

# 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

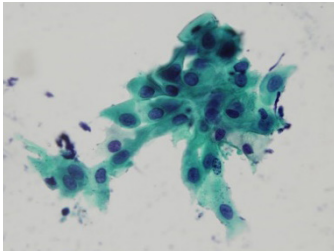
口腔細胞診 2015年版 [5] flow chart 1, 2

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。

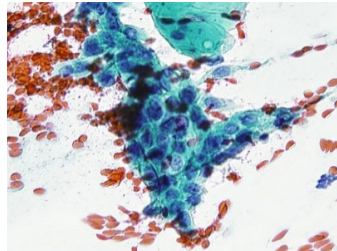
#### 【深層型細胞の鑑別】

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

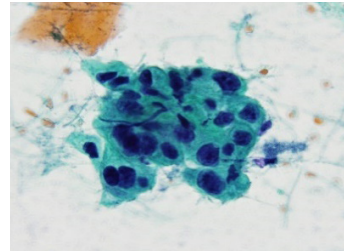
#### 写真1 従来法における深層型細胞



1. 正常

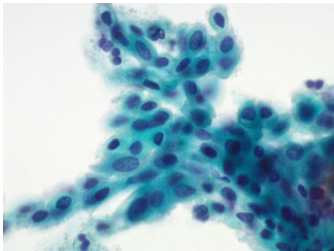


2. 再生性 / 反応性

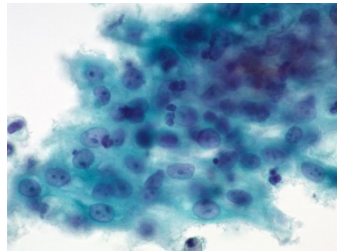


3. 悪性

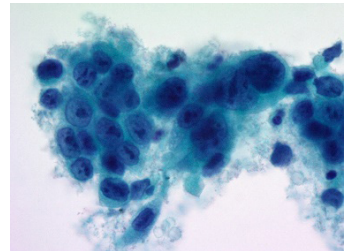
#### 写真2 ThinPrep® における深層型細胞



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<sup>®</sup>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

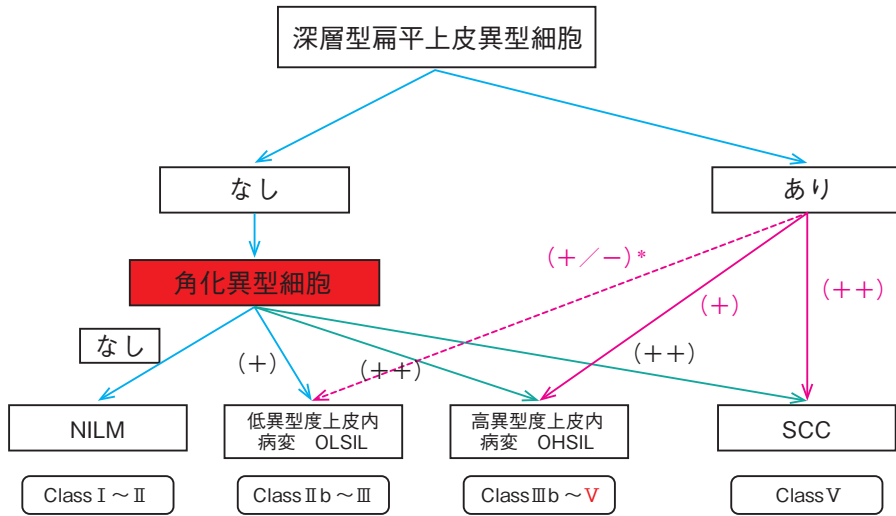
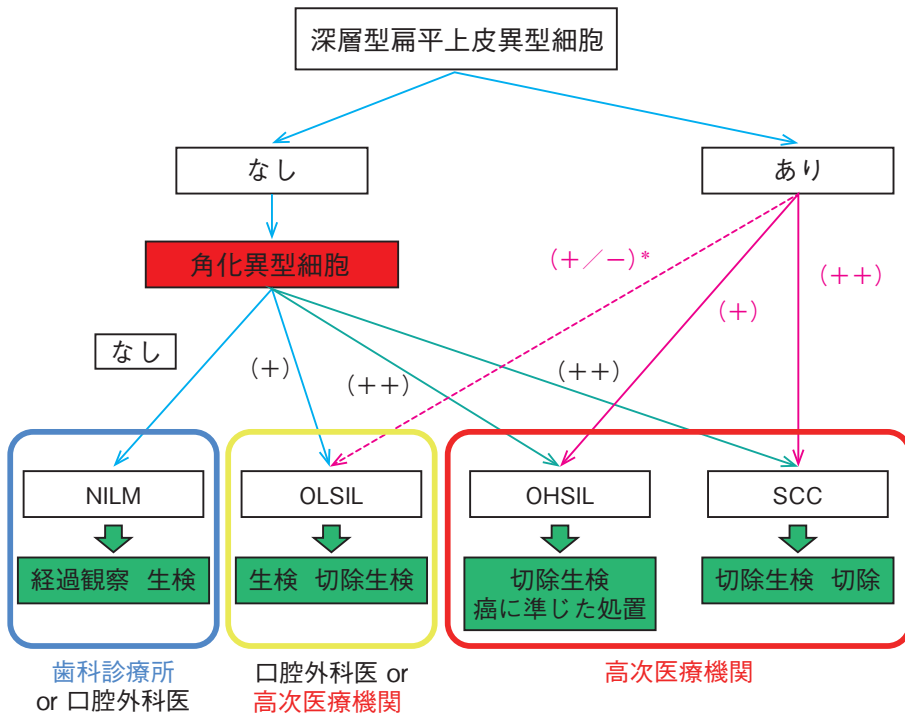


