性) であった。組織所見を含めMiNENの可能性が高いと報告した。

臨床経過

当院での検査結果に基づき、高次医療機関に転院されたが、更に精査にて肝S6に8mm大の結節、胆管周囲リンパ節12番の腫大も指摘され、クリニカルステージIVである事が判明した。根治手術の難しい低分化型神経内分泌癌に準じてエトポシド+シスプラチン療法 (EP療法) が選択され、半年後の現在、治療継続中である。

考察

膵腫瘍は外分泌腫瘍と神経内分泌腫瘍に大別されるが、両者が同一腫瘍内に混在あるいは併存してみられる腫瘍もあり、これらを膵癌取り扱い規約第8版⁵⁾では混合腫瘍 (MiNEN) と呼んでおり、WHO分類では「外分泌腫瘍と神経内分泌腫瘍とが混在し、各々の成分が30%以上存在する腫瘍である」と定義されている³⁾。WHO第4版ではmixed adeno-endocrine carcinoma (MANEC) と称されていたものであるが、外分泌成分として腺癌以外のもの (腺房細胞癌、扁平上皮癌など) や神経内分泌腫瘍成分についてもNEC以外のより分化度の高い神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor; NET, G1-G3) に相当するものである場合があるため、分類表記が変更されたものである。通常、膵MiNENの多くはMANECであり、早期から肝転移や遠隔リンパ節転移を認める例が多く、一般に予後不良である^{3,4)}。

2000年代以降、EUS-FNAが普及し、ROSE併用も相

まって、画像診断の進歩も含め、種々の膵腫瘍の診断において高い正診率が得られるようになった^{7,8)}。しかしながら、我々の検索した範囲では、術前もしくは治療開始前の細胞診で膵原発のMiNENを推定しえた報告や、その細胞像を呈示した報告は見いだせなかった。MiNENのCT画像所見は特徴的なものではなく、腺癌成分のhypovascularな部分とNEN成分のhypervascularな部分が、構成成分の割合に応じて種々の程度の造影効果を示すため鑑別が難しい^{1,6)}。通常型膵管癌に比べ、サイズが大きく嚢胞状病変を含む頻度が高いとされるが⁶⁾、本症例は、遅延相で増強効果を示す腫瘍として描出され、むしろ通常型膵管癌としても矛盾しない所見であった (写真1A)。また、本症例は下部胆管に35mm長の狭窄があり、その上流胆管は拡張していたが、造影CTで造影効果のある胆管の限局性壁肥厚はなく、病変の主座は膵臓内の腫瘍と判断された。その腫瘍部で主膵管は途絶及び上流側は拡張しており、術前の画像診断では膵頭部膵癌による胆管浸潤が示唆されている。本症例では減黄処置が優先されたため、胆管の狭窄部より、まず胆管擦過・胆汁細胞診を施行されたが、いずれも2種類の形態の異なる異型細胞が観察された。

MiNENの術前診断が困難な理由として、非神経内分泌腫瘍成分と神経内分泌腫瘍成分が同時に採取できない事が指摘されている^{10,11)}。管腔臓器に発生するMiNENでは通常深部に神経内分泌腫瘍成分が存在し、腺癌成分は表層に位置するため、擦過細胞診を行っても粘膜表層部の腺癌細胞のみしか採取できない事が指摘されている^{10,11)}。膵臓を含め実質臓器のMiNENにおいては、両成分の多寡や分布様式は多様で、病理所見では腺癌成分と神経内分泌腫瘍成分は領域性を持たずに混在するため、摘出材料なしに実際の腫瘍の構築を確認することは難しいとされている¹⁾。本症例では膵実質から胆管壁に浸潤した腫瘍の双方の構成要素が、いずれも潰瘍化した胆管壁に露呈していた事により胆管擦過のみならず胆汁細胞診標本にも観察できたのではないかと考えている。あるいは、先行した胆管擦過細胞診のブラシによる上皮層への侵襲により、より深部組織成分が露出された事が、胆汁細胞診標本においても双方の腫瘍成分の採取が容易となった可能性も考慮される。各々の成分が30%以上を占めるとする診断ガイドライン上の定義を満たす組織学的な診断確定には切除検体で神経内分泌成分と非神経内分泌成分双方の割合を知る必要があるが^{3,5)}、実臨床の場では手術不能な膵癌は稀ではなく、細胞診・組織診の所見が治療方針決定の鍵となる。

また、細胞診検体におけるNETとNECの鑑別は必ずしも容易ではない。診断当初、我々も胆管擦過・胆汁細胞診ではMiNENの推定には至ったが、神経内分泌腫瘍成分に関しては神経内分泌腫瘍との記載に留めていた。そして、EUS-FNA時のROSE時の標本で、よりNECが疑われた。壊死や核分裂像は目立たなかったが、核大小

不同が強くなり、一部で核線や核の圧排像が観察されることより、NET よりも NEC を推定した。胆管擦過・胆汁細胞診においては、検体採取から処理開始までの時間や胆汁酸による膜障害作用により、細胞は強い収縮変性を伴い、核濃縮や濃染を示すため、核内構造は不明瞭となる¹²⁾。神経内分泌腫瘍成分における NEC 成分は細胞形態上、小細胞型は肺の小細胞癌に類似し、また大細胞型では低分化腺癌との鑑別が問題になる^{9,10)}。一般に、NET では腫瘍細胞は小型～中型で単調な類円形核を有する細胞で構成され、ごま塩状の核クロマチンと形質細胞様細胞質を特徴とする。一方、NEC では更に N/C 比が高く裸核状で、壊死や核分裂像が多くみられる⁹⁾。本症例では細胞の大きさやその細胞形態から小細胞型の NEC と考えられ、細胞質狭小で、核クロマチン粗顆粒状を呈し、いわゆる小細胞癌の像に類似していた。実際には症例ごとに細胞量やアーチファクトの加減も異なるため、細胞診での確定に際しては注意が必要であり、組織診との対比も望まれる。

MiNEN に該当する腫瘍の組織学的な構造は、非神経内分泌および神経内分泌腫瘍成分のそれぞれが領域性をもって増殖する combined/biphasic type (衝突がん collision tumor) と intermingling/amphicrine type に分類され¹³⁾、後者には両者の混在するもの (composite tumor) と、更に、それぞれへの分化傾向を示す細胞が混在して増殖するもの (amphicrine tumor) が含まれる¹⁴⁾。本症例では EUS-FNA 所見を含め conventional な細胞所見、組織所見には腺癌から NEC への移行像、あるいは中間系細胞と思われる腫瘍細胞の存在は認められなかったが、免疫組織化学では神経内分泌腫瘍と思われる胞巣内に synaptophysin 陰性を示す細胞が混在するものがあり、それらが共通するがん幹細胞を起源とする中間型細胞である可能性は否定出来ない (写真10A)。胃腸管の MiNEN の発生機序としては、両成分の同一起源性が指摘されているが、膵 MiNEN の発生機序については現時点では明らかではない³⁾。しかしながら、石井らは胆嚢原発の混合型腺内分泌癌において電子顕微鏡で腺癌と NEC との境界部の腺癌細胞に内分泌顆粒を確認し、腺癌細胞内に腫瘍性内分泌細胞のクローンが形成される可能性を指摘している¹⁵⁾。町田らは、このような amphicrine cell と思われる中間系細胞、すなわち、形態学的に腺癌と NEC の両方の特徴を併せ持つ細胞が、細胞診標本中に出現した症例について、診断学的な意義を含めて報告している¹⁶⁾。

また、Murata らは、膵混合型腺神経内分泌癌の免疫組織化学的検討において、非神経内分泌および神経内分泌腫瘍成分の双方に p53 変異を認め、単一のがん幹細胞の存在する可能性を示唆している¹⁴⁾。今回の我々の症例では組織標本における p53 の免疫組織化学結果は腺癌成分、NEC 成分ともに野生型に相当するパターンであったので、実際に MiNEN の発癌過程における遺伝子変異の蓄積様式は症例ごとに異なるものと思われる。

今回の症例のような膵の IDC と NEC の混合型は全膵管癌の 0.5-2% であるとされるが、腺房細胞癌と NEC の混合型は全膵房細胞癌の 15-20% とかなり多い³⁾。一般に膵の混合型腺房細胞癌神経内分泌癌では、免疫組織化学なしに conventional な組織形態から腫瘍を構成する両成分を区別することは容易ではないとされる³⁾。腺房細胞癌と診断される症例の約 3 分の 1 には腫瘍内に神経内分泌分化を示す細胞が散在性に含まれているが¹⁷⁾、ガイドラインに従って、摘出材料の組織学的検索において神経内分泌分化を示す成分が 30% 以上認められる場合にのみ MiNEN の診断が下される^{3,5)}。今回の我々の症例は IDC と NEC との混合型であり、形態学的に、あるいは免疫組織化学上も両成分の識別は比較的容易であったが、癌腫成分が腺房細胞癌の形質を示す場合はより判断が難しかった可能性がある。また、きわめて稀ながら、腺房細胞癌、神経内分泌癌および膵管癌の 3 系統分化を示す混合型腫瘍の症例も報告されている¹⁸⁾。膵臓では内分泌細胞も外分泌細胞 (腺房細胞) も共通の前駆細胞に由来するとされ、炎症等の刺激により腺房細胞から外分泌細胞や神経内分泌細胞への分化転換 transdifferentiation を生じる可能性が指摘されている¹⁹⁾。したがって、IDC と NEC の混合癌として認識される症例であっても、etiology の根底には組織幹細胞からの発癌の段階で、なんらかの傷害を受けた腺房細胞からの分化転換機序が関与する可能性も考慮される。引き続き、発生学的知見も加えた本腫瘍の発生機序の解明が期待される。

切除不能の膵臓の MiNEN に対して、確立した治療法はないが、一般に小細胞癌のレジメンに準じ、IP 療法や EP 療法などのプラチナ製剤を中心としたレジメンの有用性が報告されており^{1,13)}、本症例においても EP 療法が選択された。なお本症例の免疫組織化学においては、一般的に高悪性度の神経内分泌癌で発現が低下する SSTR2 は Score 3 と強陽性を示した (写真10D)^{20,21)}。SSTR2 はソマトスタチン受容体であり、下垂体からの成長ホルモンの分泌を強力に抑制する視床下部因子として発見された環状ペプチドで、SSTR1～5 のサブタイプがあるが、胃腸膵管系神経内分泌腫瘍の 8 割以上が SSTR2 を発現している。機能的神経内分泌腫瘍におけるホルモンの過剰分泌抑制や転移性神経内分泌腫瘍の治療にソマトスタチンの合成アナログであるオクトレオチドが有効であり、その標的となる SSTR2 の発現を免疫組織化学で確認することは、治療法の決定や効果予測に重要な役割を果たす^{13,20)}。SSTR2 は Ki-67 と負の相関があることが示されており、腫瘍増殖能が高いほど、SSTR2 は低発現であることが分かっている²¹⁾。本症例では SSTR2 は Score 3 と NEC としては非典型的であったが (写真10D)、Ki-67 index も 55% であり、NEC としては比較的、増殖態度が低く、SSTR2 発現を残す腫瘍であった可能性や、腫瘍内不均一性により、SSTR2 発現の強い成分が選択的に生検組織に含まれていた可能性も否定できない¹³⁾。但し、オクトレオチド

は、NET に分類されるより分化度の高い神経内分泌腫瘍で有効性が指摘されているものの、本例のような、高悪性度の NEC 成分の含まれる腫瘍においては抗がん剤による化学療法が第一選択となる¹³⁾。

結語

膵頭部腫瘍の治療前精査の段階で、胆管擦過・胆汁細胞診において MiNEN を推定し、ROSE 併用の EUS-FNA で確認できた症例を経験した。膵 MiNEN は稀な疾患であるが、多くは NEC 成分を含む高悪性度腫瘍であり、腺癌に混在する NEC 成分が予後や治療方針を規定するため、鏡検に際して注意が望まれる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN) is a rare disease that accounts for 0.06-2% of all pancreatic tumors, but there are few reports that could be pointed out by cytology at the preoperative or early testing stage.

Case: A man in his 50s with obstructive jaundice. Endoscopic retrograde-cholangiopancreatography (ERCP) revealed stenosis in the lower bile duct. Bile duct brushing and bile cytology showed irregularly stacked atypical cell clusters with ubiquitous nuclei against a background of blood components. In addition, there were clusters of small naked nuclear cells with a high N/C ratio and coarse granular hyperchromatic nuclei the former was considered to be an adenocarcinoma, and the latter to be a neuroendocrine carcinoma (NEC) component, suggesting a MiNEN. Endoscopic ultrasonography guided fine needle biopsy (EUS-FNA) confirmed similar findings, further supporting the diagnosis of MiNEN.

Conclusion: The NEC component has been recognized as a prognostic factor and an important determinant of therapeutic options in pancreatic MiNEN. In addition to the detection of adenocarcinoma component, capturing NEC component at the early phase cytology may contribute to improving the accuracy of diagnosis.

参考文献

- 鈴木敏行, 小林信, 森末遼・他. 膵原発の mixed adeno-neuroendocrine carcinoma の 4 切除例. 膵臓 2018; 33: 834-840.
- Louis de M, Je'rôme C, Cindy N, et al. Digestive System Mixed Neuroendocrine-Non-Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 2017; 105: 412-425.
- La Rosa S, Klimstra DS, Pancreatic MiNENs in WHO Classification of Tumours, 5th ed, Digestive System Tumours, Lyon: IRAC Press 2019; 370-372.
- Düzköylü Y, Aras O, Birol Bostanci E, et al. Mixed Adeno-Neuroendocrine Carcinoma; Case Series of Ten Patients with Review of the Literature. Balkan Med J 2018; 35: 263-267.
- 日本膵臓学会編集, 膵癌取扱い規約 (第 8 版), 東京: 金原出版, 2023.
- Zhong Y, Zhang H, Wang X, et al. CT and MR imaging features of mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm of the pancreas compared with pancreatic ductal adenocarcinoma and neuroendocrine tumor. Insights Imaging 2023; 14: 15.
- 塩路和彦, 北條雄暉, 丹羽佑輔・他. 当院における超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) の現状. 県立がんセンター新潟病院医誌 2022; 60: 55-60.
- 水野伸匡, 松本慎平, 奥野のぞみ・他. 膵神経内分泌腫瘍における EUS および EUS-FNA の役割. 膵臓 2019; 34: 71-77.
- Weynand B, Reid MD, Sigel C, Pancreatic Neuroendocrine tumour and Neuroendocrine carcinoma in WHO Reporting System for Pancreaticobiliary Cytopathology, Lyon: IRAC Press 2022; 142-147.
- 寺澤憲昭, 坂谷貴司, 川名展弘・他. 術前細胞診にて診断しえた胆管原発の混合型腺神経内分泌癌の 1 例. 日臨細胞誌 2018; 57: 288-293.
- 天野優希, 小林慎二郎, 井田圭亮・他. 十二指腸乳頭部原発 Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN) の 1 例. 聖マリアンナ医科大学雑誌 2020; 48: 109-116.
- 古旗淳, 広岡保明. 胆汁処理法の標準化のための工夫. 日臨細胞誌 2010; 49: 443-448.
- 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 編集, 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NEN) 診療ガイドライン 2019 年 (第 2 版), 東京: 金原出版, 2019.
- Maruta M, Takahashi H, Yamada M, et al. A case of mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the pancreas. Medicine 2017; 96: 9.
- 石井龍宏, 上平裕樹, 渡辺良平・他. 早期発見しえた胆管原発膵内分泌細胞癌の 1 例. 日消誌 2000; 33: 352-356.
- 町田知久, 伊藤仁, 加戸伸明・他. 胆管原発膵内分泌細胞癌の 1 例—採取検体による出現腫瘍細胞の形態差異と組織像の関連について—. 日臨細胞誌 2016; 55: 26-31.
- Stefano LR, Volkan A, Luca A, et al. Clinicopathologic study of 62 acinar cell carcinomas of the pancreas: insights into the morphology and immunophenotype and search for prognostic markers. Am J Surg Pathol

2012; 36: 1782-95.

- 18) Sakaguchi R, Yamada R, Nose K, et al. Pancreatic Mixed Acinar-neuroendocrine-ductal Carcinoma: A Case Report and Literature Review. Intern Med 2023; 62: 3347-3353.
- 19) 南幸太郎. 膵臓の分化・再生研究の最前線. 日消誌 2014; 111: 1543-1549.
- 20) 高野幸路. 膵内分泌腫瘍におけるソマトスタチン受容体とヌクレオチド. 膵臓 2008; 23: 710-715.
- 21) 河野聡美, 永野秀和, 村田和貴・他. 免疫染色 scoring, 遺伝子解析を用いた神経内分泌腫瘍の特性の検討. 日内分泌会誌 2021; 97Suppl: 89-91.

症例報告

心嚢液中に IgG4陽性形質細胞を認めた IgG4関連冠状動脈瘤の 1 例

宮崎市郡医師会病院 臨床検査科 病理検査室¹⁾ 同病理診断科²⁾ 同循環器内科³⁾

加藤 誠¹⁾ 矢野 りか¹⁾ 寺田 一弥¹⁾ 山下 真未¹⁾
志水杏里紗¹⁾ 永田 楓¹⁾ 本田 泰悠³⁾ 浅田祐士郎²⁾

【内容抄録】

背景 IgG4関連疾患 (IgG4-related disease : 以下 IgG4-RD と表記) は、血清 IgG4の高値、病理組織学的に多数の IgG4陽性形質細胞浸潤と線維増生を特徴とする病因不明で全身性の慢性炎症性疾患である。今回、心嚢液の細胞診で IgG4-RDの可能性を疑い、その後の検索で IgG4陽性形質細胞と確定できた症例を経験したので報告する。

症例 患者：70代男性。気管支喘息で通院中、心筋梗塞が疑われ紹介入院となった。冠状動脈造影検査で左冠状動脈前下行枝の狭窄と巨大冠状動脈瘤、また胸部 CT で左冠状動脈瘤、冠状動脈周囲の腫瘍陰影および縦隔リンパ節腫大を認めた。冠状動脈瘤切迫破裂の危険性から冠状動脈瘤切除術およびバイパス手術が施行され、悪性腫瘍鑑別の目的で心嚢液細胞診が実施され、多数の形質細胞を認めた。細胞所見、セルブロック法による免疫組織化学所見、画像所見より IgG4-RD が疑われ、病理組織学的に IgG4-RD と確定された。

結語 病理組織診断前の細胞診で本疾患を疑ったことが、治療方針決定の一助となった。またセルブロック法による免疫組織化学は IgG4-RD の診断に有用であった。

Key words : IgG4-related disease, plasma cells, cell block, IgG4-related coronary aneurysm, case report

はじめに

IgG4関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は、血清 IgG4の高値、病理組織学的に多数の IgG4陽性形質細胞浸潤と線維増生に加え、花むしろ状の線維化、閉塞性静脈炎が特徴で、脾、胆管、涙腺、唾液腺、後腹膜など全身臓器に、びまん性あるいは限局性の腫大や腫瘍形成、肥厚性病変等がみられる病因不明の疾患である。今回、巨大冠状動脈瘤切除術およびバイパス手術に際し、悪性腫瘍鑑別の目的で提出された心嚢液の細胞診により

IgG4-RD の可能性が疑われ、病理組織学的に IgG4-RD と確定できた症例を経験したので報告する。

症例

患者：70代、男性。

既往歴：気管支喘息、糖尿病。

現病歴：気管支喘息にて他院を定期受診していたが、およそ一週間前より夜間胸痛を自覚していた。心電図で ST 上昇があり、心筋梗塞が疑われ当院へ紹介入院となった。画像検査で左冠状動脈前下行枝の狭窄と 67×56mm 大の巨大冠状動脈瘤、右冠状動脈瘤周囲の腫瘍陰影および縦隔リンパ節腫大を認めた。臨床的に亜急性心筋梗塞、巨大冠状動脈瘤と悪性腫瘍合併が疑われ入院精査の方針となったが、切迫破裂の危険性があったため緊急的に冠状動脈瘤切除術およびバイパス手術が行われた。手術に際し採取された心嚢液の細胞診検査、切除された冠状動脈瘤の病理組織検査が施行された。

検査所見：入院時の血液検査では、WBC 12,600/ μ L、CRP 11.07mg/dL と高値を示し、NT-proBNP 5,526pg/mL、トロポニン I 5.409ng/mL を認め、心筋障害が疑われた。また術後の検査結果では、IgG 2,945mg/dL、IgG4 3,062mg/dL の異常高値を認め、蛋白分画では M タンパクは認めず、 β - γ ブリッジング像を認めた。尿中 Bence Jones タンパクは検出されなかった。

画像所見：胸部レントゲン画像 (写真 1, A) では、左

A case of IgG4-related coronary artery aneurysm with IgG4-positive plasma cells in pericardial fluid

Makoto KATO (CT, JSC)¹⁾
Rika YANO (CT, IAC)¹⁾
Kazuya TERADA (CT, IAC)¹⁾
Mami YAMASHITA (CT, JSC)¹⁾
Arisa SHIMIZU (CT, JSC)¹⁾
Kaede NAGATA (MT)¹⁾
Yasuhiro HONDA (MD)³⁾
Yujiro ASADA (MD)²⁾

- 1) Department of Pathology Laboratory, Miyazaki Medical Association Hospital
- 2) Department of Diagnostic Pathology, Miyazaki Medical Association Hospital
- 3) Department of Cardiology, Miyazaki Medical Association Hospital

第三弓に突出を認めた。冠状動脈造影検査(写真1, B)では、左冠状動脈前下行枝に巨大な冠状動脈瘤と狭窄所見を認め、胸部 CT では、67×56mm 大の冠状動脈瘤と、右冠状動脈周囲の腫瘍陰影、縦隔リンパ節腫大を認めた。またヘリカル CT における3次元画像, MRI 画像(写真2)では、腹部大動脈瘤、後縦隔線維性肥厚、涙腺腫大を認め、全身性のIgG4-RDを疑う所見が認められた。膵、胆管には特異的な病変は認められなかった。

細胞診所見：提出された心嚢液は約20mLで、性状は微血性であった。Papanicolaou 染色で、悪性リンパ腫を疑わせる細胞は認められず、異型のない多数の小型リンパ球、少数の中皮細胞、好中球、組織球とともに、核が偏在し、核クロマチンが粗大凝集状で核縁に凝集し車軸状の核を有する類円形細胞が孤立散在性に多数出現していた。これらの細胞は May-Grunwald Giemsa 染色では細胞質が好塩基性で核周明庭を認めることから形質細胞と判断した(写真3)。心嚢液中の形質細胞の出現細胞比率は11%であった。また大型の細胞や、核形不整、2核の細胞、核分裂像を伴う異型形質細胞も認めた(写真4)。

