

序 文

公益社団法人 日本臨床細胞学会は、2015年に「細胞診ガイドライン」を発刊した。25の臓器にわたる細胞像の提示と解説に加えて、細胞標本作製技術についても詳細な解説がなされ、全5巻にわたる立派な冊子が出来上がった。

当初、出版後10年間はこのガイドラインに沿って日常の細胞診断・報告を行うことが可能と考えてガイドライン策定がなされたが、医学・医療の進歩はめざましく、その後複数の臓器・領域における腫瘍分類の改訂や新しい細胞報告様式の導入が進み、内容の一部見直しを行う必要性が生じた。

そこで、「細胞診ガイドライン改訂ワーキンググループ」を立ち上げ、予定された10年後の全面改訂までの間に使用できる情報を整理した。したがって、今回の成果物は冊子体ではなく、PDFファイル形式とし、2015年のガイドライン策定以降の改正点を中心に解説を行うこととした。なお、改正内容は臓器、領域によってかなりの差があり、また、分量にも大きな差があるが、前回の書籍と見比べながら、有意義に活用していただきたい。

令和4(2022)年12月

公益社団法人 日本臨床細胞学会
理事長 佐藤 之俊
同 細胞診ガイドライン改訂ワーキンググループ
委員長 森谷 卓也

細胞診ガイドライン改訂ワーキンググループ

委員長	森谷 卓也	川崎医科大学病理学
委員	伊藤 仁	東海大学医学部附属病院診療技術部病理検査技術科
	森井 英一	大阪大学大学院医学系研究科病態病理学・病理診断科
	阿部 仁	がん研究会有明病院臨床病理センター細胞診断部
	齋藤 豪	札幌医科大学産婦人科学講座
	田畑 務	東京女子医科大学産婦人科
	柳井 広之	岡山大学病院病理診断科
	笹島 ゆう子	帝京大学医学部病院病理部
	都築 豊徳	愛知医科大学医学部病理診断学講座
	前田 一郎	北里大学北里研究所病院病理診断科
	西田 陽登	大分大学医学部診断病理学講座
	元井 亨	がん・感染症センター都立駒込病院病理科
	浦野 誠	藤田医科大学ばんだね病院病理診断科
	中村 保宏	東北医科薬科大学医学部病理学教室
	佐藤 勇一郎	宮崎大学医学部附属病院病理診断科・病理部
	伊藤 智雄	神戸大学医学部附属病院病理部
	松山 篤二	福岡和白病院病理診断科
	佐藤 之俊	北里大学医学部呼吸器外科学
	大平 達夫	東京医科大学呼吸器・甲状腺外科学分野
	南 優子	国立病院機構茨城東病院胸部疾患・療育医療センター病理診断科・呼吸器外科
	辻村 亨	兵庫医科大学医学部病理学講座分子病理部門
	中村 直哉	東海大学医学部基盤診療学系病理診断学
	久山 佳代	日本大学松戸歯学部病理学講座
	長尾 俊孝	東京医科大学人体病理学分野
	羽場 礼次	香川大学医学部附属病院病理診断科・病理部
	廣岡 保明	鳥取県立中央病院外科
	鬼島 宏	弘前大学大学院医学研究科病理生命科学講座

細胞標本作製法

委員長	伊藤 仁	東海大学医学部附属病院診療技術部病理検査技術科
委員	森井 英一	大阪大学大学院医学系研究科病態病理学・病理診断科
	阿部 仁	がん研究会有明病院臨床病理センター細胞診断部
	浅見 英一	がん・感染症センター都立駒込病院病理科
	澁木 康雄	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院病理診断科 / 臨床検査科
	畑中 豊	北海道大学病院ゲノム・コンパニオン診断研究部門
	町田 知久	東海大学医学部附属八王子病院 臨床検査技術科

外陰・膣・子宮頸部

委員長	齋藤 豪	札幌医科大学産婦人科学講座
	田畑 務	東京女子医科大学産婦人科
委員	石谷 健	北里研究所病院婦人科
	蝦名 康彦	北海道大学大学院保健科学研究院創成看護学分野
	清川 貴子	東京慈恵会医科大学病理学講座
	戸澤 晃子	聖マリアンナ医科大学東横病院婦人科
	三上 芳喜	熊本大学病院病理部
	横山 良仁	弘前大学医学部附属病院産科婦人科
	古田 則行	PCL 東京病理・細胞診センター第四ラボ

子宮体部

委員長	柳井 広之	岡山大学病院病理診断科
委員	小田 瑞恵	医療法人社団こころとからだの元氣プラザ婦人科
	黒川 哲司	福井大学医学部 産科婦人科学教室
	前田 宜延	富山赤十字病院 病理診断科
	矢納 研二	J A 三重厚生連鈴鹿中央総合病院婦人科
	則松 良明	愛媛県立医療技術大学保健科学部 臨床検査学科生体情報学講座

卵巣

委員長	笹島 ゆう子	帝京大学医学部病院病理部
委員	岩本 雅美	東京慈恵会医科大学附属病院病院病理部
	大石 善丈	飯塚病院病理
	長阪 一憲	帝京大学医学部附属病院産婦人科
	森谷 鈴子	滋賀医科大学医学部附属病院病理部
	安田 政実	埼玉医科大学国際医療センター病理診断科
	池畑 浩一	公益財団法人がん研有明病院細胞診断部
	古田 則行	PCL 東京病理・細胞診センター第四ラボ
	向山 淳児	帝京大学医学部附属病院病院病理部

泌尿器

委員長	都築 豊徳	愛知医科大学医学部病理診断学講座
委員	大江 知里	関西医科大学附属病院病理診断科
	大谷 博	社会医療法人白十字会白十字病院病理診断科
	大橋 瑠子	新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野
	関田 信之	船橋中央病院泌尿器科
	南口 早智子	京都大学医学部附属病院病理診断科
	宮居 弘輔	防衛医科大学校病院検査部病理
	村田 晋一	和歌山県立医科大学 人体病理学教室
	岩田 英紘	日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院医療技術部
	佐藤 正和	学校法人加計学園倉敷芸術科学大学生命科学部生命医科学科
	中澤 久美子	山梨大学医学部附属病院病理部

三浦 弘守 東北大学病院病理部
三村 明弘 大阪労災病院中央検査部

乳腺

委員長 前田 一郎 北里大学北里研究所病院病理診断科
副委員長 大井 恭代 社会医療法人博愛会相良病院病理診断科
池畑 浩一 公益財団法人がん研有明病院細胞診断部
委員 大森 昌子 倉敷成人病センター病理診断科
小塚 祐司 三重大学医学部附属病院病理部
坂井 威彦 公益財団法人がん研有明病院乳腺外科
坂谷 貴司 日本医科大学付属病院病理診断科
土屋 眞一 社会医療法人栗山会飯田病院副院長兼病理診断科
山口 倫 久留米大学医学部附属医療センター臨床検査室
阿部 英二 久留米大学医学部附属医療センター臨床検査室
小穴 良保 北里大学北里研究所病院病理診断科
高田 由貴 (財) 倉敷成人病センター病理診断科
葉山 綾子 日本医科大学付属病院病理部
前田 ゆかり 社会医療法人博愛会相良病院臨床検査部
松澤 こず恵 社会医療法人栗山会飯田病院病理診断科

皮膚

委員長 西田 陽登 大分大学医学部診断病理学講座
委員 卜部 省悟 大分県立病院臨床検査科病理
小山 雄三 大分大学医学部診断病理学講座
蒲池 綾子 大分市医師会立アルメイダ病院臨床検査部
近藤 能行 大分県厚生連鶴見病院病理診断科
和田 純平 大分県立病院臨床検査科病理
甲斐 俊一 (株) リンテック大分病理
長浜 純二 九州保健福祉大学生命医科学部生命医科学科
平川 功二 大分大学医学部附属病院病理部
市川 弘城 皮膚科市川医院

軟部骨

委員長 元井 亨 がん・感染症センター都立駒込病院病理科
委員 加藤 生真 横浜市立大学医学部分子病理学教室
菊地 良直 帝京大学医学部病理学講座
杉田 真太郎 札幌医科大学附属病院病理診断科
蛭田 啓之 東邦大学医療センター佐倉病院病理診断科
牧瀬 尚大 千葉県がんセンター臨床病理部
山下 享子 がん研究会有明病院病理部
仲 正喜 九州大学病院病理診断科・病理部
古田 則行 PCL 東京病理・細胞診センター第四ラボ

甲状腺

委員長	浦野 誠	藤田医科大学ばんだね病院病理診断科
委員	亀山 香織	昭和大学横浜市北部病院病理診断科
	近藤 哲夫	山梨大学大学院医学工学総合研究部・人体病理学講座
	千葉 知宏	公益財団法人がん研究会がん研究所病理部
	安岡 弘直	大阪警察病院病理診断科
	佐々木 栄司	昭和大学横浜市北部病院臨床病理検査部病理
	鈴木 彩菜	(医) 神甲会隈病院病理診断科
	樋口 観世子	(医) 神甲会隈病院病理診断科
	山谷 幸恵	福島県立医科大学放射線医学県民健康管理センター甲状腺検査室

副甲状腺

委員長	浦野 誠	藤田医科大学ばんだね病院病理診断科
委員	都築 豊徳	愛知医科大学病院病理診断科

副腎

委員長	中村 保宏	東北医科薬科大学医学部病理学教室
委員	神澤 真紀	神戸大学医学部附属病院病理診断科
	山崎 有人	東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野

中枢神経・脳脊髄液

委員長	佐藤 勇一郎	宮崎大学医学部附属病院病理診断科・病理部
委員	伊古田 勇人	群馬大学医学部附属病院病理部・病理診断科
	井野元 智恵	東海大学医学部附属大磯病院病理
	大石 琢磨	静岡県立静岡がんセンター病理診断科
	柴原 純二	杏林大学医学部病理学教室
	山田 勢至	藤田医科大学医学部病理診断科
	小林 加奈	藤田医科大学病院病理部
	徳満 貴子	宮崎大学医学部附属病院病理部
	刀稱 亀代志	静岡県立静岡がんセンター病理診断科
	藤田 大貴	東海大学医学部附属八王子病院中央臨床検査科

眼器

委員長	伊藤 智雄	神戸大学医学部附属病院病理部
委員	河原 邦光	神戸大学医学部地域連携病理学
	畑中 佳奈子	北海道大学病院臨床研究開発センター生体試料管理室
	森谷 純	札幌医科大学附属病臨病理部
	中村 誠	神戸大学医学部眼科学

上気道

委員長	松山 篤二	福岡和白病院病理診断科
委員	柴 瑛介	産業医科大学医学部第一病理
	杉田 真太郎	札幌医科大学医学部病理診断学
	寺戸 信芳	産業医科大学病院病理部

呼吸器・胸腺

委員長	佐藤 之俊	北里大学医学部呼吸器外科学
副委員長	大平 達夫	東京医科大学呼吸器・甲状腺外科学分野
	南 優子	国立病院機構茨城東病院胸部疾患・療育医療センター病理診断科・呼吸器外科
委員	垣花 昌俊	東京医科大学呼吸器・甲状腺外科学分野
	桜田 晃	みやぎ県南中核病院呼吸器外科
	田中 良太	杏林大学医学部呼吸器・甲状腺外科学
	中里 宜正	獨協医科大学病理診断学
	前田 純一	三井記念病院呼吸器外科
	松林 純	東京医科大学人体病理学分野
	柿沼 廣邦	熊本大学病院病理部
	清永 加菜	香川大学医学部附属病院病理部
	澁木 康雄	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院病理診断科 / 臨床検査科
	三宅 真司	東京医科大学病院病理診断科
	村田 佳彦	筑波大学附属病院病理部
	我妻 美由紀	独立行政法人国立病院機構東京病院
	作成協力者	小林 実喜子

体腔液

委員長	辻村 亨	兵庫医科大学医学部病理学講座分子病理部門
委員	笠井 孝彦	徳島赤十字病院病理診断科
	河原 邦光	神戸大学医学部地域連携病理学
	清水 重喜	NHO 近畿中央呼吸器センター臨床検査部
	武田 麻衣子	奈良県立医科大学病理診断学講座
	鍋島 一樹	福岡徳洲会病院病理診断センター / 九州沖縄病理診断研究センター
	濱崎 慎	福岡大学医学部病理学講座・病理部 / 病理診断科
	廣島 健三	千葉大学大学院医学研究院遺伝子生化学
	鶴岡 慎悟	JCHO埼玉メディカルセンター病理診断科
	中村 純子	兵庫医科大学病院病理部
	濱川 真治	公立昭和病院臨床検査科
	丸川 活司	北海道医療大学医療技術学部臨床検査学科

リンパ節・血液

委員長	中村 直哉	東海大学医学部基盤診療学系病理診断学
委員	大石 直輝	山梨大学大学院総合研究部医学域人体病理学
	大江 倫太郎	山形大学医学部病理診断学
	佐藤 啓	愛知医科大学病院病理診断科
	佐藤 孝	岩手医科大学医学部病理診断学講座
	佐藤 康晴	岡山大学学術研究院保健学域分子血液病理学
	塩沢 英輔	昭和大学医学部臨床病理診断学講座

竹下 盛重	济生会八幡総合病院病理診断科
田丸 淳一	埼玉医科大学総合医療センター病理部
中里 宜正	獨協医科大学病理診断学
大澤 久美子	埼玉医科大学総合医療センター病理部
加戸 伸明	東海大学医学部附属病院病理検査技術科
岸本 浩次	杏林大学医学部附属病院病理部
佐々木 陽介	昭和大学医学部臨床病理診断学講座

口腔

委員長	久山 佳代	日本大学松戸歯学部病理学講座
委員	石橋 浩晃	朝日大学歯学部口腔外科学分野
	木佐貫 篤	宮崎県立日南病院臨床検査科・病理診断科
	岸野 万伸	宝塚医療大学保健医療学部
	永山 元彦	朝日大学歯学部口腔病理学分野
	橋本 和彦	東京歯科大学市川総合病院臨床検査科
	松坂 賢一	東京歯科大学病理学講座
	矢田 直美	九州歯科大学健康増進学講座口腔病態病理学分野
	浮ヶ谷 匡恭	日本大学松戸歯学部附属病院病理診断科
	金田 敦代	大阪警察病院病理技術科
	川嶋 大輔	飯塚病院中央検査部

唾液腺

委員長	長尾 俊孝	東京医科大学人体病理学分野
委員	浦野 誠	藤田医科大学ばんだね病院病理診断科
	加藤 拓	成田富里徳洲会病院検査科病理
	河原 明彦	久留米大学病院病理診断科・病理部
	駄阿 勉	大分大学医学部診断病理学講座
	谷川 真希	東京医科大学人体病理学分野
	中黒 匡人	名古屋大学病院病理部
	三宅 真司	東京医科大学病院病理診断科
	山元 英崇	九州大学病院病理診断科

消化管

委員長	羽場 礼次	香川大学医学部附属病院病理診断科・病理部
委員	岡田 真也	北里大学メディカルセンター病理部
	九嶋 亮治	滋賀医科大学医学部病理学講座
	八尾 隆史	順天堂大学大学院医学研究科人体病理病態学
	石田 克成	広島大学病院病理診断科・診療支援部 病理検査部門
	佐々木 健司	J A 広島厚生連尾道総合病院病理研究検査科
	松永 徹	香川大学医学部附属病院病理部
	丸川 活司	北海道医療大学医療技術学部臨床検査学科

肝・胆道

委員長	廣岡 保明	鳥取県立中央病院外科	
委員	大池 信之	聖マリアンナ医科大学病理学 分子病理	
	岡田 真也	北里大学メディカルセンター病理部	
	坂谷 貴司	日本医科大学付属病院病理診断科	
	内藤 嘉紀	久留米大学病院臨床検査部	
	羽場 礼次	香川大学医学部附属病院病理診断科・病理部	
	南口 早智子	京都大学医学部附属病院病理診断科	
	大久保 文彦	九州大学病院病理診断科・病理部	
	加藤 拓	成田富里徳洲会病院検査科病理	
	古旗 淳	順天堂大学大学院医学研究科形態解析イメージング研究室	
	作成協力者	長山 大輔	聖マリア病院病理・細胞診検査室
		佐藤 真介	済生会福岡総合病院病理診断科

膵臓

委員長	鬼島 宏	弘前大学大学院医学研究科病理生命科学講座
委員	石田 和之	獨協医科大学病理診断学
	田尻 琢磨	東海大学医学部附属八王子病院病理診断科
	能登原 憲司	公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院病理診断科
	原田 憲一	金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学
	南口 早智子	京都大学医学部附属病院病理診断科
	片山 博徳	国際医療福祉大学成田保健医療学部医学検査学科
	竹中 明美	畿央大学臨床細胞学研修センター
	津崎 沙世子	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター病理・細胞診
	津田 絹恵	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター病理検査室
	山田 範幸	岩手医科大学附属病院病理診断科

細胞標本作製法

細胞標本作製法

A. 塗抹固定法

- ① 塗抹法
- ② 集細胞法
- ③ 溶血処理
- ④ 固定法
- ⑤ 液状化検体細胞診 (liquid based cytology ; LBC)

B. セルブロック法

C. 細胞転写法

D. 染色法

- ① Papanicolaou 染色
- ② Giemsa 染色
- ③ アルシアンブルー染色
- ④ PAS 反応 (periodic acid Schiff reaction)

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。

細胞標本作製法

細胞診は婦人科，呼吸器をはじめとして，消化器，泌尿器，体腔液，乳腺，甲状腺，リンパ節など，ほぼ全身にわたる臓器が対象となる。標本作製は診断するうえで最も大切な過程である。細胞診検体は採取後，速やかに塗抹，固定し，適切な染色を施す必要がある。

標本作製法については，臓器別，検体別にそれぞれ詳細な方法，重要なポイントなどが異なるので，本項では，各分野に大部分共通する基礎的事項について記述する。専門的事項は各領域の項を参照されたい。また細胞診検体を遺伝子検査やゲノム検査に供する場合は，「がんゲノム診療における細胞検体の取扱い指針」（以下，ゲノム診療用細胞検体指針）の推奨事項を参照されたい。

生検体の取り扱いについては感染対策を十分にとる必要がある。个人防护具を適切に使用し，また標本作製は安全キャビネット内で行うことが望ましい。固定，染色に用いる有機溶媒の取り扱いについては労働安全衛生法，有機溶剤中毒予防規則を遵守して使用することが求められる。

A. 塗抹固定法

① 塗抹法

検体の種類，採取法，性状などにより適切な塗抹法を選択し，標本作製する。粘稠度の低い液状検体では，剥離防止剤がコーティングされたスライドガラスを使用する。

a. 直接塗抹法

擦過材料（子宮頸部や体部内膜などの婦人科材料，気管支擦過材料など）は，採取器具から直接スライドガラスに塗抹を行う。実際には医師が担当することが多いため，細胞検査士が携わることは少ない。塗抹後は直ち（1秒以内）に固定液に入れるが，擦過材料は乾燥しやすいため，十分留意が必要である。

b. 引きガラス法

体腔液，尿などの液状検体および穿刺材料などに用いられる。粘稠性の検体には不適である。遠心沈殿後，上清を除き，赤血球層の上に存在する有核細胞層（バフィーコート）を適量（10～15 μ L）キャピラリー等で採取し，スライドガラスの片側に滴下し，引きガラスで引く。癌細胞などの大型細胞は，塗抹の引き終わりや辺縁部に集まりやすい。

Papanicolaou (Pap.) 染色用に湿固定する場合，引き終わりが乾燥しやすいのでスライドガラスの端5mm程度の位置で止めるとよい（[図1上](#)）。スライドガラスの末端まで塗抹すると（オーバーラン），端の部分はカバーガラスがかからないので注意が必要である。塗抹後は直ちに固定液に浸す。固定液に入れる際，最初から固定容器の溝に沿って入れようとする，途中で引っかかる場合が多く，塗抹面に段ができ固定操作不良となる（[図1下](#)）。塗抹面に段ができないように底まで一気に浸漬し，その後ゆっくりと固定容器の溝に沿って入れる（[図2](#)）。

塗抹の長さは，引きガラスとスライドガラスとの角度を小さくすると長くなり（[図3上](#)），

大きくすると短くなる (図3下)。また、同様に引きガラスを早く引くと短くなり、遅く引くと長くなる。検体の粘稠度や量に応じて角度と速度を調整する。

c. すり合わせ法

喀痰、粘稠性の分泌物、穿刺材料、体腔液、尿などに用いられる。2枚のスライドガラスをすり合わせて塗抹する方法である。喀痰では、小豆大の量を均一になるように前後左右に2〜3回すり合わせて塗抹する。体腔液や尿などの液状検体では、遠心沈殿後、上清を除き、赤血球層の上に存在する有核細胞層（バフィーコート）20〜30 μ Lをキャピラリー等で採取し、2枚のスライドガラスを合わせて伸展させ、左右に引き、直ちに固定液に入れる。液状検体では、固定液に入れた瞬間に有核細胞が固定液面まで上昇しガラスに固着するため、フロスト部分ぎりぎりまでの塗抹は避ける。また、固定液に入れる際は、引きガラスの場合と同様、スライドガラスを底まで一気に浸漬し、段ができないよう注意が必要である。

d. 捺印法

手術中に提出された未固定の臓器、腫瘍に用いる。組織をピンセットやガーゼ等で持ち、割面をスライドガラスに接触させ直ちに固定する。細胞が採取されにくい場合は、スライドガラスの端で組織面を軽く擦過した後に捺印すると細胞が採取されやすい。

e. 圧挫法

スライドガラスに小組織片を載せ、もう1枚のスライドガラスで挟み、軽く圧をかけ組織を押し潰す。その後はすり合わせを行うか、左右に引かず上下に剥がし、直ちに固定する。組織構築などをよく反映した標本ができる。

f. たたきつけ塗抹

ブラシ先端をピンセット等でつまみ、しなりを利用してスライドガラスに直接たたきつけて塗抹する。

g. 吹き付け塗抹

穿刺吸引検体で行われる塗抹法である。吸引後、針を抜く際はシリンジ圧をフリーにして大気圧に戻してから抜く。穿刺吸引細胞診検体は、基本的に針の中の細胞を塗抹するので、圧がかかった状態で針を抜くと採取した針中の検体が注射筒内に飛散し、塗抹不能となる。

塗抹方法は、注射針をシリンジから外し、注射筒を引いて空気を入れ、針を再度装着し、スライドガラスに吹き付けて塗抹する。吹き付けた検体量が少量の場合は、そのまま直ちに固定液に入れる。量が多い場合は、針で伸ばすか、あるいはスライドガラスで挟み軽く圧をかけた後、左右に引くことなく上下に剥がし、直ちに固定する。

2 集細胞法

a. 遠心沈殿法

体腔液、尿、髄液、胆汁、腺液などの液状検体は、遠心分離により細胞成分を遠心沈殿し、沈渣を塗抹して標本を作製する。回転数は2,000〜3,000 rpm、3〜5分が推奨されるが、細胞が壊れやすい髄液では700〜900 rpm程度が適正である。遠沈後、上清を除き、赤血球層の上に存在する有核細胞層（バフィーコート）をキャピラリー等で採取し塗抹する (図4)。体腔液では、抗凝固剤を入れるとフィブリンの析出を抑えることができるが、いずれも細胞毒性があるので入れすぎないように留意が必要である。

b. 遠心直接塗抹法（オートスメア法，サイトスピン法）

専用機器と専用チャンバーを用いて、遠心による沈渣部分の細胞をそのままスライドガラスに直接塗抹する方法である。チャンバー内検体の細胞成分全てが狭い範囲に集細胞されるため、細胞数が少ない液状検体に適している。細胞数の多い検体や粘稠度の高い検体には不向きである。

c. 膜濾過法（ポアフィルター法）

専用機器と専用フィルターを用いて陰圧により検体をフィルターで濾過する方法である。セットされたポアサイズ以上の細胞だけがフィルター上に捕捉され、フィルターごと固定、染色する。細胞回収率が極めて高く、細胞数が少ない検体に適している。

③ 溶血処理

検体に多量の赤血球が含まれている場合、集細胞時に溶血処理を行うと有核細胞の観察が容易となる。溶血剤には、0.9%塩化アンモニウム溶液、1.2%シュウ酸アンモニウム、サポニンなどがある。0.9%塩化アンモニウムは溶血にやや時間がかかるが、細胞変性が少ない。いずれも遠沈後、上清を捨て沈渣に溶血剤を加え混和し、3～5分ほどおいてから再遠沈し、沈渣を塗抹する。

④ 固定法

a. 湿固定（Pap. 染色・PAS 反応色素染色，免疫細胞化学染色等）

固定液には脱水凝固を原理とする95%エタノールを用いる。立体構造の観察に適しているが、細胞の収縮等の形態変化がみられる。細胞塗抹後は直ち（1秒以内）に95%エタノールに浸す。固定前乾燥は禁忌である。

b. 乾燥固定（Giemsa 染色，脂肪染色等）

乾燥とメタノールによる脱水作用を原理とする。細胞集塊は乾燥により平面的な構造になり、細胞は膨化する。細胞塗抹後、標本を冷風により急速乾燥させ、メタノールで固定する。

⑤ 液状化検体細胞診（liquid based cytology；LBC）

スパーテルやブラシで採取した細胞を専用の細胞保存液に浮遊させ、フィルターや荷電作用等を用いた吸引吸着転写法や、比重と荷電作用を利用した重力沈降静電接着法によりスライドガラスに細胞を固着させる方法である。細胞回収率が高く、均一な厚さの標本作製することができる。液状検体にも応用可能であり、保存液中の細胞は遺伝子検査等にも応用が可能である。詳細は婦人科の項を参照されたい。なお、がん遺伝子パネル検査に細胞診検体を用いる場合は、検査に必要な十分な核酸量を得ることが重要となる。LBC検体の至適DNA/RNA抽出法・条件は、使用するLBC保存液と核酸抽出キットの組合せにより異なることから、核酸収量の高い組合せを選択することが求められる（ゲノム診療用細胞検体指針を参照）。

B. セルブロック法

セルブロック法は液状検体中にある細胞成分をパラフィン包埋し、組織学的に観察する方法であり、組織標本と同様に多数の切片作製が可能である。パラフィンブロックとして保存されるため、後日、必要に応じて免疫組織化学検索や特殊染色などに応用することができる有用な技法である。近年実装されているがんゲノム医療においても組織検体と同様に使用される可能性がある。このため、中性緩衝ホルマリンによる適切な固定や、検体採取後できるだけ迅速に固定すること、がんゲノム医療に用いる時には腫瘍細胞割合を評価することなどの注意が必要である（ゲノム診療用細胞検体指針を参照）。セルブロック法には、基本的に遠心沈殿を利用した方法と、さらにその細胞沈殿物を固化・ゲル化する方法がある。多くの方法が開発されてきたが、コロジオンバック法、クライオバイアル法、アルギン酸ナトリウム法などは簡便で日常的にも容易に利用可能である。詳細は体腔液の項（本ガイドライン別巻）を参照されたい。

C. 細胞転写法

封入剤を用いてスライドガラスから細胞を剥がし取り、他のスライドガラスへ移す方法である。移す際にいくつかに分割し、複数のスライドガラスに分割することも可能である（図5）。スライドガラスを破損した場合や、1枚しかない標本に複数の免疫染色をしたい場合などに有用であり、さらにはカバーガラスからはみ出た部分のみ転写することも可能である（図6）。

D. 染色法

日常の細胞診で用いられているPap.染色、Giemsa染色、アルシアンブルー染色、PAS反応について記述する。染色法は原法、変法あるいは施設により様々な改良や工夫が加えられており、本項では代表的な方法、染色液について記載する。また、染色液はいずれも染色性の安定した市販品が購入できるので、組成を中心に簡潔に記載する。

① Papanicolaou 染色

a. 目的

腔スメアでホルモンの作用を知る目的で行われていたShorr染色を改良したもので、細胞を多彩な色に染め分けられ、特に角化を示す細胞の同定が容易である。また、固定液、染色液、染色過程でアルコールを多用するため透明感が高く、細胞重積を示す細胞集団でも個々の細胞や核の構造を明瞭に観察できる。

b. 原理

3種類の酸性色素Orange G（オレンジG）、Eosin Y（エオジンY）、Light green SF yellowish（ライトグリーンSF yellowish）を用い、それぞれの色素の分子量の差と細胞質の分子的構造の違いを利用した染色法である。色素の分子量の大きさはオレンジG < エオジンY < ライトグリーンSF yellowishであり（図7）、分子量の大きな色素は分子量の小さな色素に比べ、①運動性が少なく拡散速度が遅い、②親水性が少なく全体として負電荷が小さい、とい

う特徴がある。したがって、細胞質構造の緻密な細胞（角化細胞など）には分子量の小さなオレンジ G が入りやすく、疎な細胞には両方入るが、分子量の大きなライトグリーン SF は親水性、溶解性が少なく、正電荷を併有するため細胞内に吸着されやすい。EA-50 染色液に含まれる Bismarck brown（ビスマルクブラウン）は類脂質を染め、細胞質の染色性には関与しないといわれている。

c. 試薬

(1) ギル・ヘマトキシリン 5 (Gill's Hematoxylin V) 染色液

ヘマトキシリン	5 g
硫酸アルミニウム	44 g
エチレングリコール	250 mL
蒸留水	730 mL
ヨウ素酸ナトリウム	0.52 g
氷酢酸	60 mL

ヘマトキシリンを蒸留水約 100 mL に溶かす。溶けにくい時は少し温めるとよい。残りの蒸留水に硫酸アルミニウムを溶解する。この液にヘマトキシリン液を加えよく攪拌し、さらにヨウ素酸ナトリウムとエチレングリコールを加え、最後に氷酢酸を入れる。

(2) OG-6 (Orange G) 染色液

保存液として 10% オレンジ G 水溶液を作製し、使用時に下記のごとく混合する。

95% エタノール	950 mL
10% オレンジ G 水溶液	50 mL
リンタングステン酸	0.15 g

(3) EA-50 (Eosin-Azur) 染色液

I 液	10% ライトグリーン SF yellowish 水溶液	2 mL
	95% エタノール	198 mL
II 液	10% エオジン Y 水溶液	10 mL
	95% エタノール	190 mL
III 液	10% ビスマルクブラウン水溶液	2.5 mL
	95% エタノール	47.5 mL

I 液, II 液, III 液をそれぞれ 45 mL, 45 mL, 10 mL 加え、それにリンタングステン酸 0.2 g と炭酸リチウム飽和水溶液を 1 滴加える。

d. 染色法

染色液や水の pH, 染色液への出し入れ回数, 時間, 温度などで染色性が微妙に変化するため、施設によりそれぞれ工夫されており、現在では自動染色機を用いている施設も多い。本項では染色法の概略を記述する。

- ① 70% アルコール → 50% アルコール → 流水水洗 → 蒸留水
- ② ギル・ヘマトキシリンで染色 2～3 分

- ③ 流水水洗
- ④ 0.5～1%塩酸 70%アルコールで分別 1分
- ⑤ 流水で色出し 5分
- ⑥ 50%アルコール → 70%アルコール → 95%アルコール
- ⑦ OG-6 で染色 2分
- ⑧ 95%アルコールで分別 (2槽) 5～10回
- ⑨ EA-50 で染色 3分
- ⑩ 95%アルコールで分別 1分
- ⑪ 100%アルコール, キシレンで脱水・透徹
- ⑫ 封入

【注意点】

- (1) 95%エタノール湿固定標本を用い、乾燥させてはならない。
- (2) 核の色出しに、ぬるま湯やリン酸緩衝液、アンモニアなどの弱アルカリ溶液を用いることができる。弱アルカリ溶液を用いると色出し時間が短縮でき、かつ再現性が良いが、オレンジGの染色が抑制され、細胞剥離のリスクがあるので注意が必要である。
- (3) OG-6とEA-50染色液の間にリタングステン酸や酢酸を入れると、染色の透明性とpH低下によるエオジンの染色が抑制され、オレンジGとライトグリーンの染まりが強くなる。
- (4) 核小体はヘマトキシリン、エオジン、ライトグリーンいずれにも染まる。ヘマトキシリン染色後の塩酸分別が不十分だとヘマトキシリンにより青紫色に染まる。EA-50染色時間が短い、EA-50染色液のpHが高い、あるいは核小体の構造が密な場合にはエオジンに染まりやすい。EA-50染色時間が長い、EA-50染色液のpHが低い、リタングステン酸・酢酸処理を行った場合や核小体の構造が疎な場合にはライトグリーンに染まりやすい。
- (5) オレンジG、ライトグリーンなどの酸性色素は水によく溶けるが、無水アルコールには溶けにくい。したがって、OG-6染色液、EA-50染色液後の分別洗浄は95%エタノールがよく、100%エタノールでは不十分となる場合がある。

2 Giemsa 染色

a. 目的

一般的に血液やリンパ球系細胞の観察を目的として広く用いられているが、乾燥固定で細胞剥離がないため、細胞診では脳脊髄液や体腔液、尿など液状検体や細胞数の少ない検体に有用である。組織や細胞成分が色素本来の色調と異なった染色性を示す異染性（メタクロマジー）を有し、粘液様物質（間質性粘液、基底膜物質）などは桃色～赤紫色に染まるため、その同定に有用である。一方、透過度が悪いと、粘稠性の検体や厚い標本、重積集塊の観察には不向きである。細胞質内顆粒の染色性に優れた May-Grünwald 染色や Wright 染色と、核の染色性に優れた Giemsa 染色の重染色法が広く用いられている。

b. 原理

塩基性色素のメチレンブルーは、酸化されるとアズール A、アズール B、アズール C やチオニンなど種々のチアジン系色素が生じる。これらの色素はメチル基の数が異なるだけであるが、その色調が少し異なるため、細胞を単に青色のみに染めるのではなく多種の色調に染め分けができる。これを Romanowsky 効果という (図 8)。Giemsa 染色液や May-Grünwald 染色液、Wright 染色液には塩基性色素としてメチレンブルーが、酸性色素としてエオジン Y が含まれているため、これらの染色液に水またはリン酸緩衝液を添加すると、塩基性色素であるチアジン系色素は正 (+) に、酸性色素であるエオジン Y は負 (-) に帯電する。水溶液中で正 (+) に荷電した塩基性色素は負 (-) に荷電したリン酸基やカルボキシル基を多く含む生体部位 (核など) に結合し、一方、負 (-) に荷電した酸性色素は正 (+) に荷電したアミノ基を多く含む生体部位 (赤血球や好酸性顆粒など) と結合する。

c. 試薬

(1) May-Grünwald 染色液

1%エオジン水溶液	1,000 mL
1%メチレンブルー水溶液	1,000 mL

上記を混合し数日間放置すると、暗紫紅色の沈殿が生じる。この沈殿を濾過し集め、冷たい蒸留水で何度も洗い、濾液に色がつかなくなるまで繰り返す。この残渣 (エオジン酸メチレンブルー) を乾燥させる。乾燥した粉末 0.25 g にメタノール 100 mL を加え、約 60°C に温めて溶解し、その後、濾過して保存液とする。

(2) Giemsa 染色液

アズール II ・ エオジン	3 g
アズール II	0.8 g
メタノール	310 mL
グリセリン	200 mL

アズール II ・ エオジン、アズール II を約 60°C に温めたグリセリンに溶解し、メタノールを加えた後、24 時間放置する。濾過して保存液とする。

(3) 1/15M リン酸緩衝液 (pH6.4)

リン酸二水素カリウム、無水	6.63 g
リン酸水素二ナトリウム	2.56 g
蒸留水	1,000 mL

使用時に 10 倍に希釈する (1/150 M リン酸緩衝液)。

d. 染色法

一般的に広く用いられている May-Grünwald (Wright) Giemsa 染色の概略を記述する。

- ① 塗抹、風乾
- ② May-Grünwald 染色液 (Wright 液) 2~3 分
- ③ 等量の 1/150M リン酸緩衝液 pH6.4 を加える 1~3 分

- ④ 軽く水洗
- ⑤ Giemsa 染色液 15～20 分
- ⑥ 軽く水洗
- ⑦ 乾燥後，封入

【注意点】

- (1) 乾燥は塗抹後，直ちにドライヤーの冷風を用いて短時間で行う。乾燥が不十分だと，染色が薄く，細胞形態にムラができる。特に，梅雨や夏期の湿度の高い時期は注意が必要である。
- (2) May-Grünwald 染色液（Wright 液）は蒸発しやすいので，多めに載せる方がよい。
- (3) 染色後の水洗は，余分な色素を落とす程度にする。水洗しすぎると色素が溶出する。
- (4) 水洗は水温が高い時は短めに，水温が低い場合は長めにするとよい。
- (5) 水や緩衝液の pH が高いと青味が強くなり，pH が低いと赤みが強くなる。
- (6) 標本はなるべくその日のうちに染めるのが望ましい。染色までに長時間（数日間）経過すると青味が強くなる。
- (7) リンパ節の捺印検体や骨髓穿刺液などは薄く染まる傾向があるので，若干長めに染めた方がよい。
- (8) 脳脊髄液は長めに染めると，リンパ系細胞を含め濃染するので，短く染める。

③ アルシアンプルー染色

a. 目的

アルシアンプルーは，フタロシアニンの中心部にある 2 個の水素原子が銅で置換された多価の塩基性色素で，主に酸性粘液多糖類（スルフォムチン，シアロムチン）の検出に用いられ，ヒアルロン酸，シアル酸，コンドロイチン硫酸のような polyanionic substance に特異性が高い。細胞診では，体腔液や脳脊髄液中の上皮性腫瘍，特に腺癌の同定やクリプトコッカスの証明に用いられる。

b. 原理

アルシアンプルーは銅フタロシアニンにメチレン架橋によって，イソチオウロニウム基が 4 つ結合している（図 9）。この中の正（+）に荷電したアミノ基が，酸性粘液多糖類のなかで負（-）に荷電しているカルボキシル基や硫酸基と結合することで青く染色される。なお，カルボキシル基や硫酸基は pH の値により解離の程度が異なり，pH 1 以下の強酸領域では硫酸基のみが解離して負（-）に荷電するため，硫酸基を有する粘液を選択的に染色可能であるが，pH が少し高くなるとカルボキシル基，硫酸基ともに解離し，アルシアンプルーと結合するようになる。また，核酸も負（-）に荷電したリン酸基を有するためアルシアンプルーと反応すると考えられるが，通常の条件下では組織切片で核は染色されない。これは，大きなイソチオウロニウム基があるため，立体障害によって DNA や RNA に色素が結合できないためと考えられている。しかし，染色時間が長い場合，染色温度が高い場合や DNA が変性する状態にあると，核も染色されることがある。

c. 試薬

0.1%アルシアンブルー染色液 (pH2.5)

3%酢酸水	100 mL
アルシアンブルー 8 GX	0.1 g

d. 染色法

- ① 水洗
- ② 3%酢酸水 2～3回
- ③ アルシアンブルー染色液 15～30分
- ④ 3%酢酸水で分別 2～3回
- ⑤ 水洗
- ⑥ ヘマトキシリンで染色 3分
- ⑦ 水洗
- ⑧ 脱水・透徹後，封入

【注意点】

- (1) 共染しやすいので，組織診断で用いられる1%溶液よりも薄めの染色液の方がよい。また，アルシアンブルーより共染の少ない染色法としてアルシアングリーンがある。
- (2) 核染はケルンエヒトロートが用いられることが多いが，細胞診ではヘマトキシリンを用いた方がよい。
- (3) アルシアンブルーが稀に核と反応することがあるので，ヘマトキシリンで核染を先に行ってもよい。
- (4) Pap. 染色脱色後の標本で染める場合，Pap. 染色液中に含まれるリタングステン酸がアルシアンブルーと反応して全体的に青く染まる場合があるので，注意が必要である。

④ PAS 反応 (periodic acid Schiff reaction)

a. 目的

多糖類の染色法として広く用いられている。組織内陽性物質には単純糖質であるグリコーゲンやセルロース，デンプン，上皮性粘液（ムチン）などの糖蛋白，粘液蛋白やリン脂質などがあるが，間質性粘液である酸性粘液多糖類は過ヨウ素酸では酸化されないため，通常 PAS 反応は陰性である。細胞診では主に体腔液中の反応性上皮細胞と腺癌細胞の鑑別や，変性空胞と粘液との鑑別，クリプトコッカスなどの真菌の確認に用いられている。また，赤痢アメーバもグリコーゲンをもっていることから PAS 反応陽性を示す。

b. 原理

過ヨウ素酸で糖質を酸化し2個のアルデヒド基を形成させ，これに Schiff (シッフ) 試薬を作用させて呈色させることに基づいている。過ヨウ素酸は，近接する水酸基 (-OH) をもつグルコースや近接する水酸基，アミノ基 (-NH) をもつグルコサミンなどジオールの炭素鎖 (C-C) 結合を酸化して開裂させ，ジアルデヒドを生成する (図 10)。このアルデヒド基にシッフ試薬が反応して赤紫色に呈色する。

C. 試薬

(1) 0.5%過ヨウ素酸水溶液

過ヨウ素酸	0.5 g
蒸留水	100 mL

(2) シッフ試薬 (boiled Schiff) : 加熱法

塩基性フクシン	1 g
1 N 塩酸	20 mL
重亜硫酸ナトリウム	1 g
蒸留水	200 mL
活性炭粉末	0.5 g

沸騰した蒸留水に徐々に塩基性フクシンを入れ、ガラス棒でよく攪拌し、5～10分再び加熱する。完全溶解したら50℃まで冷やし、濾過後、1 N 塩酸を加えよく攪拌する。流水で25℃になるまで冷却後、重亜硫酸ナトリウム1 gを加えよく攪拌し、褐色瓶に入れて冷暗所で保存する。1～3日放置すると液は赤紫色からオレンジないし黄色に変わる。この液に活性炭粉末(100 mLに対して約0.25 g)を加え、よく攪拌したのち濾過すると無色透明の液が得られる。

注) シッフ試薬の調製法には、上記のように加熱溶解して調製する方法と、室温でスターラーを用いて溶解するコールド・シッフ法がある。コールド・シッフ法には塩基性フクシンが加熱法に比べ2倍量含まれており、染まりにおいて両者に強い差はみられない。現在ではコールド・シッフ法を用いている施設も多い。次項にLillieの処方と、これを改良したMowryの処方を記載しておく。

(3) コールド・シッフ試薬

① Lillie の処方	
塩基性フクシン	1 g
二亜硫酸ナトリウム (ピロ亜硫酸ナトリウム)	1.9 g
0.15 N 塩酸水	100 mL
② Mowry の処方	
塩基性フクシン	2 g
亜硫酸ナトリウム	5 g
濃塩酸	8 mL
蒸留水	192 mL

いずれの方法ともスターラーで一晩攪拌すると黄色調を呈し溶解する。これに活性炭を加え、十分攪拌したのち濾過すると、無色透明の液ができる。

(4) 亜硫酸水

10%重亜硫酸ナトリウム水溶液	6 mL
1 N 塩酸水	5 mL
蒸留水	100 mL

d. 染色法

- ① 水洗
- ② 0.5%過ヨウ素酸水溶液 5～10分
- ③ 水洗
- ④ シッフ試薬 5～10分
- ⑤ 亜硫酸水（3槽） 各2分
- ⑥ 流水水洗
- ⑦ ヘマトキシリン染色液で核染 1～2分
- ⑧ 色出し水洗
- ⑨ 脱水・透徹後，封入

【注意点】

- (1) グリコーゲンは水に溶出しやすいので，95%エタノール湿固定の場合は早めに染色するか，あるいは塗抹乾燥後に95%エタノールで5分程度固定し染色するとよい。
- (2) 過ヨウ素酸による反応時間は，長すぎると過酸化となり共染の原因となる。
- (3) シッフ試薬は二酸化硫黄の臭いが弱くなったら新調する。
- (4) 亜硫酸水は，古いものを使用すると共染の原因となるので頻繁に交換する。

図 1 引きガラス法：良い例（上），不良な例（下）

図 2 湿固定法

図 3 引きガラス法：スライドガラスとの角度の違い

図 4 遠心沈殿法

図 5 細胞（分割）転写法 Cell transfer method

- ① マリノールをキシレンで 2 倍に希釈，混和する。
- ② 2 倍希釈マリノールを 1mL スライドガラスに塗布する。
- ③ 70～80℃のパラフィン切片伸展器で 20～30 分間マリノールを硬化させる。
- ④ 温水（50～60℃）に 15 分間浸し，マリノールを軟化させる。
- ⑤ 軟化したマリノールをピンセットなどで剥がす。
- ⑥ はさみで分割あるいはマーキング部分を切り取る。
- ⑦ 切り取った封入剤を水（湯）に浸し，新しいシランコートスライドガラスに貼り付ける。
この際，必ず裏表を間違えないように貼り付ける。間違えて貼り付けた場合，使用時キシレンに入れると細胞は全て剥がれ落ちるため，注意を要する。
- ⑧ 余分な水分をキムワイプで吸い取る。
- ⑨ 75℃のパラフィン切片伸展器で 30 分程乾燥させる。
- ⑩ キシレンでマリノールを除去し，使用する。

図 6 細胞転写法：カバーガラスからはみ出た部分のみ転写する場合

図 7 Pap. 染色に用いられる色素の特性

図 8 Romanowsky 効果

図 9 アルシアンブルーの構造

図 10 糖質の過ヨウ素酸酸化によるジアルデヒドの生成

外陰・腔・子宮頸部

総論

- A. 頸部細胞診の基本
- B. 性器感染症の診断
- C. 報告様式

各論

- A. 外陰腫瘍
- B. 腔腫瘍
- C. 性器悪性黒色腫
- D. 子宮頸部の生理的変化および良性変化
- E. 子宮頸部上皮性腫瘍性病変
- F. 子宮頸部間葉性腫瘍, 上皮・間葉性混合腫瘍およびリンパ性腫瘍
- G. 子宮頸部の二次性腫瘍
- G. 子宮頸部細胞診のバイオマーカー

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. 頸部細胞診の基本

① 採取法と採取器具

子宮頸部の細胞採取は、主たる病変の好発部位である扁平上皮-円柱上皮境界 (squamocolumnar junction ; SCJ) から採取することが重要で、特に化生細胞や頸管腺細胞の出現が適正標本の指標となる。細胞採取は双合診、コルポスコピー等の腔内操作の前に行うことが望ましく頸管粘液や血液、分泌物が多い場合は採取細胞量が不十分で不適正標本になることがあるため、綿球等で十分除去することが重要である。採取器具には、ヘラ、ブラシ、綿棒等がある (図 1)。

a. ヘラ (プラスチック製, 木製)

頸管内に挿入できるタイプが適しており、採取細胞量が多いが出血する場合がある。

b. ブラシ

閉経後に SCJ が頸管内に入り込んでいる場合や頸管狭小例でも、細胞が多量に採取されるが、強く擦過すると出血することがある。液状化検体細胞診 (liquid based cytology ; LBC) の場合は、ブラシの部分が軸から外れる製品が適する。

c. 綿棒

出血は少ないが細胞採取率が低く不適正標本率が高いため、妊娠女性や妊娠の可能性のある女性に対して使用する以外は不適當である。

② 標本作製法

a. 直接塗抹法 (従来法)

SCJ を中心に細胞採取後直ちにスライドガラスに塗布し、95%エタノールや滴下式固定剤で速やか (遅くとも 5 秒以内) に固定する。直接塗抹法は、乾燥しやすいので素早く固定しなければならない。採取した細胞の塗抹は厚さやムラが生じないように薄く広く塗り、細胞分布が均一になるよう心がける。固定時間は 30 分以上であるが、長時間の保存には適さないのので可能な限り早め (遅くとも 1 週間以内) に染色する (図 2, 3)。

b. 液状化検体細胞診 (LBC) (BD SurePath, ThinPrep, TACAS)

国内において使用可能であり、検査精度が確立されている代表的な方法は、大別して重力沈降静電接着法と吸引吸着転写法がある。いずれも、細胞採取後直ちに採取器具を固定保存液の入ったバイアルに入れるため、細胞乾燥はなく、採取された全ての細胞が回収され検査に反映される。標本作製処理工程において、血液、炎症細胞や粘液等を分離あるいは除去し均一化された一定量の検体をサンプリングするため、背景所見は減弱する。使用器具、薬剤、使用方法は、各社の仕様書を遵守することで薄層塗抹標本となるが、国内で正式に準拠しているベセスダシステム 2001 に基づく適正標本の条件に適応する標本作製法として有用である (図 2, 4)。

また、細胞診標本作製後の残り検体から各種遺伝子検査への応用が可能である。

(1) 重力沈降静電接着法 (BD SurePath, TACAS)

表面が陰性に荷電した細胞と陽性荷電ガラスが吸着し塗抹される。比重の大きい細胞から沈降するため質量の大きい細胞集塊や異型細胞が優先的に吸着し、電氣的吸着ができない箇所は塗抹されないの細胞重積が少ない薄層塗抹標本となる。また、塗抹工程で外的圧力をかけることがないので、細胞集塊や組織構築が立体的に保持される。

(2) 吸引吸着転写法 (ThinPrep)

細胞溶液を攪拌、分散し均一化した後、フィルターを用いて吸引し、フィルター膜面に収集された細胞が空気圧によりスライドガラスに転写され薄層塗抹標本となる。

3 染色法

a. Papanicolaou (Pap.) 染色

以前は染色液のヘマトキシリン、Eosin-Azur (EA), Orange G (OG) を自作していた頃もあったが、現在は一部の施設でヘマトキシリンが自作されている以外は、EA, OG は市販品が使用されている。Harris のヘマトキシリンは、核の繊細な染色性を特徴とするが、水銀を含有しているため処理の問題で用いられなくなり、現在は Gill のヘマトキシリンなどが使用されている。EA も婦人科用にはライトグリーンの含有量が多いものが用いられていたこともある。また、染色法は様々な方法や変法があるが、各施設ごとに自動染色機や手染めで調整して行っているのが現状である。

b. その他

Shorr 染色などが教科書的には残っているが、子宮頸部に関しては一般的な Pap. 染色以外是用いられていない。

4 判定法

a. 直接塗抹法 (従来法)

