

症例1

年齢・性別：80歳代、女性

既往歴：多発性骨髄腫、大動脈弁狭窄・閉鎖不全症
(弁置換後)

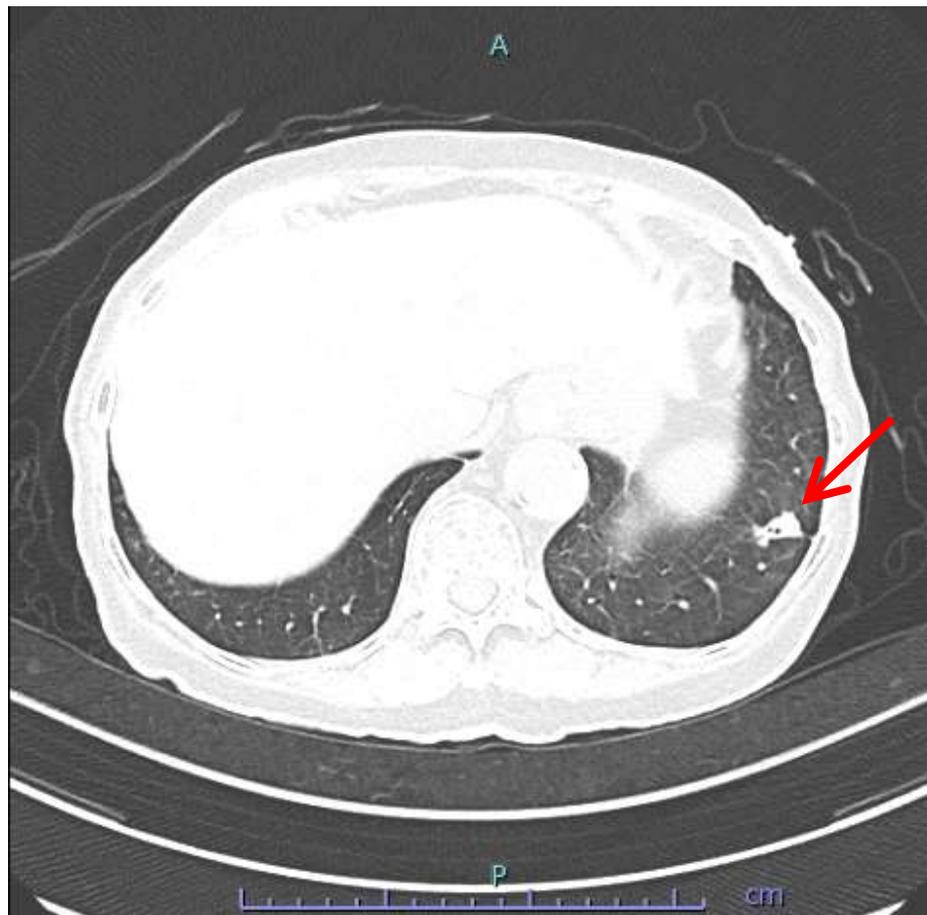
臨床所見：多発性骨髄腫の治療中。大動脈弁置換術を施行した際にCTにて左下葉に結節影の指摘あり。経過をみていたところ、長径 2.1cm の結節影に増大傾向があり、さらに左胸水が増加してきたため左胸水穿刺を施行した。

検体：左胸水穿刺吸引

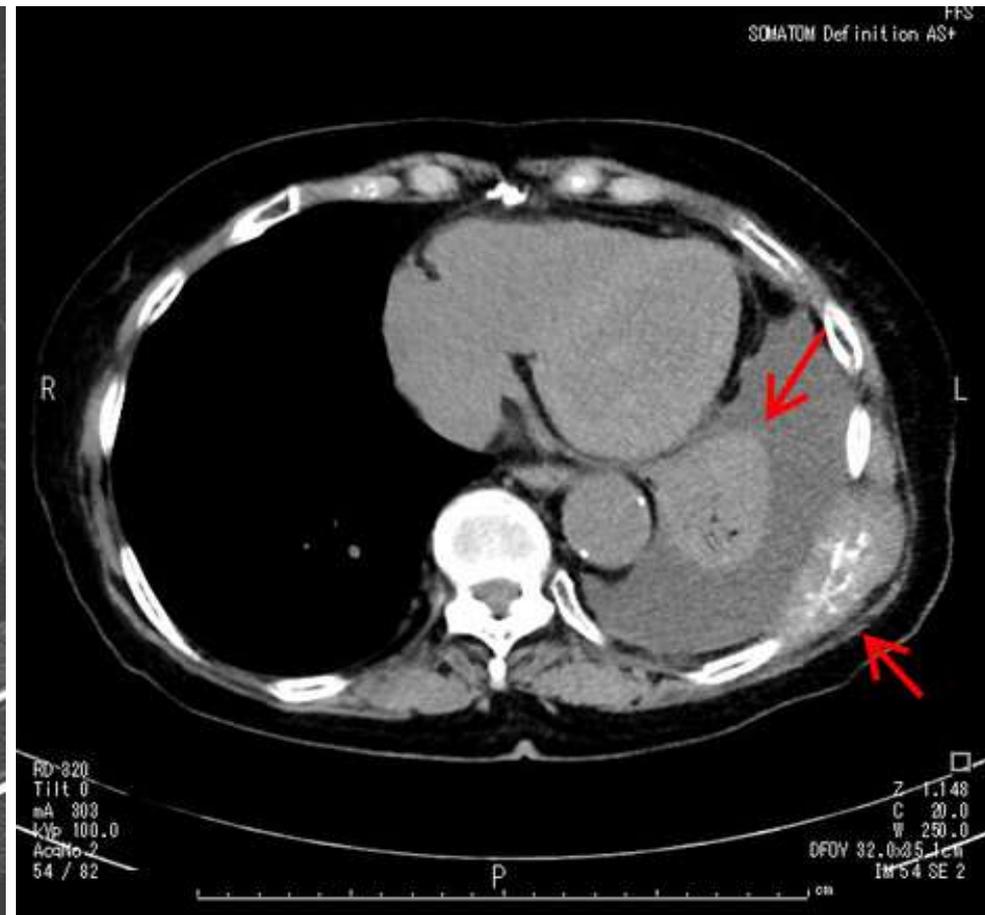
胸水提出時の血液検査所見1

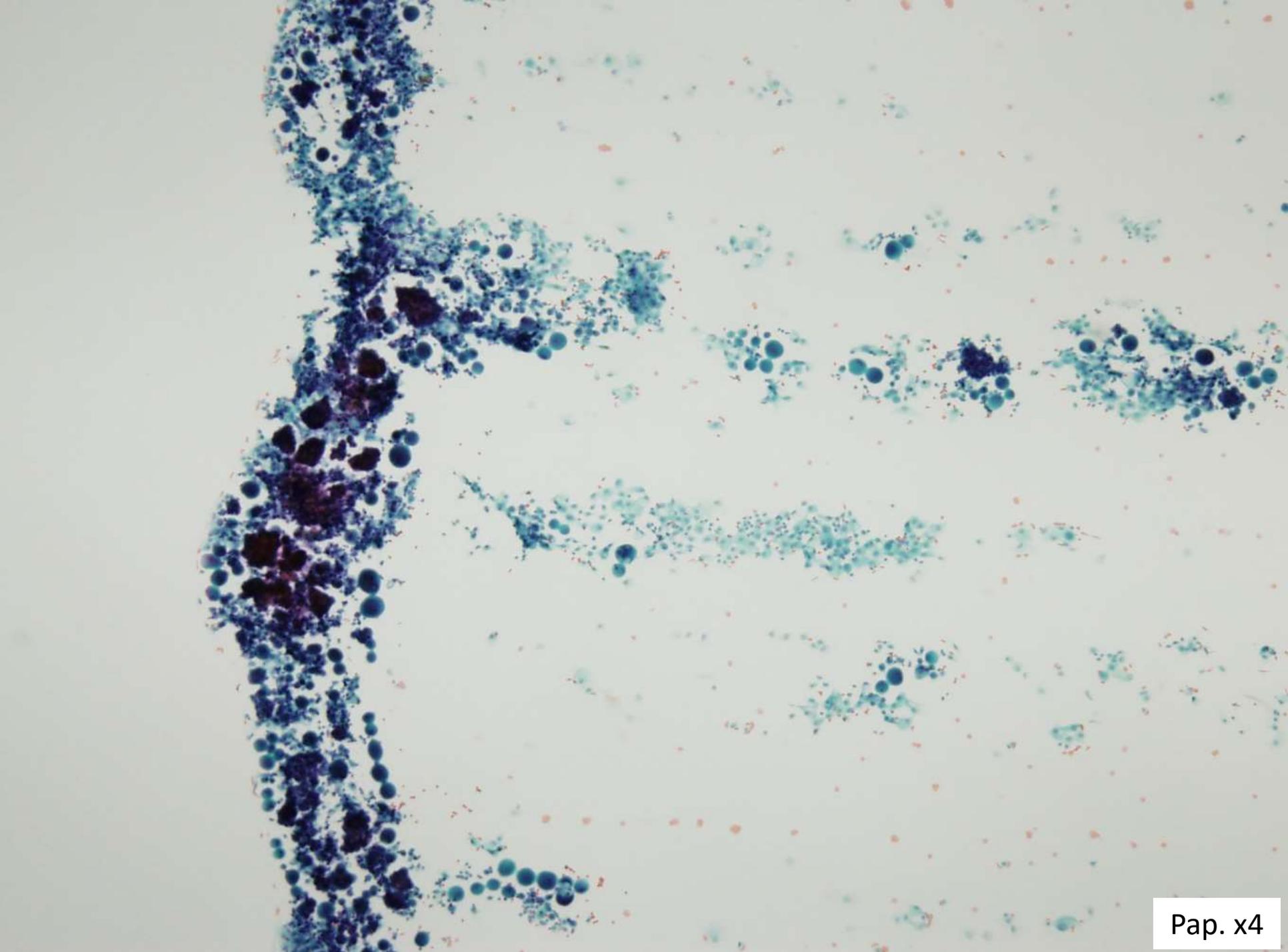
項目名称	単位	結果値	H/L	項目名称	単位	結果値	H/L
白血球数	10 ³ /ul	3.5		乳び		(-)	
赤血球数	10 ⁶ /ul	3.70	L	溶血		(-)	
血色素量	g/dl	10.2	L	アルブミン	g/dL	3.5	L
ヘマトクリット値	%	34.4	L	総ビリルビン	mg/dL	0.7	
血小板数	10 ³ /ul	98	LL	AST	U/L	17	
MCV	f1	93.0		ALT	U/L	14	
MCH	pg	27.6		ALP(IFCC法)	U/L	163	H
MCHC	g/dl	29.7	L	LD(IFCC法)	U/L	224	H
				CK(クレアチンキナーゼ)	U/L	29	L
				アミラーゼ	U/L	109	
				尿素窒素	mg/dL	13.6	
				クレアチン	mg/dL	0.62	
				推算GFR	ml/min/1.73m ²	68	
				尿酸	mg/dL	2.7	
				Na	mmol/L	144	
				K	mmol/L	3.7	
				Cl	mmol/L	108	
				CRP(C反応性蛋白)	mg/dL	0.12	
				血糖	mg/dL	97	
				CEA	ng/mL	52.4	H

