

# 乳腺

- 変更点 1
- 変更点 2
- 変更点 3
- 変更点 4

本文中の図表番号は、2015年版に対応する。  
ただし、今回の補遺版で追加・修正された図表については、下線を付けて表記し、区別した。

## ● 変更点 1

『C. 病理組織学的分類』は WHO 分類（第 5 版，2019）の改訂に合わせて記載を以下の如く変更した。

乳腺疾患の病理組織分類は、特徴的な病理形態像、分子遺伝学的病因論に基づく疾患概念、臨床的有用性などを考慮して作成される。本邦において広く使用されている乳腺腫瘍の組織学的分類〔乳癌取扱い規約（第 18 版，2018）、日本乳癌学会編〕（以下、規約分類）は、病理組織学的項目立てに基づき、簡潔明瞭で広くコンセンサスの得られた病変についての分類体系が示されている。一方、WHO 分類（第 5 版，2019）においては、第 4 版でやや細分主義的分類であったものが、第 5 版では出来るだけ大きくまとめる一括主義的分類となった。現行で報告されているゲノム異常の記載、境界病変を含む乳管内病変、稀な特殊型、発生母地別の良悪性病変の取り扱いなど、議論が収束していない事項も含めて列記されている（表 1）。規約分類と WHO 分類はいずれも重要であり、症例はいずれの分類でも大項目、中項目、小項目に分類され、組織型が付与される。両分類の項目は、乳腺腫瘍を整理し、多数ある組織型を記憶する場合に有用である。一症例に対して一組織型が適応されるので、両分類の項目の差異はさほど重要ではない。WHO 分類を基準とし、WHO 分類の invasive breast carcinoma of no special type (IBC-NST) を、規約分類に準じて、腺管形成型、充実型、硬性型に亜分類し報告する病理医もいる。

WHO 分類の方が乳癌取扱い規約よりも組織型記載が多いので、以下に WHO 分類を基準に乳癌取扱い規約との対比を解説する。

WHO 分類にあり、規約分類にない大項目と中項目は Tumor of the nipple, Papillary lesion, Tumours of the male breast, Genomic tumour syndromes of the breast である。規約分類には無い浸潤癌特殊型として Mucinous cystadenocarcinoma, Acinic cell carcinoma, Polymorphous adenocarcinoma, Tall cell carcinoma with reversed polarity がある。

Tumor of the nipple には乳頭に発生する、乳管癌、乳管内乳頭腫を除く、有名な組織型が記されており、syringomatous tumour, nipple adenoma, Paget disease of the nipple が分類されている。Syringomatous tumour は、以前は nipple adenoma の一亜型あるいは syringomatous adenoma とされていた腫瘍である。

Papillary lesion には良性から悪性までの乳頭状病変が分類されており、Intraductal papilloma, Intraductal papillary carcinoma, Encapsulated papillary carcinoma (EPC), Solid papillary carcinoma (SPC) が含まれる。EPC はかつて intracystic papillary carcinoma と呼称されていた腫瘍の一部で、SPC は solid and papillary carcinoma や spindle cell DCIS, neuroendocrine DCIS などと呼称されていた組織型である。EPC, SPC はそれぞれ非浸潤癌と浸潤癌に亜分類される。

Genomic tumours syndromes of the breast に は、BRCA1/2-associated hereditary breast and ovarian cancer syndrome, Cowden syndrome, Ataxia-telangiectasia, Li-Fraumeni syndrome, CDH1-associated breast cancer, PALB2-associated cancer, Peutz-Jeghers syndrome, Neurofibromatosis type 1 など、ゲノム変異が病態に重要な影響を与えていると思われる疾患が取り上げられている。

WHO 分類と規約において分類が異なる中項目として、① adenosis and benign sclerosing lesions, ② Columnar cell lesions including flat epithelial atypia (FEA), atypical ductal hyperplasia (ADH) がある。①は規約分類では“上皮性腫瘍-その他-いわゆる乳腺症”あるいは“上皮性腫瘍-その他-その他”に含まれる。②は、規約分類では“A. 良性腫瘍”と“B. 悪性腫瘍”の間に異型小葉過形成を含めて“\*異型上皮内病変”と注釈として記載されている。

WHO 分類の IBC-NST には規約分類の腺管形成型, 充実型, 硬性型はない。日本独自の分類であるので日本語で記載をすると誤解がない。IBC-NST では、規約分類では“悪性腫瘍-浸潤癌-特殊型”あるいは“悪性腫瘍-浸潤癌-その他”に分類されるいくつかの組織型も、IBC-NST の一所見として包括的に記載されている。IBC-NST に付記される special morphological patterns として、medullary pattern (規約分類の髄様癌を含む), invasive carcinoma with neuroendocrine differentiation, carcinoma with osteoclast-like stromal giant cells, Pleomorphic pattern, Choriocarcinomatous pattern, Melanotic pattern, Oncocytic pattern, Lipid-rich pattern, Glycogen-rich clear cell pattern, Sebaceous pattern がある。IBC-NST と特殊型 (全腫瘍の 10~90%) が混在する癌は、Mixed IBC-NST and special subtype に分類される。

