

# 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. 52      2021

---



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】

日本臨床細胞学会九州連合会雑誌投稿の注意点について編集委員よりの提議 .....	日本臨床細胞学会九州連合会雑誌編集委員 竹下 盛重	1
---	---------------------------	---

## 【原著】

子宮頸部細胞診で異型腺細胞と判定された症例の臨床細胞病理学的検討 .....	産業医科大学 産業保健学部 広域・発達看護学講座 松浦 祐介	5
子宮頸部腺系病変における細胞像の数量的解析—AGC に注目して— .....	九州大学大学院 医学研究院保健学部門 渡邊壽美子	11

## 【症例報告】

細胞診上神経内分泌腫瘍との鑑別を要した低悪性度胎児型肺腺癌の1例 .....	済生会熊本病院 中央検査部病理 杉谷 拓海	19
未分化大細胞型成人T細胞性白血病/リンパ腫(ATLL)の1例 .....	福岡大学病院 病理部・病理診断科 辻 雅子	23
骨巨細胞腫との鑑別が困難であった非骨化性線維腫の1例 .....	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 臨床検査技術部 藤本 翔大	29
甲状腺内胸腺癌の1例 .....	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 統括診療部臨床検査科 小嶋 健太	35
前縦隔原発リンパ上皮腫様癌の一例 .....	福岡大学医学部 医学研究科/福岡大学医学部 病理学教室 木村 翔一	41
純粹型浸潤性微小乳頭癌と組織学的に診断された男性乳癌の2例—術前細胞診の再検討 .....	製鉄記念八幡病院 病理診断科 下釜 達朗	45
各県だより.....		51
日本臨床細胞学会九州連合会規約.....		57
日本臨床細胞学会九州連合会雑誌電子投稿規程.....		58
日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 投稿チェック表.....		60
日本臨床細胞学会九州連合会役員名簿.....		61
各県役員名簿.....		62
九州連合会 会員数.....		70
賛助会員.....		70
編集後記.....		71

## 総説

# 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌投稿の注意点について 編集委員よりの提議

日本臨床細胞学会九州連合会雑誌編集委員<sup>1)</sup>  
済生会八幡総合病院 病理診断科<sup>2)</sup> 福岡赤十字病院 病理診断科<sup>3)</sup> 九州中央病院 検査技術科<sup>4)</sup>  
竹下 盛重<sup>1)2)</sup> 西山 憲一<sup>1)3)</sup> 緒方 昌倫<sup>1)4)</sup>

### 【内容抄録】

**背景** 日本臨床細胞学会九州連合会誌は、細胞診断の公式雑誌として2名による査読形式を設け質向上を目指しています。編集に当たり投稿規程を設定していますが、この中で、著者にみられる問題点、改善点を提議します。

#### 提議内容

1. 患者に直接的に関与した臨床医（共著者）が入ることが望ましい。
2. 患者が特定できないように、正確な西暦、画像等に患者を特定できる氏名の掲載はできません。放射線、および摘出標本画像には物差は必要です。
3. 本文は、「まとめ」、「はじめに」等の流れに沿う様に統一性、整合性を持って記載する様心がけます。考察では結果の内容を数回くり返すのは不適切であり、既知の報告を参考に記載していく様にします。
4. 記載する単語を略語にする場合は、まとめ、はじめにの所で2回行います。
5. 写真は、目的とする細胞、組織を中央に配置し、説明はその写真にみられる内容を記載します。Pap. 染色 x100等の染色法や撮影条件の記載が必要です。
6. 参考文献の記載では、私信や学会抄録は原則使用できません。

**結語** 掲載論文は公的なものであり、個人情報が多く入ります。倫理指針、投稿規程に準拠して、社会に有益な報告を目指したいと考えています。

**Key words** : submission rules, ethical guidelines, peer review criteria

### はじめに

日常細胞診断、病理診断を行っている技師、医師が、日本臨床細胞学会連合会を含め学術雑誌に興味ある症例や研究を発表することは、臨床像や新たな知見との関連を検討する上において重要です。その中でも、症例報告は希少例を正確な解説を加え説明することが求められます。研究論文は、その組み立て（デザイン）と論理性が求められます。ここでは、細胞診断を目指す技師や医師、若手細胞検査士や細胞診専門医に対して、症例報告、研究報告をされる際の心がけと留意する点を述べたいと思

A suggestion from the editorial board of the Journal of the Kyushu-Okinawa Society for Clinical Cytology regarding precautions for journal submissions

Morishige TAKESHITA (MD), Editor-in-Chief<sup>1)2)</sup>  
Ken-ichi NISHIYAMA (MD), Deputy Editor-in-Chief<sup>1)3)</sup>  
Masamichi OGATA (CT, IAC), Editorial Director<sup>1)4)</sup>

- 1) Editorial Board of the Journal of the Kyushu-Okinawa Society for Clinical Cytology
- 2) Pathology Laboratory, Saiseikai Yahata General Hospital
- 3) Department of Pathology, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital
- 4) Department of Medical Technology, Kyushu Central Hospital

います。

### 論文投稿における実際

1. 論文の種別として原著、症例報告、総説等がありますが、二重投稿は、日本語、英語訳等にかかわらず、材料方法、まとめ、表、図が他論文と著しく類似している場合は、同一であるとみなされます<sup>1),2)</sup>。また、症例、研究を日本語で論文化し、そのまま英語化した場合は、二重投稿とみなされます。写真等も同様で、同一のものを転用することは著作権の問題があり、禁止、または注意を要します。二重投稿は学術雑誌全体の信頼性を損なうと同時に著者自身の活動にも制約が生じてきます。十分な注意が必要です。
2. 共同研究者名の記載は、第一著者、その施設責任者が裁量し決定します。しかしながら、臨床科をまたぐ場合は、混乱を避けるためにその科の共同研究者を入れておくことが望まれます。
3. 患者のプライバシーを守るためには、ヘルシンキ宣言、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年3月公布）が順守されていることが基本になります<sup>3)</sup>。症例報告の場合は、倫理審査は原

則必要ないが、本人の許可と十分な匿名化が必要であり、できる限りの配慮が望まれます。

4. 著者らの利益相反を明記することは大切です<sup>4)</sup>。利益相反とは、ある行為 (ex. 論文掲載) により、一方の利益になると同時に他方への不利益になる行為であり、発表者として必要な公正な姿勢が損なわれることになり、個々人の注意が必要です。

### 論文作成に当たり注意点

1. 各雑誌投稿規定を順守することが基本です。日本語の論文の場合、英語の単語をそのまま入れることは適切ではありません。英語論文の中に日本語がはいることと類似します。できる限り、日本語併記が望ましい。
2. 日本臨床細胞学会連合会誌では、原著、症例報告で形式が異なるが、主題、500字以内の内容抄録、はじめに、対象 (症例)、結果、考察の項目に分けて記載します。主題や内容抄録は、臓器名や疾患等が明示され、加えて、目的に適合しわかりやすく特徴的な内容が望まれます。内容抄録でも略語のみでは使用できません。
3. 「はじめに」では、検討する疾患の今までに理解されていることや、十分に検討、説明されていない点を記載し、今回掲載する症例、論文の重要性を説く必要があります。
4. 「はじめに」から疾患の説明が始まるが、最初に使用する略語は正式名称が必要であり、以後は略語を使用できます。
5. 内容抄録、はじめに、対象 (症例)、結果、考察での内容は、統一性、整合性があることが必要です。抄録の内容が結果で十分に記載されており、考察では、強調したい内容が論理的に説明され、議論されていることが大切です。
6. 結果で記載された内容 (同文) を考察の所で3, 4回以上使用することは、結果の重複につながり望ましくありません。
7. 考察においては、症例報告においても、直近の論文を引用することが望まれます。疾患概念は遺伝子異常も含め少しずつ新しい内容が蓄積されています。記載時点での疾患の確立された内容と新たな知見の説明が必要となります。
8. 症例報告では、典型的であるが診断が難しく例や希少症例の詳細な細胞学的、組織学的、免疫組織学的記載、遺伝子学的特徴や新たな知見は重要となります。
9. 私信や学会での議事録は、引用文献には使用しません。
10. 引用文献の記載方法は各雑誌で異なります。その規定に準拠し記載することが求められます。本会誌では、引用文献の番号は本文中では肩文字として挿入してください。

### 結語

以上、編集委員、査読委員が論文査読に当たり気付い

た点を箇条書きにしました。本内容は、論文作成にあたっての一般的な姿勢です。著者は、投稿に当たり雑誌投稿規程の順守が基本となりますが、上に記載した項目は論文作成における基本的な対応と考えていただきたいと思います。論文は公的なものであり、倫理指針、投稿規程に準拠して、社会に有益な雑誌を目指したいと考えています。著者の方々には、より正確で、読みやすく格式高い論文作成の参考にしていただきたい、また、次の論文作成の礎になれば幸いです。

著者らは開示すべき利益相反はありません。

### Summary

**Background:** The Journal of the Kyushu-Okinawa Society for Clinical Cytology as an official journal of cytological diagnosis, has a two-person peer-review format and aims to improve quality. We have set up a submission rule for editing. The following proposal is a list of problems and improvement that have been observed by authors.

**Contents of Proposal:** 1. It is desirable to include clinicians (co-authors) who were directly involved with the patients. 2. The exact year should not be used so that patients cannot be identified, and names, registration numbers, etc. that can identify patients should not be included in images. 3. The text should follow the flow of the Summary, Introduction, etc. in a consistent and coherent manner. It is inappropriate to repeat the results several times in the discussion, and should be written with reference to known reports. 4. If you use abbreviations, do so twice in the Summary and Introduction sections. 5. For photographs, the target cell or tissue should be placed in the center. Descriptions of staining methods and photographic conditions (e.g., Pap. stain x100, Giemsa stain x40) should be provided. 6. In principle, private letters and conference abstracts should not be used in the references.

**Conclusion:** The published papers are public documents and contain a lot of personal information. We would like to aim for a report that is beneficial to society by complying with the ethical guidelines and submission rules.

### 参考文献

- 1) 有馬朗人, 内山勝, 岡本和夫・他. 研究者の公正な研究活動の確保に関する調査検討委員会報告書. 研究者の公正な研究活動の確保に関する調査検討委員会. 2012:1-8.
- 2) 日本小児科学会 英文誌編集委員会, 和文誌編集委員会. 二重投稿・二重出版に関する判断基準と取り扱い. 2021:1-4.

- 3) 萩生田光一, 田村憲久, 梶山弘志. 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針. 厚生労働省告示第一号. 2021:1-86.
- 4) 全国医学部長病院長会議. 医系大学・研究機関・病院のCOI(利益相反)マネジメントガイドライン. 2013:1-29.

原著

## 子宮頸部細胞診で異型腺細胞と判定された症例の臨床細胞病理学的検討

産業医科大学 産業保健学部 広域・発達看護学講座<sup>1)</sup> 産業医科大学病院 病理部<sup>2)</sup>

産業医科大学 医学部 産科婦人科学教室<sup>3)</sup> 小倉記念病院 婦人科<sup>4)</sup>

松浦 祐介<sup>1)</sup> 岡 ハル子<sup>2)</sup> 中島 悠貴<sup>2)</sup> 寺戸 信芳<sup>2)</sup> 原田 大史<sup>3)</sup>  
植田多恵子<sup>3)</sup> 栗田 智子<sup>3)</sup> 鏡 誠治<sup>3)</sup> 川越 俊典<sup>4)</sup> 吉野 潔<sup>3)</sup>

### 【内容抄録】

**目的** 子宮頸部細胞診で異型腺細胞 (atypical glandular cells : AGC) と判定された症例の臨床細胞病理学的特徴を検討する。

**方法** 過去9年間に頸部細胞診でAGCと診断された114症例(125標本:0.40%)を対象に細胞病理学的特徴や臨床経過・取り扱いについて後方視的に検討した。

**成績** 年齢中央値(範囲)は53歳(27~90歳)であり、50歳以上の症例が76例(67%)であった。組織学的に良性であった症例は26例、子宮頸部扁平上皮内病変は12例で2例に上皮内腺癌の合併を認めた。また、扁平上皮癌症例が1例であった。子宮頸部腺腫瘍では上皮内腺癌が4例、子宮頸部腺癌が10例であった。子宮体部病変は子宮内膜増殖症が1例、子宮内膜癌が44例であった。また卵巣癌(腹膜癌1例を含む)が5例(1例子宮内膜癌との合併)に認められ、悪性病変は当科で組織学的検索を行った症例の59%(59例)であった。AGC-favor neoplastic群ではAGC-not otherwise specified群に比較して悪性疾患の頻度が有意に高く、良悪の鑑別や扁平系か腺系かの鑑別には核所見が最も重要であった。

**結論** AGC症例では高度病変が存在する可能性を念頭に置き、年齢・自覚症状などを考慮して組織検査・画像検査などにより総合的に診断をする必要がある。

**Key words** : atypical glandular cells, cervical cytology, the Bethesda system, cytology guidelines

### はじめに

ベセスダシステム2001において導入された異型腺細胞(atypical glandular cells: AGC)は現在判断するとき、できるだけ内頸部由来(異型内頸部細胞)か子宮内膜由来(異型内膜細胞)かを区別すべきとされている<sup>1)</sup>。異型内頸部細胞は反応性変化や修復変化を越えた異常を認めるが、

明らかな内頸部上皮内腺癌(adenocarcinoma in situ: AIS)や浸潤性腺癌の特徴がないものと定義されている<sup>2)</sup>。さらに異型内頸部細胞は腫瘍性かどうかを特定できない「特定不能な異型内頸部細胞(AGC-not otherwise specified: AGC-NOS)」と細胞形態は異常であるが、量的質的に内頸部AISや浸潤性腺癌の判断に至らない「腫瘍性を示唆する異型内頸部細胞(AGC-favor neoplastic: AGC-FN)」に分類される。その細胞判断基準は定義されているものの主観的な判定によるところが大きく、癌へのリスクの高さを示す分類であり、臨床で、診断や取扱いに苦慮することしばしば遭遇する。社団法人日本産婦人科医会により2008年12月に出版された「ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために」では異型腺細胞(AGC)で推定される病理診断は「腺異型または腺癌の疑い」であり、取扱いは要精密検査(コルポスコピー、生検、頸管および内膜細胞診または組織診)である<sup>3)</sup>。AGC症例では30-50%程度に組織学的に高度扁平上皮内病変・上皮内腺癌・子宮頸部腺癌や子宮内膜癌などの高度病変が検出される<sup>4),5)</sup>。そのため意義不明な異型扁平上皮細胞(atypical squamous cells of undetermined significance: ASC-US)と異なり臨床の現場では患者への説明に苦慮することも少なくない。

Clinicopathological findings of the patients with atypical glandular cells (AGC) on cervical cytology

Yusuke MATSUURA (MD, FIAC)<sup>1)</sup>

Haruko OKA (CT, JSC)<sup>2)</sup>

Yuuki NAKASHIMA (CT, JSC)<sup>2)</sup>

Nobuyuki TERADO (CT, IAC)<sup>2)</sup>

Hiroshi HARADA (MD)<sup>3)</sup>

Taeko UEDA (MD)<sup>3)</sup>

Tomoko KURITA (MD)<sup>3)</sup>

Seiji KAGAMI (MD)<sup>3)</sup>

Toshinori KAWAGOE (MD)<sup>4)</sup>

Kiyoshi YOSHINO (MD)<sup>3)</sup>

- 1) Department of Nursing of Human Broad Development, University of Occupational and Environmental Health, Japan.
- 2) Department of Surgical Pathology, Hospital of the University of Occupational and Environmental Health, Japan.
- 3) Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan.
- 4) Department of Gynecology, Kokura Memorial Hospital.

目的

当科で経験した AGC 症例を臨床細胞病理学的に検討し、取り扱いにおける問題点を明らかにする。

対象・方法

2010年4月から2019年3月までの9年間に当院で経験した子宮頸部細胞診 AGC 症例を対象に細胞病理学的特徴や臨床経過・取り扱いについて後方視的に検討した。9年間の子宮頸部細胞診標本は30,977件であり、うち AGC 検体は125件 (0.40% : 114症例) であった。125標本における細胞採取法は、ブラシ採取110検体、へら採取1検体、綿棒採取14検体であった。採取した細胞はスライドガラスに塗抹し、アルコール固定後に Papanicolaou 染色標本を作製し (従来法)、2名の細胞検査士による鏡検 (ダブルチェック) ののち、異型細胞を認める際には細胞診専門医 (病理医) による最終チェックが行われた。また、2010年4月から2015年3月の間に AGC と判定された47件中、組織学的検索を施行した40検体 (34症例) について以下に示す細胞所見 (背景、角化異型扁平上皮、異型細胞量、集塊の大きさ (大・中・小)、配列、N/C 比、極性の乱れ、異型細胞の核 (小型・単調・核形不整・大小不同)、核クロマチン (増量・オイクロマチン・均一・粗顆粒)、核縁、核小体) を観察した。なお、本研究は産業医科大学の倫理委員会の承認を得ている (H30-160)。

結果

図1に114症例の年齢分布を示す。年齢中央値 (範囲) は53歳 (27~90歳) であり、平均年齢は56.1±14.3歳であった。50歳以上の症例が76例 (67%) であった。図2は精密検査結果とその後の治療経過である。組織学的検索が行われなかった症例が6例あったが、コルポスコピー&生検が41例に施行された (子宮頸部生検25例・頸管内膜搔爬16例)。うち、13例に円錐切除術を施行し、円錐切除術により治療が終了した症例は5例、引き続き子宮摘出術を施行した症例は8例であった。経過観察を行った計16例のうち2例に再度 AGC が検出され、その後子宮摘出術を施行した。子宮頸部生検結果から子宮全摘出

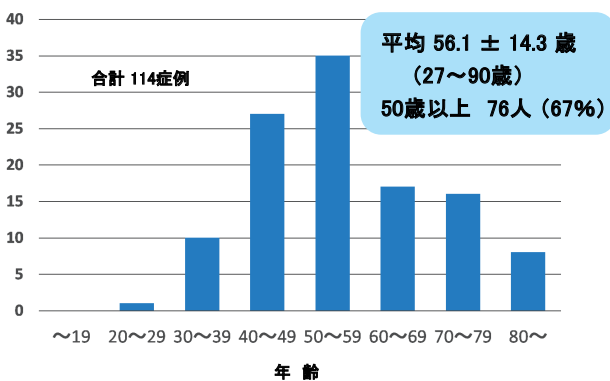
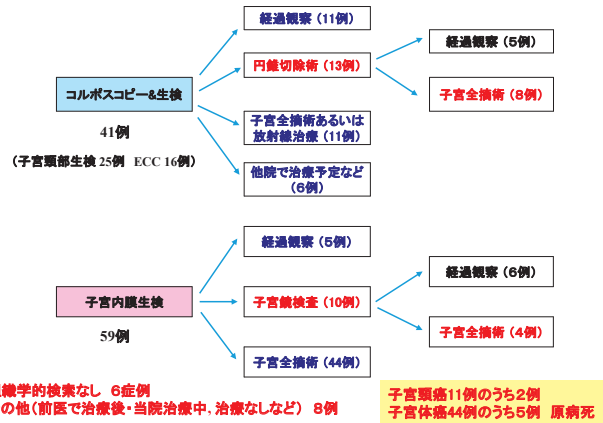


図1 AGC 症例の年齢分布



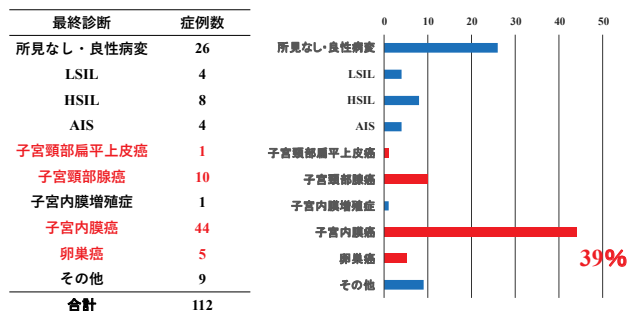
組織学的検索なし 6症例  
その他 (前医で治療後・当院治療中、治療なしなど) 8例  
子宮頸癌11例のうち2例  
子宮体癌44例のうち5例 原病死

図2 AGC 症例の精密検査 (計 114 症例)

術あるいは放射線治療を施行した症例は11例であった。子宮内膜生検は59例に施行し、うち10例に子宮鏡検査を施行した。子宮内膜生検あるいは子宮鏡検査の後に子宮摘出術を行った症例は計48例であった。経過観察を行った計11例にはその後は異常を指摘されていない。

図3は検討症例の組織診断結果である。組織学的に良性であった症例は26例 (23%) であった。子宮頸部扁平上皮内病変は LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion) 4例, HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion) 8例の計12例で2例に AIS の合併を認めた。また、扁平上皮癌症例が1例であった。子宮頸部腺腫瘍では AIS が4例、子宮頸部腺癌が10例であった。また、3例の分葉状頸管腺過形成 (Lobular endocervical glandular hyperplasia: LEGH) が認められた。子宮体部病変は子宮内膜増殖症が1例、子宮内膜癌が44例 (39%) であった。また卵巣癌 (腹膜癌1例を含む) が5例 (1例子宮内膜癌との合併あり) に認められた。治療後の経過であるが、子宮頸癌11例のうち2例、また子宮体癌44例のうち5例が原病死している。

114症例の AGC を AGC-NOS, AGC-FN と異型内膜細胞 (atypical endometrial cells: atypical EM cells) に分けて検討したところ、AGC-NOS に対して AGC-FN と細胞診断した症例には73例中49例 (67%) と悪性腫瘍症例が多



組織学的検索なし 6症例  
SILの2例にAISの合併あり 卵巣癌(1例の腹膜癌を含む 1例は子宮内膜癌との合併)  
LEGH3症例あり

図3 AGC 症例の精密検査結果

く (p<0.001), atypical EM cells と診断した10症例中8例に子宮体癌が認められた (表1)。

詳細な検討を行った子宮頸部細胞診標本40検体 (34症例) の細胞所見結果を表2・3に示す。角化した異型扁平上皮細胞は良性病変では見られなかったが, 良性以外の症例では33例中13例 (39%) に認められた。核クロマチンが均一であった症例は良性病変では7例中6例 (86%) であったが, 良性以外の症例では33例中9例 (27%) のみであった。組織型による細胞像の比較では扁平上皮系病変ではオイクロマチンを呈する像はみられず, 粗顆粒状のクロマチンを有する症例が多く (67%), 腺系病変ではオイクロマチンと明瞭な核小体が多い症例でみられた (表2)。頸部腺癌と体部腺癌の比較では体部腺癌では出血・炎症・壊死性背景や角化異型扁平上皮細胞がより多く認められた。子宮頸部腺癌では4集塊以上の異型細胞がシート状配列に出現する傾向にあった (表3)。

以下, 今回検討症例中の3症例 (AGC-NOS・AGC-FN・atypical EM cells) を提示する。

表1 AGC細胞診断と臨床診断

	良性病変	LEGH	上皮内病変	子宮頸癌	子宮体癌	卵巣癌
AGC-NOS	13	1	3	1	1	0
AGC-FN	11	2	11	10	34	5
atyp EM cells	2	0	0	0	8	0
	26	3	14	11	43	5

p value < 0.001  
Fisher's exact probability test (計114症例)

表2 「良性・所見なし」 vs 「良性・所見なし以外」

	良性・所見なし	良性・所見なし以外	p value
角化異型扁平上皮の出現	0% (0/7)	39% (13/33)	0.048
核クロマチン均一	86% (6/7)	27% (9/33)	0.007

Fisher's exact probability test  
良性・所見なし以外: CIN, AIS, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer

「扁平上皮系病変」 vs 「腺系病変」

	扁平上皮系病変	腺系病変	p value
オイクロマチン	0% (0/6)	56% (15/27)	0.017
明瞭な核小体	0% (0/6)	63% (17/27)	0.007
粗顆粒状の核クロマチン	67% (4/6)	19% (5/27)	0.034

Fisher's exact probability test  
扁平上皮系: CIN, squamous cell carcinoma

表3 「頸部腺癌」 vs 「体部腺癌」

	頸部腺癌	体部腺癌	p value
背景(出血・炎症・壊死)	38% (3/8)	85% (11/13)	0.041
異型細胞4集塊以上	75% (6/8)	23% (3/13)	0.029
シート状配列	63% (5/8)	15% (2/13)	0.041
角化異型扁平上皮の出現	0% (0/8)	62% (8/13)	0.006

Fisher's exact probability test

- 症例1 31歳女性 子宮頸部ブラシ擦過細胞診 (AGC-NOS)  
病理組織診断; 子宮頸部分葉状頸管腺過形成 (LEGH)  
(写真1・2)
- 症例2 40歳女性 子宮頸部綿棒擦過細胞診 (AGC-FN)  
病理組織診断; 子宮頸腺癌 (通常型内頸部腺癌)  
(写真3・4)
- 症例3 51歳女性 子宮頸部ブラシ擦過細胞診 (atypical EM cells)  
病理組織診断; 子宮体癌 (高分化類内膜癌)  
(写真5・6)

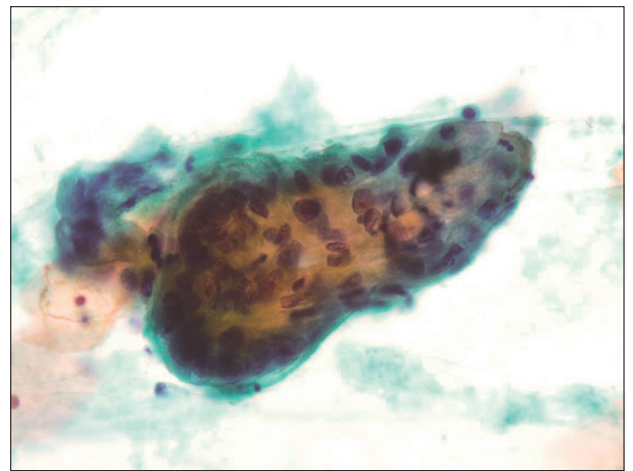


写真1 31歳女性 子宮頸部ブラシ擦過細胞診 (Pap. 染色×40) 豊富な粘液を有する核異型軽度の腺系異型細胞がやや重積性に出現している AGC-NOS と診断した

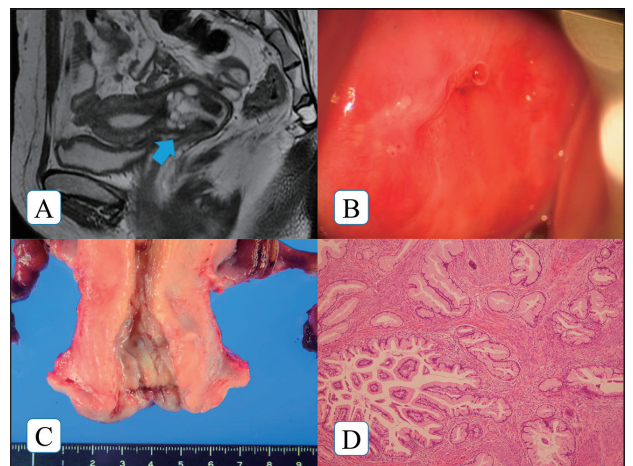


写真2

- A. 骨盤造影 MRI (T2 強調画像) 子宮頸部は腫大し, 頸管高位に大小の嚢胞を認める
- B. コルポスコピー 表面は平滑であるが, 多量の粘液を認める
- C. 摘出子宮 (マクロ像) 頸部は腫大し, 粘液を認める
- D. 子宮頸部病理組織像 (HE 染色 ×4) 異型のない頸管腺の分葉状構造を認める



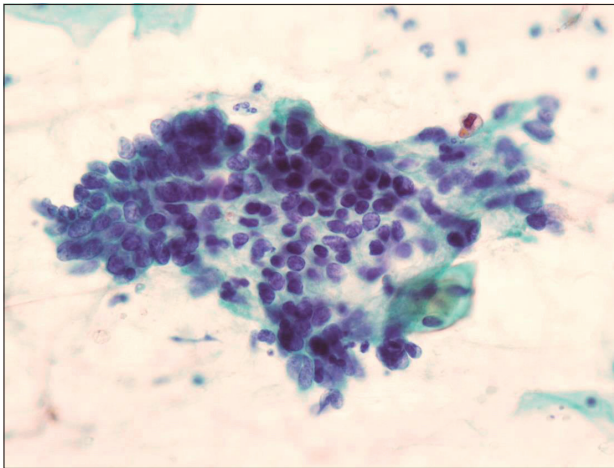


写真3 40歳女性 子宮頸部綿棒擦過細胞診 (Pap. 染色×40) 細顆粒状のクロマチンと小型の核小体を有する細胞が一部重積性に出現している AGC-FN と診断とした

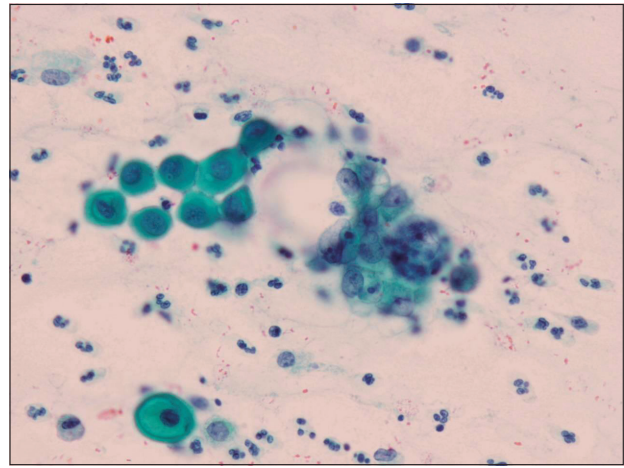


写真5 51歳女性 子宮頸部ブラシ擦過細胞診 (Pap. 染色×40) 細胞質に空胞を伴い明瞭な核小体を有する腫瘍細胞が塊状に出現している Atypical EM cells と診断した