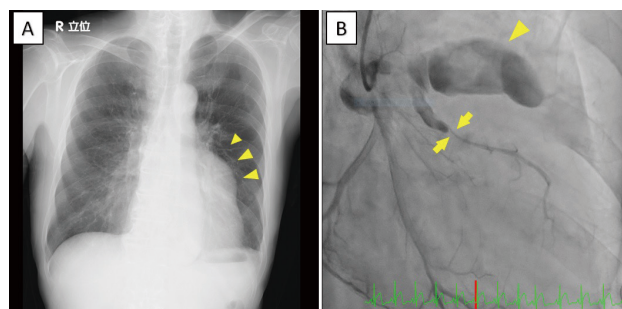


写真1 胸部レントゲン画像(A)および冠状動脈造影画像(B)

A：左第三弓の突出を認める。
B：左冠状動脈前下行枝に巨大な冠状動脈瘤(矢頭)と狭窄所見(矢印)を認める。

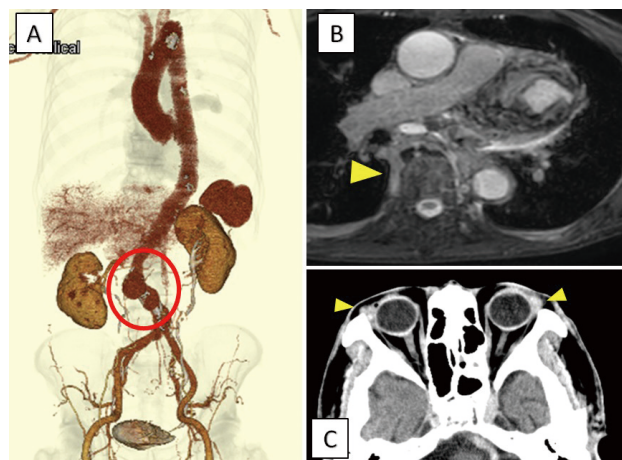


写真2 ヘリカル CT における3次元画像(A)およびMRI画像(B, C)

A：腹部大動脈瘤を認める。
B：後縦隔線維性肥厚を認める。
C：両側眼窩外側(涙腺)に軟部組織の増加を認める。

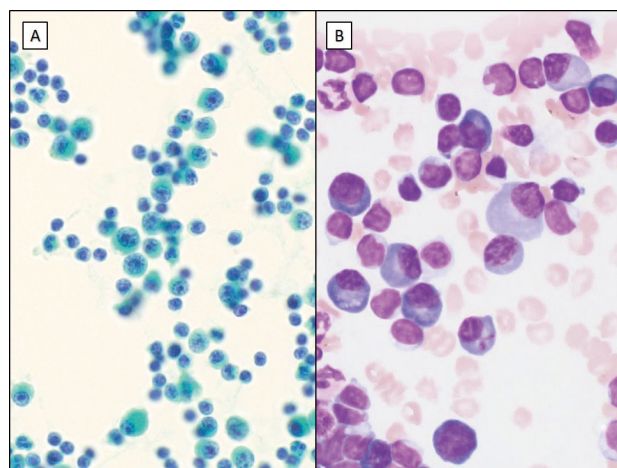


写真3 心嚢液細胞所見(A：Papanicolaou 染色, B：May-Grunwald Giemsa 染色 対物×40)

A：核が偏在し、核クロマチンは粗大凝集状で核縁に凝集し、車軸状の核を有する形質細胞を認める。
B：細胞質は好塩基性で核周明庭を認める。

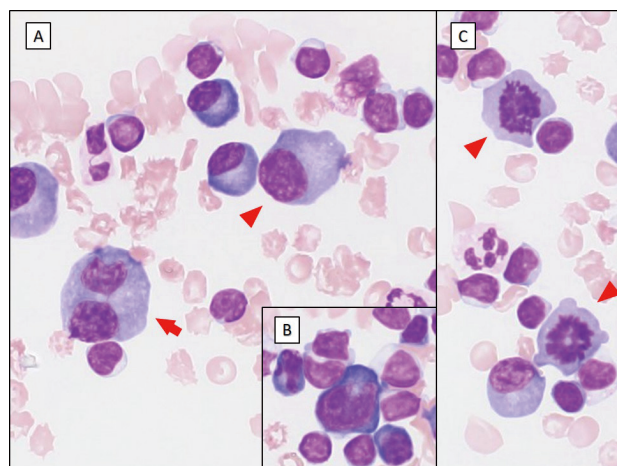


写真4 心嚢液細胞所見(May-Grunwald Giemsa 染色 対物×40)

A：大型の細胞(矢頭)、2核細胞(矢印)を認める。
B：核形不整を示した形質細胞を認める。
C：核分裂像を認める。

形質細胞の中で核形不整を示すものは7%、2核の細胞は0.6%、核分裂像は1.4%であった。これらの異型形質細胞の出現から形質細胞腫を否定できず細胞判定は鑑別困難とし、細胞所見と画像所見から、IgG4-RDの可能性が考えられることを臨床へ報告した。細胞診の残検体を用いてセルブロックを作製し、免疫組織化学を行ったところ、CD138陽性、IgG陽性、IgG4陽性を示し(写真5) IgG4-RDに伴う形質細胞であることが明らかになった。**病理組織所見：**冠状動脈瘤壁は、外膜を主座とする炎症性肥厚がみられ、冠状動脈周囲炎の所見であった。リンパ球と形質細胞を主体とした炎症細胞の浸潤と、花むしろ状の線維化を認めた。免疫組織化学(写真6)では、IgG4/IgG陽性細胞比は42%、IgG4陽性細胞は25個/HPFを示し、IgG4-RDの病理学的診断基準を満たしたため、IgG4関連の冠状動脈瘤と診断された。

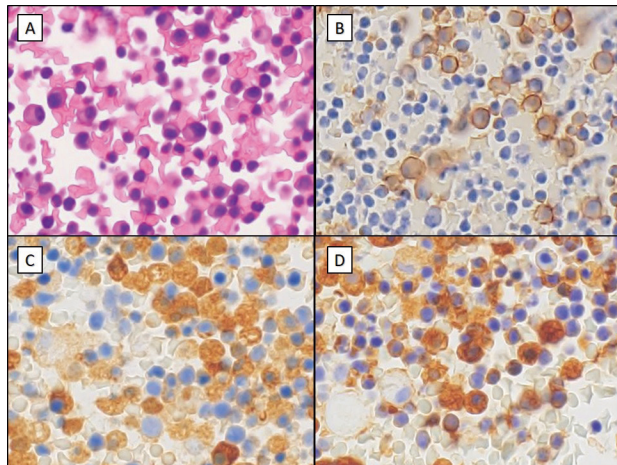


写真5 心嚢液セルブロック (対物×40)

A : HE 染色
B : CD138
C : IgG
D : IgG4

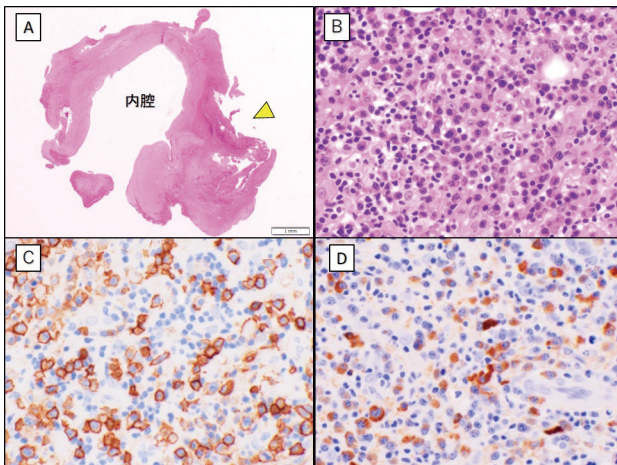


写真6 病理組織学的所見 (A : HE 染色 ルーベ像, B : HE 染色 対物×40, C, D : 免疫組織化学 対物×40)

A : 外膜を中心とした炎症性の肥厚がみられる。
B : リンパ球と形質細胞を主体とした炎症細胞の浸潤を認める。
C : CD138
D : IgG4

考察

IgG4-RD は、2001年の Hamano らによるリンパ球と形質細胞の浸潤および高γグロブリン血症を伴う硬化性腺炎における血清 IgG4高値の報告にはじまり¹⁾、全身性に IgG4が関与する疾患として2003年に本邦より提唱された疾患概念である²⁾。国内患者数は約8,000～15,000人と推定され、高齢者男性に多いが、涙腺・唾液腺病変では男女差はほぼない^{3,4)}。心病変には、冠状動脈瘤、冠状動脈周囲炎、冠状動脈狭窄、心外膜炎が認められる^{5,6)}。本疾患の診断基準にあたっては、日本 IgG4関連疾患学会が2011年に最初の包括診断基準を提唱し、2020年に改訂 IgG4関連疾患包括診断基準 (表1) が提唱されている⁷⁾。

IgG4-RD の病態は、血清 IgG4高値、病理組織標本での多数のリンパ球、IgG4陽性形質細胞の浸潤、線維増生、

表1 2020改訂 IgG4関連疾患包括診断基準項目

項目1：臨床的及び画像的診断

単一*または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変を認める (*リンパ節が単独病変の場合は除く)。

項目2：血清学的診断

高 IgG4血症 (135 mg/dl 以上) を認める。

項目3：病理学的診断

以下の3項目中2つを満たす。

- ① 著明なリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化を認める。
- ② IgG4陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG 陽性細胞比40%以上且つ IgG4陽性形質細胞が10/HPF を超える。
- ③ 特徴的な線維化、特に花筵様線維化あるいは閉塞性静脈炎のいずれかを認める。

項目1 + 2 + 3 を満たすもの：確定群 (definite)

項目1 + 3 を満たすもの：準確定群 (probable)

項目1 + 2 を満たすもの：疑診群 (possible)

花むしろ状の線維化および閉塞性静脈炎を特徴とし、炎症細胞浸潤と線維化により、臓器の腫大、結節および肥厚がみられ、腺組織の破壊や臓器障害を来す。結節性病変を認める場合には腫瘍との鑑別が必要である。治療はステロイド投与が第一選択である。ステロイドは奏効するが、減量や中断によって約半数に再発がみられ、完治は難しいとされている⁸⁾。また、IgG4-RD の発症年齢は高齢者であるため、ステロイドの長期投与による副作用を考慮して治療を進める必要がある。

本例は画像所見から、巨大冠状動脈瘤と悪性腫瘍の合併が疑われ、切迫破裂の危険性から緊急手術となった。悪性腫瘍鑑別の目的で提出された心嚢液には悪性を疑う細胞は認められず、多数の小型リンパ球と形質細胞を認めたため、画像所見とあわせて IgG4-RD を疑い臨床へ報告した。残検体を用いたセルブロック法による免疫組織化学を追加して行い IgG4陽性形質細胞であることを確定できた。その後の全身検索により腹部大動脈瘤、後縦隔線維性肥厚、涙腺腫大を認め、全身性の IgG4-RD を疑う所見を確認できた。一般的に IgG4-RD の患者が治療中に冠状動脈瘤を指摘されることはあるが、本例は巨大冠状動脈瘤を契機に IgG4-RD の診断に至った稀な症例である。治療については、本例は高齢かつ糖尿病のため、ステロイドによる副作用のリスクが高いと判断されステロイド治療は行われず、画像検査による厳重なフォローとなった。手術から1年以上経過したが、再燃は認められていない。

IgG4-RD の20～30%に末梢血の好酸球増多を認めるとされているが⁹⁾、本例では好酸球の増加は認められなかった。また本例では IgG 2,945mg/dL に対し IgG4が3,062mg/dL と逆転現象を呈しているが、IgG4が高値であるため希釈再検時の希釈誤差が要因であると考えられた。IgG および IgG4の試薬添付文書 (ニッポーメディカル株式会社) によるとそれぞれの測定上限値が IgG は8,000 mg/dL、IgG4は500 mg/dL であると記載されている。IgG4測

Summary

定試薬の基礎的検討の報告によれば、希釈試験は588 mg/dL までは良好な直線性が得られたが、それを超える値の希釈サンプルでは理論値より高くなる傾向が示されている¹⁰⁾。

IgG4-RD における体腔液中の細胞所見に関する報告は少なく、われわれが文献を渉猟した限りでは、以下の胸水中に出現した2例のみであった。田中らは、胸水中にリンパ球87%、形質細胞10%が観察され、形質細胞の異型と核分裂像がみられたと報告し¹¹⁾、吹谷らは、胸水の細胞診において背景は異型のない小型リンパ球が主体で、形質細胞を多数認めたものの成熟した形態を示し、核異型や多核は認められなかったと報告し、形質細胞の出現比率は記載されていなかった¹²⁾。本例では背景に小型リンパ球を87.4%認めたが、核形不整やくびれ、核小体等は認められず、悪性リンパ腫を疑わせる所見はなかった。また、形質細胞の出現率は11%であり形質細胞腫にみられるような標本全体が形質細胞で占められるものではなかった。また7%が異型を示したが、3核以上の多核の細胞や、Russell小体やDutcher小体は認められなかった。これらの細胞所見より形質細胞腫は否定的であり、他の臨床情報からも形質細胞腫を疑う所見は認められなかった。

心嚢液への形質細胞の出現過程については、冠状動脈瘤壁の外膜に浸潤した形質細胞が、心嚢液へ浸出したことが考えられた。組織標本では心嚢液の細胞診に出現したような異型や核分裂像を示す形質細胞は認められないことから、心嚢液内において反応性に变化したものではないかと考えられた。

結語

巨大冠状動脈瘤切除術およびバイパス手術に際し、悪性腫瘍鑑別の目的で提出された心嚢液の細胞診よりIgG4-RDの可能性が疑われ、組織診断にてIgG4-RDと確定診断に至った稀な症例を経験した。IgG4-RDは、全身疾患であるため、あらゆる臓器が細胞診の対象となるが組織採取に至らず細胞診が最終診断となる可能性がある。また腺構造を有する組織以外の血管領域にも病変を形成することを知っておくことが重要である。今回、組織診断前の細胞診において本疾患を疑うことができたことは治療方針決定の一助となった。またセルブロック法による免疫組織化学はIgG4-RDの診断に有用であった。

謝辞

本症例の病理診断に際して、免疫組織化学と共に貴重な助言をいただきました宮崎大学医学部附属病院病理診断科 佐藤勇一郎先生、野口裕史技師に深謝いたします。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Background: IgG4-related disease (IgG4-RD) is a unique disease entity characterized by serum IgG4 elevation, and pathological IgG4-positive plasma cell infiltration and fibrosis in the affected organs. Vascular lesions, such as inflammatory abdominal aortic aneurysms, are a part of IgG4-RD, but coronary artery lesions are rare complications of IgG4-RD.

Case: A man in his 70s presented to our hospital with intermittent chest pain. Chest computed tomography and coronary angiography revealed a giant coronary aneurysm. An emergent surgery with aneurysm resection and coronary artery bypass grafting was performed because the coronary aneurysm had the potential for impending rupture. Intraoperative cytology of the pericardial fluid revealed a large number of plasma cells with small lymphocytes, but no malignant cells. The cytological findings together with clinical imaging suggest that the coronary aneurysm may develop as a consequence of IgG4-RD. Postoperative serological tests demonstrated the serum levels of IgG and IgG4 were both highly elevated, and immunostaining of the cell block preparation showed many IgG4-positive plasma cells in the pericardial fluid. The surgical specimen of the coronary aneurysmal wall also showed a considerable number of IgG4-positive plasma cell infiltrate (25per high-power field, IgG4/IgG ratio of 42%) and fibrosis.

Conclusion: Cytological evaluation and cell block immunostaining of the pericardial fluid were useful for diagnosis of IgG4-related coronary disease.

参考文献

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-738.
- 2) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982-984.
- 3) 日本 IgG4 関連疾患学会, IgG4 関連疾患 2020, igg4.w3.kanazawa-u.ac.jp/news/261/
- 4) 難病情報センター, IgG4 関連疾患 (指定難病 300), nanbyou.or.jp/entry/4504
- 5) 笠島里美, IgG4 関連心血管病変, 診断と治療 2016; 104: 445-453.
- 6) 笠島里美, IgG4 関連血管病変, *Journal of Wellness and Health Care* 2018; 41: 1-7.
- 7) 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業, IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究班. 2020 年 改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準, https://www.jstage.jst.go.jp/article/naika/110/5/110_962/_pdf

- 8) 厚生労働省, 300 IgG4関連疾患, [mhlw.go.jp/file/06-seisakujouhou-10900000-kenkoukyoku/0000101015.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/06-seisakujouhou-10900000-kenkoukyoku/0000101015.pdf)
- 9) Zhang X, Zhang P, Li J, et al. Different clinical patterns of IgG4-RD patients with and without eosinophilia. *Sci Rep*, 2019; 9: 16483.
- 10) 宇賀神朝海, 田中光昭, 白石一正・他. 「Nーアッセイ LA IgG4ニットーボー」における IgG4関連疾患への有用性に対する基礎的検討. 栃木県臨床衛生検査技師会雑誌 2023; 17: 15-25.
- 11) 田中秀幸, 一安秀範, 野津手大輔・他. 胸水貯留を契機に診断された全身性 IgG4関連疾患の1例 日呼吸会誌 201; 49: 214-220.
- 12) 吹谷美佳, 丸川活司, 清水知治・他. 胸水中に IgG4陽性形質細胞浸潤を証明できた, IgG4関連疾患と考えられる1例 日臨細会誌 2018; 57: 50-55.

症例報告

高齢発症膠肉腫の1例 —剖検時に採取された脳腫瘍圧挫標本の細胞像—

長崎大学原爆後障害医療研究所 腫瘍・診断病理学¹⁾ 長崎川棚医療センター 脳神経内科²⁾

長崎川棚医療センター 脳神経外科³⁾

本山 高啓¹⁾ 松岡 優毅¹⁾ 黒濱 大和¹⁾

永石 彰子²⁾ 戸田 啓介³⁾ 中島 正洋¹⁾

【内容抄録】

背景 膠肉腫は、膠芽腫の中で約2%の稀な亜型である。中枢神経系腫瘍 WHO 分類 Grade 4に相当する脳原発の悪性腫瘍でグリアと間葉系2種類への分化を示す。今回我々は、高齢男性に発症し、加療後4ヶ月半の経過で死に至った膠肉腫の1剖検例を経験したので、細胞診像とともに報告する。

症例 80歳代男性。左帯状回の脳腫瘍が原因で永眠、病理解剖が許された。剖検時に採取した腫瘍より圧挫細胞診を施行、壊死性および出血性背景に類円形から短紡錘形細胞で著明な核異型を示す膠芽腫様成分を認めた。さらに紡錘形細胞で孤立散在性に出現する肉腫様成分が混在し腫瘍細胞の2相性パターンで認められた。

結語 本例は高齢発症、短期間で死に至った脳腫瘍で剖検により膠肉腫の診断に至った。剖検時に得られた圧挫細胞診標本でも特徴的な2相性パターンから膠肉腫を推定できた。

Key words : gliosarcoma, cytology, case report

はじめに

膠肉腫は、中枢神経系腫瘍 WHO 分類 grade 4 に相当する脳原発の悪性腫瘍で、グリアと間葉系2種類への分化を示し、膠芽腫との分子遺伝学的類似性を示す。膠芽腫の中で約2%の稀な亜型であり、40~60歳で発症しやすく、やや男性優位、主に大脳半球に発生し急速に増大し遠隔転移する傾向が強い予後不良な疾患である^{1,2)}。今回我々は、高齢男性に発症し、加療後4ヶ月半の経過で死に至った膠肉腫の剖検例を経験した。剖検時に得られた脳腫瘍圧挫標本による細胞像を報告する。

症例

患者 : 80歳代男性。

臨床経過 : 四肢筋の痙攣を主訴に救急搬送された。頭部MRIにて腫瘍性病変が疑われたが、高齢のため保存的加療目的で入院となった。徐々に腫瘍は増悪し全身状態も悪化、加療後4ヶ月半の経過で永眠となった。その後、原因追及のため病理解剖が施行された。

画像所見 : 頭部MRIのT2強調像で左帯状回にリング状増強が認められ、腫瘍性病変が疑われた。また、腫瘍周囲の脳に高信号を認め、浮腫と考えられた(写真1)。画像所見からは膠芽腫や転移性脳腫瘍が鑑別となった。

細胞診所見 : Papanicolaou (Pap) 染色圧挫標本において異型細胞は、壊死や出血を背景に多数出現し、類円形や

A case of elderly-onset gliosarcoma diagnosed via brain tumor squash cytology at autopsy

Takahiro MOTOYAMA (CT, JSC)¹⁾

Yuki MATSUOKA (MD)¹⁾

Hirokazu KUROHAMA (MD)¹⁾

Akiko NAGAISHI (MD)²⁾

Keisuke TODA (MD)³⁾

Masahiro NAKASHIMA (MD)¹⁾

1) Department of Tumor and Diagnostic Pathology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University

2) Department of neurology, NHO Nagasaki Kawatana Medical Center

3) Department of neurosurgery, NHO Nagasaki Kawatana Medical Center

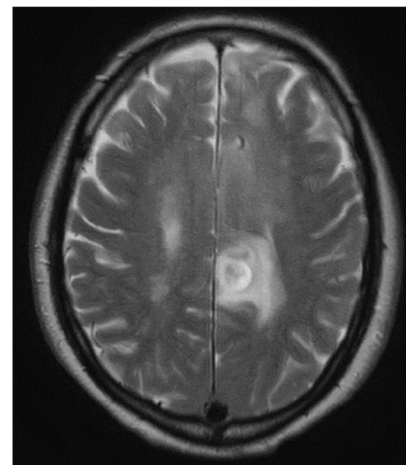


写真1 頭部MRI画像

左帯状回にT2WI高信号の腫瘍性病変を認め、周囲には浮腫を伴う。

紡錘形など多彩な細胞形態を呈していた。また、内皮細胞が増生し、不規則に分岐・蛇行する微小血管が認められた(写真2)。類円形から短紡錘形の形態を示す異型細胞は、細胞密度が高く、核の大小不同、核形不整、核クロマチンは濃縮あるいは細顆粒状を伴い集塊性に認めた(写真3A)。細胞質にはグリア線維状の細胞質突起を認め(写真3B)、免疫細胞化学にてGFAP陽性像を呈した(写真3C)。さらに、多核細胞や大型で奇怪な細胞形態を示す異型細胞が散見された(写真4)。また、紡錘形の形態を示す異型細胞が、核腫大、核クロマチン微細顆粒状増量を伴い、孤立散在性あるいは結合性の緩い集塊で認められた(写真5A)。これらは、GFAP陰性であった(写真5B, C)。以上の所見から本例は非典型的な形態を示す膠芽腫あるいは膠肉腫を推定した。

