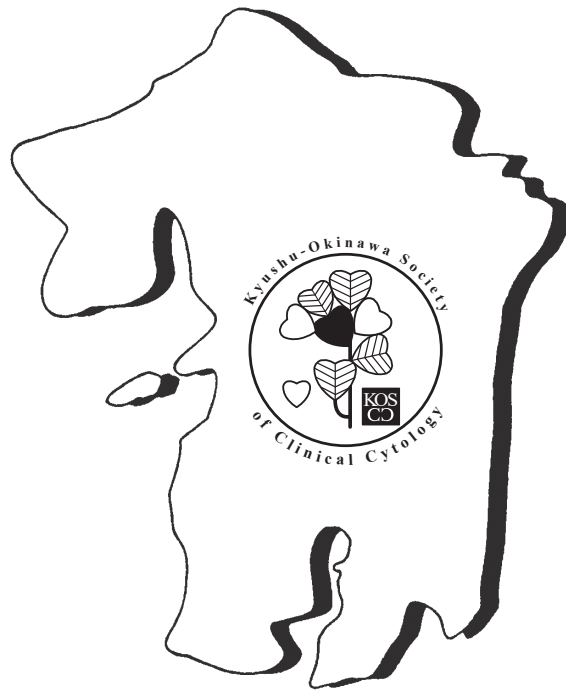


日本臨床細胞学会九州連合会雑誌

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

Vol. 53 2022



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】

膵癌早期診断の最前線	JA 尾道総合病院 消化器内科 花田 敬士	1
---------------------	-----------------------	---

【原著】

唾液腺穿刺吸引細胞診における組織像を反映した細胞の見方	久留米大学病院 病理診断科・病理部 河原 明彦	5
--------------------------------------	-------------------------	---

穿刺吸引細胞診材料における組織像を反映した細胞の見方—甲状腺—	野口病院 病理診断科 丸田 淳子	11
--	------------------	----

肺腫瘍の術中迅速穿刺吸引細胞診	福岡大学病院 病理部・病理診断科 松本 慎二	19
--------------------------	------------------------	----

乳腺穿刺吸引細胞診材料における組織像を反映した細胞の見方	社会医療法人博愛会相良病院 病理診断科 前田ゆかり	27
---------------------------------------	---------------------------	----

【症例報告】

検診で発見された子宮頸部大細胞神経内分泌癌の1例	公益財団法人大分県地域保健支援センター 田嶋 伸之	33
-----------------------------------	---------------------------	----

子宮体部明細胞癌2症例の細胞像	福岡赤十字病院 病理診断科 貫 千尋	39
--------------------------	--------------------	----

小細胞神経内分泌癌との鑑別に苦慮した子宮体部低分化類内膜癌の2例	福岡大学病院 病理部・病理診断科 高橋 祥子	45
---	------------------------	----

IgG4関連甲状腺疾患の4例	野口病院 病理診断科 伊藤有紀子	51
-------------------------	------------------	----

耳下腺に発生したHER2陽性多形腺腫由来癌の一例	久留米大学病院 病理診断科・病理部 牧野 諒央	57
-----------------------------------	-------------------------	----

肉腫型胸膜中皮腫の1例	社会医療法人シマダ 嶋田病院 病理診断科 長尾真理子	63
----------------------	----------------------------	----

胸水中に少数の大型異型細胞が出現した肉腫型悪性中皮腫の1例	国立病院機構別府医療センター臨床検査部・病理診断科 芦田 拓未	69
--	---------------------------------	----

嚢胞内容液中に異型を伴う反応性中皮細胞が出現し、良悪性判定が困難であった巨大肝嚢胞の1例	佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科/ 佐賀大学医学部 病因病態科学講座 診断病理学分野 北村 捷	73
---	---	----

乳腺転移を来した膵 solid-pseudopapillary neoplasm の1例	鹿児島大学病院 病理部・病理診断科 窪田 恵美	79
---	-------------------------	----

左側脳室発生 myxoid glioneuronal tumor の1例	福岡大学病院 病理部・病理診断科 西中村恵輔	83
---	------------------------	----

【短報】

子宮頸部腺扁平上皮癌の1例	熊本大学病院 病理部・病理診断科 塩田 拓也	89
肺炎症性筋線維芽細胞腫の1例	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学 林 洋子	91
腺上皮への分化を伴う高異型度尿路上皮癌の一例	鹿児島予防医学研究所 病理部 平木 翼	93
類上皮炎症性筋線維芽肉腫の腹水細胞診	宮崎県立宮崎病院 病理診断科 丸塚 浩助	95
口底部類基底扁平上皮癌の1例	九州歯科大学健康増進学講座口腔病態病理学分野 矢田 直美	97
第37回日本臨床細胞学会九州連合会学会プログラム	99
各県だより	103
日本臨床細胞学会九州連合会規約	116
日本臨床細胞学会九州連合会雑誌電子投稿規程	117
日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 投稿チェック表	119
日本臨床細胞学会九州連合会役員名簿	120
各県役員名簿	121
九州連合会 会員数	129
賛助会員	129
編集後記	130

総説

膵癌早期診断の最前線

JA 尾道総合病院 消化器内科

花田 敬士

【内容抄録】

膵癌は早期診断が困難であり予後が不良とされている。一方で、日本膵臓学会（JPS）の膵癌登録や国内多施設の症例集積の成績などから腫瘍径が1 cm 以下、Stage 0 および I の場合は70~80%の5年生存率が報告され、予後改善には早期診断が必須である。2019年に膵癌診療ガイドライン（CGL）の改訂がなされた。CGLに記載された糖尿病、喫煙などの危険因子を有する場合、腹部超音波（US）の施行が奨められ、膵管拡張や膵嚢胞性病変は重要な間接所見であり、膵全体の俯瞰のためCT、MRI、超音波内視鏡（EUS）などを行うことが膵癌の早期診断に有用である。各種検査後、腫瘍を認める場合はEUSガイド下の穿刺吸引法（EUS-FNA）を、膵管の異常などから微小な膵癌が否定できない場合は、内視鏡的逆行性膵胆管造影（ERCP）を用いた膵液細胞診が確定診断法として重要である。近年、膵癌早期診断に関する病診連携を生かしたプロジェクトが一定の成果を上げており、今後は地域医療圏での病診連携を生かした膵癌早期診断の取り組みの拡散が期待される。

Key words : early diagnosis, pancreatic cancer, EUS, SPACE, ERCP

微小膵癌に関する臨床徴候

膵癌は大半が膵管上皮由来であり、膵管内および膵管の近傍に癌が発生した場合、画像上で腫瘍が同定されない小径の場合でも膵管に異常所見を来すことが多い。膵癌早期診断研究会（JEDPAC）では、外科的に切除されたStage 0 : 51例、Stage I : 149例、計200例の多施設共同の症例集積を行い、早期の膵癌の画像所見について検討した¹⁾。また、広島大学消化器・代謝内科および関連施設から、外科的に切除されたStage 0 : 40例、Stage IA : 56例、計96例の後ろ向き観察研究が報告された²⁾。

Stage I 膵癌に関しては、膵管拡張は腹部超音波（US）、CT、MRI、超音波内視鏡（EUS）では61~77%の描出率であった。腫瘍性病変の描出はEUSで82%と高率であり、CTやMRIで腫瘍が認められない場合でもEUSで腫瘍が明瞭に描出された症例が存在した。また、限局性膵萎縮はCTで33%に認められ、膵管の異常がない場合でも読影の際注意を要すると考えられた（表1）。Stage 0 膵癌に関しては、膵管拡張はStage Iと同様にUS、CT、MRI、EUSにおいて62~78%の描出率であった。膵管狭窄はUSでは描出に限界があり、MRI（MRCP）が描出に有用である可能性が示唆された。CTでは限局性膵萎縮

が31%に描出され、EUSでは20%が腫瘍性病変として描出され、膵管狭窄周囲の淡い低エコーは45%に認められた（表1）。以上の結果から、USなどで膵管拡張などの間接所見が捕捉された場合、膵管および膵実質全体を観察する目的で、CT、MRI、EUSなどを積極的に行うことが早期診断の契機として重要であることが示唆された¹⁾²⁾。

表1 : Stage 0, I 膵癌の画像所見（文献2）より作成

	US(%)	CT(%)	MRI/ MRCP(%)	EUS(%)
Stage 0 膵癌 (40例)				
膵管拡張	62	72	78	78
膵管狭窄	-	-	86	73
狭窄周囲の低エコー	-	-	-	45
膵嚢胞性病変	38	41	50	40
限局的膵萎縮	-	31	-	10
腫瘍性病変の描出	0	15	8.3	20
Stage IA 膵癌 (56例)				
膵管拡張	61	74	69	77
膵管狭窄	-	-	77	46
狭窄周囲の低エコー	-	-	-	33
膵嚢胞性病変	26	38	49	37
限局的膵萎縮	-	33	-	8.3
腫瘍性病変の描出	53	58	38	82

Current trends of early diagnosis of pancreatic cancer

Keiji HANADA (MD)

Department of Gastroenterology, Onomichi General Hospital

膵癌と糖尿病の関連

実地診療では、糖尿病の新規発症や増悪を契機に膵癌

の早期診断に至る症例を経験する。糖尿病は、従来から膵癌の危険因子として重要視されており、JPSの膵癌登録では進行膵癌症例の26%に糖尿病の合併が報告されている³⁾。またJEDPACの成績でも25%の症例に糖尿病を合併していた¹⁾。膵の発癌は糖尿病発症の2年以内に多く、早期から耐糖能異常が関与している可能性があり⁴⁾、米国消化器病学会の提言でも無症状の膵癌患者の有用なスクリーニング法として、血糖値の上昇が重要視されている⁵⁾。今後、糖尿病を有する患者における膵癌早期診断を目的としたスクリーニング法の確立が期待される。

注意すべきCTの画像所見

近年、早期の膵癌の画像所見に関して、CTでの部分的な膵萎縮が注目されている。正常膵に膵癌が発症した結果膵管狭窄が発生し、狭窄より上流側に膵液の鬱滞を来す。その結果、病変周囲に慢性的な炎症が発生し、膵実質内では腺房の脱落や線維化、脂肪置換が起きる。膵実質の部分的な萎縮はこれらの変化を反映しており、病変が進行するにつれて膵実質の萎縮が拡大する可能性が報告されている。10mm以下の小型膵癌患者と良性主膵管狭窄患者のCT所見を比較し、両群における膵実質の萎縮と主膵管狭窄の割合について検討した成績では、主膵管狭窄に対応した部分的な膵実質萎縮、主膵管狭窄部位から上流側の膵実質萎縮は小型膵癌群で有意に高く、CTによる膵実質の萎縮の評価は膵癌早期診断に寄与する可能性が示唆されている⁶⁾。

微小膵癌の診断における内視鏡の役割

Stage I膵癌におけるCT、MRIの腫瘍描出は60~70%であるが、EUSを行うことで直接描出がさらに高率となる場合が多い¹⁾²⁾。また、確定診断において重要なEUS-FNAの正診率はStage I膵癌でも非常に高率であることが報告されている¹⁾²⁾。一方で近年、体尾部の腫瘍に

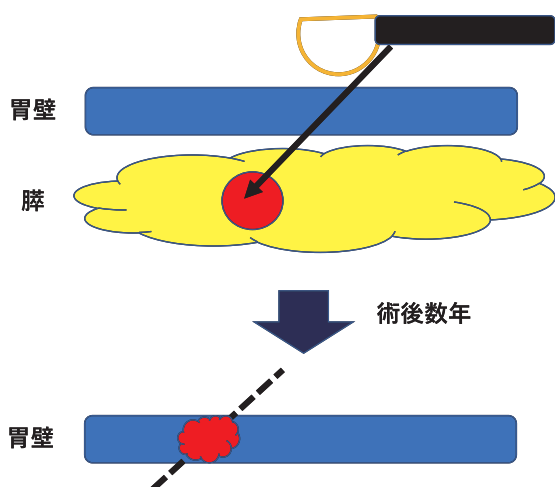


図1：Needle tract seedingのイメージ

膵体部の腫瘍にEUS-FNAを経胃的に施行し、外科的切除を行った後、穿刺ライン上の胃壁に腫瘍が再発する場合がみられる。

図2：Stage 0膵癌の1例（50代女性）。

造影CTでは膵体部の萎縮、および膵管拡張がみられる(A)。MRCPでは膵体部膵管の狭窄および尾側膵管の拡張がみられる(B)。EUSでは膵体部主膵管の狭窄(矢印)を認める(C)。Stage 0膵癌を疑いERCPを施行したところ(D)、膵体部の主膵管は限局的に狭窄しており、尾側膵管の拡張を認めた(D)。経鼻膵管ドレナージを行い(E)、膵液細胞診の結果腺癌と診断した(F)。膵体尾部切除の結果、Stage 0膵癌と最終診断された。

対して経胃的にEUS-FNAを施行し、外科的に治癒的切除された後に穿刺ライン上に癌の再発を認める“Needle tract seeding”の報告が散見される⁷⁾(図1)。EUS-FNAは検査後膵炎など合併症が少ないものの、予め患者家族に“Needle tract seeding”の可能性を十分注意する必要がある。

腫瘍を形成しないStage 0膵癌の診断は、ERCPを応用した膵液細胞診が病理学的な確定診断に極めて有用である⁸⁾(図2)。近年、膵管狭窄が認められ、微小膵癌を疑う症例に対して、内視鏡的経鼻膵管ドレナージ(ENPD)を留置後、複数回の膵液細胞診を行う方法がSPACEと呼称され報告された⁹⁾。SPACEの特徴として、腫瘍径がより小径の症例、特にStage 0膵癌で感度、正診率が良好な可能性がある¹⁰⁾¹¹⁾。また、Stage 0膵癌の膵液細胞診では、クロマチンの増量、不均等分布、多彩性に着目して診断することが提案されている¹²⁾。

一方でERCPを応用した膵液採取は、検査後膵炎の懸念が残る。ENPD後膵炎に関しては、4Fr.と5Fr.チューブの前向きな比較試験の結果、検査後の膵炎を回避するためチューブの小径化が有用である可能性が示唆された¹³⁾。また近年、切除可能膵癌に対する術前化学療法の有用性が報告され、Stage 0を除く切除可能膵癌にはゲムシタピン塩酸塩およびS-1を用いた術前化学療法を行うことが膵癌診療ガイドライン(CGL)2019で提案された⁴⁾。今後、EUS-FNAとSPACEを相補的にを行い、正確で安全な術前確定診断を行うよう心がける必要がある。

表2：膵癌の危険因子（文献4）より作成

	危険因子	膵癌リスク
家族歴	膵がん家族歴	第一度近親者 1人：4.5倍 2人：6倍 50才未満の患者がいれば9.31倍
	遺伝性膵がん症候群	6.79倍
遺伝性疾患	遺伝性膵炎（PRSS1）	53-87倍
	遺伝性乳癌卵巣がん症候群（BRCA1/2）	4.1-5.8倍
	Peutz-Jeghers 症候群（STK11/LKB1）	132倍
	家族性異型多発母斑黒色腫症候群（CDK22A/p16）	13-22倍
	遺伝性非ポリポーシス大腸癌（hMSH2, hMLH1）	-8.6倍
	家族性大腸腺腫ポリポーシス（APC）	4.4倍
合併疾患	糖尿病	1.94倍 発症から1年未満：5.38倍
	肥満	20代男性BMI:30以上で3.5倍
	慢性膵炎	13.3倍
	膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）	膵がん合併頻度が2-10%
	膵嚢胞	約3倍
生活習慣	喫煙	1.68倍 本数・期間と相関あり
	大量飲酒	エタノール37.5g/日 以上で1.22倍
環境ほか	塩素化炭化水素/血液型（非O）、Hp感染、胃潰瘍既往、HBV感染、歯周病	

膵癌早期診断に向けた病診連携の構築

近年、地域医療圏における病診連携を活用した膵癌早期診断の取り組みが全国各地から報告されている。尾道市医師会では、CGLに記載された危険因子（表2）を有する患者を中心にUSを積極的に施行し、膵管拡張や膵嚢胞性病変などの間接所見を認めた場合、中核施設へMRI（MRCP）、EUSを目的とした積極的な紹介を行ってきた。経過観察例では中核施設と診療所が協働して定期的な検査を行っている。その結果、Stage 0、I膵癌件数の増加、外科的切除率の改善、5年生存率の改善などの成果が現れている¹⁴⁾。現在、岸和田市、大阪市、鹿児島市など他の地区でも危険因子に着目した同様の取り組みが開始されており、一部の地域から外科的切除率の改善などの成果が報告されている¹⁵⁾。今後、早期診断に関する病診連携の構築は非常に重要と考えられる。

結語

膵癌早期診断の最前線に関して概説した。なお著者には開示すべき利益相反状態はない。

Summary

Early diagnosis of pancreatic cancer (PC) must be essential for improving prognosis. However, diagnosing PC at an early stage is challenging. In patients with stage 0 PC, whose tumorous lesion is undetectable on cross-sectional images such as computed tomography (CT) or magnetic resonance image (MRI), long term survival is expected. Pancreatic cystic lesions or main pancreatic duct (MPD) dilatation are important indirect findings for early diagnosis of PC. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and endoscopic ultrasound (EUS) should play important

roles in detecting abnormal image findings, such as local irregular MPD stenosis, caliber MPD changes, small cystic lesions, or branch duct dilatation. Additionally, EUS could detect hypoechoic areas around the MPD stenosis in some patients with stage 0 PC. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and its associated pancreatic juice cytology, including serial pancreatic juice aspiration cytologic examination (SPACE) after placement of an endoscopic nasopancreatic drainage (ENPD) tube, may have high diagnostic accuracy for confirming the malignancy in stage 0 PC. Although ERCP and its associated pancreatic cytology, including SPACE, may be associated with post-ERCP pancreatitis (PEP), a recent randomized trial suggested that a 4-Fr ENPD tube may reduce the incidence of PEP. In the future, further prospective multicenter studies are required to establish a standard method of SPACE. In addition, a social program in which PC specialists from medical centers collaborated with general practitioners to improve the early diagnosis of PC.

参考文献

- 1) Kanno A, Masamune A, Hanada K, et al. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatology* 2018; 18: 61-67.
- 2) Ikemoto J, Serikawa M, Hanada K, et al. Clinical Analysis of Early-Stage Pancreatic Cancer and Proposal for a New Diagnostic Algorithm: A Multicenter Observational Study. *Diagnostics* 2021; 11: 287.
- 3) Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th Year Anniversary. *Pancreas* 2012; 41: 985-92.

- 4) 膵癌診療ガイドライン2019年版, 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会(編): 金原出版, 2019.
- 5) Singhi AD, Koay EJ, Chari ST, et al. Early detection of pancreatic cancer: opportunities and challenges. *Gastroenterology* 2019; 156: 2024-2040.
- 6) Yamao K, Takenaka M, Ishikawa R, et al. Partial Pancreatic parenchymal atrophy is a new specific finding to diagnose small pancreatic cancer (≤ 10 mm) including carcinoma in situ: comparison with localized benign main pancreatic duct stenosis patients. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10: E445.
- 7) Yane K, Kuwatani, M. Yoshida M. et al. Nonnegligible rate of needle tract seeding after endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for patients undergoing distal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Dig Endosc* 2020; 32: 801-811.
- 8) Kurihara K, Hanada K, Shimizu A: Endoscopic Ultrasonography diagnosis of early pancreatic Cancer. *Diagnostics* 2020; 10: 1086.
- 9) Satoh, T. Kikuyama, M. Kawaguchi, S. et al. Acute pancreatitis-onset carcinoma in situ of the pancreas with focal fat replacement diagnosed using serial pancreatic-juice aspiration cytologic examination (SPACE). *Clin. J. Gastroenterol* 2017; 10, 541-545.
- 10) 花田敬士, 南智之, 清水晃典: 膵癌早期診断における内視鏡の役割と課題. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2019; 61: 16-24.
- 11) Hanada K, Minami T, Shimizu A et al. Roles of ERCP in the early diagnosis of pancreatic cancer. *Diagnostics* 2019; 9: 30.
- 12) 佐々木健司, 杉山佳代, 神田真槻・他. 内視鏡的経鼻膵管ドレナージ留置下膵液細胞診における膵上皮内腫瘍性病変の鑑別. *J Jpn Soc Clin Cytol* 2017; 56: 1-8.
- 13) Mouri T, Sasaki T, Serikawa M et al. A comparison of 4-Fr with 5-Fr endoscopic nasopancreatic drainage catheters: A randomized, controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1783-1789.
- 14) 花田敬士, 清水晃典, 南智之・他: 膵癌早期診断への取り組み—地域医療連携システムの構築—. 日本消化器病学会雑誌 2018; 115: 327-333.
- 15) Sakamoto H, Harada S, Nishioka N, et al. A social program for the early detection of pancreatic cancer: the Kishiwada Katsuragi Project. *Oncology* 2017; 93 (supple 1): 89-97.

原著

唾液腺穿刺吸引細胞診における組織像を反映した細胞の見方

久留米大学病院 病理診断科・病理部¹⁾ 久留米大学病院 臨床検査部²⁾

河原 明彦¹⁾ 安倍 秀幸¹⁾ 高瀬頼妃呼¹⁾ 村田 和也¹⁾ 牧野 諒央¹⁾
熊谷 天斗¹⁾ 篠田由佳子¹⁾ 大塚 百華¹⁾ 内藤 嘉紀²⁾ 秋葉 純¹⁾

【内容抄録】

組織像を反映した細胞の見方は、腫瘍の組織型推定に役立つと言われている。篩状構造は、唾液腺導管癌、腺様嚢胞癌、基底細胞腺腫・腺癌、上皮筋上皮癌などにみられ、この構造は細胞診において融合した腺管を伴う集塊でみられる。また、メイギムザ染色は腺様嚢胞癌に特徴的な球状硝子体の判定に有効であり、正しい診断への鍵となる。濾胞状・微小嚢胞状構造は、分泌癌と腺房細胞癌にみられ、この構造は細胞診においてフリースペースあるいは管腔様構造を伴った集塊でみられる。豊富な顆粒状細胞質を有している両腫瘍は細胞学的に類似しているため、免疫細胞化学を用いた補助診断が推奨される。嚢胞状構造を伴う腫瘍は、粘表皮癌、分泌癌、導管内癌、ワルチン腫瘍や硬化性多嚢胞性腺症などでみられ、正確な診断には嚢胞内容液中の腫瘍細胞を適切に採取する必要がある。嚢胞性変化を伴う唾液腺腫瘍の診断において、液状化検体細胞診により十分な細胞量を得ることができる。唾液腺腫瘍の組織構築は多彩であり、組織型推定は必ずしも容易ではない。そのため、メイギムザ染色や液状化検体細胞診、免疫染色を使用し、組織型推定を行っていくことが重要である。

Key words : salivary gland tumors, fine needle aspiration cytology, histological structures, differential diagnosis

はじめに

唾液腺腫瘍は“どこか似ていてどこかが違う”と言われるように、組織学的、細胞学的および免疫化学的な特徴や所見が類似するため、組織型推定に苦慮することが多い。また、低悪性度腫瘍が多く“癌らしい癌”が少ないため、一般的な悪性細胞の判定基準では、悪性腫瘍と判定しにくい症例に遭遇することもある。唾液腺腫瘍の診断アプローチとして、組織構築からみた腫瘍型推定あるいは細胞形態からみた腫瘍型推定が知られてい

る¹⁾。今回我々は、組織構築からみた腫瘍型推定として篩状、濾胞状・微小嚢胞状および嚢胞状について述べる。

唾液腺腫瘍の組織構築

1. 篩状構造

篩状とは、腫瘍細胞が管腔を形成し、この形態が“ふるい”のように複数の小さな穴が開いていることから“篩状”と表現されている。この他にスイスチーズや蓮根の断面に例えられることもある¹⁾。篩状構造を示す唾液腺腫瘍は、唾液腺導管癌、腺様嚢胞癌、基底細胞腺腫、基底細胞腺癌、上皮筋上皮癌、多形腺腫、多型腺癌などが鑑別組織型として挙げられている¹⁾。この中で、唾液腺導管癌、腺様嚢胞癌と基底細胞腺腫について特徴所見を記載する。

1) 唾液腺導管癌

唾液腺導管癌は高齢者の男性に多い腫瘍であり、主に耳下腺、次いで顎下腺に好発する。高悪性度の癌腫であり、良悪性判定に苦慮することはほとんどない。本腫瘍は組織学的に篩状の他に、乳頭状や充実性の増殖形態を示す(写真1a)。篩状構造を形成する管腔内には上皮性粘液を貯めている所見を認めるが、症例によってはcomedo壊死を伴う¹⁾。また、アンドロゲンレセプターやHER2/neuの過剰発現を認める²⁾。

唾液腺導管癌の細胞像は、出血・壊死を背景に大型で

Observation of cells reflecting histological structures in the fine needle aspiration cytology of the salivary gland

Akihiko KAWAHARA (CT, CFIAC)¹⁾
Hideyuki ABE (CT, CFIAC)¹⁾
Yorihiko TAKASE (CT, IAC)¹⁾
Kazuya MURATA (CT, IAC)¹⁾
Ryo MAKINO (CT, JSC)¹⁾
Takato KUMAGAE (CT, JSC)¹⁾
Yukako SHINODA (CT, JSC)¹⁾
Momoka OTSUKA (CT, JSC)¹⁾
Yoshiki NAITO (MD)²⁾
Jun AKIBA (MD)¹⁾

1) Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital

2) Department of Clinical Laboratory Medicine, Kurume University Hospital

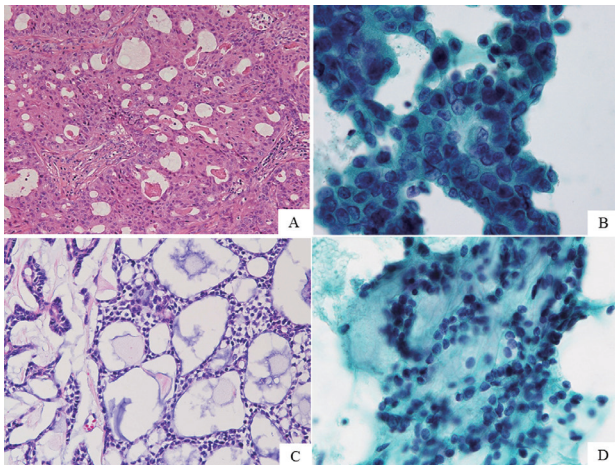


写真1. 篩状構造を有する唾液腺腫瘍の組織像と細胞像

- A) 唾液腺導管癌の腫瘍細胞は、篩状構造を示して増殖している。分泌物が腺管内に含まれている。
 B) 篩状構造を反映した唾液腺導管癌の細胞像は、腺管が融合した集塊で見られる。
 C) 腺様嚢胞癌の腫瘍細胞は、腫瘍性筋上皮細胞が篩状構造を形成する偽嚢胞構造を示して増殖している。腔内に基底膜様物質が含まれている。
 D) 偽嚢胞構造を反映した腺様嚢胞癌の細胞像は、腺管が融合した集塊で見られるが、基底膜様物質が腔内に認められる。

核異型の強い腫瘍細胞がみられる。集塊形成を示す腫瘍細胞は、集塊内に管腔様のフリースペース（隙間）所見を呈し、篩状構造を反映した篩状集塊をみることが出来る（写真1b）³⁾。しかしながら、充実性増殖を示す症例においては、ほとんどの腫瘍細胞が孤立散在性にみられるため、篩状集塊はみられない。腫瘍細胞の細胞質はライトグリーン淡染性から好性を示し、粘液を伴う細胞もみられる。

2) 腺様嚢胞癌

腺様嚢胞癌は全唾液腺腫瘍の5-10%を占める腫瘍である。好発年齢は40-60歳で、顎下腺や小唾液腺に多くみられる。本腫瘍は組織学的に篩状の他に、管状や充実性の増殖形態を示し、広範な充実性増殖を伴う腫瘍は、篩状および管状を伴う腫瘍に比べ予後不良である⁴⁾。また、*MYB-NFIB* 融合遺伝子が認められる¹⁾。腺様嚢胞癌の篩状構造は、唾液腺導管癌と異なり偽嚢胞 (pseudocyst) と呼ばれている。偽嚢胞とは、腫瘍胞巣内に多数の小嚢胞腔を形成する篩状構造を呈するが、小嚢胞腔の多くは腫瘍性筋上皮細胞で囲まれた偽嚢胞である（写真1c）^{1,5)}。偽嚢胞内腔には基底膜様成分の他、ムチンやコラーゲンなどが含まれ、しばしば内容物は硝子円柱様構造を呈する。このような偽嚢胞内腔物質は球状硝子体と呼ばれている。

腺様嚢胞癌の細胞像は、比較的清浄な背景に小型でN/C比大となった腫瘍細胞が球状硝子体を取り囲むような

集塊で見られる（写真1d）。個々の腫瘍細胞は類円形で異型に乏しく、集塊形成を呈する場合、緩やかな結合性を示すことが特徴である。球状硝子体はパパニコロウ染色で透明からライトグリーン淡染性、メイギムザ染色で鮮赤色を示す⁶⁾。篩状構造を示す腺様嚢胞癌の組織型推定は比較的可能であるが、管状あるいは充実性の場合、困難な症例が多い。

3) 基底細胞腺腫

基底細胞腺腫の発生頻度は全唾液腺腫瘍の5-10%前後とされている良性腫瘍である¹⁾。50-60歳代の耳下腺に多く発生し、充実性のものが一般的であるが、しばしば嚢胞形成を示す。本腫瘍は組織重分類として管状型、索状型、充実型および膜型がある。基底細胞腺腫は管腔上皮と基底細胞に類似した腫瘍性筋上皮細胞が二層構造を示し、種々の割合で基底膜様物質が介在している。管状構造が一般的であるが、まれに腺様嚢胞癌に類似した篩状構築を示すことがある。本腫瘍は*CTNNB1* 遺伝子異常を認めるため、 β カテニンの免疫染色が診断に有用である⁷⁾。

基底細胞腺腫の細胞像は、清浄な背景に大型で結合性の強い腫瘍細胞が集塊で見られる。個々の腫瘍細胞は類円形から円形を示し、核異型はみられない。大型集塊で見られる場合は、立体的な構築を示すが、腺様嚢胞癌にみられるような篩状構造を反映した篩状集塊をみることは少ない。ライトグリーン好性の基底膜様物質が集塊辺縁にみられることが多い⁸⁾。

2. 濾胞状・微小嚢胞状構造

濾胞状構造とは好酸性の分泌物を入れた大小の管腔構造である（写真2a）。一方、微小嚢胞状構造は濾胞構造に類似し大小の腔を形成している。この腔内はPAS反応陽性物質がみられることもあるが、通常空虚である（写真2c）¹⁾。濾胞状・微小嚢胞状構造を示す唾液腺腫瘍は、分泌癌と腺房細胞癌が鑑別組織型として挙げられており、両者について特徴所見を記載する。

1) 分泌癌

分泌癌の平均年齢は45歳とやや若く、耳下腺を中心に発生する¹⁾。本腫瘍は組織学的に濾胞状、微小嚢胞状、乳頭嚢胞状、充実性の増殖を示す（写真2a）。また、免疫組織学的にpSTAT5やmammaglobinの過剰発現や*ETV6-NTRK3* 遺伝子融合を認める^{9,10)}。

濾胞状、微小嚢胞状を示す分泌癌の細胞像は、上皮性粘液を背景に中等度の核異型を示す腫瘍細胞がみられ、悪性判定は比較的容易である（写真2b）。集塊形成を示す腫瘍細胞は、集塊内に管腔様のフリースペース（隙間）所見を呈し、微小嚢胞構造を反映した集塊をみることが出来る。メイギムザ染色で腔内物質は、鮮やかな異染性を示さず、腺様嚢胞癌の偽嚢胞構造との鑑別は可能であ

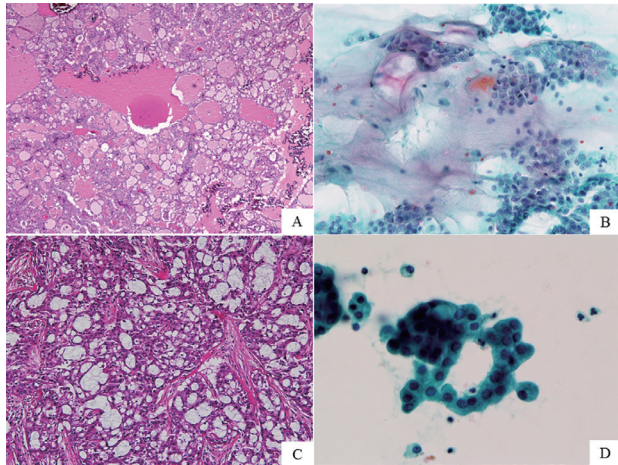


写真2. 濾胞状・微小嚢胞状構造を有する唾液腺腫瘍の組織像と細胞像

- A) 分泌癌の腫瘍細胞は、濾胞状あるいは微小嚢胞状構造を示して増殖している。分泌物が腺管内に含まれている。
- B) 濾胞状あるいは微小嚢胞状構造を反映した分泌癌の細胞像は、粘液を背景に顆粒状細胞質を有する腫瘍細胞が集塊でみられる。
- C) 腺房細胞癌の腫瘍細胞は、濾胞状あるいは微小嚢胞状構造を示して増殖している。腔内は分泌物に乏しく、比較的空虚である。
- D) 濾胞状あるいは微小嚢胞状構造を反映した腺房細胞癌の細胞像は、比較的清浄な背景に顆粒状細胞質を有する腫瘍細胞が集塊でみられる。腺房細胞癌の方がクロマチン染色性はやや濃染傾向を示している。

る。

2) 腺房細胞癌

腺房細胞癌は40～50歳のやや女性に多くみられる腫瘍である。本腫瘍は主に耳下腺に好発し、次いで小唾液腺（頬粘膜、上口唇など）にもみられる低悪性腫瘍である。本腫瘍は組織学的に濾胞状、微小嚢胞状、乳頭嚢胞状、充実性の増殖を示す（写真2c）¹¹⁾。また、アミラーゼやNR4A3（NOR1）の過剰発現が認められる¹¹⁾。

腺房細胞癌の腫瘍細胞は、腺房型と介在部導管型に大別される。介在部導管型細胞の細胞像は、清浄な背景に比較的小型で核異型の弱い腫瘍細胞が集塊でみられ、腺房型細胞のように豊富な顆粒状細胞質はみられない（写真2d）。集塊形成を示す腫瘍細胞は、集塊内に管腔様のフリースペース（隙間）所見を呈し、微小嚢胞構造を反映した集塊をみる。

3. 嚢胞状構造

嚢胞状とは、腫瘍の肉眼的形態として大きく内腔を形成し、液状または半流動性の内容物で充満されているものとされており、顕微鏡下では、内腔が上皮で覆われている。穿刺吸引細胞診の検体手技において、超音波は穿刺吸引の有用な補助となり、特に嚢胞性病変や触知が難しい腫瘍においては有用であると言われている¹²⁾。嚢胞状構造を示す唾液腺腫瘍は、粘表皮癌、分泌癌、導管内癌、ワルチン腫瘍、基底細胞腺腫、リンパ上皮性嚢胞、

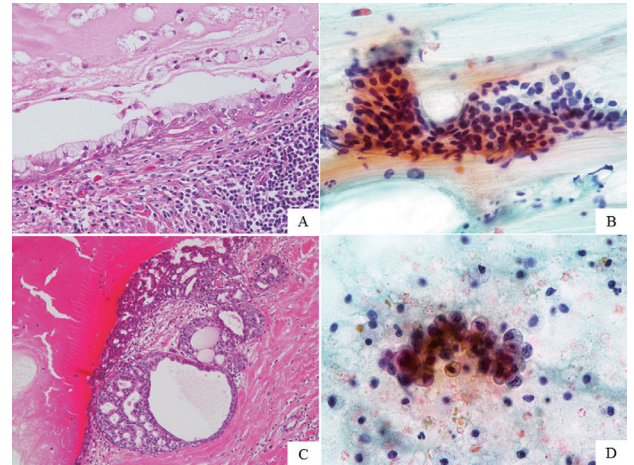


写真3. 嚢胞構造を有する唾液腺腫瘍の組織像と細胞像

- A) 粘表皮癌の腫瘍細胞は、嚢胞構造を示して増殖している。嚢胞内腔には粘液様分泌物や組織球がみられ、個々の腫瘍細胞は異型性に乏しい。
- B) 嚢胞構造を反映した粘表皮癌の細胞像は、粘液を背景に小型核を有する腫瘍細胞が集塊でみられる。全体的に細胞異型が乏しく、悪性診断が困難な症例もある。
- C) 導管内癌の腫瘍細胞は、嚢胞構造を示して増殖している。嚢胞内腔には粘液様分泌物がみられる。腫瘍細胞は篩状構造を示しているが、異型性に乏しい。
- D) 嚢胞構造を反映した導管内癌の細胞像は、組織球や粘液を背景に小型核を有する腫瘍細胞が集塊でみられる。全体的に細胞異型が乏しく、悪性診断が困難な症例もある。

多形腺腫、腺房細胞癌、嚢胞腺腫、嚢胞腺癌、硬化性多嚢胞性腺症が鑑別組織型として挙げられており、この中の粘表皮癌、導管内癌と分泌癌について特徴所見を記載する。

1) 粘表皮癌

粘表皮癌は代表的な唾液腺悪性腫瘍である。好発年齢は30～50歳であるが、若年者にも発生する。本腫瘍の腫瘍細胞は粘液細胞と扁平上皮細胞、中間細胞が種々の割合で混在しており、大きな嚢胞を形成する粘表皮癌は、低悪性度に分類される（写真3a）。また、*CRTC1-MAML2*融合遺伝子が認められる¹³⁾。

大きな嚢胞状を伴う粘表皮癌の細胞像は、上皮性粘液を背景に軽度の核異型を示す腫瘍細胞、主に粘液細胞と中間細胞が集塊でみられ、悪性判定に苦慮する症例が多い（写真3b）。嚢胞内腔液中には粘液と共に組織球も混在しているため、粘液細胞と組織球の形態学的違いを明確にできない症例も多い。背景の上皮性粘液のみで集塊形成を示す腫瘍細胞がみられなければ、積極的な組織型推定は困難であり、唾液腺ミラノシステムの意義不明な異型（Atypia of Undetermined Significance：AUS）として報告することを推奨する¹²⁾。

2) 導管内癌

導管内癌は非浸潤性乳癌に類似した組織像を示す稀な腫瘍であり、大多数は耳下腺に発生する。本腫瘍は組織

学的に大小の嚢胞を形成し、異型上皮は篩状構造や嚢胞内腔へ乳頭状発育を示す(写真3c)。また、RETの遺伝子再構成が報告されている¹⁴⁾。

導管内癌の細胞像は、出血や組織球、上皮性粘液を背景に腫瘍細胞が小集塊でみられ、石灰化小体を背景に認めることもある。腫瘍細胞は軽度～中等度の核異型を示すため(写真3d)、悪性判定に苦慮する症例もある¹⁵⁾。また、粘液産生を示す腫瘍細胞も混在しており、粘表皮癌との鑑別に留意すべきである。

3) 分泌癌

分泌癌の特徴的な所見は2. 濾胞状・微小嚢胞状構造の1)に記載している。嚢胞形成を伴う分泌癌の細胞像は、出血・組織球を背景に中等度の核異型を示す腫瘍細胞が乳頭状集塊で認められる。嚢胞内腔液中には腫瘍細胞が浮遊してみられるため、多数の腫瘍細胞が採取され、悪性判定に苦慮する症例は少ない。腫瘍細胞の細胞質には大小の空胞が観察でき、この所見は本腫瘍の組織型推定に有効である¹⁶⁾。

考察

唾液腺腫瘍の組織構築に基づいた細胞形態と組織型推定について記載した。唾液腺腫瘍は多彩であるため、組織構造からの組織型推定は、必ずしも容易ではない。

唾液腺腫瘍における球状硝子体は、腺様嚢胞癌を診断するにおいて重要な特徴的所見であるが、メイギムザ染色を併用していないと、その診断に難渋することになる。腺様嚢胞癌にみられる球状硝子体は、多形腺腫のような他の唾液腺腫瘍と異なりさまざまな染色性や形状を示している、すなわち多彩であることが特徴である⁸⁾。多形腺腫、基底細胞腺腫や上皮筋上皮癌にもしばしば異染性を示す球状形状を認めるが¹⁷⁾、この所見のみにとらわれることなく多くの所見を観察することが重要である。基本的な観察ポイントは、パパニコロウ染色における腫瘍細胞の形態と球状硝子体の色彩、メイギムザ染色における異染性の色調と局在である。基底細胞腺腫は異染性を示す基底膜様物質を認めるが、メイギムザ染色での色調は、赤色調で腺様嚢胞癌にみられるマゼンタ色と表現するほどの鮮赤色ではなく、集塊辺縁にみることが多い。

濾胞状・微小嚢胞構造を伴う唾液腺腫瘍、すなわち分泌癌と腺房細胞癌の介在導管型の細胞像は類似している。このような場合、免疫染色を用いた鑑別が診断の一助となる。分泌癌はpSTAT5とmammaglobinに陽性で、腺房細胞癌はアマラーゼやNR4A3(NOR1)に陽性を示し、両者は免疫細胞化学により鑑別が可能である^{9,11)}。また、NR4A3(NOR1)はアマラーゼと異なり、正常腺房細胞は陰性である。免疫細胞化学のピットフォールとして、mammaglobinは導管内癌、粘表皮癌、唾液腺導管癌などで陽性を示すことである。逆にアマラーゼは腺房細胞癌で陰性を示す症例もある。従って、免疫染色を用いた診

断は基本的に複数の抗体を用いたパネル検査が望ましい。

嚢胞内容液の診断に関しては、嚢胞性形成を伴う唾液腺病変の報告がなされている。Maleki Zら¹⁸⁾は、ミラノシステムにおいてNon-diagnosticが29.2%、Non-neoplasticが44.9%およびAUSが19.6%のように腫瘍細胞が採取されにくい、あるいは腫瘍細胞か否かの判定が難しいという結果を提示している。一方、Non-diagnostic、Non-neoplasticおよびAUSと判定された中に、実際に腫瘍であった症例や悪性であった症例も少なからず含まれており、嚢胞性病変の診断の難しさが伺える。Pantanowitz Lら¹⁹⁾は、唾液腺の嚢胞性病変に対する穿刺吸引細胞診の診断アプローチを提示しており、吸引された内容液が粘液性か、非粘液性(漿液性)に着目することを提案している。また、嚢胞性病変の診断には、細胞量の確保が診断に影響を与えるため、液状化検体細胞診を併用しながら診断を行って行くことが肝要である²⁰⁾。

結論

唾液腺腫瘍は多彩であるため、組織構造からの組織型推定は、必ずしも容易ではなく、類似した集塊形状を示すことが多いため、鑑別組織型を念頭に入れておく必要がある。唾液腺腫瘍の細胞診は、パパニコロウ染色のみならず、メイギムザ染色を併用して上皮性・間質性粘液の見極めが組織型推定の一助になる。また、嚢胞変化を伴う腫瘍が多いため、液状化検体細胞診の併用も考慮すべきである。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Observation of cells reflecting histological structures is useful for the determination of histological types.

Cribriform structures are observed in salivary duct carcinoma, adenoid cystic carcinoma (AdCC), basal cell adenoma/adenocarcinoma, and epithelialmyoepithelial carcinoma. In cytology, this structure is observed as a cluster with the fused tubular. In addition, May-Grünwald Giemsa (MGG) staining is effective in determining hyaline globules, a characteristic of AdCC, and MGG staining is the key for accurate diagnosis. Follicular microcystic structures are observed in secretory carcinoma (SC) and acinic cell carcinoma. In cytology, this structure is observed as a cluster with free space or tubular-like shape. As both tumors have abundant granular cytoplasm and are cytologically similar, ancillary testing using immunocytochemistry (ICC) is recommended for differential diagnosis. Tumors with cystic structures are observed in mucoepidermoid carcinoma, SC, intraductal carcinoma, Warthin tumor, and sclerosing polycystic adenosis, and it is necessary for accurate diagnosis to

appropriately collect tumor cells in cystic fluids. An adequate number of tumor cells are required in the diagnosis of a tumor with cystic changes and can be obtained by liquid-based cytology (LBC).

The histological structure of salivary gland tumors are variegated, and the determination of histological types is not always easy. Therefore, it is important to determine histological types using a combination of MGG staining, LBC, and ICC.

参考文献

- 1) 深山正久, 森永正二郎, 小田義直, 坂元亨宇, 松野吉宏, 森谷卓也編集. 外科病理学第5版. 唾液腺. 東京. 文光堂. 171-217, 2020年.
- 2) Takase S, Kano S, Tada Y, et al. Biomarker immunoprofile in salivary duct carcinomas: clinicopathological and prognostic implications with evaluation of the revised classification. *Oncotarget*, 2017; 8: 59023-59035.
- 3) Kawahara A, Harada H, Akiba J, et al. Salivary duct carcinoma cytologically diagnosed distinctly from salivary gland carcinomas with squamous differentiation. *Diagn Cytopathol*. 2008; 36: 485-93.
- 4) El-Naggar AKCJ, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2017.
- 5) 日本唾液腺学会編. 唾液腺腫瘍アトラス. 東京. 金原出版. 2005年.
- 6) Kawahara A, Harada H, Kage M, et al. Extracellular material in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a comparative cytological study with other salivary myoepithelial tumors. *Diagnostic Cytopathology* 2004; 31: 14-18.
- 7) Kawahara A, Harada H, Abe H, et al. Nuclear β -catenin expression in basal cell adenomas of salivary gland. *J Oral Pathol Med*. 2011; 40: 460-6.
- 8) Kawahara A, Harada H, Akiba J, Yokoyama T, Kage M. Fine-needle aspiration cytology of basal cell adenoma of the parotid gland: characteristic cytological features and diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol*. 2007; 35: 85-90.
- 9) Kawahara A, Taira T, Abe H, et al. Diagnostic utility of phosphorylated signal transducer and activator of transcription 5 immunostaining in the diagnosis of mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland: A comparative study of salivary gland cancers. *Cancer Cytopathol*. 2015; 123: 603-11.
- 10) Skálová A, Vanecek T, Sima R, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34: 599-608.
- 11) Haller F, Moskalev EA, Kuck S, et al. Nuclear NR4A2 (Nurr1) Immunostaining is a novel marker for acinic cell carcinoma of the salivary glands lacking the classic NR4A3 (NOR-1) upregulation. *Am J Surg Pathol*. 2020; 44: 1290-1292.
- 12) 樋口佳代子, 浦野誠 監修. 唾液腺細胞診ミラノシステム. 京都. 金芳堂. 2019年.
- 13) Noda H, Okumura Y, Nakayama T, et al. Clinicopathological significance of MAML2 gene split in mucoepidermoid carcinoma. *Cancer Sci*. 2013; 104: 85-92.
- 14) Weinreb I, Bishop JA, Chiosea SI, et al. Recurrent RET gene rearrangements in intraductal carcinomas of salivary gland. *Am J Surg Pathol*. 2018; 42: 442-452.
- 15) Barizzi J, Merlo E, Schönegg R, et al. Pure intraductal carcinoma of the parotid gland: Cytologic findings on FNA sample. Report of one case. *Diagn Cytopathol*. 2017; 45: 1046-1049.
- 16) Higuchi K, Urano M, Takahashi RH et al. Cytological features of mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland: fine-needle aspiration of seven cases. *Diagn Cytopathol*. 2014; 42: 846-855.
- 17) Gupta M, Bindra MS. Hyaline globules in fine-needle aspiration smears of salivary gland neoplasms. *BMJ Case Rep*. 2015: doi: 10.1136/bcr-2014208114.
- 18) Maleki Z, Allison DB, Butcher M, et al. Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology to cystic salivary gland lesions. *Cancer Cytopathol*. 2021; 129: 214-225.
- 19) Pantanowitz L, Thompson LDR, Rossi ED. Diagnostic Approach to fine needle aspirations of cystic lesions of the salivary gland. *Head Neck Pathol*. 2018; 12: 548-561.
- 20) 三宅まどか, 河原明彦, 河原真弓子ら. 日本臨床細胞学会雑誌. 2016; 55: 7-12.

