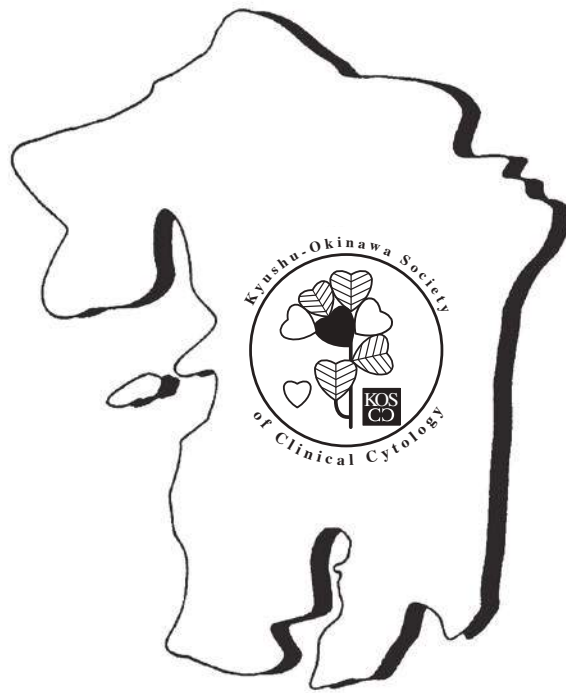


日本臨床細胞学会九州連合会雑誌

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

Vol. 50 2019



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

日本臨床細胞学会九州連合会

目 次

【総説】

婦人科病理学—行間を読む WHO 分類と取扱い規約

..... 熊本大学病院 病理部・病理診断科 三上 芳喜 1

【原著】

最新乳癌取扱い規約分類と他分類との関係性 ～臨床に役立つ融合乳腺病理診断を目指して～

..... 久留米大学医学部附属医療センター 病理診断科・臨床検査室 山口 倫 9

乳腺細胞診の典型例・稀少例に隠されたピットフォール

..... 北九州市保健福祉局保健衛生部保健予防課 阿部 英二 13

改訂乳癌取扱い規約 ～新たに記載された低悪性度病変の細胞像と臨床的対応～

..... 社会医療法人博愛会相良病院病理診断科 大井 恭代 17

乳腺診療と細胞診 ～針生検組織捺印細胞診と腋窩リンパ節細胞診～

..... 長崎みなとメディカルセンター 乳腺・内分泌外科 南 恵樹 23

乳腺細胞診 鑑別困難症例の検討

..... 福岡赤十字病院 病理診断科 遠矢 浩隆 27

甲状腺細胞診にて「濾胞性腫瘍」症例の後方視的検討

～濾胞性腫瘍からの腺腫様甲状腺腫の除外・鑑別～

..... 九州大学病院 病理診断科・病理部 木村 理恵 35

術中迅速診断における中枢神経原発悪性リンパ腫と膠芽腫の鑑別

..... 長崎大学病院病理診断科病理部 シン 友喜 39

【症例報告】

子宮頸がん検診において特徴的な組織像を呈した AGC 症例

..... 公益財団法人 長崎県健康事業団 森 雅子 47

高異型度子宮内膜間質肉腫の 1 例

..... 宮崎県立延岡病院 臨床検査科 長友 明彦 51

ラブドイド形質を示す腭未分化癌の 1 例

..... 福岡大学筑紫病院病理部 林田 涼 57

若年者の顎下腺に発生した分泌癌の 1 例

..... 鹿児島市立病院 病理診断技術科 古屋 大幸 63

髄膜皮性髄膜腫の長期術後に発生し、脳室内髄液中に出現した退形成性髄膜腫の 1 例

..... 佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科 北村 捷 69

髄液中に出現した非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍 (AT/RT) の細胞像

..... 熊本大学病院 病理部・病理診断科 古田 沙織 75

胸膜原発骨外性骨肉腫の 1 例

..... 福岡大学病院 病理部・病理診断科 西中村恵輔 81

【短報】

子宮内膜腺間質破綻の1例	鹿児島市立病院	病理診断科	島尾 義也	87
左尿管内反性乳頭状尿路上皮癌の1例	社会医療法人白十字会白十字病院	臨床検査科	大谷 博	89
低分化癌の1例	医療法人 野口病院	病理診断科	丸田 淳子	91
形質芽球性リンパ腫の1例	琉球大学医学部附属病院	病理診断科	松本 裕文	93

総説

婦人科病理学—行間を読む WHO 分類と取扱い規約

熊本大学病院 病理部・病理診断科

三上 芳喜

【内容抄録】

2014年に婦人科腫瘍の WHO 分類が改訂されて第4版となり、これに準拠した卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約第4版、子宮頸癌・体癌取扱い規約病理編第4版がそれぞれ2016年、2017年に出版された。これらは病理診断や細胞診、実地診療に必要なものであるが、中には定義が曖昧であったり、コンセンサスが得られているわけではない記述が少なくない。本稿では(1)子宮頸部上皮内病変、(2)子宮頸部腺癌、(3)類内膜上皮内腫瘍、(4)卵巣漿液性癌、(5)卵巣漿液性腫瘍、という5つのトピックを取り上げて、文面に隠されている「行間」を読みながら新しい概念や用語について考えてみたい。

Key words : gynecologic pathology, WHO, Japanese rule, classification

I. 子宮頸部扁平上皮内病変 Squamous intraepithelial lesion (SIL)

子宮頸部扁平上皮癌の前駆病変をあらわす用語として「異形成 (dysplasia)」と「上皮内癌 carcinoma in situ」が知られているが、Richart らによって「子宮頸部上皮内腫瘍 cervical intraepithelial neoplasia (CIN)」が提唱され、広く普及していった¹⁾。CIN 1, CIN 2はそれぞれ軽度異形成 mild dysplasia, 中等度異形成 moderate dysplasia に対応し、CIN 3は高度異形成と上皮内癌を含むことになった。その後、これらの病変が高リスク HPV によって発生することが明らかにされ、さらにコイロサイトーシス koilocytosis が HPV 感染によって生じるウイルス粒子の複製に伴う細胞傷害効果を反映する変化であることが示された結果、コンジローマ condyloma が CIN および扁平上皮癌と一連の病変であると考えられるようになった。1988年にはベセスダシステム The Bethesda System (TBS) が提唱され、扁平上皮内病変 squamous intraepithelial lesion (SIL) という用語が採用された。そして、HPV の一過性感染であるコンジローマと CIN 1を推定する場合には軽度扁平上皮内病変 low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), CIN 2および CIN 3を推定する場合には高度扁平上皮内病変 high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) の用語を使用することになった²⁾。TBS で CIN 1と CIN 2の間に線引きがなされている理由とし

て、(1) TBS が CIN 2以上の高度病変の検出を主眼としていること、(2) CIN 1の約60%が消退すること、(3) コンジローマと CIN1では共通して中層～表層細胞から剥離した細胞においてコイロサイトーシスが認められる一方で、基底側の異型の有無を認識することができないために細胞診では両者を判別することが困難であること、(4) CIN 1と CIN 2の判別の再現性が高いこと、などが挙げられる。

子宮頸癌検診において TBS が普及する一方で、2000年頃より徐々に SIL が組織診断用語として用いられるようになり、2012年には米国病理学会 Collage of American Pathologists (CAP) と米国コルボスコピー・頸部病理学会 American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) が組織したワーキンググループが提案した Lower anogenital standardization terminology (LAST) ガイドラインが SIL を組織診断用語として用いることを推奨し³⁾、WHO 分類第4版 (2014) にこの見解が反映された⁴⁾。その結果、子宮頸部扁平上皮癌の前駆病変が3段階分類から2段階分類に変更されることになった。

ここで注意すべき点は WHO 分類第4版 (2014) および取扱い規約第4版において LSIL が厳密に定義されたことである。従来は異型細胞が重層扁平上皮の基底側 1/3にとどまる場合は CIN1と診断されていたが、異型の程度がコンジローマで認められる異型と比較して高度である場合や、3極分裂や4極分裂などの異常核分裂が認められる場合は LSIL ではなく、HSIL とみなすべきであるとしている⁴⁾ (図1)。すなわち、LSIL は一過性の HPV 感染 (コンジローマ) と判断される病変に限定して用いられる診断用語となり、これまで CIN1と診断されていた病変の一部が HSIL として扱われることになった。

Gynecologic Pathology Update - Background of WHO classification and Japanese rule

Yoshiki MIKAMI (MD)

Department of Diagnostic Pathology, Kumamoto University Hospital

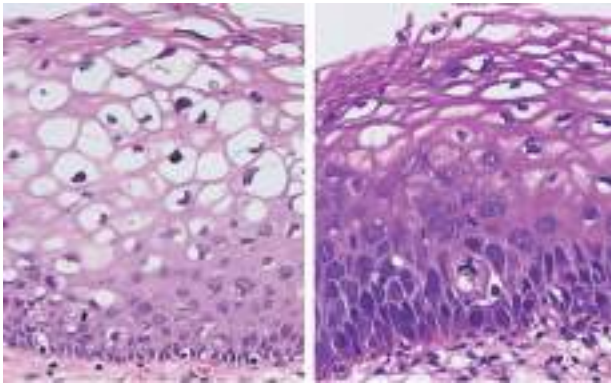


図1. LSIL (左側) と HSIL (右側). LSIL では中層および表層でコイロサイトーシスがみられるが、基底側では異型が認められない。これに対して、異型が基底側1/3にとどまっている場合は CIN1 と診断されていたが、異型が高度で異常核分裂がみられる場合は現在は HSIL、すなわち CIN2 と診断される。

文献的には LSIL の約60% は消退、約30% は遷延し、約10% が HSIL に進展することが知られている。しかし、LAST コンセンサスや WHO 分類第4版 (2014) に従って LSIL を厳密に定義した場合、前述のように遷延あるいは進展リスクが高い LSIL が HSIL と診断されることになると考えられる。これらを除いた場合、LSIL は10%程度が持続し、約90% は消退し、HSIL に進展する例は数%に過ぎないことになり、概念的には LSIL と HSIL が整理された。しかし、ここで問題となるのは HSIL と診断することができない CIN1 の取り扱いである。HPV DNA の組み込みにより基底細胞が腫瘍化しても、それを初期の段階で形態的異常に基づいて認識することは困難であることは容易に想像できる。すなわち、LSIL の中には形態的に認識が困難な腫瘍性病変が含まれており、これを CIN1 であると考えることができる (図2)。そのため、婦

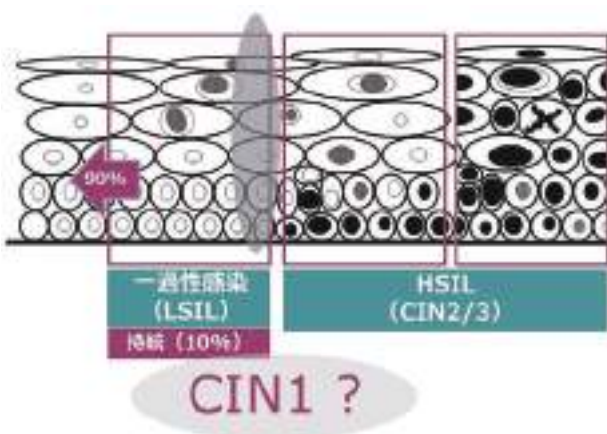


図2. CIN1の位置づけ。CIN1の一部がHSIL/CIN2とみなされるようになった一方で、LSILがHPV感染症と定義されることになり、CIN1の位置づけが不明確となったが、今日的にはHPV DNAの組み込み (integration) により腫瘍化が生じているにもかかわらず、形態的に異型を認識することが困難な状態にある病変であると考えることができる。

人科病理を専門とする病理医の間では LSIL を一過性の HPV 感染と CIN1 に分けるべきであるとする意見があり、WHO 分類第4版 (2014) を出版するために2013年6月にフランスのリヨンで開催されたコンセンサス・編集会議においてもこのことが議論された。しかし、(1) 組織像のみで高い再現性をもって両者を鑑別することは容易ではない、(2) いずれも殆どが自然消滅し、高度病変に進展するリスクが低い、(3) 管理指針が同じで、鑑別することに臨床的意義がない、などの理由から LAST ガイドラインでは両者をあわせて LSIL とすることが推奨されており³⁾、WHO 分類2014においてもこの考え方が支持されている⁴⁾。すなわち、現時点では LSIL の亜分類は不要で、実地臨床においてはこれらを反応性異型や HSIL と区別することの方がより重要であると考えられている。

WHO 分類2014では軽度扁平上皮異形成 mild squamous dysplasia, CIN1, 平坦型コンジローマ flat condyloma, コイロサイトーシスが LSIL の同義語として記載されているが、これらは厳密には正しいとはいえない。すなわち、異形成、CIN1 は腫瘍性病変を意味する用語であるため、一過性感染という LSIL の定義と矛盾する。コイロサイトーシスは HPV 感染を示唆する形態変化、すなわち所見名に過ぎず、HSIL の約半数の例でも認められる。従って、LSIL の特徴ではあるものの、その同義語にはなり得ない。

尖圭コンジローマ condyloma acuminatum は重層扁平上皮の外向性の乳頭状増殖によって特徴づけられる隆起性病変で、多くは外陰部に発生し、分化・成熟した角化上皮で構成されている。これに対して、子宮頸部では尖圭コンジローマは比較的稀だが、発生する場合は未熟扁平上皮化生の形態を示す上皮成分で構成され、コイロサイトーシスが目立たないことが多い。そのような病変は未熟コンジローマ immature condyloma, あるいは未熟乳頭状扁平上皮化生 immature papillary squamous metaplasia とよばれる。尖圭コンジローマも HPV 感染による病変であるため、定義上は LSIL に含まれるが、6型、11型などのローリスク HPV によって生じ、扁平上皮癌に進展するリスクは基本的にはない。そのため、尖圭コンジローマは WHO 分類第4版 (2014) では良性扁平上皮病変の中に含まれており、分類上は80%がハイリスク HPV に関連する平坦な病変である LSIL と区別されている⁴⁾。これに対して、コンジローマという名称が癌化のリスクがないという誤解を与えることを避けるため、平坦な LSIL に対して平坦型コンジローマという名称を用いることは避けるべきであると考えられている。

II. 浸潤腺癌

現行の WHO 分類 (2003) では子宮頸部腺癌は、粘液性腺癌、類内膜腺癌、漿液性腺癌、明細胞腺癌、中腎性腺癌に分けられていたが⁵⁾、WHO 分類第4版では子宮体部、卵巣の腺癌と同様に多くが“adenocarcinoma”ではな

く“carcinoma”と表記されることになった。すなわち、それぞれ粘液性癌、類内膜癌、漿液性癌、明細胞癌、中腎癌となった。内頸部型粘液性腺癌の名称が削除され、その多くが通常型内頸部腺癌となり、真の粘液性癌が分離された。そして粘液性癌の亜型として胃型粘液性癌が新たに加えられた。絨毛腺管状粘液性腺癌は絨毛腺管癌となり、独立した組織型となった。神経内分泌（小細胞癌、大細胞神経内分泌癌）を伴う腺癌が腺癌の分類に加わった背景にはしばしばこれらが併存するという事実がある。

かつては内頸部型粘液性腺癌は正常頸管腺を構成する粘液産生円柱細胞に類似した腫瘍細胞から構成される腺癌と定義されていたが、実際にはその殆どがPASないしアルシアンブルー染色を施行しても細胞質内粘液が僅少であったり、殆ど認められず、厳密には粘液性腺癌とはいえない。また、特徴的形態を示す他の腺癌の亜型のいずれにも合致しないものが内頸部型粘液性腺癌として診断されており、この組織型は事実上くずかご (waste basket) 的診断カテゴリーとなっていた。そのため、WHO分類第4版では通常型内頸部腺癌の名称が採用された。

粘液性癌の中には胃型の他、従来通り腸型、印環細胞型が含まれ、いずれにも属さない粘液性癌は非特殊型粘液性癌 mucinous carcinoma, NOS とよばれる。今回の改訂により新しい組織型として加えられた胃型粘液性癌 gastric type mucinous carcinoma (GAS) は概念的には最小偏倚腺癌 minimal deviation adenocarcinoma (MDA) を内包する⁶⁾。MDA は高分化型の GAS として位置づけられる一方、中分化型～低分化型の GAS は MDA の定義 (よく分化しているために良性腺管との判別が極めて困難な腫瘍腺管で構成される粘液性癌) を満たさないため、従来の WHO 分類では内頸部型粘液性腺癌と診断されていたとみられている^{6,7)}。組織学的には GAS は豊富な細胞質内粘液を含有しているために細胞質が淡明ないし淡酸性の腫瘍細胞で構成され、細胞境界が明瞭である (図3)⁶⁾。免疫組織化学的には高頻度に HIK1083, MUC6陽性で、かつ通常型腺癌と比較して有意に生存率が低く、

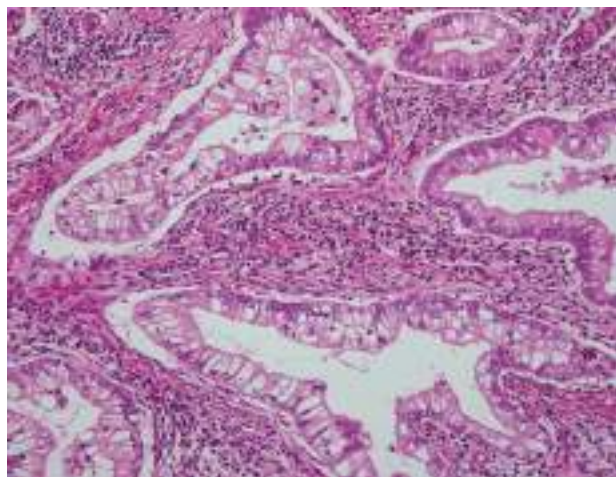


図3. 子宮頸部胃型粘液性癌。

予後不良である⁶⁾。また、MDA と同様にハイリスク HPV 陰性で、p16^{INK4a} 陽性率が低い。従って、GAS は HPV DNA テストを併用しても検出が困難で、頸部腺癌の早期診断において大きなピットフォールとなる組織型とみられている。さらに HPV ワクチンによってその発生を予防することも不可能であると考えられている。この GAS という組織型が国際的に認知されるに従って、子宮頸部腺癌が HPV との関連の有無によってその治療や診断、生物学的特性が議論されるようになり、HPV 陰性腺癌という概念が浸透した。そして、2018年には英国・カナダを中心とするグループによって子宮頸部腺癌の国際分類 International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC) が提唱された (表1)⁸⁾。

表1. 子宮頸部腺癌の国際分類⁸⁾

<ul style="list-style-type: none"> ・ HPV 関連内頸部腺癌 HPV-associated endocervical adenocarcinoma (HPVA) 通常型内頸部腺癌 特定不能な粘液性癌 腸型粘液性癌 印環細胞型粘液性癌 浸潤性 SMILE 絨毛腺管癌 ・ 非 HPV 関連内頸部腺癌 NonHPV-associated endocervical adenocarcinoma (NHPVA) 胃型粘液性癌 明細胞癌 類内膜癌 中腎癌 その他
--

Ⅲ. 子宮内膜増殖症 endometrial hyperplasia と類内膜上皮内腫瘍 endometrioid intraepithelial neoplasia (EIN)

A. 子宮内膜増殖症 Endometrial hyperplasia の概念と問題点

子宮内膜増殖症は類内膜癌の前駆病変だが、異型のない子宮内膜増殖症は遷延するエストロゲン刺激によって生じる不規則 (不調) 増殖期内膜と形態的に重複し、両者の違いは量的なものに過ぎない。その一方で、子宮内膜異型増殖症は概念的に上皮内腺癌を内包するが、歴史的に上皮内 (非浸潤性) 類内膜癌という用語は使用されてこなかった。すなわち、子宮内膜増殖症にはエストロゲン刺激による真の過形成と上皮内癌が内包されており、後者が宮内膜異型増殖症に相当する。

子宮内膜増殖症の病理診断において重視されるのは、①構築、②細胞異型である⁹⁾。弱拡大では子宮内膜増殖症は領域性をもって存在する不整形の内膜腺から構成される病変として認識される。正常の内膜腺が種々の程度の屈曲・蛇行を示しながらも、平行に配列するのに対して、子宮内膜増殖症ではこの配列から逸脱がみられ、内膜腺が随所で拡張する。さらに間質に対して腺管成分の占める面積が優勢となる。上皮の形態が生理的な増殖期の内膜腺上皮に類似している場合は異型のない子宮内膜

増殖症と診断される。これに対して、上皮を構成する円柱細胞の核の腫大と円形化、空胞化、核形不整、核クロマチン構造の粗造化、核小体の明瞭化、高度の核重積、などがみられる場合は子宮内膜異型増殖症と診断される。その多くはいわゆる複雑型に相当するが、病理組織診断には反映されない。

子宮内膜増殖症に類内膜癌が併存するリスク、あるいは経過観察中に類内膜癌に進展するリスクは異型の有無と相関し、後に癌が検出される頻度はそれぞれ2%、23%程度である¹⁰⁾。そのため、子宮内膜異型増殖症の診断において細胞異型がこれまで重視されてきたが、細胞異型はホルモン環境や炎症などの影響により著しい修飾を受けるため、絶対的な細胞異型の程度によって子宮内膜異型増殖症を定義した診断基準には限界があることが以前から指摘されており、類内膜癌の前駆病変のためのより洗練された診断基準の確立が待たれていた。そのような背景からEINの診断基準が提唱され、WHO分類および子宮体癌取扱い規約病理編第4版に採用された(表2)。

EINの概念と用語自体は1980年代から提唱されていたが、Mutterらは画像解析および分子生物学的解析などの結果に基づいて洗練された診断基準を確立した¹¹⁾。この診断基準では絶対的な細胞異型ではなく、背景内膜とのコントラストを重視しており、真のモノクローナルな腫瘍性増殖を認識するために高い感度と特異度、再現性を有することが確認されている。

EINの診断基準で重視されるのは、①構築、②細胞学的変化、③病変の広がり、である。腺管の領域(上皮と腺管内腔の合計)が間質領域よりも優位で、かつ限局した領域で認められ、近隣の正常内膜腺上皮との間で細胞像に明瞭な違いがある(図4)。具体的には腺管と間質の面積比が1を超える不整形の分岐腺管の密集・集簇巣が1mmを超える範囲で認められる場合にこれを腫瘍とみなす。前述のように絶対的な核の異型は問わない。

診断基準が異なるため、EINと子宮内膜増殖症は同一ではない。単純型子宮内膜増殖症の5%、複雑型子宮内膜増殖症の44%、子宮内膜異型増殖症の79%がEINに相当する¹²⁾。その一方で、EINの63%が従来の子宮内膜異型増殖症の基準を満たすのに対して、47%が異型のない増殖症と診断されることが示されている¹²⁾。さらに、複雑型子宮内膜異型増殖症でEINの基準を満たす29例中11例(38%)が癌に進展したのに対して、EINの基準を満たさない27例では癌への進展がみられなかったことが報

表2. EINの組織診断基準(子宮体癌取扱い規約病理編第4版)

構造	・腺管領域が間質の面積を上回る
細胞形態	・良性的背景腺管と細胞の所見が異なる
大きさ	・異型腺管領域の径が1mmをこえる
良性病変の除外	・内膜基底層、分泌期、ポリープ、修復などと鑑別する
癌の除外	・迷路状、充実性、篩状などを示す癌と鑑別する

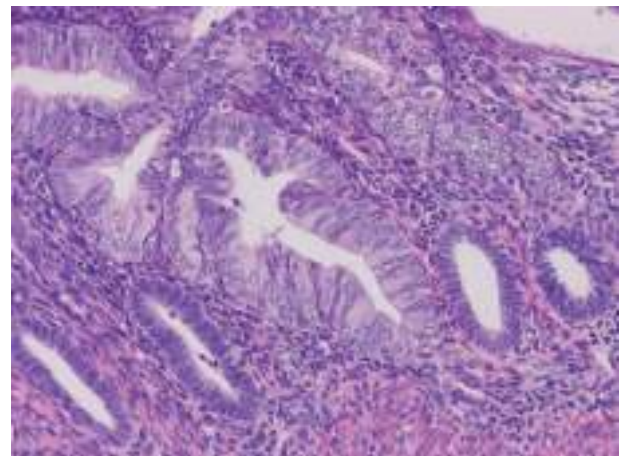


図4. EIN. 背景にある既存の内膜腺と比較して形状の異なる円柱細胞で構成される腺管が存在している。両者の間のコントラストは明瞭である。

告されている¹³⁾。これらの結果は、EINの診断基準が腫瘍性内膜病変をとらえるために極めて有効であることを示している。また、主観による影響が加わりやすい異型の有無はなく、形態的コントラストを重視するため、診断の再現性が高いことも大きなメリットであると考えられている¹²⁾。

EINの基準である1mmをこえない病変は「foci of “gland crowding”」とよばれる。Mutterらは生検でこうした病変が認められた143例の転帰を解析し、27例(19%)でEIN、6例(4%)で類内膜癌の診断が確定していたことを報告している¹⁴⁾。

WHO分類4版(2014年)では従来通り“異型のない子宮内膜増殖症”が記載されているが、これはこれまで用いられていた“異型のない子宮内膜増殖症”は同じではない。前述のように、後者の約15%の例はEINの基準を満たすため、これらを除いたものがWHO分類第4版における“異型のない子宮内膜増殖症”であり、エストロゲン依存性の過形成性変化として厳密に定義づけられることになったといえる。形態的には不規則(不調)増殖期内膜と重複し、両者の違いは量的に過ぎない。ただし、長年にわたって持続した場合には1~3%程度の頻度で内膜癌が発生するため、類内膜癌のリスク要因であると考えられている。

IV. 卵巣漿液性癌 Serous carcinoma

卵巣漿液性癌は高異型度、低異型度に2分されているが、これらは二つの臨床病理学的に異なる独立した腫瘍であると考えられている。さらに、前者は卵管、卵巣、腹膜いずれにも存在しうることから、「卵巣漿液性癌」という枠組みが希薄となり、その多くが卵管に発生する漿液性卵管上皮内癌 serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) に由来するとする事実もあり、高異型度漿液性癌の原発部位特定の考え方が大きく変わった。従来の基準では、卵巣を主座とする場合、腹腔内の腫瘍の方が大

きくても卵巣内に5 mm をこえる腫瘍がある場合には、卵巣原発とされていた。しかし、現在は原発巣確定のためにSEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated end) とよばれる全割による卵管の検索が不可欠となっている。卵巣の高異型度漿液性癌が存在し、SEE-FIMによってSTICが確認され、卵巣に直接浸潤している、あるいは転移しているという証拠が得られた場合は卵管原発となり、そのような証拠がない場合、あるいはSTICが認められない場合に初めて卵巣原発であることが確定する。SEE-FIMが施行できない場合、卵管が巻き込まれて検索不可能である場合は、原発巣確定は困難となる。しかし、近年は卵管においてSTICが認められた場合は、卵巣との腫瘍との連続性に有無にかかわらず卵管原発とする診断基準が提唱されている¹⁵⁾。Singhらは、卵巣高異型度漿液性癌として卵管・卵巣全摘出術が施行された場合には卵管の全割による検索を推奨し、STICが確認された場合、あるいは卵巣と卵管が一塊となって腫瘍に巻き込まれている場合は「卵管癌」、卵巣に腫瘍が存在しており、かつSTICが確認されなかった場合には「卵巣癌」とする基準を提案している¹⁵⁾。腫瘍の主座が腹膜で、STICが確認された場合は「卵管癌」、STICがみられない場合に「腹膜癌」とする。ちなみに定義上STICは非浸潤癌だが、腹腔内播種をきたし得るために彼らはこれをIA期(pT1a)の卵管癌とすべきであるとの立場をとっている¹⁵⁾。術前化学療法未施行群と施行群の後方視的検討では、従来の基準によりそれぞれ79% (63/80), 68% (45/71) が卵巣由来であると判定されたのに対して、この新基準では73% (58/80), 63% (45/71) が卵管原発となる¹⁶⁾。その一方で、Pratは全ての高異型度漿液性癌が卵管原発であるとする説について懐疑的で、卵巣癌として切除された検体でSTICが認められたとしても、卵巣の腫瘍との間に連続性がない場合は進行期には反映させず、副所見として併記するにとどめるべきであるとのべている。この主張はFIGO (国際産婦人科連合) の公式見解となっている¹⁷⁾。これに従った場合、腫瘍の主座が卵巣であれば、STICが認められても従来通りIA期の卵巣癌 (Stage IA ovarian carcinoma with STIC) となる。取扱い規約ではSEE-FIMの実施を推奨しているが、基本的には従来の考え方、すなわちFIGOの見解を踏襲している。しかし、今後新しい基準が採用される可能性がある。

漿液性境界悪性腫瘍 serous borderline tumor (SBT) の腹膜病変であるインプラントの用語について現在若干の混乱がある。SBTのインプラントは従来予後良好な非浸潤性インプラント non-invasive implant と予後不良で化学療法を必要とする浸潤性インプラント invasive implant (図5) に分けられていたが、WHO第4版(2014)ではインプラントは前者のみとなり、後者は低異型度漿液性癌とよぶべきであると記載されている。しかし、この点については必ずしもコンセンサスが得られているわけではな

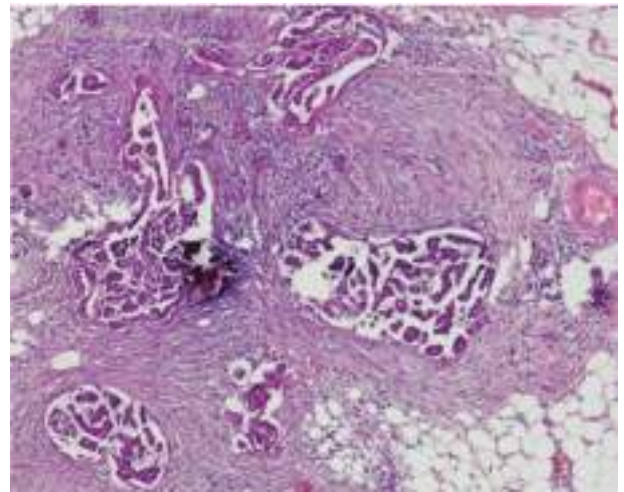


図5. 浸潤性インプラント。WHO分類第4版では卵巣の原発巣が境界悪性腫瘍であっても、低異型度漿液性癌とよぶべきであると記載されているが、コンセンサス得られておらず、浸潤性インプラントの用語は現在でも広く使用されている。

く、依然として浸潤性インプラントの名称が広く使用されている。その理由として、卵巣の原発巣が境界悪性腫瘍であるにもかかわらず、インプラントが漿液性癌とみなされた場合、診断名に齟齬が生じることの問題が挙げられる。実際、前述のPratは「卵巣の境界悪性腫瘍において浸潤がない場合にはこれに合併する腹膜病変を転移ではなくインプラント呼ぶのが正しい」と述べている(私信)。なお、彼は同時に「両者の生物学的振る舞いは同様である」とも述べており、治療方針は変わらないのも事実である。

V. 卵巣漿液粘液性腫瘍 Seromucinous tumor of the ovary

漿液粘液性腫瘍 seromucinous tumor という名称は2014年に出版されたWHO分類第4版で正式に採用されたが¹⁸⁾、この用語を巡っては現在でも混乱が生じている。WHO分類第3版(2003)年では卵巣の粘液性腫瘍は腸型 intestinal type と内頸部様 endocervical-like に二分されていたが¹⁹⁾、WHO分類第4版(2014)では粘液性腫瘍は腸型のみに限定されることになり、内頸部様粘液性腫瘍は漿液粘液性腫瘍に名称が変更されて分離された¹⁸⁾。そして、旧分類では内頸部様粘液性腫瘍は境界悪性腫瘍のみが記述されていたのに対して、新分類では境界悪性に加えて良性腫瘍(漿液粘液性嚢胞腺腫/腺線維腫 seromucinous cystadenoma/adenofibroma) と悪性腫瘍(漿液粘液性癌 seromucinous carcinoma) が明記されることになった¹⁸⁾。ここで問題となるのが漿液粘液性腫瘍の定義である。この用語はあたかも漿液粘液性腫瘍が漿液性腫瘍 serous tumor と粘液性腫瘍 mucinous tumor が混在するハイブリッド腫瘍のような印象を与えるが、典型的な漿液粘液性腫瘍は頸管腺上皮の形態を模倣する(図6)。実

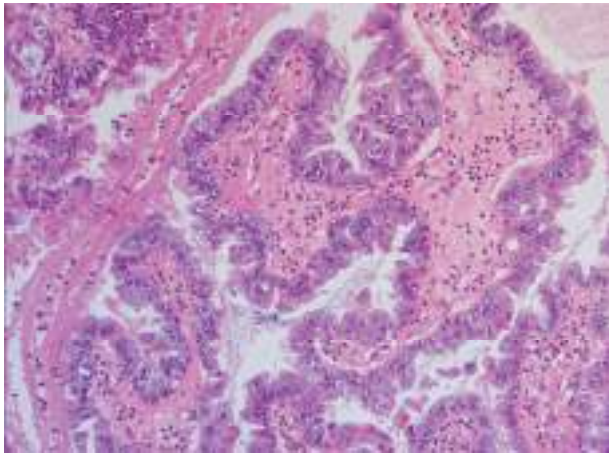


図6. 漿液粘液性境界悪性腫瘍。子宮頸部の頸管腺上皮に類似した上皮で構成され、漿液性境界悪性腫瘍に類似した広い間質を有する乳頭状増殖を示す。核は軽度～中等度の腫大、重積を示す。

際、正常の頸管腺上皮は主として粘液産生円柱細胞で構成されるが、好酸性の細胞質を有する線毛細胞が種々の割合で混在する。そのため、内頸部様という名称の方がより腫瘍の特徴を反映した名称であるといえるが、類内膜型、扁平上皮、あるいは淡明な細胞質を有する腫瘍細胞が混在することがあることから、2013年にフランスのリヨンで開催されたWHO分類第4版の編集・コンセンサス会議の段階では“混合細胞型ミューラー管境界悪性腫瘍 Müllerian tumours of mixed cell type, borderline”の名称が原案に記されていた。しかし、最終的には内頸部型、漿液型上皮のほか、明細胞、移行上皮、扁平上皮などで構成される非浸潤性の増殖性上皮性腫瘍という定義が残されたまま、名称のみが“漿液粘液性 seromucinous”に変更されて出版された。そのため、名称と定義、実際の組織像が乖離する症例が存在する結果となった。なお、漿液粘液性癌は免疫組織化学的表現型、遺伝子型などから、低異型度漿液性癌、類内膜癌、粘液性癌にいずれかに分けることが可能で、この名称の存続を疑問視する見方がある²⁰⁾。

Summary

- ① LSILはHPVの一過性感染と形態的に認識が困難な初期の腫瘍性病変が含まれる。後者はCIN1に相当するが、両者を区別することは現時点では困難である。
- ② 頸部腺癌はHPV関連、非HPV関連のものに2分されるようになり、新しい国際分類(IECC)が提唱されている。
- ③ 子宮内膜増殖症と類内膜上皮内腫瘍(EIN)は現在は同義語とされているが、本来は診断基準が異なるものである。EINの診断基準は腫瘍性の内膜増殖性病変を認識するために感度および特異度において優れている。
- ④ 現在卵巣原発とされている高異型度漿液性癌の多くが、

診断基準によっては卵管原発となる。

- ⑤ 漿液粘液性腫瘍は頸管腺型粘液上皮を模倣するものが典型的であるが、様々なMüller管上皮を模倣する成分が種々の割合で混在するため、名称についての混乱がある。

参考文献

- 1) Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1969; 105 (3): 386-93.
- 2) The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. Developed and approved at a National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, U.S.A., December 12-13, 1988. *J Reprod Med.* 1989; 34 (10): 779-85.
- 3) Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012; 136 (10): 1266-97.
- 4) Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ, et al. Squamous cell tumors and precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.* Lyon: IARC; 2014.
- 5) Wells M, Ostor AG, Crum CP, et al. Epithelial tumours. *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* Tavassoli FA, Stratton MR, editors. Lyon: IARC Press; 2003.
- 6) Kojima A, Mikami Y, Sudo T, et al. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31 (5): 664-72.
- 7) Mikami Y, Kiyokawa T, Moriya T, et al. Immunophenotypic alteration of the stromal component in minimal deviation adenocarcinoma ('adenoma malignum') and endocervical glandular hyperplasia: a study using oestrogen receptor and alpha-smooth muscle actin double immunostaining. *Histopathology.* 2005; 46 (2): 130-6.
- 8) Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. *Am J Surg Pathol.* 2018; 42 (2): 214-26.
- 9) Mazur MJ, Kurman RJ. *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings: a practical approach.* New York:

Springer-Verlag; 1995.

- 10) Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985; 56 (2): 403-12.
- 11) Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol*. 2000; 76 (3): 287-90.
- 12) Hecht JL, Ince TA, Baak JP, et al. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol*. 2005; 18 (3): 324-30.
- 13) Baak JP, Mutter GL, Robboy S, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer*. 2005; 103 (11): 2304-12.
- 14) Huang EC, Mutter GL, Crum CP, et al. Clinical outcome in diagnostically ambiguous foci of ‘gland crowding’ in the endometrium. *Mod Pathol*. 2010; 23 (11): 1486-91.
- 15) Singh N, Gilks CB, Wilkinson N, et al. Assignment of primary site in high-grade serous tubal, ovarian and peritoneal carcinoma: a proposal. *Histopathology*. 2014; 65 (2): 149-54.
- 16) Singh N, Gilks CB, Wilkinson N, et al. Assessment of a new system for primary site assignment in high-grade serous carcinoma of the fallopian tube, ovary, and peritoneum. *Histopathology*. 2015; 67 (3): 331-7.
- 17) Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014; 124 (1): 1-5.
- 18) Kobel M, Bell DA, Carcangiu ML, et al. Seromucinous tumor. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. *Who Classification of Tumors of Female Reproductive Organs*. 4 ed. Lyon: IARC; 2014. pp.38-40.
- 19) Lee KR, Tavassoli FA, Prat J, et al. Surface epithelial tumor. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. 3. Lyon: IARC; 2003. pp.117-45.
- 20) Rambau PF, McIntyre JB, Taylor J, et al. Morphologic Reproducibility, Genotyping, and Immunohistochemical Profiling Do Not Support a Category of Seromucinous Carcinoma of the Ovary. *Am J Surg Pathol*. 2017; 41 (5): 685-95.

原著

最新乳癌取扱い規約分類と他分類との関係性 ～臨床に役立つ融合乳腺病理診断を目指して～

久留米大学医学部附属医療センター 病理診断科・臨床検査室¹⁾ 久留米大学病理学講座²⁾
長崎大学大学院 移植・消化器外科 乳腺・内分泌外科³⁾ JCHO 久留米総合病院 外科⁴⁾
山口 倫¹⁾ 赤司 桃子²⁾ 森田 道³⁾
山口 美樹⁴⁾ 田中 真紀⁴⁾ 矢野 博久²⁾

【内容抄録】

2018年5月乳癌取扱い規約が改定された。一言で言うとWHO分類との整合性を意識した改定となっているが、取扱い規約のオリジナリティも残された。主な改定部分として、本邦独自の分類であった浸潤性乳管癌の「乳頭腺管癌」「充実腺管癌」「硬癌」が廃止された。「組織型」ではなく、これまでの「癌」との呼称を「タイプ(型)」へ改定した。浸潤癌胞巣の形態に基づいて“腺管形成型”、“充実型”、“硬性型”とし、混在する場合は“その他”に分類するが、各“型”は必ずしも以前の「乳頭腺管癌」「充実腺管癌」「硬癌」に一致しない。乳管内癌巣が大部分を占める場合は“乳管内成分優位の”と付記する。1mm以内の浸潤癌は微小浸潤癌に分類する。また、特殊型には新しく篩状癌が加わった。さらに扁平上皮癌、紡錘細胞癌、基質産生癌、骨・軟骨化生を伴う癌を「化生癌」にまとめた。上皮内癌は、DCISの亜型として充実—乳頭型が追加され、注釈に被胞型乳頭癌が記載されている。さらには異型上皮内病変として新たに平坦型上皮異型(FEA)、異型乳管内過形成(ADH)、異型小葉過形成(ALH)が紹介されている。

乳癌の分類にはその他、ER/PgR/HER2の発現を元にしたサブタイプ分類(ルミナル、HER2、トリプルネガティブ)があり臨床医に浸透している。加えて近年、高/低異型度による概念もある。

上記分類の関係性やこれらを融合した乳癌の見方、考え方について概説する。

Key words : breast tumor, WHO classification, subtype, general rules for clinical and pathological recording of breast cancer, gross type.

はじめに

乳癌には幾つかの分類がある。そのためしばしば混乱をも生じうるが、一側面から癌を表現することだけでなく、同一の癌を違う角度から見ることで、癌の理解を深めることができる。またそうすることによって、“この癌の悪性度ポテンシャルは中間ぐらいだ”などと推測することもできる。細胞診もこれまでの規約分類の画一的な

見方でなく、異なる見地によって、例えば「この癌細胞の異型度は低度で、血管を有したplasmacytoidな細胞だから、おそらく充実—乳頭型の癌でルミナルタイプ(ER陽性)、したがって予後は比較的良好だろう」などと推察することが可能となる。

国内では乳癌取扱い規約が改定され、2018年5月に第18版が出版された¹⁾。今回の改訂は従来とは異なり、WHO分類との整合性を意識した分類となっている²⁾。その他、乳癌の分類にはestrogen receptor(ER)/progesterone receptor(PgR)/HER2の発現を基にしたサブタイプ分類[ルミナル、HER2、トリプルネガティブ(TN)]があり臨床医に浸透している。加えて、近年high&lowの異型度による乳腺腫瘍の進展経路の概念もある。

本稿では、①新規規約分類の改定ポイントおよび他分類との関係性、②サブタイプと腫瘍形状および組織型との関係について概説する。

①乳癌の分類～新規規約分類の改定点¹⁾

主な改定点

1) 本邦独自の分類であった浸潤性乳管癌の「乳頭腺管癌」「充実腺管癌」「硬癌」が廃止された。改定

The relationships between updated general rules for clinical and pathological recording of breast cancer and the other classifications

Rin YAMAGUCHI (MD)¹⁾
Momoko AKASHI (MD)²⁾
Michi MORITA (MD)³⁾
Miki YAMAGUCHI (MD)⁴⁾
Maki TANAKA (MD)⁴⁾
Hirohisa YANO (MD)²⁾

- 1) Kurume University Medical Center, Department of Pathology and Laboratory Medicine
- 2) Kurume University School of Medicine, Department of Pathology
- 3) Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
- 4) JCHO Kurume General Hospital, Division of Surgery

によって浸潤癌胞巢の形態に基づき，“腺管形成型”，“充実型”，“硬性型”の“型（タイプ）”と表記することとなった。混在する場合は“その他”に分類する。乳管内癌巣が大部分を占める場合は，“乳管内成分優位の”と付記する。

- 2) 1 mm 以内の浸潤癌は微小浸潤癌と分類する。
- 3) 特殊型（通常と異なる形状，特徴を示す乳癌）は，90% 以上を純型，50% 以上を混合型とする。但し，篩状癌，管状癌，髓様癌は典型像を示すもののみとする。
新しく加わる組織型：篩状癌。
再分類される組織型：扁平上皮癌，紡錘細胞癌，基質産生癌，骨・軟骨化生を伴う癌³⁾。旧分離ではそれぞれを独立した組織型としていたが，新分類では「化生癌」にまとめ，下記に亜分類する。
 - (i) 扁平上皮癌
 - (ii) 間葉系分化を伴う癌：①紡錘細胞癌②骨・軟骨化生を伴う癌③基質産生癌④その他（横紋筋など）
 - (iii) 混合型 [化生癌は多種の化生成分が混在する症例が全体の半数近く存在する⁴⁾]
- 4) 上皮内癌は，DCIS の亜型として，充実—乳頭型（solid-papillary type）が追加され，注釈に被胞型乳頭癌（Encapsulated papillary carcinoma）が記載された。
- 5) 異型上皮内病変の項目を新たに設けた。以前は DCIS の項に「DCIS の診断基準を満たさないものを異型乳管内過形成（ADH）と呼ぶこともある」との表現のみであったが³⁾，平坦型上皮異型（Flat epithelial atypia），異型乳管内過形成（Atypical ductal hyperplasia），異型小葉過形成（Atypical lobular hyperplasia）が紹介され，「浸潤性乳癌のリスク病変，前駆病変としての意義が議論の対象である」とある。ただし，診断基準など定義の記載はない。

注意点

1) “腺管形成型”，“充実型”，“硬性型”は，「組織型」ではなく，これまでの「癌」との呼称を「タイプ（型）」へ改定したものである。病理と臨床の解説には規約委員らが，臨床との議論で不要とコンセンサスが得られれば，評価を行わなくても良いと言及している⁵⁾。

2) “腺管形成型”，“充実型”，“硬性型”は，「乳頭腺管癌」「充実腺管癌」「硬癌」をイメージしたものであるが，単純にそれぞれが置き換わるものではない。

特に“腺管形成型”はあくまで浸潤部が腺腔形成を呈するか否かで判断する。これまで上皮内癌が浸潤部周囲に多く見られる場合，浸潤部の形状に関わらず乳頭腺管癌と診断されていた。今回の改定により，浸潤部が少量の場合でも浸潤部を“腺管形成型”，“充実型”，“硬性型”と診断し，乳管内癌が多数存在すれば“乳管内癌優位の”と

付記することとなった。

3) 上述のごとく，特殊型は90% 以上を純型，50% 以上を混合型とすることが前提だが，篩状癌，管状癌，髓様癌は例外で，典型像を示すもののみとする。

私見ではあるが，今回の改定は次回改定までの過渡期であると考えている。世界基準の WHO 分類を意識した改定であり，一定の価値があると思われる。浸潤性乳癌を3亜型に分ける分類は，日本独自のものではあるが，画像診断との一致という点で大きな役割を果たしてきた。これは，臨床の現場において腫瘍をイメージする上で役立つて来た経緯があるが，今回の改定によってそのイメージはかなりのずれが予想される。画像において鋸歯状の形状を有する癌は，いわゆる“硬癌”に相当するが，腺腔形成に乏しい小胞巣状，索状増殖を示す“硬癌”だけでなく，腺腔形成が豊富な“硬癌”も多く存在する。また，腺腔形成が豊富な篩状癌や管状癌は，主にスキラパターンを呈する。つまり，腺腔形成を有するか否か（分化度）は腫瘍の外形形状とは必ずしも一致しない。また，線維成分を伴う，いわゆる硬癌は悪性度が高いという通説も，実は大部分が ER 高発現のルミナルタイプ（後述）であり，全く相反することが明らかになっている^{6, 7)}。今回の改定分類が，画像所見と合わず，予後やサブタイプも反映しない分類であれば，そもそも本邦独自の組織学的分類が何のためなのかを考える必要がある。乳癌ではサブタイプの概念が臨床医に浸透しており，生物学的特性を兼ね合わせた分類が今後必要になるのではないかと。より臨床に役立つ分類であるために画像との整合性を保つ分類であるべきか，予後や腫瘍悪性度を兼ね合わせた分類であるべきか，あくまで組織像（腺腔形成など）にこだわった分類であるべきか，今後，議論を重ねていく必要がある。

②サブタイプと腫瘍形状および組織型との関係

乳癌の分類には取扱い規約や WHO 分類などの組織学分類の他，“サブタイプ”分類がある。これは，2000年頃，Perou らが網羅的遺伝子解析法によって浸潤性乳癌は ER 陽性，ER 陰性群に大別され，前者は主に luminal A, B, 後者は主に HER2過剰発現群，balsa-like 群に分かれることを報告した^{8, 9)}。それらの群は予後が異なることが明らかにされ，intrinsic subtype と呼ばれる。さらに ER/PgR/HER2 の発現を基にした臨床サブタイプ分類（ルミナル，HER2，TN）は，intrinsic subtype を代替し，治療に直結していることから臨床医に浸透している¹⁰⁾。ルミナルはホルモン治療が主で，HER2陽性は抗 HER2療法，TN は化学療法が中心となる。

さらに近年，乳癌は主に terminal ductal lobular unit から低異型度，高異型度の二つの経路 pathway に分かれ，低異型度の上皮内病変が低異型度の浸潤性乳癌，高異型度の上皮内病変が高異型度の浸潤性乳癌に進展するとい

う進展モデルが提唱されている¹¹⁾。低異型度経路は主にルミナル、高異型度経路は主にHER2、TNに相当する。

我々は旧取扱い分類の浸潤癌を腫瘍胞巣、形態から3つの亜型に分けるという概念を継承し、肝臓に倣った肉眼分類を提唱している^{12, 13)}。これは本邦の規約が非特殊型浸潤性乳癌のみを型分類するという考えに対し、特殊型も含め全ての浸潤癌に対し用いるものであり、さらに生物学的特性をも反映する。乳頭腺管癌の一部をモチーフにした面疱型はHER2、充実腺管癌の一部を想定する充実・リング型はTN、狭義の硬癌を想定する鋸歯状型はルミナルに相当する¹²⁾。上述のごとく、典型的な鋸歯状型を呈する乳癌は悪性度の高いTNではなく、比較的前後の良いルミナルである。

細胞像にもこれらの概念は反映しており、腺腔形成を有する比較的低異型度な癌細胞はルミナル、異型高度な細胞が壊死物やリンパ球を背景に見られる場合はHER2/TNである。

終わりに

乳癌分類は臨床に役立つ分類が求められている。これらの関係を理解し、幾つもの分類を融合した、新たな分類を探索していく必要がある。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

In Japan, the general rules for clinical and pathological recording of breast cancer (KIYAKU) were updated in May 2018. In a word, it was revised to be consistent with the WHO classification of Tumours of the breast. However, the KIYAKU original was also left. The main revisions regarding the subclassification for invasive ductal carcinomas, which are “papillotubular carcinoma”, “solid-tubular carcinoma” and “scirrhous carcinoma” were left out. The new revision took “carcinoma”, and renamed it “type”. They were classified into “tubule forming type”, “solid type” and “scirrhous type”. When they are seen as mixed findings, it should be classified into “other type”. When the intraductal carcinoma components are predominant, we should add “with a predominant intraductal component”. In special types, cribriform carcinoma was added. Furthermore, squamous cell carcinoma, spindle cell carcinoma, matrix-producing carcinoma and carcinoma with osseous/cartilaginous differentiation were re-classified and put into one category as “metaplastic carcinoma”. Concerning in situ carcinoma, solid-papillary type was added and encapsulated papillary carcinoma was noted. Invasion less than or equal to 1mm should be diagnosed as microinvasive carcinoma. Moreover, atypical lesions were added to this new version such as flat

epithelial atypia, atypical ductal hyperplasia, and atypical lobular hyperplasia.

