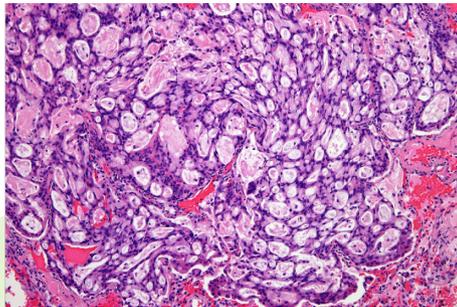


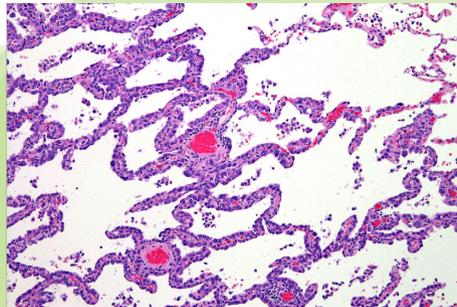
SAITAMA JOURNAL OF CLINICAL CYTOLOGY



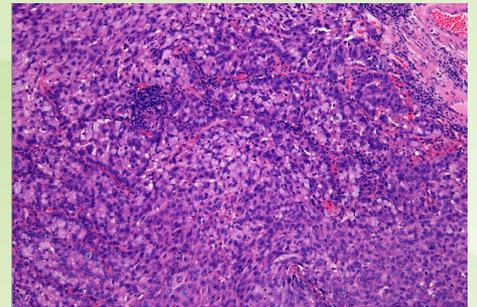
埼玉県臨床細胞学会誌



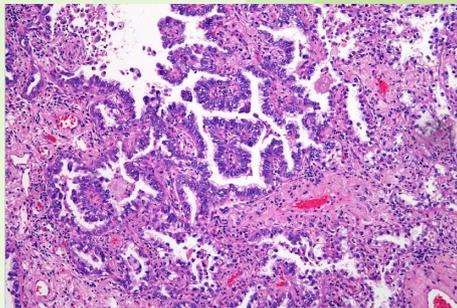
A



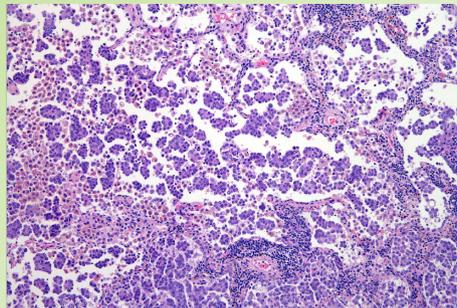
C



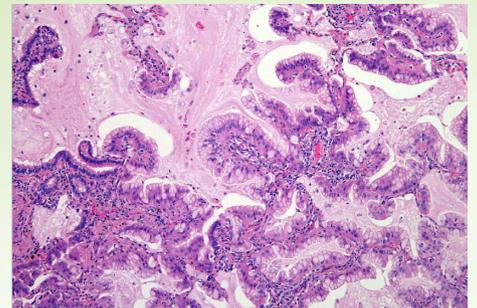
E



B



D



F

43

埼玉県臨床細胞学会
埼玉県医師会がん検診医会
埼玉県臨床細胞医会



シンボルマークは埼玉県の県木である欒をデザインしたもので、爽やかな春風と力強い新緑のいぶきを表現している。
(シンボルマークについて、第 17 巻 56-57 頁)

表紙写真説明

肺腺癌の分類（肺癌取扱い規約第 8 版）

松林 純

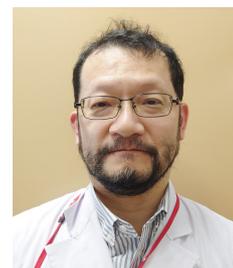
(A) 腺房型腺癌：癒合管状、篩状構造を呈する腫瘍、(B) 乳頭型腺癌：血管性間質を軸に明瞭な乳頭状構造をとる腫瘍、(C) 置換型腺癌：肺胞置換性に増殖し、重積は目立たない腫瘍、(D) 微小乳頭型腺癌：肺胞腔内に、花冠状に配列し中心に線維血管間質を欠く小型の腫瘍細胞塊を形成して増殖する腫瘍、(E) 充実型腺癌：核偏在性で粘液を豊富に有する細胞が充実性に増殖する腫瘍、(F) 浸潤性粘液性腺癌：高円柱状で粘液を豊富に有する細胞が乳頭管状に増殖する腫瘍。肺胞腔内に粘液湖が豊富に認められる。

巻頭言

徒然なるままに— 第42回 埼玉県臨床細胞学会 埼玉県臨床細胞医学会学術集会を開催して

越谷市立病院臨床検査科・病理診断科

高瀬 優



第42回 埼玉県臨床細胞学会・埼玉県臨床細胞医学会学術集会（2024年4月20日）の会長を務めました。越谷市立病院の高瀬優です。会長といっても初めての経験であり、獨協医科大学埼玉医療センター病理診断科の伴慎一教授、藤井晶子講師（現帝京大学）、山崎泰樹技師長、並木幸子主任技師ほか多くの方々のご協力無くしては成り立ちませんでした。この場をもちまして、御礼申し上げます。「肺癌の細胞診」、「甲状腺の細胞診」につき特別講演をお引き受けいただきました松林純先生（東京医科大学人体病理 教授）、千葉知宏先生（がん研有明病院 病理部・病理診断部 細胞診断部部長）には、この場をもちまして御礼申し上げます。

現在、携帯電話というかスマートフォンの普及率は高く、学生・現役世代の社会人で持っていない人はほとんどいないでしょう。あるアプリを使えば、対象物以外の背景を自由に変更できるとのこと。またテレビCMによれば、対象以外の音を自由に消すこともできるとのこと。これでは何が本物で、何が偽物・作り物なのかわかりません。これを細胞診という世界に仮に無理に当てはめると、あるアプリによって、塗布された細胞以外の壊死・出血相当の背景を消すことができるということでしょうか？ もしくは変な比喩ですが、LBC（Liquid-Based Cytology）というアプリを使えば最初から背景を消すことができるということでしょうか？ いや細胞診でいう背景とは、一般的な「対象物以外の背景」とは異なり、「検鏡は、まず背景を見ろ」と教わったように単に対象物を物理的に際立たせてみせるものではないことはいまでもありません。細胞診という世界に当てはめるのは難しいようです。

いわゆる人工知能といわれるAIの普及も進み、筆者はAIを使った経験がないので、AIの仕事が質的にどの程度なのかわかりませんが、辞書代わりだったものが、いつの間にか英語論文の要旨を日本語でまとめてくれるようになり、さらには学術論文の代筆が可能（らしい）

になっているそうです。将来AIがLBCで作成された背景がきれいな標本を診断することになるかもしれません。そのうちにAIが、発表用の顕微鏡写真、いやそのとき顕微鏡は使われなくなっているでしょうから、AIがマイクロ写真を自動で撮って、presentationの準備をしてくれるかもしれません。

将来アプリやAIが導入され、我々の仕事の仕方がどう変わっていくかわかりませんが、最終的に人間に判断が委ねられる部分は少なくなったとしても、決して無くなることはないと思っています。その時に我々が出来ること、その時までに我々がしておかなくてはならないことは、「一例一例」「自分で考え」「多くの人とdiscussionをする」ことだと思います。そしてそれらが同時に可能なのは、学術集会ではないでしょうか。

目次

巻頭言	徒然なるままに― 第42回 埼玉県臨床細胞学会 埼玉県臨床細胞医会学術集会を開催して	高瀬 優	(1)
-----	---	------	-----

第42回 埼玉県臨床細胞学会・埼玉県臨床細胞医学学術集会

特別講演	肺腺癌の診断の臨床病理学的進歩 ― 診断における細胞診検体の役割を考える ―	松林 純	(4)
	甲状腺病理・細胞診のアップデート	千葉 知宏	(14)
スライド カンファレンス	多彩な細胞像を呈した胃型 HPV 非依存性腺癌の1例	松本絵里香	(22)
	Combined Large cell neuroendocrine carcinoma with squamous cell carcinoma の1例	小林 高祥	(27)

第32回 埼玉県臨床細胞診ワークショップ

講演	口腔細胞診の鏡検の際のヒント ～日常的に遭遇する疾患から良悪性の鑑別まで～	浮ヶ谷匡恭	(32)
----	--	-------	------

2023年度 埼玉県臨床細胞学会細胞診講習会

	HSIL と未熟扁平上皮化生細胞との鑑別に苦慮した1例	橘田南々帆	(42)
	埼玉県臨床細胞学会誌投稿規定		(47)
	編集後記		(51)

特別
講演

肺腺癌の診断の臨床病理学的進歩

—診断における細胞診検体の役割を考える—

松林 純

東京医科大学 医学部医学科 人体病理学分野

内容抄録

原発性肺癌は本邦における5大悪性腫瘍の1つで、一般的に悪性度が高い。特に肺腺癌は、原発性肺癌の中で最も多い腫瘍型であり、病理組織学的に多彩で特有のドライバー遺伝子異常が次々と同定されているため、その診断や治療に関心が集まっている。本講演では、診断における細胞診検体の役割を考えつつ、肺腺癌の画像・病理診断に関する知見を概説した。肺腺癌の組織像に基づいた腫瘍型分類の臨床病理学的意義や変遷に関しては、現行の肺腺癌の腫瘍型分類では、旧分類と比較してより予後に重点が置かれている。特に、腫瘍細胞の肺胞置換性増殖成分を除いた腫瘍の浸潤部の最大径によってT因子が規定されており、また生物学的態度を反映する病理組織所見の優勢像を以て腫瘍亜型を決めることになっている。次に本邦における、小型肺腺癌の浸潤に着目した画像診断や細胞診断を含む病理診断の進歩についての主要な研究成果を紹介した。最後に、現在肺病変に対する検体採取のモダリティは多岐にわたっているが検体採取法別の特徴や適応について解説し、現在肺腺癌で標準化している分子標的治療に必要な不可欠な遺伝子検査と適切な病理検体の取扱いについて言及した。

Keywords：肺腺癌，画像診断，病理診断，検体採取法，浸潤，細胞診，遺伝子検査

著者連絡先

受付日：2024年11月29日 受理日：2025年3月2日

- 連絡先住所：〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1
- 所属施設名：東京医科大学 医学部医学科 人体病理学分野
- 筆頭著者氏名：松林 純
- e-mail address：jun-ma@tokyo-med.ac.jp

はじめに

肺癌は本邦において最も発生頻度の高い癌腫の1つであり、しかも死亡率が高いところから本腫瘍の診断や治療の進歩が社会に与える影響は大きい。また、原発性肺癌の腫瘍型（組織型）の中で腺癌の割合が50%以上を占めており、最も高い。肺腺癌は他の腫瘍型と比較して組織像が多彩であり、多数存在する組織亜型により予後が異なるという特徴がある。それに加えて、肺腺癌では治療標的となり得るドライバー遺伝子異常を有する症例が多いため、臨床医、病理医を問わず肺癌の診療に携わる多くの医療従事者にとって、肺癌の腫瘍型分類を理解することは極めて重要である。本講演では、肺腺癌の組織型分類の歴史の変遷をみるとともに、主に本学呼吸器外科学分野との共同研究により、我々が取り組んできた肺腺癌の浸潤に着目した研究の成果を紹介しながら、特に現行の肺腺癌組織分類の臨床病理学的意義について細胞診断を含み言及した。さらに、現在肺病変に対する検体採取のモダリティは多岐にわたっているが検体採取法別の特徴や適応について説明し、現在肺腺癌で標準化している分子標的治療に必要な不可欠な遺伝子検査と適切な病理検体の取扱いについて述べた。

肺腺癌の組織学的分類の変遷

現在、各臓器における癌腫の腫瘍型分類はWHO分類が国際的標準となっているが、肺癌においても同様で、本邦では2015年に刊行されたWHO分類第4版¹⁾を基にして作成された肺癌取扱い規約第8版²⁾が用いられている(2024年4月現在)。肺腺癌の組織分類に関しては、WHO分類4版では2011年にJournal of Thoracic Oncologyに掲載されたInternational Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) / American Thoracic Society

(ATS) / European Respiratory Society (ERS) International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma³⁾を根幹としており、そのため前版から大幅に改訂された。これまでのWHO分類の作成には、病理医が中心であったものが、第4版では病理医以外にも総勢50名近くの肺癌を専門とする外科医、内科医、放射線科医、研究者が参画した。これにより、肺癌の腫瘍型分類の診断基準には、病理医が今まで構築してきた組織形態学的特徴のみならず、遺伝子変異を含む診断や治療に直結した臨床的および分子生物学的特徴が加味されており、肺癌取扱い規約第8版にもそのことが反映されている。

一方、これまで小型肺腺癌の病理についての研究は、日本が世界を牽引してきた。その理由の1つとして、本邦では検診率が高いために、小さな肺腺癌が多く発見されることが挙げられる。1980年にShimosatoらは、従来からの定説になっていた“末梢性肺癌の線維化巣（瘢痕）が癌の発生母地となる”という瘢痕癌説を覆し、末梢性肺癌の線維化巣は腫瘍の増殖に伴って二次的に形成され、線維化の程度が強いほど予後不良の傾向があることを明らかにした^{4,5)}。現在では大腸癌をはじめとする他の癌腫においても、腫瘍間質（間質のdesmoplasia）が癌の浸潤に重要な役割をなす所見として注目されている⁶⁾。Shimosatoらの報告の15年後には、野口らが現行のWHO分類や肺癌取扱い規約第8版の肺腺癌分類の基礎となる研究成果をCancer誌に報告した⁷⁾。本論文では、多数の小型末梢肺腺癌の外科的切除症例を臨床病理学的に解析し、A型からF型までの6つのタイプに亜分類している。A-C型は異型腺腫様過形成から始まる多段階発癌・進展モデルを基盤とする腺癌亜型であり、A型は腫瘍細胞が肺胞置換性に増殖し中心に瘢痕（原著ではcollapse）を伴わないタイプ、B型は腫瘍細胞が肺胞置換性に増殖し中心に瘢痕を伴うタイプ、C型は腫瘍細胞が肺胞置換性および浸潤性に増殖するタイプである。A・B型は上皮内腺癌に相当する。D-F型はde novo発癌に相当する亜型であり、D型は充実性増殖、E型は腺房状増殖、

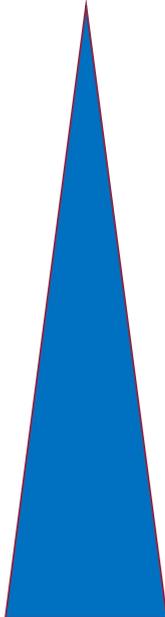
F型は肺胞の破壊（原著ではcompression）を伴う乳頭状増殖を特徴とする浸潤性腺癌である。肺腺癌におけるこれらの亜分類は、予後を如実に反映しており、A型とB型は切除後の5年生存率が100%であるのに対して、C型とD型の5年生存率は各々75%と50%であることが示された。

“野口分類”の発表を契機としてそれ以降、本邦を中心に末梢肺腺癌の臨床病理学的な研究が盛んに行われ、これら多くの成果を基に2011年に上記のIASLC/ATS/ERS腺癌分類が報告された。この腺癌分類では、1) 浸潤性腺癌においては最も優勢な組織亜型を主たる診断とする、2) 浸潤性粘液性腺癌・膠様腺癌・胎児型腺癌・腸型腺癌を浸潤性腺癌の組織亜型とする、3) 3 cm大以下の腺癌で、置換型増殖が主体、浸潤最大径が0.5cm以下、かつ脈管侵襲や胸膜浸潤や壊死や

“STAS”と呼ばれている気腔進展像（後述）がない場合には微小浸潤性腺癌と診断する、4) 3 cm大以下の腺癌で、置換型増殖のみからなる場合には上皮内腺癌と診断する、5) 細気管支肺胞上皮癌という診断名は用いない、などの新しい亜型の診断基準が提唱された。また、生検検体や細胞診検体についても可能な限り非小細胞癌という診断名を用いず、詳細な腫瘍型診断を下すことが推奨されている⁸⁾。

次に、肺腺癌におけるIASLC/ATS/ERS腺癌分類、WHO分類第4版、および肺癌取扱い規約第7版（前規約）と肺癌取扱い規約第8版（現規約）とを比較し考察する。肺腺癌は多彩な組織構築や細胞形態を示すことが多いため、前規約では大多数の浸潤性腺癌症例は混合型腺癌に分類されてしまい、腫瘍の組織学的な特徴を表現することが十分にできていなかった。

表1 肺腺癌の分類 (WHO 分類第4版, 2015年)

	予後良好	Preinvasive lesions Atypical adenomatous hyperplasia Adenocarcinoma <i>in situ</i> Nonmucinous Mucinous Mixed mucinous/nonmucinous
		Minimally invasive adenocarcinoma Nonmucinous Mucinous Mixed mucinous/nonmucinous
		Invasive adenocarcinoma Lepidic adenocarcinoma Acinar adenocarcinoma Papillary adenocarcinoma Micropapillary adenocarcinoma Solid adenocarcinoma
	予後不良	Variants of invasive adenocarcinoma Invasive mucinous adenocarcinoma Colloid adenocarcinoma Fetal (low and high grade) adenocarcinoma Enteric adenocarcinoma

**腺癌新分類
に基づき予後
を反映した分
類**

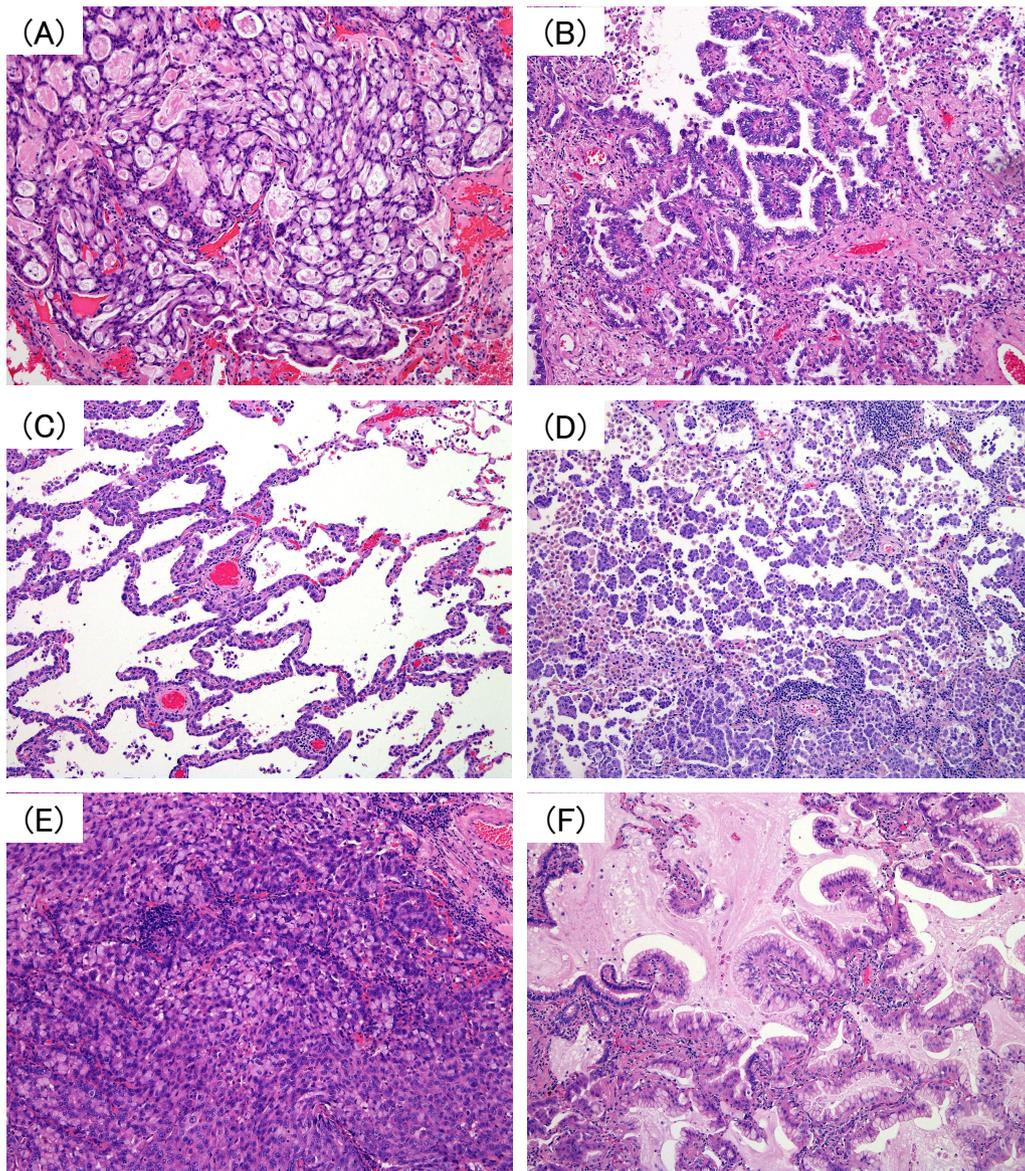


図1 肺腺癌の分類（肺癌取扱い規約第8版）

(A) 腺房型腺癌：癒合管状、篩状構造を呈する腫瘍、(B) 乳頭型腺癌：血管性間質を軸に明瞭な乳頭状構造をとる腫瘍、(C) 置換型腺癌：肺胞置換性に増殖し、重積は目立たない腫瘍、(D) 微小乳頭型腺癌：肺胞腔内に、花冠状に配列し中心に線維血管間質を欠く小型の腫瘍細胞塊を形成して増殖する腫瘍、(E) 充実型腺癌：核偏在性で粘液を豊富に有する細胞が充実性に増殖する腫瘍、(F) 浸潤性粘液性腺癌：高円柱状で粘液を豊富に有する細胞が乳頭管状に増殖する腫瘍。肺胞腔内に粘液湖が豊富に認められる。

