

上気道

各 論

B. 腫瘍性病変

① 上皮性腫瘍

② 非上皮性腫瘍

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。

各 論

B. 腫瘍性病変

① 上皮性腫瘍

d) NUT 癌 (NUT carcinoma)

【臨床像】

NUT (nuclear protein in testis) 遺伝子再構成によって定義される未分化癌である。極めて稀な腫瘍で、小児ないし若年成人に多いが、中高齢者にも発生し得る。頭頸部、縦隔をはじめ、身体の中中線上に発生する。EB ウイルス、HPV の関連はないとされる。高悪性度の腫瘍で、急速に顎骨を破壊して増殖し、予後は極めて不良である。

【病理組織像・細胞像】

円形細胞の増殖を基本とするが、しばしば巣状の扁平上皮分化を示す。細胞診では、小型～中等大の単調な円形細胞が孤在性あるいは小集塊状に出現する。N/C 比は高く、ほとんどは裸核状であり、繊細なあるいは細顆粒状のクロマチンと小型の核小体を有する。神経内分泌癌を思わせる鋳型様配列が認められることもある。異型角化細胞の混在が診断の一助となると考えられるが、細胞診検体でその出現率は低い。免疫染色では、大多数の例で cytokeratin 5/6 や p63, p40 を含む扁平上皮マーカーの発現がみられるほか、融合遺伝子を反映して NUT が核にびまん性に発現する。

【細胞診の判定区分】

陽性あるいは悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

小細胞癌、悪性リンパ腫、ユーイング肉腫、神経芽細胞腫などの小円形細胞腫瘍、低分化扁平上皮癌が鑑別に挙がる。

② 非上皮性腫瘍

e) 平滑筋肉腫 (leiomyosarcoma)

【臨床像】

鼻副鼻腔原発の平滑筋肉腫は非常にまれである。大部分は成人に発生し、鼻腔、鼻咽頭、副鼻腔にポリープ状の腫瘤を形成し、しばしば鼻閉や鼻出血をきたす。

【病理組織像・細胞像】

核の両端が鈍角を示す葉巻状核と、ライトグリーン好性の細長い細胞質を有する紡錘形の腫瘍細胞が散在性、束状、ないし柵状配列を示し出現する。腫瘍細胞には様々な程度で核異型や核クロマチン増加が見られ、核小体は時に明瞭である。

【細胞診の判定区分】

陽性あるいは悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

核異型・多形性が強い場合は、未分化多形肉腫、粘液線維肉腫、悪性末梢神経鞘腫、脱分化型脂肪肉腫などのあらゆる多形性肉腫や紡錘形細胞癌などが鑑別に挙がり、多形性に乏しい場合は単相線維型滑膜肉腫、線維肉腫、平滑筋腫、デスモイド型線維腫症、孤在性線維性腫瘍などの様々な良性～中間悪性～悪性紡錘形細胞腫瘍との鑑別が問題となり得る。細胞診に特異的な所見はない。診断には免疫染色、遺伝子検索がしばしば必要となる。

f) 二表現性鼻副鼻腔肉腫 (Biphenotypic sinonasal sarcoma, BSNS)

【臨床像】

BSNS は、鼻副鼻腔のみで報告されている極めて稀な腫瘍である。中年女性に好発し（男性：女性＝1:2）、鼻副鼻腔の上部や篩骨洞を多発性に侵す低悪性度腫瘍である。局所の骨を破壊し、切除後に高頻度に再発するが、遠隔転移はこれまでに報告されていない。多くの例で染色体転座 t(2;4) (q35;q31.1) により生じるキメラ遺伝子 *PAX3-MAML3* が認められ、*PAX3-FOXO1* あるいは *PAX3-NCOA1* を有するものもある。

【病理組織像】

均一な紡錘形細胞の束状の増殖からなり、単相線維型滑膜肉腫に類似する像である。膠原線維の介在はほとんどない。被膜はなく、境界不明瞭に浸潤する。神経分化と筋原性分化を示す低悪性度の紡錘形細胞肉腫であり、免疫組織化学にて腫瘍細胞は SMA などの平滑筋マーカーや S-100 蛋白に陽性を示す。

【細胞像】

壊死や出血はなく背景は清である。大きさが比較的均一で、軽度に腫大した卵円形～紡錘形、あるいは細長く伸びた核を有する紡錘形の腫瘍細胞が散在性、束状に出現する。腫瘍細胞の核クロマチンは繊細で核小体は不明瞭である。細胞質は乏しく、時に裸核状である。

【細胞診の判定区分】

陽性あるいは悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

単相線維型滑膜肉腫、線維肉腫、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫などの紡錘形細胞肉腫のほか、低異型度のため平滑筋腫、デスモイド線維腫症、孤在性線維性腫瘍などの良性ないし境界悪性間葉系腫瘍も鑑別の対象となり得る。特異的な所見はなく、診断には免疫染色、遺伝子検索がしばしば必要となる。

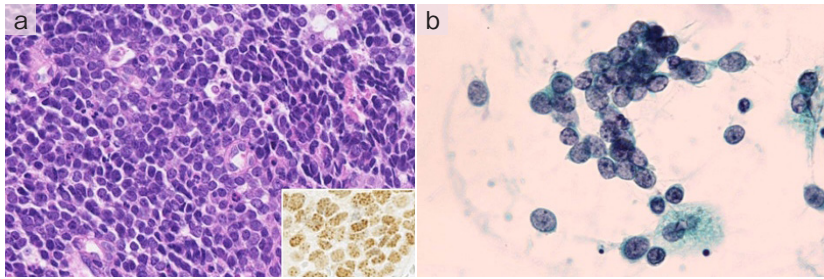


図 1 NUT 癌 30 歳代, 男性

- a. 切除標本, HE 染色, 対物 40 倍, b. 腫瘍擦過, Pap 染色, 対物 100 倍
 a. 円形の腫瘍細胞が単調に密に増殖している。特定の配列はみられない。挿入図: NUT 免疫染色
 b. 細顆粒状のクロマチンと小型核小体を有する円形細胞が小集塊状ないし孤在性に出現している。

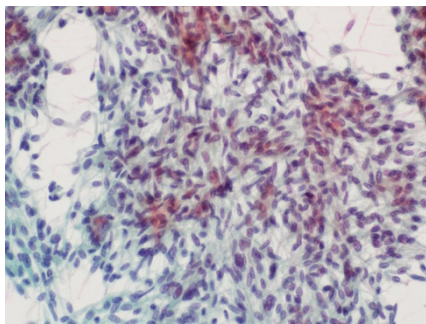


図 2 平滑筋肉腫 40 歳代, 男性

- 腫瘍擦印, Pap 染色, 対物 40 倍
 核の両端が鈍角を示す葉巻状核と, 細長い細胞質を有する紡錘形の腫瘍細胞が散在性, 束状ないし柵状配列を示し出現する。

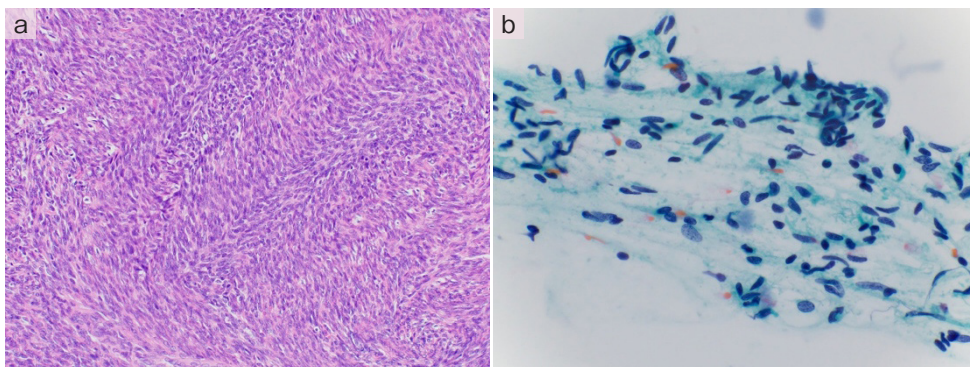


図 3 二表現性鼻副鼻腔肉腫 30 歳代, 女性

- a. 切除標本, HE 染色, 対物 20 倍, b. 腫瘍擦印, Pap 染色, 対物 40 倍
 a. 均一な紡錘形腫瘍細胞が束状に密に増殖している。壊死はみられない。
 b. 軽度に腫大した卵円形～紡錘形, あるいは細長く伸びた核を有する紡錘形の腫瘍細胞が散在性, 束状に出現する。

呼吸器・胸腺

総 論

- A. 呼吸器細胞診に必要な細胞構成
- B. 検体別処理法
- C. 免疫細胞化学，遺伝子検査

各 論

- A. 肺癌の組織分類
- B. 肺癌の代表的組織型と細胞所見
- C. 肺の非悪性腫瘍
- D. 転移性肺腫瘍
- E. 肺の非腫瘍性疾患
- F. 縦隔腫瘍の組織分類
- G. 縦隔腫瘍の代表的組織型と細胞所見

図 譜

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. 呼吸器細胞診に必要な細胞構成

気道は便宜上、上気道、下気道に分けられ、鼻腔から喉頭までを上気道、気管から肺を下気道としている。ただし、喀痰をはじめとして呼吸器細胞診では、口腔内を含め上下気道由来の細胞や物質を観察することになるので、正常異常、良悪に加え、その細胞の由来についても考慮しなければならない。

表 1 に下気道を中心に、呼吸器細胞診に重要な代表的細胞を記す。

なお、扁平上皮細胞は頬粘膜から喉頭に至る領域の正常な構成細胞として、喀痰をはじめとした呼吸器検体に混在することが多い。喀痰にはこのほか口腔内常在菌、唾液、食物残渣、鼻汁等が混じる場合がある。

これらのほかに、電子顕微鏡的に認識される微絨毛細胞として、刷子細胞 (brush cell) が全気道に分布しているといわれているが、ヒトにおける正確な分布は不詳である。また、気道粘液内には多種の炎症細胞がみられるが、なかでも肺泡マクロファージは、塵埃を貪食した塵埃細胞 (dust cell) として下気道由来検体であることを示唆させるマーカーとなる細胞でもある。

下気道には、ほかに気管支腺を構成する細胞や、平滑筋、軟骨等がある。

表 1 呼吸器細胞診に重要な代表的細胞

細胞型	存在部位	特記事項
線毛細胞	気管、気管支、細気管支	
杯細胞	気管、気管支、細気管支	細気管支には少数分布
基底細胞	気管、気管支、細気管支	細気管支には稀 線毛、杯細胞の前駆細胞である
神経内分泌細胞	気管、気管支、細気管支	細気管支には稀
Club (旧 Clara) 細胞	細気管支	線毛細胞以外では細気管支の主たる構成細胞
I 型肺泡上皮細胞	肺泡	肺泡表面の 90% 以上を占める
II 型肺泡上皮細胞	肺泡	I 型肺泡上皮細胞の前駆細胞
扁平上皮細胞	下気道全域	正常では現れない化生細胞

B. 検体別処理法

呼吸器領域の細胞診は、喀痰検体と病巣直接採取検体の2種類に大きく分けられる。喀痰検体は、主に自然剥離した細胞が喀出された材料が対象となる。病巣直接採取検体は、気管支鏡やX線・CT等を用いて病巣から直接擦過や針穿刺を行い細胞採取した材料で、組織生検および摘出材料の捺印や胸水も含まれる。上記2つの検体には細胞像に若干の違いがあり、喀痰検体では変性が加わるため、癌細胞の異型性が強調される。一方、病巣直接採取検体では、新鮮な細胞が得られるが、癌細胞の異型性が弱くみられる傾向にある。このように、呼吸器領域の細胞診断を行う際には、検体によって細胞形態等、細胞像に違いがあることを十分理解しておく必要がある。以下に検体別の特徴や処理法について概説する。

① 喀痰細胞診 (sputum cytology)

患者が喀痰を喀出しやすくするために、容器は口の広いものを用いるのがよい。また、食物残渣の混入を避けるために、口をすすいでから喀出するように、あるいは3回ほど連続して喀痰を採取すること等を説明することも大切である。

提出された喀痰はシャーレに移し、黒色等、濃い色の背景で血痰の有無をはじめ、白色や黄白色、黄色の色調と粘稠性等の性状を観察する。標本化する喀痰の性状部位は、血痰がある場合はその部位を主に、ない場合は性状の異なる部位からピンセット、あるいは2枚のスライドガラスを用いて採取し塗抹する。塗抹は擦り合わせ法で行うのが一般的で、喀痰の性状にもよるが細胞の破壊を避けるために、擦り合わせの回数は3回以内が望ましい。塗抹量が多いと細胞の重なりが鏡検に支障を来すとともに、特に粘液を多く含むときは塗抹面がひび割れし、スライドガラスから剥離する場合があるので、性状に合わせた適量を採取する。肉眼的に唾液様である場合は直接塗抹しても有効な細胞数が望めないことから、蓄痰用固定液等を加え遠心することで得られる細胞数は多くなり、マクロファージ（塵埃細胞）を含み喀痰として判定できることもある。

② 気管支擦過細胞診 (trans bronchial brushing cytology)

気管支鏡下でブラシ（図1）、キュレット（鋭匙、図2）等を用いて、直接病巣部から細胞を採取する方法と、病巣が可視範囲外の場合にX線透視下にて擦過する方法の2種類がある。細胞診検体を採取する際の注意点として、擦過器具は気管支鏡から取り出したら素早く、そして、スライドガラス面に強く押しつけないように、付け根部分を持って塗抹することが重要である。ブラシやキュレットのバネを利用し、先端を鞭で叩きつけるように弾いてスライドガラス上に検体を載せる方法もある。採取された細胞量が多い場合には、もう1枚のスライドガラスで挟んで軽く圧した後に剥がし、直ちにアルコール固定する。標本の乾燥を避けるために、細胞採取後は直ちに塗抹・固定を行う。

③ 気管支洗浄細胞診 (bronchial washing cytology)

生理食塩水を用いて目的とする気道内を洗浄し、回収した洗浄液を遠心して細胞を採取する方法である。洗浄液を遠心してから、その沈査を擦り合わせ法等で塗抹しアルコール固定する。

粘液成分が多い場合には粘液融解剤を、血液成分が多い場合には溶血剤を添加後に遠心し、沈渣を塗抹するとよい。

・気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage ; BAL)

間質性肺疾患の病態解析の研究的手法として導入されたが、悪性腫瘍や各種感染症の診断にも応用されている。検体処理方法は前述の気管支洗浄細胞診と同じであるが、洗浄のために注入する生理食塩水の量や回数が異なるほか、過敏性肺炎の診断補助のための CD4/8 比の算出等にも利用されている。

④ 穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology ; FNAC)

経気管支鏡的と経皮的にアプローチする方法の2種類がある。経気管支鏡的穿刺吸引細胞診は、気管支粘膜下腫瘍や気管・気管支壁外の病巣に対して行われる。一方、肺末梢病変のうち気管支鏡的に細胞採取が不可能な場合には、X線透視下ないしはCTガイド下に経皮的な穿刺吸引が行われる。一般的な穿刺針のほか、棘のついた細胞採取針を用いる方法もある。通常採取される細胞量が少ないので、乾燥させないように素早く塗抹・固定を行うことが重要である。

標本を作製する際には、穿刺針 (図3) の内容物をスライドガラス上に静かに噴き出し、穿刺針で引き延ばしたり、別のスライドガラスで挟んだりして、穿刺物を広げるように軽く圧した後、剥がしたものを素早くアルコール固定する。また、Giemsa染色用には風乾する。

* 固定前に乾燥した場合には、再水和処理 (細胞検査士会編, 細胞診標本作製マニュアル, 呼吸器, 2003 : 4. 参照) をした後に固定すると、良好な Papanicolaou (Pap.) 染色結果が得られることがある。

⑤ 洗浄検体細胞診

細胞採取に用いた擦過器具、穿刺針、注射筒および組織切除に用いた自動縫合器等を特殊な液で洗い出し、液状の検体として取り扱う方法で、免疫染色や遺伝子検査にも応用可能である。

細胞が付着していると考えられる部分を低濃度のアルコールや Saccomanno 液、培養液等で洗浄し、残っている細胞を洗い出し、遠心後沈渣を塗抹する。オートスミア法やフィルター法等を用いて塗抹してもよい。生理食塩水による洗浄は、時間の経過とともに細胞変性 (核の膨化等) が起こるため避けたほうがよい。

⑥ 捺印細胞診

生検や切除された組織検体から、組織の表面や断面をスライドガラスに密着させて細胞を採取する方法で、組織診断の補助的診断として有用である。

細胞破壊が生じやすいので、スライドガラスと組織の接着面がずれないように、剥がして直ちに固定する。微小な生検材料を扱う場合には、検体の挫滅に注意しなければならない。

⑦ 術中迅速細胞診

術前に診断が確定困難な場合や、切除範囲の決定を目的に術中に実施される方法で、針穿刺吸引や捺印、胸水 (胸腔洗浄液) 等の検体を用いられる。検体処理法は各項を参照されたい。

8 胸水（胸腔洗浄）細胞診

胸水中の悪性細胞の有無が、病期の決定や治療方法の選択に重要な役割を果たす。一方、胸腔洗浄液中の悪性細胞の有無は、肺癌切除術の根治性の評価に重要となる。診断には、腺癌と反応性中皮細胞や悪性中皮腫との鑑別が難しい症例があり、特殊染色や免疫染色が必要な場合がある。

処理方法は、液状検体中に浮遊する細胞をいかに集めるかがポイントとなる。詳細は、本書の「細胞標本作製法」ならびに「体腔液」の章を参照されたい。診断後に残った検体の沈渣からセルブロックを作製し、特殊染色や免疫染色の追加、あるいは遺伝子検査が可能である。

9 液状化検体細胞診（liquid-based cytology ; LBC）

採取した細胞を特殊な保存液バイアルに回収し、細胞浮遊液として保存した後、専用の機器を用いて細胞診標本作製する方法である。呼吸器領域でも通常の細胞診断のみならず、免疫染色および遺伝子検査への応用が可能である。

C. 免疫細胞化学，遺伝子検査

呼吸器領域の細胞診検体を使用した免疫細胞化学および遺伝子検査への応用は、組織型の決定あるいは転移性肺腫瘍の原発巣推定のみならず、治療薬の選択や治療効果の予測等に大きく関わってくる。

1 免疫細胞化学

呼吸器領域においては、主に以下の目的で免疫細胞化学的な検索が用いられている（表2）。

表2 免疫細胞化学に用いられる抗体と診断用途

診断目的	抗体
肺腺癌	【陽性マーカー】 Thyroid transcription factor-1 (TTF-1), Napsin A, Surfactant apo-protein A (SP-A) 等
扁平上皮癌	【陽性マーカー】 CK5/6, p63, p40 等
神経内分泌腫瘍	【陽性マーカー】 Chromogranin A, Synaptophysin, CD56 (Neural-cell-adhesion-molecule ; NCAM), INSM1 等
中皮腫	【陽性マーカー】 Calretinin, Podoplanin (D2-40), Wilm's tumor 1 (WT-1), CK5/6, m - EMA (細胞膜に強調), thrombomodulin, mesothelin, シアル化 HEG1 等 反応性中皮との鑑別： BRCA1 associated protein1 (BAP1) loss (核に欠失), Methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) loss (細胞質に欠失) 等 【陰性マーカー】 CEA, TTF-1, Napsin A, p63, p40, claudin 4, MOC-31, BerEP4 等
悪性黒色腫	【陽性マーカー】 MelanA, S100 蛋白, HMB45, SOX10 等
治療法選択に関わる蛋白質発現	PD-L1 (22C3, SP142), ALK (D5F3) 等

各臓器からの転移性腺癌との鑑別については 2015 年版 4 p55 の表を参照のこと。

② 遺伝子検査

呼吸器領域においては、分子標的治療の適応を判定するために、*EGFR*, *ALK*, *BRAF*, *ROS1*, *MET*, *RET*, *KRAS*, *HER2* 等の遺伝子検査の重要性が増している。これらに用いられる検体としては、手術材料や生検のみならず、診断済みの細胞診標本からの検索も行われる。単一の遺伝子変異の解析の一部には、これら細胞診検体を使用可能であるが、近年需要が増している複数の遺伝子変異を次世代シーケンスの手法を用いて解析する方法では、十分な腫瘍細胞数の確保とともに、腫瘍細胞含有率が十分あることが前提となるので、細胞診検体に由来するセルブロックを用いる場合には、注意が必要である。また、手術適応外の症例や生検中に悪性所見が確認できなかった場合には、擦過材料の液状検体や胸水等からセルブロックを作製して、免疫染色や蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (fluorescence *in situ* hybridization ; FISH) 等を行うこともある。ただし、DNA を標的分子とする FISH 等は DNA の断片化に大きな影響を受けるため、セルブロック作製にはホルマリンの浸透時間に注意しなければならない。

図 1 擦過用ブラシ

図 2 キュレット

図 3 経気管支鏡的穿刺吸引針

各 論

A. 肺癌の組織分類

WHO 分類第 4 版は、2015 年に出版された。これには 2011 年に Travis らが腺癌の分類として提唱した内容もおおよそ含まれている (J Thorac Oncol. 2011 ; 6 : 244-85)。今回の分類の特徴は、野口分類で Type A, B にあたる予後の良い癌が上皮内癌として初めて分類されたこと、上皮内癌から浸潤癌になる前の癌が微少浸潤癌として分類されたことにある。また、組織亜型が分類されていたにもかかわらず、大部分の腺癌が、混合型腺癌に分類されていた浸潤癌も、混合型腺癌を組織亜型から削除し、優位なものを主たる診断名にすることも盛り込まれた。腺癌では多段階発癌の概念が取り入れられた分類となっている (上皮内癌、微少浸潤性腺癌に関しては次の項でさらに述べていく)。

腺癌以外では WHO 分類第 4 版 (2015) において、大細胞癌が改定され、一部は扁平上皮癌、一部は腺癌となり、ほかの臓器と同様に神経内分泌腫瘍の項目が独立した。また、今までは形態を重視した分類であったが、分子標的治療薬の登場に伴い積極的に組織型を分類する意味を含めて、「免疫組織化学的腺癌」「免疫組織化学的扁平上皮癌」というべき分類が新たに加わった (詳細は **2015 年版 [4] p55 「各論 B-5. 大細胞癌」** の項参照)。

なお、今回の改訂においては、免疫細胞化学、遺伝子検査の項目を更新し、WHO 分類第 5 版 (2021) における組織型分類に沿った名称に修正した。WHO 分類第 5 版に沿った詳細な改訂は、2025 年を予定している。

B. 肺癌の代表的組織型と細胞所見

① 上皮内腺癌 (adenocarcinoma *in situ* ; AIS) と微少浸潤性腺癌 (minimally invasive adenocarcinoma ; MIA) (図 4 ~ 9)

【臨床像】

AIS, MIA は WHO 分類第 4 版 (2015) の肺腺癌分類に加わる新しい分類である。

いずれも 3cm 以下の孤立性腫瘍で、CT 上は、スリガラス状陰影 (ground glass opacity ; GGO) を主体とする。手術による完全切除での 5 年生存率は AIS で 100 % , MIA ではほぼ 100 % とされる。

【病理組織像】 (図 4, 7)

AIS, MIA とともに置換性増殖を示し、円柱状、木釘状、ドーム状の腫瘍細胞で、核・細胞質比 (N/C 比) は比較的高く、核の偏在傾向がみられる。核は類円形、楕円形で核の大小不同、核形不整が軽度に見られ、微細なクロマチンを有している。

さらに、AIS の組織像は次のように定義される。

- 1) 腫瘍細胞は粘液産生の有無は問わない。
- 2) 間質浸潤、脈管浸潤、胸膜浸潤がないこと。

- 3) 乳頭状増殖および微小乳頭状増殖はみられず、肺胞内に腫瘍細胞が浮遊していないこと。

一方、MIA は以下のように定義づけられる。

- 1) 腫瘍細胞の粘液産生の有無は問わない。
- 2) 腫瘍の最大径が 3cm 以下で、最大 5mm 以内の浸潤巣を有し、浸潤部と判定する部分には、腺房性増殖、乳頭状増殖、微小乳頭状増殖、充実性増殖がみられる。
- 3) リンパ管、血管、胸膜への浸潤、壊死がないこと。
- 4) 複数の浸潤巣がみられる場合は、最大浸潤巣の大きさで評価し、浸潤巣の大きさを合算しない。

【細胞像】(図 5, 6, 8, 9)

- ・ AIS：小型で N/C 比が高く、ライトグリーンに淡染する胞体を有する細胞が、シート状または軽度重積性の集塊状に出現している。核は円形、類円形で核縁の軽度の肥厚がみられる。核の大きさは概ね均一な症例や、大小不同が認められる症例がある。クロマチンは繊細で、軽度の増量がみられる。小型の核小体を有する核や、核内空胞様の所見を有する核もみられる。既存の気管支上皮や肺胞上皮と、若干核所見が異なる細胞が均一に出現し、ときに既存の上皮細胞より小型であり、多形性に乏しいことがある。
- ・ MIA：やや大型でクロマチンの増量がみられる異型細胞が、シート状の集団として出現している。核は楕円形、類円形で、クロマチンはやや粗である。核形不整は軽度で、核内空胞は乏しい場合もある。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

AIS の細胞異型は軽度であるが、反応性の気管支上皮よりも核は大きく、線毛を認めないこと等から、反応性上皮との鑑別は比較的容易と思われる症例もあるが、細胞異型が乏しい症例もあり、臨床情報や画像所見を参考にして、診断にあたるのが肝要である。

また AIS と MIA との鑑別も細胞診のみでは難しく、やはり画像所見を参考にすることが大切である。

Travis らの 2011 年の論文では「AIS や MIA と診断するには、腫瘍の全体像を診る必要がある」とされていて、細胞形態への言及はされていない (J Thorac Oncol. 2011 ; 6 : 244-85)。細胞診から組織を推定するには、現段階ではエビデンスがなく、画像や臨床情報を加味したうえでの、今後の症例の蓄積と解析が必要と考える。

② 浸潤性腺癌 (invasive adenocarcinoma) (図 10 ~ 15)

a. 浸潤性非粘液性腺癌総論 (図 10 ~ 13)

【臨床像】

腺癌は肺癌のなかで最も多い組織型であり、その多くは浸潤性非粘液性腺癌である。男性優位ではあるが、女性や非喫煙者に生じる肺癌の多くは腺癌である。末梢発生が多く、喀痰検査では検出し難い。早期には無症状だが、喀痰や咳嗽、進行すると胸膜や胸壁浸潤による胸水貯留、胸痛や呼吸困難が出現する。画像上充実領域を含み、胸膜陥入像を伴うことがある。外科

的治療が優先されるが、進行期症例に対しては分子標的治療が考慮されることから、生検や細胞診の微小な検体でも、epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異や anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子等の分子診断を適切に行うことが、強く推奨されている。

【病理組織像】(図 10, 12)

