

# 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. 51      2020

---



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】

- 中皮腫診断 update：細胞診でどこまでせまれるか  
..... 福岡大学医学部病理学講座・福岡大学病院 病理部／病理診断科 鍋島 一樹 1
- 免疫染色 update ～その光と影  
..... 神戸大学医学部附属病院 病理部・病理診断科 伊藤 智雄 5

## 【原著】

- 液状処理子宮内膜細胞診の導入評価 ～診断再現性について～  
..... 富山赤十字病院 病理診断科 前田 宜延 11
- ThinPrep 法の子宮内膜細胞診への応用  
..... (株) エスアールエル 福岡ラボラトリー 池本 理恵 19
- 肺癌診断における気管支鏡の進歩と最適治療選択のための検体処理  
..... 宮崎県立宮崎病院 内科 姫路 大輔 25
- 呼吸器領域における ROSE の現状と実際 —EBUS-TBNA を中心に—  
..... 久留米大学病院 病理診断科・病理部 安倍 秀幸 31
- 粘液型脂肪肉腫 9 例の細胞学的検討  
..... 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター統括診療部臨床検査科 藤本 翔大 35

## 【症例報告】

- 精嚢明細胞癌の一例  
..... 熊本大学病院 病理診断科・病理部 塩田 拓也 41
- 高悪性度胎児型腺癌を主成分とした肺癌肉腫の 1 例  
..... 独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院 中央検査室 西山 純司 45
- 肺多形癌 2 症例の細胞像  
..... 福岡赤十字病院 病理診断科 田河 賢人 51
- 肺原発 undifferentiated pleomorphic sarcoma の 1 例  
..... 熊本中央病院病理診断科 福永光志朗 57
- 穿刺吸引細胞診で悪性を疑った慢性甲状腺炎の一例  
..... 九州大学病院 病理診断科・病理部 中附加奈子 63
- 胃癌長期術後に末梢血液中に多数の印環細胞が出現し、急激な転帰を辿った骨髄癌腫症の 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
- 診断困難であった胸水細胞診の 1 例  
..... 社会医療法人 製鉄記念八幡病院 検査部 濱崎有実慧 75
- 胸水細胞診において脂肪滴を含有する異型中皮細胞を認めた腺性胸水の一例  
..... 済生会福岡総合病院 病理診断科 佐藤 真介 81
- 液状化検体細胞診で背景の顆粒が消失した乳腺顆粒細胞腫の 2 例  
..... 社会医療法人 博愛会相良病院 病理診断科 板坂 美里 87

【短報】

膀胱原発腺癌の1例 .....	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学 林 洋子	93
大腸癌胆管内転移の1例 .....	佐賀大学医学部病因病態科学講座臨床病態病理学分野 力武美保子	95
SMARCA4欠損肺腺癌の1例 .....	福岡大学病院 病理部・病理診断科 濱崎 慎	97
子宮頸部胃型粘液性癌の1例 .....	熊本大学病院 病理診断科・病理部 佐野 直樹	99
混合型浸潤性小葉癌の1例 .....	鹿児島大学医歯学総合研究科病理学分野 北菌 育美	101
第35回日本臨床細胞学会九州連合会学会プログラム .....		103
各県だより.....		109
日本臨床細胞学会九州連合会規約.....		123
日本臨床細胞学会九州連合会雑誌電子投稿規程.....		124
日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 投稿チェック表.....		126
日本臨床細胞学会九州連合会役員名簿.....		127
各県役員名簿.....		128
九州連合会 会員数.....		136
賛助会員.....		136
編集後記.....		137

## 総説

# 中皮腫診断 update : 細胞診でどこまでせまれるか

福岡大学医学部病理学講座・福岡大学病院 病理部/病理診断科

鍋島 一樹

### 【内容抄録】

近年中皮腫患者の高齢化, 免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) という新たな治療手段の登場もあって, 細胞診のみによる診断で化学療法や ICI, 緩和ケアを選択する患者の割合は増えている. 細胞診による診断も, 形態学的 criteria の確立, 中皮腫における遺伝子変異に基づいた診断手法の発達によって精度の高いものとなってきた. 特に免疫染色によって施行可能な BAP1 loss, MTAP loss の判定は特異度が高く, 汎用性に富み, 中皮細胞の良悪 (中皮腫 vs 反応性中皮細胞増殖) の鑑別において有用で, 組織切片のみならず細胞診にも応用可能である. しかし, 免疫染色の施行にあたっては, 判定困難な場合のあることを熟知し, そのような場合には無理に判定せず, 適切に診断を保留し, 生検を勧めるべきである.

**Key words** : pleural mesothelioma, effusion cytology, cell block, BAP1, MTAP, 9p21 FISH

### はじめに

胸膜中皮腫のほとんどはアスベスト暴露に起因しており, 世界的にアスベスト累積消費量と中皮腫死亡者数は有意な相関を示す<sup>1)</sup>. また, 暴露から30-40年を経て発症してくるのが特徴なので, 日本では1960年代から90年代にかけての高度経済成長期におけるアスベスト輸入と消費を受けて, 2000年以降に中皮腫死亡者数は急増し, 2017年には年間1500名を超えている. 2030-40年にピークを迎え, 通算死亡者数は10万人を超えると推定されている<sup>2)</sup>. 日本の約15年先を行く英国に倣うとピークは10年ほど続く. 患者の高齢化も英国・日本共通の特徴で, 日本でも2017年度の石綿健康被害救済制度申請者の中で70歳以上の者が半数以上を占める. 治療にも変化が生じてきた. 免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の登場である. 日本での検討では2次治療でありながら, 全生存中央値17.3ヶ月と, これまでの手術および化学療法での値を上回る結果である<sup>3)</sup>. こういう背景のもと, 世界的ガイドラインでは診断には胸膜生検が必要とされているが, 細胞診のみによる診断によって化学療法や ICI, 緩和ケアに進む症例が増えてきている. 昨年欧州細胞診学会におけるカロリンスカ大学からの報告では化学療法で

24%, 緩和ケアでは45%が細胞診のみによって診断されている. 福岡大学病院でも2015年以降内科症例で同様のケースが増え, 現在全体の約10%が細胞診のみの診断で化学療法や ICI, 緩和ケアに進んでいる. 統計学的にも細胞診のみによる診断の症例と胸膜生検まで行った症例で予後の差は無いと報告されている<sup>4)</sup>.

### 細胞診による中皮腫診断の変遷

細胞診による中皮腫診断を取り巻く状況は2010年代に入って大きく変わってきた. 診断は (1) 異型な中皮細胞の形態学的把握, (2) その中皮起源の確認と (3) 良悪の判定という3つのステップで行われる. (1) に関しては, 90年代後半にはハーバード大学グループから正診率はわずか32%に過ぎないと指摘された胸水細胞診による中皮腫診断も<sup>5)</sup>, 2010年代初頭には500例を超える症例の review から診断感度73% (疑診を含めると86%) で偽陽性例は無く, 陽性的中率は99%と報告された<sup>6)</sup>. さらに2015年には IMIG (International Mesothelioma Interest Group) から細胞診による中皮腫診断のガイドラインが出され<sup>7)</sup>, 日本でも肺癌学会から亀井らの中皮腫細胞診評価ワーキンググループによる悪性胸膜中皮腫細胞診の手引き (第1.0版2017年11月) が発表されて<sup>8)</sup>, 形態学的 criteria はほぼ確立してきた. 免疫組織化学的手法によって中皮起源の確認が可能となった (少なくとも2つの中皮マーカーの陽性と, 2つの癌マーカーの陰性を確認すること) も大きな助けとなっている.

さらに近年, 細胞診による診断を大きく前進させたのは, 後述する中皮腫の遺伝子変異に基づく免疫染色や

Mesothelioma diagnosis update: Can we diagnose mesothelioma with effusion smears and cell blocks alone?

Kazuki NABESHIMA (MD)

Department of Pathology, Fukuoka University School of Medicine and Hospital

FISH (fluorescence *in situ* hybridization) を用いた診断手法の発達とその細胞診への応用である。これらの手法を用いると、陽性であれば、中皮細胞の良悪判定（悪性中皮腫 vs 反応性中皮増殖の鑑別）において特異度100%で悪性中皮腫と診断できることが明らかとなった。つまり「生検組織による脂肪組織浸潤の確認が必須」という呪縛から解放されたわけである。特に多種類の免疫染色やFISHを可能とするセルブロックの作製によって、スメア標本で捉えた異型中皮細胞の腫瘍性（悪性中皮腫）の確認が可能となった。

### 中皮腫の遺伝子変異に基づいた診断アッセイ

このアッセイは上述の診断の3つ目のステップ：中皮細胞の良悪の判定（悪性中皮腫 vs 反応性中皮増殖の鑑別）に関わっている。これまでは前述のごとく腫瘍細胞による胸膜脂肪組織の浸潤が唯一のゴールドスタンダードであったが、それに中皮腫に認められる遺伝子変異の検出が加わった。そのアッセイには、(1) 免疫染色によるBAP1 (BRCA-1 associated protein-1) 蛋白の核における発現消失 (BAP1 loss) の検出と、(2) FISHによる*CDKN2A/p16* 遺伝子を含む9p21領域のホモ接合性欠失 (ホモ欠失) の検出がある。両者ともに、中皮腫 vs 反応性中皮増殖の鑑別において特異度100%である<sup>9),10)</sup>。しかし、確かに9p21 FISHはとても有用な手段であるが、どの施設でも施行可能な方法ではない。そこで我々は免疫染色でFISHによる9p21ホモ欠失の検出の代用となるものはないか検討し、この9p21領域に存在するMTAP (methylthioadenosine phosphorylase) 遺伝子産物の発現消失 (MTAP loss) が最もよくホモ欠失と相関することを明らかにした<sup>11)</sup>。この免疫染色による代用アッセイの有用性は、シカゴ大学のHusain等によって行われた国際的多施設共同研究によっても確認された：観察者間の一致率も高く、施設間の再現性も高く、MTAP lossはFISHによる9p21ホモ欠失の約80%を捉え、その特異度はほぼ100%という結果であった<sup>12)</sup>。さらに我々はこのMTAP免疫染色 (MTAP IHC) が細胞診、特にセルブロックにも応用可能で、BAP1 loss, MTAP loss単独での診断感度はそれぞれ65%, 50%であるが、両者の併用によって89%にまで上昇し、日常診療に有用であることを示した (図1A-C)<sup>13)</sup>。

### 細胞診におけるBAP1, MTAP免疫染色評価のピットフォール

免疫染色はFISHに比べて技術的に容易で、どの施設でも施行可能で汎用性に富む。しかし同時に多くのピットフォールを内包していることも事実である。BAP1免疫染色はセルブロックのみならず、スメアでも施行可能で、当初中皮腫の可能性を考慮せず、セルブロックを作製していなかった症例においても施行できるので有用である。しかし、細胞質にBAP1発現のある症例では、小

集塊において、その細胞質の染色性のために核発現の確認が困難となり、ある部分ではlossに、他の部分では保持されているように見える (図1D-F)。無理に判定してはならないケースである。また、集塊内においては抗体のアクセスが悪くなり、時として発現の保たれた症例でもBAP1 lossに見ることがある。集塊における判定は (特に数が少ない場合には) 慎重にあるべきである。内在性コントロール細胞における染色が不良な場合、腫瘍細胞における発現 (染色性) が不均一 (ヘテロ) な場合も判定を保留すべきである。我々の検討では、院内症例では約14%, 院外からの症例では約23%で判定を保留している。

セルブロックにおけるMTAP, BAP1免疫染色にもピットフォールは存在する。集塊形成性の症例では判定は容易であるが、比較的少数の腫瘍細胞が孤在散在性に分布する際には、免疫染色標本上での腫瘍細胞と反応性中皮細胞との鑑別は困難である。そこでEMA (epithelial membrane antigen) との二重染色によって、EMA陽性の腫瘍細胞と考えられる細胞においてのみ判定している (図1G)。この二重染色がうまく行かない時には判断を保留すべきである。また、同じように中皮細胞の細胞膜を染めるpodoplanin (D2-40) との二重染色では、時として反応性中皮細胞を主として捉え、判定を誤ることがあるので、注意を要する。スメア標本と同様に、腫瘍細胞における発現 (染色性) が不均一 (ヘテロ) な場合も時にあり、判定を保留すべきである (図1H)。これらの理由によって、セルブロックにおいても、院内症例ではBAP1, MTAP共に約3-4%, 院外からの症例では共に約8-9%で判定を保留している。判定に当たっては決して無理をしないことが肝要である。

### まとめとして

中皮腫に認められる遺伝子変異に基づいた診断手法、特に免疫染色によるBAP1 loss, MTAP lossの判定は、中皮細胞の良悪 (中皮腫 vs 反応性中皮細胞増殖) の鑑別において有用で、組織標本のみならず、細胞診標本でも施行可能で、細胞診による中皮腫の診断を可能としてきた。しかしその運用にあたっては、判断困難な場合があることを、その種類と共によく認識し、そのような場合には無理に判定せず、診断を保留し、生検を勧めるべきである。

### Summary

Recently due to concern regarding the physical burden imposed on aging patients with malignant mesothelioma and the development of new treatment modalities such as immune checkpoint inhibitors (ICI), more patients undergo chemotherapy, treatment with ICI, or palliative care based on cytologic diagnosis alone. Cytologic diagnosis itself is now based on the establishment of morphological criteria

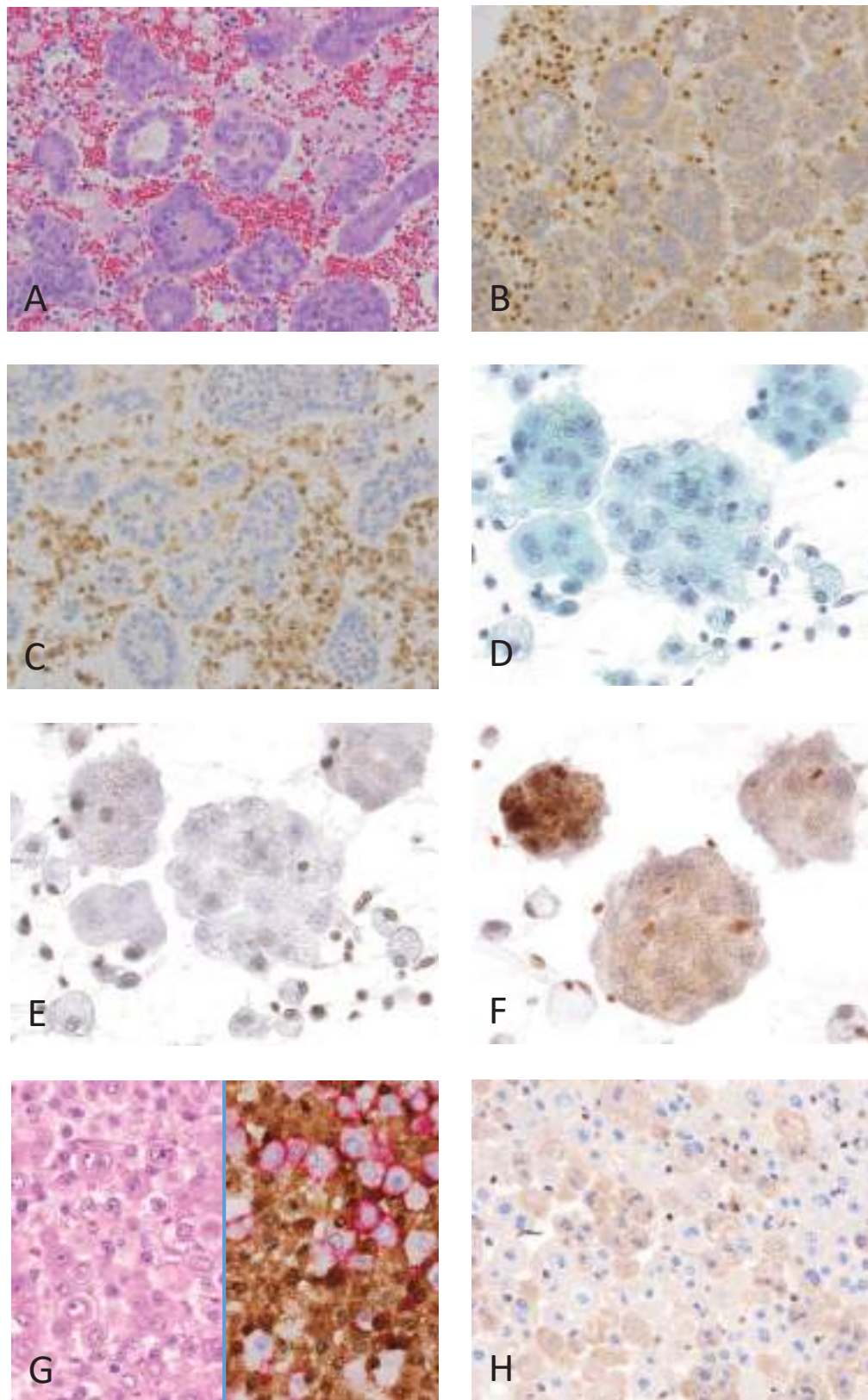


図1. BAP1, MTAP 免疫染色. A-C, BAP1 loss, MTAP loss を示す胸水セルブロック. A, HE 染色. B, BAP1 免疫. 中皮腫細胞の核では BAP1 発現が見られない (BAP1 loss). C, MTAP 免疫. 中皮腫細胞の核および細胞質における MTAP 発現が失われている (MTAP loss). D-F, 同一症例のスミア. D, Papanicolaou 染色. E, F, BAP1 免疫. E では中皮腫細胞は BAP1 loss に見えるが, F では細胞質の染色性のために核における発現の確認が困難である. G, 孤立散在性に中皮腫細胞の見られるセルブロック. 左, HE 染色. 右, EMA+MTAP の二重免疫染色. EMA (赤色) 陽性細胞では MTAP (茶色) 発現が認められない (MTAP loss). H, MTAP 免疫 (セルブロック). MTAP 陽性細胞と陰性細胞がモザイク状に認められる. アーチファクトによるものか, 実際に9p21ホモ欠失が一部の細胞に生じているのかは, 9p21 FISH を施行して確認しないとわからない. 免疫では判定を保留すべきである.

and the development of genomic-based diagnostic assays to separate malignant mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. In particular, BAP1 loss and MTAP loss as determined by immunohistochemistry are highly specific and effective in discriminating benignness from malignancy of mesothelial cells (mesothelial tumor vs. reactive mesothelial proliferation) and can be applied to both histologic sections and also cytologic preparations. However, it is prudent to exercise caution and familiarize ourselves with the potential challenges associated with such interpretations when elucidating IHC results for BAP1 or MTAP loss in cytologic preparations. In some cases, it is wise to suspend diagnosis and proceed with biopsy.

### References

- 1) Park EK, Takahashi K, Hoshuyama T, et al. Global magnitude of reported and unreported mesothelioma. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 514-8.
- 2) Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2081-2090.
- 3) Okada M, Kijima T, Aoe K, et al. Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a multicenter, open-label, single-arm, Japanese Phase II Study in malignant pleural mesothelioma (MERIT). *Clin Cancer Res* 2019; 25: 5485-5492.
- 4) Muruganandan S, Alfonso H, Franklin P, et al. Comparison of Outcomes Following a Cytological or Histological Diagnosis of Malignant Mesothelioma. *Br J Cancer* 2017; 116: 703-708.
- 5) Renshaw AA, Dean BR, Antman KH, et al. The role of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 1997; 111: 106-09.
- 6) Segal A, Sterrett GF, Frost FA, et al. A diagnosis of malignant mesothelioma can be made by effusion cytology: results of a 20 year audit. *Pathol* 2013; 45: 44-48.
- 7) Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian CWM, et al. Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma. *Acta Cytol* 2015; 59: 2-16.
- 8) 日本肺癌学会. 悪性胸膜中皮腫細胞診断の手引き 第1.0版2017年11月 <https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1539.pdf>
- 9) Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 89-108.
- 10) Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F. New markers for separating benign from malignant mesothelial proliferations: are we there yet? *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 318-321.
- 11) Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, et al. Immunohistochemical detection of MTAP and BAP1 protein loss for mesothelioma diagnosis: comparison with 9p21 FISH and BAP1 immunohistochemistry. *Lung Cancer* 2017; 104: 98-105.
- 12) Chapel DB, Schulte JJ, Berg K, et al. MTAP immunohistochemistry is an accurate and reproducible surrogate for CDKN2A fluorescence in situ hybridization in diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Mod Pathol* 2020; 33: 245-254.
- 13) Kinoshita Y, Hida T, Hamasaki M, et al. A combination of MTAP and BAP1 immunohistochemistry in pleural effusion cytology for the diagnosis of mesothelioma.

## 総説

# 免疫染色 update ~ その光と影

神戸大学医学部附属病院 病理部・病理診断科

伊藤 智雄

### 【内容抄録】

免疫組織化学は現在の病理診断にとってなくてはならない技術であるが、その精度管理はいまだに不十分なまま行われていることが多い。特に技術的な問題による偽陽性、偽陰性はあとをたたく、それに伴う診断の誤りも希ならず発生している。病理医、臨床検査技師は協力し合いながら問題を解決してゆく必要がある。精度管理のためにはコントロール切片の活用が不可避であるが、これも残念ながら十分な普及をみていない。multi-tissue control block の使用が推奨される。その他、解釈の誤りも大きな問題である。一方で、近年、新たな有用抗体が数多く登場してきている。本稿では H3.3G34W (骨巨細胞腫)、H3.3K46M (良性軟骨芽細胞腫)、INSM1 (神経内分泌マーカー)、TROP-2 (甲状腺乳頭癌)、PRAME (悪性黒色腫) を紹介する。

**Key words** : 免疫染色, 精度管理, 新規抗体

### はじめに

免疫組織は、現代の病理では欠かすことのできない重要技術であり、その精度管理は十分に行わねばならない<sup>1)</sup>。日常的に用いられているものではあるが、その不良染色や解釈の誤りは、病理医を本来あらぬ診断へと誤誘導し、極めて危険である。正確な診断を行い、正しい病理診断に導くためには、十分な精度管理を伴った染色をすることが最低限の条件である。

本稿では、免疫染色の精度管理に関し、総論を述べるとともに、その知っておくべきピットフォール、さらに近年登場した新規抗体について触れる。

### 精度管理を欠いた免疫染色の罪悪

症例を紹介する。脾腫があり、リンパ腫が疑われた患者の診断的脾臓摘出標本を示す(図1)。ずいぶん過去の症例であるが、当時の免疫染色では CD20+, CD5-, CD10-, CD23-, cyclin D1- と判断され、当初の診断は脾 B 細胞辺縁帯リンパ腫とされた。しかし、臨床側から臨床状況と合致しないとの連絡があり、免疫染色の不良が考えられることとなった。当時タイミングよく導入された自動免疫染色装置を用いて再染色を行った結果、CD5+, cyclin D1+ が確認され、マンテル細胞リンパ腫の浸潤と訂正診断がなされた。これは、不良な免疫染色による診

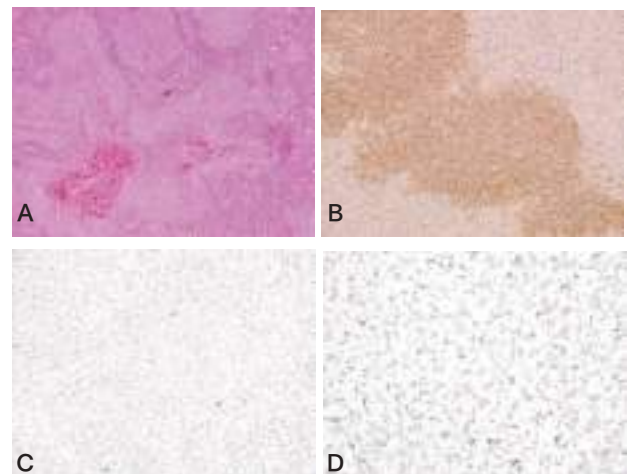


図1 A) 脾臓摘出標本。帯状のリンパ球浸潤が認められた。B) CD20免疫染色。陽性であり、B細胞性リンパ腫である。C) CD5免疫染色。陽性細胞が認められない。D) cyclin D1。完全陰性。以上の結果より脾B細胞辺縁帯リンパ腫と診断がされたが、実際にはマンテル細胞リンパ腫の浸潤であった。

断誤誘導の代表的なものである。この症例の H&E 染色での組織像は、脾 B 細胞辺縁帯リンパ腫に特徴的な濾胞周囲の辺縁帯の形成などの特徴像を欠き、全く異なるものであった。仮に CD5や cyclin D1などの抗体を保有しておらず、他施設に染色依頼などを行っていけば、正しい診断を当初より行えた可能性がある。正しい染色のもとでは極めて診断は容易であり、不良な染色がいかにか正しい診断を阻害するかのよい例であると考えられる。近年ではこれほどの酷い偽陰性は希となったが、残念ながら

Immunohistochemistry update — its light and shadow

Tomoo ITOH

Department of Diagnostic Pathology, Kobe University Hospital



依然として不良染色に基づく誤診断にはよく遭遇する現状である。この症例から得られる教訓を表1に示す。

表1 正しい不良染色のもたらす影響

- |   |
|---|
| 1. 不良な染色結果は人を惑わし、本来あり得ない診断へ誤誘導する        |
| 2. 不良な染色は無い方がましである                      |
| 3. 本来は診断容易な症例も、不安定な免疫染色結果のもとでは診断困難症例となる |

## 不良染色の原因

最悪な状況は医師と臨床検査技師のコミュニケーションを欠き、また、臨床検査技師の向上心が全く欠けている状況である。経験豊富な技師に多く、自信家であり、自らの染色を絶対と信じ、コミュニケーションもないことから医師からのフィードバックも受け付けない。さらに、自分のみの秘伝のレシピも持ち、技師間のコミュニケーションさえ取れていない場合もある。現在の免疫染色は自動化が進み、技師の染色技術の入り込む隙が徐々に少なくなってきている現状であるが、やはり機械をいかに使いこなし、また結果の解釈を通じていかに染色条件の改良を行ってゆか、依然として高度な知識、技術を要するのである。

## 自動機器の落とし穴

自動機器といえども、正しい染色が得られるとは全く限らない。実際に筆者の施設でも日々が不良染色結果との戦いである。常にチェックを絶やさぬようにしたい。また、エラーの発生自体には染色を行った技師は責任を感じる必要は全くない。適切な操作を行っても、機械のエラーは避けられるものではない。染色失敗は全く恥じることはなく、むしろ、不良染色をピックアップした優秀な技師と認識すべきである。しかし、不良結果が警告もなしに病理医に手渡されたとすれば、それはすなわち技師に責任が発生する。不良と認識し、あるいはまったく気づかずに診断の場に出したのであれば、精度管理上大きな問題があるのは当然である。特に前者のケースが多いのに驚かされる。臨床検査に例えれば、あり得ない異常数値が出ているのに、それをそのまま臨床医に報告しているのと同じである。臨床検査ならば必ず再測定が行われるはずである。なぜ、病理の世界でこれほどまでに偽陰性免疫染色標本が出回っているのだろうか。大きな問題点と考える。

## 医師と技師のコミュニケーションの実際

精度管理のためには染色者である臨床検査技師と病理医の密接なコミュニケーションが必要である。各病理施設は病理医と技師の間で十分なコミュニケーションを取り、日常的に精度管理を行わなければならない。技師は医師の意見に耳を貸す必要があり、とたんに不機嫌にな

るようではいけない。医師は医師で不良染色があっても技師のせいにはせず、きちんと友好的に説明し、改善に向けた努力をする必要がある。両者とも十分な知識・認識を持ち、染色・解釈の技量を高める必要がある。自動免疫染色装置を使用していたとしても同様であり、機器には常にエラーが付きまとうことを認識すべきである。精度管理にはいわゆるPDCAサイクルの考え方が有効である。そのためにも全染色にコントロールを置くべきである。

## コントロール切片的活用

外部コントロール切片は免疫染色に絶対に必要である（ここで外部コントロールとは、実際に染色する検体以外に用いる、別のコントロール用切片のことを言う）。本邦ではこの必要性がなかなか理解されないことは非常に残念である。染色結果の正しい解釈は意外と容易ではない。ましてやコントロールなしでは精度管理を行っているとは言えないということを理解しなければならない。時に標本内にある内部コントロールで十分と言われる方もいる。確かに、最も信頼に足る組織は、（先ほどと矛盾するようであるが）実際の染色対象となる検体内の内部コントロール組織である。上皮性マーカーであれば、検体内で、染色されるべき正常上皮が十分に染色されているか、染色されるべきではない部分がきちんと陰性であるかをきちんと確認する。多くの場合はこれでも十分である。しかし、内部コントロールにも限界がある。外部コントロールが必要な理由を次に述べる。

- 1) 内部コントロールには必ずしも陽性となる細胞が含まれない。
- 2) 検体は必ずしも適切な条件で作製されているとは限らない。
- 3) 常に一定した感度が保たれているか、外部コントロールがなければ評価できない。
- 4) 正常の組織でどのような細胞が陽性となるか常に確認することができる。

特に固定不良などによる検体自体の問題を原因とする染色不良であった場合、外部コントロールがなければ、原因を見誤ることとなり、染色条件などを行った場合はさらに問題が複雑となってしまう。

コントロール標本は検体と同じプレパラート上にあるべきで、on-slide control (OSC) と呼ばれる。さらに multi-tissue control block (いわゆる sausage block, spring-roll block, 太巻きブロック) とよばれる様々な組織を一つにまとめたものの有用性が高い<sup>2)</sup>。よく、陽性細胞のみが含まれる陽性コントロールが用いられるが、これは適切ではない。また、あまりに強力となるもの実はコントロールとしては不適格である。感度不良があっても気付かれない場合があるからである。また、特に研究分野などでは抗体なしで染色したものを陰性コントロールとしている場合もあるが、不適切である。実際に背景の過染



図2 On slide Control (OSC) の例。検体と同じプレパラート上にコントロールをのせる。右上はOSCをH&E染色したもの。様々な臓器がまとめられている。

色を陽性としたり、すべての細胞が陽性となっているものを有意としている不適切な論文や発表が多く認められる。

もし、multi-tissue control block の作成が困難な場合には虫垂である程度の代用ができる。虫垂には上皮、様々な炎症細胞、平滑筋、血管、神経、中皮、内分泌細胞その他、様々な組織が含まれ、汎用性が高い。

### 免疫染色のピットフォールの例

内因性ビオチンに基づく偽陽性は以前によくみられた現症で、ビオチン系を用いた免疫染色では、かつて大きな問題であった。現在でも LSAB 法を用いているのであれば注意する必要がある。腎尿細管、肝臓、脳、筋などミトコンドリアを豊富に含む組織に多くみられる現象で、暗い顆粒状の陽性となる。一次抗体をかけずに染色しても発色が認められる。理解していなければ大きな誤診につながる現象である。また、理解したとしても鑑別が難



図3 内因性ビオチンによる偽陽性。尿細管の発色はすべて内因性ビオチンによるもので、真の陽性ではない。有意な陽性は尿細管上皮間の peritubular arteries (PTC) にみられる (矢印)。

しいことが多い。LSAB 法にかえ、ポリマー法など内因性ビオチンの影響を受けない方法にシフトすることも必要である。また、子宮内膜癌のモルラの部分などに核内ビオチンが貯留することもある<sup>3)</sup>。p53などの免疫染色を行った際に判断を誤る原因となる。H&E ですりガラス状ないし封入体様の核内構造がみられることが特徴である。その他にも、hCG などのホルモン系の免疫染色では、抗原となる物質の分子量が小さく、組織上で周りに拡散され、周囲組織の背景にあたかも過染色様の陽性像をみることがある。これはその場所に実際に抗原が存在することによって陽性となっているのであり、過染色とは異なると理解すべきである。

また、抗体にも完璧なものはない。すべてに感度、特異度というものがあり、技術的問題を含めれば100%はありえない。例えば、上皮性マーカーとして用いられるサイトケラチンにも大きなピットフォールがあることを知るべきである。様々な非上皮性腫瘍に陽性を示し、さらに上皮様の形態を示すことも大きな問題点である。血管肉腫はその代表的なもので、特に注意すべきものである(図4)。その他、類上皮性血管内皮腫も形態的にも免疫組織学的にも上皮性腫瘍を模倣するため、誤診例が絶えない。表2にサイトケラチン陽性となりやすい腫瘍を示す。

### 近年登場した新たな抗体

以前は鑑別困難であり、極めて高度な専門的技量が求められた分野にも極めて有用性の高い抗体が登場してきている。

骨腫瘍は専門性の高い分野の代表的なものである。特に、多核巨細胞を多数見る腫瘍としては、骨巨細胞腫、動脈瘤様骨嚢胞、軟骨芽細胞腫、骨肉腫、さらには反応性まで様々な病態が含まれ、一般病理医には時にかなりの診断上の困難が伴うものである。しかし、骨巨細胞腫

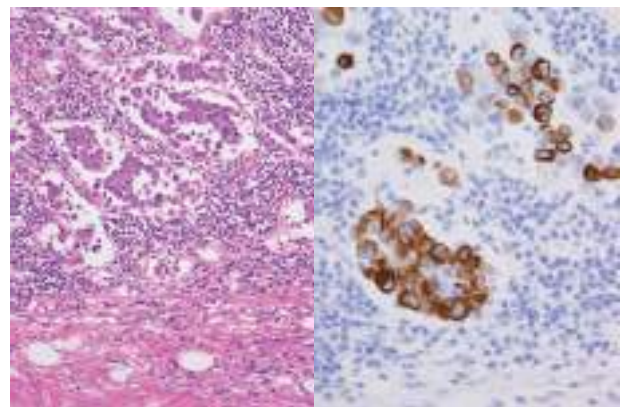


図4 後腹膜リンパ節(左 H&E 染色, 右サイトケラチン免疫染色) 上皮様配列を示し、サイトケラチン陽性の腫瘍の転移がみられる。当初、癌腫の転移と思われたが、CD31などの血管マーカーが陽性となり、周囲に血腫や血管肉腫の像をわずかに認めたため、血管肉腫の転移と最終診断された。

表2 サイトケラチン陽性となりやすい代表的な非上皮性腫瘍の例

Vascular tumors
Epithelioid sarcoma
PNET
Synovial sarcoma
MFH
Liposarcoma
Lymphoma
Myogenic tumors
Adamantinoma
Chordoma
Melanoma

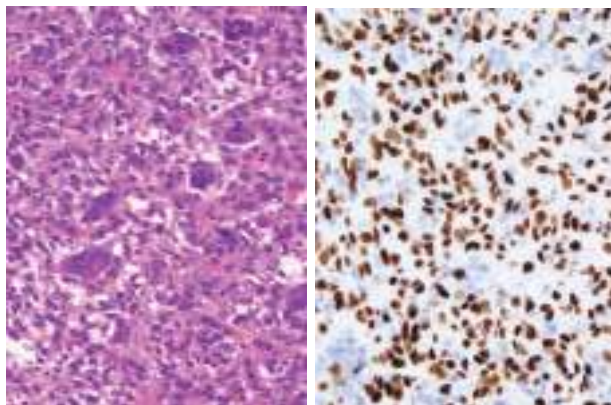


図4 骨巨細胞腫 (左 H&amp;E 染色, 右 H3.3 G34W 免疫染色) H3.3 G34W は感度, 特異度高く骨巨細胞腫の核に陽性となる。巨細胞の核には陰性であることに注目。

にはヒストン H3.3 に G34W 変異, また軟骨芽細胞腫には K36M 変異があることがわかり, それぞれに免疫染色の surrogate marker が存在し, 高い診断能力を発揮することが判明した<sup>4)</sup>。H3.3 G34W は骨巨細胞腫の96%に陽性となることが知られており, 免疫染色では90%に陽性となる(図5)。形態が類似する他の腫瘍には陽性とならない。また, 骨巨細胞腫の多核巨細胞は陰性であることがわかり, 非腫瘍性の細胞であることも明らかとなった。軟骨芽細胞腫に対する H3.3 K36M も同様で, 高い診断能力を誇る<sup>5)</sup>。これらを活用すれば, これまで専門家にコンサルトせざるを得なかった症例でも, かなりの確度で診断を行うことができるようになり, 推奨されるマーカーである。

また, 内分泌マーカーにも INSM1 という新規マーカーが登場した<sup>5)</sup>。zinc-finger 転写因子であり, 感度, 特異度ともに優れた内分泌マーカーである。報告によれば, 単独でも従来の chromogranin A, synaptophysin, CD56 の組み合わせよりも優れた感度, 特異度を示したとされる。非内分泌組織・腫瘍でも弱い局所的な陽性像をみることがあるが, これは無視すべきである。内分泌分化がある細胞の核にはびまん性に強陽性となる。自験例でも高い性能を発揮しているが, 稀に期待に反することもあり, 筆者としては chromogranin A, synaptophysin, INSM1 の組

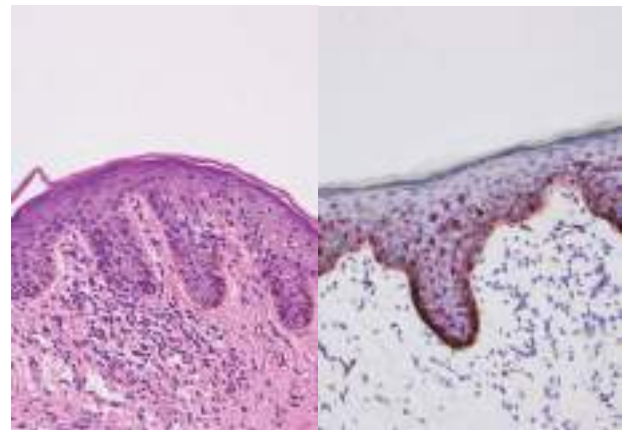


図5 悪性黒色腫表皮内進展 (左 H&amp;E 染色, 右 PRAME 染色 (FastRed 発色)) PRAME 免疫染色にて, 黒色腫の細胞が核に陽性を示し (赤), メラノファージや良性色素細胞と明確に区別が可能である。

み合わせを推奨したい。特に CD56 は近年, その特異度の低さから内分泌系マーカーの立場を失いつつある。パネルから外すことをお勧めしたい。

甲状腺の良悪性の問題, あるいは乳頭癌と濾胞性腫瘍の鑑別なども常に問題となる。近年, TROP-2 という抗体が出現し, 新たな福音となるかもしれない<sup>6)</sup>。この抗体は乳頭癌の細胞質に陽性となるもので, 濾胞性腫瘍や非腫瘍性濾胞上皮には陰性である。濾胞性腫瘍でも細胞質に弱い陽性をみることがあるが, 乳頭癌の膜の強陽性とは区別する必要がある。報告によれば甲状腺の通常型の乳頭癌で97%の感度があり, 濾胞型でも76%に陽性であった。濾胞性腫瘍には陽性とならず, 自験例でもこれまでのところ有用な結果である。

常に病理医を悩ます悪性黒色腫の診断であるが, PRAME という有用な抗体が登場している<sup>7)</sup>。様々な腫瘍に陽性となるため悪性黒色腫に特異的ではないが, 悪性黒色腫に感度高く陽性で, 母斑を含む良性色素細胞には陰性であるため, 良悪性の鑑別に有用である(図5)。特に表皮内の進展範囲の決定などに有用であり, 自験例でも良好な結果を得ている。

## 最後に

本稿では免疫染色の精度管理, 落とし穴, そして最後に近年の新規抗体を紹介した。免疫染色により, 我々の診断も大きく変わってきている。従来は困難であった分野も容易に診断ができるようになり, 大きな恩恵を受けてきている。これは喜ばしいことであるが, 同時に, 正しくない染色や誤判断による不適切な診断も後を絶たない。臨床検査技師, 病理医はともにその取り扱いには常に慎重になり, 過剰な信頼をせず, 常に臨床所見, 組織像など総合的な見地から診断を下すべきである。一つの抗体に頼り切った染色は極めて危険である。しばしば「免疫染色をやらなければ」という場面にも遭遇する。病理に携わる者は常に免疫染色の限界を理解した上で業務

に臨むべきである。

#### 参考文献

- 1) 伊藤智雄. 免疫染色の精度管理. 診断病理. 2012; 29; 179-187.
- 2) Chan JK, Wong CS, Ku WT, Kwan MY. Reflections on the use of controls in immunohistochemistry and proposal for application of a multitissue spring-roll control block. *Ann Diagn Pathol.* 2000; 4: 329-36.
- 3) Yokoyama S, Kashima K, Inoue S, Daa T, Nakayama I, Moriuchi. A. Biotin-containing intranuclear inclusions in endometrial glands during gestation and puerperium. *Am J Clin Pathol.* 1993; 99: 13-7.
- 4) Immunohistochemistry for histone H3G34W and H3K36M is highly specific for giant cell tumor of bone and chondroblastoma, respectively, in FNA and core needle biopsy. Schaefer IM, Fletcher JA, Nielsen GP, Shih AR, Ferrone ML, Hornick JL, Qian X. *Cancer Cytopathol.* 2018; 126: 552-566.
- 5) INSM1 Demonstrates Superior Performance to the Individual and Combined Use of Synaptophysin, Chromogranin and CD56 for Diagnosing Neuroendocrine Tumors of the Thoracic Cavity. Rooper LM, Sharma R, Li QK, Illei PB, Westra WH. *Am J Surg Pathol.* 2017; 41: 1561-1569.
- 6) The Potential Diagnostic Utility of TROP-2 in Thyroid Neoplasms. Liu H, Shi J, Lin F. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017; 25: 525-533.
- 7) PRAME Expression in Melanocytic Tumors. Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS, Hollmann TJ, Busam KJ. *Am J Surg Pathol.* 2018; 42: 1456-1465.

原著

## 液状処理子宮内膜細胞診の導入評価 ～診断再現性について～

富山赤十字病院 病理診断科

前田 宜延

### 【内容抄録】

子宮内膜細胞診において内膜腺上皮細胞集塊の組織構築や間質細胞との関係を考慮する判定方法が採り入れられて以降、内膜腺上皮細胞の集塊への理解も深まり、内膜細胞診の精度が向上したが、まだ組織診と乖離することが問題であった。

ここ数年で直接塗抹法の他に液状処理法による標本作製も提唱された。この液状処理法の導入に伴い細胞像がより明瞭化され、内膜腺上皮細胞集塊をより正確に観察することが可能となった。細胞所見の標準化もなされ、液状内膜細胞診標本における診断のアルゴリズムも提案されるに至った。

液状処理法を用いることで乖離例に対して一定の効果がみられたが、重積性を伴う不整形集塊を示し ATEC-US もしくは ATEC-A とされるような症例が時に経験される。液状処理標本では免疫細胞学的な検討を加えることが容易で、鑑別が困難であった良性変化および腫瘍性病変の症例に対して踏み込んだ検討が可能となった。診断の再現性をはかる上でも有用な結果が得られた。

液状処理法を用いた子宮内膜細胞診標本では免疫細胞学的な手法を併用することにより、形態所見のみでは解決し得なかった様々な内膜病変の性状をより明確にすることが可能となる。

**Key words** : endometrial cytology, liquid based cytology, diagnostic reproducibility, immunocytochemistry, endometrial precursor lesion

### はじめに

子宮内膜細胞診は、内膜腺上皮細胞の集塊構築や間質細胞との関係を考慮する判定方法が採り入れられて以来、精度が向上するようになった。しかしながら組織診との不一致をみることに時に経験され、診断精度を如何に向上させることが問題点とされてきた。

最近では直接塗抹法に代わって液状処理法を用いることにより細胞像が明瞭化するとともに標本の作製についても標準化が可能となった。これに伴い診断精度が向上し、組織診断との整合性も高まった。

今回のシンポジウムでは液状処理内膜細胞診における診断の再現性を中心に考察したい。

### 内膜細胞診—直接塗抹法から液状処理法へ

子宮内膜細胞診におけるターニングポイントは1990年に剥離内膜腺上皮細胞から内膜腺上皮細胞で構成される細胞集塊の形態をみる評価法が提唱されてから大きな進歩を遂げた。直接塗抹標本において集塊の形状から管状・

シート状、拡張分岐、管状・乳頭状といった構造に対して、それぞれ増殖期～分泌期の正常内膜、ホルモン異常に伴う内膜～内膜増殖症、内膜癌といった状態が概ねあてはまり、悪性疾患から内膜・間質破綻に代表される良性疾患に至るまで診断精度が向上した<sup>1)</sup>。

しかしながら直接塗抹法による内膜細胞診標本は作製者によって細胞量が一定しないことや血液、粘液ないしタンパクが多量に混じることによる細胞像の不明瞭化といったことがなかなか解決できなかった。このことに加えて1). ホルモン環境により内膜腺上皮細胞の集塊や間質細胞は様々な細胞像を呈する。2). 異型内膜増殖症や高分化型の類内膜癌の多くは細胞異型が弱く、一定した所見を得ることが難しい。といったことが原因となり細胞の評価に難渋するだけでなく判定基準も曖昧となることが問題点として挙げられてきた。

液状処理法では、その標本作製方法の特性から血液、粘液等の除去に伴う像の明瞭化、標本作製が一定となり安定して細胞集塊を得ることが可能となった。内膜腺上皮細胞の集塊構築や細胞そのものの特徴に対しても良好に保持され内膜腺間質破綻を示す機能性出血、類内膜癌および異型内膜増殖症に対する診断精度が高くなった。

このことにより踏み込んだ検討がなされ、内膜の状態をより正確に把握することが可能となり、病変のトリアージを含めたアプローチ法が提唱されるまでに至っ

Assessment of liquid based endometrial cytology  
～Referred to the reproducibility for diagnosis of endometrial lesions

Yoshinobu MAEDA (MD)

Division of diagnostic pathology, Toyama red cross hospital

ている(図1)。

液状処理内膜細胞診標本において内膜腺上皮細胞集塊の評価にあたり、集塊形状のあり方、形状不整の有無、3層までの重積性の有無、内膜間質細胞の付着や凝集塊の有無がポイントとされている。

ホルモン異常に伴う機能性出血で見られる内膜腺・間質破綻では好酸性化生、線毛細胞化生がよく認められるとともに、乳頭状合胞状化生を反映する不整形の化生性上皮集塊が出現する頻度が高く、分化型の類内膜癌との鑑別が問題となる。集塊内での内膜間質細胞の付着や背景に間質細胞凝集塊やライトグリーン体を伴うことが診断のポイントとされている<sup>2)-5)</sup>(写真1)。

G1およびG2の分化型の類内膜癌においても不整形集塊が主体となり、3層をこえるもので占められるが、内膜腺間質破綻で見られる内膜間質細胞の付着や間質細胞凝集塊の存在といった所見が欠如する。集塊内には重積性のみならず篩状構造を反映する管腔構造やback to backパターンに相当する構造を示す集塊も認められるようになる。核にもクロマチンの増加、核の大小不同、核小体の明瞭化、集塊最外層での核の突出といった像がみられ、以上の点が診断の鍵となる<sup>2)-5)</sup>(写真2)。

漿液性癌および明細胞癌に関しても、直接塗抹標本で

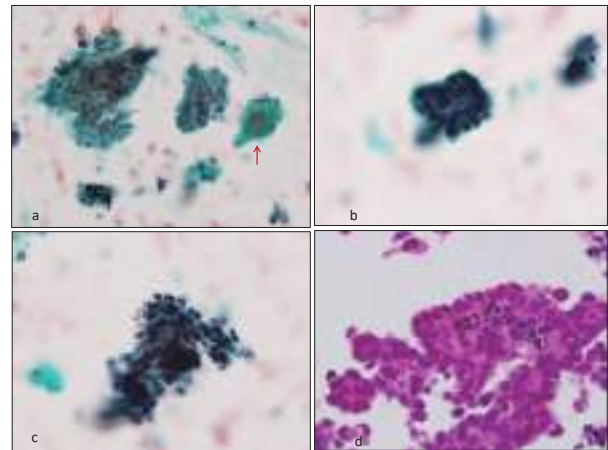


写真1. 子宮内膜腺・間質破綻

- a. 化生性不整形集塊およびライトグリーン体(矢印) (Pap. 染色 x40)
- b. 線毛細胞化生 (Pap. 染色 x40)
- c. 間質細胞凝集塊, 3層をこえる重積性を示す (Pap. 染色 x40)
- d. 乳頭状合胞状化生の組織像 (HE. 染色 x40)

積み重ねられてきた所見に対しても遜色するものでなく、それぞれの組織型型の細胞形態や集塊形状の特徴によく相当した細胞所見が得られる<sup>6),7)</sup>(写真3)。

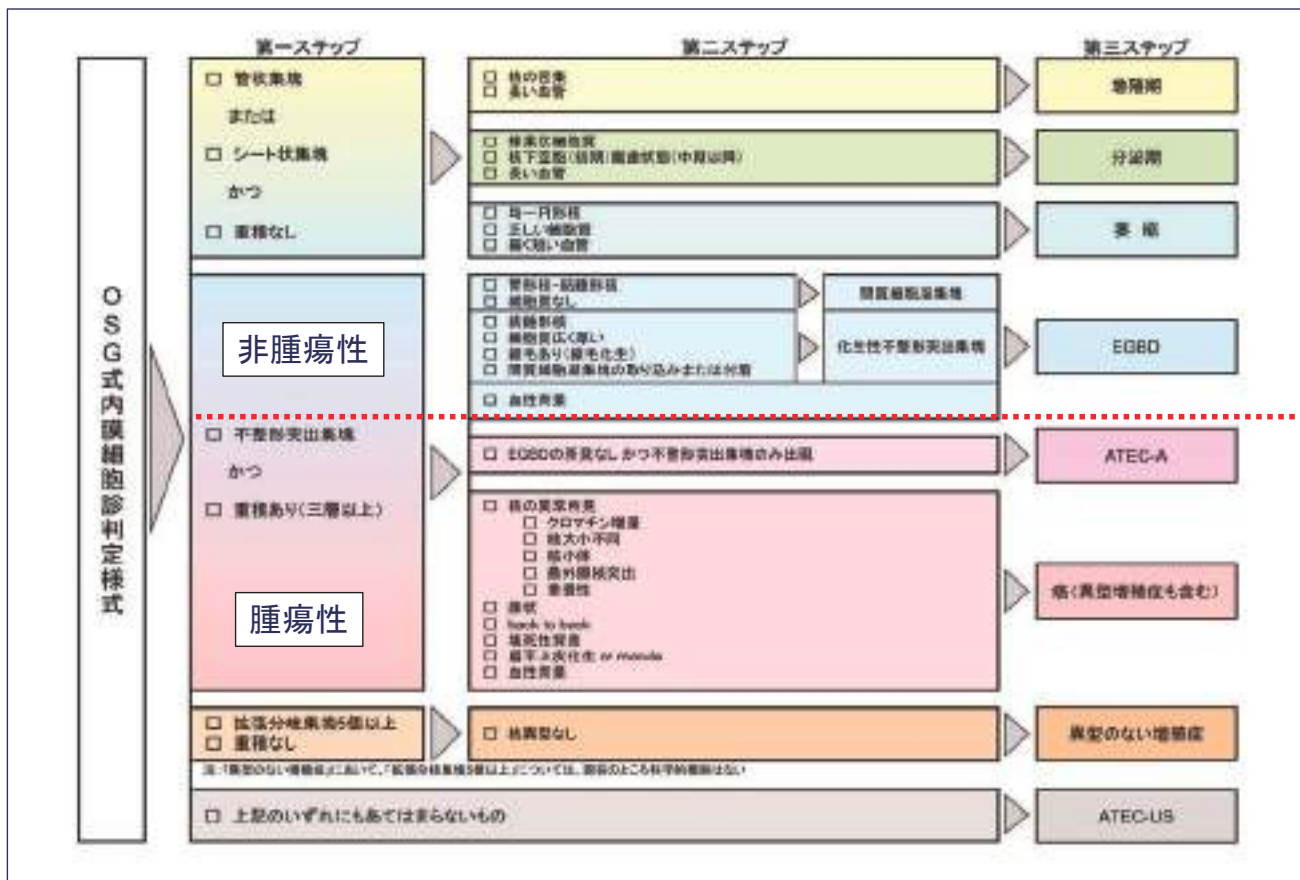


図1 内膜細胞診における診断のアルゴリズム

記述式内膜細胞診様式に基づく子宮内膜細胞診アトラス、東京：医学書院、2015：8.23より改変

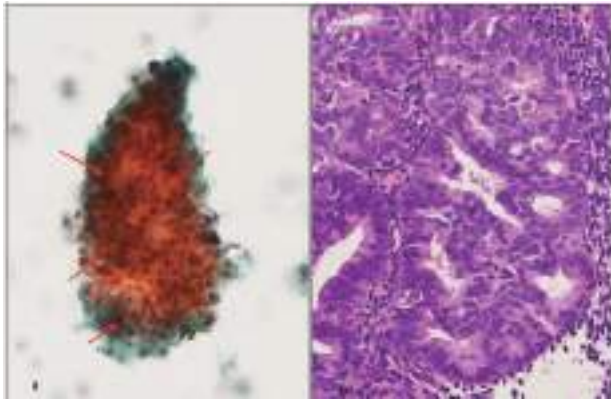


写真2. 類内膜癌 G1

- a. 3層を越える重積性を示す不整形集塊, 集塊内に不整な管腔構造を伴う (矢印) (Pap. 染色 x40)
- b. 類内膜腺癌 G1の組織像 (HE. 染色 x20)

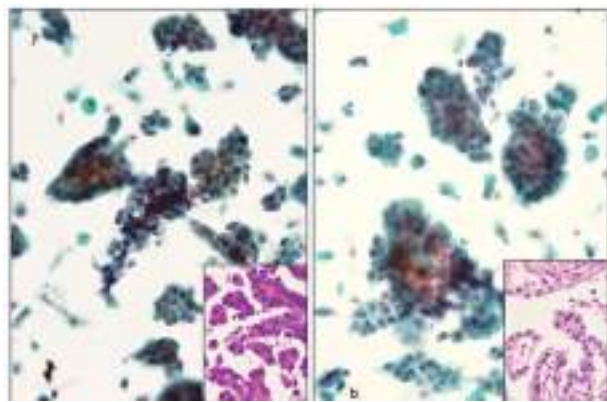


写真3. 漿液性癌および明細胞癌

- a. 漿液性癌, 小型の不整形集塊が主体で, 腫瘍細胞は厚い細胞質を有し, 異型性が目立つ (Pap. 染色 x40) (Inset: 組織像 HE. 染色 x20)
- b. 明細胞癌, 不整形集塊が主体で, 腫瘍細胞は淡く広い細胞質を有し, 核小体が明瞭 (Pap. 染色 x40) (Inset: 組織像 HE. 染色 x20)

内膜細胞診における免疫細胞学的検索の有用性について

内膜癌は1980年にBohkmannにより Type 1および Type 2の2型に分類されて以来, 類内膜癌, 漿液性癌をそれぞれの代表的な組織型として現在に至るまで広く用いられている。

近年では Type 1および Type 2のそれぞれの遺伝子異常が明らかにされてきた。次世代型シーケンスサー等, 遺伝子解析の技術が向上と相まって2013年には The Cancer Gene Atlas (以下, TCGA) によってコピー数, エキソームシーケンス, mRNA 発現, miRNA 発現, DNAメチル化等が解析され, 対象となった子宮内膜癌は1). POLE (ultramutated type), 2). MSI (hypermuted type), 3). Copy number Low, 4). Copy number High の4群に分類された<sup>8)</sup>。

POLE 群, MSI 群, Copy number Low 群における組織型は Type 1に相当する類内膜癌が主なものであり, 一方, Copy number High 群は Type 2に相当する漿液性癌が主なものとされている。それぞれにおける遺伝子異常の内容

および頻度も明らかとなった。頻度の高い遺伝子異常としては PTEN, PIK3CA, KRAS,  $\beta$ -catenin, ARID1A, p53といったものがあげられ, 更には組織学的な特徴や予後についても分類にされるに至っている<sup>9),10)</sup> (表1, 2)。

内膜擦過細胞診において液状処理法を用いることで診断精度の向上をはかることが可能となることについては前述した通りであるが, ATEC-US もしくは ATEC-A と判定されるような症例にあうことはが時として経験される。

ATEC とされる症例では化生をはじめとした良性変化が混じる一方で, 腫瘍性病変も多分に含まれている。この腫瘍性病変をいかに的確に拾い上げることが出来るかが診断精度の向上につながる重要なポイントとなるといえる。

通常, 腫瘍性病変の判定のポイントとしては核腫大, 核の大小, 核形不整, 核小体の明瞭化, 核クロマチンの増加の有無といった核形態に加え, 細胞重積の程度をはじめとした集塊形状の在り方といった点があげられる。ATEC 症例ではこれらの変化の程度が弱い, もしくは一部を欠くことにより診断を難しいものとする要因となると考えられており, 液状処理標本を用いても高い再現性

表1 4群における遺伝子変異について

	POLE	MSI	Copy number low (endometrioid)	Copy number high (serous-like)
Copy number aberrations	Low	Low	Low	High
MSI/MLH1 methylation	Mixed	MSI high	MSI stable	MSI stable
Mutation rate	Very high	High	Low	Low
Genes commonly mutated	POLE (100%)	PTEN (88%)	PTEN (77%)	TP53 (92%)
	PTEN (94%)	RPL22 (37%)	CTNNB1(52%)	PPP2R1A (22%)
	PIK3CA (71%)	KRAS (35%)	PIK3CA (53%)	PIK3CA (47%)
	PIK3RI (65%)	PIK3CA (54%)	PIK3RI(33%)	
	FBXW7 (82%)	PIK3RI (40%)	ARID1A (42%)	
	ARID1A (76%)	ARID1A (37%)		
	KRAS (53%)			
	ARID5B (47%)			
Histologic type	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Serous, Endometrioid

