

症例 2

熊本赤十字病院

多比良 朋希



熊本赤十字病院

JAPANESE RED CROSS KUMAMOTO HOSPITAL

症 例

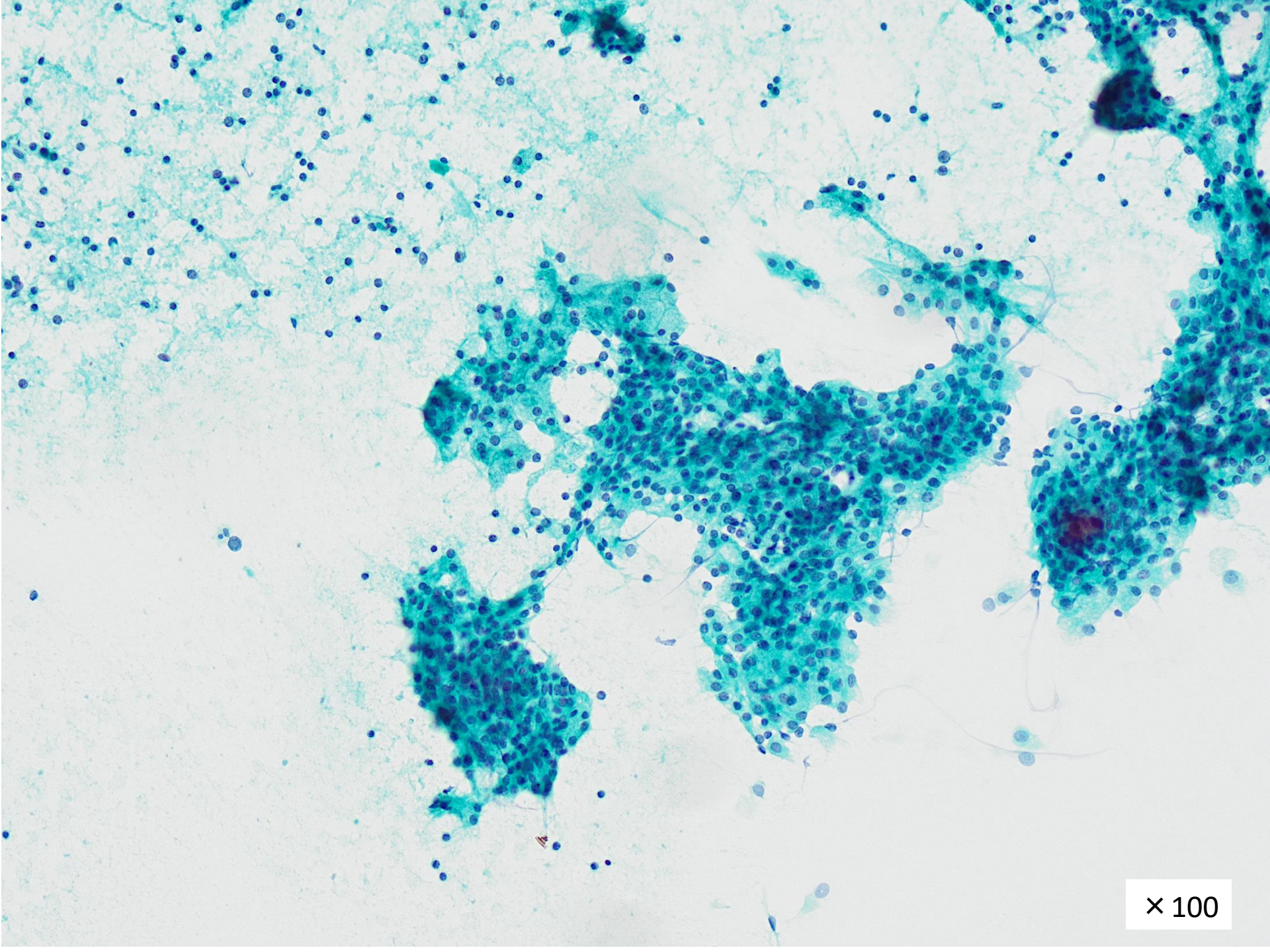
患 者：10歳代の女性

主 訴：右耳下部の痛み

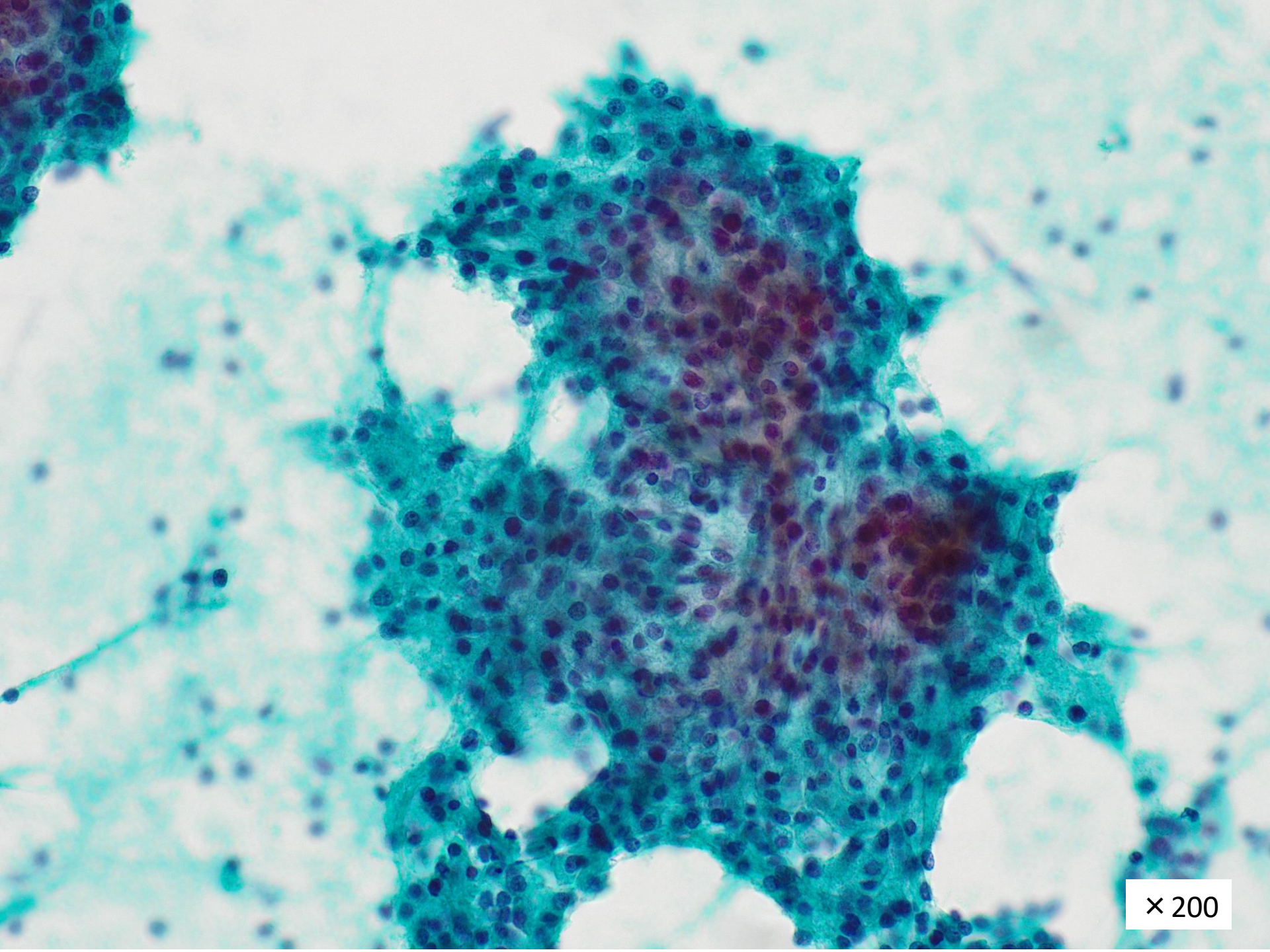
既往歴：特になし

現病歴：右耳下部の痛みを主訴に近医を受診した。抗菌薬を服用していたが、改善しないため精査目的で当院を受診した。超音波検査において右耳下部に15mm大の境界明瞭で低エコーな腫瘤を触知し、多形腺腫などの良性腫瘍が疑われたため穿刺吸引細胞診が施行された。