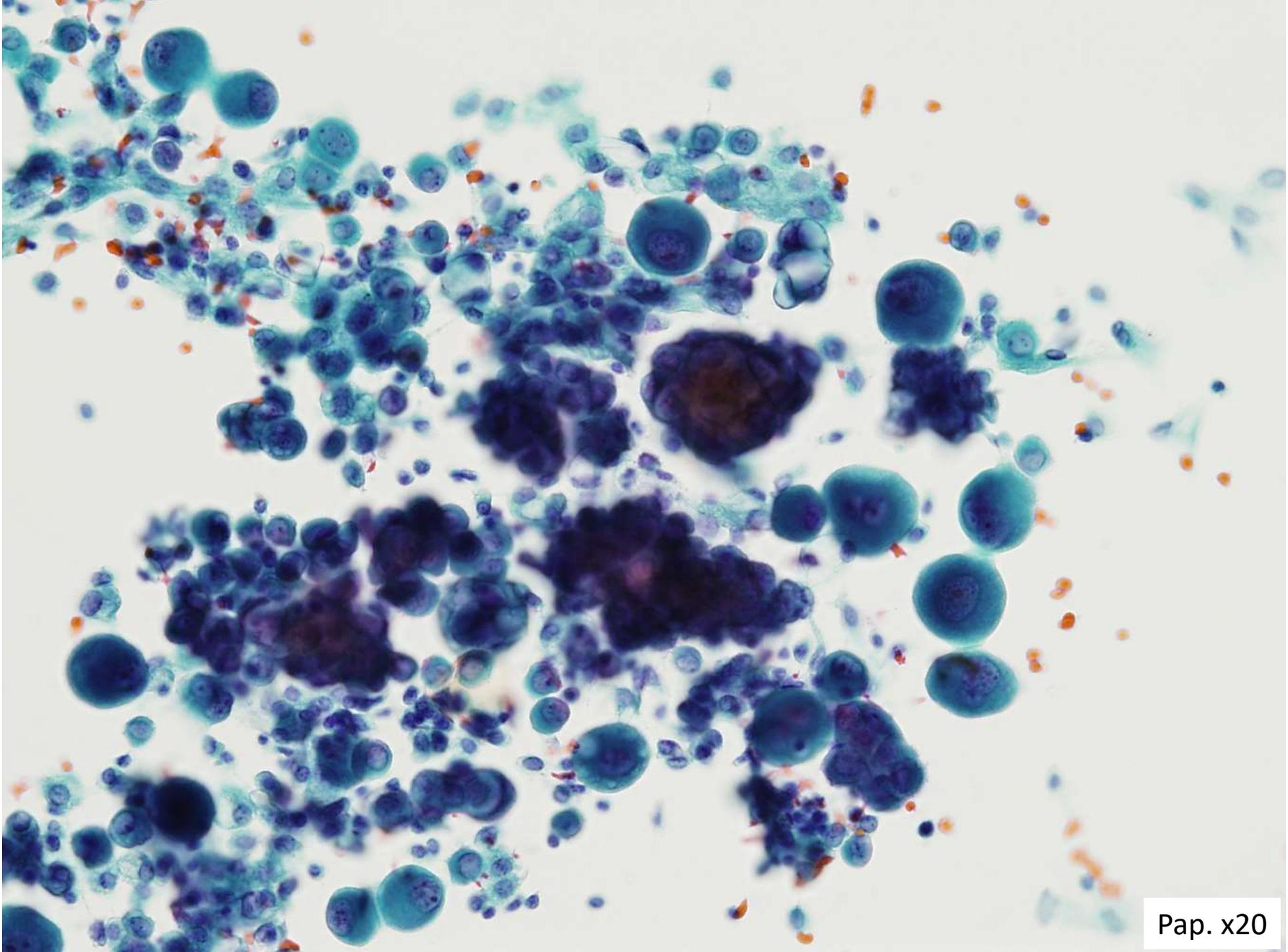
2年前のCT

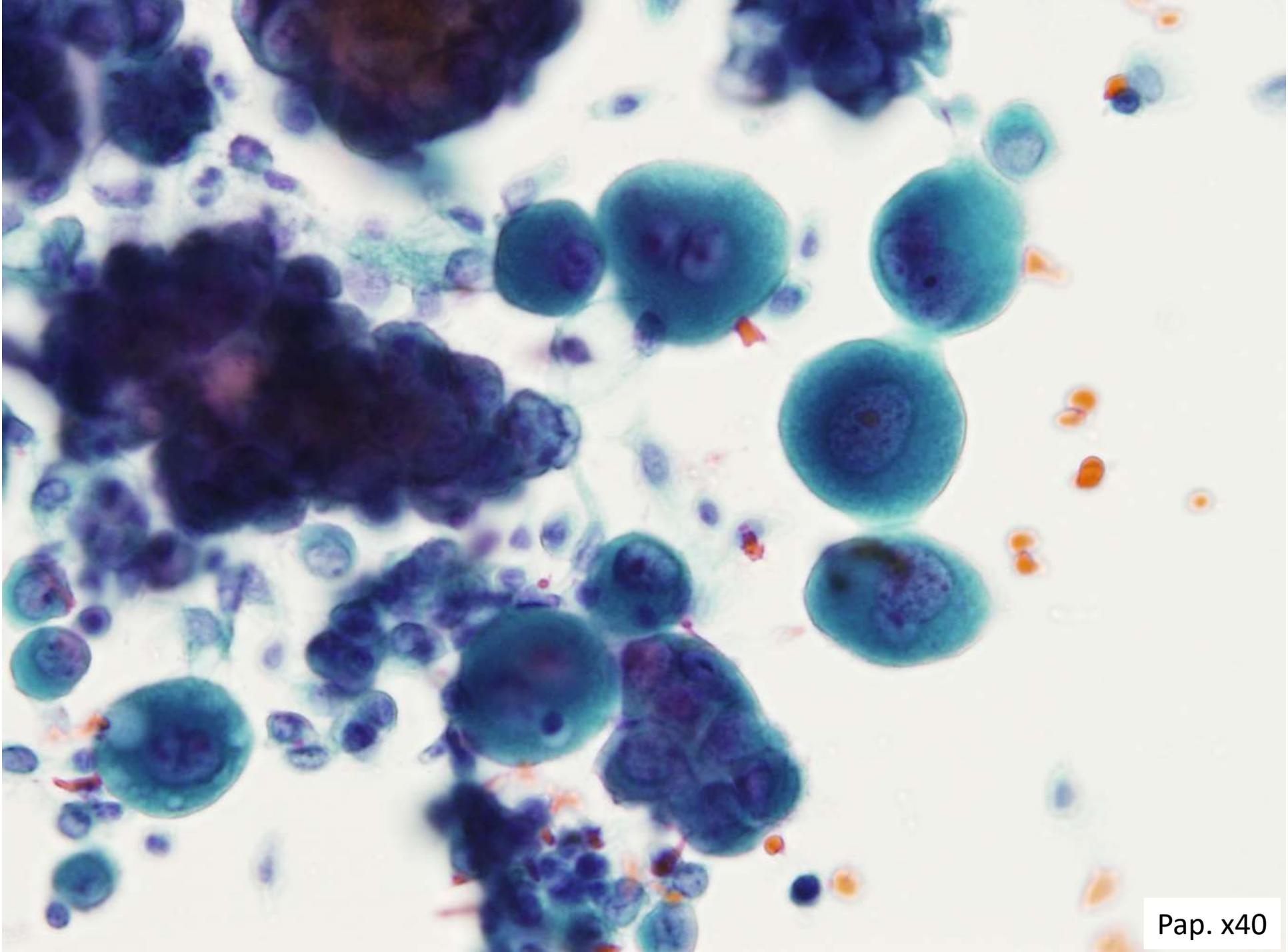


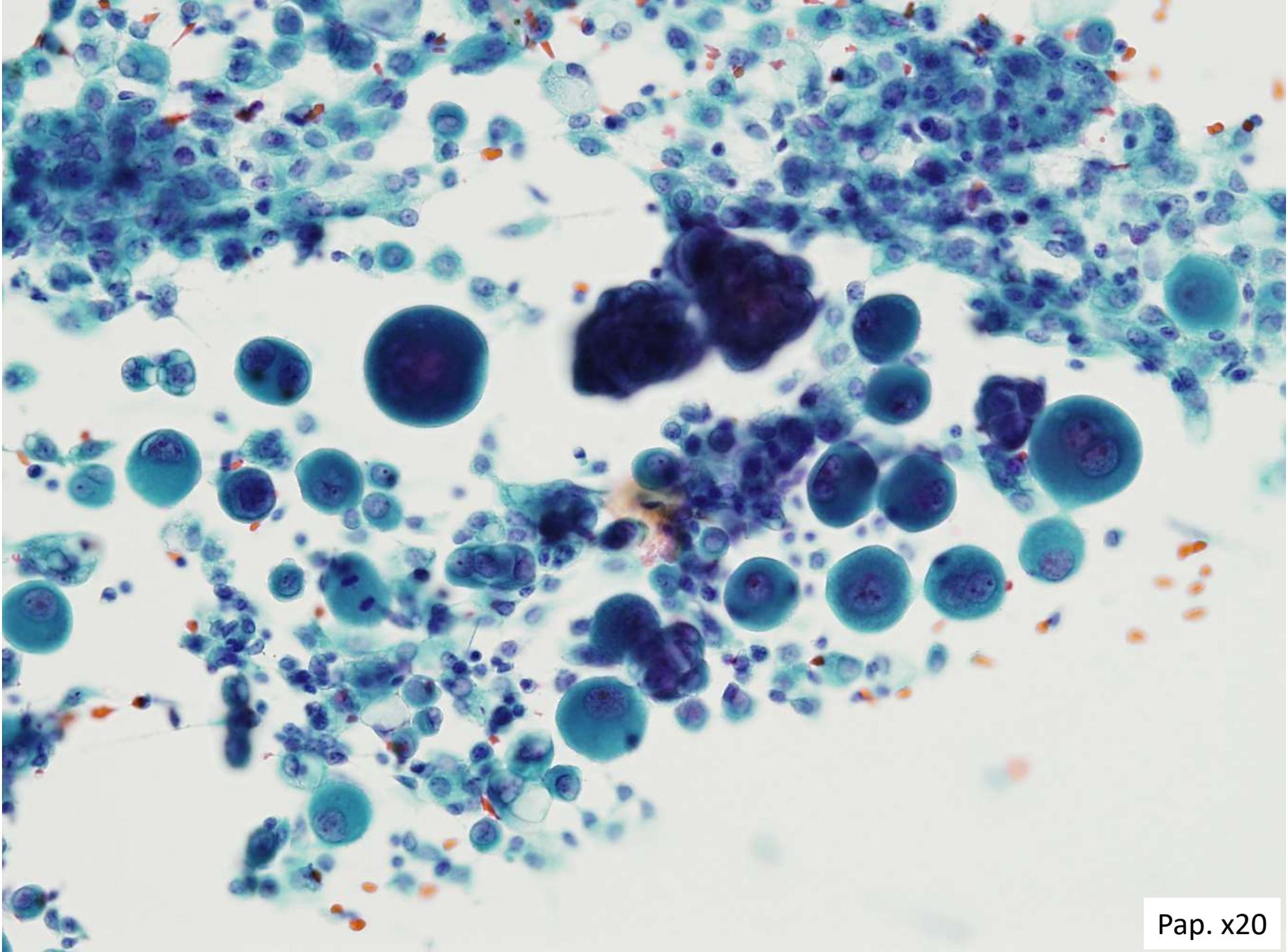
胸水提出時のCT

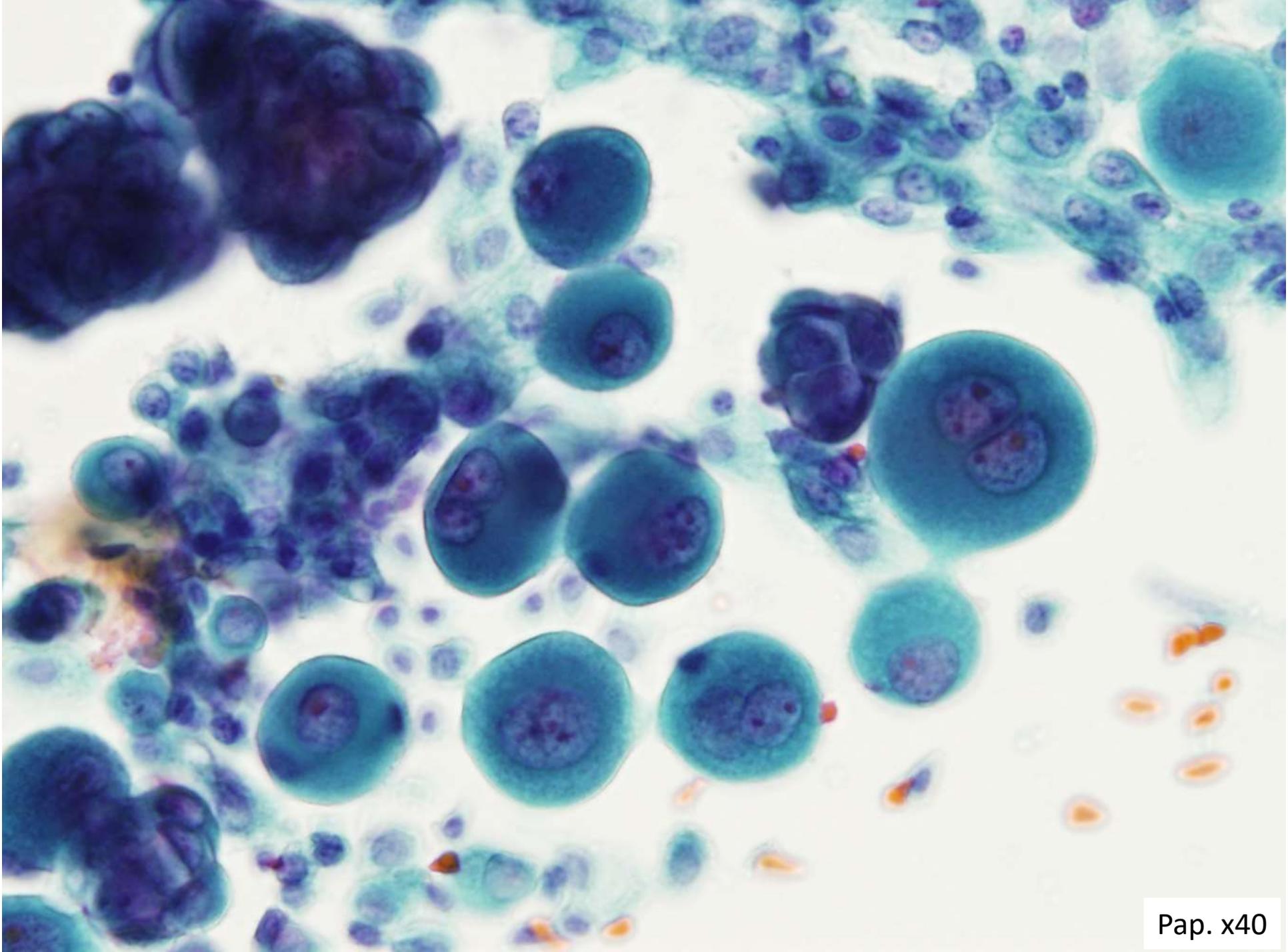


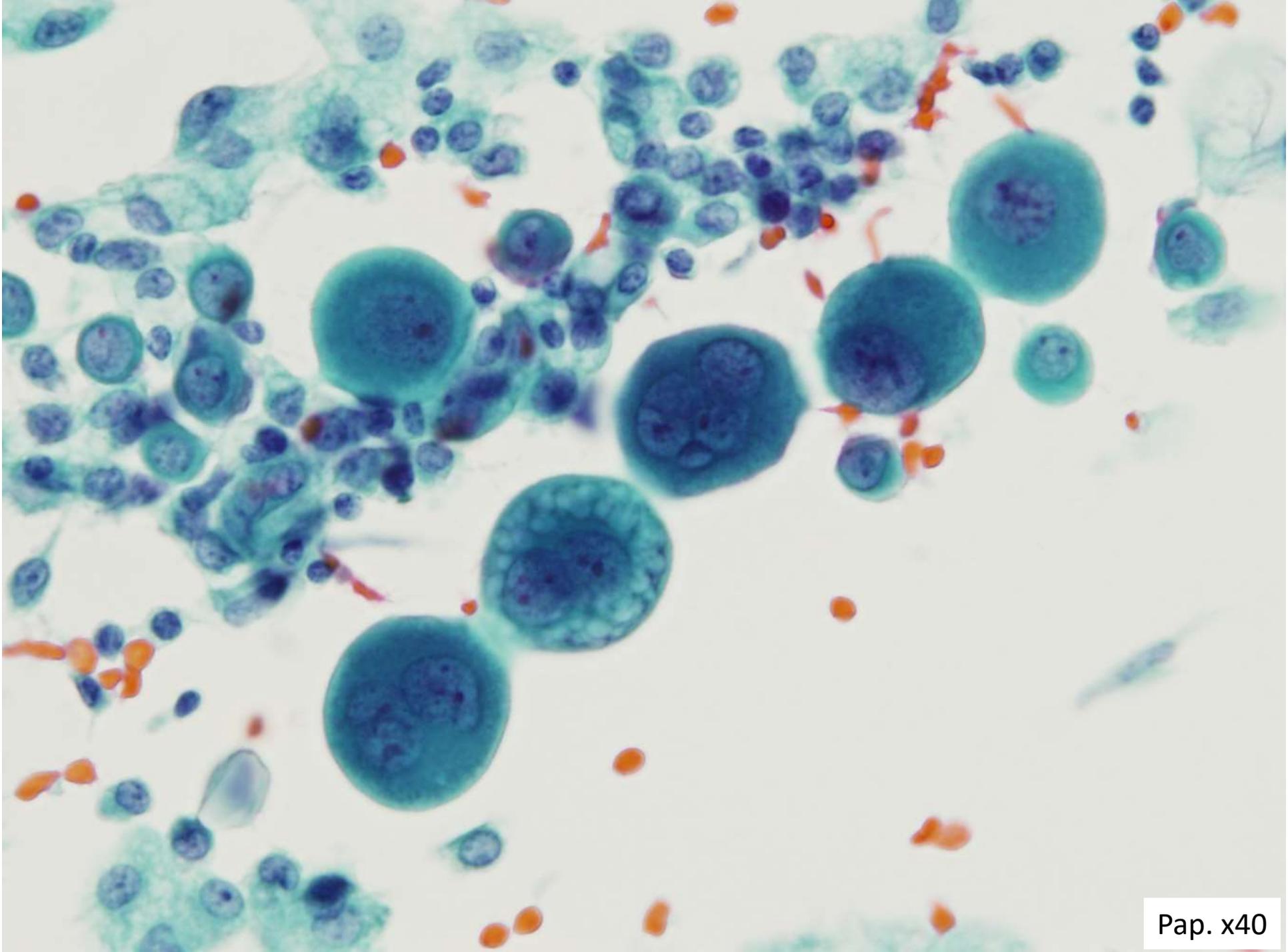


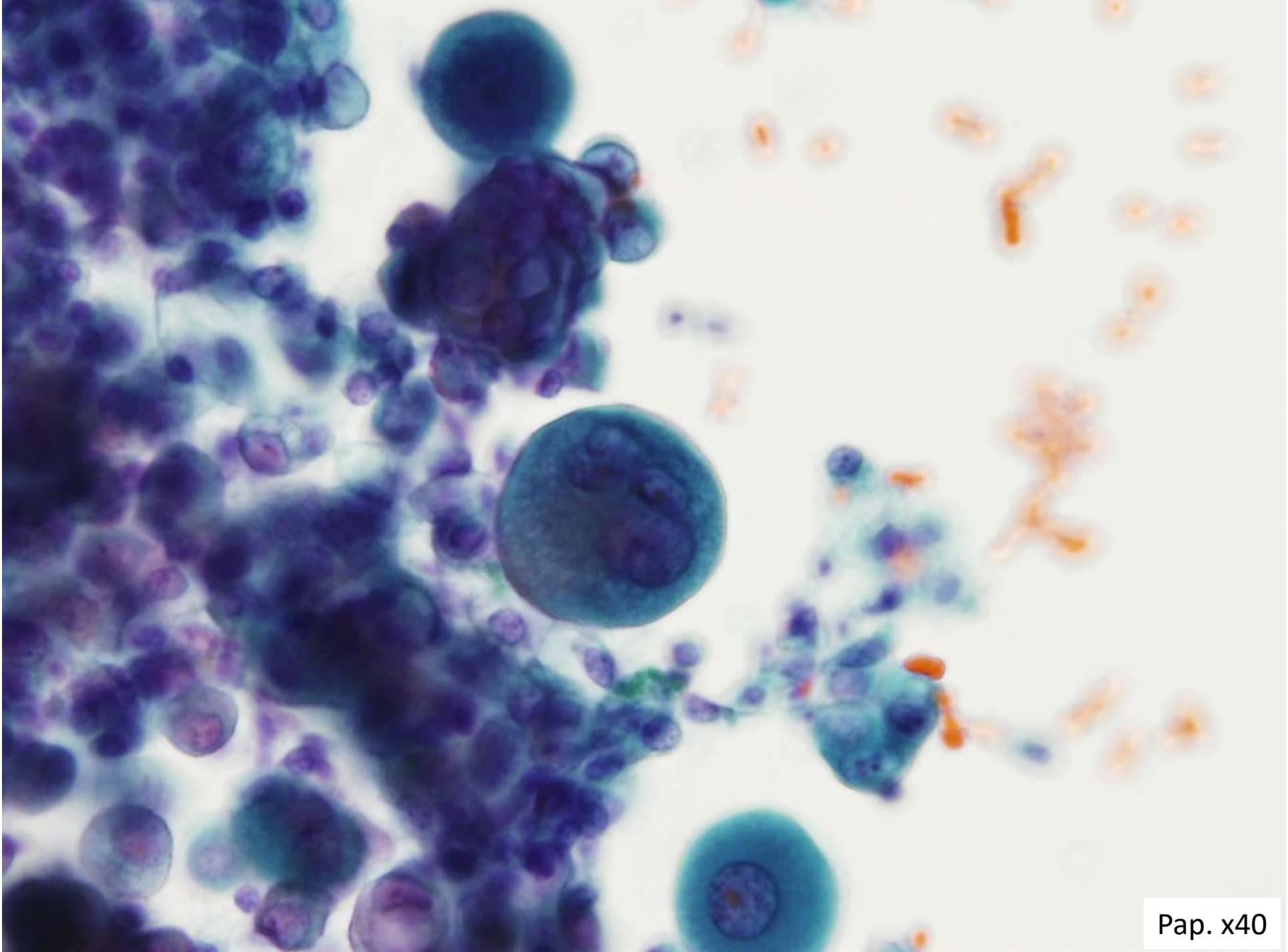


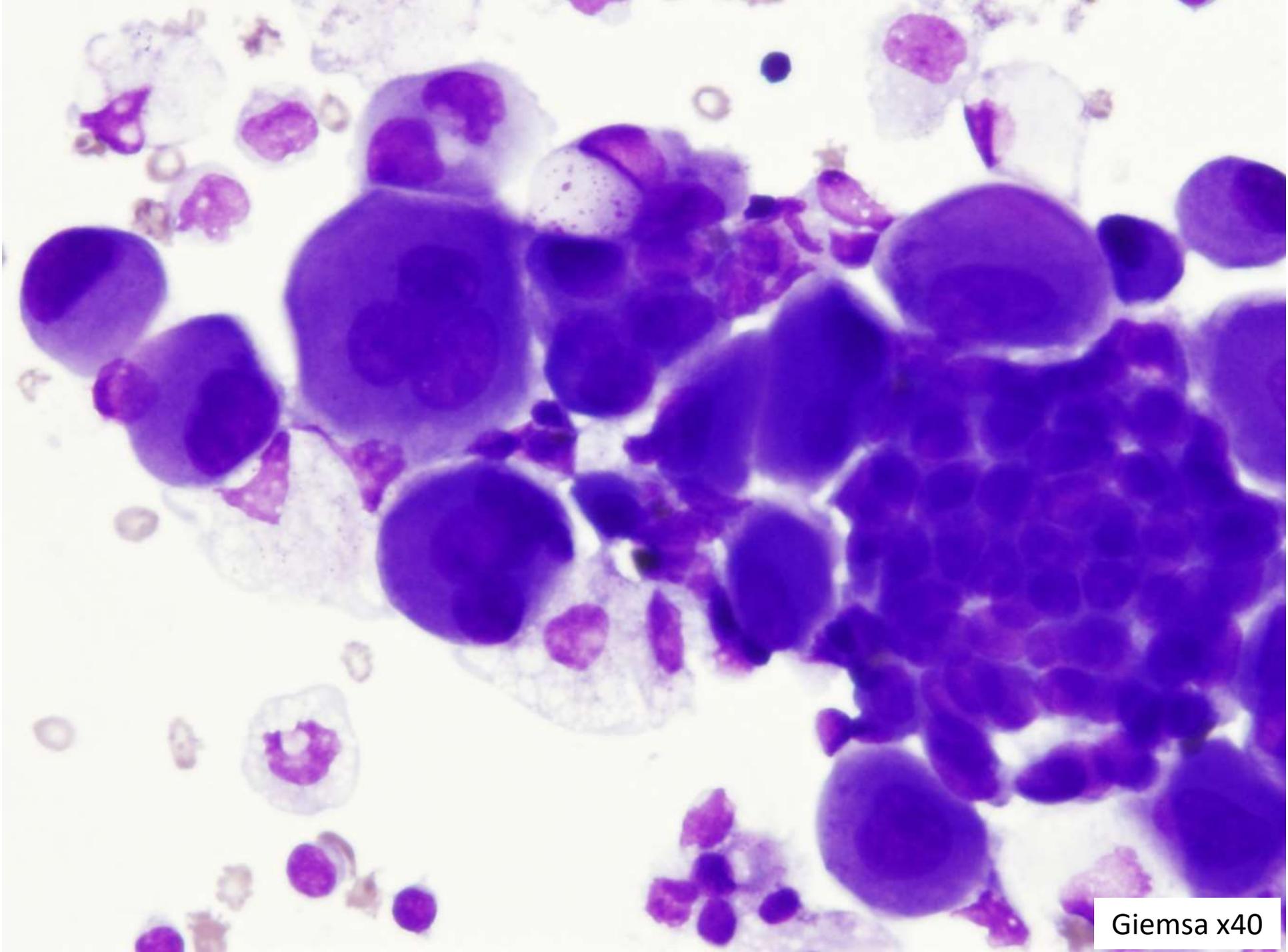




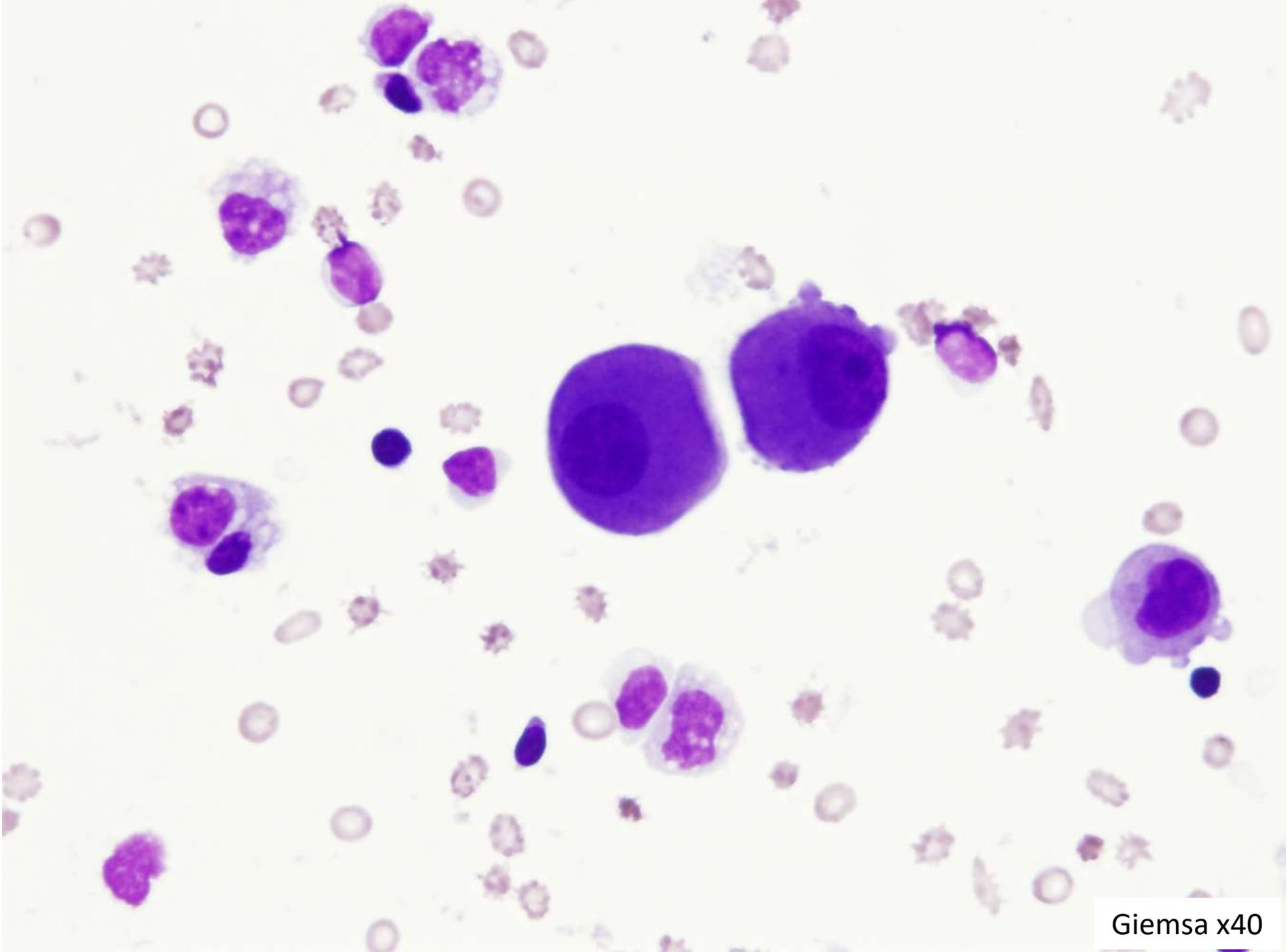




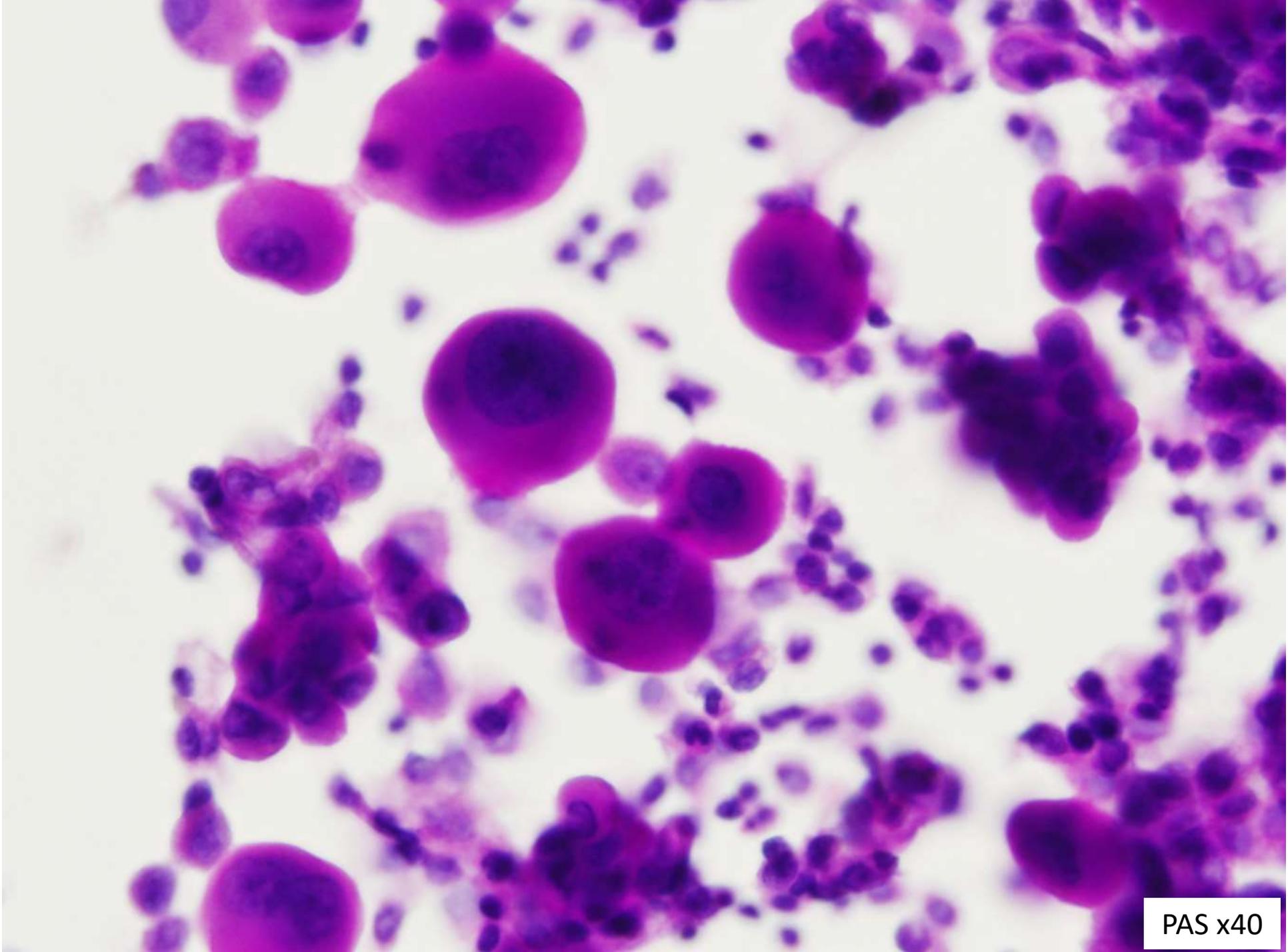




