

日本臨床細胞学会九州連合会雑誌

*THE JOURNAL OF THE JAPANESE SOCIETY
OF CLINICAL CYTOLOGY
(KYUSHU BRANCH)*

Vol. 46 2015



日臨細胞九州会誌
Kyushu Bran. Jap. Soc. Clin. Cytol.

日本臨床細胞学会九州連合会

目 次

第30回日本臨床細胞学会九州連合会学会プログラム

【総説】

心と体にやさしい重粒子線がん治療—サガハイマットの概要— 佐賀国際重粒子線がん治療財団 九州国際重粒子線がん治療センター 工藤 祥	1
泌尿器細胞診報告様式について —新しい報告様式の紹介と細胞学的問題点の予測— (株) LSI メディエンス 病理細胞診センター 是松 元子	5

【シンポジウム】

北九州市における子宮頸がん検診の現状と課題 産業医科大学 産業保健学部 広域・発達看護学講座 松浦 祐介	11
当センターにおける子宮頸がん検診の状況 公益財団法人 大分県地域保健支援センター 平丸 正宣	17

【スライドカンファレンス】

婦 人 科..... 鹿児島医療センター 産科婦人科 築詰伸太郎	21
呼 吸 器..... 佐賀大学医学部附属病院病理部 甲斐 敬太	23
乳 腺..... 久留米大学医学部附属医療センター 臨床検査室・病理診断科 山口 倫	25
甲 状 腺..... 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 病理診断科 伊東 正博	27
泌 尿 器..... 社会医療法人白十字会 白十字病院臨床検査科 大谷 博	29

【症例報告】

乳腺悪性葉状腫瘍の1例 佐賀大学医学部 附属病院病理部 中村 光男	31
--	----

【原著】

CD26/DPPIV (dipeptidyl peptidase IV) 活性染色簡易キットの試作 社会医療法人 同心会古賀総合病院 臨床検査技術部 柏田 奈菜	35
---	----

【症例報告】

悪性腫瘍との鑑別を要した腎血管筋脂肪腫の1例 済生会熊本病院 中央検査部病理 近藤 妙子	41
子宮体部 malignant PEComa の1例 独立行政法人 国立病院機構 嬉野医療センター 臨床検査科 白石 幸恵	45
類内膜腺癌を合併したポリープ状異型腺筋腫 (APA) の1例 産業医科大学 産科婦人科学 卜部 理恵	49

【原著】

LBC 法による子宮内膜細胞診の細胞形態学的検討 ～類内膜腺癌と他病変との比較～ 社会医療法人同心会古賀総合病院検査技術部 白濱 幸生	53
子宮頸がん検診における無料クーポンの現状と課題 (公財) 佐賀県総合保健協会 平野 直美	61

宇佐市における HPV 検査併用子宮頸がん検診の中間報告	レディースクリニック松本醫院	松本 英雄	65
口腔扁平苔癬の細胞診	島根大学医学部歯科口腔外科学講座	岩橋 輝明	69
口腔扁平上皮細胞診における境界病変の取り扱い	島根大学医学部歯科口腔外科学講座	秀島 克巳	73
かかりつけ医療機関で行う口腔病変検出システムの運用状況	島根大学医学部歯科口腔外科学講座	渡邊 正章	77
【症例報告】			
胆汁細胞診で確定診断を得たジアルジア症の一例	唐津赤十字病院検査技術課	尾形 正也	83
オンコサイト変化を伴った唾液腺導管癌の1例	福岡大学病院 病理部・病理診断科	相知 優子	87
【原著】			
当施設にて切除された唾液腺腫瘍の穿刺吸引細胞診の検討	熊本市立熊本市市民病院 病理診断科	田邊 智子	93
【症例報告】			
気管支に発生した腺様嚢胞癌の1例	社会医療法人財団白十字会佐世保中央病院 臨床検査技術部 病理細胞診室	入江 美奈	99
刷子縁様構造がみられた原発性肺腺癌の1症例	飯塚病院 中央検査部	上原 俊貴	105
胸水中の細胞像から肉腫型悪性中皮腫を推定した1症例	飯塚病院 中央検査部	下代 清香	109

総説

心と体にやさしい重粒子線がん治療 —サガハイマットの概要—

佐賀国際重粒子線がん治療財団 九州国際重粒子線がん治療センター（サガハイマット）
センター長
工藤 祥

【内容抄録】

重粒子線治療は、加速器で加速された炭素イオン線のブラッグ・ピークによる良好な線量集中性とエックス線や陽子線の2～3倍になる生物効果を利用するもので、有害事象が少なく、治療期間が短く、更には従来放射線抵抗性とされてきた腫瘍への効果も望めるという、まさに患者さんにやさしく効果の高い治療法である。佐賀県鳥栖市に平成25年6月オープンしたサガハイマットは、九州・山口の産・学・官共同事業によって作られた、炭素イオン線がん治療に特化した外来だけの診療所である。関係医療施設との密接な協力関係のもと、開院1年を経て予想を上回る数の患者治療を行い、順調な滑り出しを見せている。ここでは炭素イオン線によるがん治療の特長とサガハイマットの概要について報告する。

Key words : Heavy particle beam, Carbon ion beam, Bragg peak, Radiation therapy, SAGA HIMAT

本センター設立の背景

近年のがん治療は、外科療法、放射線療法、化学療法、その他開発中の治療法のいずれもが、効果が高いたくなく患者さんによりやさしい方法へと進んでいます。独立行政法人放射線医学総合研究所（放医研）で1990年代に開発された国産技術である重粒子線治療は、加速器で加速された炭素イオン線のブラッグ・ピークによる良好な線量集中性とエックス線や陽子線の2～3倍になる生物効果を利用するもので、有害事象が少なく、治療期間が短く、更には従来放射線抵抗性とされてきた腫瘍への効果も望めるという、まさに患者さんにやさしく効果の高い治療法です。しかし、2003年に先進医療に指定されたものの、まだ健康保険に適用されていないのが難点です。

九州・山口はがん死亡率が高く、特に佐賀県は長期にわたり肝臓癌死亡率が全国一です。この現状を打開し地域へ高度医療を提供したいという佐賀県からの呼びかけに、かねてより粒子線施設導入について勉強を重ねてきた医学界（医療界）と、社会貢献を果たしたいという産業界が応じ、産・学・官共同のプロジェクトが立ち上がりました。「産」は九州の主な企業や個人で、寄附、投資、融資などで協力いただき、「学」は九州大学、福岡大学、久留米大学、佐賀大学を中心とした各県の大学、医

療施設で、医師会も含まれます。官は佐賀県主導で、鳥栖市、福岡県他の協力のもと補助金交付、寄附の呼びかけ、調査・広報活動などを行っています。センターの運営は公益財団法人佐賀国際重粒子線がん治療財団で、設立者は佐賀県と佐賀県医師会です。ちなみに、SAGA HIMATとはSaga Heavy Ion Medical Accelerator in Tosuを意味します。センターの場所は、JR九州新幹線と長崎本線の交差する新鳥栖駅前という交通至便の地が選ばれました。



図1 センター建屋、2012年10月竣工

重粒子線治療の特長

重粒子線とは陽子よりも重い粒子で、具体的には炭素イオンを直線加速器とシンクロトロンの子種の加速装置を用いて光速の約70%まで加速したものです。この速度で体内に入ると深さ約25cmまで達して止まります。粒子線（陽子線および重粒子線）は、体内に入射後しばらくはわずかにエネルギーを放出しながら移動し、深部で止まる際に自分の持つエネルギーの残りすべてを非常に

Heavy Particle Beam Cancer Therapy is Gentle to Patients' Soul and Body – Outline of SAGA HIMAT Project –

Ion Beam Therapy Center, SAGA HIMAT Foundation

Director Sho Kudo (MD)

狭い範囲で放出します。このエネルギーの集中した部分を Bragg peak (図2) と呼びます。Bragg peak の活用が粒子線治療における陽子線、炭素イオン線共通の特長です。Bragg peak は治療計画時に腫瘍の大きさ、深さ、形に応じて患者さんごとに加工されます。X線のように体を通過する飛程に存在するすべての細胞(癌も正常組織も含む)に影響を与えるのではなく、粒子線はエネルギーを腫瘍だけに集中して与えるので、治療効果(癌細胞のDNAを切断し、増殖をできなくする効果)は高く、周囲の正常組織への悪影響(副作用、有害事象)は少ないということになります。

更に、陽子線に対して重粒子線独特の優位性があります。炭素イオン線のような高LET(linear energy transfer)放射線は、陽子線やX線に比較して生物学的効果比が2~3倍高く、低酸素状態や細胞分裂サイクルなどの影響も受けなため、従来放射線抵抗性とされてきた腫瘍(骨軟部肉腫、脊索腫、悪性黒色腫、腺癌など)にも効果が見込め、どの腫瘍についても比較的短い期間(1日~4週間)で治療できるという特徴があります。また、陽子線よりも鋭い Bragg Peak を持つため、放射線に弱い臓器に近接する腫瘍の治療も可能です。治療中に患者さんが放射線を感じることはありませんから、重粒子線治療はまさに患者さんにやさしく効果の高い治療法ということが出来ます。先行施設、特に放医研からは、多くの種類の癌について外科手術に勝るとも劣らない重粒子線治療の成績が発表されています。

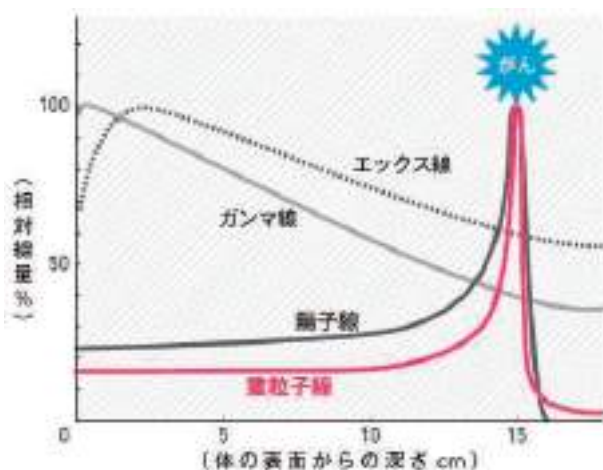


図2 各種放射線の深部線量分布(サガハイマツ HPより)。陽子線と炭素イオン線では Bragg peak の部分をがん照射する。

重粒子線治療施設は、日本では千葉、兵庫、群馬、佐賀の4施設のほかに2施設が建設中です。外国ではドイツ、中国、イタリア、オーストリアでそれぞれ施設が稼働しており、日本からの報告に刺激されて、米国他国でも重粒子線施設建設の動きが活発になりつつあります。本センターへも海外より多くの見学者が来訪されています。

本センターの仕様、開設後の経緯

本センターでは重粒子線治療の先駆施設である放医研重粒子線医学センター病院の全面的な協力、指導のもとに施設、装置が作られました(図3~5)。本センターでの重粒子線治療では、まず、メタンガスから作られた6価の炭素イオンを2器の線形加速器と直径20mのシンクロトロン(図4)を用いて光速の約70%に加速し、ビーム搬送システムにより治療室まで届けて照射します。照射口は15cm×15cmですので、それ未満のサイズの腫瘍が治療対象となります。当面、治療室はA(水平/斜め45度のビーム、図5A)とB(水平/垂直のビーム、図5B)の2室を使用するものの、数年後には第3室の稼働も視野に入れ、年間の新患治療数600~1,000名を見込んでいます。医療スタッフは開院時より若干増え、放射線科医師6名(放射線診断医1名、放射線治療医5名、九州大、久留米大、佐賀大より派遣)、医学物理士4名、診療放射線技師8名、看護師7名ですが、更に増やしてゆく予定です。

センターの建屋は平成23年10月に竣工し、さまざまなビームのテストを経て、平成25年5月にクリニックを開設、6月より外来診療を開始し、8月27日に初の患者さん(前立腺がん)への照射を行いました。11月には先進医療施設の認可を受け、12月より頭頸部腫瘍と骨軟部腫瘍の治療、平成26年3月より呼吸同期照射法を用いて肺癌、肝臓癌、膵癌などへの治療を始めました。平成26年6月末の段階で約270名の治療を行っており、予定をかなり上回るペースです。ただ、毎年7月後半に年1回の

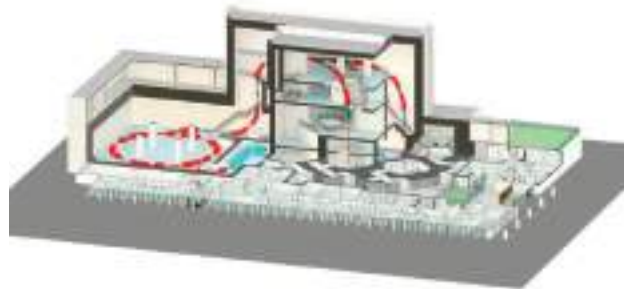


図3 センター内部レイアウト(大成建設作図)



図4 シンクロトロン



図5A 治療室A：水平，斜め45度のビーム



図5B 治療室B：水平，垂直のビーム

定期点検のため2週間にわたり加速装置が使えなくなります。そのため，その前後を含めて1ヶ月余りにわたって治療に影響が出るのが難点です。

重粒子線治療の実際

本センターでは放医研の臨床試験データにもとづき，臓器ごとの治療プロトコルを作りました。対象となる疾患については，先進医療の規定では「局所に限局した固形腫瘍」というものですが，主なものは前立腺癌，頭頸部腫瘍（腺様嚢胞癌，粘膜由来の悪性黒色腫など），頭蓋底部腫瘍（脊索腫，軟骨肉腫など），肺癌，肝臓癌，膵臓癌，骨軟部腫瘍（特に脊椎周囲や骨盤部の腫瘍），再発直腸癌などです。食道癌や子宮頸部腺癌も近く対象に加えられる予定です。血液腫瘍や広範囲に転移の拡がった腫瘍は対象になりませんし，胃癌や大腸癌などのように蠕動運動で不規則に動く腫瘍も対象になりません。ポピュラーな固形がんである乳癌や子宮頸部扁平上皮癌は，すでに患者さんに優しい他の治療法があるため重粒子線治療の臨床試験は遅れており，今後の課題です。

他施設から紹介され本センターで適応ありと判断された患者さんは，治療開始の1～2週間前にセンターで固定具（図6A）を作成し，それを装着してCTシミュレー

ションを行い，治療計画時にそのCTデータより線量分布を計算，決定するとともに腫瘍の形に合わせてボラス（線量補償フィルター，図6B）を作成します（外部委託による）。ボラスを用いることによって，粒子線は腫瘍のかたちどおり腫瘍の辺縁で止まり，深部後方への悪影響を避けられます。治療室では固定具とボラスを装着し（図6C），X線による治療部位の位置合わせに15分程度かかりますが，実際の照射時間は数分間です。呼吸同期では少し長めの照射時間となります。本センターにおける標準的な治療日数（照射の分割回数）は，肝臓癌は2回，肺癌は4回，前立腺がんや膵臓癌は12回，頭頸部腫瘍や骨軟部腫瘍は16回です。照射は一日1回，一週に4回ですので，最長で4週間かかります。

治療終了後は本センターと紹介元施設の両方に定期的に受診していただきます。必要であれば紹介元で追加検査や治療をしていただきます。治療が終了し癌の増殖が止まっても，治療効果が画像で見えるまでには数か月から時には数年かかります。それで，本センターでのがんの治療前，治療後の画像でお見せできるものはまだほとんどありません。放医研重粒子医科学センター病院のホームページには印象的な画像が多数呈示されていますので参照下さい。



図6A 前立腺がん患者の固定具



図6B 同患者のボラス（線量補償フィルター）



図6C 前立腺がん治療当日、固定具（図6A）を治療台とともに患者に装着し、ポラス（図6B）を重粒子線の取り出し口に装着して治療の位置合わせを行う。

重粒子線治療に特化したクリニック

多くの方が重粒子線治療を利用しやすいようにと、サガハイマツは特定の施設に併設せず重粒子線治療に特化した独立の無床診療所として作られました。患者さんはもよりの施設でがんの診断とステージングを受け、重粒子線治療の適応と本人の希望により本センターに紹介され、重粒子線治療終了後はセンターと紹介元の両方で経過観察を行います。受診の予約は主治医からか、あるいは患者本人からセンターの地域連携室に電話していただき、専任の看護師が対応します。少数の患者さんでは他疾患、疼痛管理、化学療法、小手術併用などの理由で近隣施設に入院のうえ重粒子線治療のために本センターに通院していただくこともあります。患者さん紹介や相談のシステムは現在（平成26年7月）のところ、比較的順調に運営されています。

関係施設との連携

病床を持たず重粒子線治療のみに特化した診療所であるサガハイマツが有効に機能するためには関係施設と



図7 B室で治療開始時(平成25年8月27日)の診療スタッフ

の緊密な連携が欠かせません。九州地区医学部長・附属病院長会議、九州・山口の大学放射線科、各県医師会などの協力関係構築とともに、がん診療拠点病院を中心とする多くのがん診療施設や病院グループ、法人などとの個別連携協定、国立病院機構九州ブロック28病院や済生会13病院との一括連携協定など、多くの施設や団体との連携協力体制が整いつつあります。また、少数ですが、重粒子線治療中も入院の必要な患者さんについては、近隣施設より気持ちよく協力をいただいています。近い将来、すべての対象臓器について国内の患者さんの紹介、受け入れ、逆紹介、経過観察のシステムが軌道に乗った時点からは、国外からの患者さん受入れも視野に入ります。

また、重粒子線治療のようなまだ一般に周知されていない治療法を適切に行うために、外部施設の委員（主に北部九州の大学教授や癌治療施設の内科、外科、放射線科医師）で構成された9つの臓器別臨床検討班（泌尿器、頭頸部、骨軟部、膵臓、肝臓、肺縦隔、上部消化管、婦人科、下部消化管）で治療プロトコルや治療結果の検討をいただいています。これで患者選択や治療方法など、診療の適正化、透明化を図るとともに、将来の治療成績の発表や共同研究の方法も検討項目に入っています。

今後の展望

今後の課題は、更なる地域医療連携の徹底、二つの治療室の安定した稼働による多くの患者治療と治療成績の発表、重粒子線治療の健保収載、第三治療室でのスキニング・ビーム法による治療、重粒子線施設間の診療協力、地域に根ざした研究テーマの開発、人員養成、外国患者受入れ、海外への医療協力などです。いま地域住民や医療関係者からの大きな期待を感じています。重粒子線治療ががん治療の有力な選択肢として広く認知され、本センターが広域連携医療のひとつのモデルとなることを目指しています。加えて、共同研究や人材育成の拠点となることも願っています。

追記

平成27年4月末までの治療患者数は738名に達しています。

参考文献

1. Hirohiko Tsujii and Tadashi Kamada: A Review of Update Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy. Jpn J Clin Oncol 2012; (8) 670~685
2. 九州国際重粒子線がん治療センター(サガハイマツ)ホーム・ページ <http://133.242.195.62/>
3. 放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院ホーム・ページ <http://www.nirs.go.jp/hospital/index.html>

総説

泌尿器細胞診報告様式について
— 新しい報告様式の紹介と細胞学的問題点の予測 —

(株) LSI メディエンス 病理細胞診センター

是松 元子

【内容抄録】

泌尿器細胞診に関して、本邦では統一した報告様式や判定基準がなく、施設により様々な様式が用いられている。日本臨床細胞学会では、日本病理学会、日本泌尿器科学会の協力を得て2011年「泌尿器細胞診報告様式検討ワーキンググループ (WG)」を設置した。

委員会で検討の結果、報告様式は不適正・陰性・異型細胞・悪性疑い・悪性の5段階とすることが決定された。また、Paris system で検討されている国際分類と同一ではないが、対照可能なものにする事も決定された。本邦の新報告様式について概説する。

Key words : urinary cytology, reporting system, Japan

はじめに

泌尿器細胞診は、材料の採取が容易で、患者さんへの侵襲が少ない尿細胞診は、特に臨床的に捉えることが困難な上皮内癌の診断には大変有効であり、多くの施設で増加の傾向にある。しかし、その報告様式に関しては施設により異なっており、パパニコロウの5段階分類、7段階分類、3段階分類、4段階分類と様々な分類が用いられている。また、同じ表記であっても、その内容も微妙に異なっている。泌尿器細胞診をより有用な検査にするためには、このような状況を改善し、全国的な報告様式の統一、診断基準の標準化が重要である。

さまざまな環境下で使用可能な、より現状に合った全国的に統一可能な新しい報告様式の作成を目指して、平成23年秋に日本臨床細胞学会に「泌尿器細胞診報告様式検討ワーキンググループ (WG)」が設置された。このWGは、日本病理学会、日本泌尿器科学会の協力を得て2012年11月に金城満委員長を中心に、コア委員14名、拡大委員名で泌尿器細胞診新報告様式検討委員会で構成された。

今回、これまでに検討され最終目標に近づいた報告様式を紹介し、今後の細胞学的問題点について報告する。

本邦における新しい報告様式

新報告様式の基本姿勢は1) 全国統一したものにすること、2) 臨床現場に有用な報告様式であること、3) 国際的に通用すること、4) 後世に残せるものにすること

A New Reporting System of Urinary Cytology – an introduction and anticipated problems in its daily usage in Japan –

Motoko KOREMATSU (CT, IAC)

LSI Medience Corporation Pathology and Cytology Center

とである。

一方、我々の委員会発足後の2013年秋に国際的な報告様式の検討が Paris system (IAC/ASC) として開始され、当初の目的の一つである国際的に通用することを充足するために国際的な動きを念頭に置く必要性が出てきた。なお、欧米においても状況は類似しており¹⁾、後述するように2013年に統一化が叫ばれ、Paris system という新報告様式が検討されている。

本邦の報告様式では、①5段階の報告様式とすること、②標本の適正評価を行うこと、③標本の作製方法は問わないこと、④高異型度尿路上皮癌のリスクは目安を明記するが、報告書への記載ではなく、解説書に記載することが決定している (表1)。

表1 泌尿器細胞診報告様式

不適正	unsatisfactory/inadequate	
陰性	negative for malignant cells	Negative
異型細胞	atypical cells	Atypical
悪性疑い	suspicious for malignancy	Suspicious
悪性	malignant	Malignant

今回の報告様式で高異型度尿路上皮癌のリスク記載をすることに関しては、浸潤、転移の可能性のある予後不良な高異型度症例は尿細胞診での確に捉える必要があるという点を根拠にしている。悪性細胞が出現しない高異型度症例も稀にあることや、悪性細胞が少数、細胞異型が弱いなど判定に迷う場合もあることを臨床に理解を求める目的でもある。当初報告書への記載を検討していたが、報告書にリスクが記載されたものは、報告書を受け取るほうの理解が様々で、解釈を混乱させる危険性があるということで、解説書への記載にとどめることとした。低異型度のリスクを記載しないことは、低異型度を拾う

必要がないということではない。

標本の作製方法に関しては、現状で様々な処理法が使用されているが、その採用理由は施設の事情によるところが多い。また、処理法により多少の細胞所見の違いがあるが²⁾³⁾⁴⁾、判定者側がその違いを理解していれば判定結果としては異なることはないと思われる。施設の事情によりベストな処理法を使用することは必要ではあるが、WGとしては処理法を問わないこととした。

標本の適正評価に関しては、当初、特に自然尿などで採取された検体については不適正とすることは難しいと検討されてきたが、実際に評価が困難な標本もあるため、Paris systemと同様に本邦でも採用することとなった。不適正判定は様々な理由（標本が破損して細胞評価ができない、細胞の形状がきわめて不明瞭である、血液のみであるなど）で細胞が評価できない場合のみとし、その理由は報告書に記載する。また、尿路上皮細胞が少ない場合は少ないことを記載するが、適正判定とし、細胞評価は行う。

洗浄尿など、確実に十分な細胞量が採取されるべき材料で、細胞がほとんどない場合は不適正とする。

各カテゴリーの細胞と細胞学的問題点

報告様式の統一は、まず全国的な細胞判定基準の作成のためには必須である。この統一により、現状のような、同一表記であっても施設により内容が異なるということとはなくなるはずである。

細胞判定の現状把握と、細胞の判定基準作成を目的に2013年11月に参加可能な拡大委員会と一部の有志による目合わせのための鏡検検討会を実施した。特殊な環境下の実施であり、まちまちな処理法が混在する標本である。短時間の鏡検結果がすべて現状を反映しているとは言えないが、その結果をみると、さまざまな問題点があることが分かった。そして、大まかではあるが泌尿器細胞診の観察者間差の実態が把握できた。検討会は不適正を除く4段階評価のそれぞれ15症例のパパニコロウ標本を用い、問題となる細胞にあらかじめ5か所程度印をつけて4分鏡検してもらい、結果と細胞所見を記載してもらった。この結果をもとにそれぞれの判定カテゴリーの細胞と、問題点について分析する。

陰性 (negative for malignant cells: Negative) は悪性細胞がみられない場合である。このカテゴリーの高異型度尿路上皮癌のリスクは5%以下である。全く異型がないものに加え、炎症・反応性異型と判定可能なものは陰性とする。紛らわしい細胞は、デコイ細胞、集塊で出現した細胞、異型的に見える尿細管上皮などである。今回の検討においてもこれらの3者の判定は陰性から悪性までばらつきがみられた。デコイ細胞 (図1) はN/Cの増大と核濃染が、集塊 (図2) は辺縁の凹凸所見が過大評価の原因と思われる。尿細管上皮は尿細管上皮のバリエーションの認識が少ないためと思われる。

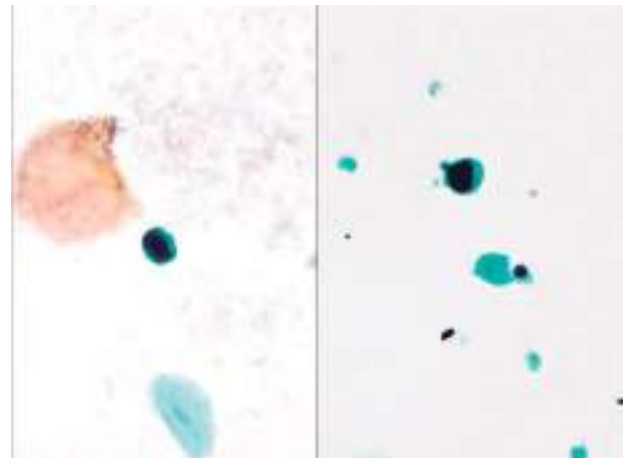


図1 パパニコロウ染色 対物×60
良性；デコイ細胞

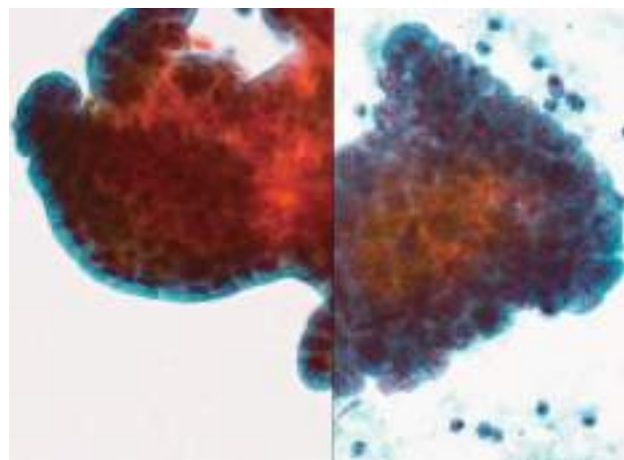


図2 パパニコロウ染色 対物×60
良性；小型細胞よりなる大型集塊。辺縁に凹凸のある右図は高判定の危険性がある。

異型細胞 (atypical cells: Atypical) は高異型度尿路上皮癌のリスクは15%程度を有するカテゴリーである。主にここに分類されるものは良性と思われるが異型が強いものである。細胞異型が弱い低異型度尿路上皮癌や細胞が極めて少なく、かつ変性所見が少ない高異型度症例も含まれる可能性がある。今回の検討では核濃染を示す小型細胞が多く含まれていた。高異型度1、低異型度2、異形成1例が含まれていた。核濃染を示す小型細胞で、細胞像が類似した2例は約半数が悪性判定であった (図3)。このうち1例は良性、1例は低異型度症例であり、両者の細胞像の違いはほとんど見分けがつかないと思われた。核クロマチンの判別が困難な標本においては改めて判定困難であることが伺われた。このような判別が困難な小型細胞症例では異型細胞と判定することが妥当と考えられる。

悪性疑い (suspicious for malignancy: Suspicious) は高異型度尿路上皮癌のリスクは70%から95%未満である。悪性が疑われるが断定できないものである。今回の症例は低異型度7例、高異型度6例、異形成1例、良性 (前

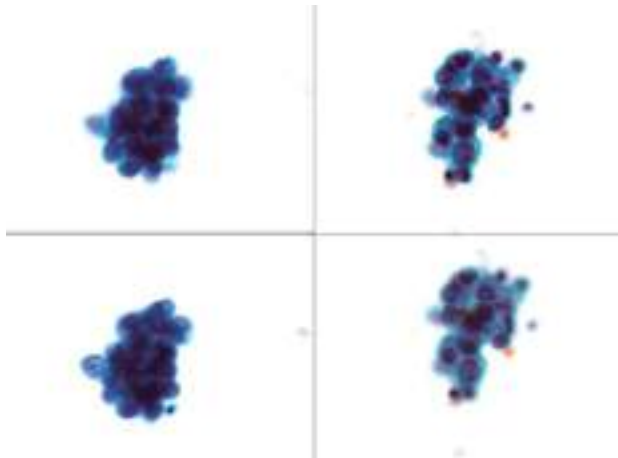


図3 パパニコロウ染色 対物×60
異型細胞；核濃染を示す小型細胞。左図は良性，右図は低異型度尿路上皮癌であった。両者は類似しており鑑別は難しい。



図5 パパニコロウ染色 対物×60
悪性；核クロマチン増量し，形状不整のみられる尿路上皮癌症例。

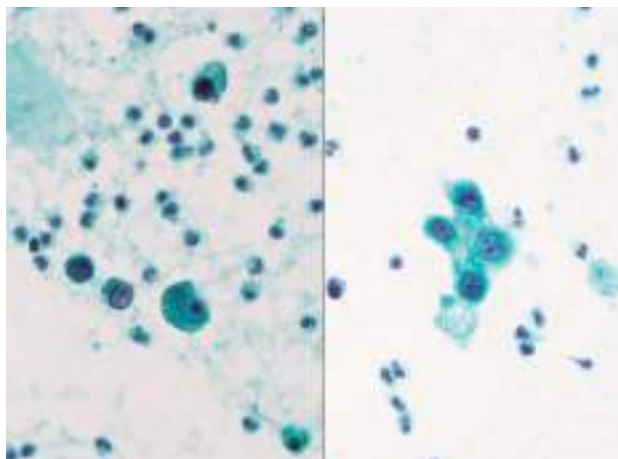


図4 パパニコロウ染色 対物×60
悪性疑い；異型細胞は少数であり，細胞は変性気味であるが，悪性は疑える。尿路上皮癌症例。

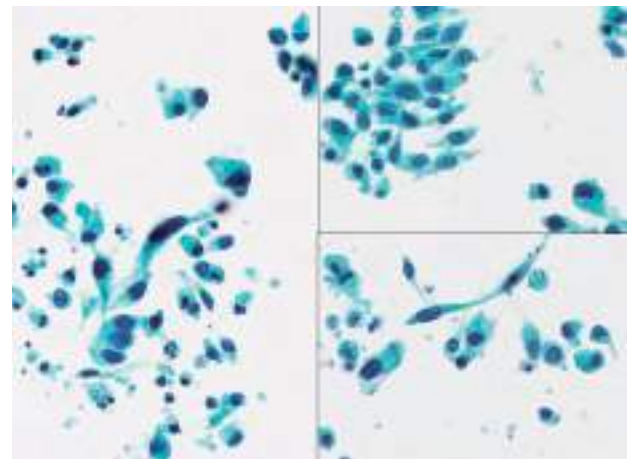


図6 パパニコロウ染色 対物×60
悪性；小型細胞が主体の高異型度症例。

立腺肥大) 1例であった。細胞少数の症例が8例，異型が弱い癌症例が7例であった。細胞が少数で，核が淡染し，細胞が変性気味な1例は9名の良性評価があった(図4)。このような細胞の判断は検者の判定基準により異なるが，悪性疑い判定が妥当と思われる。

悪性 (malignant: Malignant) は高異型度尿路上皮癌のリスクは95%以上である。細胞で悪性が確定できると考えられるものである。今回は高異型度8例，低異型度6例。組織なし1例であった。細胞が大型で異型が強いものは10例であり，これらは悪性評価が多かった。今回の検討で100%悪性疑い以上と判定された症例を示す(図5)。しかし，小型細胞症例は検者により陰性判定されるものもあり，33.3%が陰性判定された小型細胞が主体の高異型度症例もあった(図6)。

国際分類との整合性

現在 IAC/ASC で Paris system として国際的な泌尿器細

表2 泌尿器細胞診新報告様式
国際分類 Paris system

Statement of Adequacy
Negative for Malignant Cells
Atypical urothelial cells
Suspicious for High Grade Urothelial Carcinoma
High Grade Urothelial Carcinoma
Other Malignancies, both Primary & Secondary

Current proposal Paris system
(letter from chair Prof. Wojcik, 2014/09/20)

胞診報告様式の作成が検討されている(表2)。本邦からも委員が参加して，検討を行っているところである。しかし，現在検討されている尿路上皮癌に特化した形の報告様式は細かいところで本邦の現状に合わない部分もある。報告様式の目的の一つは国際的にも通用することであるが，海外の医療事情と本邦が異なっていることもあり，細部まで国際分類に合わせるのではなく，国際分類に近く，国際分類との対照が可能なので，本邦で使い

やすい新分類を作成することとなった。

考察

報告様式の統一化は泌尿器細胞診の発展のためには重要なことと思われる。高異型度のリスクを共有することで、現況の問題の一つである細胞の観察者間差を少なくする可能性もある。

細胞の評価の4分類カテゴリーとともに、今回から初めて報告書に(検体)不適正という項目を設けて、判定区分を5カテゴリーとした。また、不適正標本では細胞判定を留保することにした。不適正評価の基準については、現在のところ主に高度の血尿や膿尿で、上皮細胞が検出できない場合を想定している。自然尿における細胞数稀少については、数を記載し、細胞の異型度判定を行うことにしている。これについてはいくつかの論文が既に出されており、Ordonらは細胞50個未満を不適正とした場合の、尿路腫瘍との関連について検討し、細胞稀少であることと患者にHGUCがないと言うことの直接的な関連性はないと述べている⁵⁾。また、検体処理法の工夫により、細胞量はかなり改善されることも経験している。今後、「泌尿器細胞診報告様式解説書」にどのような場合を不適正とするかについても踏み込んだ解説が必要かと考えている。

泌尿器細胞診の判定基準に関しては多くの報告があるが⁵⁾⁶⁾⁷⁾、現在までに納得のいく判定基準は示されていないと考えられる。今回の検討で、泌尿器細胞診を日常的にみている人たちの間でも、全症例で全ての参加者が一致することはなく、症例によっては大きな観察者間差がみられたことも、細胞の判定基準に関して大きな課題が感じられた。委員会において、検体作製法の統一化の意見も出たが、さまざまに作成された標本を見比べても、作製法により細胞所見が多少異なることもあったが、施設のおかれている状況でそれぞれ工夫しているところが多く、染色手技による違いも多い。これらを理由に新報告様式では検体作製法に関しては問うてはいない。

新報告様式の統一化に並行して、細胞の判定基準の標準化は近々の課題である。Brimoらは“atypical category 異型細胞”を2つに分け、その形態学基準として、反応性が考えられる場合はN/C比が50%以上で、核小体が明瞭で、且つ微小空胞をもつ細胞質を挙げ、“atypical cells, unclear benign or malignant 良悪不明異型細胞”にはN/C比が非常に高く、核縁不整が強く、且つ顆粒状クロマチンを挙げている⁸⁾。しかし、後にHGUCの出現する頻度はnegative groupsやatypical cells, favor reactive groupに比して、atypical cells, 良悪不明異型細胞に若干高い傾向はあるものの、有意の差はないと述べている。このように細胞の評価基準は細胞診の意義そのものに大きな影響があり、報告様式と細胞診断基準は表裏一体と考えている。そのために、当WGでは、現在「泌尿器細胞診報告様式解説書」なるものを作成し、各カテゴリーの形態学

的診断基準を作成に取りかかっているところである。

まとめ

日本臨床細胞学会「泌尿器細胞診報告様式検討ワーキンググループ」が作成した泌尿器細胞診の報告様式を紹介した。細胞診関係者だけでなく、病理医、臨床医の立場からも使用可能なものにするため、委員会では多くのディスカッションが行われ、作成したものである。今後は全国で新報告様式を使用して頂き、より良いものにするためには改訂が必要になることもあると思う。細胞判定に関しても観察者間差をなくするために判定基準の明文化も必要である。課題も残っているが、報告様式の統一化は泌尿器細胞診をより有用な検査にするための第一歩であると思う。

Summary

There are no useful decision criteria and reporting system of urinary cytology have been available in Japan, where diverse systems in order to report the urinary cytology report have been adopted in various medical facilities. At present, it is not much overstated that each hospital and institution have their own reporting system and according criteria. Thus, an urgent need for such reporting system is growing not only in Japan but also in the world. In November 2012, requesting such a need, the Japanese Society of Clinical Cytology decided to make a working group in cooperation with the Japanese Society of Pathology and Urology. After several meetings, repeating discussions and examinations of hundreds of the cytology specimen, the members of the Working Group reached an ultimate conclusion which included sample adequacy and additional four tiered category of cytological evaluation, which should be followed by an according commentary. They are 1) inadequate, 2) negative for malignancy, 3) atypical cells, 4) suspicious for malignancy and 5) malignant. Simultaneously IAC and ASC members had talked about the reporting system in Paris, and it is called “Paris System”. It is a system of ongoing discussion about 7 categories, such as 1) evaluation of adequacy, 2) negative for malignant cells, 3) atypical urothelial cells, 4) suspicious for high grade urothelial carcinoma, 5) high grade urothelial carcinoma, 6) low grade urothelial carcinoma and 7) other malignancies.

A new reporting system of urinary cytology should be followed by diagnostic criteria for standardized diagnostic categories, which is now on going. Consequently, the new reporting system and the upcoming diagnostic criteria of urinary cytology will make us, patients, pathologists, cytologists and clinicians, more feasible in the field of urology.

参考文献

- 1) Owens CL et al: A review of reporting system and terminology for urine cytology. *Cancer cytopathol* 2012; 10; 1~6
- 2) 細胞検査士会編：細胞診標本作製マニュアル（泌尿器）。2004.
- 3) 山本津由子, 青木潤, 佐々木なおみ, 谷山清己, 難波紘二 新しい尿細胞診標本作製法帆一呉共済病院法一日臨細胞学会誌 1998; 37: 292~297
- 4) 土田秀, 中里宜正, 神山清美, 布施川卓也, 吉田勤, 他, 液状化細胞診を用いた尿細胞診の検体処理法の検討. *日臨細胞学会誌* 2013; 52: 406~410
- 5) Ordon M, Boener S, Zlotta AR, Jewett MA & Fleshner N: The fat of an unsatisfactory urine cytology test among patients with urothelial carcinoma. *BJUI* 2009, 104: 1641~1645.
- 6) 金城満, 下釜達朗, 奥村幸次, 山田博, 尿路系の細胞の見方と問題点. *病理と臨床* 2008; 26: 140-151
- 7) 是松元子, 村田真一, 上田善彦, 第2章5 泌尿器, 清水道生 編, 実用細胞診トレーニング. 東京: 秀潤社; 2008; 94~103.
- 8) Thiryayi SA & Rana DN: Urine Cytopathology: Challenges, Pitfalls, and Mimics. *Diagn Cytopathol.* 2012; Nov, 40 (11): 1019~34.
- 9) Brimo F, Vollmer RT, Case B, Aprikian A, Kassouf Q & Auger M: Accuracy of urine cytology and the significance of an atypical category. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 785~793.

シンポジウム

北九州市における子宮頸がん検診の現状と課題

産業医科大学 産業保健学部 広域・発達看護学講座¹⁾ 北九州市医師会 子宮頸部がん検診追跡調査小委員会²⁾
九州労災病院 産婦人科³⁾ 産業医科大学 医学部 産科婦人科学教室⁴⁾
松浦 祐介¹⁾²⁾ 岡 ハル子²⁾ 山縣 数弘²⁾ 菊池 譲治²⁾ 井上 功²⁾
大久保信之²⁾ 土岐 尚之³⁾ 川越 俊典⁴⁾ 蜂須賀 徹⁴⁾ 柏村 正道²⁾

【内容抄録】

平成13年度の北九州市の子宮頸がん検診受診者数は15,501人であり、受診率は6.8%と全国平均の半分以下であった。しかし、平成18年度から上昇傾向を示し、平成24年度には受診者数は31,970人とほぼ倍増し（受診率は22.3%）、全国レベルまで到達してきた。検診受診者の増加には平成21年度から開始された「がん検診無料クーポン」の影響が大きく、クーポン対象年齢層では平成20年度と比較して受診者は約1.5倍に増加していた。要精検率は平成元年が0.6%であったが、平成18年から急増し平成20年度は2.3%であった。なお、平成23年度の精検受診率は83.7%であった。

北九州市の産婦人科54施設から子宮頸がん検診調査票の回答が得られたが（回収率92%）、細胞採取に綿棒使用が27施設（50%）、標本作製法が従来法である施設が39施設（72%）であった。検診間隔を1年毎としているのが50施設（93%）であった。

若い世代の検診受診者が増加し、いまだ低いものの北九州市の検診受診率は徐々に回復してきた。今後も行政とタイアップし、がん検診の有効性のPRや受診しやすい環境の整備など地道な努力が必要である。

Key words : uterine cervical cancer, cancer screening, cytology, human papillomavirus (HPV), Kitakyushu City

はじめに

子宮頸癌には前癌病変（異形成）が存在するなど発癌過程が十分に解明されており、細胞診検査という早期発見に有効な検査法（子宮頸がん検診）が確立されている。細胞診による子宮頸がん検診はその有効性を証明する十

分な証拠があるにもかかわらず¹⁻³⁾、日本の子宮頸がん検診受診率は他の先進諸国と比較して格段に低い⁴⁻⁶⁾。子宮頸癌の発生原因はヒトパピローマウイルス（human papillomavirus : HPV）感染であり⁷⁾、頸癌の99%以上からHPVが検出される⁸⁾。HPVは性行為によって感染するため、性意識の変革や性行動の多様化により若年層で子宮頸部初期病変や子宮頸癌の発症率が近年、特に増加している⁹⁾。結婚・分娩年齢の高齢化にあるわが国において今後のリプロダクティブヘルスを脅かす可能性があり、若い女性におけるもっとも注意すべき悪性腫瘍である。

本稿では子宮頸がん検診の現状と今後の展望について北九州市における実態を中心に解説する。

Uterine Cervical Cancer Screening in Kitakyushu City: Today and Future

Yusuke MATSUURA (MD, MIAC)¹⁾²⁾

Haruko OKA (CT, JSC)²⁾

Kazuhiro YAMAGATA (CT, IAC)²⁾

Joji KIKUCHI (MT)²⁾

Isao INOUE (MD)²⁾

Nobuyuki OHKUBO (MD)²⁾

Naoyuki TOKI (MD, MIAC)³⁾

Toshinori KAWAGOE (MD)⁴⁾

Toru HACHISUGA (MD)⁴⁾

Masamichi KASHIMURA (MD, FIAC)²⁾

北九州市の子宮頸がん検診の歴史（表1）と検診方法

昭和38年（1963年）に5市合併により北九州市は誕生し、三大都市圏以外では初の政令都市となり、発足した時には人口は100万人を超えていたが、1980年頃より減少が始まり、現在は約98万人である。平成22年（2010年）の国勢調査統計では平均年齢は46.1歳、高齢化率（総人口に占める65歳以上の割合）は25.1%であり、全政令指定都市中、最も高齢化率が高く、年少者率（総人口に占める15歳未満の割合）は低く、県および国の平均と比べても、少子高齢化がより進行している地域である。

昭和42年（1967年）より厚生省のがん予防対策の一環として子宮頸がん検診が検診車を中心に全国的な規模で

- 1) Department of Nursing of Human Broad Development, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahata nishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan
- 2) Department of Uterine Cervical Cancer Screening Surveillance, Kitakyushu Medical Association. Kokura kita-ku, Kitakyushu 802-0077, Japan
- 3) Department of Obstetrics and Gynecology, Kyushu Rosai Hospital. Kokura minami-ku, Kitakyushu 800-0296, Japan
- 4) Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahata nishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

表1. 北九州市の子宮頸がん検診の歴史

1967年(昭和42年)	市医師会による検診開始
1982年(昭和57年)	老人保健法(胃・子宮がん)
1984年(昭和59年)	市議会での一般質疑 集団診断体制の確立
1986年(昭和61年)	追加検診開始
1989年(平成元年)	追跡調査委員会の発足
1998年(平成10年)	がん検診事業の一般財源化
2004年(平成16年)	「がん予防重点健康教育およびがん検診 実施のための指針」の一部改正
2007年(平成19年)	がん対策基本法
2009年(平成21年)	がん検診無料クーポン制度

開始された際に、北九州市では市医師会による検診が開
始された。悪性新生物による死亡率の増加に対応すべく、
昭和57年(1982年)に老人保健法が制定され、胃がん検
診・子宮頸がん検診の精度管理の充実が図られ、検診体
制の整備が行われてきた。行政のみによる精度管理では
精検受診率が低かったために北九州市子宮頸がん検診追
跡調査小委員会を平成元年(1989年)に立ち上げ、子宮
頸がん検診の精検受診率の向上を目指している。子宮頸
がん検診受診率の向上には市町村の保健師などによる行
政の努力が大きいが、平成9年(1997年)の介護保険法
の制定、平成10年(1998年)のがん検診事業の一般財源
化などにより、行政における介護・福祉などの占める業
務が増加した結果、がん検診に対する時間的制約が生じ
てきた。平成16年(2004年)4月に厚生労働省は「がん
予防重点健康教育およびがん検診実施のための指針」を
一部改正し、子宮頸がん検診の検診開始年齢を従来の30
歳から20歳に変更し、受診間隔を2年に1回としたが¹⁰⁾、
隔年検診については日本産科婦人科学会と日本産婦人科
医会は反対の立場をとっており、北九州市では現在も毎
年の子宮頸がん検診をおこなっている。日本の子宮頸が
ん検診受診率は先進諸外国と比較して格段に低く、厚生
労働省は平成21年度(2009年)の補正予算(216億円)
によって検診受診率の増加を図るために子宮頸癌と乳癌の
検診無料クーポン制度を開始した。これは一定の年齢に
達した女性に対し、「がん検診無料クーポン」を配布する
もので子宮頸がん検診の対象年齢は20・25・30・35・40
歳であり、北九州市でも同年よりクーポン券配布事業を
開始した。

子宮頸がん検診(集団検診)の方法には①検診車法②
施設検診法(日本産婦人科医会方式検診)③自己採取法
などが挙げられるが、北九州市では主に日本産婦人科医
会方式による検診(対策型検診・住民検診型)が施行さ
れている。市町村の広報活動などをもとに検診者が直接
一般産科婦人科医(子宮頸がん検診実施医療機関)を受
診する方式で、医師会の集配機構を利用するため検診数
の増加に対応できる。

北九州市の子宮頸がん検診受診者の動向

図1は北九州市の子宮頸がん検診受診者数の推移であ
る。検診の普及により受診者は順調に増加し、昭和60年
(1985年)以後、3万人を超えていたが、平成4年(1992
年)頃より徐々に減少し、平成10年度(1998年)には約
1万5千人と最低値であった。しかし、広報活動などの
行政による努力の結果、平成18年(2006年)頃から上昇
傾向にあり、平成21年(2009年)からの無料クーポンが
後押しをするように回復し、平成24年度(2012年)は
31,970人であった。北九州市と全国の子宮頸がん検診受
診率の推移を図2に示す。2001年度(平成13年)の北九
州市の子宮頸がん検診受診率は6.8%と全国平均の半分以
下であったが、平成18年(2006年)から上昇傾向を示し、
平成24年度(2012年)には22.3%まで上昇した。平成17
年度(2005年)以降から受診率の算定方法が変わったが、
ほぼ全国レベルまで到達してきた。次に年代別子宮頸が
ん検診受診者数の推移であるが(図3)、クーポン対象年
齢でない50歳以上の女性の検診受診者数は横ばいである
のに対し、20歳代・30歳代・40歳代では明らかに受診者
が増加しており、これは無料クーポン券の効果によるも
のと思われる。

図4は北九州市の無料クーポン券の使用実績である。
子宮頸がん征圧をめざす専門家会議の自治体アンケート
結果では、894の自治体で、平成21年度(2009年)のクー
ポン利用率は平均21.3%であった。北九州市の同年の無

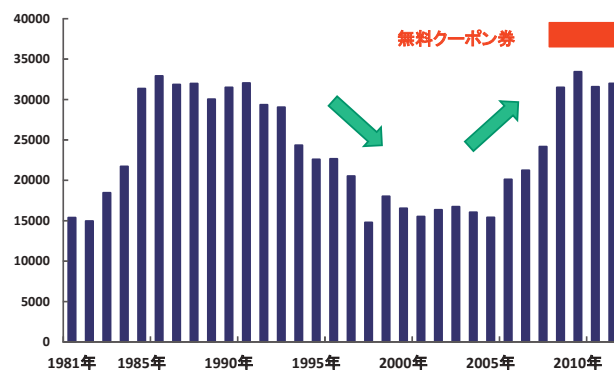


図1. 北九州市の子宮頸がん検診受診者数

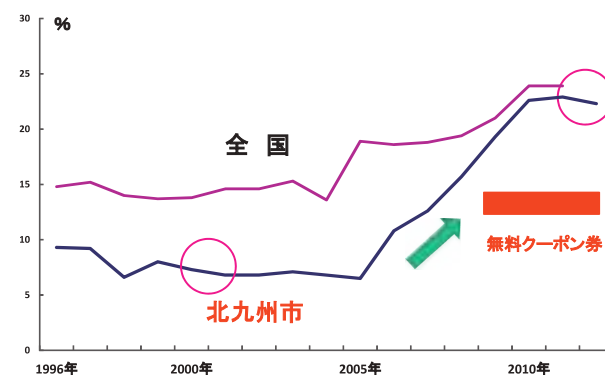


図2. 北九州市と全国の子宮頸がん検診受診率

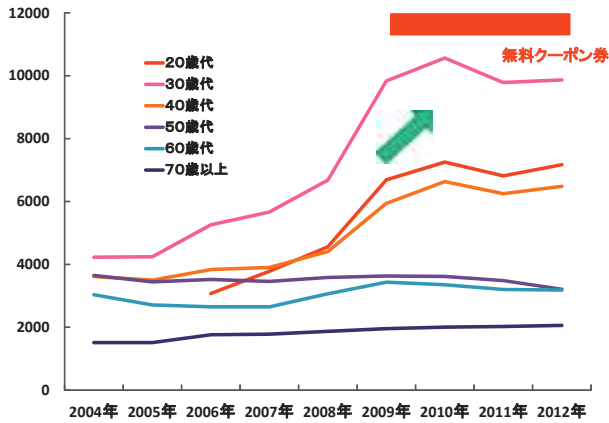


図3. 年代別子宮頸がん検診受診者数の推移（北九州市）

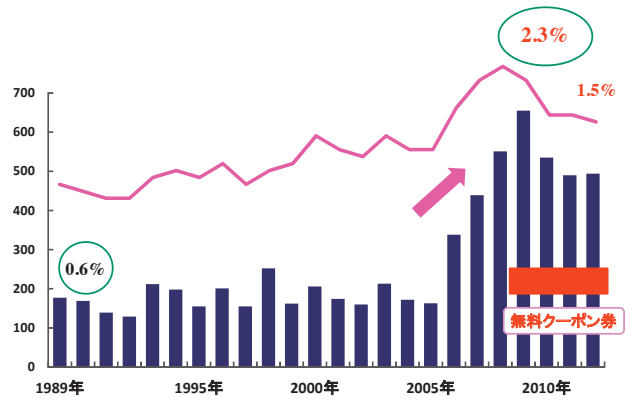


図5. 要精検者（率）の推移（北九州市）

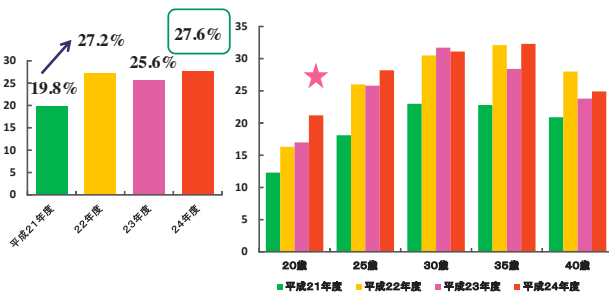


図4. 無料クーポン券の使用実績（北九州市）
平成21年（2009年）～平成24年（2012年）の比較

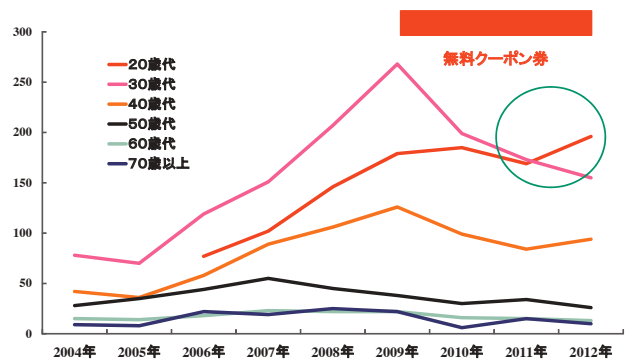


図6. 年代別要精検者数の推移（北九州市）

料クーポン券使用率は19.8%で、全国平均をやや下回っていたが、平成22年度（2010年）は27.2%まで上昇し、すべての年齢において利用者が増加し、ここ3年の利用率は25%を上回っている。平成24年度（2012年）の使用率は27.6%であったが、対象年齢別での使用率では20歳が最も低く、21.2%であった。

最後に要精検者（子宮頸がん検診異常者）の推移であるが、要精検者数は平成18年（2006年）から急増している（図5）。平成元年度（1989年）の要精検率は0.6%であったが、平成20年度（2008年）は2.3%と約4倍に増加している。年代別要精検者数の推移では、20歳代と30歳代など若い世代において明らかに子宮頸がん検診異常者が増えてきており（図6）、平成22～24年度の年齢別要精検率でも、20～24歳が3.2%と最も高率であった。図7は無料クーポン導入前後での精密検査結果であるが、平成21年度（2009年）の精密検査受診者は507名で平成20年度（2008年）の405名に比べ102名増加していた。なかでも異形成と診断された女性が185名（46%）から298名（59%）と約100名増加していた。この要精検者数の増加にはクーポン導入による初診者の増加、細胞診断精度、子宮頸癌（含異形成）の罹患率の上昇などいくつかの要因が考えられるが、国立がんセンターがん対策情報センターの統計からも40歳以下の若年者の子宮頸癌発症率はこの20年間で約2倍以上に増加している⁹⁾。

若い世代の検診受診者が増加し、いまだ低いものの北

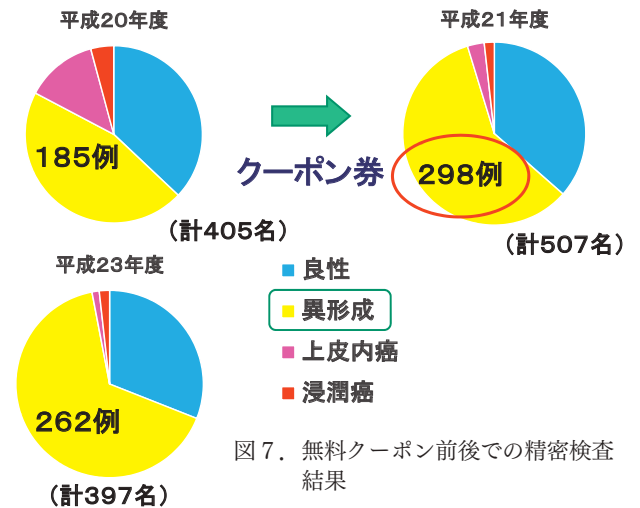


図7. 無料クーポン前後での精密検査結果

九州市の子宮頸がん検診受診率は徐々に上昇してきた。また、ここ3年の無料クーポン券の使用実績も上昇し、無料クーポン券による個別勧奨は有効であると思われる。

産婦人科医療機関への子宮頸がん検診に関するアンケート調査

市内59か所の産婦人科医療機関（16病院・43診療所）に細胞採取法・要精検者への対応・HPV検査の導入などの子宮頸がん検診に関する調査票を郵送し、54施設（15

表2. 子宮頸がん検診アンケート調査結果：①

① 細胞採取器具		② 標本作成法	
採取器具	施設数	標本作成法	施設数
綿棒	27 (50%)	従来法	39 (72%)
ブラシ	25 (46%)	SurePath™	5 (9%)
ヘラ	2 (4%)	ThinPrep®	5 (9%)
		TACAS™	4 (7%)
		その他(不明)	1 (2%)

③ 検診間隔		④ 細胞診異常症例への対応	
検診間隔	施設数	精 検	施設数
1年毎	50 (93%)	自院で	31 (57%)
2年に1回	3 (6%)	他院に紹介	23 (43%)
その他	1 (2%)		

病院・39診療所)から回答が得られた(回収率92%)。細胞採取に綿棒を使用している施設が27施設(50%)と半数であった。標本作成法が従来法である施設が39施設(72%)であり、液状化検体細胞診(Liquid based cytology: LBC)を導入している施設は14施設(26%)であった。約70%の市町村が隔年検診を行うなど地方自治体の多くが隔年検診に移行するなか、北九州市では50施設(93%)が検診間隔を1年毎にしていた。異常細胞診症例については6割弱の施設が自院で精密検査をしていた(表2)。精密検査施行医療機関では半数の施設で電話連絡などにより精検未受診者への対応を行っていた。HPV検査については12施設(22%)で検査を導入していなかったが、約2/3の施設では細胞診で意義不明な異型扁平上皮細胞(Atypical squamous cells of undetermined significance: ASC-US)と診断された症例に対して使用していた。また、dysplasia症例・希望した女性にHPV検査を施行していた。細胞診による子宮頸がん検診へのHPV検査の導入、いわゆる併用検診に積極的に賛成する施設はちょうど半数であり、反対・その他など表3に示すような様々な意見があった。

北九州市における子宮頸がん検診の課題と対策

①子宮頸がん検診受診率の向上

細胞診による子宮頸がん検診の有効性は国内外において十分に評価されているにもかかわらず¹⁻³⁾、他の先進諸国と比較してわが国の検診受診率は格段に低い⁴⁻⁶⁾。子宮頸癌においては検診の受診率と死亡率が相関していることは周知の事実であり¹¹⁾、検診によって発見される異形成や上皮内癌を管理することによって浸潤癌の死亡率を減少させてきた。検診受診率の向上が最大の課題であり、老人保健法制定時には5年間で受診率30%を目標にあげていたが、全国的に見ても現在20%程度と低迷している。

今回、無料クーポンによる個別勧奨が受診開始の契機となり、若い世代を中心とした検診受診者数の増加に寄与したことは明らかであり、他の自治体の報告と同様に無料クーポンは有効であると思われる¹²⁻¹⁴⁾。全国調査で

表3. 子宮頸がん検診アンケート調査結果：②

⑤ 精検未受診者への対応		⑦ HPV検査併用検診	
電話連絡	12	HPV併用検診	施設数
はがき連絡	3	導入 better	27 (50%)
紹介状・説明	2	導入しないほうがよい	8 (15%)
メール連絡	1	その他	19 (35%)

⑥ HPV検査の使用方法	
HPV検査	施設数
スクリーニング	0
ASC-US 症例	34 (63%)
dysplasia 症例	13 (24%)
希望した女性	11 (20%)
HPV検査なし	12 (22%)

よくわからない
条件をつけて
患者の自由意思で
受診間隔を延ばすのは反対
毎年検診なら必要なし

(⑤⑥は複数回答あり)

はクーポン券前の2年間に比べて、平成21年度(2009年)はどの対象年齢も検診受診率が飛躍的に伸び、特に、20歳・25歳では4倍以上伸びたと報告している¹⁵⁾。北九州市のデータでは、対象年齢のみの解析が残念ながらされていないが、対象年齢層における5年きざみのデータでは各グループで受診者数が約1.5倍とかなり増加していた。

今後の課題としては①検診未受診者の掘り起し、②20歳・25歳にクーポン券利用の推奨、③子宮頸がんの正しい知識の提供、④受診しやすい環境の整備などが挙げられる。クーポン券利用率・がん検診受診率向上のための方策としては、①行政の広報誌などによる受診勧奨、②がん検診の有効性のPR、③市民講座・講演会の開催、④保健師による声かけと健康教育、⑤母子手帳交付時などにPR、⑤職域における癌予防のための健康管理などがあるが、どれも地道に行っていく必要があると思われる。また、台帳・データベースの整理やソーシャルマーケティングの手法を取り入れるなど時代に合わせた取り組みも必要であるとする。

②がん検診の精度管理と HPV 検査併用検診

他の癌の検診手段と比較して子宮頸部擦過細胞診は精度の高い検診手法であり、また、わが国の子宮頸がん検診の精度管理は欧米諸国と比べて同等以上の水準にある。行政のみによる精度管理では精検受診率が低かったために北九州市では医師会・大学・市衛生局・検査センター・細胞検査士で構成される子宮頸がん検診追跡調査小委員会を立ち上げ、子宮頸がん検診の精検受診率の向上を目指している。また、精密検査施行医療機関では半数の施設で電話連絡などにより精検未受診者への対応を行っていた。精検受診率はがん検診の精度管理上重要な指標であり、以前は約半数の精密検査の結果しか判明していなかったが、追跡調査を開始してからは向上し、平成21年度(2009年)の精検受診率は83%(全国64%)、平成22年度(2010年)の精検受診率は92%(全国66%)と全国平均を大きく上回っている。平成16年(2004年)4月に厚労省は「がん予防重点健康教育およびがん検診実

施のための指針」を一部改正し、子宮頸がん検診の対象年齢が20歳以上となり受診間隔は2年に1回となった¹⁰⁾。若年者に子宮頸癌が増加していることを考えると対象年齢を20歳まで引き下げた点は十分に評価できるが、問題点としては隔年検診となったことである。検診受診率の高い欧米では検診の効率化という観点で検診間隔の延長をおこなっており、毎年の検診と比べ3年ごとの検診でも特に問題ないと報告されているが¹⁶⁾、日本ではがん検診受診率が低迷していること・細胞診の偽陰性はある程度避けられないこと・頸部腺癌の早期発見が見逃される可能性が高いことを考慮すると隔年検診ではなく、毎年の検診が望ましく^{5),17),18)}、地方自治体の多くが隔年検診に移行するなか(約70%の市町村が隔年検診をおこなっている)、北九州市では93%の施設が毎年の検診を施行しており、今後も毎年の検診を推奨していく予定である。

細胞診によるがん検診は感度に限界があるため、より感度の高い検査法として米国産婦人科学会は30歳以上の女性に対して細胞診とHPV検査を併用することを推奨している¹⁹⁾。さらに今年4月には米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)が25歳以上の女性を対象にHPV-DNA検査(コバスHPVテスト)を初めて1次スクリーニング検査として承認した。細胞診とHPV検査併用検診を導入している自治体は増加傾向にあり、島根県出雲市では平成19年(2007年)より併用検診を導入してきたが、4年目の成績では浸潤癌が半減している。また、受診間隔を3~5年に延長することにより行政の検診助成費を30%削減可能であったと報告している²⁰⁾。北九州市において併用検診を導入するか否かについては現在、議論中あり、様々な意見があるため費用対効果のデータが集積された時点で検討を行い、導入を考慮したいと考えている。

おわりに

子宮頸癌による死亡者数を減少させるためには若年者における子宮頸がん検診がもっとも重要である。当大学の看護学科の調査では若年者に子宮頸癌が増加していることの認知度は比較的高かったが、子宮頸癌の原因がHPVであること・HPVは性交渉で感染することを低学年では約半数の学生しか知らなかった。日本の子宮頸がん検診受診率が低いという現状を知らない学生が3年生を除き、半数以上を占めており、特に低学年では3/4の学生が知らなかった。子宮頸癌について一部の知識はあるが、予防のための行動につながっておらず、予防行動に移せるように正確な情報の理解と予防の必要性を認識してもらえるような取り組みが必要である。そのためにも若い女性が受診しやすい時代に合わせた検診体制・環境を整備していくことも大切である。

Summary

Uterine cervical cancer is the most common primary gynecologic malignant disease in Japan, and cervical cancer incidence and mortality among young women have been increasing. Conventional cervical screening Pap test has been shown to be extremely effective in reducing cervical cancer incidence and mortality, but the consultation rate for cancer screening in Japan is markedly low, at 20% of prescribed subjects, in comparison with other developed countries. In 2001, 15,501 women (6.8%) received a Pap test in Kitakyushu City. From 2009, free coupons for uterine cervical cancer screening were distributed to Japanese woman who were 20, 25, 30, 35 or 40 years of age. The rate of participation in Pap testing was 22.3% in 2012, with 31,970 women receiving cervical tests. Extensive molecular biological and epidemiological research has confirmed certain human papillomavirus (HPV) types to be carcinogenic in the uterine cervix, and sexual practice is one of the most powerful risk factors associated with the incidence of cervical cancer. The rate of early cervical neoplasms and invasive cancers is currently increasing in young women. Abnormal Pap tests were detected in 2.3% of the women in 2008. We asked some questions about uterine cervical cancer screening to gynecologist of 59 medical institutions in Kitakyushu. The reply was obtained in 54 of 59 medical institutions (92%). A cotton swab is used at 27 of 54 (50%), and conventional cervical testing is performed at 39 of 54 (72%). Annually Pap test is performed at 50 of 54 medical institutions (93%).