図 18 の改変



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

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（異染色物質を除く）
  - ・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<sup>1)</sup>。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<sup>2,3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

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燥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)、 $\alpha$ -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  $\alpha$ -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、多数の一般的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、無痛性の腫瘍を主訴とするが、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、 $\beta$ -cateninの核発現を認める。遺伝子異常として、多くの症例で $\beta$ -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 $\alpha$ -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。急速に増大する腫瘍として認められ、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、CTNNB1 変異を有し、 $\beta$ -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，皮様囊腫	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- $\alpha$ , 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, $\alpha$ -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 <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> -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 <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> -ATPase, MUC6
胃・腸	AA 型腸管アミロイドーシス	Amyloid AA, コンゴ赤 (+), KMnO <sub>4</sub> 処理で (-), 黄緑偏光
胃・腸	MALT リンパ腫	CD79a, CD20, $\kappa$ : $\lambda$ , 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 <sup>2</sup> )	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  $\alpha$ -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、5<sup>th</sup> 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。5<sup>th</sup> 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 <sup>2</sup>	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)。

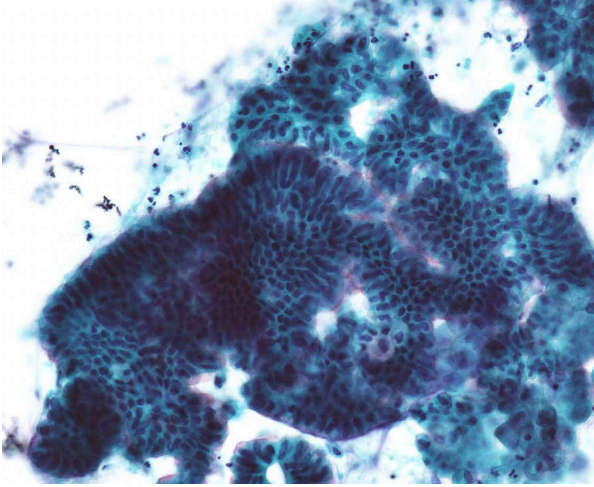
### 【細胞診の判定区分】

悪性の疑い / 低悪性度以上 (推定病変 : NET)

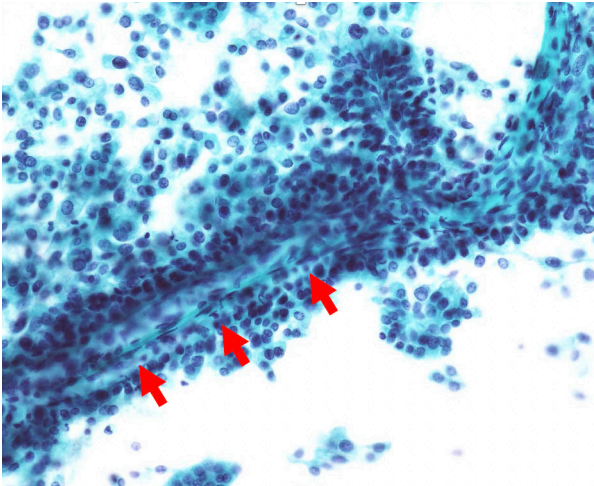
陽性 / 悪性 (推定病変 : NEC)