原著

穿刺吸引細胞診材料における組織像を反映した細胞の見方
—甲状腺—

野口病院 病理診断科

丸田 淳子 伊藤有紀子 山本 加菜 横山 繁生

【内容抄録】

甲状腺穿刺吸引細胞診は最も重要な術前の病理診断法で、多くの症例において良・悪性の判定のみならず組織型の推定までが可能である。

標本の観察に際し、まず細胞採取量と背景のコロイド量に着目する。コロイド量は濾胞の大きさに比例するので、多量のコロイドは大型濾胞が目立つ病変（主に腺腫様甲状腺腫）を示唆し、組織型の推定につながる。他の背景所見として、アミロイド、石灰化物（砂粒体など）、結晶構造物、壊死物質、リンパ球、好中球、非腫瘍性の多核巨細胞などがあり、特にアミロイドや砂粒体などは組織型の推定につながる有用な所見となる。

次に、細胞の出現パターン、細胞形と細胞質の性状を観察する。細胞の出現パターンは腫瘍の組織構築を反映する所見で、シート状、乳頭状、濾胞状、篩状、STI（充実性・索状・島状）、孤立散在性などのパターンがある。

最後に核所見（大きさ、形、クロマチン・パターン、核小体）に注目する。核所見は良・悪性の判定に重要で、中でも甲状腺悪性腫瘍の殆どを占める乳頭癌の核所見の有無を確認することが大切である。

上記の一所見のみで組織型が確定する訳ではないため、総合的に判断する必要がある。

Key words : thyroid, fine-needle aspiration cytology, cytological viewpoints

はじめに

甲状腺腫瘍に生検組織診断が行われる事は殆どなく、穿刺吸引細胞診が重要な術前病理診断になる。穿刺吸引材料は複数の微小組織片として採取されるため、剥離細胞診に比べ情報量が多く、背景の性状や腫瘍の組織構築まで観察できることが多い。そのため、良悪の判定のみならず、多くの症例においてその組織型の推定までが可能である。

標本の観察は1. 背景（特異な物質・構造物、炎症性細胞など）、2. 細胞の出現パターン、3. 細胞形と細胞質の性状、4. 核の順に行う。ここでは、組織型の推定につながる着目すべき所見について述べる。

Cytological viewpoints for reflecting histological features in the thyroid fine-needle aspiration cytology

Junko MARUTA (CT, IAC)
Yukiko ITO (CT, JSC)
Kana YAMAMOTO (CT, JSC)
Shigeo YOKOYAMA (MD, FIAC)

Department of Diagnostic Pathology and Cytology, Noguchi Thyroid Hospital and Foundation

甲状腺穿刺吸引細胞診の進め方

1. 背景

まず、採取細胞量とコロイド量に注目する。両者は逆相関関係にあり、富細胞性でコロイドが少ない場合は腫瘍性病変、逆に乏細胞性でコロイドが多い場合は良性病変、共に少ない場合は線維化や石灰化病変を念頭に置く。

1) コロイド

コロイドは甲状腺特有の物質であり、多くの標本中に観察される。その量、形、性状は濾胞の大きさや形に関係するため、組織構築の推定につながる¹⁾。不定形で低粘調性の水様コロイドは大型濾胞に由来するので、腺腫様甲状腺腫等の良性病変を推定する(写真1A)。ただし、稀に乳頭癌でもみられることがある。境界明瞭で厚みのある濃縮コロイドは小型濾胞由来で、良性・悪性病変のいずれにも出現する(写真1B)。OG-6, EA-50の双方に染まる円形～不整形の微小な凝集コロイドは、正常および腺腫様甲状腺腫の濾胞内に存在するため、良性病変を示唆する所見である(写真1C)。乳頭状構造の裂隙部分に形成される細長い濃縮コロイド(ローピー・コロイド)は乳頭癌に特徴的である(写真1D)。

2) アミロイド

アミロイドは均質な無構造物質で、髓様癌やアミロイ

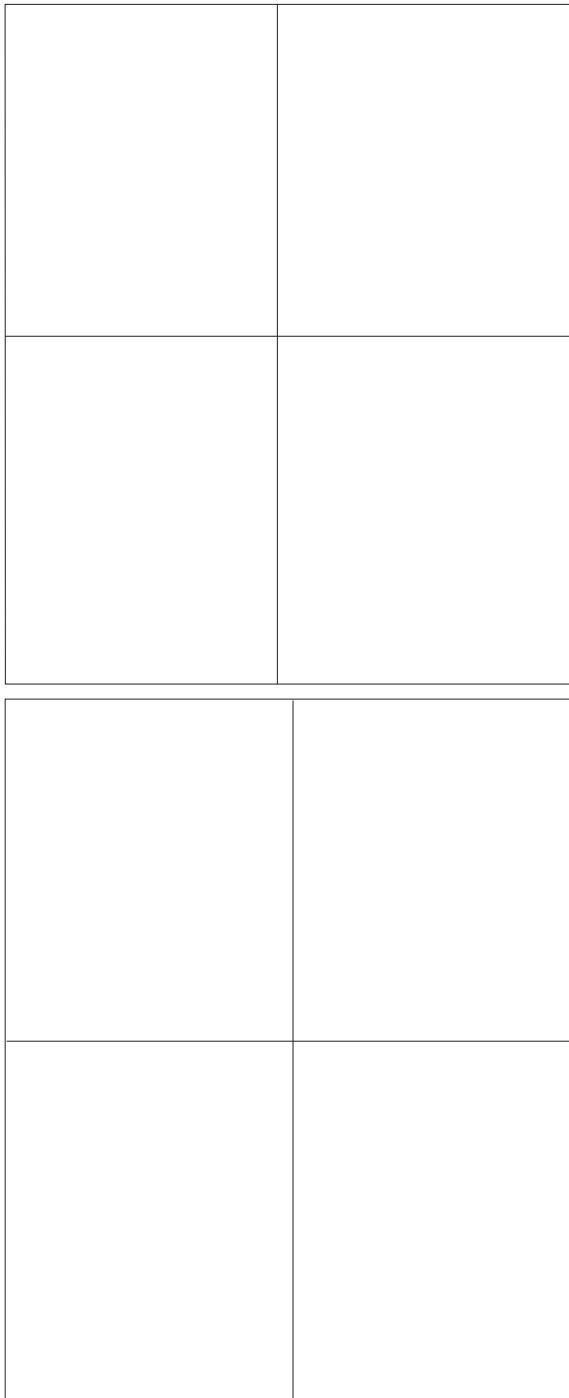


写真1. 種々のコロイド (上 細胞像, 下 組織像)

- A 水様コロイド
 - 上: 不定形, 低粘稠性の水様コロイド (Papanicolaou 染色 対物 4 倍)
 - 下: 大型濾胞から成る腺腫様甲状腺腫 (HE 染色 対物 4 倍)
- B 濃縮コロイド
 - 上: 厚みのある小型類円形の濃縮コロイド (Papanicolaou 染色 対物 20 倍)
 - 下: 小型濾胞から成る濾胞腺腫 (HE 染色 対物 20 倍)
- C 凝集コロイド
 - 上: 凝縮した微小コロイド (Papanicolaou 染色 対物 40 倍)
 - 下: 無数の凝集コロイドを容れた正常濾胞 (HE 染色 対物 20 倍)
- D ローピー・コロイド
 - 上: 細長い濃縮コロイド (矢印) (Papanicolaou 染色 対物 10 倍)
 - 下: 乳頭状構造の裂隙部にローピー・コロイド (矢印) を認める (HE 染色 対物 10 倍)

ド甲状腺腫を念頭に置く所見である¹⁾。濃縮コロイドとの鑑別は難しいが、辺縁が不規則で、周囲に不明瞭な淡い部分があればアミロイドの可能性が高い。また、内部に線維芽細胞や腫瘍細胞などが混在していることもある。一方、輪郭が明瞭で前述の不明瞭な淡い部分がなければコロイドの可能性が高い。また、内部に結晶や凝集コロイドがあればコロイドと言える。両者を正確に鑑別するためには、Congo red 染色を行うべきである。

3) 無機物質 (砂粒体, 砂粒体様物質, 結晶構造物)

砂粒体は同心円状の小石灰化物で、乳頭癌を示唆する所見である²⁾。稀に、同様の形態を示す構造物に砂粒体様物質があり、好酸性細胞型腫瘍に出現する事が多い。両者は組織内の局在部位が異なり、砂粒体は間質内に、砂粒体様物質は濾胞腔内にみられる (写真 2 A, B)。細胞診では局在部位を判断できないので、同時に出現している濾胞細胞で両者を区別する。

結晶構造物の大半はシュウ酸カルシウム結晶ないしはコレステリン結晶である³⁾。前者は腺腫様甲状腺腫やパセドウ病のコロイド内にあるため、細胞診ではコロイドと共に出現し (写真 2 C)、後者は嚢胞性病変や肉芽組織内にあり、嚢胞液と共に出現する³⁾。

砂粒体, 砂粒体様物質, 結晶構造物はいずれも超音波検査で微細高エコーとして描出される。超音波検査において、微細高エコーは乳頭癌の副所見とされ、微細高エコーのみられる部位から穿刺吸引細胞診が行われるため、超音波検査 (乳頭癌疑い) と細胞診 (良性) の診断不一致の原因になる。

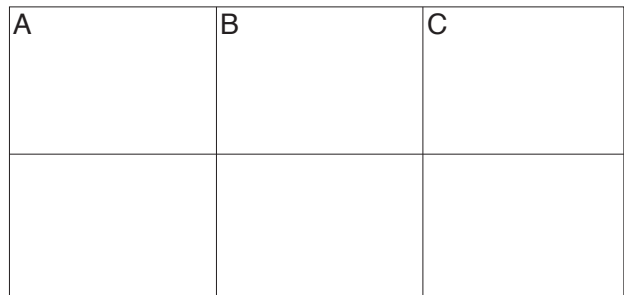


写真2. 砂粒体, 砂粒体様物質, 結晶構造物 (上 細胞像, 下 組織像)

- A 砂粒体
 - 上: 乳頭癌巣の中心部に見られる砂粒体 (Papanicolaou 染色 対物 40 倍)
 - 下: 乳頭状構造の間質に砂粒体を認める (HE 染色 対物 40 倍)
- B 砂粒体様物質
 - 上: 濾胞腔内の砂粒体様物質 (Papanicolaou 染色 対物 40 倍)
 - 下: 濾胞腺腫の濾胞腔内に砂粒体様物質を認める (HE 染色 対物 40 倍)
- C シュウ酸カルシウム結晶
 - 上: コロイド内のシュウ酸カルシウム結晶 (矢印) で、正方形に見えるが、実際は正八面体である (Papanicolaou 染色 対物 40 倍)
 - 下: 腺腫様甲状腺腫のコロイド内にみられたシュウ酸カルシウム結晶 (矢印) で、薄切時に破砕されている (HE 染色 対物 40 倍)

4) リンパ球

甲状腺で最も頻繁に見られる炎症性細胞である。多数のリンパ球は慢性甲状腺炎を示唆する所見であるが、慢性甲状腺炎の診断に穿刺吸引細胞診を施行する事は稀で、殆どが結節性病変との合併例である。合併する結節性病変としては、慢性甲状腺炎と必ずしも関連しない腺腫様甲状腺腫、通常型乳頭癌、濾胞性腫瘍の頻度が高い。一方、硝子化索状腫瘍、ワルチン腫瘍様乳頭癌、びまん性硬化型乳頭癌、粘表皮癌、リンパ腫は慢性甲状腺炎との合併率が非常に高い。

慢性甲状腺炎では、リンパ球浸潤を背景に好酸性の濾胞細胞が出現し、時に高度異型細胞も出現するので注意が必要である。濾胞細胞を欠き、多数のリンパ球のみがみられることもある¹⁾。慢性甲状腺炎との合併率が高い結節性病変は稀な腫瘍が多いが、特に高侵襲性のびまん性硬化型乳頭癌が重要である。本腫瘍では、拡張したリンパ管内に砂粒体と扁平上皮化生を伴う腫瘍塞栓が見られ、細胞診標本中に腫瘍塞栓と同様の細胞集塊がリンパ球と共に出現する。

5) 好中球

多数の好中球を認めた場合に考えるべき病変は急性化膿性甲状腺炎¹⁾と未分化癌である。急性化膿性甲状腺炎に上皮細胞は殆ど出現せず、みられても異型性に乏しい。未分化癌には高度異型細胞が出現し、特徴的な所見として、腫瘍細胞内に多数の好中球がみられることがあり、emperipoiesis と呼ばれる。

6) 非腫瘍性多核巨細胞

非腫瘍性多核巨細胞を認めた場合に考える主な病変は囊胞変性、亜急性性甲状腺炎、乳頭癌、未分化癌で、それぞれ特徴的な形態を示す。

囊胞変性に出現する多核巨細胞は円形で、細胞質に空胞、細胞の破砕物、ヘモジデリンなどの色素性色素を認めることが多い(写真3A)¹⁾。亜急性性甲状腺炎は多核巨細胞の出現を特徴とする代表的な甲状腺炎である。初期には好中球やコロイドが混在し、多核巨細胞は小型で核数も少ないが、進行に伴い巨大化して数百個の核を有し、コロイドは消失、線維芽細胞が混在するようになる(写真3B)¹⁾。乳頭癌では、乳頭構造の間隙が鑄型となるため不整な多稜形の多核巨細胞がみられる(写真3C)。未分化癌には、数個の大型異型核を有する腫瘍性巨細胞を認める事が多いが、稀に異型性を欠く破骨細胞様の多核巨細胞が目立つ症例もある(写真3D)。

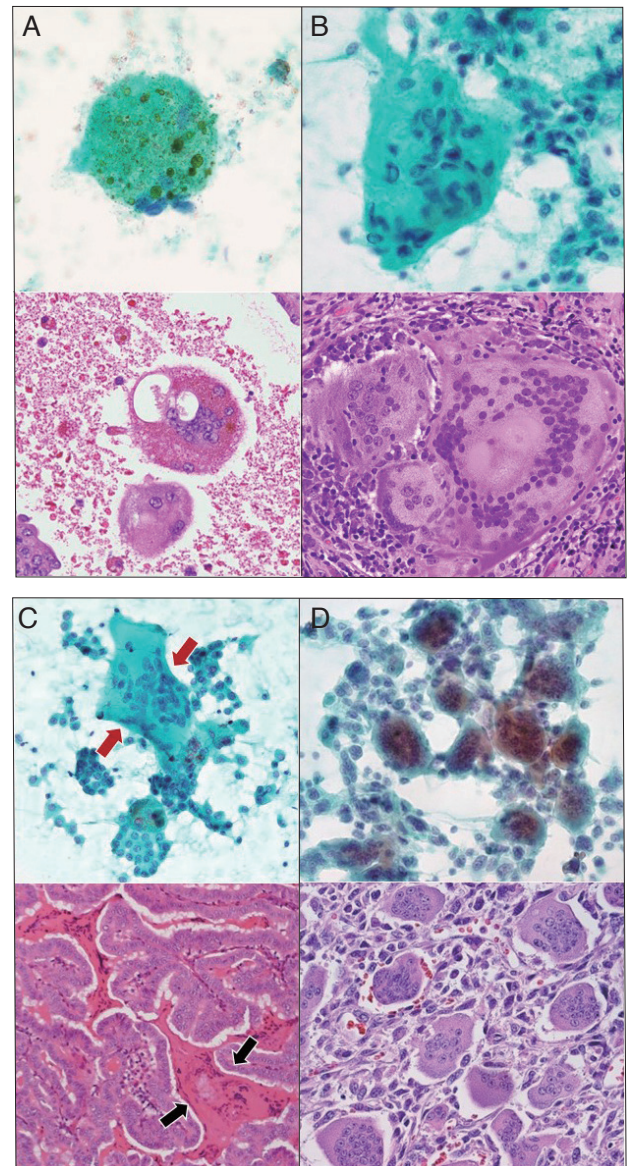


写真3. 種々の非腫瘍性多核巨細胞(上 細胞像, 下 組織像)

A 囊胞性病変

上: 囊胞液中のヘモジデリンを貪食した多核巨細胞 (Papanicolaou 染色 対物40倍)

下: 囊胞内容液 (HE 染色 対物40倍)

B 亜急性性甲状腺 (後期)

上: 巨大な多核巨細胞と類上皮細胞を認める (Papanicolaou 染色 対物40倍)

下: 多核巨細胞を伴う類上皮肉芽腫 (HE 染色 対物40倍)

C 乳頭癌

上: 不整形の多核巨細胞 (矢印) (Papanicolaou 染色 対物40倍)

下: 乳頭構造の間隙に不整形の多核巨細胞 (矢印) を認める (HE 染色 対物40倍)

D 未分化癌

上: 破骨細胞様の多核巨細胞 (Papanicolaou 染色 対物40倍)

下: 腫瘍細胞間に多数の破骨細胞様の多核巨細胞を認める (HE 染色 対物40倍)

2. 細胞の出現パターン

細胞の出現パターンは組織構築を反映しているので、組織型の推定に役立つ。

1) 乳頭状集塊

乳頭状集塊は乳頭癌を示唆する所見ではあるが、腺腫様甲状腺腫等の良性病変にも出現するため、乳頭癌の核所見の有無によって鑑別する¹⁾。また、先太りの丸い乳頭状構造は良性病変の可能性が高い(写真4)。

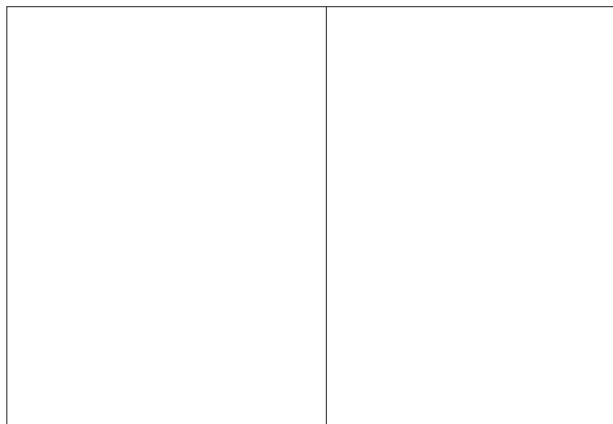


写真4. 乳頭状集塊 (腺腫様甲状腺腫)

左: 良性病変にみられる先太りの乳頭状集塊 (Papanicolaou 染色 対物4倍)

右: 核間距離が一定で、異型のない小型円形核を認める (Papanicolaou 染色 対物40倍)

2) 濾胞状集塊

濾胞状集塊では、濾胞の大きさとコロイドの性状に着目する⁴⁾。濾胞状集塊がなくても、出現しているコロイドの性状や大きさから、組織内の濾胞構造を推測できる。濃縮コロイドと均一な小型～中型濾胞構造を認める場合は、まず濾胞性腫瘍を推定するが、濾胞型乳頭癌との鑑別が必要である。水様コロイドと大型濾胞や大きな単層シート状集塊が混在する場合は腺腫様甲状腺腫を考える。

3) 充実性集塊

乳頭状構造や濾胞形成のない充実性腫瘍では、重積性のある細胞集塊と孤立散在性の細胞が出現する。考えられる主な腫瘍として、髄様癌、乳頭癌(充実型亜型、扁平上皮化生)、充実性・索状パターンを示す濾胞性腫瘍、低分化癌⁵⁻⁷⁾、未分化癌、リンパ腫がある(写真5 A-E)。上皮性結合を確認できれば、リンパ腫を除外し、核所見などから総合的に鑑別してゆく。

STIパターンは充実性(solid)、索状(trabecular)、島状(insular)を包括した表現で、低分化癌の診断に際して用いられることが多い。なお、低分化癌の確定診断は診断アルゴリズム(トリノ基準)に沿って行われるが、本邦の甲状腺癌取り扱い規約(第8版)の低分化癌は、WHO分類(第3版)のSTIパターンを示す濾胞癌を含んでいる^{8,9)}。

4) 篩状集塊とモルラ

稀な腫瘍ではあるが、篩型乳頭癌の細胞集塊にはコロイドを欠く篩状の腺腔とモルラがみられる。モルラは充

実性、渦巻き状構造を示す細胞集塊で、構成細胞の核にはビオチンが蓄積し、明るく抜けてみえる特徴がある¹⁰⁾。

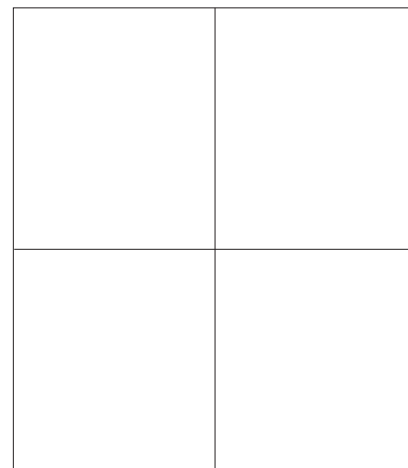
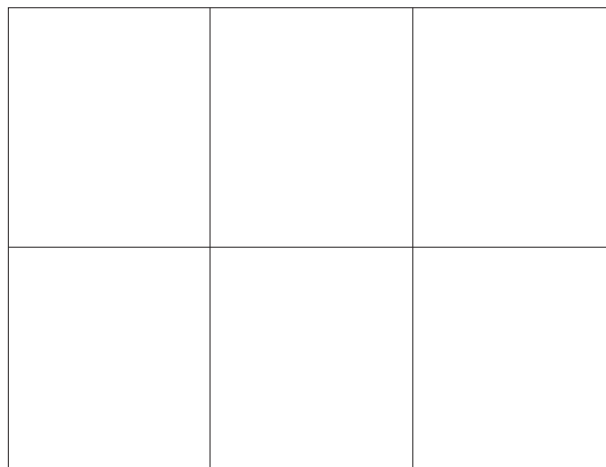


写真5. 充実性増殖を示す腫瘍(上 細胞像, 下 組織像)

- A: 髄様癌
 - B: 充実性乳頭癌(矢印は核内細胞質封入体と核溝)
 - C: 低分化癌
 - D: 未分化癌
 - E: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
- (上: Papanicolaou 染色 対物40倍, 下: HE 染色 対物40倍)

3. 細胞形と細胞質の性状

1) 紡錘形細胞

紡錘形の腫瘍細胞が出現する主な上皮性腫瘍として、硝子化索状腫瘍、髄様癌、未分化癌が挙がる。硝子化索状腫瘍はその形状から髄様癌との鑑別も必要であるが、多数の核内細胞質封入体や砂粒体を認めるため乳頭癌と誤診しないことが重要である。核内細胞質封入体以外の乳頭癌の核所見がないこと、組織構築を反映した細胞集塊を見つけることで硝子化索状腫瘍を推定することができる(写真6)。

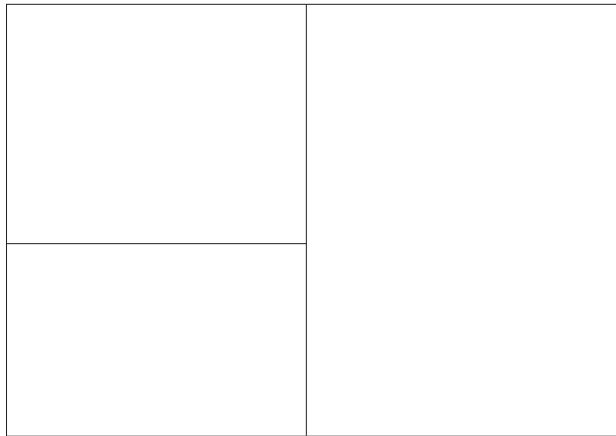


写真6. 硝子化索状腫瘍（左上下 細胞像，右 組織像）

左上：組織構築を反映した充実性の細胞集塊（Papanicolaou 染色 対物40倍）

左下：卵円形～短紡錘形の腫瘍細胞に多数の核内細胞質封入体を認める（Papanicolaou 染色 対物40倍）

右：基底膜様物質で囲まれた胞巣状・索状パターンを認める（HE 染色 対物40倍）

2) 好酸性濾胞細胞

好酸性濾胞細胞が目立つ病変として、好酸性細胞型腫瘍、腺腫様甲状腺腫、慢性甲状腺炎がある。好酸性細胞型腫瘍には乳頭癌と濾胞性腫瘍があり、後者が多くを占める。乳頭状集塊や乳頭癌の核所見を確認できれば好酸性細胞型乳頭癌を考えるが、乳頭癌の核所見が不明瞭な症例が多い。好酸性細胞型濾胞性腫瘍には良・悪性があり、細胞診で両者の鑑別はできない。組織構築に濾胞構造が少ないため、細胞診でコロイドや濾胞状集塊を認める症例はむしろ稀である。腺腫様甲状腺腫はコロイド、組織球、非好酸性濾胞細胞などが出現し、多彩な細胞所見を呈することが多い。

3) コロイド含有小体

甲状腺機能亢進症では、濾胞細胞の辺縁部にコロイド含有小体と言われる空胞がみられる。空胞はギムザ染色で異染性を示し、炎のようにみえるため火焰細胞と呼ばれる¹⁾。

4) 細胞質内隔壁空胞

嚢胞性乳頭癌では扁平上皮化生を伴ったミラーボール様の細胞集塊がみられ、細胞質内隔壁空胞がみられる。

5) 色素顆粒

嚢胞液中には、しばしばヘモジデリンなどの血色素性色素を貪食した組織球が出現する（写真3A）。また、正常ないしは良性病変の濾胞細胞にはしばしばリポフスチン顆粒が観察され、良性病変の指標になる¹⁾。ミノサイクリンを長期服用した場合、ミノサイクリンの酸化反応で生じた黒褐色顆粒が沈着するため、甲状腺全体が黒色調を呈し black thyroid と呼ばれる（写真7A, B）。この色

素は腫瘍性病変には沈着しないので、腫瘍結節が際だつてみえる（写真7C, D）。

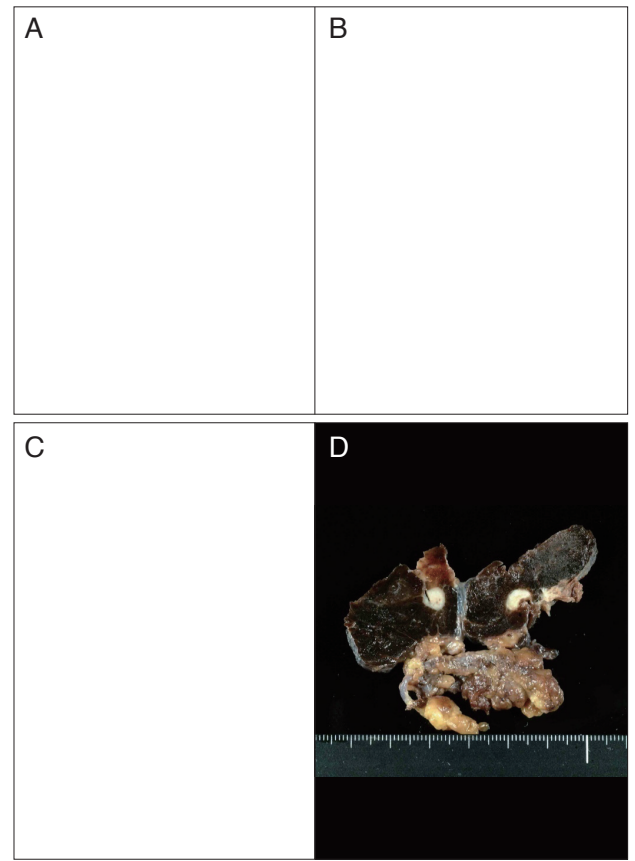


写真7. Black thyroid に発生した乳頭癌

A：細胞像，非腫瘍部の濾胞細胞内に黒褐色顆粒を認める（Papanicolaou 染色 対物40倍）

B：組織像，濾胞細胞およびコロイド内の黒褐色顆粒と黒色調のコロイド（HE 染色 対物10倍）

C：細胞像，腫瘍細胞に黒色顆粒はみられない（Papanicolaou 染色 対物40倍）

D：組織断面，Black thyroid に発生した乳頭癌の肉眼像

4. 核

1) 乳頭癌の核所見

乳頭癌は、出現パターンに関係なく核所見で診断される。特徴的な乳頭癌の核所見として、重畳核、微細顆粒状のクロマチン、核溝、核内細胞質封入体などがある（写真8A-D）。しかし、少数の核溝や核内細胞質封入体は時に良性病変にも出現するので注意が必要である¹¹⁾。特に、硝子化索状腫瘍では多数の核内細胞質封入体を認める場合がある（写真6）。

2) 腫瘍性の単核・多核巨細胞

核異型のある大型細胞や多核巨細胞が出現する主な腫瘍は、好酸性細胞型腫瘍、髄様癌、未分化癌である^{12,13)}。好酸性細胞型腫瘍の殆どは2核細胞であるが、髄様癌¹³⁾や未分化癌では、4-5核の腫瘍細胞がみられることもある。ただし、甲状腺はいわゆる endocrine atypia を起こす臓器で、慢性甲状腺炎や腺腫様甲状腺腫などの非腫瘍性

病変を含めた全ての疾患に大型異型核が出現する可能性があり、組織型の鑑別にあまり有用な所見とは言えない。

3) 核小体

腫大した核小体が出現する主な腫瘍は好酸性細胞型腫瘍、未分化癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。乳頭癌、濾胞癌、髄様癌などの核小体は小型で目立たないため、診断の一助になる。

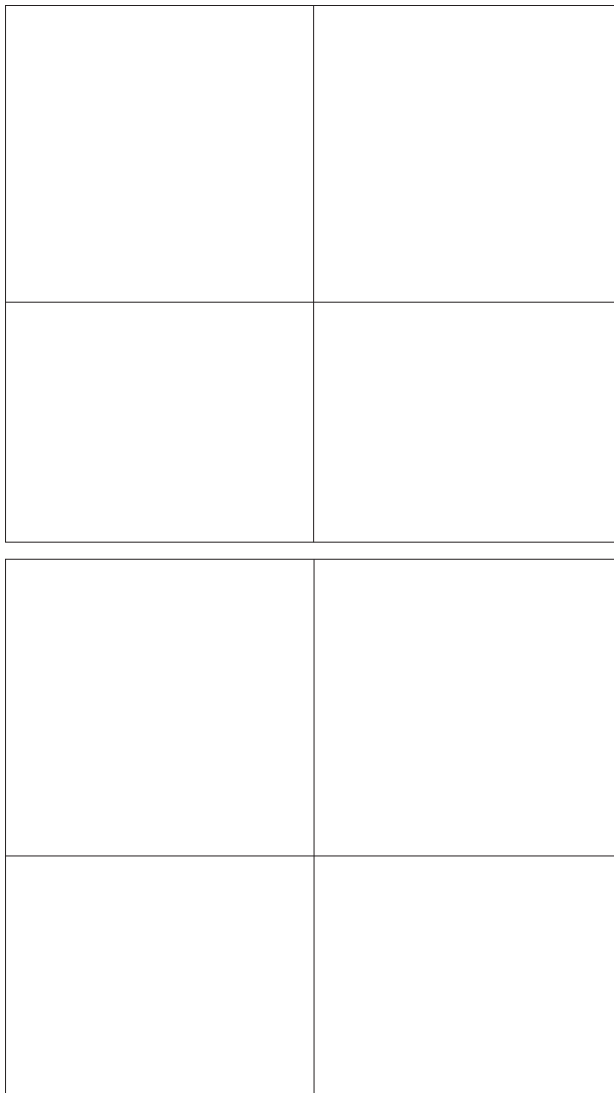


写真8. 乳頭癌の核所見(上 細胞像, 下 組織像)

- A: 微細顆粒状クロマチン (Papanicolaou 染色 対物100倍, HE 染色 対物40倍)
- B: 重畳核 (Papanicolaou 染色 対物40倍, HE 染色 対物40倍)
- C: 核溝 (矢印) (Papanicolaou 染色 対物100倍, HE 染色 対物100倍)
- D: 核内細胞質封入体 (矢印) (Papanicolaou 染色 対物100倍, HE 染色 対物100倍)

4) クロマチン・パターン

乳頭癌は微細顆粒状, 濾胞癌は粗顆粒状かつ増量¹⁴⁾, 髄様癌は粗大顆粒状¹³⁾, 腺腫様甲状腺腫などの良性病変では均一な顆粒状など, 組織型によって異なるクロマチン

ン・パターンを呈するため, 非常に重要な所見である(写真9A-D).

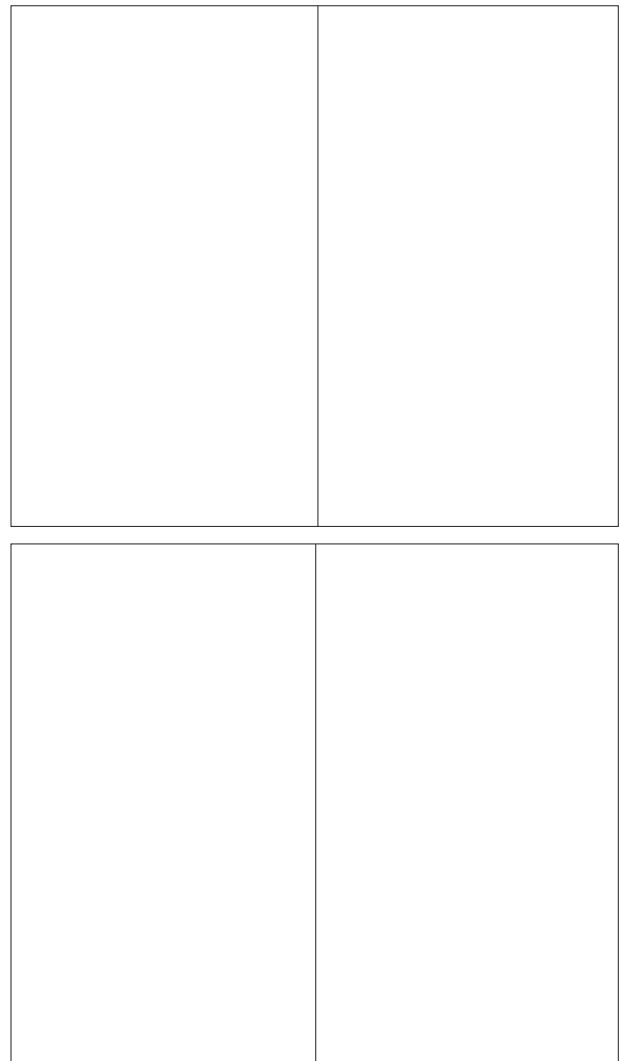


写真9. クロマチン・パターン (Papanicolaou 染色 対物100倍)

- A: 乳頭癌の微細顆粒状クロマチン
- B: 濾胞癌の増量した粗顆粒状クロマチン
- C: 髄様癌の粗大顆粒状クロマチン
- D: 腺腫様甲状腺腫の均一な顆粒状クロマチン

結論

代表的な甲状腺疾患の特徴的な細胞所見を知っておく必要がある。また, 異なる疾患に共通してみられる所見や例外的な所見が出現する可能性もある。組織型の推定に際しては, 一所見を捉えるのではなく, 総合的に判断することが重要である。

著者らに, 開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology (FNA) is a standard preoperative pathological diagnostic method for

neoplastic and non-neoplastic thyroid diseases, and makes it possible to evaluate not only whether benign or malignant, but also the histological type in most cases.

When observing the specimens, the first point of view is cellularity and the amount of colloid in a background. They have a negative correlation. Since the amount of colloid is relative to the size of follicles, the abundant colloid suggests benign lesions composed of large follicles, such as adenomatous goiter. In the background, various micro structures and non-neoplastic cells can be present, including psammoma bodies, amyloid, inflammatory cells (lymphocyte, neutrophils, macrophage, non-neoplastic multinucleated giant cells etc.), necrotic tissue, which may lead to a proper diagnosis (i.e., psammoma bodies of papillary carcinoma or amyloid of medullary carcinoma).

Next, cytological patterns of cell structure should be focused on together with the cell shape and cytoplasmic characteristics. Cytological patterns reflect histological architectures, some of which may be peculiar to a certain tumor. Various patterns are known, including sheet-like, papillary, follicular, cribriform, STI (solid, trabecular, insular), singly isolated, etc.

Finally, nuclear findings (size, shape, chromatin pattern and nucleoli) must be observed with attention. Among them, it is the most important to confirm the presence or absence of characteristic nuclear features of papillary carcinoma which is the commonest thyroid malignancy.

Comprehensive judgment is required for a correct cytodiagnosis because one cytological finding does not always correspond to one type of thyroid diseases.

参考文献

- 1) 丸田淳子. 良性. 坂本穆彦編, 甲状腺細胞診アトラス報告様式の実際. 東京: 医学書院, 2019
- 2) 丸田淳子, 野口志郎, 山下裕人. 甲状腺疾患における石灰沈着, 特に砂粒体の出現とその有用性, 日臨細胞誌 1997; 36: 563-567.
- 3) 谷好子, 丸田淳子, 衛藤美佐子・他. 甲状腺超音波検査における結節内微細高エコーの原因物質の検討, Jpn J Med Ultrasonics 2021; 48: 113-120.
- 4) 丸田淳子, 橋本裕信, 末久友梨・他. 甲状腺穿刺吸引細胞診—濾胞性腫瘍の取り扱い—, 日臨細胞誌 2010; 49: 55-60.
- 5) 中澤久美子, 弓納持勉, 峰広美・他. 甲状腺低分化癌は診断可能か?—10項目のパラメーター診断—, 日臨細胞誌 2014; 53: 349-355.
- 6) Kane SV, Sharma TP. Cytologic diagnostic approach to poorly differentiated thyroid carcinoma: a single-institution study, *Caner Cytopathol* 2015; 123: 82-91.
- 7) 丸田淳子, 伊藤有紀子, 山本加菜・他. トリノ基準に則った甲状腺低分化癌の再検討—トリノ基準は低分化癌の細胞診断に影響を及ぼすか?—, 日臨細胞誌 2019; 58: 249-255.
- 8) Talini G, Asiolu S, Aubert S, et al. Poorly differentiated carcinoma. In: Lloyd RV, Osamura RY, et al eds. WHO classification of tumor of endocrine organs. Lyon: IARC, 2017; 100-103.
- 9) 日本内分泌外科学会・日本甲状腺病理学会(編): 甲状腺癌取り扱い規約 第8版. 金原出版, 東京, 2019
- 10) 重永有紀子, 丸田淳子, 橋本裕信・他. 術前細胞診で推定し得た甲状腺篩型乳頭癌の1例, 大分県臨床細胞学会誌 2016; 27: 18-21.
- 11) 丸田淳子. 核内細胞質封入体のみられた甲状腺良性疾患, 日臨細胞誌 1993; 32: 833-839.
- 12) Maruta J. Medullary (C cell) Carcinoma or Metastatic Carcinoma to Thyroid. In: Kakudo K, eds. Thyroid FNA cytology, differential diagnoses and pitfalls. Singapore: BookWay; 2016: 142-150.
- 13) 丸田淳子, 廣川満広, 佐々木英司・他. 甲状腺髄様癌の細胞学的特徴の究明, 日臨細胞誌 2018; 57: 151-158.
- 14) 廣川満良, 鈴木彩菜, 樋口観世子・他. 術前細胞診で診断可能な濾胞癌とは?, 甲状腺外科学会誌 2017; 34: 81-87.

原著

肺腫瘍の術中迅速穿刺吸引細胞診

福岡大学病院 病理部・病理診断科¹⁾ 福岡大学病院 呼吸器・乳腺内分泌・小児外科²⁾
松本 慎二¹⁾ 角谷 優子¹⁾ 鍋島 一樹¹⁾ 西中村恵輔¹⁾ 秋吉 梨江¹⁾
高橋 祥子¹⁾ 小山 逸¹⁾ 佐藤 寿彦²⁾ 濱崎 慎¹⁾

【内容抄録】

本格的に始動したゲノム医療時代の中、遺伝子検査のための高品質かつ十分量の腫瘍組織を確保することは病理検査部門の極めて重要な役割である。この観点から当院では、術前の病理学的確定診断が得られていない肺病変において、大半の症例で凍結組織標本の代わりに胸腔鏡下または開胸下での穿刺吸引細胞診による術中診断を行っている。8割以上が腺癌症例であり、感度・特異度ともに高い診断精度を維持しているが、器質化肺炎などの非腫瘍性病変と高分化腺癌との鑑別に苦慮することもある。今回我々は、穿刺吸引材料における肺腺癌の各組織型の細胞学的特徴を明らかにすることを目的とし、置換型、乳頭型、腺房型、充実型、微小乳頭型の浸潤性腺癌および微小浸潤性腺癌、さらに器質化肺炎などの良性病変を対象に、集塊パターンを含めた出現様式を中心とした形態解析を行った。その結果、充実型では豊富な細胞質を有する孤在細胞の出現割合が高く、乳頭型および腺房型では立体的な重積集塊を形成する傾向が強かった。一方、置換型および微小浸潤性腺癌では1~2層の平坦なシート状集塊として出現することが多く、良性病変との鑑別においては、集塊内での核密度、重積性、核形不整性が重要な観察ポイントであった。

Key words : lung, adenocarcinoma, intraoperative aspiration cytology, grading system

はじめに

背景と研究目的

目まぐるしい進歩を遂げた網羅的遺伝子解析技術と分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤の相次ぐ登場により、推奨される治療方針が日々変化しているゲノム医療時代において、その軸を担う病理検査部門の果たすべき役割が定着しつつある。このような中、高分解能CTをはじめとする画像診断の進歩により初期の微小な病変から発見される症例が増えた肺腫瘍において、遺伝子検査に供するための質の高い十分量の腫瘍組織を確保することは極めて重要である。この観点から当院では、術前の生検による確定診断が得られなかった末梢の病変

や微小な病変において、当院では凍結組織標本に代わって多くの症例で穿刺吸引細胞診による術中診断を行っている。大半は胸腔鏡下での採取であるが、開胸下でも実施されている。圧倒的に多くを占める腺癌の正診率は高く、凍結標本作製に伴う腫瘍組織のロス回避でき、遺伝子解析のための十分量のサンプルを確保できるようになっているが、非腫瘍性病変と高分化腺癌との鑑別に苦慮する症例も少なくはない。本研究では、穿刺吸引細胞診における肺腺癌の各組織型の形態学的特徴を明らかにすることに加え、WHO分類第5版で採用された浸潤性腺

Intraoperative aspiration cytology of the lung tumors

Shinji MATSUMOTO (CT, CMIAC)¹⁾
Yuko KAKUTANI (CT, IAC)¹⁾
Kazuki NABESHIMA (MD)¹⁾
Keisuke NISHINAKAMURA (CT, IAC)¹⁾
Rie AKIYOSHI (CT)¹⁾
Shoko TAKAHASHI (CT)¹⁾
Suguru KOYAMA (CT)¹⁾
Toshihiko SATO (MD)²⁾
Makoto HAMASAKI (MD)¹⁾

- 1) Department of Pathology, Fukuoka University Hospital
- 2) Department of General Thoracic, Breast, and Pediatric Surgery, Fukuoka University Hospital

写真1 : 胸腔鏡下肺腫瘍穿刺吸引
白色調の胸膜陥凹を伴う胸膜直下病変の穿刺風景

癌における新悪性度分類の推定が可能な検証を行った。

当院での実績

図1および図2に2017年～2019年の3年間の当院での術中肺穿刺吸引細胞診の実績を示す。合計133例が施行され、陽性判定が109例(81.9%)であった。偽陽性と判定した5例(3.8%)については、3例が腺癌、1例が扁平上皮癌、1例が器質化肺炎であったが、いずれの症例も細胞変性が高度でかつ出現細胞数が過少な症例であった。陽性と判定した109例全例が悪性腫瘍であり、過剰診断は1例もなく、内89例(81.6%)が腺癌の判定であった(図1)。検体不適正例5例除く128例の最終病理診断は、104例(81.3%)が腺癌であり、その内89例は細胞診断においても腺癌と判定していた(陽性的中率100%、感度85.6%)。腺癌の推定ができなかった残りの15例の内6例が腺癌以外の悪性腫瘍を推定し、疑陽性の判定をした3例は出現細胞数が過少だった置換型腺癌で、6例は異

型細胞が全く認められず、正常細胞のみで陰性と判定した症例だった(図2)。

対象と方法

摘出材料による組織学的確定診断が得られた下記の腺癌および非腫瘍性疾患の各々5例ずつ、合計35例を再度鏡検し、出現細胞数、集塊形状、核ならびに細胞質所見を中心に後方視的形態解析を行った。標本作製法は全て吹き付け法で、染色法はUFP(Ultra-Fast-Papanicolaou)染色である。

- ①微少浸潤性腺癌(症例1～5:53歳～83歳:平均66.4歳,男:女=1:4)
- ②置換型腺癌(症例6～10:64歳～81歳:平均72.6歳,男:女=4:1)
- ③乳頭型腺癌(症例11～15:71歳～81歳:平均74.6歳,男:女=3:2)
- ④腺房型腺癌(症例16～20:44歳～81歳:平均56.5歳,男:女=3:2)
- ⑤微小乳頭型腺癌(症例21～25:59歳～77歳:平均70.2歳,男:女=2:3)
- ⑥充実型腺癌(症例26～30:55歳～85歳:平均75.6歳,男:女=1:4)
- ⑦非腫瘍性病変(症例31～35:器質化肺炎,間質性肺炎など,55歳～75歳:平均61.2歳,男:女=3:2)

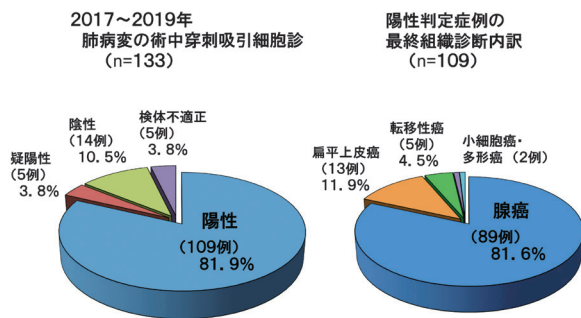


図1: 肺病変の術中穿刺吸引細胞診の実績

2017年～2019年の期間中に当院にて施行された肺の術中穿刺吸引細胞診133例の細胞診判定と陽性症例の最終組織型内訳

各組織型の細胞像

1) 微少浸潤性腺癌 (Minimally invasive adenocarcinoma)
置換性増殖を優位とする30mm以下の孤立性腫瘍で、5mm以内の浸潤部分を有する腺癌。血管、リンパ管、胸膜への浸潤、腫瘍壊死およびSTAS (spread through air spaces) を認めないものと定義される(写真2A)。細胞診では、きれいな背景に多数の肺胞組織球を認め、異型細胞は単層のシート状集塊として見られる。集塊は100個未満の細胞より構成される小型集塊のことが多く(写

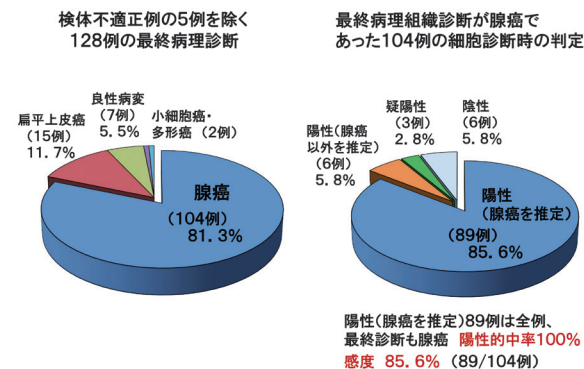


図2: 組織型の内訳と細胞診判定

最終病理診断が腺癌であった104例中89例(85.6%)は細胞診においても腺癌を推定。

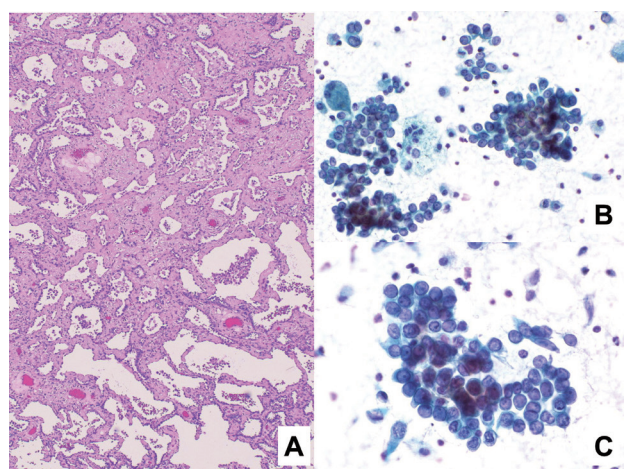


写真2: 微少浸潤性腺癌(症例1)

- A) 組織像: H.E. ×4, B) 細胞像: UFP ×20,
- C) 細胞像: UFP ×40

真2B), 強拡大では, ほぼ正円形の単調な核で, 高いN/C, 核膜の肥厚, 小型の核小体を認めるが, 全体的に核異型に乏しい(写真2C). 非腫瘍性疾患との鑑別が問題となるが, 集塊内での核密度が高く, やや淡いレース状の細胞質が目立つ.