腫瘍の浸潤径が5mmを超える腺癌である。ただし腫瘍径が3cmを超える場合には、浸潤径が5mm以下であっても浸潤性非粘液性腺癌に分類される (J Thorac Oncol. 2011 ; 6 : 244-85)。浸潤増殖のパターンとして従来の腺房状、乳頭状、充実状に微小乳頭状が加えられ、さらに上皮内癌の要素である置換性を加えた、合計5種類の増殖パターンがある。肺腺癌は腫瘍内での不均一性を示すことが多く、通常、複数の増殖パターンが混在するが、腫瘍全体を評価して、最も優勢なパターンをもって腺房型腺癌、乳頭型腺癌、充実型腺癌、微小乳頭型腺癌、置換型腺癌の5つの亜型に分けられる。粘液産生を伴う浸潤性腺癌は特殊型に分類されるが、充実型で粘液細胞を含むものは浸潤性非粘液性腺癌に分類され、ここでみられる粘液細胞は印環細胞 (signet-ring cell) の形態をとることが多く、ALK 融合遺伝子をもつ腺癌の可能性がある。

【細胞像】(図 11, 13)

浸潤性非粘液性腺癌の特徴的出現パターンとして、立体的集塊が挙げられる。不規則に重積し、乳頭状配列や管状配列がみられる。浸潤性非粘液性腺癌であっても、置換性パターンが相当量含まれる場合には、上皮内癌と同様の平面的集塊が混在する。細胞質はライトグリーンに淡染し、泡沫状～レース状、ときに細線維状で、細胞質縁は不明瞭なことが多い。核は円形ないし類円形で、偏在する傾向があり、核クロマチンは微細顆粒状で、核小体を伴う。また、立体的な核皺や切れ込み等の核形不整や核内細胞質封入体を伴うこともある。小型腺癌の捺印細胞を用いた検討では、3層以上の細胞重積や3倍以上の細胞の大小不同性は、浸潤性非粘液性腺癌を示唆するとされる (Cancer. 2006 ; 108 : 488-93)。生検や細胞診では腫瘍のごく一部を見ているにすぎず、優勢度による亜型の推定は困難であるが、微小乳頭状や印環細胞といった、予後や治療法に関連する可能性のある特徴的なパターンや細胞がみられた場合には、付記するのが望ましい。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

低分化な細胞像では、腺癌と角化を伴わない扁平上皮癌との鑑別に迷うことが少なくない。腺癌でも細胞質が厚くみえることがあり、扁平上皮癌であっても明瞭な核小体を伴うこともある。腺癌は扁平上皮癌に比べて、集塊がより立体的で、細胞の配列が不規則で一方向への流れは明らかではない。また核形の不整があっても、扁平上皮癌のようにゴツゴツ感はなく、輪郭が滑らかで核クロマチンが微細である。腺癌の核小体は単個で核の中心に存在するが、扁平上皮癌では複数の辺縁に存在する傾向がある。治療薬選択の相違から、非小細胞癌からさらに扁平上皮癌と腺癌の鑑別が求められているが、形態的に鑑別困難な場合には「非小細胞癌 NOS (non-small cell carcinoma-not otherwise specified ; NSCLC-NOS)」との報告にとどめ、無理に断定しない。可能であれば、免疫染色や粘液組織化学での検討を加える。腺癌の免疫染

色マーカーとしては thyroid transcription factor-1 (TTF-1), Napsin A, 扁平上皮癌のマーカーとしては p63, cytokeratin5/6 (CK5/6), High molecular-weight cytokeratin (34 β E12), desmocollin, p40 等があるが、一般に扁平上皮マーカーは腺癌マーカーに比して特異度は低い。進行期の腺癌症例では、*EGFR* 遺伝子変異や *ALK* 融合遺伝子の検査は極めて重要であり、細胞診検体や既染色標本からも免疫染色や分子診断は可能である。

鑑別を要する良性病変としては、肺過誤腫、乳頭腫、硬化性肺胞上皮腫が挙げられるが、特に硬化性肺胞上皮腫は生検や細胞診で腺癌と過剰診断する危険性がある。細胞異型、出血性背景やヘモジデリン貪食マクロファージが目立つ場合には硬化性肺胞上皮腫を疑い、特に若年者の、末梢の境界明瞭な球状腫瘍であれば、硬化性肺胞上皮腫の可能性を考慮する。また、炎症性病変で出現する反応性異型も、腺癌と鑑別を要す。腫大核や明瞭核小体を有していても、核クロマチン増量はなく、N/C 比も低い。平面的な配列であれば再生異型を疑う。これら良性疾患との鑑別にあたっては、臨床所見を参照すべきである。

肺は最も転移癌の多い臓器であり、肺癌の肺内転移のほか、結腸癌、乳癌、腎癌、子宮癌等、他臓器からの転移性腺癌が日常的にみられる。結腸癌転移では、壊死が目立つことや細胞が高円柱状であり、乳癌は細胞異型が弱いこと、腎癌は淡明細胞質であることから推定可能な場合もあるが、通常、細胞所見での原発・転移の区別は困難である。

b. 微小乳頭型腺癌 (micropapillary adenocarcinoma) (図 14, 15)

【臨床像】

2011 年に新しく追加された腺癌の組織亜型である。これは、微小乳頭状 (micropapillary ; MP) の形態を示す肺腺癌が、他臓器 (主に乳癌、卵巢癌、膀胱癌) と同様に、強い侵襲性進展を示し、リンパ節転移を起こしやすい、通常の高分化腺癌と比較して予後不良となる等の共通した特徴をもつことによる。特に、肺腺癌における微小乳頭状パターン (micropapillary pattern ; MPP) は、早期癌における予後不良因子である。新分類では、本組織型の診断は MPP が優位な場合と提唱されている。しかし、Miyoshi らの検討では、MPP は最大断面に占める割合が 5% を超えた場合に、病理病期 I 期癌における予後不良因子となることが示されており (Am J Surg Pathol 2003, 27 : 101-109), 本亜型の診断基準についての今後の検討が待たれる。

肺腺癌の穿刺吸引細胞診においても、微小乳頭状の形態を検出・示唆することの臨床的意義は高い。MPP に類似した小集塊を微小乳頭状集塊 (micropapillary cluster; MPC) と呼ぶ (図 15)。Hoshi らの検討より、全出現集塊中の MP の出現割合が組織と同様に 5% を超えた場合を MPC 陽性とする、①病理病期 I 期癌において MPC は組織と同様に予後不良因子となり、さらに組織よりも予後不良例を検出し得る、②臨床病期 I 期癌において MPC はリンパ節転移と関連性があり、術前のリンパ節郭清の指標になり得るということが証明されている [Cancer (Cancer Cytopathol) 2004 ; 102 : 81-6. Lung Cancer 2009 ; 64 : 277-81]。

【病理組織像】 (図 14)

MPP は腺癌の特徴として挙げられる乳頭状構造の一型であり、偽乳頭状構造 (pseudopapillary pattern) とも呼ばれる。これは、通常の乳頭状構造が血管間質茎を中心に伴い癌細胞が増殖する像をとるのに対し、MPP は線維血管性間質を欠き、癌細胞のみで小房状に増殖する像を呈することによる。典型的には、核が梅花の花弁様に外側に突出しているものを指し、肺

腺癌における MPP は、腫瘍辺縁部の肺胞内に浮遊するような像を呈することが多い。

【細胞像】(図 15)

MPC は、小型単調な腫瘍細胞より形成される組織の MPP に類似する集塊であり、細胞学的に構成細胞数が 3～20 個程度で、立体的で結合性の強い、花冠状ないし球状～桑実状の小型集塊という特徴を示す。通常は、小型単調な腫瘍細胞がシート状集塊ないし敷石状に出現する高分化腺癌像のなかに認められる。MPC を構成する腫瘍細胞の多くは圧縮された感があり、周囲の腫瘍細胞よりもさらに小型である。ただし以前の検討より、組織学的に MPP が高出現であった症例は、細胞診上でも多数の MPC が標本中に散布されたような像として認められており、本亜型の細胞像はこれに相当すると考える。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

細胞学的に本亜型は、小型単調な腫瘍細胞より成る花冠状ないし球状～桑実状の小型集塊が散布されたように出現するという、特徴的な像を呈することにより、他亜型との鑑別が問題となることは少ないと考える。

先に述べたように、細胞学的に本亜型と診断することは必要であるが、治療・予後の点から、MPC の有無を臨床側に示唆することがより重要であり、それを行っていくことが望ましいと考える。

c. 浸潤性粘液性腺癌 (invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous bronchioloalveolar carcinoma)) (図 16, 17)

【臨床像】

発生頻度は肺腺癌の 5～10%程度という報告があり、喫煙による影響や男女差については明らかになっていない。

以前の WHO 分類第 3 版での、粘液産生性細気管支肺胞上皮癌の大部分に相当するものであるが、本組織型は *KRAS* 遺伝子変異が高頻度に認められ、多くが浸潤胞巣を有し、広範に肺内転移を起こしやすいことから、非粘液産生性細気管支肺胞上皮癌とは、予後を含む臨床病理学的な背景が異なるため、特殊型として分類されている。

【病理組織像】(図 16)

肉眼的には、粘稠な充実性腫瘍ないしは大葉性肺炎様の硬結を呈する。組織学的には、細胞質内に粘液を有する高円柱状の腫瘍細胞が主に肺胞上皮置換性に増殖するが、浸潤成分として乳頭状や充実性増殖等の他の組織亜型を示す部分や筋線維芽細胞から成る間質成分に、腫瘍細胞の浸潤する部分等が認められる。

免疫組織化学的には、原発性肺腺癌のマーカーである TTF-1 や surfactant protein A (SP-A)、Napsin A 等の陽性率は低下し、通常、原発性肺腺癌では陰性となることが多い、cyto-keratin 20(CK20)が約 30%の症例で陽性となる。また、mucin core protein 5AC(MUC5AC)や mucin core protein 6 (MUC6) の陽性率が高いのも特徴の一つである。

【細胞像】(図 17)

背景には、粘液様物質を認める症例が多い。腫瘍細胞は集塊で出現しやすく、シート状から重積性のある集塊を形成し、極性は比較的保たれており、細胞境界は明瞭である。個々の腫瘍

細胞は、胞体に粘液を有する高円柱状細胞が主体であり、細顆粒状の核クロマチンパターンを呈し、核形の不整が認められる。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

ピットフォールとして、細胞異型が比較的軽度なものでは、杯細胞 (goblet cell) の集塊ないしは過形成として認識してしまう等、スクリーニングでの見落としにまず注意が必要である。

また、鑑別診断としてはコロイド腺癌や、大腸癌の肺転移等が挙げられる。細胞の採取量が少なく、小型の集塊しか採取されていない場合には、コロイド腺癌との鑑別は困難であるが、大腸癌の肺転移とは背景の壊死の有無や、核クロマチンパターンの違い、既往歴等から多くの場合、鑑別は可能である。

d. コロイド腺癌 (colloid adenocarcinoma) (図 18, 19)

【臨床像】

消化管、乳腺、膵臓、卵巣にみられるような、粘液結節の破壊性増殖を主体とする腺癌で、肺での発生頻度は極めて稀であり、肺癌全体の 0.24% である。本腫瘍の予後は比較的良好であるが、稀に腫瘍細胞が印環細胞 (signet-ring cell) 様の形態を示すものが認められ、それは転移を起こしやすく予後不良とされている。画像上では特徴的な所見はなく、多量の粘液により腫瘍細胞が採取されない、ないしはごく少量しか採取されず、生検組織診および細胞診での術前診断がしばしば困難となる。

【病理組織像】 (図 18)

肉眼的には境界不明瞭で軟らかい、断面が黄褐色～灰色のゼリー様の腫瘍として認められる。組織学的には、粘液の貯留により拡張した肺胞腔内に腫瘍細胞が浮遊する像を呈し、通常、腫瘍細胞は杯細胞 (goblet cell) 様の形態を示し、腫瘍内もしくは腫瘍辺縁部では、粘液産生性の腫瘍細胞が断片的に認められる。通常の腫瘍細胞は、円柱状で柵状配列を呈する goblet cell 様の形態を示し、腸上皮に類似する。

免疫組織化学的には、腫瘍細胞は caudal-type homeobox 2 (CDX2), CK20, mucin core protein 2 (MUC2) 等の腸分化マーカーと TTF-1 や cytokeratin7 (CK7) のような肺分化マーカーがしばしば陽性となるが、signet-ring cell 様の形態を示す腫瘍細胞では、肺分化マーカーのみに陽性を示し、腸分化マーカーは陰性を示す。

【細胞像】 (図 19)

細胞外粘液が最大の特徴であり、多量の粘液の中に細胞質に粘液を保有する腫瘍細胞が、主として集塊状に散見される。背景の粘液は赤紫色ないし橙黄色、青緑色等に染色される。粘液は同一標本上でも単調な染色性は示さず、色および濃淡は部分的に多彩であり、年輪状あるいは糸を引いたような線状に染色される。

腫瘍細胞は典型例においてはその出現は少数で、小型集塊として粘液内に浮遊するように認められる。集塊は平面的ないし軽度重積性を示し、結合性は強い集塊が多く、柵状配列がみられることがある。腫瘍細胞は小型単調で、円柱状が主体、細胞質に桃色～黄褐色調の粘液を有する、高分化腺癌を推測する像を呈する。核小体は目立つことが多く、類円形で 1 個認められることが多い。腫瘍細胞はときに平面的な大型集塊として出現し、この場合は細胞形態的に

浸潤性粘液性腺癌との鑑別は困難である。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

本組織型の最大の特徴である多量の粘液の存在により、腫瘍細胞が採取されない、ないしはごく少量しか採取されないことがピットフォールとして挙げられる。しかし、呼吸器領域においては背景の多量の粘液の存在は、本腫瘍を含む粘液産生性腺癌を強く示唆する所見である。このため、腫瘍細胞が認められない場合においては、本組織型の存在を疑う旨を臨床側に示唆する必要がある。また、腫瘍細胞が少数の場合においては、不規則重積性、配列の乱れ、立体感のある核、核形不整等の所見に注目し、悪性条件を満たしていれば積極的に腺癌と診断していくことが望ましい。

さらに、本組織型は形態的に浸潤性粘液性腺癌と類似性を示すが、両者は臨床的、画像診断学的、および腫瘍の増殖・進展様式が明確に異なるため、鑑別を要すると考えられる。しかし、多量の粘液中に、細胞質に粘液をもつ小型単調な腺癌の小集塊がごく少数みられた場合には、本腫瘍の可能性を示唆できるが、実際には細胞学的に類似点が多く、両者の鑑別は困難である。

e. 胎児型腺癌（低および高悪性度）(fetal adenocarcinoma (low and high grade))

(1) 低悪性度胎児型腺癌／高分化型胎児型腺癌 (low-grade fetal adenocarcinoma ; L-FLAC / well-differentiated fetal adenocarcinoma) (図 20, 21)

【臨床像】

発生頻度は極めて稀であり、肺癌全体の 0.25% 程度という報告がある。多く（約 85%）は胸膜直下に腫瘤を形成し、単発性の境界明瞭な腫瘍である。やや女性に多いという報告もあるが、あまり男女差は認められず、平均年齢は 40 歳代とされている。本腫瘍の予後は比較的良好であるが、約 30% が再発し、再発部位は同側ならびに対側肺に多い。

【病理組織像】(図 20)

肉眼的には境界明瞭で、剖面膨隆を呈する灰白色調腫瘍であり、出血や嚢胞変化を伴うことがある。組織学的には、腫瘍腺管は胎生期 10～16 週の肺組織に類似する管状から不規則に分岐する腺管構造をとり、これらの細胞はグリコーゲンに富む淡明な細胞質を有し、核上や核下空胞を伴うようにみえる。また、腺管内や腺管壁の一部に、好酸性の細胞質を有する桑実胚様集塊 (morule) を形成する。そのため、子宮の類内膜癌に類似する。また、morule では一部にビオチンを豊富に含む核内封入体も認められる。

免疫組織化学的には、腺管成分では TTF-1 が陽性を示し、morule 成分では chromogranin A や synaptophysin のような神経内分泌マーカーが陽性を示す。また、 β -カテニンは核と細胞質に陽性パターンを示す。

【細胞像】(図 21)

背景は比較的にきれいであり、子宮内膜類似の重積性集塊と平面的な集塊が認められる。重積性集塊の外周は線毛をもたない円柱状の細胞が被覆し、辺縁は明瞭である。平面的な集塊ではロゼット様構造が認められ、個々の腫瘍細胞は均一な円形核を有し、核クロマチンは細顆粒状で、核小体は認められても小型である。また、核内封入体を認める。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

本腫瘍は発生が極めて稀なことから組織型の推定が困難であり、特に細胞の採取量が判定に大きな影響を与える。子宮内膜に類似した重積性集塊と、神経内分泌系腫瘍を疑わせる細胞から成る平面的な集塊の両者が認められれば、推定疾患として挙げることも可能であるが、標本上にどちらかの成分しか認められない場合や、細胞量が少数の場合には、推定することは非常に困難である。

鑑別診断としても、円柱状の細胞から成る重積性集塊が優位な症例においては、通常型の高分化腺癌や類内膜腺癌の転移等との鑑別、神経内分泌系腫瘍を思わせる平面的な集塊が優位な症例においては、小細胞癌や大細胞神経内分泌癌、カルチノイド等との鑑別が必要となる。前者に関しては、集塊辺縁が明瞭で核の突出像等が目立たないことや、既往歴を考慮することが重要であり、後者に関しては、背景に壊死をほとんど認めないことや、核内封入体を有する細胞の存在が鑑別点として重要であるが、いずれにしても両成分が一定の割合で標本上に認められない限りは、実際に推定するのは困難である。さらには、高悪性度との鑑別が予後を含め臨床上重要となるが、高悪性度では明細胞成分等を主体とした異型の強い細胞が目立ち、morule を構成している細胞に認められる核内封入体を有する細胞は、あまり認められない傾向がある。そのような細胞像を認めた場合には、高悪性度を除外できないとするのが望ましい。

(2) 高悪性度胎児型腺癌 (high-grade fetal adenocarcinoma ; H-FLAC) (図 22, 23)

【臨床像】

L-FLAC と比較すると高齢男性、喫煙者の割合が高く、予後も悪い傾向にある。

【病理組織像】 (図 22)

肉眼的には比較的境界明瞭な灰白色調腫瘍であり、出血や壊死、嚢胞変化を伴うことがある。組織学的には、腫瘍腺管は胎生期 10～16 週の肺組織に類似する管状から不規則に分岐する腺管構造をとり、これらの細胞は淡明な細胞質を有し、核上や核下空胞を伴うようにみえるが、L-FLAC のように morule の形成はみられず、多くは通常型腺癌の部分像として認められる。

免疫組織化学的には、TTF-1 が陽性を示し、Alpha fetoprotein (AFP) や Glypican-3 の陽性率が高く、L-FLAC と異なり β -カテニンが膜陽性の所見を呈する場合が多い。

【細胞像】 (図 23)

不規則な重積性を示し、腺腔様構造の目立つ集塊が主に認められる。L-FLAC に比べ細胞異型は強いことが多く、背景に壊死等を認めることもある。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

本腫瘍は細胞異型も強く、悪性と判定することは比較的容易で、術前診断は腺癌とされることが多い。

鑑別診断として最も重要なのは、L-FLAC との鑑別である。臨床病理学的背景や予後に違いがあることから、この二者は区別する必要がある、子宮内膜に類似するような不規則な腺腔様

構造が目立つ集塊を認めた場合でも、安易に L-FLAC とするのではなく、細胞異型が強い場合や背景に壊死を認める場合等には、H-FLAC を考慮することも必要となる。

f. 腸型腺癌 (enteric-type adenocarcinoma) (図 24, 25)

【臨床像】

組織学的に大腸癌に類似した形態をとる原発性肺腺癌で、1991 年に Tsao らが最初に報告した概念の腺癌である (Cancer 1991, 68 : 1754-1757)。本組織型の頻度は稀ではあるが、原発性肺腺癌のなかで大腸癌肺転移との鑑別が特に問題となる。なお、この鑑別は原発性肺癌と転移性肺腫瘍という、治療および予後の異なる疾患において重要である。

【病理組織像】 (図 24)

肉眼的には壊死が目立つ充実性腫瘍であり、大腸癌肺転移との区別はほとんどできないとされる。組織学的には、多くは広汎な壊死を伴い、刷毛縁と好酸性の細胞質をもつ高円柱状の腫瘍細胞が腺管を形成する大腸癌類似の像を呈する (図 24)。鑑別点としては、大腸癌肺転移では比較的均一な腫瘍細胞から成ることが多いのに対し、本組織型では肺胞置換性増殖成分や淡明細胞成分等の複数の像が混在することが挙げられる。

免疫組織化学的には、腫瘍細胞は CDX2, CK20, MUC2 等の腸分化マーカーに陽性を示す。肺分化マーカーである TTF-1, SP-A, Napsin A の染色性は低下しているが、通常肺腺癌で陽性を示す CK7 の発現は、多くの症例で保たれている。つまり、本組織型は通常型肺腺癌と大腸癌の中間的な性質を有すると考えられる。特に、CK7 は大腸癌肺転移では陰性であり、鑑別に有用なマーカーと考えられている。

【細胞像】 (図 25)

背景に壊死物質を伴い、高円柱状の悪性細胞が大型集塊として出現する。集塊内には、柵状配列や管腔様配列が認められる (図 25a)。核偏在性は顕著である。出現形式および個々の腫瘍細胞の形状は、大腸癌に類似する像を呈する。核は大腸癌と同様に楕円形を示すが、大腸癌とは異なり淡染色性を示すことが多く、核クロマチンは微細ないし細顆粒状で、核クロマチンの不均等分布が目立つ等、通常肺腺癌の核所見を有することが多い (図 25b)。核小体は小型であることが多く、類円形で、核内に 1～数個認めることが多い。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

本組織型と鑑別を要する原発性肺腺癌の亜型としては、コロイド腺癌や浸潤性粘液性腺癌等の特殊型が挙げられるが、臨床的に最も重要なのは大腸癌肺転移である。

Satoh らが肺原発の腸型腺癌と大腸癌の細胞学的に検討した結果によると、両者とも壊死性背景、大型の細胞集塊、柵状配列や管腔様配列、高円柱状の腫瘍細胞、楕円形の細胞核と、出現形式および腫瘍細胞の細胞と核の形状についての細胞所見は共通していた (Acta Cytol 1997, 50 : 250-256)。しかし、本組織型は大腸癌と比較して、①細胞集塊内の核密度が疎、②細胞の結合性が緩い、③集塊辺縁のほつれが目立つ、④柵状配列や管腔様配列が目立たない、⑤核は淡染色性、⑥核クロマチンは微細、⑦核小体は目立たないことが多いことが相違点として挙げられた。特に核所見については、本組織型では通常肺原発の高分化腺癌の核を有する症例が多く、両者の細胞学的鑑別には核所見に注目することが重要であると考えられる。

③ 扁平上皮性病変

a. 前浸潤性病変；扁平上皮異形成と扁平上皮内癌（squamous dysplasia and squamous cell carcinoma *in situ*）

前浸潤性扁平上皮病変は、異形成（dysplasia）と上皮内癌（carcinoma *in situ*）に分けられる。異型性の程度（軽度，中等度，高度）と上皮内癌には，形態学的に連続性が認められる。生検標本でこれらを見ることは稀といわれているが，重喫煙者を中心とした喀痰細胞診異常症例（いわゆる集団検診の喀痰細胞診 D，E 判定や日常臨床での喀痰細胞診疑陽性，陽性）等に対して，一般の白色光を用いた気管支ビデオスコープに加えて，自家蛍光観察（autofluorescence imaging；AFI）と狭帯域光観察（narrow band imaging；NBI）を用いた画像強調観察を行うことで，異形成や上皮内癌等，微小な気管支病変の早期発見が可能となっている。すなわち，白色光のみの検査では，発見は以前から困難とされており，その局在には AFI あるいは NBI を用いた，詳細な気管支粘膜の観察が要求される。

（1）扁平上皮異形成（squamous dysplasia）（図 26 ～ 28）

【臨床像】

集団検診における喀痰細胞診にて，D 判定，E 判定等から発見されることが多い。ほとんどは重喫煙者である。また，多発病巣も認められる。気管支鏡検査を行うと，AFI では病巣部位の分岐部はマゼンタに観察される。白色光ではわずかな腫脹と発赤のみ認められるが，NBI では同部位に血管網の増生が認められる（図 26）。

【病理組織像】

核のやや濃染した異型上皮細胞が増生しているが，4～6 層までである。極性の乱れは認められない。図 27 は mild squamous dysplasia 相当の病巣である。

【細胞像】

喀痰細胞診をみると，いわゆる D～E 判定とされた細胞を有する者から同定される。中等度異型から高度異型の異型扁平上皮細胞が孤立散在性に出現しており，小型で大きさが均一である際は，気管支の中樞病変としては気管支 dysplasia の存在を考えるとこととなる（図 28）。

【鑑別診断・ピットフォール】

喀痰であるため，由来部位を特定し得ない。上気道由来である可能性も常に考慮しなければならない。

（2）上皮内（扁平上皮）癌（carcinoma *in situ*）（図 29 ～ 31）

【臨床像】

喀痰細胞診の集団検診における喀痰細胞診にて，一部 D 判定，多くは E 判定から発見され，ほとんどは重喫煙者である。気管支鏡検査を行うと，白色光の観察では粘膜の肥厚に加え，発赤等を認めるが，ほとんど平坦にみえることもある。AFI では病巣部位の分岐部はマゼンタに観察され（異形成に比べ，よりマゼンタ色の濃度が鮮明になることが多い），正常気管支粘膜との境界がはっきりしている。腫瘍血管は緑色に観察される。NBI では同部位に異常部位でのらせん形から，スクリー形 of 異常腫瘍血管の増生が明瞭に観察される（図 29）。赤色点との呼び方もある。

【病理組織像】

濃染した核を有する扁平から、楕円形の腫瘍細胞により全層が置換されているが、腫瘍細胞の基底膜を超えた局所浸潤はみられない (図 30)。

【細胞像】

喀痰細胞診では、オレンジ G 好性の小型異型扁平上皮細胞が散在性に出現し、一部に相互封入像を認めることもある。核クロマチンの増量や不均等分布から扁平上皮癌を考えるが、異型細胞は全て小型でバリエーションに乏しく、浸潤癌とはいえない (図 31)。

【鑑別診断・ピットフォール】

喀痰であるため、由来部位を特定し得ない。上気道由来である可能性も常に考慮しなければならない。

b. 扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma) (図 32 ~ 37)

【臨床像】

喫煙との関連性が強く、中枢領域の気管支内に結節性、またはポリープ状の病変を来すことが多いため、喀痰への出現頻度が高い悪性腫瘍である。最近では、肺野に発生する末梢型の頻度が半数を占めるようになっており、診断にあたっては注意が必要である。約 90% の症例が喫煙と関係していることから、喫煙歴等の臨床情報は非常に重要である。男性に有意に多く、女性の頻度は低い。中枢型では咳、痰、血痰等の症状が比較的早期からみられる。胸部 X 線では、腫瘍内部に空洞形成を伴うことが多いが、中枢型では縦隔陰影と重なるため、腫瘍の確認が困難な場合がある。

【病理組織像】

角化あるいは細胞間橋を示す悪性上皮性腫瘍で、大型の不整な胞巣を形成し、肺の構築を破壊して増殖する。そのなかで、角化が顕著に認められるものを角化型、角化が部分的あるいは認められないものを非角化型とする (図 32, 33)。腫瘍細胞は多角形から類円形で、核は中心性で不整な粗顆粒状のクロマチンを示し、小型の核小体を有する。また、少数の細胞内粘液の存在は扁平上皮癌を否定するものではない。なお、WHO 分類第 4 版 (2015) より、角化や細胞間橋がなくても免疫組織化学的に p40 あるいは p63 が発現すれば、非角化型扁平上皮癌と分類することとなり、これまで大細胞癌に入っていた類基底細胞癌も、これらの発現があるものは類基底細胞型扁平上皮癌に分類される。

