

第84回
細胞検査士教育セミナー
プログラム

会 期 2024年8月23日(金)～9月9日(月)

場 所 Web開催

主 催 日本臨床細胞学会教育委員会

実施委員長 神奈川県立がんセンター
仲村 武

2024年度 第84回細胞検査士教育セミナー

WEB 配信 2024年8月23日(金)～9月9日(月)
実行委員長：神奈川県立がんセンター 仲村 武

特別講演 (60分)

「がんゲノム医療に必要な基礎知識」

国立がん研究センター中央病院 臨床検査科 角南 久仁子 先生

教育講演 1 (60分)

「甲状腺腫瘍の組織診・細胞診：気を付けるべきポイント」

公益財団法人がん研究会 有明病院 臨床病理センター・細胞診断部 千葉 知宏 先生

教育講演 2 (60分)

「乳腺病理診断の基礎知識」

横浜市立大学附属市民総合医療センター 病理診断科 堀井 理絵 先生

教育講演 3 (60分)

「体腔液細胞診で知っておくべきリンパ腫：2種

—第5版 WHO 分類と初版 WHO 細胞診・報告書様式より—

LSI メディエンス 病理・細胞診ラボラトリー 細根 勝 先生

教育講演 4 (60分)

「移ろいゆく子宮体部病変：臨床像・組織像・細胞像を考える」

埼玉医科大学国際医療センター 病理診断科 安田 政実 先生

日本臨床細胞学会技師賞記念講演 (45分)

「ヒトがん細胞および v-src 形質転換上皮細胞での ADAM28 の発現

—“Src” の ADAM28 発現における重要な役割—

公益財団法人がん研究会 有明病院 臨床病理センター・細胞診断部 阿部 仁 先生

ワークショップ 「子宮頸部腺系病変を中心に」

基調講演 (60分)

「子宮頸部腺系病変の組織像～良性病変から頸部腺癌まで」

獨協医科大学医学部 病理学講座 岩本 雅美 先生

ワークショップ (各 30分)

「子宮頸部細胞診にみられる腺系病変の細胞像について」

九州大学病院 病理診断科・病理部 山口 知彦 先生

「胃型形質を示す子宮頸部腺系病変」

公益財団法人がん研究会 有明病院 臨床病理センター・病理部 石井 脩平 先生

セルフアセスメントスライド (120分)

細胞検査士会学術委員会・精度保証委員会担当

司 会：柿沼 廣邦 (熊本大学病院)

問題・解説：加藤 智美 (埼玉医科大学国際医療センター)

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)

抄録について

例年ですと抄録はセミナー開始一週間前にセミナー参加者に送られてきますが、今回は参加募集時に抄録を紹介させて頂きました。講師の先生方には無理なお願いをご承知の上、快く抄録を早く作成して頂きまして感謝申し上げます。

プログラムタイトルだけではどのような講演内容かよくわからないと思います。そこで参加募集時に抄録をみて頂けたら、講演内容に興味・関心をもってご参加いただけるのではないかと考えました。

我々細胞検査士は資格試験を合格してからの方が長い期間細胞診と向き合わなければなりません。その間にも医学は進歩し続けています。常に最新の知識を取り入れ、日常の業務に反映させていかなければなりません。是非、このセミナーを通して多くの知識を学んで頂きたいと思えます。多く細胞検査士の方がご参加されることを希望致します。

