

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. 56 2025



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

日本臨床細胞学会九州連合会

目 次

【総説】

消化管間葉系腫瘍：病理，遺伝子と細胞診	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学（腫瘍病理） 山元 英崇	1
病理検査室における安全対策 細胞診に関連した試薬管理について	近畿大学奈良病院 病理診断科 若狭 朋子	5
肝癌の細胞診は臨床の役に立つのか？	佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科 甲斐 敬太	11
胆汁細胞診における細胞像のポイント	社会医療法人 雪の聖母会 聖マリア病院 病理診断科 金城 賢尚	15

【原著】

膀胱上皮内癌の細胞診	九州大学病院 病理診断科・病理部 並河 真美	21
がん専門病院における婦人科細胞診 ASC-H の比率と細胞像に関する検討	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 総括診療部臨床検査科 澤邊 昂平	27
非体腔液検体における中皮腫の細胞学的特徴	福岡大学病院 病理部・病理診断科 西中村恵輔	33
組織像・免疫組織化学・ゲノム検査と照らした中皮腫と判定した細胞診検体の再検討	佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科 西岡虎次郎	39
胸膜中皮腫診断におけるセルブロックを用いた BAP1, MTAP 免疫組織化学の有用性	産業医科大学病院 病理部 福島 千晃	47

【症例報告】

子宮内膜組織診で子宮体癌と診断されたが最終的に子宮内膜腺間質破綻となった1例	社会医療法人友愛会 友愛医療センター 産婦人科 山田 真司	53
術中腹水に認めた卵巣における粘液性分化を示す類内膜癌（いわゆる“漿液粘液性癌”）の1例	熊本大学病院 病理部 片渕 達也	59
肺に発生した ciliated muconodular papillary tumor (CMPT) の2例	済生会熊本病院 中央検査部病理 杉谷 拓海	65
尿中にライトグリーン好性の異型細胞が多数みられた扁平上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌の一例	原三信病院 臨床検査科 乗本 温史	71
甲状腺硝子化索状腫瘍3例の細胞所見	長崎大学原爆後障害医療研究所 腫瘍・診断病理学 黒濱 大和	77
上咽頭に認められた骨髓肉腫の一例	独立行政法人 国立病院機構 鹿児島医療センター 臨床検査科 吉野 歩	83

肉腫様肝細胞癌の細胞像—病理解剖症例の報告—

.....	沖縄協同病院 病理診断科 樋口佳代子	89
-------	--------------------	----

【短報】

ALK 陽性肺腺癌の 1 例

.....	長崎大学病院 病理診断科・病理部／長崎大学原爆後障害医療研究所 腫瘍・診断病理学 松岡 優毅	95
-------	--	----

高齢女性に発生した腭頭部腫瘍の一例

.....	久留米大学医学部 病理学講座 谷川 雅彦	97
-------	----------------------	----

小細胞型髄様癌の 1 例

.....	野口病院 病理診断科 丸田 淳子	99
-------	------------------	----

唾液腺導管癌の 1 例

.....	宮崎県立宮崎病院 病理診断科 前川 和也	101
-------	----------------------	-----

【会報】

祝 九州細胞診研修会（通称「合宿」）50周年を迎えて	103
----------------------------------	-----

第39回日本臨床細胞学会九州連合会学会プログラム	106
--------------------------------	-----

日本臨床細胞学会九州連合会雑誌（第55巻2024年） 優秀論文賞	111
--	-----

各県だより	112
-------------	-----

日本臨床細胞学会九州連合会規約	123
-----------------------	-----

日本臨床細胞学会九州連合会雑誌電子投稿規程	124
-----------------------------	-----

日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 投稿チェック表	126
-------------------------------	-----

日本臨床細胞学会九州連合会役員名簿	127
-------------------------	-----

各県役員名簿	128
--------------	-----

九州連合会 会員数	136
-----------------	-----

賛助会員	136
------------	-----

編集後記	137
------------	-----

総説

消化管間葉系腫瘍：病理、遺伝子と細胞診

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学（腫瘍病理）¹⁾ 九州大学病院 病理診断科・病理部²⁾

山元 英崇¹⁾ 仲 正喜²⁾

【内容抄録】

消化管間葉系腫瘍（粘膜下腫瘍）には様々な組織型が存在するが、近年の分子病理学的知見の蓄積は、疾患単位の整理、悪性度評価や患者マネージメントに直結している。消化管間質腫瘍（GIST）の大半は *c-kit* 遺伝子変異を有する紡錘形細胞型で、分子標的治療薬 imatinib が奏功することがよく知られている。一方、胃に好発する類上皮細胞型は *PDGFRA* 遺伝子変異（しばしば *c-kit* 免疫染色は陰性）または *SDH* 欠失を示し、imatinib の効果が乏しい。また消化管には稀に、炎症性筋線維芽細胞腫瘍や滑膜肉腫など特徴的な融合遺伝子を有する腫瘍や、*MDM2* 遺伝子増幅が特徴的な高分化脂肪肉腫や脱分化脂肪肉腫が発生することがあり、分子病理学的検査が確定診断に有用である。消化管粘膜下腫瘍における穿刺吸引細胞診の役割は、主に採取量や大まかな推定診断を行うことであり、次のステップである病理組織診断や遺伝子検査を組み合わせた統合診断にとって有益な情報を提供することができる。

Key words : gastrointestinal, mesenchymal, tumor, GIST, cytology

はじめに

現行の WHO 分類 Digestive System Tumours 第5版（2019年発行）¹⁾ では、消化管間葉系腫瘍は部位ごとではなく、「間葉系腫瘍」の章にまとめて記載されており、GIST など消化管に特有のものや、一般的な軟部腫瘍が消化管に発生するものが含まれる。頻度が高い腫瘍としては、GIST、平滑筋腫、神経鞘腫がある。これ以外の消化管間葉系腫瘍は非常に稀であるが、遺伝子変異や融合遺伝子など特徴的な遺伝子異常が分かっている腫瘍が多く、分子生物学的な検査が確定診断に有用である。本総説では消化管間葉系腫瘍の病理学的、分子遺伝学的特徴を整理し、細胞診の位置付けについても考察を加える。

消化管間質腫瘍 Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

GIST は胃や小腸に好発し、紡錘形もしくは類上皮形態の細胞から成る（写真1, 2）。大半が *KIT* または *PDGFRA*

遺伝子変異を有し、幅広いスペクトラムの生物学的態度を示す。GIST の発生部位、細胞形態、免疫染色態度、悪性度といった形質（phenotype）と遺伝子異常（genotype）は密接に関係している^{2,3)}。発生部位によらず、*KIT* exon 11変異が最も多く（約70%）、ほとんどが紡錘形細胞形態を呈するが、悪性度は様々である。*KIT* exon 9の変異は5-10%程度で、小腸発生・紡錘形細胞型で、悪性度が高い傾向がある。*PDGFRA* 変異は全体の5%程度（胃に限ると10%程度）で、exon 18にもっとも多く、殆どが胃に発生し、類上皮細胞形態を示し、経過は比較的緩徐な例が多い。

GIST の10-15%は *KIT*/*PDGFRA* 野生型で、*NF1*, *BRAF*, *NRAS*, *HRAS* など MAPK 経路関連遺伝子の変異または *SDH* 異常を有する³⁾。*NF1* 異常を有する神経線維腫症 I 型関連 GIST は小腸に多発する。*SDH* 欠失型 GIST は、小児や若年成人の胃に好発し、しばしば多結節性増殖と類上皮細胞形態を示し、免疫染色にて *SDHB* 発現消失を示す²⁾。パラングリオーマを併発する Carney-Stratakis 症候群や Carney-triad の部分像のことがある。約半数にリンパ節転移を認める一方、経過は比較的緩徐で、遠隔転移を来してから長期間生存しうる。

GIST の悪性度予測の指標として、発生部位、腫瘍径と核分裂数に基づいた Miettinen/AFIP 分類⁴⁾ や、これに腫瘍破裂を加味した Joensuu/modified Fletcher 分類⁵⁾ がある。これまで、核分裂数の計測は「強拡大50視野あたり」または「5 mm²あたり」の個数として表現されてきたが、基準が曖昧であった。GIST 診療ガイドライン第4版

Gastrointestinal mesenchymal tumors: Pathology, genetics and cytology

Hidetaka YAMAMOTO (MD, PhD)¹⁾

Masaki NAKA (CT, IAC, PhD)²⁾

1) Department of Pathology and Oncology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

2) Division of Diagnostic Pathology, Kyushu University Hospital

Corresponding author: Hidetaka Yamamoto, MD, PhD

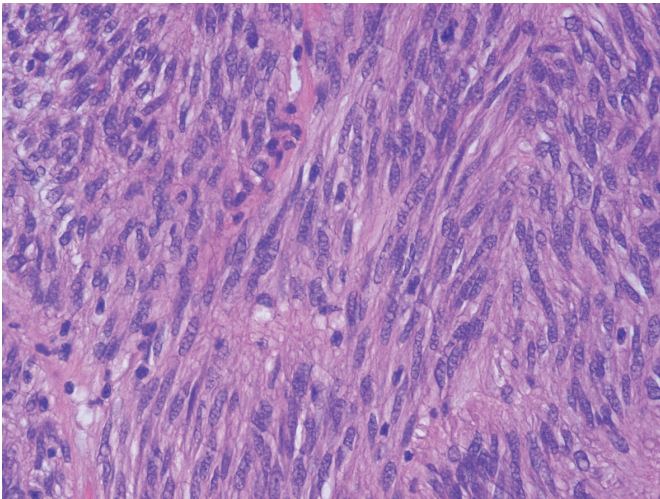


写真1 紡錘形細胞型 GIST の組織像。比較的均質な紡錘形細胞が束状に増殖する（対物レンズ40倍）。

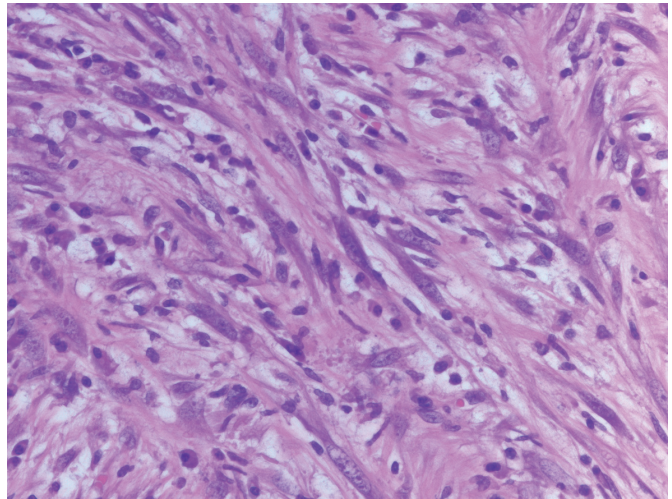


写真3 炎症性筋線維芽細胞腫瘍の組織像。長楕円形核と好酸性で先細りした細胞質を有する紡錘形細胞が増殖し、炎症細胞浸潤を伴っている（対物レンズ40倍）。

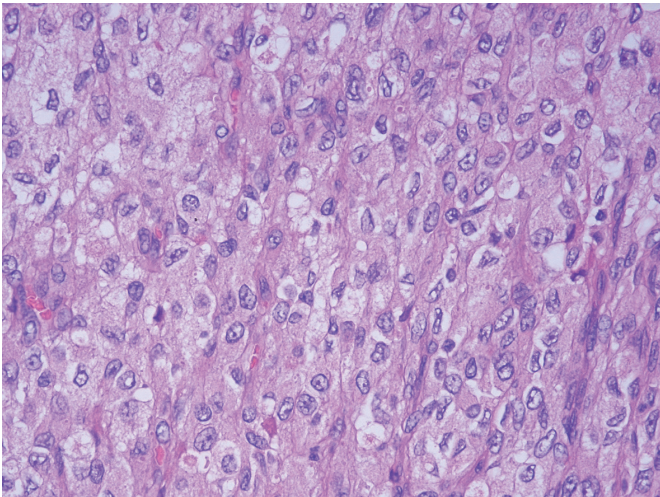


写真2 類上皮細胞型 GIST の組織像。類円形核と弱好酸性細胞質を有する腫瘍細胞がシート状に増殖する（対物レンズ40倍）。

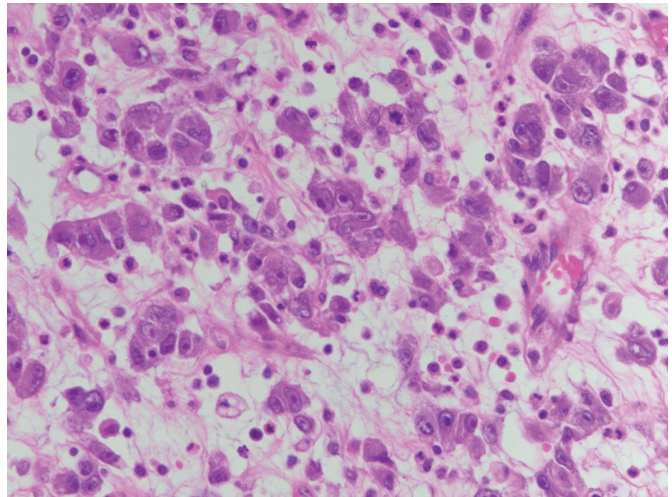


写真4 類上皮型炎症性筋線維芽細胞性肉腫の組織像。類円形核と弱好酸性細胞質を有する腫瘍細胞が増殖し、好中球浸潤を伴っている（対物レンズ40倍）。

(2022年発刊)⁶⁾では「5 mm²あたり」の核分裂数を記載することを推奨している。

炎症性筋線維芽細胞腫瘍 Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT)

IMT は、筋線維芽細胞の増殖にリンパ球や形質細胞の浸潤を伴う中間悪性腫瘍である（写真3）。腹腔内軟部組織や肺に好発し、消化管では胃、小腸、大腸に発生する。IMT の50-60% が *ALK* 融合遺伝子、5-10% が *ROS1* 融合遺伝子、5-10% が *NTRK3* 融合遺伝子を有することが報告されている⁷⁾。また、類上皮細胞形態を示す亜型である類上皮型炎症性筋線維芽細胞性肉腫 epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma は通常の IMT より予後不良であり、形態的には癌腫や悪性中皮腫との鑑別が重要である⁸⁾。腫瘍細胞は類円形核と好酸性細胞質を有し、しばしば好中球浸潤を伴う（写真4）。

炎症性線維性ポリープ Inflammatory fibroid polyp (IFP)

IFP は、炎症細胞と線維粘液腫状間質を伴って、紡錘形細胞がポリープ状に増殖する病変である。胃に好発し、小腸にも発生することがある。IFP の少なくとも一部の例は *PDGFRA* 遺伝子変異を有することから⁹⁾、WHO 分類第5版では腫瘍性病変に位置付けられている¹⁾。なお、*PDGFRA* 変異型 GIST（類上皮細胞型）と IFP は組織像が全く異なるので、遺伝子異常のみで疾患の診断をしてはならないという好事例である。

叢状線維粘液腫 Plexiform fibromyxoma

Plexiform fibromyxoma は胃に好発し、異型の乏しい紡錘形細胞が、線維粘液腫状の間質と毛細血管を伴って、固有筋層を分け入るようにはびこるように叢状に増殖するのが特徴的である。免疫染色ではしばしば CD10 陽性である。高頻度に *MALAT1::GLI1* 融合遺伝子を有することが報告されている¹⁰⁾。

消化管明細胞肉腫 Gastrointestinal clear cell sarcoma

別名, 悪性消化管神経外胚葉性腫瘍 malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor と呼ばれ, *EWSR1::CREB1* 融合遺伝子を有する高悪性度腫瘍である¹¹⁾。小児や若年成人の小腸に好発し, 胃や大腸には稀である。淡明ないし好酸性細胞質と類円形から短紡錘形の核を有する腫瘍細胞がシート状または分葉状に増殖する。S-100, SOX10 陽性だが, HMB-45, MelanA は陰性であり, メラニン産生は無い。

悪性黒色腫 Malignant melanoma

消化管では直腸や食道に好発する¹⁾。また, 他臓器から消化管へ転移する例もある。ときに免疫染色で KIT 陽性になり, *KIT* 遺伝子変異を有する例もあるので, メラノサイト系マーカー (S-100, HMB45等) の発現と総合して判断する。

脱分化脂肪肉腫 Dedifferentiated liposarcoma

高分化脂肪肉腫成分と, 非脂肪性の肉腫成分から構成される腫瘍で, 後腹膜や腸間膜に好発するが, 消化管に浸潤することがある。まれに消化管壁発生と考えられる例もあり, “消化管粘膜下腫瘍”として病理検体に供され

る例が少なくない。高分化成分は, 画像所見や肉眼所見では, 正常脂肪との区別が難しく, 臨床的に認識されていないことがある。また, 高分化成分が少ない症例もあるため, 周囲の脂肪組織をくまなく観察することが勧められる¹²⁾。高分化脂肪肉腫は “fibrovascular polyp” として食道に発生することがある。免疫染色では MDM2, CDK4, p16 陽性を示し, FISH による *MDM2* 遺伝子増幅の証明が確定診断に役立つ。

滑膜肉腫 synovial sarcoma

SS18::SSX1/2/4 融合遺伝子で特徴付けられる滑膜肉腫は, 稀に肺や消化管など様々な内臓器に発生することがある¹⁾。*SS18::SSX* 融合タンパクに対する特異的抗体を用いた免疫染色が有用である¹³⁾。ただし, 融合遺伝子の配列の重型によっては偽陰性になることがある。

孤立性線維性腫瘍 solitary fibrous tumor (SFT)

SFT は *NAB2::STAT6* 融合遺伝子が特徴的で非常に稀に消化管に発生することがある¹⁾。免疫染色で CD34 陽性で, STAT6 が核に陽性である。稀に CD34 陰性のことがある。

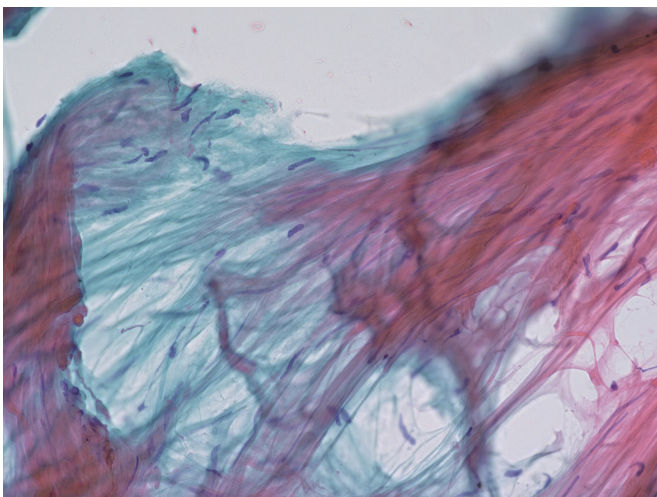
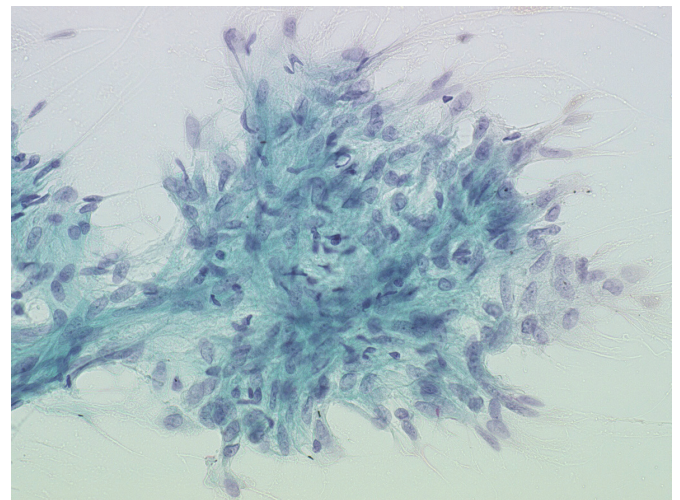
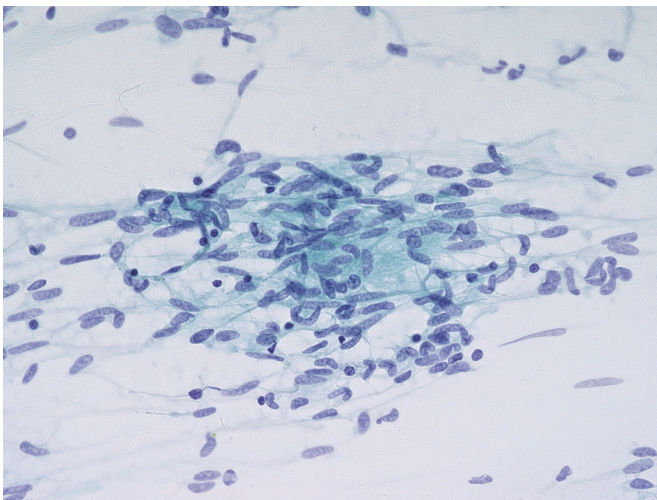


写真5 消化管間葉系腫瘍の穿刺吸引細胞診の所見。

- (a) (左上) GIST. 均質な形状の紡錘形細胞で, 細胞境界は不明瞭である (対物レンズ40倍)。
- (b) (左下) 平滑筋腫。細胞密度は低い傾向があり, 細胞質は直線的である (対物レンズ40倍)。
- (c) (右上) 炎症性筋線維芽細胞腫瘍。長楕円形核と両端が先細りした細胞質を有し, 筋線維芽細胞の形態的な特徴が反映されている (写真3を参照のこと)。このため, 細胞集塊の辺縁が毛羽立って見える (対物レンズ40倍)。

消化管間葉系腫瘍の細胞診について

消化管粘膜下腫瘍は、穿刺吸引細胞診として提出されることがある。紡錘形細胞腫瘍の場合、GIST かそれ以外の腫瘍を細胞形態のみで正確に区別することは困難である。通常の GIST は均質な形状の紡錘形細胞であり、細胞境界は不明瞭である (写真 5 a)。平滑筋腫は細胞密度が低い傾向にあり、直線的ですじ状の細胞質の特徴を呈する (写真 5 b)。IMT は筋線維芽細胞の形態的な特徴を反映して、細胞質の両端が先細りした像を呈する (写真 5 c)。しかし、細胞診で厳密に鑑別する必要性は高くなく、組織型や悪性度は組織検体を用いて決定される。類円形あるいは類上皮形態の腫瘍の場合、類上皮型 GIST、神経内分泌腫瘍、悪性リンパ腫などが鑑別にあがるが、細胞診は分化方向を大まかに区別するのに役立つ。すなわち、消化管粘膜下腫瘍の穿刺吸引細胞診に求められる役割は、主に採取量の判断と、細胞形態と分化方向 (上皮系、リンパ系、間葉系) から大まかな推定診断をする (的を得た鑑別診断を列挙する) ことである。これにより、組織診断や遺伝子検査に必要な検体確保など、次のステップにとって有益な情報を提供することができる。消化管粘膜下腫瘍を含め、間葉系腫瘍・骨軟部腫瘍には良悪性中間腫瘍も多く、細胞診で良性・悪性を明確に区別するのは困難なことが少なくない。この問題を解決するため、最近我々は、骨軟部腫瘍細胞診の新しい報告様式である modified Milan system を開発し、その有用性を報告した¹⁴⁾。これは唾液腺の Milan System を参考に考案された記述式の報告様式であり、良性・悪性鑑別困難な病変に対して、bone and soft tissue tumor of uncertain malignant potential (BUMP) というカテゴリーが設定されている。消化管粘膜下腫瘍の穿刺吸引細胞診にも応用が可能か、今後の検証が待たれる。

Summary

There is a growing evidence of molecular pathological characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is characterized by spindle cell morphology and *c-kit* gene mutation in most instances. In contrast, epithelioid cell type GISTs frequently harbor *PDGFRA* mutation or loss of SDH expression. Soft tissue tumors with specific gene alteration can occur in the gastrointestinal tract, and thus, molecular testing is useful for definite diagnosis. The fine needle aspiration cytology for gastrointestinal submucosal mass provides helpful information for integrated diagnosis.

参考文献

1) Fukayama M, Goldblum JR, Miettinen M, Lazar AJ: Mesenchymal tumours of the digestive system, In:

WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours, 5th ed., Lyon: IARC, 2019: 433-498.

- 2) Yamamoto H, Oda Y. Gastrointestinal stromal tumor: Recent advances in pathology and genetics. *Pathol Int* 2015; 65: 9-18.
- 3) Rubin BP, Heinrich MC. Genotyping and immunohistochemistry of gastrointestinal stromal tumors: An update. *Semin Diagn Pathol* 2015; 32: 392-399.
- 4) Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83.
- 5) Joensuu H: Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39: 1411-1419.
- 6) 日本癌治療学会, GIST 診療ガイドライン第 4 版, 東京: 金原出版, 2022: 27-30.
- 7) Yamamoto H, Yoshida A, Taguchi K, et al. ALK, ROS1 and NTRK3 gene rearrangements in inflammatory myofibroblastic tumours. *Histopathology* 2016; 69: 72-83.
- 8) Mariño-Enríquez A, Wang WL, Roy A, et al. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma: An aggressive intra-abdominal variant of inflammatory myofibroblastic tumor with nuclear membrane or perinuclear ALK. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 135-144.
- 9) Schildhaus HU, Cavlar T, Binot E, et al. Inflammatory fibroid polyps harbour mutations in the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) gene. *J Pathol* 2008; 216: 176-182.
- 10) Spans L, Fletcher CD, Antonescu CR, et al. Recurrent MALAT1-GLI1 oncogenic fusion and GLI1 up-regulation define a subset of plexiform fibromyxoma. *J Pathol* 2016; 239: 335-343.
- 11) Stockman DL, Miettinen M, Suster S, et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of 16 cases with a reappraisal of clear cell sarcoma-like tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 857-868.
- 12) 山元英崇, 小田義直. 脱分化型脂肪肉腫—概念とその拡大—. *病理と臨床* 2016; 34: 595-599.
- 13) Baranov E, McBride MJ, Bellizzi AM, et al. A Novel SS18-SSX fusion-specific antibody for the diagnosis of synovial sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2020; 44: 922-933.
- 14) Naka M, Yamamoto H, Kohashi K, et al. Reappraisal of bone and soft tissue cytopathology classification using the modified Milan system. *Cancer Cytopathol* 2024; 132: 696-706.

総説

病理検査室における安全対策 細胞診に関連した試薬管理について

近畿大学奈良病院 病理診断科

若狭 朋子

【内容抄録】

細胞診，病理検査室では，標本作製の段階で様々な試薬が用いられる．エタノールやホルマリン，メタノール以外にも様々な重金属，有機化合物が使われている．有機溶媒をはじめとする試薬は人体に安全というものではない．放射線や医療ガスと同じように，人体には多少なりとも有害なものであり，取扱いを間違えると大事故につながる．細胞診標本作製に用いる試薬は作業や環境に対する有害性を有している，ということを認識し，ばく露しないようにできる限り少ない量を使用することが重要である．また，火災や流出など非常状態における対応を想定し，定期的に訓練を実施しなくてはならない．また化学物質が環境中に漏出しないように心がけることも必要である．そのためには①環境中に排泄しない，②使用量を減らす，③廃液は分別して回収し適切に処理する，④物質を廃棄するときは法令を遵守して適切に処理する，を心掛ける必要がある．診察の現場や検査室で日常的に使用している様々な化学物質に関連する現在の法規と，安全に使用するために必要な基礎知識を紹介する．

Key words : working environment, cytology, chemical substances, risk assessment, laboratory management

はじめに

細胞診，病理検査室では，標本作製の段階で様々な試薬が用いられる．採取の段階でも固定液にエタノールやホルマリンが使われる．液状検体（Liquid base cytology : LBC）では固定液にメタノールが含まれている．有機溶媒をはじめとする試薬は人体に安全というものではない．放射線や医療ガスと同じように，人体には多少なりとも有害なものであり，取扱いを間違えると大事故につながりかねないものである．

昔から使っている試薬だから大丈夫，と考えがちであるが，使用している環境が近年大きく変化している．まず，その使用量が検体数の増加に比例して年々増加している．また，現在の建物の多くは気密性が高くなっている．窓を開放できない建物も多い．日常の生活のためには問題なく換気されている建物であるが，いったん有毒な有機化合物が飛散するとその密閉性から中毒，事故につながる．細胞診標本作製に用いる試薬は作業や環境に対する有害性を有している，ということを今一度私たちは思い出すなくてはならない．

本稿では最近報告された化学物質を取り巻く労働災害を提示し，それぞれの事例からの教訓を読み解き，検査室で使われている試薬についての現在の法規と試薬の安全な取扱いについての基礎知識をまとめてみたい．

化学物質を正しく使うための基本理念を確認する．

事例 1

塩素系の有機洗浄剤を大量に使用してきた印刷工場の従業員がきわめて高い頻度で胆管癌を発症していることが報告された．労働環境の調査結果などから，塩素系の有機洗浄剤の主成分であった1,2-ジクロロプロパンという工業用化学物質が胆管癌の原因物質として指摘された．1,2-ジクロロプロパンは2012年当時には，規制されていない物質で，検診義務がなかったことから，この会社で使われていた¹⁾．

事例の解説と教訓

労働三法の一つである労働安全衛生法は労働者の安全と健康を確保し，さらに快適な作業環境の形成を促進することを目的として昭和47年に制定された．その詳細を決めたものとして有機溶剤中毒予防規則（以下有機則）と特定化学物質障害予防規則（以下特化則）が施行されている．これらの規則は適宜改定され，指定されている化学物質は増えている．細胞診においても固定液や組織提出用のホルマリン，はては器具洗浄剤まで，我々は様々な化学物質を用いている．細胞診においてよく使用する試薬のうち，これら有機則，特化則に該当する劇毒物を

Ensuring Safety in the Cytology Laboratory:
Managing Reagents and Minimizing Risks

Tomoko Wakasa (MD, FIAC)

Department of Diagnostic Pathology, Kindai University, Nara
Hospital

表1、表2に示す。しかし、事例1に上げたように、規制物質の数を増やすと、規制のかかっている物質への変更が進み、イタチごっことなるのが現状である。「規制のかかっている有機物は無害である」は間違いである。「有害であるかどうかわからないから規制がかかっている」という意味に過ぎない。

胆管癌発生の事例を受けて有機則は次のように改定された。

1. 化学物質を使用する事業場におけるリスクアセスメントの実施
2. 化学物質を譲渡・提供するときの安全データシート（SDS）の提供
3. 化学物質を譲渡・提供する時の容器等へのラベル表示

即ち、「作業員自身も化学物質のリスクを十分に勉強し、リスクを下げる努力を行う」ことが求められるようになったのである。2023年4月にはさらに改正がおこな

表1 細胞診で使用する有機則・特化則に該当する物質の例

規則	分類	物質名	管理濃度
特定化学物質 障害予防規則 (特化則)	第2類	ホルムアルデヒド	0.1ppm
		クロロホルム	3ppm
		クロム酸およびその塩 (無水クロム酸)	
	第3類	アンモニア	
		硝酸	
		フェノール	
		硫酸	
有溶剤中毒 予防規則 (有機則)	第2種	キシレン	50ppm
		アセトン	500ppm
		メタノール	200ppm

表2 染色液、固定液に含まれる指定有害物質

染色法	指定有害物質
エラスチカ・ワンギーソン	ピクリン酸
グロコット	無水クロム酸
チール・ネルゼン	フェノール
鍍銀	過マンガン酸カリウム， 硝酸銀，アンモニア，シュウ酸
マッソン・トリクローム	蟻酸，トリクロロ酢酸，重クロム酸 カリウム
免疫組織化学的染色	メタノール，過酸化水素
脱灰液	塩酸，蟻酸，
Thinprep 固定液	メタノール
Surepath 固定液	ホルムアルデヒド

われ、危険性、有害性が確認されたすべての物質（約3000種類）について、リスクアセスメントを各事業者において行うことが義務付けられることになった。我々は「昔からこうしているから大丈夫」「これでないとうまく染色されない」など昔からの慣れた方法にこだわってしまうことが多いが、冷静にリスクを分析し、少しでも作業員がばく露しない方法を考えなくてはならない。

リスクを下げる対策の基本は

1. 有害物質そのものの使用をやめる。
2. 有害物質の発散を防止する（工程の改良）。
3. 有害物質に触れなくても済むように対策する（自動化、密閉化）。

である。対策をとっても十分に効果が出ない場合、次に「局所排気装置の導入」であり、さらに、それでも効果が出ない場合、最後の手段として「個人保護具の使用」である。有害物質の変更や工程の改良を行わずに安直に個人保護具を配布する、というのは管理者として適切な対策ではない。

非定常状態における対応を想定し、定期的に訓練する。

事例2

病院検査室において、被災者が午前7時前に出勤したところ、薬液再生保管室の有機溶剤再生装置の付属品である再生溶剤貯留タンクの蛇口からキシレンが漏れており、タンクの下の方の床一帯が濡れていた。上司に電話連絡し、清掃しておくようにとの指示を受けたので、午前7時頃から約30分間、床を紙タオルで拭き取る作業を行ったところ、頭痛・吐き気の症状に見舞われた。作業は1人で行い、キシレンを拭き取った紙タオルは適宜ビニール袋に詰めた。局所排気装置が設置されており、常時稼働していた²⁾。

事例3

病理検査室においてキシレン排液を廃液タンクに移している最中に引火して火災が発生し、入院中の患者が避難する事態となった。原因は静電気による引火と消防からの見解がだされた³⁾。

事例の解説と教訓

有機溶剤は常温では液体であるが、一般に揮発性が高いため、蒸気となって作業員の呼吸を通じて体内に吸収される。また油脂に溶ける性質があることから皮膚からも吸収される。体内に取り込まれた有機溶剤は中枢神経等に作用して急性中毒、慢性中毒等の健康障害を発生させる。ばく露量は時間と濃度に比例する。

蒸気となった有機溶剤の比重は空気より大きく拡散しにくいので、床に近い場所に滞留しやすいという物理学的性質を持つ。このため、立位では臭気を感じなくても足元（注：作業後には机の上の清掃や窓を開けての換気だけでなく、床の掃き掃除が大切。）には高濃度の溶剤蒸気が滞留している危険がある。

事例2のように床にこぼれた溶剤を拭き取る作業は高



写真1 ホルマリン中和パッドとマニュアルの配布

産婦人科外来や内視鏡室などにはホルマリンの取り扱いマニュアルとホルマリンをこぼしたときに使用する中和剤入りパッドを同じ袋に入れて配布している。

有害物質を廃棄するときは法令を遵守して適切に処理する。

事例4

廃液処理業者がヘキサメチレンテトラミンを含む廃液の中和処理を行い、水濁法の基準内で排水路に放出したところ、下流の浄水場において浄水処理過程で注入される塩素と反応しホルマリンが生成した。下流の浄水場で取水制限となり、断水となった⁴⁾。

事例5

廃棄する薬品を容器に入れたところ、内部で混合した薬品から二酸化窒素が発生して爆発し、二酸化窒素を吸入した男性に、健康被害が発生した^{5) 6)}。

事例の解説と教訓

事業所からの有害物質の廃棄に関する法律としては「消防法」「毒物及び劇物取締法」「廃棄物の処理及び清掃に関する法律」がある。

「廃棄物の処理及び清掃に関する法律」では「事業者は、その事業活動に伴って生じた廃棄物を自らの責任において、適正に処理しなければならない。」とある。「毒物及び劇物取締法」では「毒物もしくは劇物は、廃棄の方法については政令で定める技術上の基準に従わなければならない。」とある。我々には廃液を適切に処理する責務がある。

廃棄を行う場合の原則を次に上げる。

1. 試薬に対する理解を深め、環境へ排出しないよう努力する。
2. 試薬の減量により廃液量を減らす。
3. 廃液は可能な限り回収する。
4. 適切な分別を行い、適切に廃液処理を行う。

化学物質は捨ててしまえば終わりではない。事例4のように思わぬところで反応が進み、新たに有害物質を作ることもある。化学物質は可能な限り分別して回収し、分

解、無毒化が求められる。

しかし病理関連の試薬、色素の多くは混合液である。さらに色素の分子内、あるいは触媒として様々な金属が使われている。混合物である染色液を分別することは非常に難しい作業である。このため、色素廃液は色素廃液だけを別に分別、回収することになる。また当然であるが塩酸、硝酸といった強酸の廃棄は腐食性が強いことから注意が必要である。

分別において優先すべきは

シアン→クロム→銀→重金属

である。特にシアン廃液はアルカリ性(pH10.5以上)で保管しないと危険であり、銀廃液は希塩酸を加え遮光して保管しなくてはならない。この優先順位を遵守して可能な限り分別して回収し、廃棄する必要がある。

比較的大量に廃液がでるエタノールやキシレンは、廃液であっても可燃性であることから、廃液の保管において消防法の規定を考慮する必要がある。消防法上、相当広い場所であっても病院などの居室においては保管してもよいエタノールの量は意外と少ない。面倒ではあるが、検査室に廃液の入った容器を複数置くことはやめて、できる限り、危険物屋内貯蔵所に保管することを励行したい。

廃液の保管における注意事項を以下にまとめる。

1. 廃液とは言え、劇薬物、毒物なので、鍵付き保管庫での保管が望ましい。
2. 液漏れを防ぐため、容器の下には必ず受け皿を置く。容器の破損などで廃液の液モレが起こった場合、最悪の場合、地面への漏出、土壤汚染を引き起こす可能性がある。
3. 廃液タンクは満タンにしない。内容物が揮発して膨張する可能性がある、必ず、容器の8分目程度にとどめる。
4. 高温多湿を避け、一定期間で処理業者へ引き渡す。一度に多量の廃液を出さない。長期間の保管は避ける。
5. 処理業者へ引き渡す際には廃棄物の安定性、有害性、性状、組成、成分情報、他の廃棄物との混合により生ずる支障、その他取扱いの注意事項などを処理業者に伝える。産業廃棄物管理票(マニフェスト)を交付する。

環境に優しい検査室は当然、作業者にやさしい検査室であり、働きやすい検査室になるはずである。このために試薬の廃棄・分別・処分についての理解を深め、環境へ排出しない努力が必要である。特に毒物・劇物・危険物は「持ち続けるリスク」を考えると、早めに廃棄しておきたい。

有害物質の使用を減らす工夫

化学物質を安全に取り扱うためには、封じ込めが有効であることは言うまでもないが、このほかに、「より毒性

の低い物質への転換」という考え方もある。

特に特殊染色においては微量ではあるが、発癌物質を用いることが多い。表2に特殊染色に用いられている化学物質の一部を提示する。作業者の健康のためにもなるだけ早く毒性の低い物質に転換することが求められる。

確かに一事業所の年間使用量としては、特殊染色の試薬廃液は少ない量かもしれない。しかし化学物質、特に重金属、毒劇物に対する規制は今後弱まることはないと思われ、水銀を含んだハリスのヘマトキシリンのように廃液すらも捨てられない状況になることも考えられる。徐々にではあっても、重金属、毒劇物を使わない染色法へ移行していくべきである。

有害物質を使わない工夫として、龍見らはピクリン酸を使ったアザン染色を提案している。これまでのアザン染色では重クロム酸及びホルマリン、アニリンといった発癌物質を用いる。この3種に代えて、龍見らはピクリン酸を使う方法を発表している⁷⁾。

また、チオセミカルバジド (TSC) も毒物であるが、過ヨウ素酸メセナミン銀 (PAM) 染色に用いられている。西川らはチオセミカルバジド (TSC) を使わない過ヨウ素酸メセナミン銀 (PAM) 染色を提案している⁸⁾。

これらの変法はこれまでの方法とまったく同じ染色性とは言えない。比較すると、多少はコントラスト、色調が異なるし、染色される領域も多少は異なる。糸球体腎炎には繊細な PAM 染色が、肝線維症の評価にはアザン染色が必要である。これらの変性疾患においては、特殊染色の所見が病変の進行度を決定することから、安易に染色法を変更するわけにはいかない。しかし世界的にも今後、重金属を含む試薬への規制強化は止まらないであろうし、病理もこの流れには逆れない。今から徐々に、劇毒物を使わない染色法を平行して行って、目慣らしを行い、診断基準を含めて、移行して行くべきである。

総括

有機溶媒取扱いの原則はまず物理的封じ込め、そのうえでの個人保護具である。作業者に対して、物理的封じ込めの策を取らずに、マスクの使用を指示する、というのは管理責任者が取るべき行動ではない。ばく露予防を行ったうえでの健康管理が原則である。

また、局所排気装置など防御のための装置が設置されていてもその装置を正しく利用しなくては意味がない。多少面倒ではあっても作業手順を順守し、化学物質へのばく露を減らす意識が大切である。ちょっとした工夫で、作業環境は保たれるが、ちょっとした気のゆるみで大量の化学物質の漏出につながることを常に心しておかなければならない。

なによりも、個人個人が化学物質にばく露しないという意識が何よりも大切である。そして自分へのばく露防止にとどまらず、一緒に働いている仲間をばく露させないように注意しなければいけない。

リスクアセスメントを行い、そしてまず、使用している危険有害性のある化学物質についての知識と正しい対処方法を身に着けることが大切である。病理の試薬は混合物が多い。混合物である染色液の成分は気がつけば変わっていることもある。納入業者から提供される SDS はこまめに点検する必要がある。

現在、労働安全の基本は、作業者が自ら、化学物質の性状を知り、主体的に、リスクを防止するという考え方である。製品安全データシート (MSDS) もたびたび改訂されるため、常に新しい情報を知っておく必要がある。劇毒物のばく露防止だけでなく、火災・爆発防止のアセスメントも病院全体の安全という観点からは大切な作業である。有機溶媒は中毒性のある物質も少なくない。自身の健康のためにも、そして周囲の仲間のためにも、そして地球環境保全のためにも、取り扱っている化学物質への知識を深め常日頃から少しでも化学物質へのばく露を避けるように、そして地球環境に負荷をあたえぬように適切に取り扱うことを心掛けていただきたい。

著者は、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Cytotechnologists and cytopathologists are professions in which employees may face exposure to chemical hazards. To protect themselves and maintain a safe work environment, it is essential to recognize potential chemical hazards, conduct hazard assessments, and determine necessary engineering controls, appropriate work practices, and personal protective equipment. It is also crucial to develop and adhere to safe work practices that reduce or eliminate exposure, even if they are somewhat cumbersome. In addition to managing the storage and handling of harmful and poisonous substances, it is important to handle waste liquids with the utmost care, because they are hazardous materials. The most important practice is to avoid using toxic substances when ever possible. It is also vital to replace reagents and develop staining methods that do not involve toxic substances. Clinicians and staff responsible for collecting cytology specimens at outpatient clinics must receive education on the dangers of organic chemicals, appropriate disposal methods, and the necessary actions to take in case of poisoning.

参考文献

- 1) 印刷事業場で発生した胆管がんの業務上外に関する検討会「印刷事業場で発生した胆管がんの業務上外に関する検討会」報告書 2013年3月(厚生労働省)
<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002x6at->

- att /2r9852000002x6zy.pdf (2024年 8 月 4 日に利用)
- 2) 職場の安全サイト 労働災害事例 (厚生労働省)
https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen_pg/SAI_FND.aspx
(2024年 8 月 4 日に利用)
 - 3) 朝日新聞 2016年 7 月 8 日朝刊 大阪市内・1 地方
p30
 - 4) 金見拓, 利根川水系ホルムアルデヒド水質事故の概
要と提起された課題, 日本リスク研究会会誌 2013;
23:57-64.
 - 5) 毎日新聞 <https://mainichi.jp/articles/20240302/k00/00m/040/049000c> (2024年 8 月 4 日に利用)
 - 6) 朝日新聞 https://digital.asahi.com/articles/ASN846SBVN7WIIPE00Q.html?iref=pc_ss_date_article (2024
年 8 月 4 日に利用)
 - 7) 龍見重信, 西川武, 鈴木久恵・他, ピクリン酸の媒
染剤としての有用性—ピクリン酸加温条件下でアザ
ン染色の染色性は改善される—, 医学検査 2016;
65:78-82.
 - 8) 西川武, 足立知代, 田邊雅世・他, PAM (Periodic
Acid-Methenamine silver) 染色の時間短縮と安定性
の基礎的検討, 医学検査 2010;59:699-704.

総説

肝癌の細胞診は臨床の役に立つのか？

佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科

甲斐 敬太

【内容抄録】

肝細胞癌は画像所見のみで診断されることが多く、その細胞診検体を実臨床で提出される機会は少ない。本稿では、外科切除検体より収集した捺印細胞診標本を基に、肝細胞癌と肝内胆管癌の細胞所見と両者の鑑別について紹介する。高分化型肝細胞癌の核は概ね類円形で小型、細胞質は顆粒状であり、核は中心性に認められる傾向にある。低分化肝細胞癌は、高分化型肝細胞癌の腫瘍細胞より遥かに大型であることが特徴で、パパニコロウ染色標本では、赤い大型核小体が目立ち、多核や巨核の細胞も出現する。細胞質は顆粒状であるが、時に核偏在を示す。中分化肝細胞癌は、高分化型肝細胞癌と中分化型細胞癌の両者、あるいはその中間的な細胞が出現しうる。肝内胆管癌の細胞像は良く知られた肝外胆管癌（胆道癌）と同一であるが、肝細胞癌に比べて核は楕円傾向を示す。肝細胞癌と肝内胆管癌との鑑別においては、核の形状（正円傾向か楕円傾向か）、核位置（中心性か偏在性か）、細胞質の性状（顆粒状か空胞状ないし泡沫状か）、および核小体の数（不明瞭ないし単個か複数個か）が重要な所見である。

Key words : liver cancer, hepatocellular carcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma, cytology, clinical practice

はじめに

肝癌とは言うまでもなく肝実質に発生する上皮性悪性腫瘍であり、第23回全国原発性肝癌追跡調査報告によれば、本邦では肝細胞癌が90.1%、肝内胆管癌が6.9%を占め、次いで混合型肝癌が1.3%、細胆管細胞癌が0.6%、胆管囊胞腺癌が0.1%、未分化癌が0.1%、肝芽腫を含めたその他の組織型が1.0%と報告されている¹⁾。肝内胆管癌はその発生母地となる胆管の大きさ（部位）によって、Small duct type と Large duct type に大別され²⁾、biliary tract との連続性を有する（特に Large duct type は）ため、胆汁細胞診や胆管擦過細胞診が診断の手段として有用である。しかしながら肝細胞癌は、基本的に biliary tract との連続性がなく、胆汁細胞診や胆管擦過細胞診検体に腫瘍細胞が出現することは稀である。さらに肝細胞癌は、「肝動脈で栄養され、門脈血流を欠く」という血行動態上の特徴から画像所見で診断されるケースが多く、細胞診検体で診断に臨む機会は少ない。本稿では、筆者が外科切除検体の捺印細胞診で経験した肝細胞癌の細胞学的特徴を概説し、肝内胆管癌と肝細胞癌の細胞診検体上の鑑別のポイントについても言及したい。

肝細胞癌の細胞像

代表的な高分化肝細胞癌のパパニコロウ染色捺印標本3症例の像を写真1および写真2に示す。高分化型肝細胞癌の腫瘍細胞の核は概ね類円形で小型、細胞質はライトグリーン好性で顆粒状であった。核は中心性に認められ、小型の核小体を有している細胞を多く認めた。細胞接着性は緩い傾向にあり、変性の少ない腫瘍細胞は細胞境界が明瞭で多角形を示す傾向にあったが、変性の加わった細胞では細胞境界が不明瞭なものや、裸核状を示すものも認められた。核クロマチンは濃染性に軽度増量した症例や、ユウクロマチンが軽度増量し、不均等分布を示す症例が認められた。写真3に示すように、背景肝の肝細胞と比較すると僅かに核クロマチンが増量していることが認識できる。

低分化肝細胞癌は、高分化型肝細胞癌の腫瘍細胞より遥かに大型であることが特徴で、パパニコロウ染色標本では、赤い大型核小体が目立つ（写真4）。核クロマチンは粗く不均等分布を示し、多核や巨核の細胞も出現する。細胞質は顆粒状であるが、核偏在した症例もみられ、後述の腺癌（肝内胆管癌）との鑑別を要する。細胞質は不定形で細胞接着性に乏しい。

中分化肝細胞癌は、前述の高分化型肝細胞癌と中分化型細胞癌の両者、あるいは両者の中間的な特徴を有する腫瘍細胞が出現しうる（写真5）。高分化型肝細胞癌に近い細胞ばかりが出現する症例、低分化肝細胞癌に近い異型の強い大型細胞が出現する症例、あるいは両者の中間

Is cytology for liver cancer useful in clinical practice?

Keita KAI (MD)

Department of Pathology, Saga University Hospital

的な細胞が出現する症例など、様々である。また、同一腫瘍内であっても、捺印する部位によって細胞像が異なる症例も多い。これは、肝細胞癌がしばしば複数の腫瘍内結節 (nodule in nodule) を形成し、結節毎に組織像/分化度が異なる点や、肝細胞癌の分化度の分類には核異型/細胞異型が考慮されないため、様々な細胞異型を呈する肝細胞癌が中分化型には含まれる。ギムザ染色では、顆粒状細胞質は認識できるが、細胞境界は不明瞭になる傾向がある。核は乾燥により膨化し、核型不整は目立たなくなる傾向にあるが、核クロマチンパターンやその分布はギムザ染色標本の方が観察し易い (写真6)。

肝内胆管癌の細胞像

肝内胆管癌は胆道上皮由来の腺癌であるため、その細胞像は良く知られた肝外胆管癌 (胆道癌) と同一である。代表的な症例を (写真7) に示す。肝内胆管癌の腫瘍細胞は、楕円に近い形状を示し、小型核小体を有するものが多い傾向にあった。クロマチンは顆粒状で、ユウクロマチン増量を伴って不均等分布を示す症例が多かった。核は偏在傾向で、細胞質は泡沫状・レース状を示すことが多い。細胞質が泡沫状・レース状か、顆粒状かは、後述する肝細胞癌と肝内胆管癌との鑑別に重要であるが、細胞質の性状を丁寧に観察する必要がある。単個の細胞だけでなく複数個の細胞の細胞質を評価することが重要である。検鏡下での判断に迷ったときは、強拡大の写真

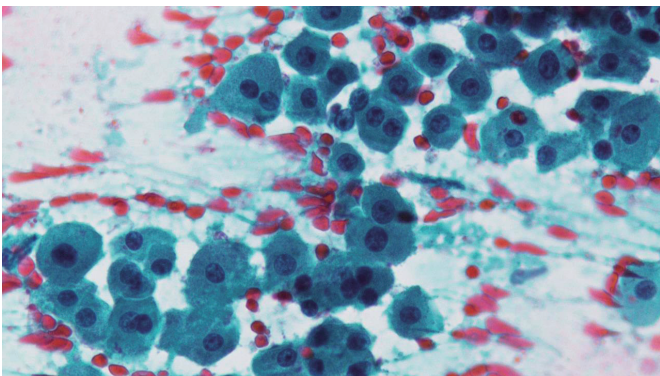


写真1 高分化型肝細胞癌の捺印標本像。Pap染色、対物40倍

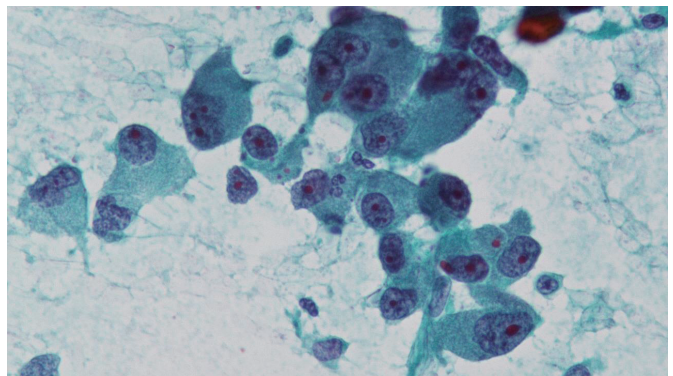


写真4 低分化型肝細胞癌の捺印標本像。Pap染色、対物40倍

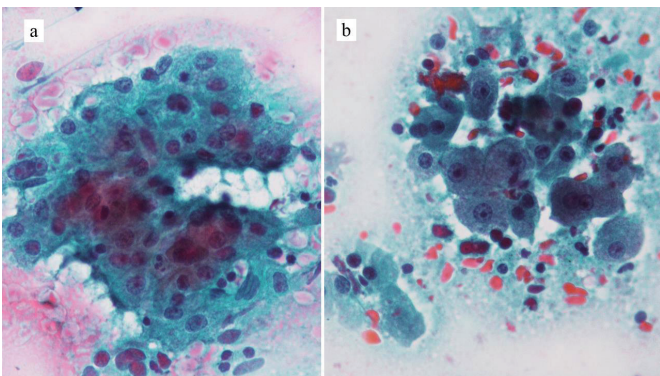


写真2 高分化型肝細胞癌の捺印標本像 (a, b)。Pap染色、対物40倍

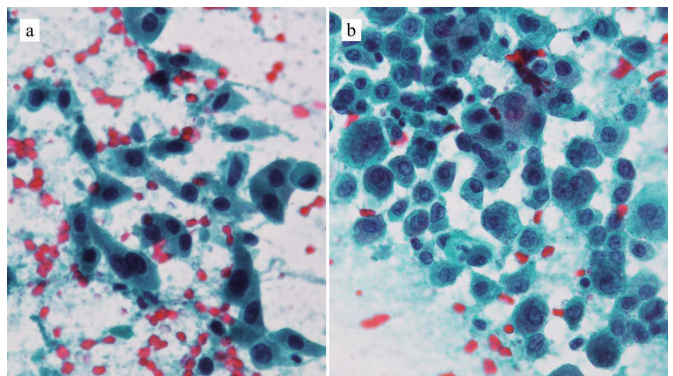


写真5 中分化型肝細胞癌の捺印標本像 (a, b)。Pap染色、対物40倍

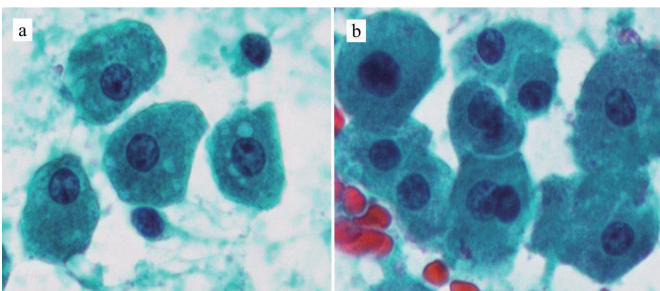


写真3 a) 背景肝の捺印細胞像 (Pap染色、対物40倍)、b) 高分化型肝細胞癌の捺印標本像 (Pap染色、対物40倍)。高分化型肝細胞癌は背景肝と比して若干ではあるが核クロマチン増量を示す。

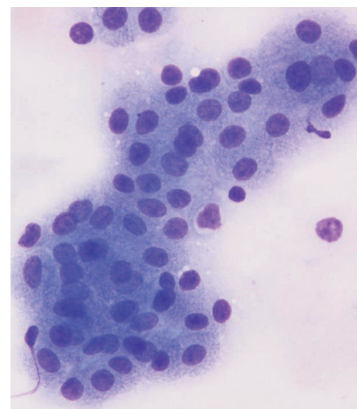


写真6 高分化型肝細胞癌の捺印標本像。Giemsa染色、対物40倍。

を複数枚撮影し、静止画上で判断することも有用である。肝内 / 肝外胆管癌で低分化なものは、癌細胞が紡錘形を示し、肉腫様を呈することがあり、原発性肝癌取り扱い規約第6版)³⁾では肉腫様癌 (sarcomatous carcinoma) として特殊型に分類される。写真8に示す様に、このような症例の捺印標本でも、紡錘形を示す腫瘍細胞の中に、腺癌の形態的特徴を示す腫瘍細胞を見出すことができる。

肝細胞癌と肝内胆管癌との比較

過去に我々は捺印標本の細胞所見と、画像解析ソフトを用いた核の計測値を用いて、肝細胞癌と肝内胆管癌の細胞診断上の鑑別点に関する検討を行った⁴⁾。その内容の一部を以下に紹介する。

佐賀大学医学部附属病院において肝切除術が施行された肝癌71症例77結節を対象とし、その内訳は肝細胞癌が61結節 (高分化: 8結節, 中分化: 48結節, 低分化5結節), 肝内胆管癌: 16結節, 背景肝: 5症例であった。核の長径, 短径, 縦横比, 面積に関しては, HE 組織標本は画像解析ソフト Tissue Studio (Definiens, München, Germany) を用いて, パパニコロウ染色標本は EXpath III (インテック) 付属の画像解析ソフトを用いて解析を行った。その結果, 肝内胆管癌の長軸 / 短軸比は肝細胞癌よりも有意に大きいことが明らかとなった (1.67 ± 0.27 vs. 1.32 ± 0.11 , $p < 0.0001$)。これは肝細胞癌の核が基本的に円形に近く, 肝内胆管癌の核が基本的に楕円形に近いことを意味しており, 低分化型肝細胞癌においては核の

多形性が強くて当てはまらないものの, 肝細胞癌 (高分化型ないし中分化型) と肝内胆管癌との細胞診断上の鑑別に有用な所見と考えられた。また肝細胞癌と肝内胆管癌で, 光学顕微鏡上の細胞所見の比較検討を行ったところ, 核位置 (中心性か偏在性か, $p < 0.0001$), 細胞質の性状 (顆粒状か空胞状ないし泡沫状か, $p < 0.0001$), および核小体の数 (不明瞭ないし単個か複数個か, $p = 0.005$) が両者の鑑別に有用な所見として抽出された。

まとめ

これまで述べてきたように, 細胞診検体で肝細胞癌と肝内胆管癌との鑑別を求められる状況は稀ではあるが, 筆者の経験では, 胆汁や腹水, リンパ節や肝腫瘍の穿刺吸引検体で両者の鑑別を求められる状況に遭遇している (写真9)。そのような稀な状況に遭遇した場合に, 本稿で述べた筆者の経験が, 鑑別診断の一助になれば幸いである。

著者は, 開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Hepatocellular carcinoma is usually diagnosed by imaging study, and therefore cytologic specimens are rarely submitted in clinical practice. This article focused on the cytologic findings of hepatocellular carcinoma (HCC) and intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC), based on touch smear samples of surgically resected specimens. The nuclei of well-differentiated

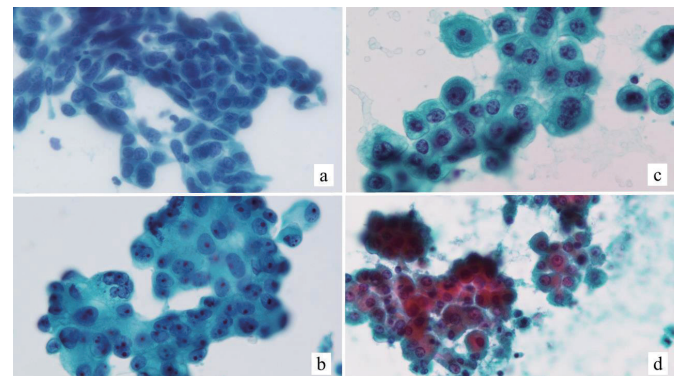
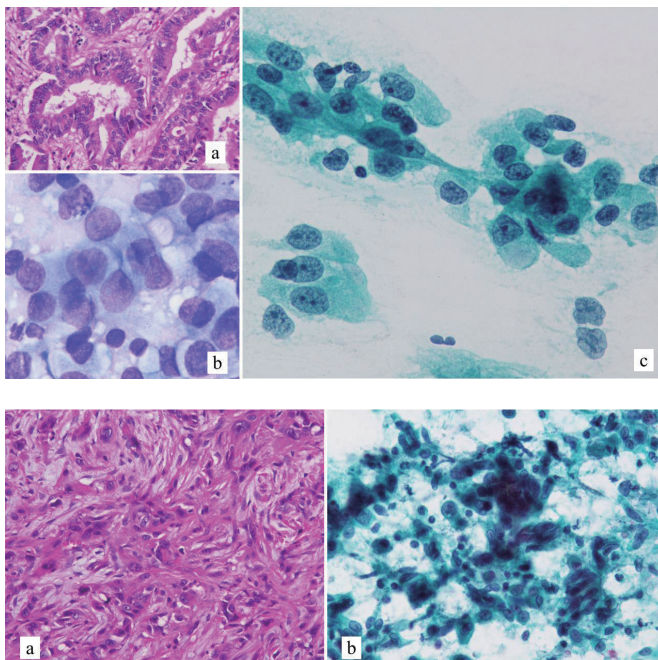


写真7 (左上)

- a) 肝内胆管癌 (腺癌) の組織像 (HE 染色, 対物10倍)。
- b) 肝内胆管癌の細胞像 (Giemsa 染色, 対物40倍)。
- c) 肝内胆管癌の細胞像 (Pap 染色, 対物40倍)。

写真8 (左下) 肉腫様癌 (sarcomatous carcinoma) の組織像 (a; HE 染色, 対物20倍) と細胞像 (b; Pap 染色, 対物40倍)。

写真9 (右上) 実臨床検体中に出現した肝癌 (肝細胞癌, 肝内胆管癌) の腫瘍細胞。

- a) 肝内胆管癌 (胆汁, Pap 染色, 対物40倍)。
- b) 肝内胆管癌 (腹水, Pap 染色, 対物40倍)。
- c) 肝細胞癌 (リンパ節穿刺吸引, Pap 染色, 対物40倍)。
- d) 肝細胞癌 (肝穿刺吸引, Pap 染色, 対物40倍)。

HCC are generally round and small, the cytoplasm is granular, and the nuclei tend to be centrally located. Poorly differentiated HCC is characterized by being much larger than well-differentiated HCC, and in Papanicolaou-stained specimens, large red nucleoli are prominent, and multinucleated and giant-nucleated cells are also found. Moderately differentiated HCC can show the characteristics of both well- and poorly differentiated HCC. The cytologic findings of ICC are the same as those of well-known extrahepatic cholangiocarcinoma and the nuclei tend to be elliptical compared to HCC. The findings of nuclear shape (round or elliptical), nuclear location (center or uncenter), cytoplasmic properties (granular or foamy/vacuolar), and number of nucleoli (unclear/single or multiple) are important for distinguish between HCC and ICC.