There are other classifications of breast cancer such as “subtype” (luminal, HER2 and triple negative) classifications based on ER/PR/HER2 expressions and the classifications disseminated to the clinicians. In addition, the conceptions of the high & low-grade pathway molecular progression has been reported.

In this paper, we explain the relationships of those classifications and integrate our own the points of view and ideas in breast carcinoma.

参考文献

- 1) 日本乳癌学会, 編. 臨床・病理 乳癌取扱い規約第18版. 第二部 病理編. 金原出版, 東京 2018.
- 2) In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al (eds). WHO classification of tumours of the Breast 4th ed. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press, 2012.
- 3) 日本乳癌学会, 編. 臨床・病理 乳癌取扱い規約第17版. 第二部 病理編. 金原出版, 東京 2012.
- 4) Yamaguchi R, Horii R, Maeda I, et al. Clinicopathologic study of 53 metaplastic breast carcinomas: their elements and prognostic implications. *Hum Pathol.* 2010; 41: 679-685.
- 5) 特集 乳癌 I - 改訂乳癌取扱い規約分類の考え方 堀井理絵, 津田均特集編集. *病理と臨床* 2018; 36: 851-902.
- 6) Tamaki K, Ishida T, Miyashita M, et al. Correlation between mammographic findings and corresponding histopathology: potential predictors for biological characteristics of breast diseases. *Cancer Sci* 2011; 102: 2179-2185.
- 7) Tamaki K, Ishida T, Miyashita M, et al., Multidetector row helical computed tomography for invasive ductal carcinoma of the breast: correlation between radiological findings and the corresponding biological characteristics of patients. *Cancer Sci* 2012; 103: 67-72.
- 8) Perou CM, Sørli T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752.
- 9) Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 10869-10874.
- 10) Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast

- Cancer 2017. Ann Oncol 2017; 28: 1700-1712.
- 11) Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, et al. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. Histopathology. 2010; 57: 171-192.
 - 12) 山口倫, 森田道, 田中眞紀. 病理・腫瘍形態（肉眼型）から考えるサブタイプ別画像所見. 乳癌の臨床 2018; 33: 41-45.
 - 13) 山口倫. 乳癌サブタイプと乳癌病理. アトムス社, 東京 2019.

原著

乳腺細胞診の典型例・稀少例に隠されたピットフォール

北九州市保健福祉局保健衛生部保健予防課

阿部 英二

【内容抄録】

乳腺腫瘍は組織型が多く存在し、それに応じて細胞像も多種多様な形で出現するために、腫瘍の組織学的な特徴をよく理解したうえで細胞診断を行う必要がある。乳腺細胞診を診断する場合は、得られた材料から組織像をイメージしながら細胞の観察を行っていくことが重要であるが、細胞出現様式や個々の細胞所見によっては隠されたピットフォールが存在するために、観察すべき所見を把握しておくことで過剰診断や過小診断を防ぐことが可能となる。

今回、乳腺細胞診の中でも過剰診断されやすいとされている、線維腺腫（特に乳腺症型線維腺腫）、腺筋上皮腫、乳管腺腫について、それぞれに隠されたピットフォールについて考えていきたい。

Key words : breast, fine needle aspiration cytology, fibroadenoma (masopathic type), adenomyoepithelioma, ductal adenoma

はじめに

画像診断技術の進歩、そして乳癌の治療方針決定のために、乳腺細胞診は主病変近傍に存在する微小な腫瘍あるいは微細な乳腺の変化から細胞を採取する例が増えている。そしてこれらの病変から得られる細胞は、時として異型に乏しい場合があり、個々の細胞所見のみでの診断は過剰診断あるいは過小診断の可能性が十分にある。乳腺細胞診で重要なことは、腫瘍の特徴をよく理解したうえで、得られた材料から如何に組織像をイメージし、細胞の観察を行っていくかである。

組織像をイメージするポイントとしては、背景に出現する細胞（孤立散在性細胞、間質細胞）や物質（粘液、壊死物質等）は、間質の状態や乳管内部の状態を意味しており、筋上皮細胞の有無は、良悪性の鑑別に、局在性は腺管状構造なのか乳頭状の構造なのか判断するうえで重要な所見となる。また細胞出現様式（腺管状、乳頭状、充実状、篩状、くさび状、線状などの各構造）は病変の増殖形態が表現されており、これら各々の所見を詳細に観察していき、総合的に判断することで良悪性の鑑別や組織型の推定を行うことができる。一方でこれらの所見を観察する際には、それぞれに隠されたピットフォールが存在するため、個々の細胞の観察に必要なポイントとその注意点を把握しておくことで過剰診断や過小診断を防ぐことが可能となる。

「乳腺穿刺吸引細胞診の精度に関するワーキンググループ

Pitfalls hidden in rare cases, a typical example of breast cytology

Eiji ABE (CT, IAC)

Kitakyushu City Public Health and Disease Prevention Division

（2010～2013）」がまとめた結果では、乳腺細胞診の中で過剰診断の原因となる細胞所見として、二相性不明瞭集塊の出現や結合性の低下、乳頭状集塊、異型アポクリン化生細胞の出現、構造異型、壊死背景、ICLを多数認める例などがあり、組織型では乳管内乳頭腫、線維腺腫、乳腺症、腺筋上皮腫、乳管腺腫等であった。

そこで今回は、線維腺腫（特に乳腺症型線維腺腫）、腺筋上皮腫、乳管腺腫について、それぞれに隠されたピットフォールについて考えていきたい。

I. 典型例

1. 線維腺腫 (Fibroadenoma, mastopathic type)

病理組織学的には、乳管上皮成分と間質結合成分の両者がともに増生する混合腫瘍であるため、採取される細胞も同様な像を呈する。典型的な線維腺腫の細胞像は、背景には多数の裸核状間質細胞が認められ、シート状や樹枝状の乳管上皮細胞集塊が出現する。上皮は細胞異型に乏しく均質であり、集塊内には、核濃縮した筋上皮細胞の存在を伺うことができる。しかしながら、悪性病変との鑑別が必要となる線維腺腫があり、その一つが乳腺症型の線維腺腫である。細胞像としては、一般的な線維腺腫の細胞像に加え、乳腺症に出現する細胞集塊（乳頭重積状・篩状・腺管状・充実重積状・線状・くさび状等）が認められる。その中でも増生の強い細胞集塊を認めた場合は悪性病変との鑑別が必要になるために、それぞれ細胞出現様式に応じた詳細な細胞の観察が必要となる。

観察のポイント

(1) 篩状構造

篩状構造は悪性を示唆する重要な所見であることから

集塊を観察する場合、その構造が真の篩か偽りの篩かを観察していかなければならない。真の篩とは、大きさや形がほぼ一定で正円形である。また、上皮細胞は腔に向かっての極性を認める。しかしながら乳腺症型線維腺腫でみる篩状集塊は篩の大きさや形が一定ではなく、上皮細胞は腔に向かっての極性を認めない。また詳細に観察を行うと、核濃縮した筋上皮細胞も観察されることで、増殖の過程にできた偽りの篩と考えられる（写真1, 2）。

(2) 腺管状構造

腺管状構造は、腺管を構成するすべての良悪性病変に観察されるが悪性では特に乳頭腺管癌や広義の硬癌、管状癌で観察される細胞集塊である。この集塊を観察する場合は、集塊辺縁に存在する筋上皮細胞の有無や核所見が重要となる（写真3）。

(3) 線状構造

病理組織学的に硬癌や浸潤性小葉癌に見られる線状から索状の構造で浸潤性に由来する。この細胞出現様式を観察する場合は、細胞質の厚さや核長軸の方向性、筋上皮細胞の有無が重要な所見となる。硬癌の場合は、細胞質は厚く集塊辺縁は直線的である。また核の長軸は細胞集塊の流れとは直行した方向で認められる。また小葉癌の場合は、数珠状配列の細胞集塊で、核は繊細なクロマチンで核型不整が目立つ。両者ともに筋上皮細胞を認めることはない。しかしながら良性の場合は、細胞質は薄く、核異型に乏しく、核の長軸は集塊の流れに沿った方向で認められる。また時として筋上皮細胞も観察される場合もある（写真4）。

(4) 細胞質内小腺腔 (intracytoplasmic lumina: ICL)

細胞質内に観察される円形の構造物で小腺腔の分泌物の有無により、I型（分泌物有り）とII型（分泌物無し）に分類され、硬癌や小葉癌に多く認められる。

しかしながら、良性病変で認められることがあることから、ICLを認めることが理由で悪性と判定することには躊躇しなければならない（写真5）。

II. 希少例

1. 腺筋上皮腫 (Adenomyo epithelioma)

境界明瞭な多結節性の腫瘍で、乳管上皮細胞と筋上皮細胞の両者が同時に増殖を来す比較的稀な上皮性腫瘍である。細胞像は、細胞採取量は豊富で、裸核状間質細胞や間質組織片、細胞質を保持した孤立散在性細胞などを背景に、乳頭重積状構造や充実重積状構造、腺管状構造や間質結合織に絡んだ乳管上皮細胞集塊など様々な細胞出現様式を示す細胞集塊が観察される（写真6）。鑑別すべき病変として良性では乳管内乳頭腫、悪性では広義の硬癌等が挙げられる。

本組織型を推定するためには、出現細胞が乳管上皮細

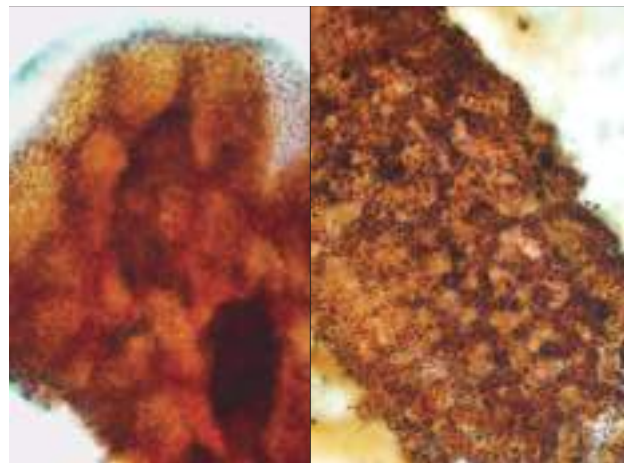


写真1右：乳腺症型線維腺腫 (Pap 染色 対物10倍)
写真1左：非浸潤性乳管癌 (Pap 染色 対物10倍)

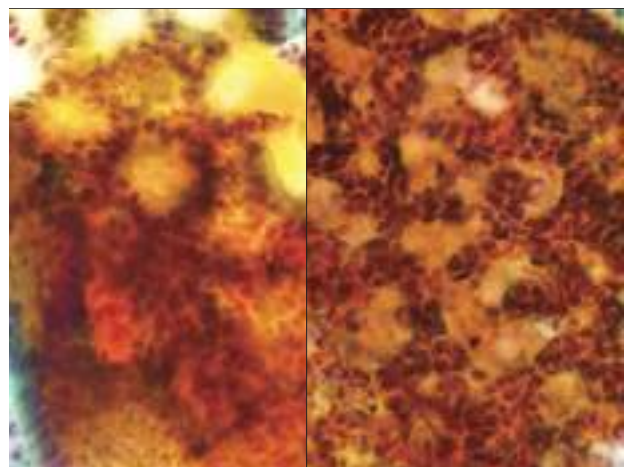


写真2右：乳腺症型線維腺腫 (Pap 染色 対物40倍)
写真2左：非浸潤性乳管癌 (Pap 染色 対物40倍)

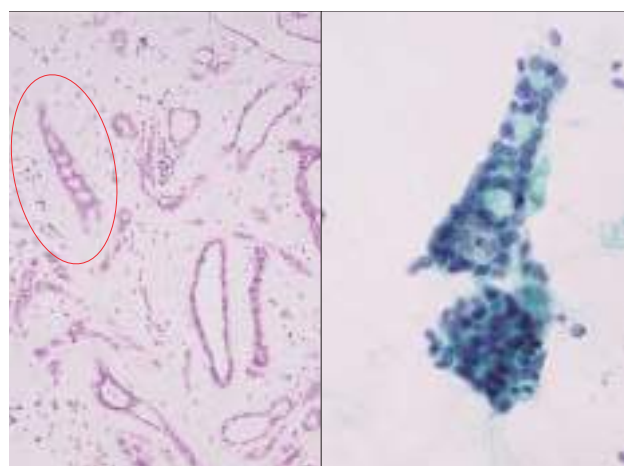


写真3右：乳腺症型線維腺腫 (Pap 染色 対物40倍)
写真3左：乳腺症型線維腺腫の組織像 (HE 染色 対物20倍)

胞と筋上皮細胞の2種類の細胞成分で構成されていることを認識する必要がある。また、多形形で豊富な細胞質を有し、核内空胞を持つ中枢型筋上皮細胞が観察された場合は本病変を推定することが可能となる（写真7）。

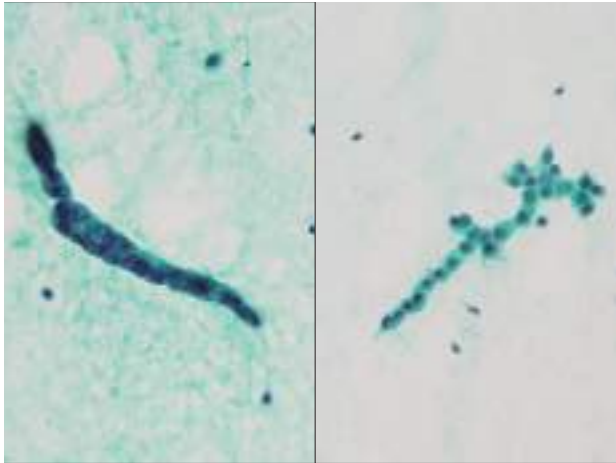


写真4右：乳腺症型線維腺腫（Pap染色 対物40倍）
写真4左：硬癌（Pap染色 対物40倍）

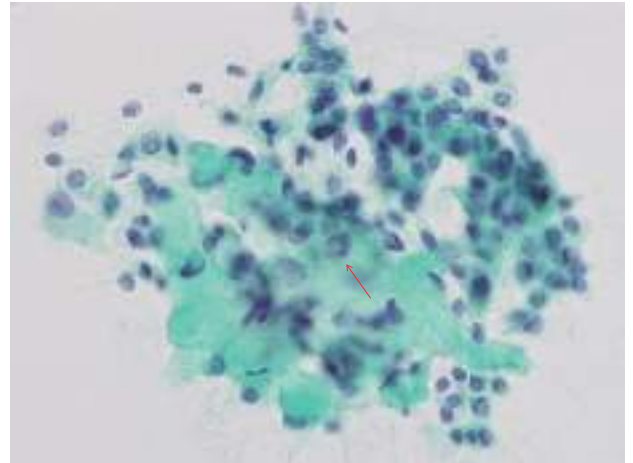


写真7：腫瘍性筋上皮細胞の核内空胞（Pap染色 対物40倍）

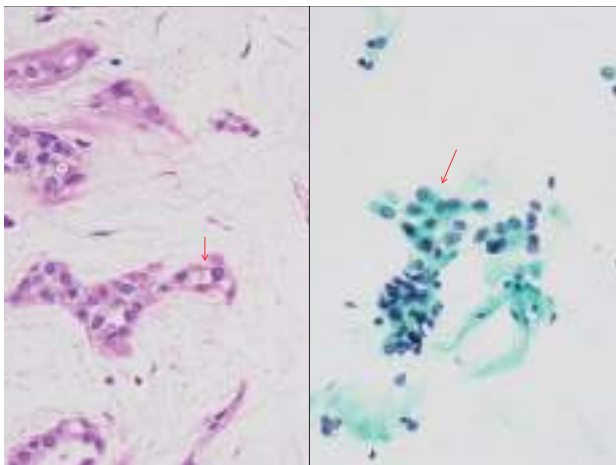


写真5右：乳腺症型線維腺腫（Pap染色 対物40倍）
写真5左：乳腺症型線維腺腫（HE染色 対物40倍）

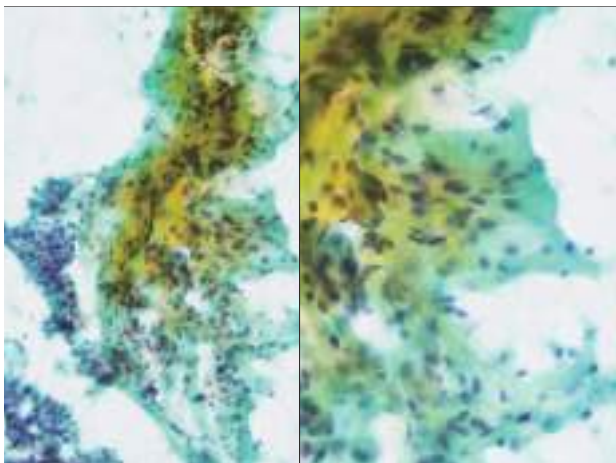


写真6左：腺筋上皮腫の細胞像（Pap染色 対物20倍）
写真6右：腫瘍性筋上皮細胞の細胞像（Pap染色 対物40倍）

鑑別すべき病変と観察のポイント

ここで注意すべきことは、背景には細胞質を保持した孤立散在性細胞が散見されることや細胞集塊内に常見される核濃縮した筋上皮細胞を認めないことであり、その

ために過剰診断をする可能性がある。

(1) 乳管内乳頭腫

弱拡大像にて間質結合織を伴って乳管上皮細胞の出現を認める場合には乳管内乳頭腫を疑うが、乳管内乳頭腫の場合、細胞集塊内部に間質結合織が介在し、乳頭状配列を示す乳管上皮細胞の存在が伺える場合は、本病変を考える。しかしながら腺筋上皮腫の場合は、間質結合織と乳管上皮細胞の間に境界不明瞭で豊富な細胞質を有する筋上皮細胞の存在が認められる。また乳管上皮細胞は腺管状の構造を示すことに注意する必要がある。

(2) 硬癌（広義）

背景に細胞質を保持した孤立散在性細胞の出現や基底膜様物質を間質組織片と捉え、それらに絡んで乳管上皮細胞が増生している所見を浸潤像と考え、腺管状構造の細胞集塊が認められた場合、広義の硬癌と過剰診断をする可能性がある。硬癌に出現する間質組織片は一般的にライトグリーンに濃染する傾向がある。また乳管上皮細胞の所見でも核の大小不同や核型不整等、悪性所見を有する。弱拡大像は、悪性（広義の硬癌）に類似した像に見えるため注意が必要となる。中～強拡大で細胞集塊や個々の細胞の観察が重要である。

2. 乳管腺腫（Ductal adenoma）

種々の大きさの腺管が混在して増殖する充実性の腫瘍で、孤立性あるいは多発性の結節を形成する。腺筋上皮腫に類似した紡錘形筋上皮細胞の増殖を認める場合がある。高頻度に間質の繊維化・硝子様変化をきたし、偽浸潤像を呈する場合は癌との鑑別を要するが、筋上皮細胞との二相性は保たれている。

本病変が細胞診で過剰診断の原因となる細胞所見として、症例によっては通常乳腺症等で見られるアポクリン細胞よりも核異型の強い異型アポクリン化生細胞の出現を認めることがあるために、アポクリン癌と診断する可

能性がある病変である（写真8）。

鑑別すべき病変と観察のポイント

本病変はアポクリン変化を伴う大型異型細胞の出現が見られ、それらの細胞は核濃染性、核大小不同性、不規則重積性を持つ異型細胞で、これらの細胞所見はアポクリン癌の所見に一致する。また異型アポクリン化生細胞と乳管上皮細胞がそれぞれに出現する場合は、アポクリン癌や非浸潤性乳管癌との鑑別が必要となる。鑑別ポイントとして乳管腺腫の場合、背景に紡錘形細胞や裸核細胞の出現が見られることや、同じ細胞集塊内に正常乳管上皮細胞から異型アポクリン化生細胞への移行像が認められた場合は乳管腺腫の診断は可能である（写真9）。また壊死物質の存在は良悪性を判断する上で非常に重要な所見となる。

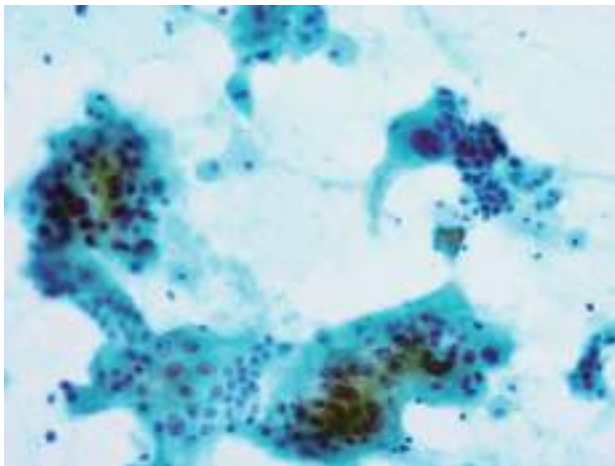


写真8：乳管腺腫（Pap染色 対物20倍）

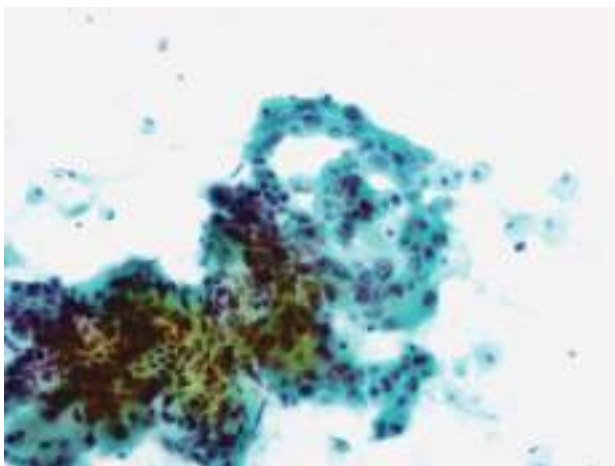


写真9：乳管腺腫（移行像）（Pap染色 対物20倍）

まとめ

乳腺細胞診で常に意識しておかなければならないことは、“過剰診断は避けなければならない”ということである。

乳腺の腫瘍は同じ組織型であっても症例毎に組織像は様々であるため、細胞診判定で“針生検”を依頼した場合は、組織診断のみを確認するのではなく、得られた組織標本と細胞診標本を照らし合わせながら、どの部分から得られた像なのかを確認することが重要であり、その積み重ねが精度の向上に繋がると考える。

参考文献

- 阿部英二. 線維腺腫—乳腺症型線維腺腫を中心に—, 日本臨床細胞学会雑誌, 2003; 42(2): 144-148.
 日本臨床細胞学会. 細胞診ガイドライン2, 乳腺・皮膚・軟部骨, 2015; 39-48.

原著

改訂乳癌取扱い規約
～新たに記載された低悪性度病変の細胞像と臨床的対応～

社会医療法人博愛会相良病院病理診断科¹⁾ 同臨床検査科²⁾

大井 恭代¹⁾ 永尾 聡子²⁾ 皆倉 愛美²⁾ 富田 暢子²⁾ 前田ゆかり²⁾

【内容抄録】

乳癌取り扱い規約が改訂され、画像診断の発達により遭遇する機会の増えた早期病変、境界病変に関する記載が追加された。異型上皮内病変、充実一乳頭型非浸潤性乳管癌、被包型乳頭癌が相当し、これら低悪性度病変の細胞像はいずれも単調な小型円形核を有する腫瘍細胞が多数出現することが特徴である。細胞異型のみで直ちに悪性を疑うことは困難であるが、出現細胞の単調さに気づくことで、むしろ細胞診断は可能である。これらの病変は一連の低悪性度病変群と考えられており、進行も緩やかである。今後、臨床的取扱いが通常の癌と異なる可能性があり、的確な診断が望まれる。

Key words : breast, low nuclear grade, atypical intraepithelial lesion, ductal carcinoma in situ

はじめに

2018年、日本乳癌学会による乳癌取扱い規約が改訂された。乳腺腫瘍の組織学的分類も大幅に改訂されたが、改訂のコンセプトは、①国際的コミュニティ(主にWHO分類)への読み替えと②新たに遭遇することの増えた疾患の追加および記載の更新である。ここでは、後者に相当する、いわゆる境界病変や低悪性度の非浸潤癌を取り上げる。乳腺細胞診は乳腺診療において良性病変の確認や良悪鑑別困難な腫瘍性病変に対するスクリーニング目的に用いられることが多い。そのため、早期悪性病変、境界病変に遭遇する機会が増えており、これら低悪性度病変について知識を更新しておくことが乳腺細胞診の運用上、重要と考えられる。今回、ここで取り上げた項目は異型上皮内病変、充実一乳頭型非浸潤性乳管癌、被包型乳頭癌、低異型度非浸潤性乳管癌である。

異型上皮内病変 atypical intraepithelial lesion

「癌の基準は満たさないが、上皮に異型を伴う病変」として、良性腫瘍と悪性腫瘍の間に記載された¹⁾。平坦型

上皮異型、異型乳管過形成、異型小葉過形成が相当し、いずれも浸潤性乳癌発生のリスク病変や前癌病変としての意義が議論されている病変である。ここでは、細胞診検体で遭遇する可能性の低い、異型乳管過形成と異型小葉過形成は概念のみ解説する。

A. 平坦型上皮異型 (flat epithelial atypia; FEA)

終末乳管小葉単位 (terminal duct lobular unit; TDLU) に起こる変化であり、低悪性度の非浸潤性乳管癌類似の異型細胞が単層あるいは数層に平坦に増生している状態を指す²⁾。異型乳管過形成や低悪性度非浸潤性乳管癌、管状癌、小葉性腫瘍(非浸潤性小葉癌や異型小葉過形成)を合併することがあり、低異型度浸潤癌の前駆病変としてとらえられている³⁾。浸潤癌のリスクは、それぞれ合併する異型病変によるとされている。

組織像：TDLUは拡張し、淡好酸性の分泌物が内腔にみられる(図1a)。しばしば石灰化を伴う。拡張したTDLUをliningする上皮は立方状あるいは円柱状で、N/C比は高い。核は小型で類円形から楕円形で、軽度の核不整が見られるものの単調である。クロマチンは微細顆粒状、核小体は時に明瞭化し、核分裂像が見られることはまれである。核は基底膜に対して極性を示すことなく不規則に配列し、腺腔面にはしばしば断頭分泌像がみられる。筋上皮細胞は通常減少する。

細胞像：拡張したTDLUから採取されたと考えられるシート状の集塊が主体を占める(図1b)。核に緊満感のある円形核を有する単調な腺上皮細胞から構成されており、筋上皮細胞は目立たない。柵状配列がみられることもある。低異型度非浸潤性乳管癌と同様の細胞所見であるが、構造異型がみられない点が鑑別ポイントとなる。構造異

Cytological diagnosis and clinical management of low grade malignant lesions in “General Rules for Clinical and Pathological Recording of Breast Cancer 18th edition”

Yasuyo OHI (M.D)¹⁾

Satoko NAGAO (C.T., I.A.C)²⁾

Manami KAIKURA (C.T., I.A.C)²⁾

Youko TOMITA (C.T.)²⁾

Yukari MAEDA (C.T., I.A.C)²⁾

1) Department of pathology, Hakuaiikai Sagara Hospital

2) Department of laboratory, Hakuaiikai Sagara Hospital

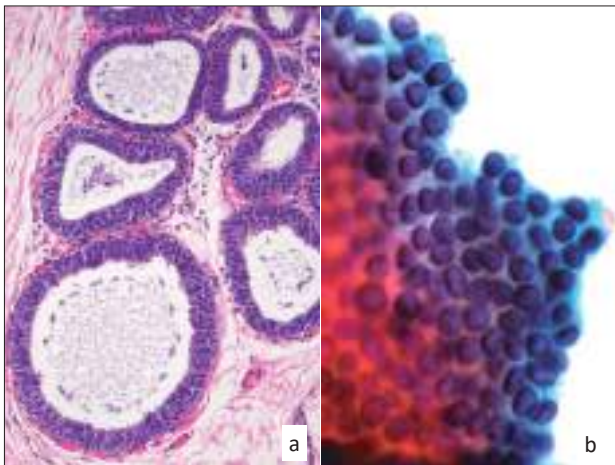


図1 平坦型上皮異型

- a: 組織像 拡張した TDLU (terminal duct lobular unit) を軽度核異型を示す異型細胞が lining する。(HE 染色, 10倍)
 b: 細胞像 緊満感のある円形核を有する単調な上皮細胞がシート状に出現している。筋上皮細胞はみられない。(Pap 染色, 100倍)

型が見られた場合には低異型度非浸潤性乳管癌の可能性を考える。

臨床的対応: 画像所見で悪性を疑う所見が見られた場合に限り、次のステップ(針生検や切除生検)を考慮する。悪性病変が合併したとしても、低悪性度であることから、過剰な検査・治療は避けることが望ましい。

B. 異型乳管過形成 (atypical ductal hyperplasia; ADH)

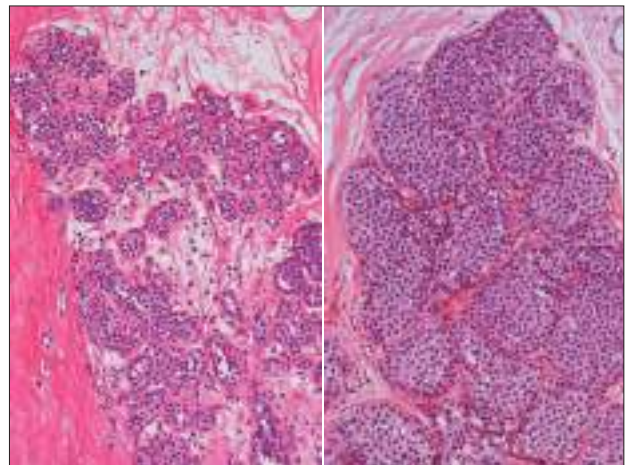
Terminal duct-lobular unit (TDLU) 内に低異型度の非浸潤性乳管癌と同様の単調な低異型度異型上皮が増生しているもののうち、質的あるいは量的に癌の基準を満たさないものを指す。乳癌になるリスクは 3.0~5.0 倍と報告されている⁴⁾。

低異型度非浸潤性乳管癌類似の単調な小型円形核を有する異型細胞が篩状構造や低乳頭状構造を取りながら増生する。低異型度非浸潤性乳管癌との区別は、細胞学的特徴が質的に不十分であるか、完全な非浸潤性乳管癌の特徴を示す病変の広がりがあったとしても、その大きさが 2 mm を超えない、あるいは 2 個以上の乳管ではないこととされている。

C. 異型小葉過形成 (atypical lobular hyperplasia; ALH)

単独で画像所見や肉眼所見に影響を及ぼすほどの大きさではなく、生検検体などでたまたま発見される。接着性の乏しい、非浸潤性小葉癌と同様の小型の均一な腫瘍細胞が小葉内を充満するように増生するが、小葉の拡張が不十分で、既存の管腔や乳管上皮が遺残している。乳癌のリスクは低く、特別な management の必要はない。

異型小葉過形成(図2a)と非浸潤性小葉癌(図2b)の両者を合わせて Lobular neoplasia (LN) と呼ぶこともある。いずれも小型で接着性の乏しい均一な異型細胞が充



- 図2a 異型小葉過形成 接着性の乏しい単調な小型異型細胞が小葉内に増生しているが、小葉全体をうめるほどではない。(HE 染色 20倍)
 図2b 非浸潤性小葉癌 同じく接着性の乏しい単調な小型異型細胞が小葉内を充満するように充実性に増生している。(HE 染色 20倍)

実性に増殖する一連の腫瘍性病変であり、純粹に形態学的小葉内進展の程度・量のみで区別される⁵⁾。

充実一乳頭型非浸潤性乳管癌 (Ductal carcinoma in situ, solid-papillary type)

非浸潤性乳管癌は様々なタイプの腫瘍の集まりであり、適切に診断・治療を行うためには適切な分類が必要である。取扱い規約18版では、組織構築により亜型分類を行っており、あらたに充実一乳頭型の記載が追加された。WHO 分類第 4 版で独立した組織型として初めて記載された組織型のうち⁶⁾、非浸潤癌をさす。臨床的には血性乳頭分泌の症状を有することが多い。

組織像: 拡張した乳管内に繊細な線維血管性間質を伴って充実性に増生する(図3a)。腫瘍細胞は好酸性顆粒状の細胞質を有し、しばしば神経内分泌分化を示す⁷⁾。繊細な血管周囲に腫瘍細胞が偽ロゼット状に配列する像は特徴的である(図4)。時に腫瘍細胞が紡錘形になり、流れるような配列を示すことがあり、乳管過形成との鑑別が問題となることがあるが、高分子サイトケラチンや神経内分泌マーカーによる免疫組織化学的検索が鑑別に有用である。粘液産生を伴うことも多い。浸潤・非浸潤の判断が困難な場合もあるが、ジグソーパズル様の不規則な充実性胞巣を形成する場合には浸潤ととらえる傾向にある。

細胞像: ループ状裸血管とともに多数の単調な細胞が充実性あるいは散在性に出現する(図3b)。腫瘍細胞は顆粒状の細胞質と、偏在する小型円形核が特徴的であり(図5)、しばしば形質細胞様と表現される。出血性背景を示す事も多い⁸⁾。粘液を伴っていると、本組織型をより疑うことができる。

臨床的対応: 数珠状に乳管内を拡がっていることがあ

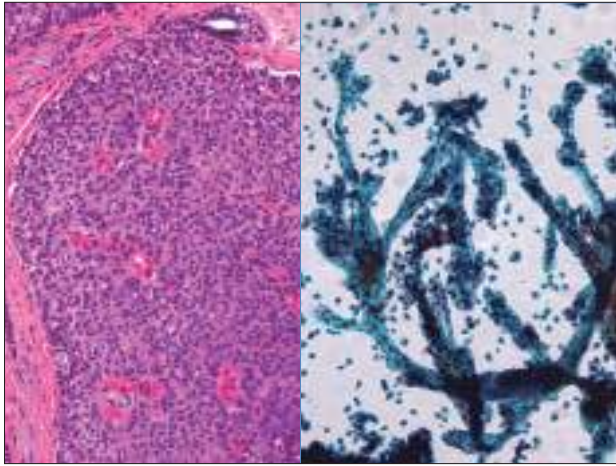


図3 充実一乳頭型非浸潤性乳管癌
 a: 組織像 拡張した乳管内に繊細な線維血管性の芯を伴って単調な腫瘍細胞が密に増生している。(HE 染色, 20倍)
 b: 細胞像 ループ状裸血管とともに単調な上皮細胞が孤立性に見られる。(Pap 染色, 20倍)

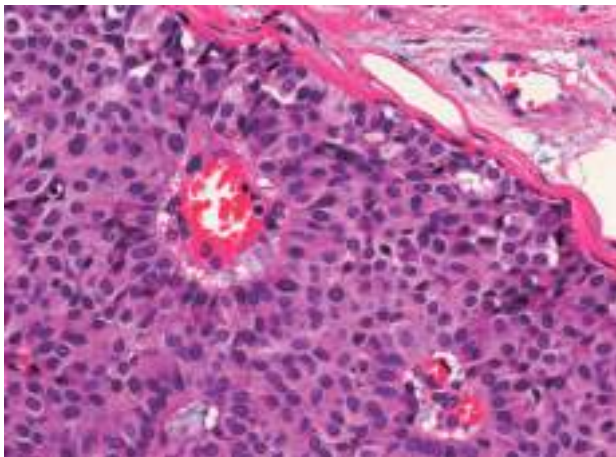


図4 充実一乳頭型非浸潤性乳管癌 組織像: 腫瘍細胞は好酸性顆粒状細胞質を有し, 血管周囲にロゼット状に配列する。少量の粘液も見られる。(HE 染色, 40倍)

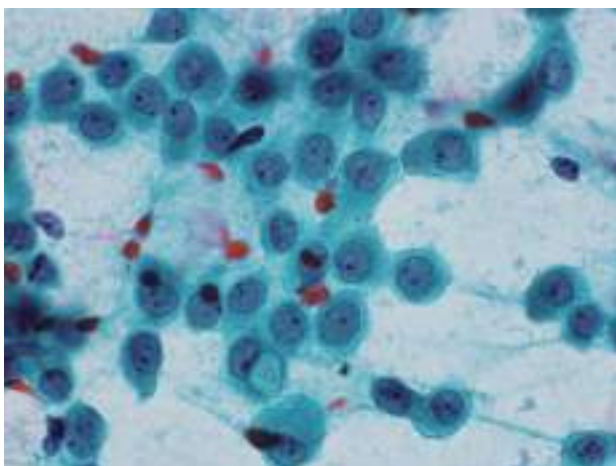


図5 充実一乳頭型非浸潤性乳管癌 細胞像: 腫瘍細胞は偏在する小型円形核を有する。細胞質内小腺腔を有する細胞も見られる。(Pap 染色, 100倍)

り, 切除範囲決定の際に注意が必要である。

被包型乳頭癌 (Encapsulated papillary carcinoma)

前述の充実一乳頭型非浸潤性乳管癌同様, WHO 分類第4版で新たに収載された組織型である。乳頭状構造をとりながら乳管壁を思わせる線維性被膜を伴っている。圧排性の増殖を示す浸潤癌の可能性も示唆されているが^{9,10)}, 現時点では線維性被膜内にとどまっている限り, 非浸潤癌として扱う。

組織像: 厚い被膜様の線維性結合織により被われており, 繊細な線維血管性の間質を伴って, 低異型度もしくは中等度異型度の腫瘍細胞が乳頭状構造をとりながら密に増生する(図6, 図7a)。乳頭状部および辺縁部いずれにも筋上皮細胞は見られない⁹⁾。通常型の浸潤癌を伴う場合は浸潤癌に分類する。

細胞像: 軽度の核不整を示す小型核を有する単調な円

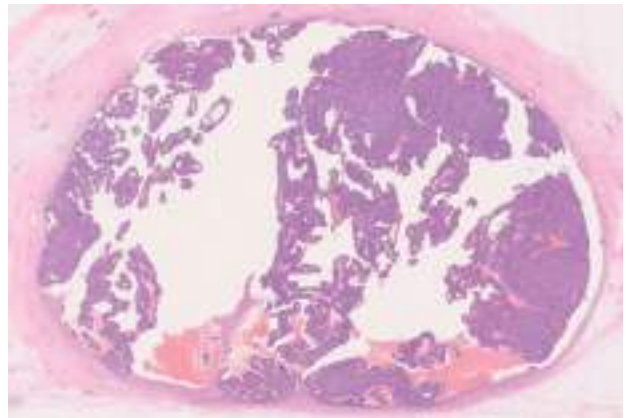


図6 被包型乳頭癌 組織像: 線維血管性結合織により囲まれた乳頭状病変がみられる。(HE 染色, ルーベ像)

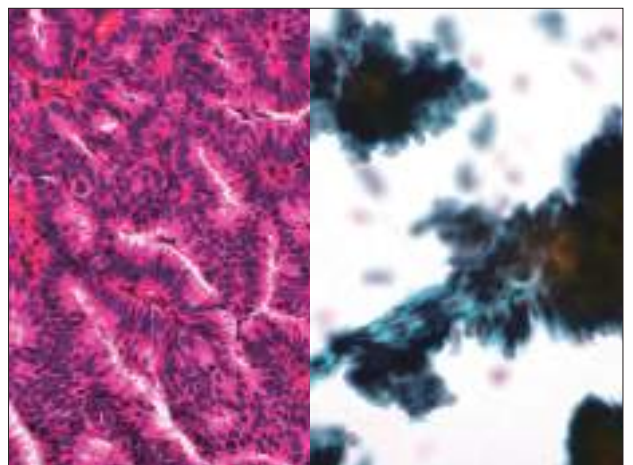


図7 被包型乳頭癌
 a: 組織像 繊細な線維血管性の間質を伴って腫瘍細胞が乳頭状に増生している。筋上皮細胞は見られない。(HE 染色, 40倍)
 b: 細胞像 乳頭状の集塊。筋上皮細胞は確認しえない。(Pap 染色, 40倍)

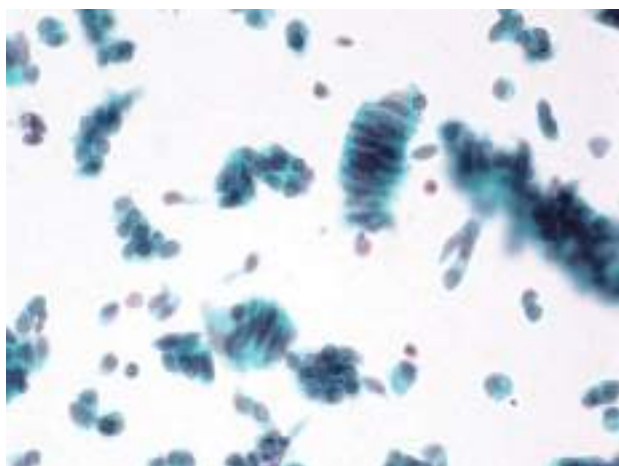


図8 被包型乳頭癌 細胞像 均一な腫瘍細胞の柵状配列がみられる。(Pap 染色, 40倍)

柱状上皮細胞が裸血管とともに多数出現する。筋上皮細胞はみられない。乳頭状の構造のみならず、篩状の集塊や充実性の集塊も出現し、柵状配列もしばしば観察される(図7b, 図8)。

臨床的対応:画像上、境界明瞭な腫瘍の周囲に浸潤部を思わせる部分がないかを確認する。

低異型度非浸潤性乳管癌 (Low grade ductal carcinoma in situ)

従来、非浸潤性乳管癌は主に組織構築により分類されていたが、近年では、生物学的態度を反映させた、核の大きさや壊死の有無などを組み合わせた様々な異型度分類が提唱されている。今回の取り扱い規約改定では記載されていないが、WHO 分類第4版では非浸潤性乳管癌は核異型の程度により分類されるなど、臨床的には非浸潤性乳管癌にも異型度分類が求められつつあり、ここで取り上げる。本邦では、非浸潤性乳管癌の亜分類に関するコンセンサス会議で提唱されたコンセンサス分類¹¹⁾、日本乳癌学会の「非浸潤癌の組織学的ならびに生物学的特性に関する班研究」が提唱した分類¹²⁾などが用いられている(表1, 表2)。

組織像:均一な小型円形核を有する小型の単調な腫瘍細胞からなる。核小体や核分裂像は目立たない。低乳頭状や篩状あるいは充実性の組織構築を取ることが多く、腺腔に対する極性が明瞭である(図9a)。壊死を伴う頻度は低い。小さな砂粒型の石灰化がみられることがある。通常エストロゲンレセプターやプロゲステロンレセプターは強発現しており、HER2 蛋白の過剰発現は見られない。

細胞像:緊満感のある小型円形核を有する単調な腫瘍細胞が多数出現する(図10)。異型が明らかでないことから、良性を思わせるが、腫瘍としての単調さが特徴的であり、知っているると、比較的容易に診断することができる。筋上皮細胞は減少しているか、みられない。特徴的な核所見に加え、篩状(図9b)や低乳頭状などの特徴

表1. DCIS の核グレード分類 (文献11より一部改変)

<p>【Low grade nuclei (NG 1)】 核形態: 均一 大きさ: 正常赤血球や乳管上皮細胞の核の大きさの1.5-2.0倍 特徴: 均一で繊細な核クロマチンの分布を示し、核小体や核分裂像はまれ。 構成細胞の核の極性あり 注意: 核の大きさが同じでも多形性がある場合はNG1には分類しない</p> <p>【Intermediate grade nuclei (NG 2)】 NG1にも、NG3にも分類できないもの。</p> <p>【High grade nuclei (NG 3)】 核形態: 高度の多形性 大きさ: 正常赤血球や乳管上皮細胞の核の大きさの2.5倍を超える 特徴: 不均一な核クロマチンの分布を示し、明瞭あるいは複数個の核小体をもつ。核分裂像が顕著</p>

表2. DCIS の組織学的異型度分類 (文献12より一部改変)

HG1 (低異型度)	核異型度が低いか中等度で壊死を伴わない。
HG2 (中等度異型度)	核異型度が低いか中等度で壊死を伴う。
HG3 (高異型度)	壊死の有無にかかわらず核異型が高度

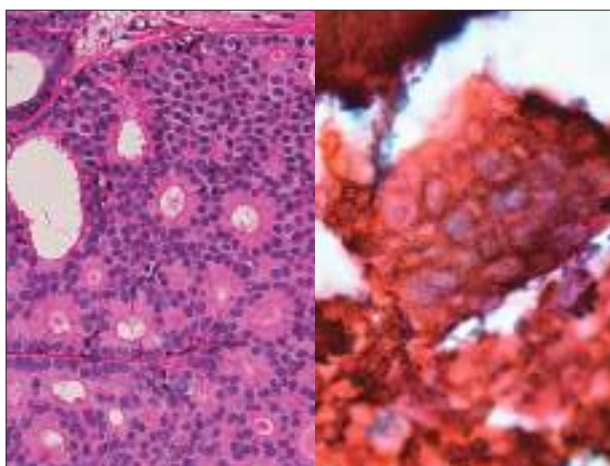


図9 低異型度非浸潤性乳管癌
 a: 組織像 小型円形核を有する均一な腫瘍細胞が乳管内に篩状構造をとる。腺腔に対して極性を示す。(HE 染色, 40倍)
 b: 細胞像 篩状構造がみられる。(Pap 染色, 10倍)

的な構築があることを確認したうえで診断することが重要である¹³⁾。大型集塊や泡沫細胞の出現は乳管内病変を示唆しており、補助的診断ツールとして有用である。

臨床的対応:腫瘍径や断端との距離と合わせて温存術後の予後と相関があることや適切な management が異なることが示された^{14,15)}。近年、低異型度非浸潤性乳管癌は外科的切除の有無が生命予後に関連しないことが報告され¹⁶⁾、大きなインパクトを与えている。現在、非切除の臨床試験が各国で実施されており、今後、臨床的対応が異なってくる可能性がある。

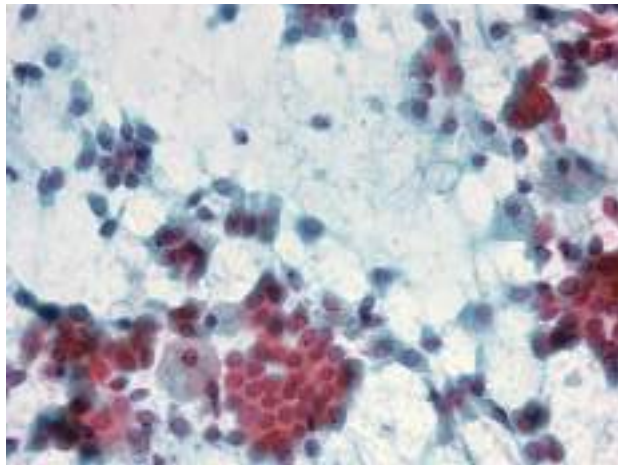


図10 低異型度非浸潤性乳管癌 細胞像 小型円形核を有する単調な腫瘍細胞が多数出現する。核には緊満感がある。同時に乳管内を示唆する組織球も見られる。(Pap染色, 40倍)

まとめ

分子病理学的知見が集積されたことで、ここで取り上げた病変は low grade progression をする一連の病変と考えられつつある^{17,18)}。これらの病変の進展速度は緩やかであり、必ずしも浸潤癌へ進展するとは限らない。

細胞診断に際しては、いずれも低異型度であるため、細胞異型のみで直ちに癌の診断を行うことが困難であるが、細胞学的な特徴はとらえやすく、その特徴を知っていれば、むしろ、低異型度病変の診断が可能なものが多い。臨床医には癌と伝えるだけではなく、低異型度の病変が疑われることを伝えることが重要であろう。低異型度の病変であるからこそ、低侵襲の細胞診で診断し、適切な対応へと結びつけたい。

Summary

The general rules of clinical and pathological recording of breast cancer have been revised in more detail to describe early lesions and borderline lesions that have been more frequently detected by advanced diagnostic imaging. These lesions correspond to atypical intraepithelial lesions, solid papillary ductal carcinoma in situ, and encapsulated papillary carcinoma. These low-grade malignant lesions are characterized by the appearance of many neoplastic epithelial cells with monotonous, small, and round nuclei. In these lesions, malignancies cannot be easily detected based on the presence of cellular atypia alone, but can be cytologically diagnosed upon the many monotonous cells. These lesions are considered to be a series of gradually progressing low-grade lesions. An accurate diagnosis is desired, because they may be treated differently from typical cancers.