規約分類にあつて、WHO 分類にない唯一の分類は“その他”である。“その他”には規約で採択、解説されなかった既知の組織型と未分類の腫瘍が含まれる。分類学において“その他”という分類が許容されるかどうかは不明である。しかし、現行我々は癌細胞を作ることさえ出来ない。つまり、癌の本質を知り得ているとは言い難く、まだ、分類の過程であるといえる。どの亜型分類にも入らない形態あるいは論文報告はされているが、分類にない癌は、規約分類の浸潤性乳管癌に分類するのではなく“その他”として報告し、後々再分類の方が賢明であろう。今後もゲノムの解明により、再分類される癌が発見されると思われる。画像・治療薬の有無による臨床的分類と生物学的分類で、やや乖離した状態は続くと思われ、今後もその収束に向け、規約分類、WHO 分類ともに改定されていくであろう。

癌細胞の生物学的特性を反映した遺伝子発現クラスター解析から、“内因性サブタイプ”の概念が定着している。古典的、経験的に知られていたホルモン感受性の重要性が、分子生物学的手法によっても証明され、ホルモン受容体〔エストロゲン受容体 (estrogen receptor ; ER), プロゲステロン受容体 (progesterone receptor;PgR)〕および増殖因子受容体 (HER2) 過剰発現の有無を 2 大要因としたサブタイプ分類がなされている。さらに、このサブタイプに基づいて全身療法に関する治療方針が決定されている。2021 年の同会議では、ER and/or PgR positive / HER2 negative, HER2 positive, triple negative の 3 つに分けている (表 2)。luminal A-like, luminal B-like という呼称は Ki-67 の発現状況を用いて使われることもあるという記載に留まっている。このサブタイプ分類は、基本的に組織検体を用いて検索されるが、何らかの理由により原発巣の組織検体による検索ができない場合などには、細胞診検体を用いる可能性もあり得る。今後、液状化検体細胞診 (liquid based cytology ; LBC) 法等の技術方法論の開発、細胞診検体を用いた分子病理学的検索の再現性、信頼性の向上を背景に、細胞診に新たな臨床的意義が付加されていくことが期待されている。

## ● 変更点 2

2021 年の St. Gallen Consensus 会議，下記 a-c を踏まえ表 2 を改訂した。

- 2011 年，2013 年の St. Gallen Consensus 会議では，免疫組織化学法によるバイオマーカー発現状況に基づく内因性サブタイプの臨床病理学的な代替定義が採択されていた。
- 2017 年の同会議では，HER2-enriched type と basal like は遺伝子解析でのみ定義されるべきものとされており，luminal A-like, luminal B-like というサブタイプの呼称は残っているものの，免疫組織化学法の結果に基づいた表現形となっている。
- 2021 年の同会議では，ER and/or PgR positive / HER2 negative, HER2 positive, triple negative の 3 つに分けている。luminal A-like, luminal B-like という呼称は Ki-67 の発現状況を用いて使われることもあるという記載に留まっている。

**表 2** サブタイプ分類の定義 (St. Gallen Consensus 会議 2017)

臨床的分類	注釈
Triple negative	ER Negative / PgR Negative / HER2 Negative
Hormone receptor-negative and HER2-positive	ER Negative / PgR Negative / HER2 Positive
Hormone receptor-positive and HER2-positive	ER positive and/or PgR positive / HER2 positive
Hormone receptor-positive and HER2-negative - a spectrum of ER+/HER2-negative	ER positive and/or PgR positive / HER2 Negative
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>High receptor, low proliferation, low grade (luminal A-like)</i></li> </ul>	<p>Multi-parameter molecular marker 'good' if available.</p> <p>High ER/PR and clearly low Ki-67 or grade.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Intermediate</i></li> </ul>	<p>Multi-parameter molecular marker 'intermediate' if available.</p> <p>Uncertainty persists about degree of risk and responsiveness to endocrine and cytotoxic therapies.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Low receptor, high proliferation, high grade (luminal B-like)</i></li> </ul>	<p>Multi-parameter molecular marker 'bad' if available.</p> <p>Lower ER/PR with clearly high Ki-67, histological grade 3.</p>

Ann Oncol. 2021; S0923-7534 (21) 02104-9.

## ● 変更点 3

乳頭腺管癌，充実腺管癌，硬癌は，浸潤性乳管癌（腺管形成型），浸潤性乳管癌（充実型），浸潤性乳管癌（硬性型），乳管内成分優位の浸潤癌に変更した。非浸潤性乳管癌（低乳頭型）は非浸潤性乳管癌（微小乳頭型）と本文を変更した。図譜の改訂は以下のとおりである。