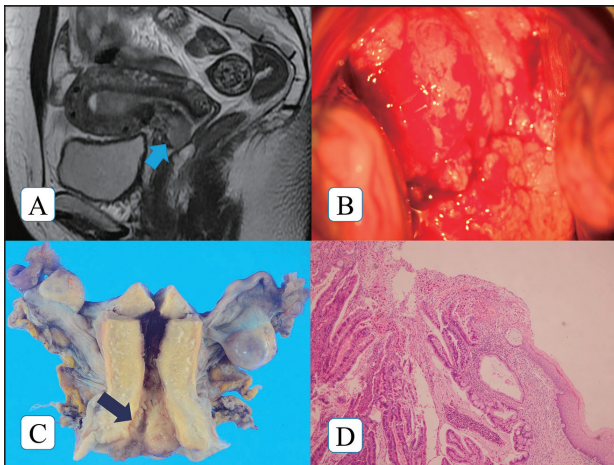


写真4  
A. 骨盤部造影 MRI (T2強調画像) 子宮頸部に腫瘍性病変を認める  
B. コルポスコピー 浸潤癌である  
C. 摘出子宮 (マクロ像) 子宮頸部に腫瘍を認める  
D. 子宮頸部病理組織像 (HE 染色×4) 通常型内頸部腺癌である

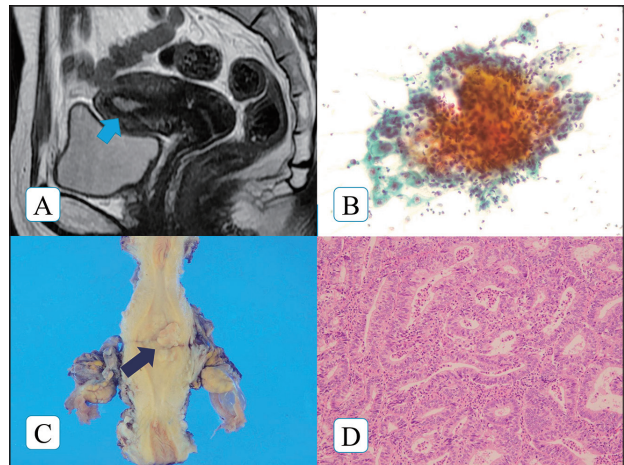


写真6  
A. 骨盤部造影 MRI (T2強調画像) 子宮体部に腫瘍性病変を認める  
B. 子宮内膜細胞診 (Pap. 染色×20) 核異型を伴う細胞が重積性に出現している  
C. 摘出子宮 (マクロ像) 子宮体部に腫瘍を認める  
D. 子宮体部病理組織像 (HE 染色×10) 高分化類内膜癌である

### 考察

ベセスダ分類は1988年に米国メリーランド州ベセスダで作成された子宮頸部細胞診の報告様式である。1991年、2001年、2014年に改訂され、今日に至っている。1988年に reactive process を越えているが、AIS と診断するには不十分な所見を意義不明な異型腺細胞 (atypical glandular cells of undetermined significant: AGUS) と定義されたが、2001年に廃止され、AGC が採用された<sup>1)</sup>。異型腺細胞は出来るかぎり由来細胞 (内頸部か子宮内膜) を区別し、さらに異型内頸部細胞は腫瘍性かどうかを特定できない AGC-NOS と細胞形態は異常であるが、量的質的に内頸部 AIS や浸潤性腺癌の判断に至らない AGC-FN の2つのカテゴリーに分類される<sup>2)</sup>。

AGC と判定される頻度は0.2~0.8%前後と報告されている<sup>6)-9)</sup>。当施設での検討でも AGC は0.40%であり、異

常細胞診の中では2.4%であり、過去の報告と同程度であった。高次施設では異常細胞診率が高くなる傾向にあると思われるが、スクリーニングの現場として北九州市の過去5年間の子宮頸がん検診145,525検体中 AGC は86件 (0.06%) であり、異常細胞診の中に占める割合は4.1%であり、一般の報告頻度の10分の一程度であった。

細胞診 AGC 症例では30~50%に子宮頸部高度病変が検出される<sup>4),5)</sup>。扁平上皮系病変のみならず、子宮頸部上皮内腺癌・子宮頸部腺癌・子宮内膜癌など多岐にわたり悪性腫瘍が検出されることがあるため<sup>6),7),10),11)</sup>、ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) ガイドラインでは異型内膜細胞を除いた全 AGC にはコルポスコピーと頸管内膜搔把を行い、35歳以上あるいは子宮内膜病変のリスクがある場合には子宮内膜生検を行うことが推奨されている<sup>12)</sup>。また、異型内膜細胞の際に

は子宮内膜と頸管内膜の組織採取を行い、内膜組織に異常が認められないときにはコルポスコピーを施行するように記載されている。また、細胞診で腫瘍性を示唆する異型内頸部細胞 (AGC-FN) や AIS と診断されながら、コルポスコピー下の生検で AIS や浸潤癌の所見が認められないときには診断的円錐切除術を施行することが推奨されており<sup>11)-14)</sup>、ASC-US とは異なり、注意深い組織診断が必要である<sup>7),15),16)</sup>。我々の施設では6例に組織学的検索が行われなかったが、子宮頸部の生検を行ったなかで12例の扁平上皮内病変を認め、うち2例に AIS の合併を認めた。AIS は計4例、子宮頸部浸潤癌は11例 (扁平上皮癌1例、腺癌が10例) であり、子宮内膜癌が44例 (39%) であった。また卵巣癌 (腹膜癌1例を含む) が5例 (1例子宮内膜癌との合併あり) に認められ、浸潤癌症例は59例となり、当科で精査を行った症例の59%と国内の Shoji et al. の報告と同様に高頻度であり、なかでも子宮体癌症例数が多かった。AGC 症例においては十分な組織学的評価がされていないことも多く、その後浸潤癌を認める率が高いことが報告されているが<sup>8),17),18)</sup>、今回の検討では経過観察後の症例に再度 AGC と診断され、のちに2例に子宮摘出術を行ったが、浸潤癌は認められていない。細胞診断が AGC であった場合、直ちに精密検査を行なうことや、その結果経過観察になった症例においても高度病変が存在する可能性を念頭においた管理が必要であることを改めて認識した。

Levine et al. は AGC-FN 群と AGC-NOS 群の比較において AGC-NOS 群で前癌病変あるいは癌病変が検出される割合は9~41%であるのに対して、AGC-FN 群では96%にのぼり、AGC-FN 群では悪性の頻度が高いと報告している<sup>19)</sup>。我々の施設の検討でも浸潤癌症例が AGC-NOS 群で11%に対し、AGC-FN 群では67%であり、AGC-FN 群に有意に高い結果であったが、AGC-NOS 群においても少数ながら、浸潤癌を認めた。両者を明確に細胞診断することは必ずしも容易でなく、再現性に乏しいことから AGC 症例においては全例慎重に対応する必要があると思われる。また、異常な細胞変化を誘導する良性変化として卵管上皮化生・修復・内頸部ポリープ・微小腺過形成・Arias-Stella 反応・放射線の影響などがあげられ、また腺侵襲を伴う高度扁平上皮内病変 (HSIL) では、腺病変に似た構造の細胞集団をみることもあり、細胞診断に苦慮することも珍しくなく、婦人科細胞診に対するトレーニングが不可欠である<sup>5)</sup>。さらに、年齢・採取器具 (綿棒・ブラシなど)・検体作成法 (従来法・液状化検体細胞診) など様々な背景を考慮して細胞診断を行う必要がある<sup>6)-9)</sup>。

当科で経験した AGC 症例の細胞診所見の検討では、重積性、極性の乱れ、明瞭な核小体が認められても核クロマチンが均一であれば、より良性が考えられた。扁平上皮系病変ではオイクロマチンを呈する像はみられず、粗顆粒状を呈する場合が多く、腺系では明瞭な核小体が多

くの症例で認められた。頸部腺癌では、異型細胞が多く出現するもののシート状配列がめだち、腺癌と断定できず、体部腺癌では、炎症・壊死性背景が多くの症例で見られたが、異型細胞が少数で確定診断に至らなかったと考えられた。良悪の鑑別や扁平系か腺系かの鑑別には核所見が最も重要と考えられ、異型腺細胞が出現しており、炎症性背景に角化異型扁平上皮細胞が認められるときは、扁平上皮への分化を伴う体部腺癌の可能性を念頭に置きスクリーニングを行う必要があると思われる。

## 結語

AGC 症例では多様な臨床的背景があり、子宮外病変を含め悪性病変などの高度病変が約半数に存在する可能性を念頭に置き、年齢・自覚症状などを考慮してコルポスコピー・頸管内膜搔把・子宮内膜生検・種々の画像検査などにより総合的に診断をする必要がある。また、確定診断に至らないときには診断的円錐切除術や子宮鏡検査を選択するなど対応し、慎重な follow が必要である。

本論文の要旨は第28回日本婦人科がん検診学会 (2019年9月 於奈良市) において報告した。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

## Summary

**Objectives:** The purpose of present study was to define the clinicopathological findings of patients with atypical glandular cells (AGC) on cervical cytology.

**Materials and Methods:** Records of women with an index Papanicolaou smear showing AGC during the nine years from April 2010 to March 2019 were retrospectively analyzed. One hundred fourteen women diagnosed with AGC were reviewed.

**Results:** The 114 patients diagnosed with AGC had a median age of 53 (range, 27-90) years. Patient with over 50 year old was noted in 76 of 114 patients (67%). Six patients had no detailed examination. Benign diseases were noted in 26 patients, and squamous intraepithelial lesions were detected in 12 patients. Squamous cell carcinoma and adenocarcinomas were noted in one and 10 patients, respectively, and four patients were diagnosed with adenocarcinoma in situ. Endometrial cancers were detected in 44 patients, and ovarian cancers were noted in five patients. A total of 59 patients in 100 patients (59%) with detailed examination were diagnosed with malignant disease. The frequency of malignant disease associated with AGC-favor neoplastic was higher than in the AGC-not otherwise specified ( $p < 0.001$ ). The finding of nuclei was the most important to distinguish between benign and malignant disease, and between squamous cell abnormalities and glandular cell abnormalities.

**Conclusion:** Patients with AGC smear reports have a high risk of having high grade cervical, endometrial and pelvic disease. Aggressive and detailed examinations are required in patients with AGC.

### 参考文献

- 1) Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-2119.
- 2) Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. "The reports of my demise have been greatly exaggerated." (after a quotation from Mark Twain). *Acta Cytol* 2015; 59: 121-132.
- 3) 鈴木光明, 今野良, 平井康夫・他. ベセスダシステム 2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために. 東京: 社団法人日本産婦人科医会, 2008
- 4) Raab SS. Can glandular lesions be diagnosed in pap smear cytology? *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 127-133.
- 5) Jeng CJ, Liang HS, Wanget TY, et al. Cytologic and histologic review of atypical glandular cells (AGC) detected during cervical cytology screening. *Int J Gynecol cancer* 2003; 13: 518-521.
- 6) Kaferle JE, Malouin JM. Evaluation and management of the AGUS Papanicolaou smear. *Am Fam Physician* 2001; 63: 2239-2244.
- 7) Toyoda S, Kawaguchi R, Kobayashi H. Clinicopathological Characteristics of Atypical Glandular Cells Determined by Cervical Cytology in Japan: Survey of Gynecologic Oncology Data from the Obstetrical Gynecological Society of Kinki District, Japan. *Acta Cytol* 2019; 63: 361-370.
- 8) Soofer SB, Sidawy MK. Atypical glandular cells of undetermined significance: clinically significant lesions and means of patient follow-up. *Cancer* 2000; 90: 207-214.
- 9) Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, et al. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 1224-1229.
- 10) Dunton CJ. Management of atypical glandular cells and adenocarcinoma in situ. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008; 35: 623-632.
- 11) Shoji T, Takatori E, Takeuchi S, et al. Clinical significance of atypical glandular cells in the Bethesda system 2001: a comparison with the histopathological diagnosis of surgically resected specimens. *Cancer Invest* 2014; 32: 105-109.
- 12) Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24: 102-131.
- 13) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 340-345.
- 14) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 346-355.
- 15) Schorge JO, Rauh-Hain JA. Atypical glandular cells. *Clin Obstet Gynecol* 2013; 56: 35-43.
- 16) Wang J, Andrae B, Sundströmet K, et al. Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study. *BMJ* 2016; 352: i276.
- 17) Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, et al. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 701-708.
- 18) Zhao C, Florea A, Onisko A, et al. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 383-389.
- 19) Levine L, Lucci 3<sup>rd</sup> JA, Dinh TV. Atypical glandular cells: new Bethesda Terminology and Management Guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58: 399-406.

原著

## 子宮頸部腺系病変における細胞像の数量的解析 —AGC に注目して—

九州大学大学院 医学研究院保健学部門<sup>1)</sup> 九州大学大学院 医学系学府保健学専攻<sup>2)</sup>  
九州大学大学院 医学研究院生殖病態生理学分野<sup>3)</sup> 九州大学大学院 医学研究院形態機能病理学<sup>4)</sup>  
国際医療福祉大学・福岡山王病院<sup>5)</sup> 社団法人高邦会高木病院 予防医学センター<sup>6)</sup>  
渡邊壽美子<sup>1)</sup> 加来 恒壽<sup>1,5)</sup> 西村 和徳<sup>2)</sup> 植村 瑞紀<sup>2)</sup> 上原 俊貴<sup>2)</sup>  
杉島 節夫<sup>1)</sup> 加藤 聖子<sup>3)</sup> 小田 義直<sup>4)</sup> 岩坂 剛<sup>6)</sup>

### 【内容抄録】

**目的** 異型腺細胞 (atypical glandular cell: AGC) の数量的解析を行い組織型推定困難症例における上皮内腺癌 (AIS) 細胞の特徴を調べる。

**方法** 細胞診検査が実施され、病理組織的診断が確定している61症例の細胞診標本を、細胞診の細胞像から組織型推定困難群 (A 群19症例) と、組織型推定可能群 (B 群42症例) に分け、細胞所見と集塊所見を Image J を用いて比較検討を行った。

**成績** A 群における AIS に関して、① AIS の核面積は子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) 1 より小さく良性腫瘍 (Benign) との間に有意差がない、② AIS の核間距離は CIN1 および Benign より有意に小さく分葉状頸管腺過形成 (LEGH) との間に有意差がない、③ A 群の全ての組織型において核クロマチンは主に核偏在し判別困難、④ AIS と LEGH の“核面積と核間距離の相関”は低い、という結果が得られた。

**結論** 組織型推定困難症例であった AIS の細胞診像では核の大きさやクロマチンの分布が良性と差がなく、核所見が乏しいため組織型の推定が困難であったと思われる。よって、腺細胞の集塊において、核間距離に有意差がある不規則重積性の認識は、AIS 鑑別の一助になる可能性が示唆された。

**Key words** : cervical cytology, morphometry, atypical glandular cell, adenocarcinoma in situ, irregular nuclear intussusception

### I. 背景

近年、子宮頸部腺癌の発生頻度は増加傾向にあり、子宮頸癌全体の約20%~25%とも言われている<sup>1),5)</sup>。さらに

Quantitative image analysis of cervical glandular lesions, focusing on atypical glandular cells

Sumiko WATANABE, corresponding author (CT, IAC)<sup>1)</sup>  
Tsunehisa KAKU (MD)<sup>1,5)</sup>  
Kazunori NISHIMURA (CT, JSC)<sup>2)</sup>  
Mizuki UEMURA (CT, JSC)<sup>2)</sup>  
Toshitaka UEHARA (CT, IAC)<sup>2)</sup>  
Setsuo SUGISHIMA (CT, IAC)<sup>1)</sup>  
Kiyoko KATO (MD)<sup>3)</sup>  
Yoshinao ODA (MD)<sup>4)</sup>  
Tsuyoshi IWASAKA (MD)<sup>6)</sup>

- 1) Department of Health Science, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University
- 2) Department of Health Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
- 3) Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University
- 4) Department of Anatomic Pathology, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University
- 5) International University of Health and Welfare
- 6) Takagi Hospital

子宮頸部腺癌は、臨床的に早期病変の発見が困難なため進行がんとして発見されることが多く、予後不良の腫瘍であるとされてきた<sup>6)</sup>。近年では、晩婚化が進み、上皮内腺癌でも妊孕性温存を希望する患者が今後ますます増加し、断端陽性など治療法 (子宮温存の可否) で選択が難しい症例に遭遇する機会も増加してくるため、早期発見につながる検診時の細胞診の精度 (特に腺系の異常) は重要となってくる<sup>5)</sup>。しかし、前駆病変を含め細胞診断基準が確立していると言える扁平上皮系病変に比較し、腺癌は①表層上皮直下に存在する頸管腺から発生するために早期病変の段階で剥離細胞量が僅少であること<sup>7,9)</sup>、②頻度が少ないために細胞所見に関する知見の集積が不十分で、診断に不慣れな細胞検査士が少ない<sup>7,8)</sup>、③前癌病変や初期腺癌に関する診断基準は扁平上皮系ほど明確に記されていない<sup>10)</sup>、④炎症の影響や卵管化生などの変化と判別しにくい<sup>9)</sup>、などの理由から検出感度および再現性が低いのが現状である。

腺癌の前駆病変として腺異形成の認識から、細胞診における異型腺細胞 (atypical glandular cells : AGC) の把握が重要となってきた。しかし、AGC と診断された症例の中には、病理組織診断において、悪性病変である子宮頸部腺癌 (adenocarcinoma : ECA) (写真 1 d) や上皮内腺

癌 (adenocarcinoma in situ : AIS) (写真 1 c) と診断されるものから、良性の分葉状頸管腺過形成 (lobular endocervical glandular hyperplasia : LEGH) (写真 1 b) や子宮頸部上皮内病変 (Cervical intraepithelial neoplasm1: CIN1), 微小腺過形成 (microglandular hyperplasia : MGH) および悪性所見を認めない (No evidence of malignancy: No malignancy) (写真 1 a) と診断されるものまで幅広く含まれているのが現状である<sup>8,11,12)</sup>。一方で、AGC の再現性も低いことが報告されており<sup>11)</sup>、臨床的にはその過小評価が問題となる。2003年の World Health Organization Classification of Tumours の Tumours of the Breast and Female Genital Organs では腺異形成 (Glandular dysplasia) が記載されていたが、2014年版では削除されており、AIS と High grade cervical glandular intraepithelial neoplasia (HG-CGIN) が一つに分類された。そのため、細胞診において AGC 特に AIS の客観的診断基準を明確にすることは、子宮頸部腺癌の早期診断および早期治療において重要なことである。

我々はこれまで、子宮頸部腺系細胞を対象にして、核面積や核間の最短距離を算出することにより、客観的診断基準の作成を試みて来たが、これまでは核の認識から計測までマニュアルによる検討で、処理能力が低いという問題点があった。そこで、今回、短時間で多数の細胞の測定可能なマクロプログラムを独自に開発し、細胞診で異型腺細胞 (写真 2) と診断された良性および悪性症例由来の細胞の数量的解析を行った。AGC 中でも最終診断が AIS であった症例の細胞像について焦点をあてて検討した。

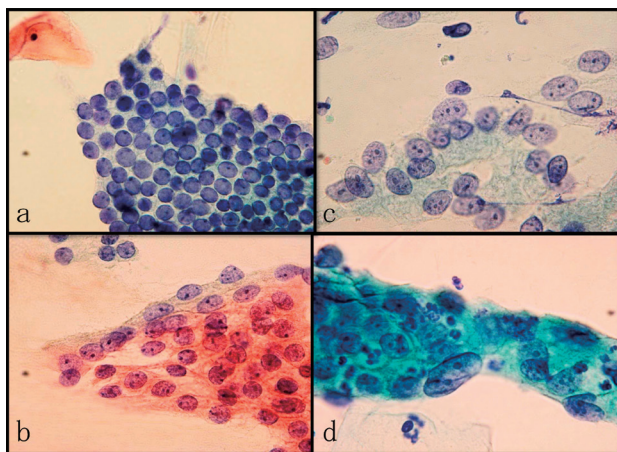


写真 1. 子宮頸部腺細胞 (B 群)

- a: 核は小型で核の大小不同性もわずが、核小体も目立たない、B-Benign 症例,  
 b: 軽度肥大し大小不同性や核小体の肥大は軽度、B-EGH 症例,  
 c: 核は肥大し、小型核小体が複数出現しているが核の大小不同性は軽度、フェザースタ cluster で極性に乱れが生じている。B-AIS 症例,  
 d: 核は肥大し明瞭な核小体を有する。強度の核の大小不同性を認める。B-AEC 症例。(すべて通常細胞診, Papanicolaou 染色, x100)

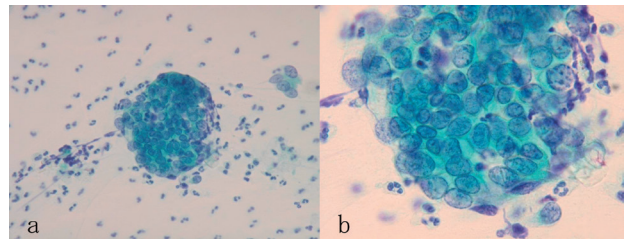


写真 2. 診断困難例 (A-ECA)

- a: 炎症性背景に、軽度核肥大し重積性をみとめる異型腺細胞の cluster が観察される (×40)  
 b: 拡大すると、軽度の核形不整および核の大小不同性もみとめられるが、核クロマチンの増量や核クロマチンの不均等分布も観察しにくい (×100)

## II. 材料および方法

対象は、細胞診検査が実施され、病理組織的診断が確定している61症例の細胞診標本を (Papanicolaou 染色) を用いた。細胞像から組織推定が可能であった群 (B 群42症例: 九州大学病院2002-2008年) をコントロールとして、細胞診において組織推定が困難であり AGC と診断された群 (A 群19症例: GOG8007) の比較検討を行った。A 群19症例の内訳は、頸部腺癌: A-ECA 1 症例, 上皮内腺癌: A-AIS 3 症例, 分葉状頸管腺過形成: A-LEGH 3 症例, 子宮頸部上皮内腫瘍: A-CIN1 5 症例, および腺系異常が見つからなかった良性群 (微小腺管過形成 1 症例, 予備細胞増生 1 症例, No malignancy 5 症例): A-Benign 7 症例である。B 群42症例の内訳は、頸部腺癌: B-ECA 23 症例, 上皮内腺癌: B-AIS 2 症例, 頸管腺過形成: B-EGH 3 症例, 細胞診において異型腺細胞の出現がみられず病理組織診において腺系病変がみられなかった群 (頸部ポリープ: 12 症例と子宮筋腫: 2 症例): B-Benign) 14 症例である。

測定対象の集塊は、腺細胞集塊 (構成細胞数: 10個以上) でかつ、顕微鏡の倍率400倍の視野に収まるもので、スライドの端から1症例あたり30集塊を max とした。ただし、染色性の悪いもの、重積性が著しく測定が困難なものおよび集塊が大きく1視野に収まらないものは対象外とした。

集塊の撮影は、絞り、照明の明るさを一定の条件にし、顕微鏡 (OLYMPUS BX53F) の倍率400倍でデジタルカメラ (NIKON DS-Ri1) を用いて行った。核・核小体の画像解析は、Image J (<http://imagej.nih.gov/ij/>) 上で作動する独自に開発したマクロプログラムを利用した。図1のように関心領域 (Region of Interest : ROI) を設定後、以下の項目の測定を行った。細胞診標本に出現した腺細胞の①核面積、②核間距離 (1つの核に注目した際に、その周りに存在する核の中で最も近い核との距離)、③核クロマチン分布 (Radical Distribution : RD 値<sup>13)</sup>) を集塊ごとに計測後、核の大小不同性を反映する項目として各集塊における核面積の変動係数 (coefficient of variation : CV) を、核配列の乱れを反映する項目として核間距離の変動

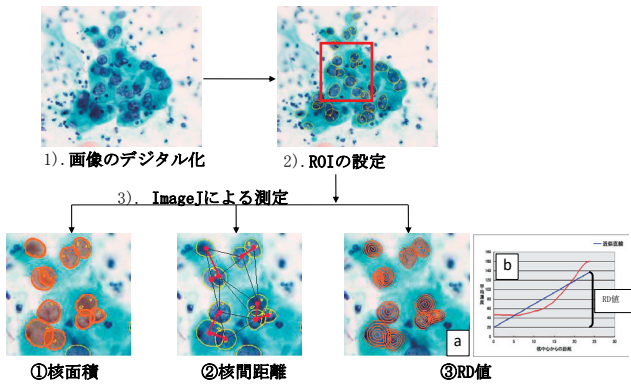


図1. 測定の流れ

- 1) 標本に出現する10個以上の腺細胞から構成されるclusterを撮影しデジタル化する
- 2) clusterの核をすべて囲みROI (Region of Interest)を設定する
- 3) ImageJによる測定: ①核面積, ②核間距離, ③RD (Radial distribution) 値の測定: a. ROIに沿って1ピクセル幅で同心円状に相似形を描き平均の核濃染度を測定する. b. aで測定した平均値を核中心から核辺縁までプロットし近似直線を描きRD値を算出する

係数を算出した。さらに、AGC群の特徴を掴むために、核面積と核間距離の散布図を用いてA-ECA, A-AIS, A-LEGH, A-Benign, の4群を比較した。RD値は核濃染部が核辺縁に存在すると正の値をとり、核濃染部が核中心に存在すると負の値をとる<sup>13)</sup>ように設定したものである。

結果は平均値±標準偏差で表し、有意差検定には一元配置分散分析を用い、 $p$  値  $<0.05$  を有意差ありとした。

### III. 結果

分析に使用した集塊数は、A群が534 (A-ECA: 30, A-AIS: 90, A-LEGH: 90, A-Benign: 202, A-CIN1: 122), B群が137 (B-ECA: 87, B-AIS: 10, B-EGH: 9, B-Benign: 31) であり、組織型推定困難症例であったA群に腺細胞の集塊が多く出現しており、細胞量的には十分であった。

#### A群ではAISの核面積はCIN1より小さくBenignとの間に有意差がみられない

A群内における核面積は大きい方から、A-ECA ( $56.5 \pm 22.8 \mu\text{m}^2$ ), A-CIN1 ( $50.7 \pm 26.0 \mu\text{m}^2$ ), A-Benign ( $41.6 \pm 12.3 \mu\text{m}^2$ ), A-AIS ( $38.5 \pm 11.1 \mu\text{m}^2$ ), A-LEGH ( $35.0 \pm 8.3 \mu\text{m}^2$ ) の順となった (図2a)。またA-CIN1の分布幅は、最小値 ( $14.0 \mu\text{m}^2$ ) - 最大値 ( $142.5 \mu\text{m}^2$ ) でありA群内で最大の値を示した。統計学的には、A-ECA・A-CIN1間, A-AIS・A-LEGH間, A-AIS・A-Benign間を除く全ての組織型間で有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。つまり、A-AISはA-ECAおよびA-CIN1より有意に小さい核面積であった (図2a)。A群内における核面積の変動係数は大きい方から、A-ECA ( $33.2 \pm 10.9\%$ ), A-CIN1 ( $31.7 \pm 9.9\%$ ), A-AIS ( $30.5 \pm 9.2\%$ ), A-Benign ( $28.3 \pm 7.9\%$ ), A-LEGH ( $28.1 \pm 8.8\%$ ) の順となった (図2b)。良性 (A-LEGH, A-Benign) に比べて悪性 (A-ECA, A-AIS) で核面積の変

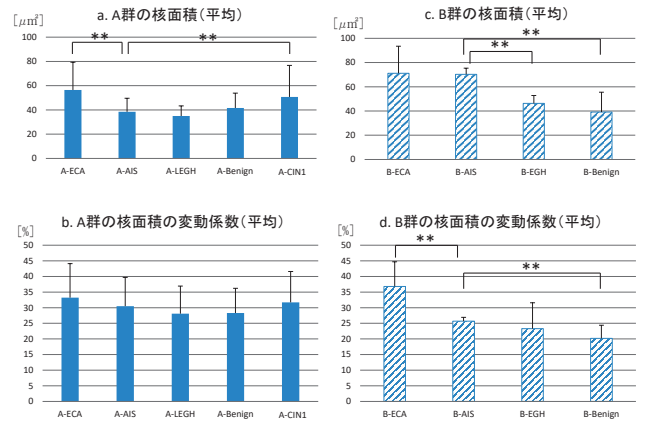


図2. 核面積の比較

- a: A群のclusterの核面積の平均値。A-AIS, A-LEGH, A-Benignは小さく有意差がみられなかった。
  - b: A群のclusterの核面積の変動係数。各グループ間に有意差がみられなかった。
  - c: B群のclusterの核面積の平均値。B-AISはB-ECAと有意差がなく、B-EGHおよびB-Benignに比較し有意に大きいことが分かった。
  - d: B群のclusterの核面積の変動係数。B-AISはB-EGHとの間には有意差がみられなかったが、B-ECAおよびB-Benignの間には有意差がみられた。
- バーはAISと有意差がみられたものを記す。\*\*:  $p < 0.01$

動係数が大きい傾向がみられたが、A-CIN1は悪性組織型間に匹敵する大きな変動係数を示した (図2b)。つまり、A-ECAやA-AISにおいて悪性を推測するほどの核の大小不同性はみられなかったということがわかった。統計学的には、A-ECA・A-Benign間, A-LEGH・A-CIN1間, A-Benign・A-CIN1間で有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。

B群内における核面積は大きい方から、B-ECA ( $71.1 \pm 22.4 \mu\text{m}^2$ ), B-AIS ( $70.3 \pm 5.1 \mu\text{m}^2$ ), B-EGH ( $46.3 \pm 6.5 \mu\text{m}^2$ ), B-Benign ( $39.1 \pm 16.4 \mu\text{m}^2$ ) の順となり、悪性のものほど核面積が大きいという結果となった (図2c)。統計学的には Benign-EGH間及びAIS-ECA間を除く全ての組織型間で有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。B群における核面積の変動係数は大きい方から、B-ECA ( $36.8 \pm 7.9\%$ ), B-AIS ( $25.7 \pm 1.2\%$ ), B-EGH ( $23.3 \pm 8.3\%$ ), B-Benign ( $20.2 \pm 4.2\%$ ) の順となり、核面積同様、悪性のものほど核面積の変動係数も大きいという結果となった (図2d)。統計学的には、B-EGH・B-Benign間及びB-AIS・B-EGH間を除く全ての組織型間で有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。

以上より、B-AISとB-Benign間では核面積および核面積の変動係数両方にも有意差がみられ ( $p < 0.01$ )、区別し易さが示唆された。一方、A-AISの核面積はA-CIN1より有意に小さく、A-Benignとの間には有意差はみられなかった ( $p > 0.58$ )。さらにA-AISとA-Benign間の核面積の変動係数にも有意差はみられず ( $p > 0.26$ ) 悪性を推定することは難しい可能性が示唆された。また、A-CIN1の核面積および核面積の変動係数両方とも、A-ECAに次いで大きく、扁平上皮系の異形成症例でも腺細胞の核には変化が生じていることが示唆される結果となった。

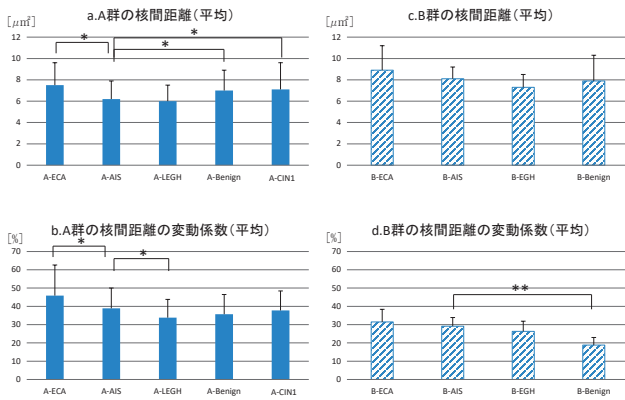


図3. 核間距離の比較

- a: A群のclusterの核間距離の平均値. A-AIS・A-LEGH間に有意差はみられなかったが, A-ECA, A-LEGH, A-Benignとの間には有意差がみられた.
- b: A群のclusterの核間距離の変動係数. A-ECA・A-AISおよびA-AIS・A-LEGH間に有意差がみられた.
- c: B群のclusterの核間距離の平均値. B-AISはどのグループとの間にも有意差はみられなかった.
- d: B群のclusterの核間距離の変動係数. B-AISはB-Benignとの間には有意差がみられた.
- バーはAISと有意差がみられたものを記す. \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$

### A群ではAISの核間距離はCIN1およびBenignより有意に小さくLEGHとの間に有意差がない

A群内における核間距離は大きい方から, A-ECA ( $7.5 \pm 2.1\mu\text{m}$ ), A-CIN1 ( $7.1 \pm 2.5\mu\text{m}$ ), A-Benign ( $7.0 \pm 1.9\mu\text{m}$ ), A-AIS ( $6.2 \pm 1.7\mu\text{m}$ ), A-LEGH ( $6.0 \pm 1.5\mu\text{m}$ )の順となった(図3a). またA-CIN1の分布幅は, 最小値( $3.3\mu\text{m}$ )–最大値( $20.0\mu\text{m}$ )でありA群内で最大の値を示した. 統計学的には, A-ECA・Benign間, A-ECA・A-CIN1間, A-AIS・A-LEGH間, A-Benign・A-CIN1間を除く6つの組織型間で有意差を認めた( $p < 0.05$ ). A群内における核間距離の変動係数は大きい方から, A-ECA ( $45.9 \pm 16.7\%$ ), A-AIS ( $38.9 \pm 11.1\%$ ), A-CIN1 ( $37.8 \pm 10.6\%$ ), A-Benign ( $35.7 \pm 10.8\%$ ), A-LEGH ( $33.8 \pm 10.0\%$ )の順となった(図3b). 統計学的には, A-ECAと他A群全ての組織型間およびA-AIS・A-LEGH間で有意差を認めた( $p < 0.05$ ).