To increase the populations participation in this important screening process, a cost-effective and efficient system should be established. National and local governments, medical institutions, companies, and educational institutions must have an accurate understanding of the current situation, and take an assertive approach in order to decrease the mortality rate of uterine cervical cancer.

参考文献

- 1) 青木大輔, 鈴木直, 玉田裕・他. 子宮頸がん検診. 新たながん検診手法の有効性の評価報告書. 主任研究員 久道茂. 財団法人日本公衆衛生協会 2001; 121~175.
- 2) Morrison BJ. Screening for cervical cancer. *In*: Canadian task force on the periodic health examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa 1994; pp 870~881.
- 3) Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society American cancer society guideline for

- the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002 ; 52 : 342~362.
- 4) 岩坂 剛. 子宮頸がん検診の歴史と現状. *臨床婦人科産科* 2009 ; 63 : 1117~1121.
 - 5) 松浦祐介, 川越俊典, 土岐尚之・他. 日本における子宮頸がん検診の現状と課題. *産業医科大学雑誌* 2009 ; 31 : 181~193.
 - 6) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成18年度地域保健・老人保健事業報告(老人保健編). 財団法人厚生統計協会. 東京都2008 ; pp500~531.
 - 7) Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 3812 ~ 3815.
 - 8) Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999 ; 189 : 12~19.
 - 9) Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, et al. & The Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: A study of 25 population-based cancer registries for the monitoring of cancer incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2013 ; 44 : 388~396.
 - 10) 厚生労働省. がん予防重点教育及びがん検診実施のための指針検診. 老老発 第0427001. 厚生労働省, 東京 2004 ; <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/04/s0427-2.html>
 - 11) Sato S, Matsunaga G, Konno R, et al. Mass screening for cancer of uterine cervix in Miyagi prefecture in Japan. Effects and problems. *Acta Cytol* 1998 ; 42 : 299 ~304.
 - 12) Kuroki H. Survey on the trends in uterine cervical cancer screening in Japanese women: The efficacy of free coupons in the screening. *J Obstet Gynaecol Res* 2012 ; 8 : 35~39.
 - 13) 花出有芸, 有賀美穂, 吉田志緒子・他. 無料クーポンによる子宮頸がん検診受診についての報告. *予防医学ジャーナル* 2012 ; 465 : 30~33.
 - 14) 伊藤ゆり, 北尾淑恵, 中山富雄・他. 子宮頸がん検診の無料クーポン券配布および未受診者への受診再勧奨の効果 コール・リコール制度の試み. *公衆衛生* 2012 ; 76 : 827~832.
 - 15) 今野 良, 小西 宏. 検診無料クーポンによる受診者の動向. *化療ニュース* 2011 ; 20 (1) : 2~3.
 - 16) Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1501~1509.
 - 17) 松浦祐介, 卜部理恵, 鏡誠治・他. がん検診受診歴のある浸潤子宮頸癌症例の検討. *日本臨床細胞学会雑誌* 2009 ; 48 : 91~96.
 - 18) 本原剛志, 田代浩徳, 本原研一・他. 子宮頸癌症例における子宮頸がん検診の有用性の評価 検診受診間隔と臨床進行期に関する後方視的検討. *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 2011 ; 29 : 300~308.
 - 19) Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004 ; 103 : 304~309.
 - 20) 岩成 治, 森山政司, 小村明弘. 子宮頸がん HPV DNA 検査・細胞診併用検診による子宮頸がん検診高精度・効率化・若年受診率向上により浸潤がん激減. *臨床婦人科産科* 2013 ; 67 : 771~779.

シンポジウム

当センターにおける子宮頸がん検診の状況

公益財団法人 大分県地域保健支援センター¹⁾ 大分東部病院²⁾ 大分県立病院³⁾ 大分赤十字病院⁴⁾
 平丸 正宣¹⁾ 高橋 由紀¹⁾ 原 美喜¹⁾ 田嶋 伸之¹⁾ 杉田 真一¹⁾
 長瀬ゆかり¹⁾ 谷口 一郎¹⁾ 辻 浩一²⁾ ト部 省悟³⁾ 米増 博俊⁴⁾

【内容抄録】

はじめに：当施設の子宮頸がん検診は、2003年度液状化検体細胞診（Liquid-based cytology, 以下LBC）を導入し、2011年度からはブラシ採取によるLBCに変更を行った。また2013年度からベセスダシステム2001準拠細胞診報告様式（以下、TBS）に従い、細胞診報告を開始した。

検討内容：子宮頸がん検診の対象者は、2012年4月から2014年3月末までの43,308名である。検討内容は、スメア採取器具の種類とその使用頻度、不適正標本の頻度と対処法（取扱い）、検診受診者の年齢構成などである。

検討結果：スメア採取器具は、サーベックスブラシコンビ（Rovers Medical Devices 社、以下コンビ）の使用頻度が最も高く59.3%を占めた。不適正標本は0.17%（72/43,308）で、そのうち90.3%は閉経受診者であった。子宮頸部上皮内腫瘍（Cervical intraepithelial neoplasia, 以下CIN）のうちCIN3もしくは上皮内腺癌（Adenocarcinoma in situ, 以下AIS）の発見率は30歳代が0.68%で最も高く、50歳未満が73.8%を占めた。

結論：子宮頸がん検診に求められることは、有病率が高い若年者（20~40歳代）の受診率を向上させることである。

Key words : Uterine cervical cancer screening, Sampling device, Inadequate specimen, Liquid-based cytology

はじめに

液状化検体細胞診（LBC）は、綿棒による従来型の直接塗抹法に比べ、より高いスクリーニング効果が期待できるとされている。われわれは2001年に乾燥標本の改善、スクリーニングの省力化を目的に検討を開始し、2003年度LBC（SurePath法、日本ベクトンディッキンソン社）を導入した。さらに2011年度から採取器具をブラシに変更した。今回2012年4月から2014年3月末までの間、当施設で実施した子宮頸がん検診受診者43,308名について、スメア採取器具の種別使用率、標本の適否評価、検診受診者の年齢構成と検診成績を検討したので報告する。

スメア採取器具の種別使用率について

スメア採取に使用する器具は、サーベックスブラシ、サーベックスブラシコンビ（以上、Rovers Medical Devices 社）、サイトブラシプラス（Cooper Surgical 社、以下サイトブラシ）、綿棒の4種類である。採取する際、外子宮口と扁平円柱境界（SCJ）の肉眼所見により選択使用している。また妊娠あるいは妊娠疑いの受診者には綿棒を使用している。表1に各種採取器具の使用状況を示す。いずれも単独で使用されたものを集計した。使用頻度の高い順にコンビ59.3%、サーベックスブラシ19.2%、サイトブラシ9.6%、綿棒3.9%であった。また60歳以上の受診者におけるコンビの使用頻度は72.5%であった。写真1は70歳代受診者の検診時細胞像を示す。小型異型細胞からなる乳頭状大型集塊が不規則に増殖しており、N/C比の増大、核形不整を認め、腺癌（類内膜腺癌）を推定した。広汎子宮全摘された材料の肉眼所見では、明らかな乳頭状発育や潰瘍形成はみられず、病変は頸管内に存在して

Evaluation of uterine cervical cancer screening.

Masanobu HIRAMARU (CT, JSC)¹⁾
 Yuki TAKAHASHI (CT, JSC)¹⁾
 Miki HARA (CT, JSC)¹⁾
 Nobuyuki TASHIMA (CT, IAC)¹⁾
 Shinichi SUGITA (CT, IAC)¹⁾
 Yukari NAGAHAMA (CT, JSC)¹⁾
 Ichiro TANIGUCHI (MD)¹⁾
 Koichi TSUJI (MD)²⁾
 Shogo URABE (MD)³⁾
 Hirotohi YONEMASU (MD)⁴⁾

- 1) Oita Health Support Center
- 2) Oita Tobu Hospital
- 3) Oita Prefectural Hospital
- 4) Oita Red Cross Hospital

表1 各種採取器具の使用状況

採取器具	使用数	割合
サーベックスブラシ	8,336	19.2%
サーベックスブラシコンビ	25,688	59.3%
サイトブラシ	4,154	9.6%
綿棒	1,699	3.9%
2種以上併用	3,240	7.5%

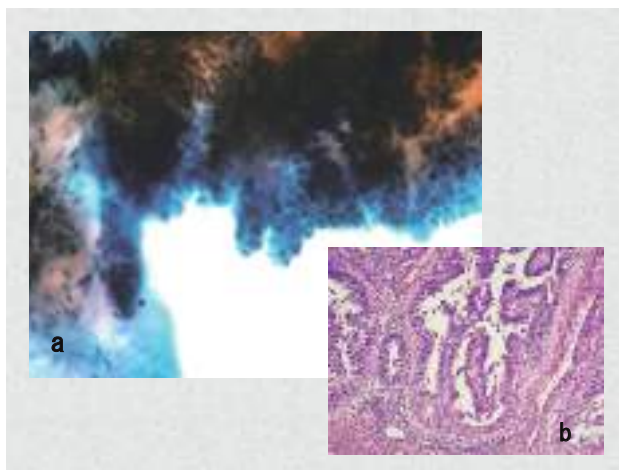


写真1 集団検診で発見された子宮頸癌(類内膜腺癌).
 a: N/C比増大し, 不規則に分岐増殖する乳頭状集塊. (Pap染色, x40)
 b: 摘出組織像 (H. E 染色, x40)

おり, 最終診断は子宮頸癌(類内膜腺癌)であった. 本症例はコンビで採取されており, 検診時の乳頭状大型集塊は, ブラシで擦過されたものと考えられた.

標本の適否評価について

当施設では TBS の適否基準に従い, 扁平上皮細胞数が 5,000個以上を適正と判定している¹⁾. ただし子宮全摘などのスメア標本は, 扁平上皮細胞数が 1 個以上あれば適正と判定し, 「病歴を考慮した細胞数」のコメントを記載するようにしている. また初回標本が不適正であった場合, 初回標本作製に用いた保存スピッツと残検体 2 ml の保存バイアルから各 1 枚追加作製し, 初回標本を加えた計 3 枚の標本細胞数を合計し, 5,000個以上あれば適正としている. この評価基準で適否評価すると, 標本不適正は 0.17% (72/43,308) となり, その受診者の 90.3% は閉経していた. 初回標本での不適正検体数は 3.2% (1,380/43,262) であった. この 1,380 例について追加作製を行った結果, 扁平上皮細胞数が初回標本より保存バイアルから追加作製した標本のほうが多いか同等であった症例は 1,277 例 (92.5%) であり, 保存バイアルから追加作製した標本が適正であった症例は 1,128 例 (81.7%) であった. 初回標本不適正で, 保存バイアルから追加作製した標本に異型細胞が出現した症例を供覧する. 症例は 70 歳代で, サイトブラシで採取した症例である. 初回標本では旁基底型細胞のみが散見された. 保存バイアルから追加作製した標本では, 変性傾向のある小型異型細胞集塊に核偏在と核形不整があり, 腺癌が推定され. 精密検査結果は類内膜腺癌(子宮体癌)であった. (写真 2)

検診受診者の年齢構成と検診成績について

検診成績を表 2 に示す. 細胞診判定は 2012 年度クラス分類, 2013 年度 TBS を用いた. 要精検率は 2012 年度, 2013 年度それぞれ 1.40%, 1.58% であった. 精検受診率

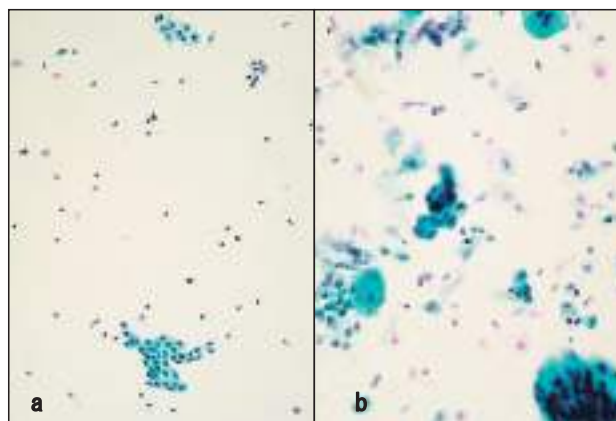


写真2 類内膜腺癌(子宮体癌)症例
 a: 初回作製 LBC 標本の細胞像. 標本適否は不適正. (Pap染色, x20)
 b: 保存バイアルから追加作製した LBC 標本にみられた異型細胞. 中央に小型細胞からなる小集塊がみられ, 核形不整と核小体を認める. (Pap染色, x40)

は 82.04%, ASC-US は 0.64% であった. 表 3 は TBS に変更した 2013 年度の異型扁平上皮細胞(以下, ASC)の精密検査結果をみたものである. 意義不明な異型扁平上皮細胞(以下, ASC-US) 105 名から CIN 1 は 28 名 (26.7%), CIN 2 以上の病変は 3 名 (2.9%), 高度扁平上皮内病変を除外できない異型扁平上皮細胞(以下, ASC-H) 32 名から CIN 2 以上の病変は 15 名 (46.9%) であった. 検診受診者の年齢分布と CIN 3 もしくは AIS 発見との関係は表 4 に示すとおりである. 検診受診者は 60 歳代がピークで, 70 歳代, 50 歳代とつづき, 50~70 歳代受診者は 72.4% を占める. CIN 3 もしくは AIS 発見のピークは 30 歳代で 0.68%, つぎに 29 歳以下 0.49%, 40 歳代 0.33% であり, 50 歳未満が 73.8% であった. また検診受診歴と CIN 3 もしくは AIS 以上の病変発見との関係は表 5 のごとく, 逐年

表 2 検診成績 (2012~2013 年度)

年度	受診数	要精検数 (%)	精検受診数 (%)	ASC-US 判定数 (%)	ASC-H 判定数 (%)
2012	21,259	297 (1.40)	260 (87.54)	147	25
2013	22,049	349 (1.58)	270 (77.36)	133	42
計	43,308	646 (1.49)	530 (82.04)	280 (0.64)	67/347 (19.31)

表 3 ASC 判定者の精密検査結果 (2013 年度)

	精検受診数	異常なし	CIN 1	CIN 2	CIN 3	腺異形成
ASC-US	105	40 (38.1%)	28 (26.7%)	3 (2.9%)	0	1
ASC-H	32	7	6	7	8	1

ASC-US : ASC-US + AGC を含む.
 ASC-H : ASC-H + AGC, ASC-H + LSIL を含む.

表4 検診受診者の年齢分布と CIN3, AIS の発見状況

年齢層	受診者数	構成比 (%)	CIN3, AIS 発見数 (%)
29歳以下	1,030	2.4	5 (0.49)
30歳代	3,702	8.5	25 (0.68)
40歳代	5,474	12.6	18 (0.33)
50歳代	6,395	14.8	6 (0.09)
60歳代	14,007	32.3	7 (0.05)
70歳代	10,938	25.3	3 (0.03)
80歳以上	1,762	4.1	1 (0.06)
計	43,308		65 (0.15)

表5 検診受診歴別 CIN3, AIS 以上の病変の発見状況

検診歴	受診者数	構成比 (%)	CIN3, AIS 以上発見数 (%)	CIN3	S.C.C	AIS	Adeno -ca.
初回	12,896	29.8	55 (0.43)	48	4	2	1
逐年	21,115	48.8	8 (0.04)	8	0	0	0
隔年	7,167	16.5	6 (0.08)	5	1	0	0
3年前	2,130	4.9	3 (0.14)	2	0	0	1
計	43,308		72	63	5	2	2

検診群（1年前に検診歴あり）は48.8%で最も多く、初回検診群（過去3年間受診なし）は29.8%、隔年検診群（過去3年のうち2年前に検診受診あり）は16.5%であった。CIN3もしくはAIS以上の病変発見率は、初回検診群が0.43%で最も高く、初回検診群では、CIN3もしくはAISの発見は50/55（90.9%）を占めていた。

考察

子宮頸がん検診の総合判定を左右する様々な要因がある。当施設では、従来の検診の欠点を補うような方法でLBC、ブラシによるスメア採取、TBSによる報告様式を行うように暫時変更し現在に至っている。スメア採取器具は細胞診標本の質を論じるうえで避けられないポイントである。われわれは、綿棒採取による直接塗抹法とLBCとの比較を行い、標本適正率が66.7%から93.4%と改善が見られたことを報告した²⁾。今回の検討では、綿棒からブラシに変更することによって、LBC標本は99.83%の標本適正率が得られ、格段の改善を確認できた。芦川ら³⁾も split-sample にて、サーベックスブラシとBD シュアパス LBC を組み合わせた子宮頸部細胞診の有用性を報告している。スメア採取器具の種類は、サーベックスブラシ、コンビ、サイトブラシ、綿棒などがある。外子宮口とSCJに関する肉眼所見は、年齢あるいは既往病変を有する婦人により異なり、サーベックスブラシは若年者、コンビは更年期以降の婦人に使用するように薦めており、「産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編（2014）」では、子宮頸部細胞診の適切な採取法は、妊娠時の綿棒採取を除いてブラシ（ブルーム型を含む）、ヘラによる採取を推奨している。また閉経後女性や未産女性で移行帯が頸管

内に入り込んでいる場合には、採取器具の特性をよく理解して、症例ごとに採取法を工夫する必要があることも記されている⁴⁾。コンビは中央部の長い部分が頸管内に挿入され、両翼が膈壁を擦過するようになっている。われわれの施設の子宮頸がん検診受診者は高齢者が多いので、それに適したコンビの使用頻度が高かったと考えられる。今回われわれが検討したLBCの不適正標本中には、バイアルに採取された扁平上皮細胞が塗抹標本に反映されない症例を経験した。この原因について、材料の採取不足、粘液による塗抹細胞のマスキング、壊死物や凝血塊の存在、ボルテックスミキサーの操作が不十分であったことなどが推定された。そこでストック材料（残バイアル検体）を再利用し適正な細胞量が得られないかを検討した結果、ブラシの入った保存容器にサコモノ液を入れ標本を作製すると、適正な細胞量が得られる症例があることがわかった。標本に塗抹された細胞量は、採取された細胞量の10%程度であるとの報告がある⁵⁾。また粘液は標本の塗抹を妨げる作用があるとの報告もある⁶⁾。さらに再作製に使用したサコモノ液が細胞の遊離に効果的に作用した可能性も考えられる。不適正標本が発生すると再検査が必要となり、それに伴う費用の問題など事務的な手続きに煩雑さが生じる。保存した検体から再度標本を作製する対処法は、再検査の結果を受診者に出す前に試みるべきひとつの手段と考えられる。子宮頸部の腫瘍性病変発見率は、綿棒採取による直接塗抹法よりLBCのほうが高く²⁾⁷⁾、ブラシ+LBCにより異型細胞の検出率がより高くなると報告されている⁸⁾。しかし国内ではLBCが病変検出率向上につながるエビデンスは得られていない。その多くは技術的な面で両者に優劣があるのではなく、コストの問題が大きな理由になっていると思われる。今回われわれの検討では、CIN3やAISは20～40歳代受診者と初回受診者に多く発見されており、欧米をはじめ我が国でも同様の結果で、その原因は初交年齢の低年齢化と関係しているとされている。また子宮がん検診の受診行動に関する因子の検討を行った報告⁹⁾では、羞恥心を減らす配慮、受診機会の拡大、子宮がんに関する知識の普及が必要であると報告があり、繰り返し現状を知らせ、理解を得る努力が必要と考える。

Summary

Background : For cervical cancer screening, the cytopreparation was made by LBC with the cotton swab in 2003, and by LBC with the brush followed in 2011. We report it according to 2001 The Bethesda System for reporting cervical cytology in 2013.

Study design : Target person is 43,308 screening examinee from April 2012 to March 2014. The target items are kind of 1) Smear collection device and use frequency, 2) Inadequate specimen frequency and action to be taken of

them, 3) Age structure of the person.

Results : 1) Cervexbrush-COMBI is most frequent use and is of 59.3% in all devices, 2) Inadequate cell sample rate was 0.17%, and 90.3% of them were of menopause. 3) As for the discovery rate of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 and adenocarcinoma in situ (AIS), 30s is 0.68% the highest. In addition, the age group younger than 50years formed 73.8%.

Conclusion : It is important that young person should participate a lot in a cancer checkup.

参考文献

- 1) 平井康夫監訳, ベセスダシステム2001アトラス, 東京:シュプリンガー・ジャパン, 2007:3~11
- 2) 平丸正宣・ほか, 検診における従来法と Thin-layer 法の比較, 九州連合会誌 2009;40:21~25
- 3) 芦川智美・ほか, サーベックスブラシ™を用いた split-sample による BD シュアパス™液状化細胞診と直接塗抹法における標本適否の比較, 日臨細胞誌 2014;53(2):89~93
- 4) 日本産婦人科医会, 産婦人科診療ガイドライン-婦人科外来編2014, 東京:公益社団法人日本産婦人科学会事務局, 2014;34~35
- 5) 手塚文明・ほか, 子宮頸部から擦過採取される細胞数とスライド標本に塗抹される細胞数, 日臨細胞誌 1994;33(3):463~467
- 6) Shelly Kenyon, et al. Comparison of BD Surepath and ThinPrep Pap Systems in the Processing of Mucus-Rich Specimens, Cancer Cytopathology 2010;25:244~249
- 7) 立花美津子・ほか, 集団検診における液状化検体細胞診・HPV-DNA 検査併用検診の有効性に関する検討, 日臨細胞誌 2013;52(6):545~55
- 8) 松浦祐介・ほか, 液状処理法と従来法での採取器具による子宮頸部細胞像の比較検討, 日臨細胞誌 2013;52(2):87~95
- 9) 河合晴奈・ほか, 子宮がん検診の受診行動に関わる因子の検討, 石川看護雑誌 2010;7:59~69

スライドカンファレンス

婦 人 科

鹿児島医療センター 産科婦人科¹⁾ 鹿児島大学院 腫瘍学講座 人体がん病理学²⁾
鹿児島大学病院 病理部・病理診断科³⁾ 国立療養所 星塚敬愛園⁴⁾
築詰伸太郎¹⁾ 平木 翼²⁾ 田中 和彦³⁾ 舞木 公子³⁾
西田ゆかり³⁾ 竹下かおり³⁾ 北島 信一⁴⁾

症例1 : 80歳, 女性

検査材料 : 子宮頸部サーベックスブラシ

臨床経過 : 不正性器出血を主訴に受診. US 及び MRI にて子宮頸部高位に1.5×3cm大の嚢胞性構造を認めた(写真1). 頸部細胞診異常を認め精査目的にて当院紹介受診. 頸部細胞診及び子宮頸管内搔爬術(ECC)を複数回施行. ECCでは異常所見は認めなかった. 診断治療目的にて開腹術となった.

細胞所見及び細胞学的診断 : 細胞量は少量であるが核の偏在, 大小不同, 核間距離の不均等を認める. 一方, 左下では細胞質に黄色粘液を含有し柵状配列を呈しており, 異型は乏しい(写真2).

背景は比較的きれいであるが, 分裂像を一部に認める. 核の大小不同, 偏在傾向, クロマチンの増量を認め腺癌も疑われた(写真3). 黄色粘液を含む柵状の構造を認める. 重積も認めるが浸潤癌ほどではない(写真4). 分葉状頸管腺過形成(LEGH)及び関連疾患である子宮頸部

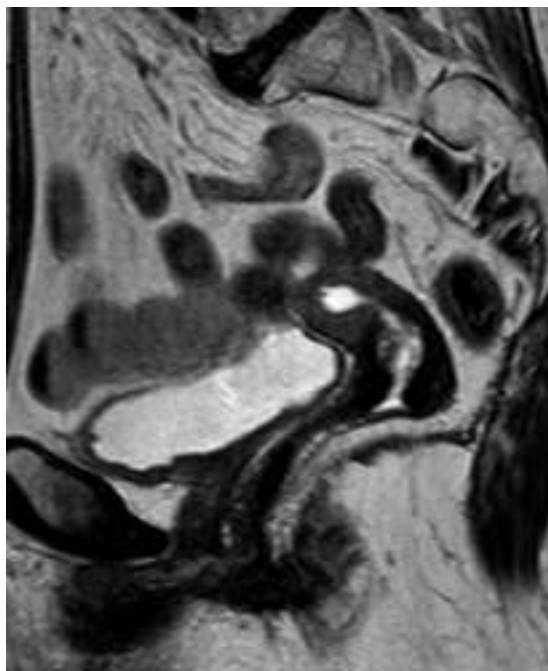


写真1 : MRI T2強調画像
子宮頸部高位に1.5×3cm大の嚢胞性構造を認める。内部に充実部は認めず、LEGHに特徴的なコスモサインは明瞭でない。

最小偏倚型粘液性腺癌(MDA)なども考慮された.

組織学的所見 : 嚢胞状に拡張した大型腺管及び分葉状構造を示す小型腺管からなり, 最深部に見られる腺上皮は嚢胞状に拡張している(写真5, 左上). さらに異型のある部分が共存している(矢印). 同部位の強拡大において, LEGHとAISの明瞭なフロント形成を認める(写真



写真2 : 細胞診
異型のある部位と、左下では細胞質に黄色粘液を含有し柵状配列を呈しており、異型は乏しい部位が混在する。
(対物×40)



写真3 : 細胞診
背景は比較的きれいであるが、細胞分裂を一部に認める。核の大小不同、偏在傾向を認め、クロマチンの増量を認める。
(対物×40)

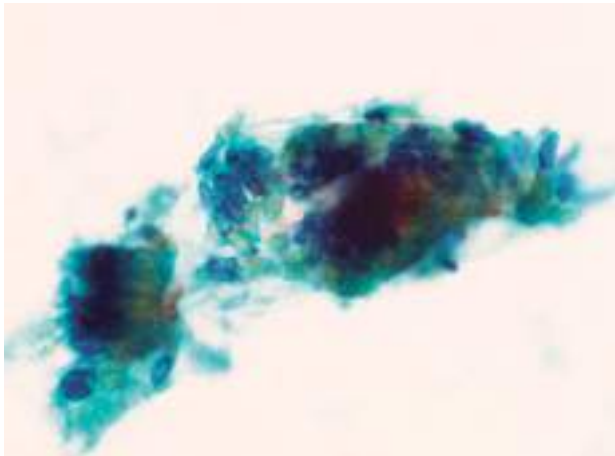


写真4：細胞診
黄色粘液を含む柵状の構造を認める。重積も認めるが浸潤癌ほどではない。(対物×40)

6). MUC5は異型のある部位に陽性であり、LEGHの部位はただちに陽性、MUC6は陰性。胃幽門腺粘液に対する抗体HIK1083に陽性であった。LEGH+AISと診断した。**出題のポイント**：異型細胞の出現に加えて、LEGH由来の黄色粘液細胞を同定しMDAを含むgastric differentiationを伴った頸部増殖性腺病変を想起できるかがポイントである。本症例では、明らかな浸潤を認めなかった。LEGHに腺癌を合併する場合、LEGH特有の細胞と共に腺癌が示唆される異型細胞が認められる。LEGHは、多量の水様性帯下、或いは内子宮口近くに病変があるために細胞診が偽陰性となる場合がある。LEGHとMDAの細胞学的鑑別に関して、LEGHは①豊富な細胞質に黄色調粘液、②平面的配列、③構成する細胞核は正常頸管腺細胞とほぼ同様、④核は偏在し、核異型はなし、⑤核内空胞を伴う等の所見があるのに対して、MDAでは①豊富な細胞質に黄色調からオレンジ調粘液、②重積性、立体構造、③核の軽度腫大、大小不同も軽度、④核小体は目立つ、⑤核内空胞を伴わない場合が多いとの報告がある。HIK1083免疫染色は胃型の腺病変の検出に有用であるがMDAに特異的ではない。しかし、染色に差があるとの報告もある。

謝辞：病理診断に際して、三上芳喜先生（熊本大学病理部）にお世話になりました。感謝申し上げます。

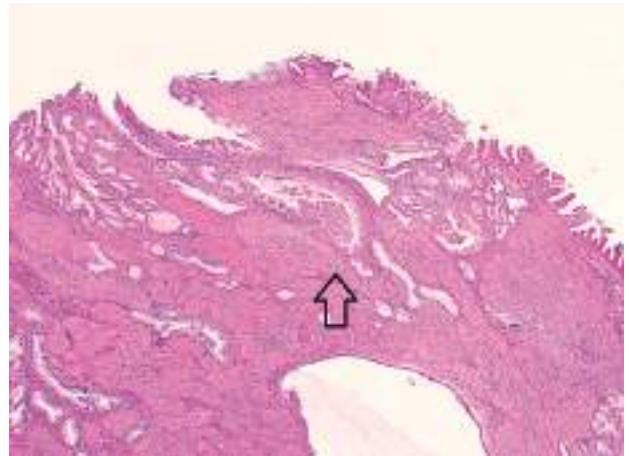


写真5
嚢胞状に拡張した大型腺管の周囲に分葉状構造を示す小型腺管からなり、最深部に見られる腺上皮は嚢胞状に拡張している(左上)。さらに異型のある部分が共存している(矢印)。(HE染色×4)

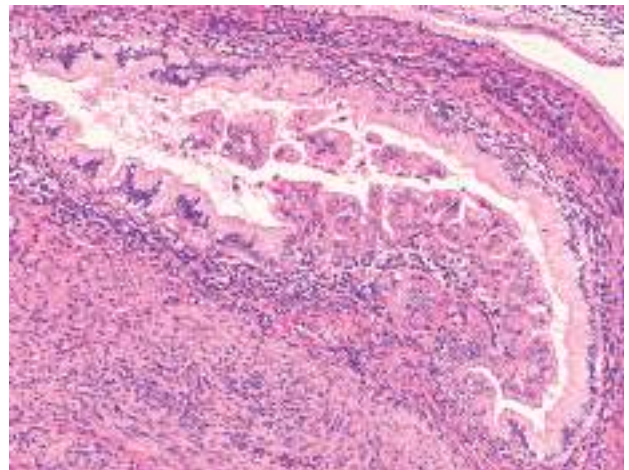


写真6
LEGHとAISの明瞭なフロント形成を認める。(HE染色×20)

参考文献

- 1) Hashi, A et al. J. Jpn. Soc. Clin. Cytol. 2006; 45 (2): 126~133

スライドカンファレンス

呼 吸 器

佐賀大学医学部附属病院病理部

甲斐 敬太

症例 2 : 57歳 女性

検査材料 : 腫瘍捺印

臨床経過 : 14年前に左肺上葉の腫瘍に対し、肺部分切除が施行された。病理診断は腺様嚢胞癌で、切除断端は陰性であった。今回、検診で左肺上葉に径 2 cm 程の結節を指摘された。既往の肺腫瘍の再発が疑われ、左肺上葉切除が施行された。

細胞所見および細胞学的診断 : きれいな背景の中に、小型の比較的均一な腫瘍細胞が球状集塊を形成していた (写真 1)。腫瘍細胞の細胞質は乏しく、核は円形ないし類円

形核でクロマチンは軽度濃染性であった。腫瘍細胞は淡明あるいはオレンジ色に染まる粘液様の球状物や、ライトグリーン好性の基底膜様の球状物を取り囲む様に出現し (写真 2)、Giemsa 染色では、球状物に異染性 (メタクロマジー) の所見を認めた (写真 3)。

組織学的診断 : 断面では、B 5 の気管支内腔から周囲肺実質に浸潤する、2 cm 大の白色充実性腫瘍を認めた (写真 4)。組織学的には、腫瘍細胞は典型的な篩状構造を呈しながら浸潤性に増殖し (写真 5)、脈管および末梢神経への浸潤を伴っていた。好酸性胞体を有する腺上皮からな

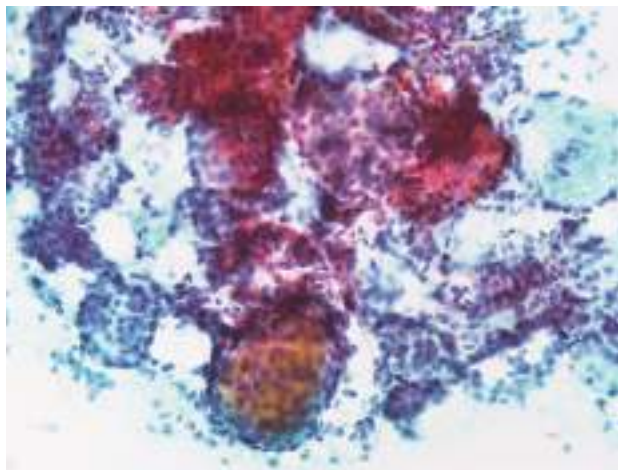


写真 1 : 腫瘍捺印標本細胞像 (Papanicolaou 染色, 対物 20倍)

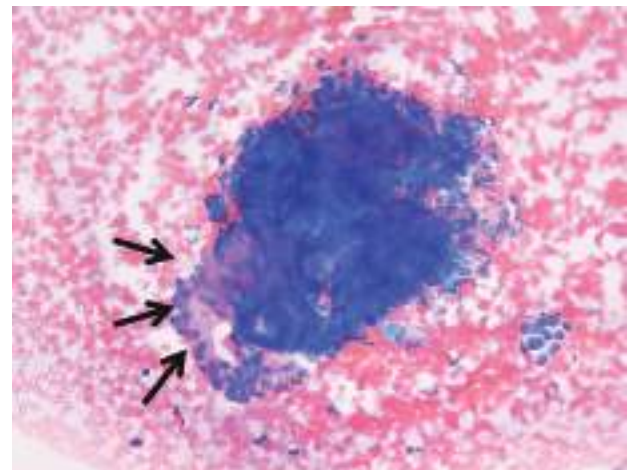


写真 3 : 腫瘍捺印標本細胞像 (Giemsa 染色, 対物 20倍)

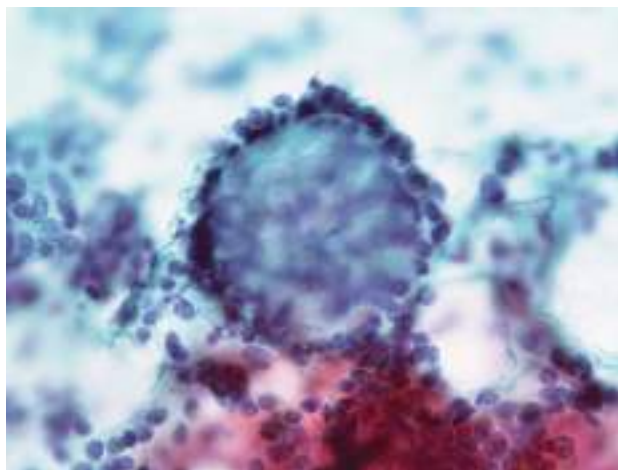


写真 2 : 腫瘍捺印標本細胞像 (Papanicolaou 染色, 対物 40倍)



写真 4 : 切除標本断面像。

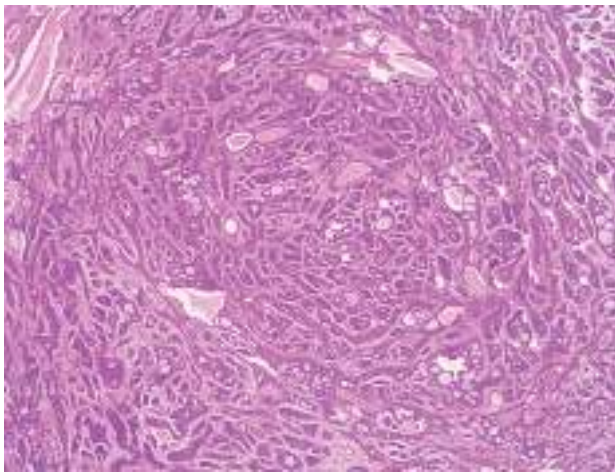


写真5：組織像 (HE染色，対物2倍)

る真の腺腔と，N/C比の高い腫瘍性筋上皮細胞よりなる偽腺腔がみられ，偽腺腔はp63陽性の腫瘍性筋上皮細胞に縁取られ，PAS陰性，アルシアンブルー陽性の間質性粘液あるいは基底膜様物質を内腔に有していた。一方，真の腺腔にはp63陽性細胞の縁取りはなく，PAS陽性，アルシアンブルー陽性の上皮性粘液を内腔に含有していた(写真6)。14年前の組織像とも合致し，既往の腺様嚢胞癌の再発と診断した。気管支断端は擦過細胞診と凍結切片の術中迅速診で評価し，いずれも陰性であった。

出題のポイント：

気管・気管支・肺の唾液腺型腫瘍の中でも粘表皮癌と

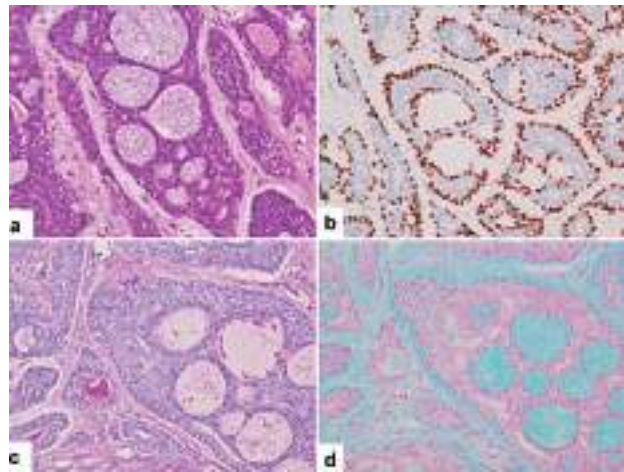


写真6：組織像。a：HE染色（対物20倍），b：p63の免疫組織化学（対物20倍），c：PAS染色（対物20倍），d：アルシアンブルー染色（対物20倍）

腺様嚢胞癌は比較的頻度の高い，代表的な組織型である。両者とも細胞診検体で篩状構造を呈する場合があるが，扁平上皮細胞や中間細胞を認めれば，粘表皮癌の診断となる。また，粘表皮癌は嚢胞内に上皮性粘液を貯留するのに対し，腺様嚢胞癌は間質性粘液と上皮性粘液が混在し，間質性粘液はGiemsa染色で異染性を示す。提示例は教科書的な篩状型の腺様嚢胞癌の細胞像であり，解答は比較的容易であったと思われる。臨床的にもslow growingで，10年以上経過してからの断端再発という典型的な経過を辿っており，本例は典型例のファイリング，および教育的な意味合いを込めて出題した。

スライドカンファレンス

乳 腺

久留米大学医学部附属医療センター 臨床検査室・病理診断科¹⁾

JCHO 久留米総合病院 臨床検査科診療部²⁾

山口 倫¹⁾

森田 道¹⁾

横山 俊朗¹⁾

伊藤 勉¹⁾

野中 泰秀²⁾

満永 美紀²⁾

齊藤 幸治²⁾

尾形 敦也²⁾

症例3 : 50歳代女性

検査材料 : 左乳房の穿刺吸引細胞診

臨床経過 : 二次検診時にマンモグラフィにおいて分葉状腫瘍を指摘される。

細胞所見および細胞学的診断 :

細胞量豊富で、重積性を示す細胞集塊が多数見られた(写真1)。細胞集塊周囲にも孤在性細胞が散在し、粘液状の背景物質が目立つ(写真2)。これら背景物質はGiemsa染色でメタクロマジーを示さない(写真3)。微

細顆粒状の核クロマチンを有する細胞が比較的均一な増殖を示し、多数の裸核状(筋上皮)細胞の介在を見る。核異型は明らかでない(写真4)。

組織学的診断 :

針生検標本では二相性(腺上皮および筋上皮細胞)を保持した乳管が密な増殖を示した。腺腔内には血性分泌物が目立ち、泡沫細胞の出現や微小乳頭状腺腔部にはsnoutも認められた。硬化性変化を含む良性の背景を示したが、一部の乳管上皮はやや均一な篩状異型を呈したため、

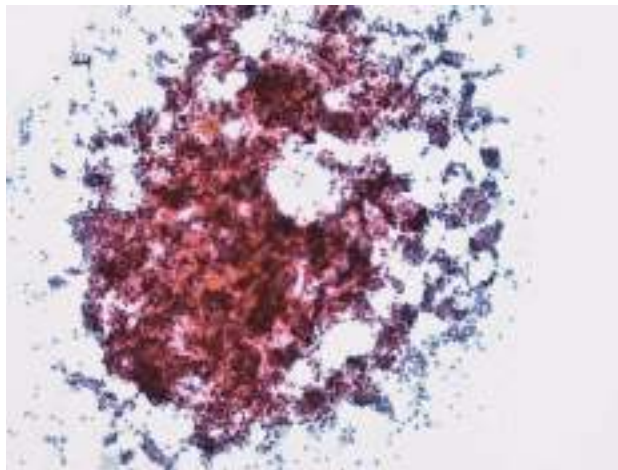


写真1) Pap : 対物10倍。細胞量豊富で、重積性の集塊を見る。

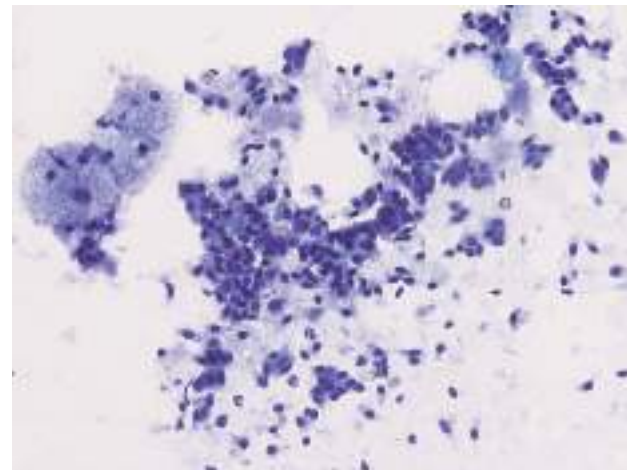


写真3) Giemsa : 対物20倍。背景物質および泡沫細胞はメタクロマジーを示さない。

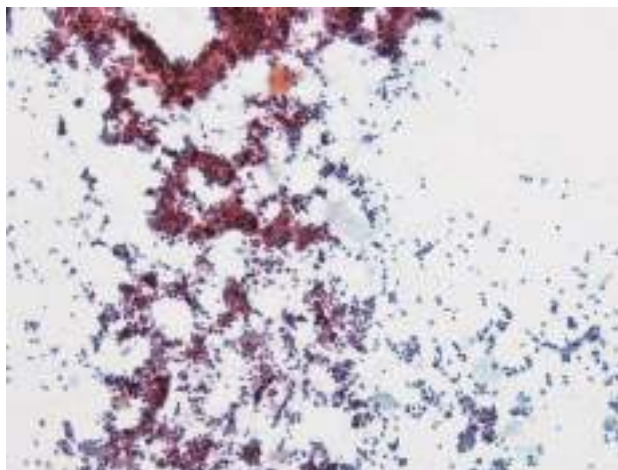


写真2) Pap : 対物10倍。集塊周囲も孤在性の細胞が散在し、粘液状の背景物質が目立つ。

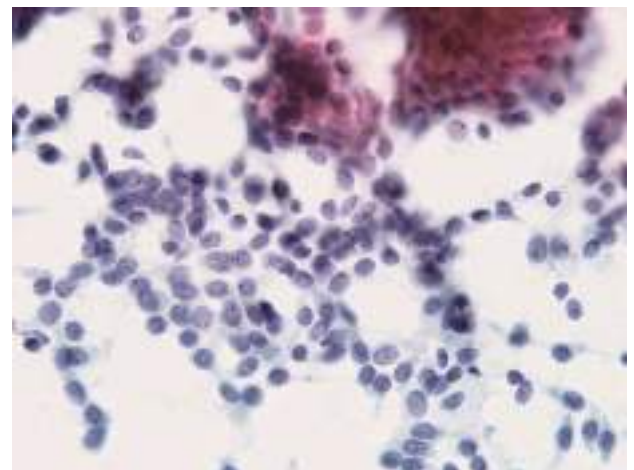


写真4) Pap : 対物40倍。微細顆粒状の核を有する細胞の比較的均一な増殖を示し、裸核状(筋上皮)細胞の介在も認める。

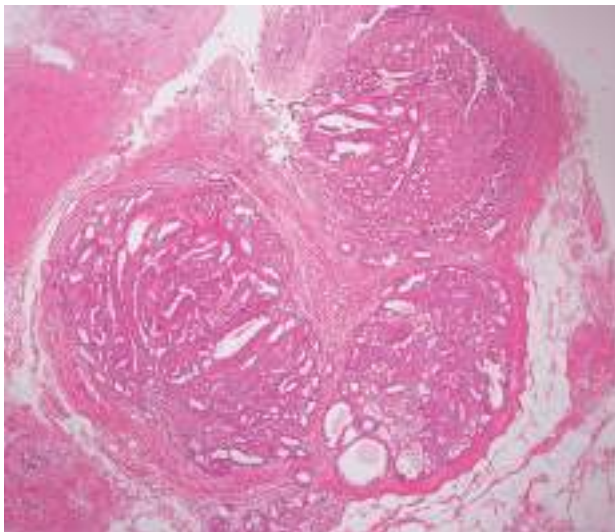


写真5) HE：対物4倍。大小結節が融合する分葉状腫瘍。

異型病変として腫瘍摘出生検を依頼した。摘出標本では、大小結節が融合する分葉状腫瘍を認めた(写真5)。一部に硬化性変化や血管性間質が含まれ、乳頭状病変の亜型であることが示唆された。免疫染色では高分子ケラチンのcytokeratin14や34betaE12がモザイクパターンの発現を示した。またp63やCD10が筋上皮細胞に発現を認め、乳管上皮との二相性を確認し、ductal adenoma (sclerosing papilloma); 乳管腺腫の確定診断を得た。

出題のポイント：

本例は多数の乳管上皮細胞が重積集塊ないし散在性に見られた。一見悪性に類似した出現様式を呈しており、慎重なアプローチが要求される。

本例の観察ポイントは、

- ① 多数の背景物質：乳管内腔の分泌物が細胞像に反映された(写真6)。これらはpap染色において、adenoid cystic carcinomaや腺筋上皮腫[adenomyoepithelioma (AME)]における基底膜様間質性粘液およびmatrix-producing carcinoma (MPC)における基質様の間質性粘液と類似性を示した。しかし、本例はGiemsa染

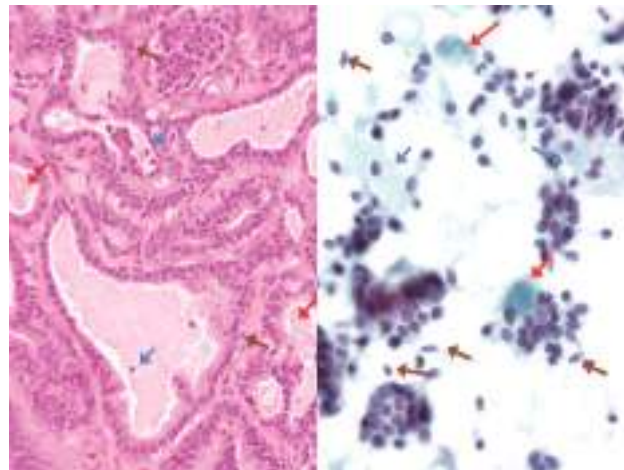


写真6) 左；HE：対物40倍。右；Pap：対物40倍。
矢印(→) 青：泡沫細胞，赤：分泌物，茶色：筋上皮細胞
腺上皮細胞と筋上皮細胞による二相性を有する乳管の密な増生を示す。乳管内に見られる泡沫細胞を含む分泌物が、細胞診における背景物質として見られる。

色でメタクロマジーを示さず、間質性粘液は否定された。

- ② 細胞所見：悪性とするには緊満感や異型に乏しく、癌[papillotubular carcinoma, solid papillary carcinoma (SPC) など]は否定的である。特にSPCであれば、細胞の内分泌への分化を示唆する顆粒状核所見、核偏在性の形質細胞様所見が特徴的である。またMPCは一般的に核異型高度である。
- ③ 筋上皮細胞：本例は細胞集塊周囲に裸核状細胞を伴っていた。一般的にductal adenomaの筋上皮細胞は通常型(裸核状)で、一方AMEは腫瘍性である。SPCは筋上皮細胞の出現に乏しい。

(AMEは良性から悪性までスペクトラムがあり、厳密に悪性を完全否定するものではないが、良性腫瘍の範疇と解釈し、本例の判定区分が悪性とされないことを期待した。)

謝辞

JCHO久留米総合病院 院長田中真紀先生、外科スタッフに深謝致します。

スライドカンファレンス

甲状腺

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 病理診断科

伊東 正博

症例

患者：55歳代，男性

検査材料：甲状腺穿刺吸引

臨床経過：検診で左前頸部腫瘤を指摘され，超音波検査，穿刺吸引細胞診の結果を受けて甲状腺全摘術およびリンパ節郭清術が施行された。

細胞所見および細胞学的診断：重積性の強い細胞集塊が多数採取され(写真1)，集塊内にはシート状増殖や索状

増殖巣，微小濾胞状構造が混在した(写真2)。腫瘍辺縁では結合性の低下しほつれた胞巣や孤在性腫瘍が観察された。腫瘍細胞形態は，組織構築で差が見られ小濾胞構造部では，大小不同のある円形核でクロマチンはやや粗顆粒状で濾胞性腫瘍様の性状であった(写真3)。一方，シート状増殖や索状構造部では胞体は大きく，核形不整で微細顆粒状クロマチンで，核溝が観察され乳頭癌を疑う核所見であった(写真4)。核の大小不同や核重積がみ

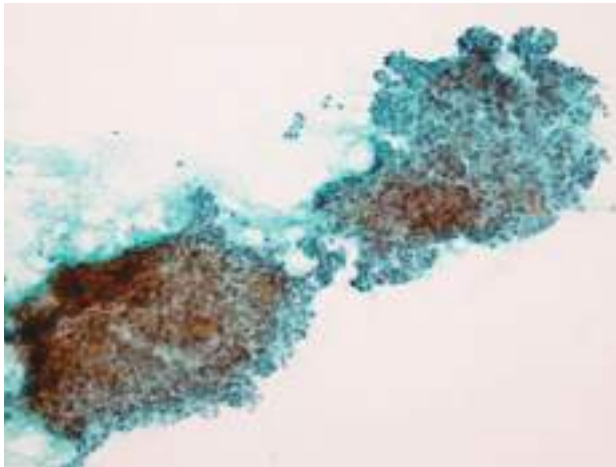


写真1 穿刺吸引：細胞密度が高く重積性のある細胞集塊が採取されている。(Pap. 対物×20)

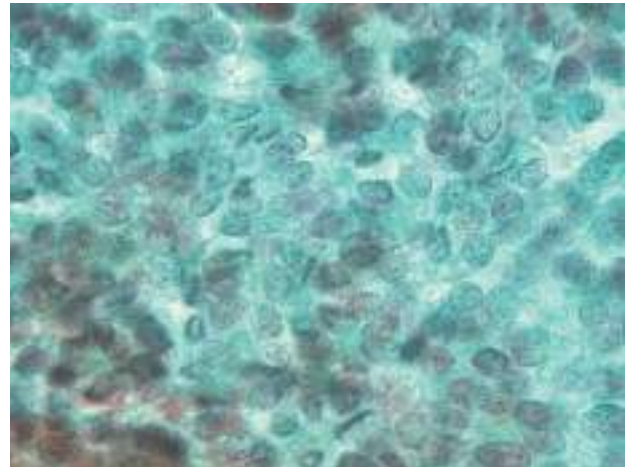


写真3 穿刺吸引：シート状増殖の腫瘍細胞核は核形不整で微細顆粒状クロマチン，核溝が観察され乳頭癌を疑う所見。(Pap. 対物×100)

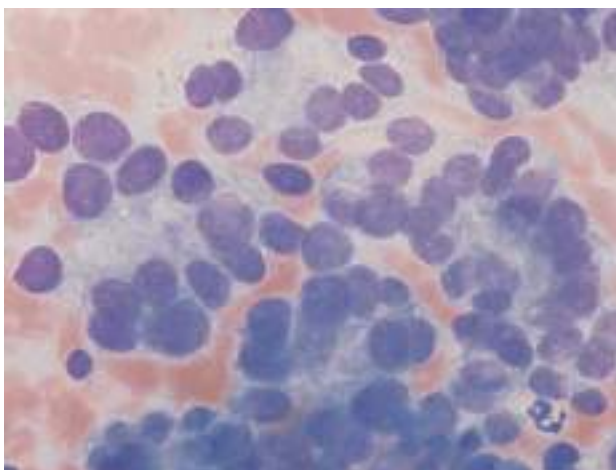


写真2 穿刺吸引：核重積と大小不同の目立つ微小濾胞構造。(Giemsa. 対物×100)

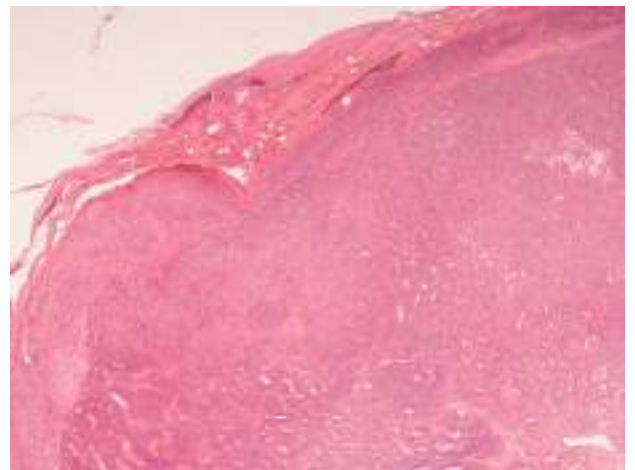


写真4 腫瘍の組織像 HE染色×4
構築成分は細胞密度が高く充実性成分や索状成分が見られる。

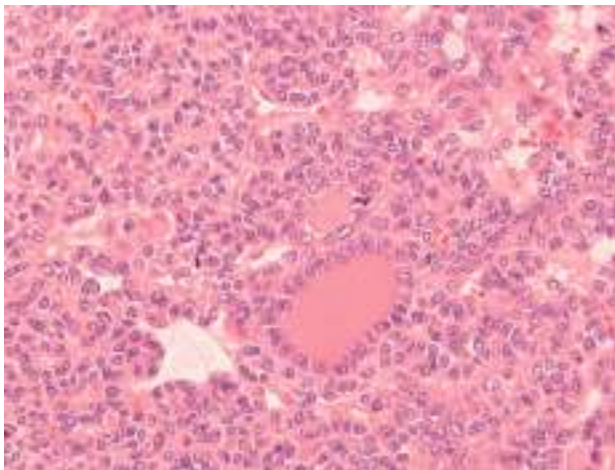


写真5 腫瘍の組織像 HE 染色×40
小濾胞状構造部では核の大小不同，円形核，粗大顆粒状のクロマチンが観察される。

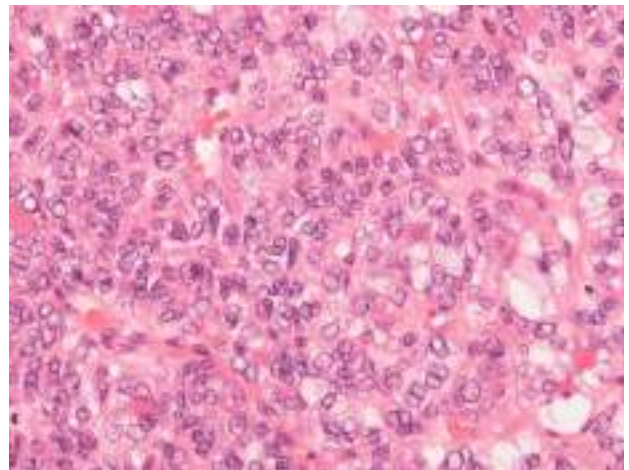


写真6 組織像 HE 染色×40
シート状増殖部では核形不整，明るい核で核溝など乳頭様癌核所見が観察される。

られ悪性を示唆する所見であった。濾胞癌，乳頭癌とも確定できるに十分な所見が得られず，細胞診断は Class IV 乳頭癌疑いとした。

組織学的診断：甲状腺左葉全体を占める単結節充実性腫瘍で，浸潤性娘病巣，中心部に出血や壊死を伴っていた（写真5）。構築成分は充実性成分が優勢で，索状パターンや小濾胞状構造が次いで多く見られた（写真4）。核所見は索状や小濾胞状構造部では円形，粗なクロマチンの濾胞性腫瘍の核が主体（写真5）であったが，シート状増殖部では歪な明るい核で核溝を有する乳頭様癌核所見が観察された（写真6）。小壊死巣，腫瘍被膜侵襲や脈管侵襲など悪性を示唆する所見が観察されたが，所属リンパ節転移は認めなかった。MIB-1 index は2.8%であった。WHO 分類の低分化癌と診断した。

出題のポイント：核の大小不同や細胞重積性の強い豊富

な細胞集塊に，濾胞癌や乳頭癌に近い細胞像が見られるのが本例の特徴。WHO 分類に準じた低分化癌に関する記載では「低分化癌の最終的な診断は組織学的検索のみでなされる」とされ FNA で確定診断されることは通常ない。低分化癌の細胞診の特徴は1) 大濾胞構造や小濾胞構造がない細胞集塊，2) 過密な集塊，3) 高い N/C 比，4) 孤立散在性細胞と云われている。ベセスダ分類の標記例として「悪性。異型濾胞上皮，壊死，乏しいコロイドを示す細胞量の多い標本。甲状腺低分化癌に相当。」，「悪性。低分化癌の特徴を有する乳頭癌。甲状腺低分化癌を示唆する。」，が紹介されている。甲状腺癌取扱い規約に準じる低分化癌の解析でも，大型集塊や結合性の低下した集塊の出現，大型核，著明な核小体，核分裂像が共通する所見で，高分化癌に見られるローピーコロイド，核内細胞質封入体，核溝の出現頻度は低いとされている。