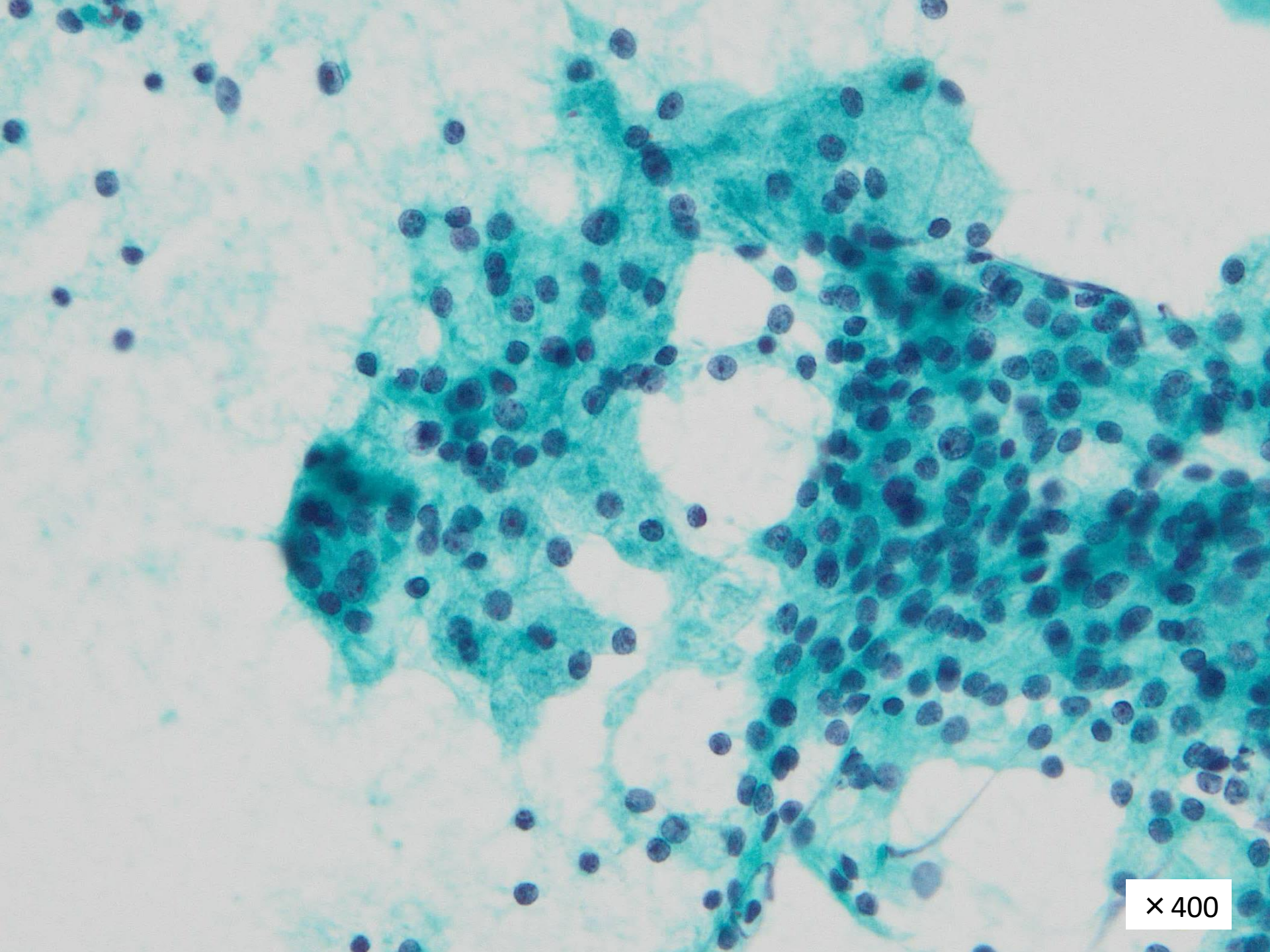




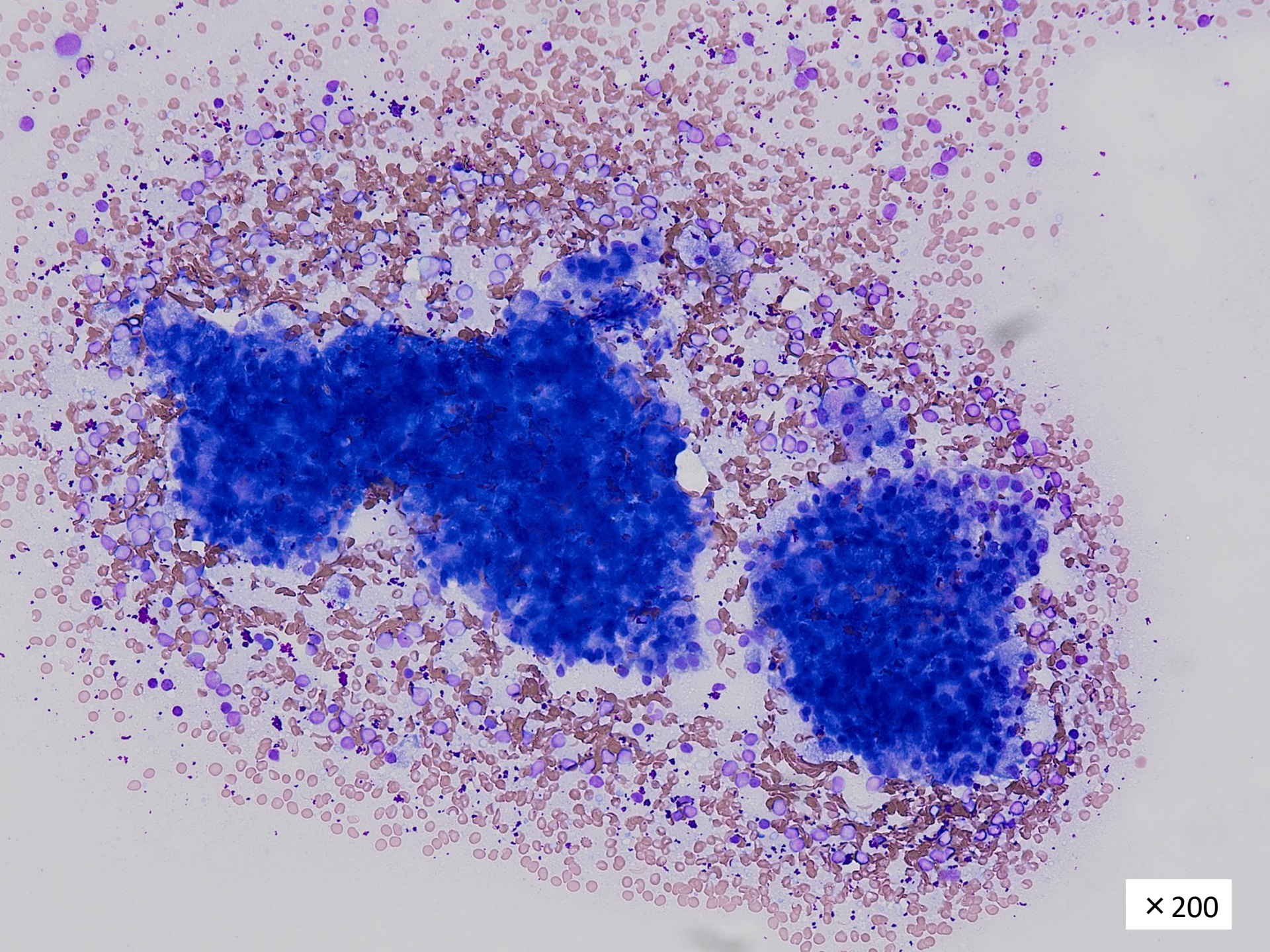
× 100



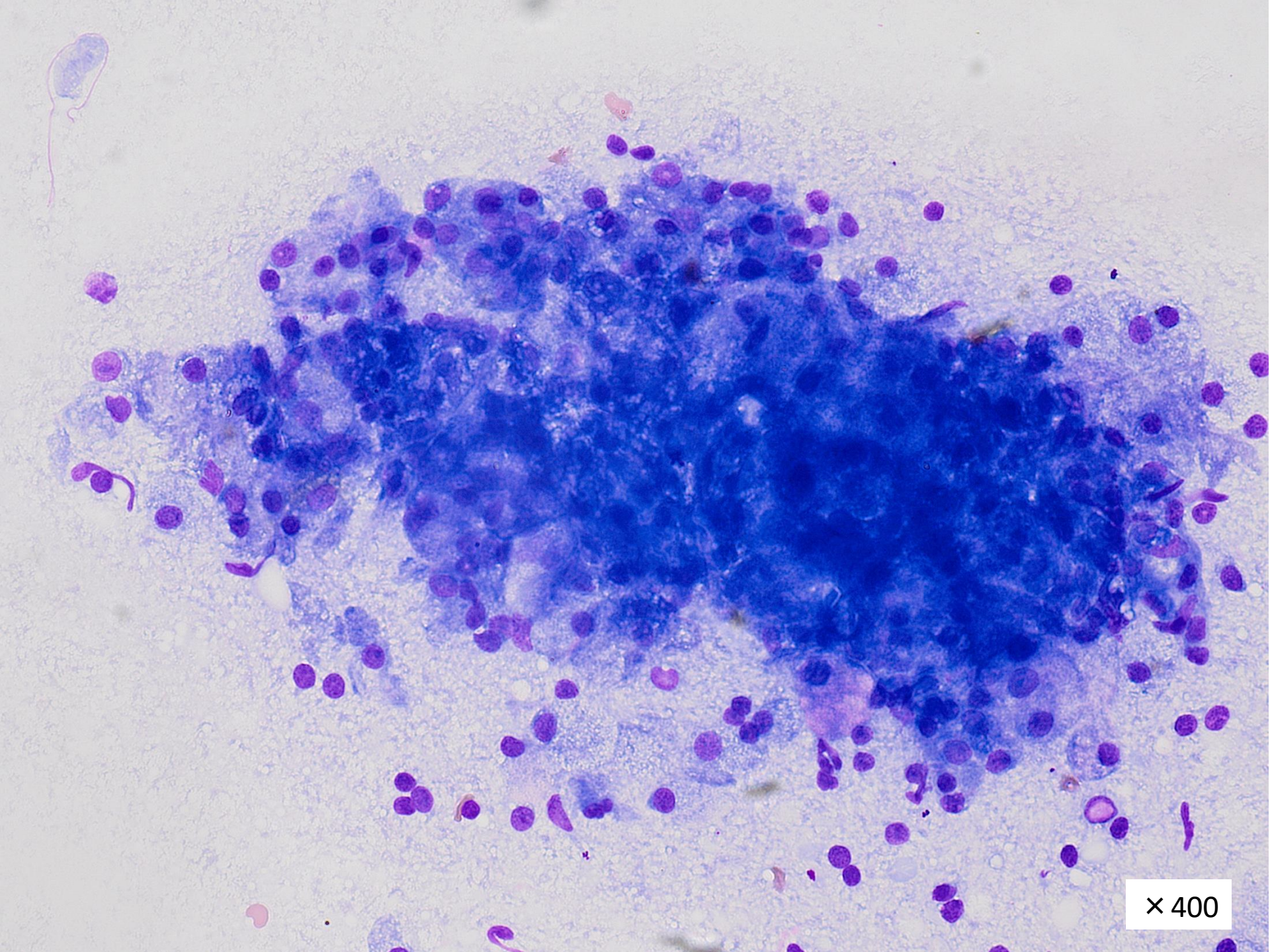
× 200



× 400



× 200

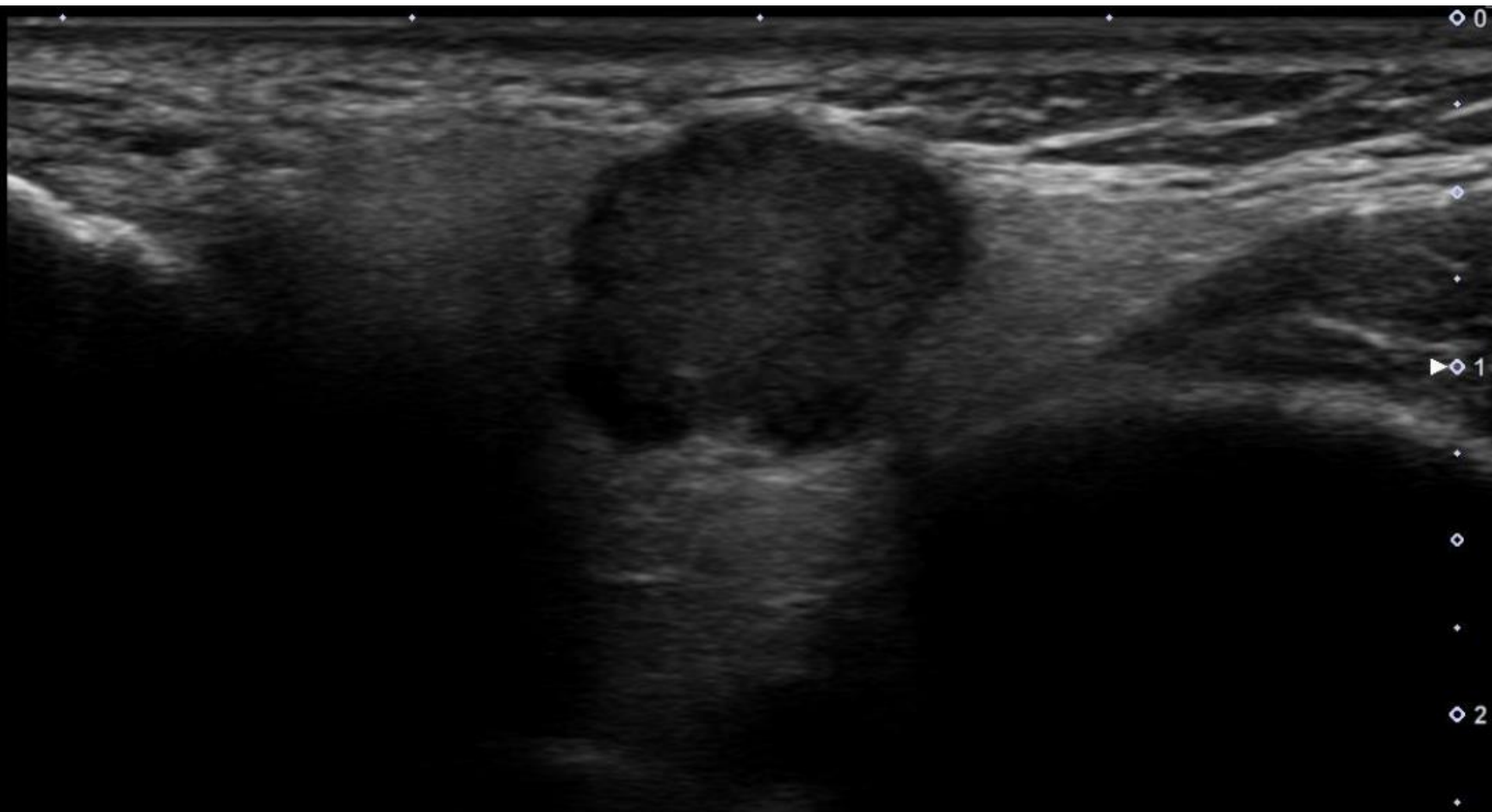