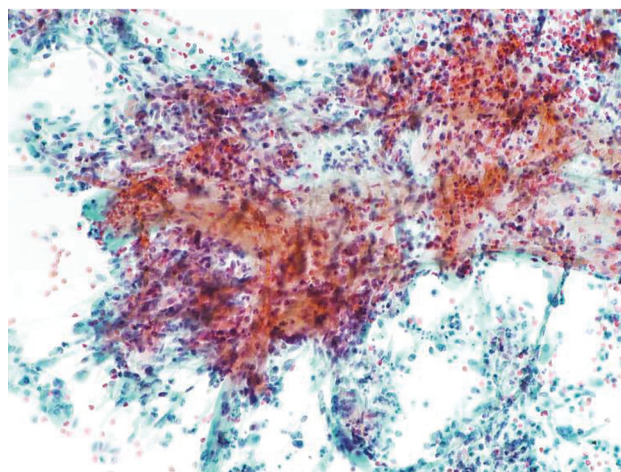


写真2 腫瘍圧挫細胞診

壊死性、出血性背景に多彩な形態を伴う異型細胞を認める。また、内皮細胞の増生、不規則に分岐・蛇行する微小血管を認める。
Pap. ×10

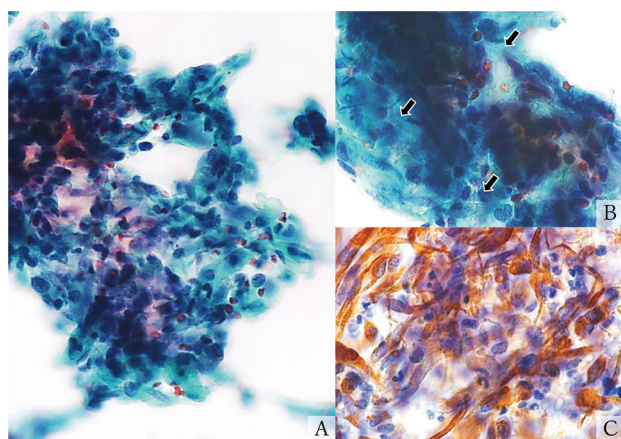


写真3 腫瘍圧挫細胞診

A: 類円形から短紡錘形を示す異型細胞は、細胞密度が高く、核の大小不同、豊富な核クロマチン、核形不整が目立つ。
B: 細胞質には、グリア線維と思われる細線維(矢印)を認める。
C: GFAP陽性を示す。
A, B: Pap. C: GFAP A: ×20, B, C: ×40

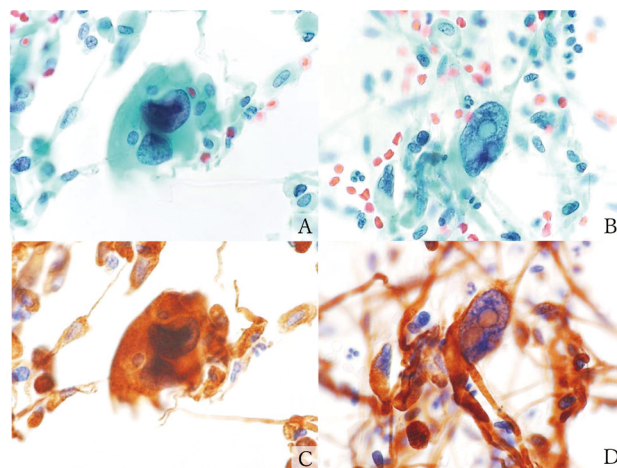


写真4 腫瘍圧挫細胞診

奇怪な細胞形態で、著明な核異型を伴う異型細胞が散見される。それらは、GFAP陽性を示す。

A, B: Pap. ×40 C, D: GFAP ×40

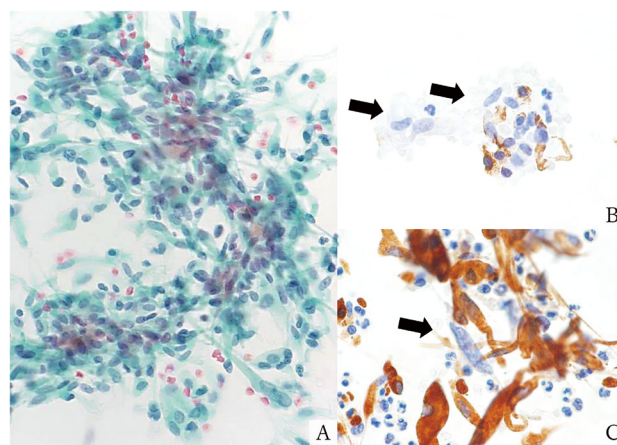


写真5 腫瘍圧挫細胞診

紡錘形を示す異型細胞が認められる。GFAP陰性(矢印)。

A: Pap. ×20 B, C: GFAP ×40

組織所見: 左帯状回の病理組織標本では、多形性に富む異型グリアが密に増生する中、核分裂像、血管内皮細胞の腎糸球体様構造、柵状壊死が認められた。さらに異型紡錘形細胞の束状増殖を伴う肉腫様領域が混在していて、腫瘍組織の2相性パターンが特徴的であった。また、免疫組織化学ではIDH1 R132Hは陰性であった。従って、本例は、Glioblastoma, IDH-wild-type, WHO Grade 4となり、その亜型であるGliosarcomaと診断した。

考察

脳腫瘍の術中迅速診断では、凍結組織標本特有のアーチファクトが加わることで核所見の詳細な観察に苦慮する。特にグリア系腫瘍では、線維性基質間の浮腫により氷の結晶が形成されやすいため、間質に網目状変性を来し、実際よりも細胞密度が疎になりやすい³⁾。一方、圧挫細胞診では、核所見はもとより細胞質の形態ならびに組織構築も十分保持されるため、凍結組織標本の補助的

な役割として重要な情報となり得る³⁾。

膠肉腫の圧挫細胞診像では、壊死性背景に、グリア線維のネットワーク様構造を伴って腫瘍細胞の密な増生を認める。腫瘍細胞の核は不整形で腫大し、大小不同を伴い、クロマチンは増量し核分裂像や核小体が目立つ。これらの細胞集団には核腫大した血管内皮細胞の増生が介在し認められ膠芽腫と同様の所見を呈する⁴⁾。さらに、紡錘形腫大核は豊富なクロマチンを有し、紡錘状の肉腫形態を呈する腫瘍細胞が混在し、腫瘍細胞の2相性パターンを示すことが診断推定に重要となる⁴⁾。本亜型は間葉系腫瘍成分を含むため腫瘍組織が硬く、圧挫標本作製時に苦慮することがあり⁵⁾、このような症例に遭遇した際には、膠肉腫の可能性を考慮できる。自験例においても硬い組織であったため、引き伸ばしにくく、標本作製時の特徴と考える。細胞所見の特徴としては、結合性の強い腫瘍細胞が集塊性に多数出現する中に、結合性の緩い部分や孤立散在性で出現する部分を認めることが挙げられる。圧挫細胞診では、染色液の透過性が良好であり細胞形態の特徴を観察するのに適しており、典型的な膠肉腫の細胞像を認めることが可能であった。

これまでに本亜型の細胞所見についての報告は、日本臨床細胞学会九州連合会雑誌では見受けられず、日本臨床細胞学会雑誌において3報確認された^{4,6)}。櫻井らは、3例の膠肉腫の検討によりグリア系と間葉系の細胞形態の特徴について報告している。結果として、膠芽腫と肉腫の2種類の成分を明確に区別することは難しく、多形性に富む膠芽腫細胞を間葉系細胞の束のほつれと判断すると、転移性腫瘍あるいは異型の強い髄膜腫や神経鞘腫との鑑別が問題になる⁵⁾。今回の症例においては、頭部MRI画像および剖検時所見からも左帯状回を主座とした脳内の原発腫瘍であり、剖検による全身検索で他部位に腫瘍を認めず、髄膜腫、神経鞘腫などは否定的であった。鈴木らは、圧挫細胞診においてグリア系細胞の同定にはグリア線維の存在を明確にすることが重要と報告している⁴⁾。その一手法として、Ultrafast-Papanicolaou (U-Pap) 染色の有効性を示しており、conventionalなPap染色と比較し、U-Pap染色では細胞質突起がより鮮明で、グリア系と間葉系の細胞を容易に鑑別可能であると報告している⁴⁾。本例では、U-Pap染色による検討は行っていないが、Pap染色により類円形から短紡錘形の形態を示す細胞で、細胞質突起の存在が確認された。それらは免疫細胞化学的検討によりGFAP陽性、紡錘形細胞ではGFAP陰性を呈したことで、膠芽腫成分と肉腫成分の染め分けが出来たが、細胞診における本亜型の診断推定には、染色方法を工夫することや正確な細胞形態の特徴を認識することが重要であり、免疫細胞化学も有用である。

本例は、圧挫細胞診において壊死性および出血性背景と微小血管増生を認める中、形態学的に特徴的な2相性パターンから膠肉腫を推定することが可能であった。

結語

高齢男性発症の膠肉腫の1剖検例を報告した。膠肉腫は膠芽腫成分と肉腫成分の2相性パターンを示す稀な脳原発悪性腫瘍であり剖検時に作製した脳腫瘍圧挫標本は、細胞診での形態像を学ぶ上で貴重な経験となった。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Gliosarcoma is a rare subtype of malignant (WHO grade 4) central nervous system (CNS) tumor showing differentiation glial and mesenchymal components, accounting for approximately 2% of glioblastoma. We report an autopsy case of gliosarcoma found in cerebrum of an elderly male patient who died in a 4.5-month after detecting brain tumor by image analyses.

Case: Autopsy study disclosed a tumorous lesion in his left cingulate gyrus of an eighth-decade male patient. Squash cytology was carried out for brain tumor during autopsy, and revealed a glioblastoma-like component characterized by round to short spindle-shaped cells exhibiting notable nuclear pleomorphism with necrotic and hemorrhagic background. A sarcomatous component composed of spindle to cells was also found, indicating a biphasic cellular composition of this brain tumor.

Conclusion: This case depicted an aggressive progression of brain tumor in an elderly patient, resulting in death within a short time course after diagnosis. Autopsy confirmed the diagnosis of gliosarcoma. Cytological analysis with brain tumor obtained from autopsy was helpful to demonstrate a distinctive biphasic cellular pattern of gliosarcoma, indicating a significance of squash cytology for brain tumor during autopsy to estimate the histological subtype of CNS tumor.

参考文献

- 1) Din NU, Ishtiaq H, Rahim S, et al. Gliosarcoma in patients under 20 years of age. A clinicopathologic study of 11 cases and detailed review of the literature. BMC Pediatr 2021; 21: 101.
- 2) Zaki MM, Mashouf LA, Woodward E, et al. Genomic landscape of gliosarcoma: distinguishing features and targetable alterations. Sci Rep 2021; 11: 18009.
- 3) 松本慎二, 鍋島一樹. 【術中迅速凍結標本作製のコツ—“つまずきポイント”とその対策】脳外科領域, 臨床検査学雑誌 2018; 46: 652-660.
- 4) 鈴木貴子, 船本康申, 三谷由香利・他. Ultrafast-Papanicolaou 染色による圧挫細胞診が有効であった膠肉腫の1例, 日臨細胞誌 2013; 52: 341-345.

- 5) 櫻井博文, 上垣外明子, 丸山聡・他. 膠肉腫の3例,
日臨細胞誌 2010;49:200-203.
- 6) 高橋久美子, 中村泰行, 八重樫弘・他. 術後経過中
GFAP 陽性異型細胞が胸水中に出現した膠肉腫の1
例—胸水細胞像を中心に—, 日臨細胞誌 2015;
54:364-371.

症例報告

術中迅速細胞診が有用であった卵巣成人型顆粒膜細胞腫の2例

宮崎大学医学部附属病院 病理部¹⁾ 宮崎大学医学部附属病院 病理診断科²⁾ 宮崎大学医学部附属病院 産婦人科³⁾

齋藤 嬉和¹⁾ 野口 裕史¹⁾ 徳満 貴子¹⁾ 森田 勝代¹⁾ 白濱 幸生¹⁾
峰松 映子¹⁾ 黒木 栄輝¹⁾ 黒木 奈瑞菜¹⁾ 平田 徹³⁾ 佐藤 勇一郎¹⁾²⁾

【内容抄録】

背景 成人型顆粒膜細胞腫は、性索間質性腫瘍に属し、全卵巣腫瘍の1%を占める稀な腫瘍である。今回我々は、細胞診標本の併用が術中迅速診断において有用であった成人型顆粒膜細胞腫の2例を経験したので報告する。

症例 症例1:60代、女性。右卵巣癌疑いのため受診され、MRIで14cm大の腫瘍を認め、子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術、虫垂切除術が施行された。症例2:50代、女性。巨大骨盤内腫瘍疑いのため受診され、MRIで卵巣癌が疑われ子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術が施行された。細胞像:2例ともに不整な島状細胞集塊として出現しており、孤在性の細胞も散見された。細胞質は淡く辺縁は不明瞭、核は類円形でクロマチンは繊細で小型核小体が1~2個みられた。コーヒー豆様の核溝を有する細胞もみられた。組織像:2例ともに凍結標本では核形不整の強い円形ないし楕円形核を有する異型細胞が認められたが、アーチファクトにより核内所見の観察が困難であった。2例ともに、免疫組織化学的に浸潤する異型細胞はFOXL2, Calretinin, Inhibinが陽性であった。

結語 凍結切片標本では変性により核内所見の詳細な観察が困難であったが、術中細胞診標本を併用することでコーヒー豆様の核溝や繊細な核クロマチンなどの顆粒膜細胞腫に特徴的な細胞所見の観察が可能であった。

Key words : ovary, granulosa cell tumor, cytology

はじめに

成人型顆粒膜細胞腫は、全卵巣腫瘍の1%を占める稀な腫瘍であり、成人型と若年型に分類される^{1,2)}。大多数が成人型で中高年に発生しやすく、約90%にFOXL2変異がみられる。成人型顆粒膜細胞腫の細胞像の特徴としては、コーヒー豆様の核溝やCall-Exner bodyが知られている³⁾。今回、術中迅速診断時に凍結標本のみでは組織

型推定が困難であったが、肉眼所見と術中捺印・圧挫細胞診の併用により成人型顆粒膜細胞腫疑いと診断できた2症例を報告する。

症例

症例1:60代、女性。妊娠、出産歴なし。閉経52歳。腹部膨満感を主訴に近医産婦人科を受診し、右卵巣に腫瘤性病変を認めた。近医での腫瘍マーカーはCA125 25U/ml, CA72-4 11.2U/mlであり、右卵巣腫瘍疑いで当院紹介受診された。MRIで14cm大の内部が不均一な高信号を示す充実性腫瘍を認め、右卵巣腫瘍が疑われた(写真1)。術前の子宮頸部細胞診では異型細胞は認めず陰性であり、内膜細胞診は施行されていなかった。当院での血液検査ではCA125 59.1U/ml, エストラジオール 92.7pg/mlと高値を示していた。術前に右卵巣癌が疑われたため、子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術、リンパ節郭清の手術方針となった。迅速診断で成人型顆粒膜細胞腫疑いとされ、子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術が施行されたが、リンパ節郭清はおこなわれなかった。また、術中に虫垂が腫瘍に癒着していることを確認した為、追加で虫垂切除術が施行された。

腹水細胞診:術中に黄色軽度混濁した15mlの腹水を認めた。卵巣破綻は見られず、術中腹水細胞診では異型細胞は認めなかった。

Intraoperative rapid cytology of adult granulosa cell tumor of the ovary

Kiwa SAITO (CT, JSC)¹⁾
Hiroshi NOGUCHI (CT, IAC)¹⁾
Takako TOKUMITSU (CT, IAC)¹⁾
Katsuyo MORITA (CT, IAC)¹⁾
Kosei SHIRAHAMA (CT, JSC)¹⁾
Eiko MINEMATSU (CT, JSC)¹⁾
Eiteru KUROKI (CT, JSC)¹⁾
Nazuna KUROKI (CT, JSC)¹⁾
Toru HIRATA (MD)³⁾
Yuichiro SATO (MD)¹⁾²⁾

- 1) Division of Pathology, University of Miyazaki Hospital, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan
- 2) Department of Diagnostic Pathology, University of Miyazaki Hospital, University of Miyazaki, Japan
- 3) Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan

術中捺印・圧挫細胞診：背景は比較的きれいで、血管間質を伴った腫瘍細胞が集塊ないし孤在性に出現していた(写真2A)。集塊には、小腺腔様の配列が認められたが(写真2B)、硝子様物質を持つCall-Exner bodyは認められなかった。拡大像では、細胞質は淡く辺縁は不明瞭だが、HEでは突起状の細胞質を持つ細胞やコーヒー豆様の核溝が認められた(写真2C)。腫瘍細胞の核は円形ないし卵円形で繊細な核クロマチン、コーヒー豆様の核溝を有する細胞や核がねじれた二核様細胞がみられ、核小体は小型なものが1～2個認められた(写真2C, 2D)。術中捺印・圧挫細胞診の細胞像からは顆粒膜細胞腫を疑った。

術中肉眼所見：右卵巣は充実性腫瘍で、断面は肌色～黄色調で出血変性がみられた(写真3)。

術中迅速病理組織診：N/C比の高い均一な腫瘍がびまん性に増殖していたが(写真4A)、明らかなCall-Exner body

は認められなかった。拡大像では、凍結による変性でいびつな核形を示していたが、核内所見は判断が難しい組織像であった(写真4B)。術中迅速病理組織診断では肉眼像及び細胞像から成人型顆粒膜細胞腫疑いと報告した。

永久組織標本：術中迅速診断の像と同様であったが、一部では腫瘍細胞の核にコーヒー豆様の核溝が見られ、明らかなCall-Exner bodyは認められなかった(写真5A)。免疫染色で腫瘍細胞はFOXL2(写真5B)、Calretinin、Inhibinが陽性を示した。以上の所見から成人型顆粒膜細胞腫と診断された。

症例2：50代、女性。1経妊1経産。未閉経。呼吸困難を主訴に近医を受診し、CTで腹水を伴う巨大骨盤内腫瘍を指摘され当院紹介受診された。MRIで16cm大の多嚢胞性嚢胞を有する充実性腫瘍を認めた(写真6)。術前の子宮頸部細胞診、内膜細胞診ともに陰性であった。血

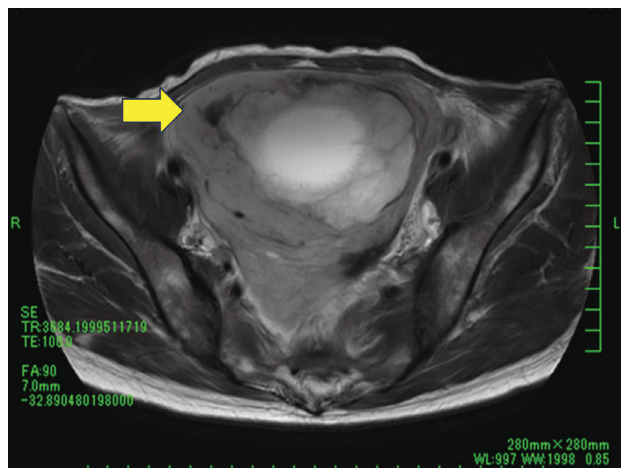


写真1 症例1 MRI画像

内部が不均一な14cm大の腫瘍(矢印)。

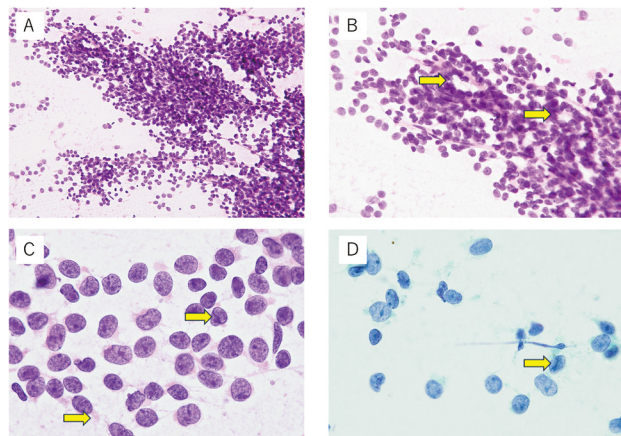


写真2 症例1 術中捺印・圧挫細胞診

A: (HE×20) 血管間質を伴った腫瘍細胞が集塊ないし孤在性に出現。
B: (HE×40) 小腺腔様の配列がみられる(矢印)。
C: (HE×100) 突起状の細胞質やコーヒー豆様の核溝がみられる(矢印)。
D: (Pap×100) コーヒー豆様の核溝(矢印)。

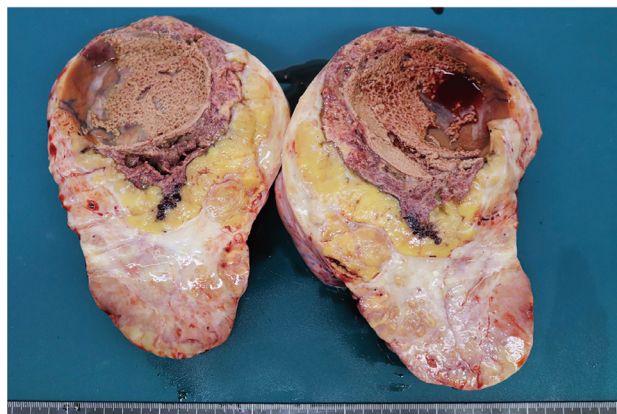


写真3 症例1 術中肉眼所見

断面は肌色～黄色調で出血変性がみられる。術中細胞診については、黄色調で充実性の部分から採取した。

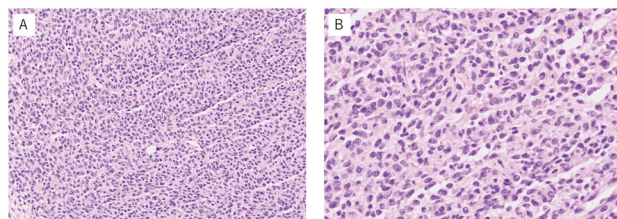


写真4 症例1 術中迅速病理組織診

A: (HE×20) N/C比の高い均一な腫瘍細胞がびまん性に増殖している。
B: (HE×40) いびつな核形を示し、核内所見が判断できない。

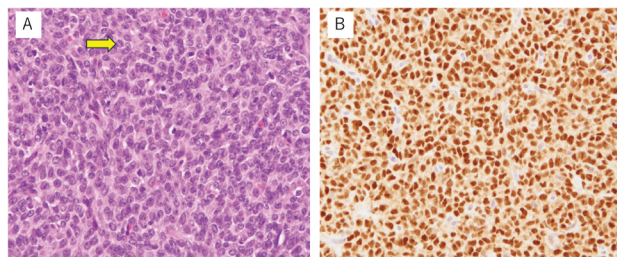


写真5 症例1 永久組織標本所見

A: (HE×40) 一部の腫瘍細胞の核にコーヒー豆様の核溝がみられる(矢印)。
B: (FOXL2×40) 腫瘍細胞の核に陽性。

液検査ではCA125 699.6U/ml, CRP 10.1mg/dL, SCC 3.5ng/ml, エストラジオール 59.1pg/mL と高値を示しており, 術前に骨盤内腫瘍・卵巣癌が疑われ, 子宮全摘術, 両側付属器摘出術, 大網切除術, リンパ節郭清の手術方針となった. 迅速診断で成人型顆粒膜細胞腫疑いとされ, 子宮全摘術, 両側付属器摘出術, 大網切除術が施行され, リンパ節郭清はおこなわれなかった.