【細胞像】

扁平上皮癌は角化型、非角化型で異なる細胞所見であることから、それぞれ異なる細胞所見を示すが、背景には壊死物質や炎症細胞等も認められることは共通した所見である。

角化型扁平上皮癌では、異常角化細胞に悪性を示唆する核異型を認めれば、扁平上皮癌と診断できるが、核の悪性所見に乏しいことがしばしばあり、診断に困難を伴う。この場合、角化傾向の弱い悪性細胞をみると核異型を判断しやすい (図 34)。核異型としては、核の腫大や丸みを失い不整形を示し、核縁が粗剛になる点、クロマチンが不規則に凝集し濃染してくるのが特徴である。また、腫瘍細胞がほかの細胞を貪食したようにみえる細胞相互封入像や腫瘍細胞が、幾重にも重なって丸い集塊になった癌真珠等も認められる (図 35)。

非角化型扁平上皮癌では、異常角化細胞はみられず、類円形から多稜形で核中心性、顆粒状の核クロマチンパターンを示す悪性細胞が、集塊から孤立散在性に認められる (図 36)。細

胞質の所見としては、淡明なものから肥厚したものまでみられるが、細胞配列としてシート状、楕円形核の悪性細胞が長軸方向に沿って、一定方向に流れるような集塊として出現するのが特徴である（図 37）。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

角化型では比較的診断は容易であるが、非角化型の場合、低分化腺癌、大細胞神経内分泌癌との鑑別が特に重要となる。理由としては、低分化腺癌とは使用される分子標的治療薬が異なること、大細胞神経内分泌癌とは治療法はもとより予後が異なることからである。

低分化腺癌との鑑別として最も重要な点は、重積性のある層状の細胞集塊をみることで、集塊辺縁からの核の突出の有無、細胞質の厚さ、クロマチン分布の微妙な違い等も鑑別に必要となる。ただし、核小体の有無や核縁の肥厚等では鑑別できないことがあり、注意が必要である。また、一般に核の大小不同性は腺癌と比較し強いことが多い。

大細胞神経内分泌癌との鑑別には、個々の細胞所見が重要となる。大細胞神経内分泌癌では裸核細胞や核縁が菲薄なため、核縁の出現頻度が高いが、扁平上皮癌では低い。また、集塊における細胞接着性は扁平上皮癌では強いが、大細胞神経内分泌癌では弱く、特定の細胞配列に乏しいことが特徴として挙げられる。

④ 腺扁平上皮癌（adenosquamous carcinoma）（図 38, 39）

【臨床像】

1つの腫瘍が腺癌の部分と扁平上皮癌の部分から成るもので、二者の衝突、二方向への分化、腺癌の扁平上皮化生、さらに粘表皮癌の特殊な型等が考えられる。それぞれの組織型のものがある領域を占めることが多いので、生検や細胞診では両方の成分が採取されることは稀である。

【病理組織像】

末梢に多く、比較的大きな腫瘍として認められ、1つの癌胞巣の中に腺癌と扁平上皮癌の成分が、少なくとも腫瘍全体の10%以上を占めている（図 38）。

【細胞像】

腺癌細胞と扁平上皮癌細胞が混在して出現する。腫瘍細胞は、腺癌および扁平上皮癌の基準を満たすものである（図 39）。主体を占める悪性細胞のみに注目してしまうことで、少数であるがほかの組織型の悪性細胞を見落とさないよう注意が必要である。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

扁平上皮癌における癌細胞の細胞質内空胞や、腺癌における癌細胞の細胞質が好酸性に肥厚を示す所見等、変性や分化度の低下による細胞質の変化を捉えて、腺扁平上皮癌と診断してはいけない。

粘表皮癌との鑑別も重要で、粘表皮癌は臨床的に中枢気管支の粘膜下腫瘍であること、細胞所見としては、扁平上皮癌様細胞と粘液産生性腺癌様細胞、および両者の中間型細胞の存在が移行しながら混在して出現すること等の所見が鑑別点として挙げられる。

5 大細胞癌 (large cell carcinoma) (図 40 ~ 43)

【臨床像】

多くは男性で、喫煙者か既喫煙者で、平均年齢は 60 歳である。咳嗽、血痰、胸痛、呼吸困難感、体重減少、発熱等の症状がみられることがあるが、無症状で検診やほかの疾患の経過中に撮影した X 線写真で、腫瘍陰影を指摘されることもある。

【病理組織像】 (図 40, 42)

大細胞癌は、腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌への分化がない未分化の非小細胞癌である。大細胞癌と診断するためには腫瘍全体を検索する必要があり、生検や細胞診では診断することができない。

腫瘍細胞は大型で、細胞の形は類円形あるいは多角形である。水疱状の核と腫大した核小体、様々な量の好酸性の細胞質を有する。これらの腫瘍細胞は結合性のある胞巣を形成し、またシート状増殖もみられる。肺泡内を大型の腫瘍細胞が埋めることもある。腺腔形成、細胞間橋、角化はみられない。粘液染色は陰性である。多形性を示す核を有する細胞がみられることがあり、核分裂像の数は多い。

1999 年発行の WHO 分類第 3 版および WHO 2004 年版は、特殊型として、大細胞神経内分泌癌、類基底細胞癌、リンパ上皮腫様癌、淡明細胞癌、ラブドイド形質を伴う大細胞癌を挙げた。しかし、WHO 分類第 4 版では、大細胞神経内分泌癌は神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumour) に、類基底細胞癌は扁平上皮癌に、WHO 分類第 5 版では、リンパ上皮腫様癌はリンパ上皮癌として扁平上皮癌の中に分類する。また、淡明細胞、ラブドイド形質はそのほかの非小細胞肺癌にもみられる細胞学的な特徴であるため、特殊型とはせず、これらの細胞学的特徴を記載し、ラブドイド形質を認める場合はその細胞の占める割合を記載する。

【細胞像】 (図 41, 43)

大細胞癌に特異的な細胞所見は存在しない。大小不同のある細胞が、緩く結合した cluster を形成する。重合することが少なく、平面的に配列している。細胞質が豊富であることが多い。細胞質は淡く染色され繊細である。核は大きく、ときに核縁の輪郭がはっきりし、不整である。核のクロマチンは粗剛であることと、微細で 1 個あるいは複数の腫大した核小体を認めることがある。核が pyknotic になることは稀である。したがって、核の性状は扁平上皮癌よりも腺癌に近い。

喀痰細胞診と気管支擦過細胞診による所見に相違はない。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

角化、細胞間橋がある場合は扁平上皮癌と診断する。Alcian blue (アルシアンブルー)、PAS 染色等で粘液を認める場合は充実型腺癌と診断する。しかし、充実型腺癌と診断するには、2 高倍視野のそれぞれにおいて、細胞質に粘液を入れる腫瘍細胞を 5 個以上認める必要がある。そのほか、肉腫、リンパ腫、転移性腫瘍が鑑別に挙がる。

WHO 分類第 4 版では、従来の大細胞癌は免疫染色を行い、TTF-1、Napsin A が陽性である場合は、粘液の産生を認めなくても充実型腺癌と診断し、p40、p63、CK5/6 が陽性である

場合は、非角化型扁平上皮癌と診断する。これらの抗体が陰性である場合は、免疫染色陰性大細胞癌 (large cell carcinoma with null immunohistochemical features) と診断する。これらの抗体のいずれかが陽性である場合や、TTF-1, p40, p63 が陰性で CK5/6 のみが陽性である場合等は、免疫染色判定困難大細胞癌 (large cell carcinoma with unclear immunohistochemical features) と診断する。腺癌の 15~20% は TTF-1, Napsin A が陰性だが、扁平上皮癌で p40 が陰性であることは稀であるため、TTF-1, p40 のいずれかが陰性である場合は、非角化型扁平上皮癌よりも充実型腺癌である可能性が高い。

肺癌の約 70% は進行癌であり、手術ができないため、これらの症例は生検標本や細胞診標本で診断をする必要がある。腺癌の一部は、EGFR 遺伝子の突然変異がありゲフィチニブ、エルロチニブが奏効すること、また、腺癌の一部は、ALK 遺伝子の rearrangement がありクリゾチニブが奏効すること、ペメトレキセドに対する感受性が腺癌と非腺癌では異なること、ペバシマブは扁平上皮癌で咯血を起こすこと等から、生検標本においても免疫染色や粘液染色を行い、① TTF-1 や Napsin A が陽性あるいは細胞質に粘液を入れる場合は non-small cell lung carcinoma (NSCLC), favor adenocarcinoma, ② p40, p63, CK5/6 が陽性である場合は NSCLC, favor squamous cell carcinoma, ③ TTF-1, Napsin A, p40, p63 が陽性である場合は NSCLC, not otherwise specified (NOS), possible adenosquamous carcinoma, ④ chromogranin A, synaptophysin, cluster of differentiation 56 (CD56) が陽性である場合は NSCLC, probably large cell neuroendocrine carcinoma と診断する。これらの検討を行っても腺癌、扁平上皮癌の特徴がみられない場合は NSCLC, NOS とする。

⑥ 神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumours ; NET)

a. カルチノイド腫瘍 (carcinoid tumours) (図 44 ~ 51)

【臨床像】

約半数の症例は無症状で、X線写真で偶然陰影を指摘される。最もよくみられる症状は咳嗽と咯血である。腫瘍が他臓器に転移を起こし、転移巣の精査により肺のカルチノイド腫瘍の転移と診断されることもある。

異型カルチノイドはリンパ節転移、遠隔転移の頻度が高いために、定型カルチノイドよりも予後が悪い。定型カルチノイド、異型カルチノイドのなかでは病期が最も重要な予後因子である。ただし、定型カルチノイドはリンパ節転移を認めても予後が良好である。

【病理組織像】

- ・定型カルチノイド (NET, grade1 相当) (図 44, 46) : 腫瘍細胞は索状、島状、柵状、リボン状、乳頭状、充実性等、様々な増殖様式を示す。細胞質にミトコンドリアが豊富な oncocytic carcinoid, 細胞質にメラニンを入れた melanocytic carcinoid もある。定型カルチノイドは軟骨や骨形成を伴うことがあり、アミロイドの沈着を伴うこともある。
- ・異型カルチノイド (NET, grade2 相当) (図 45, 48) : 類器官構造を示すことが多い。定型カルチノイドに比べて、腫瘍細胞は多形性を示し、核分裂像、巣状の壊死巣を認める。核分裂像が 10 高倍視野 (2mm²) で 2~10 個であるか、あるいは壊死巣を認めるものを異型カルチノイドとする。壊死巣は普通小さく、大きな壊死はみられない。

免疫染色においてカルチノイド腫瘍は、chromogranin A, synaptophysin, CD56, insuli-

noma-associated protein 1 (INSM1) 等の神経内分泌マーカーが陽性である。

付記：紡錐形カルチノイド (spindle cell carcinoid) (図 50)：主に紡錐形細胞から成るカルチノイドである。カルチノイドの 5～30% に認められる。少量から中等度の細胞質をもった紡錐形細胞から成り、細胞境界は不明瞭である。核は均一で、クロマチンは微細顆粒状で、核小体は目立たない。

【細胞像】

- ・ 定型カルチノイド (NET, grade1 相当) (図 47)：腫瘍細胞は平面的に不規則に配列し、細胞質は中等量で、ライトグリーンに淡染し、顆粒状、レース状である。核は円形ないし楕円形であり、大小不同性に乏しい。核小体は小型で 1～3 個認められる。単調な核と細かい salt and pepper 状のクロマチンが特徴的である。ロゼット構造を認めることがある。
- ・ 異型カルチノイド (NET, grade2 相当) (図 49)：核のクロマチンが増量し、粗剛となり、不均等に分布し、大小不同性がみられるが、小細胞癌ほど著明ではない。変性細胞、壊死、核分裂像はみられる。核の木目込み細工様配列がみられることがある。細胞診では、異型カルチノイドを定型カルチノイド、あるいは小細胞癌と鑑別することが難しいことがある。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

チューモレット (tumourlet) は、中等度の細胞質を有する類円形または紡錐形の、均一な大きさのカルチノイド腫瘍に似た細胞が、細気管支周囲に結節をつくる。免疫染色により神経内分泌分化を示す。チューモレットは腫瘍径が 5mm 未満であり、5mm 以上の場合はカルチノイド腫瘍とする。

高悪性度の大細胞神経内分泌癌や小細胞癌は、核分裂像が 10 高倍視野で 11 個以上である。通常、大細胞神経内分泌癌や小細胞癌の核分裂像の数はこれよりはるかに多く、容易に異型カルチノイドと鑑別がつく。また、広範囲に壊死がみられる場合は、異型カルチノイドは否定的である。

カルチノイド腫瘍は腺腔様構造を認めることがあり、腺癌が鑑別に挙がる。しかし、腺癌は異型がより高度で、粘液を産生し、神経内分泌マーカーは陰性か弱陽性である。また、粘表皮癌、腺様嚢胞癌が鑑別に挙がる。これらは神経内分泌マーカーが陰性である。

カルチノイド腫瘍は、転移性乳癌や転移性前立腺癌に類似する。これらの転移性腫瘍との鑑別には、免疫染色が有用である。

b. 小細胞癌 (small cell carcinoma) (図 52 ～ 55)

【臨床像】

診断された時点で、広範な転移を認めることが多い。経過中に脳転移を起こすことが多く、腫瘍随伴症候群を発症することもある。小細胞肺癌が異所性ホルモンを産生することがあり、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion ; SIADH) や Cushing 症候群を起こす。そのほか、腫瘍が副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone ; PTH) や副甲状腺ホルモン関連ペプチド (PTHrP) を産生することにより、高カルシウム血症がみられることもあるが、小細胞肺癌よりも肺扁平上皮癌の方が多い。

【病理組織像】(図 52, 54)

小細胞癌は、小型で細胞質が少ない腫瘍細胞から成る悪性腫瘍である。腫瘍細胞の大きさはリンパ球の3倍未満である。細胞の形は類円形、卵円形、紡錘形である。細胞境界は不明瞭で、核のクロマチンは微細顆粒状で、核小体は目立たない。核の相互圧排像を認める。広範囲の壊死を認め、核分裂像は多い。

WHO 分類第2版(1981)では、小細胞癌を燕麦細胞癌と中間細胞型に分けたが、病理医間で診断が一致しないこと、および予後に差がないことから、WHO 分類第3版以降は、この区別を廃止した。

小細胞癌が非小細胞癌成分も有する場合、混合型小細胞癌とする。非小細胞癌成分として、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌を伴うことが多いが、紡錘細胞癌、巨細胞癌を伴うこともある。小細胞癌にも大型の腫瘍細胞が出現することがあるが、大型の腫瘍細胞の占める割合が10%に満たない場合は、混合型小細胞癌とはせず、小細胞癌と診断する。

WHO 分類第4版では、カルチノイド腫瘍、神経内分泌癌(neuroendocrine carcinoma)は一つの疾患概念として神経内分泌腫瘍にまとめられる。カルチノイド腫瘍は低悪性度神経内分泌腫瘍(low-grade neuroendocrine tumour)の定型カルチノイド(NET, grade1 相当)と、中間悪性度神経内分泌腫瘍(intermediate-grade neuroendocrine tumour)の異型カルチノイド(NET, grade2 相当)に分類する。神経内分泌癌は高悪性度神経内分泌腫瘍(high-grade neuroendocrine tumour)であり、大細胞神経内分泌癌と小細胞癌に分類する。

【細胞像】(図 53, 55)

喀痰細胞診では、大小不同のある小型の細胞が緩く結合してシート状に配列する。腫瘍細胞の大きさはリンパ球より大きい。隣接する細胞が相互に鑄型状に接する所見を認める。

気管支擦過細胞診では、保存性のよい細胞が出現し、クラスターのなかに鑄型状所見がよくみられる。2種類の細胞が認められ、1つはクロマチンが増量し、pyknotic になった細胞で、1つはクロマチンが粗顆粒状で、小さな核小体を認める細胞である。前者は壊死部から採取され、後者は壊死の少ない部分から採取されていると考えられる。核は脆く、核が圧挫により線状となった核線を認める。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

鑑別疾患として、リンパ腫や大細胞神経内分泌癌が挙げられる。リンパ腫は免疫染色でリンパ球系マーカーが陽性になり、上皮性マーカー(cytokeratinAE1/AE3, CAM5.2 等)は陰性である。小細胞癌はリンパ球系マーカーが陰性である。大細胞神経内分泌癌は中等度から豊富な細胞質を有すること、核小体が明瞭であること等から鑑別できる。しかし、小細胞癌と大細胞神経内分泌癌の腫瘍細胞の形態にはオーバーラップがあり、鑑別が難しい症例も存在する。

免疫染色により神経内分泌分化を確認するのに有用な抗体は、chromogranin A, synaptophysin, CD56 である。TTF-1 は甲状腺、肺、脳の分化に重要な転写因子であり、小細胞癌でも高率に発現する。Achaete-scute homolog-1 (hASH1) は、神経および神経内分泌への分化の初期に働く転写因子であり、小細胞癌でも高率に発現する。

c. 大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma) (図 56 ~ 59)

【臨床像】

男性、喫煙者、神経内分泌腫瘍のなかでは比較的高齢者に多い。肺癌切除例の約 3% にみられる。末梢発生の腫瘍影として出現することが多く、細胞増殖能が高いため増殖速度が速い。リンパ節転移も高頻度で、術後遠隔転移による再発が多いことから予後不良な疾患である。

【病理組織像】

神経内分泌形態と分化の両者を併せもち、多数の細胞分裂像を呈し、細胞学的には非小細胞癌の特徴を有するということになる。具体的には形態的特徴として、①類器官構造、柵状配列、ロゼット構造等、神経内分泌分化を示唆する神経内分泌形態の存在、②細胞分裂像は光学顕微鏡下 2mm² で 11 個以上、③広範囲の壊死巣の存在、④腫瘍細胞のサイズが大きく（少なくともリンパ球 3 個分以上）、N/C 比は比較的小さく、核小体が目立つ等、細胞像が非小細胞癌に特徴的であること等である。さらに特徴的なのが、神経内分泌分化を証明することであり、免疫染色で神経内分泌マーカーに対して陽性か、電子顕微鏡で神経内分泌顆粒を証明することが必要とされている。その量の多寡に関しては触れられていない。神経内分泌マーカーとしては、chromogranin A と synaptophysin を信頼できるマーカーとしており、CD56 も有用であるとされたが、これまで神経内分泌マーカーとして使用されていた neuron-specific enolase (NSE) は特異性に乏しいために勧められていない。

【細胞像】(図 56 ~ 59)

背景は壊死性で、核線、核濃縮細胞がみられる。腫瘍細胞は平面的あるいは立体的細胞集団として出現し、ロゼット構造、鋳型状に對細胞の形成を認めるが、孤立性細胞もみられる。腫瘍細胞の大きさは中等大から大型、形状は類円形あるいは多角形で、多形性がみられる。明瞭な細胞質を有する細胞もみられるが、裸核状細胞も観察されることがしばしばである。核は大小不同があり、核形は円形、類円形、多角形であり、核縁は薄く均一である。クロマチンは細あるいは粗顆粒状である。核小体は 1 個もしくは数個認めるが、不明瞭な細胞もある。核分裂像がみられる。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

小細胞癌とは最も鑑別が難しい。小細胞癌では集団の細胞結合性が緩く、細胞の大きさが小型で、細胞質が極めて乏しく裸核状のことが多い。核小体は目立たない。異型カルチノイドでは細胞異型は比較的軽度で、核形の不整や核の大小不同も軽度、クロマチンは顆粒状で単調であるが、核分裂像を伴う場合等は注意が必要である。低分化腺癌、低分化扁平上皮癌の場合は必ずしも典型像を示さないため、診断に難渋する場合がある。そのほか、混合型大細胞神経内分泌癌で腺癌や扁平上皮癌を合併した場合には、大細胞神経内分泌癌細胞以外に腺癌細胞、扁平上皮癌細胞が出現するため、大細胞神経内分泌癌との診断がつきにくい場合がある。細胞像全体を観察し、大細胞神経内分泌癌の構成細胞を見落とさないよう留意したい。

7 多形癌 (pleomorphic carcinoma) (図 60, 61)

【臨床像】

“多形, 肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌”のうち, “紡錘細胞あるいは巨細胞を含む癌”に属する非常に低分化な非小細胞癌である。多形癌は, “非小細胞癌 (扁平上皮癌, 腺癌, 大細胞癌)”と“10%以上の紡錘細胞成分 / 巨細胞成分”で構成される腫瘍と定義されている。紡錘形の腫瘍細胞のみから成る癌腫を紡錘細胞癌, 多形性に富む多核あるいは単核の巨細胞性腫瘍細胞のみから成る癌腫を巨細胞癌とする。多形癌のなかに, ほかの非小細胞癌の成分 (腺癌, 扁平上皮癌, 大細胞癌) を伴う場合はその旨を記載する。なお, 小細胞癌の成分を伴う場合は, 混合型小細胞癌と分類する。多形癌が原発性肺癌に占める割合はおよそ 0.5~2%程度であり, 喫煙歴のある 65 歳以上の男性に多い。典型例では末梢発生で大きな腫瘤を形成することから, 胸壁浸潤例や中心部に壊死を伴い空洞を形成する例に遭遇する。切除時に明らかな遠隔転移がない場合も, 経過中に早期に遠隔転移を来し, 最も予後不良な一群である。

【病理組織像】 (図 60)

大型で多形性に富む腫瘍細胞が密に増殖する。紡錘形細胞や核形不整で, 多核で奇怪な核を有する細胞も目立つ。多形性に富む腫瘍細胞には角化や粘液産生はみられず, 腺や扁平上皮への分化は明らかでない。核分裂像は多数認められ, 異型核分裂像も容易に確認できる。細胞境界が不明瞭で, 肉腫様に増殖する部分や細胞の結合性が緩く, 細胞間が離解する部分が混在する。腫瘍内には広範に出血や壊死を伴う。腫瘍の血管侵襲像は目立つことが多い。これらの多形性に富む腫瘍細胞のほかに, 症例により腺癌や扁平上皮癌が種々の割合で混在する。腫瘍細胞の増殖巣内には, 好中球を主体とする炎症性細胞が多数浸潤する。

【細胞像】 (図 61)

壊死性あるいは出血性の背景に, 大型で多形性に富む腫瘍細胞が孤立性あるいは大型の細胞集塊を形成して出現する。細胞境界が不明瞭で, 肉腫様に増殖する部分や細胞の結合性が不良な部分が混在する。これらの多形性に富む細胞には, 明らかな角化や粘液産生はみられない。核分裂像は多数認められ, 異型核分裂像も散見される。このほかに明らかな腺癌や扁平上皮癌の成分を確認できることもある。腫瘍細胞の増殖巣の背景には, しばしば好中球を主体とする炎症性細胞が多数浸潤し, 腫瘍細胞内に好中球を取り込む “emperipolesis” も散見される。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

癌肉腫は多形癌の鑑別診断として挙げられる。癌肉腫は, “明らかな癌腫とともに, 軟骨, 骨, 骨格筋, 脂肪等の異所性成分から成る肉腫が混在した悪性腫瘍”と定義されており, 異所性成分がなく多形性に富む細胞が, 腫瘍の 10%以上を占める場合は多形癌に分類する。異所性成分の有無で両者の推定診断をすることは可能であるが, 小さな検体で特定するまでには至らず, また, 明瞭な異所性肉腫成分を捉えることは, 細胞診断の現場ではなかなか難しい。多形癌や癌肉腫は, ほかの非小細胞癌と比較して予後不良であることから, 多形性に富む異型細胞が確認できた場合はそれを指摘し, 多形癌や癌肉腫等の “多形, 肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌”を鑑別に挙げるのが, 細胞診断のうえで重要である。また, 異所性の肉腫を疑う細胞成分が

多い場合は、免疫組織化学的検索で診断精度を上げられる可能性がある。

悪性線維性組織球腫 / 未分化型多形肉腫も、多形癌の鑑別診断として挙げられる。多形性に富む異型細胞以外に、明らかな腺癌や扁平上皮癌の成分が確認できれば、悪性線維性組織球腫、未分化型多形肉腫を除外できる。しかしながら、多形性に富む肉腫様成分のみ採取されている場合は、組織形態のみでは難しいため免疫組織化学的検索に委ねられる。多形癌は pancytokeratin (+), vimentin (+) であるのに対して、悪性線維性組織球腫 / 未分化型多形肉腫は pancytokeratin (-), vimentin (+) である。

⑧ 唾液腺型腫瘍 (salivary gland-type tumours)

a. 粘表皮癌 (mucoepidermoid carcinoma) (図 62)

【臨床像】

気管支腺由来と考えられている悪性腫瘍であり、発生頻度は全肺癌のおよそ 0.1～0.2% の稀な腫瘍である。従来は気管支腺腺癌と呼ばれていたが、唾液腺由来の粘表皮癌と同様の組織像を呈することから、WHO 分類および肺癌取扱い規約第 7 版では唾液腺型癌に分類されている。発症年齢は 30～40 歳代が多く、ほかの原発性肺癌と比較して若年発症例が多い。主気管支から区域気管支を主体とする中枢気道発生が多く、気管発生は少ない。病変は気管支腔内にポリープ状に突出する。このため血痰や咯血のほか、気道閉塞に伴う喘鳴、呼吸困難、閉塞性肺炎等の症状を示す。病変の表層は気管支粘膜に覆われていることが多く、表層は平滑でしばしば粘膜下腫瘍様の形態をとる。

【病理組織像】

粘液を豊富に有する腺系腫瘍細胞、扁平上皮系腫瘍細胞、両者の中間的な腫瘍細胞（中間細胞）が種々の割合で混在し腫瘍を形成する。三者の移行像もみられる。腺成分を主体として、しばしば腺管あるいは嚢胞を形成する。核異型は乏しいことが多いが、稀に核異型の目立つ症例もある。同一胞巣内に腺系細胞、扁平上皮系細胞、中間細胞の 3 つの細胞型が認められることが特徴的である。また、嚢胞状の空隙の多寡、細胞型の割合、異型性、核分裂数、壊死の有無等により低悪性度、高悪性度に分けられる。

【細胞像】

平面的で、一部重積を示す細胞集塊が出現する。多稜形で厚く、ライトグリーン好性の細胞質を有する扁平上皮系腫瘍細胞と、粘液を有する泡沫状細胞質を特徴とする腺系腫瘍細胞が混在しており、両者の中間にあたるような腫瘍細胞もみられる。これらの細胞はしばしば相互に移行する。腫瘍細胞の核異型は軽度であることが多く、核は比較的小型円形で核クロマチンの増量も軽度にとどまる。ときに核の腫大や核小体の腫大が目立つことがあるが、核分裂像を確認できる症例は少ない。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

低悪性度粘表皮癌は、良性の気管支嚢胞性病変（気管支原性嚢胞）、正常気管支混合腺も鑑別しなければならないことがある。一般に粘表皮癌は、扁平上皮系細胞の割合が少ないことが多く、中間細胞が主体を占める症例が多い。このため、これらの非腫瘍性病変との鑑別には、