× 400

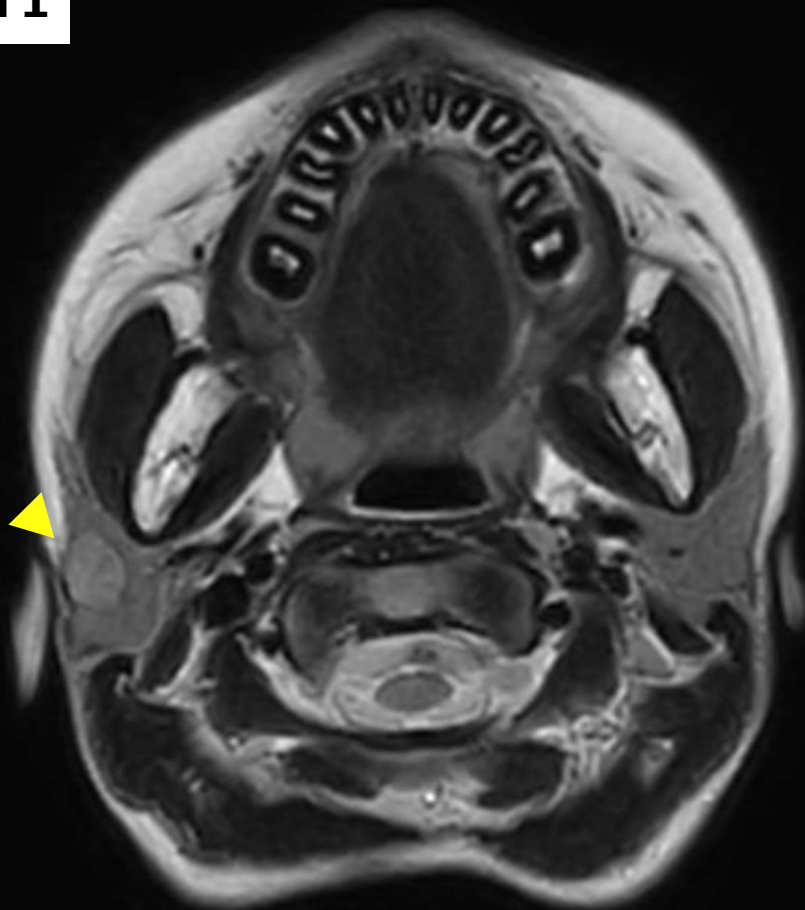
選択肢

1. 良性腺房細胞
2. 多形腺腫
3. ワルチン腫瘍
4. オンコサイトーマ
5. 分泌癌
6. 腺房細胞癌

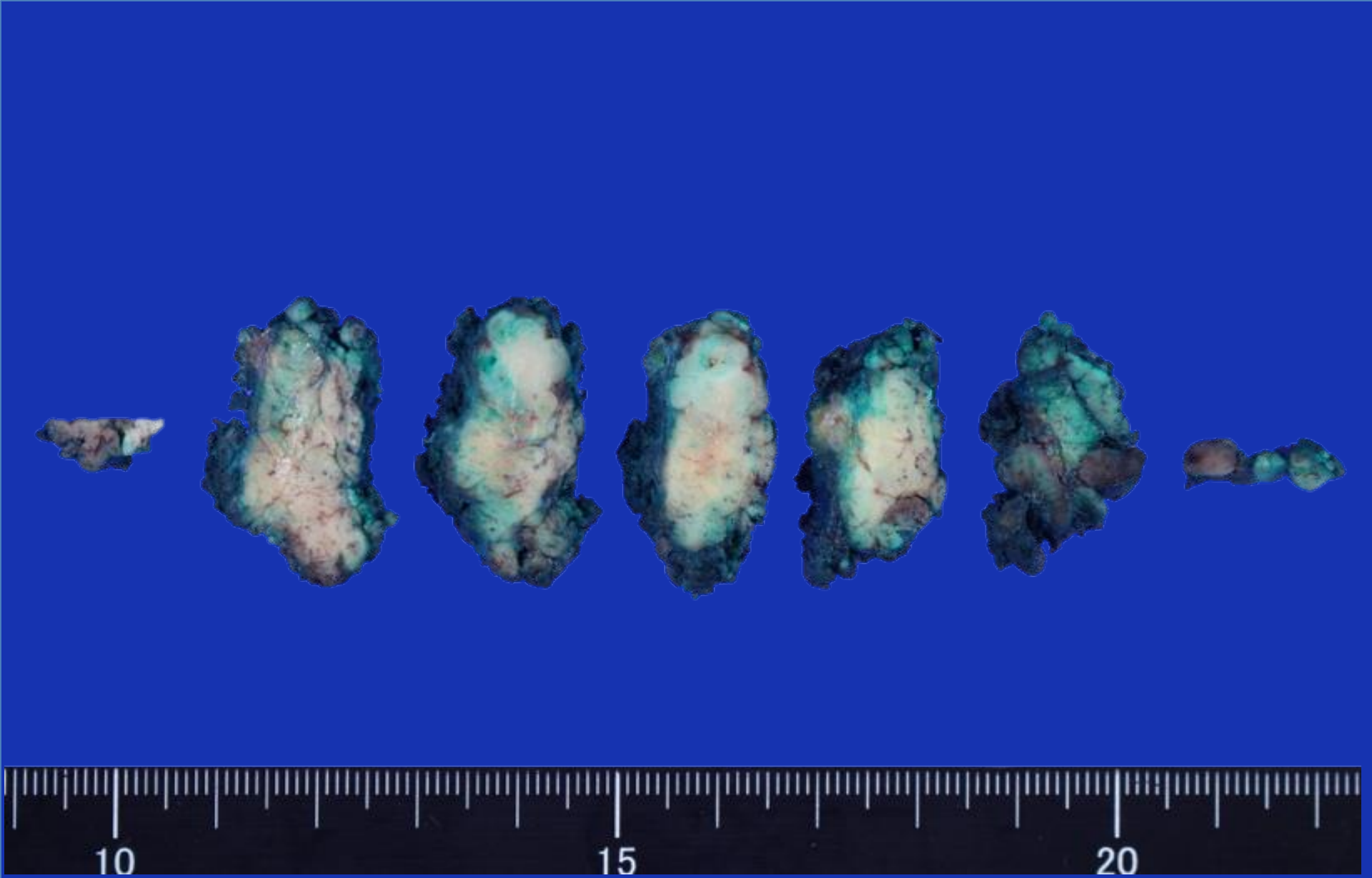




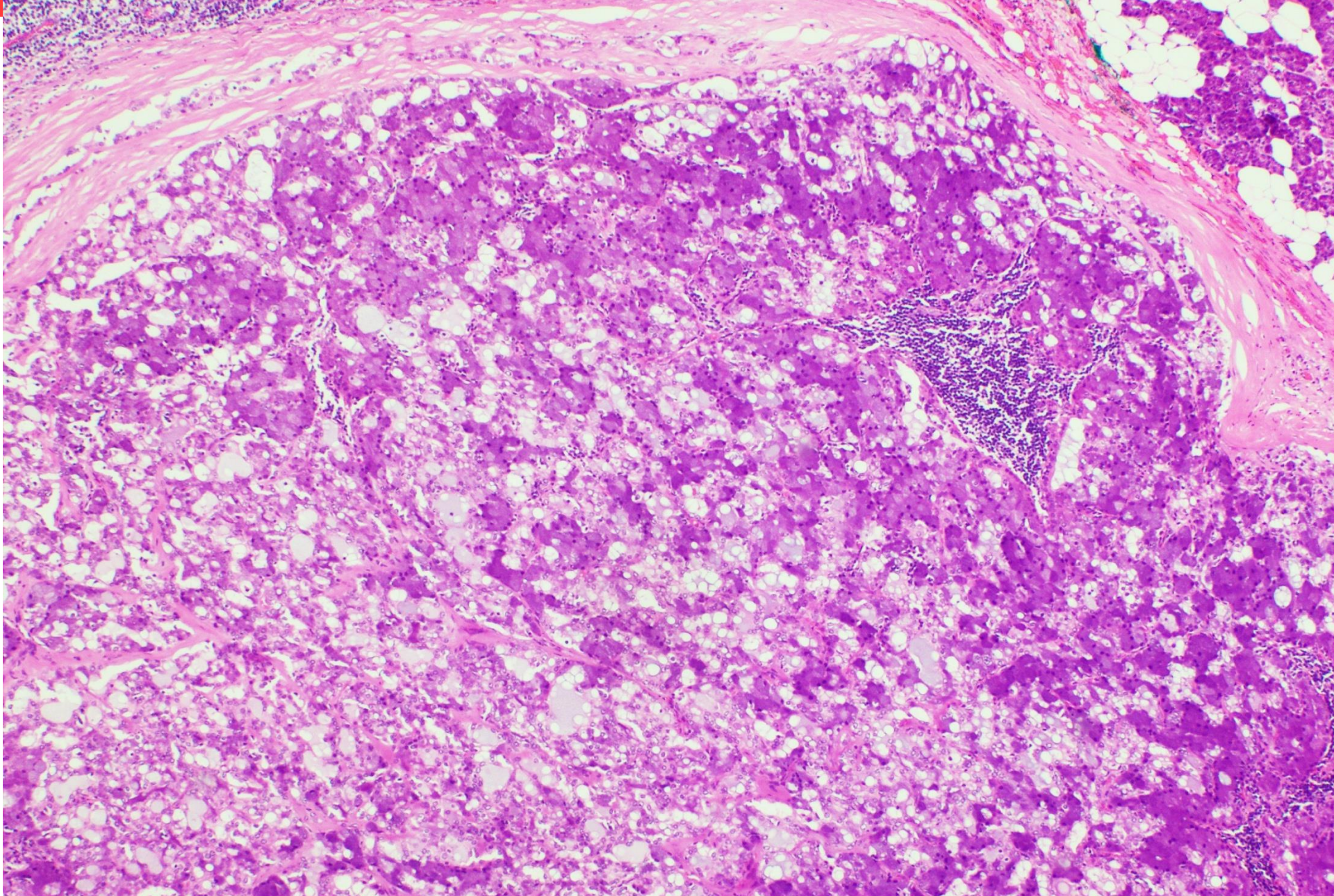