- 図 7 非浸潤性乳管癌（壊死物質） 50 歳代，女性
- 図 8 浸潤性乳管癌（腺管形成型）（石灰化小体） 50 歳代，女性
- 図 18 浸潤性乳管癌（硬性型）（器質化間質組織片） 50 歳代，女性
- 図 20 浸潤性乳管癌（腺管形成型）（細胞採取量多量） 40 歳代，女性
- 図 22 浸潤性乳管癌（腺管形成型）（散在性傾向） 50 歳代，女性  
穿刺吸引，Pap. 染色，対物 100 倍  
類似した形態を示す細胞が散在性に出現している場合は悪性を疑う所見となる。浸潤性乳管癌（腺管形成型）では，円柱状を呈する細胞が散在性に出現している。
- 図 23 浸潤性乳管癌（硬性型）（脂肪内浸潤） 60 歳代，女性  
切除標本，HE 染色，対物 20 倍  
周囲浸潤性を示す浸潤性乳管癌（硬性型）では腫瘤周囲の脂肪織内に乳癌細胞の浸潤像を認める。
- 図 24 浸潤性乳管癌（硬性型）（脂肪内浸潤） 60 歳代，女性
- 図 25 浸潤性乳管癌（硬性型）（線状集塊） 50 歳代，女性  
穿刺吸引，Pap. 染色，対物 100 倍  
浸潤性乳管癌（硬性型）での線状集塊は細胞集塊辺縁部が直線的で凹凸は認めない。また，集塊を構成する核には圧排像がみられる。
- 図 28 浸潤性乳管癌（硬性型）（クサビ状集塊） 50 歳代，女性
- 図 30 非浸潤性乳管癌（篩状集塊） 50 歳代，女性
- 図 31 非浸潤性乳管癌（篩状集塊） 50 歳代，女性
- 図 33 非浸潤性乳管癌（微小乳頭状集塊） 50 歳代，女性
- 図 34 非浸潤性乳管癌（乳頭状集塊） 50 歳代，女性
- 図 36 非浸潤性乳管癌（乳頭状集塊） 60 歳代，女性
- 図 47 浸潤性乳管癌（硬性型）（クロマチン増量） 40 歳代，女性
- 図 49 浸潤性乳管癌（腺管形成型）（ラケット細胞，核の飛び出し像） 40 歳
- 図 50 浸潤性乳管癌（充実型）（核形不整） 60 歳代，女性
- 図 52 浸潤性乳管癌（硬性型）（細胞質内小腺腔） 50 歳代，女性
- 図 53 浸潤性乳管癌（腺管形成型）（核異型度軽度） 50 歳代，女性
- 図 54 浸潤性乳管癌（硬性型）（核異型度高度） 50 歳代，女性
- 図 56 乳管内成分優位の浸潤癌 50 歳代，女性
- 図 57 乳管内成分優位の浸潤癌 40 歳代，女性
- 図 67 非浸潤性乳管癌 70 歳代，女性
- 図 68 非浸潤性乳管癌 70 歳代，女性  
切除材料，HE 染色，対物 20 倍  
篩状の癌胞巣が目立つ。

- 図 69 浸潤性乳管癌（硬性型） 50 歳代，女性
- 図 70 浸潤性乳管癌（硬性型） 50 歳代，女性
- 図 107 授乳性腺腫 30 歳代，女性
- 図 108 授乳性腺腫 30 歳代，女性
- 図 109 授乳性腺腫 30 歳代，女性
- 図 110 授乳性腺腫 30 歳代，女性
- 図 119 非浸潤性乳管癌（微小乳頭型） 60 歳代，女性  
 切除標本，HE 染色，対物 20 倍  
 単調な細胞が丸みを帯びた微小乳頭状の突出や橋渡し構造を示す。
- 図 126 非浸潤性乳管癌（微小乳頭型） 60 歳代，女性  
 穿刺吸引，Pap. 染色，対物 20 倍  
 シート状集塊から丸みを帯びた微小乳頭状構造がみられる。
- 図 135 浸潤性乳管癌（腺管形成型） 30 歳代，女性
- 図 136 乳管内成分優位の浸潤癌 40 歳代，女性
- 図 137 乳管内成分優位の浸潤癌 40 歳代，女性
- 図 138 乳管内成分優位の浸潤癌 40 歳代，女性
- 図 139 浸潤性乳管癌（腺管形成型） 30 歳代，女性
- 図 140 浸潤性乳管癌（腺管形成型） 30 歳代，女性
- 図 141 浸潤性乳管癌（腺管形成型） 40 歳代，女性
- 図 142 浸潤性乳管癌（腺管形成型） 30 歳代，女性
- 図 143 浸潤性乳管癌（充実型） 50 歳代，女性
- 図 144 浸潤性乳管癌（充実型） 50 歳代，女性
- 図 145 浸潤性乳管癌（充実型） 50 歳代，女性
- 図 146 浸潤性乳管癌（充実型） 50 歳代，女性
- 図 147 浸潤性乳管癌（充実型） 50 歳代，女性
- 図 148 浸潤性乳管癌（充実型） 50 歳代，女性
- 図 149 浸潤性乳管癌（充実型） 50 歳代，女性
- 図 150 浸潤性乳管癌（充実型） 50 歳代，女性
- 図 151 浸潤性乳管癌（硬性型） 60 歳代，女性  
 針生検，HE 染色，対物 10 倍  
 浸潤性乳管癌（硬性型）。腺腔形成に乏しい小型癌細胞が索状，小胞巣状に浸潤し，周囲には著明な間質結合織の増生を認める。
- 図 152 浸潤性乳管癌（硬性型） 60 歳代，女性  
 針生検，HE 染色，対物 40 倍  
 浸潤性乳管癌（硬性型）。小塊状，索状の癌細胞が間質へ浸潤を示す。
- 図 153 浸潤性乳管癌（硬性型） 60 歳代，女性  
 穿刺吸引，Pap. 染色，対物 60 倍  
 浸潤性乳管癌（硬性型）。クサビ状を示す集塊形状で核クロマチンは粗顆粒状で核形不整を呈する。
- 図 154 浸潤性乳管癌（硬性型） 60 歳代，女性

穿刺吸引, Pap. 染色, 対物 60 倍  
浸潤性乳管癌 (硬性型)。核形不整を示す腫瘍細胞が線状配列を示す。鋳型状に配列した腫瘍細胞は間質浸潤を示唆する所見である。