参考文献

- 1) 飯島尋子, 工藤正俊, 久保正二・他. 第23回全国原発性肝癌追跡調査報告(2014~2015). 肝臓 2023; 64: 333-381.
- 2) Nakanuma Y, Klimstra DS, Komuta M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma WHO Classification of Tumors Editorial Board WHO Classification of Tumors. Digestive System Tumors, 5th ed., Lyon: IARC, 2018: 254-259.
- 3) 日本肝癌研究会, 原発性肝癌取り扱い規約第6版, 東京: 金原出版, 2019: 55.
- 4) Kitamura S, Kai K, Nakamura M, et al. Cytological Comparison between Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma by Image Analysis Software Using Touch Smear Samples of Surgically Resected Specimens. Cancers (Basel). 2022; 14: 2301.

総説

胆汁細胞診における細胞像のポイント

社会医療法人 雪の聖母会 聖マリア病院 病理診断科¹⁾ 久留米大学病院 臨床検査部²⁾

社会医療法人 雪の聖母会 聖マリア病院 病理細胞診³⁾

金城 賢尚¹⁾ 内藤 嘉紀²⁾ 長山 大輔³⁾ 塚本 孝久³⁾ 楳田 明美³⁾
武井 美和³⁾ 深川 良隆³⁾ 荒木 由華³⁾ 木村 芳三¹⁾ 檜垣 浩一¹⁾

【内容抄録】

胆道癌に対する胆汁細胞診や胆管生検診断は治療方針を決定するための重要なエビデンスとなる。しかしながら、胆管生検は解剖学的特徴から検体採取の難易度が高く、診断に苦慮することが少なくない。更に、貯留した胆汁から回収する細胞は、胆汁に晒される時間が長い核収縮や濃染・重積化などの細胞形態変化が生じやすいとされており、多くの課題を抱えている。これらの課題解決のため、「貯留胆汁細胞診の細胞判定基準（2007）」に準じた細胞判定の推奨や、ブラシ擦過による新鮮細胞の回収が取り組まれている。本稿では、実際の細胞像を通して、判定基準の紹介や、実臨床における細胞診と組織像の比較を提示し、日常診療に役立つ情報を提供する。

Key words : biliary cytology, bile duct cancer, bile brush cytology

はじめに

本邦における胆嚢・胆管癌の5年相対生存率は24.5%であり、肺癌に次いで予後の悪い疾患である¹⁾。胆道癌の診断は、画像診断とともに胆汁細胞診や胆管生検診断が重要となるが、胆管生検は解剖学的特徴から検体採取の難易度が高く、検体採取や診断に苦慮することが少なくない。そのため、細胞診の診断結果で手術となることもよく経験する。しかし、従来の貯留胆汁細胞診は、核収縮や濃染・重積化などの細胞形態変化が生じやすく、診断は決して容易ではない。ここでは、胆汁細胞診における代表的細胞像とともに、診断成績の向上のための取り組みや、胆道癌の組織像を提示し、日常診療に役立つ情報提供を行いたい。

貯留胆汁細胞診の診断基準

正常な胆管は、シート状細胞集塊、疎な細胞密度、核長軸の並行、核間距離均等、集塊辺縁に十分な細胞質を有し均一な幅で観察できる、核クロマチンの均等分布、核形不整に乏しい、などの細胞学的特徴がみられる²⁾（写真1a, b）。一方で、細胞質の収縮や濃染、重積化、乳頭状変化といった胆汁特有の細胞形態変化が生じやすいことも周知の事実であり、これらの変化を過剰に評価すると適正な細胞診断にならないので注意が必要となる。

悪性所見として、核腫大、クロマチン増量、クロマチンの不均等分布、核の重積、核の配列不整、核の極性の乱れ、核間距離の不整、核形不整、結合性の低下、壊死背景などが挙げられる。これらの細胞所見は、2006～2007年に行われた日本臨床細胞学会主催の胆汁細胞診の班研究により、「貯留胆汁細胞診の判定基準（以下、判定基準）」（表1）³⁾としてまとめられた。基本的には、この判定基準に沿って診断を行うことが推奨されているが、判定基準は細胞が50個以上の大きな細胞集塊と、細胞が50個未満の小型集塊から弧在細胞で区分し評価する必要がある。理由としては、それぞれの細胞集塊で特徴が異なるからである。大きな集塊の判定基準には、不規則な重積性、核の配列不整、集塊辺縁の凹凸不整の3項目を満たしたものを悪性と判定する（写真2a）。小型集塊から弧在細胞の項目では、核の腫大、核形不整、クロマチンの異常の3項目を満たしたものを悪性と判定する（写真2b）。壊死性背景や多彩な細胞集塊（単層～集塊）の出現は判定基準には含まれていないものの「その他の重視される項目」として挙げられている。また、判定基準には良性細胞集塊の参考所見も記載されている。写真2

Key Points of Cytogram in Bile Cytology

Yoshinao KINJO (MD)¹⁾
Yoshiki NAITO (MD)²⁾
Daisuke NAGAYAMA (CT)³⁾
Takahisa TSUKAMOTO (CT)³⁾
Akemi UMEDA (CT)³⁾
Miwa TAKEI (CT)³⁾
Yoshitaka FUKAGAWA (CT)³⁾
Yuka ARAKI (CT)³⁾
Yoshizo KIMURA (MD)¹⁾
Koichi HIGAKI (MD)¹⁾

- 1) Department of Diagnostic Pathology, St. Mary's Hospital, Japan.
- 2) Department of Clinical Laboratory Medicine, Kurume University Hospital, Kurume, Japan.
- 3) Department of Pathology and Cytology, St. Mary's Hospital, Japan.

表1 貯留胆汁細胞診の細胞判定基準 (2007)

「貯留胆汁細胞診の細胞判定基準 (2007)」

1. の3項目あるいは2. の3項目を満たしたものを悪性と判定する
 1. 細胞集塊の判定基準
 - ①不規則な重積 ②核の配列不整 ③集塊辺縁の凹凸不整
 2. 個々の細胞の判定基準
 - ①核の腫大 ②核形不整 ③クロマチンの異常
 3. その他の重視される所見
 - ①壊死性背景 ②多彩な細胞集塊 (単個～集塊) の出現
4. 注意すべき点
 - ①1カ所の異常のみを取り上げないこと
 - ②核内構造の判定: 長時間の放置などによる細胞形態の変化があっても、核内構造がみえれば判定することは可能
 - ③良性胆汁細胞集塊の参考所見: 核間距離均等, 集塊辺縁の周囲に細胞質がみられる。

c, d は、胆管炎で採取された胆汁細胞診である。一部に核の配列の乱れがみられるが、全体的には核間距離は均等で、集塊辺縁に細胞質がみられ、凹凸不整はみられない。診断基準では、核間距離が均等であることや、集塊辺縁に細胞質がみられることが良性の参考所見とされている。

鑑別困難

判定基準に従っても、良悪の鑑別が難しい症例もある。写真3a, b は、鑑別困難と判断した異型細胞の集塊 (赤

矢印) と正常な細胞集塊 (青矢印) を比較した写真である。写真3aの異型細胞は正常な細胞に比べやや大きく、核形不整がみられるが、主観的評価項目である核腫大と核形不整を異常として捉えるか否かは、個人・施設間・経験年数差がしやすいところである。また、クロマチン異常については、細胞変性も加わるため非腫瘍細胞との差が明確にならないことも少なくない。写真3bでは、異型細胞は正常な細胞と比べて、核が明らかに腫大しているが、変性とクロマチンの異常の判断は難しい。胆汁細胞診は検体の特性上、変性が前面に出やすい傾向にあるため、細胞の捉え方が一様ではない。よって、個人差の影響が少ない診断基準を確立することが重要となる。

診断基準の問題点

2007年に示された貯留細胞診の判定基準は、その後、古旗らによって、その有用性が検討されている⁴⁾。その検討では、判定基準の有用性が示唆されたが、各所見の評価方法に、異型度の明確な基準がなく、診断精度の低い大きな原因になっていると指摘している。なかでも、過剰評価しやすい項目として、大型集塊では再生性変化を不規則な核の重積や核配列不整と判断する傾向にある。また、小型集塊では、胆汁細胞診特有の収縮・濃染性の変化を、核形不整やクロマチンの異常と過剰評価しやすいと報告されている。このような、胆汁細胞診に限った変化が生じることを念頭に、細胞の捉え方についての情報共有が必要である。

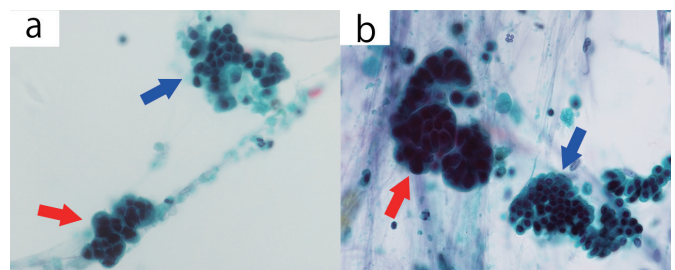
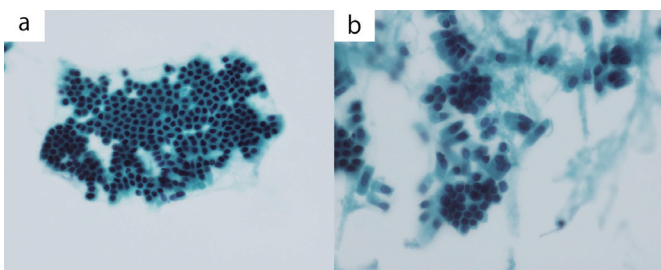


写真1 (左上) 貯留胆汁細胞診の正常胆管 (Pap. 染色×40)

- a: 短軸では、細胞はシート状に配列し、核は一樣で異型に乏しい。核間距離は等しく、核周囲には細胞質が確認できる。
b: 長軸では、核は基底側に配列し、重積や極性の乱れは認めず、平行に並ぶ。

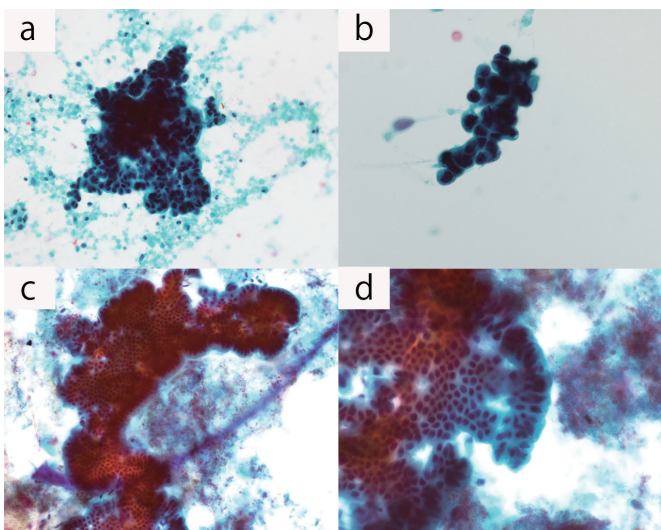


写真2 (左下) 貯留胆汁細胞診の悪性胆管と良性胆管 (Pap. 染色 a×20, b×40, c×20, d×40)

- a: 50個以上の悪性の細胞集塊。核が濃染していることが多く、重積が強いと個々の細胞が不明瞭になる。配列の乱れ、辺縁の凹凸不整がみられる。
b: 50個未満の悪性の細胞集塊。核の腫大、核形不整、クロマチンの異常がみられる。
c, d: 胆管炎の細胞像。わずかに配列の乱れを認めるが、全体的には核間距離は均等で、集塊辺縁に細胞質がみられ、凹凸不整はみられない。

写真3 (右上) 鑑別困難な細胞集塊 (Pap. 染色 a, b ともに×20) 異型細胞集塊 (赤矢印), 良性の細胞集塊 (青矢印)。

診断成績の向上に向けた取り組み

診断基準の確立だけではなく、検査技術の進歩によって、検体の量や質も改善している。従来の貯留胆汁細胞診は、腫瘍の表層部分（図1a：矢印）から剥離し、胆汁中を漂っている細胞が採取されるため、量が少なく、変性も強いことが多い。ERCPを用いた経乳頭胆管生検・細胞診では、ガイドワイヤーやブラシで直接、腫瘍の表面（図1b：赤枠）を擦過して検体を採取することで、貯留胆汁細胞診よりも採取される細胞量が多く（写真4a, b）、また、細胞変性の影響を受けていない質の良い細胞が採取できる（写真4c, d）。メタ解析⁵⁾では擦過細胞診の正診率が45%、胆管生検が48.1%と、胆管生検を大きく上回る結果を得ることができていないが、擦過細胞診と胆管生検を併用することで診断成績が向上することが報告されていることから、細胞診断・組織診断の結果を踏まえた統合的診断が重要となる⁵⁾⁶⁾。

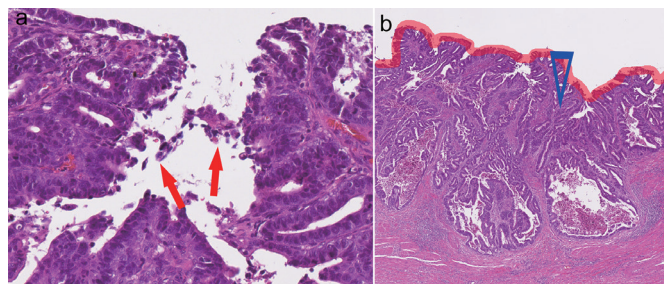


図1 生検・貯留胆汁細胞診・擦過細胞診で採取される検体の範囲

赤矢印：貯留胆汁細胞診で採取される範囲

赤 帯：擦過細胞診で採取される範囲

青三角：生検で採取される範囲

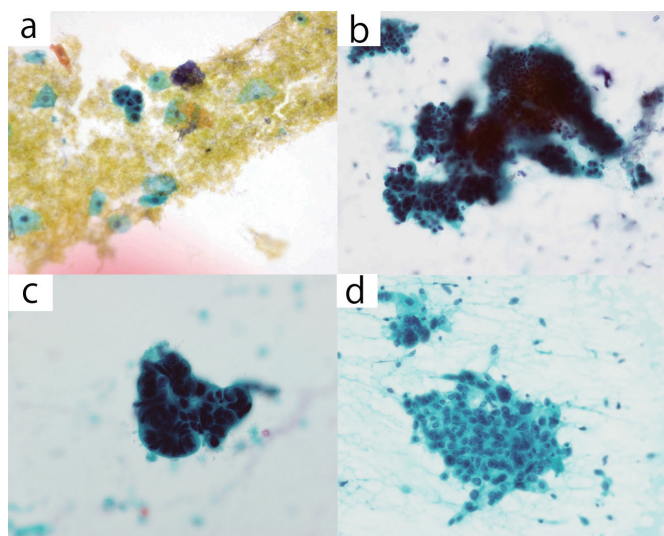


写真4 貯留胆汁細胞診と擦過細胞診の比較（Pap. 染色 a × 20, b × 20, c × 40, d × 20）

貯留胆汁細胞診（a, c）と擦過細胞診（b, d）は、4aと4b, 4cと4dが、それぞれ、同じ症例の貯留胆汁細胞診と擦過細胞診である。4a, bでは採取される細胞量の改善がみられ、4c, dでは質の改善がみられる。

実臨床での細胞診と組織像の比較検討

近年の検査技術の進歩によって擦過細胞診の検体が増えてきている。実際、我々の施設では、ここ数年で貯留細胞診や生検の検体が少なくなり、擦過細胞診が主流となっている。先に述べたように、擦過細胞診は採取される細胞量が多く、質が高いため、貯留胆汁細胞診に比べ診断がしやすく、悪性と診断された症例のほとんどが擦過細胞診での診断である。しかし、擦過細胞診であっても、胆汁細胞診の特徴をつかむのは難しく、日ごろから実際に診断し、経験することが何よりも重要である。また、診断能力の向上のためには、胆汁細胞診を診断して終わるのではなく、診断した細胞診の細胞と、実際に切除されてきた組織像を比較検討することが望まれる。

症例1

患者：80代・女性

ERCP：遠位胆管に狭窄がみられる（写真5a）。

肉眼像：胆管表面は平坦状だが、断面では不規則な壁の

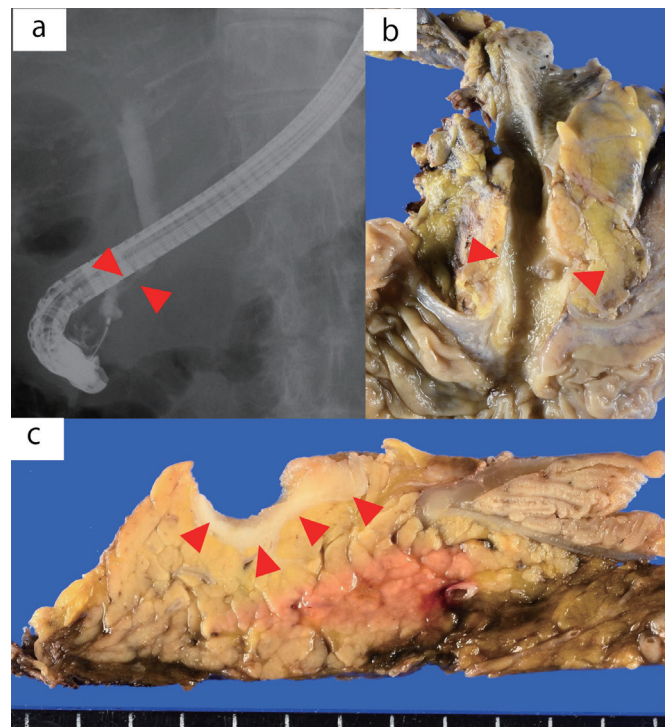


写真5 症例1のERCP画像と肉眼

肥厚がみられる (写真 5b, c).

細胞診：貯留胆汁細胞診 (写真 6a) では、クロマチンの濃縮により個々の細胞の評価は難しいが、核の配列の乱れ、辺縁の凹凸不整がみられる。擦過細胞診 (写真 6b) では、貯留胆汁細胞診より採取量が多く、核構造が明瞭な細胞が多い。核異型は目立たないが、細胞集塊が不規則な乳頭状構造を呈しており、不規則な重積性、核の配列不整がみられる。集塊辺縁の細胞の多くが細胞質を認め、表面はなだらかだが、一部の領域で、凹凸不整がみられる。以上から悪性と判定した。

組織像：擦過細胞診でみられたように、表層の上皮には乳頭状構造がみられる (写真 6c, d)。核異型は乏しいが構造異型を伴っている。これらの乳頭状の領域が擦過細胞診で採取されたと考えられる。

症例 2

患者：80代・男性

ERCP：遠位胆管に狭窄がみられる (写真 7a)。

肉眼像：遠位胆管から乳頭部にかけて、粘膜が不規則乳頭状に肥厚している (写真 7b, c)。

細胞診：ERCP 後の胆汁細胞診では壊死性背景に崩れた異型細胞の集塊がみられる (写真 8a)。50個未満の集塊と判断し、50個未満の判定基準を用いる。核の腫大、クロマチンの異常、軽度ではあるが核形不整ありと判断し、悪性と診断する。

組織像：細胞診でみられた異型細胞と同様の腫瘍細胞が、乳頭状に増殖している (写真 8b)。細胞診で採取された腫瘍細胞は、表層にみられる崩れた腫瘍細胞の集塊と考えられる。

症例 3

患者：60代・男性

ERCP：遠位胆管が狭窄している (写真 9a)。

肉眼像：胆管内腔は平坦状であるが、ステントが挿入されていたため、元の肉眼的な性状は不明である。断面では胆管壁に肥厚がみられる (図 9b, c)。

細胞診：擦過細胞診 (図10a) では、不規則な重積性、核の配列不整、集塊辺縁の凹凸不整がみられる。悪性と判断する。また、一部の細胞集塊には複数の腺管様の構築がみられる (図10b)。

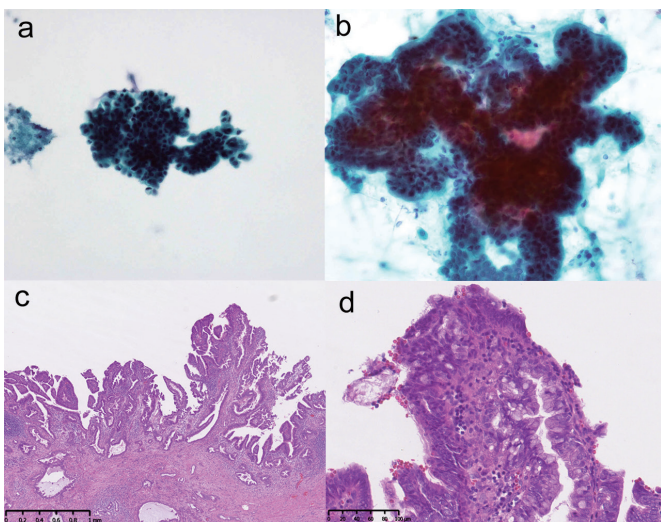


写真 6 症例 1 の細胞像と組織像 (Pap. 染色 a, b ともに×20)

a は貯留胆汁細胞診。b は擦過細胞診。いずれも不規則な重積性、核の配列不整、辺縁の凹凸不整がみられる。擦過細胞診では、乳頭状構造を呈しており、組織像と類似した構築がみられる。

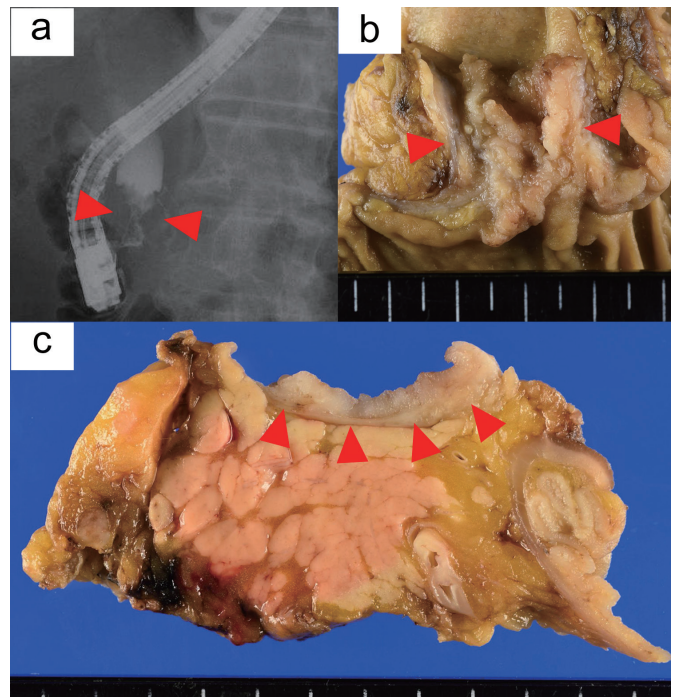


写真 7 症例 1 の ERCP 画像と肉眼

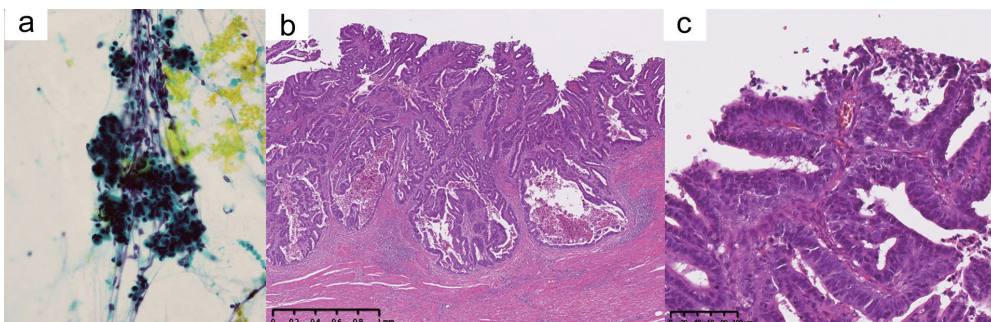


写真 8 症例 2 の細胞像と組織像 (Pap. 染色×20)

a は擦過後の胆汁細胞診である。擦過の影響か、崩れた異型細胞集塊がみられる。核の腫大、クロマチンの異常、軽度ではあるが核形不整がある。組織像は乳頭状構造を呈している。

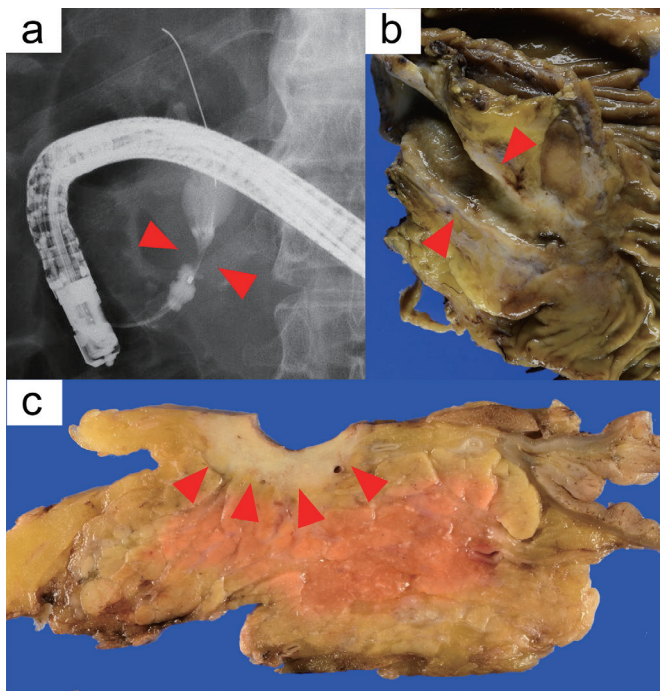


写真9 症例3のERCP画像と肉眼

組織像：ステントが挿入されていたため、表層は、びらんにより平坦状であるが、ごくわずかに、癒合腺管状の構造を呈する異型細胞がみられる（図10c, d）。細胞診は癒合腺管の一部が採取されたものと推察する。

症例1, 3のように擦過細胞診は、採取される細胞量が多いため、組織像まで推定できることが経験される。現時点では、擦過細胞診も貯留胆汁細胞診の判定基準を用いて十分に判定できるが、診断成績の向上に向けた課題解決の取り組みが重要となる。

結語

胆汁細胞診は、検査技術の向上や診断基準の確立により、診断成績は向上している。さらなる検査技術の向上や、より客観的で正確な診断基準が確立できたとしても、胆汁細胞診特有の変性に慣れるためには、数多くの経験が必要である。細胞検査士や医師がひとつのチームとなって胆道疾患に対する診断学の向上に積極的に取り組むことが肝要である。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Bile cytology and bile duct biopsy diagnosis for biliary tract cancer are important evidence to determine the treatment strategy. However, bile duct biopsies are often difficult to diagnose because of the difficulty of specimen collection due to their anatomical characteristics. Furthermore, cells

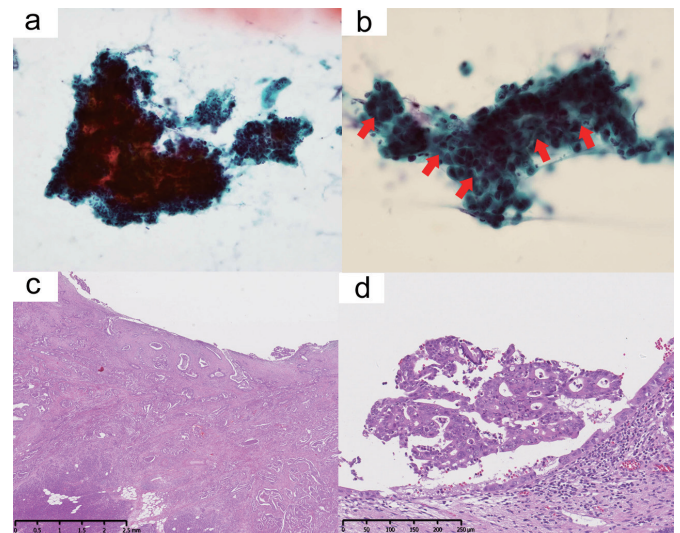


写真10 症例3の細胞像と組織像（Pap. 染色10a × 10, 10b × 20）

a, b は共に擦過細胞診である。不規則な重積性、核の配列不整、辺縁の凹凸不整がみられる。一部に腺管構造がみられ、組織像と類似した構築がみられる。

collected from stored bile are prone to cell morphological changes such as nuclear shrinkage, pyknosis, and accumulation because of the long time they are exposed to bile, which present many problems. To solve these problems, recommendations for cell evaluation according to the “Diagnostic bile cytology criteria (2007)” and collection of fresh cells by bile brush cytology are being addressed. This paper will introduce the criteria and present a comparison between stored bile cytology and bile brush cytology through actual cytological images. In addition, representative cytologic images in biliary cytology will be presented along with histopathologic images of common biliary duct cancer to provide useful information for daily practice.

参考文献

- 1) 全国がん罹患モニタリング集計 2009-2011年生存率報告（国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター，2020）独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成22年度報告書。
- 2) 星利良，十二指腸，肝，胆，脾の細胞診 坂本穆彦編集 細胞診を学ぶ人のために 第6版，東京：医学書院，2021：239-242。
- 3) 広岡保明，中泉明彦，岡輝明・他。胆汁細胞診の採取・判定方法に関する研究—貯留胆汁細胞診の細胞判定基準—。日本臨床細胞学会雑誌 2010；49：7-14。
- 4) 古旗敦，広岡保明，東井靖子・他。従来の胆汁細胞

診の問題点と貯留胆汁細胞診・細胞判定基準の有用性. 日本臨床細胞学会雑誌 2015; 54: 16-27.

- 5) Navaneethan U, Njei B, Lourdasamy V, et al. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2015; 81: 168-176.
- 6) Sasaki Y, Okabe Y, Ishida Y, et al. Evaluation of endoscopic transpapillary brushing cytology for the diagnosis of bile duct cancer based on the histopathologic findings. Dig Dis sci. 2014; 59: 2314-2319.

原著

膵上皮内癌の細胞診

九州大学病院 病理診断科・病理部¹⁾ 九州大学大学院 構造病態病理学²⁾ 九州大学大学院 形態機能病理学³⁾

九州大学大学院 病態制御内科学⁴⁾ 九州大学大学院 臨床・腫瘍外科学⁵⁾

並河 真美¹⁾ 相島 慎一²⁾ 野上美和子¹⁾ 仲 正喜¹⁾ 山本 猛雄³⁾
長友周三郎⁴⁾ 藤森 尚⁴⁾ 仲田 興平⁵⁾ 中村 雅史⁵⁾ 小田 義直^{1,3)}

【内容抄録】

目的 膵上皮内癌の臨床的背景および細胞学的特徴の後方視的検討。

方法 2010年1月から2023年12月までに手術後の病理組織検査で膵上皮内癌と診断され、術前にERP下膵液細胞診、膵管擦過細胞診、SPACEのいずれかを実施した12例を対象とし、臨床的背景、細胞診断成績、細胞像について検討した。

成績 12例全例で膵癌危険因子の保有を認め、画像検査で多くの症例に拡張や狭窄の膵管異常がみられた。術前の最終細胞診断は、陰性：2例、鑑別困難：1例、陽性：9例で、感度は75% (9/12)であった。検査方法別の感度はERP下膵液細胞診66.7% (8/12)、膵管擦過細胞診44.4% (4/9)、SPACE100% (4/4)であった。初回のERP下膵液・膵管擦過細胞診では12例中7例が陽性であり、陰性5例のうち2例において、後のSPACEで陽性判定を得た。膵上皮内癌の細胞像は、腫瘍細胞少数、小型集塊、核腫大が乏しい傾向があった。不規則な重積、集塊辺縁の凹凸不整、核配列の乱れ、核形不整、核クロマチン異常分布は全症例に認めた。

結語 膵上皮内癌は細胞像で腫瘍として認識することは可能であるが、腫瘍細胞少数で小型集塊、核腫大が乏しい傾向があり、慎重に判定する必要がある。

Key words : serial pancreatic juice aspiration cytological examination, SPACE, pancreatic carcinoma in situ, pancreatic cancer, high-grade PanIN

はじめに

予後が期待できる早期の膵癌は一般的に腫瘍径10mm以下とされ、近年、早期発見への様々な取り組みが行われている。その中でも、上皮内癌は腫瘍を認めず、限局

性の主膵管狭窄が唯一の異常所見ということも多く、内視鏡的逆行性膵管造影 (Endoscopic retrograde pancreatography 以下ERP) による膵管像の詳細な評価と、引き続いて行う膵液細胞診、特に内視鏡的経鼻膵管ドレナージ (Endoscopic nasopancreatic drainage 以下ENPD) カテーテルを留置した連続複数回膵液細胞診 (Serial pancreatic juice aspiration cytological examination 以下SPACE) の有用性が報告されている¹⁻³⁾。本研究において我々は、膵上皮内癌の臨床的背景、細胞診断成績および細胞学的特徴を后方視的に検討した。

対象と方法

九州大学病院において、2010年1月から2023年12月までの14年間に、手術後の病理組織検査で膵上皮内癌と診断され、術前にERP下膵液細胞診、膵管擦過細胞診、SPACEのいずれかを実施した12例を対象とし、1) 臨床的背景、2) 細胞診断成績、3) 細胞像について検討した。尚、Class I, IIを陰性、Class III a, III, III bを鑑別困難、Class IV, Vを陽性とした。細胞像は陽性9例および鑑別困難症例1例の計10例について、膵液細胞診への応用が可能な貯留胆汁細胞診の細胞判定基準⁴⁾を参考に、細胞集塊の判定基準 (不規則な重積、集塊辺縁の凹凸不整、核配列の乱れ)、個々の細胞の判定基準 (核腫大、核

Cytology of High-grade PanIN

Mami NAMIKAWA (CT, IAC)¹⁾
Shinichi AISHIMA (MD)²⁾
Miwako NOGAMI (CT, IAC)¹⁾
Masaki NAKA (CT, IAC)¹⁾
Takeo YAMAMOTO (MD)³⁾
Shuzaburo NAGATOMO (MD)⁴⁾
Nao FUJIMORI (MD)⁴⁾
Kohei NAKATA (MD)⁵⁾
Masafumi NAKAMURA (MD)⁵⁾
Yoshinao ODA (MD)^{1,3)}

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

表1 臨床細胞学会研究班 貯留胆汁細胞診の細胞判定基準 (引用改変)

- 腫瘍細胞量※1
- 細胞集塊の大きさ※2

①細胞集塊の判定基準	②個々の細胞の判定基準
・ 不規則な重積	・ 核腫大
・ 集塊辺縁の凹凸不整	・ 核形不整
・ 核配列の乱れ	・ 核クロマチン異常分布

①、②において3項目を満たしたものを悪性とする
 ※1：10集塊以下を少数、それ以外を多数
 ※2：50個以下を小型、それ以上を大型

形不整, 核クロマチン異常分布), さらに独自に加えた腫瘍細胞量, 細胞集塊の大きさの項目で評価した (表1).

結果

1) 臨床的背景

上皮内癌と診断された12例中, 男性, 女性共に6例ずつで, 平均年齢は69.9歳であった. 発生部位の主座は, 頭部6例, 体部4例, 尾部2例であり, 尾部発生症例が少ない傾向にあった. 膵癌危険因子の保有は慢性膵炎7例, 喫煙6例, 大量飲酒5例, 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal papillary mucinous neoplasm 以下 IPMN) 5例, 糖尿病4例, 家族歴1例であり, 12例全例で危険因子を一つ以上有していた. 受診契機は, 腹痛, 心窩部痛, 背部痛など何らかの症状のために受診した症例が8例, 膵癌術後や IPMN の経過観察中に異常を指摘された症例は4例であった (表2). 画像検査では, 多くの症例に膵管の狭窄と拡張などの膵管異常を認めた (表3).

2) 細胞診断成績

術前の最終細胞診断は, 陰性2例, 鑑別困難1例, 陽

性9例で感度は75% (9/12) であった. 検査方法別の感度は ERP 下膵液細胞診66.7% (8/12), 膵管擦過細胞診44.4% (4/9), SPACE100% (4/4) であった. また, 12例全例で初回に ERP 下細胞診を施行し, 58.3% (7/12) が陽性であり, さらに SPACE を実施し2例が陽性となり, 感度は75% (9/12) になった (表4).

3) 細胞像

細胞像の再評価の結果, 細胞集塊の判定基準については不規則な重積, 集塊辺縁の凹凸不整, 核配列の乱れの3項目全てを全症例に認めた. 個々の細胞の判定基準については核形不整, 核クロマチンの異常分布を全症例に認めた. また, 腫瘍細胞少数60.0% (6/10), 小型集塊60.0% (6/10), 核腫大が乏しい症例は70.0% (7/10) であった (表5, 写真1).

考察

日本膵臓学会膵癌登録をまとめた報告によると, 膵癌全体症例の5年生存率は11.6%と極めて予後不良であるが, Stage 0 の5年生存率は85.8%, Stage Ia で68.7%, Stage Ib で59.7%であり, 早期発見による大幅な予後改善が示されている⁵⁾. しかし, 九州大学病院の院内がん登録情報によると, 2018年から2022年までに膵癌の診断を受けて九州大学病院で治療が行われた575例において, Stage 0 の割合は2.4% (14/575), Stage Ia は9.6% (55/575), Stage Ib は8.0% (46/575) に過ぎず, 早期診断は容易ではない⁶⁾. Stage 0 を含む腫瘍を形成しない膵癌の診断において, ERP による膵管像の詳細な評価と, 引き続いて行う膵液細胞診, 特に ENPD 留置下の SPACE は, Iiboshi ら⁷⁾により報告されて以降, 術前の病理学的診断に有用であったと相次いで報告されている¹⁻³⁾. また, 2017年には膵癌早期診断研究会の多施設研究で Stage 0 :

表2 臨床背景 (n=12)

性別(男/女)	6/6
年齢;平均±SD	69.9±5.2 (58~78)
部位;頭部/体部/尾部	6/4/2
危険因子(重複例も含む)	
慢性膵炎	7
喫煙	6
大量飲酒	5
IPMN	5
糖尿病	4
家族歴	1
受診契機	
有症状(腹痛, 心窩部痛, 背部痛 等)	8
経過観察中の異常指摘	4

表3 画像所見 (n=12)

画像診断	症例数
腹部超音波	4/12
所見(重複あり)	
膵管異常 (狭窄/拡張)	3/4
嚢胞	2/4
膵腫瘍	1/4
CT	12/12
所見(重複あり)	
膵管異常 (狭窄/拡張)	8/12
嚢胞	6/12
膵実質の萎縮	3/12
MRI	10/12
所見(重複あり)	
膵管異常 (狭窄/拡張)	7/10
嚢胞	4/10
膵実質の萎縮	3/10
EUS	11/12
所見(重複あり)	
膵管異常 (狭窄/拡張)	8/11
嚢胞	6/11
膵実質の萎縮	1/11
ERCP	12/12
所見(重複あり)	
膵管異常 (狭窄/拡張)	10/12
嚢胞	4/12
膵腫瘍	1/12

40例, Stage I : 119例をもとに実態調査が報告され, 臨床的特徴が明らかにされつつある⁸⁾. 膵癌早期診断において, ERP 下細胞診, 及び SPACE は EUS-FNA が施行困難な小病変や膵上皮内癌を病理学的に診断し得る唯一の検査法であることから今後その重要性は高まると考えられる⁹⁾.

膵癌診療ガイドライン2022年版では, 膵癌の危険因子として, 膵癌家族歴や遺伝性疾患, 糖尿病や肥満などの生活習慣病, 慢性膵炎や IPMN などの膵疾患, 喫煙や大量飲酒などの嗜好歴を挙げている⁹⁾. 本研究では, 膵上

皮内癌12例のうち膵癌危険因子の保有は, 慢性膵炎 7 例 (58.3%), 喫煙 6 例 (50.0%), 大量飲酒 5 例 (41.7%), IPMN 5 例 (41.7%), 糖尿病 4 例 (33.3%), 家族歴 1 例 (8.3%) であり, 全例で危険因子を一つ以上有していた. また, 有症状で受診した症例は 8 例, 術後残膵や IPMN の経過観察中に異常を指摘された症例は 4 例であり, 画像検査では, 多くの症例に拡張や狭窄の膵管異常を認めたため, 高危険群の定期的な画像診断によるスクリーニングと間接所見の拾い上げが重要であることが再認識された.

表 4 細胞診断成績

症例 No.	腫瘍径	部位	初回 診断	術前細胞診断詳細						最終 細胞診断
				SPACE					PJ:陽性 br:陽性	
1	5mm	頭部	PJ:陰性 br:鑑別困難	陰性	鑑別困難	陽性	陽性			陽性
2	13mm	頭部	PJ:陽性	PJ:陽性						陽性
3	10mm	頭部	PJ:陰性 br:陽性	SPACE 陽性	陽性	鑑別困難	陽性	鑑別困難	PJ:陰性	陽性
4	2mm	頭部	PJ:陽性							陽性
5	15mm	頭部	PJ:陽性 br:鑑別困難							陽性
6	10mm	頭部	PJ:陽性 br:鑑別困難	SPACE 陽性	陽性	陽性	陽性	陽性		陽性
7	10mm	体部	PJ:陰性							陰性
8	5mm	体部	PJ:陰性 br:陰性	SPACE 陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	PJ:陽性 br:鑑別困難	陽性
9	2mm	体尾部	PJ:陰性 br:鑑別困難							鑑別困難
10	15mm	体尾部	PJ:陽性 br:陽性							陽性
11	5mm	尾部	PJ:陽性 br:陽性							陽性
12	2mm	尾部	PJ:陰性 br:陰性							陰性

PJ : ERP下膵液, Br:ERP下膵管擦過, EUS-FNA:超音波内視鏡下穿刺, SPACE:ENPD留置下複数回膵液細胞診

表 5 細胞像の再評価

症例No.	腫瘍 細胞量	細胞集塊の判定基準				個々の細胞の判定基準			
		集塊の 大きさ	不規則な 重積	集塊辺縁 の凹凸 不整	核配列の 乱れ	核腫大	核形不整	核クロマ チン異常 分布	
1	少数	小型	+	+	+	-	+	+	
2	多数	大型～小型	+	+	+	+	+	+	
3	少数	小型	+	+	+	-	+	+	
4	少数	大型～小型	+	+	+	+	+	+	
5	少数	小型	+	+	+	-	+	+	
6	多数	小型	+	+	+	+	+	+	
8	多数	大型～小型	+	+	+	-	+	+	
9	少数	小型	+	+	+	-	+	+	
10	多数	大型～小型	+	+	+	-	+	+	
11	少数	大型＜小型	+	+	+	-	+	+	

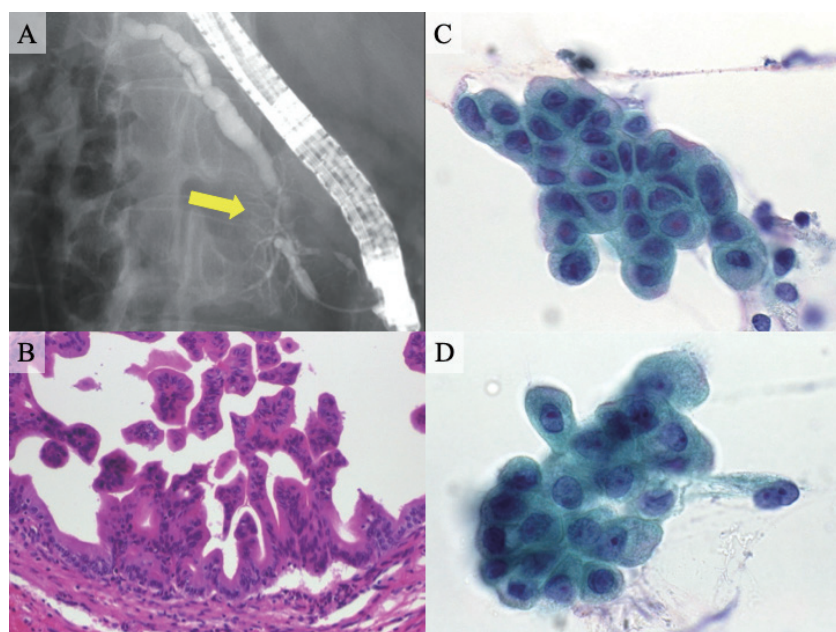


写真1 ERCPと病理所見(症例5)

A: 短い先細り狭窄があり、その尾側主膵管は径7mmに拡張している。(ERCP)

B: 高異型度膵上皮内腫瘍性病変(HE, 対物×20)膵管内に乳頭状に増生する上皮を認め、構造不整、大小不同、極性の乱れが見られる。

C: 膵管擦過細胞診鑑別困難, D: 膵液細胞診陽性(Pap, 対物×100)

結合性の低下、核配列の乱れ、大型核小体を認めるが、小型集塊で出現し核は小型で細胞異型に乏しい。写真提供: 大久保文彦氏

細胞診断成績に関して、本研究では初回のERP下細胞診の感度は58.3% (7/12)であり、さらにSPACEを実施することで75% (9/12)に上昇した。Ikemotoらの多施設集積報告では、外科的切除された96例(Stage 0: 40例およびIA: 56例)の単回の膵液細胞診による悪性の確定は38%, SPACEの併用で75%に改善したと述べている¹⁰⁾。また、南らは膵上皮内癌17例の単回の膵液細胞診の感度は29.4%であったのに対し、SPACEの感度は84.6%, 膵液細胞診全体の感度は76.5%であったと報告している¹¹⁾。本研究も既報と同様にSPACEの併用で感度が上昇しており、SPACEの有用性が示唆された。なお、今回の検討で初回のERP下細胞診の感度は58.3%であり、既報より高い結果であった。さらに、初回のERP下細胞診において異型細胞を認めた鑑別困難以上の症例の割合は75% (9/12)であり、臨床医による検体採取が非常に高い精度で適切に行われていたと考えられる。一方、SPACEは腫瘍は認めないが膵管に異常所見を認め、微小な膵癌を疑う場合に有用と考えられているが、適応や手技、デバイス、細胞診断法など各施設で統一されていないという現状がある⁹⁾。九州大学病院では限局性の主膵管狭窄で上皮内癌を疑う症例をはじめ、IPMC疑いなどの嚢胞成分を伴う膵管内腫瘍や体尾部の手術可能症例で播種リスクを考慮しFNAを避けたい症例、膵液瘻などで治療もかねてENPD自体が必要な症例でSPACEを施行している。SPACEの方法は、ERPにより膵管像を確認したのちにガイドワイヤーを膵管内に挿入し、原則としてカテーテル先端が狭窄部を越えるようにENPDチューブを留置する。基本2時間以上は間隔をあけ、1-2日かけて合計5回細胞診検体を採取する。提出された検体はERP下膵液細胞診と同様に検体処理し、観察される細胞も同様である。SPACEの標準化と成績向上のためにはさらなる検討が必要である。

貯留胆汁細胞診の細胞判定基準⁴⁾を参考に、膵上皮内癌の細胞像の評価を行った結果、膵上皮内癌は細胞集塊の判定基準(不規則な重積、集塊辺縁の凹凸不整、核配列の乱れ)で3項目を満たし、腫瘍として認識することが可能であることが示唆された。今回の結果では、腫瘍細胞は少数で小型集塊、核腫大が乏しい傾向にあった。高橋らも、細胞集塊の判定基準3項目と個々の細胞の判定基準のうち核腫大を除く核形不整、核クロマチン異常分布の2項目は全例で認められたと報告しており¹²⁾、貯留胆汁細胞診の細胞判定基準のうち不規則な重積、集塊辺縁の凹凸不整、核配列の乱れ、核形不整、核クロマチン異常分布が有用な所見であることが示唆された。膵癌に至る可能性のある膵上皮内腫瘍性病変(pancreatic intraepithelial neoplasia 以下PanIN)について¹³⁾、膵癌取扱規約第8版では上皮内癌相当のものはHigh-grade PanIN、異型の程度が上皮内癌に満たないものはLow-grade PanINとしている¹⁴⁾。また、PanIN多発症例や異型度が高い病変の周囲には異型度が低~中程度の病変を認めることもあり、異型上皮が多段階的に悪性化していくと考えられている¹⁵⁾。画像診断にてIPMNが疑われた症例でも、孤発的に上皮内癌が存在する可能性があり、今回の検討で偽陰性とした2/3例はIPMN切除目的で手術を行い、偶発的に膵上皮内癌が同定された症例であった。また、膵上皮内癌の背景膵組織にIPMNを41.7% (5/12)、Low-grade PanINを75% (9/12)認めたことから、細胞診検体中には種々の異型細胞が混在していることが偽陰性の一因となった可能性があり、確実にhigh-grade PanIN相当の異型細胞を拾い上げることが重要である。加えて、Mikataらは、ENPD法の感度は膵頭部90%、膵体部69%、膵尾部67%であり、体部や尾部へのアプローチが困難であると報告しており¹⁶⁾、腫瘍の局在が膵体尾部であったことも偽陰性の要因と考えられる。他にも、偽陰性とし

た2例では切除標本で確認し得た腫瘍径が2 mm と非常に小さく、腫瘍の大きさが影響している可能性もある。

以上より、膵上皮内癌の細胞像としては少数、小型集塊、核腫大に乏しいといった傾向があることから、臨床医との意思疎通を図った上で、コメントに付記するなどの慎重な判定が必要である。

結語

膵上皮内癌は細胞像で腫瘍細胞と認識することは可能であるが、腫瘍細胞少数、小型集塊、核腫大が乏しい傾向があった。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Objective: To retrospectively review the clinical background and cytological characteristics of pancreatic carcinoma in situ.

Methods: Twelve patients who were diagnosed with pancreatic carcinoma in situ through histopathological examination after surgery, between January, 2010 and December, 2023 were included in the study. All patients underwent either ERP pancreatic juice cytology, pancreatic duct brush cytology, or SPACE before surgery. We aimed to examine their clinical background, cytological diagnosis results, and cytological characteristics.

Results: All 12 patients were found to have risk factors for pancreatic cancer, and most exhibited abnormalities in the pancreatic ducts, such as stenosis or dilation, on imaging examinations. The final preoperative cytological diagnosis was negative in 2 cases, indeterminate in 1 case, and positive in 9 cases, resulting in a sensitivity of 75% (9/12). Additionally, the sensitivity by examination method was 66.7% (8/12) for ERP pancreatic juice cytology, 44.4% (4/9) for pancreatic duct brush cytology, and 100% (4/4) for SPACE. Initial ERP pancreatic juice and duct brush cytology was positive in 7 out of 12 cases. Of the 5 negative cases, 2 were subsequently positive in the later SPACE examination. Cytological characteristics of pancreatic carcinoma in situ exhibited a tendency for a low number of tumor cells, small cell clusters, and limited nuclear enlargement. Irregular arrangement, irregularities in the borders of cellular clusters, disorganized nuclear arrangement, nuclear atypia, and abnormal chromatin distribution were observed in all cases.

Conclusion: Pancreatic carcinoma in situ can be identified through its cytological characteristics, however it tends to exhibit a low number of tumor cells, small cell clusters, and limited nuclear enlargement. Therefore, cytological diagno-

sis should be performed with caution.

参考文献

- 1) Satoh T, Kikuyama M, Kawaguchi S, et al. Acute pancreatitis-onset carcinoma in situ of the pancreas with focal fat replacement diagnosed using serial pancreatic-juice aspiration cytologic examination (SPACE). *Clin J Gastroenterol* 2017; 10: 541-545.
- 2) Hanada K, Minami T, Shimizu A, et al. Roles of ERCP in the early diagnosis of pancreatic cancer. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9: 30.
- 3) Sagami R, Mizukami K, Nishikiori H, et al. Pancreatic juice cytology for diagnosing invasive pancreatic carcinoma/high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia without visible tumors on endoscopic ultrasound. *Pancreatol* 2024; 24: 740-746.
- 4) 広岡保明, 中泉明彦, 岡輝明・他. 胆汁細胞診の採取・判定方法に関する研究(第1報) 貯留胆汁細胞診の細胞判定基準. *日臨細胞誌* 2010; 49: 7-14.
- 5) 江川新一, 当間宏樹, 大東弘明・他. 膵癌登録報告 2007ダイジェスト. *膵臓* 2008; 23: 105-123.
- 6) 九州大学病院がんセンター. 院内がん登録情報. https://www.gan.med.kyushu-u.ac.jp/result/pancreatic_cancer/index7
- 7) Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, et al. Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer: establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma in situ. *Pancreas* 2012; 41: 523-529.
- 8) 菅野敦, 正宗敦, 花田敬士・他. 膵癌早期診断の現状—膵癌早期診断研究会における多施設研究結果をもとに—. *膵臓* 2017; 32: 16-22.
- 9) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 膵癌診療ガイドライン 2022年版. 東京: 金原出版, 2022.
- 10) Ikemoto J, Serikawa M, Hanada K, et al. Clinical analysis of early-stage pancreatic cancer and proposal for a new diagnostic algorithm: a multicenter observational study. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11: 287.
- 11) 南智之, 花田敬士, 平野巨通・他. 6. 膵上皮内癌の診断. *膵臓* 2017; 32: 50-55.
- 12) 高橋秋徳, 松岡直子, 松田江身子・他. 当院で経験した膵上皮内癌の細胞学的検討. *奈良臨細胞誌* 2019; 20: 1-9.
- 13) Hruban RH, Goggins M, Parsons J, et al. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2969-2972.
- 14) 日本膵臓学会. 膵癌取扱い規約第8版. 東京: 金原出版, 2023.

- 15) 日本臨床細胞学会. 細胞診ガイドライン 5 消化器
2015年版. 東京: 金原出版, 2015.
- 16) Mikata R, Ishihara T, Tada M, et al. Clinical usefulness
of repeated pancreatic juice cytology via endoscopic
naso-pancreatic drainage tube in patients with pancre-
atic cancer. J Gastroenterol 2013; 48: 866-873.

原著

がん専門病院における婦人科細胞診 ASC-H の比率と細胞像に関する検討

独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 総括診療部臨床検査科¹⁾ 同 病理診断科²⁾

澤邊 昂平¹⁾ 山本 将義¹⁾ 今村 彰吾¹⁾ 山田 拓哉¹⁾
加藤 千春¹⁾ 杉井 梓²⁾ 古賀 裕²⁾ 田口 健一¹⁾²⁾

【内容抄録】

目的 ASC-H (atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion) は, HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) と断定するには細胞所見が不足し, 高度異形成を完全に除外できない状態を示す判定区分である. しかし ASC-H の判定基準は明確になっておらず, 施設によって差がみられる. 今回, 当院で施行された子宮頸部・膣部 LBC (liquid based cytology) の ASC-H 症例の現状の把握と ASC-H 症例を対象に, ASC-H 判定における課題の抽出を目的とした.

方法 2021年から2023年の過去3年間の子宮頸部・膣部細胞診12,593例を対象とし, 当院における ASC-H と判定された患者症例の比率及び細胞像について検討を行った.

成績 ASC 中の ASC-H の割合は25.2%であった. 各年度の全婦人科検体は4,200件前後と大きく変化はなかったが, ASC-H 判定数を年度別に比較すると28.0%, 20.3%, 25.5%とばらつきが見られた. 細胞像の検討では「萎縮によるシート状集塊や異型細胞が少数」が過小評価であり, 「予備細胞ないし異型化生様細胞」が過大評価である傾向があった.

