

日本臨床細胞学会九州連合会雑誌

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

Vol. 47 2016



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

日本臨床細胞学会九州連合会

目 次

【総説】

子宮頸部腫瘍の病理—最近の概念と問題点	熊本大学医学部附属病院 病理部・病理診断科	三上 芳喜	1
分子病理検査における検体の取り扱いと細胞診検体を用いた遺伝子解析の試み	久留米大学病院 病理診断科・病理部	河原 明彦	9
病理部門におけるコンパニオン診断の現状と個別化医療への貢献	香川大学医学部附属病院 病理診断科・病理部	羽場 礼次	13

【原著】

胞巣型浸潤性尿路上皮癌の尿細胞診	社会医療法人 製鉄記念八幡病院検査部	尾坂 明美	21
泌尿器細胞診新報告様式に係る診断精度向上への取組み	産業医科大学第1病理	岩井 幸子	25
卵巣漿液性境界悪性腫瘍と卵巣漿液性腺癌との腹水中出現細胞における細胞所見の検討	福岡赤十字病院 病理診断科	今林 尚美	31
宮崎県立日南病院における若年者婦人科細胞診の成績	宮崎県立日南病院 臨床検査科	佐野亜由美	37

【症例報告】

術中肺捺印細胞診が困難であった紡錘細胞型カルチノイドの1例	国立病院機構 南九州病院 臨床検査科	宮良 聖佳	41
肺原発性軟骨肉腫の一例	独立行政法人地域医療機能推進機構 九州病院 中央検査室	西山 純司	47
びまん性硬化型乳頭癌の二例	社会医療法人 博愛会相良病院 病理診断科	北園 暢子	53
上咽頭に発生した滑膜肉腫の1例	佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科	北村 捷	59
尿細胞診で判定に苦慮した膀胱腫瘍の1例	宮崎大学医学部附属病院 病理部	黒木 栄輝	65
右側胸壁に発生した明細胞肉腫の1例	鹿児島大学病院病理部・病理診断科	窪田 恵美	69
精巣に発生した混合型胚細胞腫瘍の1例	済生会熊本病院 中央検査部 病理	中川 美弥	73
胸水にて2種類の形態を呈し出現した肺腺癌の1例	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター統括診療部臨床検査科	今村 彰吾	79
直腸・肛門管洗浄細胞診が有用であったクローン病合併肛門管癌の2例	福岡大学筑紫病院病理部	尾形 智子	83
子宮原発悪性リンパ腫の1例	熊本市立熊本市市民病院 病理診断科	志賀 有紗	89

子宮頸部絨毛腺管状乳頭腺癌の一例	地方独立行政法人 大牟田市立病院 中央検査部 境 加津代	95
子宮頸部小細胞癌の2例	九州大学病院病理診断科・病理部 中附加奈子	101
子宮頸部細胞診を契機に発見された atypical polypoid adenomyoma (APAM) の1例	佐賀大学産婦人科 野口 光代	107
多形型非浸潤性小葉癌の2例	九州大学病院病理診断科・病理部 寺戸 信芳	113
【スライドカンファレンス】		
婦人科	くまもと森都総合病院 病理診断科 有馬 信之	119
呼吸器	長崎大学病院病理診断科 木下 直江	121
泌尿器	製鉄記念八幡病院 病理診断科 下釜 達朗	123
乳腺	宮崎県立宮崎病院 病理診断科 臨床検査科 島尾 義也	125
骨軟部	大分大学医学部診断病理学講座 西田 陽登	127

総説

子宮頸部腫瘍の病理—最近の概念と問題点

熊本大学医学部附属病院 病理部・病理診断科

三上 芳喜

【内容抄録】

2014年に改訂されたWHO女性生殖器腫瘍分類(第4版)では子宮頸部腫瘍の領域においても数々の大きな変更がなされた。細胞診用語であった扁平上皮内病変 squamous intraepithelial lesion (SIL) が組織診断名として採用され、扁平上皮前駆病変が CIN1~ CIN3の3分類から LSIL、HSIL の2分類となった。さらに、細胞異型が重層扁平上皮の下1/3にとどまっても、その程度が高度で、異常核分裂が認められる場合には HSIL として扱われ、LSIL が HPV の一過性感染による病変として厳密に定義されることになった。腺癌全体の90%程度を占める内頸部型粘液性腺癌は通常型腺癌とよばれるようになり、真の粘液性癌がこれと分離された。さらに、悪性度の高い粘液性癌の亜型として胃型腺癌が新たに加わり、最小偏倚腺癌が極めて分化度の高い胃型粘液性癌の特殊型として位置づけられた。通常型腺癌の多くが HPV 関連腫瘍であるのに対して、胃型腺癌は HPV が陰性であるため、HPV DNA テストおよび HPV ワクチンのピットフォールとなる組織亜型であることを理解しておく必要がある。

Key words : Cervix, SIL, Gastric-type, Adenocarcinoma, Review

I. はじめに

2014年春、世界保健機関(WHO)による婦人科腫瘍組織分類が改訂され、第4版として出版された(資料1)。この改訂では、本来細胞診用語であった LSIL, HSIL が組織診断用語として採用された。また、子宮頸部腺癌の枠組みが改変され、内頸部型粘液性腺癌 endocervical type mucinous adenocarcinoma の名称が削除された一方、胃型粘液性癌 Gastric type mucinous carcinoma (GAS) が新しい組織型として加えられ、最小偏倚腺癌(いわゆる悪性腺腫)がその亜型として位置づけられた。

II. 扁平上皮病変

A. 扁平上皮癌の前駆病変の概念と診断

かつて子宮頸部扁平上皮癌の前駆病変を意味する用語として「異形成(dysplasia)」が用いられていたが、「子宮頸部上皮内腫瘍 cervical intraepithelial neoplasia(CIN)」が提唱され¹⁾、広く普及していった(表1)。CIN1は軽度異形成、CIN2は中等度異形成に対応し、CIN3は高度異形成と上皮内癌を含むことになった。その理由として、①病理医による高度異形成と上皮内癌の判別の再現性が低い、②両者はしばしば併存する、③浸潤癌に進展するリスクが同等である、などが挙げられる。その後の臨床病理学的検討から、CIN1は8年~15年を経てCIN2、

CIN3となり、やがて浸潤癌に進展すること、これらの病変が高リスク HPV によって発生すること、などが明らかにされた。さらにコイロサイトーシスが HPV 感染によって生じる変化であることが示された結果、コンジローマ、CIN1~3、扁平上皮癌が一連の病変であると考えられるようになった。

1988年には子宮頸部細胞診の報告様式と判定基準の指針としてベセスダシステム The Bethesda System (TBS) が提唱された²⁾。TBSでは HPV の一過性感染であるコンジローマと CIN1を推定する場合は軽度扁平上皮内病変 low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)、CIN2および CIN3を推定する場合には高度扁平上皮内病変 high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) の用語を使用することを推奨している。すなわち、CIN1と CIN2の判別を重視している。その理由として、①TBSが CIN2以上の高度病変の検出を主眼としていること、②CIN1の約60%が消退すること、③細胞診においては CIN1と CIN2の判別の再現性が最も高いこと、などが挙げられる。



	軽度異形成 CIN1	中等度異形成 CIN2	高度異形成 CIN3	上皮内癌	
コンジローマ	CIN1	CIN2	CIN3		CIN3類 コンジローマ/CIN分類
	LSIL		HSIL		ベセスダシステム
	CIN1	CIN2	CIN3		子宮頸部腫瘍の規約 WHO2014
	LSIL		HSIL		

表1 子宮頸部上皮内腫瘍(扁平上皮異形成)の分類の変遷と対応

Pathology of Cervical Tumors-Current Concepts and Controversies

Yoshiki MIKAMI, M.D., Ph.D.

Kumamoto University Hospital, Department of Diagnostic Pathology

TBS が普及する一方で、SIL の用語は徐々に組織診断としても用いられるようになった。2012年には米国病理学会 Collage of American Pathologists (CAP) と米国コロポスコーピー・頸部病理学会 American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) が主導した LAST プロジェクトによるコンセンサス・ガイドライン³⁾によって SIL を組織診断用語として用いることが提唱され、2014年に改訂された WHO の婦人科腫瘍分類 (第4版) にこの見解が反映された⁴⁾。すなわち、子宮頸部扁平上皮内病変が3段階分類から2段階分類に変更された。その論拠となっているのは、CIN2とCIN3の診断者間再現性が低い一方で、いずれも HPV DNA の組み込みにより aneuploidy、染色体異常の頻度が高く、病変が持続したり浸潤癌に進展するリスクが高い、という事実である。すなわち、CIN2が生物学的にCIN1とCIN3の中間的特性を示す病変というよりもむしろ質的にはCIN3と同一であり、両者の違いは量的なもの (腫瘍性の異型を示す細胞の分布範囲) に過ぎないと理解されるようになったことが背景にある。実際、ASCCP の指針ではCIN2以上を治療対象とするべきであるとされている⁵⁾。ただし、本邦では多くの施設においてCIN2は経過観察、CIN3が治療対象となるため、混乱を回避するために病理診断報告書には両方の用語を併記することが望ましい (例、HSIL/CIN2)。

注目すべき点は改訂 WHO 分類 (2014) において LSIL が厳密に定義されたことである。従来は異型細胞が上皮の下1/3にとどまる場合はCIN1と診断されていたが、異型の程度がコンジローマで認められる異型と比較して高度である場合、あるいは3極分裂や4極分裂などの異常核分裂が認められる場合はLSILではなく、HSILとみなすべきであるとされている⁴⁾。いい換えると、LSILは一過性のHPV感染 (コンジローマ) に限定して用いられる用語となり、CIN1の一部がHSILとして扱われることになった。

なお、前述の LAST コンセンサス・ガイドラインでは、①CIN3と未熟化生や萎縮との鑑別を要する、②CIN2を疑うが確証が持てない、③病理医間で診断意見が異なる、などの場合に p16^{INK4a} 免疫組織化学染色の併用を推奨している (図1)⁶⁾。

B. 扁平上皮癌

浸潤性扁平上皮癌については大きな変更はない。

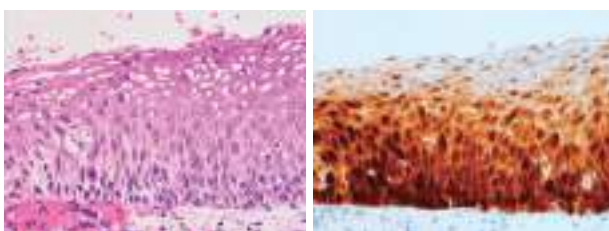


図1 HSIL/CIN2 (右側: HE, 左側: p16^{INK4a} 免疫組織化学染色)

III. 腺癌 Adenocarcinoma

A. 頸部腺癌の前駆病変

子宮頸部上皮内腺癌 adenocarcinoma in situ (AIS) は現行の WHO 分類 (2003) では「正常に配列する頸管腺上皮が部分的に、あるいは完全に細胞学的に悪性の上皮で裏打ちされた病変」と定義されている⁷⁾。診断上重視すべき所見として、①異型上皮と既存の正常上皮間のフロント形成、②核分裂およびアポトーシス像、の2つが挙げられる。免疫組織化学的に AIS ではハイリスク HPV DNA を構成する E7 の組み込みによって発現が誘導される p16^{INK4a} がびまん性に強陽性となることが多いのに対して⁸⁾、正常頸管腺上皮および頸管腺過形成 (非特殊型) では p16^{INK4a} 陰性となる。また、正常頸管腺上皮の核はエストロゲン受容体 (ER) を発現しているのに対して、浸潤腺癌および AIS では陰性あるいは発現が低下している⁹⁾。Ki-67 標識率は AIS では 20% を越えることが多く、40% に達することもある。従って、AIS を診断するための補助となるバイオマーカーとして p16^{INK4a}、ER、Ki-67 を組み合わせた免疫組織化学的染色が有用である。

AIS には腸型、類内膜型、明細胞型などの形態的バリエーションがあるが、かつて上皮内粘表皮癌 Mucoepidermoid carcinoma in situ などと呼ばれていた重層性粘液産生上皮内病変 Stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE) も AIS の亜型として WHO 分類第4版に記載された。SMILE は CIN3 や腺癌、腺扁平上皮癌 (粘表皮癌) と併存していることがある一方、細胞診では未熟扁平上皮化生との判別がときに困難であるため、注意を要する。

腺異形成 Glandular dysplasia は旧版の WHO 分類 (2003)⁷⁾ では、「高度の核異型によって特徴づけられ、その程度は反応性の腺異型を超えるが、AIS の診断基準を満たさない異型腺病変」と定義されていた。しかし、CIN とは異なり、腺異形成が段階的に腺癌に移行する証拠は示されていないため、その存在と前駆病変としての意義については否定的見解を持つ婦人科病理医が多かった¹⁰⁾。その一方で、CIN と併存する腺異形成については HPV DNA の検出率および Ki 67 標識率が高いなどの理由から、低異型度の AIS そのものであると認識されるようになった。すなわち、形態的に腺異形成として認識されてきた病変の中には、化生や反応性変化などの良性変化と AIS の両方が含まれていると考えられる。ちなみに、英国では国民保険サービス (NHS) のもとで子宮頸部腺上皮内腫瘍 cervical glandular intraepithelial neoplasia (CGIN) の用語を使用することが定められている^{11,12)}。CGIN は軽度 (低異型度) low-grade、高度 (高異型度) high-grade に2分され、それぞれ腺異形成と AIS に対応するとされているが、実際には英国の病理医は腫瘍性病変と判断される異型腺病変に対してのみ厳密に low-grade CGIN の診断名を使用しており、治療も AIS に準じて行われている¹³⁾。すなわち、low-grade CGIN は事実上、低異型度の AIS として位置づけられている。従って、生検組織において AIS

を疑うが診断確定を躊躇するような病変に遭遇した場合は、前述のように p16^{INK4a}, ER, Ki-67 に対する免疫組織化学染色を施行することが望ましい。

B. 早期(微小)浸潤腺癌 Early invasive adenocarcinoma

新 WHO 分類では早期(微小)浸潤腺癌は進行期によって規定されるため、組織分類からは削除された。しかし、病理医は腺癌の微小浸潤の形態的特徴を理解し、かつその程度を正確に計測し、報告書に記載する必要がある。腺管の間質浸潤を示唆する所見としては、①正常頸管腺の構築、輪郭から逸脱した異型腺管が存在する、②周囲の頸管腺よりも深部に異型腺管が存在する、③周囲間質に線維形成反応 desmoplastic reaction や浮腫、慢性炎症細胞浸潤が認められる、などが挙げられる。

顕微鏡的サイズの微小浸潤腺癌は I A 期に相当し、表層上皮の基底部より計測した深達度が 5 mm 以下、水平方向の広がり方が 7 mm 以下のものとされている。脈管侵襲の有無は病期には反映されない¹⁴⁾。病変の範囲と深達度は、手術術式やリンパ節郭清の有無などの治療方針決定において極めて重要である。円錐切除により深達度が 3 mm 以下であることが確認され、かつ断端が陰性の場合、リンパ節転移および局所再発が稀であるため、単純子宮全摘が考慮される^{15,16)}。妊孕能温存を考慮して、追加治療が行われないこともある。

C. 浸潤腺癌

WHO 分類第 3 版(2003)では子宮頸部腺癌は、粘液性腺癌、類内膜腺癌、漿液性腺癌、明細胞腺癌、中腎性腺癌に分けられていたが⁷⁾、WHO 分類第 4 版では真の粘液性腺癌(粘液性癌)が分離され、内頸部型粘液性腺癌の名称が削除されて、その多くが通常型腺癌となった。さらに、粘液性癌の亜型として胃型粘液性癌が新たに加えられた。なお、新分類では子宮体部、卵巣とともに多くの腺癌が“adenocarcinoma”ではなく“carcinoma”と表記されることになった(例、serous adenocarcinoma ⇒ serous carcinoma)。

i. 通常型腺癌 Endocervical adenocarcinoma, usual type

内頸部型粘液性腺癌は正常頸管腺を構成する粘液産生円柱細胞に類似した腫瘍細胞から構成される腺癌と定義されていたが、実際にはその殆どが PAS ないしアルシアンブルー染色を施行しても細胞質内粘液が僅少であったり、殆ど認められず、厳密には粘液性腺癌とはいえない(図 2)。また、特徴的形態を示す他の腺癌のいずれにも合致しないものが内頸部型粘液性腺癌として診断されており、この組織型は事実上くずかご(waste basket)的診断カテゴリーとなっていた。そのため、Young らは通常型腺癌(usual-type adenocarcinoma)という名称を提唱し、真の粘液性腺癌は予後不良であるためこれを分離するべきであると主張していた¹⁷⁾。WHO 分類第 4 版ではこ

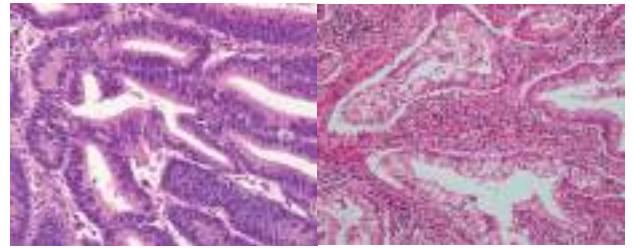


図 2 頸部腺癌。通常型内頸部腺癌(左)。高円柱状の異型細胞で構成される腺癌で、一見類内膜癌に類似するが、扁平上皮化生や桑実胚様細胞巣、線毛は認められない。胃型粘液性癌(右)。豊富な細胞質内粘液を有する円柱細胞で構成される。細胞質は淡明ないし淡好酸性で、細胞境界が明瞭である。

の見解が反映され、通常型腺癌の名称が採用された。

ii. 粘液性癌 Mucinous carcinoma

a. 胃型粘液性癌 Mucinous carcinoma, gastric type

今回の改訂により新しい組織型として加えられた胃型粘液性癌(GAS)は概念的に最小偏倚腺癌 minimal deviation adenocarcinoma(MDA)を内包する¹⁸⁾。MDAは高分化型のGASとして位置づけられる一方、中分化型～低分化型のGASはMDAの定義(よく分化しているために良性腺管との判別が極めて困難な腫瘍腺管で構成される粘液性癌)を満たさないため、従来のWHO分類では内頸部型粘液性腺癌と診断されていたと考えられている^{18,19)}。組織学的にはGASは豊富な細胞質内粘液を含有しているために細胞質が淡明ないし淡酸性の腫瘍細胞で構成され、細胞境界が明瞭である(図 2)¹⁸⁾。免疫組織化学的には高頻度に HIK1083, MUC6陽性で、かつ通常型腺癌と比較して有意に生存率が低く、予後不良である¹⁸⁾。また、MDAと同様にハイリスク HPV 陰性で、p16^{INK4a}陽性率が低い。従って、GASは HPV DNA テストを併用しても検出が困難で、頸部腺癌の早期診断において大きなピットフォールとなる組織型とみられている。

GASの前駆病変としてLEGHが想定されている。その根拠として、①LEGHを構成する上皮がAISに相当する細胞異型を示すことがあること(異型LEGH)、②異型LEGHとGAS, MDAが併存する例があること、などが挙げられている。また、河内らは異型を有するLEGHにおいてMDAと共通する染色体コピー数の異常が認められることを明らかにした²⁰⁾。LEGHにおいてもハイリスク HPV が検出されないことから、異型LEGHからMDA, GASが発生する経路はハイリスク HPV 非依存性であると考えられている。以上より、少なくともLEGHの一部は腫瘍性病変で、段階的に進展して悪性化すると考える研究者が多い。LEGHの発生原因は依然として不明である。

b. 腸型粘液性癌 Mucinous carcinoma, intestinal type

杯細胞を含有する腫瘍腺管から構成される粘液性癌で、大腸に発生する腺癌に類似する。神経内分泌細胞、パネー

ト細胞が混在していることがある。しばしば通常型腺癌の部分像として認められる。免疫組織化学的には CDX2 が陽性となる。

c. 印環細胞型粘液性癌 Mucinous carcinoma, signet-ring cell type

胃に発生する印環細胞癌と同様の形態を示す腺癌で、豊富な細胞質内粘液を有しているために核が圧排され、細胞質の辺縁に偏移している腫瘍細胞で構成される。純粋型は極めて稀で、腸型あるいは内頸部型粘液性癌の部分像として認められることが多い。印環細胞が認められた場合には、転移性腺癌を除外する必要がある。

iii. 絨毛腺管状粘液性癌 Villoglandular carcinoma

Young らによって1989年に最初記載されたもので、WHO 分類 (2003)⁷⁾では最小偏倚腺癌とともに内頸部型粘液性腺癌の一亜型と位置づけられていたが、第4版では独立した組織型として分離された。組織学的にはシダの葉様と表現される絨毛状の外向性発育を特徴とするが、繊細な線維血管性の間質を芯とする細長いものから、広基性の間質を有するものまで様々である。間質を欠く微小乳頭状増殖は殆ど認められない。間質では炎症細胞浸潤を伴っていることが多い。腫瘍細胞は円柱状で、核は種々の程度の重積を示すが、異型度は軽度から中等度で核分裂数も比較的少ない。上皮は内頸部型のことが多いが、腸型、類内膜型であることもある。深部では分岐を示す管状構造をとり、著しく不規則な癒合や充実性胞巣などはみられない。発生年齢は23～54歳、平均37歳と報告されており^{21,22)}、経口避妊薬との関連が示唆されている²¹⁾。Young らの検討では、子宮全摘が施行された12例中4例では円錐切除のみで病変が完全に切除されており、6例では浸潤が内腔側1/3に留まっており、深部浸潤が認められたのは2例のみであった²²⁾。最高14年間経過観察されているが、全例で再発が認められていない。リンパ節転移は稀である。このことから、絨毛腺管状粘液性癌は予後のよい腺癌の亜型で、断端陰性かつ脈管侵襲がない場合には円錐切除のみで経過観察可能な腫瘍であると考えられていたが、深部で高度の侵襲性浸潤を示していたり、リンパ管侵襲およびリンパ節転移を伴う例²³⁾、悪性度がより高い成分や漿液性癌、小細胞癌を伴っている例が報告されるようになった。そのため、生検組織のみで絨毛腺管状粘液性癌の診断を確定することは危険で、円錐切除ないし全摘材料にて病変全体を観察した上で診断する必要がある。

iv. 類内膜癌 Endometrioid carcinoma

体部類内膜癌に類似した形態を示す腫瘍と定義される腺癌である。頸部腺癌全体の30%あるいは50%程度を占めるといふ報告があるが、細胞質内粘液に乏しい通常型腺癌が類内膜癌として診断されている例が少なくないと考えられている。類内膜癌を細胞質内粘液が欠如ないし

僅少であることに加えて、扁平上皮化生、桑実胚様細胞巣、線毛を有するものと厳格に定義した場合、その頻度は頸部腺癌全体の10%に満たない。すなわち、類内膜癌は頸部では稀な組織型であるといえる。

v. 漿液性癌 Serous carcinoma

卵巣、子宮体部内膜に発生する高異型度漿液性癌と同様の形態を示す腺癌である。頸部原発の漿液性癌は稀であるため、体部内膜、卵巣、腹膜からの進展の可能性を除外した上で診断を確定する。通常型腺癌が微小乳頭状パターンを示すことによって漿液性癌に酷似することがあるため、注意を要する。多くはハイリスク HPV DNA は陰性であると考えられているが、免疫組織化学的には p16^{INK4a} が陽性である。

vi. 明細胞癌 Clear cell carcinoma

グリコーゲンを含有するために淡明かつ豊富な細胞質を有する腫瘍細胞から構成される腺癌で、乳頭状ないし管状嚢胞状構造を示したり、充実性を形成する。腫瘍細胞が間質側から管腔側に核が突出し、ホブネイル(靴釘)様外観を呈する。核は腫大して多形性に富み、クロマチンが増量している。間質ではしばしば好酸性無構造の基底膜物質の沈着が認められる。明細胞癌は1941年に米国で認可された合成エストロゲン製剤であるジエチルスタイルベトロール diethylstilbestrol (DES) への胎内曝露に関連して若年女性で発生することがよく知られていたが²⁴⁾、現在では DES とは無関係に閉経後に発生する例が大部分を占める。ハイリスク HPV 非依存性の腫瘍であると考えられている。

vii. 中腎性癌 Mesonephric carcinoma

中腎管(ウォルフ)遺残から発生すると考えられている稀な腫瘍である。形態的には、立方状あるいは低円柱状の腫瘍細胞が小腺腔を形成しながら浸潤・増殖する像が特徴的で、管腔内にはジアスターゼ抵抗性 PAS 陽性の硝子様物質が存在する。乳頭状構造、網状構造を呈することもある。しばしば中腎過形成が併存する。高分化型の場合には中腎遺残あるいは過形成に類似するが、異型が顕著で核分裂像がみられる点などで区別される。中等度ないし低分化成分を伴う場合、腫瘍の主座が側壁ないし後壁深部に留まらず粘膜浅層に及ぶ場合、には通常型腺癌や類内膜癌との判別が難しくなることがある。免疫組織化学的には CD10 が中腎遺残および中腎性癌で陽性であるのに対して、ミューラー管由来の正常上皮および腫瘍は通常陰性であるため、診断に有用なマーカーであると考えられているが、通常の中腎性癌や内膜癌でも一部が CD10 陽性となることがあるため注意を要する。腫瘍細胞がカルレチニン陽性の場合には中腎管由来であることを示唆するという報告もある。

viii. 神経内分泌癌を伴う腺癌 Adenocarcinoma admixed with neuroendocrine carcinoma

神経内分泌癌が頸部腺癌と併存していることがある。多くは小細胞癌ないし大細胞神経内分泌癌である。子宮頸部のカルチノイドおよび非定型的カルチノイドは低異型度神経内分泌腫瘍に分類されることになったが、消化管、膵臓のようにG1, G2に区別するための診断基準が確立されておらず、その臨床的意義が不明であるため、グレード評価の対象とはならない。カルチノイドに類似した頸部腫瘍が認められた場合は、腺癌の部分像である可能性を考慮する方が実際的である。

IV. まとめ

WHO 分類第4版(2014)における子宮頸癌に関連する主な改訂点は以下の通りである。

1. LSIL, HSIL の用語が組織診断名として採用された
2. LSIL は一過性の HPV 感染をさす用語として厳密に定義された(従来の CIN1の一部は HSIL となる)
3. 早期(微小)浸潤腺癌, 腺異形成が削除された
4. 内頸部型粘液性腺癌の名称がなくなり, その多くが通常型腺癌となった
5. 胃型粘液性癌が新しい組織型として採用され, 最小偏倚腺癌がその亜型となった
6. 神経内分泌癌を伴う腺癌が加わった

参考文献

- 1) Richart RM, Barron BA: A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 105 (3): 386-93, 1969.
- 2) The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. Developed and approved at a National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, U.S.A., December 12-13, 1988. *J Reprod Med* 34 (10): 779-85, 1989.
- 3) Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, *et al.*: The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 32 (1): 76-115, 2013.
- 4) Kurman RJ, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. 307pp.
- 5) Massad LS, Einstein MH, Huh WK, *et al.*: 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 17 (5 Suppl 1): S1-S27, 2013.
- 6) Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, *et al.*: The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 32 (1): 76-115.
- 7) Wells M, Ostor AG, Crum CP, *et al.* Epithelial tumours. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Tavassoli FA, *et al.*, editors. Lyon: IARC Press; 2003.
- 8) Riethdorf L, Riethdorf S, Lee KR, *et al.*: Human papillomaviruses, expression of p16, and early endocervical glandular neoplasia. *Hum Pathol* 33 (9): 899-904., 2002.
- 9) Lu X, Shiozawa T, Nakayama K, *et al.*: Abnormal expression of sex steroid receptors and cell cycle-related molecules in adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 18 (2): 109-14, 1999.
- 10) Zaino RJ: Glandular lesions of the uterine cervix. *Mod Pathol* 13 (3): 261-74, 2000.
- 11) Kurian K, al-Nafussi A: Relation of cervical glandular intraepithelial neoplasia to microinvasive and invasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a study of 121 cases. *J Clin Pathol* 52 (2): 112-17, 1999.
- 12) Programme NCS. Histopathology Reporting in Cancer Screening - an Integrated Approach. ed n, editor. Sheffield: NHSCSP Publication 2012.
- 13) McCluggage WG: New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology* 62 (1): 138-60.
- 14) 日本産婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, *et al.* 子宮頸癌取扱い規約. 第3版 ed. 東京: 金原出版; 2012.
- 15) Jones WB, Mercer GO, Lewis JL, Jr., *et al.*: Early invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 51 (1): 26-32, 1993.
- 16) Smith HO, Qualls CR, Romero AA, *et al.*: Is there a difference in survival for IA1 and IA2 adenocarcinoma of the uterine cervix? *Gynecol Oncol* 85 (2): 229-41, 2002.
- 17) Young RH, Clement PB: Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology* 41 (3): 185-207, 2002.
- 18) Kojima A, Mikami Y, Sudo T, *et al.*: Gastric morphology

- and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol* 31 (5): 664-72, 2007.
- 19) Mikami Y, Kiyokawa T, Moriya T, *et al.*: Immunophenotypic alteration of the stromal component in minimal deviation adenocarcinoma ('adenoma malignum') and endocervical glandular hyperplasia: a study using oestrogen receptor and alpha-smooth muscle actin double immunostaining. *Histopathology* 46 (2): 130-36, 2005.
- 20) Kawauchi S, Kusuda T, Liu XP, *et al.*: Is lobular endocervical glandular hyperplasia a cancerous precursor of minimal deviation adenocarcinoma?: a comparative molecular-genetic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 32 (12): 1807-815, 2008.
- 21) Jones MW, Silverberg SG, Kurman RJ: Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 24 cases. *Int J Gynecol Pathol* 12 (1): 1-7, 1993.
- 22) Young RH, Scully RE: Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. A clinicopathologic analysis of 13 cases. *Cancer* 63 (9): 1773-1779, 1989.
- 23) Kaku T, Kamura T, Shigematsu T, *et al.*: Adenocarcinoma of the uterine cervix with predominantly villoglandular papillary growth pattern. *Gynecol Oncol* 64 (1): 147-52, 1997.
- 24) Scully RE, Robboy SJ, Herbst AL: Vaginal and cervical abnormalities, including clear-cell adenocarcinoma, related to prenatal exposure to stilbestrol. *Ann Clin Lab Sci* 4 (4): 222-33, 1974.

資料1. WHO 分類第4版 (2014)—子宮頸部 (ハンドアウト用に改変)

1. 上皮性腫瘍 Epithelial tumors

扁平上皮腫瘍および前駆病変 Squamous cell tumors and precursors

子宮頸部上皮内病変 Squamous intraepithelial lesions

低異型度扁平上皮内病変 (LSIL)

高異型度扁平上皮内病変 (HSIL)

扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma, NOS

角化型 Keratinizing

非角化型 Non-keratinizing

乳頭状 Papillary

類基底 Basaloid

疣贅様 Warty

疣 (いぼ) 状 Verrucous

扁平移行 Squamotransitional

リンパ上皮腫様 Lymphoepithelioma-like

良性扁平上皮病変

扁平上皮化生 Squamous metaplasia

尖圭コンジローマ Condyloma acuminatum

扁平上皮乳頭腫 Squamous papilloma

移行上皮化生 Transitional metaplasia

腺系腫瘍および前駆病変 Glandular tumors and precursors

上皮内腺癌 Adenocarcinoma in situ

腺癌 Adenocarcinoma

通常型内頸部腺癌 Endocervical adenocarcinoma, usual type

粘液性癌 Mucinous carcinoma

胃型 Gastric type

腸型 Intestinal type

印環細胞型 Signet-ring cell type

絨毛腺管癌 Villoglandular type

類内膜癌 Endometrioid carcinoma

明細胞癌 Clear cell carcinoma

漿液性癌 Serous carcinoma

- 中腎癌 Mesonephric carcinoma
- 神経内分泌癌と混在する腺癌 Adenocarcinoma admixed with neuroendocrine carcinoma
- 良性腺系腫瘍および腫瘍類似病変
 - 頸管ポリープ Endocervical polyp
 - ミューラー管乳頭腫 Müllerian papilloma
 - ナボット嚢胞 Nabothian cyst
 - トンネルクラスター Tunnel clusters
 - 微小腺管過形成 Microglandular hyperplasia
 - 分葉状頸管腺過形成 Lobular endocervical glandular hyperplasia
 - びまん性層状頸管腺過形成 Diffuse laminar endocervical hyperplasia
 - 中腎遺残および過形成 Mesonephric remnant and hyperplasia
 - アリアス・ステラ反応 Arias Stella reaction
 - 頸管内膜症 Endocervicosis
 - 子宮内膜症 Endometriosis
 - 卵管類内膜化生 Tuboendometrioid metaplasia
 - 異所性前立腺組織 Ectopic prostate
- その他の上皮性腫瘍 Other epithelial tumors
 - 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma
 - すりガラス細胞癌 Glassy cell carcinoma
 - 腺様基底細胞癌 Adenoid basal carcinoma
 - 腺様嚢胞癌 Adenoid cystic carcinoma
 - 未分化癌 Undifferentiated carcinoma
- 神経内分泌腫瘍 Neuroendocrine tumors
 - 低異型度神経内分泌腫瘍 Low-grade neuroendocrine tumor
 - カルチノイド Carcinoid
 - 非定型的カルチノイド Atypical carcinoid
 - 高異型度神経内分泌癌 High-grade neuroendocrine carcinoma
 - 小細胞癌 Small cell carcinoma
 - 大細胞神経内分泌癌 Large cell neuroendocrine carcinoma
- 2. 間葉性腫瘍および腫瘍類似病変 Mesenchymal tumors and tumor-like lesions
 - 良性 Benign
 - 平滑筋腫 Leiomyoma
 - 横紋筋腫 Rhabdomyoma
 - その他 Others
 - 悪性 Malignant
 - 平滑筋肉腫 Leiomyosarcoma
 - 横紋筋肉腫 Rhabdomyosarcoma
 - 胞巣状軟部肉腫 Alveolar soft part sarcoma
 - 血管肉腫 Angiosarcoma
 - 悪性末梢神経鞘腫瘍 Malignant peripheral nerve sheath tumor
 - その他の肉腫 Other sarcomas
 - 腫瘍類似病変 Tumor-like lesions
 - 術後性紡錘細胞結節 Postoperative spindle cell nodule
 - リンパ腫様病変 Lymphoma-like lesion
- 3. 上皮性・間葉性混合腫瘍 Mixed epithelial and mesenchymal tumors
 - 腺筋腫 Adenomyoma
 - 腺肉腫 Adenosarcoma
 - 癌肉腫 Carcinosarcoma

4. メラノサイト腫瘍 Melanocytic tumors

青色母斑 Blue nevus

悪性黒色腫 Malignant melanoma

5. 胚細胞腫瘍 Germ cell tumors

卵黄囊腫瘍 Yolk sac tumor

6. リンパ性および骨髄球系腫瘍 Lymphoid and myeloid tumors

リンパ腫 Lymphoma

骨髄性腫瘍 Myeloid neoplasms

7. 二次性腫瘍 Secondary tumors

総説

分子病理検査における検体の取り扱いと細胞診検体を用いた遺伝子解析の試み

久留米大学病院 病理診断科・病理部

河原 明彦 安倍 秀幸 多比良朋希 福満 千容 高瀬頼妃呼
山口 知彦 村田 和也 吉田 友子 谷川 健 鹿毛 政義

【内容抄録】

がんの個別化治療の中で、がんの分子標的治療は、がん細胞に特有の分子を標的に患者を治療するため、より安全で効果的な治療として期待されている。この個別化治療は腫瘍組織の分子の特徴に基づいているため、核酸を用いたPCR法による分子解析や免疫組織化学のような分子病理検査は、非常に重要である。分子病理検査は腫瘍における特異的な分子を検出し、患者への適切な薬剤の選択に使われるため、より正確な検査が要求される。また、細胞材料を用いた分子病理検査の有用性は既に知られており、特に肺がんの分子病理学的検査は発展し続けている。

ここでは、固定による免疫組織化学、EGFR 遺伝子検査や FISH 法の影響を解説しながら、さらに細胞診の遊離 DNA を用いた EGFR 遺伝子解析の試みについて紹介する。

Key words : Personalized healthcare, Molecular pathology, Fixation effect, Cytology

1. 分子病理検査への発展と精度管理

分子標的薬の登場により、診断と治療が大きく変化しつつある。疾患等に関連するバイオマーカーを利用し、特定の治療薬に対し高い治療効果を示す患者を同定する検査は、近年コンパニオン診断 (Companion diagnostics: CDx) と呼ばれ、個別化治療が更に推進されつつある。また、コンパニオン診断の推進に伴って、検査のターン・アラウンド・タイムについても議論されている¹⁾。病理診断における染色技術の主体は PAS (Periodic acid-Schiff) 染色やベルリン青染色などの特殊染色から免疫組織・細胞化学へと移行した。免疫組織化学においては、凍結切片を用いてポリクローナル抗体と ABC (Avidin-Biotin Complex) 法で行う検出技術からパラフィン切片を用いてモノクローナル抗体と高感度ポリマー法で行う技術が主流となり、格段に免疫組織・細胞化学の技術が向上していった。また、乳癌に HER2 (human EGFR-related 2)

分子を標的とした分子標的治療が導入され、FISH (Fluorescence in situ hybridization) 法や DISH (Dual color in situ hybridization) を実践することになった。さらに2008年 (平成20年) の診療報酬改定で悪性腫瘍遺伝子検査が収載され、基礎研究または特殊解析と考えられていた核酸を用いた遺伝子検査が診療行為として認められ、EGFR (Epidermal growth factor receptor) 阻害剤 (tyrosine kinase inhibitors: TKI) 投与を決定するための高感度 PCR 法を用いた検査を行うまでに発展を遂げた。このような技術革新の推移を踏まえ、我々は現在、通常の病理検査と分子生物学的手法を融合し病理検査を行う分子病理検査・診断を行っている。一方、分子病理検査・診断を行うに際し、さまざまな問題が徐々に明らかになってきた。分子病理検査における診断過程において、標本作製 (Pre-analysis)、解析 (Analysis) と診断 (Post-analysis) に分けることができる (図1)。従来から解析 (Analysis) と診断 (Post-analysis) に関する工夫や検討が重点的に行われてきたが、検体採取や固定法を含む標本作製 (Pre-analysis) の重要性が見直されている。つまり、標本作製

Trial of genetic analysis using cytological sample and handling of the specimen in molecular pathological test

- Akihiko KAWAHARA (CT, CFIAC)
- Hideyuki ABE (CT, CMIAC)
- Tomoki TAIRA (CT, CMIAC)
- Chihiro FUKUMITSU (CT, IAC)
- Yorihiko TAKASE (CT, IAC)
- Tomohiko YAMAGUCHI (CT, CMIAC)
- Kazuya MURATA (CT)
- Tomoko YOSHIDA (CT, IAC)
- Ken TANIKAWA (MD)
- Masayoshi KAGE (MD)

Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital.



図1 分子病理検査における診断過程

(Pre-analysis)における検体の取り扱いが、分子病理検査において最も留意すべき診断過程であることを認識しておかなければならない。

2. ホルマリン固定とその効果

ホルマリン固定は組織の自己融解を止め、それらの形態を保持するとともに、抗原が細胞内や組織内で移動することを防ぐために行われるものである。分子標的治療が実践される中、ホルマリンの固定処理あるいは検体の取り扱いが不適切であると著しい核酸の断片化や抗原性の低下を招くことが知られている²⁾。ホルマリンの不適切な取り扱いに関しては、ホルマリンの使いまわしや水道水を用いた目分量による希釈、高濃度使用などが知られており、病理検査における精度管理が求められている。その為、乳腺のHER2検査に用いる組織は10%中性緩衝ホルマリンに6時間以上72時間以内で固定し、4µmの標本作製が推奨されている³⁾。10%中性緩衝ホルマリンの特徴として、固定を行った組織は抗原性の保持に優れ、免疫組織化学に適していると言われている。一方、通常ホルマリンに比べ固定速度が遅く、固定不良に留意する必要がある。さらに、切除組織検体の取り扱いにおいて、腫瘍摘出後からホルマリン固定までの時間短縮が求められている。腫瘍は生体を離れた時点から腐敗が進んでいるため、速やかにホルマリン固定しなければ核酸の断片化を防ぐことはできない²⁾。従って、分子病理診断は臨床医、病理医、病理技師それぞれの協力が必要不可欠である。

3. 固定における蛋白発現と核酸の影響

現在の病理組織診断において免疫組織化学は不可欠であり、細胞診も同様である。そのため、多施設による固定法の違いにおける免疫細胞化学の検討がなされている⁴⁾。細胞診に用いられる一般的な固定液として、アルコール系やメタノール系、セルブロック法を用いたホルマリン系固定液やアセトン固定などがある。この中でアセトン固定は免疫細胞化学に不適切とされている⁴⁾。我々は、2010年にEGFR遺伝子変異特異的抗体(図2)の特

徴を国内でいち早く報告し、この抗体の有用性を検証した⁵⁾。免疫組織・細胞化学における発現強度を比較すると、本抗体はしばしば95%エタノール固定標本において染色性低下を示すことがある⁶⁾。その原因を調査すべく95%エタノール固定標本とLBC (liquid-based cytology) 標本を用いて比較検討を行った。LBC法に関しては米国において早期に免疫細胞化学の検討がなされており、Ki67やp53などの核内発現を示す抗体は、アルコール系固定液を用いたLBC法に比べ、ホルマリン系固定液を用いたセルブロック法の方が優れているとの報告がある⁷⁾。我々の検討において、EGFR遺伝子変異特異的抗体の発現強度は、アルコール系固定液よりもホルマリン系固定の方が優れており、固定液による発現影響を明らかにした。また、肺腺癌マーカーであるTTF-1発現は、アルコール系固定液で消失してしまう可能性も指摘した。さらに、LBC法の保存検体から免疫細胞化学を行うことは可能であるが、時間依存的に目的蛋白の発現が低下する可能性も認識しておく必要があり、可能な限りセルブロックを作成することを推奨する(図3)。

デオキシリボ核酸(DNA)の変性や断片化(ダメージ)は未固定の組織をホルマリン固定からパラフィンブロックを作成する間に進んでいく。その為、EGFR遺伝子検査におけるDNA増幅量の低下や陰性化が危惧される。PCRを用いたDNA品質の確認実験では、未固定のDNAが最も良好な状態であり、次に95%エタノール、サイトリッチ赤(BD, SurePath)、10%中性緩衝ホルマリンの順でDNAに影響を与えることを確認した。サイトリッチ赤は微量のホルマリンが含まれているが、高感度PCRを用いたEGFR遺伝子変異検査の結果に影響を与えるほど固定液ではないと考えられている^{8,9)}。また、中性緩衝ホルマリンのDNAへの影響に関して、中性緩衝ホルマリンは濃度依存的にDNAに影響を与えることも付け加えておく。組織診と細胞診におけるEGFR遺伝子変異の報告において、細胞診におけるDNA抽出濃度は腫瘍細胞量に正の相関を示し、両者の遺伝子変異の検出結果に差異を認めないことが知られている¹⁰⁾。このように、固定液とDNA品質の関係を理解し、細胞診材料を用いた

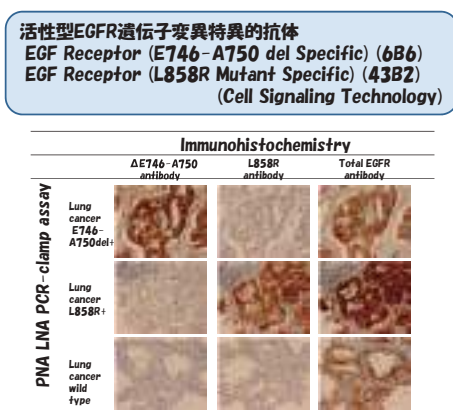


図2 活性型EGFR遺伝子変異特異的抗体 (IHC, X20)

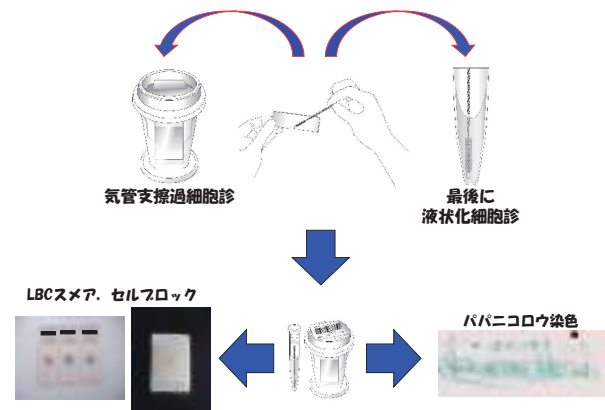


図3 気管支擦過と液状化細胞診の併用

EGFR 遺伝子変異検査を行うことが肝要である。

4. FISH の現状と問題点

FISH 法の発展は、現在の乳癌治療において必要不可欠であり、肺癌では ALK 診断に応用されている。FISH 法のシグナル検出において、免疫組織化学と同様に固定を含めた標本作製の重要性が明らかとなっており、組織固定までの時間がシグナル比に影響を及ぼすため、腫瘍切除後1時間以内のホルマリン固定が推奨されている^{2, 11)}。Yamashita-Kashima らの報告によると、マウス乳癌腫瘍組織を用いた実験において、6時間以上放置した組織は、すぐに固定した組織に比べ HER2/CEP17 比が陰性化することが記載されている。FISH 法におけるシグナル検出は、標本作成時の固定法が適切であれば、10年前に作製した組織生検パラフィンブロックやメイグムザ染色標本から検出は可能である。また、EGFR プロブを用いた PC9 の FISH 解析において、アルコール系やホルマリン系固定液のいずれでもシグナルを確認でき(図4)、細胞診での応用が期待される¹²⁾。

肺癌の ALK 診断において、IHC と FISH との不一致例 (IHC⁺FISH⁻, IHC⁻FISH⁺) が35%程度存在することが知られており¹⁴⁾、このような背景には、固定や小検体 (small sample) におけるシグナル解析などの問題があると考えられる。我々も同様にゲフィチニブが奏効した IHC⁺FISH⁻ 症例を経験し、ALK 遺伝子の不均一性の可能性あるいは小検体における FISH シグナルのカットオフ値や計測限界などさまざまな問題点を推察した。今後、小検体である細胞診材料を用いた FISH 法の応用は、標本作製法と共にシグナル測定を含めた標準化が必要になるだろう。

5. 細胞診における遊離 DNA

EGFR 遺伝子変異陽性患者は、ゲフィチニブやエルロチニブなどの EGFR-TKI による治療が行われる。このような患者は感受性を示すため腫瘍はいったん縮小するが、その後、効果を失い再発を来す。この再発の原因として、EGFR チロシンキナーゼ部位の T790M 変異 (2 次的遺伝子変異) によることが知られている¹⁵⁾。肺癌における

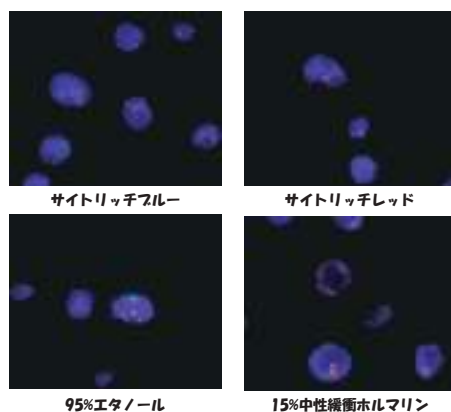


図4 EGFR プロブを用いた PC9 の FISH 解析 (X100)

EGFR 遺伝子検査については、再発や増悪により、2 次的遺伝子変異等が疑われ、再度治療法を選択する必要がある場合にも検査できるとされているが、患者から組織を再生検するには臨床的に苦慮することもある。そこで、血液中に循環している腫瘍の DNA (血中循環腫瘍 DNA; Circulating cell-free DNA) を遺伝子検査に用いるリキッドバイオプシー (Liquid biopsy) に注目が集まっている。リキッドバイオプシーの利点として、がん組織の採取が困難な患者においてもくり返し検査が可能になり、血中循環腫瘍 DNA から耐性遺伝子である T790M 変異を検出する報告が徐々に増えている^{16, 17)}。我々は呼吸器細胞診における遊離 DNA の可能性を検討するために気管支擦過液状化検体細胞診と気管支洗浄液を用いて検討を行った¹⁸⁾。その結果、気管支検体では少数でもがん細胞が気管支に浸潤していれば、がん細胞由来の DNA を検出できることを報告し、細胞診の更なる可能性が広がっている。

6. まとめ

病理組織・細胞検体は、さまざまな分子病理検査に対応できるように蛋白や核酸の品質保存に努める必要がある。呼吸器細胞診において液状化検体細胞診を併用することにより、セルブロック作成が可能となり、細胞診の有用性がさらに高まると思われる。また、細胞診材料は沈査のみでなく上澄み液にも核酸が保存されており、遺伝子診断への応用も期待できると考える。

Summary

Personalized medicine is expected to provide patients with safe and effective treatments based on their genetic makeup and the genetic characteristics of tumor tissues. Molecular pathological tests, such as immunohistochemistry (IHC) or PCR assay with DNA are also important in personalized medicine. These tests are used to molecularly characterize tumor tissues and stratify patients for appropriate drugs. It is known that long-term cell storage in formalin induces degeneration of both DNA and antigenicity of protein, therefore accurate molecular pathological tests with good quality control are required. The usefulness of molecular pathological tests using cytological materials is also known, particularly in lung cancer.

In this paper, we describe the characteristics of various molecular pathological tests, such as IHC, EGFR mutation and FISH analysis by fixation, and also discuss EGFR mutation analysis using cytology cell-free DNA.

参考文献

- 1) 河原明彦. 分子病理診断の TAT (ターン・アラウンド・

- タイム) 改善方法. 検査と技術2015; 43: 1328-29.
- 2) Yamashita-Kashima Y, Shu S, Yorozu K, et al. Importance of formalin fixing conditions for HER2 testing in gastric cancer: immunohistochemical staining and fluorescence in situ hybridization. *Gastric Cancer*. 2014; 17: 638-47.
 - 3) 乳がん HER2 検査病理部会作成. 検査ガイド乳癌編 第4版. 2014年.
 - 4) Kirbis IS, Maxwell P, Fležar MS, et al. External quality control for immunocytochemistry on cytology samples: a review of UK NEQAS ICC (cytology module) results. *Cytopathology*. 2011; 22: 230-37.
 - 5) Kawahara A, Yamamoto C, Nakashima K, et al. Molecular diagnosis of activating EGFR mutations in non-small cell lung cancer using mutation-specific antibodies for immunohistochemical analysis. *Clin Cancer Res*. 2010; 16: 3163-70.
 - 6) Kawahara A, Taira T, Azuma K, et al. A diagnostic algorithm using EGFR mutation-specific antibodies for rapid response EGFR-TKI treatment in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2012; 78: 39-44.
 - 7) Gong Y, Sun X, Michael CW, et al. Immunocytochemistry of serous effusion specimens: a comparison of ThinPrep vs cell block. *Diagn Cytopathol*. 2003; 28: 1-5.
 - 8) Kawahara A, Taira T, Abe H, et al. Fixation effect of SurePath preservative fluids using epidermal growth factor receptor mutation-specific antibodies for immunocytochemistry. *Cancer Cytopathol*. 2014; 122: 145-52.
 - 9) Dejmek A, Zendehrokh N, Tomaszewska M, Edsjö A. Preparation of DNA from cytological material: effects of fixation, staining, and mounting medium on DNA yield and quality. *Cancer Cytopathol*. 2013; 121: 344-53.
 - 10) Sun PL, Jin Y, Kim H, et al. High concordance of EGFR mutation status between histologic and corresponding cytologic specimens of lung adenocarcinomas. *Cancer Cytopathol*. 2013; 121: 311-19.
 - 11) Khoury T, Sait S, Hwang H, et al. Delay to formalin fixation effect on breast biomarkers. *Mod Pathol*. 2009; 22: 1457-67.
 - 12) Kawahara A, Akiba J, Abe H, et al. EML4-ALK-positive lung adenocarcinoma with signet-ring cells. *Diagn Cytopathol*. 2014; 42: 460-63.
 - 13) Cabillic F, Gros A, Dugay F, et al. Parallel FISH and immunohistochemical studies of ALK status in 3244 non-small-cell lung cancers reveal major discordances. *J Thorac Oncol*. 2014; 9: 295-306.
 - 14) Abe H, Kawahara A, Azuma K, et al. Heterogeneity of anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement in non-small-cell lung carcinomas: a comparative study between small biopsy and excision samples. *J Thorac Oncol*. 2015; 10: 800-05.
 - 15) Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med*. 2005; 2: e73.
 - 16) Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in circulating free DNA in serum: from IPASS, a phase III study of gefitinib or carboplatin/paclitaxel in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012; 7: 115-121.
 - 17) Ishii H, Azuma K, Sakai K, et al. Digital PCR analysis of plasma cell-free DNA for non-invasive detection of drug resistance mechanisms in EGFR mutant NSCLC: Correlation with paired tumor samples. *Oncotarget*. 2015; 6: 30850-58.
 - 18) Kawahara A, Fukumitsu C, Taira T, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in cell-free DNA supernatant of bronchial washings and brushings. *Cancer Cytopathol*. 2015; 123: 620-28.

総説

病理部門におけるコンパニオン診断の現状と個別化医療への貢献

香川大学医学部附属病院 病理診断科・病理部

羽場 礼次

【内容抄録】

癌治療では分子標的治療薬の登場により個別化治療の進歩が著しい。コンパニオン診断は、治療標的分子のタンパク発現の変化や遺伝子増幅・変異・転座の有無などを規定する遺伝子を検索することにより、特定の治療薬に対し高い治療効果を示す患者や、あるいは有害事象の発現リスクが高い患者の同定を目的とした分子診断である。このコンパニオン診断で検索の対象となる分子がバイオマーカーであり、有効性や安全性の予測マーカーとなる。代表的なバイオマーカーには、乳癌診療におけるHER2、肺癌のEGFRやALK、GISTのKIT、大腸癌のRAS、悪性黒色腫のBRAFなどがあげられる。また、コンパニオン診断薬とは、このバイオマーカーを検索するため薬事上の定義に則った体外診断用医薬品承認を取得している試薬を指す。これらのバイオマーカーは通常IHC、FISH、RT-PCRにより検索されるため、病理検体の採取からホルマリン固定、パラフィン包埋ブロック作製、切片作製、判定まで多岐にわたり病理部門の責務は大きく、患者個別化治療に貢献するため病理医や臨床検査技師の責任は重大である。よって、病理部門側も患者治療薬の選択や予後に影響する可能性のあるコンパニオン診断の重要性をよく認識し、患者治療を行う臨床側の要望に応えられるよう日頃から病院全体の医療関係者と良好なコミュニケーションを築くと同時に、病理検体の精度を担保しておく必要がある。

Key words : companion diagnosis, personalized medicine, department of pathology, biomarker, IHC

これまで病理部門の最大の目的は、患者から採取された組織や細胞の正確な病理診断であった。主治医はこの病理診断の結果に基づき、患者の最適な治療を行ってきた。しかし、最近の癌治療では分子標的治療薬の登場により個別化治療の進歩が著しく、特に新規分子標的治療薬の開発や適応拡大が進み、患者治療薬選択のためコンパニオン診断薬が同時開発されている。病理部門はこの個別化医療に対応するため、IHCやFISHおよびRT-PCRによるバイオマーカーの検索のための未染色標本作製や免疫染色などの業務量は増加の一途である(図1)。そこで、今回、我々の病理業務がコンパニオン診断にどのように貢献しているか臨床的な意味合いを解説し、今後の病理部門における個別化医療への対応について考えてみる。

1. コンパニオン診断

コンパニオン診断は、バイオマーカーあるいは開発薬

剤の分子標的として、医薬品の臨床試験の対象患者の絞り込みや治療効果のモニタリングに利用され、薬剤の使用に際して最も効果が期待できる患者を選択するための診断方法として用いられる。具体的には治療標的分子のタンパク発現の変化や遺伝子増幅・変異・転座の有無、薬物代謝酵素活性などを規定する遺伝子を検索することにより、特定の治療薬に対し高い治療効果を示す患者や、あるいは有害事象の発現リスクが高い患者の同定を目的とした分子診断である(図2)。

また、このコンパニオン診断で検索の対象となる分子

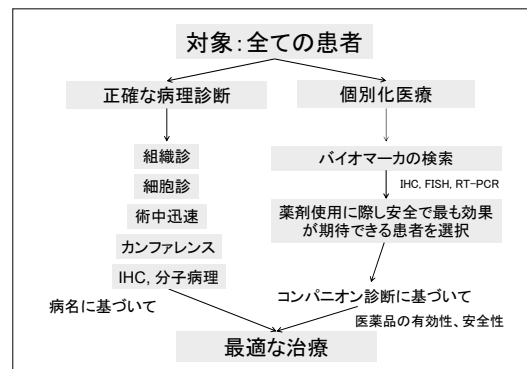


図1 個別化医療
病理部門の役割は正確な病理診断であるが、個別化治療の進歩のため、コンパニオン診断について理解しておく必要がある。

Companion diagnosis and its contribution to personalized medicine in the department of pathology.

Reiji Haba, MD

Kagawa Medical University Hospital, Department of Diagnostic Pathology.

がバイオマーカーであり、有効性や安全性の予測マーカーとなる。現在、癌治療薬のうちバイオマーカーの記載されている薬剤は数十種類もあり、その多くは有効性の予測マーカーである。代表的なバイオマーカーには、乳癌診療におけるHER2、肺癌のEGFRやALK、GISTのKIT、大腸癌のRAS、悪性黒色腫のBRAFなどがあげられる。

さらに、コンパニオン診断薬とは、このバイオマーカーを検索するため薬事上の定義に則った体外診断用医薬品承認を取得している試薬を指し、CDx薬が略号として使用される。このコンパニオン診断薬は、特定の医薬品の有効性や安全性の向上の目的で使用され、当該医薬品の使用に不可欠な体外診断用医薬品、医療機器であり、単に疾病の診断を目的とするものは除かれる(図3)。現在では新規薬剤の開発と同時に、バイオマーカーの同定やコンパニオン診断薬である検査法の開発が盛んに行われている。

2. 分子標的治療薬

分子病理学的検査を必要とする分子標的治療薬を示す(図4)。乳癌診療では抗HER2ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブ(ハーセプチン[®])治療のためHER2過剰発現の検索とともに、ホルモン療法のためERやPgRの検索が必須である。EGFR遺伝子のチロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブ(イレッサ[®])、エルロチニブ(タルセバ[®])、アフマチニブ(ジオトリフ[®])はEGFR遺伝子陽性、ALK阻害剤であるクリゾチニブ(ザコーリ[®])、アレクチニブ(アレセンサ[®])はALK融合遺伝子陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に使用され、高い奏効率のため完全奏効する症例もある。また、悪性リンパ腫ではCD20、GISTではKIT、大腸癌ではRAS、悪性黒色腫ではBRAFの検索が行われ、それぞれリツキシマブ(リツキシサン[®])、イマチニブ(グリベック[®])、セツキシマブ(アービタックス[®])、ベムラフェニブ(ゼルボラフ[®])などのバイオマーカーである。

分子標的治療薬の臨床的意義や検索方法などは、癌の臓器別ガイドラインに詳しく述べられている。大部分の臓器では体外診断薬だけでなく、IHCやFISHの判定基

コンパニオン診断 (companion diagnosis; CDx)

1. 医薬品の効果や副作用を投薬前に予測するため行われる臨床検査。
2. 薬剤に対する患者個人の反応性を治療前に検査することで、個別化治療を推進するため用いられる。
3. 薬剤標的となるタンパク質、遺伝子変異や発現量を調べることで、医薬品の有効性や副作用発現の個人差を把握し、投薬の妥当性、投薬量を決定する。

▼

個別化医療(分子標的治療薬などの投与)

図2 コンパニオン診断
コンパニオン診断により個別化医療(分子標的治療薬などの投与)が行われている。

コンパニオン診断薬

2011年FDA発表後、日本では2013年7月1日に厚生労働省から通知、定義された。

- ・特定医薬品の有効性又は安全性の向上等の目的で使用
- ・当該医薬品の使用に不可欠な体外診断用医薬品又は医療機器
- ・単に疾病の診断等を目的とするものを除く

具体的には以下の目的で使用される

- (1)効果がより期待される患者の特定
- (2)特定の副作用が発現するおそれの高い患者を特定
- (3)用法・容量の最適化又は投与中止の判断を適切に実施

図3 コンパニオン診断薬

コンパニオン診断薬は、バイオマーカーを検索するため体外診断用医薬品承認を取得している試薬である。

分子病理検査を必要とする分子標的治療薬						
標的分子	一般名	商品名(°)	対象臓器	分子病理	検査方法	体外診断薬
HER2	トラスツズマブ	ハーセプチン	乳癌	HER2	IHC, FISH	○
	ラパチニブ	タイケルブ	乳癌	HER2	IHC, FISH	○
EGFR	ペルツズマブ	パージェタ	乳癌	HER2	IHC, FISH	○
	セツキシマブ	アービタックス	大腸癌	RAS	変異	○
	パニツムマブ	ベクテビックス	大腸癌	RAS	変異	○
	ゲフィチニブ	イレッサ	非小細胞肺癌	EGFR	変異	○
	エルロチニブ	タルセバ	非小細胞肺癌	EGFR	変異	○
ALK	クリゾチニブ	ザコーリ	非小細胞肺癌	ALK	FISH	○
C-kit	イマチニブ	グリベック	CML, GIST	kit	IHC, 変異	△
BRAF	ベムラフェニブ	ゼルボラフ	悪性黒色腫	BRAF	変異	○
CD20	リツキシマブ	リツキシサン	B細胞性リンパ腫	CD20	IHC, FC	○
	オファツムマブ	アーゼラ	CLL	CD20	IHC, FC	○
CCR4	モガムリズマブ	ボテリジオ	ATL	CCR4	IHC, FC	○

図4 分子病理学的検査を必要とする分子標的治療薬
多数の分子標的治療薬が開発されており、それぞれの治療薬を使用するためにはIHC, FISH, RT-PCRなどでバイオマーカーの検索が行われる。

準も詳細に記載されており、癌の診療上重要な地位を占めていることがうかがえる。

3. 乳癌や胃癌のHER2検査

HER2過剰発現が確認された乳癌、HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発胃癌では、トラスツズマブ(ハーセプチン[®])が使用される。この薬の作用機序は単球ならびにNK細胞のFc受容体を介した抗体依存性細胞障害作用とHER2受容体への結合性による直接的腫瘍細胞増殖抑制作用である。HER2陽性乳癌の場合、H0648g試験において化学療法+トラスツズマブ投与群では、無増悪生存期間(progression free survival: 以下PFS)中央値が7.4か月(化学療法群では4.6か月)、全生存期間(overall survival: 以下OS)中央値が25.1か月(化学療法群では20.3か月)であった¹⁾。

HER2陽性胃癌の場合、ToGA試験の中でIHC2+/FISH陽性またはIHC3+となるHER2陽性胃癌は、通常の治療(カペシタピン/5FU+シスプラチン)にトラスツズマブを併用して使用した場合はOS中央値が16.0か月(トラスツズマブを使用しない場合は11.8か月)であった(図5)。また、胃癌全体のデータでもOS中央値は

13.8か月（使用しない場合11.1か月）であり、胃癌でもトラスツズマブ投与の有効性が証明されているため、現在治療不能あるいは再発胃癌においてHER2検査は必須となっている²⁾。

現在、病理部門において乳癌と胃癌のHER2検査では、精度管理が非常に重要となっている（図6）。肺癌の遺伝子検索と同様に検体の取扱いは大切で、免疫染色のため10%中性緩衝ホルマリンの使用、6時間以上72時間以内の固定、IHCは4μm、FISHは5μmの切片の厚さの薄切が推奨されているが、特に手術材料の場合、固定不足ではIHCやFISHの染色性が偽陰性になる場合もあるので注意しなければならない。しかし、各施設に任せた内部精度管理では限界があるため、日本病理学会精度管理委員会、日本乳癌学会、厚生労働科学研究費補助金・研究班が合同で、病理診断に関連する標準作製、染色、判定、診断の施設間差を調査し管理するための外部精度管理評価の必要性を検討してきた。その結果、施設により免疫染色の染色性が異なり、問題のある施設では外部精度管理を行うことにより染色性が改善されることなどが明らかになった。そのため2014年春に、日本病理学会と日本臨床衛生検査技師会、臨床系学会が合同でNPO法人日本病理精度保証機構を設立した（図7）。この機構の設立目的は、病理業務の精度管理・評価・普及、教育研修、

評価認定事業、啓発活動を全国規模で行うとともに、本邦内外における精度の高い病理診断の普及に寄与することが目的である。昨年度は乳癌のHER2、ER、PgRのパーティクルスライドを用いたフォトサーベイが行われ、約100施設が参加した。参加施設では自己判定した部分のcheckと同時に他施設との比較が可能であった。また、年度末には教育研修会が開催され、今回の外部精度評価の結果報告も合わせてER、PgR、HER2における基礎知識、標準作製のpitfall、セルフアセスメントについて講義が行われ、参加施設から約60人の検査技師や病理医が参加した。今年度はGISTの免疫染色や胃癌のHER2に関する外部精度評価・研修会が開催される予定であり、今後もNPO法人の果たす役割はますます重要になると考えられる。

4. 肺癌の遺伝子検査

肺は個別化医療が最も進んでいる臓器の一つである。以前、肺癌患者の抗癌剤治療のためには小細胞癌か、非小細胞癌かの鑑別で十分であった。しかし、2009年に葉酸代謝拮抗剤であるペメトレキセド（アリムタ[®]）や血管新生阻害剤であるベバシズマブ（アバスタ[®]）の登場により、非小細胞癌の中から扁平上皮癌を除外する必要性が生じた。この二つの薬剤は扁平上皮癌に投与した場合は逆に予後の悪化、あるいは合併症により咯血死する可能性があるためである。

肺癌の非小細胞癌（特に扁平上皮癌以外）では、EGFRやALKの遺伝子検査が必須である（図8）。ただし、生検や細胞診検体などでは、腫瘍のごく一部しか採取されていないため全体像を反映していないことが多い（図9）。そのため、たとえ生検で扁平上皮癌の診断であっても腺扁平上皮癌の可能性を完全には否定できないため、臨床像をよく検討し、できるだけ遺伝子検索を行う方が良いとされている³⁾。肺癌のEGFR検査に関しては大部分の病院が大手検査センター3社に外注（年間約5万件）しているが、約10%は自施設で検査が施行されており、外部精度管理の必要性が検討されている。検査会社では今

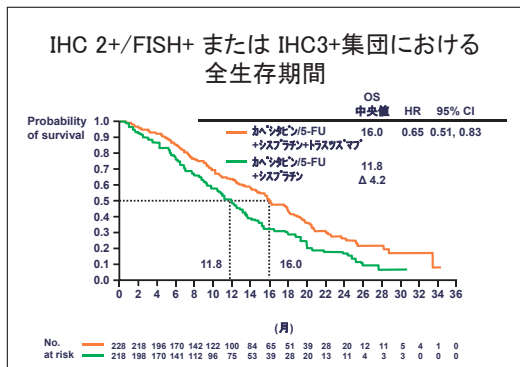


図5 TOGA試験 IHC2+/FISH+ または IHC3+ 集団における全生存期間 中央値は、11.8か月から16.0か月に延長した。

乳癌と胃癌におけるHER2検査の比較		
項目	乳癌	胃癌
標準作製に関わるプロセス 至適固定液	乳癌と胃癌で共通 10%中性緩衝ホルマリン	
推奨固定時間	切除標本: 6時間以上72時間以内 生検標本: 検体の大きさに準じる (6時間以上が望ましい)	6時間以上72時間以内 (6時間未満は避けるべき)
標準薄切の厚さ	IHC法は4μm、FISH法は5μmの厚さでの薄切が推奨	
染色方法・検査試薬	乳癌と胃癌で共通	
判定方法	乳癌と胃癌で共通 腫瘍細胞膜の染色強度に基づく、0~3のスコアリングは基本的に乳癌と胃癌で共通	
HER2発現様式	腫瘍内でHER2発現が認められる場合、その均一性は80%以上	同一症例の腫瘍内HER2発現の不均一性が高い
腫瘍細胞における発現状況	細胞膜に全周性の発現	腫瘍細胞の基底側と側方側の膜にHER2が発現していることが多い(Uシェイプ)
HER2検査フローチャート	①IHC法: 陽性細胞>10%(3+) ②FISH法: HER2/CEP17≧2.0又はHER2/CEP17比<2.0かつHER2遺伝子増幅の平均が1細胞あたり≧6.0で陽性 IHC・FISHどちらの先行でも良い	①IHC法: 切除: 陽性細胞10%以上で陽性 生検: 陽性集塊が1個以上で陽性 ②FISH法: HER2/CEP17≧2.0で陽性 IHC先行を推奨

図6 乳癌と胃癌におけるHER2検査法の比較 乳癌と胃癌で共通部分が多いが、発現様式は異なるので注意しなければならない。



図7 日本病理精度保証機構 NPO法人日本病理精度保証機構は、教育研修や評価認定事業、啓発事業を行い、精度の高い病理診断の普及に寄与することを目的としている。

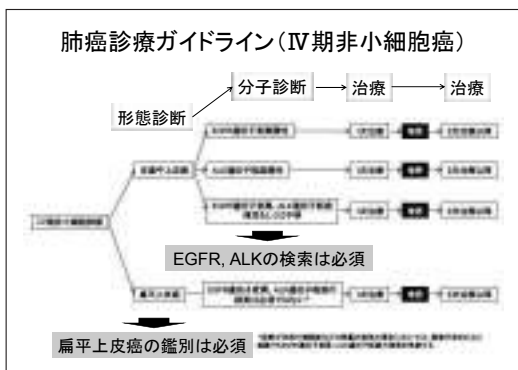


図8 IV期非小細胞癌の肺癌診療ガイドライン
手術できない症例では、扁平上皮癌の鑑別, EGFR 遺伝子, ALK 融合遺伝子の検索は必須である。

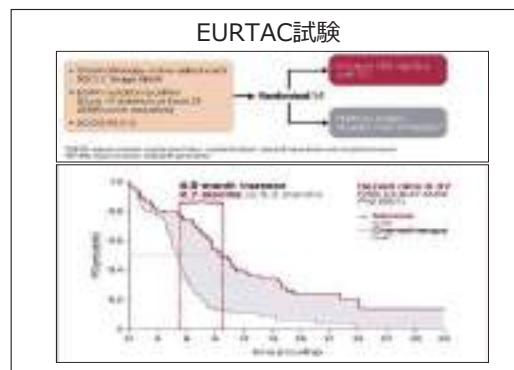


図10 EURTAC 試験
III B/IV期の EGFR 陽性の非小細胞癌では、タルセバによる治療で PFS 中央値が4.5か月 (化学療法群) から9.7か月へ有意に延長した。

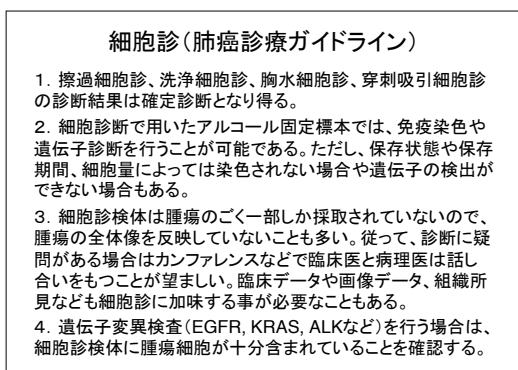


図9 肺癌診療ガイドラインの細胞診
細胞診検体は腫瘍の全体像を反映していないことがあるので、カンファレンスを行うなど臨床医とのコミュニケーションを密にする必要がある。