2) 置換型腺癌 (Lepidic adenocarcinoma)

先述の微少浸潤性腺癌と同様, 肺胞壁の置換性増殖を主体とする腺癌で, 全腫瘍径が30mmを超えるか, 30mm以下でも5mm以上の置換性増殖以外(乳頭型や腺房型など)の増殖パターンを示す浸潤性成分が存在する腺癌と定義される(写真3A). 細胞像も微少浸潤性腺癌とほぼ同様の細胞像を示すが, 軽度の重積性が見られ, 100個以上の細胞よりなる大型集塊も見られる. 核はほぼ正

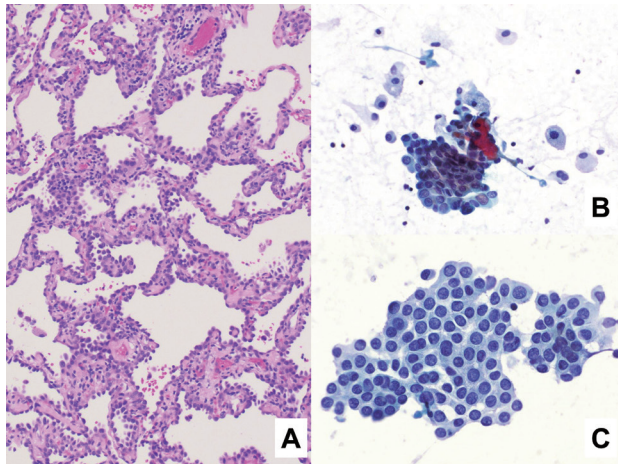


写真3: 置換型腺癌 (症例7)

A) 組織像: H.E. ×10, B) 細胞像: UFP ×20,
C) 細胞像: UFP ×40

円形の単調な所見で, 核異型は弱い核膜の肥厚, 核のシワなどの形状不整が目立ち, 集塊内での核密度が高い(写真3B, C).

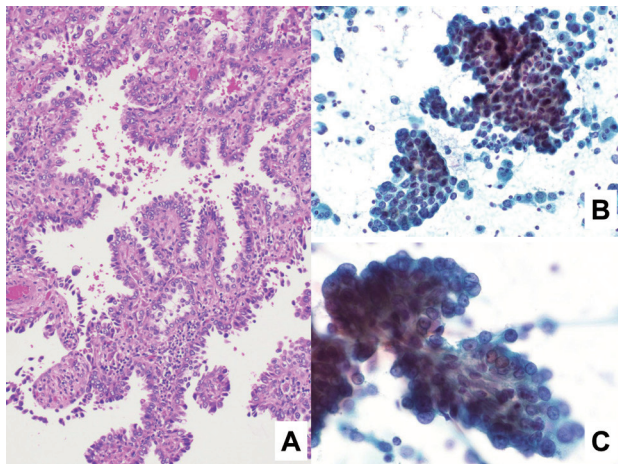


写真4: 乳頭型腺癌 (症例18)

A) 組織像: H.E. ×10, B) 細胞像: UFP ×20,
C) 細胞像: UFP ×40

3) 乳頭型腺癌 (Papillary adenocarcinoma)

線維血管性間質軸の表面に沿った腫瘍細胞が腫瘍腺管内や肺胞内に乳頭状に充満するように増殖する像が優位な腺癌と定義される(写真4A). 細胞診では多くの異型細胞が出現し, 高度な重積性を示す立体的な大小の集塊として見られる(写真4B). 核異型が強く, 腺癌を推定することが比較的容易な細胞形態を示すが, 均一な核所見を示す. 集塊辺縁部で凹凸や核の突出像が目立ち, 核密度は高く, 核間距離が不均等な3層以上の重積集塊を形成することがしばしばで, 稀に明瞭な線維血管軸が見られることもある(写真4C).

4) 腺房型腺癌 (Acinar adenocarcinoma)

腫瘍細胞で囲まれた円形~楕円形の腺管構造を呈する増殖形態が優位な腺癌と定義される(写真5A). 細胞診では, 炎症および壊死性の背景に重積性ある立体的な大小の異型細胞集塊が見られる. 集塊形状は辺縁部での凹凸や突出像が目立たず, 比較的直線的で丸みを帯びる. 明瞭な腺管構造が目立つ場合, 腺房型の推定は可能と考

写真5: 腺房型腺癌 (症例15)

A) 組織像: H.E. ×20, B) 細胞像: UFP ×20,
C) 細胞像: UFP ×40

える(写真5B, C). 明らかに核異型が強く, 微細顆粒状のクロマチンの増量, 核の大小不同, 明瞭な核小体や核形不整などの多彩な核所見を示す. 細胞質はやや広くて厚みがあり, 集塊からほつれた孤在性の異型細胞が目立つ.

5) 微小乳頭型腺癌 (Micropapillary adenocarcinoma)

腫瘍細胞が花冠状に配列し, 線維血管軸を欠く小型の細胞集塊として増殖する像が優位な浸潤性腺癌と定義される. 小型の花冠状あるいはリング状の細胞集塊が気腔内に浮遊している像が特徴的である(写真6A). 細胞診でも数個から20個未満の腫瘍細胞より構成される非常に小型の集塊が多数認められ, 核は花冠状に配列し, Hobnail配列様に核が外側に突出する特徴的な細胞形態を示す(写真6B, C).

6) 充実型腺癌 (Solid adenocarcinoma)

腺上皮細胞としての極性を持たない多角形の腫瘍細胞

写真6：微小乳頭型腺癌（症例22）

A) 組織像：H.E. ×20, B) 細胞像：UFP ×20,
C) 細胞像：UFP ×100

が明らかな乳頭状、管状構造を作らずシート状に増殖する像が優位な浸潤性腺癌と定義される（写真7A）。細胞診では高度の炎症性ならびに壊死性背景を伴うことが多く、平面的な大小の集塊も見られるが、核異型の強い大

写真7：充実型腺癌（症例29）

A) 組織像：H.E. ×20, B) 細胞像：UFP ×20,
C) 細胞像：UFP ×40

型異型細胞が孤在性に出現する像が目立つ（写真7B）。強拡大像では豊富な多角形の境界明瞭な細胞質を有し、核は中心性で異型性が強く、多核細胞も目立つ（写真7C）。

7) 非腫瘍性病変

間質性肺炎や器質性肺炎（写真8）、種々の感染症などではII型肺胞上皮細胞の増生や再生上皮細胞により腺癌との鑑別に苦慮することがある。細胞診では、豊富な肺胞組織球と炎症細胞を背景に、線毛を欠く立方状～多角形の細胞が小集塊を形成して出現する（写真8B）。しかし出現する異型細胞は腺癌と比較して数的に少なく、集塊も50個未満の細胞より構成される単層でシート状の小集塊で、核密度が低く、重積性も極々軽度である。ま

写真8：非腫瘍性病変・器質性肺炎（症例31）

A) 組織像：気腔内にポリープ状の肉芽組織（Masson 体）を認め、その表面には核が腫大したII型肺胞上皮細胞の増生を認める。H.E. ×20,
B) 細胞像：UFP ×20, C) 細胞像：UFP ×40

た核所見も均一で、核のシワなどの形状不整を認めない（写真8C）。

考察

肺腫瘍の中でも圧倒的にその頻度が高い腺癌であるが、肺癌取扱い規約第8版においては、『腺上皮分化を示す悪性上皮性腫瘍』として異型腺腫様過形成および上皮内腺癌を含めた前浸潤性病変、微小浸潤性腺癌、浸潤性腺癌、特殊型腺癌に大別される¹⁾。また浸潤性腺癌はその構築パターンより置換型、乳頭型、腺房型、微小乳頭型および充実型の5亜型に分類され、面積的に最も優位な亜型を診断名とする『優勢型分類』が採用されている。実際、肺腺癌は同一腫瘍内においてもその構築パターンは実に不均一であり、特に腫瘍の中心部と辺縁部で大きく異なることも稀ではない。しかしながら組織構築による亜分類の意義は大きく、組織型によるドライバー遺伝子の種類と頻度が異なる。EGFR 遺伝子変異は置換型ならびに乳頭型でその頻度が高く、ALK や ROS1 融合遺伝子変異は粘液産生細胞を伴う腺房型や充実型でその頻度が高いことが報告されている²⁾。また極めて重要なのは組織型により予後が異なるという点にあり^{3,4)}、現行の肺癌取扱い規約では全生存期間の明らかな相違から、置換がG1（高分化型）、乳頭型および腺房型がG2（中分化型）、微小乳頭型と充実型がG3（低分化型）に分類されている¹⁾。一方、この『優勢型分類』には幾つかの問題点がある。それは乳頭型と腺房型において診断者間での捉え方、判定が異なり再現性にばらつきがあるという点である。また何よりも重要な問題点は、良好な予後が期待される組織型すなわち微小浸潤性腺癌や置換型であっても微小乳頭状増殖や充実性増殖すなわちG3成分の混在があると明らかに予後が不良であるという点である。数多くのエビデンスとなるべく報告が相次ぎ^{5,6)}、ついに2020年、

表1：Grade 分類による腺癌細胞像の相違

図3：各 Grade における細胞所見の傾向

International Association for the Study of Lung Cancer, Pathology Committee から新たな悪性度分類システム (Grading system) の提唱が報告された⁷⁾。このシステムは、従来の分類法をベースに微小乳頭型と充実型、さらに篩状型もしくは複雑腺管型を高悪性度 (high grade) 成分と定義し、優勢な組織学的パターンと併せて高悪性度成分20%をカットオフ値として3段階に分類する方法である。すなわち、G1 (高分化) は置換性増殖が主体 (優勢) で高悪性度成分が20%未満の腺癌、G2 (中分化) は腺房あるいは乳頭状増殖が主体で高悪性度成分が20%未満の腺癌、G3 (低分化) は20%以上の高悪性度成分を含む腺癌である。この分類法では、無再発生存期間および全生存期間ともに三者間で明確な予後の有意差が見られ、WHO 分類第5版においても proposal grading system とし

て採用され⁸⁾、本邦の肺癌取扱い規約においてもこれに準ずることが報告された⁹⁾。

このように肺腺癌の悪性度分類が変化した中、穿刺吸引細胞診による組織型および悪性度の推定は可能であろうか？ 今回の35症例を用いた後方視的な形態解析結果からは、1) 非腫瘍性病変 vs 微小浸潤性腺癌、2) 微小浸潤性腺癌 vs 置換型腺癌、3) 乳頭型腺癌 vs 腺房型腺癌の3パターンにおいて鑑別診断に苦慮することが多いことが判明した。

画像診断においても高分化腺癌との鑑別が問題となることのある非腫瘍性病変の代表としての器質化肺炎においては、異型を伴ったII型肺胞上皮細胞の増生や修復性の変化により核の腫大、明瞭な核小体を有する異型細胞が出現する^{10,11)}。しかし、微小浸潤性腺癌や置換型腺癌

と比べて出現する異型細胞数が少なく、細胞集塊は50個未満の細胞よりなる小型かつ平面的で、核密度が低いのが特徴と思われた(表1, 写真2・8)。次に微少浸潤腺癌と置換型腺癌との鑑別に関しては、集塊の大きさと核密度において置換型腺癌の方が大きい傾向にあることが疑われたが(写真2・3)、浸潤性増殖が見られる中心部ではなく辺縁部から採取された場合、病理学的定義の性質上、上皮内腺癌も含めて両者の鑑別は不可能である。従って100個程度の細胞より構成される比較的大型の平面的なシート状集塊で、核密度が高く、核膜の肥厚や核のシワなどの異型が見られる症例においては、G1腺癌として包括した組織型推定が好ましいと考える(表1)。これらの病変においてはCT画像でpureなすりガラス結節: ground glass nodule (GGN)として描出されることが多いため、CT所見の把握は必須である。鑑別が問題となるパターン最後のとしての乳頭型腺癌と腺房型腺癌に関しては、組織診断においても診断者間でのバラツキがあるように、細胞診においても明瞭な線維血管軸を有する乳頭状集塊あるいは明らかな腺管構造が見られない場合、その重積性の程度や辺縁の凹凸などの集塊形状は酷似しており、両者の鑑別は極めて困難と考える(写真4・5)。3層以上の過剰重積を示す辺縁不整の大型細胞集塊として出現し、大小不同や核形不整など多彩で強い核異型を示す細胞よりなる腺癌が疑われる場合は、G2腺癌として包括することが推奨されると考える(表1)。また自験例10例の全症例においてCT画像では辺縁不整を伴う充実性結節としての腫瘍影であり、この所見も参考にすべき重要な画像所見である。言い換えれば、CT画像において充実性の結節を形成する病変においてG1を想起させる細胞像あるいは非腫瘍性病変との鑑別を要するような細胞しか得られていない場合は、腫瘍の辺縁部より採取された可能性が高いため、再穿刺を要するなどの対応が望まれる。

これまで述べた各組織型の細胞学的特徴ならびに鑑別が問題となる亜型の組み合わせから、穿刺吸引細胞診においてもWHO分類第5版ならびに肺癌取扱い規約で採用された浸潤性腺癌における新悪性度分類に対応したカテゴリーに分類することは可能と考える。ここで非常に重要なのが、G3の微小乳頭型と充実型の認識である。非常に多くの異型細胞が出現し、Hobnail様に外側に突出した核を伴う花冠状あるいは小マリモ状集塊(写真6)や、充実型で多く見られる多角形で重厚な細胞質を有する大型孤在細胞の出現(写真7)は、G3成分の混在を疑うべく細胞学的特徴であり、積極的に臨床医に報告すべき所見である(表1)。本研究結果からまとめた各Gradeにおける細胞所見の傾向を図3に示す。Gradeが上がるに従い、異型細胞数ならびに孤在細胞の出現割合は多く、集塊の核密度、重積性、核異型および多形性が増し、逆に背景の肺胞組織球は減少する傾向にあると考えられた。

結論

ゲノム医療時代において、少しでも多くの腫瘍組織を確保するためにも凍結組織標本の代替えとしての穿刺吸引細胞診による肺腫瘍の術中迅速診断は、その悪性度分類も含めて診断可能でありかつ有効な手段である。しかし、画像所見を踏まえた形態観察は極めて重要であり、穿刺部位の確認や肉眼所見との整合性など術者と綿密なコミュニケーションを取ることも不可欠である。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

In the recent era of cancer genomic medicine, intraoperative rapid diagnosis of lung tumors by aspiration cytology as an alternative to frozen tissue sections is effective method for securing as much tumor tissue as possible. This time, we performed a morphological analysis focusing on the appearance pattern for the aim of clarifying the cytological characteristics of each histological type of lung adenocarcinoma. As a result, it's possible to make an accurate diagnosis including the category classification of the new malignancy grading system of invasive adenocarcinoma. In G1 adenocarcinoma (lepidic type and minimally invasive adenocarcinoma), it often appears as a flat sheet-like clusters with one or two layers, and in differentiation from benign lesions, nuclear density, overlapping, and nuclear irregularity within the cell clusters were important observation point. In G2 adenocarcinoma (papillary and acinar type) tended to form three-dimensional overlapping clusters. Recognition of G3 components (solid and micropapillary type) is very important in terms of their poor prognosis. That is, the appearance of many atypical cells with small ring-like glandular structures or papillary tufts forming florets with outwardly protruding nuclei resembling the Hobnail-like arrangements, and many large isolated cells with polygonal and thick cytoplasm are the cytological characteristics which should be suspected to be a mixture of G3 components. However, for the actual diagnosis, morphological observation with a consideration of CT findings is extremely essential, and it's also important to communicate closely with the surgeon, such as confirmation of the aspiration sites and consistency with macroscopic findings.

参考文献

- 1) 大林千穂, 矢田部恭, 武島幸男, 他. 4. 病理診断. 日本肺癌学会編, 肺癌取扱い規約 第8版. 東京: 金原出版株式会社, 2017: 68-124.
- 2) Tsuta K, Kawago M, Inoue E, et al. The utility of the

- proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations. *Lung Cancer* 2013; 81: 371-376.
- 3) Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 2011; 24: 653-664.
 - 4) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2011; 6: 244-285.
 - 5) Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, et al. The Clinical impact of solid and micropapillary patterns in resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1976-1983.
 - 6) Tsubokawa N, Mimae T, Sasada S, et al. Negative prognostic influence of micropapillary pattern in stage IA lung adenocarcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 293-299.
 - 7) Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary adenocarcinoma: A proposal from the international association for the study of lung cancer pathology committee. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 1599-1610.
 - 8) Cooper WA, Budendorf L, Kadota K, et al. Invasive non-mucinous adenocarcinoma of the lung. WHO classification of thoracic tumours. 5th Edition. Lyon: IARC Press 2021: 64-74.
 - 9) WHO 第5版に基づく胸部腫瘍組織分類第1.3版. 日本肺癌学会 病理委員会編, <https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/WHO第5版に基づく胸部腫瘍組織分類-v1.3.pdf>, 2022.
 - 10) 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. 東京: 金原出版株式会社, 2015: 28-115.
 - 11) 柿沼廣邦. 3・その他の非腫瘍性肺疾患. 佐藤之俊, 塩澤哲編, 非悪性呼吸器細胞診アトラス. 東京: 南江堂, 2020: 129-136.

原著

乳腺穿刺吸引細胞診材料における組織像を反映した細胞の見方

社会医療法人博愛会相良病院 病理診断科

前田ゆかり 嶽 愛美 富田 暢子 板坂 美里 大井 恭代

【内容抄録】

乳腺穿刺吸引細胞診では、良悪に加え組織型推定を行うことが求められる。今回、乳腺細胞診の基本的な診断手順と、良悪鑑別困難な乳管内病変として、乳管内乳頭腫、乳管過形成、非浸潤性乳管癌（Ductal carcinoma in situ; DCIS）の組織像を反映した細胞の見方のポイントについて、LBC 標本を中心に解説する。組織像を反映した乳腺細胞診の見方は、1. 全体像、2. 出現様式・集塊の構築、3. 集塊と背景の筋上皮細胞、4. 核・細胞質について弱拡大から観察し、細胞異型と構造異型から総合的に診断することが重要である。乳管内病変の1. 全体像は、細胞量は比較的豊富、大型集塊が出現する。2. 出現様式・集塊の構築は、組織構築を反映した集塊で出現するが、細胞診ではしばしばその構築がばらばらになることもある。3. 集塊と背景の筋上皮細胞は、DCIS では減少消失する。特に乳頭状病変に出現する筋上皮細胞の付着の無い裸血管は、悪性の診断に有用である。4. 核・細胞質は、DCIS では核緊満感、明瞭な細胞質が見られるが、乳管過形成を伴う症例でも見られるため、良悪の判定が困難となる。良悪の判定が難しい時は無理せず鑑別困難にとどめ、細胞診から臨床へ良悪の難しい乳管内増殖性病変であるという適切な情報提供と、マネジメントを行うことが大切である。

Key words : breast, fine needle aspiration cytology, intraductal papilloma, intraductal papilloma with ductal hyperplasia, low grade DCIS

はじめに

乳腺穿刺吸引細胞診は、病変部を直接穿刺して得られた細胞から判定するため、良悪に加え組織型推定を行うことが求められる¹⁾。一方、近年画像診断の発達とともに、良悪鑑別困難な乳管内病変に遭遇する機会が増加している。我々は、乳腺細胞診の診断手順として、2015年版細胞診ガイドラインに準じ、さらにLBC標本でも使用できる細胞の見方を紹介してきた。そこで今回、乳腺細胞診の基本的な診断手順と、良悪鑑別困難な乳管内病変として、乳管内乳頭腫、乳管過形成を伴った乳管内乳頭腫、低異型度非浸潤性乳管癌（Low grade DCIS）の組織像を反映した細胞の見方のポイントについて、LBC標本を中心に解説する。

Diagnosing breast cytology based on the histological feature in breast fine needle aspiration cytology

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

Department of pathology, Hakuikai Sagara Hospital

乳腺細胞診の基本的な診断手順

1. 全体像を把握する

対物4-10倍の低倍率で全体像を観察する。出現細胞や背景は病変を構成している成分である。例えば、線維腺腫では上皮細胞と間質細胞が、粘液癌では粘液と異型上皮細胞が、浸潤性乳管癌硬性型では線維性間質細胞と異型上皮細胞が出現するという全体像を簡単に把握する。

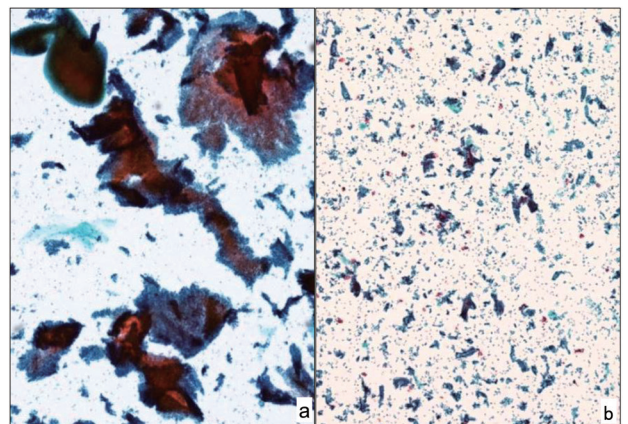


写真1 集塊の大きさ

- a : 大型集塊主体（線維腺腫）乳管内由来の病変を想像する。（Pap染色，4倍）
b : 小型集塊主体（浸潤性乳管癌）浸潤癌を想像する。（Pap染色，4倍）

次に、集塊の大きさを把握する。集塊の大きさは、浸潤の有無のおおまかな目安となるため、大型集塊が主体で出現している症例は乳管内由来の病変、小型集塊が主体で出現している症例は浸潤癌を想像する（写真1）。

2. 出現様式・集塊の構築を見る

対物4倍で、集塊の構築が1層のシート状であるか否かを観察する。集塊のシート状構築は良悪の大きな目安となるため、シート状が主体の症例は良性の可能性を疑い、シート状が主体でない3層以上の重積集塊症例では、鑑別困難以上の可能性を疑う（写真2）。

3. 集塊と背景の筋上皮細胞を見る

対物10倍以上で、集塊や背景の筋上皮細胞を観察する。筋上皮細胞の消失は悪性の病変を意味する。そこで、筋上皮細胞の量なども考慮した上で、筋上皮細胞の存在を大まかな良悪の目安とする（写真3）。

4. 核・細胞質を見る

対物40倍で、丁寧に核と細胞質の異型を観察する。例えば核異型では、核緊満感が見られたら DCIS を疑い、立体的な核形不整が見られたら悪性を疑う。そして DCIS

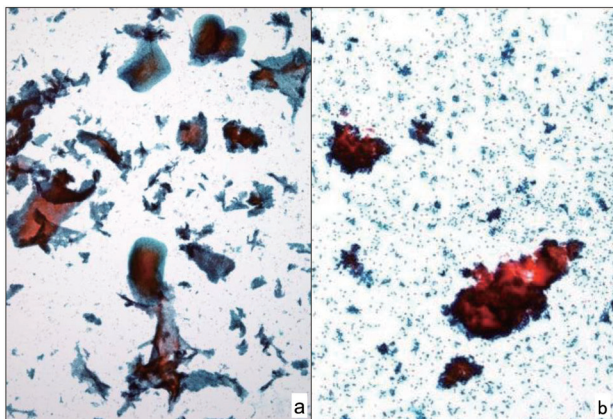


写真2 出現様式・集塊の構築

- a : シート状集塊主体の出現（線維腺腫）良性の可能性を疑う。（Pap 染色，4倍）
 b : 3層以上の重積集塊主体の出現（DCIS）鑑別困難以上の可能性を疑う。（Pap 染色，4倍）

写真3 筋上皮

- a : 乳管内乳頭腫 線維血管性間質の周囲に多数の筋上皮が突出し付着する。（Pap 染色，40倍）
 b : Low grade DCIS 筋上皮の付着の無い透明感のあるルーブ状裸血管。（Pap 染色，40倍）

の細胞質は、浸潤性乳管癌と比較し辺縁が明瞭となる。

良悪鑑別困難な乳管内病変

I. 乳管内乳頭腫

組織像：乳管内に発生する良性乳頭状腫瘍である。線維血管性間質を茎として、円柱ないしは立方状の乳管上皮と筋上皮が、2細胞性をなして乳頭状ないし樹枝状に配列し増殖する（写真4a）^{2),3),4)}。

細胞像

1. 全体像

乳管内の病変からの穿刺であるため、細胞診では比較的細胞量は豊富である。弱拡大で大型集塊が出現するため、乳管内由来の病変からの穿刺が示唆される。弱拡大で確認できる大型の出現細胞は乳管上皮細胞、アポクリン化生細胞、線維血管性間質である。これらの大型成分は乳頭腫の構成成分である。背景には乳管内由来を示唆する泡沫細胞が多数見られる。以上の所見より、乳管内で乳管上皮細胞が線維血管性間質を伴い増殖する乳頭状病変が推測される（写真4b）。

2. 出現様式・集塊の構築

シート状、乳頭状、柵状集塊が見られる。1層の乳管上皮細胞の乳頭状増殖という組織像を反映し、細胞診では密度の低いシート状集塊が見られるため、積極的に悪性は疑わない。細胞診においても、線維血管性間質を茎として乳管上皮細胞が乳頭状に増殖する組織構築が反映された乳頭状集塊が出現する。しかし細胞診では、塗抹時のアーチファクトなどによりしばしば乳頭状集塊が、線維血管性間質と乳管上皮細胞に離れ別々に出現する（写真5）。その場合、乳管上皮は線維血管性間質の茎が取れたシート状集塊や、その一部として一列にきれいに

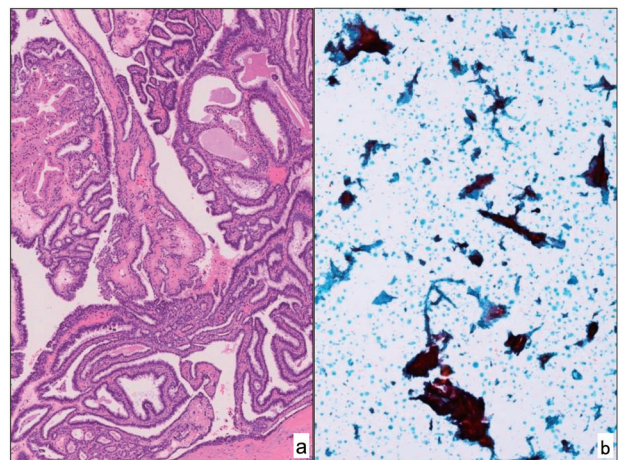


写真4 乳管内乳頭腫

- a : 組織像 線維血管性間質を茎として乳管上皮細胞が乳頭状に増殖する。（HE 染色，4倍）
 b : 細胞像（全体像）比較的豊富な細胞量で、大型集塊が出現する。（Pap 染色，4倍）

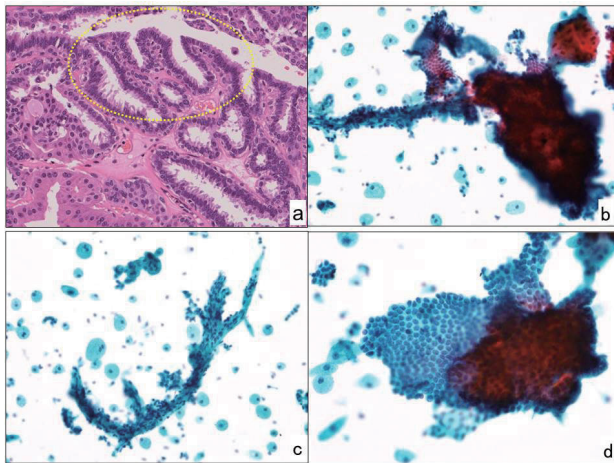


写真5 乳管内乳頭腫

- a : 組織像 線維血管性間質を茎として1層の乳管上皮細胞が乳頭状に増殖する。(HE染色, 10倍)
- b : 細胞像 組織構築を反映し乳頭状の構築が保たれた集塊。(Pap染色, 10倍)
- c : 乳頭状集塊から離れた線維血管性間質。(Pap染色, 10倍)
- d : 乳頭状集塊から離れたシート状集塊。(Pap染色, 20倍)

並んだ柵状集塊でも見られる。このように乳頭状構造がばらばらになって出現しても、病変の組織を理解していれば、それらを頭の中で再構築することで、乳頭状病変を示唆することができると思われる。

3. 集塊と背景の筋上皮細胞

乳頭状集塊では、筋上皮細胞は線維血管性間質の周りに多数突出するように見られる(写真3a)。これは裸血管ではない。集塊中の筋上皮細胞の量の多さから、良性の乳頭状病変が疑われる。また、線維血管性間質の茎のとれた1層のシート状集塊では、集塊の内側に筋上皮は見られ、この筋上皮細胞の位置からも乳頭状集塊を想像することができる。

4. 核・細胞質

核緊満感は乏しいが、時々立体感の無い軽度の核形不整が見られることがある。また、細胞質の辺縁もDCISほどの明瞭さはない。しかし、しばしば細胞異型から良悪の鑑別が難しい時があり、このような症例では、核形不整や細胞質所見のみにとらわれるのではなく、構造異型など全体的な所見を重視して診断することが重要である。

II. 乳管過形成を伴った乳管内乳頭腫

組織像: 乳管上皮の増殖を伴う乳頭状病変である。細胞増殖の程度は、組織では3-4層から、乳管の内腔を完全に充満するものまで様々みられる。組織構築も上皮の単なる重層から篩状構造に類似したもの、低乳頭状、充実性など多様であるが、腺腔構築の極性は不明瞭というのが組織の特徴である。上皮は強い結合性を示し、細胞境界は不明瞭、核には単調性がない(写真6a)⁴⁾。

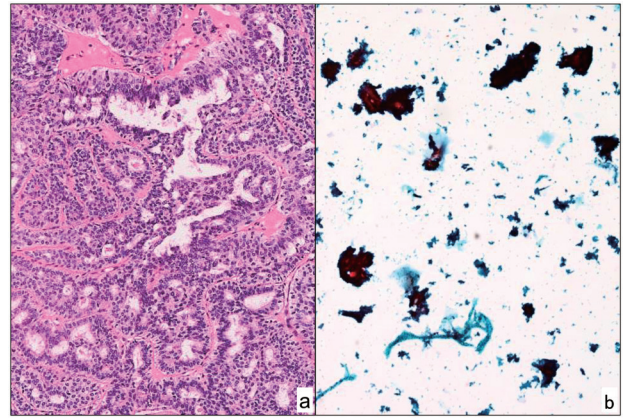


写真6 乳管過形成を伴った乳管内乳頭腫

- a : 組織像 腺腔構築の極性は不明瞭、核には単調性がない。(HE染色, 10倍)
- b : 細胞像(全体像) 比較的豊富な細胞量で、大型集塊が出現する。(Pap染色, 4倍)

細胞像

1. 全体像

乳管内の変態からの穿刺であるため、細胞診では比較的細胞量は豊富である。弱拡大で、大型集塊が出現するため、乳管内由来の変態からの穿刺が示唆される(写真6b)。弱拡大で確認できる大型の出現細胞は乳管上皮細胞、線維血管性間質である。これらの大型成分は病変の構成成分である。背景には乳管内由来を示唆する泡沫細胞が少数見られる。以上の所見より、乳管内の乳頭状病変の可能性が疑われる。

2. 出現様式・集塊の構築

シート状、密度のやや高い腺管状様集塊、篩状集塊が見られる、シート状、1層の腺管状様集塊の出現からは、悪性を積極的に考えない。腺管状様集塊は筋上皮が集塊の内側に見られるため、この集塊は乳頭状集塊から線維血管性間質の茎が離れた集塊であると想像される。篩状集塊は、乳管過形成の組織像を反映し、集塊の腺腔は大小不揃いで、腔の形は正円形でなく歪んだり、上皮は腺腔に対して極性を示さない偽、内腔が完全に追えない。このような細胞所見から、この篩状集塊はDCISの真の

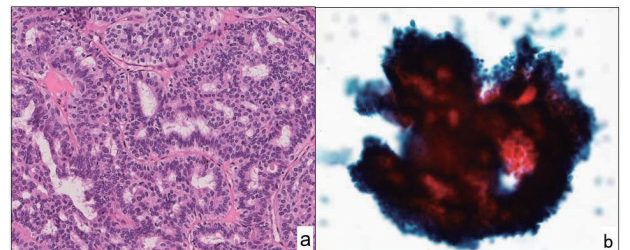


写真7 乳管過形成を伴った乳管内乳頭腫の篩状構造

- a : 組織像 腺腔は大小不揃い、腔の形は正円形でなく、上皮は腺腔に対して極性を示さない偽篩状構造。(HE染色, 20倍)
- b : 細胞像 腺腔の形は正円形でなく、歪んで内腔がしっかり追えない偽篩状集塊。(Pap染色, 20倍)

篩状構造でなく、極性の無い偽篩状構造であることがわかる(写真7)。しかし、密度の高い集塊や、偽篩状集塊の出現は、乳管上皮の異常な増殖を示唆する所見であり、細胞診ではDCISの可能性を否定できない時があるため、細胞診では積極的に良悪の確定診断をするのではなく、鑑別困難にとどめることが大切である。

3. 集塊と背景の筋上皮細胞

組織においても筋上皮細胞が多数存在する部分と、一部消失している部分がある。そのため、細胞診でも集塊の内側や、線維血管性間質の周りに筋上皮細胞が見られるが、一部筋上皮細胞が不明瞭な集塊もある。

4. 核・細胞質

軽度核緊満感や、細胞質が軽度明瞭な乳管上皮細胞も混在する。乳管過形成を伴う乳頭腫は、増殖の程度のような上皮過形成病変であるため、細胞診において軽度の細胞異型、構造異型が出現し、DCISとの鑑別が難しい病変である。このような病変の組織像を理解し、細胞診では積極的に良悪の確定診断をするのではなく鑑別困難にとどめ、患者の意思決定支援のための細胞診からの適切な情報提供として、臨床に良悪の難しい乳管内増殖性病変であるという事を伝えることが大切である。そして画像なども考慮し、針生検など次のステップに進むという細胞診からのマネジメントが今後の細胞診には求められている。

Ⅲ. 低異型度非浸潤性乳管癌 (Low grade DCIS)

組織像：DCISは乳癌細胞の増殖が乳管にとどまり、間質への浸潤が見られない病変である。多種多彩な組織構築を示し、乳頭型、篩状型、充実型、面疱型、低乳頭型などに亜分類される。核異型の程度から、低度・中等度・高度に分けられる。Low grade DCISとは、壊死を伴わない

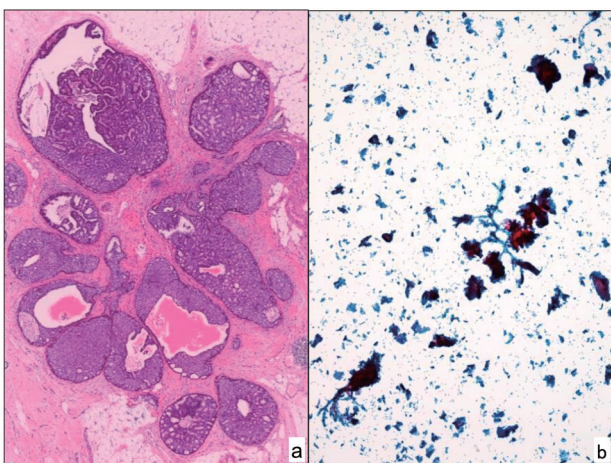


写真8 Low grade DCIS

- a : 組織像 拡張した乳管内に、乳頭状、篩状、低乳頭状構築が見られる。(HE染色, 4倍)
- b : 細胞像(全体像) 比較的豊富な細胞量で、大型集塊が出現する。(Pap染色, 4倍)

い核異型低度から中等度の非浸潤性乳管癌である(写真8a)^{2),4),5)}。

細胞像

1. 全体像

乳管内の病変からの穿刺であるため、細胞診では比較的細胞量は豊富である。弱拡大で大型集塊が出現するため、乳管内由来の病変からの穿刺が示唆される(写真8b)。弱拡大で確認できる大型の出現細胞は、乳管上皮細胞、ループ状の裸血管である。裸血管が見られるためこの病変は悪性だと考えてよい。背景には乳管内由来を示唆する泡沫細胞も少数見られる。以上の所見より、弱拡大で乳管内由来の悪性病変の可能性が疑うことができる。

2. 出現様式・集塊の構築

出現は単調で、集塊の構造は、乳管内の増殖形態を反映した密度の高い集塊で出現する。乳頭状では、筋上皮細胞の付着の無い裸血管を茎とした乳頭状集塊で出現するが、裸血管のみでも出現する。そのため、裸血管を見つけることができれば、悪性の診断は容易である。低乳頭状では、先端が丸みを帯びた形態で立ち上がるような構築である。篩状は、腺腔の形が正円形で腺腔に向かって極性のある真の篩状構造である(写真9)。そして、乳

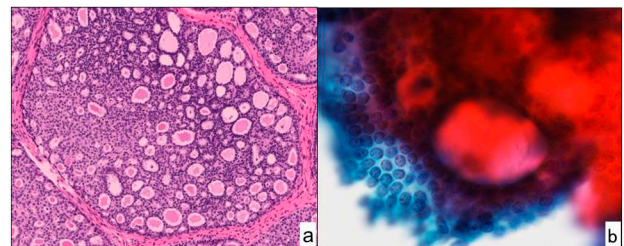


写真9 Low grade DCISの篩状構造

- a : 組織像 腔の形は正円形、上皮は腺腔に対して極性を示す真の篩状構築。(HE染色, 20倍)
- b : 細胞像 腺腔の形は正円形で、上皮は腺腔に対して極性を示す真の篩状集塊。(Pap染色, 40倍)

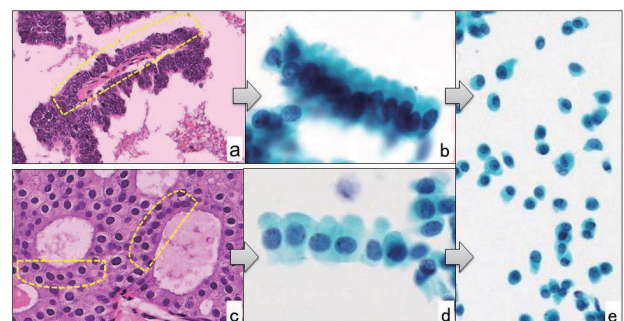


写真10 Low grade DCIS

- a : 組織像 乳頭状構築。(Pap染色, 20倍)
- b : 細胞像 1列にきれいに並んだ柵状集塊。(Pap染色, 100倍)
- c : 組織像 極性のある真の篩状構築(HE染色, 20倍)
- d : 細胞像 1列にきれいに並んだ柵状集塊。(Pap染色, 100倍)
- e : 細胞像 細胞質の明瞭な、核緊満感のある孤立性異型上皮細胞(Pap染色, 40倍)

頭型あるいは篩状型 DCIS から採取された細胞診では、その構築の 1 部分として 1 列にきれいに並んだ柵状集塊、そしてさらに崩れ孤立性としても見られる (写真10)。

3. 集塊と背景の筋上皮細胞

集塊と背景の筋上皮細胞は、消失あるいは減少する。筋上皮細胞の付着の無い、細く透明感のあるループ状の裸血管が見つけられれば、悪性の診断が容易にできる (写真 3b)。

4. 核・細胞質

核は円形で緊満感があり、細胞質も明瞭である。

結論

今回、乳腺細胞診の基本的な診断手順と、良悪鑑別困難な乳管内病変の組織像を反映した細胞の見方のポイントについて、LBC 標本を中心に解説した。組織像を反映した乳腺細胞診の見方には、1. 全体像、2. 出現様式・集塊の構築、3. 集塊と背景の筋上皮細胞、4. 核・細胞質について、弱拡大から観察し、細胞異型と構造異型から総合的に診断することが重要である。しかし良悪の判定が難しい時は、無理せず鑑別困難にとどめ、患者の意思決定支援のための細胞診から適切な情報提供と、細胞診から臨床へマネジメントを行うことが大切である⁶⁾。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

In breast fine needle aspiration cytology diagnosis, it is required to presume the histological types in addition to distinguish between benign or malignant. Here, we describe the diagnostic steps and clues for intraductal proliferative lesions, which includes intraductal papilloma, ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ (DCIS), with reference to histological features. The points of breast cytology that reflects the histology are as follows: 1. Overall features, 2. Appearance pattern and construction of aggregates, 3. Myoepithelial cells in the aggregates and background, 4. Features of nuclei and cytoplasm. Our conclusions are as follows:

1. Intraductal proliferative lesions show abundant cells and large clusters.
2. Three-dimensional configuration of cell clusters reflecting histological architecture, often disperse in cytology.
3. Myoepithelial cells in the clusters and background decrease or disappear in ductal carcinoma in situ. In particular, bare blood vessels without attachment of myoepithelial cells in papillary lesions are useful findings for malignant diagnosis.

4. The nuclei are enlarged and the cytoplasm is preserved in DCIS cases, but it is also seen in cases with ductal hyperplasia.

In conclusion, when differential diagnosis is difficult, we should keep it indeterminate, and it is important to provide appropriated information to the clinicians for management.

参考文献

- 1) 日本臨床細胞学会. 細胞診ガイドライン 乳腺・皮膚・軟部骨. 東京:金原出版:2015;25-28.
- 2) 日本乳癌学会. 乳癌取扱い規約. 第18版. 東京:金原出版:2018;26-27.
- 3) 森谷卓也, 津田均. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 乳癌. 第2版. 東京:文光堂:2016;25-29, 56-62.
- 4) 青笹克之, 黒住昌史. 癌診療指針のための病理診断 プラクティス 乳癌. 東京:中山書店:2011;162-169, 176-180, 185-191.
- 5) Moriya T, Kasami M, Akiyama F, et al: A proposal for the histopathological diagnosis of ductal carcinoma in situ of the breast. Breast Cancer 2000; 7: 321-325.
- 6) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン. 2018年度版 [追補2019]:2019;100.

症例報告

検診で発見された子宮頸部大細胞神経内分泌癌の1例

公益財団法人 大分県地域保健支援センター¹⁾ 大分岡病院²⁾ 大分県立病院臨床検査科病理部³⁾

田嶋 伸之¹⁾ 平丸 正宣¹⁾ 原 美喜¹⁾ 高橋 由紀¹⁾
杉田 真一¹⁾ 長瀨 ゆかり¹⁾ 辻 浩一²⁾ 卜部 省悟³⁾

【内容抄録】

背景 子宮頸部大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC) は稀な腫瘍で、極めて予後不良である。今回、子宮頸がん検診で発見された LCNEC の1例について報告する。

症例 30歳代、女性。検診の細胞診でライトグリーンに良く染まる中等度の細胞質を有し、クロマチン細顆粒状から粗顆粒状に増量した小型異型細胞が孤立性から集塊で出現していた。集塊は不規則重積性で、少数の核分裂像を伴っていた。背景に壊死は見られなかった。また、辺縁部の柵状配列、核の木目込み様配列、ロゼット様配列を示す集塊が見られたことより神経内分泌腫瘍の可能性も考えられた。組織学的には、比較的広い細胞質をもつ異型細胞が間質を伴い充実性に増殖し、一部に壊死を認めた。胞巣辺縁部の柵状配列やロゼット形成を認め、核分裂像も多数見られた。免疫組織化学的には chromogranin A, synaptophysin, neuron specific enolase, CD56が陽性で、子宮頸部 LCNEC と診断された。

結論 SurePath 法では従来法とは異なる細胞所見を示すため注意を要するが、組織構築を保った集塊が出現しやすい。そのため小型異型細胞を認めた場合は LCNEC の可能性も念頭に置き、細胞集塊の所見を丁寧に検討することが肝要である。

Key words : cervical cancer screening, large cell neuroendocrine carcinoma, liquid-based cytology, case report

はじめに

子宮頸部大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC) は、子宮頸部悪性腫瘍に占める割合が1%未満と稀な腫瘍で、早期から血行性転移をきたす極めて予後不良な組織型である。確定診断には電子顕微鏡にて神経内分泌顆粒の存在を証明するか、免疫組織化学的に神経内分泌マーカーが陽性であることを確認することが必要となる。そのため検診においては、その細胞像から LCNEC の可能性を疑うことが、その後の検索や早期診断にとって重要なポイントとなる。今回我々は、

子宮頸がん検診を契機に発見された LCNEC の1例を経験したので報告する。

症例

患者 : 30歳代、女性、4妊2産。

主訴 : 不正性器出血、帯下。

現病歴 : 当センターの子宮頸がん検診を過去4年間に3回受診していたが異常は指摘されていなかった。当センターの子宮頸がん検診を受診し、細胞診で HSIL (CIN3) と判定されたが、神経内分泌腫瘍の可能性も考えられるため、精密検査の目的で医療機関を受診した。

医療機関での精密検査では、MRI 検査の T2 強調画像で子宮頸部後唇に 35×14mm の病変を認め、膣部擦過細胞診は Adenocarcinoma、生検組織診は Neuroendocrine tumor (LCNEC 疑い) であった。

以上の結果から子宮頸癌 1B2 期と診断され、広汎子宮全摘術、両側付属器摘術、骨盤リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節生検が施行された。

細胞学的所見

検診時の細胞診では壊死を含まない炎症性背景に、N/C 比が高く好中球の1.5~2倍程度の大きさの小型異型細胞が孤立性あるいは大小の集塊として出現していた (写真1)。細胞集塊は不規則重積性を示し、集塊内には核分

A case of large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix pointed out by cancer screening.