第84回細胞検査士教育セミナー実施委員長 仲村 武

ゲノムは、「生物のもつすべての遺伝情報」を意味する言葉である。その実体は DNA (デオキシリボ核酸) で、デオキシリボースに塩基 (アデニン : A、グアニン : G、シトシン : C、チミン : T) が結合して長く連結した化合物である。ヒトでは、A と T、G と C がペア (塩基対) を作った二本鎖として存在する。ヒトゲノムは約 30 億塩基対からなるが、たんぱく質や機能性 RNA をコードする領域を遺伝子とよぶ。遺伝子に異常が起こることで、遺伝子の活性化や機能低下・欠損が引き起こされる。がんに関連する遺伝子は機能によって 2 種類に大別され、主に細胞増殖に促進的に働き、変異や増幅、遺伝子融合による活性化によってがん化に寄与する遺伝子が「がん遺伝子」、逆に細胞増殖に抑制的に働き、変異や欠失、メチル化などによって、その機能が低下・欠損することでがん化に寄与する遺伝子が「がん抑制遺伝子」である。がん遺伝子やがん抑制遺伝子に生じ、がんの発生・進展に寄与する遺伝子異常は「ドライバー遺伝子異常」と呼ばれる。それらの遺伝子異常によって作られる異常タンパク質 (分子) を標的とした治療選択を行うのが「がんゲノム医療」である。近年の研究によって数多くのドライバー遺伝子異常が同定されており、複数の遺伝子を一度に効率よく解析する目的から、次世代シーケンサーを用いたがんゲノムプロファイリング検査 (遺伝子パネル検査) が臨床現場に普及している。

教育講演 1 「甲状腺腫瘍の組織診・細胞診：気を付けるべきポイント」

がん研有明病院 細胞診断部
千葉 知宏

The Cancer Genome Atlas (TCGA) など次世代シーケンサーを用いた包括的がんゲノム解析が実施され、甲状腺腫瘍の分子病理学的理解が飛躍的に高まった。2022 年に公開された WHO 分類第 5 版 (B 版) では、遺伝子異常に基づく腫瘍細胞の起源と悪性度による新たな系統的分類が導入され、甲状腺癌取扱い規約第 9 版でもこの分類が採用されている。

この新分類の重要な変更点としては、①高分化癌 (濾胞癌および乳頭癌) の分類が BRAF p.V600E と RAS を中心とするドライバー遺伝子を参考に改訂された、②良性病変の枠組みが広がった、③膨大細胞腫瘍の名称が採用された、④低リスク腫瘍が定義された、⑤高異型度癌 (High-grade carcinoma) の概念が導入されたこと、⑥扁平上皮癌が未分化癌の亜型とされたことなどが挙げられる。これらの変更は、日常的な組織診・細胞診に影響があり、診断上のピットフォールを理解することが重要と考える。

甲状腺穿刺吸引細胞診において、頻度の高い乳頭癌や濾胞性腫瘍を鑑別することは重要である。新分類の採用による最大の問題は、低リスク腫瘍の乳頭癌様核所見を伴う非浸潤性濾胞型腫瘍 (NIFTP) と濾胞型乳頭癌を鑑別することである。他にも膨大細胞腫瘍、High-grade 癌、扁平上皮癌の判定などに注意が必要である。さらに、臨床的に使用できる分子標的薬の開発が進み、細胞診・組織診において放射性ヨウ素内服療法に抵抗性の高異型度癌を診断する重要性が増している。これまでは低分化癌・未分化癌の鑑別のみで済んでいたが、乳頭癌や濾胞癌においても核分裂像および壊死を観察することによって分化型高異型度癌を鑑別する必要がある。乳頭癌を背景とする分化型高異型度癌では高細胞型・ホブネイル型・円柱細胞型など特定の亜型が関連することが示唆されている。分子病理学的に、こういった高異型度癌は TERT promoter 変異、PIK3CA 変異、CTNNB1 変異、CDKN2A/2B の欠失などを有する

症例が多い。形態学の重要性は変わらないが、今後、細胞診・組織診とともに遺伝学的検査が追加される症例が増加すると考えられる。

本講演では、甲状腺腫瘍の遺伝子異常と最新の WHO 分類を概説する。また、甲状腺の細胞診・組織診におけるピットフォールを提示し、日常診療に役立てていただくことを目的とする。

教育講演 2 乳腺病理診断の基礎知識

横浜市立大学附属市民総合医療センター 病理診断科
堀井 理絵

乳房の病変に対する病理学的診断方法は細胞診と組織診とに分けられる。細胞診には穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology; FNA)、捺印細胞診、乳頭異常分泌物の剥離細胞診がある。病理診断を確定するための組織診は生検と呼ばれ、生検は外科的生検と広義の針生検に分類される。広義の針生検にはバネ式で行われる狭義の針生検 (core needle biopsy; CNB) と吸引式乳房組織生検 (vacuum-assisted breast biopsy; VAB) がある。