結語 当院での ASC-H の判定はベセスダシステム2001の推奨する期待値よりも高率であった. 当院での ASC-H 症例の現状の把握をするとともに, ASC-H 判定における抽出した課題に対して解決策を講じる.

Key words : uterine cervix, The Bethesda system, cytology, ASC-H, cancer special hospital

はじめに

ASC-H (atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion) は, HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) と断定するには細胞所見が不十分であり, 高度異形成を完全に除外できない状態を示す判定区分である. しかし, ASC-H の判定基準は主観的な要素も含まれているため, 細胞検査士や施設間によって差が生じることがある.

がん専門病院を受診する患者は紹介が多く, 他施設で細胞診や組織診断施行後やがん治療中あるいは治療後であ

るため初回検体採取実施施設に比べ, ASC-H の割合が高くなることが考えられる¹⁾. 近年, 子宮頸部細胞診の標本作製は従来法にかわって「従来法の置き換えとして活用できる」「従来法に比べ有効性が高い」とされる液状化検体細胞診 (liquid based cytology: 以下 LBC 法) が普及している²⁾.

今回, 当院の ASC-H 症例を対象に, 同時期に施行された組織診断結果と ASC-H 判定の細胞所見を照合し, LBC 法で ASC-H と判定された細胞像の特徴を検討した.

対象・方法

当院で2021年から2023年の間に施行され, LBC 法の一つである (thinlayer advanced cytology assay system: TACAS) 法 (株式会社医学生物学研究所, 名古屋) で標本作製された子宮頸部・膣部細胞診検体12,593件を対象とした. 病理細胞診断及び組織診断報告書から細胞診断及び組織診断結果を集計し, ASC-H の比率, ASC-H 判定症例と組織診断結果との比較を行い, 更に LBC 法での ASC-H の細胞像の特徴について検討を行った.

結果

① ASC 中の ASC-H の割合

全婦人科検体12,593例中 ASC と判定されたのは766例

A study on the Ratio and Cytogram of Gynecological Cytology ASC-H in a Hospital Specializing in Oncology

Kohei SAWABE (CT, JSC)¹⁾
Masayoshi YAMAMOTO (CT, IAC)¹⁾
Shogo IMAMURA (CT, IAC)¹⁾
Takuya YAMADA (CT, JSC)¹⁾
Chiharu KATO (CT, JSC)¹⁾
Azusa SUGII (DDS)²⁾
Yutaka KOGA (MD)²⁾
Kenichi TAGUCHI (MD)¹⁾²⁾

- 1) Department of Clinical Laboratory Medicine, National Kyushu Cancer Center
- 2) Department of Pathology, National Kyushu Cancer Center

(6.1%)で意義不明な扁平上皮細胞 (atypical squamous cells of undetermined significance: ASC-US) は573例 (4.5%)であった。ASC-H は193例でASCに占める割合は25.2%であった (表1)。

② ASC-H 判定の組織診施行率と診断結果との比較

ASC-H と判定後、3 か月以内に組織診が施行されたのは193例中105例 (54.4%)であった (表2)。

ASC-H と判定され、組織診断で子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical Intraepithelial Neoplasia: CIN) の症例と比較して、193例中HSIL/CIN2であった症例は33例 (17.1%) (写真1), HSIL/CIN3が16例 (8.3%) (写真2), SCC が8例 (4.1%) (写真3), other malignancy と診断困難が14例 (7.3%)であった。

③ ASC-H 判定の細胞像の特徴と組織診断結果との照合

ASC-H 判定の細胞像を集計した (表3)。1例中に複

数の所見が記載されてある場合には、最も重要と考えられる所見を代表値とした。ASC-H 判定の細胞診標本193件中、出現異型細胞ASC-Hと判定された理由は大きく分けて3つに大別され、質的要因は全体の74.1%, その内訳は「核異型に乏しい」, 「予備細胞ないし異型化生様細胞との鑑別」, 「核変性ないしクロマチン融解状の傍基底様細胞」, 「腺細胞様集塊」, 「治療による変性」であり, 「異型細胞数が少ない」といった量的要因が全体の31.6%, 「年齢による萎縮性変化」といった生理人工的要因が全体の5.7%であった。それぞれの所見を比べると「異型細胞数が少ない」量的要因がどの年度でも最多であり, 全体の3割ほど占めている。また, 「腺細胞様集塊」がみられる症例もあり, 扁平上皮系との鑑別が困難な場合もある。

組織診で非腫瘍性変化やCIN1と判定された症例では, 「予備細胞ないし異型化生様細胞との鑑別」により過剰診

表1 細胞診診断の内訳 (年度別)

	2021	2022	2023	3 years
NILM	3171(78.6%)	3563(82.9%)	3401(81.7%)	10135(81.1%)
ASC-US	213(5.3%)	160(3.7%)	200(4.8%)	573(4.6%)
ASC-H	84(2.1%)	41(1.0%)	68(1.6%)	193(1.5%)
LSIL	133(3.3%)	154(3.6%)	101(2.4%)	388(3.1%)
HSIL	333(8.3%)	279(6.5%)	320(7.7%)	932(7.5%)
SCC	50(1.2%)	45(1.0%)	37(0.9%)	132(1.1%)
AGC	32(0.8%)	19(0.4%)	14(0.3%)	65(0.5%)
ADC	20(0.5%)	38(0.9%)	23(0.6%)	81(0.6%)
計	4036/100	4299/100	4164/100	12499/100

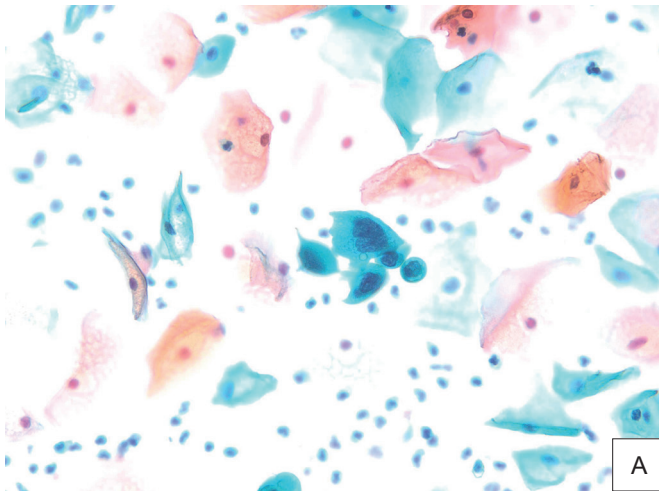
表2 ASC-H と判定された組織診断との比較 (年度別)

	2021	2022	2023	3年間合計
検体なし	36(42.9%)	16(39.0%)	36(53.0%)	88(45.6%)
非腫瘍性変化 (化生細胞等)	6(7.1%)	3(7.3%)	6(8.8%)	15(7.8%)
軽度異形成 LSIL/CIN1	11(13.0%)	3(7.3%)	5(7.4%)	19(9.8%)
高度異形成 HSIL/CIN2	13(15.5%)	7(17.1%)	13(19.1%)	33(17.1%)
高度異形成 HSIL/CIN3	9(10.7%)	4(9.8%)	3(4.4%)	16(8.3%)
扁平上皮癌 SCC	3(3.6%)	3(7.3%)	2(2.9%)	8(4.1%)
その他悪性腫瘍 (鑑別困難を含む)	6(7.1%)	5(12.2%)	3(4.4%)	14(7.3%)
計	84	41	68	193
組織診施行率	48/84 (57.1%)	25/41 (61.0%)	32/68 (47.1%)	105/193 (54.4%)

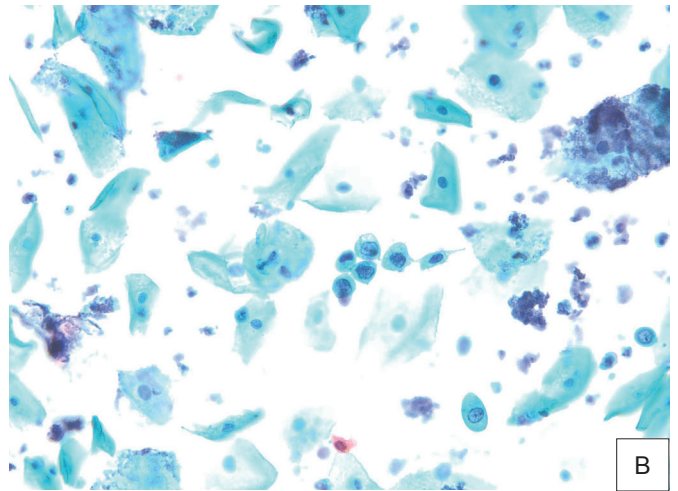
CIN : cervical Intraepithelial Neoplasia

断 (overdiagnosis) の傾向が見られた (写真4). CIN2以上の細胞像では, 「萎縮によるシート状集塊や異型細胞数が少数」により過小診断 (underdiagnosis) の傾向が見ら

れた (写真5).



A

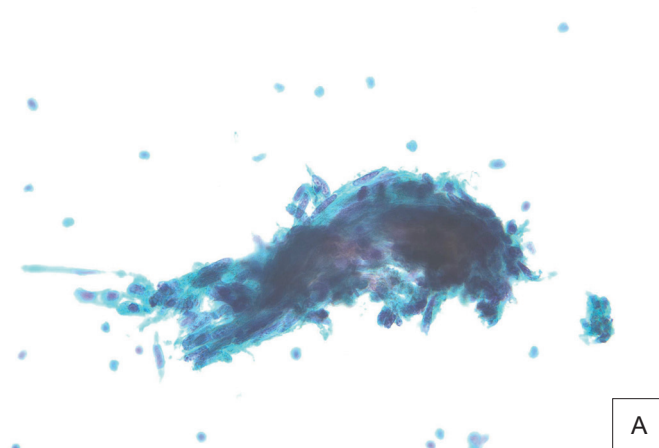


B

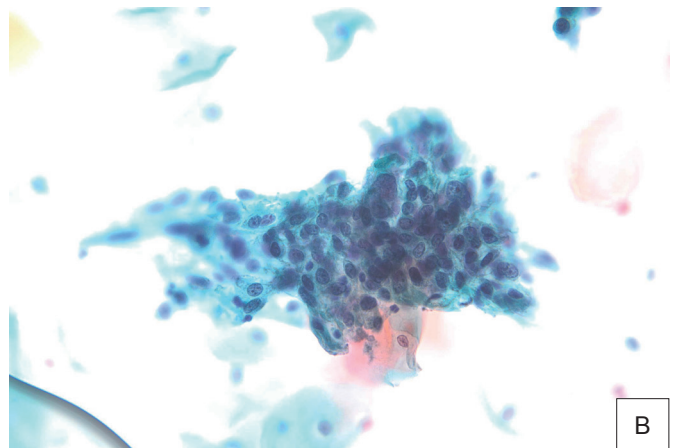
写真1 ASC-H 判定の細胞像と組織診断結果 組織診断 HSIL/CIN2の症例

A : Pap ×40 多辺形の細胞質を有する化生細胞様の異型細胞が見られる.

B : Pap ×40 N/C 比の高い傍基底様の異型細胞が少数みられる.



A

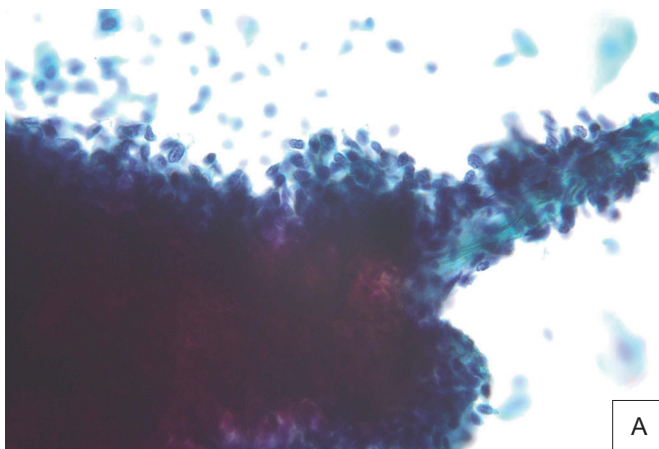


B

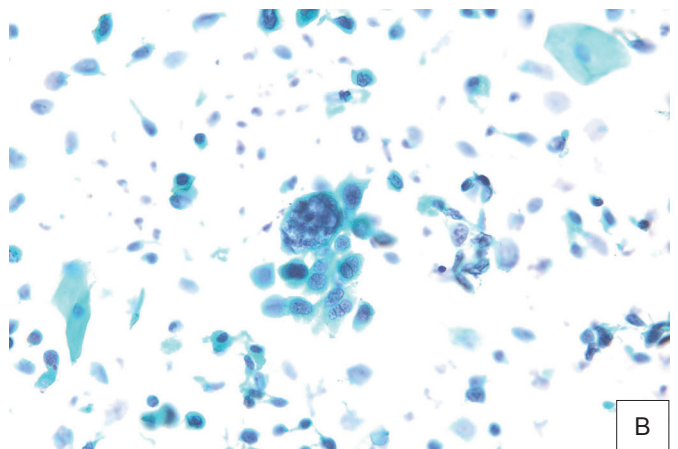
写真2 ASC-H 判定の細胞像と組織診断結果 組織診断 HSIL/CIN3の症例

A : Pap ×40 クロマチン増量, 核形不整を有する N/C 比の高い類円形や紡錘形核の細胞が重積性集塊で見られる.

B : Pap ×40 核小体を認める核異型に乏しい細胞集塊が見られる.



A



B

写真3 ASC-H 判定の細胞像と組織診断結果 組織診断 SCC の症例

A : Pap ×40 クロマチン濃染を有する重積性の異型細胞集塊が見られる.

B : Pap ×40 大型異型核を有する異型細胞が少数見られる.

考察

ベセスダシステム2001では、ASC-Hは全ASC中の10%以下であることが期待されている³⁾。しかし、当院のASC-Hの割合は25.2%と高い結果であった。この割合の

表3 ASC-H症例の細胞像の集計

ASC-Hの細胞像	2021	2022	2023
異型細胞が少数	24(28.6%)	13(31.7%)	24(35.3%)
核異型に乏しい	22(26.2%)	9(22.0%)	12(17.6%)
予備細胞/異型化生様細胞	18(21.4%)	8(19.5%)	13(19.1%)
腺細胞様集塊	6(7.1%)	3(7.3%)	3(4.4%)
治療による変性	4(4.8%)	3(2.4%)	7(10.3%)
核変性/クロマチン融解状の傍基底様細胞	7(8.3%)	1(2.4%)	3(4.4%)
年齢による萎縮性変化	3(3.6%)	4(9.8%)	6(8.8%)
計	84(100%)	41(100%)	68(100%)

高さは当院ががん専門病院であるため、他院から婦人科細胞診が異常と診断された紹介患者が多いこと、またがん治療で組織診施行後や放射線照射後の細胞診標本が多く、細胞像に対して判断が難しい場合があることや施設間でスクリーニングの時の細胞判定基準が違うことが影響していると考えられる。施設により期待値である10%より高いという報告がされている⁴⁻⁵⁾。

年度別でASC-H判定に差が見られたのは、5年未満の若手技師と5年以上の経験豊富な技師間の差やコロナ禍の影響による患者の来院頻度の減少が影響した可能性がある。今後も課題となりうる可能性がある。

当院での子宮頸部細胞診のASC-H判定は、組織診断から照合し、ASC-USやLSILよりもHSIL(CIN2もしくはCIN3)の診断が多くみられた⁶⁻¹⁰⁾。細胞像は「異型化生細胞や萎縮によるシート状集塊」やLBC標本による核クロマチン濃染傾向などのHSIL類似細胞を認めることや塗抹量および診断に値する目的細胞の出現量が低いことが考えられた。量的・質的理由によりASC-H判定を用いる傾向があった¹¹⁻¹⁴⁾。

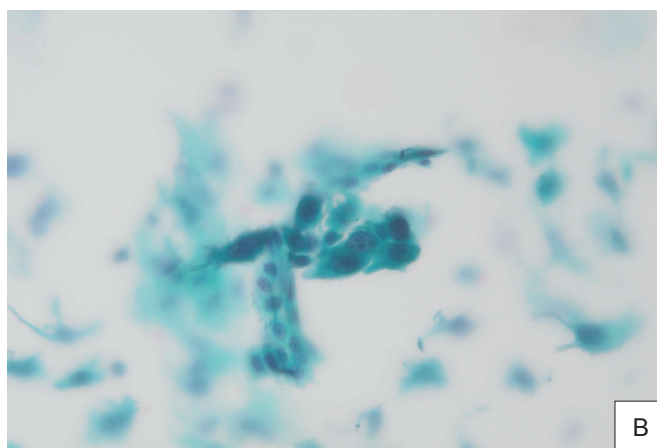
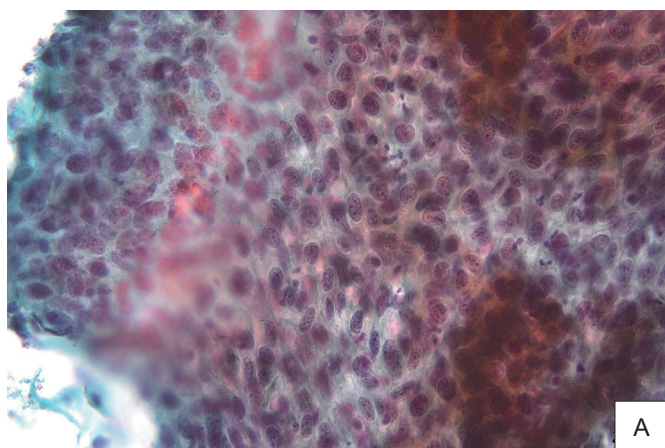


写真4 ASC-H判定の細胞像の特徴 過剰評価(Overdiagnosis)

A: Non-neoplastic Pap ×40 核腫大, 核小体明瞭であるが細胞の極性は保たれているシート状集塊が見られる。

B: LSIL/CIN1 Pap ×40 核腫大, 軽度核不整はあるが, 細胞質が化生細胞様を呈している。

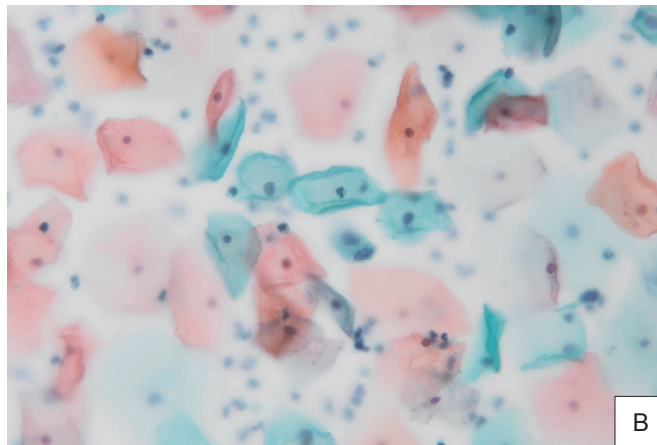
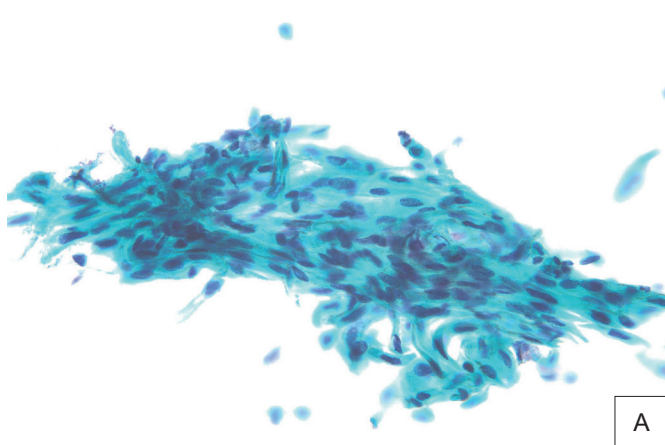


写真5 ASC-H判定の細胞像の特徴 過小評価(Underdiagnosis)

A: HSIL/CIN2 Pap ×40 核形不整, クロマチン増量に乏しいシート状細胞集塊が見られる。

B: HSIL/CIN3 Pap ×40 核形不整が見られる N/C 比の高い異型細胞が少数に見られる。

表4 ASC-H判定における課題と解決策

課題	・患者に関する診療情報不足 ・細胞検査士としての経験年数の差がみられる ・出現細胞の量的・質的要因 ・HSILと判定可能な細胞像の認知
解決策	・症例の背景や診療情報を依頼書に記載 ・細胞検査士として継続的な教育や精度管理による判定基準の標準化 ・検体採取・標本作製の質の向上や適切な処理の徹底 ・臨床医も含めたスタッフ同士の振り返りを行う

今回の結果から、子宮頸部細胞診でASC-H判定された症例の半数以上が同日または数か月以内に組織診を施行されているが、施行されていない症例もあり、細胞診検体のみの症例があった。この場合、判定困難な細胞が出たときに組織診との比較ができず、ASC-USやASC-Hといった判定になることがある。ASC-Hと判定された症例の多くはHSIL/CIN2以上の割合が高い傾向であるが、サンプリングエラー等により組織診断で同定できない可能性もある。

そのため細胞診では疑わしい細胞はASCとして拾い上げることができる。また、HPV検査を含む診療情報の記載、検体採取と標本作製、細胞検査士間での判定基準の標準化を中心とした定期的な精度管理と院内で臨床医も含めたスタッフ同士の振り返りを行うことで、ASC判定を減らすことができ、今後の適切なフォローアップ体制を築くことにつながると考える（表4）¹⁵⁾。

結語

がん専門病院である当院のASC-H判定の比率は推奨よりも高い結果であった。本検討により、当院のASC-H症例の現状を把握するとともに、組織診断結果とASC-H判定における課題も明らかとなった。今後は、スタッフ同士で精度管理を用いた解決策を講じることで、よりの確かつ適正な診断体制の構築を目指す必要がある。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Objective: Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H), is a diagnostic category used when cytological findings do not conclusively indicate a high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) but cannot entirely exclude it. However, the diagnostic criteria for ASC-H are not well-defined, and there is considerable variation across institutions, with ASC-H representing. In this study, we aimed to understand the current status of ASC-H cases in cervical and vaginal liquid based cytology (LBC) performed at our hospital and to

identify issues in ASC-H judgment in ASC-H cases.

Materials and Methods: This study reviewed 12,593 cervical and vaginal cytology samples taken over the past three years. We analyzed the rate and cytological characteristics of ASC-H diagnoses by the LBC method at our institution. For cases with available histopathological results, we performed a re-evaluation of the cytological specimens.

Results: The percentage of ASC-H cases within all ASC cases was 25.2%. While the total number of cytology cases was relatively stable at around 4,200 per year, the annual proportion of ASC-H diagnoses showed some variation, at 28.0% in 2021, 20.3% in 2022, and 25.5% in 2023. Cytological analysis revealed that “Sheet-like aggregates due to atrophy and a small number of atypical cells” tended to result in underdiagnosis, while “reserve cells or atypical metaplastic-like cells” were more likely to be overdiagnosed.

Conclusion: The ASC-H rate at our institution was higher than the recommended rate by Bethesda System 2001. We will grasp the current status of ASC-H cases at our hospital and take measures to resolve issues identified in ASC-H determination.

文献

- 1) 山田麻里沙, 古田則行, 古田玲子・他. がん専門病院のASC-H判定の現状と年齢層別にみた細胞像の特徴. 日臨細胞誌 2016; 55: 189-194.
- 2) 平井康夫, 古田則行, 荒井祐司・他. 子宮頸部病変検出における液状化検体細胞診 (LBC) ThinPrep の精度と有効性評価のための前方視的検討. 日臨細胞誌 2010; 49: 237-241.
- 3) Ritu Nayar・David Wilbur編 平井康夫監訳. ベセスダシステム2014アトラス. 東京: 丸善出版株式会社, 2016: 107-119.
- 4) 仙波恵樹, 占部智, 野村奈南・他. 当院におけるASC-H判定例の検討. 現代産婦人科 2020; 69: 315-318.
- 5) 須藤結花, 大塚重則, 田中晶子・他. 子宮頸部細胞診ベセスダシステム—ASC-Hの検討—. 42nd JHEP

- CONFERENCE 2014; 241: 231-234.
- 6) Louro, A. P., Roberson, J., Eltoum, I., Chhieng, D. C. Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. A follow-up study of conventional and liquid-based preparations in a high-risk population. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 392-397.
 - 7) Sung, C. O., Oh, Y. L., Song, S. Y. Cervical cytology of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intra-epithelial lesion: significance of age, human papillomavirus DNA detection and previous abnormal cytology on follow-up outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159: 155-159.
 - 8) Ahmed, A. Vaishali, P. Moumita, S, et al. Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of uterine cervix and Bethesda system. *Cytojournal* 2021; 24: 16-18.
 - 9) Umit, I. Ozlem, A. Onder, P. et al. Clinical importance of “low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL-H)” terminology for cervical smears: 5-year analysis of the positive predictive value of LSIL-H compared with ASC-H, LSIL, and HSIL in the detection of high-grade cervical lesions with a review of the literature. *Gynecologic Oncology* 2011; 121: 152-156.
 - 10) Handan, C. Gozde, K. Ecmel, K. et al. Is the Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion/Atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion category associated with cervical intraepithelial neoplasia 2. *Acta Cytologica* 2013; 57: 581-584.
 - 11) 秋田英貴, 九島巳樹. 子宮頸部の細胞診と組織診. *昭和学会誌* 2017; 77: 27-29.
 - 12) 加勢宏明, 井上清香, 鈴木久美子・他. 子宮頸部細胞診 ASC-H 判定症例の検討. *日臨細胞誌* 2013; 52: 535-539.
 - 13) 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: 29-34.
 - 14) 香川照博, 則松良明, 寺本典弘・他. 7種の臨床材料を使用した液状化検体細胞診3方法における細胞所見の比較. *医学検査* 2017; 66: 60-67.
 - 15) 今福仁美, 蝦名康彦. 子宮頸部細胞診 ASC-H 判定例の臨床的取り扱い—病理組織診断および転帰に関する検討—. *日臨細胞誌* 2019; 58: 162-166.

原著

非体腔液検体における中皮腫の細胞学的特徴

福岡大学病院 病理部・病理診断科¹⁾ 福岡大学病院 呼吸器内科²⁾ 福岡大学病院 呼吸器・乳腺・小児外科³⁾

西中村恵輔¹⁾ 松本 慎二¹⁾ 角谷 優子¹⁾
藤田 昌樹²⁾ 佐藤 寿彦³⁾ 濱崎 慎¹⁾

【内容抄録】

目的 経気管支鏡的針生検や経皮的 CT ガイド下肺生検の適応拡大に伴い、非体腔液検体にて診断されたびまん性胸膜中皮腫（以下、中皮腫）の症例も報告されている。今回我々は非体腔液検体における中皮腫の細胞学的特徴について肺腺癌との鑑別を中心に形態解析を行ったので報告する。

方法 放射線画像診断的に胸膜病変あるいは胸膜と連続する肺病変に対し、CT ガイド下肺生検や胸腔鏡下生検術などによる新鮮生材料が得られた8症例（肺腺癌4例、上皮様中皮腫4例）の捺印標本の Papanicolaou 染色標本を用い、細胞集塊の形状、細胞質、核所見などを観察した。

成績 非体腔液検体における肺腺癌と中皮腫の細胞像では、集塊の重積性、核所見の単調性、2核以上の多核細胞の出現頻度に相違点が認められた。また体腔液検体において中皮腫の特徴的な細胞所見として知られている hump 様細胞質突起や細胞質辺縁の不明瞭化は捺印標本中では観察されなかった。

結語 非体腔液検体における中皮腫の細胞像として、重層あるいは単層のシート状集塊、単調な核所見、2核および3核以上の多核細胞の出現頻度が高い点が特徴であり、これらの所見が肺腺癌との鑑別点としても有用である。

Key words : pleural lesions, diffuse pleural mesothelioma, pulmonary adenocarcinoma, imprint cytology

はじめに

中皮腫瘍取扱規程において、中皮腫の特徴的な細胞像として hump 様細胞質突起や II 型 collagenous stromaなどを始めとする11項目が記載されているが¹⁾、これらはあくまでも体腔液検体中での細胞所見として記載されたものであり、非体腔液検体における中皮腫細胞像の報告は数少ない²⁻⁴⁾。しかしながら、近年の経気管支鏡的針生検や経皮的 CT ガイド下肺生検の適応拡大により、非体腔液検体で中皮腫を診断する機会が増えていくことが想定され、このような中で胸膜病変を伴う末梢型肺腺癌との鑑別を含めて、中皮腫の可能性を考慮すべき細胞所見

を捉えることは後の病理診断における免疫組織化学染色での適切な抗体選定に有効な情報を提供することができる。今回我々は、肺腺癌との鑑別点を含めた中皮腫の捺印標本における形態学的特徴をまとめることを目的とした形態解析を行い、加えて体腔液検体と非体腔液検体における中皮腫細胞像の共通点および相違点についての検討を行った。

対象および方法

2017年～2024年までに、放射線画像診断的に胸膜病変あるいは胸膜と連続する肺病変が認められ、病理学的確定診断が得られた8症例（肺腺癌4例、上皮様中皮腫4例）の捺印細胞診の Papanicolaou 染色標本を用い（表1）、形態解析を行った。

検討項目

1) 細胞集塊

標本中の10個以上の細胞から構成される全ての細胞集塊を観察し、最も有意な集塊パターンを以下の3段階に分類した。①3層以上の不規則な重積を示す立体集塊（写真1A）、②2層程度の重層集塊（写真1B）あるいは③単層のシート状集塊（写真1C）。②の重層集塊とは、複数の細胞に一度にピントが合うような、深部方向のズレがない平坦な集塊が重なっているものとした。

Cytological features of diffuse pleural mesothelioma in non-effusion materials

Keisuke NISHINAKAMURA (CT, IAC)¹⁾

Shinji MATSUMOTO (CT, CMIAC)¹⁾

Yuko KAKUTANI (CT, IAC)¹⁾

Masaki FUJITA (MD)²⁾

Toshihiko SATO (MD)³⁾

Makoto HAMASAKI (MD)¹⁾

1) Department of Pathology, Fukuoka University Hospital

2) Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Hospital

3) Department of Thoracic, Breast and Pediatric Surgery, Fukuoka University Hospital

2) 核所見 (写真2)

集塊を形成する任意の腫瘍細胞300個を観察し、核クロマチンのパターンを(濃染・淡染)、核小体を(大型複数・小型単個・不明瞭)に分類した。核クロマチンは同一標本上の好中球の核クロマチンと比較して濃染するものを濃染と定義し、核小体のサイズについては同一標本上の分節好中球の一つの分節核相当の大きさ以上を大型と定義した。核の大小不同については、1)で観察を行った10個以上の細胞から構成される細胞集塊の細胞を対象とし、これらの集塊内において小型核と大型核の長径に2倍以上の差がある核が数個以上みられた場合に核の大小不同有りと定義した。

3) 細胞質所見 (写真3)

個々の細胞質の輪郭が追える孤在性あるいはシート状配列を示す腫瘍細胞300個を対象とし、細胞質の染色性

(濃染・淡染)、細胞質辺縁(直線的・不明瞭)について観察した。細胞質の染色性について、ライトグリーンに好染し、重厚感のあるものを濃染、淡く明るいものを淡染と定義し、細胞質辺縁については、直線的な細胞膜が認識できるものを直線的、毛羽立ちや背景に溶け込むような所見を不明瞭と定義した。

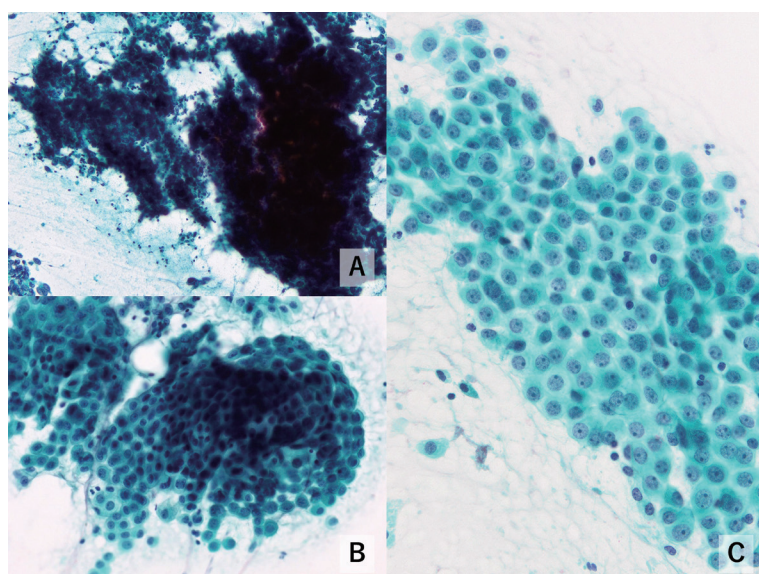
細胞境界については、1)で観察を行った10個以上の細胞から構成される細胞集塊の腫瘍細胞を対象とし、集塊内での腫瘍細胞が合胞状で個々の細胞の境界が不明瞭なものを境界不明瞭、個々の細胞の輪郭が認識できるものを境界明瞭とした。

4) Hump 様細胞質突起, 2 核以上の多核細胞の出現頻度

孤立散在性あるいは小集塊を形成している任意の腫瘍細胞300個を対象とし、hump 様細胞質突起, 2 核以上の多核細胞の出現頻度を百分率で評価した。

表1 対象とした8症例(肺腺癌4例, 上皮様中皮腫4例)の一覧

Case No.	年齢	性別	臨床情報	採取方法	最終病理診断
1	70歳代	男	左上葉結節+胸膜結節, 胸水	術中捺印	肺腺癌
2	90歳代	男	右肺中葉の腫瘤, 肋骨転移疑い, 胸膜に複数の結節	CTガイド下生検捺印	肺腺癌
3	70歳代	男	胸膜と連続する左上葉腫瘤	CTガイド下生検捺印	肺腺癌
4	70歳代	男	右上葉腫瘤影, 胸膜肥厚	CTガイド下生検捺印	肺腺癌
5	70歳代	男	胸水貯留, 胸膜結節	術中捺印	上皮様中皮腫
6	60歳代	男	胸水貯留, 胸膜結節	術中捺印	上皮様中皮腫
7	70歳代	男	胸水貯留, 胸膜結節	術中捺印	上皮様中皮腫
8	80歳代	男	肺癌疑い, 胸膜と連続する左上葉腫瘤	CTガイド下生検捺印	上皮様中皮腫

写真1 細胞集塊の検討項目
(A: 肺腺癌, B, C: 上皮様中皮腫)

A: 3層以上の不規則な重積を示す立体集塊 (Pap.×4, 症例2)

B: 2層程度の重層集塊 (Pap.×10, 症例7)

C: 単層のシート状集塊 (Pap.×20, 症例6)

結果

検討項目の結果を表2に示す。

1) 細胞集塊

肺腺癌では、4例中3例が3層以上の不規則な重積を伴う立体集塊で認められ、中皮腫では4例全てが大型集塊であっても2層程度の重層集塊あるいはシート状集塊であった。

2) 核所見

核クロマチンは、肺腺癌の全例が濃染し、クロマチンパターンは細顆粒状または粗顆粒状を示し、中皮腫では全例が淡染し、クロマチンパターンは繊細であった。

核小体は、肺腺癌では大型複数と不明瞭が各々2例ずつであったが、中皮腫では小型単個が4例全例で共通した所見であった。核の大小不同は肺腺癌では明らかに核の大小不同がみられたが、中皮腫では1例を除いた3例が核の大小不同を認めない均一で単調な所見であった。

3) 細胞質所見

細胞質の染色性は、肺腺癌では重厚感が目立つ症例も

あれば、薄い細胞質が目立つ症例も混在していた。中皮腫では中心部が重厚で辺縁が薄い症例や細胞質全体が薄い症例もあり、両者ともに明らかな有意差は認めなかった。細胞質辺縁に関しては、肺腺癌および中皮腫ともに全症例において直線的で細胞膜が認識できる細胞が主体であった。

細胞境界は、肺腺癌においては境界不明瞭で合胞状の細胞が目立ったが、中皮腫においては境界明瞭で敷石状配列が目立った。

4) Hump 様細胞質突起、2核以上の多核細胞の出現頻度

Hump 様細胞質突起は、肺腺癌、中皮腫のいずれの4症例においても観察されなかった。2核以上の多核細胞の出現頻度は、肺腺癌に比べて中皮腫では明らかにその頻度が多く、特に3核以上の多核細胞は肺腺癌ではほぼ認められず、中皮腫では約5%の腫瘍細胞で認められ、明らかな有意差を認めた(写真4)。

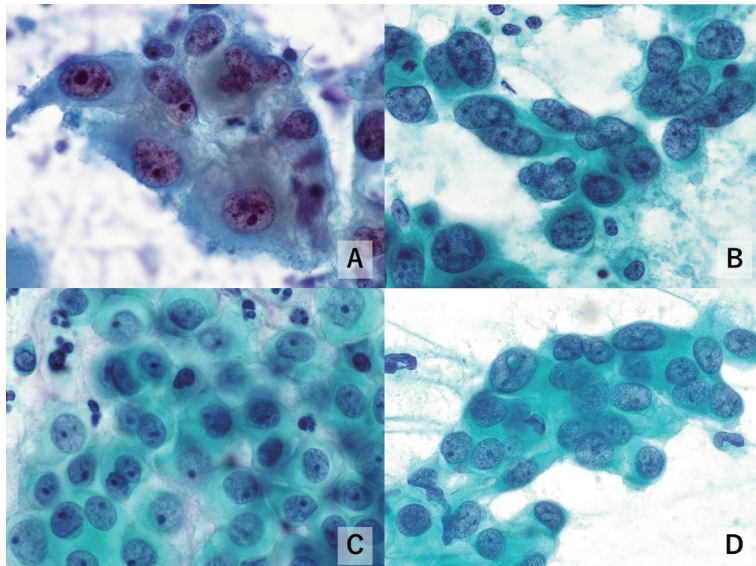


写真2 核所見の検討項目

(A, B: 肺腺癌, C, D: 上皮様中皮腫)

- A: 濃染核, 核小体大型複数, 核の大小不同有り (Pap.×40, 症例3)
- B: 濃染核, 核小体不明瞭, 核の大小不同有り (Pap.×40, 症例4)
- C: 淡染核, 核小体小型単個, 核の大小不同無し (Pap.×40, 症例7)
- D: 淡染核, 核小体小型単個, 核の大小不同有り (Pap.×40, 症例8)

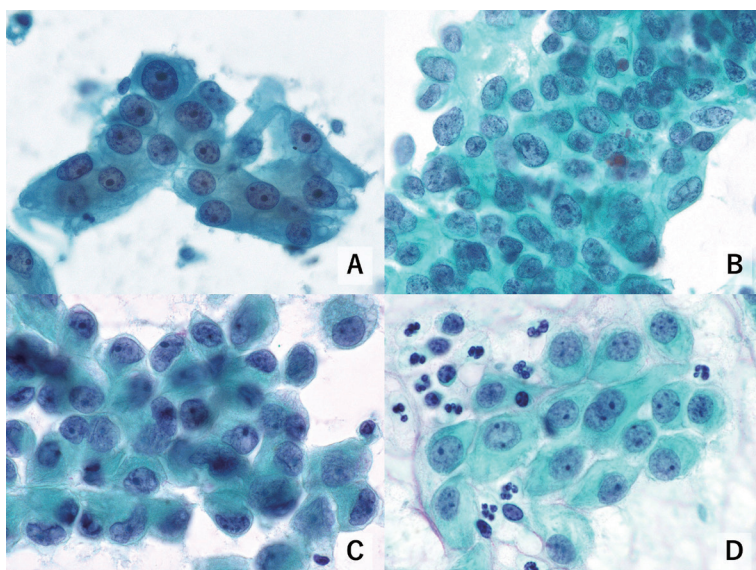


写真3 細胞質所見の検討項目

(A, B: 肺腺癌, C, D: 上皮様中皮腫)

- A: 細胞質濃染, 辺縁直線的, 境界不明瞭 (Pap.×40, 症例2)
- B: 細胞質濃染, 辺縁直線的, 境界不明瞭 (Pap.×40, 症例3)
- C: 細胞質濃染, 辺縁直線的, 境界明瞭 (Pap.×40, 症例5)
- D: 細胞質淡染, 辺縁直線的, 境界明瞭 (Pap.×40, 症例7)

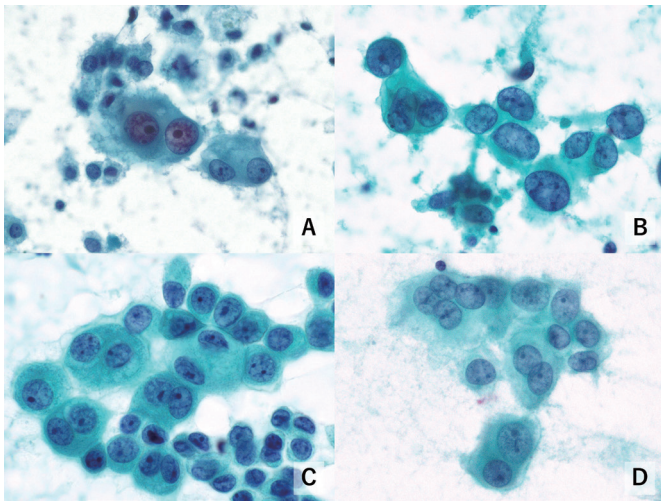


写真4 2核以上の多核細胞
(A, B: 肺腺癌, C, D: 上皮様中皮腫)

肺腺癌でも極少数の2核細胞を認めるが、中皮腫の方が圧倒的にその頻度が高く、3核以上の多核細胞も目立つ(A: Pap.×40, 症例2, B: Pap.×40, 症例4, C: Pap.×40, 症例7, D: Pap.×40, 症例8)

考察

中皮腫の細胞診断においては、胸膜肥厚に代表される放射線画像所見を加味した診断が重要であることは云うまでもない。CT画像は中皮腫画像診断の中心的役割を担っており、最も特徴的な所見はびまん性の胸膜肥厚あるいは胸壁に沿った胸膜腫瘍であり、胸膜肥厚は縦隔側にまで及ぶことがあり、また胸膜病変は多発するのが一般的である⁵⁾。肺癌の胸膜浸潤結節と中皮腫の画像診断による鑑別は、明らかな肺癌の原発巣が証明されない限り困難であるとされているが、胸膜肥厚あるいは胸膜に連続する腫瘍が認められても、その病変の主座が肺実質内である場合、その発生頻度からも肺癌の胸膜播種が疑

われるのが一般的である⁵⁾。しかし、稀に限局性の肺内結節を伴う中皮腫も存在するため、胸腔内腫瘍の細胞診断に際しては中皮腫の可能性を鑑別疾患として挙げるためにも胸膜肥厚および胸膜病変の有無についてのCT画像所見を十分把握しておくことが重要である。

非体腔液材料における中皮腫と肺腺癌の細胞形態学的鑑別について、まず集塊の出現様式については、肺腺癌は3層以上の不規則な重積を示す立体的な集塊、中皮腫は2層程度の重層あるいは単層のシート状集塊で出現しやすいという結果であった。呼吸器領域の細胞診ガイドラインでは、浸潤性肺腺癌の特徴的出現パターンとして不規則な重積を示す乳頭状配列や管状配列を示す立体的集塊が挙げられている⁶⁾。また3cm未満の小型の腫瘍径を示す肺腺癌の捺印細胞像を検討したMaezawaらは、3層以上の細胞重積は浸潤性肺腺癌を示唆する所見と報告しており⁷⁾、Nakagiriらも同じく肺腺癌の捺印細胞像を検討し、集塊の形状が重要であり不規則な重積性を示す集塊の出現は乳頭型、腺房型などの浸潤性肺腺癌に多いと述べている⁸⁾。これらの報告からも重積集塊の出現は肺腺癌の捺印細胞診所見としての特徴の一つであり、本検討結果における中皮腫でのパターンとは異なることから、集塊の出現様式の評価は両者を鑑別する上で重要な要素になりえると考え、次に核所見については、肺腺癌では濃染した核クロマチンや大型の核小体、核の大小不同を認める多彩な細胞像を示す一方、中皮腫では淡染性の核クロマチン、小型単個の核小体を有する核異型に乏しい腫瘍細胞が単調な核所見を示していた。この核所見の均一性という細胞所見も肺腺癌と中皮腫の鑑別ポイントになりえると考え、三つ目の検討項目である細胞質所見としての細胞質の染色性と細胞質辺縁に関しては、肺腺癌と中皮腫の鑑別に有用な所見は見出せなかつ

表2 検討項目の結果

Case No.	集塊重積性	核			細胞質				多核細胞	
		クロマチン	核小体	大小不同	染色性	細胞質辺縁	細胞境界	hump様細胞質突起	2核	3核以上
肺腺癌	1 重層	濃染	不明瞭	無し	濃染	直線的	境界不明瞭	0%	1.0%	0%
	2 立体	濃染	大型複数	有り	濃染	直線的	境界不明瞭	0%	3.0%	0%
	3 立体	濃染	大型複数	有り	淡染	直線的	境界不明瞭	0%	5.0%	0%
	4 立体	濃染	不明瞭	有り	淡染	直線的	境界不明瞭	0%	5.0%	1.0%
上皮様中皮腫	5 重層	淡染	小型単個	無し	濃染	直線的	境界明瞭	0%	19.0%	5.0%
	6 重層	淡染	小型単個	無し	濃染	直線的	境界明瞭	0%	14.0%	6.0%
	7 重層	淡染	小型単個	無し	淡染	直線的	境界明瞭	0%	14.0%	4.0%
	8 シート状	淡染	小型単個	有り	淡染	直線的	境界明瞭	0%	15.0%	5.0%

たが、細胞境界については、肺腺癌では細胞境界が不明瞭な集塊が主体を示すのに対し、中皮腫では個々の細胞境界が比較的明瞭であった。特に単層のシート状集塊では個々の細胞の輪郭を確認することが可能で、あたかも窓形成が幾重にも連なったように構成される敷石状の配列パターンは中皮腫の可能性を想起すべき所見であるとする（写真5）。上述のように、生検材料からの捺印標本における中皮腫と肺腺癌の細胞像の鑑別点として、中皮腫では核異型ならびに集塊内での重積性が肺腺癌と比べてその程度が低い点が挙げられる。しかしながら、核異型が強い腫瘍細胞で構成される中皮腫症例も少なからず存在することは認識しておく必要があり、実際、本検討での症例8の中皮腫症例（写真6）は、核の大小不同や形状不整などの核異型が強い所見から診断時には肺腺癌を疑った症例である。とは言え、今回の検討結果を踏まえて後方視的に再検討した結果、個々の腫瘍細胞形態は繊細な核クロマチンと小型単個の明瞭な核小体を有するという単調な核所見であった。加えて、2核および3核以上の多核細胞の出現頻度が高いという点からは中皮腫の可能性を考慮すべき所見であり、腫瘍細胞の核異型度に捉われない個々の細胞間の類似性・単調性を評価することが重要であるとする。

国際中皮腫学会（International Mesothelioma Interest Group：IMIG）と国際細胞学会（International Academy of Cytology：IAC）の合同で発表された上皮様および混合型中皮腫の細胞診ガイドライン⁹⁾ならびに本邦の中皮腫瘍取扱い規約¹⁾において、中皮腫に特徴的な細胞所見が詳細に記載されている。しかしながらこれらの所見はあくまでも体腔液材料中での細胞所見であること、またその多くの項目が反応性中皮細胞すなわち良性病変との鑑別に際して有用であり、その他の悪性腫瘍との鑑別所見にはならないということを認識しておく必要がある。実際、主要な項目の一つである hump 様細胞質突起は、本検討

の中皮腫の4例全例で全く観察されず、肺腺癌との鑑別所見になり得ないことが示唆された。この hump 形成の機序について、Overholtzer らは非接着状態で上皮細胞を培養すると隣接する細胞に「侵入する」ことを見出し、細胞の共食いをエントーシス（entosis）と称し、この現象が hump 形成と関連していると報告している¹⁰⁾。また、濱川らも hump 形成や細胞相接像、相互封入像などの一連の細胞所見が組織標本の腫瘍充実部では観察されず、乳頭状病変部の最表層にのみ少数認められることから、腫瘍細胞が体腔液中へ剥離した後もしくは剥離段階にある細胞に起こる現象であることを報告している¹¹⁾。この二つの報告からも、hump 様細胞質突起は体腔液中に遊離した細胞で起こる形態変化であることが推測され、本検討の捺印標本中に認められなかったという結果も納得できるものである。同様に、中皮腫細胞の特徴の一つとされている細胞質辺縁の不明瞭化についても、本検討中の中皮腫4例全てにおいて細胞質辺縁が直線的で細胞境界も明瞭という体腔液中での形態とは明らかに異なるものであった。中皮細胞の細胞膜には豊富な微絨毛が発達しており、その表面にはCD44に代表される受容体分子を介して多くのヒアルロン酸が付着していることが知られている¹²⁾。このヒアルロン酸は高い親水性を有するため体腔液中など水分が豊富な環境下では多量の水分子を取り込み、微絨毛が豊富な細胞膜部分では淡明化すなわち細胞質辺縁の不明瞭化が起こると考えられる。この現象からも仮説の域を脱し得ないが、先の hump 形成と同じくこの細胞質辺縁の不明瞭化という細胞質所見もまた体腔液中に遊離した細胞において観察される形態変化であり、体腔液中に浮遊せずに細胞相互で密に接着している環境下にある細胞から得られた組織標本およびその捺印標本中では観察されない所見と考える。一方で、淡染性の核クロマチン、核異型に乏しい腫瘍細胞の単調な核所見、2核および3核以上の多核細胞の出現頻度が高い

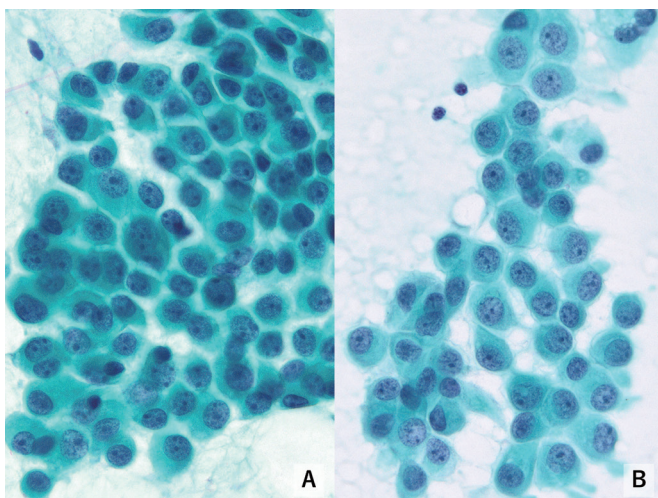


写真5 本検討における上皮様中皮腫に特徴的と考える細胞像核所見が単調で、個々の輪郭を追えるような敷石状の配列パターン（A：Pap.×40，症例6，B：Pap.×40，症例7）

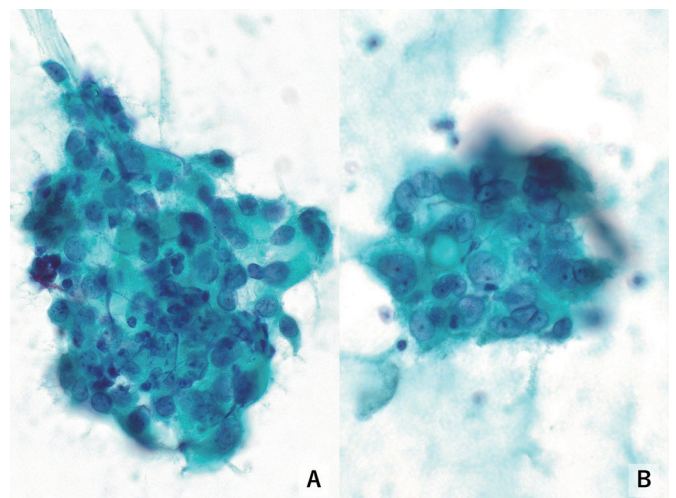


写真6 診断時に肺腺癌を疑った上皮様中皮腫（症例8）核の形状不整や核の大小不同を認めるものの、繊細なクロマチンおよび核小体の所見は多彩性に欠く。多核細胞も目立つ。（A，B：Pap.×40）

という核形態に関する特徴は体腔液検体と共通した中皮腫の細胞所見であった。今回の検討結果から、非体腔液検体での中皮腫の細胞所見は、核所見については体腔液検体と共通した判定基準が適応できるが、細胞質所見に関しては体腔液検体とは一致しない点が多いということが示唆された。検体採取法、標本作製法の違いによる中皮腫細胞像の評価方法については、今後数多くの症例を用いた形態解析による個別の判断基準の設定が必要となる可能性がある。

結語

胸膜病変を伴う胸腔内腫瘍において、重積性に乏しく、核異型ならびに多形性に欠く単調な異型細胞が主体を占める場合は、細胞質の重厚感や辺縁不明瞭化、hump 様細胞質突起が確認できなくても中皮腫の可能性を考慮すべきである。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Objective: In recent years, some cases of diffuse pleural mesothelioma in non-effusion materials have been also reported, because of the expanded indications for transbronchial needle biopsy and percutaneous CT-guided lung biopsy. In this study, we report the cytological characteristics of mesothelioma in non-effusion materials, particularly in distinguishing it from lung adenocarcinoma.

Study Design: We examined eight cases (4 cases each of adenocarcinomas and mesotheliomas) in which fresh biopsy specimens were obtained from pleural lesions or lung lesions continuous with the pleura. Papanicolaou-stained imprint cytology preparations were used and the shape of cell clusters, cytoplasmic and nuclear features of the atypical cells were observed.

Result: Compared to adenocarcinoma, mesothelioma cells in non-effusion materials exhibited sheet-like cell cluster arrangement without overlapping and monotonous nuclear findings including delicate nuclear chromatin. Additionally, hump-like cytoplasmic projections (cell-in-cell arrangements) which are characteristic features of mesothelioma in effusion specimens, were not observed in the imprint preparations.

Conclusion: Even if the cytological specimens obtained from a lung mass in which clinically suspected for primary lung cancer, the possibility of mesothelioma should be considered, when the atypical cells show a flat sheet-like cluster without irregular overlapping and monotonous nuclear findings, accompanied by extensive pleural lesions on radiological imaging.

参考文献

- 1) 河原邦光, 岡輝明, 佐藤之敏・他, 5. 細胞診 特定非営利活動法人 日本石綿・中皮腫学会 日本肺癌学会編 中皮腫瘍取り扱い規約 第2版, 東京: 金原出版, 2025: 53-64.
- 2) 中村純子, 大原真由美, 田中ふさよ・他, 喀痰中に腫瘍細胞が出現した悪性胸膜中皮腫の1例—同一腫瘍細胞の光顕的および電顕的観察を中心に—, 日臨細胞誌 1998; 37: 333-338.
- 3) 中島義雄, 守口知, 堀井洋祐・他, 超音波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA) で診断された悪性胸膜中皮腫の1例, 気管支学 2018; 40: 125-129.
- 4) 豊田行英, 藤原大樹, 田村創・他, EUS-B-FNA が上皮型悪性胸膜中皮腫の診断に有用であった1例, 気管支学 2016; 38: 278-284.
- 5) 酒井文和, 胸膜中皮腫の画像の見方 井内康輝監修 画像と病理像から学ぶ中皮腫アトラス, 東京: 篠原出版新社, 2009: 218-231.
- 6) 池田徳彦, 川本雅司, 佐藤之俊・他, 浸潤性腺癌 公益社団法人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 2015年版, 東京: 金原出版, 2015: 34-35.
- 7) Maezawa N, Tsuta K, Shibuki Y, et al. Cytopathologic Factors Can Predict Invasion in Small-Sized Peripheral Lung Adenocarcinoma With a Bronchioloalveolar Carcinoma Component. Cancer 2006; 108: 488-493.
- 8) Nakagiri T, Nakayama T, Tokunaga T, et al. Novel Imprint Cytological Classification for Small Pulmonary Adenocarcinoma Using Surgical Specimens: Comparison with the 8th Lung Cancer Staging System and Histopathological Classification. J Cancer 2020; 11: 2845-2851.
- 9) Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian CW, et al. Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma: Complementary Statement from the International Mesothelioma Interest Group, Also Endorsed by the International Academy of Cytology and the Papanicolaou Society of Cytopathology. Diagn Cytopathol 2015; 43: 563-576.
- 10) Overholtzer M, Mailleux AA, Mouneimne G, et al. A nonapoptotic cell death process, entosis, that occurs by cell-in-cell invasion. Cell 2007; 131: 966-979.
- 11) 濱川真治, 森一磨, 柏崎好美・他, 悪性上皮様中皮腫症例の体腔液に出現した hump 様細胞質突起を有する鑄型細胞の検討, 日臨細胞誌 2003; 42: 10-16.
- 12) Koistinen V, Jokela T, Oikari S, et al. Hyaluronan-positive plasma membrane protrusions exist on mesothelial cells in vivo. Histochem Cell Biol 2016; 145: 531-544.