### 【鑑別診断・ピットフォール】

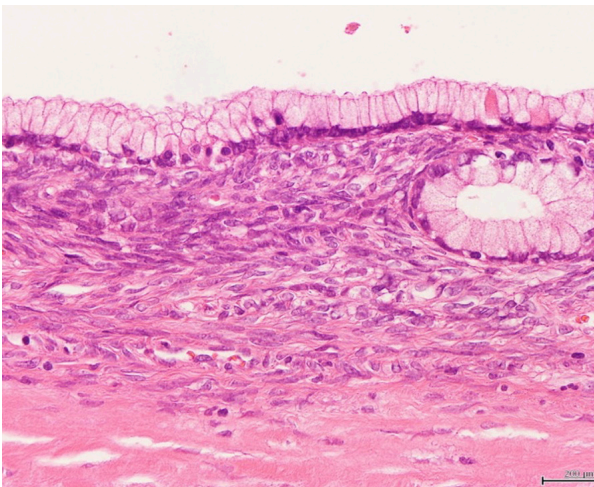
胆道系のNENは，NETに比較しNECの割合が高く，半数以上がMiNENであったとする報告がある。腫瘍が露出してたとしても術前にNET, NECを正しく診断された症例は少く，多くは腺癌と診断されている。その原因として，胆管癌が圧倒的に多く，NETの発生頻度が少ないことがあげられる。またNETが腺腔様配列を示すこと，さらに半数以上はMiNENであり，腺癌との鑑別が重要となる。粗顆粒状核クロマチンを示す小型円形の腫瘍細胞が単調に増加する所見が腺癌と鑑別ポイントとなる。



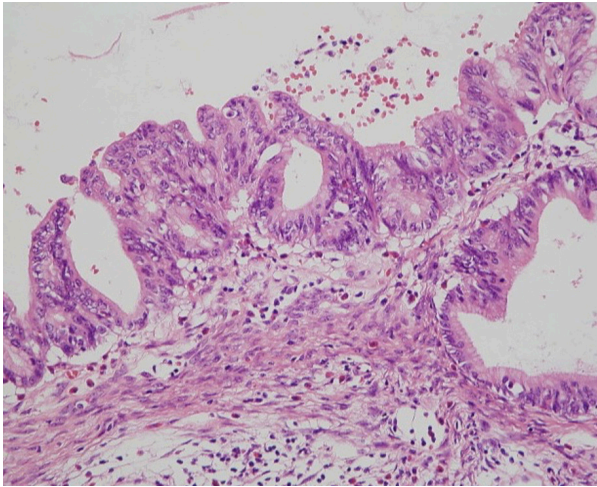
**図A** IPNB 70歳代 男性  
胆汁, Pap 染色, 対物 20 倍  
粘液背景に, 複雑な乳頭状配列を示す  
腫瘍細胞集塊がみられる  
(聖マリア病院 長山大輔)