参考文献

- 1) 日本乳癌学会. 乳癌取扱い規約. 第18版. 東京: 金原出版: 2018.
- 2) Lakhani SR EO, Schnitt SJ et al: WHO classification of Tumours of the breast, (4th ed.). Lyon, IARC, 2012. 87pp.
- 3) Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, et al: High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 31: 417-26, 2007.
- 4) Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV: Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. *Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med* 122: 1053-5, 1998.
- 5) 大井恭代. 小葉新生物. 病理と臨床 2013; 31 (10): 1064-1068.
- 6) Lakhani SR EO, Schnitt SJ et al: WHO classification of Tumours of the breast, (4th ed.). Lyon, IARC, 2012. 108-109pp.
- 7) Tan BY, Thike AA, Ellis IO, et al: Clinicopathologic Characteristics of Solid Papillary Carcinoma of the Breast. *Am J Surg Pathol* 40: 1334-42, 2016.
- 8) 永尾聡子, 前田ゆかり, 久木田妙子, 他. 神経内分泌への分化を示す非浸潤性乳管癌の3症例の細胞診断. *日本臨床細胞学会九州連合会雑誌* 2012; 43: 51-56.
- 9) Wynveen CA, Nehhozina T, Akram M, et al: Intracystic papillary carcinoma of the breast: An in situ or invasive tumor? Results of immunohistochemical analysis and clinical follow-up. *Am J Surg Pathol* 35: 1-14, 2011.
- 10) Esposito NN, Dabbs DJ, Bhargava R: Are encapsulated papillary carcinomas of the breast in situ or invasive? A basement membrane study of 27 cases. *Am J Clin Pathol* 131: 228-42, 2009.
- 11) Committee. TCC: Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 80: 1798-802, 1997.
- 12) Moriya T, Kasami M, Akiyama F, et al: A proposal for the histopathological diagnosis of ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer* 7: 321-5, 2000.
- 13) 日本臨床細胞学会. 細胞診ガイドライン 乳腺・皮膚・軟部骨. 金原出版; 2015.
- 14) Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al: Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 345: 1154-7, 1995.
- 15) Silverstein MJ: The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ

- of the breast. *Am J Surg* 186: 337-43, 2003.
- 16) Sagara Y, Mallory MA, Wong S, et al: Survival Benefit of Breast Surgery for Low-Grade Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Cohort Study. *JAMA Surg*, 2015.
 - 17) Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, et al: Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. *Am J Surg Pathol* 32: 513-23, 2008.
 - 18) Bombonati A, Sgroi DC: The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol* 223: 307-17, 2011.

原著

乳腺診療と細胞診
～針生検組織捺印細胞診と腋窩リンパ節細胞診～

長崎みなとメディカルセンター 乳腺・内分泌外科¹⁾ 病理診断科²⁾

南 恵樹¹⁾ 森田 道¹⁾ 入江 準二²⁾
丸尾 俊昭²⁾ 里 翼²⁾ 田中可奈子²⁾

【内容抄録】

目的 乳腺病変の確実な診断と乳癌腋窩リンパ節転移の有無の診断は、乳癌診療を行う上で重要である。当センターでの、乳腺疾患診療において乳癌の診断時および腋窩リンパ節診断での細胞診活用方法とその成績を検討した。

方法と成績 画像診断で乳癌が疑われ、USガイド下CNBを行った447病変でのCNB診断結果は、乳癌409病変(91.5%)、良性30病変(6.7%)、組織診断と捺印細胞診結果との乖離8例(1.8%)。乖離8症例の最終診断は、浸潤癌3例、非浸潤癌3例、良性2例。CNBと捺印細胞診の組み合わせによる感度は100%(415/415例)、特異度は95%(38/40例)であった。術前腋窩リンパ節転移陽性疑いでUSガイド下吸引細胞診施行した53例で、腋窩リンパ節陽性は42例(79.2%)、陰性11例(20.8%)。FNAの感度は91.1%、特異度は87.5%であった。

結論 CNB組織診断と捺印細胞診との併用は乳腺病変の診断に有用である。また、術前腋窩リンパ節転移診断では、リンパ節の画像評価と積極的な腋窩リンパ節穿刺吸引細胞診が重要である。

Key words : breast cancer, stamp cytology, axillary lymph node metastasis, fine-needle aspiration cytology

はじめに

乳腺疾患の診療において、良悪性の確定診断を行うことが最も重要である。乳癌診療では、画像診断および針生検による組織診断での確定診断が大半の症例では可能である。しかしながら、画像と組織診断とが矛盾する症例や、組織診断の結果とスタンプ細胞診の結果とが乖離する症例が散見され、難渋することがある。

乳癌診断時の腋窩リンパ節転移の有無は、予後予測因子の一つである。確実なリンパ節診断は術前化学療法への適応や腋窩リンパ節郭清の適応など、乳癌初期治療を組み立てる上で非常に重要である。

今回は当センターでの、乳腺疾患診療において乳癌の診断時、および腋窩リンパ節診断での細胞診活用方法と、その成績を報告する。

対象と方法

検討1

当科での乳腺病変診断の基本的な方針を図1に示す。乳癌が疑われる場合には、バネ式の狭義の針生検(CNB)を主に行っている。病理学的判定困難な病変が存在するため、過剰診断、過小診断での不利益を低減するように、CNB検体の捺印細胞診を全例に行っている。

2014年4月から2018年6月までに画像診断で乳癌が疑われ、エコー(US)ガイド下CNBを行った病変は、447病変であった。CNB診断結果は、乳癌409病変(91.5%)、良性30病変(6.7%)、組織診断と捺印細胞診結果との乖離8例(1.8%)であった(図2)。

当科では、組織診断と捺印細胞診結果との乖離が見られた場合、積極的に切除生検を行う方針としている。診断結果乖離8例のうち、6例は外科的切除生検を行い、

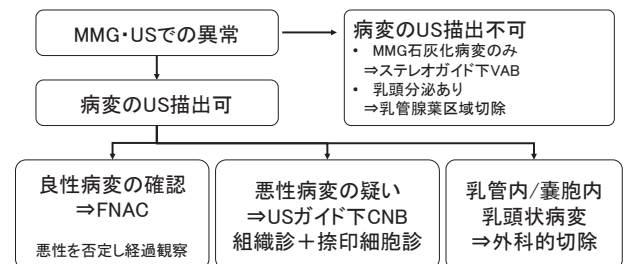
A role of cytology in diagnosis of breast disease.

Shigeki MINAMI (MD)¹⁾
Michi MORITA (MD)¹⁾
Junji IRIE (MD, FIAC)²⁾
Toshiaki MARUO (CT, JSC, IAC)²⁾
Tsubasa SATO (CT, JSC, IAC)²⁾
Kanako TANAKA (CT, JSC, IAC)²⁾

Nagasaki Harbor Medical Center

1) Department of Breast and Endocrine Surgery

2) Department of Pathology



MMG:マンモグラフィ US:乳腺エコー FNAC:穿刺吸引細胞診
CNB:バネ式の狭義の針生検 VAB:吸引式乳房組織生検

図1 当科での乳腺病変診断の基本方針

浸潤癌 2 例, 非浸潤癌 2 例, 良性 2 例であった。石灰化病変に対しては, ステレオガイド下吸引式組織生検 (VAB) を 2 例に施行し, 微小浸潤癌 1 例, 非浸潤癌 1 例であった。最終診断が良性病変であった 2 症例の US 画像と CNB 組織診断, 捺印細胞診結果, および最終病理診断を図 3 に示す。US では悪性を否定できない病変として描出されており, 外科的切除生検により, 良性の確定診断が得られた。CNB と捺印細胞診の組み合わせより感度は 100% (415/415 例), 特異度は 95% (38/40 例) であった。

検討 2

当科での治療前腋窩リンパ節細胞診検査の基本方針を図 4 に示す。治療前には, 必ず US での腋窩リンパ節の検査を行い, リンパ節転移が疑われた場合には, 積極的な US ガイド下リンパ節吸引細胞診を行う。リンパ節皮

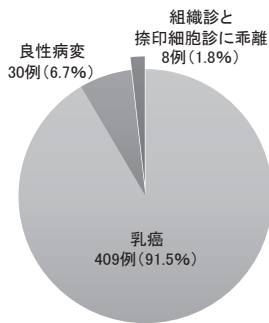


図 2 US ガイド下 CNB の診断結果

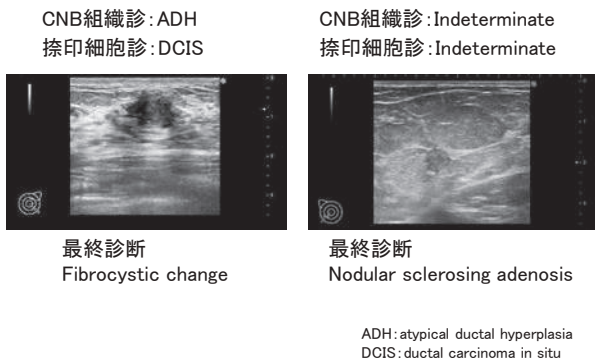


図 3 良性病変 2 例の US 画像と診断

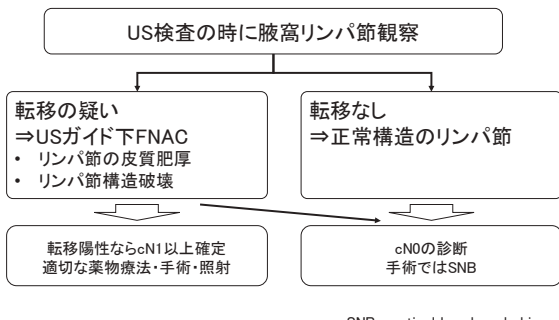


図 4 当科での治療前腋窩リンパ節細胞診検査の基本方針

質の肥厚やリンパ節構造が破壊されている場合には, リンパ節転移が疑われ, リンパ節皮質の穿刺吸引を行う (図 5)。

2014年4月から2018年6月までの乳癌手術症例351例において, 術前腋窩リンパ節転移陽性疑いで, US ガイド下吸引細胞診施行した53例 (15.1%) で, 細胞診の結果およびその後の治療方針を検討した。腋窩リンパ節陽性は42例 (79.2%), 陰性11例 (20.8%) であった。陽性34例は術前薬物療法施行し, 8例は手術先行での治療を行った。陰性11例は画像で明らかな転移陽性例1例を除き, センチネルリンパ節生検を行った。腋窩リンパ節郭清省略は7例, 腋窩リンパ節郭清 (ALND) 施行は4例 (36.4%) であった。術前薬物療法施行例を, 全例穿刺吸引細胞診 (FNA) 陽性かつリンパ節転移陽性とした場合, 治療前リンパ節転移陽性疑いで FNA の感度は 91.1%, 特異度は 87.5%, 陽性反応の中率 97.6%, 陰性反応の中率 63.6% であった (表 1)。

考察

乳癌の診療を行うためには, まず乳癌であることの確定診断が重要である。現在, 臨床的に悪性が疑われる腫瘍に対しては, 診断精度が高く, 組織型やバイオマーカーの検索が可能な CNB や VAB が勧められている。しかしながら, 細胞診や針生検で診断困難な病変が存在する。診断不一致の原因は, 臨床医によるサンプリングエラー, 病理医による病変の見落とし, 圧挫などのアーチファクトで観察が困難, 細胞や少量の組織のみでは診断困難な病変等があげられる^{1,2)}。当科では, 少量の組織のみでは確定診断が困難な病変の場合の外科的切除は, 絶対的適応ではないが, 確実な診断が可能であることより, 積極的に導入している。画像結果, 病理組織結果, 細胞診

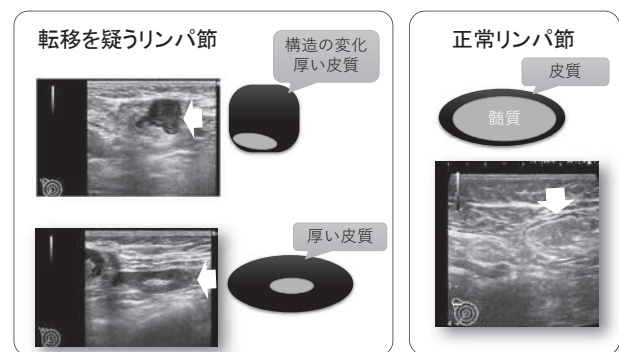


図 5 US リンパ節像

表 1 腋窩リンパ節 FNAC の結果

FNAC 結果		最終病理結果での腋窩リンパ節転移	
		転移あり	転移なし
転移あり	41 (※)	1	
転移なし	4	7	

※術前薬物療法後最終病理で ypN0であった17例を含む

結果に乖離がある場合で、最終診断が良性であった場合には、完全切除であるため、後に不安を残さず経過観察が可能となる³⁾。

USやCTなどの画像でのリンパ節転移は、リンパ節の大きさ、形状、リンパ節構造の変化などから転移の有無を診断する。しかし、画像技術が向上した現在でも、微小転移を検出することは困難で、転移陰性と確診することは困難である。腋窩リンパ節転移陰性患者にALNDを行うことは、生存に寄与せず、治療としての意義は全くないばかりか、ALNDによる合併症が増加するため害である。

乳房超音波検査時には乳腺のみならず、領域リンパ節の観察も行い、リンパ節の大きさ、形状を観察し、リンパ節転移の有無を検討する。USガイド下穿刺吸引細胞診をその場で行うことが容易であるため、疑わしいリンパ節に対して積極的に細胞診を施行し、転移陽性例をいかに正確に診断するかが重要である^{4,5)}。転移陽性例では、術前薬物療法の適応や、手術の際にはセンチネルリンパ節生検の対象から除外し、腋窩リンパ節郭清を行うことなど、治療の順番や方法を選択する。

結語

乳腺診療には、確実な病理診断が重要であり、組織診断と捺印細胞診との併用は非常に有用である。また、術前腋窩リンパ節転移診断では、リンパ節の画像評価と積極的な腋窩リンパ節穿刺吸引細胞診が、非常に有用である。

利益相反

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Diagnosis of breast diseases and identification of metastatic spread to the lymph nodes are of great importance for accurate management of breast cancer. The clinical usefulness of adjunctive stamp cytology (ASC) that coincided with core needle biopsy (CNB) and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology (USG-FNAC) of axillary lymph nodes in primary breast cancer patient were analyzed.

The results of ASC in 447 patients who were suspected to have breast cancer was retrospectively reviewed. By both CNB and ASC, 409 cases were diagnosed as breast cancer and 30 cases were diagnosed as not malignant. Eight of 447 cases (1.8%) had different results between CNB and ASC, and 6 of them were confirmed to have breast cancer by additional diagnostic modality. The combination of CNB and ASC accomplished a sensitivity of 100% (415/415) and a specificity of 95% (38/40).

A total of 53 patients who had abnormal or suspicious

axillary lymph nodes and underwent pre-operative USG-FNAC of axillary lymph nodes were evaluated. The sensitivity, specificity, accuracy, and positive predictive value of USG-FNAC were 91.1%, 87.5%, 90.6% , 97.6%, respectively.

The cytological examination for patients with breast cancer was effective in both the diagnosis of breast diseases and the evaluation of lymph node status.

参考文献

- 1) 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン 2 疫学・診断編 2018年版. 東京. 金原出版株式会社 247-249.
- 2) Darling ML, Smith DN, Lester SC, et al. Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 175 (5): 1341-1346.
- 3) Sydnor MK, Wilson JD, Hijaz TA, et al. Underestimation of the presence of breast carcinoma in papillary lesions initially diagnosed at core-needle biopsy. *Radiology.* 2011; 242 (1): 58-62.
- 4) Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, et al.: Reduction in the number of sentinel LN procedures by preoperative US of the axilla in breast cancer. *Europ J Cancer.* 2003; 39: 1068-1073.
- 5) Zhang F, Zhang J, Meng QX, et al.: Ultrasound combined with fine needle aspiration cytology for the assessment of axillary lymph nodes in patients with early stage breast cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(7): e9855.

原著

乳腺細胞診 鑑別困難症例の検討

福岡赤十字病院 病理診断科¹⁾ 同外科²⁾

遠矢 浩隆¹⁾ 田河 賢人¹⁾ 石井 萌美¹⁾ 碓 益代¹⁾ 小材 和浩¹⁾
 半田 瑞樹¹⁾ 中島 豊¹⁾ 中房 祐司²⁾ 西山 憲一¹⁾

【内容抄録】

目的 乳腺細胞診の診断向上を目指して、当院で鑑別困難と判定した症例の検討を行った。

方法 2015年から2017年の3年間で、当院の術前乳腺穿刺吸引細胞診で鑑別困難と判定し、その後手術材料で乳癌と診断した12例を対象とした。各症例を再鏡検し、背景（壊死物質の有無）、細胞量（上皮細胞量の多少）、細胞の種類（上皮細胞の単一増殖の有無－筋上皮細胞の欠如・血管性間質の欠如－）、細胞の出現様式（重積集塊の多少・孤在細胞の多少）、細胞異型（N/C比の高低・核の大小不同の有無・核の腫大の有無・核形不整の有無）の再評価を行った。

成績 悪性の所見と悪性とできない所見が混在していた場合、鑑別困難と判定していた傾向が見られた。①背景に壊死物質が存在した症例では、孤在細胞の出現が少なかった。②孤在細胞が多数出現した症例では、背景に壊死物質を認めず、核の大小不同ならびに核の腫大が乏しかった。③核の大小不同を認めた症例では、孤在細胞の出現が少なかった。④核の腫大を認めた症例では、孤在細胞の出現は少なかった。

結論 乳腺穿刺吸引細胞診で鑑別困難と判定した症例の中には、細胞所見の出現パターンを判断することで、正確な診断に近づける例があると考えられた。

Key words : breast tumor, fine-needle aspiration cytology, Indeterminate cases

はじめに

近年、乳癌診断においては、針生検が主流になりつつあるが、依然として穿刺吸引細胞診が行われている施設も多い。当院においても、細胞診件数は依然として増加傾向である（図1）。

乳癌取り扱い規約において、「細胞学的に良・悪性の判定が困難な病変」は鑑別困難例と定められており、検体適正例の10%以下が望ましいとされている。当院においては、過去3年間で鑑別困難と判定した症例は32例あり、その割合は、2015年が12.5%、2016年が8.1%、2017年が12.9%であり、若干高い傾向があった（図2）。今回我々

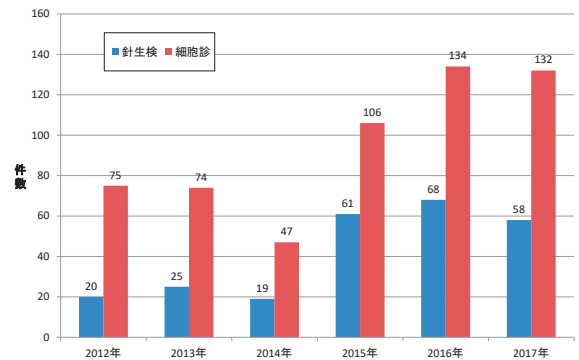


図1 当院での乳腺針生検及び乳腺穿刺吸引細胞診件数の推移

Re-evaluation of indeterminate cases in breast fine-needle aspiration cytology

Hirota TOYA (CT, IAC)¹⁾
 Kento TAGAWA (CT, JSC)¹⁾
 Moemi ISHII (CT, JSC)¹⁾
 Masuyo IKARI (CT, IAC)¹⁾
 Kazuhiro KOZAI (CT, IAC)¹⁾
 Mizuki HANDA (MD)¹⁾
 Yutaka NAKASHIMA (MD)¹⁾
 Yuji NAKAFUSA (MD)²⁾
 Kenichi NISHIYAMA (MD)¹⁾

1) Department of Pathology, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital
 2) Department of Surgery, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital

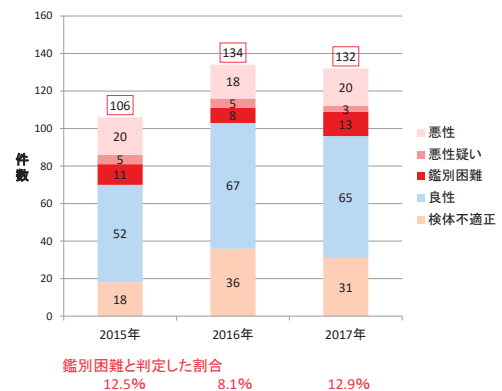


図2 当院における3年間の細胞診報告内訳と鑑別困難とした割合

は、乳腺細胞診の診断向上を目指して、当院で鑑別困難と判定した症例の検討を行った。

対象及び方法

2015年から2017年の3年間で、当院で施行された術前乳腺穿刺吸引細胞診は372例あった。その内訳は、検体不適正85例、良性184例、鑑別困難32例、悪性疑い13例、悪性58例であった。なお、当院では臨床上良性を強く疑う症例に対しても穿刺吸引細胞診が頻繁に行われているため、不適性検体の割合が多いと思われる。さらに、今回対象とした症例の中には、細胞の乾燥や変性が原因で鑑別困難とした症例はなく、標本作製過程での不備はなかったものと考えている。

今回、穿刺吸引細胞診で鑑別困難と判定し、その後手術材料で乳癌と診断した12例を対象とした。対象とした12例の年齢は、60歳代～80歳代と比較的高齢であり、組織型は、非浸潤性乳管癌1例、浸潤性乳管癌10例、アポクリン癌1例で、それらの核グレードは1～2で比較的異型の乏しい症例であった(表1)。また、対象症例に浸潤癌の割合が高かった理由は、当院の全手術に占める浸潤癌の割合が高かったことによると考えている。なお、組織学的分類は乳癌取り扱い規約第17版に基づいて行った。

各症例を再鏡検し、背景、細胞量、細胞の種類、細胞の出現様式、細胞異型について再評価を行った。背景は壊死物質の有無、細胞量は炎症細胞や赤血球を除く上皮細胞量の多少、細胞の種類は上皮細胞の単一増殖の有無

－筋上皮細胞の欠如・血管性間質の欠如－、細胞の出現様式は重積集塊および孤在細胞の多少、細胞異型はN/C比の高低、核の大小不同・核の腫大・核形不整の有無を検討項目とした。これらの所見を高度～中等度・多量～中等量・高～中の症例を陽性(+)、軽度・少量・低の症例を中間(±)、極軽度～なし・極少量～なし・極低の症例を陰性(-)とし、3段階で評価を行った(表2)。陽性(+)は一般的に悪性病変を示唆する所見であり、陰性(-)は一般的に良性病変を示唆する所見である。今回、鑑別困難と判定した症例には陽性(+)所見と陰性(-)所見が混ざっていた。そこで、陽性(+)とした細胞所見別に症例をグループ化し、グループ別にそれ以外の細胞所見を検討した。

結果

検討結果を表に示す(表3、表4)。

表3は症例別の細胞所見を示しており、表4はグループ化した症例別の細胞所見をまとめたものである。表4はそれぞれの陽性(+)所見を赤で示しており、その中で共通して認められた陰性(-)所見を青で示している。なお、対象は鑑別困難と判定した12症例であり、そこに含まれる陽性(+)、陰性(-)についての症例数を示した。

壊死物質：壊死物質が陽性(+)であった症例は3例あり、3例とも孤在細胞は陰性(-)であった(表4－A欄)。

上皮細胞量：上皮細胞量が陽性(+)であった症例は7

表1 対象とした12症例

症例番号	年齢	術前細胞診	術前針生検	最終診断(核グレード)
1	70歳代	鑑別困難	悪性疑い	非浸潤性乳管癌(1)
2	70歳代	鑑別困難	悪性	乳頭腺管癌(1)
3	60歳代	鑑別困難	鑑別困難	乳頭腺管癌(1)
4	60歳代	鑑別困難	未実施	乳頭腺管癌(2)
5	60歳代	鑑別困難	悪性疑い	乳頭腺管癌(1)
6	80歳代	鑑別困難	悪性	乳頭腺管癌(1)
7	80歳代	鑑別困難	悪性	充実乳頭癌(1)
8	70歳代	鑑別困難	悪性	充実乳頭癌(2)
9	70歳代	鑑別困難	悪性	硬癌(1)
10	60歳代	鑑別困難	悪性	硬癌(1)
11	70歳代	鑑別困難	悪性	硬癌(1)
12	80歳代	鑑別困難	悪性	アポクリン癌(2)

核グレード：核異型スコア(1～3点)+核分裂像スコアの合計(1～3点)
 グレード1は2,3点 グレード2は4点 グレード3は5,6点

表2 判定区分

判定	背景	細胞量	細胞の種類	出現様式		細胞異型			
			上皮細胞の単一増殖 (筋上皮細胞の欠如) (血管性間質の欠如)	重積集塊	孤在細胞	N/C比	核の大小不同	核の腫大	核形不整
陽性(+)	多量～中等量	多量～中等量	高度～中等度	多量～中等量	多量～中等量	高～中	高度～中等度	高度～中等度	高度～中等度
中間(±)	少量	少量	軽度	少量	少量	低	軽度	軽度	軽度
陰性(-)	極少量～なし	極少量～なし	極軽度～なし	極少量～なし	極少量～なし	極低	極軽度～なし	極軽度～なし	極軽度～なし

表3 検討結果

症例番号	背景	細胞量	細胞の種類	出現様式		細胞異型			
	壊死	上皮細胞量	上皮細胞の単一増殖 (筋上皮細胞の欠如) (血管性間質の欠如)	重積集塊	孤在細胞	N/C比	核の大小不同	核の腫大	核形不整
1	+	±	±	±	-	-	+	+	+
2	-	+	+	-	+	+	-	-	-
3	-	+	±	+	-	±	+	+	±
4	+	+	+	+	-	+	±	+	±
5	-	±	+	±	-	+	-	-	±
6	-	+	+	+	+	±	-	-	-
7	-	+	±	+	+	±	-	-	±
8	-	+	±	+	+	±	-	-	±
9	-	-	±	-	-	-	-	±	-
10	-	-	+	-	-	±	-	-	-
11	-	±	+	±	-	±	-	-	±
12	+	+	+	+	-	-	+	+	-

表4 検討結果のまとめ

症例番号	背景	細胞量	細胞の種類	出現様式		細胞異型				
	壊死	上皮細胞量	筋上皮細胞・血管性 間質の欠如	重積集塊	孤在細胞	N/C比	核の大小不同	核の腫大	核形不整	
A	1	+	±	±	±	-	-	+	+	+
	4	+	+	+	+	-	+	±	+	-
	12	+	+	+	+	-	-	+	+	-
B	2	-	+	+	-	+	-	-	-	-
	3	-	+	±	+	-	±	+	+	±
	4	+	+	+	+	-	+	±	+	-
	6	-	+	+	+	+	±	-	-	-
	7	-	+	+	+	+	±	-	-	±
	8	-	+	+	+	+	±	-	-	±
C	12	+	+	+	+	-	+	+	-	-
	2	-	+	+	-	+	-	-	-	-
	4	+	+	+	+	-	+	±	+	±
	5	-	±	+	±	-	+	-	-	±
	6	-	+	+	+	+	±	-	-	-
	10	-	-	+	-	-	±	-	-	-
	11	-	±	+	±	-	±	-	-	±
D	12	+	+	+	+	-	+	+	-	-
	3	-	+	±	+	-	±	+	+	±
	4	+	+	+	+	-	±	±	+	-
	6	-	+	+	+	+	±	-	-	-
	7	-	+	+	+	+	±	-	-	±
	8	-	+	+	+	+	±	-	-	±
E	12	+	+	+	+	-	+	+	-	-
	2	-	+	+	-	+	-	-	-	-
	6	-	+	+	+	+	±	-	-	-
	7	-	+	+	+	+	±	-	-	±
F	8	-	+	+	+	+	±	-	-	±
	2	-	+	+	-	+	-	-	-	-
	4	+	+	+	+	-	+	±	+	±
	5	-	±	+	±	-	+	-	-	±
G	1	+	±	±	±	-	+	+	+	+
	3	-	+	±	+	-	±	+	+	±
	12	+	+	+	+	-	-	+	+	-
H	1	+	±	±	±	-	+	+	+	+
	3	-	+	±	+	-	±	+	+	±
	4	+	+	+	+	-	±	±	+	-
	12	+	+	+	+	-	+	+	+	-
I	1	+	±	±	±	-	+	+	+	

例あった(表4-B欄)。

上皮細胞の単一増殖—筋上皮細胞の欠如・血管性間質の欠如—：筋上皮細胞の欠如・血管性間質の欠如が陽性(+)であった症例は7例あった(表4-C欄)。

重積集塊：重積集塊が陽性(+)であった症例は6例あった(表4-D欄)。

孤在細胞：孤在細胞が陽性(+)であった症例は4例あり、4例とも壊死物質、核の大小不同、核の腫大は陰性(-)であった(表4-E欄)。

N/C比：N/C比が陽性(+)であった症例は3例であった(表4-F欄)。

核の大小不同：核の大小不同が陽性(+)であった症例は3例あり、3例とも孤在細胞は陰性(-)であった(表4-G欄)。

核の腫大：核の腫大が陽性(+)であった症例は4例あり、4例とも孤在細胞は陰性(-)であった(表4-H欄)。

核形不整：核形不整が陽性(+)であった症例は1例のみであった(表4-I欄)。

以上のように、今回の症例から4つのパターンを確認することができた。

- ① 壊死物質が存在した症例では、孤在細胞の出現が少なかった(写真1)。
- ② 孤在細胞が多数出現した症例では、壊死物質はなく、核の大小不同ならびに核の腫大が乏しかった(写真2)。
- ③ 核の大小不同を認めた症例では、孤在細胞の出現が少なかった(写真3)。
- ④ 核の腫大を認めた症例では、孤在細胞の出現が少なかった(写真4)。

考察

乳癌取り扱い規約^{1) 2)}の中で、鑑別困難は、「細胞学的に良・悪性の判定が困難な病変」と定められている。

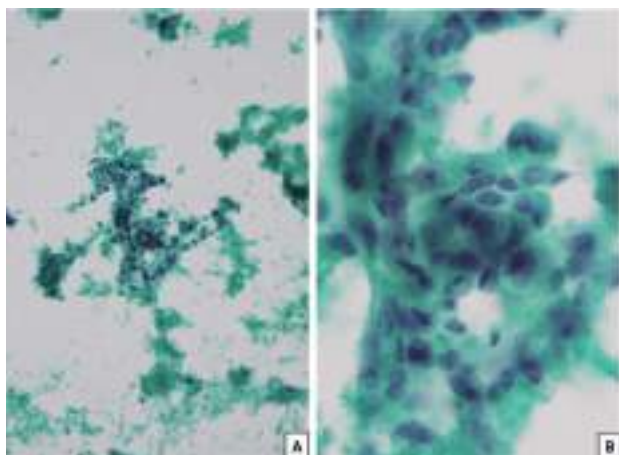


写真1 非浸潤性乳管癌(Pap.染色 A×10 B×40)
壊死物質を背景に、核の大小不同・核の腫大・核型不整認めるが、孤在細胞に乏しい(A・B)。

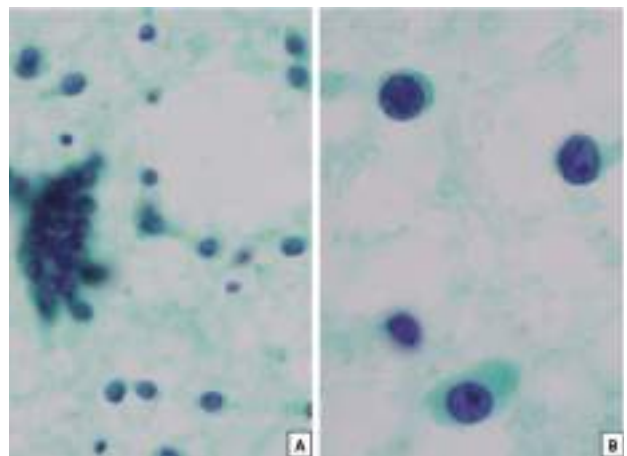


写真2 乳頭腺管癌(Pap.染色 A×40 B×100)
N/C比の高い孤在細胞を認めるが、核の大小不同・核の腫大・核型不整が乏しい(A・B)。

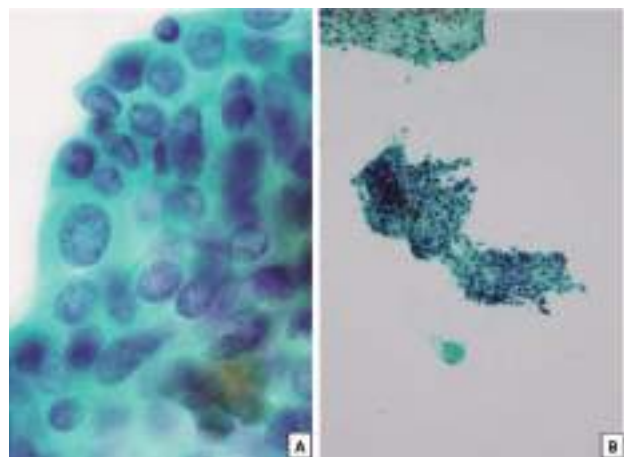


写真3 乳頭腺管癌(Pap.染色 A×100 B×10)
核の大小不同・核の腫大を認めるが、孤在細胞に乏しい(A・B)。

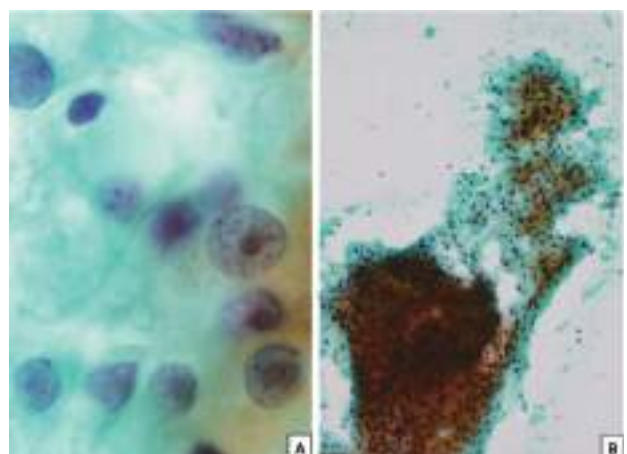


写真4 アポクリン癌(Pap.染色 A×100 B×10)
核腫大を伴うアポクリン化生細胞を認めるが、孤在細胞に乏しい(A・B)。

また、付帯事項として検体適正症例の10%以下が望ましいとされている^{1) 2)}。10%以下というのは、細胞診ガイ

ドライン作成ワーキンググループ委員会で鑑別困難とされた236例(7.7%)から導き出された結果である³⁾。それに対し、当院では過去3年間における鑑別困難と判定した割合は、若干高い傾向がみられた(図2)。

今回、我々は鑑別困難症例を減らすことを目的とし、その細胞像の検討を行った。12症例には悪性の所見と悪性と出来ない所見が混在していた。その中で今回4つの細胞出現パターンが確認できた。

出現パターン①「壊死物質(+), 孤在細胞(-)」

壊死物質の出現は、悪性の中でも非浸潤性乳管癌や乳頭腺管癌の面疱型に多いとされており、その他扁平上皮癌、紡錘細胞癌、アポクリン癌にしばしば確認される^{3) 4)}。また、壊死物質を認めた標本のうち約90%は悪性という報告もある⁴⁾。今回この所見を呈した組織型は、非浸潤性乳管癌、乳頭腺管癌、アポクリン癌であり、文献とも合致する。しかし、今回検討した症例では孤在細胞の出現が少なかったことが、鑑別困難と判定した要因のひとつと考えられた。

出現パターン②「孤在細胞(+), 壊死物質(-), 核の大小不同(-), 核の腫大(-)」

孤在細胞の出現は、細胞結合性の低下で見られ、乳癌の所見のひとつである^{3) 5)}。今回この所見を呈した組織型は、乳頭腺管癌と充実乳頭癌であった。しかし、今回検討した症例では壊死物質を認めず、核の大小不同ならびに核の腫大が乏しかったことが、鑑別困難と判定した要因のひとつと考えられた。

出現パターン③「核の大小不同(+), 孤在細胞(-)」

核の大小不同は、良性病変でも見られる細胞所見であるが、細胞間で3倍程度の大小不同を認めた場合、悪性病変の目安とされている³⁾。今回この所見を呈した組織型は、乳頭腺管癌、アポクリン癌であった。しかし、今回検討した症例は孤在細胞の出現が少数であったことが、鑑別困難と判定した要因のひとつと考えられた。

出現パターン④「核の腫大(+), 孤在細胞(-)」

核の腫大は、良性病変でも見られる細胞所見であるが、15 μ m以上の核の出現は、悪性の指標とされている^{3) 5)}。今回この所見を呈した組織型は、非浸潤性乳管癌、乳頭腺管癌、アポクリン癌であった。しかし、今回検討した症例は孤在細胞の出現が少数であったことが、鑑別困難と判定した要因のひとつと考えられた。

上皮細胞量や筋上皮細胞の欠如・血管性間質の欠如、重積集塊、N/C比、核形不整が陽性(+)であった症例では、共通する陰性(-)の所見はみられず、これらの所見に対しての出現パターンは今回確認できなかった。

以上より、今回のような出現パターンが見られた場合、出現パターン①「壊死物質(+), 孤在細胞(-)」では壊死物質を、出現パターン②「孤在細胞(+), 壊死物質(-), 核の大小不同(-), 核の腫大(-)」では孤在細胞を、出現パターン③「核の大小不同(+), 孤在細胞(-)」では核の大小不同を、出現パターン④「核の腫大

(+), 孤在細胞(-)」では核の腫大に着目することが重要と思われた。

非浸潤性乳管癌は、是松らによって細胞異型と細胞集塊の出現パターンで4群に分類されている⁶⁾。4群は、(a)腫瘍細胞は小型で異型が弱く、重積集塊で出現する、(b)腫瘍細胞は小型で異型が弱く、平面集塊で出現する、(c)腫瘍細胞は異型が強く、小集団で出現する、(d)アポクリン癌や粘液癌類似で出現する、である。我々が経験した症例番号1は、背景に壊死物質を認め、腫瘍細胞が小集塊で出現していた。腫瘍細胞は、核の腫大、核の大小不同、核形不整を認め、細胞異型が確認できた。是松らの分類の(c)に合致する所見と考える。また、今回確認できた出現パターン①「壊死物質(+), 孤在細胞(-)」に相当した。

乳頭腺管癌には、多彩な組織像を含む組織亜型が存在し、腫瘍細胞は、乳頭状、平面状、腺管状などの形態で出現し、細胞異型は強弱様々である^{7) 8) 9)}。我々が経験した症例番号2, 3, 4, 6は、腫瘍細胞が重積集塊や孤在性に出現していた。また、腫瘍細胞の細胞異型は多様であった。今回確認できた出現パターン①「壊死物質(+), 孤在細胞(-)」, ②「孤在細胞(+), 壊死物質(-), 核の大小不同(-), 核の腫大(-)」, ③「核の大小不同(+), 孤在細胞(-)」, ④「核の腫大(+), 孤在細胞(-)」に相当した。症例番号5に関しては、出現パターンが見られなかった。4つの出現パターンすべてに、乳頭腺管癌の症例が含まれており、乳頭腺管癌がいかにも多様な出現様式をしているか再認識させられた。

充実乳頭癌は、乳癌の特殊型の一つであり、結合性の弱い集塊と多数の孤在細胞が出現し、腫瘍細胞は、N/C比が低く、立方状や多角形の細胞形が特徴的である^{10) 11) 12)}。我々が経験した症例番号7, 8は、腫瘍細胞が孤立散在性ないし一部小集塊で出現していた。腫瘍細胞は、比較的小型で、細胞異型は乏しかった。今回確認できた出現パターン②「孤在細胞(+), 壊死物質(-), 核の大小不同(-), 核の腫大(-)」に相当する細胞像であった。

硬癌は間質が豊富で、穿刺による細胞採取量が少なく、腫瘍細胞は線状や孤立散在性、小集塊で出現する^{13) 14)}。腫瘍細胞は小型で、細胞異型が弱いことが多い^{13) 14)}。我々が経験した症例番号9, 10, 11では、細胞採取量が少なく、腫瘍細胞は小集塊状で出現していた。さらに、腫瘍細胞は比較的小型で、細胞異型は弱かった。筋上皮細胞の欠如、血管性間質の欠如を認める症例はあったが、壊死や重積集塊、孤在細胞は認めず、細胞異型は弱かったため、今回対象とした硬癌症例の診断は困難であったと思われる。また、陽性(+)と陰性(-)の出現パターンは確認できなかった。

アポクリン癌は、比較的結合性の良い平面集塊で出現する^{15) 16)}。腫瘍細胞の核は大型で、核の大小不同や大型核小体が特徴的である^{15) 16)}。我々が経験した症例番号12

は、背景に壊死物質を認め、軽度の重積集塊で出現していた。核形不整は見られなかったが、核の腫大と核の大小不同を認めた。今回確認できた出現パターン①「壊死物質 (+), 孤在細胞 (-)」, ③「核の大小不同 (+), 孤在細胞 (-)」, ④「核の腫大 (+), 孤在細胞 (-)」に相当し、細胞像が多彩であることが確認できた。

乳癌は、様々な組織型が存在するため、穿刺吸引細胞診で得られる細胞像も多岐にわたる。乳腺細胞診では、組織像を推定してから診断することが重要であり、以前よりこの観点からの解析が多数なされてきた^{5)~9)17)~20)}。今回の検討にて、組織像とその出現パターンを理解することが、これらの解析の一助になると考えられた。

結語

乳腺細胞診で鑑別困難と判定した症例の中には、細胞所見の出現パターンを判断することで、正確な診断に近づける症例があることが示唆された。

Summary

Objective: To improve diagnostic skills, we reviewed the indeterminate cases in breast fine-needle aspiration cytology.

Materials & Methods: We selected 12 cases who were diagnosed as indeterminate in breast FNA cytology and breast cancer in surgically resected specimens from 2015 and 2017. We re-evaluated cytological findings, such as necrosis, epithelial cell volume, lack of myoepithelial cells and vascular stroma, overlapping of cells, isolated cells, N/C ratio, variability of nuclear size, nuclear enlargement, and irregularity of nuclear shape.

Result: There was a tendency that a cytological diagnosis of “indeterminate” was made when both positive and negative findings, that were suggestive of malignancy and benignity, respectively, were mixed in the specimen. Four patterns were recognized in such cases. ① Necrosis was present, but isolated cells were absent. ② Isolated cells were present, but necrosis, variability of nuclear size, and nuclear enlargement were absent. ③ Variability of nuclear size was present, but isolated cells were absent. ④ Nuclear enlargement was present, but isolated cells were absent.

Conclusion: Understanding of the patterns of findings may be helpful to make more accurate diagnosis in indeterminate cases in breast fine-needle aspiration cytology.

参考文献

- 1) 日本乳癌学会編. 乳癌取り扱い規約第17版. 東京: 金原出版, 2012: 68-74.
- 2) 日本乳癌学会編. 乳癌取り扱い規約第18版. 東京: 金原出版, 2018: 72-78.
- 3) 公益社団法人 日本臨床細胞学会編. 乳腺・皮膚・軟骨部. 細胞診ガイドライン2 2015年度版. 東京: 金原出版, 2015: 25-28.
- 4) 石原明德, 小川朋子, 田中浩彦. 乳腺穿刺吸引細胞診の壊死物質の評価, 日本臨床細胞学会雑誌. 2005: 284-290.
- 5) 南雲サチ子, 松田実. 乳腺の細胞診—とくに誤陰性の検討—, 日本臨床細胞学会雑誌. 1977: 230-237.
- 6) 是松元子, 清水健. 非浸潤性乳管癌の細胞像—出現パターンからみた分類と鑑別診断—, 日本臨床細胞学会雑誌. 2001: 523-530.
- 7) 原島三郎, 荷見勝彦, 平田守男・他. 乳腺穿刺吸引細胞分布パターンの研究, 日本臨床細胞学会雑誌. 1991: 439-447.
- 8) 畠山重春, 川名展弘, 末吉弘子・他. 小型細胞よりなる通常型乳癌と小葉癌の細胞診, 日本臨床細胞学会雑誌. 1996: 632-639.
- 9) 北村隆司, 光谷俊幸, 清野重男・他. 乳腺乳頭状病変の細胞学的検討, 日本臨床細胞学会雑誌. 1994: 635-644.
- 10) 淀野亜沙美, 佐竹秀夫, 稲葉智之・他. 乳腺における Solid papillary carcinoma の1例, 北海道臨床細胞学会会報. 2016: 32-35.
- 11) 北浦良樹, 島田和生, 鬼塚幸治・他. 乳腺 Solid papillary carcinoma の1例, 日本臨床外科学会雑誌. 2006: 288-292.
- 12) 石原美佐, 栗田千絵, 西田稔・他. 乳頭充実乳頭癌の細胞学的特徴, 乳頭内乳頭癌との鑑別は可能か, 日本臨床外科学会雑誌. 2014: 271-279.
- 13) 藤井雅彦, 石井保吉, 後藤昭子・他. 乳腺硬癌および小葉癌の細胞学的研究, 日本臨床細胞学会雑誌. 1988: 350-355.
- 14) 南雲サチ子, 春日井努, 芦村純一・他. 乳腺硬癌の細胞学的特徴—硬癌の亜型別細胞所見および小葉癌との比較—, 日本臨床細胞学会雑誌. 2003: 73-81.
- 15) 藤井雅彦, 山本寛, 大河戸光章・他. 乳腺アポクリン癌の穿刺吸引細胞像の検討, 日本臨床細胞学会雑誌. 1996: 99-104.
- 16) 高橋信二, 佐藤祐嘉子, 波多野吉治・他. 細胞診が有用であった乳腺アポクリン癌の3例, 日本臨床細胞学会雑誌. 2006: 17-21.
- 17) 坂元吾偉, 都竹正文. 病理組織診からみた乳腺の細胞診, 癌の臨床. 1996: 974-979.
- 18) 富澤一与, 星川里美, 丸山輝将・他. 乳腺細胞診における underdiagnosis/overdiagnosis になりやすい例の鑑別診断, 日赤検査. 2006: 31-41.
- 19) 石原明德, 上森昭, 小山英之・他. 穿刺吸引細胞診における浸潤性乳管癌の組織型推定, 日本臨床細胞学会雑誌. 2001: 518-522.