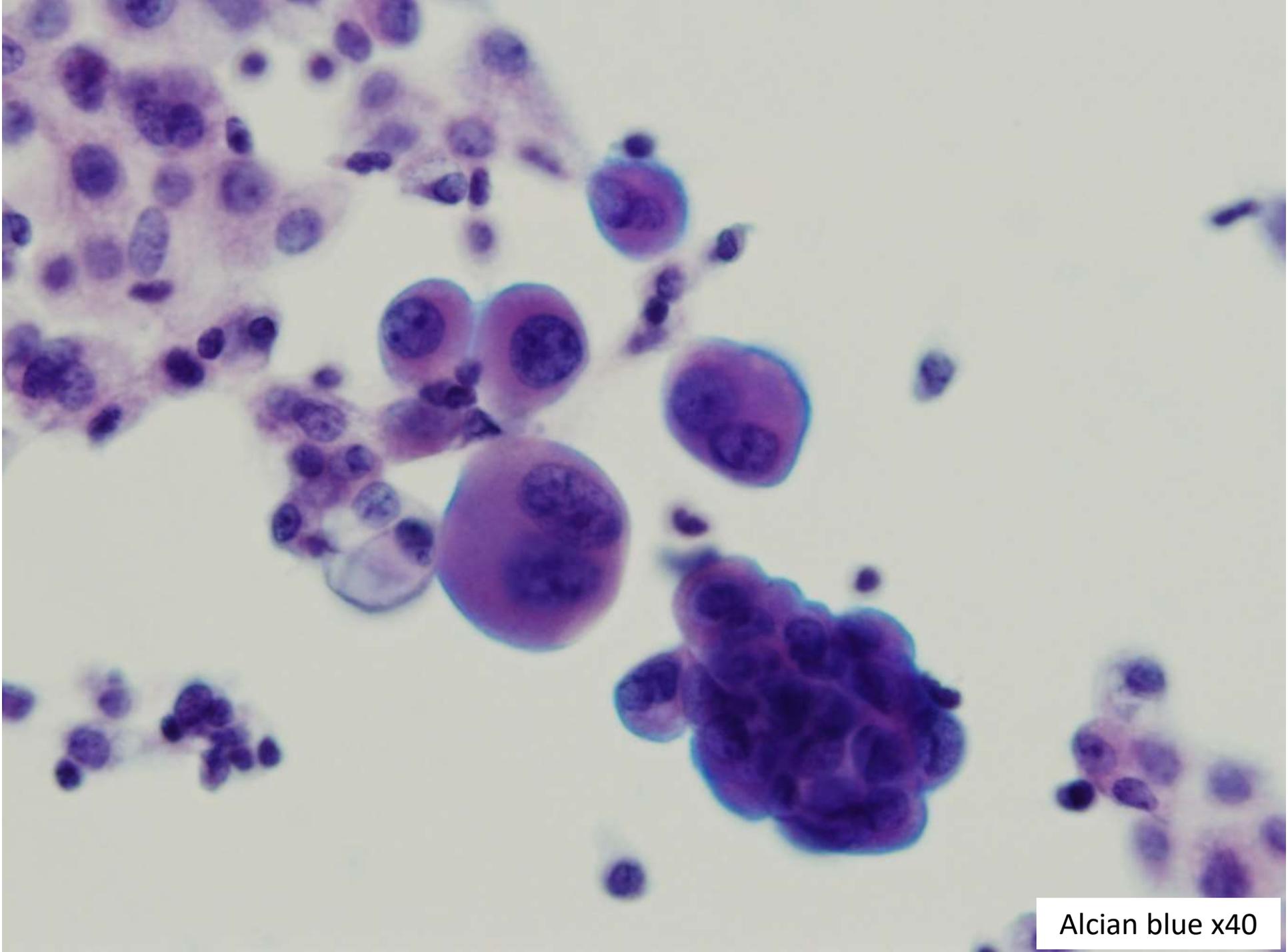
Giemsa x40



Giemsa x40



PAS x40



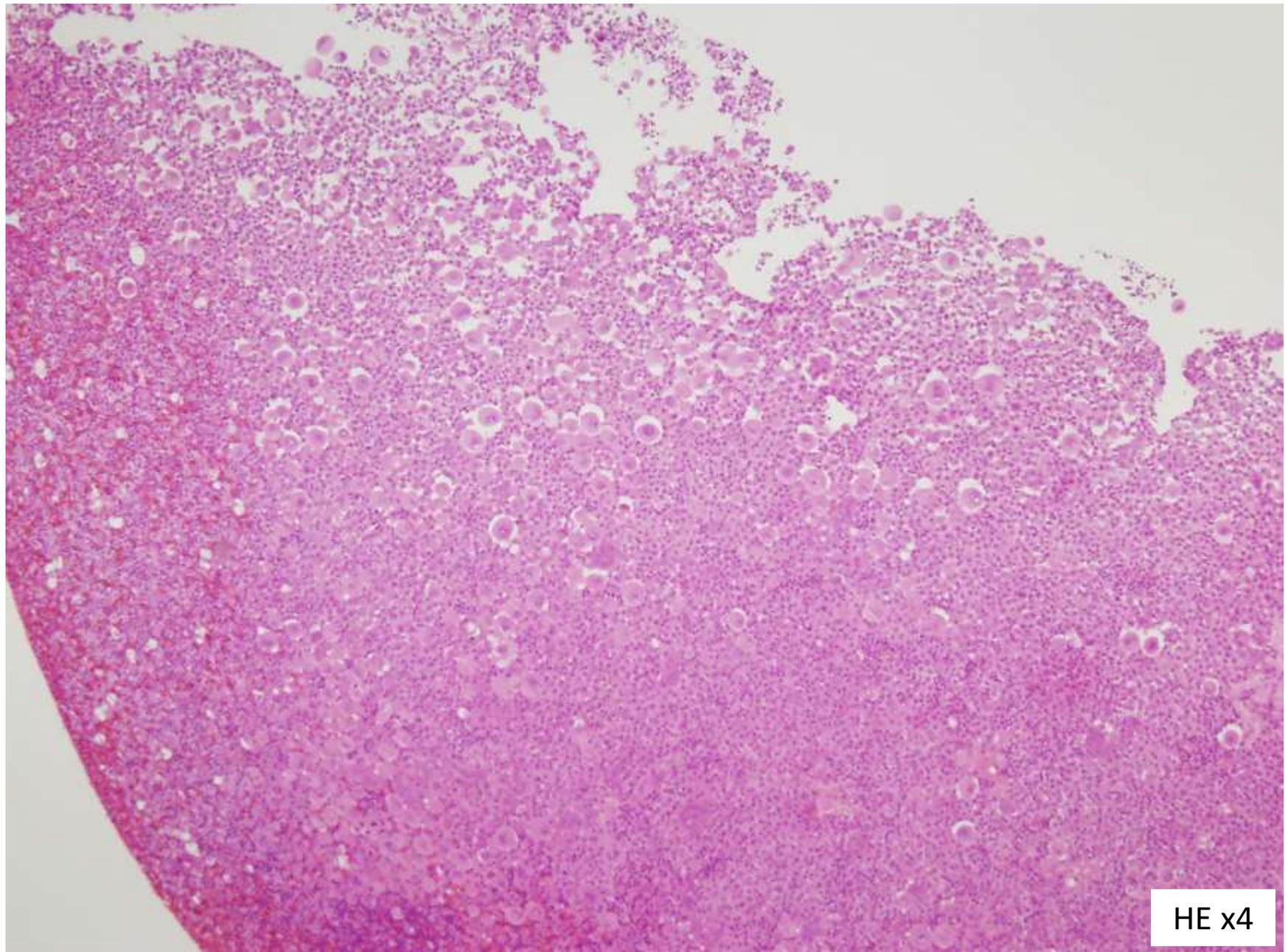
Alcian blue x40

細胞診断

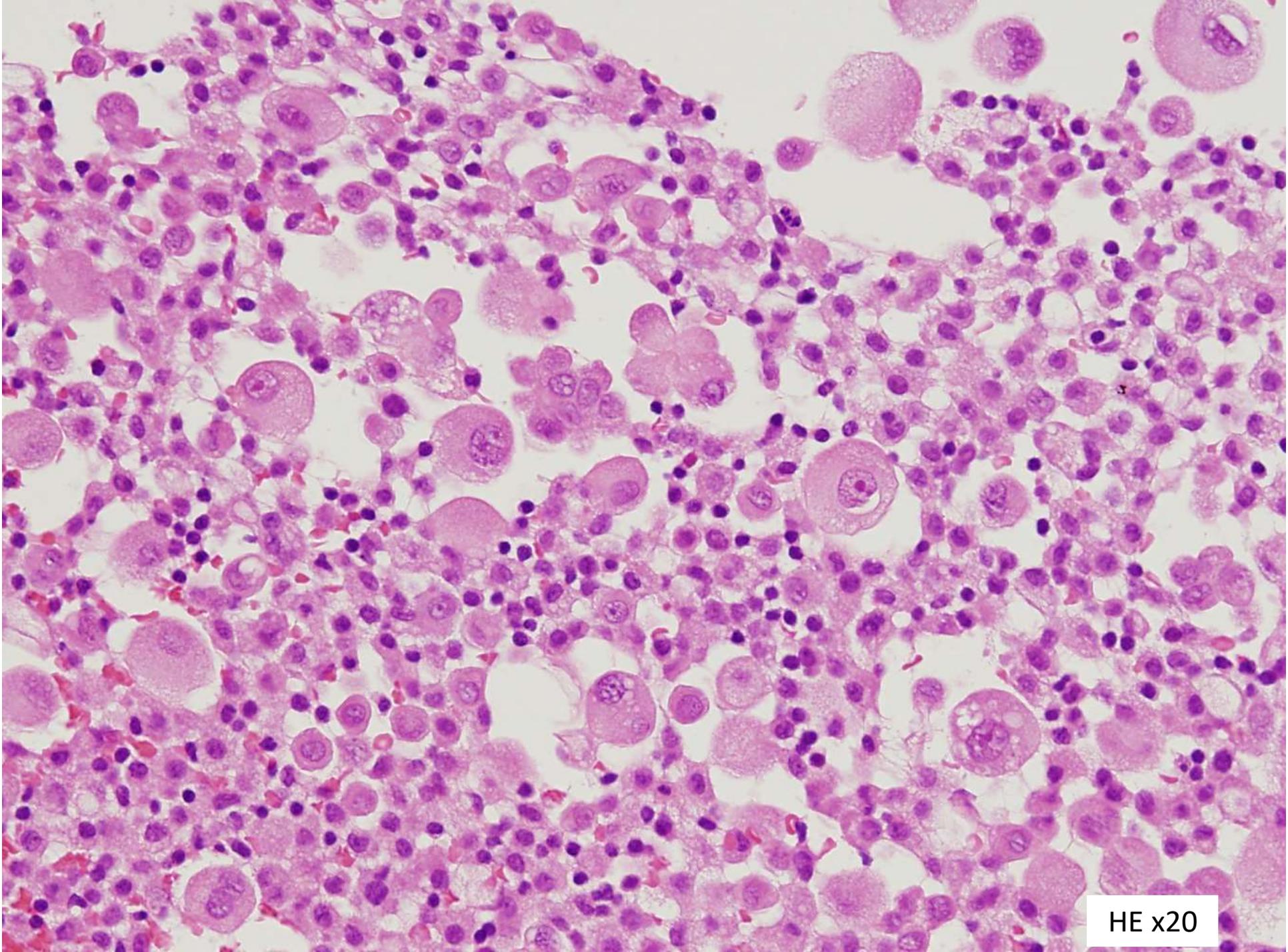
判定：疑陽性

反応性中皮細胞と悪性中皮腫の鑑別が困難

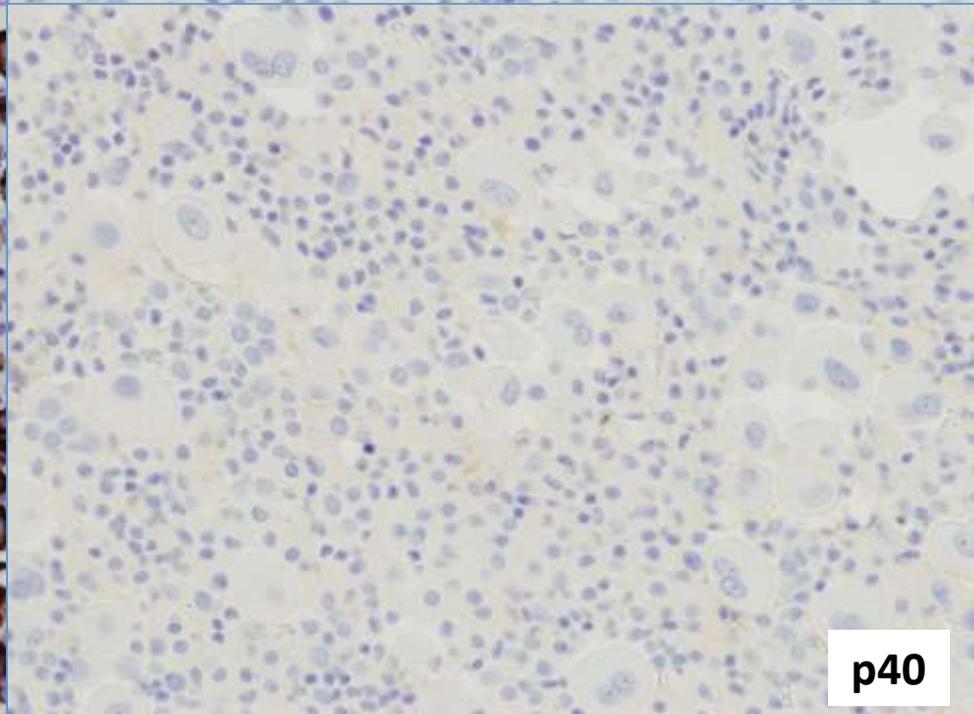
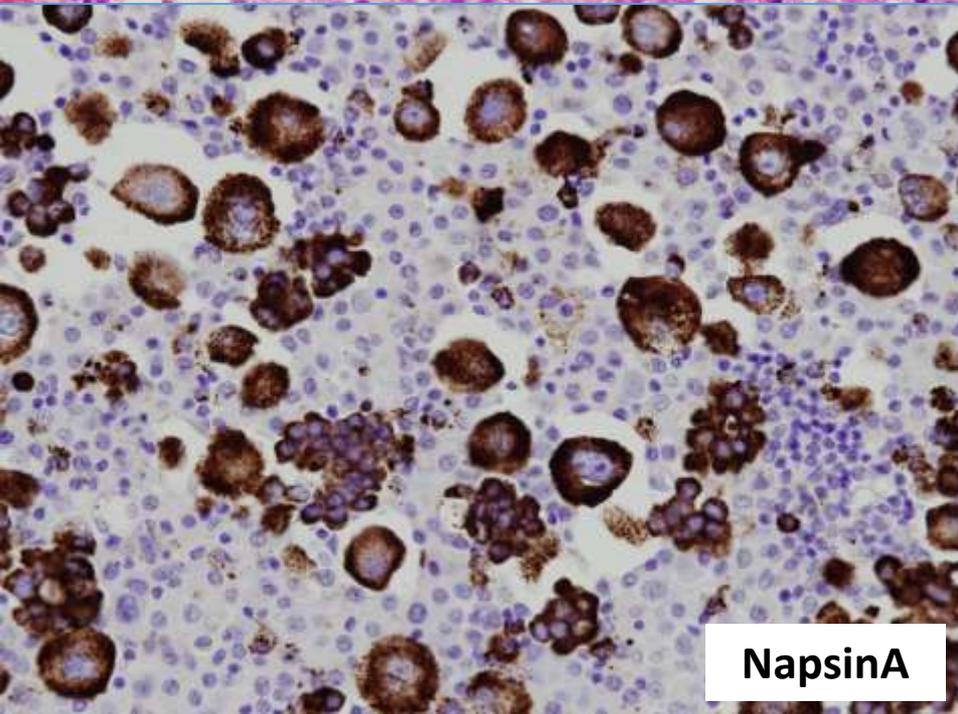
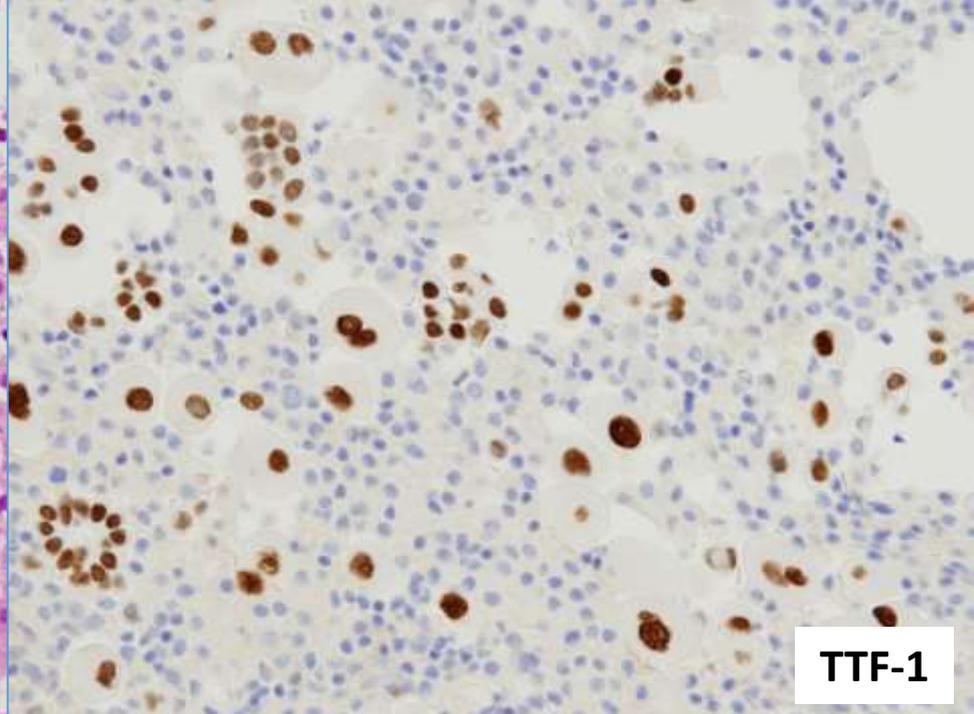
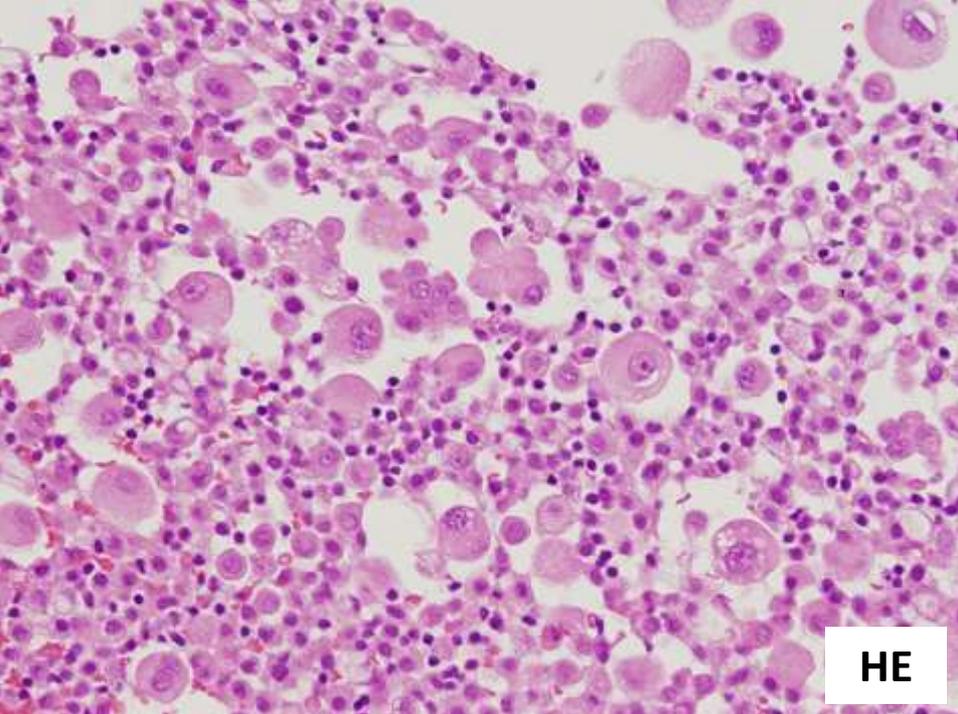
胸水セルブロック標本 組織像