**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)

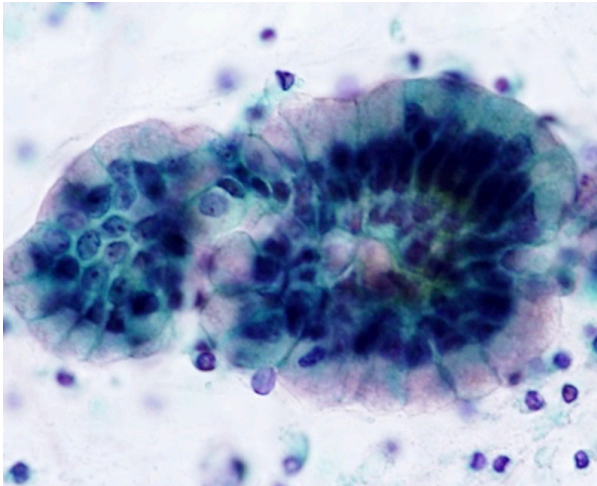


**図C** MCN (軽度異型) 40歳代  
女性  
HE 染色対物 40 倍  
表層に一層の粘液性円柱上皮とその下  
方に卵巣様間質がみられる。



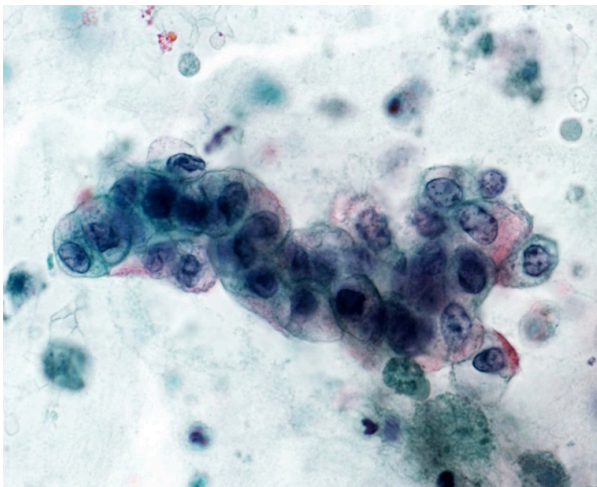
**図 D** MCN（高度異型） 50 歳代  
女性

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。



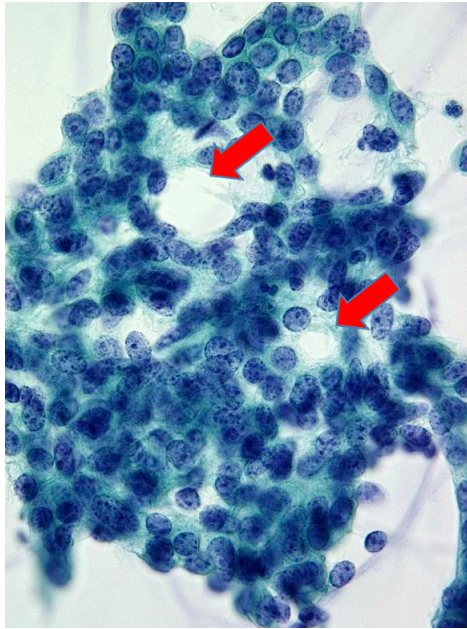
**図 E** MCN（軽度異型） 30 歳代  
女性

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



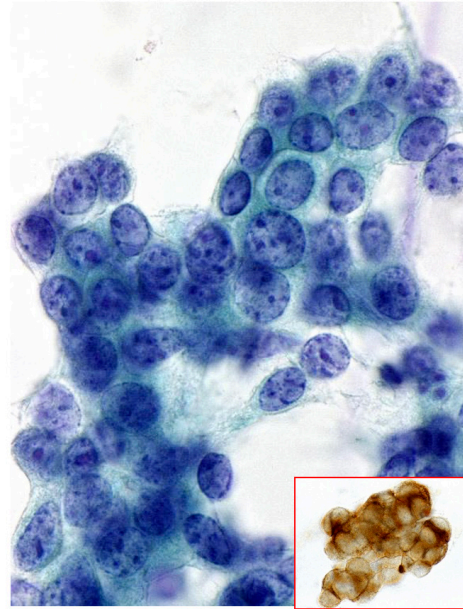
**図 F** MCC（高度異型） 40 歳代  
女性

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

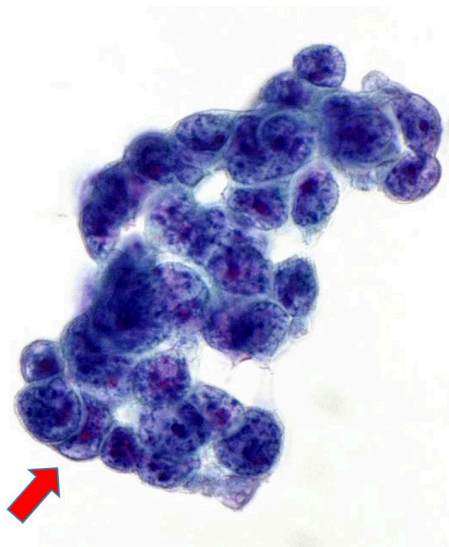
胆管擦過細胞診 Pap. 染色 対物 40 倍  
 小型円形からなる腫瘍細胞の単調な増殖を認める。充実性集塊の一部にロゼット, あるいは管腔様構造を認める (矢印)。



