

第10回コントロールサーベイ解説

問題1. 子宮腔部ヘルペス感染

症例：40歳代、女性。HSIL/CIN2 のフォローアップ

検体(採取法)：Cervex ブラシ(SurePath 法)

染色：パピニコロウ染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×をください。(VS:バーチャルスライド)

1. VS では、N/C 比の高い傍基底型細胞がみられる。 ×
2. VS では、核内封入体を有する細胞集塊が認められる。 ○
3. 本疾患は、円錐切除をすべきである。 ×
4. 本疾患では、HPV 検査が勧められる。 ×

解説：本例では、核・細胞質比の低い表層扁平上皮細胞が背景に広がり、中央に核腫大を来した細胞集塊を認める(図1)。これらの細胞では、クロマチンの増量はなく、背景からも高度扁平上皮内病変(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)と誤診しないよう注意が必要である。核腫大した細胞集塊は、核内封入体を有する典型的なヘルペス感染した細胞所見を示しており、それ以外の細胞所見は NILM と判断した(図2)。

性器ヘルペス感染については、単純ヘルペスウイルス1型または2型の感染により、性器に潰瘍性または水疱性病変を形成し、疼痛、排尿困難などの局所症状に加え、発熱や倦怠感などの全身症状を認める場合もある。しかし、本症例のように外陰部に特徴的な所見がなく、腔部細胞診で発見された場合には無症状の事が多い。病原診断法としては、ウイルス抗原の検出(蛍光抗体法や免疫クロマト法)が保険適応となっているが、検体採取が困難な場合は、血清抗体価測定法(IgM、IgG)で行う。治療は、抗ウイルス薬の外用剤や内服薬があり、重症例では経静脈的投与を行う場合もある。ただし、本症例のように無症状の場合は、経過観察となる事が多い。

HPV 検査については、①CIN1/2 の進展リスク評価、②ASC-US を認めた場合のコーポスコピー生検必要性の判定、③CIN2/3 に対する円錐切除後の管理目的で適応となるため、本症例のヘルペス感染を評価するために用いる事はない。

円錐切除術の適応は、基本的に①組織診で CIN3 と診断された場合、②1～2年の経過で自然消退しない CIN2 となっているため、ヘルペス感染には適応とならない。

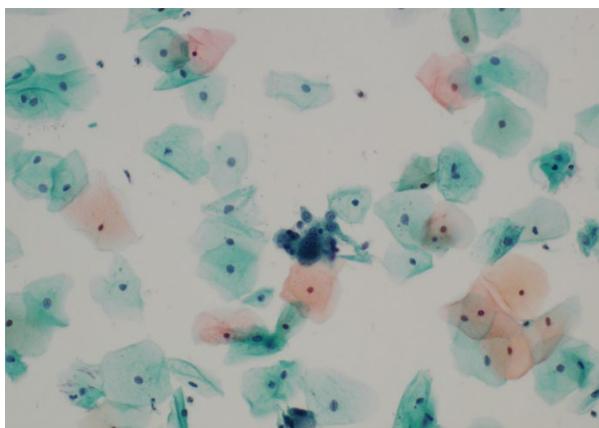


図1

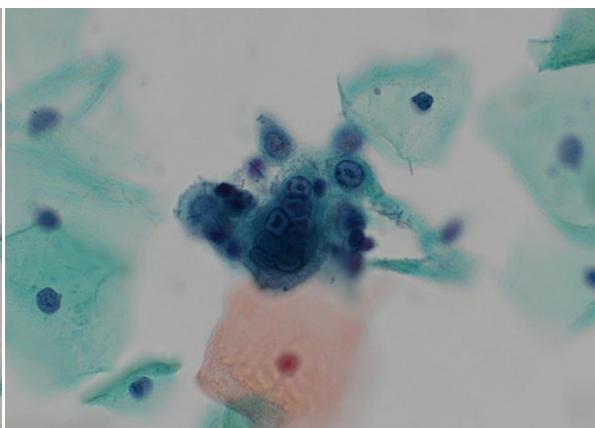


図2

問題 2. 子宮頸部小細胞神経内分泌癌

症例：40 歳代、女性。不正性器出血

検体（採取法）：Cervex ブラシ（Surepath 法）

染色：パピニコロウ染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×を下さい。（VS:バーチャルスライド）

1. VS では、N/C 比の極めて高い小型異型細胞が認められる。 ○
2. VS では、異型細胞は集塊あるいは孤立散在性に認められる。 ○
3. 本疾患は、予後良好である。 ×
4. 本疾患は、通常 HPV 陽性である。 ○

解説：本例では N/C 比の極めて高い小型異型細胞が、集塊あるいは孤立散在性に認められる。一部には木目込み様配列も認められる（図 1、図 2）。組織学的には、腫瘍細胞は N/C 比が高く、核クロマチン増量が目立ち、びまん性に浸潤増殖していた（図 3、図 4）。病理診断は小細胞神経内分泌癌であった。

小細胞神経内分泌癌は非常に侵襲性が強く、2 年以上生存する患者は非常に少ない。通常、高悪性度 HPV 型と関連がある。細胞診の鑑別診断は子宮内膜癌や HSIL である。組織所見は、充実性、島状、小柱状、巣状に増殖する青色小細胞の単一型増殖から構成される。免疫組織マーカーはクロモグラニン、シナプトフィジン、CD56 が頻繁に利用される。

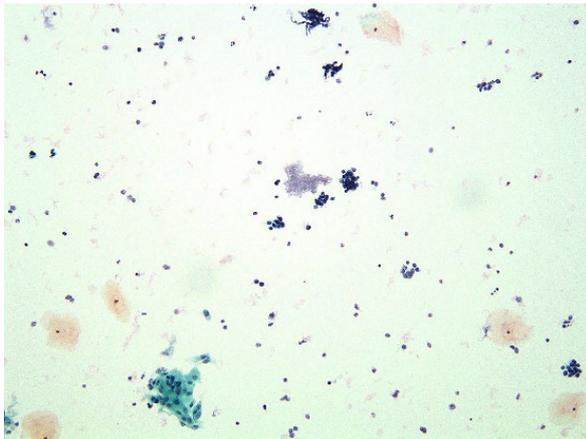


図 1

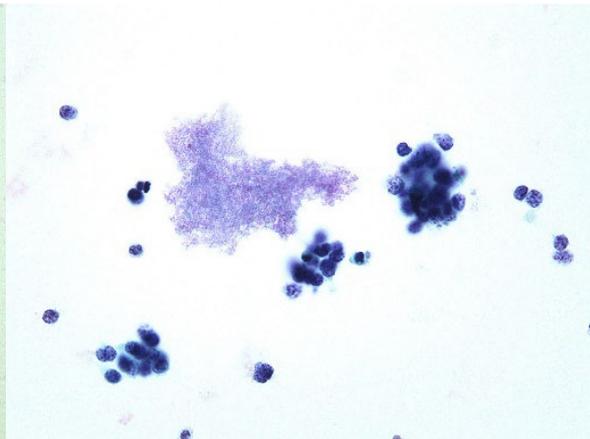


図 2

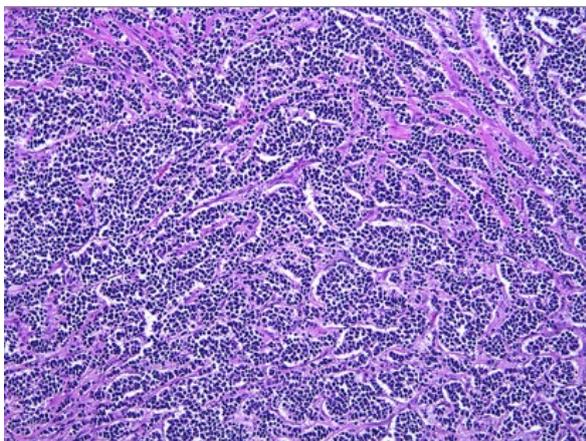


図 3

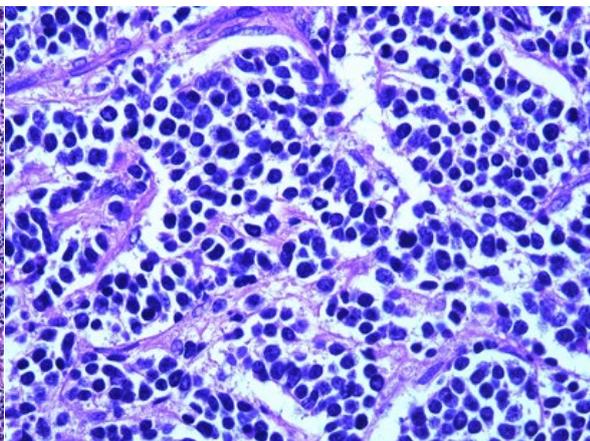


図 4

問題 3. 子宮体部平滑筋肉腫

症例：50 歳代、女性。 下腹部腫瘤

検体（採取法）：子宮体部腫瘤（手術摘出標本捺印）

染色：パピニコロウ染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×を下さい。（VS：バーチャルスライド）

1. VS では、結合性の強い細胞集塊が目立つ。 ×
2. VS では、核分裂像が認められる。 ○
3. 本疾患の診断には、h-caldesmon 染色が役立つ。 ○
4. 本疾患は、化学療法に高感受性である。 ×

解説：子宮体部悪性腫瘍の多くは類内膜癌であるが、時には間葉性の腫瘍（肉腫）がある。細胞像では、結合性の弱い紡錘形細胞が主体で、核異型があり核分裂像（矢印）もみられる（図 1,2）。出血・壊死を伴うことが多く、組織学的には、異型のある間葉性細胞の増殖がみられ、核分裂像（矢印）が著明である（図 3,4）。子宮体部悪性間葉性腫瘍は主として平滑筋肉腫と内膜間質肉腫があるが、平滑筋系マーカー（h-caldesmon など）の染色はその鑑別に役立つ。内膜癌で使用される従来の抗癌剤治療や放射線治療は悪性間葉性腫瘍に対しては低感受性である。