**内部均一な低エコー腫瘤が認められた。腫瘤境界は明瞭で
多形腺腫やワルチン腫瘍など良性腫瘍が考えられた**

T1**T2**

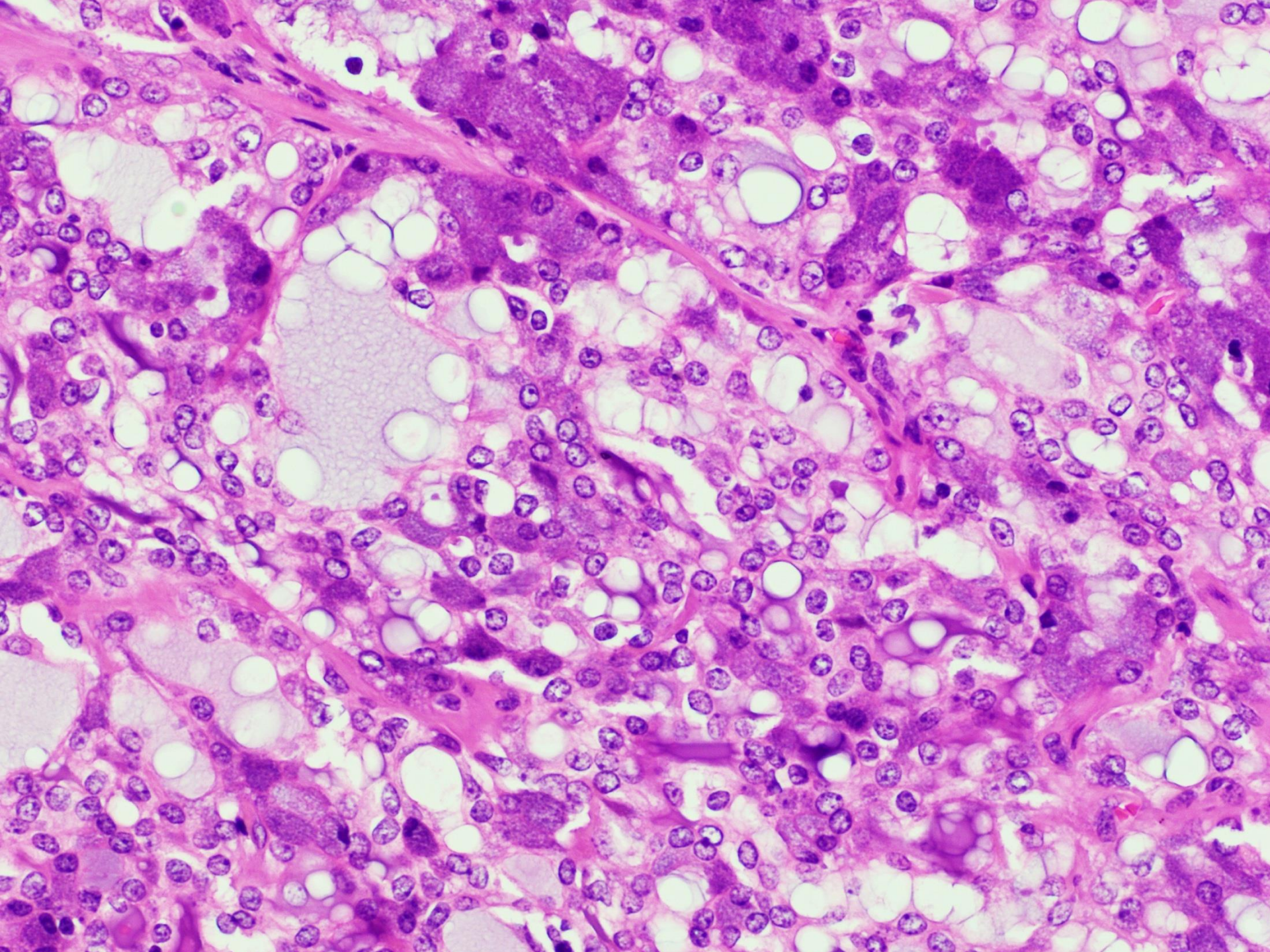
右耳下腺浅葉に比較的境界明瞭な腫瘍を認める。腫瘍はT1強調像で筋組織と同等から低信号、T2強調像で高信号を呈し、内部はやや不均一である。