粘液細胞とともに中間細胞の存在を見出すことが重要である。

高悪性度粘表皮癌は、腺扁平上皮癌との鑑別を要する。細胞診のみでは正確な判別は難しく、存在部位、気管支内腔への突出する肉眼形態、上皮内癌の有無、癌真珠等の明瞭な角化傾向の有無、低悪性度粘表皮癌への移行像の有無等の要素を加味して、総合的に評価することが望ましい。

生検で篩状構造をとる部分が採取される場合は、腺房型腺癌との鑑別を要する。粘液細胞が豊富な部分が採取される場合は、粘液産生性乳頭型腺癌も鑑別となる。これらの場合も中間細胞を見出すことにより、粘表皮癌を推定する、あるいは鑑別に入れることは可能である。

また、粘膜下に病変を形成する症例が多く、擦過検体では診断に至らないことが多いため、針穿刺吸引による検体採取が望まれる。

b. 腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma) (図 63, 64)

【臨床像】

気道粘膜下に分布する気管支腺が発生母地と考えられている稀な悪性腫瘍であり、粘膜下へ進展し、粘膜下腫瘍の形態をとることを特徴とする。粘表皮癌と同様で、WHO 分類および肺癌取り扱い規約第 7 版では唾液腺型癌に分類されている。唾液腺に好発するほか、気管・気管支、乳腺等に発生する。気管・気管支・末梢肺発生の腺様嚢胞癌は、その 90%が気管・主気管支・葉気管支から発生し、その大部分は気管から発生する。気管原発悪性腫瘍のうち、腺様嚢胞癌の発生頻度は扁平上皮癌に次いで高い。末梢肺原発の腺様嚢胞癌の頻度は極めて低い。腺様嚢胞癌は緩徐な発育を示すことが多いものの、気管や気管支軟骨を越えて周囲組織に浸潤する。さらに粘膜下腫瘍の形態をとり、病変の範囲を把握することが難しいこともあり、術後の局所再発が少なくない。また、長期経過例では遠隔転移する。

【病理組織像】 (図 63)

腫瘍は篩状、管状、充実性の 3 つの構造パターンが混在している。篩状構造をとる部分は腺様嚢胞癌に特徴的で、腫瘍性筋上皮細胞から成る胞巣内に多数の嚢胞様腔（偽嚢胞）がみられ、内部には好塩基性の粘液様基底膜物質を伴う。管状構造をとる部分には、内腔側の導管上皮様細胞と外側の腫瘍性筋上皮細胞との二相性がみられ、腺腔内には好酸性で PAS 反応陽性の粘液が認められる。腫瘍細胞は全体に核が小型で短紡錘形ないしは角張っており、クロマチンが増量し、細胞質は全体に乏しい。充実性胞巣では、腫瘍細胞がやや大型で核分裂像が認められることが多く、壊死を伴う。およそ半数の症例で神経周囲浸潤を来す。

【細胞像】 (図 64)

小型の腫瘍細胞がライトグリーンに淡染する粘液球を囲んで配列する、立体的なボール状集塊が特徴的である。粘液球は数珠状に連なり篩状構造を示すことが多く、立体的な集塊ではフォーカスが合わないことも、ときに診断の鍵となる。腫瘍細胞はクロマチンが増量した卵円形ないしは角状を呈する小型の核を有する。細胞質は乏しく、相対的に N/C 比が高い。核小体は目立たない。細胞の結合性は概して強い。管状構造をとる部分では二相性が確認できる。なお粘液球は、アルシアンブルー染色 (+)、PAS 反応 (±)、Giemsa 染色で異染性（メタクロマジー）を示す。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

篩状構造を特徴とする腺房型腺癌は、核異型の目立つ腺様嚢胞癌との鑑別が必要となる。特徴的な粘液球を取り囲む、立体的な細胞集塊が認められれば腺様嚢胞癌と診断できるが、明らかでない場合は、細胞診検体でも p63 や calponin 等の筋上皮マーカーの免疫染色が有用である。

多形腺腫では軟骨様成分がみられるほか、ときに類形質細胞も確認できるが、腺様嚢胞癌にはみられない。また、多形腺腫にもときに粘液球が観察されるが、腺様嚢胞癌の粘液球は大小不同を伴いながら出現することが多い。

核異型の乏しい腺様嚢胞癌は、正常気管支腺との鑑別を要することもある。気管支腺は腺様嚢胞癌と比較して、細胞密度も低く、核も小型の細胞が多いため鑑別できる。また、腺様嚢胞癌では、粘液球を腫瘍細胞が取り囲む細胞集塊が特徴的で、フォーカスが合わないほどの立体的な集団を見出すことで、両者の鑑別は可能である。

また粘表皮癌と同様で、腺様嚢胞癌は粘膜下に病変を形成する症例が多く、擦過検体では診断に至らないことが多いため、針穿刺吸引による検体採取が望まれる。

C. 肺の非悪性腫瘍

① 硬化性肺胞上皮腫 (sclerosing pneumocytoma) (図 65, 66)

【臨床像】

充実性部分、乳頭状部分、硬化性部分、出血部分が様々な割合で構成する良性腫瘍である。血管腫の名はその形態学的類似性から名づけられたが、腫瘍細胞はⅡ型肺胞上皮由来と推定されている。男女比は1:5で女性に多く、年齢分布は広いが、40～50歳代に多く認められる。局在は右肺に多いと報告されている。無症状が50～90%で、胸部異常陰影として発見されることが多い。症状としては血痰、咳嗽、胸痛等が報告されている。単発例が約95%を占めるが、多発例もあり、転移性肺腫瘍との鑑別が問題になる。治療は外科的切除で、腫瘍から十分な距離をもって切除されれば再発はない。悪性化は極めて稀で、リンパ節転移があった症例でも、生命予後は良好である。

【画像所見】

辺縁明瞭な腫瘤影として認められ(図 66a)、石灰化を約40%に認めるが、computed tomography (CT) で造影効果がある点が過誤腫との鑑別に役立つ。古くは血管造影でメロンの皮状に描出されるとの報告があるが、現在では血管造影する意義はない。fluorodeoxyglucose-position emission tomography (FDG-PET) では取り込みが少ない症例が多いが、腫瘍径の大きい症例や潜在的に悪性性格を有する腫瘍に、取り込みが多いと考えられている。

【病理組織像】

被膜を欠く、辺縁明瞭な腫瘍で、出血を認めることがある(図 66b)。表層細胞(cuboidal surface cells)と円形細胞(stromal round cells)の2種類の細胞から構成され、硝子様線維化巣を伴い、充実性、乳頭状、硬化性、出血性のパターンが様々な混在する(図 65a, b)。表層細胞と円形細胞は両者ともTTF-1, epithelial membrane antigen (EMA) に染色され

るが、pancytokeratin (AE1/3) や SP-A は前者のみ陽性となる。神経内分泌マーカーには染色されない。

【細胞像】

大型多辺形細胞，立方状細胞，乳頭状細胞，泡沫細胞が様々な割合で混在し（図 65c），単一細胞の増殖となる悪性腫瘍と一線を画す。ヘモジデリンを貪食する泡沫細胞の出現（図 65d）は有名であるが，核内細胞質封入体の出現も稀ではない（図 65e）。悪性細胞との鑑別が必要で，乳頭状集塊のみに注目してしまうと判断を誤る。出現細胞の種類が豊富で，多様性に富む点がポイントで，乳頭状集塊を呈する細胞でも核異型は弱く，核溝は通常みられない（図 65d）。

【細胞診の判定区分】

良性

【鑑別診断】

乳頭型腺癌とカルチノイドで，どちらも単一の細胞が増殖する。乳頭型腺癌は核の偏在がより強く，核異型や核の大小不同が認められる。カルチノイドは salt and pepper 状の核と，不明瞭な細胞辺縁に注目すれば鑑別可能である。

② 肺過誤腫（hamartoma）（図 67，68）

【臨床像】

肺過誤腫は，本来その部位にあるべき組織が異常に増殖して形成される。したがって，肺の過誤腫は気管支上皮をはじめ，軟骨，平滑筋，結合組織，脂肪組織等が様々な割合で混在する。約 80～90%が軟骨主体の過誤腫で，約 90%が肺末梢に発生するが，10%は気管支内に発生する。増大して初めて見つかるためか，中年男性に好発する。肺の良性腫瘍のなかで最も多く，約 50%を占める。肺過誤腫の多くの症例で，染色体転座 t (3;12) (q27-28;q14-15) が指摘されている。増殖は極めて緩徐で，通常は数年で数 mm の増大である。肺野に発生する症例では無症状がほとんどで，検診等の画像での異常影が発見の契機となるが，気管支内発生例では，咳嗽，血痰，喘息様症状，閉塞性肺炎や無気肺に伴う諸症状が診断の端緒となる。

気管支に関与がなく，通常の手検鉗子では到達困難である。細胞学的には経気管支針生検，あるいは経皮的針生検で診断される。気管支内発生のもも上皮を覆っており，経気管支針生検，あるいは高周波スネア等の摘出物からの捺印で診断される。

治療は小さなものに対しては経過観察でよいが，増大するもの，自覚症状があるもの，悪性腫瘍と鑑別が必要であるものは切除の対象になる。気管支内発生はレーザー，あるいは高周波スネアでの治療が可能であるが，焼灼ができないものには，気管支を切除して摘出することが必要となる。肺末梢に発生したものに対しては腫瘍核出で対処できるが，悪性腫瘍との鑑別を考慮して，腫瘍が露出することなく肺部分切除を行うのも一法である。大型のもの，中枢に近いものに対しては，肺葉切除あるいは区域切除が必要となる場合がある。核出術を行った一部の症例を除き，切除後の再発はない。悪性化は極めて稀である。

【画像所見】

典型的な肺末梢発生例の画像所見は，ポップコーン様と表現される辺縁明瞭な分葉状の腫瘍で，15～30%に石灰化が認められる（図 67a）。気管支内発生例は，閉塞性肺炎や無気肺等

の二次陰影として認められる以外は、画像上無所見である。

【病理組織像】

肉眼的には多分葉状の固い灰白色の腫瘍である（図 67b），被膜を欠き，軟骨組織が優勢なことが多く，気管支上皮，平滑筋，結合組織，脂肪組織が介在する。軟骨組織の隙間に，気管支上皮が切れ込むように存在する crefts of respiratory epithelial cells がしばしば認められる（図 68a）。軟骨に替わり，線維粘液様基質（fibromyxoid stroma）が種々の割合で認められる症例もある。

【細胞像】

細胞診の Pap. 染色では，光沢のある淡青紫～淡深緑色～青色に染色される硝子様の軟骨細胞をはじめ，立方上皮，結合組織が認められる（図 68b, c）。注意すべきは線維粘液様基質の出現で（図 68d），紡錘形の細胞が，淡乳白色～淡青紫色粘液様の基質に取り囲まれ出現する。腫瘍のほとんどが線維粘液様基質から成る症例があり，粘液と間質細胞と判定すると正確な診断に至らない。腫瘍内の気管支上皮に異型があり，軟骨が採取されていないと誤判定する場合がある。

【細胞診の判定区分】

良性

【鑑別診断】

軟骨のみ採取された場合は軟骨腫との鑑別が必要となるが，軟骨腫は極めて稀で治療法も変わらないので，臨床的には鑑別は重要ではない。穿刺吸引の場合，肋軟骨や気管支軟骨の出現を念頭に置かなければならない。採取法に関して，臨床からの情報が必要である。

D. 転移性肺腫瘍

1 概要

肺癌を除き，肺に転移を来す腫瘍として多いものは，剖検例から検討された報告では乳癌，大腸癌，胃癌，腎癌，膀胱癌，悪性黒色腫，肝癌，甲状腺癌，泌尿・生殖器腫瘍，造血器腫瘍，悪性骨・軟部腫瘍等，その他，多岐にわたってみられる。原発巣手術後，5年以上経過してから肺転移が発見される腫瘍も稀ではなく，乳癌と子宮癌の肺転移については，それぞれ4割以上が原発巣手術後の5年経過以降に，初回肺転移が発見されている。

肺は，大循環系から還流する血流のフィルターとなる臓器であり，転移性肺腫瘍はその多くが血行性転移により生じる。転移形式として血行性転移のほかには，リンパ行性転移，一部の腎癌等，気管支動脈性に気管支腔内に転移する転移形式もみられる。

転移性肺腫瘍の多くは無症状であり，原発巣治療後の経過観察中に，胸部単純写真や胸部CTで発見されることが多い。

転移性肺腫瘍の典型的な画像所見は境界明瞭な結節影であり，悪性腫瘍の既往のある患者において，胸部CTで多発肺結節を認めた場合は肺転移を第一に考えるが，単発性結節の場合には肺原発腫瘍との鑑別が困難な症例も少なくない。空洞を形成する肺転移は全体の5%以下といわれており，扁平上皮癌の転移や大腸癌，膀胱癌，肉腫等が知られている。

気管支鏡検査において、血行性転移の多い転移性肺腫瘍は、原発性肺腫瘍と比較すると、腫瘍に直接到達する気管支が認められない場合も少なくない。このため、擦過細胞診での細胞診検体の採取が困難な場合には、近傍の気管支から腫瘍に向けての、経気管支針穿刺吸引細胞診 (transbronchial aspiration cytology ; TBAC) が有用とする報告もある。肺腫瘍が肺原発腫瘍か転移性腫瘍かを鑑別することは、治療方針がそれぞれ異なることから非常に重要である。大腸癌や腎癌、甲状腺癌、胃の印環細胞癌等、特徴的な形態像を示すものは比較的診断しやすいが、鑑別困難な症例が少なくない。したがって、臨床経過や画像、腫瘍マーカー等の臨床所見をよく確認したうえで、既往病変の標本があるならば必ず比較検討し、免疫染色が有用と思われる症例では併用して診断することが望まれる。

転移性肺腫瘍の細胞像として、壊死性背景を呈することが多いことも特徴の一つである。免疫染色では、Napsin A や TTF-1 は肺腺癌に特異性が高いが、TTF-1 は甲状腺や女性生殖器腫瘍の一部でも陽性となる。代表的な臓器に発生する腺癌の CK7 と CK20 の染色パターンと、臓器特異的免疫組織学的染色の代表的なマーカーを **表 3** に示す。

表 3 各臓器別腺癌におけるサイトケラチン染色結果と特異的免疫組織学的抗体

原発巣	CK7	CK20	代表的な抗体
肺	(+)	(-)	TTF-1, Napsin A, SP-A, HNF4 α (TTF-1 陰性浸潤性粘液性腺癌)
乳腺	(+)	(-)	mammaglobin, ER, GCDFP-15, GATA3
子宮	(+)	(-)	ER, PAX8, WT-1 (漿液性腺癌)
膀胱	(+)	(+)	uroplakin, thrombomodulin, GATA3
甲状腺	(+)	($\pm$)	thyroglobulin, TTF-1, PAX8
大腸	(-)	(+)	CDX2
肝臓	(-)	($\pm$)	HepPar-1, AFP, CD10 (canalicular pattern), CEA (canalicular pattern), Arginase-1, Glypican-3
腎臓	($\pm$)	(-)	PAX8, RCC, CD10, Napsin A (in papillary RCC), CDX2 (尿膜管癌)
前立腺	($\pm$)	($\pm$)	PSA, NKX3-1, AMACR

AFP: α -fetoprotein, AMACR: α -methylacyl-CoA Racemase, CEA: carcinoembryonic antigen, CK: cytokeratin, ER: estrogen receptor, GCDFP: gross cystic disease fluid protein, HepPar-1: hepatocyte paraffin-1, HNF4 α : Hepatocyte nuclear factor 4 α , PAX: paired box gene, PSA: prostate specific antigen, RCC: renal cell carcinoma, SP-A: pulmonary surfactant protein-A, TTF-1: thyroid transcription factor-1, WT-1: Wilms tumor protein-1.

② 腫瘍別特徴 (図 69 ~ 76)

代表的な転移性肺腫瘍の特徴を以下に記す。子宮頸癌、膀胱癌については図譜のみ示す (図 74~76)。

a. 大腸癌 (図 69, 70)

【臨床像】

大腸癌肺転移症例における外科的肺切除の 5 年生存率は、30~50%と比較的予後良好とする報告が多い。腫瘍マーカーでは carcinoembryonic antigen (CEA) や carbohydrate anti-

gen19-9 (CA19-9) が高値となる。

画像所見としては、肺野末梢に単発～多発性で、境界明瞭な充実性腫瘍として認められることが多い。CT 画像においては、内部に壊死像を認めることも少なくない。

【病理組織像】

背景に壊死の存在、腫瘍細胞の柵状配列、長円形の核、不整形の核小体が複数みられる、以上4点が特徴として挙げられる。免疫染色では、肺原発の腺癌ではCK7陽性、CK20陰性を示すことが多いのに対し、CK7陰性、CK20陽性、CDX2陽性、villin陽性となることが多い。

【細胞像】

背景に壊死を伴い、高円柱状の腫瘍細胞が柵状配列、腺管構造を呈する。細胞質はライトグリーンに淡染し、核は楕円形あるいは長円形で核形不整、核クロマチンは細顆粒状、核小体は大型で1, 2個程度認められるものが多い。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断】

稀にみられる肺原発の腸型腺癌との鑑別には、特に注意が必要である。

b. 腎癌（淡明細胞型腎細胞癌）（図 71）

【臨床像】

末梢肺野への血行性転移のほか、気管支腔内転移として気管支腔内の結節状腫瘍として認められることもあり、血痰を主訴に発見される症例もしばしばみられる。腎癌は血管が豊富であるため、気管支鏡下に生検・細胞採取を行う際には、大量出血を引き起こすことも十分考えたうえで、出血をコントロールできる環境下において検査を行う。Interleukin-2 (IL-2) や interferon-gamma (INF- γ) 等の免疫療法が奏効することも多い。画像所見として、CTでは境界明瞭で平滑な結節としてみられることが多く、単発性の症例も少なくない。血流豊富な症例が多く、造影剤で強く濃染される。

【病理組織像】

比較的小型でクロマチンの多い核と、淡明で難染性の胞体から成る。細胞膜は明瞭であり、PAS反応では多量のグリコーゲンを認める。

【細胞像】

間質に血管が豊富であることから、背景は血性となることが多い。細胞質はグリコーゲンや脂肪等により淡明で広く、空胞を有することも多い。核クロマチンは淡く細顆粒状で、核小体は目立ち、1, 2個程度であることが多い。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断】

肺癌の淡明細胞形態を示す腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌および淡明細胞腫等が挙がる。

c. 甲状腺癌（図 72）

【臨床像】

乳頭癌の肺への転移頻度はあまり多くないが、濾胞癌では血行性転移が多く、肺転移も比較的多い。未分化癌は肺転移が多く、極めて予後不良である。分化型甲状腺癌（乳頭癌・濾胞癌）

においては画像上、両側下肺野を中心に 1cm 以下の小結節が多発して、散在する多発性粟粒状陰影を呈する症例が多い。

【病理組織像】

管腔内にコロイド様物質を含む等の特徴を有する症例では、原発巣の推定は容易である。免疫染色では、抗 thyroglobulin 抗体や TTF-1 が陽性となる。

【細胞像】

乳頭癌の肺転移では、乳頭状集塊、楕円形～不整形核のほか、核溝や核内細胞質封入体等、原発腫瘍の特徴を有する。濾胞癌は濾胞形成を特徴とする。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断】

分化型甲状腺癌は特徴を有するため鑑別は容易である。未分化癌では肉腫や扁平上皮癌との鑑別を要することもある。

d. 乳癌 (図 73)

【臨床像】

約 4 割の症例が原発巣手術後 5 年以上経過してから、肺転移として発見されるとの報告もあり、長期にわたっての経過観察が必要となる。肺転移を来した症例は予後不良であることが多く、治療のために手術適応となる症例は少ない。画像所見としては、多発性肺結節を呈するものが多いが、単発型、癌性リンパ管症として発生するものもある。単発型の場合は、原発性肺癌の画像所見と酷似する症例も少なくない。

【病理組織像】

免疫染色では CK7, CK20 のほか、estrogen receptor (ER), progesteron receptor (PgR), human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2), mammaglobin が使用される。

【細胞像】

特徴として索状配列や細胞集塊からのほつれ、細胞相互封入像、硬癌や小葉癌で高頻度にみられる細胞質内小腺腔 (intracytoplasmic lumina ; ICL) が挙げられる。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断】

単発性転移の場合は、原発性肺癌との鑑別が必要となる。

E. 肺の非腫瘍性疾患

肺の非腫瘍性疾患には、感染性疾患をはじめとして、そのほか間質性疾患、アレルギー性疾患、肉芽腫性疾患から血管炎や肺高血圧症に関連する疾患、嚢胞性疾患等々と多岐にわたっており、種々の細胞診材料として提出されるものも多く含まれている。

本項では、まず感染性肺疾患から細胞診で遭遇する機会の多い疾患、あるいは臨床的に重要な疾患を述べ、次いで、そのほかの非腫瘍性肺疾患から異型上皮が出現する代表的な疾患や、診断上細胞診が重要な位置を占める疾患を中心に述べることとする。

1 感染症

呼吸器の感染症には細菌、真菌、ウイルス等があり、特徴的な細胞を提示してくることも多く、培養よりも早く原因菌の可能性を示唆することができる。だが残念ながら、細胞診だけでは菌種の同定には至らないものがほとんどである。医師に適切な培養や検査のオーダーを出すように促すことが早期診断に結びつく。

また、感染症に伴って正常の細胞も反応し、異型細胞が出現することがあるので、over diagnosisにならないように注意しなければならない（図 77～79）。

a. 細菌によるもの

代表的な細菌感染症には抗酸菌によるものと放線菌によるものがある。

(1) 抗酸菌：結核 (tuberculosis ; TB) と非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria ; NTM) 症 (図 80～82)

【臨床像】

結核（以下、TB）とは *Mycobacterium tuberculosis* による感染症で、非結核性抗酸菌症（以下、NTM）の代表的なものは *Mycobacterium avium-intracellulare complex* である。TB はヒトからヒトに寄生している菌で、NTM は自然界に存在し、ヒト同士の伝染はしないとされている。

TB は感染を受けた人の 10% しか発病しないといわれている。症状は咳、痰、微熱、胸痛、食欲不振、倦怠感、咯血等がある。

NTM は TB より毒性が低くかかりにくい。症状は TB と同様であるが、自覚症状が全くないことも多く、検診等で偶然見つかることもある。

【病理組織像】 (図 81)

抗酸菌症では、肉芽腫の中心がカッテージチーズ様の壊死に陥ることから、乾酪壊死と呼ばれ、Langhans 型巨細胞（マクロファージが融合し、核が細胞質辺縁に並んだ巨細胞）とともに特徴となっている。

【細胞像】 (図 80)

細胞診では、乾酪壊死と Langhans 型巨細胞と類上皮細胞をみることがあるが、これだけでは TB か NTM かの鑑別はできない。TB であつてもこの 3 点が揃って出現することは稀だが、一部でも認めた場合には、抗酸菌感染の疑いがあることを示唆することが重要である。

【細胞診の判定区分】

良性

【鑑別診断】 (図 82)

結核性胸膜炎では、胸水中にリンパ腫と鑑別が必要な小型～大型の異型リンパ球が認められることがある。Giemsa 染色で各成熟段階のリンパ球の混在を確認する必要がある。また、中皮細胞比率が極めて低いことも特徴の一つである（中皮細胞の駆逐とも称される）。

(2) 放線菌：ノカルジア症 (Nocardiosis) と放線菌症 (actinomycosis) (図 83, 84)

【臨床像】

ヒトに病原性を示す放線菌には嫌気性と好気性があり、代表的なものは前者が *Actinomy-*

ces, 後者が *Nocardia* である。また, 前者を起炎菌とするものを放線菌症, 後者をノカルジア症と呼び区別している。

Actinomyces israelii は, 放線菌症の代表的な Gram 陽性嫌気性桿菌である。健常人の肺に結節性の病変を形成し, その中央に好塩基性の硫黄顆粒と呼ばれる菌塊を認める。

Nocardia asteroides は, 最も頻繁にヒトに感染する細菌の一種だが, ほとんどが免疫不全症患者の日和見感染として起こる。肺性および血行性に中枢神経等, 多臓器に播種する播種性のノカルジア症は, 治療をしないと通常致死的である。菌糸は Ziehl-Neelsen 染色に一部染まるため抗酸性菌とも呼ばれるが, 染色性は弱く部分的である (Ziehl-Neelsen 染色は, 0.5% 硫酸水で弱く脱色を行う変法 Kinyoun 染色がよい)。*Nocardia* は *Actinomyces* に比べ菌塊の形成は乏しい。

【病理組織像】

放線菌症では CT 画像上の特徴である low attenuation area (LAA) や mass like shadow が, 組織像の菌塊の周囲に形成された膿瘍や, 気道周囲の肉芽組織と炎症細胞浸潤にあたるという報告がある。また, 気管支拡張や隣接した胸膜の肥厚が特徴である。

肺ノカルジア症は画像上, 非区域性の浸潤影や結節影で内部に空洞や膿瘍を伴うことが多いが, 多彩であり鑑別は困難である。経気道感染に基づく肺炎, 慢性肺化膿症を起こし, 菌糸の染色には Grocott 染色が有効で, 膿瘍の中に糸屑状の菌糸をみる。

【細胞像】

気管支洗浄液等, 肺内から直接得た検体で, 組織球や好中球とともに放射状や樹枝状の菌体をみた場合には, 感染を疑い報告すべきである。

【細胞診の判定区分】

良性

【鑑別診断】

放線菌類は, 健康な歯肉と歯周ポケットの口腔微生物叢にも認められるため, 喀痰に出てきた場合, 病原菌と特定できない。

b. 真菌によるもの

(1) アスペルギルス症 (aspergillosis) (図 85 ~ 90)

【臨床像】

肺アスペルギルス症は, 慢性・侵襲性・アレルギー性の 3 種類に病型が分かれている。

- ・慢性肺アスペルギルス症 (chronic pulmonary aspergillosis ; CPA) : 肺結核治癒後や, 蜂巣肺等, 既存の嚢胞性病変に *Aspergillus* が感染し, 空洞をつくり, 中に菌塊 (fungus ball) が形成される。
- ・侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis ; IPA) : 既存の破壊性病変が存在しない日和見感染症で, 急速な組織破壊が進行するため予後が悪い。
- ・アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis ; ABPA) : 繰り返す喘息症状や血中好酸球増多が特徴で, *Aspergillus* と多数の好酸球や, Charcot-Leyden 結晶から成る気管支内粘液栓子がみられる (図 85)。

【病理組織像】

慢性肺アスペルギルス症は, 既存の空洞内に層状の菌塊が形成され, 空洞壁には潰瘍化や凝

固壊死等の炎症が認められる (図 86)。PAS 反応や Grocott 染色陽性である。

【細胞像】

ライトグリーンに、淡染の隔壁を有する Y 字様に分岐した菌糸が認められる。集塊の場合、菌糸が一方向に並んでみられる (図 87)。頂囊と梗子 (フィアライド) が認められた場合には、*Aspergillus fumigatus* と種別も断定できる (図 88)。しかし、多くの場合は菌糸のみを認めるので、「*Aspergillus* を疑う糸状真菌」と報告することが望ましい。