- 20) 横山俊郎, 河原明彦, 吉田友子・他. 乳腺穿刺吸引法における腫瘍細胞集塊形に関する検討, 日本臨床細胞学会雑誌. 2000:61-67.

原著

甲状腺細胞診にて「濾胞性腫瘍」症例の後方視的検討 ～濾胞性腫瘍からの腺腫様甲状腺腫の除外・鑑別～

九州大学病院 病理診断科・病理部¹⁾ 九州大学大学院形態機能病理学²⁾ 九州大学大学院病態制御内科学³⁾

九州大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科⁴⁾ 九州大学大学院臨床・腫瘍外科学⁵⁾

木村 理恵¹⁾ 大久保文彦¹⁾ 山元 英崇^{1, 2)} 野上美和子¹⁾ 中附加奈子¹⁾

山口 知彦¹⁾ 蘆田 健二³⁾ 安松 隆治⁴⁾ 三好 圭⁵⁾ 小田 義直^{1, 2)}

【内容抄録】

目的 甲状腺細胞診にて「濾胞性腫瘍」と診断した症例から、腺腫様甲状腺腫を除外する目的に後方視的な形態学的検討を行なった。

方法 2008年1月から2016年12月に甲状腺穿刺吸引細胞診で「濾胞性腫瘍」とした症例75例のうち、術後の病理組織診断が確定した腺腫様甲状腺腫11例、濾胞腺腫4例、好酸性細胞型濾胞腺腫4例の計19例を用いた。非好酸性細胞症例では1)集塊の形状2)濾胞構造の境界3)濾胞内コロイド4)核の大小不同について、好酸性細胞症例では1)細胞の形状2)細胞境界3)核の大小不同について検討した。

成績 腺腫様甲状腺腫の非好酸性細胞症例では大小の濾胞上皮細胞集塊で構成され、濾胞構造境界は明瞭、濾胞内コロイドが目立ち、核の大小不同を認めた。また、好酸性細胞型症例では、大型多稜形細胞を多く認め、細胞境界は明瞭、核の大小不同を認めた。濾胞腺腫の非好酸性細胞症例では小型濾胞構造主体で濾胞構造境界は不明瞭、濾胞内コロイドは乏しく、好酸性細胞型濾胞腺腫は小型細胞主体で細胞境界は不明瞭、核の大小不同は乏しかった。

結論 腺腫様甲状腺腫と濾胞腺腫では細胞診でも形態学的に違いがみられ、「濾胞性腫瘍」症例から腺腫様甲状腺腫を除外できる可能性が示唆された。

Key words : adenomatous goiter, follicular adenoma, oxyphilic type follicular adenoma, thyroid

はじめに

甲状腺結節の診療において、穿刺吸引細胞診は患者の治療方針を決定する重要な検査であるが、穿刺吸引細胞

診だけでは良悪を明確に区別できない症例が存在する。特に鑑別困難症例をどのように取り扱うか、ガイドラインごとに差がみられ、欧米では濾胞性腫瘍疑い患者全員に診断的外科切除が勧められているが、その70~90%の例は良性であり¹⁾、これらの患者では過剰治療となる可能性が指摘されている。これに対し日本では細胞診を含む種々の検査を施行し、鑑別困難患者のリスク分類が勧められている¹⁾。しかしながら細胞診だけでは良悪を区別することができないと強調される傾向にあり、良性の濾胞腺腫、腺腫様結節を濾胞細胞集塊がみられることから安易に「鑑別困難」「濾胞性腫瘍」と判断する傾向にある¹⁾。また濾胞性腫瘍の中で好酸性細胞が腫瘍の大部分(75%)を占める重型を好酸性濾胞性腫瘍と呼ばれているが、好酸性細胞は腺腫様甲状腺腫でも稀ならず出現する。好酸性濾胞性腫瘍では通常タイプと比べ濾胞構造をとることが少なく、核が濃染傾向にあり、良性病変であっても少なからず核異型が認められるといった組織学的な特徴がある。

そこで今回、穿刺吸引細胞診にて当院の報告様式(検体不適正・良性・鑑別困難[異型細胞、濾胞性腫瘍]・悪性疑い・悪性)の中から「濾胞性腫瘍」と判定した症例を抽出し、腺腫様甲状腺腫と濾胞腺腫との鑑別点につい

Cytological differential diagnosis between follicular adenoma and adenomatous goiter of the thyroid gland: A retrospective analysis

Rie KIMURA (CT, JSC)¹⁾

Fumihiko OOKUBO (CT, IAC)¹⁾

Hidetaka YAMAMOTO (MD)^{1,2)}

Miwako NOGAMI (CT, IAC)¹⁾

Kanako NAKATUKI (CT, IAC)¹⁾

Tomohiko YAMAGUCHI (CT, IAC)¹⁾

Kenji ASHIDA (MD)³⁾

Ryuuji YASUMATU (MD)⁴⁾

Kei MIYOSHI (MD)⁵⁾

Yoshinao ODA (MD)^{1,2)}

1) Division of Diagnostic Pathology, Kyushu University Hospital

2) Department of Anatomic Pathology, Pathological Sciences, Graduate School of Medical Science, Kyushu University

3) Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Science, Kyushu University

4) Division of Otorhinolaryngology, Kyushu University Hospital

5) Department of Surgery and Oncology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

て検討した。さらに好酸性細胞の出現の有無から、これらに違いがみられるかについて検討し、「濾胞性腫瘍」から腺腫様甲状腺腫を除外可能か考察した。

対象と方法

2008年1月から2016年12月に当院にて、甲状腺穿刺吸引細胞診で「濾胞性腫瘍」とした75例で（表1）、外科的切除症例25例のうち病理組織診断が確定した腺腫様甲状腺腫（Adenomatous goiter. 以下AG）11例、濾胞腺腫（Follicular adenoma. 以下FA）4例、好酸性細胞型濾胞腺腫（Oxyphilic type FA. 以下OFA）4例の計19例を対象とした。さらに19例のパパニコロウ染色標本の中で、細胞質が好酸性変化を示したものを好酸性細胞症例7例（AG 3例、FA 4例）、それ以外を非好酸性細胞症例12例（AG 8例、FA 4例）とわけて検討した。

検討内容として1. 非好酸性細胞症例では1) 集塊の形状（小濾胞・大濾胞・シート状）、2) 濾胞構造の境界（明瞭・不明瞭）、3) 濾胞内コロイド（濾胞内コロイドの有無）、4) 核の大小不同（核の大きさの差が2倍以上あるものを陽性とした）。2. 好酸性細胞症例では1) 細胞の形状（小型・大型・類円形・多稜形）、2) 細胞境界（明瞭・不明瞭）、3) 核の大小不同（核の大きさの差が2倍以上あるものを陽性とした）について検討した。

結果

細胞診で「濾胞性腫瘍」とした75例の臨床的経過は、外科的切除を行わず経過観察50例（66.7%）、外科的切除25例（33.3%）であった。外科的切除症例25例のうちAGが11例（14.7%）、FAが8例（10.6%）、濾胞癌が2例（2.7%）、腺腫様甲状腺腫内乳頭癌が4例（5.3%）であった（表2）。

1. 非好酸性細胞症例の結果（表3）

1) 集塊の形状

AGでは8例中5例で大小の濾胞構造の混在がみられた（写真1）。FAでは4例中3例が小濾胞構造主体であっ

表1 九州大学病院における甲状腺穿刺吸引細胞診の結果

判定区分	件数	
検体不適正	289	8.8%
良 性	2404	73.3%
鑑別困難	異型細胞	142 4.3%
	濾胞性腫瘍	75 2.3%
悪性の疑い	48	1.5%
悪 性	318	9.8%
合 計	3276	100.0%

表2 細胞診「鑑別困難・濾胞性腫瘍疑い」75例の臨床的経過

組織診断	症例数	
経過観察等	50	66.7%
切除症例	腺腫様甲状腺腫	11 14.7%
	濾胞腺腫	8 10.6%
	濾胞癌	2 2.7%
	腺腫様甲状腺腫、一部乳頭癌	4 5.3%
合 計	75	100.0%

た（写真2）。

2) 濾胞構造の境界

AGでは8例中6例で濾胞構造の境界は明瞭であった（写真1）。FAでは4例中3例で不明瞭であった（写真2）。

3) 濾胞内コロイド

AGでは8例中8例で濾胞内コロイドがみられた。FAで濾胞内コロイドがみられたものは4例中1例であった。

4) 核の大小不同

核の大小不同は、AGでは8例中6例で核の大小不同が見られた。FAでは4例中2例で核の大小不同がみられた。

2. 好酸性細胞症例の結果（表4）

1) 細胞の形状

Oxyphilic type AG（以下OAG）では3例中3例で大型多稜形細胞と小型細胞が混在していた（写真3）。OFAでは4例中4例で大型の細胞はみられず小型細胞主体であった（写真4）。

表3 非好酸性細胞症例12例の検討結果

症例		集塊の形状			濾胞構造境界	濾胞内コロイド	核の大小不同
		小濾胞	大濾胞	シート状			
1	AG	+	+	±	明瞭	+	-
2		+	+	±	明瞭	+	+
3		+	+	±	明瞭	+	+
4		+	+	±	明瞭	+	+
5		+	+	±	不明瞭	+	-
6		+	±	-	明瞭	+	+
7		+	-	+	不明瞭	+	+
8		+	±	+	明瞭	+	+
9	FA	+	±	+	不明瞭	±	+
10		+	-	+	不明瞭	+	+
11		+	-	+	不明瞭	-	-
12		+	+	-	明瞭	-	-

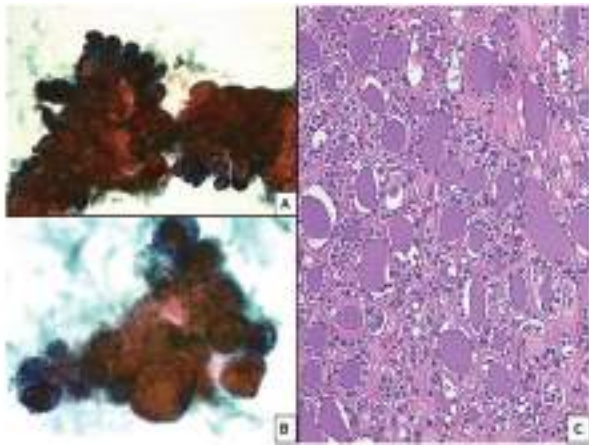


写真1. 腺腫様甲状腺腫症例
(A: Pap × 20 B: Pap × 40 C: HE × 20)
大小の濾胞構造が混在し、濾胞構造の境界は比較的明瞭。

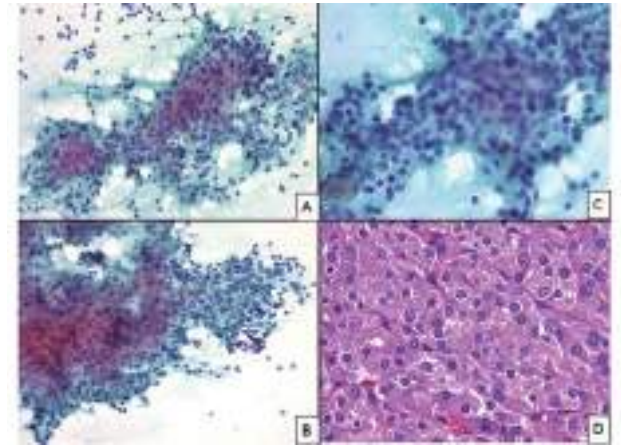


写真4. 好酸性細胞型濾胞腺腫症例
(A: Pap × 20 B: Pap × 20 C: Pap × 40 D: HE × 40)
細胞の形状は小型類円形主体で細胞境界は不明瞭、核の大小不同はみられなかった。

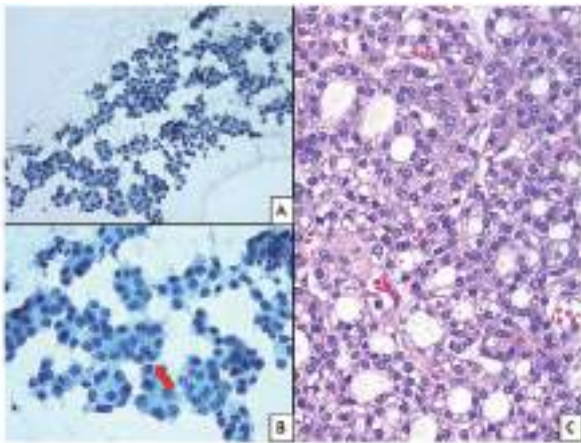


写真2. 濾胞腺腫症例(A: Pap × 20 B: Pap × 40 C: HE × 20)
小濾胞構造が主体(2B, 矢印)で、濾胞内コロイドはみられず、濾胞構造の境界は不明瞭、核の大小不同はみられなかった。

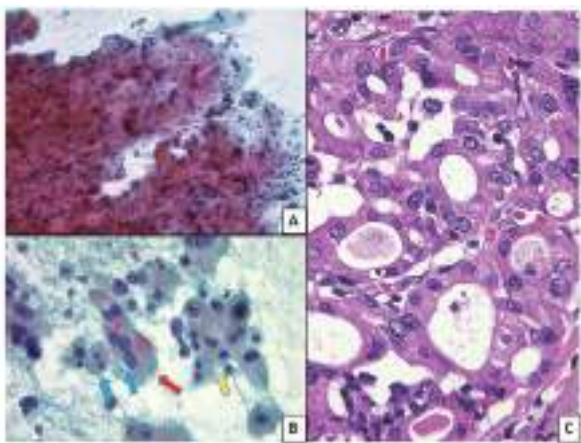


写真3. 好酸性細胞型腺腫様甲状腺腫症例
(A: Pap × 20 B: Pap × 40 C: HE × 40)
細胞の形状は大小様々で多稜形細胞(3B, 赤矢印)がみられた。細胞境界は明瞭(3B, 黄矢印)、核の大小不同がみられた(3B, 青矢印)。

表4 好酸性細胞型症例7例の検討結果

症例	好酸性細胞の大きさ		好酸性細胞の形態		細胞境界	核の大小不同
	小型	大型	類円形	多稜形		
13	+	+	+	+	明瞭	+
14	+	+	±	+	明瞭	+
15	+	+	±	+	明瞭	+
16	+	-	+	+	明瞭	+
17	+	-	+	±	不明瞭	-
18	+	-	+	±	明瞭	-
19	+	-	+	±	不明瞭	-

2) 細胞境界

OAG では3例中3例で細胞境界は明瞭であった(写真3)。OFA で細胞境界が明瞭であったものは4例中2例であった。

3) 核の大小不同

OAG では3例中3例で核の大小不同がみられた(写真3)。OFA で核の大小不同がみられたものは4例中1例であった。

考察

藤澤らは濾胞性腫瘍細胞診の判定基準について検討し、良・悪性判定困難 (favor benign, borderline, favor malignant), 悪性の疑い, 悪性の5群の判定区分としている。その検討の中で、良性(主としてAG)の判定基準のひとつに巨大~大シート状集塊を囲むように複数の小濾胞構造がみられる。またFAの場合は小シート状~濾胞構造で均一な細胞像で出現すると報告している³⁾。谷口らは濾胞性腫瘍と診断した症例からAGを推定する群を抽出する検討を行っており、対症例としてFA, 濾胞癌微小浸潤型と比較している。その中でN/C比の小さい症例で細胞量が多くとも大型から中型の濾胞上皮集塊のときはAGの可能性が高く、一方小型の濾胞細胞集塊が中心の症例では濾胞癌が含まれる可能性があるとして報告して

いる⁴⁾。

今回の検討結果で、集塊の形状は非好酸性細胞症例のAGは大小の濾胞構造が混在しており、FAでは小型の濾胞上皮集塊が主体であった。また、OAGは大型多稜形と小型細胞が混在しており、OFAでは小型細胞主体であり、藤澤らや谷口らの結果と類似していた。今回我々が検討した濾胞構造の境界は非好酸性細胞症例のAGでは多くの症例で明瞭、FAは不明瞭な症例が多かった。この結果についてAGが過形成性の甲状腺疾患で結節が多発し、その結節内に出血や結合織増生を伴う⁵⁾疾患であることから、濾胞構造周囲に線維化が起こり濾胞構造の境界が明瞭となるのではないかと考えた。OAGでは核の大小不同が多くの症例でみられ、OFAで核の大小不同がみられたものは少数であった。それに加えて大型多稜形細胞はOFAよりOAGに多くみられることからこれらの所見は両者の鑑別の一助になるのではないかと考えられた。すなわち、AGでは、濾胞構造や濾胞上皮細胞に大小の混在があり濾胞構造境界や細胞境界は明瞭、核の大小不同がみられる傾向にあった。一方FAは濾胞構造や濾胞上皮細胞は小型主体であり濾胞構造境界や細胞境界は不明瞭、核の大小不同がみられる症例は少ない傾向にあった。さらに今回用いた症例では濾胞内コロイドはAGに多くみられ、FAではあまりみられなかった結果も踏まえて判断すると、今まで「濾胞性腫瘍」にしていたAGを良性疾患と判定するための所見のひとつになり得るのではないかと考えられた。しかし今回は少数例の検討であり、上記の個々の所見がAGとFAの鑑別点になるという結論を導くことはできない。今後更に多数例を用いた解析が必要である。

結語

甲状腺細胞診を判定する場合、濾胞構造や形態、濾胞上皮細胞の細胞境界や核所見を詳細に観察することは、「濾胞性腫瘍」から腺腫様甲状腺腫を除外・鑑別するのに役立つ可能性がある。

Summary

Objective: The aim of this study was to elucidate the cytological features of thyroid follicular lesions for differential diagnosis.

Study Design: We reviewed cytological findings in 19 cases of follicular lesions including 11 cases of adenomatous goiter (AG), 4 cases of follicular adenoma (FA) and 4 cases of oxyphilic type follicular adenoma (OFA). The 19 cases were retrieved from 75 cases in which follicular neoplasm was suspected in thyroid cytology from January 2008 to December 2016 and then surgical resection was performed.

Results: AGs showed large and/or small clusters of follicular cells, and distinct border of follicle structure. Also, colloid in the follicle and anisokaryosis was easily identified. Adenomatous goiter of oxyphilic type (OAGs) showed various appearance of follicular cells of distinct cell border and anisokaryosis. FAs showed small clusters, indistinct border of follicular structure and small amount of colloid in follicles. OFA showed small follicular cells, indistinct cell border and poorly anisokaryosis.

Conclusion: AG and FA showed different cytological feature. These findings may be helpful for cytological differential diagnosis of thyroid follicular lesions.

参考文献

- 1) 覚道健一, 谷口恵美子, 若狭明子, 山下弘幸. 甲状腺腫瘍細胞診の問題点, 内分泌甲状腺外会誌: 2014; 31(2): 99-103.
- 2) 日本甲状腺学会編. 甲状腺結節取扱い診療ガイドライン2013. 東京; 南江堂, 2013.
- 3) 藤澤俊道, 森光理絵, 平木朋子・他. 甲状腺濾胞性腫瘍の診断基準と診断精度—伊藤病院での検討—, 日臨細胞誌 2010; 49(1): 42-47.
- 4) 谷口恵美子, 高松順太, 圓井知江・他. 「良悪性鑑別困難」の細分類—腺腫様結節の細胞所見と濾胞性腫瘍の細胞所見—, 日臨細胞誌 2010; 49(1): 61-66.
- 5) 向井清, 真鍋俊明, 深山正久. 外科病理学 [第4版] I. 東京; 文光堂, 2006: 757.
- 6) 前川観世子, 廣川満良, 柳瀬友佳里・他. 甲状腺濾胞性腫瘍の細胞診—診断の現状と細胞学的鑑別—, 日臨細胞誌 2010; 49(1): 48-54.
- 7) 樋口観世子, 廣川満良, 佐々木栄司・他. 甲状腺細胞診濾胞性病変における診断アルゴリズムと新報告様式の提案, 日臨細胞誌 2014; 53(4): 264-270.

原著

術中迅速診断における中枢神経原発悪性リンパ腫と膠芽腫の鑑別

長崎大学病院病理診断科病理部¹⁾ 長崎病理診断科²⁾

シン 友喜¹⁾ 新野 大介¹⁾ 平山 三国¹⁾ 今泉 利信¹⁾
田中 圭¹⁾ 福岡 順也¹⁾ 穴見 正信²⁾ 岸川 正大²⁾

【内容抄録】

目的 中枢神経原発悪性リンパ腫 (PCNSL) と膠芽腫 (GBM) は術式が大きく異なるため、正確な診断が重要である。脳腫瘍は術前の確定診断が難しいため、術中迅速診断が術式を決める大きなポイントとなるが、組織診において PCNSL と GBM の鑑別が困難な症例がある。術中迅速診断の際に同時に作製する細胞診標本はアーチファクトが少なく形態の観察が容易であるため、PCNSL と GBM を鑑別するにあたっての細胞診の有用性の検討と診断精度向上を目的として細胞像の比較検討を行った。

方法 長崎大学病院で経験した PCNSL27症例と GBM27症例を対象として細胞像の比較を行った。

結果 PCNSL では lymphoglandular bodies (LGB) が27例中25例 (93%) で見られ、tingible body macrophage (TBM) が27例中17例 (63%) で見られた。GBM では多核細胞が27例中19例 (70%) で見られた。さらに、GBM では核の大小不同が PCNSL より強かった。また、GBM では背景に血管の見られる症例が多かった。

結論 今回の検討より、これらの所見を観察できれば PCNSL と GBM を鑑別するにあたって細胞診は術中組織診の有用な補助診断となり、診断精度の向上に繋がることが示唆された。

Key words : primary central nervous system lymphomas, glioblastoma, cytology, intraoperative rapid diagnosis

はじめに

中枢神経原発悪性リンパ腫 (PCNSL) は中枢神経系以外に原発巣のない悪性リンパ腫を指し、脳原発悪性腫瘍の約3%を占め、5年生存率は約30%であり予後不良である¹⁾。また PCNSL は本邦では近年増加傾向にあり、中枢神経原発腫瘍の5%以上に増加しているという報告もある¹⁾⁻³⁾。脳腫瘍は術前の確定診断が難しく、術中迅速診断は診断を確定する上で重要となる。診断が PCNSL であった場合、治療が化学療法主体であるため必要以上の腫瘍の摘出を行わない。一方で、膠芽腫 (GBM) であった場合は増殖能が強いためより広範囲の腫瘍の摘出を行うことになるので、術中迅速診断は術式を大きく変える

こととなる⁴⁾。しかし術中迅速組織標本はアーチファクトが強く PCNSL と GBM は鑑別が困難な症例がある。

今回は PCNSL と GBM を鑑別するにあたって、細胞診の有用性の検討と診断精度の向上を目的として術中迅速診断の際に同時に作製する圧挫標本や捺印標本を用いて細胞所見の比較検討を行った。

対象と方法

1) 対象

2011年~2018年4月までに長崎大学病院で経験した PCNSL27例と2013年~2018年4月までに経験した GBM27例を対象とした。PCNSL は全てがびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) であった。

GBM は術後の手術材料で GBM と診断されたものを対象とした。

2) 方法

細胞診標本中の lymphoglandular bodies (LGB), tingible body macrophage (TBM), 血管, 壊死, 多核細胞, 核の大小不同の6項目を比較検討した。検討を行った標本は迅速診断時に必ず作成する HE 染色での圧挫あるいは捺印の細胞診標本を用いた。LGB, 壊死, 血管は全視野を観察し出現の有無を検討した。TBM は5視野40倍での合計出現数を計測した。多核細胞は5視野40倍での多核細胞の数を測定した。核の大小不同は5視野40倍で10個の

Differential diagnosis of primary central nervous system lymphomas and glioblastoma in intraoperative rapid diagnosis

Tomoki SINGH (CT)¹⁾
Daisuke NIINO (MD)¹⁾
Mitsukuni HIRAYAMA (CT)¹⁾
Toshinobu IMAIZUMI (CT)¹⁾
Kei TANAKA (CT)¹⁾
Junya FUKUOKA (MD)¹⁾
Masanobu ANAMI (CT)²⁾
Masao KISHIKAWA (MD)²⁾

1) Department of Pathology Nagasaki University Hospital
2) Nagasaki Diagnostic Pathology Clinic

細胞核の長径 (μm) を測定し、各視野での最大値と最小値を求め、5 視野全てでの最大値と最小値の平均値の差を算出した。

3) 統計

細胞所見により客観性を持たせるために、各所見において PCNSL と GBM の間での統計分析を行った。LGB, 壊死, 血管は χ^2 検定を用いて評価した。TBM, 多核細胞, 核の大小不同はマンホイットニーの U 検定を用いて評価した。行った統計分析は全て両側検定であり、 $p < 0.05$ であれば有意差があると考えられた。

結果

細胞所見は表の通りである (表 1, 表 2)。

1) LGB

PCNSL では 27 例中 25 例 (93%) で LGB が確認された (写真 1a-c)。LGB は背景に無数に見られ、大きさはほぼ均一で赤血球大の大きさであった。

GBM では小型の壊死物質の見られる症例はあったが辺

縁は不明瞭で数も少数であった。Case7において PCNSL で見られる LGB と鑑別が非常に困難な LGB 様物質が見られた (写真 1d)。

$p = 0.00000000009$ であり有意差を認めた。

2) 血管

PCNSL では 27 例中 8 例 (30%) で背景に明瞭な血管が見られた (写真 2a, b)。GBM では 27 例中 21 例 (78%) で背景に明瞭な血管が見られた (写真 2c, d)。両者に見られた血管に形態学的な差はなかった。

$p = 0.0004$ であり有意差を認めた。

3) 壊死

PCNSL では全例で背景に壊死を確認できなかった。GBM では 27 例中 3 例 (11%) で明らかな壊死が背景に観察された (写真 3)。

$p = 0.075$ であり有意差を認めなかった。

4) TBM

PCNSL では 27 例中 17 例 (63%) で TBM が確認された (写真 4a-c)。TBM は症例によって出現数に違いが見られ

表 1 PCNSL の細胞所見

Case	染色	標本	LGB	TBM (個)	多核細胞(個)	血管	壊死
1	HE, ギムザ	圧挫	+	0	0	+	-
2	HE, pap, ギムザ	捺印	+	1	0	-	-
3	HE, pap, ギムザ	圧挫	+	1	0	+	-
4	HE, pap	捺印	+	2	0	-	-
5	HE, pap, ギムザ	捺印	+	4	0	-	-
6	HE, pap, ギムザ	捺印	-	3	0	-	-
7	HE, pap, ギムザ	圧挫	+	2	0	+	-
8	HE, pap, ギムザ	捺印	+	6	0	-	-
9	HE, pap	捺印	+	0	1	-	-
10	HE, pap, ギムザ	捺印	+	0	3	-	-
11	HE, pap, ギムザ	圧挫	+	5	0	-	-
12	HE, pap, ギムザ	捺印	+	0	0	-	-
13	HE, pap, ギムザ	捺印	+	0	0	-	-
14	HE, pap, ギムザ	捺印	+	2	0	-	-
15	HE, pap, ギムザ	捺印	+	0	4	-	-
16	HE, pap, ギムザ	圧挫	+	8	0	-	-
17	HE, pap, ギムザ	捺印	-	2	0	-	-
18	HE, pap, ギムザ	捺印	+	1	2	-	-
19	HE, pap	圧挫	+	10	0	-	-
20	HE, pap, ギムザ	圧挫	+	5	0	-	-
21	HE, pap	圧挫	+	0	0	-	-
22	HE, pap	圧挫	+	3	0	+	-
23	HE, pap	圧挫	+	0	0	+	-
24	HE, pap, ギムザ	圧挫	+	11	0	+	-
25	HE, pap, ギムザ	圧挫	+	5	0	+	-
26	HE, pap, ギムザ	圧挫	+	0	0	-	-
27	HE, pap, ギムザ	圧挫	+	0	0	+	-

LGB : lymphoglandular bodies, TBM : tingible body macrophage

- : 見られない, + : 見られる

表2 GBMの細胞所見

Case	染色	標本	LGB	TBM (個)	多核細胞(個)	血管	壊死
1	HE, pap	圧挫	-	0	6	+	-
2	HE, pap, ギムザ	圧挫	-	0	9	-	-
3	HE, pap	圧挫	-	0	1	+	-
4	HE, pap	圧挫	-	0	5	+	-
5	HE, pap	圧挫	-	0	7	+	-
6	HE, pap	圧挫	-	0	2	+	-
7	HE	圧挫	+	0	0	+	-
8	HE, pap	圧挫	-	0	1	+	-
9	HE, pap, ギムザ	圧挫	-	0	5	+	-
10	HE, pap	圧挫	-	0	8	+	-
11	HE, pap, ギムザ	捺印	-	0	11	+	-
12	HE, pap	捺印	-	0	9	-	-
13	HE, pap	圧挫	-	0	12	+	+
14	HE, pap, ギムザ	圧挫	-	0	0	+	-
15	HE, pap	圧挫	-	0	3	+	-
16	HE, pap	圧挫	-	0	1	+	-
17	HE, pap	圧挫	-	0	0	+	-
18	HE, pap	圧挫	-	0	0	+	-
19	HE	圧挫	-	0	2	-	-
20	HE, pap	圧挫	-	0	3	-	-
21	HE, pap	圧挫	-	0	0	-	-
22	HE, pap	圧挫	-	0	7	-	-
23	HE, pap, ギムザ	圧挫	-	0	0	+	+
24	HE, pap, ギムザ	圧挫	-	0	2	+	+
25	HE, pap, ギムザ	圧挫	-	0	0	+	-
26	HE, pap, ギムザ	圧挫	-	0	0	+	-
27	HE, pap, ギムザ	圧挫	-	0	16	+	-

LGB : lymphoglandular bodies, TBM : tingible body macrophage
 - : 見られない, + : 見られる

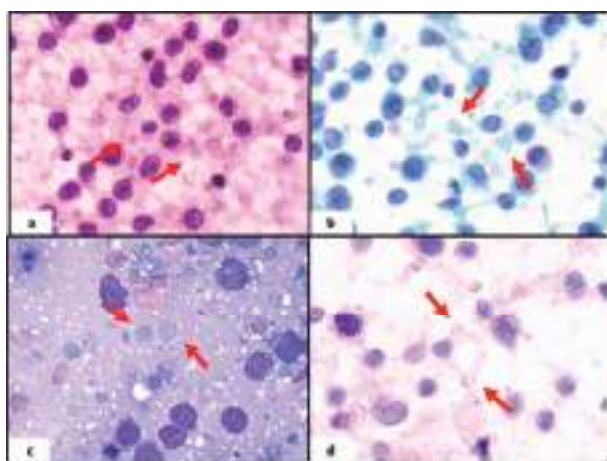


写真1 LGBとLGB様物質

a, b, c : PCNSL では赤血球大の細胞質の破砕物であるLGB (矢印) が見られた。(Case12, 捺印, a : HE 染色, b : Pap 染色, c : Giemsa 染色, 対物40倍)
 d : GBM の Case7で見られたLGB様物質 (矢印) はPCNSLで観察されたものと似たような所見であり, LGBとの形態学的な鑑別は困難であった。(Case12, 圧挫, Pap 染色, 対物40倍)

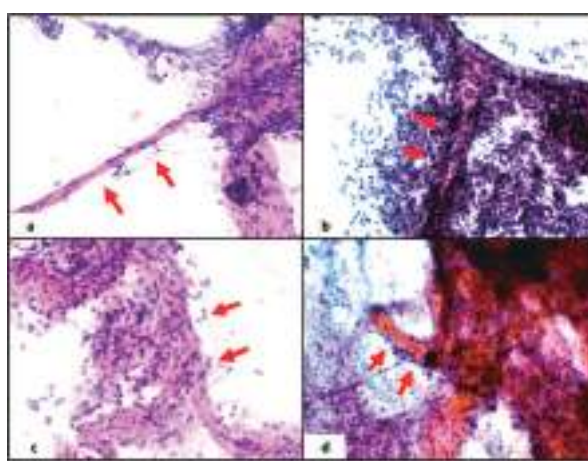


写真2 血管

背景の血管はPCNSLよりもGBMで多く観察されたが, 形態学的な差は見られなかった。(a, b : PCNSL, Case23, 圧挫, HE 染色, 対物10倍, c, d : GBM, Case10, 圧挫, HE 染色, 対物10倍)

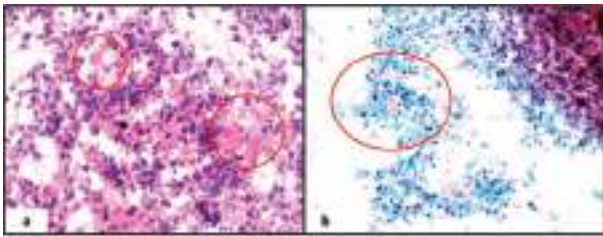


写真3 壊死

エオジンやライトグリーン好性の壊死物質(赤丸)が見られる。このような明らかな壊死はGBMの3例でのみ見られた。(GBM, Case13, 圧挫, a: HE染色, b: Pap染色, 対物10倍)

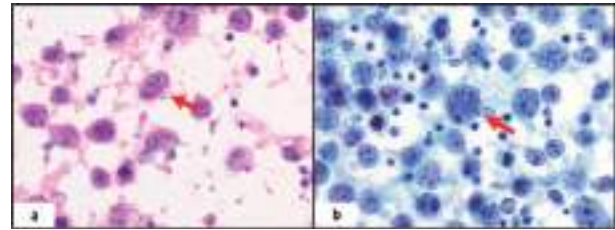


写真5 PCNSLでの多核細胞

a: PCNSLでは単核の腫瘍細胞が多く見られ, 多核細胞(矢印)は少なかった。(Case10, 捺印, HE染色, 対物40倍)
b: Case15では他の症例より多核細胞(矢印)が目立っていた。(Pap染色, 捺印, 対物40倍)

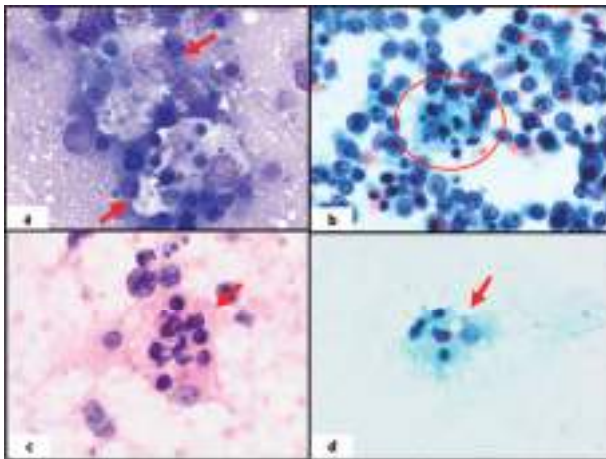


写真4 TBM

a: ギムザ染色でのTBM(矢印)はリンパ腫細胞の中に明るく抜けて見えるため観察しやすかった。(Case8, Giemsa染色, 対物40倍)
b,c: リンパ腫細胞の中にアポトーシスを起こしたリンパ球を貪食するTBM(赤丸, 矢印)が散在している。(b, c: Case25, 圧挫, Pap染色, 対物40倍)
d: Case23では1か所でのみTBM様の細胞(矢印)が見られたが, 詳細に観察をすると貪食しているには見えず細胞由来の推定も難しかったためTBMでないと判断した。また, HE染色, ギムザ染色では確認できなかった。(Case14, 圧挫, Pap染色, 対物40倍)

だが, 出現数が少ない症例でもはっきりと貪食物を確認できるものが多かった。また, TBMが背景に白く抜けて見えるため, ギムザ染色で確認しやすかった。

GBMではHE染色でTBMを確認できる症例はなかった。Pap染色で1か所にTBMと見間違ふような細胞が見られた(写真4d)。

$p = 0.00007$ であり有意差を認めた。

5) 多核細胞

PCNSLでは多核細胞は27例中4例(15%)で確認された(写真5)。

GBMでは多核細胞は27例中19例(70%)で確認された(写真6)。

$p = 0.0001$ であり有意差を認めた。

6) 核の大小不同

PCNSLでは核の大小不同は弱く均一な大きさであっ

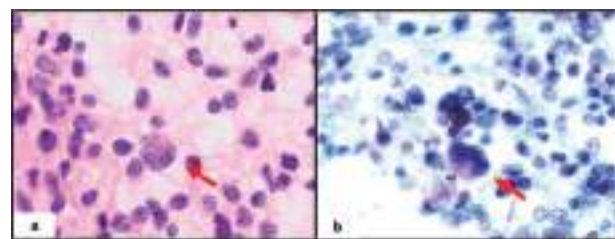


写真6 GBMでの多核細胞

a, b: GBMでは多核細胞(矢印)が見られる症例が多く, 多核細胞の核は偏在傾向であった。(a: Case15, 圧挫, HE染色, 対物40倍, b: Case10, 圧挫, Pap染色, 対物40倍)

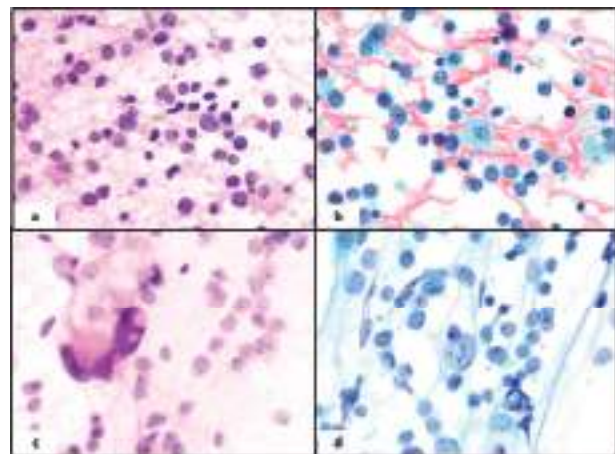


写真7 核の大小不同

a, b: PCNSLは大小不同の弱い均一な細胞が出現していた。(a: Case2, 捺印, HE染色, 対物40倍, b: Case3, 圧挫, Pap染色, 対物40倍)
c, d: GBMは核の大小不同が見られた。(Case17, 圧挫, c: HE染色, d: Pap染色, 対物40倍)

た(写真7a, b)。

GBMでは核の大小不同がより強かった(写真7c, d)。測定した核の長径(μm)の最大値と最小値とその差は(表3, 表4)の通りであった。最大値と最小値の差は $p = 0.000000003$ であり有意差を認めた。

考察

PCNSLとGBMは臨床的に類似点が多い疾患である。PCNSLは全脳腫瘍の約3%を占め, 男性56.6%, 女性

表3 PCNSLでの核の長径

Case	長径 (μm)			
	平均値	最大値	最小値	差
1	10.42	13.16	8.04	5.12
2	9.19	11.53	7.12	4.41
3	9.15	11.03	7.04	3.99
4	10.79	13.03	8.78	4.25
5	8.81	10.31	7.12	3.19
6	10.91	14.73	8.70	6.04
7	9.1	11.35	7.22	4.13
8	7.99	9.54	6.70	2.84
9	9.59	12.41	7.12	5.29
10	11.13	14.18	8.32	5.86
11	8.68	10.15	7.14	3.01
12	10.28	12.49	8.19	4.30
13	7.96	9.76	6.04	3.72
14	8.37	9.72	6.97	2.75
15	12.99	17.45	9.50	7.95
16	7.15	9.08	5.66	3.42
17	10.8	17.05	7.02	10.03
18	7.69	9.14	6.14	3.01
19	7.85	9.69	6.28	3.41
20	10.7	13.71	7.50	6.21
21	9.76	12.06	7.99	4.07
22	8.42	10.98	6.78	4.19
23	10.84	12.87	9.04	3.83
24	9.61	11.59	7.64	3.95
25	11.35	14.32	9.49	4.83
26	9.46	11.32	7.31	4.01
27	8.1	10.11	6.40	3.71

表4 GBMの核の長径

Case	長径 (μm)			
	平均値	最大値	最小値	差
1	11.93	18.06	7.73	10.33
2	11.49	15.74	8.23	7.51
3	13.9	21.61	9.48	12.13
4	13.02	27.59	8.46	19.13
5	11.29	18.82	6.84	11.98
6	12.79	19.45	7.37	12.08
7	11.41	16.76	7.07	9.69
8	10.71	18.45	7.11	11.34
9	10.98	16.60	7.53	9.07
10	11.25	19.60	7.69	11.91
11	12.18	22.93	7.58	15.36
12	11.4	16.80	7.88	8.93
13	11.87	17.69	8.57	9.11
14	10.15	13.00	7.04	5.95
15	10.91	15.40	8.27	7.13
16	12.77	21.88	8.32	13.56
17	10.58	17.84	7.34	10.50
18	9.94	16.84	7.42	9.42
19	11.88	15.49	8.49	7.00
20	10.6	18.14	6.86	11.28
21	10.81	19.89	6.57	13.32
22	10.48	14.64	6.83	7.81
23	12.06	24.21	8.19	16.02
24	13.66	25.93	7.77	18.16
25	9.28	12.60	7.00	5.60
26	11.81	18.68	8.24	10.44
27	11.6	18.67	8.30	10.37

43.3%とやや男性に優位に発症し、発症年齢は50歳代以後に多く、60歳代が発症のピークである⁵⁾。GBMは全脳腫瘍の約10%を占め、男性：女性＝3：2とやや男性に多く、53歳が発症のピークである⁶⁾。好発部位に関して、互いに前頭葉や側頭葉に多く発生する。今日では画像所見だけで脳腫瘍の8割程度は組織型まで鑑別しようといわれているが⁷⁾、PCNSLは内部壊死によるリング状の所見や造影効果を伴うbutterfly lesionなどGBMと類似する画像所見が得られることがあるため、鑑別には組織診断が必須とされている。

PCNSLとGBMを鑑別しなければならない最大の理由は治療方針が大きく異なることである。PCNSLは多発性である場合が多く、浸潤性増殖するとされていることから、肉眼的全摘や部分摘出は予後に寄与しないとされており⁸⁾、治療はMTX大量療法＋放射線療法が中心となっている。また、手術範囲を狭くすることで術後すぐに治療に移れるため、確定診断のための組織の採取のみで手術が終了する。一方、GBMは増殖能が非常に強いので可能な限りの摘出を行い、術後に50-60Gyの放射線を外部照射し、さらに化学療法も併用する治療法が一般的である⁹⁾。

PCNSLとGBMの組織学的な鑑別点を述べる。PCNSLは他の節外性リンパ腫と異なり、血管周囲に腫瘍細胞が配列しながら脳実質にびまん性に浸潤、増殖する像が特徴的である^{10),11)}。GBMは高度な核異型を示す多形性の

強い腫瘍細胞が密に増殖し、核分裂像が目立つ腫瘍であるが、その診断には異常血管増生と壊死の少なくとも一方が必要である¹²⁾。しかし、術中迅速診断では提出される組織が小さく、凍結時のアーチファクトも加わるため組織診断が難しいことが多々ある。そのため、アーチファクトが少なく、形態保持に優れ、詳細な細胞所見を観察できる細胞診の併用は脳腫瘍の迅速診断において有用とされている¹³⁾。

LGBは細胞質の破砕物であり脳腫瘍ではLGBの多寡がリンパ球系の疾患の診断に有用とされている^{4),14)}。今回の検討でもLGBはPCNSLに優位に見られ、LGBは鑑別に有用と思われた。Case7のGBMにおいて、辺縁が明瞭で赤血球大の大きさのLGB様物質が見られた。PCNSLで見られたLGBと非常に形態が類似していたため鑑別は困難であり、非常に稀ではあるがGBMでもLGBと似た物質が背景に出現する可能性があることを念頭に置くことも必要であると思われた。

前述の通りGBMは異常血管増生を伴うことが多く細胞診標本でもPCNSLと比較して優位に血管が見られたため、血管の有無もGBMを疑う所見となることが考えられた。しかし、PCNSLで見られた血管との違いはほとんどなく、PCNSLとGBMに出現する血管の形態学的な鑑別は困難であることが考えられた。

壊死に関しては、組織学的にはGBMの重要な所見の1つとされているが、細胞診標本上で明らかな壊死を確

認できた症例は3例のみであり、PCNSLでは見られた症例はなかったものの有意差はないという結果であった。このことから、細胞診においては壊死の有無はPCNSLとGBMの鑑別点になりにくいことが示唆された。

TBMはアポトーシスを起こしたリンパ球を貪食した組織球であり正常リンパ節の胚中心¹⁵⁾やバーキットリンパ腫などのリンパ腫で見られる¹⁶⁾。TBMは良悪性問わずリンパ球系の疾患で見られるが、大脳を含めた中枢神経系にはリンパ組織は存在しないため、リンパ組織の存在を示唆するTBMの出現はよりPCNSLを疑えるのではないかと考え、今回はTBMも検討項目に加えた。その結果、PCNSLで優位に見られ、TBMも鑑別点になることが考えられた。TBMはギムザ染色でより確認しやすかったため、PCNSLを疑う際には迅速ギムザ染色の併用も有用と思われた。

LGB, TBM, 血管はPCNSLとGBMを鑑別する上で重要な背景所見であることが考えられたが、GBMの中にはLGB様物質の見られる症例があることや血管の観察されるPCNSLもあるため、画像所見や組織像なども加味して総合的に判断することが重要であると考えられた。

個々の細胞所見ではPCNSLは他の臓器のリンパ腫と同様に均一な大きさの腫瘍細胞の出現が特徴であり、単核の細胞が多く、全体的に単調な細胞像であった。これに対してGBMでは優位に核の大小不同が強くなり、多核細胞の出現が目立っており、小型細胞主体のGBMでも細胞像に多彩性があることが考えられた。細胞診標本では個々の細胞所見を観察しやすいのでこれらの所見を確認できればよりPCNSLとGBMを鑑別できると考えられた。

LGB, TBM, 血管などの背景所見は観察されない症例や確認が難しい症例がある。そのような場合でもPCNSLは細胞の大小不同が弱く均一な所見であり、多核細胞は少なく、多彩性に欠けるので詳細な細胞所見を観察することが重要であると考えられた。

まとめ

脳腫瘍における術中迅速診断において凍結切片はアーチファクトが強いためPCNSLとGBMの鑑別が難しくなることがある。その際に、細胞診標本でのLGBやTBM, 血管の出現や多核細胞や核の大小不同強さを観察すればより診断の精度が上がることを示唆された。

論文投稿に際して開示すべきCOIはありません。

Summary

Primary central nervous system lymphomas (PCNSL) and glioblastoma (GBM) require a precise diagnosis because the operative procedure is markedly different. Since brain tumor is difficult to confirm definitively before surgery, intraoperative rapid diagnosis is a key point to

decide a surgical procedure, but there are cases in which it is difficult to distinguish between PCNSL and GBM in histological diagnosis. Cytologic specimens prepared at the same time during intraoperative rapid diagnosis show less artifacts and easier to observe the morphology. Therefore, in order to distinguish between PCNSL and GBM, we examined the usefulness of cytodiagnosis and compared the cell findings with the aim of improving diagnostic accuracy. As a result, in PCNSL, lymphoglandular bodies (LGB) was seen in 25 cases (93%) in 27 patients, and tingible body macrophage (TBM) was seen in 17 cases (63%) of 27 patients. In GBM, multinucleated cells were seen in 19 cases (70%) of 27 cases. And in GBM, blood vessels were observed in 21 cases (78%) in 27 patients. Furthermore, in GBM, anisonucleosis was stronger than PCNSL. According to this study, if we can observe these findings, cytodiagnosis is useful auxiliary diagnosis of intraoperative rapid diagnosis when distinguishing between PCNSL and GBM, suggesting that diagnostic accuracy is improved.