B群内における核間距離は大きい方から, B-ECA ( $8.9 \pm 2.3\mu\text{m}$ ), B-AIS ( $8.1 \pm 1.1\mu\text{m}$ ), B-Benign ( $7.9 \pm 2.4\mu\text{m}$ ), B-EGH ( $7.3 \pm 1.2\mu\text{m}$ )となり, B-AIS・Benign間に有意差はみられなかった( $p > 0.1$ )(図3c). B群内における核間距離の変動係数は大きい方から, B-ECA ( $31.5 \pm 6.9\%$ ), B-AIS ( $29.1 \pm 4.8\%$ ), B-EGH ( $26.3 \pm 5.6\%$ ), B-Benign ( $18.8 \pm 4.2\%$ )となり(図3d), 核間距離の変動係数はB群に比較しA群の各組織系の方が大きな値を示す結果となった.

以上核面積と核間距離の分析から, A-AISはA-Benignと比較し, 核の大きさには差はみられないが, 核の密度が有意に高いことがわかった.

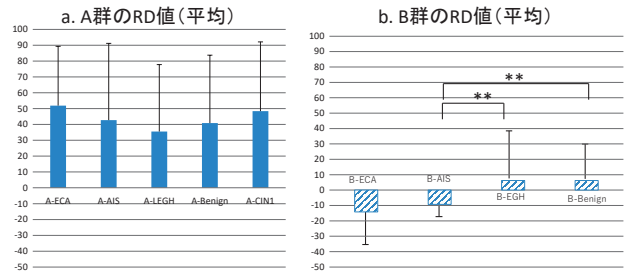


図4. RD値の比較

- a: A群内における各組織型のRD値. SDが大きく各組織型間に有意差はみられなかった.
- b: B群内における各組織型のRD値. B-ECAとB-AISのRD値の平均はマイナスの値となり, B-EGHとB-BenignのRD値の平均はプラスの値となった. B-AIS・B-EGH, B-AIS・B-Benign間に有意差がみられた.
- バーはAISと有意差がみられたものを記す. \*\*:  $p < 0.01$

### A群の全ての組織型において核クロマチンは主に核偏在し判別困難

RD値は他の核や好中球などと重ならないもののみ測定を行った. A群内におけるRD値は, A-ECA ( $51.9 \pm 37.4$ ), A-AIS ( $42.7 \pm 48.5$ ), A-LEGH ( $35.5 \pm 42.3$ ), A-Benign ( $40.9 \pm 42.8$ ), A-CIN1 ( $48.4 \pm 43.7$ )となり, 統計学的にも, A群内では全ての組織型間で有意差を認めなかった(図4a).

一方B群内におけるRD値は, B-ECA ( $-14.2 \pm 23.2$ ), B-AIS ( $-9.25 \pm 10.1$ ), B-EGH ( $6.19 \pm 30.3$ ), B-Benign ( $6.24 \pm 21.5$ )となり, 統計学的にB-ECA・B-AIS間, B-EGH・B-Benign間以外には有意差がみられた(図4b).

RD値が正の値を示すということは, 核クロマチンが核辺縁に偏在することを意味しており, A群の全ての組織型で正の値を示したことにより核クロマチンパターンに差がなく判別困難であった可能性が客観的に示唆された結果となった.

### A群におけるAISとLEGHは核面積と核間距離の相関が低い

良悪性組織型推定困難であったA群における核面積と核間距離の関連性を調べた. 相関係数は, A-Benign (0.65), A-LEGH (0.48), A-AIS (0.48), A-ECA (0.74)となり, すべての組織型で中程度から強い相関関係がみられた(図5). A-BenignやA-ECAに比較し, A-LEGHおよびA-AISの相関は低いことが分かった. さらにA-LEGHとA-AISの散布図における分布に注目すると, A-LEGHでは核面積が小さい値に分布の偏りがあり, A-AISは核面積が大きい値にも広がっていることが観察された. 以上より, 正常の状況下における腺細胞には核面積と核間距離には比較的強い相関性がみられるが, 腺系異常がおけるとまず核そのものの変化より細胞質の変化が先に起こっている可能性が示唆された.

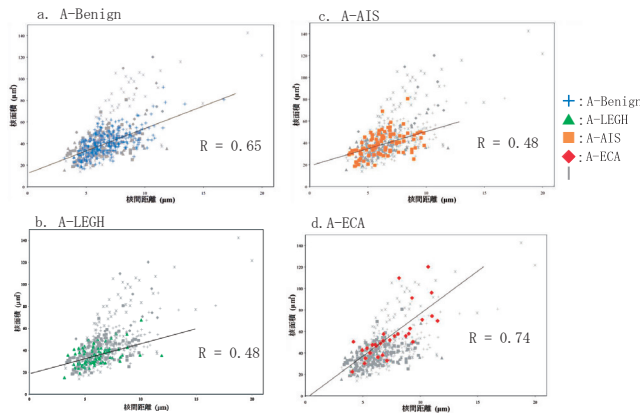


図5. A群における核面積と核間距離の関連性

- a: A-Benign の cluster の分布. 相関係数は0.65であった.
  - b: A-LEGH の cluster の分布. 相関係数は0.48で A-Benign に比べ低い数値となった.
  - c: A-AIS の cluster の分布. 相関係数は0.48で A-LEGH と同じであった.
  - d: A-ECA の cluster の分布. 相関係数は0.74となり高い相関がみられた.
- 線は近似直線, R は相関係数を表す.

#### IV. 考察

細胞診において, AIS 認識の重要性がいわれているにも関わらず, その正診率は低い状況である<sup>5)</sup>. 今回細胞診において AGC と判断されたが組織型推定困難であった19症例 (A 群) と組織推定が可能であった症例42例 (B 群) の Pap. 染色標本を用いて, 細胞診で重要な所見である核の大きさ, 極性の乱れ, 核クロマチン分布の数量的解析 (核面積, 核間距離, RD 値) の比較検討を行った. その結果, 細胞診の細胞像において, 核の大小不同性は小さい (核面積の変動係数の平均が約25%) が核は大きく (核面積の平均が約70 $\mu\text{m}^2$ ), 核の配列の乱れを有し (核間距離の変動係数の平均が約30%), 核クロマチンが均一~核中心型である場合, AIS の組織型推定が可能であることが示唆された (図2b, 図3b, 図4b). また, 核の大小不同性 (核面積の変動係数の平均が約20%) および核も小さく (核面積の平均が約40 $\mu\text{m}^2$ ), 核クロマチンが核辺縁型である場合は, Benign の推定が容易であることも分かった (図2b, 図3b, 図4b). 一方, 組織型推定が困難であった A 群の AIS は, 核クロマチンが核辺縁型であり, 核の大小不同性は大きくとも (核面積の変動係数の平均が約30%) 核は小さく (核面積の平均が約40 $\mu\text{m}^2$ ), 核の配列の乱れは大きい (核間距離の変動係数の平均が約40%) ということが分かった (図2a, 図3a, 図4a). つまり, 核の配列の乱れ以外は Benign の細胞像に類似しており, この所見が AIS の “組織型推定を困難” にし, AIS の正診率を下げる原因となる可能性がある. つまり, 不規則重積性の把握が核異型の弱い集塊においては重要であることが示唆された. Polat らも, 156例の AGC の検討により, 悪性との関連性では核所見より構造異型が重要であると報告している<sup>14)</sup>. 核間距離を変動さ

せる原因の一つとしてカドヘリタンパクの異常があげられる. 正常細胞であれば, カドヘリンはタンパク質群と複合体を形成し, さらに細胞骨格タンパク質を動員して複雑な装置を形成することにより, 細胞の形態や移動を制御する<sup>15)</sup>. しかし, 癌細胞の中にはカドヘリンが正常に機能しないものが存在するために細胞の形態や移動を制御できないために, 隣り合った細胞との距離を均一に保つことができないのではないかと考えた.

また, 今回核面積と核間距離において, A-CIN1の分布が大きい結果となった (図2a). CIN1は, HPV 感染細胞が分裂するときにゲノムの限定的な複製が起こり娘細胞に移行し, 潜伏・持続感染している状態である<sup>16,17)</sup> ため, HPV 感染の影響も一因と考えられる. 子宮頸癌と HPV 感染の関係はよく知られているが, Iijima らは, 扁平上皮系細胞の核所見と high-risk HPV 感染について検討しており, high-risk HPV の感染細胞の方が核の肥大および核の輪郭が厚いことを報告している<sup>18)</sup>. 扁平上皮系細胞のみならず腺系細胞の核所見と high-risk HPV 感染についての検討も, 今後重要になるとと思われる.

本来, 核クロマチンの増加や分布は, 癌細胞を鑑別する際に重要な指標である. 今回は, RD 値を用いて核クロマチンについて検討した. これは, クロマチンの濃淡を数値化するマクロプログラミングを用いた方法で核クロマチンの分布を数値化するものである. RD 値はクロマチンの濃染部分が中央部にある Central 型の像では負の値をとる<sup>13)</sup>. これまでの検討から, 悪性症例では RD 値が負の値をとる細胞が多い傾向がある<sup>13,19)</sup>. しかし今回, A 群内の RD 値の平均値は全て正の値を示した (図4a). 一方 B 群では, ECA と AIS の RD 値の平均値は, -14.2と -9.25と負の値をとり, 我々の過去の検討<sup>18)</sup> と同様の結果を示した (図4b). 以上のように, A-ECA や A-AIS に出現する集塊の中には, 悪性症例由来であるが核クロマチンの増大が軽度でかつ分布にも良性との間に統計学的に有意差がみられず, 結果細胞診における組織推定を難しいものとした一因であると考えられる.

子宮頸癌検診の普及により, 子宮頸癌は早期で発見され, 上皮内癌症例は増加している. そのうち上皮内腺癌 (AIS)・上皮内腺癌と上皮内癌の混在 (AIS + CIS: carcinoma *in situ*)<sup>5)</sup> のみならず腺癌と扁平上皮癌<sup>20)</sup> の占める割合が年々増加している. 近藤らは, 腺系か扁平上皮系か判断に迷う異型細胞が見られる場合, 多彩な所見があった場合 AIS の共存も考慮に入れるべきであると報告<sup>5)</sup> している.

LEGH に関して, 端らは, 胃型形質を有する良性の頸管腺過形成であり, high-risk HPV 非依存性の胃型粘液性癌, 最小偏倚腺癌 (minimal deviation adenocarcinoma: MDA; いわゆる悪性腺腫) の前駆病変の候補と考えられており, AIS や浸潤腺癌や MDA の併存も報告されているため, 良性ではあるが見落としてはならない子宮頸部腺系病変であるとしている<sup>21,22)</sup>. Risse らは AGC/AIS/AEC の検出率



を上げるために LBC 法における cell block を用いて Ki-67, p16<sup>INK4a</sup>, CD10, CD45 などの免疫染色を実施している<sup>23)</sup>が, 端らは LBC 法では LEGH の特徴である粘液が少なくなり, 従来法の直接塗抹法による Pap 染色の再認識の必要性を提唱している<sup>21)</sup>.

いずれにせよ, AGC は特定の癌病変を指すのではなく, 癌のリスクの高さを示す診断カテゴリーであることを再認識する必要がある<sup>12)</sup>.

今回の検討より, 核の大小不同性は小さくとも核が大きく, 核の配列の乱れを有し, 核クロマチンが均一〜核中心型である場合は AIS の組織型推定が可能であるが, 核異型を満たさず核の配列の乱れのみ所見であっても AIS 病変が存在する可能性が示唆された. このような症例に関して, 更なる検討が必要と思われる.

## V. 結論

組織型推定困難症例であった AIS の細胞診像では核の大きさやクロマチンの分布が良性と差がなく, 核所見が乏しいため組織型の推定が困難であったと思われた. よって, 腺細胞の集塊において, 核間距離に有意差がある不規則重積性の認識は, AIS 鑑別の一助になる可能性が示唆された.

## VI. 謝辞

マクロプログラムを開発していただいた九州大学大学院医学研究院保健学部門大喜雅文前教授, また貴重な臨床検体および情報を貸与していただいた九州大学病院病理部の方々に深謝いたします.

著者らは, 開示すべき利益相反状態はありません.

## Summary

**Background:** The incidence of cervical adenocarcinoma is increasing in Japan, and it is thus quite important to detect the atypical glandular cells (AGCs) of cervical adenocarcinomas on cervical cytology. Herein, because patients who are suspected of having AGCs are diagnosed with various diseases by histopathological examinations, e.g., endocervical adenocarcinoma (ECA), adenocarcinoma in situ (AIS), endocervical glandular hyperplasia (EGH), lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH), and cervical intraepithelial neoplasm (CIN), we sought to elucidate the objective criteria for AGCs by conducting a quantitative analysis.

**Methods:** We used 61 conventional cytological specimens and divided them into two groups based on the cytological diagnosis: Group A (19 cases: one ECA, three AIS, three LEGH, five CIN1, and seven Benign) and Group B (42 cases: 23 ECA, two AIS, three LEGH, and 14 Benign). Group A had less-malignant characteristics, and the patients

were diagnosed as having AGCs. In Group B, the patients' diseases were not difficult to identify. We measured the nuclear areas, the shortest distances between nuclei (SDBN), and the nuclear chromatin distribution (RD) of glandular cells using an original macro software program that works with the Image J program. We calculated the coefficients of variation (CVs) and the correlation coefficients (CCs).

**Results:** The nuclear areas of the A-AIS was significantly smaller than those of A-CIN1, but not significantly different from those of A-Benign. The SDBN values of A-AIS was significantly smaller than those of both A-CIN1 and A-Benign, but not significantly different from those of A-LEGH. There was no significant difference in the nuclear chromatin distribution among the five histopathological categories of Group A. In Group A, the CCs between the nuclear area and the SDBN values in the Benign, LEGH, AIS, and ECA cases were 0.65, 0.48, 0.48, and 0.74, respectively. Some glandular cells in the CIN1 specimens showed cytological atypia, like malignant cells.

**Conclusions:** These results suggest that the glandular cell clusters which have no nuclear enlargement but have irregular nuclear intussusception might be abnormal. The reactive changes of glandular cells in squamous lesions should also be considered.

## 参考文献

- 1) 婦人科腫瘍委員会報告. 2008年子宮頸癌患者年報. 日産婦誌 2010;62:827-852.
- 2) 河内茂人, 佐々木功典. 腺異形成・上皮内腺癌. 腫瘍病理鑑別診断アトラス子宮頸癌. 東京: 文光堂. 2009: 58-63.
- 3) 井上正樹. 細胞診異常の取り扱い. 日産婦誌 2010; 62: 188-193.
- 4) Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. WHO Classification of Tumor of Female Reproductive Organs. 4<sup>th</sup> Edition. Lyon: IARC Press. 2014: 183-194.
- 5) 近藤英司, 高橋顕雅, 宇佐美知香・他. 上皮内腺癌 (AIS) 65例の術前細胞診の検討. 日臨細胞誌 2015; 54: 114-118.
- 6) 濱田智美, 清川貴子. 頸部腺癌をめぐる問題. 病理と臨床 2008;26:254-262.
- 7) 畠栄, 三上芳喜, 森谷卓也. 子宮の病理 I 子宮頸部 子宮頸部の細胞診. 病理と臨床 2008;26: 237-244.
- 8) Sharpless KE, King CR, Schnatz PF. Adherence to Practice Guidelines for Atypical Glandular Cells on Cervical Cytology. Cancer Cytopathol 2013; 121: 47-53.
- 9) Costa S, Venturoli S, Negri G, et al. Factors predicting

- the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: An analysis of 166 cases. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 490-495.
- 10) 社本幹博, 長村義之. 細胞診断学入門 基礎と臨床. 名古屋: 名古屋大学出版会. 2001: 67-68.
- 11) Lee KR, Darragh TM, Joste NE, et al. Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS) -Interobserver Reproducibility in Cervical Smears and Corresponding Thin-Layer Preparations-. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 96-102.
- 12) 杉本澄美玲, 若狭朋子, 浦雅彦・他. Atypical glandular cells の病理組織学的天気と臨床意義. *日臨細胞誌*. 2018; 57: 245-250.
- 13) Jingu R, Ohki M, Watanabe S, et al. Quantitative Image Analysis of Nuclear Chromatin Distribution for Cytological Diagnosis. *Acta Cytologica* 2011; 55: 455-459.
- 14) Polat AY, Tepeoglu M, Tunca MZ, et al. Atypical glandular cells in Papanicolaou test: Which is more important in the detection of malignancy, architectural or nuclear features? *Cytopathology*. 2021 Feb 19. doi: 10.1111/cyt.12957.
- 15) Meng W, Mushika Y, Ichii T, et al. Anchorage of Microtubule Minus Ends to Adherens Junctions Regulates Epithelial Cell-Cell Contacts. *Cell*. 2008; 135: 948-959.
- 16) 安田充. 婦人科疾患の診断・治療・管理—腫瘍と類腫瘍. *日産婦誌* 2009; 61: 102-105.
- 17) 水口國雄監修: スタンダード細胞診テキスト (第3版). 東京: 医師薬出版. 2007: 96-98.
- 18) Iijima J, Okayama K, Teruya K, et al. A study of the relationship between nuclear contour thickening, nuclear enlargement and human papillomavirus infection in squamous cells. *Cytopathology*. 2019; 30: 644-649.
- 19) Watanabe S, Iwasaka T, Yokoyama M, et al. Analysis of nuclear chromatin distribution in cervical glandular abnormalities. *Acta Cytol* 2004; 48: 505-513.
- 20) Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, et al. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States-A 24-year population -based study. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 97-105.
- 21) 端晶彦, 大森真紀子, 中澤久美子・他. 分葉状頸管腺過形成 (lobular endocervical glandular hyperplasia: LEGH) と細胞診. *日臨細胞誌*. 2019; 58: 1-8.
- 22) 森谷卓也. 子宮頸部の病理: 最新の話. *京都府立医科大学雑誌*. 2014; 123: 325-331.
- 23) Risse EKJ, Holierhoek JP, Meijer-Marres EM, et al. Increased diagnostic accuracy of atypical glandular cells in cervical liquid-based cytology using cell blocks. *Cytopathology* 2011; 22: 253-260.
- 24) 井上正樹. 細胞診異常の取り扱い. *日産婦誌* 2010; 62: 188-193.

## 症例報告

# 細胞診上神経内分泌腫瘍との鑑別を要した低悪性度胎児型肺腺癌の1例

済生会熊本病院 中央検査部病理

杉谷 拓海 木下 史暁 近藤 妙子 中川 美弥  
松岡 拓也 田上 圭二 神尾多喜浩

### 【内容抄録】

**背景** 胎児型腺癌は胎児肺に類似した成分から構成されるまれな腫瘍である。今回我々は、当初腺癌または小細胞癌の転移を疑ったが、最終病理診断は低悪性度胎児型肺腺癌の転移であった1例を経験したので報告する。

**症例** 40代、女性。右側胸部痛を主訴に紹介元で肺癌が疑われ、当院へ紹介された。肺門リンパ節のEBUS-TBNAの結果、肺腺癌転移と診断され手術が施行された。肺門リンパ節の細胞像では、小型で核/細胞質比の高い細胞が散在性または集塊状に出現していた。肺の小細胞癌や腺癌の転移が鑑別に挙げられたが、組織型の推定は困難であった。生検では、核偏在性の腫瘍細胞が腺管状あるいは胞巣状に増殖していた。免疫染色では腫瘍細胞がTTF-1陽性だが、神経内分泌マーカーが陰性であり、腺癌の転移と診断された。手術標本ではmoruleの形成を認め、免疫染色では $\beta$ -カテニンが腺管部とmorule部に陽性を示し、核・細胞質優位の染色パターンであった。低悪性度胎児型肺腺癌と診断された。

**結論** 細胞診で子宮内膜類似の細胞集塊がみられた際には、morule形成や細胞質内空胞に着目することで低悪性度胎児型腺癌を鑑別に挙げる事が出来る事と考える。

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

## I. はじめに

胎児型腺癌は、胎児肺に類似した成分から構成されるまれな腫瘍であり、臨床病理学的特徴から低悪性度、高悪性度に分類されている<sup>1)</sup>。細胞像として、子宮内膜類似の重積性集塊や腺腔様構造の目立つ集塊がみられる<sup>2)</sup>。

今回我々は、当初肺門リンパ節からの超音波気管支鏡ガイド下針生検 (Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration : EBUS-TBNA) 検体で小細胞癌のリンパ節転移を疑ったが、最終病理診断は低悪性度胎児型肺腺癌の転移であった1例を経験したので、細胞像の特徴と文献的考察を加えて報告する。

## II. 症例

**患者** : 40代、女性。

**喫煙歴** : 15本/日×20年

**現病歴** : 右側胸部痛を認めたので紹介元の病院を受診した。胸部レントゲン、CT検査で右肺門部にリンパ節と一塊になった腫瘍および右S2b領域への浸潤影を認めた。肺癌が疑われたので、当院へ紹介となった。当院でCT、EBUS-TBNAが施行され肺門リンパ節に転移した腺癌と診断されたので、右肺全摘術が施行された。血液・生化学的検査では異常所見がみられず、Pro-GRPやAFPを含めた腫瘍マーカーも異常を認めなかった。

## III. 画像所見

CTでは右肺上葉S2~S3中枢側に肺門リンパ節11sと一塊になった長径5cm大の腫瘍を認めた(写真1a)。また、PET-CTでも同部位に異常集積を認めた。縦隔リンパ節には異常集積がみられなかった(写真1b)。

A case of low-grade fetal lung adenocarcinoma which needed the differentiation with neuroendocrine tumor in cytology

Takumi SUGITANI (CT, JSC)  
Fumiaki KINOSHITA (CT, JSC)  
Taeko KONDO (CT, JSC)  
Miya NAKAGAWA (CT, JSC)  
Takuya MATSUOKA (CT, JSC)  
Keiji TANOUE (CT, IAC)  
Takahiro KAMIO (MD)

Department of Pathology, Saiseikai Kumamoto Hospital.

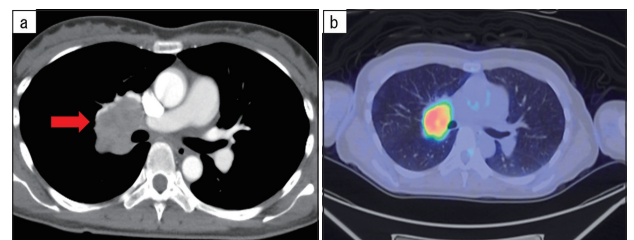


写真1 : 胸部CT (a), 胸部PET-CT (b)

a : 長径5 cm大の腫瘍(矢印)を認める。  
b : 同部位に異常集積を認める。

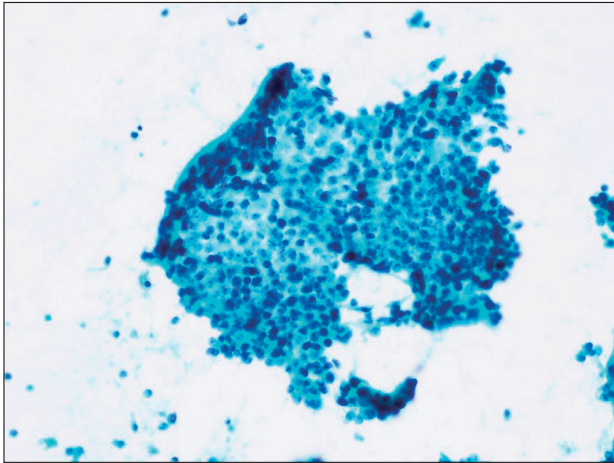


写真2：EBUS-TBNAの細胞診。Pap染色×20。  
小型の腫瘍細胞がシート状集塊で出現している。

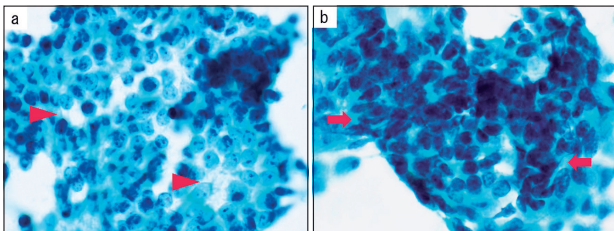


写真3：EBUS-TBNAの細胞診。Pap染色(a, b)×60。  
a：核小体が見られ、腺腔またはロゼットを窺わせる集塊(矢頭)を認める。  
b：核染を伴い、相互圧排されたような集塊(矢印)を認める。

#### IV. EBUS-TBNAの細胞学的所見

リンパ球を背景に、核/細胞質比の高い細胞が散在性にまたはシート状集塊で出現していた(写真2)。また、腺腔あるいはロゼットを窺わせる集塊(写真3a)や核線を伴った重積性のある裸核状の異型細胞が相互圧排をなしている集塊もみられた(写真3b)。細胞は小型で、核クロマチンの増量や核形不整を認めた。ほとんどが裸核状ではあるが、一部では淡い細胞質や好酸性核小体を有する細胞も認めた。肺の小細胞癌や腺癌のリンパ節転移が鑑別に拮がったが、組織型の推定は困難であった。

#### V. EBUS-TBNAの組織学的所見

リンパ球の集簇を伴った出血・フィブリン塊に混じり、核偏在性でクロマチンの増量と核の大小不同、核縁不整、一部に腫大した核小体を有する腫瘍細胞が腺管状または胞巣状に増殖していた。免疫染色では腫瘍細胞がTTF-1陽性、クロモグラニンAとシナプトフィジン、CD56陰性であったので、腺癌の転移と診断された(写真4)。

#### VI. 手術標本の肉眼所見および組織学的所見

肉眼的には肺動脈に接し、肺門リンパ節と一塊になった3cm大の境界明瞭な白色調の腫瘍を認めた(写真5)。組織学的に、腫瘍はきわめて境界明瞭であった。細胞質

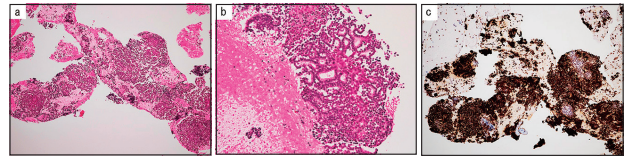


写真4：EBUS-TBNAの組織像。

HE染色(a)×10, (b)×20, TTF-1免疫染色(c)×10。

- a：リンパ球の集簇を伴った出血・フィブリン塊に混じり、小型腫瘍細胞の集塊を認める。
- b：核偏在性でクロマチンの増量と核の大小不同、一部に腫大した核小体を有する腫瘍細胞が腺管状あるいは胞巣状に増殖している。
- c：TTF-1は腫瘍細胞全体に陽性である。

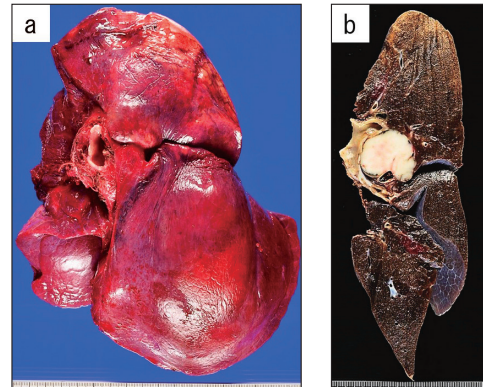


写真5：手術標本の肉眼所見。摘出時(a)、固定後の断面(b)。3cm大の境界明瞭な腫瘍を認める。

が淡明で核上空胞を有する円柱上皮細胞が腺管状あるいは乳頭状に増殖していた。核は基底側に配列する傾向があり、通常型腺癌に比べて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った。しばしば弱好酸性細胞質を有する細胞から構成される球状構造がみられ、いわゆるmoruleの形成を認めた(写真6)。免疫染色では、腺管部でTTF-1陽性、腺管部とmorule部でSALL4とシナプトフィジン陽性、morule部でCD56陽性であった。β-カテニンは腺管部とmorule部に陽性であり、核・細胞質優位の染色パターンを示していた(写真7)。AFPやglypican-3、クロモグラニンA、p40は陰性であった。以上の所見と疫学的特徴(年齢、性、喫煙歴)から低悪性度胎児型肺腺癌と診断された。脈管侵襲像はみられず、摘出標本中の肺門リンパ節および郭清リンパ節に転移を認めなかった。