Nobuyuki TASHIMA (CT, IAC)¹⁾
Masanobu HIRAMARU (CT, JSC)¹⁾
Miki HARA (CT, JSC)¹⁾
Yuki TAKAHASHI (CT, JSC)¹⁾
Shinichi SUGITA (CT, IAC)¹⁾
Yukari NAGAHAMA (CT, JSC)¹⁾
Koichi TUJI (MD)²⁾
Shogo URABE (MD)³⁾

1) Oita Hearth Support Center

2) Oita Oka Hospital

3) Department of Pathology, Oita Prefectural Hospital

写真1. 検診時細胞所見

好中球の1.5～2倍大の小型異型細胞。背景に壊死は見られない。(pap染色, ×10)

写真2. 検診時細胞所見

核分裂像(矢印)を伴う, 不規則重積性を示す細胞集塊。(pap染色, ×40)

写真3. 検診時細胞所見

辺縁部に柵状配列をうかがわせる細胞集塊。核分裂像(矢印)を認める。(pap染色, ×40)

裂像が少数認められた(写真2)。辺縁部に柵状配列をうかがわせる細胞集塊(写真3), 核の木目込み様配列(写真4, 左), ロゼット様配列を示す細胞集塊(写真4, 右)

写真4. 検診時細胞所見

左: 核の木目込み様配列(矢印)を認める。(pap染色, ×40)
右: ロゼット形成をうかがわせる細胞集塊。(pap染色, ×40)

写真5. 検診時細胞所見

小型の核小体を認める。(pap染色, ×60)

も見られた。異型細胞はライトグリーンに良く染まる中等度の細胞質を有し, 核は類円形から不整形で, クロマチンは細顆粒状から一部粗顆粒状に増量しており, 不明瞭ながら小型の核小体を持つ細胞も見られた(写真5)。

検診時の細胞診ではライトグリーンに良く染まる細胞質を持ち, N/C比が比較的大きく, 粗いクロマチンを有する小型で大小不同に乏しい異型細胞の出現が主体であったことからHSIL(CIN3)と判定したが, 扁平上皮系の病変では通常見られない柵状配列, 核の木目込み様配列, ロゼット形成をうかがわせる細胞集塊の出現や, 少数の核分裂像を認めたことから, 神経内分泌腫瘍の可能性も否定できないとコメントを添えて報告した。

組織学的所見

摘出された子宮の肉眼像では, 頸部に外向性に発育する表面不整な腫瘍を認めた(写真6)。

H. E. 染色像では異型細胞が間質を伴い充実性に増殖し, 一部に壊死を認めた(写真7, 左)。腫瘍細胞は比較的広い細胞質を有し, 核は類円形から不整形でクロマチ

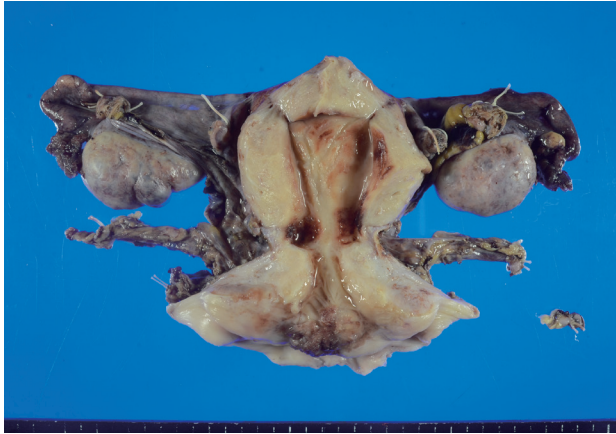


写真6. 子宮摘出標本肉眼像

子宮頸部に外向性に発育する表面不整な病変を認める。

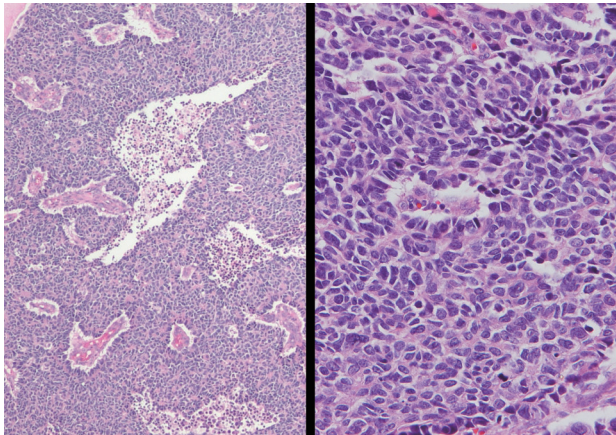


写真7. 子宮頸部組織所見

左：腫瘍細胞が間質を伴い充実性に増殖し、一部に壊死を認める。(HE染色, ×4)
 右：腫瘍細胞は比較的広い細胞質を有し、クロマチンは粗く、核小体は不明瞭。(HE染色, ×20)

ンは粗く増量していた。明瞭ではないが核小体も見られた(写真7, 右)。胞巣辺縁部の柵状配列(写真8, 左)やロゼット形成(写真8, 右)を認め、核分裂像も多数確認できた。

免疫組織化学的には chromogranin A, synaptophysin, neuron specific enolase, CD56がいずれも陽性を示した(写真9)。

以上の所見より、子宮頸癌1B2期, pT1b2N0M0, LCNECと診断された。

考察

子宮頸部の神経内分泌腫瘍は、低異型度のカルチノイド腫瘍、非定型カルチノイド腫瘍と、高異型度のLCNEC、小細胞神経内分泌癌(small cell neuroendocrine carcinoma: SCNEC)に分類される¹⁾。高異型度の神経内分泌腫瘍の大半はSCNECである。発生頻度はSCNECが0.3~5%くらいであるのに対し、LCNECはその1/5程度と推測さ

写真8. 子宮頸部組織所見

左：胞巣辺縁部に柵状配列を認める。(HE染色, ×10)
 右：ロゼット形成を認める。(HE染色, ×40)

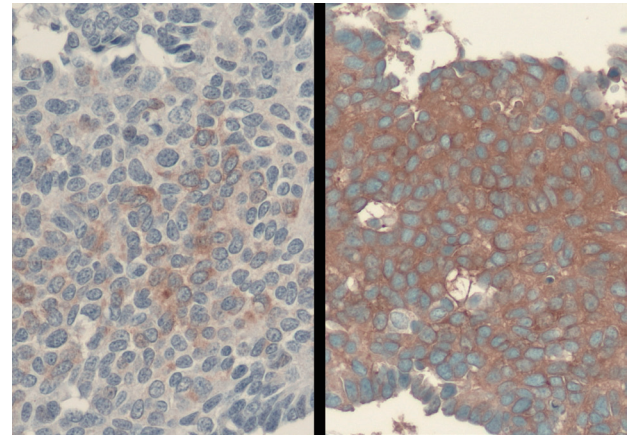


写真9. 免疫組織化学染色。(×20)

左：Chromogranin A
 右：Synaptophysin

れている²⁾。発症年齢は幅広い分布を示すが、40歳未満の若年者に多い傾向にあるとされている^{3,4)}。本症例も30歳代で好発年齢に合致していた。

LCNECの細胞診判定は、発生頻度が低いことに加え、他の組織型としばしば併存しているため、正確な細胞診断は困難なことが多い。近年一般的になった液状化検体細胞診(liquid-based cytology: LBC)でのLCNECの報告例はまだ少ないが、LBCではHSIL, squamous cell carcinoma, adenocarcinomaと誤判定されることが少なくないとの報告がある⁵⁾。

LCNECの細胞診所見の特徴として、①強い壊死性背景、②ロゼット様配列、③柵状、木目込み状配列、④類円形で大型(リンパ球の3~5倍)の裸核、⑤粗顆粒状、ごま塩状のクロマチン、⑥核小体が目立つ、⑦核線の存在、⑧核分裂像、⑨中等度もしくは豊富な細胞質などが挙げられる⁶⁾。これらは従来法での細胞所見であり、LBCでは後述のように所見が異なる場合があるため注意が必

要である。

本症例は検診時の細胞診で、神経内分泌腫瘍の可能性を示唆したものの、細胞診判定はHSIL (CIN3)とされていた。細胞診判定が正診にいたらなかった要因として、LCNECに特徴的な細胞所見とされる大型で明瞭な核小体、ライトグリーンに淡染する中等度もしくは豊富な細胞質、壊死背景、核線の存在、これらの所見が見られなかったことが考えられた。このうち核所見に関しては、本症例がLCNECの典型的な核所見を呈していなかったためであるが、細胞質、壊死背景と核線の所見については標本作製法がLBCであることが影響していると思われる。LBCと従来法の細胞所見の違いについて宇藤らは、LBCでは細胞が収縮する傾向があり、特に細胞質の縮みが強く、肥厚して見えると報告している⁷⁾。その理由として、細胞が浮遊状態で固定されるため強力な固定作用が働き、この作用は核よりも水分の多い細胞質に強く働くためとしている。本症例で組織像と比較すると狭くライトグリーンに強く染まる細胞質を呈していたのはこのためであったと考える。壊死背景の消失に関しては、当センターで使用するLBCがSurePath法であることが関係していると思われる。SurePath法では分離用試薬を用いた密度勾配法により細胞診断に重要な細胞群を中心に収集するため、炎症細胞や壊死などが一部除去されてしまい、背景の所見が減弱したためと考えられる。核線が見られなかったことは、従来法のように採取器具をスライドガラスに擦り付けて細胞を塗抹しないことから、アーチファクトが起こらず、核線を生じなかったためと考えられる。これらはSurePath法による標本を鏡検する際に留意すべき点と思われる。

これまで述べたように、LBCには従来法でLCNECの特徴とされる所見が認識しにくい傾向がある。一方でSurePath法では組織像を反映した細胞集塊の所見を視認しやすい利点がある。本法は自然沈降により比重の重い細胞を優先的に吸着させる塗抹法であるため、機械的な力が加わらず、本来の組織構築が保たれた良好な細胞集塊が多く出現する。本症例でもLCNECを推定するうえで重要となる胞巣辺縁部の柵状配列、核の木目込み様配列、ロゼット形成をうかがわせる細胞集塊が細胞診標本中に出現しており、検診時に細胞集塊の所見をより重視していればLCNECの断定も可能であったと思われる。

SurePath標本においては背景所見や核線などの所見が減弱ないし欠如することを考慮し、核、細胞質の所見はもとより、特に細胞集塊の所見を丁寧に観察することがLCNECを推定するうえで肝要と思われる。

結論

今回我々は、子宮頸がん検診で発見されたLCNECの1例を経験したので報告した。SurePath法では従来法と異なる細胞所見を呈することがあるため注意を要するが、組織型推定に有用な組織構築を保った良好な細胞集塊が

多く出現するといった利点も有する。そのため本症例のように小型異型細胞の出現を認めた場合、LCNECの可能性も念頭に置き、細胞集塊の所見を丁寧に検討することが肝要である。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background

Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) of the uterine cervix is a rare tumor with extremely poor prognosis. We report a case of uterine cervical LCNEC pointed out by cancer screening.

Case

A woman in her 30s had a cervical cancer screening. Cytomorphological features on SurePath preparation demonstrated small atypical cells scattered individually or forming clusters. Cell clusters showed irregular overlapping, marginal palisading, nuclear molding, rosette-like arrangement and a few mitotic figures. Tumor cells had a scant to moderate cytoplasm and fine to coarse nuclear chromatin. Necrosis was not observed on the cytology specimen. Histologically, tumor was occupied solid cell nests. Peripheral palisading, rosette formation, numerous mitoses and necrosis could be seen in some parts. Immunohistochemically, tumor cells were positive for chromogranin A, synaptophysin, neuron specific enolase and CD56. Based on these findings the tumor was diagnosed for LCNEC of uterine cervix.

Conclusion

We should be careful because SurePath slide may show different cytological features compared to conventional slide. When small atypical cells are found, it is important to consider the possibility of LCNEC and to observe the cluster in detail.

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会編. 子宮頸癌取扱い規約病理編 第4版. 東京: 金原出版, 2017: 46-48.
- 2) 坂本穆彦, 安田政実. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 子宮頸癌. 東京: 文光堂, 2009: 107-112.
- 3) Ishikawa, M., Kasamatsu, T., Tsuda, H., Fukunaga, M., Sakamoto, A., Kaku, T., et al. Prognostic factors and optimal therapy for stage I - II neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix: A multi-center retrospective study. *Gynecol Oncol* 2018; 148: 139-146.
- 4) Embry JR1, Kelly MG, Post MD, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: prognostic factors

and survival advantage with platinum chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 444-448.

- 5) Nam, J. H., Na, J., Kim, N. I., Kim, G. E., Park, C. S., Choi, Y. D. A case of large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix misdiagnosed as adenocarcinoma in Thinprep cytology test. *Cytojournal* 2017; 14: 28.
- 6) 小作大賢, 小松宏彰, 澤田真由美・他. 細胞診により子宮頸部大細胞神経内分泌癌を推定した2例, *日臨細胞会誌* 2019; 58: 272-278.
- 7) 宇藤満昭, 吉河康二. 従来法と thin layer 法における III b 細胞の比較検討, *大分臨細胞会誌* 2004; 15: 13-16.

症例報告

子宮体部明細胞癌 2 症例の細胞像

福岡赤十字病院 病理診断科¹⁾ 福岡赤十字病院 産婦人科²⁾
貫 千尋¹⁾ 市原 愛夏¹⁾ 日高 葵¹⁾ 碓 益代¹⁾ 小材 和浩¹⁾
遠城 幸子²⁾ 西田 眞²⁾ 中島 豊¹⁾ 峰 真理¹⁾ 西山 憲一¹⁾

【内容抄録】

背景 子宮体部明細胞癌は主として明細胞あるいはホブネイル状細胞から構成される腺癌であり、子宮体癌の約 2% を占める比較的稀な腫瘍である。今回、子宮内膜細胞診にて腺癌と診断したが、組織型の推定には至らなかった子宮体部明細胞癌の 2 症例を経験したので報告する。

症例 1 50 歳代女性。不正性器出血を主訴に他院受診、子宮頸部細胞診にて AGC であったため当院産婦人科を紹介受診。子宮内膜細胞診を施行した。細胞診判定は Adenocarcinoma、類内膜癌もしくは漿液性癌とした。その後、腹式単純子宮全摘出術および両側付属器摘出術を施行し、最終組織診断は Clear cell carcinoma とした。

症例 2 80 歳代女性。不正性器出血を主訴に他院受診、コルポスコーピーにて外子宮口より粥状の組織流出と出血を認め、子宮体癌を疑われ当院産婦人科を紹介受診。子宮内膜細胞診を施行した。細胞診判定は Adenocarcinoma、組織型の推定は困難であった。その後、腹式単純子宮全摘出術および両側付属器摘出術を施行し、最終組織診断は Clear cell carcinoma とした。

結論 子宮内膜細胞診において、明細胞やホブネイル状細胞、明瞭核小体などの特徴的な細胞像に加え、核内封入体の存在が明細胞癌の診断の一助となると考える。

Key words : clear cell carcinoma, endometrial cancer, cytology, case report

はじめに

今回、子宮体部明細胞癌 2 例の術前子宮内膜細胞診を経験したので報告する。

症例 1

患者 : 50 歳代女性

妊娠出産歴 : 3 妊 3 産

臨床経過 : 不正性器出血を主訴に他院受診、子宮頸部細胞診にて AGC であったため当院紹介。子宮内膜細胞診を施行した。その後、腹式単純子宮全摘出術および両側付属器摘出術、大網部分切除、虫垂切除、骨盤リンパ節・傍大動脈リンパ節郭清、化学療法を施行した。術後 5 年の現在、再発なく経過観察中である。

画像所見 : MRI では子宮内膜の肥厚はなく、明らかな腫

Two cases of endometrial clear cell carcinoma

Chihiro NUKI (CT, JSC)¹⁾
Aina ICHIHARA (MT)¹⁾
Aoi HIDAKA (MT)¹⁾
Masuyo IKARI (CT, IAC)¹⁾
Kazuhiro KOZAI (CT, IAC)¹⁾
Sachiko ONJO (MD)²⁾
Makoto NISHIDA (MD)²⁾
Yutaka NAKASHIMA (MD)¹⁾
Mari MINE (MD)¹⁾
Kenichi NISHIYAMA (MD)¹⁾

1) Division of Pathology, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital
2) Division of Obstetrics and gynecology, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital

写真 1 症例 1 術前 MRI 画像

子宮内膜の肥厚はなく、明らかな腫瘍性病変の指摘なし。

瘍性病変を認めなかった（写真1）。

術前子宮内膜細胞診所見：壊死物質と炎症細胞を背景に、異型細胞が大小の集塊または弧在性に出現しており、裸核細胞も散見された（写真2A, 3A）。集塊にはシート状集塊（写真2A）や偏在核を有する細胞集塊（写真3A）を認めた。N/C比は中等度で、核の大小不同や核間距離の不均一、核形不整を認めた。核クロマチンは微細顆粒状～細顆粒状に不均等分布しており、明瞭な核小体を認めた（写真2B, 3B）。細胞診判定はPositive, 推定組織型はAdenocarcinomaとした。また、比較的核密度の高い軽度重積性の出現を多く認め、個々の細胞異型も目立っ

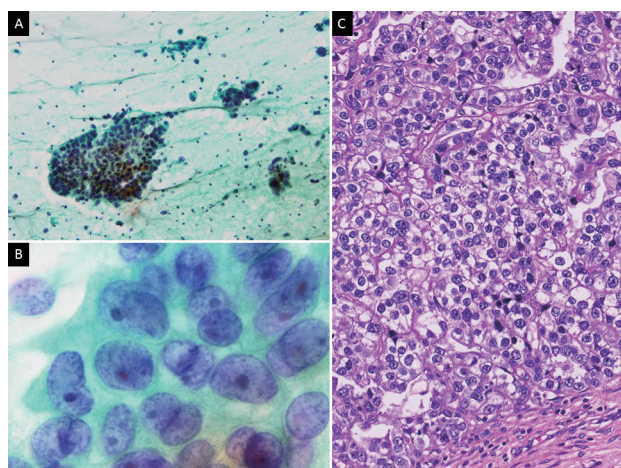


写真2 症例1

- A：術前擦過細胞診（Pap. 染色×10）壊死物質を背景にシート状集塊がみられる。
- B：術前擦過細胞診（Pap. 染色×100）N/C比は中等度、核形不整、核クロマチンの不均等分布、明瞭な核小体がみられる。
- C：切除標本組織診（HE 染色×20）淡明豊富な細胞質を有する細胞がシート状構造にてみられる。

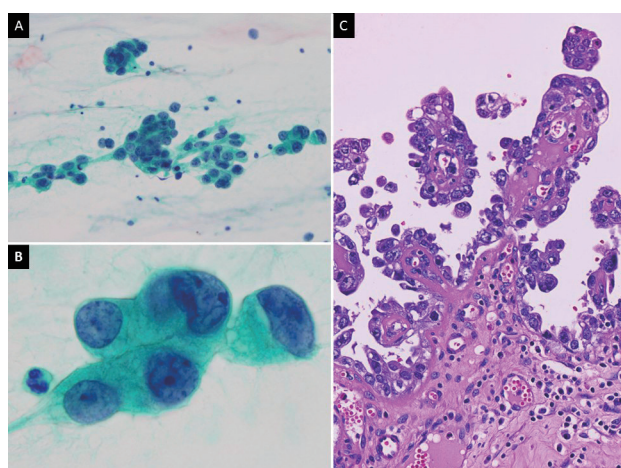


写真3 症例1

- A：術前擦過細胞診（Pap. 染色×20）偏在核を有する細胞が結合性の弱い集塊にてみられる。
- B：術前擦過細胞診（Pap. 染色×100）偏在核、核形不整、核クロマチンの不均等分布、明瞭な核小体がみられる。
- C：切除標本組織診（HE 染色×20）ホブネイル状の細胞が乳頭状構造にてみられる。

たため、類内膜癌 G2～G3もしくは漿液性癌を疑った。

手術標本肉眼所見：子宮体部の内腔に突出するポリープ状の腫瘍で、腫瘍径は3cm×1cmであった（写真4）。

写真4 症例1 手術標本肉眼像

腫瘍径は3×1cm, 子宮体部の内腔にポリープ状の腫瘍を認める。

病理組織所見：病変は、シート状、乳頭状の増殖を認めた。シート状部分は淡明豊富な細胞質を有する異型細胞から構成され（写真2C）、乳頭状部分は偏在核を有するホブネイル状の異型細胞から構成されていた（写真3C）。一部頸部間質への浸潤を認めたが、筋層浸潤は見られず、両側付属器、虫垂、大網、郭清リンパ節に悪性所見を認めなかった。免疫組織化学染色にて、estrogen receptor (ER) および progesteron receptor (PgR) は乳頭状構造の腫瘍細胞の一部で弱陽性であった。p53はシート状、乳頭状構造の腫瘍細胞とともに陽性を示した（写真5）。最終組織診断はClear cell carcinomaとした。他の組織型の混在は認めなかった。

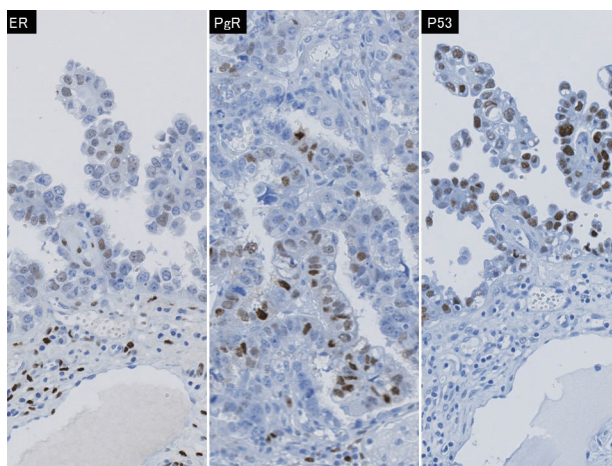


写真5 症例1 免疫組織化学染色（×20）

ER および PgR は乳頭状構造の腫瘍細胞の一部で弱陽性、p53はシート状、乳頭状構造の腫瘍細胞とともに陽性。

細胞診所見と組織所見との比較：細胞診にてみられたシート状の異型細胞集塊は、組織診にてシート状の充実性増殖を示す部分と対応していた(写真2 A-C)。細胞診にてみられた結合性の弱い核偏在性の異型細胞集塊は、組織診にて乳頭状構造を示す部分と対応していた(写真3 A-C)。また、術後の再鏡検にて個々の細胞に着目すると、少数ではあるがグリコーゲンに富む淡明豊富な細胞質を有する細胞を確認できた(写真10A)。加えて核内封入体の存在が確認できた(写真10B)。

症例2

患者：80歳代女性

妊娠出産歴：5妊2産

臨床経過：不正性器出血を主訴に他院受診、コルポスコピーにて外子宮口より粥状の組織流出と出血を認め、子宮体癌を疑われ当院紹介。子宮内膜細胞診を施行した。その後、腹式単純子宮全摘出術および両側付属器摘出術、大網部分切除、骨盤リンパ節郭清、化学療法、放射線療法を施行した。術後2年の現在、再発なく経過観察中である。

画像所見：MRIにて子宮体部から頸部の内腔に長径7cmの腫瘤を認めた(写真6)。

写真6 症例2 術前MRI画像

子宮体部から頸部の内腔に長径7cmの腫瘤を認める。

子宮内膜細胞診所見：壊死物質と炎症細胞を背景に、異型細胞が大小の集塊または弧在性に出現しており、裸核細胞も散見された(写真7 A, B)。集塊にはシート状集塊(写真7 B)と間質を軸とした樹枝状配列集塊(写真7 A)を認め、いずれの集塊も豊富な細胞質を有する細胞から構成されており、核は類円形で核の大小不同や核間距離の不均一を認めた。核クロマチンは細顆粒状で、明瞭な核小体を認めた(写真7 C)。樹枝状配列集塊では比較的明瞭な細胞境界を認めた(写真7 C)。細胞診判定は

Positive, 推定組織型はAdenocarcinomaとした。

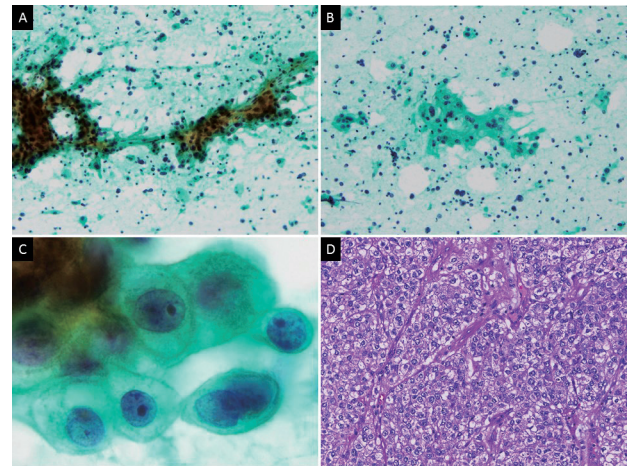


写真7 症例2

- A：術前擦過細胞診 (Pap. 染色×10) 壊死物質を背景に樹枝状配列集塊がみられる。
- B：術前擦過細胞診 (Pap. 染色×10) 核間距離不均一なシート状集塊がみられる。
- C：術前擦過細胞診 (Pap. 染色×100) 明瞭な細胞境界、豊富な細胞質、類円形核、細顆粒状の核クロマチン、明瞭な核小体がみられる。
- D：切除標本組織診 (HE 染色×20) 淡明豊富な細胞質を有する細胞が血管結合織を伴うシート状構造にて見られる。

手術標本肉眼所見：子宮体部から頸部にかけて内腔に突出する隆起性の腫瘍で、腫瘍径は7cm×5cm、断面は白色調であった(写真8)。

写真8 症例2 手術標本肉眼像

腫瘍径は7cm、子宮頸部から頸部の内腔に隆起性の腫瘍を認める。

病理組織所見：病変は、血管結合織を伴うシート状の充実性増殖を示し、淡明豊富な細胞質を有する異型細胞から構成されていた(写真7 D)。筋層の1/2未満の浸潤ならびに頸部間質への浸潤を認めたが、両側付属器、大網、郭清リンパ節に悪性所見を認めなかった。免疫組織化学染色にて、腫瘍細胞はestrogen receptor (ER) およびprogesteron receptor (PgR) に陰性、p53は一部に陽性であった(写真9)。最終組織診断はClear cell carcinomaと

した。他の組織型の混在は認めなかった。

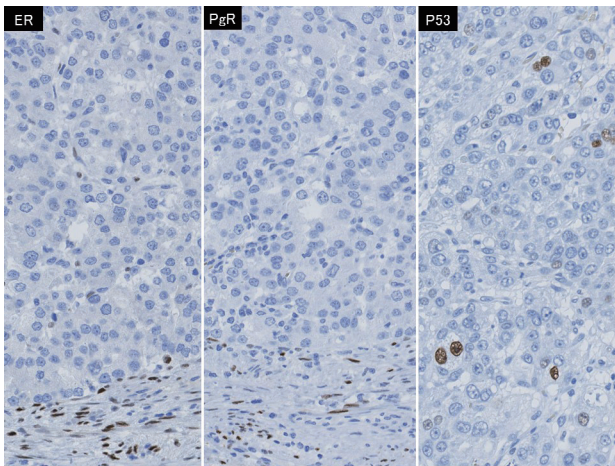


写真9 症例2 免疫組織化学染色(×20)

腫瘍細胞はERおよびPgRに陰性、p53は一部に陽性。

細胞診所見と組織所見との比較：細胞診にてみられたシート状、樹枝状の異型細胞集塊はいずれも、組織診にてシート状の充実性増殖を示す部分と対応していた(写真7A-D)。樹枝状配列集塊には、組織診と同様、血管結合織の軸を認めた(写真7A, D)。また、術後の再鏡検にて個々の細胞に着目すると、少数ではあるがグリコゲンに富む淡明豊富な細胞質を有する細胞を確認できた(写真10C)。加えて核内封入体の存在が確認できた(写真10D)。

写真10 再検討

- A：症例1 術前擦過細胞診(Pap.染色×100) 淡明豊富な細胞質
- B：症例1 術前擦過細胞診(Pap.染色×100) 核内封入体(矢印)
- C：症例2 術前擦過細胞診(Pap.染色×100) 淡明豊富な細胞質
- D：症例2 術前擦過細胞診(Pap.染色×100) 核内封入体(矢印)

考察

子宮体癌はI型とII型に区別され、I型がエストロゲン依存性の腫瘍で、類内膜癌と粘液癌を含むのに対して、II型は漿液性癌や明細胞癌に代表されるエストロゲン非依存性の特殊組織型腫瘍である。子宮体部原発の明細胞

癌は子宮体癌の2%程度を占め、比較的稀であるが近年増加傾向を示している³⁾。多産や喫煙がリスク因子と言われており、類内膜癌と比較して糖尿病や肥満との関連性は低い。主な主訴は閉経後の不正性器出血で、診断時の平均年齢は60代後半である¹⁾。

明細胞癌はG3の類内膜癌や漿液性癌とともに悪性度が高く予後不良である。日本産科婦人科学会による報告によると、全体の5年生存率がG1およびG2の類内膜癌では95%、90%と良好であるのに対して、G3では77%、漿液性癌および明細胞癌で60~65%と不良である。子宮体癌は外科手術が治療法の第一選択とされている。また、明細胞癌や漿液性癌では転移や再発のリスクが高く、手術時に子宮外病巣の有無を把握し手術進行期を決定することが追加治療選択においても重要とされている。推奨されている術式は、子宮全摘出術、両側付属器摘出術に加え、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清、大網切除術である³⁾。このことから術式選択の上でも細胞診での組織型推定の意義は高いと考える。

子宮体部原発の明細胞癌は、卵巢の明細胞癌と同様の組織像および細胞像を示す。組織学的には、グリコゲンに富む淡明な細胞質をもつ細胞や、わずかな細胞質と大型核を有してホブネイル状の形態をとる腫瘍細胞によって構成される腺癌で²⁾、充実性、乳頭状、管状囊胞性の構造が種々の割合で混在する⁴⁾。

細胞像は多くが萎縮内膜を背景とし、核異型が強く、好酸性の明瞭な核小体を有し、細胞質は淡明あるいは顆粒状である。ホブネイル状細胞やミラーボール状集塊の出現が診断に有用な場合がある²⁾。萩原らは組織学的に充実性部分が優勢であった症例ではシート状配列を呈する細胞集塊が多く認められ、乳頭状部分が優勢であった症例ではより重積性が強く、乳頭状配列を呈する細胞集塊が多く認められたとしている⁶⁾。涌井らは、緊満感のある類円形の裸核細胞の出現頻度が高いことを特徴のひとつとしてあげている⁷⁾。また、卵巢癌の捺印細胞診標本における核内封入体の出現率は、明細胞癌96.4%、漿液性癌13.5%、類内膜癌13.6%、粘液性癌18.2%で、明細胞癌では有意に高いことが報告されている⁴⁾。

明細胞癌を診断する上で、他の組織型、主に類内膜癌G1~G2および漿液性癌との鑑別が必要である。細胞像の特徴として、類内膜癌G1~G2では乳頭状や腺管状などの重積性集塊がみられ、核の多形性は比較的軽度であることが多い。漿液性癌では乳頭状の重積性集塊がみられ、細胞は強い核異型を示す。類内膜癌、漿液性癌ではいずれも重積性のある細胞集塊が特徴であるが、明細胞癌では重積性のないシート状集塊が特徴のひとつである(表1)²⁾⁴⁾⁵⁾。赤嶺らは、類内膜癌との比較では細胞異型の程度が鑑別点となるとする一方で、漿液性癌との比較においては、空胞変性の強い漿液性癌も存在し鑑別が困難となるとしている⁸⁾。

症例1は組織学的に充実性、乳頭状の2つの構成成分

表1 類内膜癌，漿液性癌との比較

	明細胞癌	類内膜癌(G1~G2)	漿液性癌
集塊	シート状 乳頭状	乳頭状 腺管状	乳頭状
核形	類円形~不整	円形~類円形	類円形~不整
核の大小不同	軽度~高度	軽度	著明
核小体	大型	小型	大型
細胞質	淡明 豊富	狭小	狭小
特徴所見	ホブネイル状細胞 核内封入体		砂粒体

からなり，細胞診にてそれぞれシート状集塊，ホブネイル状細胞集塊としてみられ，背景には多数の裸核細胞を認めた．症例2は組織学的には充実性の構成成分からなり，細胞診ではシート状集塊や樹枝状集塊としてみられ，多数の裸核細胞も認めた．また，症例1，症例2ともにグリコーゲンに富む淡明豊富な細胞質を有する細胞や核内封入体の存在が確認できた．

今回経験した2症例はいずれも術前の子宮内膜細胞診にて腺癌と診断したが，それ以上の組織型の推定には至らなかった．しかしながら再鏡検にて，シート状，樹枝状，ホブネイル状などの集塊の出現パターンや淡明豊富な細胞質，明瞭核小体といった明細胞癌の特徴的所見を確認することができた．さらに，卵巣の明細胞癌の診断に有用とされる核内封入体についても，2症例ともにその出現が認められた．このことから子宮体部原発の明細胞癌においても核内封入体の存在が診断の一助となり得ると考える．

結論

今回，2例の子宮体部明細胞癌の術前子宮内膜細胞診を経験したので報告した．

筆者らは，開示すべき利益相反状態はありません．

Summary

Background: Endometrial clear cell carcinoma is composed mainly of clear cells or hobnail-like cells, and is a relatively rare tumor that accounts for about 2% of endometrial cancer. We report two cases of clear cell carcinoma of the uterine body, which were diagnosed as adenocarcinoma by endometrial cytology, but it was difficult to determine the specific histological type by the cytology.

Case: The first case was a female in her fifties, who visited a clinic because of irregular genital bleeding. She was diagnosed as AGC by cervical cytology and referred to the

division of obstetrics and gynecology of our hospital. Adenocarcinoma was detected by endometrial cytology, and endometrioid carcinoma or serous carcinoma was suspected as a histological type. Then, total hysterectomy and bilateral adnexectomy were performed, which provided the final histological diagnosis of clear cell carcinoma. The second case was a female in her eighties. She visited a clinic because of irregular genital bleeding, and was referred to the division of obstetrics and gynecology of our hospital under the diagnosis of endometrial cancer. Adenocarcinoma was confirmed by endometrial cytology, but it was difficult to determine the specific histological type of the tumor. Then, total hysterectomy and bilateral adnexectomy were performed, leading to the final histological diagnosis of clear cell carcinoma.

Conclusion: In the diagnosis of clear cell carcinoma in endometrial cytology, it is important to notice clear cells, hobnail-like cells, and prominent nucleolus as well as intranuclear inclusion bodies.

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会，日本病理学会編，子宮体癌取扱い規約 病理編 第4版. 東京：金原出版. 2017：31.
- 2) 日本臨床細胞学会編，細胞診ガイドライン1 婦人科，泌尿器 2015年版. 東京：金原出版. 2015：80-81.
- 3) 日本婦人科腫瘍学会，子宮体がん治療ガイドライン 2018年版. 東京：金原出版. 2018：64-66, 87.
- 4) 細胞診鑑別アトラス. 東京：医歯薬出版. 2021：88-91, 107-109.
- 5) 細胞診を学ぶ人のために 第5版. 東京：医学書院. 2011：154-155.
- 6) 萩原聖子，加来恒壽，丸山智義・他. 子宮体部明細胞癌の細胞像—類内膜腺癌(G1)との比較—. 日本臨床細胞学会雑誌 2002；41：399-405.
- 7) 涌井架奈子，松井成明，安田政実・他. 子宮体部明細胞腺癌の細胞学的検討—腫瘍細胞の出現パターンおよび類内膜腺癌との比較—. 日本臨床細胞学会雑誌 2008；47：269-274.
- 8) 赤嶺亮，笹島ゆう子，向山淳児・他. 子宮体部明細胞癌の細胞像の検討. 日本臨床細胞学会雑誌 2017；56：708.

症例報告

小細胞神経内分泌癌との鑑別に苦慮した子宮体部低分化類内膜癌の2例

福岡大学病院 病理部・病理診断科¹⁾ 福岡大学病院 産婦人科²⁾

高橋 祥子¹⁾ 松本 慎二¹⁾ 角谷 優子¹⁾ 大石 朋子¹⁾ 西中村恵輔¹⁾
秋吉 梨江¹⁾ 小山 逸¹⁾ 四元 房典²⁾ 濱崎 慎¹⁾ 鍋島 一樹¹⁾

【内容抄録】

背景 子宮原発の小細胞神経内分泌癌 (small cell neuroendocrine carcinoma : SCNEC) は、稀な腫瘍で予後不良であり、細胞診で SCNEC を推定することは極めて重要であるが他の腫瘍との鑑別に苦慮する事も多い。今回我々は細胞診で SCNEC を疑うも組織診断で子宮体部発生低分化類内膜癌であった2例を経験したので報告する。

症例 症例1 : 60歳代女性。血尿で前医受診し CT で子宮腫瘍の膀胱浸潤が疑われ当院紹介。子宮頸部細胞診で、核線を伴う小型裸核状の異型細胞が出現し、SCNEC を疑った。症例2 : 40歳代女性。股関節痛で前医受診。MRI で転移性骨腫瘍および子宮腫瘍を認め当院紹介。子宮頸部細胞診では壊死性背景に裸核状の小型類円形の異型細胞を認め、SCNEC を疑った。両症例ともに組織診では小型異型細胞の充実性増殖を認めたが、免疫染色では神経内分泌マーカーは陰性だった。臨床ならびに画像所見から、子宮体部原発の低分化類内膜癌と診断された。

結論 検討した2例の子宮体部低分化類内膜癌は細胞診上 SCNEC との鑑別が困難であったが、核クロマチン性状と核小体の有無が重要な鑑別点であった。子宮発生 SCNEC の多くが子宮頸部原発であることから、病変の主座を含めた臨床情報を加味した慎重な診断が必要である。

Key words : endometrioid carcinoma, small cell neuroendocrine carcinoma, uterine body, case report

はじめに

小細胞神経内分泌癌 (small cell neuroendocrine carcinoma : SCNEC) は、全婦人科悪性腫瘍の1%未満と稀で予後不良である。婦人科領域の全ての臓器に発生するが、子宮頸部原発が最も多く、細胞診において SCNEC を推定することは予後と治療選択の点からも重要であるが、鑑別診断に苦慮する症例も多い。今回我々は子宮頸部細胞診で SCNEC を疑うも、組織診断にて子宮体部発生の低分化類内膜癌であった2例を経験したので報告する。

Two cases of poorly differentiated endometrioid carcinoma of the uterine body with cytologic features resembling small cell neuroendocrine carcinoma

Shoko TAKAHASHI (CT, JSC)¹⁾
Shinji MATSUMOTO (CT, CMIAC)¹⁾
Yuko KAKUTANI (CT, IAC)¹⁾
Tomoko OHISHI (CT, IAC)¹⁾
Keisuke NISHINAKAMURA (CT, IAC)¹⁾
Rie AKIYOSHI (CT, JSC)¹⁾
Suguru KOYAMA (CT, JSC)¹⁾
Fusanori YOTSUMOTO (MD)²⁾
Makoto HAMASAKI (MD)¹⁾
Kazuki NABESHIMA (MD)¹⁾

1) Department of Pathology, Fukuoka University Hospital
2) Department of Obstetrics and Gynecology, Fukuoka University Hospital

症例1

患者 : 60歳代, 女性。1経妊0経産。

主訴 : 肉眼的血尿。

現病歴 : 肉眼的血尿を主訴に近医受診。CT 検査で子宮頸癌などの子宮原発腫瘍の膀胱浸潤が疑われ当院紹介となった。

生化学検査 : CA125 : 113U/ml, SCC : 4.2ng/ml, NSE : 18.8ng/ml, ProGRP : 90.3pg/ml とすべて高値で、CEA は 5.0ng/ml で基準範囲内であった。



写真1 : 症例1 骨盤 MRI 画像 (T2強調画像)

子宮体部から頸部にかけて腫瘍性病変を認め、膀胱への浸潤もみられた。画像所見からは子宮体部原発腫瘍が疑われた。

画像所見：MRI 検査では子宮体部および頸部に腫瘍を認め膀胱への浸潤に加えて、肺、リンパ節、両側副腎への転移も認められた (写真 1)。

細胞所見：子宮頸部細胞診では、背景は清明で、多数の正常扁平上皮細胞に混じって密に接合する裸核状の小型異型細胞を認めた。多くの核線も見られ (写真 2 A)、核分裂像ならびに小型濃縮核を認め、流れ様配列を呈する部分もみられた (写真 2 B)。核クロマチンは微細顆粒状で、核小体は不明瞭だった。細胞診断学的に、裸核状の小型異型細胞と核線の所見に加えて、背景に明らかな扁平上皮系の核異常細胞を認めなかった点から SCNEC を最も疑うと報告した。

写真 2：症例 1 子宮頸部擦過細胞像

- A) 裸核状の小型異型細胞が密に接合する像がみられ、多数の核線も認める。Pap. ×20
- B) 核分裂像ならびに濃縮核 (↑) を認め、流れ様配列を呈する部分も見られる。Pap. ×40

組織所見：診断確定を目的に子宮内膜生検が施行された。H.E. 染色では、クロマチンが増量した N/C の高い小型異型細胞の充実性胞巣を認めた (写真 3 A, B)。免疫組織化学にて腫瘍細胞は、神経内分泌マーカーとしての

写真 3：症例 1 組織像 (子宮内膜生検)

- N/C の高い小型異型細胞が充実性に増殖。
- A) H.E. ×4, B) H.E. ×20

synaptophysin (写真 4 A), insulinoma-associated protein 1 (INSM1) (写真 4 B), CD56 (NCAM), chromogranin A に陰性, estrogen receptor (ER) (写真 4 C), progesterone receptor (PgR), paired box protein-8 (PAX8) (写真 4 D), cytokeratin (CK) 5/6, CK 34βE12 に陽性で、β-catenin は腫瘍細胞の細胞膜に陽性であった。また neuron specific enolase (NSE) は一部に弱陽性を示した。これらの所見と画像所見などの臨床情報と併せて、子宮体部原発の低分化類内膜癌と診断された。

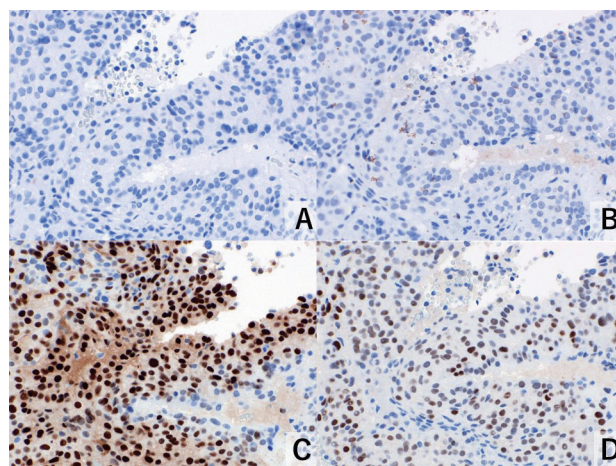


写真 4：症例 1 免疫組織化学

- A) Synaptophysin ×20, B) INSM1 ×20,
- C) ER ×20, D) PAX8 ×20

症例 2

患者：40歳代、女性。0 経妊 0 経産。

主訴：腹部違和感、股関節痛。

現病歴：腹部違和感と股関節痛を主訴に近医受診。MRI 検査で子宮腫瘍および転移性骨腫瘍を認め当院紹介。

生化学検査：CA125：67U/ml, CEA：14.4ng/ml, NSE：57.5ng/ml とすべて高値であった。SCC は 1.2ng/ml で基

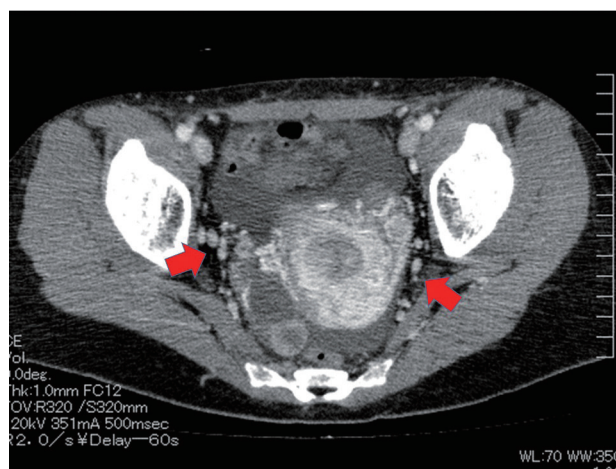


写真 5：症例 2 骨盤 CT 画像

子宮内腔に不均一に造影される腫瘍を認めた。子宮周囲には腹膜播種、リンパ節転移を示唆する多数の結節 (↑) が見られた。

準範囲内であった。

画像所見：腹部 CT 検査で、子宮内腔に不均一に造影される腫瘤を認め、腹膜播種、リンパ節転移を疑う子宮周囲の結節も多数認めた（写真5）。

細胞所見：子宮頸部細胞診では、粘液性の背景に小型類円形異型細胞の小集塊が認められた。異型細胞の核は裸核状で、核が直線的に接する相互圧排像もみられ（写真6A）、一部の細胞には明瞭な核小体を認めた。

また壊死物質を伴い異型細胞が孤立散在性に出現する像や多数の小型濃縮核も認められた（写真6B）。以上の所見から細胞診断学的には、SCNECを最も疑うと報告した。

写真6：症例2 子宮頸部擦過標本の細胞像

- A) 粘液性の背景に小型類円形の異型細胞の小集塊を認める。核は裸核状で、相互圧排像がみられた。Pap. ×40
- B) 孤立散在性の異型細胞。背景には多くの壊死物質と小型濃縮核を認める。Pap. ×20

組織所見：診断確定のため施行された子宮内膜生検組織では、広汎な壊死を伴い小型でN/Cの高い異型細胞が充実に増殖する像を認めた（写真7A）。その後、広汎子

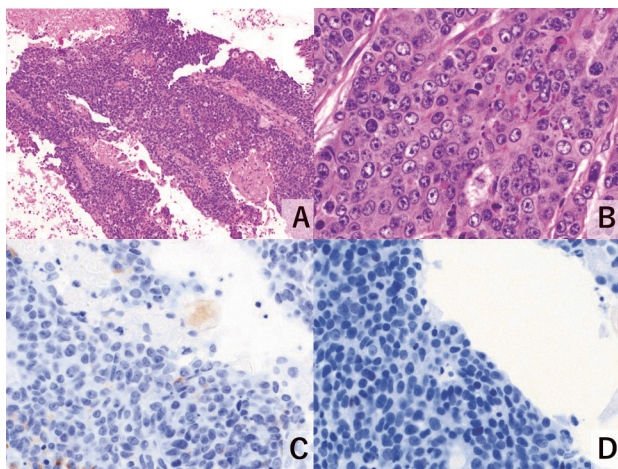


写真7：症例2 組織像および免疫組織化学

- A) 子宮内膜生検標本 H.E. ×10
- B) 子宮摘出組織標本 H.E. ×40
- C) Synaptophysin ×40,
- D) INSM1 ×40

宮全摘手術が施行され、その組織所見は生検と同様であったが、多数の核分裂像や明瞭な核小体も認めた（写真7B）。免疫組織化学にて腫瘍細胞は synaptophysin（写真7C）、INSM1（写真7D）、CD56（NCAM）、chromogranin A、ER、PgR、PAX8に陰性、CK5/6、CK34βE12に陽性で、NSEは極一部に弱陽性を示した。またβ-cateninが腫瘍細胞の核に陽性を示した（写真8A）。免疫組織化学は生検と摘出材料で、同様の結果であり、臨床情報と併せて、子宮体部原発の低分化類内膜癌と診断された。

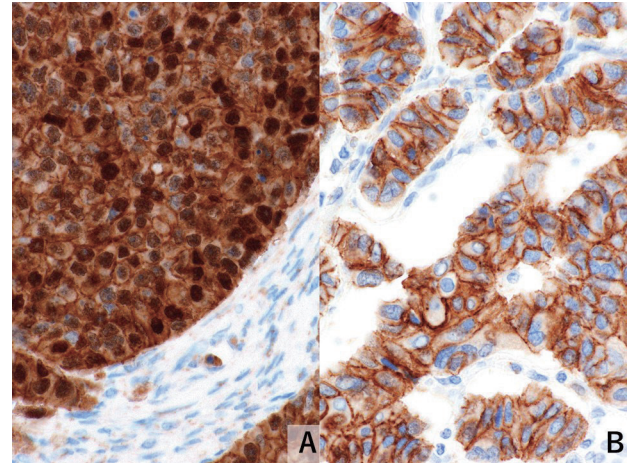


写真8：症例2と自験例SCNECとのβ-catenin染色性の比較

- A) 症例2：β-catenin ×40,
- B) 自験例子宮頸部発生のSCNEC：β-catenin ×40

考察

婦人科臓器発生の神経内分泌腫瘍は、WHO分類第5版より発生部位に関わらず神経内分泌腫瘍（neuroendocrine neoplasia）として一つの章に包括され、neuroendocrine tumor, neuroendocrine carcinoma, mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasmsの3群に亜分類されることになった¹⁾。SCNECは大細胞神経内分泌癌（large cell neuroendocrine carcinoma：LCNEC）と並ぶneuroendocrine carcinomaの一組織亜型で、その発生頻度は全婦人科悪性腫瘍の1%未満と非常に稀で、早期からのリンパ節および遠隔転移が見られ予後不良である。子宮体部および卵巣からも発生するが、その多くが子宮頸部原発である¹⁾。今回の2症例ともに子宮頸部標本中に異型細胞の出現を認めたが、子宮体部発生の腫瘍が子宮頸部標本で検出される割合は55%との報告もあり²⁾、子宮頸部細胞診であっても子宮体部発生腫瘍の可能性を充分考慮する必要がある。また本症例はいずれも画像所見からは子宮体部原発が疑われており、臨床情報を加味した慎重な診断が必要であったと考える。

婦人科腫瘍WHO分類第5版では、婦人科臓器のSCNECの診断には免疫化学染色での神経内分泌分化の確認は必須ではないと定義されているが¹⁾、実際的には神経内分泌マーカーがすべて陰性となるSCNECは非常に稀であり³⁻⁵⁾、Inzaniらは16例の子宮頸部原発SCNECお

よび LCNEC を用いた検討において、その全例で2つもしくは3つの神経内分泌マーカーが陽性であったと報告している³⁾。また子宮内膜の SCNEC の診断について van Hoesen らはその診断基準として、免疫組織化学的に少なくとも1種類の神経内分泌マーカーが陽性を示すことを挙げている⁶⁾。今回の2症例は共に神経内分泌マーカーは全て陰性で、SCNEC として否定的な所見であったと考える。さらに症例1では PAX8 が陽性であり(写真4D)、Laury らは155例の子宮内膜腺癌を用いた検討において、その95%が PAX8 陽性で、子宮頸部原発 SCNEC では全例が陰性であったと報告している⁷⁾。また、症例2では β -catenin の核での発現が認められたが(写真8A)、類内膜癌では β -catenin の核発現が高頻度に見られ、その頻度は進行例および高異型度になるに従い増加すると報告されている⁸⁾。自験例での子宮頸部発生 SCNEC 症例では、 β -catenin は細胞膜に陽性所見を示しており(写真8B)、この発現部位の違いからも症例2は高異型度類内膜癌として矛盾しないと考えた。

子宮体部原発 SCNEC の細胞所見についてのまとまった報告は少ないが、いくつかの症例報告では細胞質に乏しい小型円形腫瘍細胞で、核小体は目立たず、細顆粒状のクロマチン網を示し、孤在性または結合性の緩い集塊として出現し、索状配列や相互圧排像などの細胞学的特徴が挙げられている⁹⁻¹¹⁾。一方で子宮頸部原発 SCNEC の細胞学的特徴について山脇らは、1) 背景には壊死物質が多く炎症細胞は少ない。2) 腫瘍細胞は孤立散在性あるいは結合性の弱い上皮性集塊として出現する。3) 集塊は細胞配列に一定の方向性(流れ)を認めず、また一部裸核状のほつれ像を伴う。4) 核は円形～類円形で細胞質は狭く、N/C はきわめて大きく、クロマチンは細顆粒状で、核小体は目立たない。5) 扁平上皮癌や腺癌成分を伴うことがある。と報告しており¹²⁾、その他の報告では相互圧排像(molding arrangement)や核分裂像も特徴的な所見であるとされている¹³⁻¹⁵⁾。これらの報告で述べられている細胞所見の類似性からも婦人科臓器における SCNEC の細胞像の発生部位による差異はないと考えられ、本症例2例と自験例の子宮頸部原発 SCNEC、さらに SCNEC との鑑別がしばしば問題となる非角化型扁平上皮癌の細胞像の比較を行った。症例1では、核クロマチンパターンは微細顆粒状で、SCNEC でみられる細顆粒状、いわゆるごま塩(salt and pepper)状の核クロマチンパターンとは異なると考えられた。また自験例の SCNEC では全体的に細胞が小型類円形で均一な印象であるのに対し、症例1ではほとんどの腫瘍細胞が自験例 SCNEC の細胞と同程度に小型で、核の大きさは小型成熟リンパ球の2～3倍程度であったが、一部に比較的大型の細胞が混在し、核の大小不同を認めた(写真9)。症例2では、腫瘍細胞の大きさは自験例 SCNEC の細胞と同等であったが、核クロマチンは細顆粒状パターンというより微細顆粒状で、一部の細胞には明瞭な核小体を認めた(写

写真9：症例1と自験例 SCNEC との細胞像の比較

A) 症例1：Pap. ×40,

B) 自験例子宮頸部発生の SCNEC：Pap. ×40

症例1では一部に大型細胞が混在し、核の大小不同を認める。クロマチンパターンも SCNEC と異なる。

写真10：症例2と自験例 SCNEC との細胞像の比較

A) 症例2：Pap. ×60,

B) 自験例子宮頸部発生の SCNEC：Pap. ×60

症例2のクロマチンパターンは微細顆粒状で、一部の細胞では明瞭な核小体を認める。

真10)。本症例と自験例の SCNEC および非角化型扁平上皮癌の細胞所見について文献的考察を含めて表1にまとめた。細顆粒状の核クロマチンパターンではなく微細顆粒状のクロマチンパターンで、また出現細胞数が少なかった点が2症例に共通して SCNEC と合致しなかった所見と考える。加えて、症例1では核の大小不同性があり、流れ様配列を認め、壊死がなかった点、また症例2では明瞭な核小体が SCNEC と異なっていたと考えられた。核クロマチンパターンについて13例の子宮頸部原発 SCNEC を用いた検討を行った Kim らの報告では、SCNEC の全例がごま塩状パターンを示し、非角化型扁平上皮癌や悪性リンパ腫では粗大顆粒状および微細顆粒状であり、また SCNEC の全例で核小体がみられないあるいは不明瞭で、核小体が目立つ症例は1例もなかったと報告してい

表1：本症例とSCNECおよび非角化型扁平上皮癌の細胞像の比較

青字) 本症例においてSCNECと合致しない所見。
赤字) 症例1, 2共に認められなかった所見。

	核所見	出現形式・細胞配列	背景
症例①	類円形(一部不整形、大小不同あり) 裸核状、核小体(-) 核線(+) 微細顆粒状クロマチン	結合性が強い 一部流れのある配列 出現細胞数が少ない	少数の炎症細胞 壊死(-)
症例②	小型円形~類円形 裸核状、核小体(+) 微細顆粒状クロマチン	結合性に比較的乏しい 出現細胞数が少ない インディアンファイル様配列	壊死性背景
小細胞神経内分泌癌(SCNEC)	小型円形~類円形 細~粗顆粒状クロマチン(ごま塩状クロマチン) 裸核状、核小体(-) クロマチンの均等分布	結合性に比較的乏しい ロゼット様、インディアンファイル様配列 相互圧排像(molding) 出現細胞数が多い 孤立性の異型細胞が出現	壊死性背景 出血性背景 炎症細胞は少ない
非角化型扁平上皮癌	類円形~紡錘形 粗顆粒状クロマチン クロマチンの不均等分布	結合性が強い 流れのある配列 出現細胞数が多い	壊死性背景 炎症性背景

る¹⁵⁾。一方、今回我々が経験した2症例ともに細顆粒状の核クロマチンパターンは見られず、症例2では明瞭な核小体が認められた。核染や裸核細胞、相互圧排像に捉われたことがSCNECと誤認した最大の要因であると考ええる。

結論

我々は、子宮体部に発生したSCNECと鑑別が困難であった低分化類内膜癌の2例を報告した。本2例の低分化類内膜癌の検討では、不明瞭な核小体と細顆粒状、いわゆるごま塩状の核クロマチンパターンの2点がSCNECと合致せず、最も重要な鑑別点であると考えられた。また子宮発生SCNECの多くが頸部発生であり、子宮体部発生は稀で予後不良であることから、病変の主座などの画像所見をはじめとする臨床情報を十分加味し、慎重な診断を行うことが重要と考えられた。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Small cell neuroendocrine carcinoma (SCNEC) of the female genital tract is extremely rare and associated with poor prognosis; thus, being able to speculate regarding SCNEC in the cytodiagnosis is of paramount importance. However, distinguishing SCNEC from other tumors frequently poses a challenge. We report two cases of poorly differentiated endometrioid carcinoma of the uterine body, in which cytological features were similar to those of SCNEC.