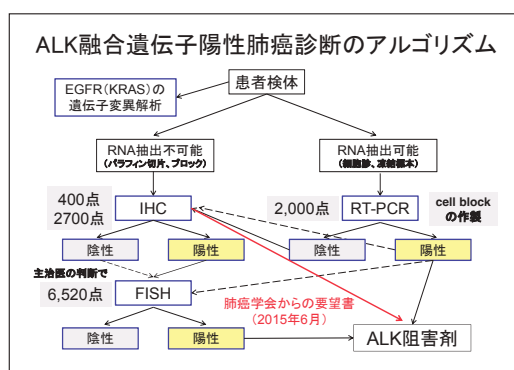


図11 ALK 融合遺伝子陽性肺癌診断のアルゴリズム
ALK 融合遺伝子陽性肺癌の診断のためには、IHC や FISH および RT-PCR 検査が行われる。

春から RT-PCR 法に変更され, exon18~21 中の41変異型の検出が行われるようになり, EGFR 検出の感度や特異度が高くなった。RT-PCR 検査は保険収載 (2,500点) されているが, 検査センターへ提出する未染色標本 (一般的に 5~10 μ m の未染色標本を 5~10枚提出) 中の癌細胞の有無の確認は病理部門にとって重要である。

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブ (イレッサ[®]), エルロチニブ (タルセバ[®]), アファチニブ (ジオトリフ[®]) は, EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行肺癌に使用され, これまでの抗癌剤と比較して, PFS は著明に延長する。たとえばエルロチニブ (タルセバ[®]) の場合, プラチナダブレットと比較して PFS 中央値が4.5か月から9.7か月と有意に延長する (図10)⁴⁾。そのため, 非切除症例の非小細胞肺癌ではほぼ全例で EGFR の遺伝子検索が行われている。

また, ALK 阻害剤であるクリゾチニブ (ザーコリ[®]), アレクチニブ (アレセンサ[®]) は切除不能な非小細胞肺癌に使用され, 高い奏効率のため完全奏効する症例もある。PROFILE1014試験では, PFS の中央値がこれまでの化学療法だと7.0か月であるが, 10.9か月と有意に延長する⁵⁾。ALK 融合遺伝子検索では IHC, FISH, RT-PCR が使用される (図11)。アンケート結果では FISH と RT-PCR

は自施設で行われず外注検査が多いが, IHC に関しては約半数で院内実施されている。クリゾチニブ (ザーコリ[®]) の使用にあたって保険収載されているのは FISH (6,520点) のみであるが, 実際にはニチレイ, ダコ, ロシュ/ベンタナ, ライカの自動免疫染色装置あるいは用手法で検査されているのが実情である。いずれの染色法も類似した染色であるが, コントロール標本を同時において内部精度管理を行う必要があるのは言うまでもない。アレクチニブ (アレセンサ[®]) は FISH 以外にも, ニチレイのヒストファイン ALK iAEP キットが保険収載されている。この検査は FISH 陽性一致率 (98.0%), 陰性一致率 (99.0%), IHC 陽性 + FISH 陽性症例の奏効率は92.3% と非常に優れた結果が報告されている。香川大学病院の肺癌881例における tissue microarray (TMA) の検討では, ALK 陽性腺癌20例は全例 (ALK iScore 3: 以下判定数値のみ) 3, ALK 陰性腺癌は全例 0, LCNEC は 1 例が 1, 残りは 0, 小細胞癌は 2 例が 1, 残りは 0, 扁平上皮癌は全例 0, 転移性腫瘍は全例 0 であり, ALK 陽性肺癌の診断には優れた検査法と言える (図12)。

FISH 法は高価で技術的熟練が必要な検査であり, 判定時に偽陽性や偽陰性がしやすいので注意しなければならない。固定や癌細胞の有無など基本的な検体の取扱いも

	ALK iScore 3	ALK iScore 2	ALK iScore 1	ALK iScore 0
criteria	a.陽性率>80% 細胞ごとに染色強度の差がある→2b	a.80%≥陽性率>50% b.陽性率>80%だが、細胞ごとに染色強度の差がある	50%≥陽性率>0%	陽性細胞なし
interpretation	陽性 腺癌:ALK陽性 LCNEC:全長ALK 小細胞癌:全長ALK	Probably 陽性 ALK陽性:一部で神経内分泌系への分化あり ALK陽性:扁平上皮への分化部分でALK蛋白の低下	陰性 ALK陽性:一部、全ての細胞が神経内分泌系への分化	陰性 ALK陽性
instruction	腺癌:FISH不要(確認できれば確実) 腺癌以外:FISHで確認	非定型例が含まれるので、FISHで確認が望ましい	FISH不要(陰性確認できれば確実)	FISH不要(陰性確認できれば確実)

体診診断用薬品 ヒストファインALK iAEPキット ATLAS 2014年7月 ニチレイ

図12 ALK iScore のスコアリングと判定方法
免疫染色では陽性率により3～0の4段階に分類される。

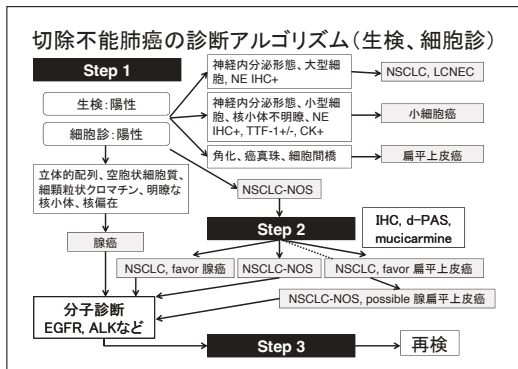


図13 切除不能肺癌の診断アルゴリズム(生検、細胞診)
生検や細胞診では、step 1で形態像から診断、step 2では粘液染色や免疫染色で鑑別し診断、step 3では分子診断ができない場合に再検を行うことが推奨されている。

FISHの検査に影響するので注意する必要がある(図13)。RT-PCRは高感度、高特異度であるが、検体採取時に癌細胞の有無を確認することが大切である。また、胸水や洗浄液などの細胞診材料から採取されたRNA抽出検体では直接腫瘍細胞の確認ができないため、同時にcell blockの作製を行えば、IHCやFISH検査による追加検討が可能となる⁶⁾。

一般的に扁平上皮癌ではEGFR遺伝子変異やALK融合遺伝子変異がみられないため、特に生検や細胞診での扁平上皮癌の診断には細心の注意を払う必要がある。誤って腺癌を扁平上皮癌と診断した場合は、EGFR遺伝子やALK融合遺伝子検査は施行されない可能性があることを肝に銘じておかなければならない。このためHE染色のみでは肺癌の組織型の推定が困難な場合があることから、2014年度の診療報酬改定では肺悪性腫瘍での腺癌と扁平上皮癌の鑑別を行うため4種以上の抗体を使用した場合には、通常の免疫染色400点だけではなく、別に1,600点保険請求できるようになった。腺癌と扁平上皮癌を鑑別するため特に重要な抗体は、香川大学病院における腺癌279例、扁平上皮癌115例での検討では、Napsin A(腺癌

遺伝子変異	頻度	治療薬	病理組織像
EGFR	50%	ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ	TRU-type adenocarcinoma
KRAS	15%	ドセタキセル+セメレチニブ	Invasive mucinous adenocarcinoma
ALK	5%	クリゾチニブ、アレクチニブ、セレチニブ	Mucinous cribriform pattern Solid signet-ring cell pattern
MET	4%	ペプラフェニブ	
HER2	3%	トラスツマブ	Moderately-poorly differentiated adenocarcinoma
BRAF	1%	ペプラフェニブ	
ROS1	1%	クリゾチニブ	Solid-acinar-micropapillary
RET	1%	バンデタニブ	Well-moderately differentiated adenocarcinoma

図14 日本人の肺腺癌の遺伝子変異と病理組織像
遺伝子変異と形態像には関連性があり、特徴的な病理組織像を呈する場合がある。

は89.2%が陽性、扁平上皮癌は陰性)、TTF-1(腺癌は85.7%が陽性、扁平上皮癌は陰性)、p40(腺癌は2.2%が陽性、扁平上皮癌は100%が陽性)、CK5/6(腺癌は2.9%が陽性、扁平上皮癌は100%が陽性)であった⁷⁾。新WHO分類では2抗体使用の場合にTTF-1とp40が推奨されている⁸⁾。

尚、肺腺癌に関してはEGFR遺伝子やALK融合遺伝子だけではなく、他の遺伝子検索が行われている。日本人では腺癌の約50%にEGFR、約15%にKRAS、約5%にALK、約4%にMET、約3%にHER2、約1%にBRAFやROS1およびRET遺伝子に変異がみられ、それぞれの遺伝子変異に対して分子標的治療薬が投与されており、予後の改善が見込まれる。また、例外も多数あるが、TRU-type adenocarcinomaではEGFR、invasive mucinous adenocarcinomaではKRAS、mucinous cribriform patternやsolid signet-ring cell patternを示すadenocarcinomaではALK、moderately～poorly differentiated adenocarcinomaではHER2、solid, acinar, micropapillary adenocarcinomaではROS1、well～moderately differentiated adenocarcinomaではRET遺伝子の頻度が高いことが特徴であるため、細胞診あるいは組織診断時に頭の片隅においておく必要がある(図14)。

5. GISTのKIT遺伝子変異

GIST(gastrointestinal stromal tumor)の治療法は基本的に手術であるが、再発/転移腫瘍ではKIT遺伝子変異陽性症例でイマチニブ(グリバック[®])が投与される。この治療薬は異常なKIT蛋白のポケットに結合するため、ATPが結合できず、細胞増殖のシグナルがブロックされる。そのため腫瘍細胞の増殖が抑制され、腫瘍が縮小する。この薬剤の登場前に再発/転移症例の生存期間中央値は27か月であったが⁹⁾、グリバック治療が行われるようになり55か月と倍に伸びた¹⁰⁾。よって、病理部門は正確なGISTの病理診断を行うことは言うまでもなく、日ごろから免疫染色の精度管理を行っておく必要がある。また、最近では主治医が手術材料の病理診断に基づいて、

術後10年間の再発リスクを患者に説明している。このリスク分類はまず腫瘍破裂を重視し、破裂不明、破裂あり、破裂なしで分類する。次に胃、胃以外の消化管、消化管以外の GIST と発生部位で分けた後、それぞれ核分裂像と腫瘍径 (cm) により map 上で術後10年間の再発リスクが判定される¹¹⁾。

6. 大腸癌の RAS 遺伝子

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌で RAS 遺伝子変異を有する患者は、抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブ(アービタックス[®])やパニツムマブ(ベクティビックス[®])の投与により延命や腫瘍縮小効果が得られない^{12, 13)}。RAS 遺伝子変異陽性の大腸癌では抗 EGFR 抗体が EGFR に結合しても恒常的に下流ヘシグナルが伝達され、腫瘍は増殖し続けるからである。そのため、現在では EGFR の免疫染色は行われず、病理部門で未染色標本を作製し、外注検査で KRAS 遺伝子変異の有無が検索されるようになった。しかし、以前の KRAS 遺伝子検査ではエクソン 2 (コドン 12, 13) 遺伝子変異の測定のみであり、野生型の症例にも他の KRAS/NRAS 遺伝子変異がある可能性が指摘されていた。このため2015年4月から KRAS 遺伝子検査は RAS 遺伝子検査へ変更され(保険点数2,500点)、RT-PCR 法で検査が行われるようになった。この検査によりエクソン 2 (codon12の6種類, codon13の6種類)、エクソン 3 (codon59の2種類, codon61の6種類)、エクソン 4 (codon117の1種類, codon146の3種類)の計24種類、NRAS も同様の24種類、計48種類と感度や特異度は格段に上昇した。RAS 変異陰性症例には、抗 EGFR 抗体薬が投与されるが、病理部門として正確な遺伝子検査のためには、壊死のない腫瘍組織、10% 中性緩衝ホルマリン固定液での固定、6~48時間の固定などに注意する必要がある。

7. CD20 陽性の悪性リンパ腫

悪性リンパ腫の標準的治療に CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone) がある。しかし、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫や免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患などには、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブ(リツキサン[®])が併用されるようになった。前述した CHOP にリツキシマブ(リツキサン[®])を併用して R-CHOP で治療した場合は、全生存期間中央値が8.4年(CHOPは3.5年)と有意に延長する(図15)¹⁴⁾。

8. 悪性黒色腫の BRAF

悪性黒色腫のシグナル伝達経路では、約90%に MAPK 経路の活性化が認められる。この MARK 経路では、BRAF の変異(90%は V600E)がみられる。白人では50-70%、日本人では25-30%に BRAF 変異を認める。BRAF 変異のある症例は、ない症例と比較して20歳前後も若く、特

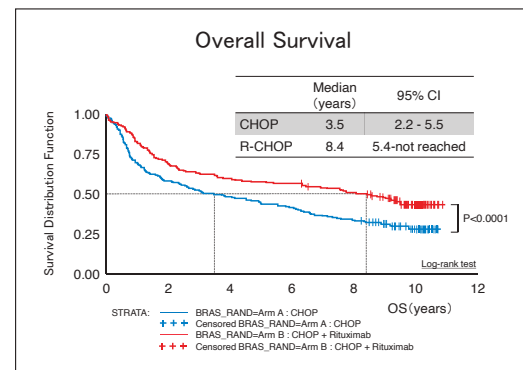


図15 R-CHOP と CHOP 治療の OS

R-CHOP による治療は CHOP と比較して、OS の中央値が3.5年から8.4年と有意に延長した。

悪性黒色腫の BRAF(V600E)変異

1. 悪性黒色腫の MAPK 経路では活性化がみられ、BRAF 変異(V600E)が多いが高率に認められる。
2. 白人では50-70%、日本人では25-30%に BRAF 変異を認める。
3. 変異のない症例と比較して20歳若い。特に40歳以下の女性患者では90%に BRAF 変異を認める。
4. 体幹や下肢に多い(足底と爪を除く)。紫外線が強い部位とは関連が少ない。
5. 表在拡大型に多い。肢端黒子型で10%、粘膜型で5%に認める。

図16 悪性黒色腫の BRAF (V600E) 変異

悪性黒色腫の BRAF 変異は白人や若い人に多い、体幹や下肢に多い、表在拡大型に多いなどの特徴がある。

に40歳以下の女性患者では約90%に変異がある。この BRAF 変異は表在拡大型悪性黒色腫で頻度が高く、体幹や下肢に発生し、紫外線の強い部位とは関連性が少ない(図16)。2015年、BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対してベムラフェニブ(ゼルボラフ[®])が承認された。海外第Ⅲ相試験の BRIM3 試験では、現在までのダカルバジンによる治療では全生存期間中央値が9.7か月であるのに対して、ベムラフェニブは13.6か月で改善された¹⁵⁾。病理部門は、腫瘍塊が5mm角以上の場合は5 μ mの未染色標本1枚、2~5mm角の場合は5 μ mの未染色標本を2,3枚かそれ以上を提出する必要がある。また、腫瘍が少ない場合は病変にマーキングして提出、12か月以内のパラフィンブロックを使用し、脱灰や過固定および固定不足、ブロックの保存には注意しなければならない。大部分の施設では外注検査であると思われるが、体外診断薬として承認されたコバス[®] BRAFV600変異検出キットで検査される。

9. 個別化医療への貢献

前述したバイオマーカーは通常 IHC や FISH あるいは RT-PCR により検索されるため、病理検体の採取からホルマリン固定、パラフィン包埋ブロック作製、切片作製、染色、判定まで多岐にわたり病理部門の責務は大きく、

患者個別化治療に貢献するため病理医や臨床検査技師の責任は重大である。よって、病理部門側も患者治療薬の選択や予後に影響する可能性のあるコンパニオン診断の重要性をよく認識し、患者治療を行う臨床側の要望に応えられるよう日頃から病院全体の医療関係者と良好なコミュニケーションを築くと同時に、病理検体の精度を担保しておく必要がある。そのためには、患者治療や予後に直接影響するコンパニオン診断の精度管理は非常に重要であり、日常業務で基本的な固定時間、固定法、固定液、採取材料の適否、最善の提出法などを見直すことから始める必要がある。また、各施設で行うIHCにおいても、pre-analytical phase（検体採取、固定、切り出し、包埋、薄切）、analytical phase（脱パラ処理、抗原賦活処理、IHC染色）、post-analytical phase（病理医判定）についても各工程の標準化に取り組んでおかなければならない。検体採取に問題がある場合は臨床医に対して検体採取状況を確認し、取扱いに関する啓蒙を行うことが必要かもしれない。病理部門の業務は分子標的治療薬の進歩に並行して年々増加の一途であるが、それだけ目に見える形で患者治療に貢献していることも事実であり、病理部門の存在価値を高めていると考える。

参考文献

- 1) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344 (11): 783-792.
- 2) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9742): 687-697.
- 3) EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2014年版, 第3版, 金原出版, 東京, 2014
- 4) Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (EURTAC): a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (3): 239-246.
- 5) Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371 (23): 2167-2177.
- 6) 谷田部恭, 里内美弥子, 秋田弘俊, 他. 肺癌患者におけるALK融合遺伝子検査の手引き, 日本肺癌学会バイオマーカー委員会, 2015.
- 7) 羽場礼次, 三宅真司. EBUS-TBNAによる肺病変の細胞診. *病理と臨床* 2015; 33 (11): 1205-1211.
- 8) Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC press, Lyon, 2015
- 9) Gold JS, Zwan SM, Gonen M, et al. Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (1): 134-142.
- 10) Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26 (4): 626-632.
- 11) Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13 (3): 265-274.
- 12) Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29 (15): 2011-2019.
- 13) Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Eng J Med* 2013; 369 (11): 1023-1034.
- 14) Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116 (12): 2040-2045.
- 15) McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF^{V600E} and BRAF^{V600K} mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomized, open-label study. *Lancet Oncol* 2014; 15 (3): 323-332.

Summary

Remarkable progress has been made in personalized medicine with the appearance of molecular targeted drugs in cancer treatments. Companion diagnosis refers to molecular diagnosis with the aim of identifying patients who will show a high therapeutic response or have a high risk of adverse events in response to specific therapeutic agents, by searching for genes that regulate changes in protein expression of the therapeutic target molecules and whether or not gene amplification, mutation, or translocation will occur. In companion diagnosis, the molecules searched for are biomarkers that are predictors of efficacy and safety. Typical biomarkers

are HER2 in breast cancer, EGFR and ALK in lung cancer, KIT in GIST, RAS in colon cancer, and BRAF in malignant melanoma. Companion diagnosis also refers to test reagents that have been approved as in vitro diagnostic products to search for these biomarkers based on pharmaceutical definitions. Searches for these biomarkers are normally done with IHC, FISH, or RT-PCR, and so pathology departments have great responsibility extending from collection of pathological specimens to formalin fixation, preparation of paraffin-embedded blocks, preparation of sections, and interpretation. The responsibility of pathologists and clinical laboratory technologists in contributing to personalized medicine is critical. Hence, pathology departments must recognize the importance of companion diagnosis, which can affect the selection of patient therapeutic agents and prognosis, build good regular communication with other medical professionals throughout the hospital in order to respond to needs of the clinicians who perform the patient therapy, and at the same time ensure the accuracy of pathological specimens.

原著

胞巣型浸潤性尿路上皮癌の尿細胞診

社会医療法人 製鉄記念八幡病院検査部¹⁾ 病理診断科²⁾ 泌尿器科³⁾
 尾坂 明美¹⁾ 土器 若穂¹⁾ 西堂園紀子¹⁾
 下釜 達朗²⁾ 金城 満¹⁾²⁾ 奥村 幸司³⁾

【内容抄録】

目的：胞巣型浸潤性尿路上皮癌（以下 NVUC）は、膀胱癌症例の0.3%を占める稀な腫瘍である。今回当院にて経験した NVUC の症例から、その尿細胞診における問題点を考察した。

方法：非浸潤性を含む膀胱悪性腫瘍494例中、NVUC と診断された4例（0.8%）のうち、術前に尿細胞診の行われた3例を対象とした。

成績：性別は全例男性、年齢は61才から82歳であった。3例とも通常型の尿路上皮癌を合併していた。自然尿細胞診において3例中2例は陽性と診断した。3例中他の1例は、自然尿細胞診にて陰性と判定し、経尿道的切除（以下 TUR）の病理組織像からは、膀胱表層部の細胞異型を認められなかったことから、尿からの腫瘍細胞検出が困難であった症例と考えられた。

結論：今回経験した NVUC 3例のうち、尿中に NVUC 由来の細胞が検出し得たと推定する症例の細胞像は、悪性と判断し得る異型を有していたが、NVUC に特異的な細胞所見ははっきりとしないため、組織型の推定は困難であった。さらに NVUC の腫瘍進展の特徴から、尿細胞診からの検出が難しい症例もあることが推察された。

Key words : Urine cytology, Nested variant of invasive urothelial carcinoma, Bladder

はじめに

胞巣型浸潤性尿路上皮癌（以下 NVUC）は、膀胱癌症例の0.3%を占める稀な腫瘍で、診断時には70~87%の症例が筋層浸潤を有し、通常型の尿路上皮癌と同等の悪性度を有する¹⁾。形態学的には細胞異型度の低い腫瘍細胞がブルン巣に類似した構造や柵状構造をなして浸潤性に増殖し、浸潤が深いほど細胞異型が増すことが特徴とされている²⁾。今回当院において経験した NVUC 症例をもとに、本腫瘍の細胞形態の特徴および増殖特性から、尿細胞診における問題点について考察した。

対象と方法

2002年から2014年に、病理組織学的に浸潤性を含む膀胱悪性腫瘍のうち NVUC と診断された症例で、術前に尿細胞診の行われた症例を対象とした。尿細胞診は、膀胱腫瘍の TUR 術前2か月以内の自然尿に対しパピニコロウ染色（以下 Pap. 染色）を行い、7段階の Class 分類にて評価した。尿の集細胞は液状化検体細胞診処理法である SurePath™ を用いた。

結果

2002年から2014年に病理組織を提出され、悪性と診断された膀胱腫瘍494例中、NVUC は7例（0.8%）であった。性別は全例男性、年齢は61才から82歳であった。そのうち膀胱腫瘍の TUR 術前2か月以内に尿細胞診が実施された症例は3例であった（表1）。病理組織診断では

結果

2002年から2014年に病理組織を提出され、悪性と診断された膀胱腫瘍494例中、NVUC は7例（0.8%）であった。性別は全例男性、年齢は61才から82歳であった。そのうち膀胱腫瘍の TUR 術前2か月以内に尿細胞診が実施された症例は3例であった（表1）。病理組織診断では

表1 胞巣型浸潤性尿路上皮癌3症例の診断と治療転帰

	症例1	症例2	症例3
年齢/性別	61 / M	82 / M	75 / M
膀胱鏡	頭部から前壁に広がる浸潤性膀胱癌	左側全体にCIS疑う発赤と後壁ポリープ	右側壁~右尿管口周囲に多発する乳頭状腫瘍
組織深達度	pT2	pT1 > pTis	pTa > pT1
細胞診断	Class V	初回 Class IV 2回目 Class IIIa	Class II
治療	TUR → GC 療法 14ヶ月後 TUR → EBRT 60 Gy	CPB BCG勝注1コース	TUR → FARM 単回勝注 2ヶ月後 前回TUR部のSecond TUR
経過	36 months, DOD	13 months, AWD or NED	16 months, AWD or NED

Nested variant of the urothelial carcinoma in the urine cytology

Akemi Osaka (CT, IAC)¹⁾
 Wakaho Doki (CT, IAC)¹⁾
 Noriko Nishidouzonon (CT, IAC)¹⁾
 Tatsuro Shimokama (MD, MIAC)²⁾
 Mitsuru Kinjou (MD, MIAC)¹⁾²⁾
 Kouji Okumura (MD)³⁾

- 1) Department of Clinical Laboratory Medicine, Steel Memorial Yawata Hospital
- 2) Department of Pathology, Steel Memorial Yawata Hospital
- 3) Department of Urology, Steel Memorial Yawata Hospital

3例とも通常の尿路上皮癌を合併していた。

尿細胞診は3例中2例(症例1, 2)を陽性と診断した。これらは、大型不整形でN/C比が高く、核クロマチン濃染性、大型核小体を呈する異型細胞が多数認められたことから、推定組織診断はいずれも高異型度尿路上皮癌とした。

症例1の膀胱腫瘍は頸部0時から前壁に拡がる多発性の浸潤性膀胱癌で、前壁腫瘍の表層部は乳頭状腫瘍と、一部にCISが認められ、別の腫瘍切除部からは固有筋層にかけて浸潤する通常型の尿路上皮癌も認められた(写真1)。一部に胞巣状構造を認めたが、標本上は表層部への明らかな露出は認められなかった。術前の自然尿細胞診では、血性背景に上皮性結合を伴った大型で核径不整とクロマチン増多を呈する細胞が多数認め、推定組織診断は高異型度尿路上皮癌とした(写真2)。さらに初回の経尿道的切除(以下TUR)から14か月後に、残存病変と考えられる左前壁の広基性腫瘍に対し再度TURが行わ

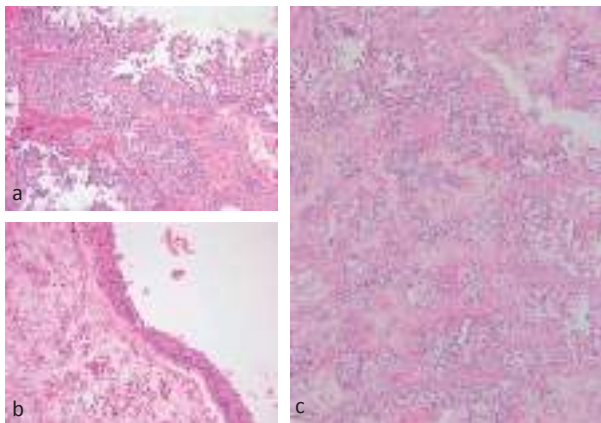


写真1 症例1の初回膀胱TUR組織像
(a) 前壁腫瘍の非浸潤性乳頭状尿路上皮癌組織(HE染色 × 20)
(b) 前壁腫瘍のCIS(HE染色 × 20)
(c) 粘膜下の腫瘍部には浸潤性尿路上皮癌の胞巣状構造を認める(HE染色 × 10)

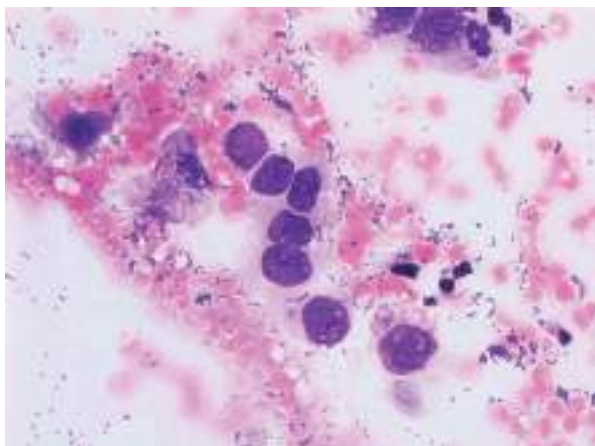


写真2 症例1の初回TUR前の自然尿細胞像
上皮性結合を伴った大型で核径不整を呈する細胞を認める(メイギムザ染色 × 100)

れた。病理組織像は、腫瘍は筋層の深部にかけて浸潤性に増殖する胞巣状構造を認めた(写真3)。このときのTUR前の自然尿からは、中等大~やや大型の上皮性結合を伴う核異型の強い細胞集塊を散在性に認めた(写真4)。本症例の尿細胞診では通常型の尿路上皮癌との鑑別の対象となるような特徴的な細胞所見は認められなかった。

症例2の膀胱TURの左後壁ポリープ部の病理組織は膀胱表層部の腫瘍はCISのみで構成され、NVUCは粘膜固有層に認められた(写真5)。初診時の自然尿細胞診は、比較的清浄な背景に、クロマチン濃染性のN/C比の高い細胞を孤立散在性ないし小集塊状に認め、CIS由来の細胞と判断した(写真6)。2回目の尿細胞診は、初回提出尿と同様にややN/C比の高い濃染核の細胞を孤立散在性に少数個認めたが、膀胱鏡検査後の影響で全体的に変性を伴っていたため、細胞判定はIIIaとなった。

3例中他の1例(症例3)は、自然尿細胞診にて陰性と判定した。初回の膀胱鏡で右側壁から右尿管口周囲に多発する乳頭状腫瘍が認められ、そのTURの病理組織は浸潤性乳頭状尿路上皮癌で、他に粘膜固有層内に一部胞巣型腫瘍を認めた(写真7)。TUR前の尿細胞診は

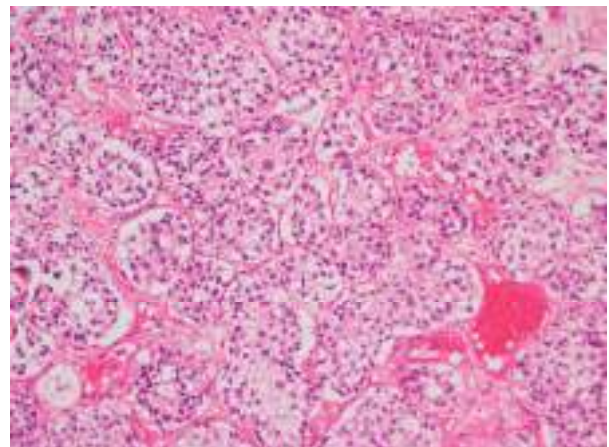


写真3 症例1の2回目の膀胱TUR組織像
筋層にかけて浸潤する胞巣型尿路上皮癌を認める(HE染色 × 10)

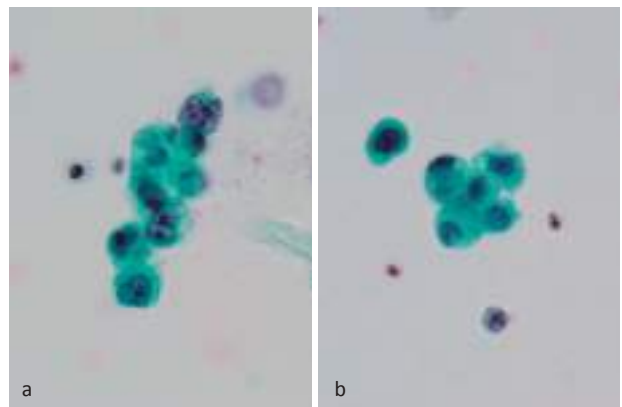


写真4 症例1の2回目TUR施行前自然尿細胞像
(a)(b) 中等大~やや大型の上皮性結合を伴う核異型の強い細胞集塊を認める(Pap.染色 × 100)

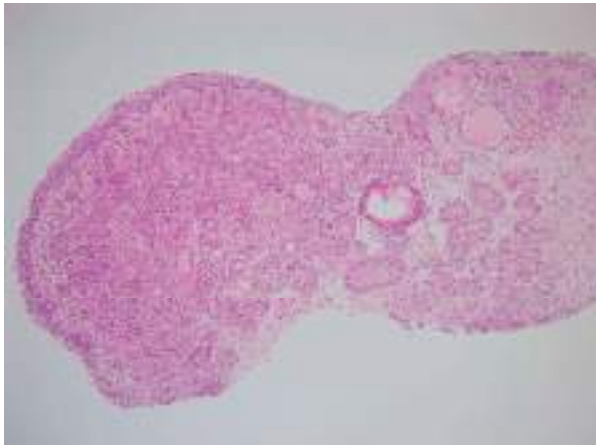


写真5 症例2の組織像
左後壁のポリープ様腫瘍部の CIS とその粘膜固有層内の浸潤性胞巣型尿路上皮癌 (HE 染色 ×10)

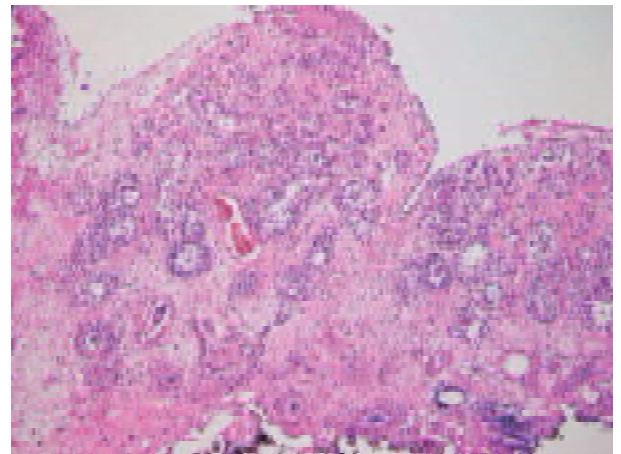


写真8 症例3の2回目のTUR組織像
粘膜固有層の浸潤性胞巣型尿路上皮癌 (HE 染色 ×10)

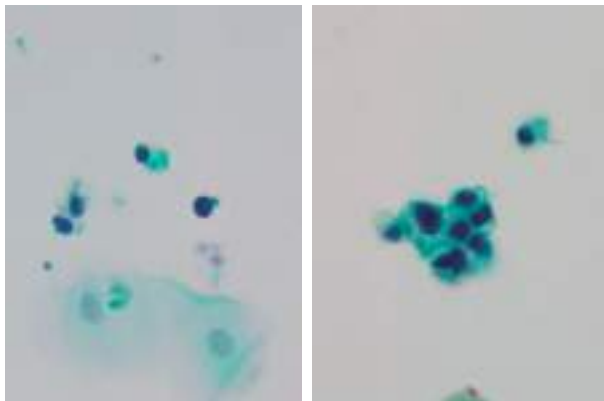


写真6 比較的清浄な背景に、クロマチン濃染性のN/C比の高い細胞を孤立散在性ないし小集塊状に認める (Pap. 染色 ×100)

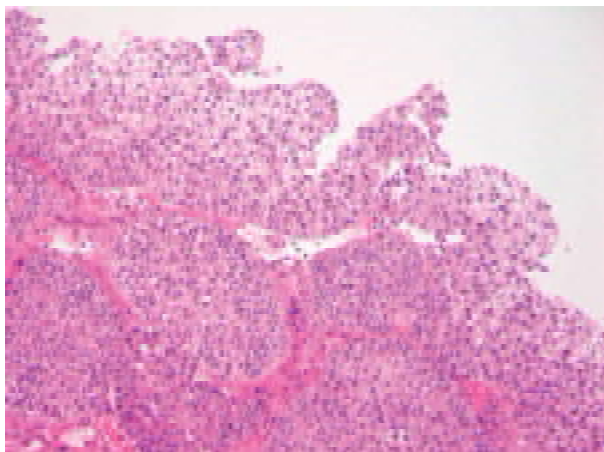


写真7 症例3の初回TUR組織像
右尿管口周囲に多発する非浸潤性乳頭状尿路上皮癌 (G2, High grade) (HE 染色 ×20)

Class IIであった。2ヶ月後に初回と同一の右側壁腫瘍の深層部に対し、TURが施行された。病理組織では表層部には腫瘍は認められず異型細胞のみであったが、胞巣型腫瘍の粘膜固有層への浸潤を認めた (写真8)。2回目

TUR 前の尿細胞診も Class IIであった。

考察

胞巣型浸潤性尿路上皮癌 (NVUC) は、膀胱癌症例の0.3%を占める稀な亜型で、ブルン細胞巣に類似した小胞巣形成を特徴とする³⁾。

腫瘍は内反性の進展を示し、表層部に腫瘍を認めないことが多いことが腫瘍発見の遅れの1つの要因で、診断時には70~80%の症例が固有筋層浸潤を有する¹⁾。腫瘍の表層は通常型の尿路上皮癌を併発している症例が多い⁴⁾。今回検討対象とした3例は全例とも表層部に通常型の尿路上皮癌を合併しており、そのうち2例は筋層浸潤を呈していた。その2例は初発の膀胱腫瘍とほぼ同一部位からの再発時に NVUC と診断された。尿からの NVUC 検出の可能性が考えられた症例は、初発の膀胱腫瘍と同一部位からの再発例であった。この時の細胞像は大型不整形で N/C 比が高く、核クロマチン濃染性、大型核小体を有し、悪性と判断し得る異型を呈していたが、NVUC に特徴的とされる顆粒状の細胞質所見ははっきりとせず、NVUC を反映する細胞像であったかどうかは不明である。NVUC の細胞診に関する報告は少なく⁵⁾⁶⁾、Cardillo. M らは細胞形態の特徴として細胞境界の明瞭な好塩基性の顆粒状の細胞質を認めているが、同時に通常型の尿路上皮癌と明確に鑑別できるほどの特徴を有していないと結論付けている⁷⁾。膀胱表層部に腫瘍を認めない症例では、尿細胞診にて検出が困難となる点は、腫瘍の発見・治療の遅れが懸念されることから⁸⁾⁹⁾、臨床診断への影響を考慮し、診療科と細かい連携ならびに臨床所見を注意深く考慮した報告が望まれる。

結語

NVUC の尿細胞診における問題点について検討した。当院にて経験した NVUC では、尿中に NVUC 由来の細胞が検出し得たと推定する症例の細胞像は悪性と判断し得る異型を有していたが、通常型の尿路上皮癌の細胞形

態の比較において、明確な違いは無かった点から、組織型の推定は困難であった。さらに NVUC の内反性の腫瘍進展の特徴により、表層部には腫瘍形成の無い症例が存在することから、尿細胞診からの検出が困難な組織型と推察される。

Summary

Objective: The nested variant of urothelial carcinoma (NVUC) is a rare neoplasm which is characterized by bland morphology and a clinical behavior similar to that of high-grade conventional urothelial carcinoma. The aim of our subject is to investigate the cytological features and define the problem for cytological diagnosis in urine specimens from patients with NVUC.

Study Design: Three of the 494 cases (0.8%) of nested variant of NVUC pathologically diagnosed from 2002 to 2014, were objected for cytological evaluation. Urine liquid-based cytology (LBC) specimens were obtained concurrently with or up to 2 months preceding the surgical procedure of the patients.

Results: NVUC presents 3 men ranging in age from 61-82 years. All of 3 cases of NVUC complicated conventional urothelial carcinoma. Two of the 3 urine cytology specimens were diagnosed as urothelial carcinoma, and 1 case was diagnosed as negative for malignancy.

Conclusion: The cytological features of NVUC were indistinctive in comparison with conventional urothelial carcinoma. Moreover, the characteristic an inverted growth pattern of NVUC, it is sometimes difficult to detect of the tumor cells in urine cytology.

参考文献

- 1) 都築豊徳, 森永正二郎. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 腎盂・尿管・膀胱癌. 東京: 文光堂, 2012: 75-76
- 2) Lopez-Beltran A: Tumours of the Urinary System. In: Pathology and Genetics of Tumor of the Urinary System and Male Genital Organs. Edited by Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. pp 99, IARC Press, Lyon, 2004
- 3) Nested variant of urothelial carcinoma. Dhall D, Al-Ahmadie H, Olgac S. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131(11): 1725-1727.
- 4) Large nested variant of urothelial carcinoma: 23 cases mimicking von Brunn nests and inverted growth pattern of noninvasive papillary urothelial carcinoma. Cox R, Epstein JI. Am J Surg Pathol. 2011 Sep; 35(9): 1337-1342.
- 5) A nested variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a case report. Tatsura H, Ogawa K, Sakata T, Okamura T. Jpn J Clin Oncol. 2001 Jun; 31(6): 287-289.
- 6) Recurrent transitional cell carcinoma of the bladder: A mixed nested variant case report and literature review. De Berardinis E, Busetto GM, Giovannone R, Antonini G, Di Placido M, Gentile V. Can Urol Assoc J. 2012; 6(2): E57-60.
- 7) Cytologic features of the nested variant of urothelial carcinoma: a study of seven cases. Cardillo M, Reuter VE, Lin O. Cancer. 2003 Feb 25; 99(1): 23-27.
- 8) Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. Wasco MJ1, Daignault S, Bradley D, Shah RB. Hum Pathol. 2010; 41(2): 163-171.
- 9) Nested variant of urothelial carcinoma. Venyo AK. Adv Urol. 2014; 2014:192720. Epub 2014 Jan 22.

原著

泌尿器細胞診新報告様式に係る診断精度向上への取組み

産業医科大学第1病理¹⁾ 産業医科大学病院病理部²⁾
 産業医科大学若松病院臨床検査輸血部³⁾ 製鉄記念八幡病院病理診断科⁴⁾
 岩井 幸子¹⁾ 松山 篤二¹⁾ 久岡 正典¹⁾ 岡 ハル子²⁾ 小原 光祥²⁾
 中島 悠貴³⁾ 島尻 正平²⁾ 下釜 達朗⁴⁾ 金城 満⁴⁾

【内容抄録】

目的：泌尿器細胞診新報告様式で適正標本は4カテゴリに分類されている。今回の発表ではその中の atypical cells (以下 atypical) のカテゴリを中心に診断精度の向上に向けて検討を行った。

方法：最終診断の確定している症例で atypical と診断された細胞診標本で正常から逸脱しているとみられる異常細胞の6細胞所見 (N/C比, クロマチン量, 核偏在, 核突出, 核形不整, クロマチン不均等分布) を中心に LBC38例, conventional40例の標本を対象に再鏡検を行なった。

結果：atypical と診断された症例での異常細胞の出現パターンは上記の6細胞所見のうちの1から5の異常細胞所見のみられた。観察対象は50個までの異常細胞としたが6所見がすべて見られない例はなく、1細胞所見を有する例が10%弱にみられた。有核細胞の出現数が25個以下かつ異型細胞のみで構成されている例が20%前後にみられた。また、核や細胞質に変性を示す細胞が約30%にみられた。すなわち、atypical には癌であるにもかかわらず変性や少数のため診断困難な例が含まれていた。

結論：atypical 判定のスマート化には異常細胞の出現数や変性の程度、ガイドラインで示された6細胞所見の組み合わせ、これらの cut off 値の設定と negative 判定の確実性が重要と考えられた。

Key words : Atypical urothelial cells, Cytology, Urine, Accuracy, New reporting system

背景および目的：泌尿器細胞診新報告様式で適正標本は4カテゴリに分類され、ついで発刊されたガイドライン¹⁾では細胞判定時に有効な6細胞所見が呈示されている。細胞の見方を統一して細胞を客観的に評価する²⁾³⁾⁴⁾ことは国際的にも論議されており、本邦でも細胞判定の客観化も目的のひとつとして検討された。実際にガイド

ラインに呈示されている6所見は96例を対象に30の細胞所見の目視結果から多変量解析によって抽出された重要所見である。6所見の組み合わせは64通りあり、表1はその際に検証された conventional 標本96例 (癌66例, 非癌30例) の精度に関する検討結果である。癌例の malignant 的中率98.5%, 非癌例で6所見すべてみられない場合 negative 的中率100%となっている。この結果から6所見を用いた判定はHGUCの判定には有効であるがあるものの異常所見の少ない細胞は atypical あるいは negative

An approach to diagnosis precision improvement to affect urinary cytology with the new reporting system

Sachiko IWAI (CT, IAC)¹⁾
 Atsuji MATSUYAMA (MD)¹⁾
 Masanori HISAOKA (MD)¹⁾
 Haruko OKA (CT, JSC)²⁾
 Kosyo OBARA (CT, IAC)²⁾
 Yuuki NAKASHIMA (CT, JSC)³⁾
 Shohei SHIMAJIRI (MD)²⁾
 Tatsuro SHIMOKAMA (MD)⁴⁾
 Mitsuru KINJYO (MD, FIAC)⁴⁾

- 1) Department of Pathology and Oncology, University of Occupational, Environmental and Health
- 2) Division of Surgical Pathology, University of Occupational, Environmental and Health Hospital
- 3) Division of Clinical Laboratory, University of Occupational, Environmental and Health Wakamatsu Hospital
- 4) Division of Pathology and Laboratory Medicine, Steel Memorial Yawata Hospital

Case	癌例	正常	陽性	陰性	尤度比	感度	特異度
Pattern1	71.2.3.4.5.6	100%	88.3%	0.03	99	0.84	0.99
Pattern2	71.2.4.5.6	86.7%	85.3%	0.05	28.44	0.84	0.99
Pattern3	71.2.3.5.6	86.7%	87.0%	0.03	29.88	0.84	0.99
Pattern4	71.2.3.4.6	86.7%	87.0%	0.03	28.88	0.84	0.99
Pattern5	72.4.5.6	80.0%	80.3%	0.03	9.33	0.84	0.99
Pattern6	72.4.5.6	86.7%	85.5%	0.05	28.44	0.84	0.99
Cytocell30	44.2.3	86.7%	85.5%	0.05	27.0	0.84	0.99
Pattern7	71.2.3.5	80.0%	80.4%	0.12	9.94	0.84	0.99
Pattern8	71.2.3.6	86.7%	81.8%	0.19	24.88	0.84	0.99
Pattern9	71.2.3.4.5	86.7%	87.0%	0.03	29.88	0.84	0.99
Pattern10	71.2	80.0%	80.3%	0.10	9.09	0.84	0.99
Pattern11	71.2	80.0%	82.3%	0.18	8.33	0.84	0.99
Pattern12	71.2.3	100.0%	89.4%	0.04	9.34	0.84	0.99
Pattern13	71.2	80.0%	80.3%	0.10	9.09	0.84	0.99
Pattern14	72	83.3%	85.4%	0.04	9.93	0.84	0.99
Pattern15	72.3	80.0%	80.3%	0.10	9.09	0.84	0.99
Pattern16	71	100%	85%	0.03	9.09	0.84	0.99

表1. 96例 (癌66例, 非癌30例) を用いた精度の検討—事前研究—
 的中率と尤度比 (感度と特異度から算出した)

と判定していくのではないかと考えられた。今回の発表では atypical カテゴリの実態を探り、スマート化を図ることを目的に6細胞所見を中心に更なる検討を行った。

方法：今回、conventional 標本と LBC 標本の atypical 判定例について検討を行っており、事前研究として conventional 664 (癌67例, 非癌597例) 例と LBC451 (癌18例, 非癌433例) 例での6所見を用いた判定検証 (表2) を実施している。

今回の検討では atypical と判定され最終診断のわかった78例 (LBC 標本38例と conventional 標本40例) を対象に6所見 (N/C 比, クロマチン量, 核偏在, 核突出, 核形不整, クロマチン不均等分布) について観察をした。6所見の詳細はガイドラインに記述されており, たとえば核突出は全標本中2個以上の細胞でみられれば異常所見のひとつとして判断する。核偏在では異型細胞の半数以上が偏在していれば異常とし, 数的判断も所見をみていく上で必要とされる。まず50個までの異型細胞について個別に6所見の有無を観察し, 最終的に総異型細胞を対

象に各所見の定義に従って数的判断で異常所見有り無しと判断した。また, 変性と細胞数についても観察をおこなった。

結果：事前研究 (表2) では従来判定法と6所見を用いた新判定法での個々の χ^2 乗検定 (一部 Fisher の直接確率法) の結果, conventional の非癌例でのみ $P < 0.05$ で有意差あり ($P < 0.01$ では有意差なし) となり, 他はすべて有意差なしと結果が得られている。false positive は conventional では従来の判定と比較し, いずれも0であった。また, 悪性 (malignant と suspicious) の的中率は40.3%から59.7%となった。atypical 判定は59.7%から40.3%に低下し, 感度と特異度の点では改善されたことがわかった。一方, LBC 例では従来の判定と比較し, false positive 33.3%から16.7%に低下したが, 悪性 (malignant と suspicious) の的中率も33.3%から27.8%と低下した。また, atypical 判定が7.2%から8.2%にわずかに上昇し, atypical 判定が増加する傾向がみられた。しかしながら, 従来の観察法との差異はほとんどみられず, HGUC の判

	Conventional 標本:産業医大(2013/12~2014/2)				LBC 標本:製鉄記念八幡病院(2013/11~2014/2)			
	従来判定法		新判定法		従来判定法		新判定法	
最終診断カテゴリ	非癌	癌	非癌	癌	非癌	癌	非癌	癌
2.Negative for Malignant cells	2	530	0	537	0	403	6	3
3.Atypical cells	3	61	40	60	27	27	6	10
4.Suspicious for Malignancy	4	2	19	0	9	3	4	4
5.Malignant	5	4	8	0	31	0	2	1
カテゴリ/総癌例	2/Mal=0/67	0	2/Mal=0/67	0	2/Mal=6/18	0.333	2/Mal=3/18	0.167
	3/Mal=40/67	0.597	3/Mal=27/67	0.403	3/Mal=6/18	0.333	3/Mal=10/18	0.556
	4.5/Mal27/67	0.403	4.5/Mal40/67	0.597	4.5/Mal=6/18	0.333	4.5/Mal=5/18	0.278
カテゴリ/総非癌例	2/Neg=530/597	0.888	2/Neg=537/597	0.899	2/Neg=403/433	0.931	2/Neg=399/433	0.921
	3/Neg=61/597	0.102	3/Neg=60/597	0.101	3/Neg=27/433	0.062	3/Neg=28/433	0.065
	4.5/Neg=6/597	0.010	4.5/Neg=0/597	0.000	4.5/Neg=3/433	0.007	4.5/Neg=6/433	0.014

表2. 従来判定法と6所見を用いた新判定法の判定比較—事前研究—
Conventional 標本と LBC 標本での差異があるのかも併せて算出した

HGUC 30, LGUC 4, Adenoca.6				HGUC 30, LGUC 4, Adenoca.2, Dysp.1, Benign 1				
Conventional	F1 N/C比	F2 核偏在	F3 核突出	カテゴリ	F4 核質増量	F5 核形不整	F6 核質不均等分布	LBC
1				2				1
1								2
0								1
14								8
0								1
2								0
2								0
1								0
8								14
0								1
3								3
2								0
1				3				3
2								2
0				4				1
2								1
1				5				0
40	総件数							38

33
(82.5%)

31
(81.6%)

1所見

2所見

3所見

4所見

5所見

6所見

表3. atypical 判定にみられた6細胞所見
6所見ありで1例 (1.3%), 1所見でも5例 (6.4%) が atypical 判定としていた

定には有効であり、異常所見の少ない細胞を atypical あるいは negative と判定している可能性が考えられた。今回の発表では atypical のカテゴリについて更なる検討を行った。

conventional 標本 (HGUC 30, LGUC 4, Adenoca.6) 40 例と LBC 標本 (HGUC 30, LGUC 4, Adenoca. 2, Dysp. 1, Benign 1) 38 例の再判定結果 (表 3. 4. 5) では 6 所見の有無を表しており、表 3 では左端欄に conventional でみられた標本数、右端欄に LBC でみられた標本数を記載した。表 4 では conventional, LBC 標本のいずれでも核質増量と核形不整の出現率が高いことがわかる。表 5 で示すように 1 所見は conventional では 0, LBC 3 例、全体の 3.8% にみられた。2, 3, 4 所見は conventional では 33 例で LBC 31 例、全体の 82.1% であった。5 所見ではともに 4 例で全体の 10.3%, 6 所見は conventional 1 例で LBC では 0, 全体では 1.3% にみられたことになる。

今回の検討で (表 6) 有核細胞が異型細胞だけで構成されていてその出現数が 25 個以下の例が conventional では 11 例 (27.5%) で LBC 7 例 (18.4%), 全体では 23.1% にみられた。このように全標本の 4 分の 1 に完全に

Negative と判定できない異型細胞が出現している例がみられたが atypical 以上の判定は可能であった。大多数は HGUC の症例であるにもかかわらず、異型細胞数が少数のため atypical と判定せざるを得ないことも再認識することができた。

一方、細胞変性の面からみると、核濃縮を呈する細胞 (写真 1) はクロマチン増量、核形不整もみられるが N/C 比は低い。また、クロマチンの分布や不均等分布もみられるが断定は難しく、2 所見のみが明らかである。核融解を呈する細胞 (写真 2) では N/C 比は極めて高く核形不整もみられるが融解状ながらクロマチン増量や不均等分布の様子が窺え、異型度が高い。細胞質の融解した細胞 (写真 3) では細胞質が不明瞭ではあるが N/C 比の高い細胞も一部にはみられ、クロマチンの不均等分布、核形不整もみられ 3 所見を有しているため atypical と判定可能である。このように核濃縮、核融解、細胞質融解など変性を示す細胞が約 30% みられ、異型細胞の多寡や細胞変性が atypical 判定の要素にもなっていることがわかった。

考察：泌尿器の組織分類は 1973 年の WHO 分類から

	細胞所見	N/C比大	核偏在	核突出	核質増量	核形不整	核質不均等分布
conve.(総数40)	出現数	4	9	9	38	39	20
LBC(総数38)		6	7	8	34	36	24
conve.(総数40)	出現率	0.100	0.225	0.225	0.950	0.975	0.500
LBC(総数38)		0.158	0.184	0.221	0.895	0.947	0.632

表 4. atypical 判定にみられた 6 細胞所見の出現頻度
Conventional, LBC 標本のいずれでも核質増量と核形不整の出現は高い

	認められた異常細胞所見数	1	2	3	4	5	6
conve.(総数40)	出現数	0	14	13	6	4	1
LBC(総数38)		3	9	16	6	4	0
conve.(総数40)	出現率	0.000	0.350	0.325	0.150	0.100	0.025
LBC(総数38)		0.158	0.237	0.421	0.158	0.105	0.000

表 5. atypical 判定にみられた 6 細胞所見数毎の出現頻度
Conventional 標本では 2 所見 (核質増量, 核形不整) でも 14 例全例が HGUC であった

異型細胞		Conventional	LBC
出現数	25個未満	11(0.275)	7(0.184)
	25~50個	0(0)	7(0.184)
	核融解	5(0.125)	3(0.079)
	核濃縮	3(0.075)	5(0.132)
	細胞質融解	2(0.050)	3(0.079)

表 6. 異型細胞の出現数と変性の頻度

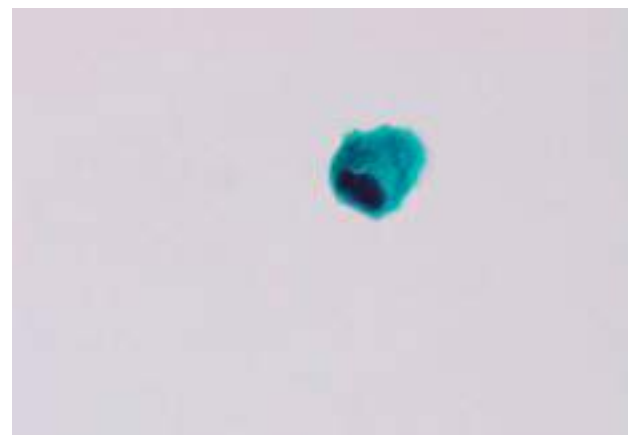


写真 1 核濃縮状を呈する異型細胞 (対物×40, LBC 標本)
クロマチン増量、核形不整もみられるが N/C 比が低く、クロマチンの分布もやや不規則に見えるが不明瞭

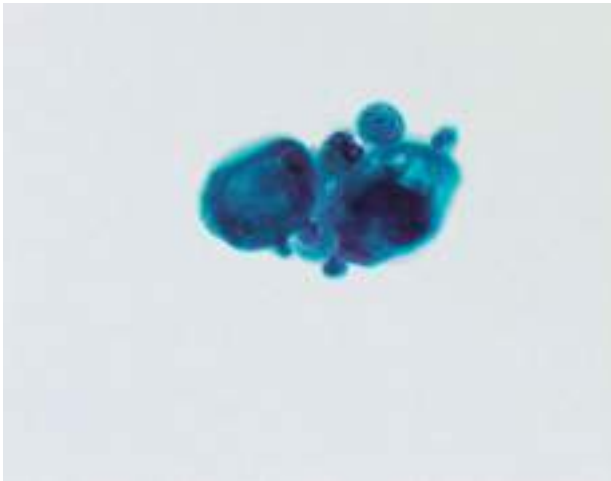


写真2 核が融解状を呈する異型細胞（対物×40, conventional 標本）
核形不整, N/C 比も高いがクロマチンは融解状ながら増量や不均等分布も窺える

1998年のWHO/ISAPの分類へと変化があった⁵⁾。一方、細胞診分類は1947年のPapanicolaou分類に始まってMurphy, Layfield, J Hopkins方式と様々な変遷⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾がみられ、現在は4段階、記述式が主流でParis systemが国際方式になろうとしている。本邦における新報告様式はParis systemとの互換性や国際的にも使用可能となること¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾、また、客観的な指標をもつことを最優先として作成された。これは臨床的に意義深いとされるHGUCの確診に主眼を置いており、記述式であることも特色としている。

Ordon¹³⁾は表層細胞が50個以下であれば不適正、異型細胞も1個以上あれば適正標本として判定を進めるとしている。今回の検討で出現数が25~50個まででみると全体の3分の1はこれに該当するが、実際の現場でこの出現数であれば容易にatypical以上の判定は可能であり、さらには少数でも6細胞所見を確実に捉えていくことでsuspicious以上に判定することも可能と考えられた。

ガイドラインでは変性についても追加コメントを記載することを推奨しているが、日常の鏡検現場ではとくに細胞質の壊れた細胞を判定対象とすることは少ない。しかしながら、クロマチン増量や明らかに核偏在や核突出、クロマチンの不規則分布がわかる場合はこの限りではなく、atypical以上とは報告をし、変性についてのコメントを記載すべきである。

また、atypicalの場合もmalignantあるいはsuspicious判定と同様、HGUCのみならずLGUCや他臓器由来の異型細胞も考えられるため注意深い観察が必要である。一方で機械的操作による多数の尿路上皮細胞の集塊が出現する場合も注意深い観察すべきである。

つぎにconventionalとLBC標本でのatypical判定では6所見の中で核質増量と核形不整は多くみられた異常所見であった。核突出ではconventional標本が有意にみら

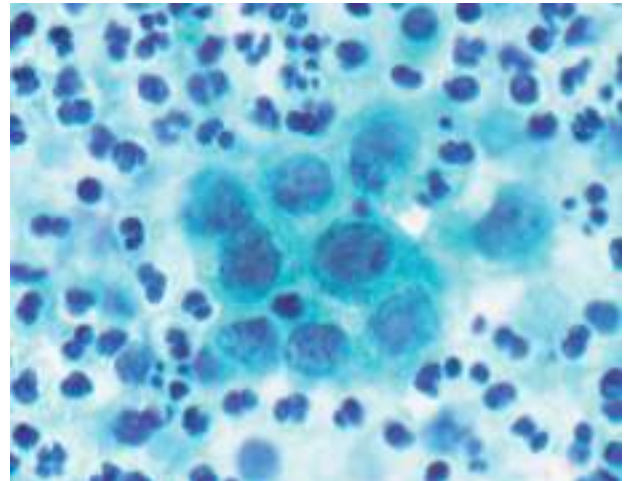


写真3 細胞質が融解状の異型細胞（対物×40, conventional 標本）
核形不整, 一部にはN/C比の高い細胞, クロマチン不均等分布もみられるが好中球と比較しクロマチンの増量は見られない

れたが他の所見では有意差はみられなかった。

細胞量の少ない例や変性などは両者にみられ、atypicalの判定後は複数回の細胞診検査や継続検査が望まれる。ガイドライン作成時に30所見の中で癌の判定に最も寄与率の高かった6所見以外に癌例と非癌例との間で有意差のあった14所見についても6所見が少ない場合でもこれらの所見のコンビネーション次第ではmalignantと判定することも検討していくべき点である。

ガイドラインでは所見の見方のうち、N/C比は核細胞質の長径比2/3以上となっている。たとえば、これを1/2以上として定義すれば、より多くの細胞が異型細胞となることになり、このカットオフ値を段階的に設定し検証することも今後の課題といえる。事前研究のconventionalのnegative標本では6細胞所見を用いた判定は従来法より感度、特異度の点で精度が優れていることも確認された。一方で機械的操作による異型尿路上皮細胞の集塊が出現する場合も丁寧な観察が必要となる¹⁴⁾。すなわち、Atypical cells判定のスマート化には尿中に出現する良性異型細胞を確実にNegativeと判定することが最も重要と考えられた。

Objective: In urinary cytology, the appropriate specimens are classified in 4 categories with an urinary cytology new report style. We had examined to improve the diagnosis precision mainly on a category of atypical cells (following atypical) of the inside in this study.

Method: We did re-light microscopy for the specimens of an LBC38 example, the conventional 40 example mainly on 6 cytomorphological features (the N/C ratio, quantity of chromatin, nuclear uneven distribution, nuclear prominence, nuclear form irregularity, chromatin unequal distribution) with a cell considered to deviate from normalcy with atypical

and a diagnosed cytodiagnosis specimen in urinary tract epithelial cancer and a settled case by the last diagnosis.

Result: Atypical and the appearance pattern of the abnormal cell in the diagnosed case were comprised of cytomorphological features from 1 of 6 cytomorphological features 5; the observation object to 50 was a cell abnormally, but of the all 6 features minus there was no such precedent, and the example which had 1 feature was seen in a little less than 10%. The example which was also comprised only of an atypical cell with number of the appearances of the existence nuclear cell less than 25 was seen in around 20%. In addition, a cell indicating the denaturation was seen in approximately 30% to a nucleus and cytoplasm.

Conclusion: It was thought that a combination, the setting of these cut off level of 6 cytomorphological features that smart of the atypical judgment was shown in becoming it in the number of the appearances and the denaturing degree, guidelines on atypical cells were important.

REFERENCES

- 1) 泌尿器細胞診ガイドライン, 公益社団法人 日本臨床細胞学会編, 細胞診ガイドライン1 婦人科・泌尿器2015年版, 東京, 金原出版, 2015: 173~179
- 2) Raitanen MP, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, Tammela TL; FinnBladder Group: Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multi-center analysis. *Eur Urol* 2002; 41: 284~289.
- 3) Reid MD, Osunkoya AO, Siddiqui MT, Looney SW: Accuracy of grading of urothelial carcinoma on urine cytology: an analysis of interobserver and intraobserver agreement. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 882~891.
- 4) Bastacky S, Ibrahim S, Wilczynski SP, Murphy WM: The accuracy of urine cytology in daily practice. *Cancer* 1999; 87: 118~128.
- 5) Owens CL, Vandenbussche CJ, Burroughs FH, Rosenthal DL: A review of reporting system and terminology for urine cytology. *Cancer Cytopathol* 2013; 121: 9~14.
- 6) Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: *Histological Typing of Urinary Bladder Tumors*. Geneva: World Health Organization, 1973: 15~17.
- 7) Koss LG: *Tumors of urinary bladder*. Atlas of Tumor Pathology, Second Series. Fascicle 11. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1975: 9~50.
- 8) Epstein JL, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK: The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1435~1488.
- 9) Layfield LJ, Elsheikh TM, Fili A, Nayar R, Shidham V; Papanicolaou Society of Cytopathology: Review of the state of the art and recommendations of the Papanicolaou Society of Cytopathology for urinary cytology procedures and reporting: the Papanicolaou Society of Cytopathology Practice Guidelines Task Force. *Diagn Cytopathol* 2004; 30: 24~30.
- 10) Owens CL, Vandenbussche CJ, Burroughs FH, Rosenthal DL: A review of reporting system and terminology for urine cytology. *Cancer Cytopathol* 2013; 121: 9~14.
- 11) Rosenthal DL, Vandenbussche CJ, Burroughs FH, Sathiyamoorthy S, Guan H, Owens C: The Johns Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: part 1-creating the template. *Cancer Cytopathol* 2013; 121: 15~20.
- 12) Vandenbussche CJ, Sathiyamoorthy S, Owen CL, Burroughs FH, Rosenthal DL, Guan H: The Johns Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: Parts II and III: improving the predictability of indeterminate results in urinary cytologic samples: an outcomes and cytomorphologic study. *Cancer Cytopathol* 2013; 121: 21~28.
- 13) Ordon M, Boerner S, Zlotta AR, Jewett MA, Fleshner N: The fate of an unsatisfactory urine cytology test among patients with urothelial carcinoma. *BJU Int* 2009; 104: 1641~1645.
- 14) Kapur U, Venkataraman G, Wojcik EM: Diagnostic significance of 'atypia' in instrumented versus voided urine specimens. *Cancer* 2008; 114: 270~274.