採取器具による細胞所見の違い

子宮頸部の細胞採取法は、主に上皮表面の「剥離細胞」採取を目的とした「綿棒」法と、ある程度深部の細胞も採取することを目的とした「ブラシ、ヘラ」法に大別できる。「綿棒」採取と「ブラシ、ヘラ」で採取された細胞像では、特に上皮内扁平上皮癌 (CIS) や異形成細胞の出現に差がみられる。綿棒擦過の場合は、主に剥離細胞を採取してくるため細胞は孤立散在性に出現する傾向があり (図 5)、一方ブラシ、ヘラ擦過の場合は、細胞が細胞集塊で出現する傾向にある (図 6)。

b. 液状化検体細胞診 (LBC)

(1) 直接塗抹法 (従来法) との細胞所見の違い

直接塗抹法と LBC の一番の違いは「背景」の所見である。直接塗抹法では、検体が採取され、塗抹されたものが標本となるため、炎症細胞、粘液、壊死が存在する場合は標本上に反映される (図 7)。LBC では、検体採取後に液状処理し、一定量の検体がサンプリングされるため、採取された検体の均一な標本が作製されることになる。そのため直接塗抹法よりも背景所見が乏しく、癌細胞も突然出現するかのような印象を受ける (図 8)。

(2) 処理法による細胞所見の違い

LBCにもいくつかの方法があり、原理により細胞所見に差がみられる。大別すると、重力による細胞沈下と荷電による吸着法、フィルター上に集細胞し逆転写する方法である。前者において細胞集塊が立体的に見え、後者において細胞集塊が平坦に見える傾向がある。

B. 性器感染症の診断

細胞診による感染症の診断は、細菌培養よりも正診率は劣るものの、細胞診断においては感染症を常に心にかけておくべきである。感染症の診断には、対物100倍の高倍率での検鏡が必要である。

① ウイルス性感染症

ヘルペス感染症 (図9)

Herpes simplex と Herpes zoster いずれにおいても水疱辺縁を強く擦過するか、つぶしてその基底部分から細胞採取する。水疱の表面を擦過するのみでは、特徴的な細胞は採取されない。

【細胞所見】

感染初期は、扁平上皮細胞の核内に核質が粗大顆粒状、凝集状になる。次いで、核内に小空胞を認める。その後、すりガラス状の好酸性核内封入体 (ground glass) が出現する。この核内封入体は、核質が無構造化し淡染し明暈に囲まれる。核縁肥厚、細胞中央部に核が集まり、相互に押し合っできる相互圧排型の多核化が認められる。

② 細菌, 真菌, 原虫, その他

a. トリコモナス症 (図10)

トリコモナス原虫は、傍基底細胞核程度の大きさで西洋ナシ、円形、楕円形で淡灰色、ピンク色に染色される。細胞質に好酸性顆粒を認めることもある。生食浮遊液では鞭毛運動を認めるため診断は容易だが、細胞診では固定、染色の過程で鞭毛が消失するため診断が難しいことがある。

【細胞所見】

炎症を伴うと背景に多数の白血球を認め、多数の白血球が丸く塊として出現する。いわゆる cannon ball と呼ばれる形態を形成する。扁平上皮細胞には核周囲明暈、核腫大、多核、変性核質を認め、細胞質は淡オレンジ色、オレンジ調を帯びた赤色に染色される。レプトトリックス、球菌感染を伴うことがある。

b. カンジダ症 (図11)

真菌症のほとんどはカンジダ感染 (candida albicans) である。カンジダは、ゴマ粒を撒いたように散在する芽胞と分枝状構造を示す仮性菌糸からなる。仮性菌糸は、強拡大すると分節部で枝分かれしている。

【細胞所見】

カンジダの菌糸を軸とした扁平上皮細胞の集塊をみつければ、診断可能である。

c. ガードネレラ膣炎 (図 12)

グラム陽性桿菌で病原性はないとされているが、有臭性白色または黄色帯下を認めることがある。膣内異物、避妊器具等の刺激や体力低下時に発症する。以前はコリネバクテリウムと呼称された。

【細胞所見】

最も特徴的な所見は、小細菌が均一に扁平上皮細胞に付着した clue cell (糸球状細胞) である。細胞は灰色を呈する。背景に桿菌の集塊を認める。デーデルライン桿菌は消失し、細菌が多く出現する割に白血球は少ない。

d. レプトトリックス症

【細胞所見】

毛髪状の極めて細長い分節状で、灰色を呈する細菌である。臨床症状を現すことがないので重要な意義は少ないが、トリコモナスと共存することが多い。

e. クラミジア感染症

クラミジアは円柱上皮、化生細胞に基本小体 (elementary body) として感染し、原始体 (initial body) に変化し増殖する。48 ~ 72 時間後に基本小体に戻り、細胞崩壊後に周囲に広がる。

【細胞所見】

感染した細胞質内に微細な好酸性クラミジア粒子を認め、次第に大型空胞、封入体を形成する。クラミジア封入体は、一般に均一な大きさで、辺縁が明瞭である。感染細胞の核腫大、クロマチン過染となり異型細胞と判断される場合がある。クラミジア感染は、細胞診よりは核酸増幅法 (PCR 法, LCR 法)、抗原検査法の診断が有用である。

f. 放線菌症

真菌様であるが、分枝する細長い菌糸を出し発育する細菌群である。子宮内避妊具 (intra-uterine device ; IUD) 使用時に認めることが多く、骨盤内感染症となれば腫瘍を形成することがあり、報告用紙に存在を記載する。

【細胞所見】

糸状菌で分節構造を示す。種々の大きさの不規則なクモの巣状の集塊を呈する。病巢中に黄色顆粒 (硫黄顆粒) を認め、その中に放射状分枝を認めることが特徴とされる。

g. 濾胞性頸管炎

上皮下に、胚中心を有するリンパ濾胞の形成を伴うリンパ球浸潤を認める。マクロファージの浸潤が認められることもある。経過の長い症例では形質細胞の割合が多くなる。クラミジア感染症でみられることがある。

【細胞所見】

成熟・未熟リンパ球、形質細胞、細網細胞の混在を認める。炎症により扁平上皮細胞の細胞質に空胞化、染色性の低下、多染性、核周囲明暈等を認める。核は 2 核、多核化、核内空胞、核質濃縮、核崩壊等を認める。

h. HPV 感染 (尖圭コンジローマ)

外陰部の尖圭コンジローマを擦過しても細胞採取は難しい。

【細胞所見】

異角化細胞 (dyskeratocyte)、錯角化細胞 (parakeratotic cell) がみられる場合がある。

C. 報告様式

① ベセスダシステム 2014 子宮頸部細胞診報告様式 (通称：ベセスダシステム 2014)

従来日本で使用されてきた細胞診判定の報告様式は、Pap. 分類を一部修正した日母 (旧：日本母性保護産婦人科医会、現：日本産婦人科医会) 細胞診クラス分類であり、クラス I～V の 5 段階に分けて評価、報告されていた。その後、近年の細胞診断学、分子生物学の進歩に伴い、子宮頸癌の発癌機構の一部が明らかにされ、医学的エビデンスを考慮した分類を作成する必要性がでてきたことから、現在まで主として、日本産婦人科医会による「ベセスダシステム 2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式 (通称：ベセスダシステムあるいは医会分類)」が用いられてきた。この間ベセスダシステムは 2014 年に改訂され、報告様式そのものの改訂は無かったが、クラス分類を併記した対応表や腺系病変のカテゴリーである非 HPV 関連の胃型腺系病変について齟齬が生じてきたため、2013 年 3 月末、厚生労働省は各都道府県に対して、従来の日母分類の使用を止め、2014 年 4 月からはベセスダシステムに一本化することを通知した。これによって併記も解消されることになる (表 1)。

② 検体の適否

「適正」もしくは「不適正」を明示し、不適正の場合にはその理由を記載する。不適正には、検体が不合格 (例：検体にラベルがない、スライドの破損など) のため鏡検による評価そのものが除外される場合と、鏡検はされるが、評価するには不適正な場合がある。適正検体の条件は、保存状態が良く、鮮明に見える扁平上皮細胞が直接塗抹法では 8,000～12,000 個、LBC の場合は 5,000 個以上である。

③ 細胞診判定の基本的な概念

細胞診断をする際に最も重要な判断の基準になるのは、HPV と子宮頸癌および前駆病変との関係であり、高リスク型 HPV の持続感染が、子宮頸癌の発生に深く関与することである。高リスク HPV の陽性率は、軽度異形成：約 80%、中等度および高度異形成：90～100%、上皮内癌および浸潤癌：ほぼ 100% である。子宮頸部腺癌では 93% に高リスク HPV が検出される。

④ 結果の解釈と取り扱い指針

ASC-US の場合には、約 50% に HPV 感染が認められ、腫瘍性病変の存在あるいは今後の病変進展の可能性がある。HPV 検査または 6 か月後の細胞診が勧められている。

細胞診で腺系の異常がみられた場合には、コルボスコピー、子宮腔部の生検、頸管および内膜の細胞診、組織生検により、病変の検索に努める。

表 1 ベセスダシステム 2014 子宮頸部細胞診報告様式

結 果	略 語	英語表記	推定される病理診断
陰性	NILM	Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy	非腫瘍性所見, 炎症
意義不明な異型扁平上皮細胞	ASC-US	Atypical Squamous Cells, of Undetermined Significance	軽度扁平上皮内病変疑い
軽度異型扁平上皮内病変	LSIL	Low grade Squamous Intraepithelial Lesion	HPV 感染 CIN1 (軽度異形成)
HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞	ASC-H	Atypical Squamous Cells, cannot exclude HSIL	高度扁平上皮内病変疑い
高度異型扁平上皮内病変	HSIL (注 1)	High grade Squamous Intraepithelial Lesion	CIN2 (中等度異形成) CIN3 (高度異形成, 上皮内癌)
扁平上皮癌	SCC	Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌
異型腺細胞	AGC (注 2)	Atypical Glandular Cells	上皮内腺癌または腺癌疑い
上皮内腺癌	AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>	上皮内腺癌
腺癌	Adenoca	Adenocarcinoma	腺癌
その他の悪性腫瘍	Other malig	Other malignant neoplasms	その他の悪性腫瘍

(注 1) HSIL を考え, しかも浸潤が疑われる場合にはサブカテゴリーの「浸潤を疑う所見を有する HSIL」と表記する。

(注 2) AGC のサブカテゴリーとしてベセスダシステムでは「AGC-endocervical」「AGC-endometrial」のサブカテゴリーの追記が推奨される。「AGC-endometrial」以外の AGC では「AGC-NOS」および「AGC-FN」の区別も併せて推奨される。

1. AGC-endocervical

① AGC-NOS (Non Otherwise Specified)

② AGC-FN (Favor Neoplastic)

鑑別を要する組織型: AIS, Endocervical adenocarcinoma (usual type), Mucinous carcinoma, Clear cell carcinoma 等

2. AGC-endometrial

図 1 採取器具

- a：ヘラ
- b：サイトピック
- c：サイトブラシ
- d：HPV サンプラー
- e：サーベックスブラシ
- f：Jフィットブラシ
- g：綿棒

図 2 塗抹標本

- a：直接塗抹法（均一塗抹）
- b：直接塗抹法（不均一塗抹）
- c：液状化検体細胞診（LBC）

各論

A. 外陰腫瘍

① 外陰上皮内腫瘍 (vulvar intraepithelial neoplasia ; VIN)

【臨床像】

小陰唇，会陰に多く発生し，2つのタイプが存在する。HPV感染（HPV16, 18, 31, 33, 35, 51 など）が検出されるタイプの通常型のVINは，閉経前の比較的若年者に多く，多中心性に病変を生じることが多い。一方，HPV感染を伴わない分化型のVINは高齢者に多く，硬化性苔癬，扁平上皮過形成と関連するとされる。肉眼的には孤立性あるいは多発性の斑状，丘疹様の病変で，白色を呈したり，色素沈着を認めることも多い。

【病理組織像】

HPV感染に伴うVINの組織像には，上皮の分化が消失し，異型のある傍基底型の細胞が増殖する基底細胞型と，コイロサイトーシス，多核化とともに表層の疣贅様の構造，過角化，錯角化が特徴的なコンジローマ様型のパターンがあり，互いに共存する。子宮頸部上皮内腫瘍と同様に，VIN 1～VIN 3の3段階に分類される。分化型のVINの組織では，表層上皮が厚く，錯角化，釘脚の延長などを認める。分枝の深部に角化真珠形成を認めることもある。

【細胞像】

正常の無核の扁平上皮細胞は，錯角化細胞に置換されて出現する。組織像と同様，表層型の異型細胞やコイロサイトーシスも出現する（図14）。硬化性苔癬，扁平上皮過形成と異形成の細胞像での鑑別は難しい。病理組織像で述べたVIN 1～VIN 3の細胞診での鑑別も子宮頸部と異なり，困難な場合が多い。

付：WHO分類（第5版，2020）では，HPVに関連した扁平上皮内病変とHPVと関連のない扁平上皮内病変に分類され，VIN1を軽度（Low-grade squamous intraepithelial lesion: LSIL），VIN 2と3を高度（High-grade squamous intraepithelial lesion: HSIL）に細分類している。

② 外陰扁平上皮癌

【臨床像】

外陰原発の悪性腫瘍は，全女性性器癌の約4%とされ，扁平上皮癌はその90%程度を占める。外陰扁平上皮癌の大部分は陰唇（特に大陰唇）に発生し，好発年齢は60～70歳代である。VINと同様2つのタイプが考えられ，約2/3と大部分を占めるのは高齢者に発症し，分化型のVIN，硬化性苔癬，扁平上皮過形成に関連した高分化の角化型扁平上皮癌である。もう1つは，比較的若年者に発症するHPVに関連した類基底細胞癌，コンジローマ様癌などの扁平上皮癌である。

【病理組織像】

一般的な角化型（角化真珠形成あり）のほかに，非角化型，基底細胞様型（子宮頸部上皮内

癌に類似した小型で細胞質の乏しい均一な細胞からなる)、コンジローマ様型(表層が疣贅様の構造で角化異常を伴う)、疣状癌(外向性の乳頭状発育と深部での膨張性浸潤を示す上皮突起の形成が特徴的な高度に分化した扁平上皮癌)、棘細胞腫様、巨大腫瘍細胞を伴う型、その他に分類される。

【細胞像】

子宮頸癌の細胞像と同様で、腫瘍の分化度を反映した細胞像となる。多数の錯角化細胞とともに、VIN 3 と同様の異型細胞のみ出現する場合もある。傍基底型細胞に核の大小不同、粗大顆粒状の核クロマチン、核小体の肥大など核異型を認める(図 15)。過角化、錯角化を示すオレンジ G 好性の表層細胞において、核濃縮のみられない大きな異型核に核小体の腫大を伴う。

付:WHO 分類(第 5 版, 2020)では、扁平上皮癌として角化型、非角化型、基底細胞様型、コンジローマ様型、疣状癌の 5 つに細分類されている。

3 パジェット病

【臨床像】

乳腺以外に発生するパジェット病のうち、外陰は最も好発する部位である。病変は表皮内に増殖する上皮内腺癌で、真皮への浸潤を伴うものもある。60 歳代に好発する。強い掻痒感を訴え、湿疹様の紅斑に鱗屑、白斑などを伴った病変を主に大陰唇に認める。

【病理組織像】

パジェット病は、大型の明るい胞体をもつパジェット細胞が、扁平上皮層内に、散在性または集簇性に認められる(図 17)。毛包、皮脂腺、汗腺などの皮膚付属器を侵襲する像を認めることもある。

免疫組織化学的には、パジェット病では扁平上皮との鑑別に、EMA, CAM5.2, CEA が有用とされている。

【細胞像】

細胞診ではパジェット細胞を確認できるのは約半数の症例に過ぎず、孤在性あるいはシート状集塊として認める。パジェット細胞は大型で、細胞質は豊富で、核は大型で偏在傾向を示し、明瞭な核小体を有する(図 16-1)。印環細胞癌などの低分化腺癌や、相互封入像(図 16-2)、細胞質内メラニン顆粒を認めることもあり、腺癌や悪性黒色腫との鑑別が必要である。悪性黒色腫では、腫瘍細胞は散在傾向が強く、明らかな上皮性結合は示さない。また、メラニン顆粒も細かく、胞体全体に分布することが多い。

B. 腔腫瘍

1 腔上皮内腫瘍 (vaginal intraepithelial neoplasia ; VAIN)

【臨床像】

HPV 感染など危険因子も共通するにもかかわらず、子宮頸部上皮内腫瘍より頻度は低く、好発年齢も 60 歳以上と高齢である。約半数の症例は多中心性の病変で、主に腔の上部 1/3 に

発生する。また約半数例で良性疾患を含めた子宮全摘の既往を有する。一般的に無症状で、視診上病変ははっきりしないが、隆起性の、表面が粗い白色やピンク色の上皮を認めることもある。

【病理組織像】

VAIN 1～VAIN 3 に分類される。VAIN 1 は、コイロサイトーシスを伴い、核の腫大、核縁の不整、粗大なクロマチン、多形性などの異型が基底層から 1/3 以内に認められる。VAIN 2 では、異型細胞は 1/3 を超えて存在するが中～表層では分化傾向を残している。VAIN 3 では、核・細胞質比 (N/C 比) の高い異型扁平上皮細胞にはほぼ全層が置換される。

【細胞像】

きれいな背景の中に異型細胞を認める (図 18)。表層、中層、深層型の異型細胞の出現形態により、VAIN の程度を推定する。基本的には、細胞学的にも子宮頸部上皮内腫瘍と同様のパターンを示し、同様の基準で診断される。

付: WHO 分類 (第 5 版, 2020) では、腔上皮内腫瘍は LSIL (condyloma/VAIN1) と HSIL (VAIN 2 および 3) に相当する。

2 腔扁平上皮癌

【臨床像】

腔に発生する扁平上皮癌は、全女性性器癌の約 1% と稀であるが、腔癌の組織型としては最も多く約 90% を占める。分類上、腔病変が子宮頸部に及ぶものは子宮頸癌、外陰に及ぶものは外陰癌に分類される。患者の年齢分布は広く、約 10% が 40 歳以下で発生する一方で 50% 以上の症例は 70～90 歳代に発症する。HPV16 との関連が指摘されている。

症状は子宮頸癌と同様に、無痛性で血性の帯下を認める場合が多いが、無症状ながら腔細胞診で偶然発見される場合もある。

【病理組織像】

角化型、非角化型、基底細胞様型、コンジローマ様型、疣状癌に分類されるが、非角化型が多い。子宮頸部の扁平上皮癌と同様の所見である。

【細胞像】

子宮頸部の扁平上皮癌と同様に、非角化型、角化型などの組織像を反映した細胞像を示す。腫瘍性の背景に、核縁の肥厚、核クロマチンの粗糙化などを伴い、N/C 比の増大した異型扁平上皮細胞、大型の異型扁平上皮細胞や無核の細胞質の厚い角化細胞、ファイバー状、オタマジャクシ状などの異型扁平上皮細胞を認める (図 19)。

付: WHO 分類 (第 5 版, 2020) では、扁平上皮癌は腫瘍発生の概念よりもまず HPV 関連癌、非関連癌とに分類されており、組織パターンとして、角化型、非角化型、基底細胞様型、疣状癌、乳頭状 (papillary) に分類されている。組織像は HPV 関連癌と非関連癌は類似している。

C. 性器悪性黒色腫

【臨床像】

悪性黒色腫の 3% が外陰、0.3% が腔にごく稀に子宮頸部に発生し、早期に転移を起こしや

すく、予後は不良である。特に発見時に深い浸潤を有する例の多い腔悪性黒色腫では、5年生存率も10～20%とされる。外陰での好発部位は小陰唇、陰核である。外陰では出血、腔では出血、帯下、腫瘍感を訴える症例が多い。ともに閉経後の発生が多く、平均では60歳代である。組織診断の精度低下の可能性もあり、可能な限り全切除生検が勧められるが、部分切除が予後の悪化に關与する証拠はなく、全切除不可能な場合には部分生検を行ってもよい。

【病理組織像】

悪性黒色腫はメラノサイト由来の悪性腫瘍であり、外陰、腔に発生する粘膜型の悪性黒色腫も表在拡大型、結節型、粘膜/末端黒子型に分類される。異型メラニン細胞は上皮内にも認められる(図21)。異型細胞は、類上皮、樹状、紡錘形の細胞からなることが多く、メラニンは多量に含むものから全く含まないものまでである。表在拡大型は、浸潤部分では比較的均一で核小体の目立つ大型の悪性メラニン細胞を認めるが、上皮内にも同様の細胞が存在し、表皮真皮接合部に広く広がる。結節型では、紡錘形、多角形の異型細胞を認め好酸性の豊富な細胞質、大型の核、大型の核小体をもつ。末端黒子型は、細胞異型の強い樹状あるいは紡錘形細胞が拡散して浸潤する像を認める。免疫組織化学的には、S-100、NSE、HMB-45などが陽性になる。

【細胞像】

メラニン顆粒は茶褐色で、腫瘍細胞の胞体内では微細顆粒状で均等に分布する。多形細胞型、円形細胞型、紡錘細胞型に分けられるが混在して出現することも多い。腫瘍細胞は、孤立散在性に出現する(図20)が、類上皮様の配列を示すこともある。細胞質はライトグリーンに染色され、核は円形～類円形、角膜は薄く、核縁の不整を示すものが多い。核の偏在、核内細胞質封入体、多核細胞を認める。核小体は著明で、複数個認めるものもある。無メラニン悪性黒色腫の診断は難しいが、メラニン顆粒の存在以外の既述したような異型細胞の出現形態や核所見より悪性黒色腫の存在を疑い、S-100、HMB-45など免疫組織化学的に診断をつける必要がある。

D. 子宮頸部の生理的变化および良性変化

① 子宮頸部の生理的变化と化生

【病理組織像】

子宮頸部は、腔壁から連続する重層扁平上皮領域と、その体部側の頸管内膜より構成される。重層扁平上皮は、基底細胞、傍基底細胞、中層細胞、表層細胞で構成される。血中エストロゲンにより表層細胞への成熟・分化が生じ、中層および表層細胞は細胞質にグリコゲンを蓄積する。頸管内膜は、細胞質内粘液を有する一層の高円柱上皮に覆われている。円柱上皮の基底側には、予備細胞と呼ばれる小型円形細胞が存在するが、正常では目立たない。間質内には生理的に軽度のリンパ球浸潤を認める。

扁平上皮と円柱上皮との移行部を扁平上皮-円柱上皮境界(SCJ)と呼ぶ。SCJ近傍の上皮が損傷すると、予備細胞が賦活化し、扁平上皮化生(squamous metaplasia)が起こる。早期には、傍基底細胞類似の賦活化した予備細胞が重層化し、表層への分化を欠き、未熟扁平上皮化生と呼ばれる。生来のSCJと扁平上皮化生によって形成されたSCJの間を移行帯と呼ぶ。

円柱上皮には、線毛上皮で置換された卵管化生、杯細胞または嗜銀細胞を混在する腸上皮化生が生じ得るが、腸上皮化生の周囲には上皮内腺癌（AIS）を認めることが多い。

閉経後、血中エストロゲンの低下により、扁平上皮は萎縮性変化を示す。すなわち、中層・表層細胞への分化が失われ、上皮層のほぼ全層が傍基底細胞で占められ、菲薄化する。閉経後には移行上皮化生を認めることもある。移行上皮化生は、N/C比が高く紡錘形核ないし長円形核を有する細胞が基底膜に垂直に6層から30層に重層化し、表層近くでは渦を巻き、ときに基底膜に水平に配列する。核クロマチンは繊細で核に縦溝を認めるものが混在する。妊娠中には、円柱上皮にアリアス・ステラ反応を、頸部間質に脱落変化を認めることがある。

子宮頸部に炎症が加わると、扁平上皮の過角化、錯角化、再生異型を認める。円柱上皮には、核の大小不同、核クロマチンの濃縮、核小体の明瞭化を認め、細胞質が好酸性変化を示すことがある。放射線治療後や化学療法後には、扁平上皮および円柱上皮に核腫大や反応性核異型を認める。

【細胞像】

基底細胞が擦過細胞診に採取されることは稀である。傍基底細胞は、長径15～30 μm 、類円形で、細胞質は厚くライトグリーン好性である（**図22**）。核クロマチンは細顆粒状で、核縁不明瞭で、核小体が見られることもある。中層細胞は、長径35～50 μm 、比較的深層由来の舟形を呈するものから表層に近い大型多角型細胞まで、大きさ、形ともに多様である。細胞質はライトグリーンに淡染し、透明感がある。核は傍基底細胞より小さく、クロマチンは微細で、濃縮を示さない点が表層細胞とは異なる。中層細胞が細胞質内グリコーゲンを多量に含むと、辺縁が厚く中央が黄色調を呈し舟形細胞と呼ばれる（**図23**）。舟形細胞は妊娠中にみられることが多いが、妊娠時以外にも、血中プロゲステロンが上昇した状態で出現することがある。表層細胞は、長径50～70 μm と中層細胞より大型、多稜形、豊富な細胞質を有し、細胞質は、オレンジ好性ないしライトグリーン好性で透明感がある。クロマチンの濃縮した小型の核が特徴的である。頸管円柱上皮は、細胞質に豊富な粘液を有し、高円柱状を呈する。側面像は柵状配列を示し、平面像は蜂巢状集塊として観察される。前者では核が基底側に偏在し、後者では核間距離が均一である。核は類円形で、核の大小不同や形の不正は認めず、クロマチンは微細である。変性により裸核状になりやすい。

萎縮性変化が起こると、出現する扁平上皮の主体は傍基底細胞となり、中層や表層細胞は極端に少ないか欠如する（**図24**）。扁平上皮化生細胞は、多稜形で、ライトグリーン好性の厚い細胞質を有し、シート状あるいは孤細胞性に出現する（**図25**）。しばしば細胞突起がみられる。核は中心性で軽度に腫大し、核小体を認めることがある。修復細胞は、炎症後などの再生性変化で出現し、豊富な細胞質を有する細胞がシート状ないしリボン状の流れるような配列を示し、平面的な集塊を形成する（**図26**）。核は腫大し、核小体が明瞭化するが、N/C比は低く、クロマチンは繊細で増加を認めない。妊娠時には、細胞診中に脱落膜やトロホプラストを認めることがある。

月経周期12日目までは、頸部細胞診に子宮内膜細胞を認めることがあり、これをexodusと呼ぶ（**図27**）。中心に子宮内膜間質細胞を、その周囲に内膜腺が取り囲むドーナツ状の構造を呈する。核は変性により小型化し、濃縮状となる。

放射線治療後や化学療法後には、扁平上皮および円柱上皮に反応性異型を認める。放射線治

療後の変化は長期にわたり、扁平上皮細胞の大型化、細胞質の多染性、泡沫化、核の腫大、濃縮、崩壊、多核化を認め、ときに核小体もみられる (図 28)。

【細胞診の判定区分】

NILM

【鑑別診断・ピットフォール】

未熟扁平上皮化生細胞では N/C 比が高いこと、萎縮では主な出現細胞が N/C 比の高い傍基底細胞であることから、両者は HSIL との鑑別を要する。HSIL では、粗なクロマチンが増加し不均一に分布する。未熟扁平上皮細胞では、クロマチンが増加するものの細顆粒状で均一に分布する。萎縮では、通常クロマチンの増加は認めない。萎縮に炎症が加わると、核形不整、クロマチンの濃縮、細胞質の染色性の変化がみられるが、クロマチンの不均一な分布はみられない。しかし実際には、細胞診でこれらと HSIL との鑑別が困難で、ASC-H と判定せざるを得ない例もある。

放射線治療後や化学療法後の反応性異型は、N/C 比の増加が軽度で、核クロマチンの粗顆粒状変化や不均一な分布は認めない。細胞診の判定にあたっては、治療の既往を確認することも重要である。

卵管上皮化生細胞は、正常頸管腺に比して、核腫大、核の偽重層化、ロゼット形成、集塊からの核の突出を示し、AIS に類似した像を示す。AIS の核クロマチンが粗顆粒状であるのに対し、卵管上皮化生では細顆粒状で、“washed-out” と表現される淡さを呈するのが鑑別点である。線毛を認めれば、さらに鑑別の参考になる。

E. 子宮頸部上皮性腫瘍性病変

① 扁平上皮病変および前駆病変

(squamous cell tumors and precursors)

a. 扁平上皮内病変 (Squamous intraepithelial lesion ; SIL) / 子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia ; CIN)

子宮頸部上皮内腫瘍は、CIN 1 ～ CIN 3 の 3 つのカテゴリーに分類される。従来の異形成 (dysplasia) と上皮内癌 (carcinoma *in situ*) が含まれる概念で、CIN 1 は軽度異形成、CIN 2 は中等度異形成に相当する。CIN 3 には高度異形成および上皮内癌が包括されている。ベセスダシステムでは 2 つのカテゴリーに分類される SIL (squamous intraepithelial lesion) の概念が採用されている。SIL を LSIL (low-grade SIL) と HSIL (high-grade SIL) に分類することは、これらが浸潤癌への進行のリスクの異なる独立した診断カテゴリーであるとの認識に立脚している。

そして WHO 分類 (2014) では、ベセスダシステムで用いられてきた SIL の用語が組織診断名として採用された。すなわち、CIN1 が LSIL、CIN2 および CIN3 が HSIL とされた。3 分類法である CIN から 2 分類法である SIL に変更された理由として、① 同じ用語を用いるために細胞診判定との整合性が得られること、② LSIL が HPV による感染症であるのに対して HSIL は腫瘍であり、両者は異なる病態であると考えられるようになったこと、③ CIN2 と

CIN 3 の判別の診断者間再現性が必ずしも高くないこと、などが挙げられる。

本ガイドラインでは、子宮頸癌取扱い規約（第4版，2017）に準じて記載する。それによると、本邦では CIN 2 までは経過観察，CIN 3 を治療対象とすることが一般的であるため、病理診断報告書には SIL と CIN を併記することが望ましい（例：HSIL/CIN2， HSIL/CIN3）。

なお、この項では各項目における組織像，細胞像についての解説にとどめている。HPV 感染との関連やベセスダシステムによる報告様式などについては他項を参照されたい。

表 2 は削除

(1) LSIL/CIN 1

【病理組織像】

重層扁平上皮の表層側で HPV 感染による細胞変化であるコイロサイトーシスがみられる。上皮の基底側 1/3 の範囲で、扁平上皮細胞の層形成や極性の乱れが上皮の下層 1/3 に限局する扁平上皮内異型病変である。未熟な異型細胞が重層扁平上皮の下層 1/3 に分布し、核分裂像を認める。中層～表層には分化がみられるが、成熟は不十分であり表層細胞にも異型が認められる（この領域の細胞が細胞診標本に出現する）。

WHO 分類第 4 版（2014 年）では、LSIL は HPV 感染による病変として厳密に定義されることになった一方で、CIN 1 はその同義語として記載されている。つまり、LSIL という一つのカテゴリの中に、① HPV 感染，② 腫瘍 neoplasia (CIN1) という 2 つの異なる病態が含まれている。コイロサイトーシスは、HPV 感染による細胞変化であり、下層にみられる腫瘍性異型とは分けて考える。腫瘍性異型が認められなくても、コイロサイトーシスが認められれば LSIL/CIN 1 とする。なお、コイロサイトーシスは所見名であり、HSIL でも認めることがある。そのため診断名として使用するべきでない。

LSIL/CIN1 では、重層扁平上皮の基底側では細胞異型や極性の乱れは認められないか軽微である。それに対して、細胞の極性の乱れや細胞の多形性が顕著で、異常核分裂が認められる場合には、これらが重層扁平上皮の下 1/3 に留まっても、HSIL/CIN2 と診断する。

【細胞像】

きれいな背景に、核腫大，軽度の核型不整を伴う表層型～中層型の扁平上皮細胞が、孤立性またはシート状に出現する（ 30）。核クロマチンは概ね均一であるが、ときに粗顆粒状あるいはスマッジ状で、核小体は不明瞭である。2 核または多核の細胞がしばしば認められる。コイロサイトーシスは、そのみの単独所見であっても CIN に含まれる。

(2) HSIL/CIN 2

【病理組織像】

N/C 比が高く、核クロマチンの増量，核の大小不同や多形性，核の極性・配列の乱れ，核形不整を示す基底細胞型の異型細胞が重層扁平上皮の基底側 2/3 の範囲で認められる。核小体は不明瞭で有ることが多い。核分裂が増加し，異常核分裂がみられることもある。上皮の表層ではコイロサイトーシスが認められることがある。

【細胞像】

中層～傍基底型の扁平上皮細胞に、核腫大，核の大小不同，核型不整が認められる。核クロ

マチンは細顆粒状～不均等で、核小体は目立たない（図 31）。2核または多核の細胞がしばしば認められる。

（3）HSIL/CIN 3

【病理組織像】

HSIL/CIN2 でみられる異型が上皮の基底側 2/3 をこえる範囲に及ぶ。扁平上皮の全層にわたって核異型や核分裂を認めることもある。表層分化が保持されている場合にはコイロサイトーシスがみられることもある。形態的には、比較的小型で均一な細胞で構成されることがある一方で、多形性に富む例がある。また上皮が菲薄化していたり、表層で角化が目立つ場合もある。

【細胞像】

高度異形成では、傍基底型の扁平上皮細胞に核腫大がみられ、核の細胞質に対する直径は約 60～70%となる。核縁は不整でしわが寄るように見える（クルミ状核）。クロマチンの分布は不均等で核小体は目立たない（図 32）。

上皮内癌では、傍基底型扁平上皮細胞の核の細胞質に対する直径が 80%を超えており、細胞質は狭小で、核は緊満している。核クロマチンは細顆粒状～顆粒状で密に充満し、核小体は目立たない。しばしば敷石状に出現し、集団として均一な細胞所見を呈するのが特徴である（図 33）。

付：WHO 分類第 5 版（2020）での変更点

HSIL として ICD-O コードは同一であるが、CIN2 と CIN3 が別に記載されている。

b. 扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma)

重層扁平上皮への分化を示す浸潤癌である。扁平上皮癌は、角化傾向を指標にして角化型、非角化型の 2 型に分類される。この 2 型で扁平上皮癌のほとんどを占めるが、特殊型として乳頭状扁平上皮癌、類基底細胞癌、コンジローマ様癌、疣状癌、扁平移行上皮癌、リンパ上皮腫様癌がある。

（1）角化型扁平上皮癌

【病理組織像】

角化真珠などの角化傾向の顕著な扁平上皮癌である。角化真珠は角化のパターンの一つで、上皮細胞集塊の中で同心円状に配列する層状の角質層からなる好酸性の球状構造物として認められる。豊富な好酸性細胞質を有するよく分化した腫瘍細胞が充実性胞巣を形成したり、索状に配列して増殖する。細胞境界は明瞭で、細胞間橋が容易に認められる。ケラトヒアリン顆粒を伴っていることが多い。核は腫大し、クロマチンの増量を示す。核分裂は他の組織型と比較して少ない。

【細胞像】

出血・壊死性の背景に、オレンジ G 好性の細胞質を有する異型角化細胞を含む異型扁平上皮細胞が多数出現する（図 35）。細胞質は類円形～紡錘形で、核は大型で強い核型不整を示し、クロマチンは粗糙～濃染傾向を示す。オタマジャクシ型細胞 (tadpole cell)、蛇型細胞 (snake cell)、線維型細胞 (fiber cell) など奇怪な形状の細胞質を有する細胞も多く認められる。

(2) 非角化型扁平上皮癌

【病理組織像】

単一細胞角化の出現を認めることはあるが、一部にとどまり、かつ角化真珠の形成を欠く扁平上皮癌である。角化型と比較して腫瘍細胞の多形性が目立ち、核分裂が多い。多稜形の細胞の充実性シート状あるいは胞巣状増殖で構成される。

【細胞像】

細胞質は多稜形でライトグリーンに染まる傍基底型、中間型悪性細胞が、散在性あるいは緩い集塊状に出現する（図 36）。核は増大し、大小不同も著明で不整形を伴い、クロマチンは顆粒状から粗顆粒状で不均等分布を示す。不整な核小体を有することが多い。紡錘形細胞は目立たず、集塊状に出現するとしばしば腺癌との鑑別が難しい。

付：微小浸潤扁平上皮癌 (microinvasive squamous cell carcinoma)

微小浸潤扁平上皮癌は組織型ではなく、進行期で規定されるものであるため、WHO 分類第 4 版 (2014 年) で削除され、子宮頸癌取り扱い規約第 4 版もそれに従って分類している。しかし、組織診断名としての使用を妨げるものではないとしている。

【病理組織像】

微小浸潤を示す扁平上皮癌である。微小浸潤とは癌細胞の間質内浸潤を組織学的に確認することができ、かつ浸潤の深さが表層基底膜より計測して 5 mm 以内、またその縦軸方向の広がり方が 7 mm 以内のものと定義される。円錐切除以上の検体によって診断される。

【細胞像】

上皮内癌と類似する傍基底型異型細胞が出現するが、上皮内癌に比して数が多く、核の大小不同や角化、核小体明瞭化など多彩性に富む傾向がある（図 34）。異型細胞集団の周囲に微量の壊死を伴うことがある。

付：WHO 分類第 5 版 (2020) での変更点

子宮頸部上皮性腫瘍は、発がんへの HPV の関与によって、HPV 関連、非依存性、特定不能に分類される。扁平上皮癌はほとんど HPV 関連であるが、5~7%が HPV 非依存性であり、その前がん病変が明らかでない。扁平上皮癌では、組織像のみから HPV の関与を判別することは困難で、*in situ* hybridization によるハイリスク HPV の m RNA の検出などが鑑別方法である。代替法として p16^{INK4a} 免疫組織化も使用可能である。ただし、現時点では両者の治療方法に違いがなく、実地臨床ではこれらを区別することは必須ではなく、「特定不能な扁平上皮癌 (Squamous cell carcinoma, NOS)」という診断も許容される。

2 子宮頸部腺腫瘍および前駆病変 (Glandular tumors and precursors)

a. 上皮内腺癌 (adenocarcinoma *in situ* ; AIS)

【病理組織像】

細胞学的に悪性の腺上皮細胞が、正常の内頸腺の構造を保ったまま上皮を置換して増殖するが、間質への浸潤を示さない病変である。腺管内で部分的にみられる場合は、正常内頸腺上皮

との境界は明瞭であり、フロントが形成される。

【細胞像】

きれいな背景に、柵状、放射状、羽毛状集塊を形成して出現する。重積異常、細胞配列の乱れ、核間距離の不均等が認められ、柵状配列では核の飛び出し像が特徴的である（図 37）。核は円形～楕円形で、軽度の大小不同、辺縁不整を伴うが、核縁は概ね平滑で肥厚は軽度である。核クロマチンは細顆粒状、核小体は小型あるいは不鮮明である。

b. 通常型内頸部腺癌 (mucinous adenocarcinoma, endocervical type)

WHO 分類 (2014) では、腺系浸潤性悪性病変として通常型内頸部腺癌、粘液性腺癌（胃型、腸型、印環細胞型）、絨毛腺管型、類内膜腺癌、明細胞腺癌、漿液性腺癌、中腎性腺癌、神経内分泌癌を伴う腺癌が挙げられている。日常診療の場では、通常型内頸部腺癌がこれらの 90% を占め、他の組織型はいずれも稀である。

【病理組織像】

内頸腺の円柱上皮に類似する細胞からなる粘液性腺癌である。複雑に分岐する腺構造を呈し、癒合腺管や篩状、乳頭状腺管が観察される。腫瘍細胞は高円柱状で核は重層し、核型不整や核小体明瞭化が顕著である。多数の核分裂像を認める。粘液の多寡は問わないため、粘液産生に乏しい症例も含まれる。

【細胞像】

重積の強い、柵状、腺管状、乳頭状集塊を形成して出現することが多い（図 38）。高円柱状で、ライトグリーン淡染性の比較的豊富な細胞質を有する。細胞質内粘液がときに観察される。核は偏在傾向が著明で軽度の大小不同を伴う。浸潤性扁平上皮癌に比して、背景のきれいな（壊死性背景が目立たない）症例もしばしば経験される。

付：WHO 分類第 5 版 (2020) での変更点

子宮頸部腺癌および上皮内腺癌では、HPV 関連か HPV 非依存性かが組織形態とよく対応している。最も頻度の高い通常型は HPV 関連である。HPV 非依存性腺癌は、胃型、明細胞型、中腎型、その他（類内膜癌を含む）に分類される。

③ 子宮頸部の腫瘍類似病変 (Tumor-like lesion)

a. 分葉状頸管腺過形成 (lobular endocervical glandular hyperplasia ; LEGH)

性成熟期に認める良性病変で、原因は不明である。水様性帯下の増加を主訴とする例のほか、無症状で偶然診断されるものがある。CT、MRI では同心円状に配列する小嚢胞の集簇像、コスモパターンとして捉えられることがある。AIS、胃型粘液性癌が併存していることがあるため、その診断と取り扱いには注意を要する。

【病理組織像】

導管類似の大型 / 拡張した腺管と、その周囲に中型～小型円形頸管腺が分葉状に増生する。増生する細胞は、正常の子宮頸管上皮に類似する高円柱上皮で、単層に配列し、核は偏在し腫大するが、異型は認めても軽度で、核分裂像を欠く。形態的に胃幽門腺に類似し、粘液形質も胃幽門腺と同様であり (HIK1083, MUC6 陽性) で、胃幽門腺化生とも呼ばれる。病変と周囲との境界は明瞭である。病変は、SCJ より高位に発生するが、SCJ 近傍まで広がる例もある。LEGH が癌細胞で置換される例や、LEGH 周囲に癌を伴うこともある。

【細胞像】

高円柱上皮が、結合性良好の平面的集塊を形成して多数採取される（図 29）。上皮は、正常頸管腺に比してより高円柱状で、細胞質に豊富な黄金色の粘液を有する。核は偏在し、腫大を示すが、集塊辺縁からの核突出や核異型は認めない。背景にも黄金色の粘液を認めることが多い。

【細胞診の判定区分】

AGC

【鑑別診断・ピットフォール】

高分化型腺癌との鑑別が重要である。平面的で結合性の良好な集塊を形成すること、核異型を欠くことが鑑別点である。背景の黄金色の粘液は、胃幽門腺型粘液を示唆する像であり、胃型粘液性腺癌でもみられることから、良悪性の決め手にはならない。

4 その他の上皮性腫瘍

a. 腺扁平上皮癌 (adenosquamous carcinoma)

【病理組織像】

腺癌と扁平上皮癌の両成分が移行・混在する癌である。特殊型としてすりガラス細胞癌があり、極めて低分化な腺扁平上皮癌として位置づけられている。

【細胞像】

腺癌由来の悪性細胞と扁平上皮由来の悪性細胞が同一標本上に出現する（図 39）。扁平上皮由来細胞は非角化型であることが多い。また腺系、扁平上皮系の中間的な形態を有する悪性細胞が出現することもある。

5 神経内分泌腫瘍

WHO 分類第 4 版（2014 年）の改定に伴い、子宮頸癌取り扱い規約第 4 版（2017 年）では、神経内分泌腫瘍が独立して、低異型度神経内分泌腫瘍と高異型度神経内分泌癌の 2 つに分類された。前者にはカルチノイド腫瘍、非定型的カルチノイド腫瘍が、後者には小細胞神経内分泌癌、大細胞神経内分泌癌が含まれる。

a. 小細胞神経内分泌癌 (small cell neuroendocrine carcinoma ; SCNEC)

【病理組織像】

肺の小細胞癌と同様の組織像を示す。N/C 比が高く裸核状で、核型不整が強く、索状配列や木目込配列、ロゼット構造などが観察される。多数の核分裂像を有する。核の大きさは肺の小細胞癌に準じて小型リンパ球の概ね 3 倍程度までが目安とされる。超微形態学的に神経内分泌顆粒を確認するか、Grimelius 染色あるいは免疫染色にてクロモグラニン A、シナプトフィジン、CD56 (NCAM) などの神経内分泌マーカー陽性を確認する必要がある。小細胞癌成分のみからなる純粋型と、腺癌や扁平上皮癌を伴う混合型がある。

【細胞像】

壊死性背景を伴うことが多く、孤立散在性あるいは結合の疎な集塊状に出現する。ときにロゼット構造を伴う。核線が目立つ点は重要な特徴的所見である。N/C 比は極めて高く裸核状で、

核は円形～楕円形，クロマチンは細顆粒状一部顆粒状で，核小体は目立たない（図 40）。

F. 子宮頸部間葉性腫瘍，上皮・間葉性混合腫瘍 およびリンパ性腫瘍

【病理組織像】

子宮頸部原発の間葉性悪性腫瘍は稀であり，癌肉腫や腺肉腫などの上皮・間葉性混合腫瘍を含めても子宮頸部悪性腫瘍の2%未満である。子宮頸部原発の肉腫で最も報告が多いのは胎児性横紋筋肉腫（ブドウ状肉腫）で，5歳未満に発生する。腔の胎児性横紋筋肉腫と同様の組織像を示すが，子宮頸部では軟骨形成を伴うことが多い。子宮体部の癌肉腫，腺肉腫，低異型子宮内膜間質肉腫はポリープ状に発育し下垂し，ときに外子宮口から露出し，臨床的に子宮頸部原発腫瘍が疑われることがある。子宮体部の平滑筋肉腫が頸部に浸潤することは珍しくなく，一方，子宮頸部原発平滑筋肉腫は極めて稀である。未分化子宮頸部肉腫は，特定の分化傾向を示さない稀な肉腫で，ポリープ様発育を示す例もある。腫瘍細胞は紡錘形で，胞体に乏しく，錯綜する。腫瘍細胞の核異型や核分裂像が目立ち，出血，壊死，粘液変性も認める。このほか，極めて稀な肉腫として，胞巣状軟部肉腫，血管肉腫，原始神経外胚葉性腫瘍（primitive neuroectodermal tumor；PNET），胞巣状横紋筋肉腫，脂肪肉腫，骨肉腫などがある。悪性黒色腫は外陰に比してさらに頻度が低いが，半数の症例は診断時に子宮外に進展している。女性生殖器原発の悪性リンパ腫は極めて稀で，節外性悪性リンパ腫の1%を占めるに過ぎないが，そのうち約75%が子宮頸部に発生する。ほとんどが，びまん性大細胞型B細胞リンパ腫で，70%がI期である。

【細胞像】（図 41～43）

癌肉腫，腺肉腫，低悪性度子宮内膜間質肉腫，平滑筋肉腫は「子宮体部」を，悪性黒色腫は本項「C. 性器悪性黒色腫」を，その他の肉腫は「軟部骨」を，悪性リンパ腫は「リンパ節」を参照のこと。

【細胞診の判定区分】

その他の悪性腫瘍

【鑑別診断・ピットフォール】

濾胞性頸管炎では異型を示す未熟リンパ球を認めることがあり，悪性リンパ腫との鑑別を要するが，異型細胞を認めても少数であり，形質細胞が混在する点が鑑別点である。

G. 子宮頸部の二次性腫瘍

【臨床像】

子宮頸部以外で発生した腫瘍が血行性，リンパ行性，腹腔内播種，あるいは直接浸潤によって頸部に進展することがある。その多くの原発巣は女性生殖器であり，頻度の高い順位に，子宮体癌（内膜），卵巣，腔である。子宮体癌では約8%が子宮頸部に転移する。これ以外に，乳腺，胃，大腸からの転移もある。悪性リンパ腫の多くは二次性である。転移性腫瘍の診断には細胞像だけでなく，臨床所見と既往歴が重要な情報となる。

【細胞像】(図 44)

転移性腫瘍を決定づける細胞像はないが、壊死を欠くきれいな背景の中に悪性細胞が出現する像は、原発性腫瘍より他臓器からの転移を疑う像である。ただし、大腸癌や膀胱癌が子宮頸部に直接浸潤している場合には、背景に壊死を認めることが多い。子宮頸部原発印環細胞癌は極めて稀である。頸部細胞診に印環細胞癌を認める場合には、第一に胃癌を含む消化管からの転移を疑う。大腸原発高分化腺癌では、頸部腺癌に比して腫瘍細胞がより高円柱状を呈する傾向にある。

【細胞診の判定区分】

その他の悪性腫瘍

G. 子宮頸部細胞診のバイオマーカー

① バイオマーカーの意義

子宮頸癌の発生に human papillomavirus (HPV) の持続感染と HPV DNA の宿主細胞ゲノムへの組み込み (integration) が重要な役割を果たしている。そこで HPV DNA integration により発現が亢進する遺伝子や遺伝子産物をバイオマーカーとし、細胞診 HSIL 例の検出精度の向上、ならびに細胞診 ASC-US/LSIL 例での消腿と進展予測の評価を可能とすることが期待される。

② バイオマーカーとその特徴

有用なバイオマーカーとして、p16^{INK4a}、Ki-67、minichromosome maintenance protein (MCM) -2/-7、HPV L1、HPV E6/E7 mRNA、human telomerase RNA gene (hTERT)、p63/p73、phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide (PIK3CA) などが検討されているが、実臨床に应用されているものは一部に過ぎず、今後の研究成果に期待するところが大きい。子宮頸癌進展のリスク因子は HPV ジェノタイプである。子宮頸癌に進展させるリスクが高い型 (ハイリスク HPV: HR-HPV) として、HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 などが同定されている。HR-HPV が CIN への進展を予測できるバイオマーカーとも言える。

a. p16^{INK4a} (図 45, 46)