12×9mm大で、腫瘍の断面は白色充実性であった



腫瘍は線維性被膜を有し、淡明な細胞質を示す腫瘍細胞が充実性に増殖していた



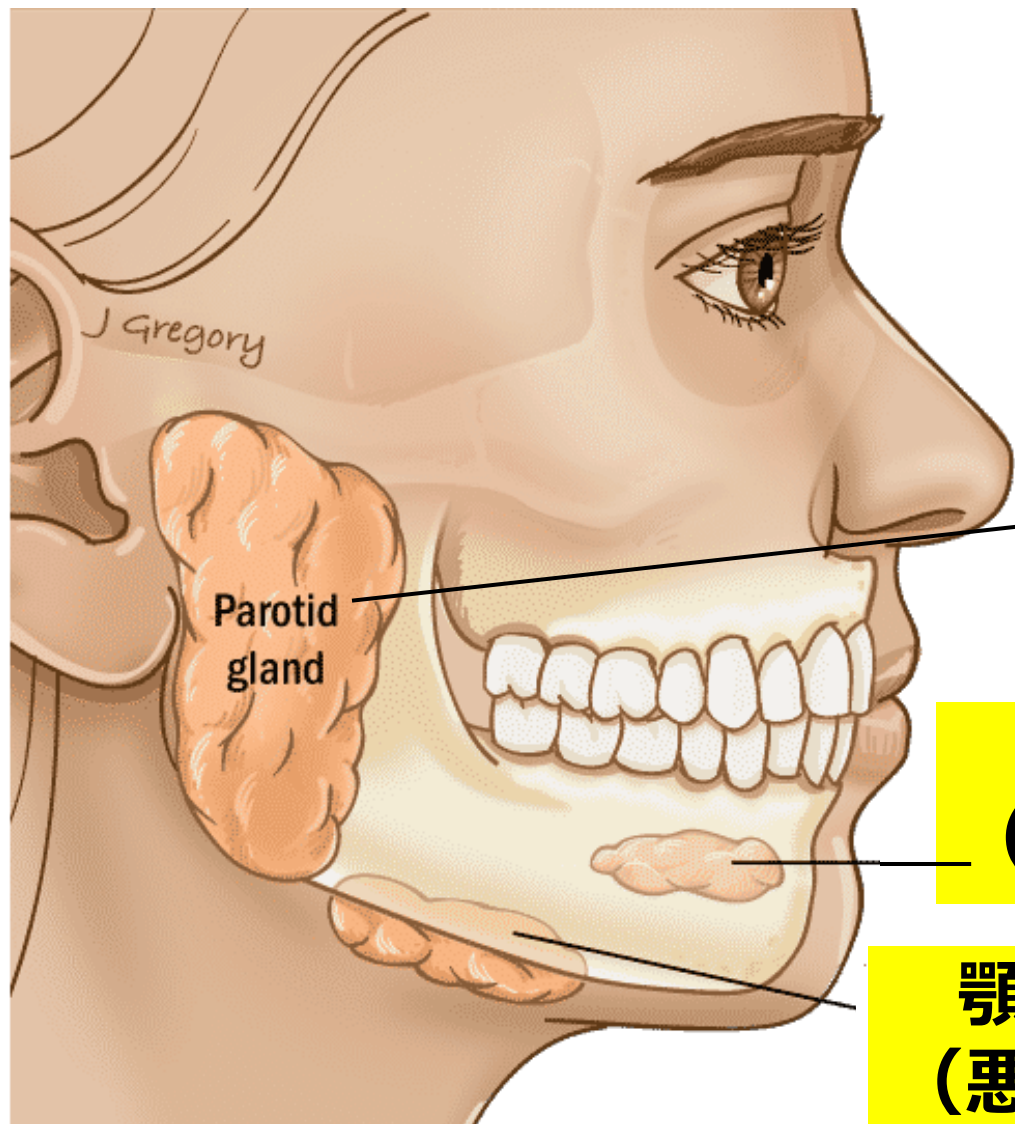
病理組織診断

腺房細胞癌 Acinic cell carcinoma

漿液性腺房細胞に類似した腫瘍細胞が充実胞巣状に増殖しています。腫瘍は耳下腺組織内にとどまり、実質外進展、脈管侵襲は明らかではありません。切除断端は陰性です。周囲脂肪織に7個のリンパ節が含まれており、いずれにも腫瘍の転移は認められません。



唾液腺腫瘍の発生頻度と好発部位



人口10万人あたり
0.4~13人
(全悪性腫瘍の0.3%)

耳下腺 64~80%
(悪性 15~32%)

舌下腺 <1%
(悪性 70~90%)

顎下腺 7~11%
(悪性 41~45%)

頭頸部癌取扱い規約第6版

悪性腫瘍

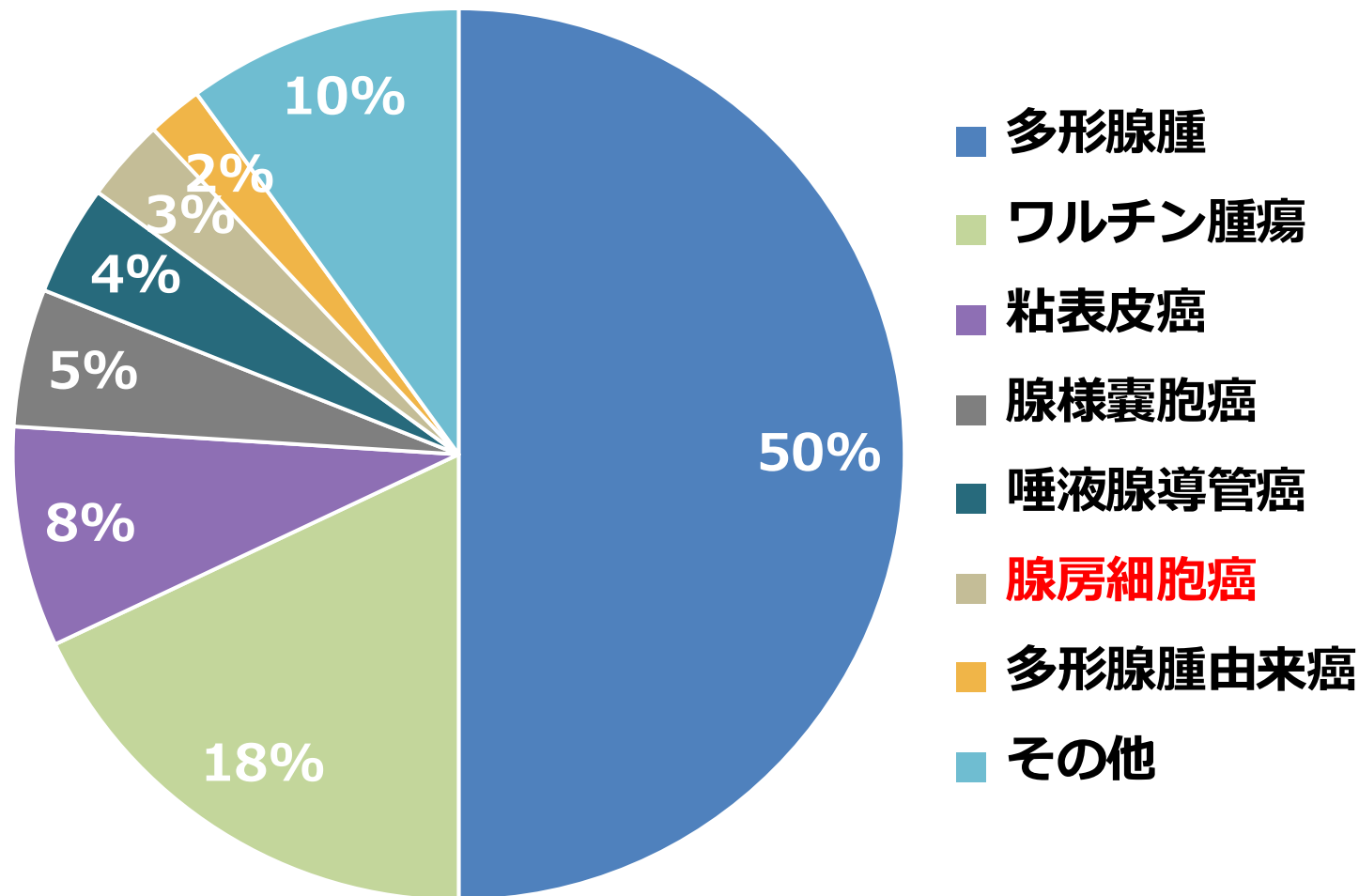
| | |
|--------------|-----------|
| 粘表皮癌 | 分泌癌 |
| 腺様嚢胞癌 | 脂腺腺癌 |
| 腺房細胞癌 | 癌肉腫 |
| 多型腺癌 | 低分化癌 |
| 明細胞癌 | 未分化癌 |
| 基底細胞腺癌 | 大細胞神経内分泌癌 |
| 導管内癌 | 小細胞神経内分泌癌 |
| 腺癌、NOS | リンパ上皮癌 |
| 唾液腺導管癌 | 扁平上皮癌 |
| 筋上皮癌 | オンコサイト癌 |
| 上皮筋上皮癌 | 境界悪性腫瘍 |
| 多形腺腫由来癌 | 唾液腺芽腫 |