Aspergillus 属はシュウ酸を産生し、体内のカルシウムと結合することによってシュウ酸カルシウム結晶を作る場合がある。特に *Aspergillus niger* 感染ではシュウ酸カルシウム結晶を大量に作ることもあり、感染を示唆する重要な所見となる (図 89, 90)。

【細胞診の判定区分】

良性

【鑑別診断】

Candida 等の酵母様真菌の偽菌糸と紛らわしいときもあるが、酵母様では隔壁ではなく、偽菌糸同士が細かく連なった形状を示す。

赤血球が背景に多い場合も、小集塊状で出現した菌塊と血球塊が非常に似ているので、注意深い観察を要する。

(2) ムーコル症 (*mucormycosis*) (図 91, 92)

【臨床像】

肺ムーコル症 (接合菌症) は、ケカビ目の接合菌の孢子吸入により発症する。ほとんどが免疫不全や、コントロール不良の糖尿病等の基礎疾患をもつ患者に発症する。

症状は咳、呼吸困難、咯血等である。急速な経過をたどり血管侵襲性が高いので、血栓形成や出血を起こしやすく、生前に診断することが難しい疾患である。

【病理組織像】

菌糸は太くねじれがあり、隔壁はない。菌球形成や放射状に発育することはない。主に血管内に増殖する。

【細胞像】

ライトグリーンに淡染し、太くて薄い隔壁のない、ねじれのあるワカメ様の菌糸を認める。PAS 反応や Grocott 染色の染色性は弱い。

【細胞診の判定区分】

良性

【鑑別診断】

Aspergillus よりかなり薄くて太く、隔壁が認められないので鑑別は容易である。*Mucor* を疑ったら、直ちに臨床に報告することが重要である。

(3) クリプトコッカス症 (*cryptococcosis*) (図 93)

【臨床像】

主に *Cryptococcus neoformans* という土壌や、空気中に広く分布する酵母様真菌の吸入による日和見感染症であり、人畜共通感染症でもある。鳥類は感染しないが保菌状態にあるため、ハトのフン中には感染性をもったまま含まれている。

初感染では肺に感染し無症状のことが多いが、HIV 感染や免疫抑制状態の患者では、咳、

胸痛、痰、体重減少、発熱、血痰等の症状が出ることがある。また、クリプトコッカス性髄膜炎を起こすことがあり、その場合には頭痛、発熱、無気力、昏睡、人格変化、記憶障害等を起こし、致死率も高い。

【病理組織像】

銭形肉芽腫や粘液嚢胞様の病変をつくる。組織内では酵母様で厚い莢膜を有し、HE 染色では白く抜けたように認められる。PAS 反応や Grocott 染色、ムチカルミン染色、アルシアンブルー染色等が陽性である。

【細胞像】

ライトグリーン好染の縁取りをもった、円形またはコンタクトレンズ状の淡い胞子を、組織球に貪食されて認めることが多い。染色性が淡いこともあり、コンデンサーを下げて観察すると、光沢をもった多くの胞子がみえることもある。PAS 反応のほか、Giemsa 染色では莢膜が抜けて染色される。

髄液中では墨汁染色法が有用で、莢膜の部分だけが墨汁をはじき丸く抜ける。

【細胞診判定区分】

良性

【鑑別診断】

組織球に貪食された血球が丸く抜けてみえることがあるが、丸い縁取りの有無を確認することや特殊染色で鑑別はできる。また、*Cryptococcus* の大きさは 2~20 μm (多くは 4~10 μm) と、かなり大小があるので、これもポイントである。

(4) ニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia*) (図 94 ~ 96)

【臨床像】

真菌の一種である、ニューモシスチス・イロヴェチ (イローヴェチ) (*Pneumocystis jirovecii*) が感染することによって引き起こされる。HIV 感染や移植後、抗がん剤投与後等の免疫不全状態の日和見感染症としても重要であり、症状は急な発熱、乾性咳嗽、呼吸困難である。

胸部 X 線や CT 像で、びまん性スリガラス様陰影を認め、血清では KL-6 や β -D グルカンの上昇を認める。

本菌は未だ培養法が確立されていないため、細胞診と組織での菌体の検出が重要である。

【病理組織像】

高度のびまん性間質性肺炎を呈する。肺胞に充満する泡沫状の滲出物を、肺胞隔壁の肥厚とともに認める。

【細胞像】

細胞診の検体としては、気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid ; BALF) が望ましい。喀痰では排出されにくいこともあり、感度が落ちる。

Pap. 染色では、菌体特徴的な泡沫状の球状集塊として認められる。Grocott 染色で菌体は黒褐色に染色され、なかには嚢子壁の一部が括弧状構造として認められる。また、Fungi-FluorTM による蛍光染色は数分で染色が可能で、括弧状構造も確認できる有用な染色である。Giemsa 染色や Diff-Quik 染色では栄養体が染色される。

【細胞診の判定区分】

良性

【鑑別診断】

粘液が泡沫状に見える場合があるが、*jirovecii* は Pap. 染色でも強拡大で確認すると、黒色顆粒が泡状集塊中に認められる。

c. ウイルスによるもの

(1) サイトメガロウイルス肺炎 (図 97 ~ 99)

【臨床像】

Cytomegalovirus (以下 CMV) は DNA ウイルスの一つで、学名は human herpes virus 5 (HHV-5)。

CMV は垂直感染だけでなく、輸血や臓器移植、性的接触や非性的接触でも感染する。成人の 60~90% は幼小児期に不顕性感染の形で感染し、組織のなかで終生潜伏している。免疫抑制状態下 (acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) や化学療法、放射線治療、移植後等) になることで再活性化することがある。

症状は、無症状から重篤になる場合まで様々だが、human immunodeficiency virus (HIV) 感染者では網膜炎、腸炎、脳炎を発症するリスクが高くなる。

【病理組織像】

間質性肺炎を起こすことがある。ウイルス感染症では核内封入体をもつものが多いが、CMV では上皮が感染して、フクロウの目様 (owl's eye) の封入体をもち、巨細胞化する。

【細胞像】

CMV 感染細胞が核内や細胞質内に好酸性、あるいは好塩基性の封入体をもち、巨細胞化する。ヘルペスウイルスの一種であるが、多核化することはない。

【細胞診の判定区分】

良性

【鑑別診断】

巨細胞といわれているが、好中球の 2 倍程度の大きさのものもあり、組織球との鑑別が必要となる。ごく少数出現する場合は多いので、核内または細胞質に owl's eye を認めたら CMV 感染を疑い報告する。

② その他の非腫瘍性肺疾患

本項では、気管支喘息、肺梗塞症、誤嚥性肺炎、間質性肺炎、びまん性肺泡出血と肺 Langerhans 細胞組織球症に関して概説する。

a. 気管支喘息 (bronchial asthma) (図 100)

気管支喘息は、気道の過敏性反応と気流制限を伴う慢性の気道炎症であり、可逆性気道閉塞による症状を繰り返す疾患である。

【臨床像】

発作性の咳、喘鳴、呼吸困難を繰り返す。現在、男女ともに増加傾向を示している。

【病理組織像】

長期罹患では、気管支上皮の易剥離性 (クレオラ小体 [creola body]) として喀痰に現れる

場合がある), 杯細胞過形成, 上皮基底膜下の帯状線維化 (いわゆる基底膜肥厚), 平滑筋増生等がみられる。気管支のこれら形態変化は「気管支のリモデリング」と呼ばれ, リモデリングの進行は不可逆的気流制限に発展する。また, 喘息は炎症性疾患と捉えられており, Tリンパ球, 好酸球, 多くのサイトカインの関与が知られている。

【細胞像】

気管支喘息に特異的な細胞像はないが, 一般的には背景に好酸球優位の炎症像が認められ, Charcot-Leyden 結晶や Curschmann's spiral (クルシュマンのらせん体) がみられることもある。Charcot-Leyden 結晶は, 崩壊した好酸球の顆粒が再結晶化したものといわれており, 橙色調・菱形を呈する。クルシュマンのらせん体は, 終末細気管支を閉塞した気管支粘液が, 変性・濃縮を起こし, 喀痰中にらせん状に喀出されたものである。また, 炎症に伴う気道の傷害により上皮細胞が剥離すると, 喀痰中には炎症細胞とともに, 線毛円柱上皮の大きな集塊 (クレオラ小体) が観察されることもある。

【細胞診の判定区分】

良性

【鑑別診断】

最も重要な点は, 線毛円柱上皮の大型集塊や細胞密度の高い集塊が出現したときに, 腺癌細胞と誤判定しないことである。腺癌細胞は一般的に線毛を有さないため, 線毛円柱上皮集塊の集塊辺縁を, フォーカスをずらしながら丹念に観察することで線毛が確認できる。

b. 肺梗塞症 (pulmonary infarct) (図 101)

肺梗塞症は, 急性肺血栓塞栓症の約 10~15% に合併する出血性の梗塞である。静脈や心臓に形成された血栓が, 急激に肺動脈を閉塞することにより急性肺血栓塞栓症を発症し, 塞栓より末梢側の肺実質が出血を伴い壊死に陥る疾患である。なお, 肺梗塞症は中枢側に比べ, 末梢側の肺動脈塞栓で生じやすいことが知られている。

【臨床像】

症状は呼吸困難と胸痛で, 胸部 X 線では肺炎様陰影や肺野末梢にクサビ型の陰影 (ハンプトンハンブ [Hampton's hump]) が観察され, 胸水が認められる。

【病理組織像】

クサビ型の出血性壊死性病変 (梗塞) として, 肺下葉にみられることが多い。梗塞病変の近傍部分では, 上皮細胞の再生性変化 (修復性変化)・扁平上皮化生変化がみられる。

【細胞像】

梗塞病変そのものが, 細胞診材料として提出されることはまずないが, 原因不明の胸痛・胸部異常陰影として, 喀痰が提出される場合がある。

好中球等の炎症細胞を背景に, 肺胞マクロファージとともに, 再生性 (修復性)・化生性・反応性変化を起こした上皮細胞が出現した場合, これらの細胞は異型を伴うことが知られている。明瞭な核小体と大小不同性のある類円形核をもつ細胞で, 核形不整やクロマチンの増量には欠けることが多い。細胞質辺縁は比較的明瞭なものが多く, 細胞質が空胞化を起こす場合もある。主に小型の集塊を形成し出現してくる。

【細胞診の判定区分】

良性

【鑑別診断】

再生性（修復性）・化生性・反応性変化を起こした上皮細胞のうち、異型を伴う場合は、癌（主に腺癌）との鑑別が重要となる。一般的に、癌（腺癌）ではクロマチンの増量と核形不整を伴い、修復性・化生性・反応性変化を起こした上皮細胞の核所見とは異なることがポイントである。

c. 誤嚥性肺炎（aspiration pneumonia）（図 102）

咳反射や嚥下反射が低下した結果、知らない間に唾液や口腔内の異物（食物残渣等）とともに、肺に流れ込んだ細菌（不顕性誤嚥）が増殖して肺炎を起こす場合と、胃液等の胃内容物が食道を逆流して肺に流れ込み肺炎を起こす場合がある。

【臨床像】

多くは高齢者や脳血管障害、あるいは口腔から食道にかけて嚥下障害を有する症例に発症し、再発を繰り返す。画像上、左右の中下肺野背側を中心に陰影（浸潤影、斑状影等）がみられる。

【病理組織像】

呼吸細気管支を中心とした炎症（気管支炎）で、好中球浸潤と異物反応を特徴とする。上皮細胞は炎症によりダメージを受けた結果、再生性変化（修復性変化）・扁平上皮化生変化を起こす。

【細胞像】

喀痰では好中球を背景に、肺泡マクロファージとともに線毛円柱上皮が孤立散在性あるいは集簇して認められる。同時に、再生性（修復性）・化生性・反応性変化を起こした上皮細胞等も混在してくる。上皮細胞の再生性（修復性）・化生性・反応性変化では、多少なりとも異型を伴うことが多い。明瞭な核小体と大小不同性のある類円形核をもつ細胞で、核形不整やクロマチンの増量には欠けることが多い。細胞質辺縁は比較的明瞭で、空胞化を起こす場合もある。主に小型～中型の集塊を形成するが、ときには大型集塊で出現することもある。ただし、これらの像は誤嚥性肺炎特有の細胞像ではなく、炎症による気道上皮傷害が強い場合に認められるものである。なお誤嚥性肺炎では、好中球と一塊となった食物残渣が認められる場合もある。

【細胞診の判定区分】

良性

【鑑別診断】

再生性（修復性）・化生性・反応性変化を起こした上皮細胞のうち、異型を伴う場合は、癌（主に腺癌）との鑑別が重要となる。一般的に癌（腺癌）ではクロマチンの増量と核形不整を伴い、再生性（修復性）・化生性・反応性変化を起こした上皮細胞の核所見とは、異なることがポイントである。また、炎症が終息するとともに再生性（修復性）・化生性・反応性変化も消失するため、経時的に観察することも大切である。

d. 間質性肺炎（interstitial pneumonia）（図 103～108）

間質性肺炎（interstitial pneumonia；IP）とは、胸部X線上両側びまん性の陰影を認める疾患のうち、肺の間質を炎症の場とする疾患であり、ウイルス等、原因の明らかなものから、原因が特定できないもの（特発性間質性肺炎）まで様々にある。特発性間質性肺炎は chronic fibrosing IP, smoking-related IP, acute/subacute IP の3型に分けられている。

IP では、炎症による組織傷害後の修復過程において、断裂した基底膜部より肺胞腔内に侵入した間質細胞（主に筋線維芽細胞）の増生と、残存した気管支・肺胞上皮細胞の再生により線維化が形成されると考えられている。その線維化のパターンにより組織学的亜分類がなされているが、通常型間質性肺炎（usual IP；UIP）、非特異性間質性肺炎（nonspecific IP；NSIP）、器質化肺炎（organizing pneumonia；OP）のパターンを呈するものが大半を占めている。

【臨床像】

Chronic fibrosing IP は UIP、NSIP パターンを呈する病態で、労作時の息切れ、咳嗽を主な症状とし、発症は通常 50 歳以降が多い。血清マーカーとして、KL-6、SP-A、SP-D が高値となり、胸部 X 線では両側下肺野外側優位の陰影像を呈する。

【病理組織像】

前述のごとく、IP では線維化のパターンにより組織学的亜分類がなされている。

UIP パターンは、胸膜下優位、小葉辺縁優位に肺胞構造を破壊した線維化病変と蜂巣肺形成、fibroblastic foci を伴い、II 型肺胞上皮の腫大増生、腺様化生、扁平上皮化生、ときにマロリー小体（Mallory body；MB）含有細胞等が認められる。特発性肺線維症等の予後の悪い IP（特発性肺線維症の平均生存期間は 2.5～5 年）にみられる組織像である。

NSIP パターンは、比較的保たれた肺胞構造と壁在型の肺胞腔内線維化巣を主体として、一部にポリープ型の肺胞腔内線維化巣を形成し、それらを腫大した II 型肺胞上皮が被覆している像を示す。

OP パターンは、よく保たれた肺胞構造とポリープ型の肺胞腔内線維化巣が形成され、周囲の肺胞壁を含め表面は II 型肺胞上皮で覆われることが多い。また、ポリープ型肺胞腔内線維化巣の終末像である、小型のコラーゲンの球状構造（collagen globule；CG）も散見される。

UIP パターンでは新旧の病変が正常肺胞と混在して認められ、“temporary heterogenous”と形容される像を呈する一方、NSIP、OP パターンでの線維化病変はある時期に一気に形成されたような“temporary homogenous”な像を呈する。NSIP パターン、OP パターンともに UIP パターンに比べ、比較的予後の良い IP にみられる組織像である。

【細胞像】

IP では、喀痰や BALF 中に異型を伴う上皮細胞が出現することが知られている。これらは、組織傷害後の修復過程において出現してくる気管支・肺胞上皮細胞の再生性変化（修復性変化）や、扁平上皮化生変化に由来する。明瞭な核小体と大小不同性がみられる類円形核をもち、核形不整やクロマチンの増量には欠ける。細胞質辺縁は比較的明瞭なものが多く、細胞質が空胞化を起こす場合もあり、主に小型～中型の集塊を形成し出現してくる。

さらに、NSIP や OP では肺胞腔内線維化巣の縮小した CG が出現することもある。CG は、主に肺胞上皮に覆われたライトグリーン好染性の球状・棒状の無構造物質である。また、上皮傷害が強い例（特発性肺線維症等の予後の悪い IP）では、MB が出現することもある。MB は、細胞質内の硝子化物（変性ケラチン）で、扁平上皮化生様細胞の細胞質内にライトグリーン好染性の無構造物として存在する。CG も MB も IP のみに出現する特異的な像ではないが、これらは IP の重症度に関連している可能性があるため、重要な所見になると考えられる。

【細胞診の判定区分】

良性

【鑑別診断】

再生性（修復性）・化生性・反応性変化を起こした上皮細胞のうち、異型を伴う場合は、癌（主に腺癌）との鑑別が重要となる。一般的に、癌（腺癌）ではクロマチンの増量と核形不整を伴い、再生性（修復性）・化生性・反応性変化を起こした上皮細胞の核所見とは異なることがポイントである。

e. びまん性肺泡出血（diffuse alveolar hemorrhage）（図 109, 110）

急激に発症する疾患である。免疫が関与しているものと関与しないものに分けられ、免疫関与のものには抗糸球体基底膜病（Goodpasture 症候群）、抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody；ANCA）関連血管炎、膠原病等があり、免疫が関与しないものには、化学物質、薬剤性障害、そのほかに骨髄移植等での発症がある。

【臨床像】

咯血、貧血、呼吸困難を伴うことが多く、胸部 X 線上、びまん性肺浸潤影がみられる。

【病理組織像】

肺泡出血においては、侵襲性と肺病変増悪の危険性を考慮すると、病理組織学的検査が行われることは稀である。肺組織が採取された場合、肺泡腔内には赤血球やフィブリンが充満し、肺泡壁への好中球浸潤や壁の壊死がみられる。

【細胞像】

病理組織同様、侵襲性と肺病変増悪の危険性を考慮すると、病変そのものが擦過細胞診や穿刺吸引細胞診で提出されることはない。ただし、肺泡出血の診断には BALF が提出されることが多く、BALF 中にヘモジデリンを貪食した肺泡マクロファージを確認することが重要となる。ヘモジデリンは Pap. 染色では緑褐色調を呈し、ベルリンブルー染色で青染する不定形の顆粒状物質である。

加えて、出血巣近傍では上皮細胞がダメージを受けるため、再生性（修復性）・化生性・反応性変化を起こした細胞が出現し、それが BALF 中に出現する場合がある。細胞学的には梗塞・肺炎等による上皮細胞の傷害後の像と同様、明瞭な核小体と大小不同性のある類円形核をもち、核形不整やクロマチンの増量には欠ける。細胞質辺縁は比較的明瞭、かつ細胞質が空胞化を起こす場合もある。

【細胞診の判定区分】

良性

【鑑別診断】

ヘモジデリンに関しては、炭粉と間違わないことが重要である。炭粉は黒色調を呈するため、緑褐色調のヘモジデリンとは比較的容易に鑑別が可能と思われるが、肺泡出血が疑われた場合はベルリンブルー染色も同時に施行するとよい。

梗塞・肺炎等の項同様、再生性（修復性）・化生性・反応性変化を起こした上皮細胞のうち、異型を伴う場合は、癌（主に腺癌）との鑑別が重要となる。一般的に、癌（腺癌）ではクロマチンの増量と核形不整を伴い、再生性（修復性）・化生性・反応性変化を起こした上皮細胞の核所見とは異なることがポイントである。

f. 肺 Langerhans 細胞組織球症 (図 111, 112)

肺好酸球性肉芽腫症ともいわれ、以前は Hand-Schuller-Christian 病, Letterer-Siwe 病と併せてヒスチオサイトーシス X (histiocytosis X) の名称で呼ばれていた疾患であり、基本的に Langerhans 細胞の増殖を特徴としている。現在、これらの 3 疾患は臨床病理学的に大きく異なるという考え方により、ヒスチオサイトーシス X (histiocytosis X) の名称は用いず、それぞれの疾患名で診断されることが多い。

【臨床像】

一般的には、20～50 歳代の若年から成人の男性に多く発症し、その 90% 以上に喫煙歴がある。主な自覚症状は咳嗽、息切れ、全身倦怠感であり、気胸を合併することもあるが、約 1/3 は症状がなく、検診時の胸部 X 線等にて異常陰影が指摘される。胸部 X 線像では、両肺上部優位の網状影あるいは網状結節影を呈し、胸部 CT 像では、粒状影から進行すると嚢胞性変化がみられる。また病変の進行とともに、蜂窩肺が形成される症例もある。

経過は、自然寛解から呼吸不全により死亡に至る症例までであるが、全体としては比較的予後良好である。

【病理組織像】

両肺にみられる多結節性の病変で、Langerhans 細胞の増殖・浸潤と同時に好酸球浸潤を伴ってくる。そのほか、肺胞マクロファージやリンパ球、好中球等も認められる場合が多い。進行すると、肉芽腫形成から線維性瘢痕、嚢胞性病変が形成される。

Langerhans 細胞の証明には、免疫組織化学的に S-100・CD1a の検索や、電子顕微鏡的にラケット状のバーベック (Birbeck) 顆粒を確認することが有用である。

【細胞像】

Langerhans 細胞は樹状細胞由来の細胞と考えられており、T 細胞に情報を伝達し免疫反応に関与するといわれている。ライトグリーンに淡染する細胞質を有し、微細で明るいクロマチン構造とシワやくびれ等、特有な形態を示す核をもつ。

検体は、BALF として提出されることが多く、肺胞マクロファージやリンパ球、好中球と混在しながら、好酸球とともに出現してくる。BALF 中の Langerhans 細胞が総細胞数の 5% 以上認められる場合、診断価値が高いとされる。

【細胞診の判定区分】

鑑別困難

【鑑別診断】

細胞量が多い場合はリンパ腫と、また好酸球が目立つ場合は好酸球性肺炎との鑑別が必要となる。いずれも Langerhans 細胞を確認することが重要である。なお、リンパ腫の単調な細胞増殖に比べ、肺 Langerhans 細胞組織球症では、出現細胞が多種多彩である点も鑑別の一助となろう。

F. 縦隔腫瘍の組織分類

1. 胸腺腫
2. 胸腺癌

3. 神経内分泌腫瘍
4. 混合型胸腺癌
5. 胚細胞腫瘍
6. リンパ腫
7. 組織球性および樹状細胞性腫瘍
8. 骨髄肉腫および髄外性急性骨髄性白血病
9. 軟部腫瘍
10. 異所性腫瘍
11. 転移性腫瘍

G. 縦隔腫瘍の代表的組織型と細胞所見

① 胸腺腫 (thymoma) (図 113, 114)

【臨床像】

胸腺腫は縦隔腫瘍のなかで最も頻度が高く、放射線感受性の高い腫瘍で、成人に好発し、多くは無症状で、胸部 X 線により前縦隔あるいは前上縦隔腫瘍として発見され、重症筋無力症等の自己免疫性疾患を合併することがある。腫瘍は線維性の隔壁によって分葉状の充実性腫瘤を形成する。経皮的針穿刺細胞診により、上皮成分とリンパ球成分が採取されることにより、診断は可能である。

【病理組織像】

胸腺腫は明瞭な被膜を有し、被膜から伸びる線維性隔壁により分葉状構造を示す。腫瘍細胞の成分としては、腫瘍性の上皮細胞と随伴するリンパ球（未熟 T リンパ球）が種々の割合で混在しており、小血管周囲に血管周囲腔（perivascular space）や髄質分化（medullary differentiation）がみられることが特徴的な所見である。胸腺腫は腫瘍性上皮細胞とリンパ球の割合により、Type A, AB, B1, B2, B3 等に細分類される。

- ・ Type A：紡錘形腫瘍細胞から成る腫瘍で、随伴するリンパ球はほとんどみられない。腫瘍細胞は異型に乏しく、充実性あるいは束状に増殖する。
- ・ Type AB：上皮成分の多い Type A と、リンパ球成分の多い Type B の組織が混在したものである。両者の比率は様々であり、個別の結節を形成する場合と、移行あるいは混在している場合がある。
- ・ Type B1 (図 113)：構造および細胞学的に最も正常胸腺組織に類似し、豊富なリンパ球のなかに核は卵円形で比較的明るいクロマチンを示し、小型な核小体を有する腫瘍細胞が混在した組織像を呈する。このタイプの胸腺腫ではリンパ球成分が多いため、髄質分化がしばしば認められることが特徴である。
- ・ Type B2：多数のリンパ球と淡明な細胞質を示す上皮細胞から成り、この上皮細胞は Type B1 に比べ多く認められ、大型で核腫大や明瞭な核小体を有する。血管周囲腔はよくみられるが、髄質分化はあまりみられない。浸潤傾向も認められ、稀に遠隔転移を示すこともある。

- ・ Type B3：類円形ないし多角形を示す上皮細胞が多く、リンパ球の成分が少ない胸腺腫である。上皮細胞の異型は軽度であるが、ときに核形不整や核溝等を示すことがある。血管周囲腔はよくみられ、胸腺腫のなかでは最も悪性度が高く、稀に遠隔転移を示す。

【細胞像】

胸腺腫はいくつかの組織型に分類されるが、ここでは胸腺腫のなかから Type B1 における細胞像を示す（図 114）。背景には多数のリンパ球がみられ、そのリンパ球に介在して、細胞質が広く、類円形核を有する上皮細胞を認める。この上皮細胞はクロマチンの増量は軽度で、小型な核小体を有し、細胞異型には乏しい。

【細胞診の判定区分】

鑑別困難

② 胸腺癌 (thymic carcinoma) (図 115, 116)

【病理組織像】

胸腺癌は、腫瘍性の上皮細胞が明らかな細胞異型を認め、多彩な組織像を示すことにより診断される。胸腺腫とは異なり、重症筋無力症等の腫瘍随伴症候群はごく稀、胸腺腫に特徴的な組織構造を示さない、腫瘍内に浸潤するリンパ球に未熟 T リンパ球は混在しない、硝子化を伴う広い線維性間質を認める、等が鑑別点として挙げられる。胸腺癌には多くの組織型があるが、最も頻度の高い扁平上皮癌では、被膜を欠き、ほかの臓器と同様に大型で多角形を示す異型の強い腫瘍細胞が充実性胞巣を形成し浸潤増殖する（図 115）。

【細胞像】

強い細胞異型を示す腫瘍細胞が集塊から孤立散在性に出現し、壊死性背景のなかに異型を伴わないリンパ球が少数認められる。腫瘍細胞は細胞質が不明瞭で、N/C 比が高く、切れ込み等の核形不整、クロマチン増量や明瞭な核小体を伴う（図 116）。

【細胞診の判定区分】

悪性

③ 神経内分泌腫瘍 (thymic neuroendocrine tumours)

前縦隔に好発する腫瘍で、胸腺上皮性腫瘍の約 3% 程度である。定型カルチノイド (NET, grade1 相当)、異型カルチノイド (NET, grade2 相当)、大細胞神経内分泌癌、小細胞癌に分類され、肺の組織所見と同様であるため、肺癌の神経内分泌腫瘍の項目を参照（2015 年版 4 p46～49）。

④ 胚細胞腫瘍 (germ cell tumours)