**図 155 浸潤性乳管癌 (硬性型) 50 歳代, 女性**

針生検, HE 染色, 対物 10 倍

腺腔形成性の癌細胞巣が小型癌胞巣へと移行を認める。著明な間質結合織成分を伴い、びまん性の浸潤を示す。

**図 156 浸潤性乳管癌 (硬性型) 50 歳代, 女性**

針生検, HE 染色, 対物 40 倍

浸潤性乳管癌 (腺管形成型) に混在する浸潤性乳管癌 (硬性型)。腺腔形成性の小型癌細胞が硬性性浸潤を示す。

**図 157 浸潤性乳管癌 (硬性型) 50 歳代, 女性**

穿刺吸引, Pap. 染色, 対物 60 倍

浸潤性乳管癌 (腺管形成型) との鑑別が問題となる浸潤性乳管癌 (硬性型)。脂肪細胞とともに重積性を示す小腺管状集塊を多数認める。集塊内にはクサビ状配列や線状配列 (鋳型状) を呈する。

**図 158 浸潤性乳管癌 (硬性型) 50 歳代, 女性**

穿刺吸引, Pap. 染色, 対物 40 倍

浸潤性乳管癌 (腺管形成型) との鑑別が問題となる浸潤性乳管癌 (硬性型)。重積性を示すクサビ状集塊内には小腺腔構造を認める。

**図 220 充実乳頭癌 60 歳代, 女性**

**図 224 充実乳頭癌 60 歳代, 女性**

**図 276 Mucoccele-like lesion 40 歳代, 女性**

切除標本, HE 染色, 対物 20 倍

粘液を容れた嚢胞を覆う上皮には微小乳頭状の不規則な隆起や橋渡し構造がみられる。異型を伴う粘液瘤様腫瘍である。

**図 280 Mucoccele-like lesion 40 歳代, 女性**

穿刺吸引, Pap. 染色, 対物 40 倍

薄い粘液を背景に微小乳頭状の隆起をみる集塊が出現する。構造異型と捉える。

## ● 変更点 4

WHO 分類 (第 5 版, 2019) の改訂で、『神経内分泌癌』は肺など他臓器との整合性を取る形で, neuroendocrine neoplasm (NEN) として一つのグループとして独立した。本改訂では NEN の記載は省略し, 乳腺腫瘍独特な NEN に含まれない神経内分泌への分化を示す腫瘍として、『F. 特殊型乳癌 14 神経内分泌への分化を示す腫瘍』とし, 下記の如く改訂した。

### 【本腫瘍の位置づけ】

2019 年に改訂された乳腺腫瘍 WHO 分類第 5 版では, neuroendocrine neoplasm (NEN) が一つのグループとして独立し, 神経内分泌腫瘍 (NET: low/intermediate grade) と神経内分泌癌 (NEC: high-grade) に分類されている。NEC はいわゆる肺などで見られる小細胞癌, 大細胞神経内分泌癌に相当する。その他, 乳腺には広義の神経内分泌への分化を示す腫瘍が存在し, それには浸潤癌の非特殊型 (with neuroendocrine differentiation), 充実乳頭癌 (solid papillary carcinoma) や粘液癌がある。これらはそれぞれ 10~30%, 72%, 20% に神経内分泌への分化を示すとされる。神経内分泌への分化を示す腫瘍に共通する病理組織学的特徴は, 好銀性の神経内分泌顆粒をもち, シナプトフィジンやクロモグラニン A などの神経内分泌マ

カーで陽性像を示すことである。一方、乳癌取扱い規約第 18 版では、充実乳頭癌は非浸潤性乳管癌の亜型に、神経内分泌癌は悪性腫瘍で浸潤癌の中の“その他”に分類され、「浸潤性乳管癌と特殊型乳癌の一部も神経内分泌への分化を示すことがある」との注釈がある。このように WHO 分類と乳癌取扱い規約では本腫瘍の位置づけに違いがあることを認識しておく必要がある。

日常遭遇する頻度の高い充実乳頭癌は通常、乳管内に豊富な線維血管間質の介在を伴い、充実性に増殖する腫瘍で、神経内分泌への分化や粘液産生所見がしばしば認められる。浸潤を認める場合、粘液癌とも一部オーバーラップする。乳癌取扱い規約第 18 版においては、明らかな浸潤が認められる場合、浸潤性充実乳頭癌ではなく、浸潤癌巢の形態に基づいて診断がなされる。

### 【臨床像】

画像上、境界明瞭な充実性腫瘍として描出され、超音波カラー Doppler 法では豊富な血流量を示す。血性乳頭分泌を伴うこともある。発生頻度は全乳癌の 5～9%、好発年齢は 50～60 歳代と他の組織型に比較して多少高い傾向にある。乳腺の場合、他臓器発生の神経内分泌癌と比較して、非浸潤癌の割合が高いことが特徴である。また、神経内分泌癌の前浸潤性病変として位置づけられている神経内分泌型非浸潤性乳管癌や充実乳頭癌では、DCIS の他の亜型に比較して血性乳頭分泌を高率に伴うことが知られている。他臓器にみられるいわゆる NET (neuroendocrine tumor) G1～G2 に相当する病変は極めて少ない。

充実乳頭癌は、多くが閉経後の高齢者に発生する腫瘍である。予後は比較的良好とされている。神経内分泌型非浸潤性乳管癌と同様、超音波検査では、境界明瞭な充実性腫瘍として描出され、カラー Doppler 法で豊富な血流量を示す。時に腫瘍の辺縁に無エコー部を伴う混合性腫瘍として見られることもある。

### 【病理組織像】

繊細な線維血管性間質を伴い、充実状あるいは索状に増殖する腫瘍である (図 217)。腫瘍細胞の形態は類円形、形質細胞様、円柱状、紡錘形、多辺形と様々である (図 218)。細胞質は好酸性・細顆粒状を呈することが多く、部分像として細胞質内・外に粘液を有し、印環細胞癌や粘液癌の形態を示す場合もある (図 219)。また、分子表現型では ER (+) /HER2 (-) の luminal A が多くを占め、高頻度にクロモグラニン、シナプトフィジン、NCAM などの神経内分泌マーカーが発現する。