乳房腫瘍の確定診断のために FNA、CNB、VAB どの手法を最初に選択するかについては、診断精度、合併症、検査費用、turnaround timeなどを考慮する必要がある。一般に、CNB や VAB と比較して、FNA の診断精度は、非触知石灰化病変では低いが、腫瘍では同等である。FNA は安価で turnaround time が短い。良性が疑われバイオマーカー検索が不要と予測される腫瘍においては FNA の診断価値が高い。一方、非触知石灰化病変や悪性が疑われる腫瘍では、組織型に加えて、浸潤の有無やバイオマーカー検索が可能な CNB や VAB が勧められる。

細胞診や針生検で適切な術前診断を行うためには、乳房に発生する疾患全体に対して広くて深い知識を有することが必要である。そのような病理学的知識は乳癌取扱い規約に掲載されている乳腺腫瘍の組織学的分類や WHO 分類によって整理される。現時点では、2018 年 5 月に出版された第 18 版乳癌取扱い規約と 2019 年 11 月に改訂された第 5 版 WHO 分類が最新である。

本講演では、最初に、乳房腫瘍に対する細胞診と針生検の診断精度について、文献的に考察された内容をお話する。次に、基本的で重要な乳腺疾患について、二つの分類に沿って解説を行う。具体的には、乳管内乳頭状病変、浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉性腫瘍、Paget 病などを取り上げる予定である。

教育講演 3 体腔液細胞診で知っておくべきリンパ腫：2種

ー 第5版 WHO 分類と初版 WHO 細胞診・報告書様式よりー

- 1) LSI メディエンス 病理・細胞診ラボラトリー
- 2) 日本医科大学 統御機構 診断病理学
細根 勝

「体腔液中に出現するリンパ腫」と聞いて、皆さんはどんな病名を想起されるだろうか？ 我が国の日常診療の場では、通常は以下の3つの疾患（病態）を念頭に置きつつ鑑別を進めるのが実際的である。

①各種リンパ腫の二次的体腔（液）浸潤

②HHV8-negative common effusion lymphoma (HENCEL)
= Fluid overload-associated large B-cell lymphoma (FO-LBL)

③Primary effusion lymphoma (PEL)

①は多くの場合、既知のリンパ腫の進展に伴い体腔液中にも腫瘍細胞が出現した病態である。一般に既往歴、現病歴などの臨床情報がキーとなることが多く、診断に難渋することは少ないため、今回は扱わない。

②は本邦に多いタイプの「体腔液原発」の大細胞型 B 細胞性リンパ腫であり、この略称における「C」の "common" とは、「日本では③の PEL に比べて遥かに "common" (=普通) に見られる」という事実を反映した用語である。一方、最近の WHO 分類第5版 (WHO-HAEM5, 2022年) では "FO-LBL" の新名称が提唱されているが、これはリンパ腫発生の病態生理に基づいた命名となっている。

③の PEL の和名に関しては、その「E」 = "effusion" に対する "誤訳" に起因する「原発性滲出性リンパ腫」という名称はもはや用いられるべきではなく、我が国のこの分野における優れた教科書的モノグラフである「リンパ腫アトラス」(文光堂, 第5版, 2018年) に記載された「原発性体腔液リンパ腫」の使用が推奨されている。PEL は HHV8 (ヒトヘルペスウイルス 8 型) 関連疾患の一つであり、定義上、「HHV8 陽性」の証明は必須 (!) である。今回の WHO-HAEM5 では PEL 関連疾患が新たに再整理されているが、PEL に関しては我が国では免疫不全患者を専門に扱う特殊施設以外では遭遇する機会は少なく、また、HHV8 浸透率の低い日本では、一部の地域を除いて正常免疫状態での発生は極めて稀れである。従って、日々のルーチンにおいて、PEL が実際に我々の目の前にやって来る機会は (通常は) 非常に少ないと考えられる。

上記現状を鑑み、今回は本邦の細胞検査士が遭遇する可能性の高い「HENCEL=FO-LBL」に焦点を合わせた解説を試み、併せて PEL の疾患概念や、両者の鑑別方法などに関しても簡単に紹介したいと考えている。