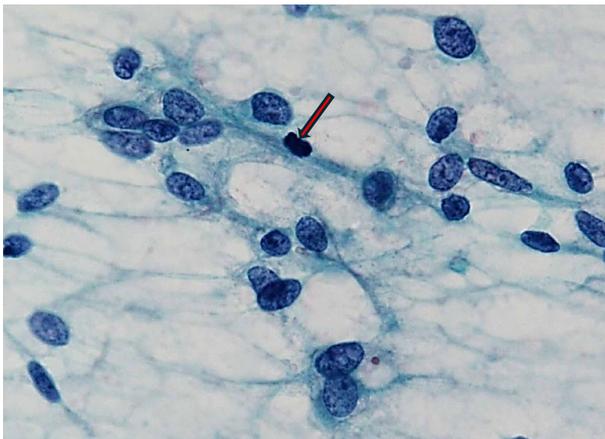


図 1

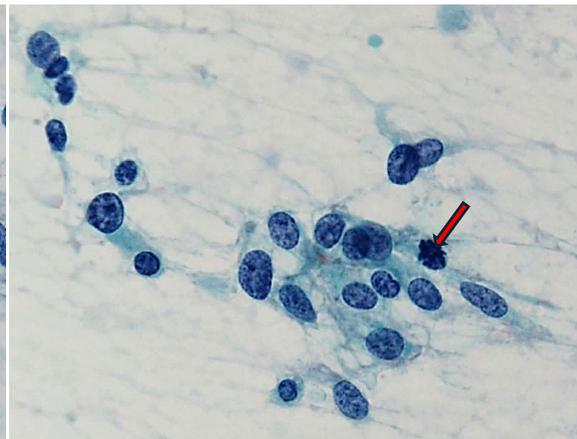


図 2

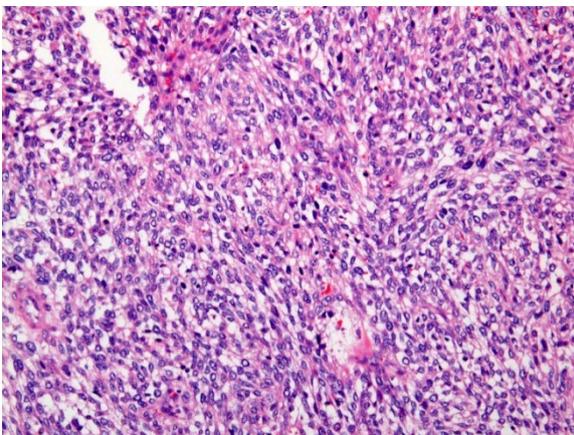


図 3

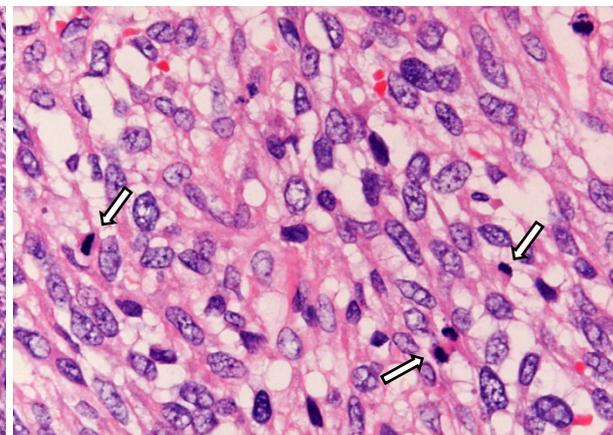


図 4

問題 4. 若年型顆粒膜細胞腫

症例：10 歳代後半、女性。不正性器出血

検体（採取法）：卵巣腫瘍（手術摘出標本捺印）

染色：パピニコロウ染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×をしなさい。（VS：バーチャルスライド）

1. VS では、均質な細胞が緩い結合で出現している。 ○
2. VS では、コーヒー豆様核が多くみられる。 ×
3. 本疾患では、*FOXL2* 変異を認めない。 ○
4. 本疾患は、予後不良である。 ×

解説：女性ホルモン産生卵巣腫瘍には顆粒膜細胞腫があり、その細胞像・組織像にコーヒー豆様核や Call-Exner body（微小濾胞構造）などの特徴があるが、それらは成人型顆粒膜細胞腫である。一方、若年型は成人型のような形態学的特徴に乏しい。細胞像では、核が類円形の比較的均質な細胞が緩い結合で出現しているが、コーヒー豆様核はみられない（図 1,2）。組織学的には、大濾胞がみられるものの（図 3）、核異型があり核分裂像（矢印）も散見される。（図 4）。ほとんどの成人型で見られる *FOXL2* 変異は、若年型では認められない。成人型に比べ核異型や多数の核分裂像を認めることがあるが、予後は比較的良好である。

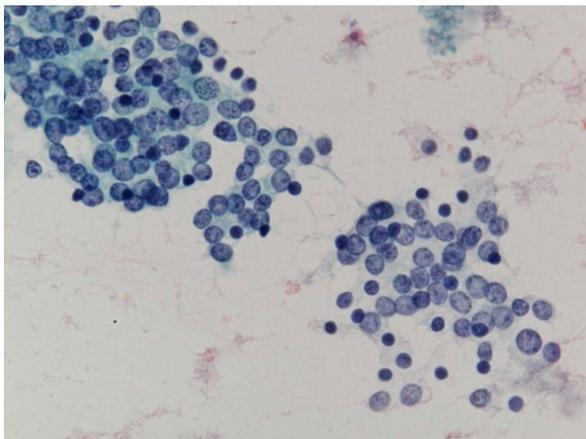


図 1

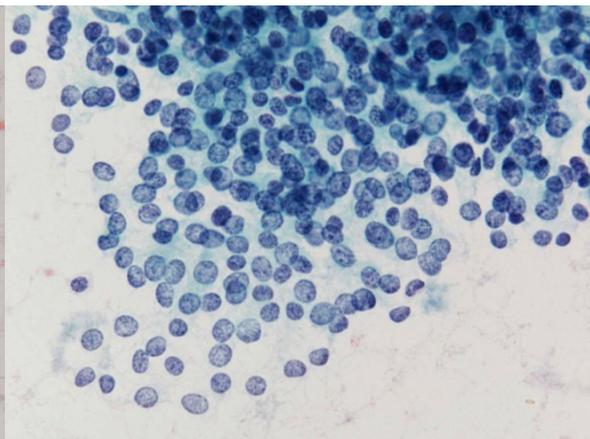


図 2

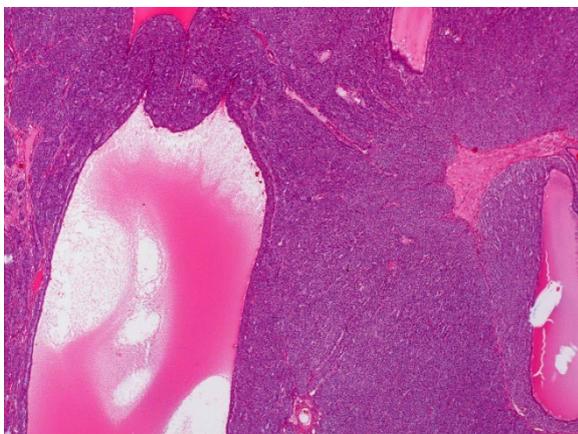


図 3

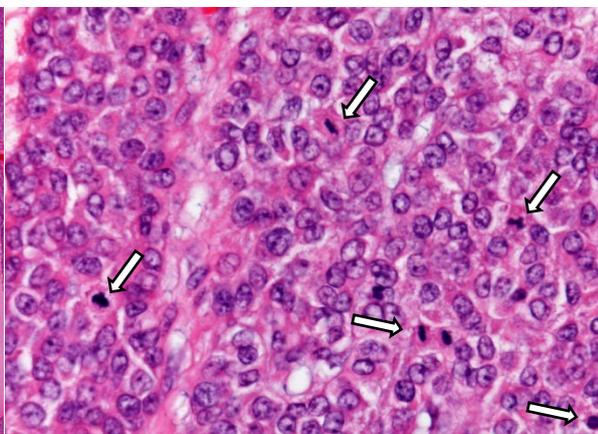


図 4

問題5. 尿路上皮癌、形質細胞様亜型 (Plasmacytoid urothelial carcinoma)

症例：60歳代 男性。膀胱腫瘍

検体(採取法)：腹水（穿刺吸引）

染色：パパニコロウ染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×をください。（VS:バーチャルスライド）

1. VS では、核偏在性の異型細胞が認められる。 ○
2. VS では、細胞は車軸様の核を有する。 ×
3. 本疾患では、免疫グロブリン軽鎖が陽性となる。 ×
4. 本疾患は、予後不良である。 ○

解説：尿路上皮癌、形質細胞様亜型は尿路上皮癌の 1-4.9%にみられる稀な尿路上皮癌の組織亜型である。男性に多く、平均年齢は 67 歳である。骨盤筋膜に沿って浸潤し、腹膜播種を来すことも多く、予後不良である。組織学的には、形質細胞に似た核偏在性の異型細胞が孤立性に増生し、時には細胞内に空胞を有することもある。印環細胞癌に似た像を呈することもあるが、粘液は有しない（図 1）。免疫染色では、CK7, CK20 の両染性に加えて、GATA3, p53, p63 が陽性で、CD138 も陽性になることが多い（図 2 - 図 4）。一方で、E-cadherin は陰性のことが多く、ER も陰性である。乳腺小葉癌や胃の印環細胞癌が鑑別として重要であるが、粘液を有しないことや、ER, PgR, mammaglobin などの染色態度で鑑別が可能である。細胞形態の類似性と CD138 免疫染色が陽性であることから形質細胞腫との鑑別も問題となるが、上皮性のマーカーや GATA3 が陽性であることなどから鑑別は可能である。

本疾患には *CDH1* の遺伝子変異が報告されており、E-cadherin の発現消失に関与することが知られている。また、*TP53* や *TERT* promoter の変異も比較的高頻度で起こることが報告されている。

細胞学的には、形質細胞に似た大型で核クロマチンが増量、核形不整を伴う核偏在性の細胞が孤立性に出現する。細胞質は厚く、核小体は不明瞭である。

問題 1 にある様に、VS では核偏在性の異型細胞がみられる（図 5）。免疫染色では、GATA3 が陽性であった（図 6）。問題 2 では、核の形態が問題となっているが、形質細胞にみられるような車軸状の核は認めない。問題 3 では免疫グロブリン軽鎖の有無を問うが、形質細胞ではないため免疫グロブリン軽鎖は認めない。問題 4 は、腫瘍の予後を問う問題であるが、この疾患は予後不良である。

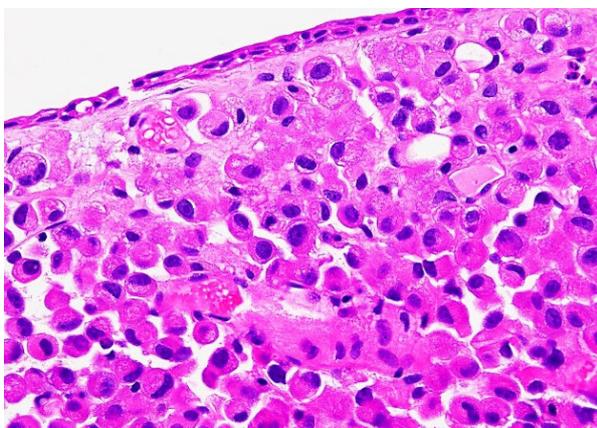


図 1 膀胱腫瘍の HE 像。(×40)

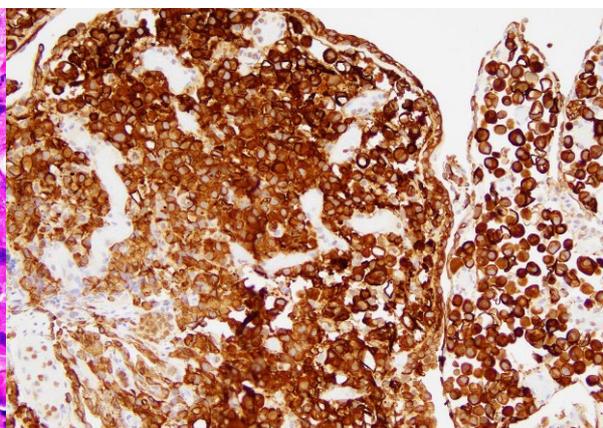


図 2 CK7 免疫染色 (×20)