これに対して、IASLC/ATS/ERS腺癌分類では、予後の観点から、浸潤性腺癌については最も優勢な亜型を主たる診断名にすることが提唱され、そのことはWHO分類や現規約にも反映されている（表1）、腺房型腺癌（図1A）、乳頭型腺癌（図1B）、置換型腺癌（図1C）、微小乳頭型腺癌（図1D）、充実型腺癌（図

1E）。なお、腺房型、乳頭型、充実型については前規約にも同様の組織亜型があったが、現規約では微小乳頭型腺癌、置換型腺癌が新たに追加された。微小乳頭型腺癌は、腫瘍細胞が花冠状配列を示す小型の腫瘍細胞塊がその周囲の空隙を伴って増殖する像が優れた浸潤性腺癌と定義されている。腫瘍細胞塊は肺胞壁か

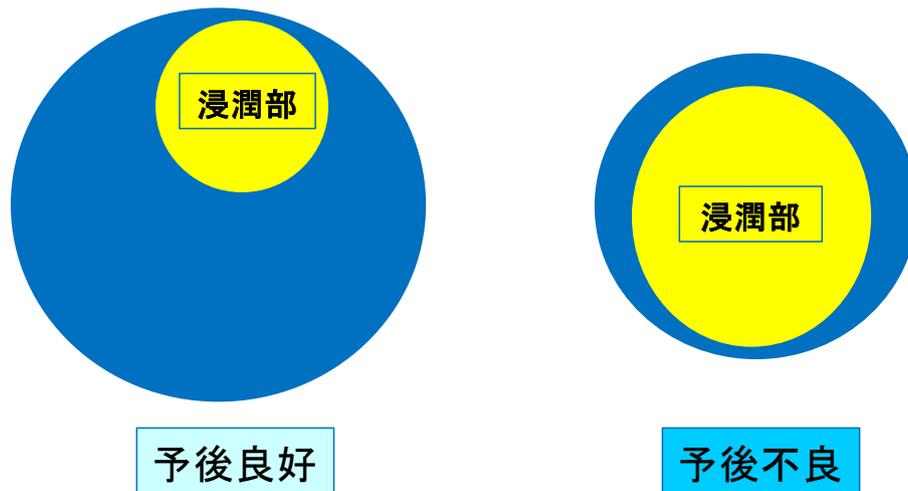


図2 肺腺癌の腫瘍径・浸潤最大径と予後との関係性

ら非接着，接着の両者の場合がある。この亜型では，通常の乳頭状構造とは異なり，腫瘍細胞塊内に線維血管芯を欠く。微小乳頭型腺癌成分は，膀胱，大腸など他臓器の同亜型と同様に予後不良因子となるため，これが腫瘍内に少しでも認められる場合にはその旨を病理診断報告書に付記する必要がある⁹⁾。置換型腺癌 (lepidic adenocarcinoma) は，腫瘍細胞が肺胞隔壁に沿って肺胞上皮を置換するように増殖する像が優勢な腺癌と定義されている。なお，置換型の英語名である lepidic には“魚の鱗状”という意味合いがあり，本亜型の細胞形態や組織構築を的確に表現している。置換型成分のみからなる本来非浸潤性である腺癌は，前規約では“細気管支肺胞上皮癌”として他の浸潤性腺癌と並列して記載されていたが，現規約では，WHO 分類第4版に則り腫瘍径が3cm 以下の場合には上皮内腺癌と診断し，前癌病変と考えられている異型腺腫様過形成と共に前浸潤性病変に分類されている。一方，3cm 大を超える置換型成分のみからなる病変については，欧米の病理医の意見が取り入れられ，腫瘍全体が置換型増殖のみからなるとしても，上皮内腺癌とはせず浸潤性腺癌の1亜型である置換型腺癌にしている。さらに，浸潤性粘液性腺癌 (図1F)・膠様腺癌などの粘液産生が目立つ腺癌，胎児型腺癌，腸型腺癌といっ

た特殊型腺癌が新たにリストアップされた。

なお，2021年に刊行されたWHO分類第5版では，微少浸潤性腺癌を除く浸潤性腺癌は浸潤性粘液性腺癌と浸潤性非粘液性腺癌に大別され，浸潤性非粘液性腺癌については，WHO分類第4版や肺癌取扱い規約第8版と同様で，腫瘍内の最も優勢な亜型を主たる診断名にすることが踏襲されている。また，浸潤性非粘液性腺癌の組織学的グレードに関しては，high grade 成分の多寡が重視されている。具体的には，high grade 成分は，これまで重視されてきた充実型腺癌・微小乳頭型腺癌とともに，cribriform pattern や complex glandular pattern (fused gland pattern や discohesive pattern が含まれる) を併せた成分と定義されており，Grade 1 (G1) は置換型腺癌で high grade 成分が腫瘍面積のうち20%未満の腫瘍，Grade 2 (G2) は乳頭型腺癌あるいは腺房型腺癌で high grade 成分が腫瘍面積のうち20%未満の腫瘍，Grade 3 (G3) は high grade 成分が20%以上を占める腫瘍とされている¹⁰⁾。

肺腺癌の浸潤に着目した画像診断

肺腺癌の浸潤については、画像診断に焦点を当てた研究が盛んに行われてきた。Computed tomography (CT) 上、早期肺癌ではしばしばすりガラス陰影 (ground-glass opacity ; GGO) のような非充実性成分を伴う。GGOは病理学的な肺泡置換成分と密接な相関があることが知られている。池田らは、野口分類C型病変は通常CTで充実性成分とGGO成分が混在するpart-solid GGOの像を呈するが、充実成分の割合が高いほど予後不良で、GGOが優勢である小さな肺腺癌は予後が良好であるところから、GGO優位の病変は縮小手術の適応になることを考察している¹¹⁾。続いて、工藤らは、外科的切除がなされた径3 cm大以下の肺腺癌225例についてhigh resolution CT (HRCT) を用いた画像所見とIASLC/ATS/ERS腺癌分類との関係を臨床病理学的に解析した結果、HRCT所見と組織亜型との間に有意な相関があることを示した¹²⁾。すなわち、HRCTでpure-solid nodule, part-solid GGO, pure GGOの3群に分けると、pure-solid群では乳頭型腺癌や充実型腺癌が多く、全例“浸潤性腺癌”であり、約75%の症例で脈管侵襲あるいは胸膜浸潤が認められた。一方で、pure GGO群では上皮内腺癌、微小浸潤性腺癌、及び置換型腺癌のみで、浸潤の目立つ腺癌はなかった。このように、IASLC/ATS/ERS腺癌分類ならびにこれに準拠して作成されたWHO分類第4版は、肺腺癌の予後を十分に考慮されている点が、以前の分類と比較して際立って優れていると考えられる。

しかしながら、実際にはHRCTを用いたとしても画像診断のみでは、浸潤の有無や程度を正確に捉えることは難しい。CTにおける肺腫瘍の充実成分には癌の浸潤以外に病変の中心部にしばしば存在する線維性瘢痕組織が含まれていることがあり、通常行われているCTの撮像条件下での評価では両者の鑑別が困難である。津谷らは、臨床病期がIA期の肺腺癌において

は、病変全体の最大径よりも、HRCTの充実成分の最大径やpositron emission tomography (PET) /CTのmaximum standardized uptake value (SUVmax) の値の方が高悪性度因子 (脈管侵襲あるいは胸膜浸潤) の有無や予後をみるのに優れた予測因子となり得ることを報告した¹³⁾。FDG-PET検査では、FDG (F-18フルオロデオキシグルコース) を静注して撮影することにより、腫瘍の悪性度を反映した糖代謝の亢進の状態を画像化して検出することができる。通常、浸潤癌ではFDG-PETのSUV maxは高値となる。肺癌診療ガイドラインにおいても、FDG-PET/CTは病期診断の最も高いエビデンスになるとしてその使用が推奨されている。

癌の浸潤と線維性瘢痕組織との判別には、手術検体の病理学的検索が最も確実性が高いことは言うまでもないが、術前に両者を鑑別することができれば、適切な治療法が選択可能となる。従って、画像診断とともに術前の生検検体や細胞診検体においても、浸潤の目立つ癌に特徴的な所見を見出すことが極めて重要となってくる。我々は、浸潤性腺癌を予測する細胞学的因子を探索するため、腫瘍径が3 cm以下の末梢型肺腺癌の外科的切除症例70例を対象に検討した¹⁴⁾。すなわち、術前の細胞診Papanicolaou染色標本上で、20個を超える大型の細胞集塊、重積の目立つ立体的な細胞集塊、腫瘍細胞の核形不整、核の多形性、著明な核小体、核内細胞質偽封入体の計6つの細胞学的パラメータの有無や程度についてスコア化して浸潤性腺癌群と非浸潤性・微小浸潤性腺癌群間の比較を行った。その結果、単変量解析にて20個を超える大型の細胞集塊、重積の目立つ立体的な細胞集塊、腫瘍細胞の核形不整の3つのパラメータが、そして多変量解析では、腫瘍細胞の核形不整が非浸潤性・微小浸潤性腺癌群よりも浸潤性腺癌群の方が有意に多く認められた¹⁴⁾。以上の成果から、術前の生検においても核形不整を伴う異型細胞が目立つ場合には画像所見が矛盾しなければ、積極的に浸潤癌と判断することが可能である。なお、出現する間質細胞の集塊の数については浸潤性腺

癌群と非浸潤性・微少浸潤性腺癌群との間で有意差はなかったが、出現する腫瘍細胞数については、浸潤性腺癌群が非浸潤性・微少浸潤性腺癌群と比較して有意に多いという結果が得られた。この結果は、出現する腫瘍細胞数についても、浸潤癌か否かの指標となりうることを示している。

上皮内腺癌や微少浸潤性腺癌については、それらの定義から予後が良好であることは容易に推測できるが、完全切除がなされていれば、無病生存率や無再発生存率がともに100%であることが報告されている^{3,10)}。また、肺癌に対する縮小手術が肺機能を保存するためには重要であることも明らかになっている¹⁵⁾。現在、画像上で上皮内腺癌や微少浸潤性腺癌などのGGO優位の末梢肺病変に対しては、肺の部分切除術が治療の選択肢の一つになっている¹⁶⁾。逆に、術前に浸潤性腺癌を示唆する画像所見や病理所見が得られれば、通常部分切除術や区域切除術などの縮小手術ではなく肺葉切除術を選択することができる。肺腺癌に対する縮小手術に有用な判断基準の確立には、さらなる術前の新規の画像解析に併せて、詳細な生検病理診断や細胞診断が望まれる。

肺腺癌の腫瘍径の評価についてもWHO分類第4版や肺癌取り扱い規約第8版共に改訂がなされた。すなわち、T因子は浸潤部の最大径（充実成分の最大径）によって規定され、置換型増殖成分は浸潤部に含めないことになった（図2）。このことは、近年になってから、充実成分に乏しい大型のpart-solid GGOを示す病変と比較して、より小型のpure solid noduleを呈する病変の方が予後不良であることが多数報告されたことによる¹⁷⁾。

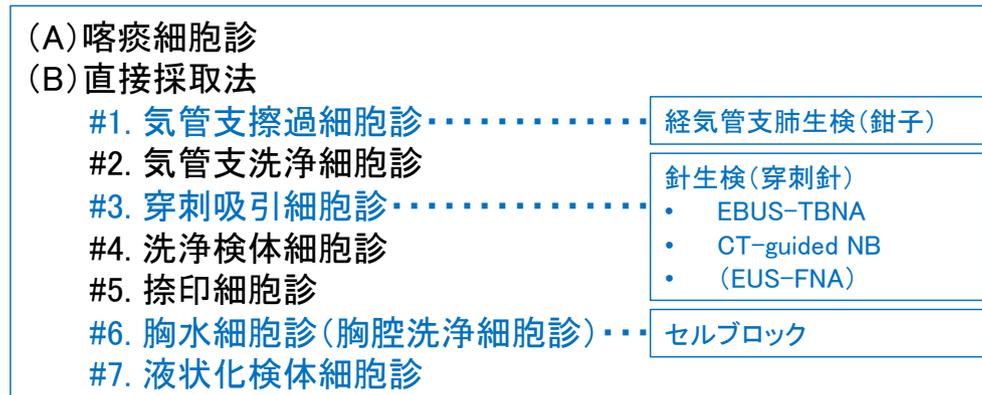
呼吸器領域の検体採取法、 肺癌の遺伝子異常と分子標的治療

肺癌に対する治療法として、従来から確立している外科的切除、化学療法、放射線療法に加えて近年では分子標的治療が行われ、実際には腫瘍型や病期を考慮

して集学的な治療がなされている。肺癌においては、治療法に大きな違いがあるところから、以前は組織学的に小細胞癌と非小細胞癌の2つの腫瘍型に大別され、腫瘍型に関係なく非小細胞癌は同じレジメンでの化学療法がなされていた。しかしながら、2004年に、EGFR遺伝子変異がある肺腺癌症例には変異型EGFRに対するtyrosine kinase inhibitorが奏功することが報告されてからは、腺癌と扁平上皮癌との間で大きく治療法が変わった¹⁸⁾。

Vogelsteinが大腸癌におけるAPC, KRAS, TP53などの遺伝子変異解析から多段階発癌説を提唱したように、発がんのメカニズムとして複数の遺伝子変異が集積して癌が発生し進行癌に進展するという考え方がこれまでの主流であった¹⁹⁾。これに対して、がん細胞の発生・増殖・維持には、少数のドライバー遺伝子異常に依存している症例があることが明らかになったことにより、肺癌においてもそれに基づいた研究や治療法の開発が進んでいる。肺癌では特に腺癌において、EGFRを皮切りにALK, ROS1, BRAFなどのドライバー遺伝子の異常が次々と発見された。それに呼応するように各遺伝子異常に対する分子標的治療薬の開発が急速に進み今ではそれらを用いた治療が実臨床で広く行われている。

肺腺癌症例のEGFR遺伝子変異率は、欧米と比較して本邦を含む東アジアにおいて圧倒的に高く、変異症例は非喫煙者の女性に多いという特徴がある²⁰⁾。また、肺腺癌において、各ドライバー遺伝子変異は基本的に相互排他的であることが知られている。2010年代後半には、本邦においては、主に病理学的に肺腺癌と診断された場合には免疫チェックポイント阻害剤を用いる際に必要なPD-L1検査とともに、EGFR, ALK, ROS1, BRAF遺伝子検査が行われており、肺腺癌のEGFR遺伝子変異率が他の遺伝子異常の割合と比較して圧倒的に高いことから、EGFR検査を最初に行い、次いでALK遺伝子検査、ROS1遺伝子検査、やBRAF遺伝子検査を順に行うことが多かった。但し、生検検体の組織量には限界があり、その有効活用の点



細胞診ガイドライン補遺版(2022年), 改変

図3 呼吸器領域の細胞診検体の採取法と対応する生検法

や検査の迅速性などから、非小細胞肺癌の治療方針決定のために行う分子診断については、検査項目に優先順位をつけず同時に行うよう提案・推奨されている²¹⁾(2024年4月現在)。一方、肺扁平上皮癌においては、特定のドライバー遺伝子変異が同定されていない症例が大半を占めるため、PD-L1検査のみが行われることが多い。したがって、病理学的に腺癌と扁平上皮癌を明確に判別することが極めて重要になっている。両者を見極めるには、GGOを伴う病変か否かなどの画像所見を含む臨床像を把握したうえで、顕微鏡下で、乳頭状、管状、あるいは篩状の構造所見や腫瘍細胞の粘液産生あるいは核の偏在傾向などの細胞所見が認められれば腺癌、角化や細胞間橋が認められれば扁平上皮癌と診断出来る。また、細胞診検体における肺の腺癌と扁平上皮癌との鑑別のためには、細胞学的所見のみならず構造所見を重視することが肝要である。しかしながら実際には、採取された腫瘍量が少ない、腫瘍細胞が充実性に増殖しているなど、小さな生検検体では組織形態学的に腺癌と扁平上皮癌との鑑別が難しいことが少なくない。このような鑑別困難症例では、mucicarmine染色、D-PAS染色、alcian-blue染色といった粘液の組織化学的な検索が診断の一助になりうるが、腺癌のマーカーであるTTF-1とNapsin A、扁平

上皮癌のマーカーであるp40とcytokeratin 5/6を用いた免疫組織化学的な検索が広く行われている¹⁾。

ここで、肺癌の病理診断や遺伝子検査の際に、呼吸器領域の検体採取法を紹介する(図3)。肺病変に対する病理診断の手段として、喀痰細胞診が主の時代もあったが、21世紀になり検体採取法の著しい進歩があり、肺病変の診断の際に気管支擦過細胞診や穿刺吸引細胞診などの直接採取法が行われるようになり、遺伝子検査に提出する病理検体を十分に確保できる症例が各段に増えてきた。ここで、組織検体の採取や取扱いについての留意点について触れる。当院では気管支鏡検査時に、診断精度を向上させるため、再検査率を低くするため、そしてviableな腫瘍細胞を確保し腫瘍細胞含有割合を高めるために、積極的に迅速細胞診(rapid on site cytological evaluation ; ROSE)が行われている。一般に肺癌を疑う病変に対する生検の適切な個数は5個以上とされているが、ROSEで病変部までデバイスがアプローチできている場合は、多くの組織片(10個以上)を採取し2つの容器にランダムに分けて提出し、それぞれ別々にパラフィンブロックを作製することで、病理診断とともに、遺伝子検査や臨床試験などの追加検査に対応できるように心掛けていく。また、胸水の穿刺吸引細胞診検体では、セルブロッ

クを作製することが求められている。セルブロック標本は、免疫組織化学を初めホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin-fixed paraffin embedded ; FFPE) 組織標本と同様のプロトコールでの検査が可能であり²²⁾、病理診断のみならず、腫瘍細胞含有割合が高い場合は肺がんの遺伝子検査にも用いることが考慮され得る。

結 語

原発性肺癌の中で最も発生頻度が高く、診断や治療の進歩が目覚ましい腺癌に焦点を当てて、腫瘍型分類の歴史の変遷を述べ、浸潤についての臨床病理学的な研究を紹介し、現行の腺癌分類の意義に関して説明した。肺腺癌では、“浸潤部の広がり”“優勢像”“予後に関係する病理学的浸潤・進展因子”などの病理所見を臨床に詳細に報告することが重要である。また、肺腺癌では多くのドライバー遺伝子異常に対する分子標的治療が一般化しているが、適切な治療を行うためには適切な病理検体を用いた遺伝子検索が必要不可欠であり、呼吸器領域の検体採取法を紹介する中で、肺癌の診断精度の向上、遺伝子検査を視野に入れた腫瘍量・質の確保のための細胞診検体の活用に関する当院での取り組みを紹介し、肺癌の診断や治療における生検・細胞診検体の役割について考察した。