スライドカンファレンス

泌 尿 器

社会医療法人白十字会 白十字病院臨床検査科¹⁾ 臨床検査技術部²⁾ 泌尿器科³⁾
大谷 博¹⁾ 小出 祐子²⁾ 森 健一²⁾ 阿部 裕典³⁾

症例 5 : 78歳, 男性

検査材料 : 自然尿

臨床経過

3ヶ月前から血尿が出現し, 自然尿細胞診にて高異型度尿路上皮癌が疑われた。膀胱鏡では腫瘍はなく, CTにて左腎盂腫瘍が認められたが, リンパ節腫大はなかった。左腎盂尿細胞診にて悪性, 高異型度尿路上皮癌が推定された。腹腔鏡下左尿管全摘術が施行されたが, リンパ節は郭清されなかった。術後5か月で傍大動脈リンパ節に再発が認められた。

細胞所見および細胞学的診断

LBC法 (CYTO RICH RED, BD) により尿細胞標本を作製した。比較的きれいな背景に, 少数の異型細胞集塊が出現していた (写真1)。集塊は辺縁が比較的滑らかで立体的なものが優勢で, 放射状配列を示すものと腺房様配列を示すものがみられた (写真2~4)。集塊には, 軽度の細胞結合性の低下があり, 集塊の周囲にはごく少数の孤在性異型細胞がみられた (写真3, 4)。異型細胞の核には, クロマチン増量と一部にクロマチン凝集, 軽度の核形不整, 軽度の核偏在性, 及び軽度の核径増大・N/C比増大を認めた。細胞質は均質で濃いものが優勢で, 放射状集塊には細胞質内空胞がみられた (写真3)。以上から, Class IV, suspicious for high grade urothelial carcinoma (高異型度尿路上皮癌の疑い) と診断した。

組織学的診断

摘出された左腎には, 腎盂内に突出する灰白色の無茎

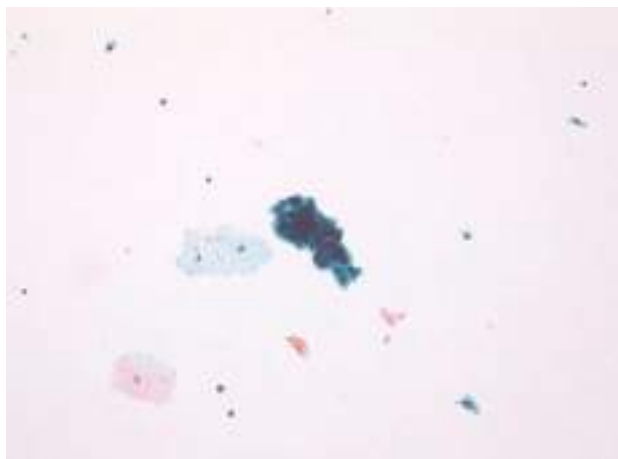


写真1 自然尿細胞像。立体感のある異型細胞集塊。背景は比較的きれいな。

(Pap. × 20)

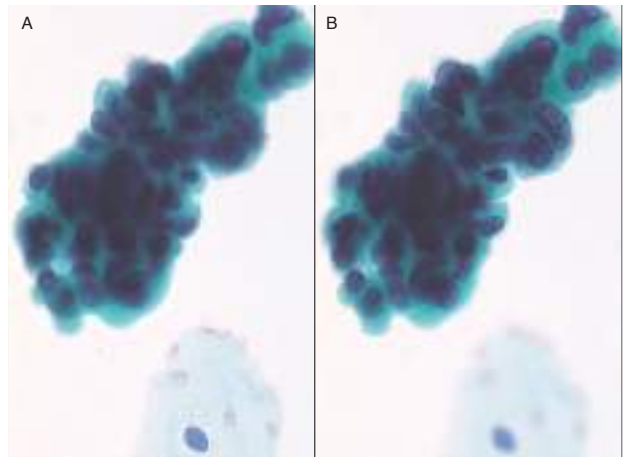


写真2 focusを変えて撮影した立体的集塊。Aの中層型扁平上皮細胞の核と比較してBの異型細胞にはクロマチン増量・凝集, 核径増大と核形不整がみられる。

(Pap. × 100)

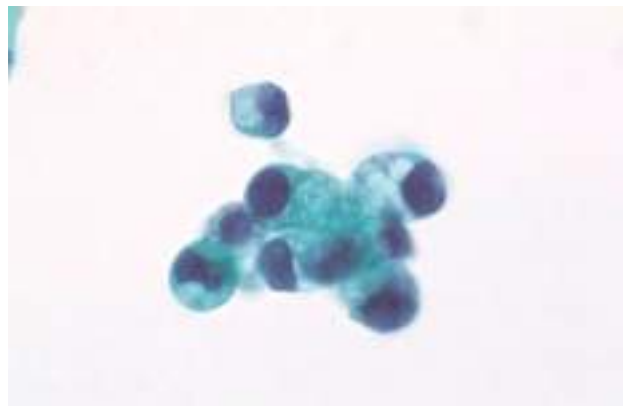


写真3 細胞質内空胞が目立つ放射状集塊

(Pap. × 100)

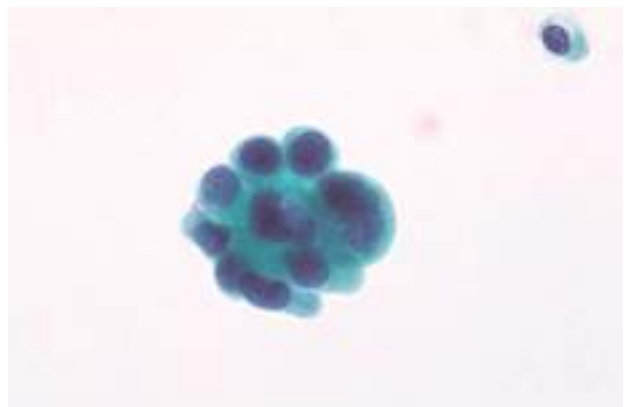


写真4 核が辺縁部に配列する腺房様集塊

(Pap. × 100)

性結節状腫瘍（径3.2×2.1 cm）がみられた（写真5）。組織学的には、中等度～高度の核異型を示す大型の腫瘍細胞が様々な大きさの充実性胞巣を形成しながら増生、浸潤していた。約60%程度に、間質の lacunar space 内に浮遊するような微小乳頭状構築が観察され、微小乳頭型尿路上皮癌と診断した（写真6）。

出題のポイント

出題ポイントは、本例にみられた3種類の細胞集塊の鑑別である。1つ目は腺房様集塊で、核が集塊辺縁に配列していることが特徴であり、文献的にも微小乳頭型尿路上皮癌に特異性が高いとされている。腺房様集塊を見つけた場合、微小乳頭型尿路上皮癌の可能性を泌尿器科医に伝えることが重要であり、術式の選択を含めた治療方針の決定に有用な情報となる。

2つ目は立体的集塊で、尿路結石患者に出現する反応性尿路上皮細胞との鑑別が必要である。細胞質の所見は類似していることから、核所見や孤在細胞の多寡、背景所見を含めた総合的な評価が必要となる。鑑別の肝は、クロマチン増量の有無を正確に把握することである。

3つ目は放射状集塊で、細胞質内空胞を随伴することが多い。この集塊は、腎疾患患者にみられる反応性尿管上皮細胞の集塊によく似ている。背景所見や臨床情報等による総合的な判断が求められる。コツは、反応性尿管上皮細胞の場合は、周囲に類似した特徴を示す細胞が hobnail 状あるいは円柱様の立体的集塊としてみられることが多いことである。



写真5 左腎盂腫瘍の肉眼像（剖面）

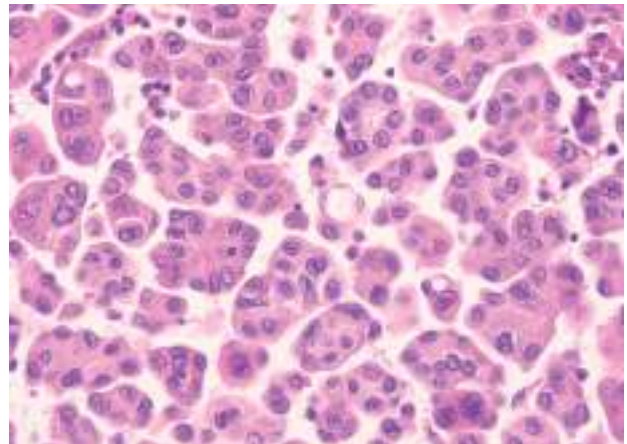


写真6 左腎盂腫瘍の組織像

(HE×40)

症例報告

乳腺悪性葉状腫瘍の1例

佐賀大学医学部 附属病院病理部¹⁾ 佐賀大学医学部 病因病態科学 診断病理学分野²⁾
佐賀大学医学部 一般・消化器外科³⁾ 佐賀大学医学部 放射線科⁴⁾
中村 光男¹⁾ 甲斐 敬太¹⁾ 次富 久之¹⁾ 龍 由希子¹⁾ 中村 淳³⁾
山口 健⁴⁾ 増田 正憲²⁾ 高瀬 ゆかり²⁾ 相島 慎一²⁾

【内容抄録】

背景：稀な乳腺悪性葉状腫瘍の1例を経験したので、その細胞像と組織像について報告する。

症例：56歳女性。19年前に左乳房A領域に腫瘤を指摘された。約1年前から急速に増大し、当院受診時には腫瘤は約10cm大で左乳房全体を占めていた。左乳房の葉状腫瘍の臨床診断で、左乳房切除術が施行された。腫瘍断面の捺印細胞像では、間質由来と思われる紡錘形の腫瘍細胞が散在性もしくは細胞密度の高い束状、塊状の集塊として多数出現し、細胞質は比較的豊富で淡くレース状、核は楕円形から紡錘形で、核形不整や大小不同が目立ち、10/10HPFを超える核分裂像も認めた。乳管上皮細胞も少量認めたが、異型は認めなかった。組織学的には、間質成分の一方的増殖像が主体で、少量の乳管上皮成分が混在していた。細胞密度、核異型、核分裂像および50%と高いKi-67標識率などの所見から、悪性葉状腫瘍と診断した。

結論：本症例の腫瘍捺印細胞所見は悪性葉状腫瘍の特徴をよく反映した典型的なものであった。

Key words : Phyllodes tumor, Malignant, Breast, Cytology, Case report

はじめに

乳腺葉状腫瘍は比較的稀な腫瘍で、その発生頻度は乳腺腫瘍の0.3~0.5%前後と報告されている¹⁾。なかでも悪性葉状腫瘍は全葉状腫瘍の10%前後²⁾と稀であり、その細胞像についての報告例は少ない。今回、我々は巨大な悪性葉状腫瘍の1例を経験したので、その腫瘍断面の捺印細胞像と組織像に若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者：56歳女性。

主訴：左乳房腫瘍。

現病歴：19年前に左乳房A領域に腫瘤を指摘された。約

1年前から急速に増大してきたため、当院を受診した。

理学所見および検査所見：受診時、腫瘤は約10cm大で左乳房全体を占め、表皮は菲薄化し、変色していた。まず病理組織診(針生検)が施行され、組織学的には葉状腫瘍を疑う所見であった。乳房のMRIでは、左乳房を占拠する11.0×8.4cmの分葉状の腫瘤を認め、内部には壊死や変性が疑われた(写真1)。血清腫瘍マーカーはCEAとCA15-3が測定され、いずれも基準値範囲内であった。

臨床経過：左乳房の葉状腫瘍の臨床診断で、左乳房切除術が施行された。術後補助療法なしで経過観察中であるが、術後1年3ヶ月の現在、再発は認めていない。

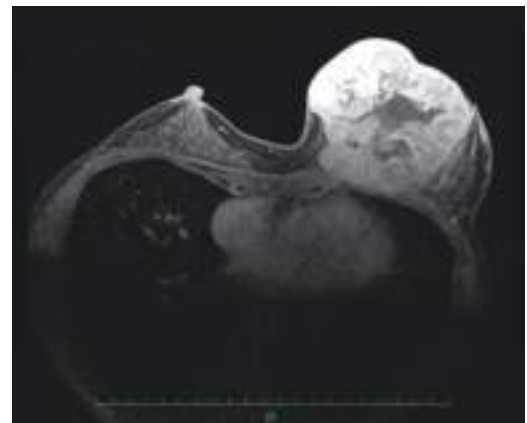


写真1 乳房MRI (T1強調画像)
左乳房を占拠する、11.0×8.4cmの分葉状の腫瘤を認め、中心は壊死が疑われる。

A case of breast malignant phyllodes tumor

Mitsuo NAKAMURA (CT, IAC)¹⁾

Keita KAI (MD)¹⁾

Hisayuki THUGITOMI (CT, IAC)¹⁾

Yukiko RYU (CT, IAC)¹⁾

Jun NAKAMURA (MD)³⁾

Ken YAMAGUCHI (MD)⁴⁾

Masanori MASUDA (MD)²⁾

Yukari TAKASE (MD)²⁾

Shinichi AISHIMA (MD)²⁾

1) Department of Pathology, Saga University Hospital

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

3) Department of Surgery, Saga University

4) Department of Radiology, Saga University

手術標本肉眼所見：左乳房全体を占める巨大な腫瘍で、皮膚は腫瘍により伸展していた（写真2A）。断面では腫瘍は8.9×8.0cmの白色充実性の分葉状腫瘍で、内部に壊死による空洞形成が認められた（写真2B）。

腫瘍捺印細胞所見：軽度の血性ないし壊死性背景の中に、紡錘形の腫瘍細胞が散在性もしくは細胞密度の高い束状、塊状の集塊として多数出現していた（写真3）。腫瘍細胞の核は楕円形から紡錘形で、核形不整や大小不同性が目立ち、核膜の彎入した細胞も認められた（写真4）。細胞質は比較的豊富で淡くレース状で、細胞境界は不明瞭であった。核分裂像も散見された（写真5）。シート状配列の乳管上皮細胞集団も出現していたが、異型は認めなかった（写真6）。

組織所見：間質由来と思われる紡錘形の異型細胞が、勢いよく増殖し、随所で細胞密度が高く、線維肉腫様であった。異型のない乳管上皮成分も少量混在したが、間質成分の一方的な増殖が主体で、典型的な葉状構造は認めなかった（写真7）。間質の腫瘍細胞は楕円形から紡錘形の異型核を有し、強拡大10視野に10個を超える核分裂像を認めた（写真8A）。腫瘍内部に空洞形成を認め（写真8B）、空洞周辺には壊死を認めた（写真8C）。Ki-67の標識率は約50%と高値であった（写真8D）。以上の所見より、悪性の葉状腫瘍と診断した。骨や軟骨形成などの異所性の悪性成分は認めなかった。切除断端および剥離断端は陰性であった。

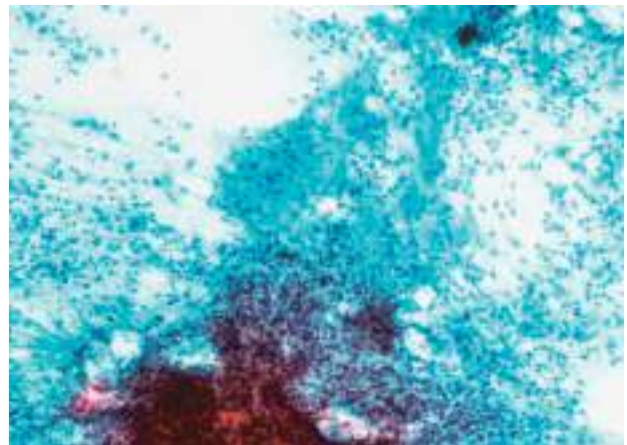


写真3 腫瘍捺印細胞像
Pap染色 ×10 紡錘形の腫瘍細胞が散在性もしくは細胞密度の高い束状、塊状の集塊として出現している。

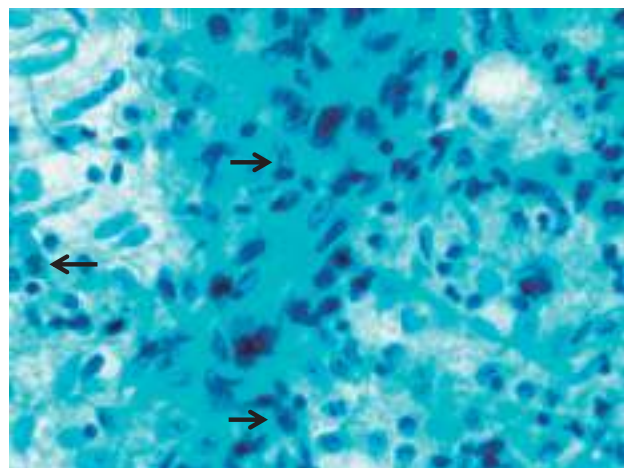


写真4 腫瘍捺印細胞像
Pap染色 ×20 腫瘍細胞の核は楕円形から紡錘形で、核形不整や大小不同性が目立ち、核膜の彎入した細胞（矢印）も認められる。

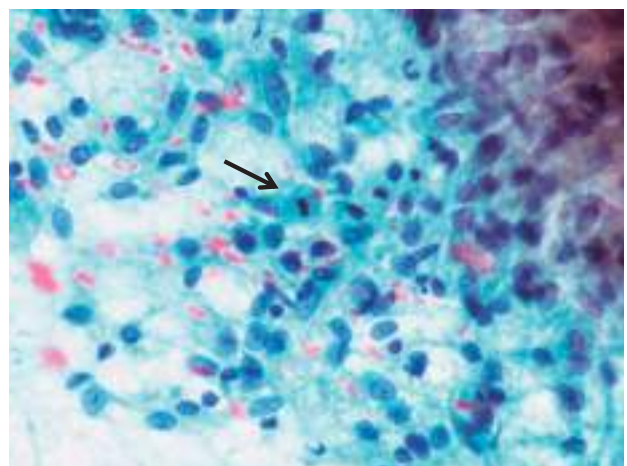


写真5 腫瘍捺印細胞像
Pap染色 ×20 核分裂像を認める（矢印）。



写真2 手術摘出標本肉眼所見
A：全体像 左乳房全体を占める巨大な腫瘍で、皮膚は腫瘍により伸展している。
B：断面 8.9×8.0cm大の白色充実性の分葉状腫瘍で内部に壊死による空洞形成を認める。

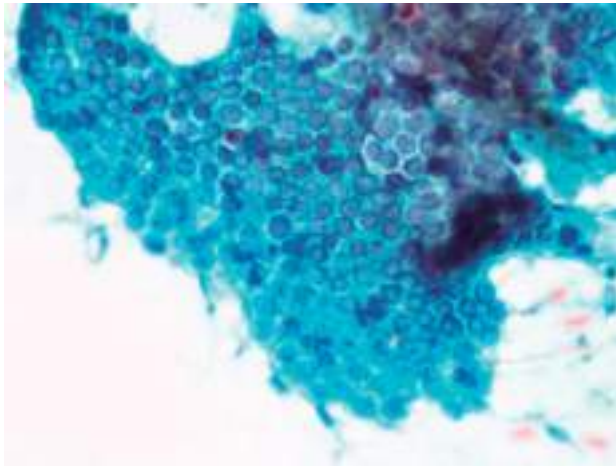


写真6 腫瘍捺印細胞像
Pap染色 ×20 異型のないシート状配列の乳管上皮細胞塊を認める。

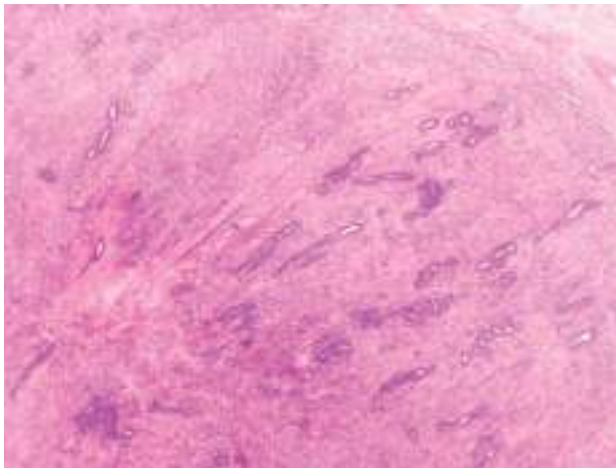


写真7 組織像
HE染色 ×4 紡錘形主体の異型細胞が密に増殖している。乳管上皮成分も混在しているが少量で異型は見られない。

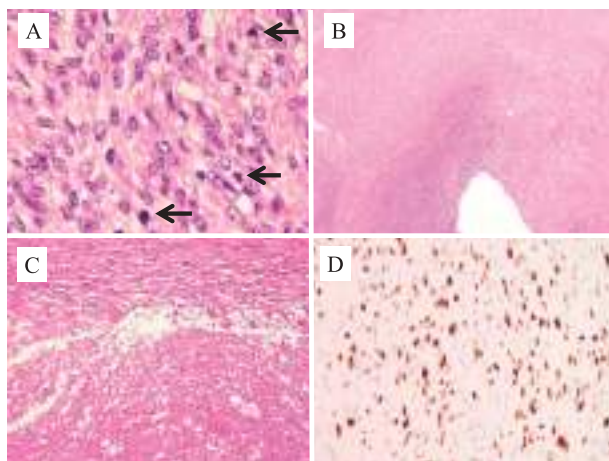


写真8 組織像
A: HE染色 ×40 腫瘍細胞の核異型は強く、多数の核分裂像を認める(矢印)。
B: HE染色 ×4 腫瘍の内部には空洞形成を認める。
C: HE染色 ×10 空洞部分の周辺には壊死を認める。
D: Ki-67の免疫染色 ×20 Ki-67の標識率は約50%と高値である。

考察: 乳癌取り扱い規約³⁾では、乳腺葉状腫瘍は結合組織および上皮性混合腫瘍に分類されている。線維腺腫に比べて比較的大きな腫瘤を形成し、急速な発育を示すことが多い。発症年齢は小児から中高年まで広く分布するが閉経前に多く発症する傾向があり、ホルモンの影響も考えられている⁴⁾。

病理組織像としては間質と上皮のそれぞれの成分の増殖が特徴であり、しばしば葉状構造を呈するが、これは診断に必須ではなく、線維腺腫に比べて間質成分の増殖が有意なものを葉状腫瘍としている。間質成分はしばしば細胞成分に富み、多形性や核分裂像を伴うが、乳管上皮成分は悪性像を示さない。しかしながら乳管上皮細胞が過形成や化生による修飾により異型性を示す場合には癌との鑑別が必要となる⁵⁾。

葉状腫瘍は良性・境界悪性・悪性の3つに分類されており、その判定は腫瘍の周囲への浸潤形態、間質の細胞密度、細胞異型、核分裂像数、間質細胞の一方的増殖、異所性成分の有無などの所見から総合的に判断する³⁾。悪性葉状腫瘍の間質成分は、線維肉腫や悪性線維性組織球腫様の形態を示すことが多いが、骨肉腫や軟骨肉腫、横紋筋肉腫などの異所性悪性成分を認めることもある。悪性葉状腫瘍の鑑別診断として間質肉腫、癌肉腫、紡錘細胞癌などが挙げられる。自験例においては正常乳管上皮細胞の出現から間質肉腫と、悪性上皮性細胞が認められないことから、癌肉腫や紡錘細胞癌との鑑別が可能であった。

葉状腫瘍の局所再発率は、腫瘤摘出術の場合、良性で21%、境界悪性で46%、悪性で65%と悪性度に比例して高くなる⁶⁾。悪性度の診断補助としてKi-67標識率の有用性が報告されている⁷⁾。悪性葉状腫瘍の間質成分のKi-67標識率は24~50%と報告されているが⁸⁾、自験例では約50%であった。

細胞診においても組織学的特徴である上皮細胞と間質細胞の2相性出現パターンが保持される。葉状腫瘍で出現する上皮細胞成分は、線維腺腫の場合と同様に平面的で異型に乏しく、筋上皮細胞を伴う。悪性葉状腫瘍の間質の一方的増殖部位が穿刺された場合には、ほとんど上皮成分が認められないこともある。悪性葉状腫瘍の細胞像に関して、相田ら⁹⁾は1) 腫瘍細胞が紡錘形~類円形、大型で多形性を呈し、細胞質はレース状~海綿状を示す、2) 核は類円形~長楕円形で大小不同が著しく、クロマチンは増量し、核の切れ込みを有するものが多く、核内空胞や核分裂像も認められると報告している。これらの所見に加え、多核細胞を認めたという報告もある¹⁰⁾。自験例の間質腫瘍細胞も、楕円形から紡錘形核を有し、細胞質はレース状であった。核内空胞は認めなかったが、核膜の彎入等の核形不整と大小不同性、および核分裂像を認めており、相田らの報告とほぼ同様の所見であった。

結語: まれな悪性葉状腫瘍の1例を経験した。自験例は

腫瘍捺印標本であるが、悪性葉状腫瘍に特徴的な細胞所見を認めており、穿刺吸引細胞診で悪性葉状腫瘍を鑑別する場合により参考症例になると思われたため、報告した。

Summary

Background: Malignant phyllodes tumor is one of the rare entity of fibroepithelial tumors of the breast. We herein present a case of malignant phyllodes tumor of the breast including the cytological and the histological findings.

Case: A 56-year-old woman was admitted to our hospital for the treatment of a left breast nodule approximately measured in 10cm. Mastectomy was performed under the clinical diagnosis of phyllodes tumor. Touch smear cytology of resected tumor showed many clusters of spindle-shaped tumor cells which has various sized and irregular-shaped oval-like atypical nuclear. Mitotic figures and nuclear grooves are occasionally identified. Small amount of ductal epithelial cells were founded. Histopathologically, the tumor showed stromal overgrowth and increased cellularity in part. Epithelial component was small amount. The pathological diagnosis of malignant phyllodes tumor was finally made based on the findings of nuclear atypia, increased cellularity, high mitotic activity and high Ki-67 labeling index (50%).

Conclusion: We presented a case of malignant phyllodes tumor of the breast which showed typical cytological findings in touch smear cytology.

参考文献

- 1) Reinfuss, M. Mitus, J. Duda, K. Stelmch, A. Rys, J. Smolak, K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast. *Cancer* 1996; 77: 910~916.
- 2) 泉雄勝, 平井利幸. 所謂 Cystosarcoma phyllodes の臨床—自験例79例を中心として—. *外科治療* 1983; 49: 249~256.
- 3) 日本乳癌学会編. 乳癌取り扱い規約第17版. 東京: 金原出版, 2012: 29~30.
- 4) 廣田映五, 山道昇, 葉状腫瘍 坂元吾偉監修, 取り扱い規約に沿った腫瘍鑑別アトラス「乳腺」, 東京: 文光堂, 1992; 84~87.
- 5) 都竹正文. 葉状腫瘍 土屋眞一監修, カラーアトラス乳腺細胞診. 東京: 医療科学社, 2000; 100~105.
- 6) 伊藤良則, 戸井雅和. 別冊医学のあゆみ乳腺疾患. 東京: 医歯薬出版株式会社, 2004; 600~602.
- 7) Umekita Y. Yoshida H. Immunohistochemical study of MIB1 expression in phyllodes tumor and fibroadenoma. *Pathol Int* 1999; 49: 807~810.
- 8) 菊池勝一, 光信政夫, 吉江秀範. 8 kg に及ぶ巨大乳腺悪性葉状腫瘍の1例. *日臨外会誌* 2007; 68: 1097~1102.
- 9) 相田芳夫, 田所 衛, 高木正之, 竹内英子, 品川俊人, 星川咲子・ほか, 乳腺悪性葉状嚢胞肉腫2例の細胞像. *日臨細胞誌* 1991; 30: 741~746.
- 10) 加地澄子, 山下展弘, 勝山栄治. 乳腺間質肉腫の1例. *日臨細胞誌* 2006; 45: 205~206.

原著

CD26/DPPIV (dipeptidyl peptidase IV) 活性染色簡易キットの試作

社会医療法人 同心会古賀総合病院 臨床検査技術部¹⁾ 同 臨床検査部²⁾
古賀駅前クリニック 内科³⁾ 古賀総合病院 内科⁴⁾
柏田 奈菜¹⁾ 荒武 八起¹⁾ 清山 和昭¹⁾
白濱 幸生¹⁾ 南嶋 洋一²⁾ 年森 啓隆³⁾ 栗林 忠信⁴⁾

【内容抄録】

目的：甲状腺細胞診では濾胞癌の診断は困難とされている。したがって何らかの補助的方法が必要である。我々は、CD26 (dipeptidyl peptidase IV, DPPIV) が乳頭癌や濾胞癌などの分化型甲状腺癌細胞の多くの症例で高発現していることを見出し、酵素活性を標的にした染色法 (D 染色) の診断的有用性について報告してきた。しかし、本法を利用している施設は、未だ少ない。その理由は、染色手技、特に試薬調整の煩雑さのためと考えられる。そこで、D 染色の簡易化を目的に、キットを試作した。

材料と方法：CD26陽性甲状腺癌細胞株および甲状腺乳頭癌組織の凍結切片を用い、反応時間、基質と色素の混合比、基質液と色素液の保存条件、基質と色素の溶解液について検討した。

結果：反応時間は室温30分間で良好な結果が得られた。基質と色素の混合比は緩衝液10mL 当たり 2mg, 5mg が最適であった。基質は N-N ジメチルホルムアミドに溶解後安定していた。色素は N-N ジメチルホルムアミドでは不安定であったので種々の溶媒について検討した結果、70% メタノールが安定性に優れていた。

結論：D 染色の簡易法は従来法と同等の染色が可能である。染色手技は極めて簡易であるので、多くの施設で D 染色の有効性が確認されることが期待される。

Key words : Thyroid, Follicular carcinoma, Papillary carcinoma, CD26/DPPIV, D staining kit

はじめに

甲状腺細胞診では濾胞癌の診断は困難であることから、濾胞性腫瘍に対する診断的マーカーが種々検討されているが、未だ十分なものはない。我々は、CD26 (dipeptidyl peptidase IV, DPPIV) が乳頭癌や濾胞癌などの分化型甲状腺癌の多くの症例で高発現していることを見出し、その診断的有用性について1991年以来報告してきた¹⁻⁷⁾。表

1は、甲状腺細胞にD染色を施行した症例を集計した我々のデータであるが、乳頭癌では殆どの症例が陽性であり、濾胞癌においても85%以上が陽性であった⁶⁾。それに対して、良性疾患である濾胞腺腫及び腺腫様甲状腺腫の陽性率は10%前後と低率であった。また、諸家の成績において濾胞性腫瘍のD染色の感度と特異度は、平均83.5%, 84.2%である⁸⁻¹⁴⁾。

さらに最近、遺伝子の網羅的解析によってDPP4は乳頭癌に最優位に発現する遺伝子の一つであることが複数の研究グループから明らかにされた⁶⁾。一方、濾胞癌における遺伝子の発現解析も報告されているが乳頭癌に比

A simple method for CD26/DPPIV (dipeptidyl peptidase IV) activity staining

Nana KASHIWADA (MT)¹⁾
Yatsuki ARATAKE (CT, CMIAC)¹⁾
Kazuaki KIYOYAMA (CT, IAC)¹⁾
Kosei SHIRAHAMA (CT, JSC)¹⁾
Yoichi MINAMISHIMA (MD)²⁾
Hirota TOSHIMORI (MD)³⁾
Tadanobu KURIBAYASHI (MD)⁴⁾

- 1) Department of Laboratory Medicine, Dojinkai Koga General Hospital
- 2) Department of Clinical Investigation, Dojinkai Koga General Hospital
- 3) Department of Internal Medicine, Dojinkai Koga Ekimae Clinic
- 4) Department of Internal Medicine, Dojinkai Koga General Hospital

表1 甲状腺細胞にD染色を施行した結果⁶⁾

	症例数	陽性率
Papillary ca.	776/782	(99.2%)
Follicular ca.	25/29	(86.2%)
Poorly diff. ca.	9/12	(75.0%)
Anaplastic ca.	0/4	(0.0%)
Medullary ca.	0/13	(0.0%)
Foll. adenoma	15/133	(11.3%)
Adeno. goiter	14/177	(7.9%)
Graves' s disease	0/30	(0.0%)
Chr. thyroiditis	2/36	(5.6%)
Normal	0	0
Total	1216	

D染色は鑑別困難とされる濾胞癌と濾胞腺腫の鑑別にも有用である。

較し有意に発現する遺伝子は明確ではない。しかし、Zhengら¹⁵⁾は、*DPP4*、*SCG5*、*CA12*の3つの遺伝子を組み合わせた診断法により濾胞性腫瘍を含めて94.3%の診断精度が得られたと報告している。また、Taniguchiら¹⁶⁾は*DPP4*を含む60種類の遺伝子発現を濾胞性腫瘍に限定して解析しているが、診断精度を90%以上にはできないと報告している。これには形態学的所見(病理診断)と生物学的所見(遺伝子診断)が乖離する症例の存在が示唆される。このような現状において85%近い診断精度が得られるD染色は簡易・迅速・安価であることを考慮すると極めて有用な補助的診断法であると考えられる。

CD26発現の評価法には、mRNAの定量・免疫組織化学的な方法などがあるが、酵素活性を標的にした染色法(D染色)が最も簡便である。D染色の反応原理は、まず基質であるGly-Pro 4-メトキシ-β-ナフチルアミドをDPPIV酵素が切断する。次に遊離したナフトールと色素であるファストブルーBがカップリングし不溶性の赤色のアゾ色素を形成するというものである。D染色は、1977年にLojdaら¹⁷⁾が報告して以来、数々の報告がされてきた。染色方法は報告者によって多少異なるが、Lojdaらの方法を基本にしている。これまでの報告では、染色の都度、基質と色素を秤量して反応液を調製するというもので、ルーチン検査に導入するには不向きであった。そこで基質と色素をあらかじめ溶液として保存するために安定性の良い溶媒を検討した。

材料/方法及び結果

CD26陽性甲状腺癌細胞株及び甲状腺乳頭癌組織の凍結切片を用いた。

1. キット化へ向けた基礎的検討

①反応時間

便宜性を考慮し室温(25℃)における染色性を検討した。甲状腺乳頭癌組織の凍結切片を用いて、反応時間を1分、3分、7分、15分、30分と変えて染色した。

その結果、室温15分ではほぼ判定が出来るほど染色されたので、予備能を考慮して室温で30分間とした(写真1)。

②基質と色素の混合比について

基質と色素の比率を変えて甲状腺乳頭癌の凍結切片を染色し、比較検討した。

その結果、基質と色素の量は従来法より少なくても染色性に差はなく、特に色素量が少ない方が鮮明に染め分けられることが分かった(写真2)。試薬コストも考慮して、10mLのリン酸緩衝液(pH7.2, 0.1M)に対して基質、色素とも従来の半量(基質2mg, 色素5mg)の比を採用した(写真3)。

③基質液と色素液の保存条件について

基質および色素をN-Nジメチルホルムアミドに溶解し、各々-30℃、4℃、室温で一週間保存後、CD26陽性甲状腺癌細胞株を対象としてD染色の結果(程度)を比較検討した。

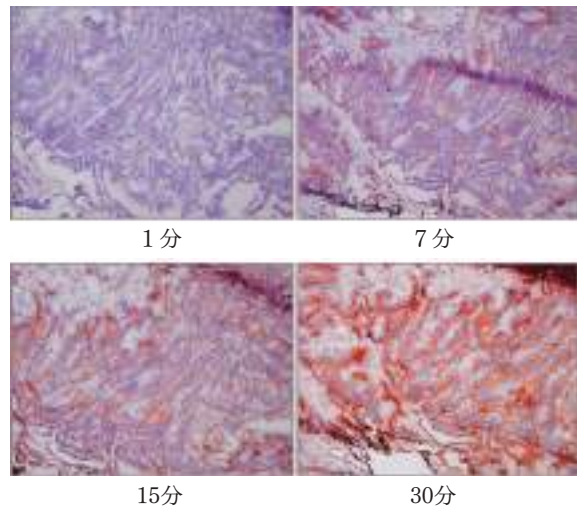


写真1 D染色反応時間の検討 ×10倍
室温15分ではほぼ判定ができるほど染まっている。

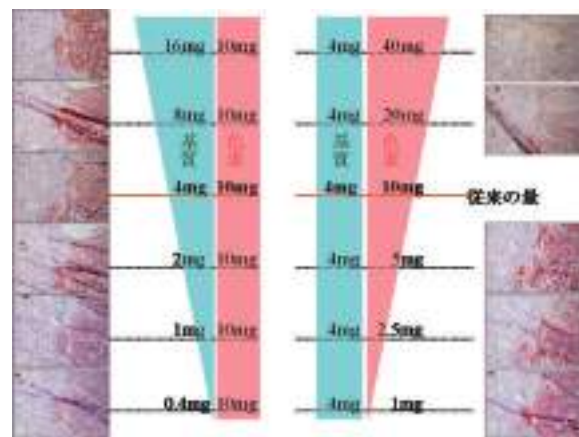


写真2 基質と色素の混合比の検討 ×10倍

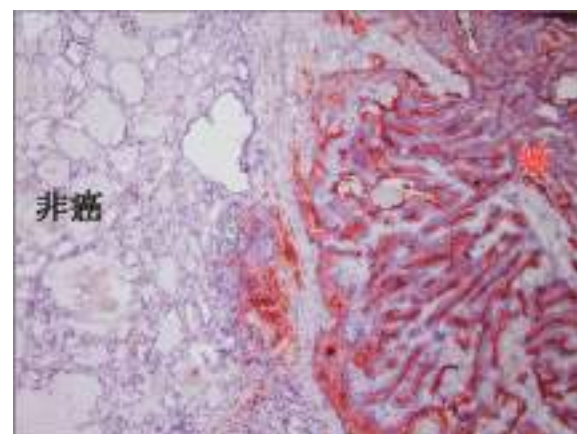


写真3 基質と色素を従来の半量にした標本(0.1M, pH7.2リン酸緩衝液10mLに基質2mg+色素5mg)

×10倍
癌と非癌領域が明瞭に染め分けられている。基質、色素とも従来法の半量(基質2mg, 色素5mg)が最良であると判断した。

写真4に示す染色程度を基準に評価すると基質はN-Nジメチルホルムアミドに溶解後室温に一週間放置しても染色性の変化はなかった。一方、色素は4℃で一週間放置すると染色性がやや低下し、室温では極度に低下することが分かった。

④色素の溶解液の違いと保存性について

③の結果から、溶解後の色素が不安定であることが分かったので、溶解液について検討した。色素をエタノール、メタノール、アセトン、N-Nジメチルホルムアミドの各70%溶液に溶解し、各々を4℃、室温で保存した後、乳頭癌組織の凍結切片を染色し、D染色の結果（程度）を約3ヶ月間観察した。

写真5に示す染色程度を基準に評価すると、溶解液としては70%メタノールが優れており、4℃保存をすれば13週（約3ヶ月）は染色性に問題がないことが分かった。また、フリーザー内では、いずれの溶解液とも13週後も+++であった。

2. キットの構成

緩衝液・基質液・色素液・固定液（アセトンベース）・ヘマトキシリンの各々を試薬容器に入れ、セットとして組み上げることが便利と考えた。実際の染色手順は、固

定1分、水洗、反応時間30分、水洗、核染2分、水洗、乾燥とした。なお、反応液作製は精製水1 mLに対して緩衝液・基質液・色素液を50μLずつ添加後、混合した。

考察

CD26は、腎、肝、腸管などの上皮細胞や活性化T細胞などに認められ、血漿、腹水、胸水、精漿などの体液にも可溶性CD26として存在する。CD26はII型の膜タンパクで、630番目のアミノ酸セリンを活性中心としたDipeptidyl peptidase IVという酵素活性を持っている。DPPIVはN末の2番目のアミノ酸がプロリンかアラニンからなる低分子のneuropeptides, cytokines, growth factorsなどを基質とすることから、細胞接着、細胞遊走、アポトーシス、免疫調節など多様な機能を担っており様々な病態に関連している¹⁸⁻¹⁹。最近では、II型糖尿病の治療薬としてDPPIV阻害剤が用いられるようになり治療成績を向上させている。このように、CD26は生体内において多様で重要な役割を果たしているが、解明されていないことも多く、CD26を標的とした研究はさらに進展すると考えられる。

D染色は1977年にLojdaら¹⁷がリンパ球の亜分画における有用性を見出し報告したものである。我々は、本染色の操作が煩雑で多忙な日常検査への導入には不向きであったことから、キット化を念頭に改良を試みた。その結果、基質液・色素液・緩衝液を精製水に添加して反応液とする簡易な方法を確定することが出来た。

CD26が甲状腺腫瘍の良悪性鑑別に有用なマーカーであることは我々が世界に先駆けて報告し、それ以来、今日まで日常検査に導入してきた¹⁻⁶。さらに、我々は、D染色の陽性パターンをapical pattern (APP), diffuse pattern (DFP), dot pattern (DTP) およびmixed pattern (MXP)に分けて評価している。その結果、高分化癌においてはAPP, MXPが多いのに対し、低分化癌はDFP, DTPが多い傾向があり、特にDTPは高分化癌にはなく低分化癌のみに見られた。これらの結果は、D染色が甲状腺腫瘍に対する良・悪性のマーカーとしてだけでなく分化度の評価にも有用であることを示している⁷。

CD26は中皮腫・大腸癌・腎癌・一部のリンパ系腫瘍など甲状腺以外の悪性腫瘍においても高発現し、逆に黒色腫などでは発現が低下することが知られている¹⁸⁻¹⁹。我々は肺癌について検討した結果、CD26は扁平上皮癌では陰性であるが腺癌では殆どの症例が陽性であることから、肺癌の組織型鑑別に有用であることを報告した²⁰。最近、扁平上皮癌と非扁平上皮癌の鑑別の重要性が抗癌剤の適応の面から指摘されているので、組織型が明確にできない症例へのD染色は有用と考える。また、リンパ系腫瘍に対してD染色を応用した結果、T-ALL, T-PLL, NK腫瘍などは全例陽性であるのに対し、ATLやB細胞性腫瘍は全例陰性であったことから、リンパ系腫瘍の病型診断にも適応可能と考える（未発表）。

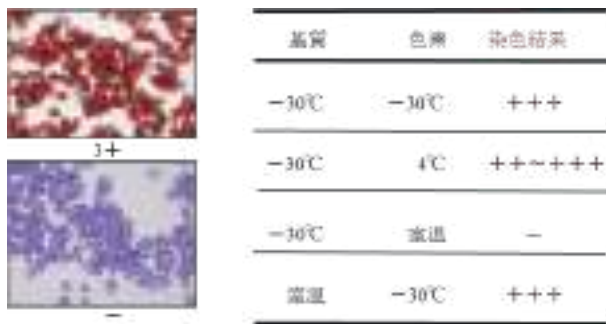


写真4 基質液と色素液の保存条件の検討 ×400倍
基質はN-Nジメチルホルムアミドに溶解後室温に一週間放置しても染色性の変化はなかったが、色素は室温に一週間放置すると染色性が極度に低下した。

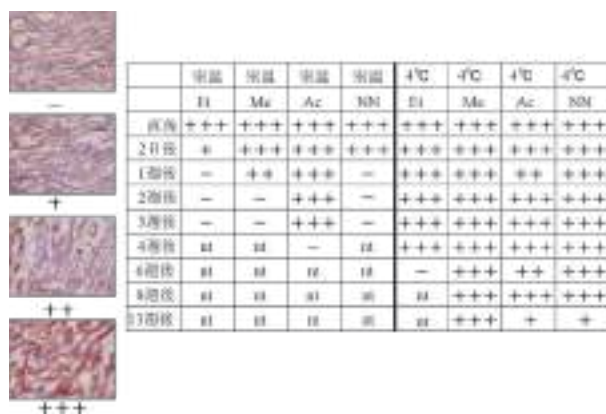


写真5 色素の溶解液の違いと保存性の検討 ×20倍
Et: 70%エタノール, Me: 70%メタノール, Ac: 70%アセトン, NN: 70% N-Nジメチルホルムアミド
色素の溶解液は70%メタノールが最も保存性に優れていた。

Summary

Objective

Identification of thyroid follicular carcinoma by cytological examination is difficult. Therefore, auxiliary methods are required for definitive diagnosis.

We have found that CD26 (dipeptidyl peptidase IV, DPPIV) is highly expressed in the cells of differentiated thyroid cancers such as papillary and follicular carcinoma. We have also demonstrated the diagnostic utility of D staining in visualizing target enzyme activity. However, the number of laboratories utilizing this method is still limited. We speculated that the reason for this was the complexity of the staining procedure, especially reagent preparation.

To address this, we attempted to compose a kit that would simplify D staining.

Materials and Methods

Using CD26-positive thyroid cell line and frozen sections of papillary thyroid carcinoma tissue, we examined reaction time, the mixing ratio of the substrate and the dye, solution storage conditions, and solvent for the dye and the substrate.

Result

Thirty minutes at room-temperature (25°C) was sufficient reaction time for D staining. The appropriate mixing ratio of the substrate and the dye was 2mg and 5mg per 10mL buffer. The substrate was stable after being dissolved in N-N Dimethylformamide, whereas the dye was unstable. For this reason, we examined the optimal solvent for the dye. As a result, we confirmed that 70% methanol is the most suitable solvent for the dye.

Conclusion

The new simple method we have established has the same sensitivity as the conventional method. As the staining procedure is very simple, it is expected that its effectiveness will be confirmed by many laboratories. The D staining kit is expected to be widely used.

参考文献

- 1) Aratake Y, Kotani T, Tamura K, et al. Dipeptidyl aminopeptidase IV staining of cytologic preparation to distinguish benign from malignant thyroid diseases. Am J Clin Pathol 1991; 96: 306~310.
- 2) Kotani T, Aratake Y, Ogata Y, et al. Expression of dipeptidyl aminopeptidase IV activity in thyroid carcinoma. Cancer Lett 1991; 57: 203~208.
- 3) 清山和昭, 栗林忠信. 甲状腺穿刺吸引細胞診へのジペプチジルアミノペプチ〜ダーゼ活性染色 (D 染色) の応用. 宮崎医学会誌 1996; 20: 29~32.

当院での甲状腺細胞診では、すり合わせ法のスミアのうち一枚はパパニコロウ染色用に湿固定し、一枚は乾燥してD染色を行っている。当院では全例について両染色をペアで行い、これまでに約4万件の検体について利用してきた。なお、D染色標本の観察は弱拡大（対物レンズ4倍）で行っているため鏡検時間については大きな問題はない。当院の細胞診伝票（図1）には、D染色の結果も記入できるようにしており、患者への説明にも利用されている。細胞診の結果はD染色の結果を含めて図2のように細胞診良性症例でD染色陽性の場合には再検〜フォローアップ、鑑別困難例でD染色陰性の場合には良性を疑い再検〜フォローアップ、D染色陽性の場合には悪性疑い、悪性疑いあるいは悪性の症例でD染色陰性の場合には髄様癌や未分化癌などの乳頭癌、濾胞癌以外の癌の疑いのコメントを付記して臨床医に報告している。

まとめ

D染色の簡易化をめざしキットを試作した。D染色は、酵素活性染色であり、他の手法には無い簡便性・迅速性を有している。本キットは、従来法に比較してより簡便で、標本一枚あたりの試薬原価も低い。D染色は感度・特異度の面から甲状腺細胞診の補助的手法として有用であり、「鑑別困難例」への対応にも有効である。本研究においてキット化したD染色は、広い範囲で有用になるものと期待される。

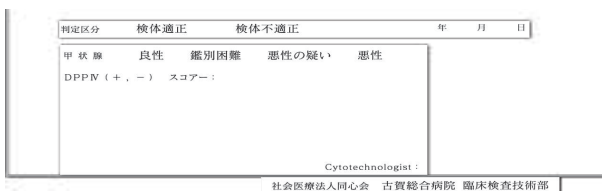


図1 当院の細胞診伝票
当院の甲状腺細胞診報告書欄にはD染色の結果も付記できるようにしている。

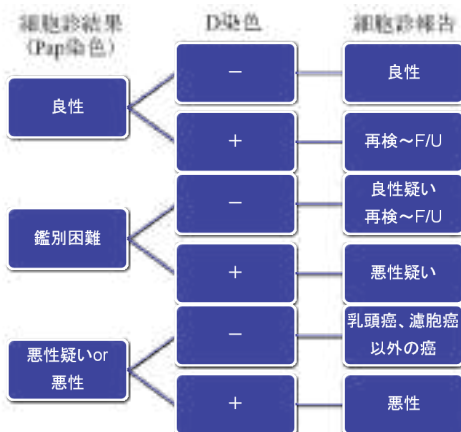


図2 当院の甲状腺細胞診報告様式
甲状腺細胞診結果とD染色結果を総合して臨床医に報告している。

- 4) 清山和昭, 澤野文俊, 日高博之・ほか. 甲状腺腫瘍との鑑別に DPP IV 活性染色が有用であった副甲状腺過形成の1例. 日臨細胞誌 1999; 38: 558~562.
- 5) 清山和昭, 白濱幸生, 寺田一弥・ほか. 細胞診での診断に苦慮した甲状腺低分化癌と乳頭癌が合併した1例. 宮崎医学会誌 2010; 34: 43~47.
- 6) 荒武八起, 清山和昭, 白濱幸生・ほか. 甲状腺腫瘍マーカーとしての CD26/DPP IV の有用性—多年度・多施設における検査成績からの評価—. 日臨細胞誌 2013; 52: 107~115.
- 7) 清山和昭, 荒武八起, 白濱幸生・ほか. 甲状腺癌の分化度推定マーカーとしての CD26/DPP IV 活性染色の有用性—低分化癌を中心に—. 日臨細胞誌 2013; 52: 422~427.
- 8) Iwabuchi H, Toriya K, Mimura T, et al. Staining for dipeptidyl aminopeptidase IV activity in nodular thyroid diseases. *Acta Cytol* 1995; 40: 158~163.
- 9) Zoro P, Vassko V, Garcia S, et al. Tumor markers in the cytodiagnosis of thyroid nodules. Detection of dipeptidyl aminopeptidase IV (DAP IV) activity. *Ann Pathol* 1996; 16: 261~265.
- 10) Tang AC, Raphael SJ, Lampe HB, et al. Expression of dipeptidyl aminopeptidase IV activity in thyroid tumors: a possible marker of thyroid malignancy. *J Otolaryngol* 1996; 25: 14~19.
- 11) Gonzalez-Campora R, Galera-Ruiz D, Armas-Padron JR, et al. Dipeptidyl aminopeptidase IV in the cytologic diagnosis of thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1998; 19: 4~8.
- 12) Kholova I, Ryska A, Ludvikova M, et al. Dipeptidyl peptidase IV expression in thyroid cytology: retrospective histologically confirmed study. *Cytopathol* 2003; 14: 27~31.
- 13) Maruta J, Hashimoto H, Yamashita H, et al. Diagnostic applicability of dipeptidyl aminopeptidase IV activity in cytological samples for differentiating follicular thyroid carcinoma from follicular adenoma. *Arch Surg* 2004; 139: 83~88.
- 14) De Micco C, Savchenko V, Giorgi R, et al. Utility of malignancy markers in fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: comparison of Hecton Battifora mesothelial antigen-1, thyroid peroxidase and dipeptidyl aminopeptidase IV. *British J Cancer* 2008; 98: 818~823.
- 15) Zheng B, Liu J, Gu J, et al. A three-gene panel that distinguishes benign from malignant thyroid nodules. *Int J Cancer* 2014 Aug 30.
- 16) Taniguchi K, Takano T, Miyauchi A, et al. Differentiation of follicular thyroid adenoma from carcinoma by means of gene expression profiling with adapter-tagged competitive polymerase chain reaction. *Oncology* 2005; 69: 428~435.
- 17) Lojda Z. Studies on Glycyl-Proline Naphthylamidase. I. Lymphocyte. *Histochemistry* 1977; 54: 299~309.
- 18) B. Pro, N. H. Dang. CD26/ dipeptidyl peptidase IV and its role in cancer. *Histol Histopathol.* 2004; 19: 1345~1351.
- 19) Pamela A. Havre, M. Abe, Y. Urasaki, et al. The role of CD26/ dipeptidyl peptidase IV in cancer. *Frontiers in Bioscience.* 2008; 13: 1634~1645.
- 20) Y. Asada, Y. Aratake, T. Kotani, et al. Expression of dipeptidyl aminopeptidase IV activity in human lung carcinoma. *Histopathology* 1993; 23: 265~270.

症例報告

悪性腫瘍との鑑別を要した腎血管筋脂肪腫の1例

済生会熊本病院 中央検査部病理

近藤 妙子 松本 直子 松岡 拓也 中川 美弥
田上 圭二 神尾多喜浩

【内容抄録】

背景：血管筋脂肪腫（angiomyolipoma：AML）は平滑筋，血管，脂肪細胞が混在する良性腫瘍で，腎・肝に好発する。今回，細胞異型が強く，悪性腫瘍との鑑別を要した腎AMLの1例を経験したので報告する。

症例：30代，女性，発熱，左下腹部痛を主訴に当院を受診された。CTで左腎外側に9 cm大の腫瘍性病変を認め，腫瘍破裂による後腹膜血腫と貧血症状を伴っており，後日，腎部分切除術が施行された。摘出された腫瘍の捺印細胞診標本では，壊死物質を背景に，紡錘形細胞が散在性あるいは大型の集塊で出現していた。一部に大型異型細胞が散在性に出現し，多核・巨核細胞も多数みられ，良悪性の鑑別は困難であった。組織学的には，筋性血管を中心に紡錘形細胞が不規則に錯綜しながら増殖し，その間を成熟脂肪細胞が埋めていた。一部に明瞭な核小体を有する巨核や多核の大型細胞が増殖しており，HMB-45に陽性であった。核分裂像はみられず，MIB-1標識率も低値を示したことから，AMLと診断された。

結論：腎や肝での腫瘍の細胞診で異型に富む紡錘形細胞を認めた場合，肉腫様癌や肉腫の他にAMLを念頭に置き，慎重に診断する必要がある。

Key words： Angiomyolipoma, Kidney, Atypical cells, Cytology, Case report

はじめに

血管筋脂肪腫（angiomyolipoma：AML）は平滑筋，血管，脂肪細胞の各成分が混在する比較的にまれな良性腫瘍であり，腎臓や肝臓などに好発する。

今回われわれは，細胞異型が強く，悪性腫瘍との鑑別を要した腎AMLの1例を経験したので報告する。

症例

患者：30代，女性。

既往歴：1歳時に肺動脈狭窄症の手術歴。

現病歴：発熱，左下腹部痛を主訴に当院を受診され，CTで左腎外側に9 cm大の腫瘍性病変を認めた。腫瘍破裂による後腹膜血腫と貧血症状を伴っていたので緊急入院となった。保存的治療で血腫の増大や貧血症状の進行はみられなかったが，腫瘍の再破裂や再出血の危険性が

あり，また悪性腫瘍の可能性も否定できなかったため，後日，腎部分切除術が施行された。

画像所見：腹部造影CTでは，左腎外側に9 cm大の腫瘍を認め，腫瘍内には脂肪濃度の領域を認めた（写真1 a）。腫瘍内に無構造な高吸収域がみられ，腫瘍内出血が示唆された。左腎上極および下極にも脂肪濃度を含む結節を認め，多発性の腫瘍と考えられた（写真1 b）。腹部超音波検査では，左腎に接して9 cm程度の低エコー腫瘍がみられ，内部に脂肪と思われる高エコー域を認めた（写真2 a）。その頭側には腫瘍よりも高エコーレベルで不均質な部分がみられ，破裂による出血と考えられた（写真2 b）。画像所見でAMLと診断されたが，腎細胞癌などの悪性腫瘍も完全に否定できなかった。

腫瘍の肉眼所見：左腎外側の腫瘍は14×9 cm大で，一部に腫瘍の破裂を認めた（写真3 a, b）。同時に左腎上極

A case of renal angiomyolipoma required a differentiation with malignant tumors.

Taeko KONDO (CT, JSC)
Naoko MATSUMOTO (MT)
Takuya MATSUOKA (CT, JSC)
Miya NAKAGAWA (CT, JSC)
Keiji TANOUE (CT, IAC)
Takahiro KAMIO (MD)

Department of Pathology, Saiseikai Kumamoto Hospital.

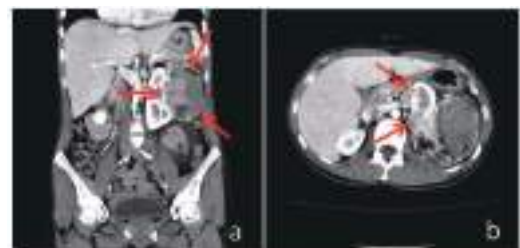


写真1. 腹部造影CT

左腎外側に9 cm大の腫瘍を認める(矢印, a)。左腎上極および下極にも腫瘍が多発している(矢印, b)。

と下極の腫瘍も切除された(写真3c)。ホルマリン固定後の腫瘍の断面は灰白色調で、一部に出血・壊死が目立つ部分や黄色調を示す部分を認めた(写真3d)。

腫瘍捺印細胞診所見：壊死物質を背景に、紡錘形細胞が散在性または大型の集塊で出現しており、集塊内や周辺に血管様構造を認めた(写真4a, b)。大型異型細胞が散在性に出現し、大型の核小体や核形不整、核内空胞を認めた(写真5)。多核細胞や巨核細胞も多数みられ、良悪性の判定が困難であった(写真6a, b)。ギムザ染色でも紡錘形細胞が散在性あるいは大型の集塊で出現していた(写真7a)。パパニコロウ染色では不明瞭であったが、背景に脂肪細胞が多数みられた(写真7b)。

組織学的所見：組織学的には、壁肥厚を伴う大小の異常血管や紡錘形細胞が増生し、成熟脂肪細胞も介在していた(写真8a)。筋性血管を中心に、紡錘形の平滑筋様細胞が不規則に錯綜しながら増殖していた(写真8b)。部分的に出血・壊死が目立ち、その部分では明瞭な核小体を有する巨核、多核の多辺形的大型細胞が増殖していた(写真9a, b)。免疫組織化学的には、多辺形または紡錘形の腫瘍細胞はHMB-45、 α 平滑筋アクチンに陽性であった(写真10a, b)が、CD10, CK7, EMAは陰性であった。MIB-1標識率は5.4%と低値であり、核分裂像もみられなかった。以上の所見から、AMLと診断された。

考察

AMLは、1951年にMorganらにより命名された腫瘍で、



写真2. 腹部超音波検査
左腎に接して9 cm程度の低エコー腫瘍を認める(a)。その頭側に腫瘍破裂による出血を認める(b)。

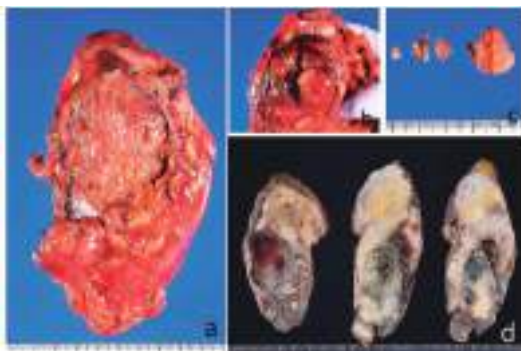


写真3. 腫瘍の肉眼像
腫瘍は14×9cm大で、一部に腫瘍の破裂を認める(a,b)。同時に切除された上極と下極の腫瘍(c)。ホルマリン固定後の腫瘍の断面は灰白色調で、出血・壊死が目立つ部分や黄色調を示す部分を認める(d)。

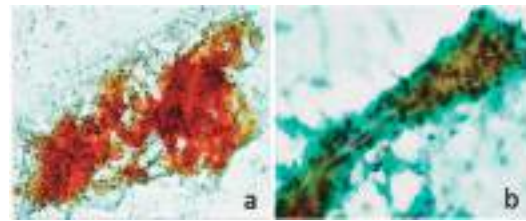


写真4. 腫瘍捺印細胞像
Pap.染色(a)×10, (b)×40
壊死物質を背景に、紡錘形細胞が散在性あるいは大型の集塊で出現している(a)。集塊内や周辺に血管様構造を認める(b)。

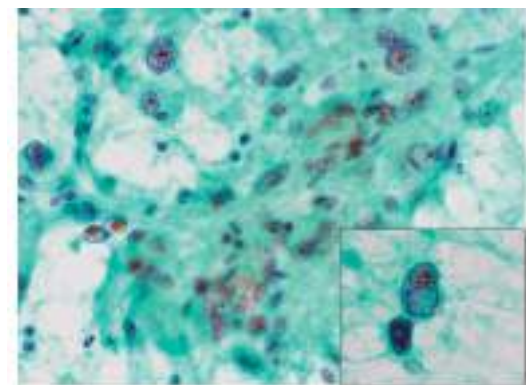


写真5. 腫瘍捺印細胞像
Pap.染色×40
大型異型細胞が散在性に出現し、大型の核小体や核形不整、核内空胞などを認める。

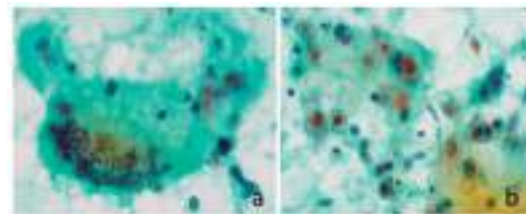


写真6. 腫瘍捺印細胞像
Pap.染色×60
多核細胞や巨核細胞が多数みられる(a, b)。

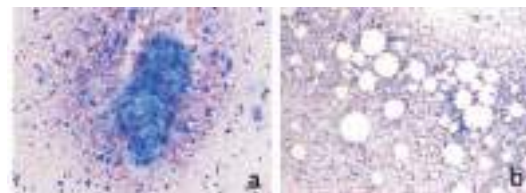


写真7. 腫瘍捺印細胞像
ギムザ染色×10
紡錘形細胞が散在性あるいは大型の集塊で出現している(a)。背景に脂肪細胞を多数認める(b)。

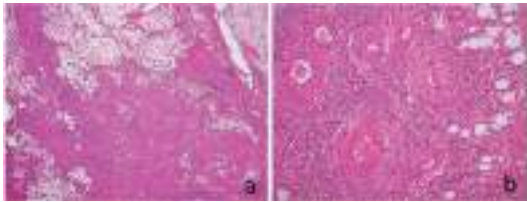


写真8. 組織像 HE染色 (a)×2, (b)×10
 大小の異常血管や紡錘形細胞が増生し、成熟脂肪細胞が介在している (a). 筋性血管を中心に、紡錘形の平滑筋様細胞が不規則に錯綜しながら増殖している (b).