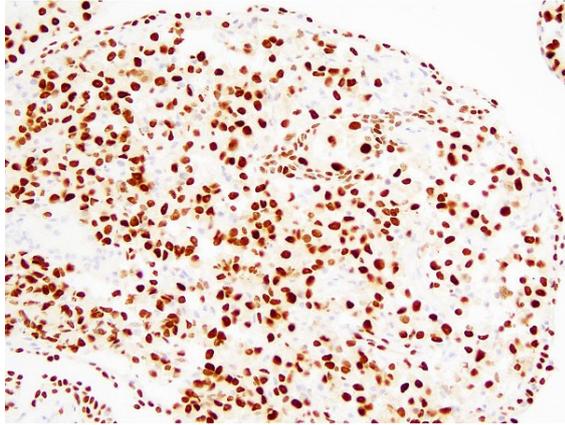


图3 GATA3 免疫染色 (×20)

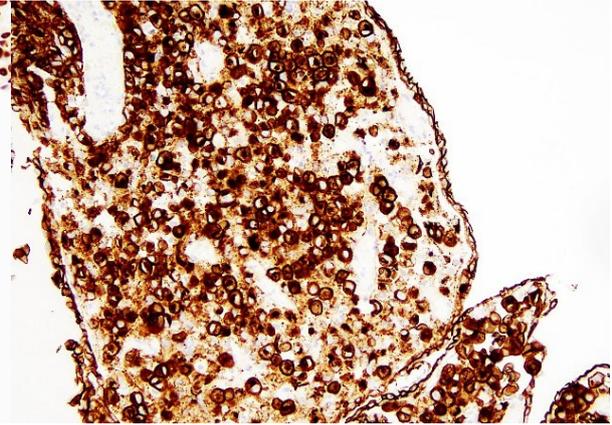


图4 CD138 免疫染色 (×20)

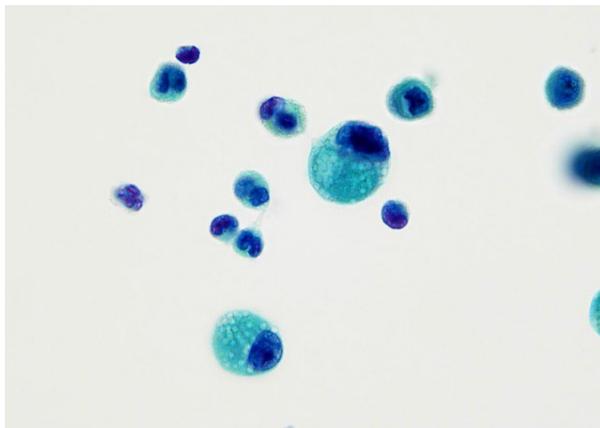


图5 腹水細胞像(Pap 染色、×100)

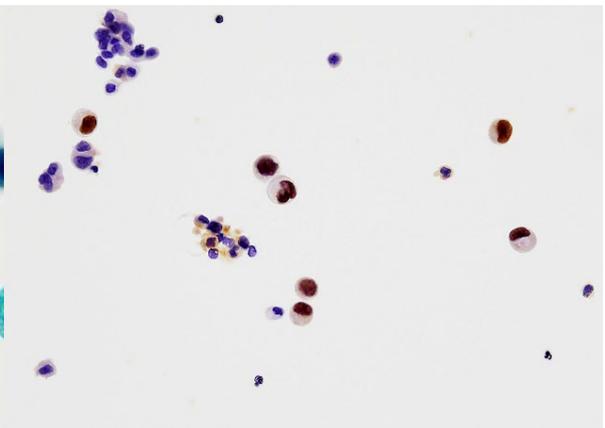


图6 腹水細胞の GATA3 免疫染色(×40)

参考文献

1. WHO Classification of Tumours, 5th Ed. Urinary and Male Genital Tumours, Vol 8, 2022.
2. Borhan WM, et al. Am J Surg Pathol 2017;41:1570-1575.
3. Nichols MM, et al. Cancer Cytopathol 2021;129:798-804.

問題 6. 腺房細胞癌

症例：60歳 女性。耳下腺腫脹

検体（採取法）：耳下腺穿刺吸引

染色：パパニコロウ染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×をしなさい。（VS：バーチャルスライド）

1. VSでは、均質な細胞のシート状配列がみられる。 ○
2. VSでは、細胞質内空胞が目立つ。 ×
3. 本疾患は、高悪性度癌である。 ×
4. 本疾患の発生には、*ETV6::NTRK3* 融合遺伝子が関与する。 ×

解説：VSでは清明な背景内にN/C比のやや高い細胞がシート状～レース状配列をとり平面的～軽度重積性集塊で出現している（図1）。核は類円形で均一、細胞質は細顆粒状である（図2）。集塊内に正常腺房でみられる脂肪細胞は認めない。腺房細胞癌は基本的に低悪性度で、従来から多彩な組織像を呈する腫瘍とされていたが、その中から*ETV6::NTRK3* 融合遺伝子を有する腫瘍が分泌癌として独立した。細胞質内空胞は分泌癌に特徴的な所見である。腺房細胞癌は組織学的に小型核を有する均一な好塩基性細胞が充実性胞巣状（図3）～微小嚢胞状に増殖し、細胞質に消化PAS染色陽性のチモージェン顆粒を認め（図4）、主な遺伝子異常は*NR4A3* 再構成である。

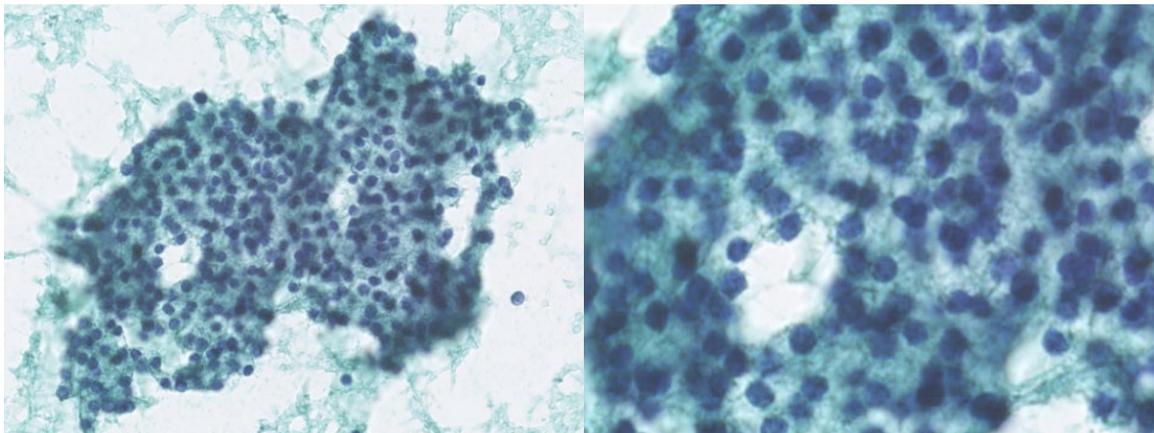


図1

図2

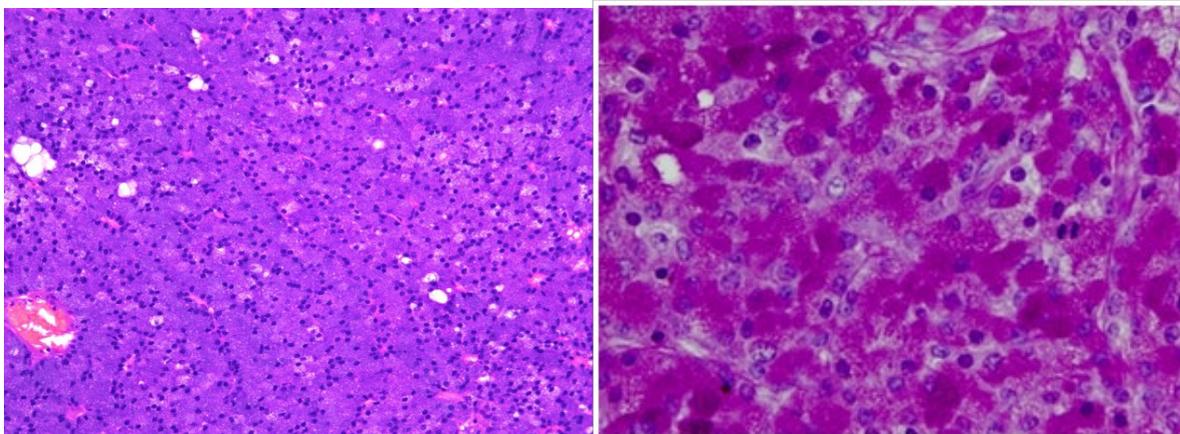


図3

図4

問題 7. 甲状腺硝子化索状腫瘍

症例：60 歳代、女性。甲状腺腫瘍

検体（採取法）：穿刺吸引

染色：パピニコロウ染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×を下さい。（VS：バーチャルスライド）

1. VS では、乳頭状集塊がみられる。 ×
2. VS では、黄色体がみられる。 ○
3. 本疾患は、低リスク腫瘍に分類される。 ○
4. 本疾患に最も多い遺伝子変異は、*BRAF* p.V600E である。 ×

解説：超音波では、峡部に辺縁が明瞭な低エコー性の結節がみられる（図 1）。細胞診標本では、背景はクリーンで、泡沫細胞やコロイドはみられない。内部に結合組織を有する集塊状が散見される。結合組織成分とその周囲に存在する細胞との間に明瞭な境がないこと、シート状集塊がないことから、乳頭状集塊ではないと判断する（図 2）。出現細胞は類円形から短紡錐形で、N/C 比は低い。細胞境界は不明瞭である。豊富な細胞質は淡染性で、明量を伴うライトグリーン好性の硝子物（黄色体）がみられる（図 3, 4）。図 3 にみられるライトグリーン好性の物質は基底膜物質で、その一部は腫瘍細胞との境界が不明瞭である。乳頭癌との鑑別を表 1 に示す。

本例は細胞診で硝子化索状腫瘍と報告されたため、手術をせず、経過観察中である。確定診断のために、細胞診標本を用いて Ki-67（MIB-1）の免疫染色を行い、細胞膜が陽性であることを確認した（図 5）。

本疾患は濾胞細胞由来の腫瘍で、悪性度が極めて低いことから、低リスク腫瘍に分類されている（WHO 第 5 版、甲状腺癌取扱い規約第 9 版）。本疾患に特徴的な遺伝子異常は *PAX8::GLIS3* である。問題の *BRAF* p.V600E は乳頭癌のドライバー遺伝子異常である。