著者のCOI申告開示：本論文の発表内容に関連して特に申告はない。

文 献

- 1) Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Mark A, Nicholson AG. WHO classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon, France : IARC 2015.
- 2) 肺癌取り扱い規約第8版, 金原出版, 2016.
- 3) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, 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.
- 4) Shimosato Y, Suzuki A, Hashimoto T, Nishiwaki Y, Kodama T, Yoneyama T, et-al. Prognostic implications of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancers. *Am J Surg Pathol*. 1980 ; 4 : 365-373.
- 5) 中谷行雄, 太田 聡, 矢澤卓也. 肺癌I, 肺腺癌 亜型と予後. 病理と臨床, 文光堂, 2016 ; 34 : 236-243.
- 6) Ueno H, Shinto E, Shimazaki H, Kajiwara Y, Sueyama T, Yamamoto J, et-al. Histologic categorization of desmoplastic reaction: its relevance to the colorectal cancer microenvironment and prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2015 ; 22 : 1504-1512.
- 7) Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, et-al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995 ; 75 : 2844-2852.
- 8) 野口雅之. 肺癌I, 2015WHO分類改訂のポイント. 病理と臨床, 文光堂, 2016 ; 34 : 232-235.
- 9) Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Shirakusa T, Tsuchiya E, et-al. Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2003 ; 27 : 101-109.
- 10) Borczuk AC, Cooper WA, Dacic S, Galateau-Salle F, Jain D, Kerr, KM eds. WHO classification of Tumours. Thoracic tumours. 5th ed. Lyon, France : IARC ; 2021.
- 11) Ikeda N, Maeda J, Yashima K, Tsuboi M, Kato H, Akada S, et-al. A clinicopathological study of resected adenocarcinoma 2 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg*. 2004 ; 78 : 1011-1016.
- 12) Kudo Y, Matsubayashi J, Saji H, Akata S, Shimada Y, Kato Y, et-al. Association between high-resolution computed tomography findings and the IASLC/ATS/ERS classification of small lung adenocarcinomas in Japanese patients. *Lung Cancer*. 2015 ; 90 : 47-54.
- 13) Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, et-al. Solid tumor size on high-resolution computed tomography and maximum standardized uptake on positron emission tomography for new clinical T descriptors with T1 lung adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2013 ; 24 : 2376-2381.
- 14) Matsubayashi J, Miyake S, Kudo Y, Shimada Y,

- Maeda J, Saji H, et-al. Cytological Differences between Invasive and Non-invasive or Minimally Invasive Lung Adenocarcinomas Diagnosed in Japanese Patients Using Needle Biopsy Specimens of Pulmonary Lesions ≤ 3 cm in Diameter. *Diagn Cytopathol*. 2019 ; 47 : 688-694.
- 15) Okada M, Koike T, Higashiyama M, Yamato Y, Kodama K, Tsubota N. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 ; 132 : 769-775.
- 16) Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, et-al. Appropriate sublobar resection choice for ground glass opacity-dominant clinical stage IA lung adenocarcinoma: wedge resection or segmentectomy. *Chest*. 2014 ; 145 : 66-71.
- 17) Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, et-al. Prognostic significance of using solid versus whole tumor size on high-resolution computed tomography for predicting pathologic malignant grade of tumors in clinical stage IA lung adenocarcinoma: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 ; 143 : 607-612.
- 18) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et-al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004 ; 350 : 2129-2139.
- 19) 前門戸任. 日本内科学会雑誌. 肺癌：診断と治療の進歩, Ⅲ. 治療3. 非小細胞癌肺癌の化学療法 2) 肺癌のドライバー遺伝子変異と分子標的薬 2014 ; 103 : 1314-1321.
- 20) 角南久二子, 河野隆志. 次世代シーケンサーを用いた肺癌ゲノム解析と個別化治療. *日本呼吸器学会誌*. 2014 ; 3 : 636-642.
- 21) 肺癌診療ガイドライン, 2022年度版, 2022, 金原出版.
- 22) Roy-Chowdhuri S, Aisner DL, Allen TC, Beasley MB, Borczuk A, Cagle PT, et-al. Biomarker testing in lung carcinoma cytology specimens: A perspective from members of the pulmonary pathology society. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 ; 140 : 1267-1272.

特別
講演

甲状腺病理・細胞診のアップデート

千葉知宏

がん研究会有明病院 細胞診断部

はじめに

甲状腺は頸部、甲状軟骨の前下方に位置する腺組織であり、コロイドを囲む甲状腺濾胞が集簇した単純な臓器である。少数の傍濾胞細胞（C細胞）を含むが、形態学的に大多数を占める濾胞細胞と見分けることは困難であり、カルシトニン免疫染色などで同定される。

甲状腺の主な機能はヨウ素を取り込んで甲状腺ホルモンを合成・貯蔵し、必要に応じて放出することである。体内でヨウ素を取り込む臓器は甲状腺のみであり、1986年のチヨルノービリ原発事故の際には、放出された放射性ヨウ素の摂取による内部被曝が原因で小児の甲状腺癌が増加した。甲状腺癌は内分泌臓器の中で最も頻度の高い悪性腫瘍であるが、その予後は極めて良好であり、10年生存率は90%を超える¹⁾。

近年、甲状腺癌の分野では、遺伝子異常に基づいた新しい組織分類が導入されつつあり、分子標的薬治療の開発も進んでいる。本稿では、変革を遂げた甲状腺病理および細胞診の現状を解説し、基礎から臨床に至

る重要な知識のアップデートを図る。

甲状腺腫瘍の病理診断の原則

病理学的な癌の診断の基本は、細胞異型と構造異型である。すなわち、腫瘍を構成する個々の細胞に核腫大・核形の不整、N/C比の増大などの異型（細胞異型）を認めるかと、腫瘍細胞集団の構築を観察した際に不規則な配列や結合性の低下といった異型（構造異型）を認めるかの両者を考慮して癌と診断する。しかし、甲状腺癌の診断は必ずしもこの原則通りではない。

濾胞性腫瘍は小型で均一な濾胞の増殖よりなる腫瘍で、細胞異型の有無だけでは良性（濾胞腺腫）と悪性（濾胞癌）の鑑別が困難である。一方、乳頭癌（papillary carcinoma；PTC）では、すりガラス状核、核の溝、核内細胞質封入体などの特徴的な核異型が認められ、癌の診断はほぼこの核異型に基づく。

甲状腺は組織構築が単純であるため、腫瘍の組織型も少ない。その分類は、もともと良性の濾胞腺腫

著者連絡先

受付日：2024年11月29日 受理日：2025年3月2日

- 連絡先住所：〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31
- 所属施設名：がん研究会有明病院細胞診断部
- 筆頭著者氏名：千葉 知宏
- e-mail address：tomohiro.chiba@jfc.or.jp

(follicular thyroid adenoma : FTA), 悪性のPTC, 濾胞癌 (follicular thyroid carcinoma : FTC), 低分化癌 (poorly differentiated thyroid carcinoma : DTC), 未分化癌 (anaplastic thyroid carcinoma : ATC), 髄様癌 (medullary thyroid carcinoma : MTC) などが列記された単純なものであった。しかし, 現在では甲状腺腫瘍の遺伝子異常が明らかになり, 系統的に整理された新しい分類 (WHO分類第5版) に変更されている^{2,3)}。

甲状腺腫瘍におけるゲノム異常

甲状腺癌の大部分を占める分化型甲状腺癌は, PTCもしくはFTCに大別される。2000年代以降に遺伝子変異の解析が進み, *BRAF* p.V600Eや*RET*遺伝子再構成(*CCDC6::RET* [RET/PTC1], *NCOA4::RET* [RET/PTC3]など), *NRAS* p.Q61Rを代表とする*H/K/NRAS*変異や*PAX8::PPARG*転座など, PTCとFTCに特徴的な腫瘍発生のドライバー遺伝子の存在が明らかにされた⁴⁾。

約500例のPTCを対象としたTCGAのゲノム解析

結果では, 全体の約96.5%の症例に相互排他的なドライバー遺伝子の変異が確認された⁵⁾。ドライバー変異の種類は少なく, 7遺伝子 (*BRAF*, *HRAS*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX*, *PPM1D*, *CHEK2*) の変異や, *RET*, *PPARG*, *ALK*, *NTRK1/3*などの遺伝子再構成 (転座) がドライバーとなることが明らかとなった。さらに, 遺伝子異常のパターンを基に算出した*BRAF*-*RAS*スコアの順にPTC症例を並べ替えると, 典型的なPTCの形態を特徴とする*BRAF* p.V600E-like type (*BRAF*系腫瘍)と, 濾胞型PTC (follicular PTC ; fPTC) の形態を示す*RAS*-like type (*RAS*系腫瘍)に大別されることが明らかとなった (図1)。

TCGA以外のゲノム解析結果も蓄積され, FTC, FTA, 境界病変である乳頭癌様核所見を伴う非浸潤性濾胞型腫瘍 (noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features ; NIFTP)でも*RAS*変異がドライバーであることが明らかとなった。*RAS*系腫瘍はこれらの濾胞性腫瘍からfPTCまでを含む腫瘍群と推定される。このように, 高分化な甲状腺腫瘍ではドライバー遺伝子変異と腫瘍の形態との間に密接な相関があることが明らかとなった (図2)。

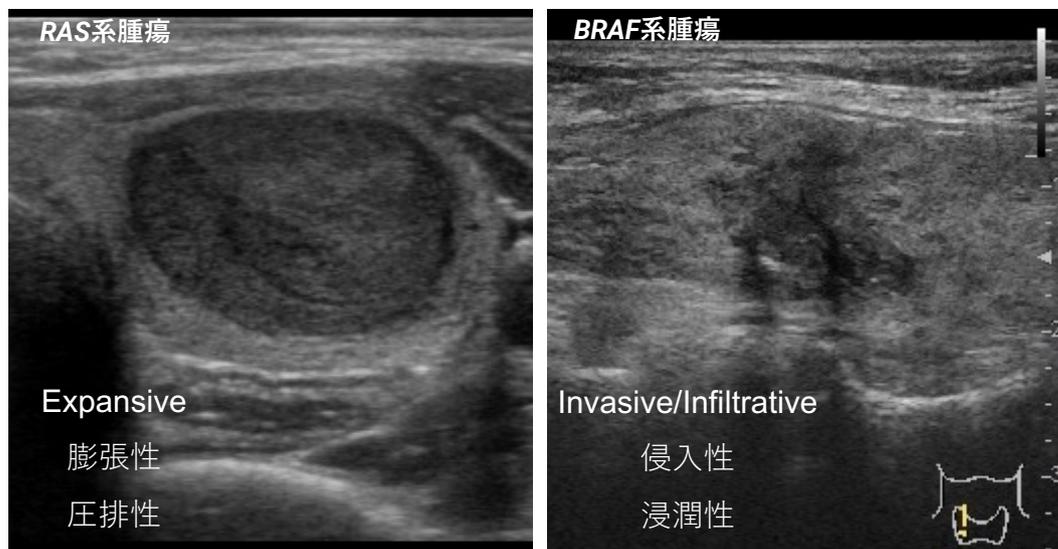


図1 典型的な*RAS*系腫瘍 (左) と*BRAF*系腫瘍 (右) の超音波画像。

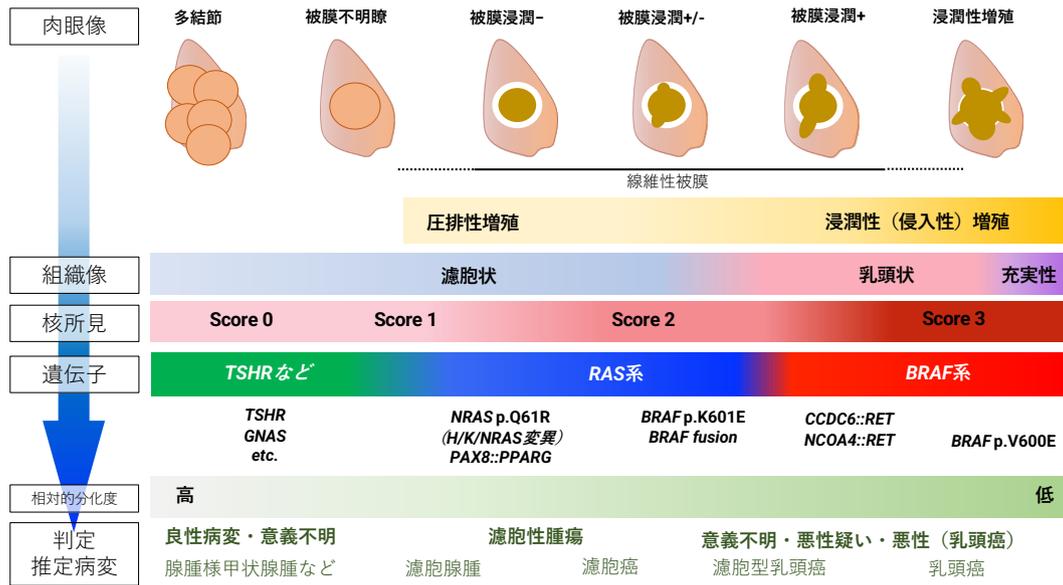


図2 甲状腺分化癌の形態と遺伝子異常。核所見は乳頭癌様核所見の評価のための核スコア (Score 0-3) を示す。

甲状腺腫瘍の分類 - WHO分類第5版

2022年、内分泌・神経内分泌腫瘍の新しいWHO分類第5版 (WHO5版) のβ版^{2,3)} が発表された (表1)。腫瘍固有の分子遺伝学的な情報が考慮され、分類体系が大幅に見直された。この結果、腫瘍細胞の起源と悪性度に基づく系統的な分類に変貌した。すなわち、WHO5版では、腫瘍細胞の起源により濾胞細胞由来腫瘍 (follicular cell-derived neoplasms ; FDN)、C細胞由来腫瘍、その他の腫瘍が主なカテゴリーに設定された。FDNはさらに良性、低リスクおよび悪性という3つのクラスに分けられた。C細胞由来腫瘍は、悪性のMTCのみであるが、その中でlow-gradeとhigh-gradeの細分類が採用された。FTCとPTCの記載順は、これまで頻度の高いPTCが先であったが、分化度を考慮してFTCが先に記載された。その他の腫瘍については、唾液腺型、胸腺腫瘍、胎児性腫瘍と起源不明に分類された。

表1 WHO分類第5版の概要 (2022)

濾胞細胞由来腫瘍

良性腫瘍

Thyroid follicular nodular disease
濾胞腺腫
乳頭状構造を伴う濾胞腺腫
膨大細胞腺腫

Low risk 腫瘍

NIFTP/UMP
硝子化索状腫瘍

悪性腫瘍

濾胞癌
浸潤性被包化濾胞型乳頭癌
乳頭癌
膨大細胞癌

High-grade 癌

未分化癌

C細胞由来腫瘍

髄様癌

その他の腫瘍

改訂のポイント1：良性病変の枠組みの改訂

これまで、甲状腺の良性病変としてはFTAとHüthle細胞腺腫（以前の好酸性細胞型FTA）が記載されていた。WHO5版では、腺腫様甲状腺腫に相当する病変が甲状腺濾胞結節性病変（thyroid follicular nodular disease；TFND）として加えられた。これは、TFNDの一部にクローン性（clonality）が確認されるためである⁶⁾。また、Hüthle細胞の名称は不適切とされ、膨大細胞腺腫（oncocytic adenoma of the thyroid；OA）の名前が採用された⁷⁾。

FTAの大部分がRAS系腫瘍であるのに対して、TFNDでは甲状腺刺激ホルモン受容体（thyroid stimulating hormone receptor；TSHR）とその下流にあるGs α -adenylyl cyclase-cAMPの経路に遺伝子異常が集積している。また、OAおよび膨大細胞癌（oncocytic carcinoma of the thyroid；OCA）では、RAS変異の頻度が低く、ミトコンドリア遺伝子の異常やほぼ単数体の核型など特有の遺伝子背景を有することからFTA/FTCと区別された⁷⁾。

改訂のポイント2：低リスク腫瘍

WHO4版から、良性と悪性の中に位置する境界悪性腫瘍の概念が導入されたが、WHO5版では“低リスク腫瘍”の名称になり、NIFTP、悪性度不明な

甲状腺腫瘍（thyroid tumors of uncertain malignant potential；TT-UMP）、硝子化索状腫瘍（hyalinizing trabecular tumor；HTT）が記載された。取扱い規約第9版でもNIFTPが採用されており、診断上のピットフォールとなっている。

改訂のポイント3：High-grade（高異型度）癌の導入

FDNやC細胞由来腫瘍の一部には予後不良な症例が存在することが繰り返し報告されてきた。WHO5版では、これらの腫瘍を高異型度癌（High-grade carcinoma）と分類する考えを導入した（表2）。高分化癌（FTC、PTCとOCA）とATCの中間的な性質を持つPDTCが定義されていたが、その頻度は低い⁸⁾。FTC、PTC、OCAの中で、核分裂像の増加（ ≥ 5 個/2mm²）もしくは壊死を示すものはPDTC同様の予後を示す高異型度分化癌（Differentiated high-grade thyroid carcinoma；DHGTC）と名付けられた。MTCの場合には核分裂像の増加と壊死に加えてMIB1標識率の増加（ $\geq 5\%$ ）も診断基準に含められ、このいずれかを満たす場合、高異型度MTCの診断となる。

改訂のポイント4：未分化癌の定義の変更

これまで高分化癌成分を含まない扁平上皮癌

表2 WHO分類第5版における高異型度癌

	低分化癌 (Poorly differentiated thyroid carcinoma)	分化型高異型度癌 (Differentiated high-grade thyroid carcinoma: DHGTC)	High-grade髄様癌
Cell-of-origin	濾胞細胞 (follicular cell)		C細胞 (C cell)
Architectural pattern	Solid/trabecular/insular	Papillary, follicular, (solid)	Any
Nuclear features	No papillary-like features	Any	Any
Other conditions	(At least one of the following features)		
	1. Mitosis $\geq 3/2\text{mm}^2$ 2. Necrosis 3. Convoluted nuclei	1. Mitosis $\geq 5/2\text{mm}^2$ 2. Necrosis	1. Mitosis $\geq 5/2\text{mm}^2$ 2. MIB1 index $\geq 5\%$ 3. Necrosis
Anaplastic features	none	none	none

(squamous cell carcinoma ; SCC) は独立した組織型と考えられてきた。しかし、SCCの87%ほどに*BRAF* p.V600E変異が認められることや、免疫組織学的にPAX8 (91%) やTTF1 (38%) が陽性であることから、甲状腺のSCCは濾胞上皮由来と考えられる^{2,3)}。また、SCCが他のATCと同等の予後を示すことからATCに統合された。濾胞上皮の扁平上皮化生やPTCの扁平上皮分化はしばしば観察される変化であり、時に慎重な鑑別を要する。

改訂のポイント5：その他の腫瘍に関して

その他の腫瘍に関しても、細胞起源から唾液腺型腫瘍、甲状腺内胸腺腫瘍、起源不明甲状腺腫瘍、胎児性甲状腺腫瘍の4つのカテゴリーに分類された。

唾液腺型腫瘍では、粘表皮癌に特徴的な*CRTC1::MAML2*融合遺伝子や分泌癌に特徴的な*ETV6::NTRK3*融合遺伝子が記載された。また、PTC亜型であった篩状モルラ型PTCは、一部が家族性大腸ポリポーシスに関連し、*APC* 遺伝子変異に伴うβカテニン系の異常が原因となるが、濾胞細胞由来である明確な根拠がなく、篩状モルラ癌として由来不明腫瘍に分類された。胎児性甲状腺腫瘍として新たに甲状腺芽腫 (Thyroblastoma) が採用されたが、これは

悪性奇形腫や癌肉腫と診断されてきた腫瘍に相当し、*Dicer1*の体細胞変異が多いとされる。

甲状腺細胞診のアップデート

甲状腺穿刺吸引細胞診は、ベセスダシステム第3版⁹⁾ ないし甲状腺癌取扱い規約に沿って報告される(表3)。いずれも同様で、判定は6つないし7つのカテゴリーに分けられる。すなわち、「判定不能」「良性」「意義不明」「濾胞性腫瘍」「悪性の疑い」「悪性」の6つで、取扱い規約では「判定不能」が「検体不適」と「囊胞液」に分けられる。ベセスダシステムの利点は、甲状腺に特化した判定であり、臨床的に有用な情報を簡潔・明瞭に伝えられる点にある。また、各カテゴリーに悪性の危険度 (risk of malignancy ; ROM) が示され、精度管理が可能である。さらに、各カテゴリーに対する臨床的対応も記載されている。