腹水細胞診: 術中に血性20mlの腹水を認めた. 腫瘍の自然破綻を伴っていたが, 術中腹水細胞診は陰性であった.

術中捺印・圧挫細胞診: 症例1と同様に, 腫瘍細胞が血管間質を伴って重積性のある島状集塊として出現したものと(写真7A), 結合が弱く裸核様細胞が孤在性に認められた(写真7B). 明らかな小腺腔構造はみられなかった. 拡大像では, HE染色で突起状の細胞質を持つ細胞があった(写真7C). 腫瘍細胞の核は円形ないし卵円形

で繊細な核クロマチン, コーヒー豆様の核溝や二核様細胞がみられ, 核小体は小型なものが1~2個認められた. パパニコロウ染色では硝子様物質を取り囲む Call-Exner body が少数認められた(写真7D).

術中肉眼所見: 多房性嚢胞を伴う充実性腫瘍がみられ, 嚢胞内には出血がみられた(写真8).

術中迅速病理組織診: 症例1と同様に N/C 比の高い均一な腫瘍がびまん性に増殖していたが(写真9A), 凍結による変性の為, 核内所見は判断が難しい組織像であった(写真9B). また, 明らかな Call-Exner body も認めなかった. 術中迅速病理組織診断は肉眼像, 細胞像から成人型顆粒膜細胞腫疑いと報告した.

永久組織標本: 症例1とほぼ同様であったが, 腫瘍細胞の核にコーヒー豆様の核溝が見られ, Call-Exner body も認められた(写真10A). 免疫染色で腫瘍細胞は FOXL2

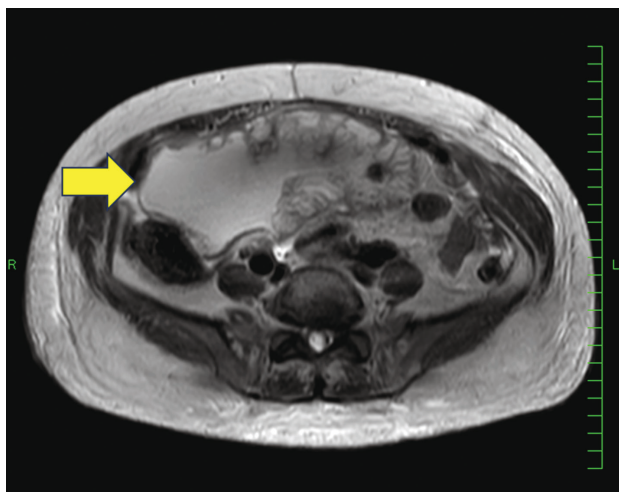


写真6 症例2 MRI画像
16cm 大の腫瘍(矢印).



写真8 症例2 術中肉眼所見

多嚢胞性腫瘍を伴う充実性腫瘍がみられ, 嚢胞内には出血がみられる. 術中細胞診については, 出血部位を避けて充実性の部分から採取した.

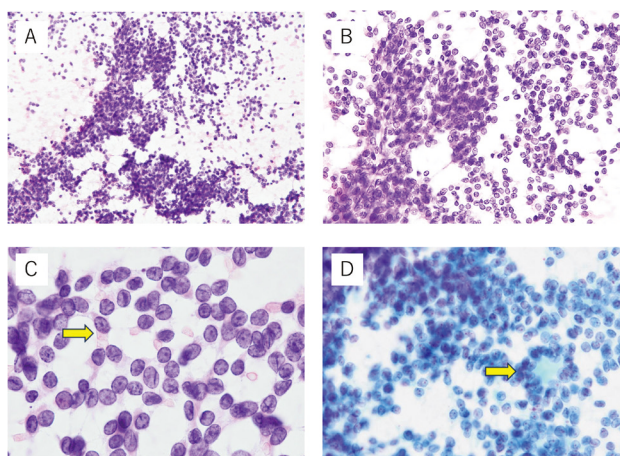


写真7 症例2 術中捺印・圧挫細胞診

A: (HE ×20) 血管間質を伴って島状集塊として出現.
B: (HE ×40) 結合性が弱く, 裸核様細胞が孤在性にみとめられる.
C: (HE ×100) 突起状の細胞質がみられる(矢印).
D: (Pap ×40) Call-Exner body がみとめられる(矢印).

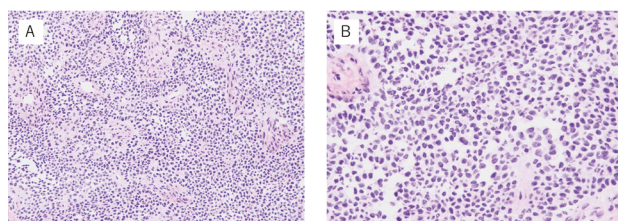


写真9 症例2 術中迅速病理組織診

A: (HE ×20) N/C 比の高い均一な腫瘍細胞がびまん性に増殖.
B: (HE ×40) 凍結により核内所見が判断できない.

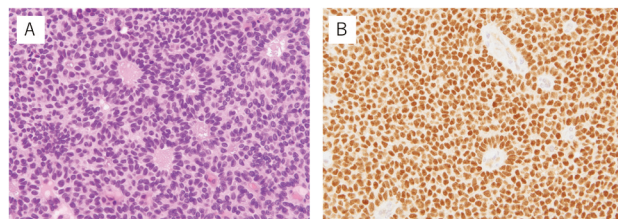


写真10 症例2 永久組織標本所見

A: (HE ×40) コーヒー豆様の核溝や Call-Exner body がみられる.
B: (FOXL2 ×40) 腫瘍細胞の核に陽性.

(写真10B), Calretinin, Inhibin が陽性を示した。以上の所見から成人型顆粒膜細胞腫と診断された。

考察

成人型顆粒膜細胞腫は全卵巣腫瘍の約1%を占め、その95%が成人型である^{1,2)}。成人型の発症年齢は幅広く、多くは中高年女性に発症するが、ときに若年者にも発生する。エストロゲン産生腫瘍であり、閉経後では閉経後出血をきたすことが多い。腹痛、急性腹症を伴うことがあり、高エストロゲン血症により子宮内膜増殖症や類内膜癌を合併することもある²⁾。術前の子宮頸部および内膜細胞診については、2症例ともに陰性であった。顆粒膜細胞腫における膣スミアの成熟指数については、高エストロゲン環境を反映した著明な右方移動がみられることが特徴である⁴⁾。今回経験した2症例は60代と50代の中高年女性であり、どちらの症例も高エストロゲン血症をきたしていたが、膣スミアの成熟指数は中央移動であった。症例1の患者は、子宮内膜症の既往があり、経過観察されていたが、閉経後出血などの症状はなく、摘出された子宮に内膜増殖症や類内膜癌はみられなかった。症例2の患者は、不正性器出血を認めていたが、摘出された子宮に内膜増殖症や類内膜癌はみられなかった。また当院においては、術中迅速診断で顆粒膜細胞腫の場合、境界悪性腫瘍としての術式となり、卵巣癌で行われるリンパ節郭清が省略され、術中迅速診断における顆粒膜細胞腫の診断は重要と考えられた。

成人型顆粒膜細胞腫の大きさは平均12cmであり、肉眼的特徴は片側性の黄色充実性腫瘍であるが、種々の程度に嚢胞形成、出血を伴い、ときに多嚢胞性腫瘍を呈する場合もある²⁾。本症例は2例とも20cm, 18cm 大とやや大きく、症例1では出血性変化、症例2では嚢胞性変化が強かったが、断面の色調からも顆粒膜細胞腫が疑われる肉眼像であった。

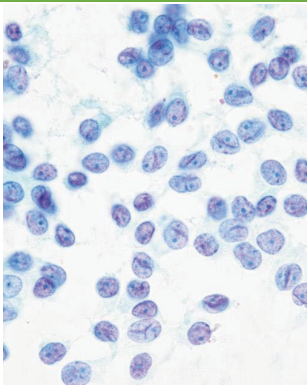
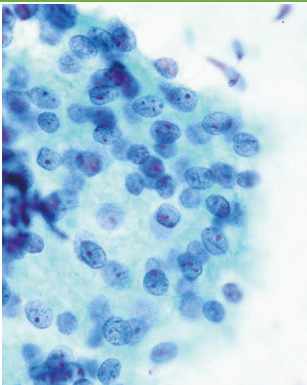
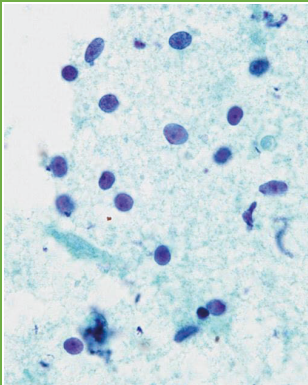
成人型顆粒膜細胞腫の細胞像の特徴は、捺印標本にて

不整な島状集塊として出現することが多く、細胞質は淡く辺縁は不明瞭である^{3,5,6)}。核は円形～類円形のものが多く、クロマチン分布は比較的均一である。一部の核にコーヒー豆様の核溝がみられるが、組織像ほど目立たない場合が多い。Papanicolaou 染色標本では、ロゼット様配列やライトグリーン好性の分泌物を取り囲む Call-Exner body もみられる。今回経験した2症例とも、術中捺印・圧挫細胞診にて腫瘍細胞が細い血管間質を伴った不整な島状集塊として出現しており、孤在性の細胞も散見された。細胞質は淡く辺縁は不明瞭、核は類円形でクロマチンは繊細で小型核小体が1～2個みられた。コーヒー豆様の核溝を有する細胞もみられた。Call-Exner body は症例2では認められたが、症例1ではみられなかった。今回の症例では、成人型顆粒膜細胞腫の特徴的な所見であるコーヒー豆様の核溝に加え、二核様細胞や複数の皺、核形不整が強い細胞が多数みられた。

顆粒膜細胞腫と鑑別が必要な細胞像について自験例を用いて検討した(表1)。代表的なものにブレンナー腫瘍と線維莢膜腫がある^{1,7)}。成人型顆粒膜細胞腫では細胞結合性が弱く散在性に出現し、コーヒー豆様の核溝や二核様細胞など核形不整が目立っていた。それに対し、ブレンナー腫瘍は集塊状に出現し結合性が強いので孤在性の細胞は殆どみられない。また、ブレンナー腫瘍でもコーヒー豆様の核溝が見られるが、顆粒膜細胞腫よりは目立たず核形不整が弱かった。線維莢膜腫では、集塊状～孤在性に出現するパターンは顆粒膜細胞腫と類似しているが、核形は類円形から紡錘形で、なかには線維腫様の細胞が混在し、コーヒー豆様の核溝もみられない。以上の点において、成人型顆粒膜細胞腫とブレンナー腫瘍、線維莢膜腫を鑑別することが可能であると考えた。

術中迅速時の凍結組織標本は、アーチファクトにより核内所見の詳細な観察が困難であり、Call-Exner body が出現していなかった為、顆粒膜細胞腫の確定診断が難しかった。望月らは⁶⁾、凍結組織標本では、詳細な核所見

表1 顆粒膜細胞腫と鑑別を要する細胞像(自験例)

	顆粒膜細胞腫	ブレンナー腫瘍	線維腫(線維莢膜腫)
出現パターン	集塊状～孤在性(細胞結合弱い)	集塊状(細胞結合強い)	集塊状～孤在性
核形	円形～類円形	類円形～短紡錘形	類円形～楕円形, 紡錘形
コーヒー豆様の核溝	目立つ	目立たない	見られない
細胞像			

の観察が困難であるが、術中細胞診では、本腫瘍の特徴的な核所見が観察され、術中迅速診断に有用であることを報告している。今回我々も、捺印・圧挫細胞診を併用することで、成人型顆粒膜細胞腫に特徴的なコーヒー豆様の核溝や繊細な核クロマチンの観察が可能であった。成人型顆粒膜細胞腫では、コーヒー豆様の核溝や Call-Exner body が代表的な所見とされているが、今回の経験から二核様細胞や複数の皺、核形不整が強いことも成人型顆粒膜細胞腫の特徴的な所見になり得ると考えた。

成人型顆粒膜細胞腫の多くは stage I であり、予後良好である^{1,2)}。しかしまれに進行例、転移・再発がみられ、腹腔内再発の頻度が高いことや遠隔転移の報告もある。成人型の転移・再発例では進行が遅く10年、20年単位の経過をとることがある。今回の2症例ともに、術後化学療法を施行し症例1は術後1年、症例2は術後2年を経過したが、現在も再発なく経過観察中である。

結語

卵巢成人型顆粒膜細胞腫の術中細胞診断は、リンパ節郭清を行うかどうかを決めるため、重要となる。コーヒー豆様の核溝所見に加え、二核様細胞や複数の皺、核形不整が強いことも成人型顆粒膜細胞腫を診断するうえでは有用な所見になり、凍結によるアーチファクトの影響を受けない術中捺印・圧挫細胞診の併用は術中迅速診断時に成人型顆粒膜細胞腫と診断するうえで有用である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Adult granulosa cell tumor (AGCT) is a rare ovarian sex cord-stromal tumor. We reported two cases of AGCT.

Case 1. A female in her 60s. She presented with abdominal distention and MRI revealed right ovary tumor. Intraoperative diagnosis was AGCT, and she underwent total hysterectomy, bilateral adnexectomy and omentectomy.

Case 2. A female in her 50s. She presented with respiratory discomfort. CT revealed pelvic tumor with ascites. Intraoperative diagnosis was AGCT, and she underwent total hysterectomy, bilateral adnexectomy and omentectomy.

Intraoperative cytological findings: Both cases showed clusters and isolated cells. These tumor cells also had nuclear grooves and binuclear.

Histological findings: The histological evaluation was difficult for massive hemorrhage and cystic degeneration in frozen section, but permanent histological sections revealed nuclear grooves. Call-Exner bodies were found in Case 2. Immunohistochemically, these tumor cells were also positive for FOXL2.

Conclusion: The presence of nuclear grooves may help the diagnosis of AGCT on intraoperative cytology.

参考文献

- 1) Rabban JT, Buza N, Devouassoux-Shisheboran M, Huntsman DG, Kommoss F. Adult granulosa cell tumour. WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds. World Health Organization. Female Genital Tumours. Lyon: IARC: 2020: 105-106.
- 2) 大石善丈. 顆粒膜細胞腫 [成人型・若年型]. 本山悌一, 坂本穆彦監修, 腫瘍病理鑑別診断アトラス 卵巢腫瘍. 東京: 文光堂, 2017: 75-86.
- 3) 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1 婦人科・泌尿器. 卵巢 各論 B. 性索間質腫瘍. 東京: 金原出版, 2015: 140-141.
- 4) 松本茂, 鈴木光明, 大和田倫孝・他. 顆粒膜細胞腫のエストロゲン産生能と臨床および細胞像. 日臨細胞誌 1994; 33: 14-18.
- 5) Manek Sanjiv, Mahovlic Vesna. Granulosa cell tumours. Grar W, Kocjan G, Diagnostic cytopathology. 3rd edition Amsterdam: Elsevier, 2010: 730.
- 6) 望月衛, 高橋勝美, 江尻晴博・他. 術中圧挫細胞診が有用であった単房性成人型卵巢顆粒膜細胞腫の1例. 日臨細胞誌 1998; 37: 313-317.
- 7) 堀保彦, 早川修, 藤村保文・他. 莢膜細胞腫の細胞所見—顆粒膜細胞腫との比較. 日臨細胞誌 1984; 23: 153-158.

症例報告

CT ガイド下針生検時の迅速細胞診で推定できた 線維形成性小円形細胞腫瘍の一例

福岡大学病院 病理部・病理診断科¹⁾ 福岡大学病院 腫瘍・血液・感染症内科²⁾

坂田 祥子¹⁾ 松本 慎二¹⁾ 角谷 優子¹⁾ 大石 朋子¹⁾ 辻 雅子¹⁾
西中村恵輔¹⁾ 秋吉 梨江¹⁾ 小山 逸¹⁾ 田中 俊裕²⁾ 濱崎 慎¹⁾

【内容抄録】

背景 線維形成性小円形細胞腫瘍 (desmoplastic small round cell tumor : DSRCT) は若年男性の腹腔内に好発する予後不良で稀な腫瘍である。今回我々は CT ガイド下針生検時の迅速細胞診 (CT-guided needle biopsy - rapid on site cytologic evaluation : CTNB-ROSE) で推定し得た DSRCT の一例を経験したので報告する。

症例 40歳代男性。小児期に腸管発生リンパ腫の既往歴があり、造影 CT 検査で上腹部の巨大腫瘍と腹腔内に多発する腫瘍性病変を認め、リンパ腫疑いにて上腹部腫瘍に対し CTNB-ROSE が施行された。ROSE 時の捺印細胞診標本では、壊死性背景に高い N/C 比、粗顆粒状の核クロマチン増量を示す小型円形異型細胞を認めた。密に接合する上皮様の細胞集塊を認めた点よりリンパ腫は否定的で、DSRCT を最も疑うと報告した。翌日施行した免疫細胞化学にて異型細胞は WT1 (C 末端) が核に陽性、desmin が細胞質にドット状に陽性で、DSRCT に矛盾しない所見であった。また、生検組織検体から施行した RT-PCR 法で *EWSR1::WT1* 融合遺伝子を検出し DSRCT の確定診断を得た。

結語 本症例は CTNB-ROSE で DSRCT を推定したことで組織診断での免疫抗体選定や遺伝子検査実施までの時間が短縮され迅速な治療開始に寄与できた。

Key words : desmoplastic small round cell tumor, rapid on site cytologic evaluation, CT-guided needle biopsy, case report

はじめに

線維形成性小円形細胞腫瘍 (desmoplastic small round cell tumor : 以下 DSRCT) は、若年男性の腹腔内に好発する稀な腫瘍である。染色体転座による *EWSR1::WT1* 融合遺伝子を同定することが診断確定に有用とされ、進行が早く化学療法に抵抗性で、予後不良である。今回我々は、CT ガイド下生検時の迅速細胞診 (CT-guided needle biopsy - rapid on site cytologic evaluation : 以下 CTNB-ROSE) で推定し得た DSRCT の一例を経験したので報告する。

A case of desmoplastic small round cell tumor estimated by rapid on site cytologic evaluation at CT-guided needle biopsy

SAKATA Shoko (CT, JSC)¹⁾
MATSUMOTO Shinji (CT, CMIAC)¹⁾
KAKUTANI Yuko (CT, IAC)¹⁾
OHISHI Tomoko (CT, IAC)¹⁾
TSUJI Masako (CT, IAC)¹⁾
NISHINAKAMURA Keisuke (CT, IAC)¹⁾
AKIYOSHI Rie (CT, JSC)¹⁾
KOYAMA Suguru (CT, JSC)¹⁾
TANAKA Toshihiro (MD)²⁾
HAMASAKI Makoto (MD)¹⁾

- 1) Department of Pathology, Fukuoka University Hospital
- 2) Department of Medical Oncology, Hematology and Infectious Disease, Fukuoka University Hospital

症例

患者 : 40歳代、男性。

主訴 : 腹部膨満感。

現病歴 : 腹部膨満感を主訴に近医受診。小児期に腸管発生リンパ腫 (詳細な組織型は不明) の既往があり、当院での単純 CT 検査では、上腹部の巨大腫瘍ならびに腹腔内に多発する腫瘍性病変を認め、リンパ腫疑いにて診断確定目的に CT ガイド下針生検が施行された。

生化学検査 : WBC : 10,000/ μ L (基準値 : 3,300~8,600/ μ L), CRP : 0.77mg/dL (基準値 : 0.00~0.14mg/dL), ALP : 155U/mL (基準値 : 38~113U/mL), α 1₂GP : 706U/mL (基準値 : 121~613U/mL) と軽度上昇あり。その他の異常所見は認めなかった。

画像所見 : 単純 CT 検査で、上腹部の巨大腫瘍ならびに腹腔内に多発する腫瘍性病変を認め、PET-CT において FDG 異常集積を示した。(写真 1)

細胞所見 : CTNB-ROSE 時の捺印細胞診標本では、壊死性背景に小型成熟リンパ球に加えて、N/C 比が高い小型円形の異型細胞が多数出現しており (写真 2)、一部には木目込み細工様の上皮性結合を示す細胞配列や (写真 3 A)、重積の強い細胞集塊を認めた (写真 3 B)。Giemsa 染色では、ロゼット様の配列を示す細胞も認めた (写真 3 C)。本症例は臨床的にリンパ腫疑いであったが、全体的に切れ込みなどの核形不整に乏しく、核小体が目立た