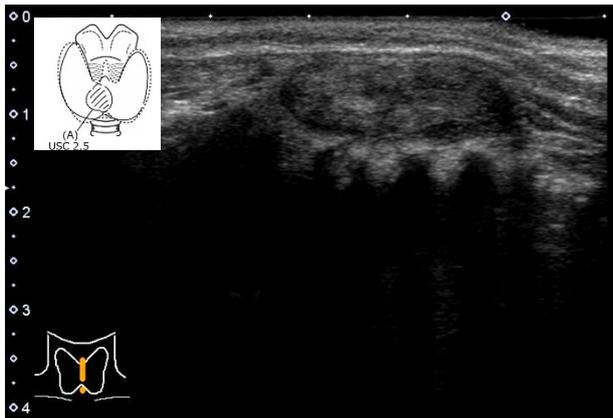


図 1

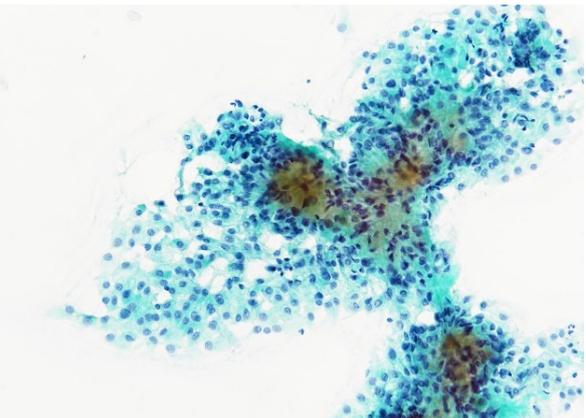


図 2

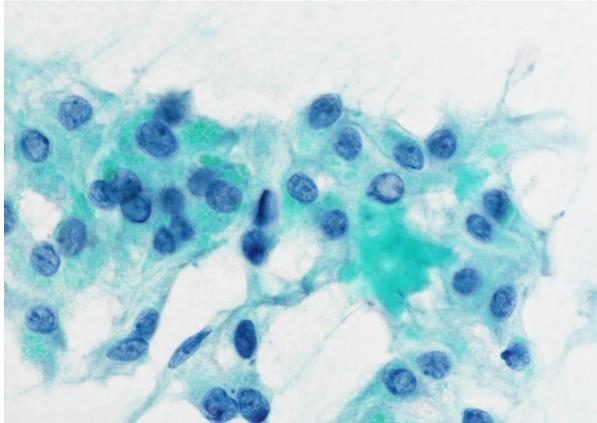


図 3

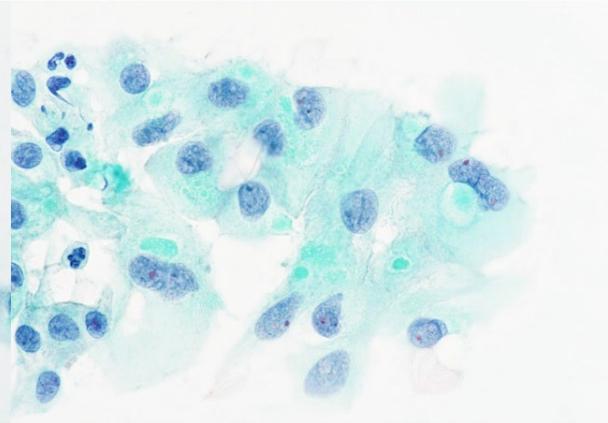


図 4

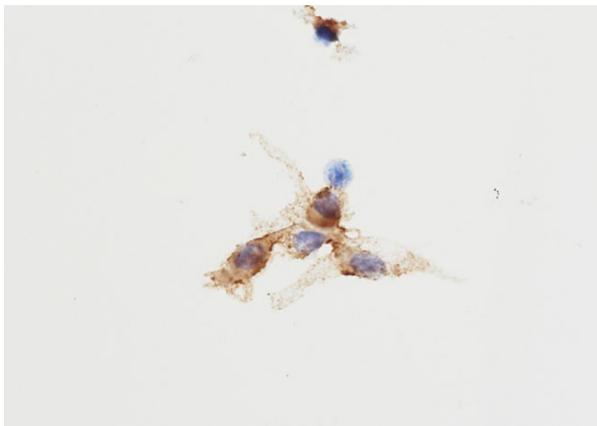


図 5

表 1 硝子化索状腫瘍と乳頭癌の鑑別点

	硝子化索状腫瘍	乳頭癌
背景	<ul style="list-style-type: none"> ・炎症細胞はみられない ・硝子物（基底膜物質）がみられ、ギムザ染色で異染性を示す 	<ul style="list-style-type: none"> ・砂粒体、泡沫細胞、リンパ球、多核巨細胞、ローピーコロイドなどがみられることがある
出現様式	<ul style="list-style-type: none"> ・シート状、乳頭状、濾胞状はみられない ・硝子物を中心として放射状配列を示し、核は不明瞭な円弧状に配列する ・硝子物と腫瘍細胞集塊の境界は不明瞭である 	<ul style="list-style-type: none"> ・シート状、乳頭状、濾胞状に出現する。 ・間質と腫瘍細胞集塊の境界は明瞭である ・細胞集塊の辺縁に核の直線状柵状配列がみられる
細胞形・細胞質	<ul style="list-style-type: none"> ・腫瘍細胞は卵円形・紡錘形で、細胞質は淡染性・細線維状で、細胞境界不明瞭である ・黄色体がみられる 	<ul style="list-style-type: none"> ・腫瘍細胞は円形・類円形で、細胞質は厚く、細胞境界明瞭である
核	<ul style="list-style-type: none"> ・N/C 比は低い 	<ul style="list-style-type: none"> ・N/C 比は高い

	<ul style="list-style-type: none"> ・ほぼ全例に核内細胞質封入体が見られ、容易に観察できる ・核の溝がみられることがある ・すりガラス状クロマチン、重畳核、分葉核はみられない 	<ul style="list-style-type: none"> ・90%以上の症例で核内細胞質封入体が見られる ・すりガラス状クロマチン、重畳核、分葉核、核の溝がみられる
免疫染色	<ul style="list-style-type: none"> ・Cytokeratin 19 陰性で、MIB-1 は細胞膜に陽性である 	<ul style="list-style-type: none"> ・Cytokeratin 19 陽性で、MIB-1 は核に陽性（多くは標識率 3%以下）を示す。
遺伝子異常	<ul style="list-style-type: none"> ・PAX8::<i>GLIS3</i> もしくは PAX8::<i>GLIS1</i> の融合遺伝子が検出される 	<ul style="list-style-type: none"> ・<i>BRAF</i>、<i>RET</i>、<i>TERT</i> などの遺伝子異常が検出される

廣川満良、樋口観世子、鈴木彩菜（著）：超音波・細胞・組織からみた甲状腺疾患診断アトラス（医学書院 2022）から引用

問題8. 乳頭部腺腫

症例：30歳代、女性。乳頭部びらん、しこり

検体（採取法）：右乳頭内穿刺吸引

染色：パパニコロウ染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×をしなさい。（VS:バーチャルスライド）

- 1.VSでは、筋上皮細胞がみられる。 ○
- 2.VSでは、篩状構造がみられる。 ○
- 3.本疾患では、メラニン顆粒がみられる。 ×
- 4.本疾患では、高分子サイトケラチンが陰性である。 ×

解説：本例では、裸核状の間質細胞、筋上皮細胞を背景に、乳管上皮細胞が乳頭状、低乳頭状、あるいは大小の腺管状集塊で多数出現している(図1)。篩状の集塊もみられるが、腺腔の形は正円形ではなく、集塊辺縁には筋上皮細胞も確認される(図2)。また、化生様細胞集塊もみられる。乳管上皮細胞の細胞形態は多彩で、核の緊満感はなく、しわがあり、異型はみられない(図3)。上皮の過形成性変化の目立つ腺管の増殖であり、乳頭部発生ということから、乳頭部腺腫が考えられる。

乳頭部腺腫は乳頭内または乳頭直下に発生する乳頭状ないし充実性の腺腫で、乳頭のびらんや発赤、硬結などの症状を示すことから、Paget病との鑑別が問題となる病変である。出現細胞が多いことから、過剰診断されやすく、注意が必要である。基本的には、裸核状の間質細胞や泡沫細胞を背景に増生の強い集塊がシート状や乳頭重積状、充実重積状、腺管状など、多彩な出現様式を示す。核の大小不同や核形不整が見られる場合もあるが、筋上皮細胞はよく保たれており、発生場所とあわせて診断の手掛かりとなる。本症例の組織像を図4に示す。低乳頭状や篩状の上皮過形成が目立つものの、筋上皮細胞はよく保たれており、細胞像とよく相応する。上皮の過形成性変化が目立つ場合には非浸潤性乳管癌との鑑別が問題となるが、過形成では高分子サイトケラチンがモザイク状に陽性を示し、非浸潤性乳管癌ではびまん性に陰性となる。

また、発生部位から、鑑別が問題となる Paget 病では、明瞭な核小体を有する大型核と豊富な細胞質からなる Paget細胞が散在性あるいは小集塊状に出現する。なお、Paget 細胞はときに細胞質にメラニン顆粒を有することを覚えておくと、より確実な診断が可能となる。

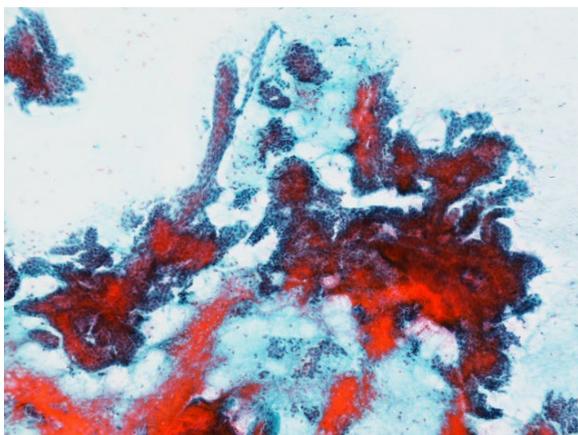


図1

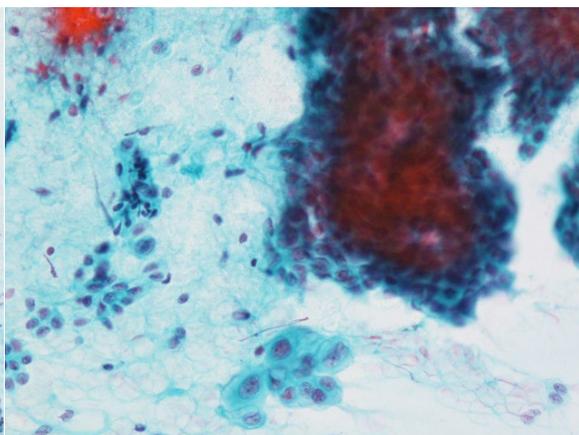


図2

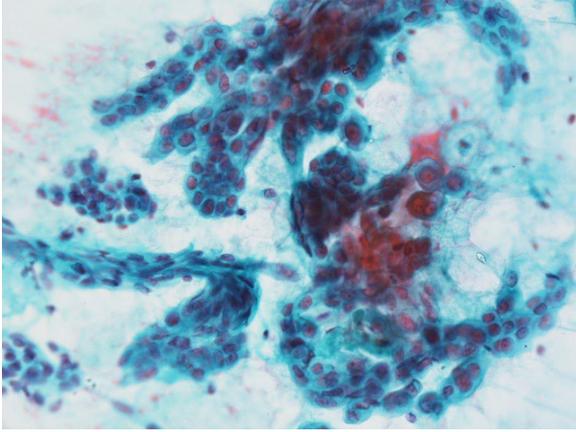


图 3

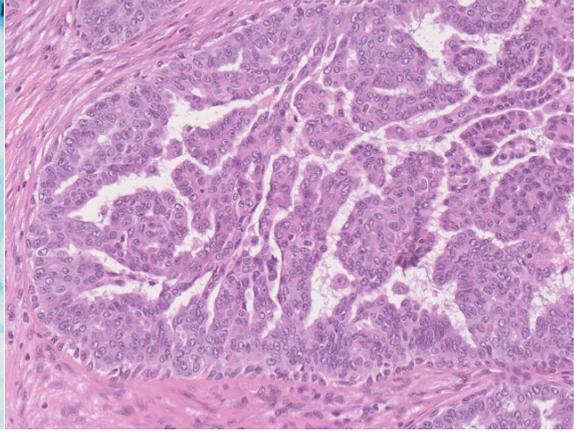


图 4

問題9. アポクリン癌

症例：70歳代、女性。乳房腫瘍

検体（採取法）：右乳腺CD区域穿刺吸引

染色：パパニコロウ染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×を下さい。（VS:バーチャルスライド）