原著

卵巣漿液性境界悪性腫瘍と卵巣漿液性腺癌との 腹水中出現細胞における細胞所見の検討

福岡赤十字病院 病理診断科¹⁾ 産婦人科²⁾

今林 尚美¹⁾ 遠矢 浩隆¹⁾ 碓 益代¹⁾ 小材 和浩¹⁾ 衛藤 貴子²⁾
遠城 幸子²⁾ 西田 眞²⁾ 西山 憲一¹⁾ 中島 豊¹⁾

【内容抄録】

はじめに：腹水中に見られた卵巣漿液性境界悪性腫瘍と卵巣漿液性腺癌の腫瘍細胞について、細胞像および細胞核の長径の比較検討を行った。

対象：2009年4月～2014年5月の間に、外科的に切除され、かつ術中に採取された腹水において、腫瘍細胞を認めた漿液性境界悪性腫瘍2例と漿液性腺癌3例を対象とした。

方法：症例ごとに細胞像を比較し、腫瘍細胞80～100個の核の長径について検討を行った。

結果：1. 細胞所見；境界悪性腫瘍では細胞の出現量は少なく、集塊辺縁核突出像は見られず、N/C比は低く、核形不整は軽度、核小体は目立たず、核分裂像は見られなかった。腺癌では細胞の出現量は多く、集塊辺縁核突出像が見られ、N/C比は高く、核形不整は高度、核小体は目立ち、核分裂像は多発していた。2. 腫瘍細胞核の長径；腺癌に比し、境界悪性腫瘍の核の長径の平均値は小さかった。腺癌では3症例間の平均値に差があったが、境界悪性腫瘍では2症例間の平均値はほぼ同じであった。

結語：漿液性境界悪性腫瘍と漿液性腺癌の鑑別点として、細胞の出現量、集塊辺縁核突出像、N/C比、核形不整、核小体、核分裂像が挙げられ、細胞核の長径もその要素となり得る。

Key words : Ascites cytology, Ovarian serous borderline tumor, Ovarian serous adenocarcinoma, Nuclear size

はじめに

卵巣漿液性境界悪性腫瘍の細胞が腹水中に出現した場合、卵巣漿液性腺癌との鑑別が困難なことが多い。細胞学的に両者の鑑別を目的とし、腹水中に見られた腫瘍細胞について細胞像を比較し、更に細胞核の長径について検討を行った。

対象

2009年4月から2014年5月の間に、外科的に切除され、かつ術中に採取された腹水において、腫瘍細胞を認めた漿液性境界悪性腫瘍2例と漿液性腺癌3例を対象とした(表1)。

方法

細胞診標本は、術中腹水を3000rpm 2分で遠沈後、引きガラス法により塗抹標本を作製した。95%エタノール固定後Papanicolaou (Pap.) 染色を行った。卵巣腫瘍腹水細胞診の報告は、卵巣腫瘍取扱い規約により定義されている(表2)が、我々の施設では、現在Papanicolaou分類で行っており、本論文にても同分類を用いた。

1. 各症例の細胞像と組織像

細胞像の検討項目は、背景、集塊の大きさ(大:100個以上,中:50~100個,小:50個以下)、細胞の出現量、集塊の重積性、集塊辺縁核突出像、N/C比(高:80%以上,中:60~80%,低:60%以下)、核の大小不同(大:約2倍以上,小:約1.5倍以下)、核形不整、核縁の肥厚、核小体、クロマチンパターン、クロマチン分布、核分裂像とした。

また、組織像の所見を再確認した。

2. 細胞像の比較

5症例を漿液性境界悪性腫瘍と漿液性腺癌の2群にま

Comparison of cytological examination and nuclear sizes in ascites between ovarian serous borderline tumor and ovarian serous adenocarcinoma

Naomi IMAHAYASHI (CT, IAC)¹⁾

Hirofuka TOYA (CT, JSC)¹⁾

Masuyo IKARI (CT, IAC)¹⁾

Kazuhiro KOZAI (CT, IAC)¹⁾

Takako ETO (MD)²⁾

Sachiko ONJO (MD)²⁾

Makoto NISHIDA (MD)²⁾

Kenichi NISHIYAMA (MD)¹⁾

Yutaka NAKASHIMA (MD)¹⁾

1) Department of Pathology, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital

表1 各症例の臨床事項

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
年齢, 性	77歳, 女性	35歳, 女性	48歳, 女性	53歳, 女性	56歳, 女性
経妊経産	3経妊3経産	2経妊1経産	4経妊3経産	2経妊2経産	3経妊3経産
主訴	下腹部腫瘍	子宮頸部細胞診異常	下腹部痛	腹部膨満感	下腹部腫瘍感
臨床診断	卵巣嚢腫	子宮頸部上皮内腺癌 卵巣嚢腫	卵巣癌疑い 腹膜播種疑い	卵巣癌疑い	卵巣癌疑い
術式	腹式単純子宮全摘出術 両側付属器摘出術 骨盤リンパ節郭清術 大網全摘出術 虫垂切除術	腹式単純子宮全摘出術 両側付属器摘出術 骨盤リンパ節郭清術 傍大動脈リンパ節生検術 大網全摘出術 虫垂切除術	腹式単純子宮全摘出術 両側付属器摘出術 骨盤リンパ節生検術 大網全摘出術 虫垂切除術	腹式単純子宮全摘出術 両側付属器摘出術 大網全摘出術 虫垂切除術	腹式単純子宮全摘出術 両側付属器摘出術 骨盤リンパ節生検術 大網全摘出術 虫垂切除術
インプラント	有	有	有	有	有
表在発育	有	有	有	有	有
予後	6年3ヶ月再発なし	2年5ヶ月再発なし	1年4ヶ月再発なし	1年1ヶ月後再発 2年6ヶ月後死亡	9ヶ月後再発

表2 卵巣腫瘍取扱い規約

判定	細胞診断名あるいは疑われる病変
陰性 (negative)	悪性腫瘍あるいは境界悪性腫瘍に由来する異型細胞が認められない。
擬陽性(suspicious)	悪性腫瘍あるいは境界悪性腫瘍が疑われる異型細胞が認められる。
陽性 (positive)	悪性腫瘍, 境界悪性腫瘍が認められる。

とめ, 細胞像の比較を行った。

3. 核の長径の計測

(株) 浜松ホトニクス の NanoZoomer-XR を用い, 1 μm 間隔, 11レイヤーにて細胞診標本をスキャンした。スキャン時の対物レンズは40倍を使用した。その後, スキャンしたレイヤーの中から, 最適なものを選択し, 症例1および症例3~5は腫瘍細胞100個, 症例2は腫瘍細胞80個の核の長径を計測した(写真1)。得られたデータについて, 分散分析+多重比較, ならびにt検定で統計学的検討を行った。また, 同時に標本内の赤血球ならびに好中球の大きさも計測し, 各標本間でそれらの大きさに差が無いことを確認した。

結果

1. 各症例の細胞像と組織像

【症例1】

細胞像: 血性背景に, 軽度重積のある中型集塊が少数出現していた。N/C比は中等度, クロマチンは顆粒状で分布は不均一であった。核分裂像や集塊辺縁核突出像は見られなかった。術中腹水細胞診は Class V, 腺癌とした(写真2, 表3)。

組織像: クロマチンが増量した大型核を有する上皮が乳頭状構造を呈して増殖していた(写真2)。

診断は左卵巣漿液性境界悪性腫瘍とした。

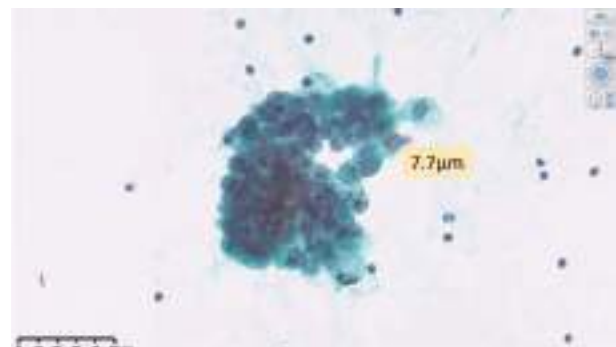


写真1. NanoZoomer-XRによる腫瘍細胞核の長径の計測。

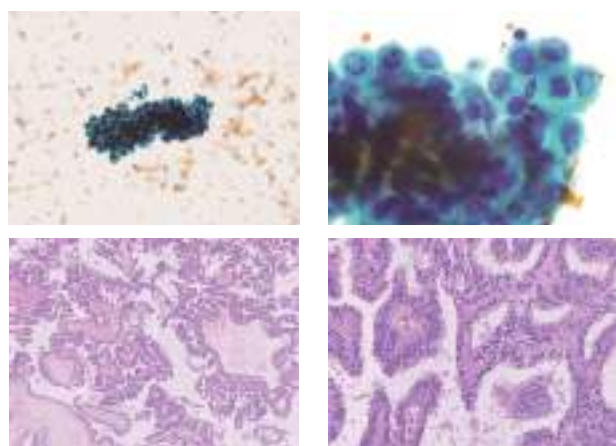


写真2. 症例1; 左卵巣漿液性境界悪性腫瘍
 上段: 術中腹水細胞診, 下段: 摘出検体の組織像
 左上: 軽度重積のある中型集塊。(Pap.×20)
 右上: N/C比は中等度で, 集塊辺縁では, 核は細胞質に覆われている。(Pap.×100)
 左下: (H.E.×2.5)
 右下: (H.E.×20)
 上皮の乳頭状構造を呈した増殖を認める。

表3 各症例の細胞像

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
診断	漿液性境界悪性腫瘍	漿液性境界悪性腫瘍	漿液性腺癌	漿液性腺癌	漿液性腺癌
背景	血性	血性	炎症性	血性	炎症性
集塊の大きさ	中	小	大	大	小
細胞の出現量	少	少	多	多	多
集塊の重積性	軽度	軽度	高度	高度	軽度
集塊辺縁核突出像	無	無	有	有	有
N/C比	中	低	高	中	高
核の大小不同	小	小	大	大	大
核形不整	軽度	軽度	高度	高度	高度
核縁の肥厚	目立たない	目立たない	目立つ	目立つ	目立つ
核小体	目立たない	目立たない	目立つ	目立つ	目立つ
クロマチンパターン	顆粒状	顆粒状	粗顆粒状	顆粒状	粗顆粒状
クロマチン分布	不均一	均一	不均一	不均一	不均一
核分裂像	無	無	多	多	多

【症例2】

細胞像：血性背景に、軽度重積のある小型集塊が少数出現していた。

N/C比は低く、クロマチンは顆粒状で分布は均一であった。核分裂像や集塊辺縁核突出像は見られなかった。術中腹水細胞診は Class IIIb, 異型腺細胞とした(写真3, 表3)。

組織像：一部の嚢胞は一層の良性の立方上皮に覆われ、他の嚢胞では上皮の多層化を伴う乳頭状の増殖が見られた(写真3)。

診断は左卵巢漿液性境界悪性腫瘍とした。

【症例3】

細胞像：炎症性背景に、重積のある大型集塊が多数出現していた。N/C比は高く、核の大小不同や核形不整を認めた。クロマチンは粗顆粒状で分布は不均一、核分裂像は多発し、集塊辺縁核突出像が見られた。術中腹水細胞診は Class V, 腺癌とした(写真4, 表3)。

組織像：異型腺上皮細胞が管状、あるいは乳頭状構造を呈して増殖していた(写真4)。

診断は左卵巢漿液性腺癌とした。

【症例4】

細胞像：血性背景に、重積のある大型集塊が多数出現していた。N/C比は中等度で、核の大小不同や核形不整を認めた。クロマチンは顆粒状で分布は不均一、核分裂像は多発し、集塊辺縁核突出像が見られた。術中腹水細胞診は Class V, 腺癌とした(写真5, 表3)。

組織像：異型腺細胞が主に小胞巣状構造を呈して増殖していた(写真5)。

診断は左卵巢漿液性腺癌とした。

【症例5】

細胞像：炎症性背景に、軽度重積のある小型集塊で多数出現していた。N/C比は高く、核形不整を認めた。ク

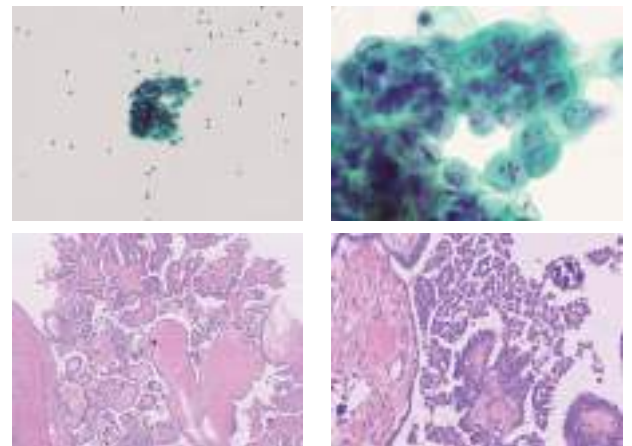


写真3. 症例2；左卵巢漿液性境界悪性腫瘍
 上段：術中腹水細胞診，下段：摘出検体の組織像
 左上：軽度重積のある小型集塊。(Pap.×20)
 右上：N/C比は低く、集塊辺縁では、核は細胞質に覆われている。(Pap.×100)
 左下：(H.E.×2.5)
 右下：(H.E.×20)
 一層の立方上皮の乳頭状の増殖を認める。

ロマチンは粗顆粒状で分布は不均一、核分裂像は多発し、集塊辺縁核突出像が見られた。術中腹水細胞診は Class V, 腺癌とした(写真6, 表3)。

組織像：異型の強い細胞が、乳頭状構造を呈して増殖していた(写真6)。

診断は右卵巢漿液性腺癌とした。

2. 細胞像の比較

細胞像を漿液性境界悪性腫瘍と漿液性腺癌の2群にまとめると、以下の項目で違いが見られた。漿液性境界悪性腫瘍では、腫瘍細胞が軽度重積のある集塊にて少数出現していた。集塊辺縁核突出像は見られなかった。N/C比は低く、核の大小不同は小さく、核形不整は軽度であ

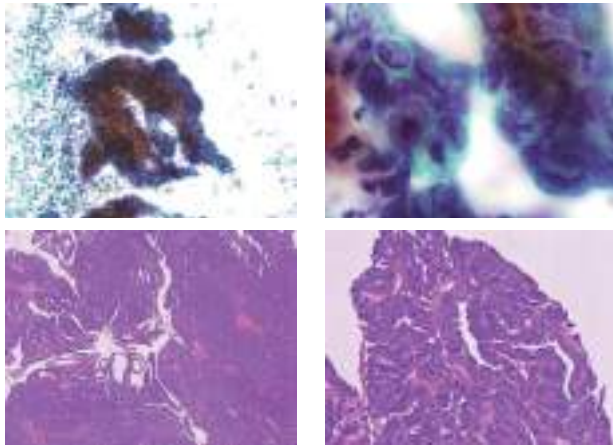


写真4. 症例3；左卵巢漿液性腺癌
 上段：術中腹水細胞診，下段：摘出検体の組織像
 左上：重積のある大型集塊。(Pap.×20)
 右上：N/C比は高く，集塊辺縁核突出像が見られる。(Pap.×100)
 左下：(H.E.×2.5)
 右下：(H.E.×20)
 異型腺上皮細胞が管状，あるいは乳頭状構造を呈して増殖している。

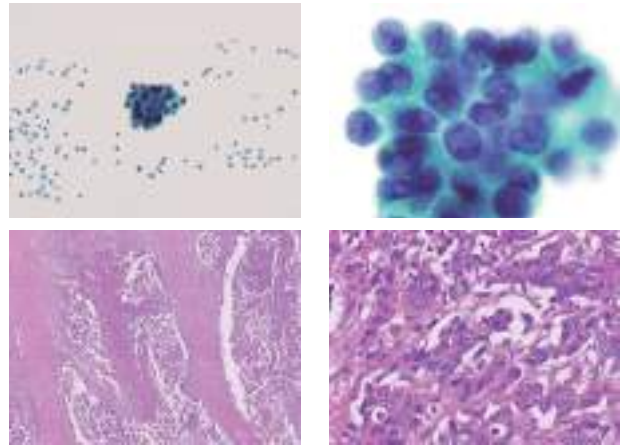


写真6. 症例5；右卵巢漿液性腺癌
 上段：術中腹水細胞診，下段：摘出検体の組織像
 左上：軽度重積のある小型集塊。(Pap.×20)
 右上：集塊辺縁核突出像や核分裂像が見られる。(Pap.×100)
 左下：(H.E.×2.5)
 右下：(H.E.×20)
 異型の強い細胞が，乳頭状構造を呈して増殖している。

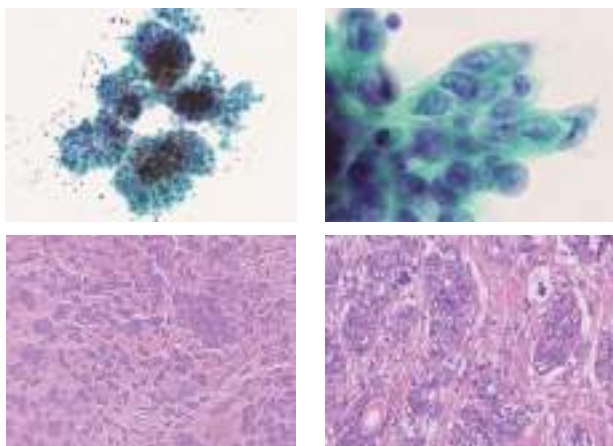


写真5. 症例4；左卵巢漿液性腺癌
 上段：術中腹水細胞診，下段：摘出検体の組織像
 左上：重積のある大型集塊。(Pap.×20)
 右上：集塊辺縁核突出像や大型の核小体が見られる。(Pap.×100)
 左下：(H.E.×2.5)
 右下：(H.E.×20)
 異型腺細胞が主に小胞巣状構造を呈して増殖している。

た。核小体は目立たず，クロマチンは顆粒状で，核分裂像は見られなかった。また，漿液性腺癌では，腫瘍細胞が不規則重積のある大小の集塊にて多数出現していた。集塊辺縁核突出像が見られた。N/C比は高く，核の大小不同は大きく，核形不整は高度であった。核小体は目立ち，クロマチンは粗顆粒状で，核分裂像は多発していた(表4)。

3. 核の長径の計測：平均値と標準偏差

各症例の，核の長径の平均値±標準偏差は，症例1は

表4 両群の細胞像の比較

診断	漿液性境界悪性腫瘍	漿液性腺癌
細胞の出現量	少	多
集塊の重積性	軽度	高度
集塊辺縁核突出像	無	有
N/C比	低	高
核の大小不同	小	大
核形不整	軽度	高度
核小体	目立たない	目立つ
クロマチンパターン	顆粒状	粗顆粒状
核分裂像	無	多

7.05±1.22μm，症例2は6.77±1.09μm，症例3は9.22±2.01μm，症例4は11.44±2.43μm，症例5は13.31±2.07μmであった(図1)。また，核の長径の平均値±標準偏差を漿液性境界悪性腫瘍と漿液性腺癌の2群にまとめると，漿液性境界悪性腫瘍では6.92±1.17μm，漿液性腺癌では11.32±2.74μmであった(図2)。

漿液性境界悪性腫瘍2症例の核の長径の平均値はほぼ同じであった。また，漿液性境界悪性腫瘍の2症例では症例間で核の長径に有意差は見られなかった(分散分析+多重比較)が，漿液性腺癌の3症例それぞれの症例間および，漿液性境界悪性腫瘍2症例と漿液性腺癌3症例それぞれの症例間で核の長径に有意差が認められた(分散分析+多重比較，p<0.0001)(図1)。更に，漿液性境界悪性腫瘍の2症例をまとめたものと漿液性腺癌の3症例をまとめたものの2群間で核の長径に有意差が認められた(t検定，p<0.0001)(図2)。

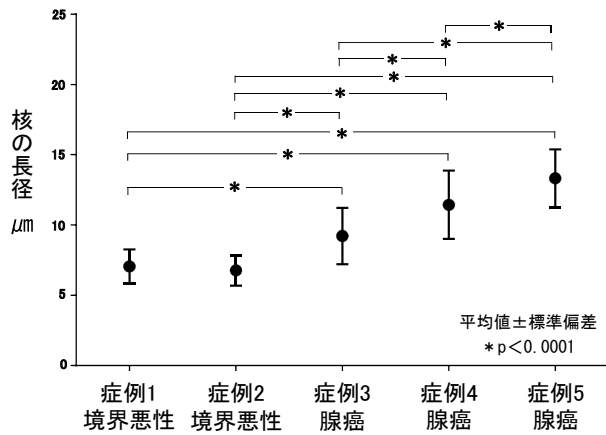


図1 各症例の核の長径

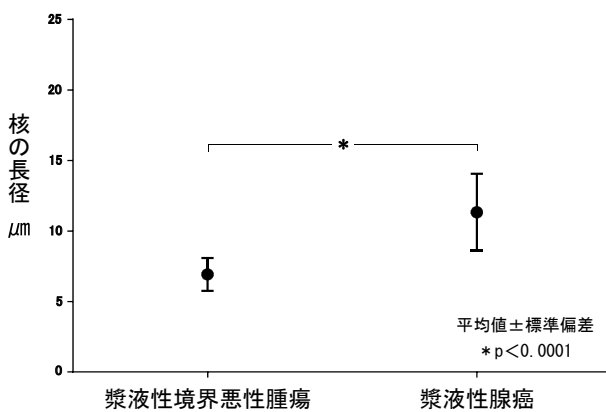


図2 両群の核の長径

考察

卵巣漿液性境界悪性腫瘍は卵巣漿液性腫瘍の5～30%に見られる腫瘍で、漿液性腫瘍の中において良性腫瘍と悪性腫瘍の中間的な増殖像と予後を示す腫瘍である。漿液性境界悪性腫瘍では、腹膜や大網への腫瘍細胞の播種がしばしば起こり、播種巣で微少浸潤をきたす例が決して少なくない。これらは、悪性腫瘍における真の播種とは明確に区別する意味からもインプラントと呼ばれ、非浸潤性インプラント (noninvasive implant) と浸潤性インプラント (invasive implant) に分けられる。このようなインプラントは、漿液性境界悪性腫瘍の30～40%に認められ、その80～90%が非浸潤性であるのに対して、10～20%程度に浸潤性インプラントが見られる^{1)～3)}。

また、腹水中に境界悪性腫瘍細胞が出現することもあり、その原因としては、表在発育型、被膜破綻、インプラントがある。今回提示した漿液性境界悪性腫瘍2例は、共にインプラントや表在発育が見られた。

一般的に、卵巣漿液性境界悪性腫瘍の治療としては、妊孕性温存を考えない場合、卵巣悪性腫瘍に準じた治療法が選択されるが、妊孕性温存を考慮する場合、術式が変わってくる可能性がある⁴⁾。現代女性の妊娠の高齢化を考えると妊孕性温存を考慮する症例が少なくないため、漿

液性境界悪性腫瘍の取扱いについては、慎重な対応が必要と考えられる^{5)～7)}。さらには、術中腹水細胞診での悪性か境界悪性かの鑑別が重要になってくる。

今回検討した5症例中4症例は正しく診断できていたが、症例1では境界悪性腫瘍を腺癌と診断していた。この例は、腫瘍細胞が重積性を示す中型集塊で出現し、顆粒状クロマチンが不均一に分布していたため腺癌とした。また、症例2においても、腺癌としなかったものの、腹水中に腫瘍を疑う細胞集塊を認めたということでClass IIIbとしていた。

今回、我々の検討では、漿液性境界悪性腫瘍は、細胞の出現量は少なく、集塊の重積性は軽度、集塊辺縁核突出像は見られなかった。更に、N/C比は低く、核の大小不同は小さく、核形不整は軽度、核小体は目立たず、クロマチンは顆粒状で、核分裂像は見られなかった。また、漿液性腺癌は、細胞の出現量は多く、集塊の重積性は高度、集塊辺縁核突出像が見られた。更に、N/C比は高く、核の大小不同は大きく、核形不整は高度、核小体は目立ち、クロマチンは粗顆粒状で、核分裂像は多発していた。

それらの所見を改めて検討すると、症例1は細胞の出現量は少なく、集塊辺縁核突出像は見られず、N/C比は中等度で、核の大小不同は小さく、核小体は目立たず、核分裂像は見られず、腺癌とする要素に欠けていた。これらに注目すれば、境界悪性腫瘍を疑うことが出来たと思われる。また、症例2は、集塊辺縁核突出像は見られず、N/C比は低く、クロマチンは顆粒状で分布は均一であり、異型は弱かった。これらの点を考慮すれば、漿液性境界悪性腫瘍の診断も可能と思われた。

また、腫瘍細胞核の長径の計測では、漿液性境界悪性腫瘍2症例の核の長径の平均値はほぼ同じであり、2症例間に有意差は見られなかった。更に、漿液性腺癌の3症例それぞれの症例間、および漿液性境界悪性腫瘍2症例と漿液性腺癌3症例それぞれの症例間で核の長径に有意差が認められた。よって、可能であれば、腫瘍細胞核の長径を計測すれば、両者の鑑別が可能であると思われた。

今回使用したNanoZoomer-XRでは、Z軸方向への多層取り込みができ、スキャン間隔・レイヤー枚数を設定することにより、フォーカスを変えているような感覚で観察できるため、より正確な計測が可能であったと言える。

以上をふまえ、今回検討した細胞所見および腫瘍細胞核の長径に着目すれば、漿液性境界悪性腫瘍と漿液性腺癌の鑑別が可能であると考えられた。

結語

漿液性境界悪性腫瘍と漿液性腺癌の鑑別点として、細胞の出現量、集塊辺縁核突出像、N/C比、核の大小不同、核形不整、核小体、核分裂像が挙げられ、核の長径もその要素となり得ると考えられた。

本論文の要旨は、第53回日本臨床細胞学会秋期大会ならびに第31回日本臨床細胞学会九州連合会学会にて発表した。

Summary

Background:

To distinguish between ovarian serous borderline tumor and ovarian serous adenocarcinoma, we analyzed the cytological figures and the longest nuclear diameter of the tumor cells in ascites.

Cases:

The subjects investigated were two cases of ovarian serous borderline tumor and three cases of ovarian serous adenocarcinoma which were surgically resected during April 2009 and May 2014.

Method:

Cytologic specimens of ascites of serous borderline tumor and serous adenocarcinoma which had been kept in our department were re-examined and the longest nuclear diameter of 50 tumor cells of each cases were statistically analyzed.

Findings:

1. Cytological examination; The cases of serous borderline tumor showed small amount of tumor cells, no nuclear protrusion, low N/C ratio, mild nuclear irregularity, smaller nucleoli and no mitosis. On the other hand, the cases of serous adenocarcinoma showed large amount of tumor cells, significant nuclear protrusion, high N/C ratio, larger nucleoli and many mitosis.

2. Serous adenocarcinoma had significantly larger longest nuclear diameter than serous borderline tumor. There was no significant difference in the diameter between the two cases of serous borderline tumor. Whereas, there was a significant difference between the three cases of serous adenocarcinoma.

Conclusion:

To distinguish between serous borderline tumor and serous adenocarcinoma, the important factors are amount of tumor cells, nuclear protrusion, N/C ratio, nuclear irregularity, size of nucleoli, the number of mitosis and longer nuclear diameter.

取扱い規約 第1部, 組織分類ならびにカラーアトラス 2009年12月【第2版】. 東京:文光堂, 2009: 16~17, 43.

- 3) 三上芳喜. 卵巣癌—境界悪性腫瘍— 漿液性境界悪性腫瘍の形態と漿液性腺癌との鑑別, 病理と臨床. 東京:文光堂, 2006;24(2):146~153.
- 4) 日本婦人科腫瘍学会/編, 卵巣がん治療ガイドライン 2010年版. 東京:金原出版, 2010:16~27, 97~106.
- 5) 小原みほ子, 高津亜希子, 鈴木昭久・他. 著明な腹腔内播種病変を伴う卵巣漿液性境界悪性腫瘍 IIIc 期の2例, 日産婦関東連会報 2003;40:417~423.
- 6) 佐藤泰昌, 横山康宏, 成川希・他. 大網に noninvasive implant を認めた卵巣漿液性境界悪性腫瘍の1例, 東海産婦人科学会雑誌 2007;44:131~134.
- 7) 新開翔太, 黒田敬史, 恐神博行・他. Serous surface papillary adenocarcinoma が疑われたが, Serous borderline surface papillary tumor と診断され, 追加治療を行わなかった若年発症卵巣腫瘍の1例, 北海道産婦人科学会会誌 2015;59(1):84~91.

参考文献

- 1) 安田政実. 第2部 I. 表層上皮性・間質性腫瘍 1. 漿液性腫瘍. 本山悌一, 坂本穆彦編集, 腫瘍病理鑑別診断アトラス 卵巣腫瘍. 東京:文光堂, 2012: 12~32.
- 2) 日本産科婦人科学会・日本病理学会/編, 卵巣腫瘍

原著

宮崎県立日南病院における若年者婦人科細胞診の成績

宮崎県立日南病院 臨床検査科¹⁾ 同婦人科²⁾ 病理診断科³⁾
佐野亜由美¹⁾ 谷口 康郎¹⁾ 古田 賢²⁾ 木佐貫 篤¹⁾³⁾

【内容抄録】

目的：近年若年者の子宮頸がんは増加傾向にあるとされているため、現状把握を目的に当院の若年者の子宮頸部細胞診の成績について検討した。

方法：2011年度から2014年度の4年間に当院で子宮頸部擦過細胞診を行った30才以下の患者を若年者とし、件数、判定結果、受診動機、経過を確認した。

成績：当院の若年者の細胞診件数は全検体の19%を占め、細胞診異常は約25%にみられ、HSILは9.7%であった。細胞診異常を経過観察されHSILに進行する患者より、初診でHSILが指摘された患者が多かった。受診動機は妊娠が50%でがん検診は32%であった。

結論：子宮がん検診を若年者も早期からきちんと受けるべきことが示唆された。妊娠など婦人科受診時をとらえて細胞診検査の機会を増やすと同時に、がん検診の重要性について啓蒙活動が必要である。

Key words : Uterine cervical cancer, Young women, Abnormal cytological diagnosis, Pregnancy, Cancer screening test

目的

子宮頸がんは、細胞診検査によって、早期発見、早期治療が可能ながんである。しかしながら、近年若年者の子宮頸がんは発生数、死亡数ともに増加傾向にあり¹⁾、婦人科検診や妊娠時スクリーニングなど、若年者が細胞診検査を受ける機会をつくることが重要視されている。当院でも若年者の細胞診異常が頻回に確認されるため、今回現状把握を目的に若年者の子宮頸部細胞診の成績について検討したので報告する。

対象および方法

2011年度から2014年度の4年間に当院で子宮頸部擦過細胞診を受けた30才以下の患者を若年者とし対象とした。細胞診検体作成は2011~2013年度はConventional法で行われ、2014年度はBD SurePathTMによるLiquid-Based Cytology (LBC)法で行われた。判定は日本婦人科医会

が平成20年に改定したベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式に準じて行った。当院における全年齢での細胞診件数と判定結果について確認し、若年者の傾向について考察した。ASC-US以上と判定された若年者については、履歴をさかのぼって受診動機、経過を確認した。HSILについては年度別の件数の傾向、初診時判定について確認した。

結果

1. 年齢別子宮頸部細胞診件数と判定結果

当院の子宮頸部細胞診の全件数は4781件であり、そのうち30才以下の若年者は916件(19%)であった(図1)。ASC-US以上の細胞診異常の判定がされた割合は30才以下の若年者が最も多く、20才以下が29.2%、21~30歳が25.0%であった(図2)。20才以下は件数そのものが少な

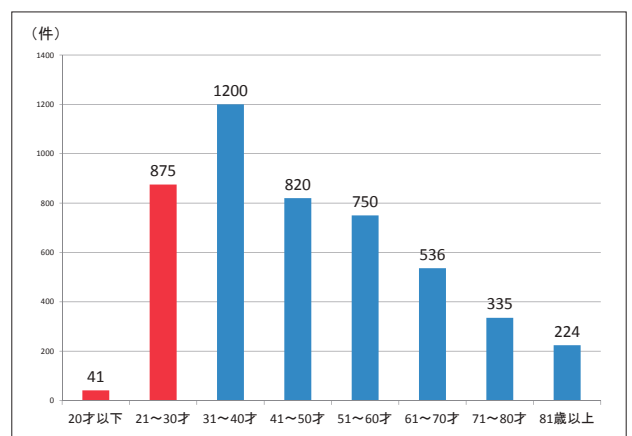


図1 年齢別子宮頸部細胞診件数

Results of diagnosis of cervical smear in young women at Miyazaki prefectural Nichinan Hospital

Ayumi SANO (CT, JSC)¹⁾
Yasurou TANIGUCHI (CT, JSC)¹⁾
Ken FURUTA (MD)²⁾
Atsushi KISANUKI (MD)³⁾

- 1) Miyazaki prefectural Nichinan Hospital, Department of Clinical Laboratory
- 2) Miyazaki prefectural Nichinan Hospital, Department of Diagnostic Pathology
- 3) Miyazaki prefectural Nichinan Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology

いがLSILが多く、20才以上からHSILの割合が増加していた。若年者のSCCは0.1%と少数であった。高齢になるにつれてSCCの割合は増加していた。

2. 若年者の子宮頸部擦過細胞診判定結果

NILMが74.1%と3/4を占めていた。ASC-US以上の細胞診異常の中では、LSILが11.0%と最も頻度が高く、次いでHSIL 9.7%であった(図3)。

年度別のHSILの割合は、2011年度7%、2012年度7%、2013年度10%、2014年度17%であった。

3. 若年者の初診時判定と経過

ASC-US以上で当院に複数回受診した若年者(n=85)について、初診結果と経過を示した(図4)。初診時にASC-USと判定された症例の80%、及びLSILと判定された症例の57%がNILMと判定された。それに対し、初診時にHSILとされた症例は76%がHSIL不変であった。一回のみの受診者を含む、HSIL以上と判定された若年者(n=43)の初診時判定は、72%がすでにHSIL以上であり、LSIL以下でその後増悪してHSIL以上となった患者は28%であった。

4. ASC-US以上の細胞診異常が認められた若年者の初診動機

ASC-US以上の細胞診異常がみられた若年者(n=99)の初診動機は、妊娠時スクリーニングが50%と最も多く、続いてがん検診32%、自覚症状(月経不順、不正性器出血など)による受診11%、他の婦人科疾患による受診が

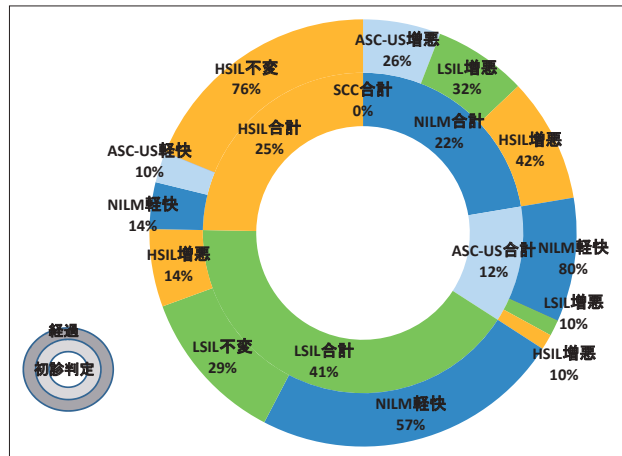


図4 複数回受診者の初診判定と経過

7%であった。がん検診を能動的動機、妊娠や自覚症状、他婦人科疾患による受診など必要に迫られた動機を受動的動機とすると、能動的動機が32%、受動的動機が68%であった。

考察

当院で細胞診件数の最も多い年齢は31~40才であり、30才以下の細胞診件数は19%であった。しかし30才以下の細胞診判定異常は約25%にみられ、他の年代に比べ最も高かった。この異常率は一般の異常率より高いと考えられるが、当院は地域の中核病院であるため診療所や検診での細胞診異常者が精査や治療のため紹介されていること、異常を指摘された後に経過観察をしている患者が多いというバイアスによると考えられた。20才以下は件数そのものが少ないがLSILが多く、20才以上からHSILの割合が増加していた。これはHPVが感染した年齢からHSILに進展するまでのタイムラグによるものと考えられた。若年者のSCCは少数で、手術が必要とされる症例のほとんどが子宮頸部円錐切除術の適応であり、妊娠性の温存が可能であると思われる場合が多かった。しかしHSIL以上の判定がなされた若年者の70%が初診時に既にHSIL以上であったことより、当院が地域の中核病院でありクリニックやがん検診から紹介された患者が多いというバイアスを考慮しても、若年者の細胞診高度異常が少なくないと思われた。この結果より20才など早期からの定期的な検診が重要であると考えられた。

年度別に若年者のHSILの割合をみると、LBC法を導入した2014年度に大きく増加した。LBC法は、乾燥による不適性標本がなく、すべての細胞を回収でき、赤血球や炎症細胞が適度に除去され上皮細胞を効率よく回収した観察しやすい標本を作製することができる²⁾ことから、HSILが増加した原因の一つとして標本の品質向上による見落としの減少が考えられた。しかしながらLBC SurePath法では一般的に正常細胞の核が過染傾向になり過剰診断の可能性は否定できないため、今後の推移をみる必要がある。またLBC法とHPV検査の併

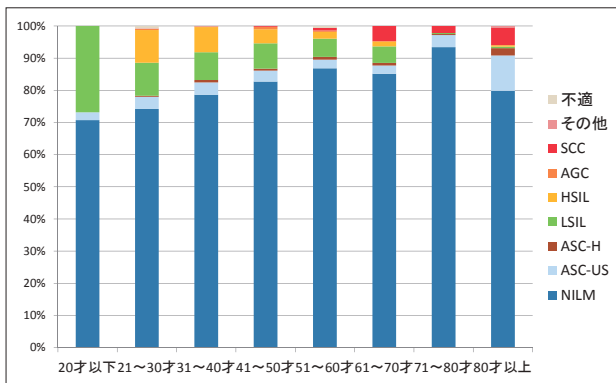


図2 年齢別子宮頸部細胞診判定結果

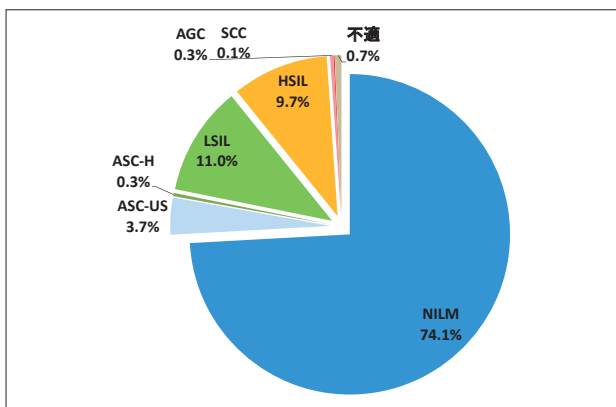


図3 若年者の子宮頸部細胞診判定結果

用は、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長期的には患者負担を減らすことができる³⁾。当地域ではHPV検診は行われていないが、LBC法との併用で若年者がん検診の精度を高めていくことも視野に入れておきたい。

当院の若年者の受診動機が、能動的動機32%、受動的動機68%であり、うち妊娠が50%を占めていたことから、妊娠が若年者の細胞診異常を発見する重要な機会であることがうかがわれた。秦らの妊婦検診・産後検診を利用した子宮がん検診受診率向上への取り組み⁴⁾によると、妊娠中、妊娠後は自己の健康意識が高まり、検診の有用性を説明するとほとんどの者が受診を希望するとされている。がん検診率が低い日本では、妊娠という産婦人科受診の機会をとらえ確実にがん検診を行うように働きかけることが重要であると我々も考えている。

一方、がん検診については、全年齢の国の受診率は24.3% (平成22年度)、当院のある日南市の受診率は21.6% (平成23年度) であり非常に低い (日南市健康増進課による)。子宮頸がん検診に関する調査報告書⁵⁾によると、中でも若年者の受診率はさらに低く、20才代では82.3%ががん検診未受診者で、定期受診者は17.5%にすぎないとされている。未受診者が受診しない理由 (複数回答) は「時間がない/面倒」が46.3%、「費用が掛かる」30.0%、「どうしたら受けられるのかわからない」28.6%と続いている。しかし当院の子宮頸部円錐切除術の症例をみても、発見契機ががん検診の症例は、妊娠の症例に比べ早期に適切な治療が実施されていた。このようにがん検診は早期発見に加え早期治療にもつながることより、さらに推進していくべきと考えられる。がん検診の啓蒙活動を行うためにはその効果を示す基礎データが必要であるが、今回の検討を通じ公表が不十分ではないかと感じられた。臨床医が検診異常者のデータを行政にフィードバックしているにも関わらず、公表されているのは行政の行なう検診の受診率、年齢階級別受診率などの基本的なデータのみであり詳細については自分からアクセスしなければ知ることができない。年齢別の受診率、要精査率、治療に至った割合、その奏効率などをわかりやすく公表し、一般の若年女性が知ることができる機会を多く作れば、検診に対する意識が向上するのではないかと考える。また若年者が多く受診していると思われる職場検診や自費検診のデータとの統合も必要であると思われた。

結論

若年者は婦人科細胞診検査の受診率が低いにも関わらず、ASC-US以上の細胞診異常を示す人の割合が多いことより、若年者も早期からがん検診などの検査を受けるべきことが示唆された。現在、産婦人科にかかる動機がなく、がん検診を受けない細胞診異常のある若年者が潜在的に多くいるのではないかと懸念される。若年者は初期に異常を発見すれば早期治療も可能であり、生存率の

向上だけではなく妊孕性温存にもつながる。がん検診率の低い日本では婦人科検診の機会を増やすため、妊娠時スクリーニングや他婦人科疾患での受診時など検査を受けてもよいと考えられる機会に確実に説明、実施することが重要であり、同時にがん検診受診率をあげるため若年者へのがん検診の重要性についてのさらなる啓蒙活動が必要と考えられた。

Summary

Objectives : The incidence of uterine cervical cancer has been increased recently. The backgrounds of abnormal uterine cervical smear were investigated in young women in our hospital.

Method : The results of cervical smear and clinical finding of women aged under 30 years old were investigated, from 2011 to 2014.

The smear samples were taken by conventional method (2011~2013) and liquid-based cytology (LBC, BD SurePath™) (2014)

Result : The proportion of cervical cytology aged under 30 years old was 19%. Abnormal cytological results over ASC-US was approximately 25%, including of 9.7% HSIL. Many patients with HSIL was pointed out to HSIL at the first examination. The patients profiles were 50% in pregnancy and 32% in cancer screening test.

Conclusion : The young women should receive the cytological screening for the uterine cervical cancer. We should stress the necessity of cancer screening and give the chance of the cytological examination for young women.

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会 婦人科腫瘍委員会報告 2006年度子宮頸癌患者年報 日産婦誌 2008;60:1001~1026
 - 2) 九州LBC研究会監修. LBC Liquid-based cytology, 福岡:有限会社東西印刷 2011:2~3
 - 3) 松本英雄, 中辻ひとみ, 今永直子 宇佐市におけるHPV検査併用子宮頸がんの中間報告 日臨細胞九州会誌 2015;46:65~67
 - 4) 秦博子, 林透, 島尾義也・ほか 妊婦検診・産後検診を利用した子宮がん検診受診率向上への取り組み 日臨細胞九州会誌 2012;43:109~112
 - 5) 子宮頸がん検診に関する調査報告書 要約版
- 【自治体調査】財団法人日本対がん協会
【職域調査】財団法人日本対がん協会特定非営利法人保健科学研究会 平成20年3月

症例報告

術中肺捺印細胞診断が困難であった紡錘細胞型カルチノイドの1例

国立病院機構 南九州病院 臨床検査科

宮良 聖佳

【内容抄録】

背景：肺末梢発生のカルチノイドは比較的まれな腫瘍である。今回、肺末梢に発生し、術中肺捺印細胞診断が困難であった紡錘細胞型カルチノイドを経験したので報告する。

症例：20歳代、女性。8年前に胸部検診で結節影を指摘され他院を受診。CTで左下葉S8に9×9mm大の辺縁整な結節影を認めた。過誤腫などが疑われ経過観察されたが陰影の増大はなかった。1年前に25×20mm大に増大しており、精査加療目的に当院を受診された。画像上、良性肺腫瘍が疑われ胸腔鏡下区域切除が施行された。術中肺捺印細胞診では、多数の類円形ないし紡錘形核を有する細胞を集塊性または孤在性に認めた。核は葉巻状でクロマチンは細顆粒～顆粒状、核小体は不明瞭、核分裂像や壊死所見は認めなかった。また、同様の核所見を呈する類円形核と、境界不明瞭な細胞質を有する上皮性結合を示す細胞集塊もみられたことより、滑膜肉腫などの上皮様成分を伴った間葉系腫瘍を疑ったが、確定診断はできなかった。免疫組織化学的にはchromogranin A・synaptophysin・CD56が陽性で紡錘細胞型カルチノイド腫瘍と診断した。

結論：末梢型肺腫瘍で主に紡錘形細胞の増殖がみられた場合は、間葉系腫瘍や多形癌などの他に、神経内分泌腫瘍も念頭に置いて診断を進めることが必要であると考えた。

Key words : Atypical carcinoid, Spindle cell, Peripheral, Cytology, Case report

はじめに

カルチノイド腫瘍は、若年者にも発生し、喫煙との関係は乏しく、予後良好な神経内分泌腫瘍である。頻度は肺癌全体で約1%と比較的まれな腫瘍で、発生部位は中枢の比較的太い気管支が多い。

今回、肺末梢に発生し、術中肺捺印細胞診では診断が困難であった紡錘細胞型カルチノイドを経験したので、その細胞像を中心に報告する。

症例

患者：20歳代、女性

主訴：自覚症状なし（職場検診胸部異常影）

既往歴：なし

家族歴：祖父が肺癌

現病歴：8年前に胸部検診で左下肺野に結節影を指摘され他院を受診。胸部CTで左下葉S8に9×9mm大の

辺縁整な結節影を認めた。過誤腫などが疑われ、経過観察された。約20か月の経過で陰影の増大はなかった。1年前、職場検診で左下肺野に20mm大の結節影を指摘された。他院を再受診しCTで25mm大に増大しており、精査加療目的で当院を受診。

検査所見

血算、生化学に特記すべき異常所見なし。腫瘍マーカーについては、CEA 3.1ng/ml, CYFRA 0.8ng/ml, ProGRP 486.9pg/mlと、ProGRPの著明な上昇を認めた。

画像所見

胸部単純X線写真（写真1A）、胸部CT画像（写真1B）では、左下葉S8に26×19mm大の境界明瞭な結節影を認め、内部濃度は均一で明らかな脂肪成分や石灰化は認めなかった。

細胞学的所見

術中肺捺印細胞診（Diff-Quik染色）では、比較的きれいな背景に多数の類円形ないし紡錘形核を有する細胞を、集塊性または孤在性に認めた（写真2A）。核は葉巻状で、集塊性にみられる細胞は淡く境界不明瞭な細胞質がうかがわれ、孤在性細胞は裸核様であった（写真2B）。パパニコロウ染色でも同様に、多数の紡錘形核を有する細胞を、集塊性または孤在性に認め（写真3A）、また、紡錘

A diagnosis difficult case of spindle cell type carcinoid by intraoperative lung seal cytology

Seika MIYARA (CT, JSC)

Shunji ITO (CT, JSC)

Masakazu FUNASE (CT, IAC)

Joeji WAKIMOTO (MD)

Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Minami-Kyushu Hospital



写真1. 画像所見

A: 胸部単純 X 線写真

左下肺野に類円形、境界明瞭な20mm の結節影を認めた。

B: 胸部 CT

左下葉 S8 に26×19mm の境界明瞭で内部濃度が均一の結節影を認めた。その末梢肺野には淡いすりガラス影を認める。

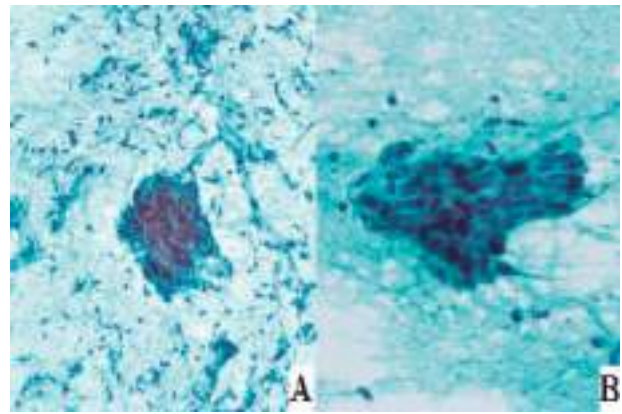


写真3. 腫瘍捺印細胞像

A: 多数の紡錘形核を有する細胞を、集塊性または孤在性に認める。(Pap 染色×10)

B: 紡錘形細胞の束状集塊を認める。(Pap 染色×40)

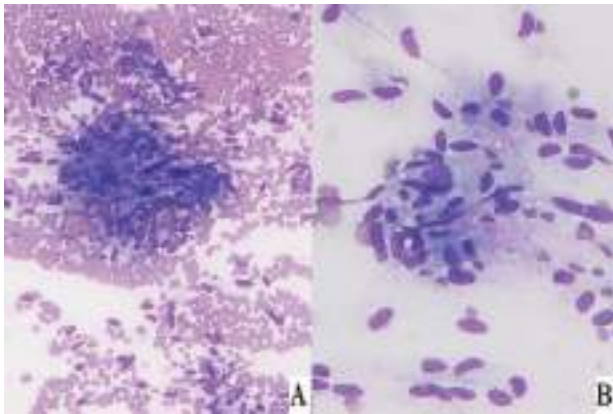


写真2. 腫瘍捺印細胞像

A: 多数の類円形ないし紡錘形核を有する細胞を、集塊性または孤在性に認める。(Diff-Quik 染色×10)

B: 葉巻状核で、淡く境界不明瞭な細胞質をもつ異型細胞と裸核様細胞を認める。(Diff-Quik 染色×40)

形細胞の束状集塊もみられた(写真3B)。クロマチンは細顆粒～顆粒状で分布は均一、核膜は薄く、核小体は不明瞭、核は多形性に乏しく、分裂像や壊死所見はみられなかった(写真4)。紡錘形細胞と同様の核所見を呈する類円形核と、ライトグリーンに淡染し、境界不明瞭な細胞質を有する上皮性結合を示す細胞集塊もみられた(写真5)。ロゼット様構造は認めず、以上の所見より滑膜肉腫などの紡錘形肉腫様細胞と上皮様細胞からなる腫瘍を疑ったが確定診断には至らなかった。

病理学的所見

肉眼所見: 左下葉 S8 の末梢に26×24×19mm 大で、胸膜の変化を伴わない結節を認めた(写真6A)。剖面は境界明瞭で、黄色充実性腫瘍内に、血液豊富で暗赤色の部分が混在していた。また、末梢には楔状の出血巣を伴っていた(写真6B)。

組織所見: 腫瘍の HE 染色標本では、被膜形成はみられず、紡錘形細胞の充実性あるいは束状増殖を認めた。胞巣周囲には、繊細な血管性間質がみられたが、特異的な構造や配列は示さなかった(写真7A)。核分裂像が2mm²あたり3～4個存在した(写真7B)。腫瘍細胞・核

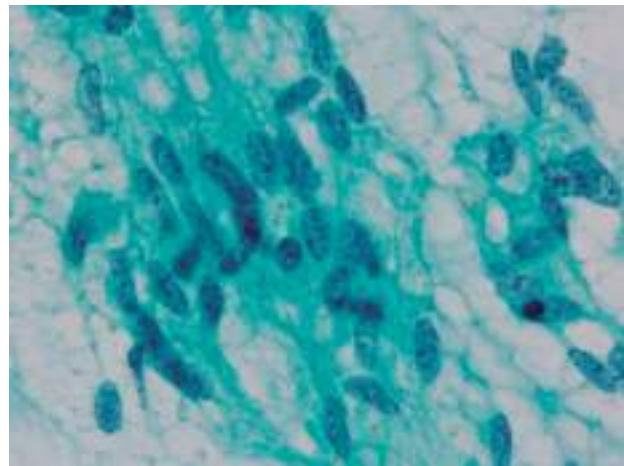


写真4. 腫瘍捺印細胞像

核クロマチンは細顆粒～顆粒状で、分布は均一、核膜は薄く、核小体は不明瞭、淡く境界不明瞭な細胞質を有する腫瘍細胞を認める。(Pap 染色×100)

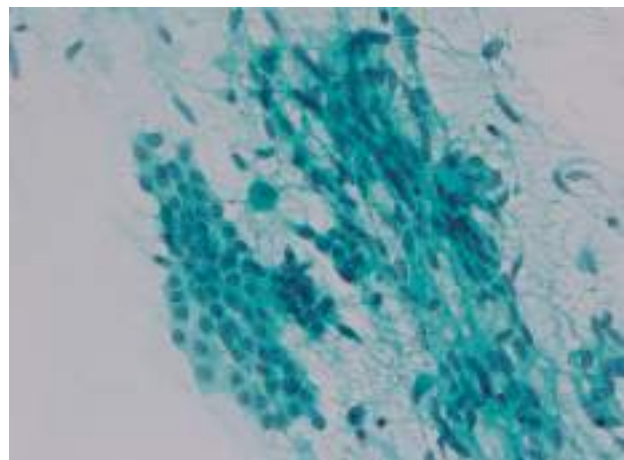


写真5. 腫瘍捺印細胞像

紡錘形細胞と同様の核所見を呈する類円形核と、淡く境界不明瞭な細胞質を有する上皮性結合を示す細胞集塊を認める。(Pap 染色×40)



写真6. 腫瘍の肉眼像
 A: 部分切除された左下葉 S8の末梢に26×24×19mm 大の腫瘍を認める.
 B: 断面では境界明瞭で, 黄色充実性腫瘍内に血液豊富で暗赤色の部分を認める. 末梢には楔状の出血巣を伴う.

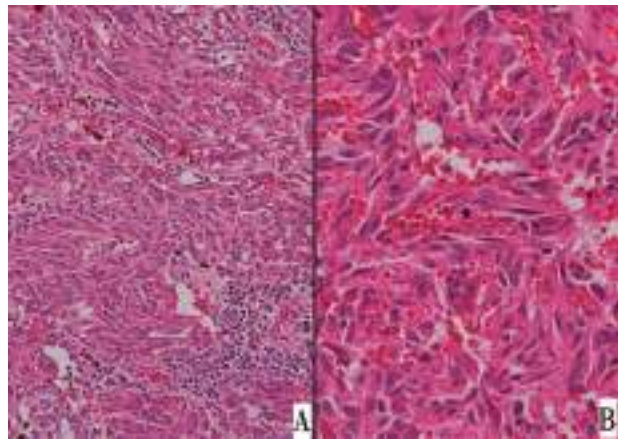


写真7. 腫瘍の病理組織像
 A: 紡錘形細胞の充実性, あるいは束状増殖を認める. (H.E 染色×10)
 B: 核の多形性はなく, 壊死は認めない. 核分裂像を2mm²あたり3~4個認める. (H.E 染色×20)

の多形性は目立たず, 壊死は認めなかった. 弾性線維染色では, 腫瘍内および周囲の血管内に腫瘍細胞の侵襲像を認めた(写真8A). 胸膜および肺の切離断端に腫瘍組織を認めなかった.

免疫組織化学的所見: 免疫組織学的検討では chromogranin A・synaptophysin (写真9A)・CD56 (写真9B) が陽性で神経内分泌腫瘍が示唆された. EMA (写真9C)・TTF-1は大部分陰性, Desmin・ α -SMA・s-100蛋白・HMB45・CD34 (写真9D)・FactorXIIIa・D2-40・Calretinin・c-kit は陰性で明らかな肉腫成分はみられず, 非定型カルチノイドと診断した. Ki-67の陽性率は2~3%程度で, D2-40でリンパ管侵襲がみられた(写真8B).

考察

カルチノイド腫瘍は, 神経内分泌細胞への分化を示す

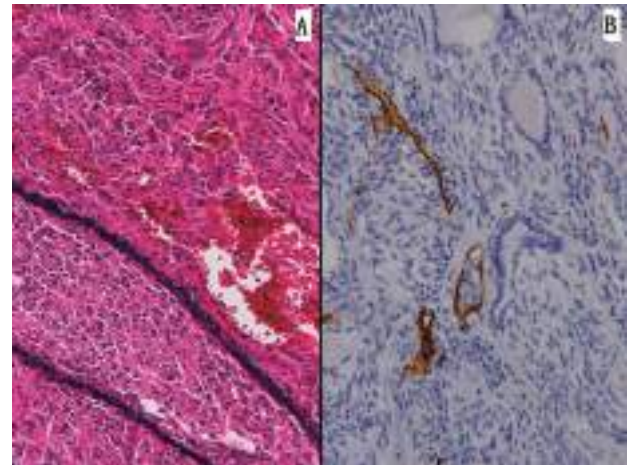


写真8. 血管・リンパ管侵襲
 血管侵襲 (A: Elastica H.E 染色×10) とリンパ管侵襲 (B: D2-40×10) がみられる.

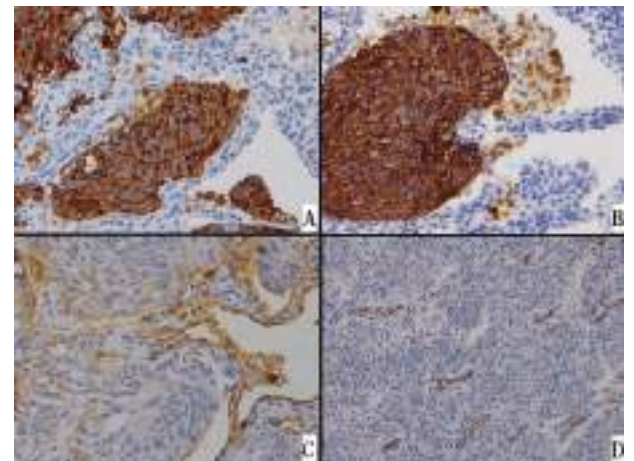


写真9. 免疫組織化学所見
 腫瘍細胞は synaptophysin (A×10), CD56 (B×10) に陽性で, EMA (C×10), CD34 (D×10) に陰性である.

低悪性度腫瘍である¹⁾. 全肺腫瘍の約1%を占め, 組織学的には, 定型または非定型カルチノイドに分類される. その鑑別は核分裂像と壊死の有無で診断され, 核分裂像が2mm²あたり2個未満で壊死のないものを定型カルチノイド, 核分裂像が2mm²あたり2個以上11個未満あるいは壊死を伴うものを非定型カルチノイドとしている.

頻度的には定型カルチノイドの約10%が非定型カルチノイドとされる²⁾³⁾. また, 60~82%が中枢型で, 血痰や咳嗽, 気管支狭窄による喘鳴などの症状が認められるが, 末梢型では無症状なことが多く, 胸部X線検査で偶然発見されることが多い⁴⁾. 中枢型では上皮で覆われたポリープ状粘膜下腫瘍となる場合もある. 末梢発生の場合には境界明瞭な腫瘤を形成するが, 被膜はない.

紡錘細胞型のカルチノイド腫瘍は高齢女性の末梢肺に発生することが知られている. 肺カルチノイド腫瘍のうち, 末梢発生は約20%でそのすべてに紡錘形の腫瘍細胞が含まれていたとも報告されている⁵⁾. また, 末梢発生のカルチノイド腫瘍は非定型カルチノイドであることが

多いとの報告もある⁶⁾⁷⁾。

本例は、紡錘形細胞が主体であり、核は紡錘形で多形性を示さなかった。これらの腫瘍細胞が、孤在性または束状集塊でみられ、通常のカルチノイド腫瘍でみられる小型類円形細胞の胞巣状あるいは索状形態とは異なっていた。そのため、術中迅速診断ではカルチノイド腫瘍には至らず、間葉系腫瘍を疑った。

Retrospectiveにもカルチノイド腫瘍と間葉系腫瘍との鑑別は困難であった。しかし、核クロマチンは均一細顆粒状でいわゆる Salt and pepper 状を呈し、ライトグリーンに淡く染まる境界不明瞭な細胞質をもつ上皮性結合がみられたことより、カルチノイド腫瘍に矛盾しない所見と考えた。

紡錘形細胞からなる腫瘍として、滑膜肉腫などの間葉系悪性腫瘍や、カルチノイド腫瘍、多形癌などがあげられるが⁸⁾、本例では、神経内分泌腫瘍に特徴的なロゼット様構造や、索状配列⁹⁾がみられず鑑別は困難で、免疫組織化学的診断が必要であった。

また、本例は腎障害や間質性肺炎を伴わないにもかかわらず ProGRP の著明な上昇を呈した。Polak らによると¹⁰⁾、腫瘍組織の免疫染色では ProGRP の陽性率が定型カルチノイドで16%、非定型カルチノイドで63%であった。さらに、血清 ProGRP が高値を示したカルチノイド腫瘍の報告があり¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾、本例においても術前高値 (486.9pg/ml) を示した ProGRP は術後速やかに低下 (45.5pg/ml) しており、ProGRP 高値はカルチノイド腫瘍を診断する一助となる可能性を考えた。

まとめ

末梢型肺腫瘍で主に紡錘形細胞の増殖がみられた場合は、間葉系腫瘍や多形癌などの他に、神経内分泌腫瘍の可能性も念頭に置いて診断を進めることが必要であると考えた。

Summary

Background: Peripheral-type carcinoid of the lung is a relatively rare tumor.

We report the cytological findings of spindle cell type carcinoid tumor of the lung, misdiagnosed as atypical mesenchymal cells in intraoperative cytological and histopathological diagnosis.

Case: A 23-year-old woman had a 9×9mm sized mass in her left lung in past 8 years, and then the mass was enlarged up to 25×20mm. Segmental resection of the left lung was performed. Imprint cytology showed spindle cells occurring in loose clumps or single cells. The tumor cells had spindle-shaped or round to oval nuclei with uniformly fine granular chromatin, and showed no conspicuous atypia. No mitosis was seen. We suspected mesenchymal tumor. But

immunohistochemically, the tumor cells were positive for chromogranin A, synaptophysin and CD56. So we diagnosed the tumor as a carcinoid tumor.

Conclusion: When spindle-shaped cells are seen in a peripheral lung tumor, it is necessary to consider the diagnosis of spindle cell-type mesenchymal tumor, pleomorphic carcinoma and neuroendocrine tumors such as atypical carcinoid.

参考文献

- 1) 向井清, 真鍋俊明, 深山正久. 外科病理学第4版. 東京:文光堂, 2006:326~327
- 2) Arrigoni MG, Woolner LB, Barnatz PE: Atypical carcinoid tumors of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1972; 64: 413~421.
- 3) Marty-Ane CH, Costes V, Pujol JL, et al: Carcinoid tumors of the lung: Do atypical features require aggressive management? Ann Thorac Surg 1995; 59: 78~83.
- 4) 阿南栄一朗, 白井亮, 平田範夫, 仲間薫, 牛島千衣, 門田淳一. 術中迅速病理診断が困難であった肺硬化性血管腫と肺末梢型カルチノイドの2例, 日呼吸誌 2010; 48: 253~258.
- 5) 日野寛子, 畠榮, 高須賀博久, 成富真理, 物部泰昌. GISTとの鑑別が困難であった十二指腸に発生した紡錘細胞型カルチノイドの1例, 日本臨床細胞学会雑誌, 2014; 53: 383~389.
- 6) 今川誠, 水上恵子, 小田由紀子, 朝日久仁子, 目黒祐二, 土田幸弘・他. 紡錘形の細胞形態を示した非定型的肺カルチノイド腫瘍の1例. 日臨細胞学会北海道支部会報 2012; 21: 48~51.
- 7) Travis, W.D., Brambilla, E., Muller-Hermelink, H.K., Curtis, C.H. World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press 2004; 58~62.
- 8) 乳井美樹, 瀧本雅文, 梅村宜弘・他. 肺原発低分化型滑膜肉腫の一剖検例, 昭和医会誌 2010; 70: 97~104.
- 9) 日本肺癌学会編. 肺癌取扱い規約第7版. 東京:金原出版, 2010:83.
- 10) Polak JM, Hamid Q, Springal DR, et al. Localization of bombesin-like peptides in tumors. Ann NY Acad Sci. 1988; 547: 32~35.
- 11) Taira N, Kawabata T, Ichi T, et al. Utility of the Serum ProGRP Level for Follow-up of Pulmonary Carcinoid Tumors. The American Journal. 2014; 15: 337~339.
- 12) 高橋源, 富澤由雄, 土屋卓磨・他. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) 高値を呈した孤立性肺定型カルチノイドの3例, 日呼吸誌 2014; 3: 432

～437.

- 13) 遠藤哲哉. 血清 ProGRP が異常高値を示した非定型的カルチノイドの1例, 胸部外科, 南江堂, 2008; 61:993～995.
- 14) 伊藤哲思, ProGRP 異常高値を呈した非定型カルチノイドの1例, 胸部外科, 南江堂, 2010; 63:505～507.

症例報告

肺原発性軟骨肉腫の一例

独立行政法人地域医療機能推進機構 九州病院 中央検査室¹⁾ 同臨床病理検査科²⁾

産業医科大学 第2病理学教室³⁾ 同第1病理学教室⁴⁾

西山 純司¹⁾ 安部 拓也¹⁾ 玉城 真太¹⁾ 立岩 友美¹⁾ 豊嶋 憲子¹⁾
奥菌 学¹⁾ 大内 清子²⁾ 野口 紘嗣³⁾ 久岡 正典⁴⁾ 笹栗 毅和²⁾

【内容抄録】

背景：肺原発性軟骨肉腫を細胞診で診断することは容易ではないが、特徴的な細胞所見を呈した一例を経験したので報告する。

症例：50歳代、男性。一ヶ月前から咳嗽が出現した。胸部CTで右肺門部に径5cm大、辺縁やや分葉状の境界明瞭な腫瘤を認め、MRI T2強調画像で高信号を示していた。気管支擦過・洗浄細胞診では、ヘマトキシリン～ライトグリーン染色性の軟骨様基質の中に、軟骨細胞様異型細胞を多数認め、一部は軟骨小腔に収まっていた。核は類円形～卵円形で、核の腫大と不整、クロマチン増加及び大小不同を伴い、一部に明瞭な核小体や二核細胞を認めた。経気管支肺生検においても軟骨性腫瘍が疑われ、右肺中下葉切除術が施行された。青灰白色半透明状、分葉状の結節性腫瘤で、組織学的には硝子軟骨様基質中に軟骨細胞様異型細胞が密に増生しており、軟骨肉腫 Grade 1と診断した。術後一年の時点で肺以外の腫瘍病巣は認められず、肺原発性と考えられた。

結論：呼吸器領域細胞診検体で、背景に軟骨様基質を認めた場合、細胞密度や異型を詳細に観察することで軟骨肉腫も鑑別に挙げ、より診断に近づくことが可能であると考えられる。

Key words : Chondrosarcoma, Lung, Primary, Cytology, Case report

はじめに

軟骨肉腫は原発性悪性骨腫瘍の約20%を占め、骨髄腫や骨肉腫に次いで3番目に多い腫瘍である。全軟骨肉腫の約90%が通常型軟骨肉腫で、50歳以上に多く、好発部位は骨盤、次いで肋骨、大腿骨、上腕骨の順である¹⁾。骨以外の発生は稀であるが、軟部組織²⁾や下気道³⁾での

発生も認められる。今回、我々は、肺原発と考えられる軟骨肉腫の一例を経験したので報告する。

症例

患者：50歳代、男性

主訴：咳嗽

現病歴：一ヶ月前から咳嗽が出現、持続するため近医受診したところ、胸部X線写真で右下肺野に腫瘤陰影を指摘され、精査目的で当院紹介受診となった。画像検査、気管支擦過・洗浄細胞診、ならびに経気管支肺生検により軟骨性腫瘍が疑われ、右肺中下葉切除及びリンパ節清術を施行された。

画像所見

1) 胸部CT：右肺門部から下葉内側にかけて径5cm大の辺縁やや分葉状、境界明瞭な腫瘤性病変を認めた(写真1A)。

2) 胸部MRI：腫瘤はT2強調画像でやや不均一に高信号を示し、また、分葉状構造を認めた(写真1B)。T1強調画像で骨格筋とほぼ等信号であった。嚢胞性病変としては内部信号が不均一であり、また、分葉状形状であることから、軟骨基質あるいは粘液基質主体の病変が疑われた。

3) FDG PET/CT：同腫瘤に中等度のFDG集積を認め

A case of primary chondrosarcoma of the lung

Jyunji NISHIYAMA (CT, IAC)¹⁾

Takuya ABE (CT)¹⁾

Shinta TAMASHIRO (CT)¹⁾

Tomomi TATEIWA (CT, IAC)¹⁾

Noriko TOYOSHIMA (CT)¹⁾

Manabu OKUZONO (CT)¹⁾

Sayako OUCHI (MD)²⁾

Hirotsugu NOGUCHI (MD)³⁾

Masanori HISAOKA (MD)⁴⁾

Takakazu SASAGURI (MD)²⁾

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

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

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

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

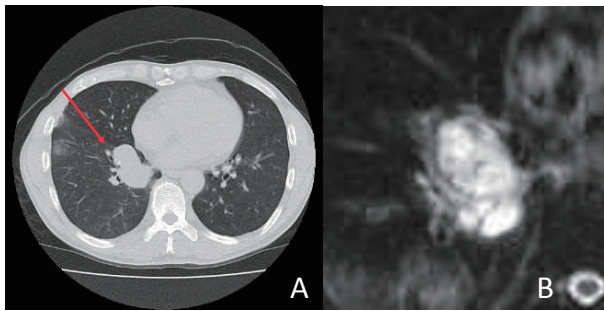


写真1
A) : 胸部CT B) : MRI
右肺門部に辺縁やや分葉状の境界明瞭な腫瘍(矢印)を認め(A), MRI T2強調画像で分葉状に内部不均一な高信号を示している(B).

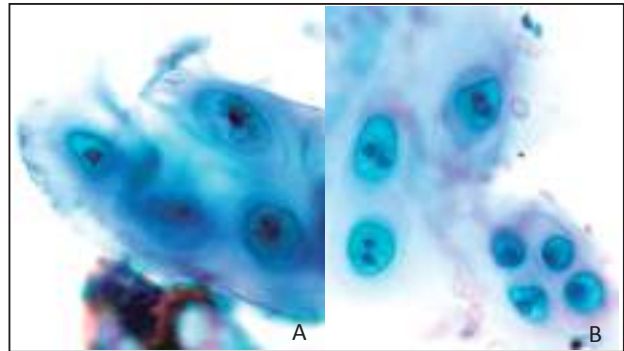


写真3 気管支擦過細胞診所見
A) : Pap. × 40 B) : Pap. × 40
A) : 軟骨小腔に収まる軟骨細胞様異型細胞を認める.
B) : 二核細胞を認める.

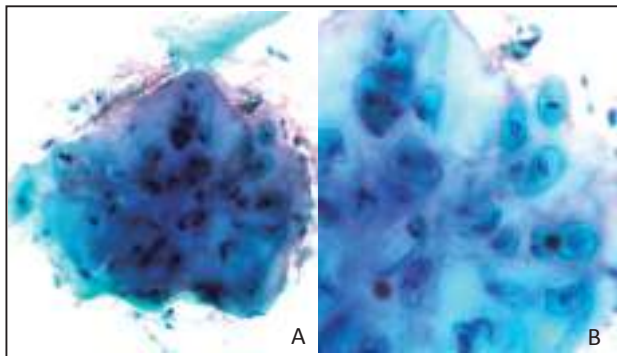


写真2 気管支擦過細胞診所見
A) : Pap. × 20 B) : Pap. × 40
A) : 軟骨様基質中に軟骨細胞様異型細胞を多数認める.
B) : 核は類円形～卵円形で、核の腫大や不整、クロマチン増量、大小不同を認め、一部明瞭な核小体もみられる.

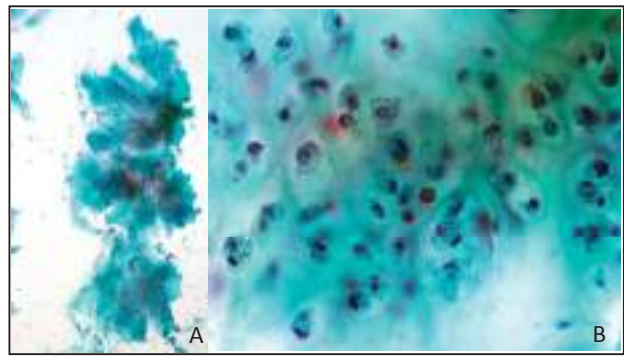


写真4 気管支洗浄細胞診所見
A) : Pap. × 4 B) : Pap. × 40
A) : 比較的豊富な軟骨様基質を認める.
B) : 軟骨細胞様異型細胞は変性を示している.

た、肺以外に明らかな異常集積像は認められなかった。

細胞所見

1) 気管支擦過：ヘマトキシリン～ライトグリーン染色性の軟骨様基質の中に細胞密度の高い軟骨細胞様異型細胞を認め、一部は軟骨小腔に収まっていた。核は類円形～卵円形で、核の腫大と不整、クロマチン増量、大小不同を伴っており、一部に明瞭な核小体や二核細胞を認めた(写真2, 3)。

2) 気管支洗浄液：気管支擦過と比べ、豊富な軟骨様基質を認めた。軟骨細胞様異型細胞は変性を伴い、核クロマチンは濃縮状で、細胞質が顆粒状であった(写真4)。メイギムザ染色では軟骨様基質がメタクロマジーを呈していた(写真5)。

組織所見

1) 経気管支肺生検：採取された4つの生検組織片のうちの一つ、全体の20分の1程に、硝子軟骨様基質の小片が認められた。正常軟骨細胞に比して核腫大していると思われたが、良悪の判別は困難であった(写真6)。肺胞腔内にはマクロファージが目立っていた。

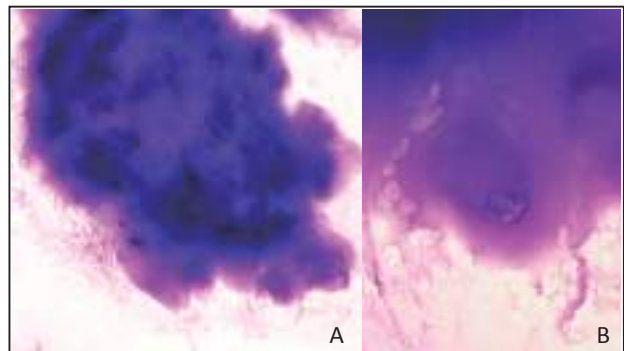


写真5 気管支洗浄細胞診所見
A) : Giemsa. × 10 B) : Giemsa. × 40
豊富な軟骨様基質がメタクロマジーを示している.