ベセスダ第3版は、WHO5版に対応する形で2023年に改訂されたが、第2版から大きな変更はない。主な改訂内容としては、WHO分類改訂に伴う用語の変更、診断カテゴリーの単一化、ROMデータの更新、小児のROMデータの追加が挙げられる。また、「意義

表3 甲状腺ベセスダシステム第3版の要点と規約分類との比較

Bethesda, 3 rd (2023)			甲状腺癌取扱い規約第9版
カテゴリ	悪性の危険度 (ROM)	臨床的対応	
I. Non-diagnostic 判定不能	13% (5-20%)	再検	検体不適
			囊胞液
II. Benign 良性	4% (2-7%)	経過観察 (臨床的ないし超音波)	良性
III. AUS 意義不明 (Atypia of undetermined significance) AUS-nuclear atypia / AUS-other	22% (13-30%) 36-44% (NA) 15-23% (other)	再検、遺伝学的検査、診断的葉切除、経過観察 (サーベイランス)	意義不明
IV. Follicular neoplasm (FN) 濾胞性腫瘍	30% (23-34%)	遺伝学的検査、診断的葉切除	濾胞性腫瘍
V. Suspicious for malignancy 悪性の疑い	74% (67-83%)	遺伝学的検査、診断的葉切除ないし全摘	悪性疑い
VI. Malignant 悪性	97% (97-100%)	葉切除ないし全摘	悪性

不明 (AUS)」にサブカテゴリが設けられ、「AUS-nuclear atypia」と「AUS-other」に細分化された。特に、PTCとの鑑別が問題となるような場合には「AUS-nuclear atypia」と診断され、この場合、ROMは高くなる。

臨床的対応として、「判定不能」では再検、「良性」では経過観察となる。「意義不明」の場合は再検、診断的切除、経過観察などが、「濾胞性腫瘍」なら切除が検討される。「悪性疑い」や「悪性」と判定された場合は、基本的に切除が推奨される。欧米では「意義不明」「濾胞性腫瘍」「悪性の疑い」の際の臨床的対応として遺伝学的検査が推奨されている。これは診断目的の遺伝学的検査であり、手術が必要かを判断するために実施される。

実際の細胞診における注意点として、PTC様核所見が見られた場合、すぐに「悪性」と判定しないことが重要である。本邦でもPTC様核所見を有する濾

胞性腫瘍としてNIFTPの診断が一般化しつつある。NIFTPは小濾胞構造を特徴とするRAS系腫瘍に含まれ、「濾胞性腫瘍」と判定すべきものである。細胞診において小濾胞構造を呈する腫瘍の場合、たとえ核所見がPTC様であっても「濾胞性腫瘍」の判定とし、NIFTPやfPTCの鑑別が必要である旨を記載することが重要である。

また、高異型度癌が採用されたことにより、「悪性(推定病変：乳頭癌)」と判定した場合などに、高異型度癌の可能性がないかも検討する必要がある。*TERT* promoter変異を有する予後の悪いPTC^{10,11)}の細胞像を観察したところ、重積集塊、集塊辺縁での結合性低下、高細胞や異型の目立つ細胞の出現、壊死性・腫瘍性背景などが特徴的であった(図3)。これらの所見を丁寧に観察、記載することで、予後不良な症例を見極め、治療方針の決定に役立てることが可能と考える。

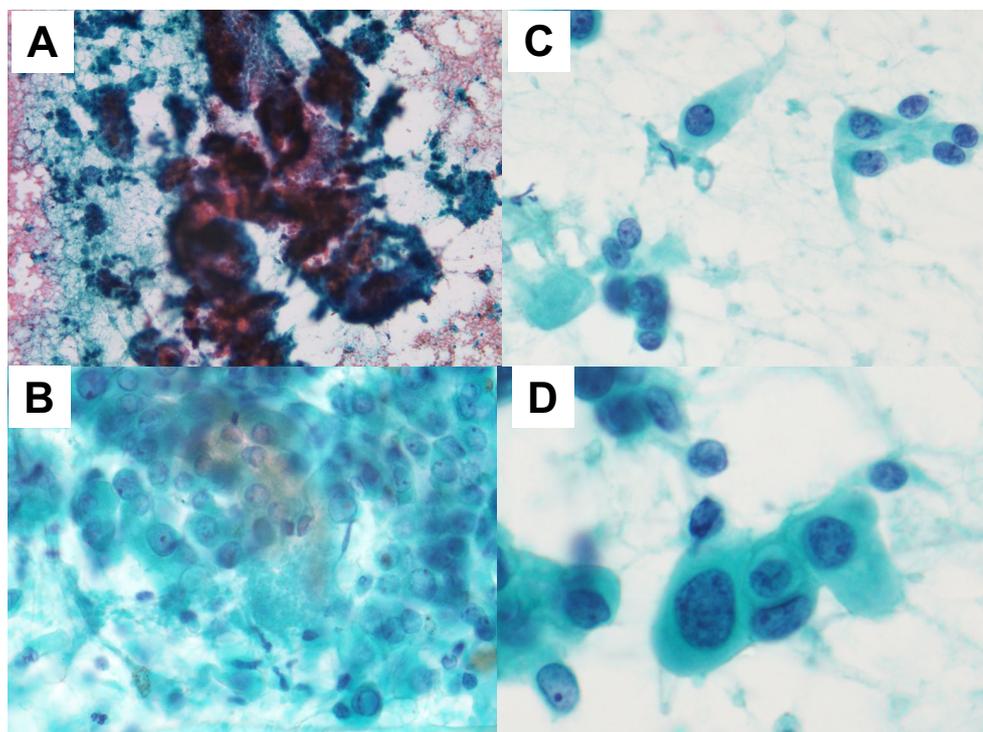


図3 高異型度癌(高異型度の乳頭癌)に特徴的な細胞像。
A: 重積した細胞集塊からほつれるような細胞(結合性の低下した小型の細胞集塊)(対物×10), B: 壊死性ないし腫瘍性背景(対物×40), C: 高細胞(対物×40), D: 異型が目立ち、結合性の低下した細胞(対物×100)

甲状腺癌の個別化医療

従来の医療では、臨床試験の結果に基づいた集団全体への治療法を適用する「One-fits-all」戦略が主流であった。しかし、個別化医療（Precision medicineまたはtailor-made medicine）では、患者一人ひとりに最適な治療法を提供することを目指している。個別化医療を実現するためには、まず患者ごとの疾患原因が特定され、それに対する治療薬が存在することが前提条件となる。近年、遺伝子検査法の進歩と分子標的薬の開発が進み、個別化医療がより現実的なものに近づいている。

2019年6月に、がん遺伝子パネル検査（Comprehensive Genomic Profiling；CGP）が保険適用となった。本邦におけるCGPは標準治療が終了した後や標準治療がない場合に実施され、得られたゲノム情報を基に薬物療法が選択される。甲状腺領域では、欧米を中心に、細胞診検体を用いて手術適応を判断するための遺伝学的検査が推奨されている。Nikiforovらの開発したThyroSeq® genomic Classifier, v3（ThyroSeq v3）¹²⁾では、甲状腺腫瘍に特化した112遺伝子を次世代シーケンサー（NGS）によって解析する。その感度は91-94%、特異度は82-85%とされている。陽性的中率は64-66%とやや低いが、陰性的中率が100%に近く、手術が不要な症例を選別することに長けている。

放射性ヨード治療抵抗性を示す局所進行癌や再発・転移性癌に対しては、分子標的薬の使用が考慮される。甲状腺癌ではチロシンキナーゼ型受容体とその下流のシグナル経路に変異が集積している。ソラフェニブやレンバチニブなどのコンパニオン診断が不要なマルチキナーゼ阻害剤は従来から使用されていたが、近年、RET阻害剤（セルベルカチニブ）、BRAF阻害剤とMEK阻害剤の併用療法（ダブラフェニブ+トラメチニブなど）がコンパニオン診断とともに承認された。今後、組織診検体に加えて細胞診検体もコンパニオン

診断の対象に含まれることが予想され、診断および治療戦略にさらなる発展が期待される。

終わりに

甲状腺病理・細胞診の最新的话题を概説した。NGSをはじめとする遺伝子解析技術の進歩により、甲状腺癌の分野は大きな変革の時代を迎えている。組織分類から診断・治療に至るまで知識のアップデートが進み、日常診療の向上や個別化医療の実現が期待されている。

略語

PTC = 乳頭癌, FTA = 濾胞腺腫, FTC = 濾胞癌, PDTC = 低分化癌, ATC = 未分化癌, PDTC = 低分化癌, MTC = 髄様癌, WHO5版 = 内分泌・神経内分泌腫瘍のWHO分類第5版, fPTC = 濾胞型乳頭癌, NIFTP = 乳頭癌様核所見を伴う非浸潤性濾胞型腫瘍, FDN = 濾胞細胞由来腫瘍, TFND = 甲状腺濾胞結節性病変, OA = 膨大細胞腺腫, OCA = 膨大細胞癌, TT-UMP = 悪性度不明な甲状腺腫瘍, HTT = 硝子化索状腫瘍, DHGTC = 高異型度分化癌, SCC = 扁平上皮癌, ROM = 悪性の危険度, AUS = 意義不明, CGP = がん遺伝子パネル検査, NGS = 次世代シーケンサー

文献

- 1) 院内がん登録 2011年10年生存率集計 報告書. 国立がん研究センター, 2024.
- 2) Asa SL, Baloch ZW, de Krijger RR, et al.: WHO classification of Endocrine and Neuroendocrine Tumours (5th edition, beta version). IARC, 2022.
- 3) Chiba, T. Molecular Pathology of Thyroid Tumors: Essential Points to Comprehend Regarding the Latest WHO Classification.

- Biomedicines 2024 ; 12 : 712.
- 4) Kondo T, Ezzat S, Asa SL : Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 6 : 292-306, 2006.
 - 5) The Cancer Genome Atlas Research Network : Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 159 : 676-690, 2014.
 - 6) Ye L, Zhou X, Huan F, Wang W, Qi Y, Xu H, et al. Corrigendum : The genetic landscape of benign thyroid nodules revealed by whole exome and transcriptome sequencing. *Nat Commun* 8 : 15533, 2017.
 - 7) Ganly I, Makarov V, Deraje S, Wang W, Qi Y, Xu H, et al. Integrated genomic analysis of Hürthle cell cancer reveals oncogenic drivers, recurrent mitochondrial mutations, and unique chromosomal landscapes. *Cancer Cell* 2018 ; 34 : 256-270.
 - 8) Ito Y, Hirokawa M, Fukushima M, Inoue H, Yabuta T, Uruno T, et al. Prevalence and prognostic significance of poor differentiation and tall cell variant in papillary carcinoma in Japan. *World J Surg* , 2008 ; 32 : 1535-1543.
 - 9) Ali SZ, VanderLaan PA. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. The 3rd edition. Springer ; 2023.
 - 10) Liu R, Bishop J, Zhu G, Zhang T, Ladenson PW, Xing M. Mortality Risk Stratification by Combining BRAF V600E and TERT Promoter Mutations in Papillary Thyroid Cancer : Genetic Duet of BRAF and TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer Mortality. *JAMA Oncol* , 2017;3: 202-208.
 - 11) Ebina A, Togashi Y, Baba S, Sato Y, Sakata S, Ishikawa M, et al. TERT Promoter Mutation and Extent of Thyroidectomy in Patients with 1-4 cm Intrathyroidal Papillary Carcinoma. *Cancers* 2020 ; 12 : 2115.
 - 12) Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Yang SP, Sosa JA, Sipsos JA, et al. Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology : A Prospective Blinded Multicenter Study. *JAMA Oncol* , 2019 ; 5 : 204-212.

スライド
カンファレンス

多彩な細胞像を呈した胃型 HPV 非依存性腺癌の1例

松本絵里香 (CT), 山崎 泰樹 (CT), 勝平 理子 (CT), 小野 寛文 (CT)
松本 祐弥 (CT), 並木 幸子 (CT), 岡村 卓哉 (CT), 椎名 優愛 (MD)
佐藤 陽子 (MD), 松嶋 惇 (MD), 佐藤 泰樹 (MD), 藤井 晶子 (MD)
下山田博明 (MD), 上田 善彦 (MD), 伴 慎一 (MD)

獨協医科大学埼玉医療センター 病理診断科

内容抄録

【背景】 子宮頸部に発生する胃型 HPV 非依存性腺癌（以下、胃型腺癌）は、細胞学的に黄金色の粘液を特徴とする腺癌であることが知られている。今回我々は、子宮頸部擦過細胞診において多彩な細胞像を呈した症例を経験したので報告する。

【症例】 70代、女性。他院にて早期大腸癌内視鏡切除後の経過観察中、CT で多発性筋腫、子宮留水腫を指摘され、精査目的で当院産婦人科を紹介受診した。悪性腫瘍否定目的で、子宮頸部より擦過細胞診が施行された。擦過細胞診標本では、ピンク色の粘液を有し、核の極性の乱れを伴った蜂巢状細胞集塊や、微細顆粒状の核クロマチンを呈し腺腔様構造を示す密な細胞集塊が出現していた。また、長楕円形の核を有する細胞が極性の乱れた柵状配列で出現していた。以上の所見から、上皮内腺癌を第一に考えたが、通常型子宮頸部腺癌を含め上皮内腺癌以上の病変の存在が疑われた。その後、子宮全摘が施行され、胃型腺癌と診断された。

【結論】 蜂巢状構造を呈する細胞集塊で、核の極性が乱れ、核の大小不同性や核クロマチンの増量を呈する細胞の出現がみられた場合は、特徴的な黄金色の粘液を認めなくとも、胃型腺癌の存在に留意する必要がある。

Keywords : 胃型 HPV 非依存性腺癌, 子宮頸部細胞診, 胃型粘液

著者連絡先

受付日：2024年8月22日 受理日：2025年6月9日

- 連絡先住所：〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50
- 所属施設名：獨協医科大学埼玉医療センター 病理診断科
- 筆頭著者氏名：松本 絵里香
- e-mail address：m-erika@dokkyomed.ac.jp

はじめに

子宮頸部に発生する胃型HPV非依存性腺癌(Adenocarcinoma, HPV-independent, gastric type; 以下, 胃型腺癌)は胃型分化を示す腺癌とされており, 浸潤性腺癌でありながら細胞異型に乏しく, 細胞診断において悪性と診断することが困難な場合が多い。また, 高分化な細胞形態を呈することから, 胃型腺癌の特徴である黄金色の粘液が認められない症例では, ときに組織型の推定に苦慮することがある。

今回我々は, 子宮頸部擦過細胞診において多彩な細胞像を示し, 胃型腺癌の推定に苦慮した1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 70代, 3妊3産, 女性。

現病歴: 他院にて早期大腸癌内視鏡切除後の経過観察中に, CTで多発性筋腫, 子宮留水腫を指摘され, 精査目的に当院産婦人科を紹介受診した。陰鏡診では出血や陰部腫瘍は認められなかったものの, 悪性腫瘍の否定のため子宮頸部擦過細胞診が施行された。

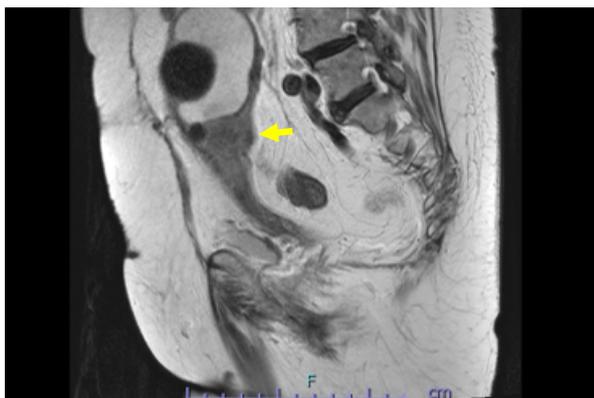


図1 MRI T2画像. 子宮頸部に40mmの腫瘍を認める(矢印).

画像所見: MRI画像において子宮頸部後壁に長径40mmの腫瘍を認め(図1), 子宮内腔は下部で腫瘍により狭窄しており, 画像的には子宮頸癌と診断された。

細胞学的所

清明な背景中に, 長楕円形の核を有する異型細胞が柵状配列を示す細胞集塊で出現していた。異型細胞は極性の乱れを伴う不規則に配列する細胞集塊で多数出現しており, 核の大小不同性, 核形不整や核クロマチンの増量を呈し, 悪性腫瘍細胞と考えられた。淡明で境界不明瞭な細胞質を有し, 細胞集塊の辺縁は不明瞭であった(図2)。以上の所見より, 細胞診断はclass IV, bethesda system: adenocarcinoma in situ (AIS) とした。

周囲には, 細胞質内にピンク色の粘液を有する異型細胞が, 細胞密度が高く蜂巣状構造を呈するシート状の細胞集塊で出現しており(図3), 細胞集塊は, 一見, シート状の配列を伺わせるが, 詳細に観察すると, 核の極性が乱れており同一焦点で観察することは困難であった(図3)。また, N/C比が高く微細顆粒状の核クロマチンを示す異型細胞が, 一部で腺腔様構造を示し不規則に重積する細胞密度の高い細胞集塊で出現し

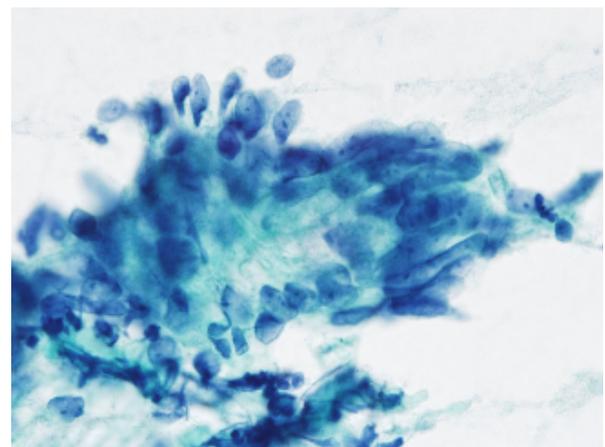


図2 長楕円形の核を有し, 柵状配列を呈する細胞集塊. 細胞境界は不明瞭。(Pap.染色 対物×100:油浸)

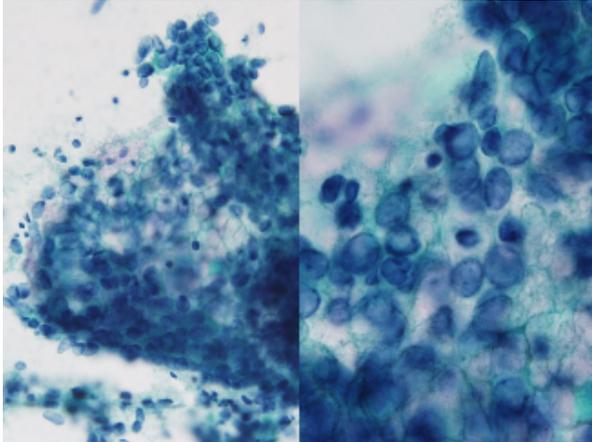


図3 左：ピンク色の粘液を有する蜂巣状集塊。
(Pap.染色 対物×40)
右：核の大小不同性や核形不整を有する異型細胞を認める。核間距離が不均等で極性の乱れを示す。
(Pap.染色 対物×100：油浸)

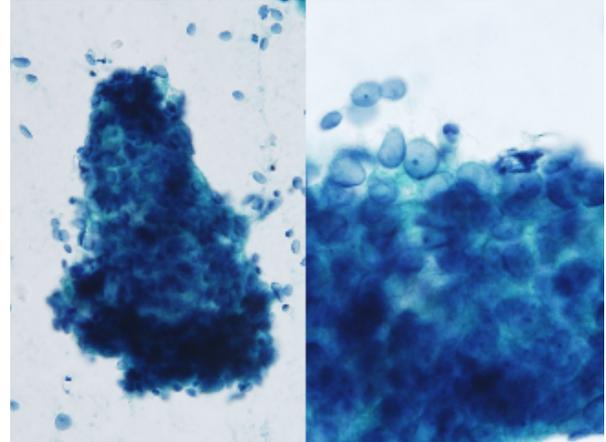


図4 左：細胞密度が高く不規則重積する細胞集塊。
(Pap.染色 対物×40)
右：N/C比が高く、核クロマチンは微細顆粒状を呈している。
(Pap.染色 対物×100：油浸)