Lancet Oncol 2014; 15: e268-78より引用

表2 4群における組織形態等の特徴

	POLE	MSI	Copy number low (endometrioid)	Copy number high (serous-like)
Histologic type	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Serous, Endometrioid
Associated histological feature	Ambiguous morphology	Lymphovascular space invasion	Squamous differentiation	Lymphovascular space invasion
	Broad front invasive	MELF-type invasion	ER/PgR expression	Destructive invasion
	TILs, peri-tumor lymphocytes	TILs, peri-tumor lymphocytes		Giant tumor cells
	Giant tumor cells	Low uterine segment involvement		Hobnailing
				Slit-like spaces
Prognosis in early stage (I~II)	Excellent	Intermediate	Excellent/Intermediate/Poor	Poor
Suggested treatment option in recurrent/metastatic disease	Checkpoint inhibitors	Checkpoint inhibitors	Hormonal therapy mTOR inhibitors	Small molecule activators of p53

J Pathol 2018; 244: 538-549より引用

を得ることは難しいのが現状である。液状処理法では未染標本を容易に作製でき、通常のパパニコロウ染色に加え、免疫細胞学的な検索を施行することが比較的容易である。

前述したように内膜癌において頻度の高い遺伝子異常として PTEN, PIK3CA, KRAS,  $\beta$ -catenin, ARID1A, p53 といったものがあげられる。中でも PTEN,  $\beta$ -catenin, ARID1A, p53 に関しては市販の抗体を用いた免疫細胞学的な検索が可能で、PTEN, ARID1A, p53 に加え、エストロゲンレセプター（以下、ER）の免疫細胞学的な検索により ATEC 症例に対する診断精度の向上をはかることが可能か検討を行った。化生症例では、対象となるすべての集塊で PTEN, ARID1A, ER のいずれもびまん性に陽性となるが、p53 は陰性であった。一方、類内膜癌では多くの例で PTEN の欠失が認められ、時に ARID1A の欠失、もしくは両方の欠失がみられる。

液状処理標本における免疫細胞学的な染色結果は組織標本におけるものと同様の結果を示し、細胞診標本での免疫細胞学的な染色結果とパパニコロウ標本の所見と総合することにより診断精度の向上に繋がるものと考えられる。

写真4は、不正出血および内膜肥厚を主訴とした症例である。2層程度の重積性であるが、核腫大、核形不整および核クロマチンの増加を示し、細胞質もライトグリーン好性で厚みを帯びている点から ATEC-US と判定された。腫瘍性格の有無が問題となるが、PTEN, ARID1A, ER はいずれもびまん性に陽性で、p53 は陰性であった。このことから化生性変化を帯びた不整形集塊と疑われた。内膜生検標本でも核腫大や核重積を示す好酸性化生が認められ、免疫組織学的な染色結果も細胞診標本のものと同様であった（写真5）。

写真6は、内膜肥厚はないが、不正出血を主訴とした症例である。ATEC-US と判定されてからフォローされていたが、4年後の内膜細胞診において当初の不整形集塊に比して、不整の程度や重積性を増した集塊が認められ

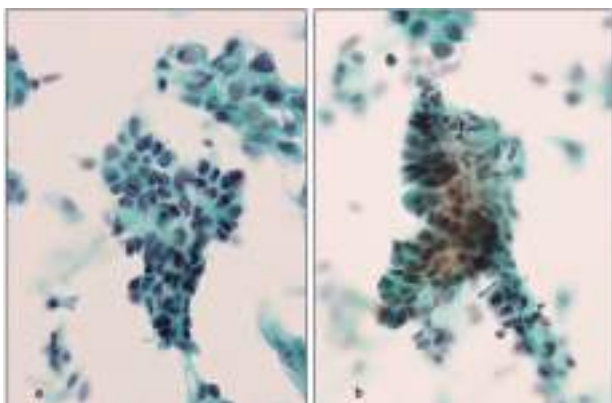


写真4. ATEC-US 症例

- 核腫大、核形不整および核クロマチンの増加を示す (Pap. 染色 x40)
- 2層程度の重積性を示す不整形集塊 (Pap. 染色 x40)

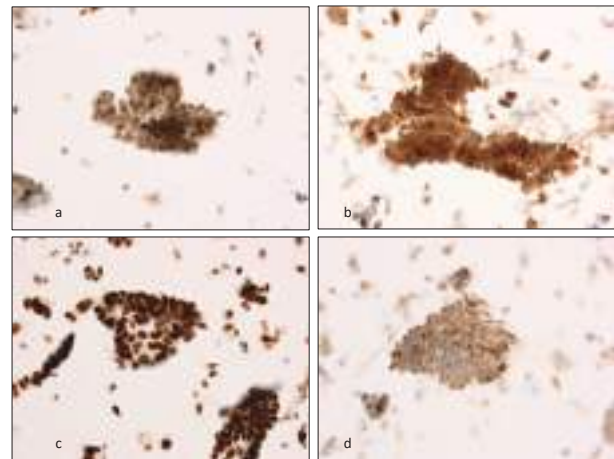


写真5. 写真4の症例の免疫染色像

- ER, 殆どの核が陽性 (x40)
- PTEN, 細胞質および核が強陽性 (x40)
- ARID1A, 殆どの核が陽性 (x40)
- p53, 一部の細胞で核が弱陽性を示す (x40)

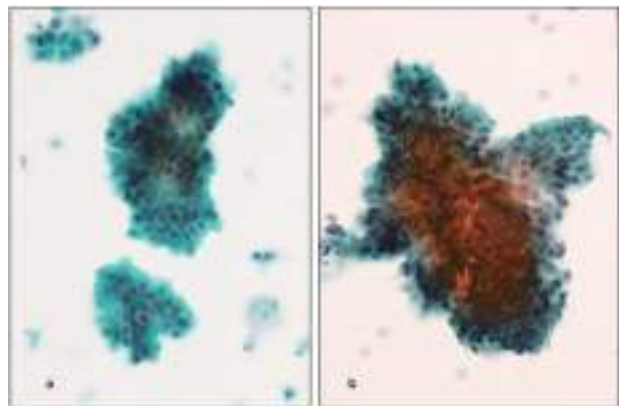


写真6. ATEC-US 症例

- 2層程度の重積を示す不整形集塊で、核の腫大や大小もみられる (Pap. 染色 x40)
- フォロー4年後、3層程度の重積性を示す不整形集塊で、細胞密度も稠密になっている (Pap. 染色 x40)

た。核形不整や核クロマチンの増加も示し、PTEN の欠失が認められた（写真7）。ARID1A, ER はびまん性に陽性で、p53 は陰性であった。類内膜癌を念頭に腫瘍性病変の存在が疑われ、精査の結果、7mm 大の類内膜癌 G1 が認められた。組織標本でも同様に PTEN は完全に欠失していた（写真8）。

以上のように異常集塊をよりの確に判定する上で、遺伝子の異常を反映するような抗体を用いた免疫細胞学的な検討は良い補助的な役割を果たすものと考えられる。

内膜腺・間質破綻でみられる乳頭状胞状化生も漿液性癌や類内膜癌と鑑別が問題となるとなされているが、insulin-like growth factor-II mRNA-binding protein 3（以下、IMP3）が鑑別に有用であるとも報告されており、漿液性癌との鑑別が困難な時に IMP3 を加えることも一つの手立てと考えられる<sup>11)</sup>。



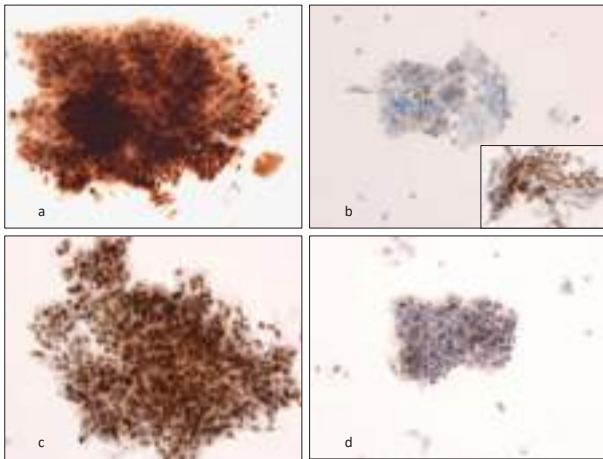


写真7. 写真6の症例の免疫染色像

- a. ER, 殆どの核が陽性 (x40)
- b. PTEN, 完全に欠失している (x40) (Inset: 陽性を示す内膜間質細胞 x40)
- c. ARID1A, 殆どの核が陽性 (x40)
- d. p53, 一部の細胞で核が弱陽性を示す (x40)

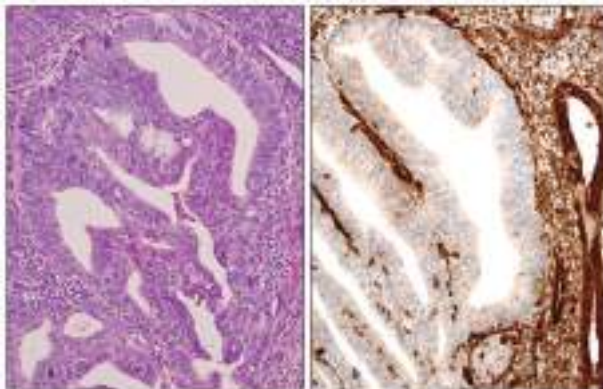


写真8. 写真6の症例の組織像

- a. 不整な腺管構造を示す類内膜癌 G1 (HE. 染色 x20)
- b. 組織標本も PTEN は腫瘍成分に一致して欠失している (x20)

### 子宮体癌の前駆病変について

子宮体癌における前駆病変について、類内膜癌に対しては異型内膜増殖症、漿液性癌に対しては漿液性上皮内癌 (serous endometrial intraepithelial carcinoma; 以下, SEIC) であることは以前より知られている。2014年の WHO 分類第4版からは Mutter 博士らが提唱した endometrioid intraepithelial neoplasia (以下, EIN) が類内膜癌の前駆病変として採用され、異型内膜増殖症と同義として扱われるようになった<sup>12)</sup>。日本でも2017年の子宮体癌取扱い規約第4版で採用されるに至っている<sup>13)</sup>。

異型内膜増殖症は真の前癌病変を示唆するものとして使用される診断名であるが、良性病変ないし類内膜癌を疑うものまで含んでいる。これに対して EIN は腫瘍性腺管のモノクローナルな増殖を示す病変を意識したものである<sup>14)</sup>。

EIN の診断基準は次の通りである。

- 1) 増殖する腺管の面積が間質領域よりも優勢である。

- 2) 背景の正常内膜腺との間で核、細胞質の所見が異なる。
- 3) 腺管の増殖巣の最大径が1 mm をこえる。
- 4) 基底層、分泌期内膜、内膜ポリープといった類似した形態を示す良性病変の除外。
- 5) 充実性、迷路状、篩状、モザイク状の構造を特徴とする類内膜癌の除外。

異型内膜増殖症の診断において核腫大、核の円形化、核クロマチンの増加、核小体の明瞭化、極性の乱れといった所見を異型性の基準としてきた<sup>15)</sup>。EIN でも核の腫大、核の極性の乱れ、核の多形性といった所見が認められるといわれているが、背景の正常内膜腺との比較の結果であり、これまでの異型性の基準に及ばないものも含まれることも生じる。したがって内膜細胞診から EIN と正確に診断することはやはり困難であろうと思われる。

EIN においても PTEN, PAX2,  $\beta$ -catenin 等の遺伝子異常が起こっているが、類内膜癌より頻度は低下するといわれており<sup>16)</sup>、免疫細胞学的な検討も有効でないことも症例によってあり得る。写真9は EIN の一例であるが、腺上皮細胞の集塊に形状不整を示す他、核の腫大、核の大小不同、核小体の明瞭化がみられたが、PTEN, PAX2 の遺伝子異常がみられなかった。EIN を見逃さないためにも、やはり細胞形態を中心に詳細な検討を行うことが重要であると考えられる。

子宮内膜漿液性腫瘍では、SEIC はすでに漿液性癌の前駆病変として位置付けられている。子宮内膜漿液性癌の carcinogenesis として萎縮内膜腺における p53 signature の状態に始まり、SEIC を経て漿液性癌に至るとされている<sup>17)</sup>。SEIC の細胞形態についても核腫大、核の大小不同、ライトグリーン好性の厚い細胞質を有する、明瞭な核小体といった所見を示すとされている<sup>18)</sup>。

閉経後の内膜細胞診標本において時として核腫大や核の大小が目立つ萎縮内膜集塊が認められる。核クロマチンの増加や細胞重積がなく良性と判定できるものが大半

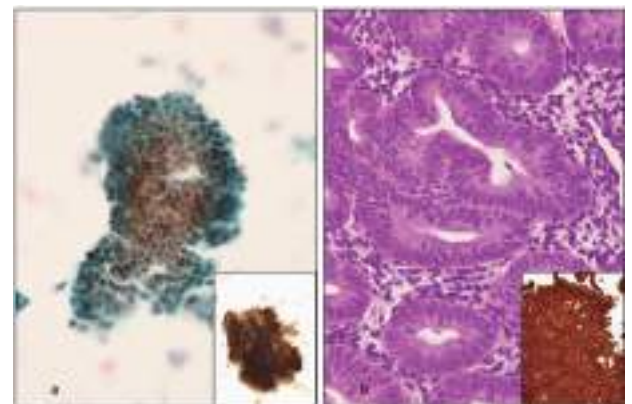


写真9. EIN 症例

- a. 2層程度の重積性を示す不整形集塊で、細胞密度も稠密になっている (Pap. 染色 x40) (Inset: PTEN は陽性 x40)
- b. 明瞭な腺管構造を示す異型内膜腺 (HE. 染色 x20) (Inset: PTEN は陽性 x20)

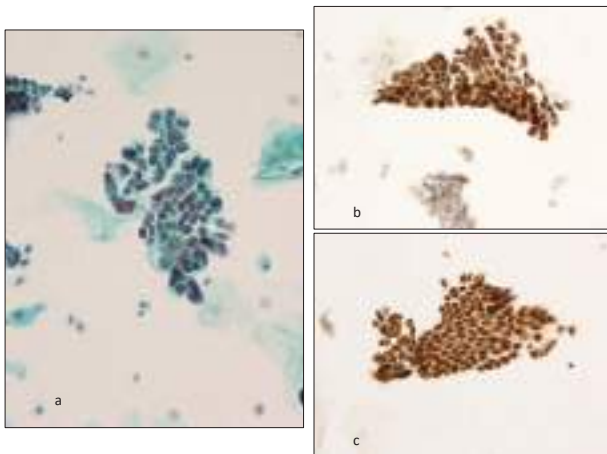


写真10. 萎縮内膜にみられた不整形集塊

- a. 1層もしくは2層程度の重積性を示す不整形集塊で、核腫大、核形不整および核クロマチンの増加を示す (Pap. 染色 x40)
- b. p53, 殆どの細胞で核が強陽性を示す (x40)
- c. ER, 殆どの細胞で核が陽性を示す (x40)

である。写真10は70歳代の内膜擦過細胞診標本であるが、核腫大に加え、核の大小、核クロマチンの増加および2層程度の細胞重積を示している。SEICとしての細胞学的特徴までには満たないが、萎縮内膜相当と判定することに躊躇したものである。

Zhengらはp53 signatureの状態からSEICの間にendometrial glandular dysplasia (以下、EmGD) とされる状態があると提唱している<sup>17)</sup> (図2)。

EmGDの診断基準は次の通りである。

- 1) 病変の大きさは1mm未満もしくは1mm程度までで、多発することが多い。
- 2) 明瞭な腺管構造を基本とし、まれに乳頭状の構造を伴うこともある。
- 3) 重積性は目立たず、1～2層程度までである。
- 4) 萎縮内膜腺上皮細胞の核の2～3倍程度の核腫大を示す。
- 5) 核クロマチンの増加を示すが、核分裂像は目立たず、異型分裂像も見られない。

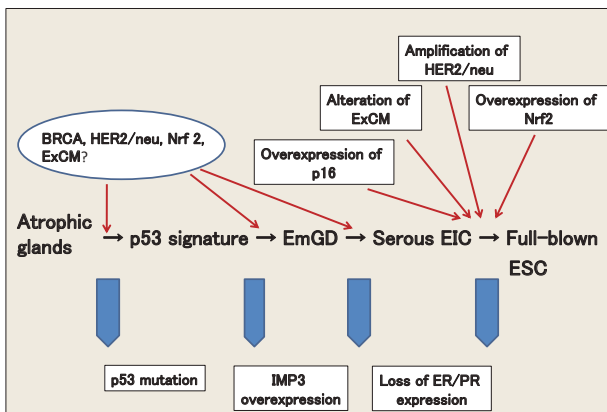


図2 Endometrial serous carcinogenesis  
Am J Surg Pathol 2011; 35: e1-e14 より引用

Zhengらの検討では、SEICおよびserous carcinomaではEstrogen receptorの発現はいずれも30%未満であり、p53変異に関してそれぞれ70%程度、95%と高頻度に見られるとされている。一方、EmDGではEstrogen receptorの発現は70～95%に認められ、p53変異は40%程度とほぼ半減していると報告されている。内膜組織標本においてもSEICもしくは良性と判定できないような症例ではER、Progesterone receptor、p53、IMP3、Ki-67といった免疫組織学的な検討を行うことが有効であるとされている<sup>17)</sup>。前述の写真10の症例に対し、ERおよびp53の免疫細胞学的な検討を行ったが、いずれもよく発現しており、細胞所見とあわせEmDGの存在が疑われた。後に内膜搔爬術が施行されたが、萎縮が進み採取が難しく確定診断までに至らなかった。

EmDGについては診断の再現性も含め、まだ検討の対象であるが、このEmDGの検出から約3年でserous carcinomaが見出されるとされている。子宮内膜漿液癌発生のハイリスクな状態と考えられており、EmDGに対する臨床的な取り扱いはまだ定まっていないが、十分な対応が必要とされている<sup>17)</sup>。診断基準にもあるが、EmDGの病巣は小さく、萎縮内膜を背景としており組織学的な診断を得ることに難渋する可能性が推測される。免疫細胞学的な検討を加えた内膜細胞診はこのような小さな病巣に対して有効な手立てと考えられる。

まとめ

液状処理内膜細胞診標本は、直接塗抹標本と違って標本の作製方法が標準化され、一定の質が保持される。更に免疫細胞学的な検討なども容易に施行でき、より踏み込んだ検索が可能となる。これまでに提唱された診断へのアプローチ法と相まってさらに高い診断再現性がもたらされる。子宮内膜病変に対して、組織診とならんで有用な診断ツールとなり得るものと考えられる。

Summary

In 1990's, for cytological diagnosis of endometrial lesions, the cytoarchitecture of the endometrial gland epithelial cell clumps and its relationship to stromal cells were evaluated. Although the accuracy of endometrial cytology was improved, due to better understanding the feature of endometrial cell clumps, there was still a discrepancy between cytological and histological diagnosis of endometrial lesions.

In recent years, in addition to a direct printing smear method, a liquid based cytology (LBC) was proposed. With the introduction of LBC method, the cell images became clearer, and it was able to observe the endometrial gland epithelial cell clumps more accurately. The standardization of cytological findings was also made, and the algorithm for diagnosis in LBC endometrial specimen was proposed.

Although the accuracy of cytological diagnosis was improved, it occasionally encounters cases diagnosed as ATEC. As it was possible to make immunocytochemical studies for the cases of benign changes, neoplastic lesions that were difficult to distinguish. Useful results were obtained in determining the reproducibility of the diagnosis.

In LBC for endometrial cytology, the combined use of immunocytochemical studies makes it possible to improve the accuracy of endometrial lesion that could not be resolved with morphological findings alone.

#### 参考文献

- 1) Norimatsu Y, Shimizu K, Kobayashi T, et al. Cellular feature of endometrial hyperplasia and well-differentiated adenocarcinoma using the endocyte sampler: Diagnostic criteria based on cytoarchitecture of tissue fragments. *Cancer* 2006; 108: 77-85.
- 2) Papaefthimiou M, Symiakaki H, Mentzelopoulou, et al. Study on the morphology and reproducibility of the diagnosis of endometrial lesion utilizing liquid-based cytology. *Cancer* 2005; 105: 56-64.
- 3) Norimatsu Y, Yanoh K, Kobayashi TK. The role of liquid-based preparation in the evaluation of endometrial cytology. *Acta Cytol* 2013; 57: 423-435.
- 4) Yanoh K, Norimatsu Y, Munakata S, et al. Evaluation of endometrial cytology prepared with the Becton Dickinson SurePath™ method: A pilot study by the Osaki Study Group. *Acta Cytol* 2014; 58: 153-161.
- 5) 則松良明. 標本の種類による判定法. 平井康夫, 矢納研二, 則松良明監修, 記述式内膜細胞診様式に基づく子宮内膜細胞診アトラス. 東京: 医学書院, 2015: 8-23.
- 6) 前田宜延. 漿液性腺癌. 平井康夫, 矢納研二, 則松良明監修, 記述式内膜細胞診様式に基づく子宮内膜細胞診アトラス. 東京: 医学書院, 2015: 130-133.
- 7) 山口知彦. 明細胞腺癌. 平井康夫, 矢納研二, 則松良明監修, 記述式内膜細胞診様式に基づく子宮内膜細胞診アトラス. 東京: 医学書院, 2015: 138-142.
- 8) Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterizaion of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497: 57-73.
- 9) Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014; 15: e268-278.
- 10) McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol* 2018; 244: 538-549.
- 11) Norimatsu Y, Yanoh K, Maeda Y, et al. Insulin-like growth factor-II mRNA-binding protein 3 immunocytochemical expression in direct endometrial brushing: Possible diagnosis help in endometrial cytology. *Cytopathology* 2019; 30: 215-222.
- 12) Kurman RJ, Carangiu ML, Herrington CS, et al. (eds.) WHO Classification of Tumor of Female Reproductive Organs, 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC Press; 2014.
- 13) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会編. 子宮体癌取扱い規約 (第4版). 東京: 金原出版, 2017.
- 14) Mutter GL. Diagnosis of premalignant endometrial disease. *J Clin Pathol* 2002; 55: 326-331.
- 15) Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, et al. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1012-1019.
- 16) Monte NM, Webster KA, Neuberger D, et al. Joint loss of PAX2 and PTEN expression in endometrial precancers and cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 6225-6232.
- 17) Zheng W, Xiang L, Fadare O, et al. A proposed model for endometrial serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: e1-e14.
- 18) Yasuda M, Katoh T, Hori S, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma in association with polyp: Review of eight cases. *Diagn Pathol* 2013; 8: 25.

原著

## ThinPrep 法の子宮内膜細胞診への応用

(株) エスアールエル 福岡ラボラトリー<sup>1)</sup> 製鉄八幡記念病院<sup>2)</sup>

池本 理恵<sup>1)</sup> 平原 尊史<sup>1)</sup> 久岡 陽子<sup>1)</sup> 松田まどか<sup>1)</sup> 堤 里奈<sup>1)</sup>  
西 国広<sup>1)</sup> 伊藤 裕司<sup>1)</sup> 中島 豊<sup>1)</sup> 下釜 達朗<sup>2)</sup> 金城 満<sup>2)</sup>

### 【内容抄録】

**目的** 子宮内膜細胞診は内膜組織診に比べて患者への負担が少ないことが利点であるが、診断の精度が問題となる。特にホルモン不均衡による子宮内膜腺間質破綻 (endometrial glandular and stromal breakdown, EGBD) と癌との鑑別は重要である。今回、我々は子宮内膜細胞診の標本を ThinPrep 法で作製し、その適用の是非について検討を行った。

**方法** 子宮内膜検体について従来法と ThinPrep 法で標本作製を行い、標本上に出現した集塊の数や単位面積当たりの集塊出現数を検討した。ThinPrep 法については、溶血処理の有無や、3種類のフィルターの有用性を検討した。また、細胞診診断と病理組織診断との対比を行い、ThinPrep 標本を用いた細胞診診断の妥当性について検討した。細胞診にて正常内膜、EGBD、類内膜癌 (G1) と判断された症例に対して OSG (Osaki Sutdy Group) 式内膜細胞判定様式の評価法を応用し、その適用可能性について検討した。

**成績** ThinPrep 法で溶血処理をすることにより多くの細胞を標本上に集めることができた。また、FISH 対応尿用フィルターを使用することで大型細胞集塊の捕捉率も向上し、集塊構築の観察も容易であった。さらに、内膜細胞集塊の特徴や間質細胞凝集塊の有無などを観察することができ、EGBD と類内膜癌 (G1) の鑑別診断の精度が向上した。OSG 式内膜細胞判定法の3つのステップの評価法を応用することにより、正常内膜、EGBD、癌の特徴を捉えることができた。

**結論** ThinPrep 法は子宮内膜細胞診への応用が可能であった。EGBD と類内膜癌 (G1) の鑑別にも有用であった。また、OSG 式内膜細胞判定様式の評価法が ThinPrep 標本に対しても適用可能であることが示された。

**Key words** : endometrial cytology, liquid based cytology, ThinPrep preparations, cluster, endometrial cancer

### はじめに

当検査センターには、多くの医院や病院から「診療ベース」での子宮内膜細胞診標本が提出される。内膜組織診に比べて患者への負担が少ないことが、細胞診が選択される最大の理由と考えられるが、その際に問題になるのが診断の精度である。子宮内膜細胞診では細胞の異型度

に加え、異常重積や腺の拡張・分岐などの組織学的構築が判定の大きな要素になるという特徴がある。この点が他臓器の細胞診と異なるところであり、高度な診断技術が必要になる場合も少なくない。特にホルモン不均衡による子宮内膜腺間質破綻 (endometrial glandular and stromal breakdown, EGBD) では癌を思わせるような構築異常が見られることがあるため、その鑑別は重要である。また子宮内膜細胞診の細胞像には年齢やホルモン療法など、細胞像に強く影響を与える要因があるため細胞診の診断に限界もある。今回、我々は子宮内膜細胞診の標本を ThinPrep 法で作製し、その適用の是非について検討を行った<sup>1)</sup>。また、OSG (Osaki Study Group) 式内膜細胞判定様式の評価法を ThinPrep 標本に対して応用し、その適用可能性について検討した<sup>2)</sup>。OSG 式内膜細胞判定法は、近年提唱された優れた内膜細胞診の判定法であるが、ThinPrep 法で作製された標本に対しては適用の妥当性に関する検討が未だなされていない<sup>3)</sup>。

Endometrial cytology; Experience of ThinPrep preparations

Rie IKEMOTO (CT, IAC)<sup>1)</sup>  
Takafumi HIRABARU (CT, JSC)<sup>1)</sup>  
Yoko HISAOKA (CT, JSC)<sup>1)</sup>  
Madoka MATSUDA (CT, IAC)<sup>1)</sup>  
Rina TSUTSUMI (CT, JSC)<sup>1)</sup>  
Kunihiro NISHI (CT, CFLAC)<sup>1)</sup>  
Yuji ITO (MD)<sup>1)</sup>  
Yutaka NAKASHIMA (MD)<sup>1)</sup>  
Tatsuro SHIMOKAMA (MD)<sup>2)</sup>  
Mitsuru KINJO (MD)<sup>2)</sup>

1) SRL, Inc. Fukuoka Laboratory

2) Steel Memorial Yawata Hospital

**目的**

子宮内膜細胞診の検体に対して ThinPrep 法（フィルター法）で標本作製を行った<sup>1)</sup>。その際、3つの課題に対して検討を行った。

- ①子宮内膜細胞診の検体に多く含まれる血液成分に対して溶血処理が必要か<sup>4)</sup>。
- ②ThinPrep 法で使用される3種類のフィルター（婦人科用フィルター、非婦人科用フィルター、FISH 対応尿用フィルター）のどのフィルターを使用するのが有用なのか。
- ③ThinPrep 法で作製した標本で子宮内膜細胞診の診断が可能か、また OSG 式内膜細胞判定様式の評価法が ThinPrep 標本に対しても適用可能かどうか。

**方法**

（ThinPrep の原理：図1）

- ・メタノールベースの固定液。
- ・フィルターシリンジの回転、攪拌により細胞分布を均一に分散。
- ・攪拌された細胞が、陰圧でフィルターに吸引され、その後、スライドガラスに陽圧で転写される。
- ・陽圧により細胞は引き伸ばされ平面的になる。

（溶血処理方法）

HOLOGIC 社より推奨されている処理方法

1. 検体の採取されたバイアル内プレザーブサイト液全量を遠心分離する。
2. 得られた沈渣物にサイトライト酢酸混合液を加え混和する。
3. 再度遠心分離し得られた沈渣物を未使用のプレザーブサイト液20mlの入ったバイアル内に戻し標本作製を行う。

※プレザーブサイト液

細胞保存液（メタノール系緩衝液）

※サイトライト液

赤血球の溶解、蛋白質の沈殿防止、粘液の分解、一般

的な細胞診検体の形態の保存に使用するメタノール系緩衝液

※サイトライト酢酸混合液

サイトライト液と氷酢酸を9：1の割合で混合、調整したもの。

**検討①**

・溶血処理の有無による集塊の出現数に関して検討を行った<sup>4)</sup>。

**対象：**従来法（直接塗抹）で作製した標本5件と、ThinPrep 法で作製した標本15件を対象とした。ThinPrep 法の15件に関しては、同じ検体を溶血未処理標本と溶血処理標本に分けた。そのため、それぞれ15件の標本が作製された。

**方法：**標本上に出現した細胞の集塊を大型（構成細胞数20個以上）、中型（構成細胞数10～19個）、小型（構成細胞数10個未満）とし、1枚の標本上に出現した集塊の数の平均の比較を行った。また、単位面積当たりの集塊出現数を計測してその平均値の比較を行った。

**結果：**図2に示すように従来法（直接塗抹）では大型細胞集塊の数は平均152個で、単位面積当たりの細胞集塊数は0.03個/mm<sup>2</sup>であった。中型細胞集塊は平均172個と0.03個/mm<sup>2</sup>、小型細胞集塊は平均40個と0.01個/mm<sup>2</sup>であった。ThinPrep 法（溶血未処理）では大型細胞集塊数は平均120個で0.03個/mm<sup>2</sup>、中型細胞集塊数は平均104個と0.03個/mm<sup>2</sup>、小型細胞集塊数は平均88個と0.03個/mm<sup>2</sup>であった。ThinPrep 法（溶血処理）では大型細胞集塊数は平均720個で0.20個/mm<sup>2</sup>、中型細胞集塊数は平均404個で0.11個/mm<sup>2</sup>、小型細胞集塊数は128個で0.04個/mm<sup>2</sup>であった。

**結論：**ThinPrep 法で溶血処理を行うことにより単位面積当たり多くの細胞集塊を塗抹することが出来た。特に大型の細胞集塊（構成細胞数20個以上）を塗抹することが可能であった。このように ThinPrep の子宮内膜検体においては、溶血処理は有効であった。

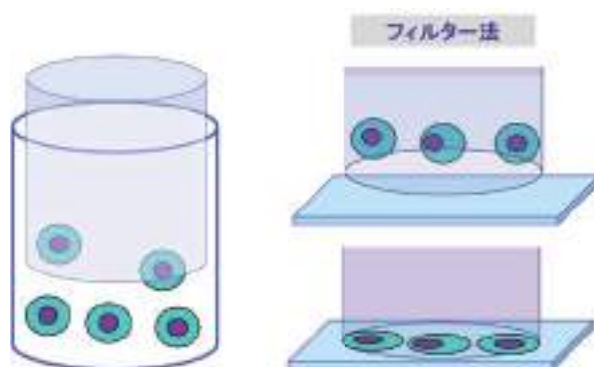


図1 ThinPrep 法の塗抹原理

フィルターシリンジの回転、攪拌により均一に分散された細胞が、陰圧でフィルターに吸引され、その後、スライドガラスに陽圧で転写される。細胞は陽圧により引き伸ばされて平面的になる。

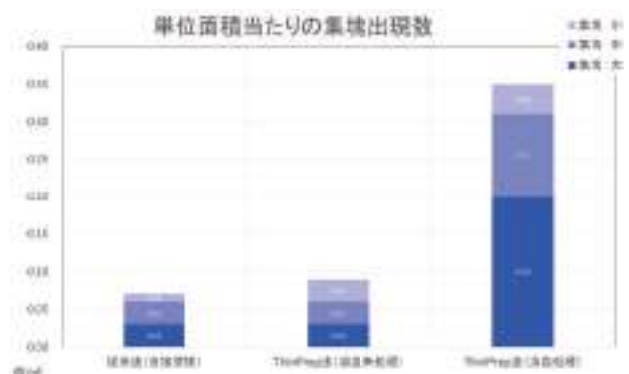


図2 溶血処理における出現細胞数の比較

溶血処理を行うことにより単位面積当たり多くの細胞集塊を塗抹することが出来た。

検討②

従来法と、3種類のフィルター（婦人科用フィルター、非婦人科用フィルター、FISH 対応尿用フィルター）を用いて ThinPrep 法で作製した標本において、1枚の標本上に出現した集塊の数と単位面積あたりの集塊出現数の比較を行った。

**対象：**従来法（直接塗抹）、婦人科用フィルター、非婦人科用フィルター、FISH 対応尿用フィルター各5検体。

**方法：**同じ検体を従来法（直接塗抹）と残検体を3つのバイアルに分け、ThinPrep 法は溶血処理を行いその後婦人科用フィルター、非婦人科用フィルター、FISH 対応尿用フィルターで塗抹を行った。塗抹面積は婦人科用フィルター、非婦人科用フィルターは直径20mmで塗抹面積314.2mm<sup>2</sup>、FISH 対応フィルターは直径10mm 塗抹面積78.5mm<sup>2</sup>であり、それぞれの面積で割り、1mm<sup>2</sup>あたりの個数を算出した。

**結果：**図3に示すように従来法（直接塗抹）では大型細胞集塊は平均152個で0.03個/mm<sup>2</sup>、中型細胞集塊は平均172個で0.03個/mm<sup>2</sup>、小型細胞集塊は平均40個で0.01個/mm<sup>2</sup>であった。婦人科用フィルターを用いた ThinPrep 法では大型細胞集塊は平均252個で0.16個/mm<sup>2</sup>、中型細胞集塊は平均176個で0.11個/mm<sup>2</sup>、小型細胞集塊は平均56個で0.04個/mm<sup>2</sup>であった。非婦人科用フィルターを用いた ThinPrep 法では大型細胞集塊は平均280個で0.18個/mm<sup>2</sup>、中型細胞集塊は平均156個で0.10個/mm<sup>2</sup>、小型細胞集塊は平均48個で0.03個/mm<sup>2</sup>であった。FISH 対応尿用フィルターを用いた ThinPrep 法では大型細胞集塊は平均188個で0.48個/mm<sup>2</sup>、中型細胞集塊は平均72個で0.18個/mm<sup>2</sup>、小型細胞集塊は平均24個で0.06個/mm<sup>2</sup>であった。

**結論：**FISH 対応尿用フィルターは婦人科用フィルターや非婦人科用フィルターに比して塗抹面積が1/4であり、狭い。その結果、FISH 対応尿用フィルターにおいて他の2

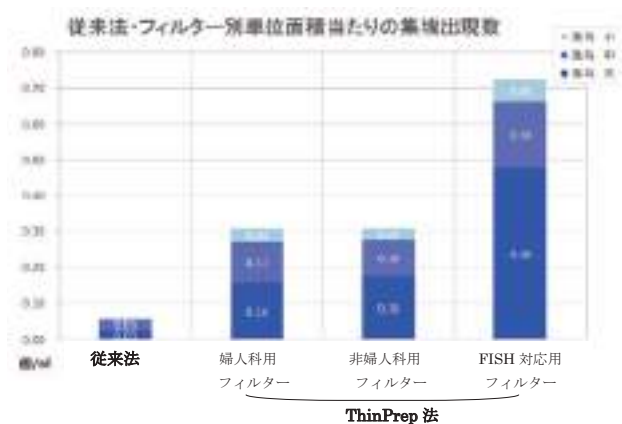


図3 従来法・フィルター別のThinPrep法の単位面積当たりの集塊細胞数の比較

FISH 対応尿用フィルターが他の2種類のフィルターより細胞集塊を多く標本作製に塗抹した。特に大型集塊は、婦人科、非婦人科フィルターの3倍以上細胞を捕捉することが出来た。

表1 EGBDと類内膜癌(G1)のポイントとなる細胞像の比較

ポイントとなる細胞像	
EGBD	類内膜癌 G1
断片化集塊 内膜間質細胞の付着 フィブリン塊	乳頭状集塊 不規則な乳頭状・篩状構造 血管間質成分・乳頭状増殖
間質細胞凝集塊	間質細胞凝集塊なし
好酸性化生細胞	好酸性化生細胞 時には出現 核内が明るい

種類のフィルターより単位面積当たりにおいて多くの細胞集塊を塗抹することができた。特に大型集塊に関しては、婦人科フィルターや非婦人科フィルターの3倍以上の細胞集塊を捕捉することが出来た。

検討③

溶血処理を行い、FISH 対応尿用フィルターにて作製した ThinPrep 標本で子宮内膜細胞診の診断が可能かという点について、細胞学的な面から検討を行った。また、OSG 式内膜細胞判定様式で行われている評価法が ThinPrep 法で作製された標本についても適用可能かという点についても検討を行った<sup>2)</sup>。

**方法：**2017年1月から12月までに ThinPrep 法を用いて子宮内膜細胞診が行われた症例は5,618件であった。この中で細胞診診断後に組織診が施行された202症例について細胞診診断と組織診断の対比を行い、細胞診の妥当性に関する検討を行った。我々は子宮内膜細胞診の判定に陰性、疑陽性、陽性の3分類で評価を行っており、今回の検討では疑陽性症例は陽性に含めた<sup>5)</sup>。次に、その202例の中から正常内膜、EGBD、類内膜癌(G1)の組織型を推定できる症例を選択した。EGBDならびに類内膜癌(G1)と診断した際に我々が評価の基準とした細胞学的所見を表1に示している。EGBDでは細胞質の乏しい間質細胞の凝集塊や好酸性化生細胞が出現する点、一方の類内膜癌(G1)では内膜細胞の不規則な乳頭状集塊や篩状集塊が出現する点や、間質細胞の凝集塊が見られない点が重要なポイントと考えられた<sup>6) 7) 8)</sup>。また、核のクロマチンが明るい(ユークロマチン)ことも類内膜

表2 組織診と細胞診の結果の比較

		組織診		合計
		陰性	陽性	
細胞診	陰性	183	0	183
	陽性	9	10	19
合計		192	10	202

2017年1月～2017年12月に行われた ThinPrep 法子宮内膜細胞診依頼総数5,618件において細胞診診断後、組織診が施行された症例202件。

感度：100% 特異度：95.1% 疑陰性率：0% 疑陽性率：4.7% 診断一致率：95.5%

表3 OSG 式内膜細胞判定法（文献2より引用）

・正常子宮内膜

・第1ステップ 管状腺管集塊またはシート状集塊を認め、核重積が3層未満の場合

・第2ステップ

- ①隣り合う核が接す核密集かつ／または長い血管
- ②蜂巣状細胞質かつ／または長い血管
- ③核は均一で円形で、細胞質は乏しい、細い短い血管

・第3ステップにおいて、第2ステップで①の場合は増殖期内膜を推定し、②の場合は分泌期内膜を推定し、③の場合は萎縮内膜を推定する。

・子宮内膜腺間質破綻

・第1ステップ 不整形突出集塊、核重積が3層以上

・第2ステップ

- ①細胞質が乏しい場合、内膜間質細胞凝集塊
- ②化生性不整形突出集塊
- ③ライトグリーン体

・第3ステップにおいて、第2ステップの①～③を種々の割合で認める場合、EGBDを推定する。

・癌（異型増殖症も含む）

・第1ステップ 不整形突出集塊、核重積が3層以上

・第2ステップ

- ①核クロマチン
- ②細胞集塊内部に多数の腺腔（back to back 構造、篩状構造）
- ③血性背景、壊死、扁平上皮化生

・第3ステップにおいて、第2ステップの①～③を種々の割合で認める場合、「癌（異型増殖症も含む）」を推定する。

癌（G1）を推定する重要な特徴的所見と考えられた（表1）。これらの選択した症例に対して OSG 式内膜細胞判定法を用いて検討を行った。OSG 式内膜細胞判定法は3つのステップを経て組織型の推定に至るものである（表3）。本研究ではその方法に準拠し、第1ステップでは細胞集塊の形状と核重積の状態を観察し、第2ステップでは個々の細胞の形態や間質細胞の出現状況、背景の状況を観察した<sup>9) 10)</sup>。そして第3ステップでは、それらの所見を総合的に判定して組織型を推定した（写真1～5）。  
結果：表2は細胞診診断と組織診断の相関を示す。組織

診で陰性、細胞診で陰性は183件。組織診で陽性、細胞診で陰性は0件（感度：100%）。組織診で陽性、細胞診で陽性は10件。組織診で陰性、細胞診で陽性は9件（特異度：95.1%）。疑陰性率は0%、疑陽性率は4.7%。組織診との一致率：95.5%であった。この結果は ThinPrep 標本を用いた細胞診の診断結果が妥当であったことを示している。ThinPrep 法では陽圧をかけて細胞が転写されるために細胞集塊が平面的になり、組織標本に類似した所見を観察することができたことが大きな理由の一つと考えられる。

次に OSG 式内膜細胞判定法を用いた検討を行ったが、第1ステップで重要な点は細胞集塊の形状と核重積であ

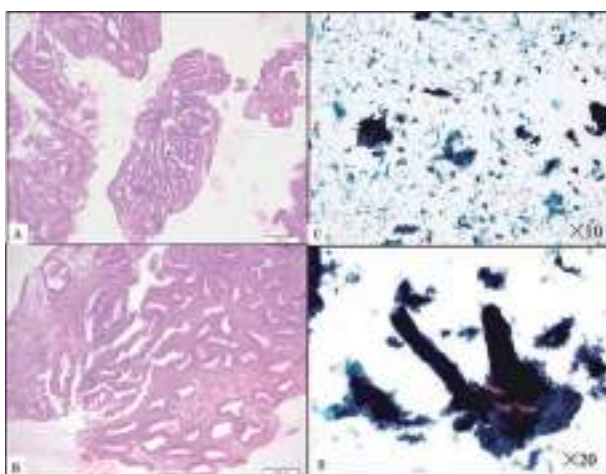


写真1 正常内膜細胞の第1ステップの細胞像

A：正常内膜の組織像（HE染色：×4倍）

B：正常内膜の組織像（HE染色：×10倍）

C：正常内膜細胞（パパニコロウ染色：×10倍）

D：正常内膜細胞（パパニコロウ染色：×20倍）

管状腺管集塊またはシート状集塊を認め、核重積が3層未満であった。

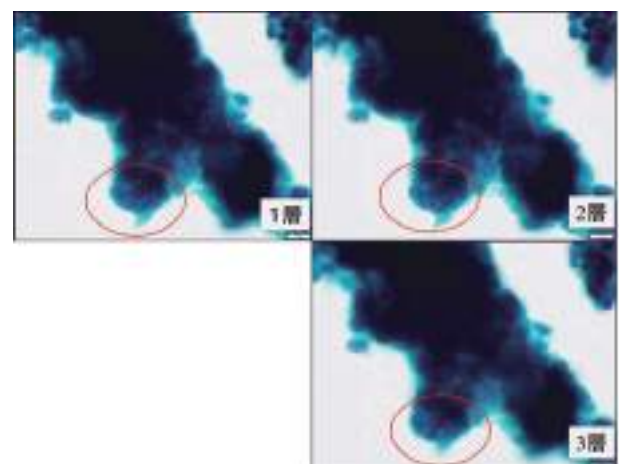


写真2 EGBDの細胞集塊の重積

第1ステップの観察で、EGBDの核重積は3層以上である。

（パパニコロウ染色：×40倍）

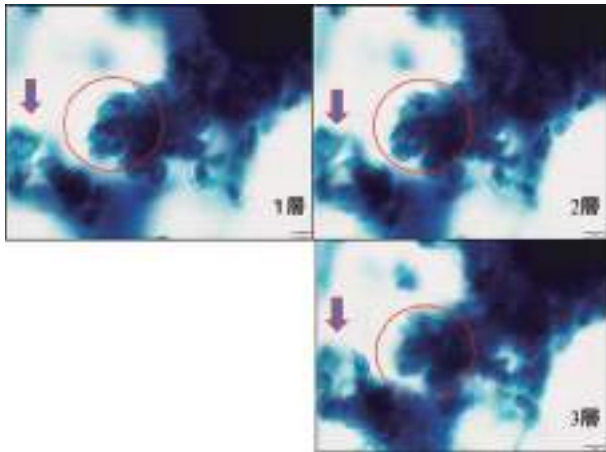


写真3 類内膜癌 (G1) の細胞集塊の重積  
第1ステップの観察で、G1でも核重積は3層以上である。核重積のみでは、EGBDとG1との鑑別は困難である。(パパニコロウ染色：×40倍)

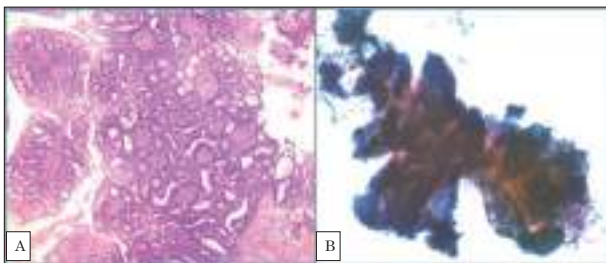


写真4 類内膜癌 (G1) の組織像と細胞像  
A：G1異型細胞が多数の腺腔を形成しながら増殖している。(HE染色：×10倍)  
B：G1やや重積を伴う中に組織像同様に異型細胞が管腔構造を呈して増殖している。(パパニコロウ染色：×10倍)

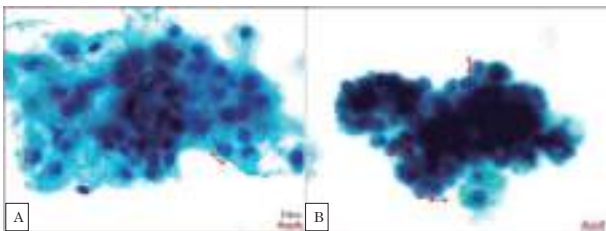


写真5 間質細胞の比較  
A：正常子宮内膜に出現した間質細胞 (パパニコロウ染色：×40倍) レース状の広い細胞質に、円形～腎形の核を有する間質細胞が見られる。  
B：EGBDに出現した間質細胞凝集塊 (パパニコロウ染色：×40倍) 濃染した核、細胞質の乏しい内膜間質細胞が凝集し緻密な集塊を形成している。

る。核重積とは、少なくとも2層以上の核の重なりを細胞集塊中に認めることである。最初に観察した核 (第1番目の核) について、顕微鏡の焦点を変えるとそれが完全に消え、もう1つの核 (2番目の核) が現れる場合、核重積は2層である。さらに顕微鏡の焦点を変えると第2

番目の核が完全に消え、別の核 (第3番目の核) が観察される場合、核重積は3層である (写真2, 3)。今回我々が正常子宮内膜細胞と判断した症例は、集塊が管状で核重積は3層未満であり、OSG式内膜細胞判定法でも正常子宮内膜が推定された。一方、EGBDならびに類内膜癌 (G1) と診断した症例では、いずれも核重積が3層以上あり、核重積のみでは両者の区別は困難であった。そのため第2ステップでの観察を行った。今回我々がEGBDと判断した症例には、①細胞質が乏しく内膜間質細胞凝集塊を推定する集塊②化生性不整形突出集塊を推定する細胞集塊が認められ、OSG式内膜細胞判定法の第3ステップでも適切にEGBDの推定を行うことができた。一方、我々が類内膜癌 (G1) と判断した症例では①核クロマチン増量、核の大小不同、目立つ核小体、核の集塊最外層核の突出、核の重積性②細胞集塊内部に多数の腺腔 (backtoback構造、篩状構造) が認められ、OSG式内膜細胞判定法の第3ステップでも適切に癌の推定を行うことができた。

**結論：**ThinPrep標本による細胞診診断は病理診断との一致率が高く、適切に診断を行うことが可能であった。また、OSG式内膜細胞判定様式における3ステップの評価法はThinPrep標本についても適用可能と考えられた。特に、EGBDと類内膜癌 (G1) に関しては、我々の評価法においても、OSG式内膜細胞判定法でも適切に鑑別することができた。

### 結語

ThinPrep法の子宮内膜細胞診への応用について今回検討を行い、以下の結論を得た。

- ① ThinPrep法で溶血処理を行いFISH対応尿用フィルターの使用は、適切な子宮内膜細胞診の標本作製を可能とする。
- ② ThinPrep標本を用いた細胞診診断では病理診断との一致率が高く、適切に診断を行うことができる。
- ③ EGBDでは間質細胞凝集塊や好酸性化生細胞の出現、類内膜癌 (G1) では内膜細胞の乳頭状集塊や篩状集塊の出現、淡明な核クロマチンの所見に注目する必要がある。
- ④ OSG式内膜細胞判定様式における3ステップの評価法はThinPrep標本についても適用可能である。
- ⑤ 第1ステップで核の重積が3層未満であれば、正常内膜細胞と認識することが出来る。
- ⑥ 第2ステップで、間質細胞凝集塊、化生細胞、内膜細胞の異型、異常な腺腔構造を認識することにより第3ステップで適切にEGBDや癌の推定に至ることができる。

### Summary

We routinely use ThinPrep specimens with FISH urine



filter and hemolysis pretreatment for endometrial cytology. To make sure that our approach is better than the other methods, we comparatively analyzed three methods and three kinds of filters. (conventional, ThinPrep without hemolysis pretreatment and ThinPrep with hemolysis, and filters for gynecology, for non-gynecology and filters for urinary FISH). Among three methods, cell clusters in ThinPrep with hemolysis pretreatment are the most in number than the other two methods ( $0.07/\text{mm}^2$  vs  $0.09/\text{mm}^2$  vs  $0.35/\text{mm}^2$ ).

Further study of filter kind elucidate that Urinary FISH filter captures more cell clusters than the others ( $0.31/\text{mm}^2$  vs  $0.31/\text{mm}^2$  vs  $0.62/\text{mm}^2$ ). Thereafter we reviewed our one year results of endometrial cytology.

Following stepwise OSG endometrial cytology methods, we reviewed 202 cases which were both cytological and pathological results were available. We obtained the excellent results of 100 % sensitivity and 95.1 % specificity. Cytological results were in accord with histology in 95.5 %. The results were partly due to the facts that we could easily observe the shape of clusters and the number of cell stratifications and further cellular and nuclear irregularities. In conclusion, our method (ThinPrep with hemolysis pretreatment coupled with urinary FISH filter) is better than the conventional and mostly equivalent to other liquid based specimens.

#### 参考文献

- 1) Firat, P., Mocan, G., Kapucuoglu, N. et al. Liquid-based endometrial cytology: endometrial sample collection by using Tao brush. *Diagn Cytopathol* 2002; 27: 393-394.
- 2) 平井康夫, 矢納研二, 則松良明. 記述式内膜細胞診報告様式に基づく. 子宮内膜細胞診アトラス. 東京: 医学書院; 2015: 12-22.
- 3) 松並平晋, 小林孝子, 則松良明・他. 液状化検体細胞診の原理・検体処理・標本作製法ならびにその応用 (ThinPrep). 液状化検体細胞診断マニュアル 東京: 篠原出版; 2016: 12-15.
- 4) 則松良明, 香川昭博, 大崎博之・他. ThinPrep 法での CytoLyt 液による溶血処理法の検討. *医学検査* 2013; 62: 597-602.
- 5) Hendrickson, MR., Kempson, RL. Endometrial epithelial metaplasias: proliferation frequently misdiagnosed as adenocarcinoma. Report of 89 cases and proposed classification. *Am J Surg Pathol.* 1980; 4: 525-542.
- 6) 佐藤倫也, 上坊敏子, 今井愛・他. 子宮内膜増殖症の細胞所見とその臨床的背景. *日本臨床細胞学会雑誌* 1998; 37: 637-642.
- 7) 清水恵子, 則松良明, 小椋聖子・他. 内膜増殖症を疑い細胞診疑陽性としたホルモン不均衡内膜症例の検討. *日本臨床細胞学会雑誌* 2004; 43: 266-271.
- 8) Shimizu, K., Norimatsu, Y., Kobayashi, T., et al. Endometrial glandular and stromal breakdown, part 1: cytomorphological appearance. *Diagn Cytopathol* 2006; 34: 609-613.
- 9) Zaman, S. S., Mazur, M. T. Endometrial papillary syncytial change.; a nonspecific alteration associated with active breakdown. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 741-745.
- 10) Sherman ME, Mazur MT, Kurman RJ: Benign disease of the endometrium; in Kurman RJ (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, ed 5. New York, Springer. 2002: 431-439.