線維血管性間質を軸とした乳頭状構造を伴いながら充実性に増殖する腫瘍で、一見、多彩な組織構築を示しているようにみえる (図 220)。腫瘍細胞が血管間質周皮性に配列する偽ロゼット (perivascular pseudo-rosette) 構造が特徴的である。充実乳頭癌は、核異型性が軽度から中等度で、組織学的特徴から、乳管過形成や乳管内乳頭腫などとの鑑別を要する場合があるため、神経内分泌への分化を伴う所見を確認することが診断の一助となる。

### 【細胞像】

背景は出血性のことが多く、細胞採取量は豊富である。腫瘍細胞は充実重積性集塊を形成、あるいは孤立散在性に出現する (図 221)。腫瘍細胞の形態は類円形、形質細胞様、円柱状、紡錘形、多辺形と多彩ではあるが、1つの腫瘍胞巣内から採取された細胞像は均一である。細胞質はライトグリーン好酸性、細顆粒状あるいはレース状を呈し、出現数・量は様々だが細胞

質内あるいは背景に粘液が認められることも多い（図 222, 223）。核は類円形から楕円形、大小不同性に乏しく、繊細なクロマチン構造を呈しており、小型の核小体が認められる。また、腫瘍細胞が剥離し、剥き出しとなった血管間質（裸血管とも呼称される）が採取されることがある（図 224）。この血管間質は樹枝状に分岐した間質の先端部分の血管がループ状に巻き込まれたような形を呈し、筋上皮細胞の付着はみられない。血管間質周囲には多数の腫瘍細胞が散見され、ときには血管間質と腫瘍細胞が筋上皮細胞の介在なしに直接接する像が認められる。

#### 【細胞診の判定区分】

悪性

#### 【鑑別診断・ピットフォール】

細胞異型が弱いため過小判定される場合がある。しかし、腫瘍細胞が多数均一に出現することは良性病変ではみられず、加えて細胞質内あるいは背景に粘液を確認できれば、比較的容易に悪性の判定が可能となる。

腫瘍細胞の一部が神経内分泌分化を示す乳癌は比較的遭遇する機会があり、ピンポイントで細胞を採取する細胞診では組織型の推定には限界があることを認識しておく必要がある。鑑別すべき病変としては乳管内乳頭腫や乳管上皮過形成などの乳管内乳頭状病変や増殖性病変、また充実性の細胞が孤立散在性に出現した場合は、浸潤性乳管癌の充実型や浸潤性小葉癌との鑑別が必要になる。更に、粘液性背景が見られた場合は粘液癌などとの鑑別も必要となるため、これらの病変を念頭において細胞診断を行うことが重要である。



細胞診ガイドライン ② 乳腺・皮膚・軟部骨 2015年版

【皮膚】 p149-198 に対応

# 皮膚

本文中の図表番号は、2015年版に対応する。  
ただし、今回の補遺版で追加・修正された図表については、下線を付けて表記し、区別した。

改訂なし

# 軟部骨

## 総論

- A. 軟部骨腫瘍の病理と臨床像
  - 補足1
  - 補足2
- C. 軟部骨腫瘍細胞診の手順
  - 補足3
- D. 軟部骨腫瘍の細胞診の目的
  - 補足4

## 各論

- A. 軟部骨腫瘍
  - 補足5
  - 補足6
- B. 骨腫瘍
  - 補足7
  - 補足8
  - 補足9

本文中の図表番号は、2015年版に対応する。  
ただし、今回の補遺版で追加・修正された図表については、下線を付けて表記し、区別した。

# 総論

## A. 軟部骨腫瘍の病理と臨床像

### ● 補足 1

2015年版 [2] p200 1行目～201 3行目の補足

#### 軟部骨腫瘍の診断名と悪性度の基準について

軟部骨腫瘍の疾患概念は、遺伝子解析技術の進歩を背景にダイナミックに変化している。疾患概念の変化は組織型分類に反映されるが、予後判定や治療法にも影響するため、常に最新の分類を用いることを心掛ける必要がある。骨軟部腫瘍の組織型分類としては2020年に出版された軟部骨腫瘍のWHO分類（第5版）を用いるのが一般的である（文献1）。前版までのWHO分類は軟部腫瘍、骨腫瘍の2つに分けて記載されていたが、第5版では新たに骨軟部組織から発生する未分化円形細胞肉腫の項目が両者より独立して新たに設けられている。これは未分化円形細胞肉腫の多くが骨軟部に共通して発生するためである。分類は基本的に細胞分化方向に基づいてグループ分けされており、軟部腫瘍117種類、未分化円形肉腫4種類、骨腫瘍54種類がリストされている。また、融合遺伝子のように腫瘍マーカーとして用いられている遺伝子異常に関する記載が増加している。WHO分類では各腫瘍の悪性度を良性、悪性、良悪中間群の3つに分けて記載しているが、中間群はさらに局所侵襲性及び低頻度転移性の2群に亜分類される。なお、第5版より腫瘍ごとに細胞診の項目が新たに設けられているが、記載のある腫瘍は少なく、今後の充実が望まれる。

#### 【文献】

- 1) WHO Classification of Tumours, 5<sup>th</sup> edition. Soft Tissue and Bone Tumours, the WHO Classification of Tumours Editorial Board, IARC, Lyon, 2020.

