

# 気管支擦過細胞診で組織型推定に苦慮した悪性黒色腫の 1 例

熊本労災病院 中央検査部<sup>1)</sup> 病理診断科<sup>2)</sup> 呼吸器外科<sup>3)</sup>

○森谷 智輝 (CT)<sup>1)</sup> 井上 博幸 (CT)<sup>1)</sup> 川野 陽子 (CT)<sup>1)</sup> 園田 鮎美 (CT)<sup>1)</sup>

関本 香純 (CT)<sup>1)</sup> 柴田 英克 (MD)<sup>3)</sup> 栗脇 一三 (MD)<sup>2)</sup>

## 【はじめに】

肺で認める悪性黒色腫は、皮膚などの他部位からの転移がほとんどで、肺原発であれば肺腫瘍全体の約 0.01% と非常に稀である。今回我々は、気管支擦過細胞診で組織型推定に苦慮した悪性黒色腫の 1 例を経験したので報告する。

## 【症例】

患者：70 歳代 女性

主訴：自覚症状なし

既往歴：高血圧、緑内障で点眼中

喫煙歴：なし

現病歴：他院で左肺上葉悪性腫瘍が疑われ、精査加療目的のため当院に紹介。当院 CT 検査で左肺上葉に辺縁整な 2 cm 大の占拠性病変を認めた。画像では他臓器に腫瘍性病変は認めず、原発性肺癌、カルチノイド、リンパ腫などが疑われた。気管支鏡検査を施行し、気管支擦過細胞診と経気管支肺生検(以下 TBLB)で『悪性』と診断され、左肺上葉切除術が施行された。

## 【細胞所見】

腫瘍細胞は、紡錘形や類円形などの細胞形を呈し、核は類円形から不整形で偏在傾向を示し、核クロマチンは顆粒状に増量、一部に核内封入体や大型核小体を認めた。細胞質は比較的豊富でライトグリーンに淡染、細胞境界は不明瞭を示し散在性や結合性の緩いシート状集塊などで認めた。また単核や 2 核の巨細胞、多核細胞も少数認めた。腺や扁平上皮への分化が不明瞭で、低分化癌の所見を呈し、多形癌や癌肉腫などが鑑別に挙がるが、明確な組織型推定には至らなかった。

## 【組織所見】

[TBLB 標本]

濃染した類円形核を有する短紡錘形細胞が不明瞭ながら流れるようにあるいは特定の構造をとらず増生し、細胞境界は不明瞭で、比

較的狭小な好酸性の胞体を認めた。

免疫組織化学では、34βE12(-)、AE1/3(-)、CAM5.2(ごく少数+)、CK5/6(-)、p40(-)、TTF-1(-)、NapsinA(-)、Chromogranin A(-)、Synaptophysin(-)、CD56(-)、LCA(-)、CD34(-)、S-100(少数+)、Bcl2(+)、STAT6(-)、TLE-1(-)、CD99(-)、Ki-67 index:50% を示し、原発性肺癌(肺腺癌、扁平上皮癌)、カルチノイド、リンパ腫は否定的で、明確な組織型推定や原発巣の推定には至らず、悪性腫瘍が疑われた。

[左肺上葉手術組織標本]

肉眼的には、3.2×2.0 cm の黒色調から内部に乳白色調の充実性腫瘍が認められた。

組織学的には、メラニン顆粒を有する紡錘形から類円形の腫瘍細胞が不規則な胞巣状やシート状に増生。核は腫大し大小不同を示し、核クロマチンは粗顆粒状で明瞭な核小体と多数の核分裂を認めた。腫瘍内の乳白色調部分では壊死も認めた。免疫組織化学にて腫瘍細胞は、S-100(+)、HMB-45(+)、AE1/3(-)、Desmin(-)、SMA(-)、CD34(-)、CD31(-)を示した。