Case: Case1: A woman in her 60s presented with gross hematuria and was referred to our hospital on the suspicion of a malignant uterine tumor. Endocervical smears showed a few small, atypical cells with nuclear crush artifacts. We diagnosed this as highly suspicious for SCNEC. Case2: A

woman in her 40s presented with coxodynia after visiting a nearby hospital. She was referred to our hospital on the suspicion of a metastatic bone tumor. Cytological findings showed small round atypical cells with a high nuclear/cytoplasm ratio in a necrotic background. Many apoptotic bodies and nuclear molding arrangements were also recognized; cytological diagnosis suggested SCNEC. In both of these cases, histological sections showed solid proliferation of small round atypical cells with a high nuclear/cytoplasm ratio. Immunohistochemically, the tumor cells were negative for neuroendocrine markers. From the above findings and radiological information, these cases were diagnosed as poorly differentiated endometrioid carcinoma of the uterine body.

Conclusion: In our examination of these two cases of poorly differentiated endometrial carcinoma, so-called salt and pepper chromatin patterns, and indistinct nucleoli seen in SCNEC are not clearly found, and are considered to be the most important differentiating features. The majority of SCNEC cases are uterine cervix in origin, and uterine SCNEC is rare in the body, and have a poor prognosis. In uterine poorly differentiated tumors, it is important to make a cytological diagnosis, taking into account the radiographic imaging and other clinical information such as the primary site of the lesion.

参考文献

- 1) Cree IA, Malpica A, McCluggage WG. Neuroendocrine neoplasia, edited by the WHO classification of tumors editorial board, WHO classification of tumors 5th edition female genital tumors. Lyon: IARC Press, 2020: 451-459.
- 2) Gu M, Shi W, Barakat R, et al. Pap smears in woman with endometrial carcinoma. Acta Cytol 2001; 45: 550-560.
- 3) Inzani F, Santoro A, Angelico G, et al. Neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: A clinicopathologic and immunohistochemical study with focus on novel markers (Sst2-Sst5). Cancers 2020; 12: 1205-1211.
- 4) 角田新平, 上坊敏子, 新井正秀・他. 子宮頸部小細胞癌の臨床病理学的検討, 北里医学 2002; 32: 401-406.
- 5) McCluggage G, Kennedy K, Klaus J, et al. An Immunohistochemical study of cervical neuroendocrine carcinomas: Neoplasms that are commonly TTF1 positive and which may express CK20 and P63. Am J Surg Pathol 2010; 34: 525-532.
- 6) Van Hoesven KH, Hudock JA, Woodruff JM, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium. Int

- J Gynecol Pathol 1995; 14: 21-29.
- 7) Laury A, Perets R, Piao H, et al. A Comprehensive analysis of PAX8 expression in human epithelial tumors. Am J Surg Pathol 2011; 35: 816-826.
 - 8) Shih HC, Shiozawa T, Miyamoto T, et al. Immunohistochemical expression of E-cadherin and β -catenin in the normal and malignant human endometrium: An inverse correlation between E-cadherin and nuclear β -catenin expression. Anticancer Research 2004; 24: 3843-3850.
 - 9) 小井戸綾子, 内田好明, 阿部香織・他. 細胞診にて推定し得た子宮体部原発小細胞神経内分泌細胞癌の1例, 茨城県病医誌 2020; 37: 31-36.
 - 10) 堀祐子, 長谷川哲也, 塚田ひろみ・他. 子宮体部神経内分泌腫瘍5例の細胞学的検討, 日臨細胞神奈川県支部会誌 2010; 15: 13-20.
 - 11) Proca D, Keyhani-Rofagha S, Copeland LJ, et al. Exfoliative cytology of neuroendocrine small cell carcinoma of the endometrium A report of two cases. Acta Cytol 1998; 42: 978-982.
 - 12) 山脇孝晴, 手島英雄, 荒井祐司・他. 子宮頸部 small-cell neuroendocrine carcinoma の細胞診, 日臨細胞誌 1995; 34: 1064-1069.
 - 13) 小倉昌弘, 柴田瞳, 前田隆平・他. 細胞診での術前診断が可能であった子宮頸部小細胞神経内分泌癌の1例, 医学検査 2020; 69: 261-266.
 - 14) 中附加奈子, 大久保文彦, 仲正喜・他. 子宮頸部小細胞癌の2例, 日臨細胞九州会誌 2016; 47: 101-106.
 - 15) Kim MJ, Kim NR, Cho HY, et al. Differential diagnostic features of small cell carcinoma in the uterine cervix. Diagnostic cytopathology 2008; 36: 618-623.

症例報告

IgG4関連甲状腺疾患の4例

野口病院 病理診断科

伊藤有紀子 丸田 淳子 山本 加菜 横山 繁生

【内容抄録】

背景 4例のIgG4関連甲状腺疾患(IgG4-RTD)の臨床病理学的所見を検討し、術前診断に有用な所見を抽出した。

症例 50歳代男性(症例1), 70歳代女性(症例2), 40歳代女性(症例3), 50歳代女性(症例4)の4例で、症例1, 2, 4は慢性甲状腺炎を原疾患とするびまん性病変で、症例3は腫瘤形成のあるバセドウ病であった。

細胞診では、全例にリンパ球・形質細胞浸潤を認め、3例には好酸性濾胞上皮細胞も混在していた。相対的に形質細胞が目立った症例4ではIgG4-RTDを推定したが、他の3例の判定は良性(慢性甲状腺炎)、意義不明(MALTリンパ腫の可能性)であった。組織学的には、4例共に高度の形質細胞浸潤と線維化を認め、IgG4/IgG比は $\geq 30\%$ 、血清IgG4は $\geq 135\text{mg/dl}$ (症例3は不明)であった。

共通する検査所見として、超音波検査で低エコー域を伴うびまん性腫大、甲状腺自己抗体の著しい高値、高蛋白血症が挙げられた。

結論 細胞診では必ずしも形質細胞が目立つ訳ではないが、形質細胞が目立ち上記の共通する検査所見を認める場合は、血清IgG4を測定することが望ましい。

Key words : Thyroid, Aspiration cytology, IgG4-related thyroid disease, IgG4 thyroiditis

はじめに

IgG4関連疾患(IgG4-related disease: IgG4-RD)は、本邦から報告された自己免疫性膵炎を契機に提唱された比較的新しい疾患概念で、高IgG4血症、多数のIgG4陽性形質細胞浸潤、高度の線維化、ステロイドが有効などの共通した特徴がある¹⁻⁴⁾。侵襲臓器は多岐にわたり、しばしば複数臓器に病変を認めるが、単一臓器の場合もある。一方、IgG4関連甲状腺疾患(IgG4-related thyroid disease: IgG4-RTD)のほとんどは、他臓器病変を伴わない代表的な臓器特異的IgG4-RDで、独自の診断基準が提唱されている(表1)^{2,3)}。その術前診断は困難で、細胞診に関する報告は極めて少ない。

今回我々は、術前診断が可能であった1例を含め、4例のIgG4-RTDを経験したので、細胞診所見を含めた臨床病理像を報告すると共に、術前診断に有用と思える臨

床病理所見の抽出を行った。

表1. IgG4関連甲状腺疾患の診断基準

(改訂案, 「IgG4関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」班, 2020)²⁾

A. 診断項目

- I. 甲状腺腫大
- II. 超音波検査で低エコー領域の拡大
- III. 高IgG4血症 ($\geq 135\text{mg/dl}$)
- IV. 病理組織学的に高度のリンパ球・形質細胞浸潤と線維化, IgG4陽性形質細胞 > 20 個/1HPFかつIgG4/IgG陽性細胞比 $\geq 30\%$
- V. 甲状腺以外の臓器に著明なリンパ球・形質細胞浸潤を認め, IgG4陽性形質細胞 $> 10/1HPF$ あるいはIgG4/IgG陽性細胞比 $\geq 40\%$

B. 診断

1. 確診: I + II + III + IV
2. 準確診: I + II + III + V (I + II + IV or I + II + V)³⁾
3. 疑診: I + II + III

<付記>

1. IgG4関連甲状腺疾患は、甲状腺限局病変を呈するIgG4甲状腺炎、全身臓器病変を伴うRiedel甲状腺炎、多臓器病変を合併するIgG4関連疾患に伴う甲状腺病変などを含む疾患群であり、その病態は一部が重複すると推定される。
2. 感染、アレルギー性疾患、悪性腫瘍(癌、悪性リンパ腫)、自己免疫性疾患などでも高IgG4血症を呈することがあるため慎重に鑑別する必要がある。
3. IgG4甲状腺疾患では、甲状腺エコーで無エコーから顕著な低エコーを呈する領域がびまん性もしくは領域性に見られることが多い。

Four cases of IgG4-related thyroid disease

Yukiko ITO (CT, JSC)

Junko MARUTA (CT, IAC)

Kana YAMAMOTO (CT, JSC)

Shigeo YOKOYAMA (MD, FIAC)

Department of Diagnostic Pathology and Cytology, Noguchi Thyroid Hospital and Foundation

症例および検査所見

50歳代男性1名(症例1)と70歳代, 40歳代, 50歳代の女性3名(症例2, 3, 4)の4症例で, その臨床病理所見を表2に纏めた。

なお, 症例1, 2の血清IgG4測定は組織診断後に術前の保存血清を用い, 症例4は術前の測定値である。症例3の血清は保存されていなかった(未施行)。

4例の術前診断は, 症例1が気道の圧迫症状を伴う慢性甲状腺炎, 症例2はMALTリンパ腫の合併を否定できない慢性甲状腺炎, 症例3は結節性病変(乳頭癌の疑い)を伴うバセドウ病, 症例4は慢性甲状腺炎, IgG4-RTDとリンパ腫合併の疑いであった。なお, 症例3の結節性病変は1ヶ月で20mmから34mmに急速増大し, 辺縁不整あることから臨床的に乳頭癌が疑われた(写真1A)。また, ^{99m}Tc-O⁴甲状腺シンチグラムで結節は低吸収, SPECT/CTでRIの集積欠損があった(写真1B)。

4例共に, 穿刺吸引細胞診(FNA)後に甲状腺切除術が施行された。

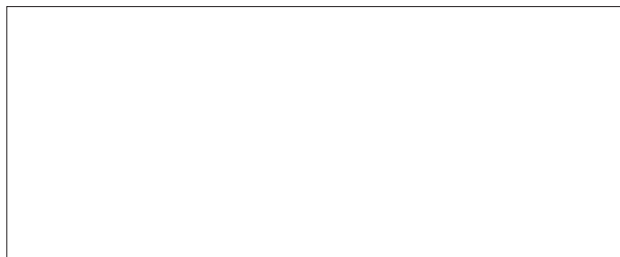


写真1. 症例3の超音波所見(A)と^{99m}Tc-O⁴甲状腺シンチグラム所見(B)

A: 右葉下部に辺縁不整な低エコー結節(矢印)を認める。
B: 結節に一致して低吸収域(矢印)を認める。

細胞診所見

症例1: 多数のリンパ球と少数の濾胞上皮細胞がみられた(写真2A)。好酸性の濾胞上皮細胞に軽度の大小不同を認めるものの異型性には乏しかった(写真2B)。リンパ球のほとんどは小型リンパ球で, 少数の形質細胞が混在していた(写真2C)。判定区分: 良性, 推定病変: 慢性甲状腺炎と報告した。

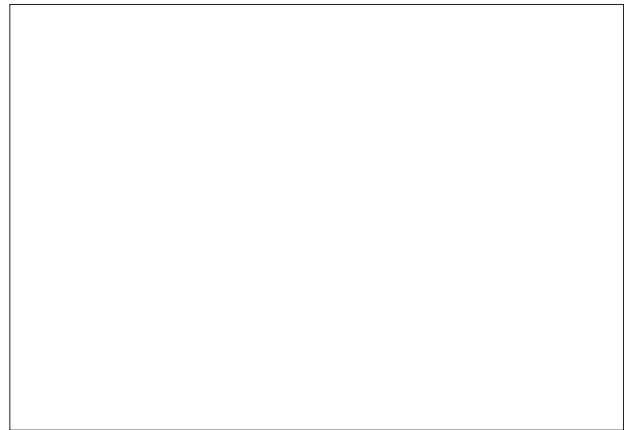


写真2. 細胞所見(症例1)

A: 多数の小型リンパ球と少数の濾胞上皮細胞の集塊を認める。(Papanicolaou染色 対物10倍)
B: 好酸性濾胞上皮細胞に核の大小不同を認めるが, 核異型は軽度である。(Papanicolaou染色 対物40倍)
C: リンパ球と混在して, 少数の形質細胞(矢印)を認める。(Diff-Quik染色 対物20倍)

症例2: 上皮細胞を欠き, 多数のリンパ球と少数の形質細胞がみられた(写真3)。リンパ球は小型リンパ球が主体で, 異型性は軽度であったが, MALTリンパ腫の可

表2. IgG4-RTD 4例の臨床病理所見

(基準値)	症例1	症例2	症例3	症例4
年齢・性別	50歳代・男性	70歳代・女性	40歳代・女性	50歳代・女性
Free T3 (2.2~4.3pg/ml)	3.2	2.2	6.2	2.5
Free T4 (0.9~1.7ng/dl)	1.4	1.1	1.6	0.7
TSH (0.50~5.00 μIU/ml)	2.45	5.77	0.01	27.8
Tg ¹ (~38.00ng/ml)	2.08	—	2399	4.13
抗Tg抗体(~7.0IU/ml)	2500	2000	72.1	2500
抗TPO ² 抗体(~3.0U/ml)	1000	1000	311.4	—
抗TR ³ 抗体(~2.0IU/ml)	—	—	18.5	—
総蛋白(6.6~8.1g/dl)	8.4	9.5	7.4	8.6
超音波所見	びまん性腫大, 一部低エコー, 気管狭窄	びまん性腫大, 低エコー, 後方エコー増強	びまん性腫大, 右葉下部に増大傾向のある低エコー結節	びまん性腫大, 一部低エコー, 後方エコー増強
細胞診	判定区分	良性	意義不明	良性
	推定病変	慢性甲状腺炎	MALTリンパ腫の可能性	炎症性病変
術前診断	慢性甲状腺炎	慢性甲状腺炎, リンパ腫合併の疑い	バセドウ病, 乳頭癌の疑い	慢性甲状腺炎, IgG4-RTDとリンパ腫合併の疑い
術式	甲状腺亜全摘術	甲状腺亜全摘 気管周囲リンパ節郭清術	甲状腺亜全摘術	甲状腺全摘術
摘出臓器の重量g(右/左mm)	189(92×67/89×53)	94(81×42/66×43)	86(76×39/55×47)	164(89×46/70×47)
血清IgG4(11~121mg/dl)	141	477	—	141
組織IgG4/IgG比 (IgG4陽性細胞数/1HPF)	44%(39)	69%(47)	64%(35)	43%(33)
病理診断	IgG4-RTD 確診	IgG4-RTD 確診	IgG4-RTD 準確診	IgG4-RTD 確診
その他	術後精査にて自己免疫性脾炎疑い	リンパ節病変あり	^{99m} Tc-O ⁴ 甲状腺シンチグラム低吸収	リンパ節病変あり

*1 Tg: thyroglobulin, *2 TPO: thyroid peroxidase, *3: TSH receptor

能性を否定できず、判定区分：意義不明と報告した。

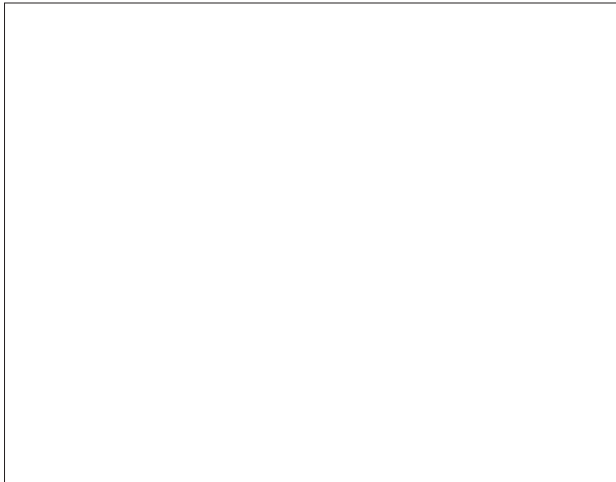


写真3. 細胞所見 (症例2)

多数の小型リンパ球と少数の形質細胞 (矢印) を認める。(Diff-Quik 染色 対物40倍)

症例3 (結節性病変)：初診時の細胞診では、少数の小型リンパ球、形質細胞、マクロファージ、シート状配列を示す濾胞上皮細胞が混在してみられた (写真4 A, B, C)。濾胞上皮細胞に異型性はなく、判定区分：良性と報告した。1ヶ月後の再検査では、小型リンパ球、マクロファージ、異型性のない濾胞上皮細胞が混在していたが、形質細胞はなく、初診時には認めなかった線維芽細胞 (写真4 D) が出現していた。判定区分：良性、推定病変：炎症性病変と報告した。

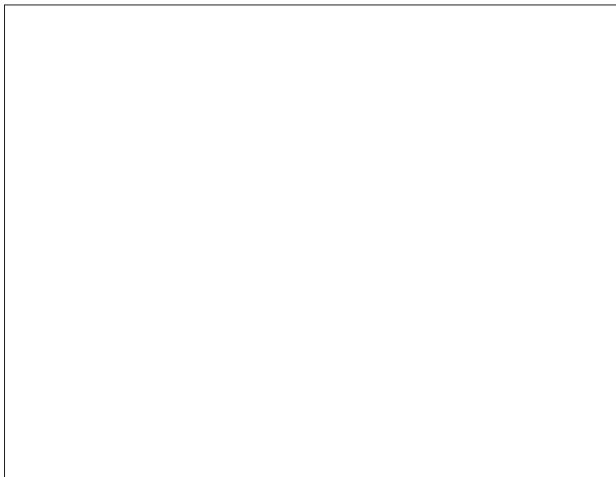


写真4. 細胞所見 (症例3の初診と再検)

- A (初診)：少数の形質細胞 (矢印) と小型リンパ球を認める。(Papanicolaou 染色 対物40倍)
- B (初診)：小型リンパ球とマクロファージを認める。(Papanicolaou 染色 対物40倍)
- C (初診)：濾胞上皮細胞は異型性に乏しく、乳頭癌の核所見はない。(Papanicolaou 染色 対物20倍)
- D (再検)：線維性間質の組織片。(Papanicolaou 染色 対物40倍)

症例4：少数のリンパ球、形質細胞、異型のない濾胞

上皮細胞が混在していた (写真5 A, B)。細胞採取量は少なかつたが、形質細胞 (形質細胞 / リンパ球比22.5%) が相対的に目立つことから、判定区分：良性、IgG4-RTDの可能性ありと報告した。

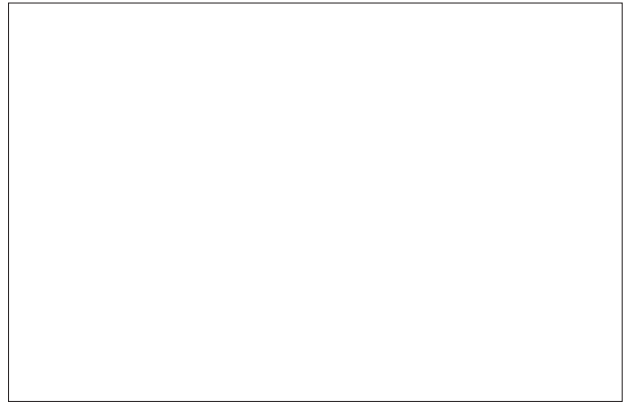


写真5. 細胞所見 (症例4)

- A：細胞成分に乏しいが、リンパ球、濾胞上皮細胞を認める。(Papanicolaou 染色 対物40倍)
- B：少数の形質細胞を認める。(Diff-Quik 染色 対物40倍)

病理学的所見

肉眼的に、症例1, 2, 4の甲状腺はびまん性に腫大し、弾性硬、凹凸不整、断面は白色調、分葉状であった (写真6 A, B, D)。症例3の甲状腺はびまん性に腫大し、右葉下部に38mm大の辺縁不整な白色調の結節性病変を認めた (写真6 C)。背景甲状腺は赤褐色、海綿状で、バセドウ病に一致する肉眼像であった。

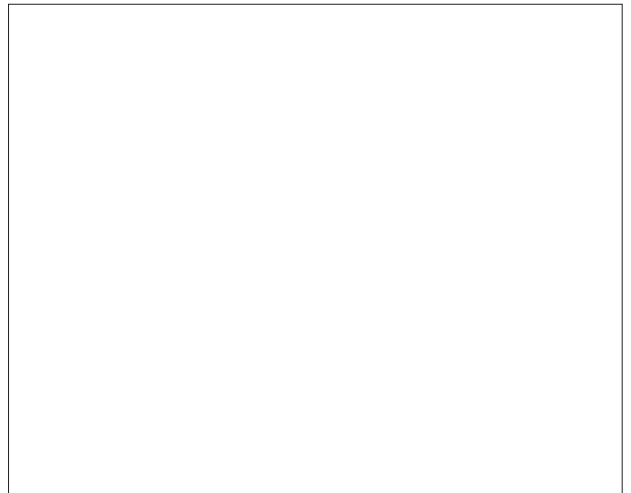


写真6. 摘出甲状腺の肉眼所見 (A：症例1, B：症例2, C：症例3, D：症例4)

- A, B, D：白色調で、凹凸不整、分葉状である。
- C：右葉下部に辺縁不整な白色調結節を認める。背景甲状腺は赤褐色調、海綿様である。

組織学的に症例1, 2, 4はほぼ同様の組織像を呈し、高度の線維化とリンパ濾胞を伴うリンパ球浸潤と共に、

多数の形質細胞浸潤が認められた(写真7A, B)。甲状腺濾胞は萎縮・消失し、残存する上皮細胞の多くは好酸性変化を起し、症例4には扁平上皮化生もみられた。また、症例2, 4では甲状腺周囲の軽度腫大したリンパ節内にも多数の形質細胞浸潤がみられた。症例3の甲状腺右葉上部と左葉には、大小の甲状腺濾胞とリンパ濾胞を伴うリンパ球浸潤をびまん性に認め、バセドウ病に一致する所見であった。右葉下部にはケロイド様の膠原線維からなる高度の線維化と、同部に限局する高度の形質細胞浸潤が見られ、甲状腺濾胞はほとんど消失していた。

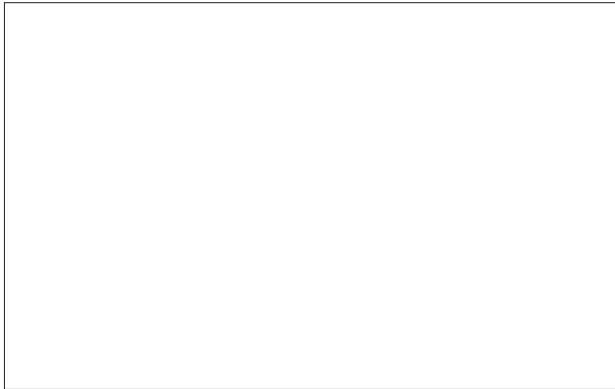


写真7. 組織所見(症例1)

濾胞上皮細胞は消失し、高度の線維化と形質細胞浸潤を認める。(HE染色 A: 対物4倍, B: 対物40倍)

免疫組織化学的検索で、症例1, 2, 3(結節部分)、4のいずれにも強拡大1視野あたり30個以上のIgG4陽性形質細胞を認め、IgG4/IgG陽性形質細胞比はそれぞれ44%, 69%, 64%, 43%であった(写真8A, B)。また、症例2, 4のリンパ節内のIgG4/IgG陽性形質細胞比はそれぞれ38%, 39%であった(写真8C, D)。

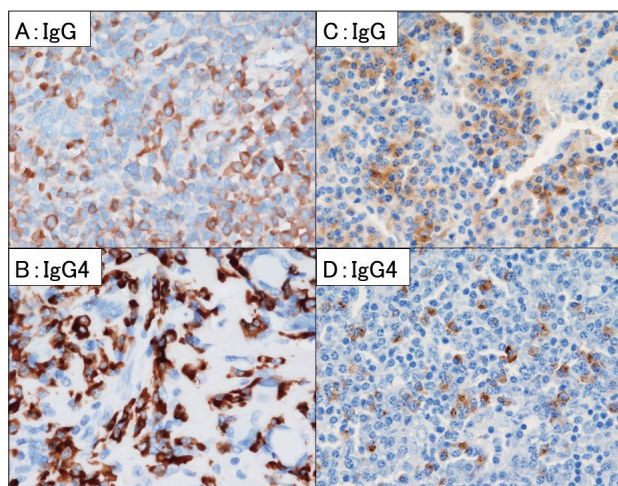


写真8. IgG, IgG4の免疫組織化学染色

A, B: IgG/IgG4陽性細胞比は44%。(症例1, 甲状腺)
C, D: IgG/IgG4陽性細胞比は38%。(症例2, リンパ節)

以上の結果より、IgG4-RTD診断基準に従って、例1, 2, 4をIgG4甲状腺炎(びまん型)確診、症例3をIgG4甲状腺炎(腫瘤型)準確診と診断した。なお、症例1は、術後の精査で自己免疫性膵炎の存在が疑われているので、IgG4-RDに伴う甲状腺病変の可能性はある。

考察

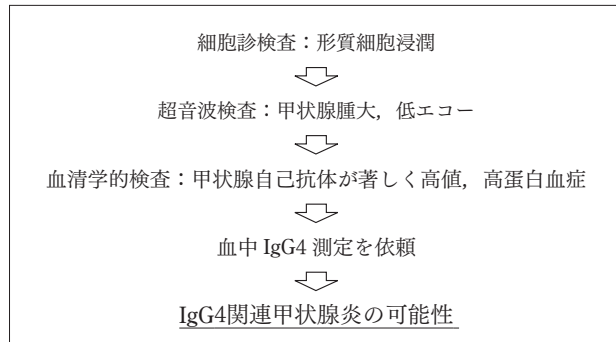
IgG4-RTDの診断基準^{2,3)}では、病変が甲状腺に限局するIgG4甲状腺炎(臓器特異的)と多臓器病変を伴うRiedel甲状腺炎、甲状腺病変を伴うIgG4-RD(症候性)を包括する疾患群とされ、そのほとんどをIgG4甲状腺炎が占める。最近の研究では、IgG4の標的抗原の違いによって臓器特異的か症候性かが決まると考えられている⁵⁾。具体的には、IgG4甲状腺炎では甲状腺特有の糖タンパクであるサイログロブリンやそのアイソフォームが標的抗原となり、症候性IgG4-RDでは全身臓器に普遍的に存在するラミニンなどが標的抗原となる⁵⁾。自験例の症例1では自己免疫性膵炎が疑われており、IgG4の標的抗原はサイログロブリンやそのアイソフォームではない可能性がある。また、症例2, 4では甲状腺周囲リンパ節に多数のIgG4陽性形質細胞がみられ、甲状腺とリンパ節の複数臓器を侵襲するIgG4-RD(症候性)の可能性も考慮された。しかし、甲状腺周囲リンパ節は慢性甲状腺炎のリンパ組織と一連のものと考え、IgG4甲状腺炎と判断した。離れた複数臓器に多発する病変ではないことから、あえてIgG4-RD(症候性)とする臨床的意義もないと考える。

IgG4-RTDの大半は、症例1, 2, 4のように慢性甲状腺炎を原疾患とするびまん性病変であるが、時にバセドウ病を背景する場合もある⁶⁾。自験例の症例3はバセドウ病を背景にした結節型IgG4-RTDである点で、非常に稀な症例といえる。この結節性病変は1ヶ月で1.7倍に増大し、同時期に血清サイログロブリンの上昇、RIの集積欠損、組織学的に濾胞上皮細胞の消失と高度の線維化があり、急速に甲状腺濾胞の破壊(破壊性甲状腺炎)が生じたと考えられる。甲状腺の破壊・線維化が急速に進行し、甲状腺機能低下症に至る経過はIgG4-RTDの特徴でもある⁷⁾。

IgG4-RTDの組織学的特徴として線維化、形質細胞浸潤、甲状腺濾胞の萎縮・消失がある。細胞診でもリンパ球、形質細胞、線維芽細胞が出現することが予想され、特に多数の形質細胞の出現は、本疾患を推定する手助けになる。しかし、実際には、線維化のために細胞採取量が少なく、背景の慢性甲状腺炎に相当する部位が採取される等の理由で、少数の形質細胞しか採取されない症例もある。自験例でも、細胞診で術前にIgG4-RTDを推定した症例は4例中1例のみであった。

IgG4-RTDの細胞診断は困難と考えられるが、比較的多くの形質細胞を認めた場合、IgG4-RTDを念頭に置くべきである。鑑別疾患としては慢性甲状腺炎と形質細胞様分化を示すMALTリンパ腫が挙がる。線維化が高度に

表3. IgG4 関連甲状腺炎診断手順



なると濾胞上皮細胞やリンパ球・形質細胞浸潤は減少するので，多数の濾胞上皮細胞やリンパ球・形質細胞が混在する富細胞性の場合，IgG4-RTDの可能性は低い．自験例の症例1，2の細胞診標本は富細胞性であったが，背景に残存する慢性甲状腺炎の部分から穿刺吸引された可能性が高い．一方，自験例4例の組織標本中には形質細胞浸潤が目立ったが，細胞診標本には少数の形質細胞しかみられなかった．むしろ，症例4のように，細胞採取量が少ないにもかかわらず，相対的に形質細胞が目立つ点が特徴と考えられた．

IgG4-RTDは急速な甲状腺機能低下症を来すため，早期診断が望ましい^{6,8)}．自験例の術前検査所見の検討では，超音波検査で甲状腺のびまん性腫大と低エコー域の存在，甲状腺自己抗体の著明な高値，高蛋白血症，細胞診による形質細胞の出現がIgG4-RTDの特徴的所見と考えられ，Liらの報告と概ね一致する⁷⁾．これらの所見は慢性甲状腺炎やリンパ腫でも認められるが，特に相対的に形質細胞が多い場合には，超音波検査・血清学的検査の結果を見直し，これらの所見があれば血中IgG4測定を行うべきである(表3)．実際，症例4はこの手順に沿って血中IgG4が測定され，手術に至った．

以上，比較的稀なIgG4-RTD4例の臨床病理所見を報告すると共に，IgG4-RTDの術前診断に有用な検査所見と細胞診の役割について述べた．

著者らに，開示すべき利益相反状態はありません．

Summary

Background: We tried to extract clinicopathologic findings likely to be useful for the preoperative diagnosis from 4 cases of IgG4-related thyroid disease (IgG4-RTD).

Case: Four cases included one male in his 50s (Case 1) and three females in their 70s (Case 2), 40s (Case 3) and 50s (Case 4). In Case 1, 2, 4 with chronic thyroiditis, ultrasound showed diffuse enlargement of the thyroid, and in Case 3 with Basedow disease it showed a nodular lesion in the right lobe of diffusely enlarged thyroid. Cytologically, lymphoplasmacytic infiltration was seen in all cases, and a few oxyphilic

follicular cells were also mixed in three cases. Only Case 4 was suspected of IgG4-RTD because of a relatively large number of plasma cells, but the diagnostic category of other three cases were “Benign (chronic thyroiditis)” or “Undetermined significance (possible MALT lymphoma)”. All cases showed characteristic histological features of IgG4-RTD; marked fibrosis with numerous plasma cells as well as >30% of IgG4-/IgG-positive plasma cells ratio by immunohistochemistry. Serum level of IgG4 was >135 mg/dℓ in Case 1, 2 and 4, but not examined in Case 3. Histological diagnosis of all cases was IgG4-RTD.

Common clinicopathological findings for preoperative diagnosis of IgG4-RTD included diffuse enlargement of the thyroid gland with low echo area, high levels of thyroid autoantibodies, and hyperproteinemia.

Conclusion: Cytological specimens were not always abundant in plasma cells unlike histological features. However, when a relatively large number of plasma cells are observed in addition to the above-mentioned common clinicopathological findings, we propose an examination of serum level of IgG4 for preoperative diagnosis.

参考文献

1. Li Y, Bai Y, Liu Z, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int* 2009; 59: 636-641
2. 改訂案，「IgG4関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」班，2020（改訂案，「IgG4関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」班，2020，http://www.japanthyroid.jp/doctor/img/igg4_20200217_2.pdf）
3. Takeshima K, Li Y, Kakudo K, et al. Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease. *Endocr J* 2021; 68: 1-6
4. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 21-30
5. Inomata K, Kurisaki H, Yamashita H. Identification of thyroglobulin and its isoforms as target antigens for IgG4 thyroiditis. *J Clin Cell Immunol* 2018; 9: DOI: 10.4172/2155-9899.1000568
6. Takeshima K, Inaba H, Furukawa Y, et al. Elevated serum immunoglobulin G4 levels in patients with Graves' disease and their clinical implications. *Thyroid* 2014; 24: 736-743
7. 覚道健一，李亜瓊，赤水尚史．IgG4甲状腺炎とIgG4関連甲状腺炎．西川光重監修，甲状腺疾患診療マニュアル 改訂第3版．東京：診断と治療社，2020：136-138

8. Li Y, Zhou G, Ozaki T. Distinct histopathological features of Hashimoto's thyroiditis with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1086-1097

症例報告

耳下腺に発生した HER2 陽性多形腺腫由来癌の一例

久留米大学病院 病理診断科・病理部¹⁾ 久留米大学病院 臨床検査部²⁾

牧野 諒央¹⁾ 河原 明彦¹⁾ 安倍 秀幸¹⁾ 高瀬頼妃呼¹⁾ 村田 和也¹⁾
篠田由佳子¹⁾ 熊谷 天斗¹⁾ 大塚 百華¹⁾ 内藤 嘉紀²⁾ 秋葉 純¹⁾

【内容抄録】

背景 多形腺腫由来癌は、多形腺腫の長期経過中に時に発生し、癌腫成分としては唾液腺導管癌 (SDC) が最も多い。今回我々は、耳下腺に発生した多形腺腫由来癌の一例を経験したので報告する。

症例 70歳代男性。4年前に他院にて多形腺腫と診断され、経過観察中に左顔面神経麻痺を自覚し、当院紹介となり穿刺吸引細胞診が施行された。細胞診において、壊死を背景に大型の腫瘍細胞が集塊状や孤立散在性にみられた。腫瘍細胞は、多形腺腫よりも SDC を疑う所見であったため、免疫細胞化学を施行した。腫瘍細胞は、アンドロゲンレセプター (AR) の発現を示し、SDC を推定した。最終的に臨床経過を踏まえ多形腺腫由来癌の可能性について報告した。摘出組織では、粘液腫様間質を伴う多形腺腫成分とコメド壊死や Roman bridge 様の所見を呈する癌腫成分がみられた。FISH 解析において、*HER2* 遺伝子の増幅が癌腫成分に確認され、SDC を癌腫成分とする多形腺腫由来癌と診断された。

結論 本症例は、細胞診にて明らかな多形腺腫成分を認めなかったが、臨床情報、細胞所見および AR 染色などの総合的な判断により SDC を癌腫成分とする多形腺腫由来癌を推定できた。

Key words : carcinoma ex pleomorphic adenoma, salivary duct carcinoma, fine-needle aspiration cytology, her2 gene, case report

はじめに

多形腺腫由来癌 (Carcinoma ex pleomorphic adenoma) は、唾液腺の原発性あるいは再発性の多形腺腫から発生する癌腫である。好発年齢は50~70歳代で、女性に多く発生する¹⁻³⁾。臨床的には、長期間経過した多形腺腫内で急速増大し、しばしば疼痛や顔面神経麻痺などの症状を伴う¹⁻³⁾。本腫瘍は組織学的に同一腫瘍内に多形腺腫成分と癌腫成分を種々の割合で認め、構成する癌腫成分の組織型は様々であるが、唾液腺導管癌 (Salivary duct

carcinoma 以下、SDC) の発生頻度が最も多い¹⁻⁵⁾。SDC は、組織学的に好酸性細胞質を有する大型の腫瘍細胞が充実性や Roman-bridge と称される独特の篩状構造およびコメド壊死を伴って浸潤増殖する腫瘍である²⁾。また、SDC は分子病理学的に Androgen receptor (以下、AR) に高い陽性率を示し、しばしば *Human epidermal growth factor 2* (以下、*HER2*) 遺伝子増幅を示すという報告もある⁶⁾。一方、細胞学的に多形腺腫由来癌の診断は、多形腺腫成分と癌腫成分の両方を細胞標本上に認める必要があるが⁷⁾、穿刺吸引細胞診 (Fine-needle aspiration cytology 以下、FNAC) において、両成分が同時に採取されることは少なく、本腫瘍を診断し得たとする報告は少ない⁷⁻¹²⁾。

今回我々は、耳下腺に発生した多形腺腫由来癌の症例を経験し、臨床細胞学的所見から多形腺腫由来癌を推定し得た一例を報告する。

症例

患者 : 70歳代、男性

既往歴 : 多形腺腫、糖尿病、IgG4関連自己免疫性膵炎

現病歴 : 患者は4年前に他院での PET 検査で左耳下部の腫瘍を指摘され、FNAC にて多形腺腫と診断された。その後、経過観察中に左顔面神経麻痺を自覚し、精査加療目的にて当院紹介となった。MRI 検査では、左耳下部に

HER2-positive carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland -A case report-

Ryo MAKINO (CT)¹⁾
Akihiko KAWAHARA (CT, CFIAC)¹⁾
Hideyuki ABE (CT, CMIAC)¹⁾
Yorihiko TAKASE (CT, IAC)¹⁾
Kazuya MURATA (CT, IAC)¹⁾
Yukako SHINODA (CT)¹⁾
Takato KUMAGAE (CT)¹⁾
Momoka OTSUKA (CT)¹⁾
Yoshiki NAITO (MD)²⁾
Jun AKIBA (MD)¹⁾

- 1) Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital
- 2) Department of Clinical Laboratory Medicine, Kurume University Hospital

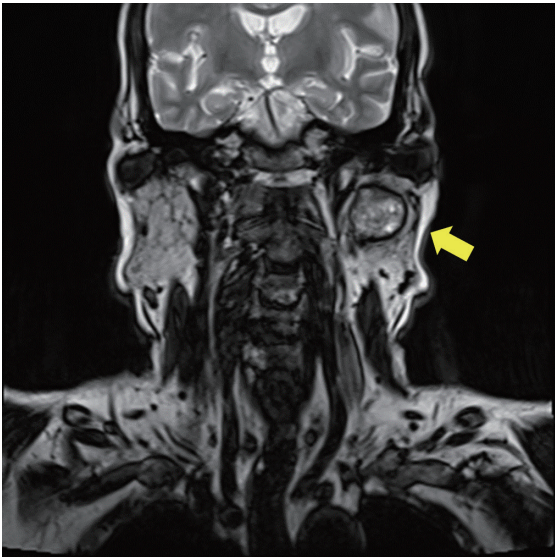


写真1 MRI画像

腫瘍内部は、T2WIで不均一な高信号を呈し、周囲に線維性被膜を思わせる低信号域がみられた(矢印)。

長径約3cmの腫瘍性病変が認められた(写真1)。臨床経過より悪性転化が疑われ、左耳下部の腫瘍に対し再度、FNACが施行された。

細胞所見

左耳下部の腫瘍に対して、超音波ガイド下にて針穿刺吸引が施行された。針内の吸引物をスライドグラスに吹き付け2枚のスライドグラスを合わせて塗抹標本作製した。塗抹標本の1枚は95%エタノールで固定後、Papanicolaou染色を、もう1枚は乾燥固定後、May-Grünwald Giemsa(以下、MGG)染色をおこなった。また、スライドグラスに吹き付け後、針先に残った細胞は、液状化検体細胞診(liquid-based cytology以下、LBC)固定液であるサイトリッチレッド(BDサイトリッチ™レッド保存液)で一晩固定し、SurePath法のプロトコルに従いLBC標本作製した。

Papanicolaou染色標本では、壊死物質および正常腺房細胞を背景に大型で細胞異型の著明な腫瘍細胞が重積性あるいはシート状集塊でみられた(写真2a)。腫瘍細胞は、ライトグリーン好性の豊富な顆粒状細胞質を有し、大型核小体や核分裂像が散見された(写真2b,c)。また、MGG染色において明らかな異染性は認めず、多形腺腫を示唆する明らかな所見はみられなかった(写真2d)。腫瘍細胞が上述のような細胞所見を示したことより、SDCが鑑別疾患として挙げられた。同時に、他の耳下腺原発高悪性度癌との鑑別を目的に、LBC未染色標本からAR抗体を用いた免疫細胞化学を施行した。その結果、腫瘍細胞の核にAR蛋白の発現が認められたため(写真2e)SDCを推定し、明らかな多形腺腫成分はみられなかったものの、臨床経過を踏まえ多形腺腫由来癌の可能性を記載し報告した。

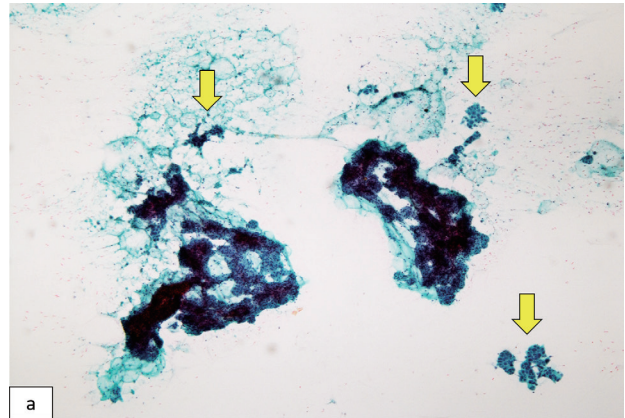


写真2 穿刺吸引細胞診

a：壊死物質および正常腺房細胞を背景に大型異型細胞がみられた(矢印)。

写真2 穿刺吸引細胞診

b：ライトグリーン好性の豊富な顆粒状細胞質と大型核小体が見られた。(Pap.×400)

c：核分裂像が散見された(矢印)。(Pap.×400)

写真2 穿刺吸引細胞診

d：MGG染色において明らかな異染性はみられなかった。(MGG,×400)

e：腫瘍細胞の核にAR蛋白の発現がみられた。(Immunocytochemistry. Androgen receptor,×400)

組織所見

摘出された左耳下腺内の腫瘍は、36×23mmの大きさで肉眼的に黄白色充実性を呈しており、出血や壊死の所

見がみられた。また、腫瘍内の一部に多形腺腫にみられるような黄白色ゼリー様所見もみられた(写真3a)。

H. E. 標本では、腫瘍内に明らかな小結節はみられず、充実性増殖を呈し、周囲の正常腺房内に浸潤転移が認められた(写真3b)。また、癌腫成分の被膜外浸潤幅は、1.5mmであった。肉眼的に黄白色ゼリー様所見を呈した部分は、アルシアン青染色陽性の粘液腫様間質とともに紡錘形を示す腫瘍性筋上皮細胞を認め、多形腺腫を示唆する所見であった(写真3c, d, e)。癌腫成分は大小の胞巣を形成し、コメド壊死を認めた。個々の細胞は、豊富な好酸性細胞質や明瞭な大型核小体を有していた(写真3f, g, h)。腫瘍全体では多形腺腫成分優位であり、癌腫成分は全体の約3割を占めていた。免疫組織化学におい

写真3 摘出標本

- a : 摘出された耳下腺の肉眼像
- b : H. E. 標本のルーペ像

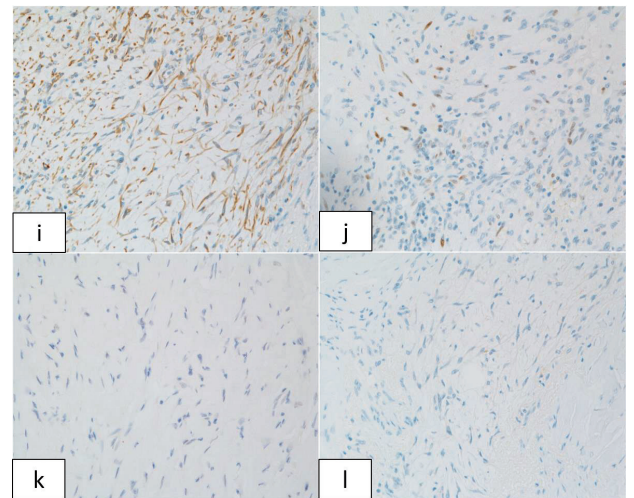


写真3 摘出標本

- i : WT-1×200
- j : p63×200
- k : Androgen receptor ×200
- l : HER2×200

写真3 摘出標本

- c : H. E. ×20
- d : H. E. ×200
- e : Alcian blue ×200

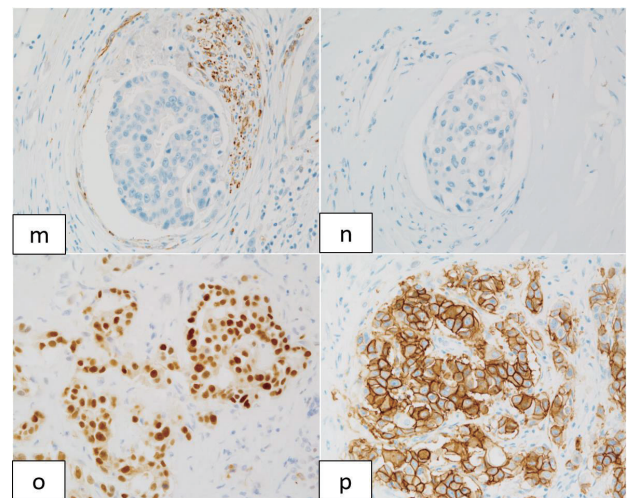


写真3 摘出標本

- m : WT-1×200
- n : p63×200
- o : Androgen receptor ×200
- p : HER2×200

写真3 摘出標本

- f : H. E. ×20
- g : H. E. ×200
- h : H. E. ×400

写真4 HER2 FISH

Red : HER2

Green : CEP17

て、多形腺腫成分の腫瘍性筋上皮細胞は p63 (DAKO, clone 4A4, 1: 100), WT-1 (Leica, clone 6F-H2, 1: 25) に陽性であるのに対し, AR (DAKO, clone AR441, 1: 100), HER2 (Ventana, clone 4B5, ready to use) は陰性であった (写真 3 i, j, k, l). 一方, 癌腫成分において AR, HER2 が陽性で, p63, WT-1 は陰性であった (写真 3 m, n, o, p). さらに, *HER2* プローブ (ヒストラ HER2 FISH キット: 常光) を用いた FISH 解析において, シグナル比 (*HER2/CEP17*) 3.3 で *HER2* 遺伝子の増幅が確認された (写真 4). 免疫組織化学および FISH 解析の結果より, 唾液腺導管癌を癌腫成分とする多形腺腫由来癌と診断された.