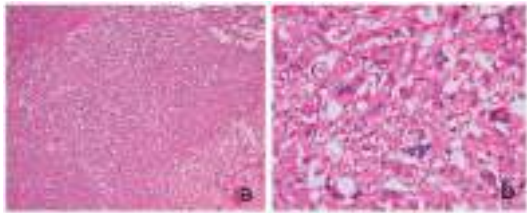


写真9. 組織像 HE染色 (a)×4, (b)×20
 部分的に出血・壊死が目立ち、その部分では明瞭な核小体を有する巨核あるいは多核の多辺形の大型細胞が増殖している (a, b).

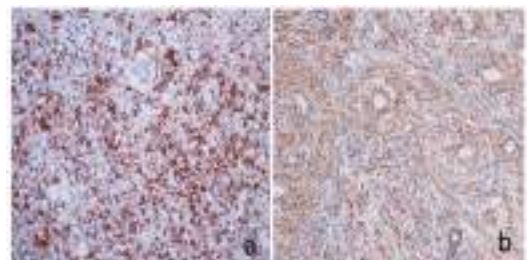


写真10. HMB-45(a), α SMA(b) ×10
 腫瘍細胞はHMB-45, α 平滑筋アクチンに陽性である。

血管、平滑筋、脂肪細胞の各成分が混在する比較的にまれな良性腫瘍である¹⁾。好発部位は腎臓や肝臓であるが、後腹膜やリンパ節、皮膚²⁾、子宮³⁾などに発生した症例も報告されている。

組織学的には、壁肥厚を伴う異常血管の増生、紡錘形または類上皮型の平滑筋様細胞、成熟脂肪細胞で構成される。まれに大型の核小体と核形不整を伴う大型異型細胞や多核細胞、巨核細胞を認めることがある。免疫組織化学的には、HMB-45やmelan-Aなどのメラノサイトマーカー、 α 平滑筋アクチンなどの平滑筋マーカーが陽性になり、デスミンが陽性になることもある。また、estrogen receptor (ER) や progesteron receptor (PgR) が共発現することも特徴である。一方、上皮性マーカーは陰性である。

細胞学的には、壊死物質や炎症細胞を背景に、紡錘形や類上皮型の平滑筋様細胞が散在性あるいは大型の集塊で出現し、集塊内や周辺に血管様構造を認めることがある。パパンニコロウ染色では不明瞭なことが多いが、ギム

ザ染色で脂肪細胞を確認できることがある。大型の核小体と核形不整を伴う大型異型細胞や多核細胞、巨核細胞が出現することがある。核内空胞を認める症例も多く報告されているが、AMLに特異的な所見かは明らかではない⁴⁾。細胞診標本では、AMLに特徴的な成熟脂肪細胞や血管成分をみつけることが困難な場合もあり、その場合は紡錘形細胞の形態学的特徴だけで診断することは難しい。特に紡錘形細胞に高度な細胞異型を伴い、自験例のように多核細胞や巨核細胞が腎腫瘍の細胞診標本で鏡検された場合、肉腫様腎細胞癌または平滑筋肉腫や未分化多形肉腫などの紡錘形肉腫が鑑別に挙げられる。肉腫様腎細胞癌は腎細胞癌の亜型の一つで、紡錘細胞癌とも呼ばれる。紡錘形異型細胞の密な肉腫様増殖からなる腎細胞癌で、最も予後不良な組織型である。肉腫様腎細胞癌と診断するには、腫瘍内に典型的な淡明細胞型腎細胞癌の成分を見出すことが肝要である⁵⁾。自験例では、明らかな淡明細胞型腎細胞癌の成分を認めなかった。高度な多形性を示す多形型平滑筋肉腫あるいは未分化多形肉腫との鑑別診断には免疫染色を併用する必要がある。特にAMLの診断にはHMB-45の免疫染色が有用である。

AMLは、perivascular epithelioid cells (PEC)由来の腫瘍、いわゆるPEComaの一つであると考えられている。PEComaは、1992年にBonettiらにより提唱された比較的新しい腫瘍概念で⁶⁾、腎臓や肝臓などに発生するAMLやリンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis : LAM)、肺のclear cell “sugar” tumor、肝鎌状靭帯や肝円索のclear cell myomelanocytic tumor、膵臓、子宮、外陰、大腿部、腹膜などに発生するunusual clear cell tumorなどがPEComa familyとして挙げられている⁷⁾。PECは、形態学的に淡明～淡好酸性の細胞質を有する類上皮細胞や紡錘形の平滑筋様細胞、好酸性または空胞状の細胞質を有するものなど、多彩な像を呈すると考えられている^{8,9)}。免疫組織化学的にHMB-45が強陽性を示すことが特徴である。自験例でも大型異型細胞がHMB-45に陽性を示したことから、PEComaが考えられた。さらに α 平滑筋アクチン陽性の平滑筋様細胞が出現し、背景に脂肪や壁肥厚を伴う異常血管を認めたことから、AMLと診断された。

AMLの多くは良性腫瘍であるが、まれに遠隔転移をきたし、悪性の経過を示した症例も報告されている¹⁰⁾。また、細胞異型が強くても、臨床的に良性の経過を示すことがあり、AMLでは細胞異型と臨床的な良悪性が一致しないといえる。したがって、細胞異型だけで良悪性を判断してはいけない。悪性のAMLと診断するための指標として、細胞異型に加えて、MIB-1標識率が30%以上、p53陽性率が60%以上を示すことや腫瘍の広範囲に核分裂像が認められることなどが挙げられている¹⁰⁾。最近では、AMLの悪性化にはp53遺伝子変異が関与しているとの見解が示されており、今後の良悪性の鑑別の指標として重視される可能性がある¹⁰⁾。自験例では、細胞異型は認めたものの、MIB-1標識率が5.4%と低値であり、核分

裂像も認めなかったため、悪性は否定された。

腎 AML は、結節性硬化症 (tuberosclerosis : TS) との関連性が知られており、TS 患者と非 TS 患者では臨床的特徴が異なる。TS 患者では、非 TS 患者の約 4 倍の頻度で AML を発症し、TS 患者の約半数が腎 AML を合併するといわれている。TS 患者では、腫瘍は両側性、多発性に認めることが多く、腫瘍径は大きく、急速に増大するといわれている¹¹⁾。一方、非 TS 患者では、30~40 代の女性に好発し、腫瘍の増大により疼痛、血尿などの症状がみられたり、腫瘍破裂に伴う症状で発見されたりすることが多い。腫瘍は一側性、孤立性に認めることが多いといわれている¹¹⁾。自験例では、TS を疑う既往歴はなかったが、AML の術後検査で、両側肺に多発する嚢胞が認められ、LAM が疑われている。左腎に多発した AML および LAM を疑う所見を認めることから、TS 診断基準の大症状 2 つに該当し、TS が強く疑われている。TS であった場合、AML の再発や全身の諸臓器で新たな病変が発生する可能性が高いため、嚴重な経過観察が必要である。また、LAM に関しては気胸を合併しやすいので、呼吸器内科で経過観察されている。

AML では、増殖する紡錘形細胞の形態学的多様性や異型性から、肉腫様癌や肉腫などの悪性腫瘍と誤診される場合がある。腎臓や肝臓などの細胞診で異型に富む紡錘形細胞を認めた場合、肉腫様癌や肉腫などの他に AML も念頭に置き、HMB-45 などの免疫染色を併用して慎重に診断する必要がある。

Summary

Angiomyolipoma (AML) is a benign tumor composed of smooth muscle cells, blood vessel and adipose tissue, and that occurs frequently in the kidney and liver. We reported a case of renal angiomyolipoma that should be distinguished from malignant tumors. A thirty-year-old woman was admitted to our hospital with complaint of fever and the left lower abdominal pain. The tumor of the left kidney, approximately 9 cm in diameter, was detected on the CT scan and echography. She had symptoms of anemia associated with tumor rupture and retroperitoneal hematoma. After the conservative treatment, she underwent the segmental left nephrectomy. On the imprint cytology of the cut surface of the tumor, spindle cells were seen in the large clusters or they were scattered in the necrotic background. Large atypical cells with prominent nucleoli and irregular nuclei or multinucleated cells were seen. It was difficult to make a decision of malignant potential by cytology specimen. Histologically, spindle cells proliferated in complicating structure with component of thick-walled blood vessels and adipose tissue. Large atypical cells with multinuclei and prominent nucleoli were also seen. Tumor cells were

positive for HMB-45. Mitotic figures were not seen, and MIB-1 index was low. The tumor was diagnosed as AML.

When the atypical spindle cells were seen in the cytology specimen obtained from kidney or liver, it is necessary to consider AML as a potential differential diagnosis of sarcomatoid carcinoma or sarcoma.

参考文献

- 1) Morgan GS, Straumfjord JV, Hall EJ. Angiomyolipoma of the kidney. *J Urol* 1951; 65: 525~527.
- 2) 本田佳子, 池邊太一, 加島健司・他. 皮膚血管筋脂肪腫の 4 例. *診断病理* 2004; 21: 173~176.
- 3) Park SH, Ro JY, Kim HS, et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the uterus: immunohistochemical, ultrastructural and molecular study. *Pathol Int* 2003; 53: 800~805.
- 4) 早川智恵, 小池淳樹, 星川咲子・他. 肝血管筋脂肪腫の 1 例. *日臨細胞誌* 2009; 48: 22~26.
- 5) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編集, 腎癌取扱い規約第 4 版. 東京: 金原出版, 2011: 63~70.
- 6) Bonetti F, Pea M, Martignoni G, et al. PEC and sugar. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 307~308.
- 7) Folpe AL. Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComas). WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press 2002: 221~224.
- 8) Bonetti F, Pea M, Martignoni G, et al. The perivascular epithelioid cell and related legions. *Adv Anat Pathol* 1997; 4: 343~358.
- 9) Pea M, Martignoni G, Bonetti F, et al. Perivascular epithelioid cell. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1149~1153.
- 10) Kawaguchi K, Oda Y, Nakanishi K, et al. Malignant transformation of renal angiomyolipoma: a case report. *The Am J Surg Pathol* 2002; 26: 523~529.
- 11) 溝渕光一. 血管筋脂肪腫. 長嶋洋治, 松寄理, 黒田直人 編集, 腫瘍病理鑑別診断アトラス 腎癌. 東京: 文光堂, 2013: 138~143.

症例報告

子宮体部 malignant PEComa の 1 例

独立行政法人 国立病院機構 嬉野医療センター 臨床検査科¹⁾
同 病理診断科²⁾ 同 放射線科³⁾ 同 産婦人科⁴⁾
白石 幸恵¹⁾²⁾ 岩永 浩輔¹⁾²⁾ 永田 栄二¹⁾²⁾ 小田 繁樹¹⁾²⁾
牧野 謙二³⁾ 藤原恵美子⁴⁾ 田場 充²⁾ 内藤 慎二²⁾

【内容抄録】

背景：Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) は血管周囲類上皮細胞に由来する間葉系腫瘍の総称であり、免疫染色にてメラノーマ関連蛋白 HMB-45 と平滑筋マーカー SMA に陽性を示す。今回我々は、子宮体部 malignant PEComa の稀な 1 例を経験したので報告する。

症例：72 歳女性，6 経妊 3 経産。主訴は下腹部のしこり感。MRI 検査にて子宮体部に内部不均一な腫瘍性病変が認められ，平滑筋腫，平滑筋肉腫の疑いで摘出術が施行された。良悪の評価を目的に術中迅速組織診及び捺印細胞診が行われた。細胞診で，シート状集塊で出現した細胞は，辺縁不明瞭で淡明な細胞質を有し，核には顆粒状，不均一に分布するクロマチンと著明な核小体が認められた。非上皮性悪性腫瘍を考えるも組織型推定は困難であった。組織診では，腫瘍細胞は 1 個の大型核小体を有する類円形の核と好酸性泡沫状の広い胞体を有し，小胞巣状，索状に増殖していた。壊死を形成し，核分裂像も多く，免疫染色にて HMB-45 陽性であり malignant PEComa と診断した。

結論：悪性の PEComa は非常に稀であり，その細胞像の報告は少ない。子宮体部の紡錘形細胞からなる腫瘍では，鑑別疾患の一つに PEComa も念頭に置き観察することが重要であり，免疫染色による HMB-45 のびまん性陽性像はその診断に有用と考えられた。

Key words : Malignant Perivascular epithelioid cell tumor, uterus, HMB-45, Cytology

はじめに

Perivascular epithelioid cell tumor (以下 PEComa) は，免疫組織化学的にメラノサイト系マーカーと平滑筋マーカーに陽性像を示す血管周囲類上皮細胞に由来する腫瘍であり¹⁾，腎臓や肝臓の血管筋脂肪腫 angiomyolipoma (AML)，肺の明細胞腫瘍 clear cell sugar tumor (CCST)，

鎌状靭帯 / 円靭帯明細胞性筋メラニン細胞性腫瘍 clear-cell myomelanocytic tumor of the falciform ligament/ligamentum teres などと共に PEComa として総称される²⁾。多くは良性で，悪性の PEComa はきわめて稀であり，その細胞像の報告は少ない。

今回我々は，子宮体部に発生した Malignant PEComa の 1 例を経験したので細胞像と免疫染色所見を中心に報告する。

A Case of malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus

Yukie SHIRAISHI (CT, IAC)¹⁾²⁾
Kousuke IWANAGA (MT)¹⁾²⁾
Eiji NAGATA (CT, IAC)¹⁾²⁾
Shigeki ODA (CT, IAC)¹⁾²⁾
Kenji MAKINO (MD)³⁾
Emiko FUJIWARA (MD)⁴⁾
Mitsuru TABA (MD)²⁾
Shinji NAITO (MD)²⁾

- 1) Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Ureshino Medical Center
- 2) Department of Pathology, National Hospital Organization Ureshino Medical Center
- 3) Department of Radiology, National Hospital Organization Ureshino Medical Center
- 4) Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Ureshino Medical Center

症例

症例：72 歳，女性

妊娠分娩歴：6 経妊 3 経産

主訴：下腹部のしこり感

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：近医にて長年，子宮筋腫で経過観察されていたが閉経後は放置されていた。2012 年頃から下腹部にしこりを触知するようになり，2013 年 12 月当院産婦人科紹介，入院となった。

血液・生化学検査

WBC 6290 / μ l, RBC 347 \times 10⁴ / μ l, Hb 10.5 g/dl, Ht 32.2%, CRP 2.65 mg/dL, CEA 5.19 ng/mL, CA19-9

14.43 U/mL, CA125 13.7 U/mL と、炎症反応と一部の腫瘍マーカーに軽度の上昇がみられる以外は特に異常は認められなかった。

骨盤内 MRI 検査

MRI T 2 強調画像において、子宮体部に 160×168×100mm 大の血流豊富な腫瘍性病変が認められた。(写真 1)

変性平滑筋腫あるいは平滑筋肉腫の疑いで摘出術が施行され、術中、良悪の評価を目的に迅速病理診断及び捺印細胞診が行われた。

細胞学的所見

Papanicolaou 染色ではリンパ球を背景に異型細胞が結合性の緩いシート状集塊で出現していた。(写真 2 A) 細胞質は好酸性で淡明、境界不明瞭、核は類円形で大小不同あり、核縁が薄く、核クロマチンは顆粒状で不均一分布、核小体は複数個著明であった(写真 2 B)。一部大型の細胞でくびれの強い異型細胞も認めた(写真 2 C)。May-Gimsa 染色でも同様に細胞質の境界は不明瞭で異型の強い細胞が認められた(写真 2 D)。以上より、非上皮性悪性腫瘍と考えた。

腫瘍の部位などから epithelioid leiomyosarcoma などの筋原性腫瘍やその他の未分化な腫瘍を疑ったが、組織型は推定困難だった。

病理学的所見

肉眼所見: 腫瘍は、15×9 cm 大、弾性軟で、断面は灰白色調、比較的明瞭な境界を有し、一部には広範な壊死と出血が認められた(写真 3 A, B, C)。

組織所見: 弱拡大像では、腫瘍は、拡張、分岐した大小多数の血管組織の介在する充実性の腫瘍で(写真 4 A)、広範な出血壊死を形成しており(写真 4 B)、少数の石灰化巣も認められた。強拡大像において、腫瘍細胞は、1個から数個の明瞭な核小体を有する類円形の核と好酸性泡沫状の比較的広い胞体を有する細胞(写真 4 C)、あるいは淡明な胞体を有する細胞(写真 4 D)から構成されており、胞巣状、索状に増生していた。渡銀染色では、胞巣状、索状構造は、毛細血管と細網線維からなる繊細な隔壁により縁どられていた(写真 4 E)。また、核には多数の核分裂像が観察された(写真 4 F)。以上のような組織像から鑑別疾患として、clear cell sarcoma, malignant PEComa, epithelioid leiomyosarcoma, undifferentiated carcinoma などが考えられた。

免疫組織・細胞化学所見

腫瘍細胞は、human melanoma black-45 (HMB-45) に強くびまん性の陽性像を示し(写真 5 A, B)、c-KIT (CD 117) に一部弱い陽性像を示した。一方、Epithelial membrane antigen (EMA), Melan-A (写真 5 C), microphthalmia transcription factor (MITF), S-100(写真 5 D), neuron



写真 1. MRI T 2 強調画像

子宮体部に 160×168×100mm 大の、辺縁が低信号で、中心が高信号を示す内部不均一な腫瘤を認める。

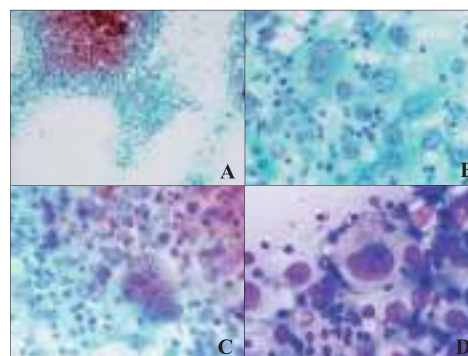


写真 2. 捺印細胞像

A: 腫瘍細胞は、リンパ球を背景に緩い結合性を示しながらシート状に出現している。(Pap 染色×10)

B: 腫瘍細胞は、好酸性で淡明、境界不明瞭な細胞質と核縁の薄い類円形で大小不同を示す核を有している。核クロマチンは顆粒状で不均一に分布し、核小体は複数個認められる。(Pap 染色×40)

C, D: 腫瘍細胞の中には、大型で強くくびれを示す異型細胞も認められる。(Pap 染色×40, May-Gimsa 染色×40)

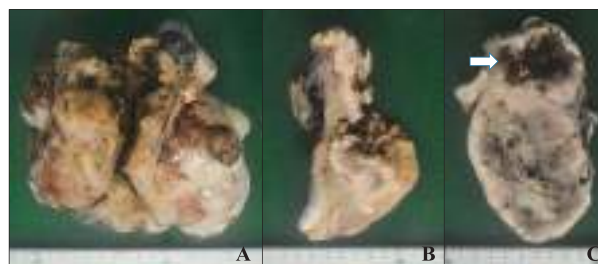


写真 3. 摘出子宮肉眼像

A: 子宮は、15×16cm 大と腫大しており、形も不整である。B: 断面で、子宮体部を主座とする灰白色調、弾性軟の腫瘍を認める。

C: 腫瘍には、広範な出血、壊死が認められる(矢印)。

specific enolase (NSE), α -smooth muscle actin (α -SMA) (写真 5 E), actin, desmin, myoglobin, CD34 (写真 5 F), chromogranin A, synaptophysin, human EGF receptor 2 (HER -2) は陰性であった。また、細胞診標本においても、HMB-45 は腫瘍細胞の胞体にびまん性に陽性で(写真 6 A), Melan-A は陰性であった(写真 6 B)。

以上、細胞・組織形態と免疫組織・細胞化学の結果より Malignant PEComa と診断した。

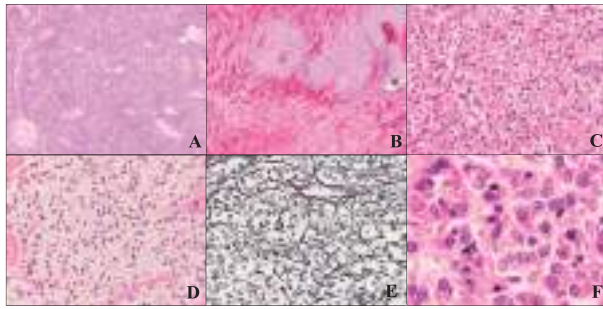


写真4. 腫瘍の病理組織像

- A: 充実性に増殖する腫瘍組織には拡張分岐する大小多数の血管組織が認められる。(H.E 染色×4)
- B: 腫瘍組織の中には広範な出血, 壊死も認められる。(H.E 染色×4)
- C: 腫瘍細胞は, 好酸性泡沫状の細胞質と類円形の核を有し, 胞巣状, 索状に増殖している。(H.E 染色×20)
- D: 一部の腫瘍細胞は, 淡明な細胞質を有する。(H.E 染色×20)
- E: 胞巣状構造は, 毛細血管と細網線維からなる繊細な隔壁により縁どられている。(鍍銀染色×20)
- F: 腫瘍細胞には, 多数の核分裂像が観察される。(H.E 染色×40)

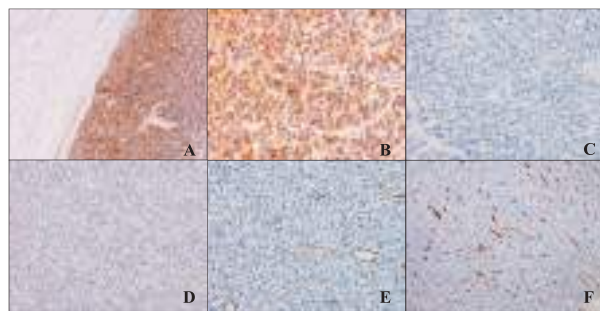


写真5. 免疫組織化学所見

腫瘍細胞は, HMB-45にびまん性の強い陽性像 (A×4, B×20) を示すが, Melan-A (C×10), S-100 (D×4), α -SMA (E×10), CD34 (F×4) は陰性である。(DAB 発色)

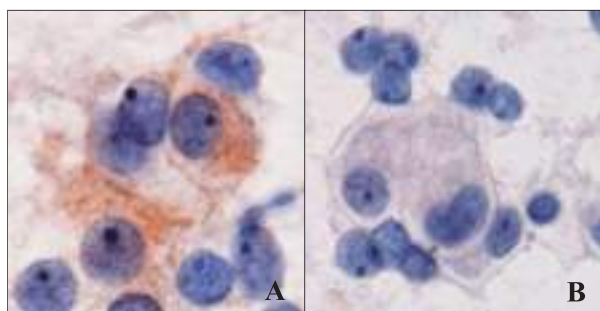


写真6. 免疫細胞化学所見

- A: 腫瘍細胞の細胞質には, HMB-45が, びまん性に染色される。(DAB 発色×40)
- B: Melan-A は陰性である。(DAB 発色×40)

考察

PEComa は, HMB-45や SMA が陽性となる melanocyte と smooth muscle cell の融合的な性格を有する腫瘍で, 女性に多く, 発生部位には, 膀胱, 前立腺, 卵巣, 子宮, 外陰, 膣, 臍臓, 骨, 眼窩, 後腹膜, 鼻腔など様々な臓

器が報告されており³⁾, ほとんどが良性で, 悪性の PEComa はきわめて稀である. PEComa の悪性度の指標に関しては, Folpe らが軟部組織と婦人科領域の PEComa 26例を検討し⁴⁾, 直径が5 cm 以上, 浸潤傾向, 高度な核異型と細胞密度, 50 HPF に1つ以上の核分裂像, 壊死, 血管浸潤の6項目をあげ, このうち2つ以上当てはまるものを悪性とすることを提唱した. 本例は, 血管浸潤は認められなかったが, その他の5項目が当てはまり, Folpe らの提唱する悪性基準を満たしていると考えられた.

細胞及び組織形態的に PEComa の鑑別となる疾患として, 悪性黒色腫, 淡明細胞肉腫, 平滑筋細胞性腫瘍, 低(未)分化癌腫, 腎・副腎の淡明細胞癌, 傍神経節腫, 淡明細胞を伴う子宮内膜間質肉腫, 胞巣状軟部肉腫, 炎症性筋線維芽細胞腫, GIST などがあげられるが⁵⁾⁶⁾, これらの鑑別には,メラノサイト系マーカーである HMB-45 や Melan-A, MiTF, 神経内分泌マーカー S-100, NSE, chromogranin A, synaptophysin, 筋原性マーカー α -SMA, desmin, myoglobin, 上皮性マーカー EMA, keratin, GIST のマーカーである c-KIT, CD34 などの抗体を用いた免疫染色が有用である. 本腫瘍は, 悪性所見を伴う特徴的な細胞・組織像に加え, これらの抗体に対し HMB-45 に強いびまん性の陽性像を示し, HMB-45 と c-KIT 以外はすべて陰性であったことから, malignant PEComa と診断した. 本腫瘍が示した c-KIT の弱い陽性像に関しては, Folpe らが, 頻度は低いながらも陽性像を示す PEComa があることを報告しており⁴⁾, 本腫瘍もこれに一致すると考えられた. また, 通常 PEComa で陽性となる筋原性マーカーの陰性所見に関しては, 良性 PEComa と悪性 PEComa で発現率を十分に比較検討した文献は見いだせないが, 筋原性腫瘍では, 悪性化に伴い筋原性マーカーの発現率が低下することが示されており⁷⁾, PEComa においても同様の現象が認められる可能性がある.

Malignant PEComa の細胞像に関する報告は少なく, その形態的特徴は不明な部分が多いが, 本例の細胞像からは, ①淡明・好酸性で境界不明瞭な細胞質②類円形核③クロマチンの不均等分布④著明な核小体⑤結合性の緩いシート状集塊などの特徴が挙げられる. 本例は, 術中細胞診では悪性の間葉系腫瘍を疑うも malignant PEComa を鑑別に挙げることができず, 腫瘍の主座が子宮体部であること, また紡錘形で淡く広い胞体を有する細胞形態から epithelioid leiomyosarcoma などの筋原性腫瘍や未分化腫瘍を疑ったが, 子宮体部の紡錘形細胞からなる非上皮性腫瘍を認めた場合には, 鑑別疾患の一つに PEComa や malignant PEComa も念頭に置き, 上記の特徴をふまえながら観察することが重要と思われた. また, その際免疫染色による HMB-45の強いびまん性陽性像はその診断に有用と考えられた.

PEComa は, 時に結節性硬化症と合併する⁸⁾. 本例は, 結節性硬化症関連遺伝子 TSC-2 などの遺伝子異常の検索

は行っていないが、白斑や母斑などの皮膚病変は認められず、本腫瘍以外に腫瘍性病変は認められなかったことから、結節性硬化症の合併は否定的と考えられた。

治療に関しては、ほとんどの PEComa は良性のため、外科的摘出によってほぼ完治するとされている。悪性の場合には症例数が少ないために十分な検討がなされた報告は認められないが、近年、mTOR 阻害剤であるラパマイシンの有効性が示されており⁹⁾、本例のように c-KIT が陽性になるものもあることから、このような分子標的薬の有用性についても検討が必要と考えられ、今後治療法の確立に向けたさらなる症例の蓄積が望まれる。

まとめ

子宮体部の malignant PEComa を経験した。malignant PEComa の報告は少なく、その細胞像と免疫染色所見を中心に報告した。

謝辞

本腫瘍の確定診断に際し、日本病理学会九州・沖縄支部病理コンサルテーションに御高診いただき深く感謝申し上げます。

Summary

Background: Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) is a general term for the mesenchymal tumor originating in a perivascular epithelioid cell, and it is positive for melanoma-related protein HMB-45 and the smooth muscle marker SMA antibodies by immunohistochemistry. Almost PEComas are benign. Therefore, malignant PEComas are very rare. We report herein a case of malignant PEComa of uterus.

Case: A 72-year-old woman, who had been followed up for uterine myoma for a long time, complained of a lump of the lower abdomen. As MRI examination showed a 160 × 168 × 100mm mass lesion with vascular rich in the uterine corpus, the removal operation with intraoperative pathological diagnosis and cytological diagnosis was performed on suspicion of the leiomyoma or leiomyosarcoma. Stamp cytology showed sheet-like clusters composed of atypical cells with oval nuclei of varying size and ill-defined abundant cytoplasm. Heterogeneous chromatin distribution and distinct nucleoli were observed in their nuclei. We reported it as non-epithelial malignant tumor with unknown histological type. In pathological findings, the resected tumor was 15 x 9 cm in size, gray in color and elastic soft macroscopically. And massive necrosis and hemorrhage were seen in it. Microscopically, the tumor cells had round shape nuclei with large nucleoli and acidophilic cytoplasm, and a lot of mitoses were also observed in them. The tumor showed the

proliferation of alveolar and/or trabecular patterns with hypervascularity. In immunohistochemistry, tumor cells were strongly and diffusely positive for HMB-45 antibody. These findings made us diagnose the tumor as malignant PEComa.

Conclusion: Malignant PEComa is a very rare tumor and there are few cytological reports about it. When the cells in the malignant tumor of uterine corpus show the spindle shape, malignant PEComa should be considered in the differential diagnosis, and immunostaining for HMB-45 is very useful for the diagnosis.

参考文献

- 1) Folpe AL. Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComas). In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, eds. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone World Health Organization Classification of Tumors. Lyon, France: IARC Press 2002: 221~222.
- 2) Bonetti F, Pea M, Martignoni G, et al. The perivascular epithelioid cell and related lesions. *Adv Anat Pathol* 1997; 4: 343~358.
- 3) Martignoni G, Pea M, Reghellin DG, et al. PEComas: the past, the present and the future. *Virchows Arch* 2008; 452: 119~132.
- 4) Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin. A clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1558~1575.
- 5) Armah HB, Parwani AV. Perivascular epithelioid cell tumor. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 648~654.
- 6) Evert M, Wardelmann E, Nestler G, et al. Abdominopelvic perivascular epithelioid cell sarcoma (malignant PEComa) mimicking gastrointestinal stromal tumour of the rectum. *Histopathology* 2005; 46: 115~117.
- 7) 松田圭二, 渡辺英伸, 西倉健, 他. 新しい視点からみた胃筋原性腫瘍の病理 Ki-67染色による良・悪性の鑑別, 分化度と筋原性形質発現および肉腫の発生母地・増悪化 胃と腸 1995; 30: 1109~1124.
- 8) Bonetti F, Martignoni G, Colato C, et al. Abdominopelvic sarcoma of perivascular epithelioid cells. Report of four cases in young women, one with tuberous sclerosis. *Modern Pathol* 2001; 14: 563~568.
- 9) Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4071~4081.

症例報告

類内膜腺癌を合併したポリープ状異型腺筋腫 (APA) の 1 例

産業医科大学 産科婦人科学¹⁾ 同 産業保健学部広域発達看護学²⁾
ト部 理恵¹⁾ 遠山 篤史¹⁾ 西村 和朗¹⁾ 植田多恵子¹⁾
栗田 智子¹⁾ 鏡 誠治¹⁾ 川越 俊典¹⁾ 松浦 祐介²⁾ 蜂須賀 徹¹⁾

【内容抄録】

背景：ポリープ状異型腺筋腫 (APA) は、腺筋腫の一亜型で、子宮内膜異型腺管の増殖と平滑筋成分が密接に混ざり合ったポリープ状の腺筋腫とされる。好発年齢は比較的若く、主として子宮頸部に近い子宮体部に発生する。臨床的には子宮内膜ポリープや粘膜下筋腫が疑われることが多く術前診断は困難なことが多い。今回我々は類内膜腺癌を合併した APA を経験したため報告する。

症例：48歳。未経妊未経産。不正出血を主訴に来院。子宮内膜ポリープの術前診断で子宮鏡下子宮内膜生検を施行した。子宮鏡検査では亜有茎性の結節性病変を認め、子宮内膜細胞診では、腺癌が疑われた。病理組織検査では、束状増生を示す平滑筋細胞と、異型のある内膜腺の不規則な増殖が認められるも腺癌の所見はみられず APA と診断された。また扁平上皮化生も散見された。APA の診断で子宮摘出術が施行され、摘出子宮の病理組織標本では、APA から連続して、浅い筋層浸潤を伴う類内膜腺癌がみられた。最終診断は APA を伴う子宮体癌 IA 期とした。

結論：APA は良性疾患に分類されるが、子宮内膜癌の合併もあり、生殖可能年齢に好発することも多いため臨床上の慎重な対応が必要とされる。

Key words : Atypical polypoid adenomyoma (APA), Cytology, Uterine lower segment, Case report

はじめに

ポリープ状異型腺筋腫 (Atypical polypoid adenomyoma, 以下 APA) は Mazur ら¹⁾ が 1981 年に最初に報告したポリープ状の良性病変で、軽度～中等度の核異型を伴う内膜腺が不規則に増殖し、豊富な平滑筋細胞に取り囲まれる。内膜間質を欠きほとんどの症例で扁平上皮化生を伴うことも特徴とされる。APA は主として性成熟期に発症し、発症年齢の平均は 38.0～39.9 歳と報告されている²⁻⁴⁾。若年女性での発症が多く子宮内膜癌との鑑別が重要であ

る。今回我々は、類内膜腺癌を合併した APA の 1 例を経験したので報告する。

症例

患者：48歳，女性，未経妊未経産

主訴：不正性器出血

既往歴：虫垂切除術 (12歳)，扁桃腺摘出術 (24歳)

家族歴，生活歴：特記事項なし

月経歴：初経12歳，周期：順，月経量中等量，月経障害なし

現病歴

44歳時に子宮筋腫を指摘され近医で経過観察されていた。6カ月前頃より不正出血があり、経膈超音波断層法で子宮内膜肥厚を指摘され受診となった。

理学所見および検査所見

身長164cm・体重66kg・BMI 24.5。全身状態は良好。腹部は平坦・軟で圧痛を認めなかった。子宮頸部は鳩卵大。子宮体部は手拳大で筋腫結節を触知した。可動性は良好であった。両側付属器は触知しなかった。血算・生化学・尿検査に異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーは CA125 40 U/ml と軽度上昇していた。経膈超音波断層法では、多発子宮筋腫の所見を認めた。子宮内膜は12mm

Coexistent atypical polypoid adenomyoma (APA) and endometrioid adenocarcinoma in the uterus; Report of case

Rie URABE (MD)¹⁾

Atsushi TOYAMA (MD)¹⁾

Kazuaki NISHIMURA (MD)¹⁾

Taeko UEDA (MD)¹⁾

Tomoko KURITA (MD)¹⁾

Seiji KAGAMI (MD)¹⁾

Toshinori KAWAGOE (MD)¹⁾

Yusuke MATSUURA (MD, MIAC)²⁾

Toru HACHISUGA (MD)¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, University of Occupational and Environmental Health, Japan

2) Department of Nursing of Human Broad Development, University of Occupational and Environmental Health, Japan

と肥厚し子宮内膜ポリープが疑われた。

治療経過

子宮内膜ポリープの術前診断で子宮鏡下に子宮内膜生検を施行した。子宮体下部に表面平滑なポリープ状の腫瘤を複数個認め、これを切除し病理検査に提出した。子宮内膜は肥厚し表面に不整な血管走行が認められた（写真1）。

子宮内膜細胞診は腺癌であったが、子宮内膜生検の病理組織検査は明らかな腺癌の所見を認めず APA であった。MRI では筋層内に T2 強調像で低信号の腫瘤が多発し、筋層内筋腫の所見であった。子宮体下部の内膜面に 15mm 大の低信号領域が認められ子宮体癌を疑うも明らかな筋層浸潤の所見はなかった（写真2）。子宮温存の希望はなく子宮摘出術の方針とした。

APA + 子宮筋腫の術前診断で、腹式単純子宮全摘術 + 両側付属器摘出術 + 骨盤内リンパ節生検を施行した。病



写真1. 子宮鏡検査所見
子宮体下部に表面平滑なポリープ状の腫瘤を複数個認めた。

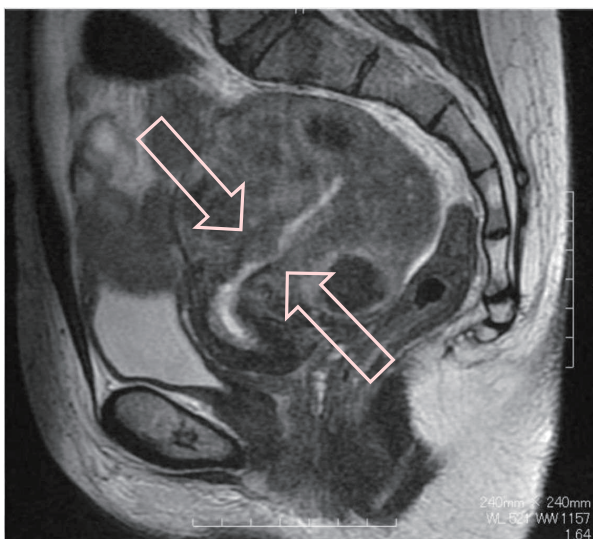


写真2. MRI (T2強調画像)
子宮内膜面に突出する15mm 大の低信号領域を認める。

理組織診断では、APA に連続して類内膜腺癌 Garde1が認められ、最終診断は子宮体癌 1A 期 (pT1aN0M0) + ポリープ状異型腺筋腫 + 子宮筋腫となった。子宮体癌術後再発リスク分類では低リスク群となり、追加治療は行わず退院となった。術後6か月が経過した現在、再発徴候なく外来で経過観察中である。

病理学的所見

子宮内膜生検の病理組織像では、正常内膜腺とともに、一部には腫大した核を持つ異型腺上皮細胞が不整腺管、癒合性腺管を形成しながら増殖していた。扁平上皮化生 (morula) が著明に認められ、APA と診断した（写真3）。

摘出子宮の肉眼像を写真4に示す。子宮は3時9方向で切開している。子宮体下部前壁に1.5×1.5cm 大の表面平滑なポリープ状の腫瘤が認められた。他の部位の子宮内膜面は平滑であった。

摘出子宮のルーペ像を写真5に示す。ポリープ状の増殖を示す腫瘤から連続してわずかに筋層浸潤を伴う腺癌部分が認められる。

ポリープ状の部分は、子宮内膜生検と同様に異型腺細胞を平滑筋細胞が取り囲む像がみられ APA と診断した。

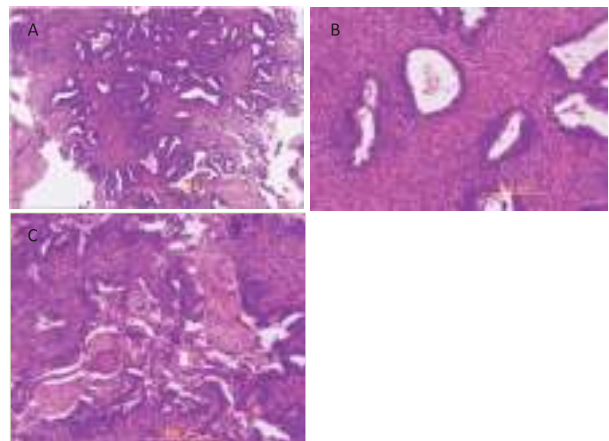


写真3. 子宮内膜生検病理所見 (HE 染色)
A. ×4 ポリープ状の組織の中に多数の内膜腺がみられる。
B. ×10 平滑筋に取り囲まれた異型内膜腺。
C. ×10 扁平上皮化生 (morula) が目立つ。

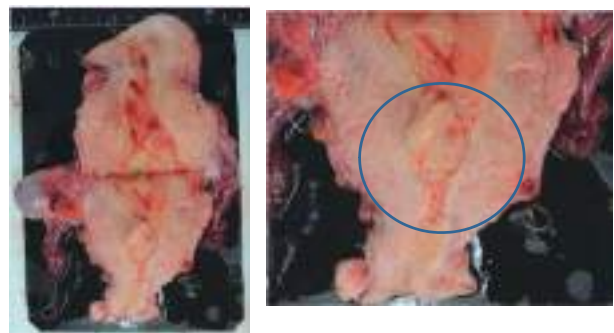


写真4. 摘出子宮 (肉眼像)
子宮体下部前壁に1.5×1.5cm 大の表面平滑なポリープ状の腫瘤が認められた。

ポリープ状腫瘍から連続して、異型を伴う内膜腺上皮が不整な篩状構造呈して一部浅い筋層浸潤を伴って増殖する部分がみとめられた。充実部分はほとんどみられず類内膜腺癌 Grade1と診断した(写真6)。

細胞学的所見

背景は清明。大部分は正常の内膜腺上皮が採取されていた。一部に不規則な乳頭状・管状構造をしめす細胞集塊がみとめられ、集塊辺縁にはほつれ像がみられた。強拡大像では細胞の大きさは比較的揃っているが核間距離は不揃いでクロマチンの増量をみとめた(写真7)。また一部には平滑筋細胞を疑わせる紡錘形の細胞質を有する細胞が認められた(写真8)。以上の所見から細胞診断は

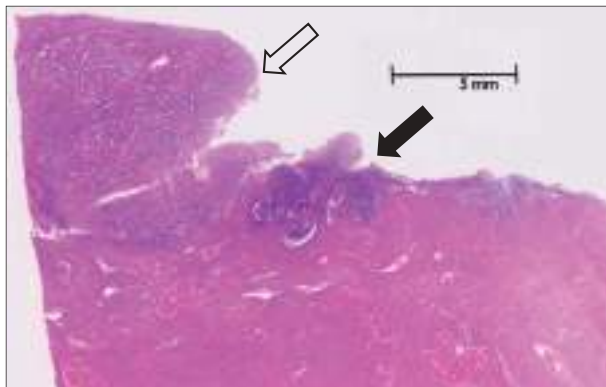


写真5. 摘出子宮 (H.E. 染色) ルーペ像
⇒ポリープ状に突出した部分に接して、→わずかな筋層浸潤を伴う腺癌部分が認められた。

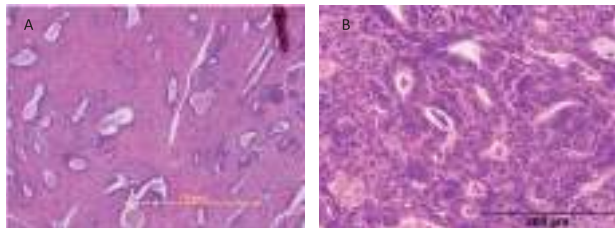


写真6. 摘出子宮の病理組織所見 (H.E. 染色)
A. ×4 平滑筋に囲まれた異型内膜腺の増生を認めAPAの組織像。
B. ×10 異型を伴う内膜腺上皮に篩状構造を認めた。類内膜腺癌 Grade1の組織像である。

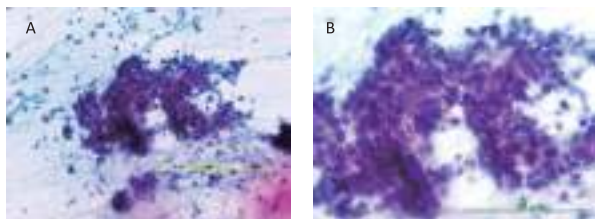


写真7. 子宮内膜細胞診 (Pap 染色)
A. ×20 不規則な乳頭状・管状構造をしめす細胞集塊。集塊辺縁にはほつれ像がみられた。
B. ×40 クロマチンの増量、核間距離の不揃一、著明な核小体などがみられた。

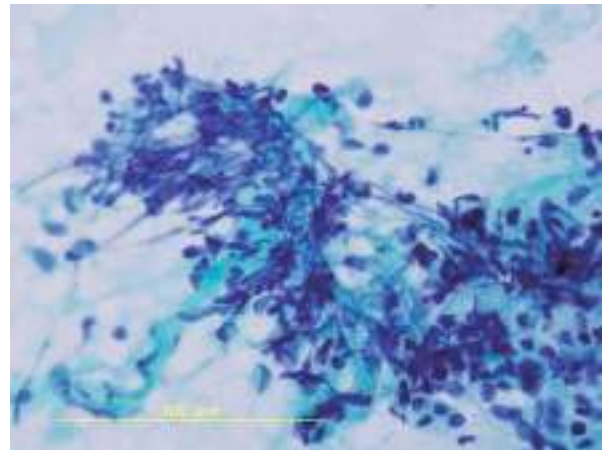


写真8. 子宮内膜細胞診 (Pap 染色) ×20
平滑筋細胞を疑わせる紡錘形の細胞質を有する細胞がみられた。

陽性、腺癌と診断した。

考察

APA は子宮体癌取扱い規約では良性上皮性・間葉性混合腫瘍の1つである腺筋腫の変異型と分類される。APA は良性病変であるが本症例と同様に類内膜腺癌の合併例の報告もあり⁵⁾ 治療法や予後についても議論は多い。

APA の好発年齢は生殖可能な年齢で平均38.0～39.9歳と報告されている²⁻⁴⁾。臨床的には子宮内膜ポリープや粘膜炎下筋腫が疑われることが多い。37-54%はlower uterine segmentでの発症で、子宮体部や子宮頸部からの発生も多い²⁻⁴⁾。肉眼像は、有茎性あるいは亜有茎性の乳頭状ないし境界明瞭な白色充実性の孤立性あるいは多発性の結節としてみられる。大きさは2cm以下のものが多いと報告されている²⁻⁴⁾。

APA の組織学的には、内膜腺の不規則な増殖と間質での平滑筋細胞の錯綜状の増殖からなる。内膜腺は種々の程度の構造・細胞異型を示す。約90%の症例でsquamous morulaが認められる。

子宮内膜ポリープや粘膜炎下筋腫の術前診断で、生検を先行して行うことが多いと考えられるが、生検組織ではAPAを類内膜腺癌の筋層浸潤とover diagnosisし易いため注意を要する。Kakuら⁶⁾の報告では、初回病理診断が子宮内膜癌であった29例中3例がcentral pathological reviewによりAPAと診断されたと報告している。また、福永らは、癌では浸潤部の間質反応、炎症細胞の浸潤、肉芽様の変化を認めることが多いのに対し、APAでは多くの腺管に接して平滑筋細胞や線維芽細胞がみられるのが特徴と述べている。また、内膜生検組織や搔把材料では大部分が筋層浸潤でfreeな内膜癌組織がわずかであるということは考えにくく、このような場合にはAPAやAPAを伴った内膜癌の可能性が高いと考察している⁷⁾。

APAの細胞診所見に関しては確立されたものはないが、Chhiengら⁸⁾やKimuraら⁹⁾や中村ら¹⁰⁾の検討で共通し

てあげられている所見は、①平滑筋様紡錘細胞②扁平上皮化生様細胞③異型腺管④清明な背景などであった。

今回の症例では、大部分がAPAで内膜癌の面積はわずかであり、生検組織ではAPAの部分のみ採取されていた。内膜細胞診で腺癌との診断であったため、子宮摘出術を勧める経過となり結果的にも子宮内膜癌を合併しており内膜細胞診が有用であった。

Heatley¹¹⁾の報告によると、APAの136例のreviewでは8.8%に背景に内膜増殖症を、8.8%に類内膜腺癌の合併を認めている。30%の症例で再発やAPAの残存が報告されている。拳児希望のない患者では再発や悪性腫瘍のリスクを考え子宮摘出術が選択されることが多いと考えられる。しかしAPAは拳児希望のある患者に発見されることも多く、腫瘍死の報告は認めておらず予後良好な疾患といえる。その場合は子宮温存が選択されるが、経過観察の場合は長期間の慎重な対応が必要と考えられる。

結語

子宮内膜細胞診で腺癌が疑われ、微小な類内膜腺癌を合併したAPAであった症例を報告した。細胞診が腺癌の合併を示唆するのに有用であった。APAは良性疾患であるが、子宮内膜癌の合併が否定できないため内膜生検やポリープ切除術などでAPAと診断された際には子宮体癌のリスクを念頭に置き、治療方針を決定することが重要と考えられた。

Summary

Back ground: Atypical polypoid adenomyoma (APA) is a rare benign tumor with mixed epithelial and stromal components having the risk of transition of endometrioid adenocarcinoma. It most commonly occurs as a sessile polypoid tumor in lower uterine segment in premenopausal women. We report a case of APA with endometrioid adenocarcinoma.

Case: A 48-year-woman (gravidity0 parity0) was referred to our hospital for atypical genital bleeding during six months. We performed hysteroscopic resection of multiple endometrial polyps which were histologically diagnosed as APA. And then endometrial cytology was coincidentally performed and diagnosed as adenocarcinoma. As the results, the patient had a total abdominal hysterectomy. Histological findings of the uterus showed both APA and endometrioid adenocarcinoma (grade1, stage I A).

Conclusion: APA is a benign disease, but it frequently recurs after resection, and coexists with or progresses to endometrial cancer. It necessary to perform the careful pre-operative work up and/or follow up after resection.

参考文献

- 1) Mazur MT. Atypical polypoid adenomyomas of the endometrium. *Am J Surg Pathol.* 1981; 5(5): 473~82.
- 2) Matsumoto T, Hiura M, Baba T, Ishiko O, Shiozawa T, Yaegashi N, et al. Clinical management of atypical polypoid adenomyoma of the uterus. A clinicopathological review of 29 cases. *Gynecologic Oncology.* 2013; 129(1): 54~7.
- 3) Longacre TA, Chung MH, Rouse RV, Hendrickson MR. Atypical polypoid adenomyofibromas (atypical polypoid adenomyomas) of the uterus - A clinicopathologic study of 55 cases. *American Journal of Surgical Pathology.* 1996; 20(1): 1~20.
- 4) Young RH, Treger T, Scully RE. Atypical polypoid adenomyoma of the uterus. A report of 27 cases. *Am J Clin Pathol.* 1986; 86(2): 139~45.
- 5) Sugiyama T, Ohta S, Nishida T, Okura N, Tanabe K, Yakushiji M. Two cases of endometrial adenocarcinoma arising from atypical polypoid adenomyoma. *Gynecologic Oncology.* 1998; 71(1): 141~4.
- 6) Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y, et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett.* 2001; 167(1): 39~48.
- 7) 福永真. APAM と特殊型体癌の病理と臨床 異型ポリープ状腺筋腫 atypical polypoid adenomyoma (APAM) の病理診断. *日本婦人科腫瘍学会雑誌.* 2012; 30(1): 1~5.
- 8) Chhieng DC, Elgert PA, Cangiarella JF, Cohen JM. Cytology of polypoid adenomyomas: a report of two cases. *Diagn Cytopathol.* 2000; 22(3): 176~80.
- 9) Kimura J, Okamoto H, Yamamoto H, Mazaki T, Kitamura T. Cytologic features of atypical polypoid adenomyoma of the endometrium. A case report. *Acta Cytol.* 2003; 47(2): 287~92.
- 10) 中村祐司, 川本雅司, 松原美幸, 大塚俊司, 柳本邦雄, 原田大, et al. ポリープ状異型腺筋腫の子宮内膜細胞像の検討. *日本臨床細胞学会雑誌.* 2010; 49(3): 171~6.
- 11) Heatley MK. Atypical polypoid adenomyoma: a systematic review of the English literature. *Histopathology.* 2006; 48(5): 609~10.

原著

LBC 法による子宮内膜細胞診の細胞形態学的検討 ～類内膜腺癌と他病変との比較～

社会医療法人同心会古賀総合病院検査技術部¹⁾ 臨床検査部²⁾ 婦人科³⁾ 内科⁴⁾
宮崎大学医学部附属病院 病理診断科・病理部⁵⁾ 潤和会記念病院 病理診断科⁶⁾
白濱 幸生¹⁾ 荒武 八起¹⁾ 清山 和昭¹⁾ 柏田 奈菜¹⁾ 南嶋 洋一²⁾
肥後 貴史³⁾ 佐藤勇一郎⁵⁾ 林 透⁶⁾ 栗林 忠信⁴⁾

【内容抄録】

はじめに：液状化検体細胞診（LBC）は、子宮頸部領域で広く普及しつつあり、子宮内膜細胞診での応用も期待されている。

目的：Liquid-based cytology（LBC）法による子宮内膜細胞診の類内膜腺癌 G1 と他病変、特に Endometrial glandular and stromal breakdown（EGBD）との鑑別を目的として細胞像を比較検討した。

対象と方法：類内膜腺癌 G1 17例、複雑型子宮内膜増殖症 6例、EGBD 20例、良性内膜43例の子宮内膜細胞診 LBC 標本を用いて、Osaki Study Group 式内膜細胞診判定様式をもとに3層以上の重積比率、不整形突出比率、さらに化生細胞（比率・出現症例率）、集塊面積を算出し比較を行った。

成績：類内膜腺癌 G1群では、3層以上の重積、不整形突出比率が他群に比べて有意に高かった。化生細胞は、好酸性化生、扁平上皮化生が類内膜腺癌 G1において高い傾向にあったが有意ではなかった。集塊面積は、類内膜腺癌 G1と子宮内膜増殖症では他群と比べて有意に大きかった。

結論：類内膜腺癌 G1の診断に3層以上の重積、不整形突出、扁平上皮化生、集塊面積の所見は重要であり、その観察には従来法よりも LBC 法が有用である。

Key words：Endometrial cytology, Liquid-based cytology, Endometrioid adenocarcinoma G1, More than three cell layers, Irregular protrusion

はじめに

液状化検体細胞診（Liquid-based cytology；LBC）は、細胞変性や乾燥による不適正標本を減少させ、診断精度の向上に有用であり、特に子宮頸部領域において広く普及している。その細胞所見は扁平上皮細胞と腺上皮細胞では若干の違いがあり、扁平上皮細胞は出現細胞がより

平面的となりスクリーニングが容易となる。一方、腺上皮細胞では立体的な構築の保持に優れ、構造異型を把握する上で適している¹⁾。今後は子宮頸部に限らず子宮内膜領域においても普及するものと思われる。矢納らの研究グループは LBC 法を用いた Osaki Study Group（OSG）式内膜細胞診判定様式²⁻³⁾において、構造異型である3層以上の重積と不整形突出の出現が異常細胞を検出するための最初のステップと提唱している。そこで、われわれは LBC 法（BD 社；Sure PathTM 法）を用い、類内膜腺癌 G1 の診断精度の向上を目的として、OSG 式内膜細胞診判定様式をもとに3層以上の重積性および不整形突出の出現頻度、さらに化生細胞と集塊面積を算出し類内膜腺癌 G1 と他病変との比較検討を行ったので報告する。

Morphological study of endometrial cytology using the Liquid-based method

Kosei Shirahama (CT, JSC)¹⁾
Yatsuki Aratake (CT, CMIAC)¹⁾
Kazuaki Kiyoyama (CT, IAC)¹⁾
Nana Kashiwada (MT)¹⁾
Yoichi Minamishima (MD)²⁾
Takahumi Higo (MD)³⁾
Yuichiro Sato (MD)⁵⁾
Tohru Hayashi (MD, FIAC)⁶⁾
Tadanobu Kuribayashi (MD)⁴⁾

対象

対象は2009年1月から2013年12月までに施行された子宮内膜細胞診500例であり、その内の類内膜腺癌 G1 17例（1群）、複雑型子宮内膜増殖症（子宮内膜増殖症）6例（2群）、Endometrial glandular and stromal breakdown（EGBD）20例（3群）、良性内膜43例（4群）を用いた。類内膜腺癌 G1 と子宮内膜増殖症は組織診断の確定した症例（生検8例、摘材15例）を用いた。良性内膜と EGBD

- 1) Department of Laboratory Medicine, Koga General Hospital
- 2) Department of Clinical Investigation, Koga General Hospital
- 3) Department of Gynecology, Koga General Hospital.
- 4) Department of Internal medicine, Koga General Hospital.
- 5) Department of Diagnostic Pathology, Miyazaki University Hospital, Faculty of Medicine, University of Miyazaki.
- 6) Department of Pathology, Junwakai Memorial Hospital.