原著

肺癌診断における気管支鏡の進歩と最適治療選択のための検体処理

宮崎県立宮崎病院 内科<sup>1)</sup> 宮崎県立宮崎病院 外科<sup>2)</sup> 宮崎県立宮崎病院 放射線科<sup>3)</sup>
宮崎県立宮崎病院 臨床検査科<sup>4)</sup> 宮崎県立宮崎病院 内視鏡センター<sup>5)</sup> 宮崎県立宮崎病院 病理診断科<sup>6)</sup>
姫路 大輔<sup>1)</sup> 田中 弦一<sup>1)</sup> 福山 税<sup>1)</sup> 椎葉 律哉<sup>1)</sup> 別府樹一郎<sup>2)</sup>
山口健一郎<sup>3)</sup> 長友 明彦<sup>4)</sup> 手束美智代<sup>5)</sup> 盛口 清香<sup>6)</sup> 丸塚 浩助<sup>6)</sup>

【内容抄録】

肺癌，特に切除不能進行非小細胞肺癌に対する化学療法は，遺伝子変異肺癌に対する治療の発見に引き続く分子標的治療の発展，免疫チェックポイント療法の臨床応用など，近年めざましい発展を遂げている．その結果として，肺癌治療は非常に精密に，複雑になった．

いっぽう，本邦で肺癌の診断に最も多く用いられている気管支鏡も，近年大きな発展を遂げ，従来の気管支鏡に対するイメージ（苦しい，結果が出ない）とは全く異なったものに進化している．

進化する肺癌治療を支える大きな力の一つが気管支鏡検査であり，その検査を患者さんに結びつける，もう一つの大きな力が病理診断である．ここでは，気管支鏡の進歩の歴史と最新の検査方法，そして適切な検体処理に基づく正確な分子診断のための臨床医と病理部門の連携について概説する．

Key words : lung cancer, molecular testing, endobronchial ultrasonography (EBUS), virtual bronchoscopic navigation (VBN), next generation sequencer (NGS)

はじめに

肺癌，特にIV期非小細胞肺癌で用いられる薬物療法としては長らく細胞障害性抗癌剤がその主役であった．いっぽうドライバー遺伝子を標的とする分子標的薬の開発，また抗PD-1抗体をはじめとする免疫チェックポイント療

法の導入により，肺癌治療は複雑化している（図1-4）．

その結果，適切な治療を選択するためには多くのドライバー遺伝子検査，またPD-L1染色検査などを適切におこなう必要性が生じている．

この進化する肺癌治療を支える大きな力の一つが気管支鏡検査であり，その検査を患者さんに結びつける，もう一つの大きな力が病理診断である．

ここでは，気管支鏡の進歩の歴史と最新の検査方法，

Progress of bronchoscopy for the diagnosis of lung cancer and the acquisition and preparation of specimens obtained by bronchoscopy for the molecular testing

Daisuke HIMEJI (MD, PhD)<sup>1)</sup>
Gen-ichi TANAKA (MD, PhD)<sup>1)</sup>
Chikara FUKUYAMA (MD)<sup>1)</sup>
Ritsuya SHIIBA (MD)<sup>1)</sup>
Kiichiro BEPPU (MD, PhD)<sup>2)</sup>
Kenichiro YAMAGUCHI (MD, PhD)<sup>3)</sup>
Akihiko NAGATOMO (CT)<sup>4)</sup>
Michiyo TEZUKA<sup>5)</sup>
Sayaka MORIGUCHI (MD, PhD)<sup>6)</sup>
Kousuke MARUTSUKA (MD, PhD)<sup>6)</sup>

- 1) Department of Internal Medicine, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital
2) Department of Surgery, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital
3) Department of Radiology, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital
4) Department of Clinical Laboratory, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital
5) Endoscopy Center, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital
6) Department of Anatomic Pathology, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital

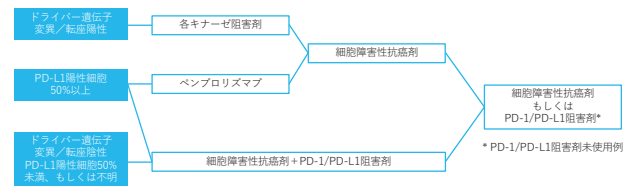


図1 IV期非小細胞肺癌：サブグループ別の治療方針
肺癌診療ガイドライン2019年より改変引用

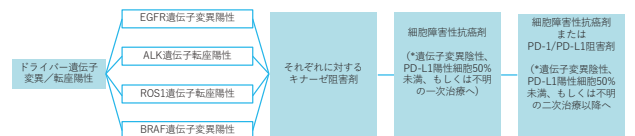


図2 IV期非小細胞肺癌：ドライバー遺伝子変異／転座陽性の治療方針
肺癌診療ガイドライン2019年より改変引用



図3 IV期非小細胞肺癌：ドライバー遺伝子変異/転座陰性 PD-L1陽性細胞50%以上の治療方針

肺癌診療ガイドライン2019年より改変引用

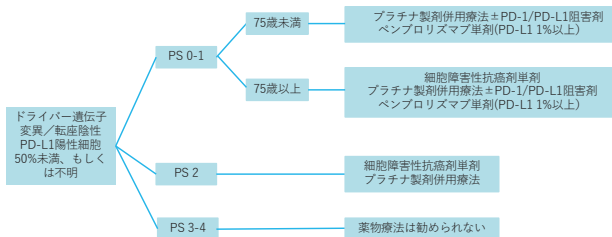


図4 IV期非小細胞肺癌：ドライバー遺伝子変異/転座陰性、PD-L1陽性細胞50%未満、もしくは不明の一次治療方針

肺癌診療ガイドライン2019年より改変引用

そして適切な検体処理に基づく正確な分子診断のための臨床医と病理部門の連携について概説する。

気管支鏡の進歩の歴史

従来の透視を用いた気管支鏡検査による末梢型肺癌の診断率は2cm以上の腫瘍で63%、2cm未満の腫瘍では34%の成績であり、満足できるものではなかった<sup>1)</sup>。

診断率向上のためには、いくつかの改善すべきポイントがある。挿入性の改善、病変までの気管支スコープの正確な誘導、標的の確認、正確なサンプリングである(表1)。それらの改善のため、これまでスコープの細径化、気管支腔内超音波断層法(Endobronchial Ultrasonography: EBUS)の開発、ガイドシース(guide-sheath: GS)の併用、およびCT画像などを用いた仮想気管支鏡ナビゲーション(Virtual bronchoscopic navigation (VBN))の開発などがおこなわれてきた。

また、肺癌の診断、治療において、縦隔リンパ節転移の有無は、特に手術の適応を決定する上できわめて重要である。従来は、縦隔鏡を用いて縦隔リンパ節転移の有無を判定していたが、EBUS-TBNA(EBUS-transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA)法の開発により、非侵襲的に縦隔や肺門リンパ節、あるいは気管気管支周囲の腫瘍に対してアクセスが可能となった(図5)。EBUS-TBNA

表1 診断率向上のために

Point	Purpose	Solutions
挿入性	スコープをより末梢へ	(極)細径
スコープの誘導	病変までの誘導	ナビゲーション
標的の確認	標的の確認	EBUS
サンプリング	信頼性の高い生検のため	ガイドシース(GS)

は、コンベックス走査式プローブを先端に備えたコンベックス走査式超音波気管支鏡(Convex probe EBUS: CP-EBUS)を用いて、気管支壁の向こう側を超音波でリアルタイムに観察しながら吸引針生検をおこなう手技である。

これら技術、機器の進歩により、現在の気管支鏡診断方法が確立した。

肺末梢病変に対する最新の気管支鏡診断(EBUS-GS+VBN法)

EBUS-GS法は、ガイドシースをかぶせたプローブを病変に誘導し、EBUSで病変を描出し位置を確認する方法で、病変に留置したガイドシースを通して生検鉗子、擦過ブラシを繰り返し挿入し検体を採取するため(図6)、信頼性の高い生検が可能となる。

Virtual bronchoscopic navigation (VBN)は、末梢病変までの仮想気管支鏡画像を作成し、その誘導下に気管支鏡を病変まで誘導する方法である(図7)<sup>2)</sup>。現在本邦では専用機器としてはDirectPath®(OLYMPUS)やLung Point®(Broncus)が、またVINCENT®(FUJIFILM)、

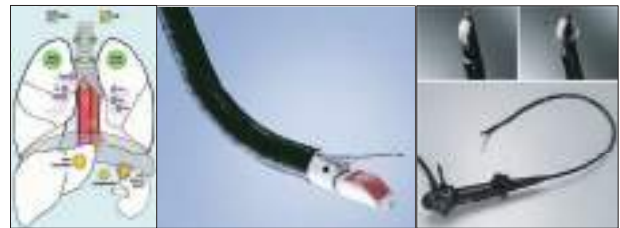


図5 EBUS-TBNA

Peter Vilmann, et al. Endosc Int Open. 2015 August; 3(4): E300-E301  
オリンパス社、富士フイルムメディカル社HPより引用改変

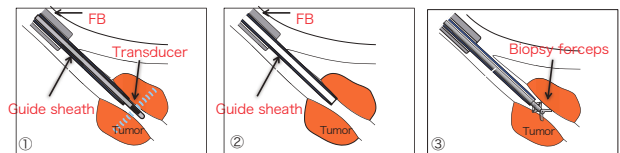


図6 EBUS-GS法



図7 Virtual bronchoscopic navigation (VBN)

CT画像をもとに作成された末梢病変までの仮想気管支鏡画像を示す。実際にはこの仮想画像をガイドとして、気管支鏡を病変まで誘導する。

ZIOSTATION® (ZIOSOFT) などの CT ワークステーションも使用可能である。ランダム試験で、VBN が診断率を向上させ総検査時間を短縮させること<sup>3)</sup> (3 cm 以下の病変に対する EBUS-GS 法で、VBN の追加により診断率が67% から80.4%に向上)、またメタ解析でも VBN の有用性が示されている<sup>4)</sup>。

これらを組み合わせた EBUS-GS+VBN 法は、まとめると、あらかじめ撮影した CT 画像を用いて末梢病変までの気管支ルートの仮想気管支鏡画像を作成して気管支鏡を病変まで誘導、そして、EBUS で病変を描出し留置した GS を介して生検をおこなう方法である。

現在肺癌診療ガイドラインにおける確定診断のパートで、気管支鏡診断に関する推奨が述べられている<sup>5)</sup>。ここでは、ラディアル EBUS と仮想気管支鏡ナビゲーションの使用 (EBUS-(GS)+VBN 法) が推奨されており (図 8)、現在の標準的気管支鏡生検方法と考えられる。

**適切な検体処理に基づく正確な分子診断のための臨床医と病理部門の連携**

肺癌の各種遺伝子変異を解析する場合、これまではそれぞれの遺伝子変異を、それぞれのコンパニオン診断薬で一つずつ解析する方法が用いられてきた (図 9)。

いっぽう、ドライバー遺伝子を標的とする分子標的治療薬の発展により、*BRAF* V600E 変異など希少頻度のド

**QQ8. 肺癌を疑う肺末梢病変に、経気管支生検は勧められるか?**  
 推奨  
 経気管支生検を行うよう推奨する。  
 (推奨の強さ:1、エビデンスの強さ:C)

**QQ9. 肺末梢病変の経気管支生検に、ラディアル型EBUSは勧められるか?**  
 推奨  
 ラディアル型EBUSを行うよう推奨する。  
 (推奨の強さ:1、エビデンスの強さ:C)

**QQ10. 肺末梢小型病変の経気管支生検に、仮想気管支鏡ナビゲーションは勧められるか?**  
 推奨  
 仮想気管支鏡ナビゲーションを行うよう推奨する。  
 (推奨の強さ:2、エビデンスの強さ:B)

図 8 肺癌診療ガイドラインにおける確定診断、気管支鏡診断に関する推奨を示す。

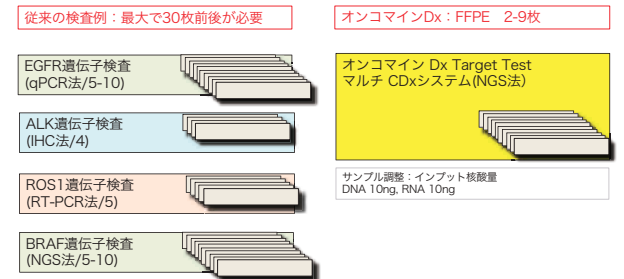


図 9 遺伝子変異の個別解析と NGS を用いた解析。従来の個別に検査をおこなう方法では、非常に多くのプレパラートを準備する必要がある。いっぽう、NGS (例としてオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム) の場合は、少ないプレパラート枚数で検査が可能である。

ライバー遺伝子も適切に検査する必要性を生じている。そのため、検査検体の消費、検査時間の長時間化、検査費用の高額化が懸念され、次世代シーケンサー (NGS) を用いた遺伝子パネル検査への期待が高まっている。

NGS の詳細については、他稿を参照頂きたいが、NGS がそれら問題の全てを解決するわけではなく、NGS を用いた測定をおこなう場合、むしろより厳しい検体の精度管理が求められる<sup>6), 7)</sup>。

そのためには、検体採取、検体作製、検体選別、検査、結果の解釈のすべてを適切に行う必要があり、今まで以上に臨床医 (検査担当者および治療担当者) と病理医の緊密な連携が求められる。特に臨床医と病理医、病理部門の連携が重要なのは、プレアナリシス段階である (表 2)。検体サンプリングから NGS に至る過程で、これだけの留意点がある。そのため事前に臨床部門と病理部門とが密接な連携を取って、各施設に最も合った方法を検討し、検体プロセッシングの最適化を行っておくことが重要である。

当院では、末梢型肺癌診断 (EBUS-GS+VBN) の場合は、原則 8 回サンプリングし、最初の 6 個を FFPE 標本用に、2 個を凍結としている (図 10)。当院凍結検体は各種追加検査や LC-SCRUM-Asia 提出用に保存している。

EBUS-TBNA の場合は、病理部門の全面的な協力を頂き、ROSE (rapid on-site evaluation) を併用したサンプル処理をおこなっている (図 11)。ROSE の診断精度向上における有用性は議論が分かれているが、ROSE を併用することで、バイオマーカー診断を行うことができないリスクを 10% 程度低減できるという報告がある<sup>8)</sup>。

表 2 FFPE 検体を用いた分子診断のプレアナリシス段階における主な影響因子

プレアナリシス段階の工程	工程の主な責任・担当者	影響因子
固定前プロセス	臨床医 (検体採取医)	・血流停止から摘出までの時間 (温虚血時間; warm ischemic time) ・摘出から固定までの時間 (冷虚血時間; cold ischemic time) ・組織の大きさ
固定プロセス	病理医 病理技師	・ホルマリン固定液の組成や濃度、pH ・ホルマリン固定の時間や温度 ・ホルマリン固定時の固定液容量と組織量の比率 ・固定液の組織浸透法 (浸漬、注入、マイクロウェーブ加速など)
固定後プロセス	病理医 病理技師	・組織プロセッサのタイプおよび機器試薬の交換頻度 ・脱水・透徹条件 (試薬の種類、温度、時間など) ・パラフィン浸透条件 (パラフィンの種類、温度、時間など)

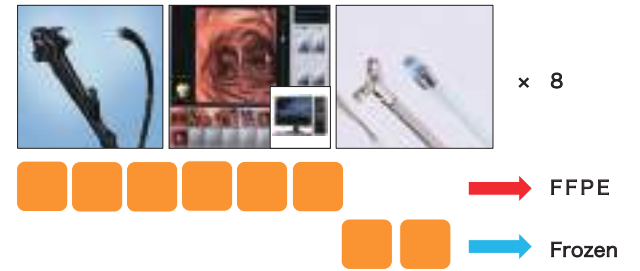


図 10 当科における検体処理。EBUS-GS-VBN 法をもちいて原則 8 個の検体を採取する。最初の 6 個を FFPE 用に、残り 2 個を凍結用に供する。

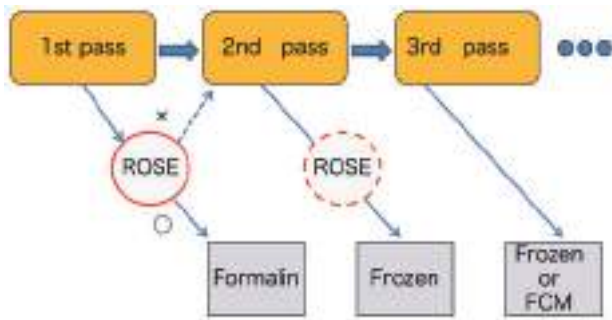


図11 当科におけるEBUS-TBNAの検体処理。1個目の検体をROSEで検討している間に、次の検体採取に移る。ROSEで適切な検体が採取されていることが判明した場合には、ROSEを原則終了し、検体処理をおこなう。適切な検体が得られない場合には、次の検体でもROSEをおこなう。当科では原則3個検体採取をおこなう。

EBUS-GS+VBN, EBUS-TBNA いずれのサンプル処理方法も、長年の臨床側と病理医、病理部門との絶え間ない情報交換、ディスカッション、精度管理の結果生み出されたプロセッシング法であるが、このようにプロセッシング法を標準化することで、常に検証をおこない、さらなる改善を図れるものと考えている。

#### 苦痛のない検査を目指して

検査を安全に行い、成功するためには適切な鎮静方法を用いることも重要である。また、患者さんに複数回の検査が必要となるケースも増加しており、検査の苦痛を軽減する重要性は増してきている。BTSガイドラインではミダゾラムとフェンタニルの併用が推奨されており<sup>1)</sup>、当科でも両薬剤による鎮静をおこなっており、良好な鎮静を得られるようになってきている。気管支鏡検査はとても安全で楽な検査となっており、安心して検査を受けるよう、患者さんに伝えて頂けると幸いである。

#### おわりに

気管支鏡の進歩の歴史と最新の検査方法、そして適切な検体処理に基づく正確な分子診断のための臨床医と病理部門の連携について概説した。

EBUS-GS+VBN法は高い診断率が得られる方法であるが、従来の細径気管支鏡では到達が困難な病変もある。極細径気管支鏡とGSを用いないR-EBUSの組み合わせが、より高い診断率を示した報告もあり<sup>9)</sup>、極細径気管支鏡の活用も検討する必要がある。当院では、すでに極細径気管支鏡を導入しており、有用性を実感している。また近年の分子標的治療薬の選択のため、より多くの検体量が必要となっており、太径の鉗子口を持つ処置用気管支鏡、R-EBUS、および通常サイズの鉗子の組み合わせも見直していく必要がある。また肺癌の分子診断に関してクライオ生検の有用性も報告されてきており、検討が必要である<sup>10)</sup>。

このように、気管支鏡診断技術が進歩する一方で、NGS

時代では、検体作成、検体選別など、より厳しい精度管理が必要となる。臨床医と病理医、病理検査部門との密接な連携がきわめて重要である。

#### 謝辞

当科の肺癌診療のあらゆる場面で、支援、指導を頂いている事に対し、ここに記述した方々に心より感謝します。

外科：大菌慶吾、坂梨溪太、下菌孝司、上田祐滋

放射線科：小玉隆男、村中貴浩、川崎裕平、福里幸子

臨床検査科：郡司香織、若松亜弥、佐藤采郁、

甲斐友佳子、田邊絵里、柏田奈菜、石川恵美

内視鏡センター：村岡美紀、佐々木里奈、高見智美

#### Summary

The characterization of driver mutations like EGFR mutation and the subsequent establishment of corresponding TKIs as standard first-line treatment for patients with advanced driver mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC) have been milestones in the treatment of patients with lung cancer. In addition, immune checkpoint proteins, such as PD-1 or CTLA-4 emerged as promising targets of immunotherapy, and have improved clinical outcomes of NSCLC patients tremendously.

As a result, lung cancer treatment has become very precise and complex.

On the other hand, the bronchoscopy, which is most often used for diagnosis of lung cancer in Japan, has made great progress in recent years. It has evolved into something completely different from the image of a conventional bronchoscopy (discomfort, no result).

The bronchoscopy is one of the major forces supporting the evolution of lung cancer treatment. Another great power that connect the patient and molecular testing is pathological diagnosis.

This review discusses the history of bronchoscopy, the state of the art of bronchoscopy, and the collaboration between pulmonologist and pathological department.

#### References

- 1) Du Rand IA, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. Thorax 2013; 68: 1-i44.
- 2) Asano F, Matsuno Y, Matsushita T, et al. Transbronchial diagnosis of a pulmonary peripheral small lesion using an ultrathin bronchoscope with virtual bronchoscopic navigation. J Bronchol 2002; 9: 108-11.
- 3) Ishida T, Asano F, Yamazaki K, et al. Virtual

- bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial. *Thorax*. 2011, 66(12): 1072-7.
- 4) Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA.  
Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest*. 2012 Aug; 142(2): 385-93.
  - 5) 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン2019年版. 2019
  - 6) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会 肺癌患者における次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査の手引き 第1.1版 2019/12/23.
  - 7) ゲノム診療用病理組織検体取り扱い規定 日本病理学会 ゲノム診療用病理組織検体取り扱い規定策定ワーキンググループ 2018/3/1
  - 8) Trisolini R, C et al. Randomized Trial of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration With and Without Rapid Onsite Evaluation for Lung Cancer Genotyping. *Chest*. 2015; 148: 1430-1437.
  - 9) Oki M, Saka H, Ando M, et al. Ultrathin Bronchoscopy with Multimodal Devices for Peripheral Pulmonary Lesions. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 192, p468-476, 2015.
  - 10) Arimura K, Tagaya E, Akagawa H, et al. Cryobiopsy with endobronchial ultrasonography using a guide sheath for peripheral pulmonary lesions and DNA analysis by next generation sequencing and rapid on-site evaluation. *Respir Investig* 2019; 57: 150-156.

原著

呼吸器領域における ROSE の現状と実際  
—EBUS-TBNA を中心に—

久留米大学病院 病理診断科・病理部

安倍 秀幸 河原 明彦 高瀬頼妃呼 村田 和也 吉田 友子  
福満 千容 篠田由佳子 牧野 諒央 内藤 嘉紀 秋葉 純

【内容抄録】

肺癌の診断においては、採取された検体中に腫瘍細胞が含まれているかが重要であり、さらに近年の分子標的治療の発展により、検体の確実な採取と十分な細胞採取量の確保に対する重要性が増している。組織診断と共にこれらの分子病理診断を行うためには組織中の十分な腫瘍細胞量が必要であるが、その治療方針選択に必要な組織・細胞量を確保できないこともしばしばみられ、その際には再生検を行う必要がある。迅速細胞診 (rapid on-site cytologic evaluation ; 以下 ROSE) は、ベットサイドで術者に採取された細胞の量や種類などの情報を提供し、気管支鏡検査の組織採取における判断の一助として行われており、患者への負担軽減 (再生検や合併症) や診断精度の向上に寄与している。

今回、われわれは当院で行われている EBUS-TBNA (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration) における ROSE の現状とその運用と細胞所見について報告する。

**Key words :** lung cancer, ROSE, EBUS-TBNA, liquid-based cytology, cellblock

背景

近年、進行期肺癌の治療において組織診断や遺伝子検査の重要性が増しており、気管支鏡検査による確実な検体採取が治療方針の選択において重要となっている<sup>1) - 4)</sup>。

迅速細胞診 (rapid on-site evaluation ; ROSE) は、実際に検体を採取する現場に向き、臨床医が採取した細胞材料を検体処理、染色を行い、その場で検体の評価を行う手法である。また検体採取法において endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (以下 EBUS-TBNA) 時に施行する ROSE は、診断成績の向上、穿刺回数の減少、気管支鏡検査の合併症の減少に寄与することが報告され注目されている<sup>5), 6)</sup>。

肺癌の診断においては、採取された検体中に腫瘍細胞

が含まれているかが重要である。ROSE は、近年の分子標的治療の発展により、検体の確実な採取と十分な細胞採取量を確保することを目的として行われている<sup>1), 4)</sup>。組織診断と共にこれらの分子病理診断を行うためには組織中の十分な腫瘍細胞量が必要であるが、その治療方針選択に必要な組織・細胞量を十分に確保できないこともしばしばみられ、その際には再生検を行う必要がある。

ROSE はベットサイドに向き生検を施行する内視鏡医に採取された細胞の量や種類などの情報を提供することにより、患者への負担軽減 (再生検や合併症) や診断精度の向上に寄与している<sup>6), 7)</sup>。

今回、われわれは当院で施行されている EBUS-TBNA における ROSE の運用そして細胞診に係る現況と細胞像について報告する。

Current situation and cytological findings of ROSE obtained by EBUS-TBNA

Hideyuki ABE (CT, CMIAC)  
Akihiko KAWAHARA (CT, CFIAC)  
Yorihiko TAKASE (CT, IAC)  
Kazuya MURATA (CT, IAC)  
Tomoko YOSHIDA (CT, IAC)  
Chihiro FUKUMITSU (CT, IAC)  
Yukako SHINODA (CT)  
Ryo MAKINO (CT)  
Yoshiki NAITO (MD)  
Jun AKIBA (MD)

Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital

当院において EBUS-TBNA 時に ROSE を施行した症例の内訳

1) 対象症例

2018年5月から2019年5月までの約1年間の間に久留米大学病院病理診断科・病理部に依頼のあった ROSE125 症例のうち、呼吸器領域は45例で施行されていた。その中より EBUS-TBNA を施行した症例27例を対象とした (図1)。

2) 対象症例の背景

EBUS-TBNA を施行した27症例のうち男:女比は、約3:1で男性が多く、平均年齢は63歳 (範囲28-85歳)

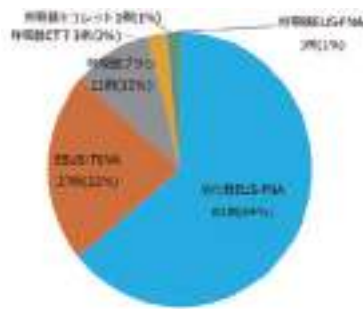


図1 当院における採取法別にみた ROSE の頻度

表1 患者背景および EBUS-TBNA の目的

患者背景	
患者数	27
性別 男性/女性	20/7
平均年齢 (範囲)	63 (28-85)
EBUS-TBNA の目的	
癌の診断	19
縦隔腫瘍	1
肺癌再発の評価	2
リンパ節腫脹	5

であった。また EBUS-TBNA の目的としては、癌の診断確定を目的として行われたものが多く、他には肺癌再発の評価やリンパ節の腫脹の原因検索であった (表1)。

### EBUS-TBNA 時における ROSE の手順

EBUS-TBNA 時における ROSE は、以下の手順に沿って検体処理から細胞診断までを行った。また ROSE で確認した組織片は、組織診断に使用するため10%中性緩衝ホルマリンにて固定処理を行った。

1) 検体採取：臨床医が Convex 型の超音波気管支内視鏡を用いた超音波気管支鏡ガイド下針生検で検体採取を行った。穿刺針内の細胞は、シャーレに生理食塩水で押し出す (写真1)。

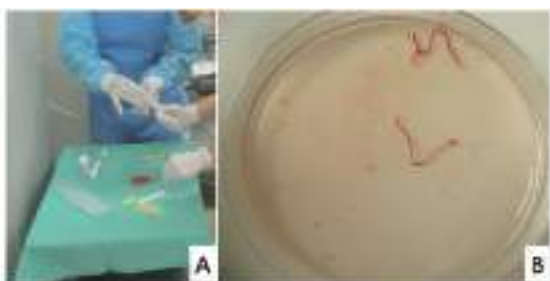


写真1 EBUS-TBNA 時の検体採取

- A. 穿刺針に生理食塩水を通し、針内に残る細胞を洗い出す内視鏡医。
- B. 生理食塩水にてシャーレに押し出された糸状の組織片。この組織片の一部を採取し、ROSE-CYTOCOLOR 標本作製する。またシャーレ内の生理食塩水は、すべて回収し ROSE-LBC 標本作製する。

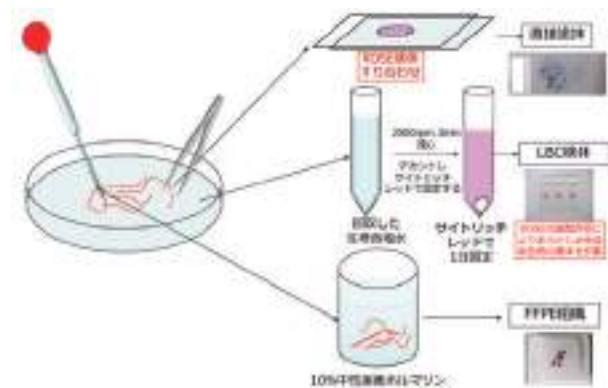


図2 当院における ROSE 時の検体処理法

### 2) ベッドサイドにおける検体処理

(1) シャーレに入った組織片をよく観察し、組織片の一部をピンセットもしくはディスプレイの毛細管ピペットを用いコーティングスライドガラスへ採取する。採取する際は、シャーレ内の組織片の検体の性状に留意する。白色検体は対象病変由来のものを多く含み、赤色検体は血液成分がみられることが多いが、この肉眼的判断は絶対的なものでないため両方の部分からスライドガラスへ採取する (写真1)。

(2) スライドガラスへ塗抹した細胞を軽く圧挫し、サイトキープ II (Alfresa Pharma Co., Osaka, Japan) を用いて固定を行う。

(3) 採取された標本の一枚を CYTOCOLOR (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) で迅速染色 (以下 ROSE-CYTOCOLOR 標本) を行う。

### 3) 採取された検体の細胞量・質の評価

染色された ROSE-CYTOCOLOR 標本を観察し、細胞採取量と組織検体として評価可能な細胞がみられるか否かを内視鏡医に口頭で伝え、内視鏡医が検査終了と判断し、ROSE を終了する。

### 4) ROSE 時の余剰検体を用いた LBC 処理標本 (以下 ROSE-LBC 標本) 作成

(1) ベッドサイドで ROSE 終了後、シャーレ内の組織を10%中性緩衝ホルマリンに移し、残った生理食塩水をスピッツに移し替え、検査室へ持ち帰る。

(2) 持ち帰った検体は2000rpm、3分で遠心を行い、上清をデカント、沈査に BD サイトリッチレッド™ 保存液 (Becton, Dickinson and Company, New Jersey, USA. 以下サイトリッチレッド) を加え細胞を固定する。

(3) サイトリッチレッドにて1晩固定した細胞は、BD サイトリッチ標本作製手順に従い LBC 標本作成する。

### 5) 最終細胞診断

ROSE 時に作製した圧挫標本の残りは、通常の Papanicolaou 染色 (以下 ROSE-Papanicolaou 標本) を施し、ROSE 鏡検時に使用した ROSE-CYTOCOLOR 標本、ROSE-LBC 標本と併せて最終的な細胞診断を行う。



EBUS-TBNA における ROSE 症例のまとめ

リンパ節の穿刺部位としては、気管分岐下リンパ節 (No.7) の穿刺が最も多かった (表2)。

EBUS-TBNA を施行した27症例の内、最終細胞診断で悪性と判定された症例が18例 (67%)、鑑別困難と診断された症例が1例 (3%)、正常あるいは良性と判定されたものが8例 (30%) であった。対象症例中27症例中には検体不適と判定された症例はみられなかった (表3)。

ROSE 細胞診標本中において悪性と診断された18例の内、これらの組織型は、腺癌9例 (35%)、扁平上皮癌6例 (21%)、非小細胞癌1例 (4%)、小細胞癌1例 (4%)、神経内分泌腫瘍1例 (4%)、鑑別困難1例 (4%) および、正常あるいは良性8例 (28%) であった (表4)。細胞出現量において ROSE-CYTOCOLOR 標本および ROSE-Papanicolaou 標本と比較して ROSE-LBC 標本に多数の細胞がみられる症例もあった (写真2)。

考察

EBUS-TBNA による組織採取は、低侵襲で直接病変を描出しながら穿刺を行うため、感度および特異度が高い検査法である。Yasufuku らは CT において感度76.9%、特

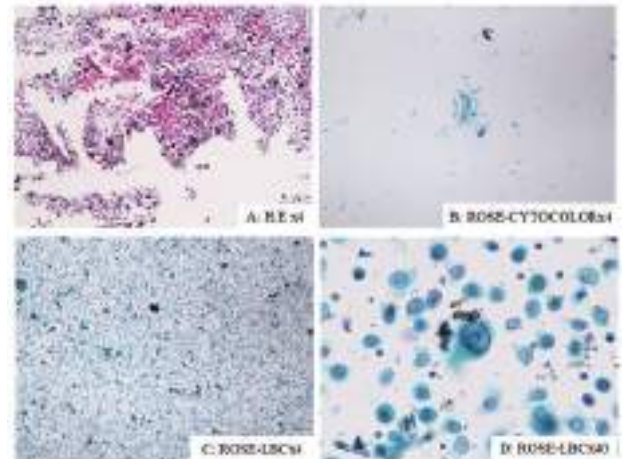


写真2 EBUS-TBNA より採取された組織・細胞像

- A. H.E 所見：炭粉とリンパ球をみるなか、腺癌細胞が認められる。
- B. ROSE-CYTOCOLOR 細胞所見：標本全体の細胞出現量は少ないが、少数の腫瘍細胞が認められる。
- C. ROSE-LBC 標本細胞所見 (弱拡大像)：多数のリンパ球をみる中、腫瘍細胞が散見される。LBC 法で処理しているため均一に標本全体へ多数の細胞が塗抹されている。
- D. ROSE-LBC 標本細胞所見 (強拡大像)：炭粉やリンパ球をみる中、核偏在し、明瞭な核小体を有した腫瘍細胞が認められる。

表2 EBUS-TBNA の穿刺部位

リンパ節穿刺部位	症例数
7	16
10	1
11	3
4R	3
腫瘍	4
計	27

表3 EBUS-TBNA の判定結果

判定	症例 (%)
正常あるいは良性	8 (30)
鑑別困難	1 (3)
悪性	18 (67)
検体不適	0 (0)
計	27 (100)

表4 EBUS-TBNA の判定および組織型

細胞診断	症例数 (%)
腺癌	9 (35)
扁平上皮癌	6 (21)
非小細胞癌	1 (4)
小細胞癌	1 (4)
神経内分泌腫瘍	1 (4)
鑑別困難	1 (4)
正常あるいは良性	8 (28)
計	27 (100)

異度55.3%、PET の感度80.0%、特異度70.1%に対して、EBUS-TBNA では、感度92.3%、特異度100%と報告しており EBUS-TBNA を用いた肺門部や縦隔リンパ節生検は、肺癌診断の Stage 評価、転移性肺腫瘍症例におけるリンパ節転移診断、縦隔腫瘍およびリンパ腫の診断において有用な方法と考えられる<sup>1), 8), 9)</sup>。今回の当院にて施行された27例における EBUS-TBNA の感度は95%、特異度は100%と有用性は高かった。また EBUS-TBNA は悪性病変の診断のみではなくサルコイドーシスなどの良性病変の診断にも用いられており、悪性疾患から良性疾患まで幅広く呼吸器領域の診断法として有用である<sup>10), 11)</sup>。

EBUS-TBNA 施行時の組織採取の際に行われる ROSE は、on site にて標本中に対象となる細胞が採取されているか否かの評価を内視鏡医に伝え、再穿刺の必要性を確認するために行われている。当院においては、EBUS-TBNA 施行時に採取された細胞材料に対象となる細胞成分が含まれていない症例はみられなかった (表3)。EBUS-TBNA の検体処理は採取された検体を生理食塩水でシャーレに押し出し、その中から細胞成分の多いと思われる部分をピンセットもしくはディスプレイの毛細管ピペットでスライドガラスに塗抹する。その塗抹検体を軽くガラスで圧挫したものを CYTOCOLOR で染色し、ROSE 判定を行っている。当院において CYTOCOLOR 染色を用いるのは ROSE 終了後に行う最終細胞判定時に ROSE-CYTOCOLOR 染色と ROSE-Papanicolaou 標本が同様の染色態度を示すため非常に比較しやすい特徴があり、実際に ROSE 時にみられた細胞の同定に役立つ。またシャーレに残った生理食塩水中に

浮遊する細胞成分についてはサイトトリッチレッドからLBC法にて標本を作製し、さらに出血の多いEBUS-TBNAの溶血処理と遠心による集細胞により、標本中に出現する細胞が多く、明瞭に観察できることが可能である。このことよりサイトトリッチレッドの特徴がEBUS-TBNAの細胞診断において検体不適標本がみられなかったことにも寄与しているのではないかと考えられる<sup>10)</sup>。またLBC法を導入することにより、細胞標本の複製やセルブロック標本が作製し易くなり、容易に細胞標本の複製が可能となった。その効果として細胞量が確保できず従来の細胞診標本では施行し難かった免疫細胞化学および分子病診断が施行し易くなった<sup>12)</sup>。ROSE時の検体とLBC法の併用は最終的な細胞診断において非常に有用な検体処理法の一つとして考えられる。

EBUS-TBNAは、組織採取量の確認と対象となる組織、細胞が採取されているか否かの判断が重要となる。精度の高い病理診断を行うためには細胞診断および組織診断の特徴を十分理解しながら行うことが肝要となる。

## 結語

EBUS-TBNAによる気管周囲の病変に対してROSEを行うことにより、高い検体採取率を得ることができる。さらに今後、LBC法を併用して行うことにより、より分子病理診断や遺伝子検査など高い精度での診断が可能になることが予想される。

## Summary

It is important for cytological diagnosis of lung carcinoma to confirm whether aspiration specimen contain enough tumor cells. Moreover, with recent development of molecular targeted therapy, to obtain enough amount of tumor cells is crucial, which is directly associated with proper molecular pathological diagnosis. However, to obtain enough amount of tumor cells is sometimes difficult. In such circumstances, re-biopsy may be required.

Rapid on-site cytologic evaluation (ROSE) is known to provide useful information on amounts of cells and cytological findings during examination, contributing to lighten the burden imposed on patients and to rise accuracy of cytological diagnosis.

We herein report current situation and cytological findings of ROSE obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in our institution.

## 参考文献

- 1) Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest*. 2006; 130: 710-718.
- 2) Jeffus SK, Joiner AK, Siegel ER, et al. Rapid on-site evaluation of EBUS-TBNA specimens of lymph nodes: Comparative analysis and recommendations for standardization. *Cancer Cytopathol*. 2015; 123: 362-72.
- 3) da Cunha Santos G, Saieg MA, Troncione G, et al. Cytological preparations for molecular analysis: A review of technical procedures, advantages and limitations for referring samples for testing. *Cytopathology*; 29: 125-132.
- 4) 南大輔, 木浦勝行, 瀧川奈義夫, 他. EBUS-TBNAでEGFR変異検出下可能であった全身状態不良高齢者肺腺癌の1症例. *気管支学*. 2011; 3: 53-56.
- 5) VanderLaan PA, Chen Y, Alex D, et al. Results from the 2019 American Society of Cytopathology survey on rapid on-site evaluation-Part 1: objective practice patterns. *J Am Soc Cytopathol*. 2019; 8: 333-341.
- 6) 金井一修, 赤松弘朗, 田中彩加, 他. 気管支検査支鏡検査における迅速細胞診(ROSE)の精度管理に関する検討. *気管支学*. 2016; 38: 490-493.
- 7) Şimon M, Pop B, Toma IL, et al. The use of EBUS-TBNA and ROSE in the diagnosis of lung cancer. *Rom J Morphol Embryol*. 2017; 58: 79-87.
- 8) Gupta N, Klein M, Chau K, et al. Adequate at rapid on-site evaluation (ROSE), but inadequate on final cytologic diagnosis: Analysis of 606 cases of endobronchial ultrasound-guided trans bronchial needle aspirations (EBUS-TBNA). *Diagn Cytopathol*. 2019; 47: 367-373.
- 9) 西辻雅, 山村健太, 松岡寛樹, 他. 肺癌診断における超音波気管支鏡下針生検(EBUS-TBNA)の有用性. *日本呼吸器学会雑誌*. 2011; 49: 729-732.
- 10) 藤原大樹, 中島崇裕, 高橋亮, 他. EBUS-TBNAでの病理診断の検討細胞診・組織診の特徴とその役割. *気管支学*. 2015; 37: 16-21.
- 11) Caupena C, Esteban L, Jaen A. Concordance Between Rapid On-Site Evaluation and Final Cytologic Diagnosis in Patients Undergoing Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Non-Small Cell Lung Cancer Staging. *Am J Clin Pathol*. 2020; 153: 190-197.
- 12) Jain D, Roy-Chowdhuri S. Molecular Pathology of Lung Cancer Cytology Specimens: A Concise Review. *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142: 1127-1133.

原著

## 粘液型脂肪肉腫 9 例の細胞学的検討

独立行政法人国立病院機構九州がんセンター統括診療部臨床検査科<sup>1)</sup>

同 病理診断科<sup>2)</sup> 九州大学大学院医学研究院形態機能病理<sup>3)</sup>

藤本 翔大<sup>1)</sup> 桑田 理左<sup>1)</sup> 小嶋 健太<sup>1)</sup> 野中 修一<sup>1)</sup> 北里 謙二<sup>1)</sup>  
杉井 梓<sup>2)</sup> 奥村 幸彦<sup>2)</sup> 瀧澤 克実<sup>2)</sup> 田口 健一<sup>1,2)</sup> 小田 義直<sup>3)</sup>

### 【内容抄録】

**目的** 粘液型脂肪肉腫は全脂肪肉腫の中でも異型脂肪腫様腫瘍／高分化型脂肪肉腫に次いで2番目に発生頻度が高く、若年成人の大腿深部に好発する悪性軟部肉腫である。今回、我々は当院で経験した粘液型脂肪肉腫9例について診断精度向上を目的として細胞学的検討を行ったので報告する。

**対象と方法** 2000年から2018年に当院で病理組織学的に粘液型脂肪肉腫と診断された25例のうち、細胞診標本が作製された9例を対象とした。捺印または圧挫標本とLBC標本(TACAS法)を用いて再鏡検を行い、出現様式、細胞量、核形、クロマチン性状、粘液基質、脂肪芽細胞、叢状毛細血管の7項目を検討内容として評価した。

**結果** 年齢の中央値は37歳(14-52歳)であった。男性4例、女性5例で、発生部位は大腿部が7例、臀部と膝窩部が1例ずつであった。背景に粘液基質が出現し(7/9)、叢状毛細血管を伴い(6/9)、脂肪細胞及び脂肪芽細胞、細顆粒状のクロマチンを有する均一な円形～卵円形細胞を認めた(9/9)。これらの所見はいずれも重要と考えられた。腫瘍細胞の細胞密度が高い症例では核形不整が目立った。また、LBC標本はいずれも従来法と同様の細胞像であった。

**結論** 骨軟部腫瘍には圧挫標本が適しており、脂肪芽細胞の確認にGiemsa染色標本が有用であること、背景の粘液基質、叢状毛細血管、脂肪芽細胞、細顆粒状のクロマチンを有する均一な円形～卵円形細胞等の所見は粘液型脂肪肉腫の鑑別診断に有用と考えられる。

**Key words** : myxoid liposarcoma, lipoblast, plexiform capillary, myxoid matrix, cytology

### はじめに

粘液型脂肪肉腫(Myxoid liposarcoma: MLS)は全脂肪肉腫の約30%を占める2番目に発生頻度が高い脂肪肉腫で、30代～40代の若年成人に好発し、特に20歳以下の脂肪肉腫では最も多い組織亜型である<sup>1)</sup>。局所再発を起こ

しやすい一方で、1/3は遠隔転移を生じる。円形細胞成分の割合が多くなるにつれて遠隔転移を生じやすいとされる<sup>1-2)</sup>。また、軟部肉腫の中でも特徴的な組織像を呈することから細胞診断における意義は大きい。今回、我々は当院で経験した粘液型脂肪肉腫9例について細胞診断精度向上を目的として細胞病理学的検討を行ったので報告する。

A cytomorphological study of 9 cases of myxoid liposarcoma.

Takahiro FUJIMOTO (CT, JSC)<sup>1)</sup>

Risa KUWATA (CT, JSC)<sup>1)</sup>

Kenta KOJIMA (CT, JSC)<sup>1)</sup>

Shuichi NONAKA (CT, IAC)<sup>1)</sup>

Kenji KITAZATO (CT, IAC)<sup>1)</sup>

Azusa SUGII (DDS)<sup>1)</sup>

Yukihiko OKUMURA (MD)<sup>2)</sup>

Katsumi TAKIZAWA (MD)<sup>2)</sup>

Kenichi TAGUCHI (MD)<sup>1), 2)</sup>

Yoshinao ODA (MD)<sup>3)</sup>

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

2) Department of Pathology, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center

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

### 対象と方法

2000年から2018年に当院で細胞診標本が作製されており、病理組織学的に粘液型脂肪肉腫と診断された原発巣9例(生検材料1例、手術材料8例)を対象とした。捺印または圧挫標本とLBC標本(TACAS法)を用いて再鏡検を行い、1.出現様式、2.細胞量、3.核形、4.クロマチン性状、5.粘液基質、6.脂肪芽細胞、7.叢状毛細血管を検討項目とし、後方視的に細胞学的特徴及び標本作製法による差異を検討した。

圧挫標本はホルマリン固定前の新鮮組織検体から凍結組織標本を採取する際に、凍結組織標本と同部位から数mm角の腫瘍組織片を片刃等で細切したものをスライドガラスで圧挫して作製した。また、同時に細切された残余

検体を LBC 固定液に入れ LBC 標本を作製した。

**結果：**対象とした 9 例の性別，年齢，発生部位，術式，採取方法，細胞診断を表にまとめた (表 1)。男性 4 例，女性 5 例で，年齢の中央値は 37 歳 (14-52 歳) であった。発生部位は大腿部が 7 例と最も多く，臀部及び膝窩部が 1 例ずつであった。採取方法は捺印法が 3 例，圧挫法が 6 例であった。細胞診断は Class III (鑑別困難) 及び Class IIIb (悪性を示唆するが断定できない異型細胞) が各 1 例ずつ，Class IV (悪性疑い) が 2 例，Class V (悪性) が 5 例であった。再鏡検による細胞病理学的検討結果を (表 2) に示す。

#### (1) 出現様式

出現様式は 9/9 例 (100%) で孤立散在性であり，重積性や緩い結合性を示す集塊は認められなかった (写真 1 A)。

#### (2) 細胞量

捺印標本 3 例で腫瘍細胞量は極僅か～軽度であったが，圧挫標本 6 例の細胞量は多く，組織像を良好に反映していた (写真 2)。

#### (3) 核形

腫瘍細胞の核形は 9/9 症例 (100%) で円形～卵円形を示した。症例 3 及び症例 6 では腫瘍細胞が大小不同を示し，核のしわや溝などの核形不整が目立った (写真 3)。

#### (4) クロマチン性状

クロマチン性状は 9/9 例 (100%) で細顆粒状で均等な分布を示し，顆粒状～粗顆粒状や不均等分布を示すものは認められなかった。

#### (5) 粘液基質

粘液基質は 7/9 症例 (77%) で認められた (写真 1 B)。出現量は捺印標本 3 例で認められない又は乏しく，圧挫法 5 例で比較的豊富に認められ，1 例のみ認められなかった。

#### (6) 脂肪芽細胞

細胞質内に大小の空胞を有する脂肪芽細胞は 9/9 症例 (100%) で認められた (写真 1 C)。捺印標本に比べ圧挫標本でやや多く出現する傾向を認め，Papanicolaou 染色標本より Giemsa 染色標本においてスクリーニングが容易であった (写真 4)。

表 1 臨床病理学的所見

Case no.	Sex	Age	Site	Sample collection	Sampling method	Cytological diagnosis		Follow up(mo)
1	M	37	Thigh	Resection	Imprint	Class III	Atypical cells.	LFU
2	F	26	Thigh	Resection	Imprint	Class IV	Suggestive of liposarcoma.	115, NED
3	F	37	Thigh	Biopsy	Squash	Class IV	Suggestive of liposarcoma.	72, Liver, metastasis
4	M	50	Buttock	Resection	Imprint	Class IIIb	Atypical cells.	42, NED
5	F	14	Thigh	Resection	Squash	Class V	Myxoid liposarcoma is suspected.	36, NED
6	F	30	Thigh	Resection	Squash	Class V	Myxoid liposarcoma is suspected.	33, NED
7	F	46	Knee	Resection	Squash	Class V	Myxoid liposarcoma is suspected.	21, NED
8	M	43	Thigh	Resection	Squash	Class V	Myxoid liposarcoma is suspected.	15, NED
9	M	52	Thigh	Resection	Squash	Class V	Myxoid liposarcoma is suspected.	13, NED

LFU : Lost to follow up NED : No evidence of disease

表 2 細胞病理学的所見

Case no.	Distribution	Cellularity	Cell configuration	Chromatin texture	Myxoid matrix	Lipoblast	Plexiform capillary
1	Dispersed	+/-	Round-oval	Fine	+/-	+/-	-
2	Dispersed	+	Round-oval	Fine	-	+	-
3	Dispersed	+	Round	Fine	-	+/-	-
4	Dispersed	+/-	Round-oval	Fine	+/-	+/-	+/-
5	Dispersed	##	Round-oval	Fine	+	+	##
6	Dispersed	##	Round-oval	Fine	+	+	##
7	Dispersed	##	Round-oval	Fine	+	+	+/-
8	Dispersed	##	Oval	Fine	##	##	##
9	Dispersed	##	Round-oval	Fine	##	+	##

- : Absent +/- : Scant + : Mildly # : Moderately ## : Abundant

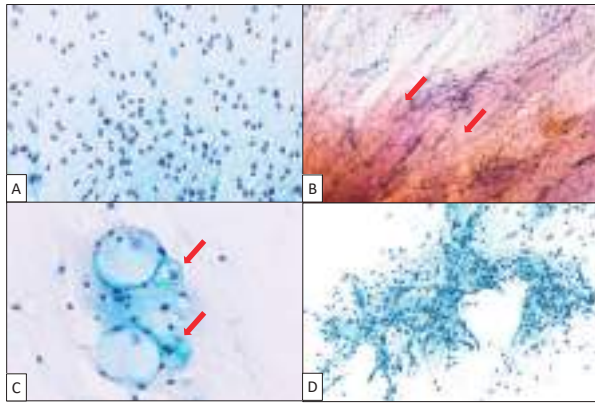


写真1. 検討項目 (A : Pap×20, B : Pap×40, C : Pap×20, D : 357 Pap×20)  
A : 出現様式・細胞量・核形, B : 粘液基質, C : 脂肪芽細胞, D : 叢状毛細血管

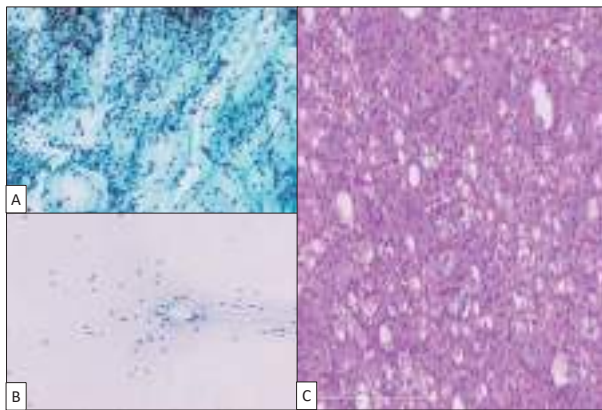


写真2. 粘液型脂肪肉腫症例 (A : Pap×20, B : Pap×20, C : HE×20)  
A : 圧挫標本, B : 捺印標本, C : 粘液型脂肪肉腫組織像

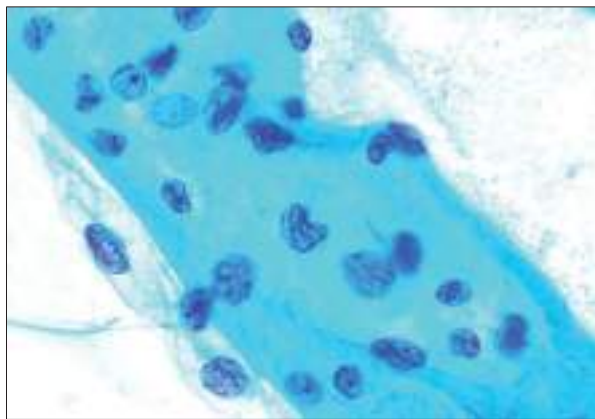


写真3. 腫瘍圧挫細胞像 (Pap×100)

#### (7) 叢状毛細血管

叢状毛細血管は6/9症例 (66%) に認められた (写真1 D)。出現を認めなかった3例は捺印標本2例, 圧挫標本1例であった。

#### (8) LBC 標本

LBC 標本が作製されていた症例5～症例9では, 細胞が全体的に小型化し, クロマチンが濃縮していた所見を

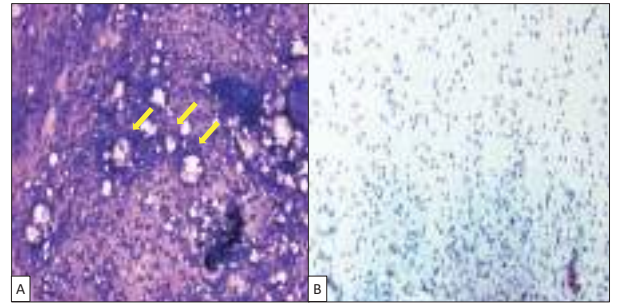


写真4. 脂肪芽細胞 (A : Giemsa×20, B : Pap×20)

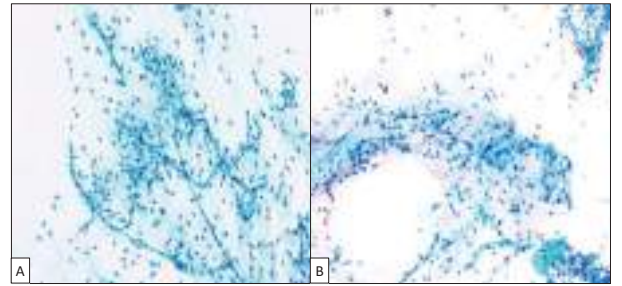


写真5. 圧挫標本とLBC標本の比較 (A : 圧挫 Pap × 20, B : LBC Pap × 20)

認めたが, これらはLBC標本に見られる特徴的な所見であり, 圧挫標本と比較して形態に大きな差は認められなかった (写真5)。

#### 考察

粘液型脂肪肉腫は粘液基質及び特徴的な分枝血管を背景とし, 脂肪芽細胞, 非脂肪性の未分化な円形～卵円形細胞から構成される悪性軟部肉腫である<sup>1-2)</sup>。円形細胞成分の割合により粘液型脂肪肉腫, 粘液/円形細胞型脂肪肉腫, 円形細胞型脂肪肉腫と称される一連の疾患概念において, 種々の程度に脂肪への分化が失われ, 有意に転移の危険性が高くなる。脂肪肉腫の亜型のうち最も発生頻度が高く, 全脂肪肉腫の約30～40%, 若年成人, 特に20歳以下に発生する脂肪肉腫では最も多い組織型である<sup>2)</sup>。下肢に好発し, 特に大腿深部に無痛性腫瘤として現れることが多く, 膝窩部, 下腿, 臀部などにも発生する。本腫瘍は局所再発を起こしやすく, 約30%に遠隔転移を生じる。特に円形細胞成分の占める割合が領域の25%以上であると転移しやすいといわれている。転移は後腹膜, 縦隔, 脊椎が多い。肉眼的には境界明瞭な多結節性腫瘤であり, 光沢を呈するゼリー状の断面を示すが, 細胞密度の高い部分では黄褐色調の断面を示す, 壊死が目立つことは稀である, 組織学的には粘液基質を背景に非脂肪性の円形～卵円形細胞が細胞密度低く増殖する。小型の脂肪芽細胞は血管周囲あるいは病変の辺縁に集簇し, 叢状あるいは金網状構造を呈する毛細血管網が特徴的である<sup>1-2)</sup>。また, 本腫瘍はt(12;16)(q13;p11)の相互転在により生じるFUS-DDIT3/CHOP融合遺伝子が症例

の約90%で認められ、残りの10%にt(12; 22) (q13; p12) による*EWSR1-DDIT3/CHOP* 融合遺伝子が検出される<sup>1)</sup>。本検討では症例1, 3, 6を除く6例でRT-PCR法が施行されており、症例4, 5, 8の3例で*FUS-DDIT3/CHOP* 融合遺伝子が認められた。最近では癌精巣抗原であるPRAME, LAGE-1, NY-ESO-1等が粘液型脂肪肉腫及び円形細胞型脂肪肉腫に高頻度で過剰発現するマーカーであるとする報告<sup>3-4)</sup>や、腫瘍形成に関与するHippo経路の転写コアクチベーターおよび中心エフェクターであるYAP1の核発現が他の脂肪肉腫との鑑別に有用であるとする報告がある<sup>5)</sup>。

一般的に粘液型脂肪肉腫の細胞像について記載している教書は少なく、著者が調べた限りでは、1. 豊富な粘液基質、2. 脂肪分化を示さない未熟な円形～卵円形、時に紡錘形及び星芒状細胞の出現、3. 細胞質に乏しく裸核状でクロマチンは繊細、核小体は不明瞭、4. 一般的に腫瘍細胞は単調性、極稀に多形性を示す、5. 叢状毛細血管の出現、6. 単空胞ないしは多空胞状の脂肪芽細胞の出現、7. 核分裂像は認めない、あるいは非常に少ない等<sup>6-7)</sup>が挙げられている。また、諸家の報告とも比較したが、核形の部分で紡錘形細胞と記載があったMunjalら<sup>11)</sup>、Inugantiら<sup>12)</sup>の報告を除いて、腫瘍細胞の殆どは円形～卵円形であり、粘液基質、脂肪芽細胞、叢状毛細血管の所見は全ての報告に認められていた<sup>8-12)</sup>(表3)。自験例9例の再鏡検においても、粘液基質は7/9症例(77%)、細顆粒状クロマチンを有する均一な円形～卵円形細胞は9/9症例(100%)、脂肪芽細胞は9/9症例(100%)、叢状毛細血管は6/9症例(66%)に認められ、これらの所見は粘液型脂肪肉腫に特徴的な細胞所見である可能性が示唆された。今回、症例3及び症例6に大小不同、核形不整を示す異型細胞が出現していたが、症例3の経過観察中に肝転移が認められたことから、円形細胞成分の割合に加えて腫瘍細胞の大小不同、核形不整が転移に関連する因子である可能性も否定できないため、注意深い観察が必要であると考え。また、本検討から捺印標本よりも圧挫標本で豊富な細胞量保持、組織構築を把握できたこ

とから骨軟部領域における標本作製は圧挫法が適していること、染色液に含まれるメタノールが脂肪を溶出し、細胞質が白く抜けて見えることから脂肪芽細胞の確認にGiemsa標本が有用であることが新たな知見として得られた。

粘液型脂肪肉腫の鑑別に挙げられる腫瘍として、粘液線維肉腫、低悪性度線維粘液性肉腫、骨外性粘液型軟骨肉腫、粘液状変化を伴う高分化/脱分化型脂肪肉腫、筋肉内粘液腫、脂肪芽細胞腫等がある。粘液線維肉腫は粘液型脂肪肉腫と同様、粘液基質及び血管成分を伴う腫瘍であるが、腫瘍細胞はクロマチンに富む多形細胞が主体であることから鑑別は比較的容易であると考え。本腫瘍では偽脂肪芽細胞の出現を認める場合があるが<sup>13)</sup>、この場合、細胞質内に認められる空胞は粘液でありアルシアン青色で陽性になる。低悪性度線維粘液性肉腫は若年成人の四肢深部に好発し、t(7; 16) (q32-34; p11)の相互転在により生じる*FUS/CREB3L2*融合遺伝子を発現する腫瘍で、近年MUC4が高感度・高特異度マーカーとして有用であるとする報告がある<sup>14)</sup>。粘液基質や時に叢状毛細血管が出現する腫瘍であるが、脂肪芽細胞は認めず、腫瘍細胞の渦巻き状配列を認めた場合は鑑別可能である。骨外性粘液型軟骨肉腫は中年成人の四肢深部に好発し、t(9; 22) (q22; q12)及びt(9; 17) (q22; q11)相互転座により生じる*EWSR1-NR4A3, TAF15-NR4A3*融合遺伝子を発現する腫瘍であり、粘液基質を背景に円形～卵円形ないし短紡錘形細胞が索状配列を示し、腫瘍細胞にコーヒー豆様核溝が目立つ所見を有することから細胞診が有用である軟部腫瘍の一つである<sup>15, 16)</sup>。粘液状変化を伴う高分化/脱分化型脂肪肉腫の場合は核の多形性が鑑別点となるが、発生部位も鑑別において重要な情報であり、後腹膜発生の粘液型脂肪肉腫は稀なため、後腹膜原発が疑われる場合は後腹膜以外の原発巣からの転移や粘液状変化を示す高分化型脂肪肉腫あるいは脱分化型脂肪肉腫を考えるのが望ましく<sup>17)</sup>、この場合は*MDM2*遺伝子増幅やCDK4及びMDM2免疫染色での鑑別が有用である。筋肉内粘液腫は中高年の大腿に好発する腫瘍で、豊

表3 自験例と既報告の比較

Authors	n	Distribution	Cell configuration	Chromatin	Myxoid matrix	Lipoblasts	Capillaries
Akerman et al. (1987)	6	N/A	N/A	N/A	+nt	+nt	+nt
Szadowska et al. (1992)	12	Dispersed	Round-oval	N/A	+nt	+nt	+nt
Shimada et al. (1999)	12	Dispersed	Round	Fine	+nt	+nt	Occ
Munjal et al. (2007)	1	Dispersed	Spindle-oval	N/A	+nt	+nt	+nt
Inuganti et al. (2011)	1	Dispersed	Oval-spindle	N/A	+nt	+nt	+nt
Our cases.	9	Dispersed	Round-oval	Fine	+nt	+nt	+nt

+nt: Present -nt: Absent Occ: Occasional N/A: Not available

富な粘液基質の中に円形～卵円形細胞が出現し、時に泡沫状マクロファージや毛細血管を伴う場合があるため鑑別に注意が必要である。腫瘍細胞は線維芽細胞／筋線維芽細胞に見られる両端から突出した細胞質を認めることがあり鑑別になり得る。また、CD34がびまん性に陽性でGNAS 遺伝子の突然変異が88%に認められる<sup>18)</sup>。脂肪芽細胞腫は豊富な粘液基質、脂肪芽細胞、毛細血管が出現し、細胞所見のみでは一見鑑別が困難であるが、乳幼児の体表部に好発する腫瘍であり、90%が5歳以下に発生する<sup>19)</sup>。一方で脂肪肉腫は10歳以下にはほとんど発生しないため、発生年齢が鑑別に重要な情報となる。

骨軟部領域において形態像単独での診断は困難かつ危険であり、発生年齢、性別、発生部位、腫瘍の可動性、痛みの有無や種類、病歴等の臨床所見と画像所見を併せた多角的な視野からの診断が必要である。今回の検討で得られた骨軟部腫瘍に適した標本作製方法及び特徴的な細胞所見が免疫組織化学及び遺伝学的検索の端緒となり、迅速な治療につながるよう更なる症例の蓄積が望まれる。

### 結語

骨軟部腫瘍における標本作製は圧挫法が適しており、脂肪芽細胞の確認にGiemsa染色標本が有用であること、1. 背景の粘液基質、2. 細顆粒状のクロマチンを有する均一な円形～卵円形細胞、3. 脂肪芽細胞、4. 叢状毛細血管を併せた所見は粘液型脂肪肉腫の診断に有用である可能性が示唆された。

### Summary

**Objective:** Myxoid liposarcoma (MLS) occurs in the deep soft tissue of the thigh of the young adult and is the second most frequent subtype in all liposarcoma next to atypical lipomatous tumor/well differentiated liposarcoma. In this study, we performed the morphological analysis of nine cases MLS to improve accuracy of cytological diagnosis.