考察

多形腺腫由来癌は, 唾液腺の原発性あるいは再発性の多形腺腫から発生する癌腫である¹⁻³⁾. 構成する癌腫成分の組織型として, SDC が最も多く, 次いで腺癌 NOS や筋上皮癌である¹⁻⁵⁾. 臨床的には, 疼痛や顔面神経麻痺などの自覚症状を伴うとされており¹⁻³⁾, 本症例においても, 患者は他院にて多形腺腫と診断されてから 4 年後に左顔面神経麻痺を自覚していた. 典型的な多形腺腫由来癌は多形腺腫の腫瘍を自覚してから 10 年を超える経過後に発生することが多いとされているが, 本症例は他院にて多形腺腫と診断される前から腫瘍が存在していた可能性も考えられる. また, 本症例は H. E. 標本にて 1.5mm の被膜外浸潤幅がみられ, 予後良好とされている微小浸潤癌であったと考えられる³⁾.

本腫瘍の術前細胞診断には, 多形腺腫成分および癌腫成分の両成分を必要とする⁷⁾. しかしながら, そのどちらか一方の成分しか採取されないことの方が多く, 多形腺腫由来癌と診断できた報告は少ない⁷⁻¹²⁾. また, 本腫瘍の FNAC では報告によって差はあるものの, 穿刺時のサンプリングエラーから偽陰性, すなわち多形腺腫と診断される症例が多い傾向にある^{7,10-12)}. 従って本腫瘍は, 癌腫成分の占める割合が少ないと偽陰性になりやすいと考

える. 本症例の腫瘍細胞は, 多形腺腫成分が優位であり, 癌腫成分の割合は約 3 割であったことから, 採取部位によっては, FNAC にて偽陰性になりかねない症例であった. 本症例の FNAC は, 癌腫成分が採取されており, 悪性と適切に判定することが出来た.

SDC の組織型推定に関して, 腫瘍細胞は特徴的な細胞形態と共に, 免疫細胞化学による AR 高発現を示したことより, SDC の診断は可能であった. FNAC にて多形腺腫成分が明らかではない症例においても, 患者の既往歴や自覚症状, 多形腺腫由来癌の高頻度に発生する組織型などを含めて, 総合的な細胞診断を行うことで, 術前においても多形腺腫由来癌の推定は可能であると考えられた.

SDC は分子病理学的に AR の高い陽性率を認めるが¹³⁾, 近年, HER2 の過剰発現や遺伝子増幅を示すという報告がなされている^{6,14-16)}. 報告によって差はみられたが, 免疫組織化学では, 15% から 44% に HER2 蛋白の過剰発現がみられ, FISH 法による解析では, 12% から 41% に *HER2* 遺伝子増幅が確認されている^{6,14-16)}. 本症例でも, 癌腫成分であった SDC において HER2 の過剰発現や遺伝子増幅が確認された. 唾液腺悪性腫瘍における HER2 蛋白の発現は, SDC に特異的なものではなく, 他の組織型にもみられるため, 診断に用いる場合は補助的な視点で応用すべきである^{2,17)}. 乳癌患者における HER2 の過剰発現や遺伝子増幅は, 重要な予後予測因子であり, 分子標的治療薬の適用がなされている^{15,18)}. 一方, SDC 患者において HER2 の過剰発現や遺伝子増幅は, 予後因子ではないという報告もあるが^{6,14,15)}, トラスツズマブやペルツズマブなどの抗 HER2 治療薬によって治療効果を得られることが報告されており¹⁹⁾, 個別化治療のターゲット因子の一つとして期待されている. また, 保険診療上で承認されているコンパニオン診断では, 今回使用した FISH 法は対象外となっており, 免疫組織化学および DISH 法に限られる点に留意すべきである²⁰⁾.

結論

今回我々は, FNAC にて明らかな多形腺腫成分を認めなかったが, 多形腺腫由来癌の推定が可能であった症例を経験した. 正確な細胞診断には, 免疫細胞化学を含めた細胞学的所見と共に臨床所見を踏まえた総合的な診断が重要である.

筆者らに開示すべき利益相反状態はありません.

Summary

Background: Carcinoma ex pleomorphic adenoma is a carcinomatous transformation within a long-standing pleomorphic adenoma, with salivary duct carcinoma (SDC) being the most common. This report presents a case of carcinoma ex pleomorphic adenoma with SDC arising from the

parotid gland.

Case: A man in his 70s was diagnosed with pleomorphic adenoma at another hospital 4 years ago. During follow-up, left facial nerve palsy was detected and the patient was then referred to our hospital for fine needle aspiration cytology (FNAC). Cytological examination revealed the presence of tumor cells in loose clusters of polygonal cells with relatively abundant cytoplasm in a necrotic background, indicating SDC rather than pleomorphic adenoma. On immunocytochemistry, the tumor cells were positive for androgen receptor (AR) in the nucleus, establishing the diagnosis of SDC. In pre-operative diagnosis, carcinoma ex pleomorphic adenoma with SDC was possible based on the patient's history, clinical findings, and FNAC findings. The resected tissue was composed of pleomorphic adenoma with myxomatous stroma and neoplastic myoepithelial cells, and the SDC component with comedo necrosis and Roman bridge-like findings. On fluorescence in situ hybridization analysis, the SDC component showed amplification of the HER2 gene. Finally, this tumor was diagnosed as carcinoma ex pleomorphic adenoma with SDC.

Conclusion: In this case, unfortunately, pleomorphic adenoma was not noted in FNAC smears, but carcinoma ex pleomorphic adenoma with SDC was diagnosed based on clinical and FNAC findings, including AR immunostaining.

参考文献

- 1) 深山正久, 森永正二郎, 編. 外科病理学〈I〉第5版. 東京: 株式会社文光堂; 2020; 211-212.
- 2) 原田博史, 河原明彦, 編. 唾液腺腫瘍の組織診・細胞診. 東京: 株式会社メジカルビュー社; 2018; 207-220, 230-244.
- 3) El-Naggar AK, Chan J, Takata T, et al. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors; International Agency for Research on Cancer Press: Lyon, France, 2017.
- 4) Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases. *Hum Pathol.* 2001; 32: 596-604.
- 5) Katabi N, Gomez D, Klimstra DS, et al. Prognostic factors of recurrence in salivary carcinoma ex pleomorphic adenoma, with emphasis on the carcinoma histologic subtype: a clinicopathologic study of 43 cases. *Hum Pathol.* 2010; 41: 927-934.
- 6) Takase S, Kano S, Tada Y, et al. Biomarker immunoprofile in salivary duct carcinomas: clinicopathological and prognostic implications with evaluation of the revised classification. *Oncotarget.* 2017; 8: 59023-59035.
- 7) Okano K, Ishida M, Sandoh K, et al. Cytological features of carcinoma ex pleomorphic adenoma of the salivary glands: A diagnostic challenge. *Diagn Cytopathol.* 2020; 48: 149-153.
- 8) Singh K, Agarwal C, Pujani M, et al. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: A diagnostic challenge on cytology. *Diagn Cytopathol.* 2017; 45: 651-654.
- 9) 立花幸, 木村雅友, 田中千琴・他. 筋上皮癌を癌腫成分とする多形腺腫由来癌の1例. *日本臨床細胞学会誌*; 2020; 59: 230-236.
- 10) Klijanienko J, El-Naggar AK, Vielh P. Fine-needle sampling findings in 26 carcinoma ex pleomorphic adenomas: diagnostic pitfalls and clinical considerations. *Diagn Cytopathol.* 1999; 21: 163-166.
- 11) Nouraei SA, Hope KL, Kelly CG, et al. Carcinoma ex benign pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Plast Reconstr Surg.* 2005; 116: 1206-1213.
- 12) Zbären P, Zbären S, Caversaccio MD, et al. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: diagnostic difficulty and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 138: 601-605.
- 13) Udager AM, Chiosea SI. Salivary Duct Carcinoma: An update on morphologic mimics and diagnostic use of androgen receptor immunohistochemistry. *Head Neck Pathol.* 2017; 11: 288-294.
- 14) Williams MD, Roberts DB, Kies MS, et al. Genetic and expression analysis of HER-2 and EGFR genes in salivary duct carcinoma: empirical and therapeutic significance. *Clin Cancer Res.* 2010; 16: 2266-2274.
- 15) Masubuchi T, Tada Y, Maruya S, et al. Clinicopathological significance of androgen receptor, HER2, Ki-67 and EGFR expressions in salivary duct carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2015; 20: 35-44.
- 16) Luk PP, Weston JD, Yu B, et al. Salivary duct carcinoma: Clinicopathologic features, morphologic spectrum, and somatic mutations. *Head Neck.* 2016; 38: 1838-1347.
- 17) Egebjerg K, Harwood CD, Woller NC, et al. HER2 positivity in histological subtypes of salivary gland carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2021; 11: 693394.
- 18) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987; 235: 177-182.
- 19) Kurzrock R, Bowles DW, Kang H, et al. Targeted therapy for advanced salivary gland carcinoma based on molecular profiling: results from MyPathway, a Phase IIa multiple basket study. *Ann Oncol.* 2020; 31: 412-421.
- 20) 中外製薬株式会社. ハーセプチン適正使用ガイド.

2021. https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/her/inj/guide-sgc/doc/her_guide_sgc.pdf

症例報告

肉腫型胸膜中皮腫の1例

社会医療法人シマダ 嶋田病院 病理診断科¹⁾ 久留米大学病院 臨床検査部²⁾
久留米大学医学部 病理学講座³⁾ PCL福岡 病理・細胞診センター⁴⁾ 社会医療法人シマダ 嶋田病院 外科⁵⁾
長尾真理子¹⁾ 内藤 嘉紀²⁾ 草野 弘宣³⁾ 亀井 敏昭⁴⁾ 西村 一宣⁵⁾

【内容抄録】

背景 悪性中皮腫は発生頻度が近年増加傾向にあり体腔液細胞診の重要性が増している。一方で、肉腫型では腫瘍細胞が体腔液中に出現しにくいと、細胞診断に苦慮する症例が少なくない。今回我々は胸膜生検後の胸水細胞診にて腫瘍細胞が認められた肉腫型中皮腫の1症例を経験したので報告する。

症例 患者は80代の男性。胸部CTにて胸膜のびまん性肥厚が指摘された。胸膜炎疑いで胸腔鏡下胸膜生検、胸水細胞診が施行された。細胞診では、好中球に富む炎症性背景に、細胞質がライトグリーン好性、顕著な核形不整を呈する高異型度の奇怪な細胞を少数認めた。組織学的には、紡錘形細胞の束状増殖を認め、錯綜性配列、一部花筵状配列を示していた。免疫組織化学でAE1/AE3が陽性、D2-40は部分陽性を示し、p16遺伝子ホモ接合性欠失陽性を示したことから、肉腫型中皮腫と最終診断した。

結論 肉腫型中皮腫の細胞診断は、細胞形態のみで診断することは困難であるが、免疫組織化学や画像所見などが鑑別のために重要な手掛かりとなる。

Key words : sarcomatoid mesothelioma, Pleural effusion, A case report

はじめに

肉腫型中皮腫とは、中皮由来の紡錘形/間葉系形態を示す腫瘍細胞が、中皮腔に沿ってびまん性増殖を呈する悪性腫瘍と定義されている¹⁾。細胞学的には、孤立散在性または結合性の緩徐な小集塊として出現し、腫瘍細胞は大型で紡錘形から多稜形、核形不整など多形性に富むとされているが²⁾、体腔液中に出現することはきわめて稀である。

今回我々は、胸膜生検後の胸水細胞診にて奇怪な腫瘍細胞を認めた肉腫型中皮腫の1症例を経験したので報告する。

症例

患者 : 80代, 男性。

主訴 : 上気道炎症状, 胸水貯留。

既往歴 : 40歳代 胃潰瘍手術歴あり, 副腎皮質機能低下症。

家族歴 : 特記事項なし。

職業歴 : アスベスト曝露歴なし。

現病歴 : 胸部単純X線にて右胸水を認めたため、精査目的で当院紹介受診。胸部CTで胸膜のびまん性肥厚が指摘された。胸膜炎疑いで胸腔鏡下胸膜生検、胸膜生検後胸水細胞診が施行された。

入院時生化学検査 : CRP が28.04mg/dl (基準値0~0.14mg/dl) と著明な増加を示し、炎症所見の亢進を認めた。その他のデータは基準値内であった。

胸水データ : 胸水中ヒアルロン酸31,600ng/ml, CEA0.5ng/ml以下で、胸水性状は滲出液であり、粘稠性ではなかった。

胸部単純X線検査 : 右側胸水貯留, および左側下肺野~肺底部に網状影を認める。(写真1a)

胸部CT検査 : 右肺下葉では無気肺の所見を呈し、胸膜がびまん性に肥厚していた(写真1b)。明らかな壁在結節は認めなかったが、一部粗雑な部分も指摘された。また、右胸水を認めた。

胸腔鏡所見 : 臓側, 壁側胸膜に白色プラークを認めた。(写真2a)

摘出臓器肉眼所見 : 肉眼的に白色調を示すプラーク様病

A case of sarcomatoid mesothelioma.

Mariko NAGAO (CT, IAC)¹⁾

Yoshiki NAITO (MD)²⁾

Hironori KUSANO (MD)³⁾

Toshiaki KAMEI (MD)⁴⁾

Kazunori NISHIMURA (MD)⁵⁾

1) Department of Pathology, Shimada Hospital

2) Department of Clinical Laboratory Medicine, Kurume University Hospital

3) Department of Pathology, Kurume University School of Medicine

4) PCL Fukuoka, Pathology and Cytology Center

5) Department of Surgery, Shimada Hospital

変を認めた。(写真2b)

細胞学的所見：胸膜生検前の胸水細胞診では、小型リンパ球を認めるのみであったが、胸膜生検後胸水細胞診では、多数の好中球を背景に結合性の緩やかな異型細胞の小集塊及び孤立散在性の大型異型細胞を認めた。異型細胞の細胞質はライトグリーン好性であり保たれていたが(写真3a)、大型で紡錘形や多稜形、不整形の核を示していた(写真3b)。奇怪な細胞も僅かに出現していた(写真3c)。ギムザ染色では大型核を示す腫瘍細胞が少数認

写真1：

- (a) 胸部X線画像。右胸水貯留、左側下肺野～肺底部は無気肺であった。
- (b) CT画像。胸膜はびまん性肥厚を認め、胸膜炎を疑う所見であった。

写真2：

- (a) 胸腔鏡所見。壁側胸膜に一部白色プラークを認めた。
- (b) 摘出臓器肉眼。肉眼的に白色調の領域を組織採取された。

写真3：胸水細胞像

(a) 多く腫瘍細胞は孤立散在性に出現していた。腫瘍細胞は大型で紡錘形や多稜形や核形不整が顕著であり(b)、奇怪な細胞(c)が出現していた。(d)ギムザ染色では大型核を示す腫瘍細胞が少数認められた。(a, b, c: pap. 対物 x40, d: Giemsa 対物 x40)

められた(写真3d)。以上の所見から、検体適正、細胞診断：Atypical cells と判断した。

組織学的所見：胸膜生検では、紡錘形細胞の充実性増殖が認められた(写真4a)。紡錘形細胞の錯綜性配列を示し、一部で花筵状配列を認めた(写真4b)。紡錘形細胞は腫大し、顆粒状の核を呈していた(写真4c)。アスペスト小体は認めなかった。免疫組織化学にて、AE1/AE3陽性、D2-40部分的陽性、GATA3陽性であり(写真5a, 5b, 5c)、Vimentin及びSMAも陽性を示した。一方で、CAM5.2, Calretinin, WT-1, EMA, Desmin, CEA, TTF-1, Claudin-4はすべて陰性、BAP1蛋白の消失は認めなかった。また、Fluorescence in situ hybridization法によ

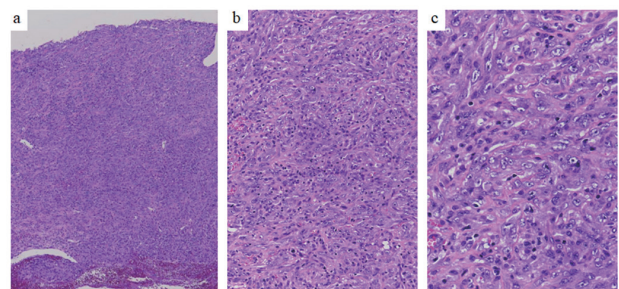


写真4：

- (a) 胸腔鏡下胸膜生検組織診。紡錘形細胞の充実性増殖を認めた。
- (b) 腫瘍細胞は錯綜性配列を示し、一部で花筵状配列を示していた。
- (c) 腫瘍細胞の核は多形性を示し、顆粒状の核を呈していた。(a: HE 対物 x4, b: 対物 x20, c: 対物 x40)

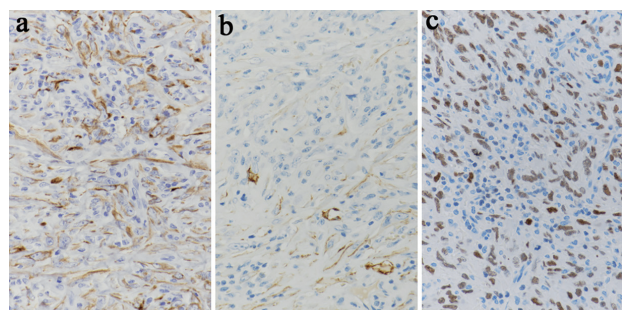


写真5：免疫組織学的染色

腫瘍細胞はAE1/AE3陽性(a)、D2-40部分的陽性(b)、GATA3陽性(c)を示していた。(a: 対物 x40, b: 対物 x40, c: 対物 x40)

写真6：

9p21 FISH検査。p16遺伝子ホモ接合性欠失 陽性(48%)であった。

る p16 遺伝子解析では、ホモ接合性欠失パターンを示した細胞の割合は48%であり (cut off 値: 10%³⁾), p16 遺伝子を含む 9P21 領域のホモ接合性欠失陽性と判断した。(写真6) 以上の所見より、最終病理診断は Sarcomatoid mesothelioma (肉腫型中皮腫) とした。

考察

肉腫型中皮腫は、びまん性胸膜中皮腫の一つの組織亜型として分類されている。びまん性胸膜中皮腫とは、中皮腔に沿って広がり、中皮への分化を呈する悪性腫瘍と定義されている。組織型は上皮型、肉腫型、二相型に分類され、なかでも上皮型が最も多い (50~60%)。一方で、肉腫型中皮腫の頻度は約20%と低く、予後はきわめて不良とされている¹⁾。

肉腫型中皮腫は、免疫組織化学、遺伝子学的検査により鑑別診断を行う事が重要であるため、セルブロック法などの活用が求められる。しかしながら、肉腫型中皮腫の腫瘍細胞は線維性間質を伴いつつ浸潤性に増殖するため胸水中に出現しにくいとされている。また、細胞診では背景にリンパ球や組織球を認めるだけのことが多く⁴⁾、出現細胞も孤在性にみられることから胸水細胞診での診断は困難とされてきた⁵⁾⁶⁾。実際に、自験例でも胸膜生検前に提出された胸水ではリンパ球を認めるのみであった。しかしながら、興味深い事に生検後胸水細胞診では異型細胞を捉える事が出来ている。これは、組織生検が機械的刺激であるため、異型細胞が剥離して胸水中に浮遊した事が想像される。機械的刺激の有無で出現細胞数の違いや細胞像の変化が出る可能性もある事を念頭に、注意深くスクリーニングを行う事が必要である。また、自験例は、画像でびまん性胸膜肥厚を伴う炎症所見が捉えら

れていた。良悪性の鑑別も含めて肉腫型中皮腫の細胞診断は難しい。しかしながら、画像所見で胸膜中皮腫を完全に否定できない症例については、肉腫型中皮腫も念頭に入れてスクリーニングを行う事で、確定診断に結び付く細胞所見を拾い上げる可能性が高くなると思われる。尚、画像所見については、病変の主座や拡がりを確認することが重要であり、病変の主座が胸膜ならば肉腫型中皮腫、肺内であれば肺原発の腺癌や肉腫様癌などが鑑別に挙がる¹⁾。但し、画像所見のみで組織型の鑑別を行う事が難しく、免疫染色法による詳細な検討が必要となる。そのため、セルブロック法の活用なども検討する事が重要であるが、肉腫型中皮腫は腫瘍細胞の出現数が少ない事が特徴の一つである。実際に、自験例は細胞数が少ないため免疫細胞化学を実施する事が出来なかった。セルブロックを作製する意義については一定の見解がないと思われるが、肉腫型中皮腫の診断に免疫組織化学や遺伝子学的検査が有用である事を考えると、セルブロック作製も細胞診断の一つのツールとして認識しておくことが必要であると考えられる。

細胞像の特徴として細胞質はライトグリーン好性で重厚感を示す場合と淡明にみえる場合があるとされる⁶⁾。また、細胞形態は多形性に富み、不整形核と複数の明瞭な核小体を有し、N/C 比はそれほど大きくないことが挙げられている⁷⁾。自験例では、細胞診断は Atypical cells に留まったものの、肉腫型中皮腫を念頭に特徴的な細胞質、核所見を評価する事で、スクリーニングの役割を果たすことが出来た。スクリーニングをする上で重要な鑑別診断として、腺癌、肉腫様癌を含む上皮性腫瘍や肉腫を含む非上皮性腫瘍が挙げられる (図1)。腺癌や上皮型中皮腫は、結合性が強く、出現細胞数も多く、集塊状に出現

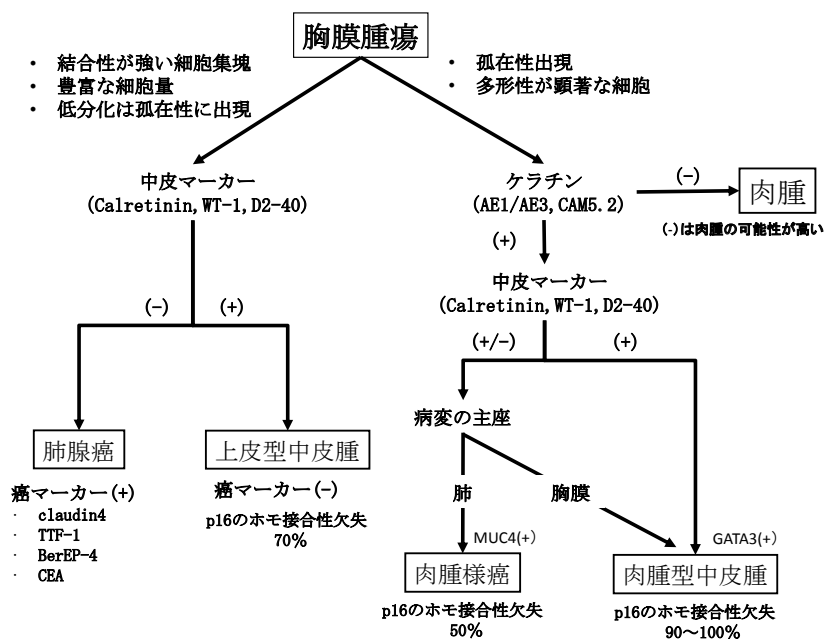


図1：胸膜腫瘍 診断フローチャート

する。一方、孤在性に多形性に富む核を有する細胞を認めた場合は、肉腫、肉腫様癌、肉腫型中皮腫が鑑別腫瘍となる。肉腫型中皮腫は奇怪な核を伴う異型細胞の出現が特徴的細胞像とされるためである⁴⁾。そのため、出現形式や細胞形態、細胞質の性状、核所見などを丁寧に観察する事が重要であるが、代表的なケラチンである AE1/AE3 と CAM5.2 の両方ないしいずれかの陽性所見も診断の手掛かりとなる重要な所見である¹⁾ (表1)。多くの肉腫はケラチン陰性であるため、肉腫型中皮腫との鑑別でケラチン染色が有用となる事が多い。但し、肉腫の全例がケラチン陰性ではなく、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、未分化多形肉腫、孤在性線維性腫瘍などケラチン陽性の組織型もあるため注意が必要である⁸⁾。滑膜肉腫では p16 FISH 法で p16 ホモ接合欠失はみられず、孤在性線維性腫瘍では CD34, Bcl-2, CD99, STAT6 免疫組織化学が陽性¹⁾ になる事が重要な所見となる。SMARCA4 deficient thoracic sarcoma は、縦隔内に好発する悪性腫瘍として近年報告された疾患群である⁹⁾¹⁰⁾。組織学的には、明瞭な核小体を持つ未分化な上皮細胞形態を示すと言われており、ケラチンや EMA が陽性の症例が多い傾向にある。免疫組織化学で SMARCA4 (BRG1) の失活を認めるものの、まれに SMARCA4 染色の失活を伴う中皮腫も存在するため注意が必要となる¹¹⁾。

肉腫様癌との鑑別についても、中皮マーカーや癌マーカーが診断に活用できることは知られている。肉腫型中皮腫には中皮マーカー陰性で、ケラチンのみが陽性となる症例も存在するため、鑑別に苦慮する症例も少なくない。しかしながら、GATA3 染色は肉腫型中皮腫が発現するのに対し、肉腫様癌に発現することは極めて稀である

ため、両者を鑑別する上で重要な手掛かりとなる⁸⁾¹²⁾。また、MUC4 染色は肉腫様癌で MUC4 染色が発現する事が知られているが、肉腫型中皮腫では発現が殆どみられない⁸⁾¹³⁾。このように、中皮マーカーや癌マーカーだけでなく、その他の免疫染色を組み合わせながら鑑別する事が重要である。

免疫染色のみでなく、p16 遺伝子の検索も重要な補助的診断方法である。p16 ホモ接合性欠失は上皮型中皮腫、肉腫様癌においても陽性を認めるが、肉腫型中皮腫では、90～100% の陽性率を呈するため診断への大きな一助となる。また、BRCA1-associated protein 1 (BAP1) の消失は、肉腫様癌でみられることは極めてまれである。肉腫型中皮腫における BAP1-loss の頻度は決して高くはないが⁸⁾¹⁴⁾、9p21-FISH と併せる事で、極めて重要な鑑別マーカーになると言える。

結論

肉腫型中皮腫の細胞診断は、体腔液中への腫瘍細胞の出現数が乏しく、診断に苦慮する症例が少なくない。しかしながら、病理組織・細胞形態に加えて、腫瘍の局在性などの臨床画像情報、免疫組織化学的検索や p16 FISH 法などの遺伝子学的検索のデータを総合的に勘案することで、肉腫型中皮腫と診断することが可能となる。

謝辞

本症例の病理診断に際して、遺伝子学的検索と共に貴重な助言をいただきました。福岡大学医学部病理学講座鍋島一樹教授、松本慎二氏に深謝いたします。

表1：胸膜腫瘍における免疫組織化学染色の発現パターン

IHC		肺腺癌	上皮型中皮腫	肉腫型中皮腫	肉腫様癌	肉腫	本症例
AE1/AE3	Key マーカー			85%	90%	4.7%	陽性
CAM5.2				92%	78%	7.0%	-
Calretinin	中皮マーカー	5～10%	100%	50～70% ²⁾	67%	30%	-
WT-1		0%	70～95%	30% ²⁾	44%	46%	-
D2-40		～15%	90～100%	75～79% ¹⁵⁾	8% ¹⁵⁾		部分的陽性
CEA	腺癌マーカー	80～100%	<5%				-
TTF-1		75～85%	0%				-
EMA				49%	89%	12%	-

石綿関連疾患の病理とそのリスクコミュニケーションより抜粋 (一部改変)

2) 細胞診ガイドライン4より

15) 日呼吸会誌 48 (1), 2010より

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Recently, the incidence of malignant mesothelioma has been increasing; therefore, pleural effusion cytology becomes increasingly important. Conversely, neoplastic cells of the sarcomatoid variant hardly appear in pleural effusion; therefore, cytologic diagnosis is difficult. We report a case of sarcomatoid mesothelioma, in which tumor cells were found in pleural effusion cytology following pleural biopsy.

Case: A male patient in his 80s showed diffuse thickening of the pleura in chest computed tomography. Thoracoscopic pleural biopsy followed by pleural cytology was performed on suspicion of pleuritis. Cytological examination revealed a small number of bizarre cells with light greenish cytoplasm and marked nuclear atypia in a neutrophil-rich inflammatory background. Histologically, atypical spindle cells were arranged in intersecting fascicles. These cells were positive for AE1/AE3 and D2-40 (partial), and homozygous deletion of the p16 gene was confirmed. The final diagnosis was sarcomatoid mesothelioma.

Conclusion: For the cytology of sarcomatoid mesothelioma, it is difficult to determine it by morphology alone, and immunohistochemistry and imaging findings are important clues for differentiation.

参考文献

- 1) 石綿・中皮腫研究会 日本中皮腫研究機構 日本肺癌学会編 中皮腫瘍取り扱い規約(第1版2018年11月) 東京:金原出版, 2018:77-90.
- 2) 公益社団法人 日本臨床細胞学会(編). 細胞診ガイドライン(呼吸器・胸腺・体腔液・リンパ節 2015年版):金原出版, 2015:152-159.
- 3) Kinoshita Y, Hamasaki M, Yoshimura M, et al. A combination of MTAP and BAP1 immunohistochemistry is effective for distinguishing sarcomatoid mesothelioma from fibrous pleuritis. *Lung Cancer*. 2018; 125: 198-204.
- 4) 亀井敏昭 他:悪性中皮腫の体腔液細胞診—中皮腫細胞の特徴と反応性中皮や腺癌との鑑別を主に—病理と臨床 2004; 22: 693-700.
- 5) Addis, B., Roche, H. Problems in mesothelioma diagnosis. *Histopathology* 2009; 54: 55-58.
- 6) 佐藤克明, 上見嘉子, 有賀美紀子・他. 肉腫型胸膜悪性中皮腫の1例. *日臨細胞誌* 2008; 47: 301-305.
- 7) Tao, L-C. The cytoathology of mesothelioma. *Acta cytol* 1979; 23: 209-213.
- 8) 廣島健三 中皮腫の診断の新たな局面. *肺癌*. 2017; 57: 259-271.
- 9) Yoshida A, Kobayashi E, Kubo T, et al. Clinicopathological and molecular characterization of SMARCA4-deficient thoracic sarcomas with comparison to potentially related entities. *Mod pathol*. 2017; 30: 797-809.
- 10) Perret R, Chalabreysse L, Watson S, et al. SMARCA4-deficient thoracic sarcomas: Clinicopathologic study of 30 cases with an emphasis on their nosology and differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2019; 43: 455-465.
- 11) Nambirajan A, Dutta R, Malik PS, et al. Cytology of SMARCA4-deficient thoracic neoplasms: Comparative analysis of SMARCA4-deficient non-small cell lung carcinomas and SMARCA4-deficient thoracic sarcomas. *Acta Cytol*. 2021; 65: 67-74.
- 12) Kyra B Berg, Andrew Churg. GATA3 immunohistochemistry for distinguishing sarcomatoid and desmoplastic mesothelioma from sarcomatoid carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol*. 2017; 41: 1221-1225.
- 13) Vishwa Jeet Amatya, Kei Kushitani, Amany Sayed Mawas, et al. MUC4, a novel immunohistochemical marker identified by gene expression profiling, differentiated pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. *Mod pathol*. 2017; 30: 672-681.
- 14) McGregor SM, Dunning R, Hyjec E, et al. BAP1 facilitates diagnostic objectivity, classification, and prognosis in malignant pleural mesothelioma. *Hum Pathol*. 2015; 46: 1670-1678.
- 15) 猪俣峰彦, 川岸由起男, 山田徹・他. 悪性胸膜中皮腫との鑑別を要した肺肉腫様癌の2例. *日呼吸会誌*. 2010; 48: 33-38.

症例報告

胸水中に少数の大型異型細胞が出現した肉腫型悪性中皮腫の1例

国立病院機構別府医療センター臨床検査部・病理診断科¹⁾ 国立病院機構別府医療センター呼吸器内科²⁾

国立病院機構別府医療センター呼吸器外科³⁾

芦田 拓未¹⁾ 吉河 康二¹⁾ 澤田 吉人¹⁾ 濱砂 優加¹⁾
中園 裕一¹⁾ 上野 拓也²⁾ 福山 誠一³⁾

【内容抄録】

背景 悪性中皮腫は組織型として上皮型、二相型、および肉腫型に分類される。中でも肉腫型悪性中皮腫は最も稀であり予後不良で、体腔液中に腫瘍細胞が出現しにくいとされている。我々は初回の胸水細胞診で少数の大型異型細胞が出現し、細胞診に苦慮した肉腫型悪性中皮腫を経験したので報告する。

症例 患者は60代、男性。3週間にわたる咳嗽を主訴に前医を受診し、胸部レントゲン及びCTにて左胸腔の膿胸が疑われ、当院呼吸器内科を紹介受診した。胸水細胞診が施行され、細胞所見やセルブロックによる免疫組織化学的所見より悪性で低分化な癌腫を推定した。その後、胸腔鏡下胸膜生検が施行され、組織学的および免疫組織化学的所見、職歴などの臨床所見、および画像所見より肉腫型悪性中皮腫と診断した。

結論 肉腫型悪性中皮腫の診断には組織学的および免疫組織化学的所見の他に、職歴や画像所見などから総合的に判断することが求められる。

Key words : malignant pleural mesothelioma, sarcomatoid type, pleural effusion, cytology

はじめに

悪性中皮腫は、上皮型、二相型、および肉腫型に分類される。そのうち肉腫型悪性中皮腫は最も稀で予後不良で、細胞診では体腔液中に腫瘍細胞が出現しにくいとされている¹⁾。今回、臨床的に膿胸が疑われ、初回の胸水細胞診で少数の大型異型細胞が出現し、2回目の胸水細胞診で陰性となった肉腫型悪性中皮腫を経験したので報告する。

症例

患者 : 60代、男性

職歴 : 建設・基礎工事 (アスベストの関与は不明)

既往歴 : 脳梗塞、高血圧症、腰椎ヘルニア

臨床経過 : 約3週間にわたる咳嗽を主訴に前医を受診し、胸部レントゲン及びCTにて左胸腔全体を占める膿胸が疑われ、当院呼吸器内科を紹介受診した。胸水細胞診および胸水セルブロックで低分化な癌腫が疑われ、胸腔鏡下胸膜生検が施行された。術後から化学療法が行われたが消化管出血にて当院初診から約3か月後に死亡した(脳梗塞の既往があるため抗凝固薬内服中であった)。

画像所見 : 胸部レントゲンで左胸水の大量貯留が疑われた(写真1)。胸部CTでは左胸水の大量貯留と胸膜の壁肥厚の他に、両側性に胸膜石灰化プラークが認められた(写真2)。

A case of sarcomatoid mesothelioma presenting a few atypical cells in pleural effusion.

Takumi ASHIDA (CT, JSC)¹⁾

Yasuji YOSHIKAWA (MD)¹⁾

Yoshito SAWADA (CT, JSC)¹⁾

Yuka HAMASUNA (CT, JSC)¹⁾

Yuichi NAKAZONO (MD)¹⁾

Takuya UENO (MD)²⁾

Seiichi FUKUYAMA (MD)³⁾

1) Department of Pathology, Beppu Medical Center

2) Department of Respiratory Medicine, Beppu Medical Center

3) Department of Thoracic Surgery, Beppu Medical Center

写真1 胸部レントゲン写真

左胸水の大量貯留を認める。

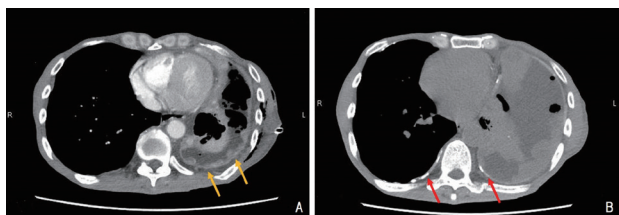


写真2 胸部 CT 画像 (A, B)

A : 胸水貯留と胸膜の肥厚を認める (黄矢印).
 B : 両側性に胸膜石灰化プラークを認める (赤矢印).

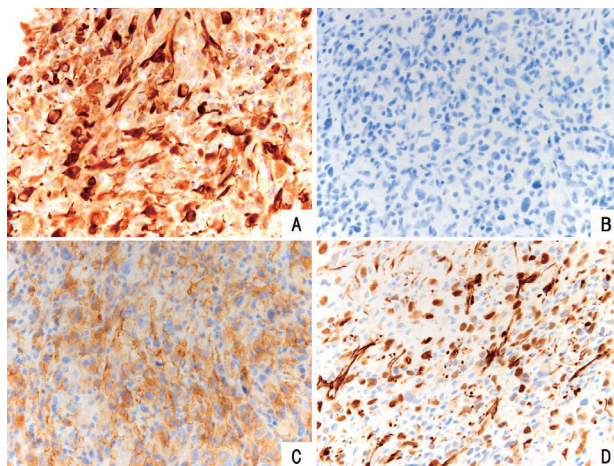


写真6 免疫組織化学的所見 (×100)

A : CK AE1/AE3, B : calretinin, C : D2-40, D : WT-1

写真3 胸水細胞像 (A : Giemsa ×100, B : Pap ×100)

A : 腫大した核小体を有する大型の異型細胞を認める.
 B : 核型不整やクロマチンの増加, 腫大した核小体を有する異型細胞を認める.

写真4 セルブロック HE 組織像 (×100)

A, B : 核が偏在し, クロマチンに富む大型の不整形核と明瞭な核小体を持つ異型細胞が少数, 孤在性に見られる.

写真5 胸膜 HE 組織像 (A : ×20, B : ×100)

A, B : 核小体が明瞭な大型で不整形の核を持つ腫瘍細胞が増殖している.

細胞所見 : リンパ球を背景に, 豊富な胞体と大型核を有する異型細胞が軽度の結合性を示し少数認められた. 核の大小不同が著明で, 複数の大型核小体が見られた (写真3). 胸水のセルブロックではクロマチンに富む大型の不整形核を持つ異型細胞が少数, 孤在性に認められた (写真4). 免疫組織化学染色では, CK AE1/AE3が陽性, calretinin, TTF-1, napsinA, SP-A はいずれも陰性であり, 悪性 (低分化な癌腫を疑う) とした.

胸膜組織所見 : 核小体が明瞭な大型で不整形の核を持つ多形性の強い紡錘形ないし多角形の腫瘍細胞が, 充実性に密に増殖していた. 多少の束状ないし花むしろ状配列

表1 免疫組織化学的所見

CK AE1/AE3	(+)	TTF-1	(-)
CK CAM5.2	(+,half)	Napsin A	(-)
Calretinin	(-)	SP-A	(-)
D2-40	(+, focal)	p40	(-)
WT-1	(+, focal)	S100	(-)
CK5/6	(-)	CD34	(- or weak)
Desmin	(-)	HHF35	(-)
BAP1	(+)	αSMA	(-)

が見られ, 多数の核分裂像が見られた. 腺腔形成は明らかではなかった (写真5). 免疫組織化学的には, CK AE1/AE3が陽性, calretininは陰性, D2-40, WT-1が部分的に陽性であった (写真6). 免疫組織化学染色の結果を表1に示す. 以上の病理所見, 臨床情報, および画像所見より肉腫型悪性中皮腫と診断した.

考察

悪性中皮腫は胸膜・腹膜などを被覆する中皮細胞に由来する悪性腫瘍で, 全悪性腫瘍の約0.2%を占める²⁾. 原因としてアスベストの被ばくがあげられるが, 約30%の患者では詳細な病歴の聴取によってもアスベストの暴露歴を証明できない点は注意が必要であり³⁾, アスベストの暴露歴が明らかではないからといって悪性中皮腫を否定できるわけではない. 悪性中皮腫は比較的侵襲が少ないとされる経皮的針生検などでは十分な組織採取が難しいため, 胸腔鏡下での胸腔内観察と十分な大きさ・深さの組織採取が推奨されている¹⁾. 組織型は上皮型, 二相型, 肉腫型に分けられ, 肉腫型が最も稀であり予後も不良である¹⁾. 肉腫型が予後不良とされる原因として, 悪性胸膜中皮腫の最も早期に確認しうる臨床所見は胸水貯留であるのに対し⁴⁾, 肉腫型中皮腫では上皮型や二相型と比べて胸水貯留が稀であるため初期症状に乏しく発見が遅れることなどを原因の1つとして考えている.

本症例は画像的に大量の胸水貯留を認め、胸腔穿刺により採取された胸水は血性であった。発熱、炎症反応の上昇および胸水中糖低下の所見があったことから膿胸としても矛盾しないが、CTでの不整や胸膜肥厚や血性胸水から悪性疾患の可能性も考えられたため胸水細胞診が施行された。初回の胸水細胞診では少数の大型異型細胞を認めたが、2回目（胸膜生検の際）の胸水細胞診では異型細胞は認められなかった。亀井によると、中皮腫発症早期の体腔液細胞診では中皮腫細胞の出現率が高いが、そのまま一旦経過観察されると体腔液量が減少することが多く、壁側胸膜の表面にはフィブリンの析出や肉芽が形成され、中皮腫診断に結びつく中皮腫細胞の出現が少なくなる時期もあり、診断のタイミングが失われてしまうことがあると報告されている⁵⁾。本症例では2回目の胸水細胞診や胸膜生検組織で多数のフィブリン塊が認められたことから、このような現象が起こったことが推測される。このことから悪性中皮腫の診断では初回に採取される体腔液検体が診断に最も有用であると考えられた。また、体腔液細胞診で腫瘍細胞を認めた後に臨床医に、セルブロック作製のための検体採取を依頼するのでは、上記の理由より腫瘍細胞が出現しない可能性があるため、腫瘍細胞が検出された際の検体を用いてセルブロック作製を行うことがより望ましいと考える。

肉腫型中皮腫では体腔液貯留をきたすことが少なく、たとえば体腔液貯留を認めた場合でも体腔液中に腫瘍細胞が出現することは稀で、組織球やリンパ球を認めるだけのことが多い⁶⁾。ごく少数の腫瘍細胞が出現する場合には、他の軟部肉腫を思わせる様な奇怪な核を有する悪性細胞として認められるとされている⁶⁾。しかし、肉腫型中皮腫は低分化な悪性腫瘍であり、症例により多様な形態を示すため細胞像のみで低分化な癌腫または肉腫などの鑑別は不可能であり、セルブロック作製による免疫組織化学的所見が重要となる。生検標本の組織像としては、肉腫型の場合上皮型とは大きく異なり紡錘形をとる腫瘍細胞の増殖からなり、不規則な束状あるいは花むしろ状の構造を示す。線維肉腫や悪性末梢神経鞘腫瘍などの紡錘形細胞肉腫に類似する場合や、核の多形が目立ち未分化多形肉腫や平滑筋肉腫などの多形性肉腫に類似する場合があるとされる⁷⁾。上皮型中皮腫の成分を認めた場合でもそれが全体の10%以下の場合には肉腫型とすると定められている⁷⁾。

肉腫型中皮腫と鑑別が必要な疾患としては、真の肉腫、孤在性線維性腫瘍、肺肉腫様癌や線維性胸膜炎などが挙げられる。肉腫型中皮腫はCK AE1/AE3あるいはCK CAM5.2が感度・特異度ともに高く、これらを用いることで真の肉腫との鑑別が95%以上可能であり、さらに陽性マーカーとしてWT1を加えることでほぼ100%鑑別が可能であるという⁸⁾。しかし滑膜肉腫においては組織像が肉腫型中皮腫とときに類似しており、cytokeratin, vimentin, calretinin, EMAが陽性になるなど免疫組織学的にも

共通点が多く鑑別が困難な症例が存在する。滑膜肉腫ではFISHまたはRT-PCRにおいてt(X;18)(p11.2;q11.2)が検出され、肉腫型中皮腫ではこの転座は認められない。また、FISHによるp16のホモ接合欠失は肉腫型中皮腫では高頻度(90~100%)に認められるのに対し、滑膜肉腫では認められない⁴⁾。

孤在性線維性腫瘍(solitary fibrous tumor:以下SFT)は、線維芽細胞への分化を示す紡錘形細胞腫瘍で、全身のあらゆる部位に生じるものの胸部においては臓側胸膜を母地とするものが多いとされる。肉腫型中皮腫との鑑別点としては、SFTの場合限局性のものが多いが、肉腫型中皮腫の場合は胸壁に沿ったびまん性の発育を示すものが多い。また、免疫組織学的所見としてSFTではCD34やbcl-2が陽性である一方、cytokeratinやcalretinin, D2-40などの中皮腫マーカーは一般的に陰性であることから鑑別される⁹⁾。

肺肉腫様癌は、多形癌や紡錘細胞癌、巨細胞癌などを含む癌腫の総称である。肉腫型中皮腫と肺肉腫様癌の鑑別は、肺肉腫様癌に免疫組織化学的所見で腺癌や扁平上皮癌の成分が証明される場合は鑑別可能であるが、これらの成分が極めて少ない場合あるいは全く検出されない場合は鑑別困難である⁹⁾。その中でも両者の鑑別にD2-40が有用であるとの見解があり、Takeshimaらによると、肉腫型中皮腫においてD2-40の陽性率は86.7%であるのに対して肺肉腫様癌では25.9%であったとの報告があり¹⁰⁾、その他の中皮マーカーや癌マーカーと組み合わせることで鑑別が可能でなると存在すると思われる。上皮型中皮腫の診断に有用とされているBAP1蛋白の消失は肉腫型中皮腫では認められないことが多いため診断に有用ではない。FISH法によるp16遺伝子の欠失は肉腫型中皮腫だけではなく肺肉腫様癌にも53%でみられるとの報告がなされているため両者の鑑別には有用ではない¹⁾。免疫組織化学所見でAE1/AE3やCAM5.2などのcytokeratinのみが陽性で、中皮マーカーと癌マーカーともに陰性の場合、腫瘍が胸膜に沿って広がっていれば肉腫型中皮腫と考え、肺内に存在する場合は肺肉腫様癌と考えることが示唆されている^{4),11)}。

線維性胸膜炎でも肉腫型中皮腫に類似した紡錘形細胞が出現するため鑑別が難しいことがある。両者の鑑別には外科的に採取された大きな標本が必要で、重要な点は浸潤性増殖、壊死、明らかな肉腫成分の存在である⁹⁾。線維性胸膜炎では、胸膜表面で紡錘形細胞の密度が高く、深部に行くに従い紡錘形細胞の数が減少し、膠原線維が増生するzonationを示す。また、免疫組織化学的染色では、calretininやcytokeratinは両者とも陽性であるが、線維性胸膜炎ではそれらの陽性細胞が胸膜に対して平行に走行するのに対し、肉腫型中皮腫では陽性細胞が胸膜に対して平行ではなく、下方に向かうように増殖する¹¹⁾。さらにdesminは線維性胸膜炎では陽性で、肉腫型中皮腫

では陰性となるため鑑別に有用である¹²⁾。

悪性中皮腫の診断ではCTなどの画像検査も有用であり、特に胸膜プラークの存在は過去のアスベスト被ばくを示す特異的な所見とされている¹³⁾。胸膜プラークの生成はアスベストの被ばく量に比例して増加するが、少量の被ばくでも生じる。被ばく開始から、およそ20年～30年を経て出現し、被ばくがなくなった後にもゆっくり進展する¹⁴⁾。胸部画像所見でアスベストに関連した胸膜プラークや繊維化像は悪性胸膜中皮腫患者の約20%にしか認められないとされているが³⁾、胸膜プラークの存在はアスベスト吸入の客観的所見であり、中皮腫発生の高リスク群であることから¹⁵⁾、画像検査で胸膜プラークが認められた際には悪性中皮腫の可能性を念頭に置き診断する必要がある。

結論

本症例では胸水セルブロックによる免疫組織化学染色などを行ったが細胞診では悪性中皮腫を正診することは出来なかった。診断の際に、職歴としてアスベストの暴露がありうる建設・基礎工事に長期間従事していたことや画像検査で胸膜の肥厚、および胸膜石灰化プラークの存在を認識していれば、悪性中皮腫を疑うことが出来た可能性があり、臨床所見や画像所見の重要性を再確認した症例であった。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Malignant mesotheliomas are classified into epithelioid, biphasic, and sarcomatoid types, according to the histologic features. Among them, sarcomatoid mesothelioma is the rarest and most aggressive clinically.