### ● 補足 2

2015年版 [2] p200 1行目～201 3行目の補足

#### 軟部骨腫瘍の遺伝子異常の基本知識と病理・細胞診断への応用の現状

軟部骨腫瘍には、染色体転座、遺伝子増幅、遺伝子欠失、異数体・多倍体など様々な染色体異常及び遺伝子異常が存在する。特に染色体転座に起因した特異的融合遺伝子を有する肉腫は転座関連肉腫と呼ばれ、軟部肉腫の約25%を占めており、融合遺伝子の同定は腫瘍の確定診断に重要である。染色体転座による融合遺伝子の同定にはreverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法や、fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法が頻用されており、液状細胞診検体を含む各種の細胞診検体やセルブロックを含むホルマリン固定パラフィン包埋材料にも適用可能である。特にFISH法は、組織像との対比が可能のため形態診断に即した有用な手法といえ、さらにRT-PCR法よりも手技が簡便で一般的な病理検査室でも実施が容易である。このため軟部骨腫瘍の補助診断法として頻用されている（図1）。

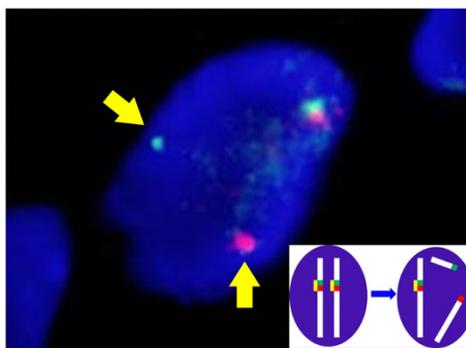


図 1

SS18 遺伝子の 2 色分離プローブを用いた FISH 法による滑膜肉腫の遺伝子異常の検出（組織標本上の FISH 例）：滑膜肉腫では第 18 番染色体との染色体相互転座の結果，SS18::SSX 融合遺伝子が形成される。SS18 遺伝子に対する 2 色分離プローブを用いると転座の起こった第 18 番染色体上の SS18 のシグナルが 2 つに乖離し（矢印），遺伝子再構成の存在が可視化される。右下はシグナルパターンの模式図。

## C. 軟部骨腫瘍細胞診の手順

### ● 補足 3

2015 年版 [2] p203 1 行目～204 1 行目の補足

#### 軟部骨腫瘍の細胞診に必要な知識をいかにして得るか

軟部骨腫瘍はとくに遺伝子解析が加速的に進み，それに対する疾患概念も日々変化している。細胞診従事者にも新しい知見に対する柔軟な対応が必要である。これらの知見の吸収には最新の文献検索はもちろんのことであるが，整形外科をはじめとする診療科，病理診断，遺伝子診断，画像診断の担当者との合同カンファランスの実施と参加が実践的かつ効果的であると考えられる。得られた情報を基に，改めて別の視点から細胞像と向かい合ってみると，今まで気づかなかった診断に有用な所見が見えてくることがある。また，診断困難例で細胞診断が病理診断や遺伝子診断，画像診断と同様に指針を与えることもあり，カンファランスの効果は広範囲に及ぶ。診断のため，治療のために，広い視野を持って挑むこと，細胞診が 1 つのツール，武器となるためへの取り組みが，細胞診断を行う者の責任であると考えられる。

## D. 軟部骨腫瘍の細胞診の目的

### ● 補足 4

[3] 軟部骨腫瘍の細胞診の報告様式 2015 年版 [2] p207～209 の補足

#### 細胞診報告様式策定に際しての課題について

軟部骨腫瘍には多彩な組織型が存在し，互いに類似した組織・細胞所見を呈することが多いため，幅広い鑑別疾患を考慮しなければならない。また，良悪性中間腫瘍が少なくないため，従来のクラス分類や良性・鑑別困難・悪性などの判定方法は実践面で限界があり，対策が求められている。解決策の一つとして唾液腺ミラノシステムを応用した軟部骨細胞診の報告様式(表

**表 1** 軟部骨腫瘍細胞診の報告様式 (例)

判定区分	臨床的取り扱い	推定される所見, 病変
a) 検体不適正 細胞が少なく, 正常細胞と区別できない 検体, 乾燥・変性している検体, 病変から 採取されていない検体。	再検	線維, 脂肪, 骨, 骨髄などの正常 細胞のみ
b) 検体適正		
1) 非腫瘍性 良性の非腫瘍性の細胞所見を示す検体。	経過観察, 対処療 法, 診断的切除	炎症性・結晶沈着性病変, 類表皮 嚢胞など
2) 鑑別困難 非腫瘍性か腫瘍性かを判断できない検 体, 少数の異型細胞があり, 診断不能には 分類できない検体。	再検, 診断的切除	少数の異型細胞, 目的の細胞か不 明な細胞
3) 腫瘍性		
3-1) 良性腫瘍 細胞診断基準に基づいて明らかに良性 腫瘍を推定できる検体。	経過観察, 手術	神経鞘腫, 線維性骨異形成, 脂肪 腫など
3-2) 悪性度不明な腫瘍 腫瘍性だが良悪性鑑別困難な検体。	手術	良悪性中間腫瘍と鑑別が必要な細 胞 (紡錘形腫瘍, 軟骨性腫瘍, 脂 肪性腫瘍, 巨細胞性病変, 粘液性 病変, 組織球性病変など)
4) 悪性の疑い 悪性所見のすべてが揃っているわけでは ないが, 悪性の所見がいくつかみられ, 全 体として悪性であることが示唆される検 体。	手術, 化学療法	悪性 (肉腫, 癌腫, 小型円形細胞 腫瘍など) を疑う異型細胞
5) 悪性 細胞所見で悪性と診断される検体。	手術, 化学療法	悪性 (肉腫, 癌腫, 小型円形細胞 腫瘍など) を強く疑う異型細胞
追記		
a) それぞれ判定した根拠を具体的に詳細に記載する。		
b) 非腫瘍性と腫瘍性病変を区別する。		
c) 悪性度不明な腫瘍・悪性の疑い・悪性に関して: 厳密な組織型推定は困難な場合が多いため, 鑑別疾患を挙げ, 組織診断, 免疫染色, 遺伝子検査 の追加を推奨する。		