以上の所見より悪性黒色腫と診断した。

## 【まとめ】

本症例は、全身検索で現在のところ皮膚を含め肺以外での原発巣を確認できていないが、潜在の原発巣からの肺転移である可能性は残る。

本症例の気管支擦過細胞診標本では、悪性黒色腫の診断ポイントとなるメラニン顆粒を有する腫瘍細胞を認めなかったため組織型推定に苦慮したが、紡錘形や類円形などの多彩な細胞形で、上皮性と非上皮性の両方の性格を持ち、核内封入体、大型核小体、多核細胞、核の偏在傾向などの所見を示す腫瘍細胞の出現を認めた場合は、組織型推定を行う際に、悪性黒色腫を考慮する事が重要であると考えられる。

## 院内 ALK-IHC 検査の有用性について

熊本中央病院病理診断科<sup>1)</sup> 検査科<sup>2)</sup>

○福永 光志朗 (CT)<sup>1)</sup> 立山 敏広 (CT)<sup>1)</sup> 紫垣 まどか (CT)<sup>1)</sup>  
木下 裕也 (CT)<sup>1)</sup> 岡本 真衣 (CT)<sup>2)</sup> 逢坂 珠美 (CT)<sup>2)</sup>  
北岡 光彦 (MD)<sup>1)</sup>

### 【はじめに】

EML4-ALK 融合遺伝子は曾田、間野らによって 2007 年に初めて報告された。ALK 融合遺伝子は、非小細胞肺癌の 2~5%程度に認められ、組織型では腺癌に多く、腺癌での頻度は 4~5%程度であり、他の組織型では稀である。ALK 融合遺伝子を検出する方法として蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法 (FISH)、免疫組織化学法 (IHC)、RT-PCR 法、遺伝子パネル検査がある。自施設では、2019 年 10 月よりベンタナ ベンチマーク GX にて ALK-IHC 検査を院内で実施している。院内での ALK-IHC 検査にて陽性となった症例を中心に検討を行い、院内での ALK-IHC 検査の有用性についてまとめた。

### 【検査の実施】

2019 年 10 月~2021 年 12 月の期間に提出された原発性肺癌の手術検体、生検検体、細胞診検体のうち、自施設にて ALK-IHC 検査を行った症例を対象に検討を行った。

ALK-IHC 検査は、4 $\mu$ m の formalin fixed paraffin embedded (FFPE) 組織切片を用い、ベンタナ OptiView ALK (D5F3) を使用して行った。判定は染色を担当した技師と病理医によって行い、陽性腫瘍細胞数に関わらず、腫瘍細胞の細胞質において茶褐色の強い顆粒状の染まりが認められた場合、ALK 陽性と判断した。

### 【検査の検討】

2019 年 10 月~2021 年 12 月の期間に院内にて ALK-IHC 検査が行われたのは 94 件であり、そのうちの 11 件が陽性であった。ALK 検査の依頼があった日から、検査結果を報告した日までを ALK-IHC 検査の Turnaround Time (TAT) とし、これら 94 件について調べたと

ころ、0 日~5 日で、平均 TAT は約 1.4 日であった。比較として 2018 年 1 月~2018 年 12 月の 1 年間に外注にて提出された ALK-IHC 検査の TAT を調べた。TAT は 4 日~8 日で、平均 TAT は約 6.1 日であり、院内で ALK-IHC 検査を行うことで、検査依頼から結果報告までの時間が短縮されていた。また、陽性となった症例では微小検体も含まれており、RT-PCR 法や NGS と比較して、検体量が少なくても検査が可能な IHC 法が有用であったと思われる。

### 【陽性症例の検討】

2019 年 10 月~2021 年 12 月の期間に院内の ALK-IHC 検査にて陽性となった症例は 12 例 (研究目的 2 例を含む) であった。これら 12 例の内訳は女性 7 例、男性 5 例で、平均年齢は 61 歳であった。年齢に関しては、70 歳代が 5 名で最も多かったが、30 歳代が 2 名、40 歳代も 2 名と若年者もみられた。組織型については、腺癌が 10 例と最も多かったが、LCNEC と多形癌が 1 例ずつ見られた。LCNEC の症例は FISH にて陽性を確認した。多形癌に関しては、自施設で多形癌と診断された症例を対象に ALK-IHC 検査を行ったが、その他の症例では陰性であった。