Case: A man in his sixties visited an internal medicine practitioner with persistent cough for three weeks. On chest CT, a large amount of pleural effusion was detected, and he was referred to our hospital. The first pleural cytology revealed a few atypical cells with large hyperchromatic nuclei, and anaplastic carcinoma of unknown origin was suspected. The second pleural cytology was unsuccessful due to absence of atypical cells. Finally, histologic diagnosis of sarcomatoid mesothelioma was confirmed by video-assisted pleural biopsy.

Conclusion: Cytological diagnosis of sarcomatoid mesothelioma is often challenging, because it seldom sheds tumor cells in the pleural effusion. Furthermore, various epithelial and non-epithelial neoplasms should be ruled out as differential diagnoses. In order to make correct diagnosis of sarcomatoid mesothelioma, we must consider radiological imagings and occupational history of the patients in addition

to an appropriate panel of immunohistochemistry.

参考文献

- 1) 日本肺癌学会 編, 悪性胸膜中皮腫病理診断の手引き 第1.0版:2017.
- 2) 佐々木正道. 悪性中皮腫の病理, 病理と臨床 Vol.7. 東京:文光堂, 1989;709-719.
- 3) 徳永隆成, 作直彦, 大野彰二・他. 膿胸に類似した臨床所見を呈した悪性胸膜中皮腫の1例, Japanese Journal of Lung Cancer 2001; 41: 773-777.
- 4) 石綿・中皮腫研究会 日本中皮腫研究機構 日本肺癌学会 編, 中皮腫瘍取り扱い規約 第1版, 東京:金原出版株式会社, 2018.
- 5) 亀井敏明. 中皮腫の体腔液細胞診の見方, 考え方. 井内康輝監修, 中皮腫カラーアトラス. 東京:株式会社篠原出版新社, 2009:262-270.
- 6) 亀井敏明, 岡村宏, 渋谷秀美・他. 悪性中皮腫の体腔液細胞診—中皮腫細胞の特徴と反応性中皮や腺癌との鑑別を主に—, 臨床と病理 Vol.22 No.7. 東京:文光堂, 2004:693-700.
- 7) 井内康輝, 武島幸男, 櫛谷桂. 中皮腫の病理, 臨床と病理 Vol.22 No.7. 東京:文光堂, 2004:681-686.
- 8) 井内康輝, 武島幸男, 櫛谷桂. 中皮腫の病理, Japanese Journal of Lung Cancer 2007; 47: 223-232.
- 9) 深山正久, 野口雅之, 松野吉宏, 腫瘍病理鑑別診断アトラス 縦隔腫瘍・胸膜腫瘍, 東京:文光堂, 2014.
- 10) Takeshima Y, Amatya VJ, Kushitani K, et al. Value of immunohistochemistry in the differential diagnosis of pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. Histopathology 2009; 54: 667-676.
- 11) 廣島健三. 中皮腫の診断の新たな局面, Japanese Journal of Lung Cancer 2017; 57: 259-271.
- 12) 井内康輝. 中皮腫の鑑別診断, 日職災医誌 2009; 57: 183-189.
- 13) Stephens M, Gibbs AR, Pooley FD, et al. Asbestos induced diffuse pleural fibrosis. Thorax 1987; 42: 583-588.
- 14) Rudd RM. New developments in asbestos-related pleural disease. Thorax 1996; 51: 210-216.
- 15) 酒井文和. 胸膜中皮腫の画像の見方. 井内康輝監修, 中皮腫カラーアトラス. 東京:株式会社篠原出版新社, 2009:218-231.

症例報告

嚢胞内容液中に異型を伴う反応性中皮細胞が出現し、 良悪性判定が困難であった巨大肝嚢胞の1例

佐賀大学医学部附属病院 病理部・病理診断科¹⁾ 佐賀大学医学部 一般・消化器外科²⁾
佐賀大学医学部 臨床検査医学講座³⁾ 佐賀大学医学部 病因病態科学講座 診断病理学分野⁴⁾

北村 捷^{1,4)} 甲斐 敬太¹⁾ 田中 智和²⁾ 井手 貴雄²⁾
上瀧さやか¹⁾ 能城 浩和²⁾ 末岡榮三朗³⁾ 相島 慎一^{1,4)}

【内容抄録】

背景 反応性中皮細胞は時に強い核異型を呈し、しばしば良悪性の鑑別が問題となる。今回、腹腔鏡下肝嚢胞開窓術中に採取された嚢胞液に反応性中皮細胞が出現し、腺癌との鑑別が問題となった1例を経験した。

症例 60歳代女性。肝右葉を占拠する長径17cm大の感染が疑われる肝嚢胞に対して、経皮的穿刺ドレナージが行われた。一旦嚢胞は縮小したが再増大したため、腹腔鏡下肝嚢胞開窓術が施行された。嚢胞開窓後に採取された肝嚢胞内容液が術中迅速細胞診に提出され、核腫大した異型細胞集塊を1カ所に認めた。出現数は少ないが腺癌を否定できない異型細胞と報告した。細胞診の結果を受け、肝右葉切除術が施行された。切除検体の組織学的検討において、嚢胞壁を被覆する上皮に異型は認められず、漿膜側に中皮マーカー陽性を示す反応性中皮細胞を多数認めた。迅速細胞診で悪性を疑った異型細胞は反応性中皮細胞であったと結論し、最終的に単純性肝嚢胞と診断した。

結論 経皮的穿刺ドレナージの経歴から、反応性中皮細胞が出現する状況であることを認識していれば、迅速細胞診で正診に至った可能性がある。教訓的な症例であるため、ここに報告する。

Key words : Hepatic cyst, Reactive mesothelial cell, Cyst fluid, Cytology, Case report.

はじめに

中皮細胞は静止状態では1層の立方ないし扁平な細胞であるが¹⁾、炎症や体腔液貯留などによる刺激に際して活性化し²⁾、反応性中皮細胞となる。胸水や腹水などの体腔液中に出現する反応性中皮細胞は、時に強い核異型を呈することから、しばしば細胞診判定において良悪性の鑑別が問題となる³⁾。

肝嚢胞は日常診療で遭遇する機会の多い疾患であり、通常は無症状で経過するが、巨大化による圧迫症状や嚢

胞内出血、嚢胞感染を起こした場合は治療の対象になる⁴⁾。一方で、肝嚢胞の上皮はまれに腺癌を合併することがあり⁵⁾、実際に肝嚢胞の長期観察中に腺癌が発生したという症例報告⁶⁻⁹⁾もある。

今回、術中に採取された肝嚢胞内容液中に反応性中皮細胞が出現し、腺癌との鑑別が問題となった1例を経験したので報告する。

症例

60歳代女性。

主 訴 : 背部痛, 右季肋部痛。

既往歴 : 大腸ポリープ (10年前にポリペクトミー後), 胃潰瘍 (年1回内視鏡フォロー中)。

家族歴 : 特記事項はない。

生活歴 : 飲酒歴 缶ビール2本/日, 喫煙歴 5本/日×42年。

現病歴 : 30年前より肝右葉に嚢胞を指摘されていた。当初は3cm程度であったが、徐々に増大した。無症状であったため、近医で経過観察されていた。今回、背部痛および右季肋部痛が出現し、近医を受診。単純CT検査で巨大感染性肝嚢胞が疑われ、加療目的に当院紹介となった。

A case of giant hepatic cyst showing reactive mesothelial cells with atypia in the cyst fluid.

Sho KITAMURA (CT, JSC)^{1,4)}

Keita KAI (MD)¹⁾

Tomokazu TANAKA (MD)²⁾

Takao IDE (MD)²⁾

Sayaka JOTAKI (CT, IAC)¹⁾

Hirokazu NOSHIRO (MD)²⁾

Eizaburo SUEOKA (MD)³⁾

Shinichi AISHIMA (MD)^{1,4)}

1) Department of Pathology, Saga University Hospital

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

3) Department of Clinical and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Saga University

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

来院時現症

身長159.6cm, 体重56.1kg, 血圧98/60mmHg, 脈拍67/min, 体温36.7°C. 腹部はやや膨隆し, 上腹部から下腹部正中にかけて圧痛を認めた. 反跳痛および筋性防御は認めなかった. 上背部全体に疼痛を認めたが, 叩打痛は認めなかった.

血液検査所見

当院受診時の血液検査所見を表1に示す. 軽度の炎症所見 (CRP: 5.72mg/dl) および fibrinogen の増加 (458.9mg/dl), 軽度の γ -GT 高値 (69U/l) および ALT 高値 (32U/L) を認めたが, それ以外に異常所見は認めなかった. 後日測定された腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, DUPAN2, SPan-1) は全て基準範囲内であった.

画像所見

腹部造影 CT 検査では, 肝右葉を占拠する最大径17cm程の巨大な嚢胞性病変を認めた (写真1A). 明らかな充実部分は認めなかったが, 嚢胞内に隔壁がみられ, ごく軽度の増強効果を認めた. 感染性肝嚢胞が疑われた.

表1 来院時血液検査所見 (括弧内は正常値)

Peripheral blood		Blood chemistry	
WBC	6.8 × 10 ³ / μ L (3.3-8.6)	TP	6.2 g/dL (6.6-8.1)
RBC	3.91 × 10 ⁶ / μ L (3.86-4.92)	Alb	3.4 g/dL (4.1-5.1)
Hb	12.5 g/dL (11.6-14.8)	T-Bil	1.6 mg/dL (0.4-1.5)
PLT	219 × 10 ³ / μ L (158-348)	I-Bil	1.5 mg/dL (0.0-0.5)
Coagulation and Fibrinolysis		AST	22 U/L (13-30)
PT	13.6 sec (10.0-13.0)	ALT	32 U/L (7-23)
PT activity	64.8 % (70.0-130.0)	LD	187 U/L (124-222)
PT-INR	1.21 (0.90-1.10)	ALP	264 U/L (106-322)
APTT	32.5 sec (25.0-40.0)	γ -GT	69 U/L (9-32)
Fib	458.9 mg/dL (200.0-400.0)	CRP	5.72 mg/dL (0.00-0.14)
FDP	4.3 μ g/mL (0.0-5.0)		
D-dimer	1.17 μ g/mL (0.00-1.00)		

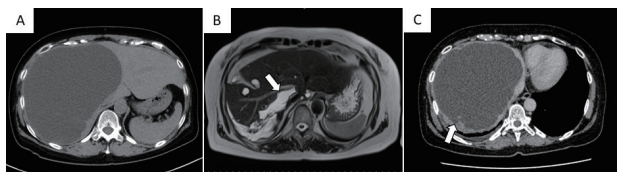


写真1 腹部画像所見

- A: 初回受診時単純CT. 肝右葉を占拠する最大径17cm程の巨大な嚢胞性病変を認めた.
 B: 経皮的穿刺ドレナージ後MRI T2強調像. 肝右葉を占めていた巨大嚢胞は大幅に縮小していた (矢印).
 C: 再受診時造影CT. 嚢胞は穿刺前とほぼ同様のサイズにまで再増大していた. 嚢胞壁背側には境界不明瞭な充実部分を認め, 漸増性に増強効果を認めた (矢印).

臨床経過

初回入院時

血液・画像検査所見から感染性肝嚢胞の臨床診断で, 経皮的穿刺ドレナージが施行された. 計1980mLの暗褐色の嚢胞内容液の排出を認めたが, 細菌培養検査で起菌は同定されなかった. 経皮的穿刺ドレナージ後10日目に撮像された上腹部造影MRI検査では, 肝右葉を占拠していた嚢胞は大幅に縮小していた (写真1B 矢印). 経皮的穿刺ドレナージ後12日目に退院となった.

再入院時

当院退院後3日目に, 疼痛のため近医を受診. 肝嚢胞の再増大が疑われた. その約2週間後, 肝嚢胞に対する外科的治療目的に当院一般・消化器外科を紹介され受診. 再受診時の胸腹部造影CT検査 (経皮的穿刺ドレナージ後約1か月) では, 嚢胞は最大径17cmにまで再増大していた (写真1C). さらに初回CTと同様に, 病変内に軽度の増強効果のある隔壁を認めることに加え, 嚢胞壁背側に不均一な壁肥厚部分を認め, 漸増性に増強効果を認めた (写真1C 矢印). 再増大までの経過が早く, 肝嚢胞腺腫などの腫瘍性病変の除外が必要と考えられた.

腹腔鏡下肝嚢胞開窓術 (天蓋除去術) を行う方針となった. 腹腔鏡下に腹腔内を観察すると, 肝周囲に清澄な腹水を少量認めた. 嚢胞壁は周囲腹壁および横隔膜と広範かつ強固に癒着していた. 嚢胞壁を開窓すると, 薄緑色で混濁した漿液性の内容液の流出が認められた. この腹腔内に流出した肝嚢胞内容液が回収され, 術中迅速細胞診に提出された.

嚢胞内容液細胞所見

多数の赤血球および炎症細胞を背景に, 核腫大した異型細胞集塊を1カ所のみ認めた. 核は類円形から軽度不整形で偏在傾向を示し, クロマチンは微細顆粒状で増量していた (写真2A). 核の大小不同性や, 核縁の肥厚, 核小体を有する細胞も認められた. 背景に多数出現して

写真2 嚢胞液細胞像 (H.E染色, 対物×40)

- A: 多数の赤血球および炎症細胞を背景に, 核腫大した異型細胞の集塊を1カ所のみ認めた. 異型細胞の核は類円形から軽度不整形で偏在し, クロマチンは微細顆粒状に増量していた. 核の大小不同性や, 核縁の肥厚, 核小体を有する細胞も認められた.
 B: 背景には, 異型のない中皮細胞もシート状集塊として多数出現していた.

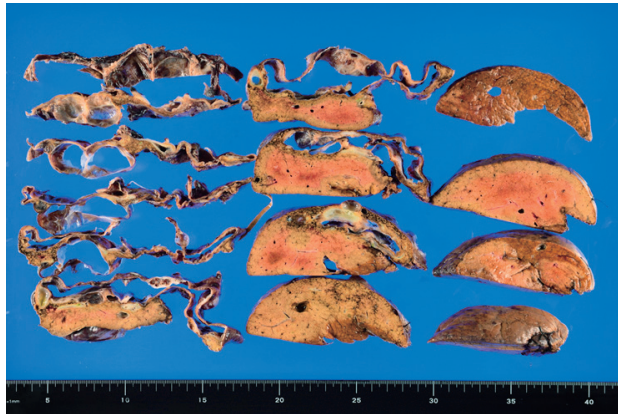


写真3 肝嚢胞肉眼所見

肝右葉の大半を占める巨大な嚢胞であり、断面では一部に小嚢胞を形成するが、基本的に単房性で嚢胞壁に充実性病変は認めなかった。

写真4 肝嚢胞病理組織像① (H.E染色, A:対物×4, B:対物×40)

A-B:嚢胞壁を被覆する上皮は異型のない単層の胆管上皮細胞であった。

写真5 肝嚢胞病理組織像② (H.E染色, A:対物×10, B:対物×40)

A-B:嚢胞壁の漿膜側の随所に大型の偏在核を有する異型細胞の集団を認めた。フィブリンの析出と炎症細胞浸潤も散見された。

いたシート状の中皮細胞(写真2B)に比べて明らかに異型が強く、出現数は少ないが腺癌の可能性も否定できない異型細胞と報告した。

この結果を受け、肝右葉切除術を行う方針となった。

肝嚢胞病理所見

肝右葉の大半を占める巨大な嚢胞を認め、断面では一部に小嚢胞を形成するが、基本的には単房性であった。嚢胞壁に肉眼的に充実性病変は認めなかった(写真3)。

組織学的には、嚢胞壁を被覆する上皮は異型のない単層の胆管上皮細胞であり(写真4A-B)、嚢胞周囲には反応性に増殖する細胆管がみられたが、胆管上皮の腫瘍性

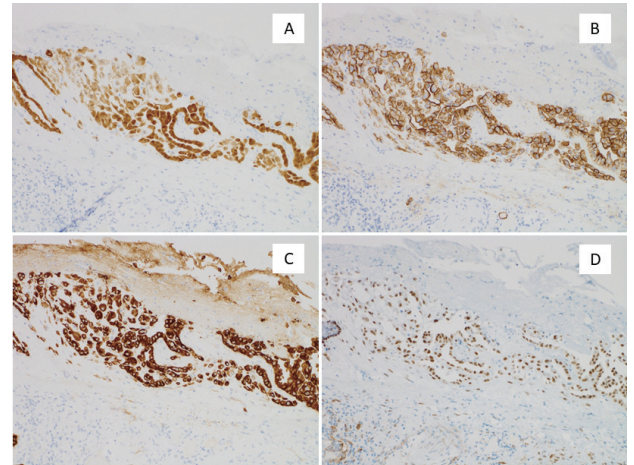


写真6 免疫組織化学 (A: Calretinin, B: D2-40, C: CK (cytokeratin) 7, D: WT-1 (Wilms tumor-1))

嚢胞壁漿膜側に認めた異型細胞は、Calretinin, D2-40, CK (cytokeratin) 7, WT-1 (Wilms tumor-1) に陽性であり、反応性中皮細胞と考えられた(対物×10)。

増殖は認めなかった。嚢胞壁に卵巣様間質も指摘できなかった。一方で、嚢胞壁漿膜側の随所に大型の偏在核を有する異型細胞の集団を認めた(写真5A-B)。これらの異型細胞は免疫染色で Calretinin, D2-40, CK (cytokeratin) 7, WT-1 (Wilms tumor-1) が陽性であり(写真6A-D)、反応性中皮細胞と考えられた。以上より、最終病理診断は単純性肝嚢胞(Simple hepatic cyst)とした。術中細胞診で腺癌を疑った異型細胞集塊は反応性中皮細胞であったと結論した。

術後経過

術後の経過は良好で、術後第12日目に退院となった。その後経過観察中であり、術後2年を経過した現在も再発は認めていない。

考察

反応性中皮細胞は、腹膜透析¹⁰⁻¹²⁾、肝硬変¹³⁾、炎症や化学療法後¹⁴⁾など、さまざまな疾患や病態で出現する。反応性中皮細胞は核の腫大、N/C比の増加、核クロマチン増量、集塊形成に加えてしばしば核異型を呈するため¹⁵⁾、腫瘍細胞、特に腺癌との鑑別が細胞判定の際に問題となる³⁾。

胸水や腹水といった体腔液の細胞診検体を検鏡する際、反応性中皮細胞に留意することは細胞診断業務に携わる者ならば当然の心得であるが、自験例においては「肝嚢胞開窓術中に採取された嚢胞液に反応性中皮細胞が出現しうる」という状況を検鏡時に全く想定できておらず、さらに背景に出現していた異型のない腹膜由来の中皮細胞のシート状集塊と比較して、反応性中皮細胞を「腺癌を否定できない異型細胞」と解釈してしまった。

肝嚢胞は無症状の場合は一般的に治療対象とはならないが、症状がある場合や、感染を併発した場合は経皮的

穿刺ドレナージの対象となり¹⁶⁾、経皮的穿刺ドレナージで軽快しない場合には、肝嚢胞開窓術や肝切除術などの外科的治療の適応となる¹⁷⁾。

肝嚢胞内容液の細胞像について詳細に記述した報告は少なく、嚢胞液中に出現した中皮細胞に関する報告は我々が検索した限りでは認めることができなかった。肝嚢胞内を裏打ちする細胞は、通常は胆道上皮である。しかしながら、感染を合併して嚢胞穿刺を行った場合や破裂症例では、肝嚢胞の漿膜面に反応性中皮細胞が増殖することが想定され、実際に自験例の切除検体において、漿膜側で増殖する反応性中皮細胞を認めている。このような状況下では、嚢胞内容液に反応性中皮細胞が出現する可能性がある。

嚢胞内容液の採取方法にも留意する必要がある。嚢胞を穿刺した場合には嚢胞漿膜側の反応性中皮細胞が少量混入する可能性がある。自験例では嚢胞開窓後に腹腔内に流出した嚢胞液を回収して提出したため、嚢胞漿膜側の反応性中皮細胞だけでなく、異型のない背景腹膜の中皮細胞もシート状に出現していた。また、患者の疾患背景によっては、腹膜に反応性中皮細胞が存在する状況も推定される。

本例では、感染ならびに嚢胞穿刺を行った臨床経過を術中迅速細胞診の時点で把握していなかった。また、嚢胞内容液の採取法にも留意していなかった。術中迅速細胞診の鏡検時に臨床経過と採取法を確認し、反応性中皮細胞と異型のないシート状の中皮細胞が混在して出現している状況であったことを念頭に置いておく必要があった。

肝嚢胞内容液が細胞診検体として提出される機会は少なく、その知見もまた少ない。したがって「臨床経過、および採取方法によっては肝嚢胞内容液中に反応性中皮細胞が出現しうる」ことは広く認知されているとは言い難い。この点に関して報告した先行文献は認められず、臨床経過や採取法を鏡検時に確認することの重要性を痛感したという点において教訓的な症例であったので、症例報告を行った。

結論

嚢胞内容液中に出現した反応性中皮細胞を過大判定した巨大肝嚢胞の1例を経験した。教訓的な症例であるためここに報告する。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Reactive mesothelial cells often present with nuclear atypia and sometimes mimics malignant cells. We have experienced a case of giant hepatic cyst showing reactive mesothelial cells in the cyst fluid.

Case: The patient is Japanese female in her 60s.

Percutaneous drainage was performed for giant hepatic cyst which occupied the right lobe of the liver. The cyst had once regressed after drainage but rapidly re-grew. Therefore, laparoscopic cyst fenestration was initially performed, and cyst fluid was submitted for intraoperative cytodiagnosis. The intraoperative cytodiagnosis was that “presence of a small number of atypical cells which cannot be denied the possibility of malignancy” and therefore right hepatectomy was finally performed. Histological examination of the resected specimen revealed no tumorous atypia at the epithelium covering the cyst wall, and many reactive mesothelial cells were found at serosa of the cyst. The final pathological diagnosis was simple hepatic cyst and the atypical cells which appeared in the cyst fluid were concluded as reactive mesothelial cells.

Conclusion: We have experienced and herein reported a didactic case of giant hepatic cyst showing reactive mesothelial cells with atypia in the cyst fluid.

参考文献

- 1) 海老原善郎, 福島範子, 朝隅容子. 中皮組織の病理形態学—体腔の剥離細胞所見との関連について—. 日本臨床細胞学会雑誌 1985; 24: 1-12.
- 2) Krausz T, Barker F. Reactive effusions Gray W (ed). In Diagnostic Cytopathology New York: CHURCHILL LIVINGSTONE 1995; 131-148.
- 3) 岩井重寿, 佐藤房枝, 洪田秀美・他. 漿膜の損傷・治療過程における反応性中皮細胞の出現様式—ラットを用いた実験的研究—. 日本臨床細胞学会雑誌 2000; 39: 68-75.
- 4) 大澤武. 経皮経肝嚢胞穿刺吸引を施行した感染性肝嚢胞の1例. 日本腹部救急医学会雑誌 2010; 30: 69-72.
- 5) Sasaki M, Katayanagi K, Watanabe K, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma arising in autosomal dominant polycystic kidney disease. Virchows Arch 2002; 441: 98-100.
- 6) 蔵原弘, 上野真一, 塗木健介・他. 長期の経過を観察した肝嚢胞性腫瘍の2例. 日臨外会誌 2003; 64: 416-420.
- 7) Kubota E, Katsumi K, Iida M, et al. Biliary cystadenocarcinoma followed up as benign cystadenoma for 10 years. J Gastroenterol 2003; 38: 278-282.
- 8) Akiyoshi T, Yamaguchi K, Chijiwa K, et al. Cystadenocarcinoma of the liver without mesenchymal stroma: possible progression from a benign cystic lesion suspected by follow-up imagings. J Gastroenterol 2003; 38: 588-592.
- 9) 清原薫, 小杉光世, 笠島史成・他. 組織学的に

- transitional portion を確認しえた肝嚢胞腺癌の1例.
日臨外医学会誌 1997; 58: 1841-1845.
- 10) Fok EK, Bewtra C, Hammeke M.D. Cytology of peritoneal fluid from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acta Cytol* 1989; 33: 595-598.
 - 11) Fernandes de Castro M, Selgas R, Jimenez C, et al. Cell populations present in the nocturnal peritoneal effluent of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and their relationship with peritoneal function and incidence of peritonitis. *Perit Dial Int* 1994; 14: 265-270.
 - 12) Izumotani T, Ishimura E, Yamamoto T, et al. Correlation between peritoneal mesothelial cell cytology and peritoneal histopathology with respect to prognosis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 2001; 89: 43-49.
 - 13) 亀井敏昭, 弘中貢, 洪田秀美・他. 体腔液細胞診の意義と問題点—中皮細胞を中心に—. 日臨細胞広島県会誌 1994; 15: 1-13.
 - 14) Churg A, Colby T.V, Cagle P, et al. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 548-549.
 - 15) 羽原利幸, 園部宏, 海原恭子・他. 各種疾患群に出現する腹腔内反応性中皮の細胞学および細胞形態計測解析. 日本臨床細胞学会雑誌 2010; 49: 330-336.
 - 16) 小林展大, 神山俊哉, 折茂達也・他. 腺癌を合併した難治性感染を伴う多発性肝嚢胞の1例. 日臨外会誌 2016; 77: 1207-1211.
 - 17) 阿部徹, 小林正史, 日向理・他. 肝切除により完治した感染性肝嚢胞の1例. 日臨外会誌 2011; 72: 2889-2893.

症例報告

乳腺転移を来した膵 solid-pseudopapillary neoplasm の 1 例

鹿児島大学病院 病理部・病理診断科¹⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍学講座 病理学分野²⁾
窪田 恵美¹⁾ 宿里亜李沙¹⁾ 岩切かおり¹⁾ 切田ゆかり¹⁾ 霧島 茉莉²⁾
田崎 貴嗣²⁾ 北菌 育美¹⁾ 田畑 和宏²⁾ 東 美智代¹⁾ 谷本 昭英¹⁾²⁾

【内容抄録】

背景 膵 solid-pseudopapillary neoplasm (以下, SPN) は, 膵外分泌腫瘍の 1~3% を占める稀な腫瘍である。今回, 乳腺細胞診において原発性乳癌との鑑別に苦慮した膵 SPN の乳腺転移の 1 例を経験したので報告する。

症例 50 代女性。7 年前に手術された膵 SPN 術後の定期検診にて左乳腺外側に 1 cm 大の結節を指摘された。原発性乳癌が疑われ, 針生検及び穿刺針洗浄細胞診が施行された。穿刺針洗浄細胞診で, 血性背景に乳頭状, 管状あるいは孤立散在性の異型細胞を多数認め, 血管性間質を軸とした重積性を示す集塊も存在していた。核偏在傾向や核溝も見られ, 浸潤性乳管癌充実型や粘液癌 Type B を疑った。摘出生検では, シート状構造を示す腫瘍細胞と淡好塩基性を示す疎な線維性間質を認め, 偽乳頭状構造も認めた。免疫染色では, β -catenin が腫瘍細胞の核・細胞質に陽性であった。以上の所見から膵 SPN の乳腺転移と判断した。

結論 原発性乳癌との鑑別に苦慮した膵 SPN の乳腺転移の一例を経験した。膵 SPN の肝や腹腔以外への転移は稀ではあるが, 臨床情報に留意し検鏡することで診断し得ると考えられた。

Key words : solid-pseudopapillary neoplasm, metastasis, breast, cytology

はじめに

膵 solid-pseudopapillary neoplasm (以下, SPN) は, 膵外分泌腫瘍の 1~3% に過ぎない稀な腫瘍である。若年女性に好発し予後良好な腫瘍ではあるが, 胃, 十二指腸や脾などの周囲臓器の直接浸潤を来すことはあり, 10~15% の症例では局所再発や肝や腹腔内への遠隔転移を認める¹⁻²⁾。リンパ節や皮膚などへの転移は非常に稀である²⁾。今回, 乳腺細胞診において原発性乳癌との鑑別に苦慮した膵 SPN の乳腺転移の 1 例を経験したので報告する。

A case of metastasis from pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm to breast.

Emi KUBOTA (CT, IAC)¹⁾
Arisa SYUKURI (CT)¹⁾
Kaori IWAKIRI (CT, IAC)¹⁾
Yukari KIRITA (CT, IAC)¹⁾
Mari KIRISHIMA (MD)²⁾
Takashi TASAKI (MD)²⁾
Ikumi KITAZONO (MD)¹⁾
Kazuhiro TABATA (MD)²⁾
Michiyo HIGASHI (MD)¹⁾
Akihito TANIMOTO (MD)¹⁾²⁾

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

症例

患者 : 50 歳代女性。

主訴 : 左乳腺外側結節

家族歴 : 特記事項なし

既往歴 : 7 年前, 膵 SPN に対して膵体尾部切除術を施行された。

現病歴 : 膵 SPN 術後の定期検診にて左乳腺外側に 1 cm 大の結節を指摘された。超音波検査やマンモグラフィーで嚢胞を伴う境界明瞭な腫瘤が認められ, 粘液癌や浸潤性乳管癌充実型などの原発性乳癌が疑われた。針生検及び穿刺針洗浄細胞診が施行された。

穿刺針洗浄細胞診所見

血性背景に乳頭状, 管状あるいは孤立散在性の異型細胞を多数認め, 血管性間質を軸とした重積性を示す集塊も存在していた(写真 1)。異型細胞は核クロマチンの細顆粒状増量を認め, 一部では核偏在傾向や核溝も見られた。また細胞質が突起様にみられる異型細胞も見られた(写真 2)。以上の所見から浸潤性乳管癌充実型や粘液癌 Type B を疑った。

針生検組織所見

細い線維血管性の軸を有する乳頭状増殖を示す腫瘍であり, 乳管内増殖様にも見え, 原発性乳癌, 中でも Solid papillary carcinoma も鑑別に挙がった。膵 SPN の既往が

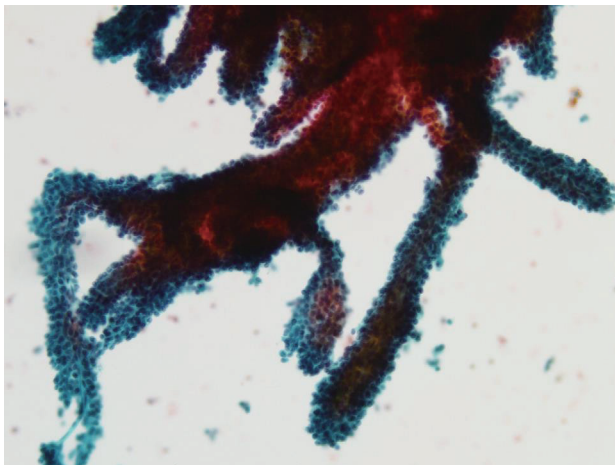


写真1 穿刺針洗浄細胞像

血性背景に乳頭状、管状あるいは孤立散在性の異型細胞を多数認め、血管性間質を軸とした重積性を示す集塊も存在していた。(Pap. 染色 x20)

写真2 穿刺針洗浄細胞像

左：集塊は、細い血管性間質を軸としていた。(Pap. 染色 x40)
右：異型細胞は核クロマチンの細顆粒状増量を認め、一部では核偏在傾向、細胞質突起様構造や核溝も見られた。(Pap. 染色 x40)

あることから、免疫染色を追加したところ、腫瘍細胞はER陰性であり、 β -cateninの核陽性像を認めたことから、腓SPN転移の可能性があるかと判断した。

摘出検体肉眼所見

右乳腺腫瘍切除生検が行われ、切除検体には10x5mm大の褐色調結節を認めた(写真3)。

組織学的所見

結節性腫瘍で、シート状構造を示す腫瘍細胞と淡好塩基性を示す疎な線維性間質を認める。(写真4A)。腫瘍細胞間が離開し偽乳頭状構造を形成する部分も認める。腫瘍細胞は腫大した類円形核と好酸性細胞質を有している(写真4B)。

免疫染色では、 β -cateninが腫瘍細胞の核・細胞質に陽

写真3 摘出標本肉眼像

乳腺組織内に10x5mm大の褐色調結節を認めた。(黄点線内)

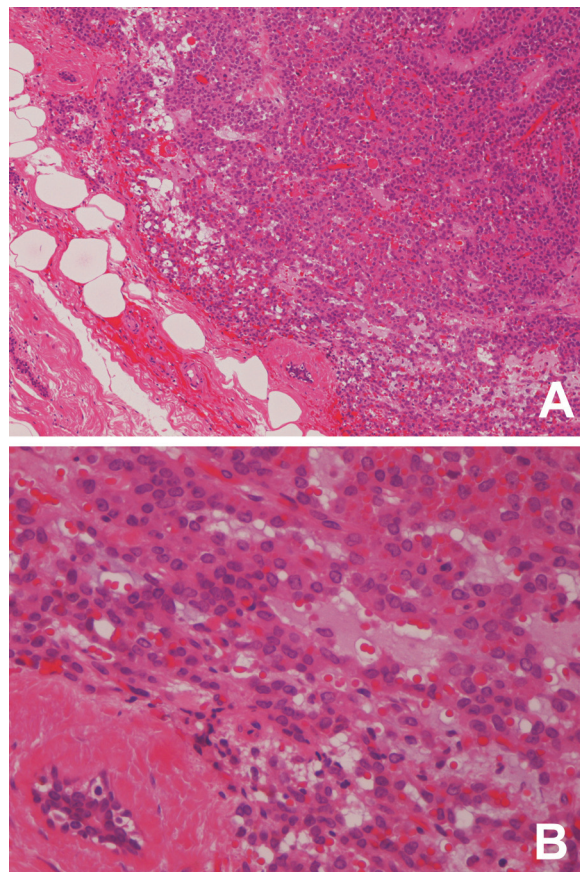


写真4

A：結節性腫瘍で、シート状構造を示す腫瘍細胞と淡好塩基性を示す疎な線維性間質を認める。(HE染色 x4)

B：腫瘍細胞間が離開し偽乳頭状構造を形成する部分も認める。腫瘍細胞は腫大した類円形核と好酸性細胞質を有している。(HE染色 x40)

性である(写真5A)。CD10は腫瘍細胞の細胞質に陽性である(写真5B)。PgRは腫瘍細胞の核に陽性である(写真5D)が、ERは陰性である(写真5C)。Chromogranin Aは陰性でありSynaptophysinは一部のみ陽性である。以上の所見から腓SPNの乳腺転移と判断した。

考察

腓solid-pseudopapillary neoplasm(以下、SPN)は、腓外分泌腫瘍の1~3%に過ぎない稀な腫瘍である。若年女性に好発し、予後良好な腫瘍ではあるが、胃、十二指

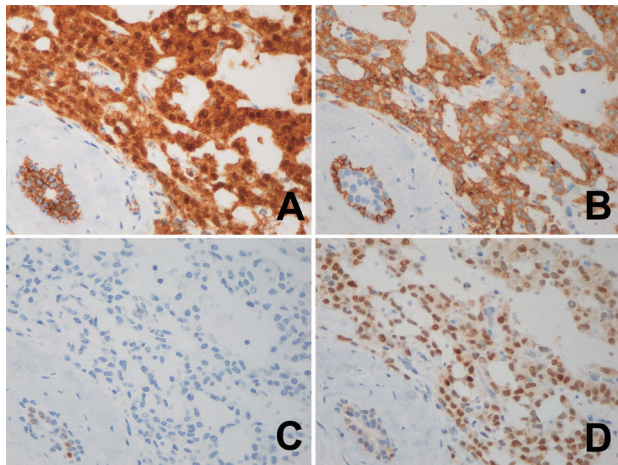


写真5 免疫組織化学染色 (x40)

- A: β-catenin, 腫瘍細胞の核・細胞質に陽性.
- B: CD10, 腫瘍細胞の細胞質に陽性.
- C: ER, 陰性
- D: PgR, 腫瘍細胞の核に陽性.

腸や脾などの周囲臓器の直接浸潤を来すことはあり、10～15%の症例では局所再発や肝や腹腔内への遠隔転移を認める¹⁻²⁾。リンパ節や皮膚などへの転移は非常に稀である²⁾。肉眼的には境界明瞭な腫瘍であり、出血や嚢胞変性を伴うことが多い。

組織学的には、充実性増殖を示す小型の類円形核を有する腫瘍細胞が主体であり、さまざまな割合で嚢胞性変化や偽乳頭状構造を認める。腫瘍細胞が血管から離れることにより、偽乳頭状構造やロゼット様構造が形成されるとされている³⁾。細胞学的にも、繊細な血管性間質を軸に腫瘍細胞が連なる偽乳頭状構造が認められる。核偏在傾向があり、細胞質突起様構造、細胞質内空胞、腎型の核、硝子様小球体などが認められ、コレステリン結晶、石灰化、泡沫細胞、巨細胞などが混在することもある²⁾。神経内分泌腫瘍、腺房細胞癌などが鑑別疾患に挙げられ、β-cateninの核陽性像が診断の決め手となる。

乳腺への乳腺以外の腫瘍からの転移は稀であり、乳腺悪性腫瘍全体の3%とされている。悪性リンパ腫などの

リンパ増殖性疾患以外の、いわゆる固形癌の原発臓器はさまざまであるが、皮膚のメラノーマ、肺および婦人科領域の癌を併せると80%近くに及ぶ⁴⁾。膵腫瘍からの転移は例外的である。

今回、我々は膵SPN切除7年後に乳房に転移した症例を経験した。細胞診標本の初見では浸潤性乳管癌や粘液癌Type Bを考えたが、組織診断後の再検討では偽乳頭状構造や細胞質突起様構造、核溝など膵SPNに特徴的な細胞所見¹⁻²⁾を確認し得た(表1)。浸潤性乳管癌で見られるほどの核異型はなく、粘液癌で見られる細胞内・外での粘液は確認できなかった。膵SPNの乳房への転移は稀ではあるが、初見時から既往歴も含めた臨床情報に留意して診断を進めていけば、正確な診断をし得た可能性がある。

結論

今回、我々は膵SPN切除7年後に乳房に転移した症例を経験した。膵SPNは予後良好の腫瘍ではあるが、再発や転移をきたす場合がある。既往歴に十分留意し、膵SPNの転移・再発を念頭においた検鏡が必要である。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Pancreatic solid pseudopapillary neoplasms (SPNs) are rare, accounting for 1-3% of all exocrine pancreatic neoplasms. We report our experience with a case of metastasis from pancreatic SPN to breast.

Case: A 50-years old woman was detected a left breast nodular mass about 1cm in diameter during regular check after surgery of SPN performed 7 years ago. Since primary breast cancer was suspected, needle biopsy and aspiration fluid cytology were performed. In the cytology specimen, numerous atypical epithelial cells form papillary or tubular structure in the hemorrhagic background. Naked nuclei are

表1：本例と鑑別疾患の細胞像

細胞所見	膵SPN	本症例	浸潤性乳管癌 (充実型)	粘液癌Type B
粘液	—	粘液腫状変性	—	多量
血管性間質	多数	多数	少数	多数
構造	偽乳頭状 孤立散在性	偽乳頭状 孤立散在性	疎な結合性 孤立散在性	疎な結合性 孤立散在性
細胞質	泡沫状～顆粒状 細胞質突起様構造	顆粒状 核偏在性 細胞質突起様構造	厚く、境界明瞭	好酸性で厚い 核偏在性
核異型	軽度	軽度	++	+
核溝	+	+	—	—

also present. There are delicate papillary fronds, perinuclear vacuoles, and oval nuclei with grooves. Initially, we diagnosed primary breast cancers, suspected invasive ductal carcinoma, solid type or mucinous carcinoma, type B. In the excisional biopsy specimen, sheet-like structures are composed of uniform cells admixed with capillary sized blood vessels. Pseudopapillae and hyalinized stroma are also seen. In the immunohistochemistry, the tumor cells are positive nuclear and cytoplasmic staining for β -catenin. Thus, we diagnosed this case was metastasis from pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm to breast.

Conclusion: We encountered a case of metastasis from pancreatic SPN to breast. We could be accurate diagnosed, even exceptional sites of metastatic pancreatic SPNs. We should keep in mind for a clinical information including past histories.

参考文献

- 1) Klöppel G, Basturk O, Klimstra DS, et al. WHO classification of Tumours 5th edition: Digestive system tumours. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. Philadelphia: World health organization, 2019: 340-342.
- 2) Hruban RH, pitman MB, and Klimstra DS. Atlas of tumor pathology 4th series, Fascicle 6: Tumors of the pancreas. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 2007: 247.
- 3) La Rosa S, Bongiovanni M. Pancreatic solid pseudopapillary neoplasm: Key pathologic and genetic features. Arch Pathol Lab Med. 2020 Jul 1; 144 (7): 829-837. doi: 10. 5858/ arpa. 2019-0473RA. PMID: 31958381.
- 4) Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, et al. Rosen's breast pathology: Metastasis in the breast from nonmammary neoplasms. Amsterdam: Wolters Kluwer, 2017: 937-943.

症例報告

左側脳室発生 myxoid glioneuronal tumor の 1 例

福岡大学病院 病理部・病理診断科¹⁾ 福岡大学病院 脳神経外科²⁾

西中村恵輔¹⁾ 松本 慎二¹⁾ 角谷 優子¹⁾ 秋吉 梨江¹⁾ 高橋 祥子¹⁾
小山 逸¹⁾ 井上 亨²⁾ 濱崎 慎¹⁾ 鍋島 一樹¹⁾

【内容抄録】

背景 Myxoid glioneuronal tumor (MGNT) は、中枢神経系 WHO 分類第 5 版より血小板由来増殖因子受容体 α (platelet-derived growth factor receptor alpha : *PDGFRA*) 変異を伴うグリア神経細胞および神経細胞腫瘍の一つとして新たに分類に加えられた腫瘍で、これまで胚芽異形成性神経上皮腫瘍 (dysembryoplastic neuroepithelial tumor : DNT) に類似する腫瘍として報告されていた病変の多くが含まれる。今回我々は小児の側脳室内に発生した MGNT の 1 例を経験したので報告する。

症例 6 歳男児。左側脳室内腫瘍。術中時の圧挫細胞診および凍結組織標本では、粘液性背景に小型円形細胞の単調な増生と血管周囲性配列を認めた点から毛様類粘液性星細胞腫を疑った。摘出材料のホルマリン固定組織標本では、小型円形細胞が粘液基質を伴い肺胞様構造を示し増殖する DNT に酷似した像が見られ、遺伝子解析にて *PDGFRA* 変異が認められたため MGNT と診断された。

結論 MGNT と鑑別を要する腫瘍として毛様類粘液性星細胞腫が挙げられるが、血管周囲配列の相違や神経細胞の認識が重要である。しかし DNT との形態学的鑑別はほぼ不可能であり、同様の形態を示す透明中隔発生腫瘍の場合は本腫瘍を考慮した *PDGFRA* 変異解析が望まれる。

Key words : myxoid glioneuronal tumor, lateral ventricle, *PDGFRA* gene, cytology, case report

はじめに

Myxoid glioneuronal tumor (MGNT) は、中枢神経系 WHO 分類第 5 版よりグリア神経細胞および神経細胞腫瘍の一種として新たに加えられた腫瘍であり¹⁾、血小板由来増殖因子受容体 α (platelet-derived growth factor receptor alpha : *PDGFRA*) 遺伝子の特異的変異を有し、これまで胚芽異形成性神経上皮腫瘍 (dysembryoplastic neuroepithelial tumor : DNT) に類似する腫瘍として報告されていた病変の多くが含まれる^{2,3)}。今回我々は、毛様類粘液性星細胞腫 (pilomyxoid astrocytoma : PMA) との鑑別を要した左側脳室に発生した MGNT の 1 例を経験し

たので報告する。

症例

患者 : 6 歳, 男児

主訴 : てんかん

現病歴 : 何の前触れもなく突然口を動かす, 開眼するも反応がない, 意味不明な答えをするなどの発作が出現。徐々に頻度が増え, 脳波検査にて左側頭部に棘徐波と高振幅の不規則な徐波を認め, てんかんの診断となった。後日行われた頭部 MRI にて腫瘍性病変を指摘され, 精査加療目的にて当院脳神経外科に紹介入院となった。

A case of myxoid glioneuronal tumor of the left lateral ventricle

Keisuke NISHINAKAMURA (CT, IAC)¹⁾

Shinji MATSUMOTO (CT, CMIAC)¹⁾

Yuko KAKUTANI (CT, IAC)¹⁾

Rie AKIYOSHI (CT)¹⁾

Shoko TAKAHASHI (CT)¹⁾

Suguru KOYAMA (CT)¹⁾

Toru INOUE (MD)²⁾

Makoto HAMASAKI (MD)¹⁾

Kazuki NABESHIMA (MD)¹⁾

画像所見 : 頭部 MRI の T1 強調画像にて脳脊髄液より僅かに高信号を示す透明中隔から側脳室下方におよぶ腫瘍

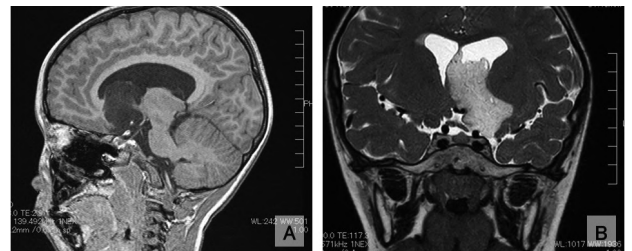


写真 1 : 透明中隔から左側脳室下方におよぶ腫瘍

A : MRI 矢状断. B : MRI 冠状断.