2) 摘出標本：

肉眼所見：右肺下葉肺門を主座とする青灰白色半透明の分葉状結節性腫瘍を認め、中心部では気管支を破壊していた。辺縁では右下肺静脈内腔に腫瘍塞栓を伴っていた(写真7)。

組織所見：中心部では気管支内腔を充満するように腫瘍が発育し、気管支壁破壊を伴っており、硝子軟骨様基質中に異型軟骨様細胞が密に増生していた。気管支破壊部では、高度の炎症細胞浸潤を認めた(写真8)。異型軟

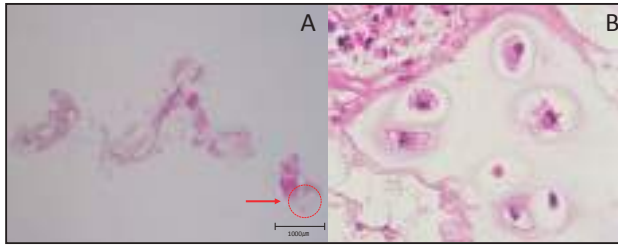


写真6 経気管支肺生検組織所見
A) : H.E. × 1.25 B) : H.E. × 40
A) : 標本の20分の1程に硝子軟骨様基質の小片 (矢印) が認められた。
B) : 硝子軟骨様基質中に軟骨細胞様細胞を認める。

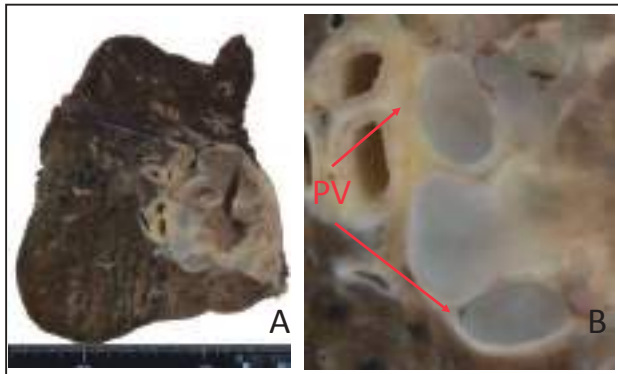


写真7 摘出標本肉眼所見
腫瘍は青灰白色半透明分葉状で (A), 辺縁で下肺静脈 (PV) 内腔に腫瘍塞栓を形成していた (B)。

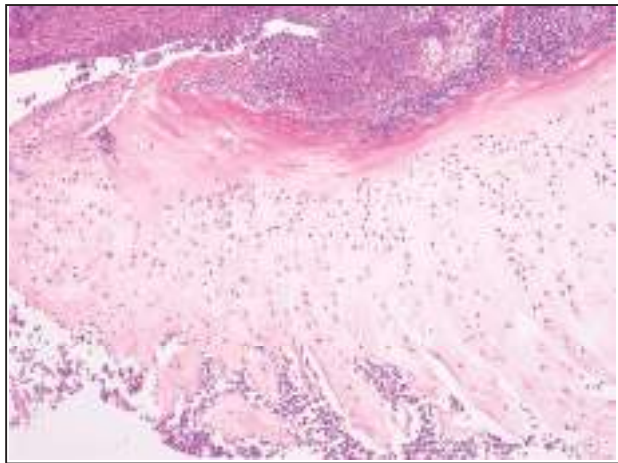


写真8 摘出標本組織所見 H.E. × 4
気管支内腔を充満する腫瘍部分で、硝子軟骨様基質中に異型軟骨様細胞が密に増殖している。

骨様細胞は軟骨小腔内に収まり、核の腫大や不整、クロマチン増量及び大小不同を伴い、好酸性の核小体や二核細胞も少数みられた (写真9)。右下肺静脈内腔の腫瘍塞栓も同様の組織所見を示していた (写真10)。明らかな核分裂像は認めなかった。免疫組織化学染色では S-100 蛋白と vimentin に陽性で (写真11), pankeratin は陰性であった。また、軟骨肉腫成分以外の肉腫成分や癌腫成分はみられなかった。同側の葉気管支間、葉気管支周囲リ

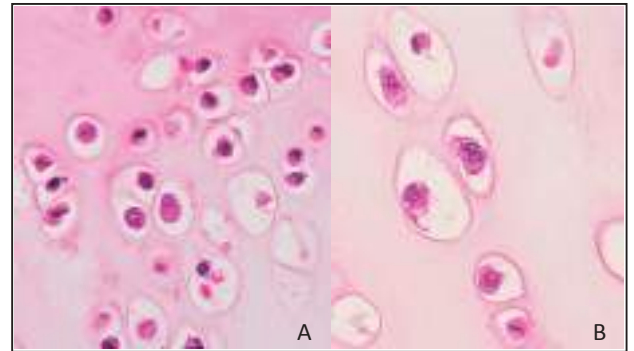


写真9 摘出標本組織所見
A) : H.E. × 40 B) : H.E. × 40
異型軟骨様細胞は軟骨小腔内に収まり、核の腫大や不整、クロマチン増量、大小不同等の異型を示し (A), 好酸性の核小体や二核細胞も認める (B)。

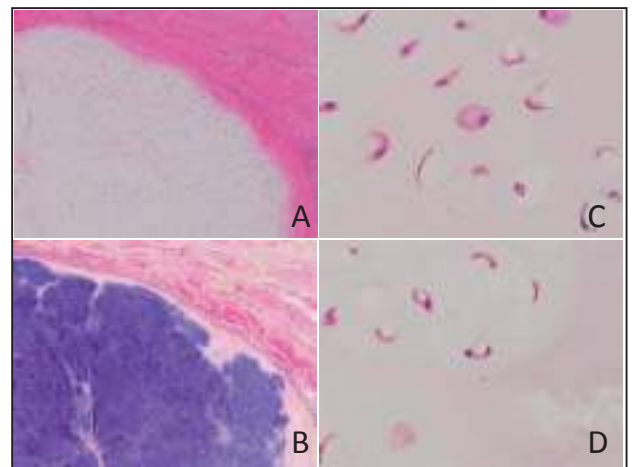


写真10 右下肺静脈内腔の腫瘍塞栓組織所見
A) : H.E. × 4 B) : E.V.G. × 4 C) : H.E. × 40 D) : H.E. × 40
右下肺静脈内腔に腫瘍塞栓を認めた (A, B)。硝子軟骨様基質中の異型軟骨様細胞が好酸性の核小体 (C) や二核細胞 (D) を呈している。

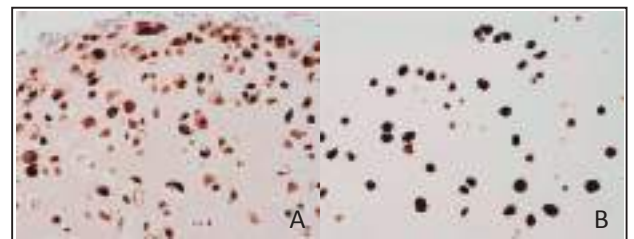


写真11 免疫組織化学染色所見
A) : S-100蛋白 × 20 B) : vimentin × 20
ともに陽性である。

ンパ節に転移はなかった。

術後一年で、再発なく経過している。肺以外に原発巣と考えられる病変も認められず、また、既往もないことから、肺原発性軟骨肉腫 Grade 1 と診断した。

考察

肺に発生する悪性疾患は癌腫が圧倒的多数を占め、純

粹型の肉腫は極めて稀であり、その頻度は癌腫の500分の1程度、或いは全肺腫瘍の0.01~0.2%程度とされる⁴⁾。肺肉腫の中では平滑筋肉腫の頻度が最も高く、線維肉腫や血管肉腫がそれに次ぐとされるが、発生頻度が少ないため文献によるばらつきが大きいのが実情である⁴⁾。肺原発性軟骨肉腫の報告も散発的であるが、これまでのまとまった報告としては、Hayashiら³⁾の自験例1例を含めた16例、また、Kalhorら⁵⁾の自験例4例を含めた20例の報告がある。Kalhorらの報告では、23歳から74歳と比較的幅広い年齢にみられ、平均年齢は57.4歳であった。男女比は約1.2:1で、やや男性が多いが、40歳以下の4症例はすべて女性であった。臨床像の違いから、肺原発性軟骨肉腫は、中枢型(central bronchial type, major bronchus type)と末梢型(peripheral parenchymal type, lung type)に分類される³⁾⁵⁾。症状としては咳、呼吸困難、胸痛が多いが⁵⁾⁶⁾⁷⁾、中枢型では気道の閉塞・刺激症状が出現しやすいことから、早期に発見される傾向にある³⁾。Hayashiらの16例では、中枢型は8例であったが、Kalhorらの20例では5例であった。

軟骨肉腫は、1930年にPhemisterらによって骨肉腫と区別、分類されて定義されるようになった。1943年にはLichtensteinとJaffeによって、組織学的な診断基準が定義され、良性腫瘍である内軟骨腫や軟骨肉腫とは異なる悪性腫瘍として確立された¹⁾。通常型軟骨肉腫に対して、脱分化型軟骨肉腫、間葉性軟骨肉腫、淡明細胞型軟骨肉腫の3つの特殊型がある。脱分化型では低悪性度軟骨肉

腫或いは内軟骨腫と、非軟骨性の高悪性度肉腫が共存し、間葉性では未分化小円形細胞肉腫像に島状の軟骨形成がみられ、淡明細胞型では明るい豊富な胞体を持つ大型円形細胞が敷石状に増殖する¹⁾⁸⁾。本症例は、これら特殊型の像はなく、通常型の軟骨肉腫の所見であった。

通常型軟骨肉腫の悪性度は、細胞密度、基質(硝子軟骨・粘液腫状)、石灰化、腫瘍細胞の異型(クロマチン増量、核腫大、核内構造の透見、明瞭な核小体、多形性、多核細胞や巨大核の出現)、二核細胞の発現頻度、核分裂像数等により分類される。悪性度の最も高い部分で、3段階(Grade 1~3)に分類されるのが一般的で、Grade 3が最も悪性度が高い。頻度は、全軟骨肉腫のうちGrade 1が26~50%、Grade 2は30~60%、Grade 3は5~10%である。Grade 1~3の鑑別点を表1に示す。Grade 1の軟骨肉腫は、基本的には基質は硝子軟骨様であり、しばしば石灰化を伴う。Grade 2に比べると、核の腫大や核小体も目立たないことが多い。核分裂像は悪性度が高くなると認められるが、Grade 1ではほとんど認められない。腫瘍細胞は軟骨小腔内に認めるが、悪性度が高くなるにつれて不明瞭になる。Grade 1の核は内軟骨腫に比べるとやや大型で、クロマチンの増量を認める。しかしながら、組織像では内軟骨腫との鑑別が困難な症例も多く、その場合は臨床情報や画像所見と併せて評価することが重要である(表2)¹⁾⁸⁾。Grade 2では、より細胞密度が増加し、核内構造を透見できる二核細胞がしばしば認められる。基質は硝子軟骨様基質の代わりに粘液腫状基質の割

表1. 軟骨肉腫の悪性度分類

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
発生頻度	26~50%	30~60%	5~10%	
基質	硝子軟骨様	大半	ほとんど認めない	
	粘液腫状	ほとんど認めない	大半	
	石灰化	時々伴う	ほとんど認めない	
細胞密度	低い		高い	
	核形	円形	楕円形	多形性
細胞異型	大小不同	なし		あり
	核小体	目立たない		目立つ
	2核細胞	少ない		多い
	核分裂像(強拡)	ほとんど認めない	10視野で1個	10視野で2個以上

表2. 内軟骨腫と軟骨肉腫(Grade 1)の比較

	内軟骨腫	軟骨肉腫(Grade 1)	
年齢	10~30歳代	50歳以上	
臨床情報	発生部位	手指骨・上腕骨・大腿骨(骨盤・あるいは肋骨などの体幹は稀である)	
	疼痛	少ない	多い
画像所見	骨破壊	少ない	多い
	増大傾向	緩慢	急速
組織所見	核	小型円形	腫大 クロマチン増量
	細胞密度	低い(発生部位によっては高い場合がある)	高い
	2核細胞	少ない	多い

が増加する。Grade 3は細胞密度が非常に高く、粘液腫状基質が大半を占め、石灰化を伴うことは少ない。核は大小不同が目立ち、異型が強く、核分裂像も多数認められる¹⁾⁸⁾。

免疫組織化学染色において、軟骨肉腫はS-100蛋白やvimentinに陽性を示すが、S-100蛋白には悪性度が高くなると陰性になることがある。また、細胞増殖能を評価する目的でKi-67/MIB-1を用いることがあるが、脱灰標本に対して有用な染色性が得られないため、脱灰操作を必要とすることが多い軟骨肉腫での評価は困難であるという報告もある¹⁾。

本症例は、組織学的に細胞異型、密度の点からGrade 2が鑑別となる病変であったが、全体に硝子軟骨様基質から構成されていること等から、Grade 1相当の軟骨肉腫と診断した。

肺原発性軟骨肉腫の鑑別として、とりわけ転移性軟骨肉腫が重要である。術後一年の経過で、他に原発巣と思われる病変はみられず、転移性軟骨肉腫は否定的であった。一般に軟骨肉腫はその発生から、*de novo*発生したものと、良性軟骨病変に続発した二次性のものに分類される。肺原発性軟骨肉腫は、*de novo*発生母地として、気管支軟骨組織や肺間葉系組織が考えられており、また、二次性のものとして過誤腫の軟骨成分からの発生が考えられている³⁾⁸⁾。過誤腫は正常気管支構成成分の異常増殖よりなる限局性病変で、間葉系成分は硝子軟骨主体であり、過誤腫自体が肺原発性軟骨肉腫の鑑別疾患となる。過誤腫は表面が裂隙状に彎入して、気管支上皮細胞よりなる上皮成分に被覆され、間葉系成分として、軟骨成分以外に線維性結合織、脂肪、骨、平滑筋成分等もときにみられる⁹⁾¹⁰⁾。細胞診においても、気管支擦過、穿刺吸引検体や摘出組織の捺印に軟骨成分を認めるとともに、他の成分もみられる。気管支擦過や穿刺吸引検体では、気管支や肋骨の正常軟骨が採取される場合があること、また、気管支内に発育する過誤腫の軟骨成分には時に異型を伴うことがあり、軟骨肉腫との鑑別が問題になることは念頭に置くべきことと思われ、軟骨以外の成熟した間葉系構成成分を有することが過誤腫としての診断に重要となる¹⁰⁾。

悪性軟骨成分を伴った癌肉腫の鑑別は、細胞診や生検材料では腫瘍の一部のみを観察しているため、手術摘出標本を用いた腫瘍全体の組織学的検索により診断をすべきである⁵⁾⁸⁾。

本症例は中枢型であり、また、気管支の破壊を伴っていたためか、細胞診標本に腫瘍成分が多く採取されており、基質の性状、細胞密度、異型細胞等を詳細に観察することにより、細胞診でGrade 1の軟骨肉腫を疑うことができた。しかし、悪性度が上がり、硝子軟骨様基質から粘液腫状基質が背景に認められるようになると、粘液背景を伴う他の腫瘍との鑑別が困難となってくる面があるように思われた。

治療に関しては、化学療法と放射線治療の効果があまり期待できないことから、外科的摘出がその中心となっている⁶⁾⁷⁾。肺原発の軟骨肉腫は、高分化のものが多く、腫瘍の発育も遅いとされる⁶⁾⁷⁾。中枢型では、咳嗽などの臨床症状が早期に認められやすいため比較的予後が良いとされるが、肺動脈や気管浸潤のため外科的治療を施行できないことがある³⁾。末梢型では無症状であることが多く、手術の時点では腫瘍がかなり大きくなっており、そのため予後不良となる³⁾。腫瘍が小さい場合は切除により良好な予後の期待ができることから³⁾、腫瘍の早期発見が望まれる。

結語

Grade 1の肺原発性軟骨肉腫の一例を経験した。肺において、軟骨成分を認める腫瘍は良性、悪性ともに鑑別に挙げられる。診断の際は、やはり手術摘出標本等の十分な評価のできる組織の検索により、慎重に判断すべきと思われる。肺原発性軟骨肉腫を細胞診で診断することは容易ではないが、詳細な観察により、鑑別に疾患のひとつに加え、より正確な診断に近づけると思われる。

Summary

Background: We report a rare case of primary chondrosarcoma of the lung, which showed typical cytological findings in bronchial brushing and washing cytology.

Case: A man in his fifties presented with cough, was found to have a mass lesion in the right lower lung field on a chest radiograph. Chest computed tomography showed a well-demarcated and lobulated mass about 5 cm in diameter. In bronchial brushing and washing cytology specimen, there was a proliferation of atypical chondrocytes embedded in an abundant hyaline cartilaginous matrix. The atypical cells were swollen and had irregular nuclei, which revealed increase of nuclear chromatin, variety of sizes, and prominent nucleoli. Lung surgery was performed. The tumor was bluish in color and showed a lobular growth fashion, disrupting the bronchial wall and extending into the lung parenchyma, associated with invasion into pulmonary vein at the periphery. We diagnosed the tumor as chondrosarcoma primarily occurred in the lung, because of the absence of extrapulmonary lesions for a year after surgery.

Conclusion: When we observe cartilaginous matrix in respiratory region cytology specimen, careful observation of the cell density and a detailed nuclear appearances is considered to enable us to include chondrosarcoma in the differential diagnosis and approach correct diagnosis.

参考文献

- 1) 松村忠紀, 山下敏彦, 長谷川匡. 骨関節病変のエッセンス I, 軟骨肉腫の悪性度. 病理と臨床 2009; 27: 126~131.
- 2) Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors. 2nd ed. St. Louis: CV Mosby, 1988; 861~881.
- 3) Hayashi T, Tsuda N, Iseki M. et al. Primary Chondrosarcoma of the Lung, A Clinicopathologic Study. Cancer 1993; 72: 69~74.
- 4) 横村光司, 須田隆文. 稀な肺疾患, 肺肉腫. 呼吸 2013; 32: 259~265.
- 5) Kalhor N, Suster S, Moran CA. Primary pulmonary chondrosarcoma: a clinicopathologic study of 4 cases. Hum Pathol 2011; 42: 1629~1634.
- 6) Colby TV, Koss MN, Travis WD. Tumors of the lower respiratory tract, Atlas of tumor pathology, third series, fasc. 13, Armed Forces Institute of Pathology 1995; 384~385.
- 7) Leslie KO, Wick MR. Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach, Pattern Recognition series 2011; 467~471.
- 8) 石田剛. 骨腫瘍の病理 東京: 文光堂 2012; 164~204.
- 9) 深山正久, 野口雅之, 松野吉宏. 肺癌(腫瘍病理鑑別診断アトラス) 東京: 文光堂 2014; 154~156.
- 10) 下里幸雄, 井内康輝, 他. 肺(腫瘍鑑別診断アトラス) 第2版 東京: 文光堂 2004; 212~213.

症例報告

びまん性硬化型乳頭癌の二例

社会医療法人 博愛会相良病院 病理診断科¹⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科病理学分野²⁾
北園 暢子¹⁾ 前田ゆかり¹⁾ 永尾 聡子¹⁾ 皆倉 愛美¹⁾
大井 恭代¹⁾ 畑中 一仁²⁾

【内容抄録】

背景：びまん性硬化型乳頭癌は甲状腺乳頭癌の特殊型で、臨床的に慢性甲状腺炎として経過観察される症例があり、その正確な診断が重要である。今回、細胞診にてびまん性硬化型乳頭癌が推定された2例を経験したので報告する。

症例：症例1は頸部腫脹を認めた30代女性、症例2は甲状腺機能低下症で加療中の20代女性で、2例とも超音波検査にて甲状腺のびまん性の腫大とともに微細な高エコーと低エコーがみられた。腫瘍性変化の可能性が否定できないため穿刺吸引細胞診が施行された。細胞診では通常の甲状腺乳頭癌の細胞像に加え、多数のリンパ球、砂粒小体および扁平上皮化生様異型細胞が多数みられた。甲状腺全摘検体の病理組織診断はびまん性硬化型乳頭癌で、郭清リンパ節に多数の転移を認めた。

結論：細胞診にて定型的な乳頭癌所見に加え、多数のリンパ球、砂粒小体、扁平上皮化生を認めた場合、臨床情報と併せてびまん性硬化型乳頭癌の推定は可能と考える。びまん性硬化型乳頭癌は臨床的に良性と診断されることがあるので、その臨床像と細胞像を把握することは本亜型の診断に重要である。

Key words : Thyroid gland, Cytology, Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma, Case report

はじめに

びまん性硬化型乳頭癌(Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma; DSV-PTC)は甲状腺乳頭癌の特殊型の一つである¹⁾。若年の女性に多く、甲状腺のびまん性腫大がみられることから、臨床的に慢性甲状腺炎として経過観察とされることが多く、しばしば良悪性の鑑別が問題となる²⁾。今回我々は、細胞診にてDSV-PTCが推定された2例を経験したので報告する。

症例

症例1

患者：30代前半女性。

現病歴：頸部の腫脹を自覚し、甲状腺のびまん性腫大と結節を指摘された。血液検査では抗サイログロブリン抗

体4000 IU/mL以上と高値であり、マイクロゾームテストも1600倍と高値であった。

症例2

患者：20代後半女性。

現病歴：甲状腺機能低下症にて内服治療中に右側頸部(リンパ節)の腫脹を自覚し圧痛も出現した。血液検査では抗サイログロブリン抗体702.2 IU/mLおよび抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体47.58 IU/mLと高値であった。

超音波検査所見

症例1, 2ともに甲状腺のびまん性の腫大を認め、全体的に微細な高エコーがみられた。2例とも右葉中極に低エコー域を認め(写真1)、症例2では右頸部に腫大したリンパ節が多数みられた。また、症例1でも腫大した頸部リンパ節が多数認められた。超音波診断は慢性甲状腺炎であったが、リンパ節の腫大がみられたことから、びまん性硬化型乳頭癌が鑑別診断として挙げられた。2例ともに右葉中極の低エコー域から穿刺吸引細胞診が施行された。

細胞学的所見

直接塗抹標本作製後、穿刺針をLBC保存液にて洗浄しLBC標本作製した。

直接塗抹標本では、2例とも多数のリンパ球を背景に、異型細胞が集塊ないし散在性に出現し、乳頭状の集塊も認められた。また、砂粒小体が背景や集塊中に多数みら

Two cases of diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma

Yoko KITAZONO (CT, JSC)¹⁾

Yukari MAEDA (CT, IAC)¹⁾

Satoko NAGAO (CT, IAC)¹⁾

Manami KAIKURA (CT, IAC)¹⁾

Yasuyo OHI (MD)¹⁾

Kazuhito HATANAKA (MD)²⁾

1) Department of Pathology, Hakuikai Sagara Hospital

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

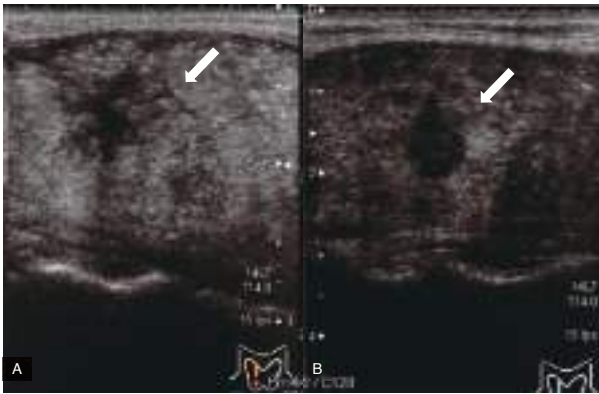


写真1. 甲状腺超音波画像

甲状腺はびまん性に腫大し、全体的に微細な高エコーがみられる。右葉中極に低エコー域を認める。(A: 症例1, B: 症例2)

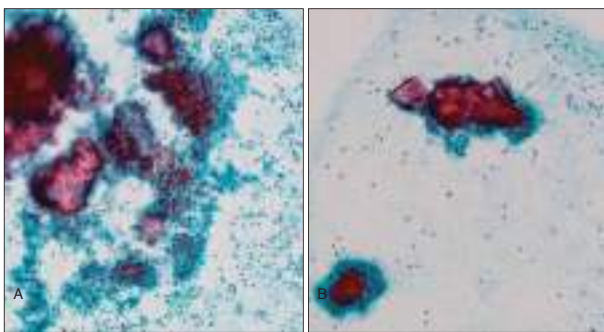


写真2. 穿刺吸引標本細胞像

背景に多数のリンパ球, 砂粒小体が見られる。(A: 症例1, B: 症例2, Pap染色, $\times 10$)

れ(写真2), 異型細胞に取り囲まれているような像も多く認められた(写真3)。2例とも核はすりガラス状で、一部に核溝, 核内細胞質封入体を伴っていた(写真4)。また、広く厚みのある細胞質を有する扁平上皮化生様異型細胞が、症例1ではシート状または孤立散在性に、症例2では渦巻き球状の集塊で認められ、細胞間橋様所見がみられた(写真5)。症例1の扁平上皮化生様異型細胞の核にはすりガラス状のものが含まれており、一部で核溝や核内細胞質封入体を認めた。症例2では変性した顆粒状のクロマチンがみられた。

LBC標本では、2例とも細胞質および核の濃染傾向がみられ、すりガラス状核の観察が困難であった。その他の所見は直接塗抹標本と同様の所見であった。

細胞所見および臨床所見(若年女性, 甲状腺びまん性腫大)より2例ともDSV-PTCを疑った。

病理学的所見

肉眼所見

症例1 : 右葉から峡部にかけてびまん性に腫大し、剖面では右葉ほぼ全体から峡部にかけて境界不明瞭な白色から乳白色調の混濁した充実性腫瘍を認め、黄白色調を呈する結節状の部分も混在していた(写真6A, B)。

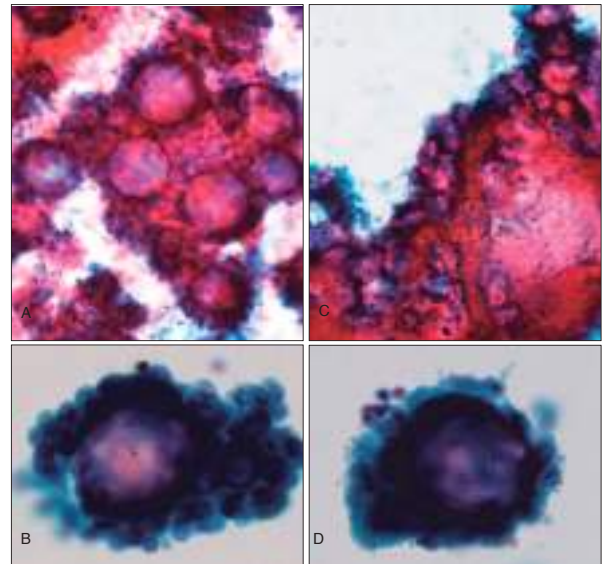


写真3. 穿刺吸引標本細胞像

集塊中に多数の砂粒小体が見られる。(A, B: 症例1, C, D: 症例2, A, C: 直接塗抹標本, Pap染色 $\times 20$, B, D: LBC標本, Pap染色 $\times 40$)

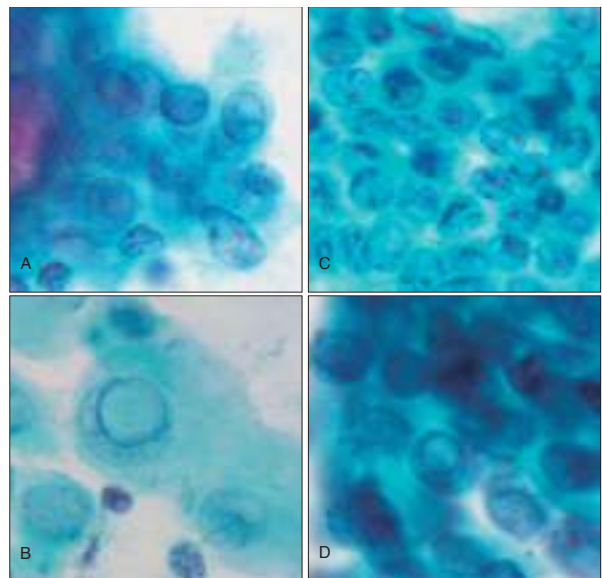


写真4. 穿刺吸引標本細胞像

すりガラス状核, 核溝, 核内細胞質封入体を認める。(A, B: 症例1, C, D: 症例2, A, B, C: 直接塗抹標本, D: LBC標本, Pap染色 $\times 100$)

症例2 : 右葉の腫大を認め、剖面で1 cm 弱の白色結節とその周囲に広がる黄色調病変を認めた(写真6C, D)。

組織所見

2例ともすりガラス状の核を有する腫瘍細胞が乳頭状構造を呈して増殖し、核溝や核内細胞質封入体を認めた。間質には濾胞形成を伴うリンパ球浸潤や線維化が目立ち、多数の砂粒小体, 扁平上皮化生を伴っていた(写真7)。高度なリンパ管侵襲もみられた(写真8)。なお、症例2の右葉の白色結節では硝子化を伴う線維化が目立ち、内部には乳頭癌が認められた。なお、肉眼的に症例1では

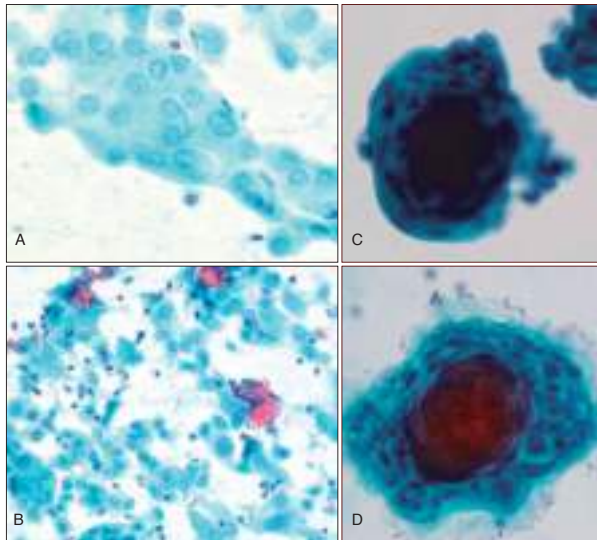


写真5. 穿刺吸引標本細胞像

広く厚みのある細胞質をもつ扁平上皮化生様異型細胞。(A, B: 症例1, C, D: 症例2, A, B, D: 直接塗抹標本, C: LBC標本, Pap染色 ×40)

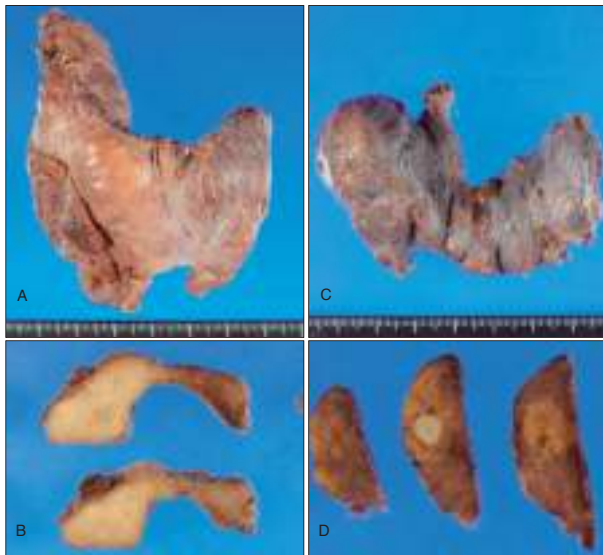


写真6. 摘出標本肉眼像

A, B(症例1): 右葉から峡部にかけてびまん性に腫大し、断面では境界不明瞭な白色から乳白色調の充実性腫瘍を認める。
C, D(症例2): 右葉の腫大を認め、断面では1 cm 弱の白色結節とその周囲に広がる黄色調病変を認める。

右葉全域および峡部、症例2では右葉に病変がみられたが、組織学的には2例とも左葉のリンパ管内に癌が広がっていた。背景の甲状腺ではリンパ濾胞の目立つ慢性甲状腺炎を認めた。郭清リンパ節には多数の転移を認めたが(症例1: 34/74, 症例2: 45/105), 2例とも肺を含めて遠隔転移はみられなかった。

考察

DSV-PTCはCrileらにより1953年に初めて報告され³⁾, 1985年にVickeryらにより“diffuse sclerosing variant”と命名された⁴⁾。甲状腺癌取扱規約では乳頭癌の特殊型と

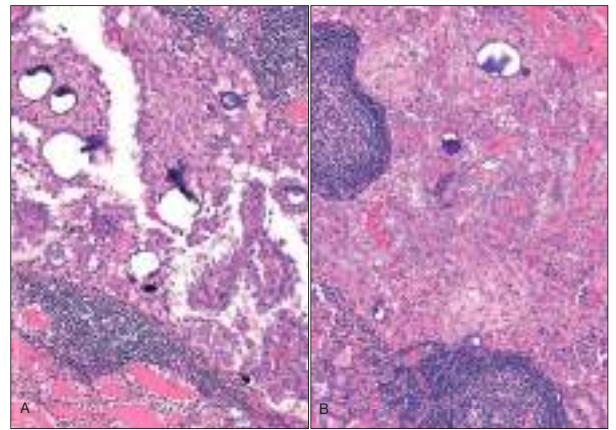


写真7. 摘出標本組織像

腫瘍細胞が乳頭状構造を呈して増殖し、びまん性に浸潤している。間質にはリンパ濾胞の形成や線維化もみられ、砂粒小体および扁平上皮化生を伴っている。(A: 症例1, B: 症例2, H.E. ×10)

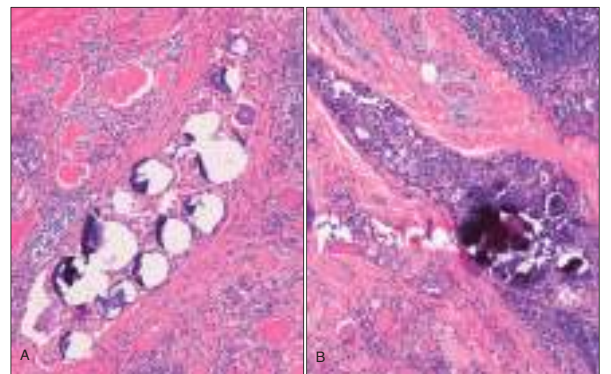


写真8. 摘出標本組織像

リンパ管侵襲を認める。(A: 症例1, B: 症例2, H.E. ×10)

分類されており¹⁾, 全乳頭癌の0.1~5.3%の頻度とされる^{5) 6)}。臨床的には小児および若年の女性に好発し、甲状腺内に明らかな結節を形成しないことが大きな特徴とされている。また、抗サイログロブリン抗体や抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体などの抗甲状腺自己抗体の上昇がみられることが多く、慢性甲状腺炎との鑑別が問題となる⁷⁾。超音波所見では、甲状腺のびまん性腫大を認め、微細多発の高エコーが片葉全体、あるいは甲状腺全体に出現し、所属リンパ節の腫大が高率であるとされている⁸⁾。今回の2例もこれらの臨床所見および超音波所見に合致した。

病理組織学的には、乳頭状ないし小胞巣を形成して、びまん性の浸潤・増殖を呈する通常の乳頭癌を認めるが、顕著なリンパ管侵襲がみられ、広範な扁平上皮化生、間質の硝子化、強いリンパ球・形質細胞の浸潤、豊富な砂粒小体などを伴う⁷⁾。2例ともこれらの特徴がみられた。なお、症例1と2で肉眼像が異なっているが、これは症例1では線維化、リンパ球浸潤、砂粒小体および扁平上皮化生が症例2よりも目立つことに起因すると考えられる。DSV-PTCではリンパ節(100%)や肺などへの遠隔

転移(25%)が高頻度にみられるが⁹⁾,術前にDSV-PTCであることが判明している場合には,甲状腺全摘術と広範囲なリンパ節郭清術により予後は比較的良好とされる¹⁰⁾.

細胞所見では,単層シート状ないし乳頭状集塊,背景の多数のリンパ球,砂粒小体,扁平上皮化生,充実性のボール様集塊,ハローボール様集塊,ホブネイル様細胞や隔壁性細胞質内空胞などが報告されているが²⁾,このうち,単層シート状ないし乳頭状集塊,背景の多数のリンパ球,砂粒小体,扁平上皮化生の出現率が高いとされ⁵⁾⁶⁾,DSV-PTCの診断にはこれらの所見に注意することが重要である.但し,扁平上皮化生は通常型の乳頭癌でも11~40%の頻度で出現し,乳頭状構造部や嚢胞壁の一部に認められることが多く⁹⁾,乳頭癌の組織学的特徴の1つとしてあげられている.また,炎症,線維化,嚢胞化や梗塞などを伴う腺腫様甲状腺腫,慢性甲状腺炎で線維化や炎症細胞浸潤が強い症例にも扁平上皮化生がみられることがあり¹¹⁾,非常に稀ではあるが大部分に扁平上皮化生を伴った慢性甲状腺炎の症例も報告されている¹²⁾.なお,今回の症例ではLBC標本でも検討を行った.一般にLBC標本では直接塗抹に比べて標本作製が煩雑,コスト増加などの短所があるが,不適正率の減少,塗抹操作による変性がない,免疫細胞化学染色が容易などの長所がある.LBC標本での細胞学的特徴として,背景成分(赤血球やコロイド等)の減少,重積性の少ない立体的な塗抹,細胞質や核の濃染傾向などとともに,乳頭癌でのすりガラス状核の観察が難しくなるとされている¹³⁾.我々の症例でも,細胞質や核の濃染傾向がみられ,乳頭癌のすりガラス状核は観察困難であったが,直接塗抹ではすりガラス状核は容易に観察可能であった.

細胞診において重要となる鑑別診断は,通常型乳頭癌で多数の砂粒小体を認める症例や腫瘍関連リンパ球の増殖を伴う症例であり,DSV-PTCに出現率の高い細胞所見に注目して鑑別する必要がある.慢性甲状腺炎でも,背景の多数のリンパ球や扁平上皮化生を認める場合があるが,単層シート状や乳頭状集塊,核内細胞質封入体や核溝,砂粒小体などの細胞所見に注意すれば良悪の鑑別は可能であると考え.なお,DSV-PTCでは線維化した硬い組織から穿刺吸引される可能性があり,その場合には採取細胞量が少ないため細胞像での鑑別が困難となる可能性があるが,若年の患者で微細石灰化を伴うびまん性の甲状腺腫大といった臨床情報を加味しDSV-PTCを鑑別診断にあげることが大切である.実際,DSV-PTCを細胞診により確定診断するためには,細胞像のみではなく,年齢,画像などの詳細な臨床情報の提供を受け,総合的に診断することが必須であるという報告がなされており¹⁴⁾,我々の2例もそれに合致するものであった.

まとめ

細胞診でDSV-PTCを推定した2症例を報告した.細

胞診にて定型的な乳頭癌細胞に加え,多数のリンパ球,砂粒小体,扁平上皮化生がみられた場合,臨床情報と併せることでDSV-PTCの推定は可能と考えられた.臨床的には慢性甲状腺炎と診断されることがあるので,その臨床像や細胞像を把握することはDSV-PTCの診断に重要である.

Summary

Background: Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma (DSV-PTC) is an uncommon subtype of thyroid papillary carcinoma. Clinically, DSV-PTC is often regarded as benign disease such as chronic thyroiditis. Therefore, it is important to make an accurate diagnosis of DSV-PTC in cytological examination. We report herein two cases of DSV-PTC with cytological features.

Case: The patients were a 30-years-old woman with cervical swelling and a 20-year-old-woman under treatment for hypothyroidism. Clinically, they were patients with suspected chronic thyroiditis. Cytological examination showed characteristic features of papillary carcinoma with abundant lymphocytes, psammoma bodies and squamous metaplasia in both cases. Histological examination disclosed DSV-PTC with numerous lymphocytes infiltration, psammoma bodies and squamous metaplasia. Multiple cervical lymph nodes metastases were also detected.

Conclusion: For making an accurate diagnosis of DSV-PTC, it is important to understand the characteristic cytological findings of DSV-PTC such as numerous lymphocytes infiltration, psammoma bodies and squamous metaplasia, and refer to clinical information.

参考文献

- 1) 甲状腺外科研究会編. 甲状腺癌取扱い規約(第6版). 東京;金原出版, 2005.
- 2) 越川卓, 高木希, 廣川満良. 甲状腺びまん性硬化型乳頭癌の細胞像, 日本臨床細胞学会雑誌 2014; 53(6): 515~520.
- 3) Crile, G.Jr., Fisher, E.R. Simultaneous occurrence of thyroiditis and papillary carcinoma; Report of two cases. Cancer 1953; 6: 57~62.
- 4) Vickery, A.L., Carcangiu, M.L., Johannessen, J.V., et al. Papillary carcinoma. Semin Diag Pathol, 1985; 2: 90~100.
- 5) Bongiovanni, M., Triponez, F., McKee, T.A., et al. Fine-needle aspiration of the diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma masked by florid lymphocytic thyroiditis; A potential pitfall: A case report and review of the literature. Diagn Cytopathol 2009; 37:

671~675.

- 6) Takagi, N., Hirokawa, M., Nobuoka, Y., et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: a study of fine needle aspiration cytology in 20 patients. *Cytopathology* 2013; doi: 10.1111/cyt.12076.
- 7) 廣川満良, 延岡由梨. B-V 甲状腺 乳頭癌 (いろいろな種類). 元井信, 畠 榮, 村上渉・他編著, 細胞診断マニュアル 細胞像の見方と診断へのアプローチ. 東京: 篠原出版新社, 2014: 156~157.
- 8) 小林薫. B 甲状腺の悪性の疾患 B-1 乳頭癌. 日本乳癌甲状腺超音波医学会, 甲状腺用語診断基準委員会編集, 甲状腺超音波診断ガイドブック (改正第2版). 東京: 南江堂, 2012: 61~72.
- 9) 加藤良平. I. 悪性腫瘍 1. 乳頭癌. 坂本穆彦, 廣川満良 編集, 腫瘍病理鑑別診断アトラス 甲状腺癌. 東京: 文光堂, 2011: 16~29.
- 10) Fujimoto, Y., Obara, T., Ito, Y., et al. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid clinical importance, surgical treatment, and follow-up study. *Cancer* 1990; 66: 2306~2312.
- 11) 廣川満良. II. 扁平上皮化生とモルラ. 坂本穆彦, 廣川満良 編集, 腫瘍病理鑑別診断アトラス 甲状腺癌. 東京: 文光堂, 2011: 133~142.
- 12) Ryska, A., Ludvíková, M., Rydlová, M., et al. Massive squamous metaplasia of the thyroid gland-report of three cases. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 99~106.
- 13) 鈴木彩菜, 廣川満良, 宮内 昭. 甲状腺における液状化検体細胞診, 内分泌甲状腺外会誌 2014; 31 (2): 120~124.
- 14) 菊地美保, 三田和博, 北村和久・他. 甲状腺びまん性硬化型乳頭癌の1例, 日本臨床細胞学会雑誌 2004; 43(4): 276~280.

症例報告

上咽頭に発生した滑膜肉腫の1例

佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科¹⁾ 佐賀大学医学部 耳鼻咽喉科²⁾

佐賀大学医学部 病因病態科学 診断病理学分野³⁾

北村 捷¹⁾ 甲斐 敬太¹⁾ 佐藤慎太郎²⁾ 中村 光男¹⁾ 次富 久之¹⁾
山崎真希子^{1) 3)} 増田 正憲³⁾ 高瀬ゆかり³⁾ 倉富勇一郎²⁾ 相島 慎一^{1) 3)}

【内容抄録】

背景：滑膜肉腫 (Synovial sarcoma) が頭頸部領域に発生するのは稀である。今回、我々は上咽頭に発生した滑膜肉腫の1例を経験したのでその細胞像を中心に報告する。

症例：30歳代男性。鼻閉を主訴に近医耳鼻科を受診。内視鏡検査で上咽頭に表面平滑な腫瘤を指摘された。精査加療目的で当院耳鼻科に紹介となり、全身麻酔下の腫瘍生検が施行された。生検標本の捺印細胞像では、出血性背景に紡錘形の異型細胞が散在性あるいは軽度の接着性を有する小集塊として出現していた。核は比較的均一で紡錘形から楕円形、クロマチンは微細顆粒状で軽度増量し、1～数個の小型核小体を認めた。また、上皮性結合を示す異型細胞が小集塊で認められた。組織学的には、間葉系腫瘍を示唆する紡錘形異型細胞と、上皮への分化を示唆する円形核を有する異型細胞が二相性に増生しており、滑膜肉腫が疑われる所見であった。RT-PCR およびダイレクトシーケンス法により、SS18-SSX1 融合遺伝子が検出され、滑膜肉腫と確定診断された。

結語：稀ではあるが、上咽頭にも滑膜肉腫が発生しうる。確定診断には融合遺伝子の検出が重要であるが、まず組織診あるいは細胞診で滑膜肉腫を鑑別に挙げるのが診断過程として重要である。

Key words : Synovial sarcoma, Epipharynx, Biphasic, Cytology, Case report

はじめに

滑膜肉腫 (Synovial sarcoma) は、軟部悪性腫瘍の5～10%を占め、若年成人の四肢の大関節近傍に好発し、頭頸部領域での発生は稀である^{1, 2)}。今回、我々は上咽頭に発生した滑膜肉腫の1例を経験したので、その細胞像を中心に若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者：30歳代男性。

主訴：鼻閉。

既往歴：25歳時に外傷による右示指不全切断に対し、再接着術。

現病歴：10年ほど前から鼻閉を自覚していた。近医耳鼻科を受診し、内視鏡検査で上咽頭に表面平滑な腫瘤を指摘され、精査加療目的で当院耳鼻咽喉科に紹介となった。

血液検査所見および画像所見

初回受診時は血算・生化学検査に異常所見を認めなかったが、術前検査において、軽度の肝機能障害 (AST 72U/l, ALT 146U/l, ALP 531U/l, γ -GTP 378U/l) が認められた。当院で施行した内視鏡検査では、上咽頭右側に表面平滑な腫瘤が認められた (写真1)。頸部造影CTでは、上咽頭右側壁～後壁にかけて4×3×2cmの辺縁平滑な充実性腫瘤を認め、腫瘤の辺縁は比較的平滑で、内部は全体に淡い増強効果がみられた。頸部造影MRIでは、5×4×3cmの分葉状の腫瘤を認め (写真2矢印)、腫瘤内部はT1強調像で低信号、T2強調像で比較的均一な高信号を示した。画像所見からは、上咽頭癌、悪性リンパ腫、アデノイド増殖症などが鑑別に挙げられた。全身麻酔下での腫瘍生検が施行され、併せて術中迅速病理診断および捺印細胞診が行われた。

A case of synovial sarcoma arising in epipharynx

Sho KITAMURA (MT)¹⁾

Keita KAI (MD)¹⁾

Shintaro SATO (MD)²⁾

Mitsuo NAKAMURA (CT. IAC)¹⁾

Hisayuki THUGITOMI (CT. IAC)¹⁾

Makiko YAMASAKI (MD)^{1) 3)}

Masanori MASUDA (MD)³⁾

Yukari TAKASE (MD)³⁾

Yuichiro KURATOMI (MD)²⁾

Shinichi AISHIMA (MD)^{1) 3)}

1) Department of Pathology, Saga University Hospital

2) Department of Otolaryngology, Saga University, Faculty of Medicine

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



写真1. 内視鏡画像
上咽頭右側に表面平滑な腫瘍が認められる。

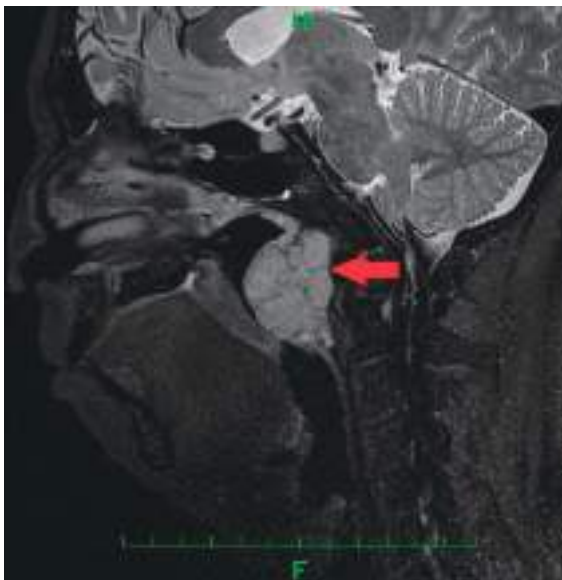


写真2. 頸部造影MRI (T2強調画像)
5 × 4 × 3 cm の分葉状の腫瘍を認め、腫瘍内部は T2 強調画像で比較的均一な高信号を示す (矢印)。

腫瘍捺印細胞所見

好中球およびリンパ球を伴う出血性背景に、紡錘形の異型細胞が散在性あるいは軽度の接着性を有する小集塊として出現し、一部には上皮様結合を示す異型細胞が小集塊で認められた (写真3)。紡錘形異型細胞の核は比較的均一で、紡錘形から楕円形、クロマチンは微細顆粒状で軽度増量し、1～数個の小型核小体を認めた (写真4)。一方、上皮性結合を示す異型細胞は類円形核を有し、細胞質に乏しく、クロマチンは微細顆粒状で増量し、小型核小体を1～数個認めた (写真5)。2種類の異型細胞は、核の形態ならびに出現形式に違いがあるものの、核小体および核クロマチンパターンは類似していた。また、背景にはこれら2種類の異型細胞の一部と思われる裸核状の細胞が孤立散在性に出現していた。

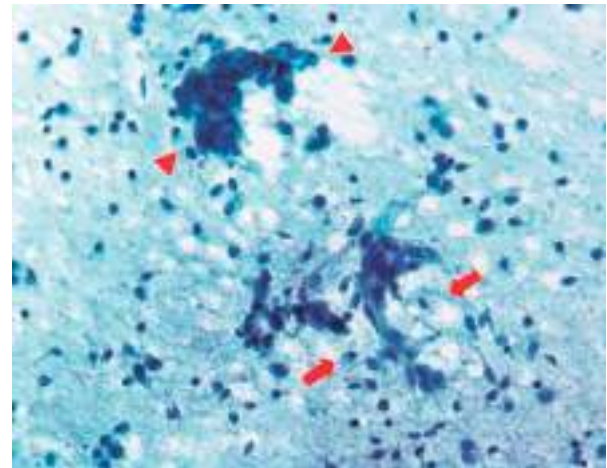


写真3. 腫瘍捺印細胞像 (Pap. 染色, 対物×20)
出血性背景に、紡錘形の異型細胞が散在性あるいは軽度の接着性を有する小集塊として出現し (矢印), 一部には上皮様結合を示す異型細胞が小集塊で認められる (矢頭)。

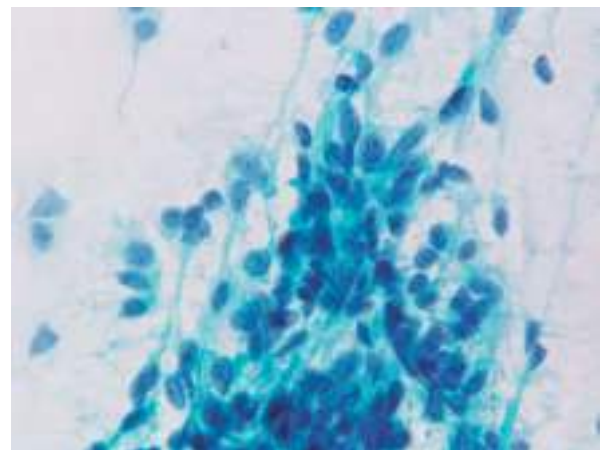


写真4. 腫瘍捺印細胞像 (Pap. 染色, 対物×40)
紡錘形異型細胞は緩い結合性を示し、核は紡錘形から楕円形、クロマチンは微細顆粒状で軽度増量し、1～数個の小型核小体を認めた。

病理組織所見

迅速病理診断時の凍結切片では、腺上皮様の細胞と紡錘形細胞の密な腫瘍性増殖を認めた (写真6)。扁平上皮癌や癌肉腫、滑膜肉腫などの二相性を呈する悪性腫瘍が鑑別として挙げられたが、凍結切片での確定診断は困難であった。ホルマリン固定後の生検標本においても、間葉系腫瘍を示唆する紡錘形異型細胞と、上皮への分化を示唆する円形核を有する異型細胞の二相性増殖が認められた (写真7)。核分裂像は認められなかった。免疫組織化学的に、異型細胞は一様に Vimentin 陽性で、上皮への分化が示唆される部分では Cytokeratin (CK) AE1/AE3 および上皮膜抗原 (EMA) が陽性であり、扁平上皮癌との鑑別を目的に行った p40 は全体で陰性だった (写真8)。以上の所見より、上皮性分化を呈する間葉系腫瘍が示唆され、二相性の滑膜肉腫 (Synovial sarcoma, biphasic type)

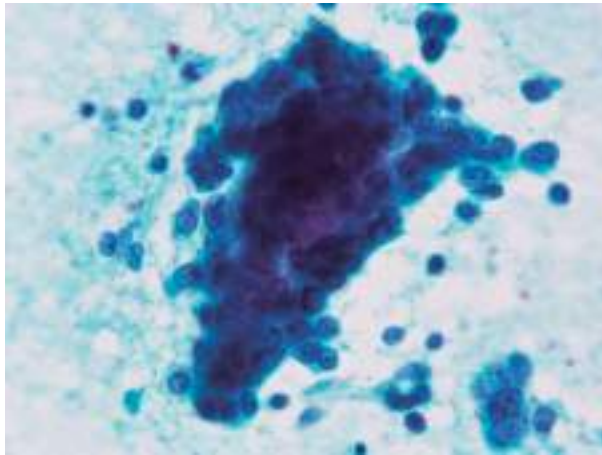


写真5. 腫瘍擦印細胞像 (Pap. 染色, 対物×40)
 上皮性結合を示す異型細胞は重積のある集塊で出現し, 核は類円形, クロマチンは微細顆粒状で増量し, 小型核小体を1~数個認めた.

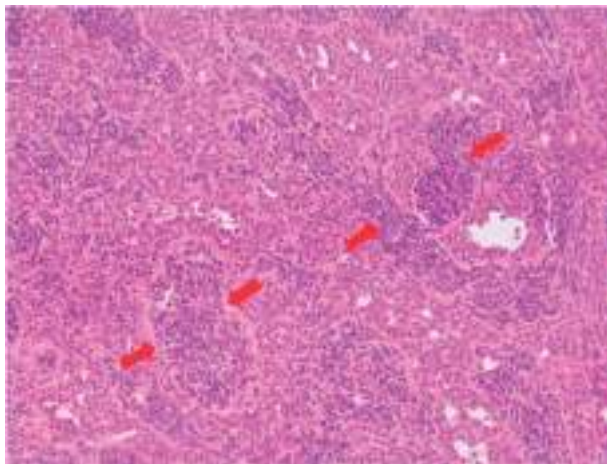


写真6. 迅速凍結切片組織像 (H.E 染色, 対物×10)
 上皮様の細胞と紡錘形細胞 (矢印) の密な腫瘍性増殖を認める.

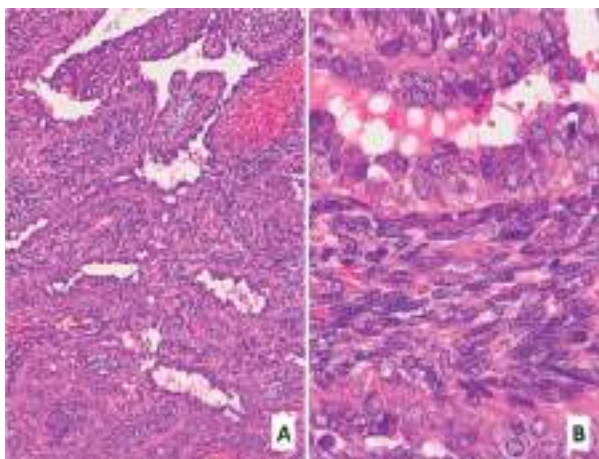


写真7. 生検組織像 (H.E 染色)
 A: 間葉系腫瘍を示唆する紡錘形異型細胞と上皮への分化を示唆する異型細胞の二相性増殖が認められる. 一部には腺管様構造もみられる. (対物×10)
 B: 紡錘形異型細胞 (下部) と上皮性異型細胞 (上部) 強拡大像. (対物×40)

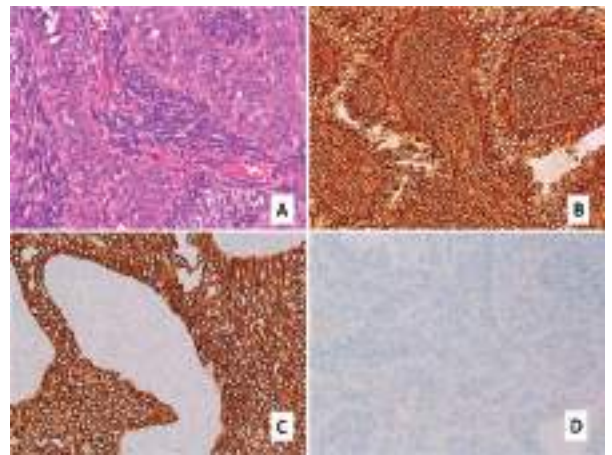


写真8. H.E 染色(A) および免疫組織化学所見(B-D)
 A: H.E 染色 (対物×20). 紡錘形異型細胞と上皮性異型細胞を認める.
 B: Vimentin は紡錘形異型細胞, 上皮性異型細胞ともにびまん性に陽性である (対物×20).
 C: Cytokeratin AE1/AE3 は上皮性異型細胞のみ陽性である (対物×20).
 D: p40 は紡錘形異型細胞, 上皮性異型細胞ともに陰性である (対物×20).

と診断された. その後, RT-PCR およびダイレクトシーケンス法により, *SS18-SSX1* 融合遺伝子が検出され, 滑膜肉腫の診断が確認された.

臨床経過

組織型の確定後, 残存腫瘍に対し重粒子線による治療が行われた (炭素イオン線治療, 70.4GyE/32回). 治療後腫瘍は画像上ほぼ消失し, 治療効果判定はCR (Complete Response) であった. 術後約1年半が経過した現在, 明らかな再発あるいは転移は認められず, 定期外来フォロー中である.

考察

悪性軟部腫瘍取扱い規約³⁾では, 滑膜肉腫は「その他の腫瘍 (miscellaneous tumors)」の悪性腫瘍の項に分類されている. 比較的頻度の高い肉腫の一つであり, 未分化多型肉腫, 脂肪肉腫, 横紋筋肉腫に次いで多いとされる⁴⁾. 若年成人 (15~40歳) に好発し, 好発部位は四肢の大関節近傍とされ¹⁾, 特に下肢に多く発生 (下肢: 70.9%, 上肢: 23.9%)⁵⁾ する. また稀ではあるが, 軟部組織以外の実質臓器などから発生する場合もあり, 本症例は上咽頭に発生した. 頭頸部領域における発生は滑膜肉腫全体の3~10%ほどで^{1, 6, 7)}, 舌や喉頭に発生したとの報告もある^{8, 9)}.

本腫瘍には「滑膜」という名称が用いられているが, その由来は滑膜組織ではなく, 胎生期中胚葉からできる間葉系細胞が腫瘍化したものではないかと推測されている¹⁰⁾. 正常な滑膜には通常明らかな上皮性分化は認められないが, 滑膜肉腫は真の上皮性分化を示す代表的な

肉腫である¹¹⁾。

病理組織学的に、滑膜肉腫は構成される異型細胞成分により大きく3つの組織亜型に分類される³⁾。上皮性細胞成分と紡錘形細胞成分の二相で構成されている二相型滑膜肉腫 (biphasic synovial sarcoma)、紡錘形細胞成分のみで構成されている単相線維型滑膜肉腫 (monophasic fibrous synovial sarcoma) および上皮性細胞成分のみで構成されている単相上皮型滑膜肉腫 (monophasic epithelial synovial sarcoma) である。その他として低分化型や石灰化型が含まれることもあるがその頻度は低い¹⁾。本症例は明瞭な上皮性細胞と間葉系腫瘍を示唆する紡錘形細胞が二相性に増生しており、典型的な biphasic synovial sarcoma といえる組織像であった。二相型の滑膜肉腫には通常上皮の腺管様構造がみられ¹⁾、本症例においても、一部に腺管様構造がみられた。

二相型の滑膜肉腫は扁平上皮癌 (紡錘細胞癌)、腺癌、癌肉腫との鑑別が問題となる場合がある。本症例においても発生した場所が上咽頭であったことから、扁平上皮癌も鑑別に挙げたが、上皮性細胞と紡錘形細胞の二相性が顕著で核異型が比較的軽度であり、免疫組織化学で p40 が陰性だったことから扁平上皮癌との鑑別は可能であった。滑膜肉腫は一般的な癌と比較して若年成人に多い¹⁾ という疫学も診断に有用な知見であり、CK や EMA などの上皮マーカーで、上皮への分化を免疫組織化学的に確認することも診断の一助となる。近年、診断に有用なマーカーとして、transcriptional corepressor の1つである TLE-1 (transducin-like enhancer of split 1) が報告されているが、その特異度には議論の余地がある^{1,12)}。

滑膜肉腫に特異的な遺伝子異常として、ほぼ全ての症例に、染色体相互転座 t (X; 18) (p11.2; q11.2) が存在し、この転座により正常細胞には存在しない融合遺伝子が形成されることが明らかとなっている^{1,13)}。融合遺伝子には、Xp11.2に存在する遺伝子の種類により SS18-SSX1, SS18-SSX2 あるいは SS18-SSX4 が存在する¹³⁾。二相型滑膜肉腫の大多数には SS18-SSX1 が検出され、SS18-SSX2 の大部分は単相線維型滑膜肉腫であることが知られており、SS18-SSX4 は非常に稀である¹⁾。この腫瘍特異的な染色体相互転座や融合遺伝子 SS18-SSX を検出することが、滑膜肉腫の診断上重要である。

捺印細胞像においても二相型滑膜肉腫の組織学的特徴である上皮性細胞と紡錘形細胞の二相性は保持されていた。しかし、出現細胞の大部分は紡錘形異型細胞であり、上皮性異型細胞の集塊は少数であった。元井ら¹¹⁾ は二相型滑膜肉腫において上皮性細胞の出現が少ない点を考慮すると、単相線維型滑膜肉腫と同様に紡錘形細胞が出現する間葉系腫瘍との鑑別が問題になると報告している。上皮性細胞を見出せたとしても、次いで腺癌や癌肉腫、扁平上皮癌の亜型である紡錘細胞癌との鑑別が必要になるが、滑膜肉腫でみられる上皮性異型細胞の核は円形均一で異型性は少なく、クロマチンは微細顆粒

状で増量に乏しい点が特徴である¹¹⁾。本症例の細胞学的所見も、これらの報告と一致していた。

滑膜肉腫の治療は外科的広範切除が第一選択である^{4, 7-9)}。しかし、頭頸部領域においては解剖学的理由から根治切除が困難である症例も多く、放射線療法や化学療法が併用されることが多い。本症例は重粒子線治療が奏効した症例であった。重粒子線治療は、酸素濃度や細胞分裂周期の影響を受けにくく、いわゆる放射線抵抗性腫瘍にも効果が期待できるとされている¹⁴⁾。腫瘍の発生部位による適応制限はないとされているが、腫瘍の大きさや年齢を考慮する必要があり、より正確で精密な治療計画と照射を行うことが不可欠である¹⁴⁾。また、滑膜肉腫はリンパ節転移とともに、比較的高い確率で血行性に転移することも多く、予後不良とされている。頭頸部発生の滑膜肉腫は四肢発生例より予後が良好との報告もあり、四肢発生例と同じく外科的切除により良好な予後が期待できる^{15,16)}。本症例は重粒子線治療により腫瘍は消失したが、術後数年経過してから局所再発や転移を起こすことも多いため¹⁷⁾、長期の経過観察が必要と考えられる。

まとめ

非常に稀な上咽頭に発生した滑膜肉腫の1例を報告した。紡錘形細胞と上皮性細胞の二相性に着目することができれば、捺印細胞診で滑膜肉腫を鑑別に挙げることも可能と思われた。滑膜肉腫の確定診断には融合遺伝子の検出が必要となるが、まず、組織像あるいは細胞像から滑膜肉腫を鑑別として挙げるのが診断過程として重要である。

謝辞

本症例の病理診断に際し、融合遺伝子の検索と貴重な助言をいただきました。九州大学大学院医学研究院 形態機能病理 小田義直教授ならびに孝橋賢一先生、山田裕一先生に深謝いたします。

Summary

Synovial sarcomas often arise in a juxta-articular location of young adults, but rarely arise in a head and neck region. We herein present a case of synovial sarcoma arising in epipharynx region with the cytological and the histological findings. A 30-year-old Japanese man complaining nasal obstruction was admitted to our hospital for the treatment and further examination. Head and neck CT showed 4 × 3 × 2cm solid tumor at the epipharynx. Biopsy of the tumor and intraoperative frozen section analysis were performed. The touch smear of the tumor showed scattered spindle-shaped tumor cells and small cell clusters of epithelioid atypical cells. Histopathological analysis revealed the tumor was composed of the spindle-shaped tumor cells and the

epithelial cells expressing cytokeratin and partly arranged in glandular structure. Histological biphasic pattern suggested diagnosis of synovial sarcoma. Finally, *SS18-SSX1* fusion gene was detected by RT-PCR and direct sequence and this case was diagnosed as synovial sarcoma, biphasic type.

cases and review of the literature. *Cancer* 1982; 50 (2): 269-276.

17) Taylor SM, Ha D, Elluru R, et al. Synovial sarcoma of the pericricoidal soft tissue. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126: 428-429.

