

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. 49 2018



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

【原著】

当院におけるセルブロック作成の現状	佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科	甲斐 敬太	1
産業医科大学病院におけるセルブロック法の現状と作製法の改善	産業医科大学病院 病理部	光田 成未	5
体腔液細胞診におけるスポイトを用いたセルブロック作製法とその有用性について	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 検査科	比嘉奈津美	11
当院での子宮肉腫, 子宮癌肉腫における異型細胞の出現様式についての検討	飯塚病院 産婦人科	近藤 晴彦	15
孤立性線維性腫瘍/血管周皮腫の細胞像 ~髄膜腫との比較検討~	福岡大学病院 病理部・病理診断科	西中村恵輔	21
当院におけるベセスダシステム(子宮頸部細胞診断基準)でのAGCの検討	社会医療法人 雪の聖母会 聖マリア病院 病理細胞診	原武 晃子	27
【症例報告】			
細胞診にて粘液球が目立たなかった腺様嚢胞癌の1例	国立病院機構 沖縄病院 病理診断科/研究検査科	熱海恵理子	33
喀痰中に腫瘍細胞が出現した縦隔ホジキンリンパ腫の1例	鹿児島市立病院 病理診断技術科	藤崎 人美	37
乳癌細胞が子宮内膜細胞診に出現した転移性子宮内膜癌の2症例	くまもと森都総合病院 病理診断科	遠山 亮佐	43
腎癌由来転移性子宮癌の1例	佐賀大学医学部 産科婦人科学	光 貴子	49
肩甲部に発生した骨外性粘液型軟骨肉腫の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	藤本 翔大	53
骨盤腔内に発生した paraganglioma の1例	済生会熊本病院 中央検査部 病理	木下 史暁	59
外陰に発生した顆粒細胞腫の1例	大分県立病院 臨床検査技術部	藤島 正幸	63
腹膜癌2例の腹水細胞診	福岡赤十字病院 病理診断科	石井 萌美	67
腹水細胞診にて偽線毛が認められた低異型度漿液性癌の2例	地方独立行政法人 大牟田市立病院 中央検査部	松本 直子	73
直近1年間に胸水細胞診セルブロック法にて診断した悪性胸膜中皮腫の2例	琉球大学大学院医学研究科 腫瘍病理学講座	玉城 智子	79

頬粘膜に発生した充実型腺様嚢胞癌の1例	福岡大学病院 病理部・病理診断科	相知 優子	85
腭 EUS-FNA で腎細胞癌の転移が疑われた1例	宮崎大学医学部附属病院 病理部	大野 招伸	91
甲状腺髄様癌の一例	鹿児島市医師会病院 病理部／慈愛会 今村総合病院 病理診断科	黒田 泰代	95
【短報】			
淡明細胞集塊の存在のため、判定に苦慮した子宮頸部扁平上皮癌の一例	鹿児島大学病院 病理部・病理診断科	平木 翼	99
多形癌の一例	佐賀県医療センター好生館	坂井 真一	101
耳下腺腺房細胞癌の1例	九州大学病院 病理診断科・病理部	山元 英崇	103
口腔粘膜上皮内癌の1例	福岡歯科大学・再生医学研究センター／福岡歯科大学医科歯科総合病院・病理診断科	大野 純	105

原著

当院におけるセルブロック作成の現状

佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科¹⁾ 佐賀大学医学部 病因病態科学 診断病理学分野²⁾
甲斐 敬太¹⁾ 北村 捷¹⁾ 中村 光男¹⁾ 久米 修二¹⁾ 相島 慎一^{1, 2)}

【内容抄録】

目的 当院におけるセルブロック作成状況をレビューし、セルブロックの有用性について検討を行った。

方法 2006年から2016年の当院セルブロック検体に関して、検体数の推移や検体種別、および中皮腫症例と呼吸器検体事例に関して検討を行った。セルブロックは沈査が多い場合には遠心管法で作成し、沈査が少ない場合にはフィブリンクロット法を用いて作成した。

成績 検討期間でのセルブロックの作成総件数は693件で、2006年の作成件数は26件であったが、経年的に作成数は増加し、2016年では年間137件であった。内訳は体腔液が44.4%、呼吸器が31.2%で、この両者で3/4以上を占めていた。中皮腫症例は11年間に9例であった。呼吸器検体の約3/4が気管支洗浄液から作成したセルブロックであった。また、2017年4月から約2ヶ月の間に、セルブロックを用いてPD-L1 (22C3) の免疫染色を行った症例を6例経験した。

結論 セルブロック標本は、有用でさまざまな活用の可能性のある診断試料であり、臨床的な需要も増大している。

Key words : cell block, cytology, on site cytology, mesothelioma, PD-L1

はじめに

2016年度の診療報酬改定で、悪性中皮腫を疑う場合において、セルブロック標本作成の診療報酬請求が認められた¹⁾。しかしながら、悪性中皮腫以外の症例でもセルブロックの需要は多い。当院では、2006年よりセルブロック作成を導入し、その件数は年々増加している。今回、当院におけるセルブロック作成の現状と傾向に関してレビューを行い、セルブロックの有用性と活用法についての検討も行った。

対象と方法

対象

2006年から2016年の間に当院でセルブロックを作成した検体に関して、検体数の推移や検体種別に関して検討を行った。また、この期間内に経験した中皮腫症例と、呼吸器検体事例に関しての検討を行った。加えて、セルブロック法を用いたPD-L1事例に関しての検討も行った。

自施設のセルブロック作成法

提出検体の沈査（細胞）が多い場合には、沈査をそのままホルマリンで固定し、セルブロックを作成（遠心管法）しているが、沈査（細胞）が少ない場合には、フィブリンクロット法²⁾を用いている。即ち、液状試料を遠沈後、血漿とトロンビンを添加して凝固させた後、ホルマリン固定してパラフィンブロックとするものである。当院独自の工夫として、固定液に蛋白を凝固させて沈査の崩壊を防ぐ目的で少量の硫酸亜鉛（1ℓあたり10g程度）と、着色の目的で少量のエオジンを追加している。

結果

1. 当院におけるセルブロックの作成状況

2006年から2016年までのセルブロックの作成総件数は693件であった。2006年の作成件数は26件であったが、以後経年的に作成数は増加し、2016年では年間137件のセルブロックを作成している（図1）。

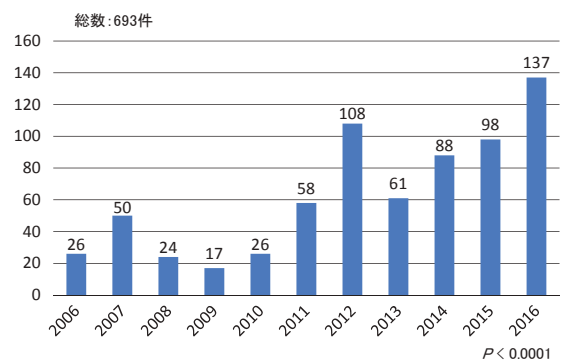


図1 セルブロック作製件数の推移

Status of cell block preparation at our hospital

Keita KAI (MD)¹⁾
Sho KITAMURA (MT)¹⁾
Mitsuo NAKAMURA (CT)¹⁾
Shuuji KUME (MT)¹⁾
Shinichi AISHIMA (MD)^{1, 2)}

- 1) Department of Pathology, Saga University Hospital
- 2) Department of Pathology and Biodefense, Faculty of Medicine, Saga University

全作成件数693例の内訳をみると、体腔液が308件(44.4%)と最も多く、次いで呼吸器が216件(31.2%)と体腔液と呼吸器の検体で全体の3/4以上を占めている。なお、超音波気管支鏡下針生検(Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA)で採取された縦郭リンパ節穿刺液は、リンパ節の検体に分類した。

2. 中皮腫症例の検討

2006年から2016年末までの11年間で、セルブロックを作成した中皮腫(疑診例も含む)は、9例であった(表1)。検体は全例が胸腹水あるいは心嚢液といった体腔液であり、9例中6例が中皮腫確診例であった。転帰は7例が腫瘍死、1例が転帰不詳、1例が生存中であった。

表1 2006-2016年の中皮腫(疑診例含む)のセルブロック作成検体

年	材料	確診/偽診	転帰
2006	右胸水	偽診	腫瘍死
2007	腹水	確診	腫瘍死
2007	右胸水	確診	腫瘍死
2009	右胸水	確診(他院)	腫瘍死
2009	心嚢液	確診(他院)	腫瘍死
2010	腹水	確診	腫瘍死
2010	腹水	確診	腫瘍死
2013	右胸水	偽診	不詳
2016	腹水	偽診	生存中

3. 呼吸器検体事例の検討

セルブロック作成例に占める呼吸器検体の割合が高い点が当院の特徴と考えられるため、呼吸器検体についての検討を行った。全呼吸器検体216例の内訳は、気管支洗浄液が大半を占めており(160例, 74.1%)、次いで気管支擦過(ブラシ洗浄液, キュレット洗浄液)検体(40例, 18.5%)、穿刺吸引(fine needle aspiration: FNA)検体(8例, 3.7%)、吸引痰あるいは自然痰(5例, 2.3%)、EBUS-TBNA(リンパ節穿刺例を除く)検体(3例, 1.4%)であった。Papanicolaou分類の内訳は、Class I: 43例(19.9%)、Class II: 14例(6.5%)、Class III: 10例(4.6%)、Class IV: 13例(6.0%)、Class V: 134例(62.0%)、検体不適正: 2例(0.9%)であった。

4. セルブロック検体を用いたPD-L1免疫染色例の検討

当院では、2017年の4月からPD-L1(Clone: 22C3, アジレント・テクノロジー, 東京)の免疫染色を導入したが、約2ヶ月の間に、セルブロックを用いてPD-L1(22C3)の免疫染色を行った症例を6例経験した(表2)。検体は4検体が体腔液、残りは気管支洗浄液と体腔液であった。PD-L1の染色判定の際にマクロファージなどの炎症細胞と腫瘍細胞との鑑別が問題となるが、体腔液で

表2 セルブロック検体を用いてPD-L1(22C3)の免疫染色を行った6症例

症例	染色評価	Tumor proportion score (TPS)	組織型	材料
1	High expression	60%	Adenocarcinoma	左胸水
2	Low expression	30%	Non-small cell carcinoma	気管支洗浄液
3	No expression	0%	Adenocarcinoma	リンパ節穿刺液
4	Low expression	5%	Adenocarcinoma	胸水
5	High expression	80%	Adenocarcinoma	胸水
6	High expression	90%	Adenocarcinoma	胸水

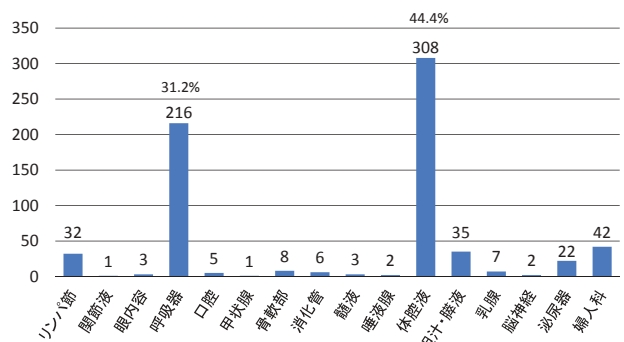


図2 セルブロック作成例の内訳 (n=693)

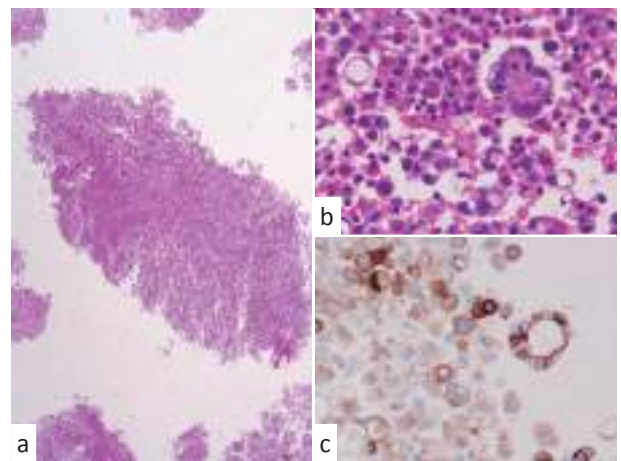


図3 胸水からセルブロックを作成し、PD-L1(22C3)の免疫染色を行った症例。a: 弱拡大では、多数の炎症細胞と中皮が出現しており、腫瘍細胞は認識できない(対物4倍, HE染色)。b: 強拡大では、核異型と細胞接着性により、腫瘍細胞を認識できる(対物40倍, HE染色)。c: PD-L1(22C3)の免疫染色。腫瘍細胞細胞膜に陽性所見を認める(対物40倍)。

は加えて中皮細胞が出現するため、腫瘍細胞の鑑別により注意が必要となる(図3)。これまでに経験した症例に限っては、腫瘍細胞の核所見(核の大きさ, 核異型, クロマチンの性状など)や細胞接着性に着目することで、

全例において腫瘍細胞の鑑別は可能であった。

考察

当院では、セルブロックは臨床医から依頼があった場合に作成している。その件数が経年的に増加していることは、セルブロックの有用性が臨床医に浸透していることを反映していると考えられる。

一般的に、セルブロックは体腔液の検体でその有用性が高いとされている³⁾。当院でも体腔液の検体が最多であったが、呼吸器の検体が特に多かった点がひとつの特色であった。当院では、生検目的の気管支鏡の際に、オンサイトサイトロジーによる腫瘍細胞の確認をほぼルーチンで行っている。その際に、気管支洗浄液やブラシやキュレットの洗浄液からセルブロック作成を依頼されることが多い。

気管支鏡検査のオンサイトサイトロジーで腫瘍細胞を確認した場合に、その部位から生検を行うが、生検病理標本に十分量の腫瘍細胞が含まれないことや、出血のために生検自体が困難なことがある。このような場合に、セルブロック標本が有用であった事例をこれまでに多数経験してきた。臨床医にセルブロックの有用性が浸透した結果として、オンサイトサイトロジー残余検体を用いたセルブロック作成依頼が増加したものと考えられる。また、生検検体が微量であった場合に、その検体を組織診検体にまわさずに、その生検検体全量からセルブロックを作成する場合もある。

免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブ（商品名：オプジーボ）とペムブロリズマブ（商品名：キイトルーダ）が非小細胞肺癌の治療薬として承認されているが、ペムブロリズマブのコンビオン診断として、PD-L1抗体（Clone 22C3）を用いた免疫染色が2017年2月に保険収載された。承認時評価資料となった臨床試験⁴⁾にセルブロック検体が含まれていなかった点と、炎症細胞や中皮との鑑別が問題となる点から、一般的にはセルブロック検体はPD-L1（22C3）の免疫染色・評価に不適とされている。当院においても臨床医にこの点を十分に周知しているが、それでも約2ヶ月の間に6件のセルブロック検体を用いてのPD-L1（22C3）の免疫染色の依頼があった。実際には、炎症細胞や中皮細胞が標本内に多数出現している検体であっても、腫瘍細胞の核所見や細胞接着性に着目することで、今回経験した症例の範囲では腫瘍細胞の鑑別は可能であった。臨床的にセルブロック検体を用いてのPD-L1（22C3）の需要は多いと思われ、セルブロック検体を用いたPD-L1（22C3）の染色に関して、今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

当院に限らず、セルブロックの有用性は広く臨床に浸透しつつある。かつては完全なサービス業務であったセルブロック標本作成が、2016年度の診療報酬改定で、「悪性中皮腫を疑う場合に」という条件付きではあるが、診療報酬請求が認められた点は、セルブロックの有用性に

対する評価と考えられる。しかしながら、現行の診療報酬制度では、セルブロックの標本作成料を請求できる症例が非常に限られており、入院診療では、殆どの症例が包括医療費支払い制度（Diagnosis Procedure Combination; DPC）に包括されてしまう点が課題であろう。

セルブロック標本は、有用でさまざまな活用の可能性のある診断試料であり、臨床的な需要も増大している。この点をきちんと反映して、セルブロック標本作成に関して正当な業務評価と報酬の体制が将来的に構築されることを期待したい。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

We have reviewed the status of cell block preparation at our hospital and discussed the usefulness and utilization of cell block cytology. Between 2006 and 2016, the total number of 693 cases were applied for cell block cytology. The number of cell block preparation has significantly increased year by year. The most common sample was effusion (44.4%), followed by respiratory tracts (31.2%). Nine mesothelioma cases were found during 11 years. Approximately 3/4 of respiratory samples were bronchial lavage fluid. We experienced six cell block cases which performed PD-L1 (22C3) immunohistochemistry in 2 months from April 2017. Cell block cytology is useful diagnostic tool with various potential of applications.

【参考文献】

- 1) 社会保険研究所. 医科点数表の解釈 平成28年4月版. 東京:社会保険研究所 2016:993.
- 2) 兵頭直樹, 則松良明, 大崎博之, 他. 新しいセルブロック作製法(パラフィン・寒天サンドイッチ法)の考案と比較検討. 医学検査 2015;64:600-604.
- 3) 佐藤恵子, 高橋里佳, 藤井千登勢, 他. セルブロック法を活用した体腔液細胞診の診断. 日臨細胞広島会誌 2013;34:47-53
- 4) Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 1540-1550.

原著

産業医科大学病院におけるセルブロック法の現状と作製法の改善

産業医科大学病院 病理部¹⁾ 産業医科大学病院 病理診断科²⁾
光田 成未¹⁾ 松山 篤二²⁾

【内容抄録】

セルブロック法は薄切の工程を経ることにより多数の標本を作製できるため、形態観察に加え免疫組織化学・遺伝子検索等の実施が可能である。平成28年度診療報酬改定において悪性中皮腫及びその疑い例に対して用いられるセルブロック標本での評価に対し加算されるようになったことから、その必要性や頻度は増している。産業医科大学病院で作製されたセルブロックのうち、51%は超音波内視鏡／気管支鏡ガイド下穿刺吸引細胞診、46%が胸腹水検体であり、9%で鑑別のための免疫染色を、18%で遺伝子検索を行った。液状化検体細胞診で行うことにより、業務縮小、検体不適率減少につながった。産業医科大学病院のセルブロックは20%ホルマリンで30分固定し、アルギン酸ナトリウムを使用した方法で作製してきたが、今回我々は、遺伝子検索のために推奨されている中性緩衝ホルマリンを用いて細胞形態観察にも適したセルブロック作製法を検討し、10%中性緩衝ホルマリンを用いて37°Cでの1時間固定、4000rpmでの高速遠心を用いた作製法が細胞形態、細胞収量、作業効率等の点から有用な方法と考えられた。

Key words : cell block, neutral buffered formalin, fixation, serous effusion, immunohistochemistry

はじめに

セルブロック法は薄切の工程を経ることにより多数の標本を作製できるため、形態観察に加え免疫組織化学・遺伝子検索等の実施が可能である。平成28年度診療報酬改定において、悪性中皮腫を疑い体腔液検体からセルブロック標本を作製した場合、新たに860点が算定可能となった¹⁾²⁾ ことにより、以前に増して積極的にセルブロックを作製するようになってきていると思われる。今後、他領域の検体においてもセルブロック法の保険適用は広がっていくと考えられる。産業医科大学病院では診療報酬収載前から必要に応じてセルブロックを作製してきたが、本改定により通常業務に組み込まれ多くの検体が処理されており、さらに近年ではゲノム診療に対応するブロック作製を模索しながら実施している。今回、我々の現状について報告する。

1. 産業医科大学病院のセルブロック法の現状

2013年1月1日～2017年3月31日において産業医科大学病院で作製されたセルブロックは602件であった。そのうちの308件(51%)が超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引細胞診 (endoscopic ultrasound-guided fine-needle

aspiration: EUS-FNA)・超音波気管支鏡ガイド下穿刺吸引細胞診 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA) 検体の液状化検体細胞診 (liquid based cytology: LBC) であり、275件(46%)は胸腹水検体、19件(3%)が気管支肺胞洗浄液検体やその他の液状検体であった(図1)。胸腹水検体275件の診断内訳は陰性118件、異型細胞25件、腺癌疑い4件、腺癌87件、悪性中皮腫疑い5件、悪性中皮腫9件、その他の悪性腫瘍27件であった(図2)。セルブロック標本を用いて組織型鑑別のための免疫染色を26件(9%)、ALKやEGFR等の遺伝子検索を50件(18%)施行した。

胸腹水検体においては診断補助的に随時セルブロック法を作製していたが、2015年からはLBC保存液に採取したEUS-FNA検体やEBUS-TBNA検体に対してもセルブロック作製を導入し、保存液遠心後の沈渣をセルブロッ

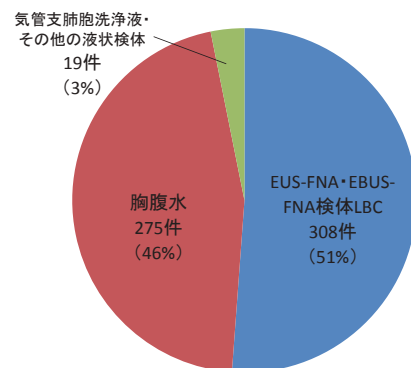


図1 2013年1月1日～2017年3月31日の産業医科大学病院におけるセルブロック作製検体の内訳

Cell block in University of occupational and environmental health hospital and the improvement of its preparation method

Narumi MITSUDA (CT, JSC)
Atsuji MATSUYAMA (MD)

Department of Surgical Pathology, University of Occupational and Environmental Health Hospital

クとした組織診標本と、上清を利用した細胞診標本の両者を作製している(図3)。従来、FNA 検体では末梢血成分が多量に混入するため、採取した検体の目視による確認が困難であったが、LBC 導入による視認性改善に伴って、FNA 検体採取時に行っていた細胞検査士によるベッドサイド迅速鏡検が不要となり、業務の縮小につながった。さらに、組織回収率が向上することにより(図4)、組織診検体における検体不適率が15.2%から4.3%に減少した。

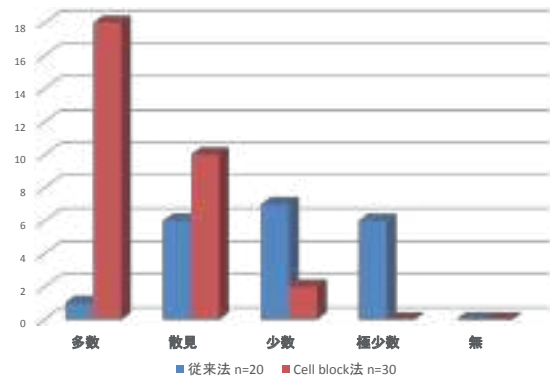


図4 EUS-FNA・EBUS-FNA 検体における HE 標本中の細胞量

HE 標本中に細胞がないものを無、孤在細胞が1~2か所程度のものを極少数、孤在細胞と小集団10個以下が3~4か所程度のものを少数、孤在細胞と小集団10個が10か所程度のものを散見、孤在細胞と小集団10個以上が一面に出現を多数とした。

てセルブロックが遺伝子検索に利用されるようになってきており⁵⁾、さらなる分子遺伝学的知見の集積・検出技術の進歩により、その利用頻度は今後益々増大していくことが予想される。一般に遺伝子検索を目的とした組織検体の固定には中性緩衝ホルマリンの使用が推奨されている⁶⁾が、中性緩衝ホルマリンは非緩衝ホルマリンに比べ固定力が弱く、形態学的観察にはやや難があるため、当院ではセルブロック作製時の固定に20%ホルマリンを使用し30分固定を行ってきた。より良い細胞形態観察ならびに遺伝子検索の両面を遂行していくため、固定液の検討ならびに短時間でのセルブロック作製工程を検討した。

1) 中性緩衝ホルマリンを用いた固定における固定時間・固定温度・アルギン酸ナトリウムの付加が細胞形態に与える影響の検討

胸腹水検体5例を対象とし、これまでの作製法である①20%ホルマリン・室温・30分固定・アルギン酸ナトリウム法と種々の条件とを比較検討した。非緩衝ホルマリンは高温にすると迅速に固定出来ると報告されている⁷⁾ため体温程度の37°Cの固定温度、より長い固定時間、細胞収量を上げるために加えているアルギン酸ナトリウムの有無で条件を設定し、②10%中性緩衝ホルマリン・室温・1時間固定・アルギン酸ナトリウム法、③10%中性緩衝ホルマリン・37°C・1時間固定・アルギン酸ナトリウム法、④10%中性緩衝ホルマリン・37°C・1時間固定、⑤10%中性緩衝ホルマリン・37°C・12時間固定、⑥10%中性緩衝ホルマリン・室温・24時間固定の6条件で細胞形態に与える影響を比較検討した(表1)。各々の固定液を入れ混和し、設定された時間静置した後、セルブロックを作製した。

HE 染色ではホルマリン・固定時間・温度による明らかな染色性の違いは見られなかった(写真1, 2, 3)。以上より中性緩衝ホルマリンを用いてセルブロックを作製する場合、固定時間を1時間より長くしたり、固定時に

2. セルブロック作製法改善の試み

セルブロック作製法は、遠心分離細胞収集法(クロロホルム重層法、ナイロンメッシュを用いる方法、コロジオンバック法、クライオバイアル法など)と、血液凝固因子、寒天、セルロース、アルギン酸ナトリウム、グルコマンナンなどの各種試薬による凝固作用を利用する方法に大別される³⁾⁴⁾。標準化された作製法があるわけではないため、各々の施設の実情に合わせた方法でセルブロックを作製していると思われる。当院では比較的入手し易く、特定の機材等の必要のないアルギン酸ナトリウムを使用した方法を用いてセルブロックを作製してきた。

近年では特に肺癌における分子標的治療の増加に伴っ

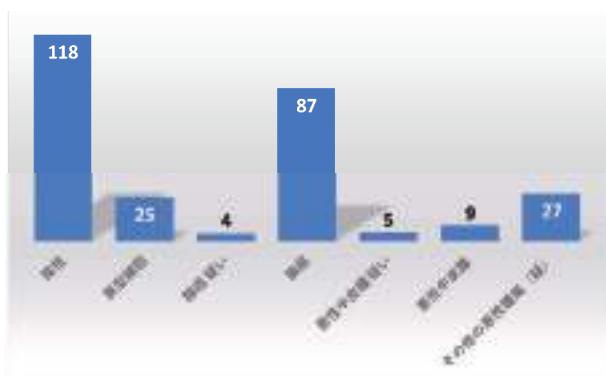


図2 2013年1月1日~2017年3月31日に作製したセルブロック胸腹水検体の診断内訳

EUS-FNA・EBUS-FNA検体のLBC保存液におけるセルブロック作製法

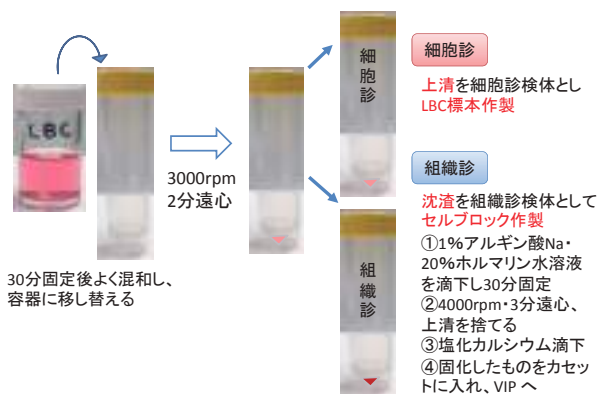


図3 EUS-FNA・EBUS-FNA 検体のLBC 保存液におけるセルブロック作製法

表1 中性緩衝ホルマリンを用いた固定における固定時間・固定温度・アルギン酸ナトリウムの付加が細胞形態に与える影響の検討方法と結果一覧

方法	ホルマリン	温度	固定時間	アルギン酸ナトリウム	細胞収量	形態観察
①	20%	室温	30分	有	多	不適
②	10%中性緩衝	室温	1時間	有	多	不適
③	10%中性緩衝	37°C	1時間	有	多	不適
④	10%中性緩衝	37°C	1時間	無	少	適
⑤	10%中性緩衝	37°C	12時間	無	少	適
⑥	10%中性緩衝	室温	24時間	無	少	適

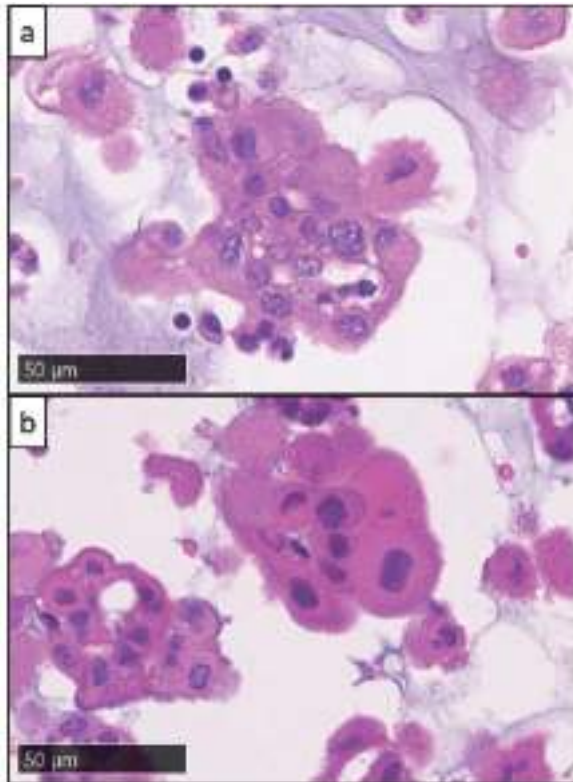


写真1 固定液の違いが細胞形態に与える影響
 a: 20%ホルマリンを用いたセルブロック (HE染色, 対物40倍)
 b: 10%中性緩衝ホルマリンを用いたセルブロック (HE染色, 対物40倍)
 10%中性緩衝ホルマリン固定時に生じる場合が多い核の空胞化も認めず, 核, 細胞質ともに固定液の違いによる明らかな染色性の違いは見られない。

加温することによる細胞形態, 染色性に与える意義は乏しいと考えた。アルギン酸ナトリウムを使用した作製法では診断可能な十分な細胞収量が保たれていたが (写真4a), 血液成分が多い検体においてアルギン酸ナトリウムを付加せずにセルブロックを作製した場合, 固定時間が12時間, 24時間と長くしても凝固せず, 細胞の収量が著しく低下した (写真4b)。原因として, 中性緩衝ホルマリンの溶血作用の影響が考えられた。しかし, アルギン酸ナトリウムを付加すると粘液様にアルギン酸ナトリウムが残存し, 形態観察時の妨げとなっている (写真5)。

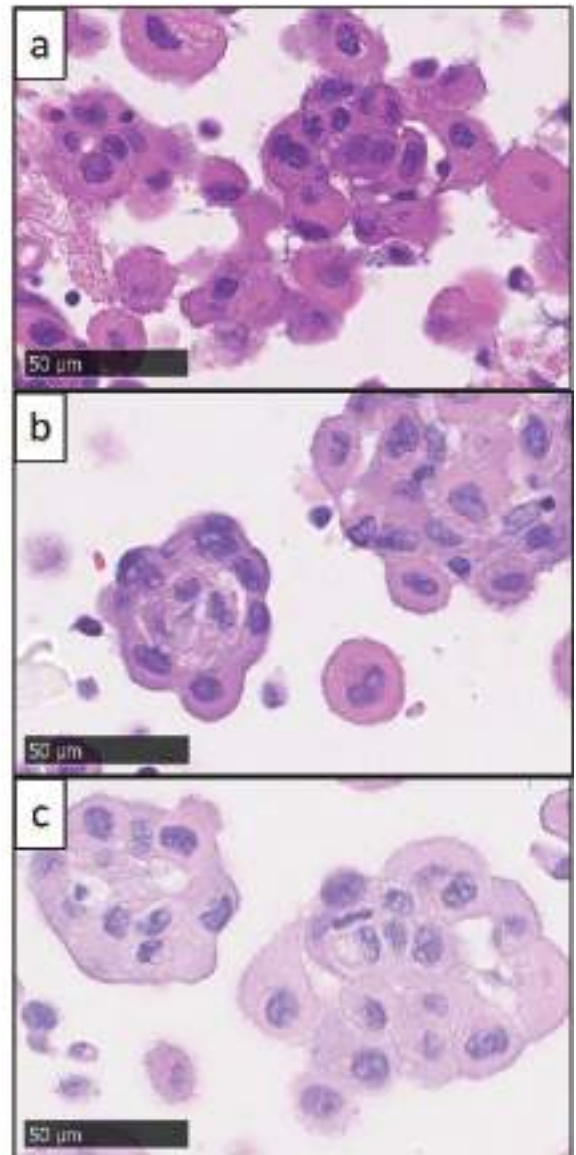


写真2 固定時間の違いが細胞形態に与える影響 (10%中性緩衝ホルマリン固定)
 a: 1時間固定のセルブロック (HE染色, 対物40倍)
 b: 12時間固定のセルブロック (HE染色, 対物40倍)
 c: 24時間固定のセルブロック (HE染色, 対物40倍)
 核, 細胞質ともに固定時間の違いによる明らかな染色性の違いは見られない。

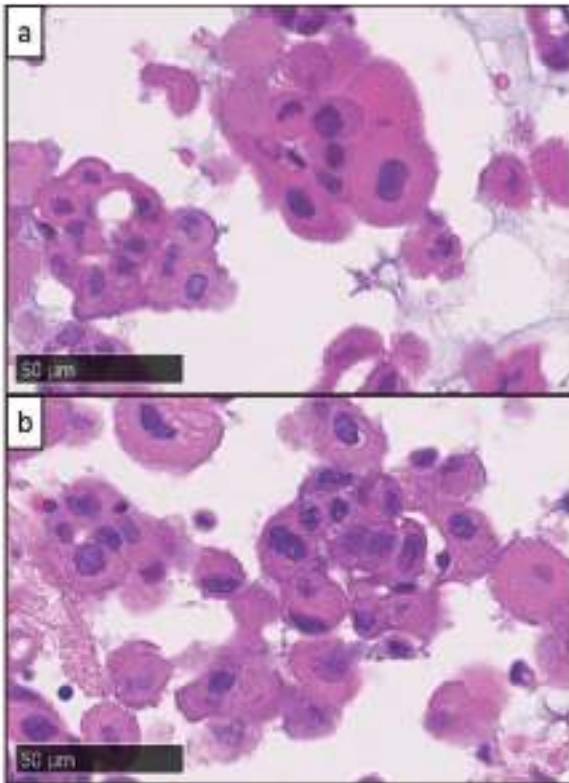


写真3 温度の違いが細胞形態に与える影響 (10%中性緩衝ホルマリン固定)

- a: 室温固定のセルブロック (HE染色, 対物40倍)
- b: 37°C固定のセルブロック (HE染色, 対物40倍)

核, 細胞質ともに温度の違いによる明らかな染色性の違いは見られない。

2) アルギン酸ナトリウムを付加せずに細胞収量をあげるための手技の改善

アルギン酸ナトリウムを付加せずに十分な細胞収量が保たれ, かつ形態観察に適したセルブロックが作製できないか, 手技改善が必要と思われたため固定液を入れ一定の固定時間静置するのではなく, 高速遠心による収量増加を試みた。以下の手順でセルブロックを作製した。

(1) スポイトのニップル部分に入れた沈渣に10%中性緩衝ホルマリンをいれた後, 4000rpmで3分間高速遠心し, 37°Cで1時間静置固定する。(2) 固定後ホルマリンを排出し, スポイトのニップル部分を切断する(図5)。(3) 他の検体とのコンタミネーションを防ぐため, 切断したスポイトごとサンプルメッシュパックに入れる。(4) 型通り脱水・パラフィン浸透操作を行い, 細胞塊を取り出して包埋する。以上の手順で作製したHE染色では細胞収量が上がったことに加え細胞形態がより明瞭となった(写真6a)。免疫染色においても染色性は明瞭で, 問題なく実施可能と考えられた(写真6b, c, d)。

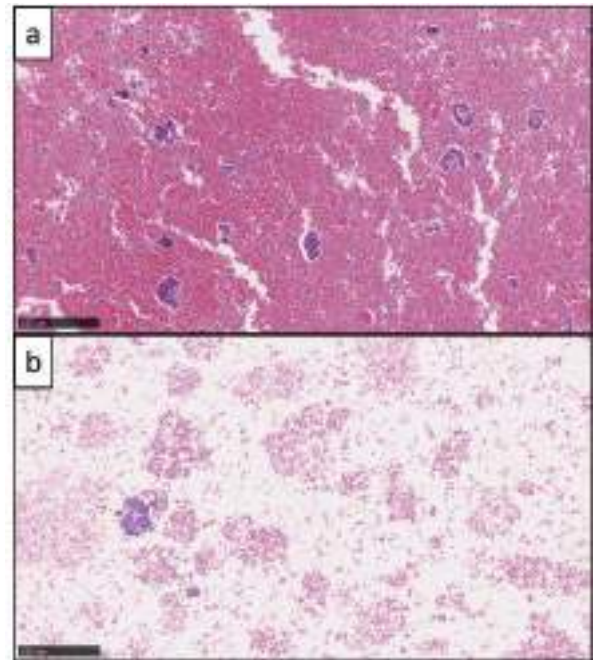


写真4 アルギン酸ナトリウムの有無が細胞収量に与える影響

- a: 血液成分が多い検体においてアルギン酸ナトリウムを使用し作製したセルブロック (HE染色, 対物10倍)
標本上に細胞集塊が散見され, 診断可能な十分な細胞収量が保たれている。
- b: 血液成分が多い検体においてアルギン酸ナトリウムを添加せずに作製したセルブロック (HE染色, 対物10倍)
標本上に認められる細胞集塊は少数であり, 著しく細胞収量が低下している。

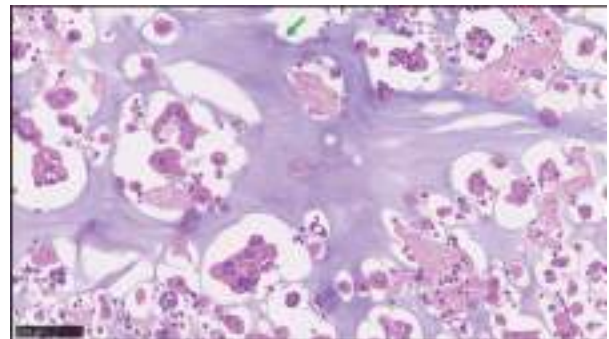


写真5 アルギン酸ナトリウム使用が与える細胞像への影響

粘液様にアルギン酸ナトリウムが残りし(矢印), 形態観察時の妨げとなる。(HE染色, 対物20倍)



図5 アルギン酸ナトリウムを加えず細胞収量をあげるためのセルブロック作製法

固定後のスポイトのニップル部分, ホルマリンを排出し, スポイトを切断してそのままサンプルメッシュパックに入れ, 脱水・パラフィン浸透操作を行う。

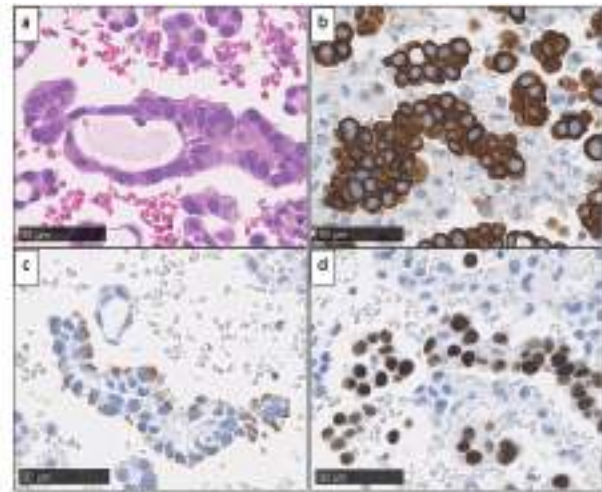


写真6 10%中性緩衝ホルマリン・37°C・1時間固定のセルブロック染色結果

- a: HE 染色, 対物40倍
- b: 免疫染色 CK7, 対物40倍
- c: 免疫染色 NapsinA, 対物40倍
- d: 免疫染色 TTF-1, 対物40倍

細胞形態および染色性は明瞭である。

結語

標本作製の自動化が進んでいる一方で、各施設においては作製標本数や術中迅速の検体数は増加し、自動免疫装置のメンテナンス、免疫組織化学用抗体の精度管理や新たなコンパニオン診断への対応、OSNA (One-Step Nucleic Acid Amplification) 法や各遺伝子診断への対応、細胞診報告様式の変化など、臨床検査技師・細胞検査士の業務も大きく変化しつつある。そのような状況下、業務を簡素化するとともに、少ない検査で確実に診断していくことは極めて重要である。体腔液に加え、FNA 検体にもセルブロックを導入したことにより、ベッドサイドでの迅速鏡検が不要になったことに加え、観察可能な細胞数が著しく増加することにより不適検体が減少した。セルブロックの導入は患者の負担を減らすとともに、我々検査者側にとっても有用な手段であり、今後も積極的に進めていくべきだと思われる。

細胞診や組織診の本来の目的である形態観察を良くするための非緩衝ホルマリンによる固定法は、免疫染色の抗原性を維持したり、遺伝子の断片化を防いだりするには一般に不向きと考えられており⁶⁾、両者に適切な固定法を工夫していく必要がある。今回の検討では、10%中性緩衝ホルマリンを用いた場合でも、37°Cでの1時間固定で十分に良好な細胞形態観察が可能であった。さらに、アルギン酸ナトリウムを用いずに4000rpmでの高速遠心を用いることで、細胞形態を損なうことなく細胞収量を上げることが出来ると考えられた。低侵襲の検体採取による微小な検体を利用した免疫染色における鑑別診断やコンパニオン診断、遺伝子検索が増加しており、細胞収量、形態保持、抗原性や遺伝子の質の維持を考慮に入れ

たセルブロック作製法を標準化していく必要があると思われる。

Summary

A large number of slides can be prepared for the routine morphological observation, immunohistochemistry and molecular genetic analyses using the cell block method, frequently used in the evaluation of malignant mesotheliomas based on the revised medical fee in FY2008. The cell blocks prepared at the University of occupational and environmental health hospital included 51% endoscopic ultrasound / endobronchialultrasound guided fine-needle aspiration specimens and 46% pleural effusion and ascites specimens. Immunostaining for the differential diagnosis was done in 9% of them and molecular genetic analyses in 18%. The cell block method, combined with liquid based cytology has made the routine cytologic specimen preparation procedure simpler and easier. In the present study, we tried several cell block preparation methods using neutral buffered formalin without sodium alginate, and we considered the preparation method with fixation using 10% neutral buffered formalin for 1 hour at 37 °C and the subsequent centrifugation at 4000 rpm was to be a useful method for morphological observation.

【参考文献】

- 1) 川上雪彦, 医科点数表の解釈 平成28年4月版, 東京: 社会保険研究所, 2016: 993
- 2) 佐々木毅, 平成28年度診療報酬改定(病理領域)について, モダンメディア, 2016; 62: 335-360
- 3) 古谷純朗, 日本臨床細胞学会編, 細胞診ガイドライン 4呼吸器・胸腺・体腔液・リンパ節, 東京: 金原出版株式会社, 2015: 126-127
- 4) 土屋眞一, 北村隆司, 松原美幸, 磯崎岳夫, 体腔液細胞診カラーアトラス 診断のアプローチ, 東京: 文光堂, 2012: 4-6
- 5) 日本肺癌学会編, EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2017版, 東京: 金原出版株式会社
- 6) 日本病理学会編, ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規程, 東京: 日本病理学会, 2016: 71, 75-76
- 7) 前田亮, 病理診断における固定の重要性, 臨床検査センターだより—広島医師会, 2009; 383: 3-8

原著

体腔液細胞診におけるスポイトを用いたセルブロック作製法とその有用性について

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 検査科¹⁾ 同病理診断科²⁾
比嘉奈津美¹⁾ 金城 光幸¹⁾ 仲村 望¹⁾ 松本 美穂¹⁾
新垣 善孝¹⁾ 長嶺利恵子¹⁾ 野島 満¹⁾ 仲里 巖²⁾

【内容抄録】

体腔液細胞診においては良・悪の鑑別や悪性の場合には原発巣の推定が求められることが多い。生検組織が得られない場合がほとんどであり細胞診が最終診断となることが多く、セルブロックによる免疫染色や遺伝子学的検索の必要性は高まっている。また、近年増加してきている悪性中皮腫の診断にも免疫染色は必須である。セルブロックの作製法には種々の方法があるが、今回我々が考案したスポイトを用いたセルブロック作製法を紹介する。スポイト法は沈渣の回収やH E染色標本像及び免疫染色の結果が良好であり、また、操作が簡便で特別な器具を必要としないのでコスト的にも日常業務に有益であると思われる。

Key words : cell block, manufacture method, dropper, body cavity fluid cytology

はじめに

近年、細胞診の目的は悪性細胞の検出だけでなく、組織型の推定や原発巣の推定、また、化学療法に感受性の高い癌や、分子標的薬療法が期待できる癌の検索等が可能となってきた。体腔液細胞診においては、生検組織が得られないため細胞診が最終診断となることが多く、また近年増加してきている悪性中皮腫の診断にあたっては免疫染色が不可欠となっている。その上でセルブロック法の必要性かつ重要性は高まっており、細胞診標本に加えてセルブロック標本を併用することでより診断精度の向上につながると考えられる。セルブロックの作製法には種々の方法¹⁻⁴⁾があるが、今回我々が考案した「スポイトを用いたセルブロック作製法」を紹介する。

方法

スポイトを用いたセルブロック作製法を図1及び以下に示す。

- (1) 沈渣材料に10%緩衝ホルマリンを約0.5~1 ml 入れて混和し、スポイトで全量吸い取る。
- (2) スポイトを逆さにし、先端部を持って振り、つまみ部分に沈渣物を落とす。
- (3) スピッツ管に入れて遠心後（スポイトの先端が遠心機に蓋に当たる時は先端を少し切る）、翌日まで静置し固定する。
- (4) 翌日、スポイトのつまみ部分の沈渣とホルマリン液の境界部分から使用済みのマイクローム用替刃を利用して切り離す。

Manufacture method and benefit of cell block using dropper in body cavity fluid cytology

Natsumi Higa (CT)¹⁾
Mitsuyuki Kinjo (CT)¹⁾
Nozomi Nakamura (CT)¹⁾
Miho Matsumoto (CT)¹⁾
Yoshitaka Arakaki (CT)¹⁾
Rieko Nagamine (CT)¹⁾
Mitsuru Nojima (CT)¹⁾
Iwao Nakazato (MD)²⁾

1) Division of clinical laboratory

2) Division of diagnostic pathology

Okinawa prefectural nanbu medical center and children's medical center

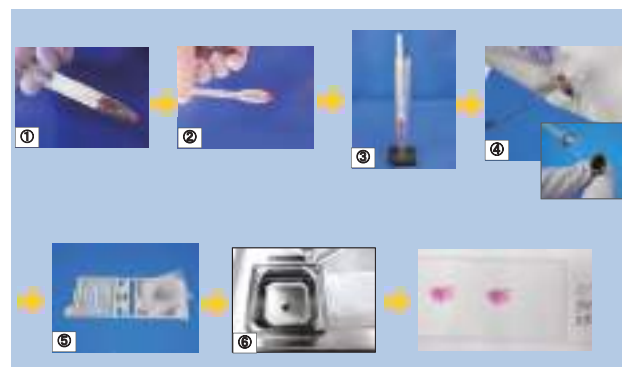


図1 当院における、スポイトを用いたセルブロック作製法の工程

遠心後に10%緩衝ホルマリンを入れた沈渣材料をスポイトのつまみ部分に落として固定する。

翌日、スポイトのつまみ部分の沈渣とホルマリン液の境界部分からメスで切り離して、自動包埋装置にセットする。

(5) 切り離した沈渣部分をサンプルパックに入れて自動包埋装置にセットする。

(6) 翌日、包埋皿に沈渣物を出して、組織切片同様にパラフィンブロックを作製する（通常、沈渣物は固形化してスポイトから自然に離れるが、離れにくい場合はスポイトごと包埋しても薄切可能である）。

上記の方法にて作製したHE染色標本を写真1に示す。固定、染色性ともに良好と思われる。

症例提示

症例1：80歳代の女性。材料は腹水。主訴は腹部膨満感、呼吸苦。通常の細胞診標本では、著明に核腫大かつクロマチン増量し、粘液を伴った異型細胞が散見された。セルブロック標本では、赤血球を背景として、著しく腫大し明瞭な核小体と広い細胞質を有する腫瘍細胞がリンパ球や好中球と共に観察され腺癌が疑われた（写真2）。原発巣推定の目的で免疫染色を行ったところ、上皮マーカーであるBer-EP4(+), カルレチニン(-), D2-40(-), CK7(+), CK20(-), WT-1(+), ER(-), p53(-)の結果となり、卵巣癌の high grade serous adenocarcinoma として矛盾しない結果と診断された（写真3）。

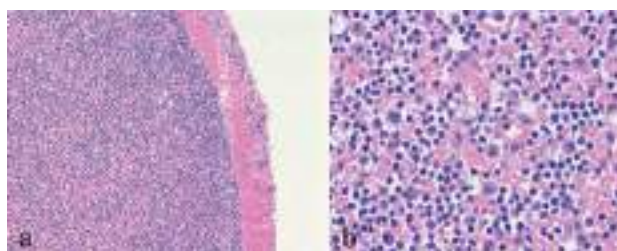


写真1 セルブロックのHE染色 a：×10 b：×40
固定、染色性ともに良好である。

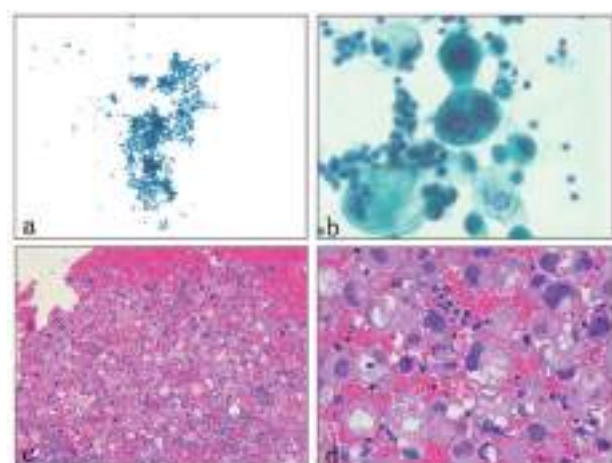


写真2 症例1 87歳女性 腹水
a：PAP染色×10 b：PAP染色×40
c：セルブロックHE染色×10
d：セルブロックHE染色×40

赤血球を背景に、著明に核腫大・クロマチン増量し、粘液を伴った異型細胞がリンパ球や好中球などの炎症細胞と共に散見される。

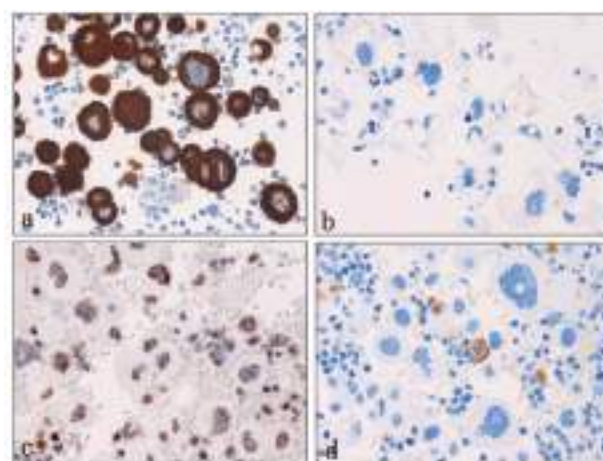


写真3 症例1の免疫染色
セルブロックを用いて免疫染色を行った結果、CK7陽性(a), CK20陰性(b), WT-1陽性(c), Calretin陰性(d)を示し、原発は卵巣癌と診断された。

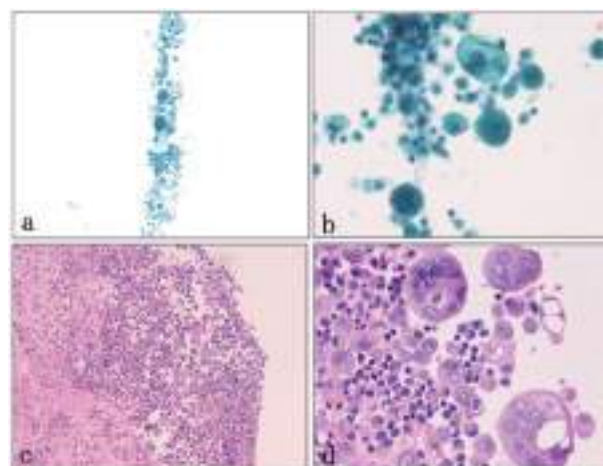


写真4 症例2 80歳男性 胸水
a：PAP染色×10 b：PAP染色×40
c：セルブロックHE染色×10
d：セルブロックHE染色×40

リンパ球を主体とした血性背景に、N/C比の高い細胞が多数散見され、多核細胞も認められる。

症例2：80歳代の男性。材料は右胸水。主訴は右背部の鈍痛。

通常の細胞診標本ではN/C比の高い異型細胞が多数散見され、多核細胞も認められる（写真4）。悪性中皮腫と低分化腺癌の鑑別目的で、セルブロックを用いて免疫染色を行ったところ、カルレチニン(+), WT-1(+), Glut-1(+), CK5/6(+), D2-40(-), Ber-EP4(-), TTF(-)の結果となり、悪性中皮腫の可能性が高いと診断された（写真5）。

まとめ

現在我々は、胸腹水検体のセルブロック作製にあたってはスポイトを用いた遠心法で行っており、その他の細胞診の液状検体や骨髓穿刺のクロット検体においては、

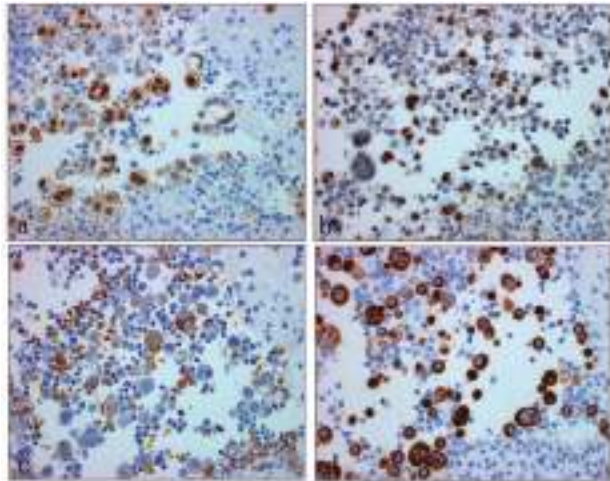


写真5 症例2の免疫染色

セルブロックを用いて免疫染色を行った結果、Calretinin陽性(a)、WT-1陽性(b)、Glut-1陽性(c)、CK5/6陽性(d)を示し、悪性中皮腫の可能性が高いと診断された。

濱川らの方法⁵⁾をプラスチックスピッツ管で代用して作製している。

我々が考案した「スポイトを用いたセルブロック作製法」はHE染色標本及び免疫染色標本ともに良好で、手技が非常に簡便であり、特別な器具を必要としないので日常業務に有益であると思われる。また、細胞診処理後の検体にホルマリンにて固定を施しているため、数日間保存が可能であり、細胞診鏡顕後に必要に応じてセルブロック作製へと進めているという点で、非常に効率的であると思われる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Body cavity fluid cytology is an effective tool for detection of malignant cells and estimation of primary tumor situ. Cytology is often the final diagnosis, because biopsy cannot be collected in body cavity in many cases. Therefore, the need for immunostaining and genetic search using cell block specimens is increasing. Immunostaining is also essential for correct diagnosis of malignant mesothelioma. We know some of the cell block manufacture method, but this time, we introduced the method of manufacture the cell block using the dropper in body cavity fluid cytology we have devised. In our cell block, the recovery rate of sediment was high, and the stainability of hematoxylin-eosin staining and immunostaining was clean. In addition, the operation is very simple and cost is low because special equipment is not required. We think that it is suitable for routine work.