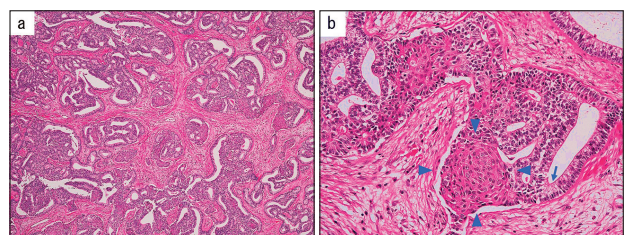


写真6：手術標本の組織像。HE染色(a)×4, (b)×20。

- a：円柱上皮細胞が腺管状または乳頭状に増殖している。
- b：核上空胞(矢印)とmorule(矢頭)形成を認める。

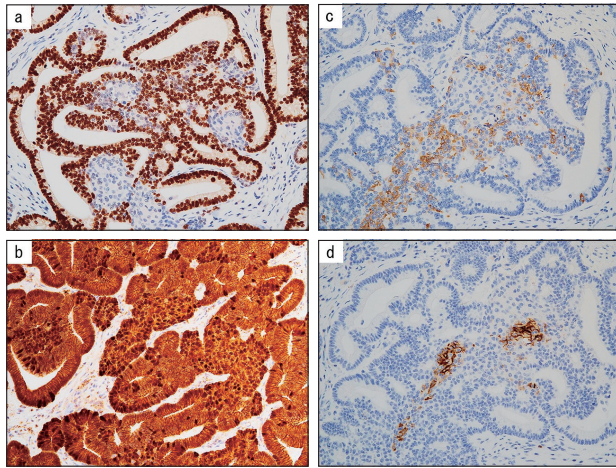


写真7：手術標本の免疫染色。TTF-1 (a) × 20, β-カテニン (b) × 20, シナプトフィジン (c) × 20, CD56 (d) × 20,

- a: TTF-1は腺管部で陽性である。
- b: β-カテニンは核・細胞質優位の染色パターンである。
- c: シナプトフィジンは腺管と morule の一部に陽性である。
- d: CD56は morule の一部に陽性である。

## Ⅶ. 考察

胎児型腺癌は胎児期の気道上皮に類似した成分から構成されるまれな腫瘍で、1982年に Kradin らが「肉腫成分を欠く肺芽腫」として初めて報告した<sup>3)</sup>。そして1990年の WHO 分類では高分化胎児型腺癌として、腺癌の亜型に分類された<sup>4)</sup>。その後 Nakatani らの検討により、胎児型腺癌には低悪性度群と高悪性度群に分類されることが報告された<sup>5)</sup>。さらに2004年の WHO 分類では両者を包含する胎児型腺癌という腺癌亜型のカテゴリーが設けられ、その中で高悪性度と低悪性度に細分された<sup>1)</sup>。

低悪性度胎児型腺癌 low-grade fetal adenocarcinoma (L-FLAC) と高悪性度胎児型腺癌 high-grade fetal adenocarcinoma (H-FLAC) は臨床像が異なり、L-FLAC は30代をピークにやや女性優位に発生する。腫瘍死は約10%で、予後は通常肺腺癌に比べて低悪性度の性格が示唆される。H-FLAC は60代をピークに大多数は男性に発生する。予後は術後2年で約40%が死亡しており、予後不良である。また、どちらも70%以上が喫煙者である<sup>4)</sup>。病理学的には morule 形成の有無と β-カテニンの発現異常が、L-FLAC と H-FLAC を分類する上で重要な所見となる<sup>4)</sup>。L-FLAC では morule 形成を認め、β-カテニンが核・細胞質優位に陽性となる。一方、H-FLAC では morule 形成はみられず、β-カテニンは細胞膜優位に陽性となる。

自験例は喫煙歴のある40代女性であり、L-FLAC の臨床像と合致していた。なお、L-FLAC の組織学的所見として、核上・核下空胞の目立つ円柱上皮細胞が主体である。通常型腺癌と比べて核が小型類円形で単調であり、クロマチン分布も均一である。また、90%以上の症例で morule 形成がみられる。

L-FLAC の細胞所見に関する文献的報告は少ないが、比較的きれいな背景に子宮内膜類似の集塊が認められ、平

面的な部分ではロゼット様構造がみられると報告されている。自験例を見直すと、特徴的と思われる集塊がみられた(写真2, 3)。文献的には個々の腫瘍細胞は均一な円形核を有し、核クロマチンは細顆粒状で、核小体はみられても小型である。また、核内封入体も認められる<sup>2)</sup>。しかし、核の相互圧排像が目立つ集塊および緊満感のある円形核と淡明な細胞質を有する細胞で構成される集塊が認められたという報告もある<sup>6)</sup>。このように小細胞癌やカルチノイドなどの神経内分泌腫瘍でみられるような形態を示す集塊も出現することがある。また、球状集塊がみられ、腺様嚢胞癌との鑑別に苦慮したという報告<sup>7)</sup>もあり、多彩な構造をとることも珍しくない。自験例でも小型のほぼ裸核状の細胞が重積性のある密集した集塊を形成しており、またロゼットを窺わせる構造もみられ、小細胞癌を鑑別に挙げた。

細胞診上、L-FLAC の診断のポイントになるとと思われる以下の2点について自験例を見直した。1点目は L-FLAC のほとんどの症例で morule 形成がみられ<sup>2)</sup>、診断の一助となる。morule とは扁平上皮化生様の細胞が結合性の強い集塊として出現し、細胞境界は不明瞭で豊富な細胞質を有している。核は類円形で、異型に乏しく均一な形態を呈する<sup>8)</sup>。また、核のすりガラス状変化やピオチンを豊富に含む核内封入体がみられることがある<sup>9)</sup>。L-FLAC の細胞像でも morule と思われる集塊は見出されているが、組織像と比較した後に morule に相当すると判断したと報告されていた<sup>6)</sup>。初診時に同定することは困難であると考えるが、morule に着目して自験例を見直した。わずかだが morule に相当する集塊を認めた。主体をなすシート状で密な重積性集塊とは異なり、細胞境界が不明瞭で比較的広い細胞質を有する細胞が桑実状の集塊で出現していた。核所見は異型に乏しく、核小体は目立たなかった。また、核のすりガラス状変化をわずかに確認できたが、核内封入体はみられなかった(写真8)。

2点目は L-FLAC の組織像では細胞質内に空胞が多くみられ、グリコーゲンを豊富に含んでいる<sup>4)</sup>。自験例も組織像では多数の核上空胞が認められている。しかし、細胞像では出現した細胞のほとんどが裸核状で、Papanicolaou 染色では細胞質内空胞を確認することが出来なかった。Geisinger らは、Romanowsky 染色を行うことで空胞を確認することが容易になると述べている<sup>10)</sup>。

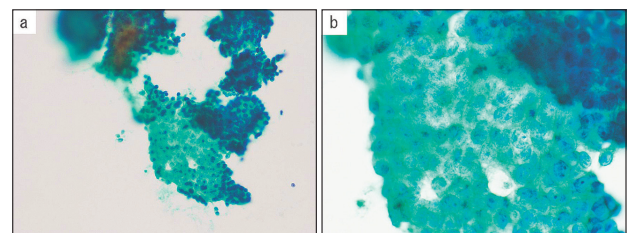


写真8：EBUS-TBNA の細胞診。Pap 染色 (a) × 20, (b) × 60, a, b: morule を窺わせる細胞集塊を認める。



写真9：手術標本の穿刺吸引細胞診。Giemsa 染色×60。  
細胞質内空胞（矢頭）を認める。

今回は手術標本から穿刺吸引を行い、ギムザ染色で作製した標本を検討した。細胞質はほとんど認めなかったが、細胞境界が不明瞭ながらも一部に空胞を確認することが出来た(写真9)。ギムザ染色を実施し、細胞質内空胞を確認することが出来れば、L-FLACの推定に有用であると考ええる。

#### VIII. おわりに

小型で単調な細胞が密な集塊でみられ、細胞診上小細胞癌の転移との鑑別に苦慮した胎児型肺腺癌の症例を経験した。細胞診での報告例は少ないが、子宮内膜類似の細胞集塊がみられた際には、注意深く観察を行い morule の存在に着目し、またギムザ染色を実施して細胞質内空胞を確認することが出来れば、L-FLACを鑑別に挙げることも可能だと考える。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

#### Summary

**Background:** Fetal adenocarcinoma is a rare tumor composed of components similar to fetal lung. We report a case in which metastasis of adenocarcinoma or small cell carcinoma was initially suspected, but the final pathological diagnosis was metastasis of low-grade fetal lung adenocarcinoma.

**Case:** A forty-years-old woman with complaint of right thoracic pain was pointed out lung mass at the referral clinic and she was referred to our hospital. The EBUS-TBNA was performed, and metastatic adenocarcinoma was diagnosed. Right lobectomy was performed. Cytologically, small cells with a high N/C ratio appeared in a scattered or aggregated manner. Although metastasis of neuroendocrine tumor or adenocarcinoma was suspected, it was difficult to estimate the histological type. Biopsy revealed tumor cells with eccentric nuclei growing in a glandular or alveolar pattern.

Tumor cells were positive for TTF-1, but negative for chromogranin A, synaptophysin and CD56 in immunostaining. Metastatic adenocarcinoma was diagnosed. In the surgical material, formations of morule were observed, and  $\beta$ -catenin was positive in the ductal part and morule part in immunostaining. The staining locations for  $\beta$ -catenin were seen predominantly in the nuclei and cytoplasm. Based on the above findings, low-grade fetal lung adenocarcinoma was diagnosed.

**Conclusion:** When the cell clusters similar to the endometrium are found, it can be distinguished of low-grade fetal adenocarcinoma by focusing on morule formation and intracytoplasmic vacuole.

#### 参考文献

- 1) Colby TV, Ohori P, Jambhekar NA, et al. Adenocarcinoma. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. World Health Organization classification of tumour. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press, Lyon, 2004: 35-44.
- 2) 池田徳彦, 川本雅司, 佐藤之俊・他. 呼吸器・胸腺. 公益社団法人 日本臨床細胞学会編, 細胞診ガイドライン4 呼吸器・胸腺・体腔液・リンパ節2015年版. 東京: 金原出版, 2015: 39-40.
- 3) Kradin RL, Young RH, Dickersin GR, 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) 中谷行雄, 廣島健三. 胎児型腺癌. 病理と臨床 2010; 2: 252-258.
- 5) 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.
- 6) 木原淳, 牛島友則, 竹田桂子・他. 胎児型腺癌の1例. 日本臨床細胞学会雑誌 2011; 50: 366-367.
- 7) Vilasinee R, Jennifer AC, Thiraphon B, et al. Well-differentiated fetal adenocarcinoma of the lung mimicking adenoid cystic carcinoma on fine needle aspiration. Diagn Cytopathol 2016; 44: 917-920.
- 8) 豊永安弘, 山崎一人, 渡邊孝子・他. 豊富な morule を伴う卵巣原発境界悪性類内膜腫瘍 (endometrioid borderline tumor) の1例. 日本臨床細胞学会雑誌 2013; 52: 364-370.
- 9) 三輪由香子, 中田聡子, 木下英里子・他. 散発型と考えられる甲状腺嚢(・モルラ)型乳頭癌の1例. 診断病理 2014; 31: 234-238.
- 10) Geisinger KR, Travis WD, Perkins LA, et al. Aspiration cytomorphology of fetal adenocarcinoma of the lung. Am J Clin Pathol 2010; 134: 894-902.

## 症例報告

# 未分化大細胞型成人 T 細胞性白血病 / リンパ腫 (ATLL) の 1 例

福岡大学病院 病理部・病理診断科<sup>1)</sup> 福岡大学病院 血液・腫瘍・感染症内科<sup>2)</sup> 済生会八幡総合病院 病理診断科<sup>3)</sup>

辻 雅子<sup>1)</sup> 松本 慎二<sup>1)</sup> 角谷 優子<sup>1)</sup> 西中村恵輔<sup>1)</sup> 秋吉 梨江<sup>1)</sup>  
小山 逸<sup>1)</sup> 高橋 祥子<sup>1)</sup> 大石 朋子<sup>1)</sup> 高松 泰<sup>2)</sup> 竹下 盛重<sup>1)3)</sup>

### 【内容抄録】

**背景** 成人 T 細胞性白血病 / リンパ腫 (以下 ATLL) は、くすぶり型、慢性型、急性型、リンパ腫型の 4 つの臨床病型に区分され、組織学的には、多形—小型細胞型、多形—中型・大型細胞型、ホジキン様型、未分化大細胞型に分類される。今回我々は、未分化大細胞型 ATLL の細胞像を経験したので報告する。

**症例** 80歳代、女性。右頸部腫脹を自覚し近医受診。悪性リンパ腫疑いで当院紹介受診となった。右頸部の穿刺吸引細胞診では多数の大型異型円形細胞を認め、大細胞型悪性リンパ腫を疑ったが、核クロマチン所見が多彩で、著しい核形不整を伴った巨細胞や紡錘形の細胞も認めたため、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫や未分化大細胞型リンパ腫との鑑別が問題となった。後日、血清 HTLV-1 抗体陽性が判明し、確定診断目的にて施行されたリンパ節生検にて CD3, CD4, CD25, CD30 に陽性を示す腫瘍細胞の増殖、さらに HTLV-1 プロウイルス DNA 検査にてクローナルバンドが検出されたため未分化大細胞型の ATLL と診断された。

**結論** ATLL の細胞像は多彩で細胞亜型によってその所見は異なる。治療法の差異からも他のリンパ腫との鑑別は重要で、血清 HTLV-1 抗体の有無および HTLV-1 プロウイルス DNA のクローナリティの確認は ATLL の診断に不可欠である。

**Key words** : ATLL, anaplastic large cell type, CD30, HTLV-1 provirus DNA

### はじめに

成人 T 細胞白血病 / リンパ腫 (adult T-cell leukemia / lymphoma: ATLL) は、レトロウイルス属であるヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (human T-cell lymphotropic virus type-1: HTLV-1) の感染により発症する T 細胞性腫瘍である。日本では、主に九州、沖縄地区に多発する腫瘍として知られ、HTLV-1 に対する抗体陽性者 (キャリア) が ATLL を発症する発病危険率は約 5% といわれている。日本では HTLV-1 キャリアが 100 万人強存在することが知ら

れており、年間 600~800 人の ATLL 患者が発症している。ATLL は臨床病型として、くすぶり型、慢性型、急性型、リンパ腫型に区分され、さらにリンパ腫病変は、ホジキン様型、多形—小型細胞型、多形—中型・大型細胞型、未分化大細胞型に分類される。今回、頸部リンパ節病変において未分化大細胞型と診断された ATLL の 1 例を経験したので報告する。

### 症例

**患者** : 80歳代、女性。

**主訴** : 右頸部腫脹。

**現病歴** : 右頸部腫脹を自覚し近医受診。受診時に頸部病変の穿刺吸引細胞診が行われるも疑陽性の判定で診断に至らず、精査加療目的にて当院紹介受診となった。

**入院時検査所見** : 末梢血は WBC: 5,810/ $\mu$ l, LDH: 207U/L, Ca: 9.4mg/dl といずれも正常範囲内であり、末梢血に異常細胞は認めなかった。他の項目でも異常所見は認めなかったが、可溶性 IL-2 レセプターは 1482U/ml と高値であった。皮疹は認めず、他の身体所見異常も認めなかった。  
**画像所見** : PET/CT 検査では右顎下部 (顎下腺前方) に 22mm 大のリンパ節腫大と高度の FDG 集積 (hSUVmax = 25.4) 像を認めた (写真 1)。

**細胞所見** : 当院にて再度施行された頸部リンパ節の穿刺吸引細胞診では少数の小型リンパ球を背景に多数の大型

A case of anaplastic large cell type adult T cell leukemia / lymphoma.

Masako TSUJI (CT, IAC)<sup>1)</sup>

Shinji MATSUMOTO (CT, CMIAC)<sup>1)</sup>

Yuko KAKUTANI (CT, IAC)<sup>1)</sup>

Keisuke NISHINAKAMURA (CT, IAC)<sup>1)</sup>

Rie AKIYOSHI (CT)<sup>1)</sup>

Suguru KOYAMA (CT)<sup>1)</sup>

Shoko TAKAHASHI (CT)<sup>1)</sup>

Tomoko OHISHI (CT, IAC)<sup>1)</sup>

Yasushi TAKAMATSU (MD)<sup>2)</sup>

Morishige TAKESHITA (MD)<sup>3)</sup>

1) Department of Pathology, Fukuoka University Hospital

2) Division of Medical Oncology, Hematology and Infection Disease, Fukuoka University Hospital

3) Department of Pathology, Saiseikai Yahata General Hospital

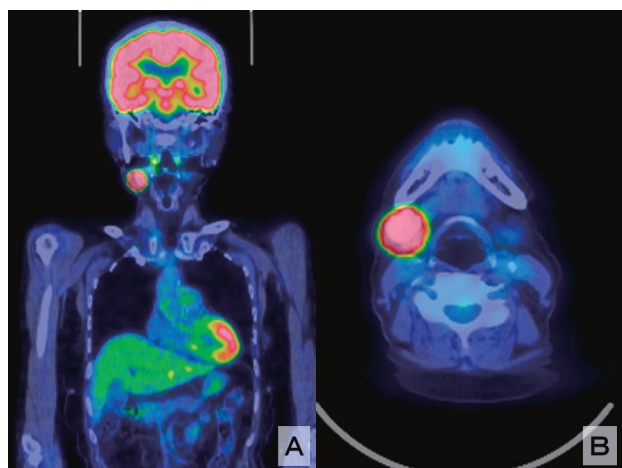


写真1：PET/CT画像

右顎下部（顎下腺前方）に22mm大の高度のFDG集積（hSUVmax=25.4）を示す病変認める。A) 冠状断, B) 水平断

異型細胞が認められた（写真2）。異型細胞はN/Cが高く、著しい核形の不整、微細～粗顆粒状クロマチンの増量を認めたが、核小体はあまり目立たなかった。また、大型の多核細胞も目立ち（写真3A）、ギムザ染色標本では好塩基性を示す細胞質が目立った（写真3B）。一方で比較的豊富な多稜形または短紡錘形の細胞質を有する異型細胞もみられ（写真4A）、濃縮クロマチンや粗大凝集クロマチン、繊細で淡いクロマチンなどクロマチンパターンにばらつきがみられた（写真4B）。細胞診断学的に、大細胞型の悪性リンパ腫を最も疑ったが、その亜型については、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、大細胞-多形型のT細胞性リンパ腫などが考えられた。巨細胞性の異型細胞および多核細胞が目立つ点よりHodgkin細胞も鑑別として問題となったが、細胞の大小不同性、クロマチンの粗さと濃染性、著しく腫大した好酸性核小体が目立たない点、鏡面像パターンを示すReed-Sternberg巨細胞の欠如からHodgkinリンパ腫は否定的と推測した。判定は悪性。悪性リンパ腫疑い

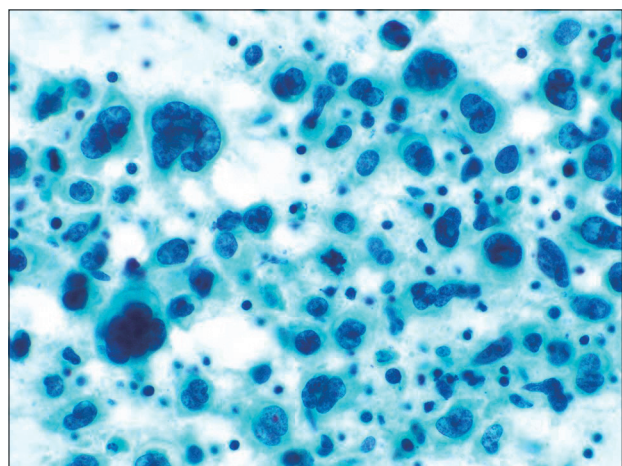


写真2：頸部リンパ節穿刺吸引標本の細胞像

少数の小型リンパ球を背景に多形性の強い大型異型細胞が認められる。Pap.×40

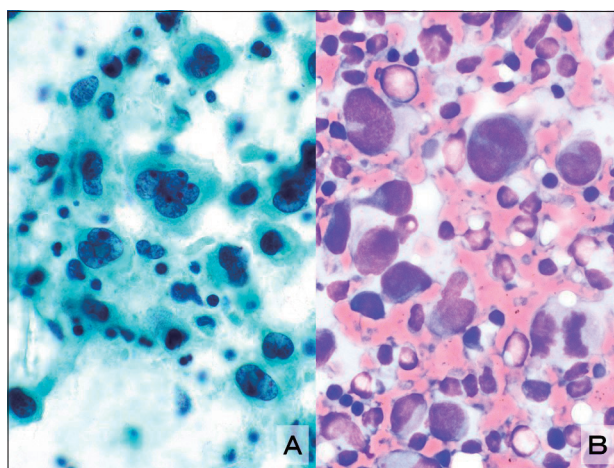


写真3：頸部リンパ節穿刺吸引標本の細胞像

A) 分葉状を示す著しい核形の不整、粗顆粒状のクロマチン増量を認め、大型の多核細胞も認める。Pap.×40  
B) 好塩基性の細胞質を有する大型異型細胞。May-Giemsa.×40

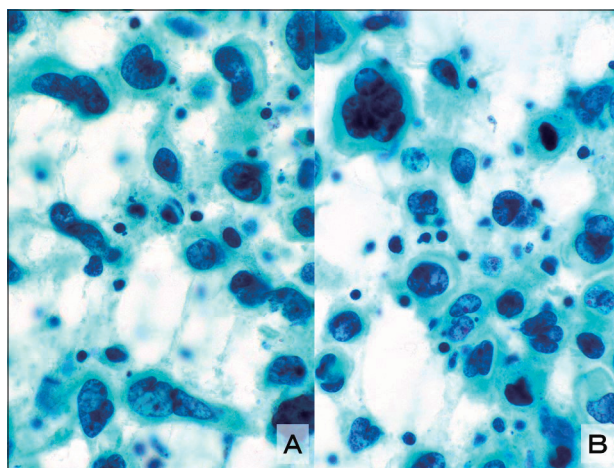


写真4：頸部リンパ節穿刺吸引標本の細胞像

紡錘形の細胞質を有する異型細胞も混在し、濃縮核細胞などクロマチンパターンのばらつきを認める。A) Pap.×60, B) Pap.×60

として報告し、血清HTLV-1抗体検査の追加検索を要望し、後に陽性であることが判明した。

**組織所見：**診断確定目的にて右頸部リンパ節生検が施行され、2cm大と0.5cm大のリンパ節が2個摘出された。リンパ節は濾胞構造が消失し、ほぼ腫瘍細胞に置換されており、小型リンパ球を背景に楕円形および分葉状の多形性に富んだ核と豊富な細胞質を有する大型の腫瘍細胞のびまん性および一部で胞巣状の増殖が認められた（写真5）。また個々の細胞境界が明瞭で、敷石状の上皮様に増殖する部分も目立った（写真6）。免疫組織化学染色にて腫瘍細胞はCD3（写真7A）、CD4（写真7B）に弱陽性、CCR4（写真7C）とFoxP3（写真7D）には陰性であった。またCD25（写真8A）およびCD30（写真7D）に強陽性を示し、ALK蛋白、Epstein-Barr virus（EBV）の潜伏感染膜タンパク質LMP1および*in situ* hybridization（ISH）によるEBVをコードするRNA（EBERs）は陰性であった。



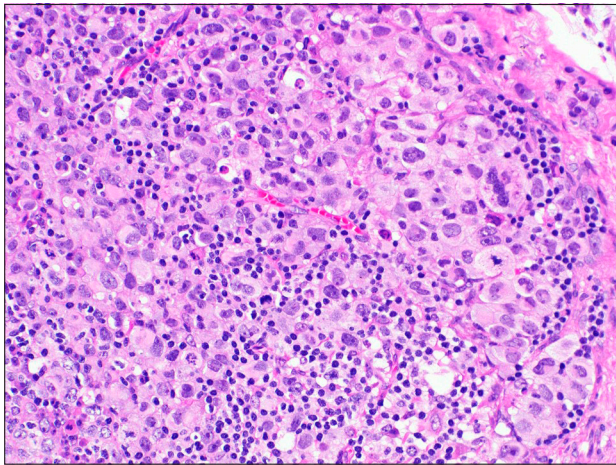


写真5：組織像  
多形核と豊富な細胞質を有する大型異型細胞の胞巣状の増殖を認める。H.E. × 20

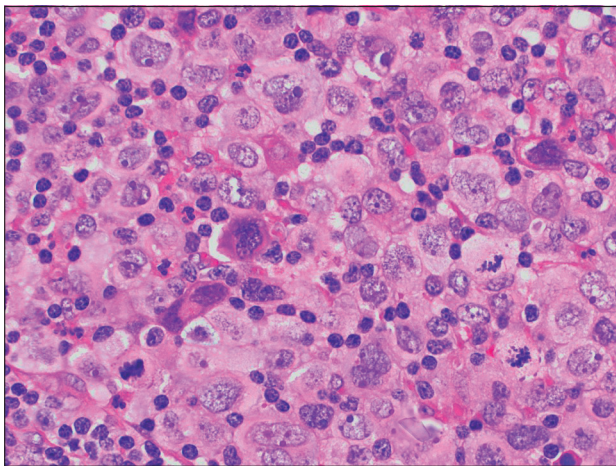


写真6：組織像  
大型異型細胞は敷石状に増殖し、個々の細胞境界は明瞭。H.E. × 60

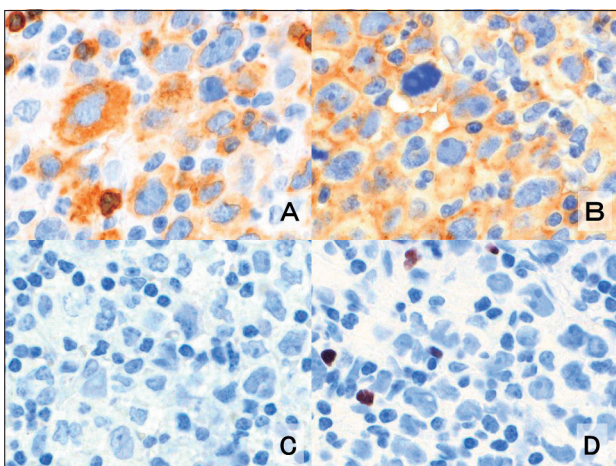


写真7：免疫組織化学染色  
A) CD3 × 20, B) CD4 × 20, C) CCR4 × 20, D) FoxP3 × 20

**HTLV-1プロウイルス DNA 検査：**凍結保存検体を用いたサザンプロット法では、オリゴクロナルなバンドが検出され、この結果より HTLV-1ウイルスが組み込まれた

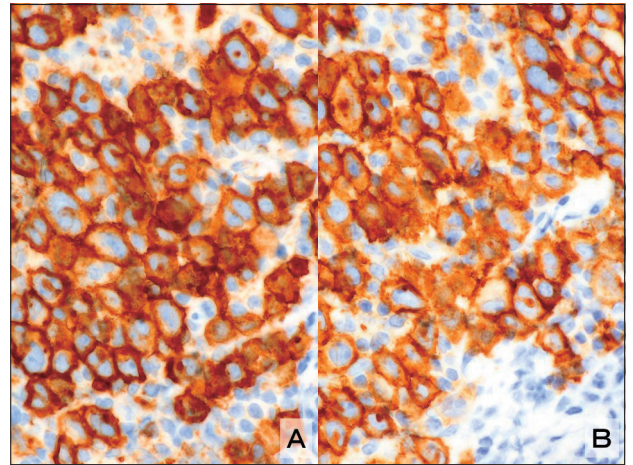


写真8：免疫組織化学染色  
A) CD25 × 20, B) CD30 × 20

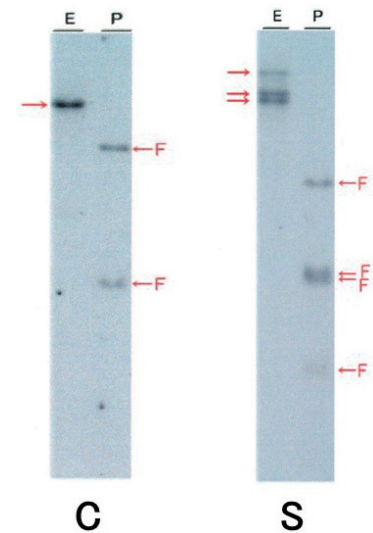


写真9：HTLV-1プロウイルス DNA (サザンプロット法)  
C: 陽性コントロール, S: 本症例, E: *EcoRI* 消化産物, P: *Pst I* 消化産物. F: Franking band.  
HTLV-1プロウイルスの取り込みを証明するオリゴクロナルなバンドが検出された。

細胞のクロナルな増殖であることが証明された(写真9)。臨床像ならびにこの所見と免疫形質を併せて、CD30陽性(ALK陰性)未分化大細胞型のATLL(下山分類：リンパ腫型)と診断された。

**考察**

ATLLは高月らにより最初に報告されたHTLV-1が原因で発症する予後不良なT細胞性腫瘍である。九州・沖縄や四国西南部などに集中し、母乳、性行為、輸血などを介して感染し、HTLV-1キャリアの約5%が30~50年の経過を経てATLLを発症するといわれている<sup>1)-3)</sup>。多様な病態・臨床経過からくすぶり型、慢性型、急性型、リンパ腫型の4病型に分けられるが、全体の約80%を占める急性型(50~60%)とリンパ腫型(20%)は aggressive