**Materials and Methods:** We selected nine cases with cytopreparations, which were diagnosed MLS histologically from 2000 to 2018 at our hospital. We reviewed the following 7 parameters; 1) distributions, 2) cellularity, 3) cytomorphology, 4) chromatin, 5) myxoid matrix, 6) lipoblasts, 7) plexiform capillaries, with imprint, squash, and liquid-based cytology (LBC) preparations.

**Results:** In total, 4 men and 5 women (median age, 37 years; age range, 14-52 years), located in the thigh (n=7), knee (n=1), and buttock (n=1). Of nine cases, myxoid matrix and plexiform capillaries were seen in seven and six cases. Lipoblasts and round to oval cells having fine chromatin were recognized in all cases. These features were considered important findings. Nuclear atypia is conspicuous in high cellularity cases. Cytological findings of LBC prepara-

tion was similar to squash preparations.

**Conclusion:** To identify typical findings of smears of myxoid liposarcoma, such as round to oval shaped cells with fine chromatin, accompanied by myxoid matrix, lipoblasts and plexiform capillaries, is helpful in the diagnosis of MLS.

### 参考文献

- 1) A Lucas DR, Heim S. Myxoid Liposarcoma. WHO Classification of tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press 2013; 39-41.
- 2) Alaggio R, Coffin CM, Weiss SW et al. Liposarcomas in young patients: a study of 82 cases occurring in patients younger than 22 years of age. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 645-658.
- 3) Jessica A Hemminger & O Hans Iwenofu: NY-ESO-1 is a sensitive and specific immunohistochemical marker for myxoid and round cell liposarcomas among related mesenchymal myxoid neoplasms. *Mod Pathol* 2013; 26: 1204-1210.
- 4) Jessica A Hemminger, Amanda Ewart Toland, Thomas J Scharschmidt et al. Expression of cancer-testis antigens MAGEA1, MAGEA3, ACRBP, PRAME, SSX2, and CTAG2 in myxoid and round cell liposarcoma. *Mod Pathol* 2014; 27: 1238-1245.
- 5) Trautmann M, Cheng YY, Jensen P. Requirement for YAP1 signaling in myxoid liposarcoma. *EMBO Mol Med* 2019; 5; 11(5).
- 6) Walid E. Khalbuss, Anil V. Parwani. *Cytopathology of Soft and Bone Lesions*. New York: Springer Science+ Business Media 2011: 192-195.
- 7) Henryk A. Domanski, Charles S. Walther. *FNA Cytology of Soft Tissue and Bone Tumors*. Basel: KARGER 2017: 34-36.
- 8) Mans Akerman, Anders Rydholm. *Aspiration Cytology of Lipomatous Tumors: A 10-Year Experience at an Orthopedic Oncology Center*. *Diag Cytopathol* 1987; 3: 295-301.
- 9) Szadowska A, Laosta J. Fine needle aspiration cytology of myxoid liposarcoma: a study of 18 tumors. *Cytopathology* 1993; 4: 99-106.
- 10) 島田智子, 石井美樹子, 河野純一ら. 粘液型および円形細胞型脂肪肉腫の細胞学的検討, *日臨細胞誌* 1999; 38: 504-510.
- 11) Munjal K, Pancholi V, Rege J, et al. Fine needle aspiration cytology in mediastinal myxoid liposarcoma: a case report. *Acta Cytol* 2007; 51: 456-8.
- 12) Renuka V Inuganti, Saila G Bala, Krishna Y Bharathi. Metastatic myxoid liposarcoma of lung and mediastinum diagnosed by fine needle aspiration. *J Cytol* 2011;

- 28: 33-35.
- 13) Kilpatrick, S. E., Ward, W. G., Bos, G. D. The value of fine-needle aspiration biopsy in the differential diagnosis of adult myxoid sarcoma. *Cancer Cytopathol* 2000; 90: 167-177.
  - 14) Doyle LA, Moller E, Dal Cin P et al. MUC4 is a highly sensitive and specific marker for low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 733-41.
  - 15) Jakowski J, D., Wakely Jr, P, E. Cytopathology of extraskeletal myxoid chondrosarcoma Report of 8 Cases. *Cancer Cytopathol* 2007; 3; 298-305.
  - 16) 藤本翔大, 小嶋健太, 今村彰吾ら. 肩甲部に発生した骨外性粘液型軟骨肉腫の1例, 日臨細胞九州連合会誌 2018; 49: 53-58.
  - 17) RS de Vreeze, Daphne de Jong, Tielen IH, et al. Primary retroperitoneal myxoid/round cell liposarcoma is a non-existing disease: an immunohistochemical and molecular biological analysis. *Mod Pathol* 2009; 22: 223-31.
  - 18) Louis Libbrechta, Isabelle Vanden Bemptb, Thomas Schubertc. Next generation sequencing for GNAS uncovers CD34 as a sensitive marker for intramuscular myxoma. *Ann Diag Pathol* 2019; 43: 151.
  - 19) Coffin CM, Lowichik A, Putnam A. Lipoblastoma (LPB): A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 59 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1705-1712.



## 症例報告

# 精嚢明細胞癌の一例

熊本大学病院 病理診断科・病理部

塩田 拓也 竹下 博士 徳永 英博  
西山 尚子 安里 嗣晴 三上 芳喜

### 【内容抄録】

**背景** 精嚢原発の腫瘍は極めて稀である。臨床的に特異的な症状に乏しく、発見が遅れることが多いため、悪性腫瘍の場合には予後不良とされている。診断にあたっては前立腺や膀胱などから二次的に精嚢へ進展した腫瘍との鑑別が問題となることが多い。今回我々は若年に発生した精嚢明細胞癌を経験したのでその細胞像を報告する。

**症例** 20歳代、男性。肉眼的血尿に気づいて受診した。CT・MRI検査を施行したところ、径46×42×40 mmの嚢胞性腫瘍が確認されたため、傍前立腺腫瘍として前立腺全摘出術が施行された。尿細胞診では淡明で網状・泡沫状の細胞質と核クロマチン増量を伴う異型細胞の小集塊が少数認められた。組織では精嚢に局限して乳頭状増殖を示す淡明な腫瘍細胞を認めた。免疫組織化学的にはサイトケラチン7、HNF-1 $\beta$ 、PAX8が陽性で、サイトケラチン20、AFP、GATA3、p63、PSA、Nkx3.1は陰性であった。以上の所見により精嚢明細胞癌と診断した。

**結論** 精嚢明細胞癌は組織学的あるいは細胞形態学的特徴に関する知見が乏しいが、尿細胞診や穿刺吸引細胞診にて淡明あるいは泡沫状細胞質を有し、核偏在性を示す腺系異型細胞が認められた場合は、臨床情報も勘案して精嚢原発の明細胞癌である可能性を考慮する必要がある。

**Key words** : seminal vesicle, primary, cytology, clear cell carcinoma, case report

### はじめに

精嚢原発の腫瘍は極めて稀であり、臨床的には排尿障害、血尿、血精液症などの症状が出現することもあるが、特異的な症状に乏しいために診断が遅れることが少なくなく、悪性腫瘍の場合には予後不良とされている<sup>1)</sup>。組織型は腺癌、扁平上皮癌などの上皮性腫瘍から平滑筋腫や平滑筋肉腫、神経鞘腫、孤在性線維性腫瘍を含む間葉系腫瘍に至るまで多岐にわたる<sup>2), 3), 4), 5)</sup>。これらの中で最も頻度が高いのは腺癌であるが、一般的には前立腺や膀胱などから二次的に精嚢へ浸潤した腫瘍の方が遭遇する頻度が高く、精嚢腺癌との鑑別がしばしば問題となる<sup>1), 6), 7)</sup>。文献的に報告されている精嚢腺癌のなかでは、少数ではあるが卵巣に発生する明細胞癌の形態を示す腺癌が報告されている<sup>8), 9)</sup>。今回我々は若年に発生した精嚢原発明細胞癌を経験したので報告する。

### 症例

**患者** : 20歳代、男性

**現病歴** : 肉眼的血尿が出現したために近医を受診したところ、CTで精嚢ないし前立腺の腫瘍が疑われたため、精査が行われた。MRIでは前立腺頭側の背側正中部のやや右側において径46×42×40 mm程の嚢胞性腫瘍が認められた(写真1)。嚢胞は単房性で、内腔では乳頭状の充実成分を伴っていた。血中PSA値は0.392ng/mlであった。精嚢あるいは前立腺由来の腫瘍が疑われ、かつ悪性である可能性が否定できなかったため、前立腺全摘出術が施

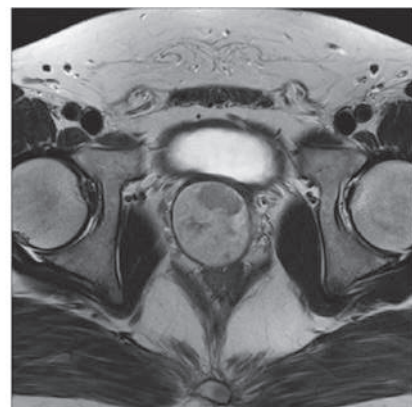


写真1 : MRI画像。膀胱背側に存在する嚢胞状腫瘍の内腔には乳頭状の充実成分が認められる。

A case report of primary seminal vesicle clear cell carcinoma

Takuya SHIOTA (MD)  
Hiroshi TAKESHITA (CT, JSC)  
Hidehiro TOKUNAGA (CT, IAC)  
Naoko NISHIYAMA (CT, IAC)  
Tsuguharu ASATO (MD)  
Yoshiki MIKAMI (MD)

Department of Diagnostiv Pathology, Kumamoto University Hospital

行された。

**肉眼所見：**

両側精嚢部において凹凸不整な腫瘍が占拠していた(写真2)。剖面では腫瘍は白色調で乳頭状・顆粒状外観を示していた。

**尿細胞診所見：**

赤血球および少数の好中球を背景に、比較的淡明で網状・泡沫状の細胞質とクロマチン増量および明瞭な核小体を示す腫大した核を有する細胞の小集塊が少数認められた(写真3A~3C)。また、精子を貪食した組織球が散見された(写真4A, 4B)。

**組織所見：**

腫瘍は充実性あるいは乳頭状に増殖する異型細胞で構成されていた(写真5A, 5B)。異型細胞は類円形の核と淡明で豊富な細胞質を有し、間質では淡青色調の粘液が沈着する領域が散見された(写真6A, 6B)。乳頭状増殖部ではホブネイル様外観が認められた。これらの異型細胞の増殖は精嚢内に限局しており、周囲の脂肪組織や前立腺、



写真2：切除された前立腺・精嚢の肉眼写真。両側の精嚢部を主座とする腫瘍が存在している。

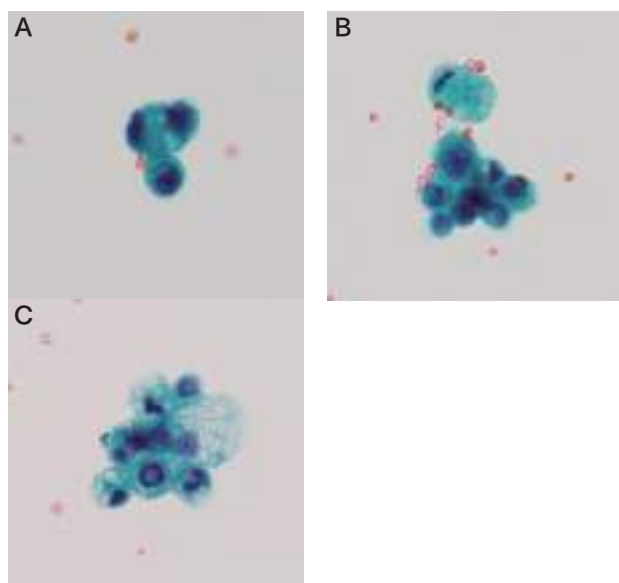


写真3：尿細胞診で認められた癌細胞 (Pap. 染色×40)。  
A~C：淡明で泡沫状の細胞質、核小体が明瞭で、核が偏在傾向を示す異型細胞の小集塊が認められる。

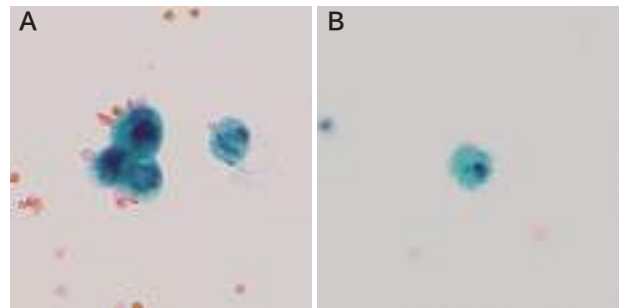


写真4：尿細胞診で認められた精子貪食組織球 (Pap. 染色×40)。  
A：精子の尾部が突出した組織球(右)の近傍に存在する癌細胞の核の直径は組織球の核の4~5倍である。

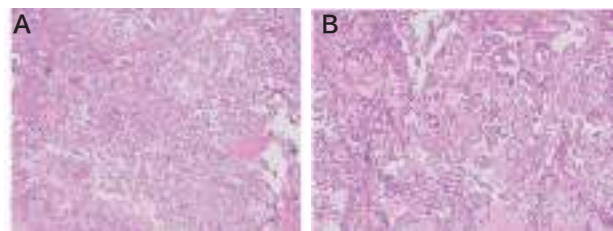


写真5：腫瘍の組織像① (H.E. 染色×2)。  
A：淡明な細胞質を有する細胞が繊細な線維血管性間質を伴って充実性あるいは一部で乳頭状に配列して増殖している。  
B：線維性あるいは浮腫状間質を有する乳頭状増殖。

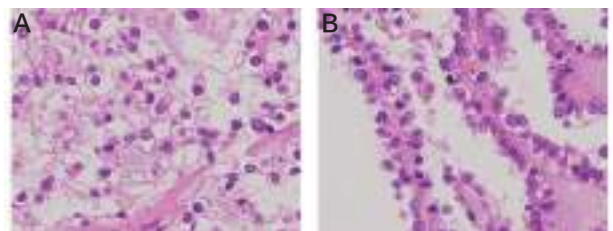


写真6：腫瘍の組織像② (H.E. 染色×40)。  
A：充実性の領域を構成する腫瘍細胞は豊富で淡明な細胞質を有し、核は円形ないし類円形で、小型の核小体がみられる。細胞境界は明瞭である。一部で淡青色調の粘液基質が認められる。  
B：乳頭状に発育する腫瘍細胞。ホブネイル様外観を示し、芯の領域では淡青色調の粘液基質が沈着している。

膀胱への浸潤は確認されなかった。免疫組織化学的には異型細胞はサイトケラチン7, HNF-1 $\beta$ , PAX8が陽性であるのに対して、サイトケラチン20, AFP, GATA3, p63, Napsin A, PSA, SALL4, Nkx3.1は陰性であった(写真7)。免疫組織化学染色の結果を表に示す(表1)。

**考察：**

精嚢原発腺癌は邦文と英文を併せて文献的に100例程度が報告されているのみで、その組織学的あるいは細胞形態学的特徴に関する知見が乏しい。従って、明細胞癌が精嚢原発腺癌として代表的組織型であるのか、例外的な組織型であるのかについては明らかではない。これまでの精嚢原発腺癌の報告では、腫瘍が精嚢に限局し、組織が通常の前立腺上皮との類似性を示して乳頭状構造を示すことが多いとされているが<sup>6)</sup>、それが明細胞癌の特徴

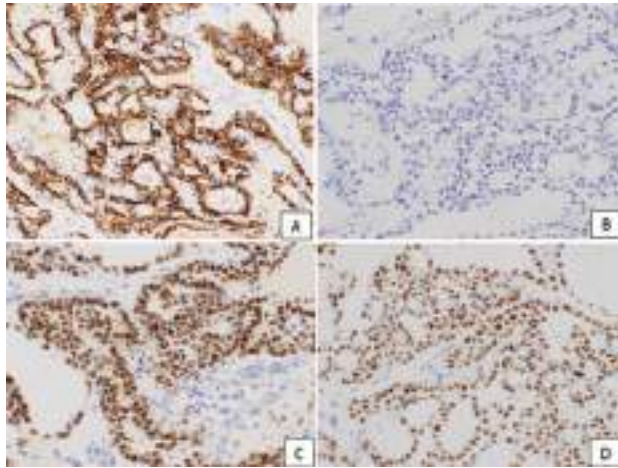


写真7：免疫組織化学染色（×20）。  
A：サイトケラチン7，B：サイトケラチン20，C：HNF1β，  
D：PAX8.

表1：免疫組織化学染色結果

上皮系	CK7	+
	CK20	-
精嚢、精巣上体、ミューラー管	PAX8	+
卵巣・子宮（明細胞癌）	HNF1β	+
尿路上皮系	p63	-
	GATA3	-
前立腺系	PSA	-
	Nkx3.1	-
その他	AFP	-
	SALL4	-
	NapsinA	-

を示すものであるかどうかは明記されていない。ただし、本症例と同様に女性の卵巣や子宮の明細胞癌と同様の形態を示す精嚢原発腺癌が報告されている<sup>8),9)</sup>。これらの報告では、嚢胞状の腫瘍で嚢胞壁を足場にした乳頭状増殖を示し、一部では細胞質が泡沫状で淡明な“clear cell type”の腫瘍細胞が蜂窩状構造を示しながら増殖し、ホブネイル（靴鉾）様細胞が乳頭状増殖部でみられることから、明細胞癌を一部に伴う乳頭状腺癌と診断している。

本症例では腫瘍細胞が免疫組織化学的にCK7陽性、CK20陰性、PAX8陽性で、精嚢原発腺癌で報告されている表現型を示していた<sup>10)</sup>。PSA、Nkx3.1が陰性であることから前立腺癌は否定的で、p63、GATA3が陰性であることから膀胱癌も否定的と考えられた。PAX8はミューラー管上皮に由来する女性生殖器の上皮性腫瘍で陽性となることが知られているが、男性では精嚢、精巣上体でのみ発現し、前立腺組織や前立腺癌、大腸癌、膀胱癌では発現していない蛋白であることから、精嚢癌の診断に有用であるとされている<sup>10)</sup>。しかしその一方で、女性生殖器に発生する明細胞癌で陽性となるHNF-1βが陽性である点で本症例の腫瘍は婦人科領域の明細胞癌との共通性を示している。

精嚢に発生する明細胞癌の発生母地としてミューラー管上皮の遺残が想定されているが、精嚢上皮の化生ある

いは異分化によって明細胞癌の形態を示すに至った可能性が考えられる。このような化生あるいは異分化は精嚢原発扁平上皮癌で指摘されている感染などによる炎症に関連している可能性がある<sup>11),12)</sup>。いずれにしても本腫瘍の由来と性格については今後議論の余地があると思われる。

精嚢の明細胞癌は細胞形態学的知見に乏しく、細胞診で腫瘍細胞が確認されたとされる例は極めて少ない。文献的に最終的に精嚢癌と診断され、嚢胞病変からの穿刺吸引細胞診が施行された症例では、多数の異型細胞が採取されており、それらが細胞質僅少ないし裸核状で、核クロマチン増量を示しており、分化傾向の乏しい腺癌の形態を示していたことが報告されている<sup>13)</sup>。これとは別に、本症例と同様に尿中に異型細胞が出現した症例では、血尿、多数の多核白血球と組織球を背景に、核形不整と核小体が目立ち、泡沫状細胞質および核偏在傾向の認められる腺系異型細胞が認められている。この症例ではホブネイル（靴鉾）様細胞をうかがわせる形態がみられたことから、明細胞癌であると考えられている<sup>8)</sup>。本症例の尿細胞診では異型細胞が少数であり、ホブネイル様細胞は明らかではなかったが、核クロマチンが増量し、核小体が明瞭で、泡沫状細胞質および核偏在傾向が認められた点でこの報告例と共通している。

本症例では腫瘍の尿道や前立腺への進展が認められなかったにもかかわらず、尿中に腫瘍細胞が出現していた。その原因として、文献的に指摘されているように嚢胞状腫瘍の圧迫による腫瘍細胞の射精管への圧出が挙げられる<sup>8)</sup>。腫瘍が精嚢部を主座としており、背側では前立腺尖部に及ぶ腫瘍であったこともその可能性を支持している。

尿中に腺癌細胞が出現した場合、通常は前立腺癌、大腸癌、膀胱腺癌などが鑑別として考えられ、細胞形態の観察のみでは精嚢原発腺癌あるいは明細胞癌を積極的に疑うことは事実上困難である。従って、診断には画像や検査データ等を含めた臨床情報を併せて検討する必要があるが、細胞診判定の際に精嚢癌を鑑別診断の中に挙げておくことが望ましいと考えられる。本腫瘍が前述のように特異的症状に乏しく、発見時すでに進行している例が多いことを考慮すると、細胞診判定は早期発見・早期治療につながるため、臨床的には意義が大きいと考えられる。すなわち、尿細胞診や穿刺吸引細胞診で淡明あるいは泡沫状細胞質を有し、核偏在性で明瞭な核小体の特徴とする腺系異型細胞が認められた場合は、精嚢明細胞癌も考慮して臨床情報を確認することが推奨される。精嚢原発腫瘍を考える際に診断の一助となる所見としては、尿中におけるリポフスチンを含有する細胞で構成される精嚢上皮や精子を貪食した組織球の出現が挙げられる。ただし、精嚢上皮では奇怪なかたちの大型核がみられることがあるため、これを悪性細胞と見誤らないよう注意が必要である。従って、リポフスチンを含有しているこ

とを確認する必要がある。なお、本症例では患者の年齢が20代で、かつ血清 PSA 値の上昇が認められていなかったことから、前立腺癌の可能性は当初から否定的であった。このことも診断過程における臨床情報の重要性を示している。

冒頭でも述べたように、精嚢腺癌は稀であるため、この腫瘍を診断・治療をしていく上で細胞形態学的知見の集積は重要であると考えられる。今後の報告症例の蓄積によって、腫瘍の起源等とともに形態的特徴が解明されていくことが期待される。

### Summary

**Background:** Primary seminal vesicle tumor is extremely rare. Due to the lack of specific symptoms, in case of malignant tumor, the diagnosis is established at advanced stage, and thus tumor progression may result in ominous outcome of patient. A variety of seminal vesicle tumors, including epithelial and mesenchymal, have been hitherto described in the English literature. Carcinomas should be differentiated from secondary involvement by other retrovesical space tumors, such as those of prostate, urinary bladder and rectal carcinomas. We herein report a case of primary seminal vesicle clear cell carcinoma.

**Case presentation:** A 20's man presented with a complaint of hematuria, and computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) scan demonstrated a cystic tumor measuring 46 x 42 x 40 mm in the pelvis with a well-circumscribed margin. Therefore, total prostatectomy was performed. Urine cytology demonstrated a few atypical cells with clear or foamy cytoplasm, and conspicuous nucleoli. Histologically, the seminal vesicle was filled with tumor showing predominantly papillary growth, composed of atypical cells with round or ovoid nuclei and abundant clear cytoplasm. Tumor was confined to seminal vesicle, and extension to the adipose tissue, prostate, and invasion of the urinary bladder was not identified. Immunohistochemically the tumor cells were positive for CK7, HNF-1 $\beta$ , and PAX8, and negative for CK20, GATA3, p63, PSA and Nkx3.1. Based on these findings, the diagnosis of primary seminal vesicle clear cell carcinoma was established.

**Conclusion:** Primary seminal vesicle clear cell carcinoma is very rare, and thus the knowledge about histologic or cytologic characteristics is limited. It is unclear whether clear cell carcinoma is a representative subtype or not, although in the literature tumors showing features of clear cell carcinoma similar to those of the female genital tract, as seen in the current case, have been described. Such cytologic findings prompted us to consider this case as clear cell carcinoma in the differential diagnosis in case of urine

cytology.

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

### 参考文献

- 1) Yin T, Jiang Y. A 5-year follow-up of primary seminal vesicle adenocarcinoma. A case report. *Medicine*. 2018; 97: e12600.
- 2) Mendrek M, Bach C, Gaisa NT, et al. Leiomyoma arising from the right seminal duct/seminal vesicle- Report of a rare case and review of the literature. *Andrologia*. 2019; 51: e13174.
- 3) Cauvin C, Moureau-Zabotto L, Chetaille B, et al. Primary leiomyosarcoma of the seminal vesicle: Case report and review of the literature. *BMC Cancer*. 2011; 11: 323.
- 4) Huang J, Cheng Z, Li R, et al. Pelvic mass: Schwannoma of the left seminal vesicle. *Andrologia*. 2018; 50: e13053.
- 5) Zhao R, Shan Y, Zou L, Zhao H, Zheng S. Solitary fibrous tumor of the seminal vesicle. A case report. *Medicine*. 2019; 98: e14660.
- 6) Ioannis K, Stavros S, Morderchai D, et al. Primary adenocarcinoma of the seminal vesicles. *Arch Ital Urol Androl*. 2016; 88: 47-51.
- 7) Terrisse S, Cambor ME, Verine J, et al. Primary adenocarcinoma of the seminal vesicles. *Rare Tumors*. 2017; 9: 7074.
- 8) 山上修, 林茂子, 中山淳・他. 尿中に悪性細胞が出現した原発性精嚢腺癌の1症例. *日臨細胞誌*. 1989; 28: 937-942.
- 9) Saurabh G, Bhavna N, Sunil B, et al. Clear cell primary seminal vesicle carcinoma in a young male-A rare case report. *J Clin Diag Res*. 2018; 12: XD01-XD02.
- 10) Posenato I, Calio A, Segala D, et al. Primary seminal vesicle carcinoma. The usefulness of PAX8 immunohistochemical expression for the differential diagnosis. *Hum Pathol*. 2017; 69: 123-128.
- 11) Fang L, Hong Q, Chen L, et al. Primary squamous cell carcinoma of the seminal vesicle. A case report and review of the literature. *Medicine*. 2019; 98: e14788.
- 12) Wang J, Yue X, Zhao R, et al. Primary squamous cell carcinoma of seminal vesicle: an extremely rare case report with literature review. *Int Urol Nephrol*. 2013; 45: 135-8.
- 13) 山田喬, 渡辺覚, 浜島秀樹・他. 若年者原発性精嚢腺癌の1例. *日臨細胞誌*. 1988; 27: 428-429.

## 症例報告

# 高悪性度胎児型腺癌を主成分とした肺癌肉腫の1例

独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院 中央検査室<sup>1)</sup> 病理検査科<sup>4)</sup>

北九州総合病院 病理診断科<sup>2)</sup> 産業医科大学 第2病理学教室<sup>3)</sup>

西山 純司<sup>1)</sup> 笹栗 毅和<sup>2)</sup> 田崎 貴嗣<sup>3)</sup> 安部 拓也<sup>1)</sup> 井手圭一郎<sup>1)</sup>  
立岩 友美<sup>1)</sup> 豊嶋 憲子<sup>1)</sup> 奥蘭 学<sup>1)</sup> 岩崎 健<sup>4)</sup> 本下 潤一<sup>4)</sup>

### 【内容抄録】

**背景** 肺腫瘍中の高悪性度胎児型腺癌 (high-grade fetal adenocarcinoma: H-FLAC) 成分の存在は予後不良因子と考えられ、その同定は臨床的に有意義と思われる。今回、我々は H-FLAC 成分を主体とした肺癌肉腫の1例を経験したので報告する。

**症例** 60歳代、男性。右季肋部痛のため近医受診し、胸部 X 線写真にて右上肺野に結節陰影を指摘され、当院紹介受診した。気管支擦過・洗浄細胞診が施行され、軽度の壊死性背景に少数の腫瘍細胞が認められた。核の突出が目立たない辺縁整な小集塊状に、或は孤立散在性に出現しており、一部円柱状や裸核細胞も認められた。細胞質は主として淡明、核クロマチンは顆粒状で、核は脆く核線もみられた。肺腺癌が疑われ右肺上葉切除術が施行された。肺腫瘍は組織学的及び免疫組織化学的所見より、H-FLAC 成分、肉腫成分及び通常型腺癌成分領域から構成された癌肉腫と診断された。

**結論** 核線像と壊死性背景を認識することは、H-FLAC と通常型腺癌、低悪性度胎児性腺癌 (L-FLAC) の鑑別における重要な所見と考えられた。

**Key words** : lung, high-grade fetal adenocarcinoma, carcinosarcoma, cytology, case report

### はじめに

胎児型腺癌 (fetal adenocarcinoma: FLAC) は、胎児期の気道上皮に類似したグリコーゲン豊富で淡明な細胞質を有する円柱上皮細胞が、複雑な分岐腺管を形成する稀な腫瘍である<sup>1), 2)</sup>。低悪性度型 (L-FLAC) と高悪性度型 (H-FLAC) に分類され、H-FLAC は L-FLAC よりも予後

不良である。また、H-FLAC は通常型腺癌成分と混在するものが多いが、通常型腺癌成分単独よりも予後が悪いとされる。今回我々は、術前細胞診において推定しえなかった H-FLAC 成分を主体とした肺癌肉腫の1例を経験したので報告する。

### 症例

**患者** : 60歳代、男性、喫煙歴あり (20本/日×45年間)

**主訴** : 右季肋部痛

**現病歴** : 右季肋部痛のため近医受診し、胸部 X 線写真にて右上肺野に腫瘍陰影を指摘され、精査目的で当院紹介受診となった。画像検査、気管支擦過・洗浄細胞診、ならびに経気管支肺生検により腺癌が疑われ、右肺上葉・胸壁合併切除術及びリンパ節郭清術が施行された。

### 画像所見 :

1) 胸部 CT : 右肺上葉の外側胸膜に広く接する、辺縁やや不整な径 5 × 3 cm 大の腫瘍性陰影を認めた (写真 1)。

2) FDG PET/CT : 同腫瘍に高度の FDG 集積 (SUV max=12.6) と右下部気管傍リンパ節に軽度 FDG 集積 (SUV max=2.64) を認めた。

### 細胞所見 :

1) 気管支擦過・洗浄 (以下、術前細胞診) : 腫瘍細胞は少数であり、軽度の壊死性背景に (写真 2A)、小集塊

A case of pulmonary carcinosarcoma with a predominant component of high-grade fetal adenocarcinoma

Jyunji NISHIYAMA (CT, IAC)<sup>1)</sup>

Takakazu SASAGURI (MD)<sup>2)</sup>

Takashi TASAKI (MD)<sup>3)</sup>

Takuya ABE (CT, IAC)<sup>1)</sup>

Keiichiro IDE (CT, IAC)<sup>1)</sup>

Tomomi TATEIWA (CT, IAC)<sup>1)</sup>

Noriko TOYOSHIMA (CT)<sup>1)</sup>

Manabu OKUZONO (CT)<sup>1)</sup>

Takeshi IWASAKI (MD)<sup>4)</sup>

Jyunichi MOTOSHITA (MD)<sup>4)</sup>

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

2) Department of Diagnostic Pathology, Kitakyushu General Hospital

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

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



写真1 胸部CT検査

胸膜下の辺縁やや不整な腫瘍性病変 (矢印).

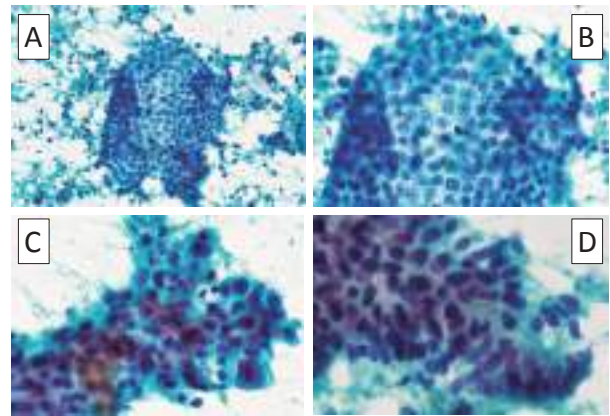


写真3 穿刺細胞診所見

- A) : Pap.×20 B) : Pap.×40 C) : Pap.×60 D) : Pap.×60  
 A)B) : 子宮内膜細胞に類似した辺縁整な軽度重積集塊.  
 C) : 好酸性の細胞質を伴う腫瘍細胞.  
 D) : 細胞集塊辺縁が円柱状形態を示す.

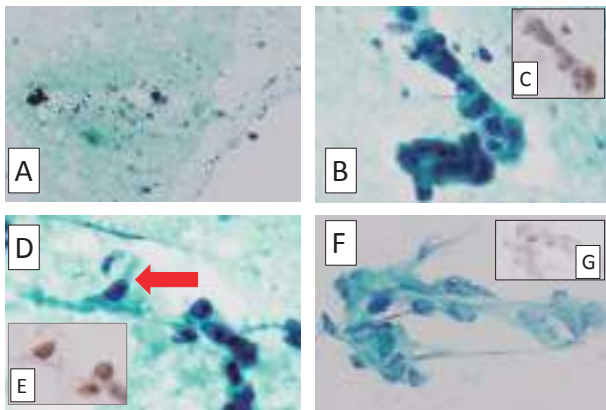


写真2 術前細胞診所見

- A) : Pap.×10 B) : Pap.×60 C) : SALL-4×60 D) : Pap.×60  
 E) : SALL-4×60 F) : Pap.×60 G) : SALL-4×60  
 A) : 軽度壊死性背景.  
 B) : 比較的辺縁整な小集塊. 明瞭な核小体を伴う腫瘍細胞が, SALL-4陽性であった (C).  
 D)E) : 円柱状細胞 (矢印) が SALL-4陽性であった.  
 F)G) : 核が脆く核線を認め, SALL-4陽性であった.

(写真2B) や孤立散在性にみられた. 集塊内での細胞密度は高く, 軽度重積し集塊辺縁は整であった. また, 円柱状の腫瘍細胞 (写真2D) や核線像 (写真2F) も一部に認められ, 再検討時の細胞転写法による免疫組織化学染色にて SALL-4 陽性であった (写真2C, 2E, 2G). 細胞質は淡明, 或いは一部で好酸性を呈し, 細胞境界は不明瞭であった. 腫瘍細胞の核細胞質比は高く, 類円形から楕円形のほぼ細胞中心性の核を有していた. 核クロマチンは顆粒状であり, 明瞭な核小体が1~3個みられた. 明らかな肉腫様細胞成分は認めなかった. 診断は悪性, 推定組織型は腺癌と報告した.

2) 肺摘出時の穿刺細胞診 (以下, 穿刺細胞診) : 術前細胞診と比べて腫瘍細胞の出現量は多く, 壊死性背景に, 子宮内膜に類似した軽度重積細胞集塊を認めた (写真3A,

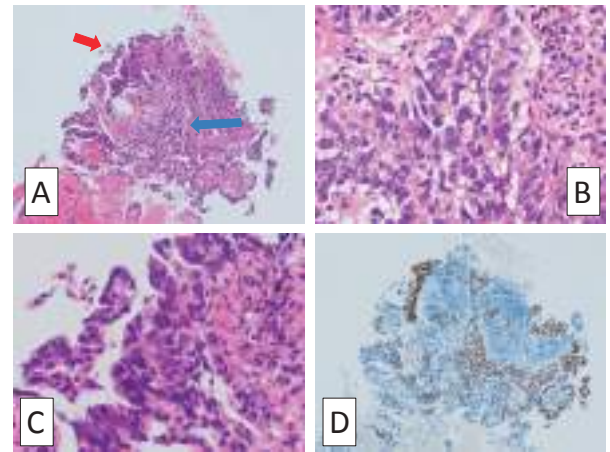


写真4 経気管支肺生検

- A) : H.E.×10 B) : H.E.×40 C) : H.E.×40 D) : SALL-4×10  
 A) : 不整管状乳頭状~充実状の増殖. 細胞質は淡明 (青矢印), 或いは一部で好酸性 (赤矢印) を呈していた.  
 B) : A) 青矢印の拡大像. C) : A) 赤矢印の拡大像.  
 D) : 淡明及び好酸性細胞ともに SALL-4 陽性であった.

3B). 一部, 好酸性細胞質像 (写真3C), 辺縁の円柱状形態 (写真3D), また, 腺腔様構造が認められた. 個々の細胞所見は, 術前細胞診とほぼ同様であった.

**組織所見 :**

1) 経気管支肺生検 (写真4A) : 核腫大と核細胞質比の増大をみる異型腺上皮細胞が不整な管状・乳頭状構造をとって増殖しており, 一部には充実性部分もみられた. 中~低分化相当の腺癌と診断した. 細胞質は淡明 (写真4B), 或いは一部で好酸性 (写真4C) を呈した. 再検討時の免疫組織化学染色で, SALL-4 陽性であった (写真4D).

2) 摘出標本 :

肉眼所見 : 右肺上葉に比較的境界明瞭な白色分葉状腫瘍を認め, 壊死, 胸壁浸潤を伴っていた (写真5A).

組織所見 : 腫瘍は3つの組織型成分領域から構成され

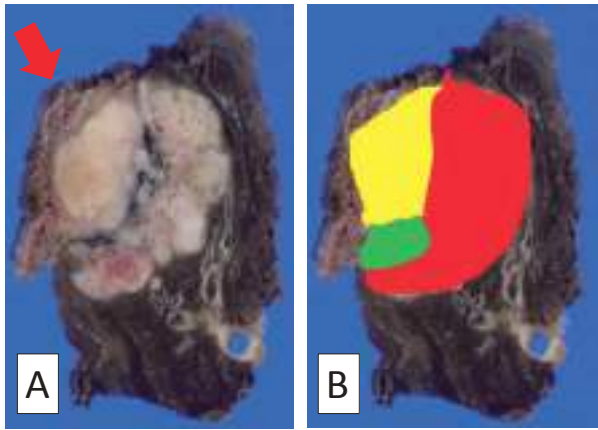


写真5 摘出標本肉眼所見と腫瘍成分割合

A) : 比較的境界明瞭な白色分葉状腫瘍。胸壁浸潤を伴っていた(矢印)  
 B) : H-FLAC成分(赤色), 肉腫成分(黄色), 通常型腺癌成分(緑).

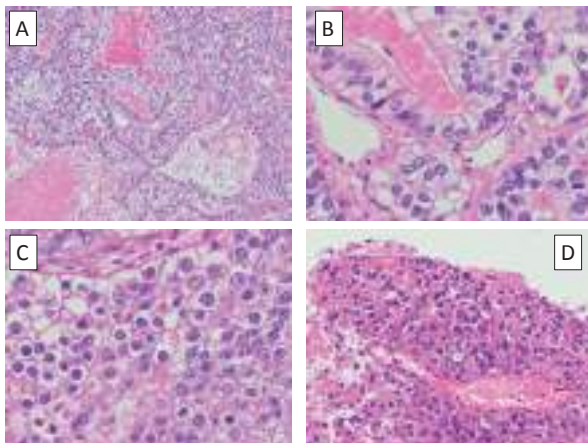


写真6 摘出標本組織所見

A) : H.E.×10 B) : H.E.×40 C) : H.E.×40 D) : H.E.×20  
 A)B) : 高円柱状の腫瘍細胞が管状, 索状に増殖し, 壊死がみられた.  
 C) : 充実状増殖.  
 D) : 一部好酸性細胞質を呈した.

ていた。面積比率の高い領域から順に、以下①②③の変化を認めた。①壊死を伴った腺癌領域：明瞭な核小体と淡明な細胞質を示す高円柱状の腫瘍細胞が管状(写真6A, 6B), 索状或いは充実状(写真6C)に増殖しており、一部には好酸性細胞質を有するものもみられた(写真6D)；②肉腫領域：腫大核を有した紡錘形細胞及び大小不同・多形性の目立つ細胞がびまん性に増殖し(写真7A), 部分的には軟骨への分化を示していた(写真7B)；③通常型腺癌領域：好酸性細胞質を有した比較的丈の低い円柱状腫瘍細胞が、乳頭状や上皮置換性に増殖していた(写真7C, 7D)。最も比率の高い①領域は全体の50%を超え、約70%を占めていた(写真5B)。①の腺癌細胞の細胞質はPAS反応陽性、ジアスターゼ消化法PAS反応陰性で、グリコーゲン含有が示唆された。また、免疫組織化学染色においてAFP, SALL-4, glypican-3,  $\beta$ -catenin(細胞

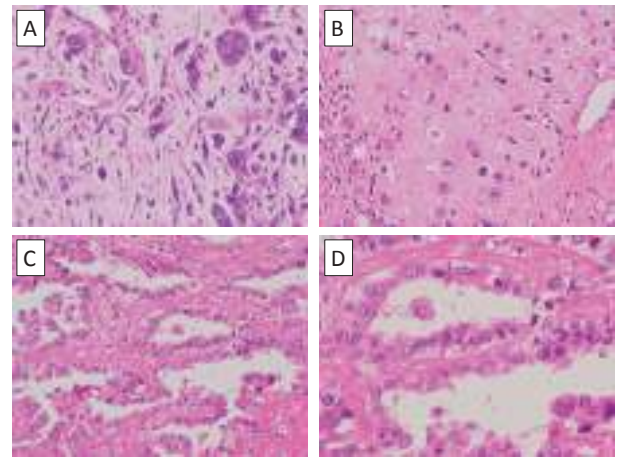


写真7 摘出標本組織所見

A) : H.E.×20 B) : H.E.×20 C) : H.E.×20 D) : H.E.×40  
 A) : 肉腫領域。紡錘形及び多形・巨細胞成分。  
 B) : 肉腫領域。軟骨肉腫変化。  
 C)D) : 通常型腺癌領域。

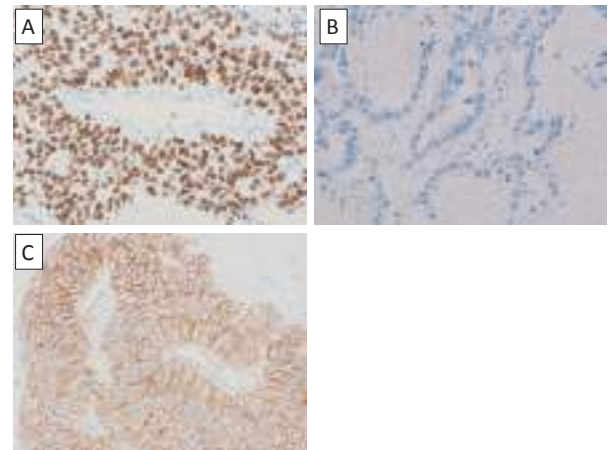


写真8 免疫組織化学染色所見

A) : SALL-4×20 B) : SALL-4×20 C) :  $\beta$ -Catenin×20  
 A) : H-FLAC成分に陽性。  
 B) : 通常型腺癌成分に陰性。  
 C) : H-FLAC成分は細胞膜に陽性。

膜)に充実性部分を含め陽性であった(写真8)。領域別の免疫組織化学染色結果を表1に示した。①の腺癌はH-FLAC成分と考えられ、H-FLAC成分を主体とした癌肉腫と診断した。右下部気管傍リンパ節にH-FLAC成分の転移が認められた。

### 考察

FLACは稀な腫瘍で、腺様期(5~16週)の胎児肺気道上皮に類似したグリコーゲンに富む無線毛円柱上皮細胞が腺管構造を示して増殖する<sup>1), 2)</sup>。肉腫変化を欠く肺芽腫(pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung)として1982年に最初に報告され<sup>3)</sup>、当初は低悪性度腫瘍との認識であったが、その後、形態的に類似する高悪性度腫瘍の存在が判明し<sup>4)</sup>、2011年のIASLC/ATS/ERS肺

表1 免疫組織化学染色のまとめ

	H-FALC 成分	通常型腺癌成分	肉腫成分
AFP	+	-	-
SALL-4	+	-	-
Glypican-3	+	一部+	-
$\beta$ -catenin	細胞膜+	細胞膜+	-
Chromogranin A	一部+	-	-
Synaptoohysin	一部+	-	-
CD56	一部+	-	一部+
TTF-1	-	+	-
CDX-2	+	-	-
p53	-	-	-

癌国際分類<sup>5)</sup>ではL-FLACとH-FLACに分類された。両者は発生年齢・性、遺伝子異常等に相違がみられ、H-FLACはL-FLACから移行するものではないと考えられている。

H-FLACは純粋型も存在するが、様々な割合で他の組織型成分と混在することが大半である。定義上、上皮性腫瘍がH-FLACと診断されるには、少なくとも50%が胎児肺類似成分から構成されている必要がある<sup>1), 2)</sup>。混在する他の成分は通常型腺癌が主体であるが<sup>4), 6)</sup>、扁平上皮癌、大細胞神経内分泌癌、浸潤性粘液性腺癌等がみられることや<sup>6), 7), 8)</sup>、これら他の組織型成分複数と混在することもある。骨格筋、軟骨、骨といった特定の分化を有する肉腫成分との混在例は、癌肉腫の芽腫様型

(blastomatoid carcinosarcoma)として、近年、認知されてきている<sup>9), 10)</sup>。本症例は軟骨への分化を示す肉腫成分を伴っていたことから癌肉腫とみなされたが、H-FLAC成分が腫瘍及び癌成分の50%以上を占めて優勢であったことから、芽腫様型に相当するものと考えられた。

H-FLACは60歳代をピークに、大多数は男性重喫煙者に発生し<sup>4), 6), 11)</sup>、咳嗽・血痰などの症状が約半数でみられる。Moritaらの報告では発見時の病期は59%がII期以上であり<sup>6)</sup>、ほとんどのL-FLACがI期で発見されるのとは対照的である。腫瘍死はL-FLACで9.5%、H-FLACで42%と差が認められる<sup>11)</sup>。Suzukiら<sup>7)</sup>はH-FLAC成分を伴った腺癌の5年全生存率は41%であったと報告しており、通常型腺癌の充実型(69%)や微小乳頭型(57%)と同等以下であり、予後不良である。H-FLACを認識することの意義には、予後的に大きく異なるL-FLACとの鑑別がまずは挙げられる<sup>11)</sup>。また、通常型腺癌成分との混在例において、その成分の認識は予後不良因子として重要と思われ、さらには、H-FLACを主要な上皮成分とする癌肉腫の存在を念頭に、臨床病理学的特徴の異なる肺芽腫との鑑別にも意味を有する<sup>10), 11)</sup>。

H-FLACの組織像は基本的にL-FLACと同様で、グリコーゲンに富み核下及び核上空胞を有する淡明な円柱上皮細胞が、複雑に分岐する乳頭・腺管構造を形成する。L-FLACの核は小型類円形で単調であり、クロマチン分布は均一で凝集気味であることが多いが、H-FLACではL-FLACに比して核腫大やその大小、クロマチン増加が

表2 L-FLACとH-FLACの比較(文献11より引用)

		L-FLAC	H-FLAC	
【臨床】	年齢	若年～中年(30歳代にピーク)	高齢(60歳代ピーク)	
	性	女性優位	男性優位	
	喫煙	関連	関連	
	病期	ほとんどがI期	進行	
	予後	比較的良好	不良	
【病理】	肉眼像	性状	境界明瞭分葉状, 白～黄白色	境界明瞭, 白～黄白色
		壊死	あってもわずか	しばしば
	組織像	基本像	複雑に分岐する腺管構造, まれにシート状低分化部分	複雑に分岐する腺管構造, ときにシート状低分化部分
		核	小型類円形, 単調	より大型, 大小不同あり
		細胞質	グリコーゲンに富み淡明	グリコーゲンに富み淡明
		morule	大多数で+(92%)	なし
		壊死	あってもわずか	しばしば
		間質	疎でしばしば粘液腫状	ときに線維形成
		通常型腺癌との移行	きわめて稀	しばしば
	免疫組織化学染色	内分泌細胞	大多数+	しばしば+
AFP陽性細胞		ときに+	大多数+	
p53過剰発現		まれに+	しばしば+	
TTF-1		陽性	弱陽性～陰性	
$\beta$ -catenin局在		核・細胞質発現優位	細胞膜発現優位	



目立ち、核小体はより明瞭である。また、充実性増殖部分の目立つものもあり、壊死巣がしばしば存在する。さらに、H-FLACにはL-FLACの90%以上で認められるmorule形成はなく、L-FLACでみられることがある粘液腫状の線維組織が腫瘍腺管を包む像も認められない<sup>11)</sup>。

免疫組織化学染色において、H-FLACではAFP陽性細胞の割合は様々であるが大多数の症例で陽性とする報告があり、また、AFPと類似した癌胎児性抗原であるglypican-3やSALL-4の陽性率が高く、H-FLACの未熟な胎児期組織の性格が示唆される<sup>6)</sup>。混在することがある通常型腺癌や大細胞神経内分泌癌との鑑別に、癌胎児性抗原の検索が重要になると思われる。 $\beta$ -cateninは通常型腺癌と同様に細胞膜優位の陽性パターンを示し<sup>12),13)</sup>、L-FLACでの核・細胞質優位のパターンと異なる。この $\beta$ -cateninの陽性パターンの相違は、H-FLACとL-FLACの鑑別にとくに有用であることが強調されており、本症例のようなH-FLACが肉腫成分を伴った癌肉腫の芽腫様型とL-FLACを上皮成分とする肺芽腫との鑑別においても有用とされる<sup>9),10)</sup>。L-FLACとH-FLACの臨床病理学的相違を表2にまとめた。

細胞診において、L-FLACには分泌期子宮内膜に類似した円柱状細胞からなる重積性集塊と、神経内分泌系腫瘍を疑わせる平面的細胞集塊の2つの集塊が認められる。2つの特徴的な細胞集塊が認められれば、極めて稀な腫瘍ながら推定疾患に挙げることは可能となるが、標本上にどちらかの細胞集塊しか認められない場合や細胞量が少数の場合には推定は非常に困難である<sup>14)</sup>。

H-FLACの細胞診報告例は少ないが、Nomotoら<sup>15)</sup>は比較的結合性の弱い重積性集塊とシート状集塊としてみられ、細胞質は淡くレース状で、大細胞神経内分泌癌に類似した核線、柵状や鋳型状配列が一部に認められたと報告している。また、Geisingerら<sup>16)</sup>はL-FLACよりもH-FLACでは核が大きく多形性があり、核小体が明瞭であるとしている。H-FLACでは背景に壊死がみられることや、L-FLACのmorule構成細胞にみられる核内封入体が認められないこともL-FLACとの鑑別点に挙げられる<sup>14),16)</sup>。

本症例では、術前細胞診の一部にみられた好酸性腫瘍細胞成分も再検討によりSALL-4陽性であった。また、経気管支肺生検で認められた好酸性細胞もSALL-4陽性であったことから、術前細胞診中の好酸性腫瘍細胞は非典型的ながら通常型腺癌細胞ではなくH-FLAC細胞だと思われた。術前細胞診では出現量が少数であり、壊死背景、核突出が目立たない辺縁が整である細胞集塊、円柱状細胞、明瞭な核小体等、通常型腺癌でも出現しうる像ではあったが、加えて核崩壊や核線が認められ、未熟な胎児型細胞性格が示唆されているように思われた。この点に着目すればH-FLACを推定組織型の1つに加えることができたのではないかと考えられた。また、出現細胞が少ない中での壊死背景の認識はL-FLACとの鑑別にと

くに重要と思われた。

Giemsa染色において、H-FLACの背景に白色と紫色の縞模様の構造物であるtigroid appearanceがみられるという報告がある<sup>15),16)</sup>。Tigroid appearanceはセミノーマや横紋筋肉腫、ユーイング肉腫等、細胞質にグリコーゲンが豊富に含まれる腫瘍にみられる<sup>17)</sup>。本症例においてはtigroid appearanceは指摘できなかったが、認めることができればH-FLACを推定する一助となる所見と思われる。

## 結語

高悪性度胎児型腺癌は通常型腺癌等、他の組織型成分との混在例が多く、通常型腺癌よりも予後不良であることから、この組織型成分の存在を推定することの意義は大きい。細胞診においては、特徴的な子宮内膜細胞に類似した集塊がある程度標本上に認められないと推定は容易ではない。しかしながら、本症例のように出現量が少数であり、まずは通常型腺癌が鑑別に挙げられる場合においても、核線像と壊死性背景をしっかりと認識することによりH-FLACを推定組織型の一つに加えることも可能ではないかと考えられた。

## Summary

**Background:** Presence of High-grade fetal adenocarcinoma (H-FLAC) component in the lung tumor is regarded as a factor of poor prognosis, and accurate detection of the component is clinically important. We report a case of pulmonary carcinosarcoma with a predominant component of H-FLAC.

**Case:** A man in his sixties complaining right hypochondralgia was pointed out a mass lesion in the right upper lung field on a chest radiograph, and admitted to our hospital. In bronchial brushing and washing cytology specimen, there were small amounts of atypical cells on a mildly necrotic background, forming small clusters with peripheral smooth border or presenting individually, and some of them were columnar-shaped and had naked nuclei. Clear cytoplasm, granular chromatin pattern, crush artifact of the nuclei were observed in them. Lung adenocarcinoma was suspected and right upper lobectomy was performed. Based on histological and immunohistochemical findings, a diagnosis of pulmonary carcinosarcoma, comprising with components of H-FLAC, sarcoma and conventional adenocarcinoma, was made.

**Conclusion:** Cytological recognition of both necrotic background and crush artifact of the nuclei is thought to be important on distinguishing H-FLAC from conventional adenocarcinoma or L-FLAC.

## 参考文献

- 1) 日本肺癌学会・編. 臨床・病理肺癌取扱い規約 病理診断 第8版. 東京:金原出版株式会社, 2017; 92-93.
- 2) W.D. Travis, Y. Nakatani, G. Scagliotti, et al. World Health Organization Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4<sup>th</sup> Edition. Lyon: IRAC Press 2017; 41-42.
- 3) R.L. Kradin, R. Young, G.R. Dickersin, et al: Pulmonary blastoma with argyrophil cells and lacking sarcomatous features (pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung). *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 165-172.
- 4) Nakatani Y, Kitamura H, Inayama Y, et al: Pulmonary adenocarcinomas of the fetal lung type: a clinicopathologic study indicating differences in histology, epidemiology, and natural history of low-grade and high-grade forms. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22: 399-411.
- 5) W.D. Travis, E. Brambilla, Noguchi M, et al: International association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011; 6: 244-285.
- 6) Morita S, Yoshida A, Goto A, et al: High-grade lung adenocarcinoma with fetal lung like morphology. Clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 17 cases. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37: 924-932.
- 7) Suzuki M, Nakatani Y, Ito Hiroyuki, et al: Pulmonary adenocarcinoma with high-grade fetal adenocarcinoma component has a poor prognosis, comparable to that of micropapillary adenocarcinoma. *Modern Pathol*. 2018; 31: 1404-1417.
- 8) Suzuki M, Yazawa T, Ota S, et al: High-grade adenocarcinoma of the lung is a tumour with a fetal phenotype that shows diverse differentiation, including high-grade neuroendocrine carcinoma: a clinicopathological, immunohistochemical and mutational study of 20 cases. *Histopathol*. 2015; 67: 806-816.
- 9) Nakatani Y, Miyagi Y, Takemura T, et al: Aberrant nuclear/cytoplasmic localization and gene mutation of beta-catenin in classic pulmonary blastoma: beta-catenin immunostaining is useful for distinguishing between classic pulmonary blastoma and a blastomatoid variant of carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28: 921-927.
- 10) 中谷行雄, 太田聡, 矢澤卓也. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 肺癌 東京:文光堂 2014; 113-118.
- 11) 中谷行雄, 太田聡. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 肺癌 東京:文光堂 2014; 84-91.
- 12) Nakatani Y, Masudo K, Miyagi Y, et al: Aberrant Nuclear Localization and Gene Mutation of  $\beta$ -catenin in Low-Grade Adenocarcinoma of Fetal Lung Type: Up-Regulation of the Wnt Signaling Pathway May Be a Common Denominator for the Development of Tumors that Form Morules. *Mod Pathol*. 2002; 15: 617-624.
- 13) Sekine S, Shibata T, Matsuno Y, et al: Beta-catenin mutations in pulmonary blastomas: association with morule formation. *J Pathol*. 2003; 200: 214-221.
- 14) 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 呼吸器・胸腺, 東京:金原出版 2015; 39-40.
- 15) Nomoto K. Cytopathology of high-grade fetal adenocarcinoma of the lung: A case report and cytological analysis. *Diagnostic Cytopathol*. 2017; 45: 861-863.
- 16) K.R. Geisinger, W.D. Travis, L.A. Perkins, et al: Aspiration cytomorphology of fetal adenocarcinoma of the lung. *Am J Clin Pathol*. 2010; 134: 894-902.
- 17) 畠榮. 細胞診ワンポイント講座 知っていれば役立つ細胞所見, 東京:篠原出版新社 2017; 123.