前縦隔に好発する腫瘍で、縦隔原発腫瘍における発生頻度は成人では約 10%、小児では約 20% 程度である。奇形腫、精上皮腫、胎児性癌、卵黄嚢腫瘍、絨毛癌等の腫瘍がみられるが、卵巣や精巣等と同様の組織所見であるため、各臓器における胚細胞腫瘍の項目を参照。

⑤ 悪性リンパ腫 (malignant lymphoma)

中縦隔に好発する腫瘍である。胸腺原発の悪性リンパ腫としては、Hodgkin リンパ腫、T

細胞性リンパ芽球型リンパ腫，縦隔原発大細胞 B 細胞リンパ腫，節外性濾胞辺縁帯リンパ腫（MALT リンパ腫）等がみられるが，組織所見に関しては各臓器における悪性リンパ腫の項目を参照。

6 軟部腫瘍 (soft tissue tumours of the mediastinum)

縦隔には，胸腺脂肪腫，脂肪腫，脂肪肉腫，SFT，滑膜肉腫等，様々な腫瘍が発生する。このなかで神経原性腫瘍は，後縦隔に好発する腫瘍で，成人では神経鞘腫や神経線維腫，小児では神経芽細胞腫，神経節神経芽腫等の腫瘍がみられる。各臓器と同様の組織所見であるため，各臓器における神経原性腫瘍の項目を参照。

7 その他の上皮性腫瘍 (Other epithelial tumors) (図 117-121)

a. NUT carcinoma (NUT 癌)

【臨床像】

男女差はない。若年者に多く生じるが，幅広い年齢（0～80 歳代）にみられる。進行した病期でみつかることが多く，胸痛，乾性咳嗽，体重減少，頻呼吸で発症する。NUT carcinoma は，頭頸部など他の部位にも発生するものの，全症例の約半分は，胸腔，縦隔の体中心部より出現する。WHO 分類（第 5 版）では，肺原発の項目に挙げられている。しかし，胸腔 / 縦隔から発生した腫瘍が肺を巻き込んで浸潤増殖している症例が多く，厳密に肺から発生した腫瘍は稀と考えている。きわめて局所進展や遠隔転移が速く，予後不良で，生存中央値は 6.5 か月である。

【病理組織像】

小型から中型のシート状，胞巣を形成した単調な増殖像を示す（図 117a）。腫瘍細胞は，小型の核小体，類円形かつ核縁が不整な核と，淡い好酸性細胞質を有する異型細胞である（図 117b）。分裂像や壊死がしばしば認められる。30% 程度の症例で，局所的に角化を認める。腺上皮への分化は見られない。低分化腺癌や扁平上皮癌，悪性中皮腫，胚細胞性腫瘍，悪性リンパ腫などが鑑別となることもある。免疫組織化学染色では，NUT 抗体（clone C52B1）が陽性となるが，確定診断には，*BRD4-NUTM1* 融合遺伝子の証明が必要となる。

【細胞像】

壊死性あるいは炎症性背景に，N/C 比の高い腫瘍細胞が結合性の緩い集塊状に認められる。腫瘍細胞の大きさはリンパ球の約 2～3 倍程度，細胞質は乏しく，核は円形～楕円形および不整形で比較的単一の形態を示す（図 118a）。クロマチンは顆粒状に増量し，一部の腫瘍細胞は明瞭な核小体を有している。まれに紡錘形細胞や多边形細胞（図 118b），扁平上皮分化を示す角化細胞がみられる。細胞形態が小細胞癌に類似し，鑑別が必要であるが，鋳型状配列や相互封入像は目立たない。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

低分化な扁平上皮癌，小細胞癌や混合型小細胞癌との鑑別が必要となる。細胞形態がリンパ

芽球にも類似しており、縦隔浸潤が多くを占めるため、若年発症では、縦隔に大型腫瘤を形成するようなT細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫も鑑別となる。

b. Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor (胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍)

【臨床像】

圧倒的に男性優位で、ほとんどの患者が重喫煙歴を有し、若年から中年の成人に生じるが、幅広い年齢（20～90 歳代）にみられる。進行した状態で見つかることが多く、そのため呼吸困難、上大静脈症候群、胸痛、体重減少などで発症する。腫瘍は縦隔や肺門部の大型腫瘤を形成することが多く、肺内や胸膜の病変として出現することもある。WHO 分類（第5版）では、非小細胞肺癌の5%に SMARCA4 欠損が観察されるため、肺癌との鑑別を要すると記載されている。本腫瘍は非小細胞肺癌とは異なる腫瘍である。悪性度が極めて高く、予後不良で、生存中央値は4-7 か月である。

【病理組織像】

大円形から上皮様細胞がやや結合性に乏しく、びまん性に浸潤する(図 119a)。腫瘍細胞は、空胞状のクロマチンを有し、核小体は明瞭である。核のサイズや形状は比較的揃っており、軽度から中等度の多形を示す細胞が少数散見されるが、著しい多形を示す細胞は一般に出現しない。好酸性細胞質内封入体により核が偏在するラブドイド細胞がみられることもある(図 119b)が、おおむね局所的である。分裂像や壊死が目立つ。紡錘形細胞がみられることはほとんどない。形態学的に、明らかな上皮への分化（重積、シート状、腺腔形成、乳頭状構造）は認めない。免疫組織化学染色では、SMARCA4/BRG1 の発現消失もしくはわずかに発現する程度で、SMARCA4 欠損が本腫瘍の特徴である。Cytokeratin はしばしばごくわずかに弱陽性となるが、陰性のこともある。

【細胞像】

壊死性あるいは炎症性の背景に、N/C 比の高い腫瘍細胞が孤立散在性もしくは結合性の緩い集塊状に出現する。腫瘍細胞の大きさは小型から中型、形状は円形から卵円形および楕円形で、比較的単調であることが多いが、時に多形性を示す。細胞質はライトグリーンに淡染し、細胞境界は不明瞭である。裸核状細胞もしばしば散見される(図 120)。明瞭で大型の核小体を有し、核は円形～楕円形である。常軌を逸した大きさの細胞は稀だが、核不整がみられ、クロマチンは細顆粒状である。核偏在性で、豊富な細胞質を有するラブドイド様細胞が出現することもある(図 121)。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

リンパ腫、NUT 癌、胚細胞腫瘍、神経内分泌腫瘍、大細胞癌、悪性黒色腫、様々な肉腫などが鑑別となる。ラブドイドな細胞が含まれている場合は、悪性ラブドイド腫瘍が鑑別となるが、一般的に小児腫瘍であり、年齢で層別化が可能である。SMARCA4 欠損非小細胞肺癌との鑑別は、細胞の集簇の程度が異なることが多く、肺癌では細胞の結合性がはっきりしている。シート状構造、腺腔形成、乳頭状構造などが細胞集塊内にみられた場合は、非小細胞癌と診断するのが妥当である。

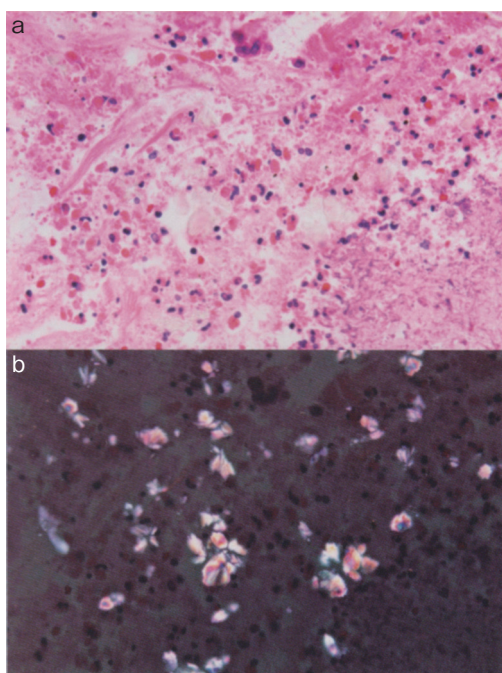


図 89 肺アスペルギルス症—*Aspergillus Niger* 感染 70 歳代，女性

切除標本，対物 40 倍，a. H E 染色，b. 偏光像
多数のシュウ酸カルシウム結晶が好酸球とともにみられる。偏光で確認すると非常に明瞭である。

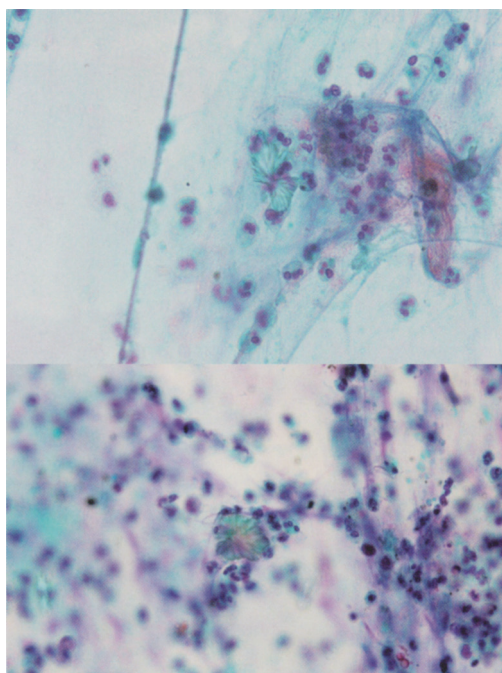


図 90 肺アスペルギルス症—*Aspergillus Niger* 感染 70 歳代，女性

気管支洗浄，Pap. 染色，対物 40 倍
菊花様のシュウ酸カルシウム結晶が好中球に囲まれるようにみられる。多数のシュウ酸カルシウム結晶は *Aspergillus Niger* 感染を示唆する所見である。

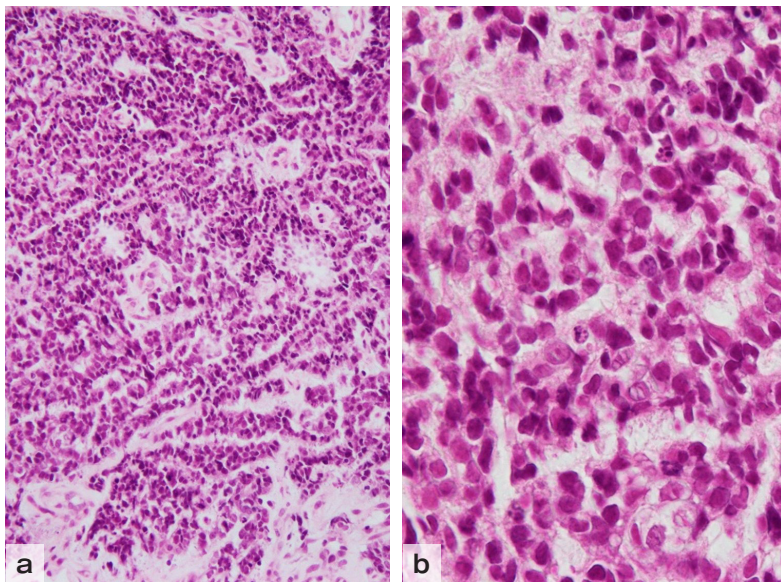


図 117 NUT 癌 30 歳代, 女性

- a. 経気管支的腫瘍生検標本, HE 染色, 対物 20 倍
小型から中型のシート状, 胞巣を形成した単調な増殖像を示す。
- b. 経気管支的腫瘍生検標本, HE 染色, 対物 60 倍
小型の核小体, 類円形かつ核縁が不整な核と, 淡い好酸性細胞質を有する異型細胞である。

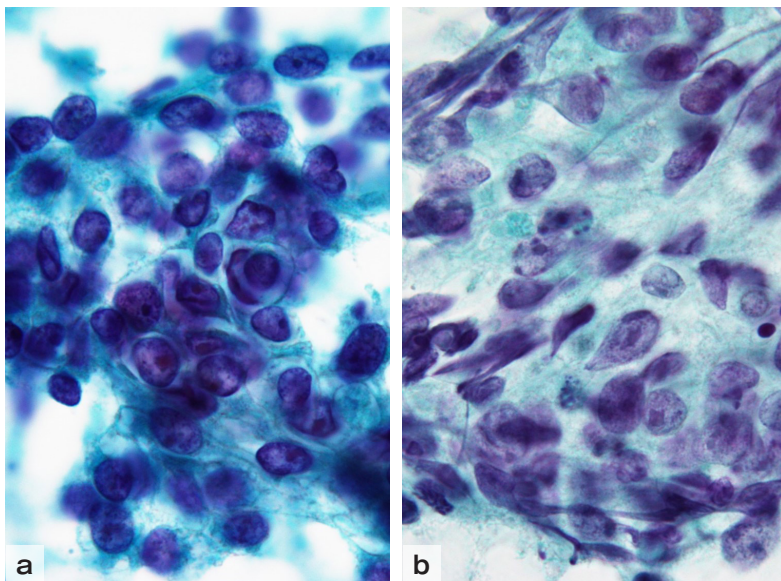


図 118 NUT 癌 30 歳代, 女性

- 経気管支的擦過, Pap. 染色, a. 対物 100 倍, b. 対物 100 倍
- a. 図 1 と同一症例。N/C 比が高く, 核は円形から類円形, クロマチンは顆粒状で単一の形態を示す腫瘍細胞がみられる。紡錘形細胞も混在する。
 - b. 図 1 と同一症例。核形不整を示す腫瘍細胞が結合性の緩い集塊状に認められる。集塊の一部には紡錘形細胞がみられる。

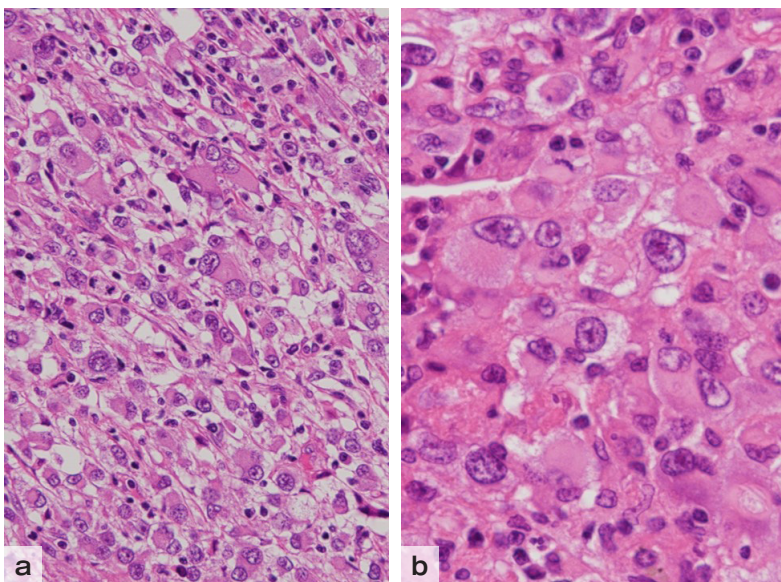


図 119 胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍 60 歳代，男性

- a. 経気管支的腫瘍生検標本，HE 染色，対物 20 倍
好酸性の胞体が目立つ大円形から上皮様細胞がやや結合性に乏しく，びまん性に増殖する。
- b. 経気管支的腫瘍生検標本，HE 染色，対物 60 倍
腫瘍細胞は，空胞状のクロマチンを有し，核小体は明瞭である。好酸性細胞質内封入体により核が偏在するラブドイドな細胞がみられる。

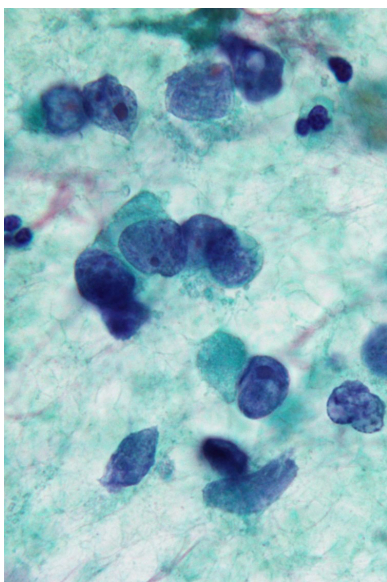


図 120 胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍 60 歳代，男性

経気管支的擦過，Pap. 染色，対物 100 倍
細胞質が乏しく，核形不整を示す腫瘍細胞が弧在性あるいは小集塊状に認められる。裸核細胞も散見されるが，やや濃いライトグリーンに染色される胞体が目立つ。

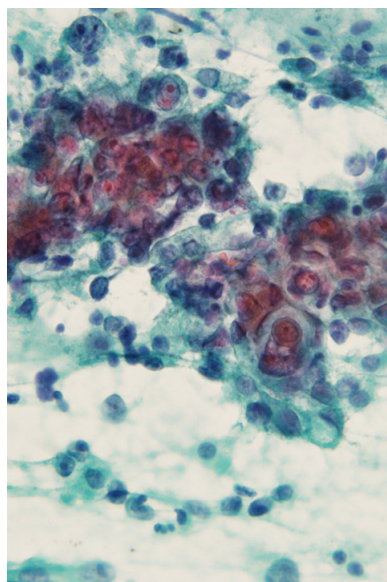


図 121 胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍 50 歳代，男性

切除標本捺印，Pap. 染色，対物 60 倍
核は類円形で，明瞭な核小体を有する腫瘍細胞が集塊状にみられ，辺縁では結合性が低下している。集塊内には偏在した大型核に幅の広い胞体を見る。

(作成協力者：小林 実喜子
信州大学医学部病理組織学教室)

表 4 肺癌組織分類 (WHO 第 5 版)

Epithelial tumours	上皮性腫瘍
Papillomas	乳頭腫
Squamous cell papilloma, NOS	扁平上皮性乳頭腫, NOS
Squamous cell papilloma, inverted	扁平上皮性乳頭腫, 内反性
Glandular papilloma	腺上皮性乳頭腫
Mixed squamous cell and glandular papilloma	属平上皮腺上皮混合型乳頭腫
Adenomas	腺腫
Sclerosing pneumocytoma	硬化性肺胞上皮腫
Alveolar adenoma	肺胞腺腫
Papillary adenoma	乳頭腺腫
Bronchiolar adenoma / ciliated muconodular papillary tumour	気管支腺腫／線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍 (CMPT)
Mucinous cystadenoma	粘液囊胞腺腫
Mucous gland adenoma	粘液腺腺腫
Precursor glandular lesions	腺上皮系前駆病変
Atypical adenomatous hyperplasia	異型腺腫様過形成
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	上皮内腺癌
Adenocarcinoma <i>in situ</i> , non-mucinous	上皮内腺癌, 非粘液性
Adenocarcinoma <i>in situ</i> , mucinous	上皮内腺癌, 粘液性
Adenocarcinomas	腺癌
Minimally invasive adenocarcinoma	微少浸潤性腺癌
Minimally invasive adenocarcinoma, non-mucinous	微少浸潤性腺癌, 非粘液性
Minimally invasive adenocarcinoma, mucinous	微少浸潤性腺癌, 粘液性
Invasive non-mucinous adenocarcinoma	浸潤性非粘液性腺癌
Lepidic adenocarcinoma	置換型腺癌
Acinar adenocarcinoma	腺房型腺癌
Papillary adenocarcinoma	乳頭型腺癌
Micropapillary adenocarcinoma	微小乳頭型腺癌
Solid adenocarcinoma	充実型腺癌
Invasive mucinous adenocarcinoma	浸潤性粘液性腺癌
Invasive mucinous adenocarcinoma	浸潤性粘液性腺癌
Mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma	粘液・非粘液混合腺癌
Other adenocarcinoma	その他の腺癌
Colloid adenocarcinoma	コロイド腺癌
Fetal adenocarcinoma	胎児型腺癌
Adenocarcinoma, enteric-type	腸型腺癌
Adenocarcinoma, NOS	腺癌, NOS
Squamous precursor lesions	扁平上皮系前駆病変
Squamous cell carcinoma <i>in situ</i>	扁平上皮内癌
Mild squamous dysplasia	扁平上皮軽度異形成
Moderate squamous dysplasia	扁平上皮中等度異形成
Severe squamous dysplasia	扁平上皮高度異形成
Squamous cell carcinomas	扁平上皮癌
Squamous cell carcinoma, NOS	扁平上皮癌, NOS
Squamous cell carcinoma, keratinizing	角化型扁平上皮癌

Squamous cell carcinoma, non-keratinizing	非角化型扁平上皮癌
Basaloid squamous cell carcinoma	類基底細胞型扁平上皮癌
Lymphoepithelial carcinoma	リンパ上皮癌
Large cell carcinomas	大細胞癌
Large cell carcinoma	大細胞癌
Adenosquamous carcinomas	腺扁平上皮癌
Adenosquamous carcinoma	腺扁平上皮癌
Sarcomatoid carcinomas	肉腫様癌
Pleomorphic carcinoma	多形癌
Giant cell carcinoma	巨細胞癌
Spindle cell carcinoma	紡錘細胞癌
Pulmonary blastoma	肺芽腫
Carcinosarcoma	癌肉腫
Other epithelial tumours	その他の上皮性腫瘍
NUT carcinoma	NUT 癌
Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumour	胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍

Salivary gland-type tumours	唾液腺型腫瘍
Pleomorphic adenoma	多形腺腫
Adenoid cystic carcinoma	腺様嚢胞癌
Epithelial-myoepithelial carcinoma	上皮筋上皮癌
Mucoepidermoid carcinoma	粘表皮癌
Hyalinizing clear cell carcinoma	硝子化明細胞癌
Myoepithelioma	筋上皮腫
Myoepithelial carcinoma	筋上皮癌
Lung neuroendocrine neoplasms	肺神経内分泌腫瘍
Precursor lesion	神経内分泌系前駆病変
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	びまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成
Neuroendocrine tumours	神経内分泌腫瘍
Carcinoid tumour, NOS / neuroendocrine tumour, NOS	カルチノイド腫瘍, NOS / 神経内分泌腫瘍, NOS
Typical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 1	定型カルチノイド / 神経内分泌腫瘍, グレード 1
Atypical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 2	異型カルチノイド / 神経内分泌腫瘍 グレード 2
Neuroendocrine carcinomas	神経内分泌癌
Small cell carcinoma	小細胞癌
Combined small cell carcinoma	混合型小細胞癌
Large cell neuroendocrine carcinoma	大細胞神経内分泌癌
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	混合型大細胞神経内分泌癌
Tumours of ectopic tissues	異所性組織由来の腫瘍
Melanoma	黒色腫
Meningioma	髄膜腫
Mesenchymal tumours specific to the lung	間葉系腫瘍

Pulmonary hamartoma	肺過誤腫
Chondroma	軟骨腫
Diffuse lymphangiomatosis	びまん性リンパ管腫症
Pleuropulmonary blastoma	胸膜肺芽腫
Intimal sarcoma	血管内膜肉腫
Congenital peribronchial myofibroblastic tumour	先天性気管支周囲筋線維芽細胞腫
Pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 fusion	<i>EWSR1-CREB1</i> 融合肺粘液性肉腫
PEComatous tumours	血管周囲類上皮細胞腫様腫瘍
Lymphangioliomyomatosis	リンパ管脈管平滑筋腫症
PEComa, benign	良性血管周囲類上皮細胞腫
PEComa, malignant	悪性血管周囲類上皮細胞腫
Haematolymphoid tumours	血液リンパ球系腫瘍
MALT lymphoma	節外性濾胞辺縁帯粘膜関連リンパ組織型リンパ腫 (MALT リンパ腫)
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, 非特定型
Lymphomatoid granulomatosis, NOS	リンパ腫様肉芽腫症, NOS
Lymphomatoid granulomatosis, grade 1	リンパ腫様肉芽腫症, グレード 1
Lymphomatoid granulomatosis, grade 2	リンパ腫様肉芽腫症, グレード 2
Lymphomatoid granulomatosis, grade 3	リンパ腫様肉芽腫症, グレード 3
Intravascular large B-cell lymphoma	血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫
Langerhans cell histiocytosis	ランゲルハンス細胞組織球症
Erdheim-Chester disease	エルドハイム・チェスター病

Epithelial tumours	上皮性腫瘍
Thymomas	胸腺腫
Thymoma, NOS	胸腺腫, NOS
Thymoma, type A	A 型胸腺腫
Thymoma, type AB	AB 型胸腺腫
Thymoma, type B1	B1 型胸腺腫
Thymoma, type B2	B2 型胸腺腫
Thymoma, type B3	B3 型胸腺腫
Micronodular thymoma with lymphoid stroma	リンパ性間質を伴う小結節性胸腺腫
Metaplastic thymoma	化生性胸腺腫
Lipofibroadenoma	脂肪線維腺腫
Squamous carcinomas	扁平上皮癌
Squamous cell carcinoma, NOS	扁平上皮癌, NOS
Basaloid carcinoma	類基底癌
Lymphoepithelial carcinoma	リンパ上皮癌
Adenocarcinomas	腺癌
Adenocarcinoma, NOS	腺癌, NOS
Low-grade papillary adenocarcinoma	低異型度乳頭状腺癌
Thymic carcinoma with adenoid cystic carcinoma-like features	腺様嚢胞癌様胸腺癌
Adenocarcinoma, enteric-type	腸型腺癌

Adenosquamous carcinomas	腺扁平上皮癌
Adenosquamous carcinoma	腺扁平上皮癌
NUT carcinomas	NUT 癌
NUT carcinoma	NUT 癌
Salivary gland-like carcinomas	唾液腺様癌
Mucoepidermoid carcinoma	粘表皮癌
Clear cell carcinoma	明細胞癌
Sarcomatoid carcinoma	肉腫様癌
Carcinosarcoma	癌肉腫
Undifferentiated carcinomas	未分化癌
Carcinoma, undifferentiated, NOS	未分化癌, NOS
Thymic carcinomas	胸腺癌
Thymic carcinoma, NOS	胸腺癌, NOS
Thymic neuroendocrine neoplasms	胸腺神経内分泌腫瘍
Neuroendocrine tumours	神経内分泌腫瘍
Carcinoid tumour / neuroendocrine tumour	カルチノイド腫瘍／神経内分泌腫瘍
Typical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 1	定型カルチノイド／神経内分泌腫瘍, グレード 1
Atypical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 2	異型カルチノイド／神経内分泌腫瘍, グレード 2
Neuroendocrine carcinomas	神経内分泌癌
Small cell carcinoma	小細胞癌
Combined small cell carcinoma	混合型小細胞癌
Large cell neuroendocrine carcinoma	大細胞神経内分泌癌
Mesothelial tumours	中皮腫瘍
Benign and preinvasive mesothelial tumours	良性及び前浸潤性腫瘍
Adenomatoid tumour	アデノマトイド腫瘍
Well-differentiated papillary mesothelial tumour	高分化乳頭状中皮腫瘍
Mesothelioma <i>in situ</i>	前浸潤性中皮腫
Mesothelioma	中皮腫
Localized mesothelioma	限局型中皮腫
Diffuse mesothelioma, NOS	びまん性中皮腫, NOS
Sarcomatoid mesothelioma	肉腫型中皮腫
Epithelioid mesothelioma	上皮型中皮腫
Desmoplastic mesothelioma	線維形成性中皮腫
Biphasic mesothelioma	二相型中皮腫
Haematolymphoid tumours	リンバ血液系腫瘍
Primary effusion lymphoma	原発性体腔液リンパ腫
Diffuse large B cell lymphoma associated with chronic inflammation	慢性炎症関連びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