ていた(図4)ことから、通常型内頸部腺癌を含めたAIS以上の病変の可能性を否定できない旨を付記して報告した。

組織学的所見

105×150×53mm大の広汎子宮全摘出検体が提出されており、子宮頸部を主体に体部まで広い範囲を占めた粘液産生のみられる白色調腫瘤を認めた。白色調腫瘤部では、形態的に異なる性質を有する異型上皮が複数出現しており、多彩な像を示した腫瘤であった。大部分では、淡明な胞体を豊富に有する円柱状の異型細胞が不整腺管状に浸潤増殖していた(図5)。白色調腫瘤部表層の一部では、大型の核に明瞭な核小体を有する異型細胞が、微小乳頭状構造を呈して出現している部分や、紡錘形の異型の強い核が偽重層を呈する部分が認められた。免疫組織化学的検索では、腫瘍成分のすべてがp16陰性を示した。MUC5AC, MUC6, PAX8の発現は、部位によって異なり、淡明な胞体を豊富に有する円柱状異型細胞成分(図6)では、MUC5AC, MUC6, PAX8がすべて陽性。微小乳頭状構造を呈する異型細胞(図7)では、MUC5AC

および、MUC6が陽性、PAX8は陰性であった。偽重層核を呈する異型細胞(図8)ではMUC5ACのみ陽性で、MUC6, PAX8は陰性となった。以上の所見から胃型HPV非依存性腺癌と診断されたが、組織形態の異なる多彩な成分が含まれており、それぞれ免疫組織化学的な形質も相違がみられた。

考察

胃型腺癌は、HPV感染とは無関係に発生し、子宮頸部腺癌全体の20-25%を占める疾患である。5年生存率は41%で、HPV関連腺癌である通常型内頸部腺癌と比較して予後不良とされる^{1,2)}。分葉状頸管腺過形成(lobular endocervical glandular hyperplasia; LEGH)、とくに細胞異型を伴うLEGHやgastric-type adenocarcinoma in situが前駆病変として考えられている³⁾。内向性に発育するために細胞診検体採取が難しく、子宮頸部擦過細胞診では腫瘍細胞が採取されないことがある。組織学的には、淡明ないし淡好酸性の豊富な細胞質を有する細胞境界が明瞭な円柱状細胞からなる像が典型的とされている^{2,4)}。細胞学的所見は、多くの成書で黄色または黄金色の胃型粘液が診断の手

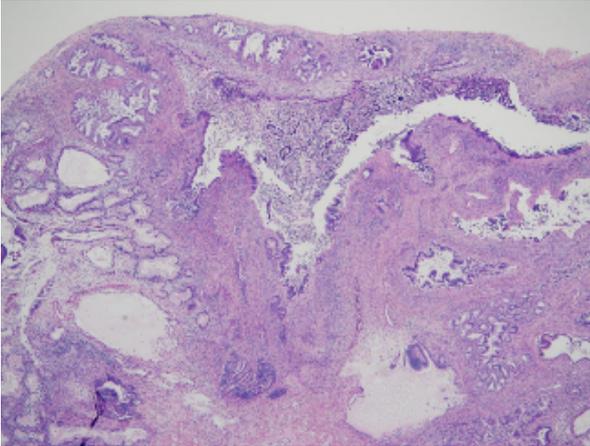


図5 淡明な胞体を有する円柱状の異型細胞が不整腺管状に浸潤増殖している。(HE染色 対物×4)

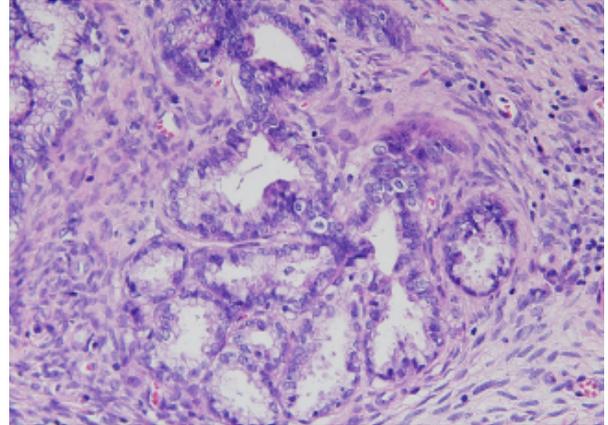


図6 淡明な胞体を豊富に有する円柱状異型細胞からなる不整腺管。(HE染色 対物40)

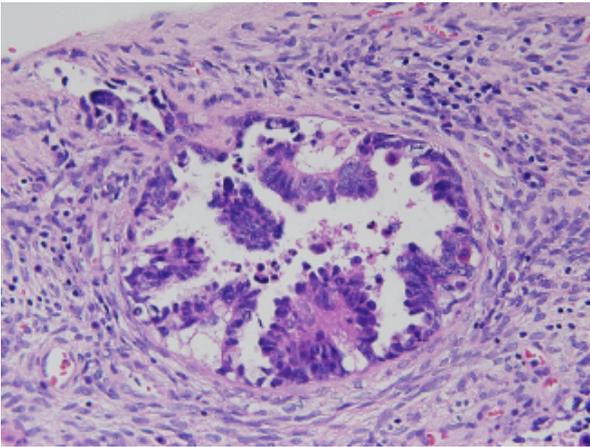


図7 微小乳頭状構造を呈する円柱状異型細胞。(HE染色 対物×40)

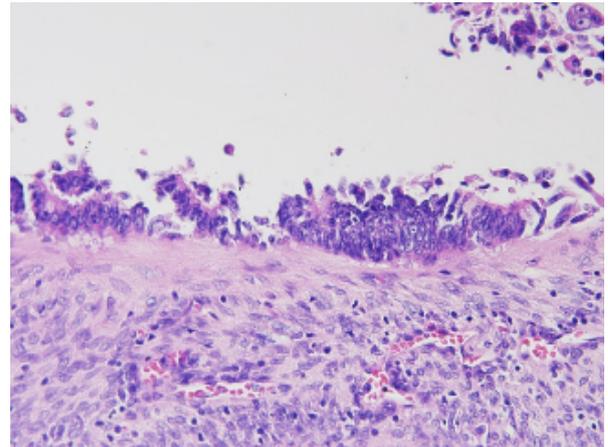


図8 偽重層核の目立つ円柱状異型細胞。(HE染色 対物×40)

がかりとして明記されており^{4,5)}、胃幽門腺型の粘液形質を示す高分化型腫瘍の像である^{5,6)}。この黄金色の粘液は、LEGHなどの良性病変でもみられ、粘液の所見だけでは鑑別が困難なことが多い⁶⁾。

子宮頸部擦過細胞診では、病変部の表面をブラシで擦過するため、浸潤増殖している異型上皮細胞が採取されにくく、病変部表層の異型上皮細胞のみで判断せざるを得ないことが、しばしばある。本症例は、広汎子宮全摘出検体の組織学的検索により、腫瘍成分の構成は形質的に異なる性質を有する異型上皮が複数出現していたことが確認された。一方、子宮頸部擦過細胞診標本では、核の極性が乱れた蜂巢状構造を有する細

胞集塊が主体の細胞像を呈しており、そのなかに、腺腔様構造を有する細胞密度の高い細胞集塊や長楕円形核を有する柵状配列を示す細胞集塊が混在して出現していた。個々の細胞は、核大小不同性、核形不整や微細顆粒状の核クロマチンが増量していたことから、悪性を考えた。

子宮頸部に発生する腺癌の多くはHPV依存性腺癌であり、AISも含めて細胞質内の粘液は目立たないことが多い。蜂巢状構造もしくはシート状の細胞集塊を構成する細胞内に粘液を認めた場合は、HPV非依存性腺癌も鑑別に挙げる必要がある。一般的に胃型腺癌の粘液は黄金色を呈することが知られているが、本症

例のように黄金色の粘液が明らかではない場合、核の極性の乱れの有無が重要な所見となる。しかし、頸管ポリープでも粘液を有する細胞が核の極性の乱れを伴って出現することがあるため、不規則重積あるいは核形の不整が鑑別に有用な所見と考える。粘液の色にかかわらず同一焦点で観察することが困難な蜂巢状構造を呈する細胞集塊が多数出現していた場合は、胃型腺癌を鑑別にあげ、存在に留意する必要があると考える。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

文献

- 1) Kojima A, Mikami Y, Sudo T, Yamaguchi S, Kusanagi Y, Ito M, et al. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol* 2007 ; 31 : 664-672.
- 2) Karamurzin YS, Kiyokawa T, Parkash V, Jotwani AR, Patel P, Pike MC, et al. Gastric-type Endocervical Adenocarcinoma: An Aggressive Tumor With Unusual Metastatic Patterns and Poor Prognosis. *Am J Surg Pathol* 2015 ; 39 : 1449-1457.
- 3) WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours 5th Edition. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2020 : 374-375.
- 4) 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5版. 東京：金原出版. 2022 : 43.
- 5) Nayar R, Wilbur DC 編, 平井康夫 監訳. ベセスダシステム2014アトラス 子宮頸部細胞診報告様式. 東京：丸善出版. 2016 : 230-231.
- 6) 岩本雅美, 清川貴子. 粘液性癌. 安田政実, 三上芳喜 編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 子宮頸部 第2版. 東京：文光堂. 2018 : 77-85.

スライド
カンファレンス

Combined Large cell neuroendocrine carcinoma with squamous cell carcinoma の1例

小林 高祥 (CT)¹⁾, 大野 喜作 (CT)¹⁾, 小林 要 (CT)¹⁾, 渡部 有依 (CT)¹⁾
柴田 真里 (CT)¹⁾, 佐伯 尚人 (CT)¹⁾, 阪本麻菜美 (CT)¹⁾, 横田 亜矢 (MD)²⁾
大庭 華子 (MD)²⁾, 絹川 典子 (MD)²⁾, 杉谷 雅彦 (MD)²⁾

医療法人社団愛友会上尾中央総合病院 検査技術科 病理検査室¹⁾

医療法人社団愛友会上尾中央総合病院 病理診断科²⁾

内容抄録

【背景】 Large cell neuroendocrine carcinoma (以下 LCNEC) は肺癌の約3%で、他の組織型を混在したものはその約10%とさらに稀な症例である^{1,2,3)}。今回、気管支擦過細胞診と生検組織診では、第一に squamous cell carcinoma (以下 SCC) を考えたが組織型の断定は困難で手術検体で combined LCNEC with SCC と診断された1例を経験したので報告する。

【症例】 80代、男性。検診にて右肺野異常陰影を指摘され、当院呼吸器腫瘍内科を受診した。CTで右肺下葉に38×37×25mm大の辺縁不整な腫瘤性病変を認め、EBUS-GS-TBBが施行され、同時に気管支擦過細胞診を行った。細胞診では重積を伴う流れ様配列を示す異型細胞集塊やオレンジG好染の異型細胞を認め SCC を考えたが、核縁が菲薄な裸核状核、核線また索状配列を示す集塊がみられたため神経内分泌腫瘍の混在を考慮し、組織型の断定は困難で診断を Carcinoma とした。生検組織診では特定の配列が不明な胞巣状の集塊に壊死を伴う像を認めた。層状の上皮増殖の集塊を踏まえ carcinoma favor SCC と診断された。その後胸腔鏡下右肺下葉切除+リンパ節郭清を施行し、combined LCNEC with SCC と診断された。

【結論】 本症例の細胞診標本では、SCC と示唆される所見以外に核の索状配列や裸核状核、核線がみられたため、神経内分泌腫瘍の併存している可能性も考えられた。気管支擦過検体では、複数の組織型の可能性を念頭に置き、注意深く観察することが重要であると考ええる。

Keywords : Combined Large cell neuroendocrine carcinoma, LBP, 核線

著者連絡先

受付日：2024年8月27日 受理日：2025年6月6日

- 連絡先住所：〒362-8588 埼玉県上尾市柏座 1-10-10
- 所属施設名：上尾中央総合病院 検査技術科 病理検査室
- 筆頭著者氏名：小林 高祥
- e-mail address：kobayashi.tak@ach.or.jp

はじめに

今回、気管支擦過細胞診と生検組織診断では第一にsquamous cell carcinoma（以下SCC）を考えたが組織型の断定は困難で、手術検体でCombined Large cell neuroendocrine carcinoma（以下LCNEC）with SCCと診断された1例を経験したので、細胞学的な検討を加えて報告する。

症例

患者：80代男性。

主訴：検診にて右肺野異常陰影を指摘され、当院呼吸器腫瘍内科を受診した。

既往歴：大腸ポリープ、高血圧、脳梗塞、糖尿病。

喫煙歴：30本/1日×50年。

CTで右肺下葉S9の背側胸膜下に38×37×25 mm大の辺縁不整な腫瘤性病変を認め、EBUS-GS-TBBが施行され、同時に気管支擦過を行った。その後胸腔鏡下右肺下葉切除+リンパ節郭清が施行された。

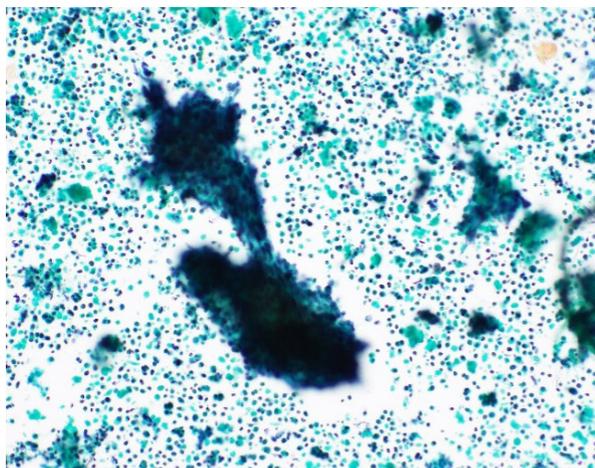


図1 気管支鏡擦過細胞診
背景に壊死がみられる中、核の不規則重積を示す異型上皮細胞が大小の集塊でみられた (Pap.染色 対物×10)。

材料

気管支擦過細胞診標本：LBP（TACAS™ Ruby上尾方式）1枚

* LBP：TACAS™ Ruby：上尾方式とはTACAS™ Rubyで、15時間以上の固定後に、標本作製を行い、95%エタノールで30分固定後に染色するLBC法である。

細胞所見

背景には多くの壊死物質がみられた。不規則重積を示す異型上皮細胞が大小の集塊でみられた（図1）。流れ様の核配列を示す異型細胞集塊（図2）を認め、核は腫大し、クロマチンの増量、核形不整を伴い、集塊内に核分裂像を認めた。少数だがオレンジG好性の異型扁平上皮細胞（図3）の存在からSCCを考えたが、核線や裸核状核（図4）を認めたために神経内分泌腫瘍の混在が考慮され組織型の断定は困難であった。再検討では、無構造的な重積を示す集塊や索状配列を示す集塊（図5）を認めた。大型集塊はSCCと考えられる

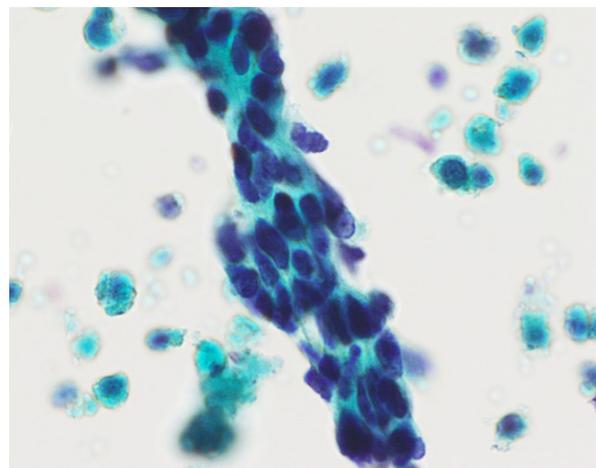


図2 気管支鏡擦過細胞診
流れ様配列の構造を示した (Pap.染色 対物×40)。

ものも多かったが、SCCとLCNECどちらとも判断できない構造の集塊も認めた。壊死とともに出現している集塊や、孤在性に出現している異型細胞、また核線や裸核状核はLCNECの成分と考えられた⁴⁾。

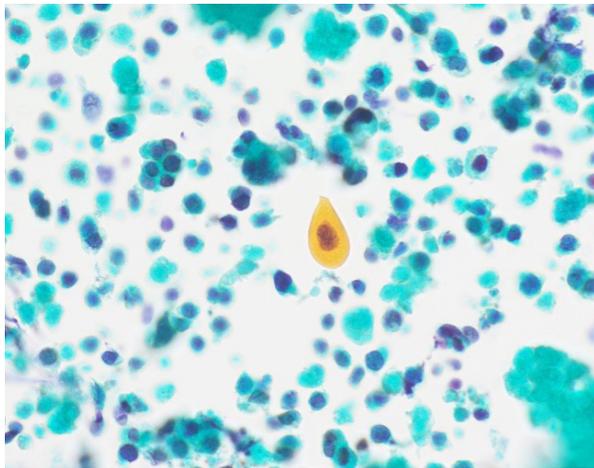


図3 気管支鏡擦過細胞診
オレンジG好染の孤在性に認められた異型細胞 (Pap.染色 対物×40).

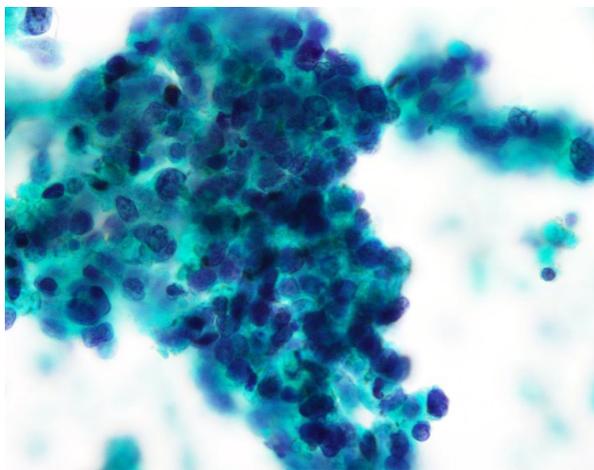


図5 気管支鏡擦過細胞診
索状構造を示唆する集塊を示した (Pap.染色 対物×20).

組織所見：生検材料

層状に上皮増殖を示す扁平上皮様の異型上皮集塊と、壊死を伴う充実性胞巣状の異型上皮集塊を認めた。低分化なSCCやSCC成分を含む他の組織型が疑われた(図6)。免疫組織化学染色では層状の扁平上皮様の集塊はp40, cytokeratin5/6に陽性, Ki-67標識率は高値で, SCCの成分が考えられた。充実性胞巣

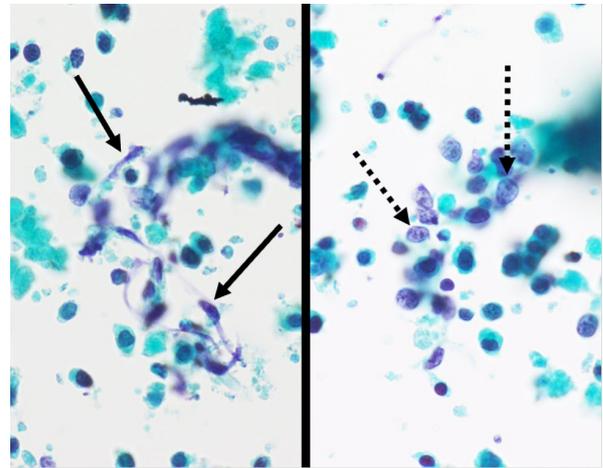


図4 気管支鏡擦過細胞診
核線 (左:実線矢印), 裸核状核 (右:点線矢印) (Pap.染色 左右共に対物×40).

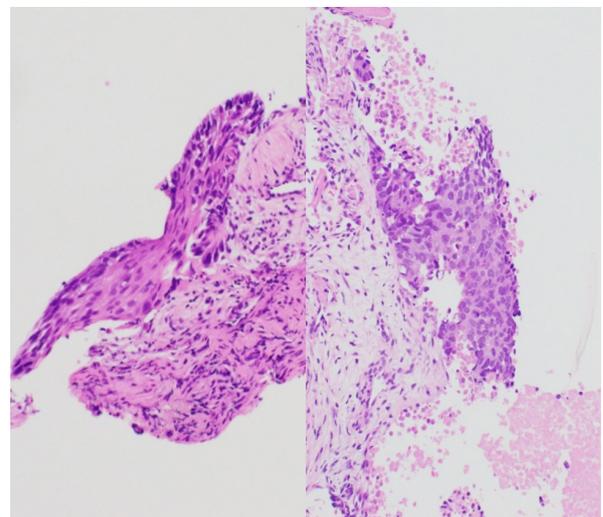


図6 組織診(気管支生検)
気管支鏡生検でSCCの像(左) SCCの低分化成分や他の組織型が疑われる像(右) (HE.染色 左右共に対物×10).