## 症例報告

### 肺多形癌 2 症例の細胞像

福岡赤十字病院 病理診断科<sup>1)</sup> 同呼吸器内科<sup>2)</sup> 同呼吸器外科<sup>3)</sup>  
田河 賢人<sup>1)</sup> 中山 千尋<sup>1)</sup> 石井 萌美<sup>1)</sup> 遠矢 浩隆<sup>1)</sup> 碓 益代<sup>1)</sup>  
小材 和浩<sup>1)</sup> 河口 知允<sup>2)</sup> 小島 雅之<sup>3)</sup> 中島 豊<sup>1)</sup> 西山 憲一<sup>1)</sup>

#### 【内容抄録】

**背景** 肺多形癌とは、紡錘細胞あるいは巨細胞を含む扁平上皮癌、腺癌、未分化非小細胞癌、あるいは紡錘細胞と巨細胞のみからなる癌であり、全肺腫瘍の0.3%と稀な癌である。肺多形癌 2 症例の術前気管支擦過細胞診を経験したので報告する。

**症例 1** 70 歳代男性、関節リウマチの経過観察中、胸部レントゲンにて右肺上葉の異常陰影を指摘され、肺癌が疑われ気管支擦過細胞診を施行した。その後、右肺上葉切除術が施行されたが、術後 3 ヶ月で腫瘍死された。細胞診判定は Class IV、悪性を疑ったが組織型の判定は困難であった。最終組織診断は多形癌（腺癌＋紡錘細胞＋巨細胞）とした。

**症例 2** 80 歳代男性、心筋梗塞の経過観察中、胸部レントゲンにて右肺下葉に結節陰影を指摘され、肺癌が疑われ気管支擦過細胞診を施行した。その後、右肺下葉切除術が施行された。術後 3 年の現在、再発なく経過観察中である。細胞診判定は Class V、推定組織型は非小細胞癌とした。最終組織診断は多形癌（腺癌＋扁平上皮癌＋紡錘細胞＋巨細胞）とした。

**結論** 気管支擦過細胞診において非小細胞癌成分とともに紡錘細胞、巨細胞が観察された場合は、多形癌を推定組織型のひとつに挙げるのが肝要とおもわれる。

**Key words** : pleomorphic carcinoma, lung cancer, cytology

#### はじめに

今回、肺多形癌 2 例の術前気管支細胞診を経験したので報告する。

#### 症例 1

患者：70 歳代、男性。

The cytological features of two cases of pulmonary pleomorphic carcinoma

Kento TAGAWA (CT, JSC)<sup>1)</sup>  
Chihiro NAKAYAMA (MT)<sup>1)</sup>  
Moemi ISHII (CT, IAC)<sup>1)</sup>  
Hirofuka TOYA (CT, IAC)<sup>1)</sup>  
Masuyo IKARI (CT, IAC)<sup>1)</sup>  
Kazuhiro KOZAI (CT, IAC)<sup>1)</sup>  
Tomonobu KAWAGUCHI (MD)<sup>2)</sup>  
Masayuki KOJIMA (MD)<sup>3)</sup>  
Yutaka NAKASHIMA (MD)<sup>1)</sup>  
Kenichi NISHIYAMA (MD)<sup>1)</sup>

- 1) Department of Pathology, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital
- 2) Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital
- 3) Department of Thoracic Surgery, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital

**生活歴**：喫煙歴 60 本／日×40 年

**臨床経過**：関節リウマチの経過観察中、胸部レントゲンにて右肺上葉の異常陰影を指摘、肺癌が疑われ気管支擦過細胞診を施行した。その後、右肺上葉切除術、化学療法が行われたが、術後 3 ヶ月で腫瘍死された。

**画像所見**：CT にて右肺上葉に不整形腫瘍を認めた（写真 1 A）。肺癌が疑われた。

**術前気管支擦過細胞診所見**：炎症細胞を背景に、大小の集塊または孤在性にて、異型の強い細胞が出現していた。集塊には上皮様集塊と肉腫様集塊を認めた。上皮様集塊は辺縁不整で核間距離不均一な細胞集塊で、腺腔様構造がみられた（写真 2 A）。集塊を構成する細胞は核偏在傾向で細胞質は淡く、核形不整を認め、核クロマチンは微細顆粒状から細顆粒状に不均等分布していた（写真 2 B）。以上より腺癌を疑った。また肉腫様集塊は細胞量豊富で、結合性に乏しい大型の集塊であった（写真 3 A）。集塊を構成する細胞の核形は紡錘形から類円形であり核の大小不同、核形不整がみられた（写真 3 B）。また孤在性に、大型で異型の強い奇怪な核を持つ細胞も見られた（写真 4 A）。これらは肉腫を疑う所見であった。細胞診判定は Class IV、推定組織型は腺癌疑いまたは肉腫疑いとした。**摘出腫瘍肉眼所見**：腫瘍の最大径は 5 × 3 cm、灰白色充実性であった。また胸膜への浸潤がみられた（写真 1 B）。

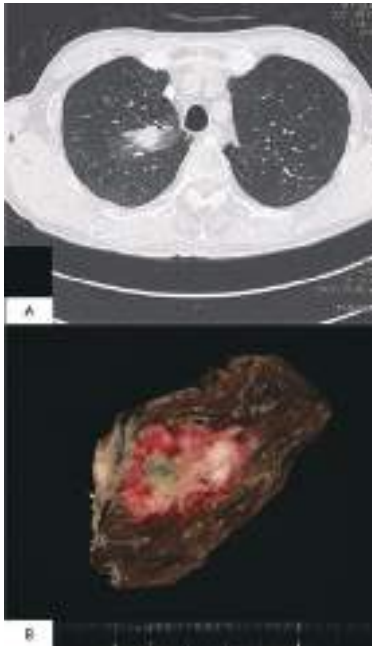


写真1 症例1

- A: 術前CT画像 右肺上葉に不整形腫瘍を認める。  
 B: 手術標本肉眼像 最大径は5×3cm, 灰白色充実性腫瘍である。

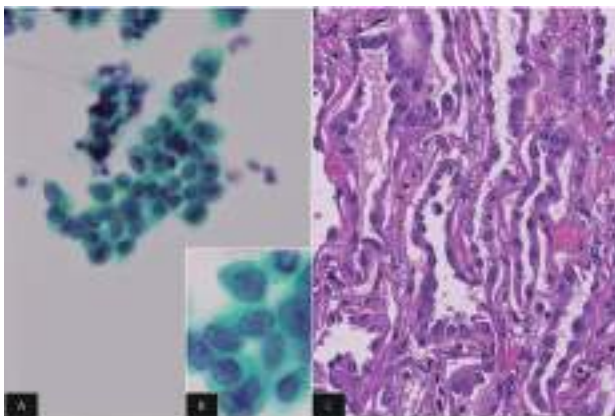


写真2 症例1 腺癌様成分

- A: 術前擦過細胞診 (Pap. 染色×40) 辺縁不整で核間距離不均一な細胞集塊で腺腔様構造がみられる。  
 B: 術前擦過細胞診 (Pap. 染色×100) 核形不整, 核クロマチンの不均等分布がみられる。  
 C: 切除標本組織診 (HE 染色×40) 管状構造を示す腺癌様成分。

**病理組織所見:** 病変は, 管状構造を示す腺癌様成分 (写真2C), 紡錘形から類円形の核を持つ異型細胞から構成される肉腫様成分 (写真3C) から構成され, また異型の強い巨大な核を有する細胞もみられた (写真4B)。骨や筋肉に分化する明らかな異所性肉腫成分は認めなかった。免疫組織化学染色では, 癌腫様成分にサイトケラチンの AE1/AE3が陽性, 肉腫成分に Vimentin, Smooth Muscle Actin (SMA), CD34が陽性であった。免疫組織化学染色結果を表に示す (表)。最終診断は腺癌様細胞, 紡錘細胞, 巨細胞から構成される多形癌とした。

**細胞診所見と組織所見との比較:** 細胞診にて腺腔様構造

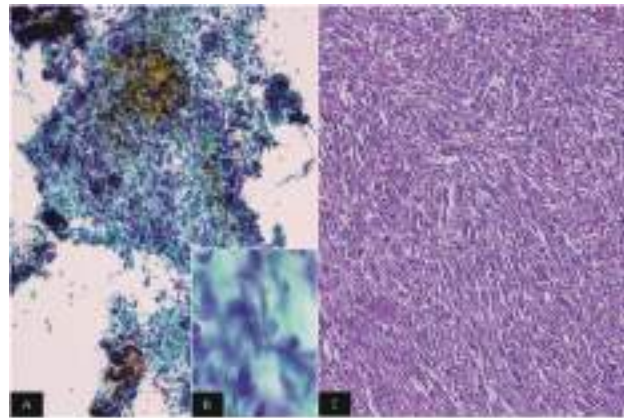


写真3 症例1 肉腫様成分

- A: 術前擦過細胞診 (Pap. 染色×10) 細胞量豊富で結合性の緩い大型の集塊がみられる。  
 B: 術前擦過細胞診 (Pap. 染色×100) 核形は紡錘形から一部類円形で核形不整がみられる。  
 C: 切除標本組織診 (HE 染色×10) 紡錘形から一部類円形の核を持つ異型細胞から構成される肉腫様成分。

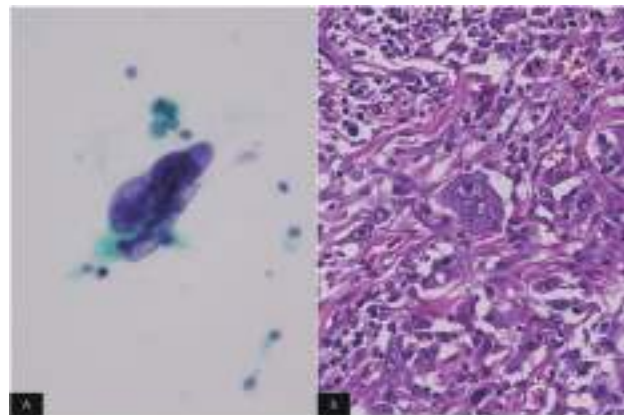


写真4 症例1 孤在細胞

- A: 術前擦過細胞診 (Pap. 染色×40) 大型で異型の強い奇怪な核を持つ細胞がみられる。  
 B: 切除標本組織診 (HE 染色×40) 異型の強い巨大な核を有する細胞。

を示す異型細胞集塊の細胞像と, 組織診にて管状構造を示す異型細胞の組織像は対応していた (写真2A-C)。紡錘形から類円形の核を持つ肉腫様形態を示す異型細胞 (写真3A-C) や異型の強い巨大な核を有する細胞 (写真4A, B) も細胞診, 組織診ともに認め, それぞれ対応していた。

## 症例2

**患者:** 80歳代, 男性。

**生活歴:** 喫煙歴20本/日×40年

**臨床経過:** 心筋梗塞の経過観察中, 胸部レントゲンにて右肺下葉に結節陰影を指摘, 肺癌が疑われ気管支擦過細胞診を施行した。その後, 右肺下葉切除術, 放射線療法が行われた。術後3年の現在, 再発なく外来経過観察中である。

**画像所見：**CTにて右肺下葉に不整形腫瘍を認めた（写真5A）。肺癌が疑われた。

**術前気管支擦過細胞診所見：**壊死物質を背景に、大小の集塊にて異型の強い細胞が多数出現していた。集塊には上皮様集塊と肉腫様集塊を認めた。さらに上皮様集塊は形態の異なる2種類の集塊が認められた。一方の上皮様集塊は辺縁不整な細胞集塊で核間距離不均一、細胞境界は不明瞭であった（写真6A）。構成細胞は細胞質が淡く、核の大小不同や核形不整、核小体を認め、核クロマチンは微細顆粒状から細顆粒状に不均等分布していた（写真6B）。以上より腺癌を疑った。もう一方の上皮様集塊は不規則重積を認める細胞集塊で（写真7A）、構成細胞は多稜形で核中心性、核形不整がみられ、核クロマチンは細顆粒状から顆粒状に不均等分布を示す核を有した（写真7B）。以上より扁平上皮癌を疑った。また肉腫様集塊は結合性の緩い集塊であった（写真8A）。集塊を構成する細胞の核形は紡錘形から類円形であり核の大小不同、核形不整がみられた（写真8B）。また孤在性に、大型の異型の強い奇怪な核を持つ細胞も見られた（写真9A）。細胞診判定はClass V、推定組織型は非小細胞癌とした。

**摘出腫瘍肉眼所見：**腫瘍の最大径は2×2cm、灰白色充実性で境界明瞭な腫瘍であった。胸膜浸潤はみられない（写真5B）。

**病理組織所見：**病変は、管状構造を示す腺癌様成分（写真6C）、シート状構造を示し一部に角化を伴う扁平上皮癌様成分（写真7C）、紡錘形から類円形の核を持つ異型細胞から構成される肉腫様成分（写真8C）から構成され、また異型の強い巨大な核を有する細胞もみられた（写

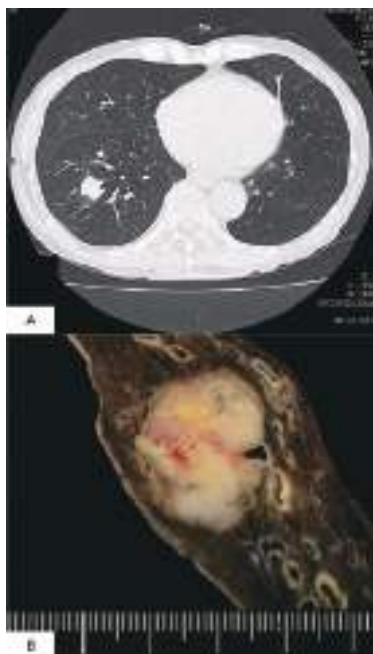


写真5 症例2

- A：術前CT画像 右肺下葉に不整形腫瘍を認める。  
B：手術標本肉眼像 最大径は2×2cm、灰白色充実性腫瘍である。

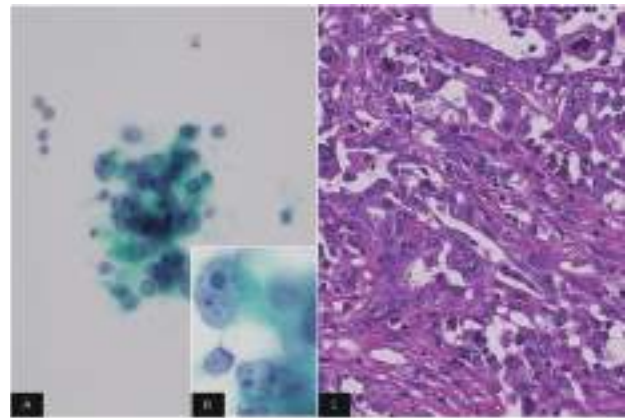


写真6 症例2 腺癌様成分

- A：術前擦過細胞診（Pap. 染色×40）不整な細胞集塊で細胞境界は不明瞭な細胞がみられる。  
B：術前擦過細胞診（Pap. 染色×100）細胞質は淡く、核形不整、核クロマチンの不均等分布、核小体がみられる。  
C：切除標本組織診（HE 染色×40）管状構造を示す腺癌様成分。

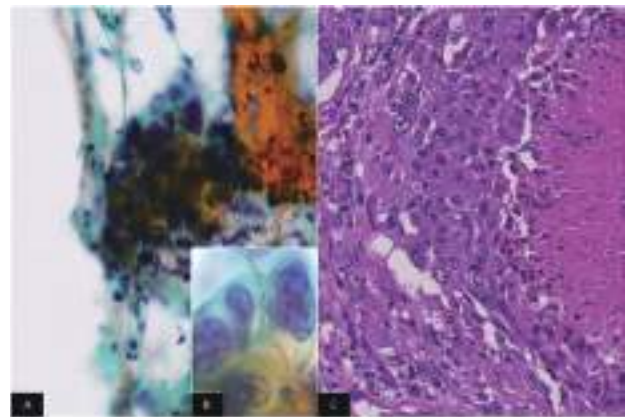


写真7 症例2 扁平上皮癌様成分

- A：術前擦過細胞診（Pap. 染色×40）集塊は不規則重積がみられる。  
B：術前擦過細胞診（Pap. 染色×100）核形不整、核クロマチンの不均等分布を示す核を有し多稜形で核中心性な細胞がみられる。  
C：切除標本組織診（HE 染色×40）シート状構造を示し一部に角化を伴う扁平上皮癌様細胞。右端に壊死がみられる。

真9B）。骨や筋肉に分化する明らかな異所性肉腫成分は認めなかった。免疫組織化学染色では、癌腫様成分にサイトセラチンのAE1/AE3が陽性、肉腫成分にVimentin, SMA, CD34が陽性であった。免疫組織化学染色結果を表に示す（表1）。最終診断は腺癌様細胞、扁平上皮癌様細胞、紡錘細胞、巨細胞から構成される多形癌とした。

**細胞診所見と組織所見との比較：**細胞診にて細胞質が淡く境界不明瞭の不整な細胞集塊の細胞像と、組織診にて管状構造を示す異型細胞の組織像は対応しており（写真6A-C）、また、細胞診にて異型の核を有し多稜形で核中心性の細胞で構成される細胞集塊の細胞像と、組織診にてシート状に増殖を示し一部に角化を伴う細胞の組織像は対応していた（写真7A-C）。また紡錘形から類円形の核を持つ肉腫様形態を示す異型細胞（写真8A-C）や異型の強い巨大な核を有する細胞（写真9A, B）も細胞診、組織診ともに認め、それぞれ対応していた。

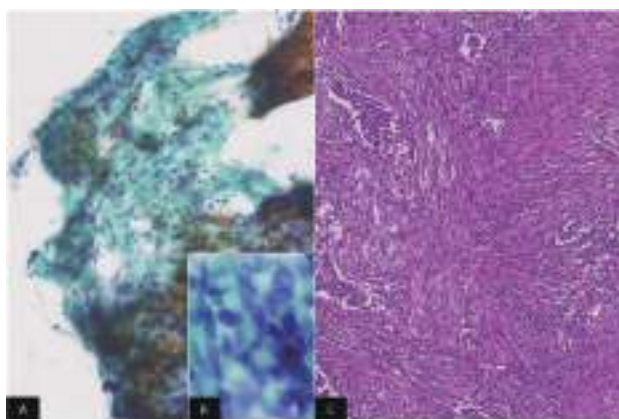


写真8 症例2 肉腫様成分

- A: 術前擦過細胞診 (Pap. 染色×10) 結合性の緩い集塊がみられる。
- B: 術前擦過細胞診 (Pap. 染色×100) 核形は紡錘形から類円形で核形不整がみられる。
- C: 切除標本組織診 (HE 染色×10) 紡錘形から一部類円形の核を持つ異型細胞から構成される肉腫様成分。

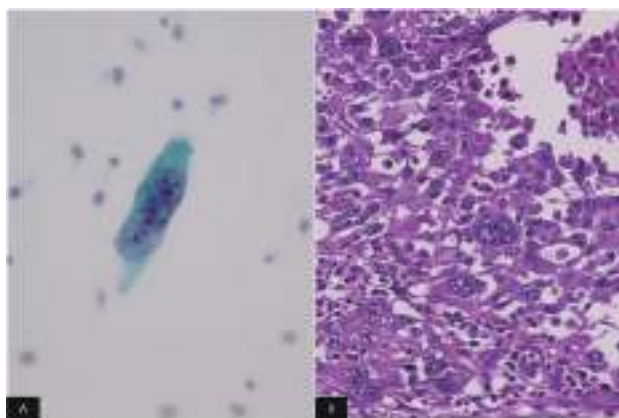


写真9 症例2 孤在細胞

- A: 術前擦過細胞診 (Pap. 染色×40) 大型の異型の強い奇怪な核を持つ細胞がみられる。
- B: 切除標本組織診 (HE 染色×40) 異型の強い巨大な核を有する細胞。

表1. 免疫組織化学染色結果

		AE1/AE3	SMA	Vimentin	HHF35	S100	Desmin	CD34
症例1	癌腫様成分	+	-	-	-	-	-	-
	肉腫様成分	-	+	+	+/-	+/-	-	+
症例2	癌腫様成分	+	-	-	-	-	-	-
	肉腫様成分	-	+	+	+/-	-	-	+

考察

肺多形癌は、紡錘細胞あるいは巨細胞を含む扁平上皮癌、腺癌、未分化非小細胞癌、あるいは紡錘細胞と巨細胞のみからなる癌である<sup>1) 2)</sup>。全肺腫瘍の0.3%と稀な癌であり、患者の平均年齢は62歳で男性の喫煙者に多い<sup>3)</sup>。発生部位は右上葉の末梢肺野に多いとされる<sup>4)</sup>。症状は胸痛、血痰、咳が多く、放射線療法や化学療法に抵抗性であるため手術が第1選択の治療法となる<sup>5)</sup>。また早期から胸壁や縦隔などの隣接臓器への浸潤、遠隔転移を起こしやすい<sup>6)</sup>、このような特徴から肺多形癌の予後は不

良である。Fishbackらは平均生存期間23か月、生存期間中央値10ヶ月、5年全生存率は10%と報告している<sup>3)</sup>。

肺多形癌の細胞像は、大型で多形性に富む腫瘍細胞が孤立性に、あるいは大型の細胞集塊を形成して出現するのが特徴である。多形性に富む細胞に非小細胞癌成分や肉腫様成分の紡錘細胞や巨細胞が混在する<sup>2)</sup>。しかし、多彩な細胞像組織形態を反映して定型的な所見が得られにくい。組織学的には、非小細胞癌とともに紡錘細胞と巨細胞をとともを含むものは38.5%、また紡錘細胞のみを含むものは38.5%、巨細胞のみを含むものは23%であるとされる<sup>3)</sup>。併存する非小細胞癌成分の組織型は、腺癌が最も多く約半数を占め、次いで大細胞癌、扁平上皮癌の順に多い<sup>3)</sup>。

肺多形癌の推定は治療法を考慮するうえで重要であるが、実際には細胞診での推定は困難とされる<sup>6)</sup>。その理由として、肺多形癌が肺癌の中でも稀な組織型であり認知度が低いこと、細胞診検体では採取部位によって得られる細胞に差が生じること、肉腫、癌肉腫、低分化な肺癌でも類似した細胞所見を呈し得ることが挙げられる<sup>6)</sup>。

肺多形癌の診断には、肉腫様細胞が出現する肉腫や癌肉腫、また低分化な肺癌との鑑別が必要となる<sup>8)</sup>。肺原発肉腫としては線維肉腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫、未分化多形肉腫が知られている<sup>7)</sup>。癌肉腫とは、非小細胞癌成分と異所性肉腫成分との混在からなる悪性腫瘍である<sup>1)</sup>。低分化な肺癌は病理組織学的分化度分類で、G3=低分化型、G4=未分化型に相当する肺癌である<sup>1)</sup>。肉腫との鑑別は、非小細胞癌成分が確認されることが重要である。肉腫様成分とともに非小細胞癌成分が確認された場合には、多形癌の診断は可能であるが、非小細胞癌成分が確認されない場合には、多形癌と肉腫との鑑別は困難である<sup>7)</sup>。また、癌肉腫との鑑別には、異所性肉腫成分が確認されることが重要である。明らかな異所性肉腫成分が確認された場合には、多形癌と癌肉腫との鑑別は容易であるが、確認されない場合には、両者の鑑別は困難となる<sup>9)</sup>。低分化な肺癌では、巨細胞様成分を認めることがあるため、多形癌と低分化な肺癌との鑑別には、肉腫様紡錘細胞成分が確認されることが重要である。肉腫様紡錘細胞成分が確認されない場合には、両者の鑑別は困難となる。

症例1は腺癌様細胞と紡錘細胞、巨細胞の成分からなり、細胞診で腺癌様細胞と紡錘細胞、巨細胞が同定できた。術後の再検討では肺多形癌に矛盾しない所見であった。しかし、術前気管支擦過細胞診において、多彩な細胞像を認めたため、推定組織型の判定に苦慮しClass IV、腺癌疑いまたは肉腫疑いと診断、確定診断できなかった。

症例2は腺癌様細胞と扁平上皮癌様細胞、紡錘細胞、巨細胞の成分からなっており、細胞診で腺癌様細胞と扁平上皮癌様細胞、紡錘細胞、巨細胞が同定できた。術後の再検討では肺多形癌に矛盾しない所見であった。しかし、術前気管支擦過細胞診において、腺癌様細胞や扁平

上皮癌様細胞が主体で標本上に出現しており、紡錘細胞や巨細胞の出現は少数であった。そのため、肺癌を考えたが、それ以上の組織型の推定ができず非小細胞癌とした。

肺多形癌は、前述のとおり推定診断は困難である。しかし、非小細胞癌様成分とともに紡錘細胞、巨細胞が観察された場合は、多形癌を推定組織の一つに挙げるべきであると考え、細胞診でも通常の癌より予後不良な多形癌の可能性を臨床側に伝えることは治療方針の決定や予後予測に有用な場合があると考えられる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

### Summary

**Background:** Pleomorphic carcinoma is defined as squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, or large cell carcinoma containing spindle cells and/or giant cells, or a carcinoma consisting only of spindle and giant cells. It is a rare tumor and accounts for 0.3% of total lung tumors. We hereto report our experience of two cases of pleomorphic carcinoma, in which bronchial brushing cytology was performed before surgery.

**Case:** The first case was 70-year-old male who had been suffering from rheumatoid arthritis. At a regular examination, an abnormal shadow was pointed out in the upper lobe of the right lung on a chest x-ray. Atypical cells were found in bronchial brushing cytology and classified as Class IV. Malignancy was suspected, but it was difficult to determine the histological type of the tumor. The patient underwent right upper lobectomy, but died three months after the surgery. Final histological diagnosis of the resected tumor was pleomorphic carcinoma. The second case was 80-year-old male who had suffered myocardial infarction in the past. Follow up chest x-ray examination revealed an abnormal shadow in the lower lobe of the right lung. Atypical cells found in bronchial brushing cytology were classified as Class V and suggested non-small cell carcinoma. The patient underwent right lower lobectomy, and the resected tumor was diagnosed as pleomorphic carcinoma. The patient is now recurrence-free for three years.

**Conclusion:** When spindle and giant atypical cells are observed together with ordinary non-small cell carcinoma cells in bronchial brushing cytology, pleomorphic carcinoma should be considered.

### 参考文献

- 1) 日本肺癌学会編, 臨床・病理肺癌取扱い規約第8版. 東京: 金原出版 2017.
- 2) 日本臨床細胞学会編, 細胞診ガイドライン4 2015年版呼吸器, 胸腺, 体腔液, リンパ節. 東京: 金原出版.
- 3) Fishback NF, Travis WD, Moran CA, Guinee DG Jr, et al. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer* 1994; 73: 2936-2945.
- 4) 坂根理司, 渡辺梨砂, 松岡隆久・他. 肺原発多形癌手術症例の検討, 日呼外会誌 2015; 30: 8-13.
- 5) 松井優紀, 坂巻靖, 寛島隆史・他. 肺原発多形癌切除例の検討, 肺癌 Japanese Journal of Lung Cancer 2018; 58: 24-28.
- 6) 川野亮二, 佐藤史朋, 田川公平・他. 肺多形癌の推定診断における細胞組織所見について, 呼吸 2008; 27: 410-414.
- 7) 西坂隆, 多々野朋美, 太田綾子・他. 肺多形癌の細胞学的検討, 日臨細胞広島会誌 2008; 29: 45-52.
- 8) 寺内利恵, 竹中美千穂, 朝倉善史・他. 肺多形癌の2例, 日本臨床細胞学会雑誌 2007; 46: 227-231.
- 9) 亀山由歌子, 須藤薫, 川村光夫・他. 肺多形癌の1例, 日本臨床細胞学会雑誌 2007; 46: 335-359.

## 症例報告

# 肺原発 undifferentiated pleomorphic sarcoma の 1 例

熊本中央病院病理診断科<sup>1)</sup> 検査科<sup>2)</sup> 熊本市民病院病理診断科<sup>3)</sup>  
福永光志朗<sup>1)</sup> 立山 敏広<sup>1)</sup> 紫垣まどか<sup>1)</sup> 岡本 真衣<sup>1)</sup>  
志賀 有紗<sup>3)</sup> 矢野 浩夢<sup>1)</sup> 逢坂 珠美<sup>2)</sup> 北岡 光彦<sup>1)</sup>

### 【内容抄録】

**背景** Undifferentiated pleomorphic sarcoma (以下 UPS) は特定の分化傾向を示さない非上皮性悪性腫瘍で、中高年の四肢に好発する。今回、肺原発の UPS の 1 例を経験したので報告する。

**症例** 50歳代女性。発熱と右肩甲骨痛を主訴に当院を紹介受診した。胸部 CT にて右肺に腫瘤様陰影を認め、肺癌が疑われたため、胸腔鏡下右上葉切除術が行われた。術中迅速の穿刺吸引細胞診では、血液や壊死を多数認める中に、類円形、多辺形、紡錘形などを示す異型細胞が出現していた。核は類円形～紡錘形で、一部に濃縮状の核をもつ細胞も認めた。術後の切除肺からの穿刺吸引細胞診では、術中の細胞診と同様の所見に加え、一部に孤立性に、非常に大型の腫瘍細胞が見られた。核は大型で大小不同、深い陥入や分葉を示し、クロマチンは顆粒状で不規則な増量を認めた。組織学的には、出血と壊死を伴い、核小体明瞭、核多形性に富む異型細胞のびまん性増生、浸潤像を認めた。免疫組織化学的検索も加え、UPS と診断した。

**結論** 本症例では、術中迅速の細胞診で、肉腫を鑑別として挙げるができなかった。本腫瘍は細胞像のみでの診断が困難である場合も多く、十分な組織検査、免疫組織学的検索も含めた慎重な診断が必要である。

**Key words** : undifferentiated pleomorphic sarcoma, malignant fibrous histiocytoma, lung, inflammatory type, case report

### はじめに

未分化多形肉腫 (Undifferentiated pleomorphic sarcoma (以下 UPS) は、以前 malignant fibrous histiocytoma (以下 MFH) として分類されていた疾患である。2002年の軟部腫瘍 WHO 分類で確立され、2013年の分類では分類不能/未分化肉腫に分類されている<sup>1)</sup>。MFH・UPS の好発部位は中高年の四肢あるいは後腹膜等の軟部組織で、肺を原発巣とすることは稀である。今回我々は、肺原発の UPS の 1 例を経験したので報告する。

### 症例

**患者** : 50歳代, 女性

A primary case of lung undifferentiated pleomorphic sarcoma

Koshiro FUKUNAGA (CT)<sup>1)</sup>  
Toshihiro TATEYAMA (CT)<sup>1)</sup>  
Madoka SHIGAKI (CT)<sup>1)</sup>  
Mai OKAMOTO (CT)<sup>1)</sup>  
Arisa SHIGA (CT)<sup>3)</sup>  
Hiromu YANO (CT)<sup>1)</sup>  
Tamami OSAKA (CT)<sup>2)</sup>  
Mitsuhiko KITAOKA (MD)<sup>1)</sup>

- 1) Department of Pathology, Kumamoto Central Hospital
- 2) Department of Laboratory, Kumamoto Central Hospital
- 3) Department of Pathology, Kumamoto City Hospital

**主訴** : 発熱, 右肩甲骨痛

**臨床経過** : 当院受診の約半年前に職場健診にて肺に陰影を認められたが、無症状であり放置していた。1ヶ月前に、3～4日間38℃の発熱を繰り返し、咳も認めため近医を受診した。白血球数の増加、CRP 値の上昇が認められ、抗生剤と鎮咳薬にて一時的に改善した。再び発熱と右肩甲骨痛を主訴に近医を受診し、胸部 X 線写真で腫瘤様陰影を認めたため、精査加療を目的として当院を紹介された。当院の胸部 CT でも肺癌が強く疑われ、胸腔鏡下右上葉切除術が行われた。同時に、術中迅速診断時に腫瘍の穿刺吸引細胞診が実施された。摘出された検体に、病理組織学的検査と穿刺吸引細胞診が実施された。

### 画像所見

胸部 CT (写真 1) では、右肺尖部に 5.2 × 3.5 × 5.3cm 大の分葉状腫瘤性病変を認め、肺癌が強く疑われた。また、右肺尖部胸膜、第 3 胸椎への浸潤やリンパ節への転移の可能性も示唆された。PET-CT での精査では、肺以外では腫瘍はみられなかった。

### 細胞学的所見

①術中迅速穿刺吸引細胞診 : 多量の血液や壊死成分を認める中に、類円形、多辺形、紡錘形など形態の多形性を示す細胞が散在性または集塊で出現していた (写真 2)。



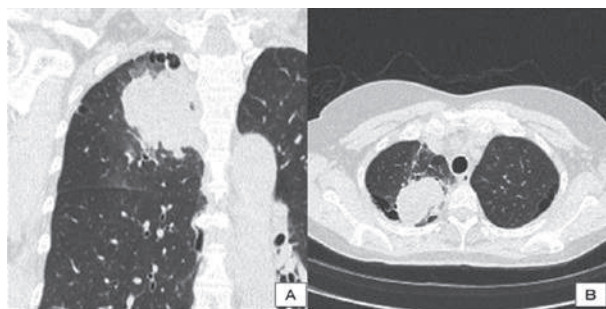


写真1. 胸部 CT 所見  
A: 冠状断面 B: 体軸断面  
右肺尖部に境界明瞭な腫瘤様陰影を認めた。

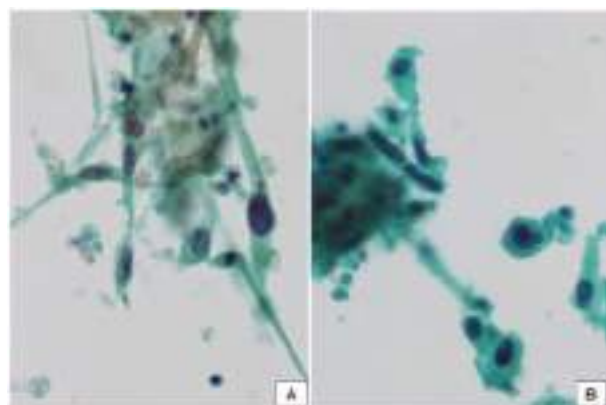


写真2. 穿刺吸引細胞診, 術中迅速 (Pap. 染色×100)  
紡錘形を示す細胞が散在性に出現していた。核は腫大しており、明瞭な核小体も認められる。一部に濃縮状の核を有する細胞もみられた。

核は類円形から紡錘形で核形不整があり、単個～数個の明瞭な核小体を認めた。一部に濃縮状の核をもつ細胞もみられ、術中迅速では扁平上皮癌が第一に考えられると報告した。標本中の大部分は血液と壊死成分で、肉腫や多形癌などを示唆するような所見は得られなかった。

②術後穿刺吸引細胞診：術中迅速時の細胞診断の確認を目的に、摘出された検体に穿刺吸引細胞診が実施された。血液や壊死成分を背景に、重積性を示す集塊ないし散在性に出現する多数の腫瘍細胞の細胞質は、類円形、多边形、紡錘形など多形性を呈していた。一部には、散在性および小集塊に小型の細胞が出現していた(写真3 A)。核は中心性でクロマチンは濃縮状から微細顆粒状を示しており、細胞質は一部顆粒状を呈していた。さらに別視野では、多边形や紡錘形を示す細胞が、結合性の弱い集塊で出現していた(写真3 B)。核は類円形から紡錘形を呈しており、クロマチンは微細顆粒状でやや淡染性を示し、一部に明瞭な核小体のみられた。また、ごく一部に孤立性に、非常に大型の腫瘍細胞もみられた(写真4)。核は大型で大小不同、深い陥入や分葉を示し、クロマチンは顆粒状で不規則な増量を認めた。細胞質は比較的淡く、レース状から顆粒状を呈していた。以上の所見から、低分化な癌腫、多形癌、肉腫が鑑別として挙げら

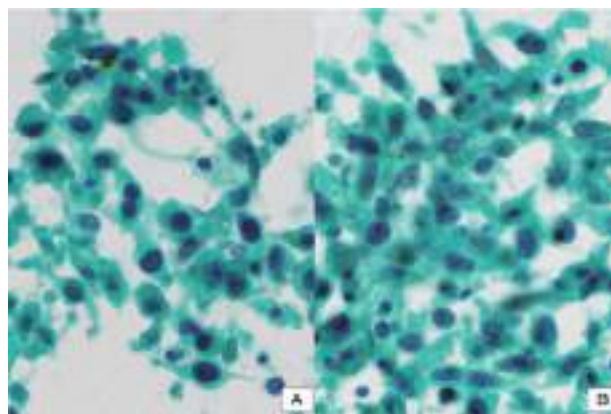


写真3. 穿刺吸引細胞診, 術後 (Pap. 染色×100)  
A: 散在性および小集塊に小型の細胞を認め、核は濃縮状から微細顆粒状を示した。  
B: 多边形や紡錘形を示す細胞が、結合性の弱い集塊でみられた。核は類円形から紡錘形を呈しており、クロマチンは微細顆粒状でやや淡染性を示した。

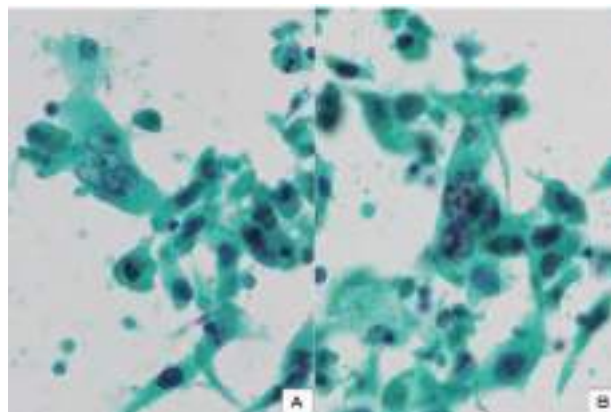


写真4. 穿刺吸引細胞診, 術後 (Pap. 染色×100)  
孤立性に、非常に大型の腫瘍細胞が出現していた。核は深い陥入や分葉を示した。

れたが、組織型の確定は困難であった。

#### 肉眼所見

約5.5×5.0cm 大の充実性の分葉状腫瘤が認められ、周囲との境界は明瞭であった。剖面(写真5)で赤色調の出血部とともに、白色調の充実部分がみられた。また、一部気管支内への進展もみられた。

#### 組織所見

摘出された肺腫瘍の大部分は出血と壊死からなり、著明な壊死組織周囲の一部に核小体が明瞭で、核の多形性に富む異型細胞がびまん性に増殖し周囲への浸潤を認めた(写真6)。一部には、大型で不整やくびれのみられる核を有する高度異型細胞が混在していた。また、術前の画像診断では右肺尖部胸膜、第3胸椎への浸潤や、リンパ節への転移も示唆されていたが、病理組織学的には浸潤や転移はみられなかった。



写真5. 腫瘍の肉眼像  
赤色調の出血部と、白色調の充実部からなる分葉状腫瘍がみられた。

### 免疫染色

間葉系のマーカーである vimentin が陽性、CK5/6/8/18 が陰性を示した。CD68, CD163は、浸潤した組織球では陽性を示したが、腫瘍細胞は陰性であった（写真7）。CK (AE1/AE3), CK5, CK7,  $\alpha$ -SMA, desmin, HHF-35, CD34, CD31, S-100protein, p40, TTF-1, SP-A, Bcl-2, CD45, CD79 $\alpha$ , CD20, CD45RO はいずれも陰性であった（表1）。腫瘍細胞に明らかな分化を示唆する所見は認められなかった。以上の所見から、最終診断は肺原発のUPSとした。

### 考察

1964年 O'Brien と Stout<sup>2)</sup> が、組織球由来の腫瘍の中で悪性像を示すものを malignant fibrous xanthoma として報告したものがMFHの第1例である。1978年には Weiss<sup>3)</sup> が線維芽細胞と組織球様細胞を種々な割合で有する未分化で多形性の肉腫をMFHと定義した。2013年改訂のWHO軟部肉腫の組織分類で、従来のMFHと呼ばれていた腫瘍は粘液線維肉腫や多形型平滑筋肉腫、未分化肉腫

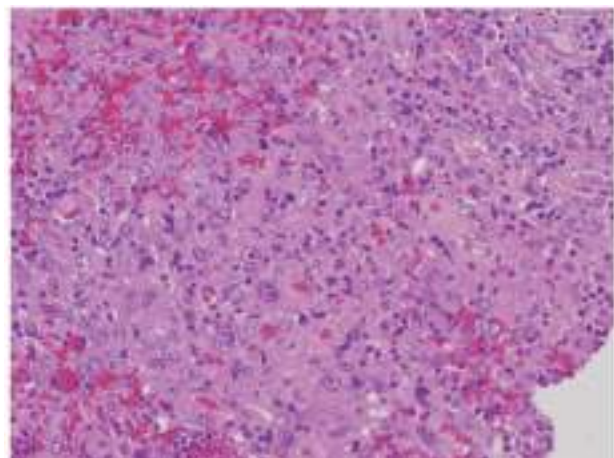


写真6. 摘出標本組織所見（HE染色×20）  
組織球や好中球の浸潤がみられる中に、核小体明瞭、核多形性に富む異型細胞のびまん性増生、浸潤像を認めた。

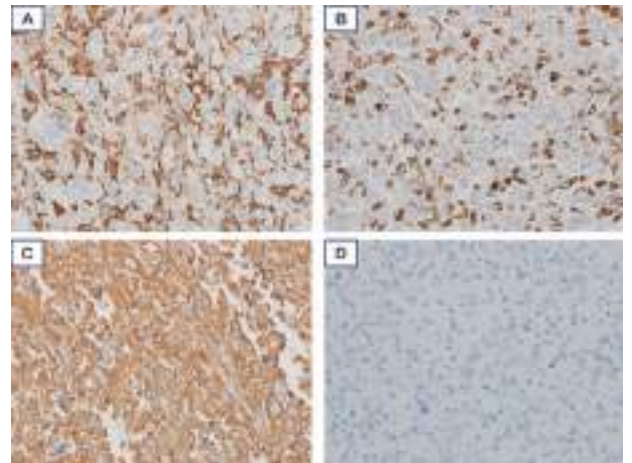


写真7. 免疫組織化学染色（×40）  
A：CD163 B：CD68 C：vimentin D：CK5/6/8/18  
CD163（A）とCD68（B）は浸潤した組織球では陽性を示したが、腫瘍細胞では陰性を示した。vimentin（C）は陽性、CK5/6/8/18（D）は陰性を示した。

などに再分類され、MFHの名称は原則的に用いないことになった。

WHO分類のUPSは“紡錘形線維芽様細胞、筋繊維芽様細胞、組織球様細胞などの未分化な細胞からなる悪性腫瘍であり、腫瘍細胞は明らかな分化は示さない”と定義されており、横紋筋や平滑筋、脂肪などの分化が認識できるものは除外される。以前は多くの未分化・低分化な肉腫、癌腫までもMFHと診断されてきたが、現在は免疫組織化学染色など解析技術の発展により、特定の腫瘍の特異的な分化を証明することが可能となった。このため、新分類ではこれまでMFHとされていた症例の約5%程度しか含まれないとの報告もみられる。<sup>4)</sup>

胸部発生 of MFH・UPSは、1979年に初めて報告されたが、四肢軟部組織の発症例と比較すると稀である<sup>5,6)</sup>。四肢の軟部組織に発生する例は肺へ高率に転移するが1990年に久保田ら<sup>7)</sup>は、肺原発例は肺悪性腫瘍の0.14%を占めるにすぎず極めて稀であると報告している。本邦では小野寺ら<sup>8)</sup>が1992年までの肺原発MFHの報告42例をまとめている程度で、症例は少なく、近年ではほとんどみられない。

MFH・UPSは組織学的に storiform-pleomorphic type, giant cell type, inflammatory type の3亜型に分類されるが、多くは storiform-pleomorphic type であり、他の2型は稀である。本症例では、高度な炎症細胞浸潤がみられたことから inflammatory type に分類されると考えられる。inflammatory type については、他の亜型と比較して予後が悪いという報告がある。MFH・UPSの予後良好因子として①50歳以下、②表在性、③腫瘍径が小さい、④組織学的に粘液腫状像優位、⑤切除断端に腫瘍細胞を認めない、が挙げられている。加えて、四肢等の表在性MFH・UPSの5年生存率が83.2%と比較的予後良好なのに対して、後腹膜のMFH・UPSは26%と予後不良である<sup>9)</sup>。後

表 1. 免疫組織学染色結果

Antibody	Pleomorphic cells	Antibody	Pleomorphic cells
vimentin	+	CD68	—
CK(AE1/AE3)	—	CD163	—
CK5/6/8/18	—	p40	—
CK5	—	TTF-1	—
CK7	—	SP-A	—
α-SMA	—	Bcl-2	—
desmin	—	CD45	—
HHF-35	—	CD79α	—
CD34	—	CD20	—
CD31	—	CD45RO	—
S-100protein	—		

腹膜原発の MFH・UPS では、腫瘍径が大きくなるまで自覚症状がなく、診断時には腫瘍が広範囲に進展していることも多く、外科的切除が困難な場合や、すでに転移をきたしていることも多いため、予後が悪いと考えられている。一方で、表在性の MFH・UPS は、腫瘍が小さい早期に発見できることが多く、外科的切除が比較的容易であることから予後は良好である。今回の症例では、予後不良とされている inflammatory type であったが、肺に限局した病変であり根治的切除が可能であったことや、転移がなかったことから予後を期待できると考えている。しかし、inflammatory type の MFH・UPS は予後不良であることや、高率に局所再発や転移を生じるといった報告があることから、今後も全身転移検索など注意深い経過観察が必要である。

病理組織診断の面から、多形性を示す腫瘍の鑑別には多形型平滑筋肉腫、多形型横紋筋肉腫、多形型脂肪肉腫、多形癌、未分化多形肉腫が挙げられる。免疫染色の普及と進歩により、前3者は腫瘍マーカーで一定の分化を示すことから除外され、多形癌は非小細胞癌の中に肉腫様成分を認めるものであるが、未分化多形肉腫は特定の分化形質を示さないものである<sup>10)</sup>。本症例の免疫染色の結果は vimentin のみ陽性で一定の分化を示さなかった。

本症例の術中迅速の穿刺吸引細胞診では、肺原発の MFH・UPS が非常に稀であることや、検体は変性細胞が主体であり、肉腫を示唆する有用な所見が得られなかったことから、肉腫を鑑別に上げることが困難であった。変性の強い検体での診断は十分に注意し、必要であれば検体の再採取をするなどの対応も検討すべきだと考えられる。

本症例の細胞診では、①濃縮状から微細顆粒状を示す核を認めた小型の細胞、②散在性に出現した多辺形や紡錘形を示す細胞、③核に深い陥入や分葉を認めた非常に大型の細胞などがみられた。細胞診において本症例と鑑別が要するものとしては、線維芽細胞、扁平上皮癌、Antoni-B 型の神経鞘腫、多形型横紋筋肉腫、多形癌など多くの腫瘍が挙げられる。これらと本症例の鑑別点としては、線維芽細胞は、異型が弱く、悪性を示唆する細胞

は見られず、本症例でみられたような異型の強い大型細胞が確認できれば鑑別が可能と思われる。扁平上皮癌では角化した腫瘍細胞、Antoni-B 型の神経鞘腫では背景の粘液様物質、多形型横紋筋肉腫ではラケット状、オタマジックシ状などの形態を示す細胞にみられる横紋、多形癌では一部に上皮性の低分化癌の存在が確認できれば鑑別が可能である。また、紡錘形細胞と巨細胞のみからなる多形癌と今回の症例の細胞像を比較すると、多形癌でみられた腫瘍細胞では異型が強く、クロマチンの増量も高度で、核小体もかなり目立っていた。さらに、多形癌でみられる巨細胞は、今回の症例で出現していた大型の細胞よりもかなり巨大であった。しかしながら、紡錘形細胞と巨細胞のみからなる多形癌と UPS を細胞診のみで鑑別することは難しく、組織検査、免疫組織学的検索を含めた慎重な診断が必要である。肉腫の診断では一般に分化像を見いだすことが重要となるが、分化像を確認出来ず細胞診での診断が困難な場合には、十分な組織検査、免疫組織学的検索が必要である。

## 結 語

今回我々は、稀な肺原発 UPS の症例を経験した。肺原発の UPS は頻度が低い上に、細胞診では、本症例のように肉腫を示唆する所見が得られない場合、診断が困難である。したがって、免疫組織学的検索を含めた病理組織学的所見などを総合的に検討し診断する必要があると思われる。

## Summary

**Background:** Undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) is a nonepithelial malignancy that does not exhibit a particular differentiation tendency and is favored by middle to older-aged. We report a case of primary lung UPS.

**Case:** A woman in her fifties was admitted to our hospital because of heat and right shoulder blade pain. The chest Computed tomography showed tumor-like shadows on the right lung and suspected lung cancer, so the right upper lobe resection was performed. In the rapid on-site cytologic evaluation during surgery, cytological samples mostly allowed hemorrhage and necrosis. In a part of then atypical cells such as a circle, a polygon, and a spindle appeared. Nuclei were in the form of circles to spindles, some of which have concentrated nucleus. In postoperative fine needle aspiration cytology, findings were similar to those of the rapid on-site cytologic evaluation during surgery and isolated very large tumor cells. These nuclei were large and show unequal sizes, constriction and leaf division. And chromatin were granular and irregularly increased. Histologically, hemorrhage and necrosis were mostly observed. Tumor cells having a clear nucleolus and nuclear

polymorphism cells have increased diffusely. This case was diagnosed with UPS considering the results of immunohistochemistry.

**Conclusion:** In our case, I couldn't estimate sarcoma in the rapid on-site cytologic evaluation during surgery. This tumor is very difficult to diagnose only by cytology and requires careful histological.

#### 参考文献

- 1) Fletscher CDM et al.: Undifferentiated/unclassified sarcomas in WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon: International Academy for Research on Cancer Press, 2013; 236-238.
- 2) O'Brien JE, Stout AP: Malignant fibrous xanthomas. *Cancer* 1964; 17: 1445-1455.
- 3) Weiss, S. W., Enzinger, F. M. Malignant fibrous histiocytoma. An analysis of 200 cases. *Cancer* 1978; 41: 2250-2266.
- 4) 貞嶋栄司, 河原真弓子, 木下準子, 山崎加奈子, 貞嶋奈津, 入江康司: 胸水中に出現した胸壁原発 undifferentiated pleomorphic sarcoma with giant cells の1例. *日本臨床細胞学会雑誌* 53: 35-40, 2014.
- 5) 小林照美, 竹中雅彦, 城戸哲夫, 谷尾吉郎: 空洞内菌球様陰影を呈した肺悪性線維性組織球腫(炎症型)の1例. *日呼吸会誌* 1999; 37: 156-160.
- 6) 中村純也, 井上考司, 秋山祥子, 近藤春香, 佐伯和彦, 森高智典. 若年者の縦隔原発未分化多形肉腫の1例. *日呼吸誌* 2019; 8: 2-5.
- 7) 久保田伊知郎, 原信之, 一瀬幸人, 本広昭, 久田友治, 大田満夫. 肺原発及び縦隔原発悪性線維性組織球腫. *肺癌* 1990; 30: 1035-1040.
- 8) 小野寺健一, 平塚巖, 石田薫, 他: 肺悪性線維性組織球腫の1例. 本邦の報告42例の検討. *癌の臨床* 1993; 39: 696-699.
- 9) 八木美徳, 白鳥敏夫, 山竹正明, 曾山鋼一, 亀岡信悟: 初回手術後8年で再発し, 再切除しえた巨大後腹膜悪性線維性組織球腫(MFH)の1例. *日臨外医学会誌* 1997; 58: 2690-2694.
- 10) 小田義直: 生検, 免疫組織化学染色と遺伝子診断. 骨・軟部腫瘍 改訂第2版(大塚隆信ら編). 診断と治療社 2015: 81-87.