については、セルブロックで確認できた症例を用いた(写真1)。

内膜細胞採取は全子宮内膜吸引方式で採取し、セルブロック作製法は遠心分離細胞収集法を用いた。

方法

LBC法による類内膜腺癌G1の特徴を明らかにするために総集塊数、3層以上の重積、不整形突出、化生細胞、集塊面積について検討した。

1. 標本全視野における細胞集塊数の比較

対物レンズ10倍で全視野における50細胞以上からなる集塊をカウントし、各群を比較した。

2. 3層以上の重積集塊の比率

3層以上の重積は、顕微鏡のピントが最初に合った焦点を1層目、1層目が消失して次に出現した焦点を2層目として、3層以上みられる集塊をカウントした(写真2)。3層以上の重積集塊の占める割合は、3層以上の重積集塊数/全集塊数×100で算出した。

3. 不整形突出集塊の比率

不整形突出は、細胞集塊辺縁より明らかに突出した島状、樹枝状、乳頭状など全ての突出集塊をカウントした(写真3)。不整形突出集塊の比率は、不整形突出集塊数/全集塊数×100で算出した。

4. 化生細胞の分類と各種化生細胞集塊の比率

化生細胞の分類は好酸性化生、線毛上皮化生、扁平上皮化生(モルラ化生を含む)、粘液化生に分類した(写真4)。化生細胞集塊比率は、各々の化生細胞集塊数/全集塊数×100で算出した。

各化生細胞の出現症例率は、出現化生症例数/全症例数×100で算出した。

5. 細胞集塊の面積

対物レンズ10倍で無作為に抽出した50細胞以上からなる30集塊について、オリンパス製社のセルセンスを用いて集塊面積を計測した。各症例の面積平均値と標準偏差(SD)をもとに、各群を比較した。なお、標本の観察は細胞検査師2人で行い、不一致症例については第3者の

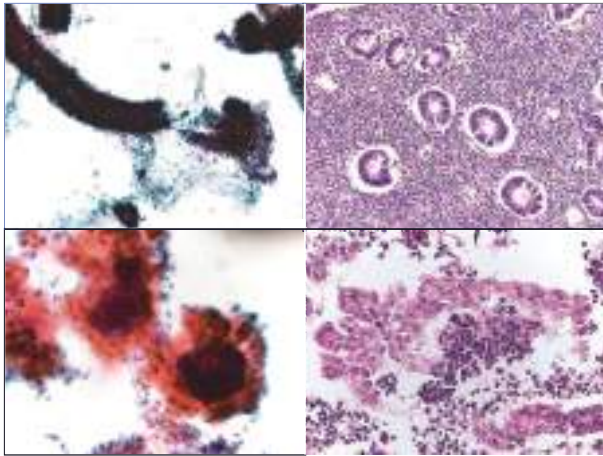


写真1 良性内膜とEGBDのLBCとセルブロック
上; 良性内膜のPap ×40とHE ×20
下; EGBDのPap ×40とHE ×40

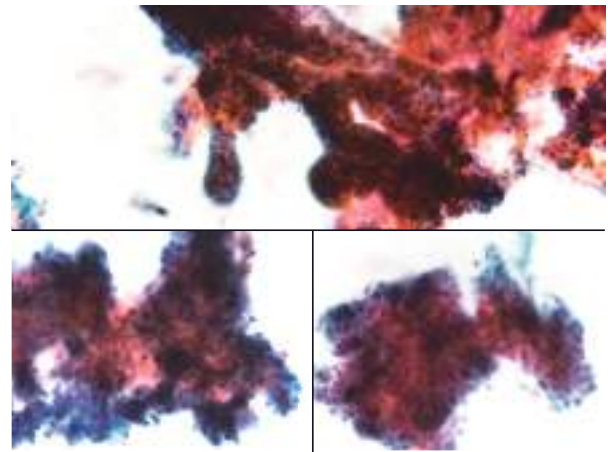


写真3 不整形突出
上; ×20, 左下; 右下 ×40

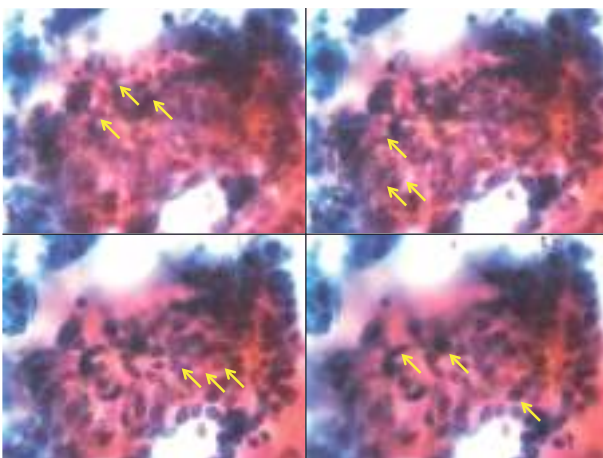


写真2 3層以上の重積
左上; 1層, 右上; 2層, 左下; 3層, 右下; 4層
Pap ×40

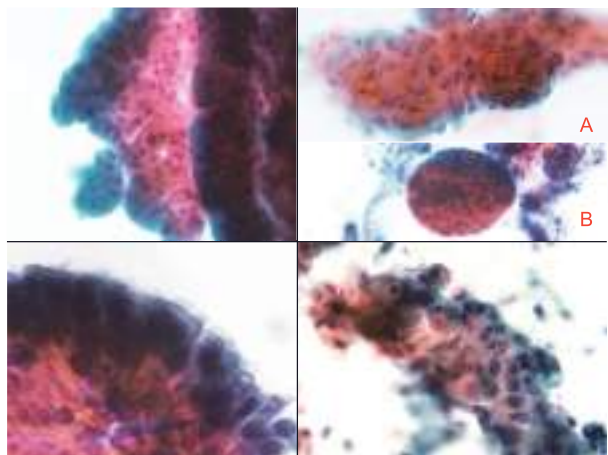


写真4 化生細胞の分類
左上; 好酸性化生 ×40
右上; (A: 扁平上皮化生, B: モルラ化生) ×40
左下; 線毛上皮化生 ×100 右下; 粘液化生 ×40

意見を採用した。比較検定には Mann-Whitney U 検定法を用いて各群を評価した。

結果

1. 細胞集塊の総数

標本1枚あたりの細胞集塊の総数は良性内膜 117.7 ± 66.0個, EGBD 113.1 ± 62.5個, 子宮内膜増殖症 142.8 ± 73.5個, 類内膜腺癌 G1 92.4 ± 40.9個であり, 子宮内膜増殖症でやや多かったが, 各群での有意差は認めなかった(図1)。

2. 3層以上の重積

3層以上の重積について, 良性内膜では内膜間質細胞のみで構成された集塊の一部あるいは月経時のエクソダスなど 3.8 ± 4.1% 認めた。EGBD では間質凝集塊単独での出現, 上皮集塊内に間質凝集塊の取り込まれたものが 27.3 ± 12.1% 認められた(写真5)。子宮内膜増殖症では大型の内膜間質細胞が 3.0 ± 3.1% 認められたが, 拡張した腺管細胞については透過性がなく重積性を判断できなかったため, 今回の検討から除外した。類内膜腺癌 G1 ではピントをずらすと異なる腺管構造の重積からなる集塊

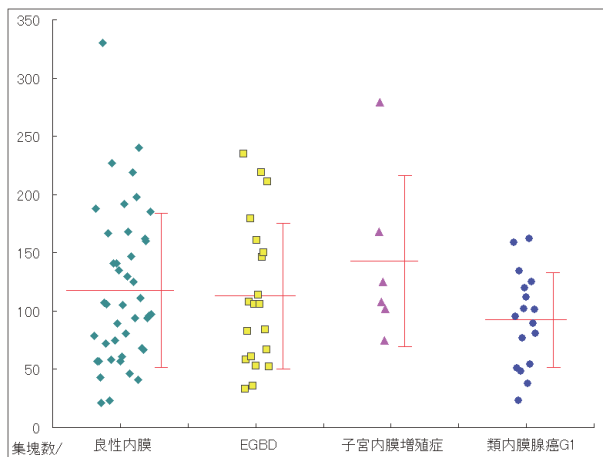


図1 各群の総集塊数

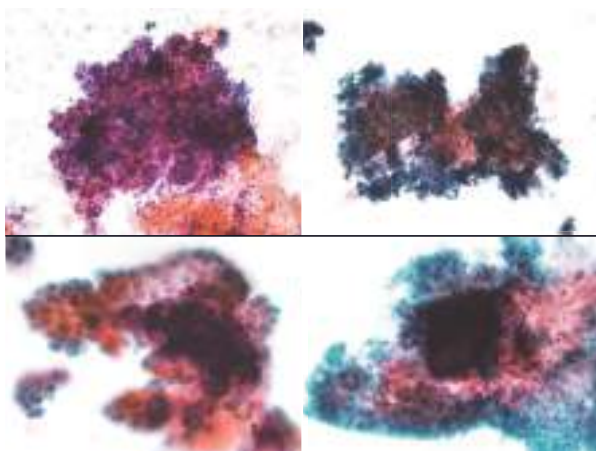


写真5 EGBDにおける3層以上の重積
左上, 右上; 間質凝集塊 ×40
左下, 右下; 間質凝集塊を含有した上皮細胞 ×40

を 50.5 ± 21.5% 認め(写真6), その他の群より有意に高かった (p < 0.01) (図2)。

3. 不整形突出

不整形突出の頻度は EGBD, 類内膜腺癌 G1 で高かったが, 炎症の強い良性内膜においても 2.7 ± 2.4% 出現し, 子宮内膜増殖症では主に内膜間質細胞の突出を 3.5 ± 2.3% 認めた。EGBD では, 間質凝集塊が小突起状で不規則に突出するものや, 上皮と間質凝集塊が一塊となって突出する2つのパターンを 14.1 ± 7.7% 認めた(写真7)。類内膜腺癌 G1 では乳頭状突出や崩れた腺管様の突出や(写真8), 集塊辺縁から鋭角に突出したものが 58.1 ± 17.7% と最も多く出現していた (p < 0.01) (図3)。

4. 各種化生細胞集塊の比率と出現症例率

化生細胞は, 良悪性に関係なく好酸性化生, 線毛上皮化生, 扁平上皮化生, 粘液化生に分類した。化生細胞集塊比率は, 類内膜腺癌 G1 で好酸性化生 17.3 ± 17.4%, 扁平上皮化生 15.3 ± 20.3% と高かったが, 他の群との間に

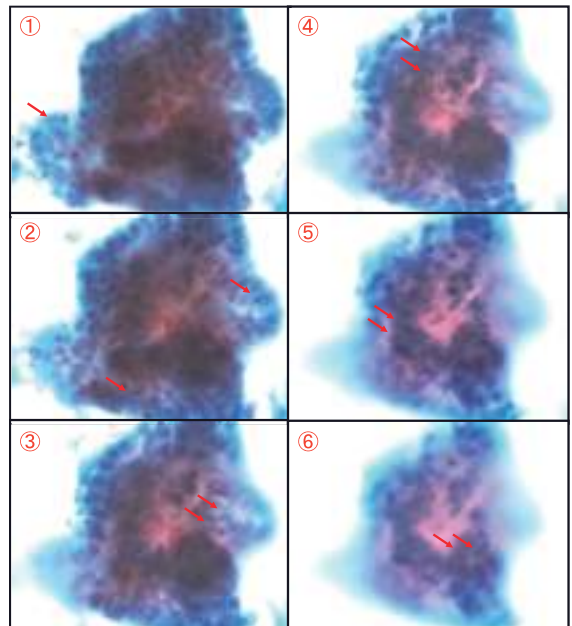


写真6 類内膜腺癌 G1の上皮性重積 Pap ×40

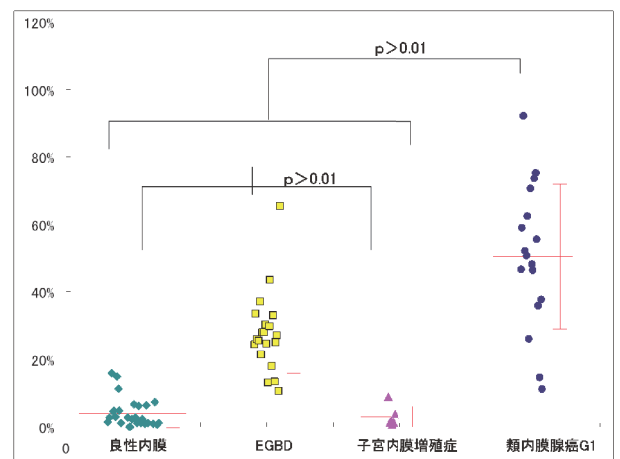


図2 各群の3層以上の重積比率

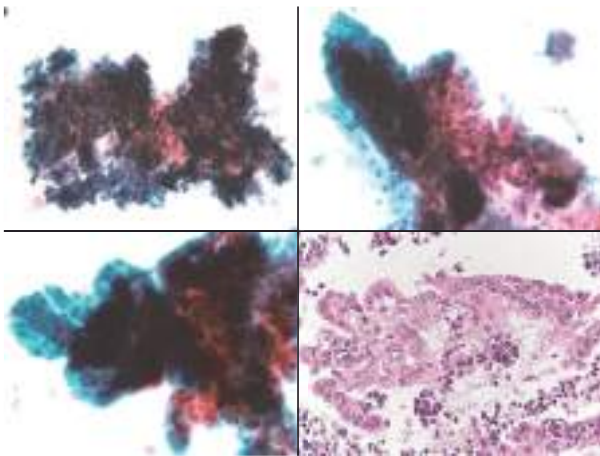


写真7 EGBDにおける不整形突出
 左上；間質凝集塊 ×40
 右上，左下；好酸性化生細胞 ×40
 右下；セルブロック HE ×40（表層合胞体・乳頭状化生）

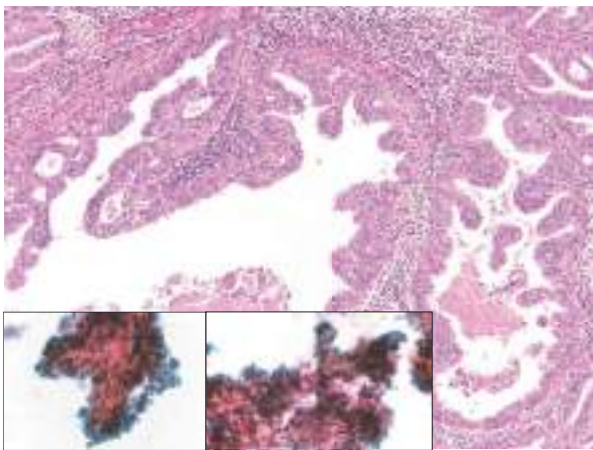


写真8 類内膜腺癌 G1の不整形突出
 HE ×10, PAP ×40

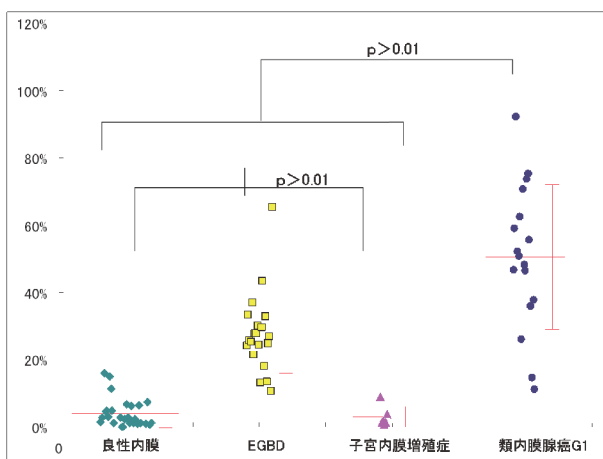


図3 各群の不整形突出比率

有意差は認めなかった。EGBDでは好酸性化生を9.7 ± 8.0%，線毛上皮化生を8.2 ± 7.5%認めた。良性内膜，子宮内膜増殖症においては，各化生細胞集塊比率は低かった。

出現症例率については，扁平上皮化生で類内膜腺癌 G1 が59%と最も高く，良性内膜，EGBD，子宮内膜増殖症では低かった（図4）（表1）。

5. 集塊面積

無作為に抽出した30集塊の面積平均値 ± SD は，良性内膜において14,099.0 ± 4,040.6μm²，EGBDでは15,737.6 ± 3,649.2μm²と集塊面積，SDともに小さいのに対し，子宮内膜増殖症は27,659.8 ± 5,871.7μm²と最も大きく，腺管の拡張，分岐集塊に加え巨大な間質細胞を伴うものが多かった。類内膜腺癌 G1は26,666.3 ± 1,0430.3μm²で大小さまざまな大きさの集塊に加え，集塊辺縁部の不整を伴っていた。類内膜腺癌 G1と子宮内膜増殖症では有意差を認めなかったが，両者はその他の群よりも有意に大きかった（p < 0.01）（図5）。その代表例を示す（写真9）。

考察

子宮内膜細胞診は腫瘍性変化やホルモン環境による変化を受け，その診断はしばしば困難である。子宮内膜は卵巣機能に依存して周期的に変化し，閉経前後の時期ではホルモン環境の不安定化により萎縮を起すものが存在

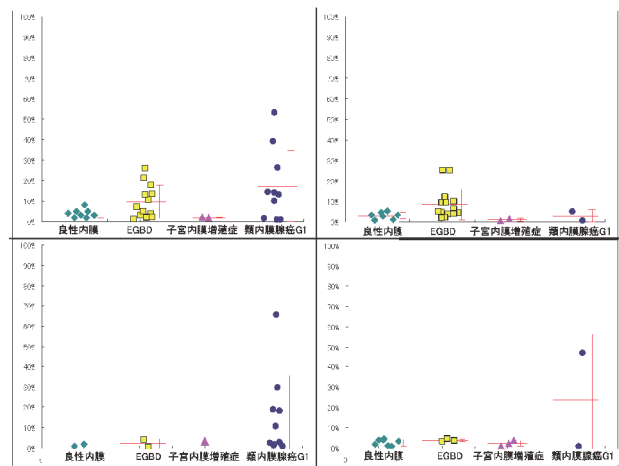


図4 各群の化生細胞集塊比率
 左上；好酸性化生 右上；線毛上皮化生
 左下；扁平上皮化生 右下；粘液化生

表1 各群の化生細胞集塊比率と出現症例率

	化生細胞集塊比率(%)			
	良性内膜	EGBD	子宮内膜増殖症	類内膜腺癌G1
好酸性化生	3.9 ± 1.5	9.7 ± 8.0	2.6 ± 0.2	17.3 ± 17.4
線毛上皮化生	3.2 ± 1.7	8.2 ± 7.5	3.1 ± 0.7	2.8 ± 3.0
扁平上皮化生	1.4 ± 0.6	4.3 ± 5.2	3.6	15.3 ± 20.3
粘液化生	2.8 ± 1.5	3.8 ± 0.2	2.5 ± 1.4	23.8 ± 32.5

	化生細胞集塊出現症例率(%)			
	良性内膜	EGBD	子宮内膜増殖症	類内膜腺癌G1
好酸性化生	21	65	33	58
線毛上皮化生	15	73	33	42
扁平上皮化生	5	10	17	59
粘液化生	18	15	50	52

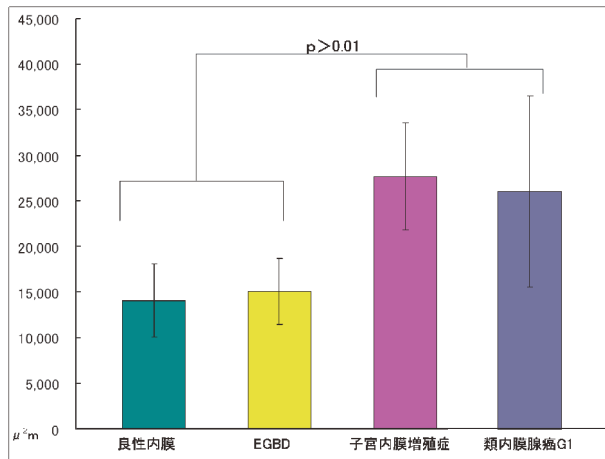


図5 各群の集塊面積

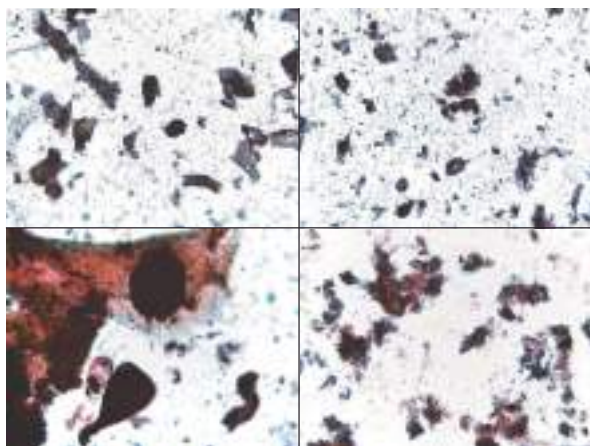


写真9 各群の集塊
 左上; 良性内膜 右上; EGBD
 左下; 子宮内膜増殖症 右下; 類内膜腺癌 G1 Pap × 10

する。また、破綻出血や消退出血などの病態変化やホルモン刺激により化生性的変化も加わることで、より多彩な細胞像を示すこともある。腫瘍性変化においては子宮内膜増殖症や癌腫、肉腫等が挙げられるが、特に類内膜腺癌 G1 では、細胞異型が乏しく核所見のみで診断することは容易ではない。森ら⁴⁾も核クロマチン、核小体数、核面積など細胞形態のみでは良性内膜と子宮内膜増殖症、高分化型腺癌を鑑別することは困難であると述べている。さらに、土佐ら⁵⁾も観察者間でのクロマチン増量や乳頭状構造、不規則性重積などの細胞所見の一致率は低かったと報告している。一方で、構造異型を伴う異常集塊に着目し、その出現比率を判定基準に用いる方が有用との報告がある⁶⁻⁷⁾。しかし、これらは従来法の標本における報告であるため、サンプリングエラーが避けられないことや、不適正標本や再現性の問題もあることから²⁻³⁾、LBC法を用いたOSG式内膜細胞診判定法が普及しつつある。本法は細胞変性や乾燥が少なくなり、重積性の軽減、背景の赤血球や炎症細胞の減少、細胞密度の均一化、複数枚の標本作製ができるなど数多くのメリットがある

が⁸⁻¹⁰⁾、細胞像や判定基準に関する報告は少ない¹¹⁻¹⁴⁾。

今回の検討に使用したSurePath法の原理は、荷電を利用した自然沈降法であり、このため物理的な付加が加わることが少なく立体構造が保持され、透過性のある標本ができることから重積性の確認や集塊辺縁部の不整の観察に適している。

本検討において3層以上の重積はEGBDと類内膜腺癌G1で多くみられた。EGBDは間質凝集塊が主体で単独あるいは上皮集塊に取り込まれて出現し、細胞質の乏しい高密度な集塊から形成されており、そのため重積度は強く何層にもみられた。則松ら¹⁵⁾は、間質細胞の核は腎形核を有し重積度、腎形核の頻度ともに類内膜腺癌G1よりも有意に高かったと述べている。類内膜腺癌G1ではEGBDの重積とは異なり、主に上皮成分から構成されていた。類内膜腺癌G1での重積は、集塊の辺縁～中心まで焦点をずらすと連続性にみられる重積であった(写真6)。これについては、類内膜腺癌G1のセルブロック標本の連続切片で腺管構造を確認すると、類内膜腺癌の腺管は拡張や融合を繰り返しており(写真10)、これらの構造変化がLBC標本上で3層以上の重積に反映しているものと思われる。3層以上の重積は類内膜腺癌G1で最も高く49.3 ± 21.5%認められ、その他の群よりも有意に高かった。

不整形突出について、EGBDでは間質凝集塊単独での出現のみみられたが、大部分は間質凝集塊を含有した上皮性の不整形突出が多く、上皮性の不整形突出の細胞は化生を伴っていた。則松ら¹⁶⁾はEGBDにおける化生性不整形突出は、内膜表層でみられる表層化生・乳頭状化生(写真7)由来と推定しており、その頻度は増殖期内膜、子宮内膜増殖症(単純、複雑)などの病変よりも有意に高かったと報告している。しかしながら、乳頭状や化生性の細胞質を有する不整形突出は類内膜腺癌G1においても認められ、これらの集塊の出現が形態異常と捉えられ、EGBDと類内膜腺癌G1の鑑別をより困難にしているものと推察される。類内膜腺癌G1で見られる不整形突出は乳頭状や化生を伴った突出、方向性あるいは流れを示す鋭

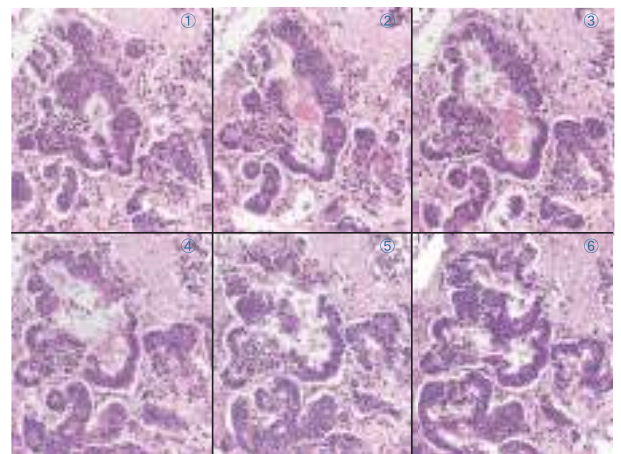


写真10 類内膜腺癌 G1のセルブロック切込み HE × 20

角な突出などその形態は様々であった。類内膜腺癌にみられる不整形突出について及川ら¹⁷⁾は、集塊の内側に間質細胞を含有し、周囲に間質を認めない場合は乳頭状発育を示し、内腔側への突出が示唆されると述べており、これらの組織像を反映しているものと思われる(写真8)。さらに類内膜腺癌G1の不整形突出の頻度について従来法ではあるが、数値化された記述がいくつかあり¹⁶⁻¹⁷⁾、いずれも類内膜腺癌において40%以上を占めており、他の病変より高いことが記されている。本検討においても不整形突出の比率は類内膜腺癌G1が他の群よりも有意に高かった。

化生細胞集塊は、不整形突出のみならず良性から悪性まで多病変にみられた(表1)。化生細胞の中で最も多く出現していたものは好酸性化生であり、特に類内膜腺癌G1とEGBDで多くみられた。一方、扁平上皮化生は類内膜腺癌G1で多く出現していたが、他の群ではほとんどみられなかった。組織学的に類内膜腺癌は、しばしばその一部に扁平上皮への分化を示す¹⁸⁾。この事からも扁平上皮化生の存在は類内膜腺癌の存在を強く示唆するものと思われる。細胞診において化生細胞の記述は少ないが^{6,16,19)}、その中で松井ら¹⁹⁾は類内膜腺癌と複雑型異型増殖症における扁平上皮化生の出現率は、その他の病変に比して高い傾向を示したと報告している。本検討においても、類内膜腺癌G1における扁平上皮化生の出現症例率は59%で比率は15.3%であり、その他の群と比較しても高い値を示した。結果的には比率において有意差はなかったものの、扁平上皮化生の存在は日常の細胞診においても重要視すべき細胞所見であると思われた。

細胞集塊の大きさについて、良性内膜と子宮内膜増殖症の中には腺管と間質細胞が大きな集塊を形成するものがみられたが、その頻度は子宮内膜増殖症で多かった。子宮内膜増殖症の腺管は、組織学的に腺腔外側(間質側)に芽出および分岐状発育しており²⁰⁾、腺管の周囲には間質の付着がみられる。その結果として、細胞診上において拡張、分岐集塊に加え間質細胞の出現量も多く、そのことが面積の増大に反映していたものと思われる。類内膜腺癌G1では、腺管が密集した大型集塊と不特定の構造からなる集塊が出現していた。結果的に類内膜腺癌G1は、子宮内膜増殖症と集塊面積の差はみられなかったが、その他の群より大きく、鑑別するための1所見と考えられる。ただし、単独での大型集塊は各群でも見られるため、各集塊の平均的な大きさの把握および大きさのバラツキを念頭におき、観察することが重要と思われた。

以上のことから、3層以上の重積と不整形突出を異常所見と捉えるとEGBDと類内膜腺癌G1が検出でき、さらに類内膜腺癌G1とEGBDの鑑別には、重積の主体が上皮性か間質性かを識別し、集塊面積の大きさと、そのバラツキを考慮し、さらに扁平上皮化生の有無が細胞判定に重要と考える。しかし、形態学的に上皮細胞と間質細胞を識別するためには限界があり今後、免疫細胞化学

的手法等を併用した検討が必要と思われた。

まとめ

LBC法における類内膜腺癌G1の診断精度の向上を目的とし、他病変との比較検討を行った。類内膜腺癌G1の診断には、3層以上の重積、不整形突出の比率とともに、その集塊が上皮性か間質性かの識別、扁平上皮化生の存在、集塊面積の大きさなどの細胞所見を念頭に鏡検することが、類内膜腺癌G1の診断精度の向上に有用と思われた。

Summary

Objective: The purpose of this study was to examine the differential point of endometrioid adenocarcinoma G1 and other lesions, particularly endometrial glandular and stromal breakdown (EGBD) in endometrial cytology.

Materials and Methods: Eighty-six endometrial Liquid-based cytology (LBC) samples, including 17 endometrioid adenocarcinoma G1, 6 endometrial hyperplasia, 20 EGBD and 43 normal samples were analyzed to determine the ratio of samples with greater than three cell layers, irregular protrusion and metaplasia, and cell cluster size.

Results: The ratios of irregular protrusion and greater than three cell layers were significantly higher in endometrioid adenocarcinoma G1 than in other groups. The ratios of eosinophilic and squamous metaplastic cells were higher in endometrioid adenocarcinoma G1; however, there was no significant difference. The cell cluster sizes of endometrioid adenocarcinoma G1 and EGBD were significantly higher than others; however, there was no significant difference between endometrioid adenocarcinoma G1 and EGBD.

Conclusion: These results indicate that the important diagnostic criteria for endometrioid adenocarcinoma G1 are irregular protrusion, greater than three cell layers, squamous metaplasia, and cell cluster size. The LBC method described in this study is considered useful for diagnosis in well differentiated endometrioid adenocarcinoma.

参考文献

- 1) 田岡英樹, 久布白兼行, 木村昭子・他. 当院における子宮頸部液状処理細胞診に関する取り組み. 日産婦関東連合誌 2009; 46: 387~392.
- 2) Yanoh K, Norimatsu Y, Munakata S, et al. Evaluation of endometrial cytology prepared with the Becton Dickinson SurePath™ method: A pilot study by the Osaki Study Group. Acta Cytol 2014; 58: 153~161.
- 3) 矢納研二. 子宮内膜細胞診の意義と未来に向けた展望. 日臨細胞九州会誌 2013; 44: 7~12.

- 4) 森一朗. 子宮内膜の細胞学的診断に関する研究. 日臨細胞誌 1993;32:937~947.
- 5) 土佐利彦, 森篤, 加藤由美子・他. 子宮内膜細胞診の細胞所見判定における観察者内および観察者間の再現性の解析. 日臨細胞誌 1997;36:8~12.
- 6) 則松良明, 香田浩美, 浜崎周次・他. 子宮内膜細胞診における正常内膜, 腺腫性増殖症, 高分化型腺癌の細胞学的検討. 日臨細胞誌 1995;34:439~448.
- 7) 吉田志緒子, 楠奈々子, 石山功二・他. 子宮内膜細胞判定基準の検討. 日臨細胞誌 2008;47:227~235.
- 8) 町田大輔, 西村由香里, 横山大・他. Thinlayer 標本による子宮内膜細胞診の評価. 日臨細胞誌 2008;47:95~102.
- 9) 黒川哲司, 吉田好雄, 八木原亮・他. 子宮内膜細胞診に保存液を使用した液状検体処理導入の試み. 日臨細胞誌 2005;44:6~10.
- 10) Watanabe J, Yukari N, Tsunoda S, et al. Liquid-based preparation for endometrial cytology. Cancer Cytopathology 2009;25:254~263.
- 11) Norimatsu Y, Yanoh K, Kobayashi T K. The role of liquid-based preparation in the evaluation of endometrial Cytology. Acta Cytol 2013;57:423~435.
- 12) 則松良明, 坂元真吾, 大崎博之・他. 子宮体癌での液状化検体細胞診3方法における細胞像の比較. 医学検査 2013;4:383~390.
- 13) 林透. 子宮内膜 SurePath 法. 九州 LBC 研究会監修, LBC Liquid-based cytology. 福岡:有限会社東西印刷, 2011:58~69.
- 14) 稲田千文, 谷口康郎, 長友明彦・他. LBC による婦人科細胞診の評価と有用性. 日臨細胞九州会誌 2012;44:39~44.
- 15) 則松良明. 無排卵周期に伴う endometrial glandular and stromal breakdown の細胞像. 日臨細胞誌 2013;52:77~86.
- 16) 則松良明. 無排卵周期に伴う機能性出血の細胞像. 日臨細胞誌 2012;51:93~104.
- 17) 及川洋恵, 則松良明, 鷺尾尚子・他. 子宮内膜細胞診はどこまで組織所見を捉えられるか. 日臨細胞誌. 2010;49:297~305.
- 18) 森谷卓也. 類内膜腺癌, 病理と臨床 2008;26:352~359.
- 19) 松井成明, 梶原博, 涌井加奈子・他. 子宮体部原発類内膜腺癌 (G1) および子宮内膜増殖症の細胞学的検討. 日臨細胞誌 2011;50:261~269.
- 20) 清川貴子. 子宮内膜症の分類, 病理と臨床 2004;4:351~355.

原著

子宮頸がん検診における無料クーポンの現状と課題

(公財)佐賀県総合保健協会¹⁾ 佐賀大学医学部産婦人科²⁾

平野 直美¹⁾ 本田 敦子¹⁾ 北島 理恵¹⁾ 中村 清子¹⁾
中島 秀樹¹⁾ 吉武 聡子¹⁾ 野上 恵美¹⁾ 横山 正俊²⁾

【内容抄録】

目的：平成21年4月から平成26年2月までに当施設で利用された子宮頸がん検診無料クーポンによる受診状況等を把握し、今後の一次検診のあり方を検討することを目的とした。

方法：過去に頸がん検診を一度も受診したことがなく、無料クーポンで初めて受診した場合を初回、過去に検診受診履歴があり、かつクーポンを利用した場合を非初回とし受診状況について検討した。また、受診間隔や細胞診・HPV併用の有無については自治体により異なり、その受診状況についても合わせて検討した。

成績：配布年平成21年度は配布前に比べ受診者数3,790名増加しその後横ばいで推移していた。初回受診率(要精検率)を配付前後で比較すると隔年検診66.1%(0.0%)から80.6%(3.6%)、毎年検診57.6%(2.5%)から71.9%(3.4%)と増加の傾向がみられた。また、翌年または翌々年に受診した継続受診率は、初回隔年検診20・25才平均4.3%と最も低く、非初回毎年検診30・35・40才平均42.9%と最も高率であった。

結論：クーポン配布により一時的に受診者は増加し、要精検率も上昇したが、その後の定期的な受診には繋がっていない。今後は、コール・リコール等を進める必要があると思われた。

Key words : Cervical cancer screening, Free coupon, The first examinees, Consultation rate, Continuation rate

はじめに

女性特有のがん検診推進事業として、平成21年度より子宮頸がん検診無料クーポン(以下:クーポン)が配布され、受診率が向上したことが報告されている¹⁾²⁾³⁾。クーポン配布は、一度も子宮頸がん検診を受けたことがなかった者の受診へのきっかけづくりとなったのかという疑問点から、平成21年4月から平成26年2月までに当施設で利用された子宮頸がん検診無料クーポンによる受診状況等を把握し、今後の一次検診のあり方を検討することを目的に細胞診・組織診断の不一致症例の検討も含め集計を行ったので報告する。

The present conditions and problem of the free coupon for the cervical cancer examination

Naomi HIRANO (CT, IAC)¹⁾

Atsuko HONDA (CT, IAC)¹⁾

Rie KITAJIMA (CT, IAC)¹⁾

Kiyoko NAKAMURA (CT, IAC)¹⁾

Hideki NAKASHIMA (CT, IAC)¹⁾

Satoko YOSHITAKE (CT, IAC)¹⁾

Emi NOGAMI (CT, IAC)¹⁾

Masatoshi YOKOYAMA (MD)²⁾

1) Association of Public Interest Saga Synthesis Health Foundation

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

対象

平成20年4月から平成26年2月までの総受診者157,762名のうちクーポン対象年齢は、20・25・30・35・40才であった。

平成21年度より当施設での無料クーポンによる受診者数は、隔年検診5,191名(以下:隔年)、毎年検診8,065名(以下:毎年)、HPV併用検診(平成22年度まで毎年検診、平成23年度から細胞診・アンプリコア HPV併用検診開始)8,851名(以下:併用)、計22,107名。平成20年度を配布前の比較年度とした。

結果

1. 受診者数の推移(図1)

当施設における総受診者数年度別内訳は、平成20年度23,859名、平成21年度27,649名、平成22年度27,748名、平成23年度26,786名、平成24年度26,883名、平成25年度24,837名とほぼ横ばいないし減少傾向にある。当施設においても配布前に比べ配布開始年は、受診者数は3,790名増加し、そのうち産婦人科にて検診する施設検診(以下:施設検診)における増加は2,545名とバスで巡回する車検診(以下:車検診)の約2倍の増加を示した。車検診に減少傾向がみられる一方、施設検診は増加傾向がみられた。施設検診の年代別利用率は、40才以下平均68.6%、41才以上平均31.4%と若年層に高い傾向がみられた。し

かし、車検診の利用者数は、施設検診の約2倍と依然高く、車検診の中で41才以上の占める割合は85.3%と高率だった。また車検診の実施日数は、年間2日から59日と市町により大きく差があり、施設検診実施機関のない市町もあり受診環境が異なっている。

2. クーポン配布前後における初回受診状況 (表1)

受診間隔についての初回受診率の変化はクーポン配布前の隔年80名(66.1%)および毎年276名(57.6%)に対し、クーポン配布後は一年あたり隔年平均837名(80.5%)毎年平均1,160名(71.9%)と高率の傾向だった。クーポン配布は、新規受診者とりわけ20代の発掘につながったと思われる。

3. 初回受診者・非初回受診者のその後の継続受診状況 (図2)

子宮頸がんの予防には、定期的ながん検診が必要とされている³⁾⁴⁾。クーポンで受診した翌年または翌々年に受診した継続受診率は、初回隔年20・25才で平均4.3%と最も低く、非初回毎年30・35・40才で平均42.9%と最も高率であった。

初回受診者の継続率は、非初回受診者に比べて低く、配布時のみの利用傾向があった。若年層へ子宮頸がん検診の必要性を正しく伝えることが必要と思われる。また、併用検診では、HPV陽性者に対し翌年の受診が可能となっている。その際の受診状況について調べた。平成23

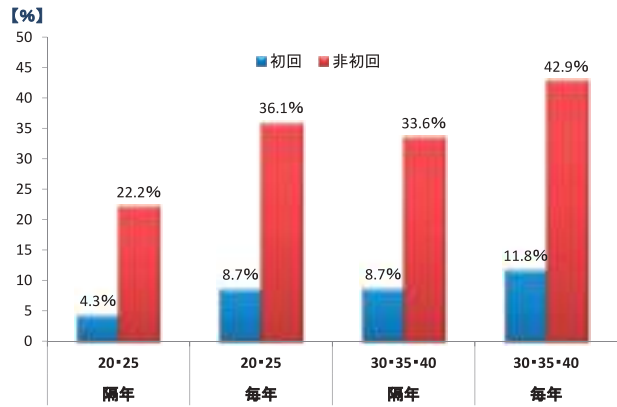


図2. 初回受診者・非初回受診者のその後の継続受診状況

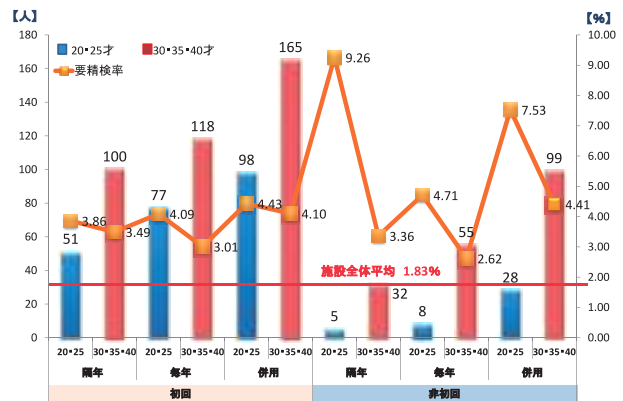


図3. H21～H25年度一次検診要精検者数

年度対象者の翌年の継続受診率は35才初回で14.7%と最も低く、35才非初回で63.6%と最も高率だった。平成24年度では、35才初回で16.7%と最も低く、40才非初回で55.6%と最も高率だった。併用検診においても、初回受診者の継続受診率は低率だった。

4. クーポン利用者の5年間の一次検診要精検者数 (図3)

平成21年度から平成25年度までのクーポン利用者の要精検者数は836名。そのうち初回受診者は609名(72.8%)で、その内訳は隔年151名(18.1%)、毎年195名(23.3%)、併用263名(31.5%)だった。非初回受診者は227名(27.2%)で、その内訳は、隔年37名(4.4%)、毎年63名(7.5%)、併用127名(15.2%)と初回受診者に高い傾向がみられた。年齢別では、20・25才初回受診者は226名(27.0%)、20・25才非初回受診者は41名(4.9%)、30・35・40才初回受診者は383名(45.8%)、30・35・40才非初回受診者は186名(22.3%)と30・35・40才初回受診者に高い傾向がみられた。また、平成21年度から平成25年度までの当施設全体の要精検率平均1.83%に比べ、クーポン利用者では平均3.78%と約2倍と高率だった。

5. クーポン利用者の5年間の精密検査受診者数 (図4)

平成21年度から平成25年度までのクーポン利用者の精

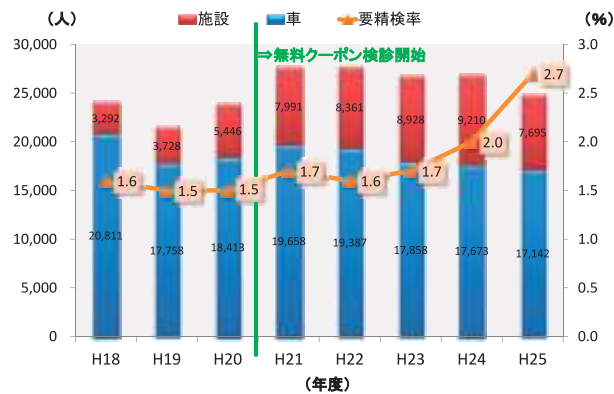


図1. H18～H25年度一次検診状況

表1. 無料クーポン配布前・配布後における初回受診状況

検査間隔	年度	隔年		毎年		併用	
		年齢	受診者数 (率)	年齢	受診者数 (率)	年齢	受診者数 (率)
配布前	H20	20才	1 (100.0%)	20	20(100.0%)	41	41(100.0%)
		25才	17 (88.2%)	51	39(76.5%)	124	116(93.5%)
		30才	23 (87.0%)	106	75(70.8%)	159	145(91.2%)
		35才	37 (21.56.8%)	147	69(46.9%)	149	107(71.8%)
		40才	43 (23.53.5%)	155	73(47.1%)	140	84(60.0%)
合計		121	80 (66.1%)	479	276(57.6%)	613	493(80.4%)
配布後	H21～25 ※1年あたり平均	20才	104 (99.0%)	138	135(98.0%)	171	168(98.5%)
		25才	171 (161.94.3%)	272	241(88.5%)	345	274(79.2%)
		30才	226 (193.85.5%)	348	275(79.1%)	450	306(68.0%)
		35才	269 (199.74.0%)	417	268(64.1%)	472	301(63.8%)
		40才	268 (181.67.3%)	437	240(55.0%)	332	198(59.6%)
合計		1038	837 (80.6%)	1613	1160(71.9%)	1770	1247(70.4%)

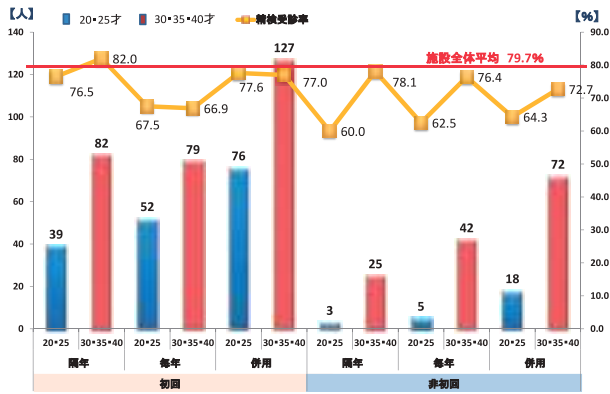


図4. H21～H25年度精密検査受診者数

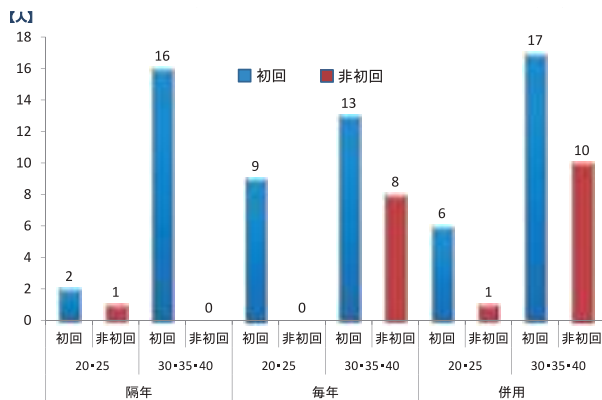


図5. H21～H25年度精密検査における組織診断 CIN3以上発見数

精密検査受診者数は620名だった。そのうち初回受診者は455名(73.4%)で、その内訳は、隔年121名(19.5%)、毎年131名(21.1%)、併用203名(32.8%)だった。非初回受診者は165名(26.6%)で、その内訳は、隔年28名(4.5%)、毎年47名(7.6%)、併用90名(14.5%)と初回受診者に高い傾向がみられた。年齢別では、20・25才初回受診者は167名(26.9%)、20・25才非初回受診者は26名(4.2%)、30・35・40才初回受診者は288名(46.5%)、30・35・40才非初回受診者は139名(22.4%)と30・35・40才初回受診者に高い傾向がみられた。また、平成21年度から平成25年度までのクーポン利用者において一次検診にて要精検とした者の精検受診率は74.2%と平成21年度から平成25年度までの当施設全体の精検受診率平均79.7%に比べ低率だった。精密検査を受診した620名のうち、組織診断に至った数は424名(68.4%)だった。

6. 精密検査における組織診断 CIN3以上の発見数 (図5)

組織診断に至った、AIS以上2件を含むCIN3以上の発見数は配布前平成20年度計3件で発見率0.25%だった。うち初回受診者は1件で33.3%を占めた。配布後平成21年度から平成25年度までは計83件で発見率0.38%だったが、初回受診者が63件75.9%と高率を占めた。

7. 細胞診・組織診断の不一致症例について

先に述べた83件中、9件は1次検診にてASC-USと判断したものが含まれた。その9件を再度鏡検したが、細胞診にてHSIL高度異形成以上とすることはできなかった。過小評価につながった原因として、強い炎症性変化や乾燥、異型細胞が少なく確定に至らなかった事があげられた。平成22年度より日母・ベセスダ併記を実施し、開始当初の不適合率は4.6%だったが、毎年低下していきH25年度は1.6%だった。不適の理由は、平成25年度細胞過少が最も多く59.4%、次いで固定不良34.4%、その他6.3%だった。過小評価につながった9件は、LBC導入により改善が期待されると思われる⁵⁾。

考察

クーポン配布により初回受診者、要精検率共に増加したが、定期的な子宮がん検診受診には繋がっていない。佐賀県では、地域により子宮がん検診の受診環境が異なる。施設検診の広域化や、細胞診・HPV併用検診、LBC導入により、受診率向上も含め質の高い集団検診が行えるのではないと思われる。しかし、市町や一次検診施設としては、厚労省の指針によるところが大きく、導入することは困難と思われる。残念ながら、平成26年度より無料クーポン配布は20才およびこれまで使用していない人に限定される。早期発見には定期的な受診の定着が望まれる。特に継続受診率の低い若年層には無料クーポンやコール・リコールが有用と思われる。その為の一次検診施設の役割として、現在行っている要精検者、精密未受診者などの情報に加え、経年的な個人の受診状況を提供することも重要だと思われる。また、これらの情報をもとに市町と連携し活用する事で、より効率的な地域独自の子宮頸がん対策の一助になると考える⁶⁾。

Summary

Background

The proportion of persons receiving cancer screening in Japan is very low. Therefore, Ministry of Health, Labour and Welfare had implemented “free coupon of cancer screening” system in 2009. The age targeted for the coupon is 20, 25, 30, 35 and 40 years old.

Objectives

One of the purpose of this study was to investigate the situation of using the free coupon at our facility and to consider the way of the future primary examination.

Subject

The subjects were 22, 107 women who were underwent cervical cancer screening using free coupon of 157, 762 total examinees at our facility between April 2009 and February 2014.

Results

The number of total examinees has increased after free coupon was distributed. Since then, it has leveled off. The proportion of the first examinees has increased. Especially, the number of twenties dramatically increased. However, it is not lead to fixation of the cancer screening. In addition, in comparison with non first examinees, the consultation continuation rate of the first examinees was lower.

Conclusion

The cervical cancer screening rate increased with the introduction of free coupon. One of the most important things is early detection of cancer. For this purpose, periodical consultation is necessary. To promote consultation, it should be performed by a local method, grasping the successive personal situation.

参考文献

- 1) 古田恒二・他 子宮頸がん無料クーポン検診3年間の推移 (Sure Path 法), 日臨細胞誌 2012;51 (Suppl.1): 290
- 2) 古田恒二・他 子宮頸癌検診無料クーポン券受診者初回受診率と異型細胞出現率 (LBC 法) 日臨細胞誌 2010; 49 (Suppl.1): 218
- 3) 佐藤美賀子・他 子宮頸がん検診における無料クーポン券の効果について～その後の受診状況から～, 日臨細胞誌 2013;52 (Suppl.2): 562
- 4) 荒木由佳理・他 子宮がん検診の受診間隔による浸潤がん予防効果についての検討, 日臨細胞誌 2010; 49 (Suppl.1): 169
- 5) 柏村正道 子宮頸癌検診の今後の展望, 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 2011; 42: 1~7
- 6) 中山裕樹・他 神奈川県における無料クーポン使用状況と若年者の検診への誘導, 日臨細胞誌 2012; 51 (Suppl.2): 581

原著

宇佐市における HPV 検査併用子宮頸がん検診の中間報告

レディースクリニック松本醫院¹⁾ 宇佐市健康課 健康増進係²⁾
松本 英雄¹⁾ 中荘ひとみ²⁾ 今永 直子²⁾

【内容抄録】

目的：若い女性の子宮頸がん検診受診率の向上を目的に HPV-DNA 検査併用検診を宇佐市では平成24年度から開始して2年が経過した。その結果について中間報告をする。

方法：平成24年度と平成25年度の無料クーポン検診対象者1,467名および1,506名にクーポン券を配布し、受診率、ハイリスク HPV 陽性率、細胞診結果について検討した。

成績：平成24年度の検診受診率は33.81%、平成25年度は32.07%であった。HPV-DNA 検査陽性率は平成24年度は平均9.26%、25歳が一番陽性率が高く17.07%、平成25年度は平均11.80%で、25歳で同じく一番陽性率が高く19.40%であった。Atypical squamous cells of undetermined significance (以下 ASC-US) 以上の細胞診陽性率は平成24年度4.83%、平成25年度4.35%であった。

結論：検診受診率は、平成24年度33.81%、平成25年度32.07%と HPV 検査導入前の平成23年度23.94%と比較して、約10%向上した。HPV-DNA 検査陽性率は25歳台が一番高い年齢層であった。細胞診再検査が必要な ASC-US 症例以上は4%台であった。細胞診陽性率よりハイリスク HPV 陽性率のほうが高く、子宮頸がん検診において、HPV-DNA 検査は必要と考えられた。

Key words : Cervical cancer, HPV test, Cytology, Screening

はじめに

子宮頸がんは若年者においてその頻度が高く、子宮頸がん検診の重要性が叫ばれているが、受診率は依然として、諸外国と比較して低い。集団検診においても、検診受診者の高齢化や受診者の固定化が認められ、受診率の向上がみられていない現状である。一方、子宮頸がん予防に期待されていた子宮頸がんワクチン接種は、定期ワクチン接種に組み込まれたものの、その副反応の問題のため、国は積極的奨励をしないという状況のままである。このような状況下、宇佐市では、平成24年5月1日からクーポン券対象者（20歳～40歳まで、5歳毎の対象者）に、無料で HPV-DNA 検査併用の子宮頸がん検診を開始して、5か年継続する予定である。初年度の結果については報告しており¹⁾、今回は、2年経過した結果について報告する。

対象および方法

無料クーポン券配布対象者は、20歳、25歳、30歳、35歳、40歳で、平成24年度は1,467名、平成25年度は1,506名であった。細胞診検体の採取法は、LBC 細胞診採取法で、細胞採取はブラシ採取、採取された細胞は Sure Path 固定液で固定後に、細胞診標本と HPV-DNA 検査に供した。ハイリスク HPV 検査はロッシュ社のアンプリコア HPV (PCR) を使用した。ハイリスクの HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68型の14種類の HPV を検出する。

結果

1) 受診率は、平成24年度33.81% (497/1467)、平成25年度31.87% (483/1506) で、受診率の高かった年齢は平成24年度35歳の44.01%、平成25年度40歳の41.46%であった (表1)。

受診率が低かったのは20歳で、平成24年度が19.12%、平成25年度が15.87%であった。平成23年度は8.58%であった。

2) ハイリスク HPV-DNA 検査の年代別陽性率は、25歳が一番高く、平成24年度が17.07%、平成25年度が19.40%であった。陽性率が低かったのは、平成24年度30歳の7.07%、平成25年度40歳の5.88%であった。平均は、平成24年度9.26%、平成25年度11.80%であった (表2)。

The two-year preliminary results of cervical cancer screening with HPV test in Usa city

Hideo MATSUMOTO (MD, FIAC)¹⁾
Hitomi NAKASYO²⁾
Naoko IMANAGA²⁾

1) Matsumoto lady's clinic

2) Public health division, Usa city office

表1 年齢別検診受診者の推移 (%)

	20歳	25歳	30歳	35歳	40歳	全体
H.23年度	23/268 (8.58)	70/263 (21.62)	69/295 (23.39)	91/358 (25.42)	114/349 (32.67)	367/1533 (23.94)
H.24年度	52/272 (19.12)	82/257 (31.91)	99/285 (34.74)	147/334 (44.01)	117/319 (36.68)	497/1467 (33.81)
H.25年度	43/271 (15.87)	65/246 (27.24)	97/306 (31.7)	122/314 (39.17)	153/369 (41.46)	483/1506 (32.07)

表2 年齢別 HPV 陽性率 (%)

	20歳	25歳	30歳	35歳	40歳	平均
H.24年	5/52 (9.62)	14/82 (17.07)	7/99 (7.07)	11/147 (7.48)	9/117 (7.69)	46/497 (9.26)
H.25年	7/43 (16.28)	13/67 (19.40)	14/97 (14.43)	14/123 (11.38)	9/153 (5.88)	57/483 (11.80)

表3 クーポン対象者の細胞診と HPV-DNA 検査結果

	年度	20歳	25歳	30歳	35歳	40歳	合計	%
両方陰性	H.24	38	59	81	113	96	387	87.76
	H.25	32	50	81	106	134	403	86.11
細胞診陰性 HPV陽性	H.24	2	10	4	4	7	27	6.12
	H.25	4	12	10	11	7	44	9.40
ASC-US HPV陰性	H.24	0	2	3	4	0	9	2.04
	H.25	1	0	0	0	3	4	0.85
ASC-US HPV陽性	H.24	1	2	1	0	0	4	0.91
	H.25	1	1	1	0	1	4	0.85
細胞診陽性 HPV陽性	H.24	1	2	0	5	1	9	2.04
	H.25	2	0	3	3	1	9	1.92
細胞診陽性 HPV陰性	H.24	0	0	1	0	1	2	0.45
	H.25	0	0	0	1	3	4	0.85
判定保留	H.24	0	0	1	0	2	3	0.68
	H.25	0	0	0	0	0	0	0
計	H.24	42	75	91	126	107	441	
	H.25	40	63	95	121	149	468	

表4 細胞診陽性者の内訳 (%)

	HPV陽性者		HPV陰性者	
	H.24	H.25	H.24	H.25
ASC-US	4	4	9	4
ASC-H	1	0	1	0
LSIL	7	6	1	2
HSIL	1	3	0	1
AGC	0	0	0	1
計	13	13	11	8
H.24年度計	24/497	(4.83)		
H.25年度計	21/483	(4.35)		

3) 細胞診と HPV-DNA 検査両方が陰性であったのは、平成24年度87.12%、平成25年度86.11%。細胞診診断 ASC-US 以上を細胞診陽性と定義すると、細胞診陽性率は平成24年度4.83% (24/497)、平成25年度4.35% (21/483) であった (表3, 表4)。

4) 細胞診 Negative for intraepithelial lesion or malignancy

(以下 NILM) で、HPV 陽性者は、平成24年度6.12% (27/441)、平成25年度9.52% (44/462)、細胞診 ASC-US で、HPV 陽性者は平成24年度4名、HPV 陰性者は9名、平成25年度 HPV 陽性者は4名、HPV 陰性者は4名であった (表3)。Atypical glandular cells (以下 AGC) は平成25年度に1名であった。

5) HPV-DNA 検査の精度に関しては、PCR 法であるので他社の検査法よりは感度は高く、平成24年度に、3名の判定保留を認めたが再検査で、2名は陽性判定で、1名が再保留という結果であった。平成25年度では判定保留症例はない¹⁾。

考察

クーポン券対象者に HPV-DNA 検査を無料で併用するという宇佐市方式は5年間継続予定であり、2年を経過した中間結果を評価した。

受診率は平成24年度、平成25年度共に30%台であり、HPV-DNA 検査を併用してなかった平成23年度と比較すると約10%の受診率向上を認めた。これは市健康対策課担当者の理解と検診未受診者へのハガキによる受診勧誘が有効に働いたこと、宇佐市では毎年の子宮頸がん検診を勧めてきており、HPV 検査併用クーポン券検診を実施するに当たって、検診間隔の延長が可能とした文書連絡や、市広報誌での子宮頸がん HPV についての啓蒙活動が機能しているものと考えられた。

受診年齢別の検診受診者数の推移では、20歳の受診者が倍増しており、35歳、40歳での受診者が40%を超えるようになってきているのが特徴的で、今後の受診者のさらなる増加が期待されることである。ハイリスク HPV 陽性率では、25歳がピークで20%近い陽性率を示し、以降の年齢では陽性率は漸減している。20歳は受診者の絶対数が少ないため、陽性率の評価は今後の結果に待ちたい。細胞診単独での ASC-US 以上の陽性率を HPV-DNA 陽性率と比較すると、平成24年度は、細胞診陽性率4.83%、HPV 陽性率9.26%、平成25年度は、細胞診陽性率4.35%、HPV 陽性率11.80%と明らかに細胞診単独より HPV-DNA 検査併用の方が陽性率が高い結果となった。細胞診 NILM と診断された中に、平成24年度6.12%、平成25年度9.52%に HPV 陽性者を認めたことから、子宮頸がん検診には HPV-DNA 検査の併用が必要と考えられた²⁾。

ハイリスク HPV 検査は今回まで PCR 法に基づく検査法であったが、感度が高い検査法で、他の検査法に比べると陽性率が高い傾向にある。今後は、HPV16型、18型といったハイリスクグループの中でも、超ハイリスク HPV 型とそれ以外の12種類の HPV の選別が可能な HPV-DNA 検査法が開発されており、HPV 陽性グループの中での個別化が可能となり、検診やその後の follow up の方法がより明確になることが期待される。ASC-US の頻度は平成24年度2.62%、平成25年度1.66%とベセスダシステムの細胞診精度5%未満を満たしており、HPV 陽

性率も平成24年度30.77%、平成25年度50%で細胞診精度の妥当性を示した³⁾。細胞診陽性率の国の基準1.4%以下については、ASC-US以上を陽性とする、4%台と高いが、ASC-USを除くと2%超となり、細胞診におけるwaste basketの役割をASC-USが担っているものと考えられた。

細胞診NILMでHPV陽性者のfollow upは、陽性者全例が医療機関受診者であり、6ヶ月～12ヶ月の間隔でfollow upされている。細胞診陽性者の扱いはASC-USでHPV陽性例は6ヶ月毎、HPV陰性例は1年後の細胞診検査、Atypical squamous cells, cannot exclude HSIL (ASC-H)以上は要精密検査扱いとして医療機関でのfollow upとされる。AGCも医療機関での要精密検査扱いになっている⁴⁾。

細胞診NILM、HPV陰性者の検診間隔は3～5年と考えられており、現時点では3年後の検診が推奨されているようである。

子宮頸がん検診にHPV検査を併用することで、受診率の向上だけでなく、がん検診スクリーニングの精度を高めることも期待され、かつ費用対効果も改善される。費用対効果については、HPV併用子宮頸がん検診を本邦で始めた岩成も述べているが、宇佐市での試算でも、毎年受診者を受診率30%と仮定、細胞診平均単価4,700円、HPV検査費助成額3,000円として、毎年受診する30%の対象者を5年間検診するとした単純試算でも23%の検診費用が削減される⁵⁾。平成26年度もこの方式での子宮頸がん検診が行われており、平成28年度まで、5か年計画で受診率の向上を目指しているところである。

Summary

Objectives: We present the two-year preliminary results of combination screening with the human papilloma virus (HPV) DNA test and cytology initiated by Usa city in the 2012 fiscal year to improve the rate of cervical cancer screening in young women.

Method: Candidates for this screening were 1,467 and 1,506 in the 2012 and 2013 fiscal years, respectively, to investigate the screening rate, positive rate for high-risk HPV, and results of cytodiagnosis.

Results: The screening rate was 33.81% in 2012 and 32.07% in 2013. In 2012, the positive rate for high-risk HPV was 9.26%, and among women aged 25 years, the rate was 17.07%. In 2013, the positive rate was 11.80%, and among women aged 25 years, the rate was highest at 19.40%. The rate of positive results on cytodiagnosis, defined as atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) or worse finding, was 4.83% in 2012 and 4.35% in 2013.

Conclusion: The screening rate was 33.81% in 2012 and

32.07% in 2013, increased about 10% compared to the rate of 23.94% in 2011 before the introduction of the HPV DNA test. The age group with the highest positive rate in the HPV DNA test was the 25-year-old group. The proportion of cases of ASC-US or worse finding requiring re-cytodiagnosis was about 5%. The positive rate for the high-risk HPV was higher than that for cytodiagnosis, suggesting that the HPV DNA test may supplement cytodiagnosis in cervical cancer screening.

参考文献

- 1) 松本英雄, 中荘ひとみ, 池田直子. 宇佐市におけるHPV検査併用子宮頸がん検診の試み. 大分県臨床細胞学会誌 2014; 24: 14~16.
- 2) 黒木博子, 柏村賀子, 柏村正道. High risk HPV感染に影響する各種因子の検討. 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 2014; 45: 127~132.
- 3) Stoler MH and the ATHENA HPV study group. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology. Am J Clin Pathol. 2011; 135: 468~475.
- 4) 日本産婦人科医会: 子宮頸がん検診リコメンデーションとHPVワクチンの普及に向けて. 東京: 日本産婦人科医会 2012
- 5) 岩成治: 細胞診・HPV-DNA検査併用検診の効用. 産婦人科治療 2011; 102: 937~946.