原著

組織像・免疫組織化学・ゲノム検査と照らした 中皮腫と判定した細胞診検体の再検討

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 探索病理学分野²⁾

佐賀大学医学部 臨床検査医学講座³⁾

西岡虎次郎¹⁾ 北村 捷¹⁾ 水元 栞¹⁾ 本吉 郁哉¹⁾ 上瀧さやか¹⁾
陣内 一輝¹⁾ 井樋 有紗¹⁾ 青木 茂久^{1,2)} 末岡榮三朗³⁾ 甲斐 敬太¹⁾

【内容抄録】

目的 悪性中皮腫（以下、中皮腫）は、組織診が不能の場合に細胞診が確定診断の根拠となる。今回、細胞診検体で中皮腫を疑った症例を振り返り、組織像・免疫組織化学・がん遺伝子パネル検査と照らした検討を行った。

方法 細胞像から中皮腫を疑った13検体11症例（うち2症例はがん遺伝子パネル検査を施行）を対象とした。中皮腫に特徴的な細胞所見と、それ以外の細胞所見を再検討し、組織診断との比較を行った。

成績 11例中10例が組織診の結果も中皮腫であり、1例は原発性肺腺癌であった。中皮腫10例中8例で相互封入像およびhump様細胞質突起がみられ、次いで窓形成および細胞相接所見を認めたが、肺腺癌であった1例でも同様の所見がみられた。BAP1の免疫組織化学を施行した1例において、免疫組織化学でBAP1の発現欠失は認めなかったが、がん遺伝子パネル検査ではBAP1の不活性化変異が認められ、免疫組織化学の結果と乖離していた。

結語 特徴的な細胞所見を捉えることにより細胞像で殆どの症例が中皮腫と判定できていたが、細胞所見が重複し中皮腫と誤判定した腺癌症例もあったため、セルブロックやFFPE検体による免疫組織化学が中皮腫の確定診断には重要と考えられた。

Key words : malignant mesothelioma, histology, immunohistochemistry, cancer genomic profiling tests, cytology

はじめに

体腔液細胞診は日常的に提出される比較的頻度の高い検体である。中でも、悪性中皮腫（以下、中皮腫）は、体腔内面を覆う中皮細胞から発生する悪性腫瘍であり、胸膜に最も多く、アスベスト（石綿）曝露の関連性が深いとされている¹⁾。中皮腫は、石綿健康被害救済制度の対象となることから、病理組織所見に基づく確定診断が

なされることが重要であるが、病理組織診断を施行できない場合、体腔液細胞診が確定診断の根拠となり得るため²⁾、細胞所見を的確に読み取ることが重要になる。今回、自施設の体腔液細胞診検体で中皮腫を疑った症例を振り返り、組織像・免疫組織化学・がん遺伝子パネル検査結果と照らした再検討を行った。

対象と方法

体腔液細胞診標本

当院において2018年1月から2023年12月までに提出された細胞診検体のうち、細胞像から中皮腫を疑い、かつ病理組織診断まで施行された11症例（症例A～K）を対象とした。なお今回の研究内容に関しては、佐賀大学医学部附属病院倫理委員会の審査を受け、承認された（承認No.2024-09-R-06）。

細胞所見の再検討

細胞所見の再検討方法は、ディスカッション顕微鏡を用いて、複数名で同時に観察し、表1に示す中皮腫に特徴的とされる細胞所見³⁾（11項目）と、その他の一般的な細胞所見（4項目）について検討した。標本全体を対物レンズ10倍でスクリーニングし、表1の細胞所見が示唆される細胞を検出した場合、対物レンズ40倍の視野において、基本的には細胞所見が1つでも確認できれば「+」、確認できない場合は「-」と判定した。細胞や核

A review of cytology diagnosed as malignant mesothelioma, compared with histology, immunohistochemistry, and genomic profiling tests.

Kojiro NISHIOKA (MT)¹⁾
Sho KITAMURA (CT, IAC)¹⁾
Shiori MIZUMOTO (CT, JSC)¹⁾
Fumiya MOTOYOSHI (MT)¹⁾
Sayaka JOHTAKI (CT, IAC)¹⁾
Kazuki JINNOUCHI (MD)¹⁾
Arisa IBI (MD)¹⁾
Shigehisa AOKI (MD)^{1,2)}
Eizaburo SUEOKA (MD)³⁾
Keita KAI (MD)¹⁾

- 1) Department of Pathology, Saga University Hospital
- 2) Department of Pathology & Microbiology, Faculty of Medicine, Saga University
- 3) Department of Clinical and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Saga University

の大きさ等の標本内で不均一な所見の場合は、その標本全体における優位な所見を多数決で採用した。

免疫組織化学およびがんゲノム検査

免疫組織化学にはホルマリン固定パラフィン包埋ブロック（formalin fixed paraffin embedded: FFPE）またはセルブロック（cell block: CB）を使用した。FFPE は3件が生検組織検体、1件が切除組織検体であった。また、対象となった11症例のうち2症例（症例Bと症例I）はがん遺伝子パネル検査（FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル）を施行されており、その結果の一部を参照した。

結果

対象症例の内訳

対象症例の内訳を表2に示す。対象症例は男性8例、女性3例、年齢は60歳台3名、70歳台7名、90歳台1名からなり、検体は胸水10検体、肺穿刺液が1検体であり、Class IVまたはClass Vの判定であった。アスベスト曝露が確認されたのは3症例であった。11症例中10症例は病理組織診断の結果も中皮腫であり（症例A～J）、1症例は原発性肺腺癌であった（症例K）。

細胞所見の再検討結果

体腔液細胞診における細胞所見の再検討結果を表3に示す。中皮腫に特徴的とされている細胞所見の所見総数に関しては、組織診断が中皮腫であった10症例中8症例で相互封入像およびhump様細胞質突起がみられ（写真1）、次いで窓形成および細胞相接所見（10症例中7症例）（写真2）を認めたが、肺腺癌であった1例（症例K）においてもそれぞれ同様の所見が認められた。それ以外に、中皮腫と原発性肺腺癌において共通して認めた細胞所見は、多数の孤在性・球状・乳頭状集塊での出現（10症例中7症例）、リンパ球の6倍以上の大型異型細胞（10症例中3症例）、リンパ球の4倍以上の核（10症例中4症例）、細胞質の重厚感（10症例中5症例）であった（写真3A-D）。所見の総数は、最大で11項目中10項目（症例B）から最小で11項目中1項目（症例F）と、症例によって大きく異なっていた。腺癌であった症例Kでも、11項目中6項目を認めた。

その他の細胞所見に関しては、N/C比（50%以上）は中皮腫の10症例中5症例、核小体（2個以上）は中皮腫の10症例中7症例、強い核形不整は中皮腫の10症例中3症例に認められ、中皮腫症例の中でも所見にばらつきがみられた。一方、中心性核に関しては、中皮腫10症例全

表1 体腔液細胞診検体における観察項目

中皮腫に特徴的 とされる細胞所見	①背景の粘液様物質（ヒアルロン酸）
	②多数の中皮細胞の出現（孤在性・球状・乳頭状集塊）
	③Collagenous stromaを有する細胞集塊
	④細胞の大きさ（リンパ球の6倍以上）
	⑤核の大きさ（リンパ球の4倍以上）
	⑥窓形成および細胞相接所見
	⑦相互封入像およびhump様細胞質突起
	⑧細胞質の重厚感
	⑨細胞質辺縁の不明瞭化
	⑩2核以上の多核細胞の出現率の増加（25%程度）
	⑪オレンジG好性細胞
その他の細胞所見	⑫N/C比（50%以上）
	⑬核小体（2個以上）
	⑭強い核形不整
	⑮中心性核

表2 対象11症例の内訳

症例	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
性別	女性	男性	男性	男性	男性	男性	女性	男性	男性	男性	女性
年齢	60歳台	60歳台	60歳台	70歳台	70歳台	70歳台	70歳台	70歳台	70歳台	70歳台	90歳台
検体	左胸水	左胸水	右胸水	右胸水	左胸水	右肺穿刺液	左胸水	左胸水	左胸水	左胸水	左胸水
クラス判定	Class V	Class V	Class IV	Class IV	Class V	Class V	Class V	Class V	Class V	Class V	Class IV
アスベスト曝露歴	－	－	＋	＋	－	－	－	＋	－	－	－

てで認められた（写真4）が、肺腺癌症例では核偏在傾向を示す異型細胞が優勢であった（写真5 A, B）。所見の総数は、中皮腫症例（症例 A～J）では、1～4 個の所見を認めたが、腺癌症例（症例 K）では該当する所見を認めなかった。

免疫組織化学およびがんゲノム検査の結果

各症例の免疫組織化学の結果を表4に示す。

中皮マーカー（D2-40, WT1 (Wilms tumor 1), Calretinin)

に関しては、組織診断が中皮腫であったすべての症例（症例 A～J）で少なくとも2つ以上の陽性所見を認め、腺癌であった症例 K では全て陰性であった。一方で、腺癌マーカーである MOC31, TTF1 (Thyroid transcription factor 1), CEA (carcinoembryonic antigen), Napsin A に関しては、組織診断が中皮腫であった症例のうち、免疫組織化学を行っていなかった1症例（症例 A）を除くすべての症例で、背景の孤在性細胞の一部に少数の陽性所

表3 細胞所見再検討

		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
	病理組織診断	中皮腫										腺癌
中皮腫に特徴的とされる細胞所見	① 背景の粘液様物質	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	② 多数の中皮細胞の出現（孤在性・球状・乳頭状集塊）	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+
	③ Collagenous stroma を有する細胞集塊	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-
	④ 細胞の大きさ（リンパ球の6倍以上）	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+
	⑤ 核の大きさ（リンパ球の4倍以上）	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	+
	⑥ 窓形成および細胞相接所見	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+
	⑦ 相互封入像および hump 様細胞質突起	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
	⑧ 細胞質の重厚感	-	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+
	⑨ 細胞質辺縁の不明瞭化	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-
	⑩ 2核以上の多核細胞の出現率の増加（25%程度）	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	⑪ オレンジ G 好性細胞	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-
所見の総数(/11)		3	10	3	4	9	1	4	2	9	5	6
その他の細胞所見	⑫ N/C 比（50%以上）	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-
	⑬ 核小体（2個以上）	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-
	⑭ 強い核形不整	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
	⑮ 中心性核	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
所見の総数(/4)		3	2	3	3	1	4	1	2	4	2	0

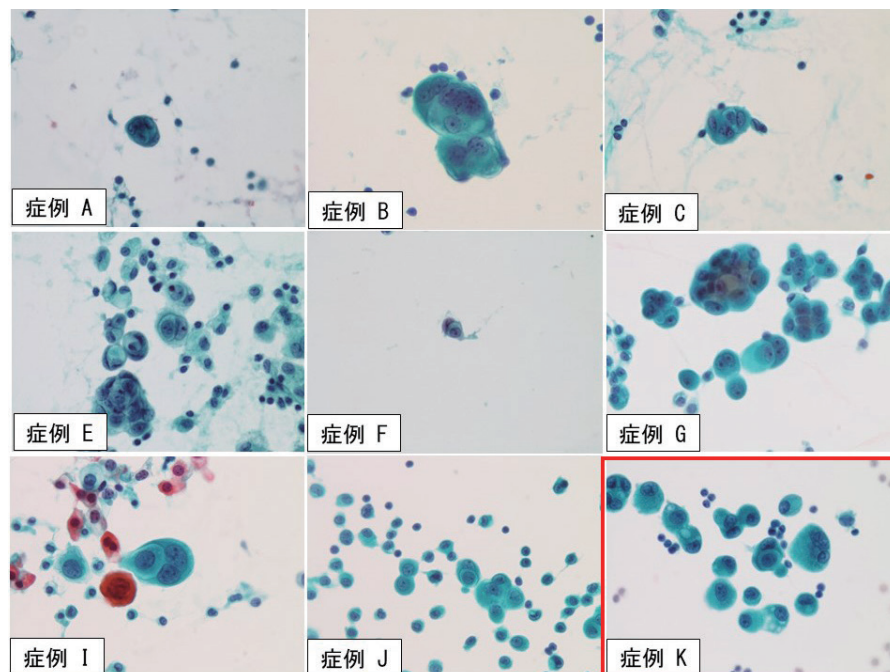


写真1 相互封入像および hump 様細胞質突起（Pap. 染色，対物×40）

中皮腫症例の10症例中8症例でみられた。原発性肺腺癌の1症例（症例 K，赤枠）でも同様にみられた。

見を認めた症例はあるものの、少なくとも2つ以上の腺癌マーカーの陰性所見を確認できた。一方、腺癌であった症例 K では腺癌マーカー全てにおいて陽性所見を認めた。CK 5/6 (Cytokeratin 5/6) に関しては、施行した6症例 (症例 E ~ J) 全例で陽性所見を認めたが、P40は全例で陰性であり、扁平上皮癌は否定可能であった。

MTAP (methylthioadenosine phosphorylase) の免疫組織化学を施行した5症例中3症例で腫瘍細胞におけるMTAPの発現欠失を認めたが、2症例では「発現欠失なし」と判定した。がん遺伝子パネル検査を施行した症例

Bと症例 I においては、症例 B ではMTAPの一部欠失、症例 I ではMTAPの欠失が免疫組織化学上認められた。がん遺伝子パネル検査の結果では、2症例ともにCDKN2Aの変異を認めており、MTAPの免疫組織化学の結果と一致していた。

BAP1 (BRCA1 associated protein1) の免疫組織化学を施行した5症例中4症例において、腫瘍細胞におけるBAP1の発現欠失を認めた。症例 B (FFPE 検体) においては腫瘍細胞の核に免疫組織化学でBAP1の弱陽性所見を認め、「発現欠失なし」と判定した (写真6B)。しか

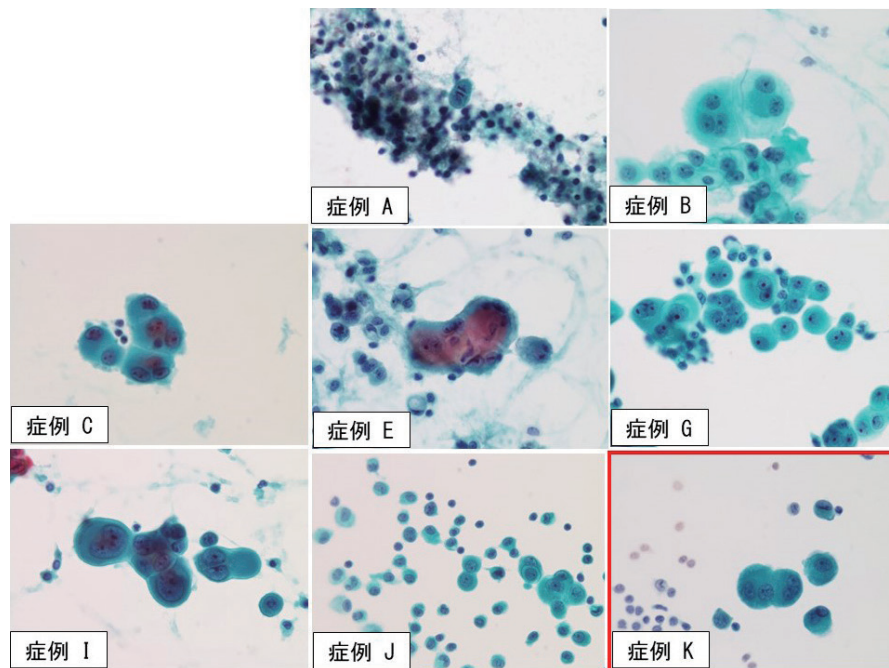


写真2 窓形成および細胞相接所見 (Pap. 染色, 対物×40)

中皮腫症例の10症例中7症例でみられた。原発性肺腺癌の1症例 (症例 K, 赤枠) でも同様にみられた。

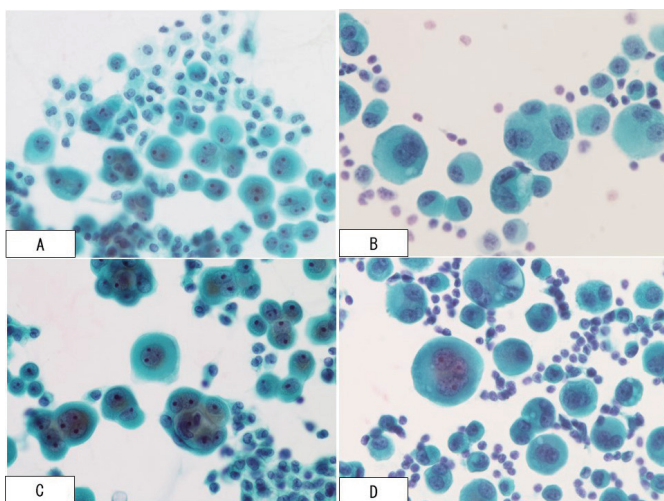


写真3 中皮腫と原発性肺腺癌において共通してみられた細胞所見 (2項目抜粋) (Pap. 染色, 対物×40)

孤立性細胞集塊 (A: 中皮腫, B: 原発性肺腺癌)
細胞質の重厚感 (C: 中皮腫, D: 原発性肺腺癌)

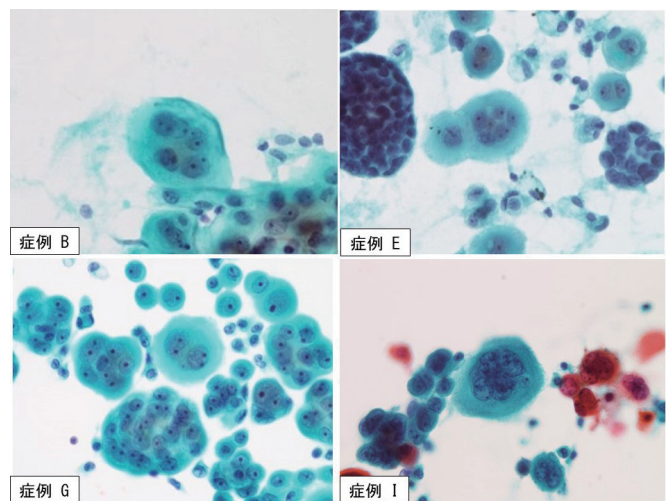


写真4 中心性核を有する異型細胞 (4症例抜粋) (Pap. 染色, 対物×40)

中皮腫症例の全例 (10症例中10症例) でみられた。

しながら、FFPE 検体を用いたがん遺伝子パネル検査では、BAP1に c.2050C>T (p.Gln684Ter) と Rearrangement intron 10 の不活化バリエーションを認めており、免疫組織化学と異なる結果であった。一方、症例 I では BAP1 の免疫組織化学で腫瘍細胞の核に発現欠失を認め (写真 6 D)、がん遺伝子パネル検査においても BAP1 の exon 4-17 の欠失が認められ、免疫組織化学の結果と一致していた。

考察

中皮腫は、体腔内面を覆う中皮細胞から発生する悪性

腫瘍であり、胸膜に最も多く、アスベスト曝露の関連性が深いとされている¹⁾。本邦では2012年にアスベストの使用が全面禁止となっているが、中皮腫の発症までは曝露から30～40年かかるとされているため、2030年ごろから発症のピークを迎えると考えられている¹⁾。中皮腫は特異的な症状や検査所見に乏しく診断困難な疾患であるため、臨床所見や臨床検査結果だけでなく、病理組織および細胞診所見に基づく確定診断が重要である²⁾。また、中皮腫は石綿健康被害救済制度の対象となることから、病理組織所見に基づく診断が重要であるが、病理組織診

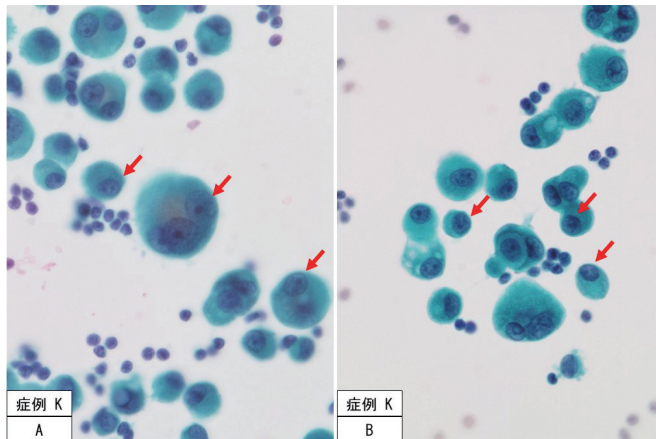


写真5 核偏在傾向を示す異型細胞 (Pap. 染色, 対物×40)

核偏在傾向を示す異型細胞は原発性肺腺癌の1症例 (症例 K) で優位にみられた (矢印, A, B は別視野)

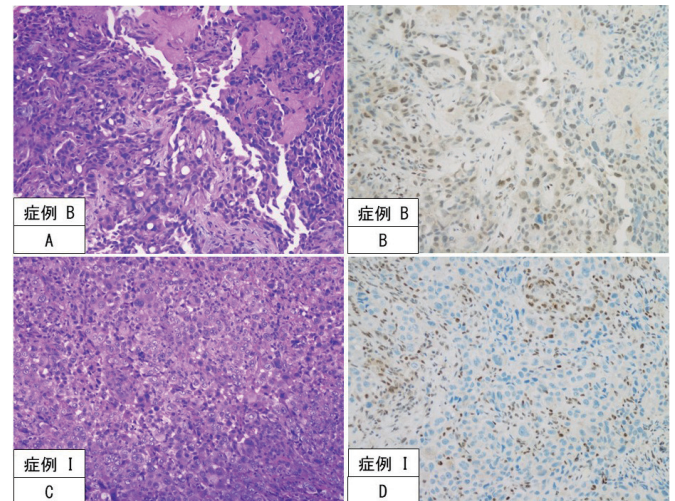


写真6 組織像および BAP1 免疫組織化学 (対物×10)

症例 B では、BAP1 は腫瘍細胞の約50% に核の弱陽性所見を認め発現欠失なしと判定した。(A: H.E 染色, B: BAP1 免疫組織化学) 症例 I では、BAP1 は背景の活動性中皮細胞や炎症細胞が陽性であるが、腫瘍細胞では核発現の欠失がみられた。(C: H.E 染色, D: BAP1 免疫組織化学)

表4 免疫組織化学の結果

症例	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	
検体種類	CB	FFPE	CB	FFPE	CB	CB	CB	CB	CB	FFPE	FFPE	CB
生検/切除	生検								切除		生検	
D2-40	+	N/A	+	N/A	+	+	- (ごく少数陽性)	+	+	+	+	-
WT1	+	N/A	+	N/A	+	+	+	+	一部陽性	+	+	-
Calretinin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
CK 5/6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	+	+	+	+	+	+	N/A
P40	N/A	N/A	N/A	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MOC31	N/A	N/A	-	-	- (少数陽性)	-	-	+	-	-	-	+
TTF1	N/A	N/A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
CEA	N/A	N/A	一部陽性	-	- (少数陽性)	一部陽性	-	-	-	-	-	+
Napsin A	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-	-	-	-	-	-	+
MTAP	発現欠失 なし	一部欠失	一部欠失	N/A	欠失	N/A	N/A	N/A	N/A	欠失	発現欠失 なし	N/A
BAP1	欠失	発現欠失 なし	欠失	N/A	欠失	N/A	N/A	N/A	N/A	欠失	欠失	N/A

CB: Cell Block, FFPE: Formalin fixed paraffin embedded, N/A: Not available

断を施行できない場合、体腔液細胞診が確定診断の根拠となり得るため²⁾、細胞所見を的確に読み取ることが重要である。

今回の再検討において、中皮腫に特徴的とされる細胞所見のうち中皮腫に多くみられた項目は、相互封入像および hump 様細胞質突起 (10 症例中 8 症例)、次いで細胞相接所見 (10 症例中 7 症例) であった。岡⁴⁾ は中皮腫の細胞診断に役立つ所見として、①細胞質は (特に孤在性細胞で) ライトグリーン好染性で「重厚」に見えること、②細胞質の周辺部はやや薄く、細胞辺縁に不明瞭感があること、③細胞相接像および窓形成がしばしば認められること、④ hump 様細胞突起が多いことを挙げており、③と④は前述の様に今回の検討において中皮腫症例の大多数で認められた。①と②の細胞所見に関しても、本検討においてどちらも中皮腫の半数 (10 症例中 5 症例) に認められた。また、中皮腫に特徴的とされる細胞所見 11 項目中の総数が症例によって大きく差がみられたことは、各症例中に出現している腫瘍細胞の数や性質の差異を反映していると考えられる。したがって「中皮腫に特徴的とされる細胞所見がほとんど認められない＝中皮腫ではない」という解釈とはならず、これらの所見を細胞診断の一助として総合的に判定していく必要がある。

本検討において、11 症例中 1 症例で、細胞診検体で原発性肺腺癌を中皮腫と誤判定していた。その肺腺癌例では、孤在性・球状・乳頭状集塊での出現、リンパ球の 6 倍以上の大型異型細胞、リンパ球の 4 倍以上の核、窓形成および細胞相接像、相互封入像および hump 様細胞質突起、細胞質の重厚感といった中皮腫に特徴的な細胞所見を認めており、誤判定した要因と考えられる。

体腔液中に出現する腺癌細胞の特徴としては、①乳頭状、不整形集塊を示すが、孤在性の出現を示す場合も多いこと、②細胞質は辺縁が明瞭で、時に空胞形成を伴うこと、③核偏在性、核形不整や核の切れ込みが多いこと、④核縁が不規則に肥厚すること、⑤核小体は基本的には類円形であるが、不整形を示す例が目立つことなどの所見が挙げられるが^{5,6,7,8)}、本例のように中皮腫に特徴的な細胞所見を示す腺癌症例に遭遇することがあることも念頭に置いて、細胞判定を行っていく必要がある。

本検討においては、中皮腫取扱い規約に記載されている中皮腫に特徴的とされる細胞所見とは別に、一般的に検討される細胞所見 (N/C 比、核小体数、核形不整、核の位置) を「その他の細胞所見」として評価した。そのうち核の位置 (中心性か偏在性か) に関しては、中皮腫全 10 症例で「中心性核」を優位に認めたのに対し、原発性肺腺癌の 1 症例では核偏在傾向を示す異型細胞を優位に認めた。前述の岡⁴⁾ は、中皮腫の特徴として「核は類円形で均一感があり細胞質の中心に位置する」と述べており、核中心性は中皮細胞に普遍的な細胞所見であり、腺癌細胞との鑑別に有用な所見の一つとしている。ただし、細胞の見え方はその細胞を見る方向や角度により変

化するため、しばしば中皮腫細胞でも核偏在性、腺癌細胞でも核中心性に見えることに留意する必要がある。

細胞形態のみでは腺癌と所見が重複し、確定診断が困難な中皮腫の症例が存在するため、中皮腫の確定診断には免疫組織化学による検討が必須であることは言うまでもない。したがって、臨床的に中皮腫が疑われる体腔液検体においてはセルブロックを作製することが重要であると同時に、セルブロックを用いた免疫組織化学で 2 つ以上の中皮マーカーの陽性所見を確認および 2 つ以上の腺癌マーカーの陰性所見を確認することが⁹⁾、中皮腫の確定診断に重要である。

BAP1 は 3p21 領域のがん抑制遺伝子で、中皮腫の約 60% で変異が見られることが知られている¹⁾。胸水中に出現した中皮細胞の良悪性の鑑別の際に BAP1 の免疫組織化学が有効なマーカーとされるが¹⁰⁾、本検討において BAP1 の免疫組織化学を施行した検体のうち、症例 B の FFPE 検体において腫瘍細胞の BAP1 の発現欠失が認められなかった。BAP1 の中皮腫に対する特異度は 100% であるが、感度は 76.6% であることには留意が必要であり¹⁰⁾、当院における BAP1 の感度もほぼ一致していた (6 検体中 5 検体、感度 83.3%)。

MTAP の免疫組織化学は、CDKN2A のホモ接合性欠失を確認する目的に行う蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH: fluorescence in situ hybridization) の代替手段として位置づけられており¹¹⁾、免疫組織化学で MTAP 蛋白の発現消失 (MTAP loss) を確認することにより、FISH が施行できない施設でも BAP1 の免疫組織化学との組み合わせで感度 80% 以上、特異度 100% で中皮腫の鑑別が可能と報告されている¹⁾。

近年のがん治療においては、次世代シーケンサーの普及によりがん遺伝子パネル検査が保険収載され、治療薬の選択に関与するようになった¹²⁾。本検討では、症例 B と症例 I でがん遺伝子パネル検査として FoundationOne® CDx がゲノムプロファイル検査が施行された。症例 I では免疫組織化学における BAP1 と MTAP の判定と、がん遺伝子パネル検査の結果の一致がみられたが、症例 B では、免疫組織化学による BAP1 と MTAP の判定と、がん遺伝子パネル検査の結果に関して、BAP1 の判定に乖離がみられた。同例では免疫組織化学上は BAP1 弱陽性と判定したが、がん遺伝子パネル検査では BAP1 に c.2050C>T (p.Gln684Ter) と、Rearrangement intron 10 の不活化バリエーションを認めた。また、この症例の BAP1 の免疫組織化学に関しては、セルブロック検体で行った免疫組織化学では BAP1 発現欠失と判定しており、免疫組織化学の結果もセルブロック検体と FFPE 検体で一貫していなかった。この症例 B の結果の乖離に関して、がん遺伝子パネル検査および免疫組織化学に用いた FFPE 検体は、化学療法中の組織検体であったのに対し、セルブロックは化学療法前の検体であった。食道癌での報告¹³⁾ になるが、化学療法前と化学療法後の検体では免疫組織

化学の結果が異なっていたという報告もあり、化学療法が免疫組織化学の結果に影響した可能性が考えられる。実際、症例Bの化学療法前に採取されたセルブロック検体では、がん遺伝子パネル検査と免疫組織化学の結果は一致していた。中皮腫全例でがん遺伝子パネル検査を行うことは非現実的であるが、BAP1やMTAPの免疫組織化学の結果あるいは判定に不安が残る場合は、FISHをはじめとした遺伝子検査を考慮することも重要と考える。

結語

自施設の中皮腫の判定においては、特徴的な細胞所見を捉えることにより細胞像で殆どの症例が中皮腫と判定できていた。しかしながら、細胞所見が重複し中皮腫と誤判定した腺癌症例もあったため、細胞形態だけでなく、セルブロックやFFPE検体による免疫組織化学が確定診断には重要と考えられた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Objective: We retrospectively reviewed the cytology which was suspected of mesothelioma from cytological findings in our institution, and compared with histology, immunohistochemistry, and cancer genomic profiling tests.

Materials and methods: 11 cases (including 2 cases underwent cancer genomic profiling tests) that mesothelioma was considered as cytological diagnosis were involved in this study. The characteristic cytological features of mesothelioma and other cytological findings are evaluated and compared with histological diagnoses.

Result: Of the 11 cases, 10 cases were histologically diagnosed as mesothelioma, while one case was diagnosed as primary lung adenocarcinoma. The characteristic cytological features of mesothelioma were also observed in an adenocarcinoma case. In one of the 5 cases that BAP1 immunohistochemistry was performed, inactivating mutations in BAP1 were identified by cancer genomic profiling tests although the loss of BAP1 expression was not observed in immunohistochemistry.

Conclusion: In our institution, most cases were cytologically diagnosed as mesothelioma by identifying the characteristic cytological findings of mesothelioma. However, there was a case of adenocarcinoma which was misdiagnosed as mesothelioma due to overlapping characteristic cytological findings of mesothelioma. Therefore, immunohistochemistry using cell blocks or FFPE specimens is important for the definitive diagnosis of mesothelioma.

参考文献

- 1) 濱崎慎, 鍋島一樹. 悪性胸膜中皮腫の病理診断—中皮腫関連遺伝子変異の診断応用—, 診断病理 2021; 38: 126-135.
- 2) 独立行政法人環境再生保全機構, 令和5年度中皮腫登録事業報告書, 2024: 24-27.
- 3) 石綿・中皮腫研究会, 中皮腫取り扱い規約, 東京: 金原出版株式会社, 2018: 48-95.
- 4) 岡輝明. 写真で学ぶ悪性中皮腫細胞診断のポイント, Medical Technology 2018; 46: 548-556.
- 5) 海老原善郎, 亀井敏昭, 体腔液細胞診アトラス 体腔液細胞診の理解のために, 東京: 篠原出版新社, 2002: 33.
- 6) 土屋眞一, 北村隆司, 松原美幸・他, 体腔液細胞診カラーアトラス 診断へのアプローチ, 東京: 文光堂, 2012: 38-42, 56-65.
- 7) 亀井敏昭, 渋谷秀美, 岡村宏・他. 体腔液細胞診における細胞鑑別—反応中皮, 中皮腫および腺癌の鑑別を中心に—, Medical Technology 2000; 28: 61-68.
- 8) 亀井敏昭. 中皮腫の体腔液細胞診所見による診断, 病理と臨床 2010; 28: 181-187.
- 9) 公益社団法人日本臨床細胞学会, 細胞診ガイドライン4 呼吸器・胸腺・体腔液・リンパ節 2015年版, 東京: 金原出版株式会社, 2015: 152-159.
- 10) 岸本卓巳. 悪性胸膜中皮腫の最近の話題, 日職災医誌 2021; 69: 93-96.
- 11) Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, et al. Immunohistochemical detection of MTAP and BAP1 protein loss for mesothelioma diagnosis: Comparison with 9p21 FISH and BAP1 immunohistochemistry. Lung Cancer 2017; 104: 98-105.
- 12) 西原広史. がんゲノム検査とがん免疫療法のクロストーク, 癌と化学療法 2022; 3: 248-254.
- 13) Okadome K, Baba Y, Yasuda-Yoshihara N, et al. PD-L1 and PD-L2 expression status in relation to chemotherapy in primary and metastatic esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Sci 2022; 113: 399-410.

原著

胸膜中皮腫診断におけるセルブロックを用いた BAP1, MTAP 免疫組織化学の有用性

産業医科大学病院 病理部¹⁾ 産業医科大学 第1病理学教室²⁾

福岡和白病院 病理診断科³⁾ 産業医科大学 第2病理学教室⁴⁾

福島 千晃¹⁾ 柴 瑛介²⁾ 是末 成未¹⁾ 岡田 浩幸¹⁾ 恒成 徳子¹⁾
西山 純司¹⁾ 岡 春子¹⁾ 寺戸 信芳¹⁾ 松山 篤二³⁾ 中山 敏幸⁴⁾

【内容抄録】

目的 胸膜中皮腫の診断において、セルブロック (cell block, 以下 CB) を用いた BAP1, MTAP の免疫組織化学の有用性を確認するとともに、二重染色法による評価についても検討する。

方法 産業医科大学病院において、2018年から2023年の6年間に胸膜中皮腫と確定診断され、胸水 CB を作製した27例を対象に、組織標本と CB の両者に BAP1, MTAP の単染色および BAP1/HEG1, MTAP/WT1の二重染色を各々実施した。

成績 単染色による検討では、評価困難例を除き、CB と組織標本の判定結果は完全に一致し、CB における BAP1 消失は52% (14/27例)、MTAP 消失は56% (14/25例) に認められ、少なくともいずれかが検出される頻度は84% (21/25例) であった。BAP1/HEG1, MTAP/WT1の二重染色でも、BAP1消失および MTAP 消失の検出頻度は単染色と同等であり、さらに中皮分化を示す細胞を容易に認識でき、孤立散在性の腫瘍細胞や反応性中皮と混在した中皮腫細胞も容易に同定できた。

結語 BAP1, MTAP の免疫組織化学は CB でも組織標本と遜色なく染色することが可能であった。BAP1/HEG1, MTAP/WT1の二重染色を行うことで、BAP1, MTAP の単染色よりも判定が容易となった。腫瘍細胞数が少ない検体や乳頭状あるいは腺管状構造に乏しい症例では二重染色法による評価が特に有用と考えられた。

Key words : pleural mesothelioma, cell block, immunohistochemistry, BAP1, MTAP

はじめに

胸膜中皮腫の確定診断には、原則的に組織診断が必須であるが¹⁾、発症時点ですでに全身状態が悪く胸膜生検が困難な場合があることや、生検ポート部への腫瘍浸潤

のリスクがあることなどから、細胞診での確定診断に対する期待は大きい。WHO 分類第5版 (2021年改定) では、胸膜中皮腫の診断においては分子遺伝学的所見を重視し、免疫組織化学での BRCA1-associated protein 1 (BAP1) および methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) の発現消失や fluorescence in situ hybridization (FISH) 法ないし次世代シーケンス法での *BAP1* および *CDKN2A/p16* 遺伝子の欠失を確認することが“desirable diagnostic criteria”として記載されている²⁾。また、肺癌診療ガイドライン (2022年改定) では、体腔液細胞診においても BAP1, MTAP 免疫組織化学を用いることで、上皮型および二相型中皮腫の診断精度が向上することが示されており、これらの診断補助アッセイの実施が強く推奨されている³⁾。

本研究では、BAP1, MTAP 免疫組織化学の実施において、セルブロック (cell block, 以下 CB) が組織標本の代替となり得るか検討を行った (検討1)。CB での評価の際に、組織球などの炎症細胞が多い場合や細胞集塊が少ない場合には、腫瘍細胞の認識が難しく判定に苦慮することが想定されるため、二重染色法の有用性についても検討を行った (検討2)。

Usefulness of immunohistochemistry for BAP1 and MTAP using cell block in the diagnosis of pleural mesothelioma

Chiaki FUKUSHIMA (CT, JSC)¹⁾

Eisuke SHIBA (MD)²⁾

Narumi KORESUE (CT, JSC)¹⁾

Hiroyuki OKADA (CT, IAC)¹⁾

Noriko TSUNENARI (CT, JSC)¹⁾

Junji NISHIYAMA (CT, IAC)¹⁾

Haruko OKA (CT, JSC)¹⁾

Nobuyoshi TERADO (CT, IAC)¹⁾

Atsuji MATSUYAMA (MD)³⁾

Toshiyuki NAKAYAMA (MD)⁴⁾

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

表 1 使用した一次抗体および染色条件

	製造会社	クローン	クロナリティ	希釈倍率	賦活条件	反応時間/温度	発色基質
BAP1	Santa Cruz Biotechnology	C-4	モノクローナル	1:100	ER2 20min	15min/室温	DAB
HEG1	Nichirei Biosciences Inc.	SKM9-2	モノクローナル	1:1	ER1 20min	15min/室温	Fast Red
MTAP	Abnova	2G4	モノクローナル	1:200	ER2 10min	15min/室温	DAB
WT1	Agilent Dako	6F-H2	モノクローナル	1:1	ER2 30min	15min/室温	Fast Red

ER1:BOND Epitope Retrieval Solution 1(pH6)

ER2:BOND Epitope Retrieval Solution 2(pH9)

DAB:diaminobenzidine

表 2 免疫組織化学結果

症例		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
単染色																												
BAP1	組織標本	L	L	R	R	R	L	D*	L	R	L	R	R	L	D*	L	L	L	R	L	R	L	L	L	R	R	R	R
	セルブロック	L	L	R	R	R	L	R	L	R	L	R	R	L	L	L	L	L	R	L	R	L	L	L	R	R	R	R
MTAP	組織標本	R	R	L	R	L	L	D*	R	R	R	R	L	L	D*	L	R	L	L	R	L	L	L	R	R	R	L	L
	セルブロック	R	R	L	R	L	L	L	R	R	R	R	L	L	D	L	R	L	L	R	L	L	L	R	D	R	L	L
二重染色																												
BAP1	セルブロック	L	L	R	R	R	L	R	L	R	L	R	R	L	L	L	L	L	R	L	R	L	L	L	R	R	R	R
HEG1		+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
MTAP	セルブロック	R	R	L	R	L	L	L	R	R	R	R	L	L	D	L	R	L	L	R	L	L	L	R	D	R	L	L
WT-1		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+

R: 保持 L: 消失 D: 評価困難

*: 病理解剖症例

対象

産業医科大学病院において、2018年1月から2023年12月の6年間に上皮型あるいは二相型胸膜中皮腫と組織学的に診断された例のうち、胸水細胞診で鑑別困難以上あるいは悪性と判定し、かつCBが作製され胸膜中皮腫と診断された27例を対象とした。

方法

セルブロック作製

遠心分離にて沈殿した沈渣や有核細胞層（バフィーコート）を採取し、その上に10%中性緩衝ホルマリン溶液を加えて24時間重層固定を行った。ホルマリンを除去した後、脱水し、パラフィン浸透させた。必要に応じ、垂直に割を入れ、その断面で包埋してパラフィンブロックを作製した。

免疫組織化学

免疫組織化学は全て全自動免疫染色装置 BOND III (Leica Biosystems) を用い、一次抗体として BAP1, MTAP, sialylated HEG1 (HEG1), Human Wilms' Tumor 1 (WT1) を使用した。染色条件を表1に示す。

検討1

各症例の組織標本とCBの両方でBAP1, MTAP免疫組織化学を各々実施し、発現消失の有無を確認するとともに結果の比較を行った。BAP1, MTAPの判定は、炎症細胞などの内在性コントロールが陽性で、中皮細胞の出現が100個以上であり、且つ50%以上の中皮細胞が内在

性コントロールと比較して明らかな染色強度の減弱を認める場合に発現消失と判定した^{4,5,6,7)}。

検討2

CBの免疫組織化学において中皮細胞の識別をより容易にするため、BAP1に対してはHEG1を、MTAPに対してはWT1を各々中皮マーカーとして用いて二重染色を実施し、BAP1, MTAPの発現消失および中皮マーカーの陽性率を検討した。BAP1, MTAPの判定は検討1と同様に行い、中皮マーカーは、5%以上の異型細胞が染色された場合 (HEG1:細胞膜, WT1:核) に陽性とした。検討1, 2ともに、1名の細胞検査士と1名の病理医によってそれぞれ判定を行った。

結果

免疫組織化学の結果を表2に示す。BAP1発現およびMTAP発現の判定結果は、二重染色と単染色間で相違はなく、各症例で両者は一致していた。二重染色で用いた中皮マーカーであるHEG1は96% (26/27例)、WT1は96% (26/27例) で陽性であった。

検討1

組織標本とCBでのBAP1単染色およびMTAP単染色の代表的な像を写真1, 2に示す。CB標本においても腫瘍細胞が集塊状に認められることがほとんどであり、多くの例では判定に苦慮することはなかった。BAP1発現消失の検出率は、組織標本で52% (13/25例)、CBで52% (14/27例) であり、MTAP発現消失の検出率は組織標本

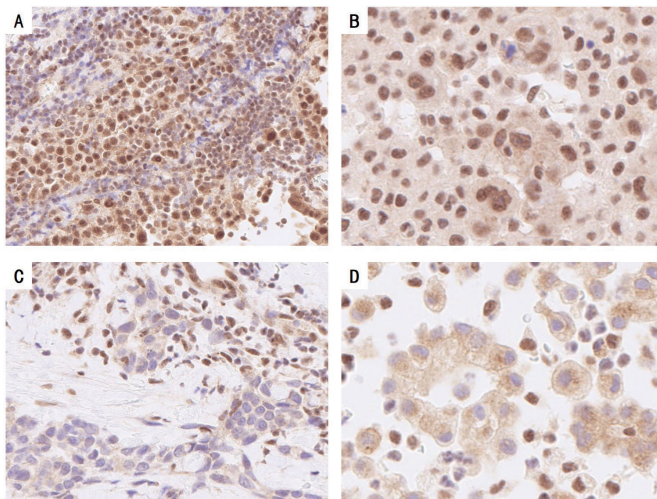


写真1 組織標本とセルブロックでの BAP1免疫組織化学

- A, B) BAP1発現保持例. 組織標本 (A), セルブロック (B) ともに腫瘍細胞の発現は保たれている (A: 対物×20; B: 対物×40).
C, D) BAP1発現消失例. 組織標本 (C), セルブロック (D) ともに, 内在性コントロール細胞の BAP1発現は保たれているが, 腫瘍細胞での発現は消失している (C: 対物×20; D: 対物×40).

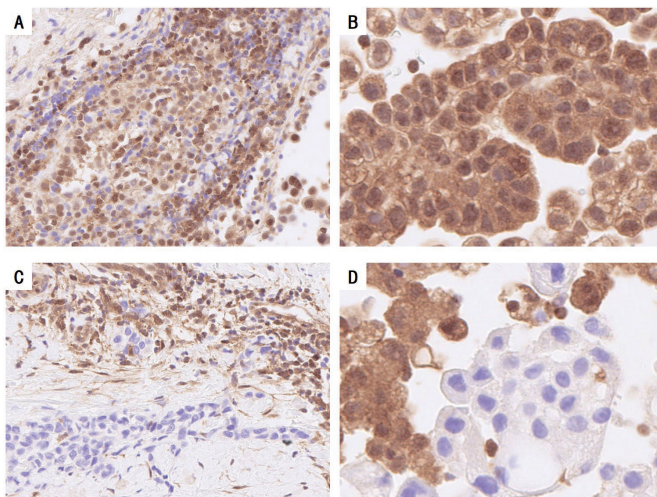


写真2 組織標本とセルブロックでの MTAP 免疫組織化学

- A, B) MTAP 発現保持例. 組織標本 (A), セルブロック (B) ともに腫瘍細胞の発現は保たれている (A: 対物×20; B: 対物×40).
C, D) MTAP 発現消失例. 組織標本 (C), セルブロック (D) ともに, 内在性コントロール細胞の MTAP 発現は保たれているが, 腫瘍細胞での発現は消失している (C: 対物×20; D: 対物×40).

で52% (13/25例), CB で56% (14/25例) であった. 評価困難例は組織標本では BAP1 が 2 例, MTAP が 2 例, CB では, MTAP が 2 例あったがそれらを除くと, BAP1 単染色と MTAP 単染色の判定結果は組織標本と CB で完全に一致した. BAP1 と MTAP のいずれも評価可能だった例において, 組織標本の 80% (20/25 例), CB の 81% (22/27 例) で少なくともいずれかの消失が検出された.

検討 2

CB での BAP1/HEG1二重染色および MTAP/WT1二重染色の代表的な像を写真 3, 4 に示す. いずれにおいても, 2 種類の抗体を用いることで, 単染色と比べて中皮

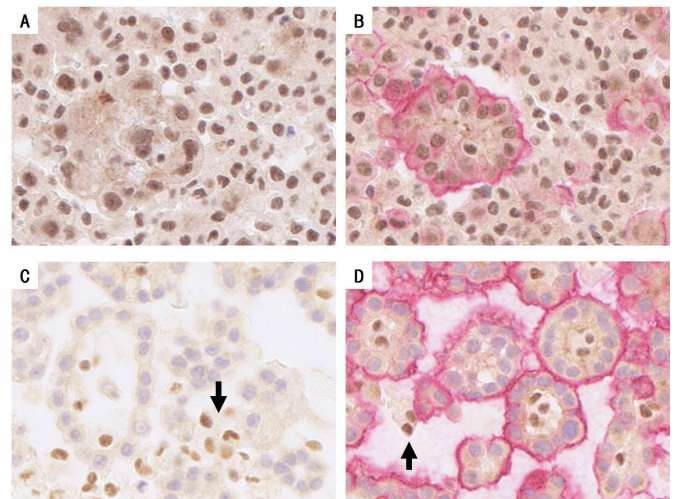


写真3 セルブロックにおける BAP1単染色と BAP1/HEG1二重染色

- A) BAP1 単染色. 全ての細胞で核の BAP1 発現が認められ, 腫瘍細胞を識別しがたい (対物×40).
B) BAP1/HEG1二重染色. 全ての細胞で核の BAP1 発現 (茶色) が認められるが, 腫瘍細胞の細胞膜に HEG1 (赤色) が発現しており, 炎症細胞と考えられる周囲の細胞との識別が容易である (対物×40).
C) BAP1 単染色. 乳頭状集塊を作る腫瘍細胞の核の BAP1 発現が消失している (対物×40).
D) BAP1/HEG1二重染色. BAP1 発現が消失している乳頭状集塊の細胞膜に HEG1 (赤色) の発現が確認される (対物×40).
C, D) 炎症細胞と考えられる細胞 (矢印) に発現消失はみられない.

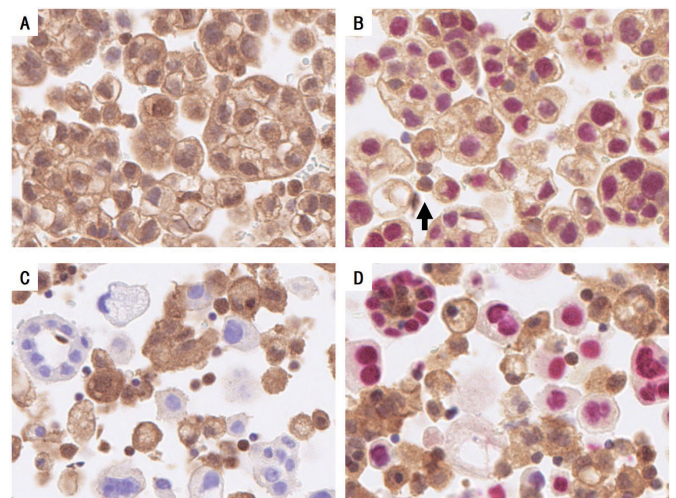


写真4 セルブロックにおける MTAP 単染色と MTAP/WT1二重染色.

- A) MTAP 単染色. 全ての細胞の細胞質に MTAP 発現が保持されている (対物×40).
B) MTAP/WT1二重染色. 腫瘍細胞の核は WT1 で赤色に染色されている. WT1 発現を認めない細胞 (矢印) は混在する炎症細胞と考えられる (対物×40).
C) MTAP 単染色. 腫瘍細胞の細胞質は MTAP 発現が消失している (対物×40).
D) MTAP/WT1二重染色. MTAP 発現が消失した腫瘍細胞は WT1 (赤色) が発現しており, 中皮腫であることが確認される. 周囲に MTAP 陽性, WT1 陰性の細胞が多数見られ, 組織球と考えられる.

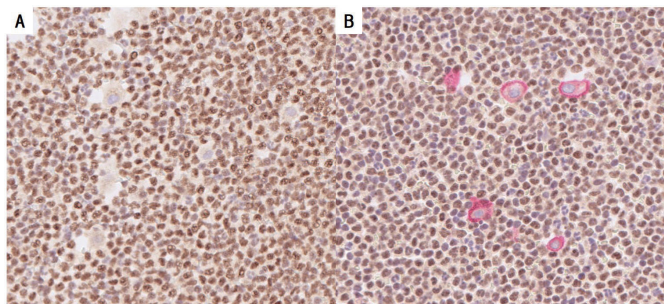


写真5 孤立散在性に出現する腫瘍細胞のBAP1単染色とBAP1/HEG1二重染色

- A) BAP1単染色, 背景の炎症細胞に埋もれて腫瘍細胞が認識しづらい(対物×20).
 B) BAP1/HEG1二重染色, HEG1で腫瘍細胞の細胞膜が赤色に染色されるため認識できる(対物×20).

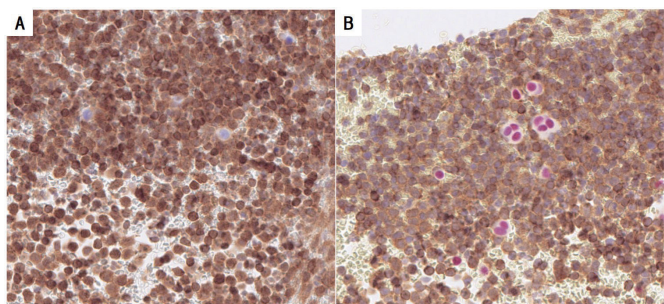


写真6 腫瘍細胞のMTAP単染色とMTAP/WT1二重染色

- A) MTAP単染色, 炎症細胞が多く腫瘍細胞が認識しづらい(対物×20).
 B) MTAP/WT1二重染色, WT1で腫瘍細胞の核が赤色に染色されるため容易に認識できる(対物×20).

細胞の認識が容易であった。乳頭状あるいは腺管状集塊として腫瘍細胞が出現する場合は、腫瘍細胞を認識するのは容易であるが、それらが中皮分化を示すことを確認できた。一方、孤立散在性ないし小集塊状の出現パターンのみで、単染色では炎症細胞などに混在する腫瘍細胞を認識するのが困難であった例が3例含まれていたが、二重染色では少数の腫瘍細胞でも弱拡大で容易に認識できた(写真5, 6)。特に、免疫組織化学標本では、細胞形態の違いや出現パターンのみでは腫瘍細胞と反応性中皮の鑑別は困難であったが、二重染色では、HEG1やWT1に対する染色によって背景の反応性中皮細胞も染色されるものの、BAP1やMTAPの消失がみられる例では両者の染色性の違いから、反応性中皮細胞と中皮腫細胞の鑑別が可能であった(写真7)。

考察

BAP1遺伝子とCDKN2A/p16遺伝子はいずれも中皮腫において高頻度に欠失がみられる癌抑制遺伝子である。FISH法での遺伝子欠失の証明が中皮腫の診断に有用であるが、手技の習得や高価な試薬、蛍光顕微鏡などの設備が必要なため、実施可能な施設や機会は限られている。各遺伝子の欠失を間接的に免疫組織化学にて証明する抗体としてBAP1とMTAPが知られており、いずれの検

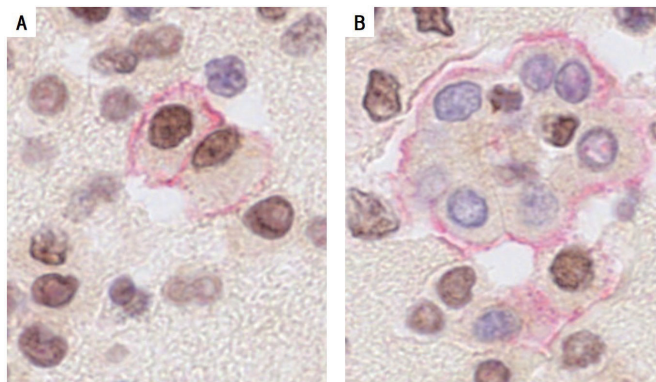


写真7 反応性中皮細胞と中皮腫細胞(BAP1発現消失例)

- A, B) BAP1/HEG1二重染色, HEG1陽性で中皮細胞分化が認識されるとともに、BAP1発現消失の有無(A, 消失なし, B, 消失あり)により反応性中皮細胞と中皮腫細胞であることが確認できる(対物×80).

出も中皮腫と反応性中皮増殖の鑑別において特異度が100%とされている^{8,9)}。今回の検討において、免疫組織化学によるBAP1とMTAPの発現は、組織標本とCBのいずれを用いた場合でも結果に違いはなく、Kinoshitaらの胸膜中皮腫30例を用いた報告⁶⁾ともほぼ同様の結果が得られた。免疫組織化学が評価困難であったのは組織標本では2例、CBでは2例であり、同等であった。組織標本において評価困難と判定した2例はいずれも内在性コントロールとされる細胞が陰性であったが、ともに病理解剖症例であり、切り出しまでに1週間以上が経過していたため、過固定による染色不良と考えられた。CBのMTAP単染色において評価困難と判定した2例では、内在性コントロールの染色性は良好なものの、中皮細胞の染色性の減弱が腫瘍細胞ごとに不均一で曖昧であり、明確に減弱しているとは言い難く、消失と判断すべきか、保持と判断すべきか迷う染色態度であった。KinoshitaらはCBにおける評価困難例を①内在性コントロールの染色が弱いあるいは不十分、②中皮細胞の不均一な染色性、③評価する中皮細胞の数が少ない(<100個)の3群に分類している⁵⁾。このような場合に無理に評価すると誤判定につながる恐れがある。CBにおいてBAP1、MTAPともにいずれかのみ評価困難な例は2例で、両者ともに評価困難な例は認めず、BAP1、MTAPともに染色を行う

ことが重要と考えられた。

二重染色法は、同一切片上で2種類の抗原局在を同時に証明する免疫組織化学的技法で、単染色と比較してより多くの情報が得られる。鍋島らは、細胞診材料における中皮腫診断において、腫瘍細胞が集塊ではなく、孤立散在性に認められる場合には、中皮細胞分化の確認を行いながら良悪性の判定を行うことが望ましく、二重染色が有用であると述べている¹⁰⁾。中皮腫の高感度マーカーである HEG1や反応性中皮よりも中皮腫で陽性となりやすい Epithelial membrane antigen (EMA) を組み合わせた BAP1/EMA, MTAP/EMA, BAP1/HEG1の二重染色が提案されている^{6,11)}。本研究では、BAP1/HEG1の二重染色とともに、新たに MTAP/WT1の二重染色についても検討を行った。HEG1と WT1はいずれも上皮型中皮腫における感度がそれぞれ90-100%, 75-90%と高く^{12,13)}、染色強度も強いいため、両者の組み合わせは有用であることが予想された。その結果、HEG1と WT1の陽性率はいずれも96%であった。MTAPは核と細胞質のいずれにも染色されるが、その発現消失は主に細胞質の染色性で判定するため、WT1の核内発現により判定が妨げられることはなく、良好な判定が可能であり有用な手法と考えられた。今回検討した症例ではBAP1, MTAPの単染色でも発現の有無の判定自体は可能であったが、二重染色では孤立散在性に出現している場合や腫瘍細胞数が少ない場合においても、弱拡大でも速やかに中皮細胞を同定でき、腫瘍細胞の見落としが減り、実質的に評価可能な細胞数が増える可能性が高く、有用と考えられた。

BAP1やMTAPの発現消失は中皮腫の診断に重要な所見であるものの完全に特異的ではないため、異型細胞の中皮分化が不明瞭な場合には中皮マーカーを併用して分化方向を確認する必要がある¹⁴⁾。中皮マーカーであるWT1は卵管、卵巣、腹膜原発の漿液性腫瘍などでも高頻度に陽性となる¹⁵⁾。HEG1の発現に関しては中皮腫では細胞膜、反応性中皮では細胞質に優位に発現し、染色強度にも違いがあるとされているものの、両者を完全には鑑別しえないと報告されている¹⁶⁾。二重染色の染色結果を踏まえたうえで、細胞形態と合わせて評価することが極めて重要である。一方、CBの作製においては様々な固定液や固定法、細胞回収法などが使用されており、統一したプロトコルが確立されていないが、各種固定液の作用機序の違いがCBでの細胞形態の変化をもたらすことも示唆されており¹⁷⁾、異なる施設間でも再現性のある判定を行うためには、CB作製法の標準化と精度管理が必要である。

結語

CBにおけるBAP1, MTAPの評価は有用であり、孤立散在性が主体の出現パターンでは、BAP1/HEG1, MTAP/WT1の二重染色を用いることにより、特に診断に有用なツールとなる。組織標本作製が難しい例もあることから、

CBでの中皮腫診断の重要性が高まることが予想され、標本作製法や判定基準の標準化などの課題に対してさらなる検討が必要だと考えられる。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Objective: This study aimed to evaluate the usefulness of immunohistochemistry for BAP1 and MTAP with single or double antibody staining method using cell block (CB) in the diagnosis of pleural mesothelioma.

Methods: Twenty-seven histologically confirmed pleural mesotheliomas were retrieved from the pathology archive (2018-2023) of the University of Occupational and Environmental Health Hospital. We performed single antibody immunostaining BAP1 and MTAP, and double antibody immunostaining for BAP1/HEG1 and MTAP/WT1 in both tissue specimens and CBs.

Results: In the single antibody staining study, the results of tissue specimens and CBs were completely consistent, except for cases that were difficult to be evaluated. In CB specimens, losses of BAP1 and MTAP expression were detected in 52% (14/27) and 56% (14/25) of cases, respectively, with at least one loss present in 84% (21/25). Double antibody immunostaining for BAP1/HEG1 and MTAP/WT1 demonstrated the same detection rates of BAP1 and MTAP losses as single antibody staining and make the identification of mesothelioma cells, particularly isolated ones, easier.

Conclusion: Immunohistochemistry for BAP1 and MTAP using CBs can be used as an alternative immunohistochemical approach for the diagnosis of pleural mesothelioma if the tissue specimen is not available. The immunohistochemical evaluation of CBs using double antibody immunostaining for BAP1/HEG1 and MTAP/WT1 is easier than that of single antibody staining for BAP1 and MTAP and is useful particularly in the specimens with a limited number of tumor cells.