参考文献

- 1) 元井亨, 熊谷有紗. 滑膜肉腫. 長谷川匡, 小田義直編集, 腫瘍病理鑑別診断アトラス 軟部腫瘍. 東京: 文光堂, 2011: 116-125.
- 2) 田辺牧人, 山本悦生, 大村正樹・他. 頸部滑膜肉腫例. *耳鼻臨床* 1995; 88: 759-763.
- 3) 日本整形外科学会, 骨・軟部腫瘍委員会編. 整形外科病理 悪性軟部腫瘍取扱い規約第3版. 東京: 金原出版, 2002: 168-170.
- 4) Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors Sixth Edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2014: 1052-1070.
- 5) Cadman NL. Synovial sarcoma; an analysis of 134 tumors. *Cancer* 1965; 18: 613-627.
- 6) 宇野敏行, 小野寿之, 大槻晃直・他. 喉頭より発生した滑膜肉腫 (Synovial sarcoma) の1例. *耳喉頭頸* 1989; 61: 567-571.
- 7) 増田行広, 甲能直幸, 松村優子・他. 副咽頭間隙に発生した滑膜肉腫例. *耳鼻臨床* 2000; 93: 959-965.
- 8) 三宅伸之, 高橋宏幸, 藤原裕美・他. 舌に発生した滑膜肉腫の1例. *耳鼻臨床* 1999; 補102: 105-108.
- 9) 太田亮, 林達哉, 長門利純・他. 喉頭滑膜肉腫例. *耳鼻臨床* 2007; 100(6): 447-454.
- 10) 広瀬隆則, 工藤英治. 滑膜肉腫. *病理と臨床* 1992; 10: 1361-1367.
- 11) 元井亨, 石田剛, 堀内啓・他. 滑膜肉腫の細胞学的検討. *日本臨床細胞学会誌* 1997; 36(6): 583-588.
- 12) Kosemehmetoglu K, Vrana JA, Folpe AL. TLE1 expression is not specific for synovial sarcoma: a whole section study of 163 soft tissue and bone neoplasms. *Mod Pathol* 2009; 22: 872-878.
- 13) Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and tissue tumors. Synovial sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 133: 1-23.
- 14) 日本整形外科学会, 骨・軟部腫瘍委員会編. 整形外科病理 悪性軟部腫瘍取扱い規約第3版. 東京: 金原出版, 2002: 94-97.
- 15) Roth JA, Enzinger FM, Tannenbaum M. Synovial sarcoma of the neck: a followup study of 24 cases. *Cancer* 1975; 35(4): 1243-1253.
- 16) Shmookler BM, Enzinger FM, Brannon RB. Orofacial synovial sarcoma: a clinicopathologic study of 11 new

症例報告

尿細胞診で判定に苦慮した膀胱腫瘍の1例

宮崎大学医学部附属病院 病理部¹⁾ 同病理診断科²⁾ 同泌尿器科³⁾

同病理学講座構造機能病態学分野⁴⁾

黒木 栄輝¹⁾ 野口 裕史¹⁾ 徳満 貴子¹⁾⁴⁾ 峰松 映子¹⁾ 大野 招伸¹⁾
木田 和貴³⁾ 賀本 敏行³⁾ 前川 和也²⁾⁴⁾ 佐藤勇一郎¹⁾²⁾

【内容抄録】

背景：尿細胞診において、低異型度尿路上皮癌の判定は、しばしば困難であり、さらに若年者の場合は慎重な判断が必要とされる。今回我々は、判定に苦慮した若年者膀胱腫瘍の尿細胞診1例を報告する。

症例：20歳代、男性。肉眼的血尿を主訴に近医受診。膀胱鏡検査で、有茎性乳頭状の膀胱腫瘍を指摘され経尿道的膀胱腫瘍切除術が施行された。術前自然尿検体の細胞像では、アンブレラ細胞とともに、尿路上皮細胞が集塊状ないし孤在性に多数出現していた。これらの細胞は小型で、大小不同に乏しく、核形不整、軽度のクロマチン増量を認め疑陽性と判定した。病理組織学的にも診断は困難であったが、低悪性度乳頭状尿路上皮腫瘍と診断された。

結論：若年者の尿細胞診で、細胞異型に乏しい乳頭状集塊の出現であった為、判定に苦慮した。尿細胞診で悪性と判定し得る程度の所見が無く、良性とも判定が困難な場合は、低悪性度の乳頭状腫瘍の可能性を考慮して判定を行う必要があると思われる。低悪性度乳頭状尿路上皮腫瘍の診断には、病理医間での意見も分かれる為、本症例のような低悪性度乳頭状尿路上皮腫瘍と低異型度尿路上皮癌の鑑別については、今後も検討する必要があると思われる。

Key words : Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, Urinary bladder, Cytology

はじめに

若年者に発症する膀胱腫瘍は、高年齢層に比べ、表在性、単発性の低悪性度で、再発が少なく、予後良好であるとされている^{1) 2)}。尿細胞診において、低異型度尿路上皮癌 (Low grade Urothelial Carcinoma) や低悪性度乳頭状尿路上皮腫瘍 (Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: PUNLMP) などの低異型度尿路上皮

細胞の細胞像は、異型に乏しく、良悪性の判定が困難なことが多い³⁾。今回我々は、尿細胞診で判定に苦慮した若年者の膀胱腫瘍の1例を経験したので報告する。

症例

20歳代、男性。肉眼的血尿を主訴に近医受診され、腹部超音波で右尿管口付近に1 cm 大の腫瘍が指摘された。当院泌尿器科での腹部超音波検査、および膀胱鏡検査では、膀胱右側壁に1 cm 大の単発性の有茎性乳頭状腫瘍を認め (写真1)、膀胱腫瘍の診断で、経尿道的膀胱腫瘍切除術が施行された。

細胞学的所見

採取された尿検体を液状化検体細胞診 ThinPrep 法 (Liquid-based cytology: LBC, ThinPrep: HOLOGIC™ 社) にて標本作製した。なお、手術材料の捺印細胞は採取していない。非炎症性背景に、尿路上皮細胞が大小の集塊または孤在性に多数出現していた (写真2)。集塊は重積性を伴い、細胞密度が高く、一部に乳頭状構造や (写真3)、集塊辺縁の凹凸像が観察され (写真4)、アンブレラ細胞を伴う集塊が多数認められた (写真5)。個々の細胞は小型で、楕円形または短紡錘形核を有し、大小不同に乏しく、核形不整、軽度のクロマチン増量を認め、一部にN/C比の高い細胞や核偏在性が見られた (写真6)。またアポトーシス小体や対細胞 (pair cell) が僅かに認め

Peculiar cytologic features of papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: a case report

Eiteru KUROKI (CT, JSC)¹⁾
Hiroshi NOGUCHI (CT, IAC)¹⁾
Takako TOKUMITSU (CT, IAC)¹⁾⁴⁾
Eiko MINEMATHU (CT, JSC)¹⁾
Akinobu OHNO (CT, IAC)¹⁾
Kazutaka KIDA (MD)³⁾
Toshiyuki KAMOTO (MD)³⁾
Kazunari MAEKAWA (MD)²⁾⁴⁾
Yuichiro SATO (MD)¹⁾²⁾

- 1) Pathology Division, Miyazaki University Hospital, Faculty of Medicine, University of Miyazaki
- 2) Department of Diagnostic Pathology, Miyazaki University Hospital, Faculty of Medicine, University of Miyazaki
- 3) Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki
- 4) Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki



写真1 膀胱内の腹部超音波検査（左）と膀胱鏡検査（右）の画像所見を示す。約1 cm大の単発性の有茎性乳頭状腫瘍を認めた。

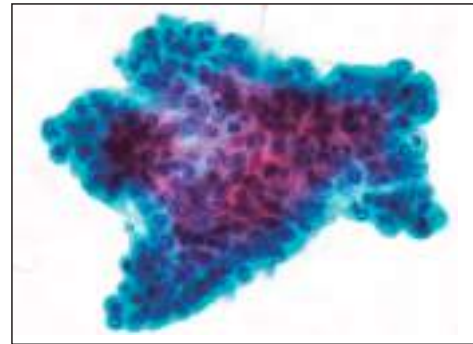


写真4 自然尿細胞診（Pap染色）×100

異型細胞集塊は細胞密度が高く、重積性を伴い、集塊の辺縁は凹凸も見られた。個々の細胞は、核形不整、クロマチンの増量を認めた。

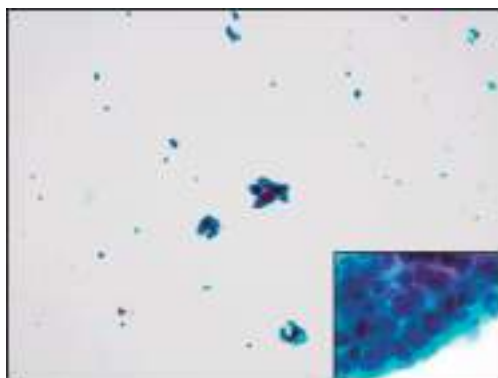


写真2 自然尿細胞診（Pap染色）

非炎症性背景に、核の大小不同性に乏しい尿路上皮細胞が大小様々な集塊状、または孤在性に多数出現。左×10（挿入図 右下×100）

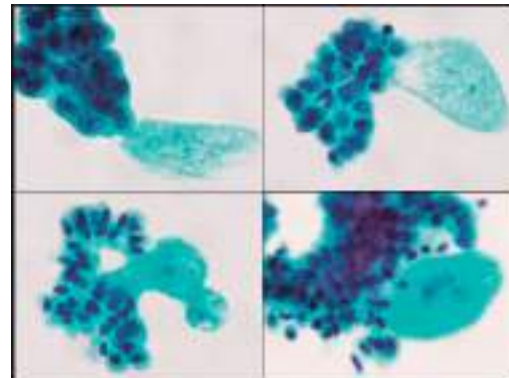


写真5 自然尿細胞診（Pap染色）×100

アンブレラ細胞を伴った異型細胞集塊を多数認めた。

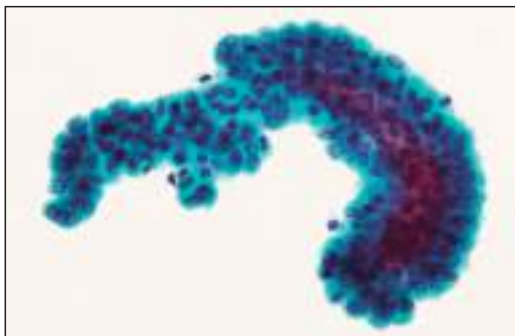


写真3 自然尿細胞診（Pap染色）×100

乳頭状構造を呈した異型細胞集塊を認めた。

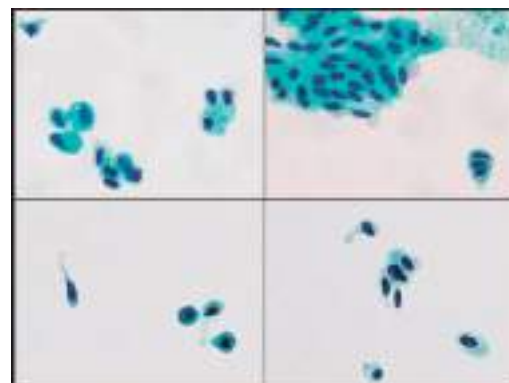


写真6 自然尿細胞診（Pap染色）×100

異型細胞集塊の周辺には、集塊を形成している異型細胞と同様の細胞が、小集塊状、または孤在性に出現しており、N/C比の高い細胞や核偏在性も認めた。

られた。低異型度尿路上皮癌を考えたが、アンブレラ細胞を伴う異型細胞集塊が多数出現していたこと、また若年者であったことから、乳頭腫やPUNLMPの可能性を考慮し、判定は疑陽性：Atypical cellsとした。

病理組織学的所見

組織像では、線維性の結合組織を伴って、尿路上皮細胞がやや不規則な乳頭状に増殖していた（写真7）。乳頭状病変の表面のほぼ全域が、アンブレラ細胞に覆われて

いた（写真8左）。一部の腫瘍細胞には核溝が見られたが、核腫大やクロマチンの増量に乏しく、核分裂像は認められなかった（写真8右）。核異型が軽度であり、核の極性も保たれ、若年者であることを考慮し最終的にPUNLMPと診断した。

考察

若年者に発生する膀胱癌は、比較的まれな疾患で、

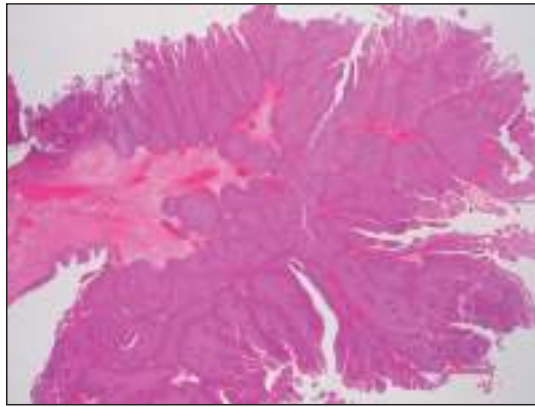


写真7 摘出された膀胱腫瘍組織 (H.E 染色) ×1.25
血管軸を伴った、やや不規則に癒合する乳頭状構造を呈している。

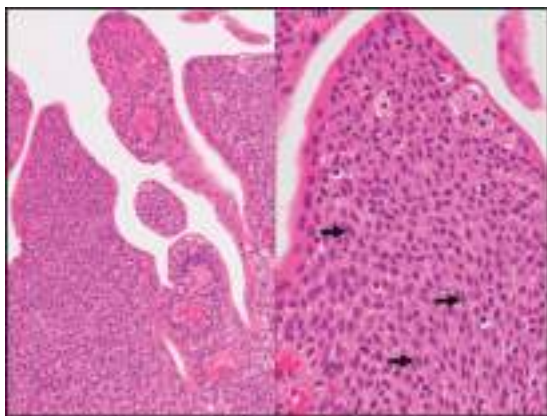


写真8 摘出された膀胱腫瘍組織 (H.E 染色)
左: ×10 腫瘍辺縁のほぼ全域が、アンブレラ細胞に覆われている。
右: ×40 一部の腫瘍細胞には、核溝を認めた。

McCarthy¹⁾らは30歳以下の膀胱移行上皮癌は全体の0.8%と報告している。高年齢層に発症するものに比べて、表在性、低異型性であり、再発が少なく、予後良好の例が多いとしている。湯本ら²⁾も、自験例と本邦報告例を検証した結果、若年者膀胱腫瘍は単発性で、表在性、低異型性が多く、予後良好であり、主訴は圧倒的に血尿の訴えが多いことを記載している。本症例も肉眼的血尿が主訴であり、細胞診では当初、低異型度尿路上皮癌またはPUNLMPが疑われた。

PUNLMPの頻度は、10万人に3人程度といわれ、男女比は3.5:1で、発症年齢は平均65歳と高いが、年齢層は幅広い³⁾。臨床的には肉眼的または顕微鏡的血尿で発見されるが、尿細胞診は通常陰性である。膀胱側壁および尿管開口部付近傍が好発部位であり、再発率は35~47%と比較的高い。PUNLMPは2004年のWHO/ISUP分類で採用され、組織学的に乳頭腫に類似した所見を示す乳頭状尿路上皮腫瘍で、増殖が正常の尿路上皮の範囲を超えるものと定義されている⁴⁾。2011年腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約(第1版)においては、PUNLMPを低異型度

乳頭状尿路上皮癌の一部参考として記載されているが、低異型度尿路上皮癌との鑑別は困難であり、本症例の最終診断は、患者の年齢とコンサルテーションの先生の意見を加え、PUNLMPとしたが、低異型度尿路上皮癌との鑑別は困難であった。

PUNLMPの細胞所見については報告が少ない。Curryら⁵⁾は、PUNLMPの細胞は核異型に乏しく、12例中7例は陰性としていたと報告している。またWhisnantら⁶⁾は、PUNLMPは核腫大、核形不整があるものの、クロマチンの増量が乏しいと記載している。小椋ら⁷⁾は、自然尿細胞診によるPUNLMP症例の細胞像について、異型の弱い尿路上皮細胞が、散在性、集簇性に出現すると述べており、彼女らの検討では、核の大小不同性は明らかではなく、腫大した核小体や核溝が認められず、低悪性度尿路上皮癌の症例との違いが認められたと記載している(表1)。

PUNLMPの細胞学的な鑑別診断として、乳頭腫と低異型度尿路上皮癌があげられる⁸⁾。乳頭腫は正常の尿路上皮層と同様の細胞構築で、正常な尿路上皮細胞と同様の細胞が、乳頭状に増殖しているものであり、核形不整や異型細胞が孤在性に出現しない⁸⁾。低異型度尿路上皮癌の細胞像は、軽度異型を示す尿路上皮細胞の乳頭状集塊の中心部に血管軸が見られる細胞所見、軽度核濃染を示す紡錘形細胞がびまん性、孤在性に出現する所見の2点が記載されている⁹⁾。また異型細胞が小型(核の長径が平均9μm未満)の場合はクロマチンの濃染、核溝、核の立体不整の存在が低異型度尿路上皮癌を考える所見であると記されている。さらに、前述した小椋ら⁷⁾のPUNLMPと低異型度尿路上皮癌の細胞学的所見(表1)で、両腫瘍との差異は、特に核所見(大きさ、核溝、核小体の有無)にあると報告されている。今回、Nikon社の画像総合ソフトウェアNIS Elementsを用いて、本症例の異型細胞108個の細胞核の長径と、自験例で病理組織学的に低異型度尿路上皮癌と診断された細胞診標本6例の異型細胞411個の細胞核の長径を計測し、その平均値を算出し、細胞学的所見と合わせて比較検討を行った。本症例は異型の弱い尿路上皮細胞が散在性、集簇性に

表1 参考文献⁷⁾の一部を改変。

PUNLMPとLow grade UCと本症例の細胞学的所見の比較			
	PUNLMP	Low grade UC	本症例
一般的な所見			
背景	きれい、血性、炎症性	きれい、血性、炎症性	きれい
異型細胞	数個≤	十数個≤	十数個≤
細胞配列	孤在性、疎結合集塊	孤在性、疎結合集塊、立体集塊	孤在性、疎結合集塊、立体集塊
細胞の大小不同	ない	ある	ない
核所見			
大きさ	5.0~7.9μm	7.3~12.2μm	3.27~7.11μm
目立つ核小体	ない	稀	ない
核溝	ない	しばしば	ない
細胞質所見			
辺縁境界	不明瞭	不明瞭~明瞭	不明瞭
細胞質構造	均一	均一	均一

現し、異型細胞の核長径は平均 $5\mu\text{m}$ と小型であった。核の立体不整を認め、核の大小不同性や腫大した核小体、核溝を認めず、一部、核濃染を示す短紡錘形細胞が孤在性に出現していた為、乳頭腫よりは低異型度尿路上皮癌の所見に近い細胞像であった。また、自験例6例の低異型度尿路上皮癌と診断された細胞診標本の異型細胞の核長径は平均 $9.22\mu\text{m}$ で、一部に核溝や核小体が認められ、小椋ら⁷⁾の報告した Low grade UC の細胞学的所見と同様の所見であり、本症例の核所見は、彼女らの報告した PUNLMP の核所見と一致する所見であった(表1)。尿細胞診での PUNLMP と乳頭腫、低異型度尿路上皮癌との鑑別は困難であるが、異型細胞の核長径等は鑑別に有用である可能性が示唆された。

若年者発生膀胱癌は、単発表在性、低悪性度であることが多い。そのため、治療としては経尿道的膀胱腫瘍切除術が多く選択され、また予後良好である¹⁰⁾。PUNLMP も予後良好で、再発率も Low grade UC, High grade UC と比較して有意に低く、再発症例においても悪性進展はないと報告されているが、長期間の経過観察では悪性進展や腫瘍死した症例も報告されている¹¹⁾。これらのことから一般的に予後良好とされる若年者の低悪性度腫瘍でも、再発や悪性進展の可能性を考慮し、長期経過観察が必要となる。尿細胞診で、本症例のように異型が乏しい尿路上皮細胞が多数出現する場合は、低悪性度の乳頭状腫瘍の可能性を考慮し判定を行う必要があると考える。

PUNLMP の診断は、病理医間でも解離があり、当施設でも低異型度尿路上皮癌の意見もあった。本症例は、PUNLMP の1例として報告するが、今後、同様の症例を集積し、低異型度尿路上皮癌との異同を検討していくことが必要と思われる。

謝辞

本症例の診断に関して、貴重なご意見をいただいた名古屋第二赤十字病院 病理診断科の都築豊徳先生に深謝致します。

Summary

Background: The diagnostic accuracy of urine cytology for the detection of low grade urothelial carcinoma has been low. We report a case of papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP).

Case: A third decade man presented with gross hematuria. An ultrasonography and cystoscopy revealed a papillary tumor arising from the right lateral wall of the urinary bladder near the right ureteral orifice. Urine cytology showed many papillary clusters with umbrella cells. Nuclear atypia was minimal. The cytologic diagnosis was suspicious for malignancy. Pathological examination revealed papillary non-invasive neoplasm. Their nuclei showed minimal atypia.

The tumor was diagnosed as PUNLMP histologically.

Conclusion: When the atypical papillary epithelial cells with minimal atypia were seen in the urine cytology specimen, we have to consider low malignant urothelial tumor such as papilloma, PUNLMP, or low grade urothelial carcinoma.

参考文献

- 1) McCarthy JP, Gavrell GJ, LeBlanc GA. Transitional cell carcinoma of bladder in patients under thirty years of age. *Urol* 1979; 13: 487-489.
- 2) 湯本隆文, 池本庸, 大石幸彦・他. 若年者(30歳未満)に認められた膀胱腫瘍12例の臨床的検討, *臨牀* 2000; 54: 1021-1024.
- 3) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon, 2004.
- 4) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会(編). 泌尿器科・病理・放射線科 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約(第1版), 金原出版 2011.
- 5) Curry JL, Wojcik EM. WHO/ISUP bladder neoplasm classification system on urine cytology results. *cancer cytology* 2002; 96: 140-145.
- 6) Whisnant RE, Bastacky SI, Ohori NP. Cytologic diagnosis of low-grade papillary urothelial neoplasms (low malignant potential and low-grade carcinoma) in the context of the 1998 WHO/ISUP classification. *Diagn Cytopathol* 2003; 28: 186-190.
- 7) 小椋聖子, 桜井孝規, 清水恵子・他. 尿路上皮癌 Grade 1 の細胞像の検討, *日臨細胞誌* 2007; 46: 315-322.
- 8) 都築豊徳, 森永正二郎. 腫瘍病理鑑別診断アトラス「腎盂・尿管・膀胱癌」, 文光堂 2012: 42-50, 127-131, 168-183.
- 9) 公益社団法人 日本臨床細胞学会(編). 細胞診ガイドライン(婦人科・泌尿器/2015年版): 金原出版 2015: 173-175.
- 10) 川口俊明, 橋本安弘, 小林大樹・他. 若年者に発症した膀胱移行上皮癌8例の臨床的検討, *日泌尿会誌* 1999; 90: 614-618.
- 11) 安倍弘和, 木村亮輔, 西田剛・他. 若年性膀胱癌の1例, *泌尿器科紀要* 2006; 52: 797-799.

症例報告

右側胸壁に発生した明細胞肉腫の1例

鹿児島大学病院病理部・病理診断科¹⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科病理学分野²⁾
窪田 恵美¹⁾ 西田ゆかり¹⁾ 竹下かおり¹⁾ 田中 和彦¹⁾ 平木 翼²⁾
義岡 孝子¹⁾ 東 美智代²⁾ 畑中 一仁²⁾ 谷本 昭英¹⁾²⁾

【内容抄録】

背景：明細胞肉腫は軟部悪性黒色腫とも呼ばれ、若年成人に多く、四肢の遠位部に好発する。今回、稀な右胸壁発生の明細胞肉腫を経験したので報告する。

症例：30代、女性。半年前より背部痛があり、右胸壁に増大傾向のある腫瘍を認めた。穿刺吸引細胞診では、比較的きれいな背景に、N/C比の高い類円形から紡錐形の細胞が散在性から小集塊状にみられた。細胞は類円形ないし円形核を有し、核小体は明瞭で微細顆粒状のクロマチン増量を認めた。明細胞肉腫、悪性末梢神経腫瘍、滑膜肉腫などが疑われたが組織型の推定は困難であった。摘出された腫瘍は、組織学的に淡明から弱好酸性の胞体および核小体明瞭な類円形核を有する腫瘍細胞のシート状充実性増殖からなり、メラニン色素は認められなかった。免疫組織化学ではHMB-45及びS-100蛋白が陽性であった。遺伝子検索は行っていないが、細胞所見、免疫組織化学を含む組織所見および臨床情報より明細胞肉腫と診断した。

結論：明細胞肉腫の細胞像ではメラニン色素や明瞭な核小体に着目することが重要と考えられるが、メラニン色素が認められない場合には遺伝子解析とともに既往歴や発生部位などの臨床情報が鑑別に重要である。

Key words : Clear cell sarcoma, Cytology, Chest wall, Case Report

はじめに

明細胞肉腫は1965年にEnzingerによって提唱された軟部腫瘍で¹⁾、悪性軟部腫瘍の数%程度といわれる極めて稀な腫瘍である²⁾。神経堤由来とされ、メラニン産生能を有し、軟部悪性黒色腫とも呼ばれている³⁾。若年成人に多く、やや女性に多いがほとんど性差はない²⁾。四肢の遠位部に好発し、約3/4は下肢に発生する²⁾。今回、稀な右胸壁発生の明細胞肉腫を経験したので報告する。

症例

患者：30代、女性。

主訴：右側腹部痛、背部痛。

既往歴：特記事項なし。

検査所見：特記事項なし。

現病歴：半年前より背部痛があり、近医にて増大傾向のある胸壁腫瘍を指摘された。MRIでは右第9肋間に39×28×41mm大の軟部陰影を認め、T1強調画像で低信号を示し、T2強調画像では淡い高信号を呈した(写真1)。穿刺吸引細胞診にて非上皮系腫瘍が疑われたが、組織型の推定が困難であったため腫瘍摘出術が施行された。

臨床経過：術前には明らかな他臓器への浸潤・転移は確認できなかったが、術後5ヶ月で多臓器に転移を認め、術後7ヶ月で死亡した。なお、剖検は行われなかった。

穿刺吸引細胞所見

右胸壁腫瘍を穿刺吸引し、塗抹細胞診標本と液状化細

A case of clear cell sarcoma of soft tissue in the right chest wall

Emi KUBOTA (CT, IAC)¹⁾
Yukari NISHIDA (CT, IAC)¹⁾
Kaori TAKESHITA (CT, IAC)¹⁾
Kazuhiko TANAKA (CT, IAC)¹⁾
Tsubasa HIRAKI (MD)²⁾
Takako YOSHIOKA (MD)¹⁾
Michiyo HIGASHI (MD)²⁾
Kazuhito HATANAKA (MD)²⁾
Akihide TANIMOTO (MD)^{1), 2)}

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

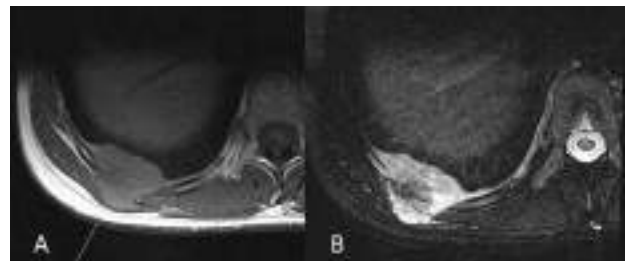


写真1. 単純MRI

右第9肋間に39×28×41mm大の軟部陰影を認め、T1強調画像(A)で肝と同程度の低信号を示し、T2強調画像(B)で淡い高信号が見られる。

胞診標本を作製した。塗抹細胞診標本の Papanicolaou 染色標本では、比較的美しい背景に、N/C 比の高い類円形から紡錘形の細胞が散在性あるいは小集塊状に出現していた(写真2)。細胞質は乏しく、ライトグリーンに淡染し、メラニン色素は認められなかった。核は類円形ないし円形で、明瞭な核小体を有し、核縁の肥厚と微細顆粒状のクロマチン増量を認め、一部でロゼット様配列を認めた(写真3)。液状化検体細胞診における Papanicolaou 染色もほぼ同様の所見であった(写真4)。明細胞肉腫、悪性末梢神経腫瘍、滑膜肉腫などが疑われたが鑑別は困難であった。

病理組織所見

第9肋間に35×25×40mmの乳白色調充実性の不整な腫瘍性病変を認めた(写真5)。組織学的には、淡明から弱好酸性の胞体を有する腫瘍細胞がシート状充実性に増殖し、線維性ないし硝子化した結合組織によって分画された増殖部分がみられた(写真6)。核は類円形から円形で、明瞭な核小体を認め、多核の腫瘍細胞を伴っていた(写真7)。核分裂像は3/10HPFsであった。なお、メラニン色素の沈着は認められなかった。免疫組織化学ではHMB-45及びS-100蛋白陽性で(写真8)、melan-A、αSMA、desmin、calponin、CD31、CD34、AE1/AE3及びCAM5.2は陰性であった。

以上より転移性の無色素性悪性黒色腫との鑑別が問題となるが、既往歴を含めて原発となる病変がないことから、遺伝子検索は未施行なものの明細胞肉腫と診断した。

考察

明細胞肉腫は、軟部悪性腫瘍の数%を占め、20～40歳の若年成人に多い²⁾。四肢の遠位部に好発し、約3/4は下肢に発生するが、稀ながら体幹部にも発生する²⁾。半数以上の症例では腫瘍細胞がメラニン産生を示す²⁾。診断時に径が5cmを超えるもの、壊死巣を伴うもの、転移を

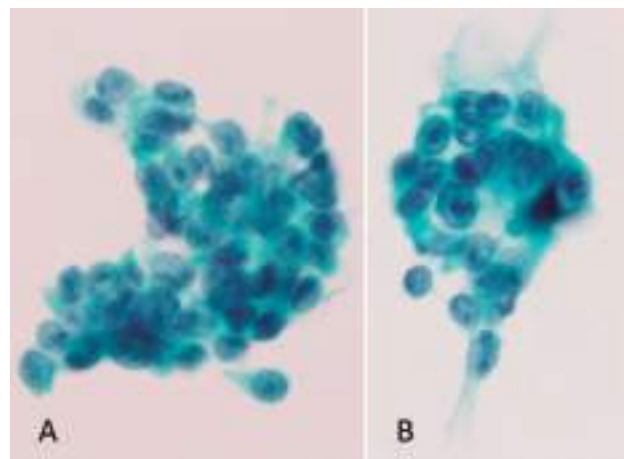


写真3. 穿刺吸引細胞像

A：類円形核で明瞭な核小体を有する N/C 比の高い異型細胞で、微細顆粒状のクロマチン増量を認める。(Pap 染色, ×60)
B：ロゼット様構造を疑う集塊。(Pap 染色, ×60)

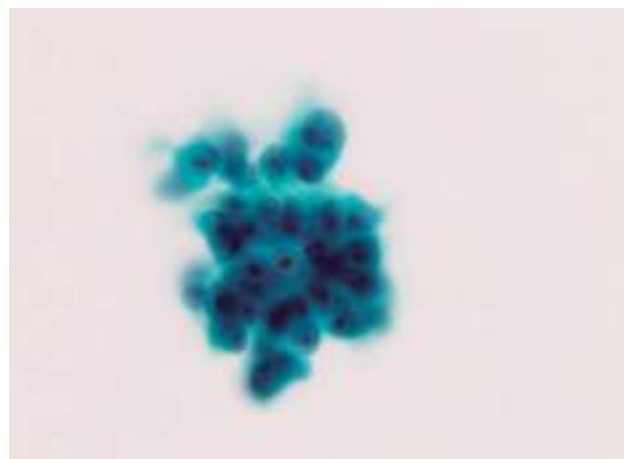


写真4. 液状化検体細胞診

穿刺吸引細胞像とほぼ同様の細胞所見を認める。(LBC BD シュアパス™ Pap 染色, ×60)

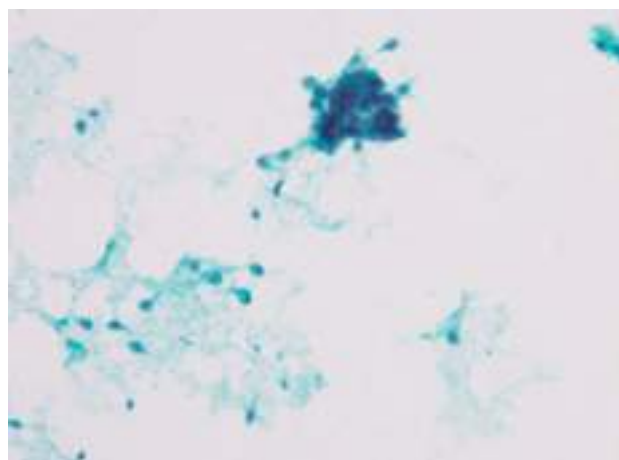


写真2. 穿刺吸引細胞像

紡錘形細胞が散在性あるいは小集塊として見られる。(Pap 染色, ×20)



写真5. 摘出標本肉眼像

第9肋間に乳白色調充実性腫瘍を認める。(→：第10肋骨、▼：第9肋骨)

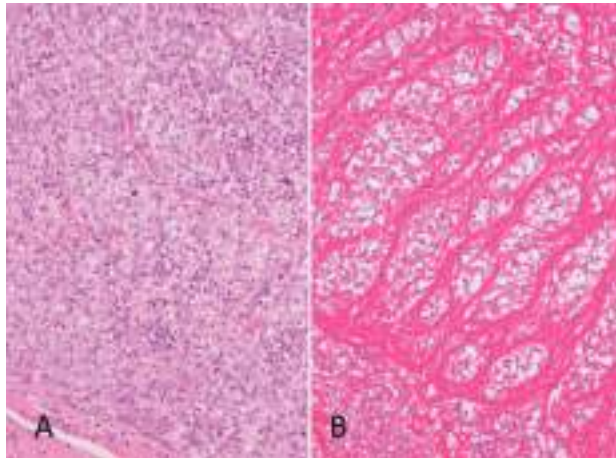


写真6. 摘出標本組織像

- A: 淡明な胞体を有する腫瘍細胞の充実性シート状増殖を示す部分. (HE 染色, ×10)
 B: 線維性ないし硝子化した結合組織によって分画された増殖部分. (HE 染色, ×10)

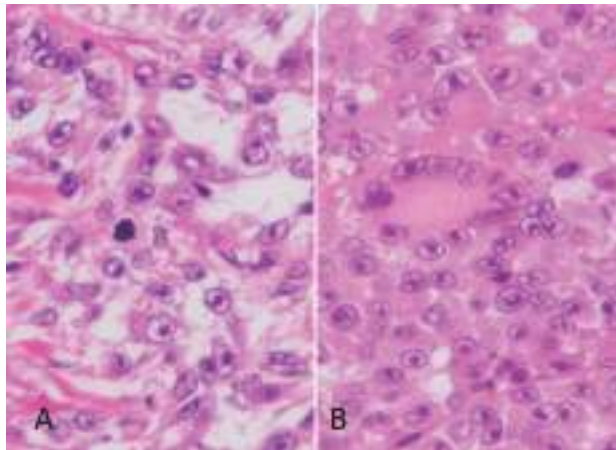


写真7. 摘出標本組織像

- A: 腫瘍細胞は多角形から類円形で、明瞭な核小体を認める. (HE 染色, ×40)
 B: 腫瘍細胞性多核巨細胞. (HE 染色, ×40)

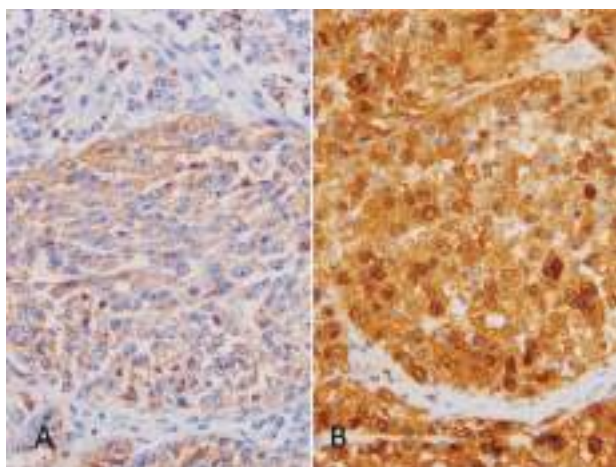


写真8. 免疫組織化学染色

- 腫瘍細胞は HMB-45 および S-100 蛋白に陽性である. (A: HMB-45, ×20, B: S-100 蛋白, ×20).

認めるものは予後不良とされる⁴⁾. 臨床的に経過は比較的長いとされるが、術後再発を繰り返しやすく末期には遠隔転移をきたす³⁾. なお、本症例は全経過が短く、多臓器転移により術後7ヶ月で死亡している。

明細胞肉腫に特徴的な細胞像としては、紡錘形あるいは類円形のグリコゲンに富む淡明な細胞質と円形で極めて明瞭な核小体が報告されており、特に明瞭な核小体が重要な所見とされている⁴⁾. 本例の細胞所見もほぼ一致する像であった。また、本例では穿刺吸引細胞診にてロゼット様の構造が認められた。ロゼット様構造については明細胞肉腫の細胞像としての記載があるものの⁵⁾、これまでの報告例では殆ど述べられておらず²⁾⁶⁾、本例の切除検体の組織学的検討でもロゼット様構造は確認できなかった。現段階ではその意義を含めて詳細は不明であるが、今後の症例の蓄積・解析が望まれる。

明細胞肉腫に特有の遺伝子相互転座として $t(12; 22)(q13; q12)$ と $t(2; 22)(q34; q12)$ が認められ、各々 *EWSRI-ATF1* と *EWSRI-CREB1* のキメラ遺伝子が形成される⁸⁾. なお、悪性黒色腫ではこの遺伝子異常は報告されていない。免疫組織化学では S-100 蛋白陽性で、HMB-45 や melan A の他、神経内分泌マーカーにも陽性となる²⁾. 電顕では、腫瘍内にグリコゲン顆粒やメラノソームを認める⁹⁾. 本症例では遺伝子検索は行われていないが、免疫組織化学は明細胞肉腫に合致する結果であった。

本症例の様にメラニン色素が認められない場合、細胞像からの鑑別として類上皮型の悪性末梢神経鞘腫瘍、滑膜肉腫、横紋筋肉腫、類上皮型の平滑筋肉腫、類上皮肉腫、骨外性 Ewing 肉腫などが挙げられる¹⁰⁾¹¹⁾. 類上皮型の悪性末梢神経鞘腫瘍では、線維性背景を伴った単調な紡錘形細胞の束状の集塊が混在することが多く、紡錘形細胞の間には大型で多形の腫瘍細胞がしばしば介在する。滑膜肉腫では上皮様の結合を示す類円形の細胞と裸核状の紡錘形細胞が出現し、上皮性マーカーに陽性を示す。また、多くの症例で *SS18-SSX* キメラ遺伝子が陽性である。横紋筋肉腫では核の偏在を示す細胞が認められ、細胞境界が明瞭である。また、PTAH 染色などによる横紋の証明も有用である。類上皮型の平滑筋肉腫では両端が鈍角な長橢円形の核を有する腫瘍細胞が束状配列を示す部位の混在に着目することが重要で、柵状配列を示す集塊がみられることが多い。類上皮肉腫では一部で結合性を示す多角形の細胞が炎症細胞浸潤や壊死を伴って出現し、上皮性マーカーに陽性を示す。骨外性 Ewing 肉腫では N/C 比の高い多形性に乏しい小円形の細胞を認め、微細顆粒状のクロマチン増量およびロゼット形成を伴う。核小体や核形不整は目立たない。また、*EWSRI-FCII* 融合遺伝子もしくは *EWSRI-ERG* 融合遺伝子が認められる。なお、これらの腫瘍との鑑別にはメラニン色素の存在と明瞭な核小体に着目することが重要と考えるが、メラニン色素が確認できない場合には免疫染色や遺伝子検索が必要となる。臨床的に最も問題となるのは悪性黒色腫の

転移との鑑別であるが、明細胞肉腫と悪性黒色腫は形態的にも免疫染色所見も類似しているため鑑別が困難である。しかし、上述の染色体異常に加えて、悪性明細胞肉腫では皮膚とは連続性を示さない増殖パターンであることが重要であり、既往歴を含む臨床情報の確認が肝要である。

結語

右胸壁に発生した稀な明細胞肉腫の1例を報告した。診断にはメラニン色素と明瞭な核小体に着目することが重要であるが、メラニン色素が確認できない場合には免疫染色および遺伝子解析を考慮する必要がある。なお、明細胞肉腫の細胞像の報告は少なく、貴重な症例と考えられる。

本報告は公益信託児玉記念基礎医学研究助成基金を受けた。

Summary

Background: Clear cell sarcoma (CCS) is a very rare type of soft tissue sarcoma and there have been few reports about cytological features. We report a case of CCS in right chest wall with aspiration cytological findings.

Case: A 30-year-old female with no significant past medical history noted back pain and a mass lesion was detected in the right chest wall. Aspiration cytology of the tumor revealed small clusters and scattered cells showing round to spindle shaped cytoplasm, oval to round enlarged nuclei with fine granular chromatin, and prominent nucleoli. On histological examination, the tumor showed a nested growth pattern with fibrous septa. The tumor cells have pale or eosinophilic cytoplasm and nuclei with distinct macronucleoli. Immunohistochemically the tumor cells were positive for HMB-45 and S-100 protein. No melanin granules were detected in aspiration cytology and histology.

Conclusion: It is important to refer clinical information including tumor location and past medical history to making a diagnosis of CCS in some cases of CCS lacking melanin granules.

参考文献

- 1) Enzinger F.M. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. Analysis of 21 cases. *Cancer* 1965; 18: 1163-1174.
- 2) 園部宏, 竹内保. 明細胞肉腫. 長谷川匡, 小田義直監修, 腫瘍病理鑑別診断アトラス 軟部腫瘍. 東京: 文光堂, 2011: 138-144.
- 3) Chung EB, Enzinger FM. Malignant melanoma of soft parts. A reassessment of clear cell sarcoma. *Am J Surg*

- Pathol 1983; 7: 405-413.
- 4) Deenik W, Mooi WJ, Rutger EJ, et al. Clear cell sarcoma (malignant melanoma) of soft parts. A clinicopathologic study of 30 cases. *Cancer* 1999; 86: 969-975.
- 5) 大野招伸, 浅田祐士郎, 佐藤信也, 他. アキレス腱に発生した明細胞肉腫の1例. *日本臨細誌* 1996; 35: 500-503.
- 6) Koss LG. *Koss's Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases* (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 1329-1333.
- 7) Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors* v6th ed). Philadelphia: Saunders, 2014: 886-894.
- 8) Hisaoka M, Ishida T, Kuo T-T, et al: Clear cell sarcoma of soft tissue. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 452-460.
- 9) Mukai M, Torikata C, Iri H, et al. Histogenesis of clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. An electron-microscopic, biochemical, enzyme histochemical, and immunohistochemical study. *Am J Pathol* 1984; 114: 264-272.
- 10) Kosemehmetoglu K, Fople AL. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses, and osteoclast-rich tumor of the gastrointestinal tract features resembling clear cell sarcoma of soft parts. A review and update. *J Clin Pathol* 2010; 63: 416-423.
- 11) 門田球一, 羽場礼次, 串田吉生, 他. 左大腿原発明細胞肉腫の1例. *日本臨細誌* 2007; 46: 91-94.

症例報告

精巣に発生した混合型胚細胞腫瘍の1例

済生会熊本病院 中央検査部 病理

中川 美弥 杉野 佳澄 木下 史暁 松本 直子
鮫島 綾香 近藤 妙子 松岡 拓也 田上 圭二
神尾多喜浩

【内容抄録】

背景：混合型胚細胞腫瘍は精巣胚細胞腫瘍の30~60%を占める。今回、精巣に発生した混合型胚細胞腫瘍の1例を経験したので報告する。

症例：30代、男性。1年以上前から右精巣の腫大を自覚していた。精密検査の結果、精巣腫瘍による多発肺転移、脳転移、脳転移巣の出血を認め、精巣摘除術が施行された。

腫瘍捺印細胞診では、リンパ球を背景に、細胞質は淡く、類円形腫大核を有する細胞が孤立散在性または小集塊状に出現していた。細胞診上、セミノーマや胎児性癌などが疑われた。組織学的には、間質にリンパ球浸潤を伴う腫瘍細胞が充実胞巣状に増殖するセミノーマの成分を認めた。また、免疫染色でAE1/AE3陽性を示す大型腫瘍細胞が充実胞巣状あるいは腺管状に増殖する胎児性癌の成分もみられた。さらに、胎児性癌と類似の腫瘍細胞が充実性に増殖し、 β -hCG陽性の多核巨細胞が散見され、絨毛癌の成分を認めた。以上の所見から、セミノーマと胎児性癌、絨毛癌から構成される混合型胚細胞腫瘍と診断された。

結論：精巣胚細胞腫瘍では、しばしば複数の組織亜型が同一腫瘍内に混在する。細胞診上、類似点も多く、診断に苦慮することもあるので、診断には免疫染色が有用である。

Key words : Mixed germ cell tumor-Testis-Immunohistochemistry-Cytology-Case report

はじめに

精巣腫瘍の大部分を占める胚細胞腫瘍は、若年成人男性の悪性腫瘍としては最も代表的なものであり、混合型胚細胞腫瘍は精巣胚細胞腫瘍の30~60%を占める^{1~3)}。

今回われわれは、精巣に発生した混合型胚細胞腫瘍の1例を経験したので報告する。

症例

患者：30代、男性。

現病歴：1年以上前から右精巣の腫大を自覚していた。全身倦怠感が高度になり、近医を受診した。精密検査の結果、精巣腫瘍による多発性の肺および脳転移、脳転移

巣の出血に伴う頭蓋内圧亢進症状の診断で当院紹介となった。なお、外来受診時の血清学的データでは、hCGが67000.00mIU/mL、AFPが107.14ng/mLと著明に上昇していた。

画像所見

腹部CTでは、右陰嚢は腫大し、内部に10cm程度の内部不均一な不整形腫瘍を認め、精巣腫瘍が疑われた(写真1a)。胸部CTでは、両側肺に転移性腫瘍が多発しており(写真1b)、腫瘍周囲に小葉間隔壁の肥厚を伴うすりガラス状陰影がみられ、リンパ管侵襲が疑われた。頭部CTでは、多発性の脳転移を認めた(写真1c)。特に右側頭葉の転移巣により脳実質が圧迫され、右側脳室は偏位しており、脳転移の腫瘍内出血が疑われた。精巣腫瘍に対して、右高位精巣摘除術が施行された。

摘出臓器の肉眼像

腫瘍は9.5×10cm大、断面では出血壊死が目立ち(写真2a)、灰白色充実性部分が分葉状に発育していた(写真2b)。

腫瘍捺印細胞像

リンパ球を背景に、明瞭な好酸性核小体と淡明細胞質

A case of mixed germ cell tumor in the testis.

Miya NAKAGAWA (CT, JSC)

Kasumi SUGINO (MT)

Fumiaki KINOSHITA (MT)

Naoko MATSUMOTO (MT)

Ayaka SAMESHIMA (CT, JSC)

Taeko KONDO (CT, JSC)

Takuya MATSUOKA (CT, JSC)

Keiji TANOUE (CT, IAC)

Takihiko KAMIO (MD)

Department of Pathology, Saiseikai Kumamoto Hospital.

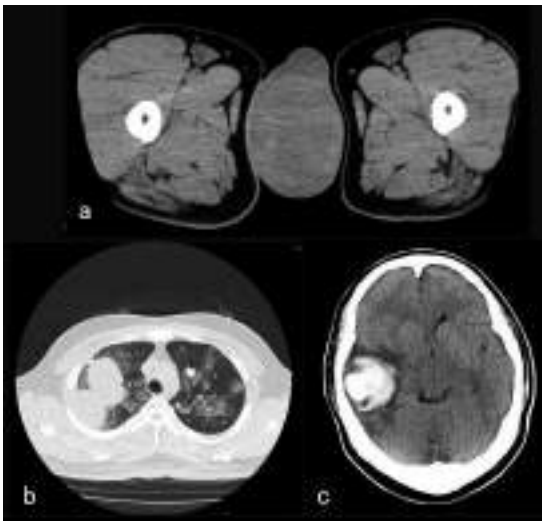


写真1. 胸腹部CT(a, b), 頭部CT(c)
右陰嚢は腫大し、内部に10cm程度の内部不均一な不整形腫瘍を認める(a)。両側肺には転移性腫瘍が多発している(b)。右側頭葉の転移巣により、脳実質が圧迫され、約3mmの正中偏位を認める(c)。

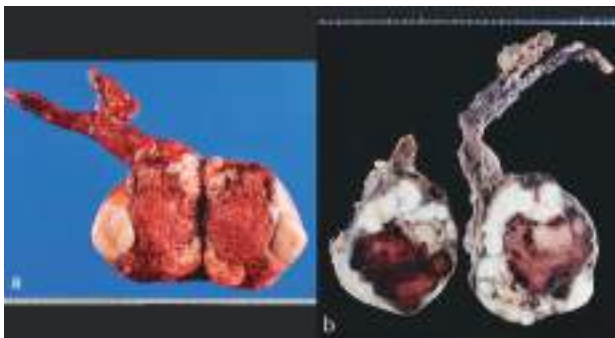


写真2. 摘出臓器の肉眼像
腫瘍は9.5×10cm大で、断面は出血壊死が目立ち(a)、灰白色充実性部分が分葉状に発育している(b)。

を有する大型細胞が散在性に出現しており、リンパ球とのtwo cell patternを示していた(写真3)。核縁は薄く、クロマチンは微細で透明感があり、腫大した核小体を1ないし2個認めた。ギムザ染色では、背景に紫色と白色の縞模様構造を認めた(写真4)。一部では軽度の重積性を伴う細胞境界不明瞭な集塊がみられ、類円形核と明瞭な核小体、核形不整を認めた(写真5a)。なかには核の大小不同や核形不整、数個の核小体を有する多核細胞も認めた(写真5b)。これらの所見から細胞診上、セミノーマあるいは胎児性癌などが疑われた。

組織学的所見

組織学的に灰白色充実性の部分では、淡明な細胞質と腫大した核小体、核の大小不同を有する腫瘍細胞が充実胞巣状に増殖し、多数の核分裂像を認め、間質にリンパ球浸潤を伴っていた(写真6)。免疫染色では腫瘍細胞がD2-40強陽性、c-kit陽性(写真7)、CD30とAE1/AE3陰性であり、セミノーマの成分と診断された。

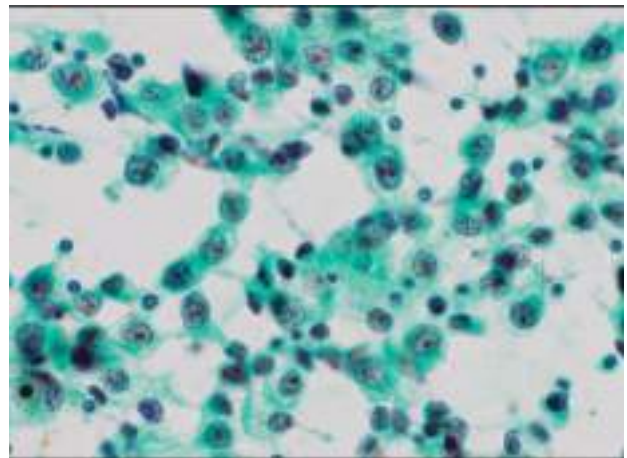


写真3. 腫瘍捺印細胞像 Pap. 染色 ×40
リンパ球を背景に、明瞭な核小体と淡明な細胞質を有する腫瘍細胞が散在性に出現している。

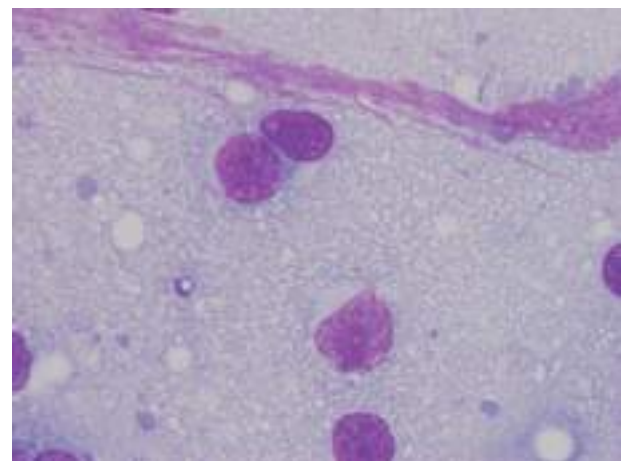


写真4. 腫瘍捺印細胞像 Giemsa. 染色 ×100
背景には白色と紫色の縞模様構造を認める。

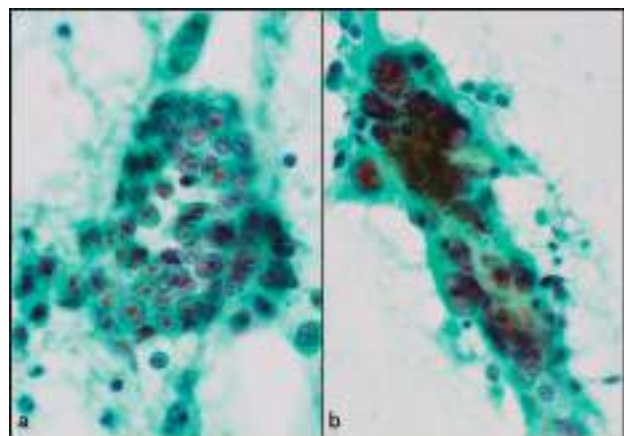


写真5. 腫瘍捺印細胞像 Pap. 染色 ×40
軽度の重積を伴う細胞境界の不明瞭な細胞集塊(a)や核形不整と核の大小不同を伴う多核細胞を認める(b)。

一方、出血壊死巣の周囲には、明瞭な核小体と核の大小不同を有する大型腫瘍細胞が充実胞巣状または乳頭状、腺管状に増殖していた(写真8)。免疫染色では腫瘍細胞

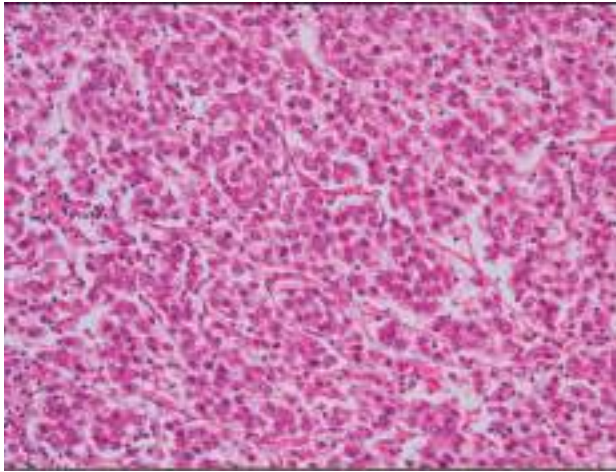


写真6. 組織像 HE 染色 ×20
 淡明な細胞質と腫大した核小体を有する腫瘍細胞が充実胞巣状に増殖し、間質にリンパ球浸潤を伴っている。

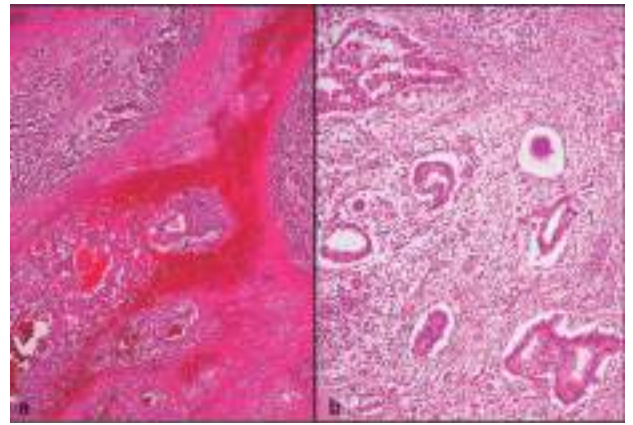


写真8. 組織像 HE 染色 (a)×4, (b)×10
 出血壊死巣の近傍には、明瞭な核小体と核の大小不同を有する大型腫瘍細胞が充実胞巣状または腺管状に増殖している (a, b)。

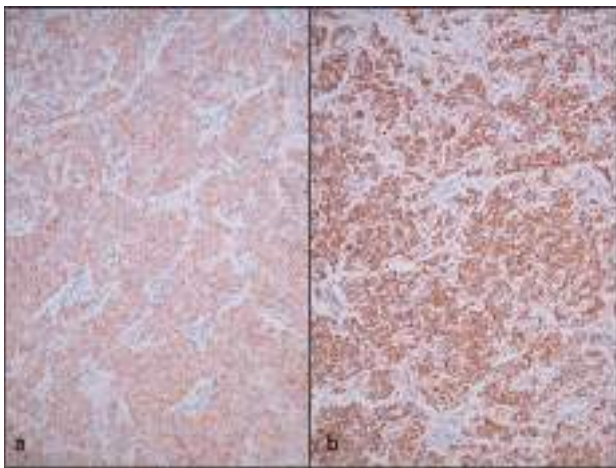


写真7. 免疫染色 D2-40(a), c-kit(b) ×20,
 免疫染色では腫瘍細胞がD2-40とc-kitに陽性である。

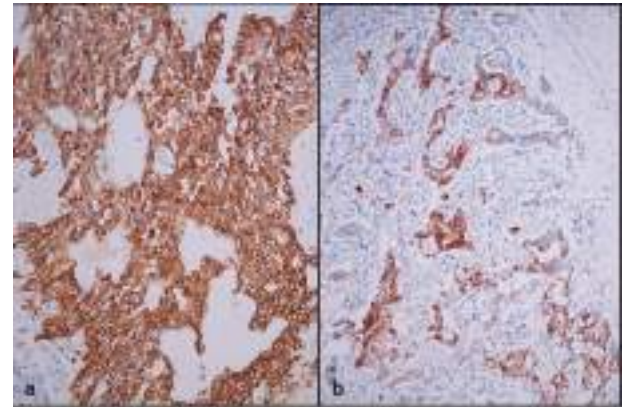


写真9. 免疫染色 AE1/AE3(a), AFP(b) ×10,
 免疫染色では腫瘍細胞がAE1/AE3に陽性であり、一部でAFPに陽性像を示す。

がAE1/AE3強陽性、AFPに一部陽性(写真9)、c-kitとD2-40、CD30陰性であり、胎児性癌と判断された。通常、胎児性癌はCD30陽性となるが、HE所見および他の免疫染色結果から、胎児性癌の成分と診断された。

特に出血が高度な部分では胎児性癌と類似の細胞異型に富む単核細胞が充実性に増殖し、一部では多核巨細胞が散見された。多核巨細胞は β -hCGの免疫染色で陽性を示し、合胞性栄養膜細胞と判断された(写真10)。出血が高度な部分は、絨毛癌の成分と診断された。その他に量的には少ないが、異型のない腺管構造や扁平上皮様細胞集塊も認め、奇形腫の成分と判断された。以上の所見から、自験例はセミノーマ、胎児性癌、絨毛癌、奇形腫の成分からなる混合型胚細胞腫瘍と診断された。

考察

精巣胚細胞腫瘍には、発生母地である生殖細胞の全能性を反映した多彩な亜型が存在する。セミノーマとそれ以外の胚細胞腫瘍では、予後やそれに基づく治療方針が

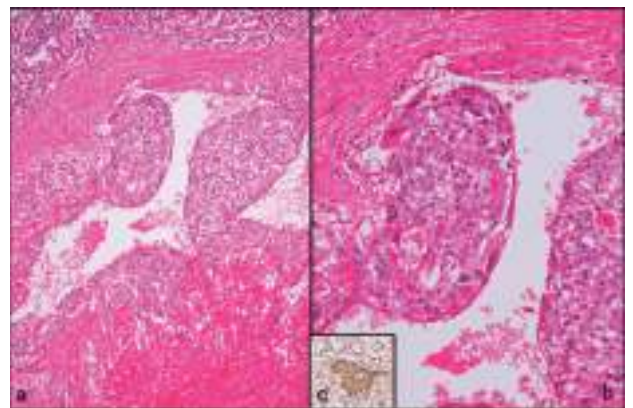


写真10. 組織像 HE 染色(a)×10, HE 染色(b)×20,
 β -hCG(c)×10
 特に出血が高度な部分では、胎児性癌類似の細胞異型に富む単核細胞が充実性に増殖している。一部に多核巨細胞がみられ (a, b)、免疫染色では β -hCGに陽性である。

異なることから、セミノーマとセミノーマ以外の組織亜型を含む腫瘍とを区別することが重要である⁴⁾。精巣腫瘍の90～95%は胚細胞腫瘍であり、その内訳は、セミ

ノーマが約半数、混合型胚細胞腫瘍が約1/3、セミノーマ以外の単一組織型胚細胞腫瘍が約2割を占めている^{1~3)}。

混合型胚細胞腫瘍は、同一腫瘍内に2つ以上の単一組織型胚細胞腫瘍成分を含むもので、精巣胚細胞腫瘍の30~60%を占め、セミノーマの次に多い組織型である¹⁾。通常はセミノーマ、胎児性癌、卵黄嚢腫瘍、奇形腫あるいは絨毛癌などの胚細胞腫瘍成分が種々の割合で混在し、全体として不均一で多様な像を示すのが一般的である⁵⁾。肉眼像はその成分によるが、一般に壊死や出血を高度に伴うといわれている¹⁾。臨床像は非セミノーマ性胚細胞腫瘍とかわらず、20~30代に好発し、高率に血中hCGやAFPが上昇する¹⁾。精巣腫瘍は診断時すでに35%で遠隔転移をきたし^{6,7)}、さらに絨毛癌は原発巣が小さくとも早期に血行性転移をきたすとされている^{7,8)}。自験例も外来受診時、血中hCGとAFPが著明に上昇しており、両側肺と脳に多発性転移をきたしていた。また、摘出腫瘍の断面では出血・壊死を認めたことから、絨毛癌の存在が示唆された。

今回経験した混合型胚細胞腫瘍を構成していた胚細胞腫瘍の臨床病理学的特徴を表1にまとめた。

セミノーマは30~40代に好発し、約20%の症例に血中hCGの軽度上昇を認める^{1~3)}。肉眼的には境界明瞭な灰白色多結節性を示し、黄色の壊死巣や点状の出血を伴う

こともある¹⁾。組織学的には、明瞭な核小体を有する均一な淡明細胞の敷石状増殖からなり、間質にリンパ球浸潤を伴う¹⁾。細胞質はグリコーゲンに富み、免疫染色では、c-kitやD2-40が陽性となる。組織学的予後因子として決定的なものはないが、患者の年齢が若いほど(33歳以下)、腫瘍が大きいほど(6cmを超える)再発率が高いといわれている^{1,9)}。細胞診上、腫瘍細胞は孤立散在性に出現し、結合性はみられない。細胞質は淡明で、核縁は薄く、クロマチンは微細で透明感があり、腫大した核小体を1ないし2個認める。リンパ球とのtwo cell patternを示すのが特徴的¹⁰⁾で、診断は比較的容易である。また、ギムザ染色標本では背景にtigroid backgroundと呼ばれる紫色と白色の縞模様構造がみられる¹¹⁾。この縞模様は標本作製時の人工産物による細胞質の破砕物あるいは血液成分であるといわれている¹¹⁾。セミノーマの38%に観察され、セミノーマを診断する際の一助になるといわれている¹¹⁾。セミノーマ以外にも、横紋筋肉腫、Ewing肉腫、glycogen rich clear cell tumorなどグリコーゲンを豊富に有する腫瘍でもみられる¹²⁾。自験例の捺印細胞診標本でも、背景にリンパ球が目立ち、淡明な細胞質と明瞭な核小体を有する腫瘍細胞が散在していたことから、セミノーマを第一に考えた。組織学的にセミノーマと診断された部分のギムザ染色標本の背景にはtigroid

表1

	セミノーマ	胎児性癌	絨毛癌
頻度	精巣胚細胞腫瘍の約半数	混合型胚細胞腫瘍の一成分として出現することが多い	混合型胚細胞腫瘍の一成分として出現することが多い
臨床病理学的特徴	精巣胚細胞腫瘍の中で最も頻度が高い	高悪性度腫瘍	高度の転移能を示す
	血中hCG軽度上昇(約20%)	血中hCG・AFP上昇	血中hCG上昇
好発年齢	30~40代	30代	20~30代
肉眼所見	境界明瞭 灰白色多結節	高度の壊死や出血を伴う充実性腫瘍	高度の出血や壊死を伴う
組織学的特徴	明瞭な核小体 淡明細胞の敷石状配列 間質にリンパ球浸潤を伴う	未分化な上皮細胞が充実性、管状あるいは乳頭状に増殖する	細胞性栄養膜細胞と合胞性栄養膜細胞の二相性パターンを示す
細胞学的特徴	孤立散在性 淡明な細胞質 微細なクロマチン 明瞭な核小体 リンパ球との二相性 ギムザでtigroid background	中~大型の上皮性結合(腺房状、腺管状、乳頭状、胞巣状)を示す細胞 多形性に富む 核の大小不同 微細なクロマチン 明瞭な核小体	細胞性栄養膜細胞と合胞性栄養膜細胞の二相性パターンを示す細胞の多形性 核腫大、クロマチン増量 明瞭な核小体
c-kit	+	±	±
D2-40	+	±	-
AE1/AE3	±	+	+
CD30	-	+	-
AFP	-	±	-
β-hCG	±	±	+

background を認めた (写真4)。

胎児性癌は30代に好発する悪性度の高い腫瘍で、肉眼的に高度の壊死や出血を伴う充実性腫瘍である。血中hCGやAFPが高値を示すことがある¹⁻³⁾。組織学的には、未分化な上皮性細胞が充実性、管状あるいは乳頭状に増殖する腫瘍で、STC (syncytiotrophoblastic cells) を伴うことも少なくない¹⁾。充実性増殖部分ではセミノーマとの鑑別が問題となるが、胎児性癌ではセミノーマと比べて細胞境界が不明瞭であり、核が重なりあう傾向があること、核のくびれなど異型が目立つことなどから区別される。免疫染色ではCD30が陽性となり、他の腫瘍との鑑別に役立つ^{13, 14)}。自験例はCD30陰性であったが、HE所見および他の免疫染色の結果から、胎児性癌の成分と診断された。また、血中AFPが高値であったが、組織学的に明らかな卵黄嚢腫瘍の成分を認めず、免疫染色では胎児性癌の癌細胞にAFPが陽性を示した。細胞診上、胎児性癌の腫瘍細胞は中～大型で、多形性に富む。核の大小不同や菲薄な核縁、微細な核クロマチン、大型不整な核小体が見られ、これらの細胞が腺房状、腺管状、乳頭状、胞巣状などの上皮性結合を示して出現するが、低分化型腺癌や未分化癌との鑑別が非常に困難である¹⁰⁾。自験例も組織学的に胎児性癌と診断された部分の捺印標本では、重積性を伴い、類円形核と明瞭な核小体、核形不整を有する細胞境界不明瞭な細胞集塊が出現していた。今回の再鏡検では、ギムザ染色の背景にtigroid backgroundを認めなかったため胎児性癌も疑われるが、当初は核異型が強く、重積性や偽腺管構造を示すセミノーマとの鑑別が難しく、出現細胞数も少なかったことから、胎児性癌の診断には至らなかった。

絨毛癌は20～30代に好発し、血中hCGが著しく高値を示す¹⁻³⁾。高度の転移能を示すが、治療成績は著しく向上してきた¹⁾。肉眼的には高度の出血・壊死を伴う腫瘍で、組織学的に細胞性栄養膜細胞と合胞性栄養膜細胞が二相性パターンを示して増殖し、合胞性栄養膜細胞は免疫染色で β -hCGに陽性である¹⁾。STCを伴うセミノーマとの鑑別をときに要する。セミノーマの5～20%の症例で、腫瘍内にSTCが出現し、この細胞がhCGを産生することが知られている¹⁵⁾。絨毛癌の診断には、合胞性栄養膜細胞だけでなく、細胞性栄養膜細胞の存在が必須である。HE標本上、細胞性栄養膜細胞は淡明な細胞質が見られ、セミノーマ細胞に類似していることも多いが、細胞性栄養膜細胞はセミノーマ細胞より核異型が強く、細胞膜が厚く明瞭に見えることから鑑別可能である。また、免疫染色では絨毛癌の細胞性栄養膜細胞がAE1/AE3やp63に陽性を示し、セミノーマではそれらが陰性であることから鑑別される¹⁾。細胞診上、絨毛癌は細胞性栄養膜細胞と合胞性栄養膜細胞の2種から構成され¹⁰⁾、細胞の多形性と核腫大、核クロマチンの増量、明瞭な核小体を認める¹⁶⁾。

自験例は組織学的に、セミノーマと胎児性癌、絨毛癌

から構成される混合型胚細胞腫瘍と診断された。しかし、肉眼的に成分の異なる部分から作製した腫瘍捺印標本では、セミノーマ以外の腫瘍成分の出現が少なかったため、細胞像でセミノーマと胎児性癌、絨毛癌を明確に鑑別することは困難であった。

胚細胞腫瘍は精巣や卵巣、縦隔にも発生する。同一腫瘍内に複数の組織型が存在する場合、細胞診での鑑別が困難なことも多いと思われる。特に核異型が強く、重積性や偽腺管構造を示すセミノーマは、胎児性癌との鑑別が困難なこともある¹⁾ので、鑑別には免疫染色が有用である。

なお、自験例は、術後BEP療法4クールとVIP療法4クールで腫瘍の縮小を認めているが、消失には至っておらず、現在も治療中である。

Abstract

Mixed germ cell tumors account for 30-60% of testicular germ cell tumors. Here we report a case of mixed germ cell tumor that developed in the testis.

A thirties man had noticed the enlargement of the right testis one year prior. After detailed examination, testicular tumor was 10cm in a diameter by the CT imaging, and metastasis of the testicular tumor to multiple lung regions as well as the brain was observed. Orchidectomy was conducted.

On the imprint cytology from the cut surface of the tumor, tumor cells with vague cytoplasm and round nuclei appeared in scattered, and lymphocytes were seen in the background. Cytologically, we thought such as seminoma or embryonal carcinoma.

Histologically, in the grayish white solid part, tumor cells with clear-cytoplasm and enlarged nucleolus proliferated in the alveolar pattern and lymphocytes had infiltrated in the stroma. Immunohistochemically, tumor cells were positive for c-kit and D2-40. The tumor was diagnosed as seminoma.

Near the bleeding area, large tumor cells proliferated in solid or tubular structure. Immunohistochemically, tumor cells were positive for AE1/AE3. The tumor was diagnosed as embryonal carcinoma. In the particular bleeding area, the tumor cell resembling embryonal carcinoma proliferated solid structure.

Immunohistochemically, polynuclear giant cells were positive for β -hCG. The tumor was diagnosed as choriocarcinoma.

Based on the above findings, the patient was diagnosed to have mixed germ cell tumor composed of seminoma, embryonal carcinoma, and choriocarcinoma.

In cases of testicular germ cell tumor, multiple

histological subtypes are often observed within the same tumor. Various similar cells can be observed in the cytological examination, which makes diagnosis difficult. Immunostaining is useful for diagnosis.

- 16) 是松元子, 及川洋恵, 清水恵子. 婦人科細胞診. 西国広編著, 細胞診のすすめ方. 東京: 近代出版: 2013: 62-64.

参考文献

- 1) 森永正二郎. 精巣・付属器. 向井清, 真鍋俊明, 深山正久編集, 外科病理学. 東京: 文光堂, 2006: 949-992.
- 2) 森永正二郎. 精巣腫瘍の病理. 診断病理 2001; 18; 327-332.
- 3) Ulbright TM. Germ cell neoplasm of the testis. Am J Surg Pathol. 1993; 17; 1075-1091.
- 4) 新井恵吏, 金井弥栄. マクロクイズ. 病理と臨床 2009; 27; 891-893.
- 5) 大城由美. Diffuse embryoma に類似した精巣の混合性胚細胞腫瘍の 1 例. 診断病理 2003; 20; 167-170.
- 6) Borski AA. Proceedings. Diagnosis, staging, and natural history of testicular tumors. Cancer 1973; 32; 1202-1205.
- 7) 水島亜玲, 原田敏之, 佐々木真知子・他. 急速な転帰をたどった精巣原発絨毛癌肺転移の 1 剖検例. 日本胸部臨床 2013; 72; 1155-1161.
- 8) 出口修宏, 中村薫, 萩原正道・他. 絨毛癌成分を含む睾丸腫瘍の診断と治療. 癌の臨床, 別集, 睾丸腫瘍の診断と治療. 河合恒雄, 町田豊平編集, 癌の臨床. 東京: 篠原出版, 1986: 17-25.
- 9) Parker C, Milosevic M, Panzarella T, et al. The prognostic significance of the tumor infiltrating lymphocyte count in stage I testicular seminoma managed by surveillance. Eur J Cancer 2002; 38; 2014-2019.
- 10) 矢谷隆一, 坂本穆彦. 細胞診を学ぶ人のために. 東京: 医学書院: 1998: 232-234.
- 11) 有光佳苗, 鐵原拓雄, 成富真理・他. 精上衣腫に出現する tigroid background の細胞学的検討. 日本臨床細胞学会雑誌 1997; 36; 132-135.
- 12) DeMay, R.M. The art & science of cytopathology, aspiration cytology. Chicago: ASCP Press: 1996: 521-522.
- 13) 森永正二郎. 男性生殖器. 1. 各臓器・領域で用いられる抗体とその応用. 免疫組織化学と in situ hybridization のすべて. 病理と臨床 臨時増刊号 2000; 18; 138-141.
- 14) Leroy X, Augusto D, Leteurtre E, et al. CD30 and CD117 (c-kit) used in combination are useful for distinguishing embryonal carcinoma from seminoma. J Histochem Cytochem 2002; 50; 283-285.
- 15) 森永正二郎. 精巣腫瘍の臨床病理学的問題点. 病理と臨床 2012; 30; 1086-1101.

症例報告

胸水にて2種類の形態を呈し出現した肺腺癌の1例

独立行政法人国立病院機構九州がんセンター統括診療部臨床検査科¹⁾

病理診断科²⁾ 呼吸器腫瘍科³⁾

今村 彰吾¹⁾ 小田澤由貴¹⁾ 宮久 禎¹⁾ 染矢 賢俊¹⁾

北里 謙二¹⁾ 藤田 綾²⁾ 伏見 文良²⁾ 田口 健一¹⁾²⁾ 竹之山光広³⁾

【内容抄録】

背景：治療経過中に胸水に2種類の形態の異なる異型細胞が出現し、診断に苦慮した症例を経験したので報告する。

症例：50歳代男性、5年前に右肺腺癌と診断され治療されていたが下肢に転移再発を認め、継続して化学療法・分子標的療法を受けていた。その後、治療関連骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病(MDS/AML)となりその加療中に右胸水貯留が生じた。胸水細胞診では乳頭状の結合性の強い集塊と散在性でやや大型の2種類の異型細胞を認めた。セルブロック標本でも同様の所見が見られ、免疫染色の結果どちらの異型細胞も腺癌と診断された。その後分子標的療法が行われ、再度提出された胸水からは小型孤在性異型細胞が出現した。

結語：孤在性の異型細胞は中皮腫との鑑別を要した。原因として原発巣における組織多形性が考えられた。更には経過の細胞像から薬剤耐性の獲得による形態変化の可能性も考えられた。

Key words : Lung adenocarcinoma, Molecular-targeted therapy

はじめに

体腔液中に出現する腺癌は原発臓器により、また同じ原発巣でも分化度や組織型によりその細胞像は様々である。しかし、基本的に腫瘍性、すなわち単一性増殖で出現する。今回我々は、治療経過中に胸水に2種類の形態の異なる異型細胞が出現し、診断に苦慮した症例を経験したので報告する。

症例

患者：50歳代、男性

家族歴：特記すべき事項なし

既往歴：5年前に当院で右上葉肺癌に対して手術を行いpT2aN0M0、腺癌と診断された。その後左大腿骨に腺癌の転移、再発がみられ化学療法および分子標的療法にて加療されていたが、治療関連MDS/AMLとなったために当院血液内科に経過観察目的で入院となった。血液内科での治療は1コースで寛解したが、治療中に発熱や右胸水貯留と増悪を認めたために胸腔穿刺が施行され胸水が提出された。

入院時検査所見

血算ではWBC $1.17 \times 10^3/\mu\text{l}$, RBC $2.96 \times 10^6/\mu\text{l}$, Hb 10.1g/dlと低値、凝固系ではFDP-P 25.11 $\mu\text{g/ml}$, 腫瘍マーカーはCEA 1.9 ng/ml, CA19-9 8 U/ml, CA125 163 U/ml (基準値<35 U/ml)であった。

細胞学的所見

塗抹の引き終わりを中心にN/C比の高い異型細胞が乳頭状集塊を形成し出現していた。結合性は強く柵状配列で細胞は類円形、中型で核形不整、核小体も見られた(写真1)。一方、この細胞集塊の周囲には孤在性に出現している異型細胞も多数見られた。孤在性異型細胞は胞体が広く細胞は比較的大型、核は偏在傾向で類円形、大小不同があり核小体は好酸性明瞭であった。一部に非常に大型で核異型が高度の細胞が見られた。また核内細胞質封入体も散見された。これら2種類の異型細胞には少数であるが移行像も認められた(写真2)。既往歴にあるように腺癌を疑ったが集塊と孤在性の細胞が大きく異なっ

A case of lung adenocarcinoma with two cell pattern in pleural effusion.