【参考文献】

- 1) 伊藤仁, 宮嶋葉子, 長村義之. セルブロック作製法と病理, 細胞検査への応用. 検査と技術 2002;30(13):1387~1390
- 2) 牛島友則. 細胞診断および免疫染色に有用な cell block 標本の作製法, 検査と技術 2005;33(1):19~26
- 3) 神谷誠, 竹崎悌二, 宮澤雄一・他. グルコマンナンを用いたセルブロック作製法. 病理と臨床 2006;24(8):871~875
- 4) 田中正純, 平本直美, 光清由美子・他. スポイトを用いた新しいセルブロック作製法. 日臨細胞広島会誌 2009;30:42~47
- 5) 濱川真治, 柏崎好美, 櫻井勉・他. クライオバイアルを用いた簡易セルブロック法. 病理技術. 2006;69:18~19

原著

当院での子宮肉腫，子宮癌肉腫における異型細胞の出現様式についての検討

飯塚病院 産婦人科¹⁾ 中央検査部²⁾ 病理科³⁾
近藤 晴彦¹⁾ 小柳 貴裕¹⁾ 藤 庸子¹⁾ 山本 広子¹⁾ 今岡 咲子¹⁾
井上佳奈子²⁾ 平木 由佳³⁾ 大屋 正文³⁾ 江口 冬樹¹⁾ 辻岡 寛¹⁾

【内容抄録】

目的 子宮肉腫および子宮癌肉腫症例において細胞診での異型細胞の出現様式を検討し，臨床経過における異型細胞出現の臨床的意義を評価した。

方法 2010年1月より2017年5月までに当院で診断治療を行った子宮肉腫，子宮癌肉腫計22例から，子宮頸部細胞診，子宮内膜細胞診，腹水細胞診，腔断端細胞診などの細胞診を再検討した。細胞診で認められた異型細胞が癌腫由来か肉腫由来かなど出現様式を評価し，その結果と症例の臨床経過とを比較検討した。

成績 子宮肉腫13例，子宮癌肉腫9例のうち子宮肉腫2例，子宮癌肉腫7例に細胞診で異型細胞を認めた。子宮癌肉腫での細胞診陽性例は6例が腺系異型細胞の検出のみであったが，1例は子宮頸部細胞診と腔断端細胞診から肉腫由来の異型細胞を認めた。子宮肉腫2例，子宮癌肉腫1例に肉腫由来の異型細胞を認めたが，3例とも予後不良であった。

結論 子宮肉腫および子宮癌肉腫の細胞診において，肉腫由来の異型細胞の出現はまれであった。肉腫由来の異型細胞を認めた症例は予後不良であり，肉腫由来の異型細胞の出現が予後不良の推定指標になりうることを示唆された。

Key words : uterine sarcoma, carcinosarcoma, sarcomatous atypical cells, other malignant, adenocarcinoma

はじめに

子宮肉腫および子宮癌肉腫の予後は不良であり^{1, 2)}，治療に向けての早期診断が求められる。しかしこのような間葉系の悪性腫瘍の中には術前診断が困難な症例もあり，病理組織診，細胞診で検出できない症例も多い。上皮系悪性腫瘍に比べ子宮肉腫および子宮癌肉腫では細胞診で肉腫由来の異型細胞が検出されるのはまれであるとされている^{3, 4)}。

組織診に比べ簡便であるとされる細胞診での早期診断が予後の改善のために有用であると考えられる。しかし

臨床経過と細胞診との関連を評価した報告は少ない。今回子宮肉腫および子宮癌肉腫症例において細胞診での異型細胞の出現様式を検討し，臨床経過と合わせて臨床的意義を評価した。

対象および方法

2010年1月より2017年5月まで当院で診断治療を行った子宮肉腫および子宮癌肉腫症例計22例を対象にした。それらの症例において術前に施行した子宮頸部擦過細胞診や子宮内膜細胞診，術中の腹水細胞診，術後の腔断端擦過細胞診などの細胞診を再検討した。鏡検での細胞像から，異型細胞が上皮系の癌腫由来のものか，または間葉系の肉腫由来のものであるかといった出現様式をあらためて評価した。細胞診での上皮系の癌腫細胞（類内膜癌）と間葉系の肉腫細胞（平滑筋肉腫）との主な鑑別点を表1にまとめた。細胞診の結果と症例の臨床経過を診療録から後方視的に検討し，特に症例の予後と細胞診での出現様式とを比較検討した。累積生存率はKaplan-Maier法により算出し，Wilcoxon's testを用いて生存率を比較検討した。

結果

子宮肉腫および子宮癌肉腫，合計22例において，全症例で何らかの形で細胞診を施行していた。子宮頸部細胞診が22例中11例，子宮内膜細胞診が22例中7例，手術施行例で術中に採取した腹水細胞診が18例，子宮摘出後の

Evaluation of the patterns of atypical cells in cytological findings and the clinical significance in uterine sarcoma and uterine carcinosarcoma.

Haruhiko KONDO (M.D.)¹⁾
Takahiro KOYANAGI (M.D.)¹⁾
Yoko TO (M.D.)¹⁾
Hiroko YAMAMOTO (M.D.)¹⁾
Sakiko IMAOKA (M.D.)¹⁾
Kanao INOUE (C.T., I.A.C.)²⁾
Yuka HIRAKI (M.D.)³⁾
Masahumi OOYA (M.D.)³⁾
Fuyuki EGUCHI (M.D.)¹⁾
Hiroshi TSUJIOKA (M.D.)¹⁾

- 1) Department of Obstetrics and Gynecology, Iizuka Hospital
- 2) Department of Clinical Central Laboratory, Iizuka Hospital
- 3) Department of Pathology, Iizuka Hospital

表1 本研究での上皮系癌細胞（類内膜癌）と間葉系肉腫細胞（平滑筋肉腫）との主な鑑別点

	類内膜癌 (上皮系癌細胞)	平滑筋肉腫 (間葉系肉腫細胞)
細胞形状	円形～類円形 細胞質淡明	楕円形、紡錘形 細胞質顆粒状
核構造	比較的小型 核縁肥厚 クロマチン粗顆粒状 核重積	比較的大型 核縁不整 クロマチン細顆粒状 不定形核
細胞出現態度	腺様構造、乳頭状 集塊状、不整形突出	孤立散在性 裸核状

腔断端細胞診も18例に施行していた。また鼠径リンパ節に転移を認めた子宮肉腫の症例1例に鼠径リンパ節の穿刺吸引細胞診を施行していた。

その結果、何らかの細胞診異常を認めた症例が計9例(40.9%)あり、そのうち6例は子宮癌肉腫症例の上皮性の癌腫成分である腺系の異型細胞のみが検出された。間葉系の肉腫由来の異型細胞は計3例(13.6%)しか検出されなかった(図1)。そのうち1例は子宮癌肉腫症例で、術前の子宮頸部細胞診および術後の腔断端細胞診で肉腫由来の異型細胞を認めたが、手術中に採取した腹水細胞診で上皮系の癌腫成分である腺系の異型細胞も検出された(表2、症例1)。

施行部位別に判定結果を検討したところ、間葉系の肉腫由来の異型細胞は子宮頸部細胞診、腹水細胞診、腔断端細胞診でそれぞれ1例ずつ検出された(図2)。子宮頸部細胞診では11例施行中5例に異型細胞を認めたが、1例 Adenocarcinoma, 3例 AGC の上皮系腺系異型細胞に対し、間葉系の肉腫由来の異型細胞は1例認められ、Other Malignant と判定した。腹水細胞診は手術施行例18例中4例陽性であったが、そのうち3例は子宮癌肉腫の上皮系の腺癌細胞を認めたが、1例に子宮肉腫の症例で間葉系の肉腫由来の異型細胞を認め、陽性と判定した。腔断端細胞診では子宮癌肉腫の腔断端再発例1例に間葉系の肉腫由来の異型細胞を認めた。今回の検討では子宮内膜細胞診では子宮癌肉腫3例に上皮系の腺癌細胞を認めたが、肉腫由来の異型細胞の検出例はなかった。

異型細胞が検出された症例計9例のうち、間葉系の肉腫由来の異型細胞が検出されたのは子宮癌肉腫1例、子宮肉腫の平滑筋肉腫の2例であった(表2)。

表2の症例1は子宮癌肉腫IV期の症例で、主病変は筋腫分娩のように子宮頸部から突出し壊死をきたしていた(写真1a)。腫瘍の大部分が核の大小不同が著明で核異型が強い間葉系の腫瘍細胞から構成されていた(写真1b)が、子宮内膜の一部に腺管構造を有した類内膜癌の組織を認めた(写真1c)。免疫染色では類内膜癌で AE1/AE3, CAM5.2 が陽性, Vimentin, αSMA, desmin, S-100, CD10 が陰性であり, MIB-1 index 60% であるのに対し, 間葉系の腫瘍細胞では Vimentin が陽性(写真1d), AE1/



図1 子宮肉腫, 子宮癌肉腫での細胞診判定結果

表2 子宮肉腫, 子宮癌肉腫での細胞診で異型細胞が検出された症例の一覧

症例	性別	施行部位	子宮頸部細胞診	子宮肉腫細胞診	腹水細胞診	腔断端細胞診	子宮癌肉腫細胞診	予備
1	女	子宮癌肉腫	Adenocarcinoma (Other malignant)	高悪性	Adenocarcinoma (Sarcoma)	Adenocarcinoma (Sarcoma)	Adenocarcinoma (Sarcoma)	WHO 44a
2	女	平滑筋肉腫	本癌行	本癌行	Negative (Sarcoma)	Negative	Negative	WHO 13Ma
3	女	平滑筋肉腫	本癌行	Negative	本癌行	本癌行	High-grade (Sarcoma)	WHO 13Ma
4	女	子宮癌肉腫	AGC	Adenocarcinoma (Sarcoma)	Negative	Negative	Negative	WHO 44a
5	女	子宮癌肉腫	本癌行	Adenocarcinoma (Sarcoma)	Negative	Negative	Negative	WHO 13Ma
6	女	子宮癌肉腫	AGC	本癌行	Adenocarcinoma (Sarcoma)	本癌行	Other 24a	WHO 44a
7	女	子宮癌肉腫	本癌行	本癌行	Adenocarcinoma (Sarcoma)	Negative	WHO 44a	WHO 44a
8	女	子宮癌肉腫	Adenocarcinoma (Sarcoma)	本癌行	Negative	Negative	WHO 13Ma	WHO 13Ma
9	女	子宮癌肉腫	AGC	本癌行	本癌行	本癌行	WHO 13Ma	WHO 13Ma

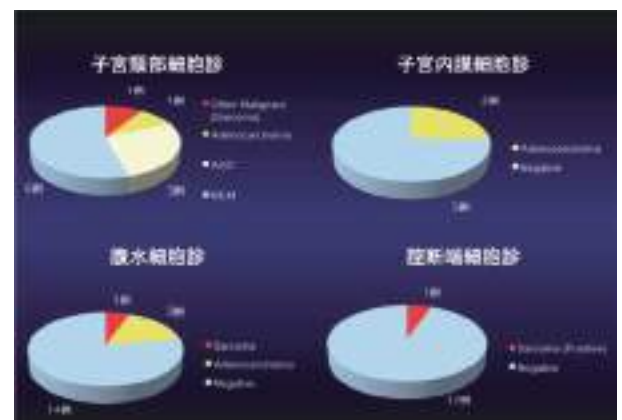


図2 子宮肉腫, 子宮癌肉腫での施行部位別細胞診判定結果

AE3, CAM5.2, αSMA, desmin, S-100, CD10が陰性であり, MIB-1 index 50%であった。この症例は術前に施行した子宮頸部細胞診でほとんどが壊死に陥った細胞の中にわずかに紡錘形の肉腫由来と思われる異型細胞を認め、Other malignant と診断した(写真2a)。手術を施行した際の腹水からは円形～楕円形の腫瘍細胞の集塊を多数認め、上皮性の腺癌細胞で陽性と診断した(写真2b)。本症例は腔断端に再発腫瘍を認めたが、同部位からの擦過細胞診では、多数の紡錘形の異型細胞が孤立散在性もしくは一部に集塊を形成し、肉腫由来の腫瘍細胞と診断した(写真2c, 2d)。

表2の症例2は子宮肉腫の疑いで手術を施行した症例であり、摘出子宮には充実性で硬い筋腫様の腫瘍を認め

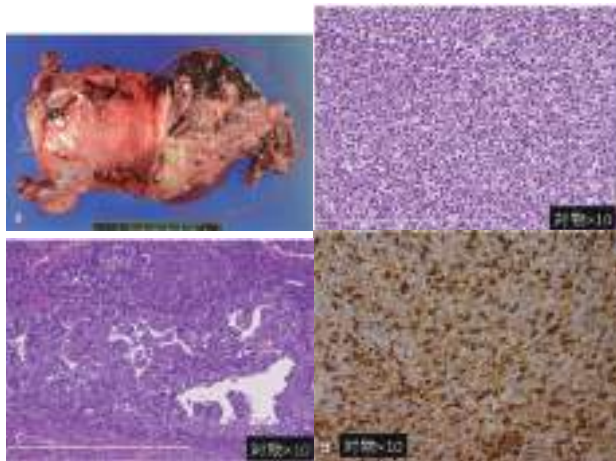


写真1 表2症例1

- a; 摘出子宮の肉眼像
子宮頸部から壊死を伴った腫瘍が(○)が筋腫分娩のように突出していた。
- b; 腫瘍の組織像(HE染色×10)
大部分が間葉系の腫瘍細胞から構成されており、平滑筋肉腫の所見であった。
- c; 子宮内膜の組織像(HE染色×10)
一部上皮性の腫瘍細胞が腺管構造を形成し増殖し、類内膜癌の所見であった。
- d; 腫瘍の組織像(Vimentin免疫染色×20)
間葉系の腫瘍細胞はVimentin陽性であった。

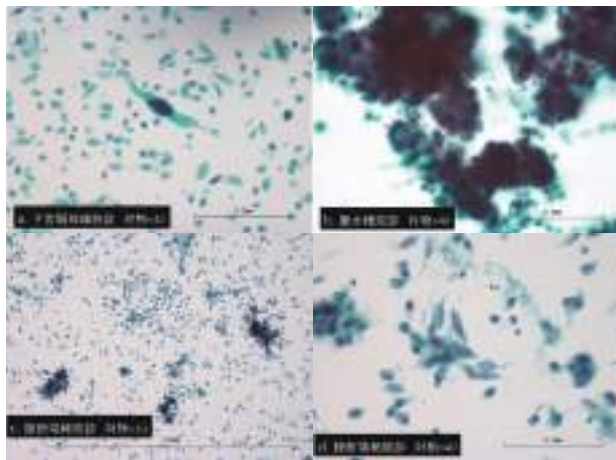


写真2 表2症例1の細胞診所見

- a; 子宮頸部細胞診 わずかに紡錘形の肉腫由来と思われる腫瘍細胞を認めた。(Pap染色 対物×40)
- b; 腹水細胞診 円形～楕円形の腫瘍細胞が結合し、乳頭状に配列しており、腺癌細胞と判定した。(Pap染色 対物×40)
- c, d; 再発時の腔断端細胞診 壊死性背景に多数の紡錘形の異型細胞を認め、肉腫の再発と考えられた。(Pap染色 c. 対物×10, d. 対物×40)

たが、割面で壊死をきたした部分も認められた(写真3a)。腫瘍の病理組織像は紡錘形の細胞が柵状に配列し、核分裂像を多数認め、凝固壊死も認められ、平滑筋肉腫と診断した(写真3b, 3c)。腫瘍細胞の免疫染色ではVimentin, α SMA(写真3d), desmin, CD10が陽性, AE1/AE3, S-100が陰性であり、MIB-1 index 45%であった。術中に施行された腹水細胞診では核クロマチンが濃染した異型細胞

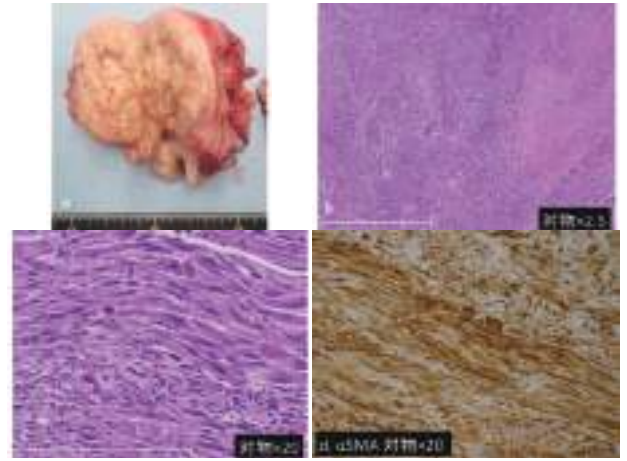


写真3 表2症例2

- a; 摘出子宮の肉眼像
子宮筋腫と思われたが、割面で腫瘍内部に壊死を認めた。
- b, c; 腫瘍の組織像(HE染色 b. 対物×2.5倍, c. 対物×20倍)
紡錘形の間葉系の腫瘍細胞がびまん性に認められ、一部に凝固壊死を認め、平滑筋肉腫の所見であった。
- d; 腫瘍の組織像(α SMA免疫染色 対物×20倍)
腫瘍細胞は α SMA免疫染色で陽性であった。

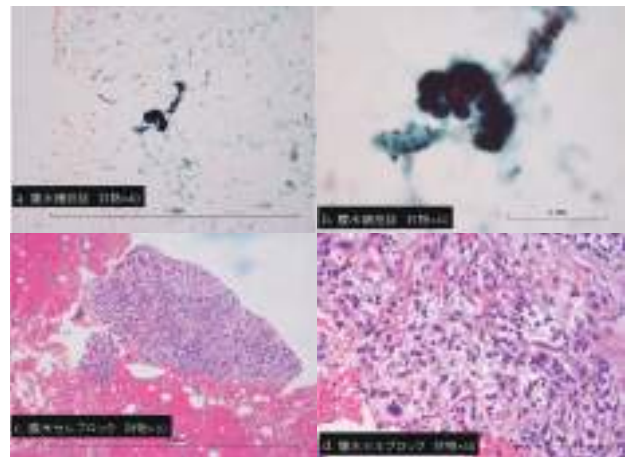


写真4 表2症例2の腹水細胞診および腹水セルブロック

- a, b; 核クロマチンが濃染した異型細胞の集塊をわずかに認めた。
(Pap染色 a. 対物×10, b. 対物×40)
- c, d; 異型細胞は紡錘形の肉腫由来と考えられた。
(HE染色 c. 対物×10, d. 対物×40)

胞の集塊がわずかに認められた(写真4a, 4b)。細胞量が少なく凝集しており、セルブロックを作成して評価したところ、異型細胞は紡錘形であり(写真4c, 4d)、肉腫由来の腫瘍細胞とみなした。

表2の症例3は骨盤内を占拠する子宮腫瘍で開腹根治手術困難とした症例で、腫大した鼠径リンパ節の組織像から平滑筋肉腫と診断し(写真5a)、最終診断を子宮肉腫IV期とした。腫瘍細胞の免疫染色では α SMA(写真5b), desminが陽性, AE1/AE3, S-100, c-kitが陰性であり、MIB-1 index 30%であった。組織診施行前に鼠径リンパ節穿刺吸引細胞診を施行したが、腫瘍細胞のほとんどが

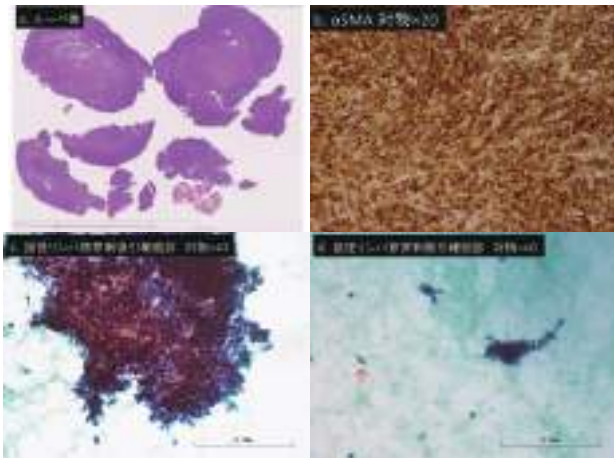


写真5 表2症例3の鼠径リンパ節の生検の組織所見および穿刺吸引細胞診所見

- a; リンパ節の組織所見. 平滑筋肉腫の転移 (HE 染色 ルーベ像)
- b; リンパ節の組織所見. (αSMA 免疫染色 対物×20倍) 腫瘍細胞は αSMA 免疫染色で陽性であった.
- c, d; 穿刺吸引細胞診所見. ほとんどが裸核状のクロマチン濃染した腫瘍細胞で, 上皮様の結合を有するようには見えたが, 孤立性にある腫瘍細胞は紡錘形で平滑筋肉腫に典型的な腫瘍細胞であった (↑). (間葉系細胞 Pap 染色 c; 対物×40 d; 対物×100)

裸核状のクロマチン濃染した腫瘍細胞で, 上皮様の結合を有するようには見えたが, 孤立散在性にある腫瘍細胞を注意して鏡検すると, 紡錘形の形態であり平滑筋肉腫に典型的な腫瘍細胞であった (写真5c, 5d).

臨床経過では計22例中8例が再発病変なく経過しているが, その中で6例は経過観察中の細胞診で異型細胞を認めず陰性であった. 術前細胞診陽性で再発なく経過した2例は, 診断がいずれも子宮癌肉腫で, 術前の子宮頸部擦過細胞診もしくは子宮内膜細胞診で上皮系の腺系異型細胞を認めたが, 間葉系の肉腫由来の異型細胞は認められなかった. また間葉系の肉腫由来の異型細胞を認めた症例1~3の3例は臨床進行期ⅢB, IV期の進行例であったが, いずれも予後不良であった (表2). 臨床経過について肉腫由来の異型細胞, 腺系異型細胞とでわけて予後を比較したが, 肉腫由来の異型細胞が検出された群では有意に予後不良であった (図3).

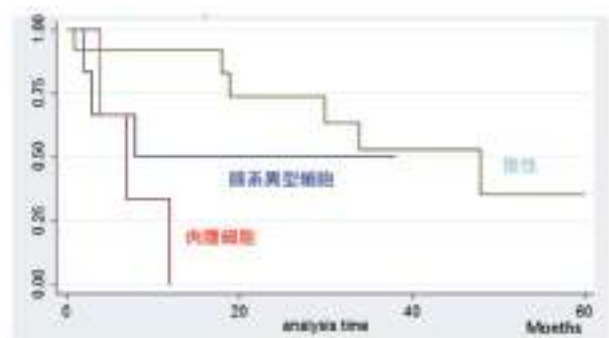


図3 子宮肉腫, 子宮癌肉腫での検出された異型細胞の出現形態毎の生存曲線

考察

子宮肉腫は子宮体部悪性腫瘍全体の8%を占める腫瘍であり⁵⁾, 子宮肉腫の約半数は癌肉腫 (Carcinosarcoma) で残りの大部分を平滑筋肉腫 (Leiomyosarcoma), 以下子宮内膜間質肉腫 (Endometrial stromal sarcoma), 腺肉腫 (Adenosarcoma) が占めている^{1, 6)}. 子宮肉腫, 子宮癌肉腫は子宮体癌の中でも低分化型類内膜癌と同様の細胞性格と進展様式を示すと考えられており, この腫瘍の手術や術後療法では子宮体癌に準じた方針をとる傾向にある. しかし子宮腫瘍の中でも子宮肉腫, 子宮癌肉腫は治療に抵抗性を示しその予後は極めて不良である^{1, 2)}. Villena-Heinsen は子宮癌肉腫21例の検討を行い5年生存率は異所性癌肉腫で8.3%, 同所性癌肉腫で11.1%と報告している⁷⁾. 矢内原らは子宮癌肉腫の予後因子として癌腫および肉腫成分の病理組織亜型との相関について, 癌組織亜型が類内膜癌でかつ肉腫組織亜型が同所性である症例は, それ以外の組み合わせの症例に比較して有意に予後良好であったと述べている⁸⁾.

子宮肉腫, 子宮癌肉腫の予後は手術時の進行度が最も関連があるとされ^{1, 2, 6)}, 予後の改善のためには正確かつ速やかな術前診断が必要である. しかし子宮肉腫, 子宮癌肉腫の組織診や細胞診による術前診断は困難であり, 特に平滑筋肉腫は通常筋層内に発生するため, 組織診では異常が出にくいとされている. 組織診よりも簡便であるとされる細胞診であるが, 同様の原因から検出率が低い. 筋層内に発生する子宮肉腫の術前病理診断のために経子宮頸管的針生検や捺印細胞診を施行する試みも行われており^{9, 10)}, 筆者も前施設において子宮内膜間質肉腫の腋窩リンパ節転移に対し, 穿刺吸引細胞診で診断に至った症例を報告した¹¹⁾. 今回の症例3でも穿刺吸引細胞診で肉腫由来の異型細胞を認めており, 少ない細胞を検出するための工夫も検出細胞の少なさから必要であると思われる.

肉腫由来の異型細胞の特徴は, 1) 孤立散在性に出現する, 2) 核縁が菲薄でクロマチンの付着や肥厚を認めない, 3) クロマチンは細顆粒状で不均等な凝集像がない, 4) 核型は不整で切れ込みや脳回様などの不規則な陥入がみられることがある, 5) 核小体の腫大や数の増加がみられることがある, などであった^{4, 12, 13)}. 今回の検討でも同様な所見が肉腫由来の異型細胞には認められた. 肉腫由来の異型細胞の出現はまれであり, 子宮癌肉腫の転移巣には組織学的に癌腫, 肉腫の両者を認める場合もあるが癌腫のみを認めることが最も多いとも報告されている¹⁴⁾. 肉腫由来の異型細胞の細胞診による評価はいまだに困難ではあるものの, このような細胞の特徴を念頭におきながら診断することで診断率の向上に寄与するとみられる.

非上皮性腫瘍細胞が体腔液に出現することはまれであり, 肉腫では3~6%にすぎないとされている¹⁵⁾. 体腔液中で肉腫由来の腫瘍細胞は本来の典型的な腫瘍細胞と

異なった形態で発見されることも多く、本検討でも腹水中に認められた肉腫由来の異型細胞は、凝集して上皮様集塊を呈しており、セルブロックを作成して確定診断を行った。体腔液の細胞診のみでは正確な診断は困難であり、詳細な臨床情報が必要であるとされる¹⁶⁾。

今回の肉腫由来の異型細胞を認めた症例はいずれも予後不良であり、肉腫由来の異型細胞の出現が予後不良因子になりうるとみられる。子宮癌肉腫において悪性性格を決定するのは癌腫ではないかとされる報告もあるが¹⁷⁾、肉腫においてどの組織の出現が予後不良因子となるのかは十分にわかっていない。症例を積み重ねて詳細に臨床経過を検討することで、異型細胞の出現形態からの予後の予測につながっていくものと思われ、臨床へのフィードバックに期待したい。

謝辞

発表にあたり、飯塚病院産婦人科の後藤麻木医師、深見達弥医師、遠山篤史医師、稲村真世医師、安藤美穂医師、中央検査部の桑岡勲技師長、川嶋大輔技師、上原俊貴技師、金谷直哉技師に謝辞を述べる。

Summary

Objective: We examined the patterns of atypical cells from cytological findings in cases of uterine sarcoma and uterine carcinosarcoma. We then reviewed the clinical significance of these patterns over the clinical course.

Materials & Methods: We reexamined the cervical, endometrial, ascites and vaginal stump cytologies from 22 cases of uterine sarcoma/uterine carcinosarcoma that were diagnosed and treated in our hospital from January 2010 to May 2017. We then evaluated appearance patterns (e.g. whether the atypical cells were derived from carcinoma or sarcoma) and compared them with the clinical course of the cases.

Results: Atypical cells were found in 2 of 13 cases of uterine sarcoma, and in 7 of 9 cases of uterine carcinosarcoma. Sarcomatous atypical cells were found only in one case of carcinosarcoma by cervical cytology and vaginal stump cytology. Sarcomatous atypical cells were found totally in 3 cases, but all three cases had poor prognosis.

Conclusion: In cases of uterine sarcoma and uterine carcinosarcoma, the appearance of sarcomatous atypical cells was rare. In patients with sarcomatous atypical cells, the prognosis was poor and the appearance of sarcomatous atypical cells could be a factor of poor prognosis.

参考文献

- 1) 藤田宏行, 安達進, 紀川純三・ほか, 子宮肉腫の臨床病理学的検討—KGOG および平成14年度厚生労働省子宮肉腫研究班による retrospective study—, 産婦の進歩 2004; 56: 463~465.
- 2) Akahira J, Tokunaga H, Toyoshima, M, et al. Prognoses and prognostic factors of carcinosarcoma, endometrial stromal sarcoma and uterine leiomyosarcoma: A comparison with uterine endometrial adenocarcinoma. *Oncology* 2006; 71: 333~340.
- 3) 岡野滋行, 平井康夫, 梅澤聡・ほか, 子宮肉腫の術前細胞診断に関する検討. *日臨細胞誌* 1999; 38(6): 522~527.
- 4) 小林織恵, 梅澤 聡, 小林弥生子・ほか, 子宮癌肉腫の細胞学的検討と細胞診による術前診断の意義. *日臨細胞誌* 2008; 47(6): 430~436.
- 5) Brooks SE, Zhan M, Cote T, et al. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2,677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 204~308.
- 6) Sagae S, Yamashita K, Ishioka S, et al. Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. *Oncology* 2004; 67: 33~39.
- 7) Villena-Heinsen C, Diesing D, Fischer D, et al. Carcinosarcomas-A Retrospective analysis of 21 patients. *Anticancer Res.* 2006; 26: 4817~4823.
- 8) 矢内原臨, 山田恭輔, 高倉 聡・ほか: 子宮癌肉腫 17例の臨床病理学的検討. *産婦の実際* 2009; 58: 1243~8.
- 9) 喜納奈緒, 藤村正樹, 白井貴子ほか. 婦人科悪性腫瘍における穿刺吸引細胞診の有用性の検討. *日臨細胞誌* 2005; 44(1) 1~5.
- 10) Kawamura N, Ichimura T, Ito F, et al. Transcervical needle biopsy for the differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma. *Cancer* 2002; 94: 1713~1720.
- 11) 安田加奈恵, 近藤晴彦, 植田多恵子・ほか. 穿刺吸引細胞診にて診断できた子宮癌肉腫腋窩リンパ節転移の一例. *日臨細胞誌* 2013; 44: 89~94.
- 12) Massoni EA, Hajdu SI. Cytology of Primary and Metastatic Uterine Sarcomas. *Acta Cytol* 1984; 28: 93~100.
- 13) 松浦祐介, 柏村賀子, 菊次徹・ほか, 子宮体部癌肉腫の3例—内膜細胞診・捺印細胞診を中心に—. *日臨細胞誌* 1999; 38(5): 416~420.
- 14) Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, et al. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1990; 9(1): 1~19.
- 15) Abadi MA, Zakowski MF. Cytological features of sarco-

1) 藤田宏行, 安達進, 紀川純三・ほか, 子宮肉腫の臨

- mas in fluids. *Cancer*. 1998; 84: 71~76.
- 16) Wang X, Khoo US, Xue WC, et al. Cervical and peritoneal fluid cytology of uterine sarcoma. *Acta Cytol*. 2002; 46: 465~469.
- 17) McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2002 ; 12 (6): 687~90.

原著

孤立性線維性腫瘍／血管周皮腫の細胞像
～髄膜腫との比較検討～

福岡大学病院 病理部・病理診断科

西中村 恵輔 松本 慎二 相知 優子
小島 勝己 大石 朋子 鍋島 一樹

【内容抄録】

目的 孤立性線維性腫瘍／血管周皮腫 (Solitary fibrous tumor/Hemangiopericytoma : 以下 SFT/HPC) は全身諸臓器に発生する腫瘍である。頭蓋内領域においては、臨床的にも病理学的にも髄膜腫との鑑別が困難なことが多い。今回我々は、圧挫細胞診における SFT/HPC の細胞像について、髄膜腫との比較を中心とした形態学的検討を行ったので報告する。

対象と方法 SFT/HPC 4 例、線維性髄膜腫 4 例、異型髄膜腫 4 例の圧挫標本を用いた。画像解析ソフトを用いて核の形態計測を行い、これらの測定値を基に、核の長径／短径、真円度を算出した。また、裸核細胞の出現割合も併せて評価した。

結果・考察 SFT/HPC では、線維性髄膜腫に比べて核が正円形で、裸核細胞の出現頻度が高かった。しかし異型髄膜腫との鑑別においては、これらの所見に有意差はなく、線維状や多稜形の豊富な細胞質、シート状の上皮様集塊など典型的な髄膜腫の細胞所見を併せた観察が重要であった。

結語 頭蓋内発生 SFT/HPC と線維性髄膜腫との鑑別においては、核形や細胞質の形状、裸核細胞の出現頻度が異なる。これらの圧挫細胞診所見は、術中診断において鑑別が困難な両腫瘍の診断の有効な助けとなり得る。

Key words : intra cranial tumor, solitary fibrous tumor, hemangiopericytoma, meningioma, squash cytology

目的

孤立性線維性腫瘍 (Solitary fibrous tumor : SFT) は胸膜をはじめとする全身諸臓器に発生する比較的まれな腫瘍である¹⁾。本腫瘍は血管周皮腫 (Hemangiopericytoma: HPC) と共通した遺伝子異常を有する同一の腫瘍であることが分かり、現在では SFT/HPC として包括されている^{2,3)}。しかしながら、本腫瘍は軟部組織発生と中枢神経発生では臨床的に若干の相違がある。中枢神経発生においては、同一の腫瘍とされる本腫瘍の中でも、再発率が有意に異なるため、3 型に分けられている。即ち、Grade I の SFT phenotype, Grade II の HPC phenotype, Grade III の anaplastic HPC phenotype である。さらに、中枢神経発生 SFT/HPC と髄膜腫は臨床的に画像所見も酷

似することが多く、凍結切片のみによる術中診断では鑑別に苦慮することも多い。そこで今回我々は圧挫細胞診における SFT/HPC と髄膜腫との鑑別点を見出すことを目的として、線維性髄膜腫および異型髄膜腫との比較を中心に形態学的検討を行った。

対象

2004年～2017年までに、術中迅速診断時に圧挫細胞診を同時に作製した12症例 (SFT/HPC 4 例、線維性髄膜腫 4 例、異型髄膜腫 4 例) を用いた (表 1)。12例全症例において、術後のホルマリン固定標本による確定診断

表 1 症例

症例	性別	年齢	部位	術前診断	最終診断
1	男	46	大脳鎌	大脳鎌髄膜腫	SFT/HPC (Grade II)
2	女	70	眼窩	髄膜腫	SFT/HPC (Grade I)
3	男	60	側頭葉	側頭葉神経膠腫	SFT/HPC (Grade I)
4	男	41	前頭蓋底	嗅神経芽細胞腫	SFT/HPC (Grade I)
5	男	85	髄膜	後頭蓋髄膜腫	Fibrous meningioma
6	女	50	髄膜	テント髄膜腫	Fibrous meningioma
7	女	63	髄膜	テント髄膜腫	Fibrous meningioma
8	女	54	髄膜	大脳鎌髄膜腫	Fibrous meningioma
9	男	67	髄膜	髄膜腫	Atypical meningioma
10	男	82	頭頂葉	傍矢状洞髄膜腫	Atypical meningioma
11	女	67	テント上	テント髄膜腫	Atypical meningioma
12	男	63	脳硬膜	脳腫瘍	Atypical meningioma

Cytology of Solitary fibrous tumor/Hemangiopericytoma
— Comparison with Meningioma —

Keisuke NISHINAKAMURA (C.T.)
Shinji MATSUMOTO (C.T., C.M.I.A.C.)
Yuko OUCHI (C.T., I.A.C.)
Katsumi KOBATA (C.T., I.A.C.)
Tomoko OHISHI (C.T., I.A.C.)
Kazuki NABESHIMA (M.D.)

Department of Pathology, Fukuoka University Hospital

が得られており、SFT/HPC 4例に関しては、全例STAT6陽性であった。

検討項目

1) 出現様式

全ての症例において、腫瘍細胞集塊の大きさおよび細胞密度の比較を行った。また、背景に出現する裸核細胞の観察を行い、裸核細胞の出現頻度を200 μ m 平方当たりの単位面積でカウントし、1+: 10個未満, 2+: 10~30個, 3+: 30個以上と分類した(写真1)。

2) 核の形態計測

全ての症例のH.E.染色圧搾標本をVirtual microscope system (NanoZoomer 2.0-HT Hamamatsu Photonics)を用いてバーチャルスライド化した。次に、Tissue Studio v2.0 software (Definiens AG, Munich, Germany)を用いて、比較的平面的で核の形態計測が可能な任意の視野を無作為に抽出し、一症例につき500個以上の腫瘍細胞の核を対象に、核面積(S)、長径および短径、核周囲長(L)を計測した。これらの数値から、長径/短径比および真円度(正円係数 = $4\pi S/L^2$; 1に近いほど正円)を算出し、各々の計測値の群間における統計学的比較としてWilcoxonの有意差検定を行い $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

1) 出現様式

SFT/HPCでは大型の細胞集塊として出現し、集塊内での細胞密度が高かった。また、集塊内にはエオジンに好染する無構造物質が4例中3例に認められた(写真2)。線維性髄膜腫では、束状集塊を形成するものの、その細胞密度はSFT/HPCと比べて明らかに疎であった。一方で、異型髄膜腫ではSFT/HPCと同じく大型で細胞密度の高い集塊として出現しており、集塊の所見に明らかな差異は認められなかった(写真3)。しかし、背景には、境界不明瞭で線維状・多稜形の細胞質を有し、渦巻き状およびシート状構造を示す上皮様集塊が混在して観察さ

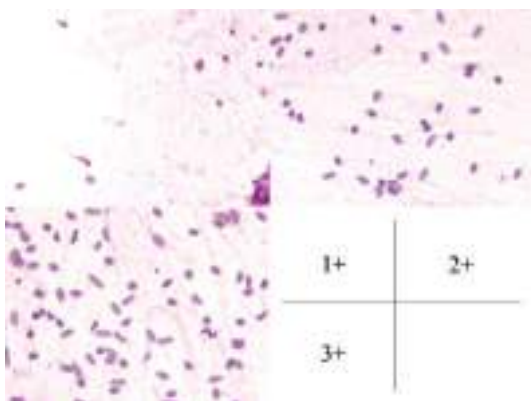


写真1 裸核細胞の出現頻度

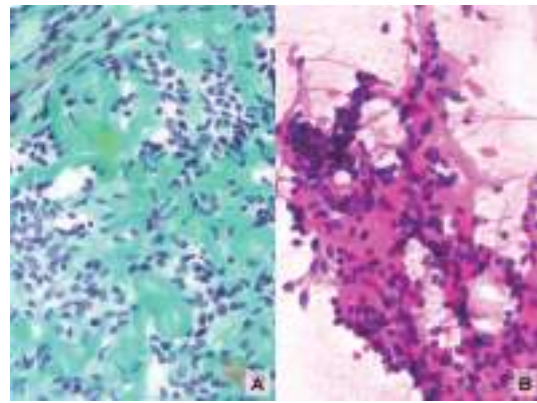


写真2 SFTに見られたエオジン好染性の無構造物質腫瘍細胞がループ状物質に纏わりつくような像が見られる。

A: Pap. $\times 20$, 症例3
B: H.E. $\times 20$, 症例4



写真3 SFT/HPCと異型髄膜腫における細胞集塊
A: SFT/HPC (H.E. $\times 4$, 症例1)
B: 異型髄膜腫 (H.E. $\times 4$, 症例10)

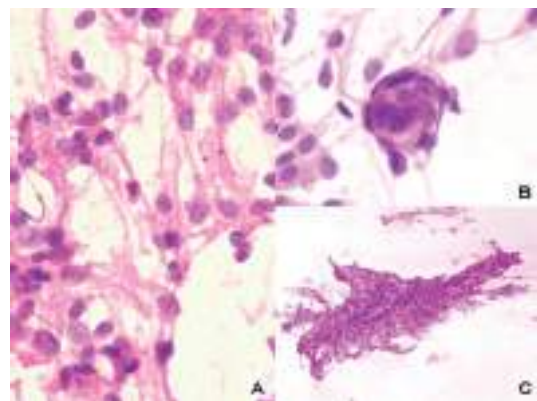


写真4 異型髄膜腫に見られた髄膜腫に特徴的な細胞所見

A: 線維状・多稜形の細胞質 (H.E. $\times 40$, 症例11)
B: 渦巻き状構造 (H.E. $\times 40$, 症例10)
C: シート状の上皮様集塊 (H.E. $\times 10$, 症例9)

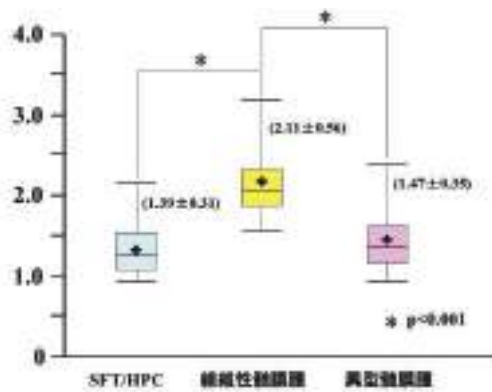


図1 長径／短径比の計測結果

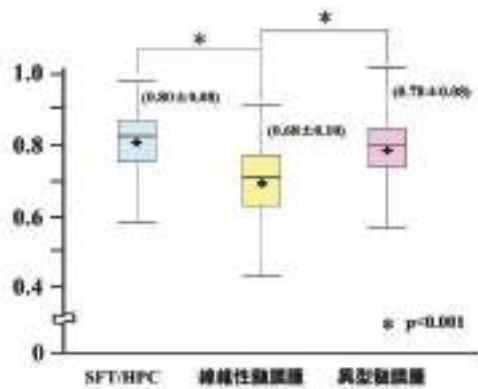


図2 真円度（正円係数）の計測結果

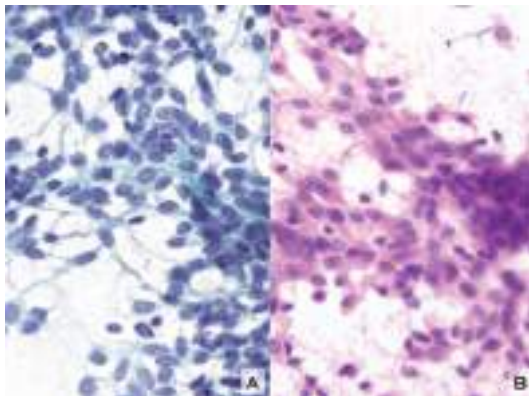


写真5 SFT/HPCと異型髄膜腫の核所見
A：SFT/HPC (Pap. ×40, 症例1)
B：異型髄膜腫 (H.E. ×40, 症例10)

れ(写真4), これらの細胞はSFT/HPCにおいては全例で認められなかった。次に, 裸核細胞の出現頻度を表2に示す。SFT/HPCでは全例3+で, 線維性髄膜腫では3例が1+, 1例が2+, 異型髄膜腫では2例が2+, 1+と3+が1例ずつであった。

2) 核の形態計測

長径／短径比においては, SFT/HPCは 1.39 ± 0.31 , 線維性髄膜腫では 2.11 ± 0.56 , 異型髄膜腫は 1.47 ± 0.35 であり, 線維性髄膜腫が他に比べ長楕円形の傾向を示すことに加え, 標準偏差の値が高いことから線維性髄膜腫は個々

表2 裸核細胞の出現頻度

	例数	出現頻度
SFT/HPC	1	3+
	2	3+
	3	3+
	4	3+
線維性髄膜腫	5	1+
	6	1+
	7	2+
	8	1+
異型髄膜腫	9	2+
	10	1+
	11	2+
	12	3+

の細胞間でのばらつきもあることが示唆された(図1)。真円度においては, SFT/HPCは 0.80 ± 0.08 , 線維性髄膜腫は 0.68 ± 0.10 , 異型髄膜腫は 0.78 ± 0.08 であり, SFT/HPCおよび異型髄膜腫の方が線維性髄膜腫に比べて正円形の核形態を示すことが分かった(図2, 写真5)。

考察

SFTは1931年にKlempererとRabin⁴⁾により, HPCは1942年にStoutとMurray⁵⁾によって報告された腫瘍であり, 全身諸臓器に発生する。中枢神経領域においては, 143例の頭蓋内SFTを報告したFargenらの報告⁶⁾によると, その大部分が円蓋部や小脳テントなどの硬膜に発生する。2016年のWHO分類より, これまで別の腫瘍として分類されてきたSFTとHPCは, 軟部組織発生と同様, 同一の腫瘍として包括されるようになったが, 両腫瘍の再発率の違いを含めた臨床像の相異から以下の3型に分類されている。Grade IのSFT phenotypeは通常良性とみなされ, 豊富な膠原線維, 低い細胞密度を特徴とし, 通常外科的切除のみで治療される。一方で放射線治療の適応となるGrade IIのHPC phenotypeおよびGrade IIIのanaplastic HPC phenotypeでは, より細胞密度が高く, 膠原線維が乏しく, 間質には樹枝状に分岐する壁の薄い血管, いわゆる“鹿の角状”血管(Staghorn vascular)が見られ, さらに10倍高視野で5個以上の核分裂像を認める場合にはGrade IIIと診断される^{2, 3)}。

近年の分子病理学的技術の発達により, SFT/HPCはNAB2 (NGFI-A binding protein 2) 遺伝子とSTAT6 (Signal transducer and transcription activator 6) 遺伝子の融合遺伝子を有することが分かった⁷⁾。それに伴って, STAT6が核内に発現し, それを免疫染色にて捉えることが診断に有用である。NAB2遺伝子とSTAT6遺伝子はいずれも12q13領域に存在し, その座位が近いためにFISH法による遺伝子転座の検出は困難であり, その証明はRT-PCR法により行われる。NAB2-STAT6融合遺伝子は検出するexonによっては感度が55%~100%とばらつきがあるが^{8, 9)}, 本融合遺伝子の証明は他の腫瘍との鑑別において特異度が高く, SFT/HPCの決定的な診断根拠となり得る。

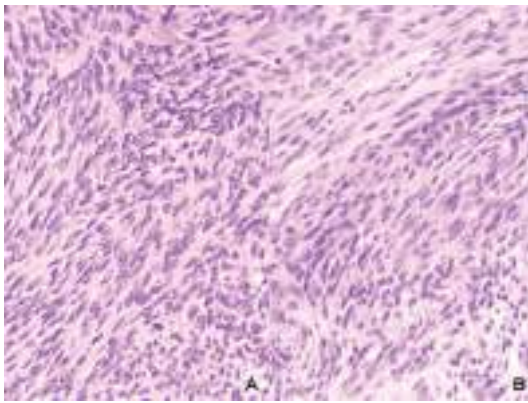


写真6 SFT/HPCと線維性髄膜腫の組織像
A：SFT/HPC (H.E. ×20, 症例1)
B：線維性髄膜腫 (H.E. ×20, 症例5)

表3 圧挫細胞診におけるSFT/HPCと髄膜腫の細胞所見の比較

	SFT/HPC	線維性髄膜腫	異型髄膜腫
腫瘍細胞の核密度	高い	低い	高い
核形	正円形	楕円形	正円形
腫瘍細胞の出現割合	高い	低い	やや高い
髄膜腫様所見	-	+	+
ループ様物質	+	±	-

中枢神経発生 SFT/HPC は形態学的に髄膜腫と酷似しており、両者の鑑別は困難で術中診断時に苦慮する事が多い(写真6)。特に SFT phenotype では好酸性の膠原線維性の基質増生を伴いながら紡錘形の腫瘍細胞が束状配列を示し増殖するため線維性髄膜腫との鑑別が問題となる²⁾。

今回の検討結果(表3)より、SFT/HPC と線維性髄膜腫では前者の方が裸核細胞の出現頻度が高く、腫瘍細胞の核がより正円形で均一であることが分かった。これらの所見に合わせて、細胞密度が高い場合には SFT をより疑う必要があると考えられた。一方、異型髄膜腫との鑑別においては裸核細胞の出現頻度に多少の差異を認めるものの、細胞密度および核の形状共に両者間に明らかな有意差は見られず、異型髄膜腫との鑑別においては更なる詳細な形態観察が必要であると考えられた。髄膜皮性(meningothelial type)に代表される典型的な髄膜腫では、結合性の強い上皮様の大小の細胞集塊が出現し、細胞質は合胞状で比較的広く、多稜形や紡錘形を示し、時に核内偽封入体が見られる。特に移行型髄膜腫においては、渦巻き状構造(whorl formation)が目立つ。このような髄膜腫に特徴的な細胞所見は、異型髄膜腫でも少なからず認められる。今回検討した異型髄膜腫4症例全てにお

いても、境界不明瞭で線維状・多稜形の細胞質を有し、渦巻き状およびシート状構造を示す上皮様集塊が観察され(写真4)、SFT/HPC においては全例で認められなかった。従って SFT/HPC と異型髄膜腫との鑑別においては上述の髄膜腫に特徴的な細胞所見の有無についての詳細な観察を併せることが重要と考える。

28例の四肢や後腹膜などの軟部組織発生 SFT の細胞像を報告した Tani らは、良性 SFT の細胞像として、細胞密度が高く、接着性の強い集塊を形成し、細胞間には膠原線維性間質の混在を認め、腫瘍細胞は細胞質に乏しく、種々の程度に裸核細胞が出現し、核は多形性に乏しいことが特徴と述べている¹⁰⁾。彼らはまた、胸膜発生 SFT でも軟部組織発生 SFT と同様の細胞像を示すことを強調しており、これらの所見は我々の検討結果とも合致し、発生部位に関わらない SFT に特徴的な細胞像といえる。更に、SFT/HPC に認められた無構造物質は、Tani らが述べている“Pink collagenous intracellular stroma”に一致すると思われ、また、荒川らが SFT の細胞学的特徴として挙げている“膠原基質に由来する不正な形状を呈する厚いループ状物質”と同様の細胞所見と考えられる¹¹⁾。今回我々の検討では SFT/HPC の4例中3例で認められ、腫瘍細胞がこのループ様物質に纏わりつくような所見が観察された(写真2)。残りの1例は、Grade II の HPC phenotype であり、膠原線維の乏しさを反映しているものとする。一方、線維性髄膜腫においても時にループ状物質に類似した膠原線維集塊を認めることがあるが、SFT のように腫瘍細胞が纏わりつく像は観察されず、また異型髄膜腫においては全例で観察されなかった。このような特徴的なループ状物質の存在は SFT 診断の一助となり得ると考える。

まとめ

中枢神経発生 SFT/HPC の細胞像について髄膜腫との比較を中心に報告した。SFT/HPC では細胞密度が高く、核形がほぼ正円形で、背景に多数の裸核細胞が出現することが特徴的である。しかし異型髄膜腫との鑑別においては、髄膜腫に特徴的な渦巻き状配列や多稜形の細胞質の有無などを加味した診断が必要である。

Summary

Objective: Solitary fibrous tumor/Hemangiopericytoma (SFT/HPC) is a rare tumor and occurs at many different sites. Since intracranial SFT/HPC is similar to meningioma in clinical, radiological and pathological findings, their differential diagnosis may be difficult especially in frozen sections. In this study, we performed the morphological analysis in these tumors to define the cytological characteristics of SFT/HPC in squash cytology.

Study Design: We used the squash cytology specimens

from intracranial SFT/HPC, fibrous meningioma, and atypical meningioma 4 cases each. The following parameters were evaluated : 1) cellularity of clusters and frequency of naked cells, 2) cytologic features, and 3) morphometric measurements, including nuclear long and short diameter, boundary length and surface area expressed in square micrometers (μm^2) to assess the degree of nuclear roundness.

Result: Compared with fibrous meningioma, SFT/HPC showed more round nuclear shape with frequent naked tumor cells. However, there were no significant difference between SFT/HPC and atypical meningioma. We considered that close observation to detect the following cytological features of meningeal tumors is highly recommended. 1) fibrous or polygonal cytoplasm, 2) sheet-like clusters or whorl formations. Moreover, especially in SFT phenotype, the ropy collagen matrix fragments frequent found in SFT phenotype helps its discrimination from atypical meningioma.

Conclusion: Hypercellularity, more round shape and frequent naked nuclei seen in SFT/HPC are important cytological characteristics to distinguish SFT/HPC from fibrous meningioma in squash cytology preparations. For differentiation of SFT/HPC from atypical meningioma, detection of basic cytological characteristics of meningioma cell is more useful.

参考文献

- 1) 門田球一, 羽場礼次, 串田吉生・他. 胸膜原発の悪性孤立性線維性腫瘍の1例, 日本臨床細胞学会誌 2007 ; 46(1) : 28~32.
- 2) Yalcin CE, Tihan T. Solitary Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma Dichotomy Revisited : A Restless Family of Neoplasms in the CNS. Anat Pathol 2016 ; 23 : 104~111.
- 3) Giannini C, Rushing EJ, Hainfellner JA, et al. Solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma. Edited by Louis DN, Ohaki H, Wiestler OD, et al. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System 4th Ed. Lyon : IARC Press, 2016 : 249~254.
- 4) Klemperer P, Rabin CB. Primary neoplasms of the pleura. A report of five cases. Arch Pathol 1931 ; 11 : 385~412.
- 5) Stout AP, Murray MR. Hemangiopericytoma: a vascular tumor featuring Zimmermann's pericytes. Ann Surg 1942 ; 116(1) : 26~33.
- 6) Fargen KM, Opalach KJ, Wakefield D, et al. The central nervous system solitary fibrous tumor: a review of clinical, imaging and pathologic findings among all reported cases from 1996 to 2010. Clin Neurol Neurosurg 2011 ; 113 : 703~710.
- 7) 山田裕一, 小田義直. 孤立性線維性腫瘍と血管周皮腫, 病理と臨床 2016 ; 34(6) : 584~589.
- 8) Robinson RD, Wu YM, Sundaram SK, et al. Identification of recurrent *NAB2-STAT6* gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. Nat Genet 2013 ; 45(2) : 180~185.
- 9) Chmielecki J, Crago AM, Rosenberg M, et al. Whole-exome sequencing identifies a recurrent *NAB2-STAT6* fusion in solitary fibrous tumors. Nat Genet 2013 ; 45 : 131~132.
- 10) Tani E, Wejde J, Astrom K, et al. FNA Cytology of Solitary Fibrous Tumors and the Diagnostic Value of STAT6 Immunocytochemistry. Cancer Cytopathol 2018 ; 126 : 36~43.
- 11) 荒川文子, 田島秀昭, 村田行則・他. 腹壁に発生した悪性脂肪形成性弧在性線維性腫瘍の1例, 日本臨床細胞学会誌 2015 ; 54(1) : 47~53.

原著

当院におけるベセスダシステム（子宮頸部細胞診断基準）での AGC の検討

社会医療法人 雪の聖母会 聖マリア病院 病理細胞診¹⁾ 病理診断科²⁾
原武 晃子¹⁾ 西田 直代²⁾ 伊藤 園江¹⁾ 塚本 孝久¹⁾ 中野 祐子¹⁾
大田 桂子¹⁾ 榎田 明美¹⁾ 木村 芳三²⁾ 檜垣 浩一²⁾

【内容抄録】

目的 子宮頸部細胞診にて異型腺細胞 (atypical glandular cells: 以下 AGC) と診断された症例の組織診断との整合性や組織学的背景を検索する。

方法 2013年1月から2016年12月までに当院産婦人科で施行された子宮頸部細胞診8316件のうち、AGCあるいはAGCと異型扁平上皮 (atypical squamous cells: 以下 ASC) ないし扁平上皮内病変 (squamous intraepithelial lesion: 以下 SIL) の合併と診断された59例中病理組織検査が施行された50例を対象とした。

50例のうち組織診で子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia: 以下 CIN) と診断された12症例 (組織診CIN15例から初回細胞診で異型扁平上皮細胞を検出していた3例を除く) ならびに腺系病変とCINの合併と診断された6症例 (組織診腺系病変+CIN7例中初回細胞診で異型扁平上皮細胞を検出していた1例を除く) の細胞診を再鏡検し、診断が妥当であったかを検討した。

さらに腺系腫瘍および腺系+扁平上皮系腫瘍と診断された19症例について初回細胞診検査から最終診断に至るまでの経過を調査した。

成績 50例のうちAGC単独は44例、SILやASC等との合併は6例であった。組織診の内訳はCIN15例、CIN+頸管ポリープ2例、glandular dysplasia/AIS+CIN5例、adenocarcinoma14例、その他14例であった。CINと診断された12例の再鏡検の結果、4例に異型腺細胞に加え異型扁平上皮細胞を認めた。腺系病変+CINと診断された6例では4例に異型腺細胞とともに腺系か扁平上皮系か判定に迷う異型細胞を認めた。

子宮頸部腺癌やその他の悪性腫瘍の組織学的確定診断は初回検査より平均1.75ヶ月、子宮体癌は1.2ヶ月、glandular dysplasia/AIS+CINは12.4ヶ月を要した。

結論 AGCと診断する際には扁平上皮系異型細胞が共存していないか注意深く観察することが重要であり、また子宮のみでなく付属器や周辺臓器の腫瘍や扁平上皮系病変の可能性も考慮すべきである。

Key words : atypical glandular cells, cervical intraepithelial neoplasia, bethesda system, cytology

はじめに

近年では子宮頸部腺癌の罹患率が増加しており、子宮頸癌の約20%に達している。頸部細胞診における腺系病

変の検出の意義が重要視されている。ベセスダシステムでの腺系異型細胞の概念であるAGCと診断した症例の組織診断との整合性や組織学的背景を検索し、AGCと診断する時、またAGCと診断した場合に留意すべき点について検討した。

Diagnostic Accuracy of Atypical Glandular Cells on the Bethesda System at our hospital.