### 【まとめ】

ALK 融合遺伝子の診断は、その後の治療に影響する重要な検査である。今回、自施設で ALK-IHC 検査を導入したことで、検査依頼から迅速に結果を報告できるようになった。また、IHC 法では、検体量に不安のある材料でも診断することができた。ALK 融合遺伝子を検出する方法には様々なものがあるが、それらの長所・短所を理解し、検体や状況に応じた使い分けが必要である。

## 神経内分泌腫瘍（カルチノイド）との鑑別を要した 2 症例

済生会熊本病院

中央検査部病理

○木下史暁（CT）池田萌子（MT）宇都宮すず（MT）井ノ口稜子（MT）甲斐美紗樹（CT）  
山口郁奈（CT）杉谷拓海（CT）近藤妙子（CT）松岡拓也（CT）田上圭二（CT）  
田中一仁（MD）神尾多喜浩（MD）

### 【はじめに】

今回我々は、神経内分泌腫瘍との鑑別を要した肺炎症性腫瘍と膵内副脾を経験したので、細胞像を中心に報告する。

### 【症例 1】

患者：60 代，女性。

現病歴：検診で胸部異常陰影を指摘され，同部位に一致した疼痛を自覚されていた。CT では胸膜浸潤を疑う所見で，経時的に増大したので気管支鏡が施行された。

### 【症例 1：細胞所見】

出血を背景に，核の腫大した細胞が孤立散在性あるいは小集塊状に少数出現していた。細胞は小型から中型で，核/細胞質比がきわめて高く，核クロマチンの増量や核小体を認めた。出現数が少なく，カルチノイド腫瘍疑いとした。

### 【症例 1：組織所見】

肺胸腔および細気管支腔には泡沫化したマクロファージが充填するように集簇性に浸潤し，フィブリン析出や好中球浸潤を伴っていた。カルチノイドの所見はみられず，炎症性腫瘍と診断された。

### 【症例 2】

患者：50 代，男性。

現病歴：膵神経内分泌腫瘍疑いの膵尾部腫瘍に対して，EUS-FNA が施行された。

### 【症例 2：細胞所見】

出血を背景に，核の腫大した細胞が小集塊状に出現していた。細胞は中型で，核/細胞質比が高く，核クロマチンの増量や核小体を認めた。一部にロゼット様配列を示す細胞集塊も認めたことから，膵内分泌腫瘍を第一に考えた。

### 【症例 2：組織所見】

炎症細胞浸潤を伴った出血・フィブリン塊に混じり，リンパ球・組織球浸潤を伴った結合組織と膵腺房細胞が採取されていた。免疫染色では，クロモグラニン A とシナプトフィジン陰性で，CD56 は一部のリンパ球に染色されていた。明らかな悪性像はみられなかった。他施設で手術が施行され，膵内副脾と診断された。

### 【まとめ】

肺カルチノイドは，気管支粘膜から生じることが多く，肺悪性腫瘍の 1～2% を占めるとされている。細胞学的には悪性リンパ腫などと鑑別を要することがある。自験例では，組織球やリンパ球が散在性にみられ，組織球の細胞質は境界不明瞭であった。一見カルチノイドを思わせる細胞像ではあるが，核クロマチンパターンや単調な増殖などの所見に着目し詳細に観察することで，組織球やリンパ球などの炎症細胞であると判断できた。

副脾は臨床上，比較的良好に遭遇し，膵外にある場合はその診断は容易である。膵内に存在する場合，膵腫瘍との鑑別が困難で，手術が行われる場合もあり，正確な診断が重要となる。自験例では，核クロマチンが繊細で，類円形～楕円形核を有した細胞が出現し，線維様の構造も認めた。集塊内にはヘモジデリンと思われる褐色顆粒が混在した。これらは脾索や脾洞（赤脾髄）を反映した細胞像と考えられ，副脾の特徴的細胞像の一つであると考えられた。膵内副脾は膵尾部に好発しやすいので，膵尾部に腫瘍が認められた場合は膵内副脾も考慮することが重要である。