最も頻用されている有効なバイオマーカーである。細胞周期調節に密接に関与している p16^{INK4a} の発現は、がん抑制遺伝子 pRB を介するネガティブフィードバックにより、細胞中の pRB 機能が欠損すると亢進する。HPV のウイルス癌遺伝子蛋白の一つである E7 は、pRB に会合し不活化させるため p16^{INK4a} の発現が亢進する。メタアナリシスでは、細胞診結果が NILM、ASC-US/LSIL、HSIL での p16^{INK4a} 陽性率は、それぞれ 12%、45%、89%とされ、また CIN 2 以上の病変の検出感度は 81.7~100%、特異度は 61.9~92.0%、陽性予測率は 14.6~71.0%と報告されている。扁平上皮化生などの巣状に弱陽性となることがあるため、染色結果を解釈する際には、強陽性の細胞が陰性の細胞の介在を伴わずに連続して存在している場合 (block-positive) にのみ陽性とする必要がある。

2012年3月、米国病理学会（College of American Pathologists；CAP）と米国コルポスコピー子宮頸部病理学会（American Society for Colposcopy and Cervical Pathology；ASCCP）により、LAST（lower anogenital squamous terminology standardization）ガイドラインが提唱された。このガイドラインでは、細胞診用語であったSILを組織診断用語として採用し、CIN1をLSIL、CIN2およびCIN3をHSILとする2段階分類とするほか、LSIL、HSILの鑑別にp16^{INK4a}免疫組織化学の実施を推奨している。

b. Ki-67（MIB-1）

細胞周期G0以外にある細胞の核に認められる増殖マーカーである。CINのGradeの増加とともに陽性細胞数が増加し、上皮ではより表層へ陽性染色細胞が広がるのが認められる。CIN2以上の病変検出に関しては、感度・特異度・陽性予測率はそれぞれ89%・65%・60%と他のマーカーに比べやや低いとされたが、赤血球、炎症細胞混在による不適切検体例での有用性も報告されている。また、ASC-US例においてCINを示唆する所見として、Ki-67陽性細胞が20%を超える場合が挙げられる。

c. HPV L1

HPVの外殻を構成するカプシド蛋白の一つ。主として核、ときに細胞質に認められ、病変の進行とともに発現は低下する。細胞診LSILにおいて、L1陰性例は陽性例より進展しやすいとされたが、p16^{INK4a}との二重染色の前方視的研究の結果でも、LSILの消滅・進展の良い予測マーカーとなる可能性が示された。

d. HR-HPV DNA

HR-HPV DNAテストにより、将来CIN2やCIN3以上の進展を予測できるというデータが蓄積され、予後予測マーカーとしての可能性が示されている。我が国では、HR-HPV DNAテストがASC-USのトリアージ法として用いられているほか、保険適応下にHPVタイピング検査によるHPV16、18、31、33、35、45、52、58型の検出が、CIN1/2患者の管理や治療方針決定に用いられている。このようにHR-HPV DNAテストはCIN2以上の病変の検出において高い感度を有する利点があるが、特異性が低いという欠点がある。

e. HPV E6/E7 mRNA

HR-HPV DNAテストの特異性を高める方法の一つである。HR-HPV DNAテストでは活動性HPV感染以外にも検出してしまう。HPV E6/E7 mRNAテストは非活性化HPV感染を区別することが可能であり、CIN病変をより特異的に検出できる。LBC法により採取された細胞で、HC2法によるハイリスクHPV DNA検出とHPV E6/E7 mRNA定量をCIN2以上の病変検出に関して比較すると、感度は同等であるが、特異度はHPV E6/E7 mRNA定量が良いと報告され、検診への応用も示唆された。

③ 二重免疫細胞化学キット

a. CINtec PLUS（図47）

p16^{INK4a}とMIB-1の二重免疫染色キット。p16^{INK4a}の高発現はE7の活性化を反映し、増殖マーカーであるMIB-1の二重染色を行うことでHPVに感染しかつ増殖能を持つ細胞を検出するという考えである。メタアナリシスにより、CIN2以上の病変検出の感度が81.8%、特異度は81.8%と高いことが確認された。また、HPV陽性群のトリアージとして、本二重染色

を行うことで CIN2/CIN3 病変の検出特異度を上げる。

b. BD-ProEx C

MCM-2 と TOP2A (topoisomerase α -II) の抗体カクテル (ProExC assay) である。MCM-2 は DNA 複製の開始・制御に関与する 6 つの蛋白質 (MCM2-7) の一つで、静止状態の細胞と細胞周期内の細胞を区別することができる。TOP2A との二重染色により、CIN 2 以上の病変検出の感度・特異度の向上と病変進展のリスク評価に対しても有用である可能性が報告されている。今後は、本アッセイの適応、判定の標準化を十分に検討する必要がある。日本では未発売。

4 今後の展望

CIN の診断と管理において有用なバイオマーカーが存在し、HSIL 例の検出精度の向上、ならびに ASC-US/LSIL 例での消腿と進展予測の評価が期待される。従来使用されているバイオマーカーを基盤に次世代の CIN 進展マーカーとして発癌や退縮の機序に着目した様々なマーカーを組み合わせることによって精度の高い検診・診療システムの確立が期待できる。そのためには、それぞれのマーカーの検査法・評価法の標準化、精度検証、費用対効果に加え前方視的臨床研究などの十分な検討が必要である。

付：WHO 分類 (2014) では、子宮頸部上皮内腫瘍は扁平上皮内病変 (squamous intraepithelial lesion) の軽度 (low-grade)、高度 (high-grade) に分類され、それぞれ CIN 1 と CIN 2 および 3 に相当する。

図 譜

図 4 正常扁平上皮細胞および頸管腺上皮細胞

LBC 法, Pap. 染色, 対物 10 倍
細胞重積が少なく, 分布が均一である。

図 8 頸部腺癌

LBC, 対物 40 倍
図 7 と同一症例。

図 26 修復細胞 20 歳代, 女性

ブラシ擦過, Pap. 染色, 対物 40 倍
豊富な細胞質を有する細胞が平面的で流れるような配列を示す集塊を形成する。核腫大, 核の大小不同, 核小体の明瞭化がみられるが, クロマチンの増加は認めない。

図 27 Exodus 30 歳代, 女性

ブラシ擦過, Pap. 染色, 対物 40 倍
中心に間質細胞を, その周囲に円柱上皮が取り囲む内膜組織を認める。

図 28 放射線治療後の変化 50 歳代, 女性

ブラシ擦過, Pap. 染色, 対物 40 倍
細胞質の両染色性, 空胞, 核腫大, 核小体明瞭化を示す大型細胞を認める。クロマチンの増加や核縁肥厚は認めない。好中球の集簇も認める。

図 29 分葉状頸管腺過形成 40 歳代, 女性

ブラシ擦過, Pap. 染色, 対物 40 倍
豊富な黄金色の粘液を有する高円柱上皮が平面的集塊を形成する。核クロマチンは細顆粒状で均等に分布し, 集塊辺縁からの核突出は認めない。

図 30 LSIL/CIN 1 40 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 60 倍
きれいな背景に, 表層型扁平上皮細胞が出現している。核小体は不明瞭である。核周囲が明るく抜けるコイロサイトーシスを伴う。

図 31 HSIL/CIN 2 20 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 60 倍
中層～傍基底型の扁平上皮細胞に, 核腫大, 核の大小不同, 核型不整が認められる。核クロマチンは細顆粒状～不均等で, 核小体は目立たない。

図 32 HSIL/CIN 3 (高度異形成) 30 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 60 倍
傍基底型の扁平上皮細胞に核腫大がみられ, N/C 比は約 60~70%となる。核縁は不整でしわが寄るように見える (クルミ状核)。核小体は目立たない。

図 33 HSIL/CIN 3 (上皮内癌) 40 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 60 倍
N/C 比は 80%を超えており, 核は緊満している。核クロマチンは細顆粒状で密に充満し, 核小体は目立たない。しばしば敷石状に出現する。

図 34 微小浸潤扁平上皮癌 50 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 60 倍
上皮内癌と類似する傍基底型異型細胞が出現するが, 上皮内癌に比して数が多く, 核の大小不同や多核化など多形性を増している。

図 35 角化型扁平上皮癌 50 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 20 倍

出血・壊死性の背景に、オレンジ G 好性の細胞質を有する異型角化細胞を含む異型扁平上皮細胞が多数出現する。

図 36 非角化型扁平上皮癌 60 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 40 倍

多稜形でライトグリーンに染まる傍基底型, 中間型悪性細胞が, 散在性あるいは緩い集塊状に出現する。

図 37 上皮内腺癌 30 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 40 倍

きれいな背景に, 柵状あるいは羽毛状集塊を形成して出現する。重積異常, 細胞配列の乱れ, 核間距離の不均等が認められ, 核の飛び出し像がみられる。

図 38 通常型内頸部腺癌 40 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 40 倍

重積の強い乳頭状集塊を形成して出現する。細胞質内には粘液が観察され, 核小体明瞭な偏在核を有する。集塊辺縁のほつれが目立つ。

細胞診ガイドライン^① 婦人科・泌尿器 2015年版

【子宮体部】 p51-108 に対応

子宮体部

- WHO 分類, 取扱い規約改訂に伴う子宮内膜癌組織型名の変更
- 子宮内膜細胞診報告様式 The Yokohama System
- 免疫細胞化学

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。

● WHO 分類, 取扱い規約改訂に伴う子宮内膜癌組織型名の変更

2010年に細胞診ガイドライン（以下、本ガイドライン）執筆時には、組織型の名称は当時用いられていた子宮体癌取扱い規約第3版に準拠した。その後子宮体癌の分類として2014年にWHO blue book 第4版が刊行され、それを受けて子宮体癌取扱い規約も第4版が刊行された。組織型の対応表は以下の通りである。なお、2020年にWHO blue book 第5版が刊行されたのを受けて子宮体癌取扱い規約も改訂作業が進行中であるが、それには次回の改訂で対応する。

表 子宮内膜上皮性病変組織型名対応表

規約第3版（本ガイドライン）	規約第4版
子宮内膜増殖症	子宮内膜増殖症
子宮内膜異型増殖症	子宮内膜異型増殖症 / 類内膜上皮内腫瘍
類内膜腺癌	類内膜癌
(1) 扁平上皮への分化を伴う類内膜腺癌	a. 扁平上皮への分化を伴う類内膜癌
(2) 絨毛腺管型類内膜腺癌	b. 絨毛腺管型類内膜癌
(3) 分泌型類内膜腺癌	c. 分泌型類内膜癌
粘液性腺癌	粘液性癌
	漿液性子宮内膜上皮内癌
漿液性腺癌	漿液性癌
明細胞腺癌	明細胞癌
扁平上皮癌	
移行上皮癌	
	神経内分泌癌
	a. 低異型度神経内分泌腫瘍
	(1) カルチノイド腫瘍
	b. 高異型度神経内分泌癌
小細胞癌	(1) 小細胞神経内分泌癌
	(2) 大細胞神経内分泌癌
混合癌	混合癌
未分化癌	未分化癌 脱分化癌

● 子宮内膜細胞診報告様式 The Yokohama System

子宮内膜細胞診の報告様式として本ガイドラインでは記述式報告様式を紹介した。2018年、日本、ギリシャ、スイスのグループによりThe Yokohama System (TYS) が提唱された。

TYS 報告様式

(1) 標本の種類

直接塗抹標本

液状化検体標本

(2) 標本の適否

検体適正

検体不適正：TYS 0

(3) 記述式細胞診結果報告

- ・ 陰性 / 悪性および前駆病変でない ; Negative for malignant tumors and precursors :
TYS 1
増殖期内膜 : endometrium in proliferative phase
分泌期内膜 : endometrium in secretory phase
月経期内膜 : endometrium in menstrual phase
萎縮内膜 : atrophic endometrium
良性反応性変化 : benign reactive change
(IUD, TAM 等による変化)
子宮内膜ポリープ : endometrial polyp
子宮内膜腺・間質破綻 : endometrial glandular and stromal break down
- ・ 内膜異型細胞 : atypical endometrial cells (ATEC)
 - ・ 内膜異型細胞 ; 意義不明 atypical endometrial cells, of undetermined significance
(ATEC-US) : TYS 2
炎症により腫瘍性病変を否定できない
ホルモン環境異常により腫瘍性病変を否定できない
医原性変化により腫瘍性病変を否定できない
 - ・ 内膜異型細胞 ; 内膜異型増殖症 / 類内膜上皮内腫瘍, または悪性腫瘍を除外できない
atypical endometrial cells, cannot exclude atypical endometrial
hyperplasia (AEH) /endometrioid intraepithelial neoplasia (EIN)
or malignant condition (ATEC-AE) : TYS 4
- ・ 異型を伴わない子宮内膜増殖症 ; endometrial hyperplasia without atypia : TYS 3
- ・ 子宮内膜異型増殖症 / 子宮内膜上皮内腫瘍 ; atypical endometrial hyperplasia/endome-
trioid intraepithelial neoplasia : TYS 5
ポリープ状異型腺筋腫 : atypical polypoid adenomyoma を含む .
なお, 漿液性子宮内膜上皮内癌を除く .
- ・ 悪性腫瘍 ; Malignant neoplasms : TYS 6
全ての悪性腫瘍を含む
漿液性子宮内膜上皮内癌 : serous endometrial intraepithelial carcinoma (SEIC) ,
類内膜癌 (G1, G2, G3, 扁平上皮への分化を伴う squamous differentiation) : endo-
metrioid carcinoma (G1, G2, G3, squamous differentiation), 漿液性癌 : serous
carcinoma, 明細胞癌 : clear cell carcinoma,
粘液性癌 : mucinous carcinoma, 扁平上皮癌 : squamous carcinoma,
混合癌 : mixed carcinoma,
未分化癌 : undifferentiated carcinoma,
内膜間質肉腫 : endometrial stromal sarcoma,

平滑筋肉腫：leiomyosarcoma, 癌肉腫（同所性，異所性）：carcinosarcoma (homologous type, heterologous type),
 その他の悪性腫瘍
 子宮外悪性腫瘍：extrauterine malignant tumor

TYS におけるカテゴリーと臨床的取り扱いは以下の表のとおりである。

表 The Yokohama System による子宮内膜細胞診報告様式

カテゴリー		臨床的取り扱い
1 検体不適正 Unsatisfactory for evaluation	TYS 0	・3 か月以内での再検 ・臨床医判断で，生検等の他の手法の検査を考慮（注）
2 陰性 / 悪性および前駆病変でない Negative for malignant tumors and precursors	TYS 1	臨床的なフォロー
3 内膜異型細胞；意義不明 Atypical endometrial cells of undetermined significance (ATEC-US)	TYS 2	・3 か月以内での再検 ・臨床医判断で，生検等の他の手法の検査を考慮
4 異型を伴わない子宮内膜増殖症 Endometrial hyperplasia without atypia	TYS 3	子宮鏡や内膜生検を含むフォロー
5 内膜異型細胞；異型増殖症 / 類内膜上皮内腫瘍，または悪性腫瘍を除外できない Atypical endometrial cells, cannot exclude atypical endometrial hyperplasia (AEH) / endometrioid intraepithelial neoplasia (EIN) or malignant condition (ATEC-AE) :	TYS 4	子宮鏡や内膜生検を含むより積極的なフォロー
6 子宮内膜異型増殖症 / 子宮内膜上皮内腫瘍 Atypical endometrial hyperplasia (AEH) / endometrioid intraepithelial neoplasia (EIN)	TYS 5	子宮鏡や内膜生検を含むより積極的なフォロー
7 悪性腫瘍 Malignant neoplasms	TYS 6	子宮鏡や内膜生検を含むより積極的なフォローおよびステージ決定

（注：高齢者などで内膜が萎縮していることが確認される場合には臨床的に「陰性」と判断される場合がある）

現行では対策型検診で陰性，疑陽性，陽性の3段階分類が正式に採用されている。TYS と3段階分類の対応は以下のようになる。

検診3段階分類	TYS
陰性	TYS 1, TYS 2
疑陽性	TYS 2, TYS 3, TYS 4, TYS 5
陽性	TYS 6

ガイドライン **図 30** に TYS カテゴリーを当てはめると，下図の通りとなる。

図 30-1

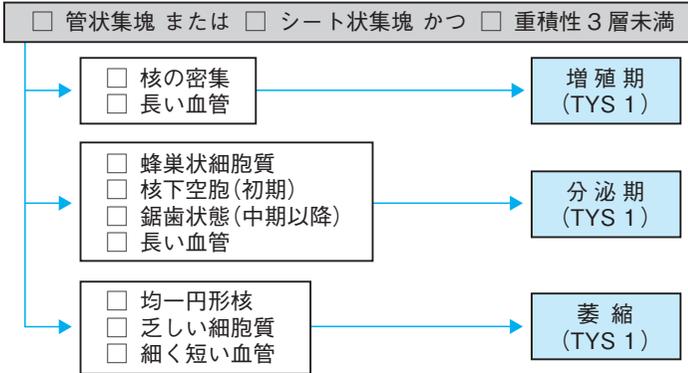


図 30-2

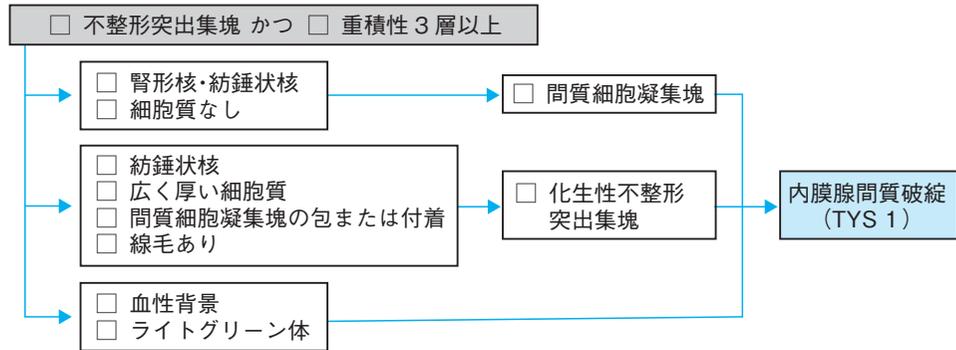


図 30-3

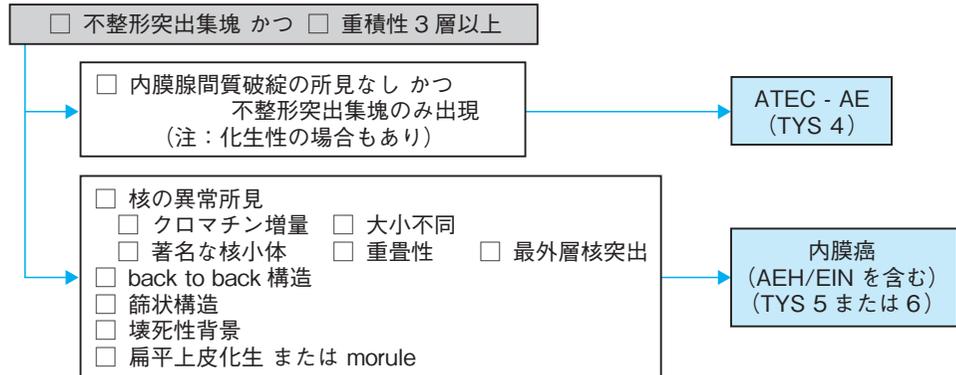


図 30-4



注) 「異型のない増殖症」において、「拡張・分岐集塊 5 個以上」については、現在のところ科学的根拠はない。

図 30-5



図 30 SP-LBC 標本での細胞判定法

● 免疫細胞化学

a. 分化度や悪性度判定のための染色

不正確な記述がある点を、以下のように訂正する。**図 79** に PTEN の染色を追加する。

誤	正
特に <i>PTEN</i> は、type 1 の子宮体癌では他の癌より高頻度で発現が、後述の type 2 の子宮体癌ではほぼ発現しない。	特に <i>PTEN</i> は、type 1 の子宮体癌では他の癌より高頻度でタンパク質の発現消失、あるいは減弱を示すが、後述の type 2 の子宮体癌ではほぼ発現が保たれる。

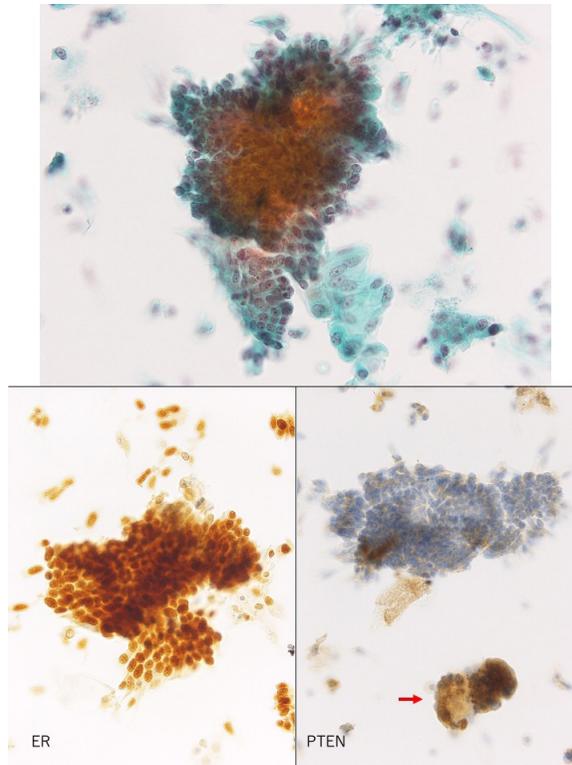


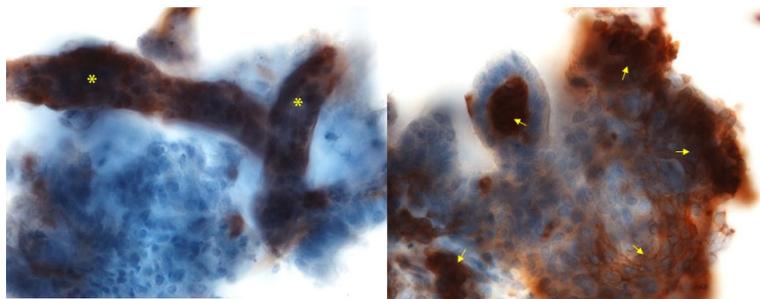
図 79 類内膜癌 (G1) 50 歳代前期, 女性

ブラシ採取 LBC 標本, 上: Pap 染色 対物 40 倍 下左: ER の免疫細胞化学, 対物 40 倍 下右: PTEN の免疫細胞化学, 対物 40 倍

ER は核内に局在しており, 殆どの細胞が陽性を示す。PTEN は発現の欠失を認める。一方, 正常内膜腺細胞は核, 細胞質ともに発現している (矢印)。

e. 子宮内膜良性病変と子宮体癌との鑑別における染色

EGBD と類内膜癌の鑑別に細胞診標本で CD10 の免疫染色を応用する試みを紹介する。



追加図 類内膜癌(G1) (左) と子宮内膜腺間質破綻 (右) での CD10 免疫細胞化学染色 (対物 40 倍)

ブラシ採取 LBC 標本,

類内膜癌 (G1) では, 癌細胞集塊の外側から貫通し, 内側で分岐する CD10 陽性の小管状構造 (*) を認め, これらは線維血管間質である。子宮内膜腺間質破綻では, 化生細胞集塊に付着ないし含有される間質細胞凝集塊 (矢印) に一致して, CD10 が陽性である。

卵巣

- 基本方針
- 主な改訂点 1
- 主な改訂点 2
- 主な改訂点 3
- 主な改訂点 4
- 図のタイトルの変更
- 文献

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・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。

● 基本方針

2015年版の「卵巢」については、極めて完成度が高く、その内容の大半は、写真・イラスト等含めて現時点での利用に十分に耐えうるものと思われる。したがって、今回の改訂は必要最小限にとどめることとした。

● 主な改訂点 1

全編を通し、卵巢腫瘍取扱い規約第2版に基づく項目および組織型の名称を、卵巢腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約病理編第1版¹⁾に基づく名称に読み替えることとする。

● 主な改訂点 2

総論 E. 卵巢腫瘍細胞診への応用 2015年版 ① p131 ~

免疫細胞 / 組織化学と遺伝子解析の役割と意義

ゲノム医療、癌の個別化治療につなげる観点からも、卵巢腫瘍の分子遺伝学的知見が多数蓄積されている。WHO Classification of Tumours. Female genital tumours, 5th ed (以下WHO第5版)²⁾では、各卵巢腫瘍について原因と発生経路および最新の知見に基づいた記載がなされ、必要に応じて概念や定義、位置づけが再考された。

表3 卵巢腫瘍におけるマーカーの応用

腹水細胞診のセルブロック検体を対象とするマーカーの代表的かつ日常的なマーカーとして以下を追加する(卵巢腫瘍の組織型推定に有用なものに限定)。

組織型推定: Napsin A 明細胞癌に特異性が高く、他の卵巢上皮性腫瘍との鑑別に有用である。

● 主な改訂点 3

各論 A. 表層上皮性・間質性腫瘍 2015年版 ① p135 ~

低異型度漿液性腫瘍・粘液性腫瘍・類内膜腫瘍・漿液粘液性腫瘍において、微小浸潤を伴う境界悪性腫瘍は、浸潤巣の大きさが5mm未満の場合に診断される。

漿液性癌は低異型度漿液性癌、高異型度漿液性癌に分類され、組織発生の観点から両者は基本的に別個の腫瘍に位置づけられる。

低異型度漿液性癌は本邦では全漿液性癌の数%程度を占めるに過ぎない稀な腫瘍で、平均年齢は50代前半と高異型度に比べて年齢層が低い。組織学的には、比較的小型で均一な腫瘍細胞が乳頭状に増殖する像が基本で、境界悪性腫瘍を背景にしばしば有する。高異型度に比べて核分裂像は少なく高倍率10視野あたり通常3~5個である。p53の変異は見られない。

高異型度漿液性癌は、漿液性癌の大半を占める、もっとも頻度の高い卵巢上皮性悪性腫瘍である。好発年齢は60代前半であり、他の組織型に比べIII期で発見されることが圧倒的に多い。現在ではその発生は卵管であることがほぼ認められており、卵管漿液性癌が早期に卵巢に転移し発育するものと考えられている。この観点から、高異型度漿液性癌が想定される症例では、卵管が肉眼的に正常に見えてもSEE-FIMプロトコル(protocol of sectioning and extensively examining the fimbriated end; 卵管本体は2~3mm間隔の短軸、卵管采は長軸方向

の裁断による全割全包埋)に則って検索する必要がある。なお、WHO 第5版では、(1) 卵管が同定できない、あるいは卵管の遠位が卵巣とともに腫瘤に巻き込まれている場合、(2) 卵管が同定可能で漿液性卵管上皮内癌 serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) を伴っている場合には卵管原発と見なす診断基準を提案している。これに従えば、両側卵管が卵巣病変と離れており、かつ SEE-FIM プロトコルによる十分な検索がなされた上で卵管病変がない場合のみ卵巣原発とされる。組織学的には、N/C が高く強い核異型を示す腫瘍細胞が乳頭状～充実性に発育し多数の核分裂像を伴う。p53 の変異を伴う。BRCA1 あるいは BRCA2 の生殖細胞系列の病的バリエーションに起因する遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer : HBOC) の部分像として発症することがある。

粘液性腫瘍のうち内頸部様粘液性境界悪性腫瘍は、現在では漿液粘液性境界腫瘍の名称で呼ばれる。このカテゴリーには、従来混合上皮性境界悪性腫瘍とされていた腫瘍が含まれる。

移行上皮性腫瘍は、ブレンナー腫瘍と名称変更され、良性ブレンナー腫瘍、境界悪性ブレンナー腫瘍、悪性ブレンナー腫瘍を含む。従来このカテゴリーに含まれていた移行上皮癌は高異型度漿液性癌に包括された。

◎ 主な改訂点 4

各論 G. 腹膜腫瘍 2015年版 ① p145～

腹膜腫瘍のうち、従来腹膜原発漿液性癌とされてきたものは、前述の通り現在では卵巣高異型度漿液性癌と同様に、卵管上皮にその起源を有するとする立場が主流となっている。WHO 第5版では、十分な検索によって卵巣・卵管に病変がない場合に腹膜原発とされる。

◎ 図のタイトルの変更

2015年版 ① p126～

図 10-6 左下 低異型度漿液性癌

図 10-7 左下 高異型度漿液性癌

図 10-9 左下 高異型度漿液性癌

2015年版 ① p134

図 14 高異型度漿液性癌

2015年版 ① p147～

図 17, 18, 22, 23 高異型度漿液性癌

◎ 文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会 (編) : 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約 病理編, 第1版, 金原出版, 2016
- 2) Cheng AN, Ellinson LH, Gilks CB et al : Tumours of the ovary. in WHO Classification of Tumours Editorial Board (ed) : WHO Classification of Tumours : Female Genital Tumours, 5th ed. IARC, Lyon, 2020, pp31-167

細胞診ガイドライン^① 婦人科・泌尿器 2015年版

【泌尿器】 p167-210 に対応

泌尿器

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。

2022年にパリシステム（The Paris System）の第2版及び泌尿器領域のWHO第5版が発刊された。今後これらは世界的に広く用いられることが想定される。日本臨床細胞学会として準拠した内容を提示する必要があると考える。出版が直近に行われたため、第2版での改正点が十分に検討出来ていない状況である。また、現状と前回の細胞診ガイドラインとの間に大きな齟齬はない。従って、今回の改定では変更事項の提示は行わず、2025年に発刊予定の細胞診ガイドライン全面改定時に刷新を行うこととした。

乳腺

- 変更点 1
- 変更点 2
- 変更点 3
- 変更点 4

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

● 変更点 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

● 変更点 2

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

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

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

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

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

● 変更点 3

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

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

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

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

図 155 浸潤性乳管癌 (硬性型) 50 歳代, 女性

針生検, HE 染色, 対物 10 倍

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

図 156 浸潤性乳管癌 (硬性型) 50 歳代, 女性

針生検, HE 染色, 対物 40 倍

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

図 157 浸潤性乳管癌 (硬性型) 50 歳代, 女性

穿刺吸引, Pap. 染色, 対物 60 倍

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

図 158 浸潤性乳管癌 (硬性型) 50 歳代, 女性

穿刺吸引, Pap. 染色, 対物 40 倍

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

図 220 充実乳頭癌 60 歳代, 女性

図 224 充実乳頭癌 60 歳代, 女性

図 276 Mucoccele-like lesion 40 歳代, 女性

切除標本, HE 染色, 対物 20 倍

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

図 280 Mucoccele-like lesion 40 歳代, 女性

穿刺吸引, Pap. 染色, 対物 40 倍

薄い粘液を背景に微小乳頭状の隆起をみる集塊が出現する。構造異型と捉える。

● 変更点 4

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

【本腫瘍の位置づけ】

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

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

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

【臨床像】

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

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

【病理組織像】

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

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

【細胞像】

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

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

【細胞診の判定区分】

悪性

【鑑別診断・ピットフォール】

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

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

細胞診ガイドライン ② 乳腺・皮膚・軟部骨 2015年版

【皮膚】 p149-198 に対応

皮膚

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

改訂なし

軟部骨

総論

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

各論

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

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

総論

A. 軟部骨腫瘍の病理と臨床像

● 補足 1

2015年版 [2] p200 1行目～201 3行目の補足

軟部骨腫瘍の診断名と悪性度の基準について

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

【文献】

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

● 補足 2

2015年版 [2] p200 1行目～201 3行目の補足

軟部骨腫瘍の遺伝子異常の基本知識と病理・細胞診断への応用の現状

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

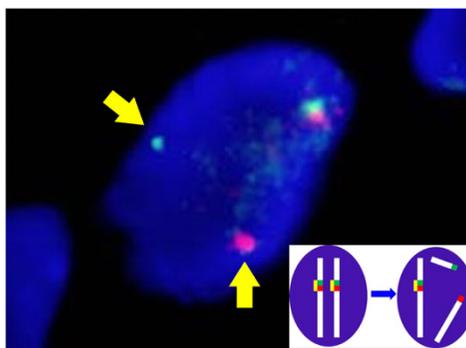


図 1

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

C. 軟部骨腫瘍細胞診の手順

● 補足 3

2015 年版 [2] p203 1 行目～204 1 行目の補足

軟部骨腫瘍の細胞診に必要な知識をいかにして得るか

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

D. 軟部骨腫瘍の細胞診の目的

● 補足 4

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

細胞診報告様式策定に際しての課題について

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

表 1 軟部骨腫瘍細胞診の報告様式 (例)

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

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

各 論

A. 軟部骨腫瘍

● 補足5

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

Ewing 肉腫と Ewing 様肉腫

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

【文献】

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

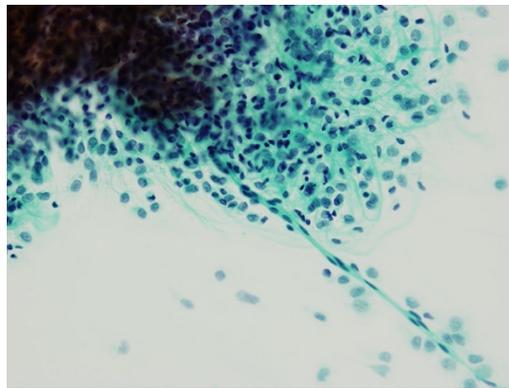


図 2 BCOR 遺伝子異常肉腫の細胞像
円形細胞肉腫の像であるが、Ewing 肉腫と異なり細胞質が豊富である。

● 補足6

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

脱分化現象を示す軟部骨腫瘍 - 脱分化型脂肪肉腫を中心に

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

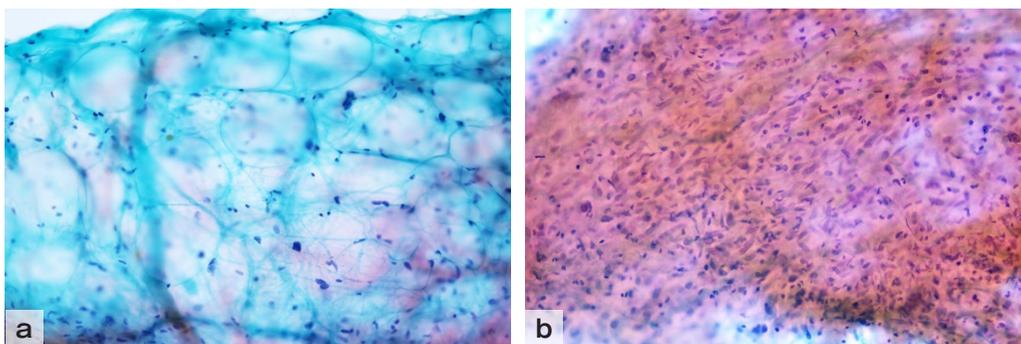


図3 脱分化型脂肪肉腫の細胞像

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

B. 骨腫瘍

● 補足7

1 骨巨細胞腫 2015年版 2 p216 6行目～14行目の補足

骨巨細胞腫のデノスマブ治療後の組織・細胞像の変化

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

● 補足8

4 脊索腫 2015年版 ② p217 23行目～29行目の補足

脊索腫に関連した新しい疾患概念について

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

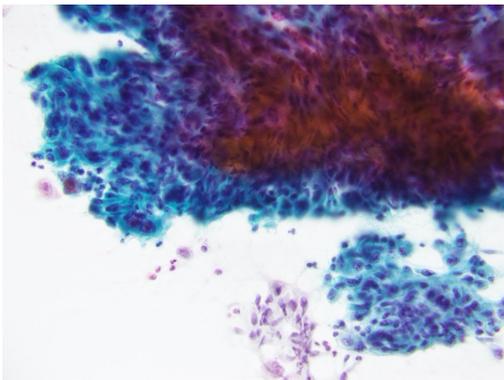


図4 脱分化型脊索腫の細胞像

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

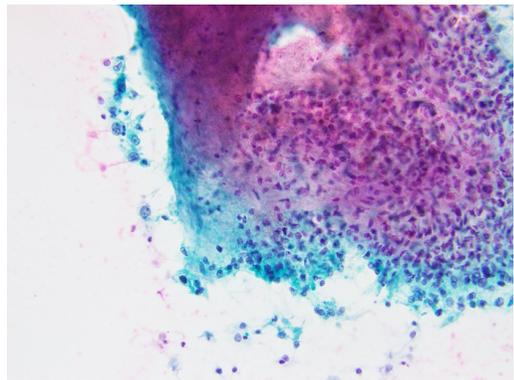


図5 低分化型脊索腫の細胞像

通常型脊索腫と異なり粘液性背景を欠き、低分化な組織像を呈する。

● 補足9

5 転移性腫瘍 2015年版 ② p217 30行目～31行目の補足

原発不明がんについて

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

甲状腺

- A. 甲状腺腫瘍組織分類のアップデート
 - ①組織型分類の変更について
 - ②低分化癌の定義
 - ③境界病変の扱いについて
- B. ベセスダシステム第2版の変更内容，特にNIFTPの概念と細胞診での取り扱い
- C. 液状化検体細胞診（LBC）の有用性と留意点
- D. 微小乳頭癌の取り扱いとアクティブ・サーベイランス
- E. 甲状腺腫瘍に関する遺伝子異常の新知見
 - ①細胞材料の分子検査
 - ②各組織型でみられる遺伝子変異
 - 文献

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。

A. 甲状腺腫瘍組織分類のアップデート

細胞診ガイドライン（2015年度版）以降、内分泌腫瘍 WHO 分類第 4 版（2017 年）、甲状腺細胞診ベセスダ分類第 2 版（2017 年）、甲状腺癌取扱い規約第 8 版（2019 年）が刊行されており、甲状腺腫瘍組織分類については一部で変更が生じている。

① 組織型分類の変更について

・濾胞癌の浸潤様式

濾胞癌の浸潤様式（2015 年版 ③ p44）に新たに被包性血管浸潤型 encapsulated angio-invasive が加えられた。甲状腺癌取扱い規約第 8 版 p18 を参照されたい。

・ホブネイル型乳頭癌 papillary carcinoma, hobnail variant

乳頭癌の亜型（2015 年版 ③ p51-p52）として新たに悪性度の高いホブネイル型が加えられた。甲状腺癌取扱い規約第 8 版 p17 を参照されたい。

・甲状腺内胸腺癌 intrathyroid thymic carcinoma (ITTC)

胸腺様分化を示す癌 carcinoma showing thymus-like differentiation（2015 年版 ③ p20~21 表 3~表 5, p60~p61）は、甲状腺内胸腺癌に名称変更された。甲状腺癌取扱い規約第 8 版 p23 を参照されたい。

・Hürthle 細胞腫瘍 Hürthle cell tumor

好酸性細胞型濾胞性腫瘍（2015 年版 ③ p47, p80~p81 図 77~図 81）の好酸性細胞の用語に対して、内分泌腫瘍 WHO 分類第 4 版、甲状腺細胞診ベセスダ分類第 2 版では Hürthle 細胞を使用しているが、甲状腺癌取扱い規約第 8 版では従来の好酸性細胞を使用している。

② 低分化癌の定義

低分化癌（2015 年版 ③ p52~53）の定義について、内分泌腫瘍 WHO 分類第 4 版ではトリノ提案を採用しているが、甲状腺癌取扱い規約第 8 版は従来の第 7 版の基準を踏襲している。

③ 境界病変の扱いについて

内分泌腫瘍 WHO 分類第 4 版では、被包性濾胞型腫瘍の中で“浸潤性増殖が疑わしい”腫瘍、乳頭癌の核所見があっても“浸潤性増殖がない”腫瘍を境界病変とし、悪性度不明な濾胞型腫瘍 follicular tumor of uncertain malignant potential (FT-UMP)、悪性度不明な高分化腫瘍 well-differentiated tumor of uncertain malignant potential (WDT-UMP)、乳頭癌様核所見を伴う非浸潤性濾胞型腫瘍 Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) の 3 つのカテゴリーを新たに設けた。甲状腺細胞診ベセスダ分類第 2 版においても NIFTP 概念の細胞診への影響と対応が詳述されている。しかし、甲状腺癌取扱い規約第 8 版では境界病変の概念を採用していないため、国際基準との乖離が生じている。

B. ベセスダシステム第2版の変更内容，特に NIFTP の概念と細胞診での取り扱い

ベセスダシステム第2版では，初版と診断カテゴリーの括りには変更がない。各診断カテゴリーの定義や診断基準は概ね初版を踏襲している。しかし，WHO 分類で NIFTP (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear feature：現在のところ適切な日本語訳がなく，“ニフトピー”と呼ぶ) という新しい疾患概念が提唱されたため，これに伴う注釈が各カテゴリーに記載されている。NIFTP とは，被膜浸潤や血管浸潤の所見がみられない被包型濾胞性腫瘍のうち，乳頭癌とする核所見がある，または乳頭癌とする核所見が疑わしい腫瘍を指す。

NIFTP の疾患概念は，被包化した濾胞型乳頭癌の予後を検討したところ，浸潤がみられた例では 101 人中 12 人が再発，うち 5 人が遠隔転移を生じ 2 人は癌死した。一方，浸潤がみられなかった症例では 67 人全員が再発を生じなかった，という Nikiforov らの論文¹⁾ が元となっている。それまで濾胞型乳頭癌としていたもののうち，浸潤がないものを良性腫瘍として取り扱おう，ということとなった。日本では欧米のような過剰手術が問題となっていないことなどから，甲状腺癌取扱い規約第 8 版 (2019 年) ではこの診断名を採用していない。NIFTP に相当すると思われる腫瘍は，わが国では濾胞腺腫，腺腫様結節，あるいは濾胞型乳頭癌となる。

NIFTP は核所見が乳頭癌あるいは乳頭癌を疑う腫瘍であるため，理論上，細胞診では NIFTP と乳頭癌の区別がつかない。したがって，NIFTP という概念を採用すると細胞診の正診率は自然と低下することとなる。実際ベセスダシステム第2版では，診断カテゴリーで“悪性の疑い”としたものは悪性の危険度が NIFTP を採用しない場合は 50-75%，NIFTP を採用した場合は 45-60%，“悪性”としたものは NIFTP を採用しない場合は 97-99%，NIFTP を採用した場合は 94-96% と低下している。

図 1 に組織標本で WHO 分類では NIFTP となると考えた例の穿刺吸引細胞診を示す。小濾胞構造を示す細胞集塊で核所見は乳頭癌の特徴を有することから濾胞型乳頭癌を推定することとなる。

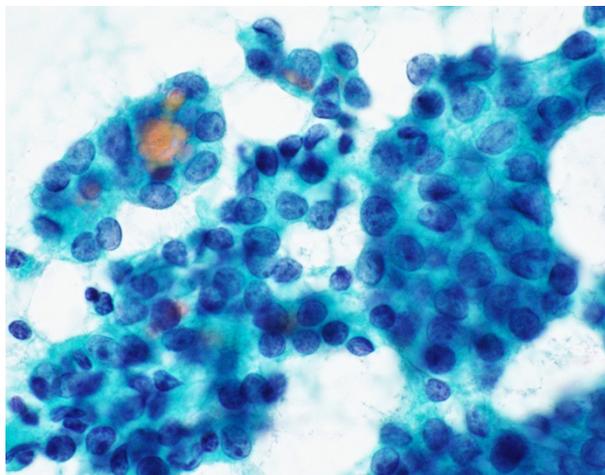


図 1

C. 液状化検体細胞診（LBC）の有用性と留意点

LBCは、採取細胞量が少ない場合、末梢血が混入した場合、液状検体の場合、免疫染色が必要であると判断した場合に有用であり、血流が豊富で血液成分が混入しやすい甲状腺では非常に有用である。LBCの長所は不適正率の減少であり、鏡検時間の短縮、塗抹操作による変性がない、免疫細胞化学染色が容易、細胞の重なりが少なく細胞の観察が容易であることも挙げられる。LBCの短所はコストの増加や標本作製の手間がかかることである。LBCの留意点として、従来法とLBCだけでなく（LBCではリンパ球が減少し橋本病の診断が難しい、LBCでは良性の指標であるコロイドが減少する等）、各LBC標本作製法においても背景成分や細胞所見が各々異なるため（乳頭癌のすりガラス状核の認識のし易さ等）、各LBC標本作製法における“クセ”を理解した上で鏡検すること、経験を積むことが必要である。

D. 微小乳頭癌の取り扱いとアクティブ・サーベイランス

甲状腺微小乳頭癌（微小癌）とは、原発巣の最大径が10mm以下の乳頭癌のことである。このうちリンパ節転移、遠隔転移、周囲組織や隣接臓器への浸潤といった高リスク因子をもたない低リスク微小癌の積極的経過観察（アクティブ・サーベイランス）が近年推奨されている。微小癌のアクティブ・サーベイランスのためには、経験豊富な医師・検査技師が検査を行い、原発巣やリンパ節の状況を正確に把握できる「適切な診療体制」が必須となる。乳頭癌には多くの亜型があるが、高悪性度とされている高細胞型、びまん性硬化型等の乳頭癌亜型はアクティブ・サーベイランスの適応とならない。高悪性度の乳頭癌亜型は比較的まれであり、実際には細胞診でこれらの亜型を推測することは容易ではないが、LBC法では高細胞型を比較的認識しやすい傾向がある。

E. 甲状腺腫瘍に関する遺伝子異常の新知見

甲状腺癌における遺伝子解析の重要性は年々高まっている。大規模ながんゲノム解析の結果から組織型と遺伝子変異との関連が明確となり、治療法・治療薬の選択においても貢献が期待されている^{2,3)}。以下に要点をまとめる。

① 細胞材料の分子検査

ベセスダシステム2版では、甲状腺FNAでAUSやFNに区分される症例に対して、術前のリスク層別化を目的とした分子検査が推奨されている。米国ではすでに、分子検査が実用化されている⁴⁾。

② 各組織型でみられる遺伝子変異

- ・分化型甲状腺腫瘍では、相互排他的なドライバー遺伝子が同定されており、乳頭癌は*BRAF-V600E*変異や*RET*遺伝子再構成が、濾胞癌では*H/K/NRAS*遺伝子突然変異や*PAX8/PPARG*遺伝子再構成が主体である。

- NIFTP では *RAS* 遺伝子変異の頻度が高い⁵⁾。
- 低分化癌・未分化癌では、*TP53* 変異、*CTNNB1* 変異、*TERT* promoter 変異などが悪性度に関与すると報告されている。
- *RET* 遺伝子の突然変異は、多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2) や家族性の髄様癌で高率に認められることが報告されている。散発性 (非家族性) 髄様癌でも 20～30%程度にこの遺伝子変異が認められる。
- 硝子化索状腫瘍では *PAX8-GLIS3* ないし *PAX8-GLIS1* の転座がみられる⁶⁾。

● 文献

- 1) Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP, et al. JAMA Oncol 2018; 4: 1125–1126.
- 2) Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR (eds). Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid (3rd). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- 3) Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, et al. Cell 2014; 159: 676–690.
- 4) Nishino M, Krane JF. Role of ancillary techniques in thyroid cytology specimens. Acta Cytol 2020; 64: 40–51.
- 5) Chu YH and Sadow PM. Semin Diagn Pathol 2020; 37: 213–218.
- 6) Nikiforova MN, Nikitski AV, Panebianco F, et al. Thyroid 2019; 29: 161–173.