Akiko HARATAKE (C.T., I.A.C.)¹⁾
Naoyo NISHIDA (M.D.)²⁾
Sonoe ITO (C.T., I.A.C.)¹⁾
Takahisa TSUKAMOTO (C.T., I.A.C.)¹⁾
Yuko NAKANO (C.T., I.A.C.)¹⁾
Keiko OHTA (C.T., I.A.C.)¹⁾
Akemi UMEDA (C.T., I.A.C.)¹⁾
Yoshizou KIMURA (M.D.)²⁾
Kouichi HIGAKI (M.D.)²⁾

対象と方法

2013年1月から2016年12月までに当院産婦人科を受診し、初回子宮頸部細胞診を施行された8316件のうち結果がAGCならびにAGC+ASC/SILであった59例中病理組織検査が施行された50例を対象とした。

検体はサイトブラシで採取し、標本は直接塗抹法 (スライドガラスに塗抹後、ただちに95%エタノールで固定) にて作製した。細胞診診断は細胞診検査士2名及び細胞診専門医1名で行った。再鏡検は細胞検査士2名で行った。診断や所見に相違がある場合は3人目の細胞検査士

1) Department of Clinical Laboratory

2) Department of Pathology, St. Mary's Hospital

表1 組織診の内訳 (n: 50)

細胞診	組織診	例数	
AGC (44例)	その他 (14例)	異常なし	9
		頸管ポリープ	2
		内膜ポリープ	2
		LEGH	1
	CIN (12例) CIN+ 頸管ポリープ (2例)	CIN1 (+ 頸管ポリープ 1例)	11
		CIN2	1
	Glandular dysplasia/AIS+CIN (4例)	CIN3 (+ 頸管ポリープ 1例)	2
		Glandular dysplasia+CIN1	2
		Glandular dysplasia+CIN3	1
	Adenocarcinoma (子宮頸部腺癌 1例, 子宮体部腺癌 8例, 腹膜癌 1例, 卵管癌 1例, 直腸癌 1例)	AIS+CIN3	1
		12	
AGC+ASC-US (3例)	CIN1	1	
	Glandular dysplasia+CIN1	1	
	Adenocarcinoma (子宮体部腺癌)	1	
AGC+ASC-H (1例)	Adenocarcinoma (子宮体部腺癌)	1	
AGC+HSIL (2例)	CIN3	2	

(指導的立場にある細胞検査士) の診断や意見を加味した。

結果

AGC 症例の組織診の内訳

AGC 単独 (44例) 及び ASC/SIL との合併症例 (6例) の組織診の内訳を表1に示す。AGC 単独44例からは組織診にて癌が12例, CIN14例, 腺異形成および上皮内腺癌と CIN の合併が4例, 良性が14例検出された。

腺癌14症例の内訳は, 子宮頸部腺癌 1例, 子宮体部腺癌10例, 腹膜癌 1例, 卵管癌 1例, 直腸癌が 1例であった。

組織診 CIN 症例 (12例) の細胞診の再検討

12例中 4例において異型腺細胞に加え異型扁平上皮細胞を認め (表2), 初回に異型扁平上皮細胞の見落としがあったことがわかった。

組織診腺系病変 +CIN 症例 (6例) の細胞診の再検討

腺系病変 +CIN の 6例中 4例に異型腺細胞とともに腺系か扁平上皮系か判定に迷う異型細胞を認めた (表3)。症例2では軽度の重積性と核の腫大と大小不同を伴う異型腺細胞 (写真1a) とともに核は類円形で濃染し, 細胞質は淡くレース状を呈する腺系か扁平上皮系か判定に迷う異型細胞を認めた (写真1b)。症例5では腺様配列の集

塊で出現し, 核の腫大と集塊からの核の突出像を伴う高円柱状の異型腺細胞 (写真2a) と, 平面的な集塊で出現する腺系か扁平上皮系か判定に迷う異型細胞を認めた (写真2b)。症例13では軽度重積した集塊で出現する核腫大, 核クロマチンの増加した異型腺細胞 (写真3a) と厚みのある細胞質と細顆粒状核クロマチンを呈する扁平上皮化生細胞ともとれるような腺系か扁平上皮系か判定に迷う異型細胞を認めた (写真3b)。これらの迷った細胞は異型の予備細胞である可能性が大きい。

腺系腫瘍および腺系 + 扁平上皮系腫瘍であった症例の組織診断までの経過

子宮頸部腺癌と直腸癌の症例は細胞診と同時期に診断されたが, 腹膜癌の症例は診断までに約5ヶ月, 卵管癌の症例は約2ヶ月を要した (表4)。子宮体癌の10例では細胞診と同時期に診断されたものが5例, 約1ヵ月を要したものが2例, 約2ヵ月が1例, 約4ヵ月が2例であった。Glandular dysplasia / AIS+CIN の5例においては glandular dysplasia+ CIN1の症例で同時期が1例, 約3ヶ月が1例, 約8ヶ月が1例, glandular dysplasia +CIN 3の症例で約7ヶ月であった (表4)。AIS と CIN 3の合併であった症例5が約44ヶ月と最も長い経過を要した。この症例は AGC の細胞診断から約22ヵ月後に施行された円錐切除術では, CIN 3のみが検出されたが, その後も AGC が持続するため, 子宮全摘出術を施行したところ AIS も認められた。

表2 組織診 CIN 症例の細胞診の再検討 (n: 12)

症例	組織診	細胞診	再検討における扁平上皮系異型細胞の有無
症例10	CIN1	AGC	(+)
症例20	CIN1	AGC	(-)
症例29	CIN1	AGC	(-)
症例32	CIN1	AGC	(-)
症例33	CIN3 (頸管内進展有)	AGC	(+)
症例40	CIN1	AGC	(-)
症例43	CIN1	AGC	(-)
症例44	CIN1	AGC	(+)
症例46	CIN1	AGC	(-)
症例47	CIN2	AGC	(+)
症例48	CIN1	AGC	(-)
症例50	CIN1	AGC	(-)

表3 組織診腺系病変 +CIN 症例の細胞診の再検討 (n: 6)

症例	組織診	細胞診	再検討における腺系か扁平系か判定に迷う細胞の有無
症例2	glandular dysplasia+CIN3	AGC	(+)
症例5	AIS+CIN3	AGC	(+)
症例11	glandular dysplasia+CIN1	AGC	(-)
症例13	CIN3 (頸管内進展有) + 頸管ポリープ	AGC	(+)
症例22	CIN1+ 頸管ポリープ	AGC	(+)
症例23	glandular dysplasia+CIN1	AGC	(-)

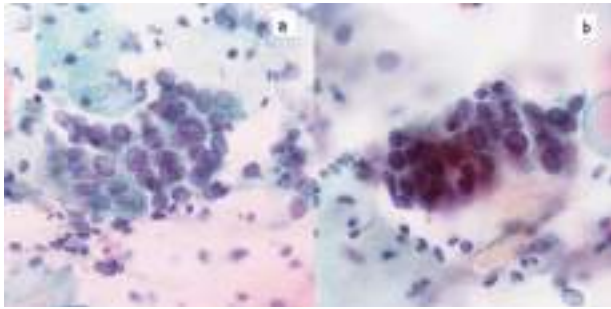


写真1 (症例2:組織診断:Glandular dysplasia+CIN3)
 a: 異型腺細胞とした細胞:核の大小不同と配列の乱れをみ、核クロマチンは緻細、細胞質はライトグリーンに淡染する(Pap.染色,対物40倍).
 b: 再鏡検で腺細胞か扁平上皮細胞か迷った細胞.核は類円形で濃染し、細胞質は淡くレース状を呈している.(Pap.染色,対物40倍)

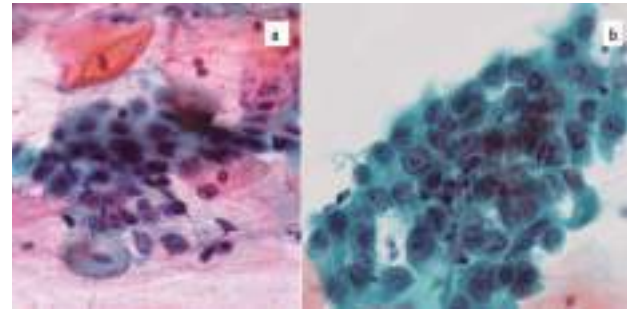


写真3 (症例13:組織診断:CIN3+ 頸管ポリープ (CIN3の腺侵襲を伴う))
 a: 異型腺細胞とした細胞:軽度重積した集塊で出現し、核腫大、核クロマチンの増量をみる.(Pap.染色,対物40倍)
 b: 再鏡検で腺細胞か扁平上皮細胞か迷った細胞:比較的平面的な集塊で出現し、細胞質は多角形で厚みがあり細胞間橋をみる.核は円形から類円形、核クロマチンは細顆粒状で核小体を1~数個認めた.(Pap.染色,対物40倍)

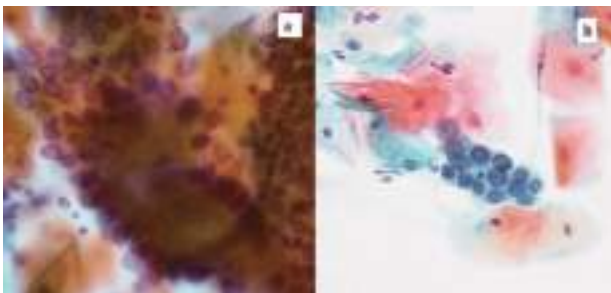


写真2 (症例5:組織診断:AIS+CIN3)
 a: 異型腺細胞とした細胞:高円柱状細胞が腺様配列を呈する集塊で出現している.核の腫大と集塊からの核の突出像が見られる(Pap染色,対物40倍)
 b: 再鏡検で腺系か扁平系か迷うとした細胞:平面的な集塊で出現し、核腫大と核クロマチンの増加を見る.核クロマチンは細顆粒状であり、細胞質は狭くライトグリーンに淡染する.(Pap.染色,対物40倍)

考察

AGCの組織学的背景は、“異常なし”や“良性内頸部病変”から“adenocarcinoma”あるいは“CINといった扁平上皮系病変”もあり、多彩である¹⁾²⁾. 今回の検討でも頸管および内膜ポリープや頸管炎などの良性疾患, CIN, AIS, adenocarcinoma など多岐にわたった. 腫瘍性病変が50例中36例であったが、腺系病変だけでなく、50例中22例はCINあるいはCIN+腺系病変であった. この結果か

らCINと診断すべき扁平上皮系異型細胞や判断に迷うような予備細胞を起源とする化生細胞などをAGCとした可能性が考えられる. また腺癌の原発巣は頸部、体部、直腸、卵管、腹膜と子宮以外の腫瘍も含まれていた. これらのことからAGCの背景には子宮頸部の腺系病変だけでなく扁平上皮系病変や子宮以外の腫瘍の可能性も考慮すべきと考えた. 逆に症例1(写真4)のように頸部の炎症やポリープ、再生性変化、卵管上皮化生や放射線などの治療による反応性変化などにおいてもAGCの診断を複数回繰り返すことがあることも念頭に置く必要がある³⁾.

近藤らはAIS 65例の術前細胞診の検討のなかでLSILやHSILと診断した症例の細胞像を再検討した結果、腺系と考えられる異型細胞も見られることが多かったとしている⁴⁾. またAIS症例に関して腺系よりもむしろ扁平上皮系の異常が契機となった症例のほうが多かったという報告もある⁹⁾. 我々も組織診でCIN症例と腺系病変+CIN症例の18例を再検討した結果、8例に異型扁平上皮細胞や扁平上皮系か腺系か迷う異型細胞を認めたことから、AGCにおいても、AISほど高率ではないが扁平上皮異形成が共存している可能性があると思われた. また森山らはAGC症例の検討の結果、組織診で高度異形成であった症例の多くに高度異形成の頸管腺侵襲を認めた

表4 腺系腫瘍および腺系+扁平上皮系腫瘍であった症例の組織診断までの経過

症例	組織診	断診断までの期間	材料
症例17	Mucinous adenocarcinoma (子宮頸部)	同時期	子宮頸部生検
症例25	Serous carcinoma (腹膜癌)	約5ヵ月後	TAH+BSO+OMT+LN
症例34	Serous carcinoma (卵管癌)	約2ヵ月後	TAH+BSO+OMT+LN
症例37	Tubular adenocarcinoma (直腸癌の浸潤)	同時期	子宮内膜搔破
症例2	Glandular dysplasia+CIN3	約7ヵ月後	頸部円錐切除術
症例4	Glandular dysplasia+CIN1	約8ヵ月後	TAH
症例11	Glandular dysplasia+CIN1	同時期	子宮頸部生検
症例5	CIN3	約22ヵ月後	頸部円錐切除術
	AIS+CIN3	約44ヵ月後	TAH
症例23	Glandular dysplasia+CIN1	約3ヵ月後	頸部円錐切除術

TAH: 腹式単純子宮全摘出術, BSO: 両側付属器切除術, OMT: 大網切除術, LN: 骨盤内リンパ節廓清

Summary

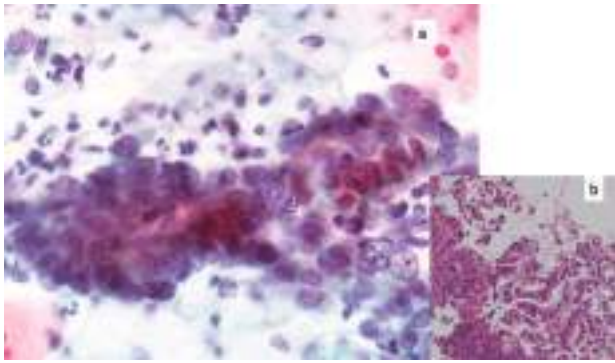


写真4 (症例1:組織診断:頸管炎)

- a: 重積性があり一部に腺様配列を示す細胞集塊を認め、核腫大、核の飛び出し傾向をみる。(Pap.染色, 対物40倍)
 b: 腺上皮は剥離した状態で変性が強いが、一部で核クロマチンの増量した細胞が見られる。(HE染色, 対物20倍)

としているが⁵⁾, 我々の検討においても CIN 3あるいは腺系病変+CIN 3の6例中2例に CIN 3の頸管内進展が認められた。上皮内癌の腺侵襲部分の細胞は腺細胞の性状も示すとの報告もあり⁶⁾, これらの組織が腺系か扁平上皮系か判定に迷う異型細胞の起源のひとつである可能性があると考え。また石田らは子宮頸部異型化生細胞について判定者間で評価にばらつきがあることを指摘しているが⁷⁾, そのような異型化生細胞も腺系か扁平上皮系か判定に迷う細胞として捉えているのではないかと思われる。

扁平上皮癌の発生にハイリスクヒトパピローマウイルス (hr-HPV) が関与していることと腺癌の発生にも高率に hr-HPV が関わっている⁸⁾⁹⁾ ことを考慮すれば腺系と扁平上皮系の異型細胞が共存している可能性は充分考えられ、どちらか一方の異型細胞を認めた場合、もう一方の異型細胞の有無について慎重に鏡検すべきと考える。

今回、症例数は少ないが、組織学的確定診断までに要した期間についても検討した(表4)。子宮頸部腺癌/その他の悪性腫瘍は平均1.75ヶ月、子宮体癌は1.2ヶ月、glandular dysplasia/AIS+CINは12.4ヶ月を要していた。今回検討した AIS+CIN3の1症例では、円錐切除を経て子宮全摘の組織診断にて AISの診断に至るまでに44ヶ月を要していた。子宮口が狭い場合など組織採取が容易でないことやコルポスコプで病変が判別しにくいことなどが影響するという報告もあり¹⁰⁾, 頸部腺病変の診断には長期にわたる経過観察を要する場合もあると考える。

結語

AGCと診断された場合、扁平上皮系異型細胞が共存していないか注意深く観察することが重要であり、また子宮のみでなく付属器や周辺臓器の腫瘍や扁平上皮系病変の可能性も考慮すべきである。

Objective: To reveal the diagnostic consistency of AGC and AGC+ASC/SIL retrospectively for the detection of malignant tumor.

Materials and methods: Fifty cases which diagnosed as AGC (44 cases) and AGC+ASC/SIL (6 cases) were reviewed between January 2013 and December 2016. Their histopathological results based on biopsy, operation and conventional cytology were analysed.

Result: Of 44 AGC cases, 14 cases were CIN, 4 cases were CIN+ glandular dysplasia, and 12 cases were adenocarcinoma. Of 6 AGC+ASC/SIL cases, 1 case was CIN1+glandular dysplasia, 2 cases were CIN3, and 2 cases were adenocarcinoma, and 1 case was CIN1.

The mean diagnosis conducting time of malignant tumor including cervical adenocarcinoma was 1.75 months, of endometrial carcinoma were 1.2 months.

Conclusion: When we diagnosed AGC, we should observe carefully to find atypical squamous cells, and we also should consider the possibility of tumor of not only uterus but also other peripheral internal organs and squamous intraepithelial lesions.

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

- 1) Schnatz, P. F., Guile, M., O, Sullivan, D. M., et al. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2006; 107(3):701-708
- 2) Zhao C, Florea A, Onisko A, et al. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: Results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitivescreening-methods. *Gynecologic Oncology* 2009; 114 (3): 383-389
- 3) 清川貴子. 異型扁平上皮と異型腺細胞の組織診における位置づけ *日本臨床細胞学会雑誌* 2012; 51: 42-48
- 4) 近藤英司, 高橋顕雅, 宇佐美知佳他. 上皮内腺癌(AIS) 65例の術前細胞診の検討 *日本臨床細胞学会雑誌* 2015; 54: 114-118
- 5) 森山くるみ, 中島久良, 上井元他. 当院における Atypical Glandular Cells (AGC) とした症例の再検討 *日本臨床細胞学会九州連合会雑誌* 2017; 48: 45-49
- 6) 入江砂代, 入江康司, 篠栗靖之他. 子宮頸部上皮内癌および微小浸潤癌の細胞・組織学的検討. *日本臨床細胞学会雑誌* 1982; 21: 550-558
- 7) 石田亜光, 斉藤誠人, 永瀬泰平他. 子宮頸部化生細胞の評価における判定者間の不一致. *医学検査*

2017 ; 66 : 486-492

- 8) Edyta CP, Bernhard K, Semra O, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma. *American Journal of Pathology* 2000; 157: 1055-1062
- 9) Hee JA, Kyu RK, In SK, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in various histological subtypes of cervical adenocarcinoma: a population-based study. *Modern Pathology* 2005; 18: 528-534
- 10) Costa, S., Venturoli, S., Negri, G., et.al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: An analysis of 166 cases. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 490-495

症例報告

細胞診にて粘液球が目立たなかった腺様嚢胞癌の1例

国立病院機構沖縄病院 病理診断科/研究検査科¹⁾ 国立病院機構沖縄病院 呼吸器外科²⁾
群馬大学大学院保健学研究科生体情報検査科学領域³⁾ 琉球大学大学院医学研究科腫瘍病理学講座⁴⁾
熱海恵理子¹⁾ 岸本 明久¹⁾ 渡口貴美子¹⁾ 伊地 隆晴²⁾ 河崎 英範²⁾
川畑 勉²⁾ 齊尾 征直³⁾ 吉見 直己⁴⁾

【内容抄録】

背景 腺様嚢胞癌は、肺においては、気管や中枢気管支に発生する稀な唾液腺型腫瘍で、その頻度は肺腫瘍全体の1%未満である。細胞診上は hyaline globules (粘液球) を取り囲む、異型の乏しい小型細胞集塊が認められるとされる。今回細胞診にて、小型異型細胞集塊を認めたが、粘液球が目立たなかった1例を経験した。

症例 症例は70代、女性。画像所見にて左気管支内に突出する腫瘍を認め、精査加療目的にて紹介。気管支擦過にて、小型裸核様異型細胞集塊が多数認められ、ごく一部粘液球も認められた。核異型は弱いものの、クロマチンは増量していた。経気管支肺生検では、篩状構造を取り、増殖する異型細胞を認め、真腔、偽腔の形成が認められ、腺様嚢胞癌と診断した。組織像と合わせ、細胞診で認めた小型異型細胞集塊も腫瘍細胞と考えた。

結論 今回、粘液球はごく一部に認められるのみであったが、クロマチンの増量などにより、悪性の可能性を推察しえた1例を経験した。腺様嚢胞癌は粘液球が目立たない場合もあり、気管内腫瘍で、小型異型細胞の増殖が認められた際には、臨床所見と合わせて鑑別に挙げるべきであると思われた。

Key words : adenoid cystic carcinoma, salivary-gland type tumors, pulmonary, hyaline globules, case report

はじめに

腺様嚢胞癌 (Adenoid cystic carcinoma, ACC) は原発性肺腫瘍の1%未満のまれな腫瘍¹⁾で、肺原発の唾液腺型の癌の中では2番目に多いとされている²⁾。気管原発の癌の中では20-35%を占めるとされており、主気管支にも発生する³⁾。細胞診上は hyaline globules (粘液球) を取り囲む小嚢胞状構造が特徴的とされており、診断的価

値が高いとされている^{2,4)}。今回我々は粘液球が目立たなかった腺様嚢胞癌の1例を経験したため、文献的考察と合わせ、報告する。

症例：70代、女性

主訴：労作時喘鳴、咳嗽

現病歴：来院2ヶ月前頃より労作時喘鳴が出現、次第に増強した。2ヶ月後、他院を受診、気道狭窄音を指摘された。精査のため施行された胸部 computed tomography (CT) にて、左気管支内に突出し、壁外へと進展する腫瘍を認め、精査加療目的にて当院紹介となった。画像所見、気管支擦過細胞診、経気管支肺生検にて腺様嚢胞癌と診断され、約1ヶ月後、左気管支腫瘍切除、左S6合併切除術が施行された。

既往歴：20年前 胃粘膜下腫瘍手術。唾液腺腫瘍の既往歴はなし。

画像所見：胸部CT画像(写真1)にて、左舌区枝、下葉気管支分岐部付近に気管支外から気管支内に連続する結節をみとめた。精査のため、施行された気管支鏡所見(写真2)では、左主幹末梢側に膜様部正中側より内腔を圧排する様に突出する粘膜下腫瘍をみとめ、内腔は3/4狭窄した状態であった。

A case of adenoid cystic carcinoma which hyaline globules were inconspicuous.

Eriko Atsumi (MD)¹⁾

Akihisa Kishimoto (CT, JSC)¹⁾

Kimiko Toguchi (CT, JSC, IAC)¹⁾

Takaharu Ichi (MD)²⁾

Hidenori Kawasaki (MD)²⁾

Tsutomu Kawabata (MD)²⁾

Masanao Saio (MD, FIAC)³⁾

Naoki Yoshimi (MD, MIAC)⁴⁾

- 1) Department of Pathology, National Hospital Organization, Okinawa National Hospital
- 2) Department of Surgery, National Hospital Organization, Okinawa National Hospital
- 3) Department of Laboratory Sciences, Gunma University Graduate School of Health Sciences
- 4) Department of Pathology and Oncology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus



写真1 来院時 CT 画像
左舌区枝，下葉気管支分岐部付近に気管支外から気管支内に連続する結節あり（赤矢印）。



写真2 気管支鏡所見
左主幹末梢側に膜様部正中側より内腔を圧排する様に突出する粘膜下腫瘍あり。内腔は3/4狭窄した状態であった。

細胞学的所見：気管支擦過では，Papanicolaou 染色にて，小型で，細胞質の少ない異型細胞のシート状増殖が認められた。核小体は目立たなかった（写真3A, 3B）。ごく一部であったが，腺腔様の部分（写真3C）や，粘液球を有する集塊も認められた（写真3D）。クロマチンの増量などから悪性細胞の可能性も否定できず，suspicious の判定とした。

組織所見

1. 経気管支肺生検所見：粘膜下に索状胞巣や篩状構造を形成し，増殖する異型細胞を認めた（写真4A）。筋上皮細胞で囲まれた偽腔内には粘液が認められ，アルシアンブルー染色陽性（写真4B）であった。免疫染色では，AE1/AE3が全体に陽性，vimentin, calponin, p63は筋上皮細胞に陽性であった。真腔内はEMA 陽性であり，以上より腺様嚢胞癌と考えられた。

2. 手術所見：

肉眼所見：左気管支に約3.5cm 大の腫瘍を認め（写真5A），左主気管支，上葉枝，底区枝の粘膜下を首座とし

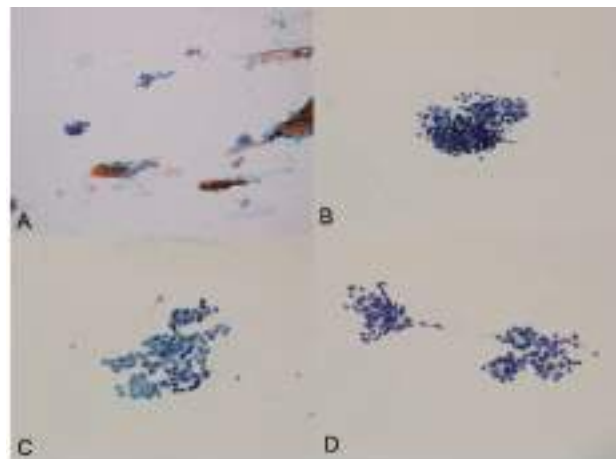


写真3 細胞像（気管支鏡擦過）
A: きれいな背景に小型細胞のシート状集塊が散見された，Pap. x10
B: 核は裸核状でクロマチンは増量していた，Pap. x40
C: 腺腔様の部分も認められた，Pap. x40
D: 一部粘液球も認められた，Pap. x40

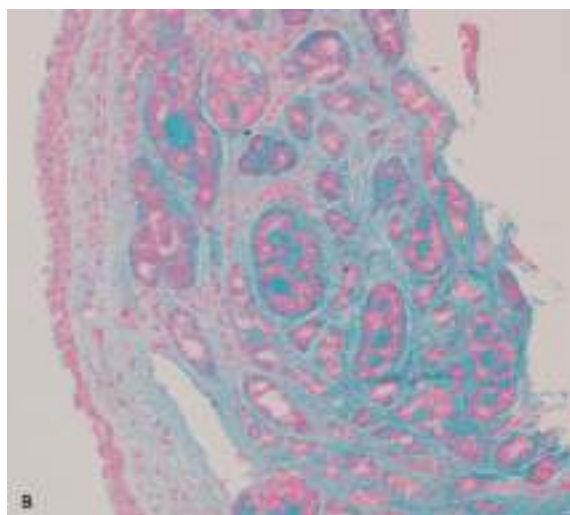
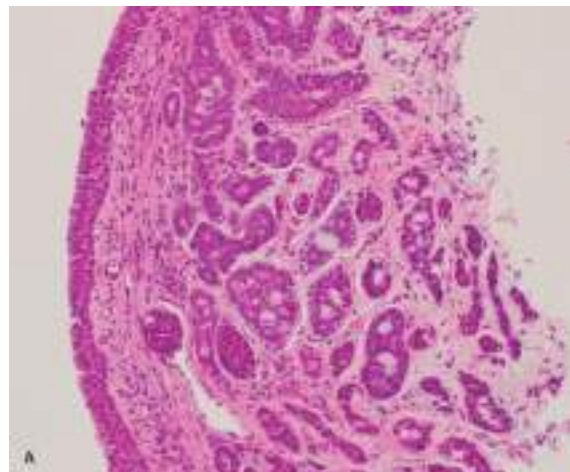


写真4 組織像（経気管支肺生検）
A: 粘膜下に索状胞巣や篩状構造を形成し，増殖する異型細胞を認めた，H.E. x10
B: 筋上皮細胞で囲まれた偽腔内には粘液が認められ，アルシアンブルー染色陽性であった，alcian-blue x10

で増殖し、断面では黄白色充実性であった（写真5B）。

組織所見：腫瘍は気管支粘膜直下から周囲脂肪組織にかけて増殖し（写真6A）、小型異型細胞が篩状構造（写真6B）や索状構造（写真6C）を呈しており、腺腔形成が目立たない索状構造の部分と比較的広い範囲に認められた（写真6C, 6D）。真腔と偽腔の形成が認められ、腺様嚢胞癌と確定した。

経過

左主気管支断端陽性であったため、60Gyの放射線照射を行い、術後2年再発は認めていない。

考察

腺様嚢胞癌は、細胞診的には、異形の乏しい腫瘍細胞が腺腔形成やシート状構造を示すが、腺腔内の粘液球が特徴とされ、充実性の部分のみが出現する場合は診断が難しく、粘液球を見つけることが重要とされている。しかし、必ずしも粘液球が認められるわけではない。Saglietti Cら⁵⁾の症例では4例中3例で特徴的な3次元構造の細胞集塊と粘液球が認められたとされているが、Kim Sら⁶⁾は肺原発腺様嚢胞癌と肺以外が原発の腺様嚢

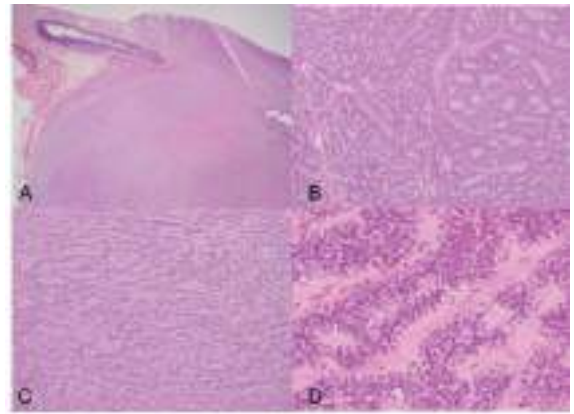


写真6 手術標本 組織像

- A: 気管支粘膜下主体に、胞巣状に増殖する腫瘍を認めた。H.E. x1.25
- B: 篩状構造が主体の部分。H.E. x4
- C: 索状胞巣を呈する部分も比較的広範囲に認められた。H.E. x4
- D: 索状胞巣を呈する部分。強拡大。H.E. x20

胞癌とを比較し、粘液球は肺以外が原発の症例で有意に多かったと報告している（80%：36%， $p=0.043$ ）。ほかに有意差が認められた特徴としては、細胞の小ささと、シート状の構造が挙げられ、肺以外が原発の症例で、よりシート状の構造が多く見られ、細胞が小型であった、としている。肺原発の腺様嚢胞癌11例中、組織所見上は篩状構造を呈した例が9例、充実性構造を呈した例が2例であったとしており、この報告からは、組織所見上、篩状構造を呈する症例であっても、肺原発の場合は必ずしも粘液球が認められない可能性が示唆される。我々の症例でも、組織所見上篩状構造を呈する部分もあるものの、腺腔形成が目立たない索状構造の部分と比較的広い範囲に認め、細胞診にはこのような部分が出現していた可能性が考えられた。また、腫瘍の主体は粘膜下であるが、一部上皮がびらん陥り、腫瘍が露出する部分もあり、このような部分が擦過細胞診で採取されたものと考えられた。細胞診上、粘液球が目立たなかったものの、出現している異型細胞数が多いことと、クロマチンの増量などが悪性を考える一助となった。

結語

今回我々は、細胞診上粘液球が目立たなかった肺原発腺様嚢胞癌の1例を経験した。肺原発の腺様嚢胞癌では粘液球が目立たない場合もあり、気管や中枢気管支に発生した腫瘍で、異型の弱い、小型細胞の増殖が認められた際には、臨床所見と合わせて鑑別に挙げるべきであると考えられた。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Adenoid cystic carcinoma (ACC) as the primary lung

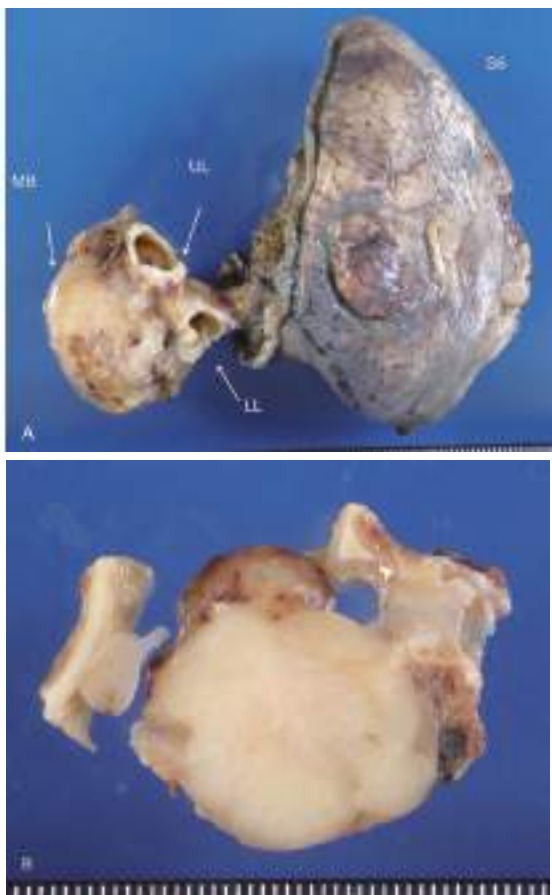


写真5 手術所見 ホルマリン固定後肉眼像

- A: 左気管支に3.5cm大腫瘤をみとめた。
- B: 断面では黄白色充実性であった。
主気管支：MB，上葉枝：UL，底区（B8-10）：LL

tumor, is a rare tumor, which occurs less than 1 % in all lung neoplasms, and those salivary-gland type tumors mostly appear in trachea and main bronchus. So-called hyaline globule has been known as one of the typical and specific features in the cytological diagnosis for ACC. In this paper, we show one case of ACC which hyaline globules were inconspicuous in the cytological specimen.

参考文献

- 1) Ishikawa Y, Dacic S, Nicholson AG. Adenoid cystic carcinoma. in Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart 4th Ed. IARC Press, Lyon, 2015: 101~102
- 2) Wick MR, Tazelaar HD, Moran CA, et al. Non-neuroendocrine carcinomas (excluding “sarcomatoid” carcinoma) and salivary gland analog carcinomas in the lung. in Leslie KO, Wick MR. Practical Pulmonary Pathology: A Diagnostic Approach: A Volume in the Pattern Recognition Series, 2nd Ed. Philadelphia, 2011: 578~581
- 3) French CA. Respiratory tract and mediastinum. in Cibas ES, Ducatman BS. Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates 4th Ed. Philadelphia, 2014: 93
- 4) 羽場礼次. 第2部細胞診の実際とトピックス 6. 呼吸器(気管支). 羽場礼次, 内藤善哉編集, 病理と臨床 臨時増刊号 Vol.31, 細胞診の基本から実践へ. 東京: 文光堂, 2013: 205~215.
- 5) Saglietti C, Volante M, La Rosa S, et al. Cytology of primary salivary gland-type tumors of the lower respiratory tract: Report of 15 cases and review of the literature. Front Med. 2017; 4: 43
- 6) Kim S, Chu J, Kim H, et al. Comprehensive cytomorphologic analysis of pulmonary adenoid cystic carcinoma: Comparison to small cell carcinoma and non-pulmonary adenoid cystic carcinoma. Journal of Pathology and Translational Medicine 2015; 49: 511~519

症例報告

喀痰中に腫瘍細胞が出現した縦隔ホジキンリンパ腫の1例

鹿児島市立病院 病理診断技術科¹⁾ 病理診断科²⁾
藤崎 人美¹⁾ 末吉 和宣²⁾ 白澤 晃樹¹⁾ 富田 大介¹⁾
中島真由美¹⁾ 古屋 大幸¹⁾ 小山田誠朋¹⁾

【内容抄録】

背景 縦隔に発生のホジキンリンパ腫は、上前縦隔領域に好発し大部分は結節硬化型である。今回われわれは、喀痰中に腫瘍細胞が出現したホジキンリンパ腫の1例を経験したので報告する。

患者 30代後半，男性。

現病歴 湿性咳嗽が持続し黒色痰を認めたため、近医受診し画像にて右肺門部に腫瘤を指摘され、当院呼吸器内科へ紹介された。当院での造影CTで右S3に胸壁、前縦隔に接した腫瘤と胸腺腫大が認められた。喀痰細胞診で、炎症細胞の集簇部に核腫大、核形不整、大型核小体を伴う単核～多核の大型異型細胞が孤立散在性に認められた。細胞形態からはホジキンリンパ腫が疑われたが、低分化癌も否定できないため判定は「悪性」で「Malignant neoplastic cells present.」と報告された。右上葉と縦隔腫瘍が切除され、結節性病変が縦隔から肺内に浸潤していた。組織では多数の好中球、リンパ球、形質細胞とともに高度異型多核形細胞の集簇性増殖を認めた。腫瘍細胞の集簇する近傍には好中球による膿瘍形成が見られ、いわゆる lacunar cell (凹窩細胞) も出現していた。腫瘍細胞は免疫染色でCD15、CD30に陽性の所見が得られたことより、結節硬化型ホジキンリンパ腫と診断された。

結論 初診時に高異型度の腫瘍細胞が喀痰に出現し、画像診断や組織診断より縦隔原発と考えられた結節硬化型ホジキンリンパ腫の症例を経験した。喀痰細胞診で、ホジキンリンパ腫の確定はできなかったが、推定組織型の一つとして挙げたことに意義があると思われる。

Key words : classic hodgkin lymphoma, nodular sclerosis, mediastinum, sputum cytology, case report

はじめに

原発性縦隔腫瘍の中でリンパ系腫瘍の発生頻度は約10%で、さらにその90%は悪性リンパ腫である。胸腺等の前縦隔に原発する頻度の高い悪性リンパ腫は、古典的Hodgkinリンパ腫(以下、classic Hodgkin lymphoma: CHL)、縦隔(胸腺)原発大細胞型B細胞性リンパ腫、T細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫である¹⁻³⁾。今回、喀痰中に腫瘍細胞が出現した縦隔原発の結節硬化型古典的Hodgkinリンパ腫(以下、nodular sclerosis classic Hodgkin

lymphoma :NSCHL) の1例を経験したので報告する。

症例

患者 : 30代後半，男性。

既往歴 : 睡眠時無呼吸症候群の治療歴あり，気管支喘息，高血圧，慢性肝障害，右側頸嚢胞。

生活歴 : 喫煙歴や粉塵暴露はなく，ペットを飼育したこともない。

現病歴 : 2ヶ月前より湿性咳嗽が持続し，時に黒色痰が出現したため近医を受診したところ，右肺門部に腫瘤を指摘され，精査目的当院呼吸器内科を紹介され入院した。

入院時検査所見 : 白血球12,000 (基準値3500~8500/ μ l)，アルカリホスファターゼ (ALP) 404 (基準値30~324 IU/l)，可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R) 868 (基準値145~519 U/ml) と3項目で軽度高値を示した。腫瘍マーカーの癌胎児性抗原 (CEA)，扁平上皮癌関連抗原 (SCC)， α -フェトプロテイン (AFP)，ヒト絨毛性ゴナドトロピン β 分画コア定量 (β -HCG)，サイトケラチン19フラグメント (CYFRA)，ガストリン放出ペプチド前駆体 (ProGRP) は基準値内であり，抗ヒトT細胞白

A case report of mediastinal Hodgkin lymphoma with an appearance of tumor cells in sputum.

Hitomi FUJISAKI (CT, IAC)¹⁾
Kazunobu SUEYOSHI (MD)²⁾
Kouki SHIRASAWA (CT)¹⁾
Daisuke TOMITA (CT, IAC)¹⁾
Mayumi NAKASHIMA (CT, IAC)¹⁾
Hiroyuki FURUYA (CT, IAC)¹⁾
Seihou OYAMADA (CT, IAC)¹⁾

- 1) Division of Diagnostic Pathology Laboratory, Kagoshima City Hospital
- 2) Department of Diagnostic Pathology, Kagoshima City Hospital

血病ウイルス1型抗体（抗 HTLV-1 抗体）も陰性の結果であった。

入院後の経過：画像検査で前縦隔右側に大きさ40x71x60mm，肺野との境界が不明瞭な腫瘍が認められた（写真1a）。鑑別診断として浸潤性胸腺腫，胚細胞性腫瘍，悪性リンパ腫，縦隔への進展を伴う原発性肺癌などが挙げられた。また，黒色痰がみられたということで，まず喀痰細胞診が実施された。提出された痰は唾液成分の混入した淡い白色痰であった。細胞形態的にはCHLが疑われたが，他の異型の高度な腫瘍や低分化腫瘍も否定できず，「検体適正，悪性，Malignant neoplastic cells present」と報告された（細胞所見①）。つぎに診断確定目的として，右肺上葉 B3 の肺胞洗浄液細胞診と右上葉 B3bi の針生検が実施された（細胞所見②）。しかし，細胞診では組織型確定には至らず，喀痰細胞診と同様の細胞判定に留まった。肺生検でも確定診断がつかなかったため（写真5），診断と治療を兼ねた切除を目的に呼吸器外科に紹介された。右上葉腫瘍・縦隔腫瘍合併切除術が施行され，術中胸腔洗浄細胞診は陰性であった。切除された検体に，肺組織への浸潤を伴う大きさ88x78x56mmの大きな結節性病変がみられた（写真6）。

画像検査：①造影CTで，前縦隔右側に大きさ40x71x60mm，肺野との境界が不明瞭な腫瘍が認められた。②18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT) では，縦隔～右肺上葉 B3a 領域に maximum standardized uptake value (SUV max) 21.1 の集積が認められた（写真1b）。右肺門リンパ節および #4R にも弱い集積がみられた。

細胞所見：①喀痰：粘液の流れに沿ってリンパ球，好中球，肺胞マクロファージなどの炎症細胞の集簇が少数散見された。高倍率で観察すると炎症細胞に埋もれるように核腫大，核形不整および好酸性的大型核小体を伴う単核から多核の大型腫瘍細胞が孤立散在性に少数認められた。May-Giemsa 染色では，軽度に細胞融解などの変性像を呈していたが，核小体を伴う単核細胞や多核細胞が少数みられた（写真2，3）。②肺胞洗浄液：肺胞マク

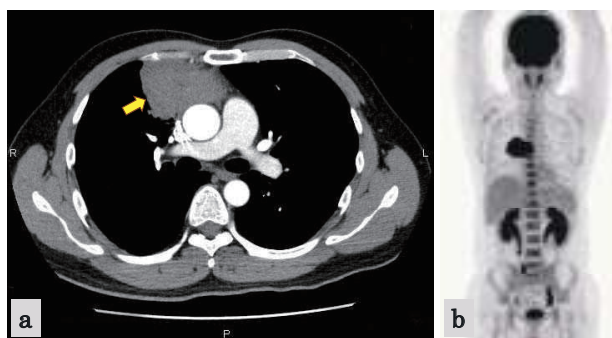


写真1 画像検査
a 造影CT：前縦隔右側に40×71×60mm大の腫瘍が描出されている。
b FDG-PET/CT：縦隔～右 B3a 領域に強い集積が認められる (SUVmax21.1)。

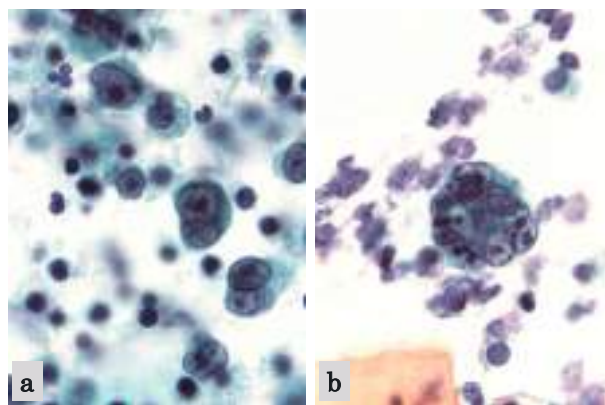


写真2 喀痰細胞診 (Pap. 染色×100)
a 背景に白血球等の炎症細胞を伴って単核および二核の腫瘍細胞を認める。
b 細胞質や核がやや収縮した五核以上の変性腫瘍細胞も散見される。

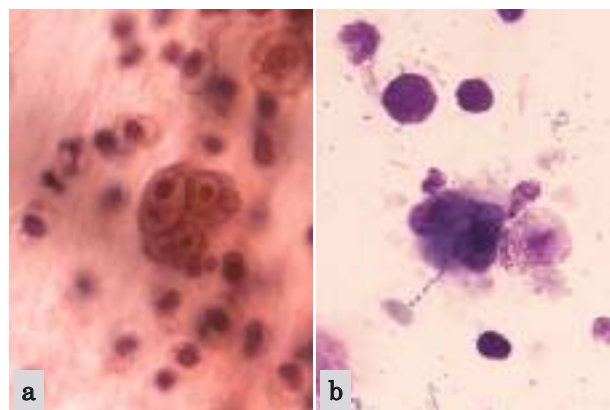


写真3 喀痰細胞診 (a: Pap. 染色×100, b: May-Giemsa 染色×100)
a 粘液に埋もれて好酸性円形核小体の目立つ多核腫瘍細胞。
b 軽度の変性を伴う多核腫瘍細胞。

ロファージや線毛円柱上皮細胞が多く出現し，喀痰のような炎症細胞は目立たなかったが，大型核および大型核小体の目立つ腫瘍細胞が少数散見された（写真4）。

病理組織所見：①肺生検：高度の好中球，リンパ球浸潤を伴い，孤立散在性あるいは小胞巣状構造を形成する大型高異型度の多核形腫瘍細胞が認められた（写真5）。

②切除標本：肉眼的に断面では幅広い線維性間質による隔壁形成を伴う多発結節性病変であり（写真6），病変拡大像では多数の好中球，成熟リンパ球，形質細胞などの炎症細胞と共に核小体の目立つ単核から多核の腫瘍細胞がみられた（写真7）。肺胞腔や気管支腔には炎症細胞とともに腫瘍細胞の浸潤像がみられた。病変部の部分像として腫瘍細胞が多く集簇する近傍には好中球による膿瘍形成が見られ，固定時のアーティファクトと考えられる細胞質の収縮による lacunar cell (凹窩細胞) も出現していた（写真8）。免疫染色で CD15，CD30 が陽性であることから（写真9），Malignant lymphoma, nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma, syncytial variant と診断さ

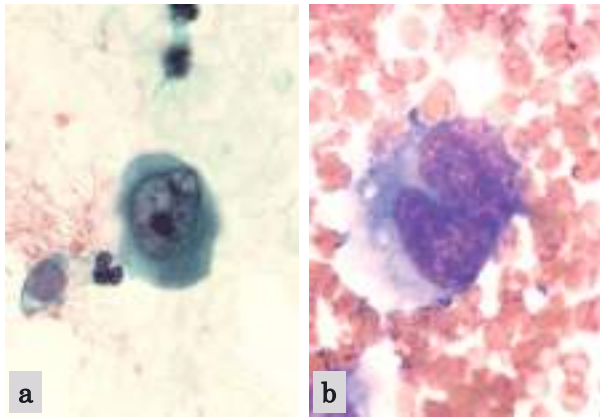


写真4 右B3肺胞洗浄液 (a: Pap. 染色×100, b: May-Giemsa 染色×100)
 a 喀痰に見られた腫瘍細胞同様の大型腫瘍細胞.
 b 核形不整を伴う二核の腫瘍細胞.

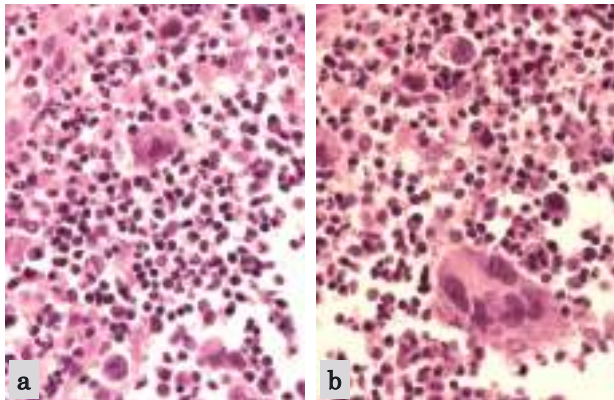


写真5 右B3bi 生検組織 (H-E 染色×40)
 a 高度の炎症細胞浸潤を認める.
 b 孤立散在性や小胞巣状構造を形成する大型多稜形腫瘍細胞.

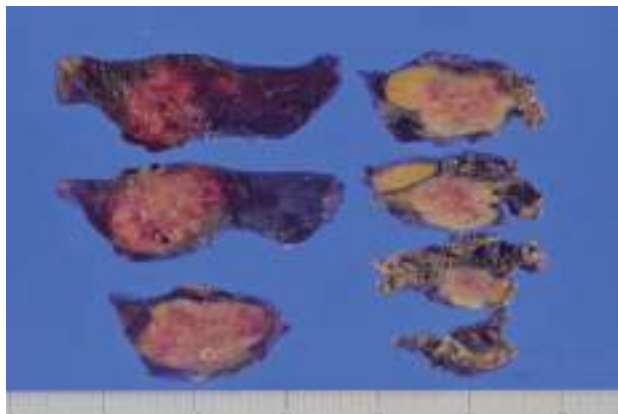


写真6 右上葉腫瘍・縦隔腫瘍合併切除標本の肉眼像
 肺組織内へ浸潤を伴う結節性病変 (88×78×56mm).

れ、肺門リンパ節と#4Rに転移はみられなかった。Epstein Barr virus (EBV) の関与については in situ hybridization の陰性結果から否定された。

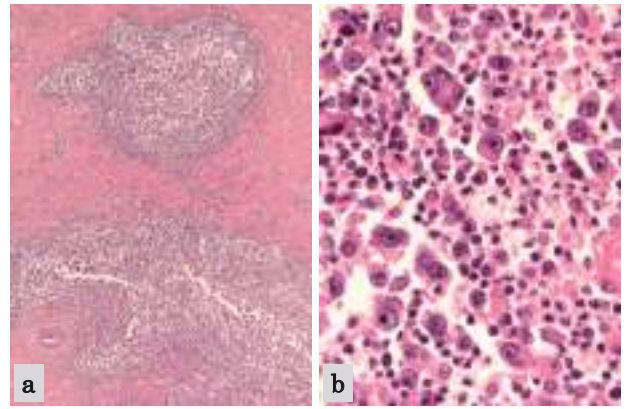


写真7 切除標本の病理組織像1
 a 線維性間質によって結節性に分かれている (H-E 染色×4)
 b 多数の炎症細胞とともに単核～多核の大型腫瘍細胞 (H-E 染色×40)

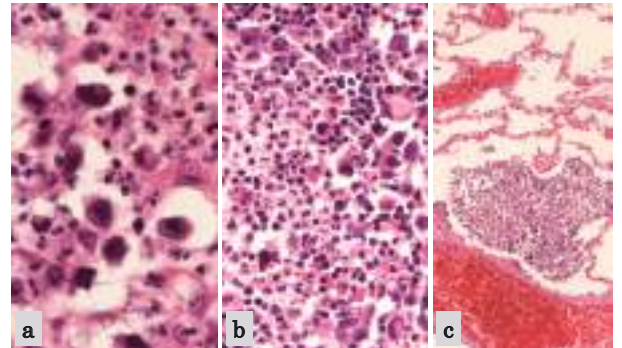


写真8 切除標本の病理組織像2
 a 凹窩細胞 lacunar cells (H-E 染色×100)
 b 膿瘍形成 (H-E 染色×40)
 c 肺胞腔への浸潤像 (H-E 染色×10)

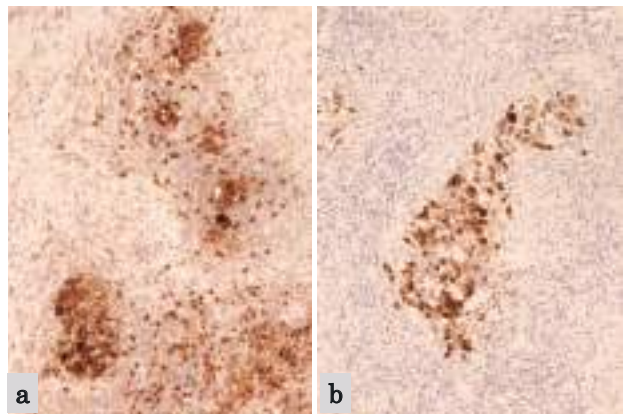


写真9 免疫組織化学染色 (×20) a: CD15 b: CD30

考察

縦隔は解剖学的に上縦隔、前縦隔、中縦隔、後縦隔と4区分されている。各区分に好発する腫瘍が限定されている^{1,4)}。本例は造影CTで前縦隔右側に造影効果が見られ、画像所見から浸潤性胸腺腫、胚細胞性腫瘍、悪性リンパ腫および原発性肺癌が鑑別に挙げられた。本例で

は喀痰内への出現数は少ないものの、異型のない炎症細胞とともに大型核小体を有する単核から多核の腫瘍細胞が出現することから CHL が疑われたが、画像診断に挙げられた鑑別診断の組織型を出現細胞からすべて否定することは困難であった。①胸腺癌のうちリンパ球浸潤を伴った扁平上皮癌や②リンパ上皮腫様癌では明瞭な核小体を伴う異型高度な腫瘍細胞が出現する⁵⁾。また20～40歳の男性に好発するとされる縦隔の③精上皮腫でも小型リンパ球とともに核小体の目立つ大型腫瘍細胞が認められ、時に Reed-Sternberg 細胞（以下、RS 細胞）に類似する二核細胞が出現する。川井ら⁶⁾は、喀痰に出現した縦隔の精上皮腫の細胞所見は、壊死物を背景に大型腫瘍細胞と小型リンパ球からなる two cell pattern が認められ、一般的には腫瘍細胞が多数にかつ均一に出現することから CHL とは鑑別されるとしている。④悪性リンパ腫では、中型から大型で多分葉核を呈する腫瘍細胞が出現する縦隔（胸腺）原発大細胞型 B 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と古典的 Hodgkin リンパ腫との中間型の特徴をもつ分類不能 B 細胞リンパ腫などが CHL との鑑別の対象となる²⁻³⁾。

自験例を用いて本例の鑑別診断に挙げた腫瘍由来の細胞と比較すると、辜丸精上皮腫捺印細胞像では大型核に大型の好酸性核小体を伴い二核細胞も散見された。肺原発の低分化癌、多形癌では単核～多核の大型腫瘍細胞に小型～大型の核小体を伴っていた。これらの腫瘍細胞の一部が喀痰に出現したときに CHL も含めて組織型の特定は困難と思われる。しかし、これらの腫瘍細胞と今回の喀痰に出現した CHL の腫瘍細胞の大きさを比較すると、CHL の多核細胞である RS 細胞でさえもマクロファー





ジの細胞質の 1～1.5 倍程度で、明らかに他の上皮性腫瘍細胞よりも小型であることが理解できる（写真10）。

リンパ節の穿刺または捺印の細胞像では、単核の Hodgkin 細胞（以下、H 細胞）や RS 細胞が大きく存在感を示す症例が多いが、喀痰に H 細胞/RS 細胞が出現する可能性があれば、その大きさにも留意して観察しなければ見落とす危険性がある。また穿刺吸引細胞診や捺印細胞診に比べ喀痰細胞診では少なからず粘液に埋もれ細胞変性を伴い、本例のように腫瘍細胞の出現数が少なれば組織型の確定は困難で、むしろ明確な根拠が得られない限り組織型を断定してはならない。

CHL がリンパ節以外に生じることは少なく、多くは頸部リンパ節（75%）に生じる。縦隔生検等により診断された HL は99%が CHL でそのうち80%を NSCHL が占めるとされている。さらにリンパ節に発見された NSCHL は約60%に縦隔病変を認めるとされている³⁾⁷⁾。またリンパ節、リンパ節外に関わらず NSCHL は10代～30代の女性に多いとされているが⁸⁾、本症例は30代の男性であった。症状としては縦隔リンパ節腫脹による呼吸困難、咳嗽、胸痛、嚥下困難などが認められるが、本症例も2ヶ月前より湿性咳嗽が出現していた。

病理組織学的にはほぼ典型的な NSCHL の組織像を呈しており、すなわち線維性間質によって隔壁形成を伴う結節性病変がみられ、リンパ球、好中球、好酸球、形質細胞等の炎症細胞を背景に単核～多核の H/RS 細胞が増生していた。また lacunar cells の出現、膿瘍形成および H/RS 細胞が集簇して多数出現する syncytial variant の形態を呈していた。喀痰標本には出現数は少ないものの H 細胞および RS 細胞が認められれば 1：2 の割合で出現

写真10 鑑別診断に挙げた腫瘍由来の細胞との比較（全て Pap. 染色×100）

腫瘍名（検体）	写真	所見
本例 （喀痰）		<ul style="list-style-type: none"> ・炎症細胞とともに単核～多核の細胞がみられた ・核小体も目立つ ・下記三症例の腫瘍細胞に比べ、多核細胞でも小型である
辜丸精上皮腫 （捺印）		<ul style="list-style-type: none"> ・粗なクロマチンに大型核小体が目立つ ・時に二核細胞がみられる ・通常、リンパ球と二相性を示す ・好発年齢が類似している
肺低分化腺癌 （穿刺）		<ul style="list-style-type: none"> ・核小体の目立つ大型腫瘍細胞 ・単核～多核細胞も目立つ ・クロマチンは微細顆粒状が多い
肺多形癌 （洗浄）		<ul style="list-style-type: none"> ・症例により細胞像は異なるが、大型で多形性に富む腫瘍細胞が増生 ・単核～多核細胞で核小体も目立つ

していた。これらの腫瘍細胞には lacunar cell の名称の由来となった細胞周辺部と周囲組織との間にわずかな間隙は認めなかったが、細胞質濃縮および核の変性を伴う RS 細胞様の多核細胞が少数みられた (写真2b)。喀痰中に縦隔原発 CHL の腫瘍細胞が出現する機序としては、肺実質内に腫瘍細胞の浸潤が認められ、その腫瘍細胞が排除機能により喀痰に出現することが考えられた (写真8c)。

結語

今回、喀痰に出現した腫瘍細胞の細胞所見から古典的 Hodgkin リンパ腫を疑ったが、縦隔原発または肺原発の他の腫瘍も否定することはできなかった。しかし古典的 Hodgkin リンパ腫が鑑別診断に挙がることを指摘できたことに意義があった。縦隔に発生する腫瘍の臨床的、画像的、形態的な特徴を確実に把握することが重要である。『筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません』

Summary

Background: Hodgkin lymphomas arising in the mediastinum occur predominantly in the anterior mediastinal areas and most of them are nodular sclerosis. We report a case of mediastinal Hodgkin lymphoma with appearance of tumor cells in sputum.

Case: A male in his late 30s had persistent productive cough and black sputum, so he consulted a nearby physician. Then a mass was found in the right hilum of the lung, and he was referred to the department of respiratory medicine at our hospital. Imaging-enhanced computed tomography (CT) at our hospital revealed a tumor adjacent to the chest wall and anterior mediastinum in the right S3 of lung and enlarged thymus. Sputum cytology showed isolated scattered mononuclear and multinucleated large atypical cells having enlarged and irregular shaped nuclei with large nucleoli in clusters of inflammatory cells. Although Hodgkin lymphoma was suspected on the basis of cellular morphology, other poorly differentiated cancers could not be ruled out, and diagnosed “Malignant” and “Malignant neoplastic cells present.” The resected specimen showed a nodular lesion infiltrating into the lung tissue, and composed of aggregation of highly atypical polygonal cells with numerous neutrophils, lymphocytes and plasma cells. So-called lacunar cells were observed in the lesion. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for CD15 and CD30. From these findings, the tumor was diagnosed as nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma.

Conclusion: We experienced a case of nodular sclerosis Hodgkin lymphoma in which high-grade tumor cells appearing in the sputum at the initial diagnosis. This case was considered to have originated in the mediastinal area, based

on diagnostic imaging study and tissue diagnosis.

Sputum cytology did not confirm Hodgkin lymphoma but may be significant because it was listed as one of the estimate histologic types.

参考文献

- 1) 日本胸腺研究会編, 縦隔腫瘍取扱い規約 第1版, 東京: 金原出版, 2009.
- 2) 稲垣 宏, 正木彩子. III. 悪性リンパ腫. 深山正久, 野口雅之, 松野吉宏編集, 縦隔腫瘍・胸膜腫瘍 (腫瘍病理鑑別診断アトラス), 東京: 文光堂, 2014; 83-98.
- 3) 田丸淳一, 岡本昌隆, 三浦偉久男. Hodgkin リンパ腫. 吉野 正, 中峯寛和, 岡本昌隆, 新津 望編著, 悪性リンパ腫 臨床と病理, 東京: 先端医学社, 2009; 436-458.
- 4) 横瀬智之, 伊藤宏之, 河内香江. II. 病理標本の扱い方. 深山正久, 野口雅之, 松野吉宏編集, 縦隔腫瘍・胸膜腫瘍 (腫瘍病理鑑別診断アトラス), 東京: 文光堂, 2014; 7-11.
- 5) 藤井丈士. リンパ上皮腫様癌. 深山正久, 野口雅之, 松野吉宏編集, 縦隔腫瘍・胸膜腫瘍 (腫瘍病理鑑別診断アトラス), 東京: 文光堂, 2014; 50-52.
- 6) 川井俊郎, 望月 真, 久保野幸子・ほか. 喀痰中に腫瘍細胞が出現した縦隔精上皮腫の1例. 日臨細胞誌 1992; 31: 1004-1008.
- 7) Müller-Hermelink HK, Rudiger T, Harris NL, et al: Hodgkin lymphoma of the mediastinum. in Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al (eds): “World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics, Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart”, IARC Press, Lyon, 2004; 230-232.
- 8) 高野 桂, 中村栄男. 胸腺悪性リンパ腫の新 WHO 分類. 病理と臨床, 2015; 33: 731-739.