神経内分泌腫瘍は，他の疾患と鑑別が困難な場合もあり，常に鑑別疾患を念頭に置き，詳細な観察をすることが肝要と思われる。

# セルブロック作製が診断に有用であった悪性胸膜中皮腫の一例

熊本赤十字病院病理診断科

○多比良朋希 (CT) 廣田龍星 (MT) 小藤理紗子 (CT) 井上佳那子 (CT) 山下 祐 (CT)  
吉満千恵 (CT) 境 一 (CT) 大塚幸二 (CT) 坂本康弘 (CT) 安里嗣晴 (MD)

## 【はじめに】

悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma:以下 MPM) はアスベスト曝露に起因する予後不良な悪性腫瘍であり、その罹患者数および死亡者数は世界的に増加している。MPM は胸水貯留を契機に発見される症例が多く、細胞診断の果たす役割は大きい。しかしながら、MPM の細胞形態は多彩であり、反応性中皮細胞や癌腫との鑑別にしばしば苦慮するのが現状である。近年、MPM においては病理学的診断に有用なバイオマーカーや遺伝子異常が明らかになりつつあり、その診断精度の向上が期待されている。今回我々は、胸水細胞診にて診断し得た MPM の 1 例を経験したので報告する。

## 【症例】

患者：60 歳代、男性

主訴：息切れ

現病歴：2020 年 11 月に近医を受診し、胸部 X 線にて大量の胸水が認められた。しかし、採血、腫瘍マーカー、胸部 CT いずれも異常所見は見られなかったため、精査加療目的で当院を受診し、胸水細胞診が施行された。

## 【細胞所見】

成熟リンパ球を背景に、異型細胞が集塊状に認められた。集塊は小型から中型を呈し、軽度重積していた。個々の異型細胞は、N/C 比が高く、核はやや偏在傾向を示していた。核クロマチンは淡染し、明瞭な核小体やライトグリーンに濃染する細胞質を有していた。細胞形態からは反応性中皮細胞、MPM や腺癌が疑われたため、セルブロックを用いた免疫細胞化学を施行した。異型細胞は、カルレチニン、D2-40 に発現を示し、BRCA1 associated protein 1 (以下：BAP1)、Methylthioadenosine phosphorylase(以下：MTAP)の核内発現は消失していた。さらに、fluorescence in situ hybridization(以下：

FISH)による p16 のホモ接合性欠失が認められた。以上の所見より MPM と診断した。

## 【組織所見】

腫瘍は線維性結合織を伴い、充実性に増殖していた。個々の腫瘍細胞は、核不整および明瞭な核小体を伴う細胞と紡錘形を呈する細胞が混在していた。これらは、免疫組織化学においてカルレチニン、WT-1、D2-40 に発現を示しており、二相型 MPM と診断した。

## 【考察】

MPM の細胞形態学的特徴は、球状・乳頭状集塊、相互封入像、窓形成、細胞相交所見、hump 様細胞質突起、collagenous stroma を有する細胞集塊、オレンジ G 好性細胞の出現、多核細胞の出現などが報告されているが、本症例においては、collagenous stroma を伴う球状集塊が MPM を疑う重要な細胞所見と思われた。

平成 28 年にセルブロックの作製が保険収載されて以降、MPM の病理学的診断においてセルブロックを用いた抗 BAP1 抗体、抗 MTAP 抗体などの免疫細胞化学や FISH を用いた p16 ホモ接合性欠失の証明などが推奨されている。しかしながら、いずれも単独での感度は低いため、これらを併用することが重要と思われる。また、本邦におけるセルブロック作製法は多種多様であり、核内抗原に対する免疫細胞化学は、セルブロック作製行程の影響を受け易い可能性が報告されている。そのため、各施設のセルブロック作製法における影響を理解するとともに、標準的なセルブロック作製法の確立が望まれる。