## 症例報告

# 穿刺吸引細胞診で悪性を疑った慢性甲状腺炎の一例

九州大学病院 病理診断科・病理部<sup>1)</sup> 九州大学病院 形態機能病理学<sup>2)</sup>  
九州大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科<sup>3)</sup>  
中附加奈子<sup>1)</sup> 大久保文彦<sup>1)</sup> 内 龍太郎<sup>3)</sup> 野崎 優衣<sup>2)</sup>  
山元 英崇<sup>1)2)</sup> 小田 義直<sup>1)2)</sup>

### 【内容抄録】

**背景** 慢性甲状腺炎の細胞像は、濾胞上皮細胞の好酸性変化と多数のリンパ球が特徴的であるが、時に濾胞上皮細胞が異型を示す。今回、甲状腺の穿刺吸引細胞診 (Fine needle aspiration cytology: 以下 FNAC) で悪性を疑った慢性甲状腺炎の一例を報告する。

**症例** 70歳代、女性。歯肉癌の経過観察中、CTにて両甲状腺腫大を指摘され、右葉に結節影、左葉には石灰化がみられた。FNACでは、濾胞上皮細胞が孤在性～小集塊状で出現し、好酸性変化、核濃染、大小不同、著明な核小体を呈する一方、リンパ球浸潤は少数であり、悪性上皮性腫瘍を疑った。摘出された甲状腺の組織像は、著明なリンパ球浸潤と濾胞上皮細胞の核異型、核腫大を示す慢性甲状腺炎に合致する所見であった。

**結論** FNACで背景のリンパ球が少数の場合、慢性甲状腺炎の推定は困難なことがある。過剰診断を避けるために、慢性甲状腺炎における濾胞上皮細胞の細胞形態の多彩性を十分に認識し、さらに臨床所見や超音波画像所見との整合性を確認する必要がある。

**Key words** : chronic thyroiditis, thyroid gland, fine needle aspiration cytology, diagnostic pitfall

### はじめに

慢性甲状腺炎は、成人女性に多い自己免疫性疾患で、通常甲状腺両葉に硬いびまん性腫大を生じる。血中抗サイログロブリン抗体、抗ペルオキシダーゼ (マイクロゾーム) 抗体が陽性を呈し、甲状腺機能は正常または低下をきたし、時として、悪性リンパ腫の発生母地にもなる。慢性甲状腺炎の臨床診断は、自己抗体価や臨床症状で行われるが、結節性病変がある場合には細胞診の対象となる<sup>1)</sup>。慢性甲状腺炎の細胞所見は、好酸性変化を示す濾胞上皮細胞とリンパ球の出現が特徴的で、リンパ球の方が優位を占めるが、病期や採取部位によって細胞像は多彩である<sup>2)</sup>。今回、甲状腺 FNAC で、悪性を疑った慢性

甲状腺炎の一例を報告する。

### 症例

患者：70歳代、女性  
既往歴：右側下顎歯肉癌  
家族歴：父、兄肺癌、弟胃癌  
現病歴：当院顎口腔外科にて、右側下顎歯肉癌の既往で経過観察中、術後5ヵ月後の頸胸部造影 CT 検査で両甲状腺腫大を指摘され、右側に結節影、左側には石灰化がみられるため、耳鼻咽喉科を紹介受診された。

### 検査所見

TSH 8.42 $\mu$ IU/m  $\uparrow$  (0.27-4.20)  
F-T4 0.78ng/dL  $\downarrow$  (1.00-1.80)  
抗 TPO 抗体 442.4IU/ml  $\uparrow$  (30.0未満)  
TSH レセプター 0.3IU/L (2.0未満)

### 超音波画像所見

甲状腺は内部不均一で、びまん性に腫大し、右甲状腺に13.4 $\times$ 6.9mmの結節影 (写真1A) を認め、左甲状腺は明らかな腫瘤を認めないものの石灰化を指摘された (写真1B)。超音波画像所見からは、甲状腺腫瘍、慢性甲状腺炎の可能性が示唆された。

A case of chronic thyroiditis mimicking a malignancy on fine needle aspiration cytology

Kanako NAKATSUKI (CT, IAC)<sup>1)</sup>  
Fumihiko OHKUBO (CT, IAC)<sup>1)</sup>  
Ryutaroh UCHI (MD)<sup>3)</sup>  
Yui NOZAKI (MD)<sup>2)</sup>  
Hidetaka YAMAMOTO (MD)<sup>1),2)</sup>  
Yoshinao ODA (MD)<sup>1),2)</sup>

- 1) Division of Diagnostic Pathology, Kyushu University Hospital
- 2) Department of Anatomic Pathology, Pathological Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
- 3) Department of Otorhinolaryngology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

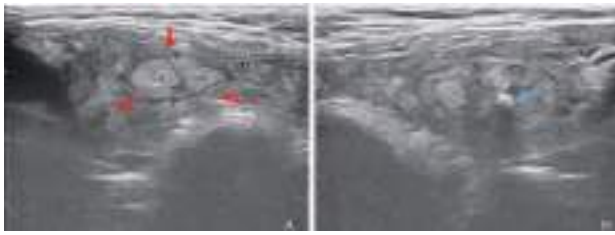


写真1 超音波画像 (A) 右甲状腺 (B) 左甲状腺  
右甲状腺に13.4×6.9mmの結節影を認めた(↑)。左甲状腺に石灰化(↑)を認めた。

### 甲状腺穿刺吸引細胞所見

FNACは右甲状腺の結節部位、左甲状腺は石灰化部位よりそれぞれ行われた。

右甲状腺：濾胞上皮細胞は小集塊で出現し、N/C比が高く、細胞境界は不明瞭、核は小型で濃染傾向を示した(写真2A)。また、相互封入像を示す濾胞上皮細胞も認められた(写真2B)。

左甲状腺：濾胞上皮細胞は、孤在性ないし結合性の緩い小集塊状で出現していた(写真3)。一部、濾胞上皮細胞の集塊内に小型リンパ球を少数認め、濾胞上皮細胞の細胞質は広く好酸性顆粒状を呈していた(写真4)。濾胞上皮細胞の細胞質は、好酸性顆粒状(写真5A)を示すもののほかに、淡染性(写真5B,C)を示す細胞も認め、細胞境界は不明瞭(写真5B)であった。濾胞上皮細胞の核は、核濃染、核形不整(写真5A)、大小不同(写真5B)、多核化、腫大した核小体(写真5C)、N/C比大(写真5D)を示していた。

細胞診判定は、左右ともに同様の異型細胞と考え、右甲状腺は異型細胞が少数であったため、細胞診判定はClass IIIb, Atypical cellとした。左甲状腺は悪性を疑ったが、通常の乳頭癌や濾胞癌とは形態が異なること、既往歴の歯肉癌(扁平上皮癌, pT1)の転移は臨床的に考えにくく、Class V, Carcinomaとし、甲状腺原発の扁平上皮

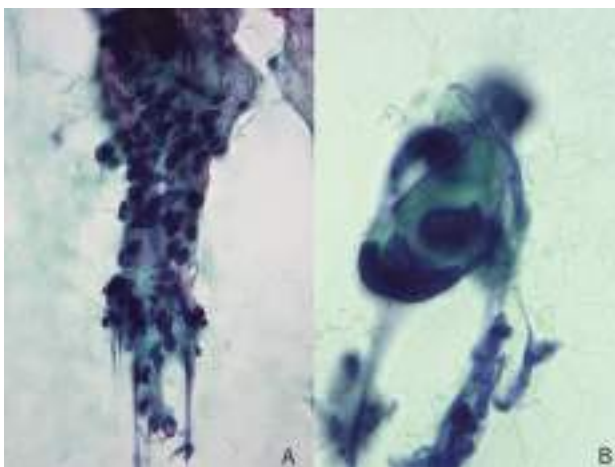


写真2 右甲状腺穿刺吸引細胞像  
A：濾胞上皮細胞は小集塊で出現し、N/C比が高く、細胞境界は不明瞭、核は小型で濃染傾向を示した(Pap.染色×40)  
B：相互封入像を示す濾胞上皮細胞を認めた。(Pap.染色×100)

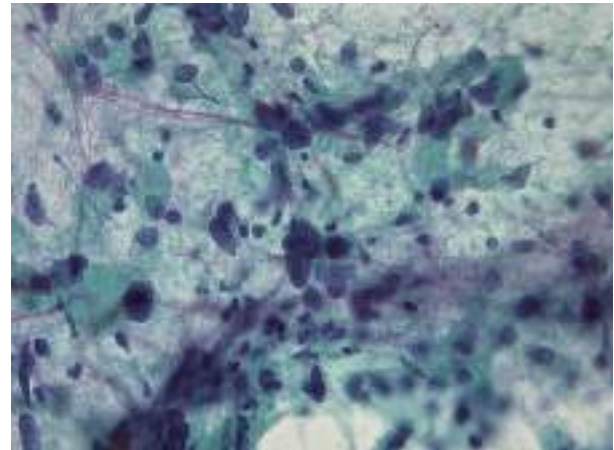


写真3 左甲状腺穿刺吸引細胞像  
濾胞上皮細胞は、孤在性ないし結合性の緩い小集塊状で出現していた。(Pap.染色×40)

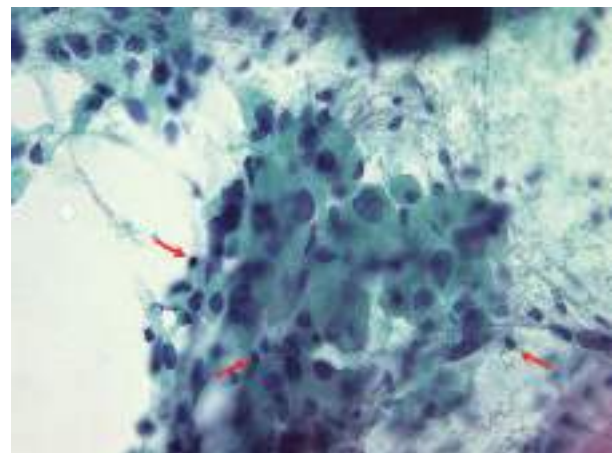


写真4 左甲状腺穿刺吸引細胞像  
濾胞上皮細胞の集塊内に小型リンパ球を少数認め(↑)、濾胞上皮細胞の細胞質は広く好酸性顆粒状を呈していた。(Pap.染色×40)

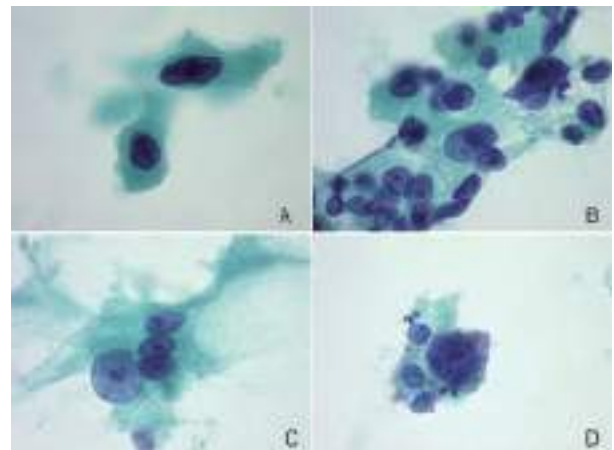


写真5 左甲状腺穿刺吸引細胞像  
A：細胞質は好酸性顆粒状、核濃染、核形不整を呈していた(Pap.染色×100)  
B：細胞質は淡染性、細胞境界は不明瞭、核の大小不同性を示した。(Pap.染色×100)  
C：細胞質は淡染性、多核化、腫大した核小体を呈した。(Pap.染色×100)  
D：N/C比大を示した。(Pap.染色×100)

癌や未分化癌を推定した。

### 摘出標本剖面所見

甲状腺癌の臨床診断となり、甲状腺全摘出術及び傍気管リンパ節郭清術が施行された。全摘出された甲状腺は、軽度びまん性に腫大しており、剖面像からは超音波画像で指摘された右甲状腺の結節、左甲状腺に石灰化を認めなかった（写真6）。

### 摘出標本組織像

弱拡大像で、著明なリンパ球の浸潤を認め、小型～正常大の濾胞を形成していた（写真7）。強拡大像で、間質にリンパ球の浸潤がみられ（写真8A-D）、細胞質は好酸性（写真8A, B）を呈するものや、淡明な細胞質（写真8C）を有する細胞もみられた。濾胞上皮細胞の核は、大型化（写真8A）や、2核（写真8B）を呈するもの認め、一部には核濃染（写真8D）したものもみられた。以上の所見より、核の異型性を認めるが反応性の変化と考えられ、病理組織診断は、慢性甲状腺炎の診断であった。また、郭清された傍気管リンパ節に癌の転移を含め悪性

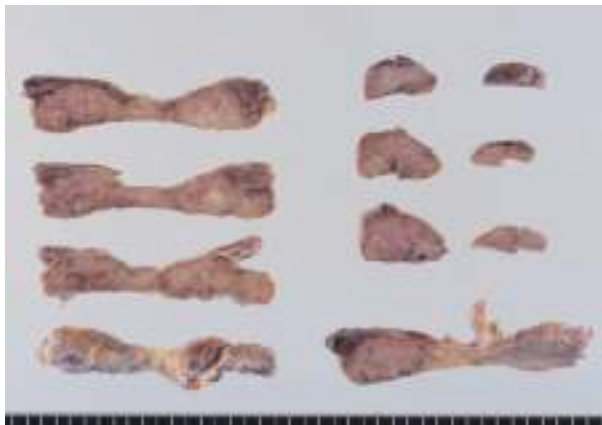


写真6 摘出標本剖面像

甲状腺は、軽度びまん性に腫大し、明らかな結節、石灰化は認めなかった。



写真7 摘出標本組織像

著明なリンパ球の浸潤を認め、小型～正常大の濾胞を形成していた。（HE染色×4）

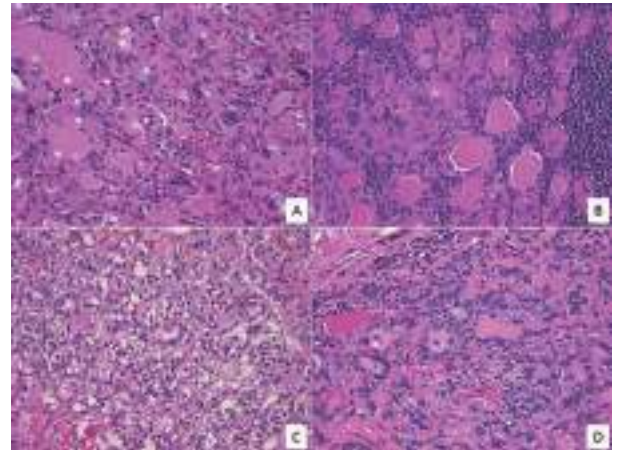


写真8 摘出標本組織像

A: 好酸性細胞質、核腫大を示す濾胞上皮細胞を認めた（HE染色×20）

B: 細胞質は好酸性を示し、2核細胞も認めた。（HE染色×20）

C: 淡明な細胞質を有する濾胞上皮細胞を認めた。（HE染色×20）

D: 核濃染した濾胞上皮細胞を認めた。（HE染色×20）

所見は認めなかった。

### 考察

FNACは甲状腺結節病変に対して施行され、治療方針を決定する重要な検査である。慢性甲状腺炎の細胞像は、顆粒状で豊富な細胞質を示す好酸性細胞と多数のリンパ球の出現が特徴的であり、通常FNACで正確な細胞診断が可能である。しかし、特徴的細胞像が観察されない場合に、細胞診断のpitfallが生じる可能性がある。

慢性甲状腺炎の細胞診断に関する報告で、Mojghanらは、感度65%～98%、特異度73%～100%<sup>3)</sup>、Asumanらも、感度92.6%、特異度91.6%と高い数値を示している<sup>4)</sup>。しかし、疑陽性率に関しては、Asumanらは5.7%と報告しており<sup>4)</sup>、他の報告においても、0-9%の範囲での疑陽性率としている<sup>5)</sup>。疑陽性判定の原因となる細胞所見として、好酸性細胞とリンパ球の細胞成分の割合が著しく偏差がある場合、あるいは好酸性細胞の変化に富む細胞形態を示す場合、細胞診断が過剰診断となる可能性がある<sup>6)</sup>。これは、慢性甲状腺炎の細胞形態学的特徴に加え、乳頭癌、好酸性細胞腫瘍、濾胞性腫瘍、悪性リンパ腫、変性を伴う多結節性甲状腺腫などの他の病変との細胞形態学的特徴が重なるためである<sup>6)</sup>。

慢性甲状腺炎の細胞診断は、典型的な特徴的細胞所見が観察されれば、細胞診判定は容易であると考えられる。本症例の細胞診断を過剰判定とした要因は、細胞異型の多彩性を示した濾胞上皮細胞の細胞像とリンパ球出現が少数であったことである。細胞所見より、悪性病変を推定し、既往歴の歯肉癌からの転移は可能性として考えにくいことから、甲状腺原発の扁平上皮癌あるいは未分化癌を推定した。組織診断をふまえて、改めて細胞診標本を見直し、扁平上皮癌、未分化癌の細胞像と本症例の細胞所見を比較した。甲状腺原発の扁平上皮癌の細胞像は、他

臓器における扁平上皮癌と同じ細胞像を示し、背景には壊死様物質が観察され、細胞質はオレンジGやライトグリーンに好染し重厚感があり、クロマチンは粗大顆粒状である。しかし、本症例では壊死様物質や重厚感のある細胞質を有する異型細胞を認めず、好酸性を示す細胞質は顆粒状を呈していた。未分化癌については、急速に増大するため、壊死、出血を伴い、腫瘍細胞は大型で多形性に富み、紡錘形や多核巨細胞も認められる。また、クロマチンは粗大顆粒状、核小体腫大も目立ち、核分裂像を認めることもある。しかし、本症例では濾胞上皮細胞の多彩性や、腫大した核小体を示したが、多核巨細胞、核分裂像は認めておらず相違点であったと考える。細胞異型の多彩性より悪性を推定したが、核の腫大や大小不同、濃染性は慢性甲状腺炎でも観察される所見であることを再認識することが重要である。

慢性甲状腺炎の細胞像は、本症例のようにリンパ球が少数である場合、推定が困難となる。本症例では、濾胞上皮細胞の細胞質は好酸性を示すほかに淡染性を呈する所見も観察され、細胞境界は不明瞭、核は小型で濃染性、核小体明瞭などの所見から慢性甲状腺炎による細胞性変化と推定し得なかった。しかし、少数であるものの、濾胞上皮細胞集塊内にはリンパ球の介在が認められた(写真4)。我々が検索した過去の報告において、慢性甲状腺炎を細胞診断で過剰診断した報告例では、それぞれ腫瘍の特徴的とされる構造や核所見を認めた乳頭癌、濾胞性腫瘍、好酸性細胞腫瘍が含まれ、いずれも背景のリンパ球の出現が少数であったと述べている<sup>4,7)</sup>。Aaronらは、細胞診判定で慢性甲状腺炎と推定し得なかった9症例の細胞所見に関して検討を行い、コロイドの量、リンパ球の量、好酸性細胞の出現、核所見、核小体について有用な所見はないとし、細胞所見の一つ特徴として、9症例中8症例(89%)に観察された濾胞上皮細胞集塊に浸潤しているリンパ球の有無が慢性甲状腺炎の特徴であると述べている<sup>7)</sup>。しかし、リンパ球の介在の所見だけでは、慢性甲状腺炎の推定は容易ではないと考える。核異型を伴う濾胞上皮細胞の所見を過剰判定しないためには、細胞質に着目し、顆粒状を呈する好酸性細胞質の所見が重要であると考えられる。

悪性度の高い組織型を推定した場合、臨床所見、血液検査所見、超音波画像所見も細胞診断の一助となる。甲状腺原発の扁平上皮癌、未分化癌ともに、急速増大する極めて予後不良な高悪性度の腫瘍であり、緩徐な増大傾向や軽度びまん性腫大などの臨床所見であれば、細胞診断は慎重に判断すべきである。血液検査にて、抗サイログロブリン抗体、抗TPO抗体の上昇を認める場合には慢性甲状腺炎を示唆するため、血液検査データの情報も重要である。超音波画像所見は、結節の大きさや内部の性状等、有益な情報が含まれ、特に超音波画像所見から推定される診断と細胞診断に乖離がある場合、再鏡検を行い、誤判定を避けるべきである。本症例の細胞診断時に

は、歯肉癌の既往歴の情報だけであったが、自ら情報を収集することも時に必要である。

本症例の超音波画像では、右甲状腺に結節影、左甲状腺に石灰化を認めていたが、摘出された甲状腺の剖面像、及び病理組織標本から明らかな腫瘍形成、石灰化は認めなかった(写真6)。超音波検査において、慢性甲状腺炎に合併する結節の約30%は慢性甲状腺炎自体による偽結節であり、著しいリンパ球凝集、あるいは局所的な甲状腺濾胞細胞の著明な好酸性変性とリンパ球浸潤であるとされる<sup>8)</sup>。また、内部エコーが不均一な所見を示す慢性甲状腺炎では、線維化を反映する高エコーがみられ、本症例の超音波検査で指摘された左甲状腺の石灰化は、剖面像では明らかではないが、病理組織標本で線維化を認めたことから、石灰化様の高エコーとして描出された可能性がある。

## 結語

慢性甲状腺炎は、甲状腺に結節性病変がある場合にFNACの対象となる。背景のリンパ球が少数である場合に、慢性甲状腺炎の推定は困難なことがある。過剰診断とならないよう慢性甲状腺炎の変化に富む濾胞上皮細胞の細胞形態を十分に認識し、臨床所見や超音波画像所見との整合性を確認する必要がある。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

## Summary

**Background:** Chronic thyroiditis is cytologically characterized by oxyphilic change of follicular epithelial cells and many lymphocytes, sometimes associated with nuclear atypia of follicular epithelial cells. Here, we report a case of chronic thyroiditis mimicking malignancy on fine needle aspiration cytology (FNAC).

**Case:** The patient was a 70 year-old woman. During follow-up of gingival cancer, CT scan revealed enlargement of thyroid gland with a nodular shadow in the right and calcification in the left lobe. FNAC showed atypical follicular epithelial cells appeared in single or small clusters, and those cells exhibited oxyphilic change, hyperchromasia, anisokaryosis and prominent nucleoli, whereas lymphocytes were small in number. From these finding, malignancy was suspected. The histology of resected thyroid gland was consistent with chronic thyroiditis as shown by prominent lymphocytic infiltration and follicular epithelial cells with nuclear atypia and enlargement.

**Conclusion:** When the lymphocytes in the background are few on FNAC, the cytological diagnosis of chronic thyroiditis can be difficult. In order to avoid overdiagnosis, it is necessary to fully recognize the variation of the cellular



morphology of follicular epithelial cells in chronic thyroiditis and confirm its consistency with clinical and ultrasonographic findings.

#### 参考文献

- 1) 公益社団法人 日本臨床細胞学会編集. 細胞診ガイドライン3 甲状腺・内分泌・神経系 2015年版. 越川卓監修, 甲状腺. 東京:金原出版, 2015:18-98.
- 2) 亀井敏昭, 谷山清己. アトラス 細胞診と病理診断. 廣川満良監修, 橋本病 (慢性甲状腺炎). 東京:医学書院, 2010:102.
- 3) Mojghan A, Ibrahim R, Sheldon R, et al. Accuracy of .ne-needle aspiration of thyroid. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 125: 484-488.
- 4) Asuman NH, Shuta T, Ozen O, et al. Diagnostic pitfalls in the evaluation of .ne needle aspiration cytology of the thyroid: correlation with histopathology in 260 cases. Cytopathology 2009; 20: 103-108.
- 5) Sclabas GM, Staerke GA, Shapiro SE, et al. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. Am J Surg 2003; 186: 702-710.
- 6) Gayathri BN, Kalyani R, Harendra KM, et al. Fine needle aspiration cytology of Hashimoto's thyroiditis. A diagnostic pitfall with review of literature. J Cytol 2011; 28: 210-213.
- 7) Aaron MH, Luan DT, Dina RM. Diagnostic pitfalls of Hashimoto's/Lymphocytic thyroiditis on fine-needle aspirations and strategies to avoid overdiagnosis. Acta Cytol 2012; 56: 352-360.
- 8) 日本甲状腺学会編集. 甲状腺結節取扱い診療ガイドライン2013. 中村浩淑委員長監修, 橋本病と結節. 東京:南江堂, 2013:216-226.

## 症例報告

# 胃癌長期術後に末梢血液中に多数の印環細胞が出現し、 急激な転帰を辿った骨髓癌腫症の1例

佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科<sup>1)</sup> 佐賀大学医学部 一般・消化器外科<sup>2)</sup>  
佐賀大学医学部 臨床検査医学講座<sup>3)</sup> 佐賀大学医学部 病因病態科学講座 診断病理学分野<sup>4)</sup>  
北村 捷<sup>1)</sup> 甲斐 敬太<sup>1)</sup> 與田 幸恵<sup>2)</sup> 馬場 耕一<sup>2)</sup> 松永 壮人<sup>2)</sup>  
田中 祐也<sup>1)</sup> 龍 由希子<sup>1)</sup> 能城 浩和<sup>2)</sup> 末岡榮三朗<sup>3)</sup> 相島 慎一<sup>1), 4)</sup>

### 【内容抄録】

**背景** 胃癌は比較的骨髓癌腫症をきたし易い癌腫であるが、骨髓癌腫症はまれな病態であり、実臨床で遭遇する機会は少ない。

今回、末梢血中に多数の癌細胞が出現し、急激な転帰を辿った胃癌術後の骨髓癌腫症の1例を経験した。

**症例** 70代女性。約4年半前に胃癌（印環細胞癌）と乳癌（浸潤性乳管癌）の同時性重複癌に対してそれぞれ根治的切除術が行われた。明らかな再発なく経過観察中であったが、腰痛と経口摂取不良を主訴に当院を受診した。血液検査上、播種性血管内凝固症候群が疑われ緊急入院となった。末梢血の塗抹標本で多数の印環細胞を認めたので、骨髓癌腫症を疑って骨髓穿刺を含めた精査が試みられたが、急激に全身状態が悪化し、入院からわずか2日で死亡退院となった。骨髓生検の病理標本では多数の印環細胞の浸潤を認め、免疫染色の結果も既往の胃癌（印環細胞癌）のびまん性骨髓転移に合致した。最終的に臨床所見と併せて骨髓癌腫症と診断した。

**結語** 胃癌術後に長期無再発であっても、骨髓癌腫症を発症し、急激な転帰を辿る症例が存在する。末梢血に多数の癌細胞が出現することも極めてまれであり、貴重な臨床経験と考えられたので、ここに報告した。

**Key words** : bone marrow carcinomatosis, signet-ring cell carcinoma, peripheral blood, cytology, case report.

### はじめに

骨髓癌腫症(Bone marrow carcinomatosis)は、びまん性骨髓転移に細小血管障害性溶血性貧血(Microangiopathic hemolytic anemia: MHA)あるいは播種性血管内凝固症候群(Disseminated intravascular coagulation: DIC)を伴う

A case of disseminated carcinomatosis of bone marrow showing many signet-ring cells in peripheral blood which arose after five years of gastrectomy for signet-ring cell carcinoma.

Sho KITAMURA (CT, JSC)<sup>1)</sup>  
Keita KAI (MD)<sup>1)</sup>  
Yukie YODA (MD)<sup>2)</sup>  
Koichi BABA (MD)<sup>2)</sup>  
Taketo MATSUNAGA (MD)<sup>2)</sup>  
Yuya TANAKA (CT, JSC)<sup>1)</sup>  
Yukiko RYU (CT, IAC)<sup>1)</sup>  
Hirokazu NOSHIRO (MD)<sup>2)</sup>  
Eizaburo SUEOKA (MD)<sup>3)</sup>  
Shinichi AISHIMA (MD)<sup>1), 4)</sup>

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

極めて予後不良な病態であり<sup>1)</sup>、その約80~90%は胃癌の転移と報告されている<sup>1), 2)</sup>。

一般的に進行胃癌の術後再発の多く(91.1%)は5年以内の再発であるが<sup>3), 4)</sup>、胃癌術後の骨髓癌腫症に関しては術後5年以上を経過して発症する例も多い<sup>5)</sup>。しかし、胃癌の腫瘍細胞が末梢血液中出现したという骨髓癌腫症の報告は、我々が検索しえた範囲では本邦で2例<sup>6), 7)</sup>しかない。

今回、胃癌術後約4年半を経過して末梢血液中に多数の印環細胞が出現し、急激な転帰を辿った骨髓癌腫症の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

70代女性。

**主訴**：腰痛、経口摂取不良。

**既往歴**：高脂血症、高血圧症、糖尿病。

**家族歴**：特記事項はない。

**現病歴**：5年前に進行胃癌(胃上部前壁、肉眼分類3型)と右乳癌(A領域)の同時性重複癌に対し、それぞれロボット支援下胃全摘術、D2リンパ節郭清、Roux-en-Y再建術および右乳房部分切除、センチネルリンパ節生検術が施行された。胃癌の術後病理診断は signet-ring cell

carcinoma (写真1), pT3, Ly1c, V1a, M0, pN3a (8/76), pStage IIIB (胃癌取扱い規約第15版)であり, 乳癌の術後病理診断は Invasive ductal carcinoma, pT1cpN0M0, pStage I (乳癌取扱い規約第18版)であった。

胃癌に対する術後補助療法としてテガフル, ギメラシル, オテラシルカリウム (TS-1) が計12ヵ月間, 乳癌に対する術後補助療法としてアロマターゼ阻害薬 (anastrozole) が計3年4ヵ月間投与されたが, 明らかな再発所見はなく, 6ヵ月おきの画像診断および3ヵ月おきの血液検査で経過観察中であった。

今回, 腰痛および食思不振が出現し, 数日間で急激に増悪して経口摂取が困難となったので, 当院を緊急受診した。

### 入院時現症

身長153 cm, 体重52 kg, 血圧: 114/58 mmHg, 脈拍: 84/min, 体温: 36.3 °C. 意識清明. 眼瞼結膜に貧血を認め, 皮膚はやや黄染していた. 全身性に著明な浮腫を認めた。

### 血液検査所見

当院受診時の血液検査所見を表1に示す. Hb 4.7g/dLと著明な貧血がみられ, 高度の血小板減少 ( $27 \times 10^3 / \mu\text{L}$ )

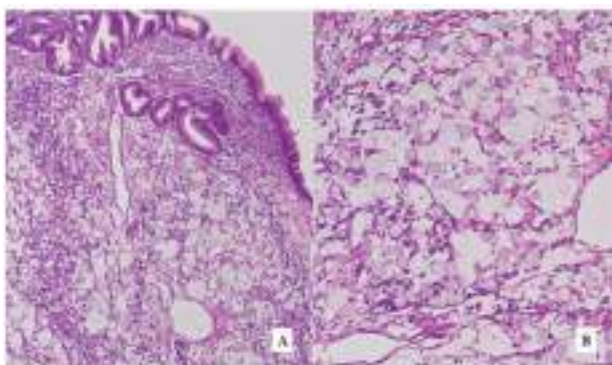


写真1 胃切除標本組織像 (HE染色, A: 対物×4, B: 対物×10)

豊富な粘液と偏在核を有する異型細胞が散在性から充実性に増殖していた. 印環細胞癌の病理診断であった。

表1 来院時血液検査所見 (括弧内は正常値)

Peripheral blood		Blood chemistry	
WBC	$10.1 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (3.3-8.6)	TP	5.8 g/dL (6.6-8.1)
RBC	$1.2 \times 10^6 / \mu\text{L}$ (3.86-4.92)	Alb	3.7 g/dL (4.1-5.1)
Hb	4.7 g/dL (11.6-14.8)	T-Bil	5.9 mg/dL (0.4-1.5)
PLT	$27 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (158-348)	I-Bil	5.1 mg/dL (0.0-0.5)
Coagulation and Fibrinolysis		Tumor marker	
PT	15.5 sec (10.0-13.0)	AST	115 U/L (13-30)
PT activity	50.9% (70.0-130.0)	ALT	21 U/L (7-23)
PT-INR	1.38 sec (0.90-1.10)	LD	1808 U/L (124-222)
APTT	24.6 mg/dL (25.0-40.0)	ALP	627 U/L (106-322)
Fib	87.9 mg/dL (200.0-400.0)	BUN	26.5 mg/dL (8.0-20.0)
AT-III	50.1% (80.0-130.0)	Cre	1.24 mg/dL (0.46-0.79)
FDP	108.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.0-5.0)		
D-dimer	38.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.00-1.00)	CEA	14.9 ng/dL (0.0-5.0)
		CA15-3	40.1 U/mL (0.0-25.0)

および凝固検査異常 (PT: 15.5sec, FDP: 108.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ , D-dimer: 38.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ , fibrinogen: 87.9mg/dL) から DIC の病態が考えられた. 生化学検査では, 間接ビリルビン上昇 (5.1mg/dL) および逸脱酵素の上昇 (AST: 115U/L, LD: 1808U/L, ALP: 627U/L, CK: 266U/L) が著明であり, 溶血性貧血が疑われた. 腫瘍マーカーに関しては, CEA の上昇 (14.9ng/dL) を認めた。

### 臨床経過

血液検査所見から, 高度の溶血性貧血を合併した DIC の病態が疑われ, 緊急入院となった. 末梢血液像の鏡検で多数の印環細胞を認め, 骨髄癌腫症が疑われた. 対症療法として輸血を行いつつ, 骨髄穿刺を含めた全身の精査を試みられたが, 全身状態が急激に悪化し, 入院からわずか2日で死亡退院となった. 病理解剖の承諾は得られなかった。

### 末梢血液細胞所見

末梢血成分を背景に, 血球に比べて大型核を有する異型細胞が孤立散在性あるいは小集団で多数出現していた (写真2). これらの異型細胞の核は類円形から不整形で偏在傾向を示し, クロマチンは微細顆粒状に増量し, 明瞭な核小体を有していた (写真3 A-B). Giemsa 染色標本でも同様に, 核偏在した上皮系異型細胞集塊を多数認めた (写真3 C). 印環細胞の形態を呈する異型細胞が多数みられたことから, 既往の胃癌 (印環細胞癌) の末梢血浸潤を疑った. 乳癌の末梢血浸潤との鑑別目的に, 過去の胃癌と乳癌の切除標本を再度鏡検した結果, 形態的に乳癌の末梢血浸潤は否定的と判断した。

### 骨髄病理組織所見

骨髄のクロット標本では, 多数の上皮性異型細胞が骨

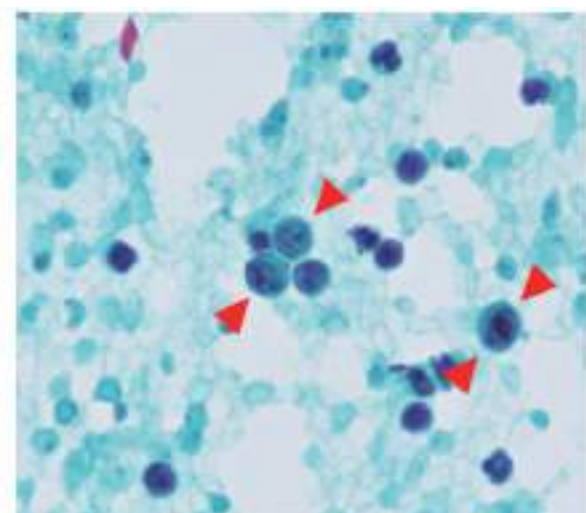


写真2 末梢血液細胞像① (Pap. 染色, 対物×40)

末梢血成分を背景に, 血球に比べて大型の核を有する異型細胞が孤立散在性あるいは小集団で多数出現していた (矢頭)。

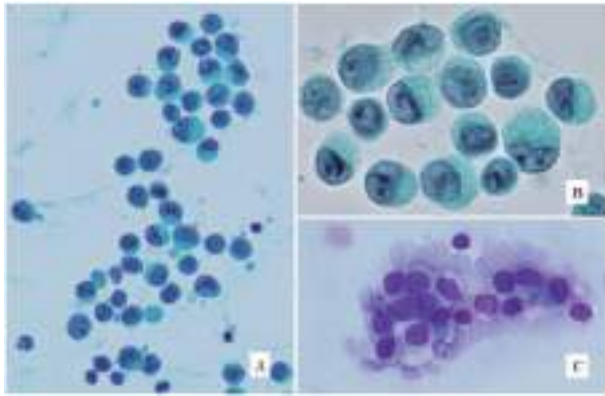


写真3 末梢血液細胞像② (A: Pap. 染色, 対物×40, B: Pap. 染色, 対物×100 (油浸), C: Giemsa 染色, 対物×40)

- A-B: 異型細胞はN/C比が高く, 核は類円形から不整形, クロマチンは微細顆粒状で増量し, 明瞭な核小体を有していた. 核は偏在し, 異型細胞の大部分が印環細胞の形態を呈していた (Pap. 染色標本).
- C: 核偏在した印環細胞の形態を示す異型細胞集団を多数認め, 一部は疎な上皮性結合を示した (Giemsa 染色標本).

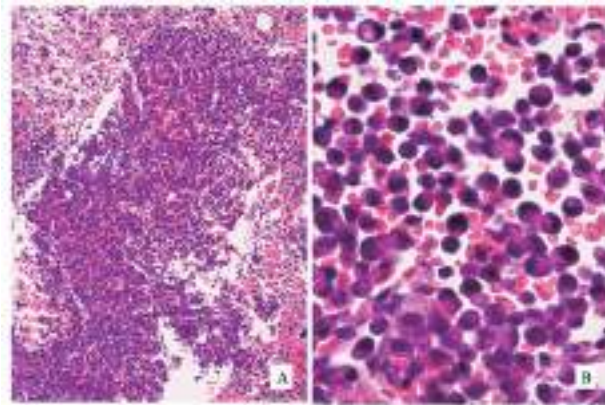


写真4 骨髄クロット生検組織像 (HE 染色, A: 対物×10, B: 対物×40)

- A: 多数の上皮性異型細胞が骨髄組織をほぼ占拠し, 浸潤増殖していた.
- B: 異型細胞の核は偏在し, 印環細胞の形態を示すものを多数認めた.

髄組織内へ浸潤し, 骨髄組織を占拠していた (写真4A). これらの異型細胞は核偏在性で, 核型不整と明瞭な核小体を伴っており, 印環細胞の形態を示すものも認められた (写真4B). 異型細胞はPAS染色およびアルシアンブルー染色陽性の細胞質内粘液を有しており, 免疫染色ではCK (cytokeratin) AE1/AE3陽性, GCDFP-15 (gross cystic disease fluid protein-15) 陰性であった (写真5). 以上の所見から, 既往の胃癌 (印環細胞癌) の骨髄浸潤と診断した.

### 考察

骨髄癌腫症は, 貧血, 腰背部痛, 出血症状 (DIC) が3徴であるが<sup>1)</sup>, 自験例でもこの3徴は発症時に確認できた. 骨髄癌腫症は予後不良な病態として知られている

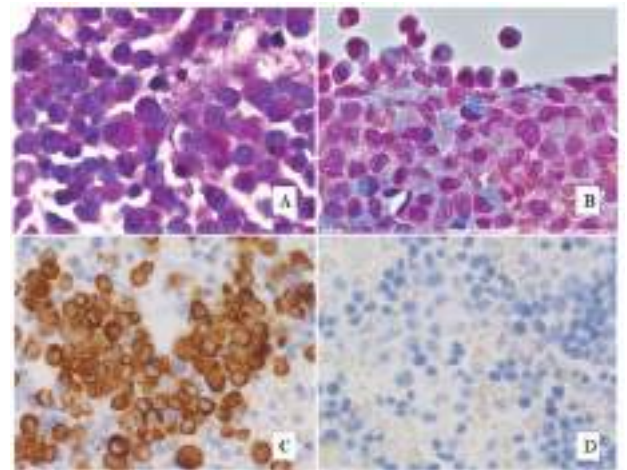


写真5 特殊染色および免疫染色 (対物×40)

- A-B: 印環細胞の形態を示す異型細胞の細胞質はPAS染色陽性 (A), アルシアンブルー染色陽性 (B) であり, 細胞質内粘液と考えられた.
- C: 異型細胞はCK AE1/AE3陽性であり, 癌の骨髄転移の所見であった.
- D: 異型細胞はGCDFP-15陰性であり, 形態と併せて乳癌の骨髄転移は否定的と判断した.

が, 発症後の平均生存期間は約2~3ヵ月と報告されている<sup>1), 5)</sup>. したがって, 自験例は骨髄癌腫症の中でも極めて急激な臨床経過を辿ったまれなケースであり, 残念ながら確定診断・治療介入に至る時間的猶予がなかった.

骨髄癌腫症の約80~90%は胃癌原発であるが<sup>1), 2)</sup>, 胃癌症例のうち骨・骨髄転移は1.2~1.5%と報告されている<sup>3), 4)</sup>. なかでも骨髄癌腫症の病態を呈する症例は, 胃癌全体の約0.28%とまれな病態である<sup>8)</sup>. 「なぜ, 骨髄癌腫症の原発巣として胃癌が圧倒的に多いのか」という点は非常に興味深い疑問である. 1889年にPagetが, 癌が臓器選択的に転移することを, 「Seed and soli 説」として紹介している<sup>9)</sup>. その説の観点から骨髄癌腫症を研究した報告は, 残念ながら我々が検索した限りでは認められなかった.

骨転移をきたしやすい胃癌の high risk group として, ①未分化癌 (低分化型腺癌, 印環細胞癌) が多い, ②若年者 (やや女性が多い) が多い, ③肉眼型が3型あるいは4型, ④壁深達度が深い (MP/SS/SE), ⑤高度のリンパ節転移, ⑥占拠部位が体部~噴門部である, などが挙げられる<sup>8), 10)</sup>. 自験例は高齢女性であり②には一致しないが, それ以外の項目はすべて合致していた.

一般的に根治術後の胃癌再発は, 術後1年以内をピークとし<sup>11)</sup>, 90%以上が5年以内と報告されている<sup>3), 4)</sup>が, 骨髄癌腫症に関しては術後5年以上経過して発症した症例が多数報告されている. 菊池ら<sup>5)</sup>は, 胃癌による骨髄癌腫症100例を統計学的に解析し, 術後から骨髄癌腫症として入院するまでの期間が確認できた42例のうち, 術後5年以上経過して発症した症例は28例 (66.7%) であったと報告している. 胃癌の術後経過観察では, 骨髄癌腫

症による再発に留意すべきであり、特に前述の骨転移の high risk group に属する胃癌症例では長期的な経過観察が必要である。

癌の晩期再発は、微小な癌の遺残がその腫瘍増殖の停止・潜伏状態を指す、いわゆる tumor dormancy の状態で存在し、何らかの契機により tumor dormancy が破綻することによって考えられている<sup>12),13),14)</sup>。胃癌の骨髄癌腫症は晩期再発例が多く、その発症に tumor dormancy の破綻が関与している可能性はあるが、tumor dormancy の状態あるいはその破綻の兆候を診断するのは難しく、既報の骨髄癌腫症例のほとんどが DIC を合併した状態で診断されている<sup>5)</sup>。自験例では、発症 6 ヶ月前の画像検査および発症 3 ヶ月前の血液検査で再発の兆候は認めていなかったにもかかわらず、突如として骨髄癌腫症を発症し急激な転帰を辿った。骨髄癌腫症としても非常にまれな経過であり、その兆候を捕まえるのは困難であったと思われるが、今後の課題として報告すべき症例と考えた。

末梢血液中出现した癌細胞の細胞像を詳細に提示した報告は、我々が検索しえた範囲では本邦で 3 例のみであり、その内訳は胃癌 2 例<sup>6),7)</sup> と乳癌 1 例<sup>15)</sup> で、胃癌 2 例はいずれも骨髄癌腫症をきたした印環細胞癌であった。いずれも Giemsa 染色のみの細胞像であり、自験例のように Papanicolaou 染色下に末梢血中の癌細胞像を提示した本邦の報告はこれまでにない。

自験例の胃癌細胞が末梢血中出现した機序として、高度の骨髄浸潤により骨髄類洞壁が破綻し、多数の癌細胞が末梢血液に流出したことが考えられる。前述のように骨髄癌腫症でも末梢血中に腫瘍細胞を認めることはまれで、通常は骨髄から末梢血に腫瘍細胞が流出したとしても、血管分岐部での衝突や毛細血管内での物理的刺激あるいは免疫細胞による攻撃を受けて、多くの腫瘍細胞が血液中で死滅すると考えられている<sup>16)</sup>。自験例では骨髄クロット生検の病理組織像で非常に高度の骨髄浸潤を認めた点も含めて、骨髄から末梢血に尋常でない数の癌細胞が流出していたことが推察される。

近年、RT-PCR 法を用いて血液中の微量な遊離癌細胞 (CTC: circulating tumor cell) を検出する研究が、特に乳癌<sup>17)</sup> や肺癌<sup>18)</sup> で盛んに行われている。胃癌でも、感度と特異度に議論が残るものの<sup>14)</sup>、CTC の検出による経時的な悪性度予測や再発予測が試みられており<sup>19)</sup>、竹内ら<sup>20)</sup> の報告によれば CTC の検出が術後再発の早期発見に寄与する可能性も示されている。RT-PCR 法による CTC 検出であれば、自験例のように急激に発症する骨髄癌腫症でも、定期的な CTC のスクリーニングにより早期に診断可能となることも考えられる。今後の臨床研究の成果に期待したい。

## 結語

今回、胃癌根治術後約 4 年半の間無再発であったにもかかわらず、突如骨髄癌腫症を発症して急激な転帰を辿っ

た 1 例を、末梢血中の腫瘍細胞像と併せて報告した。非常にまれな臨床経過であり、骨髄癌腫症を早期に診断するのは困難であったが、今後の症例蓄積および臨床研究の進展により類似例の早期診断が可能になることを期待する。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

## Summary

**Background:** Disseminated carcinomatosis of the bone marrow (DCBM) is a rare condition which frequently accompanied by disseminated intravascular coagulation (DIC) and follows poor outcome.

**Case:** A 70-year-old Japanese woman visited to our hospital with complain of back pain and appetite loss. She has the history of radical surgery for advanced gastric cancer (signet-ring cell carcinoma) and breast cancer (invasive ductal carcinoma) four and a half years ago. Blood tests revealed the status of anemia, thrombocytopenia and DIC. Of note, many signet-ring cells were found by observation of blood smear under the light-microscope. Under the clinical diagnosis of DCBM, she admitted to our hospital and further clinical examination including bone marrow biopsy and radiological studies were planned. However, her general condition rapidly worsened and she died after two days of admission. Pathological study of bone marrow biopsy revealed massive invasion of signet-ring cell carcinoma cells. Then, we finally made the diagnosis of DCBM due to recurrence of gastric cancer.

**Conclusion:** We have experienced and reported the extremely rare case of DCBM showing many signet-ring cells in peripheral blood which arose after four and a half years of gastrectomy for signet-ring cell carcinoma.

## 参考文献

- 1) 林英夫, 春山春枝, 江村芳文・他. 播種性骨髄癌症—転移癌の一病型としての考察ならびに microangiopathic hemolytic anemia または disseminated intravascular coagulation との関連について—, 癌の臨床 1979; 25: 329-343.
- 2) 神谷知至, 本田孝也, 木崎昌弘・他. 胃癌の転移による播種性骨髄癌症の臨床病理学的検討, 癌の臨床 1985; 31: 819-826.
- 3) Katai H, Maruyama K, Sasako M, et al. Mode of recurrence after gastric cancer surgery. Dig Surg 1994; 11: 99-103.
- 4) Yoshikawa K, Kitaoka H. Bone metastasis of gastric cancer. Jpn J Surg 1983; 13: 173-176.

- 5) 菊池由宜, 松崎淳人, 戸倉夏木・他. 胃癌骨髓癌腫—本邦報告例および自験例の検討—. 東邦医学会誌 2010; 57: 127-136.
- 6) 若狭一夫. 一過性に多数の癌細胞が末梢血中に出現した胃癌症例. 抗酸菌病研究雑誌 1975; 27: 115-119.
- 7) 吉田泰子, 吉田利明, 十倉佳史・他. 末梢血液中に印環細胞を認めたびまん浸潤型胃癌の1例. 癌の臨床 2000; 46: 1205-1208.
- 8) 山村義孝, 紀藤毅, 山田栄吉・他. 胃癌の骨および骨髓転移に関する臨床的検討. 日消外会誌 1985; 18: 2288-2293.
- 9) Paget S. Distribution of secondary growths in cancer of the breast. The Lancet 1889; 133: 571-573.
- 10) 五十嵐雅仁, 若林和彦, 大森敬太・他. Super Bone Scan を呈し発見された UL-IV 合併早期胃癌の1例. 日消外会誌 2012; 45: 139-146.
- 11) 梨本篤, 藪崎裕, 中川悟・他. 癌治癒切除後サーベイランスの意義と問題点. 日外会誌 2007; 108: 120-124.
- 12) Holmgren LO, Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: Balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. Nat Med 1995; 1: 149-153.
- 13) Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. Nat Rev Cancer 2007; 7: 834-846.
- 14) 小寺康弘, 中西速夫, 伊藤誠二・他. 胃癌における遊離癌細胞の臨床的意義. Jpn J Cancer Chemother 2007; 34: 817-823.
- 15) 太田誠介, 笠原明宣, 水野翔馬・他. 著明な貧血と血小板減少と末梢血の異常細胞で発見された転移性乳癌の1例. 岡山医学会誌 2014; 126: 31-34.
- 16) 名川弘一, 瀬戸泰之, 武藤徹一郎. 消化器癌血行性転移の臨床病理. 消化器外科 1995; 18: 1909-1913.
- 17) Cristofanilli M, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. N Engl J Med 2004; 351: 781-791.
- 18) Naoko Sueoka-Aragane, Nobuyuki Katakami, Miyako Satouchi, et al. Monitoring *EGFR* T790M with plasma DNA from lung cancer patients in a prospective observational study. Cancer Science 2016; 107: 162-167.
- 19) 横堀武彦, 三森功士, 桑野博行・他. 予後予測因子の研究 血液・骨髓中遊離癌細胞の増殖能と予後. 日本臨床 2008; 66: 491-495.
- 20) 竹内裕也, 平岩訓彦, 中村理恵子・他. 末梢血中癌細胞 (CTC) の診断と臨床的意義. 胃癌 perspective 2013; 6: 22-26.

症例報告

診断困難であった胸水細胞診の1例

社会医療法人 製鉄記念八幡病院 検査部<sup>1)</sup> 病理診断科<sup>2)</sup>  
 濱崎有実慧<sup>1)</sup> 奈良定志織<sup>1)</sup> 黒枝瑠菜子<sup>1)</sup> 尾坂 明美<sup>1)</sup>  
 土器 若穂<sup>1)</sup> 西堂園紀子<sup>1)</sup> 下釜 達朗<sup>2)</sup> 金城 満<sup>2)</sup>

【内容抄録】

**背景** 胸水細胞診は異型細胞の原発巣の推定に難渋することの多い領域である。今回胸水中に出現した異型細胞の診断に難渋した症例を経験したので報告する。

**症例** 患者は80歳代、女性。健診で胸写異常を指摘され、当院呼吸器科を受診。両肺に多発結節を指摘され、転移性腫瘍が疑われた。その後左胸水貯留を認めたため、胸水細胞診を実施した。胸水細胞診ではミラーボール状集塊ないしは不規則な重積集塊を形成した軽度の異型を示す細胞が出現していた。転移性腺癌を疑い、原発推定のため免疫染色を行い、TTF-1、Thyroglobulin が陽性を示したことから、甲状腺癌の転移と診断された。胸水貯留の8年前に他院にて施行された甲状腺穿刺吸引細胞診では甲状腺乳頭癌に特徴的な乳頭状構造や核溝、核内細胞質封入体を有する細胞が認められたが、今回提出された胸水ではそれらの所見は認められなかった。

**結論** 胸水中の癌細胞に細胞診標本では、明らかな乳頭状構造はなく、砂粒体も見られず、核内細胞質封入体、スリガラス状核、核溝などの核所見はなく、原発巣推定に難渋した。甲状腺癌既往の情報とそれに基づく免疫染色結果から、癌性胸水が甲状腺乳頭癌の転移であることが推定できた症例であった。

**Key words** : malignant pleural effusion, immunocytochemistry, clinical information, thyroid carcinoma

はじめに

胸水細胞診は異型細胞の原発巣の推定に難渋することの多い領域である。悪性胸水の原発巣は肺癌が最も多く(37.5%)、次に乳癌(17%)、悪性リンパ腫(11.5%)などが多いといわれている<sup>1)</sup>。甲状腺癌が癌性胸水の要因である頻度は0.5%<sup>2)</sup>であり、非常に稀である。今回胸水中に出現した異型細胞の診断に難渋した症例を経験したので報告する。

診となった。胸部X線写真及び胸部造影CTにて両肺野に多発結節を指摘され、転移性腫瘍が疑われた。その後、左側胸水貯留に対して、胸水細胞診が実施された。

**血液・胸水検査所見**：血液検査では軽度の低蛋白血症と貧血を認めた。胸水は淡黄色を示す滲出液であった(表1)。

**画像所見**：胸部X線写真及び胸部造影CT(写真1)に

表1 胸水貯留時検査成績

〈Blood〉		〈Pleural effusion〉	
WBC	4,470/μL	Color	pale yellow
RBC	362x10 <sup>4</sup> /μL	TP	4.0 g/dL
Hb	11.1 g/dL	LDH	102 U/L
Plt	20.8x10 <sup>4</sup> /μL	Glu	110 mg/dL
		T-Cho	57 mg/dL
TP	6.2 g/dL	ADA	9.3 U/L
T-Bil	0.6 mg/dL	CEA	1.0 ng/mL
AST	16 U/L		
ALT	5 U/L		
LDH	219 U/L		
BUN	13.3 mg/dL		
Cr	0.50 mg/dL		
Na	141 mEq/L		
K	4.4 mEq/L		
Cl	105 mEq/L		
Glu	93 mg/dL		
CRP	0.17 mg/dL		

症例

**患者**：80歳代、女性。

**原病歴**：健診で胸写異常を指摘され、当院呼吸器科に受

A case of malignant pleural effusion, with special reference to its differential diagnosis on cytology

Yumie HAMASAKI (CT, JSC)<sup>1)</sup>  
 Shiori NARASADA (CT, JSC)<sup>1)</sup>  
 Runako KUROEDA (CT, JSC)<sup>1)</sup>  
 Akemi OSAKA (CT, IAC)<sup>1)</sup>  
 Wakaho DOKI (CT, IAC)<sup>1)</sup>  
 Noriko NISHIDOUZONO (CT, IAC)<sup>1)</sup>  
 Tatsuhiro SHIMOKAMA (MD)<sup>2)</sup>  
 Mitsuru KINJO (MD)<sup>2)</sup>

1), 2) Division of Laboratory Medicine & Diagnostic Pathology, Steel Memorial Yawata Hospital

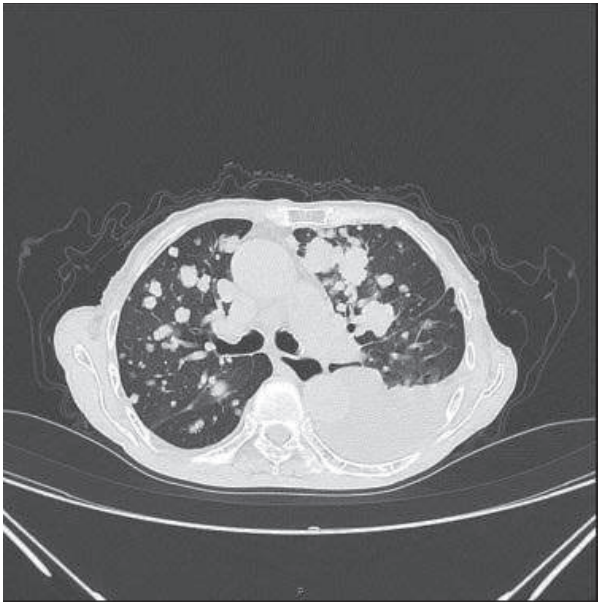


写真1 胸部造影CT  
両肺に多数の大小の結節と、左背部に胸水の貯留を認める。

て両肺野に大小の多発結節と左胸水貯留を指摘され、転移性腫瘍が疑われた。

**胸水細胞所見：**胸水中の Papanicolaou 染色標本では、軽度核濃染を示す類円形核を有する細胞がミラーボール状集塊（写真2A）や不規則な重積集塊（写真2B）として出現していた。それらの軽度異型を示す細胞には、N/C 比の増大や核の偏在が見られ、また軽度の核の大小不同や核形不整を認めた。一部、印環型細胞が出現していた。尚、検体作製は遠沈塗抹法と LBC 法で処理を行ったが、両者において類似した細胞像を認めた。これらの所見から当院での診断区分では Class IIIb（悪性の疑い）、組織型推定は Metastatic adenocarcinoma, suspected にとどめた。鑑別診断には肺腺癌や乳癌などが挙げられたが、細胞所見のみでは推定困難であった。

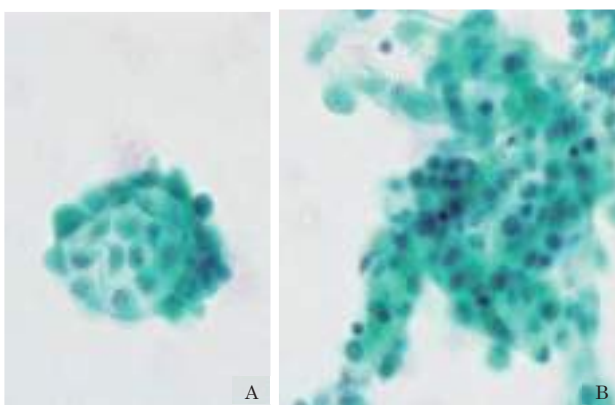


写真2 胸水細胞像  
A：類円形の核を持つ細胞からなるミラーボール状集塊（Pap x100）  
B：類円形の核を持つ細胞からなる不規則な重積集塊（Pap x100）  
いずれも核内細胞質封入体、核溝などの所見は認められない。砂粒体も確認できなかった。一部、印環型細胞が出現していた。

**セルブロック法：**残検体からクライオバイアル法<sup>3)</sup>によりセルブロックが作製され、HE 染色と免疫組織化学染色が行われた。異型細胞が濾胞様構造を形成しており、胸水細胞診におけるミラーボール状集塊に一致する構造物と思われた（写真3）。

**免疫染色：**担当医へ転移性腺癌である旨を連絡した所、甲状腺左葉に腫瘍を指摘されていたことが判明し、甲状腺癌を含めて原発推定のため LBC 標本を用いた細胞転写標本とセルブロック標本において免疫染色が行われた。TTF-1, Thyroglobulin, PAX8, CK7が陽性、CK20が陰性を示した（写真4、表2）。

**甲状腺穿刺吸引細胞診所見：**胸水貯留の8年前に他院にて甲状腺穿刺吸引細胞診がなされていたものの、外科的切除はなされていなかった事が判明した。幸いにも細胞診標本を前医から借用し、甲状腺腫瘍の細胞形態学的検討を行うことができた。標本上で細胞成分は少なかった

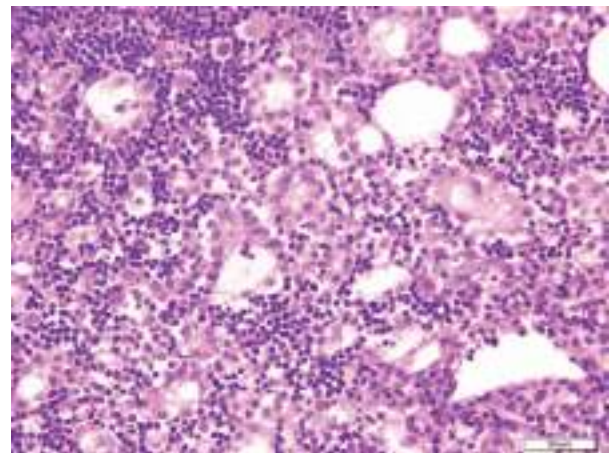


写真3 セルブロック法（HE x40）  
無数の小リンパ球を背景に、異型細胞が濾胞様構造を形成している。

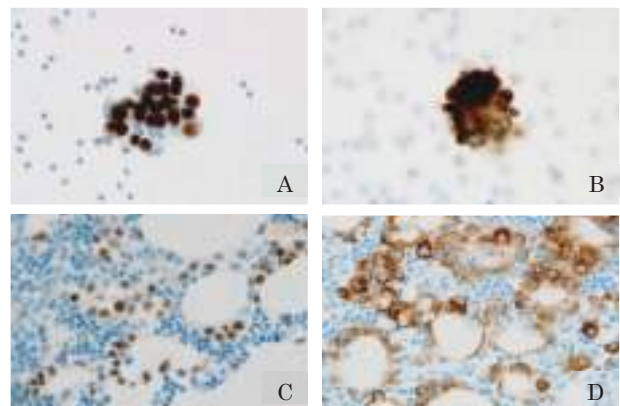


写真4 免疫染色  
A：TTF-1（転写法）核に陽性反応を認める（胸水細胞診）。x40  
B：Thyroglobulin（転写法）核，細胞質に陽性反応を認める（胸水細胞診）。x40  
C：PAX8（セルブロック）核に陽性反応を認める。x40  
D：CK7（セルブロック）細胞質に陽性反応を認める。x40



表2 免疫染色の結果

項目	判定
TTF-1	+
Thyroglobulin	+
PAX8	+
CK7	+
CK20	-

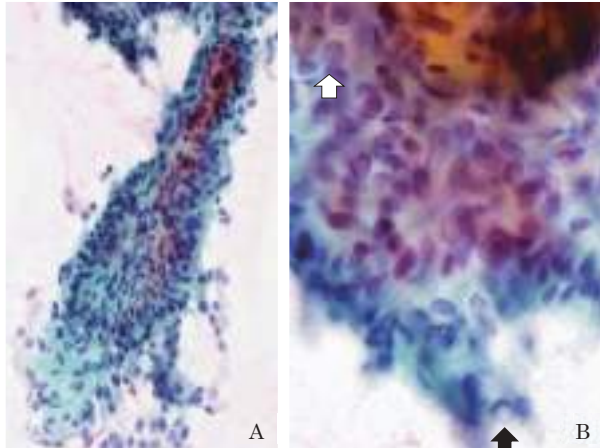


写真5 甲状腺穿刺吸引細胞像（8年前）

- A：間質組織を中心に持つ，乳頭状構造を認める細胞集塊の出現。(Pap x40)
- B：核溝(↑)や核内細胞質封入体(▲)を多数認めた。(Pap x100)

が，中心部に間質を有する乳頭状構造を認める集塊が出現しており（写真5A），それらの表面を覆う細胞には核溝や核内細胞質封入体が高頻度に認められた（写真5B）。細胞学的所見は甲状腺乳頭癌に一致していた。砂粒体や細胞質内空胞は見られなかった。しかし細胞診の診断には甲状腺乳頭癌として十分な所見であると考えられた。

**考察**

甲状腺乳頭癌は予後が良く，癌が根治していない場合でも生存期間が長いといわれている。しかし，Tomodaらは甲状腺癌と診断されてから亡くなるまでの全生存期間中央値が10年（14ヶ月～37年間）であったのに対し，甲状腺癌が胸水に出現した場合その後の生存期間中央値が10ヶ月（1～28ヶ月）と非常に短縮していたことを報告している<sup>4)</sup>。よって胸水中に甲状腺癌細胞が存在するかどうかは予後を決める重要なポイントとなる。

甲状腺の穿刺吸引細胞診における甲状腺乳頭癌の細胞像では，一般的に乳頭状構造やスリガラス状核，核溝，核内細胞質封入体，砂粒体などが特徴的な所見であるといわれている。今回の胸水中の細胞にはこれらの所見を認めず，後から得た臨床情報をもとに免疫染色を行い，甲状腺乳頭癌のマーカーである TTF-1，Thyroglobulin，PAX8が陽性を示し，甲状腺癌の転移という診断に到達した。

甲状腺乳頭癌の特徴的な所見であるスリガラス状核は，

非常に細かいクロマチンのことで，粉末状クロマチンとも呼ばれ，組織標本では“Orphan Annie” nuclei に相当する<sup>5)</sup>。粉末状クロマチンは乳頭癌の100%に出現すると記載されている成書もある<sup>6)</sup>が，広川の論文では，典型的なものは約半数の症例にしか観察されず，認識の違いによるものと思われると述べられている<sup>5)</sup>。今回の症例では，典型的な粉末状クロマチンは甲状腺穿刺吸引細胞診と胸水細胞診のどちらにおいても認められなかった。

その他の特徴的な所見についても見ていくと，Hymanらの報告では胸水中に出現した甲状腺乳頭癌1例において乳頭状構造を認めているが砂粒体や核溝，核内細胞質封入体は認めていない<sup>7)</sup>。またVernonらは胸水中に出現した甲状腺乳頭癌1例において砂粒体を認めているが乳頭状構造や核溝，核内細胞質封入体は認めていない<sup>8)</sup>。続いてVyasらは胸水中に出現した高分化型乳頭癌の症例を3例報告しており，乳頭状構造を3例全てで，砂粒体は2例で認めているが，核溝や核内細胞質封入体は3例全てにおいて認めていない<sup>9)</sup>。その他の著者ら<sup>1), 2), 10), 11)</sup>も1つあるいは複数の乳頭癌に特徴的な所見を認めているが，その一方で認められなかった所見もあったことを報告している。甲状腺の穿刺吸引細胞診においても，特徴的な所見が不十分で他の甲状腺腫瘍と乳頭癌の鑑別が困難となる場合があると思われる。しかしそれ以上に，胸水細胞診では様々な臓器が原発として考えられ，癌性胸水の要因となる頻度が低い甲状腺癌を鑑別診断として挙げることを，より一層困難としている。これらのことを考慮すると，臨床情報や免疫染色を含めた総合的な検討が必要と考える。

甲状腺乳頭癌に有用な細胞質所見として化生細胞や隔壁性細胞質内空胞，印環型細胞がある<sup>5)</sup>。隔壁性細胞質内空胞とは化生細胞の細胞質内に見られ，空胞は小型で単一，個々の空胞間に明瞭な隔壁が観察されるものを指す。印環型細胞と共に細胞質が変性した結果と考えられており，嚢胞型乳頭癌でみられやすい<sup>12)</sup>。坂本らは胸膜転移を起こした乳頭癌3例すべてにおいて乳頭状構造や核溝，核内細胞質封入体を認め，さらに細胞質内空胞を認めたと述べている<sup>2)</sup>。今回我々の症例において一部印環型細胞を認めたが，胸水細胞診では肺癌や乳癌などの細胞でも空胞を認めることが有り，また浸透圧の影響により空胞を有することもあるため甲状腺癌には結びつかなかった。坂本らの報告のように乳頭状構造や核所見と併せて総合的に甲状腺乳頭癌と診断すべきと考えるが，胸水細胞診において細胞質に空胞を認めた場合，可能性として甲状腺乳頭癌も候補に挙げることを知っておく診断の助けとなるかもしれない。

興味深いことに，胸水貯留の8年前に行われた甲状腺穿刺吸引細胞診では，乳頭状集塊が認められた。また核溝や核内細胞質封入体を多数認め，細胞学的所見は甲状腺乳頭癌に一致していた。このことから，胸水中の異型細胞は何らかの要因により甲状腺乳頭癌に特徴的な所見

が消失したと考えられた。

最後に、癌性胸水における甲状腺癌の組織型における違いについて述べる。通常、甲状腺乳頭癌はリンパ行性に転移し、甲状腺近傍のリンパ節に転移し易いといわれている。一方、甲状腺濾胞癌は血行性転移を起こし肺や骨などに遠隔転移を起こすといわれている。しかし、Tamuraらの報告では胸水中に出現した甲状腺癌の組織型は乳頭癌が約90%と最も多く、濾胞癌はわずか3.5%であった<sup>13)</sup>。このことから乳頭癌より濾胞癌の方が遠隔転移を起こしやすいといわれているが、癌性胸水をもたらす頻度は乳頭癌の方が高い可能性が示唆される。だが、甲状腺癌は乳頭癌が甲状腺癌全体の約90%を占めるため、胸水中の乳頭癌の報告数が多い可能性は否定できず、定かではない。

本症例の患者は高齢であったこともあり、積極的治療は希望されず胸水貯留の半年後に亡くなられた。剖検は希望されなかった。

## 結語

胸水中の甲状腺乳頭癌の診断は、多くは核内細胞質封入体、核溝、スリガラス状核の存在や乳頭状集塊の出現でなされている。しかし、今回そのような特徴像が標本に出現しておらず診断困難の一因となった。甲状腺癌の癌性胸水細胞診では、細胞学的特徴がしばしば欠如することがあり、診断には臨床所見と適切な免疫染色が有用である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

## Summary

**Background:** Pleural effusion cytology is a difficult field in terms of prediction of the primary site of the tumor. We experienced a peculiar case of unusual pleural effusion cytology, in which low grade cell atypia and absence of specific cytologic findings made difficult in estimating the primary site of the tumor responsible for those atypical cells in the pleural effusion. That experience prompted us to report this case.