ATLLに分類され、生存期間中央値はそれぞれ8.3カ月、10.6カ月と報告されており、多くの症例が1年以内に死亡する極めて予後不良な病型である<sup>1)</sup>。ATLLの治療法としてはVCAP-AMP-VECP療法(ビンクリスチン+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+プレドニゾロン+ビンデシン+エトポシド+カルボプラチン+プレドニゾロン)あるいはCHOP療法(シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン)の多剤併用化学療法が標準的であり、Rituximab(抗CD20モノクローナル抗体薬)を併用したCHOP療法が標準であるB細胞性リンパ腫との鑑別は当然ながら、他のT細胞性リンパ腫とも基本的な化学療法レジメが異なるためATLLの病理学的診断確定は極めて重要である<sup>1)-3)</sup>。

ATLLはその細胞形態の差異ならびにその割合からホジキン様型、多形—小型細胞型、多形—中型・大型細胞型、未分化大細胞型に分類されるが、その細胞ならびに組織形態のみからATLLの診断確定は不可能である。一般的な免疫形質としては、CD3、CD4陽性、CD8陰性の活性化T細胞性腫瘍の表現型を示すが、CD4陰性、CD8陽性の場合や、CD3陽性の減弱、陰性化が見られることもある<sup>4)</sup>。ATLLの診断をより支持する免疫形質として、発生起源とされているregulatory T細胞の性格であるFoxP3、さらにケモカイン受容体としてのCCR4が陽性を示すことが知られているが、今回の我々が経験した症例でも同様の結果であったように、未分化大細胞型においてはFoxP3が陰性のことが多く<sup>5),6)</sup>、ATLL全体でもCCR4陰性例が5%存在し、またFoxP3陰性例ではその陽性例に比べてCCR4の陽性率が低いことも報告されている<sup>6)</sup>。血清HTLV-1抗体の有無は重要かつ不可欠な臨床情報であるが、抗体陽性のみではHTLV-1キャリアに発症した他のT細胞性リンパ腫やホジキンリンパ腫の可能性を否定できないため<sup>7)</sup>、サザンブロット法による新鮮腫瘍組織でのHTLV-1プロウイルスDNAの検出およびTCRCβ遺伝子再構成を検討する必要がある、ATLLの確定診断にはHTLV-1ウイルスの取り込みとT細胞の単クローン性増殖の証明が重要である。従って、悪性リンパ腫が疑われる患者で、九州や四国地方などHTLV-1流行地域出身の場合、血清HTLV-1抗体検査の臨床科への要望と、遺伝子学的検査のための材料確保は病理の重要な役割と考える。

ATLLの細胞診断について、慢性型あるは急性型において末梢血中に出現する核切れ込みの深い異常リンパ球の花弁細胞(flower cell)の出現は特徴的である。ATLLの一般的な細胞所見として、切れ込みが強く脳回様あるいは高度に分葉した形状不整の強い核を有する中型～大型の異常リンパ球の増殖が挙げられるが、稀な亜型としてHodgkin/Reed-Sternberg様の形態を示す巨細胞と背景にリンパ球、組織球、形質細胞、好酸球が混在して見られるホジキン様型(Hodgkin-like ATLL)も存在する。Kobataらは、65例のATLLについてその細胞サイズと多

形性より①多形中細胞型、②多形大細胞型、③単一大細胞型の3群に分け、細胞形態と予後との関連についての報告を行った<sup>8)</sup>。彼らは、本症例と同じ未分化大細胞型に相当すると思われるCD30陽性の単一大細胞型(10例)が多形中細胞型(31例)と比べて明らかに予後が良かった点(3年生存率:46% vs 4%)、また単一大細胞型では背景の小型リンパ球(CD20陽性の成熟Bリンパ球およびCD8陽性の成熟Tリンパ球)の混在が多く、多形中細胞型ではこれらの混在が少ない点を報告している。さらに興味深い点は、背景の小型リンパ球が10%以上混在する症例では、その混在が3%未満にとどまる症例と比べて有意に予後良好であったという報告であり(HR:0.43, p=0.011)、背景の小型リンパ球の多寡が予後予測因子としての観察ポイントになり得る点である。同様にTakeshitaらは、11例の未分化大細胞型ATLLがCD30陰性のATLLと比較して予後良好の傾向(生存期間中央値:12.8ヶ月 vs 7ヶ月)があったことを報告しており、彼らは未分化大細胞型ATLL例はCD30とともに細胞間接着分子(CD54, intercellular adhesion molecule 1)の発現が高く、CD30陰性例と比較し腫瘍形成が強く、白血化をきたさないのが特徴であり、このことが予後良好を示すと推測している<sup>9)</sup>。実際、本症例はリンパ腫型であり、診断確定後25ヶ月経過し、本人の希望により積極的な治療も行われていないが、現在も経過療養中である。

本症例においてはCCR4蛋白の発現が認められなかったため適応外となったが、抗CCR4抗体薬であるモガムリズマブを中心としたATLLの治療が行われている。同薬の奏功率は50%といわれているが、無増悪生存期間の中央値は5.2ヶ月であり、全生存期間の中央値は13.7ヶ月と本治療においても予後不良であることが伺える<sup>10)</sup>。一方で、ホジキンリンパ腫および未分化大細胞型リンパ腫の治療薬として登場した抗CD30抗体薬であるブレンキシマブ—ベドチンが未分化大細胞ATLLを含むCD30陽性の末梢性T細胞性リンパ腫でも適応拡大となりその効果が期待されている。本抗体薬は、抗CD30抗体と微小管阻害作用を示すmonomethyl auristatin E(MMAE)を結合させた抗体薬物複合体で、CD30陽性腫瘍細胞におけるアポトーシスによる細胞死を引き起こす作用がある。更に興味深いことに細胞亜型に関わらずATLLの19.6～55.5%の症例においてCD30が高発現しているとの報告もあり<sup>11),12)</sup>、ATLL症例におけるCD30発現有無の検索が治療法の選択肢拡大という意味でも今後重要になってくると思われる。

## まとめ

未分化大細胞型ATLLの症例を経験した。多様な細胞形態を示すATLLの中でもびまん性大細胞型B細胞リンパ腫や未分化大細胞性リンパ腫との鑑別が重要となる本腫瘍において、診断確定のための血清HTLV-1抗体検査の臨床科への要望と、遺伝子学的検査のための材料確保

は病理の重要な役割である。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

### Summary

**Background:** Adult T-cell leukemia / lymphoma (ATLL) caused by human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) infection, is highly endemic, especially in south-western Japan, and divides into four clinical types: smoldering, chronic, acute, and lymphoma types. Histologically, ATLL is divided into Hodgkin-like, pleomorphic small cell, pleomorphic medium and large cell, and anaplastic large cell types. Here, we report a case of anaplastic large cell type ATLL.

**Case:** The case is a woman in her 80s. She became aware of swelling of the right neck and visited a nearby hospital. She was referred to our hospital on the suspicion of malignant lymphoma. No leukemic cell changes were detected. Fine needle aspiration cytology of the right neck mass performed. Many large atypical round cells with irregular nuclei, coarsely clumped chromatin and basophilic cytoplasm were found, and multilobulated cerebriform giant cells were intermingled. We reported that the large cell type lymphoma was highly suspected, and serum anti HTLV-1 antibody test was required. Later, positive serum anti-HTLV-1 antibody was detected. In the biopsy specimen, the histological findings and immunohistochemical staining showed diffuse proliferation of atypical large lymphoid cells with lobulated nuclei expressing CD3, CD4, CD25, and CD30. For the confirmation of ATLL, the Southern blot analysis was performed, and clonal bands of the HTLV-1 proviral DNA were detected. From above findings, we diagnosed this case as an aplastic large cell type of ATLL.

**Conclusion:** It is important to recognize that ATLL exhibits a great variety of cytological morphologies. In ATLL, anaplastic large cell type should be differentiated from diffuse large B-cell lymphoma and anaplastic large cell lymphoma in cytology. For the confirmation of ATLL diagnosis, it is important to request serum HTLV-1 antibody tests to clinical departments and the securing fresh materials for detecting HTLV1 proviral DNA and TCR gene rearrangement.

### 参考文献

- 1) Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood* 2015; 126: 2570-2577.
- 2) 塚崎邦弘, 福島卓也. 成人T細胞白血病・リンパ腫. 一般社団法人血液学会監修, 造血器腫瘍診療ガイド

ライン 2018年版. 東京: 金原出版株式会社, 2018; 273-286

- 3) 宇都宮與, 岩永正子. HTLV-1感染症の疫学とコホート研究. *血液内科* 2017; 74: 299-305.
- 4) 中村栄男, 大島孝一, 竹内賢吾, 他. *リンパ腫アトラス* 第5版. 東京: 文光堂, 2018; 211-214.
- 5) Yao J, Gottesman SRA, Ayalew G, et al. Loss of FoxP3 is associated with CD30 expression in the anaplastic large cell subtype of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) in US/Caribbean patients. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37: 1407-1412.
- 6) Karube K, Aoki R, Sugita Y, et al. The relationship of FOXP3 expression and clinicopathological characteristics in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Mod Pathol*. 2008; 21: 617-625.
- 7) Kobata K, Kimura S, Mihashi Y, et al. Clinical and cytopathological characteristics of HTLV-1+ Hodgkin lymphoma. *Cancer Med*. 2020; 00: 1 -10
- 8) Kobata K, Mihashi Y, Nonaka S, et al. Cytological tumour cell characteristics and reactive small lymphocytes influence patient prognosis in acute and lymphoma type adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Cytopathology*. 2019; 30: 402-412.
- 9) Takeshita M, Akamatsu M, Ohshima K, et al. CD30 (Ki-1) expression in adult T-cell leukaemia/lymphoma is associated with distinctive immunohistological and clinical characteristics. *Histopathology* 1995; 26: 539-54.
- 10) Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated Anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: A multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2021; 30: 837-842.
- 11) Ohtsuka E, Kikuchi H, Nasu M, et al. Clinicopathological features of adult T-cell leukemia with CD30 antigen expression. *Leuk Lymphoma*. 1994; 15: 303-310.
- 12) Bossard C, Dobay MP, Parrens M, et al. Immunohistochemistry as a valuable tool to assess CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas: high correlation with mRNA levels. *Blood*. 2014; 124: 2983-2986.

## 症例報告

# 骨巨細胞腫との鑑別が困難であった非骨化性線維腫の1例

独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 臨床検査技術部<sup>1)</sup> 同 病理診断科<sup>2)</sup>

同 整形外科<sup>3)</sup> 九州大学大学院 医学研究院形態機能病理<sup>4)</sup>

藤本 翔大<sup>1)</sup> 浅川 拓也<sup>1)</sup> 小嶋 健太<sup>1)</sup> 山本 将義<sup>1)</sup> 野中 修一<sup>1)</sup>  
藤田 綾<sup>2)</sup> 田口 健一<sup>1),2)</sup> 横山 良平<sup>3)</sup> 孝橋 賢一<sup>4)</sup> 小田 義直<sup>4)</sup>

### 【内容抄録】

**背景** 非骨化性線維腫は小児から若年成人の長管骨の骨幹端から骨幹部の移行部に好発する良性腫瘍である。今回、左脛骨遠位骨幹部に発生し、骨巨細胞腫との鑑別が困難であった非骨化性線維腫の1例を経験したので報告する。

**症例** 10代女性、2年前から運動後に左踵部からアキレス腱部に疼痛を自覚し、近医にて左脛骨遠位部の骨皮質欠損を指摘され当院紹介。搔把標本の圧挫細胞診では、破骨様多核巨細胞と異型に乏しい単核の紡錘形細胞から構成されており、孤在性、束状から花筵様構造を示した。単核細胞の核は卵円形から短紡錘形で細顆粒状のクロマチンを有し、核小体は不明瞭ないし小型であった。ヘモジデリンの沈着が目立ち、壊死や核分裂像、類骨は認められなかった。以上の細胞所見から非骨化性線維腫や骨巨細胞腫等が鑑別に挙げられた。組織診では細胞診と同様の像を呈しており、免疫染色ではヒストンH3F3A 遺伝子変異を認識する特異的なH3G34W, H3G34R, H3G34V に陰性で、FISHでUSP6 split signalは認められず、Direct SequencingにてKRAS 遺伝子変異(p.G12D)が認められたことから非骨化性線維腫と診断された。

**結語** 骨巨細胞腫との鑑別が臨床情報、細胞像からは困難であった非骨化性線維腫の1例を経験した。小児から若年成人の骨腫瘍において、破骨様多核巨細胞を伴い単核細胞の束状から花筵様配列が目立つ場合は細胞検体においても形態での鑑別が困難なため、非骨化性線維腫を常に念頭に置き、免疫染色やFISHをはじめとする分子生物学的検索をもって慎重な診断がなされるべきである。

**Key words** : Non-ossifying fibroma, Giant cell tumor of bone, osteoclast-like giant cell, cytology

### はじめに

非骨化性線維腫 (Non-ossifying fibroma: NOF) は小児

A case of non-ossifying fibroma difficult to distinguish from giant cell tumor of bone.

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

Takuya ASAKAWA (CT, JSC)<sup>1)</sup>

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

Masayoshi YAMAMOTO (CT, JSC)<sup>1)</sup>

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

Aya FUJITA (MD)<sup>2)</sup>

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

Ryouhei YOKOYAMA (MD)<sup>3)</sup>

Kenichi KOHASHI (MD)<sup>4)</sup>

Yoshinao ODA (MD)<sup>4)</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 Orthopedic surgery, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center

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

から若年成人期の大腿骨遠位、脛骨近位及び遠位に好発する良性腫瘍である<sup>1)</sup>。大半の症例は無症状で自然退縮する例もあることから、外科的治療の適応となる場合が少数であるため<sup>1),2)</sup>、その細胞像に遭遇する機会は稀である。今回、左脛骨遠位骨幹部に発生し、特に骨巨細胞腫との鑑別に苦慮したNOFの1例を経験したので報告する。

### 症例

**患者** : 10歳代 女性

**主訴** : 左下腿部痛の自覚

**家族歴** : 姉 思春期特発性側弯, 先天性心疾患  
弟 漏斗胸

**既往歴** : 5歳 带状疱疹

**現病歴** : 2年前より運動後に左踵部からアキレス腱部に痛みがあり、近医で左脛骨遠位部の骨透亮像を指摘され、当院紹介となった。初診時に単純X線写真で左脛骨遠位骨幹部に長径1.5cmの骨皮質の陥凹を認めた。非骨化性線維腫疑いとして経過観察中に病変の増大傾向と疼痛増強を認めたため、搔把・人工骨移植が施行された。

**画像所見**

単純 X 線写真で左脛骨遠位骨幹部に偏心性の楕円形の骨透亮像を認め、軽度の辺縁硬化を伴う骨皮質の陥凹を認めた(写真1 A)。MRI では35×14mm 大の腫瘤を認め、T1 強調像で筋肉と等信号、T2 強調像で低信号を呈した(写真1 B, C)。

**治療および経過**

臨床及び画像所見から NOF が最も疑われ、搔把及び人工骨移植術が施行された。組織学的にも NOF と診断され、追加治療は行わず現在外来にて経過観察中である。術後3ヶ月時点で再発は認められていない。

**細胞学的所見**

搔把された腫瘍の圧挫標本では、多数の破骨様多核巨

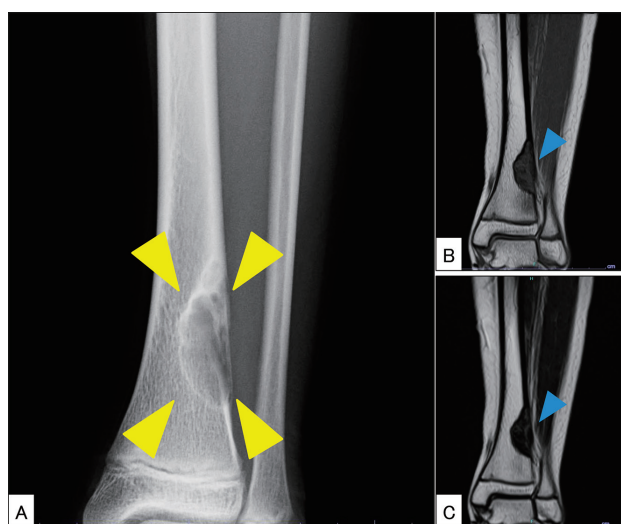


写真1：A：単純 X 線画像 B：T1 強調像 C：T2 強調像

A：左脛骨遠位骨幹部に楕円形の骨透亮像を認め、骨皮質の陥凹を認め辺縁硬化がやや目立った。

B・C：MRI では35×14mm 大の腫瘤を認め、T1 強調像で筋肉と等信号、T2 強調像で低信号を呈した。

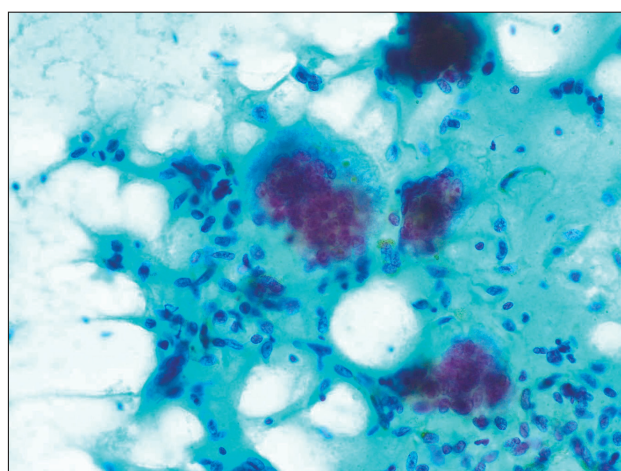


写真2：搔把標本圧挫細胞像 (Pap ×40)

破骨様多核巨細胞と均一な単核の紡錘形細胞から構成され、ヘモジデリンの沈着を認めた。

細胞と均一な単核の紡錘形細胞から構成されており(写真2)、紡錘形細胞は孤在性に出現する部分に加えて、束状から花筵様構造を示す部分を優位に認めた(写真3)。単核細胞の核は卵円形から短紡錘形で細顆粒状のクロマチンを有し、核小体は不明瞭なものから小型単個であった。多核巨細胞の核は円形から卵円形で細顆粒状のクロマチンを有し、核縁の肥厚、核小体が明瞭であった(写真4)。単核細胞及び多核巨細胞間にはヘモジデリンの沈着を認め、明らかな壊死や核分裂像は認められなかった。石灰化骨や類骨、軟骨基質は認められなかった。以上の所見から、細胞診では NOF 又は骨巨細胞腫を第一に考え、軟骨芽細胞腫、動脈瘤様骨嚢腫、富巨細胞型骨肉腫等の富巨細胞性腫瘍が鑑別に挙げられた。

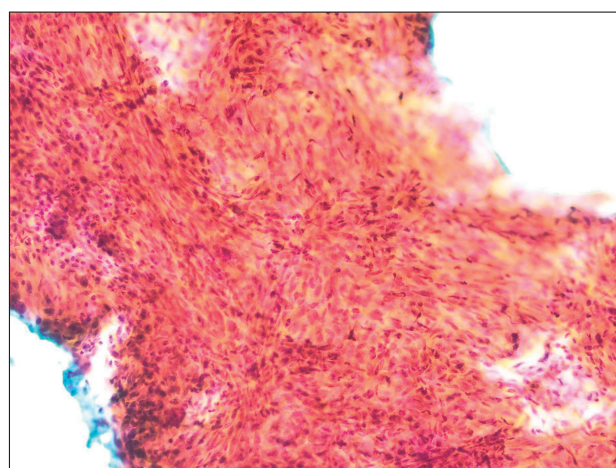


写真3：搔把標本圧挫細胞像 (Pap ×40)

単核細胞は紡錘形で束状から花筵様構造の出現様式が目立った。

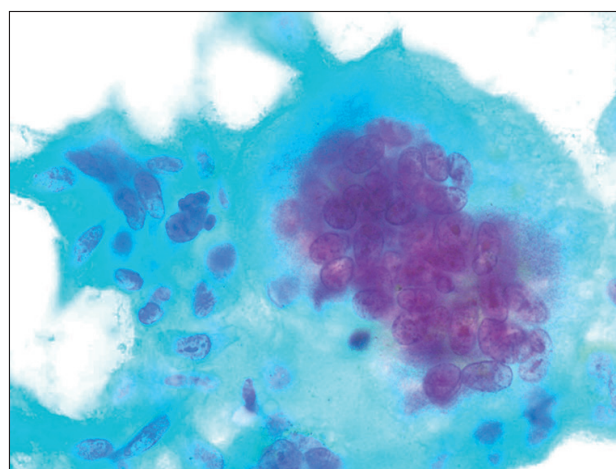


写真4：搔把標本圧挫細胞像 (Pap ×100)

単核細胞：核は卵円形から短紡錘形で細顆粒状のクロマチンを有し、核小体は目立たないものから小型単個であった。

多核巨細胞：核は円形から卵円形で細顆粒状のクロマチンを有し、核縁の肥厚、核小体が目立った。

組織学的所見

搔把標本肉眼所見

ホルマリン固定後の搔把標本は、黄褐色から赤褐色調で弾性軟の多数の小結節から構成されており、一部に出血を認めた (写真5)。

搔把標本組織所見

細胞診標本と同様に多核巨細胞と単核細胞が出現しており、紡錘形細胞が束状から花筵様を呈しながら増殖していた (写真6A)。細胞分裂像を強拡大10視野中に2個

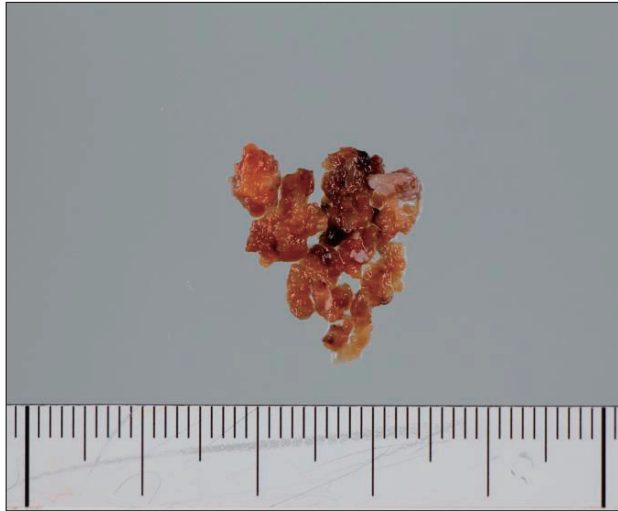


写真5：搔把標本肉眼像

黄褐色から赤褐色調で弾性軟の多数の小結節から構成されており、一部に出血を認めた。

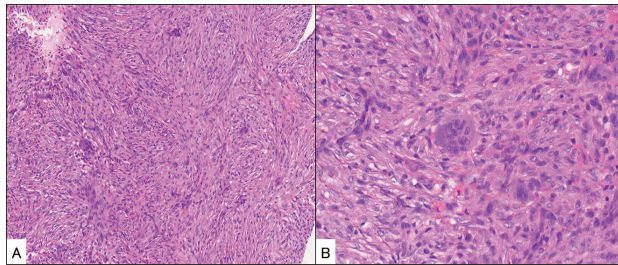


写真6：搔把標本組織像 (A：HE ×20, B：HE ×40)

A：多核巨細胞と単核細胞が出現しており、紡錘形細胞が束状から花筵様を示し出現していた。  
B：ヘモジデリンの沈着を認めた。壊死や泡沫マクロファージ、類骨形成は認められなかった。

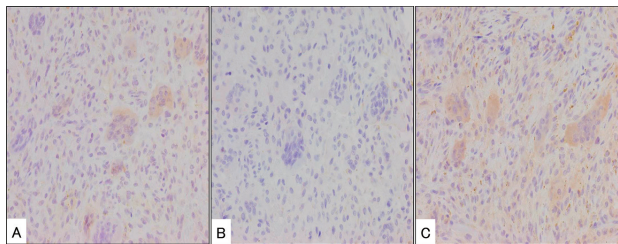


写真7：免疫組織化学染色 (×40)

A：H3G34W B：H3G34R C：H3G34V  
単核細胞の核に陰性を示した。

認め、腫瘍細胞間にはヘモジデリン沈着が認められた。壊死や泡沫状マクロファージ、類骨形成は認められなかった (写真6B)。ヒストン *H3F3A* 遺伝子変異を認識する特異的抗体を用いた免疫染色で H3G34W, H3G34R, H3G34V は単核細胞の核に陰性を示し (写真7)、FISH で *USP6* split signal は認められず、(写真8) Direct Sequencing にて *KRAS* 遺伝子変異 (p.G12D) を認めたことから (写真9) NOF と診断された。

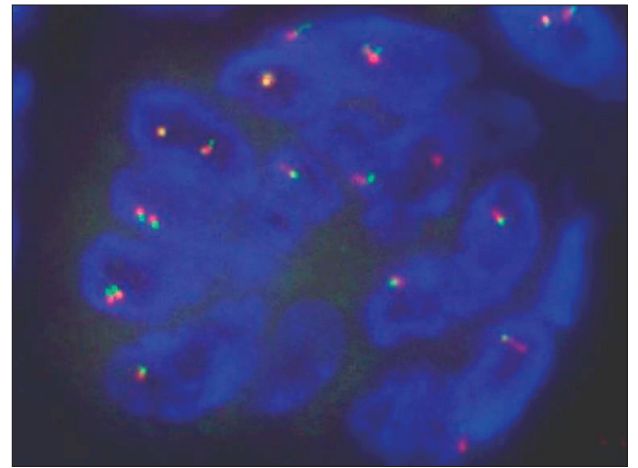


写真8：Fluorescence in situ hybridization (FISH)

FISH にて *USP6* split signal は検出されなかった。

*KRAS* codon12,13 Reverse sequence

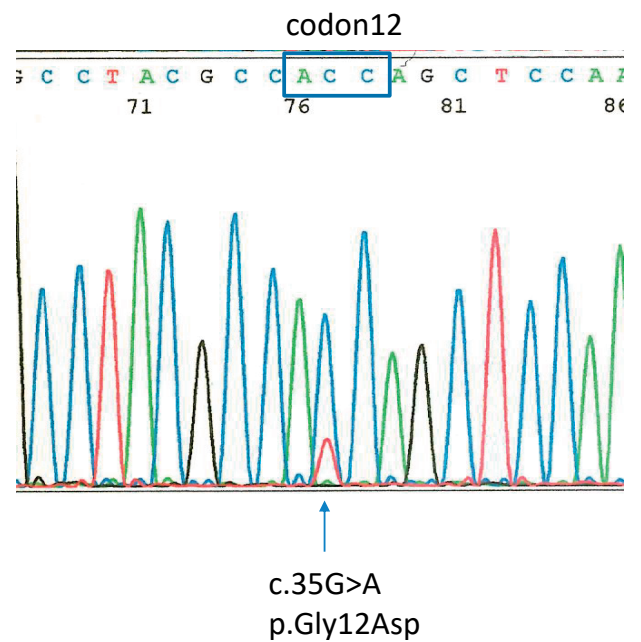


写真9：Direct Sequencing

Direct Sequencing にて *KRAS* codon12 (p.G12D) 遺伝子変異を認めた。

## 考察

NOFは1941年に Sontag と Pyle ら<sup>3)</sup>によって初めて報告され、翌年に Jaffe と Lichtenstein ら<sup>4)</sup>により「非骨化性骨線維腫」と名付けられた。2020年に改定された新WHO分類では「富破骨型巨細胞性腫瘍 (Osteoclastic giant cell-rich tumours)」の良性腫瘍に分類されている<sup>1)</sup>。本腫瘍は小児から若年成人期の長管骨の骨幹端部から骨幹端と骨幹部の移行部に発生することが多く、特に大腿骨遠位、脛骨近位及び遠位、腓骨遠位に好発する<sup>1),2)</sup>。正確な発生率は不明だが、約30～40%の小児はNOFを有すると推定されており<sup>1)</sup>、骨腫瘍としては比較的遭遇する頻度の高い腫瘍である。多くは無症状であり、偶発的に発見される場合が多いが、病変部の腫脹や軽度の疼痛を伴うことがある。年少者では自然退縮する例も多く予後良好である<sup>2)</sup>。単純X線写真が特徴的であり、境界明瞭で辺縁硬化を伴う卵円形の骨透亮像が認められる。画像上、腫瘍の横径が骨の幅の50%以上あるいは長径33mmを超えるものは病的骨折を引き起こすリスクが高まるため、骨搔把及び骨移植術が適応となる。また、神経線維腫症1型 (NF1)、Jaffe-Campanacci 症候群、眼外胚葉症候群ではNOFが両側性・多発性に認められることがある<sup>1)</sup>。

組織学的には破骨様多核巨細胞を伴い、紡錘形細胞が花筵状構造を呈し増生する。ヘモジデリン沈着や泡沫状マクロファージをしばしば認め、コレステリン結晶の沈着や反応性骨形成が認められることもある<sup>1),2)</sup>。NOFの診断において免疫組織化学の特異的なマーカーは無く、単核細胞はvimentinやsmooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA)に、多核巨細胞はCD68, lysozyme,  $\alpha$ 1-antichymotrypsinに高頻度で発現する報告がある<sup>5)</sup>。分子遺伝学的にはKRAS遺伝子変異が約64%、FGFR1遺伝子変異が約14%、NF1遺伝子変異が約2%に認められることが報告されており<sup>6)</sup>、これらはRAS-MAPK経路を活性化する遺伝子変異であることから、NOFは反応性病変ではなく真の腫瘍性病変であると考えられる<sup>1),5)</sup>。Baumhoer ら<sup>6)</sup>の報告ではKras遺伝子変異を認めたNOFの62.5%がホットスポット

トであるp.G12A/D/V変異とp.G13D変異で最も多く、本症例でも同じくKRAS codon12 (p.G12D) 遺伝子変異が認められた。

牛込ら<sup>7)</sup>はNOF 2例の細胞像について①多核巨細胞を伴う線維芽細胞様の紡錘形細胞の優位な出現、②紡錘形細胞の核は小型で均一、卵円形あるいは紡錘形で核小体は不明瞭、③紡錘形細胞へのヘモジデリン沈着を挙げており、本症例の細胞像と概ね一致していた。本症例は年齢や発生部位から、富巨細胞性腫瘍として骨巨細胞腫、軟骨芽細胞腫、動脈瘤様骨嚢腫、富細胞性骨肉腫が鑑別に挙げられた。本症例を含む鑑別疾患の臨床細胞病理学的所見をまとめたものを表1に示す<sup>1),2),7),8),9)</sup>。