良性腫瘍

多形腺腫
筋上皮腫
基底細胞腺腫
ワルチン腫瘍
オンコサイトーマ
リンパ腺腫
嚢胞腺腫
乳頭状唾液腺腺腫
導管乳頭腫
脂腺腺腫
細管状腺腫と
その他の導管腺腫



唾液腺腫瘍の組織型とその発生頻度(全年齢)



唾液腺腫瘍の約7割は良性腫瘍である



小児に発生する唾液腺腫瘍と発生頻度

| 組織型 | 発生頻度 |
|--------|--------|
| 多形腺腫 | 50-70% |
| 粘表皮癌 | 20-30% |
| 腺房細胞癌 | 10-15% |
| 腺様嚢胞癌 | 5-10% |
| 分泌癌 | <1% |
| ワルチン腫瘍 | <1% |

小児の唾液腺腫瘍は悪性例の割合が成人と比較して高い



腺房細胞癌

腺房細胞癌は漿液性腺房細胞(serous acinar cell)への分化を示す悪性唾液腺腫瘍で、細胞質内に好酸性顆粒（チモーゲン顆粒）を有する腫瘍細胞からなる。

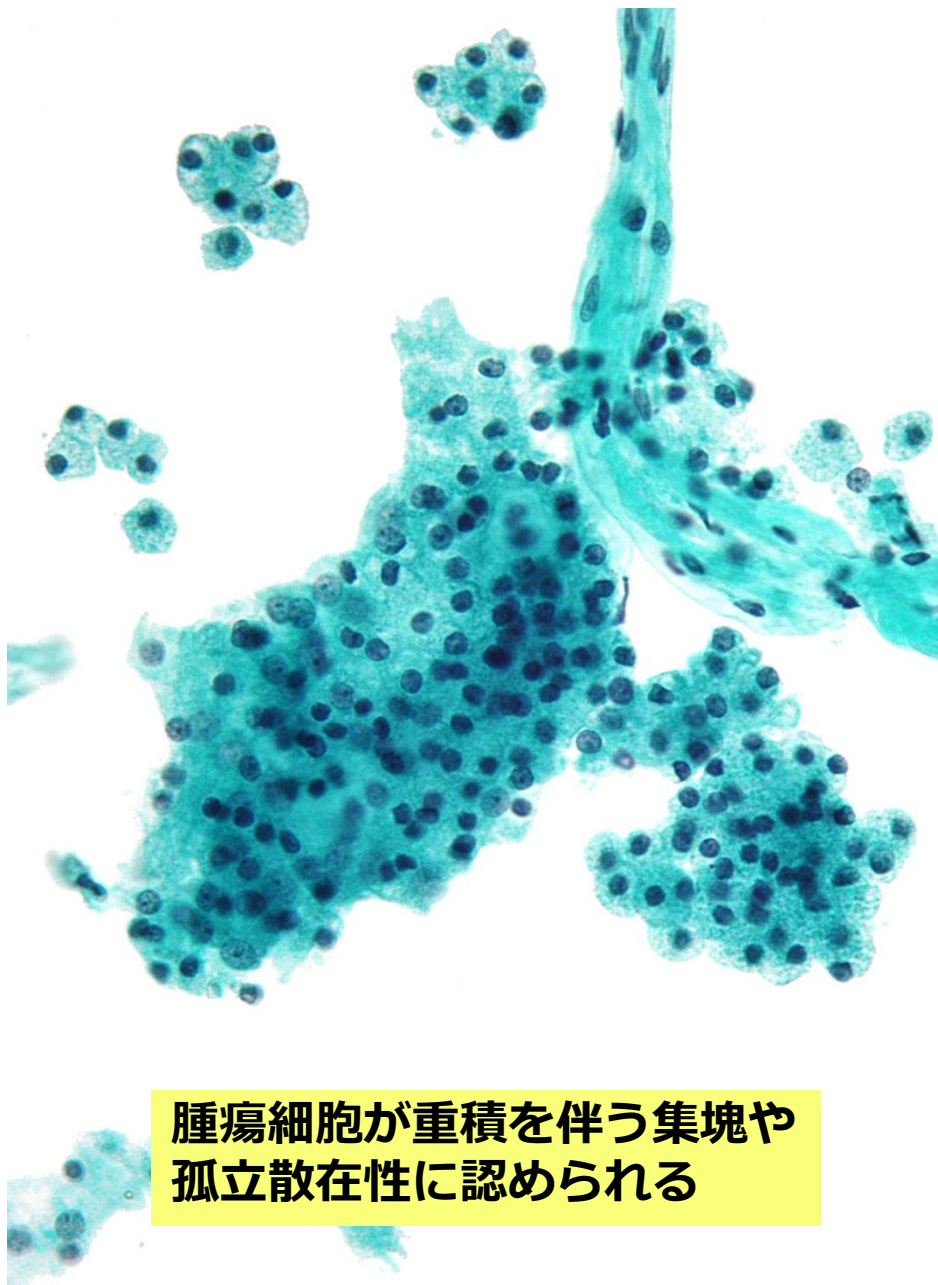
| 項目 | 内容 |
|-------|----------------------|
| 好発部位 | 耳下腺（80-85%） |
| 好発年齢 | 30-50歳代 |
| 性差 | やや女性に多い（男女比 1:1.5-2） |
| 臨床像 | 境界明瞭な腫瘤で疼痛は少ない |
| 転移・再発 | 局所再発やリンパ節転移例は10-20% |
| 予後 | 10年生存率：80-90% |