参考文献

- 1) Dekert M, Paulus W: Malignant lymphomas. In Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, and Cavenee WK, editors. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon; International Agency for Research on Cancer Press, 2007; 188-192.
- 2) DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation therapy oncology group study 93-10. J Clin Oncol 2002; 20; 4643.
- 3) Sugita Y, Tokunaga O, Nakashima A, et al. SHP-1 expression in primary central nervous system B-cell lymphomas in immunocompetent patients reflects maturation stage of normal B cell counterparts. Pthol Int, 2004; 54: 659-666
- 4) 公益社団法人 日本臨床細胞学会 編 細胞診ガイドライン3 甲状腺・内分泌・神経系 金原出版株式会社, 2015: 136, 140-141.
- 5) 脳腫瘍全国統計委員会: 脳腫瘍全国集計調査報告. Neurol Med Chir (Tokyo) 43 (Suppl), 2003.
- 6) 石川栄世, 遠城寺宗知: 外科病理学第4刷, 文光堂, 2003; 1347-1406.
- 7) 工藤玄恵. 脳腫瘍の組織診と細胞診. 病理と臨床 1998; 16: 976-983.
- 8) 小林浩之. 中枢神経原発悪性リンパ腫の臨床, 脳神経外科速報 vol.22 no.5, 2012; 560-568.
- 9) 長尾紀昭, 山下理子, 他: 膠芽腫と鑑別が困難であった脳原発悪性リンパ腫の1解剖例, Tokushima Red

Cross Hospital Medical Journal 13, 2008; 43-48.

- 10) Dekert M, Paulus W: Malignant lymphomas. In Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al (eds): "WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System". IARC Press, Lyon, 2016; 272-277.
- 11) Giannini C, Dogan A, Salomão DR: CNS lymphoma: a practical diagnostic approach. J Neuropathol Exp Neurol, 2014; 73: 478-494.
- 12) 日本病理学会 編 腫瘍病理鑑別アトラス 脳腫瘍 文光堂, 2017; 55-67.
- 13) 日本脳神経外科学会・日本病理学会 編 脳腫瘍取扱い規約 第4版 金原出版株式会社, 2018; 61-64.
- 14) 土居美枝子, 金野美年子, 瀬山幸子 他: 脳原発リンパ腫における lymphoglandular body 有用性の検討. 日臨細胞会誌51 (suppl 1), 2012; 51: 426.
- 15) R. Hanayama, M. Tanaka, K. Miwa et al; Identification of a factor that links apoptotic cells to phagocytes, Nature, 2012; 417, 182.
- 16) 南雲サチ子, 森井英一: 実践細胞診テキスト 初版, 大阪大学出版会, 2016; 367, 368.

症例報告

子宮頸がん検診において特徴的な組織像を呈した AGC 症例

公益財団法人 長崎県健康事業団¹⁾ 佐世保共済病院²⁾ 長崎みなとメディカルセンター³⁾
 森 雅子¹⁾ 寺坂 正樹¹⁾ 佐山 満¹⁾ 鳥山りさ子¹⁾
 松尾 武¹⁾ 井関 充及²⁾ 中島 久良³⁾

【内容抄録】

背景 近年、我が国において、子宮頸部腺系病変は増加傾向にある。しかし、腺系病変は扁平上皮系病変に比べ発見・診断が難しいのが現状である。今回、当事業団の子宮頸がん検診において、atypical glandular cells : AGC と判定し、精密検査の結果、特徴的な組織型を呈していた2例について、細胞像と共に再検討したので報告する。

症例 1 70歳。細胞診では、小型の異型細胞と考えられる集塊がごく少数出現。組織診断は上皮内腺癌であった。組織標本中においても、腺癌と診断可能な像が一部分のみ認められた。

症例 2 26歳。細胞診では、小型で細胞質が淡い異型細胞が集塊状や散在性に出現。AGC と判定したが、組織診断は微小浸潤扁平上皮癌（コンジローマ様癌／乳頭状扁平上皮癌）であった。組織像では、異型上皮が線維血管性の芯を取り囲んで乳頭状に増殖していた。

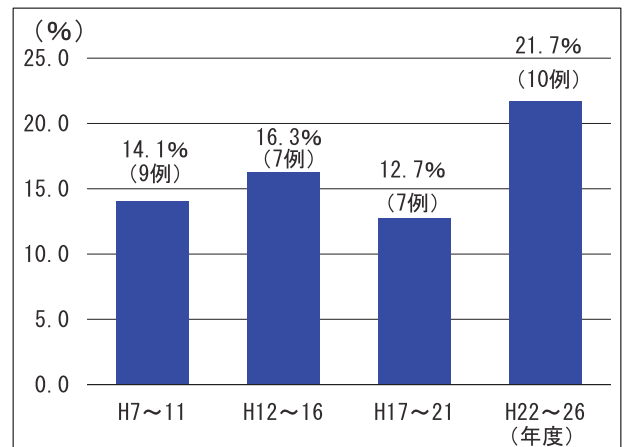
結論 子宮頸部のスクリーニングにおいて、腺系病変を確実に検出・診断するためには、出現数の少ない小型異型細胞を見落とさないこと、細胞異型が軽度である腺癌細胞を良性病変として見逃さないこと、また、希少例も存在することを念頭に置き、鏡検することが重要である。

Key words : uterine cervix, cytology, atypical glandular cells, case report

はじめに

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告によると、全子宮頸癌に占める頸部腺癌の割合は、2014年（平成26年）に20%を超えた¹⁾。当事業団の子宮頸がん検診においても、頸部腺癌の割合は年々増加し、平成22年～26年度では21.7%（10例）が頸部腺癌であった（表1）。しかし、子宮頸部細胞診は、扁平上皮内病変や扁平上皮癌のためのスクリーニング検査であり、腺系病変の検出感度には限界がある²⁾。理由として、腺系病変は内頸部に存在する場合があるため細胞採取が難しいこと、さらに、多彩な良性変化を起こしたり、細胞異型が軽度である腺

表1 当事業団における全子宮頸癌に占める頸部腺癌の割合



Two cases of Atypical Glandular Cells (AGC) we determined with using The Bethesda System

Masako MORI (CT, IAC)¹⁾
 Masaki TERASAKA (CT, IAC)¹⁾
 Mituru SAYAMA (CT, IAC)¹⁾
 Risako KARASUYAMA (CT, IAC)¹⁾
 Takeshi MATSUO (MD)¹⁾
 Masachika ISEKI (MD)²⁾
 Hisayoshi NAKAJIMA (MD)³⁾

- 1) Nagasaki Prefecture Medical Health Operation Group
- 2) Sasebo Kyosai Hospital
- 3) Nagasaki Harbor Medical Center

癌が存在したりするため、良悪性の判定が困難であることなどが挙げられている。

今回、当事業団での子宮頸がん検診にて AGC と判定し、組織診断の結果、特徴的な像を呈していた2例について、細胞診標本の再鏡検を実施した。考察と共にスクリーニング、組織型推定の際に留意すべき点を報告する。

症例 1

70歳，女性。4 経妊 3 経産。閉経50歳。

既往歴：なし。婦人科手術歴：なし。6 か月以内の症

状：なし。内診所見：なし。

子宮頸がん検診結果：AGC 粘液背景に、頸管腺由来の細胞が多数出現。一部に核腫大，N/C 比増大，核小体著明な細胞が小集塊で認められる。

精密検査

コルポスコピーでは、白色上皮，異型血管域を認めた。病理学的検査のため punch biopsy を施行した結果，chronic cervicitis の診断であったが，さらに円錐切除術を施行し，子宮頸部上皮内腺癌と診断された。

その後，単純子宮全摘出術及び両側子宮付属器切除術を施行した。円錐切除後の子宮摘出標本にも残存病変が認められた。

組織学的所見

摘出標本では，大部分の腺管は単層に配列していたが，一部の腺管に極性の乱れが認められた(写真1)。僅かながら，乳頭状に増殖した部分も認められた。核は大小不同を示し，核小体著明であった。

細胞学的所見

再鏡検の結果，全標本2枚中，異型細胞と考えられる乳頭状の小集塊が，5か所のみ出現していた(写真2)。細胞は非常に小型で不規則重積性を示し，核偏在，N/C 比増大，核クロマチンは微細顆粒状で，核小体が認められた。

症例2

26歳，女性。未経妊。月経中。

既往歴：なし。婦人科手術歴：なし。6か月以内の症状：なし。内診所見：なし。

子宮頸がん検診結果：AGC 出血性背景に，核偏在傾向がある異型細胞が小集塊状，散在性に出現。核の大小不同，軽度の核形不整が認められる。

精密検査

コルポスコピーでは，白色上皮，モザイクを認めた。HPV 検査は p16 陽性であった。punch biopsy を施行し，condylomatous carcinoma の診断であった。

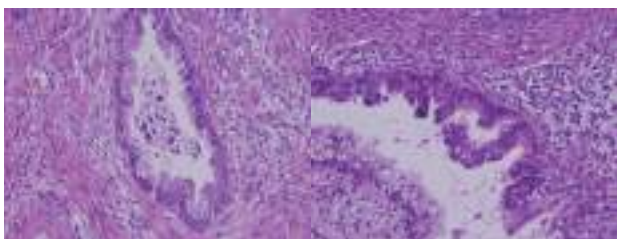


写真1 子宮頸部組織像 (HE 染色 対物×20)
大部分の腺管は単層に配列しているが，一部分に極性の乱れ，乳頭状増殖を示す腺管を認める。核は大小不同を示し，核小体著明である。

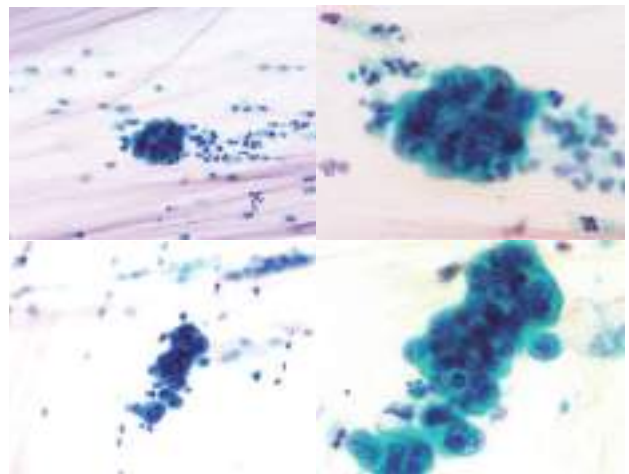


写真2 子宮頸部細胞診 (直接塗抹法 Pap 染色 左：対物×40 右：対物×100)
異型細胞は非常に小型で不規則重積性を示し，核偏在，N/C 比増大，核クロマチンは微細顆粒状で核小体を認める。

その後，子宮頸部円錐切除術を施行した。病理組織診断結果は微小浸潤扁平上皮癌 (コンジローマ様癌/乳頭状扁平上皮癌) であった。円錐切除後の follow up にて3年後 CIN1，6年後 CIN2 が出現。現在も経過観察中である。

組織学的所見

squamo-columnar junction 領域の扁平上皮に，乳頭状変化や一部に koilocytotic atypia に相当する像を認めた(写真3)。一部に軽度間質浸潤に矛盾しない像を認めた。断端部には腫瘍細胞は見られなかった。

細胞学的所見

再鏡検の結果，出血性・炎症性背景に，小型の異型細胞が出現していた(写真4)。多くの細胞は乳頭状集塊を形成していたが，平面的，散在性に出現している部分も存在した。個々の細胞形態は，細胞質は淡く腺細胞由来を考えるが，核クロマチンは粗顆粒状で，核の大小不同があり，扁平上皮化生細胞由来を思わせる像であった。

考察

上皮内腺癌は，子宮頸部腺癌の前駆病変として発生す

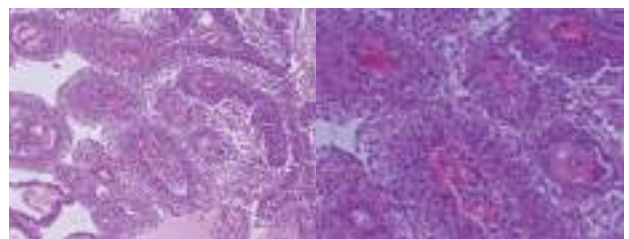


写真3 子宮頸部組織像 (HE 染色 左：対物×10 右：対物×20)
異型上皮が線維血管性の芯を取り囲んで乳頭状構造を形成している。

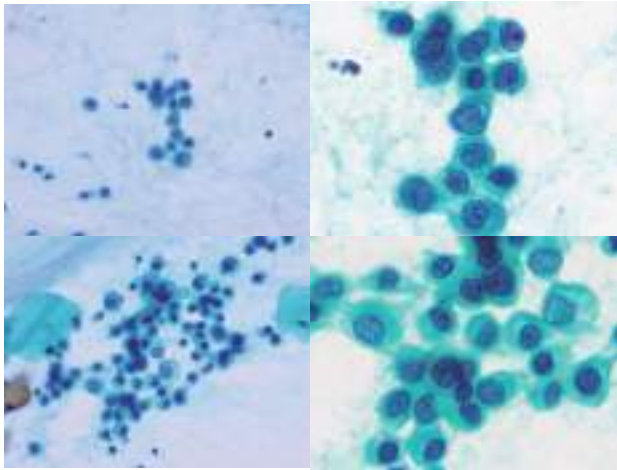


写真4 子宮頸部細胞診（直接塗抹法 Pap 染色 左：対物×40 右：対物×100）
小型の異型細胞が出現。多くの細胞は乳頭状集塊を形成しているが、平面的、散在性に出現している部分も存在する。細胞質は淡く、核クロマチンは粗顆粒状である。

る。臨床症状はなく、子宮頸部細胞診異常を契機として診断される³⁾。また、非連続的に分布することがあるため、子宮頸部円錐切除を施行した後も、残存病変が存在していることを念頭に置いて経過観察を行う必要がある³⁾。今回の症例でも、円錐切除後の子宮摘出標本において残存病変が認められたため、円錐切除後は、慎重な対応が重要であることが示唆された。

微小浸潤扁平上皮癌（コンジローマ様癌／乳頭状扁平上皮癌）の症例については、乳頭状扁平上皮癌と類似した組織像であった。線維血管性間質の周囲を、重積した基底細胞様の腫瘍細胞が取り囲み、乳頭状の増殖を示していた。乳頭状扁平上皮癌は晩期再発もあることが特徴とされているが³⁾、今回の症例についても円錐切除後の異形成病変が確認されている。

近年、細胞診の精度向上を図るため、婦人科検体は、液状化検体細胞診（liquid-based cytology：LBC）法と HPV-DNA 検査の併用検診が主流になりつつある。自動スクリーニング装置も普及してきた。しかし本邦には、HPV-DNA 検査や HPV ワクチンのピットフォールとなるハイリスク HPV 陰性腺癌が30～40%存在する³⁾⁴⁾。そのため、腺系病変の検出、診断においては、鏡検時の細胞検査士・細胞診指導医によるスクリーニング力・診断力が必須である。

スクリーニングにおいて、腺系病変を確実に検出するためには、背景の粘液や構造異型に注意し、出現数の少ない異型細胞を見落とさないこと、細胞異型が軽度である腫瘍細胞を、良性変化として見逃さないことが重要である。また、様々な症例を熟知し、希少例も存在することを念頭において鏡検すべきである。細胞由来を見極めるには、細胞集塊だけに捉われず、個々の細胞形態を詳細に観察することが肝要である。

細胞診結果報告においては、子宮頸部以外の異型腺細

胞が出現する場合や、細胞像が特徴的で組織型が推定し得る場合、判定だけでなくコメントとして記載すべきである。それにより、精密検査機関は子宮体部、卵巣の精査や MRI 検査など、より有効な精密検査法の選択が可能になり、難しいとされる腺系病変の検出感度も上昇するのではないかと考える。

今回の検討を活かし、腺系病変の検出、診断の精度がさらに向上するよう努めていきたい。

Summary

Background: Endocervical glandular neoplasia is increasing in recent years. Diagnosis of glandular neoplasia could be difficult in comparison with squamous neoplasia. Here, we report that two cases of atypical glandular cells (AGC) we determined with using The Bethesda System.

Case 1: 70-year-old woman. In cytological findings, a few of small atypical cells were observed in small clusters. Pathological diagnosis was adenocarcinoma in situ (AIS).

Case 2: 26-year-old woman. In cytological findings, small atypical cells were observed in clusters and single cells. Pathological diagnosis was microinvasive squamous cell carcinoma (condylomatous carcinoma / papillary squamous cell carcinoma).

Conclusion: It is important in screening and diagnosis of glandular neoplasia is not to overlook small clusters, not to miss low-grade adenocarcinoma, and remind rare case of neoplasia.

参考文献

- 1) 婦人科腫瘍委員会報告 2014年度子宮頸癌患者年報. 産婦誌 2016;68(3):1117-1131.
- 2) Ritu Nayar, David C.Wilbur 編 平井康夫監訳, ベセスダシステム2014アトラス. 東京:丸善出版, 2016:179-180.
- 3) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会. 子宮頸癌取扱い規約 病理編 第4版. 東京:金原出版株式会社, 2017:30-45.
- 4) 元井信, 畠榮, 村上渉, 小林孝子, 亀井敏昭編, 細胞診断マニュアル. 東京:篠原出版社, 2014:65-70.

症例報告

高異型度子宮内膜間質肉腫の1例

宮崎県立延岡病院 臨床検査科¹⁾ 同 病理診断科²⁾
長友 明彦¹⁾ 稲田 千文¹⁾ 谷口慎一郎¹⁾ 石原 明²⁾

【内容抄録】

背景 高異型度子宮内膜間質肉腫 (High-grade endometrial stromal sarcoma: HGESS) は、子宮内膜間質に由来する異型の強い腫瘍で、発生は非常に稀と言われている。

症例 60歳女性。患者は帯下を主訴に近医を受診。MRI 検査で子宮内膜腔腫瘍が疑われ、当院産婦人科を受診した。子宮内膜擦過細胞診標本で多数の内膜間質細胞集塊を認めた。集塊辺縁には細胞のほつれがみられ、紡錘形細胞には核腫大や薄い核縁、細顆粒状クロマチン、小型核小体を認めたことから、非上皮細胞が増殖の本体である腫瘍を考えた。組織学的には均質な異型短紡錘形細胞の束状増殖からなり、内膜側では既存の腺管を一部残しながら、びまん性に増殖していた。免疫染色の結果より、平滑筋肉腫は否定的で、子宮内膜間質肉腫が示唆され、腫瘍壊死の存在、核分裂像の多さから HGESS と診断した。

結論 HGESS は術前診断が難しいとされるが、今回の症例は子宮内膜細胞診標本で多数の紡錘形細胞を認めたことから非上皮性腫瘍を疑うことが可能だった。

Key words : high-grade endometrial stromal sarcoma, uterine sarcoma, case report, cytology

はじめに

高異型度子宮内膜間質肉腫は、子宮内膜間質に由来する異型の強い腫瘍で、発生は非常に稀と言われている。今回われわれは、子宮内膜間質に発生した HGESS の1例を経験したので、その細胞像を中心に報告する。

症例

患者 : 60歳女性, 2経妊0経産, 54歳閉経。

現病歴 : 患者は帯下を主訴に近医を受診。子宮頸部擦過細胞診は NILM であったが, MRI 検査で子宮内膜腫瘍が疑われ, 精査加療目的で当院産婦人科を受診した。受診時の血液検査で, CA125 が 40U/ml と軽度高値を示した。

細胞学的所見

当院で実施した細胞診検査において、子宮腔部擦過標

本は NILM であったが、子宮内膜擦過標本において血性背景に、孤立散在性、細胞接着性の弱い細胞集塊を多数認めた (写真1)。集塊辺縁には類円形ないし紡錘形細胞のほつれがみられ、ライトグリーン好染の細胞質は境界不明瞭、短紡錘形ないし長円形核には大小不同や薄い核縁、繊細ないし細顆粒状クロマチン、小型核小体を認めたことから、間質細胞由来の腫瘍が考えられた (写真2)。同時に作成した LBC 標本では、血性背景は溶血処理により消失していたが、薄い細胞質は泡沫状で境界不明瞭、大小不同を伴う紡錘形核に繊細なクロマチンを認めたことから、子宮内膜擦過標本と同様の所見が得られ非上皮性腫瘍を推定した (写真3)。しかし、核形不整は乏しく繊細なクロマチンが核内に均等に分布していたことから、

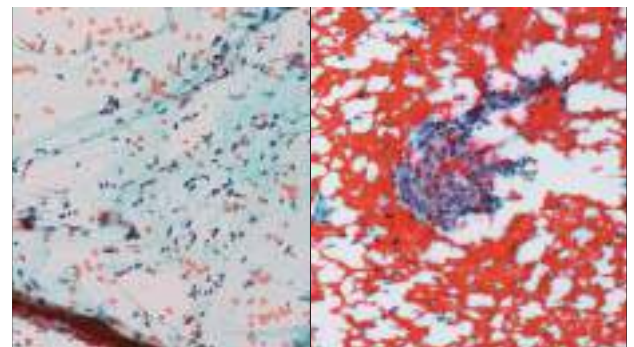


写真1) 子宮内膜擦過細胞像 (Pap. 染色×20)
出血性背景に、紡錘形細胞が孤立散在性、細胞接着性の弱い細胞集塊で多数出現していた。

A case of high grade endometrial stromal sarcoma

Akihiko NAGATOMO (CT, IAC)¹⁾

Chifumi INADA (CT, IAC)¹⁾

Shinichiro TANIGUCHI (CT, JSC)¹⁾

Akira ISHIHARA (MD, PhD)²⁾

1) Department of Clinical Laboratory, Miyazaki Prefectural Nobeoka Hospital

2) Department of Anatomic Pathology, Miyazaki Prefectural Nobeoka Hospital

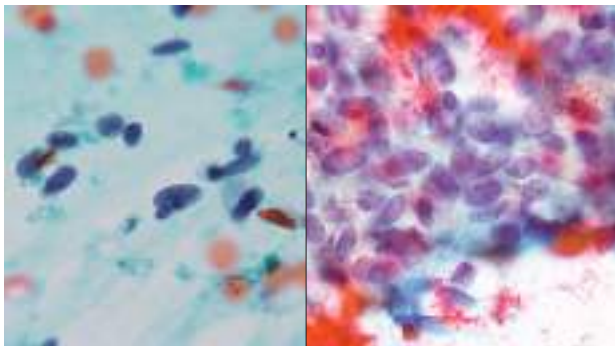


写真2) 子宮内膜擦過細胞像 (Pap. 染色×100)
 弧在性細胞はほぼ裸核状, 集塊の細胞には境界不明瞭な薄い細胞質を有していた。紡錘形核は核形不整が乏しく, 繊細なクロマチンが均等に分布していた。

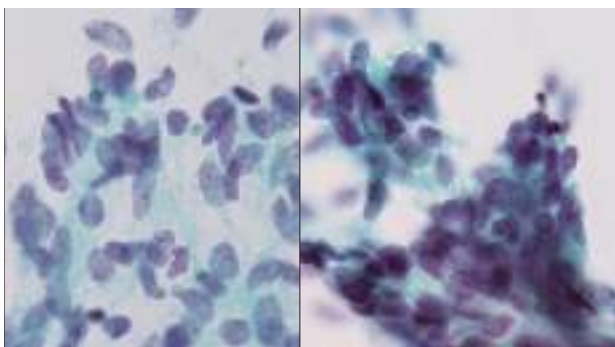


写真3) 子宮内膜擦過細胞像 (LBC法 Pap. 染色×100)
 背景の出血所見は消えたが, 子宮内膜擦過標本と同様の所見を認めた。LBC法では, 小型好酸性核小体が目立った。

積極的に悪性と診断することができず(±)で報告した。

画像所見

CT画像, MRI画像のいずれも子宮内腔を占拠する長径10cm大の腫瘍が認められた。CT画像で, 腫瘍は不整形, 内部不均一(写真4-左), MRI画像では, 腫瘍はT1強調画像ではほぼ均質な低信号, T2強調画像で子宮筋層と同等の信号を呈していた(写真4-右)。リンパ節に腫大や転移はなく, 腹水も見られなかった。また, 胸部X線単純写真でも異常所見はなかった。子宮体癌のほかに平滑筋肉腫等の間葉系腫瘍の可能性が考えられ, 腹式子宮単純全摘術・両側付属器切除術を施行した。

摘出標本肉眼的所見

子宮内腔を占拠し子宮筋層に浸潤する体部腫瘍は, 11.5×7.5×5.0cmあり, 付属器を含めて重量440gであった。腫瘍断面では淡黄白色充実性, 出血壊死巣を認め, 筋層の外側半分に浸潤していた(写真5)。

腫瘍捺印標本所見

少量の血球成分を背景に, 紡錘形細胞が孤立散在性, 細胞接着性の弱い集塊で多数出現していた。細長い細胞質は泡沫状で, 核の片側, 両側に伸び, 大小不同を伴う

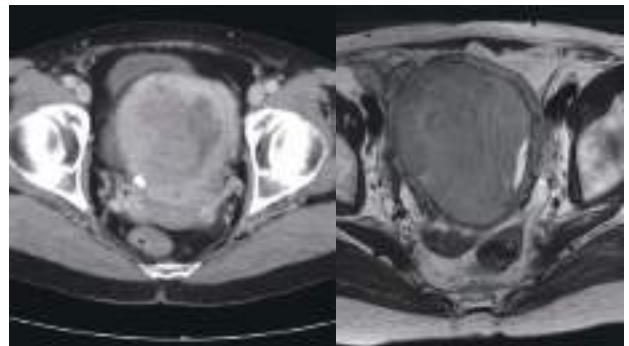


写真4) 左) CT画像 右) MRI (T2強調) 画像
 いずれも子宮内腔を占拠する長径10cm大の腫瘍を認めた。CT画像では不整形, 内部不均一, MRI画像では, 内部は比較的均質で, 子宮筋層と同等の信号強度を呈していた。



写真5) 摘出標本肉眼像
 左) 外向性に発育し子宮内腔を占拠する体部腫瘍は, 11.5×7.5×5cm. 表面には出血とびらんを認める。右) 矢状断面像。腫瘍は淡黄白色充実性, 表層部には出血を認め, 深部では筋層の半ば以上に浸潤していた。

類円形ないし紡錘形核は核縁が薄く, クロマチンは軽度増量を認めるが, 核内に均等に分布していた(写真6)。また, May-Giemsa染色標本では, 細胞質はほぼ確認できなかったが, 大小不同を伴う類円形, 紡錘形核には, 核形不整は見られなかった。

摘出腫瘍病理組織学的所見

組織学的に腫瘍は均質な異型短紡錘形細胞の束状増殖からなり(写真7), 内膜側では既存の腺管を一部残しながら, 子宮筋層側では筋線維を置換しながらびまん性に増殖していたが, 脈管浸潤像は観察できなかった。核分裂像は対物40倍10視野で10~15個認めた。MIB-1では20%程度の核に陽性を認めた(写真8)。腫瘍壊死巣も点在していた(写真8)が, 腫瘍細胞の多形性は乏しく腫瘍性巨細胞も認めなかった。また小円形細胞成分も見られなかった。

摘出腫瘍免疫組織化学所見

HGESSの診断には, 細胞質のCD10陽性所見が有用とされ, 今回の症例でも陽性となった。また, 半数程度の核がcyclin D1陽性であったが, その染色強度は中等度以下であった。そのほかCD99やvimentinが陽性であったが, 上皮マーカーAE1/AE3, 平滑筋マーカーα-SMA,

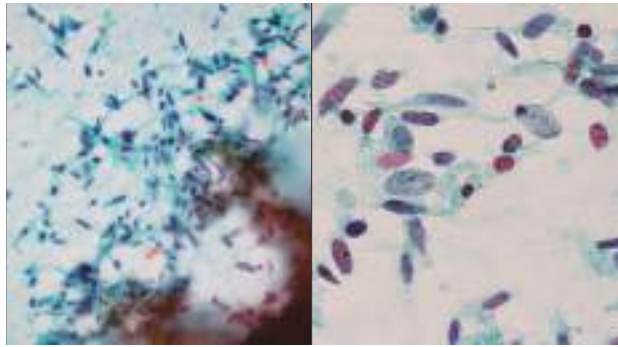


写真6) 摘出腫瘍擦印細胞診像
左) Pap. 染色×20 右) Pap. 染色×100
腫瘍細胞は、孤立散在性、細胞接着性の弱い集塊で多数出現しており、核所見は子宮内膜擦過細胞診像とほぼ同様だった。

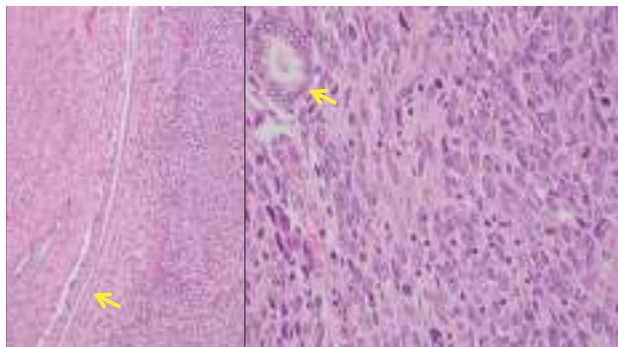


写真7) 摘出標本組織像
左) H.E. 染色×4 右) H.E. 染色×40
内膜側で既存の被覆上皮や腺管(→)を一部残しながら、比較的均質な異型短紡錘形細胞がびまん性に増殖していた。

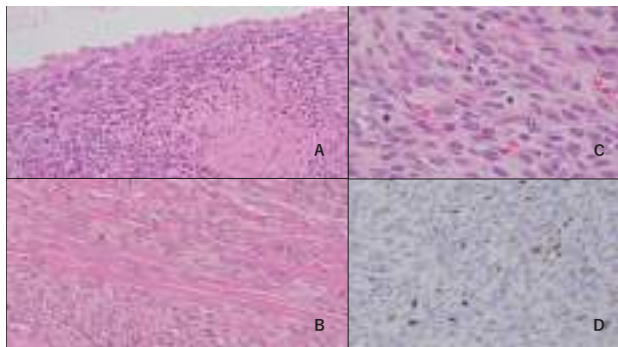


写真8) 摘出標本組織像
A), B) H.E. 染色×20 C) H.E. 染色×40 D) MIB-1免疫染色×20
A) 腫瘍内の凝固壊死巣. B) 既存の子宮平滑筋束間への浸潤. C) 比較的均質な核所見と多くの分裂像. D) 標識率約20%.

desmin, その他 S-100, エストロゲンレセプター (ER), プロゲステロンレセプター (PgR) 等はすべて陰性であった(写真9). 以上の結果から平滑筋肉腫, 癌肉腫は否定的で, 内膜間質肉腫が示唆され, 腫瘍壊死の存在, 核分裂像の多さから HGESS と診断した。

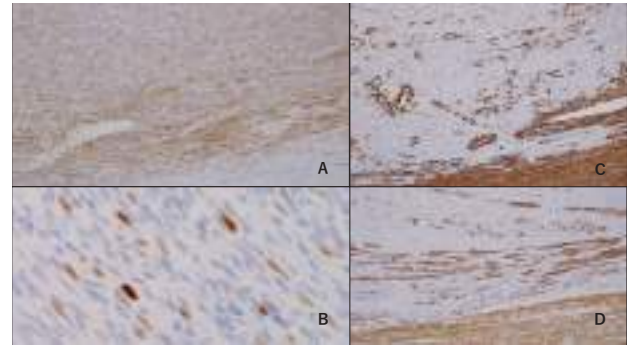


写真9) 免疫組織化学染色
A) CD10×10 B) Cyclin D1×40 C) SMA×10 D) desmin×10
CD10はびまん性に陽性, CyclinD1は50%程度の核に陽性を示したが染色強度は中等度以下. SMA, desmin は陰性.

考察

子宮内膜間質肉腫は子宮悪性腫瘍のうち, 0.2~2.0%の頻度で発生する非常に稀な腫瘍である¹⁾.

今回の症例では, 子宮内膜擦過細胞診で, 異常細胞は孤立散在性や細胞接着性の弱い集塊で出現し, 小型ないし中型紡錘形核には, 大小不同や薄い核縁, 繊細なクロマチンパターン, 一部に小型核小体を認めたことから, 非上皮性腫瘍を推定した. しかし, 核形不整は乏しくクロマチンは核内に均等に分布していたため, 悪性の診断に至らなかった. 過去5年間に当院で摘出された子宮肉腫あるいは癌肉腫症例は11例(内訳は, leiomyosarcoma 2例, Low-grade ESS(LGESS) 1例, HGESS 1例, carcinosarcoma 7例. Carcinosarcoma 7例の sarcoma 成分の内訳は, leiomyosarcoma 2例, chondrosarcoma 3例, rhabdomyosarcoma 2例)であった. この中で, leiomyosarcoma 1例の腫瘍擦印標本と本症例の細胞像を比較することができた. Leiomyosarcoma の細胞像は, 核腫大, 多核化, 核縁の肥厚, 切れ込み様核形不整, 繊細なクロマチンに大型好酸性核小体を認め明らかに悪性を思わせる細胞像であったのに対して, 本症例は核の幅が2倍以上の大小不同を認めるものの, 核形不整は乏しく, 繊細ないし細顆粒状クロマチンが核内に均等に分布しており, 積極的に悪性と判断することの困難な細胞像であった(写真10).

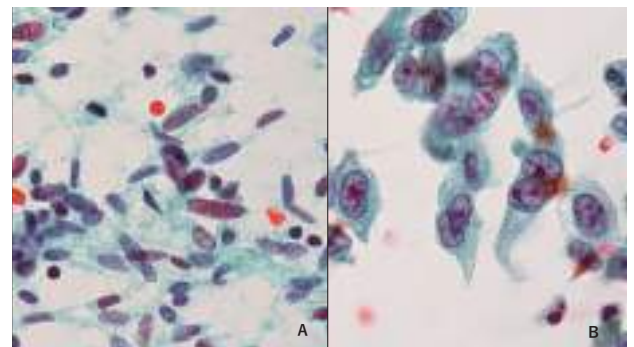


写真10) 腫瘍擦印細胞像の比較
A) HGESS Pap. 染色×100 (本例).
B) leiomyosarcoma Pap. 染色×100 (当院の他症例).

細胞診標本中の HGESS 細胞の異型度に関して、望月らは、子宮内膜擦過細胞診で、壊死物質を伴い腫大する円形ないし楕円形核にクロマチン増量や著明な核形不整を示し、一部に明瞭な核小体を有し、2～3個の多核細胞や核分裂像も高頻度に認めたことから、平滑筋肉腫との鑑別に苦慮した HGESS の症例を報告しており、悪性と十分診断可能な細胞所見を呈する HGESS 例も存在する⁶⁾。また本症例では捺印細胞診標本の検索で、核分裂像を確認できなかった。捺印細胞診標本と組織標本との間に認めた核分裂数の乖離に関して藤澤らは、組織標本中の核分裂像の出現頻度と捺印細胞診標本における核分裂像の出現頻度はほぼ一致し、捺印標本における核分裂像の計測は、悪性度の推定に有用であることを報告している⁵⁾。一方で、田中らは5例の子宮内膜間質肉腫を経験し、術前細胞診上異常所見を認めていた3例について、核分裂像を確認できたものはなかったと報告しており⁷⁾、腫瘍捺印標本や子宮内膜擦過細胞診標本中に認識できる核分裂像の出現率は、組織標本中の核分裂像の出現率を必ずしも反映しない可能性があることが考えられる。

また、一般的に、ESS の子宮内膜擦過細胞診の診断率や陽性率は低いと言われている。これは外向性腫瘤形成型 ESS であっても、正常内膜組織が腫瘍表面を被覆することが多く、ESS 細胞が採取されにくいとされている^{4, 6)}。今回の症例でも組織標本中に腫瘍表面を被覆する残存子宮内膜腺上皮が見られた(写真8-A)。しかし本症例の子宮内膜擦過標本に多数の腫瘍細胞を認めえた理由として、腫瘍を覆う内膜腺上皮が1層だけに菲薄化しておりびらん部で腫瘍が露出していた点があげられよう。本症例の様に核形不整が乏しくクロマチンが均等に分布していても、核の大小不同、間質細胞が多数出現する所見などに注目することは重要で、ESS の診断および良悪の鑑別の一助になると考える。免疫組織化学的検索では、子宮内膜間質に強陽性を示し ESS の診断に有用とされる CD10 や間葉系細胞のマーカーである vimentin が陽性、半数程度の核が cyclinD1 陽性であった一方、平滑筋マーカーである α -SMA 陰性、筋マーカー desmin 陰性、その他汎サイトケラチン AE1/AE3, ER, PgR も陰性であったことから(写真9)、非上皮性腫瘍のうち平滑筋肉腫は否定的であり ESS が考えられた。本症例では、組織標本中の核分裂像は40倍対物レンズ10視野で15～20個、MIB-1 labeling index は20%以上であった(写真8-C, D) ことや腫瘍壊死も多数認めたことから HGESS と診断した。なお本症例のような比較的多形性に乏しい腫瘍細胞からなる HGESS には、染色体転座 t(10; 17)(q22; p13) による *YWHAE-FAM22* 融合遺伝子を有する HGESS (*YWHAE-ESS*) があり、大型異型円形細胞の単調な増殖を示す。この場合の円形細胞は CD10 陰性、cyclin D1 びまん性強陽性であり、この所見は *YWHAE-FAM22* 融合遺伝子の存在を証明できない場合でも *YWHAE-ESS* と診断可能な代替マーカーとされている^{7, 8, 9)}。しかし *YWHAE*

-*FAM22* 融合遺伝子陽性例でも、低異型度の短紡錘形細胞成分を含む場合があり、その成分は CD10 陽性、50%未満の cyclin D1 陽性率を呈するとされ、本症例の態度と一致する⁹⁾。一方、低異型度子宮内膜間質肉腫 LGESS は異型の乏しい類円形ないし楕円形核を有する腫瘍細胞が血管周囲性に同心円状に配列する特徴を有し、染色体転座 t(7; 17)(q21; q15) による *JAZF1-SUZ12* 融合遺伝子を有するもの (*JJAZF1-ESS*) が多い。LGESS は一般に ER, PgR 陽性、分裂像少数で壊死もないとされる点が本症例とは異なるが、CD10 陽性、cyclin D1 50%未満陽性という免疫染色の態度は本症例と共通である。本症例は細胞所見、肉眼および組織所見から多形性に乏しいタイプの HGESS と診断した。*YWHAE-ESS* に含まれることのある低異型度短紡錘形細胞成分との異同については興味深いところだが、細胞遺伝学的検索を行っていないので不明である。なお、最近 *ZC3H7B-BCOR* 融合遺伝子陽性の HGESS が報告された¹⁰⁾ が、これは粘液性背景を有する点で本例とは異なるものと推測できる。

HGESS は予後不良で、高頻度に再発が認められる^{1, 11)}。患者は術後8ヶ月を経過し、現在外来で経過観察中である。

結論

子宮内膜間質肉腫は術前診断が難しいとされるが、今回の症例は腫瘍の子宮腔内露出部の存在から、子宮内膜細胞診標本で多数の異常細胞を観察でき、非上皮性腫瘍を疑診するに至った。多数の短紡錘形細胞を子宮内膜擦過細胞診標本中に認めた場合には、個々の腫瘍細胞の異型度が比較的軽度でも、ESS を疑うことが必要である。HGESS の診断には、術後の免疫染色を含む組織診断が有用であった。

Summary

Background: High-grade endometrial stromal sarcomas (HGESS) are rare.

Case: A 60-year-old Japanese female visited our hospital with a complaint of atypical genital bleeding. Image analyses showed the presence of uterine corpus tumor of 10cm in size. Endometrial brush cytology revealed many abnormal short spindle cells, raising a possibility of non-epithelial neoplasms. Although rather uniform in size and shape, the cells lost cell cohesiveness at the periphery of clusters and showed nuclear enlargement, thin nuclear margin, fine granular chromatin and small nucleoli. Histologically, the cells diffusely proliferated among the endometrium and the myometrium accompanying tumor necrosis and frequent mitoses. Taken the results of immunohistochemical study, CD10+, SMA-, desmin-, S100-, cyclin D1+ in not more than half of the tumor cell nuclei, together, we denied

leiomyosarcoma and diagnosed the case as HGESS of non-pleomorphic cell type.

Conclusion: While HGESS is difficult to diagnose preoperatively, short spindle cells, when observed as large numbers as in the present case in endometrial cytological specimen, could raise a possibility of HGESS.

参考文献

- 1) Gadducci A, Sartori E, Landoni F, et al. Endometrial stromal sarcoma analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 247-253.
- 2) 石川由起雄, 工藤圭美, 桑原淳・他. 術前の子宮内膜擦過細胞診で診断し得た子宮内膜間質肉腫の1例. *日臨細胞誌* 1999; 38: 597-601.
- 3) 藤澤武志, 大野英治, 服部学・他. 子宮内膜間質肉腫(高悪性度)の1症例. *日臨細胞誌* 1999; 38: 421-426.
- 4) 望月紀英, 町田知久, 伊藤仁・他. 平滑筋肉腫との鑑別に苦慮した高悪性度子宮内膜間質肉腫の1例. *日臨細胞誌* 2009; 48: 390-394.
- 5) 田中躍, 杉浦賢, 竹内務・他. 子宮内膜間質肉腫の5例—その術前細胞診断は可能か—. *日臨細胞誌* 2003; 42: 137-142.
- 6) 牛島倫世, 山川義寛, 高越優子・他. 子宮内膜細胞診, 組織診が診断の契機となった子宮内膜間質肉腫の1例. *日臨細胞誌* 2009; 48: 280-284.
- 7) 柳井広之: 子宮の間葉系腫瘍. *病理と臨床* 2018; 36(8): 787-793.
- 8) 岩本雅美, 清川貴子: 子宮腫瘍の診断における免疫組織化学. *病理と臨床* 2018; 36(8): 794-801.
- 9) Lee CH, Ali RH, Rouzbahman MR, et al: Cyclin D1 as a diagnostic immunomarker for endometrial stromal sarcoma with *YWHAE-FAM22* rearrangement. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1562-1570.
- 10) Chiang S, Lee CH, Stewart CJR et al: BCOR is a robust diagnostic immunohistochemical marker of genetically diverse high-grade endometrial stromal sarcoma, including tumors exhibiting variant morphology. *Mod Pathol* 2017; 30: 1250-1261.
- 11) Hung KT, Chen CA, Tseng GC, et al. Endometrial stromal sarcoma of twenty cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 551-555.