ない点や、上皮様結合を示す集塊の出現等の所見から、リンパ腫は否定的と考えた。比較的若年の男性であり、腹腔内に多発する結節性病変を認めた点から、臨床医と

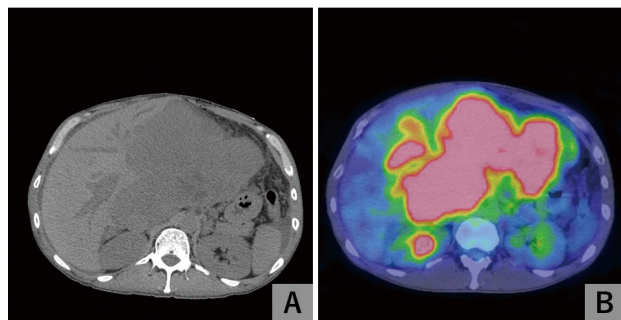


写真1 CTガイド下生検時の腹部CT画像

FDG異常集積を呈する上腹部の巨大腫瘍ならびに腹腔内に多発する腫瘍性病変。

A：単純CT画像，B：PET-CT画像

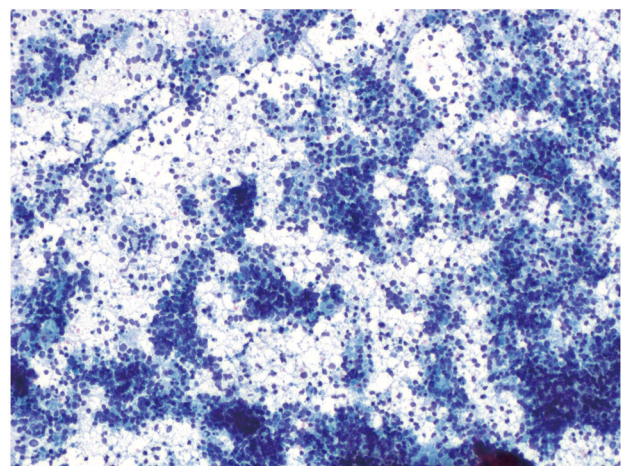


写真2 CTガイド下ROSE時の細胞像（弱拡像）

小型成熟リンパ球を背景に、N/C比が高い小型円形から類円形の異型細胞が多数出現。UFP. $\times 10$

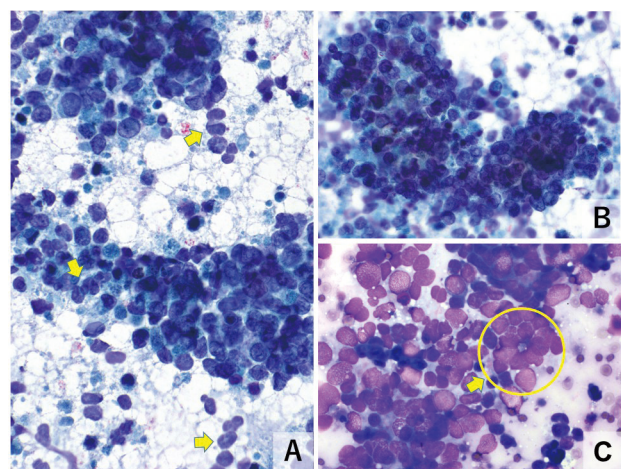


写真3 CTガイド下ROSE時の細胞像（強拡像）

A：小型類円形の異型細胞の小集塊。核は裸核状で、核が直線的に接する木目込み細工様配列（↑）。UFP. $\times 40$

B：重積性の強い立体的な細胞集塊。UFP. $\times 40$

C：ロゼット様の配列（↑）を示す異型細胞。Giemsa $\times 40$

の協議の上、悪性小型円形細胞腫瘍、特にDSRCTを疑うと一次報告した。

翌日、組織型推定のために液状化細胞診（liquid based cytology：以下LBC）標本を用いて免疫細胞化学を施行した。異型細胞は、desminの核周囲のドット状陽性所見を示し（写真4A）、WT1（C末端）を標識する抗体（写真4B）およびcytokeratin（CK）AE1/AE3（写真4C）に陽性であった。一方で、神経内分泌マーカーとしてのinsulinoma-associated protein 1（INSM1）（写真4D）、リンパ球マーカーとしてのCD3（写真4E）、CD20（写真4F）には陰性で、細胞診断学的にDSRCTとして矛盾しない所見であった（表1）。

組織所見：CTガイド下針生検では、小型類円形の腫瘍細胞の増殖を認め、DSRCTに特徴的な線維性間質は乏しかった（写真5）。免疫組織化学では、desmin（写真6A）、CK AE1/AE3（写真6B）、WT1（C末端）（写真6C）において細胞診標本と同様の結果で、さらにvimentin, CK CAM5.2, CD99（O13）に陽性、一方でWT1（N末端）

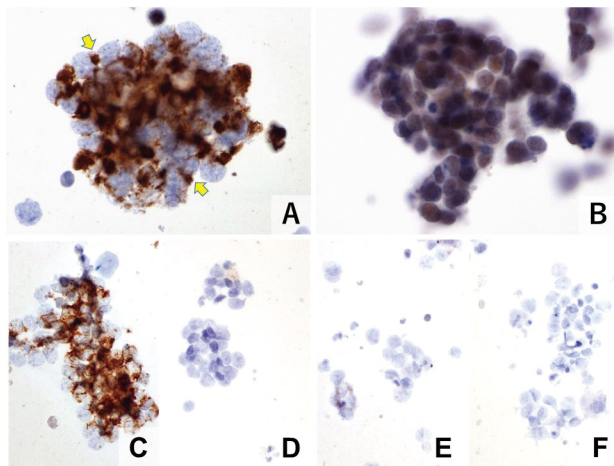


写真4 LBC標本での免疫細胞化学

A：Desmin $\times 40$ ，ドット状の陽性パターン（↑）。

B：WT1（C末端） $\times 40$

C：Cytokeratin AE1/AE3 $\times 40$ ，

D：INSM1 $\times 40$

E：CD3 $\times 40$

F：CD20 $\times 40$

表1 LBC残余検体およびCTガイド下針生検の免疫化学染色の結果

標本種別	陽性	陰性
LBC残余検体	Desmin (dot-like pattern) WT1 (C末端) CK AE1/AE3	Insulinoma-associated protein 1 (INSM1) CD3 CD20
CTガイド下針生検	Desmin (dot-like pattern) WT1 (C末端) CK AE1/AE3 Vimentin CK CAM5.2 CD99 (O13)	WT1 (N末端) Synaptophysin Chromogranin-A CD3, CD20, CD10 CD5, CD79a Bcl-2, EB in situ ALK, κ , λ S100, SMA, MyoD1 Myogenin, SS18-SSX

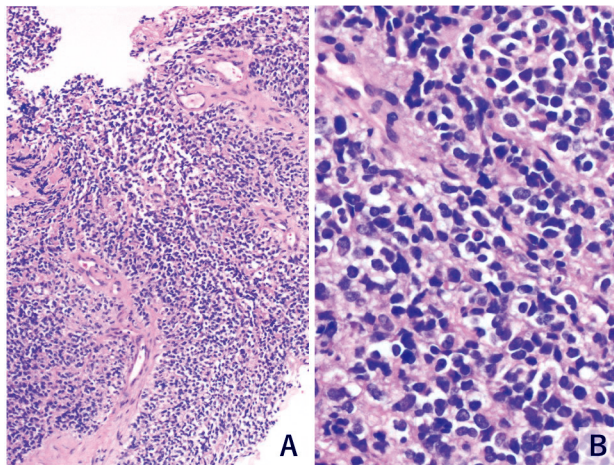


写真5 CTガイド下生検の組織像
小型類円形の腫瘍細胞のびまん性増殖。
A：H.E. ×10, B：H.E. ×40

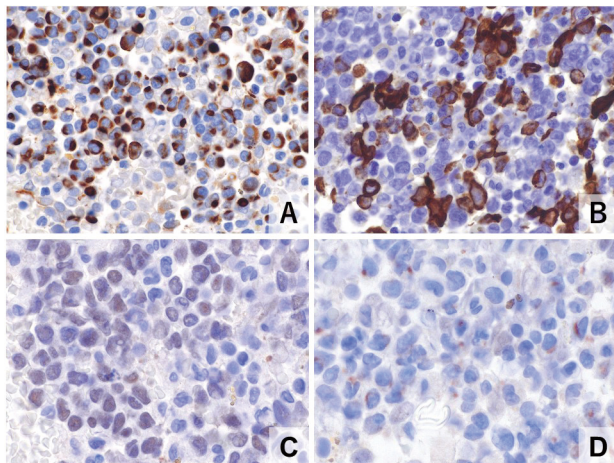


写真6 CTガイド下針生検材料の免疫組織化学
A：Desmin ×40, B：Cytokeratin AE1/AE3 ×40,
C：WT1 (C末端) ×40, D：WT1 (N末端) ×40

(写真6D), synaptophysin, chromogranin-A, リンパ球マーカーとしてのCD3, CD20, CD10, CD5, CD79a, bcl-2, EB in situ, ALK, κ , λ , 間葉系マーカーとしてのS100, SMA, MyoD1, myogenin, SS18-SSXにはいずれも陰性であった(表1)。以上の所見から、組織標本においてもDSRCTを強く疑い、*EWSR1*, *WT1*遺伝子についてbreak apart probeを用いたfluorescence *in situ* hybridization (FISH)法を行った。その結果、いずれの遺伝子においても、ほとんどの細胞で分離シグナルを認め(写真7)、遺伝子転座を示唆する所見であった。また、ホルマリン固定組織標本から抽出した核酸を用いて施行したreverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)において*EWSR1::WT1*融合遺伝子(*EWSR1* exon7と*WT1* exon8の転座)を検出し、DSRCTの確定診断を得た。患者は直ちに化学療法が開始され、著しい腫瘍縮小効果を得たため、腫瘍減量を目的として肝門部を主座とする上腹部腫瘍に対し肝拡大左葉切除術が施行された。手術検体では、小型類円形細胞の島状、びまん性増殖に加え、

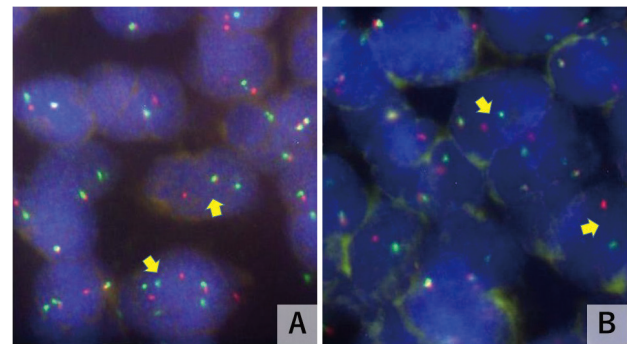


写真7 Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法
両遺伝子ともに、ほとんどの細胞で分離シグナル(↑)が観察され、遺伝子転座が示唆された。
A：EWSR1 Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe
B：WT1 Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe

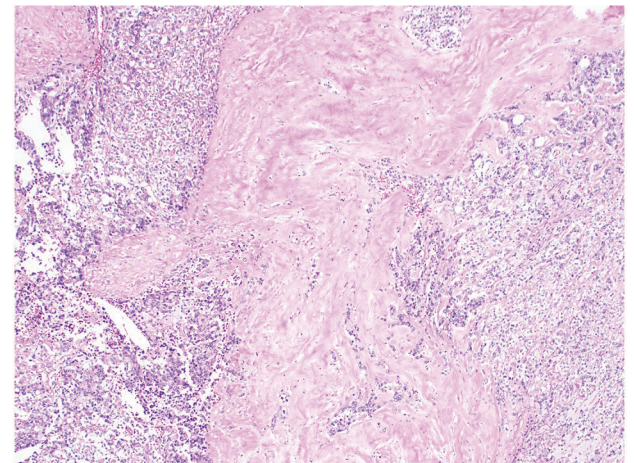


写真8 手術材料の組織像
線維性間質の増生を認める。H.E. ×4

豊富な線維性間質の増生を認めた(写真8)。免疫組織化学所見はCTガイド下針生検時検体と同様で、DSRCTの診断を支持する結果であった。

考察

線維形成性小円形細胞腫瘍(DSRCT)は豊富な線維性間質を伴う小型円形細胞からなる組織起源不明な稀な悪性軟部腫瘍で、男女比は4:1と男性に多く、主に腹腔内に好発する¹⁾。好発年齢は15~35歳で30歳代に最も多いが、10歳未満の小児から50代まで幅広い年齢に発生することが報告されている¹⁻²⁾。DSRCTの5年生存率は10~15%¹⁾、治療抵抗性で、非常に予後不良である³⁾。標準治療はいまだ確立されておらず、一般的には肉腫に準じた化学療法が行われているが³⁻⁴⁾、病変が腹腔内もしくは胸腔内に留まる場合や、大幅な腫瘍減量術を行うことが可能であると判断された場合には外科的切除の適応となることがある。外科的切除を行うことが出来た場合、Wongら⁵⁾の報告によれば、生命予後が非切除群では16ヶ月で

あるのに対し、切除群では47ヶ月、Hassan ら⁶⁾の報告によれば非切除群14ヶ月、切除群34ヶ月といずれの報告でも大幅に延長しており、長期生存を得るためには早期からの化学療法、放射線療法、外科的切除を組み合わせた集学的治療が非常に重要となる。DSRCTは臨床症状および画像所見に特異的なものがなく⁴⁾、確定診断に難渋することも多いが、本症例はCTNB-ROSEでDSRCTを推定したことで早期に確定診断に至り、化学療法を施行することで著しい腫瘍縮小効果を認めたため外科的切除を行うことができた。

CTガイド下ROSEの判定と病理組織診断での診断結果について椎名ら⁷⁾は、感度98%、特異度100%、正診率98%と高い一致率が得られ、検体不適正もなくなったと報告している。当院においても、2021年1月～2023年8月までのCTNB-ROSE 111件（内訳：肺・気管支63例、後腹膜臓器13例、縦隔12例、骨13例、その他10例）の細胞診断成績は、陽性76.6%、疑陽性15.3%、陰性6.3%、判定不能1.8%で、感度100%、特異度87.5%、正診率99%であった。現在本邦においては、CTガイド下針生検時のROSEは保険収載されておらず、人員の確保や診断技術の教育等の人的要因も併せて、実施困難な施設が多いのが現状ではあるが、CTガイド下生検時のROSEの併用は穿刺回数の減少、病理組織診断の精度向上およびturn around time (TAT)の短縮に貢献できる非常に信頼度の高い検査法である。

DSRCTの診断には、線維性間質を伴った小円形細胞の胞巣状増殖と免疫染色でのcytokeratin陽性、desminのドット状の陽性、WT1のC末端を標識する抗体での陽性の確認が必須とされている¹⁾。正常のWT1遺伝子からの転写タンパクは、N末端側、C末端側を認識するそれぞれの抗体に対して陽性所見を示すが、DSRCTでみられるEWSR1::WT1融合転写産物は遺伝子転座によりWT1のN末端側のアミノ酸がコードされないため、N末端側を認識する抗体は陰性もしくは部分的な陽性となり、C末端側を標識する抗体のみが核に陽性を示す^{2,8)}。このWT1抗体に対する反応性の乖離はDSRCTの診断に非常に重要でかつ特徴的な所見であり、本症例においても同様の所見を確認することができた。またEWSR1::WT1融合遺伝子の検出はDSRCTの診断確定に必須ではないが、望ましいとされており¹⁾本症例でもRT-PCRにおいて、EWSR1 exon7およびWT1 exon8の転座変異を確認した。

DSRCTの細胞診断学的特徴としては、N/C比の高い比較的均一な小型円形もしくは類円形の腫瘍細胞が孤立散在性ないし集塊状に出現し、核小体は不明瞭で、木目込み細工様配列や腺腔様あるいはロゼット様配列、立体的な上皮様結合を示す集塊を認めることもあるとされている⁹⁻¹¹⁾。鑑別すべき腫瘍として、Ewing肉腫、神経芽腫、横紋筋肉腫、小細胞癌、リンパ腫などの小型円形細胞腫瘍が挙げられる⁹⁻¹²⁾。

Ewing肉腫は、木目込み細工様配列やロゼット様の細

胞配列を認め、核小体が不明瞭であるなど、細胞学的特徴がDSRCTと共通する点が多く⁹⁾、形態のみでの鑑別は極めて困難なため、免疫化学およびFISH法やRT-PCRなどの分子病理学的な補助診断が必要不可欠である²⁾。Ewing肉腫はDSRCTとは異なり、cytokeratin, desminともに陰性のことが多く、また90%以上の症例でEWSR1::FLI1融合遺伝子を認めることが知られている²⁾。神経芽腫では、腫瘍細胞間に好酸性の線維状構造(neuropil)を認めるのが特徴的とされるが、明らかな神経線維がみられない症例もあり²⁾、やはり鑑別には免疫化学等の補助診断が必須である。本症例においてはEwing肉腫、神経芽腫ともに好発年齢および多発する結節性病変の存在から否定的と考え、ROSE時の鑑別診断としては挙げなかった。次に横紋筋肉腫は、DSRCTと同様に比較的幅広い年齢に発生し、desmin, cytokeratinにもしばしば陽性でDSRCTと類似した免疫形質を示すが^{2,11)}重厚な細胞質と偏在核を有する横紋筋芽細胞が出現する点異なる。しかし鑑別には、myogeninやMyoD1などの筋原性マーカーの発現の有無に加え、FISH法、RT-PCRなどの追加検査は不可欠である。

本症例では、細胞像および患者年齢や既往歴などの臨床情報から、リンパ腫と小細胞癌との鑑別が問題となったため、当院での迅速染色法であるUltrafast Papanicolaou (以下UFP)染色における本症例と自験例のリンパ腫、小細胞癌との細胞像の比較を行った。ROSE時には、上皮様結合を示す立体的な集塊を認め、全体的に小型円形核で切れ込みなどの核形不整が目立たず、核小体が不明瞭な点からリンパ腫は否定的と考えたが、本症例でも一部に上皮様結合に乏しく孤立散在性で、核の大小不同や核形不整などリンパ腫に類似した細胞形態を示す部分もみられた(写真9A)。リンパ腫では淡明な細胞質を有するのが特徴的であるが、UFP染色ではリンパ腫であっても核小体や核異型があまり目立たない症例もあり(写真9B)、ROSEの現場において、上皮様結合を示す集塊がみられなかった場合には、細胞形態のみでの両者の鑑別は困難である。

次に、小細胞癌との比較では、どちらもN/C比の高い核小体が不明瞭な小型円形細胞の木目込み細工様配列を認め、出現様式が非常に酷似していた(写真9C)(写真9D)。小細胞癌は細顆粒状、いわゆるsalt and pepper状の核クロマチンが特徴的で、本症例とは異なると考えたが、DSRCTでもしばしば小細胞癌に類似した核クロマチン所見を呈することが報告されている⁹⁻¹⁰⁾。さらに、UFP染色はその他の迅速細胞診染色と比較して、Papanicolaou染色に近い色素透過性をもち、核内構造の観察に優れる有用な染色法であるが¹³⁾、クロマチンの分布が通常のPapanicolaou染色とはやや異なり、すりガラス状核クロマチンを呈するアーチファクトの頻度が高いという報告もある¹³⁾。DSRCTとリンパ腫や小細胞癌などの核所見の詳細な観察が重要な鑑別点となる腫瘍においては、この

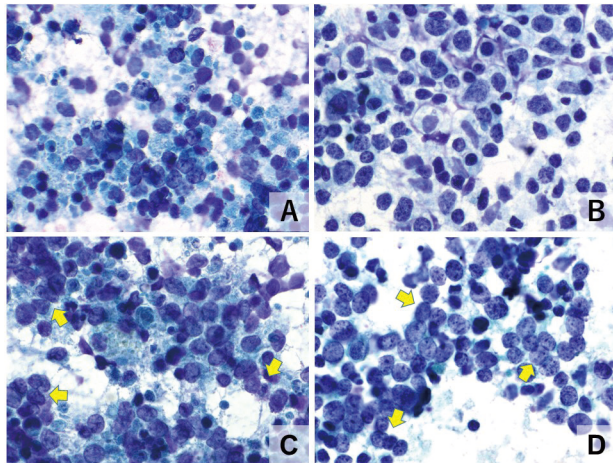


写真9 本症例とリンパ腫および小細胞癌との細胞像の比較
リンパ腫では本症例と比べて淡明な細胞質が目立つが、出現様式および核所見は酷似している。

また、核クロマチンは小細胞癌の方が細顆粒状であるが、ともにN/C比の高い小型円形細胞の木目込み細工様配列を認め、出現様式はDSRCTに酷似している。

A：本症例：UFP ×40，B：リンパ腫（自験例）：UFP ×40

C：本症例：UFP ×40，D：小細胞癌（自験例）：UFP ×40

特性を踏まえた慎重な診断が求められる。これまで述べてきたように、細胞形態のみでのDSRCTの診断は非常に困難であるが、N/C比の高い小型円形から類円形の腫瘍細胞を認めた場合には、年齢、性別等の患者情報や発生部位等の臨床所見をもとに、本症例の可能性を考慮し、免疫細胞化学などの補助診断を活用することが非常に重要であると考えられる。

病理診断によって治療方針が大きく左右されるため、検体採取の時点から免疫化学や遺伝子検査等を考慮した良質な充分量の検体を確保することが重要である。この観点から当院では、診断精度向上および効率的な細胞の回収のために、CTガイド下生検時の検体取扱いの際、次のような工夫を行っている。①採取した検体は従来一般的に用いられる生理食塩水に浸したガーゼや濾紙ではなく、滅菌パラフィルムにのせて提出してもらう。②捺印標本作製後、針生検検体をホルマリン固定したのちに、検体が載せられていた滅菌パラフィルムをそのままLBC保存液（BD Diagnostic社：サイトリッチTM レッド保存液）中に浸漬し、組織から剥離した細胞も回収する（写真10）。この運用によって、ガーゼや濾紙の凹凸面にこびりつくことによる検体の損失を減少させることができ、LBC保存液を用いての免疫細胞化学は組織型の推定にも非常に有効である。本症例でもLBC検体で免疫細胞化学を施行したことで、より詳細な細胞診断を行うことができた。

結語

DSRCTは一般的に予後不良であるが早期からの集学的治療開始で長期生存を得た症例も報告されており、迅速な診断確定が望まれる。本症例はCTNB-ROSEでDSRCT

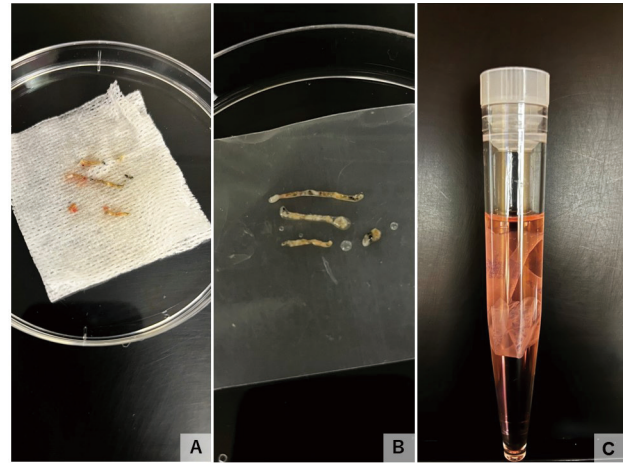


写真10 当院におけるCTガイド下ROSE時の標本作製法の工夫

A：生理食塩水に浸したガーゼに載せたCTNB検体。

B：滅菌パラフィルムに載せたCTNB検体。

C：滅菌パラフィルムをLBC保存液（BD Diagnostic社：サイトリッチTM レッド保存液）中に浸漬。

を推定したことで組織診断での免疫抗体選定や遺伝子検査実施までの時間が短縮され迅速な治療方針の決定に寄与できた。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is rare, highly aggressive, and has a poor prognosis; it frequently occurs in the peritoneal cavity, retroperitoneum, and pelvic cavity of young male adults. Herein, we report a case of DSRCT which was suspected by rapid on site cytologic evaluation at CT-guided needle biopsy (CTNB-ROSE).