腺房細胞癌の細胞学的特徴

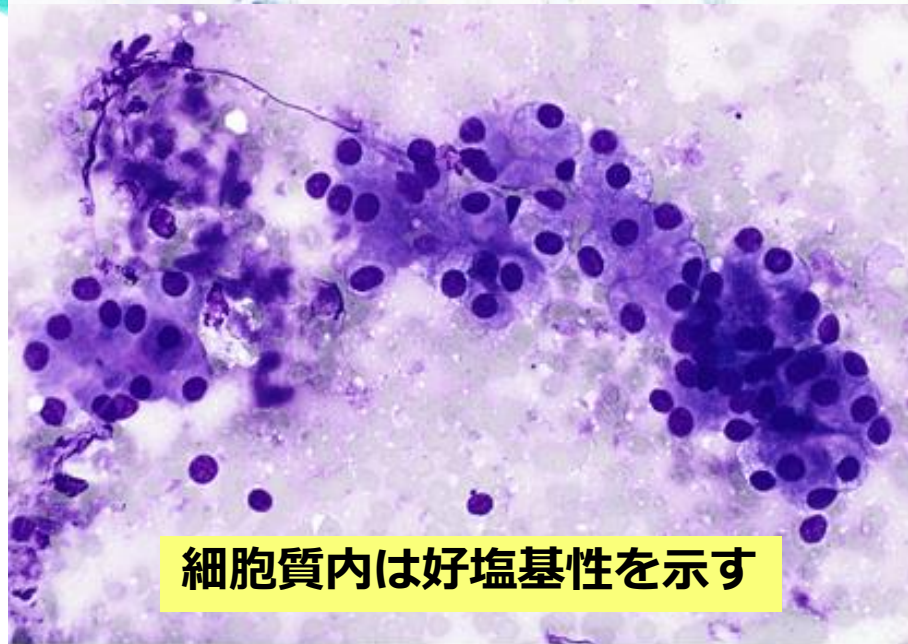
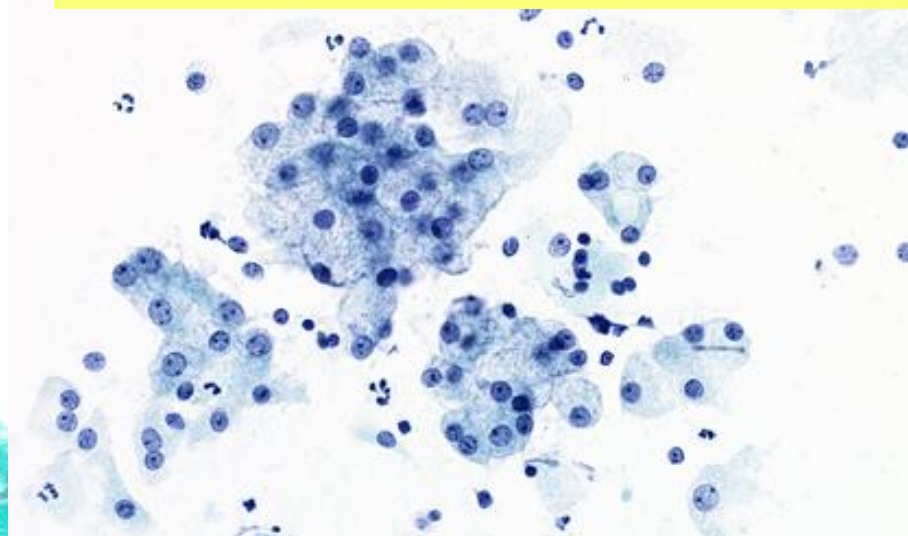
- 背景は比較的**清浄**
- **単調**な形態を示す腫瘍細胞が見られる
- 集塊は**重積性**を示す
- 集塊の**辺縁は不明瞭**なことが多い
- 結合性は正常腺房細胞と比較して**緩い**
- 細胞質に大小の**空胞**が見られる
- 核は円形
- 核クロマチンは細顆粒状
- 小型核小体が数個見られる
- 壊死や核分裂像の出現頻度は低い





腫瘍細胞が重積を伴う集塊や孤立散在性に認められる

N/C比は低く、細胞質内に大小の空胞が見られる



細胞質内は好塩基性を示す



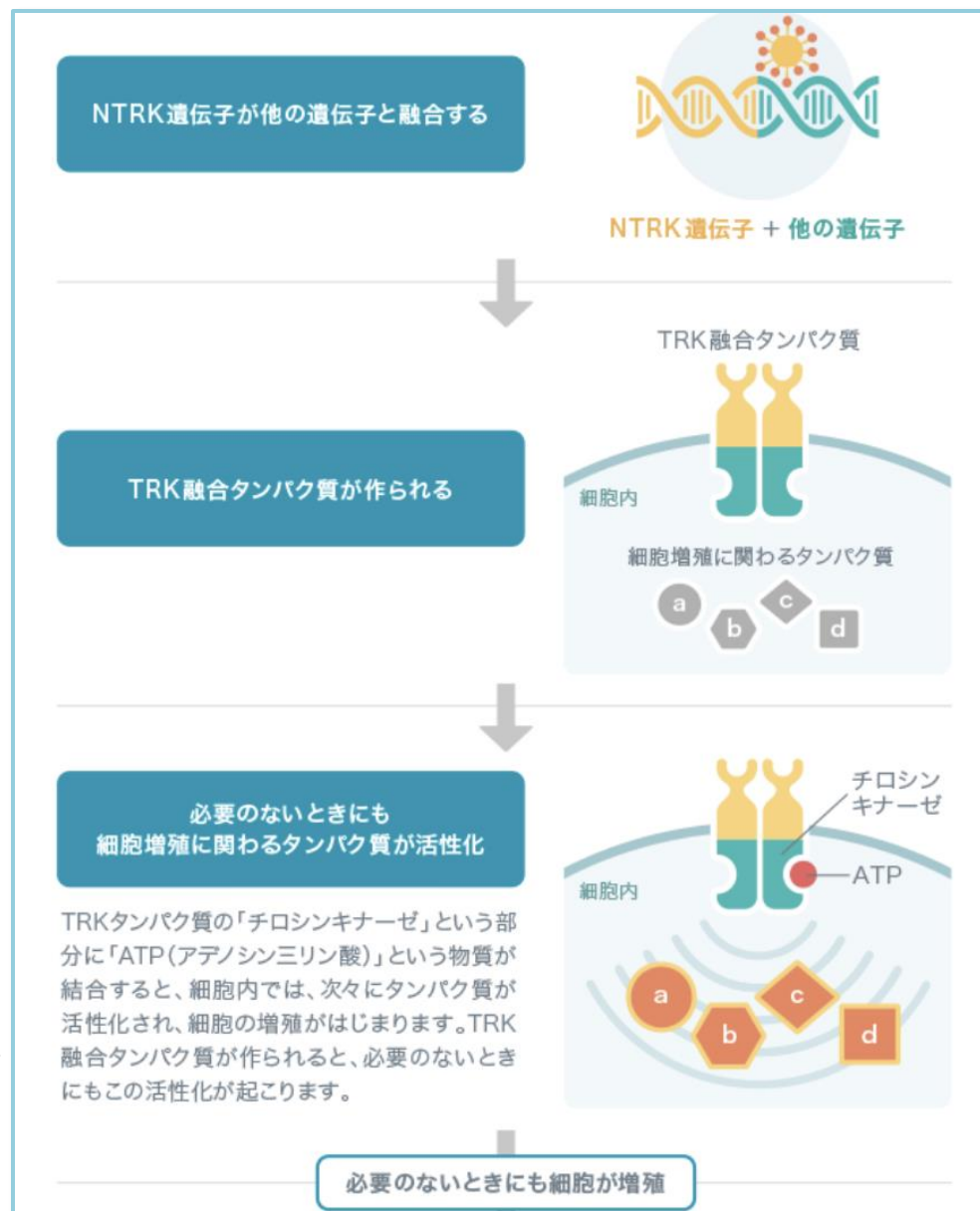
腺房細胞癌におけるWHO分類の変遷

| WHO分類 | 発行年 | 腫瘍の位置付け | 記載内容 |
|-------|------|-----------------------|---|
| 第1版 | 1972 | 独立した腫瘍として初掲載した | Acinic cell tumour を良性・悪性に分けて記載した。漿液腺腺房細胞の形態を特徴とする |
| 第2版 | 1991 | 明確に「低悪性度癌」として分類した | Acinic cell carcinoma として悪性腫瘍に定義された。亜型分類 (solid,papillary-cystic,follicular) |
| 第3版 | 2005 | 分化形態に基づく亜型を詳細化した | 細胞形態 (clear cell,vacuolated cell,intercalated,duct-like) が記載され、免疫染色 (DOG1,a-amylase) の有用性に言及した |
| 第4版 | 2017 | 分子病理学的知見を反映した | Acinic cell carcinomaとされていた一部が Secretory carcinoma として独立し、 ACC は ETV6 陰性例に限定した |
| 第5版 | 2022 | 分子病理学および形態学の両面から定義された | NR4A3 転座の存在を示唆。High grade transformationが記された。 |



ETV6-NTRK3

TRKは、**神経細胞の分化や維持**に関わるタンパクである。
NTRK遺伝子と融合する遺伝子は様々であるが、**NTRK融合遺伝子が他の遺伝子と融合**すると**TRK融合タンパク質**が作られ、不必要な時にも細胞が増殖し、**がんが発生しやすくなる**ことが報告されている。
唾液腺分泌癌では、ETV6遺伝子との融合が**90%以上**の症例にみられる。