参考文献

- 1) Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group: Arch Pathol Lab Med 2018; 142: 89-108.
- 2) Chan JKC, Galateau-Salle F, Nicholson AG, et al. Tumours of the pleura and pericardium. Lokuhetty D, White VA, Cree IA, et al. World Health Organization Classification of Tumours Thoracic Tumours. IARC press, Lyon 2021: 194-219.

- 3) 谷田部恭, 吉澤明彦, 病理診断, 滝口裕一, 奥村明之進, 特定非営利活動法人 日本肺癌学会編集, 肺癌診療ガイドライン 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 東京: 金原出版株式会社, 2022: 364-366.
- 4) Walts AE, Hiroshima K, McGregor SM, et al. BAP1 Immunostain and CDKN2A (p16) FISH analysis. clinical applicability for the Diagnosis of Malignant Mesothelioma in Effusions. *Diagn Cytopathol* 2016; 44: 599-606.
- 5) Kinoshita Y, Hamasaki M, Matsumoto S, et al. Genomic-based ancillary assays offer improved diagnostic yield of effusion cytology with potential challenges in malignant pleural mesothelioma. *Pathol Int* 2020; 70: 671-679.
- 6) Kinoshita Y, Hida T, Hamasaki M, et al. A Combination of MTAP and BAP1 Immunohistochemistry in Pleural Effusion Cytology for the Diagnosis of Mesothelioma. *Cancer Cytopathol* 2018; 126: 54-63.
- 7) 廣島健三. 中皮腫瘍取扱い規約と WHO 分類第5版 (2021) のコンセプト. 松野吉宏, 鍋島一樹, 縦隔腫瘍・胸膜腫瘍 (腫瘍病理鑑別診断アトラス) 東京: 文光堂, 2022: 190-196.
- 8) Wang LM, Shi ZW, Wang JL, et al. Diagnostic accuracy of BRCA1-associated protein 1 in malignant mesothelioma: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 68863-68872.
- 9) Girolami I, Lucenteforte E, Eccher A, et al. Evidence-Based Diagnostic Performance of Novel Biomarkers for the Diagnosis of Malignant Mesothelioma in Effusion Cytology. *Cancer Cytopathol* 2022; 130: 96-109.
- 10) 鍋島一樹, 後藤優子, 瀧澤克実. 中皮腫診断における分子病理. *The Japan Lung Cancer Society* 2023; 63: 835-843.
- 11) Hiroshima K, Di W, Hamakawa S, et al. HEG1, BAP1, and MTAP are useful in cytologic diagnosis of malignant mesothelioma with effusion. *Diagn Cytopathol* 2021; 49: 622-632.
- 12) 武島幸男, 石川雄一, 大林千穂・他. 病理診断, 石綿・中皮腫研究会, 特定非営利活動法人日本中皮腫研究機構, 特定非営利活動法人日本肺癌学会 編集, 中皮腫瘍取扱い規約第1版 東京: 金原出版株式会社 2018: 69-71.
- 13) 酒井康裕. 中皮腫と肺癌の胸膜浸潤との鑑別. 松野吉宏, 鍋島一樹, 縦隔腫瘍・胸膜腫瘍 (腫瘍病理鑑別診断アトラス), 東京: 文光堂, 2022: 284-291.
- 14) 廣島健三. 中皮腫診断における FISH および BAP1 の重要性. *日職災医誌* 2019; 67: 473-479.
- 15) 森谷鈴子. 卵巣腫瘍の鑑別診断と免疫組織化学. 清川貴子, 三上芳喜, 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌 (腫瘍病理鑑別診断アトラス), 東京: 文光堂, 2024: 221-229.
- 16) Hiroshima K, Wu D, Koh E, et al. Membranous HEG1 expression is a useful marker in the differential diagnosis of epithelioid and biphasic malignant mesothelioma versus carcinomas: *Pathol Int* 2021; 71: 604-613.
- 17) 出口貴祥, 丸山活司, 諸岡亜早美・他. セルブロック作製法の標準化を目指して. *北臨技会誌* 2017; 15: 86-89.

症例報告

子宮内膜組織診で子宮体癌と診断されたが最終的に子宮内膜腺間質破綻となった1例

社会医療法人友愛会 友愛医療センター 産婦人科

山田 真司 大城 大介 前濱 俊之

【内容抄録】

背景 閉経周辺期では、エストロゲン過剰状態により、子宮内膜間質の壊死が生じ、間質の凝集と腺管の密集を呈して、子宮内膜組織診で内膜癌と誤認されることがある。今回、子宮体癌で紹介され、精査後、子宮内膜腺間質破綻 (Endometrial glandular and stromal breakdown : EGBD) と診断された症例を経験したので報告する。

症例 50歳代。6か月前からの月経不順、不正性器出血で前医を受診。子宮内膜組織診断が子宮体癌となり当科紹介。当科で前医の病理組織を検討した結果、構造異型はあるものの細胞異型に乏しく、非腫瘍性病変であるホルモン不均衡内膜と判断した。当科の子宮内膜細胞診で、出血性背景とともに内膜間質細胞の凝集を認め、疑陽性となり、またMRI所見で子宮内膜に腫瘍性病変は認めないものの、PET-CT検査で子宮内膜にFDGの集積を認め、診断に苦慮した。しかし子宮内膜全面搔爬の病理所見では細胞異型を認めず、免疫染色でもEGBDに矛盾しない所見あり、PET-CT検査所見は子宮内膜の炎症性病態が影響したと思われる。

結語 子宮内膜の所見はホルモン状態によって、内膜増殖症や内膜癌と鑑別すべき非腫瘍性病変が存在し、EGBDを念頭に置くとともに、その病理学的特徴を的確に把握することが重要である。

Key words : endometrial glandular and stromal breakdown, endometrial cytology, endometrial cancer, dysfunctional bleeding, PET-CT

はじめに

無排卵周期に伴う機能性子宮出血で、間質の変性凝集像や化生変化が異常細胞集塊として認識され、内膜増殖症や内膜癌との鑑別を要する病態として、子宮内膜腺間質破綻 (Endometrial glandular and stromal breakdown : EGBD) が存在する。今回、子宮体癌で紹介され、詳細に検討し最終的に子宮内膜腺間質破綻の診断となった症例を経験したので報告する。

症例

【症例】50歳代。1妊1産。

【主訴】月経不順、不正性器出血

【既往歴】特記すべき事項なし。

【現病歴】6か月前より不正性器出血があり、3か月前に過多月経、不正性器出血で、前医を受診した。子宮内膜

細胞診で異常なく、黄体ホルモン3周期投与した。その後、子宮内膜組織診を施行し、子宮体癌の診断で当科紹介となった。当科で画像検査 (MRI, PET-CT)、前医の組織診の確認を行った。

【診察所見】内診で明らかな腫瘍触知は認めなかった。

【経腔超音波検査】子宮内膜や両側付属器に明らかな器質性病変を認めなかった。

【MRI検査】子宮内膜に腫瘍性病変を認めなかった (写真1)。

【PET-CT検査】子宮内膜にSUVmax = 18.64のFDG集積を認めた (写真1)。

【前医の子宮内膜生検組織診】内膜間質細胞の凝集や間質のフィブリン析出を認める。増殖期内膜が密集し、構造異型はあるも細胞異型は乏しく、内膜間質は疎である (写真2)。

【当科の子宮内膜細胞診】疑陽性：出血性背景とともに内膜間質細胞の凝集、圧縮された集塊を認めた。辺縁は不整で突出様であったが、内膜腺上皮の異型は乏しく、クロマチン増量は乏しかった (写真3)。

【当科の子宮内膜全面搔爬組織診】出血やフィブリン析出を背景に、広範な腺上皮の断片化を認めるが、異型は乏しい。間質細胞の変性凝集像を認める (写真4)。免疫組織化学染色では、CD10染色で内膜間質細胞が染色され、

A case initially diagnosed as endometrial cancer via endometrial biopsy but finally diagnosed as endometrial glandular and stromal breakdown

Shinji YAMADA (MD)

Daisuke OSHIRO (MD)

Toshiyuki MAEHAMA (MD-phD)

Obstetrics and Gynecology Department at Yuuai Medical Center

CAM5.2染色で内膜腺上皮細胞が染色されるが、内膜間質は乏しく、腺上皮の密集は局所的である（写真5）。

【診断】子宮内膜細胞診は疑陽性で、PET-CT 検査で子宮内膜の FDG 集積を認めたが、子宮内膜全面掻爬組織診で悪性（類内膜癌）は否定され、EGBD と診断された。

考察

EGBD は、持続するエストロゲン刺激などの原因により子宮内膜間質の壊死が生じるために、間質の凝集とそれに伴う腺管の密集が見られる状態を示している。一見、腺管密度が上昇して見えることや、上皮細胞にいわゆる化生による変化が見られ、細胞異型があるように認識されることから、類内膜癌と誤認されることがある¹⁾。

今回、前医の子宮内膜組織診で子宮体癌と診断され、当科で詳細に検討した結果、最終的に子宮内膜間質破綻の診断となった症例を経験した。

子宮体癌は年齢調整死亡率、年齢調整罹患率ともに増加傾向であるが、罹患率は40歳前後から高くなり、50歳代にピークを迎える²⁾。一方、EGBD も周閉経期に多いとされ、清水らは EGBD の平均年齢は約50歳であったと報告している³⁾。

子宮体癌の90%以上に不正性器出血を認める²⁾。メタアナリシスでは、閉経後の子宮内膜癌の91%に不正性器出血を認めている⁴⁾。一方、EGBD は、排卵障害により成熟卵胞が存続するため黄体が形成されず、増殖期内膜が分泌期内膜に移行せず、エストロゲンの消退出血または長期持続後破綻出血を起こす⁵⁾。清水らの32例のEGBDの検討では、81.3%に不正性器出血を認めている³⁾。

子宮体癌と EGBD は、好発年齢や不正性器出血の臨床症状が類似し、子宮内膜細胞診、子宮内膜組織診による確実な診断が求められる。

EGBD の細胞診では、内膜腺の断片化像、内膜間質細胞の変性凝集像、表層合体体・乳頭状化生を反映した断片化塊、内膜間質凝集像、化生性不整形突出集塊を認める。則松らは、EGBD では、断片化塊と内膜間質細胞凝集塊の出現率が高く、また、20個以上の内膜間質細胞凝集塊や内膜間質細胞凝集塊を含む化生性不整形突出集塊をその標本中に認めた場合、EGBD を示唆する指標であると報告している。EGBD においても化生性変化をしばしば認め、子宮体癌と誤診される一因とされるが、EGBD では、特に好酸性化生と線毛細胞化生が認められると報告されている⁵⁾。また、EGBD では、間質に核塵やフィ

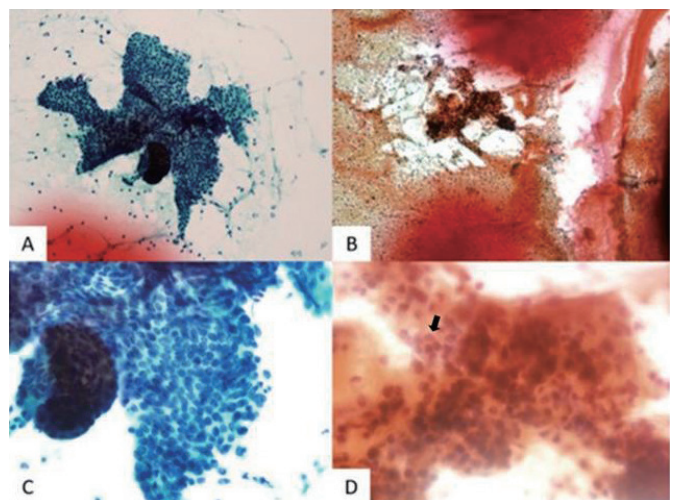
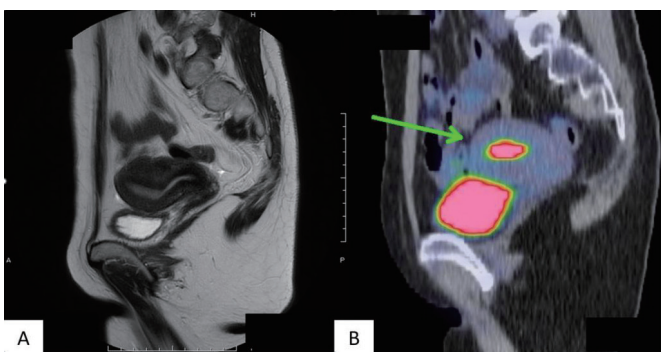


写真1（左上）MRI 検査・PET-CT 検査

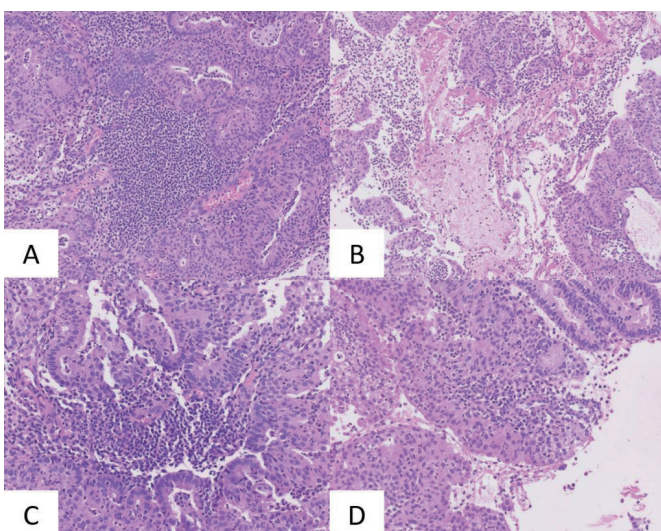
- A：MRI T2矢状断で子宮内に腫瘍性病変なし
- B：子宮内膜に SUVmax = 18.64 の FDG 集積を認めた

写真2（左下）前医の子宮内膜組織診

- A：内膜間質細胞の凝集を認める（H.E. 染色×4）
- B：間質にフィブリン析出を認める（H.E. 染色×4）
- C：内膜間質は乏しく、内膜腺上皮の異型は乏しい（H.E. 染色×10）
- D：内膜腺上皮に表層合体化生を認める（H.E. 染色×10）

写真3（右上）当科の子宮内膜細胞診

- A：不整形突出集塊を認める（Pap. ×10）
- B：出血やフィブリン析出を背景に、間質細胞集塊を認める（Pap. ×4）
- C：間質細胞集塊を認め、細胞質は乏しく、核の大小不同や重積を認める（Pap. ×60）
- D：内膜間質細胞集塊を認め、過染性の腎形核（矢印）を有し、細胞間の結合性は強い（Pap. ×60）



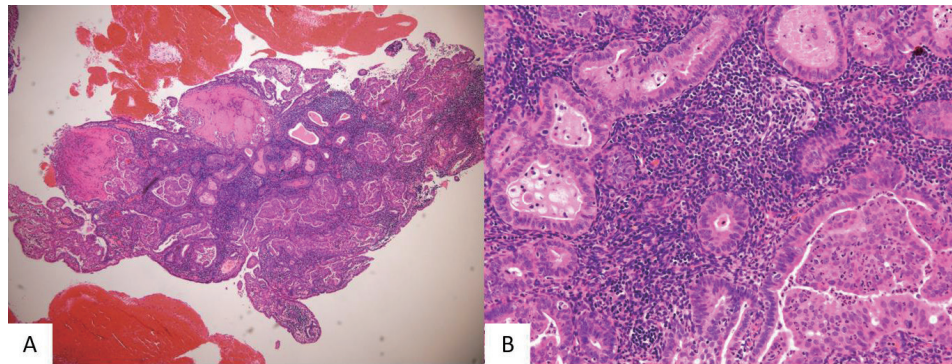


写真4 当科の子宮内膜組織診

A：腺上皮の断片化と間質のフィブリン析出を認める（H.E. 染色×10）

B：内膜腺上皮の異型は乏しく、間質細胞の凝集を認める（H.E. 染色×20）

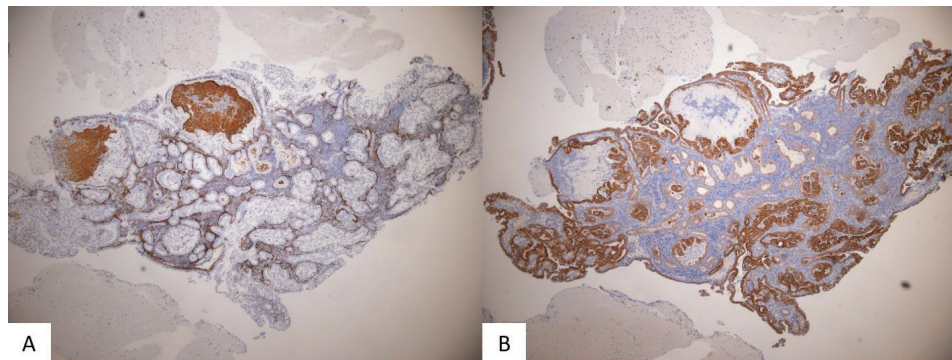


写真5 当科の子宮内膜組織診（免疫組織化学染色）

A：CD10染色にて内膜間質細胞が染色されている

B：CAM5.2染色にて内膜腺上皮細胞が染色されている

ブリン血栓が見られることが鑑別の参考となる¹⁾。さらに、子宮内膜癌では、核が通常、円形もしくは卵形をしており、腎形は稀とされるが、EGBDの間質細胞凝集塊では腎形核を呈することが多い⁶⁾。一般的に、細胞異型の所見として、以前から①核腫大②横径の腫大に伴う核の円形化③核の多形化④淡明な核クロマチン⑤核クロマチンの増量⑥核重積⑦極性の乱れ⑧核小体の明瞭化や肥大⑨異型核分裂像、と多数あげられており、これらの所見を総合し異形性の有無を判断することになるが、細胞異型の判定については、主観に頼らざるを得ないという問題点がある¹⁾。EGBDに出現する内膜間質細胞凝集塊や化生性不整形突出集塊は、種々の程度の細胞異型を伴うため、内膜増殖症や内膜癌との鑑別が困難となる場合があり、誤判定を引き起こす要因となる⁷⁾。本症例でも内膜間質細胞凝集塊と化生性不整形突出集塊とともに、核の大小不同や重積を認め、疑陽性との判定に至った。

EGBDの組織診では、出血やフィブリンの析出に加えて、内膜の広範な断片化が見られ、増殖期像を示す内膜腺と内膜間質からなる断片化が見られる。間質細胞は変性凝集して密な集団を形成し、その核は濃染性で細胞質は乏しい。内膜腺の間に間質が介在せず、内膜腺はちぎれたように配列する。EGBDでは、内膜腺と間質がその結合を失い、間質の欠如や脱落により内膜腺が密集して

見えるが、その変化が局所的である。個々の腺管は拡張を示すことはあっても、不規則な分岐や核異型は示さない⁵⁾。

また、本症例においては、CD10を内膜間質細胞、CAM5.2を上皮細胞のマーカーとして免疫組織化学染色を追加した。腺上皮の密度が局所的であり、癒合浸潤が乏しいことがより明瞭となり、EGBDの診断に有用であった。McCluggageらやJungらは、CD10が正常子宮内膜間質の有用なマーカーであると報告しており、則松らは、WT-1, CD10, CAM5.2の組み合わせにより、EGBDと上皮性子宮内膜悪性腫瘍の鑑別が可能と報告している⁶⁾。

本症例は、PET-CT検査で子宮内膜にFDGの集積を認めたため、診断に苦慮した。

子宮体がん治療ガイドライン2023年度版では、CTやMRIによるリンパ節転移・遠隔転移の評価が困難な場合はPET-CTを評価することが提案されている⁸⁾。画像診断ガイドライン2021年度版では、婦人科がんの転移・再発の評価を目的に、造影CTに加えてPET-CTを追加で行うことの有効性を検証するシステマティックレビューが行われており、PET-CTを追加することで診断精度が高まる可能性があることを報告している⁹⁾。本症例では、リンパ節転移・遠隔転移の評価のため、PET-CTを施行し、子宮内膜にSUVmax = 18.64のFDG集積を認めた。

しかし、FDG は、炎症で糖の利用亢進と血流の増加・拡散のため、炎症等の良性疾患でも集積を認めることが知られている。子宮付属器炎や結核などの炎症病変、さらには、炎症以外の良性腫瘍（カルチノイド、線維腺腫、子宮内膜症、子宮筋腫）でも FDG 集積を認め、SUVmax 値も様々である¹⁰⁾。Sun らは、子宮筋腫の10%は SUVmax ≥ 6 であったと報告しており¹¹⁾、Murakami らは、子宮筋腫の SUVmax 値の範囲は4-31であったと報告している¹²⁾。また、変性筋腫では FDG 集積が高くなる傾向がある¹³⁾。PET-CT では、子宮内膜や卵巣にもしばしば生理的集積を認めることがあるが、特に、月経期と排卵期に生理的集積が強くなり、月経期の平均が SUVmax = 5.0 ± 3.2 、排卵期が SUVmax = 3.7 ± 0.9 程度と報告されている¹⁴⁾。Nishizawa らは、月経周期による生理的集積について、内膜の壊死・変性に加えて、子宮の蠕動運動が関与する可能性を指摘している¹⁵⁾。EGBD は、エストロゲン刺激の遷延による排卵障害のため、増殖期内膜が分泌期内膜に移行せず、内膜の断片化と間質の変性凝集をきたすため、月経周期の影響に加えて、炎症や変性が FDG 集積に影響したと思われた。

子宮体癌は、年齢調整死亡率、年齢調整罹患率とも、長期的に増加傾向であり、子宮体癌の早期発見のため、子宮内膜細胞診、子宮内膜組織診は、今後さらに重要な検査となる。子宮内膜細胞診を診断するうえで、子宮体癌と鑑別が必要な病態として EGBD があることを念頭に置くとともに、その病理学的特徴を的確に把握することが重要である。また、組織診断においては、免疫組織化学染色も診断の一助となる可能性がある。

結語

子宮体癌との鑑別を要した EGBD の症例を経験した。子宮内膜の所見はホルモン状態によって、子宮内膜増殖症や子宮内膜癌と鑑別すべき病態が存在することを熟知すべきである。EGBD では、腎形核を呈する内膜間質細胞凝集塊、多数の化生性不整形突出集塊、好酸性化生、線毛細胞化生、間質の核塵やフィブリン血栓が細胞診上の参考所見となる。また、組織診断においては、免疫組織化学染色も診断の一助となる可能性がある。

Summary

Background: During the perimenopausal period, an excess of estrogen can lead to necrosis of the endometrial stroma, resulting in stromal condensation and glandular crowding, which may be mistaken for endometrial carcinoma. We report a case where a patient was referred with a diagnosis of endometrial carcinoma but was ultimately diagnosed with endometrial glandular and stromal breakdown (EGBD) after further evaluation.

Case: A woman in her 50s presented with menstrual

irregularities and abnormal genital bleeding that had persisted for six months. She initially visited her primary physician, where an endometrial biopsy suggested endometrial carcinoma, prompting a referral to our department. Upon reviewing the pathology slides from the primary physician, we observed structural atypia but minimal cellular atypia, leading to a diagnosis of hormonally imbalanced endometrium, a non-neoplastic lesion. In our department's re-examination, endometrial cytology results were suspicious for malignancy, showing a hemorrhagic background and aggregation of stromal cells. However, histopathological findings from dilatation and curettage showed no cellular atypia, and immunostaining findings were consistent with EGBD. MRI findings did not show any tumorous lesions in the endometrium; however, PET-CT showed FDG uptake in the endometrium, making the diagnosis challenging. This uptake was likely influenced by an inflammatory state in the endometrium.

Conclusion: It is essential to recognize that non-neoplastic lesions of the endometrium, influenced by hormonal states, can mimic endometrial hyperplasia or carcinoma. Accurate recognition of these distinctions, including the pathological characteristics of EGBD, is critical for avoiding misdiagnosis and ensuring appropriate clinical management.

参考文献

- 1) 柳井広之. 子宮体癌 第2版 腫瘍病理鑑別診断アトラス. 文光堂, 2023; 23, 43, 170-172.
- 2) 日本臨床腫瘍学会. 新臨床腫瘍学 改定第7版. 南江堂, 502-505.
- 3) Shimizu K, Norimatsu Y, Kobayashi T, et al. Endometrial Glandular and Stromal Breakdown, Part 1: Cytomorphological Appearance. *Diagn Cytopathol.* 2006; 34: 609-613.
- 4) Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, et al. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018; 178: 1210-1222.
- 5) 則松良明. 無排卵周期に伴う機能性出血の細胞像—特に endometrial glandular and stromal breakdown の細胞像について—. *日本臨床細胞学会雑誌* 2012; 51: 93-104.
- 6) Norimatsu Y, Yuminamochi T, Shigematsu Y, et al. Endometrial Glandular and Stromal Breakdown, Part3: Cytomorphology of “Condensed Cluster of Stromal Cells”. *Diagn Cytopathol.* 2009; 37: 891-896.
- 7) 常山聡, 北川里実, 佐藤佑香・他. 子宮内膜腺間質破綻 (EGBD) の細胞形態学的な再分析について. 帯

厚医誌 2023; 25: 65-71.

- 8) 日本婦人科腫瘍学会. 子宮体がん治療ガイドライン 2023年版. 東京: 金原出版, 2013: 203-212.
- 9) 日本医学放射線学会. 画像診断ガイドライン 2021年度版. 東京: 金原出版, 2021: 364-367.
- 10) 日本産科婦人科学会. 産婦人科専門医のための必修知識 2022年度版. D28-30.
- 11) Sun D, Wu G, Chen W, Chen J, et al. A study of uterine leiomyoma with FDG PET-CT. J Nucl Med 2015; 56: 1350.
- 12) 村上優. 婦人科腫瘍の新たな診断法 PET 検査の有用性と問題点. 日本産科婦人科学会雑誌 2009; 61: 308-313.
- 13) 伊良波裕子. 婦人科系腫瘍の FDG-PET による診断. PET journal. 2015; 32: 36-38.
- 14) Lakhani A, Khan SR, Bharwani N, et al. FDG PET/CT Pitfalls in Gynecologic and Genitourinary Oncologic Imaging. Radiographics. 2017; 37: 577-594.
- 15) Nishizawa S, Inubushi M, Okada H. Physiological ¹⁸F-FDG uptake in the ovaries and uterus of healthy female volunteers. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32: 549-556.

症例報告

術中腹水に認めた卵巣における粘液性分化を示す類内膜癌 （いわゆる“漿液粘液性癌”）の1例

熊本大学病院 病理部¹⁾ 熊本大学病院 病理診断科・病理部²⁾

片渕 達也¹⁾ 柿沼 廣邦¹⁾ 田尻 沙織¹⁾ 塩田 拓也²⁾ 三上 芳喜²⁾

【内容抄録】

背景 卵巣漿液粘液性癌 (Seromucinous carcinoma; SMC) は WHO 分類第4版に加えられた組織型だが、第5版では粘液性分化を示す類内膜癌として再分類された。今回、形態的に“いわゆる SMC”の特徴を有する異型細胞が術中腹水に出現した1例を経験した。

症例 70代女性、卵巣腫瘍の経過観察中に悪性が疑われたため、卵巣卵管および子宮全摘出術が施行された。

腹水細胞診では、島状や乳頭状で不規則な重積性を示す異型細胞集塊が認められた。異型細胞は比較的小型で変性空胞とともに粘液を含有する細胞質を有し、核の大小不同や軽度不整、核小体を認め、癌腫を推定した。出現形式から漿液性腫瘍などが鑑別診断として挙げられた。

結語 本症例は漿液粘液性境界悪性腫瘍の特徴とされる Müller 管型上皮を模倣する漿液性、粘液性腫瘍を疑う腫瘍細胞が多彩に出現し、さらに好酸性細胞が確認された。しかしながら、悪性度を判定し得る所見を見出すことは出来ず、迅速時では腫瘍細胞の出現の有無を報告することが重要と思われた。本症例の腹水中の細胞所見を詳細に観察することで、卵巣腫瘍における鑑別診断の一助となると考えられた。

Key words : seromucinous carcinoma, ascites, indifferent eosinophilic cell, cytology, mucinous differentiation

はじめに

卵巣漿液粘液性腫瘍は、2014年の World Health Organization (以下 WHO) 分類¹⁾で追加された分類であるが、漿液粘液性腫瘍のうち、漿液粘液性癌は①名称のコンセンサスが得られない、②分子生物学的特徴が類内膜癌と一致するなどの理由から、2020年の WHO 分類改訂に伴い、粘液性分化が目立つ類内膜癌の亜型（いわゆる漿液粘液性癌）とされた²⁾。本邦においてこの漿液粘液性腫瘍は、良性を除く卵巣腫瘍のうち約3.5%とされ、悪性を示すものは0.34%と低く³⁾、腹水などの体腔液中に出現することはさらに稀と考えられる。今回我々は、術中腹水細胞診において、“いわゆる漿液粘液性癌”を経験したことから、その細胞所見の特徴所見や他の卵巣腫

瘍との鑑別について検討した。

症例

患者：70歳代、女性

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：3 cm 大の右卵巣腫瘍でフォロー中に増大が指摘された。精査 MRI にて一部充実部分を含む、長径11cm 大の右卵巣腫瘍で悪性を疑われ、両側卵巣卵管および子宮全摘出術、大網切除、リンパ節郭清が行われた。

細胞学的所見

好中球、リンパ球による軽度の炎症を背景に、乳頭状あるいは不規則重積を伴う異型細胞集塊が多数認められ（写真1）、集塊内には砂粒小体も散見された（写真2A）。異型細胞は細胞質に変性空胞を伴い、一部に好酸性細胞質を示していた（写真2B）。核は類円形で軽度の大小不同や核形不整がみられ（写真3A）、クロマチンは細顆粒状で、小型な好酸性核小体が単個認められた（写真3B）。迅速診断後に染色された Periodic acid-Schiff（以下 PAS）反応では、細胞質内や細胞質辺縁に陽性を示す異型細胞がみられた。異型細胞の出現数や出現形式から悪性腫瘍を考え、低異型度漿液性癌などが鑑別として挙げられたが、確定は困難であったため、癌腫として報告した。

Endometrioid carcinoma with mucinous differentiation (so-called “seromucinous carcinoma”) of the ovary: cytological features observed in intraoperative ascites – Report of a case.

Tatsuya KATAFUCHI (CT, IAC)¹⁾

Hirokuni KAKINUMA (CT, IAC)¹⁾

Saori TAJIRI (CT, JSC)¹⁾

Takuya SHIOTA (MD)^{1,2)}

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

1) Department of Pathology, Kumamoto University Hospital

2) Department of Diagnostic Pathology, Kumamoto University Hospital

肉眼的所見

摘出された右卵巢は14.5×12.5×8 cm 大で嚢胞を形成し、破綻はなかったものの、一部に腫瘍の露出が確認された（写真4 A）。嚢胞内は水様状から血様で、嚢胞壁の肥厚部に多数の乳頭状腫瘍が認められた（写真4 B）。

病理組織学的所見

組織学的には粘液性分化を示す類内膜癌の所見で、腫瘍の露出が確認された部分では、間質軸を有する乳頭状構造を示す腫瘍性病変が明瞭に認められた（写真5）。内腔側に粘液があり細胞質内粘液を有する腫瘍細胞（写真6 A）や粘液を認めず、好酸性細胞質を示す腫瘍細胞もみられた（写真6 B）。肥厚した嚢胞壁には、間質内への侵入性発育が確認された（写真6 C）。また、対側卵巢転移、大網播種、リンパ節転移もみられた（写真6 D）。以上の所見から、Grade1 相当の類内膜癌で、“いわゆる漿液粘液性癌”と診断された。背景は内膜症性嚢胞と考えられ、嚢胞腺線維腫のパターンを示す漿液粘液性境界悪性腫瘍の併存も認められた。

考察

“漿液粘液性”の名称は1976年に Langley ら⁴⁾によって

卵巢における子宮頸管（内頸部）型粘液性および漿液性上皮型の細胞を有する腫瘍を表すために初めて使用された。その後、2014年の WHO 分類第4版¹⁾において、漿液粘液性腫瘍として独立したカテゴリーとなった。しかし、漿液粘液性という名称はあたかも漿液性腫瘍と粘液性腫瘍の混合腫瘍を想起させ、混乱を生じることとなった。2017年に Rambau ら⁵⁾により、漿液粘液性癌と診断された多くは分子病理学的に類内膜腫瘍とオーバーラップすることが示された。これを踏まえて2020年の WHO 分類第5版²⁾では漿液粘液性腫瘍のうち、漿液粘液性癌の名称が削除され、粘液性分化した類内膜癌に再編された。しかしながら漿液粘液性腫瘍には組織学的な特徴があり、漿液性腫瘍を彷彿とさせる乳頭状構造を示す一方で、構成する腫瘍細胞は複数の Müller 管型上皮を模倣した腫瘍である^{6,7)}。

細胞診標本における、いわゆる漿液粘液性癌の細胞所見についての報告はなく、漿液粘液性境界悪性腫瘍における捺印および腹水細胞診が数例のみ報告されている⁸⁻¹⁰⁾。Kai ら⁹⁾は反応性中皮細胞に類似した核異型の弱い細胞や緩い結合性を有する細胞集塊、細胞質内に粘液産生を示唆する細胞の存在などを挙げている。今回我々が経験した症例では、組織学的に漿液粘液性腫瘍の特徴

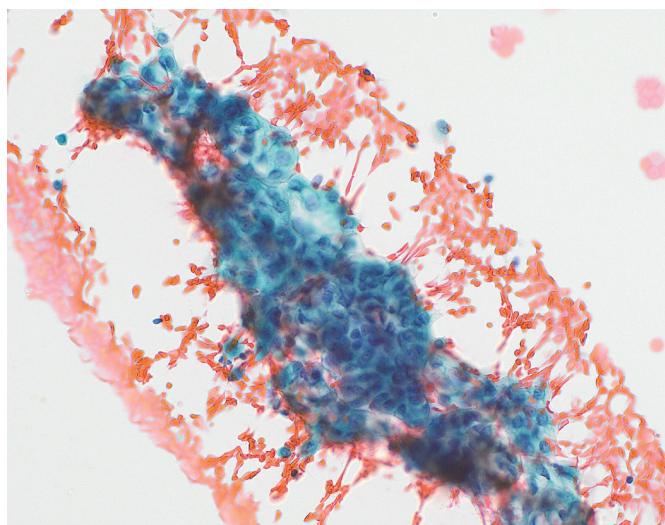


写真1 出血を背景に多彩な異型細胞集塊が認められた。（Pap. 染色，対物20倍）

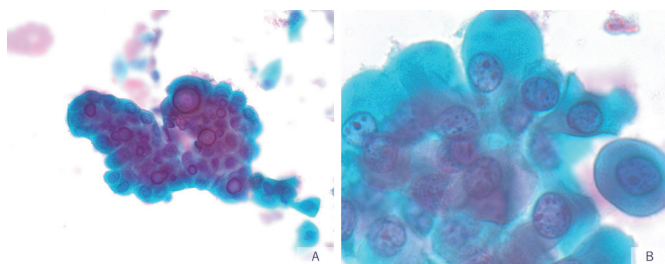


写真2
A. 乳頭状集塊内に砂粒小体が認められた。（Pap. 染色，対物40倍）
B. 異型細胞は、好酸性で豊富な細胞質を示していた。（Pap. 染色，対物100倍）

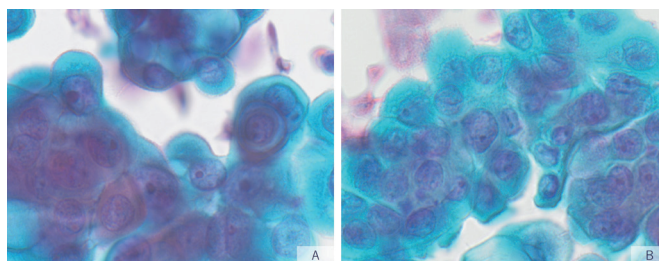


写真3
A. 軽度の大小不同や核形不整を示していた。（Pap. 染色，対物100倍）
B. 小型核小体がみられた。（Pap. 染色，対物100倍）

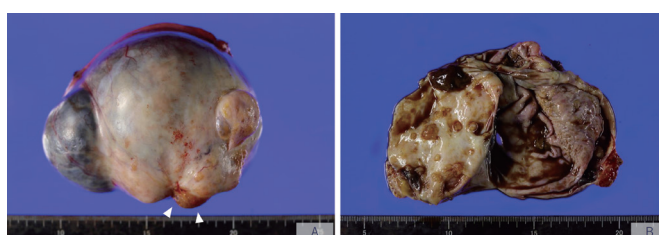


写真4
A. 右卵巢に嚢胞変化が認められ、腫瘍が表面から突出していた。[矢頭]
B. 嚢胞壁の肥厚部に乳頭状腫瘍を認めた。

である複数の Müller 管型上皮を模倣する異型細胞の存在が示唆され、卵管上皮様（漿液性）、粘液性様、類内膜様細胞、分化方向が不明で好酸性細胞質を有する好酸性細胞（indifferent eosinophilic cell）と考えられる細胞所見が得られた。卵管上皮様の所見として、球状の乳頭状集塊から突出するように、絨毛様構造を示す異型細胞と思われた（写真7A）。写真7Aで細胞質内に粘液様にみえたものはPAS反応より空胞変性と考えられたが、稀に細胞質辺縁にPapanicolaou染色で橙色、PAS反応で細胞質辺縁だけでなく細胞質内に陽性を示す粘液がみられ、これらが粘液性分化を示す異型細胞と考えられた（写真7B）。類内膜様の所見としては、不規則分岐あるいは腺腔増生様の構造を示す集塊（写真7C）や集塊内に好中球の浸潤像（写真7C）がみられる細胞が類内膜様の異型細胞と考えられ、indifferent eosinophilic cellは好酸性で広い細胞質を有する比較的大型な異型細胞としてみられた（写真7D）。これらの異型細胞が様々な割合で腹水中においても出現することがわかり、組織標本と類似した細胞像を示すことが確認できたことから、本腫瘍としての特徴的な細胞学的所見と考えられた。

また、術中迅速診断時には、異型細胞の出現形式として、砂粒小体を伴う乳頭状集塊、細胞質の空胞化などにより、漿液性癌を鑑別としてあげていたことから、自験例の高異型度漿液性癌4例および低異型度漿液性癌3例の細胞所見を比較検討した（表）。さらに、漿液粘液性境界悪性腫瘍においても、腹水中に腫瘍細胞が認められるため、漿液粘液性境界悪性腫瘍3例との比較検討も行った。まず、低異型度漿液性癌との検討において、両者は出現形式に類似性があり、核形不整はともに中程度なため、鑑別は困難と考えられた一方で、本症例は細胞質内粘液や好酸性細胞などがみられた点で異なった所見が得られた。高異型度漿液性癌との検討では出現形式は類似していたものの、高異型度漿液性癌における核形不整や著明な核小体などの細胞異型や本症例の細胞質内粘液、好酸性細胞などの細胞所見により鑑別は可能と考えられた。漿液粘液性境界悪性腫瘍との比較では、両者とも出現形式、細胞異型、多彩な細胞像など全てにおいて類似しており、細胞質内粘液、集塊内の好中球浸潤像、好酸性細胞質などの所見は悪性度に関わらず、漿液粘液性腫瘍としての特徴所見と考えられた。しかし、悪性を示唆

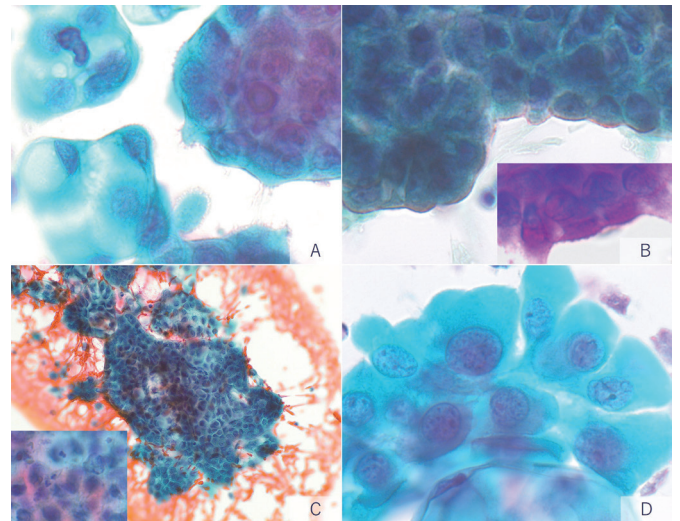
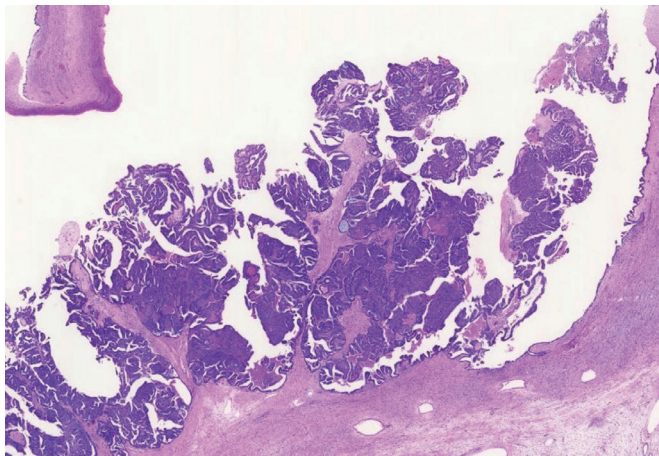


写真5 (左上) 樹枝状の乳頭状構造。 (HE 染色, ルーベ像)

写真6 (左下)

- A. 内腔側に粘液があり, Mullerian 粘液上皮様形態を示す腫瘍細胞。 (HE 染色, 対物20倍)
- B. 絨毛を有し, 粘液を認めない好酸性細胞質を示し乳頭状に増殖した腫瘍細胞。 (HE 染色, 対物20倍)
- C. 卵巣嚢胞壁への腫瘍細胞の浸潤部。 (HE 染色, 対物20倍)
- D. 大網の脂肪組織内に腫瘍細胞の播種巣。 (HE 染色, 対物4倍)

写真7 (右上)

- A. 異型細胞集塊の辺縁から突出する, 絨毛様構造が認められた。 [矢頭] (Pap. 染色, 対物100倍)
- B. 細胞辺縁に橙色に染まる細胞質内粘液がみられた。 (Pap. 染色, 対物100倍) Inset; PAS 反応陽性。 (対物40倍)
- C. 分岐様あるいは腺腔様構造を示す細胞集塊が観察され, 集塊内に好中球が浸潤していた。 (Pap. 染色, 対物20倍)
- D. 好酸性細胞質を有する腫瘍細胞。 (Pap. 染色, 対物100倍)

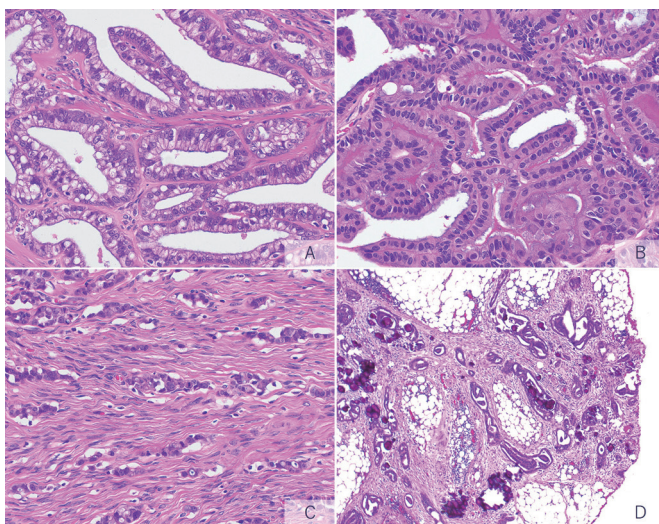


表 本症例と鑑別が必要な腫瘍との比較.

	本症例	高異型度漿液性癌	低異型度漿液性癌	漿液粘液性境界悪性腫瘍
出現形式	乳頭状, 不規則重積, 腺腔様集塊	乳頭状, 球状集塊	乳頭状, 小島状, シート状集塊	不規則重積, 小島状集塊
核不整	軽度～中等度	高度	中等度	軽度～高度
核小体	目立たない～中程度, 単個	著明, 単個	小～中程度, 単個	小～中程度, 単個
砂粒小体	+	+	+	+
細胞質内粘液	+	-	-	+
変性空胞	+	+	+	+
絨毛様構造	+	-	+	+
好中球取込像	+	-	-	+
好酸性細胞	+	-	-	＋・扁平上皮化生様

する所見を見出すことは出来なかったことから、一般的に明らかな悪性所見を示すものを除き、卵巢腫瘍に対する術中の腹腔細胞診では、腫瘍細胞の有無にとどめる必要があった。悪性度の評価には組織学的な所見として、間質浸潤などの有無により判断し¹¹⁾、臨床医とのコミュニケーションをとったうえで最終報告とすることが望ましいと考えられた。

結論

腹水中に出現したいわゆる卵巢漿液粘液性癌の1例を経験した。卵巢腫瘍には多種多彩な組織型が存在し、それぞれの細胞所見の特徴を把握することが重要である。また、境界悪性病変なども混在することから、悪性度の判定にも注意が必要となる。今回、本症例を経験したことで、卵巢腫瘍における漿液粘液性腫瘍の推定に伴う特徴的な細胞所見や迅速診断報告時の注意すべき点が明らかとなり、今後の細胞診判定に有用と思われた。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Seromucinous carcinoma (SMC) was classified as a distinct histological subtype in the 4th edition of the WHO classification but was reclassified as endometrioid carcinoma with mucinous differentiation in the 5th edition. Here, we report a case in which atypical cells exhibiting morphological features of “so-called SMC” were detected in peritoneal ascites during intraoperative cytology.

Case: A woman in her 70s underwent total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy after malignancy was suspected during follow-up for an ovarian tumor. Cytological examination of the ascitic fluid revealed clusters

of atypical cells arranged in irregular, multilayered islands or papillary structures. The atypical cells were relatively small, with cytoplasm containing mucin and degenerative vacuoles. Nuclear pleomorphism, mild irregularities, and nucleoli were observed, suggesting carcinoma. Based on their appearance, differential diagnoses included serous tumors.

Conclusion: The tumor cells showed a variety of morphologies, mimicking the serous and mucinous tumors with Müllerian-type epithelium typically associated with seromucinous borderline tumors. Additionally, indifferent eosinophilic cells were identified. However, no definitive features to assess malignancy were found, highlighting the importance of reporting the presence of tumor cells during rapid intraoperative assessments. Detailed observation of the cytological features in ascitic fluid could contribute to the differential diagnosis of ovarian tumors.

参考文献

- 1) WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. 4th ed., Lyon: IARC, 2014; 38-40.
- 2) WHO Classification of Female Genital Tumors. 5th ed., The WHO Classification of Tumors Editorial Board. Lyon: IARC, 2020; 58-61, 70.
- 3) 川名敬. 婦人科腫瘍委員会報告 2021年患者年報. 日本産科婦人科学会雑誌 2023; 75: 1643-1698.
- 4) Talia KL, Parra-Herran C, McCluggage WG. Ovarian mucinous and seromucinous neoplasms: problematic aspects and modern diagnostic approach. Histopathology. 2022 Jan; 80: 255-278.
- 5) Rambau PF, McIntyre JB, Taylor J, Lee S, et al. Morphologic Reproducibility, Genotyping, and Immunohistochemical Profiling Do Not Support a Category of Seromucinous

- Carcinoma of the Ovary. *Am J Surg Pathol*. 2017 May; 41: 685-695.
- 6) Nagamine M., Mikami Y. Ovarian seromucinous tumors: Pathogenesis, morphologic spectrum, and clinical issues. *Diagnostics* 2020; 10: 77.
- 7) Idrees R, Din NU, Siddique S, et al. Ovarian seromucinous tumors: clinicopathological features of 10 cases with a detailed review of the literature. *J Ovarian Res* 2021; 14: 47.
- 8) Hayashi H, Taniguchi S, Kurihara S, et al. Pelvic recurrence of an ovarian seromucinous borderline tumor detected by vaginal cytology: A case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2016; 44: 912-916.
- 9) Kai K, Hashiguchi M, Kurihara M, et al. Cytological appearances of ovarian seromucinous borderline tumor in ascites: Presentation of 2 cases. *Acta Cytol* 2021; 65: 440-447.
- 10) 矢野亮, 椿谷みさお, 鈴木智由, 他. 術中腹水細胞診および捺印細胞診の併用で推定しえた, 扁平上皮分化をもつ卵巣漿液粘液性境界悪性腫瘍の1例. *日本臨床細胞学会雑誌* 2024; 63: 200-206.
- 11) 日本産科婦人科学会・日本病理学会. 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約 第1版臨床編. 東京: 金原出版株式会社, 2015.

症例報告

肺に発生した ciliated muconodular papillary tumor (CMPT) の 2 例

済生会熊本病院 中央検査部病理

杉谷 拓海 岩永美紗樹 山口 郁奈 木下 史暁 近藤 妙子
中川 美弥 松岡 拓也 田上 圭二 神尾多喜浩

【内容抄録】

背景 Ciliated muconodular papillary tumor (CMPT) は末梢肺に発生するまれな良性腫瘍である。

症例 1 60 歳代, 男性。細胞像では, 線毛を有する細胞が小集塊状に出現していた。核小体が目立ち, 軽度の核腫大がみられ, 一部では粘液を有する細胞がシート状集塊を形成していた。組織学的には粘液を有する腫瘍細胞と線毛細胞, 杯細胞を有する腺管が増殖していた。基底側に p63 陽性の基底細胞が散見され, CMPT と診断された。

症例 2 70 歳代, 女性。細胞像では, 線毛を有する細胞が小集塊状に出現していた。異型はみられず, 気管支線毛円柱上皮細胞と同様と思われる細胞が採取されていた。組織学的には粘液を有する高円柱状の腫瘍細胞が腺管状あるいは乳頭状に増殖していた。一部の腫瘍細胞には線毛がみられ, 基底側に p63 陽性の基底細胞が散見され, CMPT と診断された。

結語 CMPT は線毛細胞と粘液を産生する杯細胞によって構成され, 基底細胞と 2 層構造を示す良性腫瘍である。術中迅速組織診断では線毛がはっきりしないことも多いので, 捺印標本作製し, 線毛細胞の存在を確認することが診断の一助になると考える。

Key words : ciliated muconodular papillary tumor, lung, cytology, case report

はじめに

Ciliated muconodular papillary tumor (線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍: CMPT) は末梢肺に発生し, 線毛円柱上皮細胞や杯細胞が混在するまれな良性腫瘍である。

今回我々は, 肺に発生した CMPT の 2 例を経験したので細胞像の特徴を中心に述べるとともに, 文献的に考察したので報告する。

症例

症例 1

患者: 60 歳代, 男性。

喫煙歴: 10 本 / 日 × 5 年

Two Cases of Ciliated Muconodular Papillary Tumor (CMPT) of the Lung

Takumi SUGITANI (CT, JSC)
Misaki IWANAGA (CT, JSC)
Fumina YAMAGUCHI (CT, JSC)
Fumiaki KINOSHITA (CT, JSC)
Taeko KONDO (CT, JSC)
Miya NAKAGAWA (CT, JSC)
Takuya MATSUOKA (CT, JSC)
Keiji TANOUE (CT, IAC)
Takihiro KAMIO (MD)

Department of Pathology, Saiseikai Kumamoto Hospital.