- 1.VSでは、明瞭な核小体がみられる。 ○
- 2.VSでは、筋上皮細胞が乏しい。 ○
- 3.本疾患はER陽性例が多い。 ×
- 4.本疾患はS-100陽性である。 ×

解説：本例では、不規則な形のやや重積する上皮細胞集塊がみられ、壊死性の細胞もみられる（図1）。多稜形の腫瘍細胞は顆粒状豊富な胞体と、核小体明瞭な腫大した核を有し(図2)、集塊の核の配列は不規則で、筋上皮細胞は確認しえない(図3)。アポクリン癌はアポクリン化生を示す腫瘍細胞が主体を占める浸潤癌で、一般的にはホルモンレセプター陰性である。顆粒状豊富な好酸性細胞質と、核小体の明瞭な腫大した核を特徴とし（図4）、しばしば壊死を伴う。鑑別が必要な、良性アポクリン化生細胞は細胞境界が明瞭で、集塊はシート状平面的で、核の配列は規則的である。また、細胞質に顆粒を有する顆粒細胞腫は核が小型円形で、背景にも顆粒がみられ、S-100陽性である。

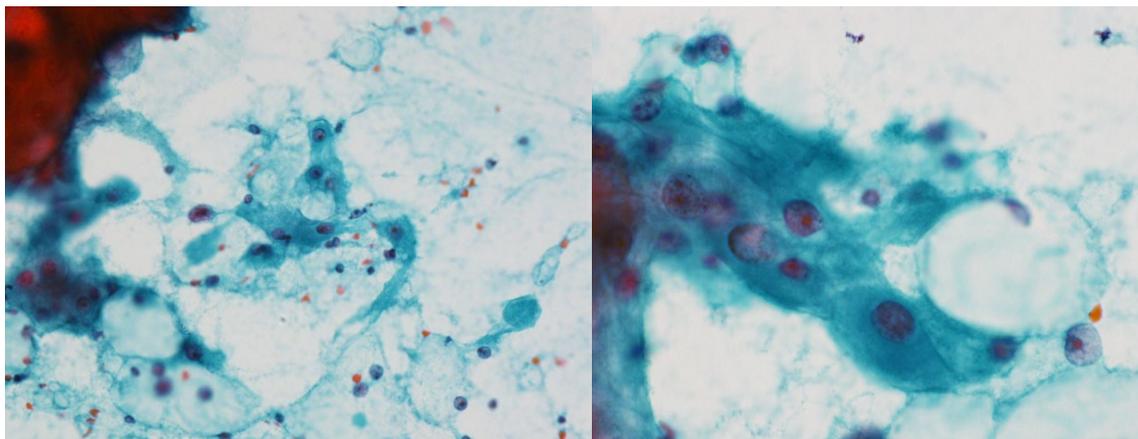


図1

図2

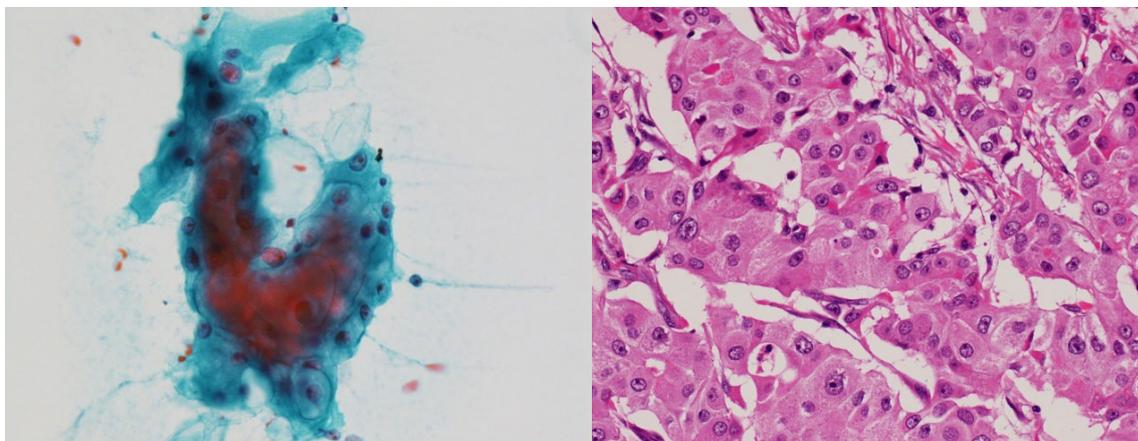


図3

図4

問題 10. 転移性肺腫瘍(大腸癌)

症例：70 歳代、女性。腹部手術後の胸部異常陰影

検体(採取法)：肺鉗子生検捺印

染色：パパニコロウ染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×を下さい。(VS：バーチャルスライド)

1. VS では、細胞集塊は高円柱状異型細胞からなる。 ○
2. VS では、異型細胞は主に孤立性に認められる。 ×
3. 本疾患では、TTF-1 陽性となる。 ×
4. 本疾患では、壊死を伴うことが多い。 ○

解説：転移性肺腫瘍の中では、大腸癌と淡明細胞型腎細胞癌は特異的な細胞像を呈し、原疾患に関する情報がなくても、細胞像から原発巣を推定して頂きたい疾患である。本症例は転移性肺腫瘍(大腸癌)である。細胞像では、背景は高度の壊死性であり、壊死性背景というより壊死組織そのものの出現といっても過言ではない(図 1)。その中に、異型高円柱上皮からなる細胞集塊が出現し(図 2)、柵状配列、腺管構造が散見される。細胞集塊は、気管支上皮集塊に類似した直線状の辺縁を示す結合性の強い集塊がみられることが特徴である。異型細胞の細胞質はライトグリーン淡染で、細胞境界は明瞭である。核は比較的大型で、楕円形・類円形で、核形不整がみられ、大小不同がみられる。核クロマチンは細顆粒状で、核小体は大型で 1-2 個認められる。集塊を認めず、壊死と孤立性細胞のみが出現する場合は、低分化肺腺癌や非角化型扁平上皮癌との鑑別が必要である。病理組織像(図 3)では肺腸型腺癌との鑑別が問題となるが、原発巣の情報とともに、免疫組織化学にて cytokeratin 7・TTF-1 陰性, cytokeratin 20・CDX2・SATB2 陽性を確認することが必要である。

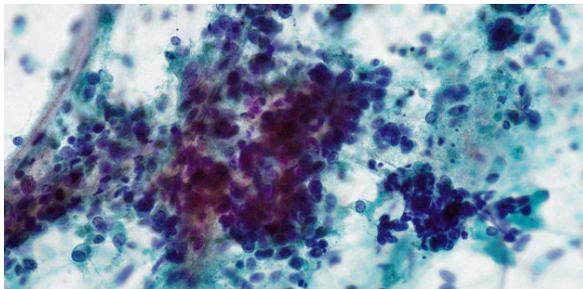


図 1

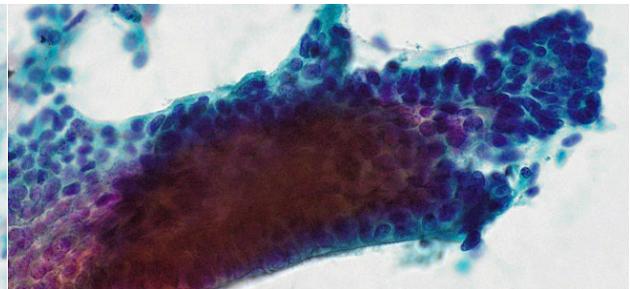


図 2

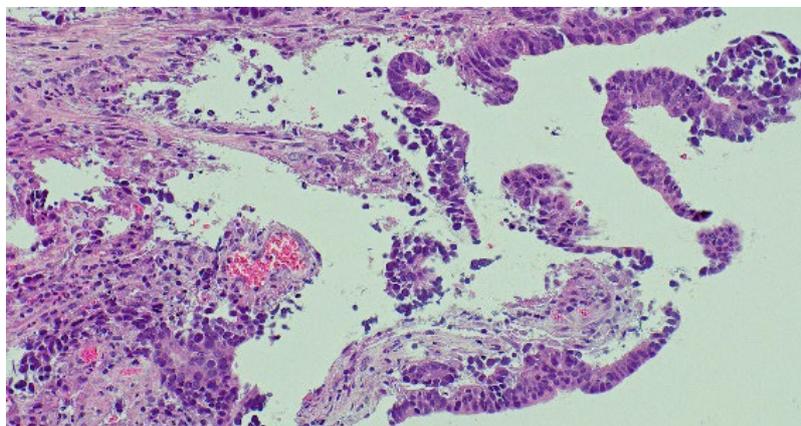


図 3

問題 11. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症

症例：70 歳代、男性。中枢性気管支拡張

検体(採取法)：気管支擦過

染色：パパニコロウ染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×をしなさい。(VS：バーチャルスライド)

1. VS では、粘液性背景を呈している。 ○
2. VS では、肉芽腫がみられる。 ×
3. 本疾患は、アレルギー性疾患である。 ○
4. 本疾患は、小児に好発する。 ×

解説：アレルギー性気管支肺真菌症(Allergic bronchopulmonary mycosis , ABPM))は、喘息あるいは嚢胞性線維症患者の気道に腐生した真菌が、気道内で I 型・III 型アレルギー反応を誘発して発症する。アスペルギルス属、カンジダ属、ペニシリウム属、ムコール属、担子菌などでも発症するが、原因真菌としては *Aspergillus fumigatus* が圧倒的に多い。アスペルギルス属であることが確定した場合には、本症例のようにアレルギー性気管支肺アスペルギルス症(Allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)と呼ばれる。ABPA の臨床症状は、喘息の増悪、息切れ、喘鳴、粘性痰あるいは茶褐色の粘液栓である。特に、粘液栓は、本症診断の有力なエビデンスである。臨床検査では、末梢血好酸球増多症、血清 IgE 高値、血清アスペルギルス特異的 IgE 抗体高値を認める。画像では、移動出沒する肺浸潤影、中心性嚢胞状気管支拡張を認める。

組織学的には中枢気管支に粘液栓による拡張、壁の菲薄化を認める。粘液栓は、アレルギー性ムチンと呼ばれ、変性した多数の好酸球、変性した好酸球や好酸球から逸脱した顆粒に由来する Charcot-Leyden 結晶、少数の断片状の真菌を含む(図 1, 2)。

ABPA の確定診断には、ABPM の臨床診断基準(2019)が用いられる。確定診断には、この基準の 10 項目のうち 6 項目以上を満たすことが求められるが、病理・細胞診検査を実施していない場合でも、6 項目をみれば確定診断は可能である。