症例報告

ラブドイド形質を示す膵未分化癌の1例

福岡大学筑紫病院病理部¹⁾ 福岡大学筑紫病院内視鏡部²⁾

林田 涼¹⁾ 原川 政彦¹⁾ 尾形 智子¹⁾ 山田 静佳¹⁾
長谷川梨乃²⁾ 岩下 明德¹⁾ 原岡 誠司¹⁾

【内容抄録】

はじめに ラブドイド形質とは好酸性細胞質、硝子様細胞質内封入体、偏在する核を有する横紋筋肉腫様の細胞所見のことである。今回、膵臓に発生したラブドイド形質を示す未分化癌の1例を経験したので報告する。

症例 患者は70歳代、男性。1ヶ月前から続く腹痛に対して近医より紹介受診し、初回腹部エコーにおいて膵体尾部に腫瘤を認めた。MRIでは膵尾部に80mm大の腫瘤を認め、周辺臓器・血管への広範囲な浸潤が疑われた。確定診断目的にEUS-FNAが施行された。

FNA細胞診標本では異型細胞が孤在性に出現していた。異型細胞は偏在核と好酸性の細胞質が特徴的で、核は繊細なクロマチンパターンで核型不整が強く、非常に明瞭な核小体を有していた。FNA組織標本においても細胞診と同様の所見が認められ、免疫組織化学的にCAM5.2, vimentin, p53が陽性、Cytokeratin AE1/AE3が一部陽性、Myoglobin, MUC1, CEA, CA19-9は陰性だった。以上の所見よりラブドイド形質を示す未分化癌と診断された。

なお、本症例は手術不能例で患者の全身状態が悪く化学療法も不可能と判断され、緩和治療へ移行し、初診後約2ヵ月で永眠された。

まとめ 膵未分化癌は通常型膵癌に比べて予後が悪いとされ、急速な経過をたどることがあり、通常型膵癌との鑑別は重要である。未分化癌のなかでもラブドイド形質を示すものは、細胞の詳細な観察と必要であれば免疫染色を行うことで組織型の推定を行うことが必要であると考えられる。

Key words : rhabdoid feature, undifferentiated carcinoma (anaplastic carcinoma), pancreas, cytology

はじめに

ラブドイド形質とは偏在核と著明な核小体、好酸性細胞質、硝子様の細胞質内封入体を特徴とする細胞形態のことである。主に悪性ラブドイド腫瘍¹⁾や一部の肉腫²⁾で観察される所見であるが、肺³⁾や消化管⁴⁻⁵⁾、膵⁶⁾、肝⁷⁾、子宮⁸⁾など各臓器の低分化癌/未分化癌の一部でも報告されている。今回、膵に発生し超音波内視鏡下穿刺吸引 (Endoscopic Ultrasonography - Fine needle aspiration; 以下EUS-FNA) で診断し得たラブドイド形質を示す未分化癌 (退形成癌) を経験したので報告する。

A case of undifferentiated carcinoma with rhabdoid feature of the pancreas

Ryo HAYASHIDA (CT, IAC)¹⁾
Masahiko HAKAWA (CT, IAC)¹⁾
Satoko OGATA (CT, IAC)¹⁾
Shizuka YAMADA (CT, IAC)¹⁾
Rino HASEGAWA (CT, IAC)²⁾
Akinori IWASHITA (CT, IAC)¹⁾
Seiji HARAOKA (CT, IAC)¹⁾

1) Department of Pathology, Fukuoka university chikushi hospital
2) Department of Endoscopy, Fukuoka university chikushi hospital

症例

患者 : 70歳代、男性。

主訴 : 腹痛

現病歴 : 1ヶ月ほど続く腹痛を主訴に下部消化管内視鏡検査を目的として紹介受診となった。内視鏡検査前のスクリーニングとして腹部エコー検査を行ったところ、膵体尾部に88×62mmの腫瘤を認めた (写真1A)。エコー像では内部に嚢胞成分を認め、Intraductal papillary mucinous neoplasmや通常型膵癌を疑い精査を行うこととなった。CT, MRI検査でもエコー検査と同様に膵尾部に8cm大の巨大腫瘤を認めた (写真1B)。画像上、胃大弯、左腎、左副腎、脾動静脈、腹腔動脈への浸潤、膵頭部～肝門部リンパ節転移を示唆する所見であり、広範囲に浸潤する膵癌を疑った。確定診断目的にEUS-FNAが施行された。

細胞学的所見 : 壊死物質を背景に異型細胞が孤在性に出現していた。異型細胞は偏在核と好酸性顆粒状の細胞質が特徴的で、核は類円形で繊細なクロマチンパターンを示し、核小体が非常に目立っていた (写真2A)。標本を詳細に観察すると2つの核が両極に位置する出目金様細胞 (写真2B) や、あまりはっきりしないが細胞質内封入体と思われる構造物 (写真2C) が一部の細胞で見られ



写真1 画像所見 エコー画像 (A), CT画像 (B)
膵体尾部に8 cm大の一部嚢胞成分を伴う巨大腫瘍を認めた。

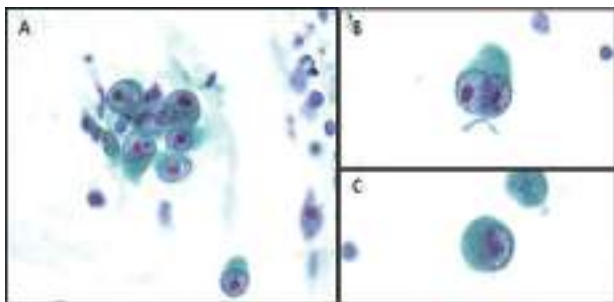


写真2 EUS-FNA細胞診 Papanicolaou染色×60
(A) 異型細胞は偏在核と好酸性顆粒状の細胞質が特徴的で、核は類円形で繊細なクロマチンパターンを示し、非常に大型の核小体を有していた。
(B) 出目金様細胞 (C) 細胞質内封入体

た、初回の細胞診判定はClass IV、低分化な腺癌を疑うと報告した。

組織学的所見：円形～多角形の腫瘍細胞が結合性の乏しいシート状に増殖しており、腫瘍細胞は類円形や多角形の核、著明な核小体、多核化を呈していた。一部の細胞は細胞質内に硝子様の好酸性封入体を有し、それに伴い核は著しく偏在していた(写真3)。アルシアン青-PAS重染色で粘液は認められず、免疫組織化学染色はCAM5.2, Vimentin, p53が陽性、Cytokeratin AE1/AE3が一部陽性、Myoglobin, MUC1, CEA, CA19-9は陰性だった(写真4, 表1)。細胞質内封入体の電子顕微鏡観察は行わなかったが、組織学的にラブドイド形質を示す未分

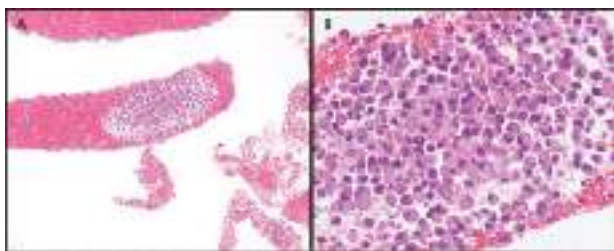


写真3 EUS-FNA組織像 HE染色×10(A), HE染色×40(B)
腫瘍細胞が結合性の乏しいシート状に増殖していた(A)。腫瘍細胞は類円形や多角形の核が著しく偏在し、著明な核小体、多核化を呈していた。一部の細胞は硝子様の細胞質内封入体を有していた(B)。

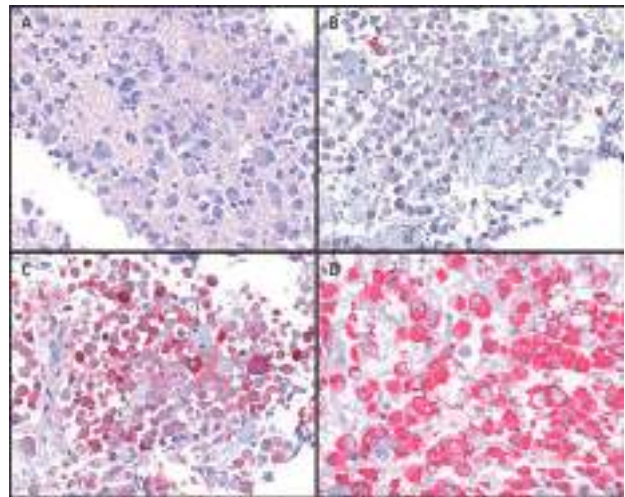


写真4 特殊染色および免疫組織化学染色
(A) アルシアン青-PAS重染色 (ABP) (B) AE1/AE3
(C) CAM5.2 (D) Vimentin
腫瘍細胞はABP陰性, CAM5.2, Vimentin陽性, AE1/AE3弱陽性を示した。

表1 免疫組織化学染色まとめ

項目	染色結果
CAM 5.2	+
AE1/AE3	+/-
Vimentin	+
p53	+
Myoglobin	-
MUC1	-
CEA	-
CA19-9	-

化癌(退形成癌)と診断した。また、arkray社の遺伝子解析装置i-densy IS-5320によるKRAS遺伝子変異解析の結果、codon12/13部位に変異を認めた(図1)。

経過

広範囲な浸潤・転移のため手術や重粒子線療法の適応がなく、患者のPerformance Statusも悪化しており化学療法も不可能と判断され緩和ケアへ移行となったが、急速に状態が悪化し、当院初回受診後約1ヶ月で永眠された。

考察

ラブドイド形質を示す腫瘍は横紋筋肉腫様のラブドイド細胞を特徴とする腫瘍であり、当初は腎に発生するウィルムス腫瘍の一亜型、後の悪性ラブドイド腫瘍として報告された¹⁾。その後様々な臓器での報告²⁻⁸⁾がなされるなかで、ラブドイド細胞は癌や癌肉腫、肉腫の一部分像として認められることより、現在、ラブドイド形質を示す未分化癌・肉腫と診断されている。ラブドイド形質を示す腫瘍は一般的に非常に悪性度が高く予後不良である。膵に発生した過去の報告⁹⁻¹⁴⁾をまとめると、多くが3か月以内に死亡しており(表2)、膵癌登録¹⁵⁾に報告され

〈検査結果〉

検査項目	検査結果
KRAScodon12/13(73wt)	変異あり
BRAFV600E(45wt/52mt)	野生型

〈測定結果〉

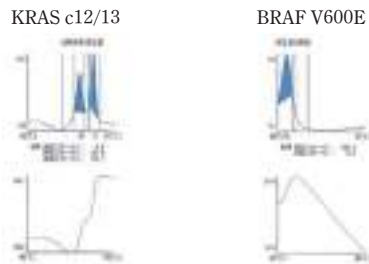


図1 KRAS 遺伝子検査結果
KRAS codon12/13において2峰性の波が認められ変異ありと判断した。

ている通常型腺癌の生存期間中央値（高分化腺癌21.1か月，中分化腺癌14.1か月，低分化腺癌7.8か月）に比べても予後不良である。本症例も臨床症状の出現より2か月，診断後1か月で死亡しており，過去の報告に類似した経過であった。

ラブドイド細胞の形態学的な定義は単核～多核の偏在核，著明な核小体，硝子球様の細胞質内封入体を持つ細胞とされる。免疫組織化学的には上皮系マーカー（CAM 5.2やAE1/AE3，EMA）と間葉系マーカー（Vimentin）に共陽性を示す。また，電子顕微鏡的に細胞質内封入体の位置に中間系フィラメントが確認される。本症例では電子顕微鏡検索が行えていないが，腫瘍細胞の形態と免疫化学的にCAM5.2とVimentinの共発現を認めたためラブドイド形質を示す未分化癌との診断に至った。Malignant rhabdoid tumorの診断に重要であるINI-1遺伝子の欠失はラブドイド形質を示す未分化癌では必須ではない。Agaimyら¹⁶⁾は臍臓のラブドイド形質を示す未分化癌はINI-1遺伝子の欠失が認められ組織学的に腫瘍細胞が単調なものと，INI-1遺伝子は正常でRAS遺伝子に異常があり腫瘍細胞が多形性であるものの2つのグループに分けることができると報告している。本症例ではINI-1遺伝子の検索ができていない（免疫組織化学染色も抗体を持っ

ておらずできなかった）がKRAS遺伝子を検索したところcodon12/13に点突然変異を認め，また腫瘍細胞に多形性があり後者のグループの可能性が高いと考えられた。

前述したようにラブドイド形質を示す未分化癌は通常型腺癌に比べて予後不良であるため，この2者を鑑別することは必要である。ラブドイド細胞は特徴的な細胞であるが，時に孤在性で出現する低分化腺癌と鑑別を要することがある。実際に本症例での細胞診報告では低分化腺癌を疑うと報告していた。標本を再度見直し，当院で経験した低分化腺癌と比べると以下の3点の鑑別点が挙げられた。すなわち，①核の偏在の程度，②核小体の大きさ，③細胞質の性状（細胞質内封入体の有無を含む）である。核の偏在の程度はラブドイド細胞では核が細胞質から飛び出すほどであるのに対し，低分化腺癌では細胞質内縁が追えるほどの偏在性である。核小体は両者共に見られるが，ラブドイド細胞ではより大きく目立つ。細胞質の性状はラブドイド細胞では好酸性顆粒状であるのに対し，低分化腺癌ではレース状，泡沫状，空胞状がよく観察すれば色のついた粘液を有することもある。つまり，粘液産生性の有無が鑑別点でありPAS染色やアルシアン青染色も有用である。細胞質内封入体の有無は細胞質をよく観察することが重要である。本症例では細胞診標本では封入体がそれほど目立たず，初回鏡検では見逃していた。その他の所見からラブドイド細胞を疑う時は注意深く観察すべきである。以上のラブドイド細胞と低分化腺癌の鑑別点を表3にまとめた。

ラブドイド形質を示す未分化癌の治療は一般的な腺癌と同じで外科的切除を第一選択とし，手術適応外の場合は化学療法や放射線療法が適応となる。しかしながら，術後早期再発も多く，症例数も少ないため化学療法等の効果もはっきりしていないのが現状である。今後の症例の蓄積により分子生物学的特性も含めた知見が明らかになり，適切で効果的な治療法が確立することが望まれている。

結語

ラブドイド形質を示す未分化癌は通常型腺癌と比べても生物学的悪性度が高く予後不良であるため，適切な治

表2 ラブドイド形質を示す腺癌の症例報告

	Author	Year	Age/Sex	Location	Therapy	Prognosis
1	Kuroda ⁽⁹⁾	2000	68/F	Head	chemotherapy	2 months death
2	Kuroda ⁽¹⁰⁾	2007	59/M	Head	Operation	2 months death
3	Jamali ⁽¹¹⁾	2007	75/M	Head	Operation chemotherapy	6 months alive recurrent
4	Abe ⁽¹²⁾	2016	74/F	Body/tail	Operation	8 months alive
5	Sano ⁽¹³⁾	2014	51/F	Body/tail	Chemotherapy	3 months death
6	Sano ⁽¹³⁾	2014	44/M	Body/tail	chemotherapy	2 years death
7	Sano ⁽¹³⁾	2014	68/F	Body	Palliative care	2 weeks death
8	Sano ⁽¹³⁾	2014	59/M	Body	Palliative care	3 months death
9	Sano ⁽¹³⁾	2014	68/M	Head	Palliative care	1 month death
10	Sano ⁽¹³⁾	2014	76/M	Body/tail	Palliative care	2 months death
11	Ohmoto ⁽¹⁴⁾	2015	63/M	Head	Chemotherapy	3 months death

表3 ラブドイド細胞と低分化腺癌の鑑別点のまとめ

	ラブドイド形質	低分化腺癌
核局在	偏在性が著しい	偏在傾向
核クロマチン	緻細	緻細
核形	類円形～不整形	類円形～不整形
核小体	大型	小型～中型
細胞質	好酸性顆粒状	レース状, 泡沫状, 空胞状, 粘液
その他	細胞質内封入体 出目金様細胞	

療を開始するためにも EUS-FNA での組織型の推定は必要である。時に鑑別が必要である低分化腺癌とは核の偏在性, 核小体の大きさ, 細胞質の性状を詳細に観察することで鑑別が可能であると考え。

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Rhabdoid feature is histologically characterized by polygonal to ovoid cells with abundant eosinophilic cytoplasm and eccentric vesicular nuclei with a prominent nucleolus. We report a case of undifferentiated carcinoma (UC) with rhabdoid feature in the pancreas this time.

Case: A 75-year-old man presented with abdominal pain from 1 month ago. Imaging of the abdomen showed a solid mass of 8 cm in diameter with cystic components in the body and tail of the pancreas, and extensive infiltration into the surrounding organs / blood vessels was suspected. EUS-FNA was performed for confirmed diagnosis. Cytologically and histologically, atypical cells showed abundant eosinophilic cytoplasm, eccentric nuclei and prominent nucleoli. In addition, cytoplasmic globoid hyaline inclusions were observed in histological preparation. Immunohistochemically, tumor cells were positive for CAM5.2, Vimentin, p53 and negative for myoglobin, MUC1, CEA, CA19-9. It was diagnosed as UC with rhabdoid feature. The patient died of the disease 2-months after his first visit.

Conclusion: Distinguishing UC with rhabdoid feature from poorly differentiated adenocarcinoma is important because the prognosis of UC with rhabdoid feature is poorer than poorly differentiated adenocarcinoma. In the case of showing rhabdoid feature, we should estimate histological type to observe tumor cells in detail and use immunohistochemical stain.

参考文献

- 1) Haas JE, Palmer NF, Weinberg AG, et al. Ultrastructure of malignant rhabdoid tumor of the kidney. *Hum Pathol* 1981; 12: 646-657.
- 2) Tsuneyoshi M, Daimaru Y, Hashimoto H, et al. The existence of rhabdoid cells in specified soft tissue sarcomas. Histopathological, ultrastructural and immunohistochemical evidence. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1987; 411: 509-514.
- 3) Tamboli P, Toprani TH, Amin MB, et al. Carcinoma of lung with rhabdoid features. *Hum Pathol* 2004; 35: 8-13.
- 4) Ueyama T, Nagai E, Yao T, et al. Vimentin-positive gastric carcinomas with rhabdoid features: A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1999; 17: 813-819.
- 5) Yang AH, Chen WYK, Chiang H, et al. Malignant rhabdoid tumor of colon. *Histopathology* 1994; 24: 89-91.
- 6) 山神和彦, 真辺忠夫, 馬場信雄, 他. 膵臓原発の malignant rhabdoid tumor の 1 切除例. *日消外会誌* 1995; 28 (10): 2017-2021.
- 7) Parham DM, Peiper SC, Robicheaux G, et al. Malignant rhabdoid tumor of the liver: Evidence for epithelial differentiation. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 61-64.
- 8) Tafe LJ, Garg K, Chew I, et al. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components. *Mod Pathol Off JUS Can Acad Pathol Inc* 2010; 23: 781-789.
- 9) Kuroda N, Sawada T, Miyazaki E, et al. Anaplastic carcinoma of the pancreas with rhabdoid features. *Pathology International* 2000; 50: 57-62.
- 10) Kuroda N, Iwamura S, Fujishima N, et al. Anaplastic carcinoma of the pancreas with rhabdoid features and hyaline globule-like structures. *Med Mol Morphol* 2007; 40: 168-171.
- 11) Jamali M, Serra S, Chetty R, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas clear cell and rhabdoid components. A case report. *JOP J Pancreas* 2007; 8 (3): 330-334.
- 12) Abe T, Amano H, Hanada K, et al. A spindle cell anaplastic pancreatic carcinoma with rhabdoid features following curative resection. *Molecular and clinical oncology* 2016; 5: 327-330.
- 13) Sano M, Homma T, Hayashi E, et al. Clinicopathological characteristics of anaplastic carcinoma of the pancreas with rhabdoid features. *Virchows Arch* 2014; 465: 531-538.
- 14) Ohmoto T, Yoshitani N, Nishitsuji K, et al. CD44-expressing undifferentiated carcinoma with rhabdoid features of the pancreas: Molecular analysis of aggressive invasion and metastasis. *Pathology International* 2015; 65: 264-270.
- 15) 日本膵臓学会. 膵癌登録報告 2007. *膵臓* 2007; 22: 1-427.

- 16) Agaimy A, Haller F, Frohnauer J, et al. Pancreatic undifferentiated rhabdoid carcinoma: KRAS alterations and SMARCB1 expression status define two subtypes. *Mod Pathol* 2015; 28: 248-260.

症例報告

若年者の顎下腺に発生した分泌癌の1例

鹿児島市立病院 病理診断技術科¹⁾ 病理診断科²⁾

古屋 大幸¹⁾ 末吉 和宣²⁾ 島尾 義也²⁾ 白澤 晃樹¹⁾
富田 大介¹⁾ 中島真由美¹⁾ 藤崎 人美¹⁾ 小山田誠朋¹⁾

【内容抄録】

背景 分泌癌は2010年に Skalova らによって、腺房細胞癌の中で乳腺分泌癌に類似した腫瘍（乳腺相対分泌癌：mammary analogue secretory carcinoma 以下 MASC）として提唱され、頭頸部腫瘍 WHO 分類2017で独立したカテゴリーとして分類された腫瘍である。今回、若年者の顎下腺に発生した分泌癌の1例を経験したので報告する。

症例 10代、女性。左顎下部の腫脹と嚥下時の疼痛を訴え、近医受診。抗生剤投与するも改善なく、唾石症が疑われ加療目的に当院耳鼻咽喉科紹介受診。診断目的に穿刺吸引細胞診が施行された。細胞所見より腺房細胞癌を推定したが、患者年齢が10代中盤であることから積極的に悪性と断定できず鑑別困難と報告した。摘出された左顎下腺腫瘍標本は組織学的所見、免疫組織化学染色、遺伝子検索により分泌癌と診断された。

結論 穿刺吸引細胞診にて腺房細胞癌を疑ったが、患者年齢を考慮し悪性との診断・報告ができなかった症例を経験した。しかし、細胞像からは鑑別すべき良性疾患が挙がらないことから悪性疑い、もしくは悪性と判断すべきであったと考えられる。腺房細胞癌を疑った際には分泌癌も鑑別に挙げるのが重要である。若年者の顎下腺に発生した悪性腫瘍であり、比較的稀な症例であった。

Key words : secretory carcinoma, juvenile, submandibular gland, ultrasound-guided fine needle aspiration cytology, case report

はじめに

分泌癌は2010年に Skalova らによって、腺房細胞癌の中で乳腺分泌癌に類似した腫瘍 MASC として提唱され¹⁾、頭頸部腫瘍 WHO 分類2017で独立したカテゴリーとして分類された腫瘍である²⁾。免疫組織化学的に mammaglobin, S-100 蛋白などが陽性となる特徴があり、*ETV6-NTRK3* キメラ融合遺伝子が検出されることで診断が確定する^{1, 2)}。今回、若年者の顎下腺に発生した分泌癌の1例を経験したので報告する。

症 例：10代 女性

主 訴：左顎下部の腫脹と疼痛

現病歴：約3ヶ月前から左顎下部の腫脹と嚥下時の疼痛を訴え、近医受診。抗生剤投与するも改善なく、唾石症が疑われ加療目的に当院耳鼻咽喉科紹介受診。診断目的に穿刺吸引細胞診が施行された。

細胞所見：壊死物質や粘液などは認められない比較的美丽な背景に、小型～中型のシート状集塊や孤在性細胞を認め、重積・乳頭状集塊は認められなかった（写真1）。出現細胞は小型類円形核で微細顆粒状クロマチン・核大小不同および核小体を伴い、ライトグリーン好性の

A juvenile case of secretory carcinoma arising in the submandibular gland.

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

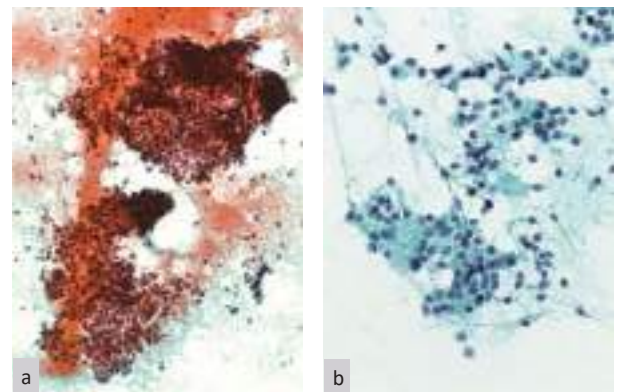


写真1 穿刺吸引細胞診

(a: Papanicolaou 染色×4, b: Papanicolaou 染色×20)

a 重積・乳頭状集塊は認められない

b 小型～中型のシート状集塊を認める

境界不明瞭な顆粒状ないし小空胞状細胞質を呈する比較的均一な細胞であった(写真2)。また、導管上皮細胞や脂肪細胞は認められなかった。少数の無構造蛋白様物質が散見され、May-Grünwald Giemsa 染色では一部の細胞質内に異染性顆粒が認められた(写真3)。以上の細胞所見より腺房細胞癌を推定したが、患者年齢が10代中盤であることから積極的に悪性と断定できず鑑別困難と報告した。

画像所見：細胞診結果を受けて造影MRI検査が施行された。左顎下腺は35×34×25mm大に腫大し、T2WIで高信号を呈し不均一に造影された。境界不明瞭、内部に壊死が疑われ、画像上も悪性が疑われた。

組織所見：摘出された左顎下腺腫瘍標本は、黄白色充実結節性病変で(写真4)、組織学的に硝子化線維性間質を伴い癒合傾向を示す大小の腺腔を形成する腫瘍細胞の増殖を認めた(写真5a, b)。腫瘍細胞質内に明らかな好酸性顆粒は確認できなかった(写真5c)。免疫組織化学的に腫瘍細胞はmammaglobin, S-100蛋白が陽性、DOG-1は陰性であった(写真6)。組織像と免疫組織化学染色の結果から分泌癌が最も疑われ、遺伝子検索にて*ETV6-NTRK3*

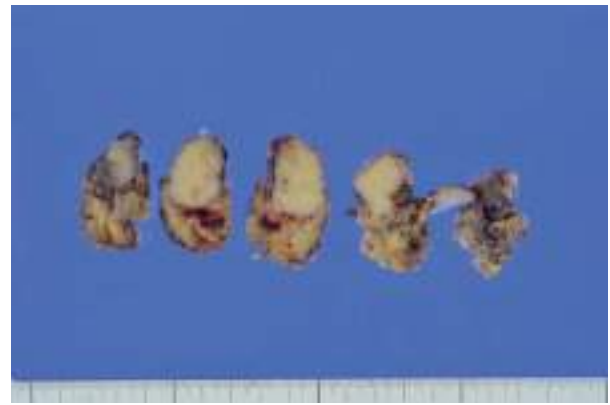


写真4 左顎下腺切除標本の肉眼像
黄白色充実性病変(35×32×23mm)

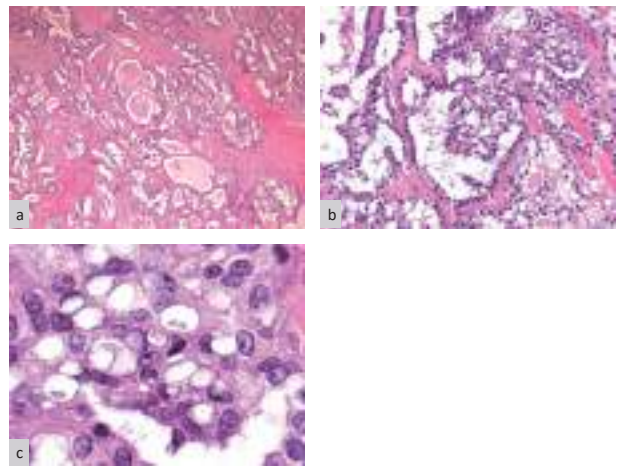


写真5 切除標本の病理組織像
a 大小の腺腔を形成する腫瘍細胞の増殖(H-E染色×4)
b 乳頭状構造(H-E染色×20)
c 細胞質に好酸性顆粒は認められない(H-E染色×100)

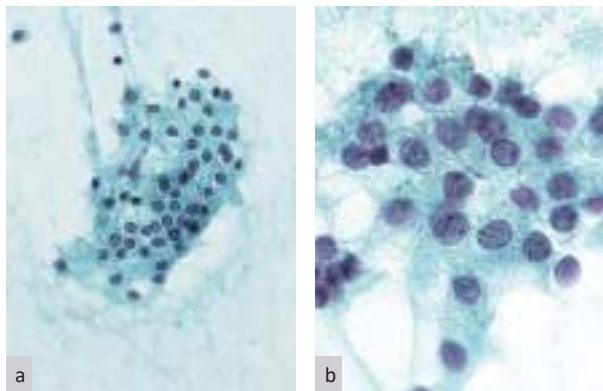


写真2 穿刺吸引細胞診
(a: Papanicolaou染色×40, b: Papanicolaou染色×100)
a 出現細胞は小型類円形核で比較的均一
b ライト緑好性の境界不明瞭な顆粒状ないし小空胞状細胞質

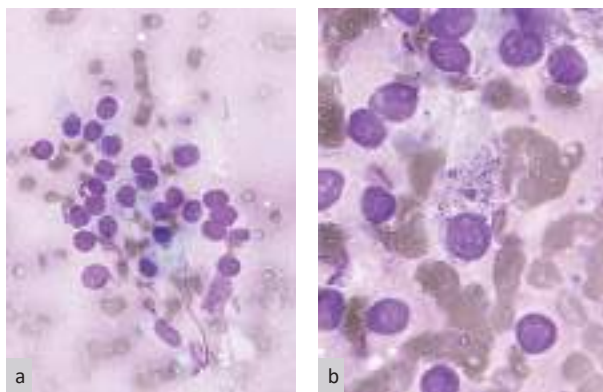


写真3 穿刺吸引細胞診(a: May-Grünwald Giemsa染色×40, b: May-Grünwald Giemsa染色×100)
a 背景に異染性を示す基底膜様物質は認められない
b 一部の細胞質内に異染性顆粒を認める

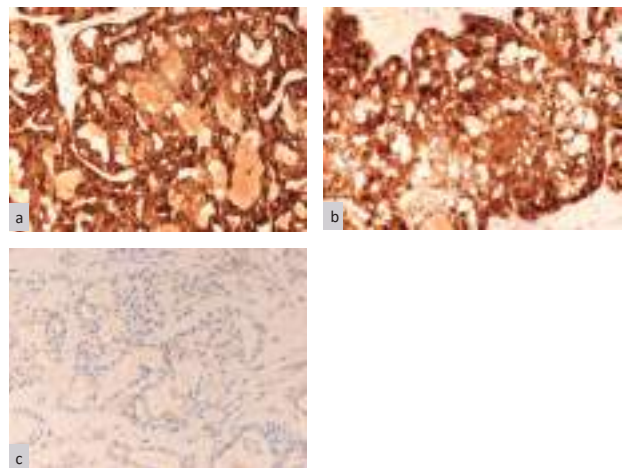


写真6 免疫組織化学染色(×20)
a mammaglobin 陽性
b S-100蛋白 陽性
c DOG-1 陰性

キメラ融合遺伝子が確認されたことより分泌癌と診断された。

考察

分泌癌は10～80代の幅広い年齢層での報告例があり²⁾、発生部位は耳下腺が圧倒的に多く71%、次いで小唾液腺が多く顎下腺発生は7%程度である³⁾。旧来腺房細胞癌と診断された中にチモーゲン顆粒が明らかでない、もしくは全く認められないものが少なくないとされていたが、近年になってそれらが分泌癌であることが示唆されている⁴⁾。また、組織学的・細胞学的にも腺房細胞癌と分泌癌の形態的な鑑別は難しく、特に乳頭嚢胞型腺房細胞癌においてそれは顕著であるとされている⁴⁾。分泌癌ではチモーゲン顆粒が認められないこと、境界不明瞭な小空胞状細胞質、細胞質内小腺腔 (intracytoplasmic lumina 以下 ICL) 様の細胞質内貯留物が認められること、血管間質を軸にした乳頭状集塊の出現などの細胞学的特徴が挙げられる⁴⁻⁹⁾。免疫組織化学染色では mammaglobin, S-100蛋白等が陽性であることに加えて、近年では通常腺房細胞癌で陽性となる DOG-1が陰性との報告が多く、分泌癌と腺房細胞癌の鑑別に有用性が高いとされている²⁻³⁾。

形態的に正常腺房細胞・腺房細胞癌・分泌癌は鑑別が難しいことから、自験例においてそれらの違いについて細胞学的検討を試みた。正常腺房細胞では通常、導管上皮細胞・脂肪細胞を伴い、悪性腫瘍でそれらは認められないことが大きな鑑別点となる (写真7a)。腺房細胞癌は異型に乏しいものの、正常腺房細胞に比して核腫大や核に緊満感が認められ (写真8a)、May-Grünwald Giemsa 染色では異染性を示すチモーゲン顆粒が細胞質に認められた (写真9a)。腺房細胞癌を診断する上で細胞質のチモーゲン顆粒の存在は重要な所見であるが、チモーゲン顆粒に乏しい症例があること⁴⁾、また組織亜型により様々

な細胞像を呈することから、診断に苦慮することが多くその正診率は13.7～67.5%にとどまるとの報告がある¹⁰⁾。一方、分泌癌は核大小不同・境界不明瞭な小空胞状細胞質・ICL 様細胞質内貯留物が認められた (写真8b, 写真9b)。加えて、血管間質を伴う乳頭状集塊が認められた (写真7c)。これらの所見が腺房細胞癌と鑑別する上で重要な所見と考えられた。

前述した特徴を踏まえ本症例の再検討を行った。導管上皮細胞・脂肪細胞等は認められず、出現細胞の細胞質は境界不明瞭な小空胞状を呈し、一部に May-Grünwald Giemsa 染色にて異染性を示す顆粒を認めたが、ICL 様の細胞質内貯留物は認められなかった。出現細胞集塊は平面的集塊が主で、乳頭状集塊は認められず、総合的に腺房細胞癌を推定するような細胞所見であった。しかし、May-Grünwald Giemsa 染色にて一部に認められた異染性顆粒は、顆粒に大小不同が認められたことよりチモーゲン顆粒と異なると思われ、分泌癌も鑑別に上げる必要があったと考えられた。本症例は組織診断・免疫組織化学

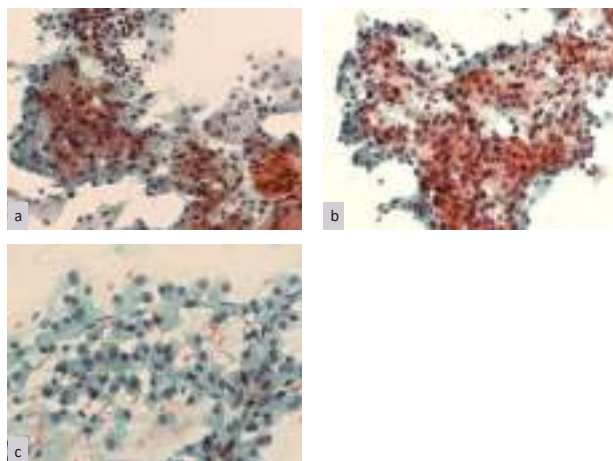


写真7 細胞像比較 (Papanicolaou 染色×20)
 a 正常腺房細胞
 導管上皮細胞・脂肪細胞を伴う集塊を認める
 b 腺房細胞癌
 異型軽度な細胞集塊を認める
 c 分泌癌
 血管間質を伴う乳頭状集塊を認める

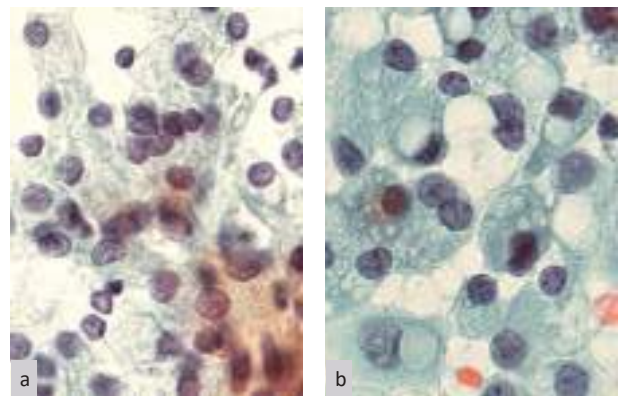


写真8 細胞像比較 (Papanicolaou 染色×100)
 a 腺房細胞癌
 核腫大・核緊満感・顆粒状細胞質を認める
 b 分泌癌
 核大小不同・小空胞状細胞質を認める

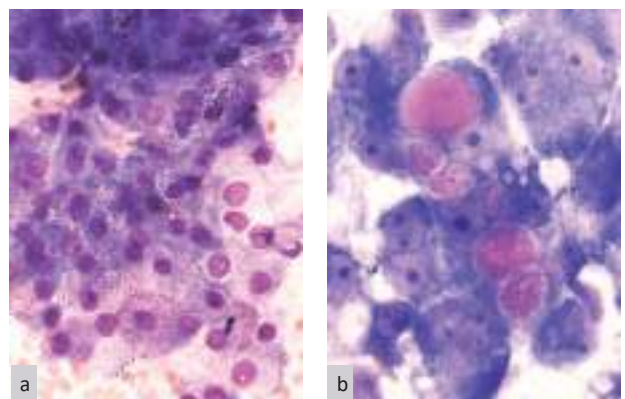


写真9 細胞像比較 (May-Grünwald Giemsa 染色×100)
 a 腺房細胞癌
 細胞質に異染性を示すチモーゲン顆粒を認める
 b 分泌癌
 細胞質に異染性を示す ICL 様細胞質内貯留物を認める

染色・遺伝子検索によって分泌癌と診断されたが、細胞像は分泌癌と推定しうる特徴に乏しかった。その理由としては採取法が穿刺吸引であり、腫瘍の一部分像を観ている可能性が示唆された。

小児、若年者の唾液腺腫瘍は比較的稀であり、その発生頻度は全唾液腺腫瘍の5%に満たないとされている¹¹⁾。耳下腺発生が多く、成人と比較すると悪性腫瘍の比率が高く、組織型では粘表皮癌や腺房細胞癌等の低悪性度癌が過半数を占めるとの報告がある¹²⁾。本症例は10代に発生した顎下腺悪性腫瘍であり、年齢、発生部位、組織型等比較的稀な症例であったと考えられる。

結語

初診時の穿刺吸引細胞診にて腺房細胞癌を疑ったが、患者年齢を考慮し悪性との診断・報告ができなかった症例であった。しかし、細胞像からは鑑別すべき良性疾患が挙がらないことから悪性疑い、もしくは悪性と判断すべきであったと考えられる。また、腺房細胞癌を疑った際には分泌癌も鑑別に挙げるのが重要である。本症例は頻度の少ない若年者の唾液腺悪性腫瘍の中でも、更に稀な顎下腺に発生した症例であった。

謝辞

本症例にあたり、遺伝子検索を引き受けて下さった久留米大学病院 病理部 安倍秀幸先生・河原明彦先生に深謝いたします。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Secretory carcinoma (SC) is a recently recognized salivary neoplasm as mammary analogue secretory carcinoma (MASC) distinguished from the acinic cell carcinoma, which was first described by Skalova et al. in 2010. SC is a newly defined entity among salivary gland malignancies which has just been established in the 4th edition of WHO classification of head and neck tumours. We report a juvenile case of SC arising in the submandibular gland.

Case: A teenage woman with swelling of her left submandibular region and swallowing pain, visited our hospital. Then she visited the department of otorhinolaryngology of our hospital, and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology (FNAC) was performed. The tumor cells were relatively uniform. The nuclei of them were small and ovoid with fine granular chromatin and nucleoli. The cytoplasm showed light green-positive granular or vacuolated features with unclear cell border. From these cytological findings, acinic cell carcinoma was suspected, but we could not

conclude that it was definitively “malignant”, and diagnosed “indeterminate”, because she was a teenager. The tumor was surgically resected and the pathological examinations including immunohistochemical and molecular studies were performed. The tumor lesion was diagnosed with SC.

Conclusion: We reported a juvenile case of SC arising in the submandibular gland. Although the tumor was cytologically diagnosed “indeterminate”, maybe we should have diagnosed “suspicious for malignancy” or “malignancy”, unless there was a benign lesion as differential diagnosis cytologically. A case with suspected acinic cell carcinoma should be distinguished from SC.

参考文献

- 1) Skalova A, Vanecek T, Sima R, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity: *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 599-608.
- 2) Adel K, John K.C.C, Jennifer R, et al. WHO classification of head and neck tumours 4th edition, Lyon: International agency for research on cancer, 2017: 177-178.
- 3) 石井広太郎, 中松耕治, 佐藤紘治・他. 顎下部に発生した乳腺相似分泌癌の1例, *日本口腔外科学会雑誌* 2015; 61: 564-568.
- 4) 原田博史, 河原明彦. 唾液腺腫瘍の組織診・細胞診—コンサルテーション症例に学ぶ実践的診断法—, 東京: 株式会社 メディカルビュー社, 2018: 101-114.
- 5) Stevens T M, Parekh V. Mammary analogue secretory carcinoma: *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 997-1001.
- 6) 志賀有紗, 有馬信之, 河野公成・他. 腺房細胞癌との鑑別に苦慮した mammary analogue secretory carcinoma の1例, *日本臨床細胞学会雑誌* 2015; 54: 258-263.
- 7) 那須篤子, 昌榮, 藤田勝・他. 耳下腺に発生した mammary analogue secretory carcinoma の1例—形態的特徴と鑑別診断を中心に—, *日本臨床細胞学会雑誌* 2016; 55: 112-116.
- 8) Inaba T, Fukumura Y, Saito T, et al. Case report Cytological features of mammary analogue secretory carcinoma of the parotid gland in a 15-year-old girl: a case report with review of the literature: *Hindawi publishing corporation case reports in pathology* 2015; 1-6.
- 9) 能田拓也, 山田健太郎, 山本純平・他. 肉腫様変化をきたした乳腺類似分泌癌の1例, *口腔・咽頭科* 2015; 28: 137-141.
- 10) 佐久間貴彦, 高水竜一, 吉田美知子・他. 穿刺細胞

診にて診断に苦慮した耳下腺腺房細胞癌の1例, 日本臨床細胞学会雑誌 2008;47:255-256.

- 11) 二藤隆春, 市村恵一, 内藤理恵・他. 20年間に扱った小児唾液腺腫瘍症例の検討, 小児耳鼻咽喉科 1998;19:40-44.
- 12) 熊澤博文, 小椋学, 湯川尚哉・他. アンケート調査による小児・若年者耳下腺癌症例の検討, 口腔・咽頭科 1998;10:289-296.

症例報告

髄膜皮性髄膜腫の長期術後に発生し、脳室内髄液中に出現した退形成性髄膜腫の1例

佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科¹⁾ 佐賀大学医学部 脳神経外科²⁾

佐賀大学医学部 病因病態科学 診断病理学分野³⁾

北村 捷¹⁾ 甲斐 敬太¹⁾ 吉岡 史隆²⁾ 檜崎 さやか¹⁾ 中村 光男¹⁾
中原由紀子²⁾ 阿部 竜也²⁾ 相島 慎一^{1, 3)}

【内容抄録】

背景 退形成性髄膜腫は、WHO grade III に分類される高悪性度の腫瘍である。髄膜皮性髄膜腫の再発として発生することは非常に稀であり、髄液細胞診検体中に退形成性髄膜腫の腫瘍細胞が出現した報告例は我々が検索した範囲では認められない。

症例 70歳代男性。17年前に左中頭蓋窩腫瘍の摘出術が行われ、髄膜皮性髄膜腫の病理診断であった。今回、左中頭蓋窩に腫瘍の再発を指摘され、当院脳神経外科紹介となった。再発腫瘍に対する摘出術が施行され、再発腫瘍の病理診断は退形成性髄膜腫であった。術後残存する水頭症に対してV-Pシャント術が施行され、その際に採取された脳室内髄液の細胞診検体で、結合性を示す細胞集塊を認めた。それらの細胞に核型不整、クロマチンの増量と不均等分布、明瞭化した核小体といった所見を認めたことから、退形成性髄膜腫の腫瘍細胞として矛盾しない異型細胞として報告した。

結語 髄膜皮性髄膜腫の長期術後に発生し、その腫瘍細胞が脳室内髄液中に出現した極めて稀な退形成性髄膜腫の1例を経験した。腫瘍細胞が脳室内髄液に出現した経緯に関しては不明な点も残るが、貴重な臨床経験と考えられたので報告した。

Key words : anaplastic meningioma, meningothelial meningioma, cytology, cerebrospinal fluid, case report.

はじめに

退形成性髄膜腫 (Anaplastic meningioma) は髄膜腫の中で、最も異型が強く、多数の核分裂像を示す、WHO grade III に分類される高悪性度の腫瘍である。全髄膜腫の1~3%と稀であり¹⁾、髄膜皮性髄膜腫 (Meningothelial meningioma) の再発として発生することはさらに稀である^{2, 3)}。加えて、髄液細胞診検体中に退形成性髄膜腫の

腫瘍細胞が出現した報告は、我々が検索しうる限り認められない。

今回、髄膜皮性髄膜腫の長期術後に発生し、切除術後の脳室内髄液中に出現した退形成性髄膜腫の1例を経験したので、その細胞像と組織像に文献的考察を加えて報告する。

症例

患者 : 70歳代男性。

主訴 : 歩行困難、尿失禁、認知機能低下。

既往歴 : 虫垂炎 (55年前)、胆石症 (45年前)、高脂血症・高血圧症・糖尿病に対して内服加療 (26年前~)、左中頭蓋窩髄膜腫 (17年前)、椎骨動脈解離・脳幹梗塞による左不全片麻痺 (杖歩行は可能) (13年前~)。

家族歴 : 特記事項なし。

現病歴 : 17年前に当院にて左中頭蓋窩の腫瘍に対して摘出術が行われ、髄膜皮性髄膜腫の病理診断であった (写真1)。今回、歩行困難、尿失禁、認知機能の低下が出現し、かかりつけ医を受診。画像による精査で、左中頭蓋窩に腫瘍の再発が疑われ、精査・加療目的で当院脳神経外科に紹介となった。

A case of anaplastic meningioma appeared in intraventricular cerebrospinal fluid, developed after long-term surgery of meningothelial meningioma.

Sho KITAMURA (CT, JSC)¹⁾

Keita KAI (MD)¹⁾

Humitaka YOSHIOKA (MD)²⁾

Sayaka NARAZAKI (CT, IAC)¹⁾

Mitsuo NAKAMURA (CT, IAC)¹⁾

Yukiko NAKAHARA (MD)²⁾

Tatsuya ABE (MD)²⁾

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

1) Department of Pathology, Saga University Hospital

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

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

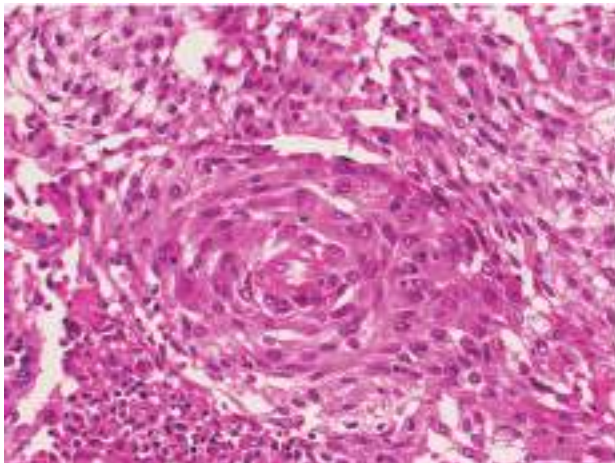


写真1 初発時（17年前）の髄膜皮性髄膜腫組織像（H.E染色，対物×20）

円形から楕円形の核を有する髄膜皮細胞が渦巻状に増殖していた。核小体は目立たない。髄膜皮性髄膜腫の病理診断であった。

入院時現症

身長161.9cm，体重53.6kg，血圧136/84mmHg，脈拍：68/min，体温37.1℃。歩行困難，尿失禁，認知機能低下以外に有意な神経学的所見は認めなかった。

血液検査所見

血算・生化学検査では，軽度の糖代謝異常（空腹時血糖：123mg/dl，HbA1c/NGSP：5.6%）およびγ-GTPの高値（101U/l）を認めたが，その他の検査項目は凝固能検査も含めて全て基準値内であった。

術前画像所見

頭部造影MRI検査では，脳室の拡大がみられ，水頭症の所見を認めた（写真2A）。左中頭蓋窩，蝶形骨に接して分葉状の実質外腫瘍を認め，腫瘍が上眼窩裂を介して左眼窩内に進展する所見も認めた（写真2B矢印）。発生部位から既往の髄膜腫の再発が疑われた。脳室内への浸潤像は明らかではなかった。

術前臨床経過

髄膜腫の術後再発の臨床診断で，開頭下に腫瘍摘出術を行う方針となった。出血量の軽減目的に腫瘍栄養血管の塞栓術が行われ，血管塞栓術後2日目に，左頭頂側頭開頭下の腫瘍摘出術が施行された。

再発腫瘍病理組織所見

核異型を有する腫瘍細胞がシート状に増殖し（写真3），地図状壊死を伴っていた（写真4A）。また，細胞密度が増加した部位や，核小体が明瞭で核異型が高度な部位を認めた（写真4B）。一部には石灰化小体，渦巻状構造を認めたが，核分裂像を多数認め（写真5A），Ki-67（MIB-1）標識率は14%であった（写真5B）。異型が高度

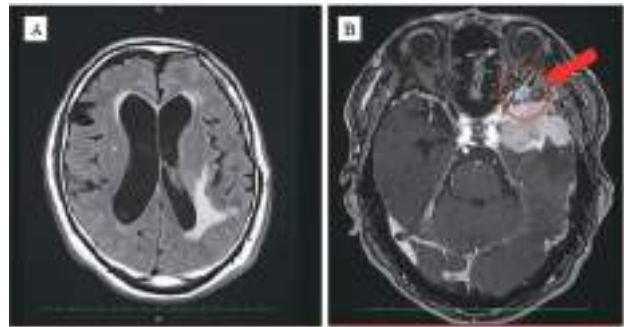


写真2 頭部造影MRI画像（術前）

A：脳室の拡大がみられ，水頭症の所見を認める（T1強調画像）。

B：左中頭蓋窩，蝶形骨に接して分葉状の腫瘍を認める。上眼窩裂を介して左眼窩内へ進展する像も認める（矢印）（造影下T1強調画像）。

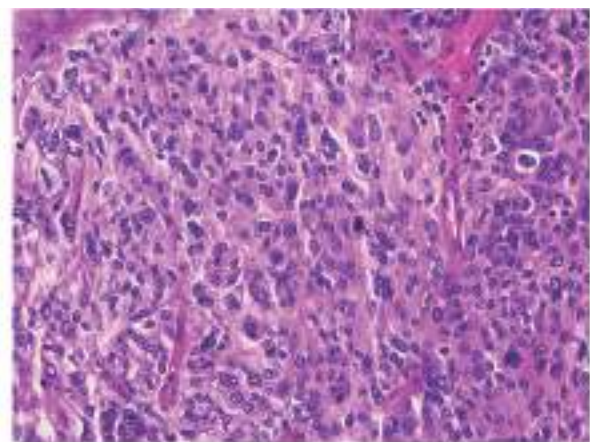


写真3 再発腫瘍組織像①（H.E染色，対物×20）

核異型を有する腫瘍細胞がシート状に増殖している。

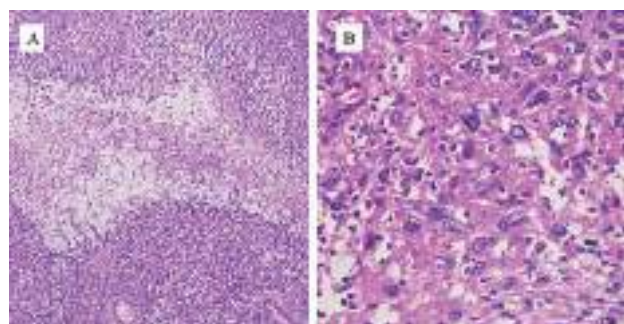


写真4 再発腫瘍組織像②（H.E染色，A：対物×4，B：対物×40）

A：腫瘍の地図状壊死を認める。

B：核小体が明瞭で，核異型が高度な腫瘍細胞を認める。

であり，強拡大10視野あたり20個を超える核分裂像を認めたことから，退形成性髄膜腫（WHO grade III）と診断した。腫瘍はわずかながら脳実質への浸潤が認められた。

術後臨床経過および画像所見

腫瘍摘出術後22日目に撮像された頭部MRI検査で，左眼窩内に残存病変を認めた（写真6A）。脳室のサイズは

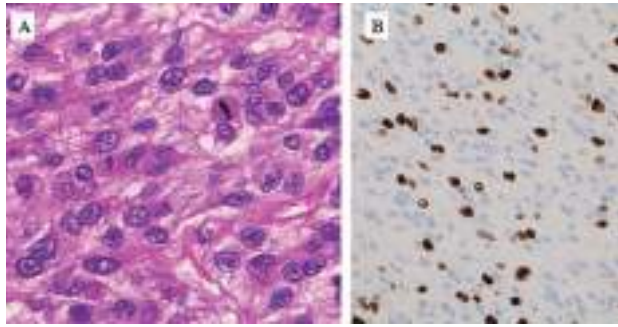


写真5 再発腫瘍の核分裂像と Ki-67 免疫染色所見 (A: H.E 染色, 対物×40, B: 対物×20)

A: 核分裂像は部分的に強拡大10視野あたり20個を超えた。
B: Ki-67(MIB-1) 標識率は14%であった。

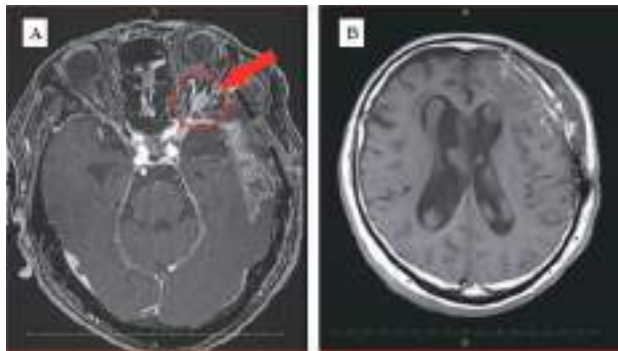


写真6 頭部造影 MRI 画像 (術後)