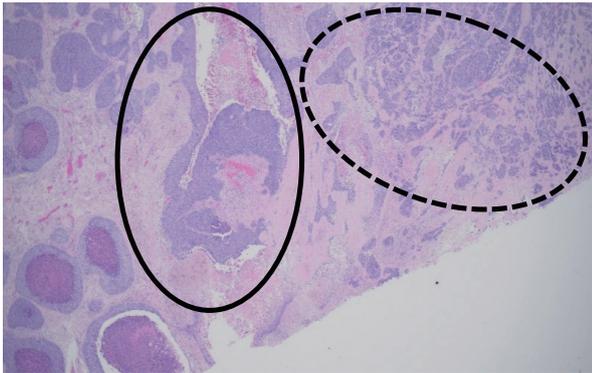


図7 組織診 (肺手術材料)
充実性胞巣状の成分 (点線) と気腔内面を置換するような SCC 成分 (実線) (HE 染色 対物×4).

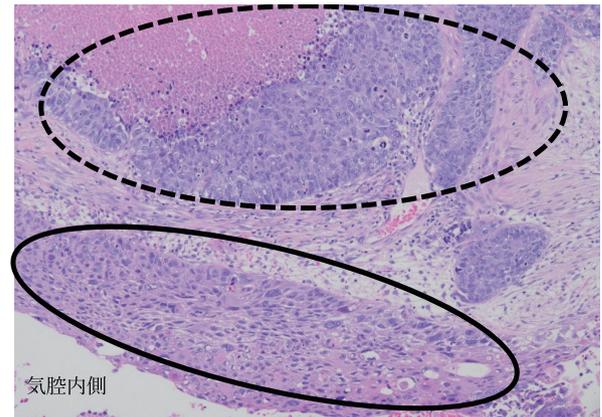


図8 組織診 (肺手術材料)
充実性胞巣状の成分 (点線) と SCC 成分 (実線) (HE 染色 対物×10).



図9 CD56 染色で、充実性成分は陽性 (点線), SCC 成分は陰性 (実線) であった (CD56 染色 対物×4).

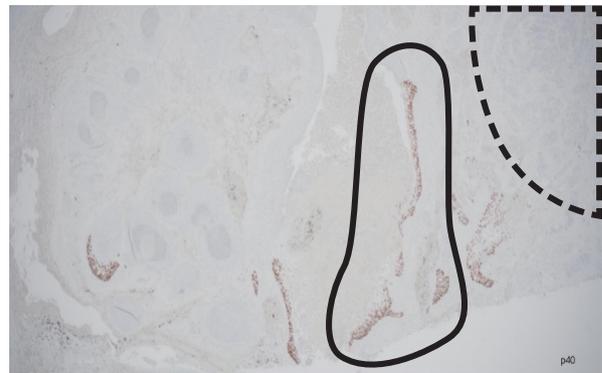


図10 p40 染色で、充実性成分は陰性 (点線), SCC 成分には p40 陽性 (実線) で、加えて扁平上皮癌成分には cytokeratin5/6 は p40 と同部位に陽性, TTF-1, Napsin A は陰性だった (p40 染色 対物×4).

状の集塊は p40, cytokeratin5/6, TTF-1, NapsinA, chromogranin, synaptophysin, CD56 のいずれのマーカーも陰性であった。以上より carcinoma favor SCC と診断された。

組織所見：手術材料

右肺下葉切除＋リンパ節検体が提出された。腫瘍は 38 × 37 × 25 mm で、その多くは壊死を伴う充実性胞巣状の上皮増殖からなり、特定の配列は明らかではなかった。また、一部に細胞間橋や角化傾向を伴って気腔内面を置換するように、層状の増殖を示す SCC 成分が認められた (図7, 8)。充実性胞巣状成分は、比

較的大型の核で胞体は中等量、核小体明瞭でクロマチンは粗造、核分裂像を多数認めた。免疫組織化学染色にて充実性成分は CD56 陽性で、SCC 成分は陰性であった (図9)。その他に synaptophysin が約 10% 陽性、chromogranin A はごく一部に陽性であった。p40 で充実性成分は陰性、SCC 成分には陽性 (図10) で、加えて SCC 成分には cytokeratin5/6 が p40 と同部位に陽性、TTF-1, Napsin A は陰性だった。以上の所見より、充実性成分からなる腫瘍の多くは LCNEC の成分で、一部に SCC の混在している腫瘍と考えられ、combined LCNEC with SCC と診断された。

考 察

Combined LCNECは極めて稀で、腺癌の複合が最も多く、いかなる非神経内分泌非小細胞癌との複合もありうる¹²⁾。本症例はSCCとの複合であり、手術材料ではLCNECの成分が多くSCCの成分の割合は低かったが、細胞診では流れ様配列やオレンジG好性の異型細胞の所見よりSCCを第一に考えた。核線や裸核状核を認めたため、Non-small cell carcinomaではなくcarcinomaと診断したが、仮に腺癌との複合の場合であっても細胞診では腺様の配列により第一に腺癌を考えることが予想される。肺の細胞診においては、明らかに腺癌やSCCの異型所見を捉えても、核線や索状配列等の所見がみられた場合はcombined LCNECの可能性を考慮すべきだと考えた。また、本症例では生検組織診においては免疫染色で神経内分泌腫瘍のマーカーが陰性で神経内分泌腫瘍の所見は明らかではなかったが、手術材料での免疫染色結果にてcombined LCNECと診断された。再検討での所見で

はあるが、生検時の擦過細胞診標本にみられた神経内分泌腫瘍を示唆する所見が有用であった。本例に限らず生検組織と気管支擦過標本が同時に出検された場合には、常に双方を比較検討して、その後に手術材料との整合性を検討することが重要と考えた。

筆者らは、開示すべき利益相互状態はありません。

文 献

- 1) 肺癌取扱い規約 第8版. 日本肺癌学会2017: 100. 金原出版株式会社.
- 2) 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. 外科病理学〈I〉. 文光堂2020年: 339-340.
- 3) 中村玉美, 上田和弘, 田中俊樹, 林雅太郎, 濱野公. Combined large cell neuroendocrine carcinomaの2例. 日呼外会誌2012;26(5):89(577)-95(583)
- 4) 岩崎聖二, 川村公彦, 小林幸弘, 松本武夫, 児玉哲郎, 永井完治, 鹿股直樹, 長谷部考裕, 横瀬智之, 落合淳志. 肺大細胞神経内分泌癌の細胞像. 日本臨床細胞学会雑誌2001: 40(4): 317-323.

ワーク
シヨップ

口腔細胞診の鏡検の際のヒント

～日常的に遭遇する疾患から良悪性の鑑別まで～

浮ヶ谷匡恭

日本大学松戸歯学部付属病院 病理診断科

内容抄録

近年、口腔擦過細胞診の実施施設は増加傾向にあるが、症例数が少ないために判定基準が定まらず判定に苦慮するという声も良く耳にする。口腔粘膜は日常的に様々な刺激に曝されており、健常者であっても反応性変化を伴う細胞が見られる事は稀ではない。細胞診ガイドライン5の口腔編では細胞診の判定区分としてNILM, OLSIL等の細胞判定と推定診断の両方が記載されているが、推定診断には病変の理解が不可欠である。また、臨床診断においても病理診断においても肉眼所見は重要であり、細胞診において推定診断を行う場合には肉眼像や臨床所見、臨床診断と細胞所見とが合致するかを比較する作業が必要である。口腔の扁平上皮癌はその発育様式により粘膜表層には強い異型が現れない症例が少なからず存在する。また、細胞が採取しにくい部位も存在し、正診率を下げる要因の一つとなっている。肉眼所見と細胞像の不一致が見られた場合は、臨床とのディスカッションを行い、それに応じて経過観察や再検査、生検を勧める事が望ましい。

Keywords : 口腔細胞診, 臨床とのコミュニケーション, 臨床所見・肉眼像の重要性

著者連絡先

受付日：2025年5月7日 受理日：2025年5月19日

- 連絡先住所：〒271-8587 千葉県松戸市栄町西 2-870-1
- 所属施設名：日本大学松戸歯学部付属病院 病理診断科
- 筆頭著者氏名：浮ヶ谷 匡恭
- e-mail address : kigaya.masayuki@nihon-u.ac.jp

1. はじめに

口腔細胞診は歯科を中心として知見の集積が進み、2015年発刊の細胞診ガイドラインでは一領域として掲載されるに至った¹⁾。近年実施施設も増加傾向にある口腔細胞診であるが、判定に苦慮しているという声も良く耳にする。症例数が少ない、細胞量が少ない、臨床からの情報が少ない等、施設毎の事情によって様々な情報の不足が生じ細胞判定上の障害となっているものと考えられる。

本稿では、口腔擦過細胞診における個々の疾患（特に良性疾患）や個々の細胞所見に焦点を当て、日常業務の助けとなるような情報を提供したい。

2. 検体採取・標本作製法について

細胞診ガイドラインではLBC法の利点が紹介されており、塗抹手技のバラツキを防げる点や標本作製過程における細胞の消失を防げる点が挙げられる²⁾。また、鏡検範囲が定められている為に鏡検時のスクリーニング労力が低減される点も注目される。しかし、コストの面で導入が難しい場合もあり、施設毎の選択に委ねられている現状である。但し、細胞量の少なさを嫌い何枚も塗抹標本作製するよりは、LBC法と直接塗抹法（以下、従来法）の各1枚（あるいはPAS反応も加えて計3枚）を作製する方が鏡検のストレスは格段に減少すると考えられる。

カンジダ感染によって細胞質の肥厚や若干の核形不整を伴う場合があり、時として異形成との鑑別を要する場合が存在する³⁾。故にカンジダ感染の有無を検索する事には意義があるが、従来法ではカンジダの菌糸が分かりにくい場合があり、PAS反応あるいはGiemsa染色の併用が有用である。また、LBC法ではカンジダの菌糸が従来法に比べ分かりやすいという利点もあり、LBC法を推奨する理由の一つとして挙げ

られる。

また、口腔の扁平上皮癌の典型像では、細胞診ガイドラインに記載のとおり、角化異型細胞と深層型扁平上皮異型細胞（以下、深層型異型細胞）の両者が出現する⁴⁾。これらの細胞を可及的に採取できる検体採取器具が必要であり、現在はブラシ擦過による細胞採取が主流である。頸管ブラシや歯間ブラシ、口腔専用ブラシであるオーセレックス®ブラシRT等が用いられている。なお、綿棒による採取の場合は、深層細胞の出現が少量となり判定が難しくなるため避けるべきである。

歯科医師を含む臨床側が、口腔細胞診の手技や検査内容にあまり詳しくない場合もあり、病理側で検体採取法等に関する助言を行う事で細胞採取量の増加や適切な検体採取に結びつく場合もある。検体採取から報告に至るまで臨床とのコミュニケーションが重要である。

3. 肉眼所見について

口腔細胞診において肉眼所見は重要である。細胞像のみでは推定診断を導くことは困難な病変も多く、可能ならば検体採取時の肉眼像の観察あるいは、依頼書への肉眼写真の添付、電子カルテ上での閲覧等の環境がある事が望ましい。

口腔粘膜病変では、白色・赤色・黒色等の色調で病変を区別される事が多い。白色病変は角化亢進等によって粘膜の肥厚が生じた状態、赤色病変はびらん・潰瘍等の粘膜欠損状態、黒色病変では黒毛舌のような感染状態や悪性黒色腫の様な腫瘍性疾患が例として挙げられる。但し、上記のような色調と疾患の推定はあくまで目安であり、カンジダ症の粘膜は白色を示す事が多いが、赤い粘膜で菌が検出される事もあり得る。また、口腔扁平苔癬では炎症の状態により白色にも赤色にもなりうる。

悪性との鑑別を要する肉眼所見を図1に示す。膿原

口腔疾患の肉眼所見について

赤字の所見には要注意

色調、形状をとらえる

- 病変の大きさ
- 色調: 赤、白、黒
 - 白色病変: 網状、レース状、偽膜様、**表面粗造**
- 形状: 平坦・扁平、隆起状、**乳頭状**、**疣贅状**、**陥凹**、**水疱状**、**不整形**、**顆粒状**
- その他: **硬結触知**

図1

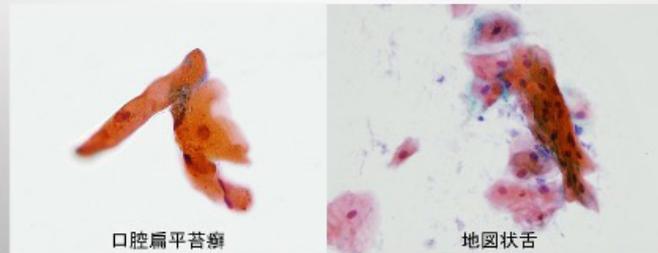
刺激に伴う口腔粘膜の変化

①反応性変化

口腔粘膜に刺激が加わった結果生ずる細胞変化。

厚みを増した、不整形の細胞質を有する上皮細胞が観察される(角化亢進を伴う事も)。

細長い核を有する細胞が見られる事もある。



第60回日本臨床細胞学会秋期大会(2021) 教育講演スライドより引用・一部改変

図2

性肉芽腫の様に急速に増大する良性の腫瘍性病変も存在するが、病変が急速に拡大する症例は基本的には悪性の可能性を否定せず細胞像を鏡検すべきである。

また、同一の病変を観察しても臨床医によって多少の表現の差が生ずる場合がある。依頼書を受け取る側の我々もどのような病変が存在するのか想像力を働かせて鏡検する必要がある。

4. 口腔擦過細胞診において意識したい細胞変化

口腔粘膜は様々な刺激に曝されており、それに伴い種々の細胞変化が見られる。粘膜がどのような状態にあるのかを客観的に示すために、反応性変化(図2)、炎症性変化(図3)、再生性変化(図4)の3つの類型に分けて表現する事を試みたい。

刺激に伴う口腔粘膜の変化

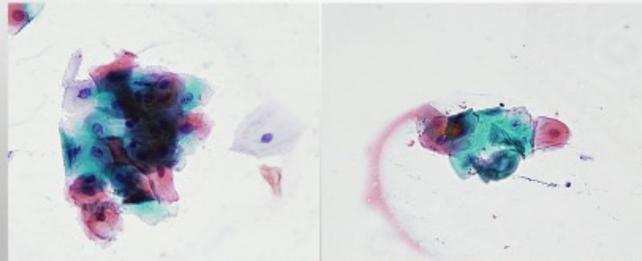
②炎症性変化

カンジダや細菌感染による外因的な刺激等。

種々の量の炎症細胞と、核肥大を伴う上皮細胞の出現を見る。

再生性変化を伴う事もある。

核周明庭や比較的明調な核を見る。



第60回日本臨床細胞学会秋期大会(2021) 教育講演スライドより引用・一部改変

図3

刺激に伴う口腔粘膜の変化

③再生性変化

口腔粘膜の潰瘍・びらん等により、深層型細胞あるいは再生上皮が観察される状態。

炎症性変化ともオーバーラップする。

時に、異型細胞との鑑別を要する場合がある。



第60回日本臨床細胞学会秋期大会(2021) 教育講演スライドより引用・一部改変

図4

基本的には口腔粘膜では弱い反応性変化が常にあると考えておくとよいが、粘膜への外的な刺激等によって反応性変化は増強し、細胞質の肥厚やOG好染性の増強、細長い核を伴う細胞の出現や濃縮核が見られる。

一方、炎症性変化では炎症細胞の増加や明調な核肥大細胞、核周明庭等の炎症に伴う所見が見られる。

再生性変化をあえて炎症性変化と分けて類別する意

義は、核肥大を呈する深層型細胞や再生上皮が出現する症例では、異型の弱い深層型異型細胞との鑑別を要する為である(図5)。強い細胞変化を伴った深層型細胞は異型細胞との鑑別が困難な場合があり、経過観察や再検、生検といった選択肢を臨床に提示する必要がある。

典型例ではどのような細胞変化が主体なのかを把握しておく事で、それ以外の像が見られた場合に刺激源

深層型細胞の反応性変化

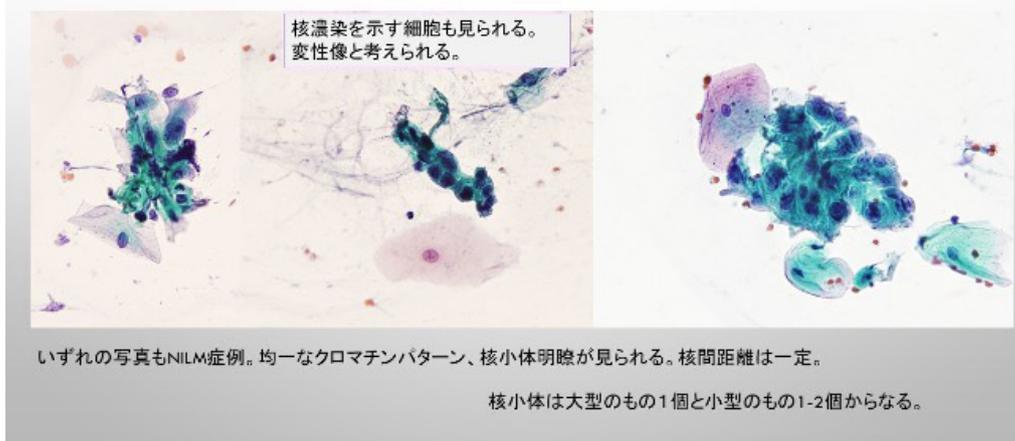


図5

疾患毎の細胞変化の目安

疾患毎に主体となる細胞変化が異なる。

- 口腔カンジダ症 反応性変化 \geq 炎症性変化
- 口腔扁平苔癬(白斑) 反応性変化 \geq 炎症性変化 $>$ 再生性変化
- 口腔扁平苔癬(びらん) 炎症性変化 \geq 再生性変化 $>$ 反応性変化
- 過角化症 反応性変化 $>$ 炎症性変化

※参考

- 線維腫 反応性変化(粘膜下からの膨隆により細胞変化を生ずる)

第60回日本臨床細胞学会秋期大会(2021) 教育講演スライドより引用・一部改変

図6

が存在する事の推定や経過観察を臨床に勧める等のコメントを考える手掛かりとなる(図6)。

5. 良性疾患の細胞像

良性疾患ではまず異型細胞が存在しない事が重要であるが、実際には反応性異型との鑑別に苦慮する場合

もある。歯牙鋭縁や義歯不適合、あるいはカンジダ菌等の感染症による粘膜への刺激の場合は刺激源の除去により通常は病変が改善に向かう。しかし、これらの処置を行っても改善が見られない場合はその他の要因や腫瘍性病変の可能性を考え精査する必要がある。