骨巨細胞腫 (Giant cell tumor of bone: GCTB)は20歳代から40歳代の長管骨の骨幹端から骨端部に好発する良悪性中間群腫瘍であり<sup>1)</sup>、多核巨細胞と卵円形から短紡錘形の単核細胞から構成され、出血や壊死、動脈瘤様骨嚢腫様変化や黄色肉芽腫様変化等の多彩な二次性変化を来す。GCTBの細胞像として、①多核巨細胞と単核細胞の出現、②単核細胞の核は均一な円形から単紡錘形で細顆粒状のクロマチンを有する、③核小体は小型単個ないし明瞭、④多核巨細胞及び単核細胞の核類似あるいは移行像等が挙げられている<sup>8),9),10)</sup>。本症例は診断当初、臨床的にGCTBが好発する年齢よりやや若く、長管骨の骨幹部に発生している点が非典型的であったが、形態的には均一な単核の紡錘形細胞と多核巨細胞から構成されており、単核細胞の核形は卵円形から紡錘形を示し、細顆粒状のクロマチンを有していたこと、泡沫状マクロファージの集簇は認められず、黄色肉芽腫様変化に乏しい所見であったことからGCTBとの鑑別が困難であった。改めて本症例の細胞像を詳細に観察すると、GCTBと比較して単核細胞の核形はより紡錘形を示し、束状から花筵状配列が目立つ点、多核巨細胞の核形は円形から卵円形である一方、単核細胞の核形は類円形から短紡錘形を示し、両者の核形は類似していなかった。GCTBの細胞所見の一つとして単核細胞と多核巨細胞の核類似あるいは移行

表1 本症例と鑑別すべき富破骨型巨細胞性腫瘍の臨床細胞病理学的所見

	本症例	NOF	GCTB	CB	ABC	GCROS
年齢	10代	10～20歳代	20～40歳代	10～20歳代	20歳代以下	10～20歳代
発生部位	脛骨 骨幹部	大腿骨、脛骨 骨幹端部	大腿骨、脛骨、上腕骨 骨幹端部	大腿骨、脛骨、上腕骨 骨幹端部	大腿骨、脛骨、上腕骨 骨幹端部	大腿骨、脛骨 骨幹部
出現様式	孤在性、 束状～花筵様	束状～花筵様	孤在性、稀に花筵様	孤在性	孤在性、花筵様	孤在性、花筵様
細胞形態	卵円形～紡錘形	卵円形～紡錘形	卵円形～短紡錘形	円形～卵円形	紡錘形	多形～紡錘形
核異型	目立たない～軽度	目立たない～軽度	目立たない	軽度	目立たない～軽度	高度
クロマチン	細顆粒状	細顆粒状	細顆粒状	細顆粒状	細顆粒状	粗顆粒状
核小体	不明瞭～小型	不明瞭	不明瞭～小型	不明瞭	不明瞭～小型	明瞭
その他	ヘモジデリン沈着	泡沫状マクロファージ KRAS, FGFR1, NF1 遺伝子変異	多彩な二次性変化 泡沫状マクロファージ 反応性類骨 H3F3A 遺伝子変異	核にくびれ・切れ込み 好酸性の軟骨基質 H3F3B 遺伝子変異	出血性背景 ヘモジデリン沈着 原発性ABCの約70%に USP 遺伝子再構成	腫瘍性類骨 異常核分裂像

NOF: Non-ossifying fibroma GCTB: Giant cell tumor of bone CB: Chondroblastoma  
ABC: Aneurysmal bone cyst GCROS: Giant cell rich variant osteosarcoma

像<sup>8),9),10)</sup>が挙げられている。Yuら<sup>11)</sup>は免疫組織化学を用いた検討でGCTBの単核細胞において多核巨細胞と類似した破骨細胞形質が認められたことを報告しており、この免疫形質が両細胞の核類似あるいは移行像を反映していると考えられる。一方で、Pabloら<sup>5)</sup>はNOFの免疫組織化学的検討において、単核細胞は破骨細胞と線維芽細胞/筋線維芽細胞の2つの免疫形質を有する可能性を示唆していることから、NOFは本症例のように線維芽細胞/筋線維芽細胞の免疫形質が単核細胞の束状から花筵様配列を優位に示し、核形がGCTBより紡錘形を示した結果、多核巨細胞及び単核細胞の核形に差異が生じる可能性が考えられた。しかしながら、GCTBの二次性変化の一つである黄色肉芽腫様反応を来した症例では、単核細胞がより紡錘形を示し束状から花筵様に出現し、泡沫状マクロファージを認める等、NOFに類似した像を示すことがあるため注意が必要である<sup>12)</sup>。近年、GCTBにヒストン*H3F3A*遺伝子の変異が報告されており<sup>13)</sup>、*H3F3A*のp.G34W変異を認識するH3G34W抗体ではGCTBの90.6%に単核細胞の核に陽性を示し<sup>14)</sup>、G34Wの他にG34R、G34V変異認識抗体においても高い特異性を示すことから、H3G34W/R/V変異認識抗体はGCTBにおける*H3F3A*遺伝子変異のサロゲートマーカーとして期待されており<sup>15)</sup>、NOFとの鑑別が困難な二次性変化を来したGCTBの診断において有用であると考えられる。軟骨芽細胞腫(Chondroblastoma: CB)は10歳代から20歳代の長管骨の骨端部に好発する良性腫瘍<sup>1)</sup>であり、好発年齢や好発部位がGCTBとoverlapするためNOFよりもGCTBとの鑑別が問題となる。多核巨細胞の出現に加えて単核細胞は類円形で核にくびれや切れ込みが目立つ点、好酸性の軟骨基質の出現が細胞学的な鑑別点となるほか、本腫瘍はGCTBと同様にヒストンH3.3をコードする*H3F3B*遺伝子変異が報告されており<sup>13)</sup>、*H3F3B*のp.Lys36Met変異を認識するH3K36M抗体でCBの96%に単核細胞の核に陽性を示し<sup>16)</sup>、GCTBをはじめとする種々の富巨細胞性腫瘍では陰性であることから、鑑別に有用なマーカーである。動脈瘤様骨嚢腫(Aneurysmal bone cyst: ABC)は20代以下の長管骨の骨幹端部に好発する良性腫瘍<sup>1)</sup>であり、前駆病変を認めないものは原発性ABC、GCTBやCB等の前駆病変に伴うものが二次性ABCとして扱われる。いずれも出血性ないしはマクロファージやリンパ球等の炎症細胞を背景に多核巨細胞と単核の紡錘形細胞が出現し、反応性の骨・石灰化した類骨様基質を認めることが特徴である。原発性ABCの約70%に*USP6*遺伝子再構成が認められる<sup>16)</sup>ことから*USP6* split signalの解析が診断に有用である。富巨細胞型骨肉腫(Giant cell rich variant osteosarcoma: GCROS)は10歳代後半から20歳代の長管骨の骨幹部に好発する悪性腫瘍<sup>1)</sup>であり、単核細胞は比較的均一なものから高度な核異型を呈するものまで様々であるが、単核細胞に多形性やクロマチンの増量が目立つ点や、異常核分裂像や類骨周囲に腫瘍細胞が取

り巻く像を認めることができればGCROSを積極的に疑うことができると考えられる。

骨腫瘍は組織型により特徴的な発生年齢や部位を示す傾向があり、単純X線写真による画像所見は診断において重要な情報である。今回、最も鑑別が困難であったGCTBは通常、骨端線閉鎖後の骨格的に成熟した骨の骨端部に発生し、骨端線閉鎖前の小児発生例は極めて稀である。また、骨端線閉鎖前では骨端ではなく骨幹端に発生するため、NOFが臨床的に疑われる場合でも念の為、鑑別診断に挙げておくのが望ましい。本症例をはじめ、原発性骨腫瘍の診断は最終的に免疫染色やFISHをはじめとする分子生物学的手法が必須であり、細胞診がその足がかりの一つとなるよう今後の更なる症例の蓄積が望まれる。

## 結語

骨巨細胞腫との鑑別が臨床情報、細胞像からは困難であったNOFの1例を経験した。小児から若年成人の骨腫瘍において破骨様多核巨細胞を伴い単核細胞の束状から花筵様配列が目立つ場合、細胞検体においても形態での鑑別が困難なためNOFを常に念頭に置き、免疫染色やFISHをはじめとする分子生物学的検索をもって慎重な診断がなされるべきである。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

## Summary

**Background:** Non-ossifying fibroma (NOF) is benign bone tumor that often occurs in transition area between the metaphysis end and the diaphysis of long bones in children and young adults. We reported a case of non-ossifying fibroma arising in distal tibia that was difficult to distinguish from giant cell tumor of bone.

**Case:** A teenage girl became aware of pain from her left heel to Achilles tendon area after exercise two years before and was referred to our clinic because of a bone cortex defect in the distal part of her left tibia. Squash cytology of the tumor showed mononuclear tumor cells with osteoclast-like multinucleated giant cells and spindle-shaped stromal cells arranged in scattered and fascicular to storiform patterns. Those nuclei are oval to short spindle enlarged nuclei with fine granular chromatin and inconspicuous nucleoli, accompanied by hemosiderin deposits in the background. Neither necrosis, mitotic figures, nor osteoid were observed. Based on these cytological findings, NOF or giant cell tumor of bone were considered. Histological examination showed the same features seen in the cytological one. Immunohistochemically, the tumor cells were negative for H3G34W, H3G34R, H3G34V, those were known as



diagnostic biomarkers of giant cell tumor of bone. Furthermore, *USP6* split signal was not recognized by fluorescence in situ hybridization (FISH), *KRAS* mutation (p.G12D) was detected by Direct Sequencing, and this case was diagnosed as NOF.

**Conclusion:** We experienced a case of NOF that was difficult to distinguish from giant cell tumor of bone clinically and cytologically. In bone tumors of children to young adults, if the cytological specimen shows osteoclast-like multinucleated giant cells and mononuclear cells with a conspicuous fascicular to storiform pattern, NOF should be always included as differential diagnosis.

#### 参考文献

- 1) Baumhoer D, Rogozhin DV. Non-ossifying fibroma. WHO Classification of tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press 2020; 447-448
- 2) 日本整形外科学会・日本病理学会編, 悪性骨腫瘍取り扱い規約. 東京: 金原出版株式会社, 2015; 42-143
- 3) Sontag LW, Pyle DI. The appearance and nature of cyst-like areas in distal femoral metaphyses of children. Am J Roentgenol Radiat Ther 1941; 46: 185-188.
- 4) Jaffe HL, Lichtenstein L. Non-osteogenic fibroma of bone. Am J Pathol 1942; 18: 205-220
- 5) Pablo A. Bejarano, Michael Kyriakos. Nonossifying fibroma of long bones: An immunohistochemical study. Applied Immunohistochemistry 1995; 3: 257-264
- 6) Baumhoer D, Kovac M, Sperveslage J, et al. Activating mutations in the MAP-kinase pathway define non-ossifying fibroma of bone. J Pathol 2019; 248: 116-122.
- 7) 牛込進一郎, 高桑俊文, 田所衛・他. 「多核巨細胞の骨病変の細胞学的鑑別診断」日本臨床細胞学会雑誌 1986; 25巻4号: 610-614
- 8) Walid E. Khalbuss, Anil V. Parwani. Cytopathology of Soft and Bone Lesions. New York: Springer Science+Business Media 2011
- 9) Henryk A. Domanski, Charles S. Walther. FNA Cytology of Soft Tissue and Bone Tumors. Basel: KARGER 2017
- 10) 鹿島健司, 堀内啓, 瀬田章・他. 「骨巨細胞腫の細胞学的検討」日本臨床細胞学会雑誌 2000; 39巻6号: 453-458
- 11) Yu, S.L., Afsaneh, S., Gibbons, C.L., et al. Phenotypic and molecular studies of giant-cell tumors of bone and soft tissue. Hum Pathol. 2005; 36: 945-54.
- 12) Nil Çomunoğlu, Nuray Kepil, Sergülen Dervişoğlu. Histopathology of giant cell tumors of the bone: With special emphasis on fibrohistiocytic and aneurysmal bone cyst like components. Acta Orthop Traumatol Turc. 2019; 53: 35-39.
- 13) Behjati, S., Tarpey, P.S., Presneau, N. et al. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. Nat Genet 2013; 45: 1479-1482.
- 14) Amary F, Berisha F, Ye H, et al. H3F3A (Histone 3.3) G34W immunohistochemistry: a reliable marker defining benign and malignant giant cell tumor of bone. Am J Surg Pathol 2017; 41: 1059-68.
- 15) Yamamoto H, Iwasaki T, Yamada Y, Matsumoto Y, Otsuka H, Yoshimoto M, Kohashi K, Taguchi K, Yokoyama R, Nakashima Y, Oda Y. Diagnostic utility of histone H3.3 G34W, G34R, and G34V mutant-specific antibodies for giant cell tumors of bone. Hum Pathol 2018; 73: 41-50
- 16) Amary MF, Berisha F, Mozela R, Gibbons R, Guttridge A, O'Donnell P, Baumhoer D, Tirabosco R, Flanagan AM. The H3F3 K36M mutant antibody is a sensitive and specific marker for the diagnosis of chondroblastoma. Histopathology 2016; 69: 121-127
- 17) Oliveira, A.M., Perez-Atayde, A.R., Inwards, C.Y. et al. USP6 and CDH11 Oncogenes Identify the Neoplastic Cell in Primary Aneurysmal Bone Cysts and Are Absent in So-Called Secondary Aneurysmal Bone Cysts. Am J Pathol. 2004; 165: 1773-1780.

## 症例報告

# 甲状腺内胸腺癌の1例

独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 統括診療部臨床検査科<sup>1)</sup> 病理診断科<sup>2)</sup> 頭頸科<sup>3)</sup>  
国立療養所沖繩愛楽園 研究検査科<sup>4)</sup> 独立行政法人国立病院機構小倉医療センター 臨床検査科<sup>5)</sup>  
下関市立市民病院 病理診断科<sup>6)</sup> 独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター 病理診断科<sup>7)</sup>  
小嶋 健太<sup>1)</sup> 山本 将義<sup>1)</sup> 藤本 翔大<sup>1)</sup> 清家 直樹<sup>1)4)</sup> 今村 彰吾<sup>1)5)</sup>  
半田 瑞樹<sup>2)6)</sup> 瀧澤 克実<sup>2)7)</sup> 田口 健一<sup>1)2)</sup> 益田 宗幸<sup>3)</sup>

### 【内容抄録】

**背景** 甲状腺内胸腺癌 (Intrathyroid thymic carcinoma: ITTC) は非常に稀な組織型で胸腺上皮性腫瘍に類似する甲状腺原発悪性腫瘍である。今回、術前の甲状腺穿刺吸引細胞診で低分化癌との鑑別が困難であった ITTC の症例を経験したので報告する。

**症例** 80歳代女性。嗄声を自覚し他院受診。反回神経麻痺と甲状腺に結節を指摘され当院紹介。CT及び超音波検査にて甲状腺右下極に25mm大の分葉状結節が指摘された。穿刺吸引細胞診ではN/C比が増大し明瞭な核小体を有する異型細胞で構成された大型集塊を認めた。乳頭癌や濾胞性腫瘍を示唆する細胞所見には乏しかったため、細胞診断は悪性とし、低分化癌を鑑別に挙げた。組織学的に腫瘍細胞は線維性結合組織に隔てられ島状増殖を呈していた。免疫組織化学でCD5陽性及びPAX8陰性にて、ITTCと診断された。穿刺吸引細胞診を再検鏡すると低分化癌の所見の一つである細胞集塊辺縁の血管内皮細胞が認められなかった。

**結論** 非常に稀であるITTCの1例を経験した。細胞診によるITTCと低分化癌の鑑別は困難な場合があるが、細胞集塊辺縁の血管内皮細胞の存在が一助となりうる。

**Key words** : intrathyroid thymic carcinoma, carcinoma showing thymus-like differentiation, cytology

### はじめに

甲状腺に発生する腫瘍は濾胞上皮細胞、C細胞、そして

A case of intrathyroid thymic carcinoma

Kenta KOJIMA (CT)<sup>1)</sup>  
Masayoshi YAMAMOTO (CT)<sup>1)</sup>  
Takahiro FUJIMOTO (CT)<sup>1)</sup>  
Naoki SEIKE (CT)<sup>1)4)</sup>  
Shogo IMAMURA (CT)<sup>1)5)</sup>  
Mizuki HANDA (MD)<sup>1)6)</sup>  
Katsumi TAKIZAWA (MD)<sup>1)7)</sup>  
Kenichi TAGUCHI (MD)<sup>1)2)</sup>  
Muneyuki MASUDA (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 Head and Neck Surgery, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center
- 4) Department of Research and Inspection, National Sanatorium OKINAWA AIRAKUEN
- 5) Department of Clinical Laboratory Medicine, National Hospital Organization Kokura Medical Center
- 6) Division of Pathology, Shimonoseki City Hospital
- 7) Depart of Pathology, National Hospital Organization Fukuokahigashi Medical Center

リンパ球に由来するが、異所性の胸腺や副甲状腺に由来する腫瘍もみられる。甲状腺内胸腺癌 (Intrathyroid thymic carcinoma: ITTC) は非常に稀な組織型で、異所性胸腺組織もしくは胎生期遺残組織に由来するとされている悪性腫瘍である<sup>1)</sup>。今回、術前の甲状腺穿刺吸引細胞診では低分化癌を疑ったが、術後の病理組織診断でITTCであった症例を経験したので報告する。

### 症例

患者：80歳代、女性

家族歴：父 肺癌、弟 胃癌、妹 大腸癌

既往歴：緑内障、高血圧症

現病歴：嗄声を自覚し他院を受診。反回神経麻痺と甲状腺結節を指摘され、当院紹介受診。

臨床所見：頸部超音波検査にて甲状腺右葉下極に25×20×22mm大の分葉状を示す不整形のhypoechoicな結節が認められた。内部エコーは不均一で血流信号に乏しかった。明らかなリンパ節転移は認められなかった(写真1)。CTでは境界不明瞭な低吸収の結節として確認された。リンパ節転移や遠隔転移は認められなかった(写真2)。血液検査所見：WBC 10.94×10<sup>3</sup>/μl, CRP 1.21mg/dlと高値を示していた。TSH 0.53μIU/ml, FT4 0.99ng/dl, サイログロブリン 8.84ng/mlは基準値範囲内であった。

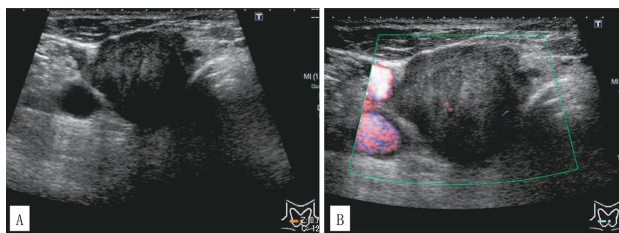


写真1. 頸部超音波画像

A: Bモード

内部エコー不均一な分葉状を示す25mm × 20mm × 22mmの不整形腫瘍

B: カラー Doppler

腫瘍は血流信号に乏しい。

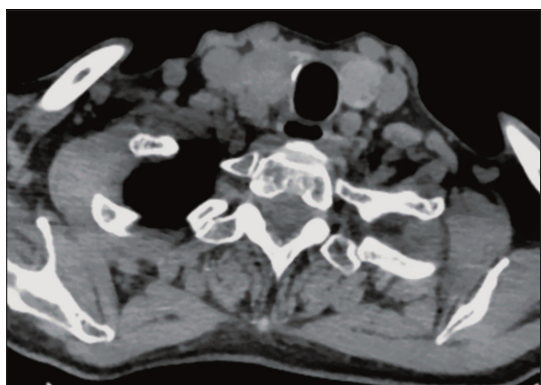


写真2. 頸部 CT 画像  
境界不明瞭な低吸収腫瘍

治療及び経過：右甲状腺結節に対して穿刺吸引細胞診が施行された。細胞診断は悪性とされ、甲状腺峡右葉切除術（反回神経、内頸静脈合併切除）、傍気管リンパ節郭清術が施行された。術後、放射線治療が検討されたが、高齢で嚥下機能低下の危険性も考慮され、嚴重な経過観察となった。術後、4年経過したが、再発は認めていない。

### 細胞学的所見

清明な背景に大型の細胞集塊が認められた（写真3）。

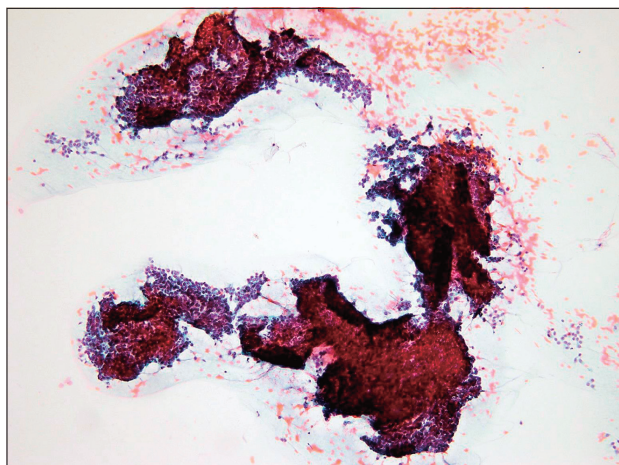


写真3. 甲状腺穿刺吸引細胞診（Pap. 染色×4）  
清明な背景に大型集塊が観察された。

細胞集塊は2層から3層の重積を認めた。細胞集塊内には血管内皮細胞の付着は認められなかった。核形は類円形で、N/C比は増大していたものの大小不同は目立たず、比較的均一であった。核クロマチンは細顆粒状を示し、明瞭な核小体を有していた。細胞質は乏しく、ライトグリーン淡染性であった。乳頭癌の特徴とされる核溝や核内細胞質封入体は認められず、濾胞性腫瘍を示唆する濾胞構造も認められなかった（写真4、写真5）。細胞診断は悪性とし、鑑別に低分化癌を挙げた。

### 病理組織学的所見

甲状腺切除標本断面の肉眼像は淡黄色調で腫瘍径は2.2cmであった（写真6A）。組織学的には腫瘍細胞が島状構造を示し増殖していた（写真6B）。細胞密度は高く、間質には硝子化を示す線維性結合組織がみられた。腫瘍細胞内には少数ではあるがリンパ球浸潤が認められた。腫瘍細胞は類円形核を有し、核小体は腫大し明瞭化していた（写真6C）。細胞境界は不明瞭であり、腫瘍辺縁で

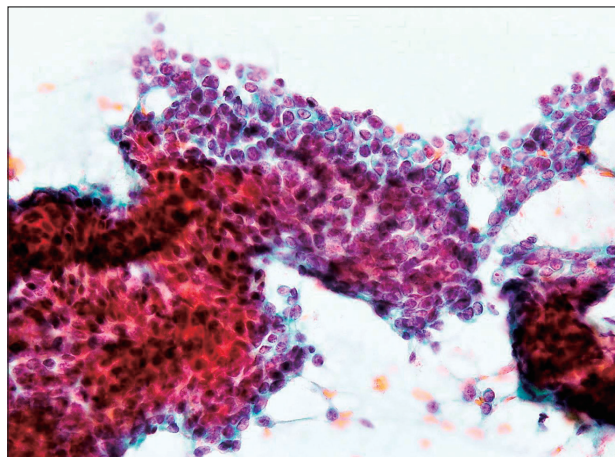


写真4. 甲状腺穿刺吸引細胞診（Pap. 染色×40）

細胞は類円形でN/C比の増大、細顆粒状クロマチン、明瞭な核小体を認めた。

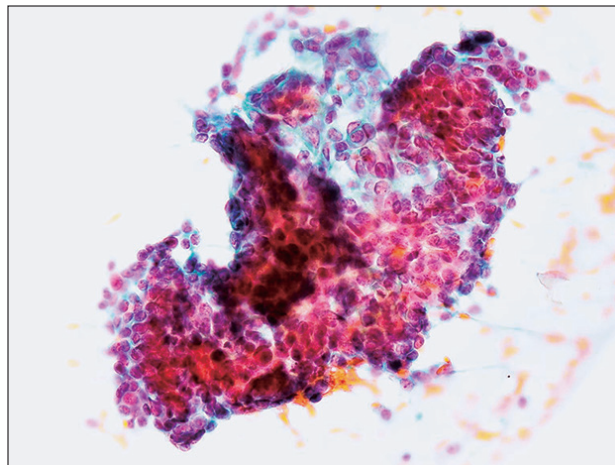


写真5. 甲状腺穿刺吸引細胞診（Pap. 染色×40）  
細胞質に乏しく、ライトグリーン淡染性であった。

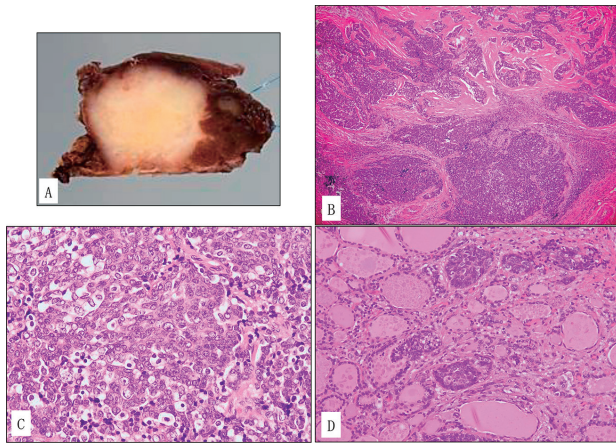


写真6. 病理学的所見

肉眼像は淡黄色を示していた (A). 弱拡大像では腫瘍細胞が島状増殖を呈していた (B: HE 染色×4). 強拡大像では腫瘍細胞の核は類円形を示し、明瞭な核小体を有していた (C: HE 染色×40). 一部には腫瘍細胞が濾胞内に浸潤する所見が認められた (D: HE 染色×20).

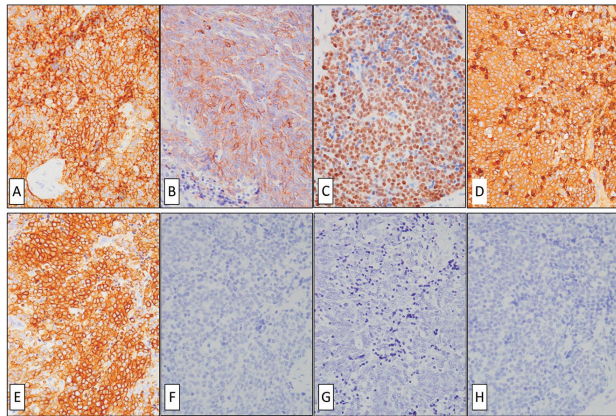


写真7. 免疫組織化学 (×40)

A: CD5, B: c-kit, C: p63, D: AE1/AE3, E: CAM5.2, F: TTF-1, G: thyroglobulin, H: PAX8

は腫瘍細胞が濾胞腔内に浸潤する所見も認められた (写真6D).