A: 左眼窩内に残存病変を認める (矢印)。
B: 脳室サイズは不変であり, 水頭症の改善に乏しい所見であった。

不変であり, 水頭症の改善は認めなかった (写真6 B)。臨床的に意識障害も残存しており, 水頭症の治療目的で, 術後33日目に右前角穿刺による V-P シヤント術が施行された。その際に採取された脳室穿刺液が髄液細胞診検体として提出された。

髄液細胞所見

Giemsa 染色標本において, 少数のリンパ球を背景に, 結合性のある細胞集塊を認めた (写真7 A)。強拡大では, 類円形から楕円形の細胞が流れのある配列で出現していた (写真7 B)。油浸 (対物×100) を使用し観察すると, それらの細胞には変性が加わっているものの核形不整とクロマチンの増量がみられ (写真8 A), クロマチンの不均等分布や明瞭化した核小体 (写真8 B) 等の所見も認めたことから, 退形成性髄膜腫の腫瘍細胞としても矛盾しない異型細胞と考えた。Papanicolaou 染色標本でも, 重積性のある細胞集塊を一ヶ所に認め, クロマチンの増量を伴っていたが, 細胞変性と重積が強く, 詳細な観察は困難であった (写真9)。

V-P シヤント術後臨床経過

V-P シヤント術後, 意識障害の改善を認めた。残存腫瘍に対して, 術後48日目 (V-P シヤント術後15日目) よ

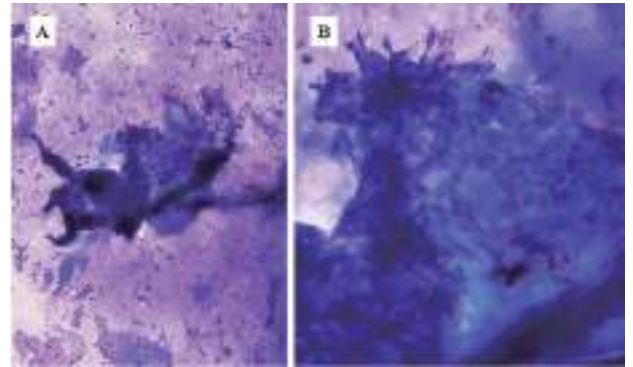


写真7 髄液細胞診所見① (Giemsa 染色, A: 対物×10, B: 対物×40)

A: 少数のリンパ球を背景に, 結合性のある細胞集塊を認めた。
B: 類円形から楕円形の細胞が流れのある配列で出現していた。

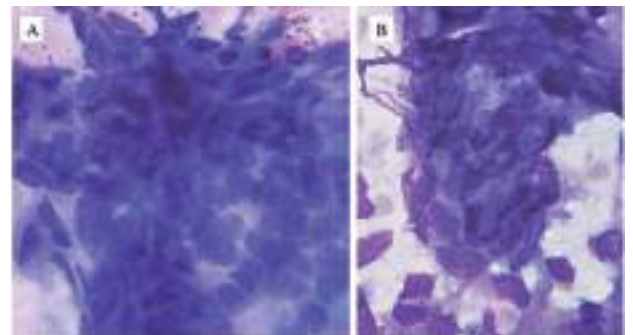


写真8 髄液細胞診所見② (Giemsa 染色, A-B: 対物×100, 油浸)

A: 核形不整とクロマチンの増量を認めた。
B: クロマチンの不均等分布, 核小体を認めた。

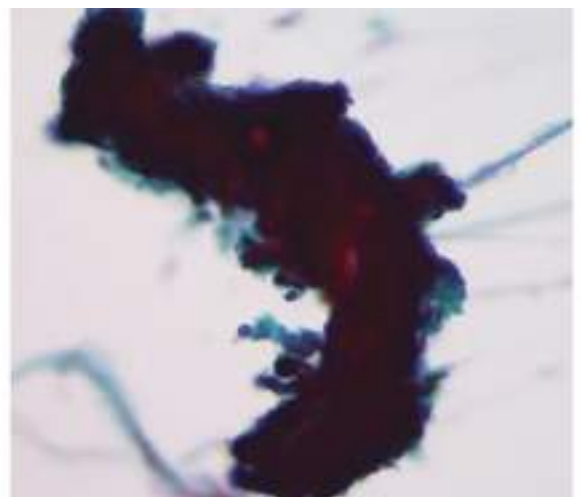


写真9 髄液細胞診所見③ (Pap. 染色, 対物×10)

重積性のある細胞集塊を一ヶ所に認めた。クロマチンの増量を伴っていたが, 細胞変性と重積が強く, 詳細な観察は困難であった。

り放射線療法 (拡大局所 60Gy/30回) を施行した後, 退院となった。術後11ヶ月の現時点で, 残存腫瘍はやや縮小していたが MRI 検査で依然描出されており, 慎重に経

過観察中である。

考察

髄膜腫は髄膜皮細胞（クモ膜細胞）に由来する比較的頻度の高い腫瘍であり、脳腫瘍取扱規約（第4版）⁴⁾では「髄膜腫群（Meningiomas）」として15種類の組織亜型が記載されている。悪性度は組織亜型に基づいてWHO grade I, II, IIIの3段階に分類され、その頻度はWHO grade Iが最も多く（約90%）、次いでWHO grade IIが約5～7%、WHO grade IIIは1～3%と報告されている¹⁾。

退形成性髄膜腫はWHO grade IIIに分類される最も異型度の高い髄膜腫であり、病理組織学的に「癌腫、悪性黒色腫、高悪性度肉腫に相当するような明らかな悪性の細胞、組織所見を示すもの、あるいは核分裂像の著しい増加（強拡大10視野あたり20個以上）を認める髄膜腫」と定義され⁴⁾、Ki-67（MIB-1）標識率は10%以上を呈することが多い⁵⁾。自験例の再発腫瘍は、核異型は退形成性髄膜腫としてはやや弱かったが、強拡大10視野あたり20個を超える核分裂像を認めたことから、退形成性髄膜腫と診断した。Ki-67（MIB-1）標識率が14%と高値であったこともこれまでの報告と一致する。

髄膜腫においては術前に塞栓術を施行した場合、壊死の出現や小型異型細胞の出現、Ki-67（MIB-1）標識率がより高値になる等、組織像に影響を与えることが報告されている^{6, 7, 8)}。自験例は再発腫瘍摘出術に先立って腫瘍栄養血管の塞栓術が施行されており、その影響も考慮されたが、強拡大10視野あたり20個を超える核分裂像を認めたことから退形成性髄膜腫と診断した。塞栓術が核分裂像数に影響を与えるという報告は認められず、塞栓術の影響を考慮したとしても、退形成性髄膜腫の病理診断は妥当と考える。

退形成性髄膜腫の診断時に、異型髄膜腫（Atypical meningioma, WHO grade II）との鑑別が重要となる。異型髄膜腫はWHO grade Iの髄膜腫と退形成性髄膜腫の中間に位置する腫瘍であり、以下の①、②、③のいずれかを満たす髄膜腫と定義される⁴⁾。①核分裂像を強拡大10視野あたり4個以上認める。②脳内浸潤を認める。③次の5項目のうち3項目以上を認める（細胞密度の増加、核細胞質比の高い小型腫瘍細胞、明瞭な核小体、シート状の増殖様式、地図状壊死）。異型髄膜腫のKi-67（MIB-1）標識率は3～7%程度と報告されており⁹⁾、退形成性髄膜腫との鑑別には、核分裂像の数とKi-67（MIB-1）標識率が有用である。

一般的にWHO grade Iの髄膜腫の術後再発率は、WHO grade II, IIIの髄膜腫に比べてかなり低いことが知られている^{4, 10, 11)}。中洲はWHO grade I髄膜腫125例の術後10年の再発率を9.4%と報告しており¹¹⁾、坂本らはWHO grade II, IIIの髄膜腫の術後再発率を73%と報告している¹⁰⁾。また、WHO grade Iの髄膜腫が退形成性髄膜腫に悪性転化する割合は0.16～2%とかなり低い¹²⁾。その一

方、異型髄膜腫が悪性転化する割合は、26～33%と報告されている¹³⁾。自験例は、髄膜皮性髄膜腫（WHO grade I）が退形成性髄膜腫（WHO grade III）として再発しており、極めて稀な症例と考えられる。

今回、17年前に髄膜皮性髄膜腫と診断された病理標本で当時行われていなかったKi-67（MIB-1）の免疫染色を行ったところ、腫瘍のKi-67（MIB-1）標識率は部位によって異なるが、5～10%と、髄膜皮性髄膜腫としては高値であった。Ki-67（MIB-1）標識率10%以上の髄膜腫はWHO gradeに関わらず予後不良という報告もあり^{14, 15)}、髄膜腫の病理診断におけるKi-67（MIB-1）標識率の重要性が再認識された。

退形成性髄膜腫が髄液を介して転移した症例、あるいは髄膜播種の症例は報告されているが^{3, 16, 17, 18, 19)}、実際に髄液細胞診検体に退形成性髄膜腫の腫瘍細胞が出現したという報告は、我々が検索しうる限り見つかることができなかった。

髄膜腫はその増殖過程や手術介入などにより、髄液に晒されることもあるが、髄膜腫の髄液播種は血行性転移よりも稀と報告されている¹⁶⁾。本症例は、頭蓋内発生の退形成性髄膜腫であるが、他臓器への転移や髄膜播種は認めていない。脈絡叢の細胞が混入した可能性も考えたが、相当の異型を伴っている点から、退形成性髄膜腫の腫瘍細胞と判断した。退形成性髄膜腫の腫瘍細胞が髄液中に認められた要因として、腫瘍摘出術後のV-Pシャント時に採取された髄液という特殊な状況下の検体であり、手術操作により脳室内を流れる髄液に腫瘍細胞が混入した可能性が高いと考えられた。腫瘍摘出術後1カ月の脳室内髄液に、本当に腫瘍細胞が出現しうるのかという疑問は残るが、文献として残すべき貴重な臨床経験と考えられたので、ここに報告した。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Anaplastic meningioma is a rare and a high-grade neoplasm which is classified into WHO grade III. It is extremely rare that anaplastic meningioma develops as a recurrence of meningothelial meningioma. We herein present a case of anaplastic meningioma which developed after long-term surgery of meningothelial meningioma and its tumor cells appeared at intraventricular cerebrospinal fluid.

Case: A 70-year-old Japanese man admitted to our hospital for the treatment and further examination of the tumor which developed at left middle cranial fossa. He has the history of surgery for meningothelial meningioma developed at left middle cranial fossa 17 years ago. Under the clinical diagnosis of recurrence of meningothelial meningioma,

surgical resection of the recurrent tumor was performed. Pathological diagnosis of recurrent tumor was anaplastic meningioma. After the resection, V-P (ventriculo-peritoneal) shunt was performed for remaining hydrocephalus and the cerebrospinal fluid obtained at that time was submitted for the cytology. The cerebrospinal fluid cytology revealed clusters of cells which showed that nuclear atypia, increase of nuclear chromatin irregularly and prominent nucleoli. These cytological findings were consistent with anaplastic meningioma.

Conclusion: We have experienced and reported the extremely rare case of anaplastic meningioma in cerebrospinal fluid cytology.

参考文献

- 1) Hajrullah A, Homajoun M, Athanasios K, et al. Extensive growth of an Anaplastic meningioma. Case report in Neurological Medicine Volume 2013 (2013), Article ID 527184, 4 pages.
- 2) Shintaku M, Hashimoto K, Okamoto S. Intraventricular meningioma with anaplastic transformation and metastasis via the cerebrospinal fluid. *Neuropathology* 2007; 27: 448-452.
- 3) Peh WCG, Fan YW. Case report. Intraventricular meningioma with cerebellopontine angle and drop metastases. *Br J Radiol* 1995; 68: 428-430.
- 4) 日本脳神経外科学会, 日本病理学会編. 臨床・病理脳腫瘍取扱い規約第4版. 東京: 金原出版, 2018: 124-129.
- 5) 澁谷誠. 異型髄膜腫, WHO grade II の病理診断. *病理と臨床* 2005; 23(9): 1014-1015.
- 6) 安部欣博, 宇塚岳夫, 金谷英明・他. 髄膜腫に対する経動脈塞栓術は MIB-1 index に影響を与えない. *Journal of Neuroendovascular Therapy* 2014; 8(6): 287.
- 7) Perry A, Chicoine MR, Filiput E, et al. Clinicopathologic assessment and grading of embolized meningiomas: a correlative study of 64 patients. *Cancer* 2001; 92: 701-711.
- 8) Matsuda K, Takeuchi H, Arai Y, et al. Atypical and ischemic features of embolized meningiomas. *Brain Tumor Pathology* 2012; 29 (1): 17-24.
- 9) 澁谷誠. 髄膜腫の病理と遺伝子異常. *Neuro-Oncology の進歩* 2014; 21 (3): 33-41.
- 10) 坂本辰夫, 桜井孝, 山下弘一・他. 悪性髄膜腫の臨床的検討と治療方針—手術的摘出度, 再発, 放射線治療, performance status に関する検討から—. *脳神経外科ジャーナル* 1993; 2 (4): 295-301.
- 11) 中洲敏. 良性髄膜腫の再発・再増大について. *Neuro-Oncology の進歩* 2018; 17 (1): 17-20.
- 12) Jellinger K, Slowik F. Histological subtypes and prognostic problems in meningiomas. *J Neurol* 1975; 208: 279-298.
- 13) Jaaskelainen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy and outcome. *Surg Neurol* 1986; 25: 233-242.
- 14) Takahashi JA, et al. The combination of mitotic and Ki-67 indices as a useful method for predicting short-term recurrence of meningiomas. *Surg Neuro* 2004; 61: 149-156.
- 15) Shayanfar N, et al. Expression of progesterone receptor and proliferative marker ki-67 in various grades of meningioma. *Acta Med Iran* 2010; 48 (3): 142-7.
- 16) Kepes JJ, Meningiomas. Biology, Pathology, and Differential Diagnosis. New York: Masson Publishing USA 1982; 190-200.
- 17) Kleinschmidt-DeMasters BK, Avakian JJ. Wallenberg syndrome caused by CSF metastasis from malignant intraventricular meningioma. *Clin Neuropathol* 1985; 4: 214-219.
- 18) Strenger SW, Huang YP, Sachdev VP. Malignant meningioma within the third ventricle. A case report. *Neurosurgery* 1987; 20: 465-468.
- 19) Kamiya K, Inagata T, Nagasako R. Malignant intraventricular meningioma with spinal metastasis through the cerebrospinal fluid. *Surg Neuro* 1989; 32: 213-218.

症例報告

髄液中に出現した非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍 (AT/RT) の細胞像

熊本大学病院 病理部・病理診断科

古田 沙織 徳永 英博 西山 尚子 本田 由美 三上 芳喜

【内容抄録】

背景 非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍 atypical teratoid/rhabdoid tumor (以下 AT/RT) は、中枢神経系に発生する悪性度の高い胎児性腫瘍で、ラブドイド細胞の出現が特徴である。我々は髄液中に腫瘍細胞が出現した AT/RT の 2 症例を経験したので報告する。

症例 1 2 歳, 男児。頭部 MRI で脳室内腫瘍と水頭症を認めた。髄液細胞診では比較的豊富な網状の細胞質を有し、核小体が明瞭でかつ核の偏在を示すラブドイド細胞とみられる細胞が認められた。生検材料による組織所見では腫瘍は核クロマチンが増量した異型核を示す細胞の充実性増殖で構成されていた。これらの細胞の細胞質は僅少であったが、裸核状のものから淡明な細胞質を有するもの、あるいは淡好酸性の比較的豊富な細胞質を有するラブドイド細胞が混在しており、多彩であった。

症例 2 4 歳, 男児。頭部 MRI で脳室内腫瘍を認めた。髄液中で核形不整を示し、クロマチンが微細顆粒状で核小体が明瞭な裸核状細胞が認められた。手術材料による組織所見では腫瘍は N/C 比の高い異型細胞の充実性増殖からなり、核分裂やアポトーシスが散見された。

結論 AT/RT では髄液中でラブドイド細胞が出現することはまれであり、これ以外に多彩な腫瘍細胞が出現することに留意する必要がある。

Key words : atypical teratoid/rhabdoid tumor, rhabdoid cell, cerebrospinal fluid

はじめに

非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍 Atypical teratoid/rhabdoid tumor (以下 AT/RT) は、中枢神経系に発生するきわめて悪性度の高い胎児性腫瘍で、小児脳腫瘍全体の 1~2% を占める。好発年齢は 3 歳で、男児に発生することが多い¹⁾。組織学的には N/C 比の高い小型円形細胞の充実性シート状増殖で構成されるが、細胞質内に好酸性の封入体様構造物を有するラブドイド細胞が種々の程度に混在し、上皮系、間葉系、神経系細胞などへの分化を示す。分子遺伝学的には *SMARCB1/INI1* 遺伝子の不活化が特徴的で、免疫組織化学的に INI1 蛋白の発現消失が診断的価値がある所見として知られている。今回我々は髄液中に腫瘍細胞が出現した AT/RT を 2 例経験したので報告する。

Cytologic features of atypical teratoid/rhabdoid tumor which appeared in cerebrospinal fluid

Saori FURUTA (CT, JSC)
Hidehiro TOKUNAGA (CT, IAC)
Naoko NISHIYAMA (CT, IAC)
Yumi HONDA (MD)
Yoshiki MIKAMI (MD)

Department of Diagnostic Pathology, Kumamoto University Hospital

症例 1

患者 : 2 歳, 男児。

現病歴 : 歩行障害, 嘔吐, 活動性低下などが出現したため近医を受診した。頭部 MRI では水頭症とともに Monro 孔から第 3 脳室に進展し、嚢胞性成分と充実性成分からなる径 4 cm 大の脳室内腫瘍が認められた (写真 1)。開頭生検が施行され、病理組織学的に AT/RT と診断された。術後化学療法が施行されたが、その前後の髄



写真 1 症例 1, MRI 画像

Monro 孔から第 3 脳室に進展し、嚢胞性成分と充実性成分からなる 4 cm 大の腫瘍 (矢印) を認める。

液細胞診で異型細胞が確認された。

髄液細胞所見：

化学療法施行前（術後1ヵ月）は少量の壊死物質や少数の組織球を背景に、細胞質が比較的豊富かつ網状で、好酸性の大型核小体を有する核が偏在傾向を示す異型細胞が少数認められた（写真2A, B）。これに対して、化学療法施行後（術後3ヵ月）は核の多形性が目立つ異型細胞が多数出現しており、ラブドイド細胞とみられる大型異型細胞も確認された（写真3A, 3B）。核分裂も認められた。いずれの検体も陽性（悪性）であると判断され、推定組織型はAT/RTとして報告した。

組織所見：

主に核偏在性を示し、N/C比の高い異型細胞がびまん性に増殖していた。腫瘍細胞は多彩で、裸核様細胞、淡好酸性あるいは淡明で比較的豊富な細胞質を有する細胞がみられる一方で、細胞質封入体を有するラブドイド細胞も確認された（写真4A, 4B）。核分裂は随所で認められた。免疫組織化学的には、CAM5.2, EMA, Vimentin, Olig2, Nestin, Synaptophysinが陽性である一方で、INI1が陰性（発現欠失）であった（写真5）。サイトケラチン（AE1/AE3）、GFAPはともに陰性で、Ki-67標識率は50～60%であった（表1）。以上の所見からAT/RTの診断が確定した。

症例2

患者：4歳，男児。

現病歴：微熱，頭痛，嘔吐が出現したため近医を受診



写真2A

写真2B

写真2 症例1，化学療法施行前の髄液細胞診所見（A: Pap. ×60 B: Giemsa ×60）

A, B: 比較的豊富なライトグリーン好性（A）の細胞質を有し、核が偏在傾向を示し、好酸性の大型核小体を伴う異型細胞を認めた。

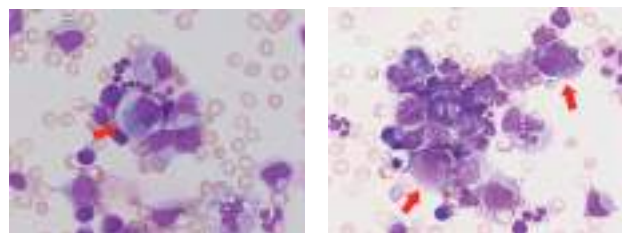


写真3A

写真3B

写真3 症例1，化学療法施行後の髄液細胞診所見（A, B: Giemsa ×60）

A, B: 核が偏在し、多形性に富む異型細胞を認めた（矢印）。

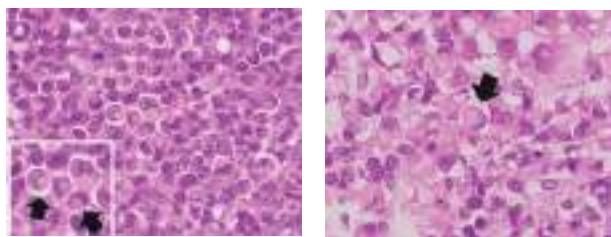


写真4A

写真4B

写真4 症例1，第3脳室内腫瘍組織所見（A, B: HE染色×60）

A: N/Cの高い腫瘍細胞の充実性シート状増殖と、細胞質封入体を有するラブドイド細胞（左下、矢印）。

B: 淡好酸性あるいは淡明で比較的豊富な細胞質を有する細胞と、細胞質封入体を有するラブドイド細胞（矢印）。



写真5 症例1，免疫組織化学染色（×40）

腫瘍細胞の核がSMARCB1/INI1陰性である（発現欠失）。血管内皮細胞の核は陽性である。

表1 症例1および症例2の免疫組織化学染色のまとめ

		症例1	症例2
上皮系・間葉系分化	AE1/AE3	—	—
	CAM5.2	+	—
	EMA	±	+
	Vimentin	+	+
神経系分化	GFAP	—	+
	Olig 2	±	—
	Nestin	±	+
	Synaptophysin	±	+
その他	INI1	—	—
	Ki-67	50～60%	90%

した。頭部MRIではMonro孔を介して右側脳室から第3脳室に進展し、内部に小さな嚢胞が混在する径4cm大の脳室内腫瘍が認められた（写真6）。当院で腫瘍摘出術を施行され、病理組織学的にAT/RTと診断された。術後補助化学療法、自家末梢血幹細胞移植が行われ、経過観察が行われたが、髄液細胞診で異型細胞の出現が確認された。

髄液細胞所見：

化学療法施行後（術後1年4ヵ月）の髄液中ではリンパ球を背景に、クロマチン構造が微細顆粒状で、著明な核形不整、核小体明瞭化を示す大型の異型細胞の小集塊が認められた（写真7）。ラブドイド細胞はみられなかったが、AT/RTの既往があることより、陽性（悪性）と判断し、推定組織型はAT/RTとして報告した。



写真6 症例2, MRI画像

Monro孔を介して右側脳室から第3脳室に進展し, 内部に嚢胞性が混在する4cm大の腫瘍(矢印)を認める。



写真7 症例2, 化学療法施行後の髄液細胞診所見(Pap.×60) 著明な核形不整と核小体の明瞭化を示す大型の異型細胞の小集塊が認められる。

組織所見：

N/C比の高い異型細胞の充実性シート状増殖で構成される腫瘍で, 腫瘍細胞の細胞質は僅少であった。核分裂, アポトーシスが散見された(写真8A, 8B)。鑑別診断として, 退形成性上衣腫, PNETなどが挙げられた。免疫組織化学的にはEMA, Vimentin, GFAP, Nestin, Synaptophysinが陽性で, INI1が陰性(発現欠失)であった。また, AE1/AE3, Olig2も陰性であった。Ki-67標識率は90%程度であった(表1)。以上の所見よりAT/RTの診断が確定した。

考察

中枢神経系の胎児性腫瘍は小児に好発する高悪性度の腫瘍で, WHO分類第4版改訂版(2016年)にある組織型がGrade-IVに相当する。いずれもN/C比が高い未分化な細胞で構成され, 胎生期中枢神経組織を模倣するが, 新WHO分類では特徴的な細胞配列や組織構築に加え, 分子遺伝子学特徴に基づいて統合整理され, それぞれの組織型が生物学的に均質でより限定的な腫瘍として細分されることになった^{1,2)}。

この中でAT/RTは未熟な神経上皮成分のみならず, 間葉系, 上皮性分化を示し, ラブドイド腫瘍の出現を特徴とする。その多くがSMARCB1/INI1遺伝子の不活化に関連しているが, SMARCA4/BRG1遺伝子の異常によるものもある。小脳テント上下の様々な部位に発生するが, 2歳未満では小脳半球, 小脳橋角部, 脳幹などのテント下

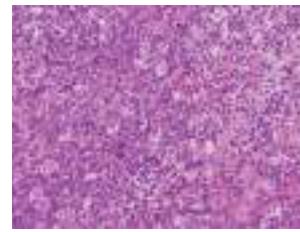


写真8A

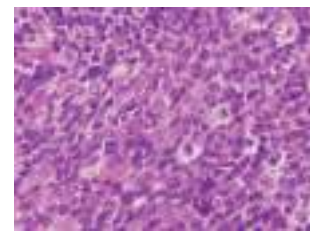


写真8B

写真8 症例2, 脳室内腫瘍組織所見(A: HE染色×20 B: HE染色×40)

A: N/Cの高い異型細胞の充実性増殖で構成される。
B: 細胞質が乏しく, 核分裂やアポトーシスを認める。

に発生することが多い。予後は他の胎児性腫瘍と比較しても不良で, 再発や髄膜播種を起こす頻度が高く, 小児例の生存期間の中央値は11~14ヵ月である¹⁾。

組織学的には, 多彩な組織像を示す腫瘍で, ①核小体を有する偏在核と好酸性の円形の封入体を有するラブドイド細胞, 淡好酸性~好酸性細胞質, 淡明な細胞質を有する細胞, あるいは空胞状の細胞質を有する上皮様細胞。②古典型髄芽腫やPNET(embryonal tumor)様のN/C比の高い未分化な細胞。③紡錘形の肉腫様成分が見られることが特徴である^{1,3)}。

髄液中におけるAT/RTの細胞学的な特徴として, ①大型細胞の出現, ②核偏在し明瞭な核小体を有する細胞, ③孤立散在性あるいは結合性の緩い細胞集塊の出現, ④高度な炎症性背景が報告されている⁴⁾。本症例ではこれらのうち, 大型細胞の出現, 核偏在し明瞭な核小体を有する細胞, 孤立散在性あるいは結合性の緩い細胞集塊の3つの所見が確認された。

AT/RTでみられる各細胞所見の頻度を検討した結果, 出現様式としては①孤立散在性に出現するものが約65%, ②集塊として認められるものが約35%で, 細胞形態としては①偏在核を示す例が約70%, ②核小体腫大を示す例が約70%, ③大型細胞(>30μm)が出現する例が約70%, ④ラブドイド細胞が認められる例が約50%, という報告がある⁵⁾。

小児の髄液中に異型細胞が出現した場合の鑑別診断として, 髄芽腫, AT/RTを含む胎児性腫瘍のほか, 悪性リンパ腫, 白血病, 胎児型横紋筋肉腫などが挙げられる⁶⁾。今回我々が経験したAT/RTと髄液中に異型細胞が出現した小児の自験例の細胞像を比較した結果, Burkittリンパ腫は細胞質が強い好塩基性で細胞質内脂肪空胞を有する, 腫瘍細胞は中型で, 核は類円形でくびれを有するものもみられ, 数個の核小体を有する点で区別されると考えられた(写真9A)⁷⁾。また, 急性リンパ性白血病(以下ALL)は, N/C比が高く, 比較的均一な小型異型細胞が単調に出現する(写真9B)。髄芽腫では腫瘍細胞が裸核状もしくは細胞質が僅少でN/C比が極めて高い細胞が出現し, 核は円形ないし類円形で, 1~数個の明瞭な核小体を有し, かつ不整形の大型核を有する腫瘍細胞が小集

塊を形成するほか、木目込み細工様の配列や、相互封入像、ロゼット形成を示すなどの点で異なると考えられた(写真9C)⁸⁾。小児の膠芽腫では、細胞質は薄く、核の大小不同を有し、著明な核形不整を認め、大型の不整核を有する腫瘍細胞が孤在性～小集塊状に認められる(写真9D)⁸⁾。従って、Burkittリンパ腫やALLは腫瘍細胞の大きさや出現様式、核異型によりAT/RTとの鑑別は容易だが、髄芽腫および膠芽腫とAT/RTを細胞像のみで鑑別することは困難であると考えられる。

我々が経験したAT/RTの2症例と髄芽腫、膠芽腫の細胞学的特徴を、Huangらの報告と比較すると(表2)、AT/RTにおいて30 μ m以上の大型細胞やラブドイド細胞の出現は診断的価値がある所見といえるが、ラブドイド細胞の出現頻度は50%程度に過ぎないため、鑑別困難な例は少なくないと考えられる。

今回我々が経験したAT/RTの2症例は、髄液細胞診で1例はラブドイド細胞様の腫瘍細胞を認め、1例は大型の異型細胞はみられたものの、ラブドイド細胞が明らかでなかった。このことは、AT/RTの細胞像は多彩で、髄芽腫や膠芽腫との鑑別が困難な例が存在することを示している。特徴的なラブドイド細胞を見いだすことが診断上重要であるが、その細胞学的多彩性を理解しておくこ

とが重要であることを示す症例と考えられた。

Summary

Background: Atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) is a highly aggressive embryonal tumor involving central nervous system. The classic rhabdoid cell is a hallmark of AT/RT, but its morphology can be heterogeneous. We herein describe cytologic features of two cases of AT/RT with intracranial and cerebrospinal fluid (CSF) dissemination.

In the first case, the patient was a 2- years-old-boy. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain revealed an intraventricular mass and hydrocephalus. Microscopic examination of CSF demonstrated rhabdoid cells, showing abundant reticular cytoplasm and eccentric large nuclei with conspicuous nucleoli. Histologically, the primary tumor was composed of proliferation of atypical cells with pleomorphic and hyperchromatic nuclei arranged in solid and diffuse sheet. The proliferating cells showed a spectrum from those with prototypical rhabdoid features to those with scant or clear cytoplasm. These morphology and loss of INI1 expression on immunohistochemistry established the diagnosis of AT/RT.

In the second case, the patient was a 4-year-old-boy. MRI of the brain revealed an intraventricular mass. Microscopic examination of CSF demonstrated typical cells with pleomorphic nuclei showing fine granular chromatin pattern and prominent nucleoli, and minimal cytoplasm. Histologically, the tumor was a blue cell tumor composed of cells, showing high N/C ratio, arranged in diffuse sheets. Mitotic and apoptotic figures were seen. Loss of INI1 immunoreactivity, combined with microscopic features, established the diagnosis of AT/RT.

Conclusion: In case of CSF cytology, the rhabdoid cell is the diagnostic features of AT/RT. However, it is also important to recognize that cytologic features can varies, showing small blue cells without rhabdoid morphology or cells with minimal cytoplasm or clear cytoplasm.

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) 小森隆司, 廣瀬隆則, 浅井麻紀, 腫瘍病理鑑別診断アトラス 脳腫瘍. 東京:文光堂, 2017:129-143
- 2) Judkins A R, Eberhart C G, Wesseling P, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumour. In Louis DN, Ohgaki H, Wiestler O D et al: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th ed revised, IARC

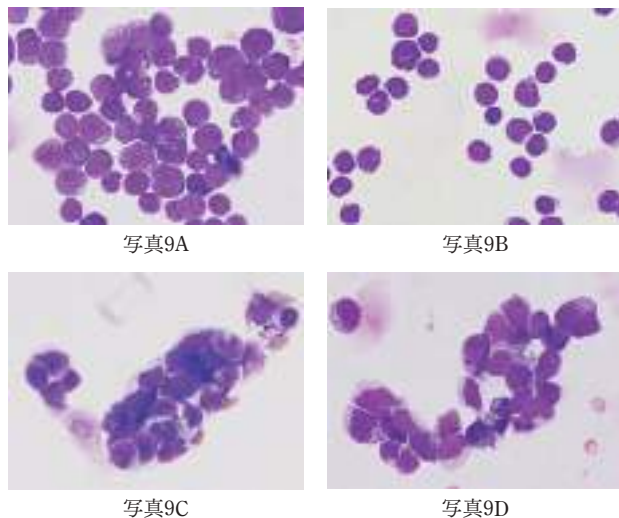


写真9 髄液中に腫瘍細胞が出現した小児腫瘍の細胞像の比較 (A～D: Giemsa 染色×60)

A: Burkittリンパ腫. B: ALL. C: 髄芽腫. D: 膠芽腫.

表2 Huangらの報告によるAT/RTの各細胞所見の出現頻度と自験例(症例1, 症例2, 髄芽腫, 膠芽腫)の比較

Huangらの報告 (10症例, 40検体)		自験例				
特徴	頻度	症例1	症例2	髄芽腫	膠芽腫	
出現様式	孤在性	65%	+	±	-	±
	集塊状	35%	+	+	+	±
細胞形態	偏在核	70%	+	-	-	-
	核小体腫大	70%	+	+	+	+
	大型細胞 (>30 μ m)	70%	+	±	-	-
	ラブドイド細胞	50%	+	-	-	-

Press, Lyon, 2016, 209-212.

- 3) 日本脳神経外科学会・日本病理学会編. 臨床・病理脳腫瘍取扱い規約第4版, 東京: 金原出版, 2018: 114.
- 4) Lu L, Wilkinson E J, Yachnis A T, et al. CSF Cytology of Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor of the Brain in a Two-Year-Old Girl: A Case Report. *Diagnositc Cytopathology* 2000; 23: 329-332.
- 5) Huang E C, Guzman M A et al. Cytologic Characterization of Atypical Teratoid / Rhabdoid Tumor in Cerebrospinal Fluid. *Cancer Cytopathology* 2014; 903-908.
- 6) 橋本哲也, 金室俊子, 野並裕司・他. 腰髄に転移した atypical teratoid/rhabdoid tumor の髄液細胞診の1例. *日本臨床細胞学会雑誌* 2017; 56(6): 303-307.
- 7) 中村直哉, リンパ節・血液, 公益社団法人日本臨床細胞学会編. *細胞診ガイドライン4 呼吸器・胸腺・体腔液・リンパ節* 2015年版, 東京: 金原出版, 2015: 211.
- 8) 中村直哉, 中枢神経・脳脊髄液, 公益社団法人日本臨床細胞学会編. *細胞診ガイドライン3 甲状腺・内分泌・神経系* 2015年版, 東京: 金原出版, 2015: 188.

症例報告

胸膜原発骨外性骨肉腫の1例

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
秋吉 梨江 高橋 祥子 小山 逸 鍋島 一樹

【内容抄録】

背景 骨外性骨肉腫は全軟部肉腫の約1~2%と極めて稀な腫瘍である。今回我々は、癌肉腫あるいは骨分化を伴う悪性中皮腫との鑑別を要した胸膜原発の骨外性骨肉腫を経験したので報告する。

症例 70歳代女性。左胸腔内全体に巨大な腫瘍と胸水貯留を認めた。術前検査では確定診断に至らず、術中迅速にて細胞診および組織生検が施行された。迅速細胞診にて、極少数の強い核異型を示す巨細胞が孤在性に出現し、一部には細胞質が淡く、小型の球状集塊を形成する細胞も観察されたため、非小細胞性肺癌を最も疑った。しかし、生検標本では紡錘形細胞や巨細胞を含む高度な異型性を示す細胞がびまん性、一部充実性に増殖し、粘液様の間質、類骨様物質も認めた。異型細胞はRUNX2に陽性、calretininは陰性であったことより骨外性骨肉腫が最も考えられ、その後の病理解剖にて胸膜原発骨外性骨肉腫と診断された。

結論 高度な核異型を示す細胞や類骨様物質が認められた場合には、骨肉腫の可能性を念頭に置くべきである。しかし胸腔内腫瘍においては、癌肉腫や骨分化を伴う悪性中皮腫も鑑別として挙げられるため、免疫染色を含めた慎重な細胞診断が必要である。

Key words : extraskeletal osteosarcoma, pleura, malignant pleural mesothelioma, cytology, case report

はじめに

骨外性骨肉腫は、全軟部肉腫の約1~2%と極めて稀な腫瘍で、大腿や体幹の軟部組織に好発し、それ以外の部位での発生は極めて稀である¹⁾。今回我々は、癌肉腫あるいは骨分化を伴う悪性中皮腫との鑑別を要した胸膜原発の骨外性骨肉腫を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例

患者 : 70歳代, 女性

主訴 : 咳嗽

臨床所見 : CTにて左胸腔内全体を占めるほどの巨大

な腫瘍と胸水貯留を認めた。確定診断を目的に、術中迅速にて穿刺吸引細胞診および組織生検が施行された。

画像所見

受診の約1年前の胸部X線写真では、明らかな異常陰影は認められなかったが、受診時には左肺野全体を占めるほどの腫瘍影が認められ、急速に増大したことが考えられた。胸部CTでも同様に左胸腔内をほぼ占拠するほどの巨大腫瘍が見られ、PET-CTでは左縦隔側を中心にFDG集積が認められた。四肢・体幹を含め胸腔以外には明らかな腫瘍性病変は認められなかった(写真1)。以上の所見から画像診断的には原発性肺癌が疑われた。

細胞所見

左肺穿刺吸引細胞診では、腫瘍内容液と思われる液状検体が採取された。得られている異型細胞は非常に少数で、血性の背景に強い接着性を持つ上皮様集塊が認められ、個々の細胞質は比較的淡く、明らかな核の腫大、核膜の肥厚を示し、一部には明瞭な核小体も認められた(写真2)。また、強い核異型を示す孤在性の巨細胞も観察された(写真3)。これらの細胞所見から非小細胞性肺癌、特に多形癌を疑ったが、診断困難のため組織診を要望した。

術中迅速時の腫瘍捺印細胞診では、多核巨細胞(写真

A case of extraskeletal osteosarcoma of the pleura

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.)
Rie AKIYOSHI (C.T.)
Shoko TAKAHASHI (C.T.)
Suguru KOYAMA (C.T.)
Kazuki NABESHIMA (M.D.)

Department of Pathology, Fukuoka University Hospital

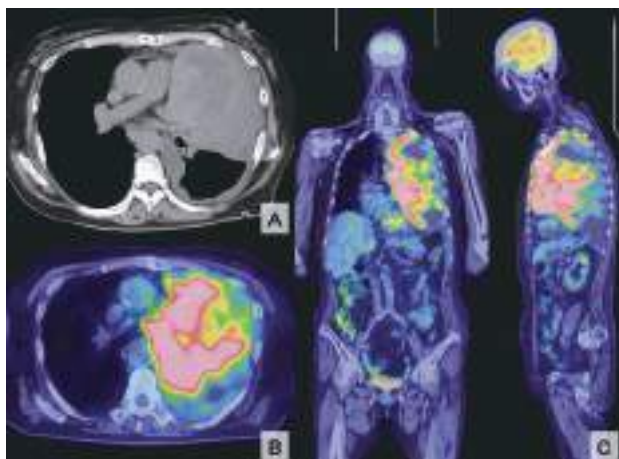


写真1：左胸腔内全体を占める巨大腫瘍
A：胸部CT
B, C：PET-CT

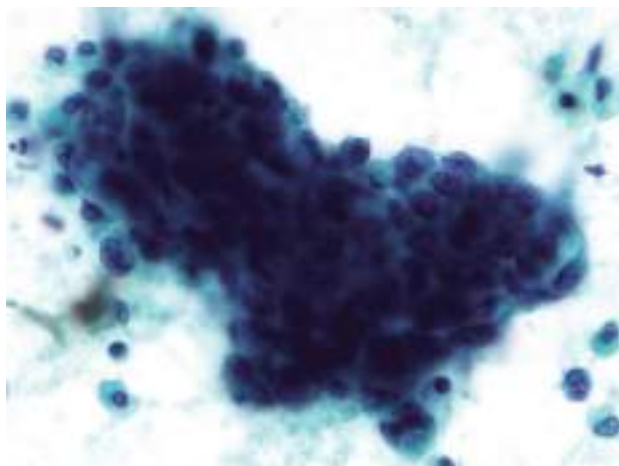


写真2：左肺穿刺吸引細胞診
強い接着性を示す上皮様細胞集塊 Pap.×40

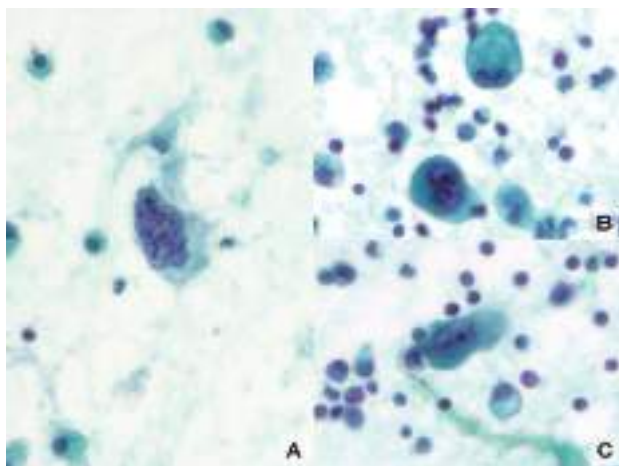


写真3：左肺穿刺吸引細胞診
A, B, C：強い核異型を示す孤在性の巨細胞 Pap.×40

4A), 類骨様の好酸性物質 (写真4B) に加え, ギムザ染色では異染性を示す間質粘液などの所見が認められた (写真4C).

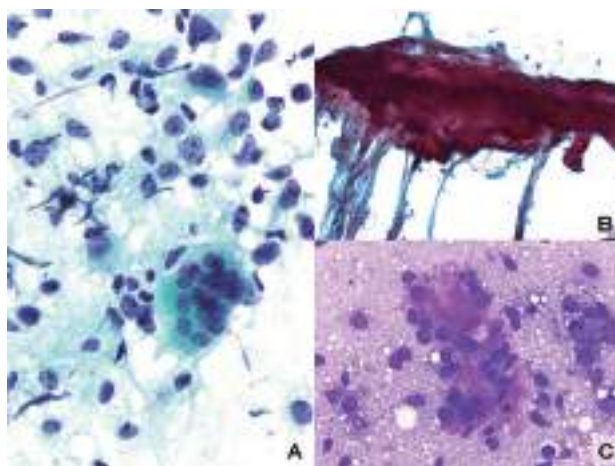


写真4：腫瘍捺印細胞診
A：多核巨細胞 Pap.×40
B：類骨様の好酸性物質 Pap.×4
C：異染性を示す間質粘液 Giemsa×20

組織所見

術中迅速時の組織所見では, 多稜形の比較的広い細胞質を有する異型細胞が, 上皮様の胞巣を形成しながら増殖していた (写真5). 明らかな角化, 腺腔構造あるいは神経内分泌分化を示唆する所見は見られず, 非小細胞性肺癌と診断された. ホルマリン固定後の組織標本では, 粘液様の間質を背景に異型細胞が孤在性に観察され, 異型の強い多稜形～紡錘形の異型細胞が明らかな構築を欠いてびまん性に増殖していた (写真6A). また, 随所に類骨様のエオジンに好性する無構造物質が認められたため (写真6B), この時点で骨形成性腫瘍の可能性が考えられた. 免疫染色では, 異型細胞は極一部にのみ cytokeratin CAM5.2, cytokeratin AE1/AE3に陽性で, calretinin, D2-40などの中皮マーカー, claudin-4, TTF-1などの肺癌マーカーは陰性であった. また細胞および増殖形態より脱分化型脂肪肉腫および悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) との鑑別が挙げられたが, S-100蛋白, MDM2 (murine double minute 2), CDK4 (cyclin dependent kinase 4) は全て陰性で, 両腫瘍ともに否定的であった. 骨形成性腫瘍の確認のため施行した RUNX2 (Runt-related transcription factor 2) は孤在性の異型細胞に加え, 上皮様胞巣を形成する異型細胞にも陽性を示したことから (写真7B), 孤在性の異型細胞と胞巣を形成する異型細胞は共に骨分化を有する腫瘍細胞であることが示唆された. しかしこの段階では骨外性骨肉腫, 癌肉腫, 異所性成分を含む肉腫型悪性中皮腫の鑑別は困難であった.