**Case:** The patient was a 80-year-old Japanese woman, who was pointed out abnormal findings on her chest X-ray films during a medical checkup, and she visited the outpatient clinic for consultation. Those films showed various sized multiple nodules in both lungs, suggestive of metastatic lung tumor. Thereafter, pleural effusion developed in the left pleural cavity, and a pleural effusion cytology was performed. The cytology specimens revealed atypical cells with eccentrically located ovoid nuclei, forming mirror ball-like or irregularly stratified clusters. Calcified corpuscles, intracytoplasmic or intranuclear inclusions or nuclear grooves could

not be identified on the specimen. Because metastatic carcinoma was suggested, immunocytochemical tests were performed in order to predict the primary tumor. Those cells show nuclear immunocytochemically positive reaction to TTF-1 and cytoplasmic positive reaction to thyroglobulin, and the tumor was diagnosed as thyroid carcinoma metastatic to the lung.

During cytological examination, the history of the patient having had a needle aspiration cytology of the thyroid tumor 8 years before the present admission was informed. The kindly offered specimen of the fine needle aspiration cytology of the thyroid tumor revealed a few branched papillary clusters with fibrous core covered by the follicular cells with nuclear grooves and intranuclear pseudo-inclusions. These findings were not observed in the present pleural effusions.

**Discussion & conclusions:** An effusion cytology caused by metastatic carcinoma secondary to possible thyroid carcinoma often lacks peculiar cytological characteristics seen in needle aspiration cytology of thyroid papillary carcinomas. For the present case, patient history and appropriate immunocytochemistries were greatly helpful for cytodiagnosis of metastatic dissemination of thyroid papillary carcinoma.

## 参考文献

- 1) Kosmas K, Tsonou A, Mitropoulou G, et al. Malignant pleural effusion from papillary thyroid carcinoma diagnosed by pleural effusion cytology: A case report. *Diagnostic Cytopathology* 2018; 46: 204-207.
- 2) Sakamoto RI, Sumida LC, Lum CA, et al. Recurrent papillary thyroid carcinoma with pleural metastasis diagnosed by effusion cytology: A report of cases with clinicopathologic correlation. *Hawaii J Med Public Health* 2015; 74: 51-56.
- 3) 細胞検査士会. 細胞診標本作製マニュアル(体腔液). 東京: 2008: 17-18.
- 4) Tomoda C, Ogimi Y, Saito F, et al: Outcome and characteristics of patients with malignant pleural effusion from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr J* 2016; 63: 257-261.
- 5) 広川満良. 甲状腺乳頭癌の塗抹細胞像, 日臨細胞誌 1997; 36: 431-436.
- 6) Kini, S.R. Guides to clinical aspiration biopsy, thyroid. New York: Igaku-Shoin, 1987: 121-187.
- 7) Hyman MP. Papillary and undifferentiated thyroid carcinoma presenting as a metastatic papillary serous effusion: A case report. *Acta Cytologica* 1979; 23: 483-486.
- 8) Vernon AN, Sheeler LR, Biscotti CV et al. Pleural effusion resulting from metastatic papillary carcinoma of

the thyroid. *Chest* 1992; 101: 1448-1450.

- 9) Vyas M and Harigopal M: Metastatic thyroid carcinoma presenting as malignant pleural effusion: A cytologic review of 5 cases. *Diagnostic Cytopathology* 2016; 44: 1085-1089.
- 10) Kovacs CS, Nguyen GK, Mullen JC, et al. Cardiac tamponade as the initial presentation of papillary thyroid carcinoma. *Canadian Journal of Cardiology* 1994; 10: 279-281.
- 11) Siddaraju N, Viswanathan VK, Saka VK, et al. Fine needle aspiration of follicular variant of papillary thyroid carcinoma presenting with pleural effusion: A case report. *Acta Cytologica* 2007; 51: 911-915.
- 12) 広川満良, 光岡永恵, 清水道生・他. 甲状腺. 嚢胞性乳頭癌の穿刺吸引細胞診, *日臨細胞誌* 1996; 35: 205-210.
- 13) Tamura T, Shiozawa T, Satoh H, et al: Pleural fluid due to papillary thyroid cancer. *ONCOLOGY LETTERS* 2019; 18: 962-966.

## 症例報告

# 胸水細胞診において脂肪滴を含有する異型中皮細胞を認めた臍性胸水の一例

济生会福岡総合病院 病理診断科<sup>1)</sup> 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学<sup>2)</sup>  
济生会福岡総合病院 呼吸器内科<sup>3)</sup> 济生会福岡総合病院 臍胆道内科<sup>4)</sup> 九州大学大学院 臨床・腫瘍外科<sup>5)</sup>  
九州大学病院 病理診断科・病理部<sup>6)</sup>  
佐藤 真介<sup>1)</sup> 末廣 侑大<sup>2)</sup> 大野 隆真<sup>2)</sup> 藤森 尚<sup>2)</sup> 綿屋 洋<sup>3)</sup>  
明石 哲郎<sup>4)</sup> 渡邊 雄介<sup>5)</sup> 中村 雅史<sup>5)</sup> 古賀 裕<sup>6)</sup> 加藤 誠也<sup>1)</sup>

### 【内容抄録】

**背景** 臍性胸水は臍酵素が直接胸腔内に漏出する事で生じ、胸部症状を主訴に滲出性、血性胸水を示す例では悪性腫瘍の鑑別目的で細胞診が提出されることがある。今回、我々は胸水細胞診で脂肪滴含有異型細胞を認め、反応性中皮細胞、中皮腫、腺癌との鑑別を要した症例を経験したので報告する。

**症例** 60歳代の男性。両側季肋部痛と呼吸苦を主訴に近医受診、胸部X線にて左胸水を指摘された。当院呼吸器内科初診時の胸水細胞診では多数の組織球を含む血性背景に核偏在性で細胞質泡沫状の小型～大型の異型細胞が孤立散在性ないし集塊状に出現、異型細胞には細胞質内を充滿するように Sudan III 染色陽性顆粒が観察された。セルブロックを用いた免疫染色で中皮由来を示唆されたが Class III、鑑別困難とした。胸水中アマラーゼ高値より臍性胸水が示唆され、画像上、臍頭部腫瘍と臍尾部の仮性嚢胞形成を認めた。臍頭部腫瘍は EUS-FNA にて臍神経内分泌腫瘍 (PNET, Grade2) であり、摘出手術が施行された。また、臍性胸水、仮性嚢胞は術前のドレナージにより自然消失した。

**結論** 臍性胸水では異型の強い反応性中皮細胞と悪性細胞との鑑別困難な場合があり、診断に際し臨床情報との対比が重要である。

**Key words** : pancreatic pleural effusion, atypical mesothelial cell, lipid droplet, cytology, neuroendocrine tumor

### はじめに

臍性胸水は直接臍液が胸腔内に漏出する事により多量

A case of pancreatic pleural effusion with lipid-laden atypical mesothelial cells in the pleural effusion cytology

Shinsuke SATO (CT, IAC)<sup>1)</sup>  
Yuta SUEHIRO (MD)<sup>2)</sup>  
Takamasa OONO (MD)<sup>2)</sup>  
Nao FUJIMORI (MD)<sup>2)</sup>  
Hiroshi WATAYA (MD)<sup>3)</sup>  
Tetsuro AKASHI (MD)<sup>4)</sup>  
Yusuke WATANABE (MD)<sup>5)</sup>  
Masafumi NAKAMURA (MD)<sup>5)</sup>  
Yutaka KOGA (MD)<sup>6)</sup>  
Seiya KATO (MD)<sup>1)</sup>

- 1) Division of Pathology, Saiseikai Fukuoka General Hospital
- 2) Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
- 3) Division of Respiratory Medicine, Saiseikai Fukuoka General Hospital
- 4) Division of Pancreas and Biliary Medicine, Saiseikai Fukuoka General Hospital
- 5) Department of Surgery and Oncology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
- 6) Division of Diagnostic Pathology, Kyushu University Hospital

の胸水が貯留する状態であり、臍炎に伴う内瘻形成や臍酵素による傷害で生じる。臍炎の波及による反応性胸水とは異なる概念であり、一般に炎症所見を伴わない<sup>1)</sup>。胸部症状を主訴に滲出性、血性胸水を示す例では悪性腫瘍の鑑別目的で細胞診が提出されうる。今回、我々は胸水細胞診で脂肪滴含有異型細胞を認め、反応性中皮細胞、中皮腫、腺癌との鑑別を要した症例を経験したので報告する。

### 症例

**患者** : 60歳代、男性

**主訴** : 季肋部痛、呼吸困難

**既往歴** : 特記事項無し

**臨床経過** : 両側季肋部痛と息苦しさがあり近医受診、胸部X線にて左胸水を指摘され、精査加療目的で当院紹介受診となった。外来受診時の穿刺吸引胸水細胞診においてがん性胸膜炎を否定出来ず入院となる。血液生化学検査でアマラーゼと CRP 上昇を認め、胸水中の LDH とアマラーゼも高値を示し臍性胸水が疑われた。画像検査にて臍頭部腫大と末梢の臍管拡張、臍尾部に仮性嚢胞形成を認めた。内視鏡的逆行性胆管膵管造影 endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) が施行され臍

頭部での膵管の途絶像と末梢側膵管の拡張、蛇行を認めたが、膵管の擦過／吸引細胞診では悪性細胞は見られず、その後提出された連続膵液細胞診（計6回）も陰性であった。膵頭部腫瘍を否定できず endoscopic ultrasound-fine needle aspiration (EUS-FNA) を施行した。細胞診では pancreatic neuroendocrine tumor (PNET) が疑われ、組織診を含め PNET G2 と診断した。その後、大学病院へ転院の上、膵頭十二指腸切除術を施行、術後病理組織学的診断は PNET G2, pT3N1cM0, pStage IIB (UICC/AJCC) であった<sup>2,3)</sup>。

**血液・生化学検査：**CRP 10.71mg/dl, アミラーゼ 1162U/L と高値を認め、アミラーゼアイソザイムは P 型が100%であった。腫瘍マーカーは NSE 25.6ng/ml, 可溶性 IL-2R 1143U/ml と高値を示したが、CEA, CYFRA, Pro-GRP は基準値範囲であった。また当院初診時の穿刺胸水（淡血性）では TP 4.1g/dl, Glu 84mg/dl, LDH 604U/L, アミラーゼ 46904U/L であった。

**画像所見：**当院初診時の胸部一腹部 CT では少量の左胸水を認めたが、明らかな胸膜肥厚や胸腔内腫瘤影は確認できなかった（写真1A）。腹部 MRI では膵頭部の腫大があり、拡散強調画像で信号低下がみられた。主膵管は膵頭部で途絶し末梢部で拡張していた。膵尾部周囲には T2WI で高信号を示す径3.5cm 大の嚢胞状陰影が指摘された（写真1B）。画像上は膵頭部癌と閉塞性膵炎に伴う仮性膵嚢胞が疑われ、鑑別として膵炎後の変化も考慮される所見であった。ERCP では膵頭部に12mm の途絶を認め、尾側膵管は8mm と拡張し蛇行していた（写真1C）。

**細胞学的所見**

当院初診時の穿刺吸引胸水検体の細胞像と当院入院中

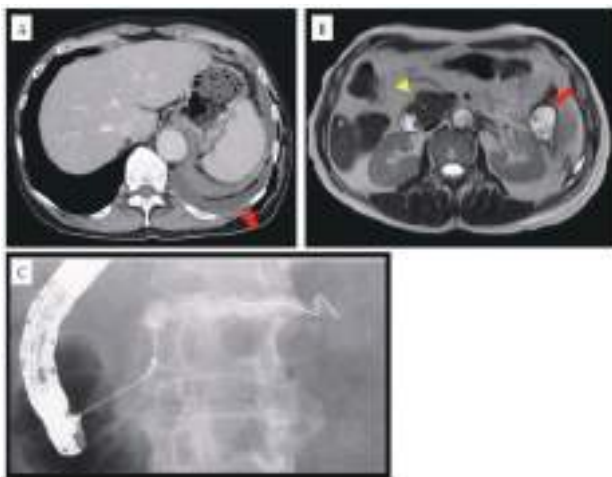


写真1 胸部一腹部 CT 画像 (A), 腹部 MRI 画像 (B), ERCP 画像 (C)

- A：左胸水（矢印）を認める。
- B：T2WI で膵頭部の軽度腫大（黄色矢頭）と膵尾部周囲に高信号腫瘍（赤色矢印）が確認される。
- C：膵頭部に12mm の途絶を認め、尾側膵管は8mm と拡張し蛇行している。

のドレーン胸水の細胞像、ERCP 時の膵管擦過／膵液の細胞像、EUS-FNA の細胞像について呈示する。

**初診時胸水の細胞所見：**小型で N/C 比の増加した細胞が重積性を示す小集塊で散見された（写真2A）。部分的には好中球の取り込み像（写真2B）や一部で核内細胞質封入体（写真2C）も認めた。また、泡沫状の細胞質（写真2D）を有する細胞が多く見られ、ギムザ染色標本でも泡沫状の明るい細胞質が確認された（写真2E）。細胞診断は Class III, 腺癌由来の可能性を疑ったが、反応性中皮細胞や悪性中皮腫との鑑別が困難であり、セルブロックによる免疫染色を施行して追加報告する事とした。また、細胞質内の泡沫状物質の同定目的で Sudan III 染色と PAS 染色を施行、Sudan III 染色において滴状の陽性顆粒が細胞質内を充満するように観察されたが（写真3A）、PAS 染色では陰性であった。セルブロックによる免疫染色で

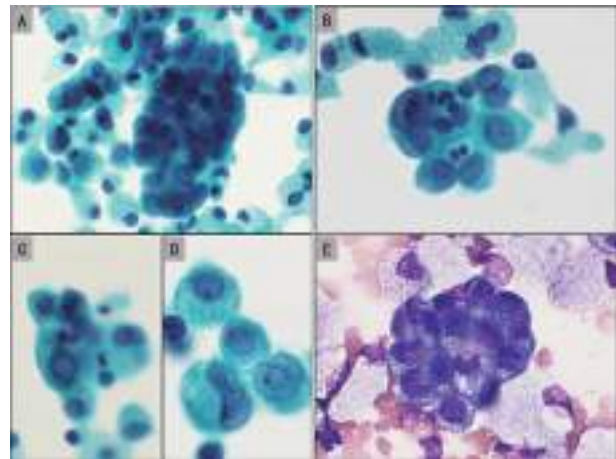


写真2 初診時胸水の細胞所見 (A, B, C, D: Pap. 染色×40 E: ギムザ染色×40)

- A：N/C 比の高い小型細胞の小集塊
- B：細胞質内好中球取り込み像
- C：核内細胞質封入体
- D：泡沫状の細胞質
- E：泡沫状の明るい細胞質

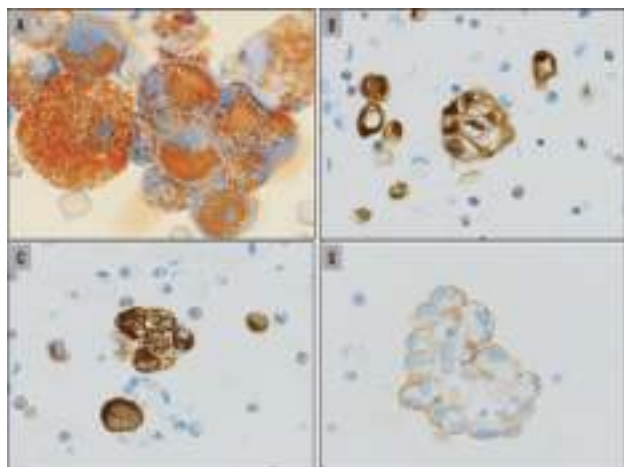


写真3 Sudan III 染色 (A：×40) セルブロックを用いた免疫染色 (B, C, D：×20)

- A：滴状の陽性脂質顆粒を細胞質内に認めた。
- B：Carletinin（陽性）
- C：Desmin（陽性）
- D：HEG1（陽性）

は Calretinin (写真3B), Desmin (写真3C), HEG1 (写真3D) が陽性, TTF-1, CEA, Claudin-4 は陰性であり, 中皮由来が示唆されたが良悪性の鑑別は難しく, 追加報告でも Class III, 鑑別困難とした。

**ドレナージ胸水の細胞所見:** 初診時の胸水細胞診と同様に小型の異型細胞がシート状集塊として, あるいは孤在性に見られた。孤在性細胞には二核細胞や細胞質辺縁の肥厚した細胞を多く認め, 泡沫状の空胞変性を示す細胞質を有する大型の多核細胞 (写真4A), hump 様の所見を示す細胞 (写真4B), ミラーイメージ様の細胞 (写真4C), 細胞質全体が肥厚した細胞 (写真4D) なども観察された。初診時の胸水細胞診所見も考慮したうえで反応性中皮細胞と考えたが, 悪性中皮腫も完全には否定できず Class III として報告した。

**ERCP 時の膵管擦過/膵液の細胞所見:** 膵管擦過・膵液細胞診検体では異型に乏しい膵管上皮細胞をシート状集塊や小乳頭状集塊で認めたが, 明らかな異型細胞は確認できなかった。また, その後に提出された6回連続膵液細胞診においても明らかな異型細胞は指摘できなかった。

**EUS-FNA の細胞所見:** 迅速細胞診 (rapid on-site cytologic evaluation; ROSE) 時の Hema-color 染色標本では小型で N/C 比の高い異型細胞が散見された (写真5A)。神経内分泌腫瘍を疑うが, 悪性リンパ腫や低分化腺癌を否定できないと報告した。後日作製した Papanicolau 標本でも N/C 比が高く, 核大小不同や核形不整, 核クロマチン顆粒状を示す小型細胞が孤在性や裸核状, 部分的に小集塊で確認された (写真5B)。免疫染色を施行したところ Synaptophysin 陽性 (写真5C), ChromograninA 陽性 (写真5D), CEA 陰性 (写真5E) であり神経内分泌腫瘍を疑うと報告した。

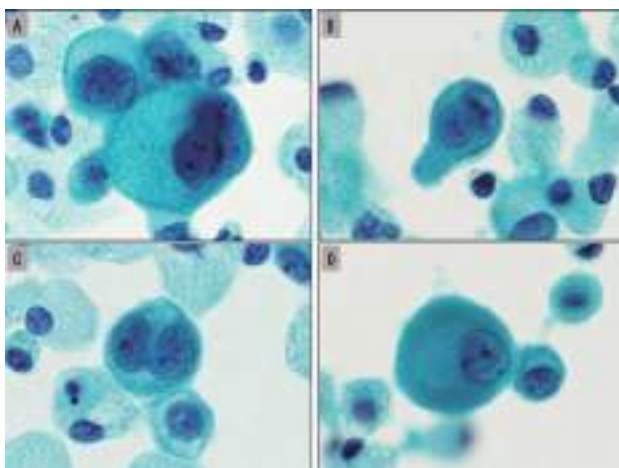


写真4 ドレナージ胸水の細胞所見 (A, B, C, D: Pap. 染色 ×40)

- A: 泡沫状の細胞質を有する大型の多核細胞
- B: hump 様の所見を示す細胞
- C: ミラーイメージ様の細胞
- D: 細胞質全体が肥厚した細胞

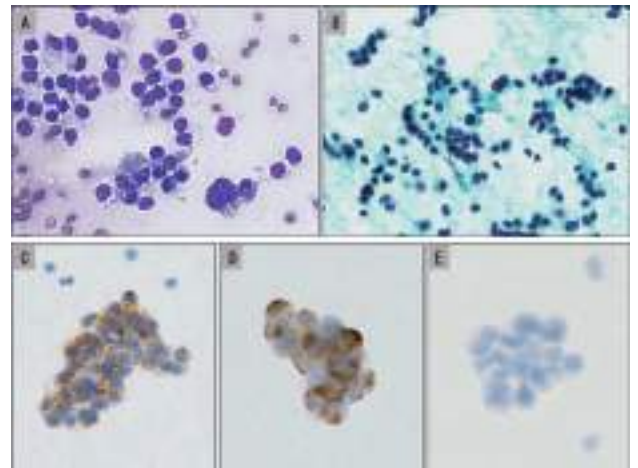


写真5 EUS-FNA の細胞所見 (A: Hema-color 染色 B: Pap. 染色 C: Synaptophysin D: Chromogranin A E: CEA 全て ×40)

N/C 比の高い小型異型細胞が孤在性や部分的に小集塊で出現していた。免疫細胞化学染色では Synaptophysin 陽性, Chromogranin A 陽性, CEA 陰性であり, 神経内分泌腫瘍が疑われた。

#### 病理組織学的所見

**EUS-FNA の生検所見:** 線維組織内に N/C 比の高い小型異型細胞の密な増殖が見られ, 結合性の弱い小胞巣状ないし索状配列を呈していた。免疫染色では Synaptophysin, Chromogranin A および CD56 が陽性で Ki-67 labeling index は 14%, SSTR2 は score3 (ほとんどの腫瘍細胞の細胞膜に強陽性) であった。PNET G2 と診断した。

**摘出標本の病理組織所見:** 摘出された膵頭部腫瘍は 25 × 21 × 28mm の境界明瞭な灰白色充実性病変で (写真6A), 腫瘍細胞は索状やリボン状に増殖 (写真6B)。免疫染色では Synaptophysin, Chromogranin A, CD56, Beta-catenin (membrane) に陽性で Bcl-10, Trypsin には陰性であり, Ki-67 labeling index は 15% であった。組織型については生検所見を支持する結果であったが, 十二指腸への侵襲や #17a リンパ節への直接侵襲, 膵前方脂肪織への侵襲, 神経周囲侵襲, 静脈侵襲を認め, WHO 分類上

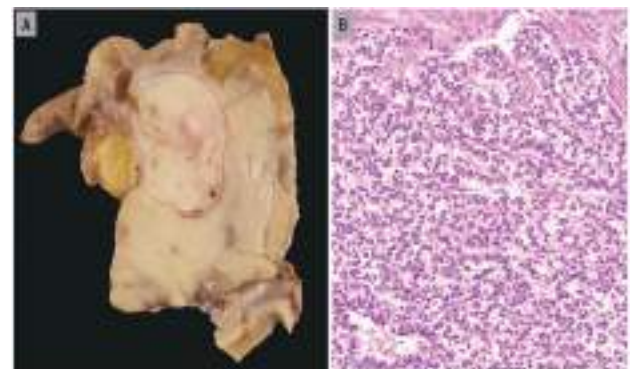


写真6 摘出標本肉眼像 (A) 摘出標本組織像 (B)

- A: 膵頭部に境界明瞭な灰白色充実性病変を認める。(腫瘍径 25 × 21 × 28mm)
- B: 腫瘍細胞が索状やリボン状に配列し増殖している。(HE 染色 ×20)

は高分化型神経内分泌腫瘍であるが生物学的に aggressive な病変である可能性が高い旨、付記された<sup>2,3)</sup>。非機能性腫瘍であり、多発性内分泌腫瘍症 multiple endocrine neoplasia (MEN) を示唆する家族歴や他臓器の徴候も指摘されていない。また、当初指摘された仮性膵嚢胞は手術時には消失しており、摘出標本中に重症膵炎の痕跡も指摘されなかった。

## 考察

膵炎に伴う胸水についての記載は20世紀初頭より見られるが、膵性胸水の概念が明らかにされたのは1968年の Kaye の報告が最初である。膵性胸水とは膵液自体の胸腔への漏出に起因する病態であり、膵炎の横隔膜や胸膜面への波及による滲出性胸水とは明確に区別される<sup>1,4)</sup>。膵性胸水は主に慢性膵炎に伴う比較的稀な合併症で、その頻度は仮性膵嚢胞を生じた膵炎の約1%程度、左側優位で30~60歳代の男性に多く、約90%はアルコール性とされる<sup>1,5)</sup>。仮性膵嚢胞が破綻することで胸腔との瘻孔形成が生じ、胸腔内へ膵液が漏出するためと考えられている。Cameron らは膵管の破綻が前面に生ずれば、腹腔内への内瘻が形成され膵性腹水となり、背面へ破綻すると膵液が大動脈・食道周囲の抵抗減弱部に沿って上行し、縦隔に内瘻を形成するとともに胸腔内へ穿孔し膵性胸水を生じると報告している<sup>6)</sup>。膵性胸水では呼吸困難、胸背部痛等の胸部症状を呈する頻度は約3割と低く、腹部症状の頻度も低い<sup>1)</sup>。膵性胸水の診断においては、胸水中アミラーゼ値の上昇(血清アミラーゼ値の10倍以上)とP型アミラーゼの上昇が重要であり、本症例においてもP型優位の胸水中アミラーゼの異常高値が診断契機となった<sup>1)</sup>。肺炎や肺結核、肺悪性腫瘍などに合併する胸水でも胸水中アミラーゼ値の上昇を伴うことがあるが、膵性胸水と比較するとアミラーゼ値は低く、P型ではなくS型を示す<sup>7)</sup>。また、膵性胸水では胸水中の蛋白濃度の上昇も診断価値が高いとされている<sup>1,4)</sup>。膵性胸水の多くに仮性膵嚢胞が存在するため、超音波検査、CT、MRIによる局在診断が有用で、ERCPで膵液瘻を認めればより確定的であるが、実際には確定診断まで月単位を要した例も報告されている<sup>1,5,7)</sup>。本症例においてはERCP施行時には尾側膵管の拡張を認めるものの嚢胞との交通は確認できなかったが、5fr 12cmのステント留置により、徐々に尾側膵管拡張の軽減と左胸水の減少を認め、膵管と膵尾部の嚢胞性病変、さらに胸腔への交通が存在したものと考えられた。なお、膵性胸水の治療は一般的にも保存的加療が原則であり、難治例等において外科的治療が考慮される<sup>1)</sup>。

膵性胸水中に異型細胞が出現し、悪性腫瘍との鑑別が問題となる可能性については、Cameronも総説の中で注意を促している。膵液中の膵酵素による漿膜中皮細胞の化生が異型細胞の本態であり、細胞診で悪性が疑われても、胸水中アミラーゼ値や蛋白値が高値の場合は、膵性

胸水の可能性を考慮して慎重に対応するようにと記載している<sup>8)</sup>。本邦でも金岡らが、悪性中皮腫との鑑別困難な異型細胞を伴った膵性胸水の症例を報告している。血痰や咳嗽、胸痛を主訴に来院した中年男性例で、初回胸水細胞診で悪性中皮腫と鑑別困難な異型細胞を認めたが、保存的加療により胸水量は減少し、異型細胞の異型度も弱くなり、後に膵管と縦隔洞間の内瘻形成に伴う慢性膵性胸水であった事が判明している<sup>9)</sup>。胸水細胞診で偽陽性となる症例は、胸水細胞診全体の約0.44%と稀である。その多くは心不全や肺梗塞、肝硬変等によるうっ血を背景とし、虚血や低酸素状態下に生じた小型の異型中皮細胞が出現する。この場合の異型中皮細胞は小型かつ未分化な悪性細胞との鑑別が問題となる。本症例のように、膵液自体の胸腔への漏出に起因する膵性胸水中に異型中皮細胞が出現し、胸水細胞診偽陽性となる症例は稀であり、認知度も低い<sup>10)</sup>。我々の症例では、泡沫状の空胞変性を示す異型中皮様細胞に脂肪滴の含有を認め、悪性中皮腫、特に稀な亜型である富脂肪型の胸膜悪性中皮腫 (lipid-rich diffuse malignant mesothelioma) との鑑別を要したが<sup>11)</sup>、異型度からも悪性との確診には至らず最終的に中皮細胞の反応性変化であったと結論した。中皮細胞にみられる一般的な所見として、豊富な細胞集塊、重厚感のある細胞質、オレンジG好性細胞の出現に加え、細胞質内空胞が指摘されている。細胞質内空胞は中皮細胞の変性様式として特別なものではなく、その本態として細胞内オルガネラの変性やエンドサイトーシスによる飲小胞、脂質が挙げられている<sup>12)</sup>。しかし、中皮細胞に高度の空胞変性を伴う場合、富細胞型<sup>11)</sup>あるいは印環細胞型の中皮腫 (signet-ring cell mesothelioma)<sup>13)</sup>などの稀な組織亜型を含め種々の良悪性病態の鑑別が必要であり、細胞診断においても通常の形態所見に加え、粘液や脂肪等の特殊染色、各種免疫染色、更にp16 FISH等の分子生物学的手法を加えた解析まで考慮される<sup>14)</sup>。脂肪滴は通常ホルマリン固定パラフィン包埋の組織切片では溶出するため、細胞診検体での検出が有用な手段となる。また、膵性胸水に出現する反応性異型中皮細胞の鑑別には詳細な細胞病理学的検索に加え、十分な臨床情報、検査所見との対比が正診率の向上に欠かせない。

膵性胸水の多くは仮性膵嚢胞の形成を契機とした胸腔内への膵液の漏出による非腫瘍性病態をさす<sup>1,4-10)</sup>。しかし、仮性膵嚢胞や膵管胸腔瘻の背景に膵癌などの悪性腫瘍が見いだされた症例も少数ながら報告されている<sup>15)</sup>。仮性膵嚢胞の成因の多くはアルコール性膵炎等の慢性膵炎であるが<sup>16)</sup>、慢性膵炎では膵癌の発症リスクは高く<sup>17)</sup>、これらの関連は想像に難くない。一方、PNETと慢性膵炎との関連は不明であり両者の合併例の報告も少なく<sup>18)</sup>、著者等の検索の範囲では膵性胸水を契機にPNETが発見された症例の報告はなかった。PNETの多くは、被膜形成や膨張性ないし非浸潤性増殖を呈することが多く主膵管への影響は少ない。画像所見ではしばしば膵管の圧排

や偏移が見られ<sup>3)</sup>、主膵管に不整狭窄や途絶を呈する例は悪性度の高い可能性が指摘されている<sup>19)</sup>。本症例は、膵管の高度狭窄があり、PNETとしては比較的稀な画像所見であった。EUSやERCPで明らかな主膵管内病変は認めず、膵管擦過及び膵液細胞診においてもPNET細胞は検出されていない。摘出標本の組織診でもPNETの膵管内進展は認めなかった。腫瘍及び腫瘍周囲の線維性間質組織の増大により膵管が圧排され<sup>19)</sup>、末梢域の膵炎の発症、仮性膵嚢胞の形成を経て、腭性胸水の発症を見たものと推定された。

### 結語

膵神経内分泌腫瘍(PNET G2)を契機に膵管狭窄、仮性膵嚢胞形成から腭性胸水を発症した症例を経験した。初診時の胸水細胞診には、脂肪を含有し泡沫状空胞変性を示す異型中皮細胞が出現しており、悪性との鑑別に苦慮したが、胸水アマラーゼ高値(アマラーゼアイソザイムP型優位)、膵管ドレナージによる異型度の低減など臨床所見との対比が診断上有用であった。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

### Summary

**Background:** Pancreatic pleural effusion is caused by internal fistula formation, usually associated with benign pancreatic disorders such as pancreatitis and pancreatic pseudocyst. Pleural effusion cytology may be ordered for differentiating malignant tumors, especially in cases with large amount of exudative and bloody effusion associated with chest symptoms. Here we report a case with pancreatic pleural effusion in which cytology revealed lipid-laden atypical mesothelial cells.

**Case:** A man in his 60s, visited with chief complaints of bilateral buttocks pain and breathlessness. A chest CT-scan revealed left pleural effusion. In pleural effusion cytology, small to large atypical cells with foamy cytoplasmic vacuoles and ubiquitous nuclei are in isolated scattered or agglomerated patterns on a bloody background containing numerous histiocytes. Sudan III-positive lipid droplets were found in these atypical cells and immunostaining using cell block suggested mesothelial origin. Drainaged pleural effusion showed high level of total protein and amylase suggesting pancreatic pleural effusion. Accordingly, amount of pleural effusion and degree of cytological atypia were ameliorated with repeated endoscopic pancreatic drainages. In addition to the pseudocyst formation in the pancreatic tail, abdominal imaging also showed a pancreatic head mass and EUS-FNA disclosed neuroendocrine tumor (PNET, Grade 2).

**Conclusion:** We experienced lipid-laden atypical

mesothelial cells in the pancreatic pleural effusion, which was caused by pancreatic pseudocyst and obstructive pancreatitis due to PNET. To avoid false positive judgement in the pleural effusion cytology, clinical findings should be carefully referred in cases with atypical pleural cells.

### 参考文献

- 1) 佐竹克介, 日裏彰人. 腭性腹水, 腭性胸水. 領域別症候群シリーズ, 10, 膵臓症候群—その他の膵臓系疾患を含めて, 大阪: 日本臨床社, 1996; 451-454.
- 2) Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39: 735-752.
- 3) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS). 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NEN) 診療ガイドライン2019年 (第2版). 東京: 金原出版, 2019
- 4) Kaye MD. Pleuropulmonary complications of pancreatitis. *Thorax*. 1968; 23: 297-306.
- 5) Uchiyama T, Suzuki T, Adachi A, et al. Pancreatic pleural effusion: case report and review of 113 cases in Japan. *Am J Gastroenterol*. 1992; 87: 387-391.
- 6) Cameron JL, Kieffer RS, Anderson WJ, et al. Internal pancreatic fistulas: pancreatic ascites and pleural effusions. *Ann Surg*. 1976; 184: 587-593.
- 7) 金沢学秀, 佐竹克介, 李在都・他. 腭性胸水をともなった慢性膵炎の臨床所見—自験5例を中心に—*日消外会誌* 1984; 17: 1896-1899.
- 8) Cameron JL. Chronic pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions. *Gastroenterology* 1978; 74: 134-140.
- 9) 金岡明博, 黒木登美子, 衣笠松男・他. 高度異型中皮細胞が出現した腭性胸水の1例. *日本臨床細胞学会雑誌* 1987; 26: 678-682.
- 10) Kutty CP, Remeniuk E, Varkey B. Malignant-appearing cells in pleural effusion due to pancreatitis: case report and literature review. *Acta Cytol*. 1981; 25: 412-416.
- 11) Chang HT, Yantiss RK, Nielsen GP, et al. Lipid-rich diffuse malignant mesothelioma: a case report. *Hum Pathol*. 2000; 31: 876-879.
- 12) 磯崎岳夫, 瀧本雅文, 太田秀一・他. 中皮腫と反応性中皮の細胞学的鑑別. *昭和医会誌* 2012; 72: 488-496.
- 13) Ordóñez NG. Mesothelioma with signet-ring cell features: report of 23 cases. *Mod Pathol*. 2013; 26: 370-384.
- 14) Nabeshima K, Matsumoto S, Hamasaki M, et al. Use of p16 FISH for differential diagnosis of mesothelioma in smear preparations. *Diagn Cytopathol*. 2016; 44:



- 774-780.
- 15) 杉山祥晃, 丹野誠志, 西川智哉・他. 瘳性胸水をと  
もなう瘳管胸腔瘳を契機に診断された瘳癌の1例.  
日消誌 2010;107:784-791.
  - 16) 税所宏光, 山口武人. 仮性嚢胞. 領域別症候群シリー  
ズ, 10, 瘳臓症候群—その他の瘳臓系疾患を含めて,  
大阪:日本臨床社, 1996;339-342.
  - 17) Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al.  
Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer.  
International Pancreatitis Study Group. N Engl J Med.  
1993; 328: 1433-1437.
  - 18) Shrikhande S, Kleeff J, Zimmermann A, et al.  
Co-existent chronic pancreatitis and pancreatic neuro-  
endocrine tumor. Case report and review of the litera-  
ture. Pancreatology. 2001; 1: 117-122.
  - 19) 西原一善, 松永浩明, 田邊麗子・他. 瘳内分泌腫瘍  
の画像診断—2. 瘳管像 非機能性瘳内分泌腫瘍の瘳  
管像の特徴— 2008;瘳臓 23:671-675.

## 症例報告

# 液状化検体細胞診で背景の顆粒が消失した乳腺顆粒細胞腫の2例

社会医療法人 博愛会相良病院 病理診断科

板坂 美里 前田ゆかり 嶽 愛美 富田 暢子 大井 恭代

### 【内容抄録】

**背景** 顆粒細胞腫 (granular cell tumor: GCT) は Schwann 細胞由来の良性腫瘍である。乳腺原発は稀で、臨床的に浸潤癌と間違われやすいため、穿刺吸引細胞診で良性と診断することは、過剰な侵襲を防ぐために重要である。直接塗抹標本では背景と細胞質の顆粒が特徴である。今回、液状化検体細胞診 (liquid-based cytology: LBC) を併用し、その所見を直接塗抹標本と比較し報告する。

**症例** 症例1は50歳代女性、症例2は40歳代女性で、2症例とも超音波検査で不整形腫瘍を指摘された。針生検が施行され、GCTと診断された。摘出された腫瘍から穿刺を行い、細胞診標本を作製したところ、LBCでは背景の顆粒は消失し、顆粒状細胞質と小型核からなる腫瘍細胞が出現していた。直接塗抹標本と比較すると顆粒状細胞質は明瞭になり、核の飛び出し像が認められ、核内細胞質封入体を容易に見つけることができた。

**結論** LBCにおいて、GCTは、豊富な顆粒状細胞質や小型核、核内細胞質封入体、核の飛び出し像が特徴的であった。背景の顆粒は消失するため、特徴的な腫瘍細胞を見落とさないことがGCTの診断に重要と思われた。

**Key words** : breast, fine needle aspiration cytology, granular cell tumor, case report

### はじめに

顆粒細胞腫 (granular cell tumor: GCT) は、Schwann 細胞由来の良性腫瘍である。乳腺原発は稀で、臨床的に浸潤癌と間違われやすい<sup>1)</sup>。そのため、穿刺吸引細胞診で良性と診断することは、過剰な侵襲を防ぐために重要である。直接塗抹標本では、顆粒を背景に、豊富な顆粒状細胞質と小型核からなる腫瘍細胞が孤立性、小集塊で出現するのが特徴であるが<sup>2)</sup>、液状化検体細胞診 (liquid-based cytology: LBC) 標本では通常、赤血球や蛋白物質などの背景所見が除去される。今回、LBC 標本と直接塗抹標本を併用し、LBC 標本で背景の顆粒が消失した GCT の2例を経験したため、それぞれの所見を比較し報告する。

### 症例

#### 症例1

50歳代女性。右乳房のしこりを自覚して来院し、超音波検査で右乳房 AC 区域に15mm 大の境界明瞭粗造な不整形腫瘍が見られ、悪性が疑われた (写真1A)。

#### 症例2

40歳代女性。右乳房 AC 区域の濃縮嚢胞フォロー中に、超音波検査で右乳房 A 区域に25mm 大の境界明瞭粗造な不整形腫瘍が見られ、悪性が疑われた (写真1B)。

### 病理学的所見

2症例共に針生検で GCT と診断され、腫瘍摘出が行われた。



写真1. 超音波画像

境界明瞭粗造な不整形腫瘍が見られる。(A: 症例1, B: 症例2)

Two cases of granular cell tumor of the breast showing the disappearance of the background granule in liquid-based cytology

Misato ITASAKA (CT, JSC)  
Yukari MAEDA (CT, IAC)  
Manami TAKE (CT, IAC)  
Yoko TOMITA (CT, JSC)  
Yasuyo OHI (MD)

Department of Pathology, Hakuikai Sagara Hospital

**症例 1**

最大径10mmの白色調腫瘤で、腫瘍細胞が既存の乳腺組織や脂肪組織間に、線維状の間質を伴い不明瞭な小胞巣を形成しながら、浸潤性に増生していた。腫瘍間質にはリンパ球の集簇も見られた。腫瘍細胞は小型円形核と豊富な好酸性顆粒状細胞質を有し、免疫組織化学的にS-100陽性、サイトケラチン(AE1/AE3)陰性であった(写真2)。

**症例 2**

最大径14mmの白色調不整形腫瘤で、腫瘍細胞が線維状間質を伴って小胞巣状に密に増生し、脂肪織や合併切除された胸筋組織にも浸潤していた。腫瘍細胞は小型円形核と好酸性顆粒状細胞質を有し、免疫組織化学的にS-100陽性であった(写真3)。

**細胞学的所見(表1)**

摘出された手術検体を2回穿刺し、直接塗抹標本とLBC標本(BDサイトリッチ™法)をそれぞれ作製した。

**症例 1**

**直接塗抹標本**

背景は顆粒状で脂肪やリンパ球、裸核細胞が出現していた。組織所見を反映し、線維状間質や二相性のある上皮細胞集塊も見られた。豊富な顆粒状細胞質を有した腫瘍細胞がごく少数見られ、細胞質は背景との境界は不明瞭であった。背景の裸核細胞はリンパ球より核が大型でクロマチンは淡く、腫瘍細胞と同様の核所見であったことから、GCT由来であると思われた(写真4A, C)。

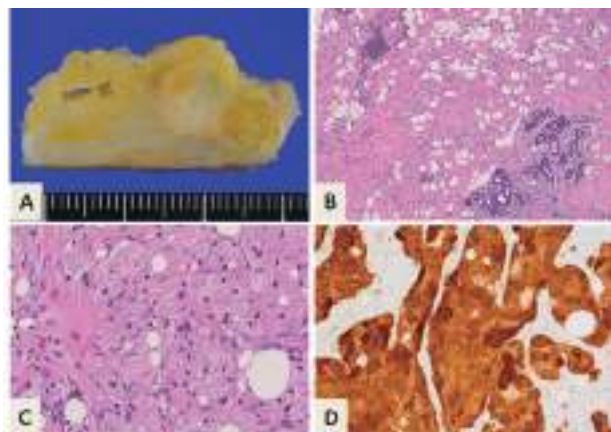


写真2. 摘出標本肉眼像・組織像(症例1)

A: 最大径10mmの白色調腫瘤を認める。  
 B, C: 腫瘍細胞が既存の乳腺組織や脂肪組織間に、線維状の間質を伴い不明瞭な小胞巣を形成しながら、浸潤性に増生しており、腫瘍間質にはリンパ球の集簇も見られる。腫瘍細胞は小型円形核と豊富な好酸性顆粒状細胞質を有する。(B: HE×2.5, C: HE×20)  
 D: 腫瘍細胞は免疫組織化学的にS-100陽性であった。(S-100×20)

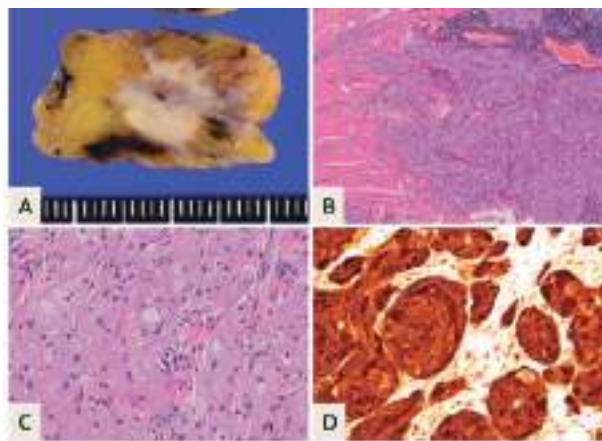


写真3. 摘出標本肉眼像・組織像(症例2)

A: 最大径14mmの白色調不整形腫瘤を認める。  
 B, C: 腫瘍細胞が線維状間質を伴って小胞巣状に密に増生し、脂肪織や合併切除された胸筋組織にも浸潤している。腫瘍細胞は小型円形核と好酸性顆粒状細胞質を有する。(B: HE×2.5, C: HE×20)  
 D: 腫瘍細胞は免疫組織化学的にS-100陽性であった。(S-100×20)

表1. 症例1, 症例2の細胞学的所見のまとめ

		症例1	症例2
塗抹標本	背景	顆粒 脂肪 リンパ球 裸核細胞	顆粒 脂肪
	腫瘍細胞	豊富な顆粒状細胞質(ごく少数) 境界不明瞭 裸核状	豊富な顆粒状細胞質 境界不明瞭 小集塊, 孤立性
	その他	線維状間質 二相性のある乳管上皮細胞	
LBC標本	背景	(顆粒, 脂肪は消失) リンパ球 裸核細胞	(顆粒, 脂肪は消失)
	腫瘍細胞	豊富な顆粒状細胞質(明瞭化) 小集塊, 孤立性 裸核状 核の飛び出し像 核内封入体	豊富な顆粒状細胞質(明瞭化) 小集塊, 孤立性 核の飛び出し像 核内封入体
	その他	線維状間質(明瞭化) 二相性のある乳管上皮細胞(明瞭化)	

**LBC標本**

背景の顆粒は消失し、リンパ球と共に裸核細胞が多数出現していた。線維状間質や二相性のある上皮細胞集塊は直接塗抹標本よりも明瞭化した。腫瘍細胞は豊富な顆粒状細胞質を有し、孤立性や小集塊で見られた(写真4B, D)。直接塗抹標本と比較すると、背景の顆粒が消失したことにより顆粒状細胞質が明瞭化し、核の飛び出し像も見られた(写真4D, 5A)。また、近年、GCTの特徴の一つと報告されている核内細胞質封入体<sup>3)</sup>を直接塗抹標本よりも容易に見つけることができた(写真5B)。

**症例 2**

**直接塗抹標本**

背景は顆粒状で脂肪も見られた。腫瘍細胞は豊富な顆粒状細胞質を有し、小集塊や孤立性に見られた(写真6A, C)。

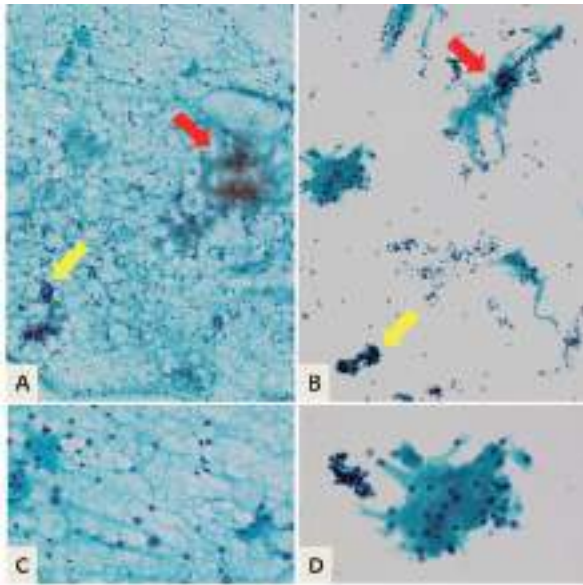


写真4. 穿刺吸引標本細胞像 (症例1)

A, C (直接塗抹標本): 背景には多数の顆粒や裸核細胞が見られ、孤立性の腫瘍細胞の細胞質は背景との境界は不明瞭である。(A: pap×10, C: pap×40)

B, D (LBC 標本): 背景の顆粒は消失し、裸核細胞が見られる。豊富な顆粒状細胞質を有する腫瘍細胞が小集塊で見られる。腫瘍細胞には核の飛び出し像が見られる。(B: pap×100, D: pap×40)

直接塗抹標本, LBC 標本ともに線維状間質 (赤矢印) や二相性のある上皮細胞集塊 (黄矢印) が見られる。

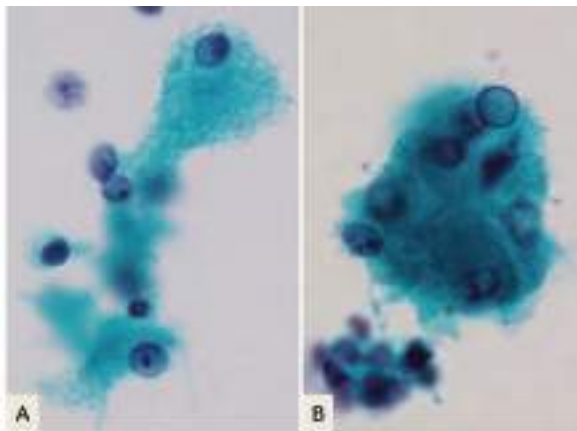


写真5. 穿刺吸引標本細胞像 (症例1, LBC 標本)

A: 豊富な顆粒状細胞質と小型核からなる腫瘍細胞が見られる。細胞質の顆粒が明瞭である。(pap×100)

B: 核内細胞質封入体が見られる。(pap×100)

### LBC 標本

背景の顆粒は消失し、腫瘍細胞は豊富な顆粒状細胞質を有し、小集塊や孤立性に見られた (写真6 B, D)。直接塗抹標本と比較すると、症例1と同様に、顆粒状細胞質の明瞭化、核の飛び出し像が見られ、核内細胞質封入体を容易に見つけることができた (写真6 D, 7)。

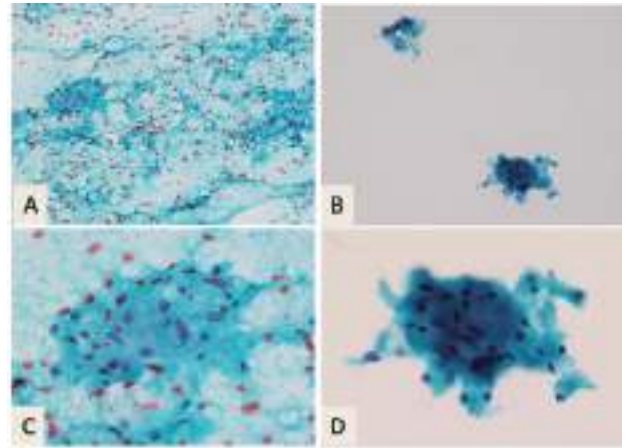


写真6. 穿刺吸引標本細胞像 (症例2)

A, C (直接塗抹標本): 背景は顆粒状で豊富な顆粒状細胞質を有した腫瘍細胞が見られる。(A: pap×10, C: pap×40)

B, D (LBC 標本): 背景の顆粒は消失し、豊富な顆粒状細胞質を有した腫瘍細胞が見られる。腫瘍細胞は核の飛び出し像が見られる。(B: pap×10, D: pap×40)

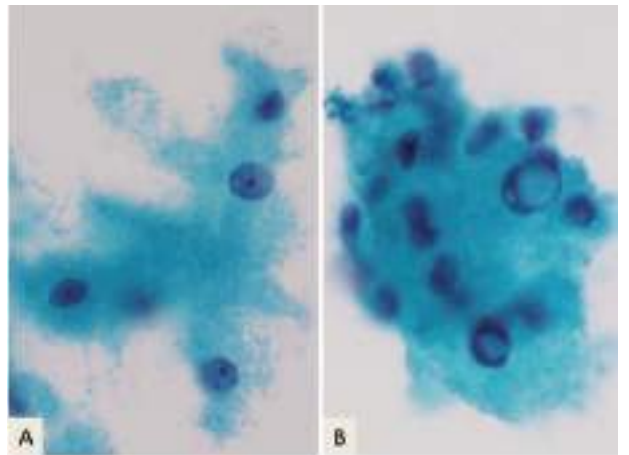


写真7. 穿刺吸引標本細胞像 (症例2, LBC 標本)

A: 豊富な顆粒状細胞質と小型核からなる腫瘍細胞が見られる。細胞質の顆粒が明瞭である。(pap×100)

B: 核内細胞質封入体が見られる。(pap×100)

### 考察

GCTは1926年にAbrikossoffにより、筋原性腫瘍である顆粒細胞筋芽腫 (granular cell myoblastoma) として最初に報告されたが<sup>4)</sup>、現在はSchwann細胞由来とされている比較的稀な腫瘍である。多くが良性であるが、まれに悪性のものがあり、その割合は2~3%とされている<sup>5)</sup>。皮膚、食道、舌に発生するものが多く、乳腺原発は比較的稀である<sup>6)</sup>。乳腺では鎖骨上神経の分布に一致して、上内側に多く発生し<sup>5)</sup>、視触診では硬い腫瘤として触知することが多く、dimplingなどの皮膚症状を伴うこともある<sup>7)</sup>。今回の症例では、症例1ではAC区域、症例2ではA区域に発生し、2症例とも触診で触れたものの、皮膚症状は伴っていなかった。

超音波検査では辺縁不整、形状不整、内部エコー不均一、縦横比大などの悪性を示唆する所見を呈することが

多く<sup>6) 7)</sup>、今回の症例も2例ともに、境界明瞭粗造な不整形腫瘍を認め、悪性が疑われた。

病理組織学的には、小型核と好酸性顆粒状細胞質を有する多稜形細胞が充実しないし索状胞巣を形成しながら浸潤性に増生する。細胞質内の顆粒は豊富なライソゾームの存在によるもので、PAS反応陽性（ジアスターゼ抵抗性）を示す。免疫組織化学的にはS-100蛋白陽性、サイトケラチン陰性である<sup>8)</sup>。今回の2例も病理学組織学的所見は上記所見に一致し、PAS反応陽性（ジアスターゼ抵抗性）、S-100蛋白陽性であった。症例1においては乳腺組織を中心に浸潤性に増生していたため、乳腺原発といえるが、症例2は皮膚原発であった可能性も考えられる。

細胞学的には、直接塗抹標本では、多数の顆粒状物質を背景に、豊富な顆粒状細胞質と小型核からなる腫瘍細胞が出現するのが特徴とされている<sup>9)</sup>。背景の顆粒は腫瘍細胞の崩壊によるものとされており、今回、2症例とも背景に多数の顆粒を伴っていた。腫瘍細胞の所見は症例2では上記所見に一致したが、症例1ではほとんどが裸核細胞として出現していた。GCTでは腫瘍細胞が壊れやすいため、標本作製時に針先で伸ばした時のアーチファクトとして、症例1では腫瘍細胞が裸核細胞として出現したのではないかと考えられた。

今回の症例では、LBC標本も作製し、直接塗抹標本と比較し検討を行った。直接塗抹標本と大きく異なった点としては、まず1つ目に背景の顆粒が消失したこと、2つ目に腫瘍細胞が豊富な顆粒状細胞質を有し、小集塊で出現したことがあげられる。さらに、1つ目の背景の顆粒が消失した結果として、腫瘍細胞の細胞質の顆粒が明瞭化し、核の飛び出し像や核内細胞質封入体といった特徴的な細胞像が容易に得られるようになった。このように直接塗抹標本と所見が異なったのはLBC法の原理が関与していると考えられた。

まず、1つ目の背景の顆粒の消失についてであるが、今回LBC法の保存液としてBDサイトリッチ™レッド保存液を用いた。この保存液には30%のアルコールと0.4%のホルムアルデヒドが含まれており、溶血作用と蛋白凝集抑制作用を有する<sup>10)</sup>。これらの作用によりLBC標本では背景所見が消失するといわれている。これまで我々は、LBC標本の背景所見について、「壊死」は背景の蛋白物質が消失することにより認識しやすくなり<sup>11)</sup>、「粘液」は減少するものの、断片的に認められることを報告してきた<sup>12)</sup>。今回、GCTでは背景の顆粒は消失することがわかったが、この顆粒はライソゾーム由来とされており、蛋白物質の1つとみなせる。そこで今回、背景の蛋白物質が消失するのう胞の検体を用いて検討を行った。のう胞液にBDサイトリッチ™レッド保存液を加えたものを遠心し、上清と沈渣に分けて塗抹したところ、上清を塗抹したものに分泌物が認められた。このことから、GCTの顆粒も上清として除去されたのではないかと考え

られた。

LBC標本での核内細胞質封入体の所見に関しては、甲狀腺乳頭癌について、BDシュアパス™法では核所見が観察しやすく<sup>13)</sup>、ThinPrep™法では従来法に比べ、核内封入体などの核所見が観察しにくかったという報告がある<sup>14)</sup>。今回用いたBDサイトリッチ™レッド保存液では、背景所見が消失するのに加え、細胞が収縮、小型化し、細胞質や核が濃染傾向を示すため<sup>15)</sup>、核内細胞質封入体を容易に見つけることができたのではないかと考えられた。

2つ目の腫瘍細胞が豊富な顆粒状細胞質を有し、集塊として出現した点については、LBC法では針で塗り広げる操作がなくなるため、細胞形態が保持されたと考えられる。さらに、LBCでは重力による細胞沈下と荷電による吸着を原理とし、重いものから優先的に塗抹されるため、集塊や細胞質を有した細胞が優先的に塗抹されたと考えられた。

LBC標本でのGCTの診断としては、まず、直接塗抹標本の診断と同様に、臨床的に悪性を考えているにもかかわらず、悪性を疑う細胞所見が見られないことがポイントとなる。注意深く鏡検することで、顆粒状細胞質と小型核からなる腫瘍細胞に気付き、核の飛び出し像や核内細胞質封入体などの特徴的な所見を見つけることができれば、背景の顆粒は消失してもGCTの診断は可能と考える。ただし、今回の症例1のように線維状間質や上皮細胞が出現している場合には、腫瘍細胞を見落とさないよう注意が必要である。

今回検討を行った結果、直接塗抹標本では2つの症例で所見が異なり、症例2では診断は可能と考えるが、症例1では背景の顆粒に気付かなければ診断は困難で、また、背景の顆粒は分泌物等との鑑別が必要と考えられた。LBC標本では、アーチファクトの影響を受けにくく、2つの症例で腫瘍細胞の所見は同様に、顆粒状細胞質が明瞭化し、さらに今回得られた、核の飛び出し像や核内封入体の明瞭化の所見を踏まえると、診断は可能と思われた。細胞質が脆弱な顆粒細胞腫の診断にはアーチファクトの影響を受けにくいLBC標本が有用であり、更に、LBC標本では免疫染色の追加が可能である。これらのことから我々は顆粒細胞腫の診断にはLBC標本の方が有利と考える。

LBC標本での鑑別としては、細胞質に顆粒を有するアポクリン癌があげられる。アポクリン癌では、細胞質内にアポクリン顆粒を有するとされているが、我々は、LBC標本では細胞質内の顆粒は不明瞭で、細胞質が厚ぼったく、辺縁は比較的明瞭であると考えている。核所見もGCTとは異なり、明瞭な核小体のある腫大した核が細胞質内に納まるように存在し、N/C比が比較的高い。これらのことから、GCTの細胞所見を認識していれば、鑑別は容易と考える。

## まとめ

LBC 標本で背景の顆粒が消失した GCT の 2 例について報告した。LBC 標本において、GCT は、顆粒状細胞質は明瞭になり、核内細胞質封入体や核の飛び出し像が特徴的であった。背景の顆粒は消失するため、特徴的な腫瘍細胞を見落とさないことが GCT の診断に重要と思われた。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

## Summary

**Background:** Granular cell tumor (GCT) is rare benign breast neoplasm derived from Schwann cells. As GCT clinically mimics a carcinoma, the correct diagnosis by aspiration cytology is important for preventing overtreatment. The characteristic feature of GCT by conventional smear (CS) is granular background and finely granular cytoplasm. However, we report two cases of GCT showing the disappearance of granular background by liquid-based-cytology (LBC) method.