免疫組織化学的には、AE1/AE3, CAM5.2, CK5/6, CK903, CK19, p40, p63, p53 (40%), CEAに加え、胸腺癌で陽性となる c-kit, synaptophysin, CD5も陽性であった。Ki-67 (MIB-1) 標識率は約20%であった。chromogranin A, CD56, TTF-1, thyroglobulin, monoclonal PAX8は陰性であった (写真7)。以上の所見より、ITTCと診断された。

### 考察

ITTCは胸腺上皮性腫瘍に類似した悪性腫瘍であり、胸腺様分化を示す癌 (carcinoma showing thymus-like differentiation: CASTLE) とも呼ばれる<sup>2)</sup>。ITTCの疾患概念は1985年にMiyauchiら<sup>3)</sup>が甲状腺内胸腺腫 (intrathyroidal epithelial thymoma: ITET) と呼んだのが最初である。現在、この腫瘍はWHO分類<sup>1)</sup>ではIntrathyroid thymic

carcinoma, 第8版甲状腺癌取り扱い規約<sup>2)</sup>では甲状腺内胸腺癌として分類されている。

ITTCの好発年齢は40歳代から60歳代であり、やや女性優位とされている<sup>4)</sup>。頻度は甲状腺原発悪性腫瘍の0.083%とされている<sup>1)</sup>。ITTCは発生過程で甲状腺下極に遺残した胸腺原基が発生母地と考えられている<sup>5)</sup>。胸腺に関連する甲状腺腫瘍としては他に異所性胸腺腫 (Ectopic thymoma) が存在する<sup>6)</sup>。ITTCの症状は頸部腫瘍の自覚、反回神経麻痺による嗄声、呼吸困難、咳や頸部痛が認められる<sup>4)</sup>。腫瘍は硬く、可動性不良であり、急速な増大は認められない。ITTCの肉眼的な特徴所見として白色充実性腫瘍を形成し、周囲組織に対して圧排性に浸潤増殖し、辺縁は分葉状を呈する。腫瘍内石灰化は認められない。超音波検査所見では、分葉状で低エコーを示すことが多く<sup>7)</sup>、超音波検査で形状が分葉状であった場合はITTCを疑う所見の1つとされている<sup>8)</sup>。また、甲状腺腫瘍ではカラードプラにて血流信号が観察される症例が多いが、本症例のように乏血性腫瘍が観察された場合にはITTCを疑う所見とされている。

ITTCの組織学的所見<sup>1)</sup>は、腫瘍細胞が大型の充実性胞巣を形成して増殖し、胞巣間にはリンパ球浸潤が目立つ帯状の結合組織が介在する。リンパ球浸潤は間質のみならず、腫瘍胞巣内にも観察される。腫瘍細胞は類円形や卵円形で、明瞭な核小体を呈する。腫瘍細胞の一部に明らかな角化が認められることがある。組織学的にITTCと鑑別を要する腫瘍は、扁平上皮癌、未分化癌、低分化癌で、免疫組織化学が有用である。胸腺癌に特徴的なCD5がITTCでも陽性であることはDorfmanら<sup>9)</sup>により最初に報告され、ITTCでのCD5陽性率は高いとされている<sup>4)</sup>。他に bcl-2, p63, Cytokeratin, c-kit, p53などが陽性を呈することが多い。TTF-1やthyroglobulinは陰性、Ki-67 (MIB-1) 標識率は10%から30%である。

本症例では穿刺吸引細胞診で悪性としたもののITTCの組織型推定に至らなかったが、臨床所見でも悪性が疑われたことにより、甲状腺切除術が施行された。穿刺吸引細胞診では細胞採取量不足による検体不適<sup>4)</sup>や悪性が示唆されるも組織型推定が困難<sup>10)</sup>、あるいは推定されても扁平上皮癌<sup>11)</sup>、未分化癌<sup>11)</sup>や低分化癌<sup>7)</sup>などが疑われることが多く、正診率は低いとされている。Itoら<sup>8)</sup>はITTC20例の穿刺吸引生検にて術前にITTCと診断可能であったのは1例のみであったと報告している。残り19例は乳頭癌、濾胞癌、髄様癌や未分化癌とは異なった稀な甲状腺癌と判断され悪性疑いと診断されている。ITTCは異所性の胸腺癌と考えられており、胸腺癌そのものも組織型は扁平上皮癌を主として種々の組織型を呈することが、この正診率の低さに影響していると考えられる。胸腺扁平上皮癌の細胞所見は他臓器の扁平上皮癌と共通であるが、その多くは中分化から低分化扁平上皮癌の形態をとる<sup>12)</sup>。ITTCの既報告の細胞所見<sup>13)</sup>と胸腺癌の細胞所見は同様であり、細胞異型が強いことからまず甲状腺原

発の扁平上皮癌や未分化癌を考えるが、甲状腺原発扁平上皮癌や未分化癌とするには十分ではない場合に、背景にリンパ球を認めれば、ITTCの可能性を考えることができる。本症例はITTCの特徴とされるリンパ球や扁平上皮細胞への分化は認められず、清明な背景に異型細胞が重積性集塊で出現し、乳頭状や濾胞状といった特徴的な構造を示さず著明な核異型を認めなかったことより低分化癌を考えた。Renら<sup>14)</sup>はITTC症例におけるリンパ球背景は72.7%、扁平上皮細胞への分化は50%の症例で認められたとし、19.3%が低分化癌と細胞診断されたと報告している。リンパ球や扁平上皮細胞への分化が疑われた場合はITTCを鑑別疾患に挙げることが重要であるが、ITTCにおいてリンパ球や扁平上皮細胞への分化が認められない症例も存在することを念頭に置いておかなければならない。この場合、低分化癌との鑑別が問題となる。低分化癌は穿刺吸引細胞診にて採取細胞量は非常に多く、個々の細胞形態よりも細胞集塊に特徴があることが報告されている<sup>15)</sup>。出現様式としては疎な結合性で細胞境界不明瞭な充実性増殖像より採取された孤立散在性細胞、境界が明瞭な島状増殖像より採取された大型細胞集塊、細胞重積集塊の中に列をなす索状増殖像として観察される。異型細胞は類円形核を示し、核形不整に乏しく、比較的均一である。核クロマチンは細顆粒状から顆粒状を示す。核内細胞質封入体や核溝は認められない。ITTCと低分化癌との鑑別には血管内皮細胞の存在が参考になる<sup>15)</sup>。低分化癌に認められる大型細胞集塊辺縁には血管内皮細胞が認められることがあるが、本症例の再検鏡時に確認したところ血管内皮細胞の付着は認められなかった。また、ITTCと甲状腺低分化癌の細胞所見は類似し、鑑別に苦慮する場合には、今回は行っていないもののCD5やPAX8を用いた免疫細胞化学が判定の一助となる可能性がある。ITTCはCD5陽性、PAX8陰性を示し、低分化癌はCD5陰性、PAX8陽性所見を示す。PAX8にはpolyclonal抗体とmonoclonal抗体が存在する。Suzukiら<sup>16)</sup>はITTC10例のrabbit monoclonal PAX8陽性率は0%であり、rabbit polyclonal PAX8陽性率は40%認められたと報告している。Toriyamaら<sup>17)</sup>は胸腺癌36例におけるmouse monoclonal PAX8の陽性症例は認められなかったが、rabbit polyclonal PAX8陽性率は58.3%であったと報告している。polyclonal PAX8はすべてのPAX8アイソフォームを検出することができるものの、他のPAXファミリーとの交差反応性を有する可能性があるため注意が必要である。さらに鑑別すべき腫瘍として異所性胸腺腫がある。異所性胸腺腫は縦隔発生の胸腺腫と同様の組織像を呈し<sup>6)</sup>、細胞学的特徴は胸腺上皮由来の腫瘍細胞とリンパ球とのtwo cell patternである<sup>18)</sup>。胸腺腫WHO type B3はリンパ球に乏しく上皮細胞が集塊状に出現するため本症例と類似する。免疫細胞化学には胸腺腫と胸腺癌の鑑別に使用されるCD5やc-kitが有用と考えられる<sup>19)</sup>。

遺伝学的にITTCには胸腺癌にみられる*KIT*や乳頭癌

にみられる*BRAF*変異は認められないが、ITTCの一部に*TERT*プロモーター変異があることが報告されている<sup>20)</sup>。Telomerase reverse transcriptase (*TERT*)はテロメアを伸長させるテロメラーゼの主要構成分子であり、テロメラーゼ活性は*TERT*遺伝子の転写活性にほぼ依存しているため、*TERT*プロモーター変異はITTCにおける癌の進行に関連する重要な事象の可能性はある。

## 結論

非常に稀であるITTCの1例を経験した。甲状腺穿刺吸引細胞診にて清明な背景に類円形核を有する比較的均一な異型細胞で構成された大型集塊が認められた。乳頭癌や濾胞性腫瘍を示唆する特徴的な所見は認められなかったため、低分化癌を鑑別疾患に挙げた。ITTCと低分化癌の鑑別には細胞集塊に認められる血管内皮細胞の存在が参考となる。ITTCと低分化癌の細胞所見は類似所見が多く鑑別に難渋する場合は、CD5やmonoclonal PAX8を用いた免疫細胞化学が鑑別の一助となる可能性がある。

本症例報告は第56回日本臨床細胞学会秋季大会にて発表を行った。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

## Summary

**Background:** Intrathyroid thymic carcinoma (ITTC) is a rare carcinoma of the thyroid with a histologic resemblance to thymic epithelial tumor. We report a case of ITTC that was difficult to distinguish from poorly differentiated carcinoma, by preoperative fine-needle aspiration cytology (FNAC) of the thyroid gland.

**Case:** A woman in her eighties with hoarseness visited another clinic. Physical examination revealed a palpable right thyroid nodule and recurrent nerve paralysis. The patient was referred to our hospital for a thorough examination. A computed tomography scan and ultrasonography revealed a nodule in the lower part of the right lobe of the thyroid gland. The cytological features of FNAC showed some clusters of tumor cells with high nuclear cytoplasmic ratio and prominent nucleoli. The features suggestive of papillary and follicular tumors were not observed. Histologically, the tumor cells forming solid nests are separated by desmoplastic stroma. The tumor cells were positive for CD5 and negative for PAX8 by immunohistochemical staining and we diagnosed ITTC. Re-examination of FNAC revealed no vascular endothelial cells at the periphery of the cell clump, which is one of the findings of poorly differentiated carcinoma.

**Conclusion:** We experienced a very rare case of ITTC.

Differentiation of ITTC from poorly differentiated carcinoma by cytology can be difficult, but the presence of vascular endothelial cells at the periphery of cell clump could help.

### 参考文献

- 1) R. V. Lloyd, R. Y. Osamura, G. Kloppel, et al. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4<sup>th</sup> Edition volume10. IARC, 2017; 125-126.
- 2) 日本内分泌学会・日本甲状腺病理学会編. 甲状腺癌取扱規約第8版. 東京:金原出版, 2019: 23.
- 3) Miyauchi M, Kuma K, Matsuzaki F, et al. Intrathyroidal epithelial thymoma: an entity distinct from squamous cell carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 1985; 9: 128-135.
- 4) Wei Ge, Yong-Zhong Yao, Gang Chen, et al. Clinical analysis of 82 cases of carcinoma showing thymus-like differentiation of the thyroid. *Oncology Letters* 2016; 11: 1321-1326.
- 5) 大石一行, 澁谷裕一, 河北直也・他: 甲状腺の carcinoma showing thymus-like differentiation の1例. *日臨外会誌* 2012; 73: 1064-1069.
- 6) Annikka W, Cesar AM. The spectrum of ectopic thymomas. *Virchows Arch* 2016; 469: 245-254.
- 7) 新宮聖士, 千賀脩, 平栗学・他. 甲状腺 carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) の1例. *日臨外会誌* 2006; 67: 1208-1212.
- 8) Ito Y, Miyauchi A, Nakamura Y, et al. Clinicopathologic significance of intrathyroidal epithelial thymoma/carcinoma showing thymus-like differentiation: a collaborative study with Member Institutes of The Japanese Society of Thyroid Surgery. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 230-236.
- 9) Dorfman DM, Shahsafaei A, Miyauchi A. Intrathyroidal epithelial thymoma (ITET) / carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) exhibits CD5 immunoreactivity: new evidence for thymic differentiation. *Histopathology* 1998; 32: 104-109.
- 10) Yamazaki M, Fujii S, Daiko H, et al. Carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) with neuroendocrine differentiation. *Pathol Int* 2008; 58: 775-779.
- 11) Okubo Y, Sakai M, Yamazaki H, et al. Histopathological study of carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE). *Malays J Pathol* 2020; 42: 259-265.
- 12) Annikka W, Cesar AM. Thymic Carcinoma, Part1. A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 65 Cases. *Am J Pathol* 2012; 138: 103-114.
- 13) Hirokawa M, Kuma S, Miyauchi A. Cytological findings of intrathyroidal epithelial thymoma/carcinoma showing thymus-like differentiation: a study of eight cases. *Diagn Cytopathol* 2012; 40: E16-20.
- 14) Ren WH, Dong K, Huang XZ, et al. Intrathyroidal thymic carcinoma exhibiting neuroendocrine differentiation: Case report with cytomorphology, immunohistochemistry, and review of the literature focusing on cytology. *Diagnostic Cytopathology* 2019; 47: 1197-1202.
- 15) 前川観世子, 廣川満良, 柳瀬友佳里・他. 甲状腺低分化癌の細胞像. *日臨細胞会誌* 2009; 48: 268-273.
- 16) Suzuki A, Hirokawa M, Takada A, et al. Utility of monoclonal PAX8 antibody for distinguishing intrathyroid thymic carcinoma from follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Endocrine Journal* 2018; 65: 1171-1175.
- 17) Toriyama A, Mori T, Sekine S, et al. Utility of PAX8 mouse monoclonal antibody in the diagnosis of thyroid, thymic, pleura and lung tumours: a comparison with polyclonal PAX8 antibody. *Histopathology* 2014; 65: 465-472.
- 18) 丸田淳子, 野口志郎, 山下裕人. 頸部胸腺腫の細胞診. *日臨細胞会誌* 1996; 35: 289-293.
- 19) Kojima M, Ishii G, Yoshida J, et al. Immunohistochemical differential diagnosis between thymic carcinoma and the B3 thymoma: diagnostic utility of hypoxic marker, GLUT-1, in thymic epithelial neoplasms. *Modern Pathology* 2009; 22: 1341-1350.
- 20) Tahara I, Oishi N, Mochizuki T, et al. Identification of Recurrent TERT Promotor Mutations in Intrathyroid Thymic Carcinomas. *Endocr Pathol* 2020; 31: 274-282.

## 症例報告

# 前縦隔原発リンパ上皮腫様癌の一例

福岡大学医学部 医学研究科<sup>1)</sup> 福岡大学医学部 病理学教室<sup>2)</sup> 福岡大学病院 病理部病理診断科<sup>3)</sup>  
福岡大学医学部 呼吸器・乳腺内分泌・小児外科<sup>4)</sup> 済生会八幡総合病院 病理診断科<sup>5)</sup>  
木村 翔一<sup>1),2)</sup> 王 子堯<sup>1),2)</sup> 松本 慎二<sup>3)</sup> 白石 武史<sup>4)</sup> 竹下 盛重<sup>5)</sup>

### 【内容抄録】

**背景** 前縦隔発症のリンパ上皮腫様癌は、未分化上咽頭癌であるリンパ上皮癌に類似した低分化な癌細胞の合胞性増殖によって特徴付けられる胸腺癌の亜型とされている。今回、我々は前縦隔発症のリンパ上皮腫様癌の1例を経験したので報告する。

**症例** 10歳代の女性。健康診断で胸部異常陰影を指摘され当院を紹介受診した。CTで前縦隔に腫瘤を認め、穿刺吸引細胞診では壊死背景に大型卵円核で細胞質に乏しく裸核状の異型細胞が散見された。核縁は整で核クロマチンは微細顆粒状、核小体が明瞭であった。小リンパ球が混在してみられ、一部大型異型細胞が集簇してみられる部位がありリンパ上皮腫様癌の疑いとなった。その後の組織生検では、背景に中程度の膠原線維化と小リンパ球の浸潤を伴い、大型異型細胞が胞巣を形成し増殖していた。免疫染色にて、大型異型細胞は、AE1/AE3, p40, BCL2, CD117 (C-kit) に陽性であり、In situ hybridization で Epstein-Barr-encoded RNAs (EBERs) 陽性であり、リンパ上皮腫様癌と診断した。

**結論** 小児期に発症する EBERs 陽性前縦隔発症リンパ上皮腫様癌は稀であり、鑑別診断を含め報告した。

**Key words** : lymphoepithelioma-like carcinoma, thymic carcinoma, EBER, mediastinal tumor

### はじめに

前縦隔発症のリンパ上皮腫様癌 (lymphoepithelioma-like carcinoma) は、鼻咽頭の未分化癌に類似してリンパ球・形質細胞浸潤を伴う低分化な癌細胞の合胞性増殖によって特徴付けられる胸腺癌の亜型であり、癌腫の1%以下~3%と報告されている<sup>1),2)</sup>。Epstein-Barr virus (EBV) が関与するものと関与しないものがある。今回我々は、小児期に発症した胸腺原発の EB-encoded RNA (EBER)s 陽性リンパ上皮腫様癌の1例を経験したので考察を加えて報告する。

### 症例

**患者** : 10歳代, 女性。

A case of lymphoepithelioma-like carcinoma of the anterior mediastinum

Shoichi KIMURA (MD)<sup>1),2)</sup>  
Ziyao WANG (MD)<sup>1),2)</sup>  
Shinji MATSUMOTO (CT, CMIAC)<sup>3)</sup>  
Takeshi SHIRAIISHI (MD)<sup>4)</sup>  
Morishige TAKESHITA (MD)<sup>5)</sup>

- 1) Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka University
  - 2) Department of Pathology, Fukuoka University
  - 3) Department of Pathology, Fukuoka University Hospital
  - 4) Department of General Thoracic, Breast and Pediatric Surgery, Fukuoka University School of Medicine
  - 5) Department of Pathology, Saiseikai Yahata General Hospital
- Corresponding author: TAKESHITA Morishige

**主訴** : 胸部異常陰影。

**既往歴** : 特記事項なし。

**家族歴** : 特記事項なし。

**生活歴** : 飲酒歴なし, 喫煙歴なし, アスベスト暴露歴なし。

**臨床経過** : 生来健康であった。20XX年Y月頃から時折咳や痰, 胸痛が出現した。同月に受けた健康診断での胸部X線検査にて右縦隔陰影及び肺門部異常を指摘されたため, Y+2月に前医を受診し, 胸部CT検査にて右肺門部から縦隔右側に腫瘍性病変と複数の縦隔リンパ節腫大を認めた。精査目的に当院呼吸器外科を受診した。

**理学的所見** : 体温 : 36.7°C, 血圧 : 99/54mmHg SpO2 : 96%, 表在リンパ節腫脹なし, 心音 : S1(→)S2(→)S3(-)S4(-), 呼吸音 : 異常なし。

**血液生化学所見** : WBC : 6000/ $\mu$ L, RBC : 4.59  $\times$  10<sup>6</sup>/ $\mu$ L, Hb : 11.7g/dl, Ht : 38.4%, MCV : 83.7fl, MCH : 25.5pg, MCHC : 30.5g/dl, Plt. : 540  $\times$  10<sup>3</sup>/ $\mu$ L, TP : 7.1g/dl, Alb : 3.3g/dl, T-Bil : 0.4mg/dl, D-Bil : 0.1mg/dl, AST : 14U/L, ALT : 8U/L, LDH : 229U/L, ALP : 859U/L,  $\gamma$ -GTP : 14U/L, CK : 33U/L, ACE : 7.8U/L, 腫瘍マーカー : CYFRA : 10.9ng/ml, SCC : 0.5ng/ml, CEA : <0.5ng/ml, NSE : 10.9ng/ml, Pro GRP : 30.6pg/ml, AFP : <2ng/ml, 可溶性 IL-2R : 1208U/ml。

**画像所見** : 胸部X線では中縦隔から右肺門部にかけて異常陰影があり (写真1), 胸部CTで中縦隔から右肺門にかけて9  $\times$  7 cmの結節性腫瘤を認める (写真2-A)。腫

瘍は一部肺に浸潤しており、肺門部リンパ節の腫大を認める (写真2-B)。

**細胞学的所見：**腫瘍の穿刺吸引細胞診標本のPap.染色にて、壊死背景に大型卵円核の異型細胞が散見される。異型細胞の胞体は乏しく裸核状であり、細胞膜が不明確である。核は卵円形であり、核縁は整で核クロマチンは微細顆粒状で核小体が明瞭である。少数の小リンパ球が混在して見られる。一部大型異型細胞が集簇して見られる部位がある (写真3-A)。Giemsa染色ではPap.染色と同様に、細胞質が明確でなく、核小体は明瞭である (写真3-B)。

**組織所見：**胸腔鏡下で病変の生検がなされた。その標本において、背景は中程度の膠原線維化がみられ (写真4-A, B)、小リンパ球の浸潤が認められる。大型異型細胞が胞巣を形成し増殖している。異型細胞は卵円形核を有し、核のくびれが乏しく、クロマチンは微細顆粒状で明

るい。大きな核小体が認められる。細胞質は明確にみられない。

**免疫組織化学所見：**大型異型細胞は、CAM5.2, AE1/AE3, p40の上皮性マーカーに陽性、p63, CD117 (C-kit:細胞膜に陽性)、MUC1, BCL2に陽性であり、EBV LMP1にも陽性を示した。腫瘍細胞は、CD3, CD20, CD5, CK7, CK20, Placental-site ALP (PALP), SALL4, OCT3/4,  $\beta$ HCG, Calretinin, CD99, TdTに陰性であった (写真5-A, B, C, D)。EBERsのISHでは、大型腫瘍細胞はEBERs陽性であった。以上の所見よりリンパ上皮腫様癌と診断した。

**治療と経過：**病理診断後、小児科にて胸腺癌に準じた治療を開始された。CBDCA+PTX療法を6コース目まで施行したが部分緩解となりsalvage手術として右中葉切除、リンパ節郭清、右側胸腺摘出術を施行した。組織学的には、リンパ上皮腫様癌であり、腫瘍細胞にはEBERs陽性であったため、生検時と同様の腫瘍と判断した。腫瘍胞巣内に組織変性を伴い、癌組織のおよそ50-60%に腫瘍

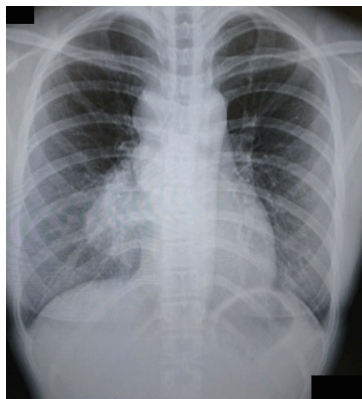


写真1：胸部X線。  
中縦隔から右肺門部にかけて異常陰影を認める。

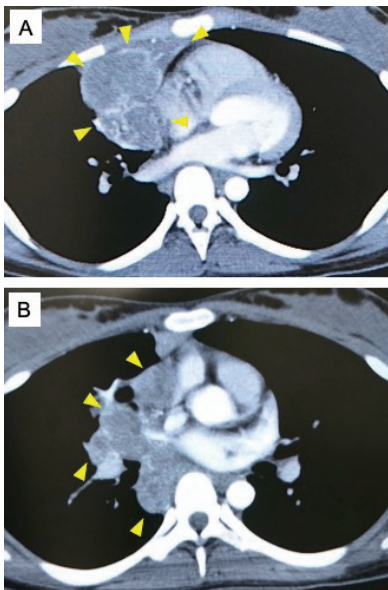


写真2：胸部CT。  
A) 中縦隔から右肺門にかけて9×7cmの結節性腫瘍(矢頭)を認め、一部肺に浸潤している。  
B) 肺門部リンパ節の腫大(矢頭)を認める。

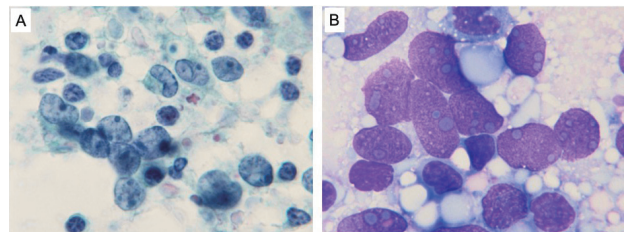


写真3：穿刺吸引細胞診。

- A) (Pap.染色×100) 壊死背景に大型卵円核の異型細胞が散見される。異型細胞の胞体は乏しく裸核状である。核は卵円形で、核縁が整で核小体が明瞭である。少数の小リンパ球が混在している。一部大型異型細胞が集簇している。  
B) (Giemsa.染色×100) Pap.染色と同様に、腫瘍細胞の細胞質は明確でなく、核小体は明瞭である。

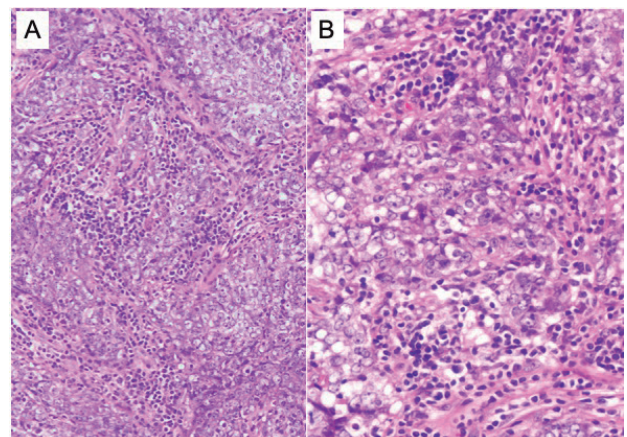


写真4：生検標本組織所見。

- A) (HE×4) 背景は軽度の膠原線維化およびリンパ球・形質細胞浸潤がみられ、異型細胞の胞巣がみられる。角化や腺管形成は認めない。  
B) (HE×10) 大型異型細胞が胞巣を形成し増殖している。異型細胞は卵円形核を有し、核縁は整で、クロマチンは明るく水腫状である。小さな核小体が認められる。



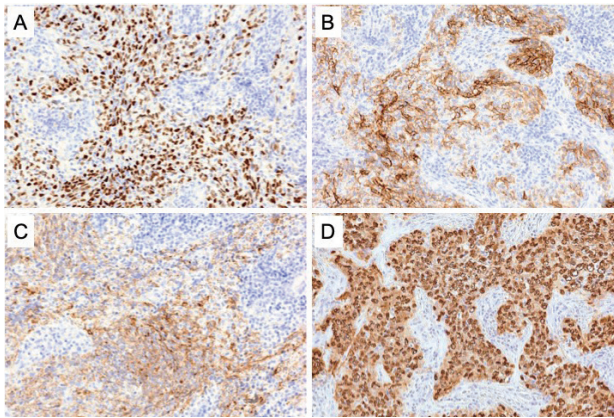


写真5：免疫組織化学染色（×10）

A) p40, B) CD117, C) LMP1, D) EBER.

腫瘍細胞は各抗体にびまん性に陽性を示している。CD117は細胞膜に陽性を示している。

細胞の残存を認めたため、Ef. 1b（軽度の効果）と判断した。現在、手術後、数年経過している。

### 考察

上咽頭癌のうち、著明なリンパ球・形質細胞浸潤を伴う未分化癌をリンパ上皮腫と呼ぶ。また、リンパ上皮腫に類似した組織形態を持ち、上咽頭以外で発生した癌をリンパ上皮腫様癌と呼ぶ<sup>3)</sup>。縦隔に発生するリンパ上皮腫様癌は胸腺癌の亜型ととられており、非常に稀な疾患とされている<sup>1)</sup>。

臨床的特徴として、鈍い胸部痛、呼吸困難などをきたすが、無症状のこともある。発症年齢は4～76歳で中央値41歳、14歳と48歳に二峰性のピークがある。前縦隔のリンパ上皮腫様癌のおよそ半数はEBERs陽性であり、その割合は若年者や小児がほとんどである<sup>4)</sup>。隣接臓器への進展、肺・肝・骨にしばしば転移を起こす。Iezzoni et al. による胸腺リンパ上皮様癌33例の報告では、平均生存期間は16ヶ月であり、EBV発現の有無は予後因子とはならなかった<sup>5)</sup>。Suster D. et al. は20名のリンパ上皮腫様癌患者のうち14名が生存し、生存期間1.5-16年、中央値4年であったと報告している。診断時の病期と手術切除断端陽性が予後に関与した可能性があるとする報告もある<sup>6),7)</sup>。

細胞学的には、他部位のリンパ上皮腫様癌と同様、核は大型、類円形で、核切れ込みや核縁不整がみられない。核クロマチンは微細顆粒状で、細胞質は不明瞭で裸核状にみえる。類円形の単一、明瞭な核小体がみられる。Giemsa染色では、核縁が滑で核不整はみられず、クロマチン分布が均一である<sup>7)</sup>。背景に小リンパ球が混在するのが特徴的である。

組織学的には、リンパ球や形質細胞の密な浸潤を背景に異型上皮細胞が充実性～索状胞巣を形成する。胚中心を伴うリンパ濾胞、好酸球、好中球もみられる。腫瘍細胞は大型で水腫状の腫大した核をもち、細胞境界は不明

瞭で細胞質が一見合胞体状に融合して見える。免疫組織学的には、AE1陽性であるが、AE3, CK7, CK20は陰性。CD5は種々の染色性を示す。CD117 (C-KIT) は細胞膜に陽性、BCL-2は陽性を示す事が多く特徴的である<sup>2),6)</sup>。Suster D. et al は胸腺リンパ上皮腫様癌の48%が programmed cell death 1ligand (PD-L) 1を高発現し、60%の症例でPD1陽性腫瘍浸潤リンパ球を認め、PD-L1/PD1阻害剤が治療選択肢となる可能性について報告している<sup>9)</sup>。

前縦隔リンパ上皮腫様癌の鑑別としては、胚細胞腫、悪性リンパ腫（縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫）、大細胞神経内分泌癌などが挙がる。胸腺縦隔領域では、リンパ上皮腫様癌は胚細胞腫瘍やリンパ腫の好発年齢と重なるので問題となる。胚細胞腫は、大型腫瘍細胞と背景小リンパ球のコントラストが目立つ、いわゆる“two cell pattern”が特徴的であり類似性がある。また、腫瘍細胞は類円形～楕円形の大型核を有し、粗なクロマチンと明瞭な核小体を認める点でリンパ上皮腫様癌と類似しているが、胞体は豊富で明瞭で、淡好酸性であることが鑑別点となる。縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫は、しばしば強い線維化を示し、線維性隔壁により腫瘍は様々な大きさの結節に分けられ、接合性があり、癌腫との鑑別が難しい。びまん性に浸潤する腫瘍細胞は、細胞学的には核クロマチンの増量があり明るい細胞質を有する。腫瘍細胞はB細胞マーカー（CD20, CD79a等）に陽性であり、しばしばCD30に陽性を示す。大細胞神経内分泌癌は核小体が大きく明瞭で卵円形核を有する大型異型細胞がびまん性胞巣を形成し増殖する。細胞学的には核小体が明瞭で粗なクロマチンを有する大型異型細胞を認め、部分的に鑄型形成がみられ、背景に高度な壊死を認める。Chromogranin A等の神経内分泌マーカーにより鑑別が可能である<sup>4)</sup>。

小児期の前縦隔に発生する悪性腫瘍は稀ではある。リンパ上皮腫様癌は少ないが鑑別に挙げるべき疾患であり、慎重に診断を進める事が重要である。

### まとめ

今回我々は、小児期に発症した前縦隔原発EBERs陽性リンパ上皮腫様癌の症例を経験した。前縦隔原発リンパ上皮腫様癌は頻度が低く、細胞診断では胚細胞腫、縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫、大細胞神経内分泌癌などとの鑑別が重要となるが、裸核状で細胞質が乏しい点が特徴的であった。小児期であってもリンパ上皮腫様癌があることを考え、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。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

## Summary

**Background:** Lymphoepithelioma-like carcinoma of the anterior mediastinum is a subtype of thymic carcinoma characterized by the cohesive proliferation of poorly differentiated large round-nuclear tumor cells similar to those of anaplastic nasopharyngeal carcinoma. We report a case of primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the anterior mediastinum.

**Case:** A teenage female was found to have abnormal chest shadows on her X-ray. CT scan revealed enlargement of anterior mediastinum with a nodular shadow. FNAC showed scattered large bare nucleus-like atypical cells with oval distinct nuclei, fine granular chromatin and poor cytoplasm on a necrotic background. A small number of small lymphocytes were mixed, and some atypical large cells were congregating in some areas. From the findings, lymphoepithelioma-like carcinoma was suspected. The histology of resected mediastinal tumor showed proliferation of atypical large cells forming irregular nests accompanied by infiltration of small lymphocytes in the fibrous stroma. Immunohistologically, the atypical large cells were positive for AE1/AE3, p40, BCL2, and membranous CD117 (C-kit). Epstein-Barr-encoded RNAs (EBER)-positive large cells are detected by in situ hybridization. The final diagnosis was lymphoepithelioma-like carcinoma.

**Conclusion:** EBERS-positive lymphoepithelioma-like carcinoma of childhood is rare in anterior mediastinum, and we cytohistologically reported a case of this disease on the base of differential diagnosis.