Case: The patient was a man in his 40s. He had a history of childhood intestinal lymphoma. He presented with abdominal distention, which was suspicious of malignant lymphoma, and was referred to our hospital. A plane CT scan revealed a huge mass in the upper abdomen and multiple disseminated lesions within the abdominal cavity. CTNB-ROSE was performed on the upper abdominal mass with suspicion of lymphoma. In cytological smears obtained during ROSE, we observed small, round atypical cells with a high nuclear/cytoplasmic (N/C) ratio in a necrotic background. Given the presence of densely packed epithelial-like cell clusters, we ruled out the possibility of lymphoma. Additionally, we reported DSRCT as the most likely diagnosis from the cytological findings and clinical information, including patient age and CT images. Later, immunocytochemistry revealed that

the atypical cells exhibited positive nuclear staining for WT1 (C-terminus) and showed dot-like cytoplasmic positivity for desmin. Fluorescence *in situ* hybridization analysis (FISH) and reverse-transcription polymerase chain reaction analysis (RT-PCR) of the CT-guided needle biopsy specimens revealed split signals for the *EWSR1* gene, *WT1* gene, and *EWSR1::WT1* fusion. Finally, we diagnosed this case as DSRCT.

Conclusion: Generally, DSRCT has a poor prognosis, but there are reports that an early combined modality treatment can improve a patient's prognosis. In our case, the diagnostic estimation of DSRCT using CTNB-ROSE was useful and saved the time required to perform immunohistochemistry and molecular testing. This enabled an earlier start to treatment and contributed to a favorable therapeutic effect.

参考文献

- 1) Agaram NP, Antonescu CR, Ladanyi M. Desmoplastic small round cell tumor, Edited by the WHO Classification of Tumors Editorial Board, WHO Classification of Tumors 5th Edition Soft Tissue and Bone Tumors. Lyon: IARC Press, 2020: 306-308.
- 2) 木下伊寿美, 小田義直, 長谷川匡. 線維形成性小円形細胞腫瘍. 腫瘍病理鑑別診断アトラス刊行委員会監修, 腫瘍病理鑑別診断アトラス 悪性軟部腫瘍. 東京: 文光堂, 2021: 168-172.
- 3) 黒澤学, 小谷泰一, 羽賀博典. 腹腔原発線維形成性小円形細胞腫瘍の一部検例, 病理と臨床 2013; 31: 313-318.
- 4) 丸山祐二, 奥村幸彦, 脇岡真之・他. 腹部巨大腫瘍を呈した線維形成性小円形細胞腫瘍の1例, 臨床と研究 2010; 87: 1623-1628.
- 5) Wong HH, Hatcher HM, Benson C, et al. Desmoplastic small round cell tumor: characteristics and prognosis factors of 41 patients and review of the literature. Clinical Sarcoma Research 2013; 3: 14.
- 6) Hassan I, Shyyan R, Donohue JH, et al. Intraabdominal Desmoplastic Small Round Cell Tumors A Diagnostic and Therapeutic Challenge. Cancer 2005; 104: 1264-1270
- 7) 椎名真一, 村上友理香, 池田優太・他. CTガイド下生検における ROSE 併用の有用性, 北海道臨床細胞学会会報 2019; 28: 6-10.
- 8) Murphy AJ, Bishop K, Pereira C et al. A new molecular variant of desmoplastic small round cell tumor: significance of WT1 immunostaining in this entity. Human Pathol 2008; 39: 1763-1770.
- 9) Crapanzano JP, Cardillo M, Lin O et al. Cytology of Desmoplastic Small Round Cell Tumor A Series Including Findings in ThinPrep. Cancer Cytopathology 2002; 96: 21-31.
- 10) Chang F. Desmoplastic Small Round Cell Tumors Cytologic, Histologic, and Immunohistochemical Features. Arch Pathol Lab Med 2006; 130: 728-732.
- 11) 瀬戸口知里, 明石巧, 櫻井聖・他. 超音波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA) で推定可能であった線維形成性小円形細胞腫瘍の1例, 日臨細胞誌 2018; 57: 183-188.
- 12) Mello CA, Campos FAB, Santos TG, et al. Desmoplastic Small Round Cell Tumor: A Review of Main Molecular Abnormalities and Emerging Therapy. Cancers 2021; 13: 498.
- 13) 宮本加菜. 呼吸器領域における Ultrafast Papanicolaou 染色を用いた on-site cytology の実際, 医学検査 2019; 47: 261-267.

症例報告

セルブロック法が診断に有用であった類上皮型 GIST の 1 例

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⁾

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

【内容抄録】

背景 Gastrointestinal stromal tumor (以下：GIST) は、消化管間葉系腫瘍の中で最も頻度の高い腫瘍である。組織型の大部分は紡錘形細胞型が多いが、類上皮型も存在する。また類上皮型の中には、低分化腺癌等との鑑別を要する症例もある。今回我々は、類上皮型 GIST の 1 例を経験したので報告する。

症例 患者は上腹部痛を訴える 70 歳代の女性。CT にて肝下面から臍下部にかけて巨大な腫瘍性病変が認められ、超音波内視鏡下穿刺吸引法が施行された。細胞像は出血性背景に類円形細胞が緩やかな集塊で多数みられ、紡錘形細胞や大型異型細胞が一部に混在して認められた。臨床的に GIST が疑われており紡錘形細胞が認められたためセルブロックを用いて c-kit の免疫細胞化学染色を施行した結果、腫瘍細胞は c-kit を発現したため GIST と判定した。

切除組織は類円形を呈する腫瘍細胞が充実性に増殖し、一部に紡錘形細胞が束状増殖を呈していた。免疫組織化学において、腫瘍は c-kit に陽性を示し、核分裂数が $>10/HPF$ と高値であったことから高リスク群の GIST と診断した。

結語 類円形細胞と大型異型細胞が混在する多彩な細胞像を認めた場合は、類上皮型 GIST の可能性も考慮し c-kit の免疫細胞化学を行うことが重要である。

Key words : gastrointestinal stromal tumor, epithelioid type, endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, c-kit, case report

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (以下：GIST) は、消化管全体の間葉系腫瘍の中で、最も頻度の高い腫瘍であり約 8 割を占めている¹⁾。GIST は主に 50~60 代に好発し性差はなく、胃、小腸、大腸の順に発生頻度が高い²⁻³⁾。GIST は、腫瘍径 2 cm 以下でも転移した報告例があり⁴⁾、潜在的悪性と考えられている。そのため腫瘍径や核分裂数などを組み合わせた再発リスク分類が一般的に用いられて

おり、術後補助療法を施行するか否かの指標とされている⁵⁾。GIST の組織型の多くは、紡錘形細胞型であるが、類上皮型や混合型も存在する²⁻³⁾。類上皮型の細胞像は、類円形細胞を主体とする像や多形性の強い大型細胞の混在を伴うことがあると報告されており、低分化腺癌や未分化癌等との鑑別が必要となる症例もある⁶⁾。今回我々は、セルブロック法が診断に有用であった類上皮型 GIST の 1 例を経験したので報告する。

Cell block method for diagnosing epithelioid gastrointestinal stromal tumor: A case report

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

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

症例

患者 : 70 歳代, 女性.

既往歴 : 特記事項なし.

現病歴 : 患者は上腹部痛を主訴に前医を受診した。腹部超音波検査にて肝下面から臍下部にかけて巨大な腫瘍性病変が認められたため、精査加療目的で当院紹介となった。画像的に GIST などの間葉系腫瘍が疑われ、腫瘍性病変に対して超音波内視鏡下穿刺吸引法 (以下：EUS-FNA) が施行された。

画像所見 : MRI 画像では肝下面から臍下面にかけて $21 \times 22 \times 13$ cm 大の巨大腫瘍性病変が認められた。腫瘍の中心部は低信号を呈し、壊死の存在が示唆された (写真 1a)。CT 画像では肝臓と腫瘍の間に長径 2.5 cm 大の結節性病変を認め、腫瘍と同様の信号を呈していたことから

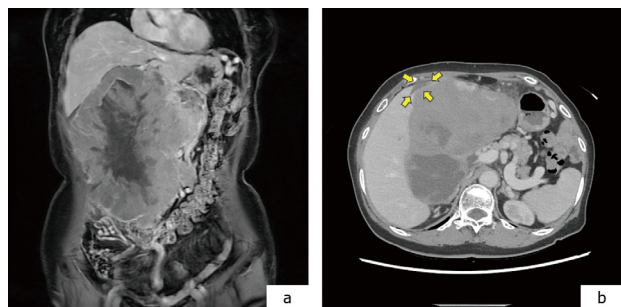


写真1 胸腹部 MRI 画像 (a) / 腹部 CT 画像 (b)

- a: 肝下面から臍下面にかけて $21 \times 22 \times 13$ cm 大の巨大腫瘍性病変を認め、中心部は低信号を示し壊死が示唆される所見であった。
b: 肝臓と腫瘍の間に長径 2.5 cm 大の結節性病変を認め、播種が疑われる所見であった (矢印)。

播種が疑われた (写真 1 b)。

細胞所見

EUS-FNA 後の Papanicolaou 標本において、出血性背景に大型で細胞密度の高い細胞集塊が認められ (写真 2)、細胞質はライトグリーンに淡染し細胞境界不明瞭であった。核は円形から類円形で核小体は目立たず、核クロマ

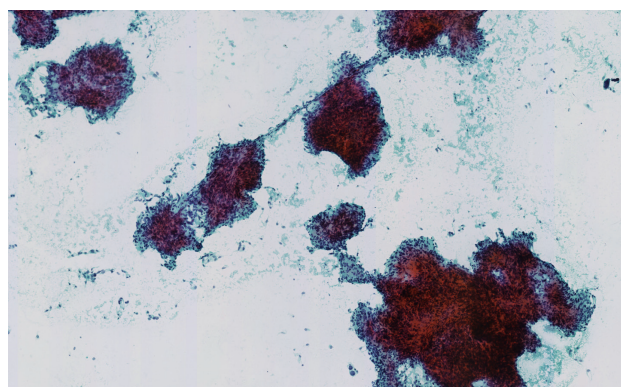


写真2 EUS-FNA 細胞診。出血性背景に大型で細胞密度の高い細胞集塊が認められた。(Pap. $\times 4$)

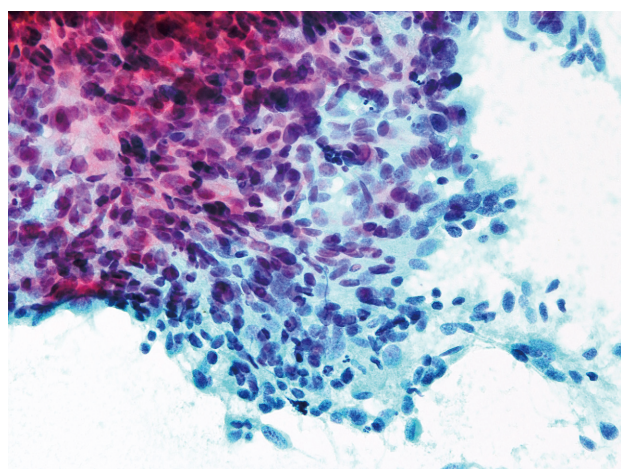


写真3 EUS-FNA 細胞診。核は円形～類円形で核小体はあまり目立たず、核クロマチンは細顆粒状を示していた。(Pap. $\times 20$)

チンは細顆粒状を示す細胞が多数認められた (写真 3)。また、一部に血管随伴像や核内細胞質封入体を示す大型異型細胞、紡錘形細胞が認められた (写真 4 a, b, c)。標本中には円形～類円形細胞が主体に認められ低分化腺癌や未分化癌が鑑別としてあがった。しかしながら、臨床的に GIST が疑われており、部分的ではあるが紡錘形細胞が認められたことからセプロックを用いた c-kit の免疫細胞化学が施行された。腫瘍細胞の細胞質に c-kit の発現を認め (写真 5)、上記の細胞所見と併せて、GIST と判定した。

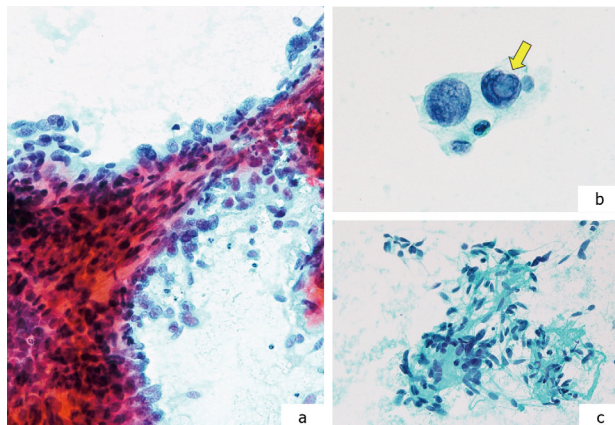


写真4 EUS-FNA 細胞診。

- a: 血管随伴像が認められた。(Pap. $\times 20$)
b: 核内細胞質封入体が散見された (矢印)。(Pap. $\times 40$)
c: 一部に紡錘形細胞が認められた。(Pap. $\times 20$)

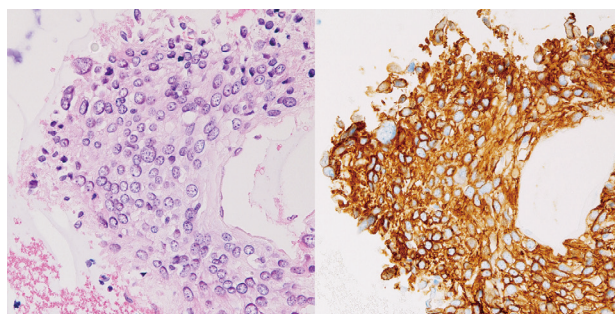


写真5 セプロック法による免疫細胞化学。腫瘍細胞の細胞質に c-kit の発現が認められた。(c-kit $\times 20$)

EUS-FNA 生検の病理組織所見

EUS-FNA によって採取された組織には、血液成分とともに類円形や短紡錘形核を有する腫瘍細胞が充実性に認められた (写真 6 a)。免疫組織化学において腫瘍細胞は、c-kit 陽性、CD34、S-100、Desmin 陰性であり (写真 6 b, c, d, e)、GIST と診断された。

手術標本の病理組織所見

摘出された腫瘍は肉眼的に黄白色充実性で中心部に壊死を伴う腫瘤を形成していた (写真 7 a)。また腫瘍は、胆嚢、胃、十二指腸、肝臓、大網に近接し、肝右葉と腫

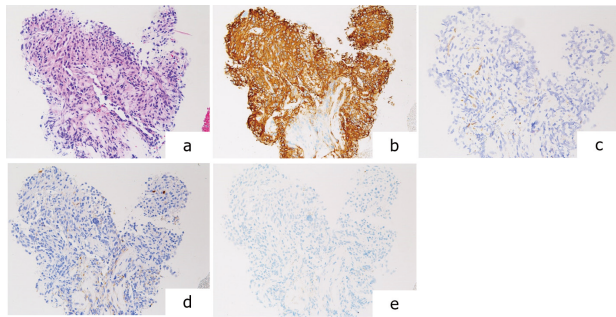


写真6 EUS-FNA 生検組織診.

- a : H.E. ×20
b : c-kit ×20
c : CD34 ×20
d : S-100 ×20
e : Desmin ×20

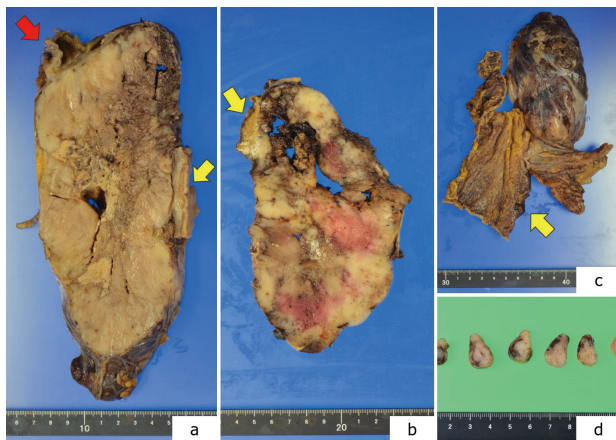


写真7 摘出標本肉眼像.

- a, b, c : 腫瘍は黄白色充実性で中心部には壊死を伴っており、胆嚢（赤矢印）、胃・十二指腸（黄矢印）(a)、肝臓（矢印）(b)、大網（矢印）(c) に近接していた。
d : CT 画像で指摘された箇所と同領域に結節性病変が認められた。

瘍の境界部に結節性病変が認められた（写真7 a, b, c, d）。組織学的には、血管を介在した細胞密度の高い腫瘍で腫瘍細胞が充実性に増殖していた（写真8）。腫瘍細胞は円形～類円形核を呈しており、核異型の強い大型細胞の混在が認められた（写真9）。また、一部に紡錘形細胞領域も認められた（写真10）。免疫組織化学では c-kit 陽性、CD34一部陽性、S-100、Desmin 陰性、MIB-1 index : 20%であった。肝右葉と腫瘍の境界部の結節性病変は直接浸潤像が認められず播種結節と診断された。本腫瘍は、腫瘍径が25cm 大と巨大であり胆嚢、胃、十二指腸、肝臓、大網に近接していたが、病理組織学的には、原発巣の同定は困難であった。核分裂像数は、50視野あたり10以上認められ modified Fletcher 分類の高リスク群に分類された。ダイレクトシーケンス法を用いた c-kit 遺伝子変異解析において、c.1509_1510insGCCTAT (exon 9 Tyr503_Phe504 insAlaTyr) の変異が認められた。以上より、本腫瘍は GIST と診断された。

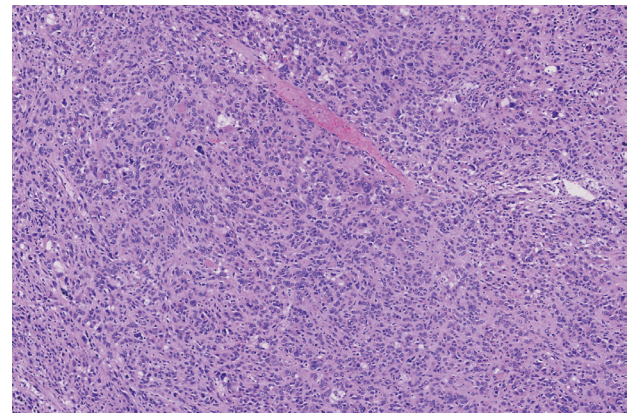


写真8 摘出標本組織像。腫瘍細胞が充実性に増殖していた。(H.E. ×4)

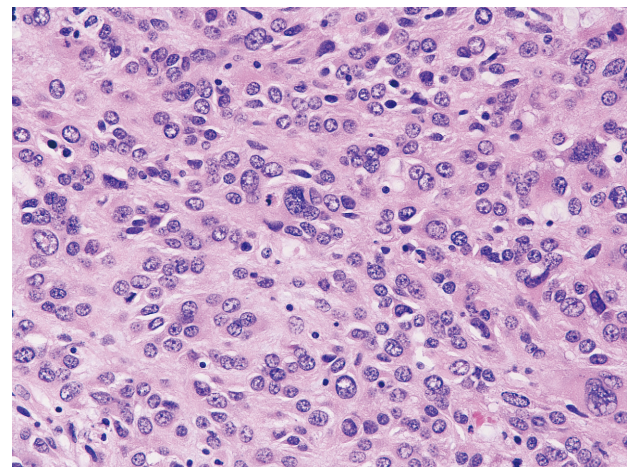


写真9 摘出標本組織像。核異型の強い大型細胞の混在が認められた。(H.E. ×20)

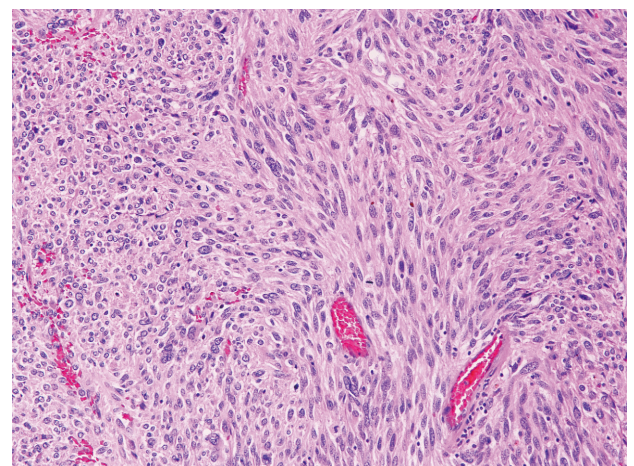


写真10 摘出標本組織像。類上皮細胞領域とともに一部に紡錘形細胞領域が認められた。(H.E. ×20)

考察

GIST は消化管固有筋層間の筋間神経叢内およびその周囲や固有筋層内に存在するカハールの間質細胞を由来とする腫瘍である¹⁻³⁾。かつては、消化管間葉系腫瘍の多くが平滑筋細胞由来と考えられ平滑筋腫や平滑筋肉腫など

に分類されていたが、カハールの間質細胞と GIST に c-kit のタンパク発現が確認されるとともに GIST の大部分に c-kit 遺伝子の機能獲得性突然変異が報告され、GIST という独立した組織型分類の確立に至っている^{1,2)}。GIST は良性の経過をたどるものから、腫瘍の増大および転移をきたし悪性の経過をたどるものまであり、潜在的悪性と考えられている^{1,4)}。また、GIST の組織像のみでは悪性度の評価が困難なため^{1,4)}、腫瘍径や核分裂像数等を組み合わせた再発リスク分類が一般的に用いられている^{4,5)}。再発リスク分類の中でも、再発の危険因子として腫瘍径、核分裂像数、腫瘍発生部位、腹膜播種の因子となる腫瘍破裂の有無を加えた modified Fletcher 分類が高リスク群を効率的に選択する分類法として有用と報告されている⁵⁾。本症例では、modified Fletcher 分類において高リスク群に分類されたため、3年間のイマチニブの投与による術後補助療法が実施され、経過観察中である。なお、GIST の再発は3年以内に多く、腫瘍径が10cm を超えるものは再発率が約60%との報告もあり⁷⁾、CT による長期的なフォローアップが必要である。