婦人科癌は世界的にみると子宮頸癌（以下頸癌）の発生が子宮体癌/内膜癌の発生を上回るが、日本を含む欧米諸国では内膜癌は頸癌よりも頻度の高い疾患である（本邦では女性癌の 6 位）。ただし、腫瘍死の点においては卵巣癌が内膜癌よりも高い位置を占める。

子宮内膜環境は閉経を分岐点として大きな変化を遂げ、生殖可能年齢における動的な内膜は次第に非活動性/萎縮が顕著となり、菲薄化する。この生理的变化は、閉経前と後に発生する腫瘍の質や頻度に違いをもたらす。すべての年齢を通して類内膜癌は最も頻度が高いが、年齢を増すごとに割合が下がっていく。類内膜癌の多くが増殖症や異型増殖症を経由して発生するのが一般的であるのに対し、閉経後では前駆病変を経由せず萎縮内膜を基盤とする *de novo* 類内膜癌が大半を占める。また、閉経前にはほとんど経験しない漿液性癌は閉経後の代表的な内膜癌である。

長らく（論文での発表以来 40 年）内膜癌は臨床病理学的観点から I 型と II 型、すなわちエストロゲン依存性と非依存性の概念や定義に基づいて実臨床に応用されてきた。内膜癌の本質を理解し、組織発生と予後を説明する上で優れた理論として我々には馴染みの深いものであった。しかしながら、腫瘍の本質を見極めることにおいて、遺伝子・分子の構造、発現にも着目するのが必然であり、2013 年に発表された TCGA 分類はまさに形態と遺伝子・分子の融合によって新たな内膜癌の層別化を実現し、予後にとって換わるリスクという言葉に言及している。

TCGA 分類に触発されたかのように、枚挙にいとまが無いほど内膜癌研究の成果（代表に ProMisE 分類がある）が臨床的、あるいは病理学的な見地から短期間に発表されることになる。そして、WHO 分類 2020 年の改訂に繋がった。一方で、2000 年代に入ってから、WHO の改訂毎に“腺癌が迷走”した。WHO2014 年分類では一旦は“Adeno が消えて Carcinoma 単独”となったが 2020 年分類では“Adeno 復活”の兆しがみえた。また、2020 年分類の特徴に“NOS の多用”があげられる（2003 年・2014 年分類に比べて異様とも思える頻度である）。2022 年には体癌、頸癌、卵巣腫瘍、一連の癌取扱い規約の改訂が同時に終了し、WHO 分類の話題が落ち着きかけた状況下、次なる課題として新 FIGO 分類/staging system の運用に新たな焦点が当てられている。あまりに多く細かな項目だて/substaging に果たして馴染んでいけるのか、懸念がくすぶったままとされている。内膜癌は、種々の分類や改訂の潮流に乗って低異型度と高異型度 (FIGO では *non-aggressive vs. aggressive* が使われている) に大別されつつある。

本講演は以上の背景を元に—内膜癌の原風景を思い浮かべながら—“移ろいゆく体部病変”をテーマとした。細胞標本を通して内膜癌に対峙するとき、どのように内膜癌に対して意識を変えていく必要があるのか、どのような洞察が求められるのか、内膜細胞診の特性に照らしながら考察も加えてみる。

日本臨床細胞学会技師賞記念講演 ヒトがん細胞およびv-src 形質転換上皮細胞での ADAM28 の発現
— “Src” の ADAM28 発現における重要な役割 —

がん研究会有明病院 臨床病理センター 細胞診断部
阿部 仁

私が細胞検査士の資格を取得した約 40 年前、パパニコロウ染色標本で正常細胞群から異型細胞等、特にがん細胞を形態で見つけ出し判定していた。免疫組織化学染色の開発により組織のみならず細胞診材料にも有用であることが報告され、その後普及した様々な分子生物学的解析法と共に、細胞判定の補助的手法として用いられることになる。このような状況の中でがん細胞を鏡検しながら、一つの多機能分子に興味を持つようになる。