細胞診ガイドライン ③ 甲状腺・内分泌・神経系 2015年版

【副甲状腺】 p99-115 に対応

副甲状腺

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

改訂なし

細胞診ガイドライン ③ 甲状腺・内分泌・神経系 2015年版

【副腎】 p117-128 に対応

副腎

- ① メジャー改訂項目
- ② マイナー改訂項目

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。

1 メジャー改訂項目

- ・副腎皮質癌 (2015年版 ③ p121) : Weiss criteria の一部項目について、よりわかりやすい記載に変更する。
- ・褐色細胞腫 (2015年版 ③ p119・123) : 良悪性を含め、第4版(2017年)WHO分類に基づいた記載に変更する。また、遺伝性疾患や家族性腫瘍、多発性内分泌腫瘍症等についても簡単に述べる。さらに、病理組織像と関連してPASS (Pheochromocytoma of Adrenal Gland Scaled Score), GAPP (Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma) score, 遺伝子変異に関する記載を追加する。
- ・神経芽細胞腫 (2015年版 ③ p123) : 第4版(2017年)WHO分類に基づいた組織分類に変更し、さらに遺伝子変異に関する記載を追加する。

2 マイナー改訂項目 (図の説明の一部をよりわかりやすい記載に変更する)

- ・図4 (2015年版 ③ p125) : 核形が目立ち → 核形不整が目立ち
- ・図15 (2015年版 ③ p128) : 神経節芽細胞 → 未熟な神経節細胞

中枢神経・脳脊髄液

- はじめに
- ①検体の提出方法と作製方法
- ②脳細胞診の基本的な考え方・診断法について
- ③脳腫瘍の分子遺伝学について

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。

● はじめに

今回の小改訂にあたり、中枢神経・脳脊髄液では、主に術中での細胞診について、検体の提出方法と作製方法、脳細胞診の基本的な考え方と診断法、さらに最近の分子遺伝学的な知見について記載することになった。検体の提出方法と作製方法、基本的な考え方と診断法については、現行のガイドラインと大きく変わるものではないが、提出方法の提案、さらに実際の染色として広く用いられる HE 染色について述べ、脳細胞診の基本的な考え方と診断法についても、脳腫瘍を中心に基本的なものをわかりやすく述べることにした。最後の分子遺伝学の情報については、細胞像と遺伝子異常が直接結びつくものではないが、現行の WHO 中枢神経系腫瘍分類 (WHO 2016)、さらに今後改訂される WHO 中枢神経系腫瘍分類を理解するのに必要な項目を盛りこんだ。

① 検体の提出方法と作製方法

脳腫瘍の迅速診断では、凍結組織標本と細胞診標本（捺印法、圧挫法、すり合わせ法）を併用した総合的な診断が推奨される。細胞診の利点は、少量の検体で迅速かつ容易に標本を作製できること、凍結や薄切のアーチファクトがなく細胞形態の保持が良いことである。細胞診標本を作製する上で、年齢、部位、現病歴などの臨床情報、臨床診断、迅速診断の目的をあらかじめ把握することが重要で、これを基に診断に最適な標本を作製する。また小さな検体においても肉眼的観察を行うことは重要で、性状の違う複数カ所（凝血塊、赤色部分、白色部分など）からサンプリングすることにより、的確な細胞所見が得られることも多い。

(1) 検体の提出方法

脳腫瘍の術中迅速診断では、生理食塩水を浸したガーゼに包んで提出することは避け、二つ折りのラップフィルムに挟んで提出してもらうことが推奨される (図 1)。その理由として、検体への余分な水分の付着（凍結によるアーチファクトを避ける）ならびに乾燥・損傷を防ぎ、小さな検体がガーゼに埋もれてしまうことを防止するためである。

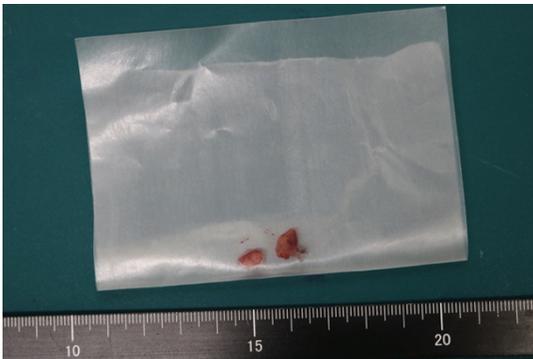


図 1 ラップフィルムに挟んだ術中検体

(2) 迅速細胞診染色

細胞診標本の染色には迅速 HE 染色，迅速 Papanicolaou 染色，迅速簡易 Giemsa 染色が用いられる。脳腫瘍の迅速診断では，組織診・細胞診両者の所見を対比し，細胞突起が見やすいなどの点から，HE 染色が推奨される。迅速 HE 染色は施設により方法が若干違うと思われるが，迅速病理組織診に使用する試薬を用い，おおむね同じ染色時間でよい。参考までに表 1 に一例を示す。なお，悪性リンパ腫等が疑われる症例には Giemsa 染色が必須である。塗抹後風乾した標本に対し，迅速簡易 Giemsa 染色 (Diff-Quik stain™ や CytoQuick stain) を用いると染色時間 (1 分以内) も非常に短く迅速診断に有用である。

(3) 迅速免疫細胞化学

術中は必要に応じて，免疫細胞化学を行うことができる。細胞診標本は凍結組織標本に比較して，細胞形態が保たれていることが利点となる。迅速免疫細胞化学のプロトコールの一例について，表 2 に示す。

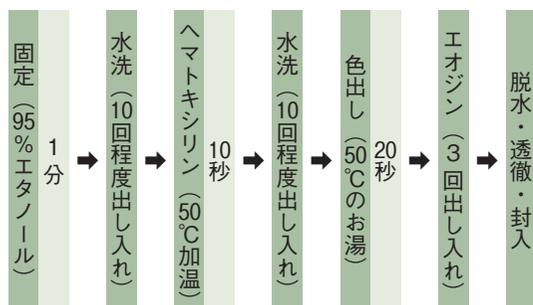


表 1 術中 HE 染色の例

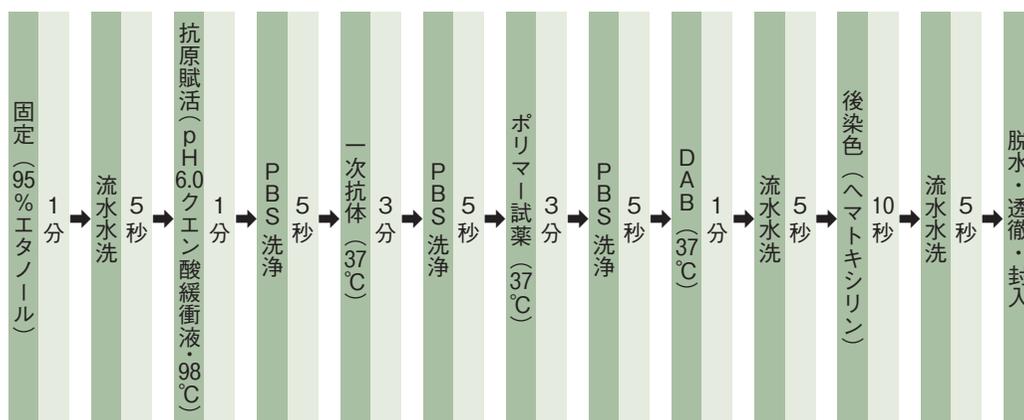


表 2 迅速免疫細胞化学

② 脳細胞診の基本的な考え方・診断法について

(1) 脳細胞診の位置づけ

中枢神経系の細胞診には術中迅速細胞診と髄液細胞診があり、それぞれが別の意義を持つ。前者は凍結組織切片と併用してお互いの利点を生かしながら、術中迅速病理診断に役立てる。後者は感染症、頭蓋内出血など非腫瘍性疾患の鑑別や、腫瘍の進行度、治療効果の判定に用いられる。

脳腫瘍は多くの組織型を含むうえに頻度が低く、病理診断は難しい。また組織型により外科手術、放射線治療、化学療法など治療方針が変わるため、病理診断はたいへん重要である。WHO 中枢神経系腫瘍分類 (WHO 2016) は、脳腫瘍を組織型、悪性度分類、分子遺伝学的情報により統合診断するというパラダイムシフトをもたらした。しかし、遺伝子重視の時代になっても形態学の重要性に変わりはなく、肉眼、組織、細胞形態の詳細な観察は、遺伝子異常評価の大前提となる。

(2) 脳細胞診と術中迅速病理診断

一般的に腫瘍の診療は生検による組織型の確定、手術、後療法という段階を踏む。しかし、脳腫瘍では頭蓋内という部位的な制約から、複数回の侵襲的処置は難しい。よって一度の手術で組織型を確定し、可及的な摘出を目指すか生検にとどめるかを定める必要がある。そのため術中迅速病理診断の役割は大きい。

脳腫瘍の術中迅速病理診断で特に問題となるのは、(a) グリオーマとグリオーシスの鑑別、(b) グリオーマの悪性度診断、(c) 放射線治療・化学療法が主体となる腫瘍の診断である。

(a) グリオーマとグリオーシスの鑑別

グリオーシスは脱髄性疾患、梗塞、炎症などの非腫瘍性疾患や、原発性・転移性脳腫瘍の周辺部などに見られる。反応性アストロサイトは細胞質が広く、四方八方に伸びる多数の突起を持つ (図2)。これに対して腫瘍性アストロサイトは核形不整を示し、細胞質や突起が不整である。また脱髄性疾患や放射線壊死では背景に泡沫細胞や小型リンパ球を含んだ多彩な炎症細胞が出現し (図3)、これによりグリオーシスを推定することができる。

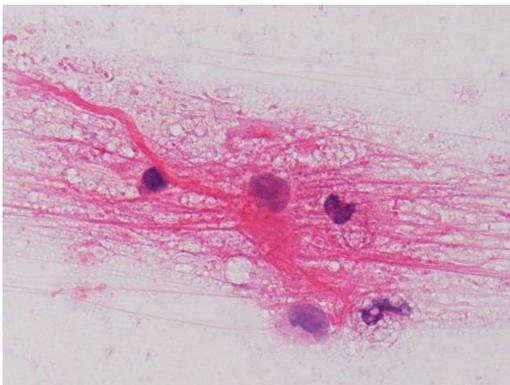


図2

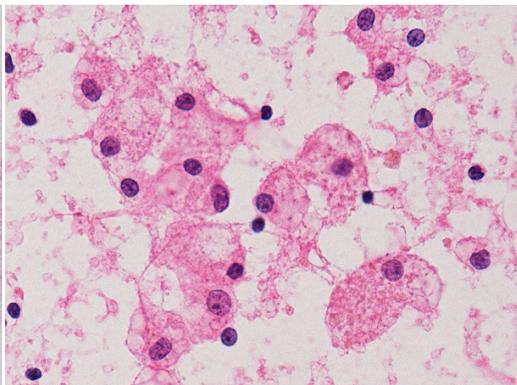


図3

(b) グリオーマの悪性度

グリオーマは WHO grade I または II の低悪性度腫瘍と、WHO grade III または IV の高悪性度腫瘍に分けられる。びまん性グリオーマの術中迅速病理診断では星細胞系、乏突起膠細胞系の鑑別以上に、悪性度の評価が重要である。悪性グリオーマに対する化学療法薬の一つにアルキル化剤を薬効成分とする脳内留置用徐放性製剤があり、これを用いるには術中迅速病理診断で WHO grade III, IV またはその疑いと診断する必要がある。

悪性を示唆する所見として微小血管増殖と壊死があるが、これらがいない場合は核分裂像の有無、多寡が重要な所見となる。しかし、凍結組織切片ではアーチファクトが核に加わるため、核分裂像が見過ごされやすい。細胞標本では核の形態がよく保たれるので、核分裂像が分かりやすい (図 4)。

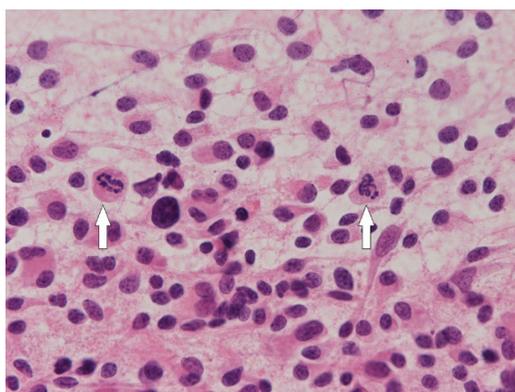


図 4

(c) 放射線治療・化学療法が主体となる腫瘍

生検による診断の確定後に放射線治療や化学療法を行う組織型として、悪性リンパ腫と胚腫がある。手術では術中迅速病理診断に必要なだけの検体を採取できれば良く、可及的に病変を摘出する必要はない。

悪性リンパ腫は腫瘍細胞の胞体が狭く、グリオーマと異なり突起を持たない。また、細胞質に包まれた淡好塩基性の無構造な遊離体、すなわち lymphoglandular body が腫瘍細胞や反応性のリンパ球とともに認められる (図 5)。この本体は壊死、崩壊した腫瘍細胞で、悪性リンパ腫に特徴的である。

胚腫の好発部位として松果体部が挙げられるが、ここは解剖学的に検体を多く採取できない場所である。検体が小さいほどアーチファクトが出て、凍結組織切片の詳細な観察は難しくなる。細胞標本を用いると大型の腫瘍細胞とリンパ球との two cell pattern (図 6) や類上皮細胞肉芽腫を認識しやすい。

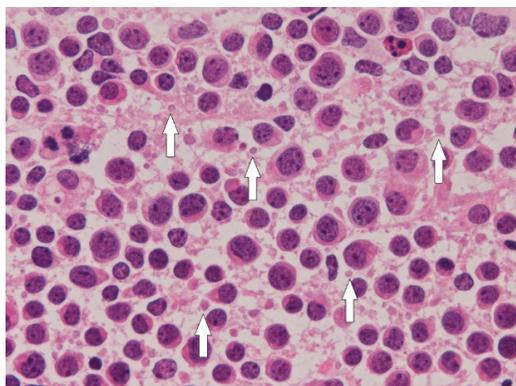


図 5

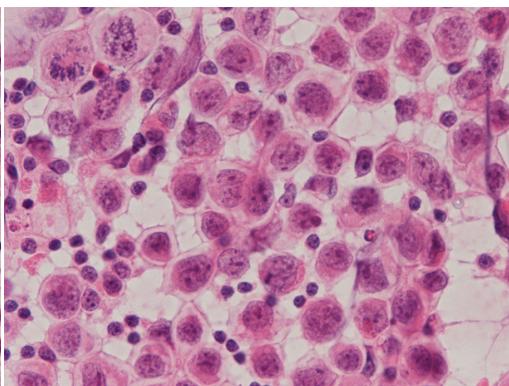


図 6

3 脳腫瘍の分子遺伝学について

脳腫瘍の発生にかかわる遺伝子・染色体の異常が次々とあきらかになってきており、2016年に改訂されたWHO中枢神経系腫瘍分類（WHO 2016）では、これまでの形態学的所見に加え、分子遺伝学的異常に基づいた、いわゆる「統合分類」が導入された。これにより、従来の組織分類のみでは診断困難だった症例を、より高い精度で診断できるようになった。さらには、分子遺伝学的な異常と生物学的な悪性度との間に高い相関性がみられることもわかってきた。

免疫組織化学的に遺伝子異常を検索することがある程度可能であるが、細胞診において分子遺伝学的な検索を行うことは困難である。しかし、腫瘍の遺伝子背景を理解することは診断の一助になると思われ、以下に脳腫瘍の代表的な遺伝子異常と、それを調べるための免疫組織化学について述べる（表3）。

(1) 浸潤性神経膠腫（びまん性グリオーマ）における遺伝子異常

浸潤性神経膠腫において、イソクエン酸脱水素酵素（isocitrate dehydrogenase: IDH）変異と染色体 1p19q 共欠失の発見により、腫瘍と類似する正常細胞が腫瘍の発生母地になっているという考え方に疑問が生じた。すなわち、IDH 変異が乏突起膠細胞系腫瘍と一部のびまん性星細胞系腫瘍に共通してみられることから、いずれも腫瘍の前駆細胞は同一で、IDH 変異に引き続いて起こる TP53 変異や染色体 1p19q 共欠失などの異常が表現型を規定していると理解されるようになった。IDH 変異のある神経膠腫は、IDH 野生型の腫瘍に比して予後が良いことが知られている。IDH には IDH1 と IDH2 の 2 種類があり、IDH 変異の 9 割以上を占める R132H の点突然変異を調べる抗体が市販されている（図7）。

小児の浸潤性神経膠腫は、組織学的に成人の腫瘍に類似していても、成人とは異なった遺伝子異常を有することがあきらかになってきている。主に小児脳腫瘍でみられる BRAF V600E およびヒストン H3 遺伝子の K27M (H3 K27M) 変異は、免疫染色による検索が可能である（図8）。

(2) 上衣腫における遺伝子異常

大規模なゲノム解析により、上衣腫はテント上（大脳半球）とテント下（後頭蓋窩）で分子

表 3 脳腫瘍の遺伝子異常を推定するのに有用な抗体

抗体名	解説	関連する脳腫瘍
IDH1 R132H	<i>IDH</i> 変異で最も代表的な R132H 変異蛋白を認識。IDH 変異型神経膠腫の約 9 割で陽性となる。	星細胞腫 膠芽腫 乏突起膠腫
p53	<i>TP53</i> は代表的な癌抑制遺伝子で、この変異があると腫瘍の多くは p53 の過剰発現を示す。10% 以上の反応性をもって陽性とすることが多い。	IDH 変異型星細胞腫 髄芽腫
ATRX	<i>ATRX</i> (alfa-thalassemia/mental retardation X-linked) の変異があると発現消失。IDH 変異型星細胞腫の多くでは <i>TP53</i> 変異と <i>ATRX</i> 変異が共存している。	IDH 変異型星細胞腫
H3 K27M	ヒストン H3 遺伝子 <i>H3F3A</i> , もしくは <i>HIST1H3B/C</i> の K27M 変異を認識。	びまん性正中膠腫, H3 K27M 変異
H3K27me3	ヒストン H3 遺伝子の 27 番リジンがトリメチル化された状態を認識。異常があると発現が低下する。	上衣腫 (テント下) びまん性正中膠腫, H3 K27M 変異 悪性末梢神経鞘腫瘍
L1CAM	細胞接着因子で、上衣腫では <i>C11orf95-RELA</i> 融合遺伝子があると過剰発現する。	上衣腫 (テント上)
BRAF V600E	<i>BRAF</i> 変異の大部分を占める V600E 変異蛋白を認識。	多型黄色細胞腫, 類上皮膠芽腫 神経細胞性腫瘍, 乳頭型頭蓋咽頭腫
INI1 (SMARCB1)	クロマチンリモデリング機構の重要な因子である SWI/SNF 複合体の構成因子。非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍では高率に <i>INI1</i> が不活化しており、蛋白発現が消失している。	非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍

遺伝学的に病態が異なることが明らかとなった。テント上上衣腫の約 70% に *C11orf95-RELA* 融合遺伝子が認められ、この分子異常の存在と *L1CAM* 免疫染色の発現がよく相関する (図 9)。

テント下の上衣腫では、ヒストン H3 遺伝子 K27 のトリメチル化の異常があると予後不良であり、H3 K27me3 免疫染色の陰性化によって確認できる (図 10)。

(3) 胎児性腫瘍における遺伝子異常

髄芽腫は分子遺伝学的解析が急速に進んでいる腫瘍のひとつであり、遺伝子発現プロファイル、遺伝子異常、染色体異常に基づいた分類と、臨床像や予後との強い相関性が示された。実際に詳細な遺伝子解析をするのは困難であるが、 β -catenin と p53 免疫組織化学が有用である。

非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍の診断には、*INI1* をコードする *SMARCB1* の不活性化を証明することが必要である。これは、*INI1* 免疫組織化学で蛋白発現の消失によって代用可能である (図 11)。

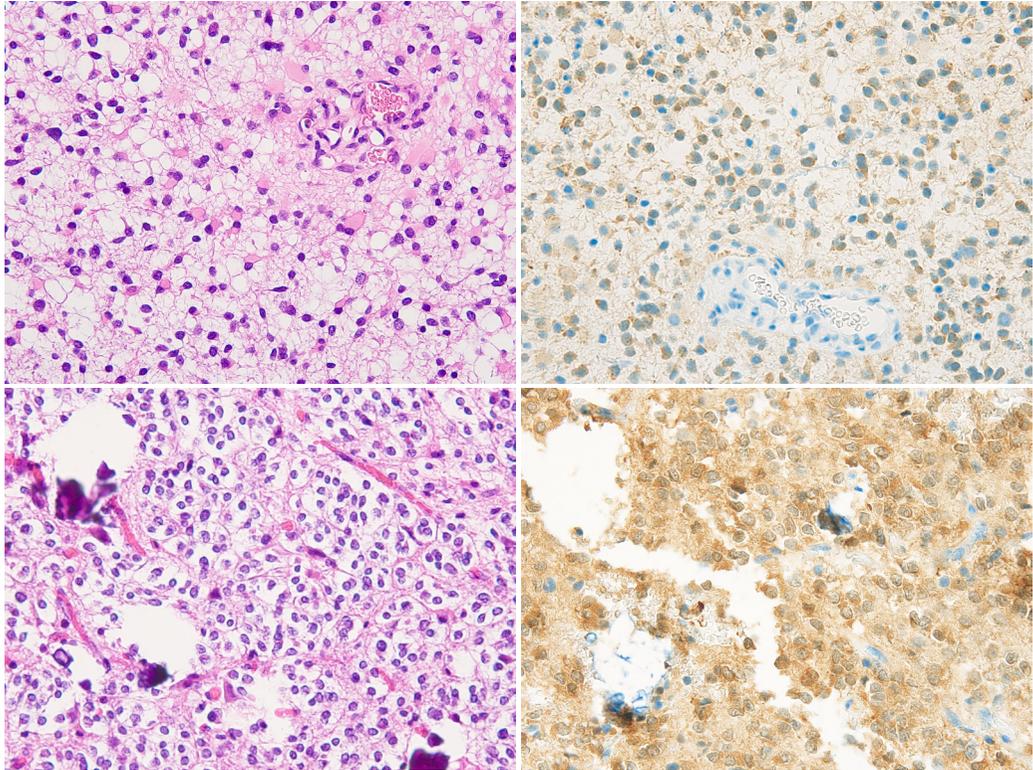


図7 IDH1 R132Hの免疫染色。びまん性星細胞腫（上段），および乏突起膠腫（下段）における陽性像。びまん性星細胞腫はTP53変異を，乏突起膠腫は染色体1p19qの共欠失をそれぞれ有する。

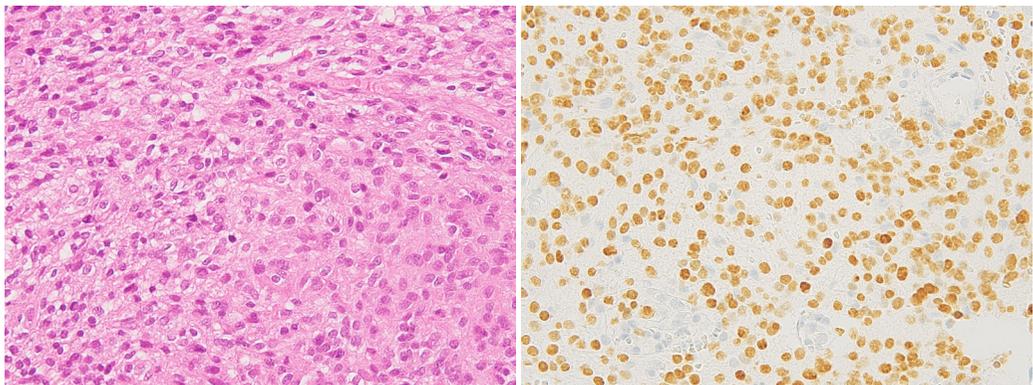


図8 H3 K27Mの免疫染色。小児の脳幹に発生した浸潤性星細胞腫で，組織学的にはグレードIII相当だが，H3 K27M免疫染色陽性のため，「びまん性正中膠腫，H3 K27M変異（WHOグレードIV）」の診断となった。なお，本腫瘍ではH3 K27me3免疫染色は陰性となる。

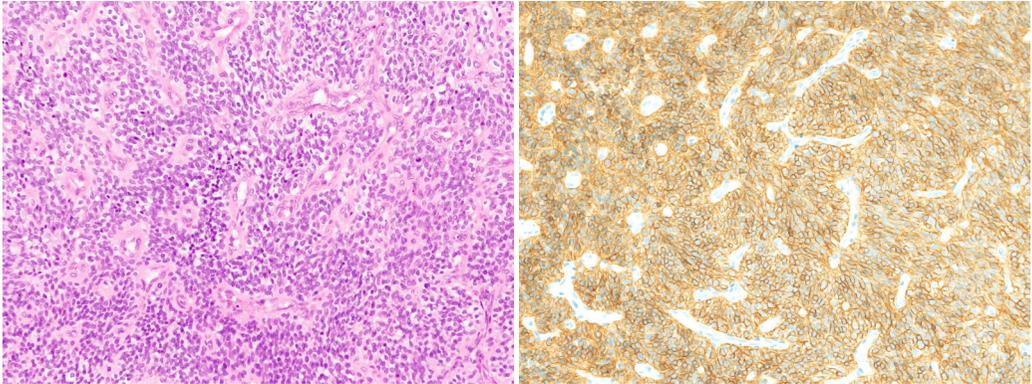


図 9 L1CAM 免疫染色。小児のテント上（大脳半球）に発生した上衣腫における陽性像。C11orf95-RELA 融合遺伝子の存在が示唆される。なお、この腫瘍は悪性度が高いことが知られている。

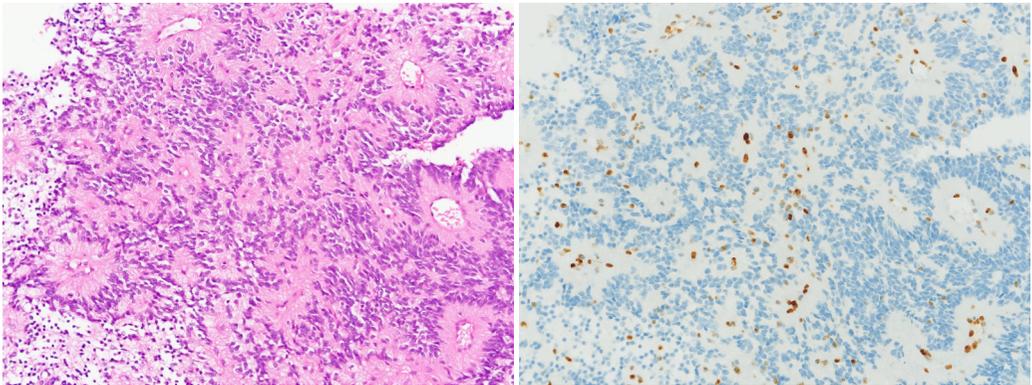


図 10 H3 K27me3 免疫染色。小児のテント下（小脳）に発生した上衣腫で H3 K27me3 の発現が消失しており、分子分類では予後不良の亜型に相当すると推定された。

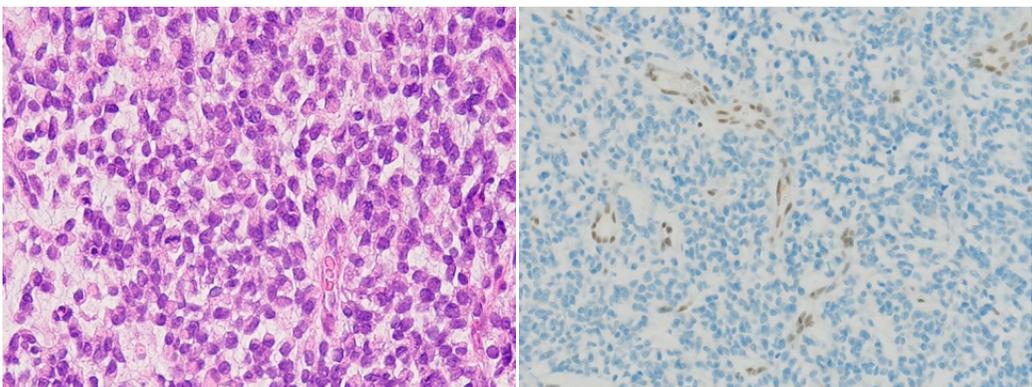


図 11 INI1 の免疫染色。小児の高悪性度胎児性腫瘍である非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍の大多数で発現が消失する。

眼器

- ① メジャー改訂項目
- ② マイナー改訂項目

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。

① メジャー改訂項目

- 総論 A：解剖・機能 **1** 眼球 **図 1** を改定する
- 総論 B：検体採取法 **2** 内眼部検体 b. 硝子体液 の採取法を改定する。特にセルブロックおよび硝子体灌流液の記載を追加する。
- 各論 C：腫瘍性および腫瘍様病変には以下を加筆する。
 - 良性腫瘍
 - 扁平上皮癌
 - 転移性腫瘍
- 各論 C：腫瘍性および腫瘍様病変の悪性リンパ腫の項に、セルブロックの詳細な記載を加える。

② マイナー改訂項目

- 総論 A：解剖・機能 **1** 眼球 の説明の f. および h. の記載順を a. の次とする
- 総論 B：検体採取法 **2** 内眼部検体 a. 前房水 の採取法の注射針の太さを「27-30G」とする
- 総論 B：検体採取法の **4** 判定法と報告様式に以下を加筆する。

眼科医と細胞診専門医の間には、細胞診検査を始める前にコミュニケーションを行うことが望ましい。臨床診断と鑑別診断に関する情報は重要である。また、以下の 1～6 が認められた場合は、主治医である眼科医への迅速な報告が推奨される。

1. 急性炎症が存在した場合
2. 感染性病原体が PCR により検出された場合
3. 細胞診検体の中に病原体が確認できた場合
4. 細菌培養検査にて病原体が確認できた場合
5. リンパ腫と診断された場合
6. 他の悪性腫瘍が診断された場合

(以上は、Diagnostic Pathology: Cytopathology, second edition Mody DR, Thrall MJ, Krishnamurthy S ed, 2018, Elsevier より抜粋)

- 各論 A：炎症性疾患 **1** 感染性に以下を加筆する。

a. 細菌性結膜炎

いくつかの細菌は細胞診標本上にて診断に有用な所見となるが、採取前に濃厚な治療を受けている場合が多く、細菌培養にて発育しない場合がある点は留意すべきである。

b. ウイルス性結膜炎

十分な検体量が採取出来なかった場合には、セルブロックを用いた免疫組織化学を考慮するべきである。

HSV1, HSV2, herpes zoster virus, CMV では PCR の併用が推奨される。

i. アカントアメーバ角膜炎

Gram/Giemsa に加え PAS/GMS を推奨する

●各論B：変性疾患のアミロイドーシスには以下を加筆する。

できるかぎりセルブロックを作成し，可能な免疫組織化学を実施すべきである。

(以上は，Diagnostic Pathology: Cytopathology, second edition Mody DR, Thrall MJ, Krishnamurthy S ed, 2018, Elsevier より抜粋)

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、身体の正中線上に発生する。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、デスマイド型線維腫症、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】

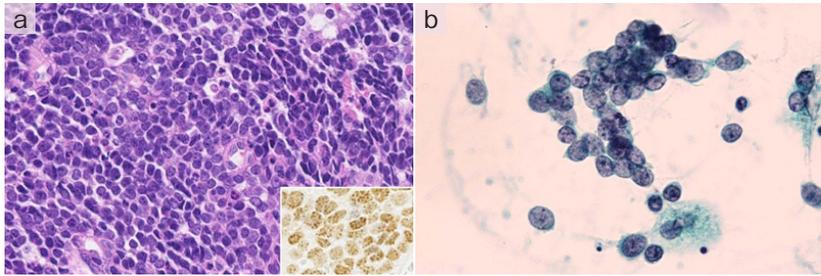
壊死や出血はなく背景は清である。大きさが比較的均一で、軽度に腫大した卵円形～紡錘形、あるいは細長く伸びた核を有する紡錘形の腫瘍細胞が散在性、束状に出現する。腫瘍細胞の核クロマチンは繊細で核小体は不明瞭である。細胞質は乏しく、時に裸核状である。

【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】

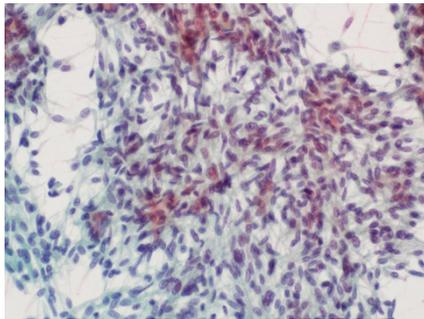
単相線維型滑膜肉腫、線維肉腫、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫などの紡錘形細胞肉腫のほか、低異型度のため平滑筋腫、デスマイド線維腫症、孤在性線維性腫瘍などの良性ないし境界悪性間葉系腫瘍も鑑別の対象となり得る。特異的な所見はなく、診断には免疫染色、遺伝子検索がしばしば必要となる。



☒ 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

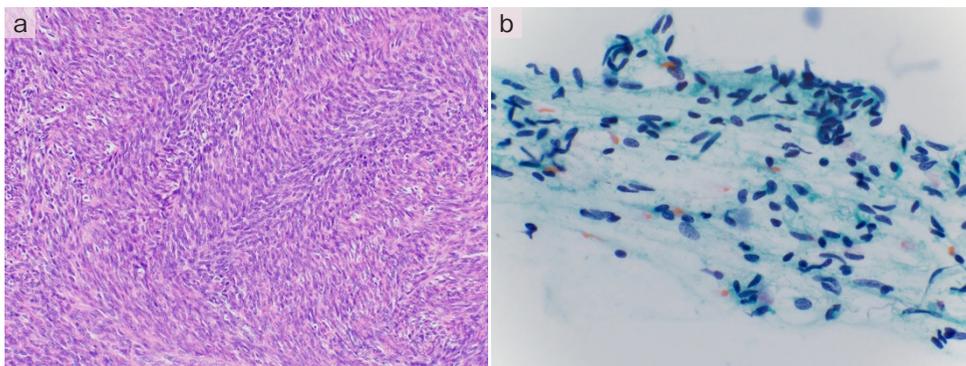
- a. 円形の腫瘍細胞が単調に密に増殖している。特定の配列はみられない。挿入図: NUT 免疫染色
 b. 細顆粒状のクロマチンと小型核小体を有する円形細胞が小集塊状ないし孤在性に出現している。



☒ 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。



☒ 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、なかでも肺胞マクロファージは、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 型肺胞上皮細胞	肺胞	肺胞表面の 90% 以上を占める
II 型肺胞上皮細胞	肺胞	I 型肺胞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。

・気管支肺泡洗浄 (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。オートスメ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) 等の検体が用いられる。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を評価し、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、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で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 (34β 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, 卵巣癌, 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しやすいため、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、cytokeratin 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瘤である。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瘤であり、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が、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瘤であり、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 (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、ほとんど平坦に見えることもある。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、スクリー形の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、核線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、腫瘤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。肺胞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 個あるいは複数個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、ペバシズ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。

高悪性度の大型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、大型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，鋳型状に対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ものが多い。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ぬことがある。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，通常の生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。軟骨組織の間隙に, 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	(+)	(+)	uropikin, 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% しか発病しないとされている。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 であってもこの 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、菌体の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、なかには囊子壁の一部が括弧状構造として認められる。また、Fungi-Fluor™ 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) の封入体を持ち、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持ち、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, 上皮基底膜下の带状線維化 (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 (ハンプトンハンプ [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、肺泡マクロファージやリンパ球、好中球等も認められることが多い。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、肺泡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る。

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. 骨髓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亜型に分類されるが、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、小さな核小体を有し、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症頻度は成人では約 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-NUTMI* 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辺形細胞 (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 譜

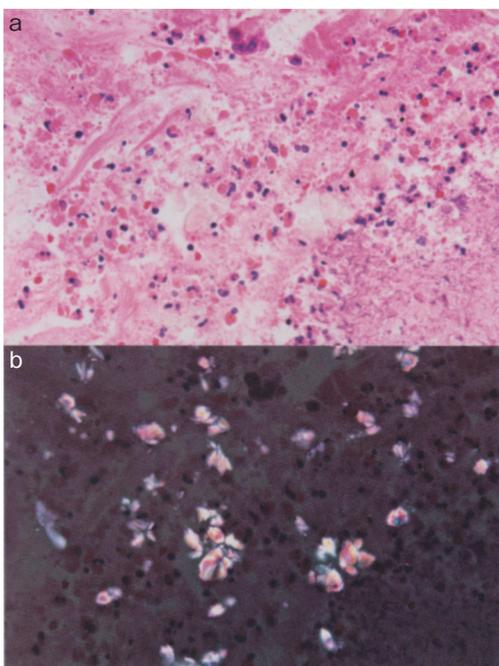


図 89 肺アスペルギルス症—*Aspergillus Niger* 感染 70 歳代, 女性
切除標本, 対物 40 倍, a. H E 染色, b. 偏光像
多数のシュウ酸カルシウム結晶が好酸球とともにみられる。偏光で確認すると非常に明瞭である。

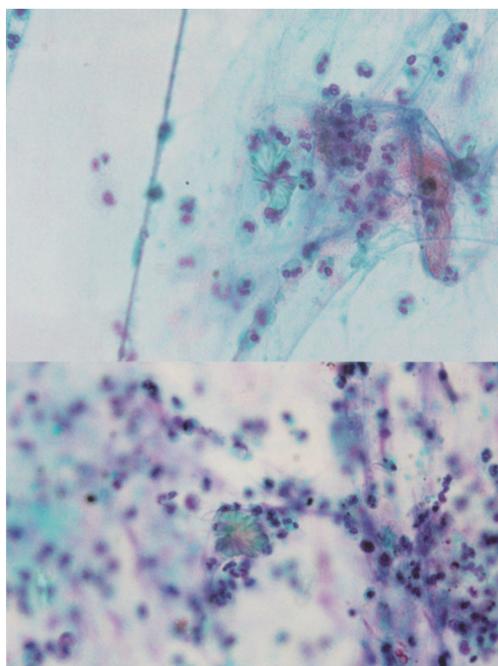


図 90 肺アスペルギルス症—*Aspergillus Niger* 感染 70 歳代, 女性
気管支洗浄, Pap. 染色, 対物 40 倍
菊花様のシュウ酸カルシウム結晶が好中球に囲まれるようにみられる。多数のシュウ酸カルシウム結晶は *Aspergillus Niger* 感染を示唆する所見である。

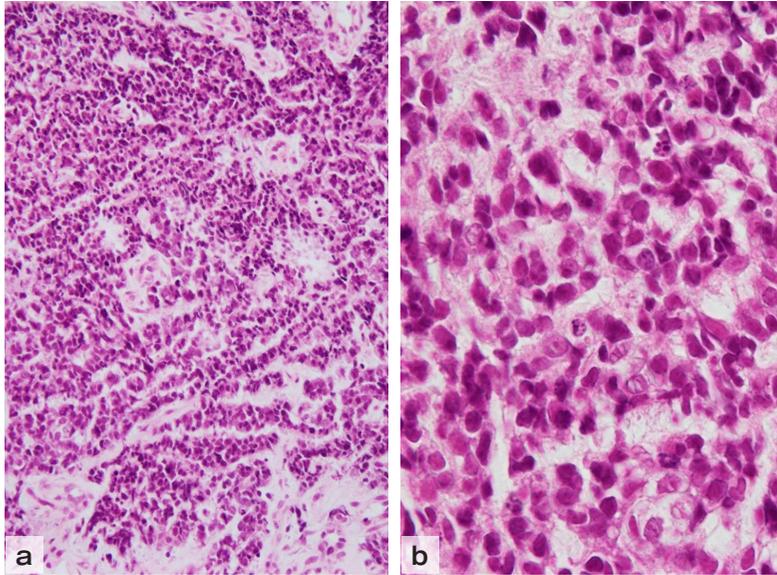


図 117 NUT 癌 30 歳代, 女性

- 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。

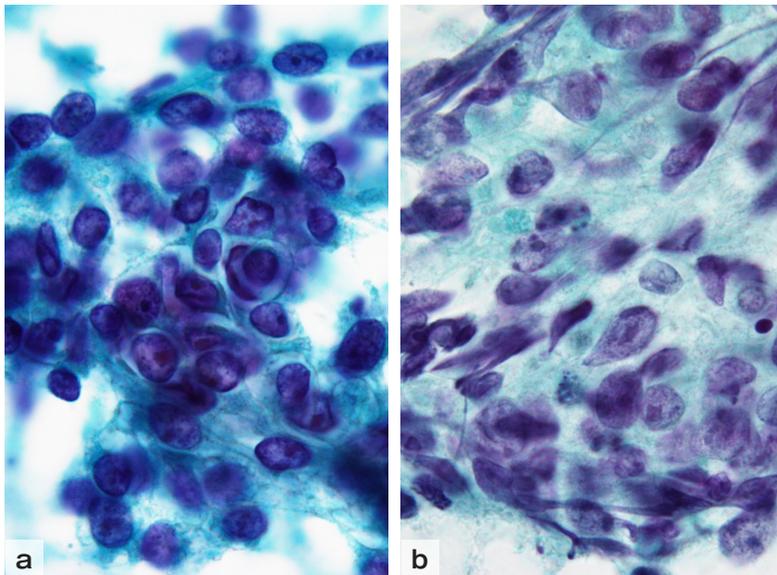


図 118 NUT 癌 30 歳代, 女性

- 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な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。

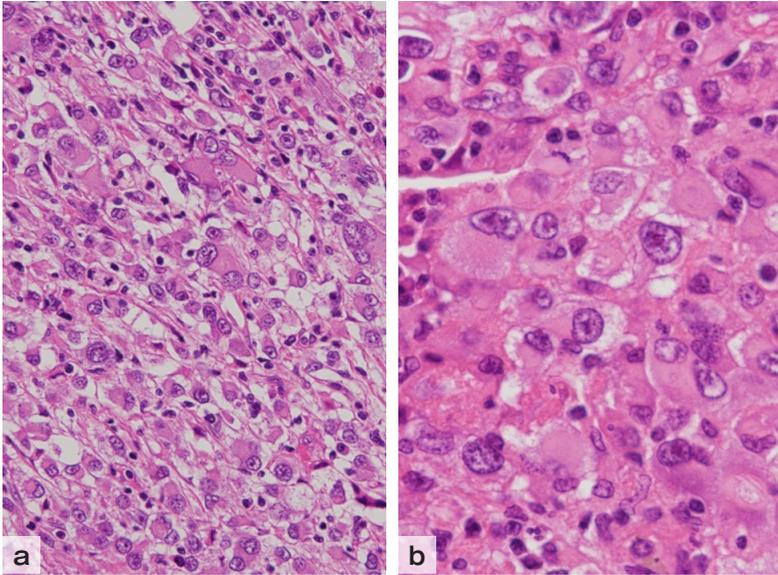


図 119 胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍 60 歳代, 男性

- 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。
- 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。

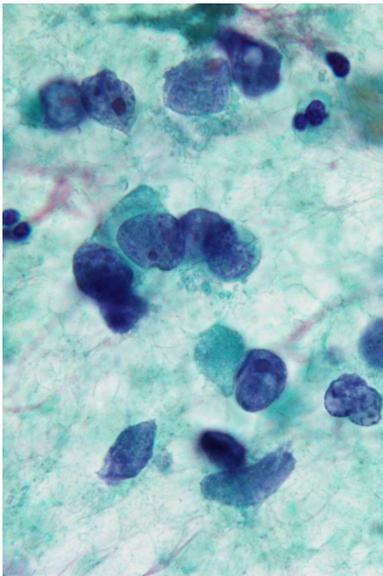


図 120 胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍 60 歳代, 男性

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。

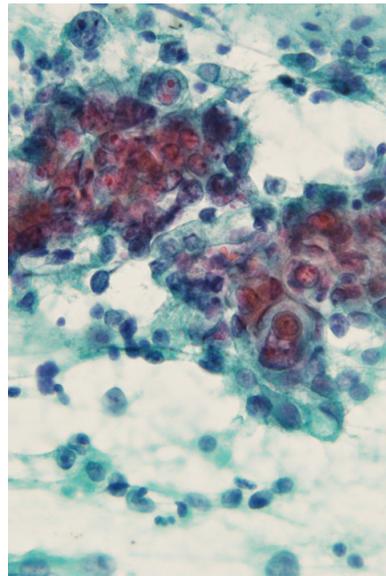


図 121 胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍 50 歳代, 男性

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	リンパ血液系腫瘍
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、様々な方法で固化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。

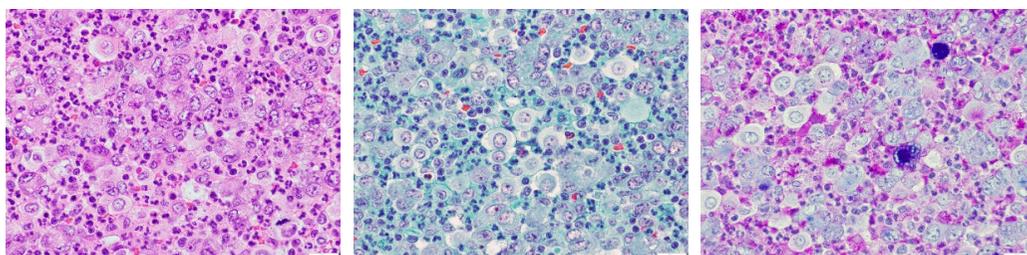


図1 胃癌症例（左：HE染色，中央：Pap染色，右：AB・PAS反応重染色）

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。

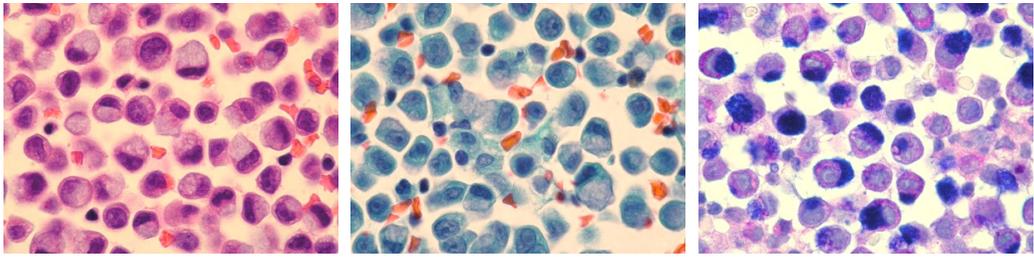


図2 胃印環細胞癌症例（左：HE 染色，中央：Pap 染色，右：AB・PAS 反応重染色）

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。

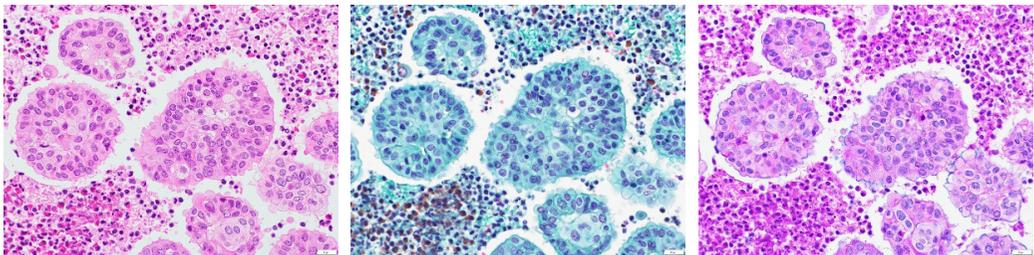


図3 乳癌症例（左：HE 染色，中央：Pap 染色，右：AB・PAS 反応重染色）

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。

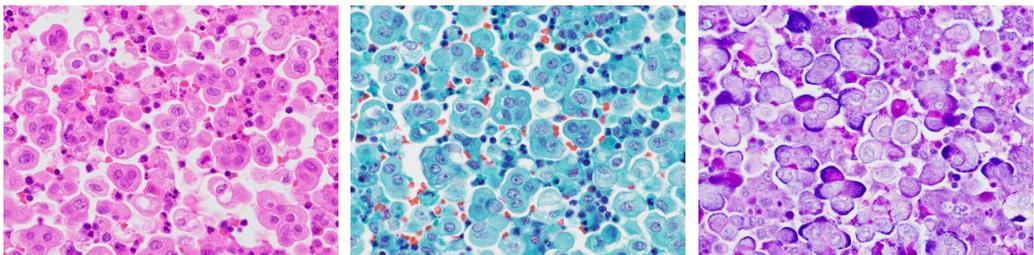


図4 膵癌（左：HE 染色，中央：Pap 染色，右：AB・PAS 反応重染色）

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。

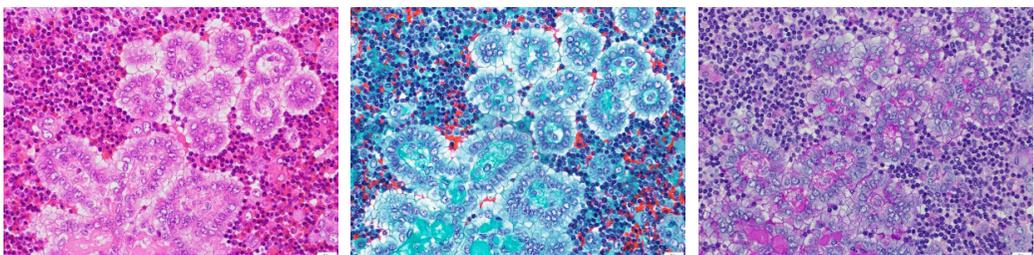


図5 中皮腫（左：HE 染色，中央：Pap 染色，右：AB・PAS 反応重染色）

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。

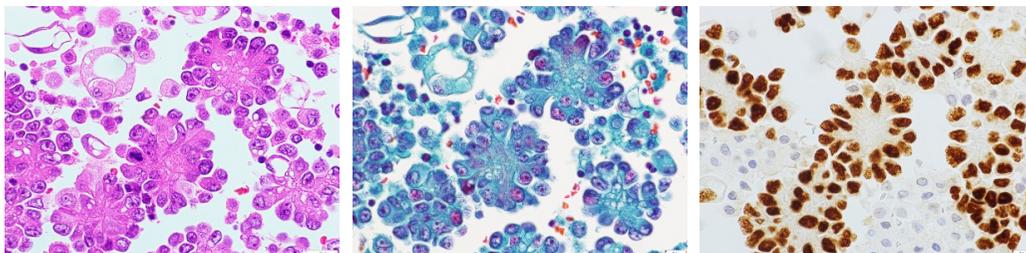


図 6 肺腺癌症例（左：HE 染色，中央：Pap 染色，右：TTF-1 免疫染色）

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。

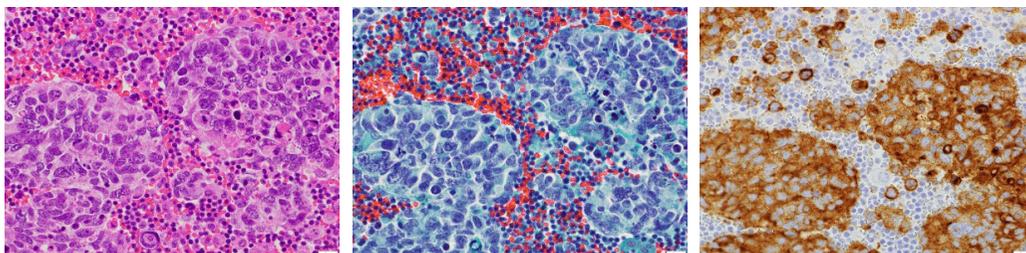


図 7 肺癌（Large cell neuroendocrine carcinoma）症例（左：HE 染色，中央：Pap 染色，右：Synaptophysin 免疫染色）