類上皮型 GIST の細胞学的特徴として、核内細胞質封入体、核小体、核形不整、血管随伴像などが挙げられる⁸⁻¹⁰⁾。本症例においても同様に核内細胞質封入体や血管随伴像などの所見が認められたが、核小体についてはあまり目立たなかった。また、紡錘形細胞の出現については9例の類上皮型 GIST のうち4例に紡錘形細胞が認められたとの報告があり⁸⁾、本症例でも認められ GIST を想定するには有益な所見であると考えられる。細胞診において類上皮型 GIST と鑑別を要するものとして、低分化腺癌、未分化癌、神経内分泌腫瘍などが挙げられる^{6,9,10)}。これらの鑑別疾患と本症例を比較した際の鑑別点としては、低分化腺癌や未分化癌は著明な核小体および細胞境界が比較的明瞭である点が挙げられる。神経内分泌腫瘍については核クロマチンが顆粒状で本症例と類似しており鑑別点にはなりにくい⁸⁾が、本症例でみられたような核内細胞質封入体を示す大型異型細胞が確認できれば鑑別が可能と思われる。しかし、症例によっては核小体が目立つ症例や核内細胞質封入体は類上皮型 GIST の鑑別の一つとして挙げられる悪性黒色腫にも認められるなど形態学的に GIST と判定するには困難な場合もある^{6,8-10)}。そのため、c-kit の免疫細胞化学染色の併用が必要不可欠であると考えられる。GIST の95% が c-kit 陽性であり、GIST を診断するうえでは c-kit の発現の確認が重要である^{6,11)}。しかしながら、GIST の5% は c-kit 陰性である。そのような症例に対して West らは¹²⁾、Discovered on GIST-1 (以下 DOG1) が GIST の診断に有用であることを報告している。類上皮型 GIST は低分化腺癌、未分化癌、神経内分泌腫瘍などとの鑑別が必要となる場合もあり、必要に応じて複数の抗体を用いた免疫細胞化学染色を行うことができるセルブロック法が有用であると考えられる¹⁰⁾。そのため、EUS-FNA 時に十分な腫瘍細胞量の採取に

努め、質的診断の向上に繋げることが重要であると考ええる。

組織学的には、GIST 全体の70% が紡錘形細胞型、20% が類上皮型、10% が混合型である²⁾。混合型の定義は、紡錘形細胞と類上皮細胞の混在、または紡錘形細胞領域と類上皮細胞の領域が移行することなく互いに分かれていることとされている¹³⁾。また、紡錘形細胞と類上皮細胞それぞれの腫瘍成分が少なくとも25% 以上であるものとして定義している文献もある¹⁴⁾。これらの定義に基づく本症例では、腫瘍の大部分を類上皮細胞成分が占めており、紡錘形細胞領域は一部にしか認められず類上皮型 GIST であると考えられる。類上皮型 GIST の組織像は、好酸性から空胞状の胞体を持った細胞質と円形または楕円形の核をもつ腫瘍細胞が充実に増殖し、上皮性腫瘍に似た構築を示すものもある^{1-3,15)}。また、類上皮型 GIST は紡錘形細胞型 GIST よりも進行のリスクが高いとの報告もあり¹⁴⁾、これは核の多形性や高い分裂活性が特に類上皮型 GIST でみられることに起因している可能性がある^{14,16)}。しかしながら、platelet-derived growth factor receptor A (以下、PDGFRA) 遺伝子に変異があり、かつ胃の粘膜下に発生頻度の高いとされる類上皮型 GIST は、予後良好とされており¹⁷⁾、予後に及ぼす影響は亜型の他に腫瘍発生部位や遺伝子変異の有無等にも関与していると考えられる。

GIST において最も頻度の高い遺伝子変異は c-kit 遺伝子変異であり、GIST 全体のおよそ80% を占めており、次いで PDGFRA 遺伝子変異が8~10% 程度である¹¹⁾。また、c-kit 遺伝子や PDGFRA 遺伝子に変異を認めない GIST が10% 程度に存在することが知られており、野生型 GIST と分類されている¹¹⁾。最も頻度の高い c-kit 遺伝子変異を有する GIST の内 exon11 に変異があるものが60~70% 程度、次いで exon 9 に変異があるものが5~10% 程度とされている¹¹⁾。exon 9 の変異は、特に小腸に多いとされ、悪性度が高く予後不良と報告されている^{1,11,15)}。

Pai T らは¹⁸⁾、c-kit 遺伝子に変異を認めた GIST70症例のうち exon 9 に変異を認めたのが10例で、そのうち類上皮型が3例で、いずれも小腸が原発部位であったと報告している。なお本症例では、病理組織学的に腫瘍の原発巣の同定には至らなかったが、手術時の所見では、腫瘍を挙上した際に十二指腸球部に基部を認め、同部位からの腫瘍発生であることが推察されていた。また、摘出腫瘍の c-kit 遺伝子変異解析において、exon 9 に変異が認められたことより原発巣は遺伝子変異解析の結果からも十二指腸由来であった可能性が考えられる。c-kit 遺伝子や PDGFRA 遺伝子の変異亜型とイマチニブの投与効果には関連があり¹¹⁾、GIST における遺伝子変異解析はイマチニブによる薬剤感受性の判断基準としても有用であるとされている。

結語

今回我々は類円形細胞とともに核内細胞質封入体を示す大型異型細胞が混在する多彩な細胞像を認め、GISTと判定し難い細胞所見であったが、c-kitを用いた免疫細胞化学を行うことでGISTの推定が可能であった症例を経験した。本症例のような多彩な細胞像を認めた場合はc-kitによる積極的な免疫細胞化学による分子病理学的検索が望まれる。

本論文の要旨は第38回日本臨床細胞学会九州連合会学会において発表した(2023年7月)。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Gastrointestinal stromal tumors (GIST) is the most common type of stromal tumors of the gastrointestinal tract. The majority of histological GIST types is spindle cell type; however, epithelioid type also occurs. Epithelioid GIST requires differentiation from poorly differentiated adenocarcinoma. Here, we report a case of epithelioid GIST.

Case: A woman in her 70s complained of upper abdominal pain. A CT scan showed a large mass lesion extending from the inferior surface of the liver to the lower umbilicus, and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration was performed. Cytological analyses revealed numerous round cells in loose clusters on a hemorrhagic background, with spindle-shaped cells and large, atypical cells observed in some areas. Immunocytochemical staining for c-kit was performed using a cell block, and the tumor was determined to be GIST because the tissue expressed c-kit. The resected tissue showed round-shaped tumor cells with solid growth and some spindle-shaped cells with bundle-like growth. Immunohistochemistry was positive for c-kit; the mitotic count was >10/HPF.

Conclusions: It is important to perform immunocytochemistry for c-kit when considering the presence of epithelioid GIST if cytological findings reveal a diverse mixture of round and large, atypical cells.

参考文献

- 1) Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 655-664.
- 2) Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130: 1466-1478.
- 3) Gheorghe G, Bacalbasa N, Ceobanu G, et al. Gastrointestinal

stromal tumors — a mini review. *J Pers Med.* 2021; 11: 694.

- 4) 大谷吉秀, 北島政樹. 消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor) の診断と治療 —現状と問題点—. *日消外会誌.* 2005; 38: 131-134.
- 5) 山本健人, 三木明, 岡田和幸, 他. 消化管間葉系腫瘍の術後再発危険因子と modified Fletcher 分類によるリスク分類の有用性の検討. *日消外会誌.* 2015; 48: 473-480.
- 6) 福屋美奈子, 畠榮, 岩知道伸久, 他. 胃原発類上皮型 gastrointestinal stromal tumor の2例. *日臨床細胞誌.* 2008; 47: 386-390.
- 7) DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 373: 1097-1104.
- 8) Dong Q, McKee G, Pitman M, et al. Epithelioid variant of gastrointestinal stromal tumor: Diagnosis by fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol.* 2003; 29: 55-60.
- 9) Cantu MD, Goyal A. Cytomorphology of epithelioid gastrointestinal stromal tumor. *Diagn Cytopathol.* 2018; 46: 636-638.
- 10) Dey B, Pradhan P, Siddharaju N, et al. Epithelioid gastrointestinal stromal tumour of the ileum; a diagnosis using fine needle aspiration cytology. *Cytopathology.* 2016; 27: 499-501.
- 11) Brčić I, Argyropoulos A, Liegl-Atzwanger B. Update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumors. *Diagnostics.* 2021; 11: 194.
- 12) West RB, Corless CL, Chen X, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol.* 2004; 165: 107-113.
- 13) Wong NA, Mangwana S, et al. KIT and PDGFRA mutational analyses of mixed cell-type gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology.* 2007; 51: 758-762.
- 14) Jumniensuk C, Charoenpitakchai M. Gastrointestinal stromal tumor: clinicopathological characteristics and pathologic prognostic analysis. *World J Surg Oncol.* 2018; 16: 231.
- 15) Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002; 33: 459-465.
- 16) Liang L, Li X, Li D, et al. Mutational characteristics of gastrointestinal stromal tumors: A single-center analysis of 302 patients. *Oncol Lett.* 2021; 21: 174.
- 17) Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, et al. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential.

Lab Invest. 2004; 84: 874-883.

- 18) Pai T, Bal M, Shetty O, et al. Unraveling the spectrum of *KIT* mutations in gastrointestinal stromal tumors: An Indian Tertiary Cancer Center Experience. South Asian J Cancer. 2017; 6: 113-117.

短報

肺 Mucous gland adenoma の 1 例

鹿児島市立病院 病理診断技術科¹⁾ 鹿児島市立病院 病理診断科²⁾ 鹿児島厚生連病院 病理診断科³⁾
鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 先進治療科学専攻 腫瘍学講座⁴⁾
白澤 晃樹¹⁾ 古屋 大幸¹⁾ 富田 大介¹⁾ 川畑 遊星¹⁾
松木田純香³⁾ 田畑 和宏⁴⁾ 末吉 和宣²⁾

症例 2 : 60代 女性

検査材料 : 左肺下葉 腫瘍部穿刺 (外科切除検体より採取)

臨床経過 : 健診時に実施された胸部レントゲンにて左下肺野に異常陰影を認め当院を紹介受診。胸部 CT にて左肺下葉 B10入口部に長径22mm 大の結節を認め、気管支鏡検査でも同部に表面平滑な腫瘍が認められた。粘膜面への露出は認められなかった。以上の所見より左気管支カルチノイドが疑われ、診断を兼ねた外科的切除の方針

となった。

細胞所見 : 多量の粘液を背景に、多数の小腺腔様構造をもつ異型に乏しい細胞集塊を認める (写真 1, 2)。一部には柵状配列を示す細胞集塊や細胞質内粘液を伴う細胞も認められた (写真 3, 4)。標本中に出現していたいずれの細胞にも明らかな核異型は認められなかった。

組織所見および組織学的診断 : 左肺下葉切除術が施行され、B 9/B10 分岐部の内腔を閉塞するような結節性病変

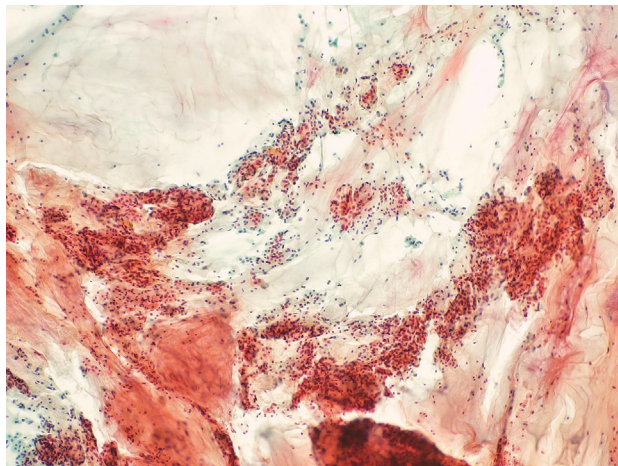


写真 1 背景に多量の粘液と小腺腔を伴う細胞集塊が認められる。Pap. $\times 10$

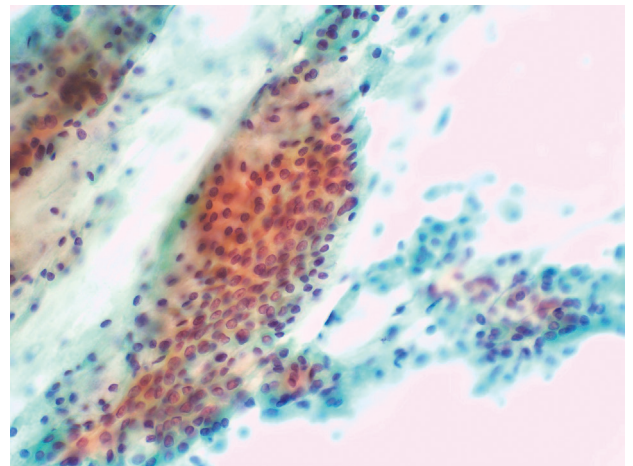


写真 3 柵状配列を示す細胞集塊。Pap. $\times 40$

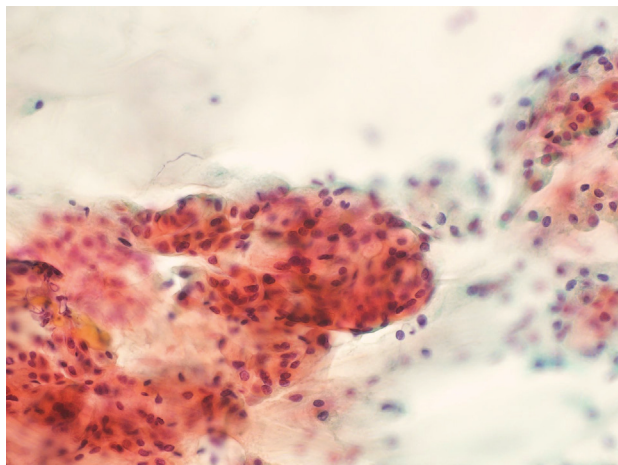


写真 2 多数の小腺腔を伴う集塊。集塊を構成する細胞に明らかな核異型は認められない。Pap. $\times 40$

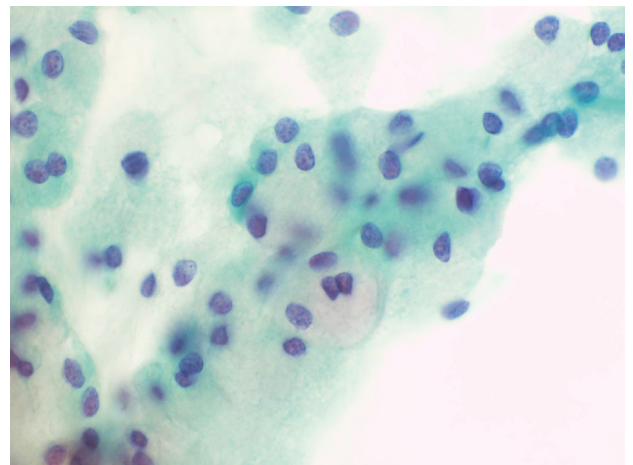


写真 4 細胞質内に粘液を含有する細胞。Pap. $\times 100$

が認められた。気管支内腔は線毛円柱上皮細胞で覆われ、気管支粘膜下に大小さまざまな腺管および嚢胞状構造を呈する腫瘍性病変が認められた(写真5)。腫瘍細胞の核は小型類円形で基底側に配列し、極性は保たれていた(写真6)。また、間質には紡錘形細胞の増殖が認められた(写真6、黄矢印)。以上の所見より、本症例は粘液腺腺腫と診断された。

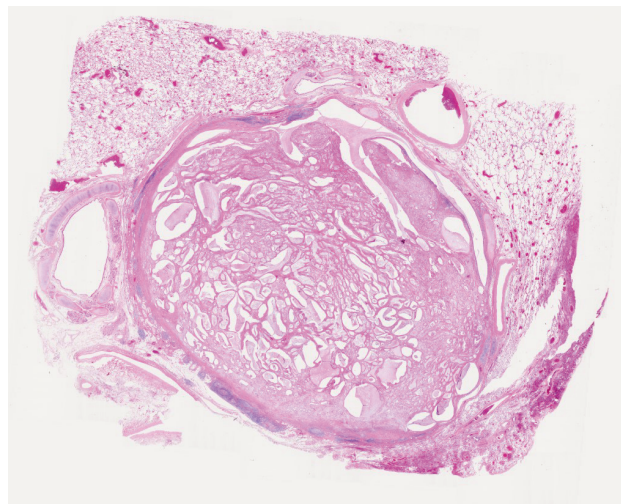


写真5 腫瘍断面のルーペ像。大小さまざまな腺管および嚢胞構造が認められる。

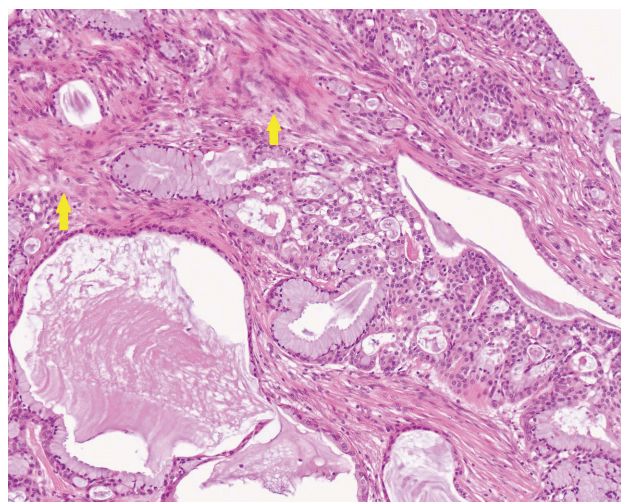


写真6 腺細胞の核は基底側に配列し、矢印部には間質の増殖が認められる。HE ×10

出題のポイント：気管支鏡等で採取された細胞診標本上に、粘液性背景と細胞質内粘液を伴う細胞集塊を認めた場合、通常は浸潤性粘液性腺癌や粘表皮癌等が鑑別に挙がる¹⁻²⁾。しかし、①太い気管支の粘膜下より採取、②多量の粘液産生や細胞質内粘液、③異型に乏しく極性の揃った核の3つの条件を満たす場合には、粘液腺腺腫も考慮に入れる必要があると考える。浸潤性粘液性腺癌には非常に核異型の乏しい症例も存在するため、細胞形態のみで粘液腺腺腫と断定することは困難であるが、Over diagnosis を避けるためにも、粘液腺腺腫の特徴的細胞所

見を認識しておくことは重要であると考える。

参考文献

- 1) 田代隆良, 後藤純, 後藤陽一郎・他. Bronchial Mucous Gland Adenoma の1症例. 肺癌 Japanese Journal of Lung Cancer 1987; 27: 701-706.
- 2) Borczuk AC, Cooper WA, Dacic S, et al. Thoracic tumours/edited by WHO classification of Tumours Editorial Board. 5th Edition, Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2021: 53-54.

短報

潰瘍性大腸炎に合併した原発性硬化性胆管炎が疑われた，進行膵癌の一例

佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科

甲斐 敬太

症例3：60歳代 男性

検査材料：胆汁

臨床経過：潰瘍性大腸炎治療中，難治性の十二指腸潰瘍を合併し，通過障害をきたしていた，黄疸が出現し，精査で原発性硬化性胆管炎（Primary Sclerosing Cholangitis: PSC）が疑われた，減黄目的に経皮経肝胆道ドレナージが行われ，胆汁が提出された。

細胞所見および細胞学的診断：粘液性背景に，多数の上皮集塊が出現していた（写真1），多くの集塊の辺縁は直

線的で，細胞のほつれや飛びだしは目立たなかったが，ほつれを伴う集塊も認めた（写真2），核中心性と偏在性の細胞が混在し，長軸方向の配列は不規則であった，核は類円形～楕円形で大小不同は目立たなかったが，軽度の核型不整が認められた（写真3），クロマチンは微細顆粒状であったが不均等分布が認められ，細胞質内粘液を

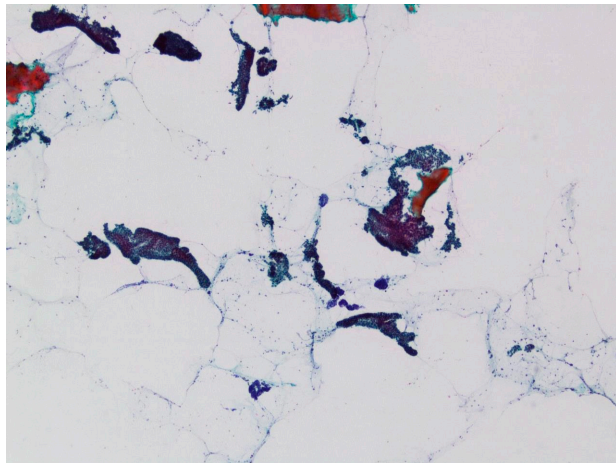


写真1 液性背景に，多数の上皮集塊が認められる，Pap 染色，対物2倍

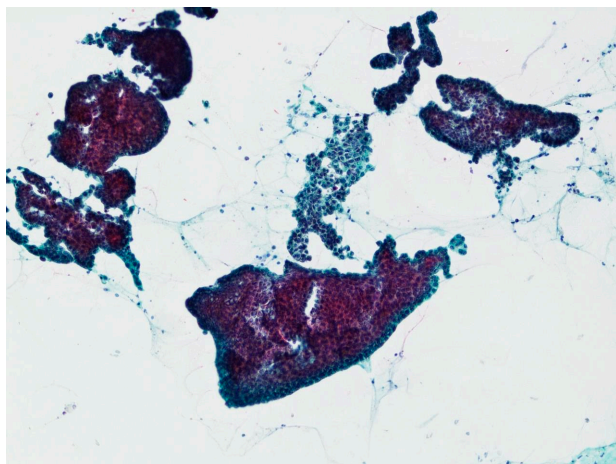


写真2 辺縁が直線的で，細胞のほつれや飛びだしは目立たない集塊を認める一方，辺縁にほつれを伴う集塊も認める，Pap 染色，対物10倍

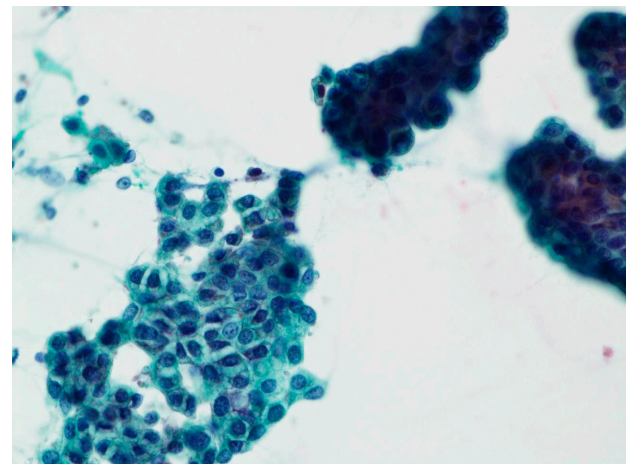


写真3 核中心性と核偏在性の細胞が混在し，核の長軸方向の配列が不規則な集塊が認められる，核の大小不同は目立たないが，軽度の核型不整が認められる，Pap 染色，対物40倍