既往歴: 腎盂腎炎

現病歴: 検診で右肺底部にすりガラス状陰影を指摘された。経過観察中に増大傾向がみられ, 診断および治療を兼ねて手術となった。腫瘍マーカーの上昇はみられなかった。

画像所見: 胸部 CT では右肺下葉底部, 胸膜直下に 27 × 21 × 10mm 程度のすりガラス状陰影を認めた (写真 1)。

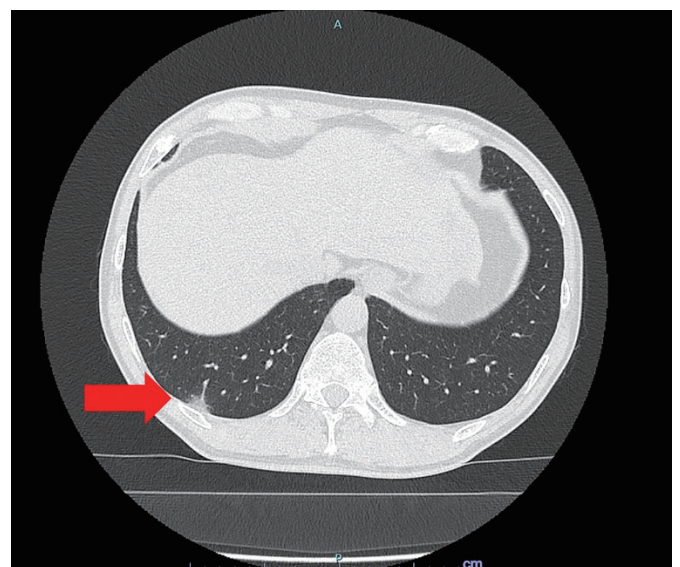


写真 1 症例 1 の胸部 CT。

長径 27mm 大のすりガラス状陰影 (矢印) を認める。

縦隔リンパ節の腫脹はみられなかった。

症例 2

患者：70歳代，女性。

喫煙歴：なし

既往歴：右腎癌術後，虫垂炎術後，高血圧，脂質異常症。

現病歴：左腎癌術後の経過観察中に CT で左下葉にすりガラス状陰影を指摘された。診断および治療を兼ねて手術の方針となった。腫瘍マーカーの上昇はみられなかった。

画像所見：胸部 CT では左肺下葉の横隔膜上に27×22×11mm 程度のすりガラス状陰影がみられ，内部に長径7mm 程度の充実部分を認めた（写真2）。

細胞学的所見

2 例とも術中迅速組織診断時に作製された捺印標本である。症例1 ではわずかな組織球やリンパ球を背景に，

やや不明瞭だが線毛を有する高円柱状の細胞が出現し，基底側には基底細胞を一部に認めた。また，粘液を含んだ細胞集塊の中に，一部核小体の目立つ細胞が出現していた（写真3 a, b）。一部では線毛が確認できず，核形不整や核小体の目立つ細胞も認めた（写真3 c）。症例2 では採取された細胞が少数であったが，リンパ球や組織球を背景に線毛を有する細胞が孤立散在性あるいは小集塊状に出現していた。明らかな細胞異型はみられず，気管支線毛円柱上皮細胞と同様と思われる細胞が採取されていた（写真4）。

病理学的所見

症例 1

術中迅速組織診断では，間質結合組織内に腫大した核小体と核の大小不同，核縁不整を有する腫瘍細胞が腺管状または乳頭状に浸潤増殖し，部分的に核の重層化や核配列の乱れがみられ，腺癌と診断された。手術標本では

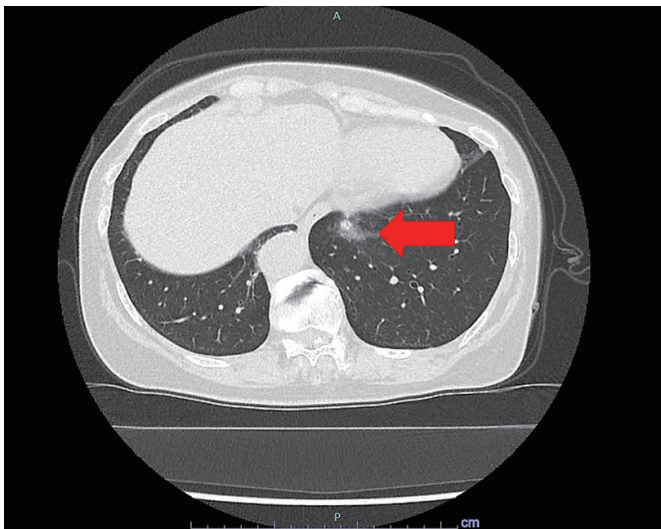
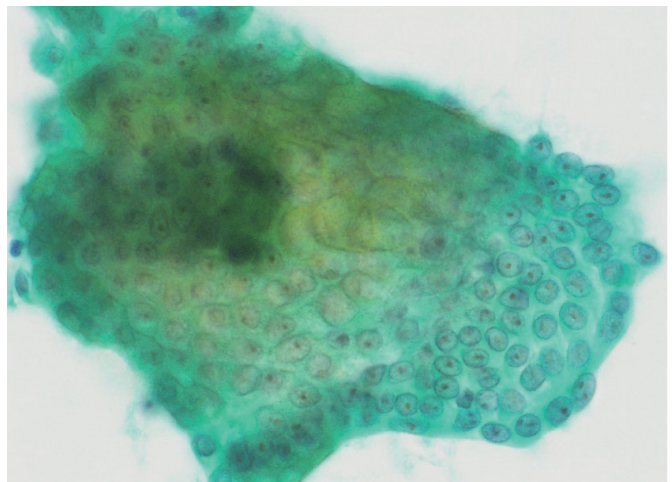


写真2 症例2の胸部CT。

長径27mm 大のすりガラス状陰影と内部に充実部分（矢印）を認める。



b：粘液を含んだ細胞が出現している。

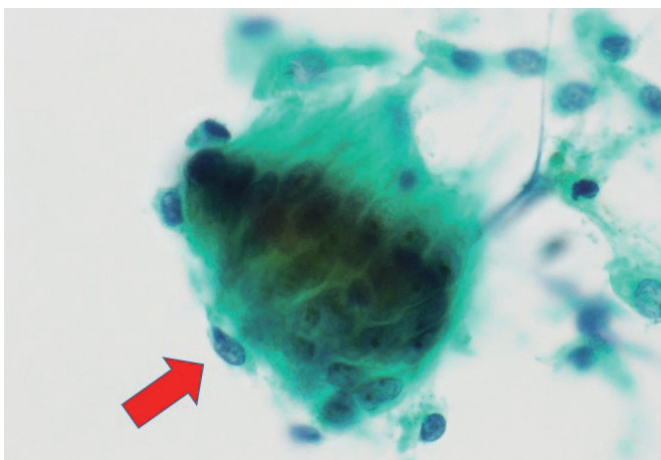
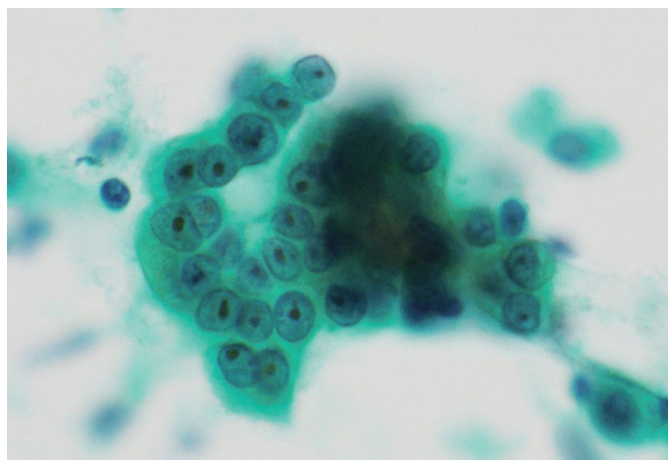


写真3 症例1の術中迅速組織診断時に作製した捺印細胞診。Pap 染色（a）×40，（b, c）×60。

a：線毛を有する高円柱状の細胞が出現し，基底細胞（矢印）も認める。



c：核小体の目立つ細胞が出現している。

肉眼的に20×5 mm 大の境界不明瞭な灰白色調病変が、胸膜側に沿って認められた(写真5)。組織学的には線維性間質を背景に、粘液を有する高円柱状の腫瘍細胞が腺管状あるいは乳頭状に増殖し、腺腔内に粘液が産生されていた。線毛細胞と杯細胞を有する腺管も介在していた(写真6 a)。免疫染色ではp63陽性の基底細胞が確認された(写真6 b)。

症例2

術中迅速組織診断では、クロマチンの増量と核の大小不同、一部に腫大した核小体を有する円柱状の腫瘍細胞が腺管状または乳頭状に増殖し、部分的に核の重層化や

腫瘍腺管の融合がみられ、腺癌と診断された。手術標本では肉眼的に境界不明瞭な5×3 mm 程度の灰白色調腫瘤を認めた(写真7)。組織学的には粘液を有する高円柱状の腫瘍細胞が腺管状あるいは乳頭状に増殖し、腺腔内に粘液が産生されていた。腫瘍細胞の一部では線毛がみられた。また、微小乳頭状に上皮細胞が浮遊している部分がみられ、部分的に核の重層化や核の大小不同を認めた(写真8 a)。免疫染色では腫瘍腺管の基底側に p63 陽性の基底細胞を認めた(写真8 b)。

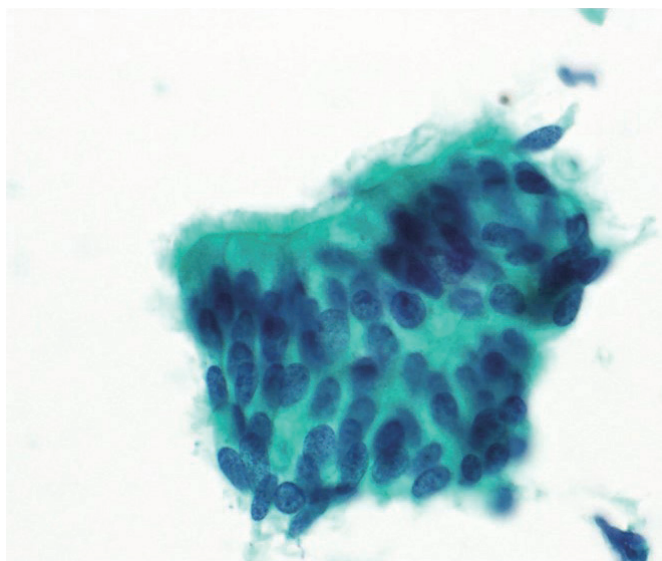


写真4 症例2の術中迅速組織診断時に作製した捺印細胞診。Pap 染×40。

線毛を有する細胞が出現している。

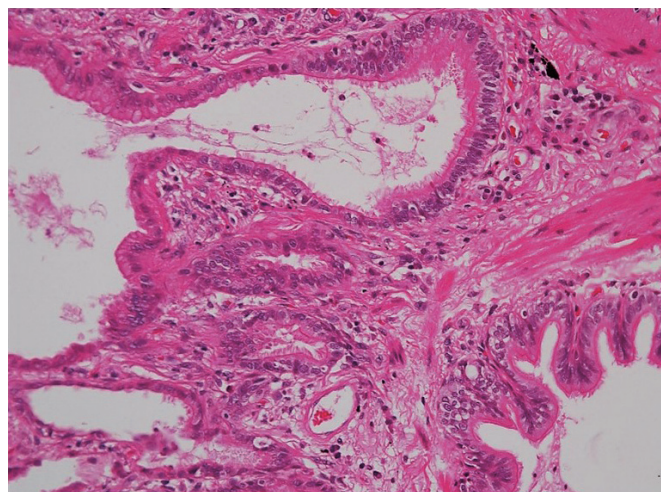
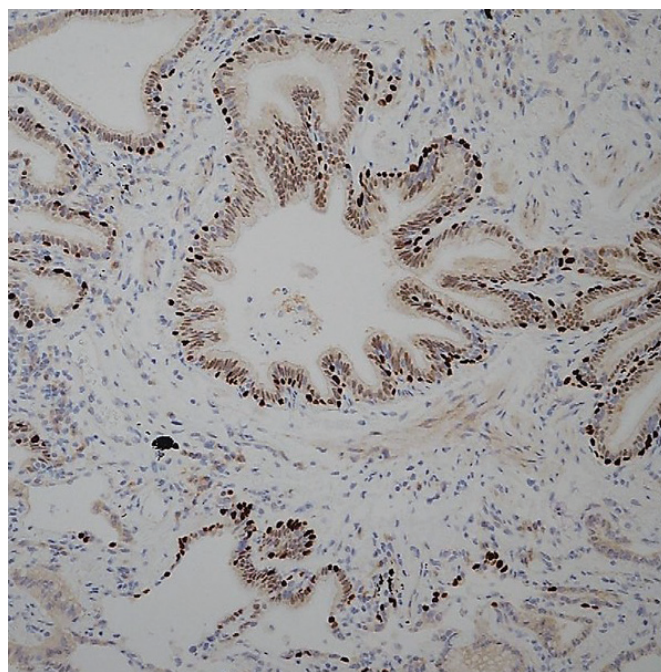


写真6 症例1の手術標本の組織所見。HE 染色 (a) ×20, p63 (b) ×20。

a: 円柱上皮細胞が腺管状または乳頭状に増殖しており、粘液が産生されている。



写真5 症例1の手術標本の肉眼所見。
胸膜側に沿って灰白色調病変(矢印)を認める。



b: 基底細胞との2層性を認める。

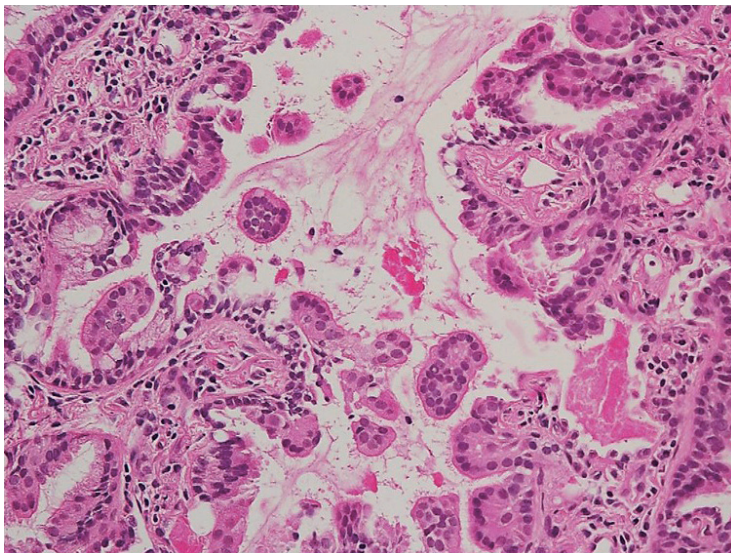
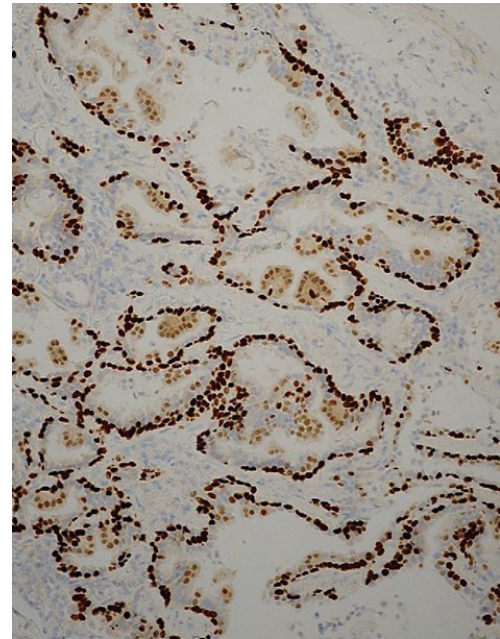
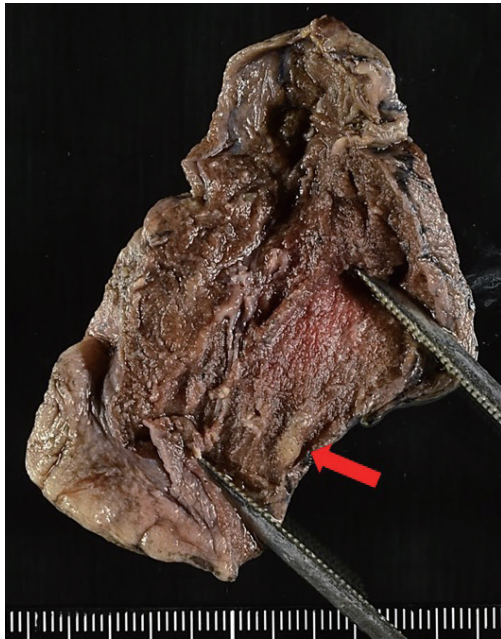


写真7（左上） 症例2の手術標本の肉眼所見。
小型の白色充実腫瘍（矢印）を認める。

写真8 症例2の手術標本の組織所見。HE 染色（a）
×20, p63（b）×20.

a（左下）：豊富な粘液内に微少乳頭状に腫瘍細胞が浮遊している。
b（右上）：基底細胞との2層性を認める。

考察

CMPTは末梢肺に発生するまれな腫瘍である。ほぼ大きさの揃った中型または小型の核を有する線毛円柱上皮細胞から構成され、杯細胞を多数認める腫瘍として2002年に石川によって初めて報告された¹⁾。60～80歳代の肺の末梢に発生し、特に右下葉での発生が多く、性差はないが、若年者の報告もある²⁾。単発例がほとんどであるが、同一肺葉内に多発した症例も報告されている³⁾。Changらは基底細胞との2層構造を示す類似の腫瘍をBronchiolar adenoma (BA)と定義し、近位型BAと遠位型BAに分類した⁴⁾。その後、2021年のWHO分類（第5版）に細気管支腺腫/線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍 (bronchiolar adenoma/ciliated muconodular papillary tumor: BA/CMPT)として新たに良性腫瘍の一つに加えられた。近位型BAは豊富な線毛細胞と杯細胞およびこれらの産生する粘液が観察されるとし、CMPTにほぼ相当する。

遠位型BAは無線毛細胞であるⅡ型肺胞上皮やClara細胞で構成され粘液が目立たないものが含まれる⁵⁾。自験例は2例とも線毛細胞や杯細胞がみられ、豊富な粘液を産生しているため近位型のBAに相当すると考えられた。

CMPTは小型で末梢に多く発生するため、術前に診断することが困難である。胸部CTでも不整な結節影またはすりガラス状陰影を示すことから肺腺癌との鑑別を要する。大杉らの検討では、本邦ではCMPTが術前に診断された症例はなく、診断と治療目的に全例手術が行われている。手術で迅速診断が実施された20例のうち、7例はCMPTと診断されているが、8例は悪性と診断されている。CMPTと診断できた7例に関しては、過去にCMPTを複数例経験したことがある施設であった⁶⁾。多くの文献や症例報告で、迅速組織診断では悪性との鑑別に苦慮すると述べられている^{3,5)}。迅速診断では線毛が不明瞭になることが多い。また、粘液細胞が多くみられ、細胞異

型に乏しい浸潤性粘液性腺癌との鑑別が困難である。自験例でも迅速組織診断では線毛細胞や基底細胞との2層性を確認することが困難であったので、腺癌と診断された。渡部らは、捺印細胞診も併せて観察することでCMPTと診断された症例を報告した⁷⁾。作製された標本は肺末梢の捺印細胞診であるため、本来は線毛細胞がほとんど出現しない部位である。自験例の細胞像を観察すると、症例1では高円柱状の細胞と不明瞭ながらも線毛細胞と基底細胞が確認された。しかし、浸潤性粘液性腺癌と鑑別を要するような核異型の乏しい粘液を含んだ細胞集塊や線毛がみられず核の腫大や核小体の目立つ細胞が出現していた。明らかに腺癌とするには核クロマチンの増量や細胞異型に乏しい所見ではあるが、良性と判定するのは困難である。症例2では線毛細胞のみが観察された。こちらは迅速組織診断をする際に捺印細胞診を併用することによって、CMPTと診断することは困難であっても、少なくともover diagnosisを回避できた可能性が考えられた。

自験例の細胞像では、2例とも組織標本で鏡検された豊富な粘液が観察されなかった。腫瘍断面を観察すると、報告にあるような強い粘稠性のある結節ではなかったので採取されにくかったと考える⁷⁾。標本作製時に、もう少し十分にスライドガラスに捺印されていれば、粘液部分が細胞像でも観察できたであろう。

細胞像での診断のポイントとなるのは、粘液と多数の線毛細胞の存在である。気管支鏡検査では、既存の線毛円柱上皮との区別がつかないのでCMPTの診断は困難である。しかし、肺末梢組織での術中迅速検査の捺印細胞診で線毛細胞を確認することは、CMPTの診断に有用であると考える。

自験例では実施しなかったが、CMPTには多くの遺伝子変異が確認されている。最も多く報告されている遺伝子変異はBRAFで、次いでEGFRとなっている^{6,8)}。

結語

Ciliated muconodular papillary tumorの2例を報告した。迅速診断に細胞診を併用することでCMPTの診断の助となると考える。しかし、症例1のような細胞異型を伴った像だと断定は困難である。なお、2例とも再発や転移は認められず、経過観察中である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Ciliated muconodular papillary tumor (CMPT) is a rare benign tumor arising from peripheral lung.

Case 1: A male patient in his 60s. Cytological findings revealed cells with cilia appearing singly or in small clusters against a background of lymphocytes and histiocytes.

Prominent nucleoli and mild nuclear enlargement were observed. In some areas, mucin-containing cells formed sheet-like aggregates. Histologically, glandular structures composed of mucin-producing tumor cells, ciliated cells, and goblet cells were proliferating. Basal cells positive for p63 were scattered at the basal side, leading to a diagnosis of CMPT.

Case 2: A female patient in her 70s. Cytological findings showed cells with cilia appearing singly or in small clusters against a background of lymphocytes and histiocytes. No atypia was observed, and cells resembling bronchial ciliated columnar epithelium were identified. Histologically, mucin-containing tall columnar tumor cells proliferated in a glandular or papillary pattern. Some tumor cells exhibited cilia, and basal cells positive for p63 were scattered, leading to a diagnosis of CMPT.

Conclusion: CMPT is a benign tumor characterized by the presence of ciliated cells, mucin-producing goblet cells and mucinous-production. It exhibits a two-layered structure comprising these glandular epithelial components along with basal cells. On intraoperative rapid histological diagnosis, cilia may often be indistinct. Therefore, preparation of imprint cytology specimens to confirm the presence of ciliated cells can be a valuable aid in diagnosis.

参考文献

- 1) 石川雄一. 末梢肺の線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍：良性か悪性か. 病理と臨床 2002; 20: 964-965.
- 2) 西田陽登, 小山雄三, 草場敬浩・他. 肺 ciliated muconodular papillary tumor の1例. 診断病理 2018; 35: 132-139.
- 3) 澤田遥奈, 藤原綾子, 安藤性實・他. 同時性多発線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍の1切除例. 肺癌 2021; 61: 218-223.
- 4) Chang JC, Montecalvo J, Bors L, et al. Bronchiolar adenoma: expansion of the concept of ciliated muconodular papillary tumors with proposal for revised terminology based on morphologic, immunophenotypic, and genomic analysis of 25 cases. Am J Surg Pathol 2018; 42: 1010-1026.
- 5) 北村由香, 福岡順也. 新たな疾患 Bronchiolar adenoma/Ciliated muconodular papillary tumor (BA/CMPT). 病理と臨床 2021; 39: 667-671.
- 6) 大杉純, 長谷川剛生, 野沢佳弘・他. 左肺下葉原発 ciliated muconodular papillary tumor の1切除例：本邦報告例の検討. 日呼外会誌 2021; 35: 44-51.
- 7) 渡辺京子, 安孫子光春, 後藤久美・他. Ciliated muconodular papillary tumor の1例. 北海道臨床細胞学会誌 2020; 29: 16-21.

- 8) Kamata T, Sunami K, Yoshida A, et al. Frequent BRAF or EGFR Mutations in Ciliated Muconodular Papillary Tumors of the lung. J Thorac Oncol 2016; 11: 261-265.

症例報告

尿中にライトグリーン好性の異型細胞が多数みられた 扁平上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌の一例

原三信病院 臨床検査科¹⁾

原三信病院 病理診断科²⁾

乗本 温史¹⁾ 加藤 致¹⁾ 長尾 絵理¹⁾ 上野 宇茂¹⁾
瀬利 ももこ¹⁾ 河野 眞司²⁾ 林 博之²⁾

【内容抄録】

背景 扁平上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌は、形態的に角化や細胞間橋により定義される。今回角化細胞をみず、尿中に多数のライトグリーン好性の異型細胞が出現した症例を経験したので報告する。

症例 50歳代男性。CT 検査で膀胱背側に腫瘍性病変を指摘され、尿細胞診が提出された。壊死性背景にライトグリーン好性の異型細胞が孤在性から集塊で多数みられ、N/C 比の高い細胞、クロマチン増量した紡錘形細胞、両者の中間的な細胞が混在した。細胞診で高異型度尿路上皮癌と診断した。異型紡錘形細胞から扁平上皮成分を推測するものの、オレンジ G 好性の角化細胞を認めず、扁平上皮への分化の確定に至らなかった。続く経尿道的膀胱腫瘍切除術と膀胱全摘除術の組織学的所見で浸潤性尿路上皮癌がみられ、部分的に扁平上皮への分化を認めた。他の尿路上皮癌亜型は含まれなかった。後方視的に紡錘形細胞は扁平上皮成分で、中間的な細胞において尿路上皮癌と扁平上皮への分化の明瞭な区別は困難であった。

結語 尿中のライトグリーン好性の異型細胞は、様々な疾患で出現しうる。紡錘形細胞が混在する場合、高悪性度尿路上皮癌とその扁平上皮への分化を考慮に入れた慎重な評価が必要である。

Key words : urothelial carcinoma, squamous differentiation, light greenphilic, spindle cell, Cercariform cell

はじめに

扁平上皮への分化は浸潤性尿路上皮癌における最も一般的な亜型で、形態的に角化や細胞間橋により定義される¹⁻³⁾。臨床的に、本亜型を含む筋層浸潤性膀胱癌に対し術前化学療法を行うと予後改善も指摘されている⁴⁾。そのため組織学的所見・細胞診における本亜型の早期かつ的確な診断は、治療選択の上で患者管理に影響を与える。今回角化細胞がみられず、尿中に多数のライトグリーン好性の異型細胞が出現した扁平上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌の症例を経験したので報告する。

症例

患者 : 50歳代、男性

主訴 : 血尿

既往歴 : 胆嚢摘出術

臨床経過 : 202X年ー1ヶ月前より血尿が持続するため近医受診した。腹部 CT 検査で膀胱に腫瘍性病変を指摘され、精査希望で当院紹介受診となった。

画像所見 : 腹部 CT 検査で膀胱の左側壁に膀胱の内腔と交通する憩室がみられ、憩室内に壁肥厚を伴っていた(写真1)。右後壁には不整な壁肥厚と背側に突出する5.5cm大の腫瘍を認め、左側壁同様の憩室から発生した腫瘍と考えられた。

細胞学的所見 : 壊死背景にライトグリーン好性で様々な形状の比較的小型の異型細胞が、孤在性から集塊で多数みられた(写真2A)。異型細胞はN/C比が高く、核形不整とクロマチン増量を伴っており、高異型度尿路上皮癌と判定した(写真2B)、クロマチン増量しやや厚く有尾な細胞質を持つ紡錘形細胞がみられた(写真2C)。紡錘形細胞の核は紡錘形や二核で肥大し、クロマチンは粗顆粒状で軽度濃染から著明な増量までみられ、細胞質は全てライトグリーン好性であった(写真3)。その他にN/C比の高い細胞と紡錘形細胞の中間的な形状の細胞が混在していた(写真4)。これらは類円形や楕円形の核と、長軸に伸びる胞体でその先端に球状や扁平状など様々な

A case of invasive urothelial carcinoma with squamous differentiation exhibiting numerous light greenphilic atypical cells in urine

Atsushi NORIMOTO (CT, JSC)¹⁾

Chika KATO (CT, IAC)¹⁾

Eri NAGAO (CT, IAC)¹⁾

Takashige UENO (CT, IAC)¹⁾

Momoko SERI (MT)¹⁾

Shinji KONO (MD)²⁾

Hiroyuki HAYASHI (MD)²⁾

1) Department of Clinical Laboratory, Harasanshin Hospital

2) Department of Pathology, Harasanshin Hospital

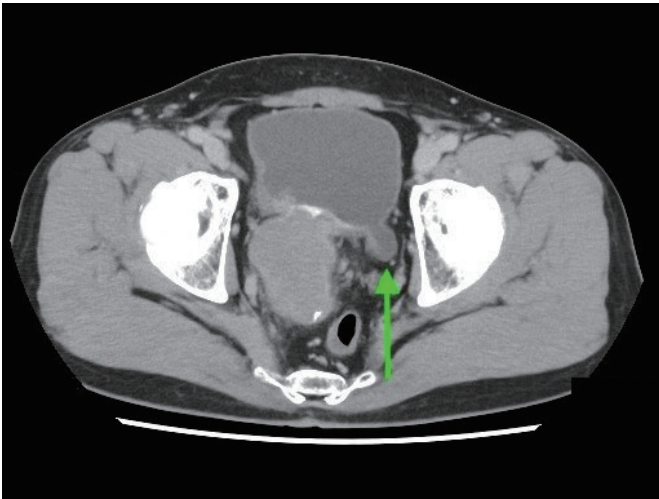


写真1 腹部 CT 画像

膀胱の左側壁に膀胱内腔と交通する憩室（矢印）、右後壁に背側に突出する5.5cm 大の腫瘤を認める

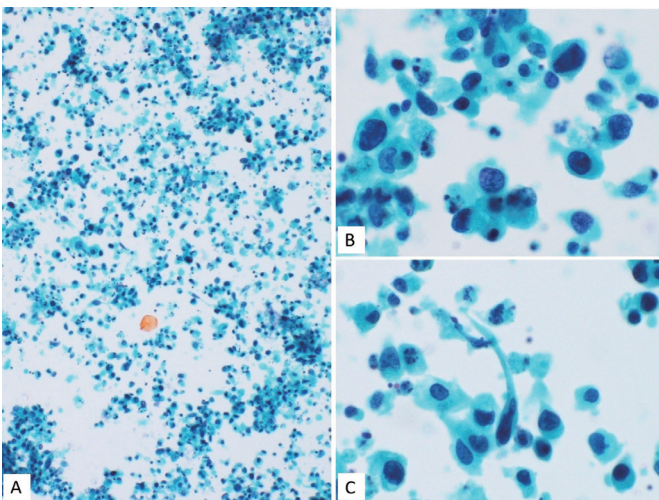


写真2 尿細胞診像（Pap 染色，A：対物×4，B，C：対物×40）

A：壊死背景にライトグリーン好性で様々な形状の比較的小型の異型細胞が，孤在性から集塊で多数みられる
B：N/C 比が高く，核型不整でクロマチン増量する高異型度尿路上皮癌細胞
C：クロマチン増量しやや厚く有尾な細胞質を持つ紡錘形細胞

形を有する細胞であった。診断は Class V 高異型度尿路上皮癌とした。紡錘形細胞から扁平上皮への分化が鑑別に挙がるもののオレンジ G 好性の角化細胞を認めなかったため、コメントに“紡錘形の異型細胞あり”と報告した。

膀胱鏡：右後壁の内腔側に広基性乳頭状腫瘍がみられた。左側壁には憩室があり，その内部にも乳頭状腫瘍を認めた。202X 年 + 1 ヶ月，右後壁病変に対して診断と治療目的に経尿道的膀胱腫瘍切除術（transurethral resection of the bladder tumor：TURBT）が施行された。

病理組織学的所見：外方向性の乳頭状構築を示す尿路上皮癌がみられ，粘膜固有層には不整な浸潤性胞巣を認めた（写真5）。浸潤胞巣には豊富な好酸性細胞質と不整な核を有する細胞が部分的にみられ，角化を伴っていた（写

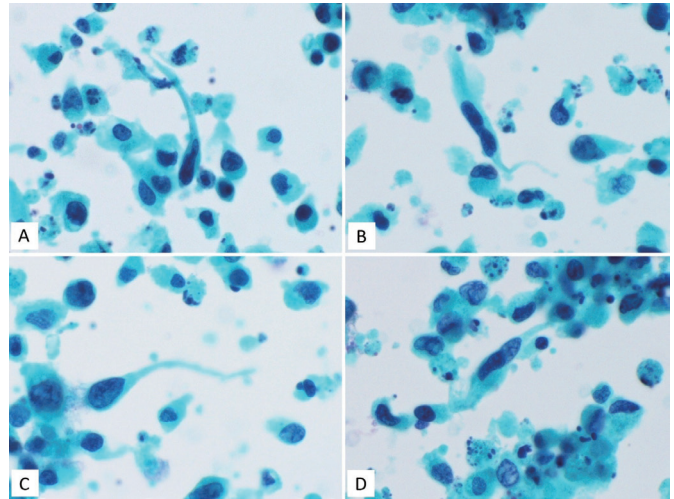


写真3 尿細胞診像（Pap 染色，A～D：対物×40）

紡錘形細胞の核は紡錘形や二核で肥大し，クロマチンは軽度濃染から著明な増量まで認められる

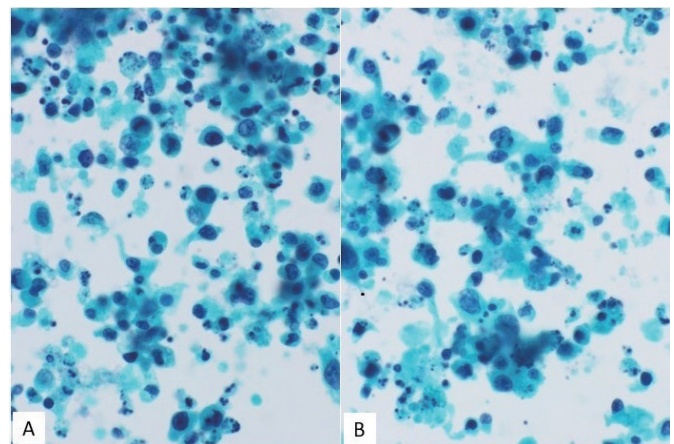


写真4 尿細胞診像（Pap 染色，A，B：対物×40）

高異型度尿路上皮癌細胞と紡錘形細胞の中間的な形状を持つ細胞

真6）。診断は扁平上皮への分化を伴う浸潤尿路上皮癌（G3）で，固有筋層への浸潤はみられず腫瘍深達度は pT1 であった。

TURBT 後の経過：右後壁病変の病理学的深達度は pT1 であったが，憩室内腫瘍のため筋層浸潤性膀胱癌として治療を行う方針となった。202X 年 + 2 ヶ月より術前補助化学療法を行い，202X 年 + 4 ヶ月に膀胱全摘除術が施行された。術後提出された検体で肉眼的に 2 箇所の膀胱憩室があり，右側壁の憩室内から三角部にかけて広基性乳頭状病変が広範囲にみられた（写真7）。組織学的所見で右側壁の膀胱憩室は G3 の乳頭状尿路上皮癌に充満され，連続する三角部の膀胱壁にも乳頭状尿路上皮癌がみられた。憩室の粘膜固有層への浸潤が散見され，部分的に扁平上皮への分化を伴っていた。周囲脂肪組織への浸潤は

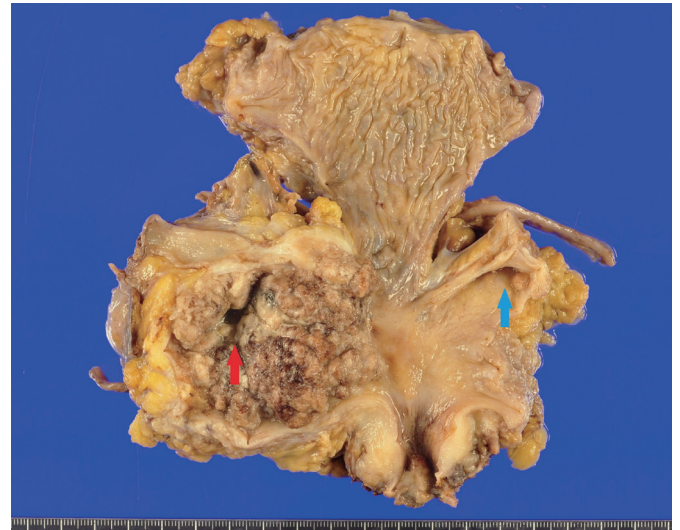
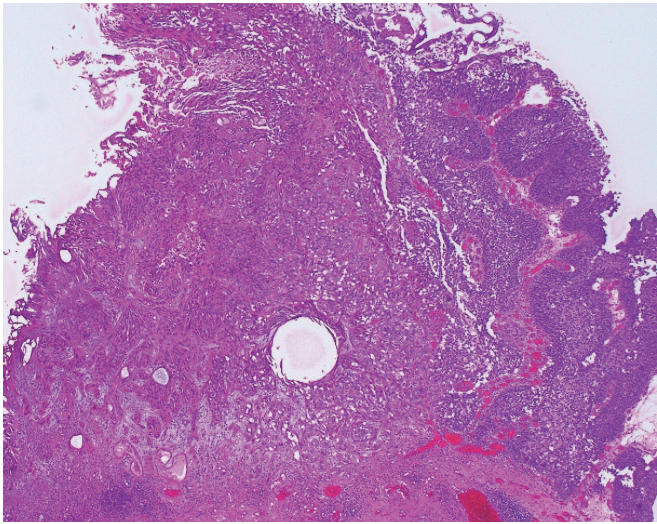


写真5（左上） TURBT 組織像（HE 染色，対物×4）

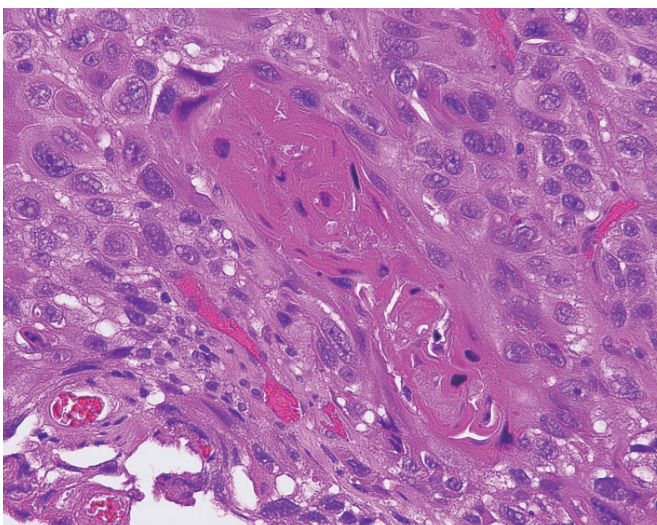
外方向性の乳頭状尿路上皮癌と、粘膜固有層への不整な浸潤性胞巣がみられる

写真6（左下） TURBT 組織像（HE 染色，対物×40）

浸潤胞巣に豊富な好酸性細胞質と不整な核がみられ角化を伴う

写真7（右上） 膀胱全摘除術検体の肉眼像

右側後壁から三角部にかけて広基性乳頭状病変がみられる
右側壁の憩室（赤矢印）左側壁の憩室（青矢印）



なかった。右側壁病変の診断は膀胱憩室発生の扁平上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌（G3）で、腫瘍全体における扁平上皮への分化の占拠率は10%であった。その他の亜型の併存はなく、腫瘍深達度はpT1であった。左側壁では憩室内に高異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌（G3, pTa）と尿路上皮内癌（G3, pTis）を認めた。術前に化学療法を施行された状態で、腫瘍細胞はほぼ viable な癌細胞からなっていた。手術により病巣は完全に摘除されたと判断され、治療効果は原発巣の病理学的評価方法で完全奏功（CRs）であった²⁾。202X年+14ヶ月時点で転移再発はみられていない。

考察

扁平上皮への分化を伴う尿路上皮癌は角化または細胞間橋によって定義され、高異型度尿路上皮癌と混在してみられる。その際細胞診で扁平上皮への分化を示す細胞は、クロマチンの増量または凝集する紡錘形核と厚く角化を伴うオレンジG好性の胞体を持ち、しばしば角化片や壊死背景を認める^{3,5-7)}。本症例の細胞診で特徴的なオレンジG好性の角化細胞を認めなかったが、組織学的所

見と合わせライトグリーン好性の異型紡錘形細胞の中に扁平上皮への分化を示す細胞が含まれていたと推測した。そこで尿中に紡錘形細胞の形態をとりうる疾患の細胞像に焦点をあて、比較検討を行った。

紡錘形細胞の形態をとりうる上皮性細胞として本疾患以外に、低異型度尿路上皮腫瘍、尿細管上皮細胞、尿路原発や二次性の扁平上皮癌が挙げられる。低異型度尿路上皮腫瘍は尿細胞診の判定に用いられる用語で、尿路上皮乳頭腫、urothelial proliferation of unknown malignant potential、低異型度乳頭状尿路上皮癌を含む総称である³⁾。尿路の細胞診標本において、低異型度尿路上皮腫瘍に含まれるこれらの病変を鑑別しようとするべきではないとの意見が現在支持されている。国際的な尿細胞診報告様式のパリシステムでは、毛細血管を含む血管結合組織を有する3次元的な乳頭状集塊を認める場合に低異型度尿路上皮腫瘍の判定が可能とされる。尿細管上皮細胞は、尿細胞診で遭遇する非腫瘍性の細胞である。ときに糸球体腎炎などで再生性（反応性）の尿細管上皮細胞が出現すると、ホブネイル状の形態やN/C比の増大や大型核小体がみられるため良悪性の鑑別が必要とも報告され

る⁸⁾。尿路原発の扁平上皮癌は膀胱腫瘍の5%未満の頻度で見られ、悪性腫瘍では尿路上皮癌に次いで2番目に多い。明らかな角化または細胞間橋の存在を特徴とする浸潤性扁平上皮癌のみからなる病変であることが、診断基準に挙げられている¹⁾。膀胱にみる二次性腫瘍は膀胱悪性腫瘍全体の2.3%を占め、多くは周囲臓器からの直接浸潤からなる⁹⁾。その二次性腫瘍において扁平上皮癌は13.5%と、腺癌に次ぐ頻度で見られる。子宮頸部や膣の扁平上皮癌は形態的に膀胱原発と区別がつかず、免疫染色の有用性も低いため、診断の上で臨床画像情報が重要となる。

これらの細胞が紡錘形細胞として尿中にみられた実際

の症例の細胞像を、本症例とあわせ提示する(写真8)。低異型度尿路上皮腫瘍を構成する細胞は、清明な背景で核は類円～軽度不整、核肥大は軽度で、クロマチンは軽度濃染、細胞質は薄く細胞は比較的均一な印象である(写真8B)¹⁰⁻¹³⁾。尿細管上皮細胞は円柱や蛋白背景で核は整～軽度不整、核の大きさは正常で核肥大はなく、クロマチンはやや濃染、細胞質は薄く泡沫状である(写真8C)^{3) 13)}。尿路原発と二次性ともに扁平上皮癌の細胞は壊死背景で核は紡錘形や二核で肥大し、クロマチンは粗顆粒状から濃染していて、細胞質は厚く有尾である(写真8D)^{3) 13)}。症例別の紡錘形細胞の特徴を表に示す(表1)。本症例は低異型度尿路上皮腫瘍や尿細管上皮細胞と

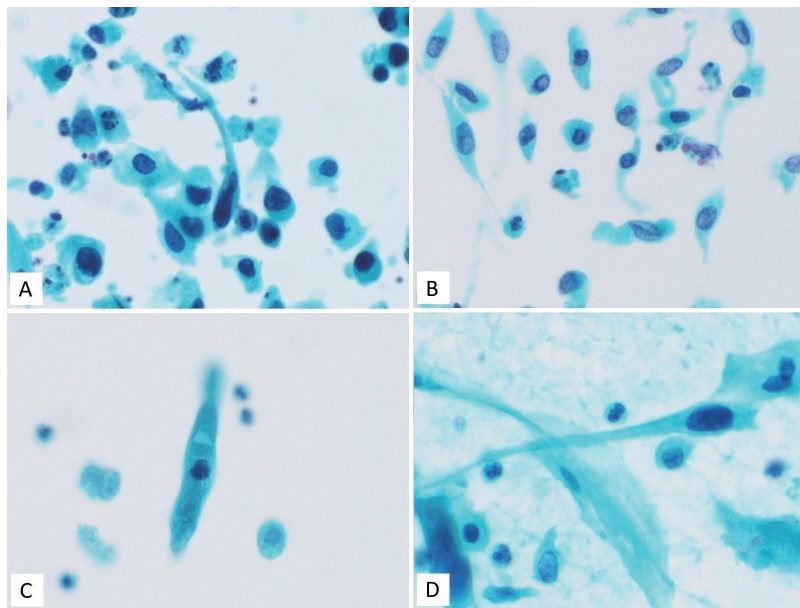


写真8 尿細胞診像の比較 (Pap染色, A～D: 対物×40)

A: 本症例
B: 低異型度尿路上皮癌
C: 尿細管上皮細胞
D: 扁平上皮癌

表1 紡錘形細胞の比較

	本症例	低異型度尿路 上皮腫瘍	尿細管 上皮細胞	扁平上皮癌 (非角化部)
背景	壊死	清明	円柱・蛋白	清明～壊死
核形	紡錘, 大小不同 二核	類円形～ 軽度不整	整～軽度不整	紡錘, 大小不同 二核
核の大きさ	肥大	軽度肥大	正常	肥大
核クロマチン	粗顆粒状, 濃染	軽度濃染	淡い～ 軽度濃染	粗顆粒状, 濃染
細胞質	厚い, 有尾	薄い	薄い, 泡沫状	厚い, 有尾
高異型度尿路 上皮癌成分	あり	なし	なし	なし

は背景，核形，クロマチン，細胞質の所見が有用であった。扁平上皮癌の細胞所見は本症例の紡錘形細胞の細胞所見と類似していた。しかし紡錘形細胞の細胞所見だけでは鑑別が難しく，扁平上皮癌とは高異型度尿路上皮癌成分の有無が鑑別に有用であった。本症例の紡錘形細胞は扁平上皮癌の非角化部分の所見と一致する部分が多く，細胞所見の比較からも扁平上皮への分化を示す細胞である可能性が高いと考えた。

尿路上皮癌の細胞診では，紡錘形類似の細胞形態または長軸に伸びる胞体を有する細胞が出現すると報告される¹⁴⁻¹⁶⁾。Powers らは核のある球状の体と単極性で先細りではない細胞質突起を持ち，端が魚の尾のような形，球根状，または平らな形をしている細胞をセルカリア細胞と名付けた。セルカリア細胞は，中層の尿路上皮細胞由来で正常や低異型度の尿路上皮癌でみられると述べている¹⁴⁾。また Hida らは低分化悪性上皮癌と転移性尿路上皮癌におけるセルカリア細胞の出現頻度を比較し，症例あたり20個を超えると転移性尿路上皮癌の可能性が有意に高いことを示した¹⁵⁾。さらにセルカリア細胞は高異型度尿路上皮癌にもみると言及している。本症例にもこのセルカリア細胞に似た細胞が散見された(写真9 A-D)。核の淡いものは尿路上皮由来と考えられるが，核異型が強くなると扁平上皮への分化成分と高異型度尿路上皮癌との区別が難しい(写真9 E-H)。

その他に異型紡錘形細胞の出現する疾患として，肉腫様型の尿路上皮癌，原発性または二次性の肉腫が挙げられる。肉腫様型の尿路上皮癌は，肉腫と区別できない領

域が腫瘍内に存在することが特徴で，従来の尿路上皮癌のほかに扁平上皮への分化，腺上皮への分化，または小細胞神経内分泌癌の成分がしばしば混在する¹⁾。肉腫様成分は一般的に腫瘍の深部に存在することが多いためか，尿細胞診での検出頻度は低いと報告される¹⁷⁾。成人における尿路発生肉腫において平滑筋肉腫の頻度が高く，膀胱悪性腫瘍の1%を占める¹⁾。尿細胞診における平滑筋肉腫の報告は少ない¹⁸⁾。高異型度尿路上皮癌や扁平上皮への分化に異型紡錘形細胞やそれに類似する細胞が出現しうことを考慮すると，尿細胞診で肉腫様型の尿路上皮癌や原発性肉腫を同定するのは容易でないと思われる。

結語

尿中にライトグリーン好性の異型細胞が多数みられる扁平上皮への分化を伴う尿路上皮癌の一例を経験した。扁平上皮への分化の確定診断に，異型紡錘形細胞の出現だけでは不十分であるが，オレンジG好性の角化細胞の見落としがないか注意深く観察するきっかけになるのではないかと考える。ライトグリーン好性の紡錘形細胞と本亜型の関連性が明らかになるよう今後の更なる症例の蓄積が望まれる。

著者らは，開示すべき利益相反状態はありません。

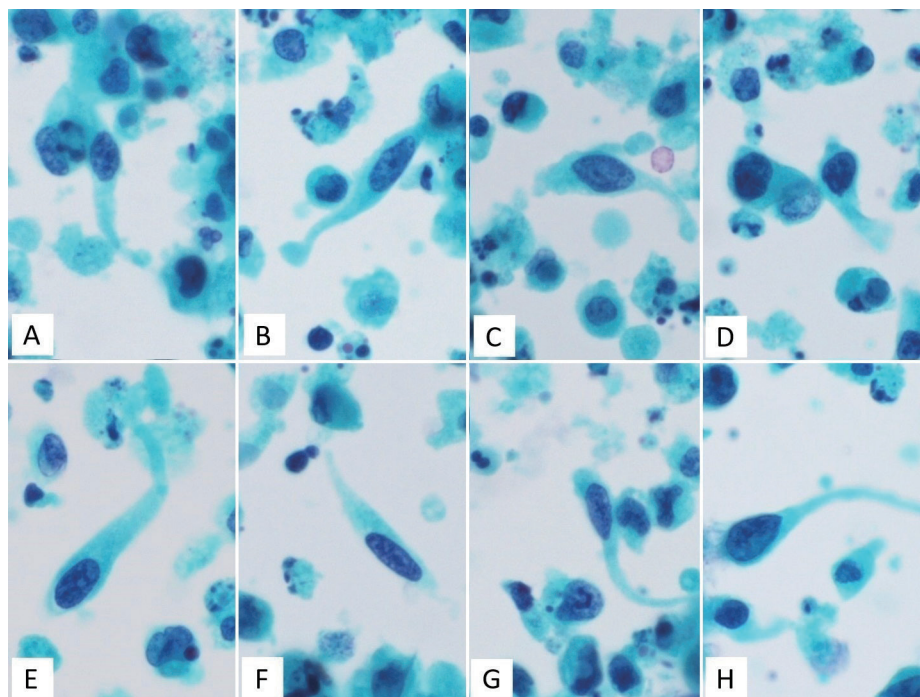


写真9 尿細胞診像(Pap染色，対物×40)

A～D：セルカリア細胞

E～H：セルカリア細胞と扁平上皮への分化との鑑別が難しい細胞

Summary

Background: Invasive urothelial carcinoma with squamous differentiation is morphologically defined by keratinization and intercellular bridges. We report a case in which numerous light greenphilic atypical cells appeared in the urine, without keratinized cells.

Case: The case is a man in his fifties. A mass lesion was detected on the dorsal side of the bladder in a CT scan, and urine cytology was performed. Numerous light greenphilic atypical cells were present in the necrotic background, appearing single cells and in clusters. Atypical cells are composed of a mixture of cells with a high N/C ratio and spindle cells with increased chromatin. There were also cells that were intermediate between those two types. Cytological diagnosis was high-grade urothelial carcinoma. Squamous epithelial component was suspected from the atypical spindle cells, but there were no orangeophilic keratinocytes, and it was not possible to confirm the squamous differentiation of invasive urothelial carcinoma. Transurethral resection of the bladder tumor and total cystectomy were performed. The histological diagnosis was invasive urothelial carcinoma with partial squamous differentiation. Other subtypes of invasive urothelial carcinoma were not identified. Retrospectively, spindle cells were found to be squamous differentiation component. However, it was difficult to clearly distinguish between urothelial carcinoma and squamous differentiation component in the intermediate cells.

Conclusion: Light greenphilic atypical cells in urine can appear in a variety of diseases. When atypical spindle cells are present, it is necessary to consider the possibility of high-grade urothelial carcinoma and its squamous differentiation.

参考文献

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and Male Genital Tumours. 5th ed., Lyon: IARC, 2022.
- 2) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編, 泌尿器科・病理・放射線科 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 第2版, 東京: 医学図書出版, 2021.
- 3) Wojcik EM, Kurtycz DFI, Rosenthal DL eds. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. 2nd ed. Cham: Springer International Publishing, 2022.
- 4) Scosyrev E, Ely BW, Messing EM, et al. Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum-based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer? A secondary analysis of Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Study (S8710). BJU Int 2011; 108: 693-699.
- 5) Reuter VE, Grossman HB, Blute ML, et al. The pathology of bladder cancer. Urology 2006; 67: 11-17.
- 6) Eble JN, Young RH. Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology. Semin Diagn Pathol 1997; 14: 98-108.
- 7) Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. Hum Pathol 2006; 37: 1371-1388.
- 8) Ohsaki H, Haba R, Matsunaga T, et al. Cytomorphologic and immunocytochemical characteristics of reactive renal tubular cells in renal glomerular disease. Acta Cytol 2008; 52: 297-303.
- 9) Bates AW, Baithun SI. Secondary neoplasms of the bladder are histological mimics of nontransitional cell primary tumours: Clinicopathological and histological features of 282 cases. Histopathology 2000; 36: 32-40.
- 10) Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, et al. Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasms. Cancer 1984; 53: 1555-1565.
- 11) Raab SS, Lenel JC, Cohen MB. Low grade transitional cell carcinoma of the bladder. Cytologic diagnosis by key features as identified by logistic regression analysis. Cancer 1994; 74: 1621-1626.
- 12) Raab SS, Slagel DD, Jensen CS, et al. Low-grade transitional cell carcinoma of the urinary bladder: application of select cytologic criteria to improve diagnostic accuracy [corrected]. Mod Pathol 1996; 9: 225-232.
- 13) 白石泰三, 泌尿器, 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: 金原出版株式会社, 2015: 188-190.
- 14) Powers CN, Elbadawi A. "Cercariform" cells: A clue to the cytodiagnosis of transitional cell origin of metastatic neoplasms? Diagn Cytopathol 1995; 13: 15-21.
- 15) Hida CA, Gupta PK. Cercariform cells: Are they specific for transitional cell carcinoma? Cancer 1999; 87: 69-74.
- 16) El Hussein S, Colanta A, Khader SN. Revisiting cercariform cells: Small cell carcinoma masquerading as cercariform cells. Diagn Cytopathol 2019; 47: 1072-1075.
- 17) Arita N, Ishida M, Yoshida K, et al. Sarcomatoid variant of urothelial carcinoma: Cytological analysis of three cases. Oncol Lett 2012; 5: 49-52.
- 18) Hemachandran M, Nada R, Rajwanshi A. Leiomyosarcoma of the urinary bladder: A diagnostic challenge in urine cytology. Diagn Cytopathol 2004; 31: 281-282.

症例報告

甲状腺硝子化索状腫瘍 3 例の細胞所見

長崎大学原爆後障害医療研究所 腫瘍・診断病理学¹⁾ 医療法人福甲会やました甲状腺病院²⁾

黒瀨 大和¹⁾ 松田 勝也¹⁾ 松岡 優毅¹⁾ 本山 高啓¹⁾ 辰島 大介²⁾
森 祐輔²⁾ 進藤 久和²⁾ 佐藤 伸也²⁾ 山下 弘幸²⁾ 中島 正洋¹⁾

【内容抄録】

甲状腺硝子化索状腫瘍 (Hyalinizing trabecular tumor; HTT) では核内細胞質封入体が目立つなど乳頭癌と類似する核所見がみられる。甲状腺結節の治療方針決定に細胞診の果たす役割は大きく、HTT の細胞像、特に乳頭癌との鑑別点の理解は重要である。当施設で経験した HTT 3 例の細胞像を詳細に観察した結果、HTT は乳頭癌と比較して腫瘍細胞の N/C 比が低く、真の乳頭状構造はみられず、無構造な硝子物を中心とした腫瘍細胞の放射状配列がみられた。HTT における核内細胞質封入体の出現頻度は乳頭癌よりも圧倒的に高かった (15.2% vs 3.8%, $p < 0.01$)。甲状腺結節細胞診で核内細胞質封入体が著明にみられた場合は、乳頭癌よりもむしろ HTT の診断を考慮すべきである。

Key words : hyalinizing trabecular tumor, thyroid, cytology, fine needle aspiration, review

はじめに

硝子化索状腫瘍 (Hyalinizing trabecular tumor; HTT) は、腫瘍細胞の索状増殖と硝子化 (基底膜物質の沈着) を特徴とする濾胞細胞由来の腫瘍である。甲状腺癌取り扱い規約第 9 版および WHO 分類第 5 版では低リスク腫瘍と位置付けられている。頻度は甲状腺腫瘍全体の 1 % 未満と稀な腫瘍だが、腫瘍細胞の核には核溝や核内細胞質封入体が目立つことから乳頭癌との鑑別が問題となる。甲状腺結節の診断では細胞診の判定により治療方針が大きく左右されるため、HTT の細胞所見の理解は特に重要である。本報告では当施設で経験した HTT 3 例の細胞像を詳細に観察し、乳頭癌との鑑別に役立つポイントについて述べる。

検索対象

2018年1月から2024年4月までに筆者らの施設で手術と病理診断がなされた甲状腺結節4,726例から、最終病理診断がHTTであったものを抽出した結果6例が該当した (頻度0.12%)。6例すべて術前穿刺吸引細胞診が施行されていたが、そのうち細胞像が再検討可能であった3例の細胞像を詳細に観察した。症例のまとめは表1に示した。

症例 1 40歳女性。甲状腺左葉の43mm 大の境界明瞭な病変 (写真1)。細胞診 (写真2 A, B) では少量の血液を背景に、辺縁部の細胞のほつれを伴った結合性の緩い平面的な細胞集塊を認めた。出現細胞の核形状は円形、橢円形、紡錘形と多彩で、核内には多数の核内細胞質封入体が認められた。乳頭癌が鑑別にあがったが、核間距離が広く、重積性がないことから、細胞診判定は意義不明とし、HTT の可能性を疑うとコメントが付記された。甲状腺左葉切除後の病理組織 (写真2 C, D) では、硝子化間質を背景に、腫瘍細胞の長軸が細胞集塊の長軸と直交する索状に配列する腫瘍がみられた。腫瘍細胞は N/C 比の低い紡錘形で、スリガラス状核、核溝、核内細胞質封入体など乳頭癌類似の所見がみられた。免疫染色で腫瘍細胞は TTF-1陽性、thyroglobulin 陽性、calcitonin 陰性、BRAFV600E 陰性であった。Ki-67は腫瘍細胞の細胞膜に陽性で、核への陽性率は 1 % 未満であった (クローン : Mib-1, 賦活化 : オートクレーブ120°C, 室温手染め。症例2, 3も同様)。腫瘍周囲間質は laminin 陽性であった。

症例 2 65歳男性。検診で指摘された甲状腺峡部の21mm 大の境界明瞭な病変 (写真1)。細胞診 (写真3 A, B) では少量の血液を背景に、ライトグリーン好性の広

Cytologic Review of three cases of Hyalinizing Trabecular Tumor of Thyroid

Hirokazu KUROHAMA (MD)¹⁾
Katsuya MATSUDA (CT, IAC)¹⁾
Yuki MATSUOKA (MD)¹⁾
Takahiro MOTOYAMA (CT, JSC)¹⁾
Daisuke TATSUSHIMA (MD)²⁾
Yusuke MORI (MD)²⁾
Hisakazu SHINDO (MD)²⁾
Shinya SATO (MD)²⁾
Hiroyuki YAMASHITA (MD)²⁾
Masahiro NAKASHIMA (MD)¹⁾

- 1) Department of Tumor and Diagnostic Pathology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University
- 2) Yamashita Thyroid Hospital

い細胞質を有した細胞境界不明瞭な細胞が、集塊辺縁の細胞のほつれを伴った平面的な集塊で観察された。硝子化物と思われるライトグリーン好性の無構造物を中心とした放射状の配列を認めた。核はクロマチン細顆粒状～やや粗い顆粒状で核内細胞質封入体が散見された。核間が比較的広い点、核の重積がない点より、細胞診判定は

意義不明とし、HTTの可能性が高いが乳頭癌や髄様癌は鑑別に残るとコメントが付記された。甲状腺峡部切除＋リンパ節D1郭清後の病理組織(写真3C,D)では、広い胞体を有する細胞が、細胞結合性の緩い胞巣状に観察された。また好酸性無構造の硝子化物を中心として放射状に配列する像がみられた。間質には砂粒体がみられた。

表1 硝子化索状腫瘍3例のまとめ

症例	年齢	性別	腫瘍径	細胞診判定 (甲状腺癌取り扱い規約第9版2023)	手術	病理診断	予後
1	40才	女性	44×22mm	意義不明 Undetermined significance	片葉切除	硝子化索状腫瘍	無再発生存 (術後2年11か月)
2	65才	男性	21×14mm	意義不明 Undetermined significance	峡部切除 +D1郭清	硝子化索状腫瘍	無再発生存 (術後1年)
3	68才	女性	41×30mm	悪性の疑い Suspicious for malignancy	片葉切除 +D1郭清	硝子化索状腫瘍	無再発生存 (術後2年11か月)

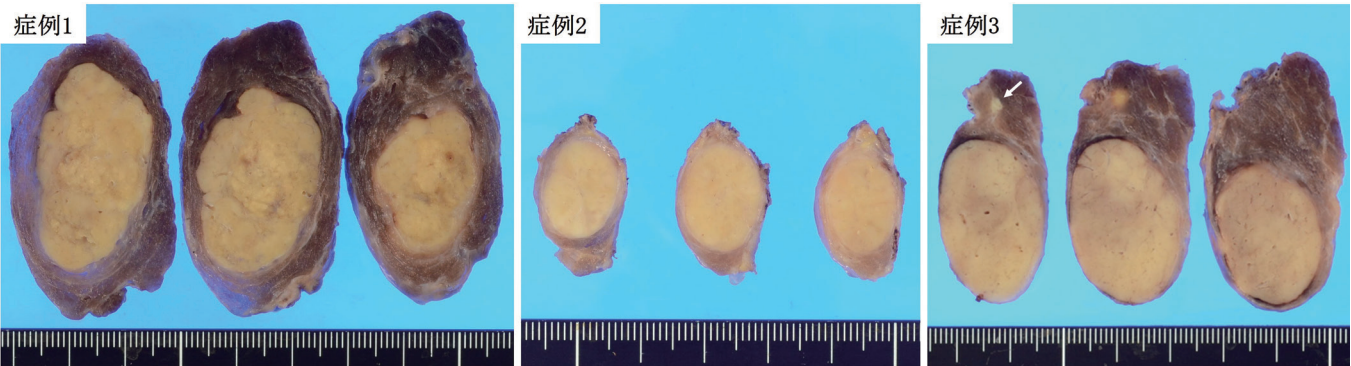


写真1 肉眼所見

症例1～症例3いずれも境界明瞭で周囲への浸潤傾向はみられない。症例3矢印は乳頭癌の合併。

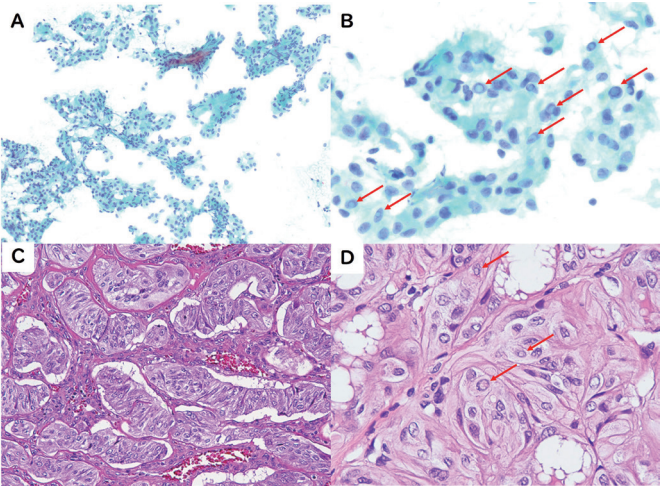


写真2 症例1

- (A) 細胞診弱拡大パパニコウ染色。辺縁部の細胞のほつれを伴った結合性の緩い、平面的な集塊を形成する。
- (B) 細胞診強拡大パパニコウ染色。核内細胞質封入体(赤矢印)が多数みられる。
- (C) 組織診 HE 染色。広い胞体を有する紡錘形細胞が、硝子化間質を背景に索状に配列する。
- (D) 組織診 HE 染色。スリガラス状核、核溝、核内細胞質封入体(赤矢印)など乳頭癌類似の核所見を示すが、細胞質が広く N/C 比は低い。