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。

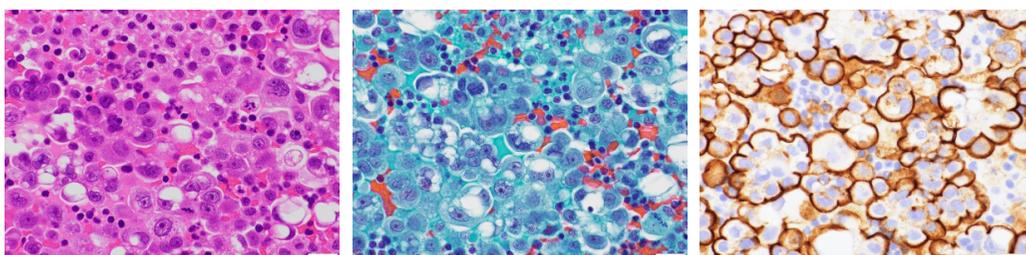


図 8 卵巣漿液性癌症例（左：HE 染色，中央：Pap 染色，右：CA125 免疫染色）

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。

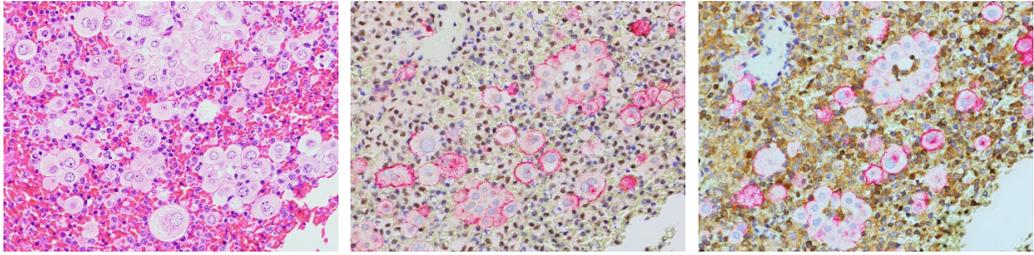


図9 中皮腫症例（左：HE 染色，中央：HEG 1（赤色）と BAP1（茶色）との二重免疫染色，右：HEG1（赤色）と MTAP（茶色）との二重免疫染色）

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。

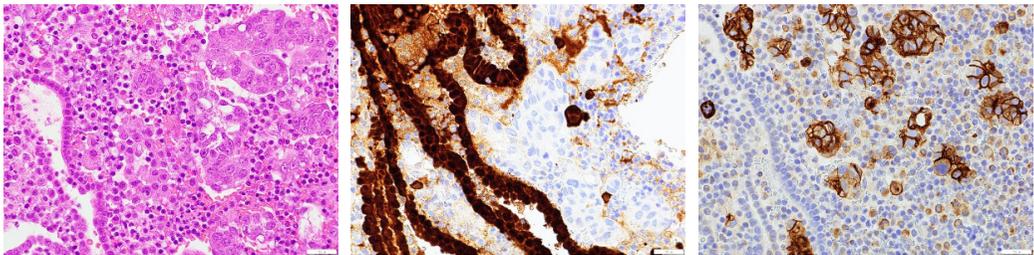


図10 中皮細胞と腺癌細胞（左：HE 染色，中央：calretinin 免疫染色，右：claudin-4 免疫染色）

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°Cないしマイナス 80°C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。中皮腫瘍取扱い規約 (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

- ・組織亜型は従来どおりに、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。

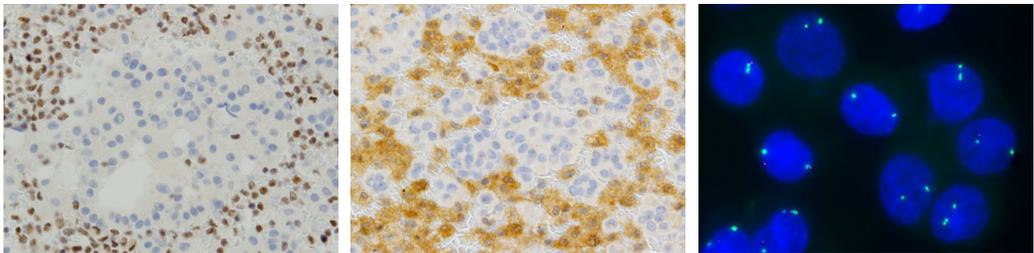


図 11 セルブロックにおける BAP1, MTAP 免疫染色および *CDKN2A/p16* FISH
BAP1 loss (左), MTAP loss (中央), *CDKN2A/p16* ホモ接合性欠失 (右) を示す。

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。

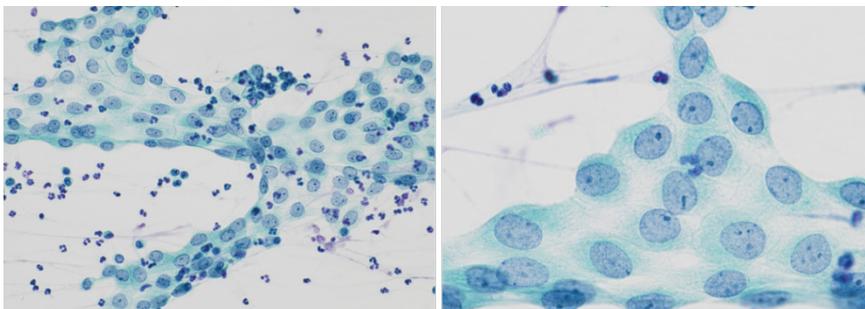


図 12 静止状態の中皮細胞（左：弱拡大，右：強拡大，Pap 染色）

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。

口腔

- メジャー改訂項目 1
- メジャー改訂項目 2a
- メジャー改訂項目 2b
- メジャー改訂項目 3
- メジャー改訂項目 4
- マイナー改訂項目

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。

◎ メジャー改訂項目 1

1. 総論 C. 上皮内腫瘍性病変および口腔癌の組織型分類 (表 1) 2015 年版 [5] p20~22

改訂概要：第 4 版 (2017 年) WHO 分類に準拠して改訂する。

【本文の変更】 (2015 年版 [5] p20)

現時点 (2021 年) では、上皮内腫瘍性病変、口腔癌の組織学的分類は様々な基準が存在するが、概ね WHO 分類 (2017 年) を基に日本頭頸部癌学会編「頭頸部癌取り扱い規約第 6 版」(2018 年)、日本口腔腫瘍学会編「口腔癌取り扱い規約第 2 版」(2019 年) などがある。これまで前癌病変として認識してきた口腔上皮性異形成 (Oral epithelial dysplasia, OED) は、口腔潜在的悪性疾患 (Oral potentially malignant disorders) の一つという解釈になった。本ガイドラインでは、WHO 分類 (2017) および口腔癌取り扱い規約第 2 版 (2019) を基本に、口腔上皮性異形成を悪性変化の前段階と認識し、若干の修正を加えた基準を用いる (表 1)。口腔上皮性異形成は、WHO (2017) では遺伝子変化の蓄積によって上皮の構造異型や細胞異型を示し、扁平上皮癌に進行するリスクが高い病変であり、炎症性・反応性に生じた上皮変化は含まず、従来の 3 分類法と 2 分類法を挙げている。口腔における Carcinoma *in situ* は Severe dysplasia もしくは High-grade dysplasia と同義として扱われている。しかし、日本口腔腫瘍学会編「口腔癌取り扱い規約 第 2 版」では、Carcinoma *in situ* は上皮内癌として上皮性異形成とは分けて記載している。また過形成変化と腫瘍病変の間には、形態学的に鑑別が困難な病変が存在するが、indefinite for neoplasia として取り扱う。細胞診では IFN (Indefinite For Neoplasia) に相当する。

表 2 には WHO (2017) に挙げられている上皮性異形成における構造異型と細胞異型の項目を記した。図 13~16 に、その基本となる組織像を示す。細胞診基準の NILM (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy) は hyperkeratosis や squamous cell hyperplasia (図 13) に、OLSIL (Oral Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion or low-grade dysplasia) は組織診の Low-grade dysplasia (図 14 右側 2/3) に、OHSIL (Oral High-grade Squamous Intraepithelial Lesion or high-grade dysplasia) は組織診の High-grade dysplasia (図 15) に、SCC (Squamous cell carcinoma) は Squamous cell carcinoma (図 16) にそれぞれ対応している。なお、LSIL, HSIL に関しては、婦人科領域と概念を若干異にすることから、本改訂で Oral (O) を附すこととした。

表 1 の改変

表 1 本ガイドラインでの上皮内腫瘍性病変の組織学的判定基準

WHO 2017年 3分類法	WHO 2017年 2分類法	日本口腔腫瘍学会編 口腔癌取り扱い規約第2版
Mild dysplasia (軽度異形成)	Low-grade dysplasia (低異型度異形成)	Low-grade dysplasia (低異型度異形成)
Moderate dysplasia (中等度異形成)	High-grade dysplasia (高異型度異形成)	High-grade dysplasia (高異型度異形成)
Severe dysplasia (高度異形成)	Carcinoma <i>in situ</i> (上皮内癌)	Carcinoma <i>in situ</i> (上皮内癌)

表 2 の改変

表 2 口腔上皮性異形成の構造異型と細胞異型：WHO（2017）

構造異型	細胞異型
不規則な細胞重層	核の大小不同
基底細胞の極性喪失	核の形状不整
滴状の上皮釘脚の形態	細胞の大小不同
細胞分裂の増加	細胞の形状不整
上皮表層の細胞分裂	N/C 比の上昇
棘細胞層内の角化や単一細胞角化	異型核分裂
釘脚内の角化真珠	核小体の増加と腫大
上皮細胞の接着喪失	濃染性核

表 3 の改変

総合評価は、検体不適正 適正 (NILM OLSIL OHSIL SCC IFN) とする。

◎ メジャー改訂項目 2a

総論 E. 報告様式 2015年版 [5] p23~25

改訂概要：口腔粘膜疾患細胞診の判定区分の名称変更（口腔：2015年版 [5] p23~26, 38, 39, 各疾患の判定区分に係る頁）は、婦人科と区別するために LSIL, HSIL の前に O (Oral) を付け、係る内容を改訂する。

1. 本報告様式の特徴 (2015年版 [5] p23)

- 本様式は、従来使用されてきた Pap. のクラス分類に代わる判定区分およびその診断基準である。主に粘膜疾患、とくに口腔内で発生頻度の高い扁平上皮癌に対応している。

子宮頸部で発達してきた Pap. 分類は、癌の発育過程の異なる口腔の重層扁平上皮領域には不向きで、従来のクラス分類の II あるいは IV に曖昧な点が多かったことから判定区分およびその診断基準が設けられた。また子宮頸部細胞診の報告様式（ベセスダシステム）の根底にある 1. 標本適不適の評価、2. 推定診断を目指した記述用語の使用、3. 教育的注釈と提案の追加（報告書に記載）も重視した。

- ・本区分の特徴は、OLSIL, OHSIL の項目を設けたことにある。

口腔粘膜の擦過では表層細胞のみが採取されることが多い。

OLSIL は、従来 Class II とされた症例に癌が少なからず包含されていたことを是正するために設定された。細胞診で、腫瘍性変化を的確に判定、次を取るべき手法選択の指針となることを目的としている。また一般歯科診療所で、日常診療として粘膜を観察、必要であれば細胞診を施行し、患者に根拠ある説明を可能にすることも目的としている。

OHSIL は口腔癌の特徴である表層角化型（表層分化型とする）の扁平上皮癌を、角化あるいは表層細胞のみでも拾い上げることを目的として設けられた。従来の Class IV よりも、腫瘍性変化に重点を置き、高次医療機関での早期発見と治療を可能にすることを目的としている。

- ・今後、精度管理や臨床との関連から、細部に関しては変更することがある。
本区分の基本は日本臨床細胞学会口腔細胞診ワーキンググループ（2013）による。
- ・本様式は、主に口腔粘膜擦過細胞診に適応する。
従来法、LBC 法の区別はないが、特に注意する必要がある場合は特記してある。
- ・報告書は判定区分、その所見および推定診断からなる。
- ・判定区分は、検体不適正、適正に大別し、適正の場合は、口腔粘膜病変ではさらに 5 区分 NILM, OLSIL, OHSIL, SCC あるいは IFN に分類する。それ以外は良悪、推定診断を記載する。
- ・口腔扁平上皮癌のための細胞観察視点を記載した（表 3）。
- ・口腔癌では深層型扁平上皮異型細胞および角化異型細胞に注目した flow chart 1 に従った診断が有用である（図 17）。
- ・診断後に、主として対応する医療機関を記載し、一般歯科診療所での対応を限定した（図 18）。

2. 口腔粘膜疾患細胞診の判定区分

(1) 検体不適正 (inadequate)

(2) 検体適正 (adequate)

- 1) 正常および反応性あるいは上皮内病変や悪性腫瘍性変化がない
NILM (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy)
(従来表示では主に Class I ~ II に相当)
- 2) 低異型度上皮内腫瘍性病変あるいは上皮性異形成相当
OLSIL (Oral Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion or low-grade dysplasia)
(従来表示では主に Class II b ~ III に相当)
- 3) 高異型度上皮内腫瘍性病変あるいは上皮性異形成相当
OHSIL (Oral High-grade Squamous Intraepithelial Lesion or high-grade dysplasia)
(従来表示では主に Class III b ~ V に相当)
- 4) 扁平上皮癌
SCC (Squamous Cell Carcinoma)
(従来表示では主に Class V に相当)

5) 鑑別困難（細胞学的に腫瘍性あるいは非腫瘍性と断定しがたい）

IFN (Indefinite For Neoplasia)

3. 細胞量

子宮頸部細胞診の報告様式（ベセスダシステム）では、適正標本の細胞数の基準として、保存状態がよく、鮮明に見える扁平上皮細胞が従来法では 8,000～12,000 個以上、LBC 法では 5,000 個以上存在することと明記している。しかし口腔は、咀嚼粘膜では角化傾向が強く、唾液が混在するなどの理由から採取細胞が少なく、従来法では 2,000 個以下、LBC 法でも 5,000 個以下であることが多い。特に角化性病変は、従来法では 1,000 個以下のこともしばしばである。したがって、子宮頸部標本の適正基準をそのまま口腔粘膜細胞診に当てはめてはならない。具体的な細胞数は現時点では規定しないが、採取細胞量を増やす努力は必要であり、極端に少数の場合や変性が強い場合は、再検査する。

4. 口腔癌の発育過程と細胞像の特徴

子宮頸部癌と口腔癌（扁平上皮癌）では発育過程が異なる。子宮頸部扁平上皮癌では、一般的に段階的に dysplasia から全層に異型細胞がみられ、carcinoma *in situ* を経て浸潤癌に移行すると考えられているが、口腔扁平上皮癌では表層に分化がみられても、深部で高度の異型あるいは浸潤像がみられることが多い。また、口腔癌では基底細胞様異型細胞が全層を置換する子宮頸癌タイプ（全層置換型とする）は極めて少なく、表層に分化を残す表層分化型癌が大多数を占める。特に自覚症状の乏しい、ごく初期の白斑を伴う癌はびらんや潰瘍を伴うことが少なく、診断の決め手となる深層型扁平上皮異型細胞が採取されにくい。逆に全層置換型では臨床的には紅斑を呈し、深層型扁平上皮異型細胞の採取は容易である。実際の細胞診断に際しては、これらの臨床像と採取される細胞の特徴をよく認識し、表 3 の細胞観察視点に留意し、Flow chart 1（図 17）に沿った診断を行えば、上皮内腫瘍性病変や早期癌の細胞診断が可能である。

具体的な細胞像と区分、鑑別診断などは各論に記載する。

5. 記載方法

- (1) 判定区分と判定した根拠を具体的に記載する。
- (2) 可能な限り推定診断を記載する。
- (3) 鑑別診断を必要とする場合は付記する。
- (4) 可能な範囲で教育的注釈と提案の追加（担当する医療機関 [図 18] など）を付記する。

6. 判定区分の診断基準

(1) 検体不適正 (inadequate)

標本作製不良（乾燥，固定不良，細胞挫滅や破壊，極端な重積など）または診断が可能な細胞数が確保されていない場合。不適正とした理由を記載する。（3細胞量 2015年版 5 p25を参照，本区分の占める割合は全検体の 10%以下が望ましい。）

(2) 検体適正 (adequate) flow chart 1 (図 17) 参照

① NILM (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy)

正常，感染症，炎症，自己免疫疾患（尋常性天疱瘡など），過形成性病変，過角化症，上皮過形成などや良性上皮性腫瘍（乳頭腫）などが含まれる。推定診断記載が望ましい。（図 19）

② OLSIL (Oral Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion or low-grade dysplasia)

(図 20)

③ OHSIL (Oral High-grade Squamous Intraepithelial Lesion or high-grade dysplasia)

(図 21)

この領域は、現在種々の組織学的分類があるが、基本として (WHO 2017) に記載されている、WHO 上皮内腫瘍性病変の組織学的判定基準 (3 分類法や 2 分類法、表 1 の改変参照) に相当する。組織診断と細胞診断の対比では Mild, 一部の Moderate dysplasia および Low-grade dysplasia を OLSIL に、一部の Moderate dysplasia, Severe dysplasia, Carcinoma *in situ* および High-grade dysplasia を OHSIL に相当するものとして考える (4. 上皮内腫瘍性病変および口腔癌の組織学的分類を参照)。Moderate dysplasia に関しては様々な議論があるが、OLSIL と OHSIL の鑑別が困難な症例もあり、症例によって判断していく必要がある。

④ SCC (Squamous Cell Carcinoma) (図 20)

高, 中, 低分化の扁平上皮癌が含まれる。表層分化型扁平上皮癌の場合、角化異型細胞のみが採取され、OHSIL の区分に入る病変もある。

深層型扁平上皮異型細胞は、SCC 判定に特有なものではなく、細胞異型の程度および出現量によって OLSIL, OHSIL あるいは SCC とする (改変図 17, 18 参照)。

その他の上皮性 (腺系など)、非上皮性悪性腫瘍は、扁平上皮癌とは別個に扱い、上記判定区分は使用せず、主に陽性ないし陰性、推定診断で対応する。

⑤ IFN (Indefinite For Neoplasia)

細胞学的に、良・悪の判定が困難な病変を指す。炎症性変化による細胞異型が高度な場合、高度異型を示す再生変化などの良・悪性判定が困難な細胞群が本区分に含まれる。再検査あるいは組織診を勧める (本区分の占める割合は適正検体の 10% 以下が望ましい)。

注 1 : 検体不適正が 10% を越える場合は採取方法や標本作製法について検討が必要である。

注 2 : 鑑別困難 IFN が 10% 以上の場合には精度管理に留意する。

注 3 : 生検あるいは切除材料の診断との整合性を常に検討する必要がある。

特に OLSIL, OHSIL については、予後との関係も考慮し可能な場合は注釈や対応を付記する。

◎ メジャー改訂項目 2b

B. 検査方法, 細胞採取法, 検体処理法 2015 年版 5 p19~20

1. 従来法と液状化検体細胞診 (liquid based cytology; LBC 法)

近年、一般歯科診療所での細胞診を使った粘膜検査や口腔がん検診が注目されている。従来法は細胞診に不慣れな歯科医には難しく、LBC 法が有効である。手技が簡単で標本作製過程において細胞の消失が少ないなど利点がある。婦人科細胞診と比較すると口腔細胞診では採取される細胞は極端に少なく、コストはかかるが、深層型扁平上皮異型細胞の出現の少ない表層分化型の癌が多い口腔では LBC 法が適している。今後、免疫染色や残液を利用した遺伝子解

析などでも LBC 法導入に拍車がかかるとされる。

2. 口腔内清掃および含嗽

修正なし

◎ メジャー改訂項目 3

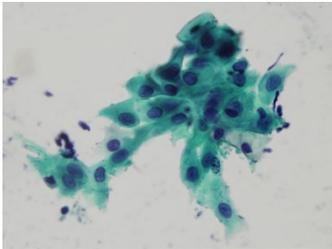
口腔細胞診 2015年版 [5] flow chart 1, 2

改訂概要：flow chart の始まりに位置付けられている深層型扁平上皮異型細胞は、6. 判定区分の診断基準（注3）に記載のごとく SCC 判定に特有なものではないため、flow chart を改訂する。flow chart における深層型扁平上皮異型細胞を論じる前に、深層型扁平上皮細胞（深層型細胞）は再生性ないし反応性変化として、あるいは正常粘膜（殊に被覆粘膜）でも認められる。そこで本改訂では深層型細胞の細胞像についての詳細を記載し、改訂 flow chart と付記事項を述べる。

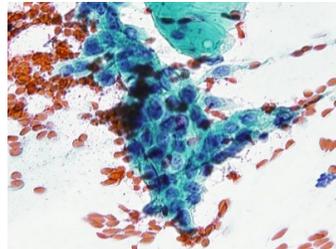
【深層型細胞の鑑別】

深層型細胞は、正常の深層型細胞、再生性 / 反応性深層型細胞と深層型扁平上皮異型細胞に分類される。正常の深層型細胞は通常観察されることは少ないが、再生性 / 反応性の深層型細胞は一部の口腔扁平苔癬や潰瘍性病変において出現する。深層型扁平上皮異型細胞は主に高異型度上皮内腫瘍性病変あるいは上皮性異形成相当（判定区分：OHSIL）や扁平上皮癌（判定

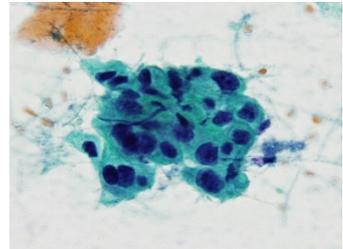
写真1 従来法における深層型細胞



1. 正常

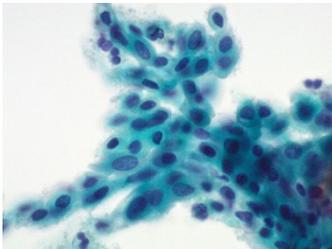


2. 再生性 / 反応性

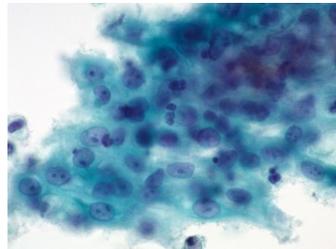


3. 悪性

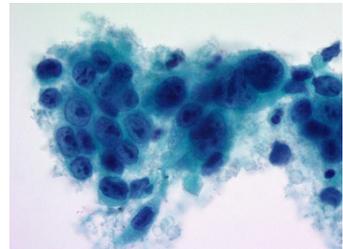
写真2 ThinPrep® における深層型細胞



1. 正常



2. 再生性 / 反応性



3. 悪性

区分：SCC) において観察される。

それぞれの深層型細胞の細胞所見を以下に示す。

正常の深層型細胞の細胞所見：ライトグリーンに好染する細胞質を有し、類円形核を呈する。核クロマチン増量や核形不整に乏しい。散在性ないしシート状集塊として出現する。

再生性 / 反応性の深層型細胞の細胞所見：ライトグリーンに淡染ないし濃染する細胞質を有

し、核腫大や若干の核クロマチン増量や核大小不同、核形不整を有する。散在性ないし若干の重積性を有する集塊として出現する。

深層型扁平上皮異型細胞の細胞所見：ライトグリーンに濃染する細胞質を有し、核クロマチン増量や核大小不同、核形不整、核小体明瞭を伴う。散在性ないし不規則重積性集塊として出現する。

なお、ThinPrep® による細胞像は上記所見に加えて、いずれも核・細胞質の透徹感が増し、細胞辺縁が不明瞭になるといった特徴がある。

表 深層型細胞の鑑別所見

	正常	再生性 / 反応性	悪性
期待される判定	NILM	NILM-OSIL	OHSIL-SCC
核所見	類円形 核小体は小型	類円形 核小体明瞭	類円形・核形不整 クロマチン増量 核小体明瞭
細胞質所見	やや淡明	淡明～濃染	淡明<濃染
N/C 比	傍基底細胞 (子宮頸部を参考)	傍基底程度 \geq	傍基底程度 \leq
集塊の特徴	シート状 核間距離均等	シート状～軽度重積 核間距離均等 (一部不均等)	シート状～不規則重積 核密度上昇、核間距離不均等

正常深層型細胞は通常観察されることが少ないが、核異型を伴わず比較的容易に鑑別できる。再生性 / 反応性深層型細胞は外的刺激や炎症によって種々の細胞変化を伴い、核クロマチンの均質で軽度増量や若干の重積性を伴って現れることがある。しかし、深層型扁平上皮異型細胞は核クロマチン増量と粗造化や核形不整が目立ち、細胞の不規則重積性集塊として出現するのが典型である。しかし、核クロマチンの増量が目立たない場合や核形不整に乏しい細胞が出現する場合もあり注意を要する。

深層型扁平上皮異型細胞と再生性 / 反応性深層型細胞との鑑別はフローチャート上重要なポイントであるが、上記の通り時に困難な場合がある。再生性 / 反応性深層型細胞は原則として NILM と判定されるべき細胞であるが、細胞形態の特徴に幅があるため、NILM-OSIL (Oral Squamous Intraepithelial Lesion) と期待される判定に幅を持たせた。また、深層型扁平上皮異型細胞には核異型に乏しい場合が存在するので重積性や集塊の形状も重要な鑑別ポイントとなる。臨床的に潰瘍や炎症所見が確認される場合は、時間をおいて再検することが推奨される。

【付記事項】

低異型度上皮内腫瘍性病変あるいは上皮性異形成相当 (判定区分：OLSIL) で稀に出現する深層型細胞は再生性 / 反応性と考えるが、診断に苦慮する細胞が出現する場合もあり、上皮内腫瘍性病変を拾い上げるために点線でのフローとした (*[図 17](#), [18](#) の改変)。深層型扁平上皮異型細胞と再生性 / 反応性深層型扁平上皮細胞の鑑別に苦慮する場合は、深層型扁平上皮細胞の鑑別が困難な旨を細胞所見に記載したうえで、OLSIL として高次医療機関での精査を推

図 17 の改変

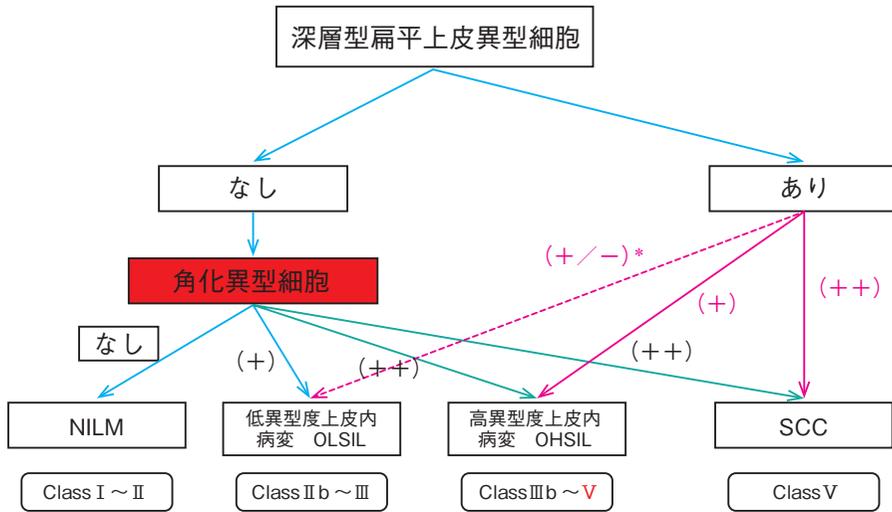
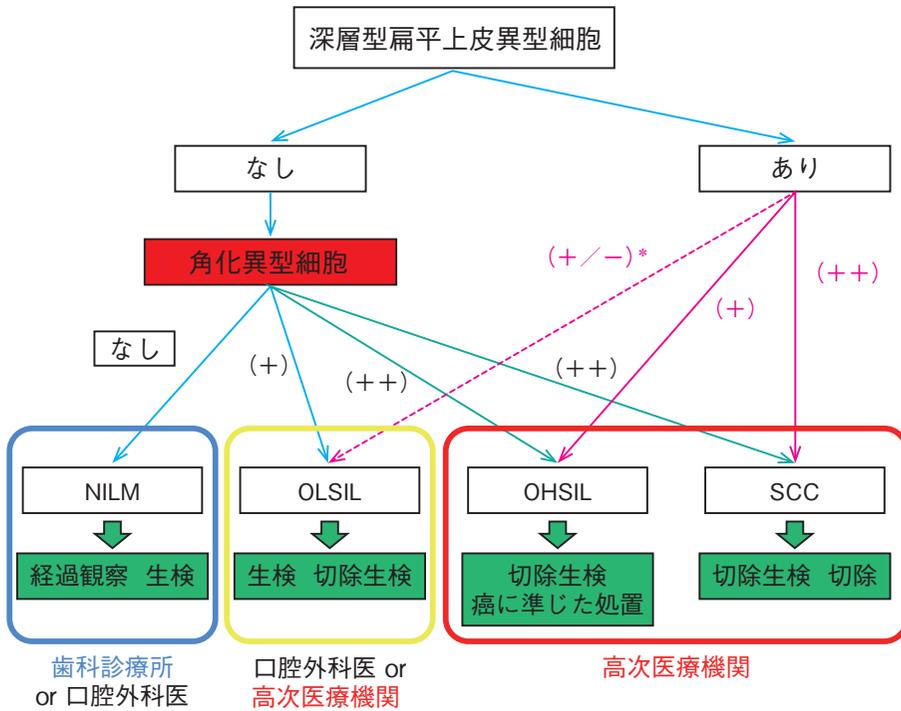


図 18 の改変



奨する。

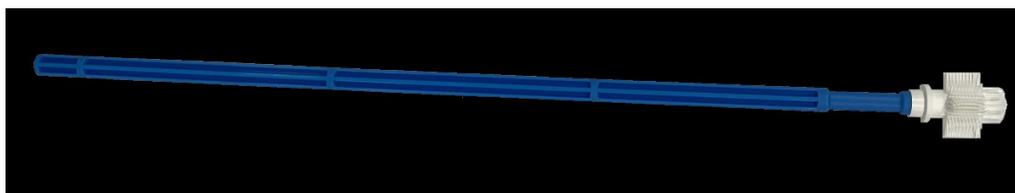
◎ メジャー改訂項目 4

総論B. 検査方法, 細胞採取法, 検体処理法 2015年版 [5] p19~20

改訂概要：近年口腔細胞診では、LBC法が普及してきている。したがってLBC法での標本作製手技の記載を追記する。

3. 採取器具 (2015年版 [5] p19)

ブラシ（子宮頸部ブラシ、歯間ブラシなど）が用いられる。過去には綿棒、鋭匙、へらなども用いられていた。ブラシによる採取の方が、変性が少なく、細胞採取量が多いと報告がある。LBC法では綿棒は使用せず、歯間ブラシや子宮頸部ブラシが用いられている（[図 11. a, b](#)）。近年、口腔専用採取ブラシ（[図 11. c](#)）も開発されている。



[図 11.c](#) 口腔専用採取ブラシ（写真挿入）

4. 細胞採取法 (2015年版 [5] p19)

ブラシなどを用い、病変部を均一な圧力で、10回程度擦過する。なるべく広範囲を擦過するようにする（[図 12](#)）。細胞を十分に採取することが重要であり、病変によっては強く擦過する必要がある。乾燥、固定不良に注意すべきはいうまでもない。びらんや潰瘍がある場合は表面麻酔下での採取も細胞には変化がみられないため、可能である。従来法では乾燥に十分注意することが肝要で、細胞採取後速やかにプレパラートに均一に塗抹し、直ちに固定する。LBC法では、細胞採取直後、速やかに専用バイアルへブラシを漬けて攪拌する。細胞採取が困難な場合は、探針などで細胞をおとす。

5. 固定・染色法 (2015年版 [5] p20)

従来法では他の臓器と同様、Papanicolaou (Pap.) 染色では、細胞採取およびプレパラート塗抹後、速やかに95%アルコール湿固定ないしは細胞固定スプレーを噴霧する。標本は通常2枚作製することを推奨し、1枚をPap.染色、他にPAS反応を湿固定で行う。あるいは、乾燥固定でGiemsa染色を施すと診断に有効な場合がある。PAS反応ではカンジダなどの真菌検出に有効であり、Giemsa染色ではカンジダの形態、小唾液腺腫瘍の異染性や血液疾患の診断に有効である。

LBC法では、種類により専用の固定液が用いられるが基本的にはエチルアルコールやメチルアルコールで、一部の製品では溶血効果のあるホルマリンが加えられている。出血がある場合は溶血処理の対応が必要な製品もある。LBC法では、Pap.染色やPAS反応の利用が可能である。乾燥固定標本のGiemsa染色は使用できない。また、LBC法では標本作製後の残液を利用して免疫染色や遺伝子検索が可能である。

◎ マイナー改訂項目

1) 疾患名および分類変更

改訂概要：WHO Classification of Head and Neck Tumours 4th Edition, 2017に伴い下記の名称を変更する。

- (1) 角化嚢胞性歯原性腫瘍 (2015年版 5 p45) →歯原性角化嚢胞 (Odontogenic keratocyst)
分類は2嚢胞 (cyst) (2015年版 5 p47) に含まれる。
- (2) 原発性骨内扁平上皮癌 (2015年版 5 p48) →原発性骨内癌 NOS (Primary intraosseous carcinoma, not otherwise specified)
- (3) 多型低悪性度腺癌 (2015年版 5 p54) →多型腺癌 (Polymorphous adenocarcinoma)

2) 推定診断の記載変更

- (1) 口腔扁平苔癬 (2015年版 5 p33~35) 推定診断：口腔扁平苔癬疑い
- (2) 粘膜類天疱瘡 (2015年版 5 p43) 推定診断：類天疱瘡→粘膜類天疱瘡疑い (非特異的炎症)
- (3) 再生変化 (2015年版 5 p50~51) 推定診断：再生性変化

3) 唾液腺腫瘍の分類

- (1) 細胞診の判定区分は、ミラノシステムを併記する。細胞診ガイドライン 5 消化器 (唾液腺 2015年版 5 p82~150) に準拠する。

4) 総論 H. 口腔がん検診への応用

改訂概要：口腔がんに関する統計学的数値を最新のものに修正する。

令和2年人口動態統計(厚生労働省)によると、本邦における口唇、口腔および咽頭領域に発生する悪性腫瘍による死亡数は、令和2年度に7,827名であり、平成24年度の7,167名と比較しても微増を続けている。過去50年間で比較すると、1960年では男性484人、女性277人が、2020年には男性5,547人、女性2,280人が死亡しており、過去60年間で男性が約11倍、女性が約8倍に増加した(国立がん研究センターがん対策情報センター、厚生労働省人口動態統計)。口腔・咽頭領域の癌死亡率(1年間に人口10万人あたり何人死亡するか)は、男性が9.1人、女性が3.6人である(国立研究開発法人国立がん研究センターがん情報サービス)。また、口腔・咽頭癌における5年生存率を期間別にみると、最初に示された1993~1996年の53.2%以降、徐々に上昇しており、最新の2009~2011年では63.5%となっている(全国がん罹患モニタリング集計 2009~2011年生存率報告、国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター、2020、独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成22年度報告書)。これらは、検査の普及や治療の進歩の反映を示唆している。今後さらなる、口腔癌の死亡者減少を目指すためには、口腔癌に罹患しやすい特徴を併せもつ方を中心に、口腔潜在的悪性疾患(Oral Potentially Malignant Disorders: OPMDs)ないし早期癌の段階で発見することが、口腔癌による死亡者数減少に繋がる。

唾液腺

総論

- A. 解剖・組織像・細胞像
- B. 検体採取法・検体処理法
- C. 染色法（免疫細胞化学を含む）
- D. 臨床像
- E. 病理組織学的分類
- F. 基本的なアプローチの仕方
- G. 報告様式
- H. 術中迅速細胞診の意義と判定

各論

- A. 炎症性疾患
- B. 腫瘍性病変

主な改訂点

- 唾液腺腫瘍の組織型を現行の第5版（2022年）WHO分類に準拠したものとした。
- 免疫細胞・組織化学的マーカーや遺伝子異常に関する記述を刷新し、充実させた。
- 細胞診の国際的報告様式（ミラノシステム）の解説とともに、各論ではミラノシステムに準拠した細胞診の判定区分を追記した。
- 検体採取法・検体処理法にLBCやセルブロックについての記述を加えた。

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

唾液腺疾患の発生頻度は他臓器のそれと比べて低いが、現在では腫瘍性病変を対象とした穿刺吸引細胞診（fine needle aspiration cytology ; FNAC）が術前診断の有用な検査法の一つとして広く普及しているため、日常業務において、唾液腺検体の細胞診断を行う機会は少ない。しかし、唾液腺腫瘍の特徴である形態学的な多彩性や組織型の多さなどの点から質的診断にはしばしば難渋する。唾液腺腫瘍の細胞診断を行うにあたっては、細胞像からどこまで組織像を類推できるかが鍵となるため、まず唾液腺腫瘍の病理を熟知する必要がある。実際には、採取された検体が腫瘍からのものであるのか否かをみた後、腫瘍と判断されれば良性なのか悪性なのか、悪性であれば高悪性度なのか低悪性度なのか、最後に推定される組織型は何か、といった疑問点を順に解決していく。その際、Papanicolaou (Pap.) 染色と同時に異染性（メタクロマジー）をみるために Giemsa 染色標本を作製するとよい。また、唾液腺における FNAC では、新たな報告様式が提唱されており、今後はそれに則った報告が推奨される。

A. 解剖・組織像・細胞像

① 解剖・組織像（図 1～4）

唾液腺は唾液を産生し、分泌する器官であり、その分泌物は食物消化を助け、口腔粘膜を湿潤させ、防御する働きをしている。解剖学的には、大唾液腺（耳下腺、顎下腺、舌下腺）と小唾液腺（頬腺、口唇腺、口蓋腺、舌腺など）があり、それらは分泌機能をもつ腺房とその分泌物を口腔まで運びながら水分や電解質の調節をする導管系で構成されている。

腺房にはアミラーゼを産生する漿液細胞からなるもの、粘液を産生する粘液細胞からなるもの、漿液細胞と粘液細胞の両方からなるものの3種類があり、それぞれの唾液腺を漿液腺、粘液腺、混合腺と呼ぶ。顎下腺・舌下腺を含む多くの唾液腺は混合腺で、耳下腺は漿液腺、小唾液腺の一部が粘液腺である。漿液細胞は三角形ないし台形をしており、内腔面の方が狭くなっている。核は基底膜側に位置し、細胞質は豊富で、PAS 反応陽性の好塩基性顆粒（酵素原顆粒）を有している。粘液細胞の細胞質は豊富で、淡明な粘液で満たされている。

導管系は腺房に近い方から、介在部導管、線条部導管、小葉間導管と呼ばれている。介在部導管は立方状細胞、線条部導管は好酸性細胞、小葉間導管は杯細胞を混じる多列円柱上皮で裏打ちされている。また、介在部導管や線条部導管には脂腺細胞がみられることがある。

腺房や介在部導管の上皮細胞と基底膜の間には長い細胞突起を有する筋上皮細胞があり、この細胞は唾液を送り出すための収縮機能に関与している。

② 細胞像（図 5, 6）

FNAC が一般的な採取法となる。穿刺吸引にて非結節部の唾液腺組織が採取されることがある。その場合、腺房細胞、導管上皮細胞、脂肪細胞などがみられるが、細胞量は少ない。

腺房細胞は、導管上皮細胞よりも数多く出現し、結合性が良く、腺房構造を保ったまま球状

をなす。導管上皮細胞は、結合性の良いシート状あるいは導管状に出現する。腺房と導管が1つのユニット（ブドウの房のように見える）として認められることもある。漿液性腺房細胞は豊富で、泡沫状～粗大顆粒状の細胞質を有する。この顆粒は光輝性、好塩基性である。核は円形で偏在性に位置する。粘液性腺房細胞は子宮頸管腺細胞に類似し、高円柱状、淡明で、多空隙状である。細胞質は、アルシアンブルー染色、ムチカルミン染色、PAS 反応陽性である。導管上皮細胞は立方状で、細胞質の染色性は淡いものから厚いものまで様々である。杯細胞が混在することもある。筋上皮細胞は裸核状に出現する。

B. 検体採取法・検体処理法

穿刺方法は他臓器と同様である。穿刺は必ず超音波ガイド下に行い、その際、針先を常に確認することが重要である。結節が1cm 以上の場合や内部構造が均一でない場合には、異なる2カ所以上を穿刺する。嚢胞部と充実部がある場合には充実部を穿刺する。

塗抹法には合わせ法、すり合わせ法、圧挫法、引きガラス法、液状化検体細胞診 (liquid based cytology ; LBC) 法などがあり、採取された検体の性状に合わせて塗抹法を選択する。固定は、Pap. 染色用の湿固定 (95%アルコール) と Giemsa 染色用の乾燥固定の両方を行う。この2つの染色は、互いに欠点を補うことができ、ときに Giemsa 染色の方が優れている場合もあるので、精度の高い診断のために Giemsa 染色は必須である。また、特殊染色や免疫細胞化学的検索が必要と考えた場合には、残検体からのセルブロック作製及び LBC 検体から追加染色が可能である。

C. 染色法（免疫細胞化学を含む）

1 一般染色

唾液腺腫瘍の細胞診断では、Pap. 染色と Giemsa 染色を併用することが推奨されている。Giemsa 染色において、ヒアルロン酸のような間質性粘液が強い異染性を示す。特に、多形腺腫では背景に Giemsa 染色で強い異染性を示す間質性粘液を多量に伴うため、その診断に役立つ。また、腺様嚢胞癌では篩状構造内の間質性粘液が鮮赤色の異染性を示す球状物質（粘液球）として観察され、この腫瘍の特徴的所見として広く知られている（ 7）。その他、基底膜様物質や細胞質内チモーゲン顆粒も異染性を呈する。

2 特殊染色

PAS あるいはアルシアンブルー染色は、腫瘍細胞の粘液産生を証明するために広く使用されている。これらの染色は異型に乏しい低悪性度粘表皮癌などの診断に役立つ（ 8）。また、ジアスターゼ消化 PAS 反応はチモーゲン顆粒の同定に有用である。

3 免疫細胞化学

細胞診で応用しやすい抗体として、抗原が腫瘍に広く分布していること、組織診との一致率

が高いこと、核内抗原であることが理想とされている。

多形腺腫、基底細胞腺腫、筋上皮腫、腺様嚢胞癌、上皮筋上皮癌などで出現する筋上皮系細胞は、 α -SMA、calponin、S-100 protein、p63 および p40 陽性となり、その同定に有用である。特に p63 は、様々な形態を示す腫瘍性筋上皮系細胞においても比較的幅広く発現しており (図 9)、また核内抗原であるため、細胞質が狭小な腺様嚢胞癌の診断にも応用可能である。ただし、p63 は粘表皮癌あるいは扁平上皮癌のような扁平上皮への分化を示す腫瘍細胞にも発現するため、実際には複数の抗体を使用しながら診断を行っていくことが肝要である。

一方、疾患特異的な免疫染色マーカーが登場し、その有用性が知られている。アンドロゲン受容体 (androgen receptor ; AR) は、高悪性度唾液腺腫瘍の一つである唾液腺導管癌において高率に発現するため、唾液腺導管癌マーカーとして使用されている (図 10)。しかしながら、AR が陰性の唾液腺導管癌や、逆にそれが陽性となる腺癌 NOS もあるので判断時には留意が必要である。また、PLAG1 は多形腺腫の診断に、 β -catenin や LEF-1 は基底細胞腺腫 / 腺癌の診断に有用である。MYB は腺様嚢胞癌で陽性となることが多いが、その特異性に問題があるため複数の抗体パネルを用いた免疫染色の実施が望ましい。近年、診断マーカーとなるような抗体が多数報告されている。Phospho-STAT5 や pan-Trk は分泌癌、NR4A3 は腺房細胞癌において特異的に核発現を示す。さらに、上皮筋上皮癌では RAS Q61R が細胞質に陽性となることがあり、組織型推定に役立つ。

D. 臨床像

1 部位と組織型

発生頻度としては耳下腺が6割以上と最も多く、以下、小唾液腺、顎下腺、舌下腺の順である。しかし、悪性腫瘍の割合からみると逆で、耳下腺は最も頻度が低い。組織型別頻度は多形腺腫が最も高く、Warthin 腫瘍がこれに次ぐ。悪性腫瘍では粘表皮癌が最も高い発生率を示す。部位と組織型の関係では、いずれの部位にも認められる組織型と、比較的部位の限られた組織型がある。多形腺腫は前者の例である。Warthin 腫瘍は耳下腺とその近傍にのみ発生する、腺様嚢胞癌は小唾液腺や顎下腺に多い、多型腺癌は耳下腺にはほとんど認められない、などが後者の例である。

2 年齢・性別

好発年齢や性別は組織型によって異なっている。多形腺腫や粘表皮癌、腺房細胞癌は20～40歳代に最も多く、小児にも認められる。小児では、このほか非上皮性腫瘍の血管腫やリンパ管腫が比較的多く認められる。その他の組織型は50～60歳代に発生のピークがある。性別に関しては、一般的に女性の発生率が高いが、Warthin 腫瘍や唾液腺導管癌は男性に多くみられる。

3 症状

通常は片側性の腫瘤を主訴とする。Warthin 腫瘍や悪性リンパ腫では両側性のことがある。

良性腫瘍や低悪性度腫瘍では徐々に増大してくるが、高悪性度腫瘍では急激な増大を示す。ずっと以前からあった腫瘍が最近急に増大してきた場合には多形腺腫由来癌が疑われる。良性腫瘍は無痛性である場合が多いが、悪性腫瘍では有痛性であったり、顔面神経麻痺を伴っていたりすることがある。

触診上は、良性腫瘍は可動性のある、表面平滑な限局性腫瘍として触れる。Warthin 腫瘍などの嚢胞性腫瘍の場合には波動性に触れることもある。悪性腫瘍では可動性の乏しい辺縁不整な腫瘍として触知される。

4 超音波検査

FNAC と合わせて施行される場合が多い。良性腫瘍は、境界明瞭、辺縁整、内部エコーは均一、後方エコーの増強を示し、悪性腫瘍はその逆を示す傾向がある。ただし、例外も多く、鑑別困難な症例が少なくない。

5 CT・MRI 画像

嚢胞性か充実性かといった腫瘍の内部の状況や、骨や軟部組織などの周辺臓器との関連、特に、頻度の高い耳下腺腫瘍の場合には、浅葉腫瘍か深葉腫瘍か、顔面神経との関係などを評価する。良悪の鑑別では、周囲との境界が明瞭か不明瞭か、辺縁が整か不整かを調べる。MRI 所見に関しては、T1 強調画像では唾液腺腫瘍は良性、悪性いずれも低信号を示すが、T2 強調画像では良性腫瘍や低悪性度腫瘍は高信号を示すのに対して、高悪性度腫瘍の場合は低信号または低信号と高信号の混在したパターンをとる。ただし、Warthin 腫瘍では T2 強調画像でも低信号～等信号を呈する。

6 核医学所見

テクネシウム (Tc) シンチグラムでは、通常の腫瘍は陰影欠損像を示すが、Warthin 腫瘍とオンコサイトーマでは陰影が増強されることが多い。ガリウム (Ga) シンチグラムでは、高悪性度の腫瘍で高率に陽性となる。

7 術前・術中の病理学的診断

術前病理診断の方法には FNAC、針生検、開放生検があり、どれを選択するかは医師により考え方に違いがあるようである。また、腫瘍の質的診断や、切除断端への浸潤の有無、リンパ節転移の有無の確認を目的として術中迅速診断が行われることがある ([2015 年版 5 p92 参照](#))。

8 治療

良性腫瘍、悪性腫瘍、いずれも治療の第一選択は切除手術である。良性腫瘍の場合、顔面神経や舌神経を保存しながら、腫瘍周辺の正常唾液腺組織を付着させてまとめて切除する。特に、多形腺腫の手術に際しては、被膜を傷つけないように、核出術を避け、周囲組織をつけて切除するよう、細心の注意を払う必要がある。被膜を破ると、遅発性の多発性局所再発を来し、さらに再発を繰り返すうちに悪性化を起しやすくなるからである。高悪性度の悪性腫瘍では、

進行度に応じて顔面神経や舌神経を含めて十分量の周囲組織とともに切除する。神経再建術が施行されることもある。腺房細胞癌や低悪性度の粘表皮癌などでは、その中間的な切除範囲が選択される。高悪性度腫瘍では、術後放射線療法が追加されることがある。化学療法の有効性については議論がある。最近、進行した唾液腺導管癌では、トラスツズマブや抗アンドロゲン療法が試行されている。

E. 病理組織学的分類

唾液腺腫瘍の細胞診を行うにあたっては、細胞像からどこまで組織像を類推できるかが診断の鍵になると思われる。そのため、各々の腫瘍の組織像をよく熟知したうえで細胞診断を行う必要がある。現在では、細胞診断においても組織診断と同様、2022年に刊行されたWHO分類をもとにして行うのが一般的である(表1)。唾液腺腫瘍の組織型は、組織像が多彩であることを反映して、良性上皮性腫瘍では10種類以上、悪性上皮性腫瘍では20種類以上にも及び、さらにそれらの亜型を含めると非常に多岐にわたる。

日常遭遇する機会の高い組織型としては、良性では多形腺腫、Warthin腫瘍および基底細胞腺腫が挙げられ、悪性腫瘍では粘表皮癌、腺様嚢胞癌、腺房細胞癌、多形腺腫由来癌および唾液腺導管癌が大部分を占める。これらのなかでも多形腺腫の発生頻度が群を抜いて高い。