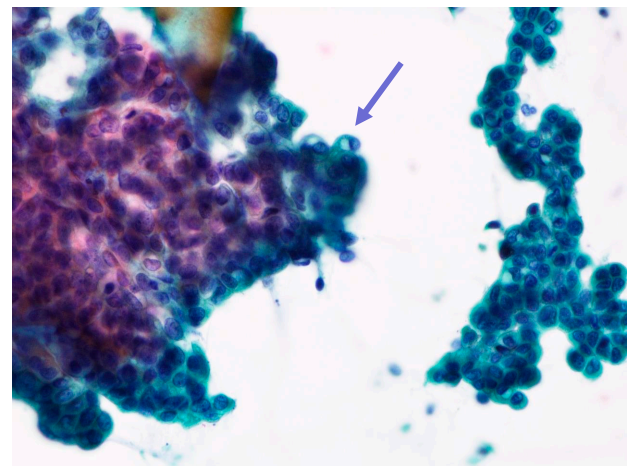


写真4 核は類円形～楕円形，クロマチンは微細顆粒状で，不均等分布したものが認められる，また細胞質内粘液を同う細胞も認められる（矢印），Pap 染色，対物40倍

伺う細胞も認めた(写真4)。PBC には上皮性集塊の出現量が多く、良性・悪性の両方を示唆する所見を認めたが、胆膵領域では細胞異型が弱くとも浸潤性が強い高分化腺癌が存在することに留意して、腺癌を疑う異型細胞と判断した。

組織学的診断：亜全胃温存膵頭十二指腸切除検体が提出され、十二指腸に潰瘍を認めた(写真5 a)。断面では白色調腫瘍が浸潤性に増殖し、潰瘍を形成していた(写真5 b)。組織学的には高分化な腺癌の浸潤・増殖像を広範に認めた(写真6 a)。癌細胞は細胞質内粘液を有し、核異型は軽度であったが(写真6 b)、膵実質から十二指腸、膵前方組織、膵後方組織、胆嚢および総胆管に至るまで、広範に浸潤していた(写真6 c)。

出題のポイント：PSC が潰瘍性大腸炎に合併することは良く知られており¹⁾、提示例は画像精査の上で、潰瘍性大腸炎に合併した PSC と考えられていた。後方視的には

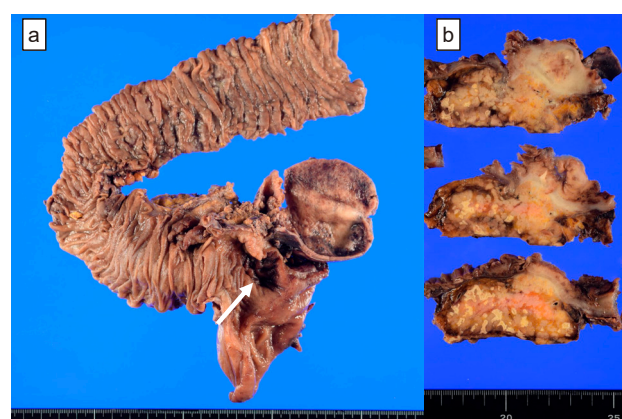


写真5 a: 膵全胃温存膵頭十二指腸切除検体の全体像。十二指腸に潰瘍形成を認める(矢印)。b: 断面では境界不明瞭な腫瘍を認める。

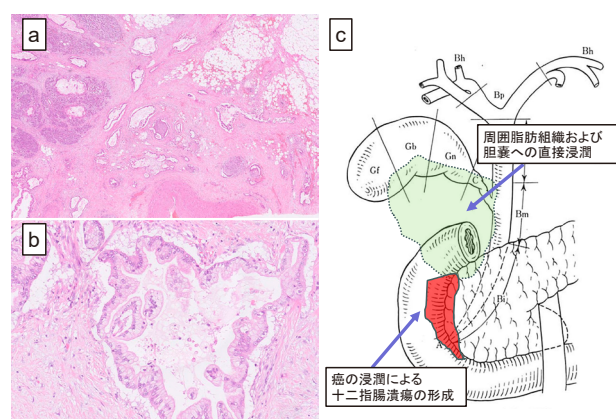


写真6 a: 高分化な腺癌の浸潤・増殖像が広範にみられる(HE染色, 対物2倍)。b: 腺癌細胞は細胞質内粘液を有し、核異型は比較的軽度である(HE染色, 対物40倍)。c: 腫瘍の浸潤範囲のシェーマ。腫瘍は膵実質から十二指腸に浸潤し、潰瘍を形成していた(マッピング赤領域)。また、膵前方組織、膵後方組織、胆嚢および総胆管に至るまで、広範囲に浸潤していた(マッピング緑領域)。

十二指腸壁近傍の膵組織(いわゆる groove 領域)から発生した膵癌であり、膵実質内の腫瘍として描出されなかった点、良性十二指腸潰瘍の合併が考えられていたため、画像所見の解釈に修飾が加わった点が、臨床診断を困難にした要因と考えられる。

臨床的に良性疾患が疑われる状況下で、悪性の判定を下すことは些か勇気を要するが、細胞所見を客観的に評価し、「悪性を否定できるのか」という観点で判断することが肝要である。また、PSC は画像上、胆管癌との鑑別が難しいことがあり、PSC に胆管癌が発生することもある²⁾という点や、提示例の様に細胞異型は弱くとも悪性度の高い高分化腺癌が胆膵領域には発生しうる点を念頭において、胆膵領域の細胞診標本は検鏡する必要がある。

参考文献

- 1) Fousekis FS, Theopistos VI, Mitselos IV, et al. Specific Features of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis. J Clin Med Res 2019; 11: 81-88.
- 2) Song J, Li Y, Bowlus CL, Yang G, et al. Cholangiocarcinoma in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis (PSC): a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol 2020; 58: 134-149.

短報

自然尿細胞診で観察された前立腺導管腺癌の一例

潤和会記念病院 病理診断科

石原 明

症例4：泌尿器領域 70歳代 男性

検査材料：自然尿, LBC 法（サイトリッチレッド, BD SurePath）Pap 染色

臨床経過：現病歴：10ヶ月前肉眼的血尿, 4ヶ月前近医受診し PSA 値24.5を指摘され当院紹介受診。前立腺癌とそのリンパ節転移（左外鼠径・内外腸骨・総腸骨節）, および前立腺尿道部乳頭状尿路上皮癌と診断された。尿細胞診, 経尿道的前立腺部尿道腫瘍切除（TUR）, 前立腺針生検が行われた。

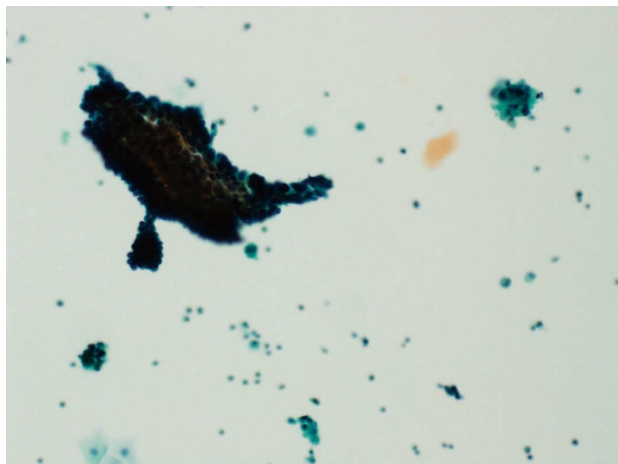


写真1 自然尿細胞像 比較的にきれいな背景に重積性の強い乳頭状上皮細胞集塊を認める。（Pap. ×4）

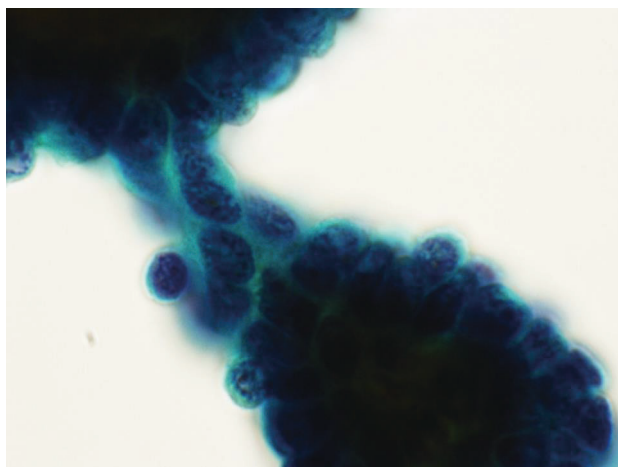


写真2 自然尿細胞像 高異型度核を有する細胞の重積性集塊, 辺縁部で円柱状細胞の柵状配列が示唆される。（Pap. ×40）

細胞診所見および細胞学的診断：出血性背景に重積性の強い乳頭状集塊が散見された。個々の細胞は円柱状で密な柵状配列を示しているほか、延長した高異型度核を有し、少数の細胞では明瞭な好酸性核小体を1個有していた。以上から腺癌が疑われ、臨床情報を加味して前立腺導管腺癌と診断した（TPSではnon-urothelial malignancy, prostatic adenocarcinoma）。後日行った細胞診材料の免疫染色でNKX3.1+であり、診断が確定。このほか硝子化間質を有する良性の乳頭状細胞集塊も認めた。

組織所見および組織学的診断：TUR 材料では、前立腺固有組織より線維血管性間質を軸として外構築性・乳頭状に増殖する腫瘍組織を認め、偽重層性に配列する腫瘍性円柱上皮により被覆されていた。上皮は基底細胞を欠き、

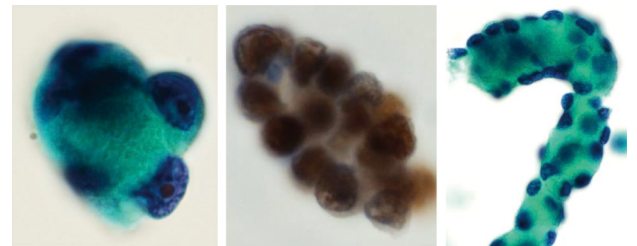


写真3 自然尿細胞診 核小体明瞭な腺癌細胞（左, Pap. ×100）, NKX3.1陽性所見（中, 免疫染色 ×100）, 硝子化間質を囲むように乳頭状に増生する良性上皮細胞集塊, 尿道ポリープを示唆する（右, Pap. ×20）

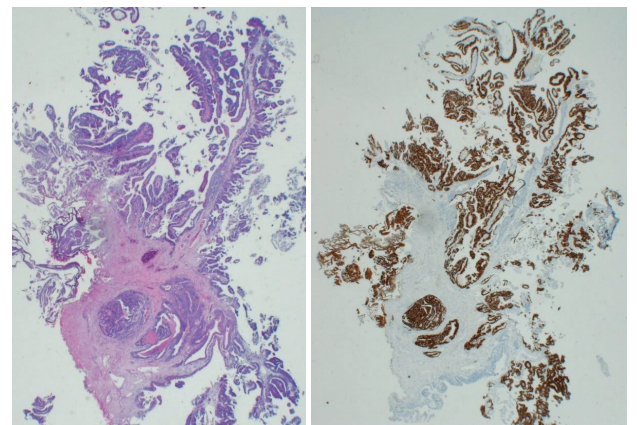


写真4 経尿道的前立腺部尿道腫瘍切除（TUR）材料（左, HE ×2 右, NKX3.1 免疫染色 ×2）前立腺固有組織より線維血管性間質を軸として外構築性・乳頭状に増殖する腫瘍組織。腫瘍性円柱上皮はNKX3.1+であり、前立腺導管腺癌と診断。

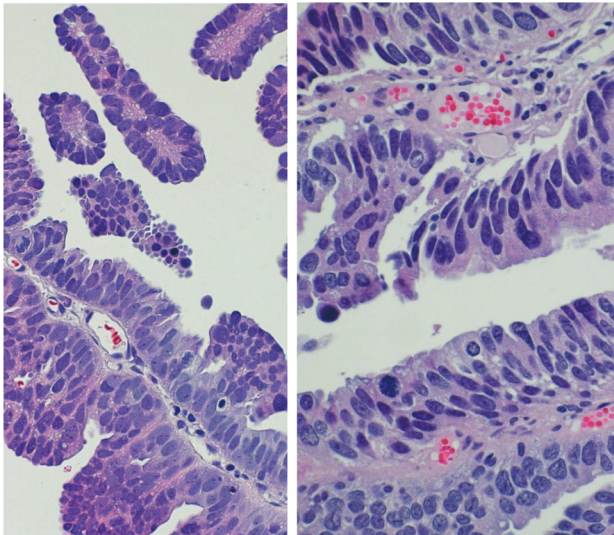


写真5 経尿道的前立腺部尿道腫瘍切除（TUR）材料（左，HE×10 右，HE×20）腫瘍性円柱上皮が細い線維血管性間質を軸に乳頭状に増生している。核異型は高度である。

免疫染色でNKX3.1+であり，前立腺導管腺癌と診断した。一方前立腺針生検では，高異型度細胞の篩状，乳頭腺管状増殖が14本中13本で観察され，核延長した円柱上皮の増殖も見られ導管腺癌成分が混在した腺房腺癌 Acinar adenocarcinoma, with focal ductal features, Gleason score 4+4=8, GG 4と診断。また尿中の良性乳頭状細胞集塊はCK7+の尿路上皮で被覆された前立腺尿道ポリープ様増殖巣に由来すると判断した。

出題のポイント：前立腺導管腺癌は高円柱上皮の乳頭腺管状増殖から構成される前立腺癌の組織亜型の一つ。前立腺尿道部一次導管に原発，または末梢の導管腺癌が一次導管に進展した場合，尿道内に乳頭状に発育し尿路上皮癌に類似することがある¹⁾。線維血管性間質を伴った乳頭状増殖，高円柱上皮，延長核，核偽重層，1個の明瞭な核小体等は細胞診で導管腺癌を疑う特徴。純粋な導管腺癌は0.2-0.4%とまれで，通常の腺房腺癌と共存することが大部分。この場合腺房腺癌の50%超の領域を導管型組織が占拠していることが必要²⁾。鑑別診断として high grade prostatic intraepithelial neoplasia, (HGPIN)，intra-ductal carcinoma of the prostate (IDC-p)，前立腺尿道ポリープ等がある。導管腺癌は肺，肝，脳など通常の腺房腺癌ではまれな部位へ転移することも知られている²⁾。

参考文献

- 1) 鷹橋浩幸，導管型腺癌 白石泰三・森永正二郎編 腫瘍病理鑑別診断アトラス 前立腺癌，東京：文光堂，2009：40-49.
- 2) WHO classification of tumours 5th ed. Urinary and Male Genital Tumours. WHO blue book, 2022.

短報

高分化乳頭状中皮腫の1例

大分県立病院 臨床検査科病理部

和田 純平

症例5：50歳代 女性

検査材料：胸水，塗抹法

臨床経過：石綿暴露歴は不明で，10年以上前に腹部腫瘍の手術歴がある．X-10年に胸水貯留の精査過程で腫瘍を認め，化学療法が施行された．最後の細胞・組織診断から5年以上経過し，CT検査で緩徐な腫瘍増大を認め，現在も化学療法継続中である．直近の胸水穿刺吸引検体より作製された標本の細胞像を提示する．

細胞所見および細胞学的診断：清澄な背景に，孤在性，シート状の細胞や球状集塊が多数認められた．球状集塊を構成する細胞は1層で，重積性は認められず，内部は中空状ないしライトグリーン好性物質を含んでいた．細胞辺縁はやや不明瞭で，結合性は緩く，ウインドウ形成やブレブが認められることから，細胞は中皮由来と考えられた．N/C比は低く，細胞質はライトグリーン好性で，核は比較的平滑な類円形を呈し，クロマチンは繊細，核縁肥厚は目立たず，小さな核小体が認められた．核分裂像やオレンジG好性細胞は認められなかった．診断は高

分化乳頭状中皮腫と考えられた．

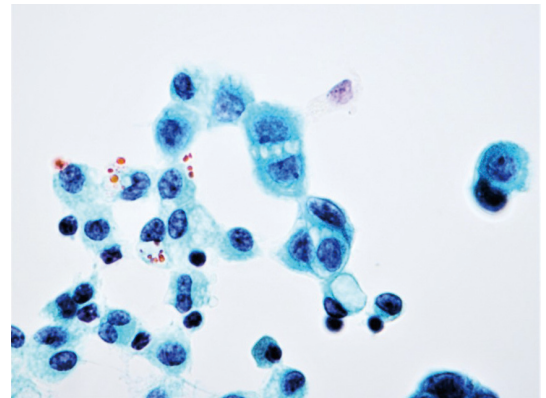


写真3 ウインドウを形成する腫瘍細胞が認められる．(Pap染色，対物60倍)

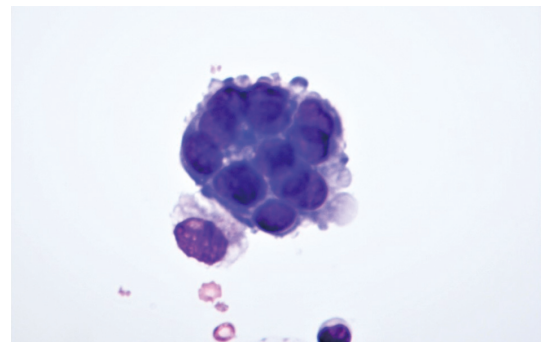


写真4 腫瘍細胞にブレブ様の突起を認める．(May-Giemsa染色，対物60倍)

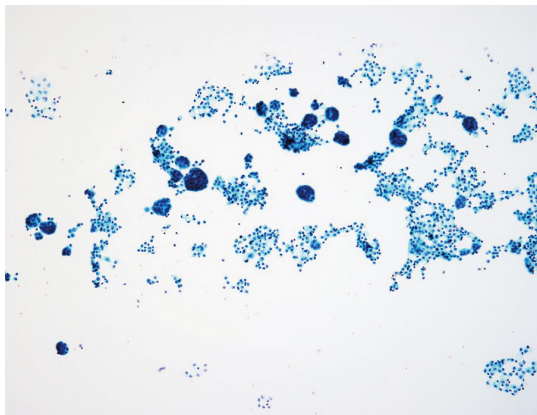


写真1 腫瘍細胞量は多く，多数の球状集塊を認める．(Pap染色，対物4倍)

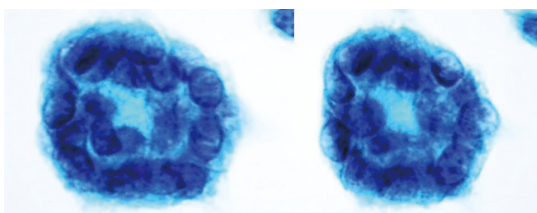


写真2 球状集塊は，1層の細胞で構成されている．(Pap染色，対物60倍)

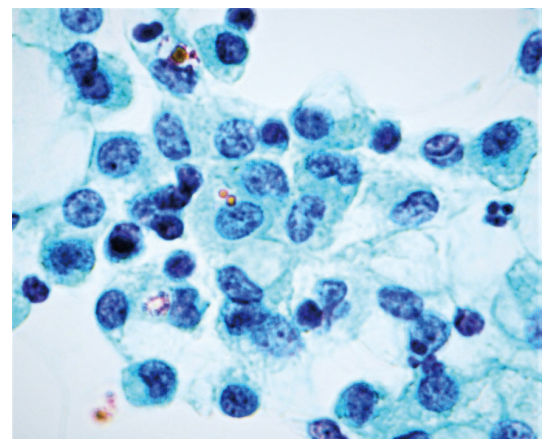


写真5 腫瘍細胞の辺縁はやや不明瞭で，異型は軽度である．(Pap染色，対物60倍)

組織所見および組織学的診断：セルブロック標本では，細胞診標本と同様に孤在性，シート状あるいは球状の腫瘍細胞が多数認められた．球状集塊はセルブロック標本でも 1 層の細胞で構成されていた．免疫染色では Calretinin が陽性で，CEA や Ber EP4, Desmin は陰性であった．BAP1 の核内発現低下が認められたが，MTAP の発現低下は認められなかった．診断は高分化乳頭状中皮腫と考えられた．

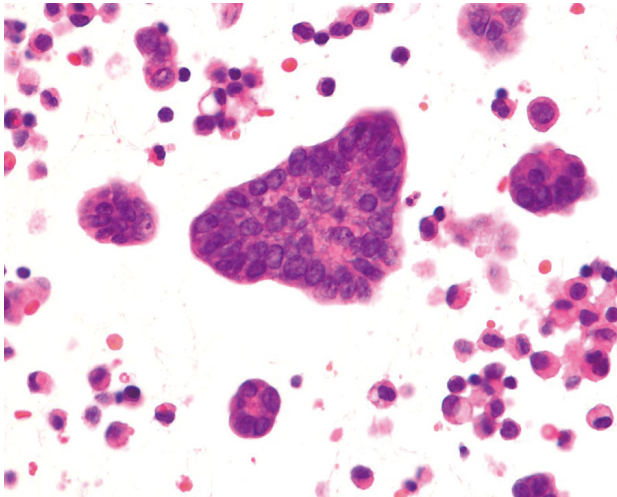


写真6 球状ないし辺縁やや不整な集塊を認める．（セルブロック，HE 染色，対物60倍）

出題のポイント：細胞の由来，異型の程度，集塊の数および性状（1 層の細胞で構成され，重積性の無いこと，紙風船様とも形容される¹⁾），オレンジ G 好性細胞の有無が，反応性中皮や悪性中皮腫，腺癌，扁平上皮癌との鑑別に有用と思われた．

BAP1, MTAP の免疫染色や，Fluorescence in situ hybridization で *p16* ホモ接合性の欠失を検索することも鑑別の一助になると思われた．細胞診において本腫瘍と反応性中皮，悪性中皮腫を形態所見のみで鑑別することは時に困難と思われるが，本腫瘍を鑑別診断に挙げ，可能であれば臨床に生検を促し，浸潤の確認と診断確定に繋げることが肝要と考えられた．

今回の日本臨床細胞学会九州連合会学会のスライドカンファレンス内容を投稿するにあたって，開示すべき利益相反はありません．

参考文献

- 1) 佐々木陽子，中本周，岡田早苗・他．卵巣表層上皮に発生した高分化乳頭状中皮腫の 1 例，日臨細胞会誌 2012；51：374-379．