**Case:** The first case was 50-year-old female and the second case was 40-year-old female. Ultrasound examination showed irregular shaped mass with unclear margin in both cases and malignancy was suspected. Therefore, core needle biopsy was performed and both cases were diagnosed as GCT. Aspiration cytology was done using excised tumor by both CS and LBC methods. LBC specimens showed clusters of polygonal cells with small nuclei and granular cytoplasm but not background granules. Compared to CS specimens, cytoplasmic granules became clearer and revealed intranuclear cytoplasmic inclusions and nuclear projection.

**Conclusion:** In LBC specimen, cytological feature of GCT is characterized by abundant granular cytoplasm, small nuclei, nuclear inclusion body and nuclear projection. Because granular background disappears, it's important to identify typical cytological features for the diagnosis of GCT.

## 参考文献

- 1) 渡辺みか, VII. 間葉系腫瘍 6. 顆粒細胞腫 (GCT). 森谷卓也, 津田均 編集, 腫瘍病理鑑別診断アトラス乳癌. 東京: 文光堂, 2016: 144.
- 2) I. 非上皮性腫瘍 1. 顆粒細胞腫 日本臨床細胞学会編集, 細胞診ガイドライン 乳腺・皮膚・軟部骨. 東京: 金原出版, 2015: 73.
- 3) 藤村紀行, 園部宏, 海原恭子, 他. 多数の核内細胞質封入体が観察された乳腺顆粒細胞腫の 1 例, 日本臨床細胞学会雑誌 2009; 48: 366-370.

- 4) Abrikosoff A. Uber Myome, ausgehend von der quergestreiften willkurlichen Muskulatur. Virchows Arch 1926; 260: 215-233.
- 5) Koshy J, Schnadig V, Nawgiri R. Is fine needle aspiration cytology a useful diagnostic tool for granular cell tumors? A cytohistological review with emphasis on pitfalls. CytoJournal 2014; 11: 28.
- 6) 畠榮, B- VI 乳腺 その他の腫瘍 (顆粒細胞腫): サイトリッチ. 畠榮, 則松良明, 亀井敏昭, 金城満 編集, 液状化検体細胞診断マニュアル. 東京: 篠原出版新社, 2016: 230.
- 7) 田辺美樹子, 河野敏郎, 小林俊介・他. 乳腺顆粒細胞腫の 1 例, 日臨外会誌 2003; 64: 2999-3003.
- 8) 川崎朋範, 鈴木高祐, A. 良性腫瘍 8. 非上皮性良性腫瘍. 土屋眞一, 秋山太, 森谷卓也 編集, 乳腺病理カラーアトラス. 東京: 文光堂, 2008: 90-91.
- 9) 第 2 部 Case56 顆粒細胞腫 (Granular cell tumor). 北村隆司 編集, 新版乳腺細胞診カラーアトラス. 東京: 医療科学社, 2007: 196-197.
- 10) 川西なみ紀, 則松良明, 大崎博之, 他. BD 液状化検体細胞診用保存液における血液の影響に関する基礎的検討. 医学検査 2015; 64: 475-481.
- 11) 皆倉愛美, 前田ゆかり, 永尾聡子・他. LBC による乳腺細胞診の標準化を目指して～コメド型乳管癌の検討～, 日本臨床細胞学会雑誌 2017; 56 (suppl. 1): 293.
- 12) 永尾聡子, 前田ゆかり, 皆倉愛美・他. 乳腺粘液癌 (純型, typeB) の液状化検体細胞診所見に関する検討, 日本臨床細胞学会雑誌 2017; 56: 283-288.
- 13) Geers C, Bourgain C. Liquid-Based FNAC of the Thyroid: a 4-year survey with SurePath. Cancer Cytopathology. 2011; 119: 58-67.
- 14) Afify AM, Liu J, Al-Khafaji BM. Cytologic artifacts and pitfalls of thyroid fine-needle aspiration using ThinPrep: a comparative retrospective review. Canaer. 2001; 93: 179-186.
- 15) 鈴木彩菜, 廣川満良, 宮内昭. 甲状腺における液状化検体細胞診. 内分泌甲状腺外会誌 2014: 31: 120-124.

短報

膀胱原発腺癌の1例

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学<sup>1)</sup> 十善会病院 検査部病理<sup>2)</sup> 佐世保共済病院 病理診断科<sup>3)</sup>  
林 洋子<sup>1)</sup> 小川 桂子<sup>2)</sup> 井関 充及<sup>3)</sup>

症例1 : 60代, 男性

検査材料 : 自然尿

臨床経過 : 夜間頻尿にて受診した。MRI 検査にて, 膀胱頸部に膀胱内腔へ突出する腫瘍が認められた。前立腺癌の尿道浸潤もしくは膀胱腫瘍が疑われた。

細胞所見および細胞学的診断

細胞断片を背景に, 小型からやや大型の細胞が, 緩い結合性を示して認められた(写真1)。異型細胞が孤在性に見られるところや, 小集塊を形成するところも見られた(写真2, 3)。細胞質は淡いライトグリーンを示し, 核の大小不同および核形不整が目立った(写真2)。核クロマチンは繊細であり, 顕著な核小体が認められた(写真3)。壊死が散見された(写真4)。以上の所見より腺癌と診断した。

組織所見および組織学的診断

経尿道的膀胱腫瘍切除術が行われた。組織学的には高円柱状の腺上皮細胞が, 乳頭状~篩状構造を示して増殖していた(写真5A)。尿細胞診で見られたような多形核を有する異型腺上皮細胞が増殖するところも見られた(写真5B)。腺腔内には壊死を伴っていた(写真5A, B)。腫瘍の一部でPAS染色陽性を示す粘液の産生が認められた(写真5C)。背景病変として, 膀胱三角部に腺性膀胱炎の像が認められた(写真5D)。腸上皮化生は見られな

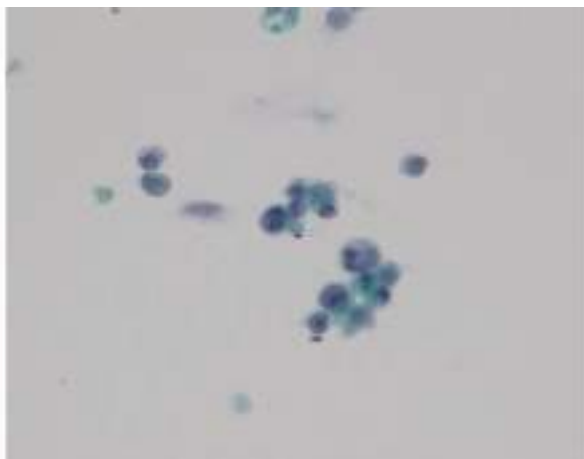


写真1 緩い結合性を示す細胞集塊が認められる。核形不整が目立つ。(Pap.染色対物40倍)

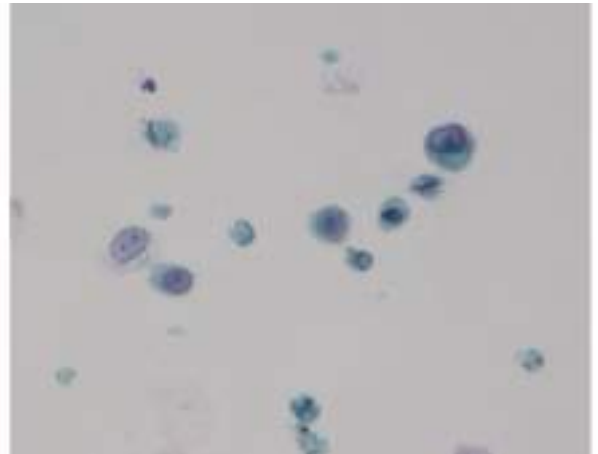


写真2 中等大~大型の細胞が個在性に出現している。細胞質は淡いライトグリーンを呈する。(Pap.染色対物40倍)

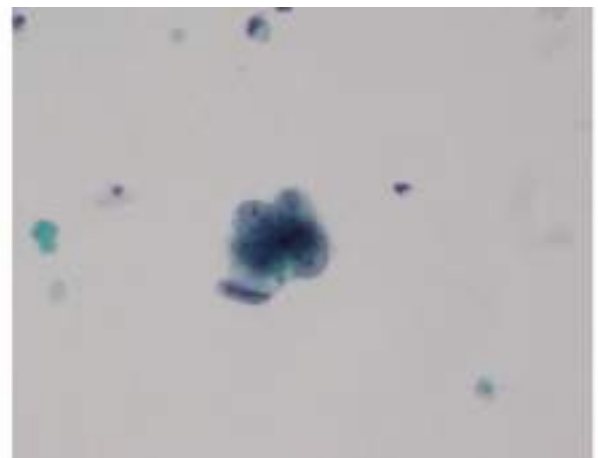


写真3 大型の細胞が小集塊を形成している。核の形は不規則で, 核小体が目立つ。核クロマチンは繊細である。(Pap.染色対物40倍)

かった。免疫染色では, 腫瘍はCDX2に陽性を示し, PSAは陰性であった(写真6)。βカテニンの核内への移行は認められず, CK7は腫瘍の40%程度で陽性を示し, CK20は腫瘍の約20%で陽性所見が認められた(写真6)。以上の所見より膀胱原発腺癌, 腸亜型と診断した。

出題のポイント

膀胱原発腺癌は, 「組織学的に明らかな腺上皮への分化を示す腫瘍細胞のみから構成される悪性腫瘍」と定義さ

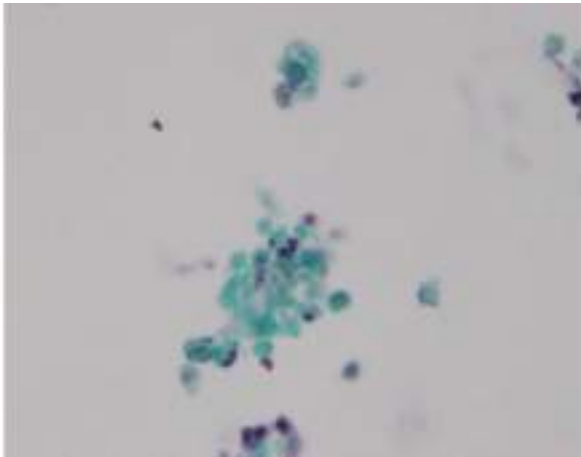


写真4 壊死が認められる。(Pap. 染色対物40倍)

れる<sup>1)</sup>。膀胱全悪性腫瘍の0.5-2%未満と稀である<sup>2)</sup>。本症例は膀胱頸部から発生しており、尿膜管癌は除外した。また、臨床的に他の臓器由来の二次性癌は否定された。鑑別診断として、尿細管上皮、高異型度尿路上皮癌、前立腺癌を挙げた。尿細管上皮は異型性を伴うこともあるが、腺癌ほどの異型性は示さない。高異型度尿路上皮癌は、核クロマチンの濃染と凝集が目立ち、細胞質に厚みが見られるのが特徴である。本症例で最も問題となるのは、前立腺癌との鑑別であるが、前立腺癌症例の多くは、小型で類円形を呈し、比較的均一であることが報告されている<sup>3)</sup>。本症例の腫瘍細胞の大小不同と核形不整により、前立腺癌以外の腺癌を推定した。

### 参考文献

- 1) 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約, 第1版, 東京: 金原出版, 2011年; 95-96.
- 2) Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th Edition, Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2016: 111-112.
- 3) 夏目園子, 新福正人, 佐竹立成・他. 尿中に認められた前立腺癌の細胞像, 日臨細胞誌 1994; 33: 458-462.

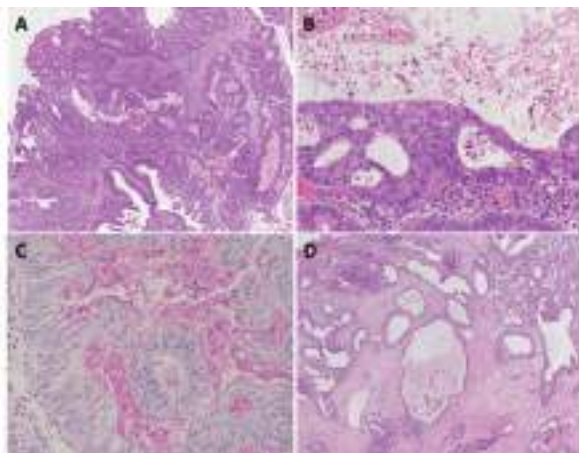


写真5 A: 腫瘍細胞が乳頭状～篩状構造を示して増殖している。(HE 染色対物4倍)  
 B: 尿細胞診で認められたような類円形～多形性を示す腫瘍細胞の増殖。腺腔内に壊死を伴っている。(HE 染色対物20倍)  
 C: 腫瘍の一部で粘液の産生が認められた。(PAS 染色対物20倍)  
 D: 膀胱三角部に腺性膀胱炎の像が認められた。(HE 染色対物4倍)

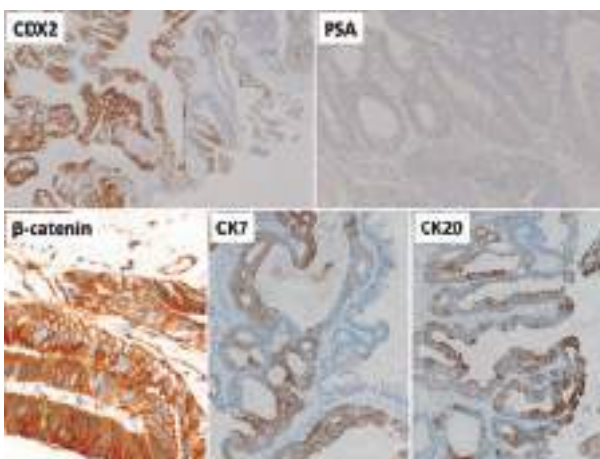


写真6 免疫組織化学染色。



短報

## 大腸癌胆管内転移の一例

佐賀大学医学部病因病態科学講座臨床病態病理学分野<sup>1)</sup> 佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科<sup>2)</sup>

佐賀大学医学部病因病態科学講座臨床診断病理学分野<sup>3)</sup>

力武美保子<sup>1)</sup> 甲斐 敬太<sup>2)</sup> 相島 慎一<sup>2), 3)</sup>

**症例2** : 60歳代 女性

**検査材料** : 胆汁

**臨床経過** : 6年前に進行大腸癌に対し右半結腸切除が施行された。その経過観察中に肝内胆管 (B5およびB4) の拡張を認めた。精査目的に ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) が行われ、胆管 B5 に ENBD (endoscopic nasobiliary drainage) チューブが留置された。ENBD チューブから採取された胆汁が細胞診検体として提出された。

**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、壊死性背景に重積性細胞集塊を散在性に認めた (写真1)。集塊の一部は腺管様配列を呈し (写真2)、辺縁には核の飛び出し像がみられた。集塊を形成する異型細胞は核偏在性で N/C 比が増大しており、核には核形不整と粗剛なクロマチン増量、および明瞭な核小体が認められた。以上の所見から、悪性・腺癌と診断した。

**組織学的診断** :

肝中央2区域切除標本が提出され、断面では、B5およびB4の胆管内に充満する腫瘍を認めた (写真3)。組織学的には、胆管壁に沿って胆管内に増殖する異型細胞を認めた。異型細胞はクロマチン増量した高円柱状核を有していた。胆管内腔にはしばしば壊死を伴っていた (写真4)。一部で肝実質内に微小浸潤を認めた。免疫組織化

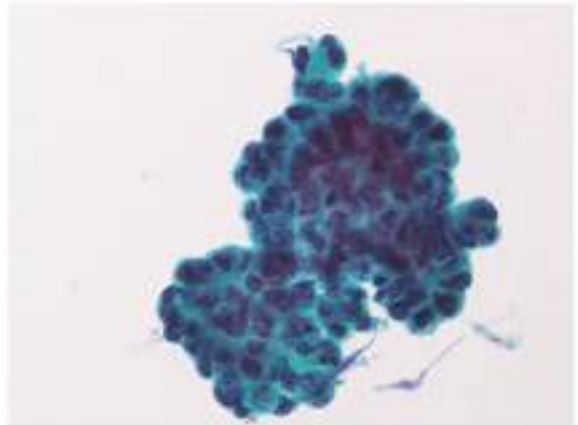


写真2 腺管様配列を認める。Pap 染色，対物40倍

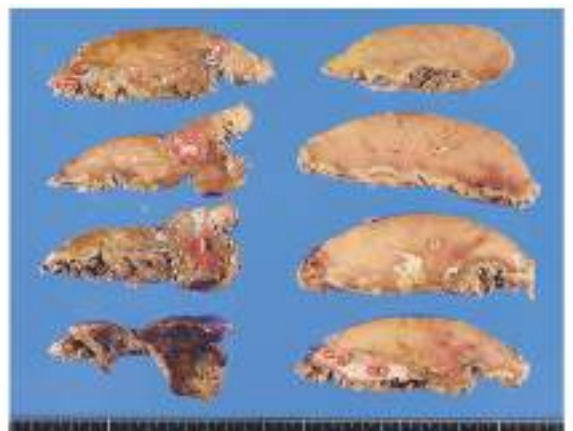


写真3 中央二区域切除検体の断面。B5およびB4の胆管に充満する腫瘍を認める。HE 染色，赤枠線内に腫瘍

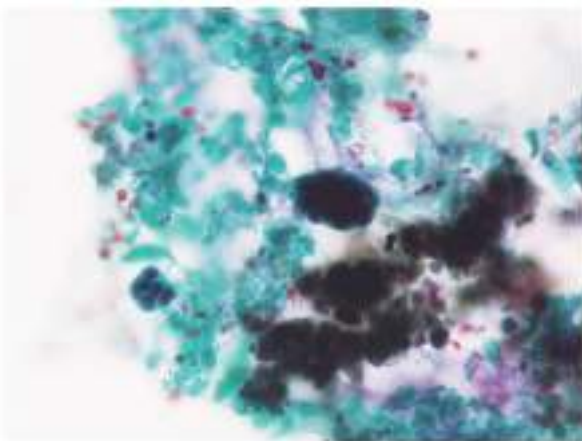


写真1 壊死性背景に小型の重積性細胞集塊を散在性に認める。Pap 染色，対物20倍

学的に、異型細胞は CK20 と CDX2 が陽性、CK7 は陰性であった (写真5)。CK19 および CA19-9 も部分的に陽性であった。腫瘍細胞の形態と、CK20 および CDX2 の陽性所見から、既往の大腸癌の肝内胆管内転移と診断した。

**出題のポイント** : 非常に稀な胆管内主体の進展を示す大腸癌の肝転移例を提示した。胆管内進展主体の転移を示す大腸癌の頻度は、大腸癌肝転移の3.6から5.8%<sup>1), 2)</sup> と報告されている。肝実質内に転移する大腸癌と比較して、高分化型腺癌が多いこと、再発までの期間が長いことが挙げられている<sup>3)</sup>。呈示例の細胞像は、前述したように

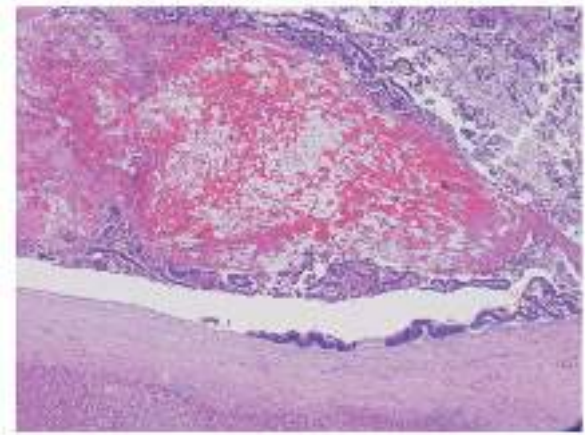


写真4 胆管に沿って高円柱状の癌細胞が増殖し内腔に壊死物を伴う。HE染色

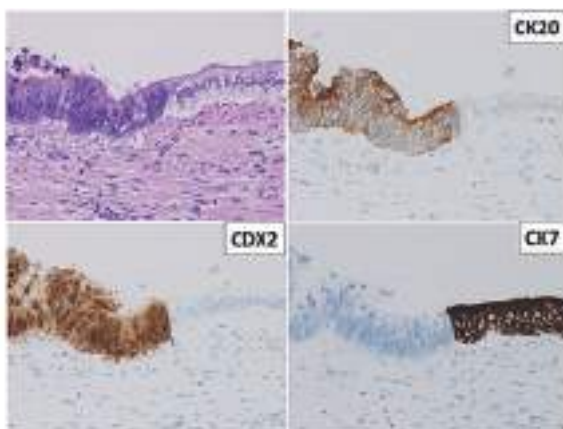


写真5 免疫組織科学的に、写真左側の癌細胞はCK20, CDX2陽性, CK7陰性であるのに対し、右側の胆管上皮は真逆の染色パターンとなる。

細胞異型が認識しやすく、腺癌と診断するのは容易であったが、胆管癌との鑑別は困難であった。強いて言えば、背景の壊死が強い点、典型的な胆管癌よりは核異型が目立った点が、鑑別点であったと思われる。大腸癌ないし直腸癌の既往のある胆管内腫瘍の細胞診断・病理診断においては、胆管内転移の可能性があることを留意したい。

#### 参考文献

- 1) Jeannelly SE, Mohammad LO, Melissa WT, et al. Intra-biliary growth of liver metastases clinicopathologic features, prevalence, and outcome. Am J Surg Pathol. 2013; 37: 1571-1579.
- 2) Teiichi S, Masato N, Koji O et al. Hepatectomy for colorectal liver metastases with macroscopic intra-biliary tumor growth. World J Surg. 2006; 30: 1902-1908.
- 3) 宇野雅紀, 松永和哉, 松崎安孝・他. 結腸癌術後11年目に再発した胆管転移の1例. 日消外会誌. 2016; 49: 15-21.

短報

## SMARCA4欠損肺腺癌の一例

福岡大学病院 病理部・病理診断科

濱崎 慎 松本 慎二 角谷 優子 鍋島 一樹

**症例3** : 80歳代 男性

**検査材料** : 腫瘍捺印細胞診

**既往歴** : 虚血性心疾患 (バイパス術後) (70歳代), 左中耳炎 (70歳代), 貧血 (80歳代)

**家族歴** : 特記事項なし

**臨床経過** : 労作性狭心症バイパス術後のフォロー中に貧血を指摘, 精査中に左肺下葉に腫瘍を認めた. 経気管支肺生検で確定診断が得られなかったが原発性肺癌が強く疑われた為, 確定診断目的で切除の方針となった.

**細胞所見および細胞学的診断** : 平面的で細胞配列が不規則な細胞集塊を多数認め (写真1), ごく一部ではあるが, 花冠状あるいは偽乳頭状構造を認めた (写真2). 核は不整で偏在性であり, 大小不同もみられた. クロマチンは細顆粒状で不均一, 1個ないしは複数個の明瞭な核小体を伴っており, 細胞質は泡沫状, レース状であった (写真3). 腺腔形成は乏しいが, 低分化腺癌を推定した.

**組織学的診断** : 左肺下葉切除検体では, 75×65×45mmの境界明瞭な灰白色調, 充実性腫瘍を認め, 広範な壊死を伴っていた. 組織学的には腺房構造を主体とする腺癌部分を有し, 印環細胞も混在していたが, 大部分は好酸性から淡明な細胞質を有する充実胞巣や太い索状構造を呈する肝様を思わせる成分であった (写真4). 紡錘形細胞やラブドイド細胞も認めたが, 全体の10%には満たなかった (写真5). 免疫組織化学的に, 癌細胞はCK AE1/AE3, CK7, Hep-Par-1陽性であるが, TTF-1は細胞質に

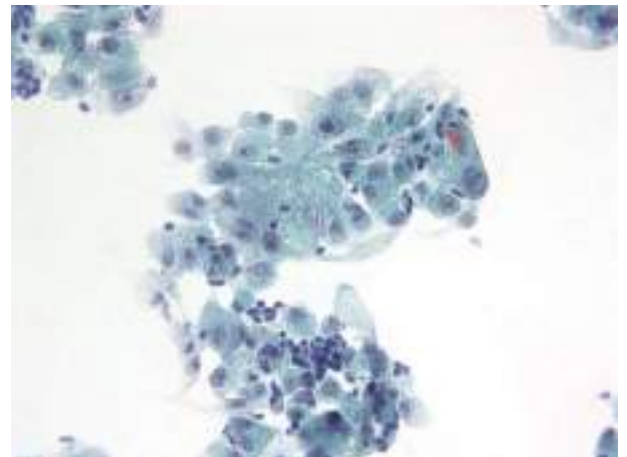


写真2 腫瘍捺印細胞診, Pap染色 対物40倍  
ごく一部ではあるが, 花冠状あるいは偽乳頭状構造を認めた.

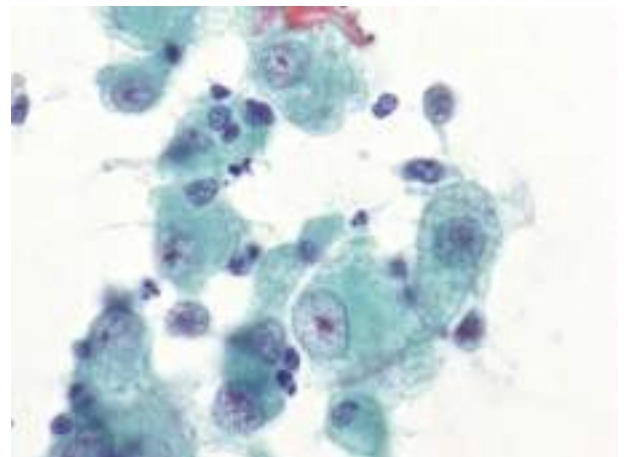


写真3 腫瘍捺印細胞診, Pap染色 対物60倍  
核は不整で偏在性であり, 大小不同もみられた. クロマチンは細顆粒状で不均一, 1個ないしは複数個の明瞭な核小体を伴っており, 細胞質は泡沫状, レース状であった.

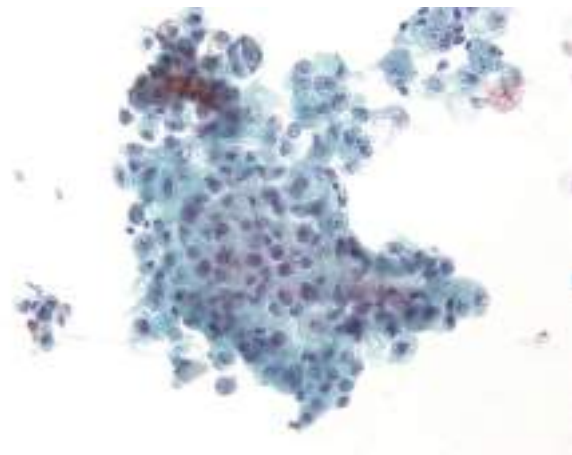


写真1 腫瘍捺印細胞診, Pap染色 対物40倍  
平面的で細胞配列が不規則な細胞集塊を形成している.

顆粒状に陽性, CK5/6, CK20, NapsinA, SPA, p40, ALK, AFP, PIVKA-II, SMARCA4 (BRG1) はいずれも陰性であった (写真6). EGFR, BRAFの変異は認めなかった. 以上の所見より, 印環細胞, 淡明細胞形態を伴う充実型腺癌 (SMARCA4欠損を伴う) と診断した.

**出題のポイント** : SMARCA4欠損は縦隔肉腫で報告されているが, 原発性肺癌にも認められる遺伝子異常である. SMARCA4の異常を伴う肺癌の組織学的特徴は明らかに

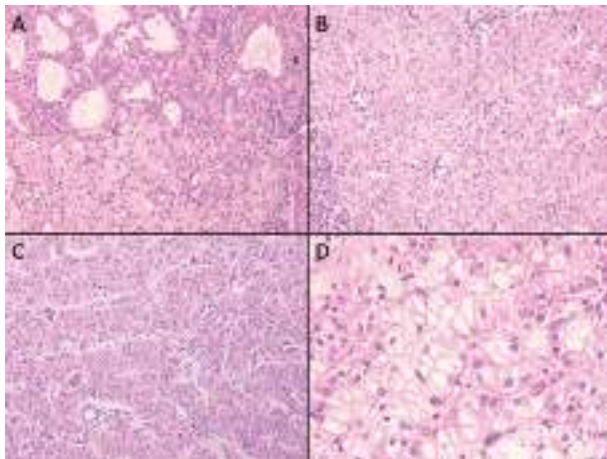


写真4 組織 HE 像  
腺房構造を主体とする腺癌部分を有し、印環細胞も混在していたが (A)、大部分は充実胞巣 (B) や太い索状構造 (C) を呈する成分で、淡明な細胞質 (D) も認め、肝様分化思わせる所見であった。  
A-C : HE 染色 対物20倍, D : HE 染色, 対物40倍

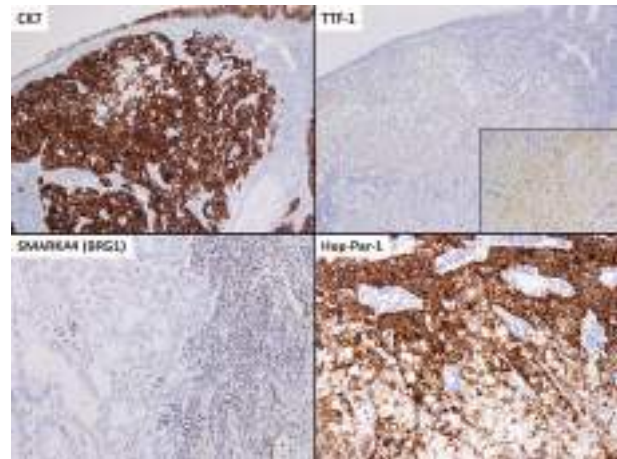


写真6 代表的な免疫組織化学染色結果  
癌細胞は CK7, Hep-Par-1陽性, TTF-1は細胞質に顆粒状に陽性, SMARCA4 (BRG1) は陰性であった。

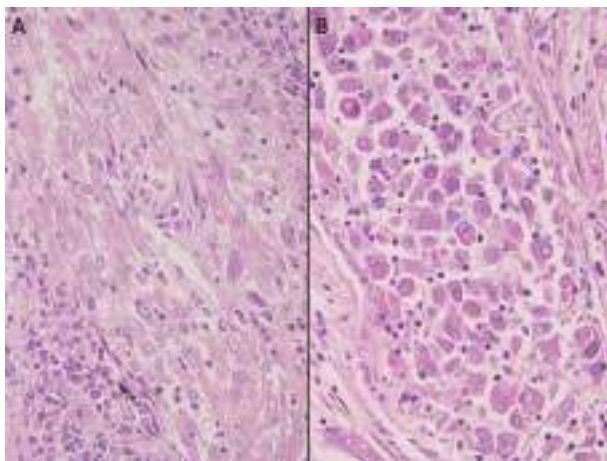


写真5 癌細胞形態のバリエーション  
紡錘形細胞 (A) やラブドイド細胞 (B) も認めたが、全体の10%には満たなかった。  
A, B : HE 染色 対物40倍

なっておらず、特に細胞診所見に関する記載はほとんどみられない。報告例では肝様分化を伴う充実胞巣を主体とし、ラブドイド細胞がみられ、免疫組織化学的に TTF-1 は陰性、Hep-Par-1陽性所見が挙げられる<sup>1)</sup>。SMARCA4 は治療のターゲットとしても研究がなされており<sup>2)</sup>、細胞学的、組織学的な形態から肝様分化あるいは肉腫様癌、大細胞癌を疑うような症例では、免疫組織化学による SMARCA4 の発現を検討することも、将来的な治療選択肢の提示に寄与し得る可能性がある。

#### 参考文献

1) Agaimy A, Fuchs F, Moskalev EA, et al. SMARCA4-deficient pulmonary adenocarcinoma: clinicopathological,

immunohistochemical, and molecular characteristics of a novel aggressive neoplasm with a consistent TTF1<sup>neg</sup>/CK7<sup>pos</sup>/HepPar-1<sup>pos</sup> immunophenotype. *Virchows Arch.* 2017; 471: 599-609.

2) Deribe YL, Sun Y, Terranova C, et al. Mutations in the SWI/SNF complex induce a targetable dependence on oxidative phosphorylation in lung cancer. *Nat Med.* 2018; 24: 1047-1057.

短報

## 子宮頸部胃型粘液性癌の1例

熊本大学病院 病理診断科・病理部

佐野 直樹

**症例4**：60代，女性

**検体**：子宮頸部擦過，従来法

**臨床経過**：4年前に帯下の増加を自覚し受診したが，頸部細胞診で異常は認められなかった．今回下腹部痛を主訴に受診し，腔鏡診では病変は不明瞭であったが，双合診で頸部全体に硬結を触れ，細胞診・生検で腺癌の診断となり根治術が施行された．

**細胞所見**：核の柵状配列や蜂巢状外観（写真1）を示す平面的な異型細胞集塊が散在性に出現していた．異型細胞は豊富な泡沫状細胞質を有し，細胞境界は明瞭で，大型好酸性核小体が散見された．一部で細胞質が淡黄色調を示したほか，粘液空胞が散見された（写真2）．随所で好中球が細胞内に取り込まれていた（写真3）．腺癌と判定し，胃型粘液性癌を推定した．

**組織所見**：腫瘍は肉眼的には頸部全体の腫大・硬結として認識され（写真4），組織学的には8.5cmの広がりを示し，体部・腔浸潤および両側卵巢転移を伴っていた．表層では異型が軽度である傾向があったが，深部優位に核多形性，好酸性核小体，細胞内粘液減少，腺管構造不整化がみられた（写真5）．アルシアン青-PAS二重染色では粘液を欠く細胞，PAS陽性の胃型粘液細胞のほか，アルシアン青陽性の杯細胞が確認された（写真6）．免疫組織化学的にp16陰性，p53陽性（変異型），H1K1083およ

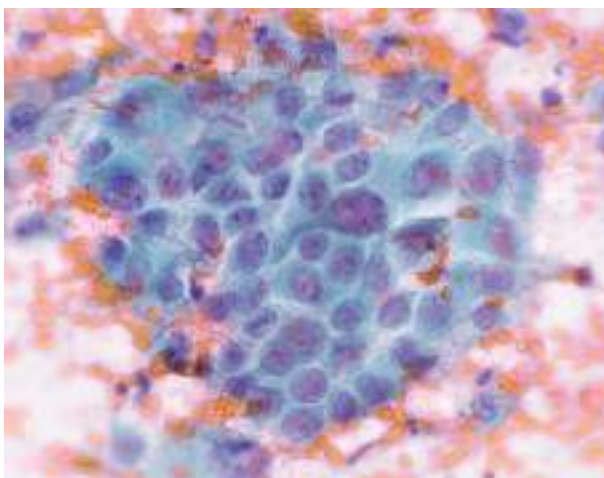


写真1 Pap染色，対物40倍．泡沫状細胞質を有する細胞が蜂巢状（honeycomb）の集塊として出現し，核小体が好酸性で著明である．一見，明細胞癌に類似する．

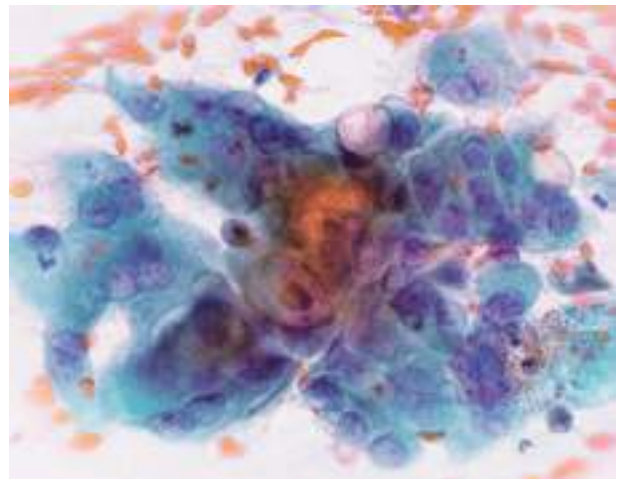


写真2 Pap染色，対物40倍．核が柵状に配列する傾向を示し，杯細胞と考えられる粘液空胞を認める．この集塊の一部でみられる淡黄色調細胞質が粘液であるかは判然としないが，他の一部の集塊では黄色調粘液がうかがわれた．

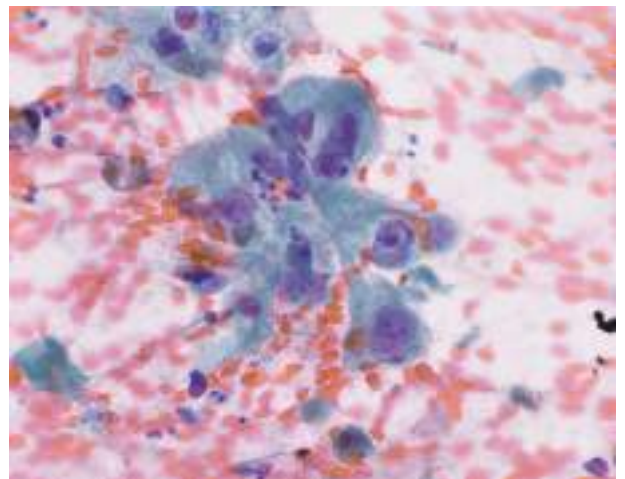


写真3 Pap染色，対物40倍．多形性の目立つ細胞がホブネイル様外観を思わせる構築を示している．細胞内への好中球の取り込みが認められる．

びCA-IX陽性で，胃型粘液性癌と診断した．

**出題のポイント**：胃型粘液性癌は本邦の子宮頸部腺癌の3割弱を占める非HPV関連癌で，通常型腺癌よりも予後不良であり，高リスクHPV検査で検出できないため細胞診での的確な拾い上げが重要となる<sup>1) - 4)</sup>．細胞学的特

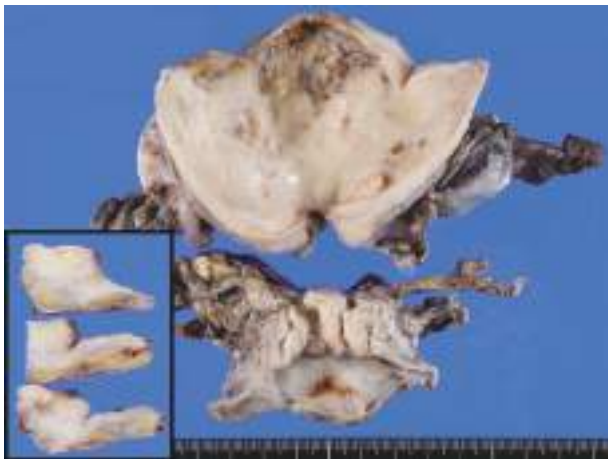


写真4 ホルマリン固定後、肉眼像。頸部は硬く腫大するも、内腔面の変化は乏しい。顕微鏡的には肉眼で認識される以上に広範な広がりを示し、両側卵巣にも転移が確認された。inset：剖面像。

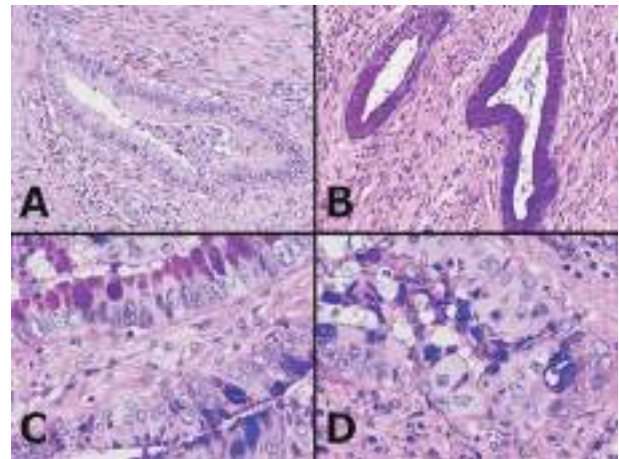


写真6 アルシアン青-PAS二重染色。粘液のない細胞(A)、PAS陽性の胃型粘液細胞(B)がみられ、杯細胞はアルシアン青陽性を示している(C, D)。

### 参考文献

- 1) Mikami Y. Gastric-type mucinous carcinoma of the cervix and its precursors. historical overview. *Histopathology* 2020; 76: 102-111.
- 2) 三上芳喜. 婦人科病理学—行間を読む WHO 分類と取扱い規約. *日本臨床細胞学会九州連合会雑誌* 2019; 50: 1-7.
- 3) Nishio S, Mikami Y, Tokunaga H, et al. Analysis of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix-an aggressive tumor with a poor prognosis: a multi-institutional study. *Gynecol Oncol* 2019; 153: 13-19.
- 4) 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: 214-226.
- 5) Kawakami F, Mikami Y, Sudo T, et al. Cytologic features of gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix. *Diagn Cytopathol* 2015; 43: 791-796.
- 6) Karamurzin YS, Kiyokawa T, Parkash V. et al. Gastric-type endocervical adenocarcinoma: an aggressive tumor with unusual metastatic patterns and poor prognosis. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1449-1457.
- 7) Wada T, Ohishi Y, Kaku T, et al. Endocervical adenocarcinoma with morphologic features of both usual and gastric types: clinicopathologic and immunohistochemical analyses and high-risk HPV detection by in situ hybridization. *Am J Surg Pathol* 2017; 41: 696-705.

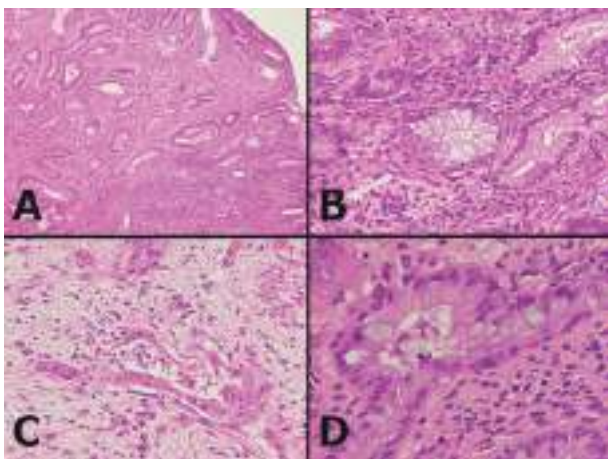


写真5 HE染色。表層では揃った腺管構造を示している(A)。細胞境界明瞭で泡沫状細胞質を有する異型細胞から構成され、核異型は軽度のものから高度のものまで混在している(B)。深部では分化度が低下している(C)。随所で杯細胞が認められる(D)。

徴として黄色調粘液が有名であるが、Kawakamiらは特に①単層性・蜂巢状のシート状集塊、②空胞状・泡沫状細胞質、③好中球の細胞内への取り込み、④著明な核小体を伴う水泡状核を挙げている<sup>5)</sup>。また、杯細胞出現などの腸型分化を伴って胃型優位の胃腸型形質を示すことがある一方<sup>6)</sup>、HPV関連腺癌でも胃型分化を示すことがある<sup>7)</sup>。典型的な黄色調粘液を欠く場合でも、杯細胞の存在は胃型・胃腸型を想起する鍵となる。部分像では反応性腺上皮、通常型腺癌、明細胞癌、類内膜癌や他の粘液性分化を示す癌と鑑別困難であることも多く、実地診断では1つの所見に捉われずに総合的に判断し、胃型粘液性癌の可能性を挙げ、適切な組織診断につなげることが重要である。

短報

混合型浸潤性小葉癌の1例

鹿児島大学医歯学総合研究科病理学分野<sup>1)</sup> 鹿児島大学病院病理部・病理診断科<sup>2)</sup>

北菌 育美<sup>1)</sup> 竹下かおり<sup>2)</sup> 西田ゆかり<sup>2)</sup> 平木 翼<sup>2)</sup> 東 美智代<sup>2)</sup>

症例5 : 48歳 女性

検査材料 : 乳腺穿刺吸引細胞診

臨床経過

約5ヶ月前に発熱、左乳房痛があり、乳腺炎と診断され、抗菌薬治療で軽快したが、胸背部痛、微熱が続いていた。精査のためのCT画像で、左乳腺外側に不整な造影効果が認められ、乳癌が疑われた。エコーでは、左C領域に6x5cm大の低エコー域を認めた。同部位より、穿刺吸引細胞診および吸引式組織生検(VAB)が行われた。

細胞所見および細胞学的診断

Liquid-based-cytology 標本で、軽度の炎症性背景に、球状集塊状の腫瘍細胞を認め、不明瞭な管腔様構造も見られた(写真1)。腫瘍細胞の核は類円形で核の大小不同、明瞭な核小体を認めた。また、孤立散在性あるいは緩い結合性を有する腫瘍細胞も認め(写真2)、それらの細胞は、球状集塊状の腫瘍細胞に比してN/C比が高く、裸核状でクロマチンが微細顆粒状に増量しており、核形不整が目立つ腫瘍細胞や核の偏在傾向が見られる腫瘍細胞も認められた(写真3)。

病理所見および組織学的診断

穿刺吸引細胞診と同時に採取された吸引式組織生検では、浸潤癌を認め(写真4A)、色調の淡い腫瘍成分(写

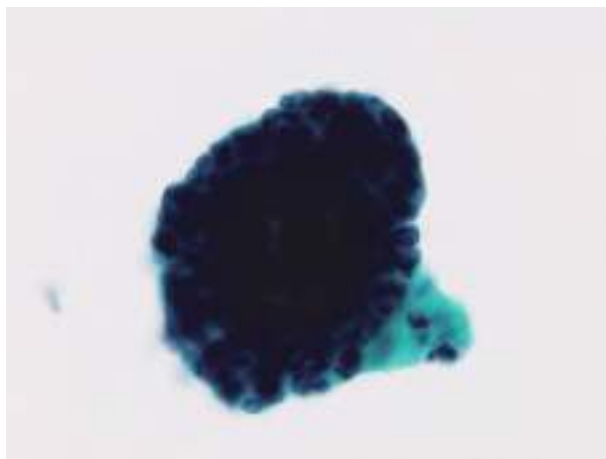


写真1 腫瘍細胞が球状集塊状に認められ、不明瞭な管腔様構造を認める。Pap, 対物40倍。

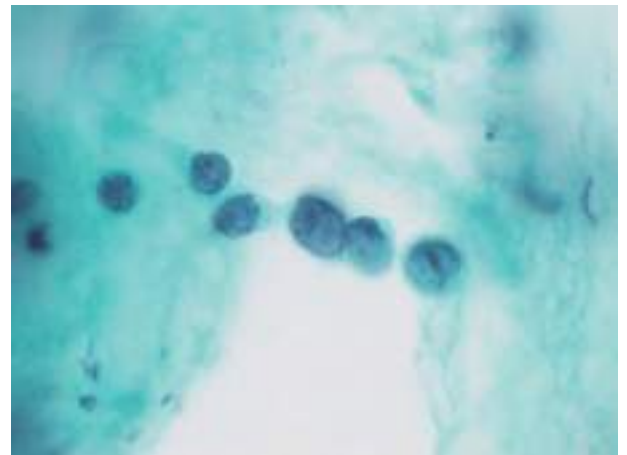


写真2 孤立散在性の腫瘍細胞では、球状集塊を呈する腫瘍細胞に比べ、N/C比が高く、核クロマチンは微細顆粒状に増量している。Pap, 対物100倍。

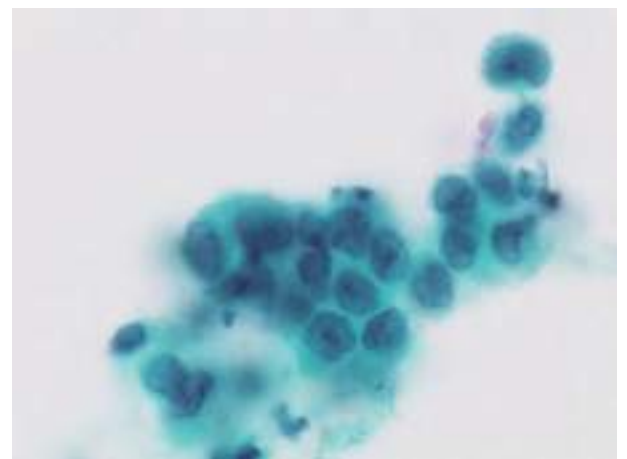


写真3 緩い結合性を示す腫瘍細胞。核形不整が目立ち、核の偏在傾向を示すものも認められる。Pap, 対物100倍。

真4B)と濃い腫瘍成分(写真4C)を認めた。淡い腫瘍成分では腫瘍細胞が直線状あるいは個細胞性に増殖しており、核偏在傾向を示す腫瘍細胞も認めた。濃い腫瘍成分では腫瘍細胞が索状あるいは管状に増殖し、乳腺周囲脂肪組織へ小胞巣状に浸潤していた。免疫染色では、直線状、個細胞性の腫瘍細胞はE-cadherin,  $\beta$ -cateninに陰性、p120に細胞質が陽性を示し、浸潤性小葉癌に一致する所見であり、索状や管状、小胞巣状の腫瘍細胞は

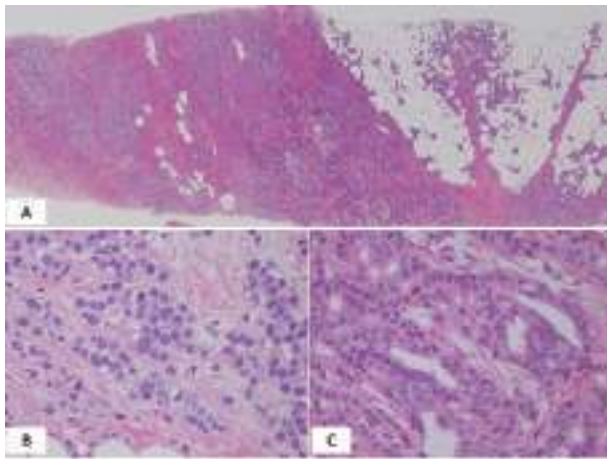


写真4 吸引式組織生検では、色調の淡い腫瘍成分（左側）と濃い腫瘍成分（右側）を認める（A, HE, 対物10倍）。淡い腫瘍成分では腫瘍細胞が直線状あるいは個細胞性に増殖している（B, HE, 対物40倍）。濃い腫瘍成分では腫瘍細胞が索状あるいは管状に増殖し、脂肪組織内への浸潤も認める（C, HE, 対物40倍）。

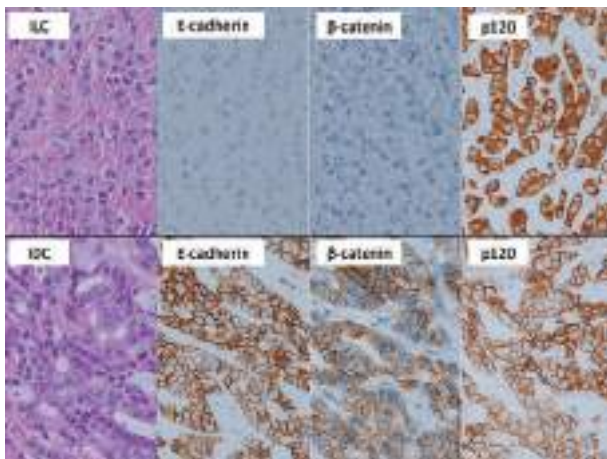


写真5 浸潤性小葉癌（写真左側）と浸潤性乳管癌（写真右側）のHEおよび免疫染色（対物20倍）。浸潤性小葉癌はE-cadherin,  $\beta$ -catenin 陰性, p120細胞質陽性, 浸潤性乳管癌はいずれも細胞膜に陽性である。

E-cadherin,  $\beta$ -catenin, p120に細胞膜が陽性で浸潤性乳管癌の所見であった（写真5）。小葉癌成分が腫瘍全体の60%程度を占めており、混合型浸潤性小葉癌と診断した。Liquid-based-cytology 検体のE-cadherin免疫染色では、球状集塊を形成する腫瘍細胞は陽性で、結合性の乏しい腫瘍細胞は陰性であった。

#### 出題のポイント

乳腺の浸潤癌は、浸潤性乳管癌と特殊型に大きく分類される。特殊型には、浸潤性小葉癌、管状癌、化生癌などが含まれる。特殊型が90%以上を占めるものを純型とし、50%以上90%未満のものを混合型と診断する。本症例では、細胞診標本に異なるタイプの腫瘍細胞が認められ、浸潤性小葉癌か浸潤性乳管癌か推定困難であった。

細胞診断において、小葉癌か乳管癌の鑑別が困難な場合は両者の可能性があることを報告することは重要であるとされているが<sup>1)</sup>、混合癌の可能性もあつておくことも必要であると考えられた。

#### 参考文献

- 1) 南雲サチ子, 元井信. 乳腺硬癌 vs 新純正小葉癌. 元井信, 畠榮, 村上涉, 小林孝子, 亀井敏昭編著, 細胞診断マニュアル—細胞像の見方と診断へのアプローチ—. 東京: 篠原出版新社, 2014: 178-179.