ADAM (a disintegrin and metalloproteinase)は、細胞膜上の増殖因子や受容体の切断、インテグリンなどへの結合により細胞の増殖・接着・運動に関与する多機能分子である。ADAM28 はヒト乳癌や非小細胞肺癌で癌細胞特異的に発現し、癌細胞の増殖やリンパ節転移に関与することが知られている。この発現分子メカニズム解明のために、MDCK イヌ腎上皮細胞株を 5 種類のがん遺伝子 (v-Src、LMP1、ErbB2、Ha-Ras、c-Fos) で形質転換し、ADAM28 発現を RT-PCR 法、イムノブロット法、免疫染色法で確認した。その結果、ADAM28 は v-Src による形質転換で特異的に発現するとともに細胞間接着のない浮遊細胞となり、細胞膜と細胞質に認められた。v-Src 形質転換細胞株では Src のリン酸化が上昇しており、ADAM28 の発現は Src kinase 阻害剤(radicol)でほぼ完全に抑制された。また、PI3 kinase 阻害剤(LY294002)、mTOR 阻害剤あるいは MAP kinase 阻害剤(PD98059、U0126)では部分的に抑制され、両経路の阻害剤処理で完全消失した。ヒト乳癌、肺癌、卵巣癌、大腸癌細胞株においても ADAM28 発現と Src のリン酸化は相関した。ADAM28 高発現癌細胞株では Src のリン酸化が亢進しており、v-Src 形質転換細胞株と同様に、Src kinase、PI3 kinase および MAP kinase の阻害剤処理で ADAM28 発現が抑制された。また、ヒト乳癌、肺癌、卵巣癌、大腸癌の免疫組織染色では、ADAM28 とリン酸化 Src が癌細胞で共発現していた。以上の結果は、v-Src 形質転換細胞株とヒト癌細胞では MEK/ERK と PI3K/mTOR の両経路を介して Src が ADAM28 遺伝子発現に重要な役割を果たすことを示唆している。

ワークショップ 「子宮頸部腺系病変を中心に」

基調講演 子宮頸部腺系病変の組織像 ～良性病変から頸部腺癌まで

獨協医科大学医学部 病理学講座
岩本 雅美

子宮頸部は重層扁平上皮と腺上皮に被覆されていることから、扁平上皮系病変だけでなく腺系病変も発生する。良性腺系病変でも核異型や腺の増殖を認める場合、頸部細胞診ベセスダシステムにおいて AGC (Atypical glandular cells) と判定されることがある。頸部細胞診を判定する上で腺系病変の組織像および細胞像に精通しておくことは重要であり、本講演では子宮頸部良性腺系病変および悪性腫瘍(上皮内腺癌、腺癌)の組織学的所見を概説する。

【良性病変】

- 1) 頸管炎：炎症により頸管腺上皮の反応性異型、化生や腺の増殖を伴うことがある。化学放射線療法後には高度な細胞異型を認めることが珍しくない。
- 2) 内頸部ポリープ：良性頸管上皮に被覆された隆起性病変で、頸管腺の増殖を認める。
- 3) 微小腺管過形成：小型腺管が密に増殖し、予備細胞過形成、急性炎症細胞浸潤などを伴う。

- 4) 分葉状頸管腺過形成 (LEGH) : 拡張した腺管を取り囲むように、小型腺管の分葉状増殖を示す過形成で、内子宮口付近に好発する。細胞質内に胃幽門腺型粘液を有する。
- 5) 頸管腺過形成 NOS : 良性頸管腺の過形成を認めるが、特殊型に分類し得ない病変を指す。過形成の中で最も頻度が高く、炎症に伴って見られることが多い。

【悪性腫瘍】

子宮頸部腺癌と上皮内腺癌は、HPV 関連 (HPV-associated: HPVA) と HPV 非依存性 (HPV-independent: HPVI) に分類される。腺癌および上皮内腺癌は、組織型と HPV 関連の有無が概ね対応する。

- 1) HPVA 腺癌・上皮内腺癌 : HPVA の特徴として、円柱細胞の管腔側に核分裂像を認める浮遊核分裂あるいは頂端核分裂がある。HPVA 腺癌には、最も頻度が高い通常型のほか、粘液型 (腫瘍細胞の50%以上が豊富な細胞質内粘液を有する: 特定不能な粘液性癌, 腸型, 印環細胞型, 浸潤性重層性粘液産生癌を含む), 絨毛腺管癌, 微小乳頭状パターンを示すものも含まれる。
- 2) HPVI 腺癌 : 胃型, 明細胞型, 中腎型, 特定不能に分類され, 胃型の頻度が最も高い。胃型腺癌は胃型分化を示す腺癌で, 淡明ないしは好酸性の豊富な細胞質を有し, 細胞境界が明瞭である。免疫組織化学的に, HIK1083, MUC6, Claudin 18 などに陽性を示す。p16^{INK4a} は基本的には陰性である。