本項では口腔カンジダ症、口腔扁平苔癬、過角化症を取り上げる。その他の疾患や疫学等の情報については、成書を参照されたい^{5,6)}。

反応性変化＞炎症性変化

口腔カンジダ症の細胞像

- カンジダ菌の証明が前提であるが、角化傾向や核腫大を生ずる。角化物やケラトヒアリン顆粒を見ることもある。

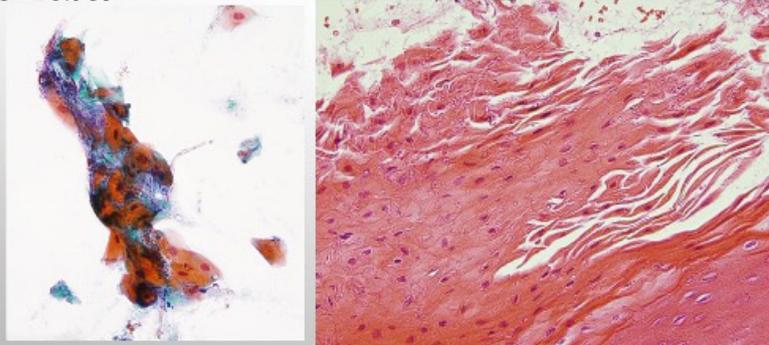


図7

反応性変化≧炎症性変化＞再生性変化

口腔扁平苔癬の細胞像①

- 白色病変を生ずる症例では、角化物や、角化傾向・核腫大を示す細胞、ケラトヒアリン顆粒の増加した細胞が出現する。

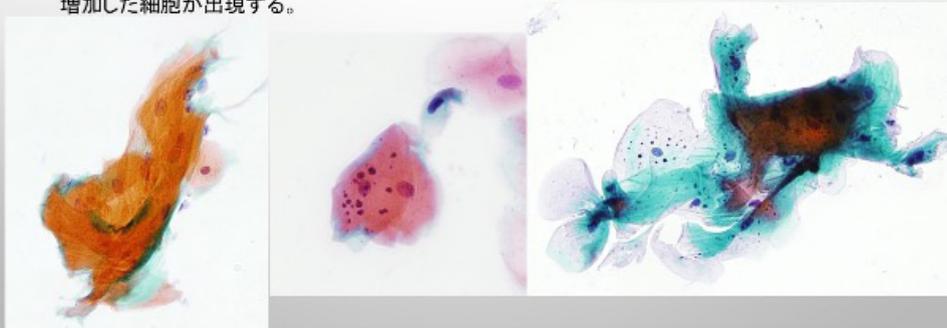


図8

【口腔カンジダ症】

Candida albicans を主とする真菌感染症である（図7）。加齢，ステロイド等の薬剤の影響，宿主の免疫低下等の要因によって感染が成立するものと考えられるが，口腔内不衛生や義歯の長期間の装着等の口腔内環境による場合もある。カンジダ感染により細胞質の肥厚は増強し，加えて若干の核形不整が出現する場合には時として異形成との鑑別が必要な場合がある。口腔

カンジダ症は口腔扁平苔癬と類似の肉眼像を示す場合があり，また扁平上皮癌でもカンジダ感染を伴う場合があるので注意が必要である³⁾。

【口腔扁平苔癬】

口腔扁平苔癬は慢性炎症性疾患であり，炎症の状態によって肉眼像が変化する特徴がある⁷⁾。大きく分けて白色病変と赤色病変の2パターンに分けられるが，

炎症性変化 \geq 再生性変化 $>$ 反応性変化

口腔扁平苔癬の細胞像②

- 赤色病変を生ずる症例では、炎症性背景に、角化物や角化傾向を示す細胞、ケラトヒアリン顆粒の増加した細胞が出現する。また、深層型細胞が見られる事もある(若干萎縮様)。

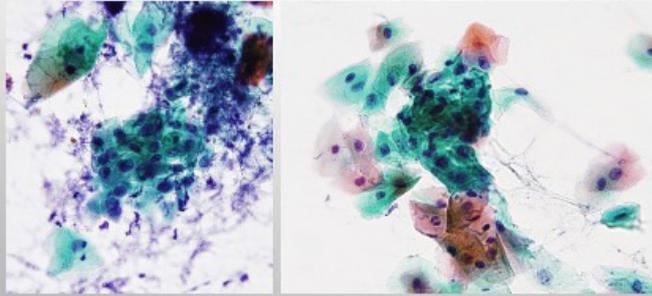


図9

反応性変化 $>$ 炎症性変化

過角化症の細胞像

- 角化傾向を示す細胞や、角化物が見られる。ケラトヒアリン顆粒の増加した細胞が見られる事もある。

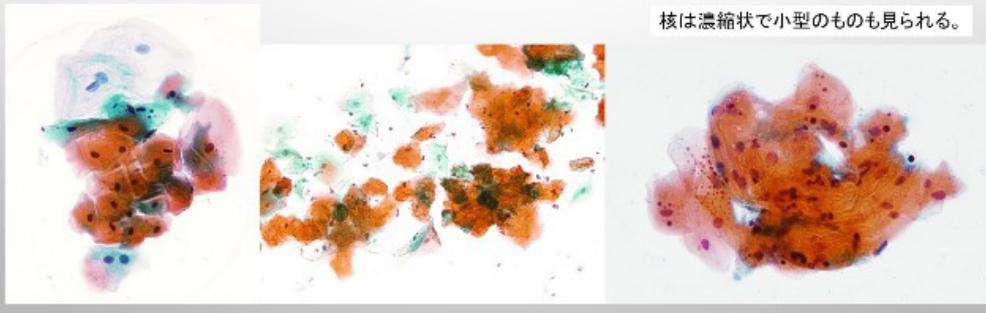


図10

それぞれ主体となる細胞所見は異なる。白色病変の場合は、レース状や網状と表現されるような肉眼像を呈し、反応性変化が主体の像を取る(図8)。一方、赤色病変の場合には、炎症性・再生性変化が主体となり、時に萎縮を伴うやや小型で濃縮状の核を有する場合もある(図9)。

また、時として水疱形成や上皮剥離を伴う場合もあり、尋常性天疱瘡や類天疱瘡等の自己免疫疾患との鑑

別を要する場合もある。

なお、口腔扁平苔癬は組織学的に確定されるべきであり、上皮脚の鋸歯状変化・平坦化や上皮下帯状リンパ球浸潤等の組織学的所見⁸⁾を捉える事の出来ない細胞診ではあくまで「疑い」という表現に留めた方が適切であると考えられる。

角化異型細胞は小型の異型細胞にも要注意



図 11

小型角化(異型)細胞の比較

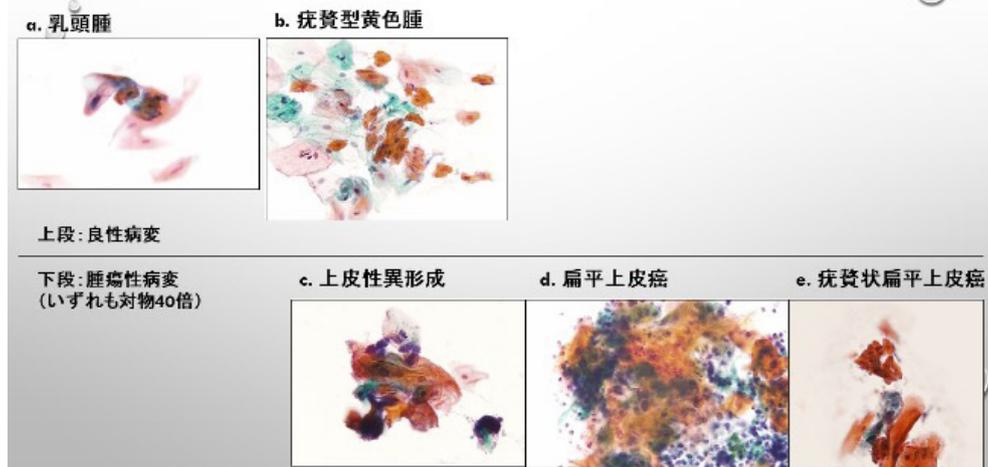


図 12

【過角化症】

臨床的には白板症として検体採取される事が多いが、細胞質の肥厚の程度は症例によりまちまちである。組織学的に正角化を示す場合は角化物（無核の角化細胞）が出現するが、錯角化の場合には角化物は少量で口腔扁平苔癬との鑑別が難しい場合もある（図10）。

また、硬口蓋は健常粘膜でも正角化を示す⁹⁾ので、肉眼像の確認や細胞質の肥厚の程度等を判断材料として過角化症の推定診断を付けるべきである。

6. 悪性との鑑別を要する細胞像

腫瘍性変化を考える際は、OG好性の角化異型細胞（表層細胞様の形態から傍基底・基底細胞様の形態まで幅広い大きさで出現する、図11）とLG好性の深層型異型細胞（傍基底・基底細胞様の形態を示す）のいずれかの出現が手掛かりとなる。但し、小型の角化細胞はカンジダ症や乳頭状・疣贅状病変でも出現する場



図 13

※図 1-13 は昨年のワークショップで使用したスライドの転載です。

合があり、その場合の核異型は判別が難しい場合もある(図12)。特に、疣贅状扁平上皮癌は一見すると過角化症様の細胞像であるが、小型の角化異型細胞の出現によって推定する事が可能である¹⁰⁾。しかし、核異型はそれほど強くない事が多いので、肉眼的に疣贅状や隆起性の病変を伴う大きな白板症が見られる場合は、生検を推奨すべきと考える。

口腔における扁平上皮癌は、深層型異型細胞と角化異型細胞の両者が出現する症例ではそれ程判定に悩むことはないが、実際は角化異型細胞が主体あるいは角化異型細胞のみ出現する症例が相当数ある事に留意する必要がある。この他、紡錘形の異型細胞が主体となる症例や、深層型異型細胞の核異型が乏しい症例等、扁平上皮癌は様々な形態を示す為注意が必要である(図13)。

7. まとめ

本稿では、検体採取から細胞判定に至るまで、筆者の経験に基づく注意点等を述べさせて頂いた。これまでに出会った口腔細胞診に携わられた方々の知見も集

約し、自身が過去につまづいたポイント等も含めて紹介したつもりである。

改めて口腔細胞診のポイントを挙げると、臨床とのコミュニケーションの重要性、細胞径の大小を問わず異型細胞が出現する可能性がある事(意外と小型の細胞に気を付ける必要がある)、臨床所見と細胞所見の不一致例あるいは気になった症例については経過観察や再検、生検を臨床に勧めるべきである、といった事を強調したい。単回の細胞診で推定診断に有意な所見が得られるのが理想ではあるが、それが困難な症例も存在する事を臨床にも理解してもらう必要がある。

また、細胞診ガイドラインによる報告様式¹¹⁾やWHO分類におけるOPMDs¹²⁾についてはあえて触れることを避けた。今後の改定によって定義や表現が変わる可能性があり、それよりも細胞像や臨床所見等からどのような疾患が推定できるのかという点を掘り下げたいと考えた為である。今後も細胞学的な新分類が登場する可能性は否定できないが、予後や治療方針に影響を及ぼす分子病理学的な分類を踏まえた形態学的な分類の登場が期待される。

筆者に開示すべき利益相反状態はありません。

謝 辞

2024年10月27日開催の第32回埼玉県細胞診ワークショップの開催および本稿の作成に当たり、獨協医科大学埼玉医療センター病理診断科の山崎泰樹様、ならびに埼玉県臨床細胞学会のスタッフの皆様には多大なるご協力をいただきました。厚く御礼申し上げます。

略 語

NILM ; negative for intraepithelial lesion or malignancy, OLSIL ; oral low-grade squamous intraepithelial lesion or low-grade dysplasia, LBC ; liquid-based cytology, PAS ; periodic acid-Schiff, OG ; Orange G, LG ; Light Green, OPMDs=oral potentially malignant disorders

文 献

- 1) 日本臨床細胞学会編. 細胞診ガイドライン5 (2015年版). 東京 ; 金原出版, 2015 : 17-79.
- 2) 日本臨床細胞学会編. 細胞診ガイドライン5 (2015年版). 東京 ; 金原出版, 2015 : 19.
- 3) Kuyama K, Sun Y, Taguchi C, Endo H, Wakami M, Fukumoto M, et-al. A clinico-pathological and cytological study of oral candidiasis. *Open Journal of Stomatology*, 2011; 41 (4) : 212-217.
- 4) 日本臨床細胞学会編. 細胞診ガイドライン5 (2015年版). 東京 ; 金原出版, 2015 : 41.
- 5) 山本浩嗣, 福成信博, 亀山香織, 他 (編). 頭頸部・口腔細胞診アトラス. 東京 ; 医療科学社, 2009.
- 6) 山本広嗣, 久山佳代. 口腔の細胞診. 東京 ; 口腔保健協会, 2013.
- 7) 大田原宏美, 神部芳則, 篠崎泰久, 伊藤弘人, 野口忠秀, 森良之. 口腔扁平苔癬の臨床型分類に関する検討. *日本口腔内科学会雑誌*, 2016 ; 22 : 8-12.
- 8) 日本臨床口腔病理学会. 口腔病理基本画像アトラス [口腔粘膜疾患] 口腔扁平苔癬 ; <https://www.jsop.or.jp/atlas/oral-mucosal-lesions/oral-lichen-planus/> (2025年4月11日閲覧).
- 9) 山本広嗣, 久山佳代. 口腔の細胞診. 東京 ; 口腔保健協会, 2013 : 15.
- 10) 山本浩嗣, 福成信博, 亀山香織, 他 (編). 頭頸部・口腔細胞診アトラス. 東京 ; 医療科学社, 2009 : 272.
- 11) 日本臨床細胞学会編. 細胞診ガイドライン5 消化器 2015年版 補遺版 (2022年) ; <https://cdn.jscc.or.jp/wp-content/themes/jscc/guidelines/2022/n5.pdf> (2025年4月11日閲覧).
- 12) 伊東大典, 前田初彦. 口腔潜在的悪性疾患 - 本邦での新たな疾患概念の提唱 -. *日口内誌*. Jun. 2020 ; 26-1 : 1-7.

HSILと未熟扁平上皮化生細胞との鑑別に苦慮した1例

橘田南々帆 (CT)¹⁾, 遠山人成 (CT)¹⁾, 清水美菜子 (CT)¹⁾, 笹野勝年 (CT)¹⁾,
井村 穰二 (MD)²⁾

社会医療法人熊谷総合病院 医療技術部 臨床検査科 病理¹⁾

社会医療法人熊谷総合病院 病理診断科²⁾

内容抄録

【背景】 HSIL 相当の異型細胞は時に、未熟化生細胞との鑑別が困難な場合がある。今回我々は細胞診で未熟化生細胞か HSIL かの鑑別に苦慮し ASC-H と診断したが、その後の組織診で HSIL/CIN3 と診断された1例を経験したので報告する。

【症例】 症例は40代女性。主訴は不正性器出血。当院で子宮頸部擦過細胞診を施行したところ、未熟化生細胞を示唆する細胞が出現していた。一部には異型の強い細胞を認めたことから HSIL/CIN3 を否定できず、ASC-H と判定した。生検ならびに子宮全摘検体では HSIL/CIN3 と診断された。

【結論】 本症例では、未熟化生細胞と HSIL/CIN3 相当の異型細胞、両方が出現していたと考えられる。本症例の異型細胞は、核クロマチンの増量が軽度であり核分裂像を認めなかったため、未熟化生細胞と判定するに至った。しかし、HSIL/CIN3 を疑う際、核クロマチンの所見だけではなく核形不整や細胞質の性状も重要である。また、細胞集塊内のアポトーシスの存在は HSIL/CIN3 を疑う上で有用な所見の可能性があると考えた。

Keywords : cytology, ASC-H, HSIL, immature squamous metaplasia, apoptosis

著者連絡先

受付日：2024年11月18日 受理日：2025年4月11日

- 連絡先住所：〒360-8567 埼玉県熊谷市中西四丁目5番1号
- 所属施設名：社会医療法人熊谷総合病院医療技術部臨床検査科病理
- 筆頭著者氏名：橘田 南々帆
- e-mail address：k-byouri@kumasou.or.jp

はじめに

HSIL相当の異型細胞は時に、未熟化生細胞との鑑別が困難な場合がある。今回我々は細胞診で未熟化生細胞かHSILかの鑑別に苦慮しASC-Hと診断したが、その後の組織診でHSIL/CIN3と診断された1例を経験したので報告する。

症例

症例：40代，女性，2妊2産。

主訴：不正性器出血

現病歴：不正性器出血のため当院婦人科を受診。機能的出血と診断され，子宮頸部擦過細胞診施行。

材料：子宮頸部 プラシ擦過

細胞所見

比較的清明な背景に，小型の細胞集塊を散在性に認めた。

集塊は腺上皮細胞と隣接して出現しており（図1），集塊を形成する個々の細胞は，核クロマチン濃縮状で，一部の核に核形不整や厚い細胞質を有し，多辺形を示していた（図2）。別の集塊内では，核クロマチンが微細であり，小型の核小体を有する細胞を認めた（図3）。以上の特徴は化生細胞を示唆する所見である。

一方で，辺縁不明瞭な細胞質を有し，核に切れ込み像をみる細胞（図4）や，核密度の高い集塊も出現しており，その中にはアポトーシスを伴った細胞を認めた。集塊の辺縁には，N/C比が非常に高く，核に立体感を認める細胞を認め，これらの特徴からはHSIL/CIN3が示唆される。しかし，同集塊内には，小型核小体を有し多辺形の細胞もみられ（図5），核分裂像は認めなかった。



図1 腺上皮細胞の集塊と隣接して出現した小型細胞集塊（中央集塊左：腺上皮細胞、中央集塊右：小型細胞）（Papanicolaou 染色，拡大）

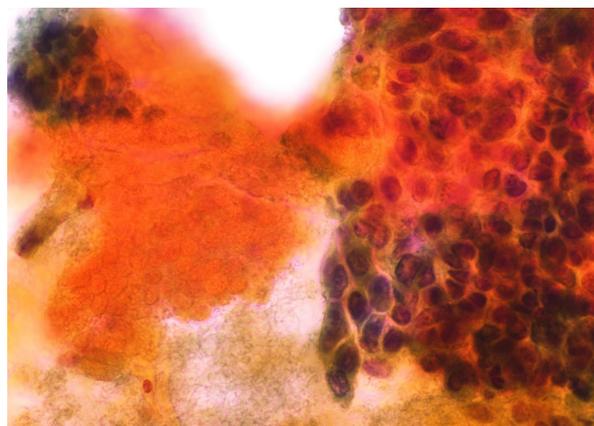


図2 一部の核に核形不整や，厚い細胞質をみる多辺形細胞（Papanicolaou 染色，強拡大）

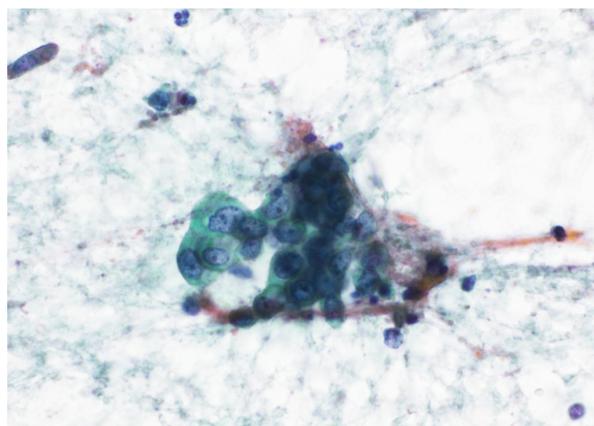


図3 微細な核クロマチンや小型核小体を有する細胞（Papanicolaou 染色，強拡大）

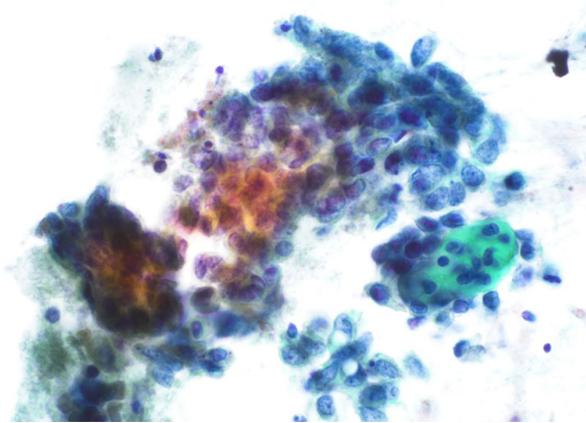


図4 辺縁不明瞭な細胞質や核の切れ込み像を認める細胞 (Papanicolaou 染色, 強拡大)

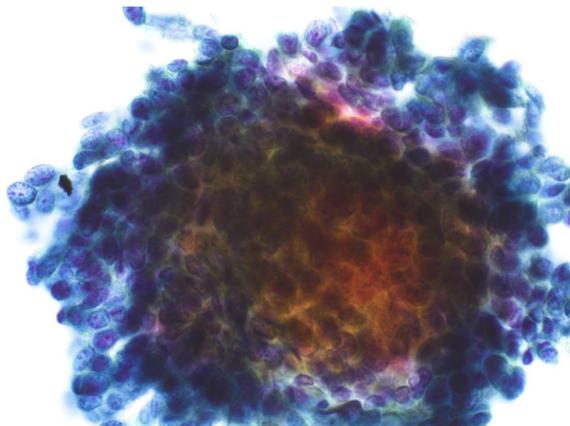


図5 辺縁に高 N / C 比の細胞や小型核小体、多辺形の細胞を認める集塊 (Papanicolaou 染色, 強拡大)