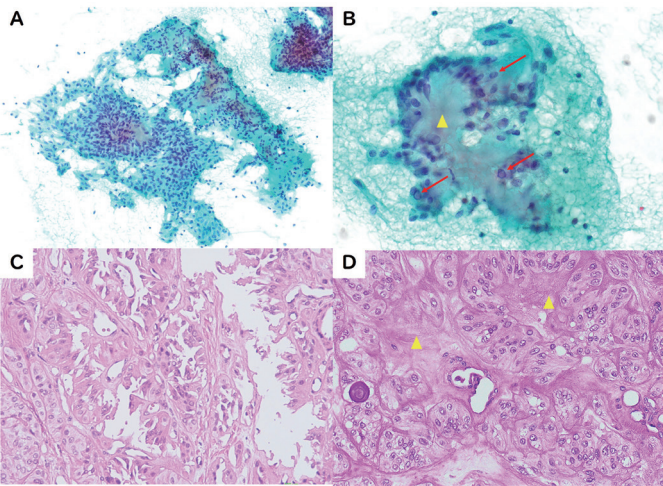


写真3 症例2

- (A) 細胞診弱拡大パパニコウ染色。腫瘍細胞はライトグリーン好性の細胞質を有し、平面的な細胞集塊を呈する。
- (B) 細胞診強拡大パパニコウ染色。ライトグリーン好性無構造物(黄矢頭)を中心とした放射状の配列を示す。核内細胞質封入体(赤矢印)を散見する。
- (C) 組織診 HE 染色。広い胞体を有する細胞が細胞結合性の緩い胞巣状に観察される。
- (D) 組織診 HE 染色。広い細胞質を有する細胞が好酸性無構造物(黄矢頭)を中心として放射状に配列する。砂粒体がみられる。(A)と(C)、(B)と(D)の細胞像と組織像に類似性がある。

免疫染色で腫瘍細胞は TTF-1 陽性, thyroglobulin 陽性, calcitonin 陰性であった。Ki-67 は細胞膜に陽性で、核への陽性率は 1 % 未満であった。以上より HTT と診断した。リンパ節転移は認めなかった。

症例 3 68歳女性。甲状腺右葉の21mm 大の境界明瞭な病変 (写真 1)。細胞診 (写真 4 A, B) では、少量の血液背景に索状、充実状の細胞集塊を認めた。出現細胞はやや明るい腫大核で、核形不整、核の大小不同、軽度重積性、極性の乱れを認めた。核溝が散見され、比較的多くの核内封入体を認めた。HTT も鑑別にあがるが、N/C 比がやや高く、核の重積性が比較的に見られることから乳頭癌の可能性がより高いと推定し、細胞診判定は悪性の疑いとした。またこの腫瘍の頭側に 3 mm 大の高エコースポットがみられ、こちらも乳頭癌が否定できなかった (細胞診施行なし)。両病変を含め甲状腺右葉切除+リンパ節 D1 郭清が施行された。病理組織では典型的な HTT の像とともに、一部ではやや N/C 比の高い細胞が胞巣状や濾胞状に増殖していた (写真 4 C)。核は明るく砂粒体も多くみられ、この部分は乳頭癌との鑑別が難しい像であったが、免疫染色では Ki-67 の細胞膜陽性像がみられた (写真 4 D)。以上より HTT と診断した。主腫瘍頭側の 3 mm 大結節は乳頭癌であった (写真 1 症例 3 矢印)。リンパ節転移は認めなかった。

3 症例の細胞像のまとめと乳頭癌との比較

甲状腺 3 例の HTT の細胞診所見についてまとめると、真の乳頭状構造やシート状構造が存在しない点 (3 例中 3 例)、細胞配列が平面的である点 (3 例中 3 例)、腫瘍細胞の N/C 比が低い点 (3 例中 2 例) が特徴的と思われる。

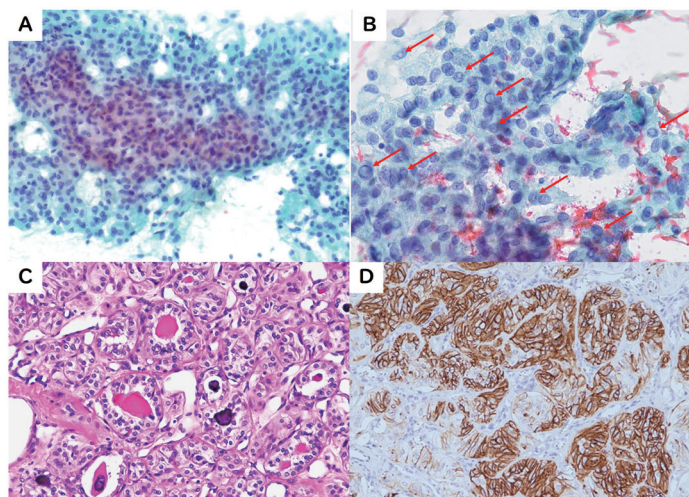


写真 4 症例 3

- (A) 細胞診中拡大パパニコウ染色。核重積性のみられる充実性細胞集塊。N/C 比はやや高い。
 (B) 細胞診強拡大パパニコウ染色。核内細胞質封入体 (赤矢印) を多数認める。
 (C) 組織診 HE 染色。やや N/C 比の高い細胞が胞巣状や濾胞状に増殖している。核は明るく乳頭癌類似で、砂粒体もみられる。
 (D) 組織診免疫染色: Ki-67 の細胞膜陽性像がみられる。

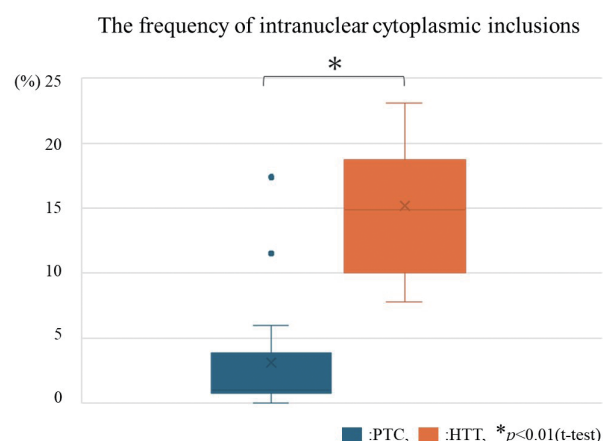
た。

核内細胞質封入体は 3 例中 3 例に認められた。封入体の形態は乳頭癌でみられるそれと形態的に違いは見いだせなかったが、HTT ではその数が非常に多かった。そこで HTT 3 例と、当施設で診断し無作為に抽出した乳頭癌 8 例 (年齢 22-78 歳, 腫瘍径 11mm-34mm) の細胞診標本を用いて、核内細胞質封入体の出現率を比較した。核内細胞質封入体出現率 (%) = (視野中の核内細胞質封入体を有する細胞 ÷ 腫瘍細胞数) × 100 とし、高倍率で HTT は全 11 視野、乳頭癌は全 17 視野を観察した結果、HTT の核内細胞質封入体出現率は平均 15.2% であり、乳頭癌の平均 3.8% と比較して有意に高率であった ($p < 0.01$, t 検定) (図 1)。

考察

硝子化索状腫瘍 (HTT) は乳頭癌と核所見に類似性があるため、乳頭癌と誤診されやすく、その正診率は高くない。Saglietti らによる 122 例の HTT の文献的レビューでは、HTT の 60% は術前細胞診で悪性 (または悪性の疑い) と診断されており、HTT と正しく推定されたのはわずか 8% であることが明らかにされた¹⁾。18 例の HTT を検討した最近の報告では、術前細胞診の判定は良性 1 例 (5.5%), 意義不明 4 例 (22.2%), 濾胞性腫瘍 6 例 (33.3%), 悪性の疑い 5 例 (28%), 悪性 2 例 (11%) であった²⁾。いずれも HTT の術前細胞診診断の難しさを強調する報告である。我々の検討でも 3 例中 1 例は術前細胞診で悪性の疑いと判定され、また 2 例は悪性が否定できずリンパ節郭清が施行された。

HTT と乳頭癌の細胞診における鑑別は重要であり、そ



	Average frequency of intranuclear cytoplasmic inclusions [range]
PTC (n=8, 17HPFs)	3.8% [0-17.4]
HTT (n=3, 11HPFs)	15.2% [7.8-23.0]

図 1 乳頭癌と硝子化索状腫瘍の細胞診における核内細胞質封入体出現率

HTT における核内細胞質封入体の出現率は乳頭癌に比較して有意に高い。下表は核内細胞質封入体出現率の平均値と範囲。PTC; 乳頭癌, HTT; 硝子化索状腫瘍, HPF; 高倍率視野。

の鑑別点についてはすでに既報論文がいくつか出されている²⁻⁷⁾。これらで共通して強調されている HTTP の細胞所見の特徴としては、血性背景、高い細胞密度、真の乳頭状構造やシート状構造が存在せず、無構造な硝子物を中心とした放射状配列がみられる、細胞質が豊富で N/C 比が低いなどがあげられる。特に血管軸を有する真の乳頭状構造が見られない点は多くの報告で強調されている。今回の検討でも真の乳頭状構造が存在せず平面的である点、腫瘍細胞の N/C 比が低い点、無構造な硝子物を中心とした放射状配列がみられる点など、特徴的とされる所見が再確認された。

我々は HTTP と乳頭癌における核内細胞質封入体の出現頻度を比較し、HTTP の核内細胞質封入体出現率が乳頭癌と比較して圧倒的に高いことを示した。Casey らは HTTP 29例の検討で、10例に核100個あたり12個以上（最大20個）、残り19例にも1～12個と比較的多数の核内細胞質封入体が見られたと報告している³⁾。また堀部らは、HTTP の核内細胞質封入体は乳頭癌と同様の形態であるが、核内細胞質封入体は1つの細胞集団で10～20%程度にみられ、乳頭癌に比べその出現頻度はかなり多いものと考えられると述べている⁸⁾。これらの報告は我々の結果とおおむね合致する。核内細胞質封入体は HTTP や乳頭癌のほか、髄様癌や未分化癌でもときに観察され、腺腫様甲状腺腫でもまれに（0.2%）みられることがある⁹⁾。したがって核内細胞質封入体の存在のみで診断を決定することは危険であるが、Kuma らは HTTP の細胞診標本において核内細胞質封入体は100%に検出され、乳頭癌の75%よりも高率であったと報告しており、核内細胞質封入体は乳頭癌よりもむしろ HTTP にみられやすい所見であることは認識しておく必要がある¹⁰⁾。

HTTP は一般に辺縁整の境界明瞭な充実性腫瘍であり、我々の経験した6例の HTTP（今回提示した3例＋細胞診データが入手できなかった3例）も、いずれも浸潤傾向のない境界明瞭な腫瘍であった。甲状腺術前診断において細胞診の果たす比重は大きい、迷う場合には超音波所見など細胞形態以外の情報も考慮すべきだろう。Hirokawa らによって免疫組織化学での Ki-67 (Mib-1) の細胞膜陽性像が HTTP に特徴的であると報告されているが、この所見は、免疫組織化学と比較して感度は低いものの、免疫細胞化学でも再現可能であることが報告されている¹¹⁻¹³⁾。また HTTP では乳頭癌で高頻度に見られる BRAF 変異は認められず、GLIS-PAX8 の遺伝子再構成が特徴的とする報告が相次いでおり、遺伝子異常の検索も今後有用な鑑別方法として期待される¹⁴⁻¹⁶⁾。

HTTP を疑った場合にどの判定区分に入れるべきかについては議論が分かれるが、HTTP はその圧倒的多数が良性の経過をたどることを考慮すると、不必要な甲状腺全摘出やリンパ節郭清は避けるべきであり、安易に悪性と判定しないことが肝要である¹⁷⁾。Ito らは、細胞診所見で HTTP が疑われ臨床的にも悪性の疑いがない症例には、積

極的経過観察（active surveillance）も選択されうると述べている¹³⁾。一方で彼らは、細胞診で HTTP が疑われるも臨床的に乳頭癌の可能性が否定できず手術が行われた9人の患者のうち、7人（78%）は実際に HTTP であったが、2人（22%）は乳頭癌と最終診断されたとも報告している。今後 HTTP のより適切な臨床的対応を決定していくためにも、細胞像を中心とした HTTP の総合的な理解が必要である。

結語

HTTP の細胞所見の特徴として、細胞の N/C 比が低く、細胞集塊辺縁のほつれを伴った平面的な配列や、無構造な硝子物を中心とした放射状配列、多数の核内細胞質封入体が見られることを確認した。甲状腺結節細胞診で核内細胞質封入体が著明にみられた場合は、乳頭癌よりもむしろ HTTP を考慮すべきである。

筆者らには、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

A hyalinizing trabecular tumor (HTT) of the thyroid is a low-risk tumor with nuclear findings similar to those of papillary carcinoma. Preoperative cytology plays an important role in determining treatment strategies for thyroid nodules. Therefore, it is crucial to understand the cytological characteristics of HTT and distinguish it from papillary carcinomas. The cytological features of the three cases of HTT we experienced at our facility were a low N/C ratio of tumor cells, a flat arrangement, and a radial arrangement centered on a hyaline-like amorphous substance. The frequency of intranuclear cytoplasmic inclusions in HTT was significantly higher than that in papillary carcinoma (15.2% vs. 3.8%, $p < 0.01$). If a large number of nuclear cytoplasmic inclusions are observed in the cytological examination of a thyroid nodule, HTT should be considered rather than papillary carcinoma.

参考文献

- 1) Saglietti C, Piana S, La Rosa S, et al. Hyalinizing trabecular tumour of the thyroid: fine-needle aspiration cytological diagnosis and correlation with histology. *J Clin Pathol* 2017; 70: 641-647.
- 2) Dell'Aquila M, Gravina C, Cocomazzi A, et al. A large series of hyalinizing trabecular tumors: Cytomorphology and ancillary techniques on fine needle aspiration. *Cancer Cytopathol* 2019; 127: 390-398.
- 3) Casey MB, Sebo TJ, Carney JA. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland: cytologic features in 29

- cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 859-867.
- 4) Podany P, Gilani SM. Hyalinizing trabecular tumor: Cytologic, histologic and molecular features and diagnostic considerations. *Ann Diagn Pathol* 2021; 54: 151803.
 - 5) Bakula-Zalewska E, Cameron R, Gałczyński JP, et al. Hyaline matrix in hyalinizing trabecular tumor: Findings in fine-needle aspiration smears. *Diagn Cytopathol* 2015; 43: 710-713.
 - 6) Nielsen L, Gallardo AMC, Alonso PP, et al. Diagnostic clues for hyalinizing trabecular tumor on fine needle aspiration cytology. *Cytojournal* 2023; 29: 19.
 - 7) Rong X, Wei S, Mala G, et al. Cytomorphologic and Molecular Features of Hyalinizing Trabecular Tumor of Thyroid: Smears and ThinPrep, *J Am Societ Cytopathol* 2024; 13: S38.
 - 8) 堀部良宗, 笠原正男, 是松元子ほか. 甲状腺硝子化索状腺腫—穿刺吸引細胞診の2例—. *日臨細胞誌* 1995, 34: 1113-1118.
 - 9) 丸田淳子. 核内細胞質封入体のみられた甲状腺良性疾患. *日臨細胞誌* 1993; 32: 833-839.
 - 10) Kuma S, Hirokawa M, Miyauchi A, et al. Cytologic features of hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid. *Acta Cytol* 2003; 47: 399-404.
 - 11) Hirokawa M, Shimizu M, Manabe T, et al. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid: its unusual cytoplasmic immunopositivity for MIB1. *Pathol Int* 1995; 45: 399-401.
 - 12) Casey MB, Sebo TJ, Carney JA. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland identification through MIB-1 staining of fine-needle aspiration biopsy smears. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 506-510.
 - 13) Ito Y, Hirokawa M, Kousaka K, et al. Diagnosis and management of hyalinizing trabecular tumor of the thyroid: a single-institution experience. *Endocr J* 2021; 68: 1403-1409.
 - 14) Baloch ZW, Puttaswamy K, Brose M, et al. Lack of BRAF mutations in hyalinizing trabecular neoplasm. *Cytojournal* 2006; 3: 17.
 - 15) Nikiforova MN, Nikiforov YE, Ohori NP. GLIS rearrangements in thyroid nodules: A key to preoperative diagnosis of hyalinizing trabecular tumor. *Cancer Cytopathol* 2019; 127: 560-566.
 - 16) Nikiforova MN, Nikitski AV, Panebianco F, et al. GLIS Rearrangement is a Genomic Hallmark of Hyalinizing Trabecular Tumor of the Thyroid Gland. *Thyroid* 2019; 29: 161-173.
 - 17) Carney JA, Hirokawa M, Lloyd RV, et al. Hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland are almost all benign. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1877-1889.

症例報告

上咽頭に認められた骨髄肉腫の一例

独立行政法人 国立病院機構 鹿児島医療センター 臨床検査科¹⁾

独立行政法人 国立病院機構 熊本医療センター 臨床検査科²⁾

独立行政法人 国立病院機構 鹿児島医療センター 病理診断科³⁾

吉野 歩¹⁾ 江藤 裕哉¹⁾ 赤峯 未紀²⁾ 磯口 藍斗¹⁾ 波野 真伍¹⁾
高瀬 泉¹⁾ 城ヶ崎 泰代³⁾ 後藤 正道³⁾ 野元 三治³⁾

【内容抄録】

背景 骨髄肉腫 (Myeloid sarcoma: MS) は骨髄以外の部位に発生する白血病の腫瘍形成性病変で全身のいかなる部位にも発生する疾患である。今回、上咽頭に認められた骨髄肉腫の一例を報告する。

症例 60代女性。一週間前より発熱・耳閉感・難聴あり近医受診。上咽頭から耳管咽頭周囲に炎症を疑う所見あり。捺印細胞診標本にて結合性の無い中型～やや大型の円形腫瘍細胞を多数認めた。N/C 比が高く、切れ込みを有する類円形核と好塩基性の細胞質を持ち、一部にアウエル小体が認められた。病理組織学的に病変は表層を多列線毛円柱上皮に覆われており、大型不整形核を有する胞体の乏しい腫瘍細胞の増殖を認めた。免疫染色で腫瘍細胞は CD19+, CD34+, CD117+, MPO+, CD3-, CD4-, CD8-, CD10-, TdT- の染色性を示し、骨髄芽球由来と判明し MS と診断された。転院先の骨髄検査で急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) M4 が推測されたが、染色体分析 t (8;21) (q22;q22.1)、白血病キメラスクリーニング陽性 (RUNX1-RUNX1T1 mRNA 1.3×10^5 コピー/μgRNA) であった。

結語 本症例では細胞質内にアウエル小体を認めたことから、白血病細胞を推測することは可能であった。円形細胞腫瘍を認めた場合は血液疾患の既往や臨床検査値を確認し、MS を鑑別に挙げ細胞質所見の確認をすることが重要であると考えられる。

Key words : myeloid sarcoma, granulocytic sarcoma, acute myeloid leukemia, nasopharynx, Auer's body

はじめに

骨髄肉腫 (Myeloid sarcoma: MS) は顆粒球肉腫 (Granulocytic sarcoma: GS) や緑色種 (Chloroma) とも呼ばれ、骨髄以外のいかなる部位にも発生する骨髄芽球由来の腫瘍とされる。急性骨髄性白血病 (acute myeloid

leukemia: AML) の 3% に MS が認められる。白血病の発症時に認めることが多い。発症部位は皮膚、リンパ節、消化管に多いが全身に発生する^{1,2)}。また細胞像を観察する機会は少ない³⁾。今回、上咽頭に認められた MS の一例を報告する。

A case of myeloid sarcoma in the nasopharynx.

Ayumu YOSHINO (CT, IAC)¹⁾

Yuuya ETOU (CT, IAC)¹⁾

Minori AKAMINE (CT, JSC)²⁾

Aito ISOGUCHI (MT)¹⁾

Shingo NAMINO (MT)¹⁾

Izumi TAKASE (MT)¹⁾

Yasuyo JYOGASAKI (MD)³⁾

Masamichi GOTO (MD)³⁾

Mituharu NOMOTO (MD)³⁾

1) Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Kagoshima Medical Center

2) Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center

3) Department of Pathology, National Hospital Organization Kagoshima Medical Center

症例

60代 女性

既往歴

尿管結石、胆のう摘出。

主訴・現病歴

一週間前より耳閉感・難聴あり近医受診。上咽頭から耳管咽頭口周囲に炎症を疑う所見があり腫瘍性病変を否定できず、当院耳鼻科紹介受診となった。上咽頭に腫瘍を認め生検が施行された。

内視鏡所見 (当院来院時)

上咽頭の両側耳管咽頭口より天蓋にかけ腫瘍を認め (写真1)、天蓋部正中中部で連続性は認められない。中下咽頭、喉頭部に異常は認められなかった。

CT 画像所見 (当院来院時)

上～中咽頭部に腫脹を認めたが腫瘍性病変は確認でき

なかった。椎体周囲～胸腔内、一部脊柱管内、胸骨周囲に軟部陰影認めた（写真2）。血液疾患（AML+MS）が疑われた。

血液検査所見（当院来院時）

白血球数が $67.03 \times 10^3/\mu\text{L}$ と著明な増加を認めた。大球性貧血と血小板減少を認め、LD（IFCC）値629U/L、sIL2R 値933U/mLの増加も認められた（表1）。

末梢血液像（当院来院時）

末梢血の目視分類にて芽球様細胞を16.5%認めた。芽球様細胞の細胞質内にアウエル小体（写真3A）を認めた。ミエロペルオキシダーゼ染色（myeloperoxidase stain: MPO）陽性（写真3B）、エステラーゼ染色（esterase stain: EST）陰性（写真3C）。

捺印細胞所見

採取された生検より捺印標本を作製した。捺印標本にて結合性の無い中型～やや大型の円形細胞を多数認めた（写真4A）。N/C比が高く、切れ込みを有する類円形核、

May-Giemsa 染色にて好塩基性の細胞質を持ち、一部の細胞にアウエル小体が認められた（写真4B）。円形細胞は末梢血液中に出現していた芽球と同様の形態を呈しておりAMLが疑われた。

病理所見

病変は表層を多列線毛円柱上皮に覆われており（写真5A）、大型不整形核を有する胞体の乏しい腫瘍の増殖を認めた（写真5B）。免疫染色にてCD19+、CD34+、CD117+、MPO+、CD3-、CD4-、CD8-、CD10-、TdT-であった（写真6）。腫瘍細胞は骨髓芽球であり、MSと診断された。Aberrant CD19陽性であることからAMLt (8;21) (q22;q22.1) が疑われた。

血液検査所見（転院先）

白血球数の著明な増加と目視分類で芽球様細胞を22.5%認めた（表1）。

骨髓検査所見（転院先）

骨髓芽球 44%（Type I 36.4%、Type II 7.6%）、前骨髓

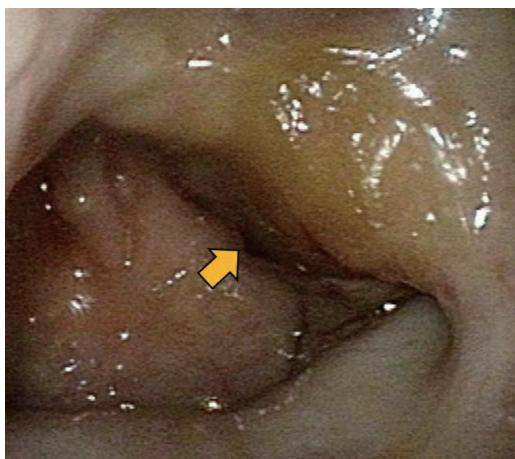


写真1 内視鏡像

両側耳管咽頭口より天蓋にかけ腫瘤を認めた（矢印）。

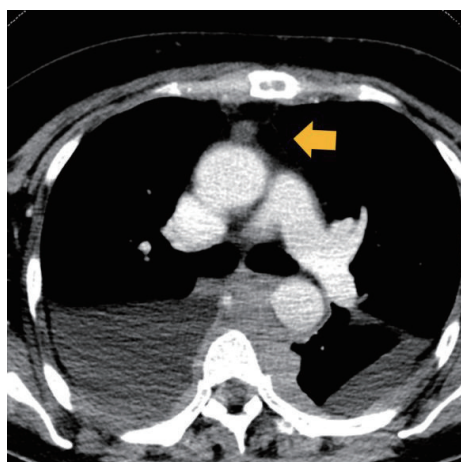


写真2 CT画像

椎体周囲～胸腔内、一部脊柱管内、胸骨周囲に軟部陰影認める。均一に増強され、取り囲まれている骨の破壊性変化は確認できない。

表1 採血所見（当院来院時と転院先）

	当院	転院先	単位
WBC	67.03	72.76	$10^3/\mu\text{L}$
RBC	1.39	1.45	$10^6/\mu\text{L}$
HGB	5.5	5.5	g/dL
MCV	122.3	120.7	fL
MCH	39.6	37.9	pg
MCHC	32.4	31.4	g/dL
HCT	17	17.5	%
PLT	44	49	$10^3/\mu\text{L}$
目視分類			
Promyelo	0.5	1.0	%
Myelo	30.0	35.5	%
Meta	1.5	2.5	%
Stab	0.5	2.0	%
Seg	31.0	20.0	%
Lymph	6.5	6.0	%
Mono	13.5	10.0	%
Other	16.5	22.5	%

白血球数の増加と目視分類にて芽球の出現を認めた。

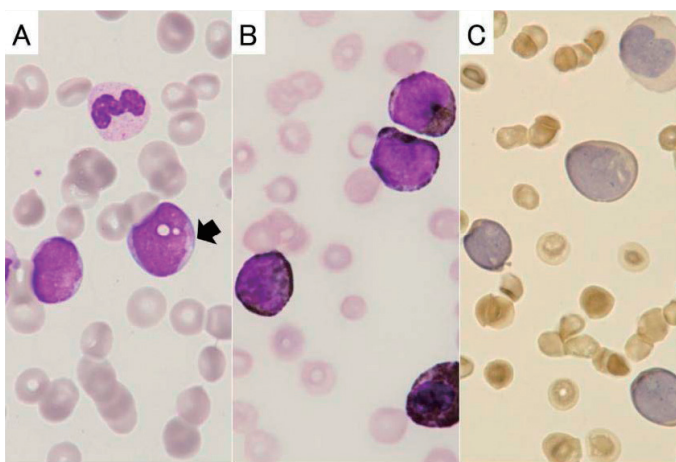


写真3 末梢血液像（対物100倍）

A: May Giemsa 染色、アウエル小体（矢印）を認める。

B: MPO 陽性。

C: EST（二重染色）陰性。

球 5.6%, 骨髓球 10.6%, 後骨髓球 6.8%, 杆状核球 3.2%, 分葉核球 8.6%, 前単球 7.0%, 単球 5.2%, リンパ球 5.8%, M/E 66.8. 骨髓芽球 α NB・ASD (-), ASD (-) ~ (+). NEC: 好中球系85.3%, 単球系13.2%. 顆粒球系に50%以上の異形成を認め, 末梢血での単球数の増加(7276/ μ L)を認め AML (M4) 疑いと判定された.

遺伝子染色体検査 (転院先)

詳細な病型分類と予後予測のため骨髓液を用いた染色体検査 (G-band 法) と白血病キメラスクリーニングを施行した. 染色体検査 (G-band 法) にて46, XX, t (8;21)

(q22;q22.1) が認められた (写真7). 白血病キメラスクリーニングにて *RUNX1-RUNX1T1* mRNA 変異陽性 (1.3×10^5 コピー / μ g RNA) が認められた. *FLT3* 遺伝子変異解析にて変異は認めなかった.

臨床経過

AML が疑われ精査加療目的のため当院より転院となった. 転院先にて骨髓検査と化学療法・放射線療法が施行された. 転院時に認められた骨髓中の芽球の減少, MRI にて腫瘍の著明な縮小を認めたことから CR と判定され退院となった. 現在経過観察中である.

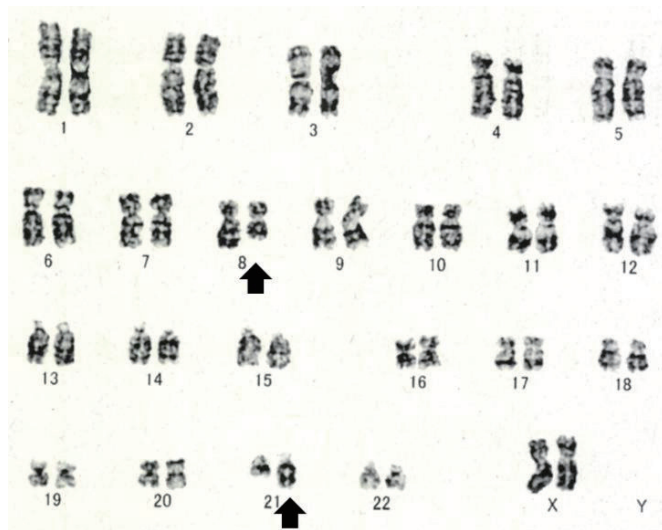
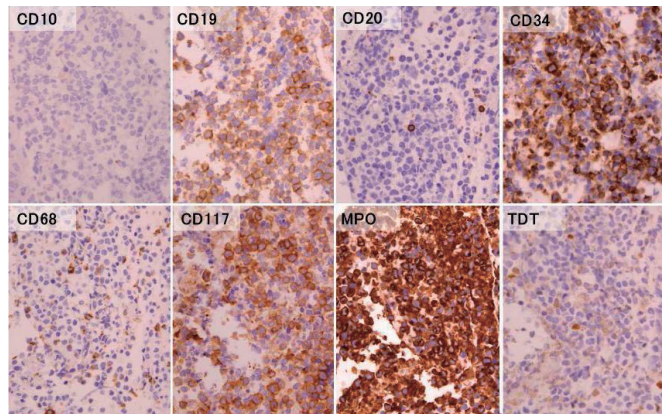
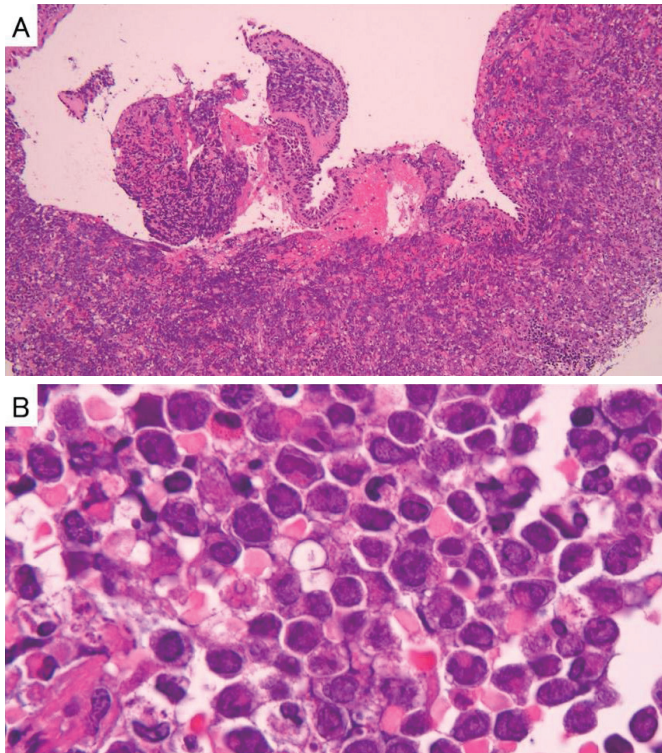
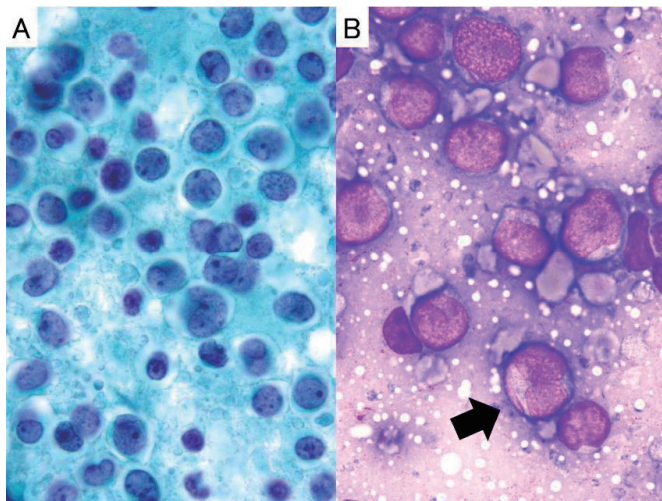


写真4 (左上) 捺印細胞像

A: 上皮性結合性は認められない. (Pap 対物100倍)

B: アウエル小体 (矢印) を認める. (May Giemsa 染色 対物100倍)

写真5 (左下) 上咽頭生検

A: 病変は表層を多列線毛円柱上皮に覆われ胞体の乏しい腫瘍の増殖を認めた. (HE 染色 対物20倍)

B: 大型不整形核を有する胞体の乏しい腫瘍の増殖を認めた. (HE 染色 対物100倍)

写真6 (右上) 免疫組織化学染色所見 (対物20倍)

CD19, CD34, CD117, MPO 陽性.

写真7 (右下) 染色体検査 (G-band 法)

t (8;21) の転座を認めた.

表2 Giemsa 染色における自験例と既報告の比較

	n	結合性	細胞形	細胞質	核形	クロマチン	核小体	アズール顆粒	アウエル小体	多彩性
Our case.	1	無	円形	好塩基性	類円形・一部不整	微細	明瞭	+	小数	-
Aruna.et.al.(2014)	2	無	大型円形	好塩基性	N/A	微細	N/A	N/A	小数	OCC
Brijesh et al.(2013)	2	N/A	N/A	好塩基性	N/A	N/A	N/A	+	小数	N/A
Iwagami.et.al.(2009)	1	N/A	円形	N/A	類円形・一部不整	細網状	明瞭	+	-	N/A
Yae et al.(2008)	27	N/A	N/A	好塩基性	N/A	N/A	明瞭	+	-	OCC
Kitai.et.al.(2002)	1	無	N/A	N/A	不整	微細	明瞭	+	-	+

N/A : Not Available OCC:Occasional

考察

MS は WHO 分類 (2024) では骨髄以外の部位に発生する骨髄芽球由来の腫瘍と定義されている。10% 以下の症例で多発して認められる。皮膚、リンパ節、消化管に多く認められ、頭頸部領域では軟口蓋、上咽頭、気道に多い^{1,4)}。高齢男性に多いとされ、発生年齢は生後1カ月から89歳と広範囲であるが中央値は56歳とされる¹⁾。AML の3% にMSを伴い本症例のように発症時に出現する事が多い。またAMLや骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes: MDS)、骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms: MPN) の再発時やその前駆症状として認められる場合や末梢血や骨髄での芽球増加を伴わず孤発性に生じる場合がある²⁾。MSは発症頻度も低いことから、治療法についての前方視的研究は行われておらず、症例報告を取りまとめた後方視的な報告がほとんどである²⁾。MSを発症しやすいAMLの遺伝子異常としてt(8;21)(q22;q22), inv(16), (p13.q22)等があり、t(8;21)はMSの3.3~53%に認められる^{5,6)}。t(8;21)(q22;q22)やRUNX1変異はAML M2で多いとされるが、M1やM4症例でも稀に認められるとされる⁷⁾。

MSは病理組織学的に未熟な骨髄系細胞の増殖よりなる腫瘍で、多くの症例で未熟顆粒系細胞の増殖が認められ分化傾向の有無を問わないとされる^{1,5)}。腫瘍細胞の分化度よりblastic type, immature type, differentiated typeに分類され、免疫組織学的にCD68, MPOが高率に陽性となる。骨髄系細胞はCD13, CD33, CD117, 単球系細胞はCD14, CD163, CD11が陽性となる¹⁾。本例ではCD34陽性細胞を多数認めたことからblastic typeに相当し腫瘍細胞は主に骨髄芽球より構成されN/C比の高い細網な核クロマチンを示す細胞の増殖を認めた⁵⁾。

MSの細胞像はN/C比の高い腫瘍細胞の出現、大型で比較的広い細胞質、明瞭な核小体を有する骨髄芽球相当の腫瘍細胞の混在を細胞学的特徴とする⁸⁾。諸家の報告^{3,10-13)}と比較したが腫瘍細胞は好塩基性の細胞質を有し、明瞭な核小体を認めることが殆どであった。アウエル小体は主にAMLの場合に白血病細胞の細胞質内に出現するが¹⁴⁾MS症例においては少数認められる(表2)。急性骨髄単球性白血病 (acute myelomonocytic leukemia: AMML) においてもアウエル小体は出現するが、悪性リンパ腫 (malignant lymphoma: ML) や急性リンパ球性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) では出現しな

い¹⁴⁾。

円形腫瘍細胞を認める際の細胞学的鑑別としてML、神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor: NET)、悪性黒色腫 (malignant melanoma: MM) との鑑別が挙げられる⁸⁾。本症例では上皮性結合性を認めない点でNETは除外された。MSはMLと鑑別困難な症例が存在し、形態学鑑別のみでは誤診率が47%であったとの報告がある^{1,9)}。本症例は末梢血液と捺印標本にてアウエル小体を伴った芽球細胞の出現を認めたため白血病細胞の推定が容易であったが、アウエル小体を認めない症例では推測が困難になると考えられる。岩上らは細胞診標本中に出現する円形細胞にアウエル小体を認めなかったが、末梢血中に芽球を認めたことより白血病細胞の存在を推測している¹⁰⁾。鍛代らはAMLの既往歴よりMPO酵素抗体法にて骨髄芽球の存在を推測している³⁾。

MSは全身の各部位に発生報告があるため円形腫瘍細胞の出現を認めた場合、血液疾患の既往確認、血液検査データを踏まえ本疾患推測のための検索を行うことが重要と考えられる。MSはAML発症時に多いことや末梢血液中や骨髄に芽球細胞の出現を認めない症例が存在するためMPOやEST、免疫染色の併用が判定を進めるうえで重要で、迅速な判断と対応が必要と考えられる。

結語

MSはML等の円形細胞と鑑別を要するが、細胞質内にアウエル小体が確認できれば判定することは可能である。鑑別困難な症例において血液疾患の既往や臨床検査所見の確認やMPO染色や免疫染色の実施が判定の一助となりえるため総合的に判定を進めていくことが重要である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Myeloid sarcoma (MS) is a rare mass-forming lesion of leukemia that occurs in sites other than the bone marrow and can occur throughout the body. We report a case of MS in the nasopharynx.

Case: A woman in her 60s had been experiencing fever, ear congestion, and ear fullness and visited a local doctor. There

were signs suggesting inflammation from the nasopharynx to the pharyngeal and eustachian tube area. Imprint cytology specimens showed numerous medium to slightly large round cells with no binding. They had a high N/C ratio, cleaved round nuclei and basophilic cytoplasm, and some Auer's bodies were observed. Histopathologically, the surface of the lesion was covered with ciliated pseudo-columnar epithelium and tumor proliferation with few cytoplasmic bodies and large irregular nuclei was observed. Immunostaining showed positive for CD19, CD34, and MPO, and negative for CD3, CD4, CD8, CD10, and TdT. The tumor cells were myeloblasts, and the patient was diagnosed with MS. After transfer a bone marrow smear revealed acute myeloid leukemia (AML) M4 and chromosome analysis showed t (8; 21)(q22; q22.1), and leukemia chimera screening was positive (*RUNX1-RUNX1T1* mRNA 1.3×10^5 copies/ μ g RNA).

Conclusion: MS is a rare disease that requires differentiation from round cell neoplasms such as malignant lymphoma, but it was possible to confirm the diagnosis by the presence of Auer's bodies in the cytoplasm. In difficult cases, it is important to make a comprehensive diagnosis, based on a history of hematological diseases, laboratory test findings, and peroxidase staining and immunohistochemistry.

参考文献

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours, 5th ed., Hematolymphoid Tumors PartA. Lyon: IARC, 2024; 165-168.
- 2) 日本癌学会. がん診療ガイドライン. http://jsco-cpg.jp/guideline/12.html#I_1 (2024年10月11日アクセス)
- 3) 鍛代久美子, 梶原博, 清水透・他. 耳下腺および副咽頭間隙に再発した急性白血病の1例. 日臨細胞誌 2002; 41: 459-460.
- 4) Suzuki J, Harazaki Y, Morita S, et al. Myeloid Sarcoma of the Paranasal Sinuses in a Patient with Acute Myeloid Leukemia. Tohoku JExp Med. 2018; 246 (2), 141-146.
- 5) 定平吉都, 北川昌伸. 腫瘍病理鑑別アトラス造血器腫瘍. 176-179, 文光堂, 東京, 2013
- 6) Tokunaga K, Yamamura A, Ueno S, et al. Isolated Pancreatic Myeloid Sarcoma Associated with t (8;21) / RUNX1-RUNX1T1 Rearrangement. Int, Med; 2018; 57: 563-568.
- 7) ATRAS OF GENETICS and CYTOGENETICS in ONCOLOGY and HEMATOLOGY. t (8; 21)(q22; q22) RUNX1/RUNX1T1. [https://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1019/t\(8;21\)\(q22;q22\)-runx1-runx1t1](https://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1019/t(8;21)(q22;q22)-runx1-runx1t1) (2024年10月11日アクセス)
- 8) 公益社団法人日本臨床細胞学会編. 細胞診ガイドライン 4 呼吸器・胸腺・体腔液・リンパ節 2015年版. 221, 文光堂, 東京, 2015
- 9) Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma. Cancer 2002; 94: 1739-1746.
- 10) 岩上みゆき, 米山こずえ, 鹿児島真紀・他. 乳腺 myeloid sarcoma の1例. 日臨細胞誌 2009; 48: 301-305.
- 11) S Aruna, Jadhav M N, Haravi Rekha M, et al. Granulocytic Sarcoma - Cytodiagnosis of Two Cases. International Journal of Health Sciences & Research. ; 2014; 4: 294-298.
- 12) B Thakur, K Varma, V Misra, et al. Granulocytic Sarcoma Presenting as an Orbital Mass: Report of Two Cases. Journal of Clinical and Diagnostic Research; 2013; 7: 1704-1705.
- 13) Suh YK, Shin HJ. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Granulocytic Sarcoma A Clinicopathologic Study of 27 Cases. J Korean Med Sci; 2008; 23: 635-43.
- 14) 公益社団法人日本臨床細胞学会 細胞診用語解説委員会編. 細胞診用語解説集. <https://cdn.jscc.or.jp/wp-content/themes/jscc/zassi/saiboushinyougo.pdf>. (2025年3月7日アクセス)

症例報告

肉腫様肝細胞癌の細胞像 —病理解剖症例の報告—

沖縄協同病院 病理診断科¹⁾ 沖縄協同病院 中央臨床検査室²⁾ 福井大学 腫瘍病理学³⁾

樋口佳代子¹⁾ 高良 雅美²⁾ 新田 郁子²⁾
吉野 仁高²⁾ 内間 良二¹⁾ 福島 万奈³⁾

【内容抄録】

背景 肉腫様肝細胞癌はまれな高悪性腫瘍であるが細胞像の報告はほとんどない。

症例 73歳男性。1週間前から持続する上腹部痛を主訴に来院。腹部CTでは肝尾状葉内側部から左腹腔内に増生する62×135mm大の腫瘍を認めた。腹部腫瘍の経胃的EUS-FNAでは中心性の類円形核を有する立方状細胞集団がみられ、非腫瘍性肝細胞集団と判定された。腹水細胞診では多辺形の大高度異型細胞、腹膜播種結節の生検捺印標本では多形性に富む単核・多核の巨細胞など肉腫様細胞像がみられたが、ともに一部に上皮様の細胞接着がみられた。播種結節の組織所見から悪性神経鞘腫を最も疑った。患者は入院29日目に死亡、病理解剖を実施したところ、腹腔内の肉腫様腫瘍は肝尾状葉内の分化型肝細胞癌と連続・移行しており、本例は分化型肝細胞癌の脱分化により発生した肉腫様肝細胞癌と診断された。EUS-FNAでみられた肝細胞集団は再検討の結果腫瘍内の高分化型肝細胞癌成分と考えられた。

結語 肝細胞癌は多彩な細胞像を示しうることを念頭におく必要がある。肉腫型肝癌の細胞診断は難しいが腫瘍細胞間の細胞接着が上皮性起源を疑う手がかりとなる可能性がある。

Key words : sarcomatoid hepatocellular carcinoma, cytology, autopsy case

はじめに

肉腫様肝細胞癌はまれな高悪性腫瘍であるが細胞像に関する報告はほとんどない。今回肝腫瘍の治療歴のない患者の腹腔内腫瘍として発生し病理解剖にて診断が確定した肉腫様肝細胞癌の1例を経験したので細胞所見を中心に報告する。

症例

患者 : 73歳, 男性

主訴 : 1週間持続する上腹部痛

家族歴 : 特記事項なし

既往歴 : 高血圧, 心房細動

現病歴 : 1週間前から持続する上腹部痛を主訴に来院。

Cytology of sarcomatoid hepatocellular carcinoma-an autopsy case report.

Kayoko HIGUCHI (MD)¹⁾

Masami TAKARA (CT)²⁾

Ikuko NITTA (CT)²⁾

Masataka YOSHINO (CT)²⁾

Ryoji UCHIMA (MD)¹⁾

Mana FUKUSHIMA (MD)³⁾

1) Department of Diagnostic Pathology, Okinawa Kyodo Hospital

2) Department of Clinical Laboratory, Okinawa Kyodo Hospital

3) Department of Tumor Pathology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

来院時、腹部造影CTにて肝尾状葉の内側付近から左腹腔内に成長する135mm×62mmの腫瘍が認められた(写真1)。鑑別診断として下大静脈原発の血管肉腫、消化管間質腫瘍および肝の悪性腫瘍が挙げられた。入院時の血液検査では、LDHが275IU/L、CRPが8.96mg/dLと上昇、腫瘍マーカーのPIVKA-IIが2649.4mAU/mlと上昇していたがAFPは8.8ng/mlと正常範囲内であった。感染症検査では、HBs抗原(−)、HBs抗体(−)、HBc抗体(+), HCV抗体(−)で、HBV既感染と考えられた。

入院後の経過 : 入院2日目に胃内から左側腹部腫瘍に対してEUS-FNAを施行したが細胞診判定は陰性、腫瘍細胞は含まれていないとされた。8日目の腹水穿刺細胞診では悪性、肉腫疑いであった。9日目に腹腔鏡下に播種結節の生検を行い、病理組織診断にて悪性神経鞘腫疑いとされ14日目よりアドリアマイシンによる治療が開始されたが、腫瘍は増大し続け、29日目に死亡し、病理解剖が行われた。

細胞診所見

EUS-FNA細胞所見 : LBC検体で出血および多数の好中球を背景に、淡明から好酸性の立方状細胞質と、小さな核小体を示し、類円形で異型に乏しい中心性の核を有する細胞集団が出現していた(写真2)。セルブロックを用いた免疫染色ではHepatocyte陽性で、形態と合わせて総合的に非腫瘍性肝細胞集団と考え、陰性と判定した。病理解剖後の再検討により一か所で核分裂像が確認され

た (写真2 インシヨット),

腹水細胞所見: リンパ球, 組織球, 中皮細胞とともに多辺形の大型異型細胞が孤在性~上皮様細胞接着を示す小集団で出現していた. 出現細胞は2核~分葉状の高度の核異型, 核小体の高度腫大, クロマチン増量, 異常核分裂像などを示した. 一部に細胞接着がみられたが, 悪性中皮腫や他の上皮性腫瘍は考えにくく, 悪性, 肉腫の疑いと判定した (写真3).

腹膜播種結節の生検捺印細胞所見: 核小体の腫大のめだつ多核巨細胞や大型の bizarre cell など高度異型細胞が散在性に多数出現し, 異常核分裂像も散見された. 出現細胞は核小体の腫大, 核クロマチン増量がめだち未分化多形肉腫様の細胞所見であった (写真4A). 一部に大型異型細胞同士の上皮様の細胞接着を認めた (写真4B, 4C).

腹膜試験開腹時の肉眼所見および生検の組織学的所見: 腹腔内には血性腹水とともに多数のポリープ状の播種結節が腹膜表面に認められた (写真5). 腫瘍 (写真5の白点線部) 深部は観察困難で発生部位は特定できなかった.

播種結節の組織学的所見では, 核の腫大した大型の単

核細胞や多核巨細胞, 多辺形から紡錘形の細胞が密に増殖し未分化多形肉腫に類似していた (写真6A). 一部には腫瘍細胞の木目込み様細胞配列が観察された (写真6B) があきらかな癌成分は確認されなかった. また一か所で膠芽腫様の柵状壊死も認められた. 免疫染色では Pancytokeratin, EMA, E-cadherin, hepatocyte, AFP, glypican3, arginase-1, α -SMA, calretinin, WT-1, CD31, SOX10, MDM2 は陰性, INI1 (SMARCB1) の発現は保持されていたが, S100 が一部で弱陽性, H3K27me3 loss が推察されたため (表1), 形態と合わせて悪性神経鞘腫を最も疑った.

病理解剖所見: 腹腔内に2,500mlの血性腹水と1,221gの脱落した壊死性腫瘍組織が認められ, 腹膜には多数の播種結節が認められた. 肝臓では高度の壊死を伴う腫瘍が肝内から肝被膜を破って腹腔内にポリープ状に増生し, その根元付近の肝尾状葉が腫大していた. 固定後の肝の断面では肝尾状葉内に一部で出血を示し, 被膜・隔壁を伴う境界明瞭な腫瘍が認められ, 固定時に肝表面から脱落した腹腔内腫瘍と連続していた (写真7). 組織所見で

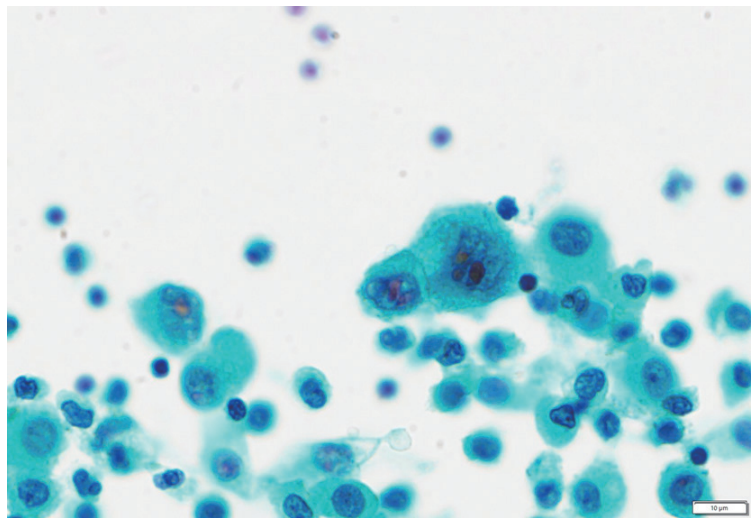
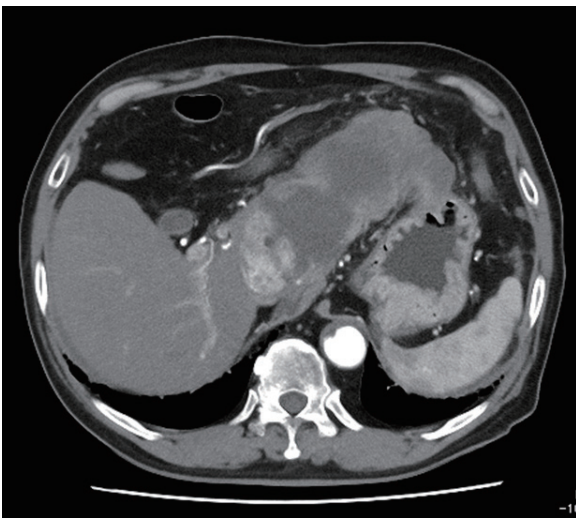


写真1 (左上) 入院時造影CT

尾状葉の内側に径62mm × 135mmの腫瘍がみられ周囲の臓器への浸潤が疑われた. 鑑別診断には大静脈由来の肉腫, GIST, 肝臓の悪性腫瘍などが挙げられた.

写真2 (左下) EUS-FNA 細胞所見

パパニコロウ染色 100倍

淡明から好酸性の立方状細胞質と, 小型核小体がみられる中心性の類円形核を有する細胞集団がみられ, 陰性, 非腫瘍性肝細胞集団と判定した.

病理解剖後の見直しにより核分裂像が少数確認された (インシヨット).

写真3 (右上) 腹水細胞所見

パパニコロウ染色 100倍

中皮細胞やリンパ球, 組織球とともに, 大型の核小体, 分葉状偏在核を有する多辺形の大型異型細胞が, 孤在性~上皮様接着をともなう小集団で出現していた. 悪性, 肉腫疑いと判定した.

は、腹腔内のポリープ状腫瘍は播種結節同様の多形肉腫様の高異型腫瘍で、尾状葉内の腫瘍は好酸性腫瘍細胞が毛細血管に囲まれた索状配列で増生する高分化から中分化型肝細胞癌が大部分をしめていたが、肝表面側では肉腫様成分と移行が認められた(写真8)。免疫染色では肉腫様成分は播種結節と同様の所見を示した。肝細胞癌と考えられた成分の免疫染色ではPan-cytokeratin, Hepatocyte, arginase1がびまん性に陽性であった。以上の所見より、本例は分化型肝細胞癌の脱分化により発生した肉腫様肝細胞癌およびその腹膜播種と診断された。腹膜播種以外には他臓器への転移はみられなかった。

細胞診検体の再検討により、EUS-FNSで認められ非腫瘍性と判定した肝細胞集団には少数ながら核分裂像が認められ、加えて核細胞質比が非腫瘍性肝細胞に比してやや高いと考えられることより、最終的に、腫瘍内の高分化型肝細胞癌成分が採取されていた可能性が高いと結論した(写真2)。

考察

肉腫様肝細胞癌は肉腫様紡錘形細胞や巨細胞が増生するまれな予後不良の高悪性腫瘍である^{1),2)}。肝癌に対して経皮的肝動脈塞栓術等の治療後に発生することが多いと

されており、初発時から肉腫様形態を示すことはまれである^{1),2)}。本例では入院時に肝癌治療歴がなかったことより臨床的に肉腫様肝細胞癌を疑うことが困難であったが、病理解剖により前駆病変としての分化型肝癌が肝内に確認され、肉腫様肝細胞癌の診断確定に病理解剖が役立った。

肝細胞癌の細胞像は分化度により異なり、高分化肝癌ではきれいな背景に異型に乏しい単一な多角細胞が索状、小腺管状、シート状に出現する。核は類円形で軽度肥大、細胞質は好酸性～淡明でしばしば脂肪滴を含む。異型が軽度なため非腫瘍性の肝細胞との鑑別はしばしば困難である³⁾。本例でEUS-FNAに出現し、陰性、非腫瘍性と判定された肝細胞集団は、再検討の結果、細胞密度や核細胞質比の軽度上昇、核分裂像の存在などの所見から最終的に高分化型肝細胞癌と考えられたが、非腫瘍性の肝細胞集団との鑑別が困難であった。中分化型肝細胞癌ではしばしば血性の背景に、より多くの細胞が大きな集塊で出現する。腫瘍細胞は豊富な好酸性細胞質を有し、核および核小体の腫大、クロマチン増量がみられ、しばしば細胞質内に胆汁色素を認める³⁾。低分化型肝細胞癌では血性、壊死性の背景に、結合性の低下した集塊や孤在性に細胞が出現する³⁾。核細胞質比の高い異型細胞や多

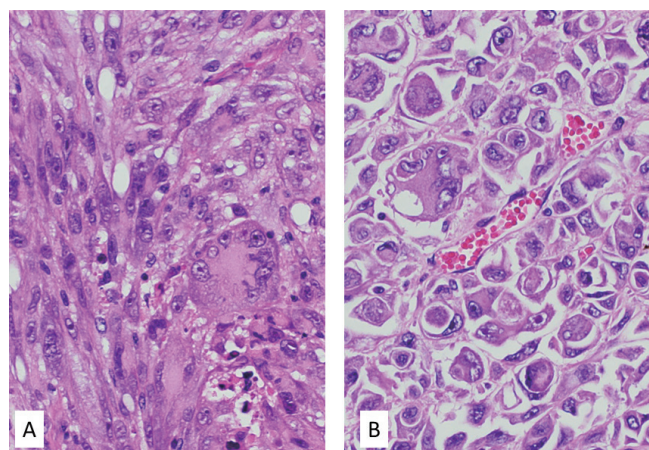
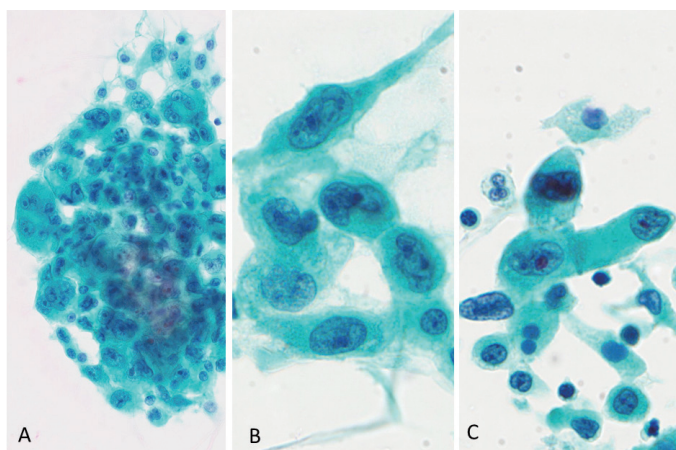


写真4 (左上) 腹膜播種結節の生検捺印細胞所見

A. パパニコロウ染色 40倍

多数の多核巨細胞や大型の bizarre cell などが出現し未分化多形肉腫様細胞所見がみられた。

B, C. パパニコロウ染色 100倍

一部では分葉状核を有する多角形大型細胞(B)や核偏在した円柱形の大型異型細胞(C)が上皮様の細胞接着をしめし出現していた。

写真5 (左下) 試験開腹時腹腔内肉眼所見

血性腹水がみられ、ポリープ状の播種結節が腹膜に多発していた。うち1か所を切除生検した。腫瘍(白点線)の発生部位は特定できなかった。

写真6 (右上) 腹膜播種結節の生検組織所見

HE 染色 40倍

多核巨細胞や異型紡錘形細胞の束状の増生(A)とともに、一部では大型異型細胞が木目込み様配列を示して増生していた(B)。

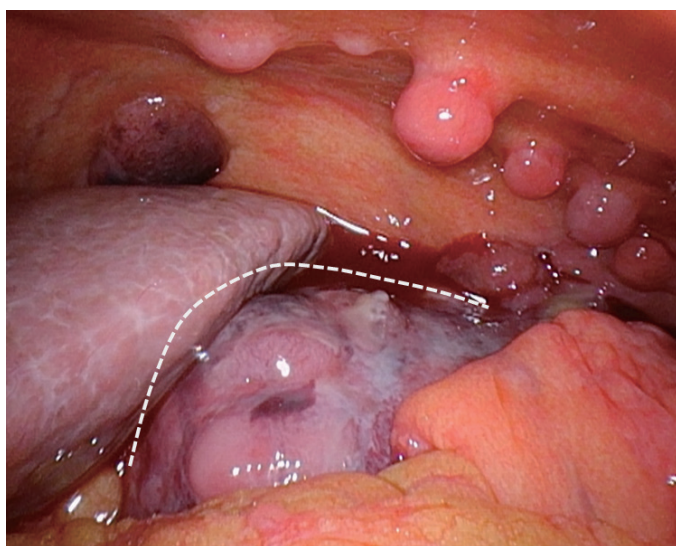


表 1 腹膜播種生検組織の免疫組織化学

Pan-cytokeratin	—	α -SMA	—
EMA	—	Calretinin	—
E-cadherin	—	WT-1	—
Hepatocyte	—	CD31	—
AFP	—	S100	partially +
Glypican3	—	SOX10	—
Arginase-1	—	MDM2	—
c-kit	—	INI1(SMARCB1)	preserved
Desmin	—	H3K27me3	loss

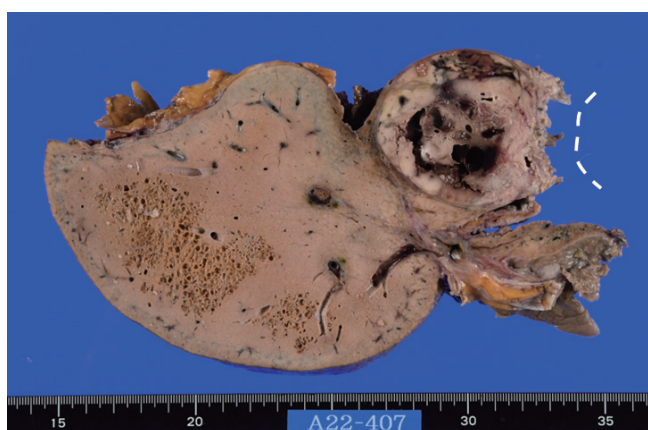


写真7 肝臓腫瘍の固定後断面の肉眼像

ポリープ状の壊死性腫瘍は脱落しているが（白点線）、その根元の尾状葉内に一部出血し、被膜・隔壁をとまう境界明瞭な腫瘍を認める。

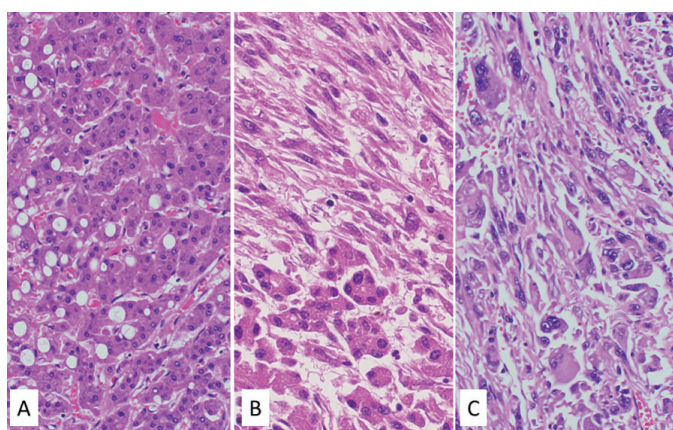


写真8 肝臓腫瘍の組織所見

HE 染色

肝尾状葉内の腫瘍では好酸性の小型腫瘍細胞が索状に増殖する高分化～中分化型肝細胞癌がみられ（A. 20倍）、肝外に発育する肉腫様の腫瘍との間に組織像の移行が認められた（B. 40倍, C. 20倍）

核細胞の出現など異型性、多形性が著明となる。未分化癌では強い壊死性背景に、核異型高度で、核細胞質比の高い裸核様腫瘍細胞が散在性に出現する³⁾。

本例の腹水中にみられた異型細胞は大型で多辺形の細胞質を有し、分葉状の核形不整や核小体の腫大が著しく、一部に細胞接着が認められた。大型で異型高度なため当初肉腫疑いと判定したが、ふりかえると低分化型肝細胞癌を鑑別にあげるべき所見と考える。

腹膜播種結節の捺印細胞所見では紡錘形～単核・多核巨細胞を混じる大型高度異型細胞が散在性に認められ未分化多形肉腫様の細胞像であった。軟部腫瘍の細胞診断については現在報告様式についても議論がある⁴⁾。特に未分化多形肉腫様細胞形態を示す腫瘍については未分化多形肉腫の他、多形型横紋筋肉腫、多形型平滑筋肉腫、骨外性骨肉腫、多形型脂肪肉腫、高悪性度粘液線維肉腫、脱分化型脂肪肉腫、悪性神経鞘腫および未分化癌など、

多数の腫瘍の鑑別が必要であり、細胞形態のみからの正確な鑑別は難しい⁵⁻⁹⁾。セルブロックなどを用いた補助診断が鑑別に必要だが、本例の組織での免疫染色結果ではcytokeratinをはじめ多くのマーカーが陰性で、S100の一部陽性所見とH3K27me3 lossより悪性神経鞘腫が疑われるなど診断に難渋した¹⁰⁾。

一方で本例では腹水および腫瘍の捺印細胞像で、大型異型細胞同士の上皮様細胞接着が認められた。一般に上皮細胞間にはデスモゾームに代表される細胞接着装置の存在が知られている¹¹⁾。このような構造は細胞像にも反映され、上皮性腫瘍の細胞像では細胞接着がみられることが多く、腫瘍の分化度が低下するに従って細胞接着性も低下する¹²⁾。本例では出現細胞の形態は肉腫様であったが明らかな細胞接着が所々に認められ、組織所見においても播種結節の一部に木目込み様配列が確認された。組織の免疫染色ではcytokeratin, E-cadherin および

β -catenin は陰性であり、本例の細胞接着がどのような構造に由来しているのかは不明であるが、真の肉腫においてあきらかな細胞接着が認められることはまれであり本所見は腫瘍の上皮由来を示唆している可能性がある。

結論

腹部腫瘍の細胞診断にあたっては肝細胞癌の多彩な細胞学的所見を念頭に置く必要がある。細胞像から肉腫様肝細胞癌を推定することは困難であるが、400倍視野にて容易に観察可能な腫瘍細胞間の細胞接着所見が腫瘍の上皮性起源を推測するのに役立つ可能性がある。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Sarcomatoid hepatocellular carcinoma is a rare highly malignant tumor with a poor prognosis, but there are few reports on cytology.