症例報告

乳癌細胞が子宮内膜細胞診に出現した転移性子宮内膜癌の2症例

くまもと森都総合病院 病理診断科

遠山 亮佐 溝上 美江 岩田 理央 内田衣里子 木下 裕也 有馬 信之

【内容抄録】

背景 婦人科細胞診標本に生殖器由来以外の悪性細胞が出現することは稀である。本邦の転移性子宮癌の報告によると、原発巣としては胃癌が最も多く、乳腺を原発とした転移性子宮癌のまとまった報告はない。

われわれは子宮内膜細胞診に出現した異型細胞を拾い上げ、乳腺由来の転移性子宮内膜癌と確定診断した2症例について報告する。

症例

症例1. 40歳代、女性。右乳癌（HER2-enriched type）に対して術前化学療法後に乳房切除術がなされ、切除組織の検索で病理学的完全奏功であった。術後経過観察中に下腹部痛と不正性器出血が出現した。子宮内膜細胞診で円形～類円形の核を有する異型細胞が孤在性あるいは小集塊として出現しており、生検組織にみられた上皮様細胞がHER2陽性、GATA3陽性、GCDFP-15陽性であったことから、乳癌の子宮内膜への転移性再発と診断した。

症例2. 40歳代、女性。右乳癌に対する術後内分泌療法中に多発性骨転移が出現。その後不正性器出血と貧血の精査のために婦人科を受診。子宮内膜細胞診に細胞質内小腺腔が目立つ、円形～類円形の小型異型細胞が孤在性あるいは結合性が乏しい小集塊で出現していた。子宮内膜生検組織では類円形核を有する核偏在傾向の小型円形細胞が胞巣を形成してみられ、これらの細胞がER、PgR、GATA3、GCDFP-15、mammaglobinに陽性であったことから、乳癌の子宮内膜転移と診断した。

結論 子宮内膜細胞診に出現した異型細胞を契機に、転移性子宮内膜癌と診断した2症例を経験した。近年の標準治療の確立と新薬の開発により、長期生存乳癌患者が増加するとともに、今後このような症例が増加すると予測される。特に乳癌既往患者に不正性器出血を認めた場合は、乳癌の子宮転移を念頭に置くことが重要である。

Key words : metastatic uterine cancer, breast cancer, cytology, case report

はじめに

子宮頸部や子宮体部内膜などの婦人科細胞診標本に生殖器由来以外の悪性細胞が出現することは稀である。原発臓器として本邦では胃が大部分を占めており¹⁾、欧米で比較的報告が多い乳癌の子宮転移症例は稀である²⁾。

一方、本邦における乳癌罹患率は増加傾向にあり³⁾、乳癌患者は時代とともに増加し続けている。さらに乳癌細胞のER、PgR、HER2、Ki-67などの発現に基づく個別化治療ならびに薬物療法の進歩とともに、長期生存患者が多くみられるようになってきた⁴⁾。また、Tamoxifenな

どの内分泌療法薬の長期服用患者が増加し、乳癌患者が婦人科細胞診を受ける機会も増えている⁵⁾。

今回われわれは、乳癌患者の子宮内膜細胞診に出現した異型細胞を拾い上げ、乳癌由来の転移性子宮内膜癌と確定診断した2症例を経験したので報告する。

症例1

患者 : 40歳代、女性。

現病歴 : 右乳癌（HER2-enriched type）に対して、術前化学療法（neoadjuvant chemotherapy, NAC）後に乳房切除術＋右腋窩郭清がなされ、病理学的完全奏功（pathological complete response, pCR）であった。術後2年9ヶ月に下腹部痛が出現し、当院産婦人科で不正性器出血を指摘され、子宮内膜細胞診と組織診が行われた。なおNAC前の針生検組織における腫瘍組織型はInvasive ductal carcinoma (papillotubular carcinoma)であった。

細胞学的所見 : 出血性背景に、正常子宮内膜細胞と異型細胞が出現していた。異型細胞は孤在性あるいは小型～大型集塊で出現しており（写真1）、円形または類円形細胞からなり、核の腫大と大小不同、クロマチン増量を

Two Cases of Metastatic Endometrial Cancer from Breast Cancer detected in Endometrial Cytologic Smear

Ryosuke TOHYAMA (CT, IAC)

Yoshie MIZOKAMI (CT, JSC)

Rio IWATA (CT, JSC)

Eriko UCHIDA (CT, JSC)

Yuya KISHITA (MT)

Nobuyuki ARIMA (MD)

Department of Pathology, Kumamoto Shinto General Hospital

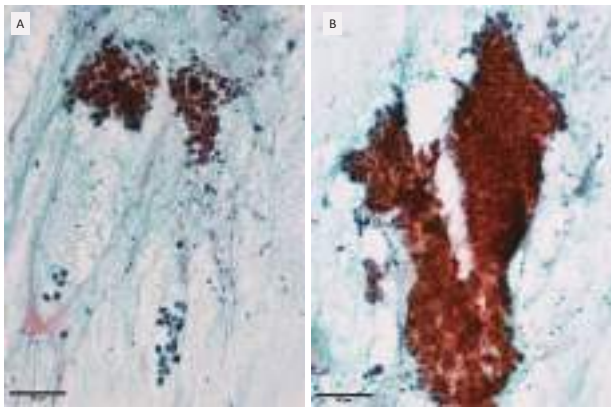


写真1 子宮内膜細胞診 Pap. 染色×20 異型細胞は孤立性あるいは小型集塊 (1A) もしくは大型の集塊 (1B) として出現している。

示し、一部に核小体を有する細胞を認めた。また、一部の細胞には細胞質内小腺腔を認めた (写真2)。尚、子宮頸部細胞診は NILM と判定した。

組織学的所見：内膜腺の腺管密度は低く、腺上皮細胞に異型は目立たなかった (写真3A)。内膜間質に類円形核と淡い細胞質を有する上皮様細胞の集簇を認めた (写真3B)。免疫組織化学ではこれらの異型細胞は HER2陽性、GATA3陽性、ER 陰性で (写真4)、NAC 前の針生検と同様の結果であった。また、CK7陽性、CK20陰性、GCDPF-15陽性であった。以上の所見から、HER2陽性乳癌の子宮内膜への転移性再発と診断した。病理診断の結果に基づき、FDG PET-CT を行ったところ、ほぼ全脊椎骨、多数の肋骨、右肩甲骨、両側腸骨と肝に異常集積を認め、多発骨転移ならびに多発肝転移と診断された。子宮内腔にみられた集積は病理診断の結果と合わせると腫瘍性集積で矛盾しないが、原発巣と転移巣の区別はできないとのことであった。

症例 2

患者：40歳代、女性。

現病歴：7年前に右乳癌 (Luminal A type) に対して右乳房切除術+右腋窩郭清術を施行 (病期ⅢC)。術後内分泌療法中に多発骨転移が出現し、術後9年が経過した時点で不正性器出血と貧血の進行があり、精査のために当院産婦人科で子宮内膜細胞診と組織診が行われた。なお、切除組織の腫瘍組織型は Invasive lobular carcinoma で、腋窩リンパ節転移が陽性であった。

細胞学的所見：出血性ならびに壊死性背景に、正常の子宮内膜細胞とともに、孤立性もしくは結合性の乏しい小集塊で異型細胞が出現していた (写真5A)。一部では異型細胞は線状配列を示していた (写真5B)。異型細胞は円形ないし類円形の小型細胞からなり、核の腫大と大小不同、微細で密なクロマチンを示し、一部では核小体を有していた (写真5C)。また、細胞質内小腺腔を高頻度に認めた (写真6)。尚、子宮頸部細胞診にも上記の異

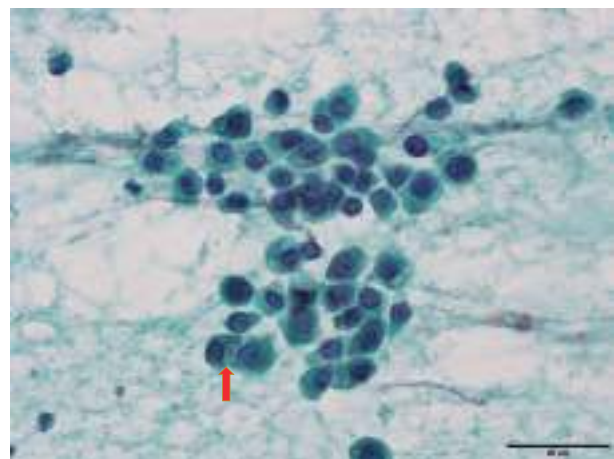


写真2 子宮内膜細胞診 Pap. 染色×60 核は円形または類円形で、クロマチンは微細顆粒状に増量し、1～2個の核小体を有している。一部に細胞質内小腺腔を認める (矢印)。

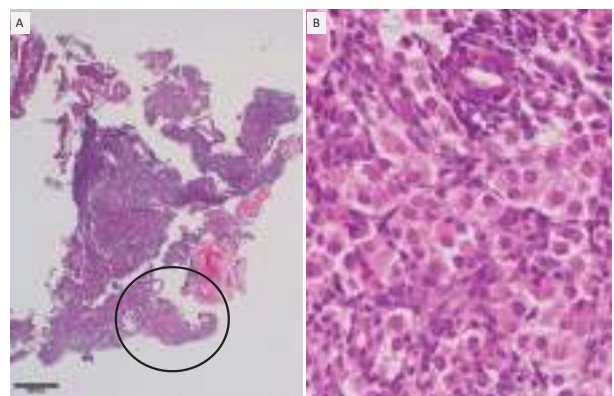


写真3 子宮内膜生検像 HE 染色×4 (A)、HE 染色×40 (B) A：内膜腺の密度は低く、腺上皮に異型は目立たない。B：間質細胞 (写真A○印) の中に、類円形と淡い細胞質を有する上皮様異型細胞を認める。

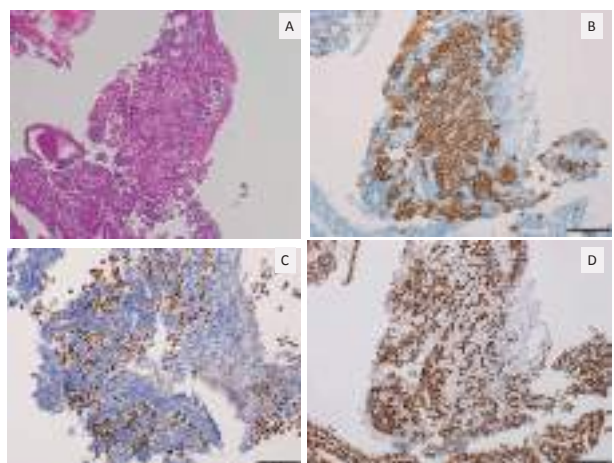


写真4 免疫染色 HE×10 (A)、HER2×10 (B)、GATA3×10 (C)、ER×10 (D) 異型細胞は HER2 と GATA3 に陽性、ER に陰性である (陽性部は非腫瘍性内膜由来細胞)。

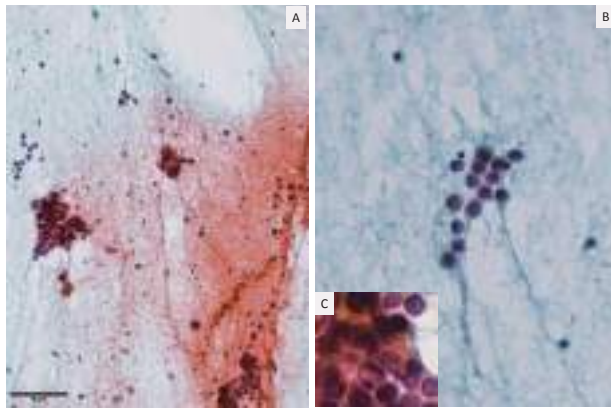


写真5 子宮内膜細胞診 Pap. 染色×20 (A), Pap. 染色×40 (B), Pap. 染色×60(C) 孤在性あるいは結合性の緩い小集塊で出現し (写真5A), 一部に線状配列を認めた (写真5B). 異型細胞は微細で密なクロマチンを示し, 一部に核小体を有する (写真5C).

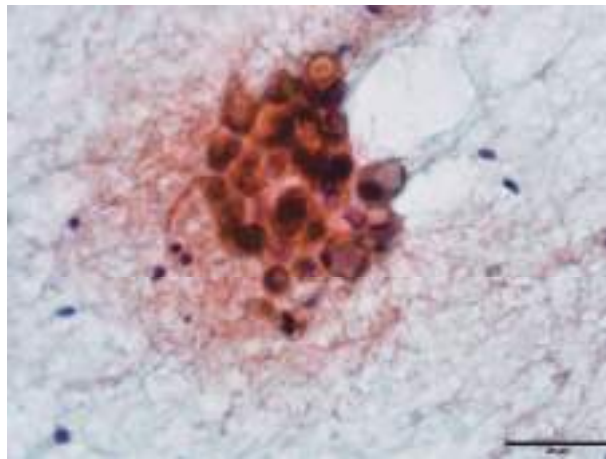


写真6 子宮内膜細胞診 Pap. 染色×20 細胞質内小腺腔を高頻度に認めた.

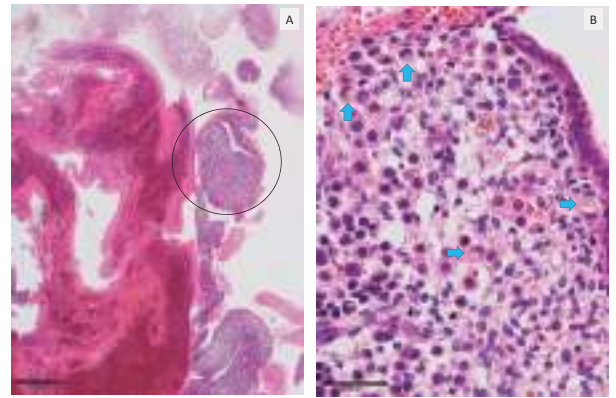


写真7 子宮内膜生検像 HE 染色×4 (A), HE 染色×60 (B) A: 凝血塊に混じて少量の子宮体部内膜組織を認めた (写真A ○印). B: 内膜間質に核偏在傾向の類円形の核を持つ小型円形細胞がみられた. 細胞質内に小腺腔 (写真B 矢印) が散見された.

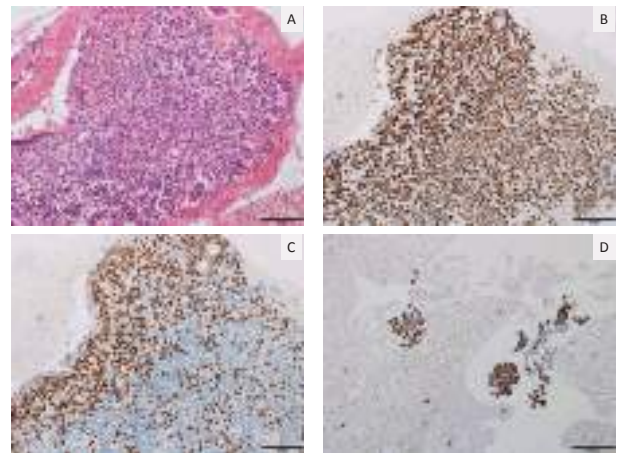


写真8 免疫染色 HE×10(A), ER×10(B), PgR×10(C), GATA3×10(D), 異型細胞はER, PgR, GATA3に陽性である.

型細胞が出現していたが, 少数であった。

組織学的所見: 凝血塊に混じて少量の子宮内膜組織を認めた (写真7A). 内膜間質には核偏在傾向の類円形核を有する小型円形細胞を認め, 細胞質内小腺腔を有する細胞がみられた (写真7B). 免疫組織化学では, 異型細胞はER, PgR, GATA3に陽性で (写真8), さらにGCDPF-15とmammaglobinにも陽性を示した. 以上の所見より, 乳癌細胞の内膜転移が示唆された.

考察

子宮外臓器原発の腺癌が子宮頸部あるいは体部に転移を来す割合は必ずしも低くないことが知られている¹⁾ものの, 本邦における転移性子宮癌のまとまった報告は少ない. その原発巣に関して, 欧米では1982年のKumarらの報告によると63例中42.9%が乳房原発である²⁾のに対して, 本邦では1980年の上坊らの15例の報告では胃9例 (60.0%), 直腸・膀胱各2例 (13.3%), 膵・S状結腸各1例 (6.7%)⁶⁾, また, 1985年の草薙らの12例の報告

では胃10例 (83.3%), 乳腺2例 (16.7%)⁷⁾と本邦では胃癌の転移例が圧倒的多数を占めており, 欧米とは異なっている. 一方, 転移性子宮癌の細胞診に関する報告では, Ngらは1953年から1972年の期間における婦人科細胞診約60万症例中の66例 (0.011%未満)に子宮外臓器に原発癌がみられ, その原発巣の内訳は卵巣28例 (42.4%), 消化管13例 (19.7%), 卵管5例 (7.6%), 膵4例 (6.0%), 乳腺・尿道各3例 (4.5%), 中皮腫2例 (3.0%), 胆嚢・膀胱・肺・白血病各1例 (1.5%), 原発不明4例 (6.0%)であったとしている⁸⁾. 同様に, 本邦では草薙らは36,139例中4例 (0.01%)に転移性子宮癌が発見され, 原発巣の内訳は胃3例, 乳腺1例であった⁷⁾ことを, 佐藤らは463,484検体中43例 (0.0093%)に他臓器原発癌が発見され, そのうち子宮転移を確認できたのは23例で, うち1例が乳腺原発であった⁹⁾ことを示している. このように国内外の報告においても, 細胞診検体で転移性子宮癌を発見できる割合は0.01%以下であり, 中でも乳腺原発癌を発見することは極めて稀であることがわかる.

子宮転移を来した乳癌の細胞像の特徴については様々な報告がなされている⁶⁻¹³⁾が、乳癌の組織型によって細胞像が異なることは言うまでもない。Huoらは子宮体部内膜に転移した自験例を含む13例の乳癌を検索した結果、そのうち7例(53.8%)がlobular typeであったとしている¹⁴⁾が、ductal carcinomaの転移症例の報告も少なくない。一般的にみられる細胞所見としては、正常子宮内膜中に孤在性あるいは小型の集塊で少数の異型細胞が出現することが多い。異型細胞の核クロマチンは微細顆粒状の増量を示し、1~2個の核小体を有する。小葉癌の転移例では上記所見に加え、細胞質内小腺腔が高頻度で、また、線状配列を示す集塊を認めることが多く、自験例の症例2の細胞像と合致する。

原発が乳癌であることを特定するには免疫組織化学による手法が重要となってくるが、この際には乳癌細胞のバイオロジー(ホルモン受容体やHER2の発現状況)を考慮することが重要である。また、乳癌細胞に比較的特異的に発現する蛋白であるmammaglobinやGCDFP-15とともに、最近ではより特異性が高いと言われているGATA3の発現を検索することは転移性乳癌の診断に重要である。GATA3, mammaglobin, GCDFP-15の陽性率は転移性乳癌全体では各々95%, 78%, 65%である¹⁵⁾が、ER陰性乳癌では69%, 35%, 15%¹⁶⁾、triple negative乳癌では66%, 26%, 16%であり¹⁷⁾、確定診断のためには乳癌のバイオマーカー(ホルモン受容体、HER2蛋白、Ki-67)とともにこれらの乳癌細胞に特異的に発現する蛋白を組み合わせて検索することが大切である。

自験例2例の転移乳癌細胞は細胞異型が高度ではなく、出現数が僅かな場合も想定されるため、内膜細胞診を検鏡する際には見落とさないように十分な配慮が必要である。この際、内膜細胞診に通常出現しない細胞、すなわち内膜腺上皮細胞や内膜間質細胞では説明できない細胞を拾い上げることが極めて大切である。これらの細胞は原発性内膜癌と比較して、細胞は小型で異型性に乏しい点に注意を要する。また、臨床医には乳癌の既往があることを依頼書に確実に記載してもらうことが重要で、検鏡者はそのステージ(進行度)を知っておくことも必要である。さらに今回提示した2症例には不正性器出血があり、乳癌の既往のある患者に不正性器出血をみる場合には、乳癌の子宮転移を念頭に置き検鏡すべきである。さらに、疑わしい細胞が出現していれば、免疫組織化学を積極的に行う姿勢が重要である。

最後に、2症例の予後について記載します。症例1は術後4年を経過し、分子標的薬を投与し加療中です。また、症例2は術後10年を経過し、現在も内分泌療法を行っています。

おわりに

内膜細胞診に出現した乳癌細胞の2例を経験したので報告した。本邦では元来乳癌の子宮転移は稀と考えられ

ていたが、近年の乳癌罹患率の増加に伴う乳癌患者の増加や治療薬や治療方法の進歩に伴う長期生存患者の増加とともに、さらにはタモキシフェンなどの内分泌療法を長期継続する患者が婦人科細胞診を受ける機会も最近増加しており、今後このような患者に遭遇する機会が増加してくると予測される。このように乳癌の既往がある、特に不正性器出血をみる患者に対しては、乳癌の子宮転移を念頭に置いた検鏡が必要と考えられる。

Summary

Background: Malignant cells derived from extra-genital organs are rarely detected in genital cytologic smear. According to Japanese case reports on metastatic uterine cancer, there are no large series of a report on primary breast cancer, although gastric cancer is most frequently reported as a primary lesion. We report herein two cases of metastatic endometrial cancer from breast cancer which is detected in endometrial cytologic smear.

Case 1: Mastectomy for breast cancer (HER2-enriched type) was conducted in a 40s-old woman following neoadjuvant chemotherapy, and she was diagnosed as pathological complete response in a surgical specimen. During following-up the disease after surgery, she complained of lower abdominal pain and atypical genital bleeding. Endometrial cytologic smear revealed atypical cells with round to oval nuclei that were scattered or formed small clusters. Epithelioid cells in a biopsied specimen were immunohistochemically positive for HER2, GATA3 and GCDFP-15, which resulted in a diagnosis of metastatic recurrence of breast cancer in the endometrium.

Case 2: Multiple bone metastasis occurred in a 40s-old woman during endocrine therapy following mastectomy for right breast cancer. Sometime after that, she visited gynecology because of a detailed examination for atypical genital bleeding and anemia. Atypical cells in a small size with round to oval nuclei and intracytoplasmic lumen were scattered or formed loosely-bound small clusters in endometrial cytologic smear. Biopsied specimen revealed small-sized round cells with oval and eccentric nuclei which were positive for ER, PgR, GATA3, GCDFP-15 and mammaglobin resulting in a diagnosis of endometrial metastasis of breast cancer.

Conclusion: We reported two cases of metastatic uterine cancer from breast cancer in which atypical cells were detected in endometrial cytologic smear. An increase of breast cancer patients with a long-term survival due to recent establishment of standard therapy and newly developed drugs will probably provide an opportunity to encounter cases like these we presented here in near future. We should keep in mind for a case with metastatic endometrial

cancer from breast cancer, especially when a patient with a history of breast cancer complains of atypical genital bleeding.

参考文献

- 1) 上坊敏子, 蔵本博行, 大野英治, 他. 子宮頸部転移性腺癌の細胞学的検討. 日臨細胞誌1980; 19: 105-112.
- 2) Kumar NB, Hart WR. Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers, *Cancer*. 1982; 50: 2163-2169.
- 3) 国立がん研究センター. 2017. 国立がん研究センターがん対策情報センター. がん情報サービス.
- 4) Nakano M, Fujisue M, Okumura Y, et al. Survival time according to the year of recurrence and subtype in recurrent breast cancer. *The Breast*. 2015; 24: 588-593.
- 5) 河野孝充, 日浦昌道, 温泉川真由, 他. タモキシフェン投与患者に対する子宮内膜細胞診の意義について. *J. Jpn. Soc. Clin. Cytol.* 2005; 44: 154-160.
- 6) 上坊敏子, 脇田邦夫, 蔵本博行. 転移性子宮癌の臨床知見. *臨床婦人科産科* 1980; 34: 305-308.
- 7) 草薙鉄也, 工藤隆一, 山内修, 他. 乳癌由来転移性子宮癌の1例. *日臨細胞誌* 1985; 24: 548-553.
- 8) Ng AB, Teeple D, Lindner EA, et al. The cellular manifestation of extrauterine cancer. *Acta Cytol.* 1974; 19: 108-117.
- 9) 佐藤重美, 高村郁世, 桜庭厚, 他. 子宮頸部スミアに悪性細胞が出現した子宮外腫瘍症例の検討. *日臨細胞誌* 1988; 27: 842-843.
- 10) 今井 愛, 上坊敏子, 今井雅夫, 他. 子宮内膜細胞診で診断した乳癌子宮転移の2例. *日臨細胞誌* 1998; 37: 475-480.
- 11) 宮城悦子, 平原史樹, 五来逸雄, 他. 子宮内膜吸引細胞診により診断された乳癌由来転移性子宮癌の1例. *日臨細胞誌* 1992; 31: 1058-1062.
- 12) 中村厚志, 小林克己, 山口 潤, 他. 子宮頸部擦過標本に出現した乳癌由来の転移性腺癌の1例. *日臨細胞誌* 1983; 22: 113-116.
- 13) 春山仁志, 平昌功二, 呉 慮恵, 他. 子宮転移を来した乳癌の1例 *産科と婦人科* 1989; 56: 2496-2502.
- 14) Huo Z, Gao Y, Zuo W, et al. Metastases of basal-like breast invasive ductal carcinoma to the endometrium: A case report and review of the literature. *Thoracic Cancer* 2015; 6: 548-552.
- 15) Liu H, Shi J, Prichard JW, et al. Immunohistochemical evaluation of GATA-3 expression in ER-negative breast carcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2014; 141: 648-55.
- 16) Sangoi AR, Shrestha B, Yang G, et al. The novel marker GATA3 is significantly more sensitive than traditional markers mammaglobin and GCDFP15 for identifying breast cancer in surgical and cytology specimens of metastatic and matched primary tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2016; 24: 229-37.
- 17) Krings G, Nystrom M, Mehdi I, et al. Diagnostic utility and sensitivities of GATA3 antibodies in triple-negative breast cancer. *Hum Pathol.* 2014; 45: 2225-32.

症例報告

腎癌由来転移性子宮癌の1例

佐賀大学医学部 産科婦人科学

光 貴子 中尾 佳史 橋口真理子 福田亜紗子 花島 克幸
西山 哲 大隈 恵美 野口 光代 内山 倫子 横山 正俊

【内容抄録】

背景 転移性子宮癌の原発巣としては卵巣、膣などが多く見られ、骨盤外臓器からの子宮体部への転移は稀である。今回腎癌の子宮体部転移の一例を経験した。

症例 60代，3経産。腎癌（腎細胞癌 pT3aN1M0）に対して手術後，補助療法として axitinib 投与中であった。不正性器出血が出現し，子宮体部に腫瘤を認めたため当科へ紹介された。画像では子宮体部を置換するような，筋層浸潤を伴う長径6cmの腫瘤を認め，また傍大動脈リンパ節～骨盤内リンパ節が腫大していた。内膜細胞診では出血性背景に大型核を有する異型細胞を多数認め，核は類円形で偏在，核小体も明瞭であり，Class V，Adenocarcinoma と判断した。組織診では好酸性で豊かな胞体と大型円形不整核を持つ腫瘍細胞が充実に増殖しており，類内膜腺癌としては典型的ではなかった。免疫染色では Vimentin (+)，ER (-)，PR (-) であったため，当初は分化の悪い類内膜腺癌を推定した。各種の矛盾に対して病理側から積極的な診療情報確認により，内膜組織は腎癌の摘出標本の組織と酷似していた事が判明し，最終的に腎癌の子宮内膜転移と診断した。

結論 腎癌由来の転移性子宮体癌を経験した。転移性子宮癌の診断には，適切な診療情報の提供が必要である。

Key words : uterus, metastases, renal cancer, cytology, case report

諸言

転移性子宮癌の原発巣としては卵巣，膣に多く見られ，骨盤外臓器からの子宮内膜転移は比較的稀である。今回我々は，腎癌の子宮転移の一例を経験した。その細胞診，組織診所見の報告とともに，文献的考察を行った。

症例

60代女性，3経産。

【現病歴】 1年前に当院泌尿器科で腎癌（腎細胞癌 pT3aN1M0）と診断され，術前療法として，sunitinib 1コース，axitinib 2コースを投与され，開胸開腹下右腎摘

除術が施行された。この時の病理診断は，sarcomatoid (spindle cell) carcinoma, pT3aN1M0であった。術後10カ月に，縦郭リンパ節，傍大動脈リンパ節，骨盤内リンパ節，および肺に転移が出現し，再発と診断された。治療として，axitinib が投与され，治療開始後1ヶ月の時点ではリンパ節は縮小傾向であった。治療開始後2ヶ月で不正性器出血が出現し，内診で子宮腫瘤を認めたため，当科へ紹介された。

【既往歴】 頸静脈血栓症（腎癌術後に発症）

【家族歴】 父：胃癌 姉：膀胱癌

【生活歴】 喫煙なし

【初診時現症】 膣鏡診で子宮腔部に異常所見は無く，暗赤色の出血を膣内に少量認めた。経膣エコーでは子宮体部全体が高輝度な像を呈した。子宮内膜は不明瞭であった。単純MRIで，子宮体部全体を置換する58×55×45mmの腫瘤を認め，拡散強調画像で高信号，ADC値は低値であり，子宮体部の悪性腫瘍が疑われた（図1）。画像上，子宮内膜は不明瞭であった。また，両側閉鎖リンパ節，傍大動脈リンパ節の腫大を認めた。血液検査では，CA125 1.3 ng/ml，CEA 13 U/ml，CA19-9 12 U/mlと正常値であった。

【子宮内膜細胞診所見（写真1）】 出血性背景に大型核を有する異型細胞を多数認めた。細胞は集塊を作るが孤立性にも多く見られた。また，紡錘形の細胞質を持つ細胞も認めた。その核は類円形で偏在，核小体も明瞭，ク

Metastasis of renal cell carcinoma to the uterus: a case report and review of the literature

Takako HIKARI (MD)
Yoshifumi NAKAO (MD)
Mariko HASHIGUCHI (MD)
Asako FUKUDA (MD)
Katsuyuki HANASHIMA (MD)
Satoshi NISHIYAMA (MD)
Emi OOKUMA (MD)
Mitsuyo NOGUCHI (MD)
Michiko UCHIYAMA (MD)
Masatoshi YOKOYAMA (MD)

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



図1 MRI画像
子宮体部を置換するような腫瘤を認めた。

ロマチンは微細～細顆粒状で増量し、核分裂像も多く認められた。類内膜癌としては非典型的であり、判定としてはClass V, Adenocarcinoma や Carcinosarcoma を疑う所見と診断した。

【子宮内膜組織診所見（写真2）】好酸性で豊かな胞体と大型円形不整核を持つ腫瘍細胞が充実性に増殖し、類内膜癌としては典型的ではなかった。免疫染色ではVimentin 陽性、ER 陰性、PR 陰性であり、当初は分化の悪い類内膜癌を推定していた。しかし病歴の見直しにより腎癌の既往が判明し、腎癌の組織と今回採取した子宮内膜組織を比較したところ、酷似した所見であった（写真3）。既知の腎細胞癌でも陽性であったAMCARを追加染色したところ陽性であり（写真4）、最終的に腎癌の子宮転移と診断した。診断後約1ヶ月で脳転移が出現し、脳転移から3ヶ月後に原病死となった。

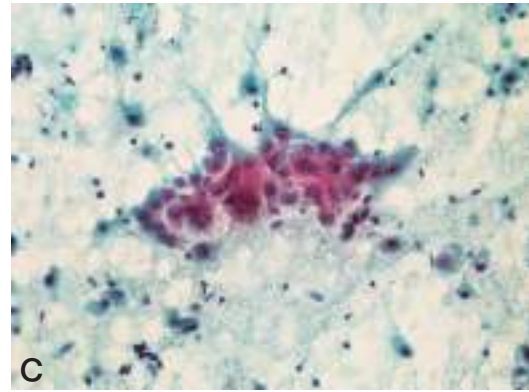


写真1 子宮内膜細胞診
A : pap ×100, B, C : pap ×400
細胞は集塊を作るが孤在性にも多く見られる。また、紡錘形の細胞質を持つ細胞も認めている (▲)。

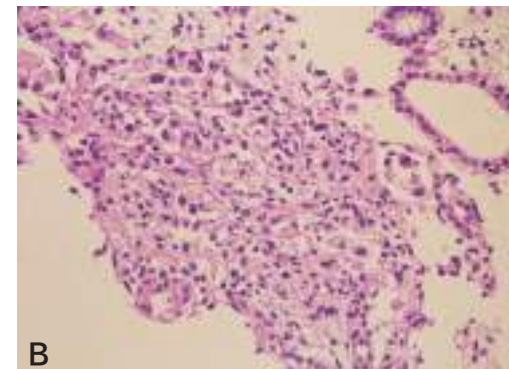
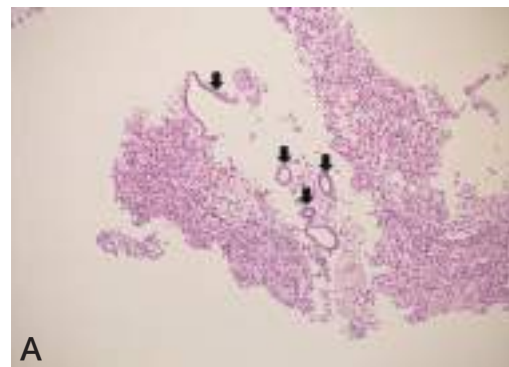
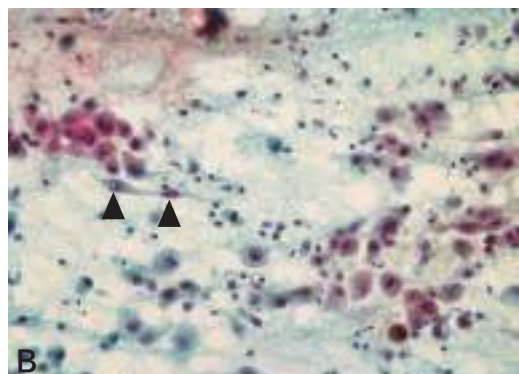
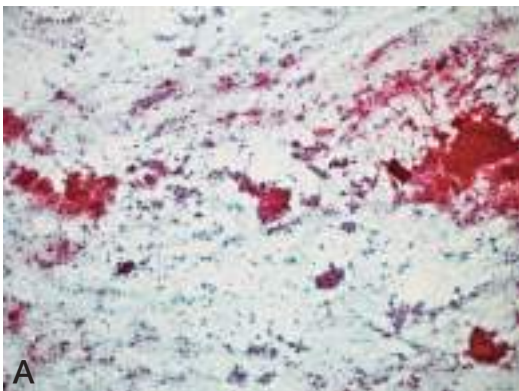


写真2 子宮内膜組織検査
A : H.E. ×100, B : H.E. ×400, C : Vimentin ×100
腫瘍細胞が充実性に増殖している（矢印は正常内膜）。



〈腎細胞癌〉

〈子宮内膜〉

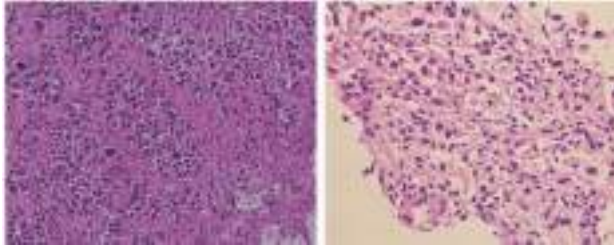


写真3 腎細胞癌との比較

左が既知の腎細胞癌の組織。両者は非常に酷似している。

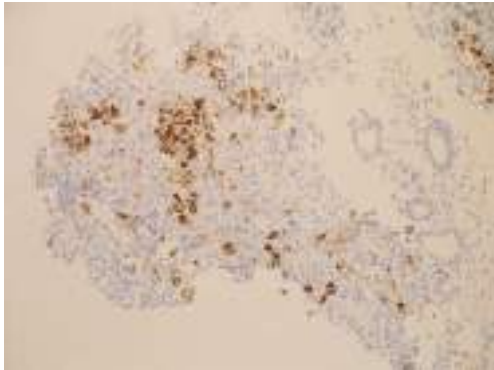


写真4 子宮内膜組織検査 AMCAR ×100

考察

骨盤外臓器の子宮への転移は比較的稀である。婦人科細胞診21,137件のうち悪性細胞を認めたものは998件、そのうち子宮、卵巣、卵管を除いた臓器原発のものは14件（婦人科細胞診全体の0.06%、悪性細胞の1.4%）であったと報告されている¹⁾。骨盤外臓器から子宮転移を起こしにくい理由としては、①内腸骨動脈や子宮動脈の解剖学的な角度が血行転移を起こしにくい、②筋組織の収縮性運動のため腫瘍が定着しにくい、③組織内の酸素濃度やpHが腫瘍の定着に適していない、という3点が挙げられている²⁾。

骨盤外原発巣としては、乳癌、胃癌、大腸癌が多く報告されている。Kumorら³⁾の子宮体部転移63例の報告では、乳癌27例（42.9%）、大腸癌11例（17.5%）、胃癌・膵臓癌7例（11.1%）、胆嚢癌3例（4.8%）、肺癌・悪性黒色腫2例（3.2%）、甲状腺癌1例（1.6%）であった。またCharacheら⁴⁾は子宮頸部と体部への転移について報告しており、その56例では、乳癌34例、胃癌14例、悪性黒色腫2例、肺癌3例、腎癌2例であった。本邦では、加藤ら¹⁾が子宮外臓器原発の悪性細胞が子宮頸部・内膜細胞診に出現した症例について検討している。婦人科臓器以外を原発とする14例では、胃癌8例、乳癌2例、結腸癌、回腸平滑筋肉腫、悪性中皮腫、骨髄性白血病が1例ずつであった。

以上のように、乳癌ないし消化器癌が原発であったとする報告が多い。腎癌の子宮転移としては、子宮頸部への転移の報告や^{5), 6)}、本症例のような子宮体部への転移

の報告がわずかだが見られる。近年の報告では、Singhらが子宮体部単独に転移を来した腎癌（明細胞癌）の症例を報告している⁷⁾。またRahbarらは腎癌（明細胞癌）の転移により子宮筋層に腫瘍を形成した症例を報告している⁸⁾。いずれの症例も治療後の経過観察中に子宮腫瘍を認めて子宮が摘出され、摘出した子宮の病理検査結果が子宮体部の明細胞癌としては非典型的であり、既知の腎癌と類似していることから腎癌の子宮転移と診断されている。

転移性子宮癌の組織学的特徴としては、①正常な組織の一部に腫瘍を認める、②壊死組織を認めない、③子宮内膜の前癌病変を認めない、の3点が挙げられる⁹⁾。また、細胞診所見も同様であるとされ、加藤らは、20/26例（77%）で腫瘍性背景を欠いてきれいであったと報告している¹⁾。一方、本症例の細胞診では、出血性背景に多数の腫瘍細胞を認めていた。画像所見なども考慮すると、子宮体部全体が腫瘍に置換されていたためと思われた。先の報告も2割以上が腫瘍性背景を持つということになるため、すでに大きく発育した腫瘍では原発性腫瘍同様の背景所見を呈しうる事がわかる。また、後方視的に細胞診、組織診を確認したところ、正常な内膜組織の間質内を埋めるように腫瘍組織が増殖していた。本症例では、細胞診所見、組織診所見ともに、原発性子宮体癌としては非典型的な所見であり、病理側から病歴の確認をすることで診断ができた。臨床側からの診療情報提供が不適切であったために、診断が迷走したともいえ、反省すべき点と考えている。

細胞診断を含む病理学的診断において、臨床情報の適切な提示は必須ではあるが、多忙な臨床の現場ではないがしろにされやすい。検体採取、診断依頼する立場からは、必要にして十分な診療情報提供が必要であり、診断側でも非典型的例は、臨床情報の確認も重要である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Introduction: Renal cell carcinoma is notorious for its ability to metastasize to various organs, but the involvement of the uterus is extremely rare. Here we show a case of metastasis of renal cell carcinoma to the myometrium and its cytopathological features.

Case: A Japanese female patient in her 60s was referred to our department with genital bleeding from the enlarged uterus. She had the previous history of renal cell carcinoma (pT3aN1M0) treated with Axitinib followed by surgery. Furthermore, the disease recurred with multiple metastases on the consultation. MRI showed uniformly enlarged uterine body replaced by cancer cells without endometrial thickening. In addition, multiple lymphadenopathies of pelvic and

para-aortic lymph node metastasis were observed.

In the endometrial cytology specimen, numerous atypical cells with large nuclei were diffusely found in the hemorrhagic background. The nuclei were unevenly distributed in a semi-circular fashion and were clearly distinguishable. Thus, it was diagnosed as adenocarcinoma (class V) cytologically. Biopsied tissue from the endometrium showed solid growing tumor cells with abundant eosinophilic cytoplasm and large, round, irregular nuclei that were not typical for well-found endometrioid adenocarcinoma. Initially, we diagnosed poorly differentiated endometrioid adenocarcinoma for these findings. However, the endometrial tissue was very similar to that of the original renal cell carcinoma. With the positive AMACR signal by immunohistochemical staining, the entirely replaced myometrial lesion from renal cell carcinoma was finally diagnosed.

Conclusion: Several studies have reported that the cytological background of metastatic uterine cancer is relatively clearer than that of original endometrial carcinoma. However, in the present case, atypical cancer cells were observed among cancerous dirty background. This may be because the entire uterine body was replaced with cancer cells. In the differential diagnosis of the case with atypical cytological findings, sharing medical histories between each clinician and cytopathologist is extremely important.

参考文献

- 1) 加藤久盛, 西中健二, 他. 転移性子宮癌の4症例, 日臨細胞誌 1994; 33: 679~686.
- 2) Weingold AB, Boltuch SM. Extragenital metastases to the uterus. Am J Obstet Gynecol 1961; 82: 1267~1272.
- 3) Kumar NB, Hart WR. Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers. A clinicopathologic study of 63 cases. Cancer 1982; 50: 2163~2169.
- 4) Charache, H. Metastatic carcinoma in the uterus. Am. J. Surg 1941; 53: 152~157.
- 5) Bozaci EA, Atabekoglu C, Sertcelik A, et al. Metachronous metastases from renal cell carcinoma to uterine cervix and vagina: Case report and review of literature. Gynecol Oncol 2005;99:232~235
- 6) Seseke F, Kugler A, Hemmerlein B, et al. Metastasis from renal cell carcinoma to the cervix uteri. Scand J Urol Nephrol 1998; 32: 290~292.
- 7) Singh K, Disilvestro PA, Lawlence WD, et al. An Isolated Metastasis From Clear Cell Renal Cell Carcinoma to the Uterus: A Case Report and Review of Literature. Int J of Gynecol Pathol 2016; 35: 419~422.
- 8) Rahbar HM, Rahbar HM, Kumar RK, et al. Case report: Renal cell carcinoma with metastasis to the myometrium. J Obstet Gynaecol Res. 2014; 40: 1828~1830.
- 9) Aruma K, Volker S. Metastases to the Uterus from Extrapelvic Primary Tumors. Int J of Gynecol Pathol 1983; 2: 134~140.

症例報告

肩甲部に発生した骨外性粘液型軟骨肉腫の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⁾

同 病理診断科²⁾ 九州大学大学院医学研究院形態機能病理³⁾

藤本 翔大¹⁾ 小嶋 健太¹⁾ 今村 彰吾¹⁾ 清家 直樹¹⁾ 加藤 裕一¹⁾
北里 謙二¹⁾ 瀧澤 克実²⁾ 半田 瑞樹²⁾ 田口 健一^{1, 2)} 孝橋 賢一³⁾

【内容抄録】

背景 骨外性粘液型軟骨肉腫は中年成人が発生年齢の半数を占め、大腿や肩甲部などの四肢近位や肢体の深部に好発する。今回、肩甲部に発生した骨外性粘液型軟骨肉腫の1例を経験したので報告する。

症例 60歳代男性、1ヵ月前より右背部腫瘍を自覚し、近位受診。精査のため当院紹介となった。摘出標本の捺印細胞診では粘液基質を背景に類円形から短紡錘形細胞が孤在性~小集塊状、索状配列を呈し出現していた。N/C比は高く、細顆粒状のクロマチンを有し、コーヒー豆様の核溝が目立った。一部に核内細胞質封入体も認めた。また、ヘモジデリン貪食マクロファージが多数出現しており、核分裂像はほとんど認められなかった。細胞所見から第一に骨外性粘液型軟骨肉腫を考え、粘液型脂肪肉腫、粘液線維肉腫、軟部脊索腫、軟部混合腫瘍/筋上皮腫などが鑑別に挙げられた。組織診では細胞診と同様の像を呈しており、免疫染色でvimentin, S100, NSE, TLE-1に陽性で、RT-PCR及びDirect sequenceにて*EWSR1-NR4A3*融合遺伝子を検出したことから骨外性粘液型軟骨肉腫と診断された。

結論 軟部領域において背景に粘液基質、類円形から短紡錘形細胞の索状配列、コーヒー豆様の核溝を認めた際には骨外性粘液型軟骨肉腫の可能性を考慮し、免疫染色及び遺伝学的検索を行い臨床所見や画像所見と併せて診断することが重要である。

Key words : extraskelatal myxoid chondrosarcoma, scapular region, nuclear groove, cytology

はじめに

骨外性粘液型軟骨肉腫 (Extraskelatal myxoid chondrosarcoma: EMC) は1953年に Shout と Verner らにより、続いて Goldenberg らによって chondrosarcoma of extraskelatal soft tissues として初めて報告された腫瘍で、本邦での発生頻度は軟部肉腫全体の約2.5%以下であり稀な肉腫

である。50代~60代の中年成人に好発し、男女比は6 : 4とやや男性に多い。通常、大腿や膝窩、肩甲などの四肢近位の筋肉深部に好発し、緩徐な発育を示す腫瘍である¹⁾。今回、肩甲部に発生した骨外性粘液型軟骨肉腫の1例を経験したので報告する。

A case of extraskelatal myxoid chondrosarcoma arising in scapular region.

Takahiro FUJIMOTO (CT, JSC)¹⁾

Kenta KOJIMA (CT, JSC)¹⁾

Shogo IMAMURA (CT, IAC)¹⁾

Naoki SEIKE (CT, IAC)¹⁾

Yuichi KATO (CT, IAC)¹⁾

Kenji KITAZATO (CT, IAC)¹⁾

Katsumi TAKIZAWA (MD)²⁾

Mizuki HANDA (MD)²⁾

Kenichi TAGUCHI (MD)^{1, 2)}

Kenichi KOHASHI (MD)³⁾

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

2) Department of Pathology, National Kyushu Cancer Center

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

症例

患者 : 60歳代 男性

主訴 : 右背部腫瘍の自覚

家族歴 : 特記事項なし

既往歴 : 痛風, 腎結石

現病歴 : 1ヵ月前より右背部腫瘍を自覚し近医受診、精査のため当科紹介となった。初診時に可動性良好、自発痛・圧痛(-)、弾性硬、6×4×2cm大の腫瘍を触知し、同日行われた針生検にて悪性を否定できず、右肩甲部腫瘍摘出術が施行された。

画像所見

MRIでは右肩甲骨後方の三角筋と棘下筋の間に3×5cmの腫瘍を認めた。T1で筋肉と等信号、T2で不均一な高信号を呈した(写真1)。尾側では棘下筋膜下に存在しているが、頭側では三角筋との境界が不明瞭であった。

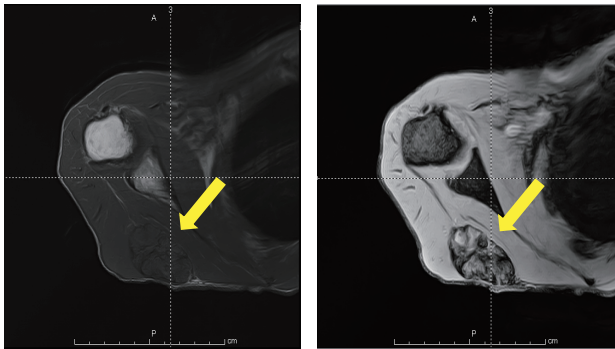


写真1 MRI画像 (左)T1WI (右)T2WI
T1強調像で筋肉と等信号, T2強調像で不均一な高信号を呈した。

治療および経過

臨床及び画像所見, 針生検の結果から粘液型脂肪肉腫や骨外性粘液型軟骨肉腫などが考えられ, 悪性を否定できないため右肩甲部広範切除術が施行された。組織学的に骨外性粘液型軟骨肉腫と診断され, 追加治療は行わず外来にて経過観察中である。術後11ヶ月時点で, 再発・転移は認められていない。

細胞学的所見

摘出された腫瘍の捺印標本では, 豊富な粘液基質を背景に, 卵円形から短紡錘形細胞が孤在性あるいは緩い結合性を示すシート状に出現しており(写真2), 索状配列(cord-like pattern)を呈する集塊がしばしば認められた(写真3)。腫瘍細胞のN/C比は高く, クロマチンは細顆粒状で核小体は目立たないものから単個であった。コーヒー豆様の核溝が目立ち, 一部に核内細胞質封入体も認められた(写真4)。核分裂像はほとんど見られず, ヘモジドリン貪食マクロファージが多数出現していた(写真5)。また, 粘液基質はギムザ染色でメタクロマジーを呈した(写真6)。以上の所見から, 細胞診では骨外性粘液型軟骨肉腫をはじめ, 粘液型脂肪肉腫, 粘液型繊維肉腫, 軟部脊索腫, 軟部混合腫瘍/筋上皮腫などの粘液性腫瘍

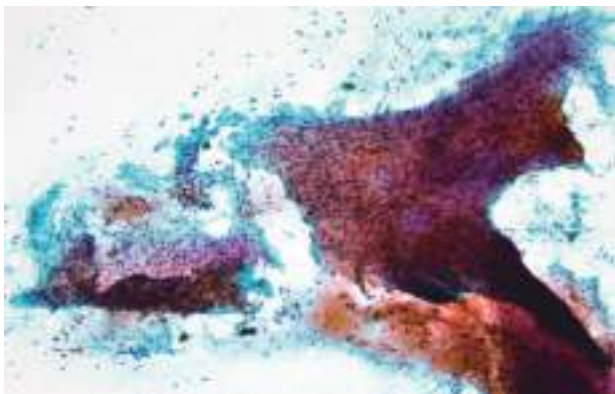


写真2 捺印細胞像
豊富な軟骨様粘液基質を背景に, 卵円形~短紡錘形細胞が孤在性~緩い結合性を示すシート状に出現していた。(Pap. 染色×10)

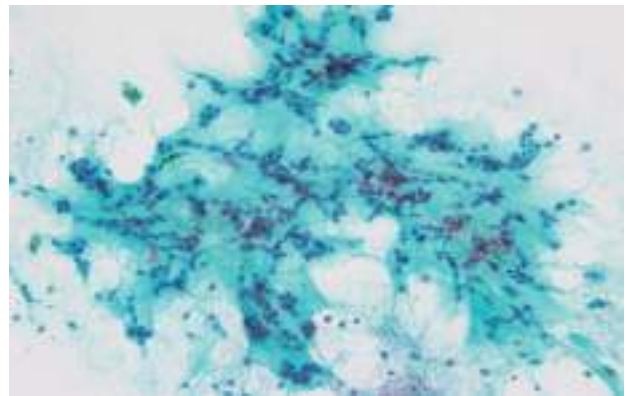


写真3 捺印細胞像
粘液基質の中に索状配列(cord-like pattern)を呈する集塊がしばしば認められた。(Pap. 染色×20)

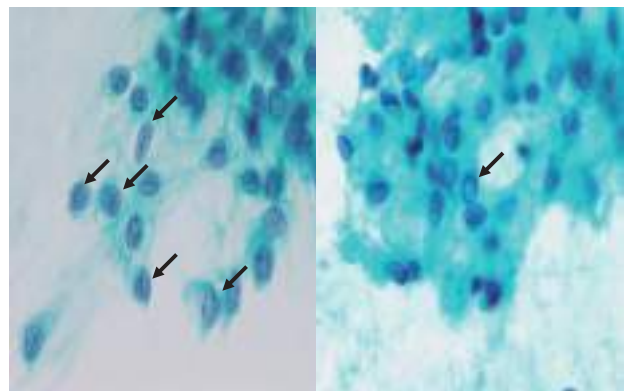


写真4 捺印細胞像
左: 腫瘍細胞にはコーヒー豆様の核溝が多数認められる。(Pap. 染色×40)
右: 一部に核内細胞質封入体も認められた。(Pap. 染色×40)

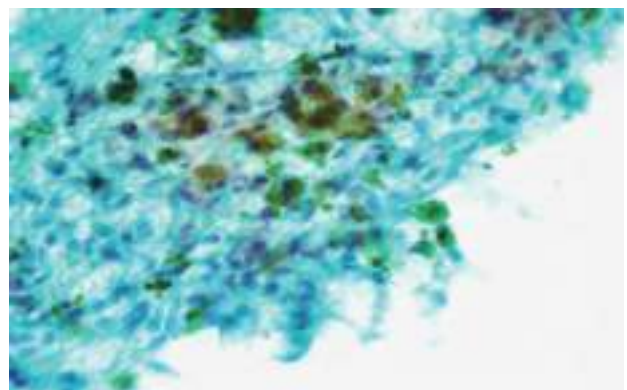


写真5 捺印細胞像
ヘモジドリン貪食マクロファージが標本上に多数出現していた。核分裂像はほとんど認められなかった。(Pap. 染色×40)

が疑われた。

病理組織学的所見

生検組織所見

粘液基質を伴う類円形から短紡錘形細胞の増殖が認められた(写真7)。免疫染色ではS100に陽性, CD34に陰

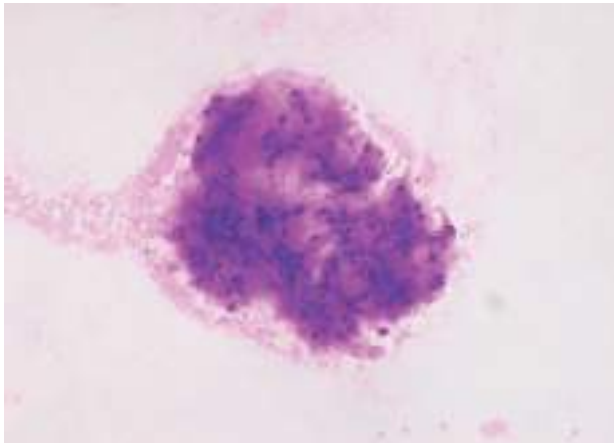


写真6 捺印細胞像
粘液基質はメタクロマジーを呈した。(Giemsa 染色×20)

性を示し、骨外性粘液型軟骨肉腫や粘液／円形細胞型脂肪肉腫などが疑われた。

摘出標本肉眼所見

摘出標本の肉眼像は、光沢のある割面で境界明瞭、内部は出血を伴い線維性隔壁を認めた(写真8)。

摘出標本組織所見

顕微鏡下では細胞診断と同様に粘液様基質を伴い、網目状～索状配列を呈する卵円形～短紡錘形細胞の多結節性の増殖を認めた(写真9)。免疫染色で vimentin, S-100, NSE, TLE-1に陽性(写真10), synaptophysin, c-kit, desmin, CD99, NKX2.2, CCNB3, EMA, AE1/AE3, CAM5.2は陰性を示した。遺伝学的検索ではRT-PCR及びDirect sequenceにて *EWSR1-NR4A3* 融合遺伝子が確認されことから、最終的に骨外性粘液型軟骨肉腫と診断された。

考察

骨外性粘液型軟骨肉腫という名称は1972年に Enzinger と Shiraki ら¹⁾ によってはじめて用いられ、WHO 分類(2013)では、「分化不明腫瘍 (tumors of uncertain differentiation)」に分類されている²⁾。本腫瘍は「軟骨肉腫」という名称が用いられているにもかかわらず、未だに真

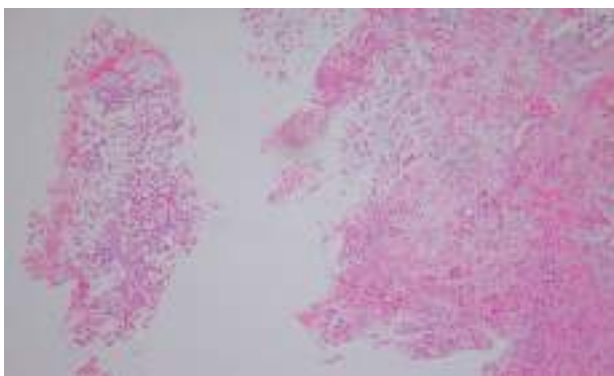


写真7 生検標本組織像
卵円形～短紡錘形細胞が充実性に増殖している部分と豊富な粘液基質が認められた。(HE 染色×10)