Shogo IMAMURA (CT, IAC)¹⁾

Yuki OTAZAWA (CT, JSC)¹⁾

Tadashi MIYAHISA (CT, IAC)¹⁾

Masatoshi SOMEYA (CT, IAC)¹⁾

Kenji KITAZATO (CT, IAC)¹⁾

Aya FUJITA (MD)²⁾

Fumiyoshi FUSHIMI (MD)²⁾

Kenichi TAGUCHI (MD)¹⁾²⁾

Mitsuhiro TAKENOYAMA (MD)³⁾

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

2) Department of Pathology, National Kyushu Cancer Center

3) Department of Thoracic Oncology, National Kyushu Cancer Center

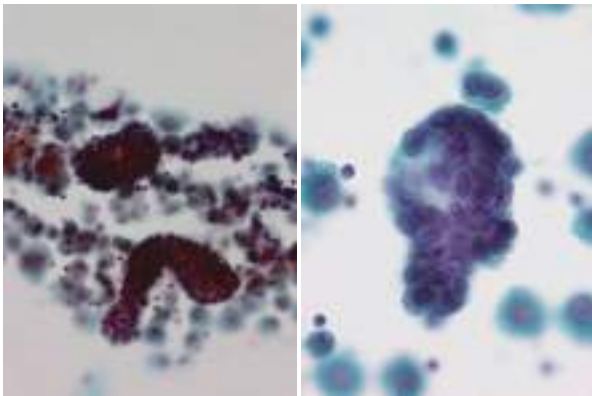


写真1. 胸水細胞像 Pap. 染色 (左)対物×40 (右)対物×100
N/C 比の高い小型異型細胞が乳頭状集塊で出現しており、核形不整や核小体も見られた。

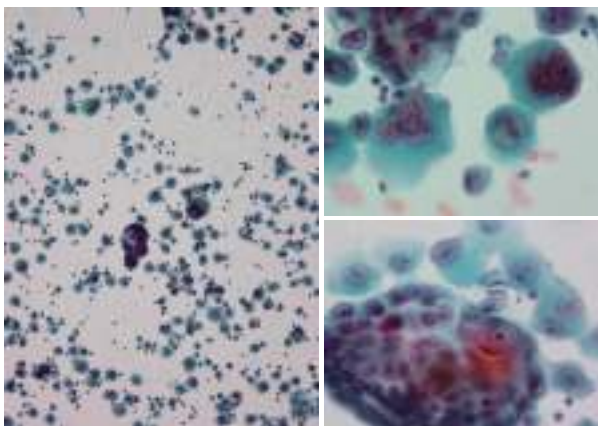


写真2. 胸水細胞像 Pap. 染色 (左)対物×20 (右上)対物×100 (右下)対物×100
胞体の広い細胞が孤在性に出現している。大型の核異型細胞や多核の異型細胞もあった。また集塊状の細胞との移行像も見られた。

いたため腺癌と断定するのは困難であった。

セルブロック HE 標本所見

胸水を用いてセルブロックの HE 標本を作製した。N/C 比の高い類円形異型細胞が腺腔様構造や柵状配列を形成している部分と、その周囲に広い胞体を持った類円形核で核小体好酸性明瞭な異型細胞がび慢性に出現していた。移行像と考えられる中間型の細胞も見られた(写真3)。セルブロックを用いた免疫染色を行った結果、両異型細胞とも TTF-1陽性、WT-1・Calretinin・CEA・D2-40は陰性となり(写真4)、最終病理診断は腺癌となった。遺伝学的検査では既知の EGFR 遺伝子変異 Ex19の deletion を認めたが耐性遺伝子である T790M 変異は認められなかった。

肺原発巣の病理組織所見

浸潤性腺癌の所見であり組織亜型の acinar pattern 優位で、その周りに lepidic pattern, micropapillary pattern, solid

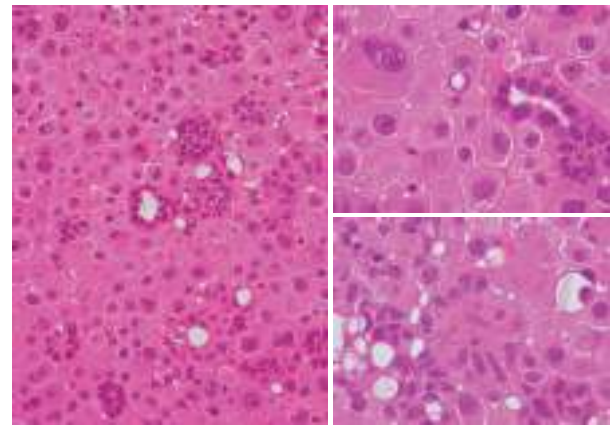


写真3. セルブロックの HE 像 (左)対物×40 (右上)対物×100 (右下)対物×100
腺腔様構造や柵状配列を形成している部分と、その周りに一回り大きい類円形核で好酸性核小体明瞭な異型細胞が見られた。移行像と思われる部分も見られた。

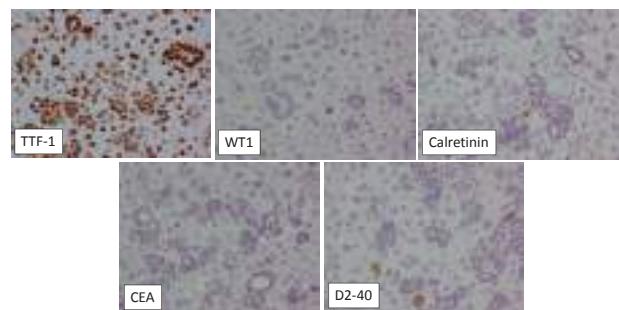


写真4. セルブロックの免疫染色 対物×40
TTF-1陽性で、それ以外の WT-1・Calretinin・CEA・D2-40陰性となった。

pattern が見られ非常に多彩な組織像を呈していた(写真5)。

経過

その後、頭部 MRI にて多発脳転移が確認された。分子標的薬 (EGFR チロシンキナーゼ阻害薬, EGFR-TKI) にて継続した治療がなされていたが、4カ月後に多発肺転移巣の増大が認められ PD と判定された。同時に右胸水の増量を認め、胸水に小型孤在性異型細胞が出現し腺癌と診断された(写真6)。その後、緩和ケアへ移行・転院となり1週間後に永眠された。

考察

本症例は肺腺癌の既往があったが、背景の孤在性異型細胞は集塊の細胞と形態が異なり一見悪性中皮腫様であることで診断に苦慮した。体腔液中に出現する悪性中皮腫の特徴として、1) 集塊状や孤在性で多数出現し球状・乳頭状集塊がある、2) 孤在性細胞との移行像が見られる、3) 細胞質辺縁は不明瞭で孤在性細胞に特に重厚感を有し細胞相接像・hump 様突起が多い、4) 核は中心性で類円形・均一感があり多核細胞も同じく均一感を呈

する、5) オレンジ G (OG) 好性細胞や II 型 Collagenous stroma (CS) がみられる、といわれている^{1), 2)}。本症例では、腫瘍細胞が多数出現し孤在性、平面的でやや重厚感を示している所見は悪性中皮腫の特徴であると言えるが、細胞辺縁明瞭、hump 様細胞突起が少ないこと、均一感のない多核細胞、OG 好性細胞や II 型 CS の出現が無いこと等の所見が一致しなかったため、形態的にも腺癌の可能性が高いことが示唆された。セルブロックでの免疫細胞化学的染色によって胸水中の異型細胞は腺癌と診断されたが、単一性増殖でなくこのような形態で出現した原因の一つに原発巣における組織学的な多彩性があったことが考えられる。WHO Classification of Tumors of The Lung, Pleural, Thymus and Heart 4th Edition の診断基準で再評価したところ acinar, micropapillary, lepidic, solid pattern と非常に多彩な成分がみられ、体腔液に出現した細胞は孤在性の部分が solid 成分、集塊の部分が micropapillary 成分に相当すると推測された^{3), 4)}。

この腫瘍細胞は 2 回目の胸水採取の時点では原発巣のどの成分ともかけ離れた小型孤在性細胞のみとなり、経

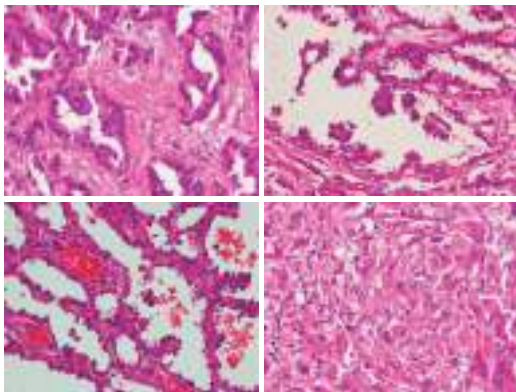


写真 5. 肺原発巣(浸潤性肺癌)の組織像 H.E. 染色 対物×40

acinar pattern (左上), micropapillary pattern (右上), lepidic pattern (左下), solid pattern (右下)

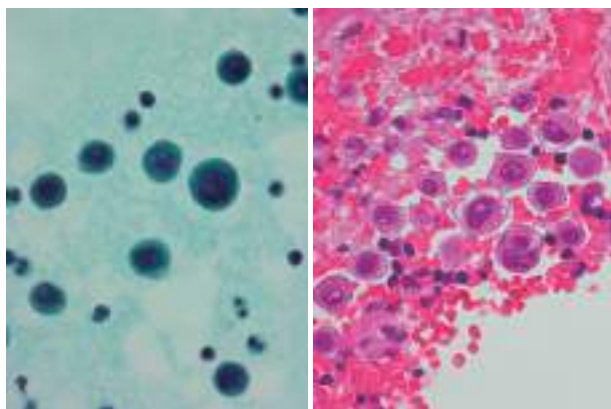


写真 6. 4 カ月後の胸水細胞像 (左)Pap. 染色 対物×100 (右)H.E. 染色 対物×100

N/C 比の高い小型異型細胞が孤在性で出現しており、胸水セルブロックでも同様の所見が見られた。クロマチンや核内細胞質封入体等の所見は類似していた。

過を知らなければ肺腺癌と診断するのが困難であった。腫瘍細胞の形態変化に関連する事項の一つとして分子標的治療による薬剤耐性獲得がある。EGFR 遺伝子変異を有した肺癌に対する EGFR-TKI は高い奏効率を示すが、ほとんどの症例は数年以内にほぼ例外なく耐性を獲得し再発する。主な EGFR-TKI 耐性のメカニズムとして EGFR 遺伝子の T790M 二次的遺伝子変異で耐性獲得症例の 50% を占めるゲートキーパー変異、Met 遺伝子増幅などの側副経路の活性化、PTEN 欠失などの下流の活性化などあり、その他に小細胞癌転化や上皮細胞が間葉系細胞の形質を得る Epithelial to mesenchymal transition (EMT) 等がある^{5), 6)}。この内、小細胞癌転化と EMT に関しては分子機構が明らかではないが形態転化を伴い耐性を獲得しており、薬剤耐性獲得と形態との関連性が示唆される。小細胞癌への転化が生じている場合には、小細胞癌に有効な化学療法を行うことで寛解し、また治療を継続すると再び腺癌へ形態変化するというような報告もある⁷⁾。本症例では、腫瘍細胞は最終的に小型孤在性細胞となったが核クロマチンパターンや免疫染色により小細胞癌への転化は否定された。しかし 4 カ月という期間で大きく形態を変化させたことより、この変化は分子標的療法や、その過程で起こった T790M 変異以外の何らかの耐性機序の獲得に伴う可能性も考えられた。

今回胸水中に出現した腺癌細胞に 2 種類の形態的に明らかな細胞像の差を認めたのは、原発巣における組織多彩性が原因と考えられた。このような状況の中、本症例は悪性中皮腫との鑑別が必要となった。その後出現した小型孤在性細胞は、耐性獲得の過程で形態変化した可能性も考えられた。このように薬剤等による治療経過中に耐性を獲得して形態が変化する可能性があるため、治療歴の確認をしつつ、細胞像を注意深く観察する必要がある。今後、細胞の形態変化から薬剤耐性等の遺伝学的な変化を推測できるよう、さらなる検討が必要である。

結語

集塊とは別に出現した孤在性の腺癌細胞は悪性中皮腫との鑑別が必要であった。原因として原発巣における組織多彩性が考えられた。更には経過の細胞像から薬剤耐性の獲得による形態変化の可能性も考えられた。

Summary

We report a case of adenocarcinoma with two cell pattern in pleural effusion. A male in the fifties had lung adenocarcinoma surgery 5 years ago, and had been treated by chemotherapy and molecular-targeted therapy.

In pleural fluid cytology, some clusters of tumor cells with nuclear atypia arranged in papillary pattern and the others showed those with abundant cytoplasm and prominent nucleoli in solitary pattern. Additionally, transition were also

found in the two cell types.

Cytological findings in cell block showed similar images more clearly than those in cytology. Immunocytochemically, tumor cells were positive for TTF-1 and negative for WT-1, calretinin, CEA, D2-40. The features indicated adenocarcinoma.

The reason, why we considered scattered solitary atypical cells as malignant mesothelioma, is due to intratumoral variability of primary adenocarcinoma. Furthermore, there might be a possibility of the relationship between acquired drug resistance and morphological change of adenocarcinoma cells by EGFR-TKI therapy.

参考文献

- 1) 亀井敏昭. 悪性中皮腫の体腔液細胞診とその診断精度. *Surgery Frontier* 2008; 15(2): 34-42.
- 2) 亀井敏昭. 中皮腫の体腔液細胞診所見による診断, *病理と臨床* 2010; 280(2): 181-187.
- 3) Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG (Eds.): WHO Classification of Tumors of Lung, Pleura, Thymus and Heart (4th edition). IARC: Lyon 2015.
- 4) Ishida M, Kagotani A, Iwai M. Cytological features of lung adenocarcinoma with micropapillary pattern in the pleural effusion or pericardial effusion: analysis of 5 cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(8): 5111-5116.
- 5) 矢野聖二. がんの分子標的治療と耐性シグナル, *生化学* 2013; 85(6): 475-483.
- 6) 前門戸任. 肺癌のドライバー遺伝子変異と分子標的薬, *日内会誌* 2014; 103(6): 1314-1321.
- 7) Sequest LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and Histological Evolution of Lung Carcinoma Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ras 26.

症例報告

直腸・肛門管洗浄細胞診が有用であったクローン病合併肛門管癌の2例

福岡大学筑紫病院病理部¹⁾ 福岡大学筑紫病院外科²⁾

尾形 智子¹⁾ 南部 雅美¹⁾ 山田 静佳¹⁾ 林田 涼¹⁾ 田邊 寛¹⁾
池田 圭佑¹⁾ 二見喜太郎²⁾ 原岡 誠司¹⁾ 岩下 明德¹⁾

【内容抄録】

背景：クローン病患者、特に直腸・肛門病変を有する長期経過例では癌合併の危険性が高いことが報告されている。発癌部位は、日本では直腸・肛門部に多く見られる。直腸・肛門管洗浄細胞診が有用であったクローン病合併肛門管癌の2例を経験したので報告する。

症例1：40歳代、女性。直腸・肛門管洗浄細胞診では、N/C比が高く、核に緊満感があり、核小体が複数個見られる小型異型細胞が極少数認められ、疑陽性とした。また、同時期の生検にて高分化管状腺癌と診断され、直腸切断術が施行された。

症例2：50歳代、女性。直腸・肛門管洗浄細胞診にて広い細胞質をもつ異型細胞集塊が少数出現し、核縁の肥厚、好酸性の核小体、一部で核にしわが見られ疑陽性とした。同時期の生検にて高分化管状腺癌疑いの診断を得られ、切除となった。

結論：直腸・肛門病変を有するクローン病患者の癌スクリーニング検査として、侵襲が少なく、外来でも行える直腸・肛門管洗浄細胞診は大変有用である。直腸・肛門管洗浄細胞診では、多数の炎症細胞の中に少数の上皮細胞が混じるため、可能な限り多数のスミアを作製することが、検出率を上げる方法として考えられる。鏡検の際には、上皮細胞数が少数であっても細胞異型の有無を注意深く観察し、前癌病変である dysplasia の存在も念頭に置いての慎重な診断が重要である。

Key words： Crohn's disease (CD), anal canal carcinoma, washing cytology, dysplasia, p53

はじめに：近年、日本において潰瘍性大腸炎やクローン病等の炎症性腸疾患の罹患数は増加傾向にある。それに伴い、炎症性腸疾患から発生する腸炎関連癌 (colitis-associated cancer: CAC) も増加傾向が見られる。

潰瘍性大腸炎は大腸癌のハイリスク群で、罹病期間と罹患範囲が発癌の危険因子とされ、通常年一回のサーベイランス大腸内視鏡検査を行う。

クローン病 (Crohn's disease: CD) は若年者に好発し、長期にわたり再燃と寛解を繰り返す疾患である。我が国

では2000年以降に癌合併例の報告が急速に増えており、潰瘍性大腸炎と同様に発癌のリスクがあることが明らかとなってきた。しかし、早期発見のためのサーベイランスは未だ確立されておらず予後不良の傾向にある。

我々は、直腸・肛門管洗浄細胞診がCD合併肛門管癌の早期発見に有用であった2症例を経験したので報告する。

症例1：40歳代、女性。

現病歴：23年前、小腸型CDと診断され内科的治療を開始した。16年前に回盲部切除術、3年前に回腸-結腸切除術(吻合部含む)が施行された。1年前に、肛門部皮垂が多発し、触診時に軽度の疼痛があったが、腫瘍は認められなかった。約6ヶ月後、排便時出血、肛門潰瘍、膿性粘液付着および皮垂に圧痛を認めた。直腸内洗浄細胞診にて疑陽性および肛門潰瘍からの生検標本において高分化管状腺癌を認めたため、腹会陰式直腸切断術、リンパ節郭清術が施行された。

直腸・肛門管洗浄細胞診所見：粘液と多数の炎症細胞を背景に、重積性を伴う異型細胞集塊が極少数認められた。異型細胞は小型でN/C比が高く、核に緊満感があり、核小体も複数個見られた。異型細胞の出現数が少ないため、疑陽性とした(写真1)。

2 cases of carcinoma in anal canal associated with Crohn's disease that washing-cytology was useful

Satoko OGATA (CT, IAC)¹⁾

Masami NAMBU (CT, IAC)¹⁾

Shizuka YAMADA (CT, JSC)¹⁾

Ryo HAYASHIDA (CT, JSC)¹⁾

Hiroshi TANABE (MD)¹⁾

Keisuke IKEDA (MD)¹⁾

Kitaro FUTAMI (MD)²⁾

Seiji HARAOKA (MD)¹⁾

Akinori IWASHITA (MD)¹⁾

1) Department of Pathology, Fukuoka University Chikushi Hospital

2) Department of Surgery, Fukuoka University Chikushi Hospital

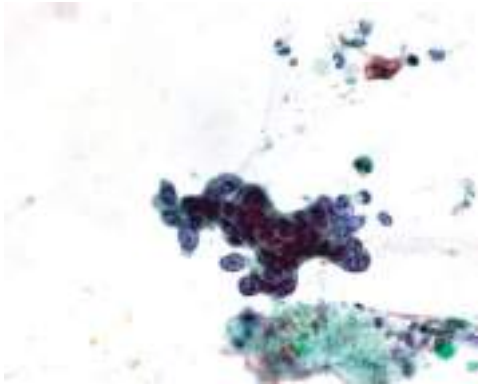


写真1 (細胞診, Pap. ×60): 異型細胞は小型でN/C比が高く, 核は緊満感があり, 核小体も複数個見られた. 背景には好中球と粘液が認められた.

病理学的所見: 直腸下部から肛門管にかけて, 腫瘍径2.8×1.5cmの潰瘍限局型進行癌を認めた(写真2). 腫瘍直下には恥骨直腸筋付着部上縁が見られた. 組織学的には高分化から中分化管状腺癌(写真3)で, 腫瘍の口側には直腸粘膜, 肛門側には重層扁平上皮を認めた. 癌は固有筋層を超えて浸潤が見られたが, リンパ管侵襲, 静脈侵襲, リンパ節転移, 遠隔転移は認めず Stage IIであった. 腫瘍周囲の直腸壁に類上皮細胞肉芽腫も散見し, CDに合併した肛門管癌として矛盾しない病理学的所見であった. p53の免疫染色を行ったところ, 多くの腫瘍細胞核で陽性所見が見られた(写真4).

症例2: 50歳代, 女性.

現病歴: 33年前, 小腸大腸型CDと診断され内科的治療を開始した. 29年前, 回腸部分切除, 回盲部及びS状結腸切除術, 2年後に, 回腸回腸吻合部切除術, 横行結腸楔状切除術, 18年前, 残存小腸狭窄にて小腸狭窄形成術が施行された. 2年前に肛門部皮垂を切除したが, その後, 皮垂切除部に発赤調の肉芽増生および疼痛が出現し, 外来にて同部の生検を施行した. 病理組織学的には異型腺管を認めた. 更に直腸肛門管には陥凹を伴う固い腫瘍を触知したため, 直腸内洗浄細胞診を施行し疑陽性, 生検組織標本で高分化管状腺癌疑いと診断された. 腹会陰式直腸切除術, 膈後壁切除, S状結腸人工肛門造設, 回腸結腸切除術が施行された.

直腸・肛門管洗浄細胞診所見: 多数の炎症細胞の中に, 細胞質の広い上皮細胞が不規則に重積して見られた. N/C比は低いものの, 核縁の肥厚, 好酸性の核小体, 一部で核に皺を呈する異型細胞集塊が2, 3個みられ, 疑陽性とした(写真5).

病理学的所見: 直腸下縁から肛門管にかけて不整な陥凹を伴う, 腫瘍径5.0×3.5cm, 分類不能型の進行癌を認めた(写真6). 組織学的には, 豊富な細胞外粘液を産生する低異型度高分化管状腺癌, 部分的に低分化腺癌から成る粘液癌であった(写真7). 癌は固有筋層を超えて浸潤し, 軽度のリンパ管侵襲と静脈侵襲が見られたが, リン



写真2 (上:マクロ像, 下:ルーベ像, HE): 潰瘍限局型進行癌(2.8×1.5cm)を重層扁平上皮と直腸粘膜上皮の境界上に認める.

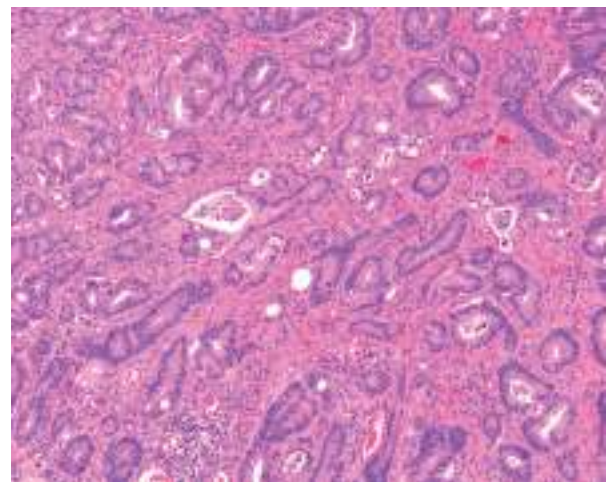


写真3 (組織像, HE×10): 高分化から中分化管状腺癌の浸潤性増殖を認める.

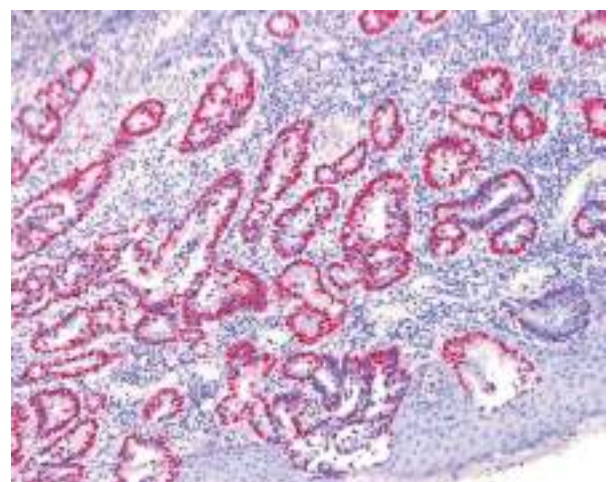


写真4 (p53免疫染色 ×20): 大多数の腫瘍細胞でp53陽性所見が認められた.(陽性色:赤)

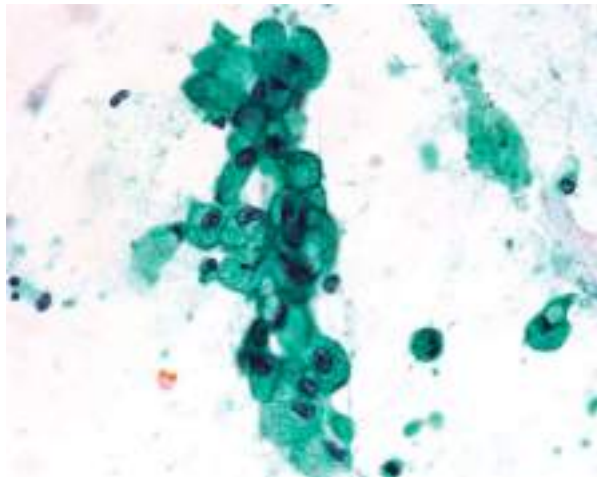


写真5 (細胞診, Pap. ×40): 胞体の広い細胞が不規則に重積して出現していた, N/C比は低いものの, 核縁の肥厚や好酸性の核小体が見られ, 一部で核にしわが見られた.

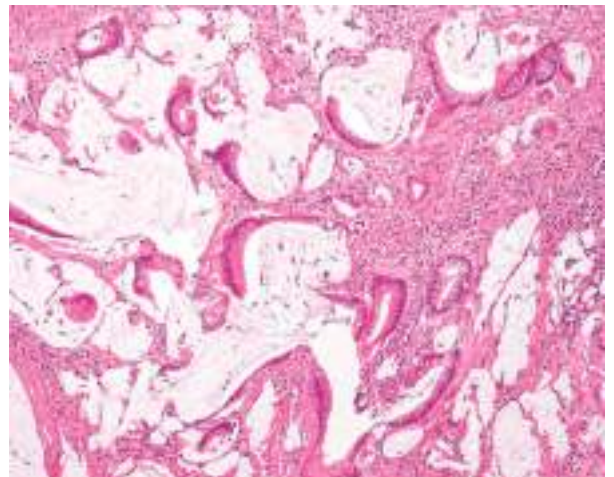


写真7 (組織像, HE ×10): 著明な細胞外粘液を伴う低異型度高分化管状腺癌を認める.

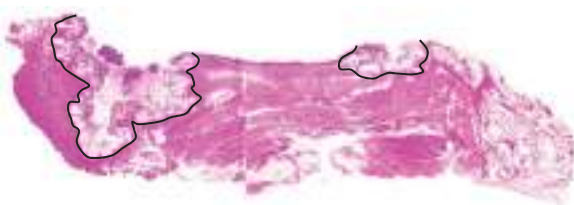


写真6 (上:マクロ像,下:ルーペ像): 不整な陥凹を伴う分類不能型進行癌を肛門管歯状線上に認める. ルーペ像では腫瘍境界は比較的明瞭で, 腫瘍細胞が多量の粘液を産生している所見が認められる.

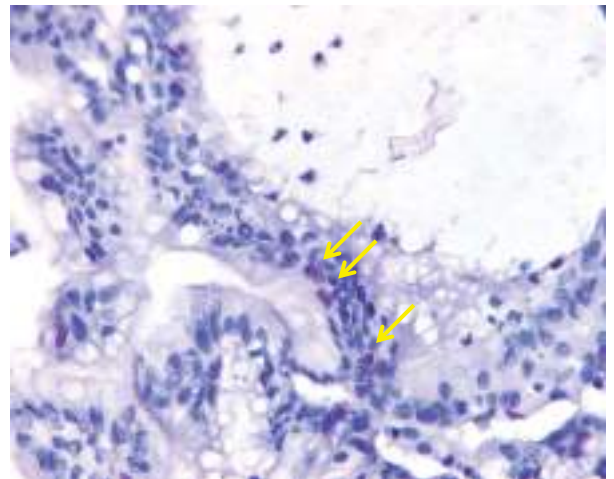


写真8 (p53免疫染色 ×60): ごく一部の腫瘍細胞核でp53弱陽性~陽性所見が認められた. (矢印, 陽性色:赤)

パ節転移, 遠隔転移は認めず Stage IIであった. また, 同時に切除された回腸, 結腸には類上皮細胞肉芽腫などのCDの組織学的所見が認められ, CD患者に発生した肛門管癌として矛盾しない所見であった. p53の免疫染色では, ごく一部の細胞に陽性所見が見られた(写真8).

考察: CD関連腸癌は, 小腸, 大腸, 肛門管, 瘻孔部と, 発生部位が多彩である. また, 肉眼的に腫瘍を形成しない癌や, 臨床的に観察が困難な小腸や肛門管の癌が多いため, 発見が遅れる傾向にある. CD関連腸癌は通常の大腸癌と比較して, 発症年齢が若年である, 組織型として低分化腺癌, 粘液癌, 印環細胞癌の頻度が高い, 発癌における inflammation-dysplasia-carcinoma sequence の関与, 予後不良という特徴がある¹⁾. 罹患期間と癌発生率に関して Canavan ら²⁾ は, CDにおける大腸癌の累積発

生率は10年で2.6%, 20年で5.6%, 30年で8.3%であり, 罹患期間が長くなるほど癌発生の相対危険率が高まると報告している. CD関連大腸癌の組織型に関しては, 低分化腺癌が59%³⁾, 低分化腺癌, 印環細胞癌, 粘液癌合わせて45.5%⁴⁾等の報告があり, 通常の大腸癌では頻度が低い低分化腺癌, 印環細胞癌, 粘液癌の頻度が高いと考えられる.

CD関連大腸癌の部位別発生率に関して, 欧米では右側結腸に多いとされているが, 日本では左側結腸に発生する割合が74% (肛門管癌・直腸癌13例, 痔瘻癌7例/腸癌27例)⁵⁾, 89% (肛門管癌・直腸癌14例, 痔瘻癌6例/大腸癌22例)⁶⁾といずれも高頻度である. その理由については, 人種差や高度の直腸・肛門病変を有する症例の頻度の違いなどが推定されるものの, 原因は不明である. 肛門部に発生する癌には, 肛門管癌 (肛門管内直腸粘膜由来, 肛門腺由来, 扁平上皮由来) と痔瘻癌が含まれる. 痔瘻癌の組織型は大多数が粘液癌である⁷⁾. 肛門

管癌の組織型は、少なくとも一部に粘液を伴う症例がほとんどとされている⁴⁾。肛門部扁平上皮癌は、CDと一般で発生頻度は変わらずいづれも稀であり、CDに特に合併しやすいとはいえない⁷⁾。

CD関連腸癌の早期発見のためのサーベイランスの重要性が唱えられ、直腸・肛門部癌の発生が多い我が国の臨床的特徴に合わせたサーベイランスシステムの構築が必要とされている。しかし、狭窄や疼痛を伴う肛門病変を有している患者では、内視鏡、直腸肛門鏡だけでなく内診も不可能である場合が少なくない。その他にも有用な腫瘍マーカー、画像検査は現段階では存在しない。松井ら⁸⁾は、無症状期の、直腸・肛門部への麻酔下による外科的生検がサーベイランスに有用としている。また、杉田ら⁶⁾はCD合併肛門管癌の早期診断のポイントとして、長期にわたる狭窄、瘻孔などの直腸肛門病変を有する症例において、下血、直腸肛門部の狭窄症状の出現や悪化、疼痛、硬結、腫瘍、瘻管からの以前になかった粘液排出などの「臨床症状の変化」を見逃さないことと、癌合併を疑う症例には、直腸肛門狭窄部、瘻管、硬結部などから積極的に繰り返し、生検や細胞診を行うことが重要とし、特に粘液が見られた場合には必ず細胞診を併用することを提唱している。

当院では、肛門周囲粘液の排出量の増加や肛門管の硬結、通常の消炎鎮痛剤ではコントロール困難な強い疼痛や、長期のCDの病歴を持つ等の、直腸・肛門管癌のリスクの高いCD患者に対し、生検と併用して、或いは単独で直腸・肛門管洗浄細胞診を行っている。直腸・肛門管洗浄細胞診は、12～14Fr（フレンチ）の比較的細いチューブを肛門より10cm程度挿入し、対側に接続したシリンジより10～20ccの生理食塩水を数回出し入れた洗浄液を細胞診材料としている。生検は全身麻酔下に行う場合が多いが、洗浄細胞診のみは外来で施行しており、簡便で患者の負担や侵襲も少ないという利点がある。また、洗浄細胞診は生検と比較してスクリーニング部位が広範であり、無症状期のスクリーニングとして有用と考える。

自験例の洗浄細胞診では、2症例ともに粘液や多数の炎症細胞を背景に、出現上皮細胞数は非常に少なく、特に症例2では上皮細胞は小型で異型が弱く、診断は容易ではなかった。瘻孔や狭窄などの直腸・肛門病変には高度の炎症を伴っている症例が多く、細胞診標本では多数の炎症細胞や粘液が混じったり、またCD合併大腸癌では低異型度高分化腺癌や粘液癌の頻度が高いため、細胞数が少数で細胞異型が弱い場合が多いと考えられ、直腸・肛門管洗浄細胞診の診断に際しては注意深い観察が必要とされる。また、細胞診の補助診断の一つとして、免疫組織化学的にp53蛋白の過剰発現の有無を検討することは有用かもしれない。CACの発生経路である inflammation-dysplasia-carcinoma sequenceでは、腫瘍化の早期よりp53遺伝子の変異が起こり、dysplasiaの段階で半数以

上にp53の異常を認めるという報告がある⁹⁾。味岡らはp53の免疫染色を施行し、dysplasiaでは75%の陽性率としている¹⁰⁾。自験例の手術材料でp53の免疫染色を行ったところ、症例1では多くの腫瘍細胞核でp53陽性所見が見られ（写真7）、症例2の粘液癌ではごく一部でp53陽性所見が見られた（写真8）。組織診のみでなく細胞診においても通常染色に加えて、p53免疫染色を行うことで、癌のみでなく前癌状態であるdysplasiaの段階から拾い上げることができ、早期診断に寄与できる可能性があると考えている。

まとめ：直腸・肛門管洗浄細胞診が診断に有用であったクローン病合併肛門管癌の2例を経験し、細胞学的、文献的考察を行った。直腸・肛門病変を有するクローン病患者は、適切な病変部位からの生検材料の採取が困難である場合が多いが、直腸・肛門管洗浄細胞診は侵襲が少ない上、広範囲からのスクリーニングが可能であることから、早期診断に有意義である。しかしながら直腸・肛門洗浄細胞診は、自験例のように粘液や炎症細胞の中にごく少数の腫瘍細胞が含まれていることがあり、沈渣の中から少数の腫瘍細胞を検出する丹念さが必要とされる。全ての沈渣を細胞診標本として作製し鏡検することが、検出率を上げる方法として有用と考えた。また、dysplasiaの存在も念頭に置き、補助診断の一つとしてp53の免疫染色を診断に併用することも有用と考えられた。

Summary

In recent years, inflammatory bowel disease (IBD) like Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis has a tendency to increase, and colitis associated cancer (CAC) is similarly follow it. This time, we showed 2 cases of washing cytology of anal canal that were useful for an early detection of colorectal cancer (CRC).

Case 1: The patient was a female in her forties. The washing cytology in anal canal showed a few small atypical cells with high N/C ratio, swelling nuclei, and multiple nucleoli, and diagnosed suspicious for malignancy. The simultaneously performed histological biopsy was diagnosed well differentiated tubular-adenocarcinoma, and rectal resection was performed.

Case 2: The patient was a female in her fifties. The washing cytology in anal canal showed a few atypical cells with thickened nuclear membrane, acidophilic nucleolus and occasional nuclear groove. The cytological diagnosis was suspicious for malignancy. The diagnosis of the biopsy simultaneously performed was well differentiated tubular-adenocarcinoma suspected, and rectal resection was performed.

Conclusion: Patients with IBD have an increased risk of developing CRC. Therefore the surveillance for an early

detection of CRC is necessary for IBD patients. The colonoscopy is a good tool of the surveillance but it is sometimes difficult to detect the lesions because of mucosal changes caused by inflammation. Here is the advantage of washing cytology that can collect mucosal cells from wide anorectal lesion.

On washing cytology of anal canal, there are often seen only a few atypical cells with many inflammatory cells. Even if there are seen a few number of epithelial cells, careful observation of cellular atypia is particularly important. In addition to that, the immunocytochemistry for p53 might be helpful for cytological diagnosis to detect dysplastic cells and CRC.

参考文献

- 1) 八尾隆志, クロウン病発癌の病理 大腸癌 FRONTIER 2013; 6(2): 31-35.
- 2) Canavan C, et al. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1097-1104.
- 3) Sigel JE, et al. Intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a report of 30 cases with a focus on coexisting dysplasia. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 651-655.
- 4) 水島恒和, 根津理一郎, 他. クロウン病に合併した大腸癌の3例. *日消誌* 2005; 102: 912-917.
- 5) 内野基, 広瀬慧, 他. クロウン病発癌の治療. 大腸癌 FRONTIER 2013; 6(2): 41-45.
- 6) 杉田昭, 小金井一隆, 他. クロウン病に合併する直腸肛門管癌. *日消誌* 2013; 110: 396-402.
- 7) 木村英明. クロウン病に合併した肛門部癌の診断と治療. *日本臨床* 2012; 70(1): 541-545.
- 8) 松井敏幸, 他. IBDに伴う癌の診断. *Gastroenterological Endoscopy*. 2014; 56(2): 237-249.
- 9) 渡邊秀平, 他. 炎症性腸疾患における発癌機序. *日本臨床* 2012; 70(1): 518-522.
- 10) Ajioka Y, et al: Over-expression of p53 protein in neoplastic changes in ulcerative colitis: immunohistochemical study. *J Gastroenterol* 1995; 30(8): 33-35.

症例報告

子宮原発悪性リンパ腫の1例

熊本市立熊本市市民病院 病理診断科¹⁾ くまもと森都総合病院 病理診断科²⁾
志賀 有紗¹⁾ 豊住 康夫¹⁾ 河野 公成¹⁾ 松本 律男¹⁾
山田 智子¹⁾ 三浦 真嗣¹⁾ 塩津知絵美¹⁾ 篠田 彩¹⁾ 有馬 信之²⁾

内容抄録

背景 子宮原発悪性リンパ腫は極めて希な疾患である。今回、我々は子宮原発悪性リンパ腫の1例を経験し、細胞像、組織像および臨床像を検討した。

症例 70歳代、女性。不正性器出血を主訴に近医で子宮筋腫が疑われ、当院を紹介受診。子宮頸管擦過細胞診では、出血性背景に、紡錘形細胞が孤立性に出現していた。また、円形細胞も血液に埋もれるように孤立散在性に少数認めた。N/C比は極めて高く、核形不整を示し核小体が複数個みられたため、悪性を含めた間葉系腫瘍を疑った。摘出された子宮の組織像には子宮頸部を中心に広範な壊死と変性を伴う病変を認め、中型～大型リンパ球様異型細胞がびまん性に増殖していた。免疫組織化学染色はAE1/AE3(-)、CD3(-)、CD20(+)、CD79a(+)、MIB-1 index 60%であり、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫と診断された。

結論 本症例の細胞標本は紡錘形を呈する異型細胞が主体であり、円形を呈するリンパ球様の異型細胞も認めたが少数しか観察されなかった。さらに臨床的には筋腫を疑っていたため、悪性リンパ腫を鑑別に挙げるには至らなかった。診断にあたり、細胞を詳細に観察し、臨床所見、画像所見および血液検査所見を踏まえて鑑別疾患を挙げる必要がある。

Key words : Malignant lymphoma, Uterine cervix, Cytology, Case report

はじめに

子宮悪性リンパ腫は子宮悪性腫瘍の0.05%を占める極めて希な疾患で、子宮原発性と他臓器より及んだ二次性に生じる場合がある¹⁾。Foxらは子宮原発悪性リンパ腫を、①初診時に子宮及び子宮に隣接したリンパ節または臓器に病変が局限している、②全身検索により多臓器に疾患をみない、③末梢血や骨髄に異常細胞がない、④原発部位から離れた部位に病変が出現したとしても原発の発症時期から数ヶ月以上経過している、と定義している^{2,3)}。また、女性生殖器(子宮頸部、体部、膣、卵巣)発症悪性リンパ腫の75%を頸部原発が占めており³⁾、子宮原発悪性リンパ腫の中では体部原発と比較して頸部原

発の方が多。組織型はびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫が最も多いが、MALTリンパ腫や濾胞性リンパ腫をはじめ、様々な組織型が報告されている⁴⁾。今回、我々は子宮原発悪性リンパ腫の1例を経験し、その細胞像・組織像および臨床所見を検討したので報告する。

症例

患者 : 70歳代、女性。4経妊2経産

既往歴 : 虫垂炎、下肢静脈瘤手術

現病歴 : 不正性器出血を主訴に近医で子宮筋腫が疑われ、当院婦人科を紹介受診。膣鏡診では膣内に充満する腫瘍が認められ、子宮頸管擦過細胞診を行い帰宅した。しかし大量の性器出血が持続するため、再度当院を受診。貧血を認めたため止血および治療目的で緊急手術となり、子宮動脈塞栓術ならびに子宮全摘出術、両側付属器摘出術が施行された。

血液検査所見 : 初回来院時より、ヘモグロビン値の低下とLDH、CRPの上昇を認めた(表1)。

初診時MRI画像所見 : 子宮頸部右側を中心に6.7×7.1×6.8cmの内部に変性を伴う腫瘍を認め、腫瘍が子宮を左側に圧排していた(写真1a)。また、子宮頸部右側の腫瘍に連続して子宮頸部左側に2.7×1.9×4.4cm、子宮体部後壁筋層内に長径3.3cmの腫瘍を認めた(写真1a, b)。壊死や変性は強くなく、子宮頸管および子宮内膜内腔は保たれており、画像的には子宮筋腫が最も疑われた。

A case of primary malignant lymphoma of the uterus

Arisa SHIGA (CT, JSC)¹⁾

Yasuo TOYOZUMI (MD)¹⁾

Kiminari KAWANO (CT, IAC)¹⁾

Ritsuo MATSUMOTO (CT, IAC)¹⁾

Tomoko YAMADA (CT, IAC)¹⁾

Masatsugu MIURA (MT)¹⁾

Chiemi SHIOTSU (MT)¹⁾

Aya SHINODA (MT)¹⁾

Nobuyuki ARIMA (MD)²⁾

1) Department of Pathology, Kumamoto City Hospital

2) Department of Pathology, Kumamoto Shinto General Hospital

表1 血液検査所見

血球算定 (初診時)		生化学	
白血球数	57 × 10 ² /μl	TP	6.8 g/dl
赤血球数	354 × 10 ⁴ /μl	ALB	3.6 g/dl L
ヘモグロビン値	10.5 g/dl L	A/G	1.1 L
ヘマトクリット値	32 % L	T-BIL	0.9 mg/dl
血小板数	28 × 10 ⁴ /μl	AST	19 U/l
MCV	91 fl	ALT	11 U/l
MCH	30 pg	ALP	248 U/l
MCHC	33 g/dl L	LDH	547 U/l H
血球算定 (緊急入院時)		Ch-E	248 U/l
白血球数	119 × 10 ² /μl	T-CHO	184 mg/dl
赤血球数	296 × 10 ⁴ /μl	BUN	12 mg/dl
ヘモグロビン値	8.8 g/dl L	CRE	0.9 mg/dl
ヘマトクリット値	27 % L	推算 GFR	66 ml/min
血小板数	22 × 10 ⁴ /μl	Ca	9.1 mg/dl
MCV	91 fl	Na	140 mEq/l
MCH	30 pg	K	4.1 mEq/l
MCHC	33 g/dl L	Cl	103 mEq/l
桿状核好中球	4.6 %	CRP	1.5 mg/dl H
分葉核好中球	84.0 %	血糖	109 mg/dl
リンパ球	5.2 % L		
単球	5.2 %		
好酸球	0.2 %		
後骨髄球	0.2 %		
異型リンパ球	0.4 %		



写真1 来院時のMRI画像 (T2強調像)
子宮頸部右側を中心に腫瘍を認め (赤矢印), 子宮頸部左側 (青矢印), 子宮体部後壁筋層内 (黄矢印) にも腫瘍を認めた。
a: 冠状面。腫瘍が子宮頸管 (黒矢印) を左側に圧排していた。
b: 矢状面。

細胞所見: 子宮頸管擦過細胞標本は, 出血性背景に表層から中層細胞を少数認める中に, 裸核の細胞が孤立散在性に出現していた (写真2 a)。核は短紡錘形から紡錘形で核形不整を示し, クロマチンパターンは顆粒状~粗顆粒状で, 核小体を複数個認めた (写真2 b, c)。また, 大量の赤血球の中に埋もれるようにN/C比が極めて高い円形細胞が少数散見された (写真2 d)。扁平上皮細胞および頸管腺細胞に細胞異型は認めず, 紡錘形の異型細胞が目立っていたため, 非上皮性腫瘍の可能性を考え, 疑陽性, Atypical mesenchymal cells. と報告し, 生検による組織型の確認を勧めた。

術中所見ならびに摘出臓器の肉眼所見: 腫瘍は子宮頸部右側を中心に子宮頸部を取りまく様に存在しており, 右基靱帯に浸潤し, 右尿管を巻き込み水腎症を生じていた。

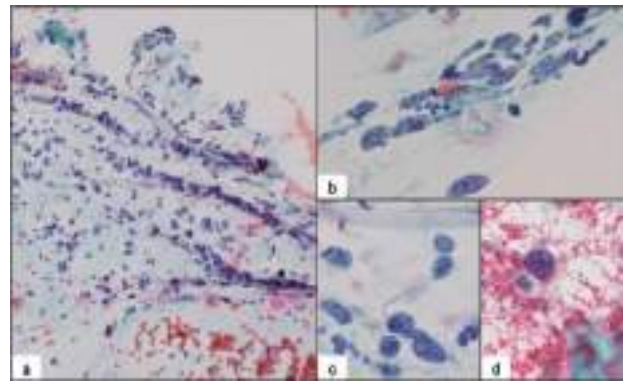


写真2 細胞像 (子宮頸管擦過)
a: 出血性背景に, 裸核様細胞が孤立散在性に出現。Pap. × 10
b, c: 核は短紡錘形~紡錘形。核形不整および核小体を認めた。Pap. × 40
d: 赤血球の中にN/C比が極めて高い円形細胞が散見された。Pap. × 40

子宮・両側付属器は摘出したが, 腫瘍の剥離は困難であり, 腫瘍を一部残した状態で手術を終了した。摘出した子宮の大きさは8.2 × 6.5 × 3.5cm, 腫瘍は12.0 × 9.0 × 3.5cmであった。腫瘍は子宮頸部を中心に子宮外組織へ広がっていた。子宮体部は比較的保たれていた。腫瘍の断面は白色充実性で壊死および変性を認めた (写真3)。
組織所見: 病変部は広範な壊死と変性を伴いながら中型~大型リンパ球様の異型細胞のびまん性増殖よりなっていた (写真4, 5 a)。強拡大では核の大小不同を認め, 核形不整を示す細胞もみられ, 核小体が複数個みられた (写真5 b)。また, 間質には線維芽細胞と思われる紡錘形細胞の増生を認めたが, 異型を呈する紡錘形の細胞は認めなかった。腫瘍は子宮頸部を中心に子宮体部, 底部, 子宮外組織へ広がっており, 子宮頸部内腔側には腫瘍が露出していたが, 子宮内膜は比較的保たれていた。

免疫組織化学染色所見 (表2): 異型細胞はAE1/AE3 (-), CAM5.2 (-), CD3 (-), CD20 (+), CD79a (+), CD5 (-), CD10 (-), CD30 (-), Desmin (-), Myogenin (-), S-100 protein (-), αSMA (-), MIB-1 (Ki-67) indexは高いところで60%であった (写真6, 表2)。また, Bcl-6 (-), MUM-1 (-), EBER-1 ISH (-)であった。

以上の結果より, WHO classification⁵⁾に基づき, Malignant lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) と診断した。骨髄検査は施行していないものの, 末梢血中に異型リンパ球の増殖は認めず (表1), 画像的にも子宮以外に悪性リンパ腫を思わせるような所見はなく, 子宮頸部を中心とした病変であったため, 子宮頸部原発DLBCLと判断した。

術後の経膈超音波検査では腔断端に最大径5 cm程度の血腫様の腫瘍を認め, 右傍子宮結合組織には3.6 × 1.1cm程度の残存腫瘍が確認された。また, 術後に測定したsIL-2Rは2149U/mlと高値であった。術後化学療法とし

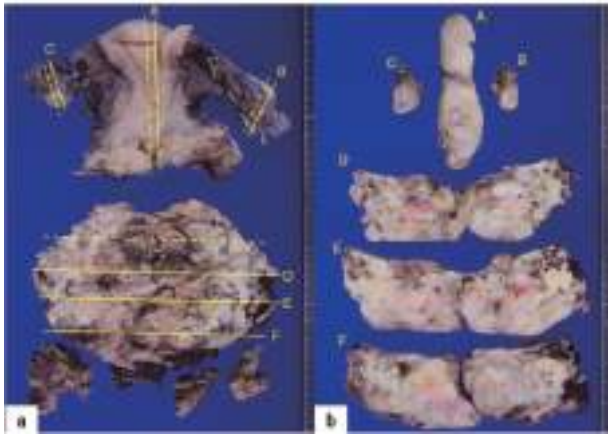


写真3 ホルマリン固定後肉眼像
a: 子宮・両側付属器（上方）および核出された12.0×9.0×3.5cmの腫瘍（下方）。
b: 断面は白色充実性，壊死および変性を認めた。

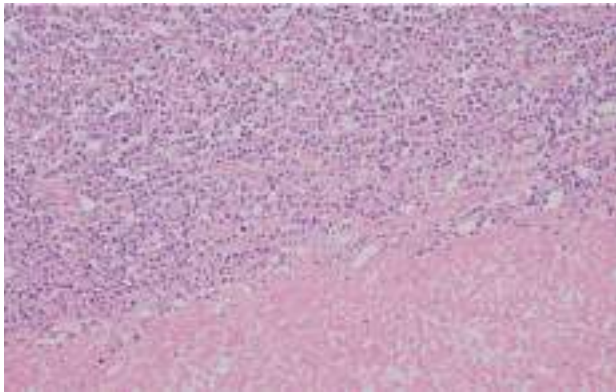


写真4 組織像
壊死と変性を伴い，リンパ球様大型異型細胞がびまん性に増殖していた。H.E.×10

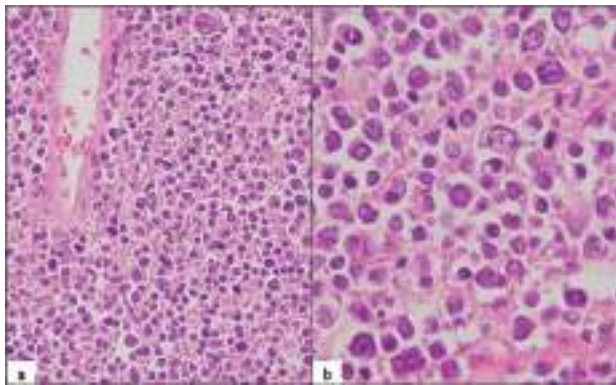


写真5 組織像
a: 中型～大型リンパ球様の異型細胞。H.E.×20
b: 核の大小不同と核形不整を認め，核小体を複数個認めた。H.E.×40

て，現在までに当院血液腫瘍内科にて R-CHOP 療法を6コース施行し，4コース終了後に施行したCTでは，骨盤内右側に残存した腫瘍は著明に縮小していた。

表2 免疫組織化学の結果

抗体名	本症例
AE1/AE3	—
CAM5.2	—
CD3	—
CD20	+
CD79a	+
CD5	—
CD10	—
CD30	—
Desmin	—
Myogenin	—
S-100 protein	—
αSMA	—
MIB-1 (Ki-67) index	60%

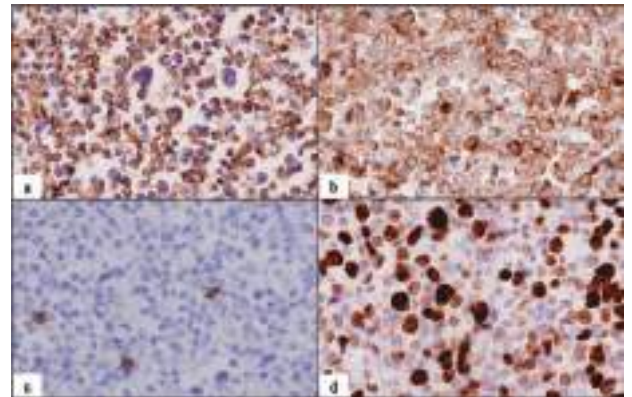


写真6 免疫組織化学
異型細胞はCD20，CD79a陽性，CD3陰性，MIB-1(Ki-67) indexは高いところで60%であった。
a: CD20×20
b: CD79a×20
c: CD3×20
d: MIB-1 (Ki-67)×20

考察

子宮頸部原発悪性リンパ腫は，全子宮頸部腫瘍の0.008%，全悪性リンパ腫の0.16%，節外性非ホジキンリンパ腫の0.54～0.64%と報告されており⁶⁾，極めて希である。組織型はDLBCLが最も多いが，MALTリンパ腫や濾胞性リンパ腫をはじめ，様々な組織型が報告されている⁴⁾。発症年齢は20～85歳，平均45.1歳で¹⁾閉経前の女性に多く，初発症状には不正性器出血，性交痛，骨盤痛などがあり⁴⁾，輸血，緊急手術を要する大量出血が生じることもある⁷⁾。二次的な症状として腫瘍が子宮周囲の組織に浸潤して尿管を圧排し，水腎症を併発することがある⁸⁾。腫瘍の急速な増大を認めることが多く⁶⁾，肉眼所見ではしばしば子宮頸部が胴体のふくれた樽形を示す⁴⁾。MRI画像所見はT1強調像で低信号，T2強調像ではやや高信号で，びまん性に増殖する均一な腫瘍を形成し，子宮頸管・内膜の形態を保った状態で描出されることが多い⁹⁾。子宮頸部原発悪性リンパ腫の鑑別にはその増殖能の高さや細胞形態，組織形態から，低分化扁平上皮癌，未分化癌，未分化神経外胚葉性腫瘍，肉腫，濾胞

性頸管炎や lymphoma-like lesion などが挙がる⁴⁾。通常のリンパ腫と同様に、血中 LDH 値、sIL-2R 値が高値を示す傾向にあり、LDH 値は国際予後指数 (IPI) の一つとして使用され¹⁰⁾、sIL-2R 値とともに、病勢のマーカーとして使われることもある。標準治療は症例数が少ないこともあり、確立されていないが、治療法は手術と化学療法の併用が多く、半数以上の症例で手術が施行されている³⁾。また、化学療法単独、手術単独、化学放射線併用療法も報告されている³⁾。2005年頃からは、B-cell lymphoma の化学療法として、CD20を標的とした抗体薬である Rituximab を併用する R-CHOP 療法に変遷し始めており、そのころから全例が術後化学療法を施行している³⁾。

本症例は不正性器出血を主訴とし、血中 LDH が高値であり、腫瘍による尿管の圧排で水腎症を併発していた。さらに、初診時に撮影された MRI 画像と術前の CT 画像において腫瘍全体の大きさを比較すると、およそ1ヶ月の間に8.5×7.3×9.0 cm から9.8×8.6×9.7cm と腫瘍は急速に増大していた。また、MRI 画像の再読影を行ったところ、子宮頸管・内膜の形態および子宮内腔は保たれており、腫瘍は MRI 画像の拡散強調画像にて高度の拡散制限を呈していたため、良性の子宮筋腫よりも悪性粘膜下腫瘍や悪性リンパ腫も疑う所見と考えられた。摘出された子宮の組織診では子宮内膜は保たれていたが、頸管内腔には腫瘍が露出していたため、本症例で施行した頸管擦過細胞診にて腫瘍由来の異型細胞を観察することができた。しかしながら、文献的には子宮頸部悪性リンパ腫は、腫瘍細胞が上皮下組織に進展し潰瘍性病変が欠如することが多いため、頸部擦過細胞診での陽性率は、子宮頸癌が90%であるのに対し、20~50%と低い⁶⁾とされている。そのため、上皮下切開後の組織生検や needle biopsy など、深部の生検が必要である^{11)~13)}といわれている。本症例においては緊急手術が行われたため、組織生検は施行されなかった。

擦過標本を見直したところ、間葉系由来の異型細胞と思われた紡錘形細胞とともに、N/C 比が極めて高い円形細胞が大量の赤血球の中に埋もれるように孤立散在性にみられ (写真7)、核形不整を示し核小体も複数個あり、悪性リンパ腫を疑うべき細胞所見を有していた。円形細胞および紡錘形細胞について子宮頸管擦過標本から細胞転写し、免疫細胞化学染色を行ったところ、円形異型細胞は CD20陽性を示した (写真8)。CD3は小リンパ球に陽性であり、大型リンパ球様の円形異型細胞は陰性であった。一方、紡錘形細胞は CD3および CD20陰性であり (写真8, 9)、リンパ球由来細胞ではなかった。

改めて組織を観察すると、子宮頸部には紡錘形の線維芽細胞が多数出現し (写真10)、紡錘形を呈するリンパ腫細胞の混在はなかった。このことから、細胞診で認めた紡錘形の異型細胞は線維芽細胞をみていた可能性が高いと思われた。

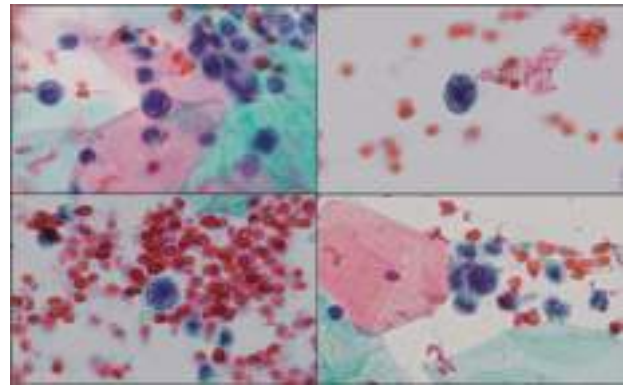


写真7 細胞像 (子宮頸管擦過)
N/C 比が極めて高い円形細胞。Pap.×40

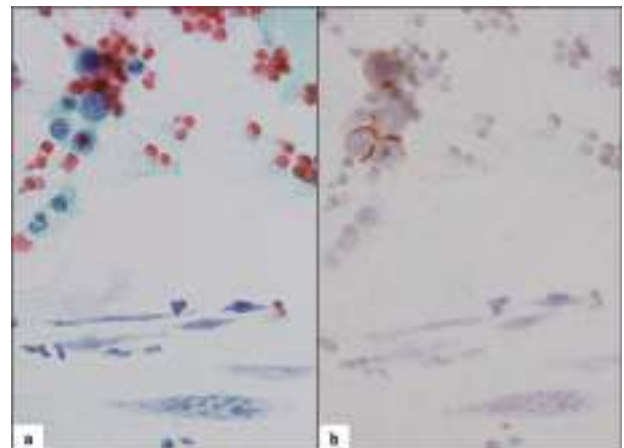


写真8 細胞像 (子宮頸管擦過)
円形細胞 (上方) は CD20陽性, 紡錘形細胞 (下方) は陰性。
a: Pap.×20
b: CD20×20

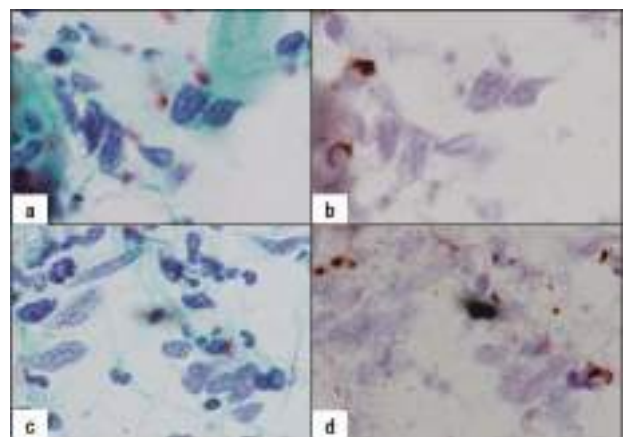


写真9 細胞像 (子宮頸管擦過)
短紡錘形~紡錘形の核を有する異型細胞は CD20陰性。
a, c: Pap.×40
b, d: CD20×40

また、擦過細胞標本では、塗抹辺縁が乾燥した状態であり、アーチファクトが加わり、細胞が膨化し核が腫大して見えた。こうしたことも、紡錘形細胞が異型を有しているように見えた原因の一つと考えられた。N/C 比が極めて高い異型リンパ球様の円形細胞も認めたが、出現

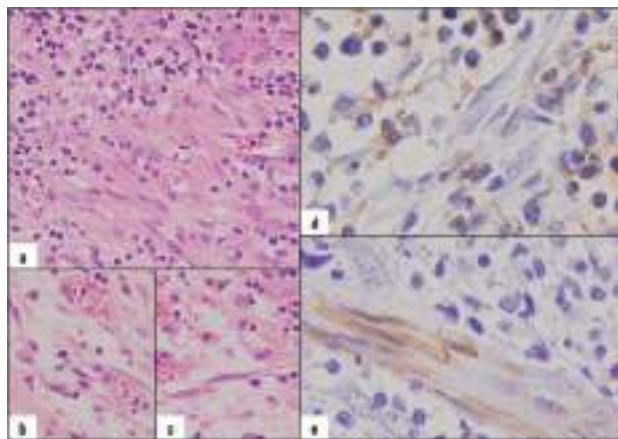


写真10 組織像

a, b, c: 子宮頸部粘膜面の組織に紡錘形の線維芽細胞がみられた。H.E.×20

d: 紡錘形細胞は CD20陰性。CD20×40

e: 紡錘形細胞の一部は α SMA 陽性。 α SMA×40

数が少なく、大量の赤血球により円形細胞が非常に観察しにくい状態であったため、悪性リンパ腫を鑑別に挙げるができなかった。今後はそうした細胞塗抹時のアーチファクトの軽減や赤血球の溶血・除去のために、Liquid Based Cytology (LBC 法) も考慮すべきと思われた。

結論

今回、我々は子宮頸部原発悪性リンパ腫の1例を経験した。子宮頸管擦過標本では、紡錘形を呈する異型細胞が主体で、臨床的には筋腫を疑っていたこともあり、悪性リンパ腫を鑑別に挙げるには至らなかった。しかし後に詳細に観察すると、悪性リンパ腫を疑う細胞所見を有する大型円形異型細胞を散見した。診断にあたっては先入観を持たず、詳細に細胞の観察を行うことが重要であると同時に、臨床症状や臨床経過、血液検査所見、画像所見などを踏まえて鑑別疾患を挙げる必要がある。

謝辞

本症例の画像所見についてご指導頂きました熊本市民病院放射線科浦田譲治先生に厚く御礼申し上げます。

Summary

Background: Primary malignant lymphoma of the uterus is extremely rare. We present a case of primary malignant lymphoma of the uterine cervix.

Case: A woman in her 70s admitted to our hospital with atypical genital bleeding was clinically suspected of leiomyoma of the uterus. MRI images revealed a large mass with degeneration inside around the uterine cervix on the right side. Cytological specimen was obtained from endocervical scratching. Atypical cells appeared individually in hemorrhagic background. They showed bare nucleus, spindle to

round nuclear shape and prominent nucleolus. Cytological diagnosis was atypical mesenchymal cells. Histologically, medium to large sized atypical lymphocytes multiplied diffusely. Atypical lymphocytes showed AE1/AE3(-), CD3(-), CD20(+), CD79a(+), MIB-1 index(60%), EBER-1 ISH(-) in immunohistochemical features. Consequently, histological diagnosis was malignant lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma.

Conclusion: Cytologically, spindle shaped atypical cells appeared in the main component of the endocervical specimen. Besides she was clinically suspected of leiomyoma, we could not think of malignant lymphoma for differential diagnosis. Although rare, primary malignant lymphoma of the uterine cervix should never be ruled out. It is necessary to observe tumor cells in detail and suggest differential diagnosis based on a clinical evidence, diagnostic imaging and blood examination.

引用文献

- 1) 森脇昭介, 杉森甫. 悪性リンパ腫・リンパ腫様病変. 菊池昌弘. 腫瘍鑑別診断アトラス 子宮頸部. 東京: 文光堂, 1991: 114~115.
- 2) Fox H, More JRS. Primary malignant lymphoma of the uterus. *J clin Pathol* 1965; 18: 723~728.
- 3) 浅尾有紀, 吉田光代, 松葉悠子・ほか. 子宮頸部原発悪性リンパ腫の一例, 関東産婦誌 2013; 50: 177~185.
- 4) 石倉浩, 本山悌一, 森谷卓也, 手島伸一. 悪性リンパ腫, 白血病. 長坂徹郎. 子宮腫瘍病理アトラス. 東京: 文光堂, 2007: 194~197.
- 5) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. *Stain H, Warnke RA, Chan WC, Jaffe ES, Chan JKC, Gatter KC, Campo E. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: IARC Press, 2008: 233~237.
- 6) 橋本亜香利, 藤見章仁, 蟹澤祐司・ほか. R-CHOP療法が奏効した子宮頸部原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1例, 癌と化学療法 2013; 13: 2589~2592.
- 7) 相本蘭, 坂本恵利奈, 角俊幸・ほか. 子宮頸部原発びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の1例, 血液診療 2009; 6: 17~20.
- 8) Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. Lymphoid and myeloid tumours. *Prat J, Ferry JA, Oliva E, Palacios J, Wells M. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.* Lyon: IARC Press, 2014: 153.

- 9) 田中優美子. その他の腫瘍. 産婦人科の画像診断. 東京:金原出版, 2014:157~159.
- 10) 森茂郎. リンパ腫の臨床. 伊豆津宏二. リンパ腫アトラス. 東京:文光堂, 2014:42~48.
- 11) 塩原茂樹, 高津亜希子, 伊東和子・ほか. CHOP 化学療法により腫瘍の完全消失が得られた子宮頸部悪性リンパ腫の進行例, 日産婦関東連会報 2001;38:25~30.
- 12) Binesh F, Karimi zarchi M, Vahedian H et al. Primary malignant lymphoma of the uterine cervix. BMJ Case Reports 2012; bcr2012006675.
- 13) Ameri M, Memarian A, Behtash N et al. The importance of re-examination with deep biopsies in diagnosing cervical malignancies despite multiple negative pathology reports: A case report. Int J Surg Case Rep. 2015; 14: 48-49.

症例報告

子宮頸部絨毛腺管状乳頭腺癌の一例

地方独立行政法人 大牟田市立病院 中央検査部¹⁾ 同 病理診断科²⁾
境 加津代¹⁾ 鳥飼真由美¹⁾ 松本 直子¹⁾ 岩田剣士郎¹⁾
島松 一秀²⁾

【内容抄録】

背景：子宮頸部の絨毛腺管状乳頭腺癌（Villoglandular papillary adenocarcinoma: 以下 VGA）は、まれな子宮頸部腺癌である。異型の弱い腺癌細胞が乳頭状や絨毛状の増生を示し、外向性発育するのが特徴であり、他の組織型の腺癌に比べて若年女性に多く、予後良好であるとされている。

症例：45歳女性。2経妊2経産。水性帯下と出血の精査加療目的で当院を受診し、コルポスコーピーにて子宮頸管より突出する3cm大の易出血性の乳頭状腫瘍を認めた。擦過細胞診では、小型で不規則重積性の集塊を認めたが、個々の異型は乏しく、細胞診断ではクラスIV腺癌疑いとした。同時に施行された組織生検では内頸部型粘液性腺癌と診断され、根治を目的に広汎性子宮全摘術+両側付属器切除+骨盤リンパ節郭清および傍大動脈リンパ節生検が施行された。摘出臓器の組織診断では、絨毛状や乳頭状構造が目立つ腺癌細胞が外向性に発育しておりVGAと診断された。腫瘍細胞の免疫染色結果はp16陽性、MUC6陰性であった。約5年経過した現在も再発は認めていない。

結論：VGAは小型で異型の乏しい細胞が中心であり、細胞診断は困難な場合もあるが、臨床的所見も参考にし、免疫染色を応用しながら、診断していくことが重要である。

Key words : Villoglandular papillary adenocarcinoma, Uterine cervix, Case report, Immunohistochemistry

はじめに

子宮頸部の絨毛腺管状乳頭腺癌（Villoglandular papillary adenocarcinoma : VGA）は、1989年にYoungとScullyによって提唱されたまれな子宮頸部腺癌である¹⁾。従来は粘液性腺癌の亜型とされていたが、2014年版WHO分類ではVilloglandular carcinomaとして独立したカテゴリーに分類されている（表1）²⁾。組織学的には、軽度ないし中等度の異型を示す高円柱状細胞が絨毛状に外向性発育を示すのが特徴である³⁾。また、他の組織型の腺癌に比べて若年女性に多く、予後良好であると報告されている⁴⁾⁵⁾。今回、我々はVGAの一例を経験したので組織像と細胞像および免疫組織化学染色の結果を中心に報告する。

A case of villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix

Katsuyo SAKAI (CT, IAC)¹⁾
Mayumi TORIKAI (CT, IAC)¹⁾
Naoko MATSUMOTO (CT, IAC)¹⁾
Kenshiro IWATA (MT)¹⁾
Kazuhide SHIMAMATSU (MD)²⁾

¹⁾ Central Clinical Laboratory, Omuta City Hospital

²⁾ Department of Pathology, Omuta City Hospital

症例

患者：45歳、女性。2経妊2経産。164.5cm, 65kg.