原著

口腔扁平苔癬の細胞診

島根大学医学部歯科口腔外科学講座（主任：関根浄治教授）

岩橋 輝明 秀島 克巳 関根 浄治

【内容抄録】

目的：口腔扁平苔癬の細胞学的特徴を核異型度解析によって明らかにすること。

方法：島根大学医学部付属病院にて病理組織学的に扁平苔癬とされた29例について、パパニコロウ標本上で、背景、炎症性細胞、細胞質などの所見を検討した、さらに核の所見は画像解析ソフト（MacScope[®]）を用いて、核面積（ μm^2 ）、周囲長（ μm ）、円形度（ 4π 核面積/周囲長²）、針状比（絶対最大長/対角比）、NACV（核面積標準偏差/平均核面積×100%）を解析した、これらの解析結果を、扁平上皮癌29例、正常粘膜10例と比較検討した。

成績：口腔扁平苔癬症例のパパニコロウ標本では、背景にリンパ球優位の炎症性細胞がみられ、two-tone化やケラトヒアリン顆粒が目立った。核異型度解析の結果、核面積と周囲長は、扁平上皮癌、扁平苔癬、正常粘膜の順に高値を示した。円形度と針状比の計測結果から扁平苔癬は核形態の歪みを示した。大小不同性の指標であるNACVは扁平苔癬が扁平上皮癌よりも高値を示した。

結論：口腔扁平苔癬の細胞像では、核形態に悪性を思わせる所見を呈するため注意を要する。

Key words : Oral lichen planus, Cytology, Precancerous condition, Nuclear morphometry, Image analysis

緒言

口腔粘膜疾患の中には、癌化するものがある。これらには細胞や組織構造が癌化しやすい形態に変化する前癌病変（白板症、紅板症など）と、細胞環境が癌化を惹起しやすい状態に変化する前癌状態（扁平苔癬、梅毒性口内炎、Plummer-Vinson症候群、口腔粘膜下線維腫症など）がある¹⁻³⁾。

口腔扁平苔癬は前癌状態として扱われており、過去の報告では、1%前後に悪性転化が生じるといわれている⁴⁾⁵⁾。病理組織所見では、表層の錯角化症、上皮突起の鋸歯状化、上皮基底層直下のリンパ球の帯状浸潤と、それに伴う基底細胞層の液状変性や上皮の基底側や上皮下結合組織上部の civatte body の出現が特徴とされる⁶⁾。細胞診では、多数のリンパ球とともに変性した扁平細胞や核の反応性腫大を伴う扁平細胞が出現する。

われわれは過去に、核異型度解析法を用いて口腔病変の細胞学的特徴を解析した⁷⁻⁹⁾。口腔扁平苔癬の核異型度解析も行ったが⁹⁾、今回、さらに症例数を追加して解析を行ったので報告する。

対象

2007年4月から2013年12月までに島根大学医学部附属病院において、病理組織検査の結果、扁平苔癬と診断された29例（男性11例、女性18例、10~80歳、平均62歳）を用いた。細胞診は、臨床所見より舌腫瘍、舌炎、扁平苔癬等が疑われたため施行された。病理組織検査は細胞診と同時に、あるいは細胞診から1ヶ月以内に行われた症例を用いた。

口腔扁平苔癬の部位は、頬粘膜19例、歯肉5例、舌4例、口唇1例であった。

対照群として、口腔扁平上皮癌（28例）、正常舌粘膜（10例）を用いた。口腔扁平上皮癌は、細胞診と病理組織検査が施行され、病理組織学的に扁平上皮癌と診断された28症例を用いた。正常舌粘膜は、過去の解析⁹⁾と同じく、同意を得られた健常者10名より細胞診を行って採取した。

方法

細胞採取方法

病変部から綿棒擦過により細胞を採取した。

細胞所見の評価

パパニコロウ染色標本より、背景の所見、リンパ球、好中球の浸潤の様子、細胞質の所見、角化の所見を検討した。核の所見は、客観的核異型度解析法により検討した。

核異型度解析

核異型度解析には、画像解析ソフト（三谷社 Mac Scope[®]）

Cytological features of oral lichen planus

Teruaki Iwahashi (DDS)
Katsumi Hideshima (CT, IAC)
Joji Sekine (DDS)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shimane University
Faculty of Medicine (Chief: Prof. Joji Sekine)

を用いた。対象細胞は、核を有する扁平上皮細胞とした。計測項目は、核の大きさの指標として核面積 (μm^2) と周囲長 (μm)、核形態の指標として円形度 (4π 核面積/周囲長 2) と針状比 (絶対最大長/対角比)、大小不同性の指標として核面積変異係数 NACV (Coefficient of Variation of the Nuclear Area)、(核面積標準偏差/平均核面積 $\times 100\%$) を求めた。これらの解析結果の平均値を、口腔扁平上皮癌、正常舌粘膜の解析結果の平均値と比較検討した。

検定方法

有意差検定は、Fisher's PLSD (Protected Least Significant Difference) 法によって行った。P < 0.05で有意差ありとして検定を行った。

なお、本研究はヘルシンキ宣言を遵守して行った。

結果

細胞所見

パパニコロウ染色の所見では、背景は比較きれいであった。リンパ球、好中球の浸潤の様子は、多くの場合がリンパ球優位であった。扁平上皮の所見は、変性の影響による two-tone 化や、分化した上皮細胞にみられるケラトヒアリン顆粒が目立った。角化の所見は、角化亢進による光輝性細胞の増加や、脱核した無核細胞が出現する場合があった (図 1 a)。

核異型度解析

核の大きさの指標となる核面積と周囲長は扁平上皮癌が最も大きく、以下、扁平苔癬、正常粘膜の順であった。扁平苔癬の核の大きさは、正常粘膜に比べると、より扁平上皮癌に近い結果を示した。扁平苔癬の円形度は扁平上皮癌と同様に低い値を示し、針状比は扁平上皮癌より低い正常粘膜よりも高い値を示した。この計測結果から、扁平苔癬における核形態の尖った歪みが明らかとなった (図 2)。一方、大小不同性の指標である NACV は、扁平苔癬が扁平上皮癌よりも高い値を示した (図 2)。図 3 に核異型度解析の結果をまとめて示した。

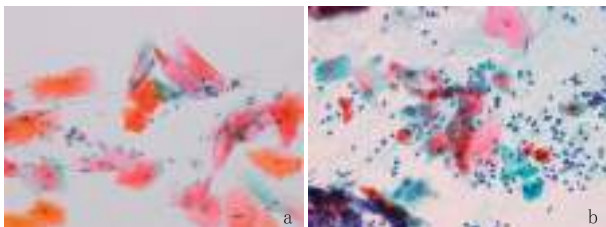


図 1 口腔扁平苔癬と扁平上皮癌の細胞像

ガラスによる検鏡では、口腔扁平苔癬(a)は、背景がきれいで、炎症細胞はリンパ球優位で、two-tone cell や光輝性の強い角化細胞、ケラトヒアリン顆粒を有する細胞が見られる。核の大小不同も確認されるが、扁平上皮癌 (b) のようなクロマチンの増加は伴っていない (パパニコロウ染色, $\times 40$)。

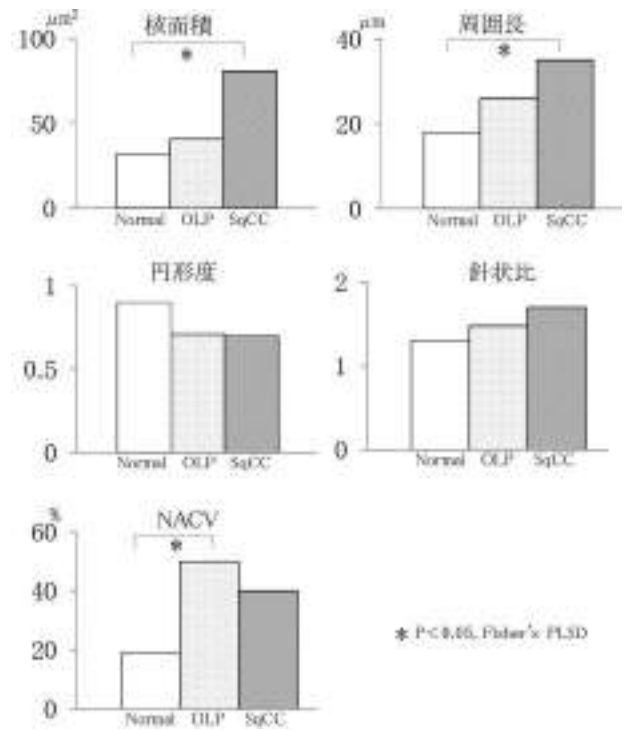


図 2 核異型度解析結果

核の大きさの指標である核面積と周囲長は、扁平上皮癌、扁平苔癬、正常粘膜の順に大きな値を示した。扁平苔癬の円形度は扁平上皮癌と同様に低い値を示し、針状比は扁平上皮癌ほどではないにせよ正常粘膜よりも高い値を示した。大小不同性の指標である NACV は、扁平苔癬は扁平上皮癌よりも高い値を示した (Normal: 正常粘膜, OLP: oral lichen planus, SqCC: squamous cell carcinoma)。

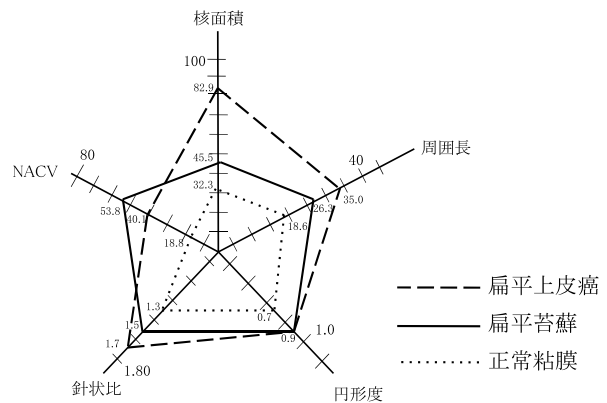


図 3 核異型度解析結果の比較

口腔扁平苔癬の核異型度は、正常粘膜に比較するとより扁平上皮癌に近い数値を示した。

考察

口腔扁平苔癬の病理組織学的な特徴として、表層の錯角化症、上皮層直下のリンパ球の帯状浸潤とそれに伴う基底細胞を中心とした扁平細胞の液状変性があげられる⁶⁾。

今回みられたリンパ球を主体とする炎症性背景は、口腔扁平苔癬にみられる長期の慢性炎症の影響を反映しているものと考えられた。また、ケラトヒアリン顆粒の出

現や two-tone 化も慢性炎症の影響と考えられた。

一方、口腔扁平苔癬の組織診では、上皮細胞の N/C 比が高くなることが報告されている¹⁰⁾。久山ら¹¹⁾は、細胞診においても同様の報告を行っている。われわれの過去の検討でも、口腔扁平苔癬には慢性炎症による核の変化が強く現れていた⁹⁾。

今回行った核異型度解析結果から、口腔扁平苔癬は正常粘膜より核面積と周囲長が大きいことから核が大きく、円形度が小さく針状比が大きいことから核の尖った歪みがあり、NACV が大きいことから核の大小不同性が強いことが示され、前回の解析結果⁹⁾と同様に、強い核形態の変化を示すことが明らかとなった。しかし、核の切れ込み、クロマチンの増加などの悪性所見はないことから、これらは反応性の変化であると考えられた。

以上より、核形態に異常がみられる場合でも反応性の変化であることがあるため、悪性と誤判定しないよう、臨床経過を考慮して注意深く観察することが必要であると考えられた。

結論

口腔扁平苔癬の細胞像では、核形態に悪性を思わせる所見を呈するため注意を要する。

Summary

Objective: This study was undertaken to clarify cytological features of oral lichen planus by nuclear morphometry analysis.

Study Design: Twenty nine cases of oral lichen planus were examined. Cytological findings of background, inflammatory cells, keratinocytes and cytoplasm were examined. Nuclear morphometry analysis was performed using image analysis software (MacScope®). The mean nuclear area, the nuclear perimeter, the circular rate, the largest to the smallest dimension ratio (LS ratio) of the nuclei, and the coefficient of variation of the nuclear area (NACV) were measured. The results were compared with those of squamous cell carcinoma (28 cases) and the normal mucosa (10 cases).

Results: Pap specimen of oral lichen planus showed inflammatory background with predominant lymphocyte. Squamous cells showed two-tone color and keratohyalin granules.

The mean nuclear area and the nuclear perimeter were higher in cases of squamous cell carcinoma than those of oral lichen planus and the normal mucosa, and higher in cases of oral lichen planus than those of the normal mucosa. The nucleus morphological change was shown measuring the circular rate and LS ratio of the nuclei. NACV of oral lichen planus was higher rather than that of squamous cell

carcinoma.

Conclusion: These nucleus features of oral lichen planus would be tricky to distinguish from malignancies.

参考文献

- 1) Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, et al. Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978; 46: 517~539.
- 2) Barnar NA, Scully C, Eveson JW, et al. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1993; 22: 421~424.
- 3) *Histological typing of cancer and precancer of the Oral Mucosa.* 2nd Ed, World Health Organization, 1997; p.9~31.
- 4) van der Meij EH, Schepman KP, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; Aug; 96(2): 164~71.
- 5) van der Meij EH, Mast H, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol.* 2007; Sep; 43(8): 742~8.
- 6) 櫻井仁亨, 岡田憲彦, 小村健. 口腔扁平苔癬における臨床診断と病理診断の相関. *日口粘膜誌* 2011; 17(2): 39~43
- 7) Sekine J, Uehara M, Hideshima K, et al. Predictability of lymph node metastases by preoperative nuclear morphometry in squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer Detection and Prevention* 2003; 27: 427~433.
- 8) Karino M, Nakatani E, Hideshima K, et al. Applicability of preoperative nuclear morphometry to evaluating risk for cervical lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *PLoS One.* 2014; Dec; 30: 9(12)
- 9) 秀島克巳, 関根浄治. 口腔扁平苔癬の細胞診断学的検討. *日本臨床細胞学会九州連合会雑誌* 2004; 35: 97~101.
- 10) 嶋田誠, 篠原正徳, 原田猛・他. 口腔前癌病変, 前癌状態の悪性化能に関する組織学的検討. *日口外誌* 1994; 40: 107~112.
- 11) 久山佳代, 杉浦里恵, 松本敬・他. 口腔白板症および扁平苔癬の比較細胞学的検討. *日臨細胞誌* 2000; 39(6): 429~436.

原著

口腔扁平上皮細胞診における境界病変の取り扱い

島根大学医学部歯科口腔外科学講座 (主任: 関根浄治教授)

秀島 克巳 (CT, IAC) 岩橋 輝明 (DDS) 関根 浄治 (DDS)

【内容抄録】

目的: 口腔細胞診で境界病変と判定された症例の病理学的所見を明らかにすること。

対象と方法: 2007年6月1日から2014年5月31日までに、当科で行った細胞診1,915例 (男性880例, 女性1,035例) を対象とした。細胞判定は、ベセスダ分類に準じた。判定に難渋した症例は、NILM ~ LSIL, LSIL ~ HSIL, HSIL ~ SCC とし、これらを境界病変とした。境界病変436例のうち74例に対して病理組織学的診断が行われた。

成績: 細胞の採取部位は、舌657例, 歯肉536例, 頬粘膜357例, 口蓋101例, 上・下顎骨66例, 口底64例, 口唇58例, 唾液腺18例, その他58例であった。細胞判定は、NILM 1,335例, LSIL 177例, HSIL 259例, SCC 121例, QNS 23例。また、境界病変では、NILM ~ LSIL 177例, LSIL ~ HSIL 205例, HSIL ~ SCC 54例であった。病理組織学的検査の結果、NILM ~ LSIL 2例 (18.1%), LSIL ~ HSIL 16例 (32.7%), HSIL ~ SCC 10例 (71.4%) が扁平上皮癌と診断された。

結論: 境界病変のうち、HSIL ~ SCC では71.4%が病理組織学的に悪性、LSIL ~ HSIL では32.7%が悪性という結果であった。しかし、NILM ~ LSIL と判定された症例の18.1%にも悪性所見が見られたことから、境界病変と判定された症例には病理組織生検を行うことが望ましい。

Key words : Oral cancer, Cytological criteria, Borderline lesion

緒言

島根大学医学部附属病院歯科口腔外科では、口腔粘膜病変や口腔がん検診に細胞診を積極的に活用している¹⁾。口腔細胞診の目的は、炎症と腫瘍の鑑別をはじめ、良悪性の質的診断、ウイルス感染細胞の同定、化学療法の効果判定等である^{2,3)}。

しかし、口腔は唾液や細菌叢の存在により常に慢性炎症の状態にあること、また正常な口腔粘膜においても食物等による温度・機械的刺激により色調等に常に変化が起こっており、視診や触診のみによる病変の鑑別は容易でない¹⁾。さらに、化学放射線療法により細胞像に影響を与えることがある²⁾。

口腔細胞診では、近年ベセスダシステムに準じた判定が主流となっているが⁴⁾、NILM ~ LSIL, LSIL ~ HSIL, HSIL ~ SCC 等の判定には難渋することがある⁵⁾。

本論文では、当科における細胞診の現況と、上記の境界病変に対して病理組織学的検討を行ったので報告する。

Histopathological Evaluation of Borderline Lesions in Oral Cytology

Katsumi Hideshima (CT, IAC)
Teruaki Iwahashi (DDS)
Joji Sekine (DDS)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shimane University
Faculty of Medicine (Chief: Prof. Joji Sekine)

対象と方法

対象は、2007年6月1日~2014年5月31日までに島根大学医学部附属病院歯科口腔外科で細胞診が行われた1,915例である。まず、細胞診対象疾患の概要 (性別、細胞採取部位、判定分類等) を検討した。細胞診断は、われわれが考案した診断アルゴリズムを用い (図1)^{5,6)}、判定はベセスダシステム (NILM, LSIL, HSIL, SCC) に準じた。さらに、NILM ~ LSIL, LSIL ~ HSIL, HSIL ~ SCC を境界病変とした。

細胞診で各区分判定に苦慮した症例を境界病変群として取り扱った74症例について、悪性所見の有無等を検討した。

本論文の研究内容はヘルシンキ宣言を遵守して行なった。

結果

口腔細胞診の対象年齢は、2~99歳で平均66.9歳であった。性差では、男性880名 (66.3歳)、女性1,035名 (67.4歳) で女性に多い傾向にあった。細胞採取部位は、舌がもっとも多く657例、歯肉536例、頬粘膜357例、口蓋101例、上下顎骨66例、口底64例、口唇58例、唾液腺18例、その他58例であった。

判定は、NILM 1,335例、LSIL 177例、HSIL 259例、SCC 121例、QNS 23例であった。

一方、境界病変とされた症例は、NILM ~ LSIL 177例

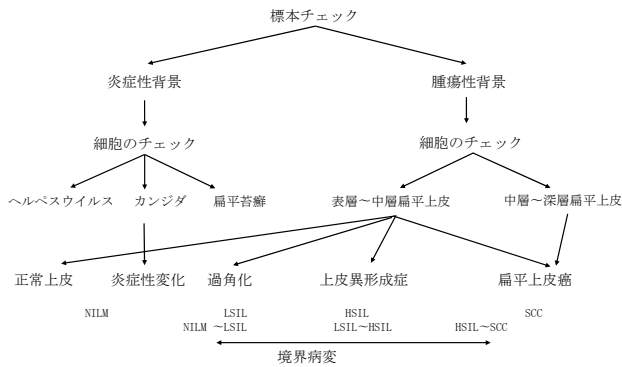


図1 口腔細胞診断アルゴリズム

(写真1 a, b), LSIL ~ HSIL 205例, HSIL ~ SCC 54例であった。これらのうち、病理組織学的検索はNILM ~ LSIL 11例 (6.3%), LSIL ~ HSIL 49例 (21.0%), HSIL ~ SCC 14例 (25.9%) に対して行われた。結果、NILM ~ LSIL では2例 (18.1%) (写真2), LSIL ~ HSIL では16例 (32.7%), HSIL ~ SCC では10例 (71.4%) が病理組織的に扁平上皮癌と診断された (表1)。

考察

われわれは1990年初頭より口腔の細胞診に携わっているが、上皮異形成症と初期癌の鑑別、唾液腺腫瘍の判定には難渋してきたのが事実である^{1,2)}。そこで、これらの鑑別の一助として、われわれは過去にさまざまな口腔病変の核異型度解析を試みた⁷⁻⁹⁾。その結果、通常悪性腫瘍で顕著に見られる核形態の変化、針状比の上昇、大小不同性などが、炎症性疾患や良性腫瘍においても散見されることが明らかとなった^{5,7-9)}。

これらを踏まえたうえで、われわれはオリジナルの口腔細胞診判定アルゴリズムを策定した (図1)^{5,6)}。ところが、この診断アルゴリズムに準じて、判定に難渋する境界病変が存在する。とくに、上皮異形成症の診断については、口腔病理医の中でもさまざまな議論がなされている¹⁰⁾。そこでわれわれは、境界病変を詳細に検討するために、NILM ~ LSIL, LSIL ~ HSIL, HSIL ~ SCC の判定を行っている⁶⁾。

今回の検討では、表1に示すようにHSIL ~ SCCでは71.4%が病理組織学的に悪性、LSIL ~ HSILでは32.7%が悪性という結果であった。ところが特筆すべきは、細胞診でNILM ~ LSILと判定された症例の18.1%に悪性所見が見られたことである。子宮頸癌では上皮異形成の時点で全層に異型細胞がみられ、上皮内癌を経て段階的に浸潤癌へと移行するいわゆる全層置換型の扁平上皮癌が多いとされている¹¹⁾。しかし、口腔においては表層細胞に異型がみられない表層分化型を呈するものがある¹²⁾ (写真3)。口腔細胞診における最大の特徴は、婦人科領域と異なり全層置換型上皮内腫瘍の細胞像にみられる出現形態を示さないことである¹¹⁾。

表層分化型扁平上皮癌は、WHO分類¹³⁾では異型細胞

表1 境界病変436例の取り扱い

分類	NILM ~ LSIL	LSIL ~ HSIL	HSIL ~ SCC
症例数	177	205	54
年齢 (歳代)	60~80	30~90	30~90
性別 (♂:♀)	4 : 7	18 : 31	5 : 9
生検・手術施行例	11	49	14
生検・手術施行例 (%)	6.3%	21.0%	25.9%
悪性であった症例数	2	16	10
悪性症例の割合	18.1%	32.7%	71.4%
組織分類			
炎症	4	12	0
上皮異形成	2	10	4
癌	2	16	10
嚢胞など	3	11	0
採取部位			
舌	5	13	9
歯肉	3	15	3
頬粘膜	2	3	1
口腔	1	18	1

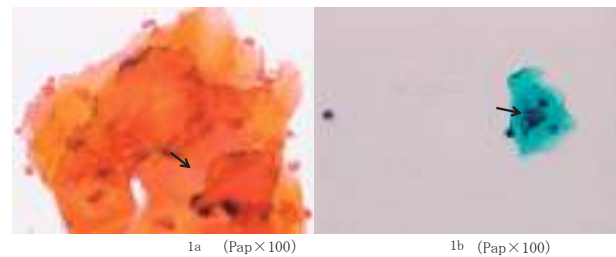
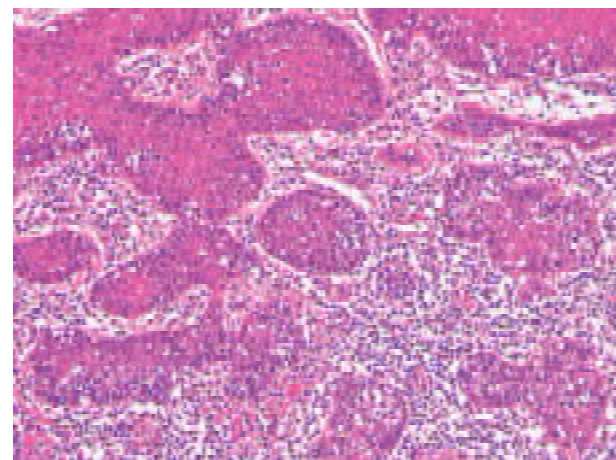


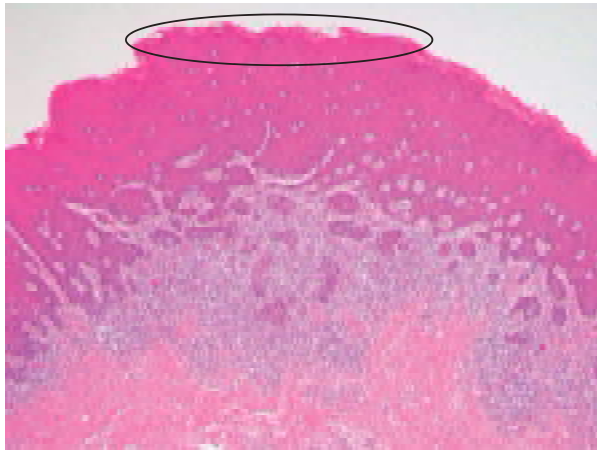
写真1 a, b. NILM ~ LSILで細胞採取量が全体的に少ない数個の白血球と角化が見られる細胞質を持つ軽度核腫大細胞 (矢印, Pap × 100)。



SCC (HE × 20)

写真2 扁平上皮がんの病理組織像
腫瘍胞巣を構成する細胞の核は、不整や大小不同を伴う異型が見られ、核分裂も増加している。(H,E × 20)

が上皮の基底側2/3以下にみられる mild-moderate dysplasiaに相当する¹¹⁾。これらの病変の中には、直接浸潤癌に進展するものがあり、口腔に特有の癌化のパターンと考えられてる。さらに、表層分化型は臨床的に悪性に見えず、角化傾向を示すことが多いため、深層の異型細胞が採取されにくい⁶⁾ (図2)。したがって、口腔細胞診の判定には病変の経過や治療歴などといったさまざまな臨床情報を加味することが大切である¹⁴⁾。さらに、今回の検



SCC (HE×4)

写真3 口腔扁平上皮の進展形式

表層分化型で粘膜上皮は全体的に肥厚しており、腫大した核は基底側から不規則な胞巣を形成して間質内に浸潤している(○部は、NILM ~ LSIL 由来細胞の採取部位に相当する、H,E ×4)。

討では、細胞診でNILM ~ LSIL と判定された症例の18.1%に悪性所見が見られたことから、臨床的に悪性を疑う所見を有する症例で、境界病変と判定された症例は病理組織診断検索が必要である。

結語

細胞診で境界病変と判定された症例では、病理組織診断検索が必要である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Objective: Purpose of this study is to reveal the histopathological features of the borderline lesions diagnosed by cytology.

Study Design: One thousand nine hundred and fifteen examinees (male 880, female 1,035) underwent cytological examination from December 2007 to July 2014 at Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shimane University Hospital. Cytology specimens were examined according to Bethesda system (NILM, LSIL, HSIL and SCC). Specimens diagnosed as NILM ~ LSIL, LSIL ~ HSIL and HSIL ~ SCC were defined as borderline lesions. Histopathological examination was applied to 74 of 436 borderline lesions considering clinical courses.

Results: Cytological specimens were taken from gingiva (263 cases), tongue (259 cases), and buccal mucosa (145 cases), palate (57 cases), lip (39 cases) and others (52 cases). Cytological diagnosis was NILM (659 cases), LSIL (89 cases), HSIL (20 cases), SCC (41 cases) and QNS (quality not sufficient: 6 cases). Squamous cell carcinoma was manifested in 28 cases (NILM ~ LSIL: 2 cases(18.1%),

LSIL ~ HSIL:16 cases(32.7%), HSIL ~ SCC:10 cases (71.4%).

Conclusion: Histopathological examination should be applied to the borderline lesions diagnosed by cytology, as malignancies are found out even in 18.1 % of NILM ~ LSIL cases.

参考文献

- 1) 関根浄治:細胞診の口腔外科臨床への応用. 日本口腔腫瘍学会誌 2007;19(4):190~194
- 2) 秀島克巳, 水町恵美, 藤田修一, 関根浄治:口腔扁平上皮癌の化学療法による細胞像の変化, 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 2002;33:96~99
- 3) 久山佳代, Fifita S.F., 松本 敬, 遠藤弘康, 高橋久雄, 加藤 拓・ほか. 口腔カンジダ症に関する臨細胞学的検討, 日臨細胞 2005;44:132~138
- 4) 田中陽一:細胞診の実際とトピックス 歯科口腔領域, 病理と臨床 2013;31:294~304
- 5) 関根浄治, 秀島克巳, 小池尚史, 市山友子, 狩野正明:口腔扁平上皮癌の核形態に関する検討, 島根県臨床細胞学会会誌 2014;25(1):7~10
- 6) 柴原孝彦, 浅野紀元, 浅野薫之, 縣奈見, 大島基嗣, 片倉朗・ほか. かかりつけ歯科医からはじめる口腔がん検診 Step 1・2・3. 医歯薬出版株式会社 2013;26~62
- 7) Sekine J., Uehara M., et al.: Predictability of lymph node metastases by preoperative nuclear morphometry in squamous cell carcinoma of the tongue, Cancer Detection and Prevention 2003;27:427~433
- 8) 秀島克巳, 関根浄治:口腔扁平苔癬の細胞診断学的検討, 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 2004;35:97~101
- 9) 狩野正明, 秀島克巳, 三浦典子, 渡邊正章, 東 泰輔, 岡 沙代子・ほか:核異型度解析による舌癌の頸部リンパ節転移の予測~細胞診標本への応用~. 日臨細胞島根県会誌 2011;22:14~18
- 10) 朔 敬. 口腔粘膜扁平上皮癌とその境界病変:組織学的評価に関する新しい動向とその病理学的背景. 新潟歯学会誌 2002;32(2):209~224
- 11) 田中陽一:口腔粘膜疾患における細胞診について, 日本歯科評論増 2007;33~38
- 12) 日本口腔腫瘍学会/編. 口腔癌取り扱い規約 第1版, 東京:金原出版 2010;2~28
- 13) Gale, N., Westra, W., et al.: Epithelial precursor lesions, World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & genetics. Head and neck tumours. International Agency for Reserch on Cancer (IARC). (Barnes, L., Eveson, J.W., et al. eds.), Head and neck tumors, IARC Press, Lyon 2005;177~180

- 14) 化学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン2009年度版, 日本口腔腫瘍学会: 日本癌治療ガイドライン作成ワーキンググループ, 日本口腔外科学会: 口腔診療ガイドライン策定委員会合同委員会編 2009

原著

かかりつけ医療機関で行う口腔病変検出システムの運用状況

島根大学医学部歯科口腔外科学講座

渡邊 正章 秀島 克巳 岩橋 輝明 関根 浄治

【内容抄録】

目的：口腔がんの早期発見を目的に、かかりつけ医療機関と連携した細胞診を用いた口腔病変検出システムを確立し、島根県内で運用を開始した。本システムは、細胞診断資格を有する口腔外科指導医が診断を行なうため、臨床上のアドバイスを的確に報告することができる。今回、その有用性について、検証したので報告する。

方法：平成19年12月から平成26年5月までに本システムで細胞診を行った763症例が対象である。細胞採取部位、細胞診判定結果ならびに、その後、実際に病理組織診断を行った臨床経過を併せ調査した。

成績：763症例の内訳は、男性303例（平均68.0歳）、女性460例（平均70.2歳）であった。細胞採取部位は、舌243例、頬粘膜138例、下顎歯肉134例、上顎歯肉99例、上下顎歯肉11例、口蓋52例、口唇36例であった。細胞診の結果、NILMが611例、LSILが85例、HSILが20症例、SCCが41例、判定不能が6例であった。病理組織検査が実際に施行された35例のうち、悪性病変は29例（口腔がん検出率3.8%）であった。

結論：本検診システムは、口腔がんの早期発見に有用と思われた。

Key words : Oral cancer, Early detecting, Cytology, General practitioner, Histopathological examination

緒言

口腔がんは身体に生じるがん全体のわずか2~3%（頭頸部がんでは約4%）に過ぎないが、本邦での発症は近年増加傾向を示しており、罹患者数は年間約13,000人、死亡者数は年間6,000人を超えた¹⁻³⁾。口腔がんはStage I~IIであれば5年生存率は約90%と十分に制御可能な疾患であるが、Stage III以上の進行例では予後は極めて不良となり、機能再建まで考慮すると手術侵襲も大きくなるため、他の悪性疾患と同様に早期発見が望まれることは言うまでもない⁴⁻⁶⁾。

口腔内は唾液や細菌叢により、慢性炎症の状態にあることや、正常な口腔粘膜においても、全身状態や食物による温度、機械的刺激により色調等に常に異常が起こっているため、視診や触診のみによる病変の鑑別には難渋することが多い⁷⁾⁸⁾。そのため、口腔病変の確定診断を得るためには生検による病理組織診査が必須であると考えられる⁹⁾¹⁰⁾。しかし、生検は少なからず外科的侵襲を加えることになるため、われわれ口腔外科医は日常の口腔

外科臨床においてまず口腔細胞診を行っている。口腔細胞診は、腫瘍と感染症の鑑別、腫瘍であれば良悪性の質的診断、さらにカンジダや特徴的なウイルス疾患についても推定診断を行うことが可能で、被験者に対して低侵襲性であるといった利点がある。

このように口腔外科臨床において口腔がんの診断精度向上を目的に口腔細胞診を用いている。さらなる口腔がん早期発見を目指し、平成19年12月よりかかりつけ医療機関と連携した口腔がん検出システムを構築・運用してきた¹¹⁾。今回、本検出システムの運用状況に関して分析のうえ、その有用性について検討したので報告する。

対象

平成19年12月から平成26年5月までの6年6ヶ月間に、出血や疼痛、潰瘍や腫瘍形成などの口腔粘膜症状を主訴に、島根県内のかかりつけ医療機関（かかりつけ歯科医院・医院、病院歯科等）を受診し、腫瘍性病変やそれが疑われると判断し、本システムにおいて実際に細胞診を施行した763症例（男性303名：5~99歳；平均60.9歳、女性：460名；6~104歳；平均70.2歳）を対象とした。

方法

本システムの概略図を図1に示す。細胞検体はすべてかかりつけ医療機関にて採取した。細胞は同一部位より、3回採取され、アルコールプレートによる固定標本2枚と乾燥標本1枚を作製した。細胞診検査依頼書へは、臨床経過の詳細を可能な限り詳しく、明確に記載した。

Oral lesion detecting system in collaboration with general practitioners and Shimane University Hospital

Masaaki Watanabe (DDS)
Katsumi Hideshima (CT, IAC)
Teruaki Iwahashi (DDS)
Joji Sekine (DDS)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shimane University
Faculty of Medicine (Chief: Prof. Joji Sekine)

採取された細胞検体は、公益社団法人ヘルスサイエンスセンター島根にて、処理（Pap 染色：2 枚，Giemsa 染色：1 枚）を行い，細胞診検査依頼書と共に島根大学医学部歯科口腔外科学講座へ郵送した。

同講座において，細胞検査士によるスクリーニング後，日本臨床細胞学会細胞診専門医（日本口腔外科学会専門医・指導医，日本がん治療認定医機構がん治療認定医）1 名と，同細胞診専門歯科医 1 名の計 2 名で診断のうえ，報告書を作成した。判定はNILM，LSIL，HSIL，SCC の 4 段階で評価した。口腔領域の細胞診においてはベセスダ分類による明確な判定基準がなく，今回は便宜的にNILM とLSIL を陰性，HSIL とSCC を陽性とした。

報告書はすべてヘルスサイエンスセンター島根を通じて，もとのかかりつけ医療機関へ返送した。

結果

1. かかりつけ医療機関

本システムにおいて，細胞診標本を提出いただいた医療機関の内訳を図 2 に示す。かかりつけ歯科医院が最も多く 375 症例，次いでかかりつけ関連病院歯科 387 症例であった。1 例のみかかりつけ内科医院からの標本提出があった。

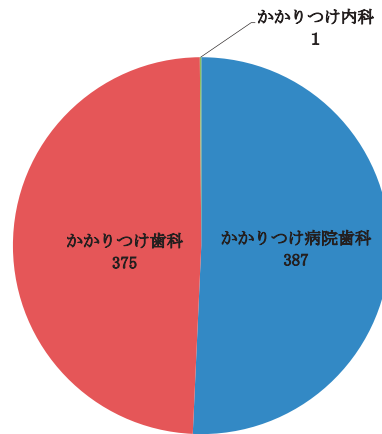


図 2 かかりつけ医療機関の内訳

標本の提出はかかりつけ歯科医院が最も多く 375 症例，次いで病院歯科 387 症例であった。1 例のみかかりつけ内科医院からの標本提出があった。

2. 細胞採取部位

細胞診を行った部位の内訳を図 3 に示す。舌 243 例 (32%)，頬粘膜 138 例 (18%)，下顎歯肉 134 例 (18%)，上顎歯肉 99 例 (13%)，上下顎歯肉 11 例 (1%)，口蓋 52 例 (7%)，口唇 36 例 (5%) であった。

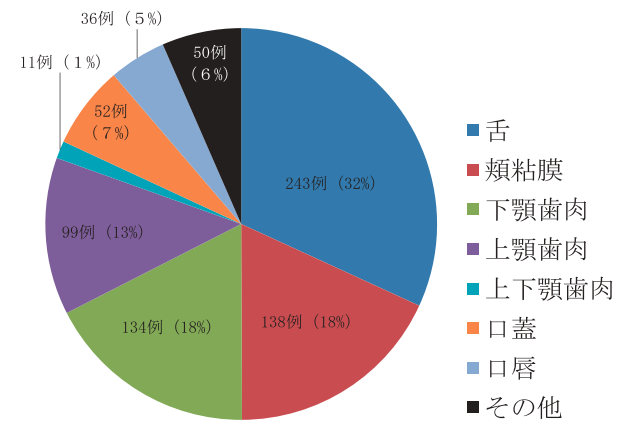


図 3 細胞採取部位

舌が最も多く 243 例 (32%)，次いで頬粘膜 138 例 (18%)，下顎歯肉 134 例 (18%)，上顎歯肉 99 例 (13%) の順となっている。

3. 細胞診の判定結果

細胞診の結果を図 4 に示す。NILM が 611 例 (80%)，

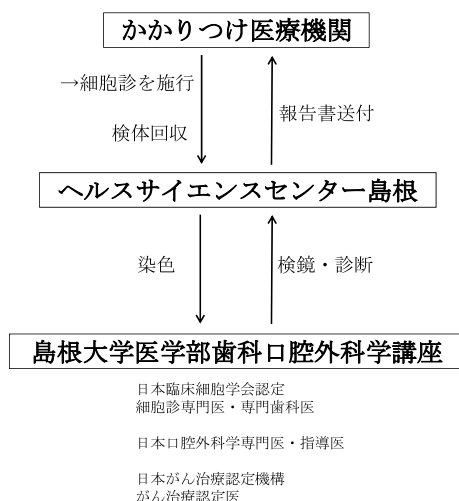


図 1 本システムの概略

細胞検体はすべてかかりつけ医療機関にて採取した。採取された細胞検体は，ヘルスサイエンスセンター島根にて，処理され当講座にて細胞診診断を行った。報告書はヘルスサイエンスセンター島根を通じて，もとのかかりつけ医療機関へ返送した。

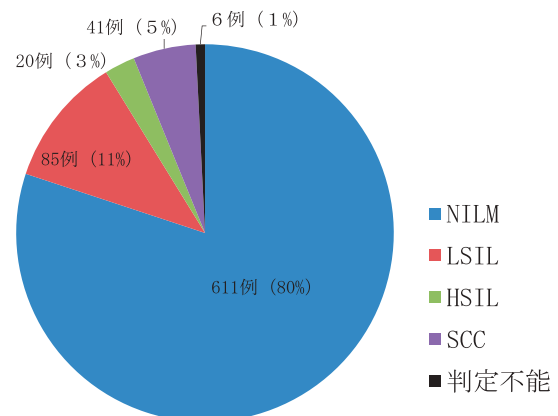


図 4 細胞診の判定分類

ベセスダ分類にて，NILM が 611 例 (80%)，LSIL が 85 例 (11%)，HSIL が 20 症例 (3%)，SCC が 41 例 (5%) であった。細胞採取量不足等による判定不能が 6 例 (1%) 認められた。

LSILが85例（11%）、HSILが20症例（3%）、SCCが41例（5%）、細胞採取量不足等による判定不能が6例（1%）であった。

4. 報告書

細胞判定の結果、陽性症例に対しては報告書には口腔外科専門医療機関へ紹介の必要性を記載した。また、疑陽性の症例に対しても、継続的な経過観察の必要性、細胞診の再検、口腔外科医療機関への紹介、ならびに生検の必要性等を推奨するコメントを記載した。

5. 病理組織実施症例

生検等を推奨した症例のうち、追跡し得た限りで、病理組織検査が実際に施行された症例は36例であり、その結果を表1に示す。検出し得た口腔がんは29例であり、本システムにおける口腔がん検出率は3.8%であった。なお採取された細胞数の不足により、腫瘍細胞が十分に採取できなかった3例については、細胞診では陰性であったが、組織診断では扁平上皮癌という結果になった。

6. 診断精度

病理組織診断については、軽度異形成（mild dysplasia）以下を陰性、中等度異形成（moderate dysplasia）以上を陽性とし、正診率を算出した（表2）。その結果、感度89.3%、特異度42.9%、陽性的中率86.2%、陰性的中率50%であった。

表2 診断精度

細胞診と組織診断の陽性・陰性より、診断精度を算出した。その結果、感度89.3%、特異度42.9%、陽性的中率86.2%、陰性的中率50%であった。

		組織診		計	
		陽性	陰性		
細胞診	陽性	25	4	29	陽性的中率 86.2%
	陰性	3	3	6	陰性的中率 50%
	計	28	7	35	
		感度	特異度		
		89.3%	42.9%		

考察

本システムを運用していく上での問題点は、かかりつけ歯科医師（あるいは医師）が細胞採取のポイントを十分に理解・習得しておかなくてはならないことにある。そのため本システム運用に際し、まず、われわれは細胞診の経験のない歯科医師・医師に対して、事前に講習会を開催のうえ、細胞検査士が細胞診標本の作製法（塗抹法・固定法等）の実地指導を行っている。

本システムの特徴は、口腔外科の専門医が細胞診断を担当することにある。そのため、かかりつけ医療機関へ返送する報告書に生検の必要性等を含めた実際の臨床に直結したアドバイスを記載することが可能である¹²⁾。

今回の検証にて、細胞診の標本を提出いただいたこの地域の医療機関を病院歯科・かかりつけ歯科が占めていることが分かった。そのため、歯科医師が口腔がんをは

表1 病理組織診断施行症例

細胞診は、NILM：陰性、LSIL：軽度異形成、HSIL：中等度～高度異形成、SCC：扁平上皮癌と表記した。追跡し得た限りで、病理組織検査が実際に施行された症例は35例であり、そのうち29例の口腔がんを検出した。本システムにおける口腔がん検出率は3.8%であった。

	年齢	性別	部位	細胞診	病理組織診
1	78	男	舌	SCC	非特異的潰瘍
2	82	男	咽頭	HSIL	扁平上皮癌
3	76	男	頬粘膜	HSIL	扁平上皮癌
4	50	男	上顎歯肉	SCC	肉芽腫性エプーリス
5	76	女	舌	HSIL	扁平上皮癌
6	67	男	舌	HSIL	扁平上皮癌
7	42	男	舌	HSIL	扁平上皮癌
8	99	男	舌	SCC	扁平上皮癌
9	72	女	口唇	HSIL	扁平上皮癌
10	75	女	舌	SCC	扁平上皮癌
11	60	男	下顎歯肉	SCC	扁平上皮癌
12	85	女	下顎歯肉	NILM	扁平上皮癌
13	80	男	下顎歯肉	SCC	扁平上皮癌
14	61	男	口蓋	NILM	肉芽組織
15	64	男	上顎歯肉	SCC	扁平上皮癌
16	54	男	舌	SCC	扁平上皮癌
17	78	女	頬粘膜	NILM	OIN
18	76	女	下顎歯肉	HSIL	OIN
19	31	女	舌	SCC	扁平上皮癌
20	77	男	舌	SCC	扁平上皮癌
21	73	女	上顎歯肉	SCC	扁平上皮癌
22	87	女	下顎歯肉	SCC	扁平上皮癌
23	76	男	下顎歯肉	NILM	扁平上皮癌
24	86	男	口蓋	SCC	正常口腔粘膜
25	77	女	下顎歯肉	SCC	扁平上皮癌
26	73	男	舌	NILM	扁平上皮癌
27	73	男	舌	LSIL	正常口腔粘膜
28	77	女	下顎歯肉	HSIL	OIN/CIS
29	93	男	下顎歯肉	SCC	扁平上皮癌
30	70	男	上顎歯肉	SCC	扁平上皮癌
31	88	男	下顎歯肉	SCC	扁平上皮癌
32	62	男	舌	SCC	扁平上皮癌
33	67	女	下顎歯肉	SCC	扁平上皮癌
34	81	男	下顎歯肉	SCC	肉腫
35	56	女	口蓋	LSIL	乳頭腫

はじめとした口腔病変を早期に検出するうえで、極めて重要な役割を担っていると考えられる¹³⁾。

細胞診の採取部位を検証すると、舌が多く、次いで頬粘膜、下顎歯肉と口腔がんの好発部位を反映していたと思われる。これらの部位が、検診を行う医師にとってもっとも直視・直達できる部位であり、このような結果が得られたと考えられる。

口腔領域における細胞診の評価法は、婦人科のようにベセスダ分類による明確な判定基準がなく、現在口腔がんワーキンググループで検討中の段階にある。そのため、今後早期に評価法を確立させる必要性があると考えられる。

口腔がんの検出率については、東京歯科大学と千葉県歯科医師会とが連携した口腔がん検診（平成4～23年、3,429名）で0.3%¹⁴⁾、また日本大学松戸歯学部と千葉県柏歯科医師会とが連携した口腔がん検診（平成5～18年、1,886名）で0.1%、日本大学松戸歯学部と玉川歯科医師会とが連携した口腔がん検診（平成13～18年、533名）で0.4%¹⁵⁾という報告がある。これらの報告と比較すると、今回の検証では口腔がん検出率3.8%と、高頻度にかんを検出できた。これは前者がスクリーニング的に行った集団検診であるのに対して、後者が口腔内に何かしらの違和感・自覚症状を有する患者さんが歯科医院を受診し、同院にて細胞診を施行した症例のみを対象としたためと考えられた。

結語

かかりつけ医療機関との連携による細胞診を用いた口腔病変検出システムは、口腔がんの早期発見に有用と思われた。

Summary

Objective: We have established oral lesions early detecting system using cytology specimens in collaboration with general practitioners and Shimane University Hospital. This system is advantageous to general practitioners because cytopathological specialist could suggest clinical advices from the viewpoint of oral and maxillofacial surgery. This paper describes feasibility of this system.

Study Design: Seven hundred and sixty three Patients were cytologically examined from December on 2007 to May on 2014 at medical and dental general practitioners in Shimane Prefecture. Details including sites, results of cytology, clinical course and histopathological examination were evaluated.

Results: Examinees were three hundred and three men (mean age: 68.0 years old) and four hundred and sixty women (mean age: 70.2 year old). Cytological specimens were taken from tongue (243 cases), buccal mucosa (138

cases), lower gingiva (134 cases), upper gingiva (99 cases), upper and lower gingiva (11 cases), palate (52 cases), lip (36 cases) and others (50 cases). Cytological diagnosis was NILM (611 cases), LSIL (85 cases), HSIL (20 cases), SCC (41 cases) and QNS (quality not sufficient: 6 cases). Histopathological examination was done in 35 cases, showing 29 cases of malignancy (Cancer detecting rate: 3.8%).

Conclusion: This detecting system would be feasible to detect oral cancer in early stages.

参考文献

- 1) 日本口腔腫瘍学会口腔癌治療ガイドライン作成ワーキンググループ 日本口腔外科学会口腔癌診療ガイドライン策定委員会合同委員会. 第2章 疫学. 日本口腔外科学会・日本口腔腫瘍学会編集, 科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン2013年度版. 東京: 金原出版, 2013: 11~20.
- 2) 日本頭頸部癌学会. 付3. 頭頸部悪性腫瘍全国登録1. 口腔癌. 日本頭頸部癌学会編集, 頭頸部癌取り扱い規約改訂第4版. 東京: 金原出版, 2005: 73~77.
- 3) 片倉 朗, 薬師寺 孝, 山内智博・他. 口腔がん・口腔粘膜疾患 検診の普及とその標準化の構造, 日歯医学会誌 2011; 30; 45~49.
- 4) 石橋浩晃, 関根浄治. 大学病院とかかりつけ歯科医院との連携による細胞診を応用した口腔がん検診システム, 日本口腔外科学会編集, 口腔外科ハンドマニュアル'11. 東京: クインテッセンス出版, 2011: 30: 91~94.
- 5) Sekine J, Sano K, H. Ikeda, et.al. Rehabilitation by means of osseointegrated implants in oral cancer patients with about four to six years follow-up. Journal of oral Rehabilitation 2006; 33: 170~174.
- 6) 渡邊正章, 石橋浩晃, 秀島克巳・他. 島根大学医学部附属病院歯科口腔外科で行っている口腔がん検診の現状, 島根臨床細胞 2013; 24: 13~18.
- 7) 関根浄治. 口腔がんの早期発見のための口腔病理医と口腔外科医の連携 口腔外科医の立場から. 日本口腔外科学会編集, 口腔外科ハンドマニュアル'10. 東京: クインテッセンス出版, 2010: 35~40.
- 8) 田中陽一. 口腔がんの早期発見のための口腔病理医と口腔外科医の連携 口腔外科医の立場から. 日本口腔外科学会編集, 口腔外科ハンドマニュアル'10. 東京: クインテッセンス出版, 2010: 41~47.
- 9) 篠原正徳, 原田 猛, 嶋田 誠・他. 舌扁平上皮癌の組織学的, 免疫組織学的検索-頸部リンパ節転移と各種転移因子との相関性について-, 日口外誌 1994; 40: 27~37.
- 10) Sekine J, Uehara M, Hideshima K, et. al. Predictability

of lymph node metastases by preoperative nuclear morphometry in squamous carcinoma of the tongue. *Cancer Detection and Prevention* 2003; 27: 427~433.

- 11) 秀島克巳, 石橋浩晃, 成相義樹・他. かかりつけ歯科医院と連携した口腔がん検診システムの有用性と今後の発展－第3報－, *島根歯科* 2011; 652: 17~19.
- 12) 渡邊正章, 石橋浩晃, 秀島克巳・他. 『かかりつけ歯科医院と連携した口腔がん検診システム』の有効性に関する検討－第6報－細胞診報告書記載事項に関する検討, *島根臨床細胞* 2012; 23: 11~13.
- 13) 浅野紀元, 浅野薫元, 縣 奈見・他. Prologue 口腔粘膜は歯科医師の専門領域. 柴原孝彦監修, かかりつけ歯科医からはじまる口腔がん検診 Step 1・2・3. 東京: 医歯薬出版 2013: 1~3.
- 14) 柴原孝彦, 野村武史, 山内智博・他. 口腔癌検診は有効か?－地域歯科医師会と行ってきた20年間の実績－, *頭頸部癌* 2011; 37: 381~389.
- 15) 久山佳代, 山本浩嗣. 細胞診による口腔癌検診, *口腔腫瘍* 2007; 19: 201~205.

症例報告

胆汁細胞診で確定診断を得たジアルジア症の一例

唐津赤十字病院検査技術課¹⁾ 佐賀大学医学部附属病院病理部²⁾

唐津赤十字病院外科³⁾ 唐津赤十字病院病理診断科⁴⁾

尾形 正也¹⁾ 甲斐 敬太²⁾ 靄田 有紗¹⁾ 井上 慎介¹⁾

永石 信二¹⁾ 古垣 浩一³⁾ 酒井 正³⁾ 田淵 正延³⁾ 木戸 伸一⁴⁾

【内容抄録】

背景：ジアルジア症は原虫の一種であるジアルジア（ランブル鞭毛虫）感染に起因する疾患である。亜熱帯を中心とした衛生環境が不良な地域で高率に見られるが、先進国でも旅行者感染症、性行為感染症、日和見感染症の一つとして近年注目されている。今回、総胆管結石を伴う胆嚢炎が疑われ、胆汁細胞診で確定診断を得たジアルジア症の一例を経験したので報告する。

症例：79歳男性。海外渡航歴はない。心窩部痛と発熱を主訴に近医を受診し、腹部超音波検査で急性胆嚢炎が疑われ当院紹介、入院となった。腹部 CT で下部胆管内に結石が疑われたが、内視鏡的逆行性胆管造影では結石は認めなかった。内視鏡的経鼻胆道ドレナージチューブからの胆汁細胞診で、左右対称の洋梨型を呈する虫体を認め、2個の核と鞭毛を有していた。栄養型のランブル鞭毛虫と報告し、メトロニダゾールの投与が開始され、症状は軽快した。

結語：ジアルジア症は本邦では比較的稀な疾患であるが、胆道系疾患の原因となる場合もある。胆嚢炎ないし胆管炎様の症状を呈する患者の胆汁細胞診では、本症を失念しないよう留意する必要がある。

Key words : Giardiasis, Cholecystitis, Bile juice cytology, Metronidazole

症例

79歳男性。

(68歳)、急性大動脈解離 (73歳)。

主訴

心窩部痛、発熱、嘔吐。

現病歴

心窩部痛と38°C台の発熱を主訴に近医を受診。抗生剤による加療がなされた。症状は一旦改善したが、翌々日の昼食後に再度心窩部痛と嘔吐を認め、近医を再診。腹部超音波検査で胆嚢壁の肥厚と胆泥を認め、急性胆嚢炎疑いの診断で当院紹介・入院となった。

生活歴

職業：農業。飲酒・喫煙なし。海外渡航歴なし。

既往歴

慢性 C 型肝炎 (60 歳)、気管支喘息 (63 歳)、高血圧

入院時血液検査所見

末梢血の白血球数は $70.8 \times 10^2/\mu\text{l}$ と正常範囲であったが、好中球分画は76%と軽度増加していた。好酸球の増加は認めなかった。生化学検査では総ビリルビンが3.63mg/dlと高値(直接型および間接型は未検査)で、肝胆道系酵素の上昇(AST 147IU/l, ALT 105IU/l, γ GTP 350IU/l, ALP 753IU/l)およびCRP値の上昇(5.8 mg/dl)を認めた。その他の血算・生化学検査所見に異常は認めなかった。

Giardiasis diagnosed by bile juice cytology, a case report

Masaya OGATA (CT, IAC)¹⁾

Keita KAI (MD)²⁾

Arisa TSURUTA (CT, IAC)¹⁾

Shinsuke INOUE (CT, JSC)¹⁾

Shinji NAGAISHI (CT, IAC)¹⁾

Koichi FURUGAKI (MD)³⁾

Masashi SAKAI (MD)³⁾

Masanobu TABUCHI (MD)³⁾

Shinichi KIDO (MD)⁴⁾

画像所見

前医での腹部超音波検査では、胆嚢は腫大し、全周性に壁肥厚を認めた。内部には胆泥を有し、胆嚢炎が疑われた(写真1)。入院時のCT検査でも胆嚢の腫大と壁肥厚を認め、底部に結石ないしポリープを疑う小さな高吸収を認めた。胆管は拡張し、下部胆管内に小結石を疑う

1) Department of Clinical Laboratory, Karatsu Redcross Hospital

2) Department of Pathology, Saga University Hospital

3) Department of Surgery, Karatsu Redcross Hospital

4) Department of Pathology, Karatsu Redcross Hospital

小さな高吸収を認めた(写真2)。内視鏡的逆行性胆管造影では、胆管の拡張は認められたが、胆管内に明らかな結石を指摘できなかった。悪性疾患の可能性も否定できなかったため、内視鏡的経鼻胆道ドレナージチューブを留置し、胆汁細胞診を3日間連続で行った。

胆汁細胞診所見

多数のカンジダと細菌(桿菌)とともに左右対称の洋梨型を呈する虫体を多数認めた(写真3)。炎症細胞は目立たなかった。強拡大像で、虫体は軸索を中心に左右対称の洋梨状を呈し、2個の核と複数の鞭毛を認めた(写真4)。特徴的な形態よりジアルジア(ランブル鞭毛虫)の栄養型と判定した。標本中には少数の胆管上皮細胞の集塊を認めたが(写真5)、核異型に乏しいN/C比の小さい細胞で、集塊辺縁の細胞質は保たれており、良性胆管上皮と考えた。

臨床経過

糞便の集卵法(MGL法)においてもジアルジアの嚢子が確認された。ジアルジア症の診断がなされ、直ちにフラジール(メトロニダゾール)の内服治療が行われ、胆嚢炎・胆管炎の症状は改善した。便中の嚢子も鏡検とDNA診断で陰性化を確認し、第28病日に軽快退院となった。

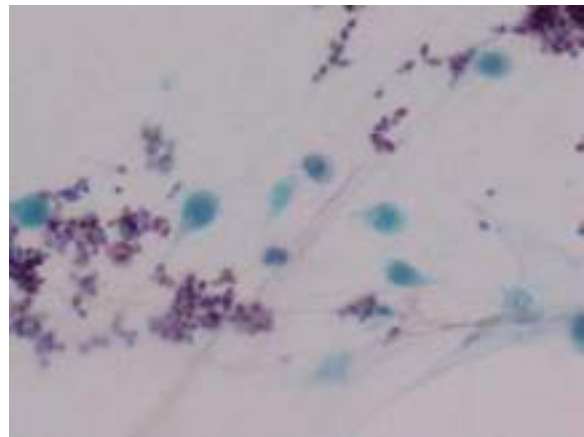


写真3 細胞診所見 Pap. 対物40倍
カンジダを背景に栄養型のジアルジア虫体を散見した。

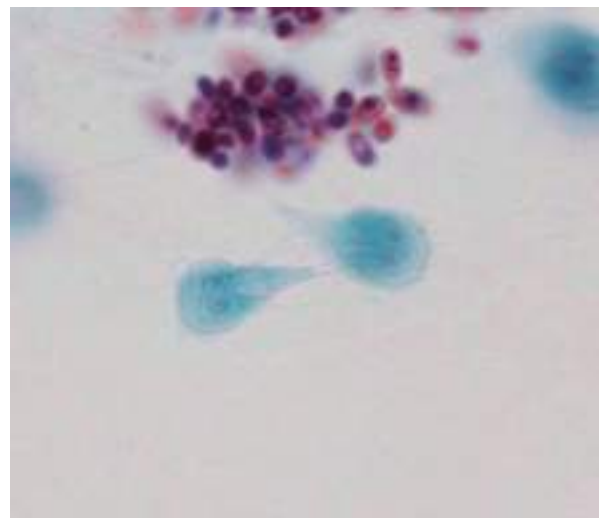


写真4 細胞診所見 Pap. 対物100倍
栄養型のジアルジア虫体は左右対称の洋梨型を呈し、2個の核と複数の鞭毛を有する。



写真1 胆嚢超音波画像
胆嚢腫大と壁肥厚を認め、内部に胆泥がみられる。

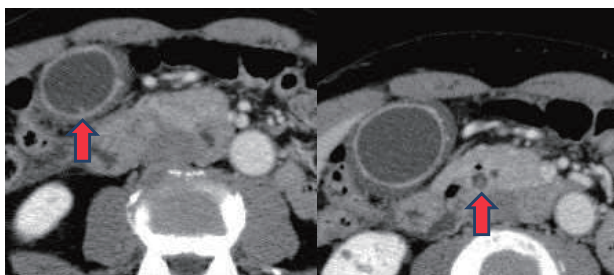


写真2 CT画像(左:A, 右:B)
A:胆嚢腫大と壁肥厚を認め、底部に結石ないしポリープを疑う小さな高吸収を認める。
B:下部胆管は拡張し、内腔に小結石を疑う小さな高吸収を認める。

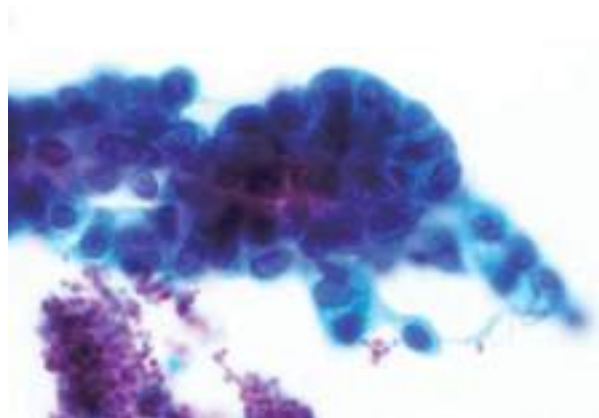


写真5 細胞診所見 Pap. 対物 100倍
小型均一な核からなる良性胆管上皮。

考察

ジアルジア症は、病原性腸管寄生原虫ジアルジア（ランブル鞭毛虫）の小腸寄生により発症し、遺伝子型は7タイプが知られている¹⁾。世界中に広く分布するが、感染者は熱帯・亜熱帯を中心とした衛生環境が不良な地域に多くみられる。先進国においては、途上国からの帰国者にみられる旅行者下痢症の原因として、また、人獣共通感染症でもあることから、家畜・コンパニオンアニマルを介した感染や男性同性愛者間での性感染症²⁾のリスクが懸念されている。本邦では、5類届出疾患（全数把握）に指定されており、診断した医師は7日以内に最寄りの保健所に届け出る必要がある。

ジアルジアの生活史は、栄養体と嚢子よりなる。栄養型虫体は洋梨型で、長径10–15 μm 、短径6–10 μm の大きさで、2個の核と4対の鞭毛を持ち、運動性を有する。虫体腹部の前半部は腸の粘膜などへ吸着するための吸着円盤が発達している。嚢子は長径8–12 μm 、短径5–8 μm のラグビーボール形で、内部に4個の核と鞭毛を持ち、外部環境に強い耐性を示し、水中では8 $^{\circ}\text{C}$ で2ヵ月以上、21 $^{\circ}\text{C}$ では約1ヵ月生存するといわれている³⁾⁴⁾⁵⁾。

潜伏期は2–3週間程度で、嚢子の経口摂取により感染し、十二指腸から空腸上部あるいは胆道系で栄養型となり⁶⁾、粘膜に吸着寄生し増殖する。ジアルジア症は、寄生部位により下痢、腹痛を主症状とする胃腸炎型と発熱、黄疸、右季肋部痛を主症状とする胆道炎型に大別される⁴⁾⁷⁾。胃腸炎型は、栄養型虫体の腸粘膜上皮への付着による物理的刺激と吸収障害が下痢を引き起こし、慢性感染また再感染の繰り返しによる微絨毛の平坦化、陰窩の消失が吸収不良症候群を起こすと考えられている¹⁾。胆道炎型では胆汁排泄障害や胆管炎により肝障害と胆道系逸脱酵素の上昇を見ることが多い⁷⁾。

ジアルジア症は、無症候性の感染者も多く、症状が軽微な場合はその診断に至らず、2次感染の原因となる事も稀ではない。自験例では、海外渡航歴はなく、同性愛者からの感染も否定的であった。職業は長年、農業に従事しており、家畜や堆肥などとの接触もあり、これらを介しての感染が考えられた。

ジアルジア症の予防方法は食前、用便後の手洗いの励行である。動物の糞便による環境汚染防止や、ハエ、ゴキブリなどの衛生害虫の駆除や、感染者、特に無症候性嚢子保有者を早期に発見し、治療することも予防法として重要である。

治療薬（第1選択薬：メトロニダゾール）は一般的に有効であるが、時に薬剤耐性がみられるため、効果が認められない場合には、即座に他剤へと切り替えることが望ましい。自験例においてはメトロニダゾールの投与により胆嚢炎・胆管炎の症状はすみやかに改善された。

ジアルジア症の診断確定には、粘膜の生検や十二指腸液、胆汁、糞便などの直接鏡検によりジアルジアの栄養型虫体または嚢子の検出が必要である⁶⁾。嚢子は下痢・

有形便を問わず、集嚢子法／ヨード染色法／特異蛍光抗体法により検出可能であるが、嚢子の排出は間欠的なため、複数回の糞便検査が必要である。胆道炎型のジアルジア症では、自験例と同様に、胆汁の細胞診で確定診断を得た例も報告されており⁸⁾、胆汁細胞診を鏡検する際に、本症を失念しないよう留意しなくてはならない。

まとめ

原因不明の胆道疾患や難治性下痢症では、ジアルジア感染を念頭に置いた検査を行う事で、感染者の早期発見につながり、2次感染の予防に繋がる場合がある。本症例は胆道炎型の病型であったが、胆汁細胞診検体でジアルジア感染を指摘できたことより、不要な胆嚢摘出を回避することができた。

Summary

Background: Giardiasis is one of the most common waterborne parasitic infections of the human worldwide. It is more common in developing countries than developed countries. We recently have experienced a case of giardiasis diagnosed by cytology of the bile juice.