写真8 摘出標本肉眼像
境界明瞭で内部は出血に陥っており、被膜様の線維性組織に囲まれていた。

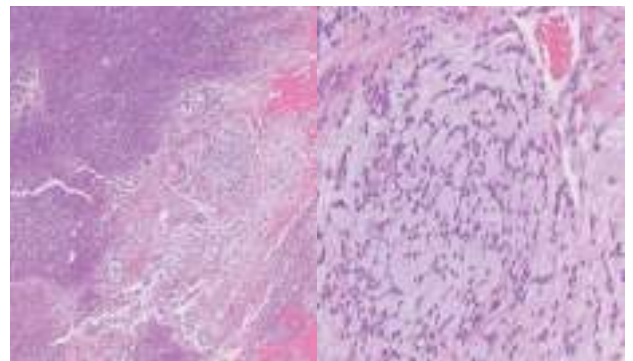


写真9 摘出標本組織像
左：卵円形～短紡錘形細胞が充実性に増殖している部分と豊富な粘液基質が線維性隔壁によって区画されていた。(HE 染色×10)
右：粘液基質の中に網目状～索状配列を示す小集塊。(HE 染色×40)

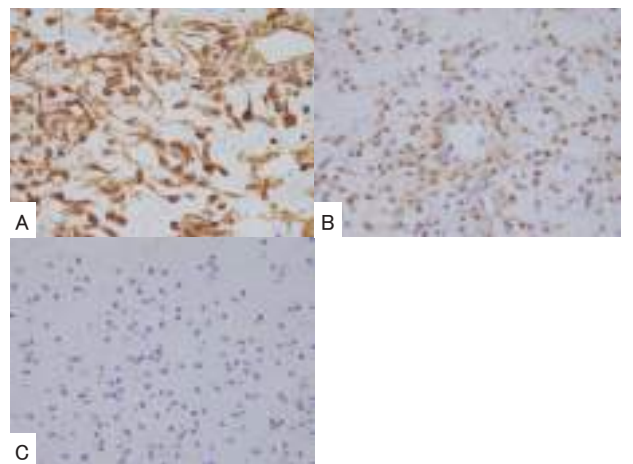


写真10 免疫組織化学染色
A: vimentin (陽性) B: S-100 (陽性) C: synaptophysin (陰性) (ともに×40)

の軟骨への分化は証明されていない。50代から60代の中年成人が発生の半数を占めるが、子供から高齢者まで広く発生する。組織学的には豊富な粘液基質を背景に比較的小型のクロマチンと濃い核と比較的少量の好酸性の強

い細胞質をもつ短紡錘形から類円形細胞が索状から網目状に配列し、増生する像からなる³⁾。実際に軟骨形成をみることはなく、小型の紡錘形から星芒状の腫瘍細胞が孤在性に出現する像をみることもある。また、通常型の骨外性粘液型軟骨肉腫に比して、腫瘍細胞が密に増生し、粘液基質をほとんど欠く亜型として cellular-solid variant も本腫瘍の約30%認められる。cellular-solid variant では基本的に腫瘍細胞は多形性に乏しく、短紡錘形から類円形の束状配列ないしは小充実胞巣を形成して増生する像からなる。さらに一部の亜型として high-grade variant も存在し、腫瘍細胞はより大型で異型が強く、時には類上皮様細胞やラブドイド細胞の形態を呈する¹⁻⁴⁾。骨外性粘液型軟骨肉腫に特異的なマーカーは無く、約70%は vimentin に陽性を示すが、通常型軟骨肉腫に陽性を示す S-100 は約20~30%しか陽性を示さない。一部に NSE, synaptophysin などの神経内分泌系マーカーに陽性を示す症例が少数報告されている³⁾。細胞遺伝学的には t(9;22)(q22;q12) の相互転在により生じる *EWSR1-NR4A3* 融合遺伝子が症例の約70%で認められ、その後 t(9;17)(q22;q11) と t(9;15)(q22;q11) の報告が加わり、前者は *TAF15-NR4A3* 融合遺伝子、後者は *TCF12-NR4A3* 融合遺伝子に由来することが判明しており、*EWSR1-NR4A3* 及び *TAF15-NR4A3* 融合遺伝子の発現が報告例の約85%を占める^{5,17)}。

本腫瘍についてこれまで報告されている細胞所見として、①腫瘍細胞は小型で単調②粘液間質の存在③腫瘍細胞の索状配列④コーヒー豆様の核溝が挙げられており^{6-8, 15-16)}、川島ら⁹⁾も粘液様の細胞間物質を軸とする腫瘍細胞の索状配列とコーヒー豆様の核溝を手掛かりに本腫瘍の solid variant を推定することが可能であったと報告している。一方で、梅澤ら¹⁰⁾はそれらの所見に加えて pair cell の出現、ラブドイド細胞の出現、Jakowski ら⁷⁾は核周明庭細胞の出現を挙げているが、今回それらの所見は認められなかった。以上から①背景の粘液基質②均一な類円形から卵円形細胞の出現③腫瘍細胞の索状配列④コーヒー豆様核溝を認めることが骨外性粘液型軟骨肉腫における共通した細胞学的特徴であり、本症例の所見とも合致していた。また、骨外性粘液型軟骨肉腫はしばしば腫瘍内出血を伴う腫瘍であるため³⁾、本症例ではヘモジデリン貪食マクロファージが散見されたと考えられる。

今回鑑別に挙げられた粘液腫瘍において Szadowaka と Lasota ら¹¹⁾は粘液型脂肪肉腫の主な細胞学的特徴として①背景の粘液基質②小型均一な円形~短紡錘形細胞③脂肪芽細胞の出現④毛細血管の出現を挙げている。粘液線維肉腫は粘液型脂肪肉腫と同様、粘液基質及び血管成分を伴う腫瘍であるが、Kilpatrick ら¹²⁾は大型でクロマチンに富む多形性細胞の出現を特徴的な所見として挙げている。自験例の粘液線維肉腫も上記の所見に加えて壊死や核分裂像が著明であることが多く、一見して未分化多

形肉腫と似た細胞像を呈する。いずれも粘液基質の出現は本腫瘍と共通しているが、ほかの特徴は本腫瘍に認めない点から除外診断は可能であった。脊索腫は粘液基質を背景に細胞質内に大小の空胞を有する担空胞細胞 (physaliphorous cell) の出現が特徴とされるが、本症例において担空胞細胞の出現は認められず、除外診断は容易であった。軟部混合腫瘍/筋上皮腫は組織学的に多彩な組織構築を示し、免疫組織化学では AE1/AE3, EMA などの上皮性マーカーや SMA, GFAP, S100 などの筋上皮マーカーが陽性を示すことに加え、軟部組織発生の筋上皮腫瘍の約45%に *EWSR1-POU5F1*, *EWSR1-PBX1* 融合遺伝子の発現を認める¹³⁾。Park ら¹⁴⁾は軟部発生の筋上皮腫における細胞所見とし①背景の粘液基質③シート状ないしは孤在性に出現②腫瘍細胞は小型均一で円形から楕円形④細顆粒状のクロマチンを挙げており、本症例とも類似した細胞所見が多く認められたが(写真11)、腫瘍細胞の索状配列とコーヒー豆様の核溝の有無により鑑別が可能であった(表1)。

一般的に粘液基質が豊富な肉腫は比較的多くの細胞採取が可能であり、特徴的な細胞像を示すものが多い。現に、Wadwa ら¹⁵⁾、Gaudier ら¹⁶⁾は骨外性粘液型軟骨肉腫における FNAC の有用性を論じている。しかし、結節性筋膜炎や神経鞘腫のような一部の良性腫瘍も粘液変性を伴う場合があり、粘液基質部分には変性異型を伴う細胞が含まれていることが多いため、軟部領域において細胞診単独での確定診断は over diagnosis にならないためにも避けるべきである。

骨外性粘液型軟骨肉腫の10年生存率は70~78%で予後は比較的良好であるが、局所再発率は48%、遠隔転移率は46%であり、十分な経過観察が必要である¹⁷⁻¹⁸⁾。予後不良因子として高齢、四肢近位部発生、腫瘍径が挙げられており、核分裂像や壊死、MIB1-index などの組織学的

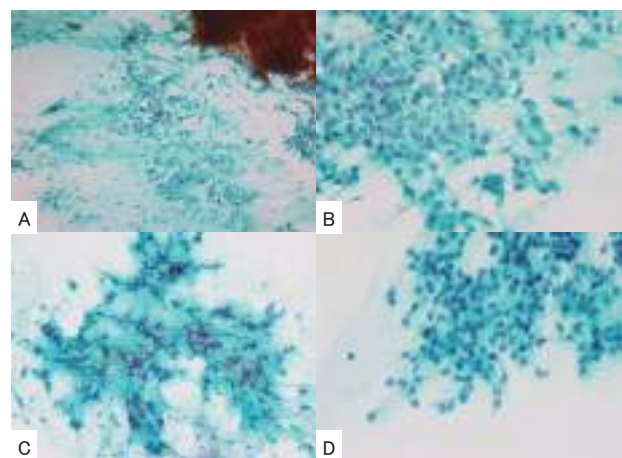


写真11 摘出標本組織像

A・B: 軟部筋上皮腫 症例

C・D: 骨外性粘液型軟骨肉腫 (本症例)

粘液性基質を伴い、類円形~卵円形細胞が主体である。個々の細胞は均一でクロマチンは細顆粒状を呈する。

表1 鑑別疾患

	骨外性粘液型軟骨肉腫 (本症例)	粘液型脂肪肉腫	粘液線維肉腫	奇素腫 (末梢奇素腫)	筋上皮腫
好発年齢	60~80歳代	30~40歳代 (20歳代以下の脂肪肉腫では最も多い)	50~70歳代	60~80歳代	30~40歳代 (小児~高齢者まで幅広く発生)
好発部位	大腿, 膝窩, 肩甲部筋肉内の深部	下肢, 特に大腿前部, 膝窩部, 鼠径部, 臀部	四肢約2/3は皮下に生じる	仙骨, 頸部, 軟骨組織にも発生	四肢, 皮膚の皮下, 体幹にも発生
背景	粘液様基質	粘液基質, 毛細血管網	粘液基質, 曲線状血管	粘液基質	粘液様物質
出現様式	塊状~網目状, 束状, 小充実腫状	紡錘形細胞が密度高く増殖	隙間増殖, 花籃状, 束状, 筋上皮様	孤立性~小集塊	孤立性~集塊状, 束状, 充実腫状
細胞形態	比較的均一, 類円形~短紡錘形	円形~短紡錘形, 脂肪芽細胞の混在	類円形~紡錘形, あるいは星芒状多形性に富む	短紡錘細胞の出現 (BNCT類似~多形肉腫類似まで多様)	紡錘形, 筋上皮様, 形質細胞様, 卵細胞など多様
核・核小体	微細~細顆粒状, クロマチン, コーヒー豆様核溝, 核内細胞質 inclusion body	粗顆粒状~粗顆粒状, クロマチン, 核異型に乏しい	粗顆粒状~粗顆粒状, クロマチン, 核異型が目立つ	粗顆粒状, クロマチン, 一部に核内細胞質 inclusion body	円形~類円形核, 粗顆粒状, クロマチン, 小集塊小体
その他	EWSR1-NR4A3, TAF15-NR4A3	FUS-DDIT3/CHOP, EWSR1-DDIT3/CHOP	偽脂肪芽細胞の出現	brachyuryに対するIHCが診断に有用	EWSR1-POU5F1, EWSR1-PBX1

グレードは関係ないとされている¹⁷⁾。治療法は再発率が高いため外科的広範切除術が第一選択であり^{1, 3-4)}、近年では、悪性軟部肉腫における初の分子標的治療薬であるパゾパニブや、染色体転座陽性の悪性軟部腫瘍をはじめ多くのヒト腫瘍細胞に対して高い増殖抑制効果及び抗腫瘍効果が得られることが示唆されたトラベクテジン、微小管ダイナミクス阻害剤であるエリブリンなどを用いた化学療法の有用性が期待されている¹⁹⁾。今後の治療法確立に向けて細胞診が病理組織診断、遺伝子診断への足がかりとなるよう、さらなる症例の蓄積が望まれる。

結語

肩甲部に発生した骨外性粘液型軟骨肉腫の1例を経験した。本腫瘍は特徴的な細胞像を呈することから、細胞診による組織型推定がおおよそ可能であると考えられる。軟部領域の細胞診において①背景の粘液基質②類円形から短紡錘形細胞の索状配列 (cord-like pattern) ③コーヒー豆様の核溝を認めた際には、臨床所見と画像所見を含め本腫瘍の可能性を考慮し、免疫組織化学及び遺伝学的検索を行い総合的に診断する必要がある。

謝辞

本症例を公表するにあたり、病理診断に関してご指導頂きました九州大学大学院医学研究院形態機能病理学教授小田義直先生、ならびに孝橋賢一先生に深謝致します。

Summary

Back ground: Extraskeletal myxoid chondrosarcoma (EMC) is a rare soft tissue sarcoma. We reported a case of extraskeletal myxoid chondrosarcoma arising from scapular region.

Case: A 60-year old male with no significant past medical history noted mass lesion in the right scapular region. Imprint cytology of the tumor revealed small clusters (a part of cord-like) and scattered, showing round to short spindle

enlarged nuclei with fine granular chromatin, prominent coffee beans-like nuclear groove, and myxoid matrix were seen in the background. On histological examination, the tumor shows multinodular proliferation of ovoid to short spindle shaped cells arranged in cord or reticular pattern in abundant chondromyxoid matrix. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for vimentin, S-100, NSE. Finally, *EWSR1-NR4A3* (ex12-ex3) fusion gene was detected by RT-PCR and direct sequence and this case diagnosed as EMC.

Conclusion: To identify typical patterns of smears of EMC, such as round to short spindle shaped cells with coffee beans-like nuclear groove, arranged in cord-like pattern in abundant myxoid matrix, is helpful in the diagnosis of EMC.

参考文献

- 1) Enzinger F, M., Shiraki M. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: An analysis of 34 cases. *Human pathological* 1972; 3: 421-435.
- 2) Lucas DR, Heim S. Extraskeletalmyxoid chondrosarcoma. *WHO Classification of tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC Press 2013; 223-224.
- 3) 長谷川匡, 小田義直. 腫瘍病理鑑別診断アトラス軟部腫瘍 2011; 145-151.
- 4) Weiss S,W, Goldblum J, R. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 6th ed 2013; 1045-1052.
- 5) Okamoto S, Hisaoka M, Ishida T, et al Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 18 cases. *Hum Pathol* 2001; 32: 1116-24.
- 6) Ananthamurthy A, Nisheena R, Rao B, Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: Diagnosis of a rare soft tissue tumor based on fine needle aspiration cytology. *J Cytol*. 2009; 26: 36-38.
- 7) Jakowski J, D., Wakely Jr, P,E. Cytopathology of extraskeletal myxoid chondrosarcoma Report of 8 Cases. *Cancer Cytopathology* 2007; 3; 298-305.
- 8) 田中陽子, 北川泰之, 藤井信人. 「骨外性粘液型軟骨肉腫の1例」日本臨床細胞学会雑誌48巻 (2009) 2号 p. 75-76.
- 9) 川島麻里沙, 古田則行, 星利良. 「圧挫細胞診が診断に有用であった骨外性粘液型軟骨肉腫 cellular variant の1例」日本臨床細胞学会雑誌49巻 (2010) 5号 p. 342-346.
- 10) 梅澤敬, 二階堂孝, 春間節子「大腿部原発の骨外性粘液型軟骨肉腫の1例」日本臨床細胞学会雑誌44巻 (2005) 4号 p. 255-258.
- 11) Szadowska, A., Laosta, J. Fine needle aspiration cytology of myxoid liposarcoma; a study of 18 tumors.

- Cytopathology 1993; 4: 99-106.
- 12) Kilpatrick, S. E., Ward, W. G., Bos, G. D. The value of fine-needle aspiration biopsy in the differential diagnosis of adult myxoid sarcoma. *Cancer Cytopathology* 2000; 90: 167-177.
 - 13) Cristina R. Antonescu., Lei, Zhang., Ning-en Chang, et al. *EWSR1-POU5F1* Fusion in Soft Tissue Myoepithelial Tumors. A Molecular Analysis of 66 Cases, Including Soft Tissue, Bone and Visceral Lesions, Showing Common Involvement of the *EWSR1* gene. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010; 49: 1114-1124.
 - 14) Seok Ju Park., Ae Ri Kim., Mi Jin Gu, et al. Imprint Cytology of Soft Tissue Myoepithelioma: A Case Study *Korean J Pathol*. 2013; 47: 299-303.
 - 15) Wadhwa, N., Arora, V. K., Singh, N., Bhatia, A. Fine needle aspiration cytology of primary extraskeletal myxoid chondrosarcoma. A case report. *Acta Cytol* 2000; 44: 445-448.
 - 16) Gaudier, F., Khurana, J. S., Dewan, S., Shen, T. Fine-needle aspiration cytology of intra-abdominal wall extraskeletal myxoid chondrosarcoma. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1211-1213.
 - 17) Meis-kindblom, J.M., Bergh P, et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: A reappraisal of its morphologic spectrum and prognostic factors based on 117 cases. *Am J Surg Pathol*. 1999; 23: 626-650.
 - 18) Oliveira A, M., Sebo T, J., McGrory J, E, et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: A clinicopathologic, immunohistochemical, and ploidy analysis of 23 cases. *Modern Pathology* 2000; 13: 900-908.
 - 19) 川井 章. 肉腫化学療法マスタークラス. 2015; p69-73, 167-171, 162-165.

症例報告

骨盤腔内に発生した paraganglioma の 1 例

済生会熊本病院 中央検査部 病理

木下 史暁 池田 奈穂 杉野 佳澄 近藤 妙子
中川 美弥 松岡 拓也 田上 圭二 神尾多喜浩

【内容抄録】

背景 骨盤腔内に発生する paraganglioma の頻度は低く、その報告は極めて少ない。今回われわれは、前立腺針生検を契機に診断に至った paraganglioma の 1 例を経験したので報告する。

症例 50代、男性。尿勢低下に気づき、エコーで前立腺左側の移行領域から腹側に約30mmの腫瘍性病変を認めた。前立腺癌が疑われ、精密検査目的で前立腺針生検が施行され paraganglioma と診断された。半年後に骨盤腔内腫瘍切除術が施行された。捺印細胞診では、比較的広い顆粒状の細胞質を有する腫瘍細胞がシート状から散在性に出現しており、多核細胞や巨核細胞など多形性が目立っていた。一部にメラニン顆粒や血管性間質を認め、ギムザ染色では細胞質が異染性を示していた。組織学的には、paraganglioma に特徴的な Zellballen 配列を示しており、paraganglioma と診断された。

結論 自験例は paraganglioma に特徴的な細胞所見を呈しており、臨床情報なども考慮すれば paraganglioma の推定診断は可能かと思われた。

Key words : paraganglioma, pelvic cavity, cytology, case report

はじめに

Paraganglioma (傍神経節腫) は副腎外褐色細胞腫とも呼ばれ、副腎外の傍神経節 (パラガングリオン) から発生する神経内分泌腫瘍である¹⁾。好発部位は腹部大動脈周囲で、骨盤腔内で発生した報告はあまりみられず、非常にまれである²⁾。

今回われわれは、骨盤腔内に発生した paraganglioma の 1 例を経験したので報告する。

症例

患者 : 50代、男性。

現病歴 : 尿勢の低下を認めたので近医を受診し、エコーで前立腺癌が疑われ当院へ紹介となった。当院での MRI では、前立腺左側の移行領域から腹側に腫瘍性病変を認

めた。典型的な前立腺癌とは異なり、肉腫なども考えられたが、MRI では鑑別が困難であったので、前立腺針生検が施行された。血液・生化学的検査では、腫瘍マーカーなどに異常を認めなかった。

画像所見

エコーでは、左葉から突出する全長38mmほどの腫瘍性病変を認めた。内部は前立腺と等エコーでほぼ均一、辺縁に高エコー帯を示していた。膀胱内に突出していたが、被膜構造があり、明らかな浸潤を疑う所見はなかった (写真1a)。エコー上は前立腺癌が疑われた。MRI では、前立腺左側の移行域から腹側に突出した34×23mmの腫瘍性病変を認めた。T2W1では筋肉よりやや高信号を示し、癌や肉腫の可能性は否定できず、前立腺癌としても非典型的な画像であった (写真1b)。

A case of paraganglioma in the pelvic cavity

Fumiaki KINOSHITA (CT, JSC)
Naho IKEDA (MT)
Kasumi SUGINO (MT)
Taeko KONDO (CT, JSC)
Miya NAKAGAWA (CT, JSC)
Takuya MATSUOKA (CT, JSC)
Keiji TANOUE (CT, IAC)
Takahiro KAMIO (MD)

Department of Pathology, Saiseikai Kumamoto Hospital.



写真1 腹部エコー (a)、腹部 MRI (b)
a: 38mm程度の腫瘍性病変で、被膜構造を認める (矢頭).
b: T2W1で高信号を示す病変を認める (矢頭).

前立腺針生検の組織学的所見

前立腺部に異常はみられなかった。腫瘍部では、クロマチンの増量と核の大小不同、核縁不整、淡好酸性細胞質を有する紡錘形または多角形の腫瘍細胞が大小の胞巣状集塊を形成しながら増殖していた(写真2)。ときに巨核細胞や多核細胞を認めたが、壊死や核分裂像はみられなかった。免疫染色では腫瘍細胞がビメンチンとCD56強陽性、クロモグラニンAとシナプトフィジン陽性、CDK4陽性、CAM5.2と α 平滑筋アクチン、HMB-45、S-100蛋白、c-kit、Myogenin、MDM2陰性であった。以上の所見から paraganglioma と診断され、半年後に骨盤腔内腫瘍切除術が施行された。

腫瘍捺印細胞診所見

弱い結合性を示す腫瘍細胞がシート状にまたは散在性に出現していた。細胞質は比較的広く、泡沫状あるいは顆粒状を示していた(写真3a)。核クロマチンは増量し、顆粒状を呈しており、好酸性核小体を1~2個認めた。核の大小不同や巨核細胞、多核細胞などの多形性も目立っ

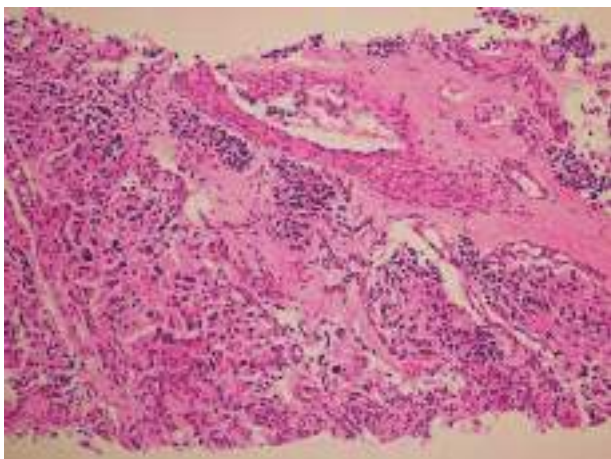


写真2 前立腺針生検組織像 HE 染色×10
淡好酸性細胞質を有する腫瘍細胞が胞巣状集塊を形成しながら増殖している。壊死や核分裂像はみられない。

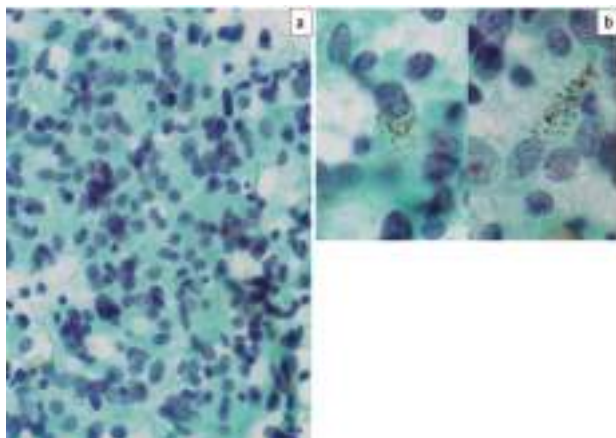


写真3 捺印細胞診 Pap. 染色(a)×20 (b)×60
a: 弱い結合性を示す腫瘍細胞がシート状に出現している。
b: 細胞質にメラニン様顆粒を認める。

ていた。核内細胞質封入体やメラニン様顆粒を認めた(写真3b)。一部では血管性間質が認められ、Zellballen 配列を反映したものと考えられた(写真4a, b)。ギムザ染色では細胞質に好酸性の顆粒状物質がみられ、好塩基性を呈するものも混在し、細胞質の異染性を認めた。また、パパニコロウ染色と同様にメラニン様顆粒を認めた(写真4c, d)。鑑別疾患として、内分泌細胞癌の転移や明細胞肉腫などの軟部腫瘍が挙がるものの、生検の診断通り paraganglioma として矛盾しない細胞像であった。

摘出腫瘍の所見

肉眼的に被膜を有する境界明瞭な腫瘍で、黄褐色調を示し、一部に出血を伴っていた(写真5)。

組織学的所見

組織学的には、好酸性顆粒状の広い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胞巣状集塊を形成しており、その周囲には毛細血管が豊富であり、い

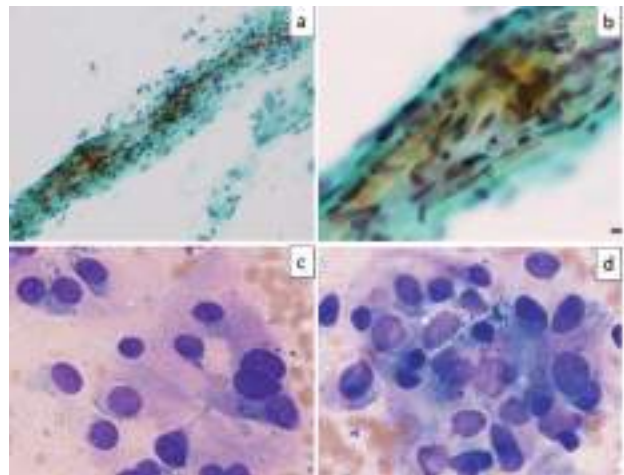


写真4 捺印細胞診 Pap. 染色(a)×20 (b)×40, ギムザ染色(c, d)×40
a, b: 血管性間質を認める。
c, d: 好酸性の顆粒状物質やメラニン様顆粒を認める。

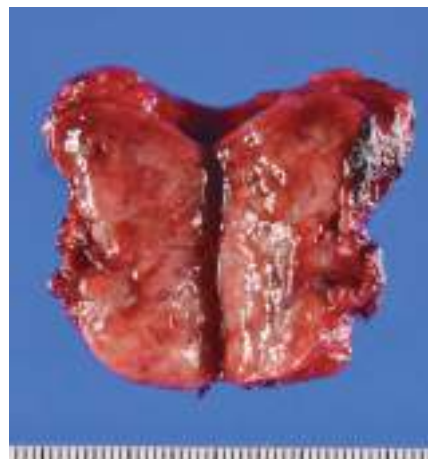


写真5 肉眼所見
被膜を有する境界明瞭な腫瘍である。

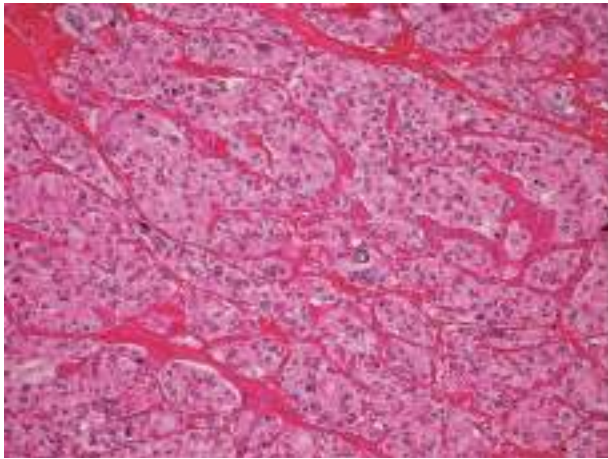


写真6 組織像 HE 染色×10
腫瘍細胞が線維血管性の隔壁により分画され、特徴的な Zellballen 配列を示す。

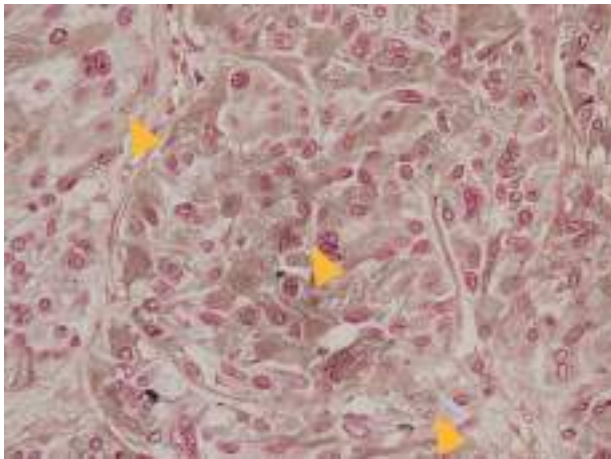


写真7 組織像 Fontana-Masson 染色×20
Fontana-Masson 染色で陽性像を認める (矢頭)。

いわゆる Zellballen と呼ばれる配列を示していた (写真6)。しばしば巨核細胞や多核細胞を認めたが、核分裂像はみられなかった。一部にメラニン様顆粒がみられ、ベルリン青染色陰性、Fontana-Masson 染色では陽性像を認めた (写真7)。漂白 Fontana-Masson 染色で漂白され、メラニン顆粒と判断した。生検と同様、paraganglioma と診断された。

考察

Paraganglioma は副腎外の傍神経節 (パラガングリオン) から発生する神経内分泌腫瘍で、1943年 Goodofらにより初めて報告された¹⁾。副腎に発生したものは褐色細胞腫と呼ばれ、paraganglioma は交感神経節由来と副交感神経節由来に分類される。後腹膜や骨盤腔内発生は交感神経節由来が多く²⁾、半数がZuckerkindl 節や大動脈分岐部近傍由来であり、まれに膀胱、腎臓、前立腺などでも発生することが知られている³⁾。膀胱内での発生例は多数報告されているが、膀胱を除く骨盤腔内での発生例は非常にまれであり、その報告は少ない²⁾。

褐色細胞腫 /paraganglioma は良性の経過をたどることの多い腫瘍ではあるが、悪性の頻度は褐色細胞腫で約2.5～14%、paraganglioma では14～50%と報告されており⁴⁾、褐色細胞腫より paraganglioma の方が悪性度は高い⁵⁾。悪性の診断は再発や遠隔転移といった臨床経過をもって判断され、病理組織学的に悪性の有無を判断することは非常に困難であるとされている⁵⁾。一般的に悪性の指標とされる被膜浸潤や脈管侵襲、核異型は褐色細胞腫や paraganglioma では必ずしも悪性の指標とはならない。自験例は、好酸性顆粒状の広い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からなり、多核細胞や巨核細胞などの多形性が目立っていた。一般的な腫瘍とは異なり、このような多形性はむしろ悪性度の低い場合に顕著にみられる⁵⁾。悪性の経過をたどる腫瘍は、細胞が小型化し、核密度が増加し、均一な像を呈するようになり、細胞分裂像の亢進や中心部壊死なども多くみられると報告されている^{6,7)}。免疫染色での MIB-1 陽性率も悪性度と予後の判定に有用であるとされる⁸⁾。MIB-1 陽性率が3%以上で転移をする可能性が高く、20%以上で高頻度に転移をすると報告されている⁸⁾。支持細胞は S-100 蛋白陽性であるが、悪性例では陽性細胞が著しく減少すると報告されており、特に支持細胞が欠如している場合は悪性の可能性を考慮する必要がある^{3,5)}。自験例では、核の大小不同や巨核細胞などの多形性を認めたが、核分裂像や壊死はみられなかった。MIB-1 陽性率は1%未満 (0.03%) であったが、S-100 蛋白は陰性であり、支持細胞を免疫組織化学的に見出せなかった。臨床的に良悪性を判断するためにも、今後の経過観察が必要である。

鑑別を要する疾患として、内分泌細胞癌の転移や明細胞肉腫などの軟部腫瘍が挙げられる。paraganglioma は大小不同などの多形性の目立つ腫瘍細胞からなり、線維血管性の隔壁により分画され、特徴的な Zellballen 配列をとる。これは正常のパラガングリオンの構造を模倣したもので、paraganglioma の特徴であり、他の腫瘍との鑑別点となりうる⁶⁾。明細胞肉腫は軟部組織の悪性黒色腫といわれている。自験例はメラニン顆粒を認めたことや発生部位から明細胞肉腫との鑑別を要すると思われた。paraganglioma は神経内分泌腫瘍に特徴的な粗大顆粒状 (ごま塩状) のクロマチンパターンを呈するのに対して、明細胞肉腫は微細～粗顆粒状である。また、メラニン顆粒の大きさが鑑別点となりうる⁶⁾。Paraganglioma は粗大顆粒状～塊状であるが、明細胞肉腫では微細顆粒状を呈する。免疫染色は確定診断を行う上で有用である。明細胞肉腫は HMB-45 に陽性となるが、paraganglioma はクロモグラニン A などの神経内分泌マーカーに陽性となり、支持細胞は S-100 蛋白や GFAP に陽性であるとされている。

これまでの文献では paraganglioma の細胞学的特徴として、①腫瘍細胞の多くは散在性に出現し、一部で上皮様集塊を認める、②細胞質は豊富で顆粒状を示し、多稜形

の細胞を認め、一部で紡錘形の細胞も混在する、③核は円形～類円形で、ときに巨核や多核などの多形性を認め、核内細胞質封入体が見られる、④ギムザ染色では細胞質に好酸性や好塩基性の顆粒状物質が見られる、⑤毛細血管の内皮細胞、硝子滴などがみられる、⑥メラニン顆粒やヘモジデリン顆粒を認めることがある、などが報告されている^{6,9)}。④に関しては、褐色細胞腫/paragangliomaが細胞質内に神経内分泌顆粒を含むため、ギムザ染色で細胞質に異染性を起こすと考えられている¹⁰⁾。自験例はこれらの報告とほぼ一致しており、典型的な細胞像であったと思われる。特に核の多形性や毛細血管内皮細胞、ギムザ染色での細胞質の異染性は細胞診での推定診断に有用である。

おわりに

自験例は前立腺針生検を契機に診断に至ったが、褐色細胞腫や paraganglioma に対する穿刺には、カテコールアミン過剰症状などのリスクもあり慎重に判断することが重要である¹¹⁾。

骨盤腔内に発生する paraganglioma は極めてまれではあるが、顆粒状の豊富な細胞質、大型核や奇怪核などの多形性を認めた場合、発生部位や臨床情報などを考慮すれば細胞診での推定診断は可能かと思われた。

Summary

Background: A case of paraganglioma in the pelvic cavity is rare. We report a case of paraganglioma in the pelvic cavity diagnosed on the prostatic needle biopsy.

Case: A 50-year-old man noticed forceless urinary stream and a mass lesion of about 30 mm in diameter was detected in the transition zone of left side of prostate by echography. Since prostatic cancer was suspected, prostatic needle biopsy was performed for the purpose of examination. The tumor was diagnosed as paraganglioma. The tumor of the pelvic cavity was resected half a year later. On the imprinted cytology, tumor cells with relatively broad granular cytoplasm appeared in sheet form or interspersed. Polymorphisms such as multinucleated cells and giant-nucleated cells were conspicuous. Melanin granules and blood vessel stroma were found in part. In Giemsa staining cytoplasm showed metachromasia. Histologically, it showed a Zellballen structure characteristic of paraganglioma.

Our case indicated a characteristic cytological finding as paraganglioma in consideration of clinical information.

参考文献

- Goodof II, Lischer CE, Louis S, et al. Tumor of the carotid body and the pancreas. Arch Pathol 1943; 35: 906-911.
- 市原浩司, 田口圭介, 村中貴之・他. 骨盤内 Paraganglioma の 1 例. 泌尿器外科. 2011. 24: 1529-1532.
- 向井清, 真鍋俊明, 深山正久. 外科病理学第 4 版. 笹野公伸, 副腎. 東京:文光堂, 2006:838~841.
- Narasaka T, Suzuki T, Moriya T, et al: Temporal and spatial distribution of corticosteroidogenic enzymes immunore-activity in developing human adrenal. Mol Cell Endocrinol 174: 111-120, 2001.
- 渡辺みか. 副腎髄質腫瘍の良悪性の病理組織学的鑑別. 病理と臨床 2015; 33; 1320-1325.
- 田中正純, 田中美帆, 坂根潤一・他. 副腎および後腹膜原発 paraganglioma の 2 例. 日本臨床細胞学会誌. 2014. 53: 142-147.
- 石川栄世, 遠城寺宋知. 外科病理学 第 3 版. 木村伯子, 副腎. 東京:文光堂. 1999: 684~690.
- Thompson, L. D. R., Young, W. F. Jr., Kawashima, A., et al: Malignant adrenal pheochromocytoma. WHO Classification of tumours. Pathology and Genetics of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press; 2004. 147-150.
- 中川美弥, 上川健太郎, 神尾多喜浩・他. 後腹膜に発生した paraganglioma の 1 例. 日本臨床細胞学会誌. 2010. 41: 113-118.
- 畠栄. 細胞診ギムザ染色標本の観察. 検査と技術. 2017. 45巻 6号: 645-649
- 瀧川有記子, 浦田孝広, 長峯理子・他. 隣神経内分泌腫瘍と鑑別が困難であった paraganglioma の 2 例. 痔臓. 2017. 32: 71-77.

症例報告

外陰に発生した顆粒細胞腫の1例

大分県立病院 臨床検査技術部¹⁾ 同 臨床検査科病理部²⁾ 同 臨床検査科検査研究部³⁾
藤島 正幸¹⁾ 梶川 幸二¹⁾ 佐藤 恭子¹⁾ 山下佐知子¹⁾ 田中 百香¹⁾
鳥越圭二郎¹⁾ 後藤 裕幸¹⁾ 卜部 省悟²⁾ 和田 純平²⁾ 加島 健司³⁾

【内容抄録】

背景 顆粒細胞腫 (Granular cell tumor : GCT) は舌, 食道及び皮膚に好発する Schwann 細胞由来の良性腫瘍である。今回我々は外陰に発生した GCT の1例を経験したので報告する。

症例 50歳代女性。検診にて外陰部腫瘍を指摘され, 当院婦人科を受診した。細胞診では, 背景に光屈折性を示す顆粒状物質が拡がり, 細胞は類円形~多角形で集簇性および孤立散在性に出現していた。細胞質は広く, ライトグリーン好性の顆粒状物質を認めた。組織学的には, 境界明瞭な腫瘍で, 好酸性顆粒状の広い胞体を有する細胞が胞巣状ないし孤在性に出現し, 一部胞体には好酸性球状構造物が確認できた。多形性はなく, 核分裂像や壊死は認められなかった。免疫組織化学では NSE, S-100, vimentin, CD68に陽性を示し, AE1/AE3, α -SMA, CD45は陰性であり, GCT と診断した。

結論 GCT は予後良好の腫瘍であり, 外陰発生例は稀である。本腫瘍は豊富な細胞質内に, 均一な顆粒状物質が認められるのが特徴的である。穿刺吸引細胞診では細胞膜が破綻しやすいため, 裸核状細胞が目立つ時は, GCT を念頭に鏡検する必要がある。

Key words : granular cell tumor, vulva, eosinophilic globule, cytology, case report

はじめに

顆粒細胞腫 (Granular cell tumor: GCT) は, 胞体内に好酸性顆粒を有する大型細胞の増殖を特徴とする腫瘍であり, 1926年に Abrikossoff により初めて報告された^{1), 2)}。末梢神経の Schwann 細胞由来とされている GCT は, 全身のあらゆる部位に発生する腫瘍で, 主に舌に多く, 外陰に発生する症例は稀である³⁾。今回, 我々は外陰に発生した GCT の1例を経験したので報告する。

症例

患者 : 50歳代, 女性。

主訴 : 外陰部腫瘍。

家族歴 : 特記事項はなし。

既往歴 : 虫垂炎。

現病歴 : 2~3年前より外陰に5mm程度の腫瘍を自覚していた。半年前から腫瘍が増大し, 接触痛が出現するようになるも放置していた。今回, 検診にて外陰部の異常を指摘され, 当院婦人科を受診した。この時に, 弾性硬で可動性良好な皮下腫瘍が触知され, 腫瘍摘出術が施行された。

血液・生化学検査において異常は認めなかった。

画像所見

MRI 画像で, 陰核のおよそ1cm腹側に位置している腫瘍は, 境界明瞭で他の臓器への転移は確認出来なかった。T1およびT2強調像は, いずれも低信号であり, 線維成分の多い腫瘍性病変が考えられた。これら画像診断から, 細胞密度の高い孤立性線維性腫瘍などの良性腫瘍が疑われた (写真1)。

細胞学的所見 (捺印細胞診)

背景には, 多数の顆粒状物質を認めた。出現している細胞は集簇性ないし孤在性に分布し, 背景に壊死像は見られなかった (写真2)。

腫瘍細胞は緩やかな結合性を示し, 細胞境界は不明瞭であった。N/C比は低く, 細胞質にはライトグリーンに

A case of granular cell tumor of the vulva

Masayuki FUJISHIMA (CT, JSC)¹⁾

Kouji KAJIKAWA (CT, IAC)¹⁾

Kyouko SATOU (CT, IAC)¹⁾

Sachiko YAMASHITA (CT, JSC)¹⁾

Momoka TANAKA (CT, JSC)¹⁾

Keijirou TORIGOE (CT, IAC)¹⁾

Hiroyuki GOTOU (MT)¹⁾

Shogo URABE (MD)²⁾

Junpei WADA (MD)²⁾

Kenji KASHIMA (MD, FIAC)³⁾

1) Department of Clinical Laboratory, Oita Prefectural Hospital

2) Department of Pathology, Oita Prefectural Hospital

3) Department of Laboratory Medicine, Oita Prefectural Hospital

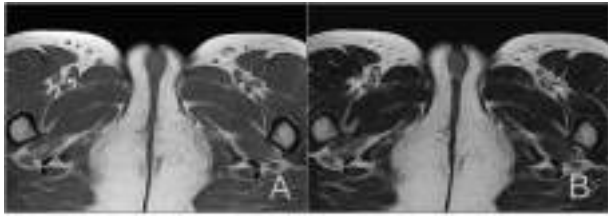


写真1 MRI画像

腫瘍は境界明瞭で他の臓器への進展はなく、T1及びT2強調画像はいずれも低信号であった（A: T1強調画像、B: T2強調画像）。

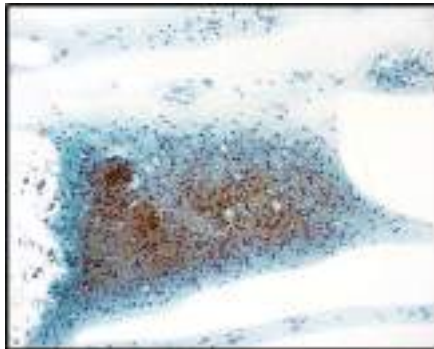


写真2 腫瘍捺印細胞像（Pap染色×20）
同一の腫瘍細胞が集簇性ないし孤立性に散在し、背景に壊死は見られなかった。

好染する顆粒状物質を豊富に有していた。一部に細胞膜の崩壊により生じた顆粒状物質が背景に散在していた（写真3）。

核は小型円形ないし類円形で、中心性に位置し、核縁の肥厚はなかった。クロマチンは細顆粒状で均一に増量しており、好酸性の微小な核小体を伴っていた。一部の細胞質内には球状構造物が存在し、明庭を伴っていた。（写真4）。紡錘形細胞はなく、核分裂像は認められなかった。

組織学的所見

肉眼像では、境界明瞭で25×15mm大の腫瘍が確認でき、断面は比較的均一な黄白色調を呈していた（写真5）。

H.E.染色像では真皮上層から皮下組織にかけて、上皮性結合に欠ける大型の腫瘍細胞が増殖していた。明らかな壊死はなく、脈管侵襲は認められなかった。

個々の細胞はN/C比が低く、細胞質には豊富な好酸性顆粒状物質を含んでいた。細胞は単核であり、核は類円形ないし楕円形で、クロマチンは細顆粒状で、小型核小体を伴っていた（写真6）。核分裂像は確認出来なかった。

また、細胞質に明庭を伴う好酸性球状構造物（eosinophilic globule）を有する細胞が散見された（写真7）。細胞質内の好酸性顆粒状物質は、PAS陽性を示し、陽性物質はジアスターゼ抵抗性であった。

免疫染色で腫瘍細胞は上皮性マーカーであるEMAやcytokeratin AE1/AE3に陰性を示した。神経系マーカーの

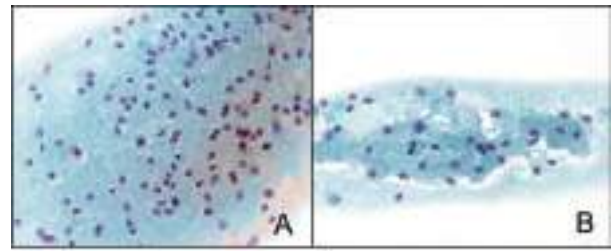


写真3 腫瘍捺印細胞像（A, B: Pap染色×40）

腫瘍細胞は細胞境界不明瞭で、ライトグリーンに好染する顆粒状物質を豊富に有していた。裸核状の細胞を含み、背景には細胞膜の崩壊によって顆粒状物質が散在していた（A, B）。

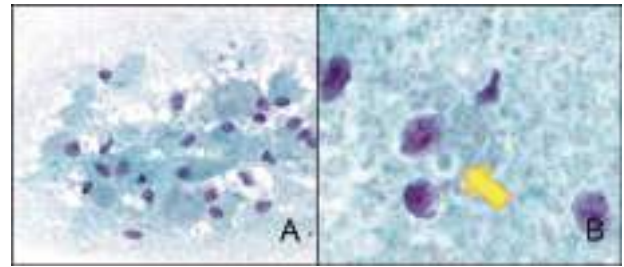


写真4 腫瘍穿刺吸引細胞像（A: Pap染色×40、B: Pap染色×60）

吸引細胞診では、細胞膜は崩壊し、周囲に細胞質が拡散していた。散在する核は円形ないし類円形で、好酸性の小型核小体を認めた（A）。それぞれの核は類似し、一部の細胞質に明庭を伴う球状構造物を認めた（B）。

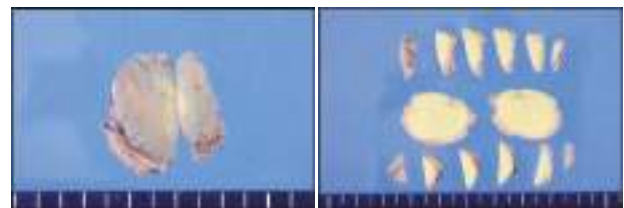


写真5 摘出臓器肉眼像（右）及び断面像（左）

表皮直下に境界明瞭で25×15mm大の腫瘍を認めた（右）。断面は黄白色調を呈していた（左）。

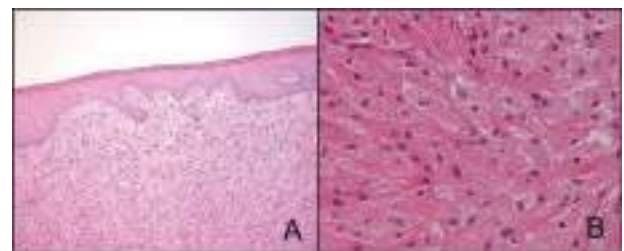


写真6 摘出標本組織像（A:H.E.染色×10、B:H.E.染色×40）

大型の腫瘍細胞が真皮上層から皮下組織にかけて増殖していた（A）。細胞質には豊富な好酸性顆粒状物質を認めた（B）。

NSEとS-100は陽性で、間葉系マーカーであるVimentin、組織球のマーカーのCD68も陽性を示した。尚、平滑筋および横紋筋マーカーやメラノサイトマーカー等は全て陰性であった（写真8）。また、細胞質の好酸性顆粒は抗ミトコンドリア抗体で陰性を示した。以上より本症例は外陰に発生したGCTと考えられた。

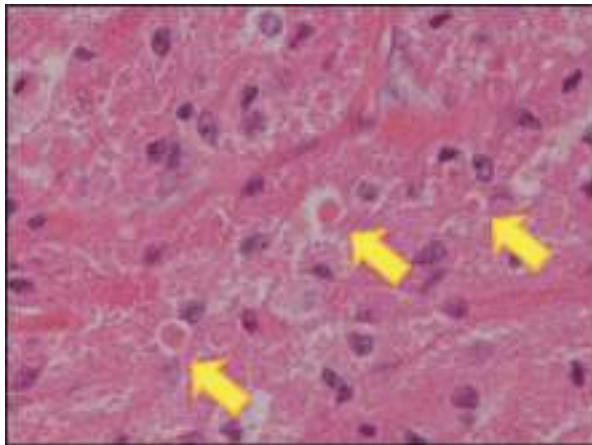


写真7 摘出標本組織像 (H.E. 染色×10)
腫瘍細胞の細胞質に好酸性球状構造物が散見された。

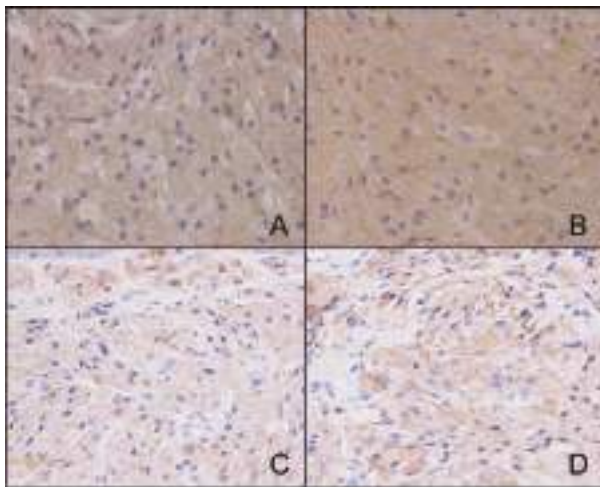


写真8 免疫組織化学染色所見
(A: NSE, B: S-100, C: Vimentin, D: CD68 ×40)
腫瘍はNSE, S-100, Vimentin, CD68に陽性を示した。

考察

GCTは口腔領域を主体とする頭頸部に好発し、外陰部の発生は腫瘍全体の約7%程度にすぎない⁴⁾。外陰部では大陰唇に好発し、我々の症例のように恥丘部に生じるGCTは少ない⁵⁾。あらゆる年齢層で認められるGCTは、予後良好な腫瘍とされているが、本症例の約1~2%で局所再発や悪性転化の報告例もある⁶⁾。術前診断では、画像所見から脂肪腫、バルトリン嚢胞や孤立性線維性腫瘍等が疑われやすく、術前の鑑別診断にGCTが挙がることは例外的である⁹⁾。前述のMRI所見の様な画像所見に遭遇した際には、GCTを念頭におくべきである。

本症例では、一部の細胞質に好酸性球状構造物 (eosinophilic globule) を有する細胞が散見された。これらは細胞質の好酸性顆粒であるリソソームが凝集したものであり、PAS染色に陽性を示す。全ての症例に出現するものではないが、GCTを診断する際に有力な指標になり得ると思われる⁸⁾。

GCTの捺印細胞診では細胞形態が比較的保たれやすい

が、穿刺吸引細胞診では物理的影響を受けやすいため、細胞膜が壊れやすい^{9,10)}。そのため腫瘍細胞は裸核状細胞として出現しやすく、時として全て裸核細胞で占められる場合もある¹⁰⁾。日常診療では穿刺吸引にて得られた標本を評価することが多く、顆粒状物質を背景とする裸核細胞主体の標本を安易に不適正検体としてはならない。

GCTは低いN/C比とfoamyな胞体を細胞学的特徴とするが、その鑑別疾患として、横紋筋腫、Balloon cell melanoma、胞巣状軟部肉腫が挙げられる。横紋筋腫は細胞質にグリコーゲンを有する空胞状の細胞で構成され、GCTにグリコーゲンは認められないことから、ジアスターゼ消化後のPAS反応で鑑別が可能である。Balloon cell melanomaは、胞体内にメラニン顆粒を伴うことが多く、核異型が強い。時に多核細胞や異型核分裂像が散見され、GCTと区別出来る。胞巣状軟部肉腫はGCTに比べ細胞異型及び核異型が強く、PAS染色において陽性顆粒が針状結晶として認められることが鑑別点になり得る¹¹⁾。

大部分が良性のGCTであるが、前述のごとく悪性のGCTも少数存在する。Fanburgらは悪性を示唆する所見として、①壊死の存在、②紡錘形細胞の出現、③大型核小体の存在、④核分裂像の増加、⑤N/C比の増大、⑥核の多形性の6項目を挙げている。²⁾この6項目のうち、3つ以上当てはまるものを悪性、1つあるいは2つ当てはまるものを異型、これらのいずれも該当しないものを良性としている。これら所見の中で、特に壊死の存在は悪性に特有所見であり、他の項目は標本の一部に限られて出現するため、悪性度を判断する上で指標となり得る^{12,14)}。本症例では、これら6項目に該当する所見はなく、細胞学的には良性が示唆された。

GCTの一般的な治療法は外科的切除であるが、切除断端が陽性であると再発のおそれがあり、追加切除が必要である¹⁰⁾。悪性GCTだと、局所再発後にリンパ節や肺、肝臓に転移を起こす症例も多く、初回時での広範切除が推奨されている⁸⁾。術前診断の困難なGCTであるが、前述の6項目である程度の良悪を推定することは、これら術式の選択の一助になり得ると考える。また、異型性の乏しい症例の良悪性の判定では、臨床的な腫瘍の大きさが予後判定の基準の1つとされている。Fanburgら転移した悪性GCT原発巣の大きさは1~12cm (平均4cm)、異型にあてはまるものは1~3cm (平均1.5cm)、良性にあてはまるものは1~4.2cm (平均2.0cm)としている。さらに大きさや組織像での良悪性の鑑別が困難な症例や異型例においては、Ki67 (MIB-1) 染色を行うことが有用である^{2,13)}。Ki67陽性率は、良性GCTで1%未満、異型GCTの88%で陽性率が5%未満であるのに対し、悪性GCTの56%で陽性率が10%以上とされている。Fanburgらの6項目の診断基準に加え、腫瘍径の大きさ、Ki67 (MIB-1) 染色を行うことで、より本腫瘍の悪性度を推測できると考える。

結語

今回、我々は外陰に発生した顆粒細胞腫を経験した。顆粒状の細胞質がGCTの特徴的な所見であるが、採取法によって裸核で出現することもあり、留意すべきである。また、一般的に予後良好の腫瘍であるが、稀に再発や悪性転化をきたす場合があり、壊死物質の有無や核の多形性、核分裂像等を念頭におき、鏡検する必要がある。

謝辞

本稿を作成するにあたり、大分県立病院婦人科の井上貴史先生、中村聡先生、竹本彩先生にご協力頂きました。深謝致します。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Granular cell tumor is a benign neoplasm derived from Schwann cells and usually occurs in the tongue, esophagus and skin. We encountered a case of vulvar granular cell tumor and herein report its cytological and histological features.

Cases: The patient was a woman in her fifties, who visited our hospital because of a gradually growing vulvar mass. Surgically resected tumor was well demarcated and 25 × 15mm in size. Imprint cytological specimens showed isolated or clusters of round to oval or polygonal cells with wide cytoplasm containing light-green positive granules which were dispersed in the background of the specimens. Histologically, the tumor comprised loosely connected eosinophilic large cells with a small nucleus and fine granular chromatin. Neither vascular invasion nor necrosis was observed. Eosinophilic globules with halo were occasionally found in both cytological and histological specimens. The tumor cell were immunohistochemically positive for S-100protein, NSE, vimentin and CD68, and negative for AE1/AE3, alpha-SMA, CD45. We diagnosed the case as granular cell tumor of the vulva.

Conclusion: GCT generally shows good prognosis and rarely in the vulva. Peculiar cytological feature is uniform granules in broad cytoplasm. Especially in the sample of aspiration cytology, the cell membrane of the tumor cell is easy to decay. Hence we need to be reminded of GCT in case of naked cell-rich samples.

参考文献

- 1) Abrikossov A. Über myome, abgegrenzt von der quergestreiften willkürlichen muskulatur. Virchows Arch Pathol Anat. 1926; 260: 215~223.
- 2) Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante, et al. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. Am J Surg Pathol. 1998; 22: 779~794
- 3) 儘田晃, 岸本浩, 袋秀平. 女子外陰部に生じた Granular cell tumor, 皮膚臨床 1995; 37: 56~57
- 4) Levavi H, Sabah G, Kaplan B, et al. Granular cell tumor of the vulva: six new cases. Arch Gynecol Obstet. 2006; 273: 246-249
- 5) 森志朋, 赤坂俊英. 外陰部に生じた顆粒細胞腫の1例, 皮膚臨床 2015; 69: 580~582
- 6) Horowitz IR, Copas P, Majmudar B. Granular cell tumor of the vulva. Am J Obstet Gynecol. 1995; 173: 1710~1714
- 7) 松岡歩, 木村博昭, 井尻美輪・他. 術後3年で再発した外陰部 Granular cell tumor の1例, 千葉産婦誌 2011; 5: 11~14
- 8) 横山繁生, 加島健司, 駄阿勉. 皮膚腫瘍 I. 腫瘍病理鑑別診断アトラス. 文光堂, 2010: 205~206
- 9) 鈴木奈緒子, 星利良, 吉田則行・他. 気管支顆粒細胞腫の2例, 日本臨床細胞学会雑誌 2012; 51: 354~359
- 10) 栗田佑希, 有廣光司, 松本志穂・他. 針洗浄細胞での評価が有用であった乳腺顆粒細胞腫の1例, 日臨細胞広島会誌 2011; 32: 66~70
- 11) 三村貴裕, 佐久間宣博, 木村勝隆・他. 外来穿刺吸引細胞診で確定診断に至った顆粒細胞腫の1例, 日赤検査 2008; 41: 84~87
- 12) 平塚裕一郎, 東隆一, 阿部浩之・他. 女子外陰部に生じた顆粒細胞腫の1例, Skin Surgery 2006; 15: 107~110
- 13) 稲葉智子, 奈良佳治, 草野五男・他. 肺転移した顆粒細胞腫の1例, 皮膚臨床 2006; 48: 217~221
- 14) Haitham Nasser, Yasin Ahmed, Susan M. Szpunar, et al. Malignant granular cell tumor: A look into the diagnostic criteria: Pathology-Research and Practice. 2011; 207: 164~168

症例報告

腹膜癌 2 例の腹水細胞診

福岡赤十字病院 病理診断科¹⁾ 同泌尿器科²⁾ 同産婦人科³⁾
石井 萌美¹⁾ 遠矢 浩隆¹⁾ 碓 益代¹⁾ 小材 和浩¹⁾ 藤田 綾¹⁾
柚木 貴和²⁾ 遠城 幸子³⁾ 西田 眞³⁾ 中島 豊¹⁾ 西山 憲一¹⁾

【内容抄録】

背景 腹水細胞診にて腹膜癌が疑われた 2 例を経験したので報告する。

症例 1 : 50 歳代, 女性. 腹部膨満感, 微熱が続き当院産婦人科紹介受診. CT にて腹腔内に多発する腫瘍性病変および腹水を認めたため腹水細胞診施行. 細胞診判定は Class V, 推定組織型は adenocarcinoma とした. 入院後約 2 週間にて死亡された. 剖検にて, 腹膜癌 (中~低分化腺癌) と診断した.