体腔液

- ① セルブロック法
- ② 国際細胞診報告様式
- ③ Thoracic Tumours WHO 分類第 5 版 (2021)
- ④ FISH 法および免疫染色法による中皮腫と
反応性中皮との鑑別
- ⑤ 術中迅速体腔液・体腔洗浄細胞診 静止状
態の中皮
- ⑥ 追加・変更点

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。

体腔液細胞診の領域で大きく変化（進歩）して今日の診療に必要となっているのは、セルブロック法（令和2年度診療報酬改定）、国際細胞診報告様式（The International System for Serous Fluid Cytopathology (2020)）、中皮腫瘍での名称や分類の変更および補助的検査法（WHO Classification of Tumours (5th Edition) Thoracic Tumours (2021)）である。これらを中心に概説するとともに、2015年版からの追加および変更点を記述する。

① セルブロック法

2015年版 ④ p126

1) 各種セルブロック作製法

セルブロック法は、塗沫標本作製後に残余した細胞材料や、厚みのある細胞塗沫標本の一部を直接剥がし、様々な方法で固形化した後にホルマリン固定パラフィン包埋（formalin-fixed paraffin-embedded；FFPE）ブロックを作製する方法であり、薄切して特殊染色や免疫組織化学的染色（免疫染色）、遺伝子検索など分子病理学的検索を行うことが可能となる。組織検体と同様に形態と形質を対応して評価でき、細胞診断の補助として応用される。多種類の抗体を用いて免疫組織化学的検索を行うことで、①良悪性の確定、②組織型の推定、③腫瘍細胞のマーカー検索、④原発巣の推定などに役立ち、中皮腫や悪性リンパ腫などの診断に有用である。

セルブロック作製法は多岐にわたるが、主として遠沈管法などの直接回収法と細胞凝固・固化法などのゲル化回収法が利用されている。遠沈管法には試験管法やその応用であるコロジオンバック法やクロロホルム重層法、クライオバイアル法、サンプルチップ法、スポイト法、ピペット法があり、細胞凝固・固化法にはアルギン酸ナトリウム・塩化カルシウム法、グルコマンナン法、寒天やセルロース、ゼラチン、凝固因子を用いる方法がある。いずれも細胞収集に主眼が置かれた優れた方法であるが、セルブロック作製工程にはバリエーションが多く、固定方法や細胞固化方法の相違による細胞形態、腫瘍細胞含有率、免疫染色、遺伝子検索への影響を考慮した標準化が求められる。今後のプレジジョンメディシンを意識したFFPEセルブロック作製には、組織検体と同様に10%中性緩衝ホルマリンを用いた固定法が推奨される。

2) セルブロックの細胞像

セルブロックの細胞像は、組織検体や塗沫標本で観察される細胞像に近く類似していることが利便的であり、組織検体や塗沫標本の基本となるHematoxylin Eosin (HE) 染色やPapanicolaou (Pap) 染色（変法）をはじめとしてPAS反応、Alcian Blue (AB) 染色、Giemsa染色などの特殊染色が応用される。

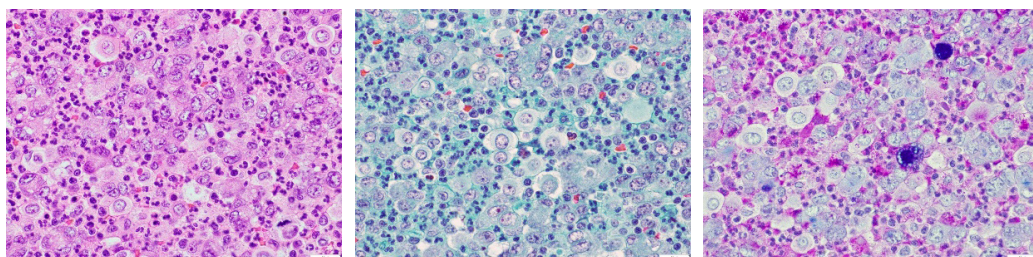


図1 胃癌症例（左：HE染色，中央：Pap染色，右：AB・PAS反応重染色）

リンパ球，組織球，反応性中皮細胞とともに，核クロマチン濃染する異型細胞がみられる。核偏在傾向を示す異型細胞の細胞質内の一部は，AB・PAS反応重染色で陽性を示す。

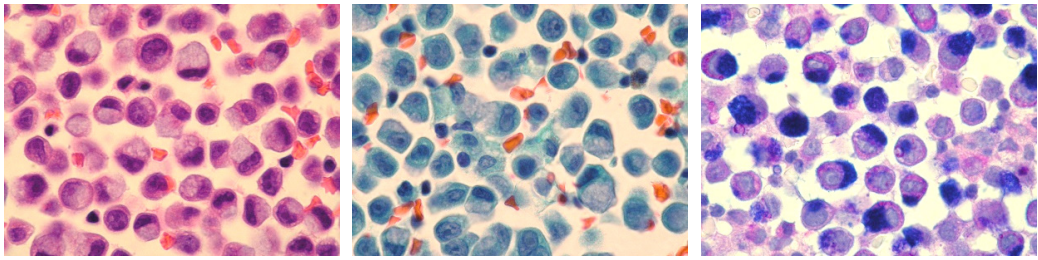


図2 胃印環細胞癌症例（左：HE 染色，中央：Pap 染色，右：AB・PAS 反応重染色）

核クロマチン濃染する異型細胞は核偏在傾向を示し，細胞質内には AB・PAS 反応重染色で陽性を示す粘液を有する。

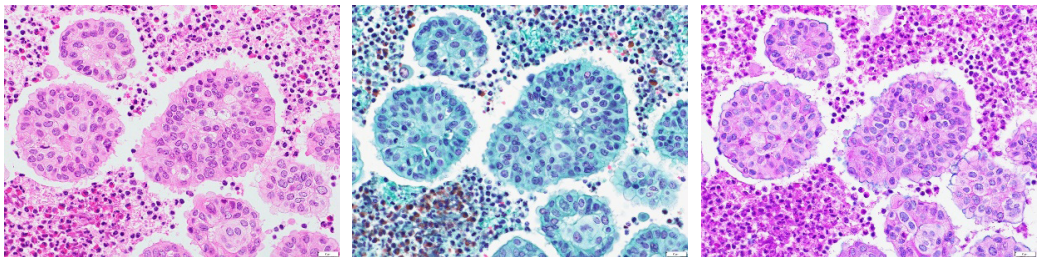


図3 乳癌症例（左：HE 染色，中央：Pap 染色，右：AB・PAS 反応重染色）

リンパ球，組織球，赤血球を背景に，円形から類円形の大小の異型細胞集塊がみられる。AB・PAS 反応重染色で明らかな陽性像は認めない。

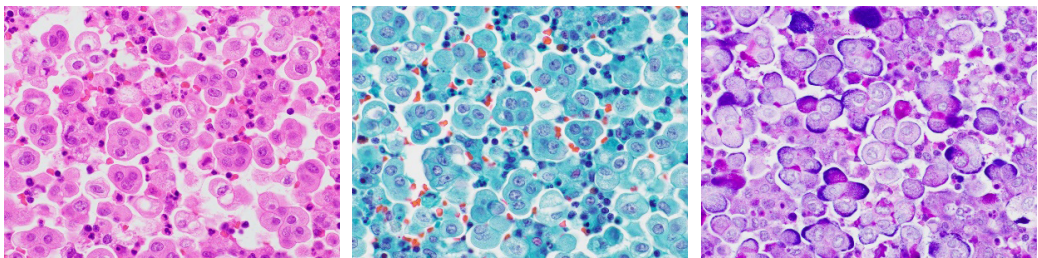


図4 膵癌（左：HE 染色，中央：Pap 染色，右：AB・PAS 反応重染色）

リンパ球，赤血球を背景に，異型細胞小集塊がみられる。細胞集塊辺縁部には，AB・PAS 反応重染色で陽性となる粘液様物質が観察される。

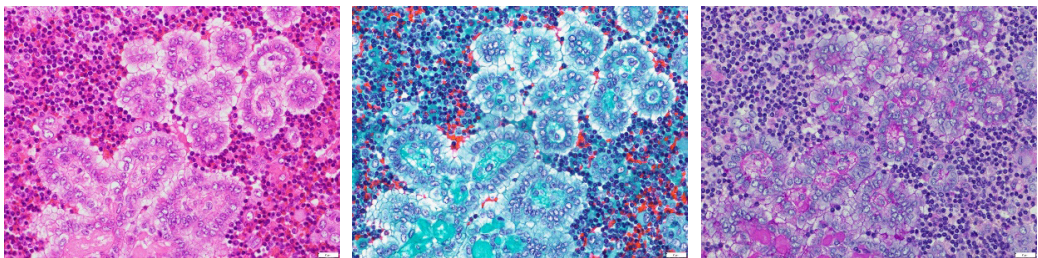


図5 中皮腫（左：HE 染色，中央：Pap 染色，右：AB・PAS 反応重染色）

リンパ球，組織球を背景に，円形や乳頭状の異型細胞集塊がみられる。細胞集塊内には collagenous stroma が観察され，Pap 染色でライトグリーンに好染，AB・PAS 反応重染色で陽性を示す。

3) セルブロックの免疫染色

セルブロックの免疫染色は、FFPE 組織と同一条件で検索できるようにすることが重要であり、陽性局在が明瞭で非特異的反応の少ない染色像が要求される。

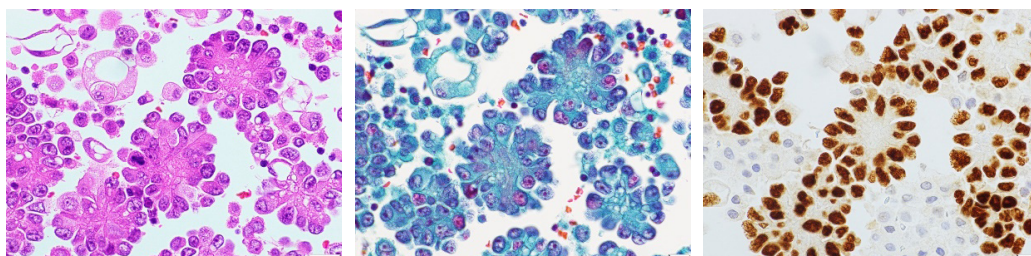


図 6 肺腺癌症例（左：HE 染色，中央：Pap 染色，右：TTF-1 免疫染色）

花弁状異型細胞集塊において集塊から核の突出像がみられ，核は TTF-1 陽性である。

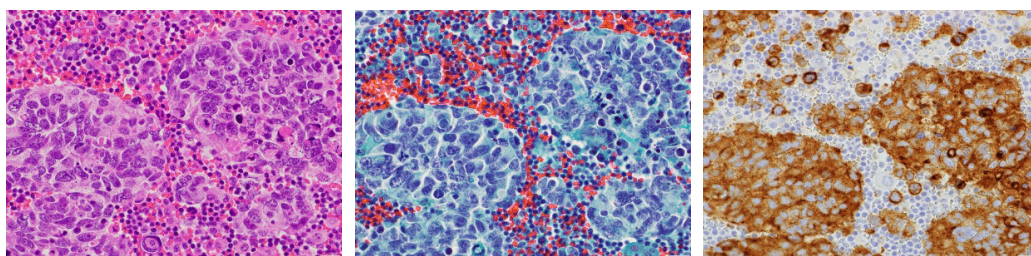


図 7 肺癌（Large cell neuroendocrine carcinoma）症例（左：HE 染色，中央：Pap 染色，右：Synaptophysin 免疫染色）

比較的小型の異型細胞が集塊状に観察され，異型細胞の細胞質は Synaptophysin 陽性である。

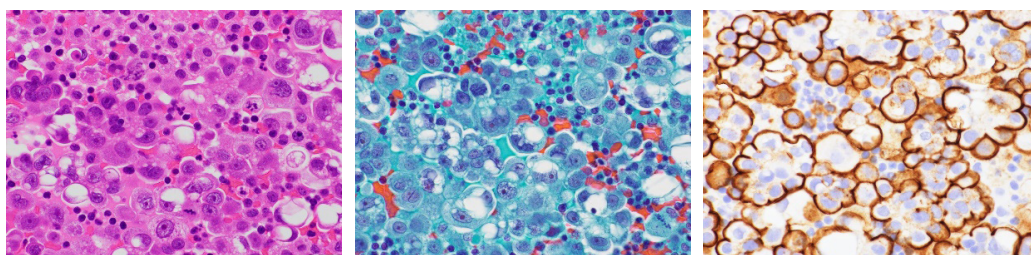


図 8 卵巣漿液性癌症例（左：HE 染色，中央：Pap 染色，右：CA125 免疫染色）

好酸性の明瞭な核小体を持つ異型細胞が集塊状および孤立散在性に認められ，異型細胞の細胞膜は CA125 陽性である。

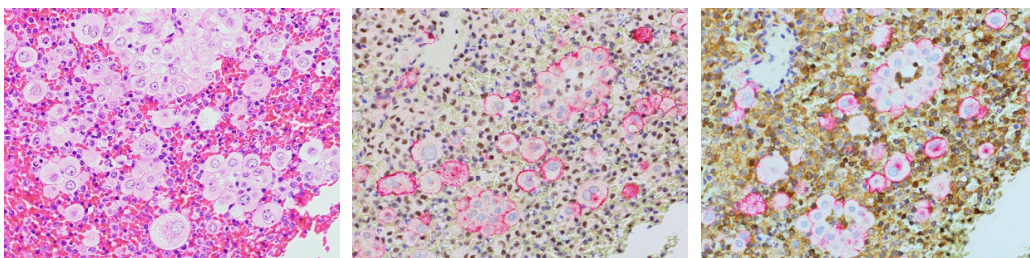


図 9 中皮腫症例（左：HE 染色，中央：HEG 1（赤色）と BAP1（茶色）との二重免疫染色，右：HEG1（赤色）と MTAP（茶色）との二重免疫染色）

背景にリンパ球，組織球，赤血球が認められ，その中に N/C 比が低い大型の異型細胞を集塊状および孤立散在性に認める。異型細胞は，細胞膜が HEG 1（赤色）陽性，核が BAP 1（茶色）陰性，細胞質が MTAP（茶色）陰性を示す。内在性陽性コントロールとなる組織球などでは，核が BAP 1（茶色）陽性，細胞質が MTAP（茶色）陽性である。

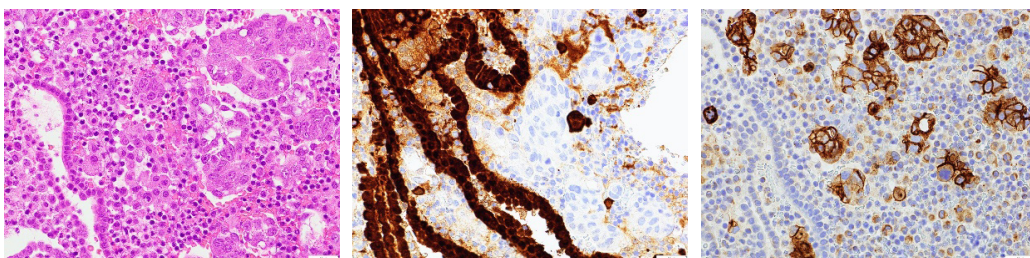


図 10 中皮細胞と腺癌細胞（左：HE 染色，中央：calretinin 免疫染色，右：claudin-4 免疫染色）

各標本の左側には単層の中皮細胞集塊が観察され，核と細胞質が calretinin 陽性である。右側には癌細胞集塊が観察され，主として細胞膜が claudin-4 陽性である。

4) セルブロックを用いた遺伝子検索

遺伝子検索は，体腔液から直接行う方法以外に，凍結保存検体，liquid based cytology（LBC）検体，塗抹後の染色標本の細胞，FFPE セルブロックなど様々な状態の細胞から実施することが可能である。FFPE セルブロックの場合は，FFPE 組織に準じた手順で核酸抽出を行うことができてホルマリン固定条件の標準化も進んでいるが，セルブロックにはホルマリン固定までの処理において様々な作製方法があるため（前述），自施設の FFPE セルブロックにおいて核酸品質が保持できているか確認することが推奨される。各種セルブロック作製法の長所・短所を加味し，可能であれば 2 種類以上のセルブロック作製法を準備しておくことも推奨される。

セルブロックに使用する検体は，室温にて 1 日以上放置したものは極力回避し，細胞診塗抹標本を作製した後に速やかにセルブロックを作製することが推奨される。FFPE セルブロックの保管は，FFPE 組織と同様に室温でよいが，高温多湿を避け冷暗所保管（3 年未満）が望ましい。

（1）検体取扱い

体腔液検体には血液が含まれることが多いため，可及的速やかに検体処理を開始し，ホルマリン固定を行う。研究用として凍結保管する場合は，液体窒素やドライアイスアセトン法などで急速に凍結し，マイナス 180℃ないしマイナス 80℃にて保管し，速やかに核酸抽出するこ

とが望ましい。

10%中性緩衝ホルマリン液による固定時間は、生検組織と同等あるいはそれより短い時間で固定が完了するので注意が必要である。LBC 保存液からセルブロックを作製する場合には LBC 保存液の組成も考慮した固定時間などが求められる。遠心管法による重層固定では、沈渣量が多い場合は複数の試験管を準備し沈渣を適量に分けてセルブロックを作製することで、深層部の固定不良による核酸の品質低下を防ぐことができる。沈渣層厚を 2～3mm に抑える工夫が必要である。

(2) 腫瘍細胞含有割合の評価

HE 標本などを作製して腫瘍含有割合を確認し、標的となる腫瘍細胞から必要な量の核酸が抽出できる薄切枚数を決定する。

(3) 核酸抽出

市販の FFPE 組織用 DNA 抽出キットを用いる場合、キット手順書に従って行う。プロテイナーゼ K 処理によるタンパク質の分解や、熱処理による核酸とアミノ基間のクロスリンク (methylene 架橋) の解離の過程では、特に長時間の処理や手順の省略により核酸の収量・品質が低下することがあるので注意を要する。

5) セルブロックの保険適用

セルブロック標本作製は、N000 病理組織標本作製セルブロック法によるもの（一部位につき）として 860 点の診療報酬点数が認められている。当初は細胞診材料として初掲されたが、平成 30 年度からは病理組織標本作製に位置付けられた。悪性中皮腫を疑う患者又は病理組織標本作製が実施困難な肺悪性腫瘍を疑う患者に対して、穿刺吸引等により採取された検体を用いてセルブロック法により標本作製した場合に算定する。なお、肺悪性腫瘍を疑う患者に対して実施した場合には、組織切片を検体とした病理組織標本作製が実施困難である医学的な理由を診療録及び診療報酬明細書の摘要欄に記載する必要がある。

令和 2 年度診療報酬改定では、上記疾患に加えて、胃癌、大腸癌、卵巣癌若しくは悪性リンパ腫を疑う患者に対しても保険適応されることになった。N002 免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作製についても同様で、セルブロック法による病理組織標本に対する免疫染色について、胃癌、大腸癌、卵巣癌若しくは悪性リンパ腫を疑う患者が保険適応に加えられた。いずれも病理組織標本作製が実施困難である理由を診療録および診療報酬明細書の摘要欄に明記する必要がある。

2 国際細胞診報告様式

2015 年版 [4] p137

体腔液細胞診は体腔液貯留の原因検索に極めて有用な方法である。補助的検査（免疫染色、FISH、分子生物学的検査、フローサイトメトリー）の併用により、体腔液細胞診による腫瘍の診断が可能になった。その結果、患者の適切なマネジメントのため、また細胞診断医と臨床医および他施設との細胞診断の情報を共有するために、共通言語による報告様式が必要になった。細胞診ガイドライン[4]（2015 年版）では、検体適正か検体不適正かを評価し、検体が適正である場合にさらに正常あるいは良性、鑑別困難、悪性疑い、悪性と報告する。中皮腫瘍取扱規約（2018 年）では、標本の適正評価を行い、検体が適正である場合にさらに陰性、疑陽性、陽性と判定する。中皮腫細胞診断においては、否定的、判定困難、中皮腫の疑いに分

類する。

近年、子宮頸部細胞診、甲状腺穿刺細胞診、唾液腺腫瘍細胞診、尿細胞診、乳腺穿刺細胞診などで国際細胞診報告様式が提唱された。体腔液においても、2019年、International Academy of Cytology (IAC) と American Society for Cytopathology (ASC) が、他臓器と同様に5分類の国際細胞診報告様式を提案し、2020年11月に The International System for Serous Fluid Cytopathology (TIS) を出版した。その国際細胞診報告様式を表1に示し、以下に説明する。

表1 体腔液の国際細胞診報告様式によるカテゴリーと定義、解説、ROM

カテゴリー	定義	解説	ROM*
Nondiagnostic (ND) (判定困難)	十分な量の細胞成分が含まれていないため、評価ができない。	十分な量の代表的な体腔液が提出された場合に用いる。	17% (± 8.9%)
Negative for malignancy (NFM) (陰性)	悪性腫瘍の証拠が全くない。	悪性腫瘍が完全に否定できる。炎症、反応性、化生性細胞と感染性微生物による変化を含む。反応性リンパ球浸潤を含む（低悪性度のリンパ球増殖性疾患を否定するためフローサイトメトリーやセルブロックの免疫染色が必要）。	21% (± 0.3%)
Atypia of undetermined significance (AUS) (意義不明な異型性)	わずかな細胞異型と構造異型を示す。	良性か悪性かどうか判定ができない。体腔液細胞診のグレイゾーンである。反応性異型の程度が強い場合、少数のあるいは変性が加わった腫瘍細胞を含む。採取時あるいは標本作成時のアーチファクトにより細胞所見が判断できない場合も含む。	66% (± 10.6%)
Suspicious for malignancy (SFM) (悪性の疑い)	悪性腫瘍を疑うが確定できない。	暫定報告で鑑別疾患をあげ、原発巣と分化度を決定するために補助的検査（免疫染色、FISH、分子生物学的検査、フローサイトメトリー）を行うことが推奨される。臨床医に確定診断をつけるため、次に行う検査を勧める。	82% (± 4.8%)
Malignant (MAL) (悪性)	細胞所見より、あるいは補助的検査より、悪性腫瘍と判定できる。	補助的検査により原発巣と分化度を決定することが推奨される。	99% (± 0.1%)

Chandra A, Crothers B, Kurtycz D, Schmitt F. (eds.) : The International System for Serous Fluid Cytopathology. Springer, 2020 の Table 1.1, Table 1.3 を改変。*ROM, risk of malignancy.

Nondiagnostic (ND) は、臨床情報に対して診断的情報を提供できない標本である。細胞が含まれていない場合や、高度の変性や出血を伴う場合が該当する。固定不良、細胞挫滅、末梢血混入、厚い標本などの検体不適正も ND になる。しかし、細胞数が少なくても他のカテゴリーを満たす場合は ND とはしない。Negative for malignancy (NFM) は、悪性ではないと判定できる標本である。リンパ球、好中球、組織球、中皮細胞などの細胞を含み、感染による体腔液も含まれる。Atypia of undetermined significance (AUS) は、質的、量的に良性か悪性かを判定できない標本である。細胞形態は悪性よりも反応性変化に近い。明らかに反応性異型と判定できる場合は AUS とはせずに、NFM とする。Suspicious for malignancy (SFM)

は、悪性が疑われるが、細胞所見、補助的検査の結果から悪性と確定するには十分でない標本である。細胞所見から SFM と暫定報告し、追加した補助的検査の結果をもとに、最終報告で AUS や Malignant (MAL) に修正することが可能である。MAL は、悪性と判定できる標本であり、primary と secondary がある。Malignant-primary (MAL-P) は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜の漿膜細胞より発生する中皮腫である。中皮腫の診断には、免疫染色で中皮由来の細胞であることを確認することが必須である。さらに、反応性中皮も異型性を示すため、中皮腫と反応性中皮を鑑別する必要がある。弱拡大で多数の集塊、乳頭状組織片などが認識でき、腫大核、チェリーレッド色の腫大した核小体、核縁不整、多核細胞など細胞学的に悪性所見を示す場合は悪性と判断できる。それ以外の場合は、補助的検査で悪性であることを確認する。Malignant-secondary (MAL-S) は、細胞診所見あるいは補助的検査により転移性腫瘍と診断できる標本である。免疫染色で原発巣を特定することが推奨される。

体腔液細胞診において診断を確実にするために、補助的検査が gold standard になっている。これらを行えない施設は、専門施設の協力を仰ぐことが求められる。

③ Thoracic Tumours WHO 分類第 5 版 (2021)

2015 年版 [4] p152

1) 名称や分類の変更の概略

- ・中皮腫を浸潤性病変と捉え、それに対して良性および前浸潤性中皮腫瘍のカテゴリーが作成された。このカテゴリーにはアデノマトイド腫瘍、高分化乳頭状中皮腫瘍、新たな疾患概念として加えられた前浸潤性中皮腫 /mesothelioma in situ が含まれる (表2)。
- ・悪性中皮腫は、悪性 malignant を冠さずに、中皮腫へと名称変更された。
- ・中皮腫は、これまで同様に、限局性中皮腫、びまん性中皮腫に分類される。

表 2 胸膜および心膜の腫瘍 WHO 分類第 5 版 (2021 年) の概略

中皮腫瘍
良性および前浸潤性中皮腫瘍
アデノマトイド腫瘍
高分化乳頭状中皮腫瘍
前浸潤性中皮腫 /mesothelioma in situ
中皮腫
限局性中皮腫
びまん性中皮腫, NOS
肉腫型中皮腫
上皮型中皮腫
二相型中皮腫
リンパ球・造血系腫瘍
原発性体腔液リンパ腫
慢性炎症関連びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

2) 高分化乳頭状中皮腫瘍

中皮由来で、異型に乏しく浸潤を欠く中皮細胞にて被覆された乳頭状構造を示す腫瘍と定義される。一部では完全切除後に良性の経過をたどるが、大部分では緩徐に増殖し再発する。通常のびまん性中皮腫よりも長く数年あるいはそれ以上に及ぶ生存期間を示す。したがって、びまん性中皮腫との混同を避ける目的で、「高分化乳頭状中皮腫」から「高分化乳頭状中皮腫瘍」という名称に変更された。

3) 前浸潤性中皮腫 / mesothelioma in situ

組織学的には胸膜表面における1層の浸潤を伴わない腫瘍性中皮細胞の増殖と定義される。上皮型中皮腫に進展する可能性がある。画像や胸腔鏡では腫瘍は認めない。病理診断はHE標本のみではなしえず、免疫染色にてBAP1あるいはMTAPのlossを認めるか、FISHにてCDKN2A/p16遺伝子のホモ接合性欠失を確認する。胸水細胞診は浸潤の有無が分からないため診断の確定はできないが、形態学的評価、免疫染色やFISHを併用し、前浸潤性中皮腫 / mesothelioma in situをとらえる初期スクリーニング検査になり得る。