患者は治療困難であり全身状態を考慮し緩和治療の適応となった. 術後1か月で腫瘍はさらに増大し, 呼吸状態が悪化し, 患者は死亡した. 同日病理解剖が施行された. 腫瘍は肋骨と癒着, 腹側まで浸潤し, 胸郭と一塊化していた (写真8A). 左肺の剖面像では, 出血, 壊死を伴った白色調の腫瘍が, ほぼ肺全体を占めるように増殖していた (写真8B). H.E. 像では, 異型性の強い細胞が

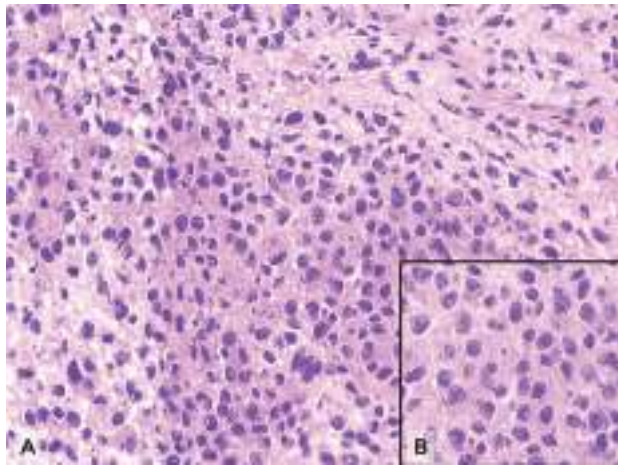


写真5：凍結組織標本所見
 A：異型細胞はびまん性，一部で上皮様の胞巣を形成しながら増殖 H.E.×20
 B：多稜形の比較的に広い細胞質を持つ腫瘍細胞 H.E.×40

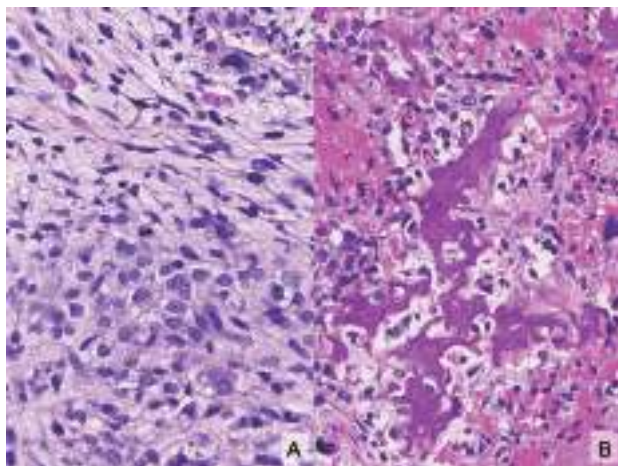


写真6：ホルマリン固定組織所見
 A：粘液様の間質を背景に多稜形～紡錘形の異型細胞がびまん性，一部胞巣状に増殖 H.E.×40
 B：類骨様のエオジン好染性の無構造物質 H.E.×40

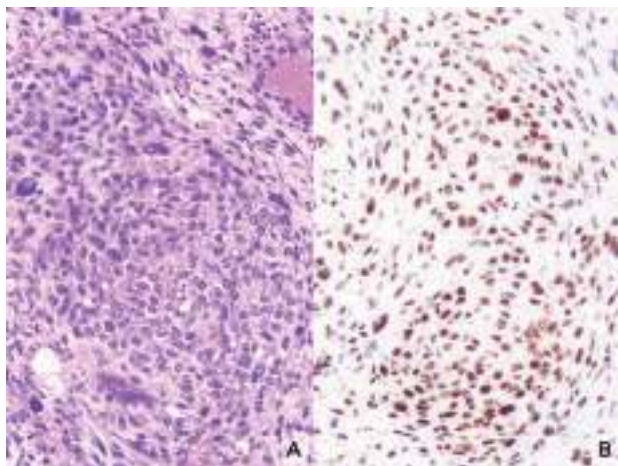


写真7：上皮様胞巣を形成する異型細胞
 A：H.E.×20
 B：RUNX2×20

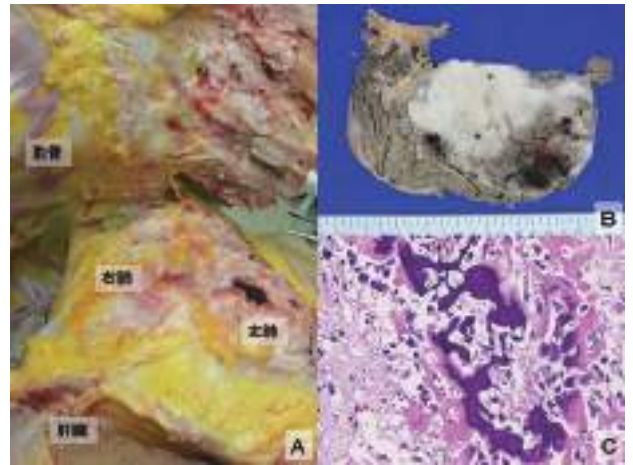


写真8：病理解剖時の肉眼および組織所見
 A：胸郭と一塊化する腫瘍
 B：出血・壊死を伴う白色調の腫瘍剖面
 C：ヘマトキシリンおよびエオジンに好染する類骨 H.E.×20

びまん性，一部胞巣状に増殖し，類骨様物質を伴っていた（写真8C）。また腫瘍は表面で肋骨と接していたが，肋骨内部に腫瘍はなく，連続性がなかったことより肋骨外発生の腫瘍であると考えられた。また肺と腫瘍の境界部における弾性線維染色（Elastica van Gieson）像から，胸膜弾性板が保持されていることが証明され，肺は圧排されているだけで肺実質外発生の腫瘍であることが証明された。さらに追加で施行した FISH 法では，*p16* 遺伝子のホモ接合性欠失は陰性であった。以上の所見より，骨形成性の腫瘍で，且つその進展様式と免疫学的細胞マーカーから壁側胸膜発生の骨外性骨肉腫と診断した。

考察

骨外性骨肉腫は骨および骨膜と無関係に発生し，骨や類骨，軟骨基質を形成する稀な肉腫で，その頻度は全軟部肉腫の約1～2%，全骨肉腫の4%程度とされる。骨肉腫が10～20歳代に好発するのに対し，骨外性骨肉腫は50～70歳代に多く発生することが特徴の一つである^{1,2)}。また予後に関しても異なり，骨原発性骨肉腫の5年生存率が50～80%であるのに対し，骨外性骨肉腫の約75%の症例が5年以内に死亡するとされ極めて予後不良である²⁾。好発部位は大腿，上下肢，後腹膜などが挙げられ，胸膜発生は極めて稀で，我々が渉猟し得た範囲では胸膜原発の骨外性骨肉腫をまとめた西田らの報告²⁾と本症例を併せても13例のみである。西田らに加え，骨肉腫への分化を伴った悪性胸膜中皮腫の1例を報告した濱井ら³⁾も胸膜発生の骨外性骨肉腫の鑑別すべき腫瘍として，通常型骨肉腫の胸膜転移，肺発生の癌肉腫の浸潤・転移，異所性成分を伴う肉腫型悪性中皮腫を挙げている。本症例においてはPET-CTならびに剖検時にも胸腔以外の全身に明らかな腫瘍性病変は認められず，さらに剖検時の組織像で癌腫成分を認めなかった点より通常型骨肉腫，癌肉腫は否定的であった。肉腫型中皮腫と他の肉腫の鑑

別について免疫学的検討を行った Kushitani ら⁴⁾によると、肉腫型中皮腫では cytokeratin CAM5.2 および cytokeratin AE1/AE3 が高い感度・特異度をもって陽性を示すが、本症例では異型細胞はごく一部にのみ陽性であった。さらに、肉腫型中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別における *p16*-FISH 法の有用性を報告した Wu らと、肉腫様形態を示す腫瘍に関して *p16* 遺伝子のホモ接合性欠失を調べた Tochigi らによると、肉腫型中皮腫の 81~100% の症例が *p16* 遺伝子のホモ接合性欠失を示すと報告されているが^{5, 6)}、本症例ではホモ欠失を示す腫瘍細胞の割合はわずか 4.0% であり、*p16* 遺伝子は正常であった。加えて、剖検時の肉眼所見にて、全周性の胸膜肥厚や胸膜プラークなどの所見は見られなかった。これらの免疫学的および遺伝子学的所見さらに腫瘍の進展様式は肉腫型中皮腫を示唆するものではなかった。今回、鑑別診断として挙げた脱分化型脂肪肉腫では稀に骨分化を伴うことがあるため、MDM2 および CDK4 の免疫染色での確認は必須である^{7, 8)}。本症例においては MDM2, CDK4 の過剰発現は見られず、脱分化型脂肪肉腫は否定的であった。さらに、同じく鑑別診断として挙げた MPNST においても、稀に類骨などの間葉組織への分化を伴うことが知られている。MPNST は家族歴および既往歴として神経線維腫症 1 型 (NF-1) が関連することが多く、腫瘍細胞は S-100 蛋白に陽性で、また近年 H3K27me³ (trimethylation at lysine 27 of histone H3) の発現消失がその他の肉腫との有用な鑑別診断マーカーとして報告されている⁹⁻¹¹⁾。本症例においては、S-100 蛋白は陰性であり、H3K27me³ の発現は一部で減弱していたものの、全体的には発現が保持されており、MPNST は否定的であった。

骨肉腫や骨巨細胞腫などの骨形成性腫瘍で陽性を示す RUNX2 は本症例においても陽性で、骨肉腫を支持する所見であった。RUNX2 は、RUNX ファミリーに属する骨格形成の分子基盤をなす転写因子で、骨芽細胞分化と軟骨細胞分化の両者に重要な役割を果たす。間葉系幹細胞から骨芽細胞系列への分化は RUNX2 により決定され、骨芽細胞分化早期では分化を促進し、後期では抑制的に機能し、骨細胞分化の調整を行うことが知られている¹²⁾。免疫組織化学的には、骨芽細胞や骨芽細胞周囲の間葉系細胞、早期の軟骨細胞に加え、骨肉腫や線維性骨異形成症などにおいても発現が認められ¹³⁾、骨肉腫の病理診断においては不可欠なバイオマーカーと言える。

骨肉腫が胸水などの液状検体中出现することは非常に稀であり、西田らの報告においても、胸水細胞診が施行された 6 例全例において陰性であった。骨外性骨肉腫の細胞像に関しては、Nagira ら¹⁴⁾ が擦過細胞診および穿刺吸引細胞診における細胞像を報告し、1) 異型細胞が大小様々な円形や多稜形など多彩性を示し、2) 高度な核異型および核クロマチンの増量を示す単核あるいは多核の細胞の出現、3) 著明な核小体が見られることを挙げている。しかしながらこれらの所見は低分化腺癌ある

いは多形癌などでも十分に見られる所見であり、細胞形態のみでの診断は困難である。本症例は捺印細胞診において類骨様物質が認められたものの、腫瘍内容液中では高度な核異型を示す極少数の異型細胞、孤在性に出現する巨細胞、そして強固な接着性を有する上皮様集塊のみが認められ、悪性と診断することは容易であったが、骨肉腫を推定することはできなかった。中でも上皮様集塊の出現が癌腫を推定した一番の要因であるが、当院で経験した他の肉腫においても、胸水や腹水などの液状検体においては、強固な接着性を有する上皮様の集塊が認められることがある (写真 9 A, B)。組織中において個々の細胞接着に乏しく孤在性に増殖する腫瘍細胞が液状検体中で集塊として出現する詳細なメカニズムは不明であるが、胞巣状および充実性の増殖形態が主体の肉腫では、診断に注意する必要がある (写真 9 C, D)。

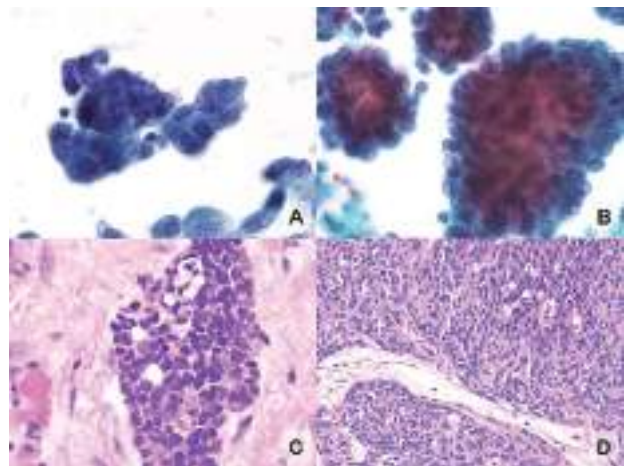


写真 9 : 液状検体中における肉腫細胞と組織像
A, C : 線維形成性円形細胞腫瘍 A : Pap. ×40, C : H.E. ×20
B, D : 血管肉腫 B : Pap. ×40, D : H.E. ×10

まとめ

腫瘍内容液中に出現した稀な胸膜原発骨外性骨肉腫の 1 例を報告した。高度な核異型、類骨様物質が認められた場合には骨肉腫の可能性を念頭に置いて診断に臨むべきである。しかし、胸腔内腫瘍においては癌肉腫や骨分化を伴う悪性中皮腫も鑑別として挙げられるため、腫瘍の進展様式と分布の確認や細胞起源を決定するための免疫学的検査および遺伝子学的検査を含めた慎重な診断が必要である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Extraskelatal osteosarcoma (ESOS) is a rare soft tissue tumor. We reported a case of pleural extraskelatal osteosarcoma which was difficult to

differentiate from malignant mesothelioma with osseous differentiation and carcinosarcoma.

Case: A 70-year old female had coughing, malaise and back pain. Chest CT showed a huge mass that occupied most of the left thoracic cavity. To confirm the diagnosis, intraoperative fine needle aspiration cytology and biopsy were performed. Fine needle aspiration cytology demonstrated a very small number of giant cells with bizarre nuclei and focally small spherical clusters of epithelioid atypical cells with pale cytoplasm. From the above findings, we made a diagnosis as non-small cell lung carcinoma, especially pleomorphic carcinoma. The tissue biopsy specimens revealed diffuse proliferation of remarkable atypical spindle or giant cells. The tumor cells proliferated focally with solid growth pattern. Furthermore, myxoid stroma, eosinophilic osteoid-like materials and calcification were also observed. Immunohistochemically, tumor cells were positive for RUNX2, and negative for calretinin and claudin-4. Although ESOS was considered most likely, it was necessary to differentiate it from malignant pleural mesothelioma with osseous differentiation or carcinosarcoma. The patient died 1 month after surgery. As a result of evaluation of throughout the body and tumor distribution by the autopsy, ESOS was confirmed.

Conclusion: If the tumor cells with remarkable atypia and eosinophilic osteoid-like materials are recognized, it's necessary to consider the possibility of osteosarcoma in mind. In the intrathoracic region, however, malignant pleural mesothelioma with osseous differentiation and carcinosarcoma should be considered as differential diagnosis. Therefore, for the confirmation of tumor cell origin, using immunohistochemical stain and molecular analysis are required.

参考文献

- 1) Rosenberg AE. Extraskelatal osteosarcoma. Edited by Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. WHO classification of Tumors of Soft Tissue and Bone 4th Ed. Lyon: IARC Press, 2013: 161~162.
- 2) 西田浩彰, 樋浦徹, 川崎隆・他. 悪性中皮腫との鑑別に苦慮した胸膜原発骨外性骨肉腫の1例, 診断病理 2017; 34 (2): 92~97.
- 3) 濱井宏介, 江川博彌, 坂口文・他. 骨肉腫に分化した悪性胸膜中皮腫の1例, 肺癌 2007; 47 (7): 897~902.
- 4) Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, et al. Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from true sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. Pathol Int. 2008; 58: 75~83.
- 5) Wu D, Hiroshima K, Shinji M, et al. Diagnostic Usefulness of *p16* /CDKN2A FISH in Distinguishing Between Sarcomatoid Mesothelioma and Fibrous Pleuritis. Am J Clin Pathol. 2013; 139: 39~46.
- 6) Tochigi N, Attanoos R, Chirieac LR, et al. p16 Deletion in Sarcomatoid Tumors of the Lung and Pleura. Arch Pathol. 2013; 137: 632~636.
- 7) Matsukuma S, Oshika Y, Utsumi Y, et al. Pleural dedifferentiated liposarcoma: A case report. Mol Clin Oncol. 2019; 10 (1): 132~136.
- 8) Chen M, Yang J, Zhu L, et al. Primary intrathoracic liposarcoma: a clinicopathologic study and prognostic analysis of 23 cases. J Cardiothorac surg. 2014; 9: 119.
- 9) Boland JM, Colby TV, Folpe AL. Intrathoracic peripheral nerve sheath tumors-a clinicopathological study of 75 cases. Hum Pathol. 2015; 46 (3): 419~425.
- 10) Ordonez NG, Tornos C. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the pleura with epithelial and rhabdomyoblastic differentiation:report of a case clinically simulating mesothelioma. Am J Surg Pathol. 1997; 21 (12): 1515~1521.
- 11) Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, et al. A Clinicopathologic Study of Head and Neck Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. Head and Neck Pathol. 2018; 12: 151~159.
- 12) 小守壽文. 基礎編 3. 骨形成研究 THE BONE 2008; 22 (3): 281~285.
- 13) Sugawara M, Kato N, Tsuchiya T, et al. RUNX2 expression in developing human bones and various bone tumors. Pathol Int. 2011; 61: 565~571.
- 14) Nagira K, Yamamoto T, Akisue T, et al. Scrape and Fine-Needle Aspiration Cytology of Extraskelatal Osteosarcoma. Diag Cytopathol. 2002; 27 (3): 177~180.

短報

子宮内膜腺間質破綻の1例

鹿児島市立病院 病理診断科¹⁾ 病理診断技術科²⁾
島尾 義也¹⁾ 中島 真由美²⁾ 末吉 和宣¹⁾

症例1：47歳 女性

採取部位：子宮内膜（吸引チューブ）

臨床経過：2か月前から持続する性器出血を主訴に近医を受診。画像にて内膜肥厚を指摘され、当院産婦人科受診し内膜細胞診が施行された。

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、血性粘液性背景に大きな重積性の強い細胞集塊が散在性に認められる（写真1）。その細胞集塊には密度が高く、極性が不明で小さな隆起がみられるもの（写真2）とその集塊内に高円柱状細胞が管腔様もしくは乳頭状構造を形成しているもの（写真3）が認められる。その管腔様構造は一部近接し、蛇行しているものもみられるが、その構造は比較的小さく断片化している。また管腔様構造周囲には内膜間質と思われる細胞が付着している（写真4）。密度の高い細胞集塊は周辺にほつれがみられない（写真5）。細胞の核異型が乏しいことに加えて、性周期は不明であったが閉経前後の可能性が示唆される年齢も考慮し、密度の高い細胞集塊は濃縮した内膜間質細胞の

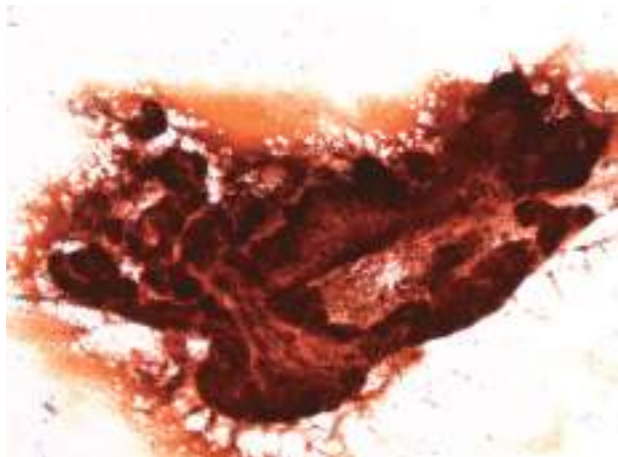


写真1 血性粘液性背景に大きな重積性の強い細胞集塊が認められる。（対物2倍）

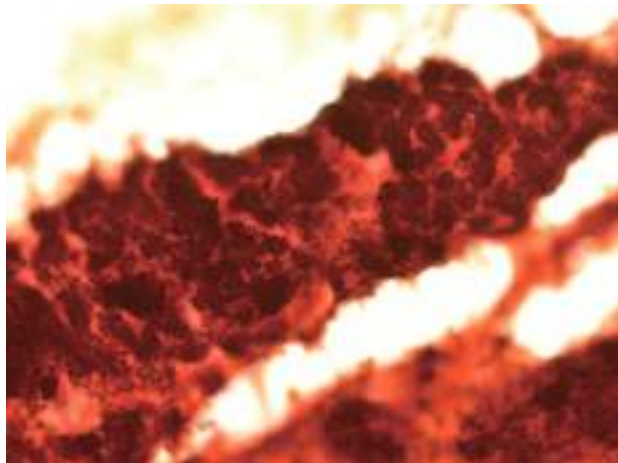


写真2 密度が高く、極性が不明で小さな立体性隆起がみられる細胞集塊。（対物10倍）

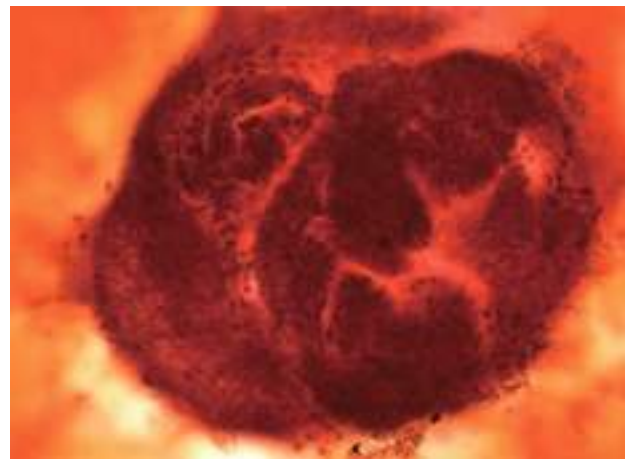


写真3 集塊内に高円柱状細胞が管腔様もしくは乳頭状構造を形成しているもの。管腔様構造は一部近接し、蛇行しているものもみられるが、その構造は比較的小さく断片化している。（対物20倍）

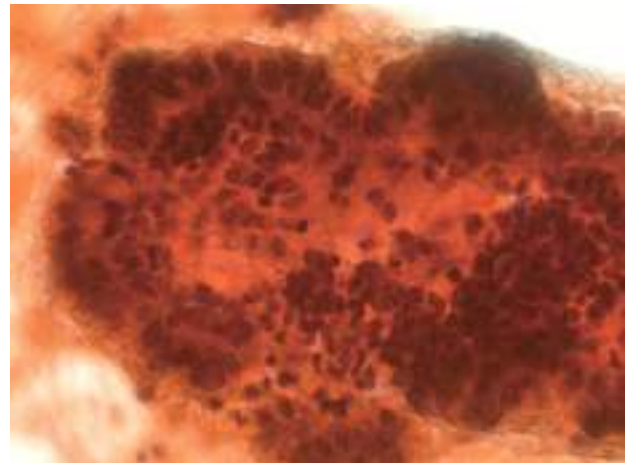


写真4 管腔様構造周囲には内膜間質と思われる細胞が付着している。（対物40倍）

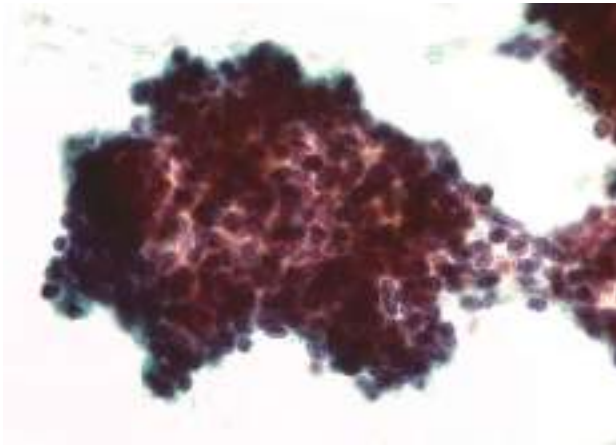


写真5 密度の高い細胞集塊は周辺にほつれがみられない。
(対物40倍)

集簇と考えられ、管腔様構造はやや不整はみられるものの腺管の密度が低く、増殖症とは異なると考えられた。細胞診検体の1枚を用手的に剥離し、パラフィンに再包埋して組織診断を行ったところ、やはり密度の高い細胞集塊は濃縮した内膜間質細胞の集簇であり、一部に化生性変化を示す内膜腺上皮細胞集塊が付着していた。同時期に行った組織診断からも子宮内膜腺間質破綻と考えられた。細胞診断でのポイントとしては上記の密度の高い細胞集塊の解釈、理解と考えられるが、従来の塗抹による標本作製では、血性粘液性背景が広範囲にみられることや細胞構築の理解に難渋すること、鏡検範囲が広く再検討に時間を要することから、良悪性の判断に迷う場合がある。加えて内膜細胞診の場合、採取器具もブラシや吸引チューブなど様々、塗抹方法も今回のようにそのままガラスに塗抹する方法やより立体構築を反映させるフリック法と多様で、その事が内膜細胞診そのもののハードルの高さを感じる要因のひとつと考えられる。既に論文で報告があるが¹⁾、LBC法では背景がきれいな事や立体構築の保持、鏡検範囲などの長所があり、特に今回のような子宮内膜腺間質細胞破綻では間質細胞の凝集が強調され、診断が容易になると考える。今後、内膜細胞診にはLBC法への理解や普及が重要と思われる。

参考文献

- 1) Norimatsu T, Kouda H, Kobayashi TK, et al. Utility of thin-layer preparations in the endometrial cytology: evaluation of benign endometrial lesions. *Ann Diagn Pathol* 2008; 12 (2): 103-111.

短報

左尿管内反性乳頭状尿路上皮癌の1例

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

症例3 : 83歳, 男性

検査材料 : 左分腎尿

臨床経過 : 3か月前より肉眼的血尿が出現した。膀胱鏡(他院)にて膀胱後壁に径6mmの単発性乳頭状腫瘍がみられたが, 自然尿細胞診(当院)は陰性と診断された。経尿道的膀胱腫瘍切除術にて, 膀胱腫瘍は低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌と診断された。CTにて左水腎症があり, 下部尿管腫瘍が疑われたため左分腎尿が採取された。

細胞所見および細胞学的診断

比較的きれいな背景に, 小型の異型尿路上皮細胞が主として集塊状に少数出現していた(写真1)。集塊は辺縁が比較的滑らかなものが優勢で, 一部に強い核重積を示す大型の集塊も出現していた(写真2)。集塊内に核片(アポトーシス小体)および好中球浸潤は見られなかった。集塊辺縁は軽度のほころびを示し, 核は卵円形で, 軽度N/C大, 軽度の核クロマチン増加, 核形不整があり, 核溝が散見された(写真3)。細胞質は均質で軽度濃染し, suggestive of low-grade urothelial carcinoma (Class IIIb)と診断した。

病理所見および病理診断

左腎尿管全摘除術が行われ, 下部尿管内に鑄型状に充

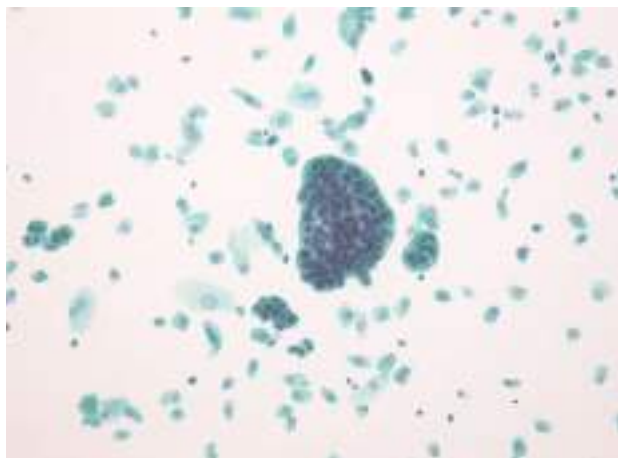


写真1 左分腎尿細胞像。比較的きれいな背景に小型の異型尿路上皮細胞が辺縁平滑な集塊で出現している。(Pap. ×20)

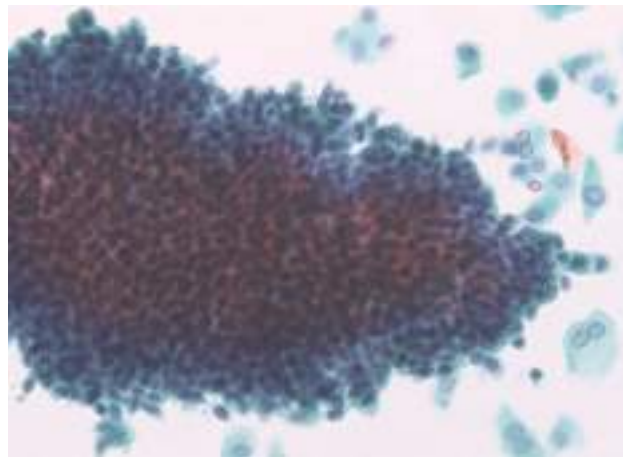


写真2 強い核重積を示す大型細胞集塊。辺縁に軽度のほころびがみられる。(Pap. ×40)

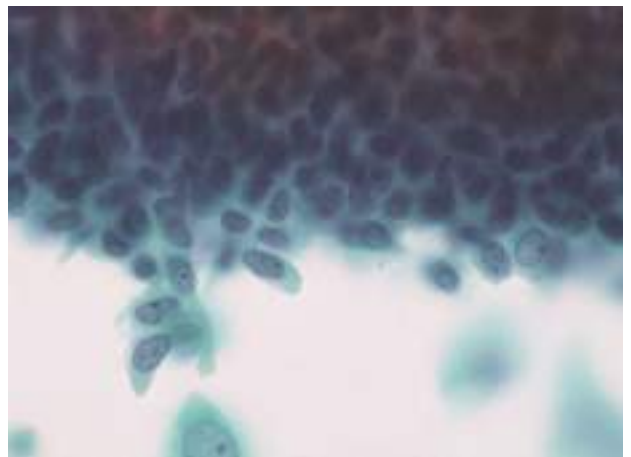


写真3 核は卵円形で核溝が観察される。(Pap. ×100)

満する有茎性分葉状腫瘍(6.5×1.2×1.2cm)が認められた。組織学的には, 腫瘍の95%以上が腫瘍細胞の内反性乳頭状増生からなり, 残りの5%未満に乳頭状増生がみられた(写真4, 矢印)。両領域ともに, 7層以上に密に偽重層した細胞からなる幅の広い細胞索により構成され, 核異型は軽度で極性は保たれていた(写真5, 6)。粘膜固有層浸潤は見られず, 低異型度非浸潤性(内反性)乳頭状尿路上皮癌と診断された。

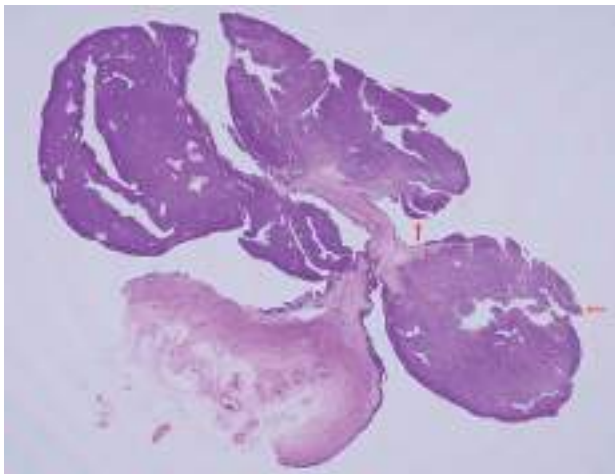


写真4 尿管腫瘍のルーペ像。大部分は内反性乳頭状パターンを示し、矢印部のみに乳頭状パターンが見られる。(HE.)

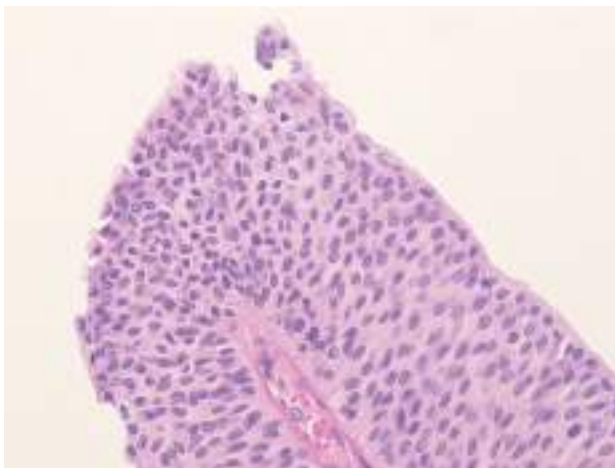


写真5 乳頭状部の強拡大像。繊細な線維血管軸を伴って腫瘍細胞が密に増生しているが、極性は保たれている。核溝が散見される。(HE. ×40)

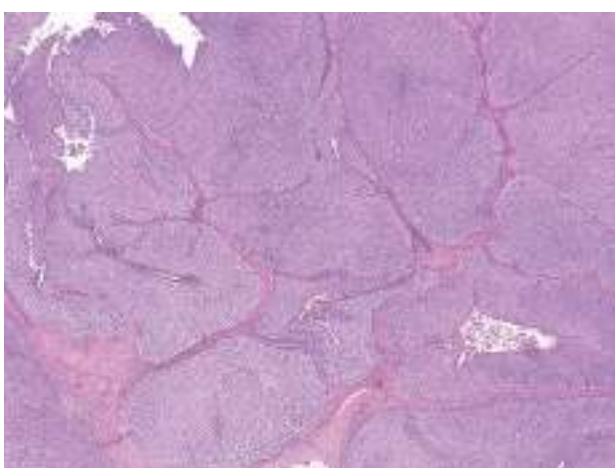


写真6 内反性乳頭状部。細胞索の幅が広い。間質浸潤は見られない。(HE. ×4)

出題のポイント

自然尿の場合は、低異型度尿路上皮癌の診断の緊急性は低いが、上部尿路尿の場合は、CT等で腫瘍が指摘されている場合もあり、組織型の推定が要求される。本例では、一部に“ほころび”のある核重積の強い大型集塊が出現し、周囲の正常尿路上皮細胞と細胞所見を丁寧に對比することにより、組織型の推定が可能であった¹⁾。治療の原則は腎尿管全摘除術なので、鑑別に迷う場合は無理をせずに、尿管鏡下生検を依頼するとよい。

本例のように内反性乳頭状パターンが優勢の尿路上皮癌は、表面に露出する腫瘍組織が乏しいために、尿中に出現する細胞が少なく、細胞診におけるピットフォールとなりうる。病理では、低異型度内反性乳頭状尿路上皮癌(内反性 PUNLMPを含む)は内反性乳頭腫との鑑別がときに問題となるが、細胞索の幅が前者で広く後者で狭いことが診断に有用である^{2) 3)}。

参考文献

- 1) 日本臨床細胞学会・泌尿器細胞診報告様式ワーキンググループ編：泌尿器細胞診報告様式 2015 <http://jscc.or.jp/wp-content/themes/jscc/zassi/55-4yp/55-4-06泌尿器細胞診新報告様式解説書刊行ワーキンググループ.pdf>
- 2) Mckenny JK. Inverted papilloma. Amin MB(ed): Diagnostic Pathology. Genitourinary, 2010: 2-70-75.
- 3) Amin MB, Smith SC, Reuter VE, et al. Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease-European association of urology consultation on bladder cancer. Mod Pathol 2015; 28: 612-30.

短報

低分化癌の1例

医療法人 野口病院 病理診断科

丸田 淳子 横山 繁生

症例4 : 80歳代 女性

検査材料 : 甲状腺穿刺吸引細胞診

臨床経過 : 前頸部に違和感を自覚し, 当院を受診. 頸部超音波検査で甲状腺乳頭癌, 穿刺吸引細胞診で低分化癌が推定され, 甲状腺右葉切除術とリンパ節郭清が施行された. なお, 術後3年で転移・再発はない.

細胞所見および細胞学的診断 : 細胞採取量が非常に多く, コロイドや濾胞構造を欠き, 結合性に乏しい孤在性細胞, 索状ないしは重積性のある細胞集塊としてみられた (写真1, 2). 腫瘍細胞はN/C比の高い小型類円形細胞で,

クロマチンは増量し, 核小体もみられた (写真3). 乳頭癌の核所見や髄様癌の特徴である粗大顆粒状クロマチンは認められなかった. 壊死はなかったが, 核分裂像が少数みられた (写真4). 以上より, 低分化癌を推定した. **組織学的診断** : 肉眼的には33×28mm大, 灰白色から黄色調, 充実性腫瘍であった. 組織学的には, 不均一な線維組織で分葉され, 一部に甲状腺外浸潤もみられた. 腫瘍の大半は, 均一な小型類円形細胞の索状・充実性・島

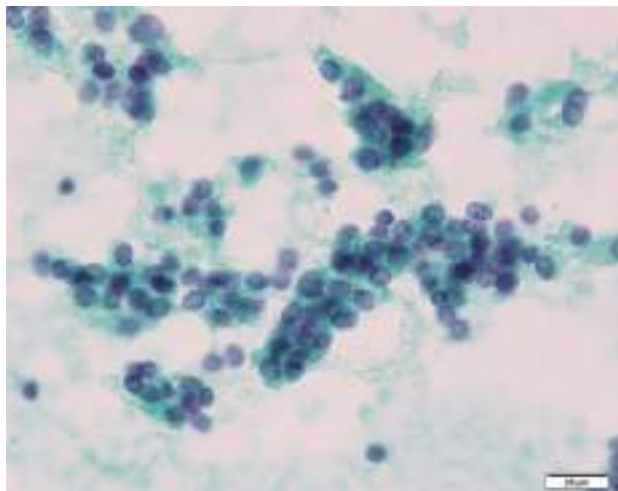


写真1 索状配列を示す細胞集塊. Pap. 染色 対物40倍

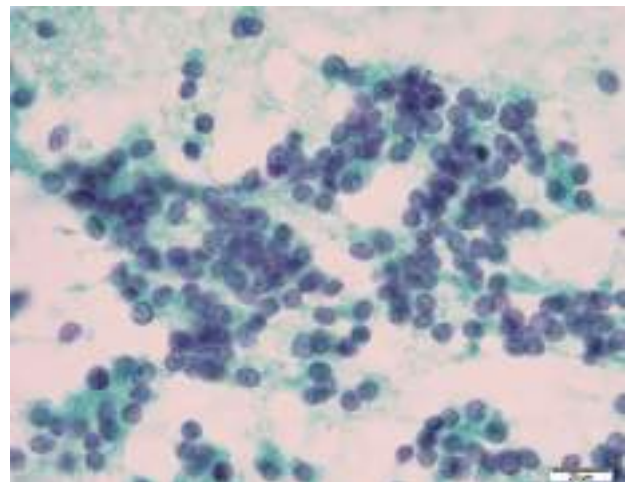


写真3 N/C比の高い小型類円形細胞で, クロマチンは増量し, 乳頭癌や髄様癌の核所見はない. Pap. 染色 対物40倍

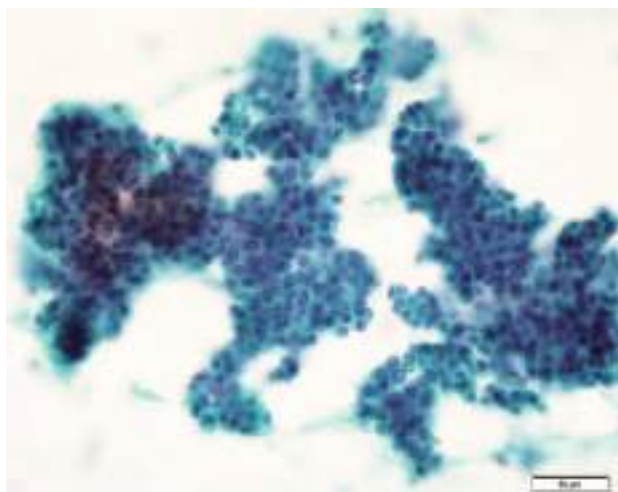


写真2 重積を示す不整形の細胞集塊. Pap. 染色 対物20倍

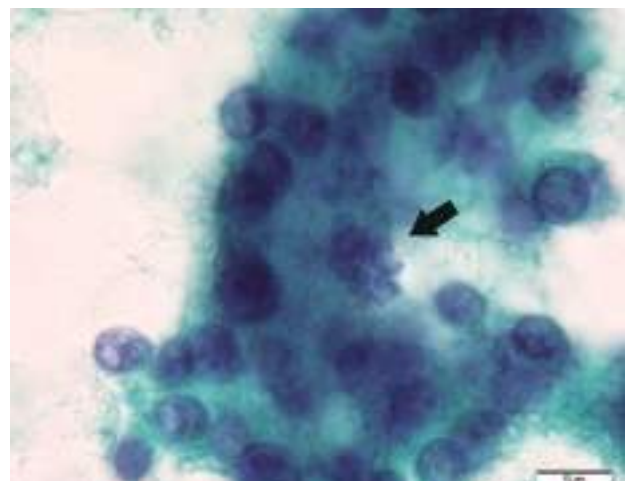


写真4 核分裂像 (矢印) を認める. Pap. 染色 対物100倍

状増殖から成り、10%程度に小濾胞構造（濾胞癌成分）も認められた（写真5）。腫瘍細胞に乳頭癌の核所見はなく、静脈浸潤、壊死、核分裂像（ $>3/10\text{HPF}$ ）が認められた事より、一部に濾胞癌成分を伴う低分化癌と診断した（写真6）。

出題のポイント：低分化癌には統一された診断基準がなかったが、WHO分類4版（2017年）¹⁾ではトリノ基準（Turin criteria）に則って、1）濾胞上皮細胞由来の悪性腫瘍、2）充実性・索状・島状（STI）の増殖パターン、3）乳頭癌の核所見の欠如、4）①入り組んだ核、②核分裂像（ $\geq 3/10\text{HPF}$ ）、③壊死の3項目のうち少なくとも1項目が存在する腫瘍と定義されている。しかし、4）の3項目は細胞診標本中には出現しにくいいため、豊富な細胞量、コロイドや濾胞構造の欠如、STIパターンに加え、均一な小型類円形細胞から成る結合性の弱い重積性のある細胞集塊などが重要な細胞所見となる。低分化癌の確定診断は組織標本で行うべきであるが、予後不良腫瘍なため、術前細胞診でその可能性を臨床へ伝える意義

は大きい。

参考文献

- 1) Talini G., Asiolu S., Aubert S., et al. Poorly differentiated carcinoma. In: Lloyd RV, Osamura RY., et al eds. WHO Classification of Tumor of Endocrine Organs. Lyon: IARC, 2017, 100-103.

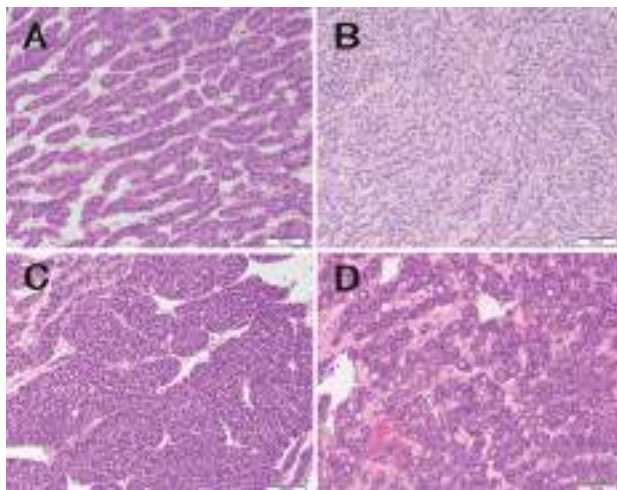


写真5 腫瘍の大半は索状（A）、充実状（B）、島状パターン（C）を示す低分化癌で、一部に濾胞癌の成分（D）が混在する。HE染色 対物10倍

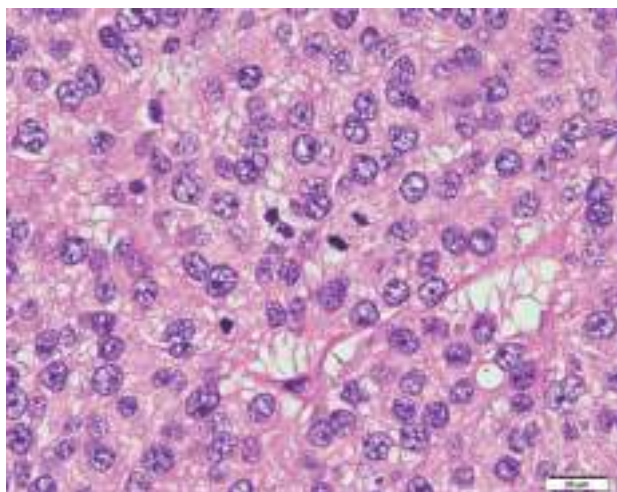


写真6 3個の核分裂像を認める。HE染色 対物40倍

短報

形質芽球性リンパ腫の1例

琉球大学医学部附属病院病理診断科

松本 裕文

70歳代 男性

検査材料：穿刺吸引細胞診

臨床経過：1か月持続する咳嗽，息切れを主訴に精査目的で来院。画像上，右下肺野の透過性低下，両側胸水貯留，縦隔から鎖骨上窩にかけてリンパ節腫大を認めた。肺癌が疑われ，胸水細胞診および頸部リンパ節生検が施行された。

細胞所見および細胞学的診断：腫大した類円形核を有する異型細胞が孤在性，小集塊状に出現する(写真1)。中型の異型細胞と明瞭な核小体を有する大型の異型細胞が混在している。核の偏在傾向が認められ，ギムザ染色にて核周囲明庭がより明らかである(写真2)。

セルブロックを用いた免疫染色では，CD38に部分的に陽性，CKAE1/AE3に陰性を示す。

以上の所見から，癌腫よりは形質細胞性腫瘍を疑い，suspicious for malignancy と判定した。

組織所見：リンパ節構造は概ね消失しており，異型細胞がびまん性に増殖する(写真3)。異型細胞は粗造なクロマチンと大型の核小体を有しており，胞体が比較的広い(写真4)。核偏在傾向，核周囲明庭を示す異型細胞も見られる(写真5)。

免疫組織化学的に，CD138，MUM-1，kappa に陽性を示し，kappa/lambda 比の偏位を認めた。CKAE1/AE3，CAM5.2，CD3，CD20，CD30，ALK，S-100，HHV-8は

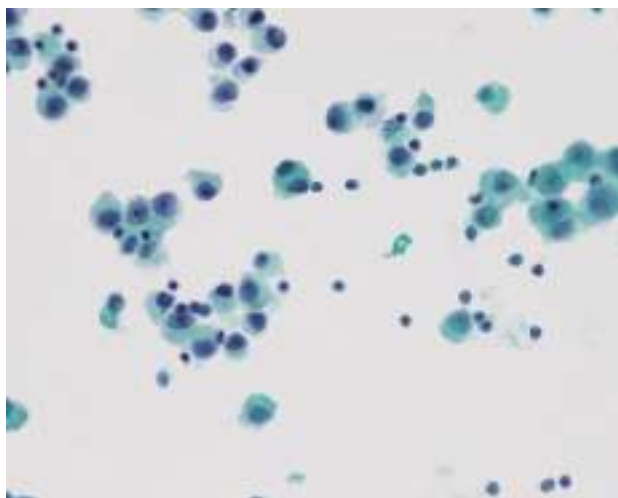


写真1 異型細胞が小集塊状あるいは孤在性に出現している。Pap染色，対物40倍

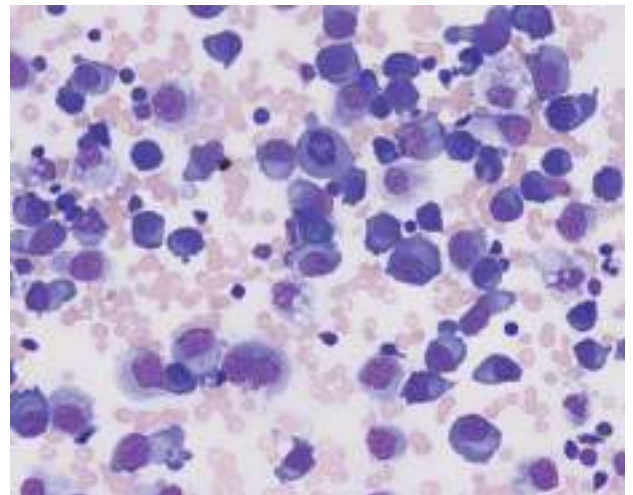


写真2 核の偏在傾向，核周囲明庭が認められる。Giemsa染色，対物40倍

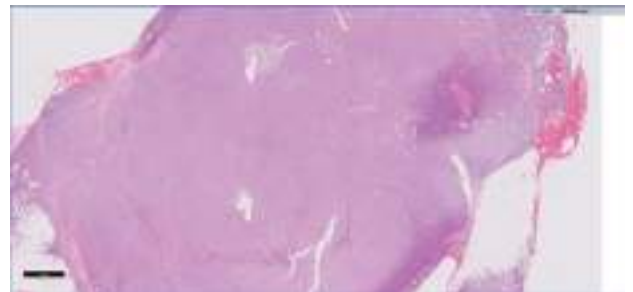


写真3 リンパ節構造が消失している。HE染色，対物1倍

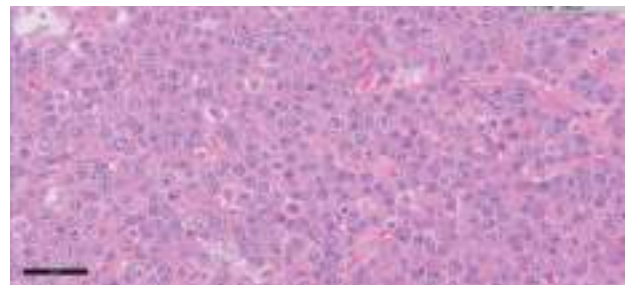


写真4 粗造なクロマチン，大型の核小体，広い胞体を有する異型細胞。HE染色，対物40倍

陰性。EBER-ISHも陰性を示した。

以上の所見から，plasmablastic lymphoma (PBL) とした。

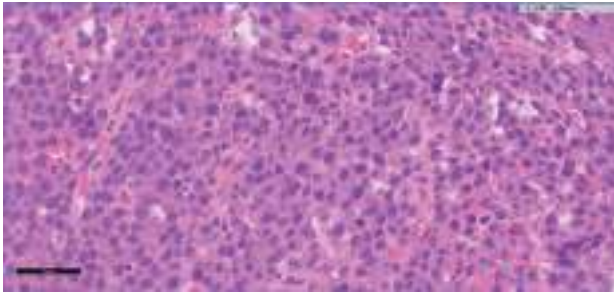


写真5 核偏在傾向，核周囲明庭を示す異型細胞．HE染色，対物40倍

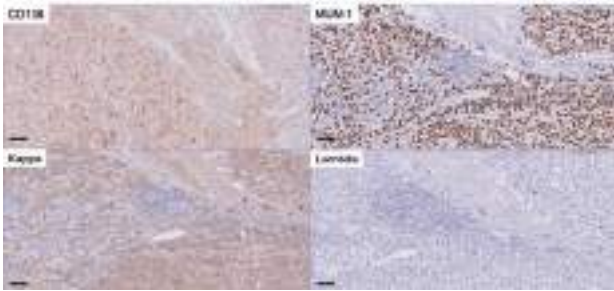


写真6 免疫組織化学染色．

出題のポイント：初発症状としての plasma (blastic) cell effusion に遭遇した場合，癌腫や悪性胸膜中皮腫のみでなく形質細胞性腫瘍を鑑別にあげられるかがディスカッションポイントである．PBLの体腔液細胞診に関する報告は英文で4報，骨髄腫の初発症状としての myelomatous pleural effusion は20例弱の報告があり，正診に至らなかった例も散見される¹⁾．本例は比較的稀な経過ならびに疾患といえるが，初発症状として腔水中に形質細胞性腫瘍が出現しうることを知り，本例のような状況でも形質細胞性腫瘍を念頭にいれて鑑別する必要がある．

参考文献

- 1) Suwatanapongched T, Pornsuriyasak P, Kanoksil W et al. A 76-year-old man with anemia, bone pain, and progressive dyspnea. Diagnosis: Bilateral myelomatous pleural effusions with extramedullary plasmacytomas. Chest 2014; 913-918