**1)** を参考までに示す。この報告様式は6つの診断区分からなり, 各区分の該当する病変を具体的に記述し, さらに, 遺伝子検査などの補助診断を活用するなど臨床的取扱いを重視した分類である。

# 各 論

## A. 軟部骨腫瘍

### ● 補足5

2 円形細胞性腫瘍 a. Ewing 肉腫 2015 年版 2 p211 6 行目～ 212 20 行目の補足

#### Ewing 肉腫と Ewing 様肉腫

最新の WHO 分類第 5 版では、未分化小円形細胞肉腫の項目が軟部腫瘍及び骨腫瘍から独立して新たに設けられた。この項目内には Ewing 肉腫に加えて、従来 Ewing 様肉腫とされていた腫瘍群が、*EWSR1-non ETS* 融合を伴う小円形細胞腫瘍、*CIC* 遺伝子再構成肉腫、*BCOR* 遺伝子異常肉腫に遺伝子異常の違いによって細分類されている。これらの非 Ewing 肉腫はいずれも非常に稀で細胞学的所見は現在の所少数の報告があるのみだが、*CIC* 遺伝子再構成肉腫の大部分を占める *CIC::DUX4* 肉腫は Ewing 肉腫よりも予後不良であるため、両者の鑑別は治療面でも重要性がある。*CIC::DUX4* 肉腫の腫瘍細胞は、Ewing 肉腫と異なり核異型が強く、紡錘形細胞や粘液基質も出現しうる。また *BCOR* 遺伝子異常肉腫の一つである *BCOR::CCNB3* 肉腫は予後は Ewing 肉腫と大差ないが、腫瘍細胞は小円形から短紡錘形で、しばしば血管軸を有する細胞集塊を認める点で異なっている (図 2) (文献)。

#### 【文献】

Watabe S, Kikuchi Y, Mukaiyama J, et al. Cytological features of BCOR-CCNB3 sarcoma: comparison with Ewing sarcoma and synovial sarcoma. *Cytopathology* 2021; 32: 771-778.

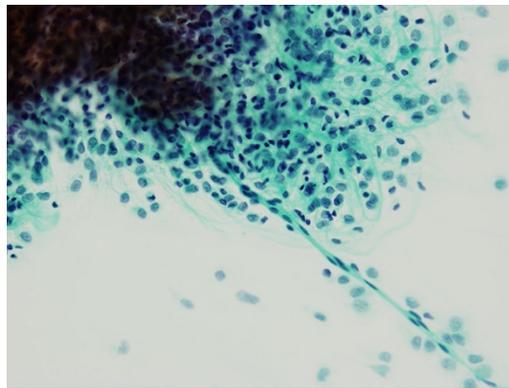


図 2 BCOR 遺伝子異常肉腫の細胞像  
円形細胞肉腫の像であるが、Ewing 肉腫と異なり細胞質が豊富である。

## ● 補足6

5 多形細胞性腫瘍 2015年版 2 p214 27行目～215 7行目の補足

### 脱分化現象を示す軟部骨腫瘍 - 脱分化型脂肪肉腫を中心に

骨軟部領域では、良性腫瘍または分化した肉腫に本来の成分と異なった悪性度の高い成分（脱分化成分）が同時性あるいは異時性に境界明瞭に生じたような肉腫を脱分化型肉腫と呼ぶ。中でも脱分化型脂肪肉腫は最も頻度の高い脱分化型肉腫である。脱分化型脂肪肉腫は、高分化型脂肪肉腫・異型脂肪腫様腫瘍が脱分化を来した高悪性度肉腫であり、高齢成人の後腹膜や四肢に好発する。脱分化成分では核の腫大と大小不同を示す紡錘形から多角形の大型異型細胞増殖からなることが多いが、非常に幅広い組織像・細胞像をとりうる。しばしば炎症細胞浸潤や細血管増生を伴い、一部に平滑筋・横紋筋への分化や骨・軟骨形成を認めることもある。細胞診では、高分化型脂肪肉腫の再発病変として高悪性度肉腫が生じた場合や、多形細胞を含む充実性の脱分化成分と高分化成分が同一検体内に認められる場合には推定可能な場合もあるが、一般的には脱分化成分のみでの推定は困難である（図3）。したがって、高分化成分の有無に関して臨床像、画像所見と合わせて検討する必要がある。