1) Department of Pathology, Fukuoka University Hospital

2) Department of Neurosurgery, Fukuoka University Hospital

を認め、T2強調画像では粘液腫様の成分を豊富に含む充実性病変を認めた(写真1)。以上の所見から画像診断的には毛様細胞性星細胞腫や上衣腫などが疑われた。

細胞所見：内視鏡下腫瘍摘出術時に術中迅速診断が施行され、その際の捺印標本では Papanicolaou 染色で淡いピンク色、H.E. 染色でヘマトキシリンに淡染する豊富な粘液を背景に小型円形細胞を多数認めた(写真2)。また圧挫標本中には、小型円形細胞が血管にまわりつく像が散見され(写真3A)、一部にはロゼット様配列も認められた(写真3B)。小型円形細胞の核クロマチンは繊細な顆粒状で、核形不整はなく一部に小型の核小体を認めた(写真4)。一方で、重厚な多角形～紡錘形の豊富な細胞質を有する大型細胞(写真5A)や毛様の細胞質突起を有する長楕円形核を有する細胞も少数混在して認められた(写真5B)。細胞診断学的に、豊富な粘液を背景に血管周囲配列を伴った均一な小型円形細胞の出現と毛様の細胞質突起を有する細胞の混在、さらに左側脳室下方に

主座を置く幼児に発生した腫瘍であることから PMA を最も疑った。

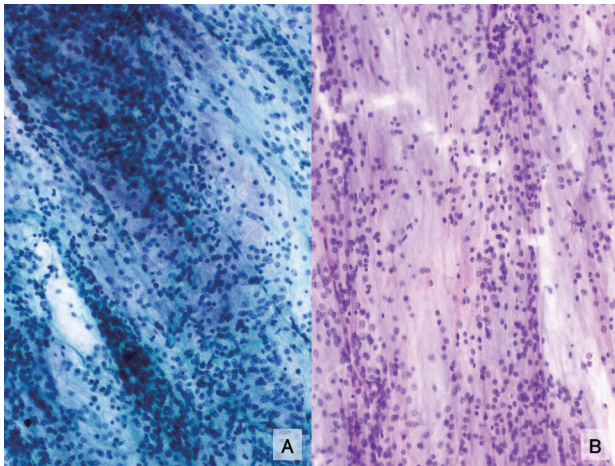


写真2：術中捺印細胞診

A, B：豊富な粘液を背景に多数の小型円形細胞を認める。
A：Pap. ×10, B：H.E. ×10

写真3：術中圧挫細胞診

A：小型円形細胞が血管周囲にまわりつく像。H.E. ×20
B：ロゼット様配列。Pap. ×20

写真4：術中圧挫細胞診

A, B：小型円形細胞の強拡大像。A：Pap. ×40, B：H.E. ×40

写真5：術中圧挫細胞診

A：重厚で、多角形の豊富な細胞質を有する細胞。H.E. ×40
B：毛様の細胞質突起を有する細胞。Pap. ×40

組織所見：術中迅速診断時の凍結組織標本では、粘液浮腫状の背景に血管周囲配列が目立つ小型の円形～卵円形核を有する細胞を認めた。核分裂像、壊死および微小血管増生などの所見は認められず、細胞所見と併せて PMA と診断された。ホルマリン固定後の組織標本では、多極性あるいは双極性の突起を有する異型アストロサイトが疎に分布する部分(写真6A)と小型円形細胞が血管周囲にロゼット様に集簇する部分(写真6B)がみられ、それぞれ GFAP(写真6C)、Olig2(写真6D)に陽性であった。また、極少数ではあるが小型円形細胞より大型で核小体が明瞭な細胞が介在する像もみられ(写真7A)、これらの細胞は Neu-N(写真7B)および neuro-filament protein(写真7C)に陽性で、神経細胞系であることが示唆された。さらに小型円形細胞が粘液様基質を伴って肺胞状に増殖する DNT に特徴とされている特異グリア

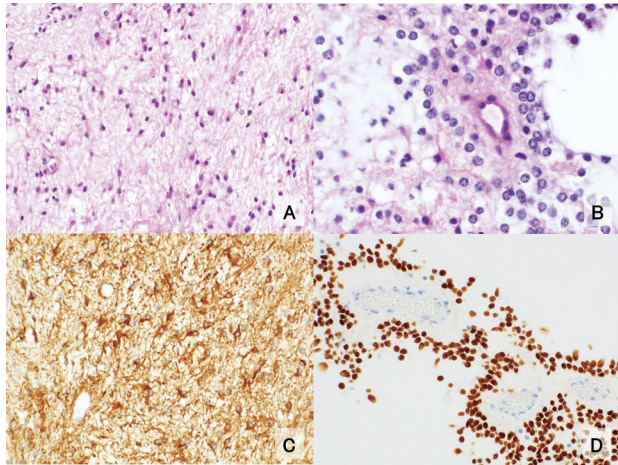


写真6：ホルマリン固定組織所見

A：多極性あるいは双極性突起を有する異型アストロサイト。
 B：血管周囲に集簇する小型円形細胞。
 異型アストロサイトのGFAP (C) と、小型円形細胞のOlig2 (D) の陽性像を示す。A, B：H.E. A, C, D：×20, B：×40

写真7：大型で明瞭な核小体を有する神経細胞

A：H.E. ×40 B：Neu-N ×40 C：Neurofilament protein ×40

写真8：MGNTとDNTの組織像の比較

OLCが神経基質や繊細な血管軸に沿うように配列する肺胞様構造が極めて酷似している。
 A：MGNT, H.E. ×10 B：DNT, H.E. ×10

神経細胞要素に類似する像やロゼット様配列を示す部分も認められた(写真8A)。以上の組織所見からDNTあるいはロゼット形成性グリア神経細胞腫瘍(rosette-forming glioneuronal tumor：RGNT)も疑われたが、側脳室発生は極めて稀であり非典型例と考えられた。そこで遺伝子シーケンス解析を行ったところ*PDGFRA* 遺伝子変異(p.K385L)が確認されたためMGNTの確定診断が得られた。

考察

MGNTはグリア神経細胞および神経細胞腫瘍の中でも*PDGFRA* 遺伝子の特異的変異を伴う腫瘍で、組織学的にDNTあるいはRGNTと酷似し、これまで『透明中隔DNT様腫瘍』あるいは『脳室内DNT』と呼ばれていた腫瘍の大部分が本腫瘍に包含される¹⁻³⁾。MGNTの病理学的診断根拠として最も重要な所見が*PDGFRA* 遺伝子の特異的な2塩基置換によるミスセンス変異である。Solomonらは組織学的にDNTあるいはRGNTに類似する透明中隔発生腫瘍について遺伝子学的解析を行い、*PDGFRA* 遺伝子のexon 8に位置する385番目のコドンにおいて正常であればリジンをコードする塩基がロイシンあるいはイソロイシンをコードする塩基に置換(p.K385L/I)されている変異が共通して認められることを報告した²⁾。彼らはこの*PDGFRA* 変異が消化管間質腫瘍(GIST)や小児および成人の膠芽腫で観察される変異とは明らかにそのパターンが異なり、グリアおよびグリア神経細胞腫瘍に特異的で、腫瘍発生部位の相違点とあわせてDNTおよびRGNTとは異なる腫瘍であると結論付けている²⁾。またMGNT 8例の臨床および画像診断に加えて病理学的特徴をまとめたLucasらの報告では、発生部位は透明中隔4例、脳梁3例、側脳室周囲白質1例でいずれも脳室近傍発生で、発症年齢は6～65歳であった。8例中3例が術後再発あるいは腫瘍増大を認め、化学療法と放射線療法によるコントロールが行われている症例があるが、他の5例はすべて経過良好との報告である³⁾。中枢神経系WHO分類第5版においては、症例数に限りがあるもののこれまで報告された症例の良好な転帰からWHO grade Iに相当する緩徐な進行を辿る腫瘍であると定義されている¹⁾。しかしKleinschmidt-DeMastersらは、髄腔播種を伴った中頭蓋窩発生の*NOTCH1* 遺伝子変異を伴ったMGNT症例を報告し、本腫瘍の発生部位と再発および播種の頻度に加えて、他の遺伝子変異に関する更なる議論が必要であることを強調している⁴⁾。本症例においても、患者は術後無治療で経過観察を行っていたが、てんかん症状などは認めないものの腫瘍の再増大と左側脳室壁への播種巣が出現し、現在放射線治療の追加が検討されている。Lucasら報告の3例とKleinschmidt-DeMastersら報告の症例からも、再発あるいは播種性の進展を伴う症例が少なからず存在するため、今後数多くの症例報告の蓄積が望まれると考える。

表 1 : MGNT と鑑別疾患の臨床的・細胞学的特徴

	本症例 (MGNT)	胚芽異形成性神経上皮腫瘍 (DNT)	ロゼット形成性 グリア神経細胞腫瘍 (RGNT)	毛様粘液性星細胞腫 (PMA)
好発年齢	6~65歳	小児・若年成人	若年成人	乳幼児・小児
発生部位	透明中隔、脳梁、 脳室周囲	大脳皮質 (側頭葉)	第4脳室	視床下部・視交叉
背景	粘液性、線維性基質	粘液性、線維性基質	粘液性、線維性基質	粘液性、線維性基質
構成細胞	乏突起膠細胞様細胞(OLC) 神経細胞	乏突起膠細胞様細胞(OLC) 神経細胞	神経細胞 双極性の piloid cell	双極性の piloid cell
特徴的所見	特異グリア神経細胞要素 血管周囲配列 floating neuron ロゼット様配列	特異グリア神経細胞要素 floating neuron	神経細胞性ロゼット 血管周囲偽ロゼット	血管周囲配列
免疫染色	NF Neu-N synaptophysin Olig2	NF Neu-N synaptophysin Olig2	GFAP synaptophysin Olig2	GFAP S-100 vimentin
遺伝子変異	<i>PDGFRA</i> p.K385-mutant	<i>BRAF</i> V600E遺伝子変異	<i>FGFR1</i> 遺伝子変異 <i>PIK3CA</i> 遺伝子変異	<i>KIAA1549-BRAF</i> 融合遺伝子

MGNT の組織学的特徴として Lucas らは、1) 粘液性背景、2) 乏突起膠細胞様細胞 (oligodendroglia-like cells : OLC) の均一な増殖、3) OLC の血管周囲配列、4) floating neurons、5) 神経細胞性ロゼットなどを挙げている。一方で DNT における組織学的特徴は、特異グリア神経細胞要素 (specific glioneuronal element : SGNE) と称される OLC が皮質に垂直な神経基質や繊細な血管軸に沿うように配列する肺泡状構築を示す多結節性病変が見られる点で、基質間には豊富な粘液を含み floating neuron が見られる。結節の一部で毛様細胞性星細胞や大型の神経節細胞が目立つ場合があり、その際には毛様細胞性星細胞腫 (pilocytic astrocytoma : PA) や PMA, 神経節膠腫との鑑別が問題となる。また RGNT に

においても神経細胞性ロゼットや血管周囲性偽ロゼットを示す腫瘍細胞の増殖巣と粘液性基質が豊富で PMA に類似する組織構築が混在する⁵⁻¹⁰⁾。これまで記述した Lucas ら報告の MGNT の組織所見, DNT および RGNT の組織所見からも三者間で共通点が多く、今回我々が細胞診断にて推定した PMA においても、単調な形態を示す毛様細胞性星細胞が粘液性基質を伴いながら血管周囲性に増殖するという組織像を示すため、MGNT と鑑別すべき病変として PMA も挙げられることが分かる。

PMA の細胞学的特徴として、①多形性を欠く類円形細胞の単調な増殖を示し PA に特徴的な二相性パターンがみられない、②粘液性の背景ならびに腫瘍細胞の明瞭な血管周囲性配列、③ Rosenthal fiber や eosinophilic granular body の欠如が報告されており¹¹⁾、これらの所見は本症例と合致している。しかしながら、本症例で観察された血管周囲性配列では、腫瘍細胞が血管周囲につるし柿状にまだらに集簇し、線維性細胞質突起は不明瞭であるのに対し (写真 9 A), PMA では長楕円形核を有する腫瘍細胞が垂直に配列し、細い線維性細胞質突起を血管に伸張する像が明瞭な典型的な angiocentric pattern を示す点 (写真 9 B) が異なる点と考える。また本症例で見られた小型円形細胞とは明らかに異なる重厚で多角形~紡錘形の豊富な細胞質を有する大型細胞 (写真 5 A) の混在についても、これらの細胞は neurofilament protein に陽性で神経細胞由来であることが示唆され (写真 10), 組織標本における floating neuron に該当する細胞と考えられる。前述の血管周囲性配列パターンの相違点に加え、大型の神経細胞の混在が PMA と MGNT との鑑別に際しての重要な観察ポイントになると考える。

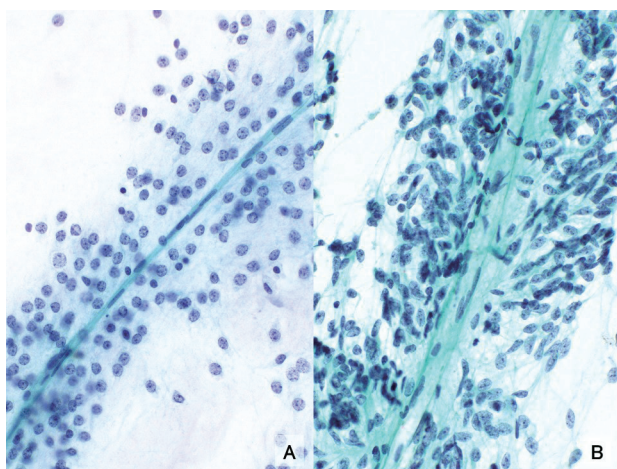


写真 9 : MGNT と PMA の血管周囲配列パターンの比較

A : MGNT では血管周囲につるし柿状に配列する。Pap. ×20

B : PMA では核ならびに細胞質突起が垂直に配列する。Pap. ×20

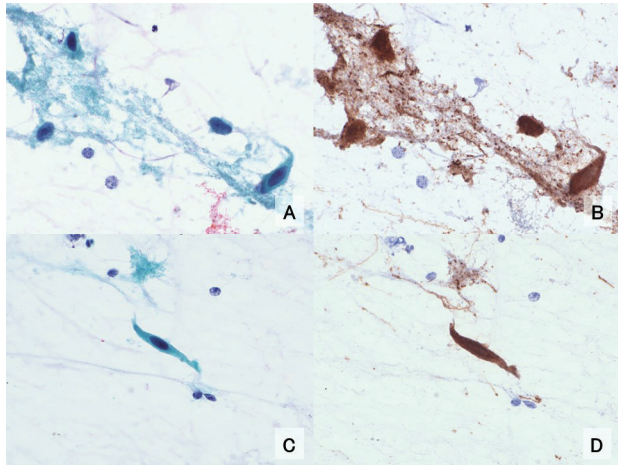


写真10：多角形の細胞質を有する異型細胞の免疫細胞化学
A, C : Pap. ×40
B, D : Neurofilament protein ×40

表1にMGNTとDNT, RGNT, PMAの特徴を示す。Lucasらの報告ではMGNTは発生年齢が6～65歳と幅広く、乳幼児、小児、若年成人に多く発生する他三者とは好発年齢が異なる。また好発部位が四者間で明らかに異なる点も重要と考える。しかしMGNTとDNTとの鑑別については、これまで記述したように組織構築が非常に酷似しており(写真8A, B)、本腫瘍のほとんどが『透明中隔DNT様腫瘍』あるいは『脳室内DNT』と呼ばれていた腫瘍の大部分が包含されるという性質からも両者の形態学的な鑑別は不可能と考えざるを得ない。近年の様々な原発性脳腫瘍の分類における傾向であるが、本腫瘍の確定診断および鑑別診断には遺伝子学的解析による診断根拠の確保が不可欠である。

結論

報告例が未だわずかで、新たな腫瘍概念が確立されたばかりのMGNTの1例を報告した。PMA, DNT, RGNTとの鑑別が必要であり診断確定には遺伝子解析が不可欠である。脳室内発生のDNTに類似した細胞形態を示す病変の場合には本腫瘍の可能性を考え、*PDGFRA* 遺伝子変異解析が望まれる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Summary

Background: Myxoid glioneuronal tumor (MGNT) is a new entity of the central nervous system tumor with a predilection for origin in the septum pellucidum, which was first described by Solomon et al. This tumor has a characteristic dinucleotide mutation at codon 385 of the *PDGFRA* oncogene replacing lysine with either leucine or isoleucine (p.K385L/I) in the encoded platelet-derived growth factor

receptor alpha protein. Here, we report a case of MGNT which was difficult to differential diagnosis from pilomyxoid astrocytoma (PMA).

Case: A 6 years old boy diagnosed as epilepsy. MRI showed a mass that extending below the lateral ventricle from the septum pellucidum. For the confirmation of diagnosis, intraoperative frozen section and endoscopic tumor resection were performed. Intraoperative squash preparation cytology demonstrated a proliferation of small round cells with angiocentric pattern and rosette forming arrangement in myxoid background. In addition to them, piloid astrocytes, large cells with polygonal abundant thick cytoplasm reminiscent of neuronal origin were also seen. The tissue specimens revealed that small round cells collected around blood vessels with myxoid stroma. Immunohistochemically, small round cells were positive for Olig2. In addition, the “specific glioneuronal element” pattern contain admixed floating neurons in characteristics of dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT) were also recognized. Finally, genetic analysis revealed a specific mutation of *PDGFRA* gene, which led to the diagnosis of MGNT.

Conclusion: Although, case reports of this rare tumor type are limited, and there are still many unclear points, we considered that a small round cells collection around the blood vessels in myxoid background and recognition of neuronal cells are important cytological findings for MGNT diagnosis. If the tumor develops in the septum pellucidum and histological features reminiscent DNT, *PDGFRA* gene analysis is necessary for confirm the diagnosis of MGNT.

参考文献

- 1) Solomon DA, Cynthis, Hawkins E, et al. Myxoid glioneuronal tumour : WHO classification of tumours editorial board. Central nervous system tumours [Internet]. Lyon (France): International agency for research on cancer; 2021 [(WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/45/40.>]
- 2) Solomon DA, Korshunov A, Sill M, et al. Myxoid glioneuronal tumor of the septum pellucidum and lateral ventricle is defined by a recurrent *PDGFRA* p.K385 mutation and DNT-like methylation profile. *Acta Neuropathol.* 2018; 136: 339-343.
- 3) Lucas CHG, Villanueva-Meyer JEV, Whipple N, et al. Myxoid glioneuronal tumor, *PDGFRA* p.K385-mutant : clinical, radiologic, and histopathologic features. *Brain Pathol.* 2020; 30: 479-494.
- 4) Kleinschmidt-DeMasters BK, Chiang J, Donson AM, et al. Myxoid glioneuronal tumor, *PDGFRA* p.K385L-

- mutant, arising in midbrain tectum with multifocal CSF dissemination. *Brain Pathol.* 2021; <https://doi.org/10.1111/bpa.13008>.
- 5) 中田光俊, 畑中佳奈子, 田中伸哉. Pilocytic astrocytoma. 日本脳腫瘍病理学会編, 脳腫瘍臨床病理カラーアトラス第4版. 東京: 医学書院, 2017: 48-49.
 - 6) 川合謙介, 増井憲太, 小森隆司. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. 日本脳腫瘍病理学会編, 脳腫瘍臨床病理カラーアトラス第4版. 東京: 医学書院, 2017: 73-74.
 - 7) 荒川芳輝, 阪口真希, 小森隆司. Rosette-forming glioneuronal tumor. 日本脳腫瘍病理学会編, 脳腫瘍臨床病理カラーアトラス第4版. 東京: 医学書院, 2017: 84-85.
 - 8) 中里洋一. 毛様細胞性星細胞腫. 中里洋一編, アトラス脳腫瘍病理. 東京: 中外医学社, 2017: 172-180.
 - 9) 中里洋一. 胚芽異形成性神経上皮腫瘍. 中里洋一編, アトラス脳腫瘍病理. 東京: 中外医学社, 2017: 255-258.
 - 10) 中里洋一. ロゼット形成性グリア神経細胞腫瘍. 中里洋一編, アトラス脳腫瘍病理. 東京: 中外医学社, 2017: 272-275.
 - 11) 松本慎二, 鍋島一樹, 神原豊・他. Pilomyxoid astrocytoma の2例. 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 2006; 37: 109-114.

短報

子宮頸部腺扁平上皮癌の1例

熊本大学病院 病理部・病理診断科

塩田 拓也

症例：40歳代，女性

検体：子宮頸部擦過（従来法）

臨床経過：2年前から不正性器出血があり，コルポスコピー検査で子宮頸部から腔腔内に突出する腫瘍が認められた。子宮頸癌の診断のもと，広汎子宮全摘出術，両側卵管卵巣摘出術が施行された。

細胞所見：淡明な細胞質，粘液空胞を有する異型細胞の集塊，核重積を示す円柱細胞の柵状配列や腺腔形成（写真1 A, 1 B）が認められた一方で，長軸が集塊辺縁に対して平行で層状に配列する細胞集塊が認められた（写真2）。さらに，やや細胞質が重厚で細胞境界が明瞭な多稜形の異型細胞の集塊が認められた。これらの細胞の核は空胞状で核小体を有し，核分裂が散見された（写真3 A, 3 B）。

組織所見：腫瘍は腔側に突出し（写真4），腫瘍組織は不規則に癒合する異型腺管と充実性シート状増殖を示す領域で構成されていた（写真5 A）。前者は高円柱状の異型細胞で構成され，腺癌であると解釈されたが（写真5 B），後者は多稜形の異型細胞や扁平化あるいは重層化を示す異型細胞で構成されていることから，扁平上皮癌である

と考えられた（写真5 C, 5 D）。また，一部では細胞質内粘液を有する多稜形の異型細胞の充実性シート状増殖で構成される浸潤性重層性粘液産生癌 *invasive stratified mucin-producing carcinoma*（いわゆる浸潤性重層性粘液産生上皮内病変 *invasive stratified mucin-producing intraepithelial lesion: iSMILE*）¹⁾ の形態を示す成分が認められた（写真6 A, 6 B）。以上から本腫瘍は *iSMILE* 成分を伴う

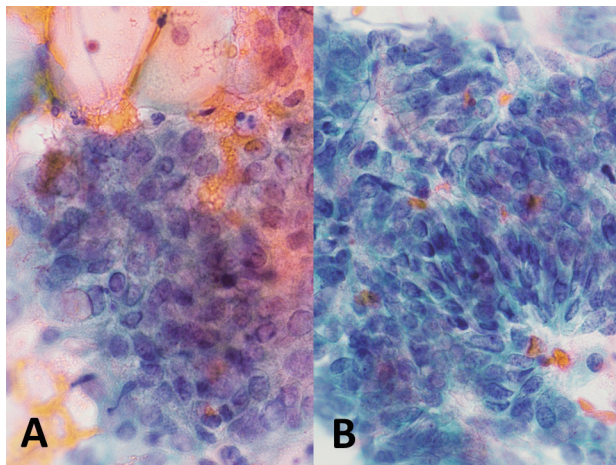


写真1：Pap染色，対物40倍。淡明な細胞質を有する異型細胞の集塊。核の大小不同，不規則な重積がみられるほか，一部の細胞では粘液空胞が認められる（A）。高度の核重積を示す細胞集塊では円柱細胞の柵状配列，腺腔形成，細胞質内粘液が認められる（B）。

写真2：Pap染色，対物10倍。核の長軸が集塊の辺縁に平行な細胞が層状に配列しており，集塊辺縁では細胞が扁平化している。

写真3：Pap染色，対物10倍（A），対物40倍（B）。やや細胞質が重厚な多稜形細胞の集塊。一部では核分裂像が認められる（A）。細胞の重積は比較的軽度だが，腫大した核は空胞状で，小型の核小体や核の切れ込みがみられる。細胞境界が明瞭な部分が認められる（B）。

腺扁平上皮癌と診断した。

出題のポイント：腺扁平上皮癌は管腔形成と扁平上皮分化を示す癌腫で、ハイリスク HPV に関連し、扁平上皮癌と比べて予後不良であることが示唆されている²⁾。細胞診では①腺腔形成、②円柱細胞の柵状配列、③細胞質内粘液などに加えて、④多稜形の異型細胞、⑤重厚な細胞質、⑥細胞の重層化や扁平化などが認められた場合には、異型が高度とはいえない場合でも腺扁平上皮癌の可能性を考慮する必要がある。腺腔形成や柵状配列がみられず、細胞質が比較的淡明で粘液空胞を含有している場合は SMILE³⁾ や iSMILE が鑑別診断として挙がる。腺扁平上皮癌は腺細胞および扁平上皮細胞への分化能を有する多能性細胞が起源であると考えられているが⁴⁾、SMILE および iSMILE はその形態的スペクトラムに連続する腺病変であると考えられることができる。本症例と同様に腺扁平上皮癌が併存する iSMILE の報告があることもこの見方を支持している⁵⁾。従って、扁平上皮癌と腺癌の間にある様々な細胞形態や構築のパターンを理解した上で、頸部細胞診の判定にあたるのが肝要である。

参考文献

- 1) Ricardo R Lastra, Kay J. Park, J. Kenneth Schoolmeester et al. Invasive stratified mucin-producing carcinoma and stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE) 15 cases presenting a spectrum of cervical neoplasia with description of a distinctive variant of invasive adenocarcinoma Am J Surg pathol 2016; 40: 262-269.
- 2) Farley JH, O'Boyle JD, Carlson JW et al. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. Cancer 2003; 97: 2196-2202.
- 3) Park JJ, Sun D, Quade BJ et al. Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of the cervix: adenosquamous or columnar cell neoplasia? Am J Surg Pathol. 2000; 24: 1414-1419.
- 4) Ueda Y, Miyatake T, Okazawa M et al. Clonality and HPV infection analysis of concurrent glandular and squamous lesions and adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. Am J Clin Pathol 2008; 130: 389-400.
- 5) Stolnicu S, Segura S, Parra-Herran C et al. Invasive stratified mucin-producing carcinoma (ISMC) of the cervix: A study on morphologic diversity. Am J Surg Pathol 2020; 44: 873-880.

写真4：子宮全摘出検体。切除された子宮の頸部では4.5 x 3.9 x 3.5cm大の腔側に突出する腫瘍が認められた。

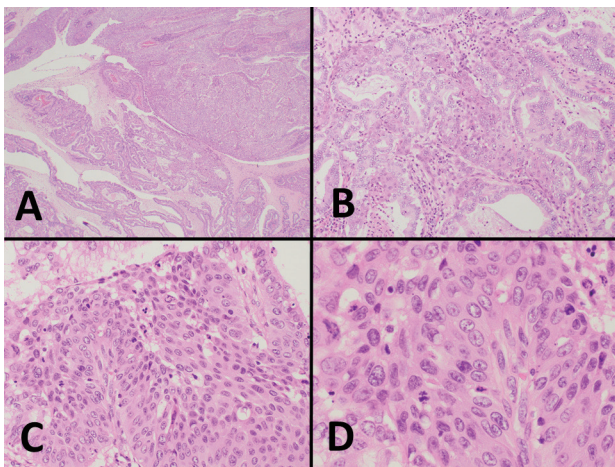


写真5：HE染色。腫瘍は腺腔構造と充実構造を示す領域で構成されている (A)。不規則に癒合する腺管で構成される領域は HPV 関連の通常型内頸部腺癌および特定不能な粘液性癌の形態を示している (B)。充実性シート状増殖を示す領域 (C) では腫瘍細胞の重層化がみられ、流れるように配列している (D)。

写真6：HE染色。浸潤性重層性粘液産生癌（いわゆる iSMILE）の形態を示す領域。多稜形の異型細胞が充実性シート状に増殖しており、弱拡大～中拡大では一見非角化型扁平上皮癌に類似しているが (A)、よく観察すると随所で細胞質内粘液空胞を有する細胞が認められる (B)。

短報

肺炎症性筋線維芽細胞腫の1例

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学¹⁾ 佐世保市総合医療センター 病理診断科²⁾

林 洋子¹⁾ 原 拓也²⁾ 岩崎 啓介²⁾

症例：60代，男性

検査材料：肺

臨床経過：2年前に肺腺癌にて左上葉切除術が行われた。術後経過観察目的の胸部CTにて，左肺下葉に，1年前より増大する径15mm大の結節を認めた。

細胞所見および細胞学的診断

豊富な炎症細胞を混在する緩い結合性の細胞集塊が認められた(写真1)。腫瘍細胞は短紡錘形～類円形の核を

有し，細胞質は淡好酸性で細胞境界は不明瞭であった(写真2)。腫瘍細胞の核クロマチンは繊細で，核形不整が認められ，核内細胞質封入体が見られた(写真3)。混在する炎症細胞は形質細胞やリンパ球で，好中球も認められた。大型で多形性を示す細胞が認められ，好酸性の豊富な胞体を有していた(写真4)。核クロマチンの濃染は見られず，小型の核小体を認めた。以上の所見より異型細

写真1 豊富な炎症細胞浸潤を含む細胞集塊。細胞の結合は緩い。(Pap.染色対物10倍)

写真3 腫瘍細胞の核クロマチンは繊細である。細胞は大型で，核形不整が認められ，核内細胞質封入体が見られる。混在する炎症細胞は形質細胞やリンパ球であり，好中球もみられる。(Pap.染色対物40倍)

写真2 腫瘍細胞は短紡錘形～類円形の核を有し，細胞質は淡好酸性で細胞境界は不明瞭である。(Pap.染色対物20倍)

写真4 腫瘍細胞は大型で多形性を示し，好酸性の豊富な胞体を有する。核形不整が見られるが，核クロマチンは淡く繊細で，小型の核小体が見られる。(Pap.染色対物40倍)

胞と判定した。

組織所見および組織学的診断

左肺下葉部分切除術が行われた。組織学的に比較的境界明瞭な腫瘍であった(写真5A)。紡錘形細胞が束状増生を示しており、豊富な炎症細胞浸潤を伴っていた(写真5B,C)。腫瘍細胞の細胞境界は不明瞭で、大型の多角形を示す細胞も認められた。浸潤する炎症細胞は形質細胞が主体であった(写真5D)。

免疫染色では、腫瘍細胞はAE1/AE3に陰性を示し、SMAはごくわずかに陽性、CD34陰性、ALKに陽性を示した(写真6)。以上より炎症性筋線維芽細胞腫と診断した。

出題のポイント

炎症性筋線維芽細胞腫は、稀な低悪性度腫瘍で、全肺腫瘍の1%を占める¹⁾。ALK遺伝子異常により免疫染色

でALK陽性を示すが、高い年齢層では頻度が低いことが知られている。外科的切除で治癒し、遠隔転移は稀である。

炎症性筋線維芽細胞腫の細胞像は、形質細胞やリンパ球を混在する特徴のない紡錘形細胞が、緩い結合性で認められ、核クロマチンは微細顆粒状で濃染は見られない。核異型は乏しく、小型の核小体が見られる。細胞質の両端は引き延ばされていて、筋線維芽細胞を思わせる。本症例のように核内封入体を認めることがあるとされる²⁾。鑑別診断として、扁平上皮癌、腺癌、肉腫様癌、カルチノイドを挙げた。炎症性筋線維芽細胞腫には核クロマチンの濃染は見られない。多形性や核形不整が見られるものの、決定的な異型性は見られないという点で、悪性上皮性腫瘍とは鑑別される。カルチノイドは細胞が均一な印象であり、内分泌系細胞の核所見が見られる。

参考文献

- 1) Tavora F, Glass C, Hornick JL, et al. WHO classification of tumours, thoracic tumours. 5th Edition, Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2021: 288-289.
- 2) 柳谷紀子, 工藤慶太, 文 敏景・他. 胸腔鏡手術により診断および完全切除しえた肺炎炎症性筋線維芽細胞腫の1例, 日臨細胞誌 2013; 52: 164-168.

写真5

- A: 腫瘍は比較的境界明瞭。(HE染色対物4倍)
 B: 紡錘形細胞が束状に増生しており、豊富な炎症細胞浸潤が見られる。(HE染色対物10倍)
 C: 紡錘形細胞が束状に増生するところ。(HE染色対物40倍)
 D: 大型の多角形細胞が認められる。細胞境界は不明瞭である。(HE染色対物40倍)

写真6 免疫組織化学染色。

短報

腺上皮への分化を伴う高異型度尿路上皮癌の一例

鹿児島予防医学研究所 病理部

平木 翼

症例：90歳代，男性

検査材料：自然尿

臨床経過：半年前から続く肉眼的血尿を主訴に，当院泌尿器科を受診された。超音波検査では膀胱頂部後壁，右側壁及び左側壁に最大径4cmの多発性腫瘤を認めた。

細胞所見および細胞学的診断：血性背景に，孤在性或いは小集塊状を示す異型細胞を多数認めた（写真1）。集塊

写真1 血性背景に，孤在性或いは小集塊状を示す異型細胞を多数認める。Pap染色，対物10倍

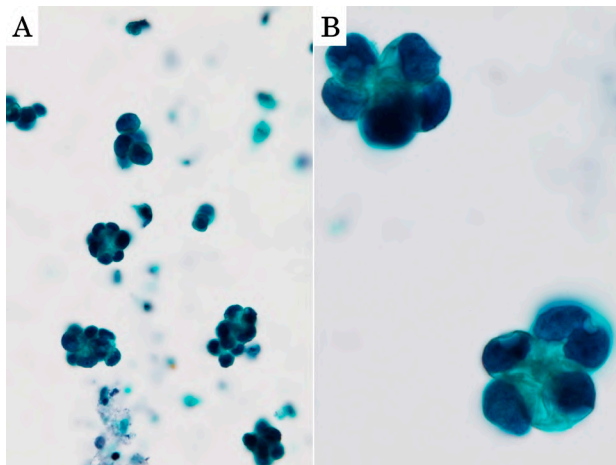


写真2 小集塊は数個から十個程度の異型細胞からなり，辺縁に核が偏在し，腺房構造を思わせる集塊も見られる（A）。異型細胞はN/C比が高く，明澄な細胞質を有し，核縁不整は目立たず，核クロマチンは微細顆粒状である（B）。A, B：Pap染色，対物10倍

写真3 写真右下には偏在核を有する印環細胞様細胞を認める。写真左側ではN/C比が低く，大小の細胞質内空胞や泡沫状細胞質を有する異型細胞を認め，核縁不整や粗大不均一な核クロマチンの凝集も見られる。Pap染色，対物100倍

は数個から十個程度の異型細胞からなり，軽度の重積性を認め，辺縁に核が偏在し，腺房構造を思わせる小集塊も見られた（写真2A）。それらの集塊では，異型細胞はN/C比が高く，明澄な細胞質を有し，核縁不整は目立たず，核クロマチンは微細顆粒状で，腺系異型細胞が示唆された（写真2B）。明瞭な核小体や微細顆粒状の核クロマチンを有する偏在核と大きな細胞質内空胞を有する印環細胞様細胞も見られた（写真3）。また，N/C比が低く，細胞質内空胞や泡沫状細胞質を有する異型細胞も少数見られ，それらの細胞では核縁不整が目立ち，粗大不均一な核クロマチンの凝集も見られた（写真3）。N/C比の高い腺系が示唆された異型細胞とは異なる細胞像であり，尿路上皮由来と判断した。以上の所見より，尿路上皮癌を推定した。

組織所見および組織学的診断：経尿道的膀胱腫瘍切除術が施行された。組織学的に，腫瘍の大部分では偽重層化を示す紡錘形核を有する高円柱状異型細胞が不規則な乳頭状を呈し増殖し，小腺房状に配列する異型細胞も見られた（写真4A, 4B）。腫瘍のごく一部では，シート状増殖を示す異型細胞も見られ，同部の細胞はN/C比が低く，豊富な好酸性細胞質や細胞質内空胞を有し，核形不整や粗大な核クロマチンの増加も見られた（写真4C, 4D）。

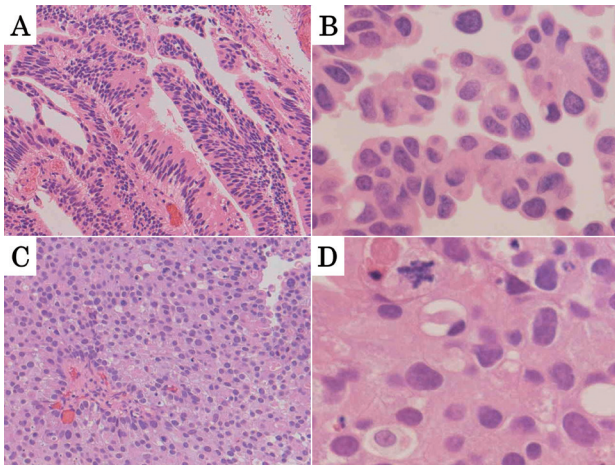


写真4 腫瘍の大部分では、高円柱状異型細胞が不規則な乳頭状を呈し増殖し (A), 小腺房状に配列する異型細胞も見られる (B)。腫瘍のごく一部では、シート状増殖を示す腫瘍細胞を認め (C), 同部の細胞は N/C 比が低く、豊富な好酸性細胞質を有し、核形不整が目立ち、粗大な核クロマチンの増加も見られる (D)。A, C: HE 染色, 対物10倍, B, D: HE 染色, 対物40倍

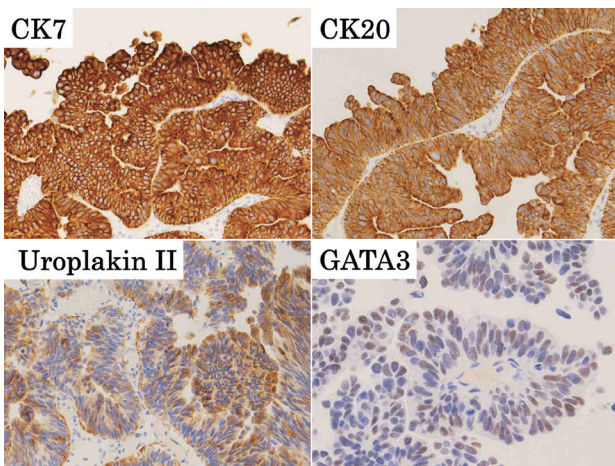


写真5 免疫組織化学染色。全て対物40倍

免疫染色では、異型細胞は CK7, CK20, Uroplakin II, GATA3陽性で、p63陰性であった (写真5)。尿路上皮由来を示唆する結果であり、形態と併せ、腺上皮への分化を伴う高異型度尿路上皮癌と診断した。

出題のポイント: 膀胱原発腺癌は化生性尿路上皮から発生し、「組織学的に明らかな腺上皮への分化を示す腫瘍細胞のみから構成される悪性腫瘍」と定義され、一部でも尿路上皮癌成分を認めた場合、現在の分類では腺上皮への分化を伴う尿路上皮癌と診断される^{1,2)}。そのため、尿路系腫瘍で腺癌を疑う症例に遭遇した際は、個々の細胞を丹念に観察・比較し、尿路上皮癌と推定し得る異型細胞を探すことが重要となる (写真6)。本症例も尿路上皮癌を推定する細胞を見つけられれば、膀胱原発腺癌や他臓器由来の腺癌については否定し得た。

参考文献

- 1) 腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約. 第1版, 東京: 金原出版, 2011; 95-96.
- 2) 金城満. 尿路の腺癌の細胞診. 都築豊徳, 森永正二郎編集, 腫瘍病理鑑別診断アトラス腎盂・尿管・膀胱. 東京: 文光堂, 2012; 179-180.

写真6 細胞診標本と組織標本の比較。赤枠で囲んだ腺房様構造を示す N/C 比の高い細胞, 緑矢印部の印環細胞様細胞, 黄矢印部の空胞状ないし泡沫状細胞質を有する N/C 比の低い細胞について、それぞれ組織標本で相当すると思われる細胞を示す。

短報

類上皮炎症性筋線維芽肉腫の腹水細胞診

宮崎県立宮崎病院 病理診断科¹⁾ 臨床検査科²⁾

丸塚 浩助¹⁾ 木田 裕子²⁾ 郡司 香織²⁾ 福田 早織²⁾
甲斐友佳子²⁾ 長友 明彦²⁾

症例：50代後半，女性

検査材料：初診時穿刺腹水

既往歴・家族歴：特記事項なし

臨床経過：腹部膨満感を主訴に来院。腹部 CT にて多量の腹水を伴う骨盤腔内腫瘍が疑われた。腹水細胞診では悪性が示唆されるも、確定には至らなかった。卵巣癌として術前化学療法が行われ、腹水が減少したため開腹術施行されるも、播種性病変があり、主腫瘍の切除のみ行われた。腫瘍は20cm 大で腸間膜を主座に S 状結腸・直

腸と一塊となり骨盤腔を占拠していたが腸管とは容易に用手剥離でき、子宮・両側卵巣は正常外観であった。

細胞所見及び細胞診断：好中球を主体とする炎症細胞を背景に、小リンパ球の5～10倍の大型異型細胞が結合性の乏しい孤立散在性もしくは小集塊状に少数出現していた。異型細胞は豊富な泡沫状細胞質を有し、偏在する単～複数の大型歪な核で、核縁は薄く、微細顆粒状クロマチン・明瞭な核小体を認めた。(写真1・写真2)肉腫を強く疑ったが、確定診断に至らなかった。

組織学的所見：好中球浸潤を伴う粘液性間質を背景に大型の類上皮細胞がびまん性・小集塊状に増生していた。腫瘍細胞は大型の楕円形～不整形の核と大型の明瞭な核小体を有していた(写真3)。免疫組織化学的に腫瘍細胞は、上皮性・リンパ球系マーカーに陰性で、calretinin は陰性であった。Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)1が核膜及び核周囲にドット状に染色された。(写真4) ALK-FISH にて split-signal が確認された。以上より、類上皮炎症性筋線維芽肉腫と診断した。

免疫細胞化学的所見：免疫組織学的所見に基づき、腹水 LBC 残余検体において免疫細胞化学的検討を行った結果、

写真1：腹水細胞診 PAP 染色：好中球を背景に大型腫瘍細胞が散見される x100

写真2：腹水細胞診 Giemsa 染色：腫瘍細胞は泡沫状の細胞質と偏在する不整形の核を持ち、大型核小体を有する x1000

写真3：腫瘍組織像 (H&E 染色)：好中球浸潤を伴う粘液状背景に類上皮様腫瘍細胞が孤立散在性及び小集塊状に増生している x200

参考文献

- 1) Marino-Enriquez A, Wan W-L, Roy A, Lopez-Terrada D, Lazar AJF, Fletcher CDM, et al. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma: an aggressive intra-abdominal variant of inflammatory myofibroblastic tumor with nuclear membrane or perinuclear ALK. Am J Surg Pathol. 2011; 35: 135-144.
- 2) 丸塚浩助, 島尾義也, 嶋本富博: 骨盤腔内類上皮炎症性筋線維芽肉腫の1例 診断病理 2016; 33: 241-245.

写真4: ALK1免疫組織化学染色: 核膜及び核周囲に陽性像を認める x400

写真5: ALK1免疫細胞化学染色: 核(核膜)及び核周囲に陽性像を認める x1000

核及び核周囲に ALK1陽性像を認めた。(写真5)

出題のポイント: 本腫瘍では免疫染色にて ALK が核膜に染色されることが診断の決定打となる。現在のところ、ALK が核膜に染色されるものは本腫瘍以外見いだされていない。組織診断の後付けながら、細胞診検体においても ALK の核膜染色を十分に示唆する所見が見られている。しかし、如何に ALK の免疫染色へ繋げるかが重要である。本症例では腫瘍細胞が大型類上皮様の形態を示し、背景には好中球が主体である特徴から ALK 免疫染色・最終診断に至った。

腹水中に異型細胞が出現した場合、その由来を同定することが診断に肝要であるが、腫瘍細胞のみならず、背景の細胞にも目を配る重要性を実感させられた症例であった。

短報

口底部類基底扁平上皮癌の1例

九州歯科大学健康増進学講座口腔病態病理学分野

矢田 直美

症例：70歳代 男性

検査材料：口底部擦過細胞診

臨床経過：かかりつけ内科医に口底部腫瘤を指摘され受診となった。初診時、舌下小丘すぐ横に10×10mmの軽度硬結を触れる腫瘤を認めたため、擦過細胞診が行われた。既往歴は10年前に前立腺癌。

細胞診所見および細胞学的診断：従来法の標本では、背景には唾液や炎症細胞が見られ、表層型扁平上皮と深層

型異型扁平上皮の索状配列を認め、無核の角化細胞を伴っていた(写真1)。ライトグリーン好性の中層～深層の扁平上皮異型細胞の集簇が見られ、細胞と核の大小不同、腫大した核小体、粗造なクロマチンとクロマチンの増量といった多彩な異型細胞像を認めた(写真2)。液状化細胞診(ThinPrep)の標本では、ライトグリーン好性のやや小型の異型細胞の集簇が見られ、一部に細胞の索状配列を認めた(写真3)。N/C比の高い裸核様細胞が見られ、核縁が明瞭で、クロマチンの増量を伴っていた(写真3)。細胞診の判定は中～低分化扁平上皮癌を推定した。

組織所見および組織学的診断：切除例の組織像では、非腫瘍部の重層扁平上皮と連続した異型扁平上皮の増殖が見られ、上皮下に胞巣浸潤を認めた(写真4A)。腫瘍細胞の大部分はN/C比の高い異型基底細胞様細胞であった(写真4B)。一部の胞巣で辺縁に基底細胞様細胞の柵状配列様構造が見られ、内部には細胞間橋を伴った異型扁平上皮様細胞の増殖を認めた(写真4C)。特殊染色では、Mucicarmine染色が陰性、免疫染色(写真5)ではAE1/AE3, p63が陽性、 α -SMA, S-100蛋白, p16が陰性で、Ki-67 labeling indexは85%であった。以上の所見より類基底扁平上皮癌と診断した。

写真1 深層型異型扁平上皮細胞の索状配列と無核の角化細胞を認める。(従来法 Pap.染色対物40倍)

写真2 基底細胞様細胞の集塊が見られ、細胞と核の大小不同、腫大した核小体や、粗造なクロマチンを認める。(従来法 Pap.染色対物40倍)

写真3 裸核に近い細胞集塊が見られ、一部に索状配列を認める。(LBC法 Pap.染色対物40倍)

参考文献

- 1) 口腔. 細胞診ガイドライン5 消化器. 第1版, 東京: 金原出版, 2015: 18-19.
- 2) Lee RJ, BS, Tong EL, Patel R, et al. Malignant sublingual gland tumors: demographics, prognostic factors, and treatment outcomes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 121: 180-187.
- 3) Sloan P, Gale N, Hunter K, et al. Malignant surface epithelial tumours. Squamous cell carcinoma. WHO classification of Tumours of the head Neck 4th ed. Lyon: International Academy for Research on Cancer Press, 2017: 109-111.
- 4) Ide F, Shimoyama T, Horie N, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a new case and review of 45 cases in the literature. *Oral Oncol* 2002; 38: 120-124.
- 5) 津野宏彰, 和田重人, 高桜武史・他. 口底部に発生した basaloid squamous cell carcinoma の1例—Ki-67を用いた免疫組織化学的検索による細胞増殖能の評価—. *日口外誌* 2005; 51: 614-617.
- 6) Wain SL, Kier R, Vollmer RT, et al. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx: report 10 cases. *Hum Pathol* 1986; 17: 1158-1166.

著者は、開示すべき利益相反状態はありません。

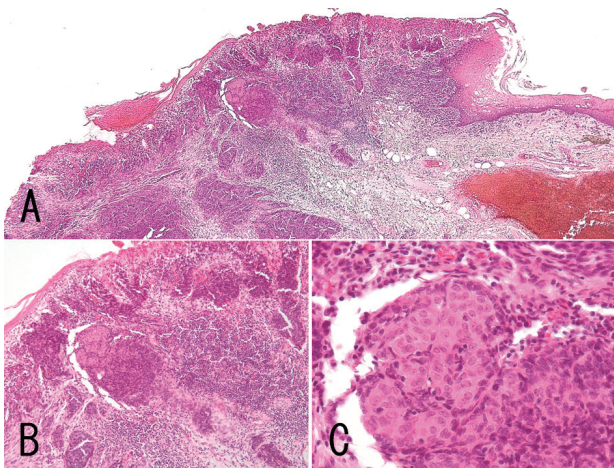


写真4 HE染色 (A: 対物4倍, B: 対物10倍, C: 対物40倍). A, B: 非腫瘍性扁平上皮と連続して異型上皮が見られ, 胞巣を形成し浸潤増殖している. C: 胞巣辺縁には基底細胞様細胞の柵状配列が見られ, 内部には細胞間橋を伴った異型扁平上皮様細胞を認める.

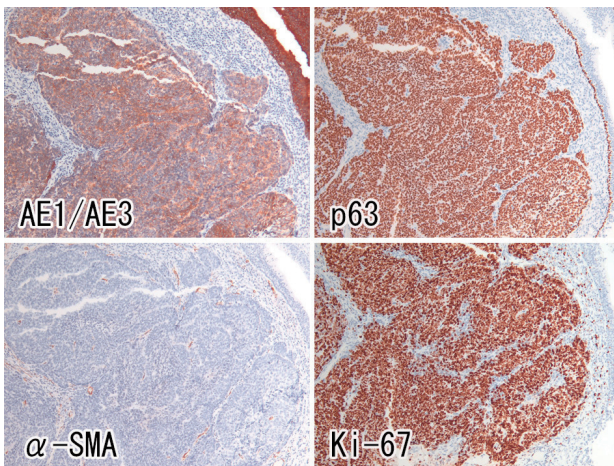


写真5 代表的な免疫組織化学染色結果
腫瘍細胞に AE1/AE3, p63が陽性, α -SMA は陰性, Ki-67 labeling index は85% である.

出題のポイント: 口底部腫瘍は、一般に歯間ブラシでの採取が困難で、唾液の影響も受け、細胞量が少ない。口底部粘膜は、通常、非角化扁平上皮であり¹⁾、非角化傾向の扁平上皮癌が出現することが多い。また、口底部下方にある舌下腺由来の唾液腺腫瘍は悪性の頻度が高い²⁾。扁平上皮癌の予後は唾液腺癌と比較すると不良なため²⁾、鑑別は重要である。類基底細胞様扁平上皮癌は扁平上皮癌の亜型³⁾で、頭頸部癌ではしばしば発生するが、口腔原発はまれである⁴⁾。高・中分化型扁平上皮癌と比較すると、細胞増殖能が高く⁵⁾、予後が悪いため⁶⁾、早期発見が重要である。高・中分化型扁平上皮癌との細胞像の鑑別点は、類基底扁平上皮癌では、角化型異型扁平上皮細胞の出現が少ないこと、また、深層型異型扁平上皮細胞の索状配列が見られることが挙げられる。