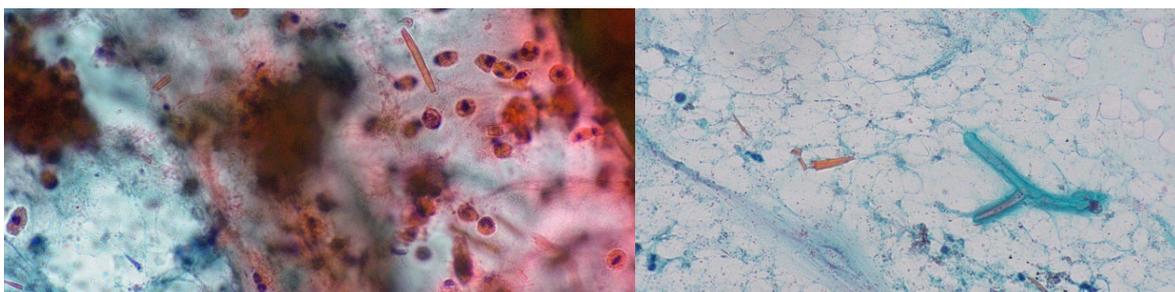


図 1

図 2

問題 12. Fluid overload-associated large B-cell lymphoma

症例：70歳代、男性。胸水貯留

検体（採取法）：胸水（穿刺吸引）

染色：パパニコロウ染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×を下さい。（VS：バーチャルスライド）

1. VSでは、上皮性結合がよく認められる。 ×
2. VSでは、lymphoglandular bodiesがよく認められる。 ○
3. 本例は、癌の転移が第一に考えられる。 ×
4. 本疾患では、HHV8感染の有無の検索が必須である。 ○

解説：VSでは、N/C比の高い大小不同を示す異型細胞が弧在性に多数認められる(図1, 2)。核分裂像やlymphoglandular body(矢印)も認められる。異型細胞は多分葉核が目立ち、クロマチンの増量と明瞭な核小体を示す。セルブロック(図3)による免疫組織化学では、CD45、CD20、MUM-1が陽性で、Keratin AE1/AE3やTTF-1、SMA、CD3、CD10、EBER-ISH等は陰性であった(図4)。また、血中HHV-8 DNAは陰性であった。HHV-8陰性かつ体腔液のみで増殖するリンパ腫はfluid overload-associated large B-cell lymphomaと呼ばれ、70%が胸腔に発生する。日本からの報告が多い。Primary effusion lymphoma (PEL)はHHV8感染を伴い、しばしばEBV感染も合併する。PELはしばしばCD20陰性、CD138陽性を示す。予後不良であり、比較的予後の良い本疾患とは区別すべきものである。

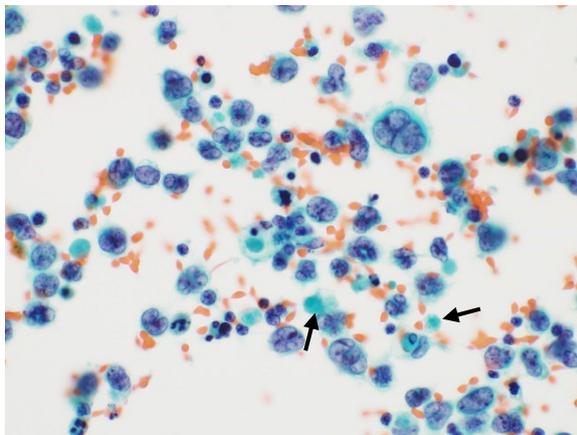


図1

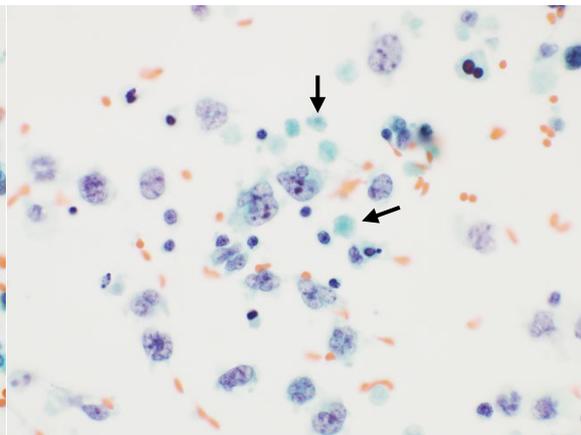


図2

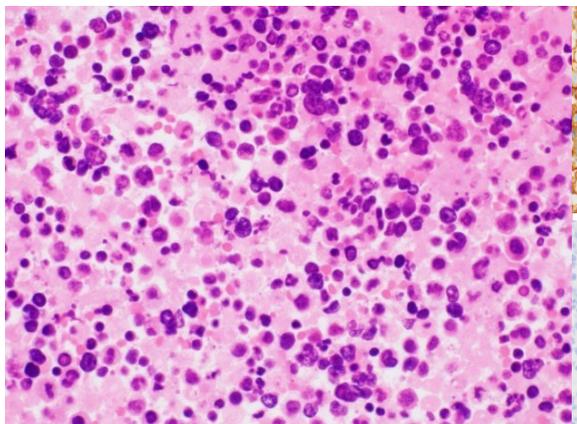


図3

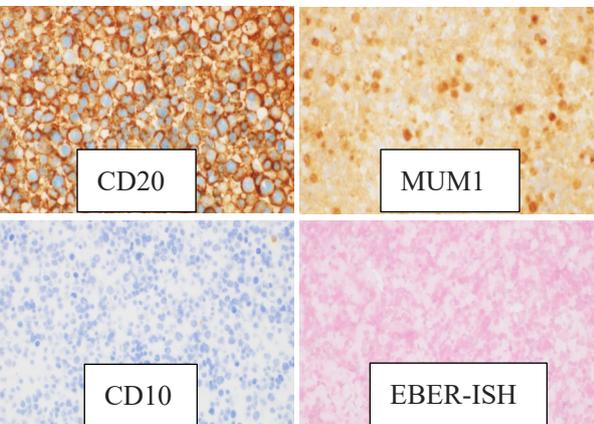


図4

問題 13. 扁平上皮癌

症例：40 歳代、男性。 右舌縁部潰瘍性病変

検体 (採取法)：潰瘍部歯間ブラシ擦過

染色：パパニコロウ染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×をしなさい。(VS：バーチャルスライド)

1. VS では、出血性背景を認める。 ○
2. VS では、多数の角化異型細胞を認める。 ○
3. 本疾患の口腔内好発部位は、舌背部である。 ×
4. 本疾患では、約 30%の症例が頸部リンパ節転移をきたす。 ○

解説： VS では、背景に出血が見られ、表層～深層由来の扁平上皮様細胞を認める(図 1)。角化異型扁平上皮細胞の集塊やライトグリーン好性の中層の集塊が見られる。角化異型細胞は、紡錘形細胞や細胞と核の大小不同、核形不整、核クロマチンの増量を認める(図 2)。ライトグリーン好性細胞は細胞と核の大小不同と軽度の核クロマチンの増量といった異型が見られる。口腔細胞診では、細胞一つ一つをみると核異型は乏しいが、集塊細胞間の異型のばらつきをみるのが重要である。病理組織像では、異型扁平上皮様細胞が胞巣を形成し浸潤しており、角化が乏しいため中分化型扁平上皮癌と診断した(図 3)。本例は肉眼で潰瘍が見られるが(図 4)、内向性発育性病変のため良悪の判断が困難であり、細胞診によって悪性を推定することができた。

口腔癌の部位別発生頻度は舌 約 60%、歯肉 約 20%、口底 約 10%の順で、舌症例はほとんどが舌縁発生である。舌・口底部癌の顎下・頸部リンパ節転移は約 30%、遠隔転移は数%で、肺の転移巣が多い。

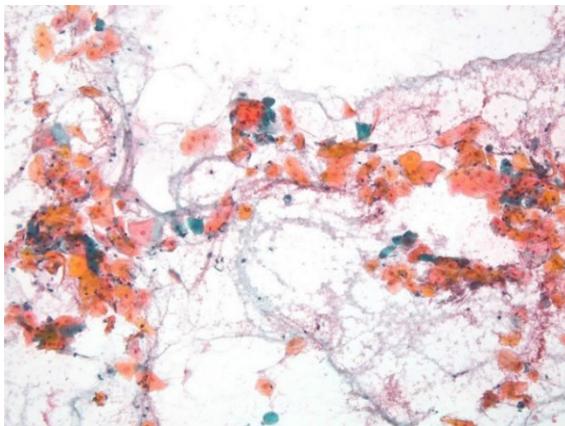


図 1

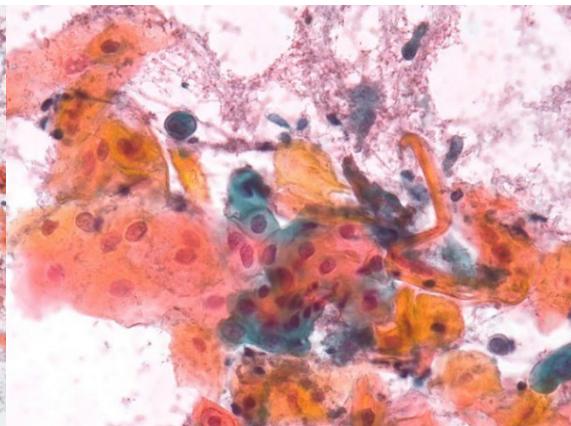


図 2

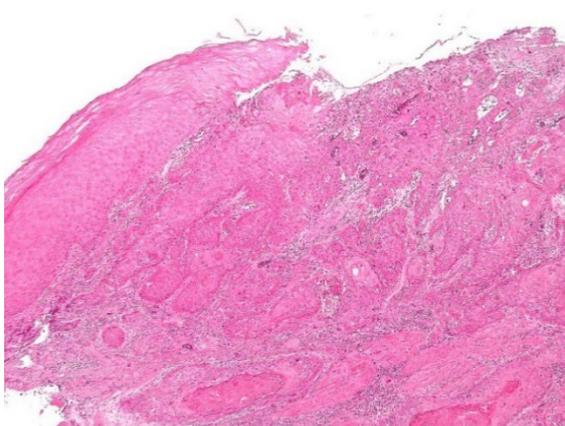


図 3



図 4

問題 14. 膵内分泌腫瘍

症例：60歳代、女性。膵尾部の腫瘍性病変

検体(採取法)：EUS-FNA

染色：パパニコロウ染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×を下さい。(VS:バーチャルスライド)

1. VSでは、腺房状構造を示す異型細胞集塊が目立つ。 ×
2. VSでは、異型細胞のクロマチンパターンは粗顆粒状である。 ○
3. 本疾患では、膵管上皮細胞への分化がみられる。 ×
4. 本疾患では、 β -カテニン染色で核発現を示す。 ×

解説：本疾患は、膵ランゲルハンス氏島から発生する腫瘍性病変であり、EUS-FNA による細胞採取が基本となる。鑑別疾患として、膵管癌 (PDAC) や神経内分泌腫瘍 (NEN) 膵腺房細胞癌 (ACC)、充実性偽乳頭状腫瘍 (SPN) を挙げるのが重要となる。VS における細胞像は、細胞間接着は緩く、孤立性・小集塊状出現パターンで、腺房様 (腺腔様) 構築はみられない (図 1)。細胞形態は比較的均一で核は類円形核、細胞質はライトグリーン好染性であった (図 2)。また、クロマチンは粗顆粒状、いわゆる salt & pepper 状パターンであった (図 3)。膵管癌を示唆するような多形核や粘液含有は指摘されない。また、大型核小体や腺房様構造もみられないことから、膵腺房細胞癌も否定される。女性患者であることから充実性偽乳頭状腫瘍も鑑別に挙がるが、血管間質を軸とする偽乳頭状構築はみられず、核溝も認めない。以上より、細胞診からは神経内分泌腫瘍 (NEN) を考えることができる。同時に行われた生検組織では、細胞接着性に乏しい腫瘍細胞が認められ、類円形核で粗顆粒状クロマチンを示している (図 4)。免疫組織化学では、シナプトフィジン (図 5)、クロモグラニン A、INSM1 が陽性であり、Ki-67 は 3% であった (図 6)。神経内分泌腫瘍 (NEN) G2 と最終診断された。