症例 2 : 50 歳代, 女性. 膀胱癌の既往歴あり. 腹部膨隆および上腹部痛を認め当院受診. CT にて大網の多発結節, 腹水を認めたため腹水細胞診施行. 細胞診判定は Class V, 推定組織型は adenocarcinoma とした. 入院後 5 日にて死亡された. 剖検にて, 腹膜癌 (微小乳頭状腺癌) と診断した.

考察 腹膜癌は, 卵巣の漿液性腺癌と類似もしくは同一の組織学および細胞学的特徴を呈するが, 卵巣原発の所見に乏しく, 腹膜の播種性病変を主体とする疾患である. 卵巣漿液性腺癌に準じて治療を行うが, 予後不良である. 今回の 2 例は, 腹水細胞診にて腹膜癌を疑うことができた. 腹膜癌に対する腹水細胞診の有用性が示唆された症例であった.

Key words : primary peritoneal carcinoma, serous adenocarcinoma, immunohistochemical staining, cytology

はじめに

今回, 腹水細胞診にて腹膜癌が疑われた 2 例を経験したので報告する.

症例 1

患者 : 50 歳代, 女性.

主訴 : 腹部膨満感, 微熱.

臨床経過 : 腹部膨満感, 微熱が続き当院紹介受診. CT にて腹腔内に多発する腫瘍性病変および腹水を認めたため

腹水細胞診が施行された. その後, 全身状態悪化し, 入院後 2 週間で死亡され剖検となった.

画像所見 : CT にて右横隔膜上に 3 cm 大, 右上腹部 (肝右葉表面) に 6 cm 大, 右下腹部腹腔内 (大網) に 10 cm 大の腫瘍性病変を認めた (写真 1). その他, 腹腔内~骨盤内に大小多数の腫瘍性病変が認められ, 多量の腹水もみられた.



写真 1 症例 1, CT 画像
右下腹部腹腔内 (大網) に 10 cm 大の腫瘍性病変 (矢印) を認める.

Two cases of primary peritoneal carcinoma

Moemi ISHII (CT, JSC)¹⁾
Hirota TOYA (CT, IAC)¹⁾
Masuyo IKARI (CT, IAC)¹⁾
Kazuhiro KOZAI (CT, IAC)¹⁾
Aya FUJITA (MD)¹⁾
Takakazu YUNOKI (MD)²⁾
Sachiko ONJO (MD)³⁾
Makoto NISHIDA (MD)³⁾
Yutaka NAKASHIMA (MD)¹⁾
Kenichi NISHIYAMA (MD)¹⁾

- 1) Department of Pathology, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital
- 2) Department of Urology, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital
- 3) Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital

腹水細胞診所見：少数の炎症細胞を背景に異型細胞が主に孤在性に見られた。集塊の形成はほとんど見られなかった。大小不同を認め、N/C比の高い腫瘍細胞を認めた。細胞質は淡く、核形不整を認め、核クロマチンは細顆粒状～顆粒状であった。また、2核や多核の細胞が出現していた（写真2）。細胞診判定はClass V、推定組織型はadenocarcinoma、画像所見と合わせ、腹膜癌疑いとした。

剖検肉眼所見：腹部膨隆著明で、腹水4500mlを認めた。大網は肥厚し腫瘍細胞の浸潤によってomental cakeを形成していた（写真3A）。卵巣および卵管には著明な異常は認められなかった。

剖検組織所見：大網に腫瘍を認め、組織では異型の強い核、ならびに軽度好酸性を示す細胞質を持った腫瘍細胞が乳頭状、管状、平面状を呈して増殖していた（写真3B）。

また、広範な壊死を伴っていた。写真3Bと写真5Bは同標本上の組織像である。両者を比較すると、写真3Bは約70%、写真5Bは約30%の割合で同標本上にあった。

免疫組織化学染色では、AE1/3、CAM5.2、P53、WT1、CK7が陽性、CK20が弱陽性であり、D2-40、Calretinin、E-Rは陰性であった（写真4）（表）。

剖検診断：主病変は腹膜癌、中～低分化腺癌とした。

細胞診所見と組織所見との比較：細胞像と組織像を比較した。いずれも、炎症細胞が出現しており、結合性が乏しいN/C比の高い細胞を認めた。また、細胞分裂像を認め、細胞像と組織像は類似していた（写真5）。細胞像は写真5Bと類似していた。

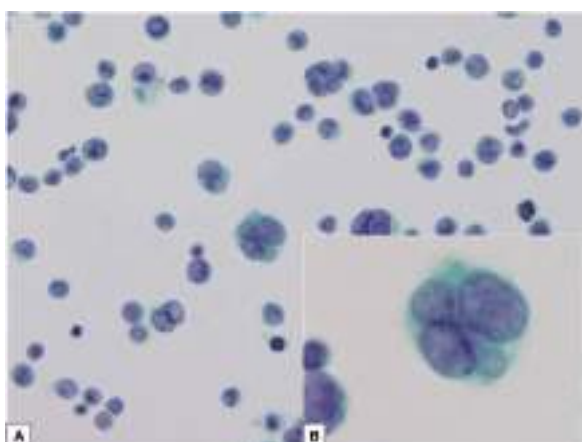


写真2 症例1、腹水細胞診 (A: Pap. 染色×40 B: Pap. 染色×100)

- A: 少数の炎症細胞を背景に、異型細胞が主に孤在性に出現している。
- B: 腫瘍細胞は強い大小不同を認め、細胞質は淡く、N/C比は高い。切れ込み様の核形不整を認め、核クロマチンは細顆粒状～顆粒状である。また、2核や多核の細胞も認める。

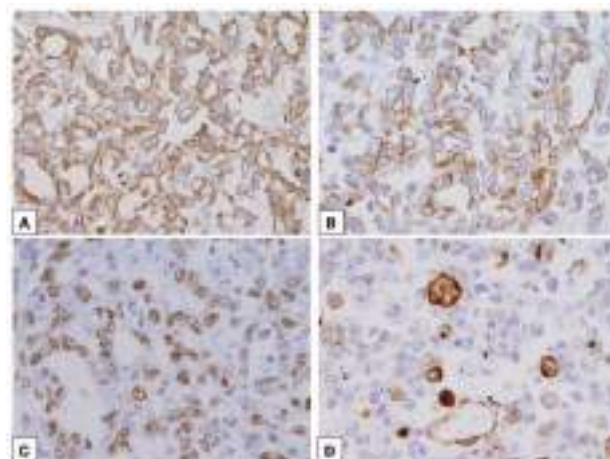


写真4 症例1、免疫組織化学染色（×40）
A: AE1/3 B: CAM5.2 C: P53 D: WT1
AE1/3, CAM5.2, P53, WT1が陽性である。

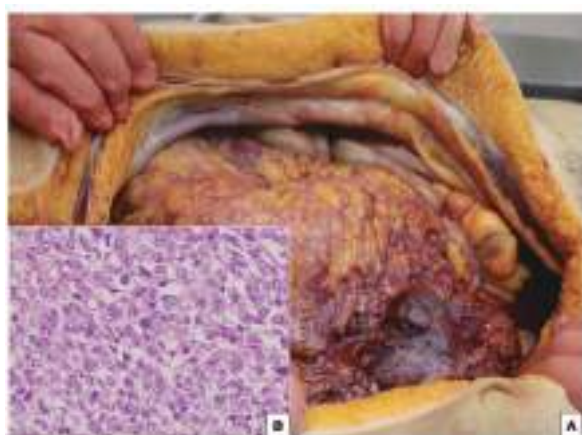


写真3 症例1、剖検時肉眼所見および剖検組織所見 (HE 染色×40)

- A: 大網はomental cakeを形成している。
- B: 腫瘍細胞が平面状を呈して増殖している。

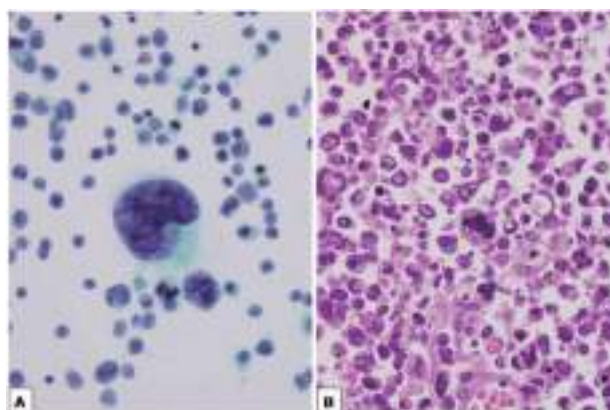


写真5 症例1、細胞診所見と組織所見 (A: Pap. 染色×40 B: HE 染色×40)

いずれも、炎症細胞と共に、結合性が乏しいN/C比の高い異型細胞を認める。また、より異型の強い大型細胞も出現しており、細胞分裂像を認める。

表 症例1, 2の免疫組織化学染色まとめ

	症例1	症例2
AE1/3	+	+
CAM5.2	+	+
CK7	+	+
CK20	+/-	-
Calretinin	-	-
D2-40	-	-
WT1	+	-
CD31	nt	-
EMA	nt	+
E-R	-	nt
P53	+	nt

症例2

患者：50歳代，女性。

主訴：腹部膨隆，上腹部痛。

臨床経過：膀胱癌（尿路上皮癌）の既往歴あり。腹部膨隆および上腹部痛を認め膀胱癌の再発が疑われ，当院受診。CTにて大網の多発結節，腹水を認め精査目的のため腹水細胞診が施行された。その後，全身状態悪化し，入院後5日で死亡され剖検となった。

画像所見：CTにて大網の多発結節や腹水を認めた（写真6）。膀胱に腫瘍は見られなかった。

腹水細胞診所見：背景は清浄で，軽度重積を伴った上皮細胞集塊が出現していた。細胞質は豊富で淡く，細胞境界は不明瞭で核形不整を認め，核クロマチンは細顆粒状～顆粒状であった。また，1個～数個の大型核小体を認めた（写真7）。細胞診判定はClass V，推定組織型はadenocarcinoma，膀胱癌は否定的で画像所見と合わせ，腹膜癌疑いとした。

剖検肉眼所見：心嚢水30ml，腹水1500mlを認めた。腹腔内には腫瘍の播種巣が多数存在し，後腹膜にも多数の播種巣を認めた（写真8A）。卵巣および卵管には著明な異常は認められなかった。



写真6 症例2，CT画像
大網の多発結節や腹水（矢印）を認める。

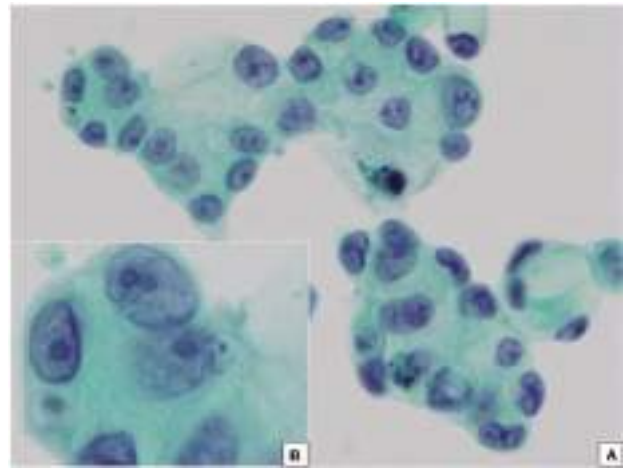


写真7 症例2，腹水細胞診（A：Pap.染色×40 B：Pap.染色×100）

A: 背景は清浄で，比較的強い結合性を示し軽度重積を伴った大型集塊が出現している。腫瘍細胞の細胞境界は不明瞭で，核は突出しており，核の極性は乱れている。

B: 腫瘍細胞は比較的豊富で淡い細胞質を持ち，核形不整を認める。核クロマチンは細顆粒状～顆粒状で，1個～数個の大型核小体を認める。

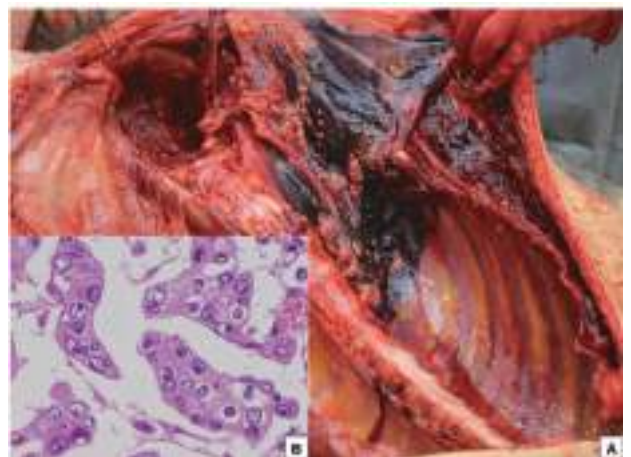


写真8 症例2，剖検時肉眼所見および剖検組織所見（HE染色×40）

A: 後腹膜に多数の白色結節を認める。

B: 腫瘍細胞は小胞巣状構造を呈して増殖している。

剖検組織所見：腫瘍細胞は小胞巣状構造を呈して増殖しており，それらは比較的豊富な好酸性の細胞質を持っていた。また，核は異型が強く核小体も目立った（写真8B）。既往の膀胱癌（高異型度尿路上皮癌）とは異なった組織像であり，明らかな膀胱癌の再発は確認出来なかった。

免疫組織化学染色では，AE1/3，CAM5.2，CK7，EMAが陽性，D2-40，Calretinin，CK20，WT1が陰性であった（写真9）（表）。

剖検診断：主病変は腹膜癌，微小乳頭状腺癌とした。

細胞診所見と組織所見との比較：細胞像と組織像を比較した。いずれも，核間距離が不均一な細胞集塊が出現していた。豊富で淡い細胞質を持ち，核形不整や核小体を認めた。細胞像と組織像は類似していた（写真10）。

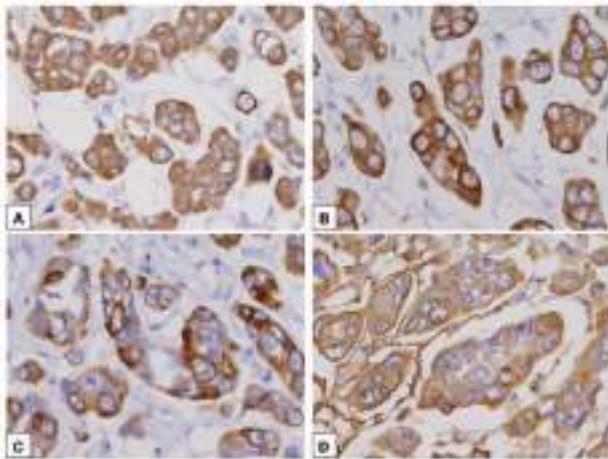


写真9 症例2, 免疫組織化学染色 (×40)
A: AE1/3 B: CAM5.2 C: CK7 D: EMA
AE1/3, CAM5.2, CK7, EMA が陽性である。

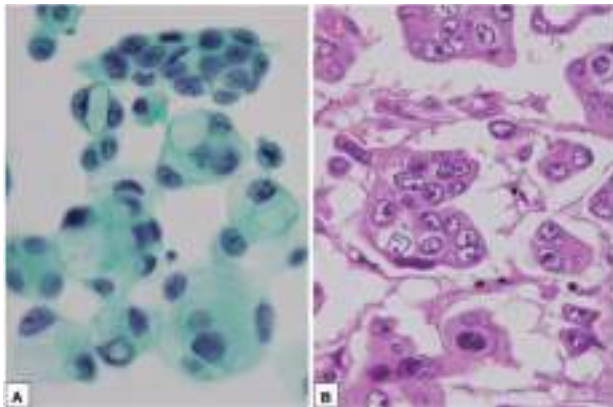


写真10 症例2, 細胞診所見と組織所見 (A: Pap. 染色×40
B: HE 染色×40)

いずれも、核間距離が不均一な細胞集塊が出現している。豊富で淡い細胞質を持ち、核形不整や明瞭な核小体を認める。

考察

腹膜癌は大網、横隔膜、腸間膜を覆う中皮細胞、さらにはこれと連続性がある卵巢表層上皮細胞から多中心性に発生する腫瘍であると考えられているが、近年では、卵管采遠位端の卵管上皮内癌 (tubal intraepithelial carcinoma: TIC) が起源であるという説が卵巢癌とともに提唱されている¹⁾。

腹膜癌について、1993年に Gynecologic Oncology Group は診断基準として①両側卵巢の大きさは、正常大、もしくはは良性変化による腫大でなければならない、②卵巢外の病巣が、卵巢表層の病巣より大きくなければならぬ、③顕微鏡的に卵巢の病巣は以下の1つを満たさなければならない、(a) 卵巢に病巣がない、(b) 病変は卵巢表層上皮に局限し、間質への浸潤がない、(c) 卵巢表層上皮および間質に病変があるが、病変は5 mm 径を超えない、(d) 卵巢表層の病変の有無にかかわらず、卵巢実質内の病変が5 mm 径以内である、④腫瘍の組織学および細胞学的特徴は、卵巢漿液性腺癌と類似もしくは同一でな

ければならない、と提唱している²⁾。

今回、我々の経験した2症例においては、腹腔内に多数の播種巣を認め、卵巢原発の所見に乏しかったことより腹膜癌と診断した。また、剖検時2例とも卵管は全割して検索を行ったが、明らかな卵管原発の所見を得ることは出来なかった。

腹膜癌のほとんどは女性に発症し³⁾、50歳以降の発症頻度が高いと報告されている⁴⁾。初発症状は腹部膨満感や腹痛・腹部不快感が主であり、その他、食欲不振、全身倦怠感、咳などの報告がされている^{4), 5)}。画像的特徴は、腹水や大網病変、腹膜肥厚などである⁶⁾。

腹膜癌の組織像は卵巢原発漿液性腺癌と同様で、中等度以上の異型を示す細胞が管状、乳頭状、スリット状、充実性の増殖を示し、かつ間質への浸潤を特徴とする。しばしば砂粒体を伴う。細胞像は、腹水細胞診でみられることが多く、腫瘍細胞が、重積性、乳頭状、シート状の配列をなす。腫瘍細胞は、クロマチンに富む類円形ないし不正形の偏在性核、1個ないし2個の明瞭な核小体、淡明で豊かな胞体を有する⁷⁾。

腹膜癌の治療は原則、卵巢癌に準じた減量手術と化学療法である。手術によって残存腫瘍が1 cm 未満、特に顕微鏡レベルにまで減量できた場合の予後は3年生存率65～83%と比較的良好であるが、1 cm 以上の場合は予後不良とされている⁸⁾。化学療法はパクリタキセル・カルボプラチン併用療法 (Paclitaxel・Calboplatin 併用療法: TC療法)、特に dose-dense パクリタキセル・カルボプラチン併用療法 (dose-dense Paclitaxel・Calboplatin 併用療法: dose-dense TC療法) の有効性が示されており、第一選択とされている⁸⁾。一般に腹膜癌に対する化学療法の奏効率は高く、卵巢漿液性腺癌と同等の奏効が得られるが、再発・再燃率も高いことが知られており、治療開始後6ヶ月時での耐性率は腹膜癌で有意に高いとされている⁶⁾。腹膜癌の5年生存率は0～26%と不良である⁹⁾。

症例1においては、剖検によって腹膜癌、中～低分化腺癌と診断した。腹水細胞診においても、剖検時と同様、異型の強い腫瘍細胞が主に孤在性に見られ、画像所見と合わせ腹膜癌を疑うことが出来た。

症例2においては、剖検によって腹膜癌、微小乳頭状腺癌と診断した。腹水細胞診においても、豊富で淡い細胞質をもった細胞集塊が見られ、画像所見と合わせ腹膜癌を疑うことが出来た。

今回の2例は、入院後短期間に死亡という急激な経過をとったが、臨床情報を元に腹水細胞診にて腹膜癌を疑うことができた。腹膜癌に対する腹水細胞診の有用性が示唆された症例であった。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: We report our experience with two cases of

primary peritoneal carcinoma.

Case: The first case was 50-year-old female who had a slight fever and continuous abdominal fullness. She visited obstetrics and gynecology department of our hospital. CT revealed many intraabdominal tumor and ascites. We diagnosed ascites cytology as Class V, and the estimated histological type was adenocarcinoma. She died two weeks after hospitalization. The autopsy revealed the diagnosis of the peritoneal carcinoma. The second case was 50-year-old female who had a epigastric region ache. She had a medical history of the bladder cancer. CT revealed multiple omental nodules and ascites. We diagnosed ascites cytology as Class V, and the estimated histological type was adenocarcinoma. She died five days after hospitalization. The autopsy revealed the diagnosis of the peritoneal carcinoma.

Conclusion: Primary peritoneal carcinoma is a rare tumor of the peritoneum and shows histologic and cytologic characteristic that are similar to or the same as those of the serous adenocarcinoma of the ovary. The tumor is mainly composed of peritoneal disseminated lesions, while ovaries are uninvolved or minimally involved. The tumor is treated in the same way as ovarian serous adenocarcinoma, but the prognosis is often poor. In the present two cases, primary peritoneal carcinoma was suspected by the cytology of the ascites, indicating the usefulness of the ascites cytology in the diagnosis of primary peritoneal carcinoma.

参考文献

- 1) 日本産婦人科腫瘍学会・編. 卵巣癌治療ガイドライン 2015年版 第5章 腹膜癌・卵管癌, 東京:金原出版, 2015:148~157.
- 2) 山下達也, 鈴木昌也, 東本昌之・他. 原発性腹膜腺扁平上皮癌の1例, 日臨外会誌 2012;73:2409~2414.
- 3) 高橋裕, 山口哲哉, 武田亮二・他. 腹膜漿液性乳頭状腺癌の1例—疾患概念に関する考察も含めて—, 日消外会誌 2006;39:602~607.
- 4) 谷口義実, 古澤啓子, 名古ゆり恵・他. 原発性腹膜癌15例の臨床検討, 癌と化学療法 2013;40:887~890.
- 5) 多賀茂樹, 原賀順子, 澤田麻里・他. 当科における腹膜癌9症例の検討, 現代産婦人科 2013;62:91~94.
- 6) 牛島倫世, 山川義寛, 山崎悠紀・他. 腹水細胞診および腹腔鏡により診断に至った原発性腹膜癌の1例, 癌の臨床 2013;59:709~714.
- 7) 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 卵巣, 東京:金原出版, 2015:145~146.
- 8) 前田光貴, 田端正己, 森山太揮・他. 減量手術および化学療法が奏効した原発性腹膜癌の1例, 癌と化学療法 2016;43:2115~2117.
- 9) 中村優子, 佐藤豊実, 櫻井学・他. 子宮癌検診を契機に初期病変で発見され晩期再発した腹膜癌の1例, 日外科系連会誌 2012;37:1180~1184.

症例報告

腹水細胞診にて偽線毛が認められた低異型度漿液性癌の2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⁾

松本 直子¹⁾ 境 加津代¹⁾ 鳥飼真由美¹⁾

野田 愛子¹⁾ 川淵 章弘¹⁾ 島松 一秀²⁾

【内容抄録】

背景 卵巣の漿液性癌は腫瘍細胞の高度重積と乳頭状増殖、不規則な裂隙様空隙の形成によって特徴づけられる。近年、高異型度漿液性癌 (High-grade serous carcinoma, HGSC) と低異型度漿液性癌 (Low-grade serous carcinoma, LGSC) に分類された。漿液性癌のうち大部分は HGSC であり、LGSC は 5~10% と稀である。われわれは術中腹水細胞診にて偽線毛が認められ、組織学的に LGSC と診断された40代女性の2例を経験した。

症例 1例目は下腹部痛を主訴に、2例目は健診の精査目的にて当院を受診した。肉眼的に2例とも嚢胞状病変で乳頭状増殖を伴っていた。術中腹水細胞診にて異型の乏しい類円形小型細胞が多数出現していた。その中に偏在核の対側に片側性の偽線毛を有する異型細胞を認めた。偽線毛はパパニコロウ染色よりギムザ染色で容易に確認できた。また2例とも石灰化小体が認められ、2例目にはオレンジG好性小型細胞もみられた。組織学的に偽線毛は乳頭状増殖部の緩い結合を示す小型細胞に相当すると考えられた。

結論 術中腹水細胞診において、異型の乏しい小型細胞が主体である場合には Serous borderline tumor (SBT) あるいは LGSC の可能性も念頭におき、ギムザ染色で偽線毛を観察することが有用であると思われた。

Key words : low-grade serous carcinoma, pseudocilia, ovary, cytology, case report

はじめに

漿液性癌は卵巣癌の組織亜型の中で最も頻度が高い悪性腫瘍であり、その組織発生と腫瘍化に関わる遺伝子や予後とよく相関するため、2014年のWHO分類において、高異型度漿液性癌 (high-grade serous carcinoma : 以下HGSC) と低異型度漿液性癌 (low-grade serous carcinoma : 以下LGSC) に分類された¹⁾ (表1)。LGSCは漿液性癌の5~10%を占める浸潤癌であり、稀である²⁾。組織学的には異型が軽度で、均一な大きさの腫瘍細胞が乳頭状や分岐状に浸潤増殖する。今回、術中腹水細胞診にて偽線毛が認められたLGSCの2例を経験したので報告する。

症例1

患者 : 40歳代, 6経妊4経産, 161cm 68kg

主訴 : 下腹部痛

既往歴・家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 半年前から続く下腹部痛を主訴に近医を受診し、卵巣腫瘍の診断で当院産婦人科紹介となった。

採血データ : 腫瘍マーカーはCA19-9 62.5U/ml (≤37.0U/ml) およびCA125 146.3U/ml (≤35.0U/ml) と高値を示し、CEA 1.2ng/ml (≤5.0ng/ml) は基準値以下であった。

MRI所見 : 子宮右頭背側に80mm大の多房性嚢胞性腫瘍を認め、T2強調画像で高信号を呈する増強部分が嚢胞辺縁にみられた (写真1)。また、ダグラス窩に少量の腹水

表1 卵巣腫瘍の新WHO分類 (第4版, 2014年)

Epithelial tumors
Serous tumors
Benign
Serous cystadenoma
Serous adenofibroma
Serous surface papilloma
Borderline
Serous borderline tumor
/ Atypical proliferative serous tumor
Serous borderline tumor – micropapillary variant
/ Non-invasive low-grade serous carcinoma
Malignant
Low-grade serous carcinoma
High-grade serous carcinoma

Two cases of serous carcinoma with pseudocilia in ascites cytology

Naoko MATSUMOTO (CT, IAC)¹⁾

Katsuyo SAKAI (CT, IAC)¹⁾

Mayumi TORIKAI (CT, IAC)¹⁾

Aiko NODA (MT)¹⁾

Akihiro KAWABUCHI (MT)¹⁾

Kazuhide SHIMAMATSU (MD)²⁾

1) Central Clinical Laboratory, Omuta City Hospital

2) Department of Pathology, Omuta City Hospital

を認めるものの、他臓器への浸潤・播種は認めなかった。
摘出標本肉眼所見：左卵巢は80mm大、右卵巢は40mm大でそれぞれ嚢胞を形成し、内腔や外壁に黄白色調の乳頭状増殖を認めた(写真2)。

術中腹水細胞診所見：リンパ球を背景に、異型の乏しい類円形小型細胞が孤立散在性あるいは一部集塊状に多数出現していた(写真3)。偏在核の対側に片側性の偽線毛を認め、ギムザ染色で赤紫色に染色され容易に確認できた(写真4)。詳細に観察すると、クロマチン増量は乏しいものの、核形不整や核小体がみられた。また、石灰化小体が散見された。

病理組織所見：軽度の細胞異型を示す腫瘍細胞が多層化、乳頭状・樹枝状に増殖していた(写真5左)。強拡大では異型細胞が分離・浮遊増殖するような像を呈し、一部には線毛様構造が認められた(写真5右)。また、間質浸潤および石灰化小体が目立つ部分が散見された。なお、卵管にも石灰化小体を認めたが、腫瘍細胞はみられなかつ

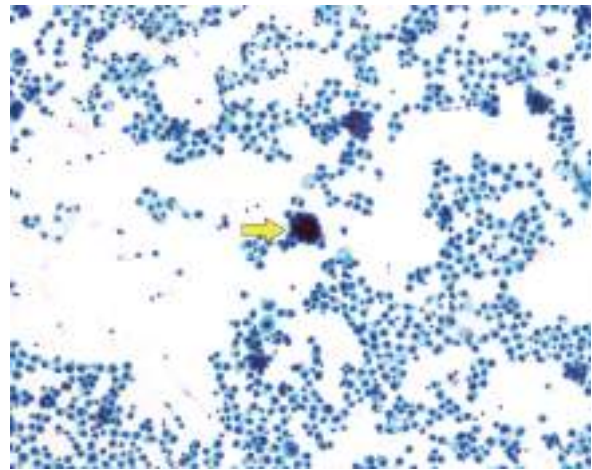


写真3 Papanicolaou 染色×10
 異型の乏しい類円形小型細胞が孤立散在性あるいは一部集塊状に多数出現していた。石灰化小体(矢印)もみられた。

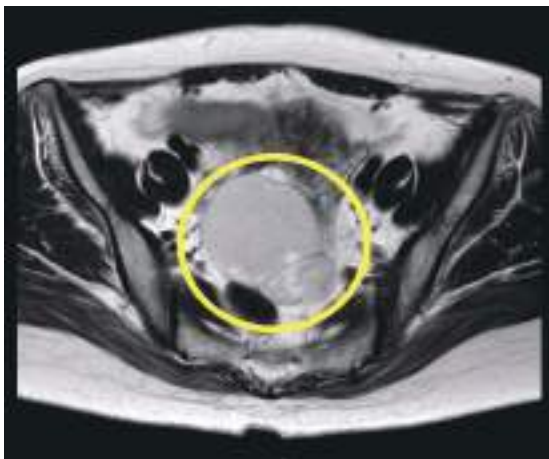


写真1 MRI (T2強調画像)
 子宮右頭背側に80mm大の多房性嚢胞性腫瘤を認め、T2強調画像で高信号を呈する増強部分が嚢胞辺縁にみられた。

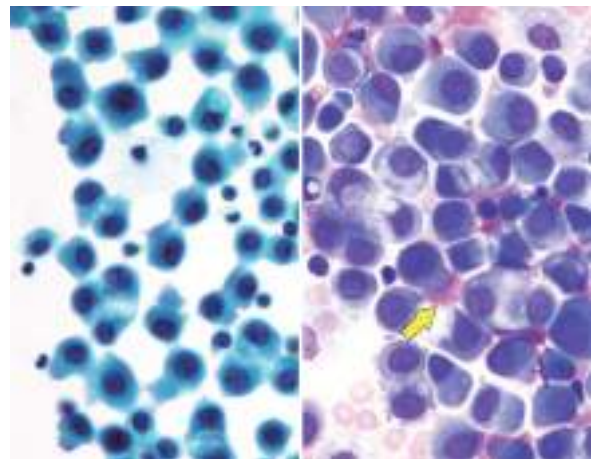


写真4 左：Papanicolaou 染色×40 右：May-Giemsa 染色×40
 左：偏在核の対側に片側性の偽線毛が認められた。
 右：偽線毛はギムザ染色で赤紫色を呈した(矢印)。



写真2 摘出標本肉眼所見(左卵巢)
 嚢胞を形成し、内腔や外壁に黄白色調の乳頭状増殖を示す腫瘍を認めた。

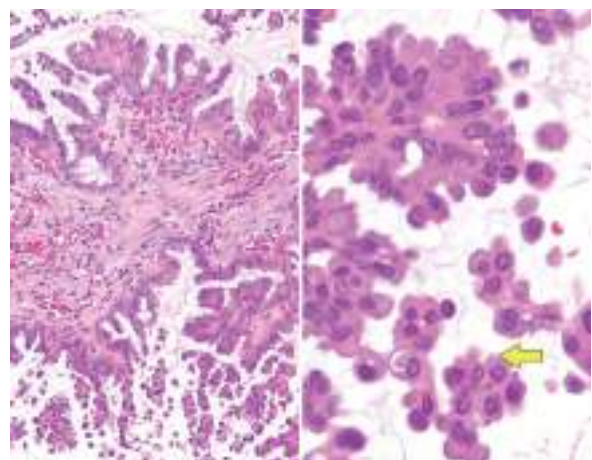


写真5 病理組織所見 左：HE 染色×4 右：HE 染色×40
 左：軽度の細胞異型を示す腫瘍細胞が多層化、乳頭状・樹枝状に増殖していた。
 右：細胞集塊が分離・浮遊増殖するような像を呈し、一部には線毛様構造が認められた(矢印)。

た。免疫組織化学染色で腫瘍細胞は WT-1, PAX-8陽性を示し, p53は陰性, MIB-1 index は hot spot で39.0%であった。以上より病理組織診断は LGSC であった。

治療および経過：両側付属器切除術＋子宮全摘術＋大網切除＋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。ダグラス窩や膀胱子宮窩腹膜に播種を認め、多数のリンパ節転移がみられたことから、Stage III A2期と診断された³⁾。補助化学療法施行し、術後2年8ヶ月経過した現在も再発の徴候は認めていない。

症例2

患者：40歳代。1経妊1経産。153cm 47kg

主訴：健診で異常を指摘され精査希望

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：健診で卵巣腫瘍が疑われ、精査加療目的で当院産婦人科紹介となった。

採血データ：腫瘍マーカーはCA19-9 47.4U/ml (≤ 37.0 U/ml) および CA125 492.6U/ml (≤ 35.0 U/ml) と高値を示し、CEA 0.8ng/ml (≤ 5.0 ng/ml) は基準値以下であった。

MRI 所見：両側付属器に多房性囊胞性腫瘍を認め、右は60mm大、左は150mm大であった。両側とも造影で早期より強く増強される充実部がみられた。また、隔壁に沿って囊胞状の集簇が多発していた(写真6)。少量の腹水を認めるものの、他臓器への浸潤や播種は認めなかった。

摘出標本肉眼所見：左卵巣は105mm大、右卵巣は40mm大でそれぞれ囊胞を形成し、内腔や外壁に黄白色調の乳頭状増殖を認めた(写真7)。

術中腹水細胞診所見：少数のリンパ球を背景に、異型の乏しい類円形小型細胞が孤立散在性や一部集塊状に多数出現していた(写真8)。偏在核の対側に片側性の偽線毛を認め、ギムザ染色で赤紫色に染色され容易に確認できた(写真9)。また、詳細に観察すると、クロマチン増量は乏しいものの、核形不整や核小体が見られた。石灰化小体やオレンジG好性の小型細胞もみられた。

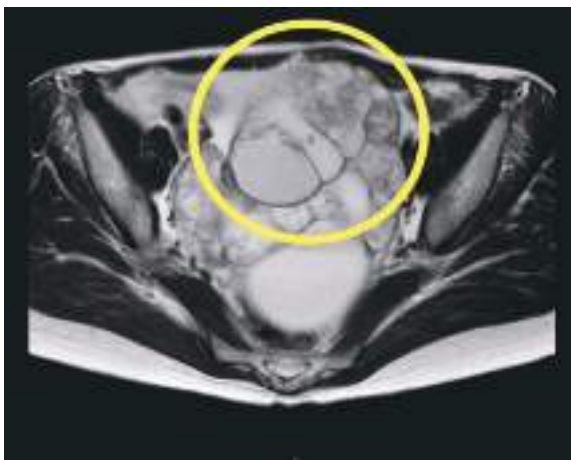


写真6 MRI (T2強調画像)

両側付属器に多房性囊胞性腫瘍を認め、隔壁に沿って囊胞状の集簇が多発していた。



写真7 摘出標本肉眼所見(左卵巣)

囊胞を形成し、内腔や外壁に黄白色調の乳頭状増殖を示す腫瘍を認めた。

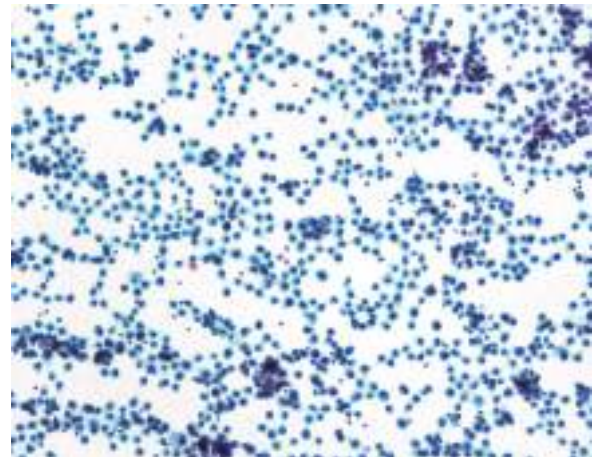


写真8 Papanicolaou 染色×10

異型の乏しい類円形小型細胞が孤立散在性あるいは、一部集塊状に多数出現していた。

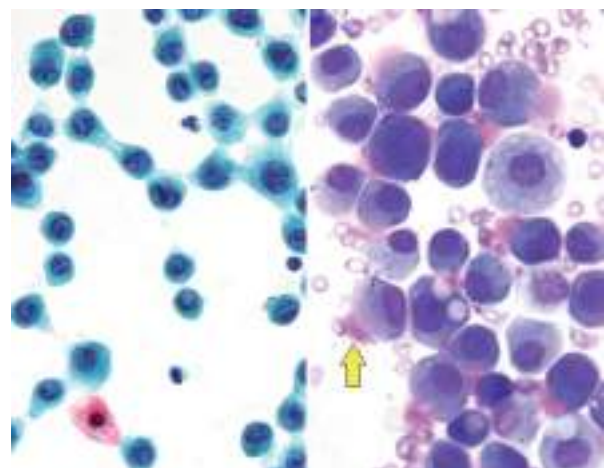


写真9 左：Papanicolaou 染色×40 右：May-Giemsa 染色×40

左：偏在核の対側に片側性の偽線毛が認められ、オレンジG好性の小型細胞もみられた。

右：偽線毛はギムザ染色で赤紫色を呈した(矢印)。

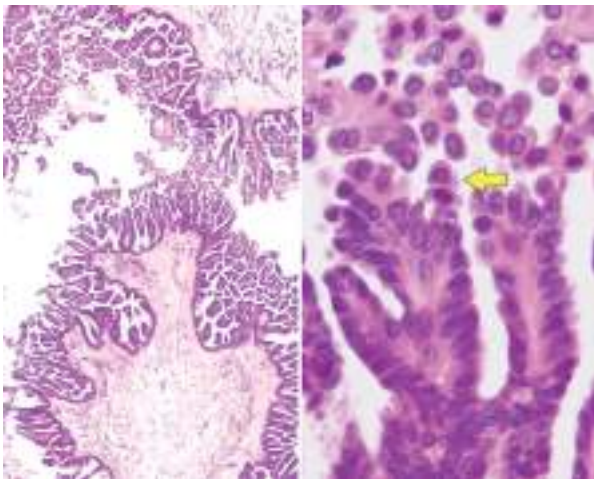


写真10 病理組織所見 左：HE染色×4 右：HE染色×40
左：軽度の細胞異型を示す腫瘍細胞が多層化・樹枝状に増殖していた。

右：細胞集塊が分離・浮遊増殖するような像を呈し、一部には線毛様構造が認められた(矢印)。

病理組織所見：軽度の細胞異型を示す腫瘍細胞が多層化・樹枝状に増殖していた(写真10左)。強拡大では異型細胞が分離・浮遊増殖するような像を呈し、一部には線毛様構造が認められた(写真10右)。また、間質浸潤および石灰化小体が目立つ部分が散見された。なお、卵管にも石灰化小体を認めたが、腫瘍細胞はみられなかった。免疫組織化学染色で腫瘍細胞はWT-1, PAX-8陽性を示し、p53は陰性、MIB-1 indexはhot spotで16.3%であった。以上より病理組織診断はLGSCであった。

治療および経過：両側付属器切除術+子宮全摘術+大網切除+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。多数のリンパ節転移がみられたことから、Stage III A1 (i) 期と診断された³⁾。補助化学療法施行し、術後1年6ヶ月年経過した現在も再発の徴候は認めない。

考察

WHO分類 第4版(2014)において、漿液性悪性腫瘍は漿液性境界悪性腫瘍(serous borderline tumor: 以下SBT)が悪性化して生じるLGSCと、漿液性腫瘍を経ずにde novo発癌で生じるHGSCの2種類に分類された¹⁾。LGSCは漿液性癌の5~10%を占め、40~50代に好発し、多くは両側性で嚢胞性腫瘤を形成する²⁾。近年の分子生物学的検討によりKRAS, BRAFの変異がそれぞれLGSCの30%に存在することが明らかになった。また、HGSCの97%にTP53変異が認められるのに対して、LGSCでは稀(10%未満)であることが報告されている⁴⁾。HGSCと同様にLGSCの大多数の症例がII期以上で発症するが、LGSCの5年生存率は85%程度と比較的予後良好である。ただし標準的な化学療法に対する反応性は低いとされる²⁾。

組織学的にLGSCを特徴づける最大の要素は核所見の

均一性である。核は類円形~円形で、その異型度は軽度からせいぜい中等度に留まる。なおLGSCにおける石灰化小体の出現頻度はHGSCに比べて高いことが知られている。また、LGSCのもう一つの特徴がSBT成分の併存であり、LGSCの60%以上にSBT成分を前駆病変として伴うという報告がある⁴⁾。免疫組織化学的にはHGSCの核はWT-1, PAX-8, p53陽性であるのに対して、LGSCではWT-1, PAX-8は陽性だが、p53は陰性である²⁾。本症例でも同様の染色態度であった。

一般的に線毛様構造には“偽線毛”と“真の線毛”があると考えられている。偽線毛は細胞の遊離面から派生する長く繊細な毛状の構造で微絨毛の変化といわれ^{5) 6)}、1957年にSpriggsによって卵巣の漿液性嚢胞腺癌に特異的な所見として初めて記載されて以来⁷⁾、卵管癌、胃癌、大腸癌、髄液中の肺癌の腺癌細胞に認められたとする報告がある⁸⁻¹⁰⁾。染色性はパパニコロウ染色で偽線毛が短い場合はライトグリーン淡染性、長い場合はオレンジGあるいはエオジン淡染性であり、アルシアン青染色陽性を示す⁶⁾。本症例も淡いライトグリーン色やピンク色の偽線毛を片側性に認め、セルブロック標本にてアルシアン青染色での陽性像を確認することができた。一方、腹水中に出現しうる“真の線毛”には、月経周期後半の卵管由来の線毛円柱上皮、卵巣の粘液性腺腫、卵管内膜症、卵巣腫瘍茎捻転などで出現したとの報告がある¹¹⁾。

今回の2症例を契機に、当院において2011年7月~2017年1月までの5年6ヶ月の期間に組織学的に診断された境界悪性以上の漿液性腫瘍(卵管・腹膜含む)について再検討した。HGSCは15例71%、LGSCとSBTはあわせて6例29%であった。症例数は少ないものの、LGSCとSBT全症例の自然腹水細胞診で孤立性の腫瘍細胞に偽線毛が認められた(表2)。HGSCでは1例で標本中に1個認めるのみであった。なお良性卵巣腫瘍手術時に採取された腹腔内洗浄液に、線毛あるいは偽線毛は見出されなかった。

今回の2症例では、いずれも細胞異型に乏しく反応性中皮細胞との鑑別が問題となったが、腫瘍細胞は細胞辺縁が明瞭で核の反対側に片側性の偽線毛を有し核偏在性・核形不整がみられた。さらに、ギムザ染色で赤紫色を示すため偽線毛に着目すれば、反応性中皮細胞との鑑別は可能と思われた。

過去に海原や大森らが、卵巣境界悪性腫瘍において腹水中に認めた腫瘍細胞にパパニコロウ染色で淡いピンク

表2 当院で診断された卵巣・卵管・腹膜原発漿液性腫瘍における腹水中の偽線毛の有無

	症例数	偽線毛あり	偽線毛なし	偽線毛あり/全症例
SBT	2 (1)	1 (0)	1 (1)	50.0%
LGSC	4 (0)	4 (0)	0 (0)	100.0%
HGSC	15 (1)	1 (1)	14 (0)	7.1%

※うち()内は腹腔内洗浄液

色, ギムザ染色で赤染する線毛様構造がみられたと報告している¹²⁾¹³⁾. 今回, われわれは腹水細胞診中に偽線毛を有するLGSCの2例を経験した. 異型の乏しい小型細胞が孤立性に出現した女性の自然腹水細胞診において偽線毛を観察することができればSBTかLGSCかの判断は困難であるが, 境界悪性以上の病変であることが推定可能と考える.

まとめ

術中腹水細胞診にて偽線毛が認められたLGSCの2例を経験した. LGSCやSBTの腫瘍細胞は小型で異型が乏しく過小評価となることが危惧されるが, ギムザ染色を併用し偽線毛の有無を確認することが細胞診断に有用であると考えられた.

これらの症例検討は2017年6月1日, 大牟田市立病院倫理委員会臨床研究専門部会で承認された(承認番号C1701).

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません.

Summary

Serous carcinoma of the ovary is characterized by high cellularity, extensive formation of cellular papillae and irregular slit-like spaces. Recently, it classified into two separate diseases: high-grade (HGSC) and low-grade serous carcinoma (LGSC). While cases of HGSC are predominant, those of LGSC account for only 5 to 10 %. We report two quadragenarian patients diagnosed as LGSC with pseudocilia by ascites cytology.

The first patient presented to our hospital with a chief complaint of lower abdominal pain and the second one for further evaluation of medical checkup. Grossly, both cases were cyst-forming ovarian tumors and exhibited fine papillary growth. Ascites cytology revealed numerous small round cells with minimal atypia and some of them possessed pseudocilia, partial ciliation on contralateral side of nucleus. Psammoma bodies were observed in both cases and onenophilic small cells in the second case. Pseudocilia was demonstrated more clearly in Giemsa stain than in Papanicolaou stain. Histologically, cells with pseudocilia corresponded to loose cohesive cells located in papillary growth area.

The diagnosis of LGSC by ascites cytology is often challenging. However, pseudocilia highlighted by Giemsa stain could be a diagnostic clue for LGSC or serous borderline tumor.

参考文献

- 1) R. J. Kurman, M. L. Carcangiu, C. S. Herrington, et al. World Health Organization Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, 4th Edition 2014; 15~24.
- 2) 長峯理子, 三上芳喜. 卵巣腫瘍 I—病理の新しい考え方—漿液性腫瘍. 病理と臨床 2015; 33: 938~941.
- 3) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編, 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約(病理編). 東京: 金原出版株式会社, 2016: 8~10.
- 4) 前田大地. 卵巣腫瘍のトピックス 漿液性腺癌. 病理と臨床 2011; 29: 811~812.
- 5) 上井良夫, 小形岳三郎, 栗田宗次, 他. 体腔液の細胞診. 東京: 医歯薬出版社, 1981: 310.
- 6) 亀井敏昭, 伊藤仁, 岡輝明. 他. 体腔液各論. 細胞診ガイドライン. 東京: 金原出版株式会社, 2015: 150.
- 7) Masayoshi Takahashi, et al. Color Atlas of Cancer Cytology: Effusions in Body Cavities, General Cellular Pattern in Carcinoma of the Ovary. Tokyo NewYork: IGAKU-SHOIN Ltd., 2000: 297~298.
- 8) 中野克彦, 飛岡弘敏, 北村玲子. 他. 腹水中に腫瘍細胞が出現した卵管原発腺癌の1例, 日臨細胞誌 1991; 30: 723~726.
- 9) 桑原宏子, 宇多弘次, 河野幸治. 他. 髄膜癌腫症で初発した肺癌の1剖検例, 日臨細胞誌 1993; 32: 85~88.
- 10) 田口勝二, 岩原実, 藤田正志. 他. 髄液細胞診にて偽線毛をみた肺腺癌による髄膜癌腫症の1例, 日臨細胞誌 1999; 38: 528~534.
- 11) 小林博久, 鐵原拓雄, 畠榮. 他. 腹水中に卵管由来の多数の線毛上皮細胞が観察された卵巣腫瘍茎捻転の1例, 日臨細胞誌 1998; 37: 111~112.
- 12) 海原恭子, 園部宏, 梨木香里. 他. 腹水中に多数の腫瘍細胞が出現した卵巣漿液性境界悪性表在性腫瘍の1例, 広島臨床検査 2014; 3: 24~29.
- 13) 大森真紀子, 端晶彦, 須波玲. 他. 腹膜インプラントを伴う卵巣漿液性境界悪性腫瘍の1例, 日臨細胞誌 2011; 50: 24~29.

1) R. J. Kurman, M. L. Carcangiu, C. S. Herrington, et al.

症例報告

直近1年間に胸水細胞診セルブロック法にて診断した 悪性胸膜中皮腫の2例

琉球大学大学院医学研究科 腫瘍病理学講座¹⁾

社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院 臨床検査科 病理²⁾

独立行政法人 国立病院機構 沖縄病院 病理診断科³⁾

玉城 智子¹⁾ 青山 肇¹⁾ 照屋 結²⁾ 武島 万林²⁾ 津波 克幸²⁾
比嘉 一廣²⁾ 熱海恵理子³⁾ 松本 裕文¹⁾ 松崎 晶子¹⁾ 吉見 直己¹⁾

【内容抄録】

背景 悪性中皮腫は中皮細胞に発生するまれな腫瘍であり、細胞診所見やセルブロックでの免疫組織化学が診断に重要となる。当院で直近1年間に胸水細胞診のセルブロック法にて悪性胸膜中皮腫と診断した2例を報告する。

症例 症例1) 70歳代男性。アスベスト曝露歴有り。左胸水を認め、胸水細胞診で大型異型細胞が孤在性～小集塊状で出現。胞体は厚く、微絨毛構造や window 形成を呈し、相互封入像や hump 形成、多核がみられた。症例2) 70歳代男性。アスベスト曝露歴有り。右多量胸水を認め、胸水細胞診で大小不同の異型細胞が孤在性～小集塊状に出現。window 形成、相互封入像や hump 形成、多核や核分裂像がみられた。症例1, 2ともに、セルブロックでは calretinin(+), WT-1(+), TTF-1(-), MOC31(-), p40(-), EMA(+), desmin(-)であり、悪性中皮腫と診断した。

結論 セルブロックでの免疫組織化学によって、腺癌や扁平上皮癌、反応性中皮との鑑別が可能であった。沖縄県の悪性中皮腫による死亡数の男女比および事業場数との比をみると、女性の比率が高く、職業以外の影響が示唆された。

Key words : malignant mesothelioma, pleural effusion, cell block method, immunocytochemistry, cytology

はじめに

悪性胸膜中皮腫は中皮細胞に発生するまれな腫瘍で、進行してから診断されることが多く、予後不良である¹⁾。臨床症状として大量胸水を呈することが多く、画像所見や病理組織診断とともに、細胞診所見やセルブロックでの免疫組織化学が診断に重要となる²⁾。

当院で直近1年間に胸水細胞診のセルブロック法にて悪性胸膜中皮腫と診断した2例の細胞像とセルブロック

での免疫組織化学に関して報告する。また、近年の免疫組織化学的知見に加え、沖縄県内における悪性中皮腫の症例数の推移や、全国的な動向との比較を含め考察する。

症例

症例1 : 70歳代男性。

現病歴 : アスベスト曝露歴有り。24歳から55歳までボイラー作業従事。肝硬変、糖尿病、高血圧にて外来通院中。2ヶ月前より左胸水出現し、胸水細胞診が行われた。

細胞像 : 核小体の目立つ大型異型細胞が孤在性に多数出現しており、小型の集塊が一部でみられた(写真1-a, b, 3-a)。胞体は厚く、微絨毛構造や window 形成を呈し、相

2 cases of malignant pleural mesothelioma diagnosed by immunocytochemical staining of pleural effusion in cell block method

Tomoko TAMAKI (MD)¹⁾

Hajime AOYAMA (MD)¹⁾

Yui TERUYA (CT, JSC)²⁾

Marin TAKESHIMA (CT, JSC)²⁾

Katsuyuki TSUHA (CT, IAC)²⁾

Kazuhiro HIGA (CT, JSC)²⁾

Eriko ATSUMI (MD)³⁾

Hirofumi MATSUMOTO (MD)¹⁾

Akiko MATSUZAKI (MD)¹⁾

Naoki YOSHIMI (MD, MIAC)¹⁾

1) Department of Pathology and Oncology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

2) Department of Pathology, Heart Life Hospital, Okinawa

3) Department of Pathology, National Hospital Organization, Okinawa Hospital

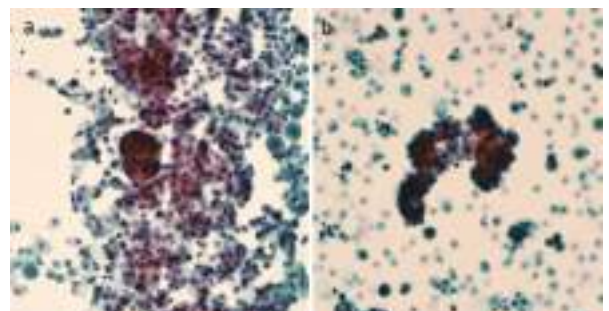


写真1 症例1の胸水細胞診(×20)。 (a)通常法, (b)LBC法。核小体の目立つ大型異型細胞が孤在性～小集塊状に出現。

互封入像や hump 形成, 多核がみられた (写真2-a, b, c).

症例 2 : 70歳代男性.

現病歴 : アスベスト曝露歴有り. 期間不明だが, 大工で解体作業従事. 1ヶ月前からの喀痰増加, 体動時の息切れを主訴に来院. 胸部 X 線・CT にて右多量胸水を認め, 胸水細胞診が行われた.

細胞像 : 核の大小不同を呈する異型細胞が孤在性~小集塊状に出現 (写真 5, 3-b). window 形成, 相互封入像や hump 形成, 多核や核分裂像がみられた (写真6-a, b, c).

セルブロックでの免疫組織化学 : 症例 1, 2 のいずれも, セルブロックでは, calretinin(+), WT-1(+), CK7(+), CK20(-), TTF-1(-), MOC31(-), p40(-), EMA(+),

desmin(-)であった (写真 4, 7, 表 1). また, 症例 2 では, CEA(-)であった. 症例 1 では EMA の染まりが弱かったため, CD146を追加染色したところ陽性となった. 以上の染色結果より, 症例 1, 2 ともに悪性中皮腫と診断した. なお, 症例 1, 2 ともに, 全身状態不良のため胸膜生検および胸膜切除/肺剥皮術 (P/D), 胸膜肺全摘術 (EPP) は施行されず, 細胞診の結果が最終診断となった.

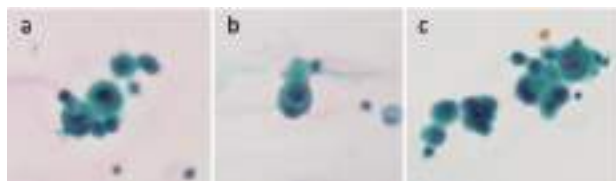


写真 2 症例 1 の胸水細胞診 (通常法, ×40). 胞体は厚く, 微絨毛構造や window 形成(a)を呈し, 相互封入像や hump 形成(b), 多核(c)がみられた.

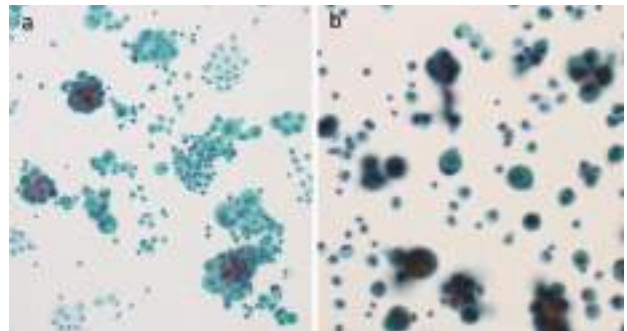


写真 5 症例 2 の胸水細胞診 (×20). (a)通常法, (b)LBC 法. 核の大小不同を呈する異型細胞が孤在性~小集塊状に出現.



写真 3 セルブロック HE 染色 (×20). (a)症例 1, (b)症例 2. いずれも大小不同の異型細胞が孤在性~小集塊状に出現. 症例 2 と比較して, 症例 1 では集塊形成が少なかった.

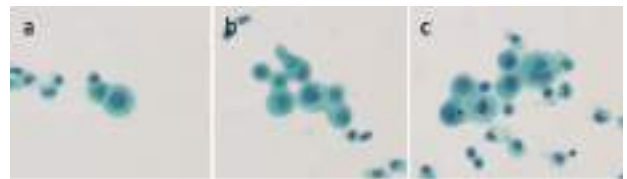


写真 6 症例 2 の胸水細胞診 (通常法, ×40). window 形成 (a), 相互封入像や hump 形成 (b), 多核や核分裂像 (c)がみられた.

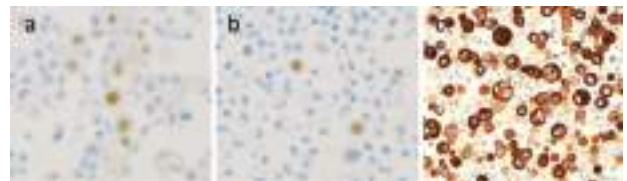


写真 7 症例 2 のセルブロック免疫染色 (×20). (a)calretinin, (b)WT-1, (c)EMA.