Case: A 73-year-old man presented with a chief complaint of persistent upper abdominal pain for one week. Abdominal CT revealed a 62 × 135 mm mass in the medial part of the caudate lobe of the liver. EUS-FNA of the abdominal mass revealed a group of cuboidal cells with central round nuclei, and the cytological diagnosis was nonneoplastic liver cells. Cytological examination of ascites fluid and smear specimens from disseminated tumor biopsy revealed large, polygonal atypical cells or sarcomatoid, pleomorphic malignant cells, but also showed scattered epithelial-like cell-cell adhesion. A malignant peripheral nerve sheath tumor was most suspected histologically. The patient died 29 days after admission and, at autopsy, the sarcomatoid tumor in the abdominal cavity was continuous and transitional with the differentiated hepatocellular carcinoma in the caudate lobe of the liver, and this case was diagnosed as a sarcomatoid hepatocellular carcinoma that had developed due to the dedifferentiation of differentiated hepatocellular carcinoma. The hepatocellular population observed in the EUS-FNA was considered to be a component of the highly differentiated hepatocellular carcinoma after re-examination.

Conclusion: It should be kept in mind that hepatocellular carcinoma can show a variety of cellular images. In cytological diagnosis of sarcomatoid hepatocellular carcinoma, cell-cell adhesion between tumor cells may be a clue to suspecting an epithelial origin.

文献

- 1) Theise ND, Curado MP, Franceschi S, et al. Hepatocellular carcinoma, Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010: 205-216.
- 2) Morisue R, Kojima M, Suzuki T, et al. Sarcomatoid hepatocellular carcinoma is distinct from ordinary hepatocellular carcinoma: clinicopathologic, transcriptomic and immunologic analyses. *Int J Cancer* 2021; 149: 546-560.
- 3) 肝胆道系, 公益社団法人日本臨床細胞学会編 細胞診ガイドライン 5 消化器, 東京: 金原出版, 2015: 224-225.
- 4) Naka M, Yamamoto H, Kohashi K, et al. Reappraisal of bone and soft tissue cytopathology classification using the modified Milan system. *Cancer Cytopathol* 2024; 132: 696-706.
- 5) Dei Tos AP, Mertens F, Pillay N. Undifferentiated sarcoma: The WHO classification of tumours editorial board. *Soft tissue and bone tumours*. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020: 318-320.
- 6) 小田義直, 古田則行, 第12章 骨・軟部腫瘍 青笹克之監修 細胞診鑑別アトラス, 東京: 医歯薬出版株式会社, 2021: 319-340.
- 7) Wakely PE Jr, Wangsiricharoen S, Ali SZ. Pleomorphic liposarcoma: A clinicopathologic study of 20 FNA cases. *Cancer Cytopathol* 2022; 130: 705-713.
- 8) Wakely PE Jr, Ali SZ, Bishop JA. The cytopathology of malignant peripheral nerve sheath tumor. A report of 55 fine-needle aspiration cases. *Cancer Cytopathol* 2012; 120: 334-341.
- 9) 高橋弥冴, 本間聖也, 瀬戸口知里 他. 同一の細胞診スライドで甲状腺乳頭癌の未分化転化を判定しえた1例. *日臨細胞誌* 2023; 62: 122-125.
- 10) Prieto-Granada CN, Wiesner T, Messina JL, et al. Loss of H3K27me3 expression is a highly sensitive marker for sporadic and radiation-induced MPNST. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 479-489.
- 11) 第20章細胞のつくる社会: 組織, 幹細胞, がん 中村桂子・松原謙一監訳 *Essential 細胞生物学* 原書第4版, 東京: 南江堂, 2016: 697-700.
- 12) 廣川満良, 第7章スクリーニングと細胞の見方/細胞像と組織の対比 坂本穆彦編集 *細胞診を学ぶ人のために* 第6版, 東京: 医学書院, 2019: 113.

- 1) Theise ND, Curado MP, Franceschi S, et al. Hepatocellular carcinoma, Bosman FT, Carneiro F,

短報

ALK 陽性肺腺癌の 1 例

長崎大学病院 病理診断科・病理部¹⁾ 長崎大学原爆後障害医療研究所 腫瘍・診断病理学²⁾

JCHO 諫早総合病院 病理検査科³⁾

松岡 優毅¹⁾²⁾ 馬場 麻里³⁾ 中島 正洋¹⁾²⁾

症例：60歳代，男性

検体：気管支擦過（直接塗抹）

臨床経過：健診を契機に右下肺野に不整形結節影が指摘された。CEA 高値（66.6ng/mL）も認められ，精査加療目的に当院紹介となり，まず気管支内視鏡検査が施行された。

細胞所見および細胞学的診断

血性背景に，大小の集塊が観察された。個々の細胞ではほつれと核の大小不同が目立ち，核小体が比較的明瞭で，細胞質内に粘液を有し偏在核を示す細胞集塊（写真 1）や，細胞質に粘液は目立たないもの（写真 2）を認めた。やや大きな集塊では，細胞粘液の豊富な印環細胞様細胞が極性の乱れを伴って充実性増殖を示していた。線毛は見られず，扁平上皮や中間細胞を思わせる像は確認できなかった（写真 3）。細胞学的診断は悪性で，印環細胞様細胞を含む肺腺癌とした。

組織所見および組織学的診断

生検では腺癌の診断で内視鏡的右下葉切除術が施行された。組織像では印環細胞様細胞の出現に加え（写真 4

A），充実性増殖（写真 4 B）や篩状増殖（写真 4 C）を混じた多彩な像を示していたが，いずれも ALK 陽性であった（写真 4 D）。以上より ALK 陽性肺腺癌と診断した。

出題のポイント

印環細胞を含む異型腺細胞を認めることから，肺腺癌以外に粘表皮癌や転移性腺癌が鑑別に挙がる。粘表皮癌では，細胞外ムチンを背景に，粘液産生細胞，中間細胞，扁平上皮細胞，淡明細胞が種々の割合で混在する。悪性度と細胞異型は比例し，異型が高度になるとともに扁平上皮成分が優位となる傾向がある¹⁾。今回，中間細胞，扁平上皮細胞は見られず粘表皮癌は否定的で，既往と画像検査により転移性腺癌の可能性は否定的であった。印環細胞を伴う肺腺癌を見た場合には ALK（Anaplastic lymphoma kinase）融合遺伝子による肺癌を考慮する必要がある。主に EML4-ALK 融合遺伝子を形成し，50代半ばの若年発症という患者背景に加え，組織学的に Solid signet-ring cell, cribriform pattern を示すことが特徴的とされる²⁾。手術検体において印環細胞成分 10%以上の腺癌の場合，その 46%が ALK 陽性であったという報告³⁾に加え，ALK 阻害薬奏効率は約 8 割，無増悪生存期間中央

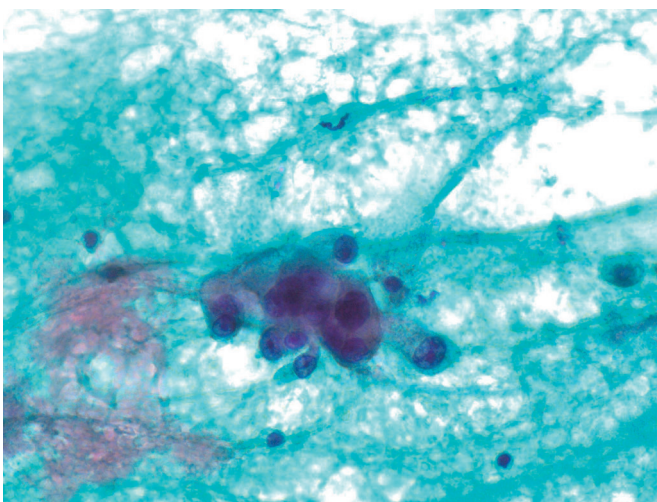


写真 1

血性背景に，明瞭な核小体を示す異型細胞の小集塊が確認される。細胞質内に粘液を有し，核は偏在している。（pap 染色，対物×40）

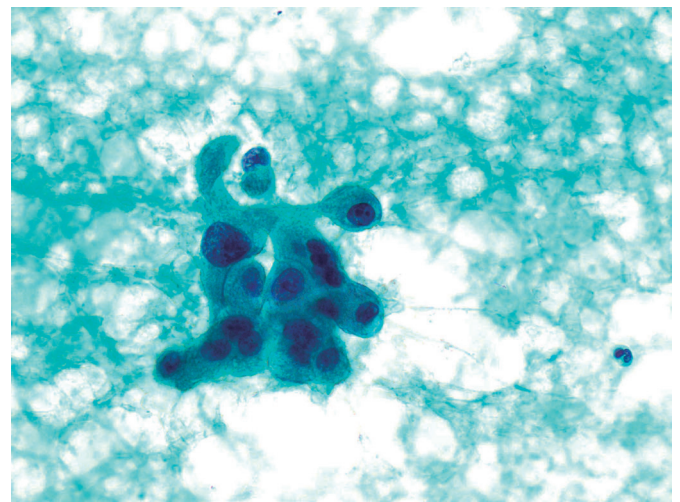


写真 2

写真 1 と同様の背景に，異型細胞の小集塊が確認される。この集塊では同様の核所見を示しているが，細胞内粘液が目立たない。（pap 染色，対物×40）

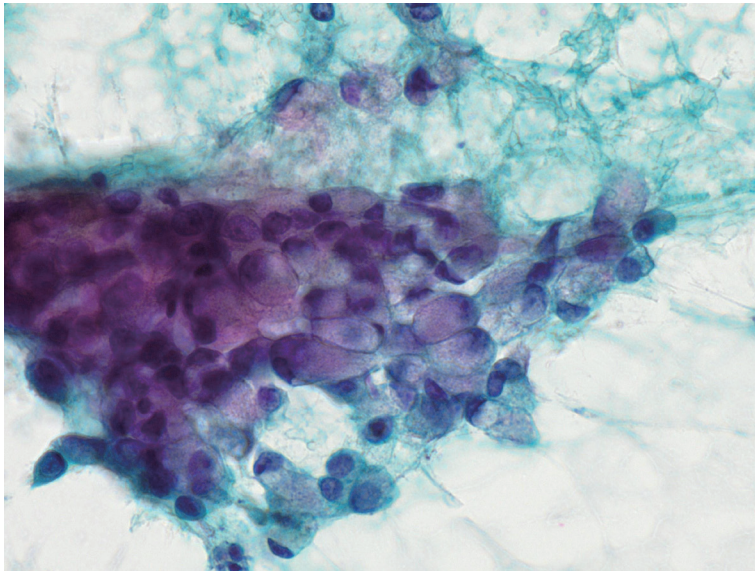


写真 3

多量の細胞内粘液を有する印環細胞様細胞が、極性の乱れを伴って充実性に増殖している。線毛は確認できない。(pap 染色, 対物×40)

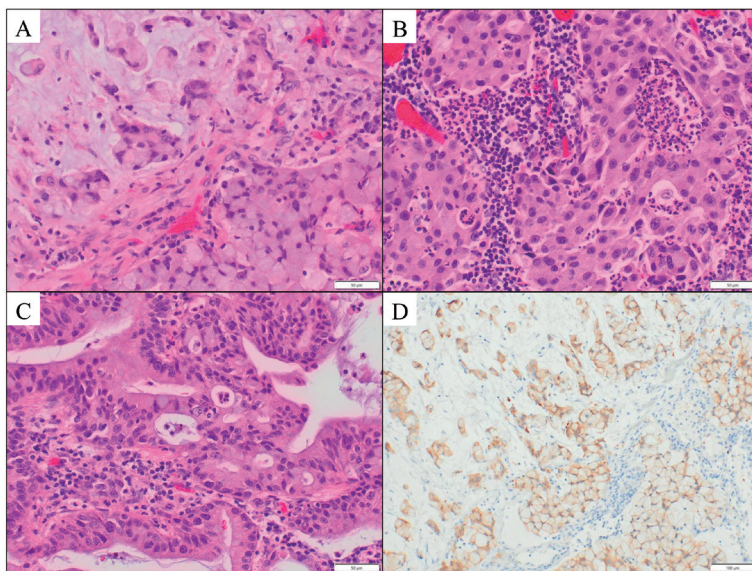


写真 4 切除検体 HE 染色および免疫染色

A: 孤在性～充実性増殖を示す印環細胞様細胞。(HE 染色, 対物×20)
B: 充実性増殖パターン。(HE 染色, 対物×20)
C: 篩状増殖パターン。(HE 染色, 対物×20)
D: いずれの領域にも ALK 陽性。(ALK 免疫染色, 対物×10)

値は約 2 年と良好な成績⁴⁾であることから、細胞診による拾い上げは臨床的な意義は非常に高いと考えられる。細胞診所見をまとめた報告は我々が渉猟した限りでは確認できず、今後の更なる症例蓄積・検討が望まれる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

- 1) Harada H, Kawahara A, Yokoyama T. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: correlation between histomorphological architectures and imprint cytology. J Jpn Soc Clin Cytol 2001; 40: 397-404.
- 2) 日本肺癌学会編, 肺癌患者における ALK 融合遺伝子検査の手引き 第4.0版 2021 [https://www.haigan.gr.jp/wp-content/uploads/2024/07/ALK 遺伝子検査の手引き -ver.4.pdf](https://www.haigan.gr.jp/wp-content/uploads/2024/07/ALK_遺伝子検査の手引き-ver.4.pdf)
- 3) Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique

clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. Clin Cancer Res 2009; 15: 5216-5223.

- 4) 堀尾芳嗣. 第 4 部 臨床との連携 III. 分子標的治療 3. 分子標的治療 谷田部恭, 野口雅之, 腫瘍病理鑑別アトラス 肺癌 第 2 版, 東京: 株式会社 文光堂, 2022: 327-333.

短報

高齢女性に発生した腓頭部腫瘍の一例

久留米大学医学部 病理学講座¹⁾ 久留米大学病院 臨床検査部²⁾ 久留米大学病院 病院病理部³⁾

谷川 雅彦¹⁾ 内藤 嘉紀²⁾ 牧野 諒央³⁾ 安倍 秀幸³⁾
熊谷 天斗³⁾ 河原 明彦³⁾ 秋葉 純¹⁾

症例：70歳代，女性

検査材料：EUS-FNA

臨床経過：PET で腓頭部腫瘍に集積がみられ，造影 CT 検査では約 2 cm の腫瘍性病変を認めた．精査目的に EUS-FNA が施行された．

細胞所見および細胞学的診断

ROSE による迅速パパニコロウ染色標本では，背景は清明で，異型細胞が血管を軸とした偽乳頭状構造を形成していた（写真 1 a）．腫瘍細胞は均一な小型類円形の核を有し，一部で核溝が認められ，核クロマチンは細顆粒状であった（写真 1 b）．従来法のパパニコロウ染色標本では，結合性の低下した腫瘍細胞が孤立散在性を示し，管腔様またはロゼット様構造を呈した（写真 2 a）．多くの腫瘍細胞で明瞭な核小体が観察されたが，不明瞭な核小体や粗顆粒状の核クロマチンを持つ細胞もみられた．背景には泡沫細胞や好中球が存在していた（写真 2 b）．

組織所見および組織学的診断

EUS-FNA では，小集塊状および孤立散在性の細胞集塊が観察され，異型細胞は小型類円形で核形不整や核分裂像は目立たなかった．免疫染色で Synaptophysin が部分

的陽性，INSM1は陰性であった（写真 3）．形態的に神経内分泌腫瘍や充実性偽乳頭状腫瘍（Solid pseudopapillary neoplasm: SPN）が考えられた．切除標本では，境界明瞭で出血を伴う充実性腫瘍を認め，血管を軸とした偽乳頭状増殖，hyaline globules，組織球集簇，石灰化が見られた（写真 4 a-d）．免疫染色で β -catenin の核発現と少量の Synaptophysin 陽性を認め，chromogranin A と INSM1 は陰性であった（写真 5 a-d）．以上より SPN と診断され，後方視的に EUS-FNA 検体でも β -catenin 核発現を確認した（写真 6）．

出題のポイント

SPN は稀な腓腫瘍で，若年女性の腓体尾部に多く発生し，高齢者では稀である．細胞診では，乳頭状構築と偽乳頭状構築の違い，腫瘍細胞の均一な核形状，核クロマチン，核溝の有無を評価することが重要である．また，細胞結合性の低下や孤立散在性の出現も鑑別に有用である． β -catenin 核発現の確認が診断を助けるが，SPN で神経内分泌マーカー（Synaptophysin）が陽性となる場合があるため注意が必要である^{1,2)}．

著者らは，開示すべき利益相反状態はありません．

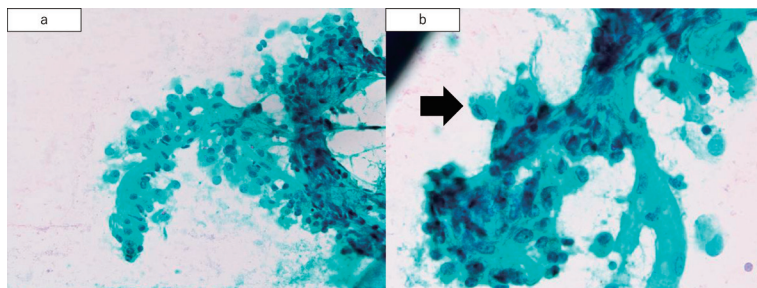


写真 1 異型の弱い腫瘍細胞が血管を軸とした偽乳頭状の増殖形態を示している (a)．腫瘍細胞は小型の類円形核を有し，腫瘍細胞には核溝が確認できる (b)．

a : Cytocolor 染色 対物20倍，b : Cytocolor 染色 対物40倍

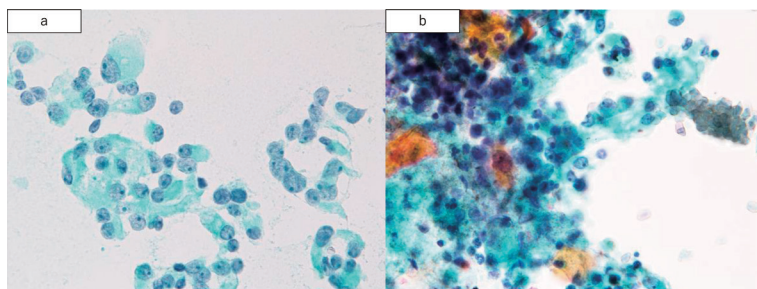


写真 2 結合性の低下した腫瘍細胞が出現し，乳頭状構造は不明瞭であるが，管腔様あるいはロゼット様構造が窺える管腔様構造が窺える (a)．背景には，炎症細胞が集簇しており，組織球の集簇がみられる (b)．

a : Pap 染色 対物40倍，b : LBC 対物40倍

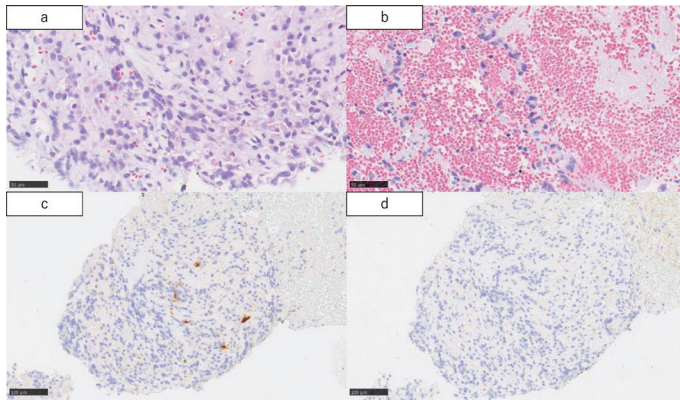


写真3 EUS-FNA 検体. 小集塊状の異型細胞が認められ (a), 標本内には血性成分を背景に孤立散在性の異型細胞が認められた (b). 異型細胞の核は, 小型の類円形核を有しており, 核異型は軽度である. 観察範囲に核分裂像は確認できなかった. 免疫染色では, Synaptophysin が少量ながら陽性を示したが, INSM1 は陰性であった (c, d).

a : H.E 染色 対物40倍, b : H.E 染色 対物40倍, c : Synaptophysin 染色 対物20倍, d : INSM 1 染色 対物20倍

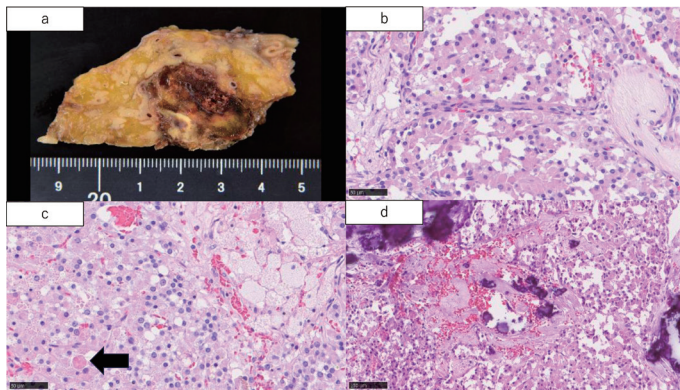


写真4 肉眼的には, 境界明瞭な充実性腫瘍で, 内部に出血や壊死を認める (a). 血管を周囲に異型細胞が増殖し, 偽乳頭状構造が認められる (b). 核異型は軽度である. 観察範囲には, 泡沫細胞の集簇, Hyaline globules (矢印) や石灰化を伴っており, SPN に特徴的な組織形態を示している (c, d).

a : H.E 染色 対物40倍, b : H.E 染色 対物40倍, c : H.E 染色 対物40倍, d : H.E 染色 対物20倍

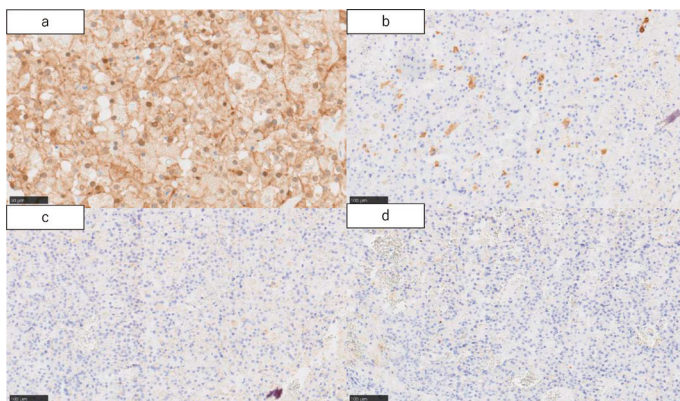


写真5 β -catenin の核発現が認められたが, Synaptophysin は少量ながら陽性であった. Chromogranin A や INSM1 は陰性である.

a : β -catenin 染色 対物40倍, b : Synaptophysin 染色 対物20倍, c : chromogranin A 染色 対物20倍, d : INSM 1 染色 対物20倍

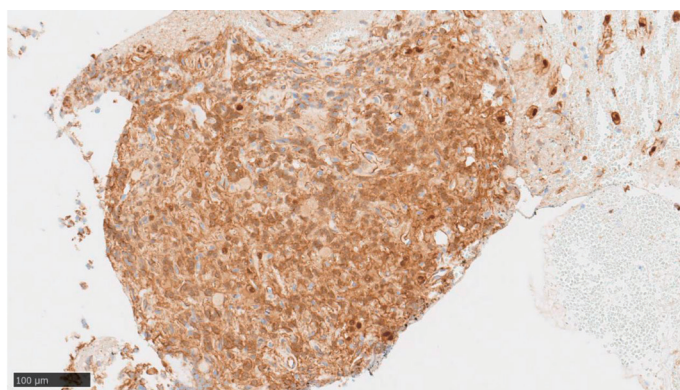


写真6 後方視的に行った β -catenin の染色では, 切除検体と同様に核発現が認められた.

β -catenin 染色 対物40倍

参考文献

- 1) Abraham S. C, Klimstra D. S, Wilentz R. E, et al.: Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor beta-catenin mutations. Am J

Pathol 2002; 160: 1361-1369

- 2) Notohara K, Hamazaki S, Tsukayama C, et al.: Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: immunohistochemical localization of neuroendocrine markers and CD10. Am J Surg Pathol 2000; 24: 1361-1371.

短報

小細胞型髄様癌の1例

野口病院 病理診断科

丸田 淳子 伊藤有紀子 横山 繁生

症例：70歳代 女性

検査材料：甲状腺穿刺吸引

臨床経過：前医のPET/CTで甲状腺左葉に異常集積があり、超音波検査では左葉上部（病変A：6×7×11mm）と下部（病変B：9×8×14mm）に2個の結節性病変が描出された。両結節の細胞診は共に「検体不適正」であったが、悪性を否定できず、精査目的で当院を受診した。受診時に両結節の穿刺吸引細胞診が施行された。細胞診後に血清カルシトニンの測定を依頼し、軽度上昇が確認された（11.6 pg/ml、基準範囲<5.8 pg/ml）。

細胞所見および細胞学的診断

病変Aの細胞採取量は豊富で、背景にコロイドはなく、N/C比の高い小型細胞が孤立散在性ないしは重積性のある疎結合性集塊としてみられた（写真1）。細胞集塊は不規則に配列する類円形・短紡錘形の小型細胞から成り（写真2）、核縁は不整、クロマチンは粗顆粒状で、所謂、ごま塩状であった（写真3）。以上より、病変Aの推定病変を髄様癌とした。なお、病変Bは通常の腺腫様甲状腺腫の細胞所見であった。

組織学的診断

病変Aは被膜を欠き、小型細胞の索状・充実性増殖か

ら成り、周囲にリンパ管浸潤と考えられる小胞巣が散見された（写真4）。腫瘍細胞は小型・裸核状の類円形・短紡錘形細胞で、肺小細胞癌に類似していた（写真5）。アミロイドの沈着はなかった。免疫染色（写真6）で、カルシトニン陽性細胞は標本中に1個のみであったが、CGRP（Calcitonin gene-related peptide）が陽性であった。TTF-1陽性細胞は、濾胞細胞よりも染色性が弱く、髄様癌の染色性に一致していた。また、CEAとChromogranin Aは共に強陽性で、Ki-67標識率はhot spotで7.7%であった。以上の所見より、カルシトニン産生に乏しい小細胞型の高異型度髄様癌と診断された。病変Bは組織学的にも腺腫様甲状腺腫であった。

出題のポイント

髄様癌には多数の亜型があり、症例ごと、また同一腫瘍内においても様々な細胞形態を示す可能性がある。髄様癌の細胞診では、①細胞の出現様式（一般に疎結合性）、②多彩な細胞形態（類円形、紡錘形細胞、多核細胞など）、③核所見（一般に粗顆粒状クロマチン）が特に重要である。臨床的には、血清カルシトニンとCEAの高値が重要であるが、稀にカルシトニン上昇が軽微ないしは欠如する症例があることを認識しておく必要がある¹⁾。また、WHO分類第5版²⁾では、髄様癌の悪性度をグレード分

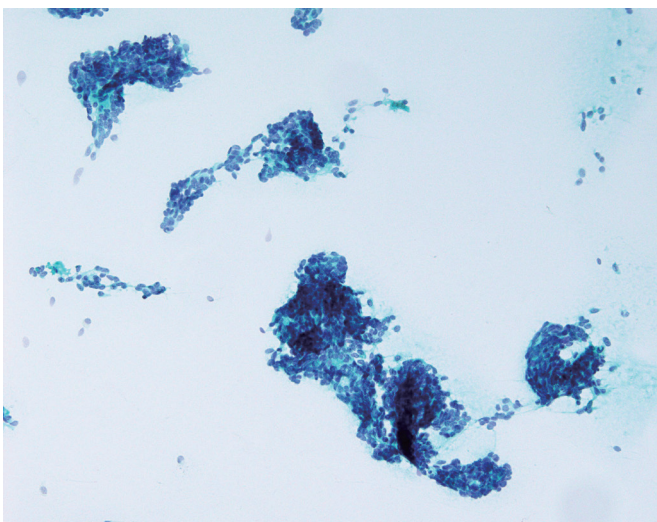


写真1 コロイドを欠き、小型細胞から成る疎結合性細胞集塊を認める。Pap. ×10

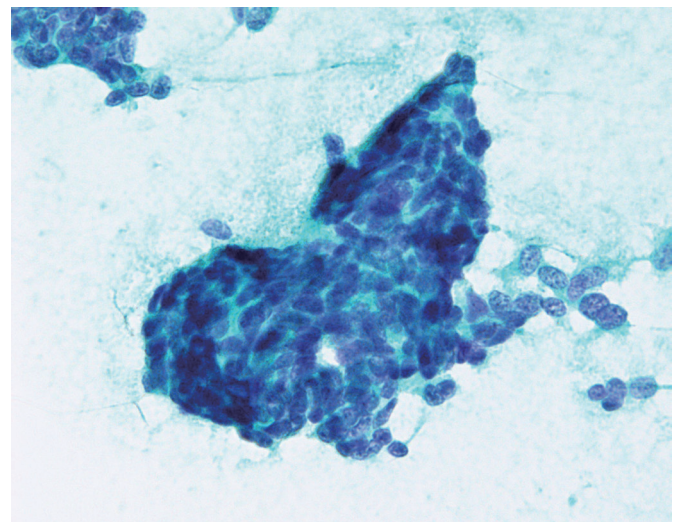


写真2 細胞集塊は不規則に配列する類円形・短紡錘形細胞から成る。Pap. ×40

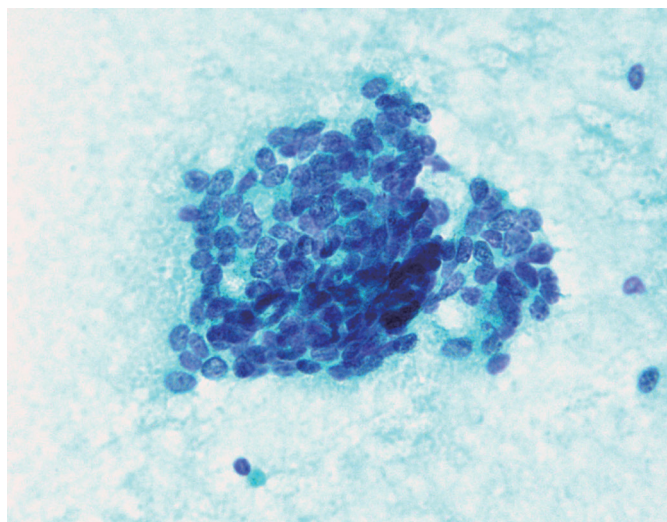


写真3 核縁不整があり，クロマチンは粗顆粒状である．Pap. × 40

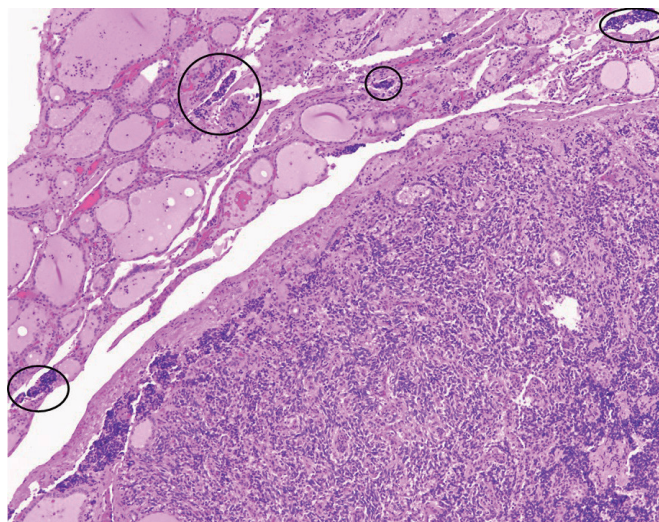


写真4 被膜を欠き，小型細胞から成る充実性腫瘍で，周囲にリンパ管浸潤（○印）を認める．HE × 4

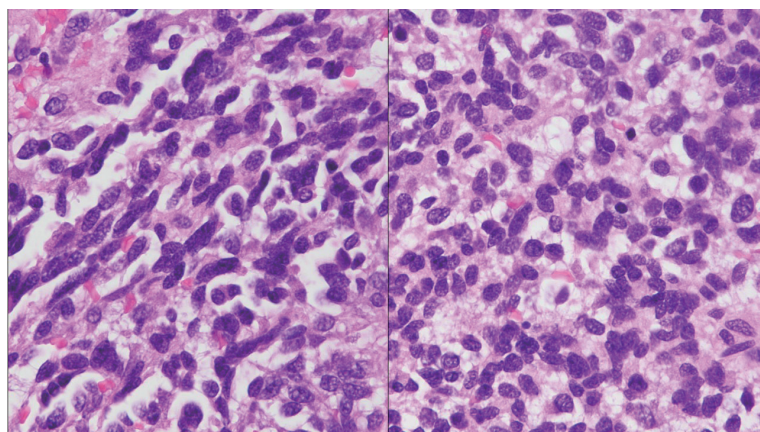


写真5 裸核状の類円形・短紡錘形細胞の充実性増殖を認める．HE × 40

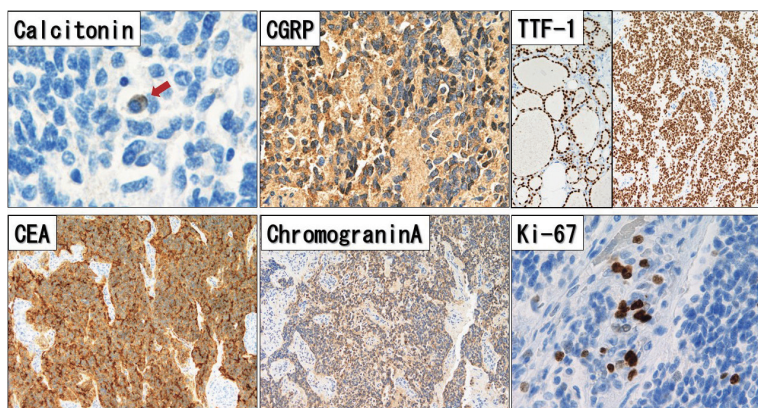


写真6 免疫染色

上左：Calcitonin 陽性細胞を1個認める（矢印）× 100，上中：Calcitonin gene-related peptide 陽性所見× 40，上右：TTF-1濾胞細胞より弱い陽性所見× 10，下左：CEA 陽性所見× 10，下中：Chromogranin A 陽性所見× 10，下右：hot spot の Ki-67 陽性率は7.7% × 40

類し，腫瘍壊死，核分裂像 ≥ 5 個 / 2 mm^2 ，Ki-67 $\geq 5\%$ のいずれかの所見がある場合は高異型度髄様癌としている。

参考文献：

- 1) Kim SJ, Yun HJ, Shin SJ, et al. Serum calcitonin-negative medullary carcinoma. A case series of 19 patients in a single center. Front Endocrinol 2021;12:74704. doi: 10.3389/fendo.2021.747704

- 2) WHO classification of tumours online, Endocrine and neuroendocrine Tumours (5th ed.) <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53> 2023年 5 月 22 日参照

短報

唾液腺導管癌の1例

宮崎県立宮崎病院 病理診断科

前川 和也

症例：79歳 男性

検査材料：顎下腺，穿刺吸引

臨床経過：1ヶ月前から顎下部の腫瘤を自覚するようになり，前医受診．CTで左顎下腺内に2.0×1.5 cm大の不均一な造影効果を示す腫瘤，また左頸部にリンパ節転移を疑う3 cm大の腫瘤が認められ，左顎下腺癌が疑われた．左顎下腺腫瘍から穿刺吸引細胞診が施行された．

細胞所見および細胞学的診断

Papanicolaou 染色では，きれいな背景に大型の上皮細胞集塊がみられる（写真1）．筋上皮との二相性はみられない．集塊はやや緩い結合性と軽度の重積を示すシート状で，血管軸を持つような乳頭状構造はみられず，配列に特定の傾向はみられない（写真2）．細胞質は顆粒状でライトグリーンに染色され，核・細胞質比は30%程度である．核はリンパ球の3倍から6倍程度で大小不同が目立ち，大型の核小体をもつものも認められる．分裂像が散見され，多核腫瘍細胞もみられる（写真3）．May-Giemsa 染色で，腺房細胞癌にみられるような細胞質内の異染性顆粒は明らかでない（写真4）．悪性，腺癌と診断した．

組織学的診断

腫瘍細胞が，軽度のリンパ球浸潤を伴う線維性間質を

伴って，癒合腺管や篩状構造を示しつつ大小の胞巣状に増殖する（写真5）．腫瘍細胞は好酸性の広い顆粒状細胞質と大小不同の目立つ類円形核を有し，大型で明瞭な核小体が認められる．アポクリン断頭分泌が認められる（写真6）．壊死はみられない．免疫組織化学的に，腫瘍細胞はアンドロゲンレセプター陽性であり，唾液腺導管癌と診断した．

出題のポイント

唾液腺導管癌の細胞像について，一般的な教科書では冒頭に「壊死性背景に…」とあり^{1,2)}，壊死が必ずみられるといった先入観をもって検鏡に望んでしまいがちである．しかし本例では，組織学的検索においても壊死はみられず，当然細胞診標本にも壊死性背景はみられなかった．一方で，出現様式や細胞異型から悪性の推定は容易であった．壊死がみられない点を除けば細胞所見は唾液腺導管癌のそれに矛盾しない一方で，粘表皮癌や腺房細胞癌，扁平上皮癌，腺様嚢胞癌等を積極的に考えるような特徴は明らかでなかった．除外診断的ではあるが，唾液腺導管癌を推定することは不可能ではないと考えられた．

著者は，開示すべき利益相反状態はありません．

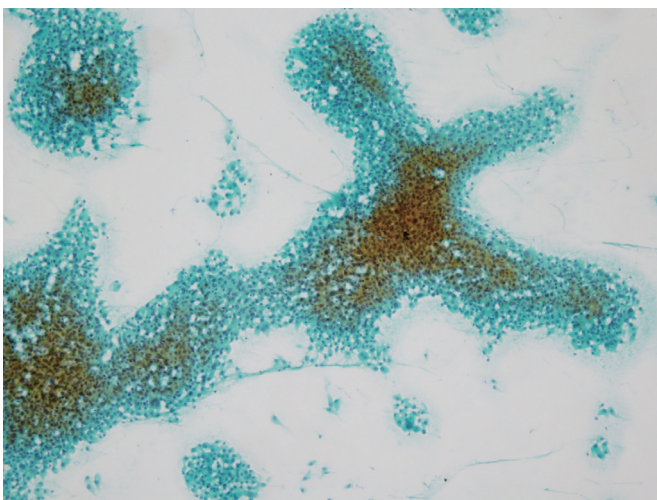


写真1 綺麗な背景に大型の上皮細胞集塊がみられる（Pap. 対物×4倍）

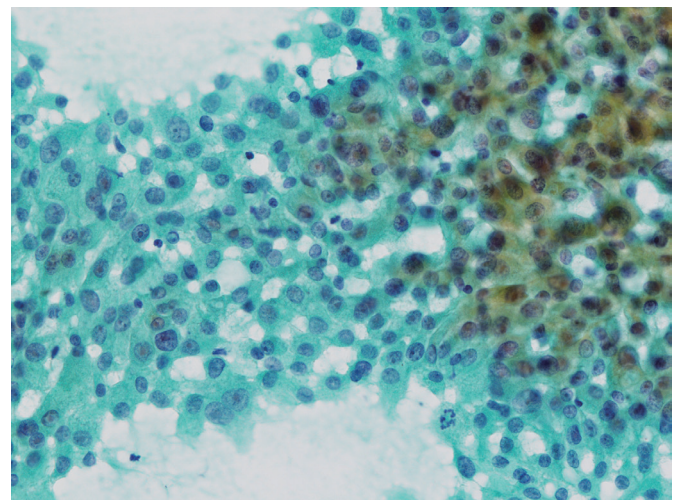


写真2 特定の配列を示さないシート状集塊を示す（Pap. 対物×20倍）

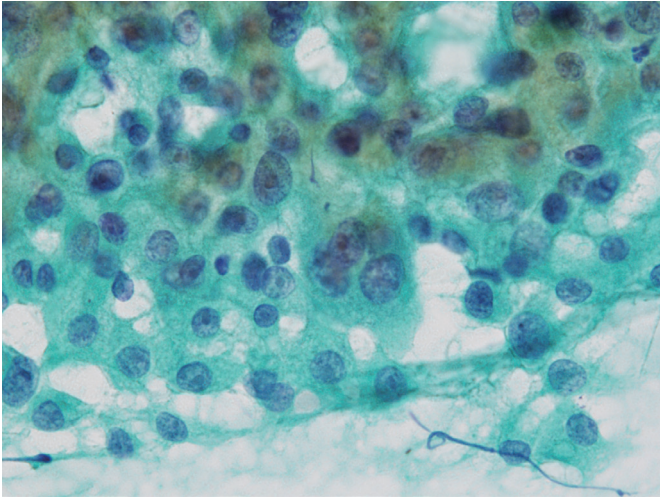


写真3 多核腫瘍細胞や明瞭な核小体など，異型が目立つ（Pap. 対物×40倍）

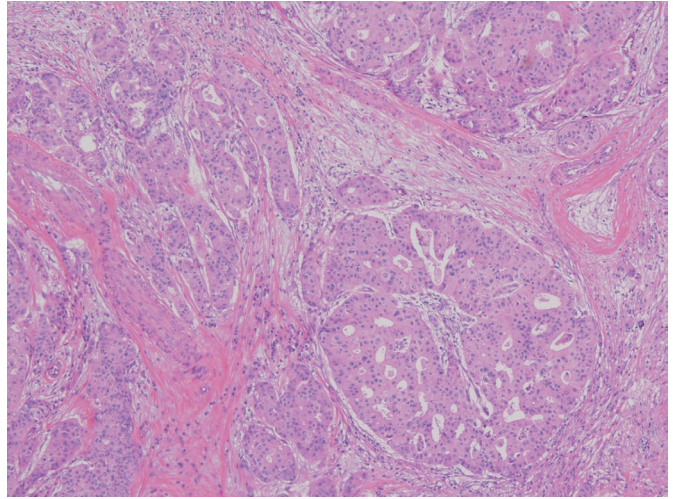


写真5 篩状構造を伴う大小の胞巣状増殖を示す（H-E. 対物×10倍）

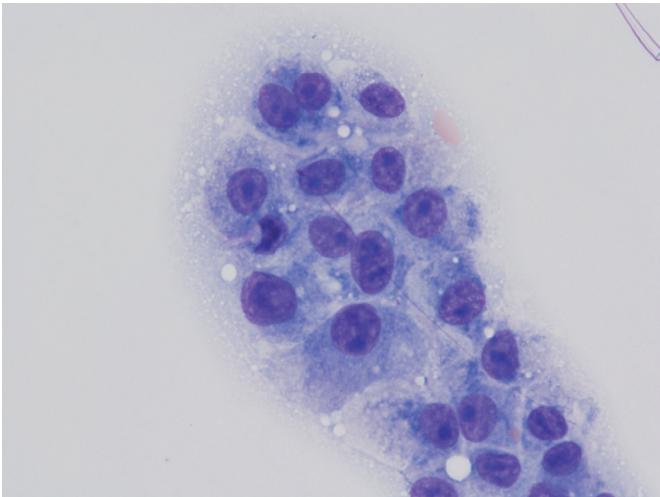


写真4 細胞質顆粒に異染性はみられない（Giemsa. 対物×40倍）

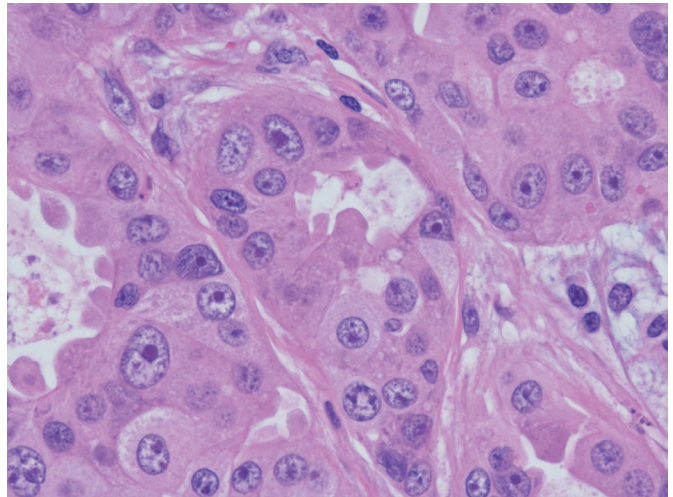


写真6 アポクリン断頭分泌を示す（H-E. 対物×40倍）

参考文献

- 1) 原田博史, 河原明彦, 唾液腺腫瘍の組織診・細胞診, 東京:メジカルビュー社, 2018:218-219.
- 2) 原田博史, 久山佳代, 加藤拓, 河原明彦, 唾液腺導管癌 太田秀一監修 頭頸部・口腔細胞診アトラス, 東京:医療科学社, 2009:140-141.

祝 九州細胞診研修会(通称「合宿」)50周年を迎えて

日本臨床細胞学会九州連合会

名誉会員 西 國廣 (CTIAC)

(元国立病院九州がんセンター臨床検査技師長)

九州細胞診研修会(通称「合宿」と略)は2023年(令和5年)9月大分県臨床細胞学会の担当にて開催され満50周年を迎えることができましたこと大変慶賀かと思われます。

合宿の発足は1973年(昭和48年)9月日本臨床細胞学会九州連合会の前身である九州細胞診研究会の主催で開始され、1980年(昭和55年)9月の第8回まで開催後、5年間(1981~1985年)は九州支部・連合会を経て1986年(昭和61年)の第14回より九州連合会の正式事業として九州各県の輪番制として継続開催され今日に至っています。(詳細は2019年(令和元年)7月発刊の連合会50周年記念誌 p.12~ p.24を参照)

「九州は一つ!」を合言葉に、先輩・後輩の絆を創る細胞検査士養成の場として半世紀を経過した合宿は、今後は九州連合会教育委員会を中心として開催マニュアルに沿った研修会へと発展していくものと思われます。



研修会場は第1回~第7回までは国立病院九州がんセンター(NKCC)、宿泊は第1回~3回まではNKCCの旧病棟、第4回~6回までは福岡市南区のお寺(法善寺)宿坊



第14回研修会からは九州連合会の正式な事業とみなされた。研修会場は浜の町病院講堂、実行委員長：柏村正道（産業医科大学、前列右より3人目）、世話人代表：戸上七郎（浜の町病院、前列右端）

九州細胞診研修会30周年記念誌

合宿の歩み



第4回九州細胞診研修会（1976年，於：福岡）。合宿施設のお寺の前で。

第30回九州細胞診研修会実行委員会

第30回研修会は2002年（平成14年）9月福岡県久留米・筑後地区担当で開催

左記のような48頁からなる記念誌が実行委員会から発刊された

50年間（1973～2023）の研修会で台風の襲来は4回あったが（9月の台風シーズン中には少なく）、研修会が中止になることもなく1～2年間かけて準備した主催者側としてはラッキーであったことと思われる。

九州細胞診研修会(合宿)開催地

1973年(昭和48年)～2024年(令和6年)

回	西暦	年号	研修会場	実行委員長&代表世話人	宿泊場所
1	1973	昭和48年	九州がんセンター	持田 正行、守田 文子	九州がんセンター旧病棟
2	1974	昭和49年	九州がんセンター	持田 正行、守田 文子	九州がんセンター旧病棟
3	1975	昭和50年	九州がんセンター	久我(旧姓:守田) 文子	九州がんセンター旧病棟
4	1976	昭和51年	九州がんセンター	荒武 八起	福岡市南区お寺(法善寺)
5	1977	昭和52年	九州がんセンター	西 国広	福岡市南区お寺(法善寺)
6	1978	昭和53年	九州がんセンター	西 国広、園田 文孝	福岡市南区お寺(法善寺)
7	1979	昭和54年	九州がんセンター	西 国広、園田 文孝	福岡市南区清水苑
8	1980	昭和55年	国立熊本病院	小山 保廣	上通会館
9	1981	昭和56年	国立熊本病院	広瀬 英治	熊本市内ホテル
10	1982	昭和57年	九州がんセンター	西 国広、園田 文孝	福岡市南区清水苑
11	1983	昭和58年	熊本大学医学部	田代 透	熊本市内ホテル
12	1984	昭和59年	国立福岡中央病院	筒井 康子、陣内 城司	福岡市内ホテル
13	1985	昭和60年	熊本医療短期大学	岡 義輝	熊本市内ホテル
14	1986	昭和61年	浜の町病院	柏村 正道、戸上 七郎	福岡市内大濠旅館
15	1987	昭和62年	国立熊本病院	松山 茂麿、宮崎 洋一	熊本市内ホテル(仙寿荘)
16	1988	昭和63年	産業医科大学	柏村 正道、島内 敬二	北九州ハイッ
17	1989	平成1年	佐賀医科大学	杉森 甫、榊 保彦	佐賀市内ホテル
18	1990	平成2年	銀杏短期大学	松本 英世、吉田 慎一	菊南観光ホテル
19	1991	平成3年	別府共済会館	谷口 一郎、林田 蓉子	別府共済会館
20	1992	平成4年	長崎県医師会館	松尾 武、穴見 正信	長崎市内ホテル
21	1993	平成5年	久留米大学医学部	柏村 正道、大田 喜孝	久留米市内ホテル
22	1994	平成6年	福岡大学医学部	蜂須賀 徹、神原 豊	早良千石荘
23	1995	平成7年	佐賀医科大学	杉森 甫、次富 久之	龍登園
24	1996	平成8年	銀杏短期大学	橋本 朗、馬場 敏夫	菊南観光ホテル
25	1997	平成9年	宮崎医科大学	河内 実世、日野浦雄之	青島観光ホテル
26	1998	平成10年	鹿児島大学医学部	波多江正紀、下津 高志	錦江高原ホテル
27	1999	平成11年	大分医科大学	辻 浩一、鷺見 悦子	大分東洋ホテル
28	2000	平成12年	長崎大学医学部	松尾 武、上井 元	式見ハイッ
29	2001	平成13年	産業医科大学	柏村 正道、佐藤 齊	北九州ハイッ
30	2002	平成14年	久留米大学医学部	鹿毛 政義、横山 俊朗	スパリゾートホテル久留米
31	2003	平成15年	佐賀医科大学	徳永 蔵、永石 信二	ホテル千代田館
32	2004	平成16年	鹿児島大学医学部	波多江正紀、二反田隆夫	サンロイヤルホテル
33	2005	平成17年	熊本保健科学大学	須古 修二、徳永 英博	菊南観光ホテル
34	2006	平成18年	宮崎大学医学部	林 透、春口 光政	青島サンクマール
35	2007	平成19年	大分大学医学部	横山 繁生、柳井 豊秀	東洋ホテル
36	2008	平成20年	長崎大学医学部	中島 久良、川崎 辰彦	式見ハイッ
37	2009	平成21年	佐賀大学医学部	岩坂 剛、永石 信二	龍登園
38	2010	平成22年	福岡大学医学部	竹下 盛重、神原 豊	東映ホテル
39	2011	平成23年	鹿児島大学医学部	北島 信一、瀬戸口敏昭	鹿児島サンロイヤルホテル
40	2012	平成24年	大分大学医学部	横山 繁生、甲斐 俊一	レンブラントホテル大分
41	2013	平成25年	宮崎大学医学部	林 透、佐藤 信也	マリックスホテル
42	2014	平成26年	熊本保健科学大学	神尾多喜浩、河野 公成	菊南ホテル ユウバルホテル
43	2015	平成27年	琉球大学	仲里 巖、豊田 善成	各自
44	2016	平成28年	長崎大学医学部	入江 準二、望月 哲朗	あぐりの丘高原ホテル
45	2017	平成29年	佐賀大学医学部	横山 正俊、永石 信二	佐賀龍登園
46	2018	平成30年	産業医科大学	松浦 祐介、田中 小夜	北九州ハイッ
47	2019	令和元年	鹿児島大学医学部	東 美智代、南新 洋美	ホテル吹上荘
—	2020	令和2年	～ COVID-19の影響により延期 ～		
48	2021	令和3年	熊本大学医学部	神尾多喜浩、立山 敏広	オンデマンド配信
49	2022	令和4年	宮崎大学医学部	石原 明、野口 裕史	現地、オンデマンド配信
50	2023	令和5年	大分平松医療学校	卜部 省悟、丸田 淳子	アートホテル大分
51	2024	令和6年	沖縄県(琉球大学)	松崎 晶子、崎山三千代	各自
52	2025	令和7年	長崎県		
53	2026	令和8年	福岡県		

1回～13回までは九州細胞診研究会及び日本臨床細胞学会九州支部主催、
14回からは日本臨床細胞学会九州連合会主催、以下下記県支部担当による輪番制

※ 福岡→佐賀→鹿児島→熊本→宮崎→大分→沖縄→長崎