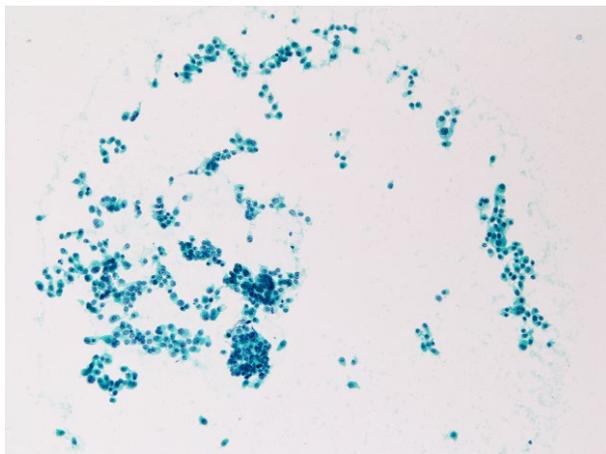


図 1

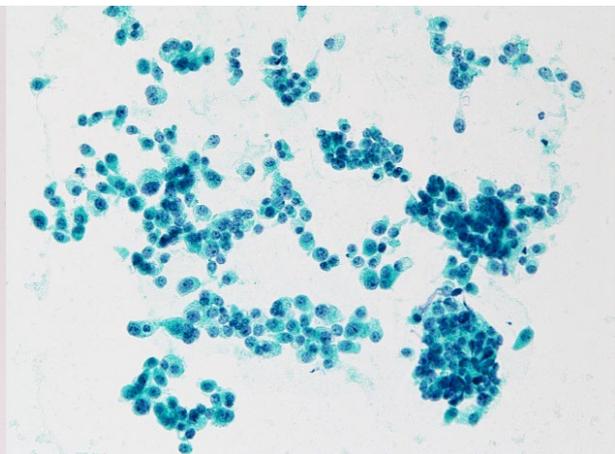


図 2

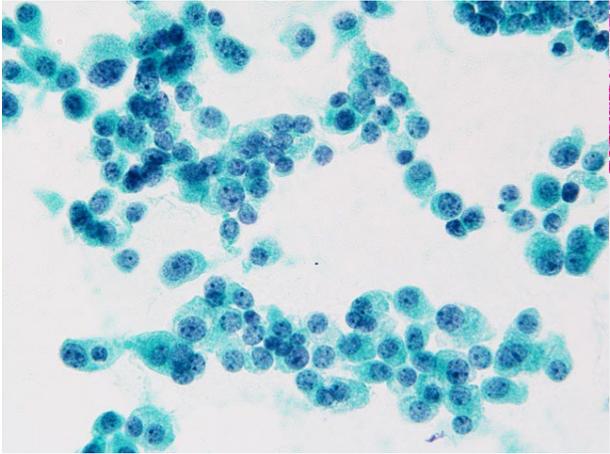


图 3

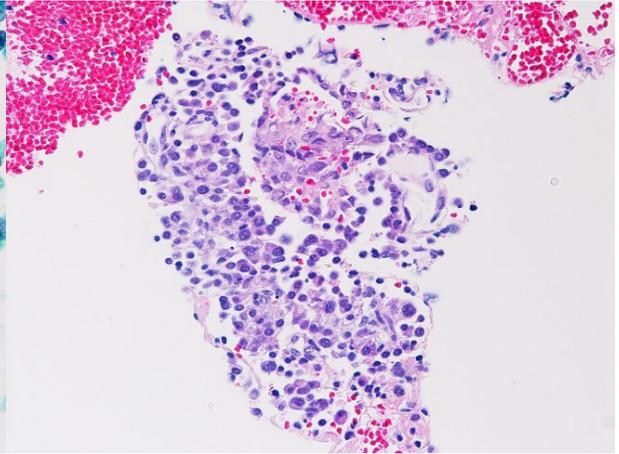


图 4

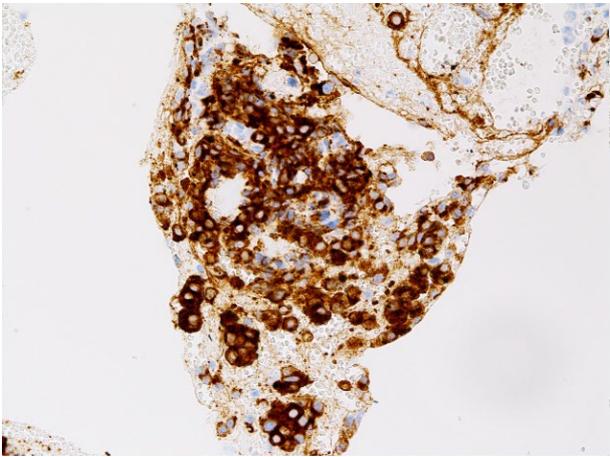


图 5

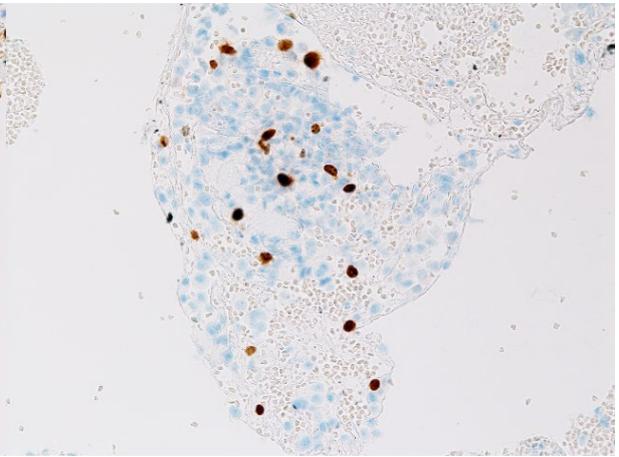


图 6

問題 15. 腎盂高異型度浸潤性尿路上皮癌

症例：80 歳代、男性。胸水貯留。大腸癌、肺癌、腎癌の既往あり。

検体（採取法）：カテーテル尿

染色：パピニコロウ染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×をしなさい。（VS：バーチャルスライド）

1. VS では、核の大小不同を認める。 ○
2. VS では、核間距離はほぼ均等である。 ×
3. 本疾患は、CDX2 陽性のことが多い。 ×
4. 本疾患では、手術療法が第一選択となる。 ○

解説：辺縁で乳頭状の外方突出を示す細胞集塊が採取されており（図 1）、核と核が重なる部位が全体に観察され、核間距離は不整である（図 2）。また核に焦点を合わせた写真では 2 倍を超える核の大小不同も観察される（図 3）。集塊を構成している上皮細胞は小型のものは N/C 比が 1/2 を超えているが、大型の細胞では 1/3 程度にとどまっており、このような腫瘍細胞の存在はしばしば被蓋細胞との鑑別が難しいためアンダーダイアグノーシス（過小診断）の原因となる（図 4, 5）。

高異型度尿路上皮癌では腫瘍細胞の一部に N/C 比がさほど高くない細胞が混在することが稀ではないため、そのような細胞を成熟分化と考えるのは誤診の原因になりかねない。集塊全体で N/C 比の高い細胞が主体の場合は、そちらが代表的な細胞ととらえるのが良い。この場合、問題となるのは水腎症などに出現する尿路上皮の反応性変化であり、確かに炎症性変化でも N/C 比の高度増大や核の大小不同が観察される。細胞重積も認めるが、本例のような核間距離の不整を示すことはほとんどないため、鑑別は可能なことが多い。

大腸癌の後腹膜リンパ節転移が節外浸潤を示し、尿管に及ぶことがあるので、大腸癌の尿管浸潤も鑑別には挙がるが、その場合、背景の壊死物質が目立ち、腫瘍細胞は高円柱状を示すことが多い。本例の腫瘍細胞は円形で、大腸癌を疑う形態ではない。

CDX2 は caudal type homeobox 2 の略称で、十二指腸から直腸にかけての腸の上皮細胞核に発現するホメオボックス遺伝子である。CDX2 タンパクは原発性・転移性の大腸癌や卵巣の粘液性癌、神経内分泌腫瘍、尿路系の腺癌で高率に発現することが知られている。

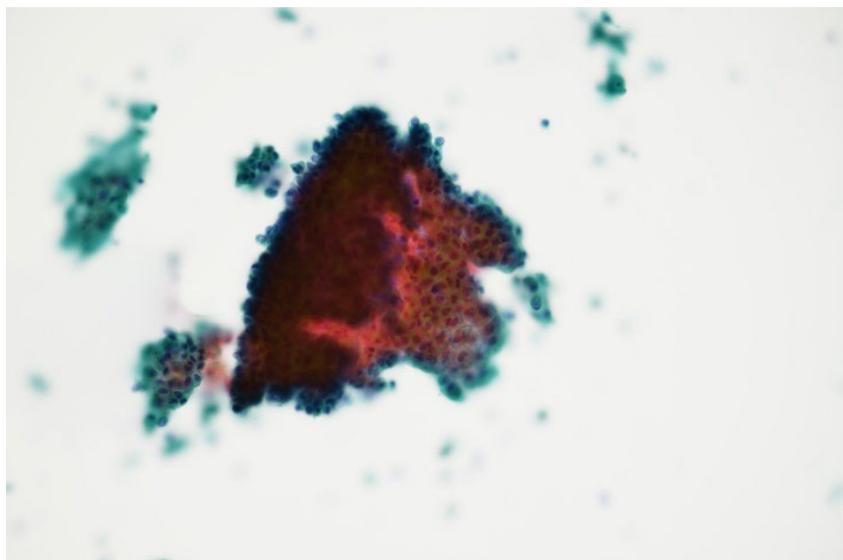


図 1

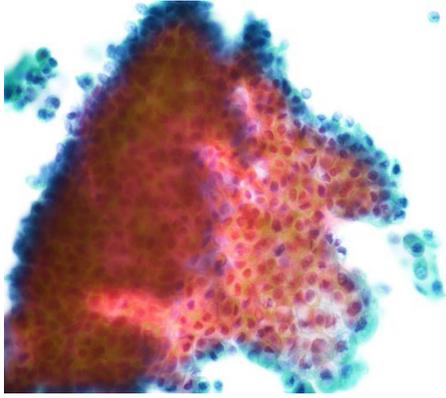


图 2

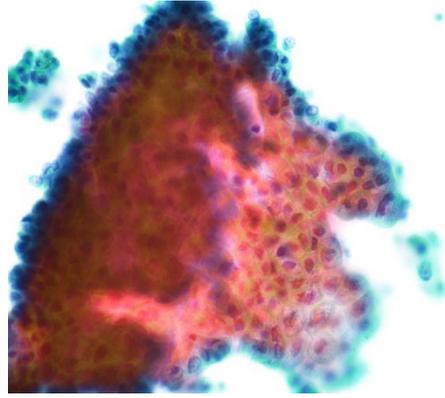


图 3

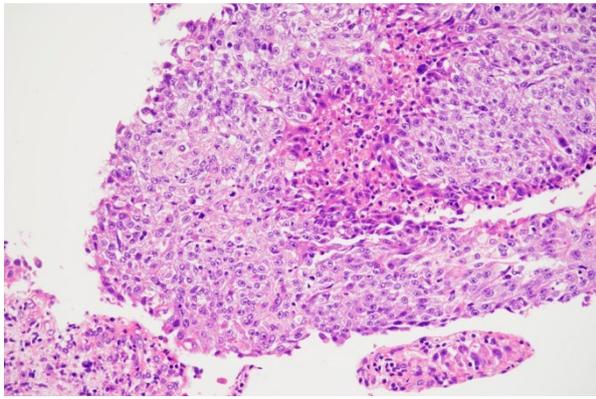


图 4

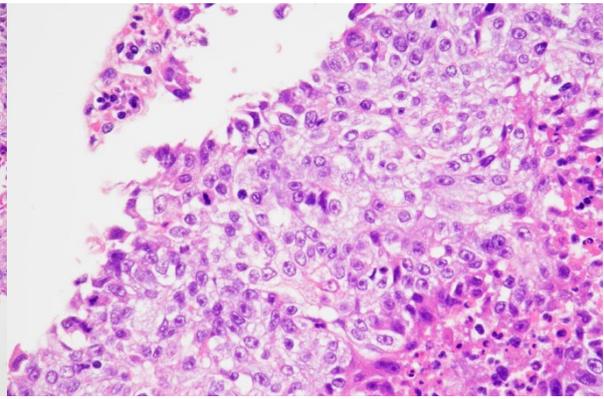


图 5

問題 16. 皮膚病性リンパ節症

症例：30 歳代、女性。鼠経リンパ節の腫脹

検体（採取法）：鼠経リンパ節（捺印細胞診）

染色：パピニコロウ染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×を下さい。（VS：バーチャルスライド）