細胞診上、病変が悪性と判断された場合には、組織型の推定が困難でも悪性度の判定を行っていくことが治療方針の決定に重要な意味をもつ。腫瘍の生物学的態度や予後の観点から、唾液腺癌は組織型別に、低悪性度、中間悪性度、高悪性度の3つの群に分けて考えることが可能である(表2)。粘表皮癌(低悪性度)、腺房細胞癌および筋上皮癌は低悪性度、粘表皮癌(中間悪性度)と腺様嚢胞癌(篩状型、管状型)は中間悪性度、唾液腺導管癌、粘表皮癌(高悪性度)および腺様嚢胞癌(充実型)は高悪性度に各々相当する。多形腺腫由来癌は、悪性度の高いものが多いが、癌成分の組織型や浸潤の度合いによって予後が異なる。

表1 唾液腺上皮性腫瘍の病理分類

1. 良性腫瘍	Benign tumors
● 多形腺腫	Pleomorphic adenoma
● 基底細胞腺腫	Basal cell adenoma
● Warthin腫瘍	Warthin tumour
● オンコサイトーマ	Oncocytoma
● 筋上皮腫	Myoepithelioma
● 細管状腺腫	Canalicular adenoma
● 嚢胞腺腫	Cystadenoma
● 導管乳頭腫	Ductal papillomas
● 乳頭状唾液腺腺腫	Sialadenoma papilliferum
● リンパ腺腫	Lymphadenoma
● 脂腺腺腫	Sebaceous adenoma
● 介在部導管腺腫	Intercalated duct adenoma
● 線条部導管腺腫	Striated duct adenoma
● 硬化性多嚢胞腺腫	Sclerosing polycystic adenoma
● 角化嚢胞腫	Keratocystoma

2. 悪性腫瘍	Malignant tumors
● 粘表皮癌	Mucoepidermoid carcinoma
● 腺様嚢胞癌	Adenoid cystic carcinoma
● 腺房細胞癌	Acinic cell carcinoma
● 分泌癌	Secretory carcinoma
● 微小分泌腺癌	Microsecretory adenocarcinoma
● 多型腺癌	Polymorphous adenocarcinoma
● 硝子化明細胞癌	Hyalinizing clear cell carcinoma
● 基底細胞腺癌	Basal cell adenocarcinoma
● 導管内癌	Intraductal carcinoma
● 唾液腺導管癌	Salivary duct carcinoma
● 筋上皮癌	Myoepithelial carcinoma
● 上皮筋上皮癌	Epithelial-myoepithelial carcinoma
● 粘液腺癌	Mucinous adenocarcinoma
● 硬化性微小嚢胞腺癌	Sclerosing microcystic adenocarcinoma
● 多形腺腫由来癌	Carcinoma ex pleomorphic adenoma
● 癌肉腫	Carcinosarcoma
● 脂腺腺癌	Sebaceous adenocarcinoma
● リンパ上皮癌	Lymphoepithelial carcinoma
● 扁平上皮癌	Squamous cell carcinoma
● 神経内分泌癌 (小細胞型・大細胞型)	Neuroendocrine carcinoma (small and large cell types)
● 唾液腺芽腫	Sialoblastoma
● 唾液腺癌 NOS	Salivary carcinoma, NOS

(WHO Classification of Head and Neck Tumors. IARC Press, Lyon, 2022 を小改変)

表2 唾液腺癌の腫瘍型別悪性度分類

低悪性度	中間悪性度	高悪性度
<ul style="list-style-type: none"> 粘表皮癌 (低悪性度) 腺房細胞癌 分泌癌 導管内癌 多型腺癌 上皮筋上皮癌 硝子化明細胞癌 基底細胞腺癌 微小分泌腺癌 腺癌 NOS (低悪性度) 多形腺腫由来癌 (非浸潤型・微小浸潤型) 唾液腺芽腫 	<ul style="list-style-type: none"> 粘表皮癌 (中間悪性度) 腺様嚢胞癌 (篩状型・管状型) 脂腺腺癌* 腺癌 NOS (中間悪性度型) 筋上皮癌* リンパ上皮癌 	<ul style="list-style-type: none"> 粘表皮癌 (高悪性度) 腺様嚢胞癌 (充実型) 唾液腺導管癌 腺癌 NOS (高悪性度型) 癌肉腫 扁平上皮癌 神経内分泌癌 (小細胞型・大細胞型) 多形腺腫由来癌 (広範浸潤型)

各悪性度群の5年生存率 (目安): 低悪性度: 85%以上, 中悪性度: 50~85%, 高悪性度: 50%以下

*: 一部高悪性

F. 基本的なアプローチの仕方

唾液腺腫瘍では、一つの腫瘍内に多彩な像がみられることや、異なる腫瘍でも局所的に類似の組織像を呈することがあり、病変の一部のみ観察する細胞診の診断には自ずと限界があることに留意して標本を観察することが大切である。もう一つ注意すべき点は、乳腺と異なり、腫瘍細胞に腺上皮と筋上皮の二相性があっても良性を意味しないことで、上皮筋上皮癌がその代表例である。

表3に唾液腺細胞診の基本的なアプローチの仕方に沿った分類と鑑別診断を示す。細胞診標本を観察する際は、まず多形腺腫であるか否かを決定することから始める。多形腺腫は最も一般的な唾液腺腫瘍であり、細胞診断学的に多くの特徴的な所見があるため、診断は比較的容易である。多形腺腫が除外された場合は、上皮性細胞が多数出現している上皮性病変、細胞採取量が少ない乏細胞性病変、液状検体が吸引される嚢胞性病変、炎症細胞が多数出現する炎症性背景の4型に分類し、上皮性病変ではさらに小細胞性、単一大型細胞性、多形大型細胞性、明細胞性、好酸性細胞性、粘液産生性に再分類して鑑別を行う。鑑別には炎症細胞以外の背景所見 (**表4**) や Giemsa 染色の所見 (**表5**) を参考にすること、そして細胞像から組織像をイメージすることが重要である。

表3 細胞診断上の分類と鑑別診断

1. 多形腺腫型
多形腺腫, 筋上皮腫
2. 上皮性病変
 - ・小細胞性: 富細胞性多形腺腫, 基底細胞腺腫, 基底細胞腺癌, 腺様嚢胞癌, 多型腺癌, 小細胞癌
 - ・単一大型細胞性: 腺房細胞癌, オンコサイトーマ
 - ・多形大型細胞性: 扁平上皮癌, 高悪性度粘表皮癌, 唾液腺導管癌, 腺癌 NOS, 大細胞癌, 多形腺腫由来癌
 - ・明細胞性: 明細胞型オンコサイトーマ, 腺房細胞癌, 粘表皮癌, 明細胞癌, 転移性腎細胞癌, 上皮筋上皮癌
 - ・好酸性細胞性: Warthin 腫瘍, オンコサイトーマ, オンコサイト癌, 唾液腺導管癌, 腺癌 NOS
 - ・粘液産生性: 粘表皮癌, 腺癌 NOS, 唾液腺導管癌, 腺房細胞癌, 壊死性唾液腺化生, Warthin 腫瘍, 多形腺腫
3. 乏細胞性病変
サンプリングエラー, 異所性唾液腺, 慢性唾液腺炎, 脂肪腫, 血管腫, 神経鞘腫
4. 嚢胞性病変
 - ・非腫瘍性: 粘液嚢胞, 貯留嚢胞, 側頸嚢胞, リンパ上皮性嚢胞, HIV 感染関連リンパ上皮性病変, 表皮嚢胞
 - ・良性腫瘍: Warthin 腫瘍, 基底細胞腺腫, 多形腺腫
 - ・悪性腫瘍: 低悪性度粘表皮癌, 分泌癌, 腺癌 NOS
5. 炎症性背景
 - ・リンパ球: リンパ上皮性唾液腺炎, IgG4 関連唾液腺炎, HIV 感染関連リンパ上皮性病変, Warthin 腫瘍, 耳下腺内リンパ節, 反応性リンパ節過形成, 悪性リンパ腫, 粘表皮癌, 腺房細胞癌, リンパ上皮癌
 - ・好中球: 急性唾液腺炎, 壊死・梗塞を伴った腫瘍, 猫ひっかき病
 - ・肥満細胞: Warthin 腫瘍
 - ・類上皮細胞: サルコイドーシス, 結核, 猫ひっかき病
 - ・泡沫細胞: 嚢胞性病変

表 4 背景所見（炎症細胞以外）からみた鑑別診断

- ・間質性粘液：多形腺腫，筋上皮腫
- ・硝子球（基底膜様物質）：腺様嚢胞癌，多形腺腫，筋上皮腫，基底細胞腺腫，基底細胞腺癌，上皮筋上皮癌，多型腺癌
- ・粘液球（間質性粘液）：腺様嚢胞癌，上皮筋上皮癌，基底細胞腺腫，多型腺癌
- ・粘液：低悪性度粘表皮癌，分泌癌，腺癌 NOS
- ・アミロイド小体：Warthin 腫瘍
- ・チロシン結晶：多形腺腫，多型腺癌，多形腺腫由来癌
- ・膠原線維性結晶様物：多形腺腫，筋上皮腫
- ・コレステロール結晶：嚢胞性疾患
- ・蛋白様物質：Warthin 腫瘍
- ・壊死性背景：結核，壊死性唾液腺化生，Warthin 腫瘍，梗塞を伴った腫瘍，高悪性度粘表皮癌，扁平上皮癌，唾液腺導管癌，小細胞癌，大細胞癌，悪性リンパ腫

表 5 唾液腺細胞診における Giemsa 染色の有用性

1. 血液細胞の同定および血液系病変の診断
木村病（好酸球），Warthin 腫瘍（肥満細胞），好酸球性肉芽腫，耳下腺内リンパ節，悪性リンパ腫，形質細胞腫
2. 微生物の観察・同定
一般細菌，カンジダ，非結核性抗酸菌
3. 異染性（メタクロマジー）
 - ・細胞質内顆粒：腺房細胞癌
 - ・間質性粘液：多形腺腫，筋上皮腫，腺様嚢胞癌，上皮筋上皮癌など
 - ・基底膜様物質：腺様嚢胞癌，基底細胞腺腫，基底細胞腺癌，多形腺腫，上皮筋上皮癌
4. 背景（異染性物質を除く）
 - ・Lymphoglandular bodies：悪性リンパ腫
 - ・コレステロール結晶：嚢胞性病変

G. 報告様式

① 細胞診報告様式について

現状では各施設により細胞診の報告様式が異なっているが，これまで報告様式の統一が模索されてきた。日本臨床細胞学会からは 2007 年に [表 6](#) に示すような唾液腺細胞診報告様式が提唱された¹⁾。唾液腺腫瘍は，穿刺吸引細胞診での良悪性や組織型の推定がしばしば困難で，治療法も腫瘍と非腫瘍によって大きく異なる。これらの唾液腺穿刺吸引細胞診の特徴を踏まえた国際的な細胞診報告様式であるミラノシステムが 2018 年に提唱された ([表 7](#))。

② 日本臨床細胞学会により提唱された報告様式 ([表 6](#))

まず，検体の適正・不適正を評価する。採取細胞量が多いと適正，少ないと不適正と判断するが，診断者の能力，経験の差によって適正・不適正の判断は異なる。適正と判断した検体のみ診断を下し，不適正と判断した場合は診断を行わず，その理由や解決方法を記載するとともに，細胞が採取されていたならその所見から考えられるコメントを可能な限り記載する。なお，検体不適正の頻度は 10% 以下であるべきである。

次に，良性～悪性までの診断カテゴリー評価を行う。良性カテゴリーは，診断するに適切な

細胞が十分量採取され、悪性細胞がみられない標本に対して用いられる。この場合、その患者に悪性腫瘍がないということではなく、あくまで採取された検体内に悪性細胞がないことを意味する。良性病変には、非腫瘍性病変と良性腫瘍が含まれる。

良・悪性鑑別困難のカテゴリーは異型細胞が存在するも、良性か悪性かの区別が困難な場合に用いられる。この際、必ず鑑別診断や採取者へのコメントが記載されなければならない。このカテゴリーには、悪性に見える細胞が少数存在する病変や、低悪性度癌などの異型性が乏しい悪性腫瘍、浸潤性発育の有無によって良性・悪性の区別がなされる腫瘍群などが含まれる。篩状構造は腺様嚢胞癌の特徴的な細胞所見として知られているが、同様の構造は多形腺腫、基底細胞腺腫、基底細胞腺癌、筋上皮腫、筋上皮癌、上皮筋上皮癌などでもみられることから、しばしば鑑別困難である。なお、本カテゴリーの占める割合は検体適正症例の10%以下、その後の組織学的検索では、悪性腫瘍の頻度が20%以下であることが望ましい。

悪性の疑いのカテゴリーは悪性と思われる細胞が存在するも、断定できない場合に用いる。線維化や硝子化が強い腫瘍では十分な細胞量が採取されないことから、このカテゴリーに入れられることが多い。このカテゴリーでも鑑別診断やコメントが必ず記載されなければならない。悪性の疑いは、その後の組織学的検索で悪性腫瘍の頻度が70%以上であることが望ましい。悪性のカテゴリーは悪性と断定できる場合に用いられ、できる限り推定診断名を記す。

報告は、①検体の評価、②診断のカテゴリーと推定病変名、③細胞所見およびコメントからなる。不適正検体の場合はその理由を記載し、診断は行わない。細胞診断学的カテゴリーは上記の4つに分類されるが、それは単なる区分であり、診断名ではない。できる限り、推定診断を記載し、それができない場合には鑑別診断を列挙する。異型細胞という単語は、診断名やカテゴリーには用いない。臨床情報を加味して初めて推定診断ができる場合には、その旨を必ずコメント欄に記載する。

3 ミラノシステム (表7)

世界15か国の研究者らにより、国際的な唾液腺細胞診報告様式として2018年に提唱された^{2,3)}。従来様式よりも多い6つのカテゴリーに分けられ、それぞれのカテゴリーには目安となる悪性の危険度 (risk of malignancy; ROM) が設定されている。現在では、本邦を含めミラノシステムの導入を踏まえたデータが多数報告されてきている⁴⁾。

従来型の報告様式との大きな違いは主に2点挙げられる。1点目は、「非腫瘍性病変」と「良性腫瘍」とが別カテゴリーに分けられている点で、腫瘍ならば良悪性を問わず切除対象となる事を踏まえている。2点目は、従来の「良・悪性鑑別困難」の扱いで、非腫瘍性か腫瘍性かの判断が困難な「意義不明な異型 (atypia of undetermined significance; AUS)」と、腫瘍であることは明らかだが、良悪性の判断が困難な「良悪性不明な唾液腺腫瘍 (salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential; SUMP)」とに分けられた。「AUS」には少量のみの腫瘍細胞が採取された場合や、粘表皮癌が否定できない粘液を含む嚢胞液成分などがあり、「SUMP」には、細胞診で良悪性の判断が困難な基底細胞性腫瘍などが含まれる。

ミラノシステムでは、従来型の報告様式で多くの割合を占めていた「良・悪性鑑別困難」カテゴリーを「AUS」と「SUMP」に分けたことで、ROMの違いに基づく適切な取扱い指針を臨床医に示すことを可能にした。また、セルブロック標本を用いた免疫染色や、悪性リンパ腫

表6 唾液腺細胞診報告様式

I. 検体の評価
・ 検体不適正
・ 検体適正
II. 診断カテゴリー
A. 良性
B. 良・悪性鑑別困難
C. 悪性の疑い
D. 悪性

表7 ミラノシステム

	診断区分	悪性の危険度 (ROM)
I	不適正	25%
II	非腫瘍性	10%
III	意義不明な異型 (AUS)	20%
IV A	腫瘍; 良性	<5%
IV B	腫瘍; 良悪性不明な唾液腺腫瘍 (SUMP)	35%
V	悪性の疑い	60%
VI	悪性	90%

が疑われる場合にはフローサイトメトリーを併用するなどの補助診断を推奨している。

文献

- 1) 廣川満良, 越川卓, 樋口佳代子, 湊宏, 都竹正文, 向井清. 唾液腺細胞診新報告様式の提案. 日本臨床細胞学会雑誌 2007; 46 (3) : 160-163.
- 2) Faquin WC, Rossi ED, editors: The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. Cham, Switzerland: Springer; 2018.
- 3) 樋口佳代子, 浦野 誠監訳: 唾液腺細胞診ミラノシステム. 京都. 金芳堂; 2019.
- 4) Higuchi K, Urano M, Akiba J, Nogami M, Hirata Y, Zukeran Y, et al. A multi-institutional study of salivary gland cytopathology: Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology in Japan. Cancer Cytopathol. 2022; 130: 30-40.

H. 術中迅速細胞診の意義と判定

1 染色法

術中迅速細胞診に用いる染色法として、迅速 Pap. 染色, Shorr 染色, Diff-Quik 染色などがある。特に唾液腺腫瘍の術中迅速細胞診には Giemsa 染色の迅速簡易法である Diff-Quik 染色が有効である。その理由は、筋上皮への分化を伴う唾液腺腫瘍の間質成分は異染性を示しやすく、この所見が診断の一助になるからである。

2 意義と判定

術前の FNAC において、細胞量が十分に採取されず、推定診断ができない場合には術中迅速診断を行うことが多い。その際には、腫瘍の被膜形成などの肉眼所見をみることができ、さらに術中組織診と細胞診を併用することにより、診断効果は上がると思われる。捺印細胞診における細胞形態は、一般的に観察しやすい。異染性を伴う代表的な腫瘍には、多形腺腫と腺様嚢胞癌があり、鮮赤色を示す粘液球・硝子球は腺様嚢胞癌を診断するための有用な所見となる。しかしながら、粘液球・硝子球に類似した基底膜様物質や間質性粘液を形成する腫瘍は腺様嚢

胞癌だけではなく、多形腺腫や上皮筋上皮癌などにもみられることに留意すべきである。唾液腺腫瘍には多数の組織型が存在するため、実際には組織型推定が困難なことも多い。しかし、組織型の推定まではできなくとも、背景壊死の有無、核の大きさ、核形不整、核小体や核分裂像などの細胞所見を総合的に判断し、良性腫瘍、低悪性度腫瘍、および高悪性度腫瘍の判定を行い、臨床へ報告すべきで、それが治療方針の決定に重要な意味をもつ。

図 1 唾液腺の解剖模式図

図 2 唾液腺小葉の模式図

各論

A. 炎症性疾患

① リンパ上皮性唾液腺炎 (lymphoepithelial sialadenitis)

【臨床像】

リンパ組織の増生によって片側性あるいは両側性の耳下腺腫脹を特徴とする非腫瘍性病変である。一般的には Sjögren 症候群と関係が深く、30～50 歳代の中年女性に好発し、口腔乾燥症および乾硬性角結膜炎を主訴に涙腺や耳下腺、ときに顎下腺や小唾液腺の腫脹を呈する。良性リンパ上皮性病変や筋上皮性唾液腺炎などと呼ばれることもある。抗 SS-A 抗体や抗 SS-B 抗体などの自己抗体が陽性を示すことが多い。また、関節リウマチやその他の膠原病をしばしば合併する。Sjögren 症候群の診断としては、口唇腺の組織生検が一般的に行われる。また、経過が長い場合には悪性リンパ腫 (MALT リンパ腫) を発症することもあり、その発症危険度は非 Sjögren 症候群の場合の 40 倍以上とされる。

【病理学的所見】 (図 11, 12)

腫脹した唾液腺 (特に耳下腺) には、腺実質の消失、高度のリンパ球浸潤、およびリンパ上皮性病変 (上皮筋上皮島) の形成がみられる。リンパ上皮性病変は、導管上皮の増生と上皮へのリンパ球浸潤からなる。リンパ上皮性病変に好酸性の硝子様物質の沈着をみることもある。MALT リンパ腫と異なり、単球様 B 細胞は目立たない。

【細胞像】 (図 13 ~ 15)

背景には多数の異型性のない小型リンパ球の出現をみる。そのなかに上皮細胞とリンパ球からなる集塊が散在する。上皮細胞成分には、類円形核の導管上皮細胞と濃縮短紡錘形核の筋上皮細胞が混在して認められる。

【細胞診の判定区分】

良性 (非腫瘍性病変)。ミラノシステム診断区分: II 非腫瘍性 (Non-neoplastic)。

【鑑別診断・ピットフォール】

鑑別すべき疾患としては、MALT リンパ腫、IgG4 関連唾液腺炎、癌のリンパ節転移、リンパ上皮癌、腫瘍随伴性リンパ球増殖を伴う粘表皮癌や腺房細胞癌、Warthin 腫瘍などのリンパ球性背景と上皮細胞集塊の出現する疾患が挙げられる。鑑別には、背景のリンパ球とともに上皮細胞集塊の詳細な観察が必要である。

唾液腺周囲リンパ節の腫大、くびれを有する異型リンパ球や大型リンパ球の出現、核内封入体 (Dutcher body) 等の所見が認められれば、MALT リンパ腫の可能性が高くなるが、実際には鑑別が困難なことが多い。補助的診断法として免疫グロブリン軽鎖を含めた免疫細胞化学染色、遺伝子的な免疫グロブリン重鎖の再構成、フローサイトメトリー等の検索が有用である。

IgG4 関連唾液腺炎とは臨床像や発生部位が異なる。

その他の上記疾患とは、上皮細胞集塊の特徴像を捉えて鑑別診断する。

② IgG4 関連唾液腺炎 (IgG4-related sialadenitis)

【臨床像】

従来、Küttner 腫瘍や慢性硬化性唾液腺炎と呼ばれていた炎症性病変で、臨床的に主として顎下線が腫瘍のように硬く触れる。血清 IgG4 値が高値を呈し、しばしば、自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、間質性腎炎など他臓器の IgG4 関連疾患やアレルギー性疾患を合併する。特に、両側性の涙腺と大唾液腺（顎下腺・耳下腺）の腫脹を来すものを、Mikulicz 病と称する。乾性角結膜炎、口腔乾燥症、および両側性耳下腺腫大を特徴とする自己免疫性疾患である Sjögren 症候群とは、臨床病理学的に異なる概念として捉えられている。治療としてはステロイドの内服が著効することが多い。

【病理学的所見】（図 16～18）

唾液腺内には、大型胚中心を伴うリンパ濾胞の目立つ高度のリンパ球・形質細胞の浸潤と著明な硬化性線維化が認められ、腺房細胞は萎縮・消失する。ときに好酸球が混在する。鑑別対象となる Sjögren 症候群でもリンパ球・形質細胞の浸潤が導管周囲性によくみられるが、本疾患では特異的に、浸潤する形質細胞の多くが免疫組織化学的に IgG4 陽性となる。

【細胞像】（図 19, 20）

多数のリンパ球とともに、異型のない正常唾液腺上皮が集塊で認められる。出現するリンパ球は小型から中型リンパ球が主体で、リンパ球の成熟段階を示す。リンパ腫を疑うような核異型や単調な出現形態はみられない。また、しばしば形質細胞が目立ち、好酸球を混じることもある。Giemsa 染色により、好塩基性細胞質を示す形質細胞の確認が容易となる。

【細胞診の判定区分】

良性（非腫瘍性病変）。ミラノシステム診断区分：II 非腫瘍性 (Non-neoplastic)。

【鑑別診断・ピットフォール】

多数のリンパ球が出現するため、反応性リンパ節炎、リンパ上皮性唾液腺炎、悪性リンパ腫、および転移性腫瘍との鑑別が必要である。反応性リンパ節炎では、成熟および幼若リンパ球が出現し、マクロファージが混在することがあり、出現するリンパ球系細胞に異型はみられない。リンパ上皮性唾液腺炎とは臨床所見を参考にして鑑別する。悪性リンパ腫では、中型から大型の核形不整を有するリンパ球系細胞が単調にみられ、核小体が目立ち、核分裂像を認めることが多い。転移性腫瘍では、リンパ球を背景に結合性を示す異型上皮細胞の集塊が認められる。異型上皮細胞は、リンパ球系細胞に比べて細胞質を有していることが多く、角化異常細胞や粘液含有細胞を見つけ出すことにより転移性腫瘍の診断は可能である。

B. 腫瘍性病変

① 良性腫瘍

a. 多形腺腫 (pleomorphic adenoma)

【臨床像】

全大唾液腺腫瘍の約 60% を占める最も頻度の高い良性腫瘍である。発症年齢は幅広いが平

均 40 歳で、若干女性に多くみられる。発生部位は耳下腺 80%，小唾液腺 10%，顎下腺 10% である。多くは直径 2～5cm 大であるが、稀に巨大なものも経験される。通常、緩徐な発育を示す無痛性で可動性良好の硬い腫瘤として認められる。周囲正常組織を含めた腫瘍の完全摘出がなされた場合は完治するが、核出術では取り残しにより再発が起こる可能性がある。多形腺腫が再発した場合には、通常多発性で、境界明瞭な類円形小結節が残存唾液腺や手術瘢痕、周囲の結合組織内に多数認められ、ときに再発腫瘍に癌成分を認める。多形腺腫の約 6% に多形腺腫由来癌が発生するとされ、その頻度は手術までの経過が長いほど高いと報告されている。

【病理学的所見】(図 21～30)

肉眼では、表面不整で分葉状の、弾性のある硬い結節性腫瘤として認められる。断面には通常光沢があり、灰白色充実性であるが、構成成分の比率により硬さや肉眼所見が異なり、ときに大小の嚢胞状変性や稀に骨化を伴う。周囲との境界は明瞭で、通常線維性被膜を有するが、口腔内の小唾液腺に発生する多形腺腫では被膜が明らかでないこともある。

典型例では、分泌物を入れた腺管、腺管の周囲を取り巻き間質内へと増生する筋上皮系細胞、粘液に富む粘液腫様あるいは軟骨様間葉系成分が混在している。間質内の筋上皮系細胞は、多辺形から紡錘形や星芒状となり、また軟骨様成分内では空胞状で軟骨細胞に類似する。軟骨様成分は、唾液腺腫瘍においては多形腺腫に特異的とされている。多形腺腫の腺管内分泌物は、通常好酸性で PAS 反応陽性であり、間質内には筋上皮系細胞により産生されたアルシアンブルー陽性の酸性粘液が認められる。多形腺腫の約 10% では、細胞成分が優位で間質性粘液に乏しく、富細胞性多形腺腫と呼ばれる。

多形腺腫における筋上皮系細胞は、多様な形態を示し、上記のほか、核・細胞質 (N/C) 比の高い小型細胞、硝子様の広い細胞質と偏在核を有する類形質細胞 (plasmacytoid cell)、大型な奇怪細胞、淡明細胞、好酸性細胞、脂肪細胞、扁平上皮化生細胞などが出現する。また、腺管上皮細胞にも、好酸性変化、粘液化生、扁平上皮化生などがみられることがある。

硝子様間質成分が豊富な症例では、ときに筋上皮系細胞が間質成分内に分け入るように増生し、篩状構造や偽腺腔構造を形成する。また、間質には種々の結晶成分が認められることがある。

免疫組織化学的に、多形腺腫の導管上皮系細胞には pan-CK (AE1/AE3)、CEA、EMA、筋上皮系細胞には pan-CK (AE1/AE3)、 α -SMA、calponin、muscle-specific actin、p63、p40、GFAP、S-100 protein、vimentin が陽性となる。形質細胞様の筋上皮系細胞は、通常 α -SMA 陰性である。Ki-67 標識率は一般的に低い。遺伝子異常として、およそ 70% の症例で、*PLG1* または *HMGA2* 融合遺伝子が検出される。

【細胞像】(図 31～42)

背景に Giemsa 染色で強い異染性を示す間質性粘液を多量に伴って、上皮性細胞集団が緩い結合を示し、シート状、腺管状に出現し、上皮性集団の周囲から、筋上皮系細胞が粘液中にほつれ落ちる所見が認められる。腺管成分は上皮性集団内の辺縁明瞭な腔内に、オレンジ G 陽性の無定形の分泌物を伴ってみられるが、腺管成分の確認は困難なことも多い。筋上皮系細胞は、多辺形から紡錘形など多様な形態を示し、通常細胞質は淡明、核は小型で異型に乏しい。間質性粘液中に散在する多彩な筋上皮系細胞や軟骨様成分が確認されれば、多形腺腫と診断可能である。類形質細胞は、その特徴的な形態から筋上皮系細胞の同定に有用である。軟骨様成

分は、唾液腺腫瘍のなかでは多形腺腫に特異的とされ、それが出現した場合は診断的価値が高い。その他、筋上皮系細胞として、脂肪細胞様細胞や奇怪な大型細胞が存在することがある。多形腺腫の細胞診断は、その典型例においては比較的容易であるが、多様な組織像を反映して、ときにほかの腫瘍との鑑別が問題となる。多形腺腫の細胞診断にあたっては、細胞像の多彩性を念頭におくとともに、間質性粘液の検出に有用な Giemsa 染色を併用し、また腫瘍の複数箇所から穿刺検体を得ることが望ましい。

【細胞診の判定区分】

良性（良性腫瘍）。ミラノシステム診断区分：IV A 良性腫瘍。

【鑑別診断・ピットフォール】

間質成分が豊富な多形腺腫では、Giemsa 染色で異染性を示す間質性粘液や基底膜様物質が粘液球・硝子球様構造として出現し、また類基底型細胞がみられることがあるため、腺様嚢胞癌や基底細胞腺腫との鑑別が問題となることがある（図 43, 44）。腺様嚢胞癌では、腫瘍細胞は均一で、N/C 比が高く、核は円形から卵円形、核クロマチンに富み、ときに核小体を認める。基底細胞腺腫でも硝子球が出現することがあるが、それは小型で少数である。また、基底細胞腺腫では、細胞のほつれが少なく、異染性を示す膜様の縁取りを伴った結合の強い上皮性集塊が特徴的である。

筋上皮腫でも筋上皮系細胞と間質性粘液が認められるため、多形腺腫との鑑別がしばしば困難であるが、筋上皮腫では明らかな腺管構造はみられず、また比較的均一な筋上皮系細胞が多数出現する傾向にある。

富細胞性多形腺腫では、背景の粘液は目立たず、多数の一樣な筋上皮系細胞が出現するため、種々の腫瘍が鑑別対象となる。小型細胞が主体をなす症例では、充実型腺様嚢胞癌、小細胞癌、悪性リンパ腫などとの鑑別、紡錘形細胞が主体をなす症例では、筋上皮腫や神経鞘腫のほか、稀ではあるが平滑筋腫および平滑筋肉腫との鑑別、類形質細胞が主体をなす症例では、形質細胞腫や筋上皮腫との鑑別が必要である。

ほかにも、大型奇怪筋上皮系細胞がみられた場合には、多形腺腫由来癌、癌肉腫、筋上皮癌、稀ではあるが悪性線維性組織球腫や横紋筋肉腫等の唾液腺原発肉腫との鑑別、角化扁平上皮細胞がみられる症例では高分化型扁平上皮癌との鑑別、好酸性腺上皮細胞が出現した場合には Warthin 腫瘍などとの鑑別（図 45）、腺管上皮細胞に粘液化生がみられたときには低悪性度粘表皮癌などとの鑑別が必要となる。また、多数の脂肪細胞が混在したり、tyrosine-rich crystalloid など種々の結晶構造を認めることもあるが（図 46）、上記いずれの場合でも所見は部分的で、背景には典型的な多形腺腫の成分を伴うことが多いので、標本全てを丁寧に観察し全体像から総合的に診断を考えることが重要である。

b. Warthin 腫瘍 (Warthin tumor)

【臨床像】

多形腺腫に次いで発症頻度の高い唾液腺の良性腫瘍である。喫煙歴のある高齢男性に多く、60 歳代に発生のピークがある。発生部位は耳下腺とその周辺リンパ節内に限られる。同時性あるいは異時性に多発したり、両側性に発生したりする頻度が高い。通常、無痛性の腫瘤を主訴とするが、炎症を伴う場合には有痛性のこともある。画像診断上は、Tc シンチグラムで取り込みがあるのが特徴である。治療法としては通常は切除手術が基本であるが、患者が高齢で

あることが多く、また悪性化率も低いことから、術前に Warthin 腫瘍と判断されれば手術をしない保存的治療が選択されることもある。

【病理学的所見】(図 47 ~ 50)

周囲との境界が明瞭な腫瘍で、内部に種々の程度の嚢胞形成を伴っている。二層構造を示す上皮細胞がリンパ球に富んだ間質を伴って、嚢胞内腔に向かって乳頭状に増殖する。

上皮細胞は高円柱上皮細胞とその基部に存在する三角形の基底細胞からなり、いずれも好酸性顆粒状細胞質を有している。この好酸性顆粒状細胞質はミトコンドリアの充満からなっており、これを有する細胞をオンコサイトと呼ぶ。円柱上皮細胞の核はしばしば濃縮している。杯細胞型の粘液細胞や線毛化生細胞、扁平上皮化生細胞が混在することも稀ではない。基底細胞には筋上皮細胞への分化は認められない。

間質のリンパ球は小型で異型がなく、しばしば明瞭な胚中心をもつリンパ濾胞を形成する。このリンパ球性間質の量は症例によって異なっている。また、好中球浸潤を伴う急性炎症や肉芽腫性の慢性炎症を伴うことがある。壊死を伴うこともあり、特に広範な梗塞は FNAC の施行後に起こることが多い。

嚢胞内腔には、変性壊死細胞や粘液が種々の割合で混在している。

免疫組織化学的に、上皮細胞は CK7, EMA が、基底細胞は p63, p40 が陽性となる。

上皮成分にもリンパ球成分にも細胞異型は通常は認められないが、稀に二次的に癌やリンパ腫が発生することがある。Warthin 腫瘍由来癌の組織型は扁平上皮癌が最も多く、その他粘表皮癌などの報告もある。

【細胞像】(図 51 ~ 56)

細胞診標本には、好酸性上皮細胞、リンパ球、および嚢胞内容液の 3 種類の成分が種々の割合で現れる。これらの 3 成分が揃っていれば診断は容易で、高い正診率が得られるが、いずれかの成分、特に好酸性上皮細胞が欠落している場合には診断が難しくなる。

上皮細胞は、結合性のある平面的なシート状の集団として認められることが多い。上皮細胞で覆われた乳頭状の細胞集塊として採取されることもある。上皮細胞は、N/C 比が低く、核は類円形でよく揃い、異型に乏しい。細胞質は顆粒状で、HE 染色ではエオジンのみに濃染するが、Pap. 染色では種々の色調を示す。角化を伴う扁平上皮細胞もみられるときがある。上皮細胞集塊にはしばしば肥満細胞が混在している。

嚢胞内容液は、混濁した汚い背景として出現し、その中にはざらざらした顆粒状の壊死物質、変性した上皮細胞、扁平上皮化生細胞、リンパ球、泡沫状組織球、好中球、コレステリン結晶、類でんぷん小体、粘液などが含まれる。

【細胞診の判定区分】

良性 (良性腫瘍)。ミラノシステム診断区分: IV A 良性腫瘍。

【鑑別診断・ピットフォール】

好酸性上皮細胞のみが採取されてきた場合には、オンコサイトーマやオンコサイト化生を伴うほかの腫瘍との鑑別を要することもある。Warthin 腫瘍の組織構造そのものであるリンパ球の集団を好酸性上皮細胞が取り囲む乳頭状の集塊が採取されてくることがあり、その場合には診断が容易である。

リンパ球成分は、異型のない小型リンパ球が単調に認められることが多く、胚中心の大型リ

ンパ球が混在することもある。リンパ球が主体で上皮細胞成分が目立たないことがあり、その場合には正常リンパ節やリンパ節炎、鰓原性嚢胞、リンパ上皮性唾液腺炎、悪性リンパ腫などとの鑑別を要する。

嚢胞内容液のみが採取されてくる場合には、非腫瘍性の嚢胞や、嚢胞化を伴うほかの腫瘍との鑑別が必要となる。そのときでも、変性した好酸性顆粒状の円柱上皮細胞が同定できれば Warthin 腫瘍を疑うことができる。

化生性の扁平上皮細胞や粘液細胞が目立つ場合には、粘表皮癌との鑑別がときに困難である。また、特に角化細胞には変性による核異型がみられるので、これが壊死物質やリンパ球を背景として出現すると、扁平上皮癌のリンパ節転移（しばしば嚢胞化を伴う）との鑑別が問題となる。

c. 基底細胞腺腫 (basal cell adenoma)

【臨床像】

高齢者の耳下腺に好発し、緩徐に発育する腫瘤を形成する。小唾液腺発生例は稀である。性差はないか、女性にやや多い傾向がある。唾液腺良性腫瘍では多形腺腫、Warthin 腫瘍に次いで高頻度だが、発生頻度は全唾液腺腫瘍の5%程度である。特徴として腫瘍径が3cmを超えることは少なく、また1/3程度の症例で嚢胞化を伴い、画像診断が有用である。

【病理学的所見】 (図 57 ~ 60)

線維性被膜を有する境界明瞭な腫瘍で、周囲組織への浸潤性増殖は認めない。基本的に内層の好酸性腺上皮細胞と、外層の胞体に乏しい基底細胞様の細胞（類基底細胞）が二相性をもって胞巣状～索状に発育する。胞巣の最外周では核の柵状配列がみられる。腫瘍細胞の核は、類円形～多角形で、核クロマチンに富むが、核小体は目立たない。胞巣周囲には好酸性硝子化基底膜様物質を伴うことが多い。多形腺腫に特徴的な粘液腫様・軟骨様間葉系成分は認められない。充実型、管状索状型、膜様型の3つの型の組織構造が種々の割合で混ざり合いながら増殖する。充実型では、腫瘍細胞が充実性に配列し、一見腺管形成は不明瞭である。扁平上皮桑実胚様構造を伴うことがある。管状索状型では、管状構造と索状構造をとる腫瘍胞巣がジグソーパズルのごとく複雑に組み合わさって認められる。管状型と索状型に分けて分類することもある。腫瘍胞巣間にみられる類円形～紡錘形核を有する間質細胞が、免疫組織化学的にS-100 protein 陽性を呈し、この所見は診断に有用である。膜様型では、胞巣内外に好酸性を呈する厚い基底膜様物質の沈着や形成が目立つ。

免疫組織化学的に、内層の好酸性腺上皮細胞はCK7、CAM5.2が陽性となる。外層の類基底細胞はp63、CK5/6、CK14が陽性となるのに加え、 β -cateninの核発現を認める。遺伝子異常として、多くの症例で β -catenin 遺伝子 *CTNNB1* に変異が生じている。

【細胞像】 (図 61 ~ 64)

清明な背景内に、結合性に富み、重積性を示す分枝状～索状および島状細胞集塊が認められる。集塊内に腺腔形成が認識できることもある。腫瘍細胞の核は均一で大小不同に乏しく、類円形で、クロマチンは細顆粒状で濃染しているが、核小体は目立たない。細胞質は乏しい。組織像を反映して、腫瘍胞巣の外層に核の柵状配列が認められ、胞巣辺縁にPap. 染色でライトグリーン好性、Giemsa 染色で赤紫色に異染性を示す基底膜物質の膜様縁取りがみられる。粘液球や硝子球が出現することもある。

上記の所見は管状索状型および膜様型でみられやすい。充実型では特徴的な細胞像に乏しく、しばしば本腫瘍の推定が困難でその可能性を挙げるにとどまることが多い。

【細胞診の判定区分】

良性（良性腫瘍）。ミラノシステム診断区分：IV B 良悪性不明な唾液腺腫瘍（SUMP）。

【鑑別診断・ピットフォール】

多形腺腫，腺様嚢胞癌，上皮筋上皮癌，および基底細胞腺癌との鑑別が必要だが，細胞診断上，それは必ずしも容易ではない。

多形腺腫では，腫瘍性筋上皮細胞が類円形上皮様，紡錘形，形質細胞様，および星芒状の形態をとり，Giemsa 染色で異染性を示す粘液軟骨間質を形成しながら軽度重積性～散在性に出現する。腺様嚢胞癌では，核クロマチンの増した小型均一異型細胞が Giemsa 染色で赤紫色の異染性を示す粘液球を形成し，篩状に増殖する。上皮筋上皮癌では，好酸性内層細胞と淡明な外層細胞が二相性腺管を形成しながら球状～シート状集塊で出現する。基底細胞腺癌は，基底細胞腺腫の悪性型であるが，核異型に乏しいこともあり，その場合には細胞学的鑑別は困難で，通常，悪性の判断は組織標本で周囲への浸潤増殖性を確認することでしかできない。

d. 筋上皮腫（myoepithelioma）

【臨床像】

全唾液腺腫瘍の1%程度を占める稀な組織型である。耳下腺と口蓋小唾液腺に好発する。40～50歳代に多い。女性に多い多形腺腫とは異なり，明らかな性差はない。完全摘出にて予後は良好であるが，長期に再発を繰り返す症例では悪性化を生じることがある。

【病理学的所見】（図 65～68）

腺管形成細胞と腫瘍性筋上皮細胞が様々な割合で混在する多形腺腫の広い組織学的スペクトラムのなかで，筋上皮腫は腺管上皮細胞への分化が極端に少ない組織型として認識されている。組織像は，腫瘍性筋上皮細胞のほぼ単一な増殖からなる。ごく少数の腺管形成細胞を含む場合も許容され，診断基準に幅があるのが実状であるが，一般的に明らかに真の腺管形成がみられるものや，軟骨様成分を含むものは多形腺腫と診断する。

増殖パターンには充実性，粘液腫様，網状，錯綜などがある。腫瘍細胞は，形態により紡錘形細胞，類上皮細胞，類形質細胞および明細胞の細胞型に分類される。類形質細胞は，偏在核と好酸性の細胞質を有する。扁平上皮分化を伴うこともある。

免疫組織化学的に，腫瘍性筋上皮細胞は様々な程度に α -SMA，calponin，p63，p40，S-100 protein，GFAP に陽性を呈する。

【細胞像】（図 69～72）

通常採取細胞量が多い。一般的に多形腺腫と比して出現細胞の多彩性を欠き，紡錘形，上皮様，形質細胞様，あるいは星芒状の形態をとる腫瘍性筋上皮細胞が軽度重積性～シート状～散在性に単調に出現する。管状構造は認められないか，みられてもごくわずかである。核クロマチンの顕著な濃染や核小体の明瞭化はみられない。粘液腫様成分には乏しいものが多いが豊富なものもあり，その場合には Giemsa 染色にて多形腺腫と同様に赤紫色の異染性を示す。軟骨様成分はみられない。

【細胞診の判定区分】

良性（良性腫瘍）。ミラノシステム診断区分：IV A 良性腫瘍。

【鑑別診断・ピットフォール】

紡錘形細胞，類上皮細胞，類形質細胞，および明細胞からなる種々の上皮性唾液腺腫瘍，および頸部に発生する非上皮性紡錘形細胞性腫瘍との鑑別が必要である。

粘液腫様成分に乏しく筋上皮系細胞に富む多形腺腫と，上皮様細胞の出現を主体とする筋上皮腫との鑑別は細胞診上困難であるが，多形腺腫では出現細胞がより単調さを欠くことが多い。

神経鞘腫では背景に粘液成分を認めない。採取細胞量は中等量～少ない。細線維状間質内に核の柵状配列構造をみることがある。ほかに，紡錘形細胞からなる平滑筋腫，結節性筋膜炎，孤立性線維性腫瘍等との鑑別が必要である。

形質細胞腫と類形質細胞型の筋上皮腫との鑑別には，細胞結合性に乏しい点や，車軸状核，核周囲明庭，Russell 小体の出現等に注目する。

明細胞が出現し得る腫瘍としては上皮筋上皮癌，粘表皮癌，脂腺腺腫，淡明細胞型腎細胞癌の転移等があり，明細胞型筋上皮腫ではこれらとの鑑別を要する。上皮筋上皮癌では，均一な類円形核をもつ細胞質の淡明な腫瘍細胞と，細胞質に乏しい腺管細胞の二相性出現をみる。

2 悪性腫瘍

a. 腺房細胞癌 (acinic cell carcinoma)

【臨床像】

若年から高齢者まで幅広い年齢層に発生し，20歳以下にみられることも稀ではない。女性にやや多く，耳下腺に好発し，口腔内小唾液腺，顎下腺，舌下腺の順に発生頻度が下がる。低悪性度癌で，ゆっくりと増大する可動性の結節として発見されるが，1/3の症例では痛みが出現し，5～10%では顔面神経麻痺を伴う。治療は手術による摘出であるが，35%に再発を認め，16%に転移や腫瘍死がみられる。

【病理学的所見】 (図 73～75)

腺房細胞癌は腺房への分化を示す唾液腺悪性腫瘍と定義されている。境界明瞭な分葉状腫瘍で，ときに嚢胞状を呈する。従来，明瞭な腺房への分化が明らかでないものも含め，多様な細胞成分，組織構築を示すとされてきた。腫瘍を構成する細胞には腺房型，介在部導管型，空房型，非特異的腺管上皮型，好酸性細胞型などがあり，組織構築より充実型，微小嚢胞型，乳頭嚢胞型，濾胞型などに亜型分類されるが，各成分が混在・移行することもある。典型例では，異型に乏しい偏在する小型円形核と好塩基性顆粒状の豊かな細胞質をもつ腫瘍細胞が充実性あるいは腺房様構築を示して増殖する。砂粒体や出血に伴うヘモジデリン含有細胞がみられるときがある。しかし，2010年に乳腺相似分泌癌 (mammary analogue secretory carcinoma ; MASC) (分泌癌 secretory carcinoma [2022年第5版 WHO分類]) という概念が提唱され，以来，免疫組織化学的に amylase 陽性あるいはジアスターゼ消化 PAS 反応陽性のチモーゲン顆粒を有する典型的な腺房細胞型ではないほかの亜型のなかには，MASCにみられるのと同様の *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子をもつものが多く含まれていることが判明してきた (後述)。現時点では，典型的な充実型腺房細胞型以外の亜型の診断にあたっては注意が必要で，FISH法あるいは RT-PCR法を用いて *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子の有無を確認することが望ましい。

また，腫瘍には著明なリンパ球浸潤 (腫瘍随伴リンパ組織増生 [tumor-associated lymphoid proliferation ; TALP]) がみられることもある。稀に典型的な腺房細胞癌に併存して，

高異型悪性成分がみられ、高悪性度転化を伴う腺房細胞癌と呼ばれる。

免疫組織化学的に、DOG1 が陽性となる。遺伝子異常として、大半の症例が NR4A3 遺伝子再構成を有し、免疫染色で NR4A3 が核に陽性となる。

【細胞像】(図 76 ~ 80)

単調な腫瘍細胞集塊が豊富に出現する。出現様式はシート状、合胞体様、小集塊状、腺房状、あるいは孤在性である。集団内では腺房様構造を反映して腫瘍細胞の核が細胞質の辺縁にそって輪状に配列する。しかし、正常腺房に比して核間距離が不揃いで各腺房構造の境界が判別困難である。腫瘍細胞の核は小～中型で、偏在傾向を示し、核形不整は目立たず、繊細なクロマチンパターンを呈する。腫瘍細胞の細胞質は一般的には豊かで、細顆粒状～レース状である。Giemsa 染色にて異染色性顆粒が観察できることもある。また、ジアスターゼ消化 PAS 反応陽性チモゲン顆粒を有する細胞もみられる。核小体は概ね小型だが、腫大が目立つ症例もある。TALP を伴う症例では、背景に異型のない小型リンパ球が多数出現する。

【細胞診の判定区分】

悪性。ミラノシステム診断区分：VI 悪性。

【鑑別診断・ピットフォール】

細胞異型に乏しく顆粒状細胞質を有する唾液腺腫瘍や正常腺房との鑑別が問題となる。オンコサイトーマでは、細胞質はより厚く粗顆粒状である。一方、腺房細胞癌では、核の腺房様配列が認められることが鑑別の手掛かりとなる。低悪性度粘表皮癌とは、粘液細胞の存在や扁平上皮への分化がみられることが鑑別点となる。正常の腺房では、核が基底側に規則的に配列し腺房の境界が明瞭であり、集団内に導管成分が並存していること、筋上皮細胞が介在していることなどが腺房細胞癌とは異なる点である。TALP を伴う症例では、Warthin 腫瘍との鑑別が問題となるが、腺房細胞癌では Warthin 腫瘍に特徴的な壊死性背景はみられない。

b. 粘表皮癌 (mucoepidermoid carcinoma)

【臨床像】

唾液腺悪性腫瘍のなかで最も頻度が高く、全唾液腺腫瘍の約 10% を占める。耳下腺発生が最も多く、次いで小唾液腺 (口蓋など) に好発する。好発年齢は 30~40 歳代であるが、10 歳代の若年者にみられることも稀ではない。若干女性に多い傾向がある。一般的に緩徐な発育を示す無痛性の腫瘤を主訴とするため、臨床的に良性腫瘍と誤診されることも少なくない。悪性度は症例によって様々であるが、低悪性度のものが多い。

【病理学的所見】(図 81 ~ 86)

腫瘍は被膜を欠落していることが多く、そのため周囲組織と境界不明瞭になりやすい。しばしば嚢胞状を呈するが、ときに充実性で浸潤傾向が強いこともある。

組織学的に粘液細胞、類表皮細胞、および中間細胞が種々の割合で混在し、嚢胞や腺管腔の形成および充実性増殖を示す。間質にリンパ球浸潤を伴う症例もある。粘液細胞は偏在する核と淡明な細胞質からなり、杯細胞の形態をとる。嚢胞内面を裏打ちしていることが多い。類表皮細胞は淡好酸性で、細胞間橋がみられるが、癌真珠を伴うような角化は稀である。中間細胞は小型で類円形の核を有する。核は細胞の中央部に位置する。グリコーゲンに富む明細胞やオンコサイトが目立つ症例もある。