表 1 症例 1, 2 のセルブロック免疫染色結果. * 症例 1 では弱陽性. ** 症例 1 のみ試行. *** 症例 2 のみ試行.

calretinin	TTF-1
WT-1	MOC31
CK7	CK20
EMA*	p40
CD146**	desmin
	CEA***

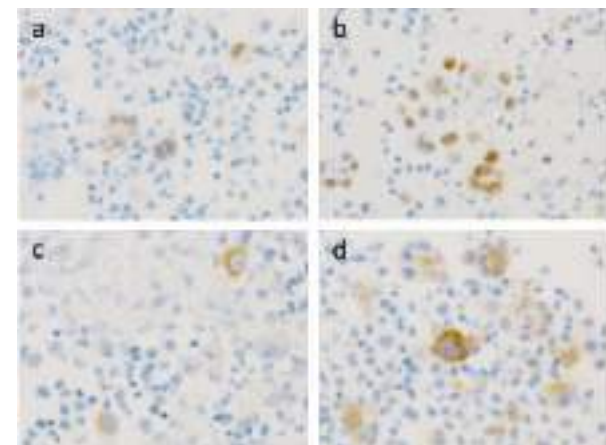


写真 4 症例 1 のセルブロック免疫染色 (×20). (a)calretinin, (b)WT-1, (c)EMA, (d)CD146.

考察

悪性中皮腫は形態学的特徴に加えて、免疫組織化学が診断に重要となる。形態学的に、核中心性で同心円状の層状構造を呈するライトグリーン好性の胞体を有する細胞が孤立性～球状・乳頭状集塊として出現し、相互封入像や window 形成、hump 様細胞質突起を呈することが特徴とされる²⁾。免疫組織化学的に、calretinin, WT-1などの中皮マーカーが陽性、CEA, TTF-1などの腺癌マーカーおよびp40, MOC31などの扁平上皮マーカーが陰性となることから腺癌や扁平上皮癌との鑑別が可能とされる²⁾。反応性中皮との鑑別には、EMA や desmin に加えて、悪性中皮腫で陽性、反応性中皮では陰性となる CD146の免疫染色が有用であることが近年注目されている¹⁾。辻村ら³⁾は、CD146の発現が悪性中皮腫細胞の接着部位に強くみられることから、中皮細胞の腫瘍化に伴って細胞膜に発現するようになった CD146などの細胞接着分子が、細胞融合の引き金となり、細胞封入や多核細胞などの悪性中皮腫に特徴的な細胞所見を生み出している可能性を示唆している。セルブロック法は、胸水に含まれる細胞を収集し、固定・包埋・薄切といった手法を取り入れてパラフィン包埋組織と同じように標本作製する方法であり、HE 染色による観察や複数の抗体を用いた免疫染色が可能になることに加え、FISH 解析にも対応が可能であり、試料や染色標本を半永久的に保存できる利点もある²⁾。今回は症例1, 2ともに、胸水細胞診での形態学的特徴に加えて、セルブロックでの免疫組織化学にて calretinin(+), WT-1(+), CEA(-), TTF-1(-), MOC31(-), p40(-), EMA(+), desmin(-)であったことから、腺癌や扁平上皮癌、反応性中皮との鑑別が可能であった。なお、症例1ではEMAの染まりが弱かったが、CD146を追加染色したところ陽性を示したことから、悪性中皮腫の診断に至った。悪性中皮腫ではEMA陽性、desmin陰性となるが¹⁾、上皮型悪性中皮腫と比較して肉腫型悪性中皮腫ではEMAの染色性が著しく低下したとの報告もある⁴⁾。症例1では、形態学的に孤立性の異型細胞が多数出現していたことから、比較的分化に乏しい悪性中皮腫を見ていたものと推察される。また、今回は検討を行っていないが、悪性中皮腫におけるがん抑制遺伝子異常として、BAP-1 (BRCA1-associated protein 1) 遺伝子およびp16遺伝子の不活性化変異が知られており、免疫染色によるBAP-1の核への染色性の消失と、FISH (fluorescence in situ hybridization) 法によるp16遺伝子のホモ接合性欠失の確認が悪性中皮腫の診断に有用との知見が確立されつつある^{5, 6, 7)}。

悪性胸膜中皮腫の多くはアスベスト曝露に起因するとされ、繊維性鉱物であるアスベストを吸引することにより、約40年の潜伏期間を経て発症する^{2, 8)}。日本では2012年(平成24年)にアスベストの製造・使用が全面禁止されたが、耐熱性に優れた資材として高度成長期には大量輸入・使用された経緯があり、今後数十年間は中皮腫患者

が増加するものと予想される^{2, 8)}。日本の人口動態統計による悪性中皮腫死亡者数をみると、経年的な増加傾向があり、この傾向は2030年代まで継続するとされる^{2, 9)}。

悪性中皮腫死亡者数(以下、死亡数)を都道府県別にみると、2001～2003年の死亡数では阪神・京浜に圧倒的に多く、最も少ない山梨・徳島の20～25倍であり、アスベストに係わる産業構造と関連していることが示唆される⁸⁾。厚生労働省人口動態統計における平成27年の都道府県別の死亡数(図1)からも、同様の傾向が見て取れる¹⁰⁾。また、平成7～27年の全国と沖縄の死亡数を比較してみると(図2)、全国的には経年的に増加しているのに対し、沖縄では年次ごとのばらつきが見られた。また、

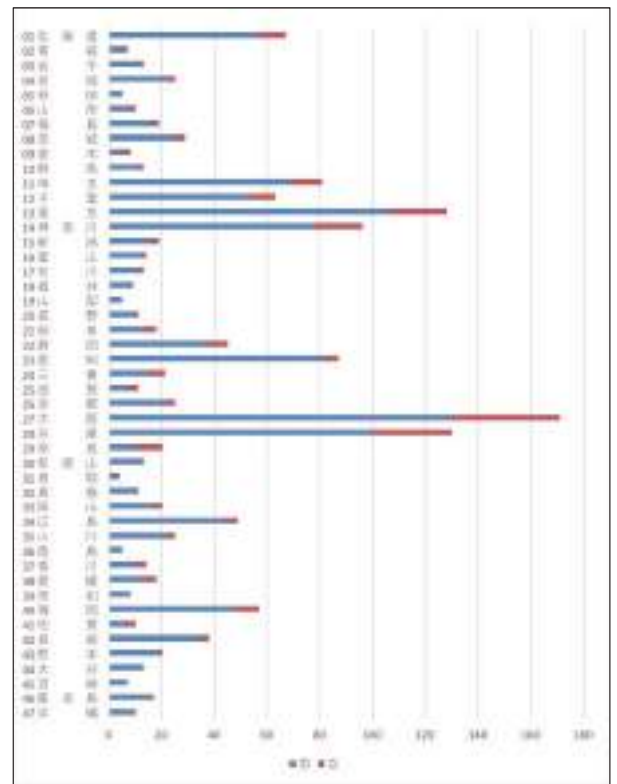


図1 都道府県別にみた中皮腫による死亡数(平成27年)～厚生労働省人口動態統計(確定数)より。

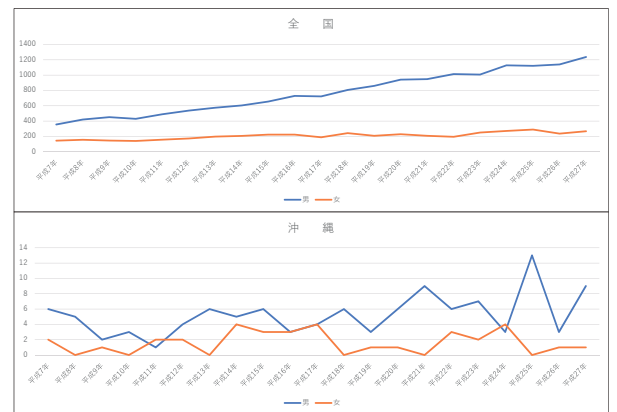


図2 全国・沖縄の中皮腫による死亡数の年次推移(平成7年～27年)

男女比を見ると、全国的には一定して男性が多いのに対し、沖縄では年によっては女性の方が多い年もあり、女性の比率が高いことが推察された。年次ごとのばらつきに関しては、最も死亡数の多い大阪では、全国と同様の傾向を示すのに対し、最も死亡数の少ない徳島では、沖縄同様に年次ごとのばらつきを示しており(図3)、実数が少ないことが影響しているものと思われた。また、死亡数の男女比を大阪と沖縄で比較すると、大阪では経年的に見て2~4倍とほぼ一定だが、沖縄では年次ごとのばらつきがあり、年によっては男女比が2倍以下と非常に低い年が見られ、沖縄では他県よりも女性の比率が高い傾向がみられた(図4)。ただし、中皮腫の全国および県別・性別統計には胸膜中皮腫に加えて腹膜中皮腫も含まれるため、中皮腫の発生頻度が低い県では、女性の腹膜中皮腫が1例でもあれば、統計が大きく影響を受ける可能性がある。沖縄における2回の男女比の逆転現象(図2)は、中皮腫の発生が少ない年度に起きている(図4)ことから、これらの年度に女性の腹膜中皮腫が含まれている可能性を考慮する必要がある。過去5年間の死亡数と石綿ばく露作業による労災認定等事業場数(以下、事業場数)の比をみると、大阪と比較して沖縄では比が高く(図5)、事業場すなわち職場における影響以外の要因が存在する可能性が考えられた。アスベスト曝露の種類には、石綿製品製造業、造船業、建設業などの職業性曝露のほか、作業着の洗濯などによる傍職業性家庭内曝露、大気汚染による環境曝露がある^{11,12)}。アスベストが一般

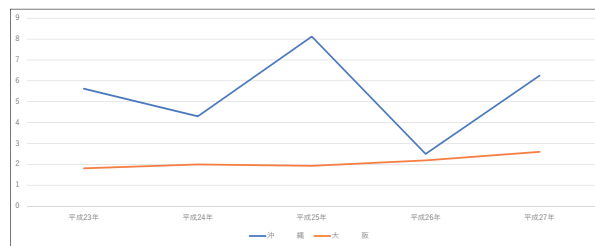


図5 沖縄・大阪の中皮腫による死亡数と石綿ばく露作業による労災認定等事業場数の比(平成23年~27年)。

の大気中に浮遊していることは稀であるが、石綿取り扱い工場内やその周辺地域では恒常的に汚染されていた時期があり、近年では、災害による建造物破損において石綿が飛散し、曝露してしまう可能性のある事例が存在する¹¹⁾。このうち、男性の罹患は大部分が職業性曝露によるものと考えられ、女性の罹患は傍職業性曝露や環境曝露によるものが多いと考えられるが、事業場の少ない沖縄においては、その他の要因が存在する可能性が示唆された。沖縄県における悪性中皮腫症例の大規模な検討は例をみないため、今後、職業や居住地との関連を含めた検討が望まれる。

結語

胸水細胞診のセルブロック法にて悪性胸膜中皮腫と診断した2例を経験した。悪性中皮腫診断における胸水細胞診およびセルブロック法の有用性が示唆された。全国的に悪性中皮腫は増加傾向にあるが、胸水細胞診およびセルブロックでの免疫組織化学を行うことで早期診断が可能となるため、積極的に行うことが推奨される。また、沖縄県の悪性中皮腫による死亡数の男女比および事業場数との比をみると、沖縄では女性の比率が高く、アスベストに関連する職業による影響以外の要因が関わっている可能性が示唆された。沖縄県における悪性中皮腫症例の大規模な検討は例をみないため、今後の更なる検討が望まれる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Malignant mesothelioma is a rare tumor arising from mesothelium. Immunochemical staining using cell block of effusion cytology has been known to be useful for pathological diagnosis of malignant mesothelioma. We presented two cases of malignant pleural mesothelioma confirmed by effusion cytology and immunochemical staining.

Case: Both cases were men in their seventies with the history of exposure to asbestos and unilateral pleural effusion. In cytological findings, atypical cells with dense cytoplasm and long microvilli were observed in small clusters or isolated cells, some of which showed window, cell-in-cell

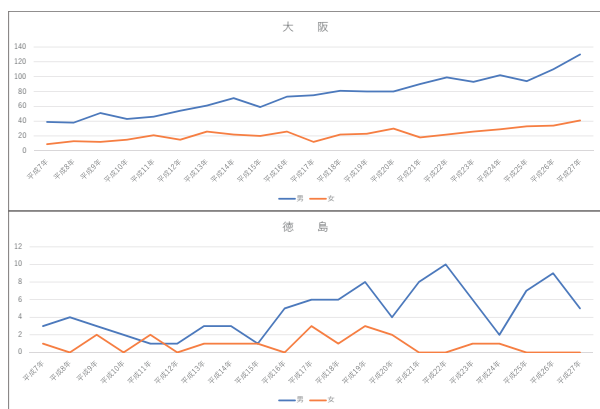


図3 大阪・徳島の中皮腫による死亡数の年次推移(平成7年~27年)

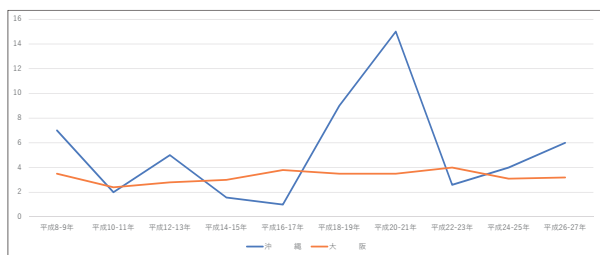


図4 沖縄・大阪の中皮腫による死亡数の男女比(平成8年~27年)

engulfment, hump and multinucleation. Immunohistochemically, both cases were positive for calretinin, WT-1 and EMA, and negative for TTF-1, MOC31, p40 and desmin. CEA was negative in one case.

Conclusion: By Immunohistochemical staining using cell block of effusion, both cases were diagnosed as malignant mesothelioma, and were excluded the possibility of adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and reactive mesothelial cells.

12) 西英行, 吉田亮介, 脇直久, 他. 悪性腹膜中皮腫の検討. 日本消化器外科学会雑誌 2016;49(5): 367-375.

参考文献

- 1) Sato A, Torii I, Okumura Y, et al. Immunocytochemistry of CD146 is useful to discriminate between malignant pleural mesothelioma and reactive mesothelium. *Mod Pathol* 2010; 23, 1458-1466.
- 2) 深山正久, 野口雅之, 松野吉宏. 腫瘍病理鑑別アトラス 縦隔腫瘍・胸膜腫瘍. 東京: 文光堂, 2014: 202-275.
- 3) 辻村亨, 佐藤鮎子, 鳥井郁子, 他. 悪性中皮腫の早期発見への糸口—中皮腫の細胞学的特徴を分子レベルで考える—. *肺癌* 2012; 52: 196-200.
- 4) Minato H, Kurose N, Fukushima M, et al. Comparative Immunohistochemical Analysis of IMP3, GLUT1, EMA, CD146, and Desmin for Distinguishing Malignant Mesothelioma From Reactive Mesothelial Cells. *Am J Pathol* 2014; 141: 85-93.
- 5) Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, et al. BAP1 immunohistochemistry and p16 FISH results in combination provide higher confidence in malignant pleural mesothelioma diagnosis: ROC analysis of the two tests. *Pathol Int* 2016; 66, 563-570.
- 6) Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the pleura: Advances since the 2004 Classification. *J Thoracic Oncol* 2015; 11(2), 142-154.
- 7) 鍋島一樹, 松本慎二, 濱崎慎, 他. FISHにて9p21 ホモ接合性欠失を示す胸膜悪性中皮腫細胞の形態学的特徴. *肺癌* 2012; 52: 201-208.
- 8) 中野孝司. 悪性中皮腫: 頻度と臨床的アプローチ. *Biomed Res Trace Elements* 2006; 17(4): 391-398.
- 9) 井内康輝. 中皮腫の鑑別診断. *日職災医誌* 2009; 57: 183-189.
- 10) 厚生労働省ホームページ. 都道府県(21大都市再掲)別にみた中皮腫による死亡数の年次推移(平成7年~27年)人口動態統計(確定数)より. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyuu/chuuhisyu15/index.html>
- 11) 大河内稔, アスベスト(石綿)ばく露による健康被害. *モダンメディア* 2015; 61(2), 14-20.

症例報告

頬粘膜に発生した充実型腺様嚢胞癌の1例

福岡大学病院 病理部・病理診断科¹⁾ 福岡大学医学部 病理学講座²⁾

相知 優子¹⁾ 松本 慎二¹⁾ 濱崎 慎^{1, 2)} 三橋 泰仁²⁾ 小島 勝己¹⁾
大石 朋子¹⁾ 西中村恵輔¹⁾ 竹下 盛重²⁾ 鍋島 一樹^{1, 2)}

【内容抄録】

背景 小唾液腺とは、口腔内と中咽頭に存在する粘液腺あるいは粘液優位の混合腺で、口唇腺、舌腺、頬腺などがある。小唾液腺由来の腫瘍の発生頻度は少ないが、悪性腫瘍発生率は比較的高い。また小唾液腺癌では粘表皮癌と腺様嚢胞癌が多いといわれており、発生部位は口蓋が最も多い。今回我々は、口腔病変より診断された小唾液腺発生腺様嚢胞癌の1例を経験したので報告する。

症例 70歳台、女性。右下顎臼後部から頬粘膜にかけて接触痛、腫瘤形成を自覚し来院。咽頭・喉頭造影MRIでは下顎歯肉癌が疑われた。ブラシ擦過細胞診にて、基底細胞様の異型細胞が集塊を形成し、一部には深層型と思われる異型扁平上皮細胞の混在を認めた為、頬基底扁平上皮癌を最も疑った。確認の為、p40の免疫染色を施行したが陰性であった。基底細胞様異型細胞が柵状配列を示し出現している所見も認められた為、基底細胞腺癌を含めたその他の唾液腺腫瘍の可能性が考えられた。摘出された右臼後部腫瘍の最終病理診断は充実型腺様嚢胞癌であった。

結論 口腔細胞診においても、小唾液腺腫瘍の可能性も念頭に置いて診断に臨むべきであり、基底細胞様の異型細胞の出現は基底細胞腫瘍との鑑別が必要となる為、積極的に免疫細胞化学染色を併用した確認が重要である。

Key words : minor salivary gland, adenoid cystic carcinoma, solid type, basal cell adenocarcinoma, basaloid squamous cell carcinoma

はじめに

唾液腺とは唾液を産生し、分泌する器官であり、その分泌物は食物の消化を助け、口腔粘膜を湿潤させ防御する働きをしている。解剖学的に大唾液腺である耳下腺、顎下腺、舌下腺と口腔の様々な部位に点在する小唾液腺に分けられる。分泌機能をもつ腺房とその分泌物を口腔まで運びながら水分や電解質の調整をする導管で構成されている。唾液腺において、腺房にはアミラーゼを産生する漿液細胞が主体の漿液腺、粘液を産生する粘液細胞

主体の粘液腺、漿液細胞と粘液細胞の両方からなる混合腺の3種類がある。腺房や腺房近くの導管の上皮細胞と基底膜の間には長い細胞突起を有する筋上皮細胞が存在し、唾液を送り出すための収縮機能に関与している。小唾液腺は口腔全体に散在性に分布しているが、硬口蓋前部と歯肉には存在しない。個数は500~1000個と推定されており、存在する部位により口唇腺、口蓋腺、舌腺、頬腺などと称される。臼歯後豊隆、口蓋、舌の前腹側部(Blandin and Nuhn 腺)などにある小唾液腺は粘液腺であり、口唇腺、頬腺、舌尖部舌腺などは混合腺である。しかし、混合腺で漿液細胞優位なのは顎下腺のみであり、小唾液腺の混合腺は粘液細胞優位である¹⁾。

唾液腺腫瘍には数多くの組織型が存在し、その発生機序は複雑で解明されていない部分が多い。多形腺腫や腺様嚢胞癌のような導管上皮細胞と筋上皮細胞への分化を示す二相性腫瘍では、予備細胞としての能力を持つ基底細胞が腫瘍化し、両者への分化を示すと考えられている²⁾。

小唾液腺に由来する悪性腫瘍の発生頻度は少なく、本邦においては全頭頸部癌の1~2%を占める程度である³⁻⁵⁾。組織型は腺様嚢胞癌あるいは粘表皮癌が多く^{4, 5)}、発生部位は口蓋が最も多く、次いで舌、頬粘膜、口唇、口底と続く⁵⁾。今回我々は、歯肉部ブラシ擦過細胞診に

A case of adenoid cystic carcinoma, solid variant arising in the minor salivary gland of the buccal mucosa.

Yuko OUCHI (C.T., I.A.C.)¹⁾
Shinji MATSUMOTO (C.T., C.M.I.A.C.)¹⁾
Makoto HAMASAKI (M.D.)^{1, 2)}
Yasuhito MIHASHI (M.D.)¹⁾
Katsumi KOBATA (C.T., I.A.C.)¹⁾
Tomoko OHISHI (C.T., I.A.C.)¹⁾
Keisuke NISHINAKAMURA (C.T.)¹⁾
Morishige TAKESHITA (M.D.)²⁾
Kazuki NABESHIMA (M.D.)^{1, 2)}

- 1) Department of Pathology, Fukuoka University Hospital
- 2) Department of Pathology, Fukuoka University Faculty of Medicine

において診断に苦慮した小唾液腺腺様嚢胞癌の1例を経験したので報告する。

症例

患者：70歳台 女性

主訴：下顎白後部から頬粘膜にかけて接触痛，腫瘤形成を自覚。

現病歴：半年前より接触痛，腫瘤形成を自覚しており，前医にて浸潤癌が疑われた。精査加療目的にて当院を紹介受診。画像所見より臨床的に下顎歯肉癌が疑われ，腫瘤部よりブラシ擦過細胞診が施行された。

画像所見

下顎白後部から頬粘膜にかけて発赤，びらんを伴う粘膜下腫瘤を認め（写真1A：矢頭），咽頭・喉頭造影MRIのガトリニウム造影T1強調画像（Gd-T1WI）では腫瘤部分に強い造影効果が認められ（写真1B：矢印），下顎歯肉癌が疑われた。

細胞所見

裸核状で，小型～中型の基底細胞様の異型細胞が集塊を形成して出現。異型細胞の核は粗顆粒状のクロマチンが増量し，集塊内での細胞密度が高く，一部には桑実状集塊も認めた（写真2）。また少数ではあるが，クロマチン増量と核形不整を伴い，明瞭な核小体を有するN/C比の高い深層型と思われる異型扁平上皮細胞も認めた（写真3）。これらの所見より細胞診断学的には，類基底扁平上皮癌を第一に考え，確認のためLiquid-based-cytology（LBC）検体を用いてp40の免疫細胞化学染色を行った。しかし結果は陰性であり，標本を再検討してみると，一部に集塊辺縁が直線的で，円柱状細胞の柵状配列を示す腺癌様の細胞集塊（写真4）を認めたため，基底細胞腺癌を含めたその他の唾液腺腫瘍も鑑別として挙げられた。

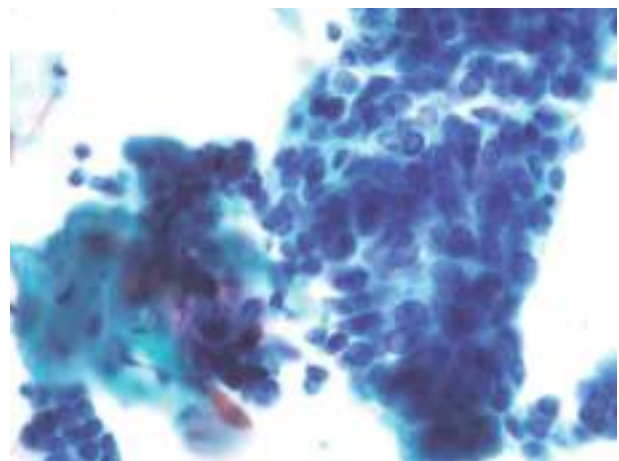


写真2 ブラシ擦過標本の細胞像
小型～中型の基底細胞様の異型細胞集塊。Pap. ×40

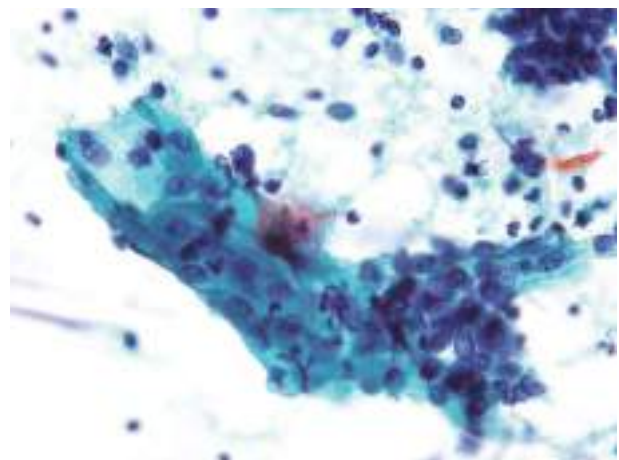


写真3 ブラシ擦過標本の細胞像
明瞭な核小体を有するN/C比の高い深層型と思われる異型扁平上皮細胞。Pap. ×40



写真4 ブラシ擦過標本の細胞像
集塊辺縁の境界が鮮明で，円柱状細胞の柵状配列を示す腺癌様細胞集塊（矢印）。Pap. ×40

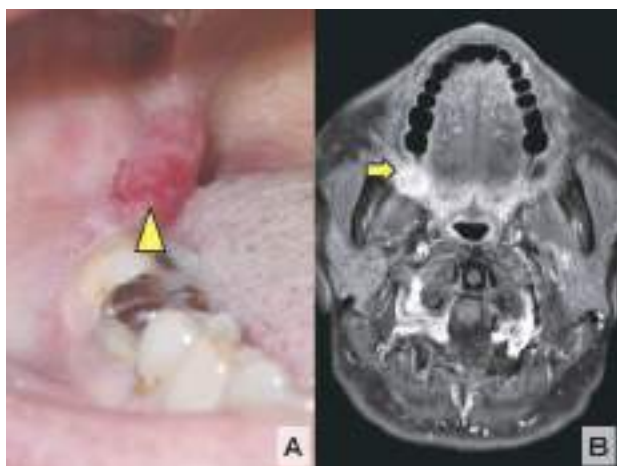


写真1 臨床画像

- A) 口腔病変肉眼像：下顎白後部から頬粘膜にかけて発赤，びらんを認める（矢頭）。
- B) 咽頭・喉頭造影MRI Gd-T1WI強調画像：腫瘤部分に強い造影効果が見られる（矢印）。

組織所見

診断確定および治療目的で上顎洞悪性腫瘍切除術が施行された。均一な基底細胞様の腫瘍細胞が充実性に増生し、腫瘍胞巣周囲は柵状配列を示し、一部腫瘍が口腔表面に露出している浸潤所見も認めた(写真5A)。腫瘍の大部分が充実性の腫瘍胞巣より構成され、ごく一部分に、間質粘液を伴った篩状構造を呈する部分も認められた(写真5B)。免疫組織化学染色では、腫瘍細胞はcytokeratin-CAM5.2(写真6A)、c-kit(写真6B)、p53(DO7)(写真6C)に陽性を示し、腫瘍胞巣周囲にはSMA陽性を示す細胞を認めた(写真6D)。また腫瘍細胞はp40陰性で扁平上皮癌は否定的であった(写真6E)。また、基底細胞腫瘍との鑑別マーカーとしてのβ-cateninについては¹⁰⁻¹²⁾、細胞質には陽性であったが、核には陰性であった(写真6G)。以上の所見より充実型腺様嚢胞癌と診断された。

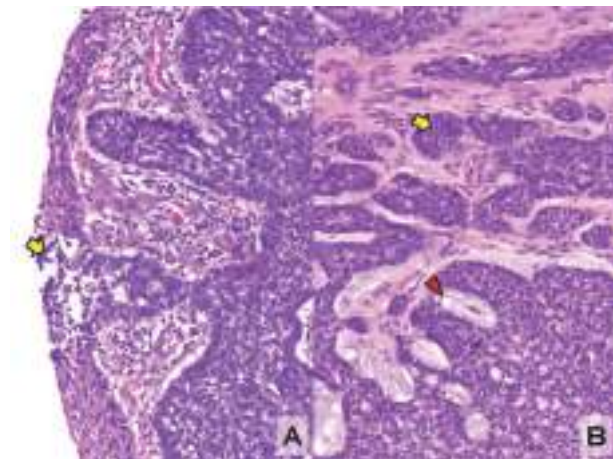


写真5 組織像
A) 腫瘍が口腔表面に露出している(矢印)。H.E. ×20
B) 充実性腫瘍胞巣(矢印)と間質粘液を伴った篩状構造を呈する部分(矢頭)。H.E. ×20

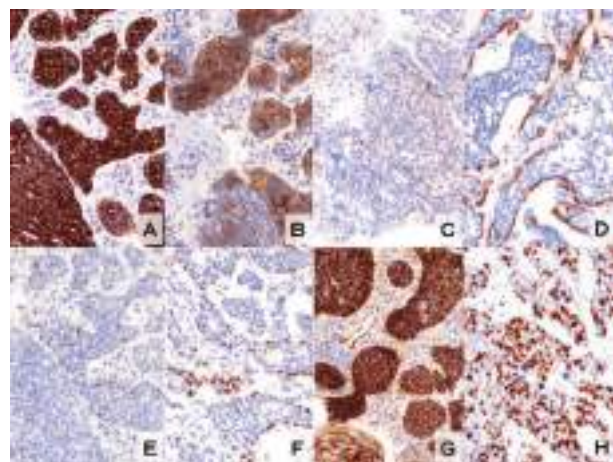


写真6 免疫組織化学染色の結果
A) CK CAM5.2 ×20, B) C-kit(CD117) ×20, C) p53 ×20, D) α-SMA ×20, E) p40 ×20, F) p63 ×20, G) β-catenin ×20, H) Ki-67 ×20

考察

腺様嚢胞癌は唾液腺上皮性腫瘍の約10%を占め、小唾液腺での発生頻度は30%と高い⁵⁾。口腔内では最も頻度の高い悪性腫瘍で、口蓋のほか頬粘膜や口唇、口腔底にも生じる。腺様嚢胞癌はどの年齢層にも生じるが半数以上が40~70歳台に発生し、性差は明らかでないとする報告が多い^{3,6)}。臨床的特徴として、経過中に痛みを伴うことが多く、口腔内では潰瘍形成を示すことが多い。本症例でも接触痛の自覚症状は認められたが、肉眼的に発赤、びらんを伴うものの、腫瘍の主座は粘膜下であり、明らかな潰瘍形成は認めなかった。また、腺様嚢胞癌は経過の長い腫瘍であり比較的緩徐な腫瘍増大を認めるが、神経周囲浸潤などに伴う局所再発や遠隔転移、特に肺転移を高率に来しやすく予後は不良で、5年生存率は50%、15年生存率は20%である^{5,6)}。さらに小唾液腺由来の腺様嚢胞癌は、周囲組織への浸潤傾向が強く、腫瘍が骨や周囲軟部組織内へ浸潤するため完全切除が困難となり、切除断端陽性率が高くなりやすい⁵⁾。本症例では腫瘍の進展を考慮し、広範囲に切除されていたため断端は陰性であった。一般的に腺様嚢胞癌の肉眼所見は充実性で比較的境界明瞭な腫瘤として見られ、被膜を欠き、周囲への明らかな浸潤像が認められる。大きさは様々で、白色~灰白色の硬い腫瘤を形成し、壊死や出血、肉眼的な嚢胞性変化は通常観察されない^{6,7)}。本症例は白色充実性の比較的境界明瞭な1cm大の結節性病変で、一部表層から腫瘍性病変の露出を認め腺様嚢胞癌に矛盾しない肉眼所見であった。

腺様嚢胞癌は、導管上皮様細胞と筋上皮様細胞の2種類の腫瘍細胞からなる二相性分化を示す腫瘍である。筋上皮様細胞が本腫瘍を構成する主たる細胞であり、導管上皮様細胞の外側に位置し、しばしば濃染した角張った核と淡明な細胞質を示す⁶⁻⁸⁾。導管上皮様細胞は好酸性の細胞質と均一な円形核を認める^{7,8)}。一般に腫瘍細胞は異型性に乏しく、細胞の異型度のみから悪性腫瘍を断定することは通常困難である⁶⁾。多様な組織形態を示す悪性腫瘍であるが組織構築により篩状型、管状型、充実型の3型に分類される^{5,6,8)}。篩状型は腺様嚢胞癌に特徴的で、最も頻度が高く、大小の腫瘍胞巣内には多数の小嚢胞腔形成が見られ、篩状(スイスチーズ様あるいはレンコン様)構造を示す^{5,8)}。小嚢胞腔の多くは筋上皮様細胞への分化を示す細胞で囲まれ、基底膜側で裏装された偽嚢胞(pseudocyst)であり、しばしば間質との連続性が観察される。偽嚢胞腔内には好酸性、硝子様の基底膜成分の他、間葉型ムチンやコラーゲン、エラスチン等が含まれる。間質粘液である好塩基性のグルコサミンoglucanはヘマトキシリンに淡く染色され、アルシアンブルー染色に強陽性を示す。偽嚢胞腔内の内容物はしばしば硝子円柱様構造も呈する。また、上皮細胞に囲まれた小型の真の腺管構造も混在する。管状型では内腔側の導管上皮様細胞と、その外側に位置する筋上皮様細胞の

2層からなる腺管構造、管状構造が目立つ。外層の腫瘍細胞は重層化し、篩状型との共通性を示す所見が観察される。充実型は微小嚢胞構造や管状構造を欠き、基底細胞様の均一な腫瘍細胞の充実性胞巣よりなる型である⁶⁻⁸⁾。腫瘍細胞に筋上皮細胞の性格がうかがえる場合と、より低分化な細胞からなる場合がある。前者では篩状型で見られる腫瘍細胞と同様に、濃染した角張った核と淡明な細胞質を示す小型細胞からなるが、後者ではより大型で核縁の滑らかな細胞が主体を占め、しばしば核分裂像や壊死を伴う。通常、これら3つの型が種々の割合で混在する腫瘍胞巣が形成されるが、一般に充実型腺様嚢胞癌は篩状型ならびに管状型と比較して予後が悪いとされ、とりわけ腫瘍の30%以上を充実型が占める場合ではその傾向が強いとする報告がある^{5, 6)}。最近、通常型腺様嚢胞癌の一部に、あるいは置換するように未分化な異型細胞が増殖するものを、その高悪性の臨床病態をふまえて脱分化型腺様嚢胞癌として区別することが提唱されている^{6, 8)}。

腺様嚢胞癌の細胞学的特徴として、強い結合性を示す小型上皮性細胞の集塊中あるいは散在性に出現する腫瘍細胞間に認められる粘液球 (myxoglobule) や硝子様球状構造 (hyaline globule) の存在があげられる。これらは最も頻度が高い篩状型で認められ、偽嚢胞を反映した所見である。滑らかな辺縁を有する球状物質で、周囲は腫瘍性筋上皮細胞の分化を示すN/C比の高い小型の細胞で囲まれている。硝子様球状構造は粘液に富み、Giemsa染色では異染性を示し、紅紫色 (マゼンタ色) に染まる。時に上皮性細胞集塊を伴わない球状構造や内部に硝子円柱に相当する core 構造が観察されることもある⁶⁾。しかし本症例においては上述の所見は認められず腺様嚢胞癌を推定することができなかった。今回我々は、以前に経験した小唾液腺発生の典型的な篩状型腺様嚢胞癌症例と充実型腺様嚢胞癌である本症例の細胞像の比較をおこなった。篩状型では腫瘍細胞は小型かつ均一で核は類円形~多角形を示し、大小不同や核形不整は目立たない。核小体は不明瞭で細胞異型に乏しく、基底細胞に類似する所見を示す (写真7A)。また、偽嚢胞を反映した粘液球とそれを取り囲む小型の上皮細胞を認め (写真8A)、背景にはライトグリーン好性の無構造物質いわゆる基底膜様物質 (写真8B) を認め、一般的に良く知られている腺様嚢胞癌としての典型的な細胞像を示す。一方、充実型腺様嚢胞癌では腫瘍細胞は大型でクロマチン構造もやや粗く、一部に明瞭な核小体も認め円形~楕円形を呈し、大小不同が目立つ。また一部には柵状配列も見られる (写真7B)。一部に腺腔様構造も伴うが (写真8C)、明らかな粘液球は認められない。このように充実型では篩状型と比べて、粘液球などの腺様嚢胞癌に特徴的な細胞所見を欠き、出現細胞形態が基底細胞に類似した所見を呈するため、類基底扁平上皮癌や基底細胞腫瘍との鑑別診断が重要になると考える。

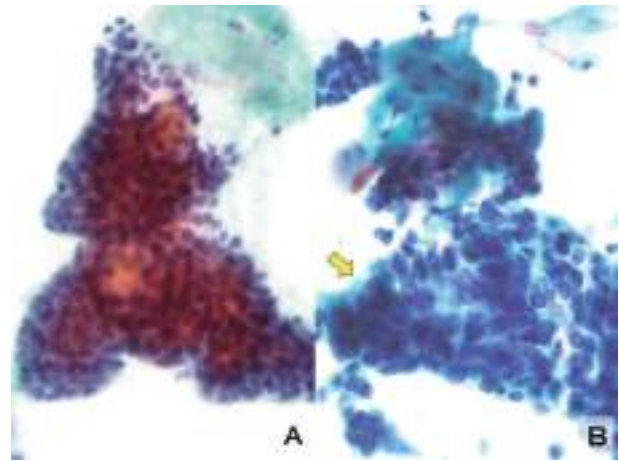


写真7 小唾液腺発生腺様嚢胞癌の篩状型と充実型の細胞像の比較

- A) 篩状型腺様嚢胞癌 (別症例) Pap. ×40,
B) 充実型腺様嚢胞癌 (本症例) Pap. ×40

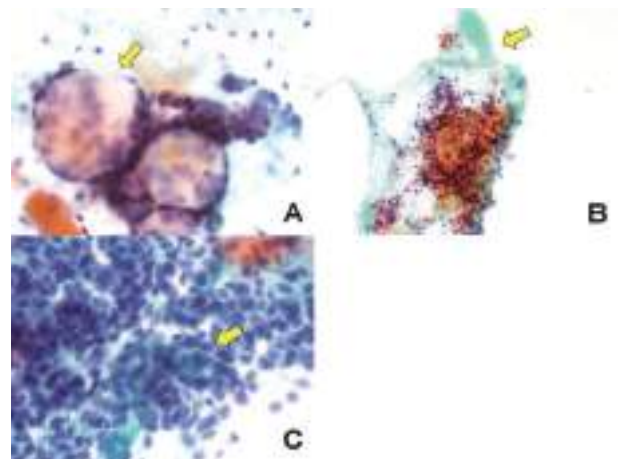


写真8 小唾液腺発生腺様嚢胞癌の篩状型と充実型の細胞像の比較

- A) 粘液球とそれを取り囲む小型の上皮細胞 Pap. ×40 (篩状型: 別症例)
B) ライトグリーン好性の基底膜様物質 Pap. ×20 (篩状型: 別症例)
C) 腺腔様構造が観察される。Pap. ×40 (充実型: 本症例)

今回我々が類基底扁平上皮癌を疑う根拠として深層型の異型扁平上皮細胞として捉えた細胞 (写真3) について組織像との対比を行い検討した。深層型異型扁平上皮細胞と捉えていた細胞はびらん周囲の再生上皮細胞であると考えられた (写真9A, B)。これらの細胞は、核が腫大し、明瞭な核小体を有しているが、クロマチン構造は繊細で、また細胞集塊が平面的で、立体的重積に乏しく、核密度も高くなかったことより再生上皮細胞の可能性を考えるべきであった。また、類基底扁平上皮癌では基底細胞様の腫瘍細胞が充実胞巣や偽腺管構造を呈しながら増殖し、また異形成や上皮内癌などの腫瘍性変化が共存する⁶⁾。本症例は口腔の歯肉部ブラシ擦過標本であり、扁平上皮系の異型細胞と類似した細胞も多数認められたため鑑別診断に苦慮したが、LBC 検体を用いた免疫

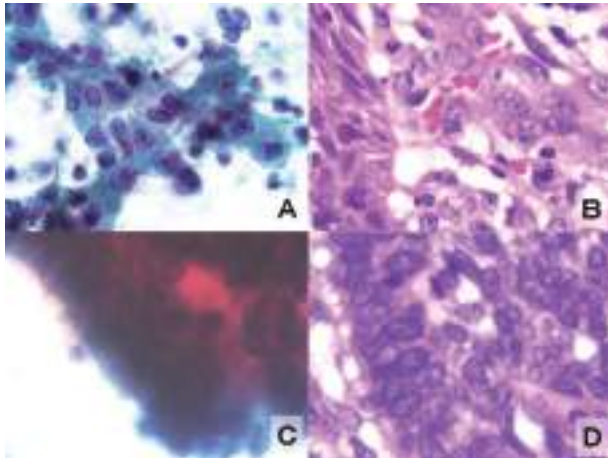


写真9 組織像と細胞像の比較

- A) 深層型の異型扁平上皮細胞と捉えた細胞. Pap.×40
- B) びらん周囲の再生上皮細胞. H.E.×40
- C) 基底細胞腺癌を疑った柵状配列を示す異型細胞. Pap.×40
- D) 腺様嚢胞癌の充実性胞巣辺縁の円柱状細胞の柵状配列. H.E.×40

細胞化学染色により扁平上皮癌は否定でき、形態診断の補助ツールとしてのその重要性を再認識できた。

次に基底細胞腺癌を疑う要因となった柵状配列を示す細胞集塊について再度組織像と比較した。柵状配列を示す異型細胞は腺様嚢胞癌の充実性胞巣の辺縁の円柱状細胞の柵状配列をとらえていたことが推測された(写真9 C, D)。基底細胞腺腫や基底細胞腺癌の細胞像は一般的に結合性が強く、濃染性の核クロマチン、核の挫滅像や小型かつ均一な硝子球が特徴で、細胞集塊辺縁における柵状配列が腺様嚢胞癌との鑑別とされる^{8,13)}。これらの所見と本症例の細胞形態は類似しており鑑別困難である。しかし、小唾液腺腫瘍における臨床的特徴として、多形腺腫の発生頻度が最も高く、次いで粘表皮癌、腺様嚢胞癌が続くと報告されており、基底細胞腫瘍の発生は非常に稀である。小唾液腺腫瘍の診断にあたっては、上述の好発する組織型も考慮することが重要である。

腺様嚢胞癌における発癌メカニズムについてはt(6;9)(q22-23;p23-24)による融合遺伝子*MYB-NFIB*(6番染色体上の*MYB*のDNA結合・転写調節領域と、9番染色体上の*NFIB*の末端部位が融合)に起因し、腫瘍細胞における*MYB*の転写調節活性の上昇が原因と考えられている。*MYB*の発現レベルは正常組織と比較して腺様嚢胞癌で上昇しており、免疫染色では核が強陽性を示す。*MYB*の転写活性亢進が腺様嚢胞癌発生のファーストヒットと考えられている⁷⁾。また、c-kitは腺様嚢胞癌で発現亢進が見られ^{7,9)}、近年c-kit陽性の再発あるいは転移性の腺様嚢胞癌に対するダサチニブの治療効果を示した報告がある⁹⁾。奏効は限局的であり、さらなる検討が望まれる段階である。治療の観点からも、切除不能症例や生検困難例においては穿刺吸引細胞診による組織型診断も重要になると考えられる。

まとめ

類基底扁平上皮癌および基底細胞腺癌との鑑別に苦慮した充実型腺様嚢胞癌の1例を報告した。

口腔細胞診においても、小唾液腺腫瘍の可能性も念頭に置いて診断に臨むべきであり、基底細胞様の異型細胞の出現は類基底扁平上皮癌や基底細胞腫瘍との鑑別が必要となる。そのためには、可能な限り免疫細胞化学染色を併用した確認が重要であり、診断精度の向上につながると考える。

Summary

Background: Adenoid cystic carcinoma is one of the most common malignant salivary gland tumors, and is the major type of malignant tumor that occurs in the minor salivary gland. We herein report a case of the solid variant of adenoid cystic carcinoma arising in the minor salivary gland of the buccal mucosa, which was difficult to distinguish from basal cell neoplasms.

Case: A 70-years-old Japanese woman had an elastic hard mass with contact pain in oral cavity. Gadolinium enhanced T1WI MRI showed a well-circumscribed tumor with heterogeneous enhancement in her right lower jaw, suggestive of gingival cancer. A brush scraping cytologic examination demonstrated basal cell-like cell clusters or isolated atypical cells. Focally, palisading arrangement of atypical cells was also observed at the periphery of the cell nests. First, we suspected basaloid squamous cell carcinoma or basal cell adenocarcinoma. However, these cells are immunocytochemically negative for p40. The surgically resected tumor revealed proliferation of tumor cells that were predominantly arranged in solid nests in the subepithelial portion. Cribriform pattern was also focally observed in a small part. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for cytokeratin (CK) CAM5.2, c-kit (CD117), p53 (DO7), and negative for p40. Based on the HE features and immunohistochemical results, the tumor was diagnosed as adenoid cystic carcinoma, solid variant.

Conclusion: Adenoid cystic carcinoma of minor salivary glands is rare tumor in the oral cavity, but it should be included in the differential diagnosis in this site. In addition, we propose that the cytological assessment combined with immunocytochemistry is a reliable modality for diagnosing an oral cavity mass because such a lesion can be misdiagnosed as various basal cell neoplasms.

参考文献

- 1) 日本唾液腺学会編. 唾液腺腫瘍アトラス. 廣川満良. 第1章 唾液腺腫瘍総論 1. 唾液腺の正常組織. 東

- 京：金原出版，2005：2～7
- 2) 日本唾液腺学会 編. 唾液腺腫瘍アトラス. 廣川満良. 第1章 唾液腺腫瘍総論 2. 唾液腺腫瘍の組織発生. 東京：金原出版，2005：8～13
 - 3) 吉田遼司, 平木昭光, 丸瀬靖之・他. 口腔小唾液腺腫瘍73症例の臨床統計学的検討, 口腔腫瘍 2015; 27(4):127～134
 - 4) 櫛橋幸民, 池田賢一郎, 江川峻哉・他. 当センターにおける口蓋腫瘍の臨床的検討, 頭頸部外科 2016;26(2):217～225
 - 5) 柴田章夫, 木村将士, 大音博之・他. 前舌腺由来と考えられた腺様嚢胞癌の1例, 口腔腫瘍 2016;28(1):15～19
 - 6) 日本唾液腺学会編. 唾液腺腫瘍アトラス. 高田隆. 第3章 悪性腫瘍 3. 腺様嚢胞癌. 東京：金原出版, 2005:96～102
 - 7) 森永正二郎, 高田隆, 長尾俊孝編集. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 頭頸部腫瘍 I 唾液腺腫瘍 馱阿勉. 第2部 1. 悪性腫瘍 (3) 腺様嚢胞癌 東京：文光堂, 2015:32～37
 - 8) 公益社団法人日本臨床細胞学会編. 細胞診ガイドライン5 消化器2015年版 口腔／唾液腺／消化器／肝胆道系／脾臓 唾液腺 各論 B. 腫瘍性病変 ② 悪性腫瘍 c. 腺様嚢胞癌 (Adenoid cystic carcinoma). 東京：金原出版, 2015:102～103
 - 9) 玉村亮, 河野哲朗, 寒河江登志朗・他. 小唾液腺腺様嚢胞癌における c-kit の免疫組織化学的検討, 日大口腔科学 2016;42:1～6
 - 10) Yi-Hsuan Lee, Wen-Chih Huang, Min-Shu Hsieh. *CTNNB1* mutations in basal cell adenoma of the salivary gland: Journal of the Formosan Medical Association 2017; (in press): 1-8
 - 11) Vickie Y.Jo, Lynette M. Sholl, Jeffrey F. Krane. Distinctive patterns of *CTNNB1* (β -Catenin) alterations in salivary gland basal cell adenoma and basal cell adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2016; 40: 1143-1150
 - 12) Min Jung Jung, Jong-Lyel Roh, Seung-Ho Choi, et al. Basal cell adenocarcinoma of the salivary gland: a morphological and immunohistochemical comparison with basal cell adenoma with and without capsular invasion. Diagnostic Pathology 2013; 8: 171
 - 13) 太田秀一監修. 頭頸部・口腔細胞診アトラス 河原明彦 第1章頭頸部穿刺吸引細胞診 VIII. 唾液腺病変の鑑別アトラス 東京：株式会社 医療科学社, 2009:148～167

症例報告

膵 EUS-FNA で腎細胞癌の転移が疑われた 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 病理学講座腫瘍・再生病態学分野³⁾ 同 消化器内科⁴⁾ 同 泌尿器科⁵⁾
大野 招伸¹⁾ 野口 裕史¹⁾ 徳満 貴子¹⁾ 峰松 映子¹⁾ 森田 勝代¹⁾
黒木 栄輝¹⁾ 河上 洋⁴⁾ 永井 崇敬⁵⁾ 梅北 佳子³⁾ 佐藤勇一郎^{1, 2)}

【内容抄録】

背景 転移性膵腫瘍は比較的まれで、原発巣として腎細胞癌、肺癌、乳癌、悪性リンパ腫、胆管癌が報告されている。今回、我々は膵 EUS-FNA で腎細胞癌の転移が疑われた1例を経験したので報告する。

症例 80代、女性。18年前に腎癌（腎淡明細胞癌）に対して腎摘出術施行された。経過観察中に CT で膵頭部に約 3 cm 大の腫瘍性病変が指摘され、膵 EUS-FNA が施行された。細胞像は間質結合組織を伴って異型細胞が小集塊または孤在性に出現していた。広い細胞質は明るくレース状で、核は小型類円形で軽度の大小不同があり、核クロマチンは細顆粒状に増量し、小型核小体を認めた。セルブロック所見、免疫染色さらに18年前の組織像と比較し、腎細胞癌の転移と判断した。

結論 腎細胞癌は転移までの期間が比較的長い症例報告が多く、10年間以上の症例も散見される。原発、転移性の膵腫瘍において、EUS-FNA による細胞診およびセルブロックは診断に有用と考えられた。

Key words : EUS-FNA, pancreas, clear cell renal cell carcinoma, metastasis, case report

はじめに

悪性腫瘍の膵臓への転移は比較的まれで、原発巣として、腎細胞癌、乳癌、悪性リンパ腫、胆管癌が報告され

ている^{1~3)}。今回、われわれは膵 Endoscopic Ultrasound-Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) による細胞診で腎細胞癌の転移を疑った 1 例を経験したので、その細胞像を中心に報告する。

A case of pancreatic metastasis from renal cell carcinoma diagnosed using EUS-FNA.

Akinobu OHNO (CT, IAC)¹⁾
Hiroshi NOGUCHI (CT, IAC)¹⁾
Takako TOKUMITSU (CT, IAC)¹⁾
Eiko MINEMATHU (CT, JSC)¹⁾
Katsuyo MORITA (CT, IAC)¹⁾
Eiteru KUROKI (CT, JSC)¹⁾
Hiroshi KAWAKAMI (MD)⁴⁾
Takahiro NAGAI (MD)⁵⁾
Yoshiko UMEKITA (MD)³⁾
Yuichiro SATO (MD)^{1, 2)}

- 1) Pathology Section, University of Miyazaki Hospital, Miyazaki, Japan
- 2) Department of Diagnostic Pathology, University of Miyazaki Hospital, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan
- 3) Section of Oncopathology and Regenerative Biology, Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan
- 4) Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan
- 5) Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan

症例

患者 : 80代、女性。

現病歴 : 18年前に腎癌（腎淡明細胞癌）に対して腎摘出術が施行され、経過観察されていた。特に症状はなかったが、経過観察の CT 検査で膵頭部に約 3 cm 大の腫瘍性病変が指摘された。悪性腫瘍が疑われ、膵 EUS-FNA が施行された。

CT 像所見 : 膵頭部に境界明瞭で不均一に造影効果を有する腫瘍性病変を認め、主膵管圧排像もみられた (写真 1A)。

超音波検査所見 : カラードップラーでは血流の豊富な腫瘍性病変で、腫瘍は辺縁低エコーで境界明瞭であり、門脈と主膵管の圧排像を認めた (写真 1B)。

穿刺吸引細胞像 : ライトグリーンに好染した淡明な細胞質を有する腫瘍細胞が血管性間質を中心とした集塊で出現していた (写真 2)。周囲に散在する腫瘍細胞には核の偏在傾向がみられ、核の大小不同は軽度であった (写真 3)。淡明で広い細胞質の細胞境界は不明瞭で、結合性の弱いシート状集塊で出現していた。類円形核の核縁に不整はみられず、細顆粒状の核クロマチンは不均等に分布

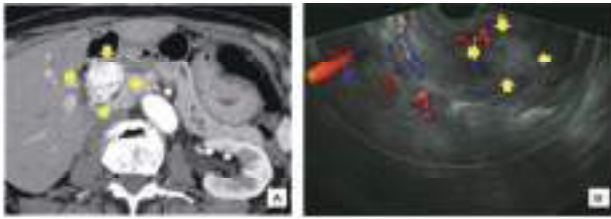


写真1

- A) 腹部 CT 像
 膵頭部に境界明瞭で不均一に造影効果を有する腫瘍性病変 (矢印) がみられ、主膵管圧排像も認めた。
- B) 腹部超音波画像
 多血性腫瘍性病変で、腫瘍 (矢印) は辺縁低エコーで境界明瞭であった。

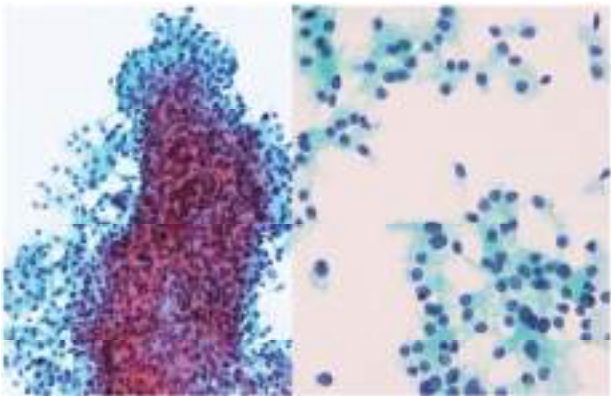


写真2 穿刺吸引細胞診像 (Pap. ×20左 ×40右)
 腫瘍細胞は間質細胞を伴いながら集塊を形成しており、周囲に散在した腫瘍細胞は、N/C が低く、核の大小不同は軽度であった。

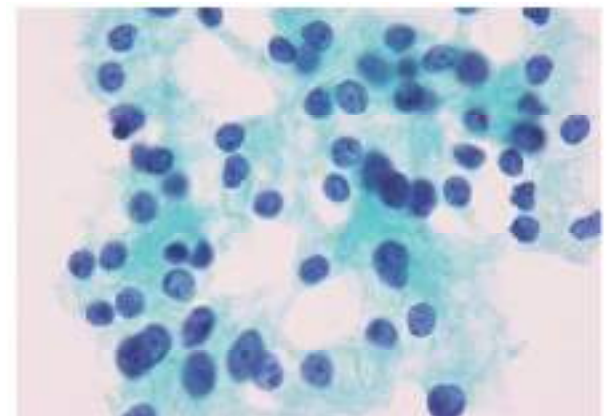


写真3 穿刺吸引細胞診像 (Pap. ×100)
 細胞質は淡いレース状で細胞境界は不明瞭で、類円形核で不整はみられず、多くの核は偏在傾向であった。

し、小型核小体を1個～数個認めた。May-Giemsa 標本でも、腫瘍細胞は孤在性または平面的な集塊で出現していた。細胞の異型は弱く、N/C は極めて小さく、淡明な細胞質は淡い灰白色を呈していた (写真4)。以上の細胞所見および腎癌の治療歴と併せて、腎淡明細胞癌の転移が最も疑われた。当院では EUS-FNA 検査時は、Diff-Quik 標本、迅速 HE 標本で診断をおこない、その後、検査室

に持ち帰り Diff-Quik 標本を May-Giemsa 染色に染め直し、迅速 HE 標本を Papanicolaou 染色に染め直して再度診断を行っている。

セルブロックおよび組織的所見：セルブロック HE 像では、淡明な細胞質を有する腫瘍細胞が小型の胞巣を形成して増殖しており、背景に繊細で豊富な血管網を伴っていた (写真6)。核は類円形で繊細なクロマチンの増量のみられ、小型核小体を認めた。免疫染色では腫瘍細胞が、CA IX, CD10, RCC, PAX8, EMA に陽性を示し、BCL10, synaptophysin は陰性であった (表1)。顆粒状の細胞質は PAS 陽性を示したが、Diastase PAS 染色により

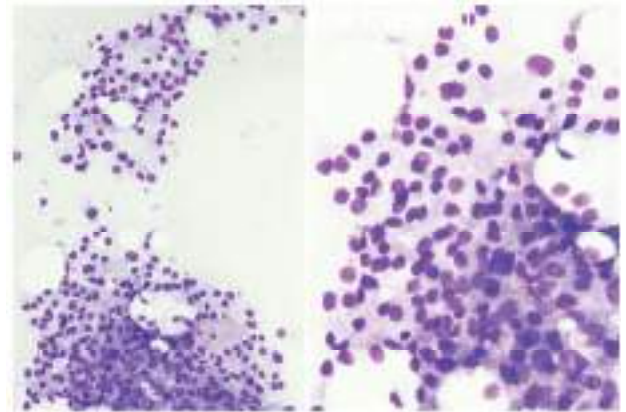


写真4 穿刺吸引細胞診像 (M-Giemsa. ×20左 ×40右)
 腫瘍細胞の N/C は極めて小さく、核の大小不同は軽度であり、淡明な細胞質は灰白色を示していた。

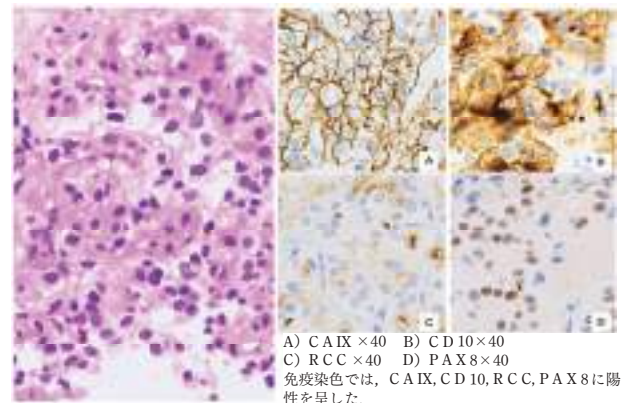


写真5 セルブロック HE 像 (×40)
 腫瘍細胞は好酸性または淡明な細胞質と小型類円形の核を有し、一部に核小体を認めた。

消化されたので、グリコーゲン顆粒と判断した。18年前に切除された右腎原発巣の組織像は腎細胞癌明細胞亜型であり、今回の転移組織像と同様の組織所見であった。以上の細胞像、免疫染色所見、原発巣との比較から、腎癌からの膵転移と診断された。われわれのセルブロック (サンプルチップ法) は、遠心分離法によって得られた細胞沈査の上清を排出後、細胞沈査をサンプルチップ内に吸い入れ、先端をパラフィンで塞ぎホルマリンで一晩固

表1 免疫染色結果

抗体名	染色結果
CAIX	陽性
PAX8	陽性
CD10	陽性
RCC	部分陽性
EMA	部分陽性
BCL10	陰性
synaptophysin	陰性

定を行う。その後、サンプルチップを剃刀で真ん中から切断して細胞検体を取り出し、スポンジやメッシュ袋を使用してカセットに入れ、自動包埋装置で検体処理を行っている。

考察

転移性膵腫瘍は比較的まれであるが、最も頻度の高いものが腎細胞癌と報告されている¹⁻³⁾。原発巣手術から膵転移までの平均期間は9.8年で長期潜伏の性格を持ち、腎摘出後30年を経過し膵転移をきたした報告例もある^{4,5)}。膵に転移した腎細胞癌の多くが、進行期は低くさらに細胞増殖能も低いので、晩期再発をきたすものが多いと推測される⁶⁾。転移経路としては血行性転移、リンパ行性転移、直接浸潤、腹膜播種などが考えられるが、腎細胞癌の転移は必ずしもリンパ節転移を伴わないこと、肺、肝、骨、副腎など血流の豊富な臓器に転移が起りやすいことから血行性転移が主な経路と考えられる。転移性膵腫瘍症例は無症状のことが多く、自験例のように偶発的に画像検査で発見されることが多い^{6,7)}。転移性膵腫瘍の鑑別疾患としては、通常型の膵癌、腺房細胞癌や神経内分泌腫瘍などが挙がる^{1,2,7)}。腎細胞癌の場合、細胞異型が軽度であり、膵原発神経内分泌腫瘍や腺房細胞癌との鑑別が必要となる。迅速細胞診で腎癌の転移が疑われた場合、免疫染色用のセルブロックが重要となり、臨床医に依頼して検体採取に努めるべきである³⁾。神経内分泌腫瘍では、索状やロゼット様の細胞配列がみられ、細胞質内には微細な顆粒を認め、細胞境界が明瞭である。腺房細胞癌では、核が中等度の大小不同を伴い、大型核の混在や大型核小体がみられ、細胞配列は腺房様あるいはロゼット様で、細胞質は粗顆粒状で細胞境界が不明瞭である⁸⁾(表2)。

結語

術後18年目で膵臓のみに転移した腎明細胞癌の1例を報告した。

原発のみならず、転移性の膵腫瘍でも EUS-FNA によ

表2 膵領域 EUS-FNA 腫瘍の鑑別

	腎明細胞癌	神経内分泌腫瘍 G1	腺房細胞癌
細胞配列	シート状、多核形	索状、ロゼット様	腺房様、ロゼット様
核	異型の弱い小型円形～類円形(備在性)	中型円形～類円形(備在性)	円形～類円形(備在性)
核クロマチン	細顆粒状～粗顆粒状	細顆粒状～粗顆粒状	細顆粒状～粗顆粒状
核小体	- (~+)	- (~+)	+ 大型
細胞質	淡明	淡明～微細顆粒状	粗顆粒状(~泡沫状)
細胞境界	細胞境界は不明瞭	細胞境界は明瞭	細胞境界は不明瞭

る細胞診断 (Diff-Quik 染色, 迅速 HE 染色) およびセルブロック (サンプルチップ法) による免疫染色は診断に有用と考えられた。その後の治療方針は、患者が高齢であることから、積極的な手術治療は行わず経過観察となっている。

Summary

A case of pancreatic metastasis from renal cell carcinoma diagnosed using EUS-FNA.