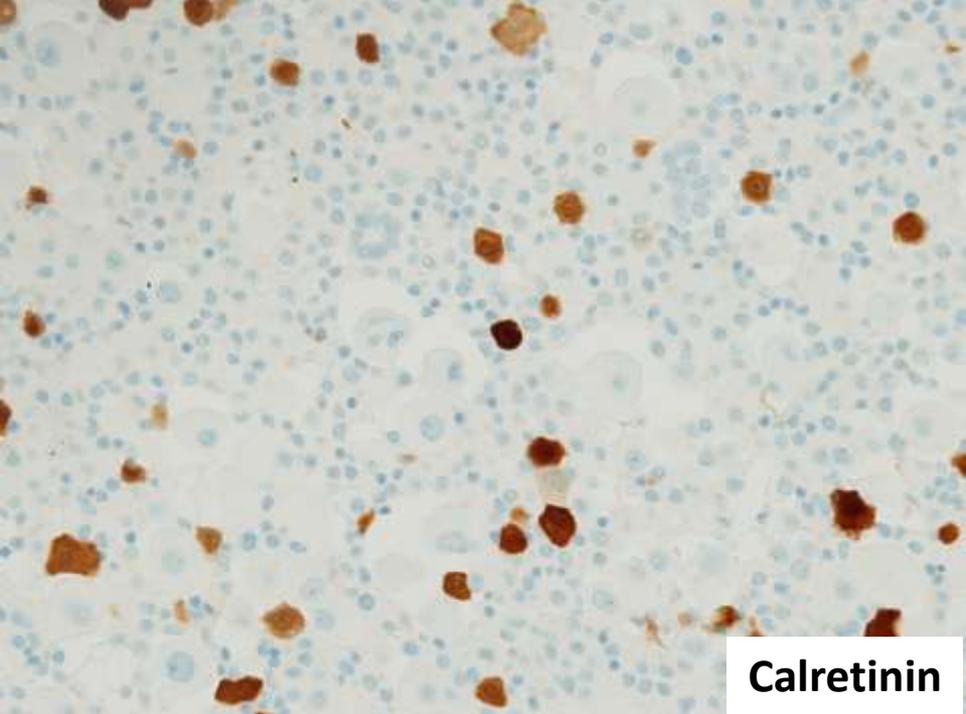


HE x4

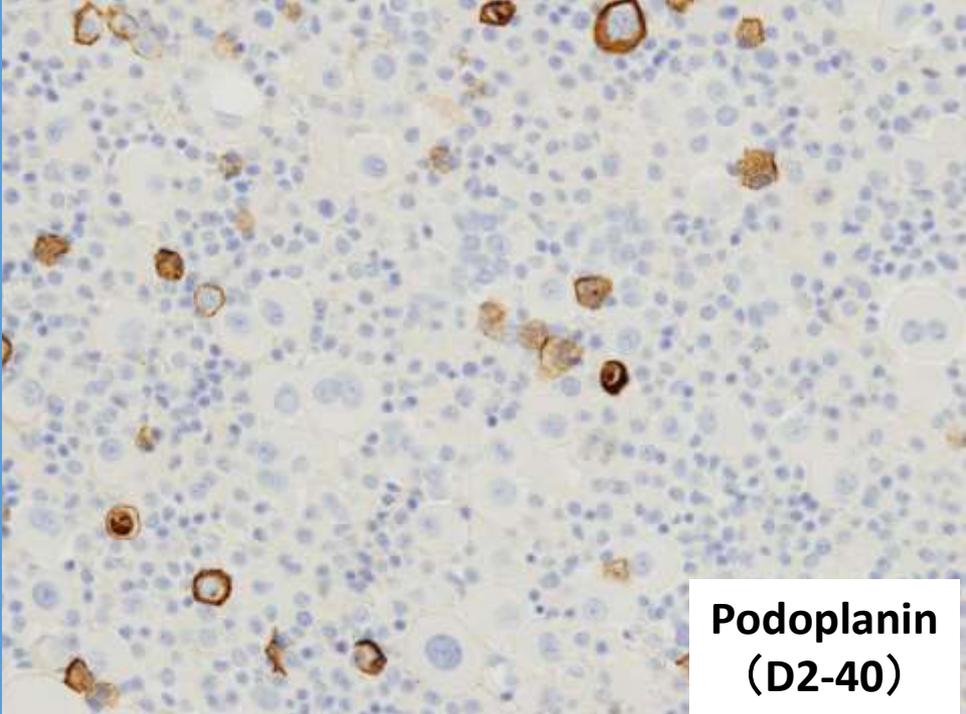


HE x20





Calretinin



Podoplanin
(D2-40)

免疫組織化学

TTF-1	+
NapsinA	+
P40	-
Calretnin	-
Podoplanin(D2-40)	-

組織診断: Adenocarcinoma.

肺原発 adenocarcinoma の可能性が高い。

Amoy Dx EGFR Ex19del 陽性

PD-L1タンパク(IHC)22C3 TPS 1%未満 陰性

タグリツソ投与にて胸水減少傾向、CEAも低下傾向にある

回答選択肢

1. 反応性中皮細胞
2. 悪性中皮腫
3. 腺癌
4. 扁平上皮癌
5. 小細胞癌
6. 悪性リンパ腫
7. 多発性骨髄腫

1. 細胞形態から腺癌と判定できるか検討
2. 悪性中皮腫を除外できるか検討
3. 本症例とその他の選択肢の鑑別

体腔液細胞診

- 胸腔、腹腔、心嚢腔などの体腔は漿膜で覆われ、漿膜表層には中皮細胞が存在する
- 体腔にはしばしば液が貯留し、非腫瘍性疾患による場合と悪性腫瘍による場合がある
- 体腔液に出現する腫瘍細胞は、ほとんどが体腔外の臓器に発生した腫瘍からの転移・浸潤に由来する
- 胸水では**肺癌**、胃癌、乳癌、食道癌などが転移・浸潤しやすい
- 組織型では**腺癌が最も多く**、低分化になるほど体腔液に出現する頻度は高くなる

1. 細胞形態から腺癌と判定できるか検討
2. 悪性中皮腫を除外できるか検討
3. 本症例とその他の選択肢の鑑別

体腔液における肺癌

- 肺癌においては胸水中の悪性細胞の有無が、病期の決定や治療方法の選択に重要な役割を果たす。
- 診断には、**腺癌と反応性中皮細胞や悪性中皮腫との鑑別が難しい**症例があり、特殊染色や免疫染色が必要な場合がある。
- 成人患者の悪性胸水の場合には、原発巣として肺癌の比率は最多となる。

体腔液中の腺癌の細胞所見

【集塊】

- 乳頭状、球状、中空状(ミラーボール状)などの大小の重積性集塊
- 孤在性出現
- 集塊の細胞密度は高い
- 細胞配列の不規則性
- 集塊辺縁では核が細胞質に接している
- 核の飛び出し像

【細胞質】

- 細胞質はライト緑淡染性
- レース状、泡沫状、空胞状
- 粘液の含有
- 時に重厚な細胞質を呈することもあるが全体的に細胞辺縁は明瞭

【核】

- 核偏在性
- 反応性中皮に比して濃染性
- 核の大小不同
- 核の切れ込み、しわなどの不整が目立つ
- 1個ないし複数個の腫大した核小体
- 多核を呈する腺癌細胞もみられるが、20%を超えることは稀