ワークショップ 1 子宮頸部細胞診にみられる腺系病変の細胞像について

九州大学病院 病理診断科・病理部

山口 知彦

子宮頸部腺癌は近年増加傾向にあり、子宮頸部細胞診での早期発見が重要である。子宮頸部の細胞診判定としてはベセスダ分類では、頸管炎や頸管ポリープのような反応性病変から上皮内腺癌 (Adenocarcinoma in situ, AIS) を含む浸潤腺癌の可能性のある病変までを異型腺細胞 (Atypical glandular cells, 以下 AGC) と判定している。今回、子宮頸部細胞診にみられる腺系病変の細胞像について検証した。

2017年～2023年の7年間に当院で婦人科子宮頸部擦過細胞診の件数は27938件で、その中でAGCと判定した症例は188例(0.7%)であり、病理組織学的な結果と検証できる150症例を対象とした。子宮頸部細胞診におけるAGCの判定のうち、子宮頸部関連は101/150例(67.3%)、子宮体部関連は49/150例(32.7%)であった。病理組織診断との関連をみると異型細胞以上の病変は92/150例(61.3%)、(子宮頸部: 46/101例(45.5%) 子宮体部: 46/49例(93.9%))、子宮頸部46例のうち、病理組織診断がAIS以上の症例は19/46例(41.3%)、LEGHや異型腺細胞とまでしか診断できなかった症例は17/46例(37.0%)、扁平上皮系病変もしくは腺系病変と扁平上皮系病変が同時にみられた症例で10/46例(21.7%)であった。正常または良性病変は58/150例(38.7%)であり、子宮頸部は正常頸管腺細胞、慢性頸管炎および頸管ポリープなどの病変で55/101例(54.5%)、子宮体部は内膜増殖症など病変で3/49例(6.1%)であった。

子宮頸部細胞診において腺系病変は細胞異型の判断が難しい場合もある。悪性と診断された細胞像、扁平上皮系病変と混在した細胞像、比較対象として正常または良性病変にみられた子宮頸管腺細胞について詳細に検証し、AGCと判断できる有用な所見について提示したい。

胃型形質を示す子宮頸部腺系病変は、良性病変として幽門腺化生や分葉状頸管腺過形成(Lobular endocervical glandular hyperplasia, LEGH)、トンネル・クラスター、前癌病変ないし悪性病変としては異型 LEGH や HPV 非依存性上皮内腺癌、胃型 HPV 非依存性腺癌が挙げられる。また、上述した良性病変の内、LEGH は胃型形質を示す頸管腺過形成ではあるが、胃型 HPV 非依存性腺癌の前駆病変であると考えられているため、嚴重な経過観察が必要な良性病変である。正常の頸管腺粘液は酸性ムチンのため Papanicolaou 染色ではピンク色の色調を呈するが、胃型粘液は中性ムチンのため黄色調を示す。細胞診標本をスクリーニングする際に、この 2 種類の色調(two-tone mucin)が出現することが胃型形質を捉える重要な所見となる。注意点としては、この所見は直接塗抹法では有用な所見であるが、液状化検体細胞診(LBC 法)では正常粘液と胃型粘液の色調の違いが乏しくなると報告されている。LEGH の細胞像としては、核異型の乏しい黄色調粘液を有する細胞が平面的な集塊として出現するが、不規則な重積性集塊や胃型粘液の極性変化がみられた場合には、前癌病変や腺癌への進展や併存を疑う必要がある。胃型 HPV 非依存性腺癌においては、vesicular 核に明瞭な核小体、細胞境界明瞭な泡沫状ないしは空胞状の細胞質を呈する細胞所見を示すため細胞診で推定可能な場合がある組織型である。今回は、胃型形質を示す子宮頸部腺系病変、特に LEGH や胃型 HPV 非依存性腺癌の細胞像を中心に講演する。

< M E M O >