一般的に、嚢胞形成の割合、神経周囲浸潤の有無、壊死の有無、核分裂像数、異型性等を参

考にして、組織学的に悪性度（低・中・高）を判定する。低悪性度腫瘍では大小の嚢胞が形成され、粘液細胞と中間細胞が多くみられる。細胞異型や核分裂像に乏しい。粘液性の大量の嚢胞液が流出し、粘液湖を形成したり、間質に炎症細胞浸潤と肉芽組織の形成がみられることもある。一方、高悪性度腫瘍では充実性成分が主体をなし、類表皮細胞が優位となる。細胞の異型性が強く、核分裂像が目立つ。地図状の壊死を伴うこともある。

免疫組織化学的に、類表皮細胞は p63, p40 が陽性となる。遺伝子的に、低悪性度腫瘍では t (11;19) (q21;p13) 染色体転座による *CRTC1-MAML2* 融合遺伝子が高率に検出される。この融合遺伝子はほかの唾液腺腫瘍では認められないため、その同定は診断の確定に役立つ。

【細胞像】（図 87～94）

特徴は粘液細胞、類表皮細胞、および中間細胞が混在して認められることである。粘液細胞は結合性の緩い集塊として出現し、偏在核と明るい泡沫状の細胞質を有する。組織球と見間違えることがあるが、細胞質は PAS 反応およびアルシアンブルー染色陽性を示す。類表皮細胞は小集塊状に出現し、卵円形から紡錘形の中心性核とライトグリーン好性の類円形または多角形で厚い細胞質を有する。中間細胞は結合性が良く、細胞境界が明瞭で、しばしば卵円形あるいは偽乳頭状の細胞集塊を形成する。この型の細胞は類表皮細胞よりも小型で、類円形を呈する。そのほかに、多量のグリコゲン細胞質内に有する明細胞やオンコサイトをみることがある。

低悪性度腫瘍では通常、細胞成分に乏しく、FNAC では多量の嚢胞内粘液が引けてくる。粘液と組織球を背景として主に粘液細胞と中間細胞が認められる。リンパ球性背景を示すこともある。細胞異型は比較的軽度である。中悪性度腫瘍では中間細胞が優位である。高悪性度腫瘍では背景は壊死性で、類表皮細胞が多数認められ、腫瘍細胞には高度の異型がみられる。粘液細胞は少数である。腫瘍細胞に角化がみられることは稀である。

【細胞診の判定区分】

悪性。ミラノシステム診断区分：VI 悪性。

【鑑別診断・ピットフォール】

低悪性度腫瘍で、粘液物質のみが採取された標本では、唾液腺嚢胞や粘液嚢胞との区別は困難であるが、粘液細胞や中間細胞が存在している場合には粘表皮癌を考える。Warthin 腫瘍でも粘液性背景を呈することがある一方、粘表皮癌でもオンコサイトが出現することがあり、両者の鑑別を要する。しかし、粘液細胞とともに中間細胞が認められる場合には粘表皮癌を考える。多形腺腫との鑑別点として、類形質細胞と粘液腫様・軟骨基質の存在が挙げられる。

高悪性度腫瘍の場合、扁平上皮癌や唾液腺導管癌と鑑別を要するが、粘液細胞・中間細胞の出現は高悪性度粘表皮癌に特徴的な所見である。また、角化扁平上皮細胞は扁平上皮癌では必見であるが、高悪性度粘表皮癌では例外的である。

c. 腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma)

【臨床像】

唾液腺腫瘍の 5～10% を占める粘表皮癌に次いで発生頻度の高い唾液腺悪性腫瘍である。中～高齢者に好発し、耳下腺、顎下腺などの大唾液腺よりも小唾液腺にやや多くみられる。緩徐な発育を示す有痛性の腫瘤として自覚され、しばしば顔面神経麻痺を伴う。通常、長い臨床経過をとるが、浸潤性が高く、また局所再発しやすく、最終的に血行性転移を来す予後不良の腫瘍である。

【病理学的所見】(図 95 ~ 98)

肉眼的には灰白色，充実性の比較的境界明瞭な腫瘍であるが，線維性被膜を欠き，周囲組織への浸潤が認められる。

組織学的に，腺様嚢胞癌は導管上皮系細胞と筋上皮系細胞からなる二相性分化を示す腫瘍である。導管上皮系細胞の細胞質は好酸性で，筋上皮系細胞は濃染する角張った核，淡明な乏しい細胞質を有する。多様な組織形態を示す悪性腫瘍であるが，その増殖パターンにより篩状型，管状型，充実型の3型に分類される。篩状型は腺様嚢胞癌に特徴的で，最も出現頻度が高く，円柱腫様の偽嚢胞形成からなる。偽嚢胞内は硝子様または好塩基性の粘液様物質で満たされ，しばしば間質との連続性が認められる。管状型では，導管上皮系細胞と筋上皮系細胞の2種類の腫瘍細胞が腺管を形成しながら増殖する。充実型は基底細胞様の均一な細胞の充実性増殖からなり，わずかに小腺管を散在性にみる。以上の3つの増殖パターンは同一腫瘍内でしばしば共存する。腺様嚢胞癌は周囲組織への浸潤性が高度であり，特に神経周囲浸潤像が高率に認められる。稀に高悪性度転化を来す。

免疫組織化学的に，導管上皮系細胞はCK7，EMAが陽性で，筋上皮系細胞はp63，p40が陽性となる。遺伝子異常として，*MYB/MYBL1*融合遺伝子を有し，免疫染色で筋上皮系細胞にMYBが陽性となることが多い。ただし，MYB免疫染色は特異性がやや低いことに注意が必要である。

【細胞像】(図 99 ~ 104)

FNACでは，一般的に細胞量が多く，筋上皮系腫瘍細胞が主に採取される。これらの細胞が粘液性の背景に，細胞集塊と孤立散在性の裸核状腫瘍細胞として認められる。筋上皮系腫瘍細胞は比較的小型で，クロマチンに富む核と少量の細胞質を有し，基底細胞に類似する。核は類円形～短紡錘形，均一で，大小不同や核形不整は目立たず，細胞異型に乏しい。核小体は通常不明瞭である。細胞集塊を形成する部分では，これらの細胞がGiemsa染色で異染性を示す球状の粘液様物質（いわゆる粘液球または硝子球）を取り囲むように配列し，小嚢胞を形成する。これは篩状型の腺様嚢胞癌にみられる偽嚢胞を反映した細胞像であり，腺様嚢胞癌に極めて特徴的な所見であるといえる。細胞集塊の辺縁は境界明瞭である。充実型ではシート状の細胞集塊を認め，背景に壊死を伴うことがある。

【細胞診の判定区分】

悪性。ミラノシステム診断区分：VI 悪性。

【鑑別診断・ピットフォール】

基底細胞腺腫，多形腺腫，上皮筋上皮癌，基底細胞腺癌，多型腺癌，筋上皮腫等の粘液球や硝子球が出現する腫瘍が鑑別に挙がる。

多形腺腫では，結合性の良い腺管様配列を示す細胞と軟骨様の間葉系間質成分が出現する。基底細胞腺腫や基底細胞腺癌では，硝子球は一般に小型で，大きさも均一であり，細胞集塊辺縁における柵状配列が腺様嚢胞癌との鑑別点とされるものの，細胞形態はよく類似しており，鑑別困難なことが多い。多型腺癌では，豊富な細胞質を有する細胞や偽乳頭構造を示す集塊が出現する。また，多型腺癌が大唾液腺に発生することはまずないので，この点も鑑別点として考慮される。上皮筋上皮癌の腫瘍細胞は，概して腺様嚢胞癌のそれよりも大型で，この腫瘍では明瞭な二相性配列構造が認められる。筋上皮腫では細胞が紡錘形の形態を示すことが多い。

d. 上皮筋上皮癌 (epithelial-myoepithelial carcinoma)

【臨床像】

比較的稀な低悪性度の唾液腺癌で、唾液腺腫瘍の約1%、唾液腺悪性腫瘍の約2%の発生率である。好発部位は耳下腺であるが、顎下腺や小唾液腺からも発生する。60歳代に発生のピークがあり、性差は特になくという報告と女性に多いという報告とがある。臨床症状としては腫瘤を主訴とすることが多く、疼痛や顔面神経麻痺は稀である。低悪性度とはいえ、しばしば局所再発を起し、リンパ節転移や血行性転移を示すこともある。

【病理学的所見】(図 105 ~ 108)

境界明瞭で、多結節性を示すことが多い。導管上皮系細胞と筋上皮系細胞の両者の増殖からなる。導管上皮系細胞は介在部導管上皮細胞に類似しており、好酸性細胞質を有する小型立方状細胞で、腺管を形成する。また、導管上皮系細胞成分は稀に扁平上皮化生や脂腺化生を示す。腺腔には非粘性の好酸性分泌物の貯留がみられることがある。嚢胞状となったり、乳頭状に増殖したりすることもある。一方、筋上皮系細胞はグリコゲンに富んだ淡明で豊富な細胞質を有する多角形細胞で、導管上皮系細胞を取り囲むように配列する。筋上皮系細胞成分が優位で、導管上皮系細胞成分が目立たないことがあり、また、筋上皮系細胞が紡錘形細胞化することもある。免疫組織化学的に、2種類の細胞をそれぞれのマーカーできれいに染め分けることができる。

通常、核異型や核分裂像は目立たないが、弱拡大で見て境界明瞭であっても、周辺部では浸潤性に増殖していることが多く、神経周囲浸潤が認められることもある。高悪性度転化を来す症例も知られている。

間質には種々の量の基質成分が存在し、基底膜が肥厚して硝子様となることや、間質性粘液を貯めた偽嚢胞腔を形成し、部分的に腺様嚢胞癌と類似することもある。

遺伝子異常として、多くの症例が *HRAS* 変異、特にコドン 61 の変異を有し、免疫染色で筋上皮系細胞に RAS Q61R が陽性になることが多い。

【細胞像】(図 109 ~ 114)

細胞成分に富み、小型の導管上皮系細胞と大型の筋上皮系細胞の両者が同定される。筋上皮系細胞は、空胞状の淡明な細胞質をもつが、その脆弱性ゆえにしばしば裸核状にみえ、導管上皮系細胞からなる集塊の周囲に弧立散在性に出現するのが特徴的である。形質細胞様の筋上皮系細胞は認められない。導管上皮系細胞は、強い結合性を示し分岐状上皮性細胞集塊の内部には腺腔も認められる。乳頭状集塊として出現することもある。いずれの成分にも核異型は目立たないことが多い。粘液腫状ないし軟骨様の間質成分は認められないが、粘液球・硝子球がみられるときがある。

【細胞診の判定区分】

悪性。ミラノシステム診断区分：VI 悪性。

【鑑別診断・ピットフォール】

腺様嚢胞癌、多型腺癌、富細胞性の多形腺腫などとの鑑別が問題となる。特に、上皮筋上皮癌では粘液球・硝子球が認められることがあるので、腺様嚢胞癌と見誤られやすい。実際の FNAC の評価としては、通常多形腺腫などの良性腫瘍とすることなく、悪性または悪性の疑いと判断することが重要である。細胞診で上皮筋上皮癌という組織型まで予想することは困難

であり、臨床的な対応上もさほど重要ではないと考えられる。

e. 唾液腺導管癌 (salivary duct carcinoma)

【臨床像】

全唾液腺腫瘍の約2%を占めるとされるが、決して稀な腫瘍ではない。高齢者で男性の耳下腺に好発する。急速に増大する腫瘤として認められ、顔面神経麻痺をしばしば伴う。約60%の症例では先行病変として多形腺腫から発生する。非常に悪性度の高い腫瘍であり、頸部リンパ節や遠隔臓器への転移が高率にみられる。

【病理学的所見】(図 115 ~ 117)

乳管癌と極めて類似した組織像を示す。すなわち、充実性あるいは篩状構造を示す癌胞巣とともに、硬化した結合織への小癌胞巣の浸潤性増殖を認める。大型の癌胞巣ではしばしばcomedo壊死を伴う。ときに癌胞巣は嚢胞状拡張を呈したり、乳頭状形態あるいはRoman-bridge形成をとることもある。腫瘍細胞は好酸性の豊かな細胞質を有し、核は大型で多形性が強く、核小体が明瞭である。アポクリン細胞様の分化をみることもある。核分裂像が目立ち、それはときに異型的である。また、神経周囲浸潤や脈管侵襲も半数以上の症例で認められる。肉腫様、富粘液、浸潤性微小乳頭といった組織亜型が報告されている。

免疫組織化学的に、GCDFP-15とAndrogen receptor (AR)が高率に陽性となる。また、半数弱の症例ではHER2が強発現を示し、HER2遺伝子増幅と関連している。

【細胞像】(図 118 ~ 120)

壊死性背景中に、重積性、立体的、あるいは平面的で緩い結合性を示す腫瘍細胞が集塊状にみられる。一部で管状配列をとり、組織像でみられるような篩状形成を示唆する所見を呈する。乳頭状集塊が目立つこともある。また、孤立性に腫瘍細胞が分布することもある。腫瘍細胞は特徴的で、多形性のある大型類円形核を有し、核クロマチンは粗顆粒状に増量し、明瞭な核小体が数個認められる。また、細胞質は豊富でライトグリーン好性顆粒状である。アポクリン細胞様の所見を示す場合もある。扁平上皮様の細胞もみられることがあるが、角化は伴わない。

【細胞診の判定区分】

悪性。ミラノシステム診断区分：VI 悪性。

【鑑別診断・ピットフォール】

高悪性度粘表皮癌、扁平上皮癌、オンコサイト癌、および転移性腺癌などが鑑別の対象となる。中間細胞や粘液細胞の存在は高悪性度粘表皮癌、角化扁平上皮癌細胞の存在は扁平上皮癌をそれぞれ考える所見である。また、唾液腺導管癌はオンコサイト癌よりも腫瘍細胞に多形性が強いことが多く、逆にオンコサイト癌では核小体がより大きく目立つ。転移性腺癌（特に乳管癌）とは臨床情報なしには鑑別困難である。ARに対する免疫細胞化学が唾液腺導管癌の診断に有用であるとする報告がある。

f. 多形腺腫由来癌 (carcinoma ex pleomorphic adenoma)

【臨床像】

既存の多形腺腫内に発生した癌腫である。耳下腺に好発する。典型例では、長期間変化のなかった唾液腺腫瘍が急速に増大し、潰瘍形成、顔面神経麻痺、疼痛等を来すという臨床所見を呈する。発生年齢は多形腺腫に比べて高く、50~70歳代で、女性にやや多い。全唾液腺悪性

腫瘍の約 10%を占め、稀な腫瘍ではない。

【病理学的所見】(図 121)

肉眼的には境界不明瞭な腫瘍として観察されるのが一般的だが、非浸潤型では被膜に包まれる。

組織学的に多形腺腫と癌腫とが種々の割合で観察されるが、癌腫成分が優勢な症例が多い。明らかな多形腺腫成分が豊富に存在する場合は診断上問題ないが、腺腫成分が少ない場合は広範なサンプリングが必要となる。また、腺腫成分が硝子化した癥痕様組織に変化していることも多々あるので、注意が必要である。癌腫成分としては唾液腺導管癌の組織像を示すことが多いが、低分化型な腺癌(腺癌 NOS)や筋上皮癌のほか、扁平上皮癌、粘表皮癌、腺様嚢胞癌、大細胞癌等、あらゆる組織型のものが発生する可能性がある。浸潤性・破壊性増殖も重要な診断指標となる。癌腫部分は一般に高悪性度の場合が多いが、異型が軽微なこともある。多形腺腫由来癌は、癌腫成分の浸潤の程度により非浸潤型、微小浸潤型、および浸潤型に分類される。前二者は通常、予後良好である。

免疫組織化学的特徴は、悪性成分の組織型により異なり、それぞれの *de novo* 癌のパターンと同様である(例:唾液腺導管癌亜型では AR 陽性など)。筋上皮マーカーは、既存の多形腺腫成分の同定に役立つ。

【細胞像】(図 122 ~ 124)

多形腺腫成分と癌腫成分の細胞像がともに同一標本内に認められる。癌腫成分はその組織型に応じた細胞像を呈するが、一般に高悪性度癌であるため、癌腫成分から確実に採取された標本であれば細胞診上の良悪判定は容易なことが多い。

【細胞診の判定区分】

悪性。ミラノシステム診断区分:VI 悪性。

【鑑別診断・ピットフォール】

検体が適切に採取され、多形腺腫成分と癌腫成分がともに認められる場合の診断は困難ではない。腺腫成分と癌腫成分の割合は症例によって様々なので、臨床経過から本腫瘍が疑われる場合は、複数箇所から十分量の検体を採取する必要がある。多形腺腫成分と癌腫成分のどちらか一方が認められる場合や、腺腫成分が癥痕様組織のみで、細胞が十分採取されない場合には、細胞診による本腫瘍の診断は不可能である。

g. 稀な癌腫 (rare carcinomas)

(1) 分泌癌 (secretory carcinoma)

【臨床像】

2010年に提唱された唾液腺腫瘍で、乳腺の分泌癌類似の組織像を示し、また乳腺の分泌癌と同様に t(12;15)(p13;q25)染色体転座の結果形成される *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子をもつことから、当初、乳腺相類似分泌癌(mammary analogue secretory carcinoma; MASC)として報告された。従来、腺房細胞癌の濾胞亜型、微小嚢胞亜型、あるいは乳頭嚢胞亜型と分類されてきた腫瘍は、組織学的に本腫瘍と類似し、遺伝子検索によってこれらの腫瘍のなかに本腫瘍症例が多く含まれていることが判明している。耳下腺に好発し、平均年齢は46歳でやや男性に多い。低悪性度腫瘍と考えられるが、約20%が頸部リンパ節転移を来し、約5%が

多臓器転移に進展する。また、局所再発率は約 20%である。

【病理学的所見】(図 125, 126)

分葉状構造を呈し、腫瘍細胞が微小嚢胞状、管状、嚢胞乳頭状、あるいは充実性に増殖する。管腔内には粘液を含む泡沫状～好酸性の PAS 反応陽性の分泌物を容れる。腫瘍細胞は小～中型均一で、しばしば空胞状の細胞質を有し、チモーゲン顆粒の存在は明らかでない。腫瘍細胞の異型性は概して軽度である。

免疫組織化学的に、腫瘍細胞は mammaglobin, S-100 protein, MUC4, および STAT5a に強陽性を示す。遺伝子異常として、大多数の例が *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子を有し、免疫組織化学的に pan-Trk が核と細胞質に陽性を示す。

【細胞像】(図 127 ~ 132)

結合性の低下したような腫瘍細胞が多数出現する。腫瘍細胞の出現様式は、症例によりシート状、合胞体様、微小濾胞状、乳頭状、球状あるいは孤在性など多様である。腫瘍細胞の核は通常、小型から中型で核異型に乏しく、細胞質内に種々の程度の空胞状変化がみられる。細胞質にチモーゲン顆粒は認められない。症例により核小体の腫大、核形不整、好酸性細胞質がみられることもある。背景には多数の組織球や粘液成分を伴う。組織球はしばしばヘモジデリンを含有している。

【細胞診の判定区分】

悪性。ミラノシステム診断区分：VI 悪性。

【鑑別診断・ピットフォール】

腺房細胞癌のほか、粘液性背景を伴う低異型度腫瘍である低異型度粘表皮癌、多形腺腫などの鑑別を要する。腺房細胞癌では、背景に粘液は目立たず、空胞状の細胞質も一般的ではなく、またチモーゲン顆粒がみられることもある。低悪性度粘表皮癌とは、扁平上皮へ分化した細胞がみられないこと、多形腺腫とは粘液と混ざり合う多様な筋上皮系細胞がみられないこと、などが鑑別点となるが、本腫瘍の診断確定には、パラフィン切片や細胞検体を用いた FISH 法あるいは RT-PCR 法による *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子の証明が望ましい。

(2) 多型腺癌 (polymorphous adenocarcinoma)

【臨床像】

従来、多型低悪性度腺癌 (polymorphous low-grade adenocarcinoma ; PLGA) や唾液腺篩状腺癌 (cribriform adenocarcinoma of salivary gland; CASG) と呼ばれてきた腫瘍が統合された疾患単位である。欧米とは異なり、本邦における発生頻度は極めて低い。そのほとんどが口蓋を含む口腔内の小唾液腺から発生する。大唾液腺発生は非常に稀である。発育は緩やかで、通常取り切れていれば局所再発は起こさない。また、リンパ節や他臓器への転移率は低く、予後良好である。

【病理学的所見】(図 133 ~ 138)

肉眼的に、部分的に境界不明瞭な腫瘤として認められる。組織学的に腫瘍は、充実性、管状、索状、篩状、および乳頭状などの多彩な増殖形態を示しながら浸潤性に増殖する。標的様構造を伴う神経周囲浸潤像がよくみられる。個々の腫瘍細胞は比較的均一で、多形性に乏しい。核クロマチンは繊細で、核の中が淡くみえる。核分裂像はほとんどみられない。壊死は通常ない。

免疫組織化学的に、CK7、S-100 protein が陽性である。また、p63 陽性かつ p40 陰性が特徴的で、腺様嚢胞癌等との鑑別に役立つ。遺伝子変異としては、PRKDI 遺伝子変異を有する例が多いが、PRKDI/2/3 遺伝子再構成を有する例もある。

【細胞像】(図 139 ~ 142)

腫瘍細胞とともに、背景には多形腺腫にみられるような Giemsa 染色で異染性を示す間質性粘液をみることがある。壊死を伴うことはほとんどない。腫瘍細胞は、重積を伴うシート状あるいは偽乳頭状集塊で出現し、しばしば球状集塊としても認められる。核の大きさは小型～中型で、核クロマチンは細顆粒状を呈し、著明な異型はみられないが、若干の核形不整や小型核小体は観察できる。また、核分裂像はほとんど認められない。

【細胞診の判定区分】

悪性。ミラノシステム診断区分：VI 悪性。

【鑑別診断・ピットフォール】

間質性粘液とともに腫瘍細胞が出現するため、鑑別すべき組織型は、腫瘍性筋上皮細胞が関与する唾液腺腫瘍となる。さらに、口腔内の小唾液腺から発生する腫瘍でもあるため、特に、多形腺腫、筋上皮腫、筋上皮癌、腺様嚢胞癌が鑑別疾患として挙げられる。

多形腺腫、筋上皮腫、および筋上皮癌では、粘液腫様間質あるいは基底膜様物質とともに、様々な形態を示す腫瘍性筋上皮細胞が出現するため、多型腺癌と類似した細胞像を呈する。しかしながら、多型腺癌では、これらの腫瘍にみられるような典型的な形質細胞様の腫瘍性筋上皮細胞は認められない。一方、これらの腫瘍では、多型腺癌とは異なり、乳頭状あるいは球状を呈する集塊は出現しない。

腺様嚢胞癌では、粘液様物質を伴う球状集塊が認められるため、多型腺癌と類似した細胞所見を呈する。しかし、多型腺癌にみられる腫瘍細胞の多くは細胞質を有しており、それとは逆に、腺様嚢胞癌の方が裸核状の腫瘍細胞を多く認めるなど、両者に違いはあるが、実際には鑑別に苦慮する。また、クロマチンパターンも異なり、多型腺癌は細顆粒状を呈するが、腺様嚢胞癌は濃染したクロマチンを示す。

(3) 基底細胞腺癌 (basal cell adenocarcinoma)

【臨床像】

基底細胞腺腫の悪性型とみなされるが、良性型に比べて発生頻度はかなり低く、全唾液腺腫瘍の1%弱を占めるにすぎない。高齢者の耳下腺に好発する。局所の再発率は高いが、転移はほとんど起こさず低悪性度の腫瘍である。

【病理学的所見】(図 143 ~ 146)

基本的には、良性型の基底細胞腺腫と組織構造は同様であるが、浸潤性増殖を示し、一般的には腫瘍細胞には異型性があり、部分的には壊死を伴うことがある。しかし、腫瘍の一部には、全く基底細胞腺腫とは鑑別ができないほど異型性の弱い癌胞巣を認める症例もある。基底細胞腺腫と同様に、一般的に優位な組織像から充実型、索状型、腺管型、膜様型の4つに亜型分類されており、そのなかでは充実型が最も多い。

免疫組織化学的・遺伝子的特徴は基底細胞腺腫と類似しており、CTNBI 変異を有し、 β -catenin 核発現を示すことが多い。

【細胞像】(図 147 ~ 150)

基底細胞腺腫と同様に、腫瘍細胞は上皮様結合を示す大型集塊として多数認められる。それらの集塊は、金棒状や八頭状で、不規則な重積を示す。また、集塊辺縁には細胞の柵状配列をみるが、基底細胞腺腫と異なり、その所見はそれほど明瞭ではないことが多く、結合性の低下を示唆する集塊のほつれ像も認められる。腺様嚢胞癌でみられるような明らかな篩状構造はない。腫瘍細胞は、N/C比が高く、小～中型卵円形核を有し、核クロマチンは増量し濃染しており、顆粒状である。核小体はやや目立つ。また、脂肪細胞に絡まるようにして腫瘍細胞集塊が存在し、組織像でみられるような脂肪細胞への浸潤を示唆する所見も確認されることがある。

【細胞診の判定区分】

悪性。ミラノシステム診断区分：IV B 良悪性不明な唾液腺腫瘍 (SUMP) (ただし、異型性が強い場合には、VI 悪性)。

【鑑別診断・ピットフォール】

基底細胞腺腫、腺様嚢胞癌、および小細胞癌が鑑別の対象となる。細胞所見のみでは、基底細胞腺腫との鑑別が困難なことが多いが、集塊のほつれや小集塊の出現、および腫瘍細胞集塊と脂肪細胞との混在は基底細胞腺癌を考える所見として挙げられる。腺様嚢胞癌では、篩状構造、硝子球の出現、および腺管様配列が基底細胞腺癌よりもより目立って認められる。また、基底細胞腺癌では、より細胞が均一で、核に丸みがある。小細胞癌では、より細胞の結合性が低いため、孤立性に出現することも多く、しばしば壊死性の背景を伴う。

(4) 筋上皮癌 (myoepithelial carcinoma)

【臨床像】

中～高悪性の唾液腺癌で、全唾液腺腫瘍の約1%を占める。高齢者の耳下腺と小唾液腺(特に口蓋腺)に好発する。筋上皮腫の悪性型とみなされる。しばしば多形腺腫から発生する。

【病理学的所見】(図 151 ~ 154)

異型性を示す腫瘍性筋上皮細胞の浸潤性増殖からなる。筋上皮腫と同様に、腫瘍を構成する優位な細胞形態により、紡錘形細胞型、類上皮細胞型、類形質細胞型、および明細胞型の4種類に分類されるが、実際にはこれらの細胞型の混在として認められることが多い。扁平上皮や軟骨様の分化がみられる症例もある。

免疫組織化学的に pan-CK、S-100 protein や種々の筋上皮マーカーが陽性となる。遺伝子異常としては、*PLAG1* 遺伝子再構成(特に多形腺腫由来例)を有することがある。

【細胞像】(図 155 ~ 158)

基本的に良性型である筋上皮腫と同様に、紡錘形細胞、類上皮細胞、類形質細胞、および明細胞が各々単独に、あるいは混在して認められるが、筋上皮腫に比して細胞同士の結合性の低下がみられ、個々の腫瘍細胞は、粗造な核クロマチンパターン、核小体の明瞭化、大小不同を示す。ときに壊死性の背景を呈する。また、核分裂像もしばしば確認される。

【細胞診の判定区分】

悪性。ミラノシステム診断区分：VI 悪性。

【鑑別診断・ピットフォール】

良性腫瘍である筋上皮腫や多形腺腫とは、細胞異型、核分裂像、壊死性背景の有無といった所見が鑑別点となる。

h. 悪性リンパ腫 (malignant lymphoma)

(1) MALT リンパ腫 (mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma)

【臨床像】

胃などの節外性臓器に発生する同名の腫瘍と概念的には同様である。臨床的には、唾液腺に原発する悪性リンパ腫の多くが非ホジキン型 B 細胞リンパ腫で、そのうち MALT リンパ腫が 75% を占める。緩徐に増大する腫瘤を形成し、60 歳以上の女性の耳下腺に好発する。Sjögren 症候群に関連したリンパ上皮性唾液腺炎を背景として発生することが多い。高悪性度転化しない限り予後は良好である。

【病理学的所見】 (図 159, 160)

唾液腺組織には境界不明瞭な結節状あるいはびまん性にリンパ球が浸潤し、リンパ上皮性病変の形成を伴う。反応性のリンパ濾胞が認められ、その辺縁部には小～中型の胚中心細胞様細胞が増殖し、種々の程度的大型リンパ芽球や形質細胞を混じる。また、リンパ上皮性病変部では単球様 B リンパ球の浸潤・増殖が目立つ。

【細胞像】 (図 161 ~ 163)

採取細胞量が多い。核にくびれがみられ、軽度の異型を伴う中型リンパ球や淡明な細胞質を有する単球様 B リンパ球が多数出現する。異型リンパ球には小型の核小体をみることが多い。それらに混在して小型成熟リンパ球、形質細胞、および免疫芽球様大型細胞が種々の割合で認められる。また、一部の細胞では核内封入体 (Dutcher body) をみる。細胞診標本上にリンパ上皮性病変を反映する上皮構造が出現することは稀である。

【細胞診の判定区分】

悪性。ミラノシステム診断区分：VI 悪性。

【鑑別診断・ピットフォール】

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫では、核小体の出現した大型異型リンパ球の単調な出現を認める。リンパ上皮性唾液腺炎でもリンパ球と上皮の複合体をみることがあるが、出現細胞は MALT リンパ腫と同様多彩で、細胞診上 MALT リンパ腫との鑑別は困難である。

(2) びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma)

【臨床像】

唾液腺に発生する悪性リンパ腫では MALT リンパ腫に次いで頻度が高く、唾液腺悪性リンパ腫の約 15% を占める。発生年齢は若年から老年者まで幅が広い。この腫瘍は、当初からこの組織像を示すものと、MALT リンパ腫が高悪性度転化した二次性のものがある。耳下腺に好発するが、前者の場合には、節性か節外性発生かの区別は実際には困難なことが多い。予後は前者では節性のものと変わらないが、後者ではそれよりも良い。

【病理学的所見】 (図 164)

唾液腺実質が異型リンパ球の濾胞状構造を欠くびまん性な浸潤増殖により置換される。異型リンパ球は大型で、核小体が目立つ。また、多数の核分裂像が認められる。アポトーシスに陥った細胞もしばしば認められる。免疫組織化学的に異型リンパ球は B 細胞の形質を有し、Ki-67 標識率が高値を示す。

【細胞像】 (図 165, 166)

結合性に乏しい大型異型リンパ球が多数出現する。腫瘍細胞には核の辺縁部に 2~3 個の小

型核小体をみる胚中心芽球様のものや、核の中心部に単一の大型核小体をみる免疫芽球様のものなどが認められる。腫瘍細胞の大きさの目安は、組織球と同等かそれ以上、あるいは成熟した小型リンパ球の2倍以上である。

【細胞診の判定区分】

悪性。ミラノシステム診断区分：VI 悪性。

【鑑別診断・ピットフォール】

リンパ球系細胞と認識できる大型異型細胞が多数採取されれば推定診断は比較的容易である。唾液腺では3番目に頻度の高い濾胞性リンパ腫では、核にくびれを有する中型細胞（胚中心細胞あるいは小型くびれ細胞）と核の辺縁部に2～3個の小型核小体をみる胚中心芽球様の大型細胞が種々の割合で出現するが、それとの細胞診上の鑑別は困難な場合が多い。大細胞癌とは腫瘍細胞の結合性に着目して鑑別する。

消化管

総論

- B. 臨床像
- C. 病理組織学的分類
- D. 迅速細胞診の意義
- F. 判定法と報告様式

各論

- A. 食道疾患
- D. 大腸疾患
- E. 神経内分泌腫瘍

改訂の基本方針

1. 総論

- 臨床像に関して重要事項を補足する。
- 病理組織学的分類に関して、食道、胃、小腸、大腸の疾患概念の変更や疾患の重要事項を補足する。
- 免疫細胞化学のまとめの表を新規作成する。

2. 各論

- 食道の扁平上皮癌、消化管の神経内分泌腫瘍などの組織型を中心に2019年のWHO分類（第5版）に変更する。

3. 写真

- 写真の解説文の補足を行う。
- 写真（細胞像や組織像）の追加を行う。

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

B. 臨床像

2015年版 [5] p156 ~ 157

1 食道

悪性腫瘍（特に類基底細胞癌，癌肉腫，悪性黒色腫など）でも粘膜下主体に発育するものがある。

→悪性腫瘍（特に類基底細胞癌，癌肉腫，悪性黒色腫など）でも粘膜下主体に発育し，粘膜下腫瘍様の外観を呈することがある。

2 胃

稀に粘膜下発育主体の癌（粘液癌や異所性胃粘膜由来の癌など）も存在し，表面に癌が露出しない場合がある。

→稀に粘膜下主体に腺癌が発育し，粘膜下腫瘍様の外観を呈することがある。

4 大腸

腺腫は大きなものでは癌化の危険が高い。

→腺腫は径 10mm 以上，絨毛状構造がみられる，あるいは高異型度なものでは癌化の危険度が高い。

神経内分泌腫瘍（カルチノイド）は，上皮性であるが粘膜深部から発生するため通常は粘膜下腫瘍の形態を示し（図 15），一般的に潰瘍を伴うものや深達度の深いものは転移率が高いとされている。

→直腸の神経内分泌腫瘍（カルチノイド）は，上皮性であるが粘膜深部から発生するため通常は粘膜下腫瘍の形態を示し（図 15），一般的に潰瘍を伴うものや深達度の深いもの，Grade が高いものは転移の危険性が高いとされている。

C. 病理組織学的分類

2015年版 [5] p158 ~ 162

1 食道の疾患

a. 炎症性病変

その他 (others)

好酸球性食道炎，Crohn 病の食道病変などがある。

→好酸球性食道炎，クローン病の食道病変，腐食性食道炎などが知られている。

c. 腫瘍様病変

糖原過形成 (glycogenic acanthosis)

重層扁平上皮の反応性肥厚である。

→細胞質に豊富なグリコーゲンを含んだ重層扁平上皮の反応性肥厚である。

d. 腫瘍性疾患 (tumor/neoplasia)

(2) 上皮内腫瘍 (intraepithelial neoplasia)

扁平上皮の構造異型と細胞異型から腫瘍性と判断される病変で、上皮内に限局するもの（非浸潤性の上皮内腫瘍性病変）のことを指す。腫瘍細胞が上皮の深層 1/2 にとどまる低異型度上皮内腫瘍と、それ以上を占める高異型度上皮内腫瘍に分類される。

→ (2) 扁平上皮内腫瘍 (squamous intraepithelial neoplasia)

癌とまでは言えない腫瘍性の上皮内異型病変である。

(3) 扁平上皮癌と腺癌

浸潤性扁平上皮癌の前駆病変として上皮内腫瘍（異形成）がある。

→浸潤性扁平上皮癌の前癌病変として扁平上皮内腫瘍がある。

2 胃の疾患

③ 化学性胃炎

非ステロイド性抗炎症剤や逆流胆汁による炎症で腺窩上皮過形成と浮腫がみられる。

→非ステロイド性抗炎症剤などの薬剤でびらん・潰瘍や逆流胆汁による炎症で腺窩上皮過形成と浮腫がみられる。

④ その他の胃炎

アニサキス症、好酸球性胃炎、肉芽腫性胃炎などがある。

→アニサキス症、好酸球性胃炎、肉芽腫性胃炎、抗癌剤胃炎などがある。

b. 腫瘍様病変

(1) 胃底腺ポリープ

胃底腺の構成異常と嚢胞状変化からなるポリープ。

→胃底腺の構成異常と嚢胞状変化からなるポリープ。プロトンポンプ阻害薬の影響で増大したり、新たに発生したりする。

3 小腸の疾患

b. 腫瘍様病変

十二指腸の球部には異所性胃粘膜、胃上皮化生と Brunner 腺過形成がしばしば観察される。炎症性線維状ポリープなども報告されている。

→十二指腸の球部には異所性胃粘膜、胃上皮化生とブルネル腺過形成がしばしば観察される。Peutz-Jeghers 型ポリープなどの過誤腫性ポリープや炎症性線維状ポリープなども報告されている。

4 大腸の疾患

(3) 薬剤性大腸炎

虚血性大腸炎と類似した組織像を示すことが多い。

→NSAIDs や抗がん剤投与により多発潰瘍および潰瘍性大腸炎や虚血性大腸炎に類似した組織像を示す。NSAIDs 投与では回盲弁上の打ち抜き潰瘍が特徴的である。

①潰瘍性大腸炎

好中球や好酸球を伴う慢性炎症細胞浸潤が粘膜全層性、びまん性に認められ粘膜深部で形質細胞浸潤が目立つ。上皮の粘液減少と腺管のねじれを伴う。びらんや潰瘍、陰窩膿瘍、陰窩炎が活動性の指標となる。

→粘膜深部での形質細胞浸潤 (basal plasmacytosis) を伴う慢性炎症細胞浸潤が粘膜全層性、びまん性に認められる。上皮の粘液減少と腺管のねじれ、粘膜萎縮を伴う。びらん・潰瘍と陰窩膿瘍・陰窩炎が活動性の指標となる。また、長期経過で異形成 (dysplasia) や癌の発生源となる。

(2) 鋸歯状病変

過形成性ポリープ、広基性鋸歯状腺腫/ポリープ (sessile serrated adenoma/polyp) と鋸歯状腺腫 (traditional serrated adenoma) が含まれる。腺癌の発生源となる。

→過形成性ポリープ, Sessile serrated lesion と鋸歯状腺腫 (Traditional serrated adenoma) が含まれる。腺癌の発生源となる。

(3) 腺癌

腺癌は胃癌と同様、高分化や中分化管状腺癌、乳頭腺癌、低分化腺癌、印環細胞癌および粘液癌などに分類されるが、多くは分化型 (管状腺癌と乳頭腺癌) である。

→腺癌は胃癌と同様、高分化・中分化管状腺癌、乳頭腺癌、低分化腺癌、印環細胞癌と粘液癌などに分類されるが、ほとんどが分化型腺癌 (管状腺癌と乳頭腺癌) である

(4) 内分泌腫瘍→神経内分泌腫瘍

内分泌腫瘍は低悪性度のカルチノイドと高悪性度の内分泌細胞癌に分類され、前者は直腸に多く、後者は分化型癌由来のものがほとんどである。

→神経内分泌腫瘍は低悪性度の Neuroendocrine tumor (NET) /カルチノイドと高悪性度の Neuroendocrine carcinoma (NEC) に分類され、前者は直腸に多く、後者は絨毛腺腫または分化型癌由来のものがほとんどである。

(5) 間葉系腫瘍

GIST, 神経鞘腫, 平滑筋腫, 平滑筋肉腫などが発生する。

→平滑筋腫, 神経鞘腫, 脂肪腫, Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST), 平滑筋肉腫などが発生する。

6 虫垂の疾患

虫垂腫瘍 (appendiceal tumor)

盲腸・結腸と同様の腫瘍 (腺腫, 鋸歯状病変, 腺癌, 内分泌腫瘍) が発生するが, 虫垂特有の粘液産生性腫瘍 (低異型度虫垂粘液性腫瘍) や粘液癌が発生し, 腹膜偽粘液腫の原因となる。

→盲腸・結腸と同様の腫瘍 (腺腫, 鋸歯状病変, 腺癌, 内分泌腫瘍) が発生するが, 虫垂特有の粘液産生性腫瘍 (低異型度・高異型度虫垂粘液性腫瘍) や粘液癌が発生し, 腹膜偽粘液腫の原因となる。まれではあるが, 杯細胞腺癌 (Goblet cell adenocarcinoma) という虫垂に特有な組織型が存在する。

消化管ポリポーシス

胃や大腸にポリープが無数 (100~数万個) に発生する疾患で, 遺伝性と非遺伝性に分けら

表 消化管ポリポースの鑑別診断

疾患	家族性大腸腺腫症（家族性大腸ポリポース、Gardner 症候群）	Turcot 症候群	Peutz-Jeghers 症候群	若年性ポリポース	Cowden 病	Cronkhite Canada 症候群	炎症性ポリポース
ポリープの部位	胃～大腸	胃～大腸	胃～大腸	胃～大腸	食道～大腸	胃～大腸	大腸
組織像	腺腫	腺腫	過誤腫	過誤腫	過誤腫	過形成	過形成
密度	びまん性	びまん性	散在性	散在性	散在性～密生	びまん性	びまん性
随伴病変	骨腫，軟部腫瘍，皮様嚢腫	脳腫瘍	色素沈着（口唇，指）	奇形（中枢神経，心臓）	顔面小丘疹，口腔粘膜乳頭腫，四肢末端角質性丘疹 他臓器癌	脱毛，色素沈着，爪萎縮，蛋白漏出性胃腸症	慢性炎症（潰瘍性大腸炎など）
癌化	大腸 100%	高率	やや高率	約 10%	数%	通常～やや高率	高率（長期治療例）
遺伝形式	顕性	潜性	顕性	顕性	顕性	なし	なし
発症年齢	15～40 歳	20 歳以下	25 歳以下	20 歳以下	10～65 歳	40 歳以上	不定

れる。組織像は腺腫性，過誤腫性，過形成性，その他に分類され，癌化や消化管以外の随伴症状を伴うものがある。

消化管疾患の鑑別に有用な免疫組織化学染色（免疫染色）

消化管疾患の診断の際に，組織学的に有用な抗体を列記する。これらは免疫染色への応用も期待できる。また，胃癌や胆膵癌では転移病変が先に発見され原発不明癌として病理検索依頼されることも多く，その際に免疫染色は有用である。これらの抗体は，固定条件や染色条件によって反応しない場合もある。また，免疫染色とその検出方法，一次抗体（クローン）の違いによっても結果や解釈が異なる。実際の使用に際しては，各施設で染色性につき十分な検討が必要である。また近年，分子標的治療薬の目覚ましい開発により，薬剤有効性を推定できる関連遺伝子の検索にコンパニオン診断薬や各種遺伝子検索が行われるようになっている。

表 消化管領域の主な免疫染色

主な領域	検索対象疾患	主な抗体
消化管全域	反応性異型か癌か	p53, Ki-67 (MIB-1)
消化管全域	神経内分泌分化	Chromogranin A, Synaptophysin, NCAM (CD56), INSM1
消化管全域	粘液形質の検索	MUC2- 腸型 (小腸, 大腸), MUC5AC- 胃型 (腺窩上皮), MUC6- 胃型 (幽門腺, 噴門腺, 頸部粘液細胞, ブルネル腺)
消化管全域	GIST	c-kit (CD117), CD34, DOG-1, PDGFR- α , 悪性度評価: Ki-67
消化管全域	神経鞘腫, 顆粒細胞腫	S-100, SOX10
消化管全域	平滑筋腫, 平滑筋肉腫	Desmin, α -SMA, h-caldesmon
消化管全域	血管腫, 血管肉腫	Factor VIII, CD34
消化管全域	胎児消化管類似癌 肝様腺癌	AFP, SALL4, glypican-3
消化管全域	未分化癌・癌肉腫	広域 cytokeratin, vimentin
食道	顆粒細胞腫	S-100, SOX-10
食道・直腸・肛門	悪性黒色腫	S-100, HMB45, Melan A, SOX-10
胃	胃底腺分化	Pepsinogen I, H ⁺ , K ⁺ -ATPase
胃	腸型腺腫	MUC2, CD10, Ki-67 は帯状に陽性
胃	胃型腺腫 (幽門腺腺腫)	粘膜表層 -MUC5AC, 表層以外 -MUC6
胃	腸上皮化生	MUC2, CD10, CDX2
胃	リンパ球浸潤癌	EBER-ISH
胃	胃底腺型腺癌	Pepsinogen I, H ⁺ , K ⁺ -ATPase, MUC6
胃・腸	AA 型腸管アミロイドーシス	Amyloid AA, コンゴ赤 (+), KMnO ₄ 処理で (-), 黄緑偏光
胃・腸	MALT リンパ腫	CD79a, CD20, κ : λ , bcl-2
胃・腸	DLBCL (GCB 型, ABC 型)	CD79a, CD20, Ki-67 CD10, MUM1, bcl-6
胃・腸	マントル細胞リンパ腫	CD5, Cyclin D1, SOX11
胃・腸	Burkitt リンパ腫	CD20, CD10, Ki-67>90%, EBER-ISH>30%
胃・腸	濾胞性リンパ腫	CD20, CD10, bcl-2, bcl-6, bcl-10, CD21
胃・腸	ATLL	CD3, CD4, CD25, Ki-67>80%
胃・腸	リンパ腫様胃症	CD3, CD56, TIA1, granzyme B, Perforin
肛門	疣贅癌	ISH: HPV16, HPV18
肛門	乳房外 Paget 病	CK7/CK20: +/-, GCDFP15, HER2
転移癌	肺腺癌	TTF-1, Napsin A
転移癌	乳癌	ER, PgR, GATA-3
転移癌	腎癌	PAX8
転移癌	扁平上皮癌	p40

D. 迅速細胞診の意義

2015年版 [5] p163

3 On-site cytology (ベッドサイド細胞診, 出張細胞診など)

迅速に関しては保険適応外, 感染対策などの問題点が挙げられている。

→迅速に関しては感染対策などの問題点が挙げられている。

F. 判定法と報告様式

2015年版 [5] p170

また現行の胃癌取扱い規約(第14版, 2010年)や大腸癌取扱い規約(第8版, 2013年)には,

→胃癌取扱い規約(第15版, 2017年)や大腸癌取扱い規約(第9版, 2018年)には,

5 判定と報告上の注意点

胃癌取扱い規約(第14版, 2010年) →胃癌取扱い規約(第15版, 2017年)

大腸癌取扱い規約(第8版, 2013年) →大腸癌取扱い規約(第9版, 2018年)

各 論

A. 食道疾患

① 良性上皮性疾患

2015年版 [5] p174 ~ 175

a. 食道炎

【病理組織像】

また、びらんや潰瘍では再生上皮や胃型化生（腺上皮細胞）がみられる（図 29）。

→また、びらんや潰瘍では再生性変化を示す扁平上皮細胞（図 29）や腺上皮細胞（Barrett 上皮）がみられる。

b. Barrett 食道

【臨床像】

典型的には腸型形質（杯細胞）を伴う腺上皮であり、胃の不完全型腸上皮化生に相当する。

→典型的には腸型の杯細胞をともなう腺上皮であり、胃の不完全型腸上皮化生に相当することが多いが、Barrett 食道の診断に杯細胞の存在は必ずしも必要ではない。

【細胞像】

胃型腺上皮細胞に加えて、杯細胞（不完全型腸上皮化生に相当）が含まれる。

→胃型腺上皮細胞に加えて、杯細胞は含まれることがある。

D. 大腸疾患

◎ 大腸癌

2015年版 [5] p185 ~ 186

【臨床像】

大腸癌の発生経路として、adenoma-carcinoma sequence（腺腫・癌連鎖）と *de novo* pathway（直接発癌）の2つの経路が知られているが、このほかにも鋸歯状腺腫発癌経路や炎症性発癌経路（colitic cancer）などの概念も提唱されている。Adenoma-carcinoma sequence では、腺腫から腺癌が発生する。

→大腸癌の発生経路として、adenoma-carcinoma sequence（腺腫・癌連鎖）と *de novo* pathway（直接発癌）の2つの経路がよく知られているが、この他にも鋸歯状病変発癌経路や炎症性発癌経路などの概念も提唱されている。

【病理組織像】

（大腸癌取り扱い規約第8版，2013）→（大腸癌取り扱い規約・第9版，2018）

E. 神経内分泌腫瘍

2015年版 [5] p187

【臨床像】

mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)

→ mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN)

表 3 WHO (2010) の神経内分泌腫瘍の分類を WHO (2019) に変更

WHO 分類 (2019)	胃・大腸癌取扱い規約	核分裂数 (mitoses/2 mm ²)	Ki-67 index**
NET, G1	カルチノイド	<2	<3%
NET, G2	カルチノイド	2-20	3-20%
NET, G3	カルチノイド	>20	>20%
NEC, small cell type	内分泌細胞癌 (小細胞型)	>20	>20%*
NEC, large cell type	内分泌細胞癌 (大細胞型)	>20	>20%*

NET, neuroendocrine tumour, NEC, neuroendocrine carcinoma

* 通常は 60-70% 超である

【病理組織像】

免疫染色で chromogranin A, シナプトフィジン, CD56 が陽性

→免疫染色で chromogranin A, synaptophysin, CD56 が陽性

【写真】の補足

図 30 PAS 染色→PAS 反応

図 48 collagenous stroma の解説

Collagenous stroma (以下 CS) は、体腔液細胞診材料中で細胞集塊の中心にみられるライトグリーン好性の無構造物質である。膠原線維状物質とも呼ばれる。I型はCSの表面に菲薄で扁平な細胞を認める集塊で、手術操作により剥離した中皮細胞や結合組織である。II型はCSの表面に1~2層の立方状細胞がみられ、中皮腫や卵巣明細胞癌で認められる。III型はCSの表面に3層以上の細胞がみられ、中皮腫や反応性中皮で認められる。

【写真】の追加

- ・胃底腺 (Pap 染色, Giemsa 染色)
- ・神経鞘腫 (Pap 染色)
- ・平滑筋腫 (Pap 染色)
- ・平滑筋肉腫 (Pap 染色)
- ・CMV 感染細胞 (HE 染色, 免疫染色)
- ・アニサキス (HE 染色)
- ・悪性黒色腫 (Pap 染色, Giemsa 染色)
- ・腹膜偽粘液腫 (Pap 染色)