Case: A 79-year-old man complaining fever and epigastralgia was admitted to our hospital for the treatment and examination of suspected cholecystitis. Although abdominal CT suggested the presence of gallstone and common bile duct stone, endoscopic retrograde cholangiography revealed no evidence of calculus. Bile juice cytology revealed many trophozoite giardias which have two nuclei, each with four associated flagella. Under the diagnosis of giardiasis, metronidazole was administrated. Symptoms improved dramatically after the treatment.

Conclusion: Although Giardiasis is relatively rare disease in japan, it sometimes causes biliary tract diseases. Therefore, Giardiasis should be also taken into consideration for cytological examination of bile juice in biliary tract diseases.

参考文献

- 1) 所正治, 竹内勤. 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸, 感染症, 腸管寄生虫症. 日本臨牀 別冊 (消化管症候群 (下)) 2009; 70~74
- 2) 大石毅, 川畑大輔, 高橋一郎・ほか. 繰り返し便塗抹染色を行い、確定診断に至った *Giardia lamblia* 腸炎の AIDS 症例, 東医大誌 2005; 63(5): 410~414
- 3) 河野敦子, 石川秀樹, 山本達雄・ほか. 経口腸管洗浄液を用いたランブル鞭毛虫感染率の検討, 日消誌 2008; 105: 1605~1611
- 4) 興梠憲男, 飯田三雄, 淵上忠彦・ほか. Giardiasis の

臨床：臨牀と研究 1986;63:158~162

- 5) 長寄寿矢, 小松英明, 柴田良仁, 山口広之・ほか. ランブル鞭毛虫症に合併した胆嚢癌の1例, 日消誌 2011;108:275~279
- 6) 松本主之, 檜沢一興, 浅野光一・ほか. ランブル鞭毛虫症, 胃と腸 2002;37:405~408
- 7) 浅野光一, 望月裕一, 野原栄・ほか. CA19-9高値を示したランブル鞭毛虫症の1例, 胃と腸 2002;37:849~854
- 8) 米満伸久, 松尾啓左, 小町理恵・ほか. 肝嚢胞で発症し内視鏡的経鼻胆管ドレナージチューブ排液中に虫体が検出されたランブル鞭毛虫の1例, Clinical Parasitology 2009;20:93~95

症例報告

オンコサイト変化を伴った唾液腺導管癌の1例

福岡大学病院 病理部・病理診断科¹⁾ 福岡大学医学部 病理学講座²⁾
相知 優子¹⁾ 松本 慎二¹⁾ 青木光希子²⁾ 小島勝己¹⁾
大石 朋子¹⁾ 原川 政彦¹⁾ 鍋島 一樹¹⁾²⁾

【内容抄録】

背景：オンコサイトとはミトコンドリアを豊富に含む好酸性の顆粒状の細胞質を有する細胞で、唾液腺腫瘍においては、ワルチン腫瘍、オンコサイトーマ、オンコサイト癌に代表される腫瘍に出現する細胞を示す。しかしながら、上記以外の唾液腺腫瘍にもオンコサイトへの分化を示すことが知られている。今回我々は、オンコサイト変化を伴った唾液腺導管癌の1例を経験したので報告する。

症例：60歳代、男性。画像診断にて右耳下腺内に2 cm大の腫瘍を認め無痛性で、顔面神経麻痺症状なし。穿刺吸引細胞診にて泡沫状の豊富な細胞質を有する中間細胞様の細胞の存在より粘表皮癌を疑った。しかし、摘出された耳下腺の最終病理診断は唾液腺導管癌であった。

結論：オンコサイト変化は症例によって細胞像が多彩で、粘表皮癌の中間細胞に類似した微細な空胞状変化を示すことがある。広く、泡沫状の豊富な細胞質を呈する中間細胞様の細胞を認めても、背景、細胞集塊の性状、出現細胞種、細胞質内小腺腔の有無などの詳細な観察を行い、粘表皮癌の鑑別腫瘍として常に唾液腺導管癌の可能性を考慮すべきである。

Key words : salivary duct carcinoma, oncocytic change, mucoepidermoid carcinoma, vacuolated cytoplasm, mitochondria

はじめに

唾液腺導管癌 (salivary duct carcinoma: SDC) は、高齢者男性の大唾液腺、その中でも耳下腺に好発する悪性唾液腺腫瘍で、全唾液腺腫瘍の1~2%ほどである。典型例では急速に増大する腫瘍として認められ、顔面神経麻痺をしばしば伴う。非常に予後が悪いことからWHO唾液腺組織分類の第2版改訂時に独立疾患として加えられた¹⁾。

一方、オンコサイトとはミトコンドリアを豊富に含む好酸性の顆粒状の細胞質を有する細胞で、唾液腺腫瘍においては、ワルチン腫瘍やオンコサイトーマ、オンコサイト癌に代表される細胞形態を示す。しかし、唾液腺導管癌をはじめ、まれではあるが粘表皮癌、多形腺腫、筋

上皮腫、腺房細胞癌などでもこの細胞変化が見られることが知られている²⁾。

今回我々は、オンコサイト変化を伴った唾液腺導管癌の1例を経験したので報告する。

症例

患者：60歳代 男性

主訴：2年前より右耳下部腫瘍を自覚

現病歴：画像診断にて右耳下腺内に2 cm大の腫瘍を認めた。無痛性で、顔面神経麻痺症状はなく、穿刺吸引細胞診にて悪性が疑われたため、耳下腺浅葉切除術が施行された。肉眼的に皮膚浸潤が疑われたため、皮膚合併切除と右上頸部リンパ節郭清が行われた。

画像所見

右耳下腺浅葉に、造影CTにて外側に突出する楕円形の腫瘍様病変を認めた (写真1: 矢印)。MRIでは腫瘍内部は不均一で、T1強調で筋肉よりやや低信号、T2強調で高信号を示していた。造影後T1強調で比較的均一に強く増強されるため、多形腺腫などの良性腫瘍が疑われたが、悪性の可能性も否定できなかった。

細胞所見

穿刺吸引細胞診では、壊死物質を欠くきれいな背景に、大小の集塊を形成する異型細胞を認めた。細胞集塊は軽

Salivary duct carcinoma with oncocytic change: A case report

Yuko OUCHI (C.T., I.A.C.)¹⁾

Shinji MATSUMOTO (C.T., C.M.I.A.C.)¹⁾

Mikiko AOKI (M.D.)²⁾

Katsumi KOBATA (C.T., I.A.C.)¹⁾

Tomoko OHISHI (C.T., I.A.C.)¹⁾

Masahiko HARAKAWA (C.T., I.A.C.)¹⁾

Kazuki NABESHIMA (M.D.)¹⁾²⁾

1) Department of Pathology, Fukuoka University Hospital

2) Department of Pathology, Fukuoka University Faculty of Medicine

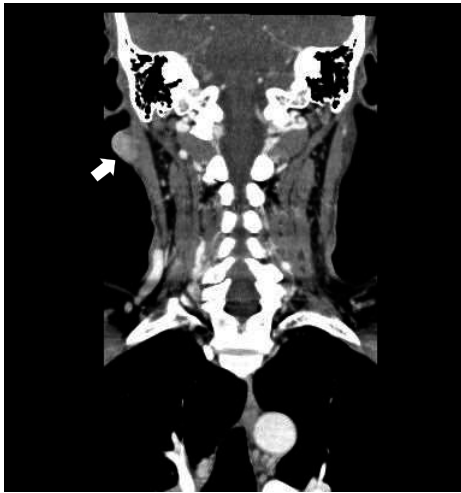


写真1 画像所見 (造影 CT)

右耳下腺浅葉に、外側に突出する楕円形の腫瘍様病変を認める (矢印)。

度の重積を伴うものの、そのほとんどが平面的で、核の腫大、大小不同が強く、1～2個の明瞭な好酸性の核小体を有していた (写真2 A)。また、粘液を含む細胞 (写真2 B: 矢頭) や重厚な細胞質を有する扁平上皮様の細胞 (写真2 B: 矢印) も認めた。本症例で最も出現割合の高かった細胞は、泡沫状の広い細胞質を有する大型の異型細胞である。これらの細胞質は辺縁部がより淡明で、微細な空胞状の細胞質を有し、核は中心性から偏在性までさまざま、個々の細胞境界は明瞭であった (写真3)。ギムザ染色においても、泡沫状の細胞質を呈する異型細胞の平面的な集塊を認めた (写真4)。

以上の所見より細胞診断としては、泡沫状の豊富な細胞質を有する中間細胞様の細胞の存在、粘液産生細胞および重厚な細胞質を有する扁平上皮様細胞の混在より、中悪性度から高悪性度の粘表皮癌を疑った。しかし、個々の細胞異型が強く、少数の重積性の強い細胞集塊を認める点より唾液腺導管癌などの他の高悪性度腫瘍の可能性も否定できなかった。

組織所見

腫瘍は圧排性に増殖する充実性の癌胞巣を形成し、一部には面疱状の中心壊死を伴う乳管癌に類似した所見を示していた (写真5 A)。また、ムチカルミン染色陽性の粘液を含む小腺管状構造や篩状構造も認めた (写真5 B)。腫瘍細胞は大型で、類円形から多稜形を示し、細胞質は豊富で、泡沫状 (写真5 C) あるいは好酸性顆粒状を示していた (写真6 A)。免疫組織化学的に腫瘍細胞には、多数の mitochondria が証明され (写真6 B)、大半の腫瘍細胞がオンコサイト変化を伴っていた。Her2/neu タンパク、gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15, BRST-2), androgen receptor (AR) も陽性であった。以上の所見より最終病理診断はオンコサイト変化を伴った唾液腺導管癌と報告された。

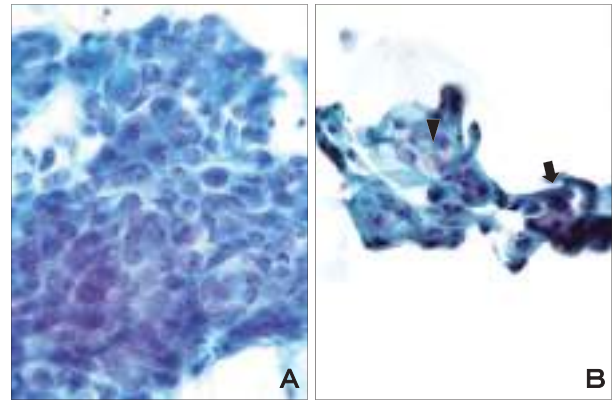


写真2 穿刺吸引標本の細胞像

A) 軽度の重積性を示す異型細胞の集塊, Pap. × 40

B) 粘液含有細胞 (矢頭), 扁平上皮様細胞 (矢印),

Pap. × 40

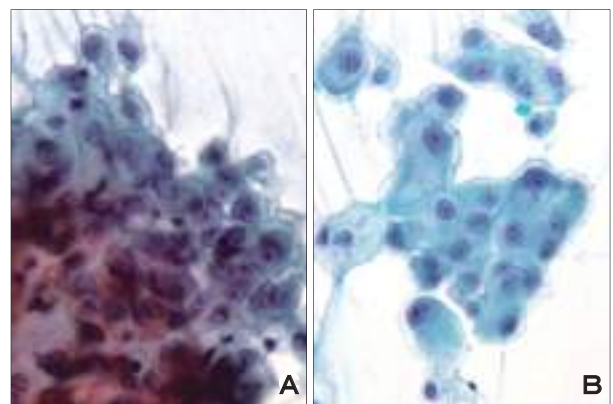


写真3 穿刺吸引標本の細胞像

A) 細胞質辺縁が淡明な異型細胞, Pap. × 40

B) 微細な空胞状の細胞質を有する異型細胞, Pap. × 40

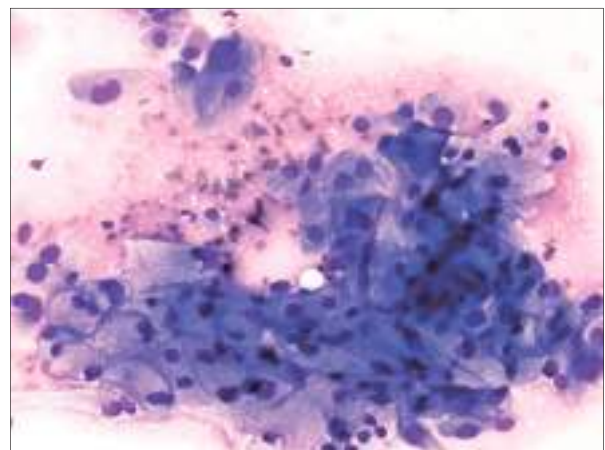


写真4 穿刺吸引標本の細胞像

泡沫状の細胞質を呈する異型細胞の平面的な集塊。

Giemsa × 40

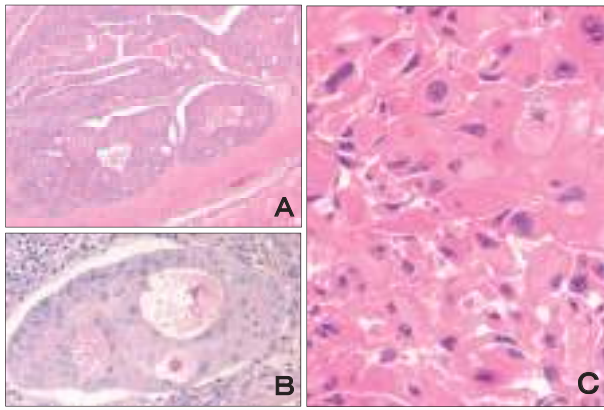


写真5 組織像
 A) 面疱状の中心壊死を伴う充実性の癌胞。巢 H.E. × 10
 B) 粘液を含む小腺管構造。ムチカルミン染色 × 20
 C) 腫瘍細胞は大型で、豊富で泡沫状の細胞質を有する。
 H.E. × 40

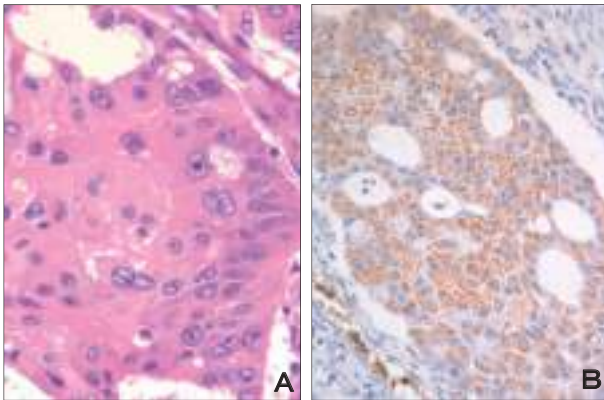


写真6 組織像
 細胞質は好酸性顆粒状を示し、多数の mitochondria が証明された。
 A) H.E. × 40, B) mitochondria 抗体 × 40

考察

唾液腺導管癌 (salivary duct carcinoma: SDC) は、1968年に Kleinsasser らにより報告された唾液腺腺癌の一種で、乳腺における非浸潤性乳管癌との形態学的類似性から salivary duct carcinoma と命名された。高齢者男性の大唾液腺、その中でも耳下腺に好発する悪性唾液腺腫瘍で、全唾液腺腫瘍の1～2%の頻度で見られる。典型例では急速に増大する腫瘍として認められ、初診時から約25%の症例で顔面神経麻痺、約30%の症例でリンパ節転移を認める高悪性腫瘍である³⁾。このように非常に予後が悪いという臨床的背景のもとに WHO の唾液腺組織分類では第2版改訂以来、独立した亜型として分類されるようになった¹⁾。また先行病変として多形腺腫などが存在し、そこに SDC が続発する症例も少なくない¹⁾²⁾。SDC の肉眼所見は腫瘍平均径約3.0cm 大で、周囲組織との境界は不明瞭なものが多く、断面は灰色～黄褐色調を呈し、充実性かつ均一で結節状の場合や内部に種々の嚢胞形成を認める症例がある。嚢胞内外に出血性壊死を伴うこと

も多く、肉眼的に面疱状の中心壊死を認めることもある¹⁾。本症例は周囲組織との境界は明瞭であったものの、一部に嚢胞形成を認め、灰色～黄褐色調を呈しており SDC に矛盾しない肉眼所見であった。

SDC の組織像は浸潤性あるいは非浸潤性の乳管癌に類似した所見を特徴とし、境界明瞭な中～大型の胞巣形成と高度の浸潤性増殖パターンを呈する領域からなる。境界明瞭な胞巣は乳頭状や篩状、充実性の増殖パターンが見られ、嚢胞状を呈するものが多い。篩状構造は時に独特な Roman-bridge 様を呈し面疱状の中心壊死を伴う面疱癌類似の所見を示し、この像が SDC に特徴的な所見といわれている¹⁻⁴⁾。本症例においても面疱状の中心壊死を伴う面疱癌に類似した所見を示し、篩状構造も認め SDC に矛盾しない組織像であった。しかし、腫瘍細胞の細胞質は豊富で泡沫状の好酸性顆粒状を示し、免疫組織化学的に多数の mitochondria が証明されオンコサイト変化を伴った腫瘍細胞がほぼ全体を占めていたため、オンコサイト癌との鑑別が問題となったが、リントングステン酸ヘマトキシリン (PTAH) 染色で紺色細顆粒状⁵⁾には染色されず、Her2およびARの発現がSDC診断の決め手となった。

SDC の細胞形態学的特徴として、背景の壊死物質、細胞の過重積、立体的またはシート状を示す大型の細胞集塊、孤立散在性の腫瘍細胞の混在などがあげられている¹⁾³⁾⁴⁾。集塊内に組織所見を反映するような乳頭状や管腔状～篩状構造が見られる場合もあり、SDC の出現様式は多彩である⁴⁾。異型細胞は大型の類円形～多稜形で、ライトグリーン好染性の顆粒状の豊富な細胞質を有し、1～数個の腫大した核小体をもつ大型卵円形核を有する¹⁾³⁾⁴⁾。2核細胞も数多く認められ、アポクリン様の細胞質所見を示すこともある。また、細胞質内小腺腔を有する細胞の存在は SDC の診断に有用な所見であるとの報告もある¹⁾³⁾⁴⁾。

本症例における細胞診断のポイントとして、オンコサイトの認識にあると考える。即ち、微細な空胞状の細胞質変化を粘表皮癌における中間細胞として捉えたことが、我々が推定組織型を粘表皮癌とした理由と考える。そこでまず本症例と典型的なワルチン腫瘍におけるオンコサイトの細胞像の比較を行った。ワルチン腫瘍では細胞質は厚く好酸性で顆粒状であるのに対し(写真7A)、本腫瘍では微細な泡沫状であった(写真7C)。しかし、ワルチン腫瘍でも微細な空胞状を呈する細胞も見られ(写真7B)、また本腫瘍においても重厚な細胞質所見は欠くものの、よく観察すると微細な空胞状変化に混じって顆粒状物質が存在することがわかった(写真7D)。

次に本症例において鑑別診断上問題となった SDC と粘表皮癌について、組織学的及び細胞学的典型例を用いて細胞像の比較を行った。まず背景の比較では、本腫瘍では壊死物質を欠くきれいな背景であったが、一般的に SDC では壊死性の背景、粘表皮癌では多くのリンパ球を

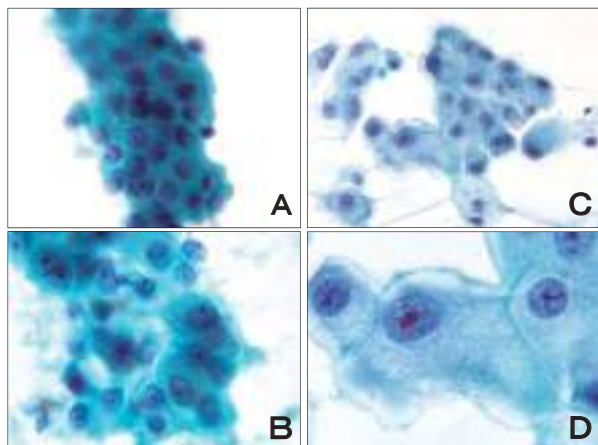


写真7 Warthin 腫瘍と本症例のオンコサイトの比較
A, B) Warthin 腫瘍 Pap. ×40, Pap. ×100
C, D) 本症例 Pap. ×40, Pap. ×100

主体とする炎症性の背景であった。集塊の比較では、本腫瘍では軽度の重積性を示す集塊も少数見られたが、平面的な細胞集塊が主体であるのに対し（写真2 A），典型的なSDCでは乳腺の乳頭腺管癌に類似するような重積性強い乳頭状集塊に加えて孤在細胞も目立ち、粘表皮癌では軽度の重積性を示す細胞集塊とシート状の平面的集塊の両者が混在していた。細胞質の比較では、本腫瘍は淡明あるいは泡沫状の細胞質が主体であるのに対し（写真3 B），SDC 典型例ではやや厚みのある細胞質を示し、細胞質内小腺腔が目立った（写真8 A, B）。粘表皮癌では、泡沫状から多稜形で厚みのある扁平上皮細胞様のものなど多彩な細胞質形態を示していた（写真9 A, B）。以上の所見をまとめると、SDCでの重要な所見は、壊死性背景、重積性の強い細胞集塊、細胞質内小腺腔の存在などであり、粘表皮癌では細胞形態が多彩で、その多彩性のもととなる中間細胞の認識が重要と考えられた。中間細胞の形態は一般的に、扁平上皮細胞よりやや小型で、細胞質に乏しく、扁平上皮に類似した染色態度を示すが⁶⁾⁷⁾、河原らの報告では2種類のパターンに分けられる。1つは密なシート状集塊として出現し、核中心性で細胞質がライトグリーン好染性を示し、基底細胞と表層型扁平上皮細胞の中間的な大きさで、N/C比が高く、核クロマチンは細顆粒状で小型核小体を有する細胞である。もう一方は集塊状または孤在性に出現し、粘液細胞と扁平上皮細胞の両方の性格を有する移行型の細胞である。その細胞質はライトグリーン好染性で重厚感があり、時に粘液様空胞を認める。核クロマチンは細顆粒状で、腫大した核小体を伴う⁶⁾。さらに中間細胞には mitochondria-rich cell, glycogen-rich cell, ribosome-rich cell の3型が存在することも電顕的に確認されており、上記のような細胞小器官の多寡により細胞質が顆粒状や淡明あるいは泡沫状など多彩な所見を示すことが知られている⁶⁾。このように実に多彩な細胞形態を示す中間細胞ゆえに、本症例においては、泡沫状の豊富な細胞質を有する細胞を中

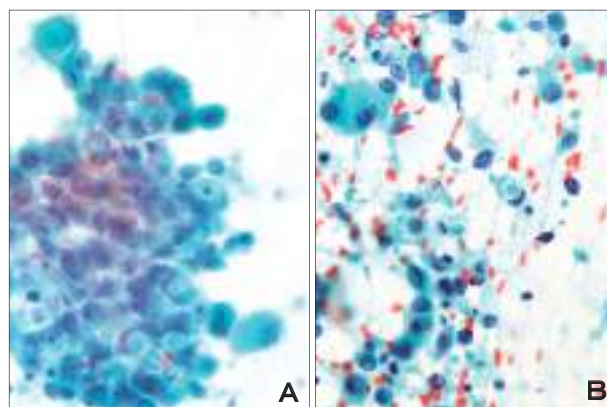


写真8 唾液腺導管癌の細胞像
A) 好酸性の細胞質. Pap. × 40
B) 細胞質内小腺腔. Pap. × 40

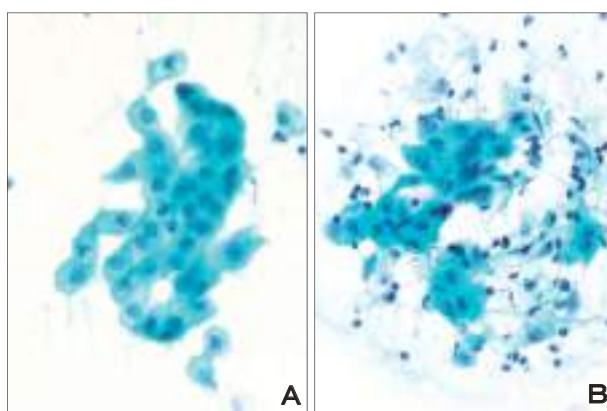


写真9 粘表皮癌の細胞像
A) 泡沫状の細胞質. Pap. × 40
B) 好酸性で多稜形の細胞質. Pap. × 40

間細胞と認識し、また細胞異型が強かったことより高悪性度粘表皮癌を疑ったが、明らかな扁平上皮癌成分が乏しかった点からはSDCの可能性を強く考慮すべき症例であった。しかし一方では、SDCの細胞学的特徴である壊死性背景や重積性顕著な乳頭状集塊を欠き、平面的な細胞集塊が主体で、さらに細胞質内小腺腔の所見はなく、SDCを強く疑う所見に乏しい症例でもあった。一般的にオンコサイト変化を伴うSDCの鑑別診断としてまず挙げられるのはオンコサイト癌であるが、壊死性背景や乳腺の乳管癌に類似した立体的な細胞集塊、さらに細胞質内小腺腔の存在などがSDCにより特徴的な細胞所見で、オンコサイト癌との鑑別に有用であると報告されている⁸⁾。唾液腺腫瘍の細胞診では、各組織型間で類似した細胞所見が多いため、一つの所見のみにとらわれず、典型的な組織像を念頭に置いた総合判断が必要であると再確認させられた⁴⁾。

今回我々が渉猟しえた範囲では、唾液腺導管癌におけるオンコサイト変化の臨床病理学的意義についてまとめられた研究報告はなく、その診断意義は不明確である。オンコサイトにおけるミトコンドリア増生の原因に関し

でもその生物学的意義は未だ明確でなく、細胞老化による変性説や細胞障害に起因するエネルギー産生の需要増加による代償性変化など様々な説がある⁹⁾。粘表皮癌におけるオンコサイト変化については、その異型度ならびに予後との関連性はないとの報告があるが、一方で多形腺腫においてはその関連性を完全に否定できないとの報告もあり、今後の更なる生物学的および臨床病理学的研究に期待したい⁹⁾¹⁰⁾。

高悪性度唾液腺腫瘍の正確な診断は治療法ならびに切除範囲決定のためにも極めて重要であるが、穿刺吸引細胞診による組織型の推定は困難な例が少なくない。現在の悪性唾液腺腫瘍のガイドラインでは、高悪性度腫瘍郡の第一治療法は組織型に問わず外科的切除である。そのため術前の組織型診断が直接的に治療方針に関与することは少なく、その必要性には様々な意見がある。しかし近年、Her2/neu タンパクが過剰発現している SDC に対するハーセプチン (Trastuzumab) 治療により明らかな腫瘍縮小効果を得た症例がいくつか報告されている¹¹⁾。今後、術前化学療法との併用による SDC 治療の可能性も期待され、それに伴い穿刺吸引細胞診による術前からの組織型診断が重要になると考えられる。

まとめ

大半の腫瘍細胞がオンコサイト変化を伴った稀な唾液腺導管の1例を報告した。オンコサイト変化は、症例によって細胞像が多彩で、粘表皮癌の中間細胞に類似した泡沫状の変化を示すことがある。広く、空胞状の細胞質を呈する中間細胞様の細胞質を認めても、背景、細胞集塊の性状、出現細胞種、細胞質内小腺腔の有無などの詳細な観察を行い、粘表皮癌の鑑別腫瘍として常に唾液腺導管癌の可能性を考慮すべきである。

Summary

Background: Salivary duct carcinoma (SDC) is a rare malignant neoplasm of the major salivary gland, and has predilection for older men in the sixth to seventh decades. In addition, the term of oncocytic change indicates abundant, granular and eosinophilic findings of cytoplasm, which reflects an accumulation of numerous mitochondria. The oncocytic change can be seen in various salivary gland tumors, including benign and malignant oncocytomas, Warthin's tumor and pleomorphic adenoma. In this paper, we report a case of SDC with oncocytic change arising in the parotid gland.

Case: A Japanese man in his sixties noticed a mass in the right subaural area since 2 years before. Computed tomography demonstrated a mass, about 2 cm in diameter in the right parotid gland. A fine needle aspiration cytology was performed, and the smears showed sheet-like clustered or

isolated tumor cells which contained abundant lacy vacuolated cytoplasm, together with goblet-like and squamoid cells. These findings suggested the diagnosis of mucoepidermoid carcinoma. Histology of the surgical specimen revealed proliferation of the tumor cells in a cribriform growth pattern with comedo-type necrosis, resembling high-grade DCIS of the breast. Most of the tumor cells showed abundant eosinophilic granular cytoplasm, and were immunohistochemically positive for mitochondria, Her2/neu protein, GCDPF-15 and androgen receptor. Based on these findings, the tumor was diagnosed as SDC with oncocytic feature.

Conclusion: When we observe such cells with abundant lacy vacuolated cytoplasm, not only mucoepidermoid carcinoma but also SDC with oncocytic change should be included in the differential diagnosis. The background with necrosis, overlapping cell clusters and presence of intracytoplasmic lumina (ICL) favor the diagnosis of SDC.

参考文献

- 1) 日本唾液腺学会編. 唾液腺腫瘍アトラス. 大内知之. 唾液腺導管癌. 東京: 金原出版 2005: 120~124
- 2) 向井清, 真鍋敏明, 深山正久編 外科病理学【第4版】I. 長尾俊孝. 唾液腺. 東京: 文光堂 2006: 149~198
- 3) 樋口佳代子, 中山淳, 南口早智子・他. 唾液腺導管癌3例の穿刺吸引細胞像, 日臨細胞誌 2005; 44(2): 77~83
- 4) 河原明彦, 横山俊朗, 安倍秀幸・他. 耳下腺原発唾液腺導管癌の1例, 日臨細胞誌 2001; 40(1): 42~47
- 5) 山本浩嗣, 福成信博・他編 頭頸部・口腔細胞診アトラス. VI. 原田博史他. 唾液腺病変の病理組織と細胞診3. 悪性腫瘍8) オンコサイト癌. 東京: 医療科学社, 2009: 139
- 6) 河原明彦, 横山俊朗, 杉島節夫・他. 耳下腺原発粘表皮癌の細胞学的検討, 日臨細胞誌 1999; 38(6): 497~503
- 7) 日本唾液腺学会編. 唾液腺腫瘍アトラス. 立川哲彦. 2. 粘表皮癌. 東京: 金原出版 2005: 89~95
- 8) 神田真規, 齋藤久美子, 相部晴香・他. 穿刺吸引細胞診で診断し得た唾液腺導管癌の1例, 日臨細胞広島会誌 2010; 31: 9~14
- 9) 森川美雪, 久山佳代, 宇都宮忠彦・他. 耳下腺に発生した Oncocytic Pleomorphic Adenoma の一考察, 日大口腔科学 2011; 36: 256~261
- 10) M. Salih Deveci, Guzin Deveci, Omer Gunhan, et al. Case Report Oncocytic Pleomorphic mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: Report of a case with

- DNA ploidy analysis and review of the literature,
Pathology International 2000; 50: 905~909
- 11) Sewanti A. Limaye, Marshall R. Posner, Jeffrey F.
Krane, et al. Trastuzumab for the Treatment of Salivary
Duct Carcinoma, The oncologist 2013; 18: 294~300

原著

当施設にて切除された唾液腺腫瘍の穿刺吸引細胞診の検討

熊本市立熊本市市民病院 病理診断科¹⁾ 同 耳鼻咽喉科²⁾

田邊 智子¹⁾ 有馬 信之¹⁾ 河野 公成¹⁾ 松本 律男¹⁾ 志賀 有紗¹⁾
内田衣里子¹⁾ 溝上 美江¹⁾ 豊住 康夫¹⁾ 羽馬 宏一²⁾

【内容抄録】

目的：唾液腺腫瘍性病変に対する穿刺吸引細胞診は、良悪性の鑑別や組織型推定を目的として広く普及しているが、臨床医の要望に十分応えられる診断を行うことは容易ではない。今回、唾液腺腫瘍に対する穿刺吸引細胞診の現状把握と精度向上を目的として検討を行った。

方法：2010年10月から2014年3月までに当施設で切除され、かつ術前に穿刺吸引細胞診を施行した88病変を対象とし①検体不適正の頻度、②適正例における、感度、特異度、正診率、③適正例における良悪性別あるいは組織型別の細胞診判定、について検討した。

成績：検体不適正12病変（13.6%）、検体適正76病変（86.4%）であった。適正例の細胞診判定は良性46病変、鑑別困難21病変、悪性の疑い3病変、悪性6病変で、感度、特異度、正診率は各々72.7%、97.7%、92.7%であった。鑑別困難例は良性腫瘍17病変、悪性腫瘍4病変であった。

結論：検体不適正が多く検体採取法や取り扱い方の見直しが必要である。また、本来は検体不適正とすべきものを鑑別困難と判定した例があり、判定区分の見直しも必要と思われた。細胞所見のみでは判定や組織型推定が困難な症例もあり、画像所見を含む臨床所見をふまえた診断が必要である。

Key words : Salivary gland tumors, Fine needle aspiration cytology (FNAC), Accuracy, Sensitivity, Specificity

はじめに

唾液腺腫瘍性病変に対する穿刺吸引細胞診は、良悪性の鑑別や組織型推定を目的として世界的に広く普及している。しかしながら、唾液腺腫瘍の頻度は全頭頸部腫瘍の2.0%~6.5%¹⁾と少なく、また多形腺腫が全唾液腺腫瘍の45~74%と多くを占めている²⁾ものの、組織型が多彩であり³⁾、さらに悪性病変でも細胞異型が目立たないもの、あるいは良性病変でも細胞異型が目立つものがあり、臨床医の要望に十分応えられる正確な細胞診断を行うことは必ずしも容易ではない。

今回、唾液腺腫瘍に対する穿刺吸引細胞診の現状把握

と精度向上を目的として、当施設において切除が行われた唾液腺腫瘍の穿刺吸引細胞診の診断成績を解析することにより、問題点とその対策について検討した。

対象および方法

2010年10月から2014年3月までの3年6ヶ月間に、当施設耳鼻咽喉科にて切除された唾液腺腫瘍128病変のうち、十分な組織学的検索が行われ、かつ術前に穿刺吸引細胞診を施行した88病変を対象とした。その内訳は男性46例、女性42例であり、年齢は24~83歳（平均59歳）であった。腫瘍の発生部位は、耳下腺69病変（78.4%）、顎下腺18病変（20.5%）、舌下腺1病変（1.1%）で、小唾液腺病変はなかった。良性腫瘍は72病変で、その内訳は多形腺腫42病変、ワルチン腫瘍19病変、基底細胞腺腫8病変、非脂腺型リンパ腺腫2病変、血管腫1病変であった。一方、悪性腫瘍は16病変で、腺様嚢胞癌7病変、腺房細胞癌2病変、粘表皮癌2病変、唾液腺導管癌2病変、多形腺腫由来癌1病変、悪性リンパ腫2病変であった（表1）。

穿刺は超音波ガイド下に、22Gの針と延長チューブをつけた20 ml注射器を用いて行った。穿刺回数は1回または2回で、採取した検体はスライドガラスに吹き付け、合わせ法で2枚の標本を作成し、1枚はアルコール固定後にパパニコロウ染色を、もう1枚は乾燥固定後にメイ

Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of salivary gland tumors with histological correlation.

Tomoko TANABE (CT, IAC)¹⁾
Nobuyuki ARIMA (MD)¹⁾
Kiminari KAWANO (CT, IAC)¹⁾
Ritsuo MATSUMOTO (CT, IAC)¹⁾
Arisa SHIGA (CT, JSC)¹⁾
Eriko UCHIDA (CT, JSC)¹⁾
Yoshie MIZOKAMI (CT, JSC)¹⁾
Yasuo TOYOZUMI (MD)¹⁾
Kohichi HABA (MD)²⁾

1) Department of Pathology, Kumamoto City Hospital

2) Department of Otorhinolaryngology, Kumamoto City Hospital

表1. 対象病変の腫瘍組織型

		組織型	数	
良性腫瘍 72病変 (81.8%)		多形腺腫	42	58.3%
		ワルチン腫瘍	19	26.4%
		基底細胞腺腫	8	11.1%
		非脂腺型リンパ腺腫	2	2.8%
		血管腫	1	1.4%
悪性腫瘍 16病変 (18.2%)		腺様嚢胞癌	7	43.8%
		腺房細胞癌	2	12.5%
		粘表皮癌	2	12.5%
		唾液腺導管癌	2	12.5%
		多形腺腫由来癌	1	6.3%
	悪性リンパ腫	2	12.5%	

良性腫瘍72病変, 悪性腫瘍16病変であり, 良性では多形腺腫, 悪性では腺様嚢胞癌が最も多かった。

ギムザ染色を行った。また, 穿刺針はYM式液状検体用固定液にて洗浄し, 遠心して沈渣を塗抹した。

細胞診の判定は, 2004年に日本臨床細胞学会において提唱された新報告様式⁴⁾に準じ, 検体不適正と検体適正に分類し, 適正検体は良性, 良・悪性鑑別困難, 悪性の疑い, 悪性の区分で判定し, 組織型推定が可能な場合は記載した。

結果

1. 検体不適正と判定した病変 (表2)

検体不適正12病変 (13.6%), 検体適正76病変 (86.4%)であった。その内訳は, 良性腫瘍11病変 (多形腺腫5病変, 基底細胞腺腫3病変, ワルチン腫瘍1病変, 非脂腺型リンパ腺腫1病変, 血管腫1病変), 悪性腫瘍1病変 (脱分化型腺様嚢胞癌)であったが, 良性腫瘍と悪性腫瘍間に検体不適正病変の有意差は認めなかった ($p=0.5829$)。検体不適正となった理由としては, 末梢血混入が9病変 (75.0%), 細胞採取量不足が3病変 (25.0%)であった。検体不適正は推奨されている10%以下を上回っていた。

2. 細胞診判定と成績 (表2)

検体適正76病変の判定は, 良性46病変 (60.5%), 鑑別困難21病変 (27.6%), 悪性の疑い3病変 (3.9%), 悪性6病変 (7.9%)で, 鑑別困難は推奨されている10%以下を大幅に上回っていた。鑑別困難を除外し, 悪性の疑いを悪性に含めると, 感度72.7% (8/11), 特異度97.7% (43/44), 正診率92.7% (51/55)で, 誤陽性1病変, 誤

陰性3病変であった。

鑑別困難判定例は, 良性腫瘍17病変 (多形腺腫12病変, ワルチン腫瘍3病変, 基底細胞腺腫2病変), 悪性腫瘍4病変 (腺様嚢胞癌2病変, 腺房細胞癌1病変, 濾胞性リンパ腫1病変)であった。鑑別困難と判定した理由は, ①細胞量が十分採取されているにもかかわらず, 特徴的な細胞所見が得られず組織型が推定できない, ②良性腫瘍を疑うが細胞異型がみられる, ③悪性腫瘍を疑うが細胞異型が弱いなどであったが, 採取細胞量が少なく, 本来ならば検体不適正と判定すべき症例も5例含まれていた。

悪性の疑いと判定した病変の70%以上は, その後の組織学的検索で悪性腫瘍であることが望ましいとされているが⁴⁾, 自験例では悪性の疑いと判定した3病変中2病変 (66.7%)が悪性腫瘍 (腺様嚢胞癌と腺房細胞癌が各1病変)であった。

3. 良性腫瘍の細胞診判定 (表3)

検体適正と判定した良性腫瘍61病変の内訳は多形腺腫37病変, ワルチン腫瘍18病変, 基底細胞腺腫5病変, 非脂腺型リンパ腺腫1病変であった。これらの細胞診判定は, 良性43病変 (70.5%), 鑑別困難17病変 (27.9%), 悪性の疑い1病変 (1.6%)であった。鑑別困難と判定した病変は多形腺腫が12病変 (70.6%)を占めていた。また, 悪性の疑いと判定した病変は再発性の多形腺腫であった (写真1)。良性と判定し, かつ推定組織型が一致したのは, 良性腫瘍61病変中28病変 (45.9%)で, その内訳は多形腺腫21病変, ワルチン腫瘍7病変であった。

4. 悪性腫瘍の細胞診判定 (表3)

検体適正とした悪性腫瘍15病変の内訳は腺様嚢胞癌6病変, 腺房細胞癌2病変, 粘表皮癌2病変, 唾液腺導管癌2病変, 多形腺腫由来癌1病変, 悪性リンパ腫2病変 (MALTリンパ腫と濾胞性リンパ腫が各1病変)であった。これらの病変の細胞診判定は, 良性3病変 (20.0%), 鑑別困難4病変 (26.7%), 悪性の疑い2病変 (13.3%), 悪性6病変 (40.0%)であった。悪性腫瘍を良性と判定した3病変は腺様嚢胞癌, 粘表皮癌, MALTリンパ腫が各1病変であった (写真2)。悪性あるいは悪性の疑いと判定し, かつ推定組織型が一致したのは, 悪性腫瘍15病変中5病変 (33.3%)で, その内訳は腺様嚢胞癌2病変, 腺房細胞癌1病変, 粘表皮癌1病変, 多形腺腫由来癌1

表2. 細胞診判定区分

組織診判定	細胞診判定					合計
	検体不適正	良性	鑑別困難	悪性の疑い	悪性	
良性	11	43	17	1	0	72
悪性	1	3	4	2	6	16
合計	12	46	21	3	6	88

検体不適正12病変 (13.6%), 検体適正76病変 (86.4%)であった。良性腫瘍と悪性腫瘍間に検体不適正病変の有意差はなかった。鑑別困難は21病変 (27.6%)で, 推奨されている10%以下を上回っていた。

表3. 腫瘍別細胞診判定

組織診断	合計	細胞診判定	数	推定組織型													
				Cyst	LY	PA	WT	BCA	MT	ACC	AdCC	MEC	CaPA	Malig	Unknown		
多形腺腫	37	良性	24	2		21										1	
		鑑別困難	12			3			2								7
		悪性の疑い	1											1			
ワルチン腫瘍	18	良性	15	7			7										1
		鑑別困難	3	2			1										
基底細胞腺腫	5	良性	3	2													1
		鑑別困難	2						1								1
非脂腺型リンパ腺腫	1	良性	1				1										
腺様嚢胞癌	6	良性	1			1											
		鑑別困難	2									1					1
		悪性の疑い	1													1	
		悪性	2									2					
腺房細胞癌	2	鑑別困難	1				1										
		悪性の疑い	1								1						
粘表皮癌	2	良性	1	1													
		悪性	1											1			
唾液腺導管癌	2	悪性	2														2
多形腺腫由来癌	1	悪性	1												1		
MALTリンパ腫	1	良性	1		1												
濾胞性リンパ腫	1	鑑別困難	1		1												

Cyst：嚢胞性病変 LY：リンパ球浸潤 PA：多形腺腫 WT：ワルチン腫瘍 BCA：基底細胞腺腫 MT：筋上皮由来腫瘍
 ACC：腺房細胞癌 AdCC：腺様嚢胞癌 MEC：粘表皮癌 CaPA：多形腺腫由来癌 Malig：悪性腫瘍 Unknown：組織型推定不能

悪性の疑いと判定した良性病変は再発性多形腺腫であった。

良性と判定した悪性3病変は、腺様嚢胞癌、粘表皮癌、MALTリンパ腫で、各々、多形腺腫、嚢胞性病変、慢性炎症を推定していた。

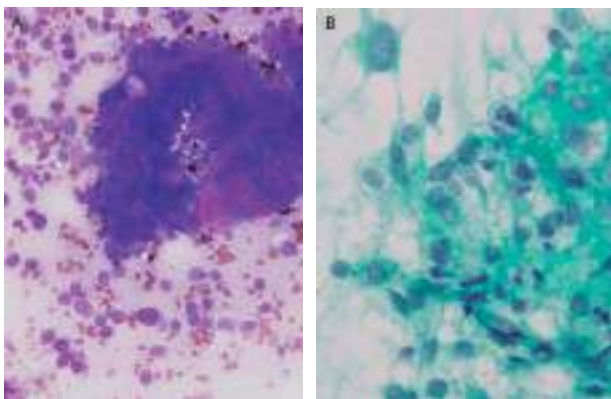


写真1. 悪性の疑いと判定した再発性多形腺腫の細胞像
 A：粘液腫様の間質細胞集塊と核腫大を示す孤在性細胞。
 May Giemsa ×20
 B：核の腫大と大小不同、核形不整を認める。Pap. ×40

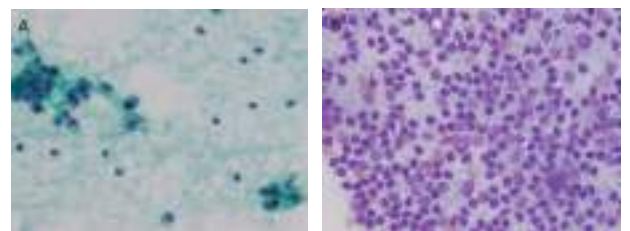


写真2. 良性と判定した悪性腫瘍の細胞像
 A：粘表皮癌症例。好中球，リンパ球，組織球のみが観察される。Pap. ×40
 B：MALTリンパ腫症例。リンパ球が多数採取されていたが、単調な増殖様式はみられない。May Giemsa ×40

病変であった。唾液腺導管癌2病変はいずれも高異型度癌と組織型を推定し、悪性と判定していた。

考察

唾液腺病変に対する穿刺吸引細胞診は、侵襲性が少なく、病変の良悪性判定や組織型推定に関して得られる情報が多いことから、広く普及している。しかしながら、唾液腺腫瘍の頻度は低く、多くの症例に遭遇する機会が少なく上に組織型が多彩で、悪性病変でも細胞異型が目立たないもの、あるいは良性病変でも細胞異型が目立つ

ものがあり、甲状腺や乳腺などの穿刺吸引細胞診と比較して、臨床医の要望に十分応えられる診断を行うことは容易ではないと考えてきた。このような背景を基盤に、当施設における診断成績の把握、問題点とその改善を目的として、今回の検討を行った。その結果、検体不適正と鑑別困難に判定した病変数の多さが浮き彫りとなった。

当施設における穿刺吸引細胞診の診断成績は、感度72.7% (8/11)，特異度97.7% (43/44)，正診率92.7% (51/55) であり、諸家の報告⁵⁻⁸⁾にある、感度42.9～88.2%，特異度92.2～100%，正診率84.2～98.2%とほぼ同様の結果であった。

検体不適正の判定は、「病変を推定するに足る細胞成分が採取されていない場合、もしくは標本作製不良(乾燥、変性、固定不良、末梢血混入、塗抹不良など)のため細

胞診断が不可能な場合になされる」と定義され、さらにその区分の占める割合は「細胞診検査総数の10%以下が望ましい」とされる⁴⁾。当施設の検体不適正の総数に占める割合は13.6%と高く、その主要な原因は、末梢血混入による細胞採取量不足と詳細な細胞観察困難であり、細胞採取法に問題があることが露呈された。さらに今回結果を示してはいないが、臨床医間で検体不適正率の差があり、臨床医と細胞検査士が活発なディスカッションを行うことにより細胞採取法の改善に努めるとともに、細胞検査士は検体の取り扱い方を工夫する必要があると考えられた。具体的な改善方法としては、末梢血混入を防ぐために注射器の陰圧をかけ過ぎないこと、細胞採取量が少ない場合は再度の穿刺を積極的に依頼すること、穿刺する際に針を動かして細胞を採取してもらうことなどがあげられる。

良・悪性鑑別困難は、「異型細胞が存在するも、良性か悪性かの区別が困難な場合に使われ、①悪性に見える細胞が少数存在、あるいは細胞密度が高い良性病変（化生性ワルチン腫瘍、細胞異型を伴ったオンコサイトーマ、異型細胞が混在する多形腺腫、富細胞性多形腺腫、壊死性唾液腺化生、放射線性唾液腺炎など）、②異型細胞が少ない、あるいは異型細胞が乏しい悪性腫瘍（低悪性度粘表皮癌、腺房細胞癌、多形低悪性度腺癌、MALTリンパ腫など）、③浸潤性発育の有無によって良性・悪性の区別がなされる腫瘍群（基底細胞腺腫と基底細胞腺癌、筋上皮腫と筋上皮癌、オンコサイトーマとオンコサイト癌など）、④偽篩状構造が目立つ、あるいは基底膜物質が豊富に採取された腫瘍、の4つのグループがある」とされる⁹⁾。当施設において鑑別困難と判定した21病変については、①に相当するものが9病変と最も多く、そのうち8病変を多形腺腫が占めていた。これらは多形腺腫を疑うも腫瘍細胞に多少なりとも細胞異型を伴っているため鑑別困難と判定した病変であり、診断カテゴリーに見合った判定と思われた。残りの1病変は特徴的な腺様嚢胞癌の所見を認めるも、細胞数が少なかつたため悪性と判定できず鑑別困難としていた病変で、前述した細胞採取法の問題と関連のある病変であった。①に次いで鑑別困難となった理由は②に相当する病変が多く、腺房細胞癌と濾胞性リンパ腫であった。後述するが、後者のような一般的に単調な細胞増殖を示さない低異型度悪性リンパ腫の細胞診診断はしばしば炎症性病変との鑑別が容易ではなく、確定診断には免疫染色を含めた切除腫瘍による組織診断が必要なことが多い¹⁰⁾。上記以外には③に相当する病変が1病変（基底細胞腺腫）、篩状構造ではないが、④に相当すると思われる腺腔構造が目立つ病変が1病変（多形腺腫）みられ、再鏡検するもこれらの細胞診判定は妥当であったと思われた。一方、①～④の理由に該当しない8病変（鑑別困難の38.1%に相当）は、細胞量が少ない、典型的な細胞像ではない、細胞量はあるが組織型推定が困難、などが鑑別困難と判定した理由であり、本

来なら検体不適正に区分すべきである病変や再鏡検にて良性あるいは悪性に振り分けが可能と思われた病変も含まれていた。十分な細胞量採取とともに、細胞所見と組織所見の対比を含めた診断精度管理の向上に努めることにより、鑑別困難症例を減らしていくことが今後の課題である。

良性腫瘍の細胞診判定については、頻度が高いこともあるが多形腺腫の組織型一致率が最も高かった。しかしながら鑑別困難と判定した多形腺腫も32.4% (12/37)と多く、これらには、本来なら検体不適正に相当するものを鑑別困難に区分した病変、異型細胞が混在する病変、細胞量が豊富な病変が含まれていた。悪性の疑いと判定した1病変は再発性多形腺腫で、画像検査で悪性病変の可能性も否定できないが、境界明瞭で分葉状を呈すことから、臨床的には再発性多形腺腫がより考えられていた症例である。本病変の細胞所見では、粘液腫様の間質細胞集塊と上皮細胞が孤在性に出現し、核の腫大と大小不同、核形不整がみられ、N/C比は増加していた(写真1)。本例では多形腺腫の既往があり、当時の細胞と比較して異型度が増加しており、多形腺腫由来癌を推定し、悪性の疑いと判定した。多形腺腫は、典型例ではその細胞診断は比較的容易と思うが、腫瘍化した筋上皮細胞はしばしば多様な細胞形態や増生様式を示し、上皮細胞や腺管成分、間質粘液などの各成分の占める比率が症例により、また、同一腫瘍内でも部位により異なっており、多様な細胞像を呈することが多い¹¹⁾。さらには多形腺腫内に悪性腫瘍が発生することも珍しくない。このように、唾液腺腫瘍の中で最も高頻度な腫瘍でありながら、診断にしばしば苦慮することの多い多形腺腫を注意深く、いかに的確に診断するかが、診断精度向上のためのキーポイントになると考えている。一方、ワルチン腫瘍や基底細胞腺腫はしばしば嚢胞形成を示すことがあるが、嚢胞を形成したこれらの病変の組織型推定は出来ておらず、嚢胞内容液採取後の再穿刺などの検体採取法の改善とともに、画像所見を含む臨床所見をふまえての細胞診判定が必要と思われた。

次に、悪性腫瘍の細胞診判定については、細胞異型が高度である唾液腺導管癌や多形腺腫由来癌は悪性と判定可能であった。また、腺様嚢胞癌や粘表皮癌については特徴的な細胞所見を拾いあげることが出来れば組織型推定が可能となり、少なくとも悪性の疑い、あるいは悪性と判定できると思われた。一方、細胞異型が乏しい腺房細胞癌や低異型度悪性リンパ腫の組織型推定の成績は良くなかった。腺房細胞癌では若年者の耳下腺発生が多いことが重要な臨床事項であり¹²⁾、さらに、正常腺房細胞は穿刺吸引にて十分な量の細胞が採取され難いものに対して、腫瘍性では、細胞異型は乏しいものの腺房細胞が豊富に採取されることがあり、細胞異型が乏しいものの腺房細胞癌を推定できると考えている。

誤陰性の3例（腺様嚢胞癌、粘表皮癌、MALTリンパ

腫)を再鏡検して検討した。腺様嚢胞癌症例は、少数ながら、球状あるいは管状構造を示す細胞集塊がみられ、ギムザ染色で異染性を示す粘液球が観察された。少なくとも鑑別困難以上の判定をすべきであった病変であり、腺様嚢胞癌を鑑別疾患に挙げることは可能であったと思われる。細胞採取量不十分と丹念な細胞観察不足の両面から反省させられた。粘表皮癌症例については、画像検査で嚢胞形成があり、多形腺腫やワルチン腫瘍が考えられていた。前述したように、嚢胞形成を伴う腫瘍の場合、内容液を吸引してもまだ腫瘍を触知する場合には、さらにその部位を再穿刺する必要がある¹³⁾。臨床医との協力のもとに、充実部からの細胞採取に心がける必要があると思われた。MALTリンパ腫症例は、リンパ球が多数採取されていたが、単調な増殖様式はみられず、良性と判定していた。画像検査では慢性耳下腺炎を疑われており、Sjogren症候群があれば悪性リンパ腫の鑑別も必要とのコメントがあった。唾液腺から発生する悪性リンパ腫の約半数以上をMALTリンパ腫が占めているが、Sjogren症候群に合併する例は高齢女性に多いことが知られている¹⁰⁾¹⁴⁾。本症例も高齢女性で、細胞診検査後ではあったが、Sjogren症候群が基礎疾患にあることが判明しており、MALTリンパ腫を強く疑う必要があった。このように、低異型度悪性リンパ腫では良性病変との鑑別がしばしば困難であり、細胞診標本にてリンパ球の集簇を見た場合は、リンパ腫の可能性のあることを臨床医に伝えることが重要であろう。

結語

唾液腺腫瘍における穿刺吸引細胞診では、病変を構成する一部の細胞しか採取されず、その正確な診断が困難な症例に遭遇することも多いが、検体不適正ならびに鑑別困難例の減少のために日頃から努力することが必要である。臨床医とのディスカッション、腫瘍組織型別の組織像の理解、画像所見を含む臨床情報(発生部位、年齢、性別、大きさ、経過など)の把握、経験症例の積み重ね、細胞所見と組織所見の丹念な対比、これらひとつひとつによる診断の精度向上に努めることが望まれる。

Summary

Purpose

Fine needle aspiration cytology (FNAC) is a commonly used tool for the diagnosis of salivary gland masses to distinguish neoplastic from non-neoplastic lesions, as well as malignant from benign tumors. However, making an accurate diagnosis using this method is not always easy. In order to verify its diagnostic accuracy, we analyzed cytological categories and findings of salivary gland tumors surgically excised in our institute.

Patients and methods

We examined distribution of cytological categories, diagnostic accuracy between benign and malignant tumors, and the correlation between cytological and histological diagnosis in 88 FNAC cases between Oct. 2010 and Mar. 2014.

Results

Twelve cases (13.6%) were classified as inadequate for category recommended by Japanese Society of Clinical Cytology. Seventy six cases (86.4%) classified as adequate were subclassified into 46 benign, 21 indeterminate, 3 suspicious for malignancy and 6 malignant lesions. Fifty five cases excluding those of inadequate and indeterminate classes showed a sensitivity of 72.7%, a specificity of 97.7% and an accuracy of 92.7%. Cases classified into indeterminate were composed of 17 benign and 7 malignant lesions.

Conclusions

First of all, we should make an effort to decrease cases classified as inadequate by improving technical methods for FNA and treatment of collected cells. Secondly, we have to clarify the definition of indeterminate category, because we found cases that should be classified into inadequate, which had been originally classified as indeterminate, after careful reviewing of cytological findings. In addition, clinical findings including imaging analysis might be also helpful in an accurate diagnosis other than cytological information.

参考文献

- 1) Ellis GL, Auclair PL. Salivary Gland Tumors: General considerations. AFAP ATLAS OF TUMOR PATHOLOGY Series 4 Tumor of the Salivary Glands. Washington, DC: American Registry of Pathology, 2008: 27~48
- 2) Ellis GL, Auclair PL. Benign Epithelial Neoplasms. AFAP ATLAS OF TUMOR PATHOLOGY Series 4 Tumor of the Salivary Glands. Washington, DC: American Registry of Pathology, 2008: 49~171
- 3) Eveson JW, Auclair P, Gnepp DR, El-Naggar AK. Tumours of the salivary glands: Introduction. World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press, 2005: 212~215
- 4) 廣川満良, 越川卓, 樋口佳代子・他. 唾液腺細胞診新報告様式の提案, 日臨細胞誌 2007;46(3):160~163.
- 5) Mihashi H, Kawahara A, Kage M, et al. Comparison of preoperative Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnosis and Histopathological Diagnosis of Salivary Gland Tumors. Kurume Med J 2006; 53: 23~27.
- 6) 樋口佳代子, 堀川美栄子, 黒川聡・他. 唾液腺における穿刺吸引細胞診の新報告様式に関する検討. 日

- 臨細胞誌 2007;46(3):154~159.
- 7) 加藤拓, 高橋久雄, 諏訪朋子・他. 新報告様式に基づいた唾液腺穿刺吸引細胞診—当院での運用—, 日臨細胞誌 2007;46(3):168~172.
 - 8) 村井紀彦, 谷口善知, 高橋由佳・他. 唾液腺穿刺吸引細胞診の新報告様式に関する検討—日本臨床細胞学会案の有用性について—, 日耳鼻 2011;114:615~619
 - 9) 廣川満良. 唾液腺細胞診の診断的アプローチ. 実践甲状腺・唾液腺細胞診 Thyroid&Salivary gland. 日本細胞診断学推進協会細胞検査士会監修. 東京:武藤化学株式会社, 2012:32~71.
 - 10) 越川卓. 悪性リンパ腫. 日本唾液腺学会 編. 唾液腺腫瘍アトラス. 東京:金原出版 2005:152~157.
 - 11) 樋口佳代子. 多形腺腫. 日本唾液腺学会 編. 唾液腺腫瘍アトラス. 東京:金原出版, 2005:40~50.
 - 12) 廣川満良. 腺房細胞癌. 日本唾液腺学会 編. 唾液腺腫瘍アトラス. 東京:金原出版, 2005:82~88.
 - 13) 加藤拓, 高橋久雄, 徳泉美幸・他. 唾液腺病変の穿刺吸引細胞診における有用性の検討, 日臨細胞誌 2000;39(3):160~164.
 - 14) 原田博史, 久山佳代, 加藤拓, 河原明彦. 唾液腺病変の病理組織と細胞診 悪性リンパ腫. 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, 2009:146~147.