【集塊】

乳頭状、球状、中空状(ミラーボール状)などの
大小の重積性集塊

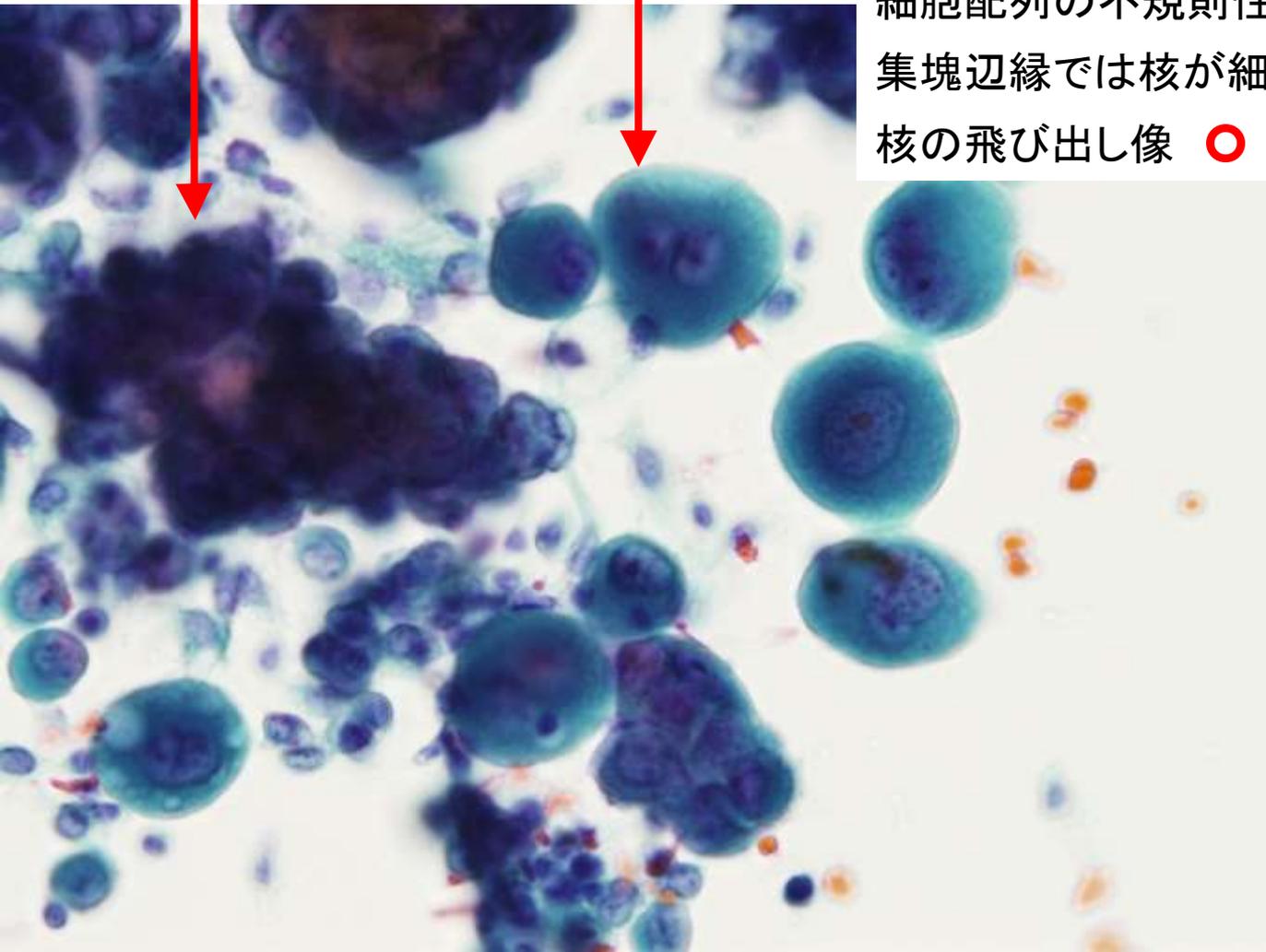
孤在性出現

集塊の細胞密度は高い ○

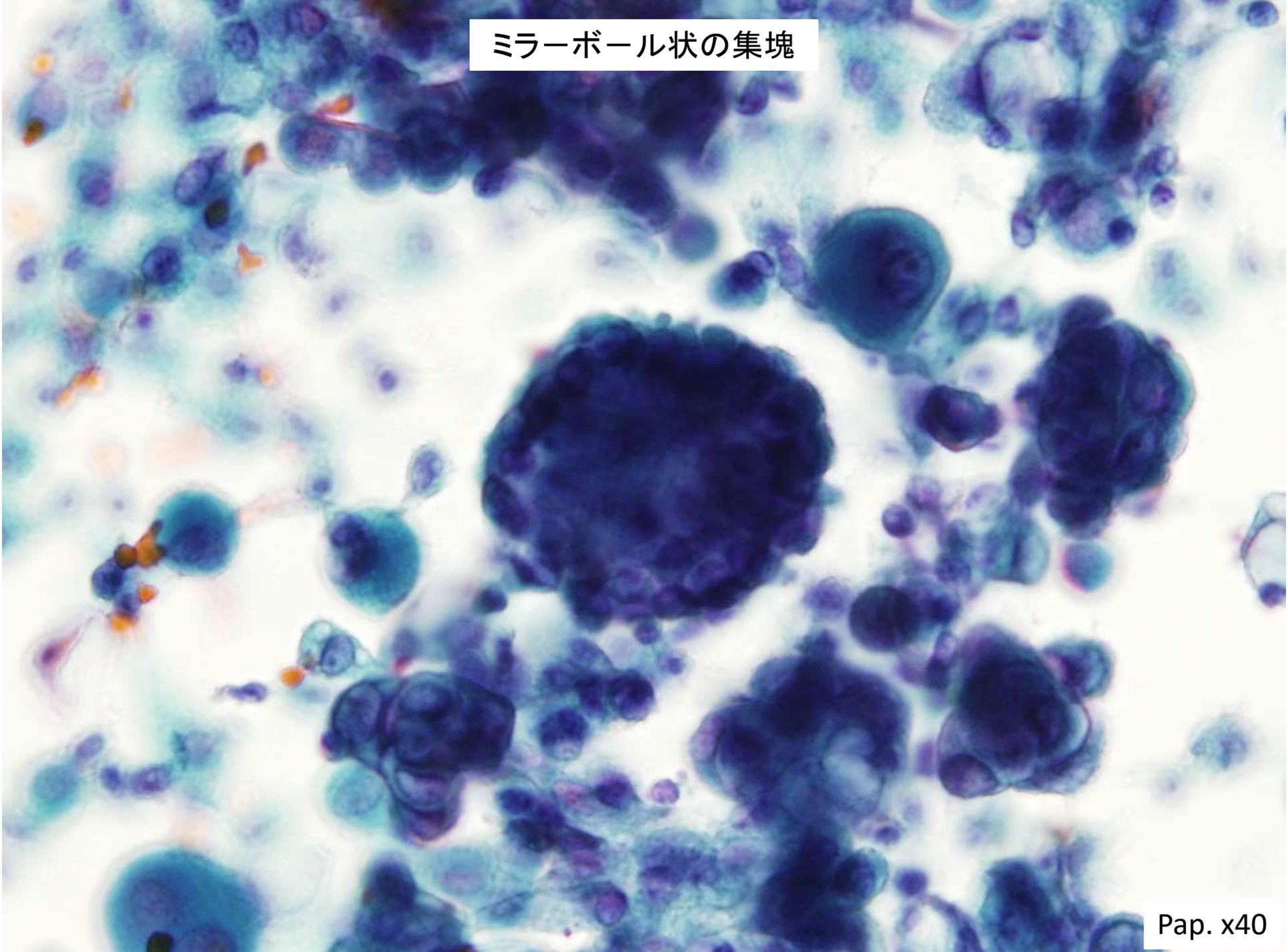
細胞配列の不規則性 ○

集塊辺縁では核が細胞質に接している ○

核の飛び出し像 ○



ミラーボール状の集塊



Pap. x40

【核】

核偏在性 **一部○**

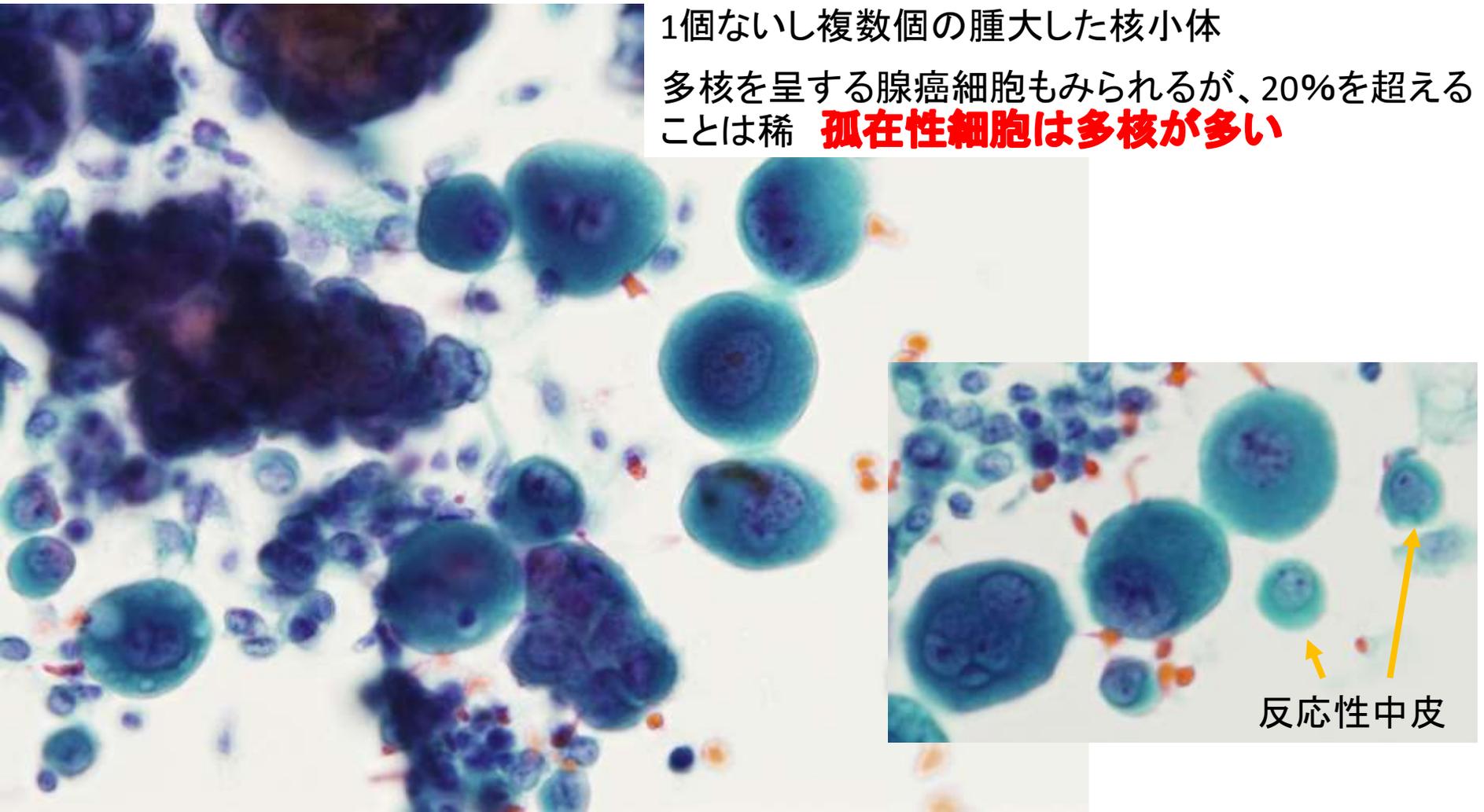
反応性中皮に比して濃染性

核の大小不同

核の切れ込み、しわなどの不整が目立つ **△**

1個ないし複数個の腫大した核小体

多核を呈する腺癌細胞もみられるが、20%を超えることは稀 **孤在性細胞は多核が多い**



クロマチンは濃染傾向だが、核形不整は比較的目立たない



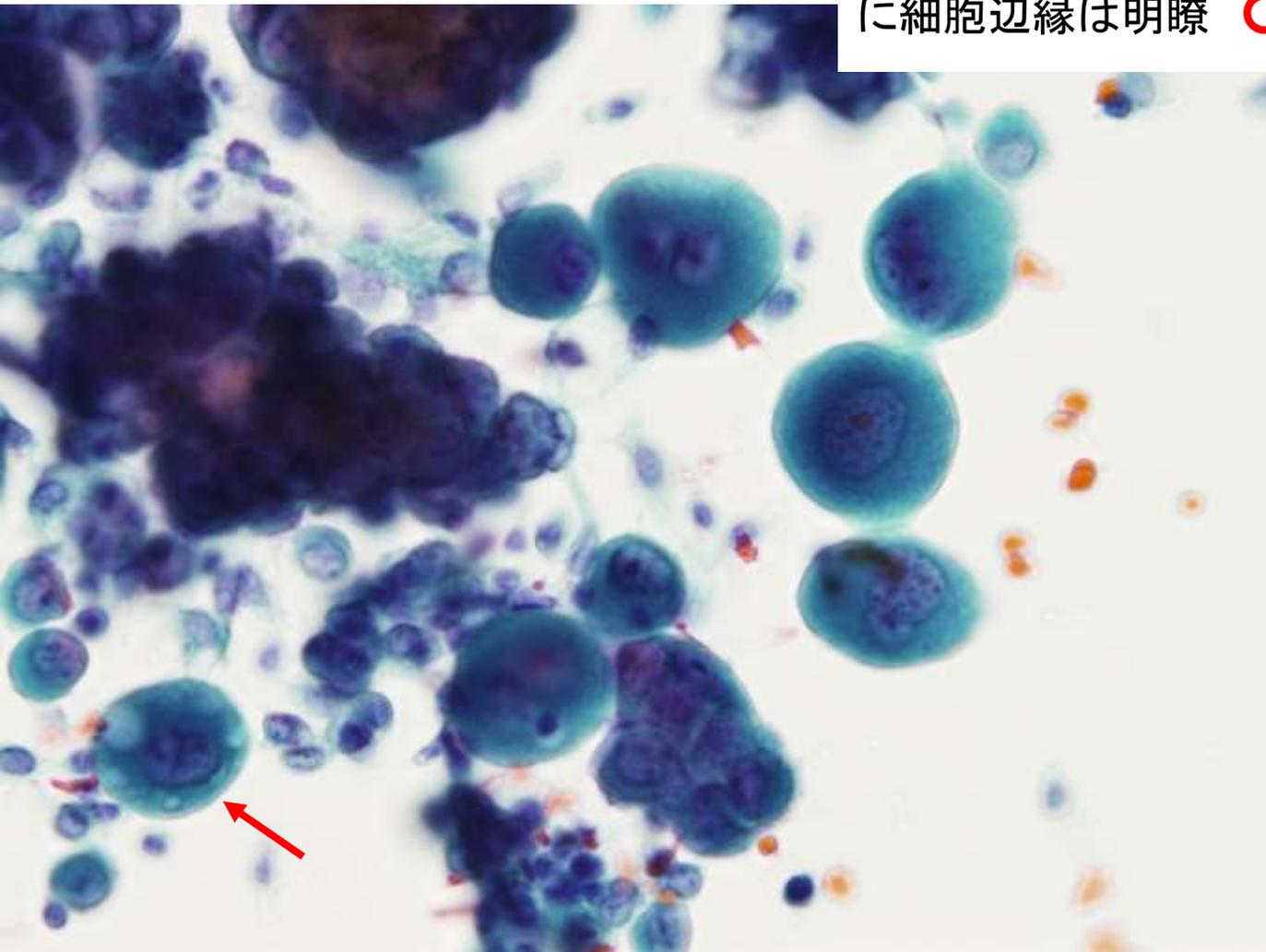
【細胞質】

細胞質はライト緑淡染性 **淡染ではなく好染性**

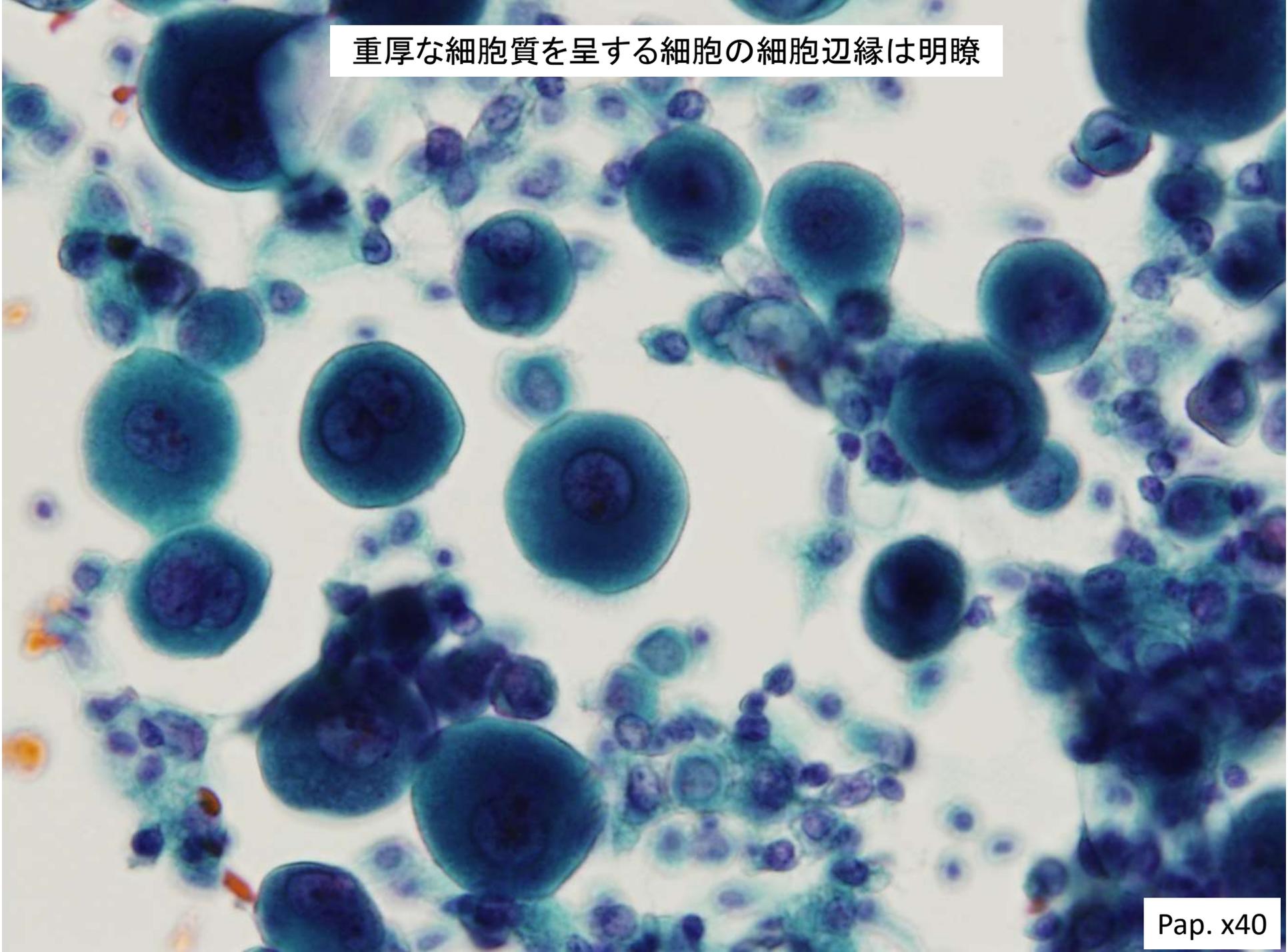
レース状、泡沫状、空胞状 **一部○(赤矢印)**

粘液の含有

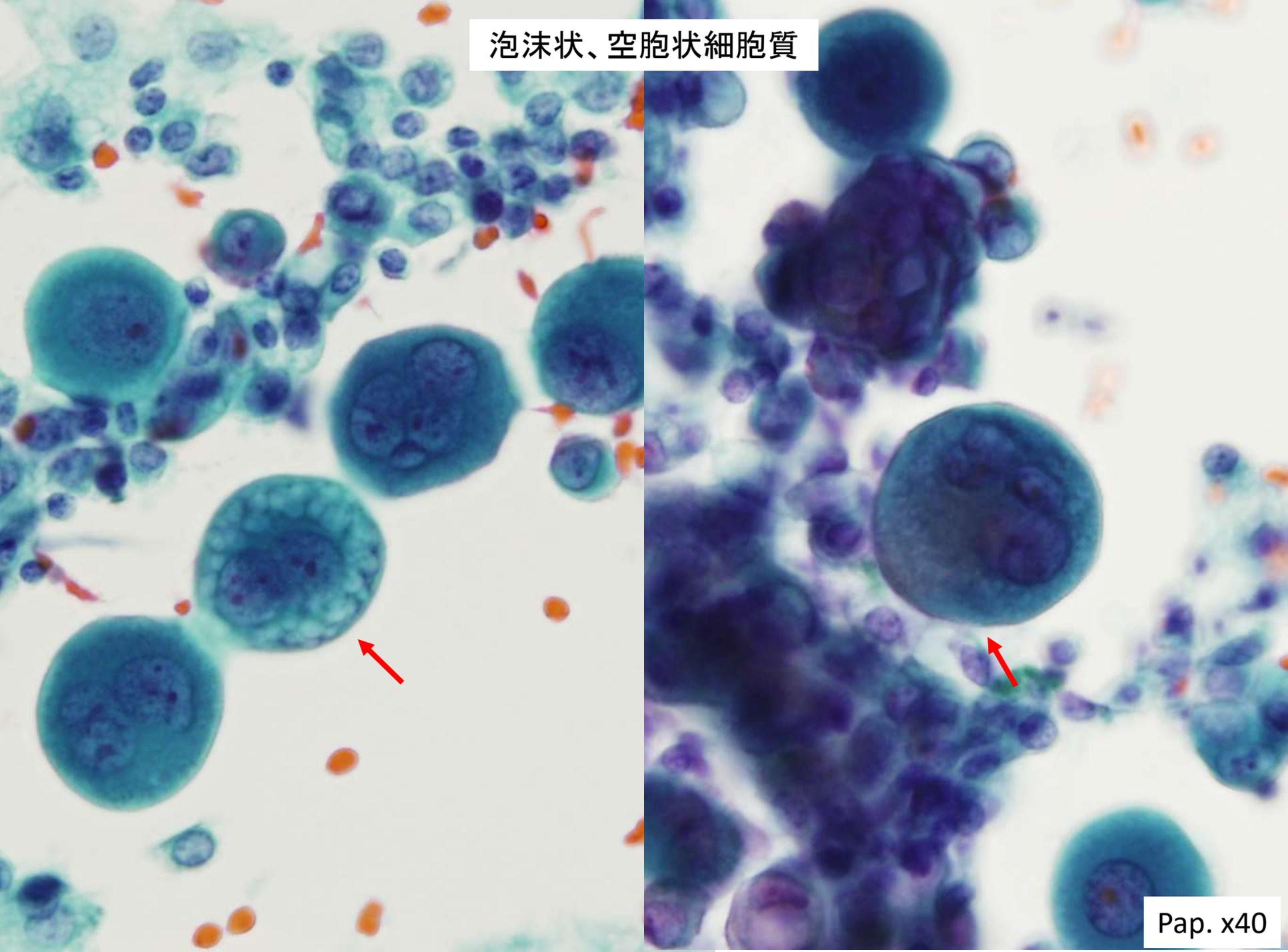
時に重厚な細胞質を呈することもあるが全体的に細胞辺縁は明瞭 ○



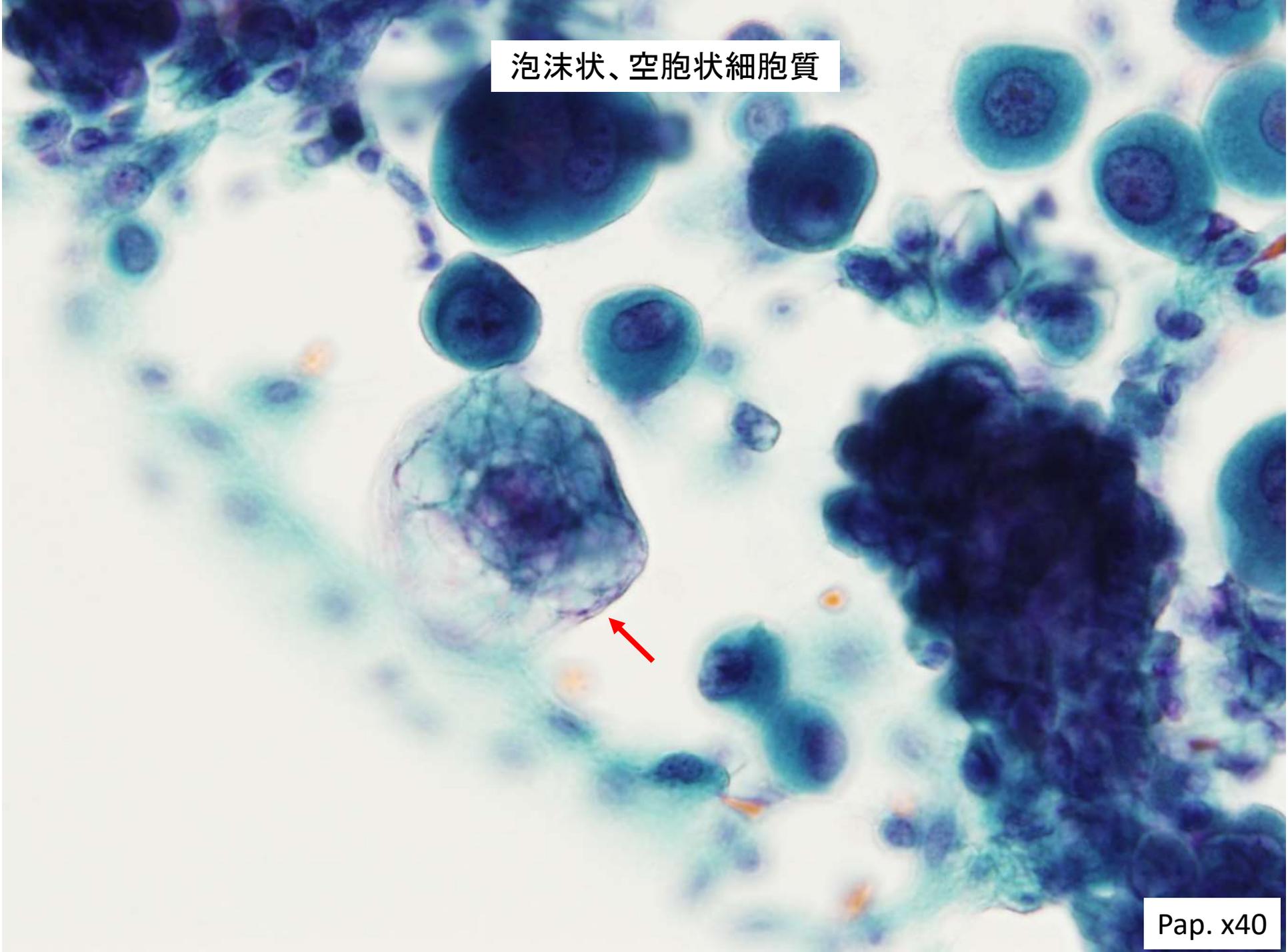
重厚な細胞質を呈する細胞の細胞辺縁は明瞭



泡沫状、空胞状細胞質

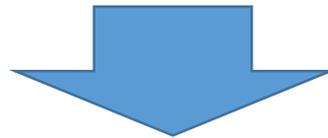


泡沫状、空胞状細胞質

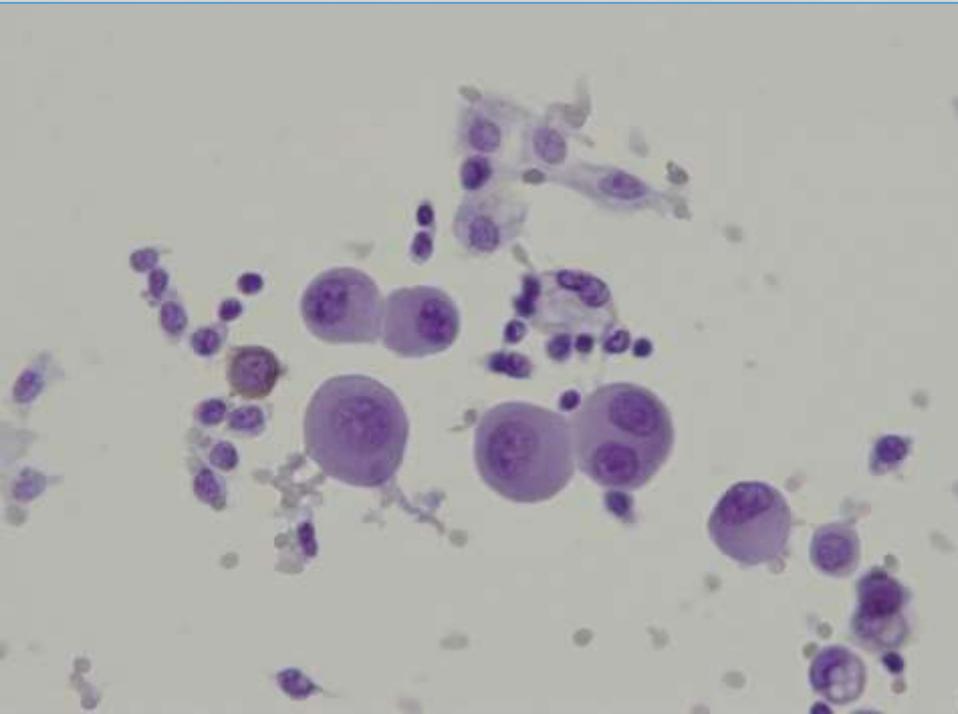
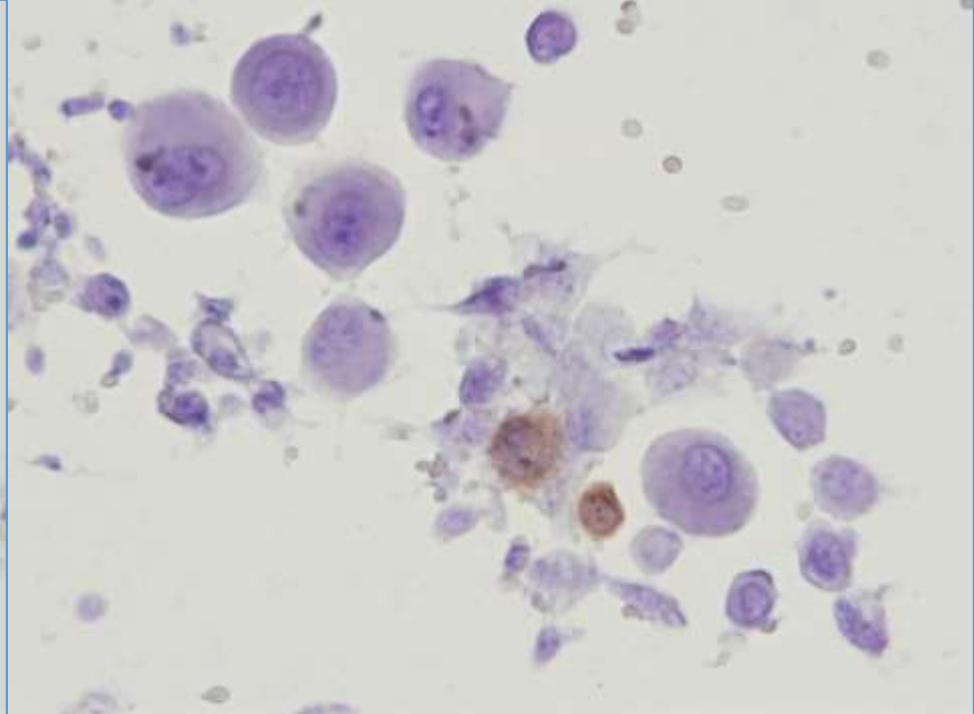
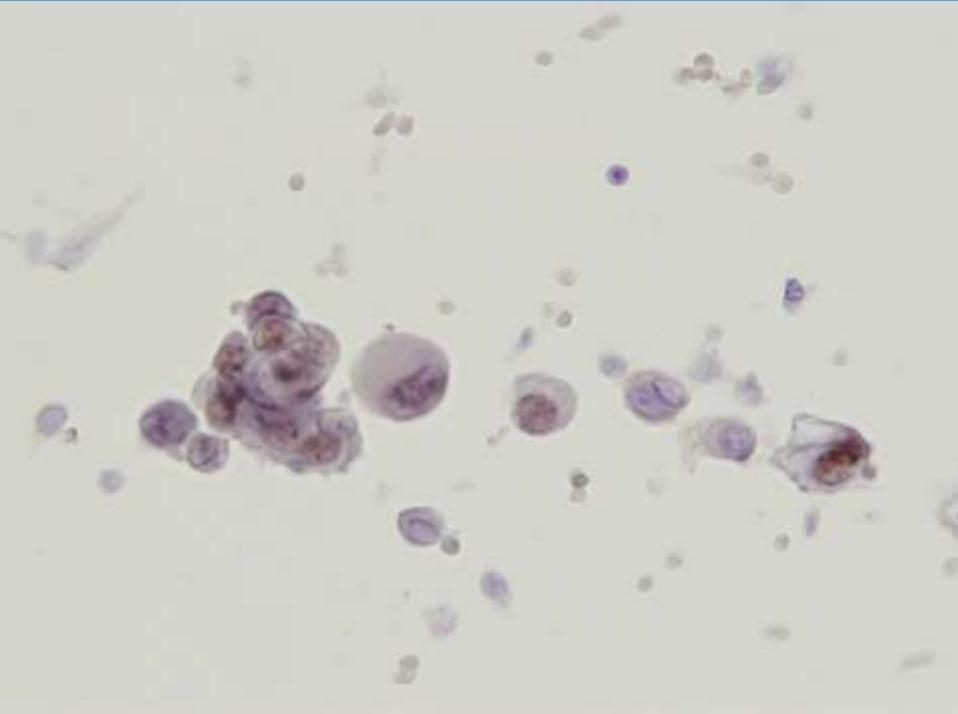


1. 細胞形態から腺癌と判定できるか検討

- 細胞集塊に関しては腺癌の所見と矛盾しなかった
- 核形不整が目立たず、多核細胞が多いことは腺癌とするのを難しくした要因と考えられた
- 多くの異型細胞は細胞質に重厚感があるが、泡沫状、空胞状細胞質の異型細胞も一部にみられた
- 細胞辺縁は明瞭であった