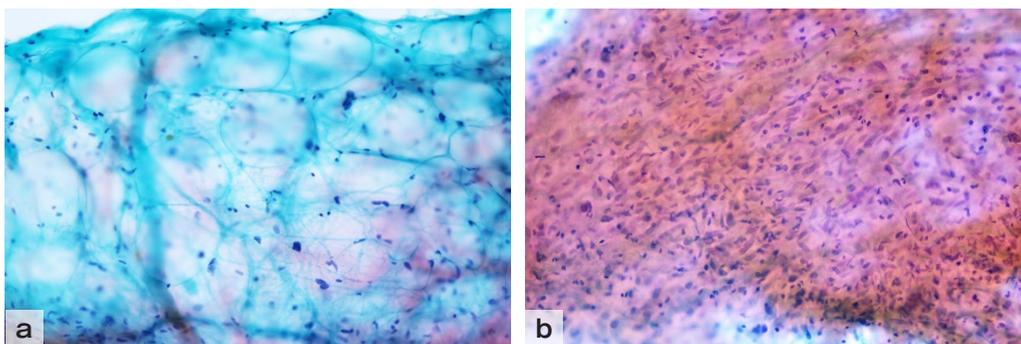


図3 脱分化型脂肪肉腫の細胞像

高分化型脂肪肉腫成分 (a) では脂肪細胞の形態をとるが、脱分化成分 (b) では脂肪分化を欠き、後者の像のみでは他の高悪性度肉腫と判別できない。

## B. 骨腫瘍

## ● 補足7

1 骨巨細胞腫 2015年版 2 p216 6行目～14行目の補足

### 骨巨細胞腫のデノスマブ治療後の組織・細胞像の変化

近年、骨巨細胞腫の新たな治療法として抗RANKLモノクローナル抗体製剤であるデノスマブによる治療が行われている。治療により破骨細胞の活性が抑えられ、臨床的に腫瘍の縮小や骨硬化が認められる。細胞像、組織像も治療前から大きく変化し、多核巨細胞が著しく減少あるいは消失し、単核細胞の残存が見られる。類骨・骨形成を高頻度に伴い低悪性度骨肉腫などの鑑別を要する像となるため、診断時には治療歴の把握がきわめて重要である。

## ● 補足8

4 脊索腫 2015年版 ② p217 23行目～29行目の補足

### 脊索腫に関連した新しい疾患概念について

WHO 第5版において脊索腫瘍の項に、良性脊索細胞腫、脊索腫に加えて、脱分化型脊索腫、低分化型脊索腫が新たに記載された。良性脊索細胞腫は、成人の中心骨に好発する良性腫瘍である。通常無症状であるが、画像検査や解剖で偶然見つかることがある。組織像は通常型脊索腫に類似している。また、通常型脊索腫の一部が脊索への分化を失い高悪性度肉腫の像をとる場合、脱分化型脊索腫と呼ばれる(図4)。この腫瘍は高齢者の中心骨に発生し予後不良であり、脱分化成分は基本的に未分化多形肉腫に類似する。低分化型脊索腫は、小児～若年成人の中心骨に好発する予後不良な腫瘍である。免疫染色では遺伝子異常を反映し SMARCB1 (INI1) が消失している。脊索の分化マーカー Brachyury が陽性であるが、核小体明瞭で N/C 比の高い細胞、あるいはラブドイドな細胞など、低分化な組織像、細胞像を示し、類上皮肉腫や悪性ラブドイド腫瘍などの SMARCB1 欠失腫瘍と類似する(図5)。通常型脊索腫のような粘液基質や多空胞状細胞などは通常見られない。

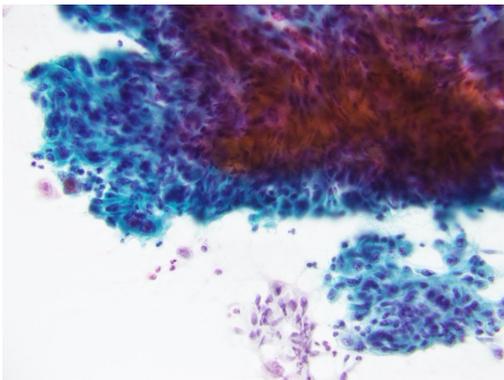


図4 脱分化型脊索腫の細胞像

脱分化成分では通常型脊索腫の像は見られず、未分化な高悪性度肉腫の像をとっている。

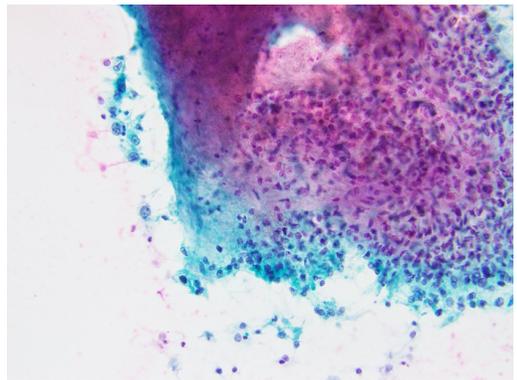


図5 低分化型脊索腫の細胞像

通常型脊索腫と異なり粘液性背景を欠き、低分化な組織像を呈する。

## ● 補足9

5 転移性腫瘍 2015年版 ② p217 30行目～31行目の補足

### 原発不明がんについて

転移性腫瘍の中で原発不明がんが近年治療上重要視されている。原発不明がんは「十分な検索にもかかわらず原発巣が不明で、組織学的に転移巣と判明している悪性腫瘍」と定義され、骨転移巣でしばしば指摘される。たとえ原発巣が明らかでなくても、細胞診を含む病理学的検索により特定の腫瘍からの転移が疑われれば、その腫瘍に準じた治療を試みることも可能となる。原発不明がんは一般的に予後不良であるが、治療可能な予後良好群が15～20%程度含まれており、一部は治癒しうるとされている。このため予後良好群を抽出することが肝要である。転移性骨腫瘍の例として、造骨性転移のみを有し PSA の上昇した腺癌、神経内分泌腫瘍などが挙げられる。