**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, 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
<b>a. 膵管上皮に由来する病変</b>	
正常膵管上皮	SMAD4 <sup>+</sup> , pVHL <sup>+</sup> , MUC1 <sup>-</sup> , MUC2 <sup>-</sup>
PanIN	
1) PanIN, low grade	SMAD4 <sup>+</sup> , S100P <sup>+</sup> , pVHL <sup>-</sup> , MUC1 <sup>-</sup> , MUC2 <sup>-</sup>
2) PanIN, high grade	p16 <sup>+</sup> , p53 <sup>+</sup> , S100P <sup>+</sup> , マスピン <sup>+</sup> , MUC1 <sup>+</sup> , BRCA2 <sup>+</sup> , SMAD4 <sup>-</sup> , pVHL <sup>-</sup> , MUC2 <sup>-</sup>
浸潤性膵管癌	
1) 乳頭腺癌・管状腺癌	CK4 <sup>+</sup> , CK7 <sup>+</sup> , CK19 <sup>+</sup> , CK20 <sup>+</sup> , p16 <sup>+</sup> , p53 <sup>+</sup> , CEA <sup>+</sup> , B72.3 <sup>+</sup> , EGFR <sup>+</sup> , ERBB2(HER2) <sup>+</sup> , S100P <sup>+</sup> , マスピン <sup>+</sup> , MUC1 <sup>+</sup> , MUC5AC <sup>+</sup> , SMAD4 <sup>-</sup> , pVHL <sup>-</sup> , MUC2 <sup>-</sup>
2) 腺扁平上皮癌	p53 <sup>+</sup> , p63 <sup>+</sup> , SMAD4 <sup>-</sup>
IPMN	
1) IPMA	CEA <sup>+</sup> , SMAD4 <sup>+</sup> , マスピン <sup>+</sup>
2) IPMC, non-invasive	CEA <sup>+</sup> , p53 <sup>+</sup> , SMAD4 <sup>+</sup> , マスピン <sup>+</sup> , EGFR <sup>+</sup>
3) IPMC, invasive	CEA <sup>+</sup> , p53 <sup>+</sup> , SMAD4 <sup>+</sup> , マスピン <sup>+</sup> , EGFR <sup>+</sup>
MCN	上皮細胞: CEA <sup>+</sup> , MUC1(浸潤癌) <sup>+</sup> , MUC2(杯細胞) <sup>+</sup> , MUC5AC <sup>+</sup> , SMAD4 <sup>-</sup> 卵巣様間質: ビメンチン <sup>+</sup> , SMA <sup>+</sup> , デスミン <sup>+</sup> , Progesterone reseptor <sup>+</sup> , Estrogen receptor <sup>+</sup> , カルレチニン <sup>+</sup>
<b>b. 非膵管上皮に由来する病変</b>	
ACN	トリプシン <sup>+</sup> , キモトリプシン <sup>+</sup> , CK(AE1/AE3) <sup>+</sup> , ビメンチン <sup>±</sup> , β-カテニン(核) <sup>±</sup> , Bcl10 <sup>+</sup>
NEN	各種ペプチドホルモン <sup>+</sup> , クロモグラニンA <sup>+</sup> , シナプトフィジン <sup>+</sup> , CK(AE1/AE3) <sup>+</sup> , ビメンチン <sup>±</sup> , β-カテニン <sup>-</sup> , MIB-1 index(NET G1: <2%, NET G2: 3~20%, NEC: >20%)
SPN	トリプシン <sup>+</sup> , キモトリプシン <sup>+</sup> , CK(AE1/AE3) <sup>±</sup> , ビメンチン <sup>+</sup> , β-カテニン(核・細胞質) <sup>+</sup> , NSE <sup>+</sup> , Progesterone reseptor <sup>+</sup> , CD10 <sup>+</sup>
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 <sup>+</sup> , ビメンチン <sup>+</sup> , Leu7 <sup>+</sup> , Schwann/2E <sup>+</sup> , EMA <sup>-</sup>
平滑筋腫	SMA <sup>+</sup> , デスミン <sup>+</sup> , MIB-1 index
胃腸管間質性腫瘍 (GIST)	KIT <sup>+</sup> , CD34 <sup>+</sup> , 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	+	— / +	++	+	—