腺癌を鑑別に挙げるべきであったと思われた



免疫細胞化学

TTF-1

calretinin

D2-40

1. 細胞形態から腺癌と判定できるか検討
2. 悪性中皮腫を除外できるか検討
3. 本症例とその他の選択肢の鑑別

中皮腫瘍取り扱い規約(第1版)より抜粋

5. 細胞診

胸膜中皮腫は、全身状態が不良で胸腔鏡が行えない場合、体腔液の細胞診が確定診断の根拠となる。

中皮腫の細胞所見は、**癌腫の胸膜播種や胸膜炎などによる反応性中皮と類似した所見であるため、中皮腫の細胞診断においては詳細な細胞所見の観察とともに免疫組織化学的検討、遺伝子欠失の検討などを加える必要がある。**

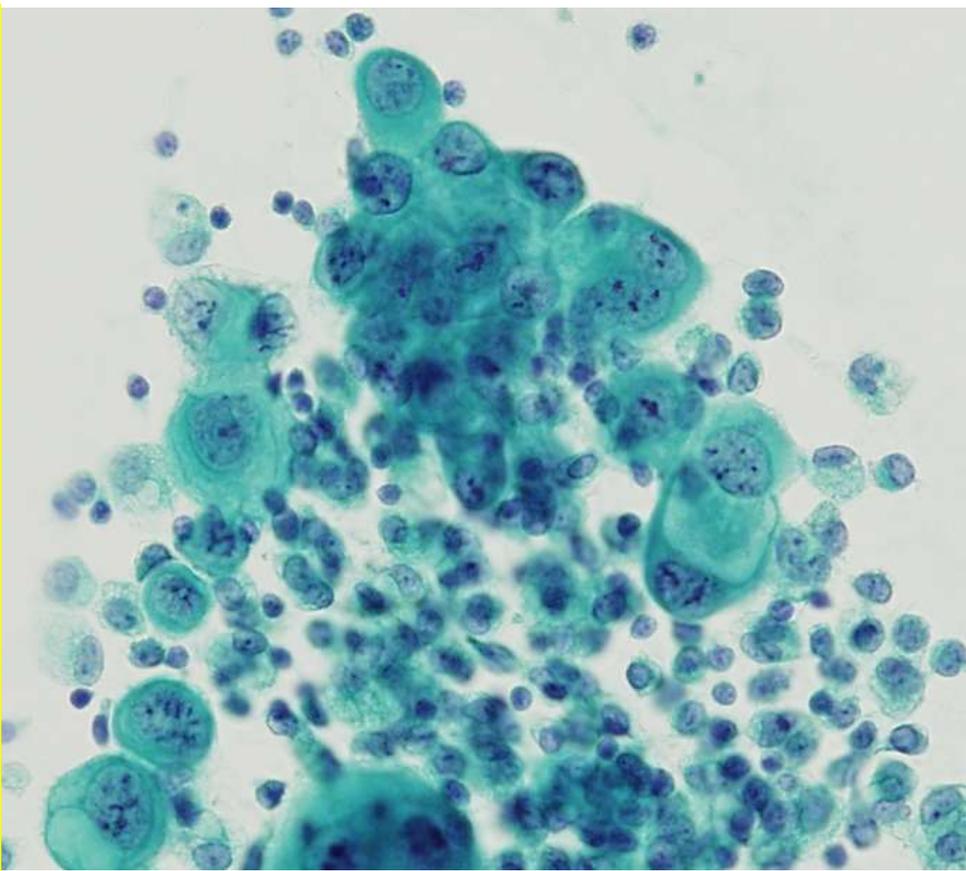
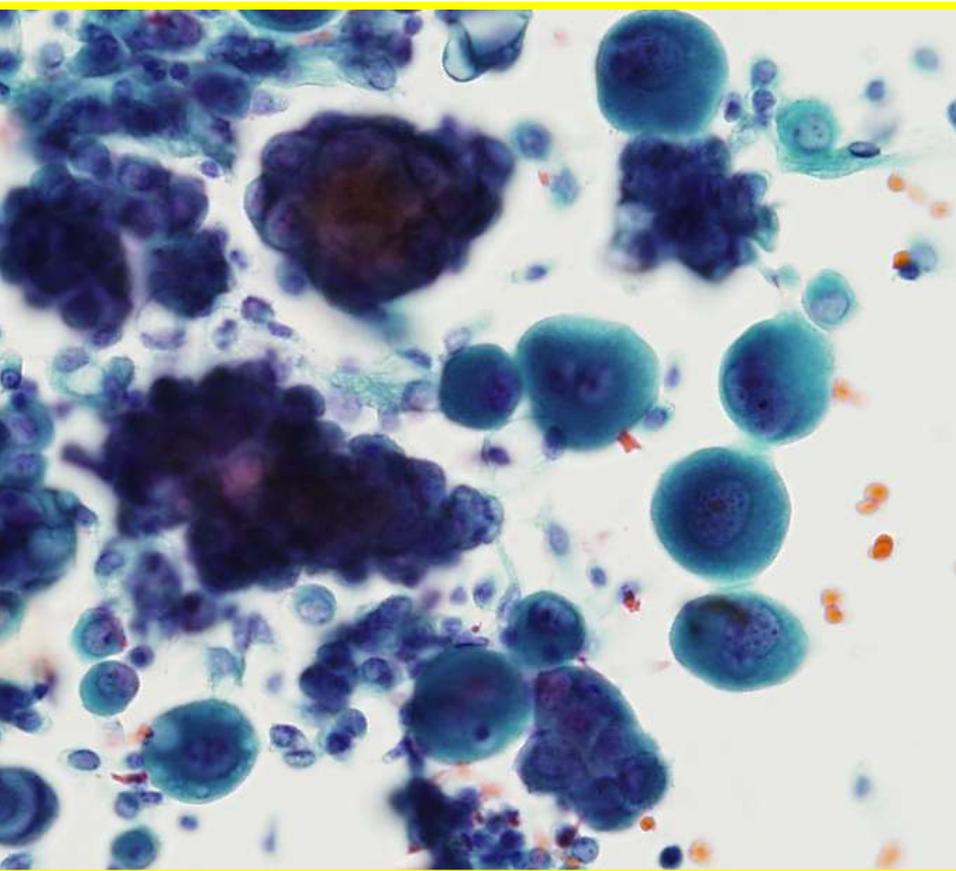
中皮腫診断に役立つ細胞所見

- 背景の粘液様物質
- 多数の中皮腫細胞の出現(孤立性、球状・乳頭状細胞集塊)
- collagenous stroma を有する細胞集塊
- 細胞の大きさ(リンパ球の6倍以上)
- 核の大きさ(リンパ球の4倍以上)
- 窓形成および細胞相接所見
- 相互封入像および hump 様細胞突起
- 細胞質の重厚感
- 細胞質辺縁の不明瞭化
- 2核以上の多核細胞の出現率の増加(出現細胞の20%程度)
- オレンジG好性細胞

本症例(腺癌)と悪性中皮腫の鑑別

集塊

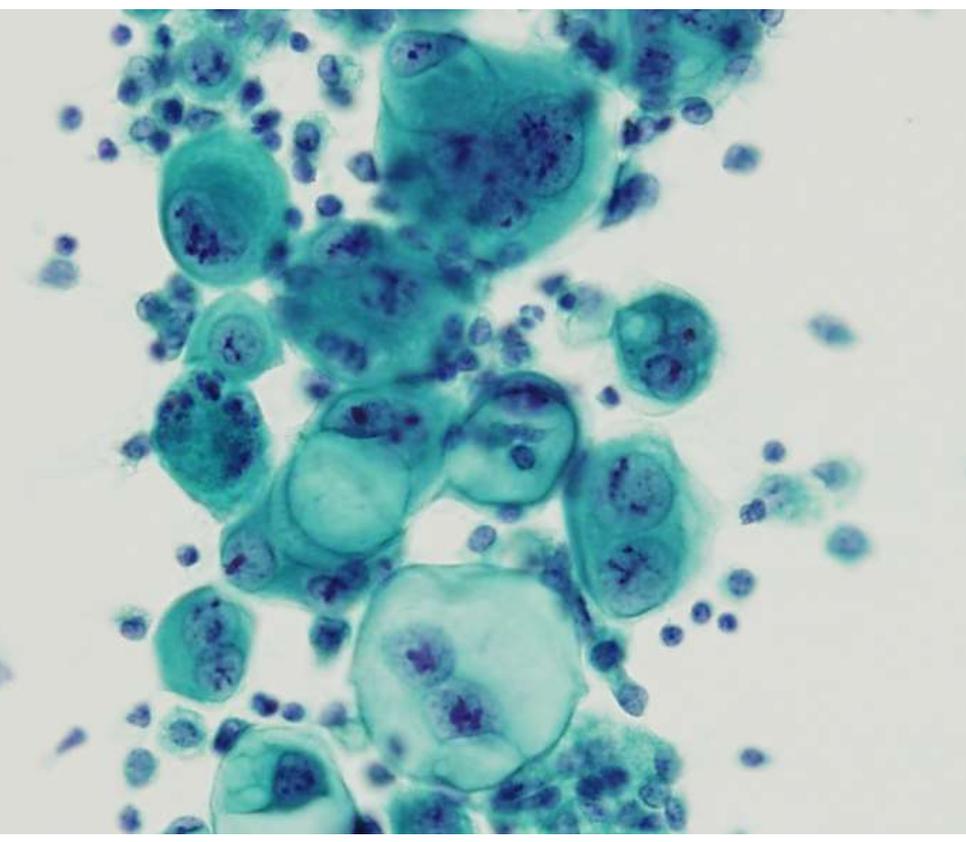
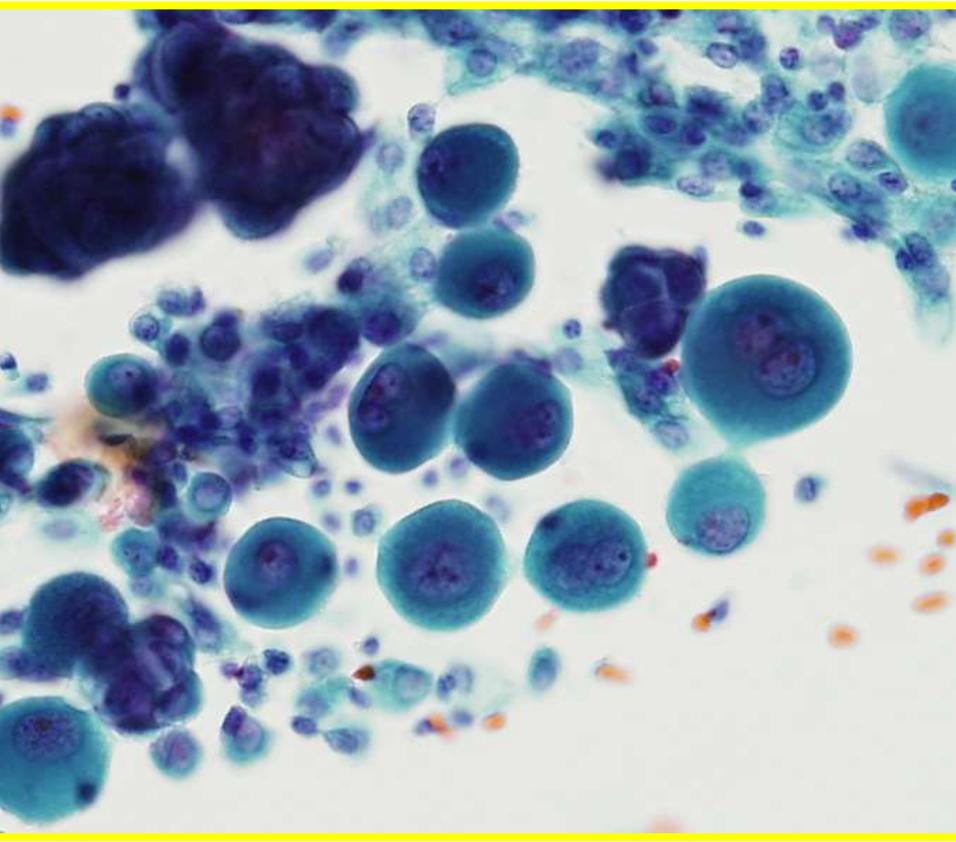
	本症例	悪性中皮腫
集塊の形状	乳頭状、球状、中空状(ミラーボール状)	球状・乳頭状、平面
重積性	高度	軽度
孤立性の出現	○	○
核の飛び出し像	○	×
その他	細胞密度は高く、配列は不規則	出現数は多数、collagenous stroma を有する細胞集塊



本症例（腺癌）と悪性中皮腫の鑑別

核

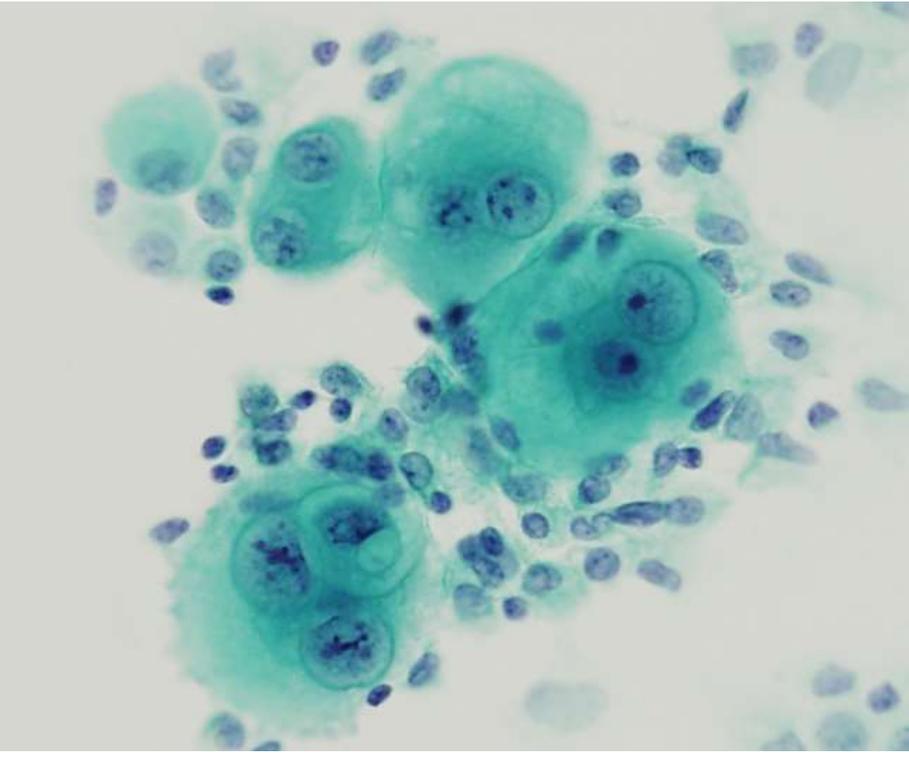
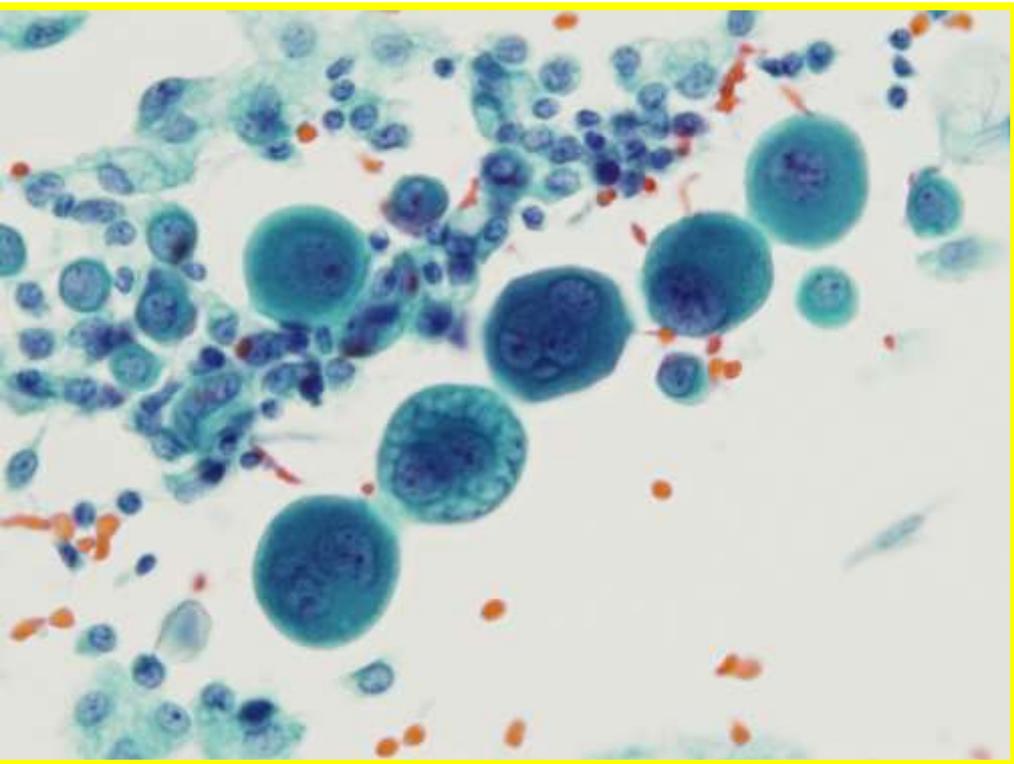
	本症例	悪性中皮腫
核の位置	中心性からやや偏在傾向	中心性からやや偏在傾向
クロマチン	濃染性	増量に乏しいことが多い
大小不同	○	比較的均一
核形不整	目立たない	類円形核が多いが不整を示すこともある 強い核異型は稀
核小体	1個ないし複数個	1、2個
多核の異型細胞	多数	出現細胞の25%程度、ときに10核以上、2核細胞は対称性



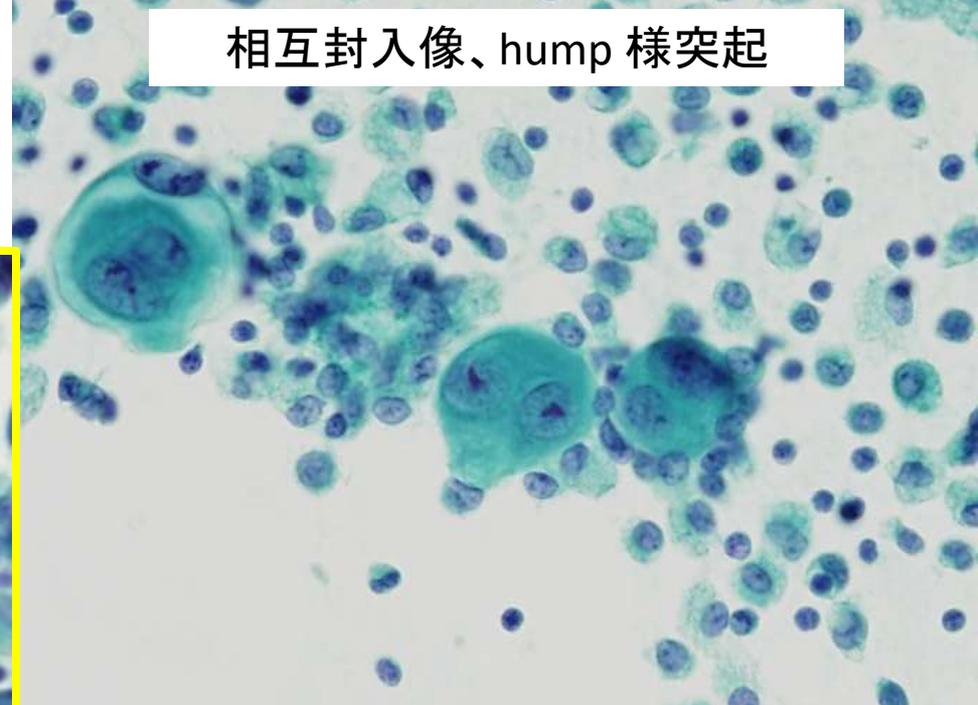
本症例(腺癌)と悪性中皮腫の鑑別

細胞質

	本症例	悪性中皮腫
染色性	ライト緑好性	ライト緑好性
性状	重厚だが、一部泡沫状、空胞状	重厚
細胞辺縁	明瞭	全周性に不明瞭
相互封入像	目立たない	多くみられる
hump 様突起	少数	多数
その他		オレンジG好性細胞、窓形成