## 参考文献

- 1) Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart, IARC Press, Lyon, 2004; 220-222.
- 2) 深山正久, 野口雅之, 松野吉宏・他. リンパ上皮腫様癌. 腫瘍病理診断鑑別アトラス縦隔腫瘍・胸腺腫瘍 2014: 50-98.
- 3) 東山聖彦, 児玉憲, 横内秀起・他. Epstein-Barr ウィルス (EBV) 関連肺癌の臨床病理学的特徴の検討—特に肺原発リンパ上皮腫様癌の予後について—. 肺癌の臨床 1999; 2: 409-419.
- 4) 藤田良佑, 味志祐介, 西山聖也・他. 放射線単独療法が奏効した前縦隔原発リンパ上皮腫様癌の1例. 日呼吸誌 2019; 8: 113-7.
- 5) Iezzoni JC, Gaffey MJ, Weiss LM. The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinomas. Am J Clin Pathol 1995; 103: 308-315.
- 6) Suster D, German P, Mackinnon AC, et al. Poorly Differentiated Nonkeratinizing Squamous Cell Carcinoma of the Thymus. Am J Surg Pathol 2018; 42: 1224-1236.
- 7) Kawagishi S, Ose N, Minami M, et al. Total thymectomy for thymic lymphoepithelioma-like carcinoma -report of two cases. Surgical Case Reports 2019; 5: 158.
- 8) 佐々木寛, 土屋真一, 内藤善哉・他. 細胞診ガイドライン4 呼吸器・胸腺・体腔・リンパ節. 公益社団法人日本臨床細胞学会 編 2015: 68-69, 223-226.
- 9) Suster D, German P, Mackinnon AC, et al. Expression of PD-L1/PD-1 in lymphoepithelioma-like carcinoma of the thymus. Mod Pathol 2018; 31: 1801-1806.

## 症例報告

# 純粋型浸潤性微小乳頭癌と組織学的に診断された男性乳癌の2例 ——術前細胞診の再検討

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

### 【内容抄録】

**背景** 浸潤性微小乳頭癌の組織型を示す男性乳癌は、きわめて希とされている。今回、2例の純粋型男性浸潤性微小乳頭癌を経験した。その細胞像と組織推定について報告する。

**症例** 50代および80代の男性。両者とも、乳頭直下の腫瘤を発見され、画像上も悪性が疑われた。細胞診は、富細胞性で、小型から中型の細胞胞巣が比較的均一に分布している像が見られた。個々の胞巣では、外側に腺腔面があり、時に分泌空胞も散見された。組織学的には、線維血管性軸を有しない偽乳頭状構造を示す癌細胞の集塊が、間質の空虚な裂隙中に浮遊するように増殖していた。また、他の組織型の混在は認めなかった。以上から、純粋型浸潤性微小乳頭癌と診断した。

**結論** 浸潤性微小乳頭癌において、細胞像から悪性の推定は必ずしも困難ではない。しかし細胞診で、外側に腺腔面があり、時に分泌空胞も散見されるような、微小乳頭癌パターンが一部にでも認められれば、組織推定やコメントを積極的にするべきである。

**Key words** : male breast cancer, invasive micropapillary carcinoma, micropapillary pattern, reversed polarity, apical snouts

### はじめに

男性乳癌は、乳癌の約1%と言われており、比較的希である<sup>1),2)</sup>。女性に比べ、脂肪が少なく胸壁に接するためか、転移が多く予後不良であることが多い。また、浸潤性微小乳頭癌 (invasive micropapillary carcinoma of the breast; IMPC) は、全乳癌の3-6%を占める<sup>3),4),5)</sup>。乳腺のみならず、他臓器でも、見られる組織型であるが、その頻度は低い。いずれの臓器においても、リンパ管侵襲の頻度が高く、リンパ節転移しやすく、再発の多い亜型として認識されている。男性乳癌でIMPCと診断される症例は、さらに少なく、全乳癌の0.005%にすぎないとする報告がある<sup>6)</sup>。今回、2例の男性乳癌IMPCを経験したので、そ

の病理組織学的所見とともに細胞所見を報告する。

### 症例

**症例1** 50歳代、男性

#### 【主訴】

左乳頭直下腫瘤触知

#### 【現病歴】

201X年4月より上記主訴を自覚。7月に近在の乳腺クリニックを受診。精査にて左乳癌と診断された。手術目的に当科紹介となった。

#### 【既往歴】

高血圧：なし、糖尿病：なし、喘息：なし、緑内障：なし  
急性虫垂炎：10歳、自然気胸：22歳、鼻骨・頬骨骨折：41歳

アスペルガー症候群

#### 【生活歴】

飲酒：なし、喫煙：20本/日 x 24年間、49歳で禁煙、アレルギー：特になし

#### 【家族歴】

乳癌：なし、卵巣癌：なし

#### 【身体所見】

左乳頭直下に2cm大腫瘤触知、乳頭変化なし

**【画像所見】** マンモグラフィでは、スピキュラを伴う境界不明瞭な腫瘤影を認め、カテゴリーは5と診断された。MRI画像、CT画像では、1.5cm大の不整形腫瘤を認めた

Pure type invasive micropapillary carcinoma of the male breast; two case presentations and cytological review

Tatsuro SHIMOKAMA (MD)<sup>1)</sup>

Akemi OSAKA (CT, JSC IAC)<sup>2)</sup>

Noriko NISHIDOUZONO (CT, JSC IAC)<sup>2)</sup>

Yumie HAMASAKI (CT, JSC)<sup>2)</sup>

Runako KUROEDA (CT, JSC)<sup>2)</sup>

Wakaho DOKI (CT, JSC IAC)<sup>2)</sup>

Mitsuru KINJO (MD)<sup>1),2)</sup>

1) Division of Diagnostic Pathology, Steel Memorial Yawata Hospital

2) Division of Laboratory Medicine, Steel Memorial Yawata Hospital

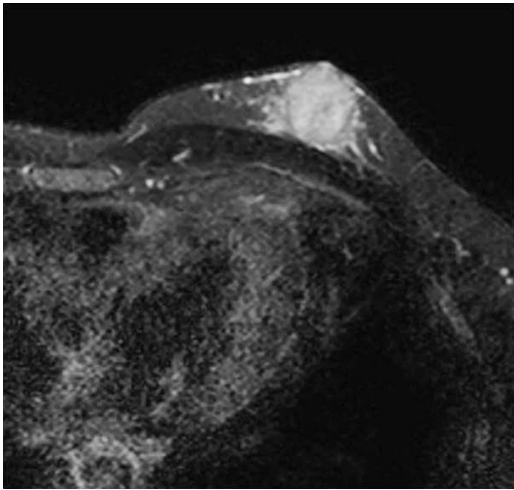


Fig.1 症例1のMRI. 乳頭直下に1.5cm大の不整形腫瘍性病変を認める. 胸筋・皮膚浸潤の所見も指摘できない.

(Fig.1). 造影パターンはrapid-plateauで乳癌として矛盾しない所見であった. また胸筋・皮膚浸潤の所見はなかった. 骨シンチでは病変はなかった.

【細胞所見 (すりあわせ法)】富細胞性であった. 出血が高度であり, 細胞の重積が目立った. 孤在性の異型細胞また, 数個からなる異型細胞集塊が認められた. 重積の少ない標本の辺縁では中型の細胞集塊 (10~20個程度) が比較的均一に分布している像が認められた (Fig.2). 集塊内には, 筋上皮細胞の介在は認めなかった. また, 胞巣間に溝のような空隙を認める部分があった (Fig.3). 腫瘍細胞の核は円形で腫大し, 核膜の肥厚が目立った. 核形不整は比較的軽度の印象であった. また, 1~2個の腫大した核小体を持つ細胞も散見された. 悪性と判定した.

乳腺切除術が施行され, その際, センチネルリンパ節転移が認められたため, 腋窩郭清が追加された.

【病理所見】摘出された乳房で, 乳頭直下に円形の灰白色の比較的境界明瞭な腫瘍が認められた. 組織学的には, ほぼ全体に, 浸潤性微小乳頭パターンが認められた. す

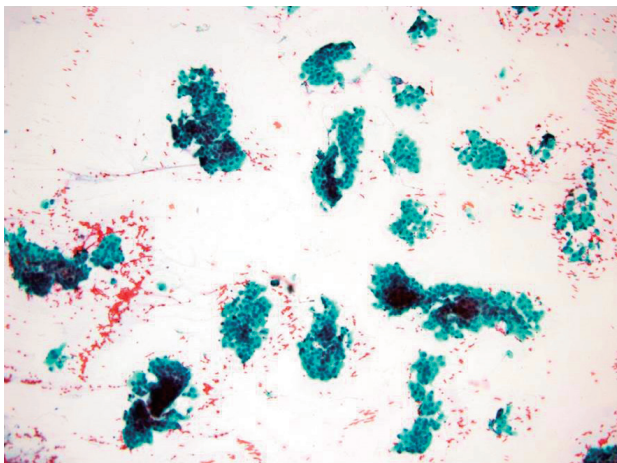


Fig.2 症例1 中型の胞巣が比較的均一に分布している. 壊死やムチンは認められない. Papすりあわせ法x10

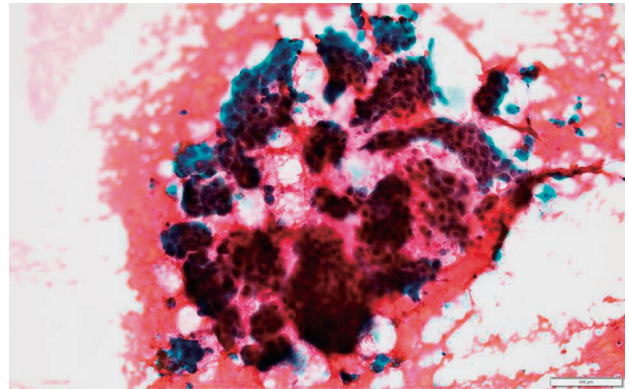


Fig.3 症例1 中型の胞巣間に狭い裂隙を認める部分. Papすりあわせ法x20

なわち線維血管性軸を有しない偽乳頭状構造を示す癌細胞の集塊が, 間質の空虚な裂隙中に浮遊するように増殖していた (Fig.4). また, 他の組織型の混在は認めなかった. 純粹型浸潤性微小乳頭癌と診断した. これは, EMA免疫染色でも外側にEMAが陽性であり, inside-out growth patternが確認できた (Fig.5).

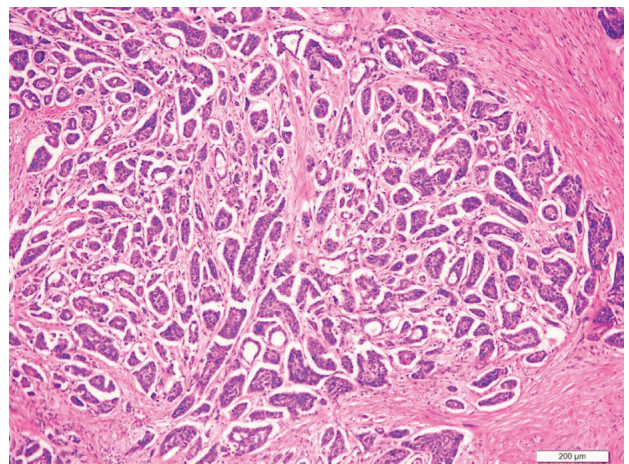


Fig.4 症例1 HE写真 線維血管性軸を有しない偽乳頭状構造を示す. 癌細胞の集塊が, 間質の空虚な裂隙中に浮遊するように増殖している. HE x10

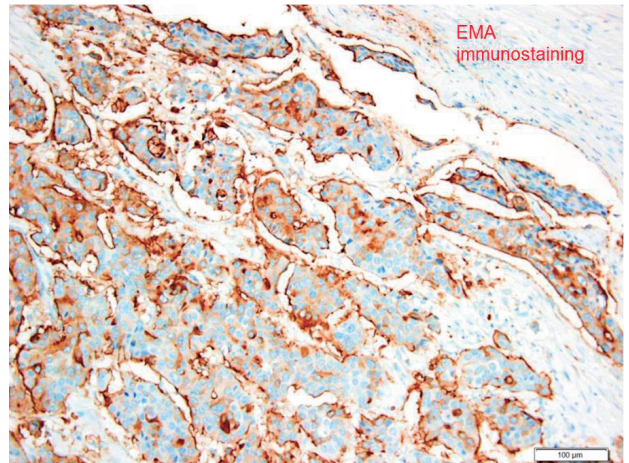


Fig.5 症例1 EMA免疫染色 胞巣の外側にEMAが陽性であり, 極性の逆転を示している. HE x20

**症例2** 80歳代, 男性

【主訴】乳頭部からの出血

【現病歴】

201Y年5月下旬, デイサービスで左乳頭から出血があることに気づかれたため201Y年6月当科紹介受診。精査にて左乳癌と診断され, 今回手術の方針となった。

【既往歴】

高血圧: あり, 糖尿病: なし, 喘息: なし, 緑内障: なし, 前立腺癌 (201Z/09)

【生活歴】

喫煙: なし, 飲酒: 毎日焼酎 (量不明)

【家族歴】

乳癌: なし, 卵巣癌: なし

【身体所見】

左乳房に約2cmの硬結を認めた。

【画像所見】CT画像所見を示す。乳頭直下に2cm大の境界明瞭な腫瘍を認める。明らかな筋層浸潤は認めない。左腋窩に1cm大の増強されるリンパ節を認める (Fig.6)。その他遠隔転移を疑う所見は認めなかった。骨シンチでは病変はなかった。

【細胞所見 (すりあわせ法)】症例1に比べると, やや細胞成分が少なかった。壊死や, 背景のムチンは観察されなかった。二相性のない小集塊で核の大小不同, 核クロマチン増量, 核小体が目立つ細胞が見られた。中型の細胞集塊 (20-30個程度の胞巣) (Fig.7) が目立った部分があり, 胞巣内に筋上皮細胞は確認できなかった。また, 部分的には, 単離した細胞も見られた。個々の細胞は, やや偏心性の核を有し, ライトグリーン好性の胞体が豊富であり, 悪性が示唆された。ただし, 胞巣は全体に均等に分布している印象があった。胞巣の辺縁は, 外側に凸状に波打っており (Fig.8), 一部では, 外側に分泌様の突起 (apical snouts) を認めた (Fig.9)。ただし, 症例1に比べると細胞が少なかったことから, suspicious と診断した。

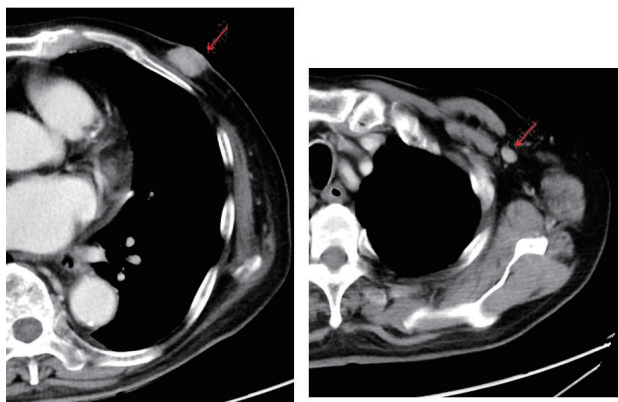


Fig.6 症例2のCT所見。左乳頭直下に2cm大の境界明瞭な腫瘍を認める。明らかな筋層浸潤は認めない。左腋窩に1cm大の増強されるリンパ節を認める。その他遠隔転移を疑う所見はない。

乳腺切除術が施行され, 腋窩郭清が追加された。

【病理所見】

乳頭下に腫瘍形成があった。腫瘍は, 一部真皮に浸潤しており, 皮膚の硬化, 変色を伴っていた。

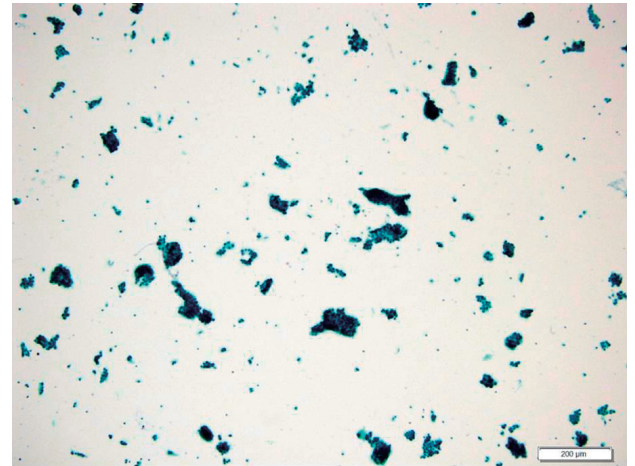


Fig.7 症例2 中型の胞巣が比較的均一に分布している。ただし, 症例1よりその間隔は広い。Pap すりあわせ法 x10

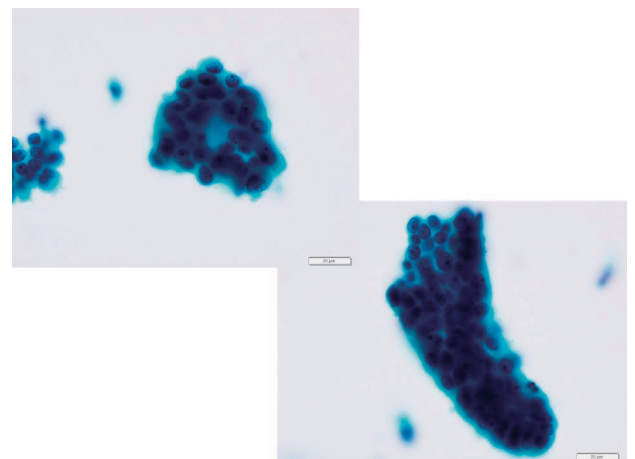


Fig.8 症例2 中型の胞巣の外側に細胞質があり, 辺縁は波打ったように見える。Pap すりあわせ法 x100

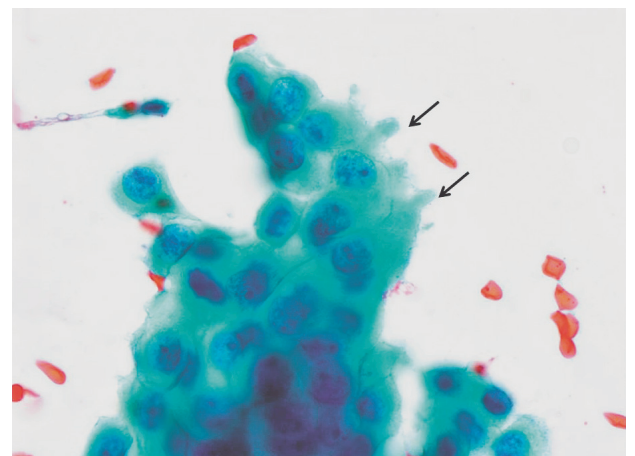


Fig.9 集塊の辺縁部分に分泌空胞 (apical snouts) が認められる (矢印)。Pap すりあわせ法 x100

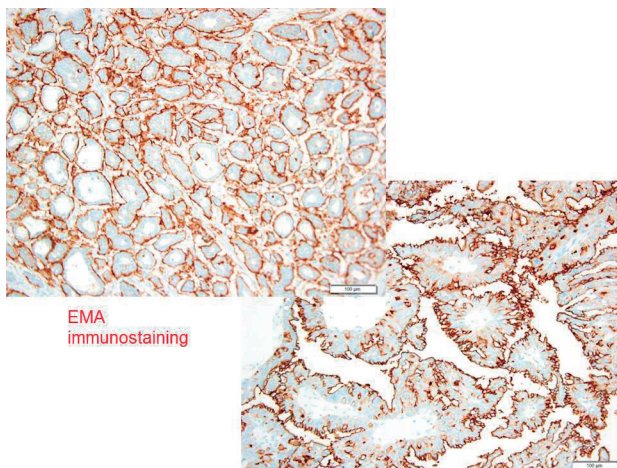


Fig.10 症例2 EMA免疫染色. Fig.5同様, inside-out growth patternが明らかである. HE x10

Table.1

症例	第一例	第二例
細胞診	Malignant Invasive ductal carcinoma	Suspicious Ductal carcinoma suspected
組織診断	Invasive micropapillary carcinoma, pure type	Invasive micropapillary carcinoma, pure type
ER	+ (90%以上)	+ (90%以上)
PgR	—	+ (90%以上)
Her2 Tesst	0	1+
Ki67 index	30-40%	20-30%
リンパ節転移	Positive (2/11)	Positive (4/7)

線維血管性軸を有しない偽乳頭状構造を示す癌細胞の集塊が、間質の空虚な裂隙中に浮遊するように増殖していた。また、他の組織型の混在は認めなかった。EMAの免疫染色では陽性所見が癌胞巢の外側を縁取るように認められ、inside-out growth patternが確認された (Fig.10)。免疫染色 ER, PgR, Her2 Test および ki67 index を Table 1 に示す。以上を症例のまとめ (Table 1) に示した。

【術後経過】

両者とも、Tamoxifen 投与中であり、術後約1年半経過しているが、再発転移は認めていない。

考察

IMPC は、全乳癌の3-6%を占めるとされる<sup>3)-5)</sup>。ただし、これは、純粋型および混合型を合わせた頻度であり、純粋型に限れば、1%内外であると言われている。乳腺のみならず、他臓器でも、頻度は低いものが見られる組織型である。いずれの臓器においても、リンパ管侵襲の頻度が高く、リンパ節転移しやすい予後不良の亜型として認識されている。男性乳癌でIMPCと診断される症例は、さらに少なく、全乳癌の0.005%にすぎないとする報

告がある<sup>6)</sup>。今回の2症例は、典型的な純粋型IMPCの組織像を示していた。すなわち、線維血管性軸を有しない偽乳頭状構造を示す癌細胞の集塊が、間質の空虚な裂隙中に浮遊するように増殖する像、micropapillary patternを示した。また、EMAの免疫染色に定型的に示されるようにinside-out growth patternがほぼ全体に認められ、腫瘍細胞の、通常の腺とは異なる、極性の反転 (reversed polarity) が明らかであった。WHO classificationでは、90%以上がmicropapillary patternを示す症例を純粋型IMPCと呼称している<sup>4)</sup>。しかし、どの程度micropapillary patternが占めれば、IMPCと診断すべきかについては、コンセンサスはない。即ち、混合型IMPCをどのように定義するかについては未解決である。これまで、IMPCと診断された症例にも、純粋型 (ほぼ100%) から、ごく一部にmicropapillary patternを示す症例まで含まれている可能性がある。

乳癌IMPCに関する細胞所見の記述は多くない<sup>7)-9)</sup>。その一つの理由は、術前の細胞診の像から、悪性の診断が比較的容易であるためと考えられる。今回の症例も悪性とは診断したが、組織型推定はしておらず、組織型推定が可能か否か、細胞診所見を再度見直した。

Huq GEら<sup>8)</sup>は、IMPCの細胞学的特徴として、

- 1) 3次元的な細胞集塊 (three dimensional aggregates),
  - 2) 角張ったあるいは波状の辺縁を有する集塊 (cell clusters with angulated or scalloped features),
  - 3) 円柱状の形態と偏心性の核を持つ単離細胞で、核異型が高度である (single cells with a columnar configuration and eccentric nuclei and high grade nuclear features),
- を挙げている。1), 3) は、悪性腫瘍に共通する所見でもあり、もっとも重要な所見は、2) であると考えられる。とくに周囲に胞体があり、分泌を示す (apical snouts) 像が診断に重要である。それに加えて、集塊周囲に細い裂隙が認められれば、可能性がより高まる。この裂隙形成に関しては、ホルマリン固定時のアーチファクトと考えられてきたが、凍結切片でも出現するとする報告があり、この腫瘍のなんらかの生物学的特性を反映しているのではないかと考えられている<sup>10)</sup>。細胞診でもより注目されてよい所見と考える。

しかし、細胞診で組織型を推定する場合には、IMPCが全体のどれほどを占めているか、という前述の組織診断の問題が、細胞診の感度に大きく関わってくる。しかし、前述のIMPCに特徴的な細胞像をごく一部にでも見いだした場合、積極的にIMPC診断の示唆をした方がよい。なぜなら、IMPCのパターンが組織学的にごく一部にでも認められると、転移再発のリスクが高まるという報告が多く、このような示唆、組織推定は、臨床医にとって重要と考えられるからである。以上の事を勘案して、今回の2症例を見直すと、症例1に関しては、IMPCの細胞診断が可能であったと考えられ、malignant, IMPC suggestive といった診断が適切であったと思われる。

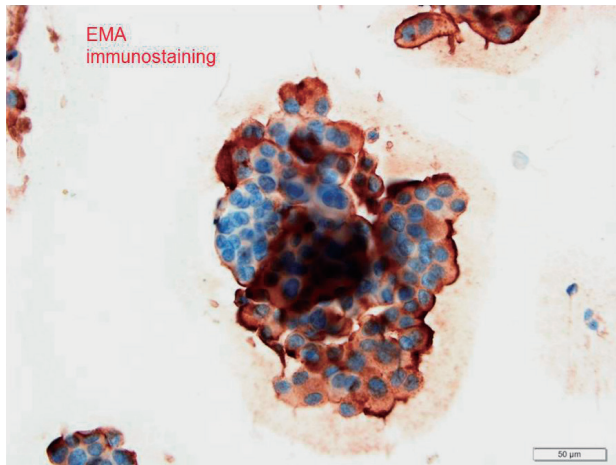


Fig.11 症例2 細胞診標本脱色後のEMA免疫染色。組織と同様に極性の逆転が明らかである。X20

EMA免疫染色を追加して、micropapillary pattern (inside-out growth pattern)を確認することも、その際に有効である (Fig.11)。症例2に関しては、やや細胞数が少ないことから、suspiciousに止まった。しかし、細胞集塊は、一部IMPCの特徴を備えていた。Probablistic approachとして、suspiciousの範疇に入れた場合、組織推定まですべきかどうかは、意見が分れる。

今回の症例では、家族歴に特記すべきことは無かったため、それ以上の遺伝学的調査は行っていない。しかし、男性乳癌発生には、遺伝的因子が強く関連していることが推測されている。男性乳癌患者には、乳癌または卵巣癌の家族歴を有する症例があり、乳癌診療ガイドライン(2018年版)<sup>11)</sup>では、遺伝性乳癌家系である可能性を考慮すべき状況(1次拾い上げ)に2項、男性乳癌の場合が記載されている。男性乳癌の既往を有する人、と癌の既往歴はないが、男性乳癌の家族歴のある人、である。これによれば、本人のみならず、血縁者も1次拾い上げの対象となる。ただし、日本の基準で拾い上げを行った場合、該当する症例が多くなり、スクリーニングとしての問題点も指摘されている。また、家族性男性乳癌を遺伝子解析したところ、家族性女性乳癌とはやや異なっており、男性における乳癌発症のリスクは、BRCA1よりBRCA2の変異の頻度が高いとされる。とくに、IMPCの部分像のある症例はBRCA2変異を有する症例が多かったとの報告がある<sup>12)</sup>。今後、IMPC男性乳癌の分子病理学解析が進めば、組織型と分子病理学的変化との関連性がより一層明確になる可能性がある。

## 結語

純粹型浸潤性微小乳頭癌と診断した男性乳癌の2例を報告した。術前の細胞診断は、悪性とすることは比較的容易である。組織型推定は、必ずしも容易でない場合がある。しかし、一部にでも、波状の辺縁を有する集塊 (cell clusters with scalloped outer contours) が出現し、極性の反転 (reversed polarity) を窺わせる所見があり、く

わえて、集塊が規則的に配置している所見 (regularly spaced cell clusters) があれば、より積極的にIMPC診断の示唆をするべきである。

## 謝辞

画像を含めて臨床所見などをご教授いただいた、島田乳癌クリニック島田和生先生および当院外科石川幹真先生、高浪英樹先生に深謝いたします。

著者らは、開示すべき利益相反状態はない。

## Summary

**Background:** Invasive micropapillary carcinoma of the male breast is allegedly rare. It reportedly constitutes only 0.005% of the breast cancer. Therefore, we report two cases of pure type invasive micropapillary carcinoma of the male breast. And further gists and pitfalls of cytological preoperational diagnosis are considered.

**Cases:** The patients were on fifties and eighties. The presenting symptoms were masses beneath the nipples, which were also detected with image studies. Mastectomy with axillar dissection was undertaken. The patients were uneventful and they take tamoxifen. Postoperative histology revealed rather typical pure type micropapillary carcinoma, highlighted by micropapillary pattern and reversed polarity. Preoperational cytology was reviewed and showed that the specimens were cellular; numerous three dimensional clusters were found. They took on scalloped outer contours with some apical snouts; they were rather of similar size and allocated in regularly spaces.

**Conclusion:** Even when the micropapillary pattern is sparse, the specific possibility of invasive micropapillary carcinoma should be addressed preoperatively. Those kinds of suggestion will alert the clinician and will be useful for the patients.

## 参考文献

- 1) 熊木伸枝. 男性乳癌疾患. 森谷卓也・津田均監修, 腫瘍病理鑑別診断アトラス 乳癌 第2版. 東京: 文光堂, 2016: 167-170
- 2) van Diest PJ. Tumours of the male breast the WHO classification of tumours editorial board Breast tumours WHO classification of tumours 5<sup>th</sup> edition Lyon IARC 2019: 249-259
- 3) 橋本大輝, 吉田正行. 浸潤性微小乳頭癌. 森谷卓也・津田均監修, 腫瘍病理鑑別診断アトラス 乳癌 第2版. 東京: 文光堂, 2016: 121-126

- 4) Marchio C, Horings HM, Vicent-Salomon A. Invasive micropapillary carcinoma. the WHO classification of tumours editorial board Breast tumours WHO classification of tumours 5<sup>th</sup> edition Lyon IARC 2019: 128-130
- 5) Yang YL, Lin BB, Zhang X, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. An update. Arch Pathol Lab Med 2016; 140: 799-805
- 6) Stranix JT, Kwa MJ, Shapiro RL, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the male breast: Case report and review of the literature. Cancer Treat Comm 2015; 3: 44-49
- 7) 黒田直人, 頼田顕辞, 和田有加里, 他. 乳腺浸潤性微小乳頭癌 7 例の細胞学的検討. 高知赤十字病院医学雑誌 2017; 22 : 19-22
- 8) Huq GE, Canbark S, Oznur M, et al. Cytological features of pure micropapillary carcinoma of various organs. A report on eight cases. Oncol Lett 2014; 8: 705-710
- 9) 増田雅史, 齋藤利江子, 林栄子, 他. 70代男性に発症した乳腺浸潤性微小乳頭癌の 1 例. 岡山県臨床細胞学会誌 2014 ; 33 : 27-30
- 10) Acs G, Esposito NN, Rakosy S, et al. Extensive retraction artifact correlates with lymphatic invasion and nodal metastasis and predicts poor outcome I early stage breast carcinomas. Am J Surg Pathol 2010; 31: 129-140
- 11) 日本乳癌学会編 乳癌診療ガイドライン 2018年版. 東京: 金原出版
- 12) Deb S, Jene N, Fox SB, et al. Genotypic and phenotypic analysis of familial male breast cancer shows under representation of the HER2 and basal subtypes in BRCA-associated carcinomas. BMC cancer 2012; 12: 510