主訴：水性帯下と不正性器出血

既往歴：不整脈

家族歴：特記事項なし

最終月経：5日前より5日間

現病歴：水性帯下と不正性器出血を主訴に近医を受診し、子宮頸癌の診断にて精査加療目的に当院産婦人科紹介と

表1 2014年版WHO分類²⁾における子宮頸部腺癌の取り扱い

Glandular tumours and precursors
Adenocarcinoma in situ
Adenocarcinoma
Endocervical adenocarcinoma, usual type
Mucinous carcinoma, NOS
Gastric type
Intestinal type
Signet-ring cell type
Villoglandular carcinoma
Endometrioid carcinoma
Clear cell carcinoma
Serous carcinoma
Mesonephric carcinoma
Adenocarcinoma admixed with neuroendocrine carcinoma

なった。子宮癌検診の受診歴はなく、経口避妊薬の服用については不明である。

検査所見：血液生化学的検査に著変はなく、CEAなどの腫瘍マーカーも基準値範囲内であった。HPV検査は実施されていない。コルポスコピーでは、子宮頸管より突出する3cm大の易出血性の乳頭状腫瘤を認めたが、膣壁への浸潤は不明であった。病変より綿棒にて擦過された細胞診ではクラスIV腺癌疑い、同時に採取された組織生検では内頸部型粘液性腺癌の診断であった。経膣超音波断層法で膀胱浸潤の所見は認めなかったが、直腸診では左子宮傍組織への浸潤が疑われた。CTでは子宮頸部の腫大が指摘され、明らかな他臓器への浸潤や転移は見られなかった。MRIではT2強調矢状断像にて軽度高信号および拡散の低下、dynamic studyにて早期相で増強し後期相でwashoutパターンを示す腫瘤を認めた。また、T2強調横断像では両側で低信号が消失しており、子宮傍組織浸潤が疑われた(写真1)。

治療および経過：子宮頸癌IIb期以上の疑いにて、広汎性子宮全摘術+両側付属器切除+骨盤リンパ節郭清および傍大動脈リンパ節生検が施行された。組織診断はVGAであり、間質への微小浸潤を認めるも、脈管侵襲およびリンパ節転移は見られず、追加治療なく経過観察となった。術後約5年経過した現在も再発の徴候は認めていない。

細胞所見

綿棒擦過による子宮頸部細胞診では、好中球を背景にN/C比が増大した小型異型細胞を核密度の高い不規則重積性の集塊として認めた(写真2)。核は円形~楕円形で、核の大小不同や核形不整などの異型は軽度であるが、核縁は肥厚し微細なクロマチン増量を認め、一部では明瞭な核小体が見られた。少数ではあるが、乳頭状あるいは柵状配列を示す集塊も認めた(写真3)。通常型の子宮頸部腺癌と診断するには小型で異型が乏しいものの、クロマチンパターンや集塊の形状より悪性を疑った。一方、月経直後であったため子宮内膜腺細胞の混入の可能性も否定できなかった。

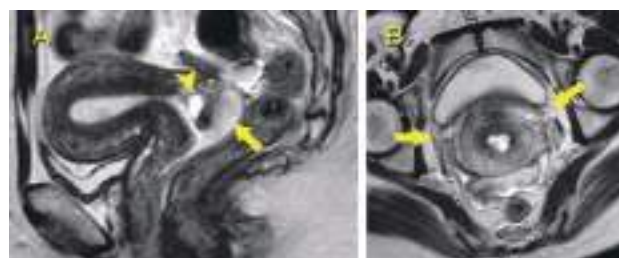


写真1 MRI (T2強調画像)

- A：T2強調矢状断像 頸部後唇から後腔円蓋にかけて突出する腫瘍(矢印)とナボット嚢胞(矢頭)を認めた。
- B：T2強調横断像 両側で頸部筋層の低信号の消失が見られた。

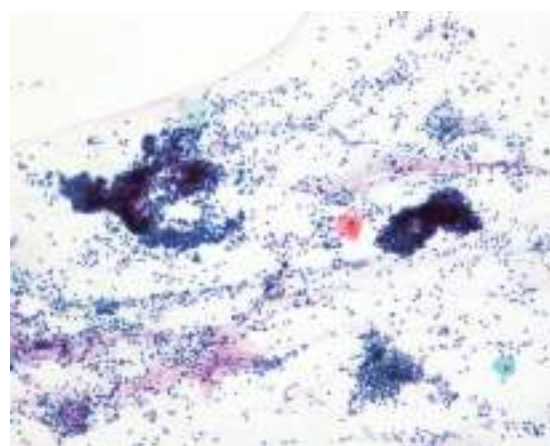


写真2 Papanicolaou 染色×10
炎症性背景に、不規則重積性の集塊を認めた。

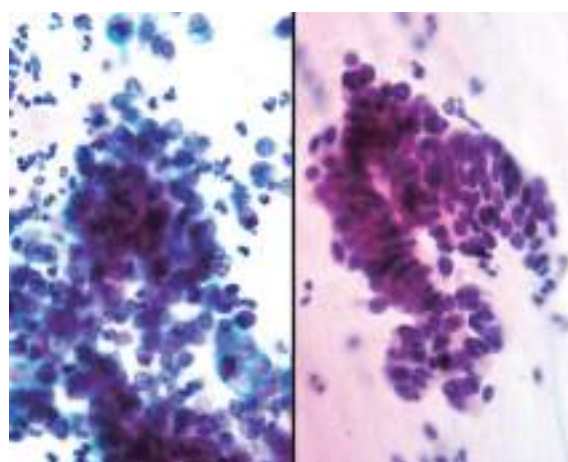


写真3 Papanicolaou 染色×40
左：核小体明瞭な小型異型細胞の不規則重積性集塊
右：柵状に配列した細胞集塊

病理組織学的所見

生検組織所見：不規則な乳頭状構造を示し部分的に粘液を持った円柱上皮を認め、内頸部型粘液性腺癌と診断した(写真4)。

摘出臓器所見：摘出子宮の肉眼像では、移行帯に接してカリフラワー状に隆起した4cm大の腫瘤を認めた(写真5)。顕微鏡下では一部で約2mmの頸管壁への浸潤が見られ、移行帯付近の扁平上皮に接して絨毛状構造を示しながら外向性に発育する腫瘍細胞を認めた。腫瘍細胞は細い間質を軸に、上皮細胞が縁取るように増殖していた。個々の細胞の異型は軽度から中等度であり、強拡大では核の重層化や核分裂像も見られた(写真6)。また、腫瘍の先端付近には細胞質に豊富な粘液を有する細胞を認め、ヘアピン状の発育も見られた。粘液の性状確認のため、Alcian blue pH2.5/PASの二重染色を行った結果、粘液は青~薄紫色に染色され酸性ムチンの存在が考えられた(写真7)。左右の子宮傍組織や膣断端への浸潤は認めなかった。

免疫組織化学所見：CEAは強陽性かつKi-67陽性像は

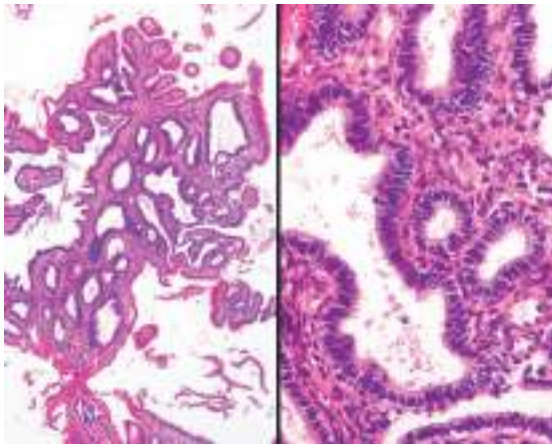


写真4 生検時組織像 左：HE染色×4 右：HE染色×20
複雑に分岐する管状腺構造および不規則な乳頭状構造を示す円柱上皮を認めた。

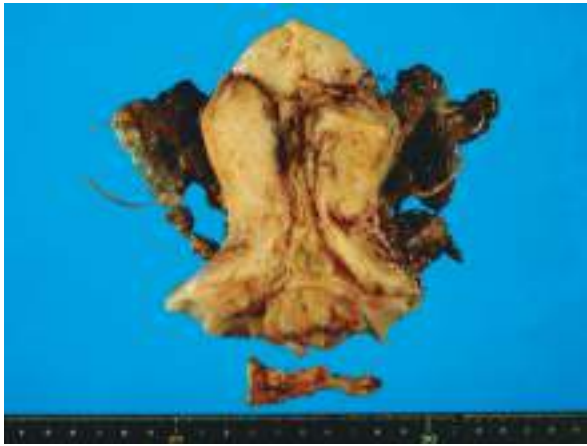


写真5 摘出臓器の肉眼所見
移行帯に接して，カリフラワー状に隆起した4 cm大の腫瘤を認めた。

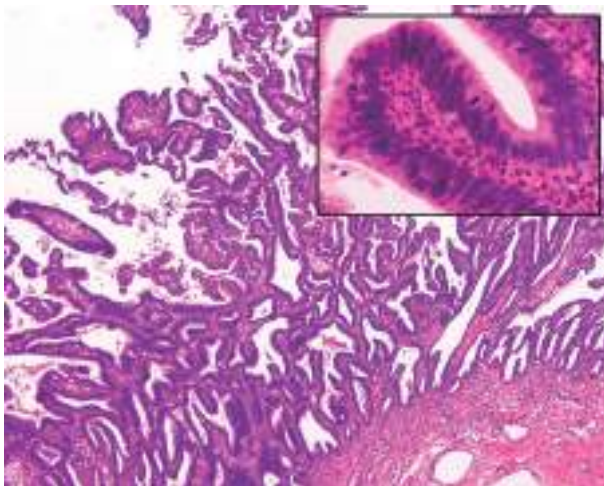


写真6 摘出臓器組織像(1) HE染色×4
絨毛状および乳頭状増殖を認めた。強拡大(黒枠内；HE染色×20)では，核の重層化や核分裂像が散見された。

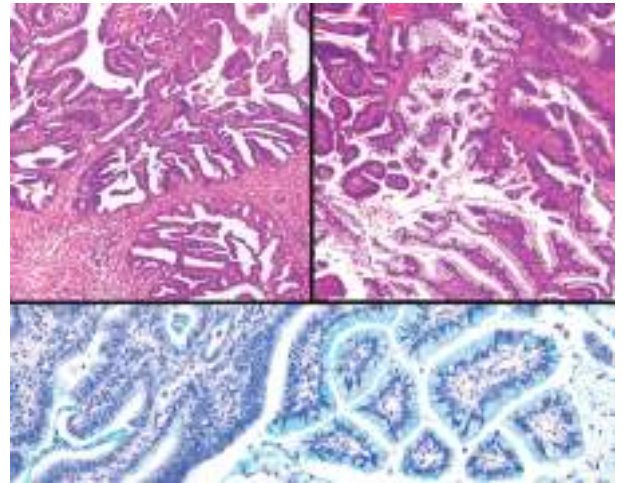


写真7 摘出臓器組織像(2)
左上：HE染色×4 粘液に乏しい腫瘍細胞
右上：HE染色×4 豊富な粘液とヘアピン状発育を認める腫瘍細胞
下段：Alcian blue pH2.5/PAS二重染色×10 細胞質内の粘液が青～薄紫色に染色されていた。

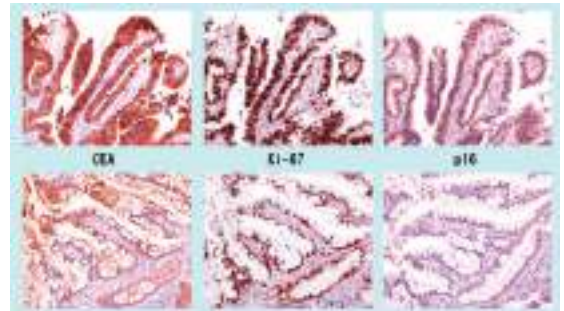


写真8 免疫組織化学染色(1)
上段：粘液に乏しい腫瘍成分
下段：粘液を豊富に有する腫瘍成分

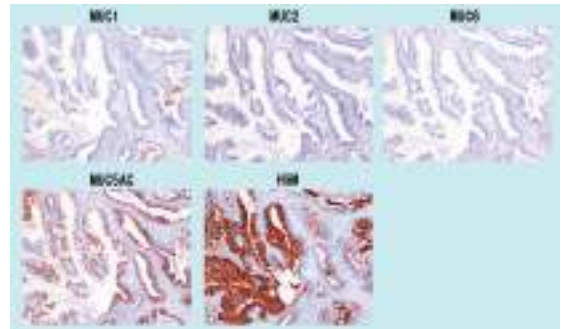


写真9 免疫組織化学染色(2)

90%以上に見られた。p16は陽性であり，ハイリスク HPV の関与が示唆された(写真8)。粘液関連の染色では，MUC5ACおよびhuman gastric mucin(HGM)で陽性，MUC6は陰性であった(写真9)。腫瘍細胞は，細胞質内粘液の有無にかかわらず，ほぼ同様の染色性を示していた。

考察

VGAの平均発生年齢は41.2歳と，子宮頸部腺癌全体の

平均52歳に比べ、若年女性に多い。また、頸管壁へ浸潤することはないが、浸潤する場合にも典型的には圧排性であることから⁵⁾⁶⁾、VGAは比較的予後良好といわれている。

若年女性に発生したVGAを術前に診断できれば、妊孕性温存のために保存的治療を選択できることになり、その診断意義は大きい。西村らは、妊孕性を強く希望した患者に対し、子宮頸部円錐切除術のみで治療を終了し長期寛解を得た一例を報告している⁷⁾。しかしながら、VGAは上皮内腺癌をはじめとする他の組織型の癌との合併に注意が必要である。子宮頸部漿液性腺癌は、およそ40%に他の腺癌を混在あるいは合併し、そのうち最も多い組織型がVGAであると報告されている⁸⁾⁹⁾。阿部らは神経内分泌細胞癌との合併例¹⁰⁾を、菊池らは扁平上皮癌との共存例¹¹⁾を報告している。いずれもVGAに比べ予後不良の組織型であるため、術式を決定する際には慎重な判断が求められる。加未らは、妊孕性の温存を強く望む者を対象とした保存的治療は、十分なインフォームド・コンセントの基に、円錐切除あるいは複数の生検による十分なサンプリングを行い、純粋型で他の予後不良な組織成分を欠き、脈管侵襲がない症例を対象にすべきであると論じている¹²⁾。

本症例においては、粘液に乏しくN/C比の高い上皮細胞が増殖していたが、一部で細胞質に豊富な粘液を有する高円柱状の上皮細胞を認め、最小偏倚型粘液性腺癌(minimal deviation adenocarcinoma: MDA)との鑑別を要した。Alcian blue pH2.5/PAS二重染色では、中性ムチンを赤色に酸性ムチンを青色に染め分けることができる。頸管腺粘液細胞のムチンはスルホムチン主体の酸性ムチンであるため青色に染まり、MDAでは酸性度が低いシアロムチンの発現を認め、その染色性は赤青混在して発現する。しかし、どちらも酸性であるため同じ様な色調を示し、区別しがたい場合もあり、スルホムチンとシアロムチンの鑑別には、High iron diamine/Alcian blue pH2.5染色が有用であるとされている¹³⁾。本症例においては、Alcian blue pH2.5/PAS二重染色のみ実施し、主に青色に染まったものの、不均一に薄く紫色の部分も見られ、MDAを完全に否定することはできず、追加して免疫組織化学染色を施行した。胃腺窩上皮細胞型ムチンのマーカーであるMUC5ACおよびHGMは陽性、分葉状内頸部腺過形成やMDAに陽性の胃幽門腺細胞型ムチンのマーカーであるMUC6は陰性であった。さらに、ハイリスクHPV感染のE7によって誘導されるp16の発現を認めたことも、HPV非依存性とされるMDAを否定する要因となり得た⁴⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。従って、細胞質に粘液を有する高円柱状細胞についてもVGAの所見の一部と考えられた。Hagiwaraらは、組織学的に上皮細胞の形態により、endocervical, endometrioid, intestinalに分類されるVGAの3つのサブタイプについて、細胞所見の検討を行っている¹⁶⁾。この報告に基づき分類すると、本症例はN/C比が高く細胞質

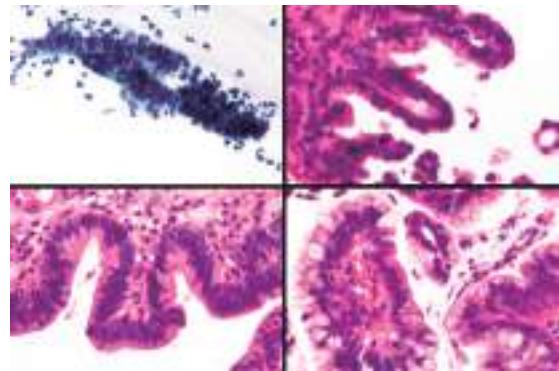


写真10 本腫瘍に見られた上皮細胞の形態
 左上：Papanicolaou 染色×20
 クロマチン増量しN/C比の高い不規則重積性の集塊
 右上：HE 染色×20
 粘液産生は乏しく類円形核をもつN/C比の高い細胞
 左下：HE 染色×20
 基底側に位置する楕円形の核をもつ高円柱状の細胞
 右下：HE 染色×20
 豊富な粘液を有する高円柱状の細胞。杯細胞が散見される。

内に粘液を有しない endometrioid type と高円柱状の均一な細胞で構成される endocervical type の混在が考えられた。一部には杯細胞に類似した細胞も認め、MUC2 染色では陰性であったが、intestinal type の可能性も否定できなかった(写真10)。

一般的にVGAの細胞所見については、結合性は強く、複雑に分岐した大型の集塊が出現し、細胞異型は乏しく、構造異型・重積性が強いとされる⁴⁾⁵⁾。阿部らの検討では、①腫瘍性背景を伴わない、②N/C比が大きな小型の類円形核が結合性の強い乳頭状集塊で多数出現、③核間距離は不規則、④核の大小不同は軽度、⑤核クロマチンは細顆粒状、一部粗顆粒状で不均等分布、⑥核小体は不明瞭で時に小型のものを認めると報告されている¹⁰⁾。Hagiwaraらは、組織学的なサブタイプにより細胞所見が異なることを検証し、鑑別点として endocervical type は細長い核をもつ円柱状や紡錘形の細胞が柵状配列、endometrioid type は円形核を有するN/C比の軽度増大した辺縁スムーズな細胞集塊、intestinal type では細胞質の豊富なムチンを挙げている¹⁶⁾。

本症例では、標本中に大型の細胞集塊はほとんど見られず、線維性間質を中心とした乳頭状集塊や柵状配列といった構造異型を示す所見が乏しかったため診断に苦慮した。さらに、月経直後であったため、小型不規則重積性の集塊は子宮内膜腺細胞との鑑別も必要であった。組織標本で実施した免疫組織化学染色では、estrogen receptor (ER) および vimentin は陰性、CEA は陽性で頸部腺癌の特徴を示していたことから、細胞診にも応用可能と考える。なお、細胞診の標本中には組織標本で見られた細胞質に豊富な粘液を伴う高円柱状の異型細胞は認めなかった。

VGAでは、乳頭状に増殖した細胞集塊の出現が特徴的

所見であること、細胞異型が軽度でありながら上皮細胞は多彩な形態をとること、免疫学的検討が必要な場合もあることなどの理由から診断には十分な細胞量が必要であり、採取方法については今後検討すべきと思われた。

まとめ

まれな腫瘍である子宮頸部絨毛腺管状乳頭腺癌 (VGA) の一例を経験した。VGA の腫瘍細胞は小型で異型が乏しいことが多いが、細胞診断の際には、年齢や肉眼所見等も加味しながら、細胞集塊の構造異型に注目することが重要である。また、他の組織型との鑑別において、免疫組織化学的検索は有用であった。

Summary

Villoglandular papillary adenocarcinoma (VGA) is a rare uterine cervical cancer proposed by Young and Scully in 1989. Being categorized as a variant of mucinous adenocarcinoma in the past, VGA defined as a separate entity by new WHO classification. VGA shows a villous-papillary growth, tends to occur in young women, and expects favorable prognosis.

A 45-year-old woman complained of vaginal bleeding and mucoid discharge. By colposcopy, a hemorrhagic papillary tumor protruded from uterine cervix was detected. Vaginal smear showed numerous irregular clusters of small cells with nuclear enlargement, vesicular chromatin pattern, and mild cellular atypia. These findings suggested adenocarcinoma. The biopsied specimen was diagnosed as cervical adenocarcinoma of the usual type. Consequently, a radical hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic lymphadenectomy were performed.

Grossly, the tumor revealed an exophytic villous-papillary architecture. Histologically, the tumor was limited to uterine cervix with minimal stromal invasion. Its surface contained finger-like villous processes with some evidence of mucin and a few mitotic figures. The tumor cells were immunohistochemically positive for p16 and negative for MUC6.

The diagnosis of VGA on cytology smears is often difficult. When we encounter small columnar cells with mild atypia in a cervical smear, VGA should be taken into consideration as a differential diagnosis by reference to clinical information and immunohistochemistry.

参考文献

- 1) Young RH, Scully RE. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix: A clinicopathologic analysis of 13cases. *Cancer* 1989; 63: 1773-1779
- 2) Wilbur DC, Mikami Y, Colgan TJ, et al. Glandular tumours and precursors. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al, WHO classification of Tumours of Female Reproductive Organs. France: IARC, 2014: 183-189
- 3) 日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本放射線腫瘍学会編集, 子宮頸癌取扱い規約 第3版. 東京:金原出版株式会社, 2012: 58
- 4) 手島伸一, 森谷鈴子. 浸潤性腺癌. 坂本穆彦, 安田政実編集, 腫瘍病理鑑別診断アトラス. 東京: 文光堂, 2009: 70-79
- 5) 寺本典弘, 西村理恵子, 大下孝史・ほか. 子宮頸部絨毛腺管状乳頭腺癌 (VGA) の病理診断に関する検討. *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 2005; 23: 256-262
- 6) 手島伸一, 森谷鈴子, 寺本典弘. 各論頸部粘液性腺癌. 石倉浩, 本山悌一, 森谷卓也・ほか編集, 子宮腫瘍病理アトラス. 東京: 文光堂, 2011: 123-128
- 7) 西村正人, 弘井誠, 宮内幹雄・ほか. 子宮頸部円錐切除術により治癒した絨毛腺管状乳頭腺癌の1例. *日臨細胞誌* 2002; 41(6): 448-452
- 8) Zhou C, Gilks CB, Hayes MM, et al. Papillary serous carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 113-120
- 9) 品川俊人. 各論漿液性腺癌. 石倉浩, 本山悌一, 森谷卓也, 手島伸一編集, 子宮腫瘍病理アトラス. 東京: 文光堂, 2011: 140-141
- 10) 阿部和子, 木村伯子, 遠藤のり子・ほか. 非浸潤性子宮頸部 Villoglandular papillary adenocarcinoma の2例. *日臨細胞誌* 2001; 40(2): 158-162
- 11) 菊池朗, 加嶋克則, 笹川基・ほか. 絨毛腺管状粘液性腺癌と扁平上皮癌が共存した子宮頸癌の一例. *日臨細胞誌* 2013; 52(2): 586
- 12) 加未恒壽, 渡邊壽美子, 萩原聖子・ほか. 誤診しやすい腫瘍・類腫瘍 2. 特殊な取り扱いの子宮頸部腺癌—子宮頸部絨毛腺管状乳頭腺癌の取り扱い. *産科と婦人科* 2007; 74(6): 646-651
- 13) 石井恵子. 子宮頸部の悪性腺腫. *信州医誌* 2001; 49(4): 187-193
- 14) Keating JT, Cvivo A, Reithdorf S, et al. Ki-67, cyclin E, and p16(INK4) are complimentary surrogate biomarkers for human papilloma-virus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 891-894
- 15) McCluggage WG, Jenkins D. p16 immunoreactivity may assist in the distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22: 231-235
- 16) Hagiwara T, Kaku T, Kobayashi H, et al. Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: assessment of cytological features by histological subtypes. *Acta Cytol* 2013; 57(1): 61-68

症例報告

子宮頸部小細胞癌の2例

九州大学病院病理診断科・病理部¹⁾ 九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学²⁾
九州大学大学院医学研究院保健学部門³⁾ 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学⁴⁾
中附加奈子¹⁾ 大久保文彦¹⁾ 仲 正喜¹⁾ 矢幡 秀昭²⁾ 兼城 英輔²⁾
園田 顕三²⁾ 加藤 聖子²⁾ 加未 恒壽³⁾ 大石 善丈⁴⁾ 小田 義直¹⁾⁴⁾

【内容抄録】

背景：子宮頸部小細胞癌は稀な腫瘍であり、極めて予後不良である。今回、子宮頸部に発生した小細胞癌の2例を経験したので報告する。

症例1：70歳代。主訴は不正性器出血で、子宮頸部擦過細胞像では、N/C比の高い小型腫瘍細胞が一定の方向性を示す集塊や、疎な結合性を呈する集塊で出現し、一部に核腫大した大型腫瘍細胞も観察された。核クロマチンは粗顆粒状～すりガラス様を呈し、好塩基性細胞質封入体構造物（paranuclear blue inclusions: PBIs）を認めた。病理組織診断は扁平上皮癌を伴う小細胞癌の診断であった。

症例2：50歳代。主訴は過多月経で、子宮頸部擦過細胞像では、N/C比が極めて高く、裸核状の小型腫瘍細胞が重積性集塊～孤立散在性で出現していた。腫瘍細胞は単調で、粗大顆粒状の核クロマチンを呈し、一部には molding を認めた。病理組織診断は扁平上皮癌を伴う小細胞癌の診断であった。

結論：N/C比の高い小型腫瘍細胞で構成されている場合には、疎な結合性、すりガラス様のクロマチン、裸核状の小型核、PBIsなどの所見に着目し、小細胞癌を鑑別疾患として挙げるのが重要と考える。

Key words： Small cell carcinoma, Uterine cervix, Smear cytology, Paranuclear blue inclusions, Case report

はじめに

子宮頸部小細胞癌は、婦人科腫瘍委員会によると、2012年度患者年報では子宮頸癌I期～IV期組織分類7028例中72例（1%）が報告されている¹⁾。5年生存率は14～39%と低く²⁾、通常型の扁平上皮癌や腺癌に比して悪性度の高い腫瘍として知られている。発生年齢は20歳代～80歳代までと幅が広く、平均45歳前後である。一般的

な臨床症状は性器出血であり、進行癌として見つかることが多い³⁾。子宮頸部小細胞癌の組織学的分類は、1997年の子宮頸癌取り扱い規約⁴⁾改定で、びまん性の浸潤性増殖を示す小型悪性細胞からなるものを小細胞癌として扁平上皮癌と区別されている。WHO分類第4版²⁾では、肺の神経内分泌腫瘍に準じ、カルチノイド、非定型的カルチノイド、小細胞癌、大細胞神経内分泌癌の4つに分類されている。子宮頸部小細胞癌は病期に関わらず、急激な臨床経過をたどり予後不良であることから、他の組織型と鑑別することが必要である⁵⁻¹⁰⁾。今回、子宮頸部に発生した小細胞癌の2例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症例1

患者：70歳代

主訴：不正性器出血

妊娠分娩歴：3経妊2経産

既往歴：虫垂炎（30歳）、高コレステロール血症（60歳）

現病歴：1ヶ月前より不正性器出血を主訴に前医受診された。内診で子宮頸部に径2cm大の外向性発育する腫瘍を認め、生検組織診にて非角化型扁平上皮癌の病理組織診断となり、当院紹介受診された。

生化学検査：CEA: 20.3ng/ml, CA125: 68.8U/ml, SCC: 2.6ng/ml, NSE: 13.6ng/ml とすべて高値であった。

Two cases of small cell carcinoma of the uterine cervix

Kanako NAKATSUKI (CT, IAC)¹⁾

Fumihiko OHKUBO (CT, IAC)¹⁾

Masaki NAKA (CT, IAC)¹⁾

Hideaki YAHATA (MD)²⁾

Eisuke KANEKI (MD)²⁾

Kenzo SONODA (MD)²⁾

Kiyoko KATO (MD)²⁾

Tsunehisa KAKU (MD)³⁾

Yoshihiro OHISHI (MD)⁴⁾

Yoshinao ODA (MD)¹⁾⁴⁾

1) Division of Diagnostic Pathology, Kyushu University Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

3) Department of Health Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

4) Department of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

コルポ所見：9～12時に直径2 cm程の外向性のカリフラワー状腫瘍を認めた。

摘出標本肉眼所見：外向性に発育する3 cm大の腫瘍を認めた（写真1）。

子宮頸部擦過細胞診所見：背景は出血性で、壊死性物質はごく一部にみられ、腫瘍細胞が大小の集塊で出現していた。腫瘍細胞は、小型でN/C比が高く、核は類円形～紡錘形、クロマチンは粗顆粒状を呈し、一定の方向性を示す集塊を形成していた。スクリーニングにおける細胞診断では扁平上皮癌を推定した。以上の所見の他、集塊内部に数個の核分裂像を認めた（写真2）。また、小型腫瘍細胞は、疎な結合性の小集塊で出現し、クロマチンはすりガラス様を呈し、わずかな細胞質内に好塩基性細胞質封入体構造物（paranuclear blue inclusions: PBIs）を認めた（写真3）。多くの腫瘍細胞は小型であったが、一部に核腫大し、比較的豊富な細胞質を有する大型腫瘍細胞が観察された（写真4）。

病理組織所見：小型の腫瘍細胞がシート状に増殖し、腫瘍細胞は、細胞質が乏しく、核は類円形～紡錘形、核小体は目立たず、強拡大の視野で数個の核分裂像が観察され、小型腫瘍細胞質内には細胞像で観察されたPBIsに相当する封入体を認めた（写真5A）。一部には好酸性の細胞質を持つ腫瘍細胞からなる扁平上皮癌の部分を認めた（写真5B）。免疫組織化学染色で、小型腫瘍細胞部分は、synaptophysinに強陽性を示し（写真5C）、chromograninA, TTF1, p40, p63, CK903は陰性であった。扁平上皮癌部分は、p40（写真5D）、p63ともに陽性の腫瘍細胞を少数認め、CK903は弱陽性、synaptophysin, chromograninAは陰性であった。病理組織診断は、扁平上皮癌を伴う小細胞癌の診断であった。

症例2

患者：50歳代、女性

主訴：過多月経

既往歴：虫垂切除（15歳）

現病歴：3年前より月経不順であり、1ヶ月前より過多



写真1 症例1 子宮摘出標本肉眼像
外向性に発育する3 cm大の腫瘍を認める。

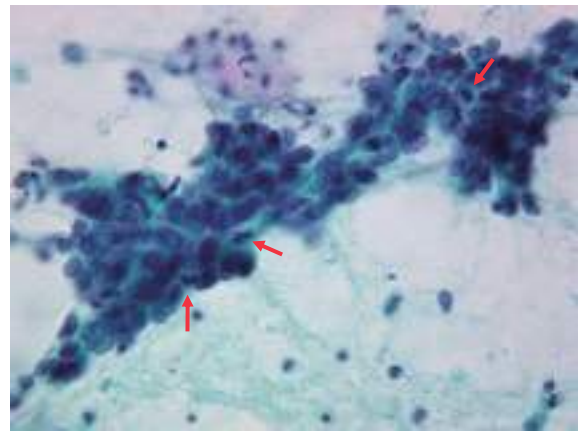


写真2 症例1 子宮頸部擦過細胞像（小細胞癌成分）
Pap. 染色×40

小型腫瘍細胞は、N/C比が高く、一定の方向性を示す集塊を形成し、集塊内部には核分裂像（↑）を認める。

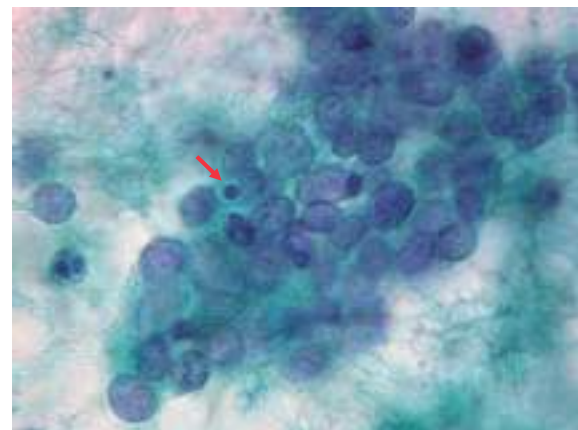


写真3 症例1 子宮頸部擦過細胞像（小細胞癌成分）
Pap. 染色×100

小型腫瘍細胞は、N/C比が高く、核は類円形、すりガラス様のクロマチンを呈し、細胞質内にはPBIs（↑）を認め、疎な結合性集塊を形成している。

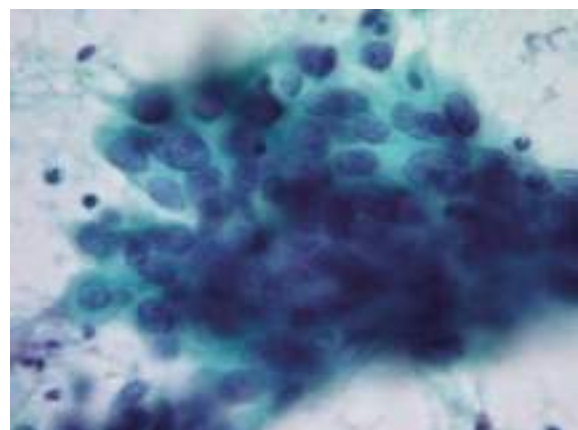


写真4 症例1 子宮頸部擦過細胞像（扁平上皮癌成分）
Pap. 染色×40

大型腫瘍細胞は、比較的豊富な細胞質を有し、核の大小不同性、核は楕円形、粗顆粒状のクロマチンを呈している。

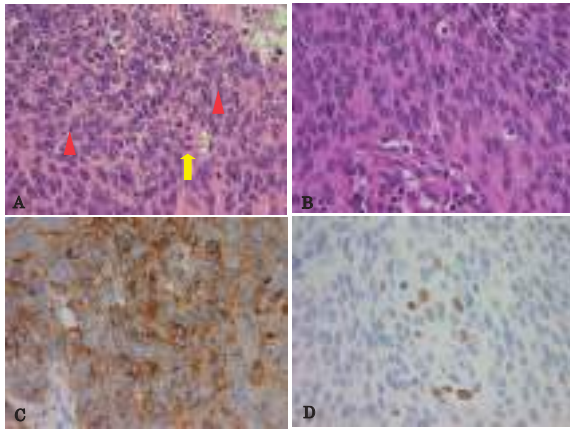


写真5 症例1 組織像

A, B: HE 染色×40 C, D: 免疫組織化学染色×40

A: 小細胞癌部分, 小型で細胞質に乏しい腫瘍細胞がシート状に増生し, 核分裂像(矢印), PBIs(矢頭)を認める。

B: 扁平上皮癌部分, 好酸性の細胞質を持つ腫瘍細胞からなる。

C: synaptophysin 小型腫瘍細胞の細胞質に強陽性を示す。

D: p40 細胞質の広い腫瘍細胞は少数陽性を示す。

月経で前医受診された。子宮頸部は鶏卵大に腫大し, 易出血性であった。経腔超音波断層法では子宮頸部は4.7×3.7cm, 子宮頸部はだるま状であった。精査加療目的にて当院紹介受診となった。

生化学検査: CEA: 5.7ng/ml, NSE: 13.6 ng/ml が高値を示し, CA125: 7.2U/ml, SCC: 1.1ng/ml, ProGRP: 27.4pg/ml は基準値未満であった。

コルボ所見: 全周性の易出血性腫瘍を認めた。

摘出標本肉眼所見: 出血を伴い全周性に置換する6cm大の腫瘍を認めた(写真6)。

子宮頸部擦過細胞診所見: 出血性背景に, 小型腫瘍細胞を重積性集塊状~孤立散在性に多数認めた。腫瘍細胞は小型で細胞質に乏しく, N/C比は極めて高く, 核は円形~類円形, 核クロマチンは粗顆粒状~濃縮状であった(写真7)。一部には腺腔様配列を示す部分も見られた(写真8)。スクリーニングでの細胞診断は扁平上皮癌か腺癌かの判断に苦慮し癌腫とした。詳細に観察すると, 腫瘍細胞は, 裸核状, 粗大顆粒状のクロマチンを呈し, 結合性の緩い集塊を形成し(写真9A), わずかな結合性を示す部分には molding が認められた(写真9B)。

病理組織所見: 腫瘍細胞は小型で, 細胞質は乏しく, 鋸型配列や, 短紡錘形の腫瘍細胞が柵状配列を示していた。核小体は目立たず, 強拡大の視野で核分裂像を数個認めた。明らかなロゼット形成は認めなかった(写真10A)。一部に細胞質の豊富な腫瘍細胞からなる扁平上皮癌の成分も認めた(写真10B)。免疫組織化学染色で, 小細胞癌部分は, synaptophysin に陽性を示し(写真10C), chromograninA, TTF1, p40, p63, CK903は陰性であった。扁平上皮癌部分は, p40(写真10D), p63ともに陽性, CK903は弱陽性を示し, synaptophysin, chromograninA は陰性であった。病理組織診断は, 扁平上皮癌を伴う小細胞癌の

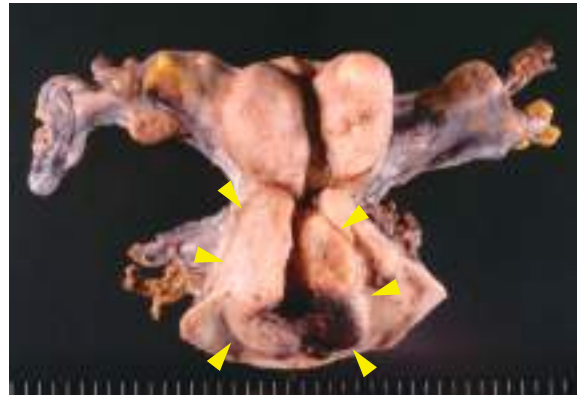


写真6 症例2 子宮摘出標本肉眼像
全周性に置換する6cm大の腫瘍を認める。

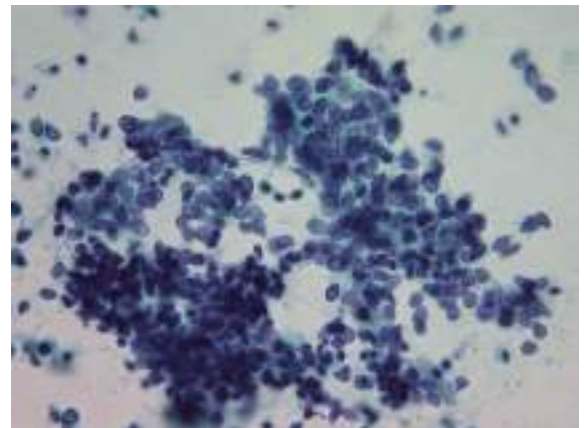


写真7 症例2 子宮頸部擦過細胞像(小細胞癌成分)

Pap. 染色×40

腫瘍細胞は, 小型でN/C比が高く, 重積性集塊~孤立散在性に認める。

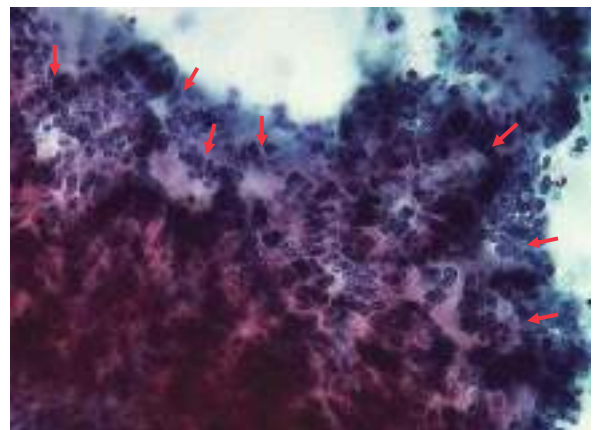


写真8 症例2 子宮頸部擦過細胞像(小細胞癌成分)

Pap. 染色×20

重積性集塊に腺腔様配列(↑)を認める。

診断であった。

考察

子宮頸部小細胞癌は早期から脈管侵襲や, リンパ節および遠隔転移をきたし, 5年生存率はFIGO臨床進行期

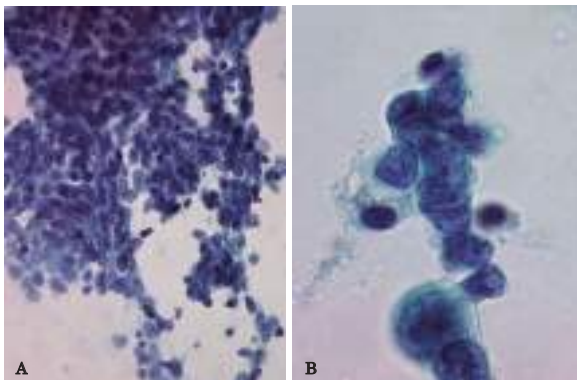


写真9 症例2 子宮頸部擦過細胞像(小細胞癌成分)

Pap. 染色 A ×40, B ×100

腫瘍細胞は、粗大顆粒状クロマチン(A)を呈し、一部に molding (B)を認める。

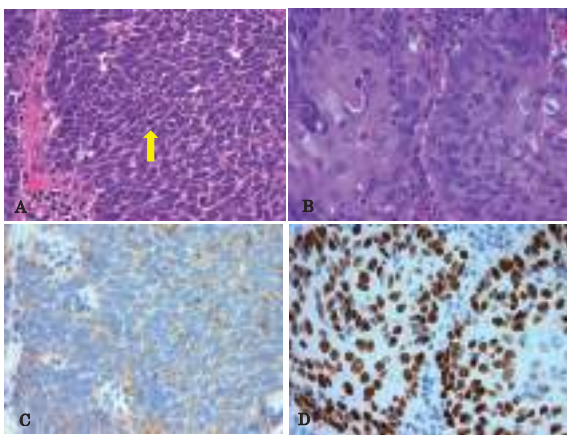


写真10 症例2 組織像

A, B: HE 染色 ×40 C, D: 免疫組織化学染色 ×40

A: 小細胞癌部分. 腫瘍細胞は小型で N/C 比が高く、鋳型配列を示し、核分裂像(↑)を認める。

B: 細胞質の広い腫瘍細胞で構成される扁平上皮癌部分を示す。

C: synaptophysin 小細胞癌部分の腫瘍細胞の細胞質に陽性を示す。

D: p40 扁平上皮癌部分の核に陽性を示す。

IA 2期 - IB 1期 55~85%, IB 2期 - II 期で 25~30%, III - IV 期で 0~16% とされ、同じ臨床進行期の扁平上皮癌や腺癌と比較して明らかに予後不良と報告されている⁵⁻¹⁰⁾。また、田中⁸⁾が報告した子宮頸部小細胞癌 22 例の臨床成績報告によると、全例に対し手術療法を中心とした集学的治療を施行、全生存期間では、生存期間中央値 17.9 ヶ月、2 年生存率 34.5%、また無病生存期間 9.1 ヶ月と早期に再発をきたすとしている。さらに、子宮頸部小細胞癌 22 例中、純粋な小細胞癌 12 例と、腺扁平上皮癌や扁平上皮癌との合併した小細胞癌 10 例(合併例)との比較では、臨床成績に有意差を認めていない。つまり、合併例では、通常の子宮頸癌の臨床経過、予後と比較しても明らかに不良であり、小細胞癌自体が予後因子となっていると報告している。さらに、子宮頸癌に關与する human papillomavirus (HPV) はハイリスクの 16, 18 型が最も関与が強く、扁平上皮癌では 16 型が 40.5%、18 型が

24.4% 検出されている¹¹⁾。18 型は扁平上皮癌よりも腺癌において多く見られ、小細胞癌においても 18 型の関連が示唆されている。18 症例の小細胞癌における HPV 関連の検討では、18 症例中 14 症例 (77.8%) に HPV 18 型の mRNA が検出されている¹²⁾。本症例 2 例においては、他院より悪性腫瘍で紹介受診されており、HPV 検査の詳細は不明であるが、ハイリスク型の HPV 感染の可能性が推測される。

子宮頸部小細胞癌の組織像は、索状配列やロゼット様腺腔形成を伴い充実細胞巣状に増殖する⁶⁾。また、腺癌や扁平上皮癌成分を伴うことが 3 割程度に観察されている^{5, 9)}。田中⁸⁾の報告においても、45.4% (12 例 / 22 例) に腺扁平上皮癌や扁平上皮癌の合併症例を認めている。子宮頸部小細胞癌の発生源に関しては、多分化能を有する common stem cell, subcolumnar reserve cell からの発生の可能性が最も考えられ⁵⁾、これらの細胞は神経内分泌系の分化とともに、腺系や扁平上皮系への分化を起こす可能性がある⁵⁾。本症例においても、2 症例ともに扁平上皮癌を伴った小細胞癌であった。

子宮頸部小細胞癌の細胞所見について、山脇ら⁵⁾は、①背景には壊死物が多く、炎症細胞は少ない、②腫瘍細胞は、孤立散在性あるいは結合性の弱い上皮性集塊として出現する、③集塊は、細胞配列に一定の方向性を認めず、また、裸核状のほつれ像を伴う、④ N/C 比は著しく高度で、核は円形~類円形、核縁は薄く、クロマチンは細顆粒状、核小体は目立たない、⑤同一標本上に、扁平上皮癌、腺癌成分の細胞を認めることがある、などの特徴を報告している。また、阿部ら⁹⁾は、小細胞癌の核所見について、小細胞癌は扁平上皮癌に比べ、裸核状で類円形を示し、核縁が菲薄で、細顆粒状優位の核クロマチン像を示すとしている。さらに、核がすりガラス様に明るくみえることが扁平上皮癌との鑑別の重要な手がかりになると述べている。

子宮頸部小細胞癌は、発生頻度が少なく、異なる組織型が合併することなどの理由から、術前細胞診や組織診では正診率が低いとされる^{6, 7)}。前述したように、子宮頸部小細胞癌は予後不良であるため、他の組織型と鑑別することが重要であり、なかでも、小型非角化型扁平上皮癌との鑑別が問題となることが多い。本症例における小細胞癌の細胞学的特徴、さらに小型非角化型扁平上皮癌との鑑別点について述べる。

症例 1 においては、大型腫瘍細胞成分と小型腫瘍細胞成分の 2 種類の細胞像が観察された。大型腫瘍細胞は、単調な像を示さず、核の大小不同性、細胞質を有し、一定の方向性を示す集塊を形成しており(写真 4)、細胞形態学的に扁平上皮癌成分と考えられた。一方、N/C 比が高く小型腫瘍細胞で構成されていた部分は(写真 2)、小細胞癌成分であったと推測される。写真 2 では、方向性のある集塊を形成しているが、集塊内部には数個の核分裂像を認め、組織像(写真 5 A)を反映していたと考え

られた。さらに、小型腫瘍細胞の一部は、疎な結合性の小集塊で出現し、類円形の核、すりガラス様のクロマチンを呈していた(写真3)。扁平上皮癌が推定される粗顆粒状のクロマチンだけでなく、すりガラス様を呈する異なったクロマチンの所見に着目することが小細胞癌を鑑別疾患として推定する上で重要であると考えられた。また、症例1においてのみ、わずかな細胞質にPBIを認めた(写真3↑)。組織像においても、わずかな細胞質内に同様の形態を示す所見が観察された(写真5A矢頭)。PBIは円形～楕円形、大きさ1～4 μ 、ギムザ染色にて均一に青色に染まる封入体であり、電子顕微鏡的には、破片を貪食したような厚みのある物質である¹³⁾。PBIは、非小細胞癌9%、悪性リンパ腫9.5%、悪性黒色腫12.5%、肉腫0%、小円形腫瘍22%と様々な組織型で観察されるが、小細胞癌においては88%と高頻度に観察され、有用な所見であるとしている¹³⁾。Williamらは¹³⁾、PBIはギムザ染色にて観察される所見であり、papanicolaou(以下、Pap.)染色では観察されないと述べていたが、胃に発生した小細胞癌の症例においても、腹腔洗浄液検体のPap.染色で観察され、電顕で確認されたとの報告例があり¹⁴⁾、PBIは小細胞癌を推測する重要な所見であると考えられる。

症例2の細胞像は、単調で小型腫瘍細胞で構成されており、症例1で観察されたような大型異型細胞は認めず、扁平上皮癌成分は採取されていなかったと推測される。症例2の細胞像は、極めてN/C比が高く、粗顆粒状のクロマチンを呈する小型腫瘍細胞が、集塊状～孤立散在性で多数出現していた。症例2における小型非角化型扁平上皮癌との鑑別点は、方向性を示さない疎な結合性の集塊、裸核状の腫瘍細胞、粗大顆粒状のクロマチン(写真9A)、molding(写真9B)の細胞所見が挙げられる。また、一部、腺腔様配列に観察された所見より腺癌との鑑別が挙げられるが、腺癌との鑑別点として、山口ら⁷⁾は、腺癌の腫瘍細胞は弧在性、シート状または重積性を示し、細胞質に粘液を有する、核は円から類円形で、クロマチンは細顆粒状、類円形の核小体を有し、核線はみられないと報告している。症例2の細胞像では、粗顆粒状のクロマチンを呈し、細胞質粘液および類円形の核小体は認められず、腺癌とは異なる細胞所見であった。単調で裸核状の小型腫瘍細胞で構成されている場合には小細胞癌を鑑別疾患として推定することが重要である。

本症例2例に共通した所見は、小型でN/C比が高い腫瘍細胞で構成されていた点である。小型非角化型扁平上皮癌との鑑別点としての小細胞癌の細胞学的特徴は、疎な結合性、裸核状の孤立性腫瘍細胞、極めて高いN/C比、粗大顆粒状～すりガラス様のクロマチン、PBIなどの所見が挙げられる。

結語

子宮頸部小細胞癌は、稀な腫瘍であるが、予後不良であるため、早期診断および治療が必要である。また、他

の組織型との合併頻度は高く、N/C比の高い小型腫瘍細胞で構成されている場合には、小細胞癌の可能性も念頭に置きスクリーニングすることが重要と考える。

Summary

Background: Small cell carcinoma of uterine cervix is rare and a highly aggressive type of tumor. We reported two cases of primary small cell carcinoma of the uterine cervix.

Case: Case1 was a seventies. Patient presented with abnormal vaginal bleeding. Cytological finding showed small sized atypical neoplastic cells with high nuclear/cytoplasm ratio that were poorly clusters. Some atypical neoplastic cells showed enlarged nuclei. Histomorphologically, the tumor was composed of an intimate admixture of relatively small neoplastic cells with scant cytoplasm. A component of squamous cell carcinoma was also recognized. Immunohistochemically, the small cell carcinoma portion was positive for synaptophysin. Case2 was a fifties. Patients presented with excessive menstruation. Cytological finding showed atypical neoplastic cells with a bare nuclear-like appearance and scant cytoplasm that were dispersion or crowded clusters. Histomorphologically, the tumor was small neoplastic cells with scant cytoplasm arranged in a solid pattern. A component of squamous cell carcinoma was also recognized. Immunohistochemically, the small cell carcinoma portion was positive for synaptophysin.

Conclusion: Small cell carcinoma of the uterine cervix is a highly malignant tumor. The rapid diagnosis through cytological procedures could be of therapeutic importance.

参考文献

- 1) 婦人科腫瘍委員会報告, 2012年度患者年報. 日本産科婦人科学会雑誌 2014; 66: 995-1005.
- 2) Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu, C. Simon Herrington, et al. World Health Organization Classification of Tumors of Femal Reproductive Organs, 4th Edition 2014; 196-198.
- 3) 坂本穆彦, 安田政実. 腫瘍病理鑑別アトラス子宮頸癌 2009; 107-117.
- 4) 日本産婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 編. 子宮頸癌取扱い規約 改定第2版, 東京; 金原出版 1997.
- 5) 山脇孝晴, 手島英雄, 荒井祐司, 他. 子宮頸部 small-cell neuroendocrine carcinoma の細胞像, 日臨細胞誌 1995; 34: 1064-1069.
- 6) Tsunoda S, Jobo T, Imai M, et al. Small-cell carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 11 cases. : Int J Gynecol Cancer 2005; 15(2): 295-300.

- 7) 山口知彦, 河原明彦, 湊 宏, 他. 子宮頸部神経内分泌腫瘍の細胞学的検討—子宮頸部非角化型扁平上皮癌および腺癌との比較も交えて—, 日臨細胞誌 2008; 47(2): 86-94.
- 8) 田中都生. 子宮頸部小細胞癌, 臨床成績と鑑別診断, 日臨細胞誌 2008; 47(2): 148-149.
- 9) 阿部一之助, 南條博, 高橋正人, 他. 検診で発見された子宮頸部原発の腺癌成分を伴う小細胞癌の一例, 日臨秋田県支部会誌 2007; 13: 18-20.
- 10) 熊谷幸江, 高坂公雄, 奥沢悦子, 他. 扁平上皮癌・腺癌成分を伴った子宮頸部 neuroendocrine carcinoma の 1 例, 日臨細胞誌 1994; 33: 548-553.
- 11) Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, et al., Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci.* 2009; 100: 1312-6.
- 12) Stoler Mark H, Sacey E, Gersell Deborah J, et al., Small-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix: A Human Papillomavirus Type 18-Associated Cancer. *Am J of Surg Pathol* 1991; 15: 28-32.
- 13) William P. Walker., Richard J. Wittchow., Kent Bottles., et al., Paranuclear Blue Inclusions in Small Cell Undifferentiated Carcinoma: A Diagnostically Useful finding Demonstrated in Fine-Needle Aspiration Biopsy Smears. *Diagnostic Cytopathology* 1993; 10(3): 212-215.
- 14) Tadanori Yamaguchi, Yoshiaki Imamura, Keizou Nakayama, ea al, Paranuclear Blue Inclusions of Small Cell Carcinoma of the Stomach. *Acta cytological* 2005; 49(2): 207-212.

症例報告

子宮頸部細胞診を契機に発見された atypical polypoid adenomyoma (APAM) の 1 例

佐賀大学産婦人科¹⁾ 佐賀中部病院検査部²⁾ 佐賀大学病因病態科学³⁾

佐賀県医療センター好生館産婦人科⁴⁾

野口 光代¹⁾ 西山 哲¹⁾ 橋口真理子¹⁾ 山崎 文朗²⁾ 内橋 和芳³⁾
内山 倫子¹⁾ 安永 牧生⁴⁾ 中尾 佳史¹⁾ 横山 正俊¹⁾

【内容抄録】

【背景】 atypical polypoid adenomyoma (ポリープ状異型腺筋腫 APAM) は扁平上皮化生を伴う不規則な子宮内膜腺の増殖とその周囲を取り囲む平滑筋の密な増殖によって特徴づけられるポリープ状病変と定義され、良性病変だが、時に高度な異型性や壊死を有し、腺癌との鑑別に苦慮することもある。**【症例】** 30歳代未経妊。子宮頸部細胞診にて AGC、頸管内再検にて類内膜腺癌を疑われた。経腔超音波検査にて頸管内に約 2 cm の腫瘤をみとめ、同部位からの生検では一部に扁平上皮化生を伴う内膜腺と筋線維の増殖、 α -SMA は陽性で APAM が考えられた。子宮鏡下腫瘤摘出と子宮内膜全面搔爬を施行したところ、ポリープ部分には、壊死と子宮内膜増殖症を伴っていた。一般的に APAM の細胞像としては、背景がきれいで重積性のある異型細胞の集塊をみとめ、核小体は明瞭でクロマチンは増量し、子宮内膜癌を疑われることが多い。扁平上皮化生を認めることはあっても、細胞診上で証明されることは稀である。若年に多いことから保存的治療となることが多いが、約 30% の症例で病変の残存・再発をみとめ、約 9% に内膜癌を合併するともいわれる。今回のように内膜増殖症などの内膜病変との合併が存在することからも術後に異型増殖症の存在や、内膜癌への進展には十分留意すべきである。**【結論】** 子宮頸部細胞診において AGC、または子宮内膜癌を疑う細胞像を得られた場合には、本疾患の存在の可能性も考慮されるべきである。

Key words : atypical polypoid adenomyoma, 子宮内膜病変, 子宮頸部細胞診

【はじめに】 ポリープ状異型腺筋腫 atypical polypoid adenomyoma (以下 APAM) は、子宮内膜を由来としたポリープ状の上皮性・間葉性成分が混在した良性腫瘍である。今回、子宮頸部細胞診を契機に発見された APAM の 1 例を経験したので報告する。

A case of atypical polypoid adenomyoma of the uterus diagnosed with uterine cervical examination.

Mitsuyo NOGUCHI (MD)¹⁾
Satoshi NISHIYAMA (MD)¹⁾
Mariko HASHIGUCHI (MD)¹⁾
Fumio YAMASAKI (MD)²⁾
Kazuyoshi UCHIHASHI (MD)³⁾
Michiko UCHIYAMA (MD)¹⁾
Makio YASUNAGA (MD)⁴⁾
Yoshifumi NAKAO (MD)¹⁾
Masatoshi YOKOYAMA (MD)¹⁾

- 1) Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Saga University
- 2) Department of Pathology, Saga Chubu Hospital
- 3) Department of Pathology and Microbiology, Faculty of Medicine, Saga University
- 4) Department of Obstetrics and Gynecology, Saga Medical Centre

【症例】

患者 : 30歳代。未婚。

妊娠分娩歴, 月経歴 : 未経妊。月経は整。不正出血なし。

既往歴, 家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 健診目的で近医を受診し、4年ぶりに施行した子宮頸がん検診にて AGC、腺系異常をみとめられ、頸管ブラシに付着してきた子宮頸管内からの組織を提出されたところ、類内膜腺癌との診断であったため、精査、加療目的にて当科に紹介受診した。

婦人科診察所見 : 腔鏡診上異常なし。コルポスコピーにて明らかな所見なし。

経腔超音波所見 : 子宮頸管内に約 2 cm の腫瘤影をみとめた。子宮内膜肥厚なし。

HPV 検査 : 陰性

血液検査 : 血算・生化学一般検査異常なし。腫瘍マーカーは CEA 1.0ng/ml, CA19-9 4U/ml, CA125 20U/ml と正常範囲であった。

骨盤 MRI 所見 : 子宮体下部から頸管内に入り込む形で約 2 cm 大の腫瘤をみとめ、造影効果があり、画像上は子宮頸癌などの悪性腫瘍を疑われた。(写真 1)

治療経過 : 上記所見より、子宮頸部からの組織診が前医では類内膜腺癌とされていたが、類内膜腺癌にしては細胞異型が強くないこと、ポリープ状の腫瘤であること、

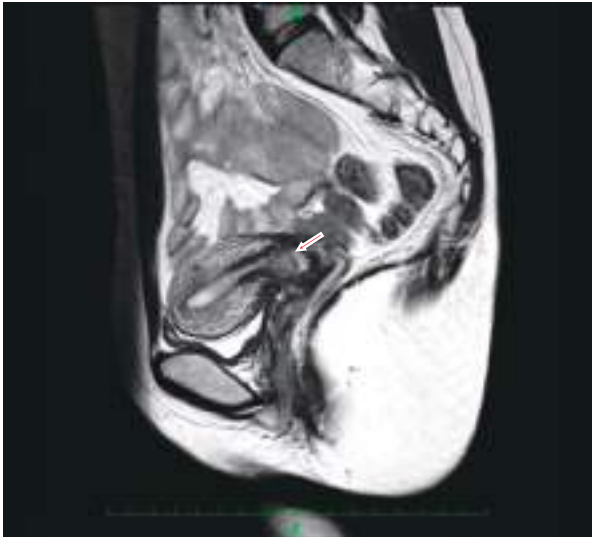


写真1 骨盤MRI画像 (T2強調像)
子宮体下部から頸管内に突出する腫瘍を認める。

平滑筋様紡錘細胞の増殖をみとめることから APAM と診断した。類内膜腺癌の合併を否定できないことと、妊孕能温存のため、子宮鏡下腫瘍切除術、および子宮内膜全面搔爬を施行することとした。

子宮鏡施行時にポリプ状腫瘍の脱落があり、基部をレゼクトスコープにて切除のち、全面搔爬を施行した。腫瘍表面は変性が強く、前回同様の組織であった。最終診断は APAM とし、ポリプ状腫瘍以外の内膜組織には、ほぼ異常所見なく、子宮は温存した。経過観察中であるが、1年以上再発は認めていない。

【細胞所見】子宮頸部細胞診 (写真2)：清明な背景に、内膜由来と考えられる腺系の異常細胞の集塊を数多くみとめ、AGC と診断した。重積性の異型腺管に核異型も軽度見られ、不規則な拡張や分岐をもった構造異型をともなっていた。一部には、異型のない紡錘形細胞を周囲にみとめた。

子宮内膜細胞診 (写真3)：頸部細胞診と同様、異型腺管が観察され、軽度核異型をともなうものもみられた。周囲に紡錘形細胞が弧在性に、あるいは集塊で出現していた。

【組織所見】前医で採取された頸管内組織ではポリプ状であり、異型腺管と平滑筋様紡錘細胞の増殖を認めた。(写真4) 異型腺管は正常内膜腺ではないものの、内膜癌ほどの強い異型は見られなかった。扁平上皮化生 (morule) を認めた。(写真5) 腺管成分が乏しい部分では平滑筋様紡錘細胞の増殖がみられた。

【免疫組織化学所見】α-SMA が腺管を取り囲むように陽性であった。MIB1 index (Ki-67) は主に腺管でみられ10%程度であった。(写真6) 紡錘形細胞の集塊では、α-SMA, HHF-35と筋原性抗体が陽性であった。(写真7) また CD10は腺管周囲、扁平上皮化生部分に陽性であった。内膜癌の筋層浸潤と鑑別するために染色した h-calde-

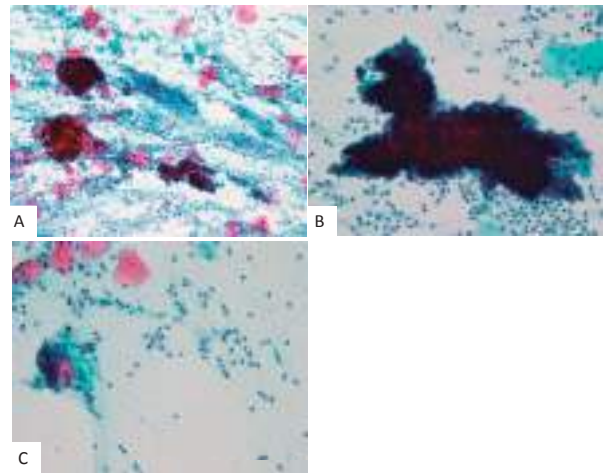


写真2 子宮頸部細胞診
A) ×10 子宮内膜由来の異型内膜腺の集塊が多数出現している。
B) ×40 異型内膜腺。構造異型、細胞異型を伴う。
C) ×40 平滑筋様紡錘細胞が弧在性に見られる。

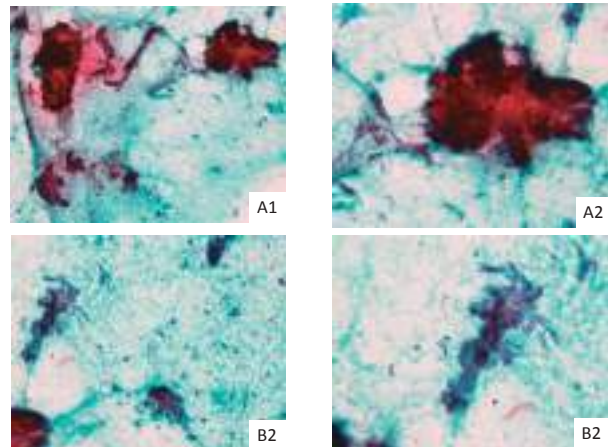


写真3 子宮内膜細胞診
A1) ×10 A2) ×40 異型内膜腺が多数出現している。
B1) ×10 B2) ×40 紡錘形細胞の集塊を認める。

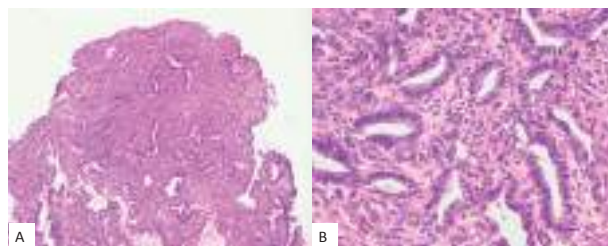


写真4 病理所見 (HE 染色)
A) ×10 ポリプ状の組織に内膜由来の異型腺管が見られる。
B) ×40 内膜癌ほどの高度な異型はない。

smon は陰性であった。(写真8)

【考察】

APAM は、1981年に Mazur が限局性の内膜隆起性病変として最初に記載し¹⁾、扁平上皮化生を伴う不整な増殖

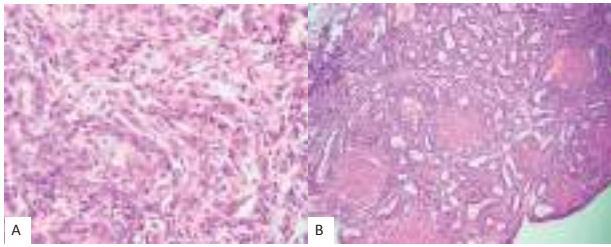


写真5 病理所見 (HE 染色)
 A) ×40 筋線維腫性間質,
 B) ×4 扁平上皮化生 (morule) が認められる.

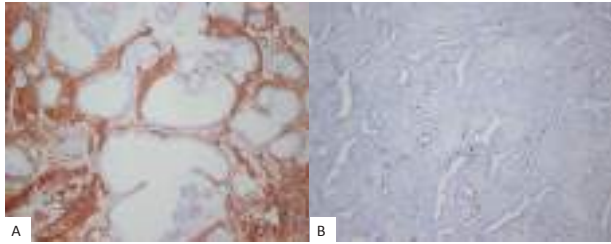


写真6 免疫組織化学所見
 A) ×10 α-SMA
 B) ×10 Ki-67. MIB1 index 10%程度であった.

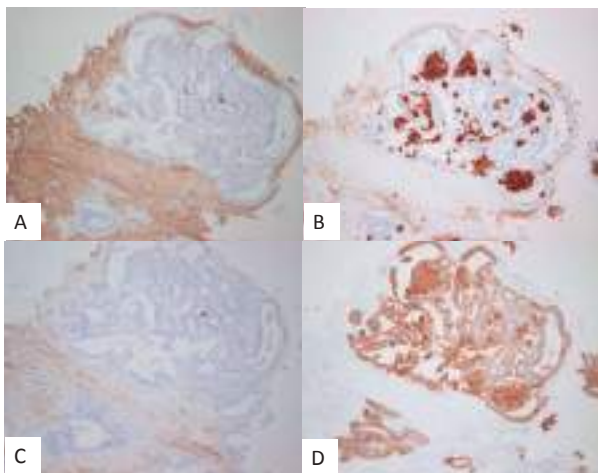


写真7 免疫組織化学所見 X10
 A) α-SMA B) CD10 C) HHF-35 D) CK AE1/AE3

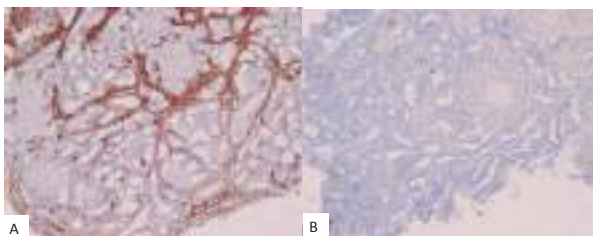


写真8 免疫組織化学所見 X10
 A) α-SMA 陽性 B) h-caldesmon 陰性

期型の腺管，平滑筋線維の増生をその特徴とした。その後，Longacre.et.al は平滑筋だけでなく，線維性組織や内膜間質を含む腫瘍であるとして atypical polypoid adenomyofibroma を提唱している²⁾。子宮内膜にポリープ状の腫瘍として認められ，腫瘍径2-3 cm のものが多い。おもに子宮底部に多く，体部にも存在するが，子宮頸管内に発生したという報告もある。APAM 自体は子宮内膜腫瘍としては良性と考えられるが，同時に子宮内膜増殖症や異型内膜増殖症，子宮内膜癌が併存している症例があることも知られ，APAM を内膜癌と診断していた症例や，内膜癌を APAM と診断していた症例などが検証されてきた¹⁰⁾。Matsumoto. et. al の JCOG での APAM29 症例の解析においては，①構造異型，細胞異型のどちらも認める異型内膜腺の増殖，② myofibromatous storoma の存在するものを APAM と診断している³⁾。集積した48例中29例のみが central pathological review にて APAM と診断され，5例は子宮内膜癌の併存，内膜増殖症の合併が1例あり，扁平上皮化生を19例でみとめた。APAM と診断できず除外されたものの17例の内訳として，類内膜腺癌4例，構造異型のみ内膜増殖症1例，筋腫1例，腺筋症1例，内膜ポリープ1例，腺筋腫1例，筋線維腫性ポリープ1例，腺線維腫性ポリープ1例，病変なし6例だったと報告されている。この論文のなかでの診断基準ともされている myofibromatous storoma とは，以前から言われる平滑筋様紡錘細胞の増殖部分で，異型腺管の周囲を取り囲むように増殖する間葉性成分を指し，免疫染色にて筋原性抗体に陽性である。

閉経前の40歳代女性に好発することが知られているが，まれに閉経後の女性にも存在することがある^{4,5)}。APAM の発症要因は明らかではないが，エストロゲンの持続暴露による発症なども推察されている。主訴は不正出血，過多月経，貧血などの症状で婦人科受診した際に発見されることが多く，また不妊治療の過程で子宮鏡を施行した際，発見されることもある^{6,8)}。

細胞診所見では，異型内膜増殖症や内膜癌に相当する異型腺管の出現にくわえ，異型のない紡錘形細胞の出現が特徴的とされている⁷⁾。組織学的には腺周囲には内膜間質，平滑筋様紡錘細胞，扁平上皮化生が存在することからその成分を細胞診にみとめることが APAM の診断につながるが，異型に乏しい通常の間質由来の細胞は集塊で出現することは稀と考えられ，細胞診単独による診断は容易ではない。細胞診にて細胞異型，構造異型を伴う内膜由来の異型腺管を認め，組織診での確定診断に至ることが多いと推察される。

本症例では，子宮体下部から子宮頸部に存在する病変であったため，子宮頸部細胞診採取が診断のきっかけになったが，内膜腺由来の異型腺管が優位に診断され，紹介前には内膜癌を疑われることとなった。採取された腫瘍の組織診で，異型が軽度であることに比して，扁平上皮化生が多くみられたことから内膜癌を疑われたが，

ポリープ状の組織であることと、免疫染色も診断の根拠となった。APAMにおける免疫染色は、平滑筋様紡錘細胞に α -SMAが陽性であることがもっとも特徴的である¹⁰⁾。内膜間質部分と扁平上皮化生は通常CD10に染色される¹¹⁾。APAMの発生は、異型子宮内膜病変の筋層への侵入からではないとされ、その根拠としてAPAMには、内膜癌浸潤周囲にCD10が強染色されるfringe-like staining patternはみられず、また内膜癌の筋層浸潤に特異的といわれるh-caldesmonは陰性である。本症例でも同様の結果であった。

治療としては、妊孕性のためには子宮鏡下での腫瘍切除術が一般的⁸⁾で、術後の治療としてはMPA投与を検討されている報告もある。前述のように子宮体癌との併存が知られることや、治療後8年間の経過観察のち子宮温存したのち内膜癌として再発した症例の報告もあり⁹⁾、初回治療時のAPAMの局在診断やその後の妊孕性の温存には慎重な対応と厳重な経過観察が必要である。本症例では、子宮内膜病変がAPAMに限局していたため術後治療は施行していないが、今後の経過観察において再発や内膜癌への進行などを念頭に置いていくことが必要である。

【結語】

子宮頸部細胞診を契機として診断されたAPAMの1例を経験した。妊孕性温存のためTCRを選択したが、子宮内膜増殖症との併存が考えられ、今後の再発および進行には十分注意が必要である。APAMの細胞診断は容易ではないが、一つの手がかりとして、APAMのように子宮体下部から頸管内に存在する内膜由来の腫瘍が、子宮頸部細胞診のAGCとして発見されることもあると考えられ、AGCの原因の一つとして本疾患の存在にも留意すべきである。

Summary

Abstract: Atypical polypoid adenomyoma (APAM) is defined as a polypoid tumor of uterus characterized by proliferation of irregular endometrial glands with squamous metaplasia embedded within a prominent cellular muscle stroma. Although the clinical course of APAM is benign, the histologically finding contains an architecturally complex and atypical glandular component that could be confused with well differentiated adenocarcinoma.

Preservation of fertility is important because the lesion often occurs to a young woman. Therefore it is to be noted that whether there is persistence or recurrence.

We described a case of nulliparous women in 30s who has no complaint. When she took a gynecological checkup, atypical grandular cells suspected endometrial cancer in uterine cervical cytology and an approximately 2cm in

diameter tumor was founded at endocervix by transvaginal ultrasonography. The hystological examination from the tumor revealed APAM and α -SMA was positive in immunostaining. The polypoid tumor excised by hysteroscopic transcervical resection (TCR) for the preservation of fertility had an irregular surface and partial necrosis. It was coexisted with endometrial hyperplasia around a polypoid lesion.

Generally, it cannot be diagnosed as APAM only with cytology. The findings of endometrial cytology are characterized by clearly background, stacked atypical endometrial glands and rarely myofibromatous stoma cells. The course of this patient suggested the cytological finding is sometimes found in cervical cytology.