Renal cell carcinoma metastases to pancreas are uncommon. We present a case of pancreatic metastasis from renal cell carcinoma diagnosed using endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA). An 80 years old female had undergone radical nephrectomy for renal cell carcinoma 18 years prior to this presentation. A follow up computed tomography revealed a 3 cm sized mass on the pancreas head. Cytologic evaluation by EUS-FNA showed cohesive clusters of atypical cells with clear cytoplasm and round nuclei. The histological diagnosis with immunohistochemical staining was pancreatic metastasis from renal cell carcinoma. We conclude that EUS-FNA of pancreatic masses is an important, effective, and accurate diagnosis for both primary and metastatic neoplasms.

参考文献

- 1) Cosimo S, Lucia M, Giuseppe P. Metastatic tumors to the pancreas: The role of surgery. World J Gastrointestinal Oncology 2014; 6: 381~392.
- 2) 丘村行泰, 杉本博行, 藤井努, 他. 腎癌術後12年目に肺転移, 23年目に膵転移を切除した1例. The Journal of Japan Pancreas Society 2009; 24: 731~737.
- 3) Lindsay W, Quisheng S, Nancy C, et al. Secondary tumors of the pancreas diagnosed by Endoscopic Ultrasound-guided Fine-needle Aspiration: A 10-year experience. Diagnostic cytopathology 2014; 42: 738~

- 743.
- 4) 福沢淳也, 山本祐二, 斉藤保, 他. 腎細胞癌術後16年目に膵転移し切除し得た1例. 北関東医学 2017; 67: 49~53.
 - 5) Ioannis T K, Abdulmetin D, Hui Z, et al. Metastatic Tumors in the Pancreas in the Modern Era. American College of Surgeons 2010; 211: 749~753.
 - 6) 横西哲広, 伊藤悠亮, 逢坂公人, 他. 腎癌術後25年目に膵転移を来した1例. 泌尿紀要 2010; 56: 629~633.
 - 7) 榎本泰典, 森田剛平, 武田麻衣子, 他. 腎細胞癌術後16年目に膵転移をきたした1例. Journal of Nara Medical Association 2010; 61: 169~173.
 - 8) Ohno A, sato Y, Nakamura E, et al. Cytological findings and BCL10 expression in pancreatic acinar cell carcinoma: A Case Report. Diagnostic Cytopathology 2017; 45: 247~251.

症例報告

甲状腺髄様癌の一例

鹿児島市医師会病院 病理部¹⁾ 慈愛会 今村総合病院 病理診断科²⁾ 鹿甲会 なかのクリニック³⁾
黒田 泰代¹⁾²⁾ 高城 千彰¹⁾ 清水 健¹⁾
二之宮謙次郎²⁾ 田代 幸恵²⁾ 中野 静雄³⁾

【内容抄録】

背景 甲状腺髄様癌は比較的稀な腫瘍である。今回、我々は、アミロイド沈着を欠き、紡錘形細胞成分や濾胞状構造を示す成分が主体を為す甲状腺髄様癌の一例を経験したので報告する。

症例 60歳代男性。頸部エコーにて甲状腺左葉に45×25mm大の等エコーから軽度低エコーの腫瘍を認めた。内部に石灰化は伴っていなかった。血液検査では、CEA、カルシトニンの高値を認めた。診断目的で穿刺吸引細胞診が施行された。細胞像は、紡錘形細胞ないし小型円形細胞が軽度の重積性、疎結合性を示しながら、孤立散在性に出現しており、細胞境界は不明瞭であった。細胞質は顆粒状、核クロマチンは粗顆粒状に増大していた。アミロイド物質は確認できず、細胞所見からは、間葉系腫瘍、濾胞性腫瘍、副甲状腺腫との鑑別を要したが、免疫染色でカルシトニンとシナプトフィジンが陽性であったため、髄様癌と診断し、甲状腺全摘術が行われた。組織学的に腫瘍は紡錘形細胞あるいは円形細胞の充実状胞巣や濾胞状構造からなり、線維性間質を伴っていた。免疫染色で腫瘍細胞全体にカルシトニンが陽性であり、髄様癌と病理診断された。なお、摘出材料においてもアミロイド沈着は見られなかった。

結語 甲状腺髄様癌の細胞診断において、十分な臨床情報、アミロイドの出現、典型的な細胞像が得られれば診断は容易と思われる。しかし、それらを欠く症例でも、丁寧に細胞所見を拾い上げるあげることにより、正確な診断に繋げ得ると思われた。

Key words : thyroid gland, medullary carcinoma, fine needle aspiration cytology

はじめに

甲状腺髄様癌はC細胞由来のカルシトニン産生悪性腫瘍で、その頻度は甲状腺悪性腫瘍の2-3%とされる稀な腫瘍である¹⁾。甲状腺髄様癌の名称自体は良く知られているが、大多数の一般病院において、実際に経験する機会は稀少であると思われる。その細胞診においては、アミロイドの存在が有用な診断根拠の一つとなり、典型例の細胞診断は比較的容易と考えられている。しかし、実際にはアミロイドが確認できない症例もあり、さらに多彩な細胞形態を示すため、診断が難しい場合も多いと想像される。今回、手術検体の組織標本においてもアミ

ロイド沈着を欠き、紡錘形細胞成分や濾胞状構造を示す成分が主体を為す甲状腺髄様癌の一例を経験したので細胞像を中心に報告する。

症例

患者 : 60歳代, 男性

既往歴 : 尿管結石, 前立腺肥大症, Multiple endocrine neoplasia (MEN) を疑う既往や家族歴無し

現病歴 : 1年ほど前から頸部のしこりを自覚し近医を受診。

頸部エコーにて甲状腺左葉に45×25mm大, 等エコーから軽度低エコーの腫瘍を認めた。血流は豊富で内部に石灰化は認められなかった。血液検査で、CEA 61.7ng/ml, カルシトニン1,035pg/ml といずれも高値を示した。確定診断目的に穿刺吸引細胞診が施行された。

CT 画像所見

単純CTでは甲状腺左葉にlow densityの境界明瞭な病変が認められ、造影CTでは不均一に造影された(写真1)。

A case of medullary thyroid carcinoma

Yasuyo KURODA (CT, IAC)¹⁾

Chiaki TAKI (MD)¹⁾

Ken SHIMIZU (MD)¹⁾

Kenjiro NINOMIYA (MD)²⁾

Yukie TASHIRO (MD)²⁾

Shizuo NAKANO (MD)³⁾

1) Department of Pathology, Kagoshima City Medical Association

2) Department of Pathology, Jiai-Kai Imamura General Hospital

3) Nakano Clinic

穿刺吸引細胞診所見

出血性の背景の中に結合性のある平面的な集塊や、やや重積性を示す集塊が出現しており、紡錘形細胞で構成されている集塊と小型円形細胞で構成されている集塊が見られた。

紡錘形細胞の細胞質は淡く顆粒状で、細胞境界は不明瞭、結合は緩く集塊からのほつれが見られた。核クロマチンは粗顆粒状で「Salt and pepper」と表現できる像であった。また、小さな数個の核小体を認めた(写真2)。

小型円形細胞も淡い細胞質を有し、細胞境界は不明瞭で核クロマチンは顆粒状であった。濾胞性腫瘍や副甲状腺腫との鑑別が問題となったが、それらの腫瘍としては

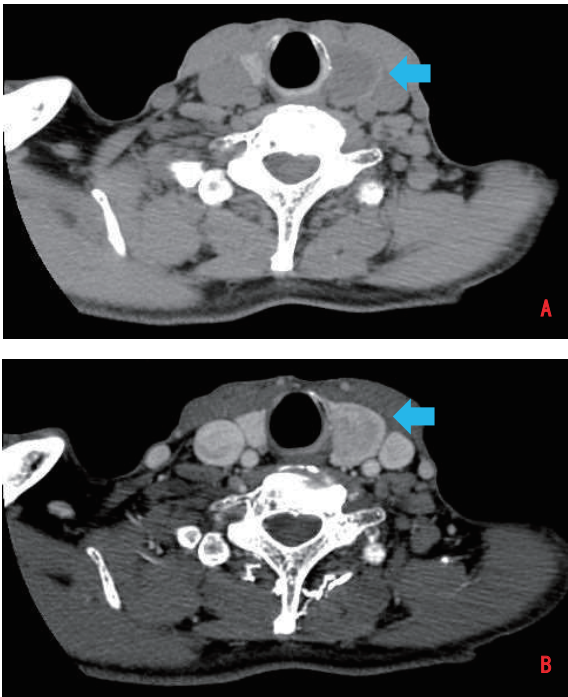


写真1
A：単純CT(上) 甲状腺左葉の low density の境界明瞭な病変
B：造影CT(下) 病変は不均一に造影

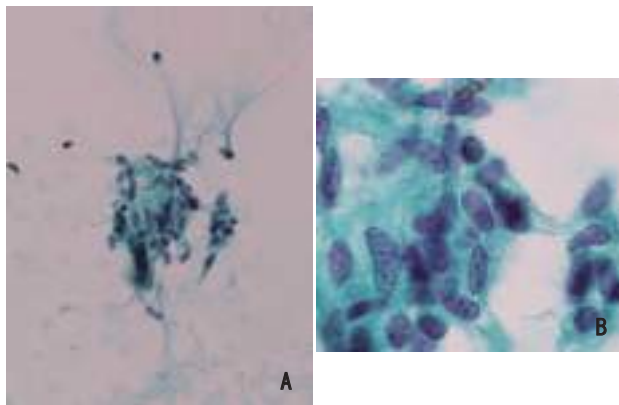


写真2 細胞像
A：結合性のある平面的な集塊 (Pap. ×20)
B：紡錘形細胞からなる腫瘍細胞 (Pap. ×100)

核クロマチンが粗い印象であった(写真3)。

免疫染色では腫瘍細胞は上述の細胞形態にかかわらず、カルシトニンとシナプトフィジンが陽性であった(写真4)。

Giemsa 染色では濾胞様構造を示す細胞集塊が見られたが、細胞境界は不明瞭で、細胞質は淡く、核クロマチンは粗顆粒状で濾胞上皮細胞とは異なる細胞所見であった。また、一部の細胞質に好酸性顆粒状物質を認めた(写真5)。

摘出臓器の肉眼像

甲状腺左葉に3.3×2.2×1.8cm 大で、黄白色調充実状の境界明瞭な腫瘍性病変を認めた(写真6)。

病理組織所見

線維性間質を伴って増生する腫瘍細胞を認めた(写真

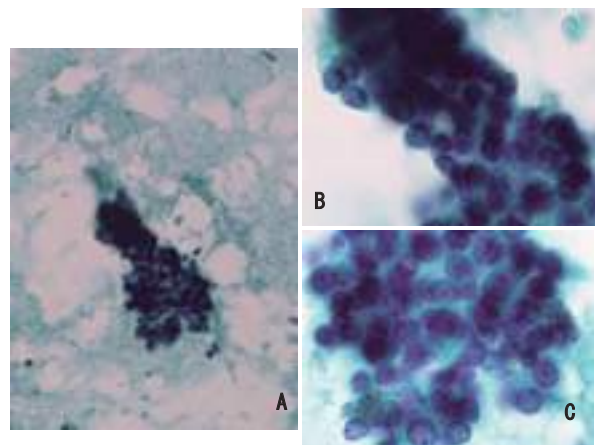


写真3 細胞像
A：重積性を示す集塊 (Pap. ×20)
B,C：小型円形細胞からなる腫瘍細胞 (Pap. ×100)

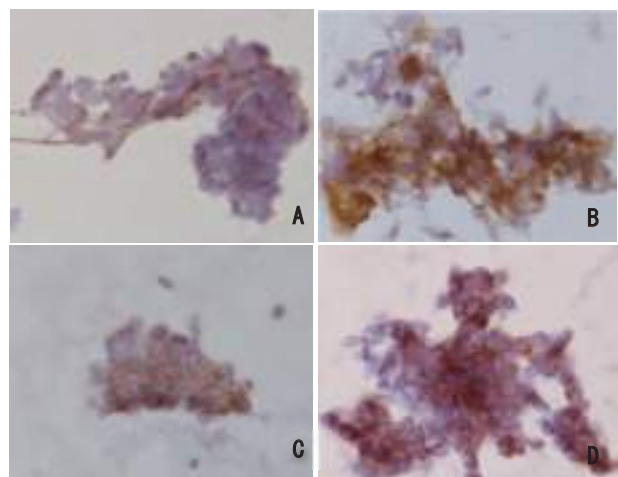


写真4 細胞診検体を用いた免疫染色(全て×40)
A：紡錘形細胞・シナプトフィジン陽性
B：紡錘形細胞・カルシトニン陽性
C：小型円形細胞・シナプトフィジン陽性
D：小型円形細胞・カルシトニン陽性

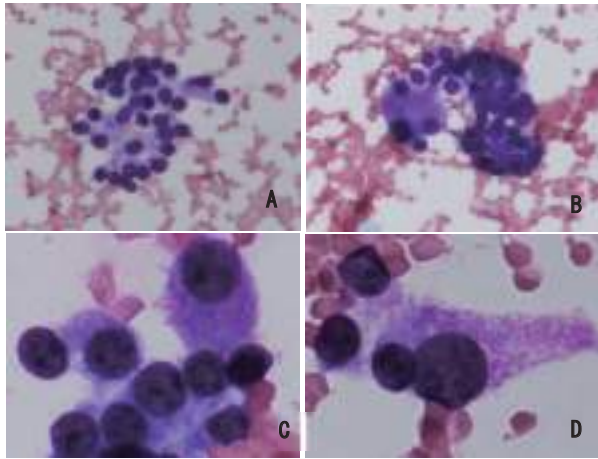


写真5 Giemsa 染色
A.B: 濾胞様構造を示す腫瘍細胞 (×40)
C.D: 細胞質内の好酸性顆粒状物質 (×100)



写真6 摘出甲状腺組織
左葉の3.3×2.2×1.8cm 大の黄白色調充実性の境界明瞭な腫瘍性病変

7). 紡錘形細胞が充実状に増生する成分が主体(約60%)であったが、円形細胞が胞巣状に増生する成分(約10%)や濾胞様構造を示す細胞成分(約30%)も見られた(写真8)。これらの組織構築を示す腫瘍細胞は、いずれも免疫染色でカルシトニン陽性(写真9)であり、本腫瘍は混合性髄様・濾胞細胞癌ではなく、純粋な髄様癌であった。腫瘍部を全割し標本作製を行ったが、アミロイドの沈着は証明できなかった。また、髄様癌の多発病変は見られなかった。

なお、左5aリンパ節に微小転移(径260μm)が認められ、副甲状腺組織には特筆すべき所見は見られなかった。

考察

甲状腺髄様癌の約90%がアミロイド沈着を伴うとされ¹⁾、その細胞診においては約半数の症例でアミロイドが見られると言われている²⁾。しかし、本症例の髄様癌

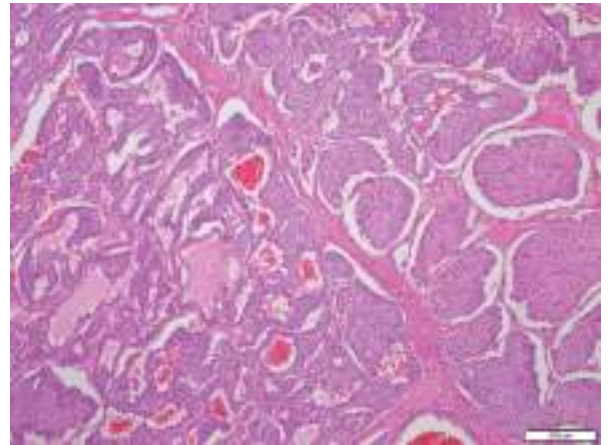


写真7 線維性間質を伴って増生する腫瘍細胞(HE 染色×4)

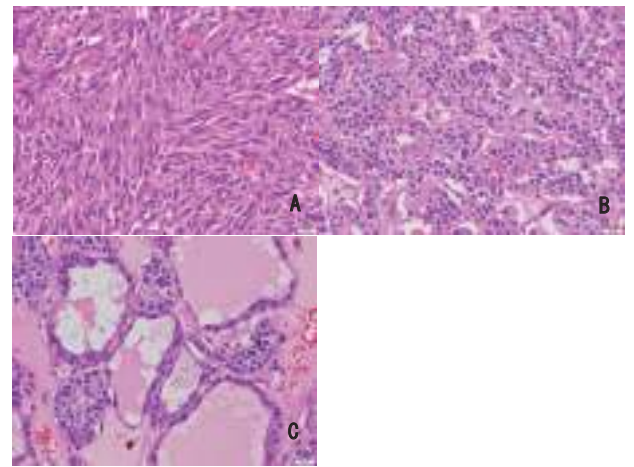


写真8 腫瘍強拡大像(HE 染色×40)
A: 紡錘形細胞が充実性に増生する成分(60%)
B: 円形細胞が蜂巣状に増生する成分(10%)
C: 濾胞様構造を示す成分(30%)

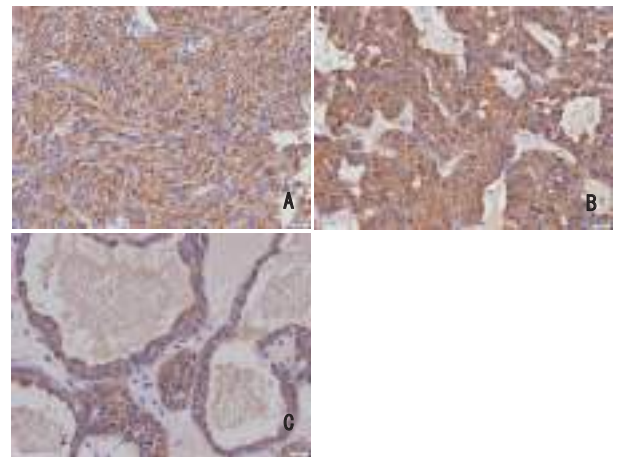


写真9 写真8の各腫瘍成分における免疫組織化学染色(カルシトニン×40)

はアミロイド沈着を欠いていた。一般に髄様癌の細胞像はきわめて多彩であるが、頭頸部・口腔細胞診アトラスにおいて、出現パターンは、①紡錘形細胞型、②小円形細胞型、③紡錘形細胞・小円形細胞の混合型、④大細胞

細胞出現パターン：平面的な集塊 平面的集塊 散在性出現
 細胞質：淡顆粒状細胞質 細胞境界不明瞭
 好酸性顆粒状物質（カルシトニン含有内分泌顆粒）
 (Giemsa 染色)
 核：粗顆粒状クロマチン（Salt and pepper 状クロマチン）
 免疫染色：カルシトニン陽性, シナプトフィジン陽性

図1 細胞像の特徴のまとめ

型（巨細胞を含む）に大別され³⁾、各パターンの共通点は、1. 上皮性結合は弱く散在性傾向がある、2. 神経内分泌腫瘍の特徴的な粗顆粒状クロマチン像を呈する、3. 核形不整が目立たない、4. 副所見としてアミロイドの出現を認める場合がある、の4点が挙げられている³⁾。アミロイドの出現以外、本例の細胞像は上記の細胞所見と一致した。また、時に、Giemsa 染色でアズール色素に染まる細胞質内顆粒を認めることがあり、この顆粒はカルシトニンを含む内分泌顆粒と考えられている^{4,5)}。本例でも同様の赤褐色の好酸性微細顆粒状物質が認められた。

髄様癌において最も典型的な組織像は、アミロイド沈着を伴った間質に、広い細胞質をもつ多稜形の腫瘍細胞が小胞巣状あるいはオルガノイド構造を形成し、密に配列する像とされている（髄様癌の70%程度に見られる⁶⁾。本例の組織像では、紡錘形細胞成分が全体の60%と主体で、この成分に濾胞様構造の成分や小型円形細胞が胞巣形成を示す成分を伴っていた。一般に紡錘形細胞や血管腫様構造が優位を示す例は10%程度と少なく⁶⁾、また、腺管構造（ロゼットや濾胞構造）や乳頭状構造を伴う例も10%程度とされている⁶⁾。本例は、元々稀な甲状腺髄様癌の中でも、比較的発現頻度の低い所見（アミロイド沈着なし、典型的組織像なし、紡錘形細胞主体、濾胞状構造を伴う）が揃った症例であると思われた。幸い、前述の各組織成分に対応する細胞が、今回の穿刺吸引細胞診標本に全て出現していた。

本例は既往歴、家族歴、多発性病変がなかったことより、RET 遺伝子異常のない散発例であると思われた。

今回の症例は臨床情報から髄様癌を想定し、カルシトニン染色を行うことによって、髄様癌の細胞診断を行うことができたが、日常の診療においては、細胞診断の際に十分な臨床情報を欠く症例を経験することも多い。しかしながら、多彩な形状の細胞の出現、Salt and pepper 状クロマチン、Giemsa 染色における好酸性顆粒状物質等、これらの細胞学的な特徴を丹念に拾い上げることによって髄様癌が推定でき、さらに、臨床情報収集や免疫染色を追加することによって、正しい診断に辿り着ける可能性が高いと感じた。

結語

甲状腺髄様癌の細胞診断において、十分な臨床情報、アミロイド出現、典型的な細胞像が得られれば診断は容易と思われる。しかし、それらを欠く場合も、丁寧に細

胞所見を拾い上げることで、正確な診断に繋げ得ると考える。

Summary

Background: Thyroid medullary carcinoma is a rare neoplasm. We report a case of medullary carcinoma, which has no amyloid deposition and is mainly composed of the spindle-shaped carcinoma cells and the carcinoma cells showing the follicular structure.

Case: A 60-year-old man was pointed out 45mm sized mass in the left lobe of thyroid gland. The mass was isoechoic to mildly hypoechoic by ultrasonography. Calcification was not observed. The serum levels of CEA and calcitonin were high. FNA cytology was performed. Spindle-shaped or small round tumor cells with slightly overlapping and loosely connected pattern were observed in the FNA cytology specimen. The tumor cell boundaries were unclear. And the nuclei of tumor cells showed a rough granular chromatin pattern. We could not find amyloid substance. We needed to differentiate medullary carcinoma from mesenchymal tumor, follicular tumor and parathyroid tumor. Immunohistochemically the tumor cells were positive for calcitonin and synaptophysin. So the cytological diagnosis was thyroid medullary carcinoma. Total thyroidectomy was performed. The final pathological diagnosis was thyroid medullary carcinoma, which had no amyloid deposition.

Conclusion: For the diagnosis of medullary carcinoma, clinical information and typical cytological features with amyloid substance are important. If clinical information and amyloid substance are lacked, the attentive observation of cytological features will lead the correct diagnosis.

参考文献

- 1) Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, et al. WHO classification of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press 2017; 108~113
- 2) 日本臨床細胞学会編集, 細胞診ガイドライン 甲状腺・内分泌・神経系. 金原出版, 2015; 55~56
- 3) 山本浩嗣, 福成信博編集, 頭頸部・口腔細胞診アトラス. 医療科学社, 2009; 72~73
- 4) 覚道健一. 髄様癌の細胞診断. 病理と臨床 1993; 11: 469~474
- 5) 岩淵裕, 鳥屋城男, 筒井英光・他. 甲状腺癌の穿刺吸引細胞像に関する検討, 日本臨床細胞誌 1996; 35: 211~216
- 6) 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. 文光堂, 2011; 62~68

短報

淡明細胞集塊の存在のため、判定に苦慮した子宮頸部扁平上皮癌の一例

鹿児島大学病院 病理部・病理診断科

平木 翼 宿里亜李沙 窪田 恵美 竹下かおり
西田ゆかり 田中 和彦 東 美智代

症例：50歳代 女性

検査材料：子宮頸部（サーベックスブラシ）

臨床経過：子宮がん検診時の頸部細胞診にて ASC-US と判定され、前医を受診。ハイリスク HPV 陽性で、コルポ下生検にて SCC と診断され、精査加療目的にて当院を紹介受診された。

細胞所見及び細胞学的診断：炎症性背景に、大小の集塊状に多数の異型上皮細胞を認めた(写真1a)。集塊の一部では、細胞境界が明瞭で、豊富な細胞質を有する淡明細胞が軽度の重積性を示すシート状に認められた(写真1b)。淡明細胞の核は緊満感に乏しいものの円形或いは不整形に腫大し、微細顆粒状クロマチンや小型の核小体、核溝も見られた(写真1c)。またそれらの集塊に混じて、中層型から傍基底型の異型表皮細胞からなる集塊(写真1d)や緊満感を示す円形腫大核を有する傍基底型の異型表皮細胞からなる集塊も見られ(写真1e)、角化細胞や対細胞も少数散見された(写真1f)。これらの所見から ASC-H と判定した。

組織学的所見：子宮頸部扁平円柱上皮境界に、外向性及

び内向性発育を示す 8 mm 大の充実性腫瘍を認めた(写真2a)。細胞境界明瞭で淡明で豊富な細胞質を有する異型細胞が大小の充実性胞巣状に増殖していた(写真2b)。異型細胞の核は軽度腫大や多形性を示し、微細顆粒状クロマチンの増量や小型で明瞭な核小体を認めた(写真2c)。個細胞角化も散見された。異型細胞の細胞質内にはジアスターゼで消化される PAS 陽性物質を認め、グリコーゲンと判断した(写真2d,e)。深達度は 4 mm であり、非角化型扁平上皮癌(Glycogen-rich clear cell SCC)と診断した。腫瘍辺縁の一部では CIN3 相当の上皮内病変も認められた(写真2f)。

出題のポイント：本例は組織診断では扁平上皮癌であったにも関わらず、細胞診では多数出現していた淡明細胞の核異型が軽度であると判断し、ASC-H と判定された。しかしながら、改めて詳細に観察すると、核の腫大、多形性は悪性と判ずるに十分であると思われるし、CIN3相当の集塊や角化細胞、対細胞も見られた事から、SCC と判定し得たと考える。子宮頸部細胞診で淡明細胞を認めた場合、淡明細胞癌やすりガラス細胞癌、明細胞型腎細

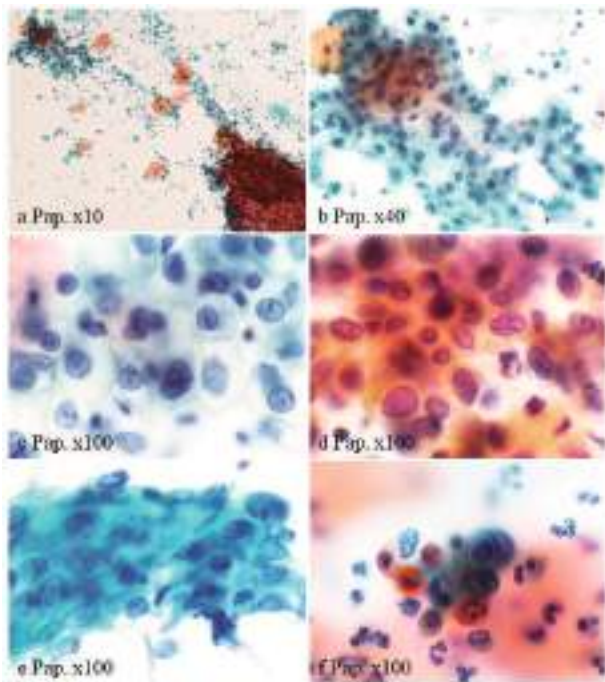


写真1 細胞像

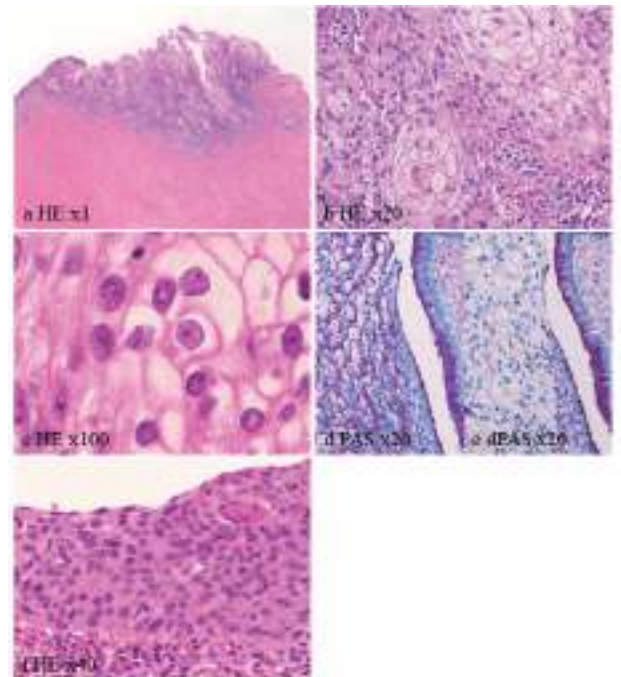


写真2 病理組織像

胞癌の転移等も鑑別に挙がる。淡明細胞癌では円形で大型明瞭な核小体や木釘状細胞，ライトグリーン好性の硝子様物質を同定すること，すりガラス細胞癌では細胞質はライトグリーン好性で細顆粒状，不透明であること，腎細胞癌の転移では Giemsa 染色で細胞質内に脂肪滴を示唆する微細空胞を認めること，腎細胞癌の既往があることで鑑別が可能となる。Glycogen-rich clear cell SCC は皮膚や口腔領域で報告例があるものの子宮頸部での報告例は検索し得なかった¹⁾。しかし，子宮頸部の SCC でも本例の様にグリコーゲン豊富な淡明細胞の形態をとり得ると認識する事は，正確な判定の一助になると考えられた。

参考文献

- 1) Khoury ZH, Bugshan A, Lubek JE, et al. Glycogen-rich clear cell squamous cell carcinoma originating in the oral cavity. *Head and Neck Pathol.* 2017(4): 552-560.

短報

多形癌の一例

佐賀県医療センター好生館
坂井 真一 森 大輔

症例2 : 30歳代 男性

検査材料 : 肺捺印細胞診

臨床経過 : 他施設より風邪と診断されたが、発熱や食欲不振、体重減、呼吸困難がみられたため、当館受診。レントゲンで右肺上葉S2に腫瘤影を認め、肺癌が疑われ手術が施行された。(腫瘍マーカーSCC 3.4で軽度上昇)

細胞所見および細胞学的診断 : 好中球やリンパ球をみる炎症性背景で、結合性が緩い平面的集塊や結合性の強い紡錘形細胞の集塊を認めた。豊富で好酸性細胞質で、核は腫大し粗顆粒状クロマチンや核小体の著明な腫大をみる巨細胞を認めた(写真1)。多核や細胞質の一部、空胞がみられていた(写真2)。白血球が腫瘍細胞の中に侵入している像(emperiopolesis)がみられた(写真3)。組織型推定困難のため、No small cell carcinomaと診断した。

組織学的診断 : 右肺上葉で約45×35×30mm大の比較的明瞭な白色充実性腫瘍がみられ、縦隔リンパ節が腫大し、転移が認められた。弱核像では写真下が炎症細胞浸潤を伴い大型の異型細胞が孤立性に出現し、上では紡錘形細胞が集塊を形成し増殖していた(写真4)。強拡像では細胞質は豊富で好酸性で巨細胞が胞巣状からシート状に増殖しemperiopolesisがみられていた。また、右では一部に結合性がある紡錘形細胞がみられた(写真5)。大型単核、分葉状または多核、明瞭な核小体、異常核分裂像、好酸性豊富な細胞質を有する巨細胞が胞巣状~シート状に増殖していた。腫瘍内部や周囲にリンパ球や好中球、

組織球等の炎症細胞浸潤を伴い、emperiopolesisを認めた。PAS反応陽性の粘液を含む腺癌もみられた。(写真6)p40(-), TTF1(-), cytokeratinAE1/AE3(+), ALK(-), 以上の所見で多形癌と診断された。

出題のポイント : 扁平上皮癌や腺癌や悪性中皮腫ではスライドに示すとおり細胞所見が一致せず、鑑別ができる。肺癌取扱い規約の第8版では、肉腫様癌に巨細胞癌と多形癌が含まれており巨細胞癌は巨細胞性腫瘍細胞のみからなる癌腫で、多形癌は紡錘細胞あるいは巨細胞を含む扁平上皮癌、腺癌、未分化非小細胞癌、あるいは紡錘細

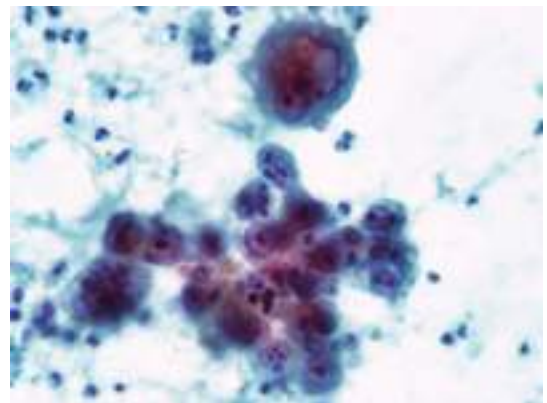


写真2 細胞質に空胞を認めた。(Pap. 対物×40)

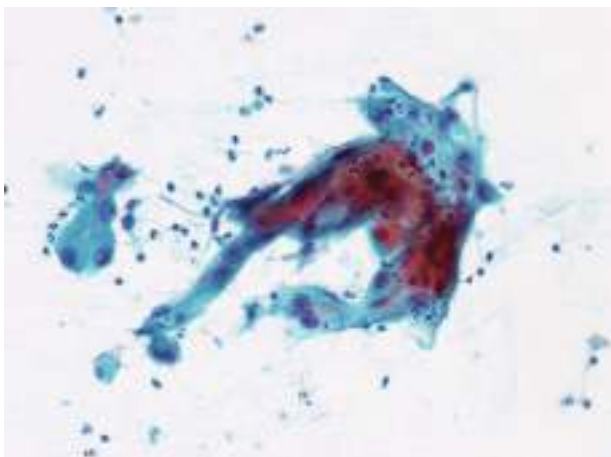


写真1 紡錘形細胞の集塊に好酸性細胞質がみられた。(Pap. 対物×40)

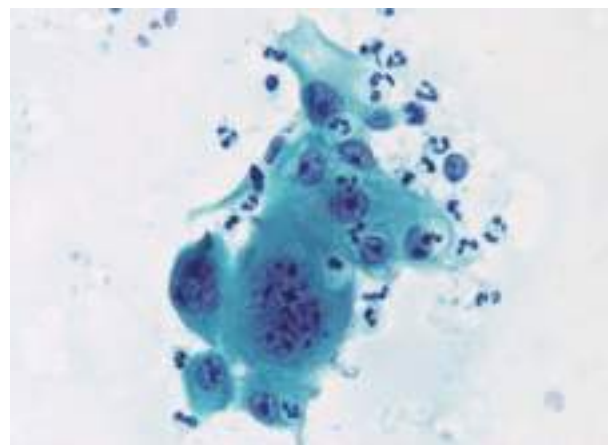


写真3 白血球が腫瘍細胞の中に侵入している像(emperiopolesis)を認めた。(Pap. 対物×40)

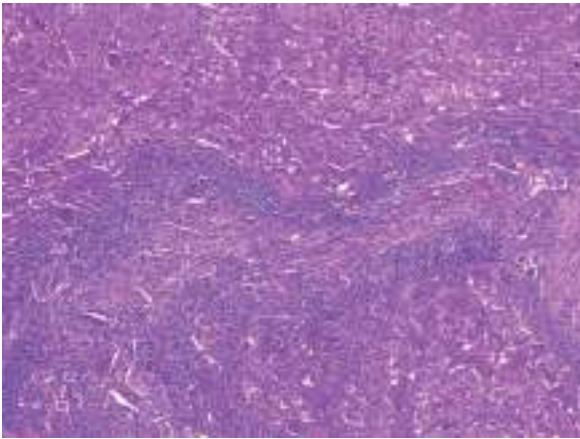


写真4 写真の上としたでは細胞像が異なる。
(HE. 対物×40)

胞と巨細胞のみからなる癌である。定義上、紡錘細胞、巨細胞の成分は腫瘍全体の10%以上を占めるものとされる。また、WHOでは多形癌と巨細胞癌における確定診断は切除標本でのみなされるとあり、細胞診や生検での鑑別は困難である。今回の症例は巨細胞が多くを占める中に紡錘形細胞が含まれており、細胞診でも多形癌と診断可能と考えた。

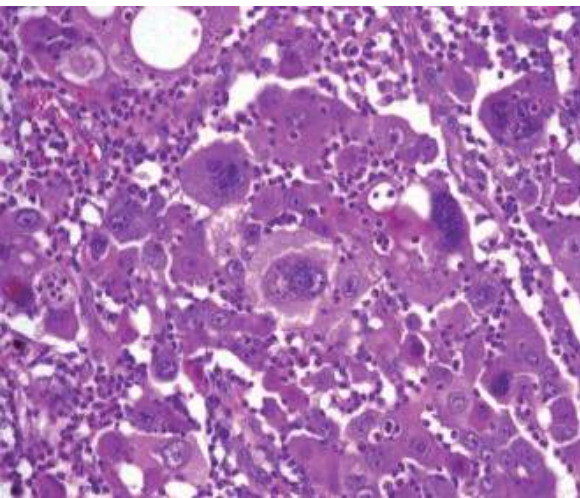


写真5 豊富で好酸性で巨細胞が胞素性からシート状に増殖し emperiopolesis がみられていた。(HE. 対物×40)

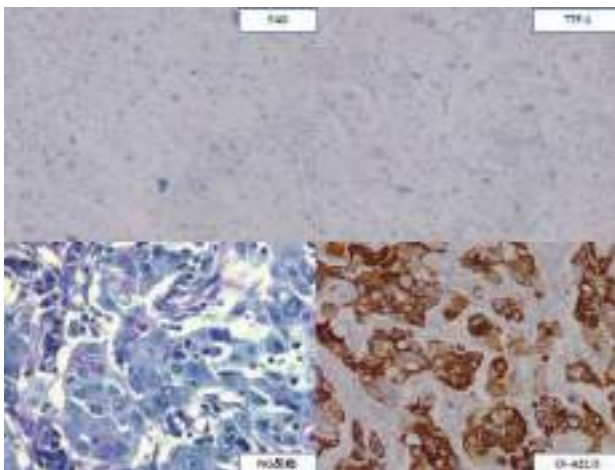


写真6 a: p40 (対物×20), b: TTF-1 (対物×20), c: PAS 反応 (対物×20), d: cytokeratinAE1/AE3 (対物×20)

短報

耳下腺腺房細胞癌の1例

九州大学病院 病理診断科・病理部

山元 英崇

症例4：50歳代 女性

検査材料：左耳下腺 穿刺吸引細胞診

臨床経過：左耳下部に腫瘤を自覚し、来院。画像検査にて最大径約2 cmの充実性腫瘤を指摘された。顔面神経麻痺なし。穿刺吸引細胞診にて腫瘍性病変が疑われ、左耳下腺浅葉切除ならびに頸部リンパ節廓清術が施行された。なおリンパ節転移はなく、術後約8年の時点で再発や遠隔転移は認められていない。

細胞所見および細胞学的診断：パパニコロウ染色標本では、多数の腫瘍細胞が、大型から小型まで様々な大きさの重積性集塊、シート状あるいは弧在性に出現していた(写真1)。正常腺房組織で観察される明瞭な腺房構造は明らかではなかった。個々の細胞は、細顆粒状ないし泡沫状の比較的豊富な細胞質を有しており、細胞境界は明瞭であった(写真2)。弧在性に出現している細胞は裸核のものが多かった。核は均質な類円形で偏在傾向を示し、繊細なクロマチンと明瞭な核小体を伴っていた(写真2)。また、ギムザ染色では、細胞質に異染性顆粒がしばしば認められた(写真3)。以上の細胞所見から、悪性・腺房細胞癌疑いと診断された。

組織所見：肉眼的に切除された腫瘍の断面は、灰白色で、充実性かつ多結節性腫瘤であった。組織学的には、線維性隔壁を有し分葉状に増殖する病変で、上皮性腫瘍細胞がシート状に配列していた(写真4)。腫瘍細胞は弱好酸性ないし好塩基性顆粒状の細胞質あるいは淡明な細胞質

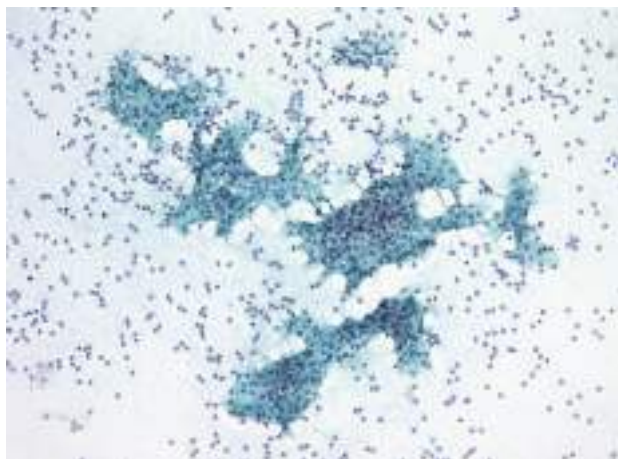


写真1 腫瘍細胞は種々の大きさの重積性集塊、シート状あるいは弧在性に出現している。Pap染色、対物10倍。

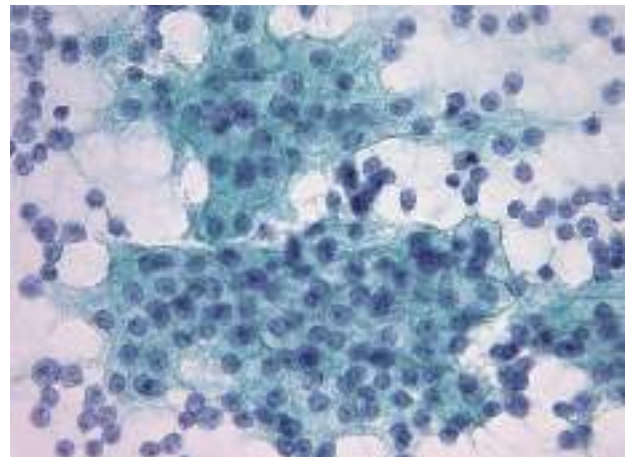


写真2 腫瘍細胞は細顆粒状ないし泡沫状の細胞質、明瞭な細胞境界を示す。核は類円形で偏在傾向を示し、繊細なクロマチンと明瞭な核小体を有する。Pap染色、対物40倍。

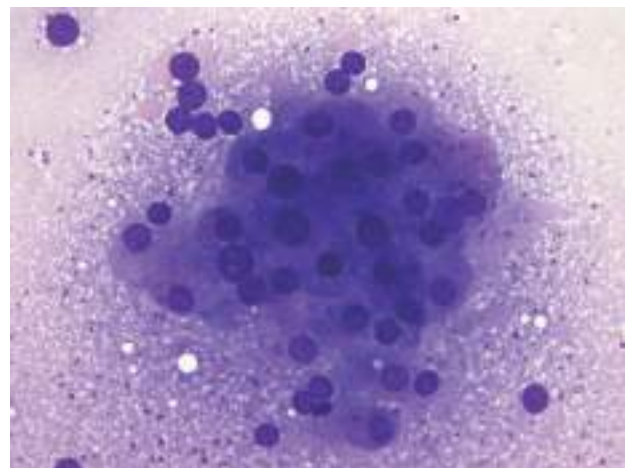


写真3 ギムザ染色では細胞質に異染性顆粒が認められる。Giemsa染色、対物40倍。

を有していた(写真5)。核は類円形で偏在傾向を示し、核小体は明瞭であった。また、ジアスターゼ消化後PASでは細胞質内顆粒が認められ、チモーゲン顆粒と考えられた(写真6)。免疫組織化学染色では、サイトケラチン(CAM5.2)が陽性であったが、S-100蛋白、p63、 α 平滑筋アクチンは陰性であった。以上の所見から、腺房細胞癌の診断が得られた。

出題のポイント：本例は、典型的な細胞像ならびに組織

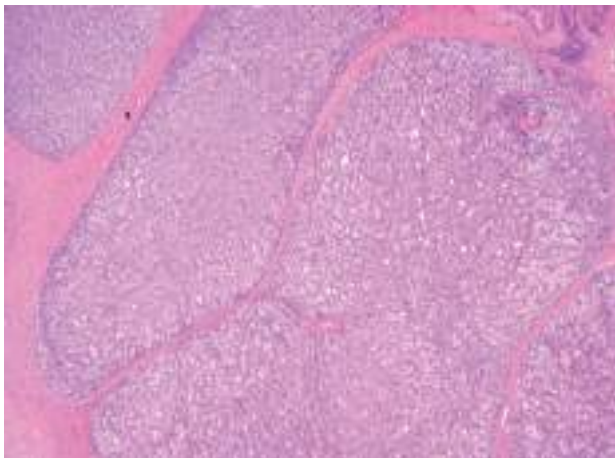


写真4 線維性隔壁を有し分葉状に増殖する腫瘍で、上皮性腫瘍細胞がシート状に配列する。HE染色。

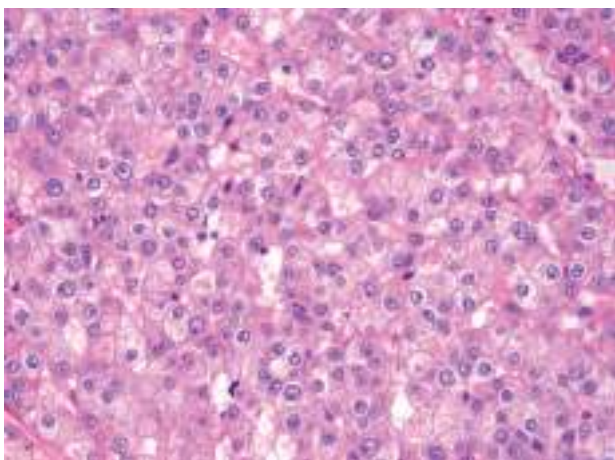


写真5 腫瘍細胞は弱好酸性ないし好塩基性顆粒状の細胞質あるいは淡明な細胞質を有する。核は類円形で偏在傾向を示し、核小体は明瞭である。HE染色。

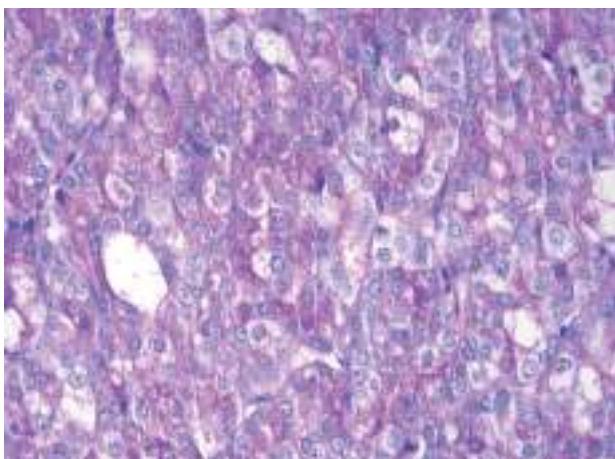


写真6 ジアスターゼ消化後PASでは細胞質内顆粒が認められ、ジチモーゲン顆粒の存在が示唆される。ジアスターゼ消化後PAS染色。

像を示した唾液腺腺房細胞癌の症例である。腺房細胞癌は低悪性度の唾液腺癌であり、耳下腺に好発し、年齢は小児から高齢者まで幅広い¹⁾。細胞異型が軽度であり、細胞診で悪性と診断するのは容易ではないが、前述したような細胞所見に注意すると、腺房細胞癌に合致する所見を抽出することができると思われる。特に、ギムザ染色における異染色性顆粒はチモーゲン顆粒の存在を反映しており、腺房細胞癌に特徴的な所見である²⁾。

分泌癌（乳腺相似分泌癌）はかつて、腺房細胞癌の乳頭嚢胞状亜型や濾胞状亜型に分類されていたが、最新のWHO分類では独立した疾患となり、*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子の存在、S-100蛋白陽性、チモーゲン顆粒の欠如、という点において腺房細胞癌とは性質が異なる¹⁾。分泌癌の腫瘍細胞はしばしば、細胞質空胞やヘモジデリン貪食像を示し、細胞学的診断に有用な所見と思われる²⁾。

参考文献

- 1) El-naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, eds. WHO Classification of Head and Neck Tumours 4th edition. Lyon: IARC, 2017.
- 2) 日本臨床細胞学会編, 細胞診ガイドライン5 消化器, 東京:金原出版, 2015.

短報

口腔粘膜上皮内癌の1例

福岡歯科大学・再生医学研究センター¹⁾ 福岡歯科大学医科歯科総合病院・病理診断科²⁾

福岡歯科大学・生体構造学講座病態構造学分野³⁾

大野 純^{1, 2)} 吉本 尚平^{2, 3)} 岡村 和彦^{2, 3)} 橋本 修一^{2, 3)}

症例5 : 60歳代, 男性

検査材料 : 口腔粘膜擦過 (LBC, ThinPrep)

臨床経過 : 1ヶ月前に右側上顎臼歯部口蓋歯肉粘膜の口内炎を歯科医院にて指摘され, 本学口腔外科に来院. 同部は, 点状の白色斑を混じるびらん形成を認め, 自覚症状ならびに接触・誘発痛はなかった. また, 病変部周囲の硬結も認めなかった. 同部口腔粘膜からの擦過擦過細胞診が行なわれた.

細胞所見および細胞学的診断 : 軽度の出血性背景に, 少数の表層角化細胞を含む中層細胞を主体とする扁平上皮細胞の集簇形成がみられた (写真1). 散在性で不整形の細胞集簇は, 軽度の重積性, 比較的高い細胞密度および結合性を示した. 腫瘍細胞は中型から大型で円形から不整形の有し, クロマチン濃染性を認めた (写真2). また, 細胞質の辺縁が不明瞭で, 核は類円形, 濃染性で緊満感を呈し, 核小体があまり目立たない細胞の集簇が散見された (写真3). 以上の細胞所見から, HSIL (Class IIIb ~ IV) と診断し, 推定病変として上皮内癌を考えた.

組織学的診断 : 正常粘膜および病変部の白斑およびびらん部分を含めた生検が施行された. 組織学的には, 非角化性の重層扁平上皮細胞に被覆される口腔粘膜で, 上皮層はほぼ全層に渡り異型細胞で置換され, 細胞の極性は消失していた (写真4). 異形成上皮層は組織学的に上皮基底膜が保持され, 上皮下結合組織への異型細胞の浸潤は認めなかった. 細胞診で擦過されたと考えらえる上皮

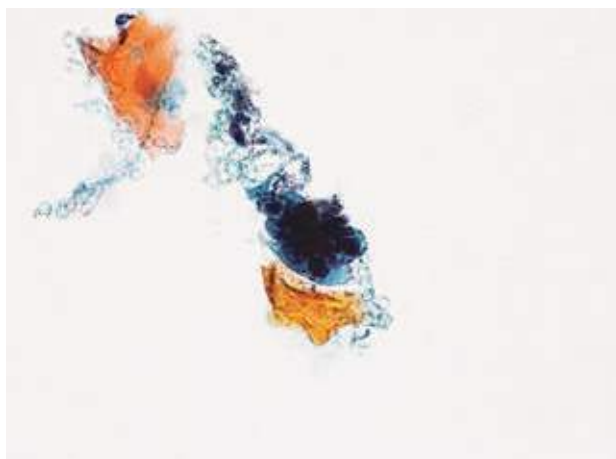


写真1



写真2

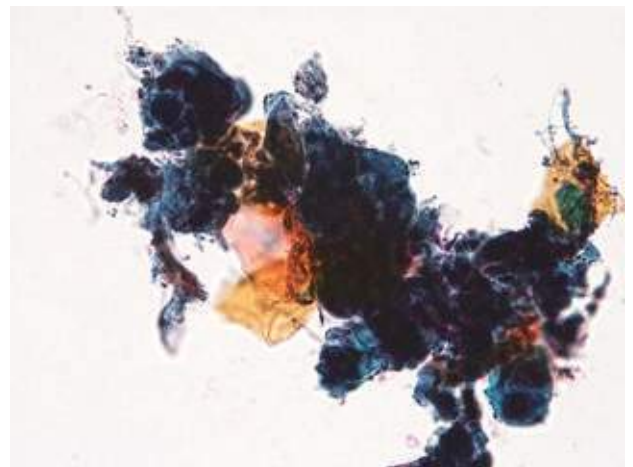


写真3

表層から中層部では, 多核細胞および単一細胞内角化を含む強い細胞異型を呈する細胞がみられた (写真4b). これらの所見から, 上皮内癌と診断した.

出題のポイント : 口腔細胞診における口腔粘膜上皮内癌の診断基準は, 現在までのところ, 明確とはなっていない. したがって, 私どもの施設では, 子宮頸部細胞診の基準を参考としている. 本症例において, まず, 微小浸潤扁平上皮癌ではなく HSIL (高度異形成, 上皮内癌) とした根拠は, ①クロマチン所見があまり多彩でない, ②核小体が目立たない, ③小型繊維状の異型細胞がみられない, とした. また, 本症例の細胞学的な特徴として,

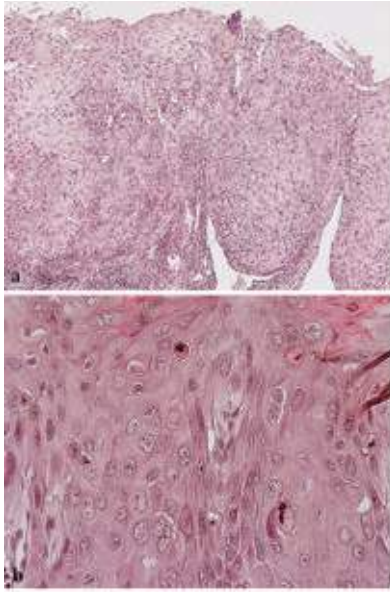


写真4

①細胞質の辺縁が不明瞭な細胞が多い，②核形不整あるいは核縁の切れ込みを示す細胞が目立たない，そして③細胞集簇の中に，“緊満感”を呈する核を有する細胞が多数みられる，ことから高度異形成を除外して上皮内癌と診断した。