1. VS では、メラニン顆粒を所有した細胞が散見される。 ○
2. VS では、核小体の目立つ異型細胞が散見される。 ×
3. 本疾患では、やや大型のくびれを持つ細胞は S100 蛋白が陽性となる。 ○
4. 本疾患では、下肢の黒色色素斑が先行することが多い。 ×

解説：本例では、ライトグリーンに淡染する豊かな細胞質を有し、核は楕円形から類円形で、核の長軸に沿った核溝を伴った Langerhans 細胞（LC）（図 1）や指状嵌挿樹状細胞（IDC）と、類円形の核を有しメラニンを貪食した細胞（図 2）がみらる。背景の小リンパ球は T リンパ球で、捺印ではリンパ濾胞も散見されることが多い。本疾患ではメラニン顆粒が散見されるため鑑別として黒色腫が挙げられる。黒色色素斑先行病変の有無や、皮膚炎の有無など臨床的事項も重要となる。先行する皮膚病変があり、標本内に核小体目立つ核異型を所有した細胞や、核分裂像などの異型が顕著でなければ、診断は皮膚病性リンパ節症となる。組織像（図 3）も同様で、LC、IDC 細胞が集簇した明るい濾胞外の領域に、メラニン顆粒を貪食した組織球が混在するのが特徴的である。免疫染色では LC、IDC が S100 蛋白陽性となる（図 4）。

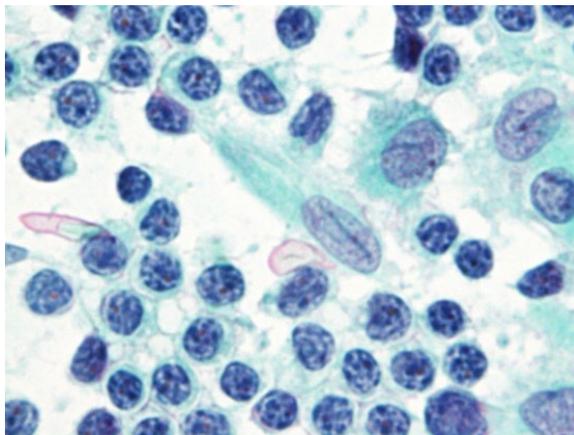


図 1

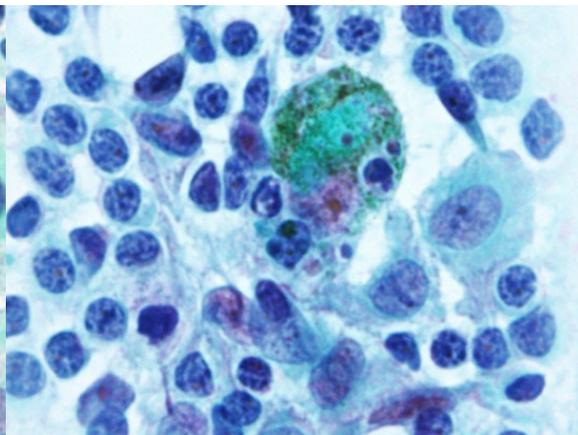


図 2

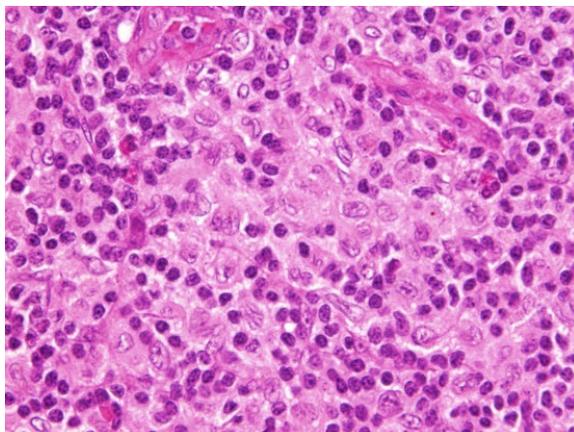


図 3

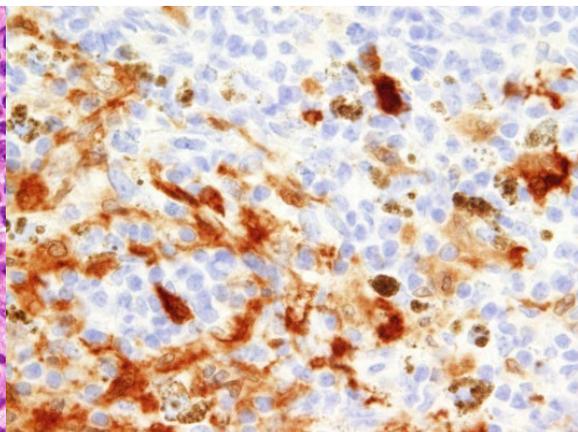


図 4

問題 17. 毛様細胞性星細胞腫 (CNS WHO grade1)

症例：5 歳未満, 女兒。小脳嚢胞性腫瘍

検体 (採取法)：小脳腫瘍 (圧挫)

染色：ヘマトキシリン・エオジン染色

問題：正しいものに○、間違っているものに×を下さい。(VS:バーチャルスライド)

1. VS では、細長い突起をもつ細胞がみられる。 ○
2. VS では、エオジン好性の棍棒状の物質がみられる。 ○
3. 本疾患は、小児や若年者に多い。 ○
4. 本疾患では、*BRAF* p.V600E 変異例が多い。 ×

解説：細長い毛様の突起をもつ細胞が集塊状で観察される (図 1)。核は類円形で大小不同は軽度であり、ローゼンタール線維と考えられるエオジン好性の棍棒状の物質がみられる (図 2,3)。以上より毛様細胞性星細胞腫が考えられる。組織像では紡錘形細胞が増殖しており、ローゼンタール線維が観察されるが (図 4)、細長い毛様の突起は組織標本よりも圧挫標本の方が明瞭である。

脳腫瘍の診断には年齢、発生部位、画像所見などの臨床情報を含めて総合的に判断する必要がある。毛様細胞性星細胞腫は 20 歳以下の若年者に多く、小脳、脳幹、視神経、視床下部が好発部位で境界の明瞭な嚢胞性腫瘍を形成することが多い。ローゼンタール線維や好酸性顆粒小体の出現が特徴であるが、ローゼンタール線維は反応性のグリオーシス (piloid gliosis) でも出現するので注意が必要である。また分子病理学的には MAPK 経路に関する遺伝子異常が認められ、中でも *KIAA1549::BRAF* 融合遺伝子の頻度が最も高い (60%以上)。問題文にある *BRAF* p.V600E 変異も認められるが、頻度は低い (5-10%)。

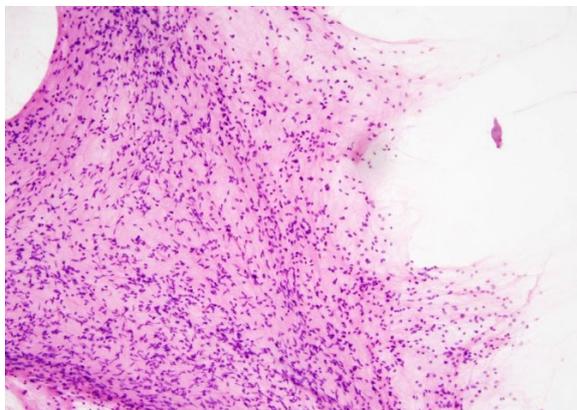


図 1

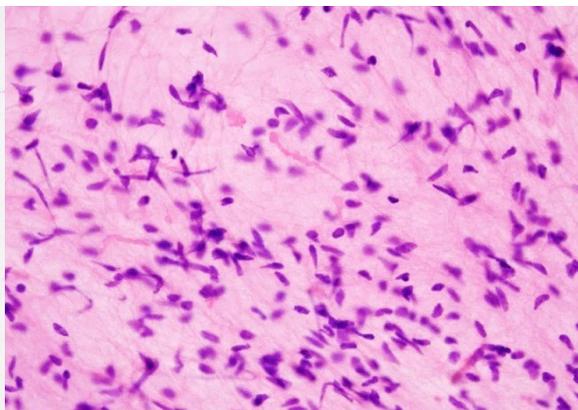


図 2

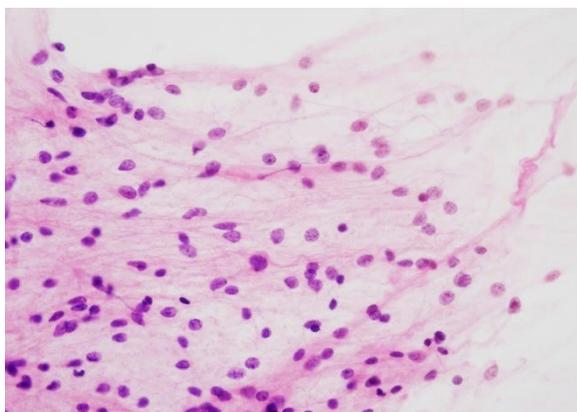


図 3

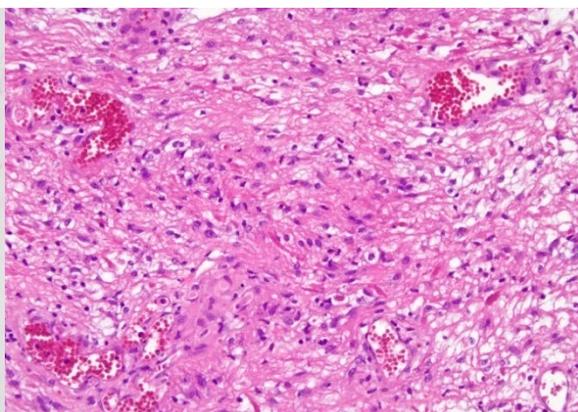


図 4