【参考文献】

- 1) Mazur MT. Atypical polypoid adenomyomas of the endometrium. *Am J Surg Pathol.* 1981 Jul; 5(5): 473-82.
- 2) Longacre TA, Chung MH, Michel HR, et al. Atypical Polypoid Adenomyofibromas (Atypical Polypoid Adenomyomas) of the Uterus: A Clinicopathologic Study of 55 Cases. *The American Journal of surgical pathology* 1996; 20(1); 1-20
- 3) Matsumoto T, Hiura M, Kaku T, et al. Clinical management of atypical polypoid adenomyoma of the uterus. A clinicopathological review of 29 cases. *Gynecologic Oncology* 2013; 129; 54-57
- 4) Kuwashima Y, Uehara T, Takayama S, et al. Atypical polypoid adenomyoma of the uterus in a very old woman. Report of a case with immunohistochemical characterization of its stromal components and proliferative status. *Eur. J. Gynaecol Oncol.* 1995; 16; 115-9
- 5) Terada T. Atypical polypoid adenomyomas of the uterus: an immunohistochemical study on 5 cases. *Annals of Diagnostic Pathology* 2011; 15; 338-341
- 6) 岩崎聡美, 野見山真理, 岩坂剛ほか. ポリープ状異型腺筋腫と子宮内膜異型増殖症が共存し子宮鏡下に切除した一例. *日産婦内視鏡学会雑誌* 2014, 30(2) 436-440
- 7) 高橋寿明, 増田弘毅ほか. 子宮内膜細胞診において類内膜腺癌との鑑別に苦慮した子宮ポリープ状異型腺筋腫の1例. *日本臨床細胞学会 秋田県支部会誌* 2010, 10号
- 8) 竹中慎, 森岡幹, 九島巳樹ほか. 2期的に子宮鏡視下病巣切除術で治療しえたポリープ状異型腺筋腫(APAM)の1例. *日産婦内視鏡学会雑誌* 2014, 30(2)453-458
- 9) Inoue K, Tsubamoto H, Takemura T, et al. A case of endometrioid adenocarcinoma developing 8 years after

- concernative management for atypical polypoid adenomyoma. *Gynecologic Oncology Reports* 2014, 8; 21-23
- 10) Sugiyama T, Ohta S, Yakushiji M, et al. Two cases of endometrial adenocarcinoma arising from atypical polypoid adenomyoma. *Gynecologic Oncology* 1998, 71; 141-144
- 11) Ohishi Y, Kaku T, Tuneyoshi M, et al. CD10 Immunostaining distinguishes atypical polypoid adenomyofibroma (atypical polypoid adenomyoma) from endometrial carcinoma invading the myometrium. *Human Pathology* 2008; 39; 1446-1453

症例報告

多形型非浸潤性小葉癌の2例

九州大学病院病理診断科・病理部¹⁾ 九州大学大学院保健学部門²⁾ 九州大学大学院形態機能病理学³⁾
九州大学大学院臨床・腫瘍外科学⁴⁾ 九州大学大学院九州連携臨床腫瘍学⁵⁾
寺戸 信芳¹⁾ 仲 正喜¹⁾ 野上美和子¹⁾ 大久保文彦¹⁾ 杉島 節夫²⁾
孝橋 賢一³⁾ 山元 英崇^{1,3)} 久保 真⁴⁾ 徳永えり子⁵⁾ 小田 義直^{1,3)}

【内容抄録】

背景：非浸潤性小葉癌の発生頻度は全乳癌の1～4%と比較的稀な疾患である。今回、我々はその一亜型であるアポクリン分化を伴った多形型非浸潤性小葉癌の2例を経験したので報告する。

症例：症例1. 50歳代女性。人間ドックの超音波検査で左AEC領域に直径8mm大の低エコー腫瘤を指摘された。穿刺吸引細胞診ではアポクリン分化を示す腫瘍細胞のシート状及び充実状集塊を多数認めたのに加え、細胞密度の高い非アポクリン細胞の充実状集塊も観察された。核は小型から中型で、核クロマチンは微細顆粒状であった。一部の細胞は大型核を有し、形質細胞様の散在性細胞を認めた。集塊内部には細胞間に裂隙を認めた。症例2. 70歳代女性。甲状腺癌術後の経過観察の頸胸部CTで右乳房A領域に結節を指摘された。穿刺吸引細胞診では多数の腫瘍細胞はアポクリン分化を示すシート状及び充実状集塊として認められ、核は小型から中型であった。集塊内部には裂隙がみられた。

結論：乳腺細胞診でアポクリン分化を示す腫瘍細胞集塊が出現した場合は、アポクリン癌やアポクリン分化を示す乳管癌とともに、多形型非浸潤性小葉癌も鑑別疾患の一つとして考慮に入れる必要がある。

Key words : Pleomorphic lobular carcinoma in situ (PLCIS), Breast, cleft, Apocrine differentiation, Case report

はじめに

非浸潤性小葉癌 (Lobular carcinoma in situ: 以下 LCIS) の発生頻度は全乳癌の1～4%と稀な疾患である¹⁾。その一亜型である多形型 LCIS は1992年に Eusebi によって提唱された疾患で²⁾、WHO の乳腺腫瘍組織分類第4版

(2012年)では、異型小葉過形成 Atypical lobular hyperplasia (ALH) と共に Lobular neoplasia の一つとして分類されている³⁾。LCIS は病理組織学的に古典型と非古典型に大別され、非古典型には多形型、壊死型、印環細胞型等の亜型が提唱されているが、十分なコンセンサスは得られていない¹⁾。今回、我々はアポクリン分化を伴った多形型 LCIS の2例を経験したので報告する。なお、症例1の臨床所見については上尾らが既に報告している⁴⁾が、本論文では細胞所見について述べる。

Two cases of pleomorphic lobular carcinoma in situ

Nobuyoshi TERADO (CT, IAC)¹⁾
Masaki NAKA (CT, IAC)¹⁾
Miwako NOGAMI (CT, IAC)¹⁾
Fumihiko OOKUBO (CT, IAC)¹⁾
Setsuo SUGISHIMA (CT, IAC)²⁾
Kenichi KOHASHI (MD)³⁾
Hidetaka YAMAMOTO (MD)^{1,3)}
Makoto KUBO (MD)⁴⁾
Eriko TOKUNAGA (MD)⁵⁾
Yoshinao ODA (MD)^{1,3)}

- 1) Division of Diagnostic Pathology, Kyushu University Hospital
- 2) Department of Health Sciences, Graduate School of Medical Science, Kyushu University
- 3) Department of Anatomic Pathology, Pathological Sciences, Graduate School of Medical Science, Kyushu University
- 4) Department of Surgery and Oncology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
- 5) Faculty of Medical Sciences Department of Comprehensive Clinical Oncology, Kyushu University

【症例1】

患者：50歳代、女性

主訴：検診異常

現病歴：人間ドックの乳腺超音波検査にて左AEC領域に辺縁不整な直径0.8cm大の境界部高エコーを伴った低エコー腫瘤を指摘され、精査加療目的のため当院紹介受診となった。

既往歴：高コレステロール血症

家族歴：乳癌 (叔母)

臨床経過：マンモグラフィ検査では、乳頭直下にひきつれ様の構築の乱れを疑う所見を認めたが、石灰化は認められなかった。乳腺超音波検査においても左乳腺E領域に1.4×0.8×0.5cmの不整形な低エコー結節を認め、腫瘤から乳頭へ連続する低エコー部分が観察され、乳管内進

展を伴った浸潤癌が疑われた。穿刺吸引細胞診で悪性、アポクリン分化を伴った乳管癌の診断で左乳房部分切除術が施行された。

穿刺吸引細胞診所見：多数のアポクリン分化を示す上皮細胞のシート状及び充実状集塊（写真1 A）と少数の非アポクリン細胞の充実状集塊を認め（写真1 B）、集塊内部には裂隙を認めた（写真2 A, 2 B）。アポクリン分化を示す上皮細胞集塊では、裂隙が確認しづらいが、フォーカスをずらす事により裂隙を多く認めた。アポクリン分化を示す上皮細胞は小型から中型の核、非アポクリン細胞は小型の核が主体で、両者の核クロマチンは微細顆粒状、核小体を認めた。さらに、ごく一部に大型核（写真3 A）や形質細胞様の散在性細胞（写真3 B）を少数認めた。

病理組織所見：乳管および小葉内に好酸性の豊富な細胞質を有するアポクリン分化を示す腫瘍細胞を認めた。腫瘍細胞は小型から中型の核が優位であるが、部分的に核形不整を有する大型核がみられ、核の大小不同を認めた（写真4 A）。細胞結合性が低下し、細胞間に裂隙が観察された（写真4 A）。これらの所見は多形型 LCIS に合致する所見であった。また一部では、細胞質が乏しく小型核を有する腫瘍細胞から成る、古典型 LCIS に相当する成分も観察された（写真4 B）。腫瘍の周囲には硬化性腺症や放射状瘢痕が存在していた。乳管内伸展の領域は1.5×1.0×2.5cmであった。免疫組織化学染色では、E-cadherin は陰性もしくは減弱、Androgen receptor, GCDFP-15は陽性、Estrogen receptor 陽性（Allred score PS5+IS3=8）、Progesterone receptor 陽性（Allred score PS3+IS1=4）、HER 2陰性（score 0）、Ki-67 Labeling index は4.4%であった。

【症例2】

患者：70歳代、女性

主訴：なし

現病歴：7年前に甲状腺乳頭癌にて甲状腺全摘術を施行した。手術後の経過観察時の頸胸部 CT 検査で右乳房 A 領域に造影効果のある結節を指摘された。

既往歴：卵巣癌（11年前、組織型不明）、甲状腺乳頭癌

家族歴：特記事項なし

臨床経過：乳腺超音波検査で0.9×0.7×0.6cmの境界不明瞭な低エコー域を認め、乳癌や乳腺症が疑われ穿刺吸引細胞診を施行した。穿刺吸引細胞診で悪性、乳管癌もしくは小葉癌と診断され右乳房部分切除術が施行された。

穿刺吸引細胞診所見：多くの細胞はアポクリン分化を示すシート状及び充実状の細胞集塊であった（写真5）。核は小型から中型で、核クロマチンは微細顆粒状であった。大型核や核小体は認めなかった。集塊内部には裂隙がみられ、一部の細胞は全周性の隙間を認めた（写真6 A, 6 B）。散在性細胞は形質細胞様であった。

病理組織所見：乳管、小葉内に充満する腫瘍細胞を認め

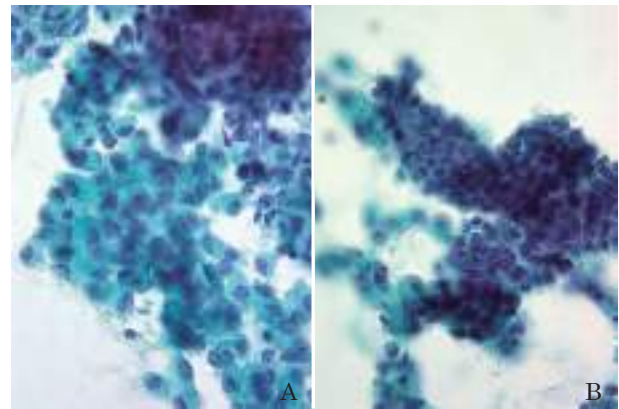


写真1 症例1細胞像（Pap染色 A, B：対物×40）
多数のアポクリン分化を示す上皮細胞集塊（A）と少数の非アポクリン細胞集塊を認めた（B）。

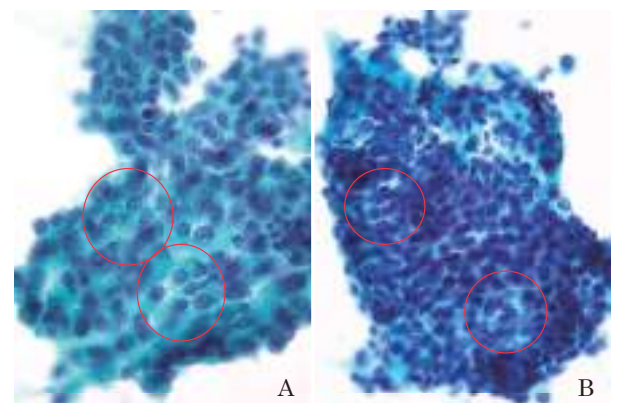


写真2 症例1細胞像（Pap染色 A, B：対物×40）
アポクリン分化を示す細胞集塊（A）と非アポクリン細胞集塊（B）のどちらにも裂隙が観察された。

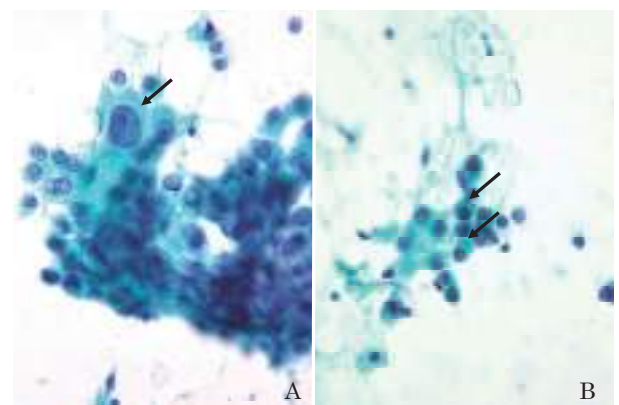


写真3 症例1細胞像（Pap染色 A, B：対物×40）
明瞭な核小体を伴った大型核（A 矢印）と形質細胞様の散在性細胞（B 矢印）。

た（写真7 A）。多くの腫瘍細胞はアポクリン分化を示し、核は偏在し形質細胞様で、細胞集塊内には裂隙がみられた（写真7 B）。腫瘍の周囲には腺症を認めた。乳管内伸展の領域は1.8×1.1×1.2cmであった。免疫組織化学染色では E-cadherin は陰性（写真7 C）、Androgen receptor, GCDFP15は陽性（写真7 D）、Estrogen receptor 陽性

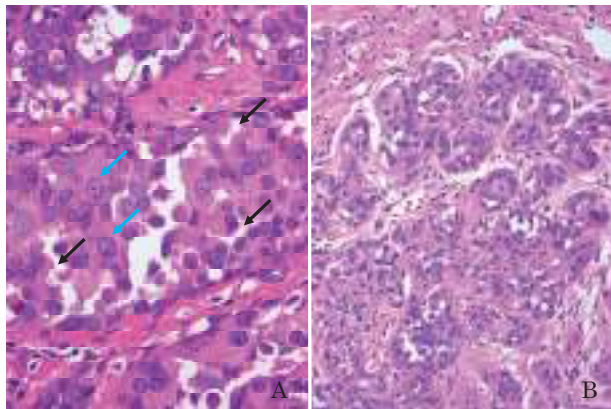


写真4 症例1病理組織像 癌部分
(HE染色 A:対物×40, B:対物×20)
A:細胞集塊内に裂隙(黒矢印)と大型核(青矢印)が散見された。
B:古典型LCISに相当する成分

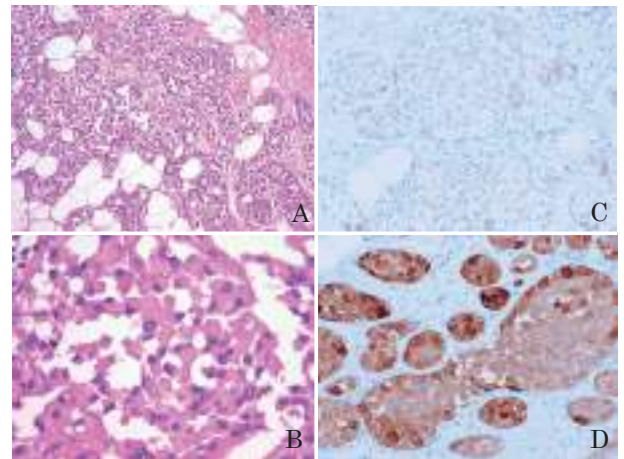


写真7 症例2病理組織像
A) HE染色 対物×10 C) E-cadherin 対物×20
B) HE染色 対物×40 D) GCDFP-15 対物×40

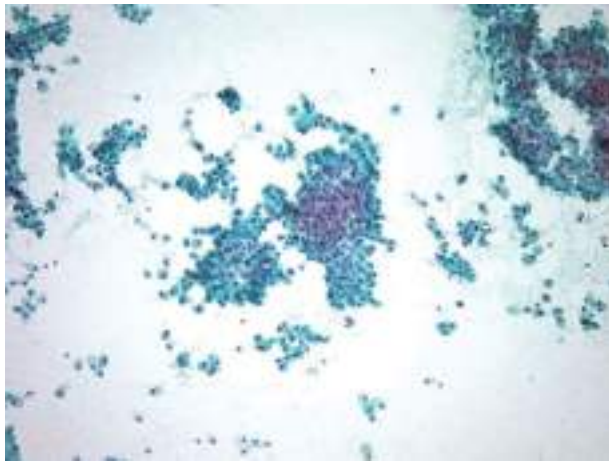


写真5 症例2細胞像 (HE染色 対物×10)
多くのアポクリン分化を示す細胞集塊を認めた。

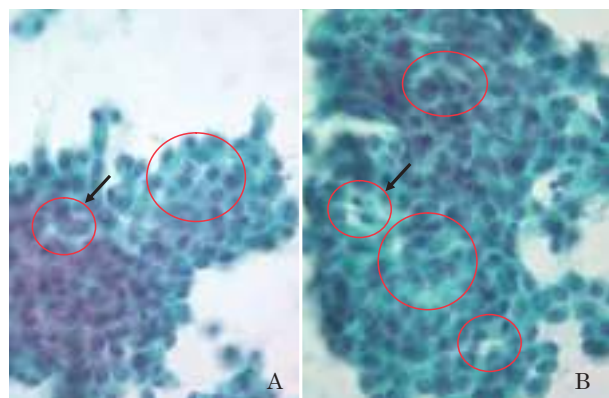


写真6 症例2細胞像 (Pap染色 A, B:対物×40)
細胞集塊内に裂隙を認め、全周性に隙間がある細胞も一部に観察された (A, B 矢印)。

(Allred score PS4+IS2=6), Progesterone receptor 陰性 (Allred score PS0+IS0=0), HER2陽性 (score3+), Ki-67 Labeling index は3%であった。

考察

LCISは古典型、非古典型に大別され、非古典型である多形性LCISの報告例は病理組織学的には少数認められるが^{1,5-8)}、細胞学的な報告例は殆どみられない。

LCISの病理組織学的特徴として、古典型の細胞所見は円形で細胞質は少量、核は小型均一、核小体、核分裂像は目立たないとしている⁵⁾。非古典型の細胞所見は円形から卵円形で、核はしばしば偏在し形質細胞様、細胞質は豊富、核の多形性、明瞭な核小体、核分裂像を認めるとされている⁵⁾。古典型、非古典型の共通の所見は細胞相互の接着性が乏しいことである⁵⁾。さらに非古典型の多形性LCISの病理組織学的特徴については、諸家の報告ではアポクリン分化を示す事が多く、核異型は著明で、核の大小不同は2~3倍、核小体が目立ち、細胞質は豊富であるといわれている^{1,5-8)}。細胞質内小腺腔については浸潤性小葉癌やLCIS, ALHでしばしばみられるが、乳管癌でも観察されることがあり小葉癌の特異的所見とはならないとされている⁵⁾。

LCISの細胞学的特徴は、細胞集塊は小~中型のドーム状の細胞集団を形成し、腫瘍細胞は小型円形核で細胞異型に乏しく、核クロマチンは微細顆粒状で繊細、細胞質は淡く、ライトグリーンに淡染性といわれている⁹⁾¹⁰⁾。さらに、症例1、症例2ともにLCISの特徴的所見である裂隙が観察された。裂隙とは島崎らが述べている腫瘍細胞周囲に不規則にできる空隙のことである⁵⁾。一方、非浸潤性乳管癌や乳頭腺管癌の細胞集塊からの“ほつれ”から生じる隙間の場合は、細胞集塊内部の細胞相互の接着性は保たれているが、集塊辺縁部分がほつれて隙間が存在している事が多いと考えられる。

症例1、症例2における共通する細胞学的所見は、アポクリン分化を示す細胞集塊、細胞集塊の裂隙、散在性細胞が形質細胞様であった。また、細胞質内小腺腔については認めなかった。症例1ではアポクリン分化を示し、

核の大小不同，大型核や明瞭な核小体を有する多形型 LCIS に相当する細胞集塊と，アポクリン分化の乏しい古典型 LCIS に相当する細胞集塊が観察された．これらの所見は諸家の報告^{1) 5-8)} の病理組織学的特徴と同様の所見であった．一方，症例 2 では全体的にアポクリン分化が著明で，核は中型で，大型核こそ見られないものの，古典型 LCIS よりはやや大きかった．したがって，アポクリン分化細胞の出現量や大型核，核小体の出現の有無については症例によって細胞像が異なる可能性がある．

以上の細胞学的所見から鑑別疾患として，症例 1 はアポクリン分化を伴う非浸潤性乳管癌，症例 2 は非浸潤性アポクリン癌が考えられた．そこで我々は，症例 1，症例 2 と鑑別疾患の細胞像についてレトロスペクティブに対比した．症例 1 と自験例のアポクリン分化を伴う非浸潤性乳管癌 1 例の比較では，症例 1 は非アポクリン充実状集塊（写真 8 A），アポクリン分化を示す集塊（写真 9 A）のどちらにも裂隙が観察された．一方，アポクリン分化を伴う非浸潤性乳管癌の場合，アポクリン分化の乏しい細胞集塊では細胞結合性が保たれているために裂隙は観察されなかった（写真 8 B）．アポクリン分化が明らかでない細胞集塊でもスリット状の裂隙は観察されなかったが，より広い隙間は部分的に認められた（写真 9 B）．症例 2 と自験例の非浸潤性アポクリン癌 1 例を対比すると，両者共に核は小型から中型で，細胞集塊はシート状もしくは充実状で個々の細胞形態や集塊の形状は類似していた．また，非浸潤性アポクリン癌の細胞集塊内には隙間が多く見られ，LCIS の裂隙との鑑別が困難であった（写真 10A, 10B）．その要因としてはアポクリン癌の細胞学的特徴として細胞集塊と孤立散在性の細胞が観察され，細胞集塊の境界は不明瞭で細胞相互の結合性は弱く，“ほつれ”像が観察されることが多く¹¹⁾，その隙間が裂隙様の所見になったと考えられる．しかし，今回は少数例のみの比較であるため，今後はアポクリン分化を伴う非浸潤性小葉癌ならびに非浸潤性乳管癌の症例数を増やして比

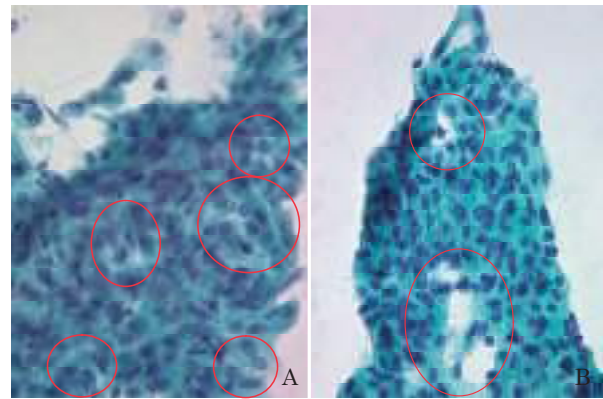


写真 9 アポクリン分化を示す細胞集塊での対比 (Pap 染色 A, B: 対物×40)
A) 症例 1 多形型 LCIS: 細胞境界に裂隙を認めた.
B) アポクリン分化を伴う非浸潤性乳管癌: 部分的に幅広い隙間を認めた.

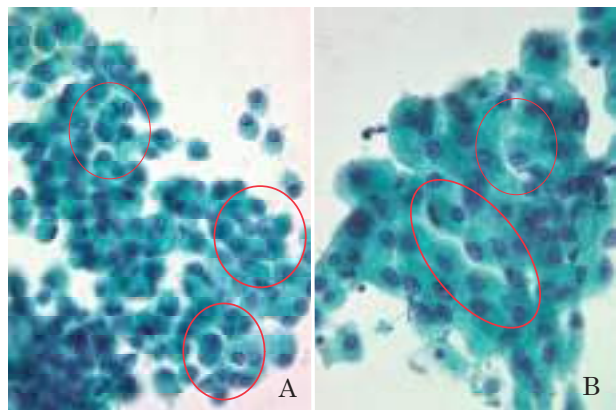


写真 10 症例 2 多形型 LCIS (A) と非浸潤性アポクリン癌 (B) の対比 (Pap 染色 A, B: 対物×40)
非浸潤性アポクリン癌 (B) も隙間が多く裂隙様で，多形型 LCIS (A) と鑑別困難であった.

較検討する必要がある．

結語

今回経験した多形型 LCIS の特徴的な細胞所見は①細胞集塊内に裂隙を認める，②アポクリン分化を示す細胞集塊，③核は小型から中型，時に大型の核であり，これらは組織型の推定に役立つと考えられた．したがって，乳腺細胞診でアポクリン分化を示す腫瘍細胞集塊が出現した場合は，多形型 LCIS も鑑別疾患の一つとして考慮に入れる必要がある．しかし，多形型 LCIS は稀な疾患であるため，今後症例数を蓄積して細胞像を確立する必要性があると考えられる．

Summary

Background: The frequency of lobular carcinoma in situ (LCIS) is relatively rare and accounts for 1-4% of all breast

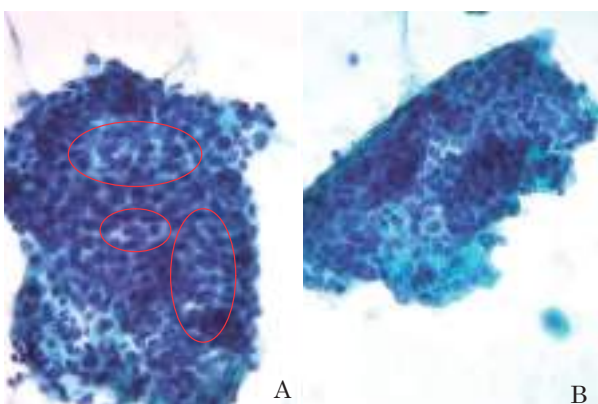


写真 8 非アポクリン充実状集塊の裂隙の対比 (Pap 染色 A, B: 対物×40)
A) 症例 1 多形型 LCIS: 細胞境界に裂隙を認めた.
B) アポクリン分化を示す非浸潤性乳管癌: 裂隙は観察されない.

cancers. We report two cases of pleomorphic lobular carcinoma in situ (PLCIS) with apocrine differentiation.

Case: Case 1. The patient was a 50-year-old female. A hypoechoic mass of 8mm size was pointed out at the left AEC area of her breast by ultrasonography. The fine needle aspiration cytology revealed a few non-apocrine solid clusters which had high cell density, and many solid or sheet cell clusters which had apocrine differentiation, small to medium sized nuclei and delicate nuclear chromatin. Some neoplastic cells had large nuclei, and plasmacytoid appearance was observed in part. We recognized clefts between the neoplastic cells within the clusters. Case 2. The patient was a 70-year-old female. CT pointed out the nodule in the A area of her right breast during the postoperative follow-up of thyroid cancer. The fine needle aspiration cytology revealed that sheet and solid cell clusters predominantly showed apocrine differentiation. The nucleus was uniform and small. We also recognized cleft between the neoplastic cells within the clusters.

Conclusion: In the face of neoplastic cell clusters with apocrine differentiation on breast cytology, apocrine carcinoma, ductal carcinoma with apocrine differentiation as well as PLCIS should be included in the differential diagnosis.

参考文献

- 1) 森谷鈴子. 非浸潤性小葉癌. 土屋眞一, 秋山太, 森谷卓也編集, 乳腺病理カラーアトラス. 東京: 文光堂, 2008: 98-99.
- 2) Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi JG. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol.* 1992; 23 (6):655-662
- 3) Lakhani S.R, Schnitt S.J, et al. WHO Classification of Tumours of the Breast, Lobular neoplasia. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2012; 78-80.
- 4) 上尾裕紀. Sclerosing adenosis 内に発生した pleomorphic lobular carcinoma in situ の 1 例, 乳癌の臨床. 東京: 篠原出版新社, 2013; 28: 423-429
- 5) 市原周. 非浸潤性小葉癌. 黒住昌史, 森谷卓也編集, 腫瘍病理鑑別診断アトラス乳癌. 東京: 文光堂, 2010: 46-50.
- 6) 島崎英幸, 津田均. 小葉癌と乳管癌の鑑別. 黒住昌史, 森谷卓也編集, 腫瘍病理鑑別診断アトラス乳癌. 東京: 文光堂, 2010: 199-207.
- 7) Sneige N, Wang J, et al. Clinical, Histopathologic, and Biologic Reatures of Pleomorphic Lobular (Ductal-Lobular) Carcinoma In Situ of the Breast: A Report of 24 Cases. *Mod Pathol.* 2002; 15 (10) 1044-1050.
- 8) Chivukula M, Haynik DM, et al. Pleomorphic lobular carcinoma in situ (PLCIS) on breast core needle biopsies: clinical significance and immunoprofile. *Am J Surg Pathol* 2008; 32 (11) 1721-1726
- 9) Ustun M, Berner A, et al. Fine-needle aspiration cytology of lobular carcinoma in situ. *Diagn Cytopathol* 2002; 27 (1) 22-26
- 10) 伊藤仁. 非浸潤性小葉癌. 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: 120.
- 11) 石原明德. アポクリン癌. 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: 154-157.

スライドカンファレンス

婦 人 科

くまもと森都総合病院 病理診断科¹⁾ 熊本市民病院 病理診断科²⁾
有馬 信之¹⁾ 遠山 亮佐¹⁾ 溝上 美江¹⁾ 岩田 理央¹⁾
内田衣理子¹⁾ 豊住 康夫²⁾

症例 1 : 50歳代後半 女性

検査材料 : 子宮体部内膜

臨床経過 : 2経妊2経産, 10年前に閉経, 3年前に左乳癌に対して部分切除術 (T1N0M0 stage1) 後はタモキシフェンを継続服用中, 不正性器出血にて産婦人科を受診, 子宮体部内膜の肥厚と隆起性病変を指摘され, 内膜擦過細胞診が行われた。

細胞所見および細胞学的診断 : 多数の異型上皮細胞が大小の集塊状あるいは孤在性に出現していた, 幅広い結合組織性間質を有する乳頭状上皮細胞集塊が多く出現し (写真1), 好酸性の核小体を有し微細な核クロマチンを示す円形核と明るい細胞質からなる単層~2層の異型細胞が結合組織性間質から突出していた (写真2)。また, 肥厚感のあるライトグリーン好性の間質を軸に突出する同様の異型細胞 (写真3左) や鉤釘様に外向性に伸張する細胞 (写真3右) を認めた, これらの細胞所見より明細胞腺癌を推定し, 悪性と判定した。

組織学的診断 : 核小体が明瞭な空胞状の核を有する異型細胞が結合組織性間質を軸として主に単層性に配列する乳頭状増殖を示していた (写真4左)。また, 間質に好酸性基底膜様物質が沈着する部があり (写真4右上), 同物質はPAS染色陽性であった (写真4右下)。異型細胞の細胞質は淡明なものが多く, 細胞質内にグリコーゲン顆

粒が証明された, さらに, 鉤釘様を示す異型上皮細胞 (hobnail 細胞) もみられた (写真5)。摘出組織では乳頭状増殖を示す腫瘍が子宮体部内膜に拡がっており (写真6△), 子宮体部原発の明細胞腺癌と診断した, 両側外腸骨節, 左閉鎖節, 傍大動脈節に腫瘍の転移が確認され, 子宮体部には最大径約6cmの内腔に突出する子宮内膜ポリープを認めた (写真6矢印)。



写真2
内膜擦過 : 写真1の拡大, 核小体が目立ち, クロマチンが繊細な核と淡明な細胞質を有する異型細胞が間質より突出している。(Pap. 対物×40)。

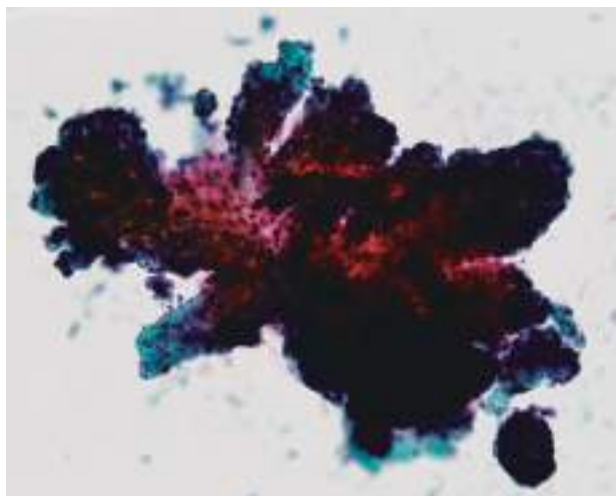


写真1
内膜擦過 : 幅広い結合組織性間質を有する乳頭状細胞集塊 (Pap. 対物×10)。

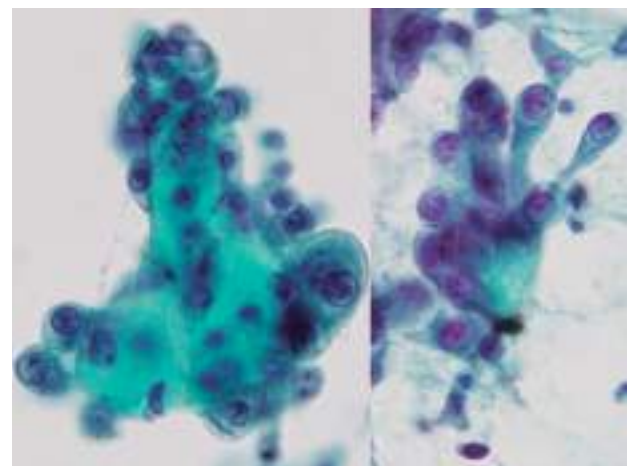


写真3
内膜擦過 : (左) ライトグリーン好性の肥厚感のある間質を有する異型細胞 (Pap. 対物×40), (右) 鉤釘様外観を示す異型細胞 (Pap. 対物×40)。

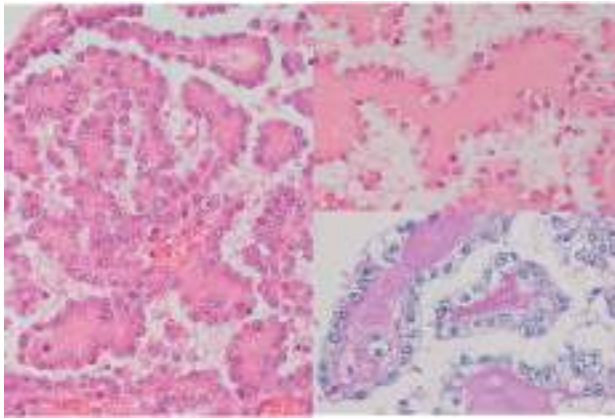


写真4
腫瘍組織像：(左) 核小体が目立つ異型細胞の乳頭状増生。間質を軸に異型細胞は主に単層性配列を示す (HE, 対物×40)。(右上) 基底膜様物質の沈着を思わせる間質を有する異型細胞 (HE, 対物×40)。(右下) 同間質はPAS染色に陽性 (PAS, 対物×40)。

出題のポイント：

典型的な細胞所見を呈した子宮体部明細胞腺癌の症例である。明細胞腺癌は術後再発リスク分類で中リスク群に分類され、本組織型は単独で予後を悪化させる因子であることから、正確な診断が必要である。漿液性腺癌とともに高齢者発生が多く、萎縮性の小子宮を背景とすることが多い。淡明細胞や hobnail 細胞、間質の基底膜様物質が証明されれば、診断は難しくないが、これらが証明されない例、他組織型で明細胞化を示す例、円柱状細胞が目立つ例では漿液性腺癌や類内膜腺癌との鑑別が問題となる。また、タモキシフェン暴露により明細胞腺癌が発症した報告例があることも知っておきたい。本症例の子宮内膜ポリープはタモキシフェン暴露との因果関係が高いと思われる。

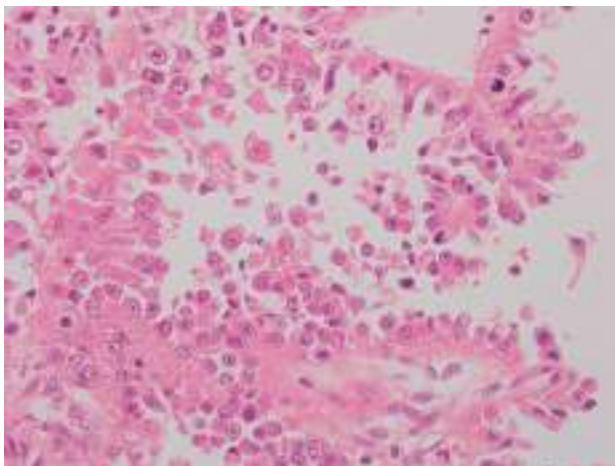


写真5
腫瘍組織像：鋸釘様の形態を示す異型細胞 (hobnail 細胞) (HE, 対物×40)。

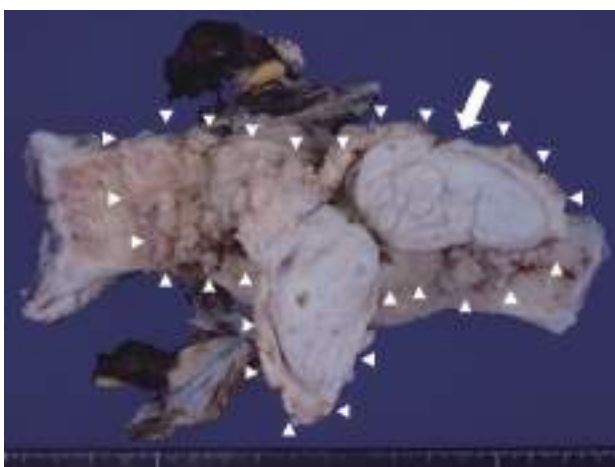


写真6
切除組織肉眼像：直径6 cm 大の子宮内膜ポリープ (矢印)。体部内膜は乳頭状に増殖する腫瘍に広範に置換されている (△)。

スライドカンファレンス

呼吸器

長崎大学病院病理診断科

木下 直江

症例 2 : 72歳 男性

検査材料 : 気管支肺胞洗浄液

臨床経過 : 40年以上の造船所勤務歴と20年×20本の喫煙歴あり。5ヶ月前から労作時呼吸困難と湿性咳嗽あり。1ヶ月前に右胸水貯留と右肺中葉の結節影を指摘され、当院内科へ紹介入院となった。

細胞所見および細胞学的診断 : 組織球等を背景に、中等度の結合性を示す異型細胞集塊とアスベスト小体がみられる。(写真1)。淡明豊富な細胞質を有する核偏在性の異型細胞集塊がみられる(写真2)。一部ではライトグリーン好染性の重厚感のある異型細胞集塊もみられる。細胞辺縁は毛羽立ち感があり、hump や window を思わせる構造を伴う(写真3)。

組織学的診断 : 胸膜生検で好酸性の類円形ないし立方型の比較的均一な異型細胞が乳頭状や腺房状に増殖し、calretinin と WT-1 が陽性、TTF-1 は陰性であった(写真4)。上皮型中皮腫と診断され、化学療法後に胸膜肺全摘術が行われ、胸膜に白色の結節がみられた(写真5)。生検時と同様の異型細胞が腺房状や乳頭状に増殖し、胸壁や肺実質へ浸潤していた(写真6)。

出題のポイント : 胸膜の上皮型中皮腫はときに細胞学的に腺癌との鑑別が問題となる。本症例は臨床的にも肺癌と中皮腫の鑑別が問題となっており、胸水と気管支肺胞洗浄液の両方に悪性細胞が出現していた。胸水中の悪性細胞は中皮腫として比較的典型的であったが、気管支肺

胞洗浄液中の悪性細胞は、淡明な胞体を有し細胞質の重厚感や細胞辺縁の毛羽立ち感に乏しく、腺癌を思わせる細胞が多かった。しかし少数ながら中皮腫細胞の特徴を示す細胞がみられた。臨床所見、造船の職業歴、標本中のアスベスト小体も参考にし、腺癌と中皮腫の両方の可能性を念頭に置いて丹念に検鏡することで、断定は難しいが中皮腫の可能性を鑑別診断に挙げることはできると思われる。

気管支肺胞洗浄液から中皮腫細胞が検出された例は少

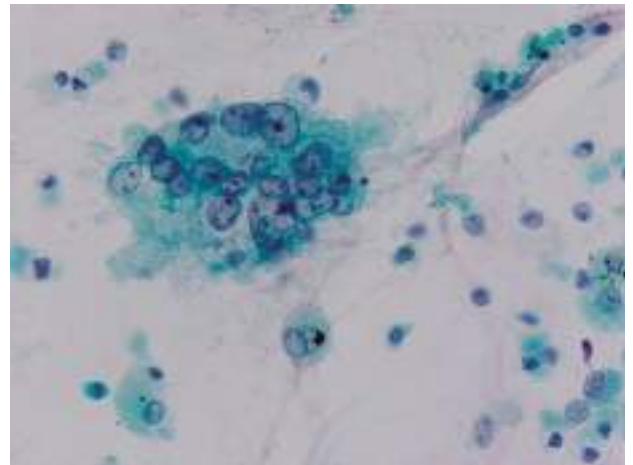


写真 2

Pap: 対物40倍。淡明な胞体を持つ核偏在性の異型細胞の集塊。

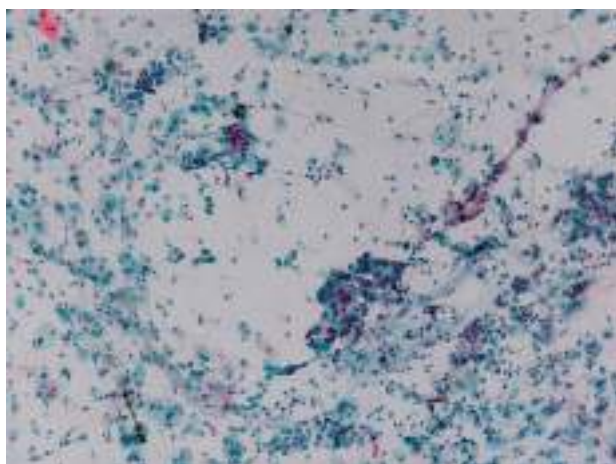


写真 1

Pap: 対物10倍。組織球等を背景に異型細胞集塊とアスベスト小体を見る。

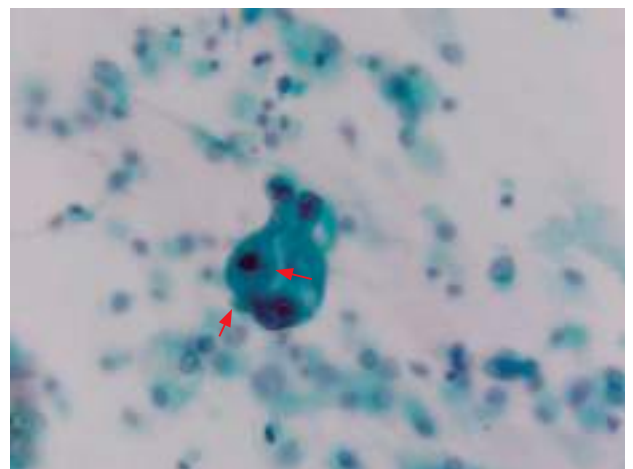


写真 3

Pap: 対物40倍。重厚感があり辺縁の毛羽立ち感を示す異型細胞の小集塊。Window や hump を有する。

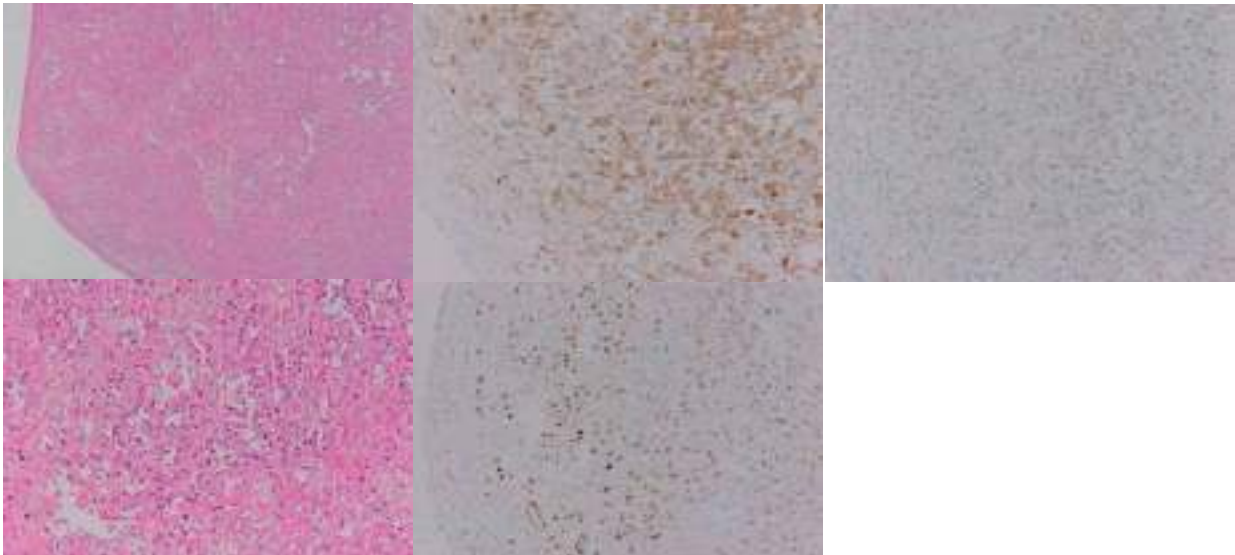


写真4

胸膜生検検査標本. 左上 HE 対物2倍, 左下 HE 対物20倍. 中央上 calretinin, 中央下 WT-1, 右上 TTF-1. 好酸性立方型の異型細胞が管状や乳頭状に増殖し, calretinin および WT-1に陽性で, 中皮腫として矛盾しない.



写真5

化学療法後に摘出された右肺と胸膜. 胸膜に白色の結節がみられる.

数報告があるが, 本症例のように胸水中と肺内で細胞の所見が異なるとの記載は見あたらなかった.

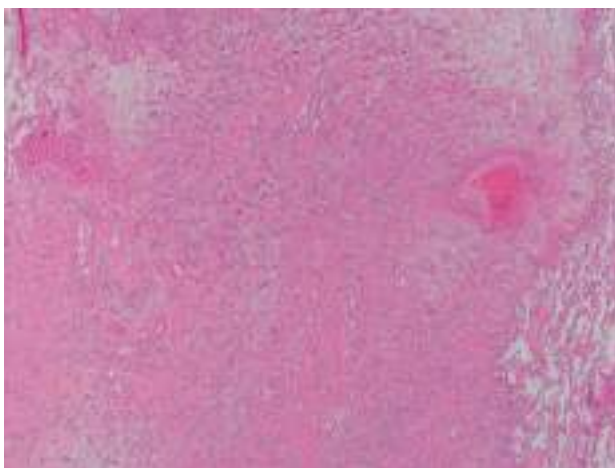


写真6

HE 対物2倍. 胸膜に好酸性立方型の異型細胞が腺房状に増殖し, 胸壁や肺実質へ浸潤している.

スライドカンファレンス

泌尿器

製鉄記念八幡病院 病理診断科

下釜 達朗 金城 満

症例3 : 60歳代男性 自然尿 (LBC SurePath)

臨床経過 : アルコール依存症で精査中に左水腎症を指摘された。その際に、自然尿細胞診が提出された。

既往歴 : アルコール依存症

細胞所見のまとめ : (Fig.1-4)

- 高度の膿性背景 : (多数の好中球の浸潤)
- 散在性の小さな尿路上皮集塊, 辺縁は比較的平滑. やや接合性が弱い.
- 孤在性の核が円形~紡錘形の細胞が散見される. 一部の細胞では, 核形不整や核質増量が認められるが, 核偏在細胞は少ない. また, 大型細胞や pair cell も認められない.

以上の所見から, 当初の細胞診断は, Class IIIa とした. 自然尿細胞診の後に撮影された CT 像で, 水腎症とともに腎盂尿管移行部に腫瘤を認めた.

組織学的所見 : 左腎尿管摘出術が施行された (Fig.5). 組織は, 低異型度乳頭状尿路上皮癌 (G1, low grade) であった (Fig.6).

考察 : 2015年度版細胞診ガイドライン1 婦人科・泌尿器では, 高異型度尿路上皮癌を診断する際に, 有用な6つの所見が記載されている¹⁾. すなわち,

- 1) 核偏在 ; 半数以上の異型細胞で, 核膜の一部が細胞膜と融合している.
- 2) 核突出 ; 核膜の輪郭が細胞膜の輪郭と一致していない. 核偏在の極型である. これが2カ所以上にみられる.
- 3) 核クロマチン不均等分布 ; 核内に濃淡があるクロマチンの不均等分布が2カ所以上で見られる.

4) 核形不整 ; 核の緩やかな輪郭の一部に, 方向が急激に変化する細胞が複数出現する.

5) 核・細胞質長径比 (N/C 比) 増大 ; 核と細胞質の長径比が, 2 : 3 以上の細胞が複数出現する.

6) 核クロマチン増量 ; クロマチンが周囲の好中球と同等あるいはそれ以上に濃染している細胞が出現する.

今回の症例を再検討してみると, 上記の6所見のうち, 確実に陽性にとれる所見は, 核形不整と核質増量の2所見である. このことから, 高異型度尿路上皮癌の存在の可能性は低いと考えられる. また, 腺癌や扁平上皮癌を示唆するような, 異型細胞は出現していない. もっとも問題となるのは, 反応性異型と低異型度尿路上皮癌の鑑別である. 自然尿で確実に低異型度尿路上皮癌と診断できるのは, 線維血管性間質を伴った乳頭状集塊が出現した場合と, 比較的異型の少ない, 接合性に乏しい細胞が均一に分布する場合のみと言っても過言ではない. そのような所見はないことから, 低異型度乳頭状尿路上皮癌の確診はできない. 反応性異型上皮としては, 孤在細胞がやや目立つことや, 紡錘形細胞集塊があることなどが, 非定型的である. そこで, atypical category として, 低異型度乳頭状尿路上皮癌の可能性を示唆するのが実際的であると考えられる.

【参考文献】

- 1) 細胞診ガイドライン1 婦人科・泌尿器 日本臨床細胞学会編 東京 : 金原出版, 2015 : 173-174

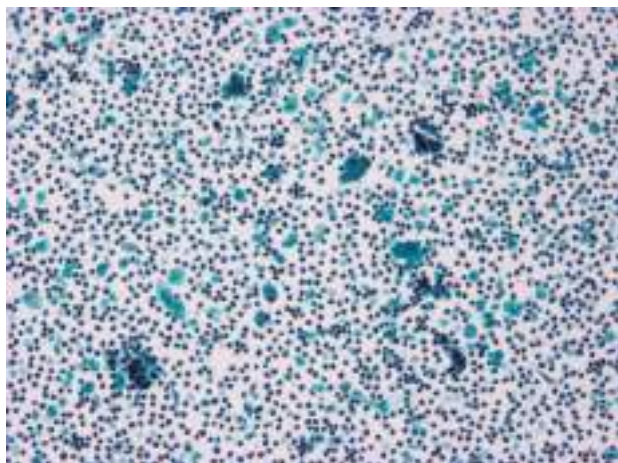


Fig.1 Papx20

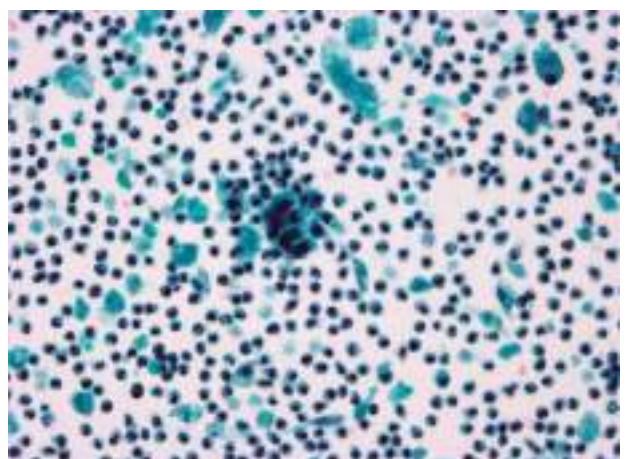


Fig.2 Papx40

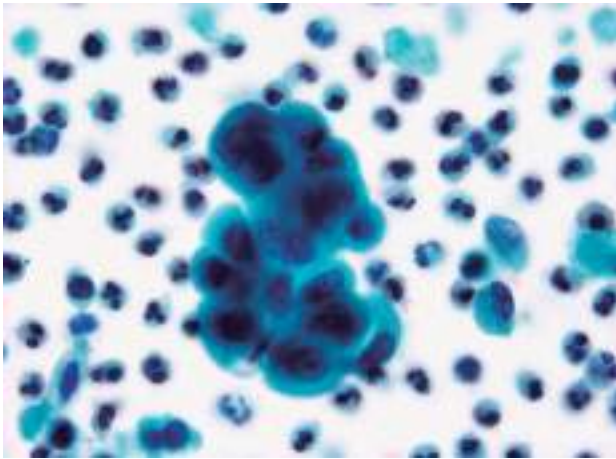


Fig.3 Papx100

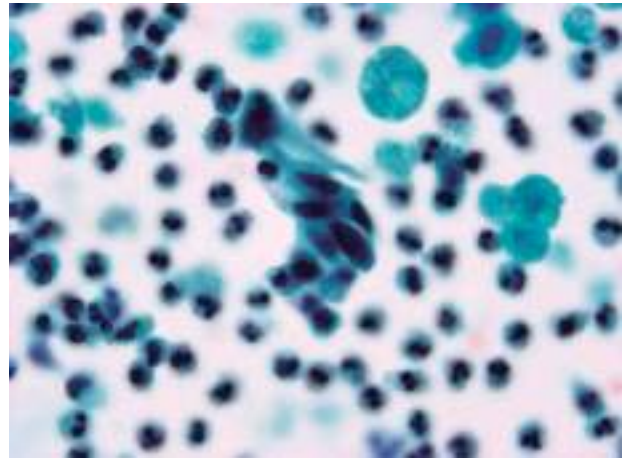


Fig.4 Papx100

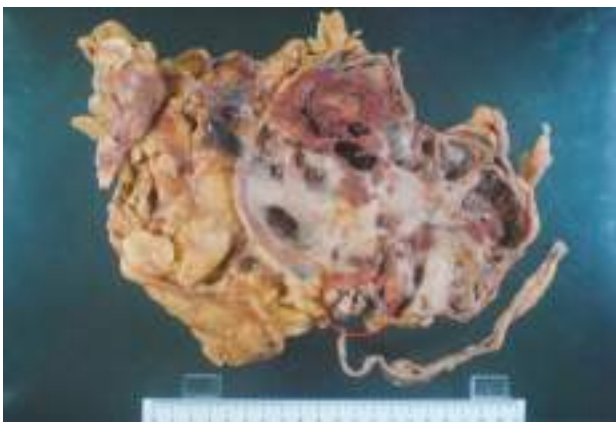


Fig.5 腎盂尿管移行部に乳頭状の腫瘍を認める

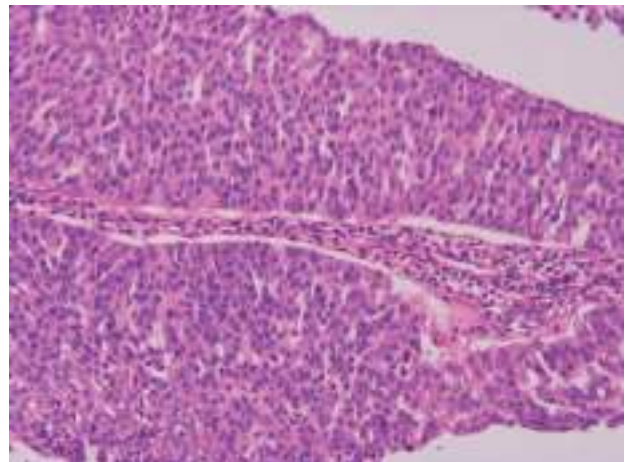


Fig.6 Hex40

スライドカンファレンス

乳腺

宮崎県立宮崎病院 病理診断科 臨床検査科

島尾 義也 福田 早織 稲田 千文 木田 裕子
稲田佑太郎 山崎加奈恵 丸塚 浩助

症例4 : 40代女性

検査材料 : 左乳房の穿刺吸引細胞診

臨床経過 : 検診にて, 左乳腺外側下方に腫瘤を触知. 超音波診断にて境界粗造, 後方エコーやや減弱する低エコー腫瘤を認め, 当院外科を紹介受診された. 画像上, 悪性を否定できず穿刺吸引細胞診を行った.

細胞所見および細胞学的診断 :

血性背景に多数の乳管上皮細胞集塊が認められる. 細胞集塊はシート状もしくは軽度の重積性を示し, 腺腔構造を疑わせる粗密な構造がみられる. 集塊の一部には小球状のライトグリーン好性物質が目立ち, ギムザ染色では多くの異染性を示す小球状の物質が認められる. 細胞は核がやや腫大し, 細顆粒状のクロマチンを有し, 小さく明瞭な核小体も認められる. やや小型で長楕円形, クロマチンの濃い細胞も混在している.

組織学的診断 :

針生検が2度行われたが, 悪性組織は認められず診断も兼ねて腫瘍摘出術が行われた. 腫瘍として画像で認識したと思われる部位は肉眼的に境界不明瞭であった.

腫瘤のほとんどは正常な2層構造を有する乳管構造が密に配列し, 一部に線維化を伴っていた. いくつかの乳管は拡張していた. 加えてエオジン好性で小球状基底膜様物質が集簇している部分が散見された. それを取り囲

む乳管上皮に異型はなく, また筋上皮細胞も介在していた. 免疫染色では介在する筋上皮細胞が smooth muscle actin や p63 で陽性を示し, 単調な乳管上皮細胞の増殖はみられず, 非浸潤性乳管癌は否定的であった. 以上より, 良性乳管増殖性病変に collagenous spherulosis を伴ったものと診断した.

出題のポイント :

本例は穿刺吸引細胞診で, 多数のライトグリーン好性小球状物質 (ギムザ染色ではメタクロマジーを示す小球状物質) の目立つ所見が認められることから, 細胞異型は軽度であったが, 腺様嚢胞癌を推定してしまった. Collagenous spherulosis は1987年に良性病変に伴って認められる所見として Clement らによって報告され¹⁾, 2006年に報告された Resetkova らの総説ではこの病変の約30%は悪性病変と共に認められたとされている²⁾. 当院で経験した乳腺腺様嚢胞癌症例の穿刺吸引細胞診でも同様の小球状物質を認め, 細胞は腺様嚢胞癌の方が若干のクロマチン増量を認めたが Collagenous spherulosis を伴っている細胞では両者の鑑別は困難であると思われた. 以上の事から, 乳腺の穿刺吸引細胞診において小球状物質が認められた場合, その周囲の細胞のみで良悪もしくは組織像を判断するのではなく, その他の細胞像を十分

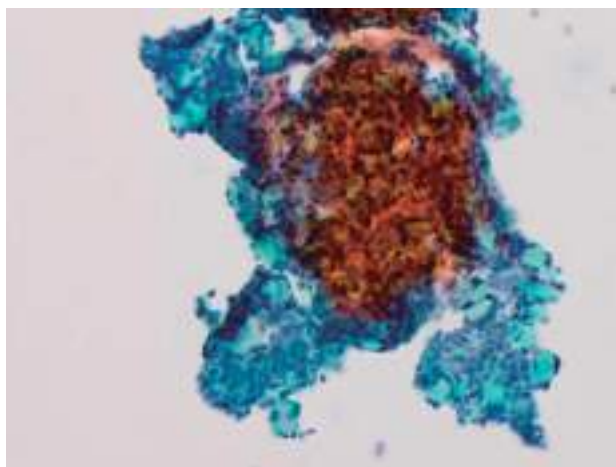


写真1) Pap : 対物10倍. 大型の重積を伴う細胞集塊. 集塊内部や辺縁にライトグリーン好性の小球状物質が多数認められる.

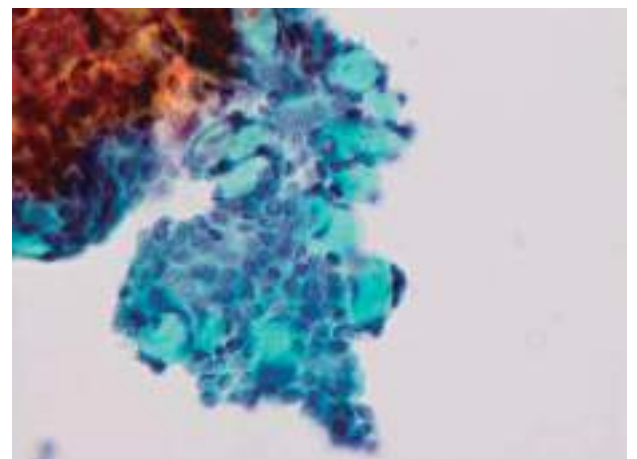


写真2) Pap : 対物40倍. 腫瘍細胞は胞体に乏しく, 楕円形で中等度大の核を有し明瞭な核小体をもった細胞も散見される. 小球状物質の外側に面長な核を認める部分もある.

に観察して、慎重に判断することが妥当だと考える。

参考文献

- 1) Clement PB, Young RH, Azzopardi JD. Collagenous spherulosis of the breast. Am J Surg Pathol. 1987 (11):411-417
- 2) Erika R, Constance A, Nour S. Collegenous spherulosis of breast: Morphologic study of 59 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol. 2006 (30):20-27

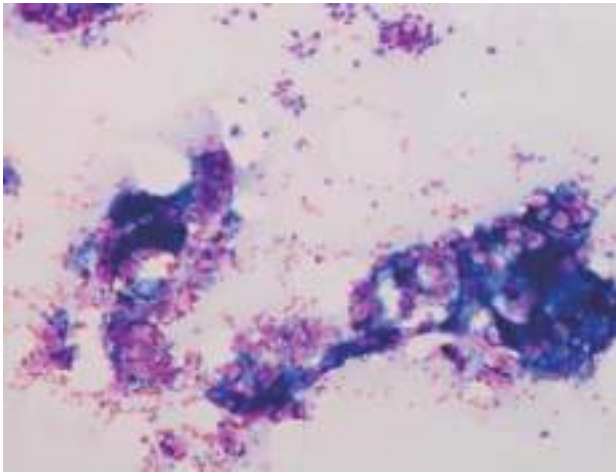


写真3) Giemsa：対物10倍。大小の細胞集塊。集塊内部や辺縁に異染性を示す小球状物質が多数認められる。

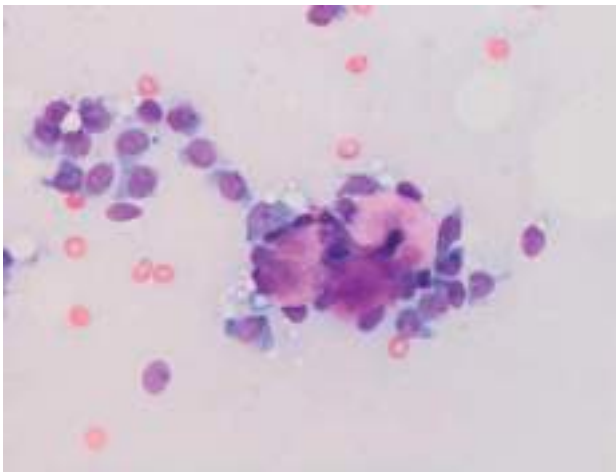


写真4) Giemsa：対物40倍。異染性を示す小球状物質の周囲には軽度の大小不同を示す細胞が認められる。核小体を有する細胞も混在している。

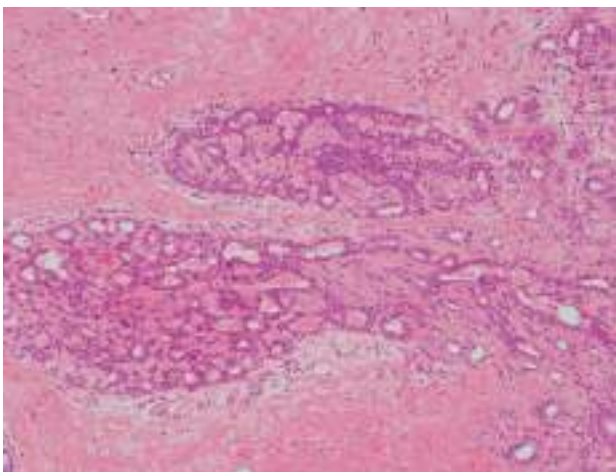


写真5) HE：対物10倍。やや密度の増した乳腺小葉もしくは乳管構築の中に好酸性の小球状物質が集簇している。周囲の乳腺組織には細胞異型や均一な増殖は認められず、良性乳管増殖性病変と考えられる。

スライドカンファレンス

骨 軟 部

大分大学医学部診断病理学講座¹⁾ 大分市医師会立アルメイダ病院病理部²⁾

大分大学医学部附属病院病理部³⁾

西田 陽登¹⁾ 蒲池 綾子²⁾ 久寿米木哲哉²⁾ 小山 雄三³⁾
草場 敬浩³⁾ 川村 和弘³⁾ 荒金 茂樹³⁾ 門脇 裕子³⁾
駄阿 勉³⁾ 横山 繁生¹⁾

症例5 : 70代, 男性

検査材料 : 背部皮下腫瘍の捺印細胞診

臨床経過 : 約2週間前に背部皮下腫瘍に気づき, 切除術が施行された。既往歴・家族歴に特記事項はない。

細胞所見および細胞学的診断 : 粘液基質を背景に多数の細胞が採取されていた(図1)。細胞密度の高い部と低い部があり, 腫瘍細胞の大半は, 楕円形から紡錘形の濃染核を有する線維芽細胞様の紡錘形細胞であった(図2)。多少の核の大小不同, 類円形から紡錘形細胞などの多彩

性もみられた(図3)。少数ながら, 明瞭な核小体と淡明な偏在性核を有する神経節細胞に類似した大型細胞も認められた(図4)。結節性筋膜炎を示唆する粘液基質と紡錘形細胞に加え, 神経節細胞様の大型細胞が混在することから, 増殖性筋膜炎が疑われた。

組織学的診断 : 腫瘍は皮下脂肪組織から骨格筋に及ぶ26×10mm大の境界不明瞭な結節性病変で, 出血・壊死は認められなかった。線維性ないしは浮腫・粘液状間質を背景に, 軽度の核異型を有する線維芽細胞様の紡錘形細

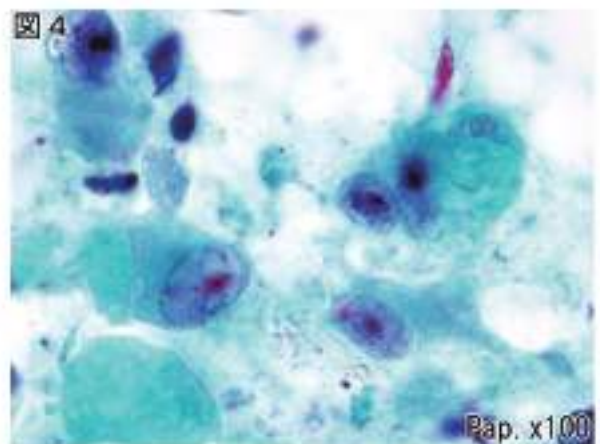
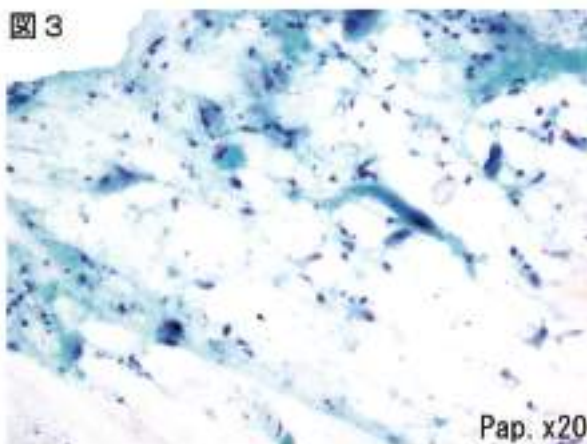
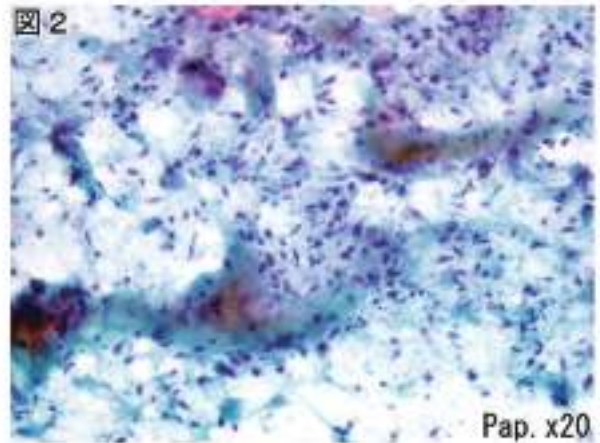
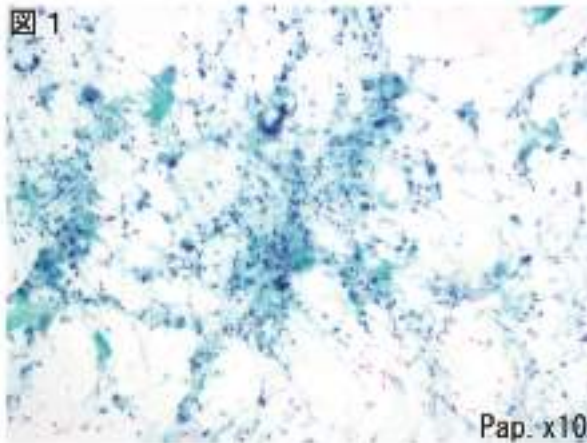


図1 : 粘液状背景の中に, 結合性に乏しい多数の短紡錘形細胞を認める。

図2 : 楕円形の濃染核を有する多数の短紡錘形細胞を認める。

図3 : 増殖細胞には大小不同や類円形から紡錘形などの多彩性がある。

図4 : 明瞭な核小体, 大型の空胞状の偏在核を有する神経節細胞様の大型細胞を認める。

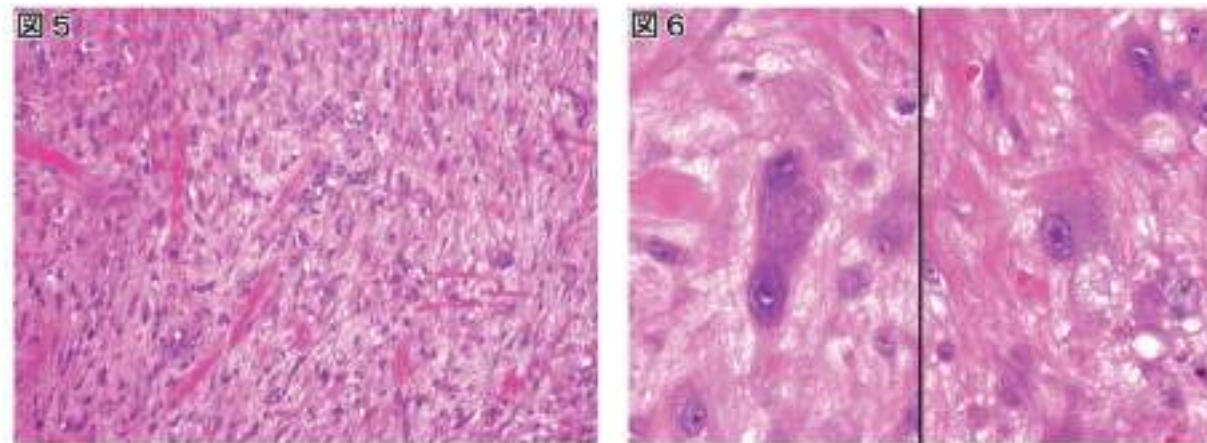


図5：粘液・浮腫状間質の中に、軽度の異型性を示す紡錘形細胞の増殖を認める。
 図6：一部に、明瞭な核小体、大型の偏在核を有する神経節細胞様細胞を認める。

胞の増殖がみられた(図5)。場所によっては、細胞診標本に出現していた明瞭な核小体と偏在性核を有する神経節細胞様の大型類円形細胞が散見された(図6)。浮腫・粘液状間質と線維芽細胞様の紡錘形細胞から成る結節性筋膜炎の像に、神経節細胞様細胞が混在していることから増殖性筋膜炎と診断した。

出題のポイント：増殖性筋膜炎は結節性筋膜炎の一型で、特徴的な神経節細胞様の大型細胞が混在する。発生部位によって増殖性筋膜炎と増殖性筋炎に分類されるが、自験例は皮下脂肪組織と骨格筋にまたがる病変なので、いずれの名称でも差し支えない。結節性筋膜炎はあらゆる年齢、部位に発生するが、20～40歳の若年成人の上肢・体幹・頭頸部に好発する。急速に増大する特徴があるものの、大きさは2～3cmまでにとどまり、自然消退する場合もある。しばしば自発痛、圧痛を伴い、1/3の症例に外傷の既往がある。増殖性筋膜炎/筋炎の臨床的所見も結節性筋膜炎とほぼ同様であるが、好発年齢が40～70歳とより高齢者に多い。

結節性筋膜炎の細胞像の特徴は浮腫・粘液状間質と培養細胞様と表現される幼弱な線維芽細胞様の紡錘形細胞にある。増殖性筋膜炎/筋炎ではこれらの所見に加え、特徴的な神経節細胞様の大型細胞が混在してみられる。ただし、結節性筋膜炎は偽肉腫性筋膜炎とも呼ばれるように、他の紡錘形肉腫、特に粘液性間質を伴う粘液線維肉腫や平滑筋肉腫などとの鑑別は必ずしも容易ではない。初期の結節性筋膜炎では核分裂像が目立つ場合があり、核分裂像は良悪性の鑑別にはならない。浮腫・粘液状間質を伴う紡錘形細胞の増殖がみられる症例では結節性筋膜炎、増殖性筋膜炎/筋炎の可能性を念頭に置く必要がある。実際の細胞診断は「結節性筋膜炎ないしは増殖性筋膜炎/筋炎、疑い」にとどめ、組織学的に最終診断されている症例が多いと思われる。

参考文献

- 1) Akerman M, Domanski HA. The cytology of soft tissue tumours. Monographs in clinical cytology. Basel, New York: Karger; 2003. 34-39.
- 2) 田宮貞史. 反応性増殖性病変. 長谷川匡, 小田義直編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 軟部腫瘍. 東京: 文光堂; 2011. p.197-202.