肝・胆道

総論

- A. 解剖・発生・機能
- C. 病理組織学的分類
- E. 検体処理法と染色法
- F. 判定法と報告様式

各論

- B. 胆道疾患

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. 解剖・発生・機能

1 肝胆道系の解剖

2015年版 ⑤ p209 8行目に追加

なお、粘膜、筋層にとどまる肉眼型を表在型と定義されている。

3 肝胆道系の発癌にかかわる因子

2015年版 ⑤ p210 4行目に追加

近年、非ウイルス性肝疾患（特に、非アルコール性脂肪性肝疾患：NAFLDの一部である非アルコール性脂肪肝炎：NASH）を背景とした肝細胞癌が増えつつある。

C. 病理組織学的分類

1 肝臓・肝内胆管腫瘍の分類

2015年版 ⑤ p212 に追加

WHO 分類・第5版（2019）では肝細胞癌の亜型分類が提唱された。

E. 検体処理法と染色法

2 その他の材料

2015年版 ⑤ p218 3行目に追加

今後、組織が採取できない場合、穿刺材料からセルブロックを作成し、遺伝子パネル検査を行うことが予想される。

F. 判定法と報告様式

4 報告様式

2015年版 ⑤ p221 表7の異型/鑑別困難の推定される疾患を修正

IPNB, BillN, MCN など (low-intermediate grade dysplasia) (high grade dysplasia)
→ IPNB, BillN, MCN など (low-high grade dysplasia)

各 論

B. 胆道疾患

1 胆管炎，胆嚢炎，原発性硬化性胆管炎

項目番号，内容，いずれも修正なし

2 胆管上皮内腫瘍 (Biliary intraepithelial neoplasia: BilIN)

【臨床像】

胆管，胆嚢の粘膜面にみられ，組織学的に非浸潤性の腫瘍性病変である。肉眼的に同定されることはほとんどないが，粘膜面の微細な変化として認識されることもある。肝内結石症や原発性硬化性胆管炎といった慢性胆道疾患を基礎疾患として発生した胆管癌の周囲粘膜に高頻度に認められる。

【病理組織像】

構造，細胞，核の異型により，従来までは BilIN は 3 分類 (BilIN 1, BilIN 2, BilIN 3) であったが，2019 年 WHO 消化器腫瘍分類では，低異型度 low grade BilIN (BilIN-1/2) と高異型度 high grade BilIN (BilIN-3) に分類することが推奨されている。低異型度では，細胞学的な軽度の異型で部分的な核の重積，N/C 比増加，核腫大で特徴づけられる。高異型度は，上皮内癌であり，微小乳頭状増殖，極性の乱れ，核の多層化や高度の異型，大小不同などがみられる (図 55)。

【細胞像】

BilIN-1：細胞極性は保たれ，核は柵状配列を示し，軽度の重積を認める。

細胞集塊での核腫大，N/C 比の軽度増加を示すが核の大きさは比較的揃っている。

BilIN-2：細胞極性の乱れが時にみられる。細胞集塊で相互封入像，核の大型化，核形不整，クロマチン増量をみることがあり，核分裂像は稀である。

BilIN-3：多くの細胞で極性の乱れがみられる。細胞集塊は乳頭状または篩状配列を示し，核の飛び出し，核形不整，大小不同，クロマチン増量を認め，核分裂像をみることがある (図 57)。

【細胞診の判定区分】

検体適正 (adequate)

- ・陰性 / 良性 (negative / benign) : BilIN-1
- ・異型 / 鑑別困難 (atypical / indeterminate)
 - 良性を支持する所見 / 疾患 (favor benign) : BilIN-1
 - 悪性を支持する所見 / 疾患 (favor malignant) : BilIN-3
 - その他 (others) : BilIN-2
- ・悪性の疑い / 低悪性度以上 (suspicious for malignancy / at least low-grade malignancy) : BilIN-3

【鑑別診断・ピットフォール】

胆管上皮過形成や再生上皮と BilIN-1 とは鑑別する必要がある。胆管上皮過形成では細胞集塊内の核密度がやや高くなることがあるが、核は楕円形であり、核腫大や N/C 比の増加はみられない。再生上皮は背景に炎症性細胞をみることが多い。集塊を形成する細胞は核の大小不同や時に核分裂像を認めるが、平面的配列で重積は認めない。最近では補助診断として免疫染色を行うこともある。S-100 蛋白では BilIN-1 でも時に陽性となることがあるが、BilIN-3 では高頻度に陽性となる。p21 と cyclin D1 は異型度が増すと発現頻度が増すとされる。

3 胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of the bile duct : IPNB)

【臨床像】

IPNB は、胆管内腔に向かって乳頭状もしくは低乳頭状の組織所見を示す胆管上皮性の腫瘍を包括する疾患概念であり、MCN と違い性差はほとんどない。膵臓の IPMN と同様に画像上、肝内および肝外の大型胆管に嚢胞状腫瘍を示し、嚢胞内に充実部分がみられることもある (図 58)。粘液産生性および非～低産生性の IPNB や多発性の IPNB も存在するが約 1 / 3 の症例では粘液の過剰産生を認める。胆管内に乳頭状増殖を示す腫瘍については、現在は IPNB の範疇として分類する事が「胆道癌取扱い規約 第 7 版 p59-p60」で示されている。特に、嚢胞状の特徴を示す cystic variant は、MCN の項で述べる (後述) ように MCN や嚢胞状形態を伴う転移性腫瘍との鑑別とともに BilIN との関係に関しても議論が必要となっている。

【病理組織像】

肉眼的には、嚢胞状の胆管拡張と顆粒状、小結節状、乳頭状を呈する腫瘍である。しばしば粘液産生過剰を伴い、腫瘍表面に粘液の付着をみることがある。組織学的には上皮細胞の乳頭状構築を主体とし、線維性間質を有し高乳頭状増殖、低乳頭状増殖、または平坦な増殖形態や管状構造を呈する。腫瘍細胞は高円柱状から低円柱状または立方状を示し、クロマチンに富む円形から楕円形核を有する (図 59)。膵臓の IPMN と同様に、細胞異型の程度により腺腫あるいは腺癌に分類する。核上部に多量の細胞内粘液を有し、細胞異型が軽度な腺腫が多い胃型 (gastric type)、大腸腫瘍に類似し核の重層化や極性の乱れを伴い、かつ、異型度がやや高度な腸型 (intestinal type)、頻度が高く癌に相当する異型を示し膵胆管上皮に類似する胆膵型 (pancreatobiliary type)、好酸性で顆粒状細胞を特徴とするオンコサイト型 (oncocytic type) に分類することができる。膵臓の IPMN に比し IPNB では、胆膵型や腸型の頻度が高く、また、膵臓の IPMN と同様に、これらの胆膵型や腸型は浸潤性腺癌との関連が報告されている。最後に、IPNB の新しい分類として、1 型 IPNB と 2 型 IPNB に区分する事が示されている。「胆道癌取扱い規約 第 7 版 p59 第 10 表」を参照されたい。

【細胞像】

腫瘍細胞は高円柱状から低円柱状または立方状を示し、クロマチンに富む円形から楕円形核を有する (図 60, 61)。また、症例によっては、線維性血管芯 (fibrovascular core) を伴う乳頭状配列を示す場合もある (図 A, B)。細胞異型の程度により腺腫あるいは腺癌に分類されるが、膵臓の IPMN と異なり肝胆道系に発生する IPNB では、high grade 病変とされる胆膵型が多い特徴があり、膵臓の IPMN と同様に浸潤性管状腺癌との関連が指摘されている。

また、次に多い high grade 病変の腸型も膵臓の IPMN と同様に浸潤性粘液癌との合併が報告されている。これらの low-grade, intermediate-grade や high-grade の診断基準は、膵臓の IPMN と同様に細胞核異型や細胞質内の粘液の性状、好酸性変化や MUC 染色などにより分類されるが、必ずしも、浸潤癌になるリスクは高くないとされている。IPNB の胃型は、高円柱状細胞主体で核上部に多量の細胞内粘液を有する。腸型は、粘液の乏しい高円柱状細胞からなり、他の胆嚢型やオンコサイト型では、好酸性の細胞質や核の異型が目立つ特徴があるが、細胞診検体のみで、これらを分類することは必ずしも容易ではない。胆嚢でも同様の疾患概念が提唱されているが、IPNB 自体、基本的に画像を含めた臨床的診断が重要であり、細胞検体のみでの診断は、困難であり、臨床的な画像診断や細胞集塊の大きさや出現様式も含め総合的に判断すべきである。そのため、IPNB を疑う、もしくは、IPNB 相当の所見がみられた場合、細胞像に関し、詳細に記載することが重要である。

【細胞診の判定区分】 変更なし (2015年版 5 p235)

【鑑別診断・ピットフォール】 変更なし (2015年版 5 p235)

4 胆道粘液性嚢胞腫瘍 (mucinous cystic neoplasm : MCN)

【臨床像】

膵臓の膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) や粘液性嚢胞腫瘍と類似する肝臓の腫瘍として粘液性と漿液性胆管嚢胞性腫瘍が提唱され、漿液性は極めて稀である。女性に多く、卵巣様間質または間葉性間質が存在するなど膵臓の MCN との類似性が指摘されている。胆管との交通がない腫瘍を MCN とするが、手術材料で交通を示す報告もあり、この疾患概念や診断基準に関し議論があるところである。また、この腫瘍の由来に関し、胆道系の付属腺や多分化能のある幹細胞由来との報告もあり、今後の検討が必要である。この腫瘍は、画像または肉眼像的に隔壁を有し、粘液を内部に貯留する多嚢胞性または嚢胞内に小嚢胞を伴う cyst in cyst の所見を示し、嚢胞壁に共通の線維性被膜を有する。このような特徴から超音波検査や CT 検査などの画像診断や、偶然、血清 CA-19-9 などの上昇で、発見されることもある。

【病理組織像】

胆道癌取扱い規約 (第 7 版 2021) には胆道粘液性嚢胞腫瘍の記載があるが、形態は肝に発生する粘液嚢胞性腫瘍と同じであるとの記載のため、本稿では肝癌取扱い規約に準拠する。

原発性肝癌取扱い規約 (第 6 版 補訂版 2019) で本腫瘍は、粘液嚢胞腺腫 (mucinous cystadenoma : MCA) と粘液嚢胞腺癌 (mucinous cystadenocarcinoma : MCC) に分類され、MCA は軽度～中等度異型 (low or intermediate grade intraepithelial neoplasia) に、MCC は高度異型 (上皮内癌を含む) および壁内外浸潤癌 (high grade intraepithelial neoplasia or associated invasive carcinoma) に分けられる。隔壁や上皮下の被膜では α -Inhibin, Progesterone receptor (PgR), Estrogen receptor (ER) などが陽性となる卵巣様間質 (間葉性間質) が存在する。なお、WHO 分類 (2019) では、MCN の診断には卵巣様間質の存在が必要とされている。腺腫では、嚢胞壁は 1 層の円柱上皮または立方上皮で覆われており (図 C), 粘液に富む細胞質を有することもあれば粘液が乏しい上皮もみられる。核は円形から棒状で概ね基底層に並び極性は保たれている。部分的に低乳頭状構造がみられるが、細胞異型や構造異型ともに軽度のことが多い。一方、腺癌では核の大小不同や嚢胞内腔への乳頭状増殖が目立ち

(**図 D**)、ときに嚢胞壁間質への浸潤や肝実質への浸潤がみられる。しかし、嚢胞内腔への乳頭状増殖は、IPNB、胆管腺腫や肝内胆管癌でもみられ、また、隔壁を有する嚢胞形成や線維性間質への浸潤も、IPNB、胆管腺腫由来癌や通常の肝内胆管癌でもみられることから、MCN がこれらの腫瘍の一部や特殊型との意見もある。

【細胞像】

腫瘍細胞は高円柱状から低円柱状または立方状を示し、クロマチンに富む円形から楕円形核を有する。細胞異型の程度により腺腫あるいは腺癌に分類する。MCN では、細胞内に粘液を多量に含む症例や (**図 E, F**) 粘液の乏しい症例もあり、核異型や核小体明瞭化などの細胞異型の程度で、腺腫と癌に鑑別するが、細胞診のみでは IPNB と鑑別困難なことが多い。IPNB、膵臓の IPMN や MCN と異なり、肝胆道系の MCN では、粘液を産生する細胞も MUC1, MUC5AC, MUC 6 陽性の pancreatobiliary type を呈することが多いが、浸潤癌を合併する頻度は高くない特徴がある。また、MCN の診断に重要とされる卵巣様間質は、穿刺吸引細胞診では、採取されることはほとんどなく、採取されても MCN の特有な卵巣様間質と判定することは極めて困難である。そのため、細胞診、特に、MCN を疑う穿刺吸引細胞診では、臨床的所見や画像所見を含め、IPNB、肝内胆管癌、転移性腫瘍、さらには、種々の肝臓原発の良性や非腫瘍性嚢胞疾患の鑑別診断についての記載を重視し、良性、腺腫、境界病変、悪性-癌との判定や診断を行うことが重要である。また、腫瘍細胞や粘液の腹腔内や周囲への漏出などの危惧から穿刺吸引細胞診の適応に関しても論議がある。

【細胞診の判定区分】 変更なし (2015年版 5 p233)

【鑑別診断・ピットフォール】 変更なし (2015年版 5 p233)

5 肝外胆管癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma)

【臨床像】 変更なし (2015年版 5 p231)

【病理組織像】

肝外胆管癌の肉眼形態は粘膜面からみた病変の高低(乳頭型、結節型、平坦型)と、剖面所見における壁内浸潤様式(膨張型、浸潤型)の組み合わせで評価を行うが、最も多い肉眼型は結節浸潤型である。肝外胆管及び十二指腸乳頭部癌の組織型は管状腺癌が最も多く、高分化、中分化、低分化に亜分類されるが、胆道癌取扱い規約第6版で乳頭腺癌と分類されていた多くの症例は、2型 IPNB に分類される。「胆道癌取扱い規約 第7版 p62 註」を参照されたい。組織形態は円柱状・立方状の癌細胞が間質の増生を伴って乳頭状・腺腔形成しながら増殖している (**図 54**)。尚、肝外胆管癌については、WHO 分類(2010)では、胆道型(biliary type)、腸型(intestinal type)、胃腺窩型(gastric foveolar type)に亜分類される。肝外胆管癌の前癌病変、初期癌病変として Billin と IPNB が挙げられている。

【細胞像】

多くの胆管癌・十二指腸乳頭部癌の細胞像は、重積性や配列の規則性欠如、核の突出を示す異型細胞集塊が出現し、細胞質内の粘液含有を伴う細胞も散見される。高分化型腺癌では、大型細胞集塊の出現がみられるが、分化度が低くなるに従い集塊辺縁は細胞結合性がルーズになり、小型細胞集塊、もしくは孤立散在性となる。個々の細胞の核は類円形から楕円形で、大小不同と核形不整、核の切れ込みが顕著であり、核クロマチンは細～粗顆粒状の不均等分布を示

す。また、核小体の腫大・明瞭化も認める。壊死性背景や多彩な細胞集塊出現が目立つ事も特徴である (図 56)。

【細胞診の判定区分】 変更なし (2015年版 5 p232)

【鑑別診断・ピットフォール】 変更なし (2015年版 5 p232)

6 胆嚢、胆管の良性腫瘍および腫瘍性病変

項目番号を④→⑥とするが、内容の修正は無し

7 胆嚢癌 (gallbladder cancer)

【臨床像】 変更なし (2015年版 5 p238)

【病理組織像】

定義：胆嚢、胆嚢管に原発する癌腫である。

本邦の胆道癌取扱い規約 第7版 (2021) では胆嚢管癌は胆嚢癌に、乳頭部癌は胆管癌に含まれ、5th WHO 分類 (2019) では、それぞれ肝外胆管癌、小腸 / 乳頭部の腫瘍で記載され、解剖学的発生部位の区別が異なる。また本邦の胆道癌の組織分類は、量的に優勢を占める組織像をもって行うことが原則である。第6版 (2010) からの第7版 (2021) の改訂点は、胆管、胆嚢、乳頭部上皮内の良性、悪性病変および関連病変として、胆管上皮内腫瘍 (BillIN)、胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB)、胆嚢内乳頭状腫瘍 (ICPN)、胆道粘液性嚢胞腫瘍 (MCN)、膨大部乳頭状腫瘍 (IAPN) を低異型度と高異型度、および BillIN 以外では浸潤性に分け、その診断基準を明確にし、生物学的悪性度評価を反映させている。他に良性範疇として幽門腺腺腫、腸型腺腫も追加された。しかし、これらの改訂点は組織学的見地からは有用性が高いが、組織診でも免疫染色を検討する必要がある。実際の細胞診断の現場では、異型胆嚢胆管上皮細胞や腺癌疑いとされるに留まり、現時点では明確に判定することは難しい。以下に細胞診実務上で判定可能と考えられる主な組織亜型を示す。

1) 胆嚢癌の細胞診でみられる主な組織亜型

日常診断で遭遇する胆嚢癌は主に乳頭腺癌、管状腺癌 (高中分化)、低分化腺癌 (充実型、非充実型)、淡明細胞癌、粘液癌、腺扁平上皮癌 (胆道癌取扱い規約 第7版 2021年) などが多い。5th WHO 分類 (2019) では腺癌亜型に、胆嚢型 (biliary type)、腸型 (intestinal type)、胃腺窩型 (gastric foveolar type) がある。これらは細胞形質ないし細胞質形態を表現したもので、以下に示す特徴がある。

(1) 管状腺癌 tubular adenocarcinoma

- ①胆道型：管状腺癌で最多。腺腔内や細胞質内にしばしば粘液を有する。時に腸上皮化生や神経内分泌細胞が混在する。免疫染色で (CEA), MUC1, MUC2, p53, CK7 に陽性
- ②腸型：大腸腺癌に類似し円柱状細胞で長円形核を持つ。MUC2, CDX2, CEA, CK20 に陽性
- ③胃腺窩上皮型：円柱状細胞で粘液に富む。MUC5AC に陽性

(2) 淡明細胞腺癌 clear cell carcinoma

グリコーゲン豊富で淡明な細胞質 (PAS 反応陽性)、細胞境界明瞭な中心性核が特徴の腺癌で、腎細胞癌の転移と鑑別を要する。通常型の低分化腺癌の一部分にみることが多い。

(3) 粘液癌 mucinous adenocarcinoma

腫瘍面積 50%以上で細胞外粘液を認め、粘液湖や粘液結節を形成。癌細胞の異型度、増殖能は低い。

(4) 腺扁平上皮癌 adenosquamous cell carcinoma

腺上皮（腺腔形成、粘液産生）と扁平上皮（角化、細胞間橋、基底細胞）への分化を示す。規約（第6版）では扁平上皮癌成分が少なくとも 1/4 を占めることが必要とされる。

この他、印環細胞を伴う低分化腺癌や扁平上皮癌もある。神経内分泌腫瘍（胆嚢 neuroendocrine tumor : NET）も発生が知られているが、稀である。胆嚢 NET の由来は胆嚢被覆上皮下の神経内分泌細胞が考えられており、上皮腫瘍の形態を示す特徴がある。神経内分泌癌（neuroendocrine carcinoma : NEC）は NET に比べ、やや頻度が高く、1/3 以上の頻度で非神経内分泌腫瘍（腺腫、腺癌など）と混在や併存すること（mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm : MiNEN）が多い。NET と NEC の由来は違うという説もある。

2) 胆嚢癌の診断ポイント 変更なし (2015年版 5 p239)

3) 腹腔洗浄細胞診 変更なし (2015年版 5 p239 ~ 240)

【細胞像】 変更なし (2015年版 5 p240)

【細胞診の判定区分】 変更なし (2015年版 5 p240)

【鑑別診断・ピットフォール】 変更なし (2015年版 5 p240)

8 神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine neoplasm : NEN)

【臨床像】

WHO 分類 (2019) では、神経内分泌腫瘍 neuroendocrine neoplasm (NEN) は高分化型の神経内分泌腫瘍 neuroendocrine tumor (NET) と低分化型の神経内分泌癌 neuroendocrine carcinoma (NEC) に分類され、NET は ki-67 指数と核分裂数により NET G1, G2, G3 に、NEC は大細胞型と小細胞型に分類される。また、神経内分泌腫瘍 (NET, NEC) と非神経内分泌腫瘍 (腺腫、腺癌、扁平上皮癌など) が混在あるいは併存する腫瘍を混合腫瘍 (mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms : MiNEN) と定義している。

胆道原発の NEN の頻度は低く、臨床的な特性については不明な点が多い。WHO 分類 (2019) によると、NET の発生頻度は胆嚢において 0.2%、胆管においては 0.01%、NEC は胆嚢悪性腫瘍の 4% と報告されている。

表 WHO 分類 (2019) による NEN 分類

WHO 分類 (2019)

Terminology	Differentiation	Grade	Mitotic rate mitoses/2mm ²	Ki-67 index
NET, G1	Well differentiated	Low	< 2	< 3%
NET, G2		Intermediate	2 ~ 20	3 ~ 20%
NET, G3		High	> 20	> 20%
NEC, small cell type	Poorly differentiated	High	> 20	> 20%
NEC, large cell type			> 20	> 20%
MiNEN	Well or poorly differentiated	variable	variable	variable

通常は非機能性であり，早期は粘膜下に発育して粘膜下腫瘍様の形態を示すため症状が出現しにくく進行症例で発見され，また胆管癌や胆嚢癌に対して施行された手術の摘出標本中に偶然発見される場合が多い。

【病理組織像】

神経内分泌腫瘍 neuroendocrine tumor (NET)

通常は2cm以下の粘膜下腫瘍で灰白色，黄色の結節で有茎性あるいはポリープ状を示す。組織像は巣状，索状，リボン状，ロゼット構造が主で管状の配列も見られる。卵円形，円形の小型核を有しシナプトフィジン，クロモグラニンAに陽性を示す。

神経内分泌癌 neuroendocrine carcinoma (NEC)

臨床的に腺癌に類似し，結節あるいはポリープ状，乳頭状の形態を示す。小細胞型と大細胞型があり，小細胞型は卵形あるいは紡錘状の胞体と濃染色性の核を有し，シート状，コード状の細胞配列を示す。ロゼット構造や管状構造を見る例もある。大型細胞ではロゼット形成を含むオルガノイド構造を示し小胞状の核，目立つ核小体が特徴で種々の量の胞体を有する。増殖活性が高く，壊死を見ることがあり，巨細胞も見られる。サイトケラチンAE1/AE3に陽性で，しばしばシナプトフィジン，クロモグラニンAなどの神経内分泌マーカーが陽性となる。

混合性腫瘍 (mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms : MiNEN)

神経内分泌腫瘍 (NET, NEC) と非神経内分泌腫瘍 (腺腫，腺癌，扁平上皮癌など) が混在あるいは併存する腫瘍である。通常，腺癌成分は高・中分化型の腺癌である場合が多い。NEC成分は低分化腺癌との鑑別が必要である。

【細胞像】

細胞像は散在性から小集塊で出現し，ときにロゼット様配列をみる。NET G1, G2は核偏在した小型類円形核で細～粗顆粒状核クロマチン，顆粒状で明瞭な細胞質を保持する細胞の単調な増殖を認める (図G, H)。NECの小細胞型は肺の小細胞癌，大細胞型は大細胞神経内分泌癌に類似する。小細胞型は，非常にN/C比の高い小型円形細胞で細胞密度が高く，粗な核クロマチンを示す (図I)。

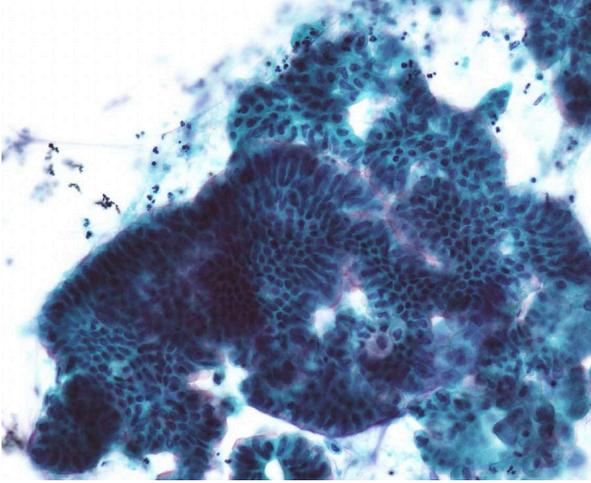
【細胞診の判定区分】

悪性の疑い / 低悪性度以上 (推定病変 : NET)

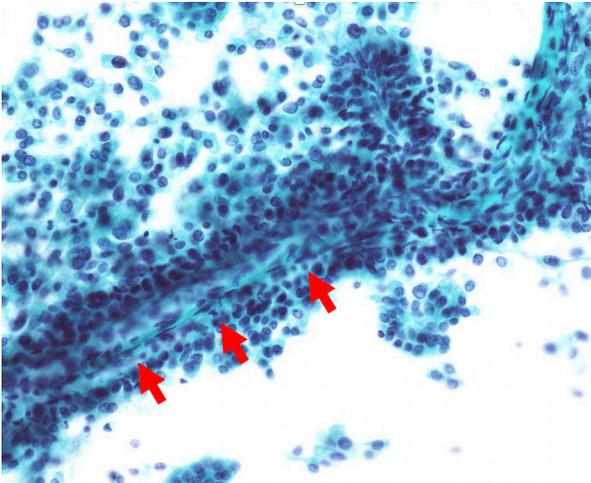
陽性 / 悪性 (推定病変 : NEC)

【鑑別診断・ピットフォール】

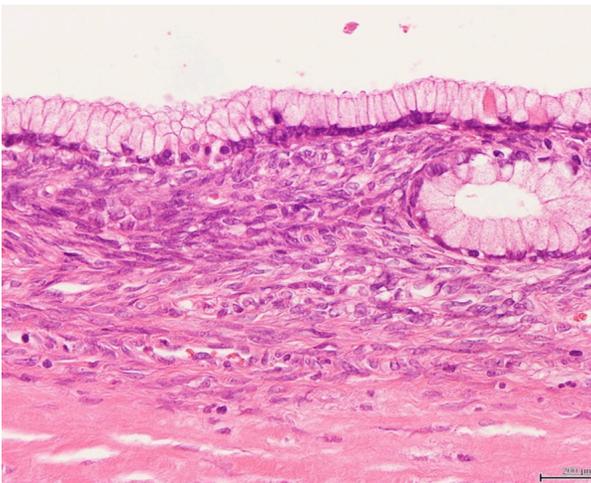
胆道系のNENは，NETに比較しNECの割合が高く，半数以上がMiNENであったとする報告がある。腫瘍が露出してたとしても術前にNET, NECを正しく診断された症例は少く，多くは腺癌と診断されている。その原因として，胆管癌が圧倒的に多く，NETの発生頻度が少ないことがあげられる。またNETが腺腔様配列を示すこと，さらに半数以上はMiNENであり，腺癌との鑑別が重要となる。粗顆粒状核クロマチンを示す小型円形の腫瘍細胞が単調に増加する所見が腺癌と鑑別ポイントとなる。



図A IPNB 70歳代 男性
胆汁, Pap 染色, 対物 20 倍
粘液背景に, 複雑な乳頭状配列を示す
腫瘍細胞集塊がみられる
(聖マリア病院 長山大輔)



図B IPNB 70歳代 男性
胆汁, Pap 染色, 対物 10 倍
線維性間質 (矢印) を有する
腫瘍細胞集塊が観察される。
(済生会福岡総合病院 佐藤真介)



図C MCN (軽度異型) 40歳代
女性
HE 染色対物 40 倍
表層に一層の粘液性円柱上皮とその下
方に卵巣様間質がみられる。

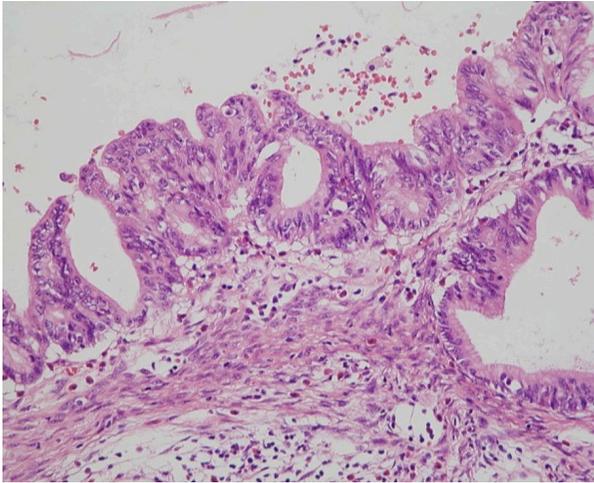


図 D MCN（高度異型） 50 歳代
女性

HE 染色 対物 40 倍
内腔側に増殖する乳頭状腫瘍とその下方に卵巣様間質が見られる。

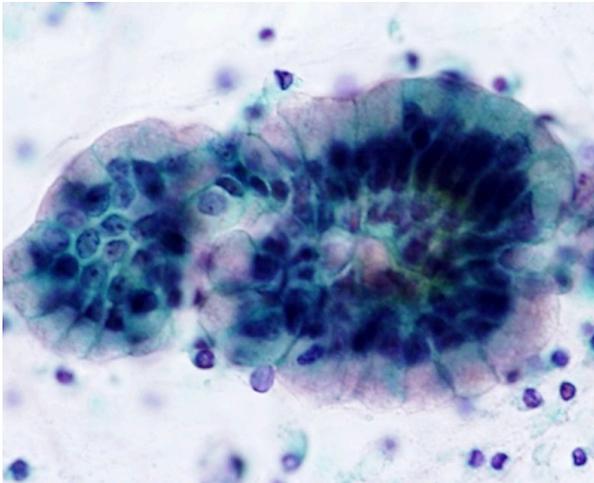


図 E MCN（軽度異型） 30 歳代
女性

Pap. 染色 対物 40 倍
粘液性細胞質からなるシート状の乳頭状集塊

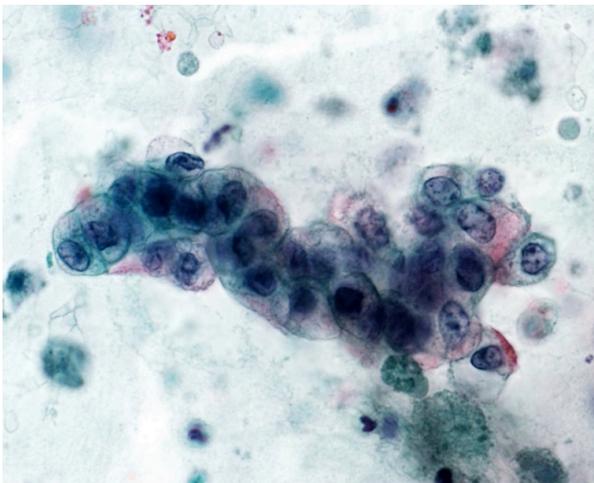


図 F MCC（高度異型） 40 歳代
女性

Pap. 染色 対物 40 倍
壊死性背景の中に粘液性細胞からなる不規則重積の乳頭状集塊が見られる。

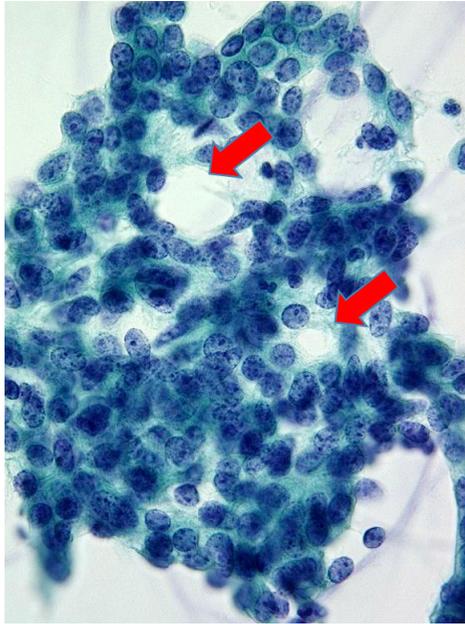


図 G 肝外胆管原発神経内分泌腫瘍 (NET G2) 70 歳代 男性

胆管擦過細胞診 Pap. 染色 対物 40 倍
 小型円形からなる腫瘍細胞の単調な増殖を認める。充実性集塊の一部にロゼット, あるいは管腔様構造を認める (矢印)。

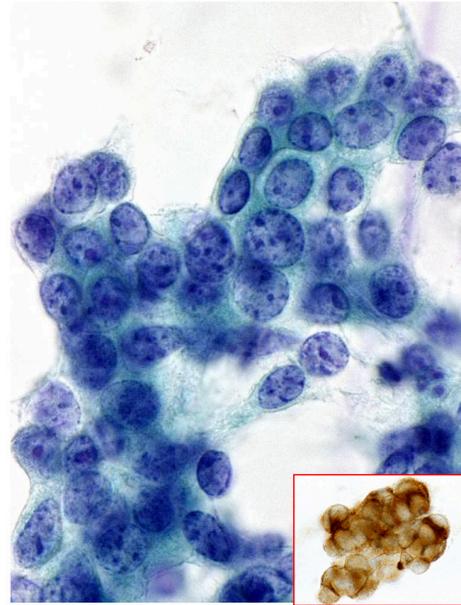


図 H 肝外胆管原発神経内分泌腫瘍 (NET G2) 70 歳代 男性

胆管擦過細胞診 Pap. 染色 対物 100 倍
 小型円形の腫瘍細胞は粗顆粒状核クロマチン, 顆粒状で明瞭な細胞質を保持する細胞の単調な増殖を認める。

右下: Synaptophysin 免疫染色

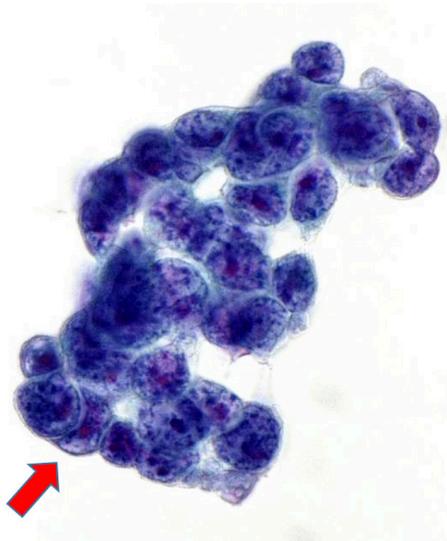


図 I 十二指腸乳頭部原発神経内分泌癌 (NEC) 60 歳代 男性

胆汁細胞診 Pap. 染色 対物 100 倍
 細胞密度の増加した小型円形の腫瘍細胞を認める。N/C 比は高く, 核の圧排像 (矢印), 粗顆粒状核クロマチン, 一部に小型核小体を認める。

膵臓

- 病理組織型分類の主な変更点と留意事項
- 自己免疫性膵炎
- 膵癌取扱い規約（第7版・増補版）について
- 術前治療後の組織学的評価
- 病理組織型分類の改訂に伴う，図のタイトル変更

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。

● 病理組織型分類の主な変更点と留意事項

- WHO 分類 2019, およびそれに準拠した膵癌取扱い規約第 7 版・増補版 (2020 年) に基づき, 病理組織型分類 (2015 年版 5 p264) は次の通りとなる。
- 膵管内腫瘍は, 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN), 膵管内管状乳頭腫瘍 (ITPN), 膵上皮内腫瘍性病変 (PanIN) に, 膵管内オンコサイト型乳頭状腫瘍 (IOPN) が加えられ, 4 型に分類される (2015 年版 5 p264 表 1)。
- 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) は, 異型度 (低異型度 low grade, 高異型度 high grade) と, 浸潤の有無を組み合わせると, 以下の 3 亜型に分類される (2015 年版 5 p283)。なお, 異型度は従来の 3 段階から 2 段階に変更されたため, 低異型度が膵管内乳頭粘液性腺腫に相当する。
 - (1) 膵管内乳頭粘液性腺腫 (IPMA) (Low-grade IPMN に相当)
 - (2) 膵管内乳頭粘液性腺癌, 非浸潤性 IPMC, non-invasive (High-grade IPMN に相当)
 - (3) 膵管内乳頭粘液性腺癌, 浸潤性 IPMC, invasive
- 膵管内オンコサイト型乳頭状腫瘍 (IOPN) は, 従来の IPMN, oncocyte-type に相当する腫瘍が独立した組織型となった。IPMN と異なり低異型度 low grade が存在しないため, 浸潤の有無によって, 以下の 2 亜型に分類される。
 - (1) 膵管内オンコサイト型乳頭状腺癌, 非浸潤性 IOPC, non-invasive
 - (2) 膵管内オンコサイト型乳頭状腺癌, 浸潤性 IOPC, invasive
- 膵管内管状乳頭腫瘍 (ITPN) は, 粘液産生に乏しく膵管内で鑄型にはまり込むように増殖する腫瘍である。IPMN と異なり低異型度 low grade が存在しないため, 浸潤の有無によって, 以下の 2 亜型に分類される。
 - (1) 膵管内管状乳頭腺癌, 非浸潤性 ITPC, non-invasive
 - (2) 膵管内管状乳頭腺癌, 浸潤性 ITPC, invasive
- 膵上皮内腫瘍性病変 (PanIN) は, 膵管内に限局する上皮内増殖性病変であり, 組織学的に認識される (2015 年版 5 p278)。異型度は従来の 3 段階から 2 段階の亜分類に変更されたため, 高異型度が上皮内癌に相当する。
 - (1) 低異型度膵上皮内腫瘍性病変 Low-grade PanIN
 - (2) 高異型度膵上皮内腫瘍性病変 High-grade PanIN (上皮内癌 carcinoma *in situ*, CIS に相当)

亜分類変更に伴い, 細胞診の判定区分における所見 / 疾患も変更となる。

陰性 / 良性 : low-grade PanIN

異型 / 鑑別困難

良性を指示する所見 / 疾患 : low-grade PanIN

悪性を指示する所見 / 疾患 : high-grade PanIN

その他 : low-grade PanIN

悪性の疑い / 低悪性度以上 : high-grade PanIN

なお, 細胞像のみで PanIN と IPMN を明瞭に鑑別することは困難な場合もあり, 臨床画像所見 (膵管の拡張や粘液産生の有無) 等を参考にすべきである。

● 自己免疫性膵炎

2018年に自己性膵炎臨床診断基準の改訂、2020年に自己免疫性膵炎診療ガイドラインの改訂が行われたが、組織診断が2011年の国際コンセンサス診断基準に基づくことには変わらない。

● 膵癌取扱い規約（第7版・増補版）について

2015年版 5 p293

WHO分類2019、およびそれに準拠した膵癌取扱い規約第7版・増補版（2020年）に基づき、細胞診の判定区分における所見/疾患も変更となる。

陰性/良性：IPMA, low-grade PanIN

異型/鑑別困難

favor benign：MCA, IPMA, low-grade PanIN

favor malignant：MCC, IPMC, high-grade PanIN

others：IPMA, low-grade PanIN

悪性の疑い/低悪性度以上：MCC, IPMC, high-grade PanIN

陽性/悪性：MCC, IPMC

● 術前治療後の組織学的評価

普及しつつある術前治療に関する、治療後の組織学的効果判定基準（細胞学的変化）は以下の通りである。

Grade 1：軽度の効果あるいは無効（癌の推定残存率が50%以上）。

Grade 2：中等度の効果（癌の推定残存率が10%以上かつ50%未満）。

Grade 3：高度の効果（癌の推定残存率が10%未満）。

Grade 4：完全奏功（生存している癌細胞を認めない）。

● 病理組織型分類の改訂に伴う、図のタイトル変更

- 図35～図37 High-grade PanIN（CIS相当）
- 図51～図54 Low-grade IPMN
- 図55 High-grade IPMN gastric type
- 図57 High-grade IPMN pancreatobiliary type

表 1 (改訂). 膵腫瘍の組織型分類

上皮性腫瘍 Epithelial neoplasms
A 外分泌腫瘍 Exocrine neoplasms
1. 漿液性腫瘍 Serous neoplasms (SNs)
a 漿液性嚢胞腺腫 Serous cystadenoma (SCA)
b 漿液性嚢胞腺癌 Serous cystadenocarcinoma (SCC)
2. 粘液性嚢胞腫瘍 Mucinous cystic neoplasms (MCNs)
a 粘液性嚢胞腺腫 Mucinous cystadenoma (MCA)
b 粘液性嚢胞腺癌, 非浸潤性 Mucinous cystadenocarcinoma (MCC), noninvasive
c 粘液性嚢胞腺癌, 浸潤性 Mucinous cystadenocarcinoma (MCC), invasive
3. 膵管内腫瘍 Intraductal neoplasms
a 膵管内乳頭粘液性腫瘍 Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs)
i. 膵管内乳頭粘液性腺腫 Intraductal papillary mucinous adenoma (IPMA)
ii. 膵管内乳頭粘液性腺癌, 非浸潤性 Intraductal papillary mucinous carcinoma (IPMC), noninvasive
iii. 膵管内乳頭粘液性腺癌, 浸潤性 Intraductal papillary mucinous carcinoma (IPMC), invasive
b 膵管内オンコサイト型乳頭状腫瘍 Intraductal oncocytic papillary neoplasms (IOPNs)
i. 膵管内オンコサイト型乳頭状腺癌, 非浸潤性 Intraductal oncocytic papillary carcinoma (IOPC), noninvasive
ii. 膵管内オンコサイト型乳頭状腺癌, 浸潤性 Intraductal oncocytic papillary carcinoma (IOPC), invasive
c 膵管内管状乳頭腫瘍 Intraductal tubulopapillary neoplasms (ITPNs)
i. 膵管内管状乳頭腺癌, 非浸潤性 Intraductal tubulopapillary carcinoma (ITPC), noninvasive
ii. 膵管内管状乳頭腺癌, 浸潤性 Intraductal tubulopapillary carcinoma (ITPC), noninvasive
d 膵上皮内腫瘍性病変 Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)
i. 低異型度膵上皮内腫瘍性病変 Low-grade PanIN
ii. 高異型度膵上皮内腫瘍性病変 High-grade PanIN
4. 浸潤性膵管癌 Invasive ductal carcinoma (IDCs)
a 腺癌 Adenocarcinoma
i. 高分化型 Well differentiated type (wel)
ii. 中分化型 Moderately differentiated type (mod)
iii. 低分化型 Poorly differentiated type (por)
b 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma (asc)
c 粘液癌 Mucinous carcinoma (muc)
d 退形成癌 Anaplastic carcinoma (anc)
i. 多形細胞型退形成癌 Anaplastic carcinoma, pleomorphic type
ii. 紡錘細胞型多形成癌 Anaplastic carcinoma, spindle cell type
iii. 破骨型多核巨細胞を伴う退形成癌 Anaplastic carcinoma with osteoclast-like giant cells
5. 腺房細胞腫瘍 Acinar cell neoplasms (ACNs)
a 腺房細胞嚢胞 Acinar cystic transformation (ACT)
b 腺房細胞癌 Acinar cell carcinoma (ACC)
B 神経内分泌腫瘍 Neuroendocrine neoplasms (NENs)
1. 神経内分泌腫瘍 Neuroendocrine tumors (NETs, G1, G2, G3)
2. 神経内分泌癌 Neuroendocrine carcinoma (NEC)
C 混合腫瘍 Mixed neoplasms/mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms (MiNEN)
D 分化方向の不明な上皮性腫瘍 Epithelial neoplasms of uncertain differentiation
1. 充実性偽乳頭状腫瘍 Solid-pseudopapillary neoplasm (SPN)
2. 膵芽腫 Pancreatoblastoma

E	分類不能 Unclassifiable
F	その他 Miscellaneous
非上皮性腫瘍	各当該規約などで規定 (血管腫 Hemangioma, リンパ管腫 Lymphangioma, 平滑筋肉腫 Leiomyosarcoma, 悪性リンパ腫 Malignant lymphoma, 傍神経節腫 Paraganglioma, その他 Others)

表2 (改訂). 膵病変の鑑別に有用なマーカー

病変	マーカー
a. 膵管上皮に由来する病変	
正常膵管上皮	SMAD4 ⁺ , pVHL ⁺ , MUC1 ⁻ , MUC2 ⁻
PanIN	
1) PanIN, low grade	SMAD4 ⁺ , S100P ⁺ , pVHL ⁻ , MUC1 ⁻ , MUC2 ⁻
2) PanIN, high grade	p16 ⁺ , p53 ⁺ , S100P ⁺ , マスピン ⁺ , MUC1 ⁺ , BRCA2 ⁺ , SMAD4 ⁻ , pVHL ⁻ , MUC2 ⁻
浸潤性膵管癌	
1) 乳頭腺癌・管状腺癌	CK4 ⁺ , CK7 ⁺ , CK19 ⁺ , CK20 ⁺ , p16 ⁺ , p53 ⁺ , CEA ⁺ , B72.3 ⁺ , EGFR ⁺ , ERBB2(HER2) ⁺ , S100P ⁺ , マスピン ⁺ , MUC1 ⁺ , MUC5AC ⁺ , SMAD4 ⁻ , pVHL ⁻ , MUC2 ⁻
2) 腺扁平上皮癌	p53 ⁺ , p63 ⁺ , SMAD4 ⁻
IPMN	
1) IPMA	CEA ⁺ , SMAD4 ⁺ , マスピン ⁺
2) IPMC, non-invasive	CEA ⁺ , p53 ⁺ , SMAD4 ⁺ , マスピン ⁺ , EGFR ⁺
3) IPMC, invasive	CEA ⁺ , p53 ⁺ , SMAD4 ⁺ , マスピン ⁺ , EGFR ⁺
MCN	上皮細胞: CEA ⁺ , MUC1(浸潤癌) ⁺ , MUC2(杯細胞) ⁺ , MUC5AC ⁺ , SMAD4 ⁻ 卵巣様間質: ビメンチン ⁺ , SMA ⁺ , デスミン ⁺ , Progesterone reseptor ⁺ , Estrogen receptor ⁺ , カルレチニン ⁺
b. 非膵管上皮に由来する病変	
ACN	トリプシン ⁺ , キモトリプシン ⁺ , CK(AE1/AE3) ⁺ , ビメンチン [±] , β-カテニン(核) [±] , Bcl10 ⁺
NEN	各種ペプチドホルモン ⁺ , クロモグラニンA ⁺ , シナプトフィジン ⁺ , CK(AE1/AE3) ⁺ , ビメンチン [±] , β-カテニン ⁻ , MIB-1 index(NET G1: <2%, NET G2: 3~20%, NEC: >20%)
SPN	トリプシン ⁺ , キモトリプシン ⁺ , CK(AE1/AE3) [±] , ビメンチン ⁺ , β-カテニン(核・細胞質) ⁺ , NSE ⁺ , Progesterone reseptor ⁺ , CD10 ⁺
悪性リンパ腫	ほとんどが non-Hodgkin リンパ腫, B 細胞型のため, これらのマーカーが参考となる
神経鞘腫	S-100 ⁺ , ビメンチン ⁺ , Leu7 ⁺ , Schwann/2E ⁺ , EMA ⁻
平滑筋腫	SMA ⁺ , デスミン ⁺ , MIB-1 index
胃腸管間質性腫瘍 (GIST)	KIT ⁺ , CD34 ⁺ , MIB-1 index

MCN: mucinous cystic neoplasm, ACN: acinar cell neoplasm, NEN: neuroendocrine neoplasm, SPN: solid-pseudopapillary neoplasm, NET: neuroendocrine tumor

表 3 (改訂). 膵領域細胞診の報告様式

<p>1. 判定区分</p> <p>検体不適正 (inadequate)</p> <p>検体適正 (adequate)</p> <p>陰性 / 良性 (negative / benign)</p> <p>異型 / 鑑別困難 (atypical / indeterminate)</p> <p> 良性を支持する所見 / 疾患 (favor benign)</p> <p> 悪性を支持する所見 / 疾患 (favor malignant)</p> <p> その他 (others)</p> <p>悪性の疑い / 低悪性度以上 (suspicious for malignancy / at least low grade malignancy)</p> <p>陽性 / 悪性 (positive / malignant)</p> <p>2. 所見 (異型度など), ないしは推定診断名を記載する</p> <p>3. 判定区分に対応する代表的疾患</p> <p> 陰性 / 良性: serous cystadenoma, IPMN (low grade), schwannoma, PanIN (low grade)</p> <p> 異型 / 鑑別困難</p> <p> favor benign: MCN (low grade), IPMN (low grade), PanIN (low grade)</p> <p> favor malignant: IPMN (high grade), PanIN (high grade)</p> <p> others: low cellularity, IPMN (low grade), PanIN (low grade)</p> <p> 悪性の疑い / 低悪性度以上: SPN, NET, NEC, IPMN (high grade), PanIN (high grade), etc</p> <p> 陽性 / 悪性: adenocarcinoma, NEC, pancreatblastoma, lymphoma, sarcoma, metastases, IPMN (high grade), etc</p>
--

表 6 (改訂). IPMN の組織学的分類の比較

膵癌取扱い規約・第7版増補版 (2020)		WHO 分類 (2019)	
IPMA		IPMN, low grade	noninvasive IPMN
IPMC	非浸潤性	IPMN, high grade	
	浸潤性	IPMN with associated invasive carcinoma	invasive IPMN

表 7 (改訂). IPMN 亜型・IOPN と免疫組織学的鑑別所見

組織型	類似上皮病変	異型度	MUC1	MUC2	MUC5AC	MUC6	CDX2
IPMN, 胃型	胃の腺窩上皮	軽度	—	—	++	+	—
IPMN, 胃型	大腸の絨毛腫瘍	中等度～高度	—	++	++	—	++
IPMN, 胃型	胆道の乳頭状腫瘍	高度	++	—	++	+	—
IOPN	好酸性細胞腫	高度	+	— / +	++	+	—