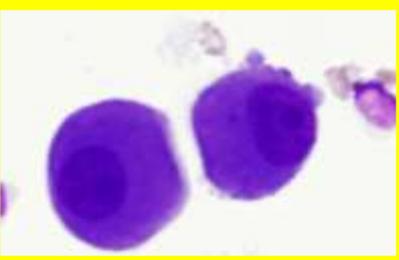
相互封入像、hump 様突起



hump 様突起？



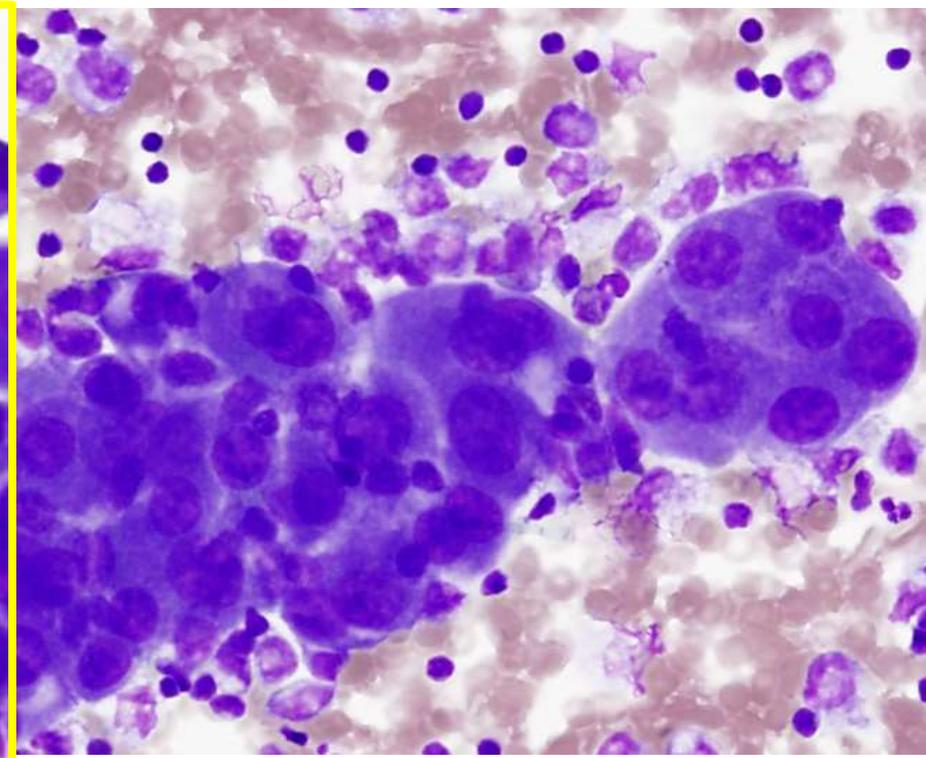
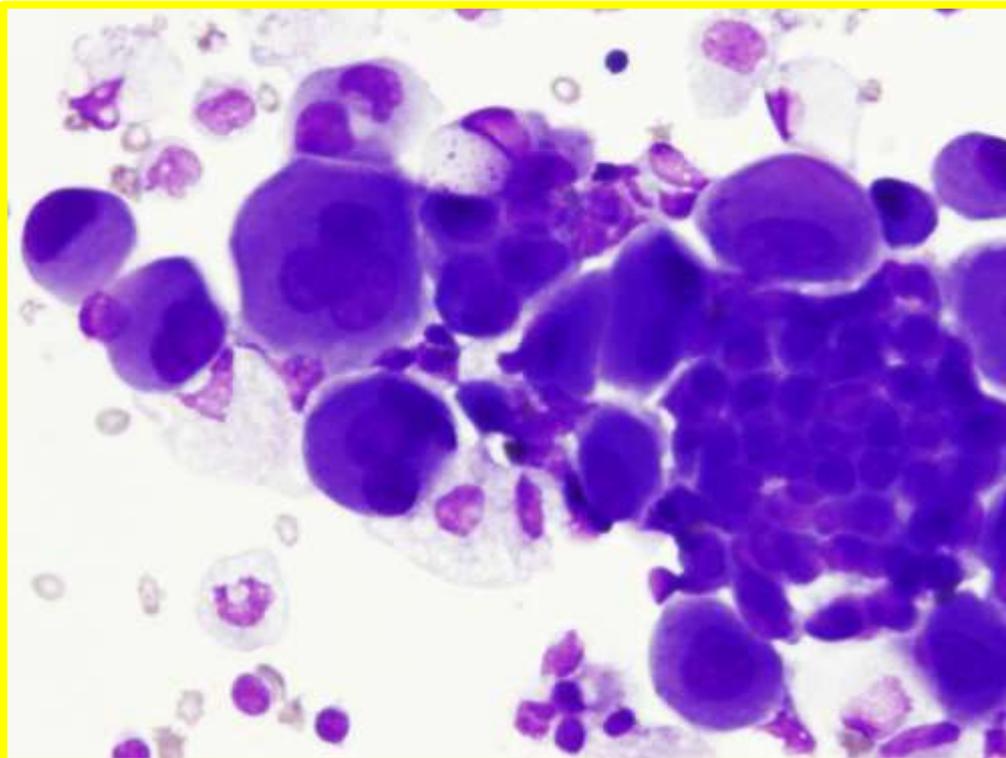
オレンジ G 好性細胞



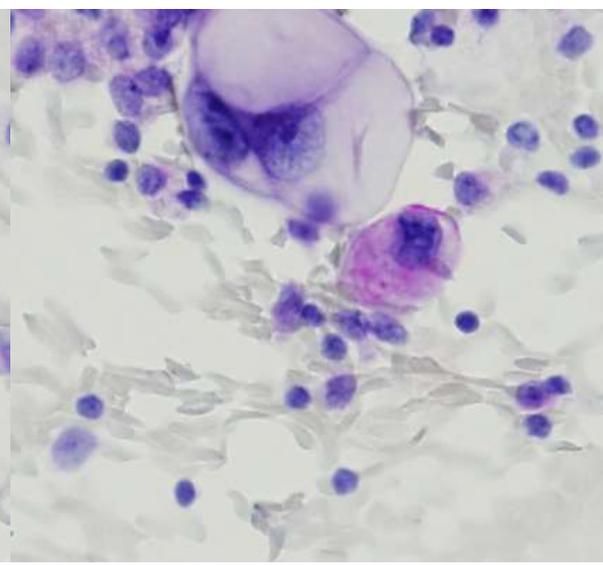
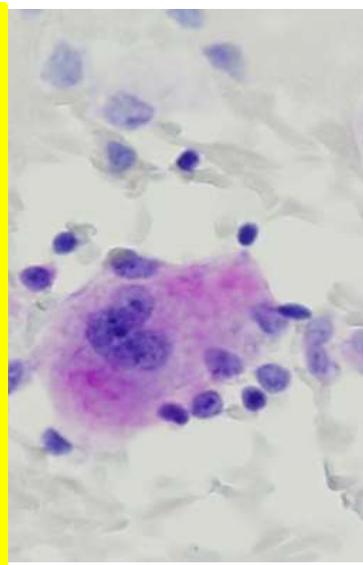
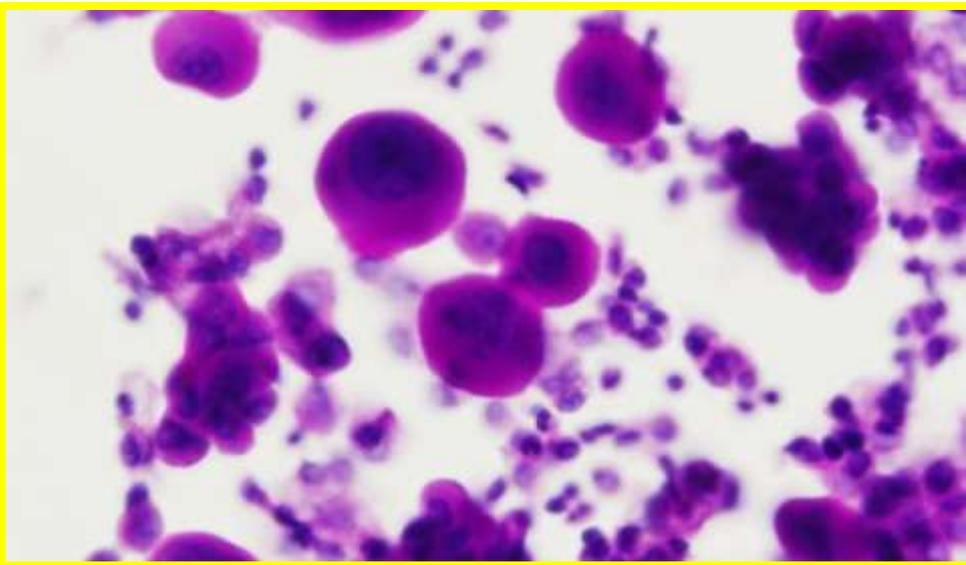
腺癌と悪性中皮腫の鑑別

染色別

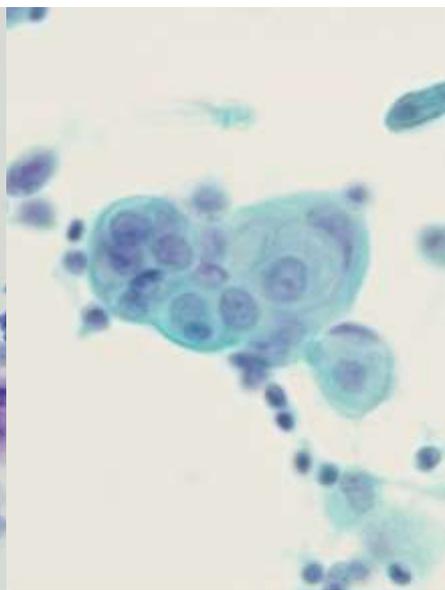
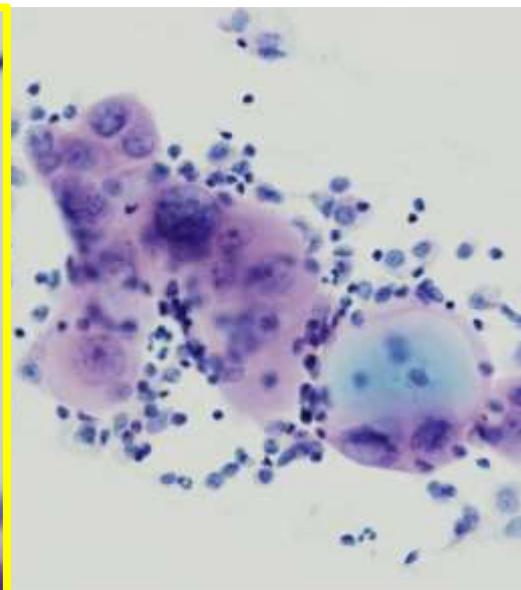
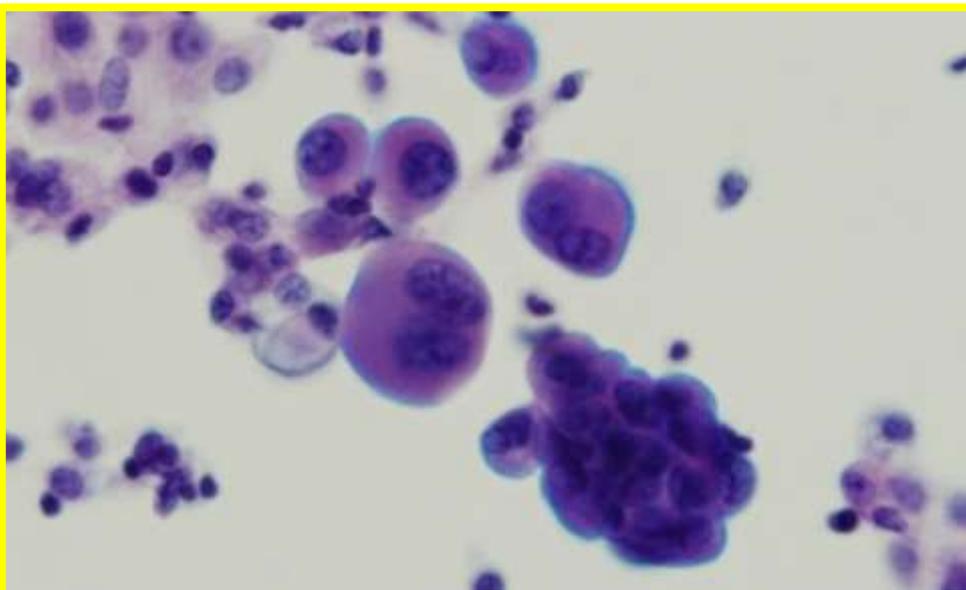
	本症例	悪性中皮腫
Giemsa 染色	好塩基性	好塩基性



	本症例	悪性中皮腫
PAS 反応	びまん性に陽性	顆粒状陽性



	本症例	悪性中皮腫
アルシアン青染色	細胞膜に陽性	細胞質、細胞膜に陽性



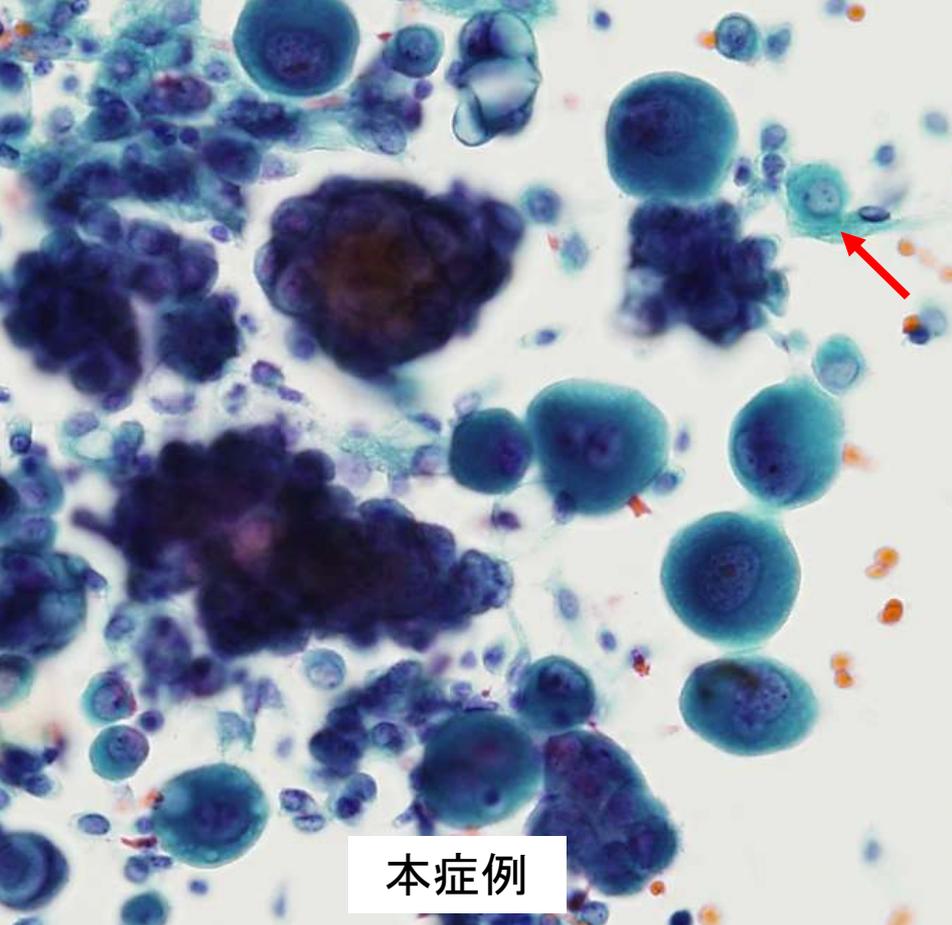
2. 悪性中皮腫を除外できるか検討

- 集塊の**重積性**、**核の飛び出し像**あり
- **クロマチンは濃染**傾向だが、**核の不整は目立たない**
- **多核細胞は多数**だが、**10核以上の多核細胞はない**
- **泡沫状、空胞状細胞質**を呈する細胞が一部○
- 細胞辺縁明瞭もしくは一部不明瞭、**全周性に不明瞭なものはない**
- hump 様突起にみえる部分もあったが、ごく少数
- collagenous stroma を有する集塊、オレンジG好性細胞、相互封入像△
- PAS 反応では細胞質が**びまん性に陽性**、顆粒状陽性の中皮腫とは異なる
- Giemsa 染色、アルシアン青染色の染色性は中皮腫に類似