症例報告

気管支に発生した腺様嚢胞癌の1例

社会医療法人財団白十字会佐世保中央病院 臨床検査技術部 病理細胞診室

入江 美奈 本山 高啓 浜田 有 片渕 直
樋渡 崇史 今里 孝宏 丸田 秀夫 米満 伸久

【内容抄録】

背景：気管，気管支原発の腺様嚢胞癌（以下 ACC）は気管支腺由来の低悪性度肺癌として分類されており，稀な疾患である．分化度の低い成分を伴う ACC の1例を報告する．

症例：50歳代，男性．主訴，右背部痛．胸腹部 CT にて右肺下葉に腫瘤様陰影を認めた．経気管支針吸引（以下 TBNA）を施行したが細胞採取量が不十分であり確定診断に至らなかった．気管支内腔を閉塞する病変のため，胸腔鏡下右肺葉切除術を施行された．術中針穿刺細胞診像は小型の細胞がシート状あるいは重積性を示す集塊でみられた．個々の細胞は均質で異型が乏しかった．摘出標本の腫瘍捺印細胞診像は，小型の細胞集塊が粘液を有した球状集塊でみられた．肉眼所見は，35×33mm の境界明瞭な白色の充実性結節腫瘍で，気管支周囲や気管支内腔へポリープ状に突出するように増殖していた．組織学的に，篩状構造をまじえていたが，充実性増殖部分が腫瘍の2/3を占め，一部に細胞間橋を有した扁平上皮への分化を示す部分を認めた．神経周囲浸潤が著明にみられた．High-grade component を含む ACC と診断した．

結語：ACC は発生個所も重要で，特徴的な粘液球体を認めずとも，小型で均質な細胞が多数採取された場合には ACC の可能性を考えて鏡検する必要がある．

Key words : Adenoid cystic carcinoma, bronchus, high-grade component

はじめに

腺様嚢胞癌（以下 ACC）は Billroth¹⁾ により円柱腫として初めて記載された腫瘍で，唾液腺をはじめとして，気管・気管支，喉頭，副鼻腔，食道，乳腺，子宮，バルトリン腺などに発生する．呼吸器科領域では気管支から葉気管支までの中枢気道に好発する．ACC は気管支腺由来の低悪性度肺癌として分類されており，発生頻度は気管・気管支および全原発性肺腫瘍の0.5%以下とされる稀な疾患である²⁾．ACC は気道の内腔に向かって発育する特徴があり，気管内腔を閉塞する場合も少なくない．組織形態学的には，篩状構造が特徴的である．筋上皮細胞への分化を示す腫瘍細胞が主体を占め，導管上皮細胞へ分化する腫瘍細胞も混在する悪性腫瘍である．増殖パター

ンによって篩状型，管状型，充実型に分類されており，充実型は管状型や篩状型と比較すると予後が悪いとされている³⁾．また，ACC において，充実型を多く含む形態を示すものは high-grade component とされている⁴⁾．我々は，腫瘍の2/3が充実型を占め，扁平上皮への分化がみられた ACC を経験したので報告する．

症例

患者：50歳代，男性．

主訴：右背部痛．

既往歴・家族歴：特記事項なし．

現病歴：当院の救急外来を受診し，胸腹部 CT にて右肺下葉に腫瘤様陰影を認め，精査となった．経気管支針吸引（以下 TBNA）を施行するも細胞採取量が不十分であり，確定診断に至らなかった．気管支鏡にて気管支内腔を閉塞するような病変であったため手術適応となり，胸腔鏡下右肺葉切除術を施行された．

画像所見：胸部 CT 画像では右肺下葉肺門部に約3cm 大の腫瘍性病変が認められ，接近する気管支への圧排あるいは浸潤が見られた（写真1）．TBNA 時の気管支鏡写真では，気管支内腔を閉塞するような腫瘍が内腔に突出して見られた（写真2）．

検査所見：特記事項なし．

細胞所見：術中針穿刺細胞診では，小型の細胞がシー

A case of adenoid cystic carcinoma of the bronchus

Mina IRIE (CT, JSC)
Takahiro MOTOYAMA (MT)
Yu HAMADA (CT, JSC)
Sunao KATAFUCHI (CT, IAC)
Takashi HIWATASHI (CT, IAC)
Takahiro IMAZATO (CT, JSC)
Hideo MARUTA (CT, IAC)
Nobuhisa YONEMITSU (MD)

Department of Pathology, Sasebo Chuo Hospital



写真1：胸部CT
右肺下葉肺門部に約3cm大の腫瘍性病変が見られる。

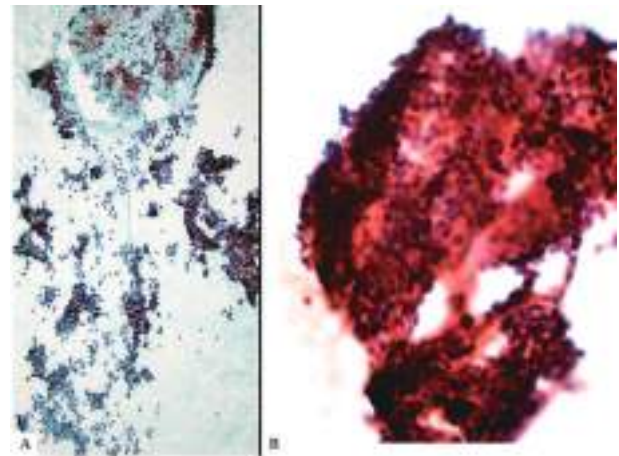


写真3：術中針穿刺細胞診像
A, B：小型の細胞が重積性を示す集塊で見られる。(Pap 染色, A：対物×10, B：対物×40)



写真2：気管支鏡
気管支内腔を閉塞するような腫瘍が内腔にポリープ状に突出している。

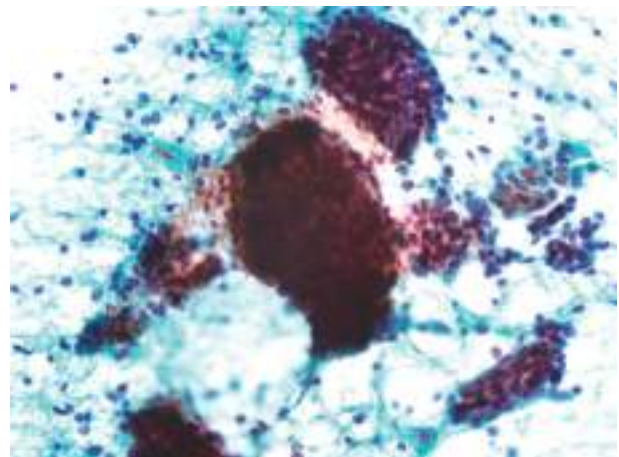


写真4：摘出標本腫瘍捺印細胞診像
粘液を有した球状集塊で見られる。(Pap 染色, 対物×20)

ト状,あるいは重積を伴った集塊で多数みられた。強拡大では個々の細胞は均質でクロマチンの軽度増量のみみられたが,高度な核異型はみられなかった(写真3)。結合性が強く基底細胞様の小型の細胞が多数採取されていることより腫瘍性病変が考えられた。摘出標本捺印細胞診では,小型の細胞が球状に重積を伴った集塊で見られた(写真4)。球状硝子様物質がみられ,ギムザ染色でメタクロマジーを示し(写真5),ACCが推察される細胞所見であった。

摘出標本肉眼所見：35×33mmの境界明瞭な白色の充実性結節腫瘍が見られ,気管支周囲に結節状に浸潤するとともに,気管支内腔へ突出し,内腔を閉塞するように増殖していた(写真6,7)。

組織所見：篩状構造を示す部分は偽嚢胞がみられ,中腔に粘液を含んでいた。充実性増殖を示す部分が腫瘍の2/3を占めており,その辺縁には細胞間橋を伴った扁平上皮への分化を示す部分が見られた。神経周囲浸潤が著明であった(写真8,9)。免疫組織化学的に腫瘍細胞はp63陽性で,Lamininの免疫組織化学では極性の反転した偽

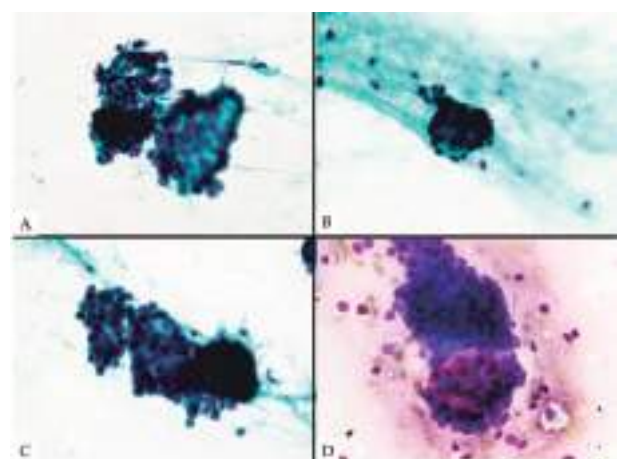


写真5：摘出標本腫瘍捺印細胞診像
A, B, C：球状硝子様物質を含む細胞集塊が見られる。(Pap 染色, 対物×40)
D：メタクロマジーを示している。(Giemsa 染色, 対物×40)



写真6：摘出標本肉眼像
境界明瞭な白色充実性結節性腫瘍が見られ，気管支内腔を閉塞するように増殖している。

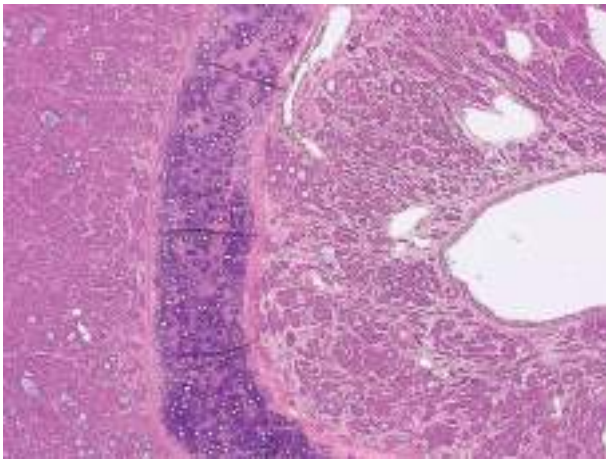


写真7：摘出標本組織像
気管支周囲，内腔へ突出している。(HE染色，対物×4)

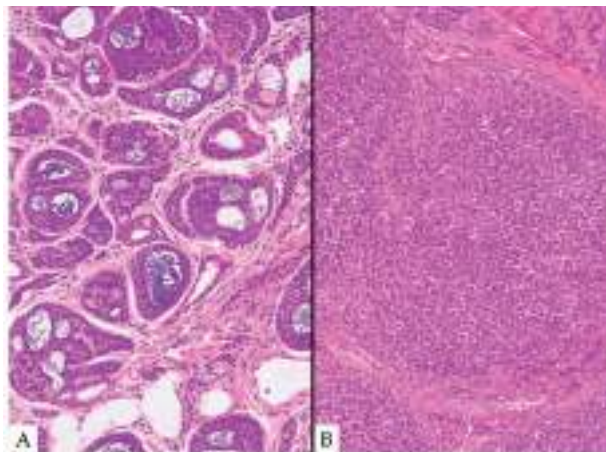


写真8：摘出標本組織像
A：篩状構造を示し，偽嚢胞を認める。(HE染色，対物×20)
B：充実性増殖が主体である。(HE染色，対物×20)

嚢胞内腔面に陽性所見を認めた。扁平上皮への分化を示した部分はCK5/6陽性で，アルシアンブルー染色では偽嚢胞内の粘液を確認した(写真10)。以上の所見よりACC

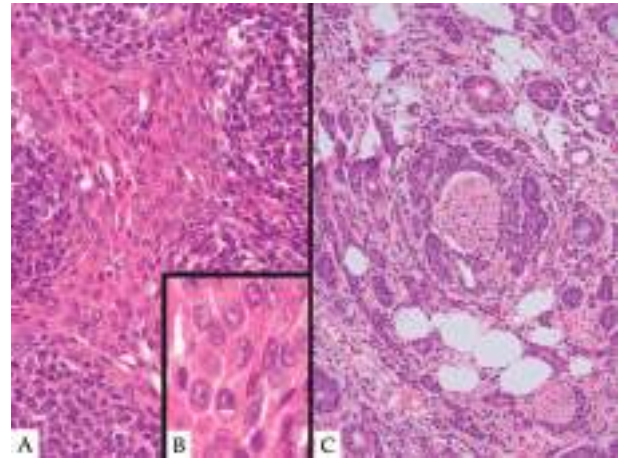


写真9：摘出標本組織像
A：扁平上皮への分化を示す部分。(HE染色，対物×40)
B：細胞間橋が認められる。(HE染色，対物×100)
C：神経周囲浸潤が著明である。(HE染色，対物×20)

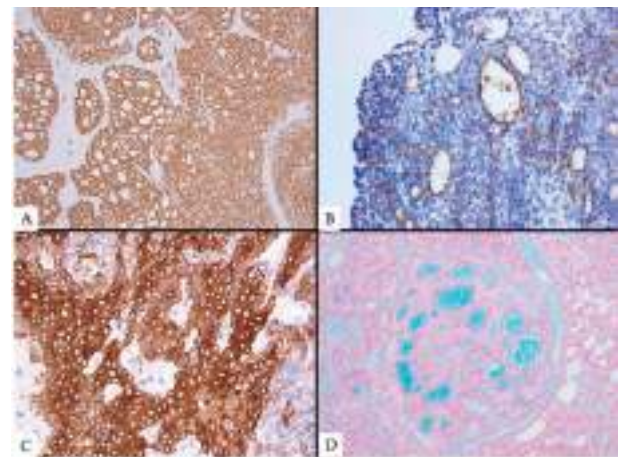


写真10：免疫組織化学染色，特殊染色
A：腫瘍細胞に陽性所見を認める。(p63，対物×4)
B：極性の反転した偽嚢胞内腔面に陽性所見を認める。(Laminin，対物×10)
C：扁平上皮への分化を示す部分に陽性所見が認められる。(CK5/6，対物×10)
D：偽嚢胞内に陽性所見を認める。(アルシアンブルー染色，対物×10)

と診断した。充実性増殖部分が主体のtypeであることと扁平上皮への分化を示すことより high-grade component を含むと付記した。

考察

気管支原発のACCは唾液腺におけるACCと同様，篩状構造が特徴的で，筋上皮細胞への分化を示す腫瘍細胞が主体を占め，導管上皮細胞へ分化する腫瘍細胞も混在する悪性腫瘍である。気管または気管支に発生するが特に気管に好発する。外科的に治療されるがしばしば周囲へ浸潤し，不完全切除に終わることもある。経過は緩慢であるが，術後の晩期再発のために長期予後は悪いと報告されている⁵⁾。

組織像は、小型で細胞質が乏しく N/C 比の高い細胞が管状、篩状、充実性パターンをとり浸潤性に発育する。管状型の予後は良く、充実型の腫瘍は予後が悪く、篩状型はその中間とされている。間質には、筋上皮由来の腫瘍細胞から形成された基底膜様物質や、間質粘液がみられるのが特徴的である。本症例は部分的に篩状構造や管状構造がみられたが、主に充実型であった。充実型の組織像は、筋上皮由来の腫瘍細胞の増殖が主体となり、充実性細胞集塊を形成し、集塊内に管腔や偽嚢胞はほとんどみられない。腫瘍細胞は基底細胞様で、核分裂像が目立ち、神経周囲浸潤の頻度が高く、壊死がみられることもある。本症例は、神経周囲浸潤が著明であったが、核分裂像や壊死はみられなかった。充実増殖部分の辺縁には、細胞間橋を有した扁平上皮への分化を伴う部分が見られた。ACC において、充実型の形態を示すものは high-grade component という記載がある⁴⁾。扁平上皮様パターンを示すものもしばしばみられる。本症例は、腫瘍の2/3は充実型であり、扁平上皮への分化を認めた。

ACC の細胞像として特徴的な所見は、球状硝子様物質がまず挙げられるが、ACC の全ての症例で球状硝子様物質がみられるとは限らない。篩状型の細胞像は、腫瘍細胞は異型性に乏しく、小型で細胞質が乏しく、N/C 比が高い。核は小型で類円形、卵円形である。クロマチンは微細～粗顆粒状で、過染性である。球状間質性粘液を取り囲むように腫瘍細胞が配列している像が診断の決め手となる。管状型の細胞像は、細胞の出現量は少なく、索状の細胞集塊として出現し管状構造を思わせる集塊がみられる。腫瘍細胞は類円形でやや大型の細胞と小型の細胞が混在して認められる。充実型の細胞像は、結合性が強い充実性集塊が散在性に出現する。細胞集塊の内部には明らかな構造は観察されないことが多いが、ごく一部に管腔様構造がみられる場合もある。核はほぼ円形で、核クロマチンは顆粒状を呈し、小型から中型の核小体が認められる。N/C 比は高く、裸核状である。球状硝子様物質の出現頻度は低い。本症例の術中針穿刺細胞診標本では、小型で N/C 比が高い細胞が重積性をもった集塊でみられた。核クロマチンの軽度増量が見られたが、個々の細胞に高度の核異型はみられず、均質な細胞が多数出現していたため腫瘍性病変を考えた。腫瘍の発生場所より、ACC が第一に考えられたが、球状硝子様物質を取り囲むような特徴的な細胞像が確認できなかったため ACC と断定するには至らなかった。三宅らの報告では、充実型 ACC の細胞像は球状硝子様物質が認められにくいとあり⁶⁾、本症例では腫瘍の充実性増殖部分より採取された可能性が考えられた。摘出された腫瘍の組織では、充実型が腫瘍の2/3を占めていた。摘出標本の捺印細胞像では、腫瘍細胞が球状硝子様物質を囲むような細胞集塊も出現していた。充実型増殖と混在して篩状構造もみられたためと考えられる。ACC は稀な腫瘍であり、日常業務でスクリーニングする際は特徴的な細胞像が認められた

時に推察されるが、腫瘍細胞の増殖パターンによって出現してくる細胞像が多彩であることも考慮しつつスクリーニングすることが重要と思われた。

まとめ

腺様嚢胞癌は発生母地が重要な腫瘍である。組織の構造パターンによって採取される細胞像は必ずしも特徴的な細胞像を示すとは限らない。腫瘍の発生母地を念頭に置き、粘液球体を認めずとも小型で均質な細胞が多数採取された場合、腺様嚢胞癌の可能性を考慮して鏡検する必要がある。

Summary

Adenoid cystic carcinoma (ACC) of tracheobronchus is a rare tumor with low-grade malignant potential. We report a case of solid type ACC with high-grade squamous component.

A 50-year-old man consulted our hospital with a right back pain. CT scan revealed a 35 mm mass with obstruction of right lower lobe bronchus. Transbronchial needle aspiration biopsy was not diagnostic because of few cells. Right lower lobectomy was performed. The tumor formed an intrabronchial polypoid mass with continuity to a peribronchial invasive white solid mass. Tumor imprint and aspiration cytology after lobectomy disclosed numerous monotonous small cells' clusters and mucus spheres. The mucus spheres showed metachromasia with Giemsa stain. Histological examination revealed mixed cribriform and solid patterns and the latter is predominant. The tumor partly showed squamous differentiation with intercellular bridges and immunoreactivity with cytokeratin 5/6. Perineural invasion was prominent.

Some cases of ACC lack typical cribriform pattern. When lots of small cells clusters without marked nuclear atypia were observed, possibility of ACC should be considered.

参考文献

- 1) Billroth T. Beobachtung über Geschwulste der Speicheldrüsen. Arch Pathol Anat 17 1859: 357~375.
- 2) Spencer H. Bronchial mucous gland tumors. Virchows Arch A Pathol Anat and Histol 383 1979: 101~115.
- 3) Szant PA, Luna MA, Tortoledo ME, et al. Histological grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. Cancer 54 1984: 1062~1069.
- 4) Seethala RR, Hunt JL, Baloch ZW, et al. Adenoid Cystic Carcinoma With high-grade Transformation: a report of 11 cases and a review of the literature. AM J Surg Pathol 2007; 31(11): 1683-1694.

- 5) Nomori H, Kobayashi K, Ishihara T, et al. CT, Bronchoscopic and Pathological Findings in Adenoid Cystic Carcinoma of Trachea and Main Stem Bronchus. JJS B 1989; 11(5): 415~421.
- 6) Miyake Y, Hirokawa M, Norimatsu Y, et al. Histopathological and cytological findings of adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. J Jpn Soc Clin Cytol 2001; 40(4): 405~410.

症例報告

刷子縁様構造がみられた原発性肺腺癌の1症例

飯塚病院 中央検査部¹⁾ 飯塚病院 病理科²⁾

上原 俊貴¹⁾ 松島 優子¹⁾ 金谷 直哉¹⁾ 川嶋 大輔¹⁾
下代 清香¹⁾ 井上 佳奈子¹⁾ 桑岡 勲¹⁾
伏見 文良²⁾ 大屋 正文²⁾

【内容抄録】

はじめに：一般的に気管支擦過標本の細胞診断においては、上皮細胞に線毛を認めることが良性の指標の1つとされる。今回、刷子縁様構造を有する異型細胞が出現した原発性肺腺癌の1症例を経験したので報告する。

症例：70歳代、女性。近医にて右下葉の陰影を認めており、サイズ増大してきたため当院を紹介受診。悪性腫瘍が疑われ、気管支擦過細胞診と組織生検が施行された。その後、右下葉切除術が施行された。

細胞学的所見：細胞量は豊富で、大部分はシート状、一部柵状に出現していた。柵状集塊には刷子縁様構造を認めた。最終的に、細胞量と核異型の強さから、腺癌疑いとして診断された。

組織学的所見：生検・切除標本の組織像は同様の所見であり、高分化腺癌と診断された。生検・切除標本においても腫瘍細胞表面に刷子縁様構造を認め、細胞診の所見と類似していた。そこでCD10を免疫染色したところ、組織・細胞診転写標本の異型細胞で陽性像が得られた。さらに検討を行った結果、腸型肺腺癌と推測された。

まとめ：細胞診で腫瘍細胞の一部に刷子縁様構造を認め、免疫染色により刷子縁と示唆され、その後の検討により腸型肺腺癌と診断された1例であった。

Key words : Brush-border-like structures, Primary adenocarcinoma, Lung, Cytology, Case report

はじめに

一般的に気管支擦過細胞診において、線毛が認められる細胞は良性とされている。「線毛」とは細胞表面の運動突起の1つであり、細胞骨格の1つである微小管20本により支持されている。運動を行うことで細胞表面に沿って溶液の動きをもたらす。一方、「微絨毛」とは円筒状に細胞膜が突起したものであり、20-30本のアクチン線維で支持されている。この構造により、細胞膜の表面積を非常に大きくすることができる。この「微絨毛」を1本

ずつ判別することは光学顕微鏡では不可能であり、実際には細胞表面が厚く縁どられたように見え、これを「刷子縁」と呼んでいる¹⁾。このように「線毛」と「刷子縁」は構造、機能が大きく異なる。

今回は気管支擦過細胞診において、刷子縁様構造がみられ、その後の検討により原発性腸型肺腺癌と推測された1例を経験したので報告する。

症例

年齢・性別：70歳代、女性

主訴：1年前より咳嗽、喀痰が時々みられていた。近医で撮影されたCTで右下葉の陰影を認め、経過観察されていたところサイズが増大してきたため、当院を紹介受診された。悪性腫瘍が疑われ、気管支擦過細胞診と組織生検が施行された。その後、右下葉切除術が施行された。

細胞学的所見

細胞量は豊富で、大部分はシート状に出現しており、一部柵状にみられた(写真1)。柵状集塊にはいわゆる線毛とは異なり、短く、密度が高い刷子縁様構造が見られた(写真2)。比較のために、同一標本内に良性線毛円柱上皮細胞を検索したが、出現していなかった。判定に苦

A case of primary pulmonary adenocarcinoma with brush-border-like structures.

Toshitaka UEHARA (CT, JSC)¹⁾
Yuko MATSUSHIMA (CT, IAC)¹⁾
Naoya KANATANI (CT, JSC)¹⁾
Daisuke KAWASHIMA (CT, JSC)¹⁾
Sayaka SHIMODAI (CT, IAC)¹⁾
Kanao INOUE (CT, JSC)¹⁾
Isao KUWAOKA (CT, IAC)¹⁾
Fumiyoshi FUSHIMI (MD)²⁾
Masafumi OYA (MD)²⁾

1) Department of Central Clinical Laboratory, Iizuka Hospital

2) Department of Pathology, Iizuka Hospital

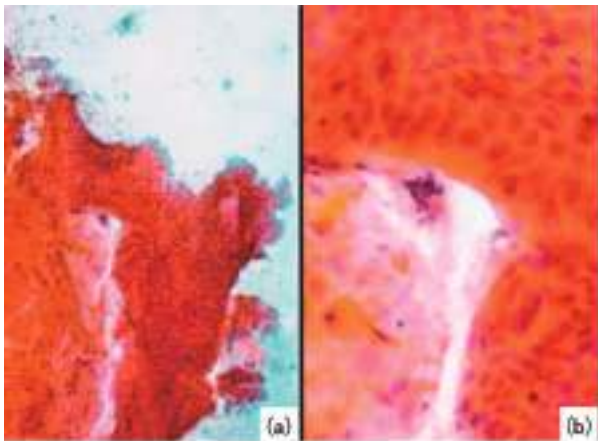


写真1 気管支擦過細胞診標本における細胞像
((a)×4, (b)×10, どちらも Papanicolaou 染色)
(a)異型細胞がシート状に出現しており, (b)集塊辺縁や一部の集塊で柵状配列を認めた。

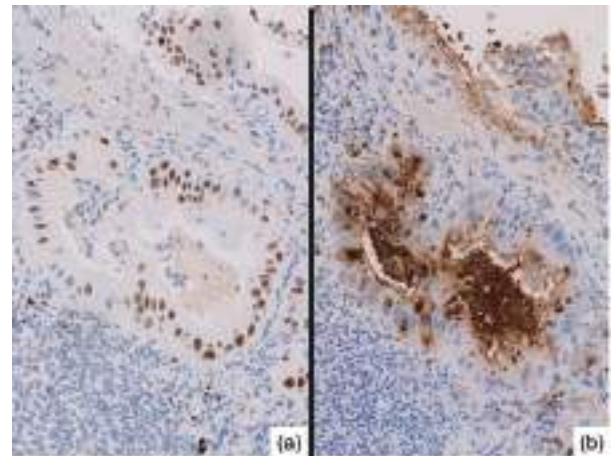


写真3 生検組織の免疫染色像
((a)TTF-1+Napsin A, (b)CEA, ともに×10)
生検の免疫染色結果は TTF-1(+), Napsin A(-), CEA(+)
であった。

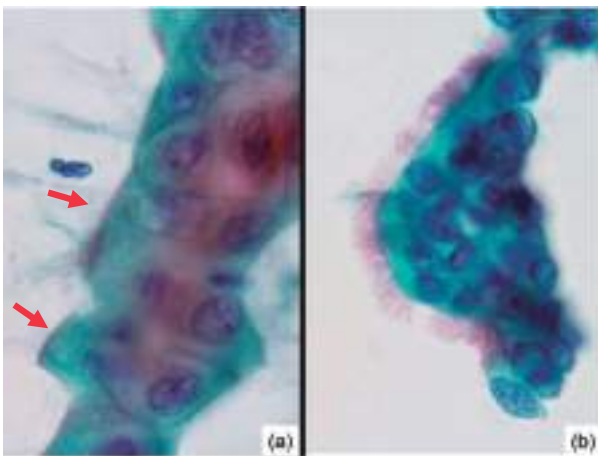


写真2 本症例の刷子縁様構造と線毛との比較
((a):本症例の異型細胞, (b):別症例の良性線毛円柱上皮細胞, どちらも Papanicolaou 染色, ×100)
(b)の典型的な線毛と比較し, (a)では短く, 密度も高い (矢印)。

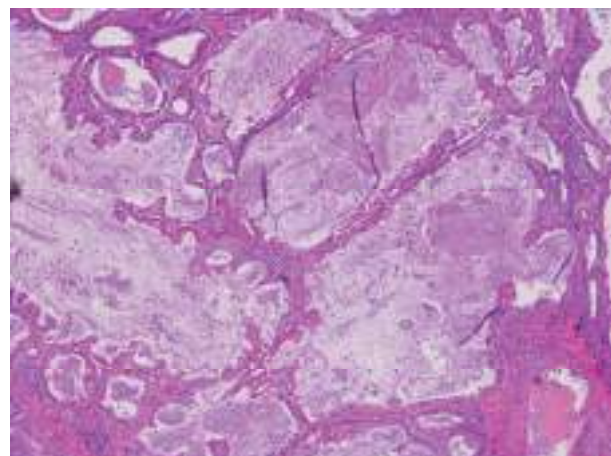


写真4 切除標本の全体像 (HE 染色, ×4)
豊富な粘液と乳頭状～腺管状に増生する異型細胞を認める。

慮したが, 最終的に細胞量と核異型から腺癌疑いとして診断された。

組織学的所見

生検: 索状～腺腔状に配列し, 核極性の乱れた異型上皮がみられ, TTF-1(+), Napsin A(-), CEA(+) から腺癌と診断された(写真3)。この際, 一部の癌細胞表面に刷子縁様の構造を認めた。

切除標本: スリガラス状腫大核と立方状～円柱状の好酸性～淡明胞体を含む異型細胞が乳頭状～腺管状に増生, 周囲に豊富な粘液性物質を含み(写真4), 病変周囲には泡沫組織球やフィブリン様物質の目立つ器質化肺炎巣を認めた。診断は「Well differentiated adenocarcinoma, rt-L, lobectomy, invasive adenocarcinoma, papillary predominant (IASLC/ATS/ERS), mixed subtype; papillary + acinar (lepidic growth <5%) (肺癌取り扱い規約), 腫瘍径≒浸

潤径 55x25mm, p10, pT2b, G1, Ly0, V0, PLC(-), R0, pm0, br(-), pv(-), pa(-)」とされた。また, リンパ節に高分化腺癌の転移巣を少量認め, pT2bN1-2Mx pStage IIB or more とされた。

検討

切除標本において非腫瘍部の線毛円柱上皮と比較すると, 腫瘍細胞表面には明瞭な線毛というより刷子縁様構造が見られ, 細胞診・生検での所見と類似していた。そこで小腸上皮の刷子縁に陽性となる CD10 の免疫染色を行ったところ, 切除組織における腫瘍細胞で陽性像が得られ, 非腫瘍部の線毛円柱上皮は陰性であった(写真5)。細胞診標本から転写した異型細胞でも陽性像が得られた(写真6)。さらに行った免疫染色では, CK7(+), CK20(+), CDX2(-), MUC2(-), TTF-1(+)) となった(写真7)。この結果と, 腫瘍最大剖面においてほぼ全体に腸型への形態的な分化が認められたこと, 消化管に対する内視鏡検査は行われていなかったが, CT・MRI・PET 等の

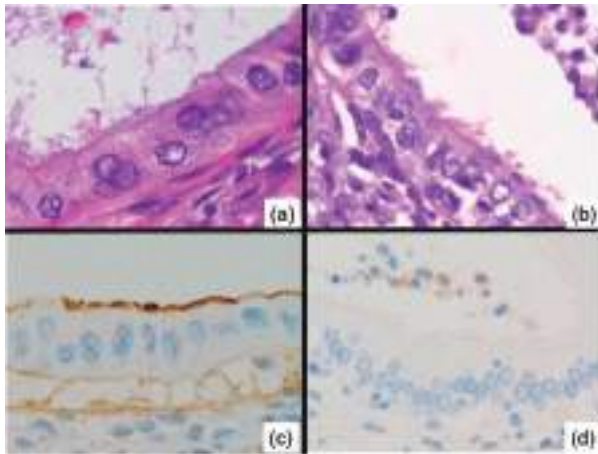


写真5 切除標本における腫瘍細胞と非腫瘍部の線毛円柱上皮細胞との比較

(a) (c): 腫瘍細胞, (b) (d): 非腫瘍部の線毛円柱上皮細胞, (a) (b) は HE 染色, (c) (d) は CD10 染色, 全て×40
(b) 良性線毛円柱上皮と比較し, (a) 腫瘍細胞では短く, 密度の高い刷子縁様構造を認める. また, (d) 良性線毛円柱上皮は CD10 陰性であり, (c) 腫瘍細胞では表面に陽性となった.

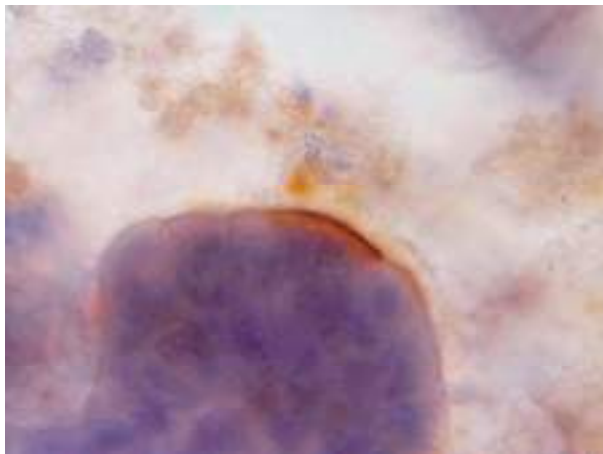


写真6 細胞診標本から転写した異型細胞に対する CD10 染色像 (CD10 染色, ×100)
転写した細胞集塊表面に陽性像が得られた.

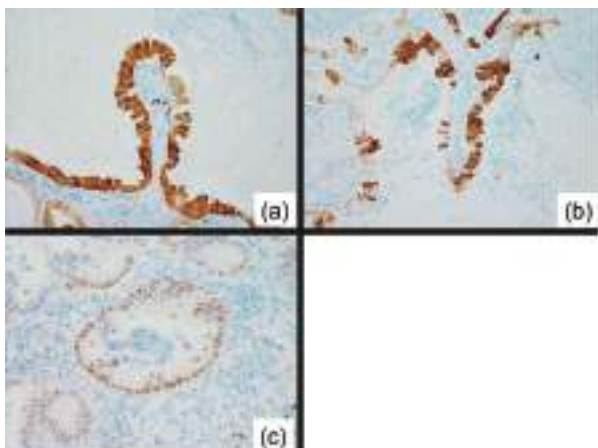


写真7 切除標本における追加免疫染色
(a): CK20, (b): CK7, (c) TTF-1+Napsin A, 全て×20
本症例では CK20(+), CK7(+), TTF-1(+), Napsin A(-) であった.

表1 腸型肺腺癌の診断基準

1. 組織学的に腸型へと分化を示すと判断できる領域が全体の50%を超える.
2. 免疫染色により CDX-2, CK20, MUC2のうち少なくとも1つが陽性となる.
3. 約半数例が CK7, TTF-1が陽性.
4. 大腸癌の除外が必須.

画像検査により消化管に明らかな病変を認めなかったことを踏まえ, 浸潤性肺腺癌の特殊型の1つである腸型肺腺癌の診断基準(表1)と照らし合わせ, 原発性腸型肺腺癌と判断した.

考察

気管支擦過の細胞診判定において, 特殊例を除き, 線毛があれば良性細胞であり, 悪性細胞では核腫大などとともに線毛の消失が形態的特徴の1つとされている. 本症例では異型細胞表面に, 典型的な線毛と比較すると若干異なる, 刷子縁様構造が認められた. 過去にも塩野ら²⁾が, 細胞診標本において刷子縁様構造が見られた肺腺癌の1例を報告している. 前述のように, 「線毛」は運動突起の1つで, 細胞表面に沿って溶液の動きをもたらし, 気管支線毛円柱上皮細胞では異物排出の働きを持つ. 一方, 「微絨毛」とは円筒状に細胞膜が突起したものであり, 細胞膜の表面積を増大させている. 「刷子縁」は光学顕微鏡における「微絨毛」の集まりを指している. このように「線毛」と「刷子縁」は異なる構造である. さらに「線毛」と「微絨毛」の長さはそれぞれ5~10 μ m, 1 μ mとされている¹⁾³⁾. 本症例の Papanicolaou 染色, HE 染色標本中の異型細胞表面に認められた構造は, 良性の線毛円柱上皮細胞の線毛と比較して短く, 刷子縁様構造に矛盾しないと考えられる(写真2, 5). 加えて, 本症例で認めた刷子縁様構造に対し, 細胞診標本から転写した細胞を用いて, 小腸上皮の刷子縁に陽性となる CD10 を免疫染色したところ, 刷子縁様構造に一致して陽性像が得られた. また, 切除標本でも CD10 の免疫染色を行ったところ細胞診と同様, 異型細胞の刷子縁様構造に一致して陽性像が得られ, 非腫瘍部の線毛円柱上皮細胞の線毛は陰性であった. この結果から刷子縁の存在が示唆され, 小腸上皮に分化している可能性を考えた. 文献を検索すると, 浸潤性肺腺癌の特殊型に腸型腺癌があり, 診断基準は表1のように記載されていた⁴⁾. そこで切除標本において免疫染色を行ったところ, 矛盾しない結果となり, 腸型腺癌と推察された. また形態的な刷子縁様構造と CD10 の免疫染色結果とを合わせ, 腸型でも特に小腸型であると考えられた.

原発性腸型肺腺癌は稀な組織型の1つであり, 大腸癌の転移と類似する組織像を呈し, 免疫組織化学的にも類似するとされている⁴⁾⁵⁾. 1991年に初めて Tsao ら⁶⁾によ

り報告され、腸型への分化を認め転移性大腸癌が疑われたが、術後4年間で肺以外に病変が見られなかったとしている。Inamuraらの報告⁵⁾によると、腸型腺癌において刷子縁構造を認めるとされている。また大腸癌の転移と腸型腺癌を比較した場合、前者では腸型へと分化した腫瘍細胞が均一にみられるが、後者では一部にlepidic growthを示す部分があるなど不均一性を認めるとされている。本症例の免疫組織化学も、CK7、CK20が不均一に陽性となり、Inamuraらの報告と一致する結果となった。腸型腺癌の診断基準については、表1にも示したが、免疫組織化学において腸型への分化を示唆するCDX-2、CK20、MUC2のうち少なくとも1つが陽性となる必要がある条件である。本症例ではCK20が陽性であったが、これらがすべて陰性であった場合は「腸型形態を有する肺腺癌」に診断をとどめることが推奨されている⁷⁾。また、TTF-1陽性であった大腸癌の肺転移も過去に報告があり⁸⁾、大腸癌の除外診断を慎重に行う必要がある。予後との関連などは、報告例が少ないこともあり、今後の症例の蓄積と検討が待たれるとされている⁹⁾。

今回は気管支擦過細胞診において、刷子様構造を認め、CD10の免疫染色を行うことにより刷子縁の存在が推定できた。さらに免疫染色を追加することで原発性腸型肺腺癌と推察された。このように細胞診標本における所見を起点とし、転写法を含めた免疫染色を行うことで原発性腸型肺腺癌、特に小腸型肺腺癌と考えられた1症例であった。

まとめ

気管支擦過細胞診においてCD10陽性の刷子縁様の構造を認め、その後の免疫染色により原発性腸型肺腺癌と推察された1症例を経験した。細胞診標本上で刷子縁様構造を認めた際には、鑑別診断として原発性腸型肺腺癌を挙げ、精査する必要がある。また原発性腸型肺腺癌は非常に稀な組織型であり、その診断には消化管からの転移性腫瘍の否定が必須である。

Summary

Background

In general, epithelial cells that have cilia are considered to be benign in bronchiolar brush cytology. We report a primary lung adenocarcinoma with atypical cells resembling brush-border-like structures.

Case

Because a shadow of the right lower lobe in chest X-ray had increased in size, a seventy-plus-year-old woman was referred to our hospital for detailed examination. A malignant tumor was suspected. Bronchial brush cytology and biopsy were performed. A few months later, right lower lobectomy was performed.

In cytology, many clusters were seen and some palisading clusters had brush-border-like structures. Cytological diagnosis was adenocarcinoma.

The histological diagnosis was well differentiated adenocarcinoma. Brush-border-like structures were also seen in histological specimen. Atypical cells in the resected histological specimen and the cytological preparation was positive for CD10. Finally we concluded that this case was primary adenocarcinoma with enteric differentiation.

Conclusion

This case was a primary lung adenocarcinoma with enteric differentiation that brush-border-like structures were seen in cytological preparation.

参考文献

- 1) Gerard JT, Sandra RG. トートラ 人体の構造と機能, 東京:丸善株式会社, 2004.
- 2) 塩野裕之, 桑野修, 前田元ほか. 長期経過を有し術前診断が困難であった肺高分化乳頭型腺癌の1切除例—線毛様, 刷子縁様構造を持った細胞像—, 肺癌 1993; 33: 1077~108.
- 3) Niwa S, Nakajima K, Miki H, et al. KIF19A is a microtubule-depolymerizing kinesin for ciliary length control. Dev Cell 2012; 23: 1167~75.
- 4) 太田聡, 高橋葉子, 中谷行雄. 肺腺癌の特殊型, 病理と臨床 2012; 30: 499~502.
- 5) Inamura K, Satoh Y, Okumura S et al. Pulmonary Adenocarcinoma With Enteric Differentiation: Histologic and Immunohistochemical Characteristics Compared With Metastatic Colorectal Cancers and Usual Pulmonary Adenocarcinomas, Am J Surg Pathol 2005; 29: 660~665.
- 6) Tsao MS, Fraser RS. Primary pulmonary adenocarcinoma with enteric differentiation. Cancer 1991; 68: 1754~1757.
- 7) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. Arch Pathol Lab Med 2013; 137: 685~705.
- 8) 畑敦, 塩田広宣, 山本高義ほか. TTF-1陽性であった大腸癌肺転移の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2011; 72: 2583~2586.
- 9) 藤田敦, 中里宜正, 橋啓盛ほか. 腸型肺腺癌の1例. 肺癌 2011; 51: 188~192.

症例報告

胸水中の細胞像から肉腫型悪性中皮腫を推定した1症例

飯塚病院中央検査部¹⁾ 飯塚病院病理科²⁾

下代 清香¹⁾ 松島 優子¹⁾ 金谷 直哉¹⁾ 上原 俊貴¹⁾ 川嶋 大輔¹⁾
井上佳奈子¹⁾ 桑岡 勲¹⁾ 伏見 文良²⁾ 大屋 正文²⁾

【内容抄録】

背景：悪性胸膜中皮腫は早期に胸水が貯留することが多いため、胸水細胞診は早期診断に極めて重要な役割を果たす。しかし、肉腫型中皮腫の場合は、胸水中に異型細胞が出現することはまれである。今回我々は、胸水中に多数の異型細胞を認め、細胞像から肉腫型悪性中皮腫を推定した症例を経験したので報告する。

症例：70歳代、男性。左胸痛と労作時呼吸困難あり。アスベスト被曝歴なし。CTでは左胸膜のほぼ全体に不整な肥厚・濃染が拡がっており、一部は腫瘤様を呈していた。大量の胸水が貯留し、大型で単核～多核の非常に核異型の強い細胞を多数認めた。胸膜生検の捺印標本では、非常に異型の強い濃染核を有する紡錘形細胞を認めた。

結論：胸膜生検の捺印標本と胸水中の異型細胞の形態がやや異なっていること、一般的に肉腫型悪性中皮腫の細胞は胸水中に出現することはまれであることから、胸水中の細胞が胸膜生検中の異型細胞と同一のものであるかの判断に苦慮した。免疫染色の結果から胸水中の異型細胞は肉腫型由来の可能性が示唆され、形態を再度見直すと、文献として報告されている肉腫型中皮腫の所見に矛盾しなかった。

Key words : Malignant mesothelioma, Sarcomatoid mesothelioma, Pleural fluid, Cytology

背景

悪性胸膜中皮腫は胸膜中皮から発生する腫瘍で、早期に胸水が貯留することが多いため、胸水細胞診は早期診断に極めて重要な役割を果たす。しかし、肉腫型中皮腫の場合は、胸水中に異型細胞が出現することはまれであり、その予後は不良である¹⁾。今回我々は、胸水中に多数の異型細胞を認め、細胞像から肉腫型悪性中皮腫を推定した症例を経験したので報告する。

症例

症例は、70歳代、男性。左胸痛と労作時呼吸困難あり、アスベスト被曝歴はなし。前医にて悪性リンパ腫疑いで、

当院血液内科を紹介受診された。初診時検査所見では、AST, ALT, LDH が高値、腫瘍マーカーはCEA 7.5 ng/mL, SCC 5.5 ng/mL, IL-2R 801 U/mL と高値であった。

CT画像では、左胸膜のほぼ全体に不正な肥厚・濃染が拡がっており、一部は腫瘤様を呈していた(写真1)。明らかな石灰化は認めなかった。また、大量の胸水が貯留しており、上葉の一部を除いて左肺の大部分が無気肺をきたしていた。悪性リンパ腫あるいは胸膜由来の中皮腫が疑われた。

細胞学的所見

胸水細胞診では、炎症性背景に非常に大型で異型の強い細胞を多数認めた。細胞は孤立散在性で、単核～多核、核は偏在性で核小体明瞭、核クロマチンは粗顆粒状で増量しており、細胞質は淡く辺縁の不明瞭化がみられた(写真2)。非常に大型の異型細胞であり、細胞質が豊富にみられる細胞形態から悪性リンパ腫は否定的であったが、乳頭状集塊やHump様細胞突起、オレンジG好性細胞といった典型的な上皮型悪性中皮腫の所見もみられなかった。セルブロックで免疫染色を行ったところ、LCA, L26, CD3は陰性、Calretininも陰性であった。EMAは極一部に膜陽性を示したが、特に大型の異型の強い細胞には陰性であった。

また前医で悪性リンパ腫が疑われていたため、胸水穿刺と同時にML-NET(悪性リンパ腫総合解析検査, SRL)

Tentative diagnosis of sarcomatoid malignant pleural mesothelioma based on cytological features of pleural fluid

Sayaka SHIMODAI (CT, IAC)¹⁾
Yuko MATSUSHIMA (CT, IAC)¹⁾
Naoya KANATANI (CT, JSC)¹⁾
Toshitaka UEHARA (CT, JSC)¹⁾
Daisuke KAWASHIMA (CT, JSC)¹⁾
Kanao INOUE (CT, JSC)¹⁾
Isao KUWAOKA (CT, JSC)¹⁾
Fumiyoshi FUSHIMI (MD)²⁾
Masafumi OYA (MD)²⁾

1) Department of central laboratory of Iizuka Hospital

2) Department of pathology of Iizuka Hospital



写真1 CT画像所見
左胸膜のほぼ全体に不正な肥厚・濃染が広がっており、一部は腫瘤様(矢印)を呈していた。

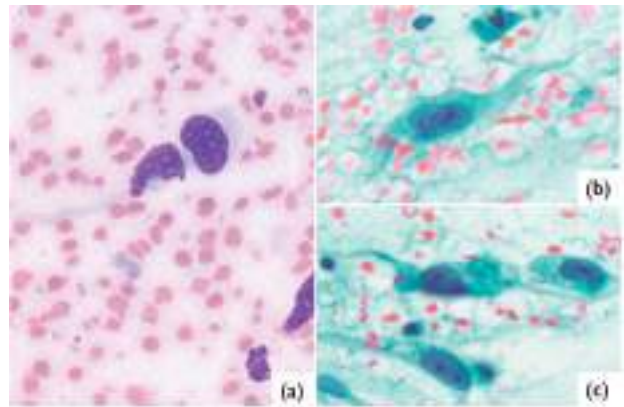


写真3 胸膜生検捺印細胞像
大型で紡錘形の細胞を多数認め、一部は裸核様であった。核形不整がみられ、核小体明瞭、細胞質は淡く、肉腫様の細胞であった。(a):May-Giemsa染色, ×40, (b)(c):Pap.染色, ×40)

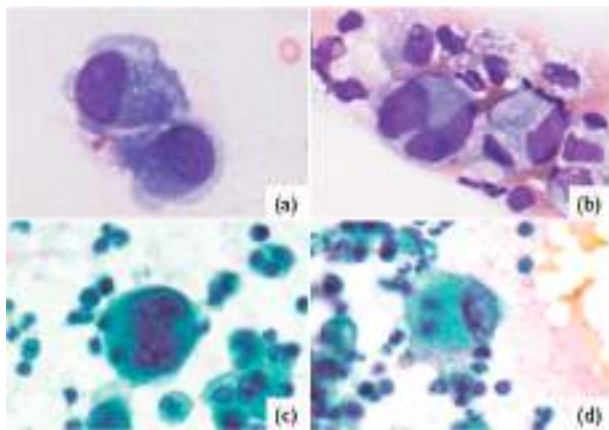


写真2 胸水細胞像
非常に大型で異型の強い細胞を多数認めた。細胞は孤立散在性で、単核～多核、核は偏在性で核小体明瞭であった。(a)(b):May-Giemsa染色, ×40, (c)(d):Pap.染色, ×40)

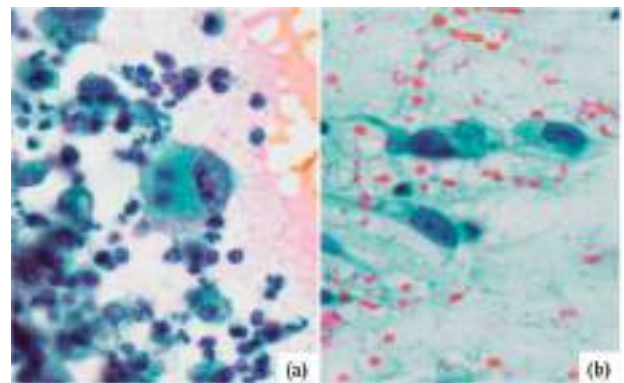


写真4 (a)胸水中の異型細胞と(b)胸膜生検の捺印細胞
どちらも孤立散在性に出現し、大型な細胞であり、核所見は似ていたが、胸水中の細胞は類円形であり、胸膜生検の捺印細胞は紡錘形であった。(a)(b):Pap.染色, ×40)

提出目的で胸膜生検が施行された。その捺印細胞診では大型で紡錘形の細胞を多数認め、一部は裸核様であった。核形不整がみられ、核小体明瞭、核クロマチンは粗顆粒状、細胞質は淡く、肉腫様の細胞であった(写真3)。

胸水中の異型細胞と胸膜生検の捺印細胞はやや異なる像を示していた。どちらも孤立散在性に出現し、大型な細胞であり、核所見は類似していたが、胸水中の細胞は類円形であり、胸膜生検の捺印細胞は紡錘形であった(写真4)。

細胞診断としては、悪性中皮腫が示唆された。

組織学的所見

胸膜生検の大部分は、楕円形～紡錘形の濃染核と、好酸性胞体を有する異型細胞が束状もしくは特定の配列をとらずに増生しており、肉腫様の細胞像であった(写真5)。

しかし極一部であるが、細胞像が異なる、楕円形～類

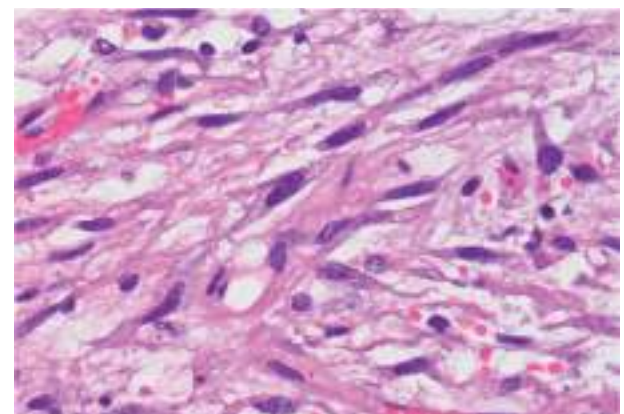


写真5 胸膜生検の組織像
大部分は、楕円形～紡錘形の濃染核の異型細胞が束状に増生しており、肉腫様の細胞像であった。(HE染色, ×40)

円形、核形不整と核小体が目立つ異型細胞がみられる部分があった(写真6)。分化型上皮型の特徴とされる乳頭状や管状構造はみられず、肉腫型と連続した充実性の腫瘍であった。免疫染色結果は、大部分の紡錘形細胞で

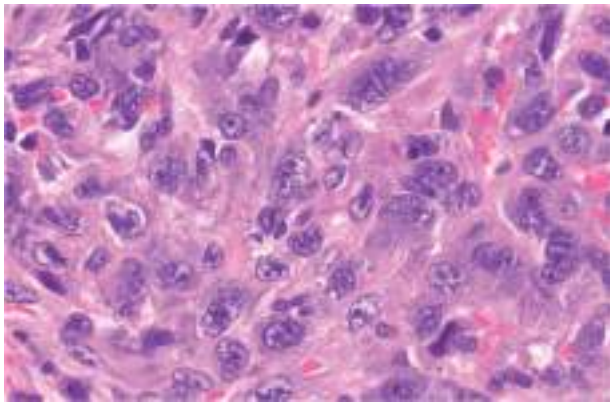


写真6 胸膜生検の組織像
極一部であるが、細胞像が異なる、楕円形～類円形、核形不整と核小体が目立つ異型細胞がみられる部分があった。(HE染色, ×40)

表1 免疫染色結果

	胸膜生検		胸水セルブロック
	紡錘形細胞	楕円形～類円形細胞	
AE1/AE3	(-)	(+)focal	
EMA	(-)	(-)	(-)
Calretinin	(-)	(+)	(-)
D2-40	(+)	(+)	(-)
WT-1	(-)	(+)	(-)
Desmin	(-)	(-)	(-)
Vimentin	(+)	(+)	

Calretinin, WT-1は陰性であったが、極一部の異なる細胞では陽性を示した(表1)。またこの部分はCytokeratinが部分的に染まったこと、また上皮型で97%陽性とも報告されている²⁾EMAが陽性であったことから大部分の肉腫型とは異なる低分化上皮型と考えられた。

組織診断としては、肉腫型悪性中皮腫の可能性が最も疑われたが、一部は低分化型上皮成分を伴う二相型であった。

考察

悪性中皮腫は、組織学的に増殖形態により、上皮型、肉腫型、二相型を基本型として、豊富な膠原線維を伴う線維形成型は肉腫型の一亜型とされている³⁾。かつては稀な腫瘍であったが、近年アスベストとの関連が注目されて以来その報告は増加している。

今回悪性中皮腫を疑ったため、本症例についてp16-FISHを行った。p16/CDKN2A遺伝子はINK4ファミリーの1つで、がん抑制遺伝子として注目されてきた⁴⁾。

中皮腫においても、1994年Chengらによってp16のホモ接合性欠失 homozygous deletion が報告された⁵⁾。鍋島らの検討では中皮腫と反応性上皮の鑑別において、特異度100%、感度は上皮型・二相型で約70%前後、肉腫型で90~100%と報告されている⁶⁾。本症例も、胸水セルブロックと胸膜生検の両方の細胞にヘテロ欠失、ホモ欠失ともにみられ、悪性胸膜中皮腫が考えられた(写真7)。

次に、胸水中の異型細胞は肉腫型由来であるのか、低分化上皮型由来であるのかを考えた。悪性中皮腫は上皮型が最も多く、その細胞像についての研究や報告が多数行われており、上皮型悪性中皮腫の細胞像の特徴は共通の認識になりつつある⁷⁾。しかし本症例では、上皮型悪性中皮腫の体腔液中によくみられるとされる乳頭状集塊、Hump様細胞突起やオレンジG好性細胞、嚢形成などはみられなかった。

一方、肉腫型悪性中皮腫の細胞は上皮型悪性中皮腫とは異なり胸水中に剥離しにくいので、胸水細胞診での診断は困難とされている。また体腔液中に出現した肉腫型悪性中皮腫の細胞像に関する報告は非常に少数であり、その特徴はまだ確立しているとはいえない。肉腫型悪性中皮腫の特徴としてTao⁸⁾は、孤立散在性に出現する紡錘形の細胞で、多形で不整な核と複数の明瞭な核小体を持ち、N/C比はそれほど大きくないことを挙げている。また佐藤ら⁹⁾や田中ら¹⁰⁾は、孤立散在性に出現することが多く、細胞は一般的に大型で、形態は紡錘形が多いが類円形もみられ、核形は不規則で核小体は大きい場合が多く、細胞質はライトグリーン好染で厚く見える場合と淡く見える場合があるとしている。本症例を再度見直してみると、異型細胞は孤立散在性に出現し、大型で、類円形であった。多形で不整な核と複数の明瞭な核小体を持ち、N/C比はそれほど大きくなく、細胞質はライトグリーン好染で淡く見えた。鑑別診断としては、大細胞癌や多形癌、未分化癌などの肺癌や各種の肉腫なども挙げられるが、文献的な肉腫型悪性中皮腫の細胞像に矛盾しないといえる像であった。

本症例の判断に苦慮した理由の一つとして、一般的に

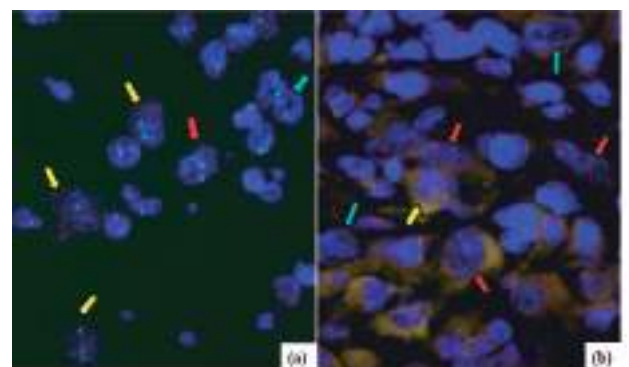


写真7 p16-FISH
胸水セルブロック (a)と胸膜生検 (b)の両方の細胞にヘテロ欠失(赤矢印)、ホモ欠失(黄矢印)がみられ、悪性胸膜中皮腫が考えられた。

肉腫型悪性中皮腫の細胞は胸水中に出現することは稀であることが挙げられる。上皮型悪性中皮腫や癌のような胸膜表面に播種した腫瘍細胞による胸膜の直接的障害が主体の胸水とは異なり、肉腫型悪性中皮腫は線維性間質を伴いつつ浸潤性増殖するため、胸水中に腫瘍細胞が剥離することは稀となる¹¹⁾。しかし、本症例では胸水中に多数の異型細胞を認め、そのことにより異型細胞の組織型の判断が困難となった。

本症例の組織型推定において、決め手となったのは免疫細胞化学染色である。悪性中皮腫の鑑別に有用なマーカーとしては、Calretinin, D2-40, WT-1の陽性像、またEMAの膜強陽性像などが知られている²⁾。これらの中皮腫マーカーの陽性像が得られれば診断に有用であるが、一般的に肉腫型中皮腫では陽性率が低く、また分化度の低い上皮型中皮腫も陽性率は低くなる。本症例の胸水中の異型細胞はD2-40が陽性であったものの、Calretinin, WT-1は陰性であった(表1, 写真8)。画像診断や細胞像、免疫染色の結果より悪性中皮腫が疑われた。さらに、後日行われた胸膜生検の組織像より、低分化上皮型とされる部分ではなく肉腫型とされる部分と胸水中の異型細胞の免疫組織化学染色の結果が一致したため、診断に至ることができた。

これらのことから、肉腫型悪性中皮腫の診断は非常に難しく、臨床所見、画像所見、細胞所見、組織所見、免疫組織化学染色、p16-FISH等の情報を十分に考慮し、総合的に判断する必要がある。しかし、肉腫型悪性中皮腫も体腔液中に出現する可能性があること、またその細胞像を念頭に置くことで、体腔液細胞診鏡検時に鑑別診断の一つとして挙げることができるのではないかと考える。

結語

本症例は、胸膜生検の捺印標本と胸水中の異型細胞の形態はやや異なっていること、一般的に肉腫型悪性中皮腫の細胞は胸水中に出現することはまれであることから、胸水中の細胞が胸膜生検中の異型細胞と同一のものであるかの判断に苦慮した症例であった。

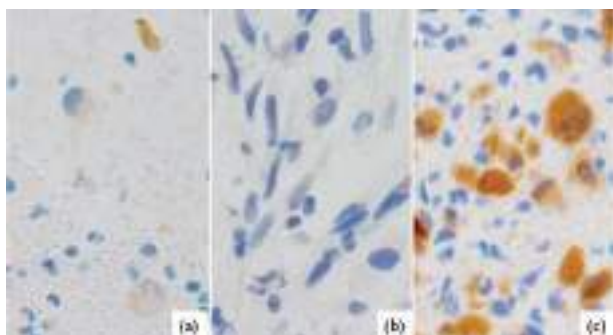


写真8 免疫染色の比較

Calretinin, WT-1は胸水中の異型細胞(a)と肉腫型の細胞(b)で陰性、低分化上皮型の細胞(c)で陽性であった。(a):胸水セルブロック、(b):胸膜生検中の紡錘形細胞、(c):胸膜生検中の楕円形～類円形細胞、全てCalretinin×40)

しかし、p16-FISHを行うことで胸水中の異型細胞と胸膜病変はどちらも悪性中皮腫であると証明することができた。また免疫染色の結果から胸水中の異型細胞は肉腫型由来の可能性が示唆され、形態を再度見直すと、文献として報告されている肉腫型中皮腫の所見に矛盾しなかった。

謝辞

本症例でp16-FISHを行うにあたり、福岡大学病院病理部の松本慎二技師、鍋島一樹先生にご協力いただきました。心より感謝いたします。

Summary

Background: Since pleural fluid often accumulates in the early stages of malignant pleural mesothelioma, pleural fluid cytology plays a vital role in its early diagnosis. However, atypical cells rarely appear in pleural fluid in cases of sarcomatoid mesothelioma. Herein, we report a patient who was tentatively diagnosed with sarcomatoid malignant pleural mesothelioma based on pleural fluid cytology showing many atypical cells.

Case: A man in his 70s with no history of asbestos exposure presented with left chest pain and dyspnea on exertion. CT showed irregular thickening and deep staining of almost the entire left pleura, with a tumor-like appearance in some areas. There was marked pleural effusion, which contained many large mono- and multinucleated cells with marked nuclear atypia. Imprint cytology of pleural biopsies showed spindle-shaped cells with markedly atypical, hyperchromatic nuclei.

Conclusion: We had difficulty in determining whether the atypical cells in pleural fluid were the same as those in the pleural biopsies, because the morphology of atypical cells in the imprint preparations of pleural biopsy specimens was somewhat different from that in pleural fluid, and because, in general, atypical cells rarely appear in pleural fluid in cases of sarcomatoid malignant pleural mesothelioma. The results of immunohistochemical staining suggested that the atypical cells in pleural fluid were derived from sarcomatoid malignant mesothelioma. When re-examined, the morphology of atypical cells in this study was consistent with that of sarcomatoid mesothelioma cells reported in the literature.

参考文献

- 1) Nonaka D, Kusamura S, Casali P, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the peritoneum. *Cancer* 2005; 104; 2181~2188.
- 2) 武島幸男, 榎谷桂, Amatya V, Jeet, 他. 免疫組織化学

- 診断と治療選択の指針. 病理と臨床 2014;32 (臨時増刊号);154~159.
- 3) 日本肺癌学会編. 肺癌取扱い規約第7版. 金原出版 2010;85~86.
 - 4) 関戸好孝. 悪性中皮腫の遺伝子異常. 病理と臨床 2014;32(6);614~618.
 - 5) Cheng, J.Q., Jhanwar, S.C., Klein, W.M. et al. p16 alterations and deletion mapping of 9p21-p22 in malignant mesothelioma. *Cancer Res* 1994; 54; 5547~5551.
 - 6) 鍋島一樹, 濱崎慎, 松本慎二, 他. 悪性中皮腫の鑑別疾患・早期病変・細胞診 - p16FISHの応用と共に-. 病理と臨床 2014;32(6);619~626.
 - 7) 亀井敏昭, 岡村宏, 佐久間暢夫. 悪性中皮腫・体腔液細胞診アトラス (海老原善郎, 亀井敏昭 監修). 篠原出版新社 2002
 - 8) Tao, L-C. The cytopathology of mesothelioma. *Acta cytol* 1989; 23; 209~213.
 - 9) 佐藤勝明, 上見嘉子, 有賀美紀子, 他. 肉腫型胸膜悪性中皮腫の一例. *日臨細胞学誌* 2008; 47; 301~305.
 - 10) 田中京子, 西川武, 嶋田亜也, 他. 細胞診で多数の腫瘍細胞が見られた腹膜原発肉腫型悪性中皮腫の一例. *奈良医学会誌* 2011; 62(6); 117~122.
 - 11) Churg, A., Cagle, P.T., Roggli, V.L. Diffuse malignant tumors of the serosal membranes. In: Silverberg, S.G., Sobin, L.H., eds. *AFIP atlas of tumor pathology, 4th series, Fascicle 3, Tumors of the serosal membranes.* Mayland: ARP Press 2007; 33~82.