## 【まとめ】

MPM の細胞診断では、複数のバイオマーカーを用いた免疫細胞化学や遺伝子検索を考慮した対応が重要であり、セルブロックは有用な診断ツールになり得る。

# Collagenous spherulosis を認めた乳腺疾患の 1 例

国保水俣市立総合医療センター 臨床検査科<sup>1)</sup>

熊本総合病院 病理診断科<sup>2)</sup>

○折田 彩香 (CT)<sup>1)</sup> 原田 康治 (CT)<sup>1)</sup> 下野原 壮 (CT)<sup>1)</sup>

河野 公成 (CT)<sup>1)</sup> 猪山 賢一 (MD)<sup>2)</sup>

## 【はじめに】

Collagenous spherulosis (CS) は、乳管過形成や乳管内乳頭腫など乳管上皮細胞や筋上皮細胞の増殖に伴い腺房内や乳管内に篩状構造を呈する病変である。偶発的に発見される事が多く、CS の細胞診での発生頻度は非常に稀である。今回我々は CS を認めた乳腺疾患の 1 例を経験したのでその細胞像について報告する。

## 【症例】

患者：30 歳代 女性

主訴：乳腺腫瘍

現病歴：10 年前より両側乳腺腫瘍の診断にて経過観察されていた。昨年 of 乳癌検診での乳腺超音波検査にて、経過観察中の左 C 領域の 12×11mm 大のやや不整形な腫瘍が、他の腫瘍より目立ってみえたため、悪性除外目的に穿刺吸引細胞診を行った。また、穿刺吸引細胞診の結果後に針生検を行った。

## 【細胞所見】

背景に、間質由来の双極裸核細胞を認めた。乳管上皮細胞は主に管状集塊で出現し、一部に充実状集塊、乳頭状集塊を認め、集塊には筋上皮細胞が介在し、上皮・筋上皮細胞の二相性が保持されていた。また、ギムザ染色では集塊内・外に異染性を示す球体を認めた。球体は Papanicolaou 染色ではライトグリーンに均一に染まる硝子様の球体 (硝子球) として認められた。硝子球は 22.5~73.1 μm (平均 42.4 μm) で筋上皮と思われる小型細胞に取り囲まれていた。以上より、CS を伴う良性病変を疑うと判定した。また、CS に類似する球体を伴う腺様嚢胞癌を鑑別に挙げ、針生検を依頼した。

## 【特殊染色・免疫染色結果】

硝子球は PAS、laminin、type IV collagen 陽性で、硝子球を取り囲む小型細胞は p63、

calponin が陽性であった。また、一部の硝子球は Alcianblue に弱陽性を呈していた。

## 【まとめ】

我々が検索した文献によると、細胞診において CS に遭遇する頻度は非常に稀で 0.17%~0.64% と報告されている。

CS は上皮増殖の過程で筋上皮へ分化した細胞が産生する基底膜物質を取り囲み、篩状を模した構造になると考えられる。したがって、CS は腫瘍や過形成に限らず基底細胞や筋上皮細胞を伴う様々な乳腺疾患で見られる。特に、乳管内乳頭腫、乳管過形成、硬化性腺症などの良性病変に多いが、腺様嚢胞癌でも同様の球体が出現するため両者の鑑別が必要となる。球体自体はギムザ染色や免疫染色では鑑別が困難である。Papanicolaou 染色においては、腺様嚢胞癌の典型例では、N/C 比の高い腫瘍細胞が密度の高い三次元的な細胞集塊で出現する点が鑑別点となる。

CS は腫瘍を形成することなく、他の疾患に偶発的に発見される病変で、誤診や見逃しやすい細胞所見であり、CS に関する知識や経験が重要だと思われる。

なお本報告例では、針生検を細胞診と同部位より施行されたが、乳腺症の診断であり CS は含まれておらず、6 ヶ月後の再診となっている。

最後に、抗基底膜抗体を提供して頂いた熊本中央病院 病理診断科 北岡光彦先生に感謝致します。