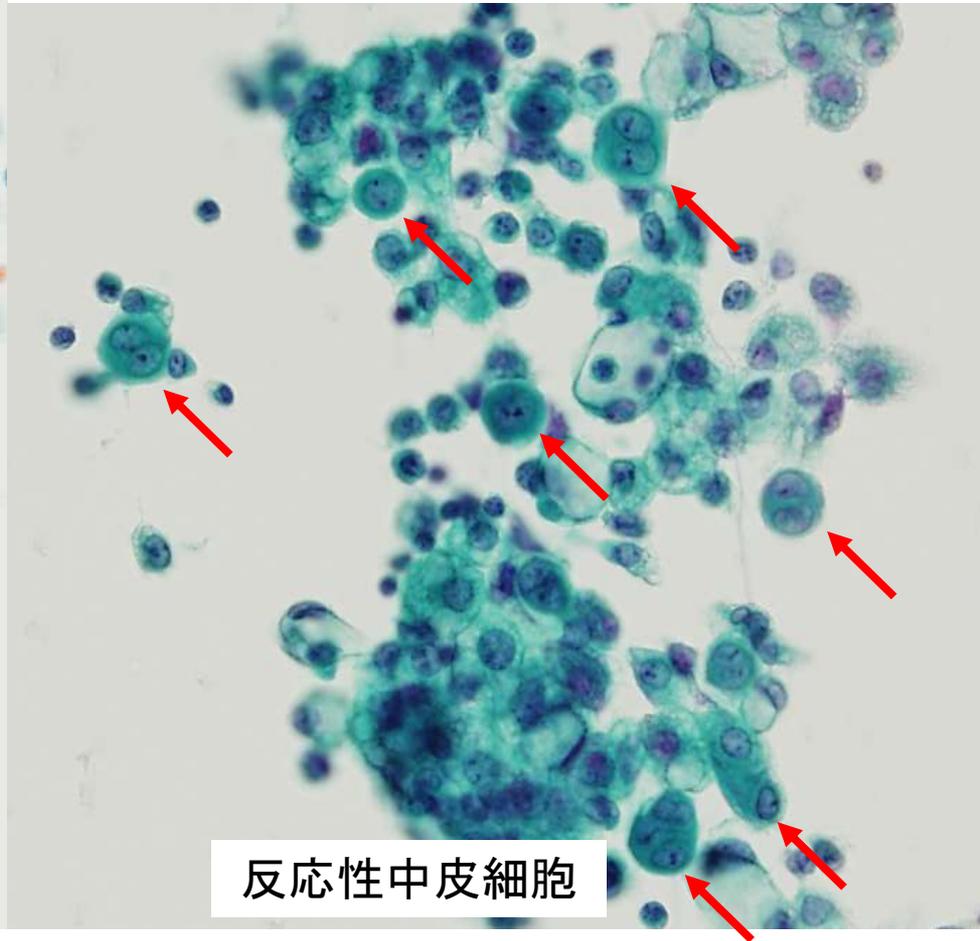


悪性中皮腫の除外は難しいが、
本症例は腺癌の所見に比較的偏っていると思われた

1. 細胞形態から腺癌と判定できるか検討
2. 悪性中皮腫を除外できるか検討
3. **本症例とその他の選択肢の鑑別**



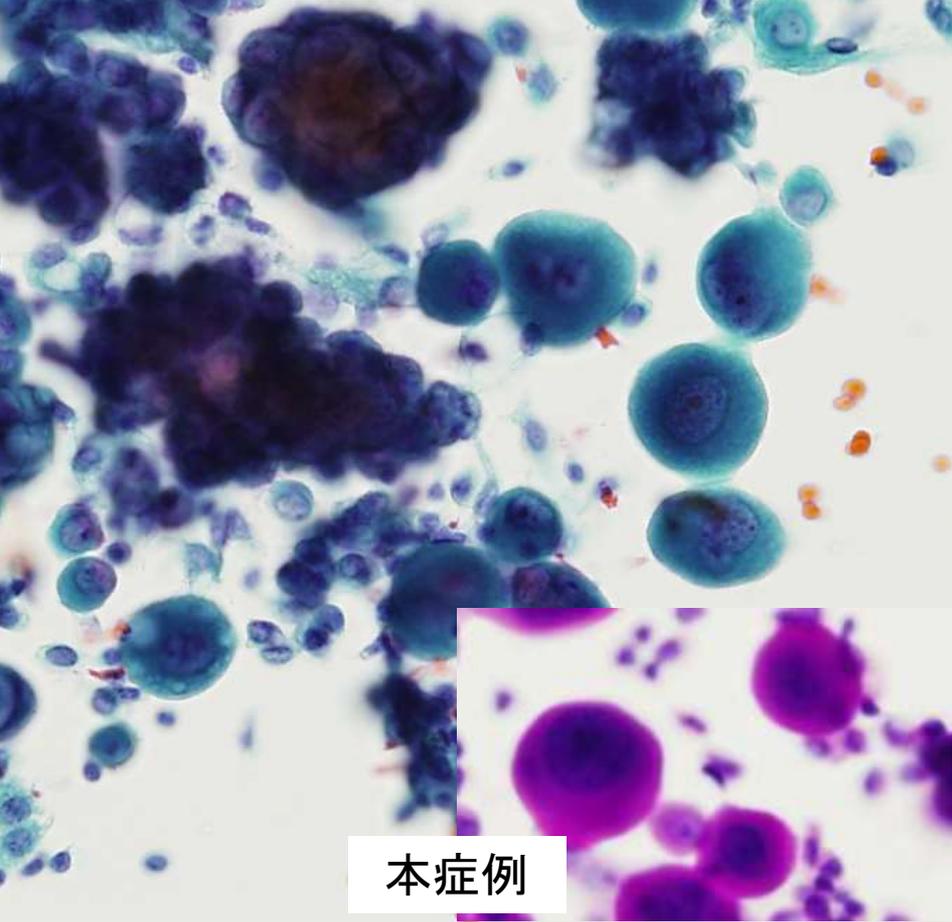
本症例



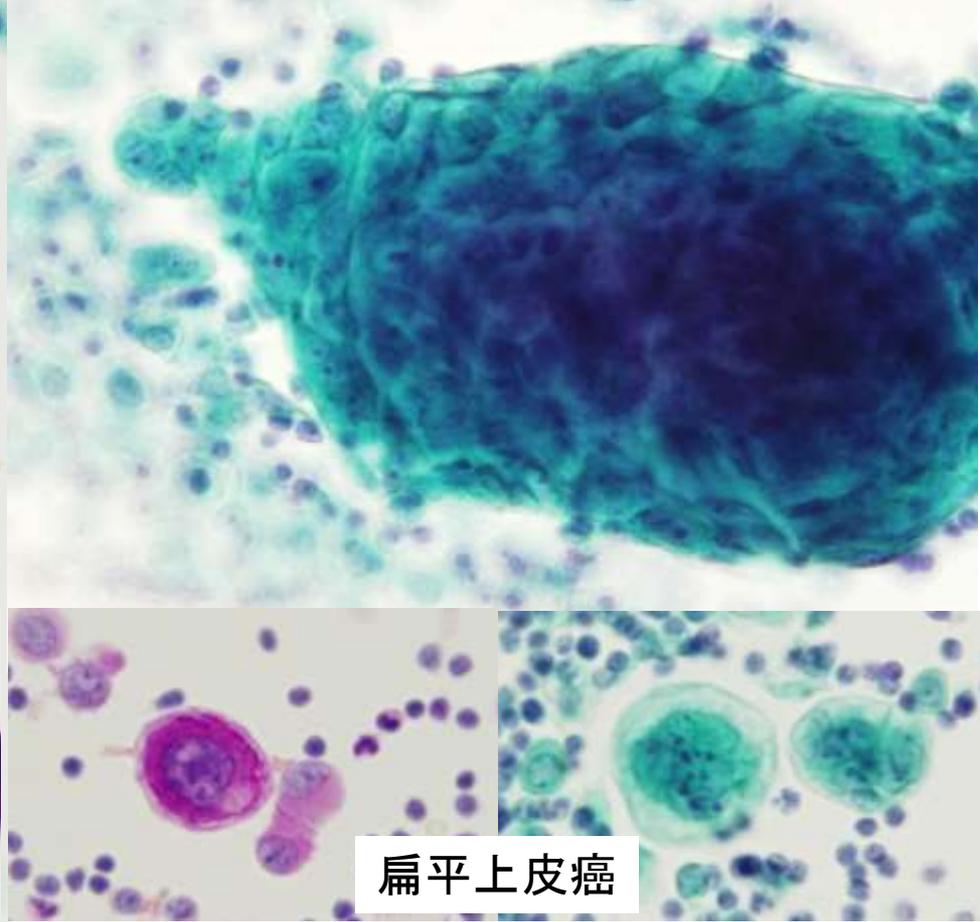
反応性中皮細胞

- ◆ 孤立性～小集塊、平面的、細胞数は少ない
- ◆ 細胞配列は規則的
- ◆ 窓形成、細胞相接像、細胞相互封入像
- ◆ 多形性は目立たない

Collagenous stroma を有する細胞集塊、hump 様細胞突起がみられることがある
多核細胞もみられるが5核以上の細胞はほとんどみられない



本症例

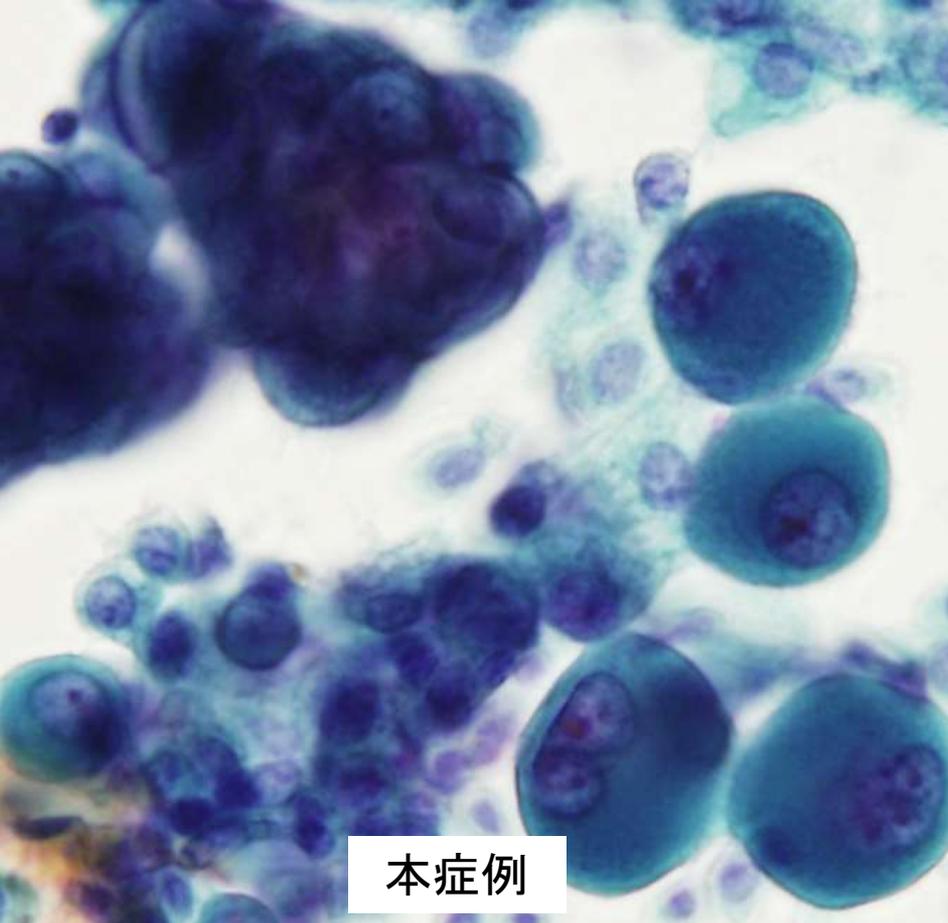


扁平上皮癌

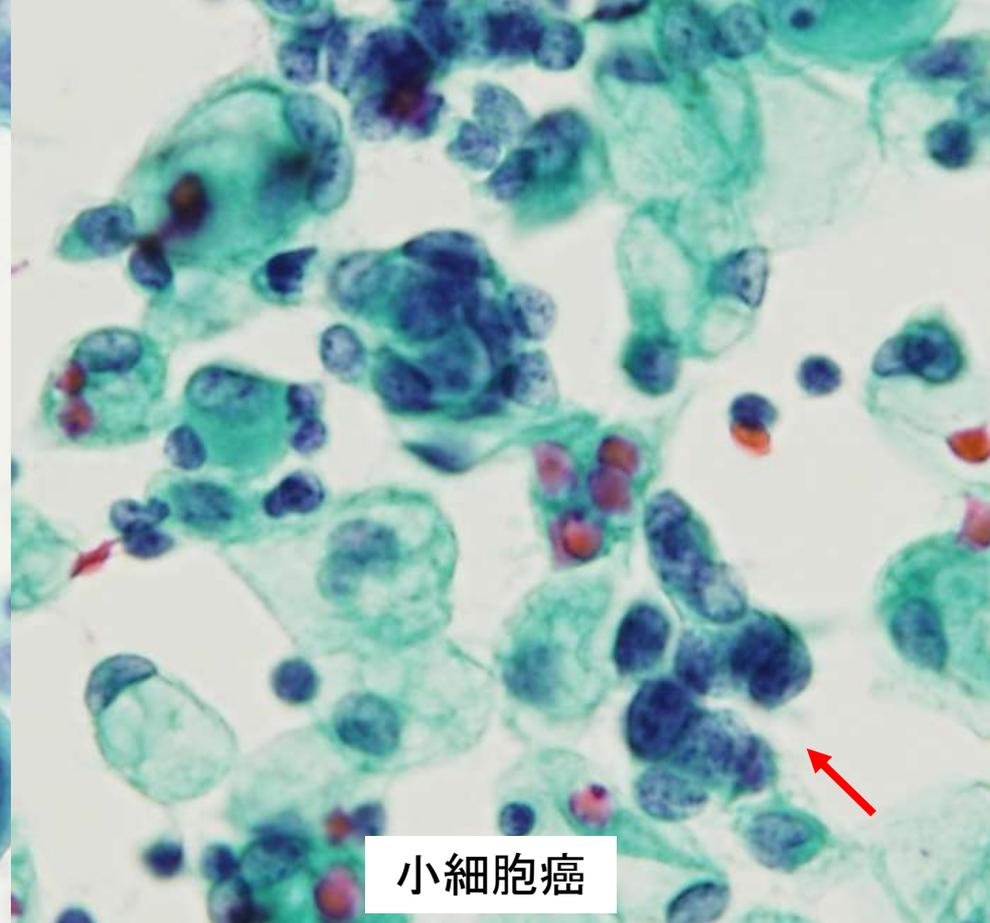
- ◆ 集塊辺縁は円滑で球状
- ◆ 核中心性、細胞質辺縁は明瞭
- ◆ 核は腺癌に比して濃染傾向だが、不整は軽度
- ◆ 細胞質はライト緑好性、ときに角化を示す
- ◆ 層板状構造やレース状、透明感があることもあり多彩
- ◆ PAS 反応では細胞質のグリコーゲンが顆粒状に陽性

明らかな角化悪性細胞がみられると診断は容易

胸水中にみられる扁平上皮癌は非角化型のことが多く、腺癌との鑑別を要する



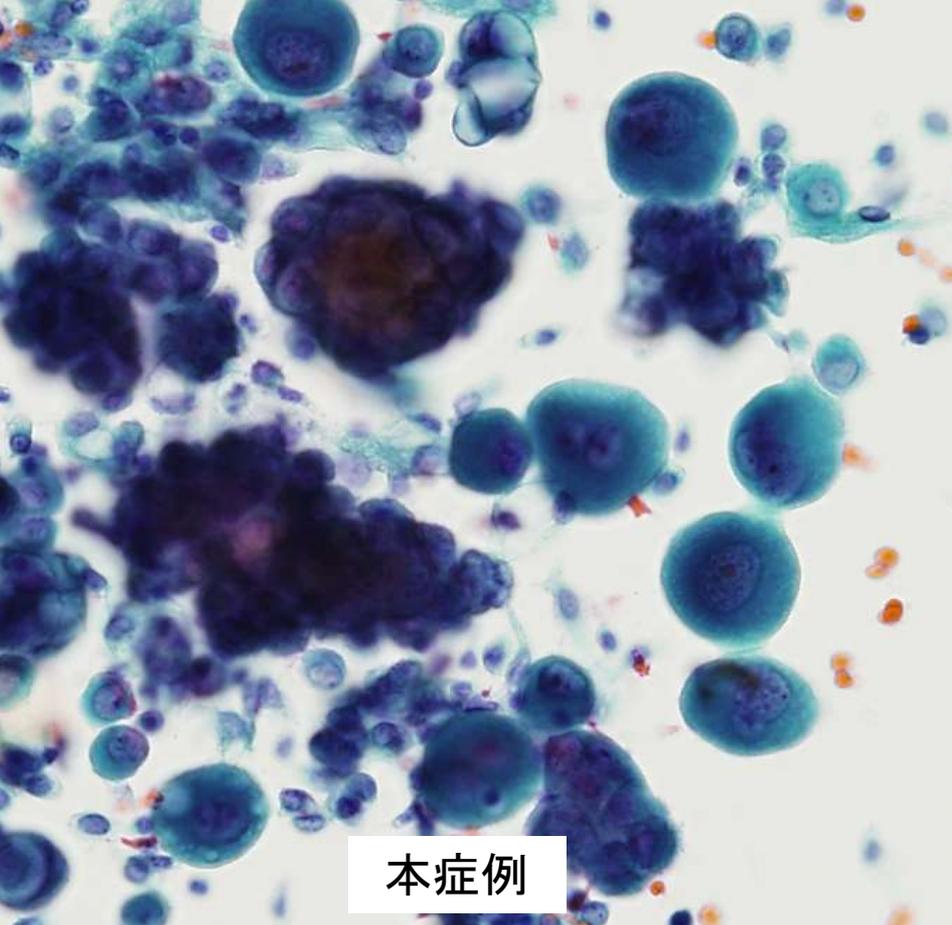
本症例



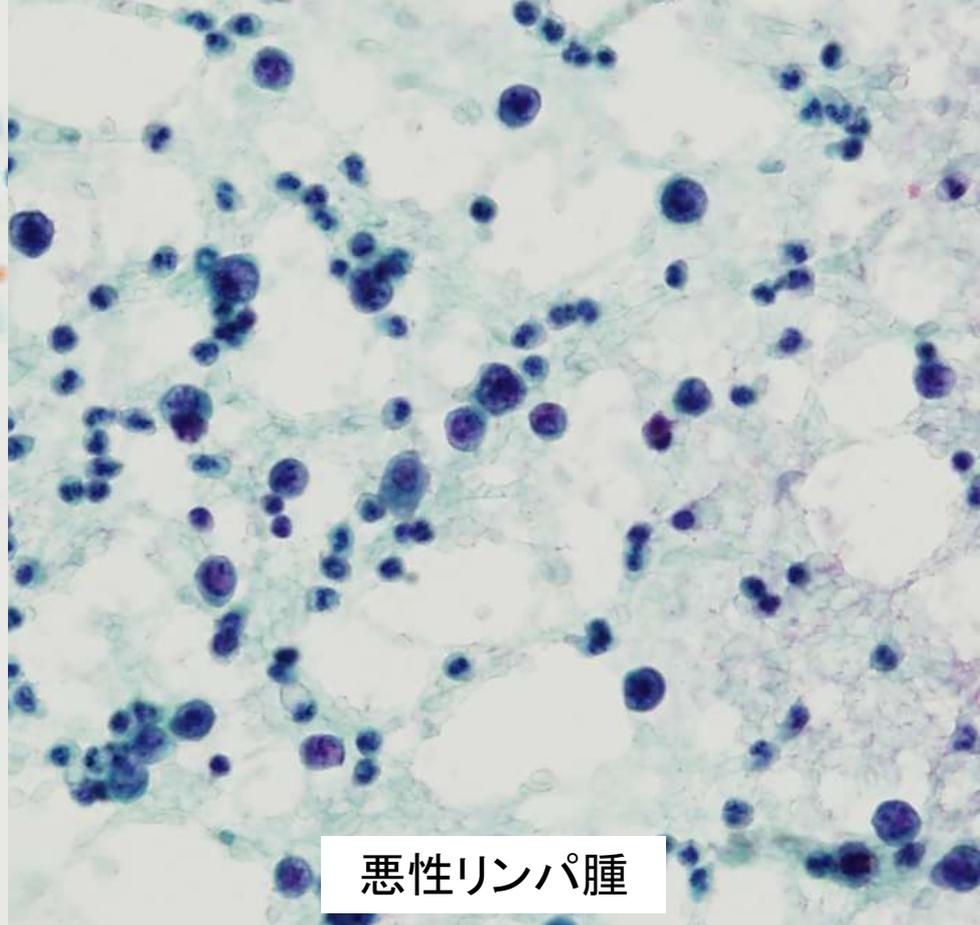
小細胞癌

- ◆ 細胞は小型(リンパ球の約2倍)
- ◆ 細胞質は乏しく、裸核のように場合もある
- ◆ 数個の腫瘍細胞の核が圧迫するきめ込み細工様結合を認める
- ◆ 細顆粒状クロマチン

腺癌よりもリンパ球との鑑別が必要になる(結合性の有無が鑑別点)
肺原発小細胞癌の約90%は TTF-1 陽性となるので注意



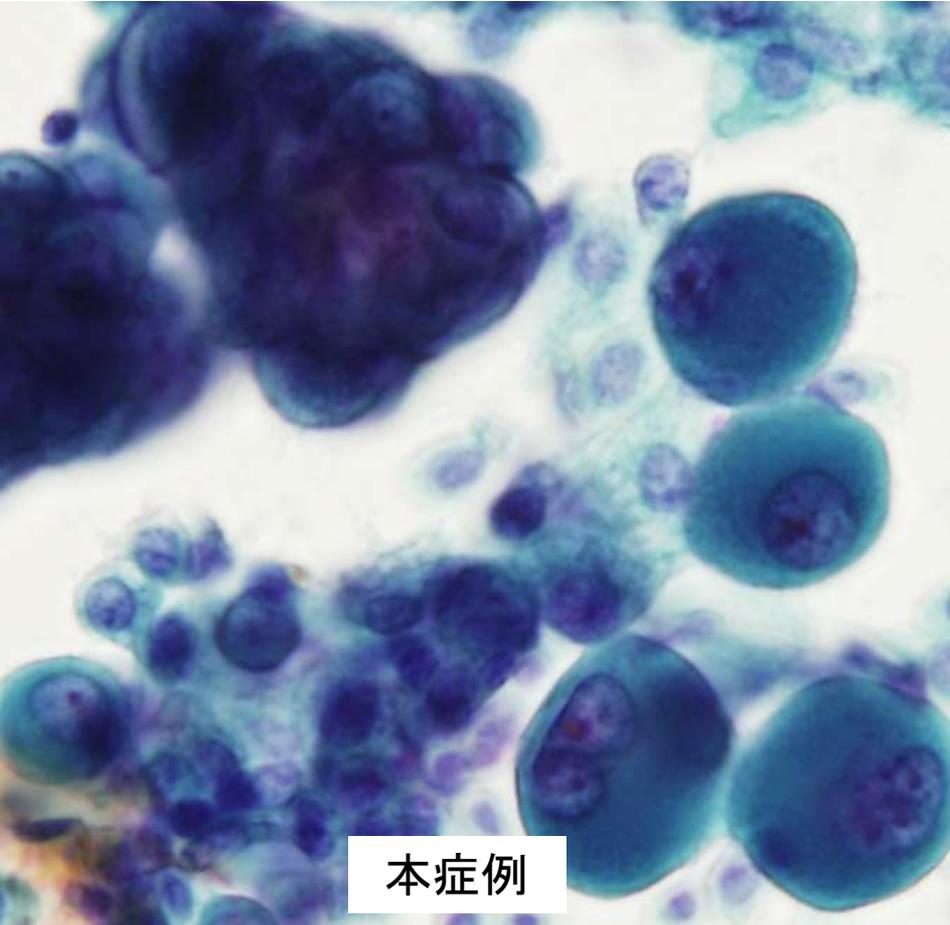
本症例



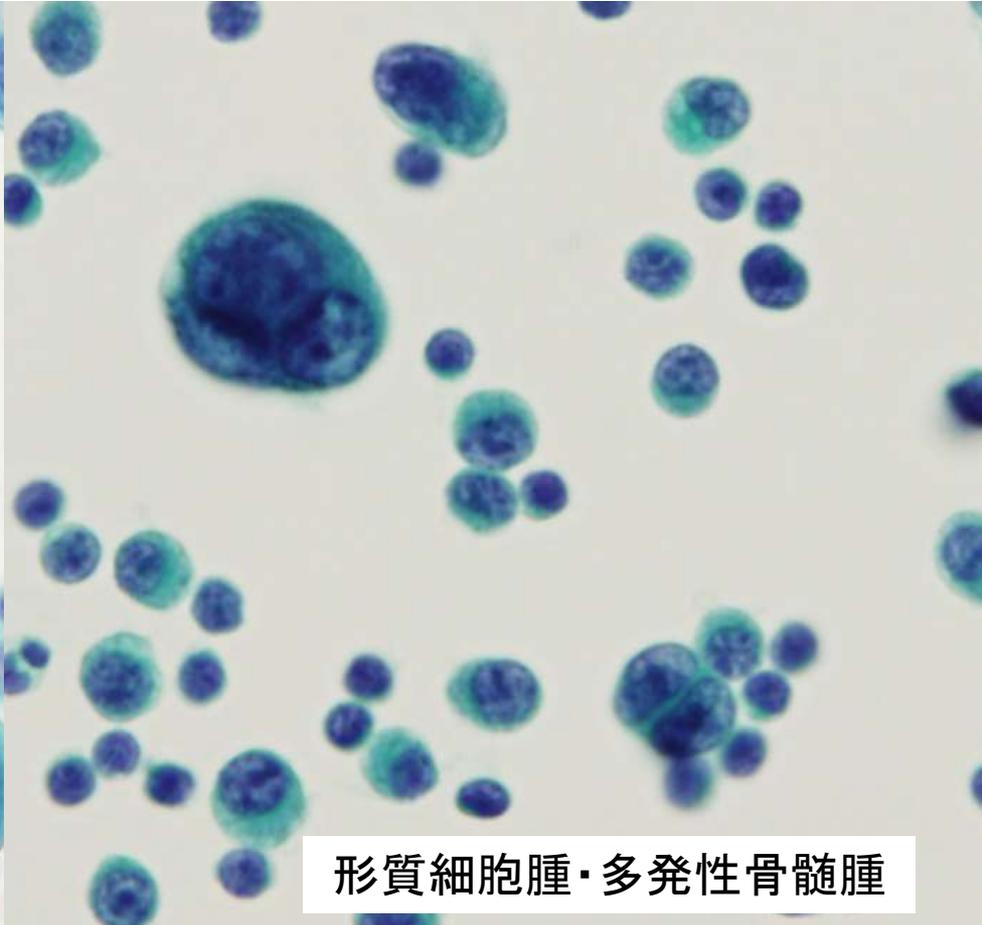
悪性リンパ腫

- ◆ 結合性のない細胞
- ◆ 細胞の大きさが揃った単調な出現様式
- ◆ クロマチン粗顆粒状、核形不整を示す
- ◆ 細胞質は Giemsa 染色で好塩基性

癌腫に比して頻度は低いですが、常に念頭に置くべき疾患である



本症例



形質細胞腫・多発性骨髄腫

- ◆ 核は大型、偏在性
- ◆ 多核細胞もしばしば観察される
- ◆ 車軸状クロマチン、核周明庭

肋骨や胸腔内腫瘍からの浸潤などによる胸水への出現が考えられている
多発性骨髄腫の細胞が体腔液中に出現するのは稀

まとめ

- 腺癌と悪性中皮腫を細胞形態でどこまで鑑別することができるのか検討したく、本症例を提示した。
- 細胞診断時は反応性中皮細胞も鑑別に挙げたが、腫瘍細胞と考えるべきだったと思われた。
- 悪性中皮腫を疑った症例であったが、検討してみると腺癌の特徴が多くあり、腺癌も鑑別に挙げるべきであった。
- 中皮腫を疑ったときは腺癌の可能性も十分に検討する必要があると思われた。