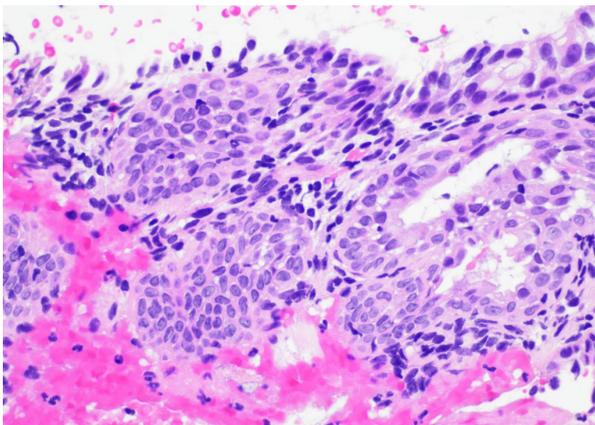


図6 生検材料, 未熟扁平化生様部 (H&E 染色, 強拡大)

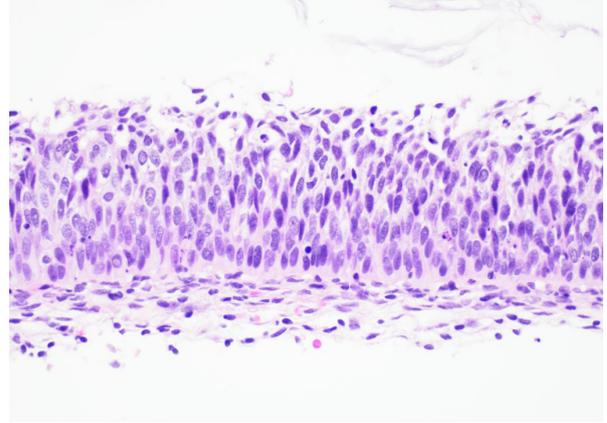


図7 生検材料, 異形成部 (H&E 染色, 強拡大)

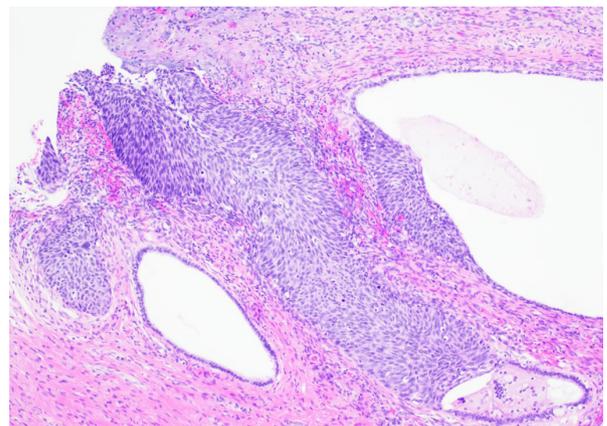


図9 手術材料, 傍基底型異型細胞の増殖像 (H&E 染色, 弱拡大)

以上より, 標本上に出現した小型細胞集塊の多くは核クロマチンの増量が軽度であること, 化生細胞の特徴を認めることから, 未熟化生細胞や異型化生細胞を考えた。しかし, 一部では核形不整や, 集塊の核密度上昇を認めることから, HSIL/CIN3を否定できず, ASC-Hと判定した。

組織所見

生検組織は、高N/C比の細胞と頸管腺上皮細胞で構成されており、表層が腺上皮細胞で覆われ、分化の乏しい未熟扁平上皮化生が示唆された(図6)。また、高N/C比の異型細胞がアポトーシスを伴って、ほぼ上皮全層性に増殖している像も認めしたが、浸潤像は観察されなかった(図7)。生検組織でp16免疫組織化学染色を行ったところ、未熟扁平上皮化生様部分はp16陰性、SIL部分はp16陽性であった(図8)。

その後、子宮全摘術が施行され、傍基底型異型細胞の増殖像を認めましたが、間質への浸潤は認めなかった(図9)。

以上の所見よりHSIL/CIN3と診断された。病変は7時から9時方向にわずか2mm程度認めるのみであった。

考察

本症例において、未熟化生細胞と考えたASC-H集塊と、HSIL/CIN3を疑うことができた細胞の所見の再検討を行ったところ、ASC-H集塊は、核クロマチンや細胞質の性状、小型核小体の存在といった点で、他症例の未熟化生細胞との共通所見を多く認めた¹⁾。HSIL/CIN3を疑うことができた細胞は、核クロマチンの所見や分布は未熟化生細胞と同様の所見を示したが、核形不整の存在や集塊核密度が高いこと、細胞質辺縁が不明瞭であるという所見は他症例のHSIL/CIN3の細胞と共通していた²⁾。このことから、核の濃染がみられない場合であっても、他の細胞所見でHSIL/CIN3と推定できた可能性がある。

また、核分裂像を認めないことでHSIL/CIN3の判定に踏み切れなかった³⁾が、代わりに多く認められたアポトーシスについて、他症例のHSIL/CIN3細胞診断本で検索を行ったところ、数個観察された。細胞集

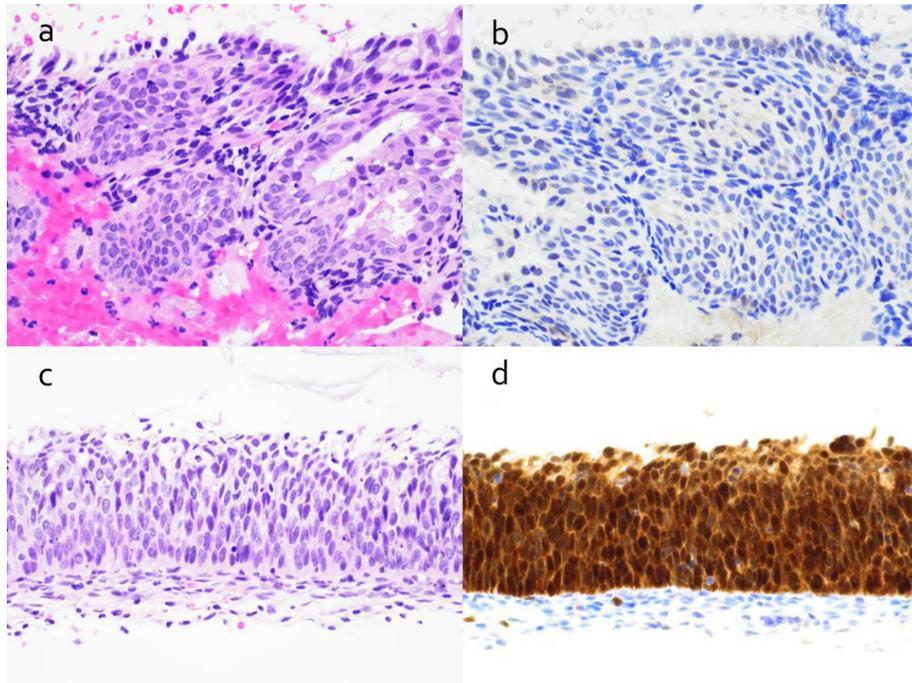


図8 未熟扁平化生様部と異形成部のp16免疫染色結果
(a: H&E染色, 強拡大, b: p16免疫染色, 強拡大, c: H&E染色, 強拡大, d: p16免疫染色, 強拡大)

塊内のアポトーシスはHSIL/CIN3を疑う上で有用な所見の可能性があると考えた。また、本症例の、腺上皮細胞と隣接して出現していた細胞集塊について、当初は、腺上皮細胞と連続していること、境界明瞭な細胞質を持つことから、一部に扁平上皮への分化を認める未熟化生細胞と考えたが、組織像でも認められた傍基底型異型細胞と頸管腺上皮細胞の隣接像を見ていたのではないかと考えた。

まとめ

今回我々は未熟化生細胞かHSILか鑑別に苦慮した症例を経験した。

ASC-Hと判定したが、組織診にてHSIL/CIN3と診断されたことから、細胞診標本の再検討を行った。そ

の際、核の濃染は認めなかったが、高度な核密度、核形不整、辺縁不明瞭な細胞質といった所見から、HSIL/CIN3と診断することができた症例であったと考える。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

文献

- 1) Shin E, Yu J, Hong SW. Trouble-makers in cytologic interpretation of the uterine cervix. J Pathol Transl Med. 2023 ; 57 (3) :139-146.
- 2) 河野哲也, 大野喜作, 三升畑菜穂, 金守彰, 伊佐山絹代, 高野政志, 他. 子宮頸部扁平上皮病変の集塊の見方. 埼玉県臨床細胞学会誌. 2014 ; 32 : 92-95.
- 3) 川嶋活彦, 三升畑菜穂, 加藤智美, 河野哲也, 大野喜作, 安田政実. ASC症例の再検討. 埼玉県臨床細胞学会誌. 2018 ; 36 : 69-71.

埼玉県臨床細胞学会誌投稿規定

2025年1月18日改訂

- 1) **投稿者の資格**: 投稿者は、原則として埼玉県臨床細胞学会会員に限ります。共著者に際しての会員制限はありません。特別講演などの依頼原稿も会員制限はありません。
- 2) **掲載文**: 本誌に掲載するものは他誌に未発表のものに限り、埼玉県臨床細胞学会学術集会の一般演題や、特別講演、スライドカンファレンス、シンポジウム等の記録、一般の原著論文や症例報告、短報、総説等の臨床細胞学の進歩に寄与しうるもので、ヘルシンキ宣言（ヒトにおける biomedical 研究に携わる医師のための勧告）を遵守してください。そのほか、各種集会の議事録、県内セミナーや勉強会の記録、連絡事項等の会員相互の協力や交流に役立つ記事も含まれます。
- 3) **著作権**: 論文著作権は本学会に帰属し、電子公開を承諾するものとします。セルフ・アーカイブ（自身のホームページ、所属機関のリポジトリなど）においては表題、所属、著者名、内容抄録の公開は学会誌の発行の後に認められます。なお、投稿時には、著作権譲渡契約書（様式1）を提出してください。
- 4) **利益相反**: 論文投稿に際し、著者全員の利益相反申告書を提出してください。利益相反状態がない場合は、論文末尾、参考文献の直前の場所に「筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません」の文言を挿入してください。また、利益相反自己申告書（様式2）への記入と投稿時に提出をお願いします。
- 5) **提出原稿の様式**: 原稿は、下記の原稿作成の手引きを参照して文章、表、図等を電子ファイル（Word, TXT, JPEG, PowerPoint, Excel）で投稿してください。また、すべての原稿を表紙、内容抄録、キー・ワード、本文、謝辞、文献、図表の説明、図表の順に一つにまとめて記載した PDF 形式のファイルを作成して一緒に投稿してください。
- 6) **論文の採否**: 提出された原著、症例報告、短報、総説等の論文は、査読を経た上で編集委員会にて採否を決定します。
- 7) **校正**: 著者校正は、初校で行いますが、校正時の大幅な変更や加筆は避けてください。校正した原稿は指定期限内に返却してください。
- 8) **原稿の返却**: 投稿された原稿一式は、返却致しません。一定期間保管後に適切に処分します。
- 9) **掲載料**: 刷り上がり5頁までは無料とし、それ以上は著者の実費負担とします。ただし依頼原稿は例外とします。
- 10) **別刷**: PDF ファイルを無料配布致します。
- 11) **原稿の送付先、必要書類などの問い合わせ先**: 編集室（saitamarinsho@chijin.co.jp）

原稿作成の手引き

- 1) **原稿の書式**
 - a) 電子ファイルで保存する。Word, TXT, JPEG, PowerPoint, Excel のファイル形式を用いる。
 - b) 現代かなづかいの和文とし、ワープロで A4 縦長の用紙に横書き 1 行 40 字、1 頁 20 行で 800 字詰めとする。
 - c) 度量衡単位は cm, mm, μ , cm³, ml, l, g, mg など国際単位系に準拠してください。
 - d) 外国人名および適当な日本語のない疾患名、器具名、薬品名や術語などは原字をそのまま用いてください。大文字で始めるものは、人名、固有名詞、Penicilin などの商品名、ドイツ語名詞、文の最初にきた欧語に限ってください。
 - e) 略語を用いる場合は、最初に完全な用語を記し、その後に（以下、○○）と略語を記入してください。
- 2) **原稿の形式**
 - a) 原稿の構成は、表紙、内容抄録（原著、症例、一般講演・スライドカンファレンス）、キー・ワード; 5 語以内（原則と

して第1語は対象,第2語は方法,第3語以下は内容を暗示する単語とし,日本語表記が可能なものは日本語とする),
本文,謝辞,文献,図表の説明,図表の順に記述し,原稿用紙下欄には通しの頁数を入れてください.

- b) 表紙には和文題名,著者名(漢字およびローマ字)(MD,CT,MTの別),所属(漢字およびローマ字),郵送先住所,
電話番号を記入してください.
- c) 内容抄録は500字以内にまとめ以下のような小見出しをつける. 原著:目的,方法,成績,結論 症例報告:背景,症例,
結論
- d) 原稿の枚数:1枚800字詰めとして,本文に文献を含めて症例報告(一般講演・スライドカンファレンス・ワークショップ
講義を含む)は4枚以内(刷り上り3~4頁),ワークショップテーブルアトラスの原稿は2枚以内(同2頁)を
目処としてください. 一般原著,特別講演寄稿は特に制限を定めません.

3) 図・表

- a) 図・表はそれぞれ番号をつけ,簡単な和文または英文のタイトルと説明を付記してまとめて添付してください. 写真は
図としてください.
- b) 顕微鏡写真の写真説明文には染色方法と対物レンズの倍率を入れてください. 顕微鏡写真ではスケールを写真に入れる
か写真説明文に倍率を記載してください.(Pap. 染色 対物×40)
- c) 図表の解像度は雑誌掲載サイズで300dpi以上が目安です.

4) 文献

- a) 主要のもののみを挙げることとし,原著は30編以内,症例報告等は15編以内としてください. 総説は特に編数の制
限を定めません.
- b) 引用した順に番号をつけて列記し,その番号を本文中の該当箇所の右肩に記入してください.
- c) 文献表記はバンクーバー・スタイルに,誌名略記は日本医学図書館協会編:日本医学雑誌略名表および Index
medicus に準じます.
- d) (雑誌の場合) 著者名(和名はフルネームで,欧文名は姓のみをフルスペル,その他はイニシャルのみで6名まで
表記し,6名をこえる場合はその後を,“他”,“et-al”と略記する). 標題(フルタイトルを記載). 雑誌名 発行年(西
暦); 巻:頁-頁.
(例) 羽田 均, 磯部 宏, 川上義和. 原発性肺腺癌の分化度, 組織型分類および細胞型分類と核 DNA 量
との関係. 日臨細胞誌 1989; 28: 477-482.
(例) Bibbo M, Dytch HE, Puls JH, Bartels PH, Wied GL. Clinical applications for an inexpensive,
microcomputer-based DNA-cytometry system. Acta Cytol 1986; 30: 372-378.
- e) (単行本の場合) 著者名. 標題. 発行地: 発行所, 発行年(西暦). なお,引用が単行本の一部である場合には
標題の次に編者名,単行本の標題を記し,発行年の後に: 頁-頁. を記載する.
(例) 高濱素秀. 平滑筋組織の腫瘍. 飯島宗一, 他編. 現代病理学大系 第20巻 軟部腫瘍. 東京: 中山書店,
1992: 175-187.
(例) Shimosato Y, Kodama T, Kameya T. Morphogenesis of peripheral type adenocarcinoma of the lung.
In: Shimosato Y, Melamed MR, Nettesheim P, editors. Morphogenesis of lung cancer, Vol I, Boca Rayton :
CRC press, 1982: 65-89.

(様式 1)

埼玉県臨床細胞学会会長 殿

著作権譲渡契約書

貴論文等（原著論文，症例報告，総説を含む）の著作権は「埼玉県臨床細胞学会投稿規程」の定めにより，本学会に原稿が届いた時点から本学会に移転いたしますので，下記書式に必要事項をご記入，ご署名のうえ，ご提出いただくようお願い申し上げます。著作者が複数の場合は，著作者全員の合意を得たうえで代表者が署名することもできます。特別な事情により，著作権の譲渡に承諾できない場合，または，一部制約がある場合は，その旨を書面にてお知らせください。

埼玉県臨床細胞学会誌投稿規程に基づき，以下に掲げる論文等の著作権を貴学会に移転することを承諾いたします。

標 題：

著作者名：（複数の場合，全員を記載のこと）

.....
.....
.....

署 名：（複数の場合，全員分記載するか，全員から権限を委任された代表者）年.....月.....日

（氏 名）

（所 属）

（住 所）

(様式 2)

埼玉県臨床細胞学会 会長 殿

投稿者の利益相反自己申告書

日 付：.....年 月 日.....

標 題：.....

投 稿 者：.....

	金額	該当の状況	該当の有る場合、企業名等
役員・顧問職	100万円以上	無し・有り	
株	利益 100万円以上／全株式の5%以上	無し・有り	
特許使用料	100万円以上	無し・有り	
講演料など	50万円以上	無し・有り	
原稿料など	50万円以上	無し・有り	
研究費	200万円以上	無し・有り	
その他報酬	5万円以上	無し・有り	

署 名：（複数の場合、全員に確認し、全員から権限を委任された代表者）

(氏 名)

(所 属)

(住 所)

編集後記

2024年4月、緒方 衝先生から本学会の編集委員会委員長を引き継ぎました大城 久です。会員の皆様、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

昨年から本会誌の編集・発行業務の大部分を知人社に委託することになり、編集委員が5人に減りましたが、お陰様で予定通り第43巻を無事発行することができました。知人社・編集室のご尽力に感謝申し上げます。また、多忙な業務を抱えながら本会誌に原稿を投稿していただいた執筆者の皆様、また、原稿を査読していただいた会員の皆様にも心から感謝申し上げます。

2025年1月18日に本会誌の投稿規程を一部変更し、「掲載するものは他誌に未発表のものに限る」ことを明示し、参考文献の数を原著は20編から30編に、症例報告等は5編から15編に増やしました。著作権を守り、学術論文としての体裁を整えることが今回の変更の目的です。本学会のホームページの「学会誌」のページ (https://saitama-scc.jp/wp-content/uploads/2025/05/toukoukitei_20250118.pdf) から最新の投稿規程がダウンロードできますので、どうぞご利用ください。

2025年3月に本学会が株式会社メテオと医学文献電子配信許諾契約を締結したことを受け、本会誌の医学文献がメディカルオンラインにて配信されることになりました。2025年4月以降、本会誌の過去の医学文献（2016年第33巻以降のもの）が順次配信されていく予定です。

本会誌は会員の皆様の熱意とボランティア精神で成り立っています。より良い会誌を目指して頑張りますので、引き続き皆様のご支援、ご協力を宜しくお願い申し上げます。

2025年6月

編集委員長 大城 久

■ Medical Online（株式会社メテオ）

「埼玉県臨床細胞学会誌」第33巻（2016年）～第42巻（2024年）の閲覧が可能です。

アドレス：<http://www.medicalonline.jp/>

ログインID：1100007343-10

ログインPW：k6b8699i

※有効期限：2025年2月～2026年3月

学会誌 閲覧方法



学会誌無料閲覧サービスをお申込みいただきありがとうございます。
閲覧方法(手順)について、ご説明させていただきます。



① 雑誌名URL: [http://mol-medicalonline.jp/.....](http://mol-medicalonline.jp/)

インターネット上で雑誌名URLにアクセスすると、
メディカルオンライン掲載中の貴学会誌アーカイブが
表示されます。

② 学会様専用アカウント(ID・PW)でログインを行い、
閲覧したい巻号をクリックします。

学会誌アーカイブ



③ 論文タイトルが表示されますので、
ご覧になりたい「アブストラクト」、
「全文ダウンロード」をクリックしてください。

論文タイトル



アブストラクト

全文PDF



メディカルオンラインでの検索は自由。
他学会誌・商業誌はアブストラクトのみ無料で閲覧できます。

*ご利用に関しては、“Medical*Online会員規約”に準じます。

<http://www.medicalonline.jp/img/houjinkiyaku.pdf>

一定時間内に大量に論文をダウンロードした場合、該当の端末でのご利用を一時的に
停止させていただきます。また、サイト内に広告が表示される場合がございますので
予めご了承下さい。