4) びまん性胸膜中皮腫

- ・組織型は従来どおりに、上皮型 epithelioid, 肉腫型 sarcomatoid, 二相型 biphasic の3つに分類される。二相型については、切除材料ではそれぞれの成分が10%を超えている必要があるが、生検では占有比率に関係なく、両者が認められれば二相型と診断する。異型の軽度な紡錘形細胞が硝子化間質内で増殖する線維形成性中皮腫 desmoplastic mesothelioma は肉腫型の1つの増殖パターンであり、切除材料において50%以上で線維形成性所見がある場合に診断される。小さな生検では線維形成性所見を伴う肉腫型中皮腫 sarcomatoid mesothelioma with desmoplastic features と診断する。
- ・WHO分類第4版(2015年)では、移行型所見 transitional features を呈するものは上皮型に分類されていたが、その後の検討で予後不良であることが確認されたため、WHO分類第5版(2021年)では肉腫型に分類されている。
- ・上皮型の増殖パターンでは、通常よく見られる腺管乳頭状などに比較し、充実性(≧50%)や微小乳頭状増殖パターンはより予後不良である。細胞学的特徴には、ラブドイド型 rhabdoid, 脱落膜様 deciduoid, 小細胞型 small cell, 明細胞型 clear cell, 印環細胞型 signet ring, リンパ組織球型 lymphohistiocytoid, 多形型 pleomorphic などがある。リンパ組織球型は、リンパ腫あるいはリンパ上皮腫様癌に類似して、背景に高度なリンパ球浸潤を伴い、組織球様の多角形の中皮腫細胞が増殖する像を示す。多形型は文字どおり多形性を示し、上皮型中皮腫であっても肉腫型中皮腫と同様に予後不良である。リンパ組織球型および多形型は、増殖する腫瘍細胞の形態に基づき、上皮型, 二相型, あるいは肉腫型に亜型分類される。
- ・上皮型中皮腫の組織学的 grading は、重要な独立した予後因子であるので、生検標本でも切除標本でも記載することが推奨されている。WHO分類第5版(2021年)で採用されたのは、low grade, high grade の2段階方式であり、nuclear grade (核異型と核分裂像スコア)と壊死の有無の組み合わせからなる。

4 FISH 法および免疫染色法による中皮腫と反応性中皮との鑑別

2015 年版 [4] p158

中皮腫と反応性中皮増殖の鑑別においては、組織学的には脂肪組織や肺実質浸潤の確認が最も重要で、浸潤が認められれば中皮腫と診断できる。一方、脂肪組織浸潤を確認できない早期病変や小切片・細胞診においては、これまでは EMA, desmin, IMP-3, GLUT-1, CD146 などのマーカー分子の発現をパネルでみて、より悪性の可能性が高いか否かを判断していた。しかし、近年、IMIG (International mesothelioma Interest Group) guidelines - 2017 update および WHO 分類第 5 版 (2021) においては、中皮腫の遺伝子変異を利用することが推奨されている。それには、FISH による *CDKN2A/p16* 遺伝子のホモ接合性欠失の検出、免疫染色による BAP1 (BRCA1-associated protein 1) 蛋白の発現消失 (BAP1 loss) 及び MTAP (methylthioadenosine phosphorylase) 蛋白の発現消失 (MTAP loss) の検出がある。すべて中皮細胞の良悪の判定 (中皮腫と反応性中皮増殖の鑑別) において、特異度 100%だからである。

BAP1 は 3p21 領域に存在するがん抑制遺伝子で、deubiquitinase という核蛋白をコードしている。この遺伝子に中皮腫で比較的多くの変異が認められることが 2011 年に報告された。この変異陽性例のほぼ 90%以上で、核における BAP1 蛋白の発現が失われるので、それを免疫染色で検出し、中皮腫診断に利用している。正常の細胞では核が BAP1 陽性であるが、BAP1 変異陽性の中皮腫細胞ではその発現が失われている (BAP1 loss)。

CDKN2A/p16 は 9p21 領域に存在するがん抑制遺伝子で、細胞周期の制御因子である。中皮腫でそのホモ接合性欠失が比較的高率に認められることが 1994 年に報告され、2000 年以降、FISH にて 9p21 領域の赤いシグナルが 2 つとも失われるホモ接合性欠失を検出することが診断に用いられるようになった。

反応性中皮増殖 / 反応性中皮細胞においては、この BAP1 loss, *CDKN2A/p16* ホモ接合性欠失はともにまったく認められず、従って、反応性中皮増殖との鑑別において特異度 100%ということが重要なポイントである。さらに両者を併用することによって中皮腫の診断感度は高まる。胸膜の上皮型中皮腫では、BAP1 loss, *CDKN2A/p16* ホモ接合性欠失の陽性率は共に 50~70% 程度であるが、両者の併用によって、診断感度は 80%台にまで上昇する。

MTAP 免疫染色は *CDKN2A/p16* FISH の代替アッセイである。*MTAP* は *CDKN2A/p16* と同様に 9p21 領域に存在するがん抑制遺伝子で、非小細胞肺癌では *MTAP* ホモ接合性欠失の方が *CDKN2A/p16* ホモ接合性欠失よりも多く認められるが、中皮腫では *MTAP* ホモ接合性欠失は *CDKN2A/p16* ホモ接合性欠失と共に認められる。免疫染色にて検討すると、*CDKN2A/p16* ホモ接合性欠失が見られない症例では *MTAP* 蛋白の発現消失 (MTAP loss) もほぼ認められず、*CDKN2A/p16* ホモ接合性欠失陽性症例においては、その約 70-80% で MTAP loss が認められる。従って、MTAP loss は、*CDKN2A/p16* ホモ接合性欠失の検出にあたっては感度 70-80% であり、特異度はほぼ 100% である。

BAP1, MTAP 免疫染色および *CDKN2A/p16* FISH は組織のみならず、細胞診標本にも応用可能である。中でも BAP1 免疫染色および *CDKN2A/p16* FISH はスミア標本にもセルブロックにも応用可能である。一方、MTAP 免疫染色はセルブロックのみに応用可能である。セル

ブロックにおける BAP1, MTAP 免疫染色および *CDKN2A/p16* FISH の典型的所見を **図 11** に呈示する。BAP1, MTAP 免疫染色においては、必ず背景の内在性陽性コントロール細胞（組織球が最も安定して染まる）が染まっていることを確認した上で、BAP1 では核における発現消失、MTAP では細胞質における発現消失で判断する。MTAP では稀に核の染色性のみが失われることがあるが、それは MTAP loss としない。また、BAP1, MTAP ともに固定の不十分な際（セルブロック作製までの時間が長かった場合など）には陽性コントロール細胞を含めて対象とする細胞の染色性が不均一でまだらな場合があるが、このような際には無理に判定せず（判定不能とする）、再検や生検を勧めるのがよい。

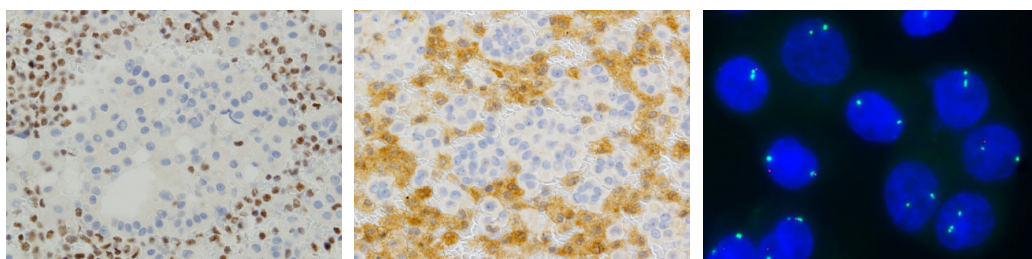


図 11 セルブロックにおける BAP1, MTAP 免疫染色および *CDKN2A/p16* FISH
BAP1 loss (左), MTAP loss (中央), *CDKN2A/p16* ホモ接合性欠失 (右) を示す。

5 術中迅速体腔液・体腔洗浄細胞診 静止状態の中皮

2015 年版 [4] p121

術中体腔洗浄液細胞診では、体腔表面を覆って静止状態にある 1 層の中皮が、人工的に剥離されて採取され、細胞診標本上で大型のシート状集塊として観察される。このシート状集塊は、貯留体腔液に対して穿刺吸引法などによって採取された体腔液細胞診標本ではほとんど認められない点が重要である。

これら静止状態の中皮は、規則正しく配列した辺縁の明瞭な多角形細胞であり、核は単個で、中心性ないしやや偏在性を示し、円形～類円形で揃っており、大小不同はなく、核間距離はほぼ均一である。核膜は薄く平滑であり、核クロマチンは細顆粒状で、増量はなく、均等に分布している。核小体は小型である。細胞質は薄いレース状を呈しライトグリーンに淡染する。

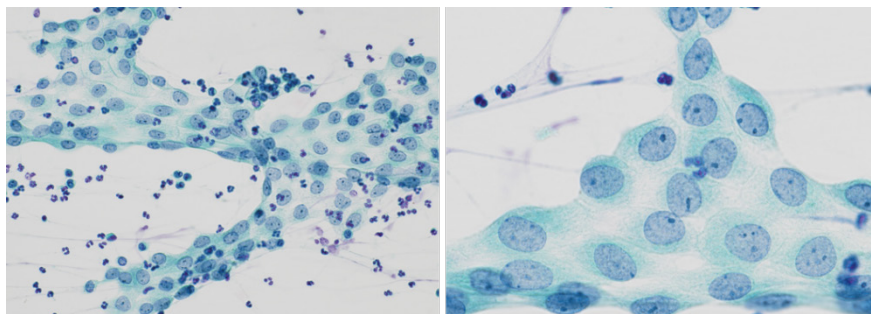


図 12 静止状態の中皮細胞（左：弱拡大，右：強拡大，Pap 染色）

6 追加・変更点

- ・中皮細胞に陽性を示すマーカーとして HEG1, 中皮細胞に陰性を示すマーカー（癌のマーカー）として claudin-4 が加えられた。免疫染色による上皮型中皮腫と肺腺癌などの鑑別には, calretinin, D2-40, WT-1, HEG1, CEA, claudin-4, TTF-1, napsin A が有用である (2015 年版 [4] p122, 2015 年版 [4] p146)。
- ・神経内分泌分化の転写因子 insulinoma-associated protein 1 (INSM1) が, chromogranin A, synaptophysin, CD56 などの神経内分泌表現型マーカーとともに, 小細胞肺癌の有用なマーカーとして注目されている (2015 年版 [4] p146)。
- ・乳癌の組織学的分類および名称が変更された (2015 年版 [4] p146~147)。
 - 1) 浸潤性乳管癌（乳頭腺管癌）は, 浸潤性乳管癌（腺管形成型）(invasive ductal carcinoma [tubule forming type]) に変更。
 - 2) 浸潤性乳管癌（充実腺管癌）は, 浸潤性乳管癌（充実型）(invasive ductal carcinoma [solid type]) に変更。
 - 3) 浸潤性乳管癌（硬癌）は, 浸潤性乳管癌（硬性型）(invasive ductal carcinoma [scirrhous type]) に変更。
- ・悪性リンパ腫は, 積極的な加療を必要としない症例や自然消退する症例が存在するため, 悪性を冠さずに, リンパ腫へと名称変更された (2015 年版 [4] p147)。
- ・婦人科・生殖器領域では, 腺癌 (adenocarcinoma) が癌 (carcinoma) に統一された (2015 年版 [4] p149~150)。
 - 1) 子宮体部類内膜腺癌は, 子宮体部類内膜癌 (endometrioid carcinoma) に変更。
 - 2) 卵巣漿液性腺癌は, 漿液性癌 (serous carcinoma) に変更。
 - 3) 卵巣粘液性腺癌は, 粘液性癌 (mucinous carcinoma) に変更。
 - 4) 卵巣明細胞腺癌は, 明細胞癌 (clear cell carcinoma) に変更。
 - 5) 卵巣類内膜腺癌は, 類内膜癌 (endometrioid carcinoma) に変更。
- ・腹膜原発腺癌（腹膜原発漿液性腺癌）は, 腹膜原発癌（腹膜原発漿液性癌）(peritoneal serous carcinoma) に変更された (2015 年版 [4] p151)。
- ・PAX8 は腹膜中皮腫（上皮型）の 18% に陽性であると報告されたので, 「PAX8 は卵巣癌に高率に陽性であるが, 腹膜中皮腫（上皮型）でも 18% (5/27) が陽性であるため, それらの鑑別には注意が必要である。ER は卵巣癌の 8 割以上が陽性になり, 中皮腫は全例陰性であるため, 両者の鑑別に有用である。」に訂正する (2015 年版 [4] p155)。

【2025 年体腔液領域 WG（小委員会）への申し送り事項】

1. 体腔液 LBC 検体の処理（作製法）, 細胞の見え方（細胞形態所見）, 免疫染色や遺伝子解析（取扱い）については, まだ検討が必要であることから, 今回は記載せずに, 2025 年版改訂の際に行うこととする。また, 参考文献として, 体腔液 LBC の細胞所見の違いに関する論文（収縮の記載あり）, LBC の免疫染色に関する論文（核の染色性の低下の記載あり）を申し送る。
- 1) Hoda RS. Non-Gynecologic Cytology on Liquid-Based Preparations: A Morphologic Review of Facts and Artifacts. Diagn Cytopathol 2007; 35: 621-634.

2) Michael CW et al. Interpretation of Fine-Needle Aspirates Processed by the ThinPrepT Technique: Cytologic Artifacts and Diagnostic Pitfalls. Diagn. Cytopathol. 2000; 23: 6–13.

2. 病理学総論で cell proliferation を，腫瘍では増殖，反応性では増生として使い分けていることを見受ける。一方，今回は，日常診断で遭遇する atypical mesothelial proliferation（異型中皮増殖）が腫瘍性であるのか非腫瘍性であるのかを鑑別する補助診断検査（FISH および免疫染色）について解説したので，後になって非腫瘍性であることが判明したとしても診断時には異型中皮の“proliferation 増殖”という意味合いが強いため，「反応性中皮増生」ではなくて「反応性中皮増殖」を使用した。検討の必要があれば，2025 年版改訂の際に改めて行うこととする。

リンパ節・血液

B. 高悪性度 B 細胞リンパ腫

- ③ MYC および BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫
(High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements)

D. T/NK 細胞リンパ腫

- ① T リンパ芽球型リンパ腫
(T-lymphoblastic lymphoma; T-LBL)
- ② 末梢性 T 細胞性リンパ腫, 非特定型
(Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified; PTCL-NOS)
- ③ 血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫
(Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; AITL)
- ④ 成人 T 細胞性白血病／リンパ腫
(Adult T-cell lymphoma/leukemia; ATLL)
- ⑤ 急速進行性 NK 細胞性白血病
(Aggressive NK-cell leukemia)
- ⑥ 未分化大細胞リンパ腫
(Anaplastic large cell lymphoma; ALCL)

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。

B. 高悪性度 B 細胞リンパ腫

以下を追加する

③ MYC および BCL2 と BCL6 の両方が一方の再構成を伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫 (High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements)

【臨床像】

WHO 分類 (2017) で新たに確立された疾患である。WHO 分類 (2017) では高侵襲性 B 細胞リンパ腫の中で、DLBCL および BL のいずれにも当てはまらないものを高悪性度リンパ腫 (High-grade B-cell lymphoma ; HGBL) と分類することとなった。HGBL の中で、MYC 遺伝子転座に加えて BCL2 遺伝子か BCL6 遺伝子のいずれかあるいは両方の転座を伴うものが本疾患である。前者を “Double-hit lymphoma (DHL)”, 後者を “Triple-hit lymphoma (THL)” と言う。本疾患の頻度は全リンパ腫の 1~2% と推定されており、高齢者 (60 歳以上) に多い。節外病変をしばしば伴い、骨髄浸潤、中枢神経浸潤が多い。DLBCL に対する標準治療である R-CHOP 療法に抵抗性であり、DLBCL と比較し極めて予後不良な疾患である。

【病理組織像】

形態的には様々な像を呈し、BL 類似の像を呈するものから DLBCL 様の像を呈するものまで幅がある。WHO (2008) で設けられていた intermediate DLBCL/BL 同様の組織像を呈するものも含まれる。共通しているのは中型～大型の異型リンパ球がびまん性に増殖し、BL で見られる星空像 (starry sky appearance) をしばしば認めるという点である。

【細胞像】

細胞像も組織像同様、BL 類似の像を呈するもの、intermediate DLBCL/BL 様、DLBCL 様のものまで様々である。したがって、中型異型リンパ球が単調に増殖する像を呈したり、中心芽球もしくは免疫芽球様の大型異型リンパ球が増殖する像を呈するものが見られる。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

細胞像がオーバーラップしてくる疾患としては BL, DLBCL, B-LBL/ALL が挙げられる。上記の通り、DHL および THL の細胞像は様々であり、これらの疾患と細胞像のみから鑑別することは出来ない。実際には、組織像、免疫染色結果、細胞像から DHL および THL の診断を確定することは出来ず、染色体分析や FISH 法によって MYC, 遺伝子, BCL2 遺伝子, BCL6 遺伝子の転座の有無を検索する必要がある。

D. T/NK 細胞リンパ腫

以下のとおり改訂する

T/NK 細胞リンパ腫とは T 細胞性リンパ腫と NK 細胞リンパ腫をひとまとめにした病理分類上の大項目であり、現行の新 WHO 分類 (2008) の基本理念により T, NK のそれぞれにつ

いて前駆細胞型および成熟型の2つの分類大枠が用意されている。すなわち、T細胞性リンパ腫では前駆細胞性T-リンパ芽球型リンパ腫（precursor T-lymphoblastic lymphoma: T-LBL）と成熟型T細胞性リンパ腫の二つであり、後者では慣習的に成熟型の代わりに同じ意味で“末梢性”という術語が使用されることが多く、PTCLの呼称が一般的である。リンパ腫の分類で述べた皮膚および皮膚以外の節外性臓器に発生するT細胞リンパ腫は、実際に細胞診の対象になることは稀である。

日常診療における穿刺吸引細胞診または捺印細胞診で遭遇し得る代表的疾患5種を選び、以下に細胞診上の重要点を中心に記載する。

① Tリンパ芽球型リンパ腫（T-lymphoblastic lymphoma; T-LBL）

【臨床像】

本症は若年者の前縦隔腫瘍として発生することが多い。同時に頸部リンパ節や鎖骨上リンパ節の腫大を伴うことが多いため、縦隔腫瘍自体へのアプローチが困難な場合は、これらのリンパ節に対する穿刺吸引細胞診が施行されることも多い。進行は急速性で、しばしば気管圧迫症状や胸水貯留を呈する。

【病理組織像】

中型～大型の芽球様幼若細胞のびまん性～稠密な増生が認められ、しばしばBurkittリンパ腫で見られるような星空像を呈する。個々の細胞は均一な印象を受けるが、詳細に観察すると複雑な切れ込み、もしくは立体的な核の不整を認めることも多い（図54, 55）。

【細胞像】

細胞の大きさは中型～大型で、N/C比が高く、しばしば裸核状で、繊細な芽球様核クロマチンが特徴的である。核小体は目立たないことが多く、これらの細胞所見はまとめて“salt and pepper”パターンと呼ばれている。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

細胞形態学的にはBLが第一にあげられる。Pap.染色では両者はよく類似するが、Giemsa染色ではBLの細胞質は強い好塩基性を示し、さらに小空胞を持つことが要点になる。その他、軟部などに発生した場合は、意外にも末梢性神経外胚葉性腫瘍との鑑別が問題になることもある。

② 末梢性T細胞性リンパ腫，非特定型（Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified; PTCL-NOS）

【臨床像】

全身リンパ節腫大，B症状，貧血，肝・脾腫等の悪性リンパ腫としての典型症状が揃うことが多く，しばしば急激な臨床経過を示す。

【病理組織像】

基本的な増生パターンはリンパ球のびまん性増生からなるが，症例によりリンパ球の大きさと形は異なり，大型細胞からなるもの，中型～大型からなるもの，小型～中型からなるものが

ある。ときにHRS細胞に類似する細胞を含む。背景に好酸球や組織球等の非腫瘍性細胞を伴い、高内皮細胞細静脈を含む血管の増生が目立つ。

【細胞像】

背景に好酸球，組織球，形質細胞，線維芽細胞等の非腫瘍細胞を認めることが多い。腫瘍細胞は小型，中型，大型細胞の構成は症例により異なり，複雑な核の切れ込みを有する細胞を認める（図 56, 57）。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

多彩な炎症細胞浸潤を伴う例では小型～中型のリンパ腫細胞が認識されずに，細胞診上はしばしば反応性リンパ節炎として処理されやすい。穿刺吸引細胞診レベルでは後述のAITLやHodgkin リンパ腫との鑑別はしばしば困難であり，臨床像を十分に加味した上での推定診断が不可欠である。

③ 血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫 (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; AITL)

【臨床像】

AITL は最近では生物学的な症候群（biological AITL syndrome）を形成する特殊な疾患単位と考えられており，病理形態像に加えて特徴的な臨床像が揃わないと本症とは診断されない傾向にある。ポリクローナルなγグロブリン血症，溶血性貧血，皮疹，抗核抗体陽性等が特徴的であり，診断はこれらの情報をすべて加味して総合的に行われる。一般に高齢者に発生し，進行はしばしば急速である。

【病理組織像】

多彩な細胞増生を示す。リンパ球，組織球，好中球，好酸球，形質細胞とともに，特徴的な淡明細胞の出現と樹枝状血管の増生が認められる。淡明細胞が病変の主体を占める例も知られている。最近では本症の初期像から典型像の完成まで，時系列での形態推移パターンが提唱されている。本症は濾胞性ヘルパー T 細胞／胚中心 T 細胞（follicular helper T-cell/germinal center T-cell）に由来する腫瘍と考えられており，免疫染色で関連マーカー（CD10, PD-1, CXCL13 など）が陽性となる。それに関連して FDC の濾胞外への束状遊出傾向や濾胞相互の融合像なども特徴的である。

【細胞像】

病理組織学的には後出の淡明細胞と PCV レベルの樹枝状血管の出現がよく知られているが，細胞診的には捺印細胞診において淡明細胞が集簇状に観察しやすく，一方，穿刺吸引細胞診では樹枝状血管も同時に吸引されることが多く，これらの構造物が特に目立って観察される場合は臨床像との整合性確認のもとに，細胞診上も AITL を疑うことができる。また穿刺吸引細胞診の場合では，本症に比較的特徴的とされる濾胞樹状細胞（FDC）も同時に吸引されてくることが多い。これらの濾胞樹状細胞はしばしば 2 核様の相互接近像（いわゆる“kissing cells”）を呈するので，本症の状況証拠的なヒントを与える重要な細胞であると考えられる（図 58, 59）。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

上記の如く細胞診材料から AITL を推定するのは熟練を要するが、臨床像と合わせれば不可能ではなく、その場合は PTCL-NOS や ATL, Hodgkin リンパ腫が鑑別の対象になり得る。

④ 成人 T 細胞性白血病／リンパ腫 (Adult T-cell lymphoma/leukemia; ATLL)

【臨床像】

レトロウイルスの一種である HTLV-1 により引き起こされる成熟型 T 細胞性腫瘍で、臨床的には急性型から慢性型まで 4 型が知られている。高カルシウム血症や免疫不全による日和見感染を伴いやすい。ATLL では世界的な地理分布に特徴があり、本邦においては西南日本、南四国、紀伊半島、三陸海岸などに多く発生している。

【病理組織像】

ATLL は T-LBL を除くすべての T 細胞性リンパ腫の組織像を取り得るので、その意味では極めて多彩な病理像を示す。ただし、基本像は PTCL-NOS であり、AITL に類似する場合もあれば、異型の乏しい小型細胞が主体の場合もあり得る。EB ウイルスの関与により Reed-Sternberg 細胞 (RS 細胞) 様細胞が出現し、Hodgkin リンパ腫と紛らわしい像を呈する例の存在も知られている。

【細胞像】

ATLL の組織像自体は極めて多彩であり、細胞像もそれに対応して一定しないが、基本的には PTCL-NOS の像と考えてよい。本症に特徴的とされる花弁状細胞 (flower cell) は PTCL-NOS でも出現し得るため、診断根拠にはなり難い。また、この種の分葉核細胞は末梢血中に浮遊状態で出現するのが原則であり、リンパ節細胞診では通常は認められない。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

PTCL-NOS や AITL などの PTCL 全般が鑑別の対象になり得るが、サザンブロット法により HTLV-1 proviral DNA のモノクローナルな取り込みを確認することにより ATL の確定診断および除外は可能である。

⑤ 急速進行性 NK 細胞性白血病 (Aggressive NK-cell leukemia)

【臨床像】

稀な疾患ながら急速進行性の経過を示し、内科的エマージェンシーの一つである。発熱、汎血球減少、黄疸、肝脾腫、表在リンパ節腫脹等、いわゆる“悪性組織球症”様症状を呈する。血球貪食症候群、DIC、多臓器不全等も合併しやすい。救命のためには可及的速やかな診断が望まれるが、通常は数ヶ月以内に不幸な転帰をたどる例が多い。

【病理組織像】

中型～大型のリンパ腫細胞のびまん性～稠密な増生が認められる。核クロマチンは繊細で、

細胞相互の接着傾向が認められることが多い。全体的にアポトーシスが目立つ。EB ウイルス陽性例が多い。

【細胞像】

Giemsa 染色ではいわゆる large granular lymphocyte の形状を示し、豊かな胞体内には多数のアズール顆粒を認める。Pap. 染色では腫瘍細胞は中型～大型で、比較的繊細な核クロマチンパターンを示す。核小体は目立たない。アグレッシブ NK 細胞性白血病が細胞診の対象となる機会は少ないが、Giemsa 染色における特徴的な細胞像は、治療開始までの時間的余裕のない本症を迅速に診断するための補助手段として有用性が高い（図 60, 61）。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

急性前骨髄性白血病、肥満細胞性白血病等、細胞質内に多数の顆粒を持つ疾患が鑑別の対象となる。

⑥ 未分化大細胞リンパ腫 (Anaplastic large cell lymphoma; ALCL)

【臨床像】

CD30 の発現を特徴とする成熟型 T 細胞性腫瘍の一つで、全身性 ALCL、原発性皮膚 ALCL、乳房インプラント関連 ALCL が定義されている。全身性 ALCL は *ALK* 融合遺伝子の有無によって、さらに *ALK* 陽性 ALCL と *ALK* 陰性 ALCL に分類される。*ALK* 陽性 ALCL は若年者に多い。一方、原発性皮膚 ALCL と乳房インプラント関連 ALCL は発生部位によって定義され、これらは基本的に *ALK* 陰性である。乳房インプラント関連 ALCL は美容もしくは乳癌術後再建のために挿入されたゲル充填人工乳房周囲に発生する稀な ALCL で、インプラント周囲の液体貯留をきたすことが多く、細胞診検体として提出されうる。

【病理組織像】

特徴的な大型核、比較的豊かな細胞質を有し、多形性に富む腫瘍細胞（hallmark cell）が増殖する。これらの腫瘍細胞は CD30 を強発現する。多くの場合、T 細胞抗原の発現は減弱・消失しているが、少なくとも一つ（CD4 など）の発現が通常観察される。

【細胞像】

馬蹄形、腎形、胎児形の核を有する多形な大型細胞が認められ、核の花冠状配列もみられる。RS 細胞様細胞も出現するが、真の RS 細胞のような好酸性大型の核小体は少なく、核小体周囲の halo も稀である。また、ALCL の腫瘍細胞はしばしば緩い結合性を示す。

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

Hodgkin リンパ腫、多形性の強い DLBCL、癌等が鑑別の対象になり、確定診断には免疫組織化学染色や免疫細胞化学染色が必要である。乳房インプラント関連 ALCL は稀だが、インプラント周囲の貯留液が（組織診に先行して）細胞診検体で提出されることがあり、鑑別診断に含めて検鏡することが重要である。