中外製薬ホームページより引用

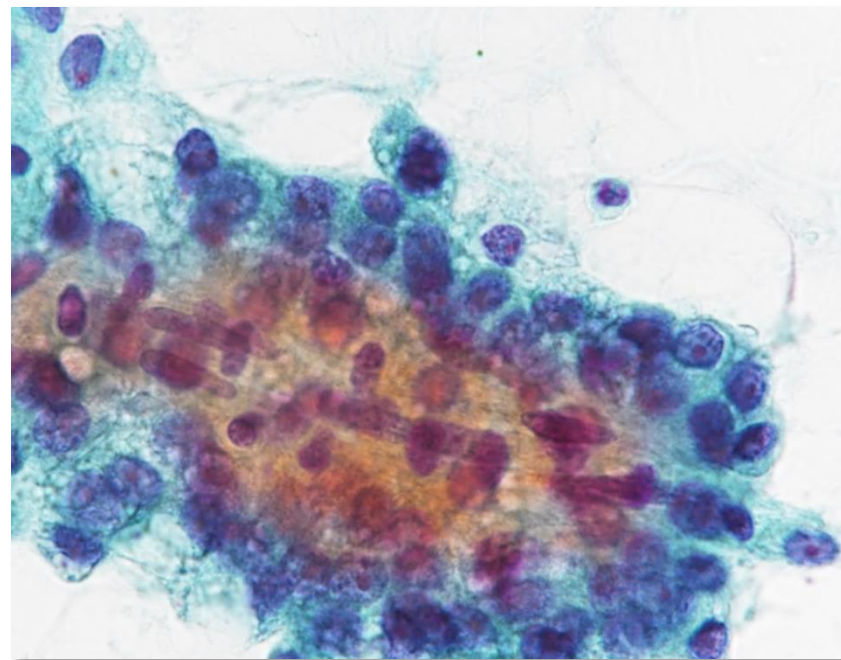


分泌癌 Secretory carcinoma

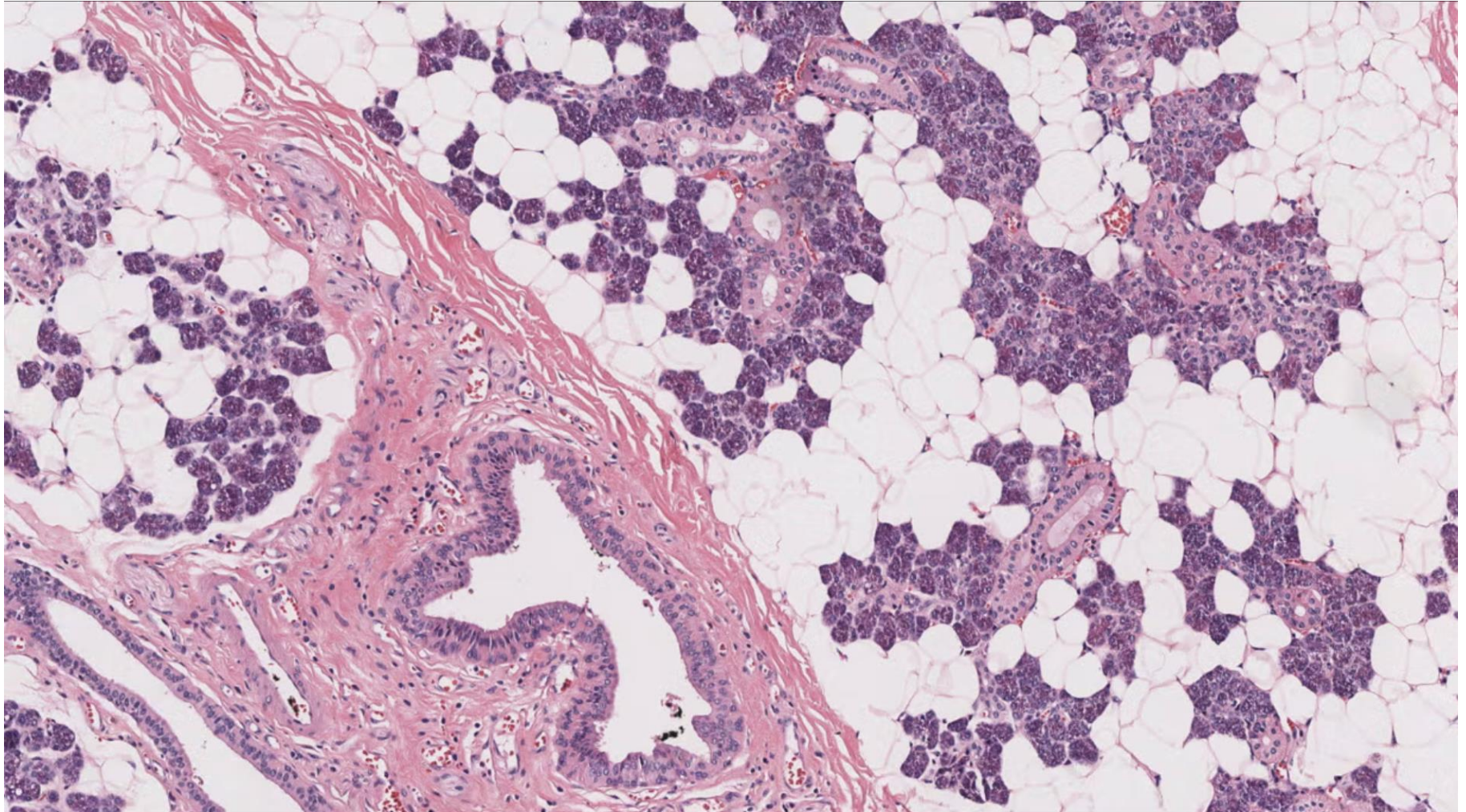
分泌癌は以前乳腺相似分泌癌（MASC）と呼ばれていたが、頭頸部腫瘍**2017年版WHO分類**において**低悪性度唾液腺腫瘍**のひとつとして記載されている。**ETV6-NTRK3融合遺伝子**が認められる。

細胞学的特徴

- 細胞量が豊富
- 管状、濾胞状、乳頭状集塊
- N/C比は低い
- 豊富な空胞状好酸性細胞質
- **チモーゲン顆粒を欠く**
- 微細顆粒状クロマチン
- 明瞭な核小体

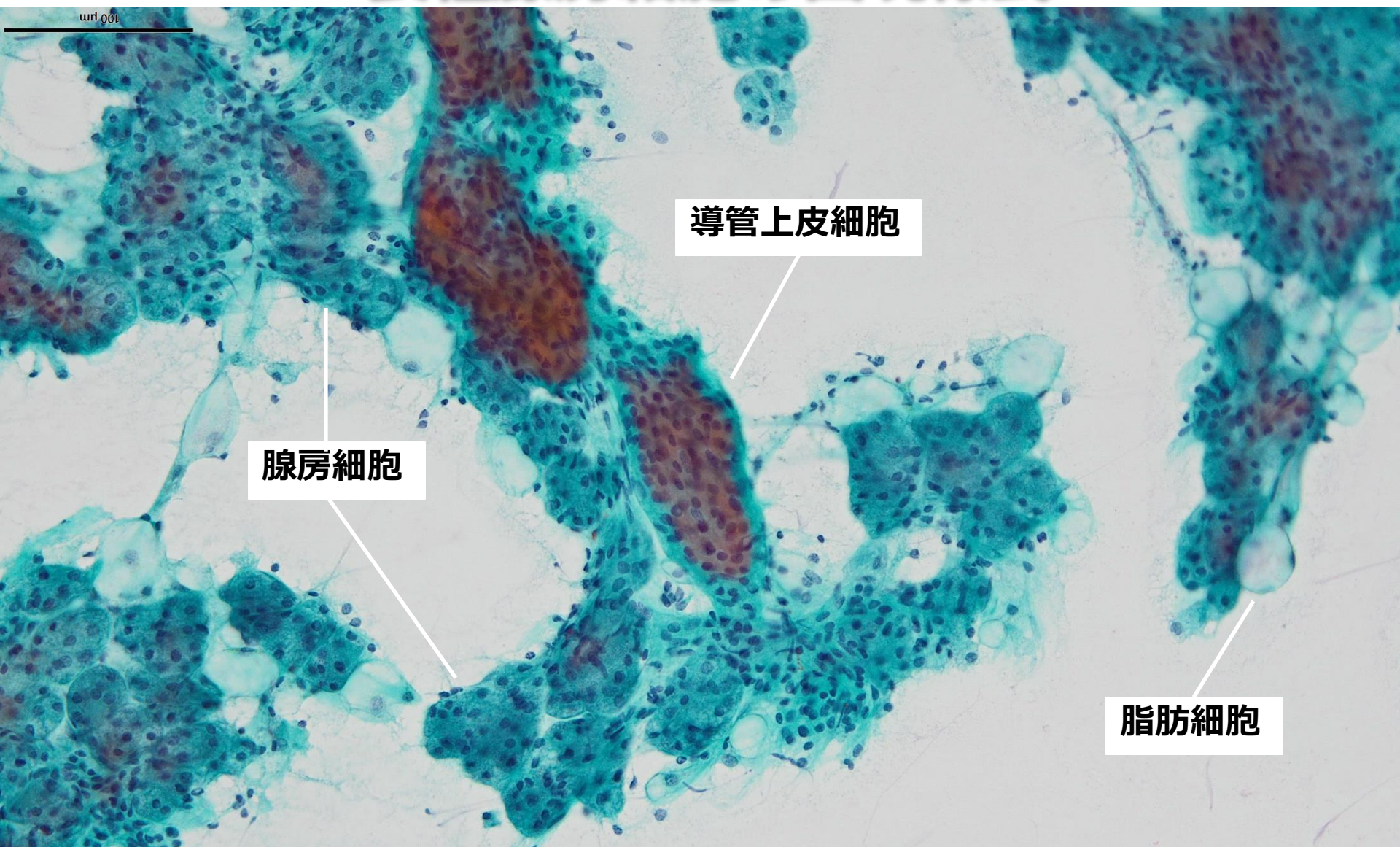


ヒト唾液腺の正常構造(H&E染色)



漿液性および粘液性腺房が小葉状を呈し、導管が認められる。腺房細胞は好酸性の細胞質と基底部の核を有し、間質には細血管と脂肪組織がみられる

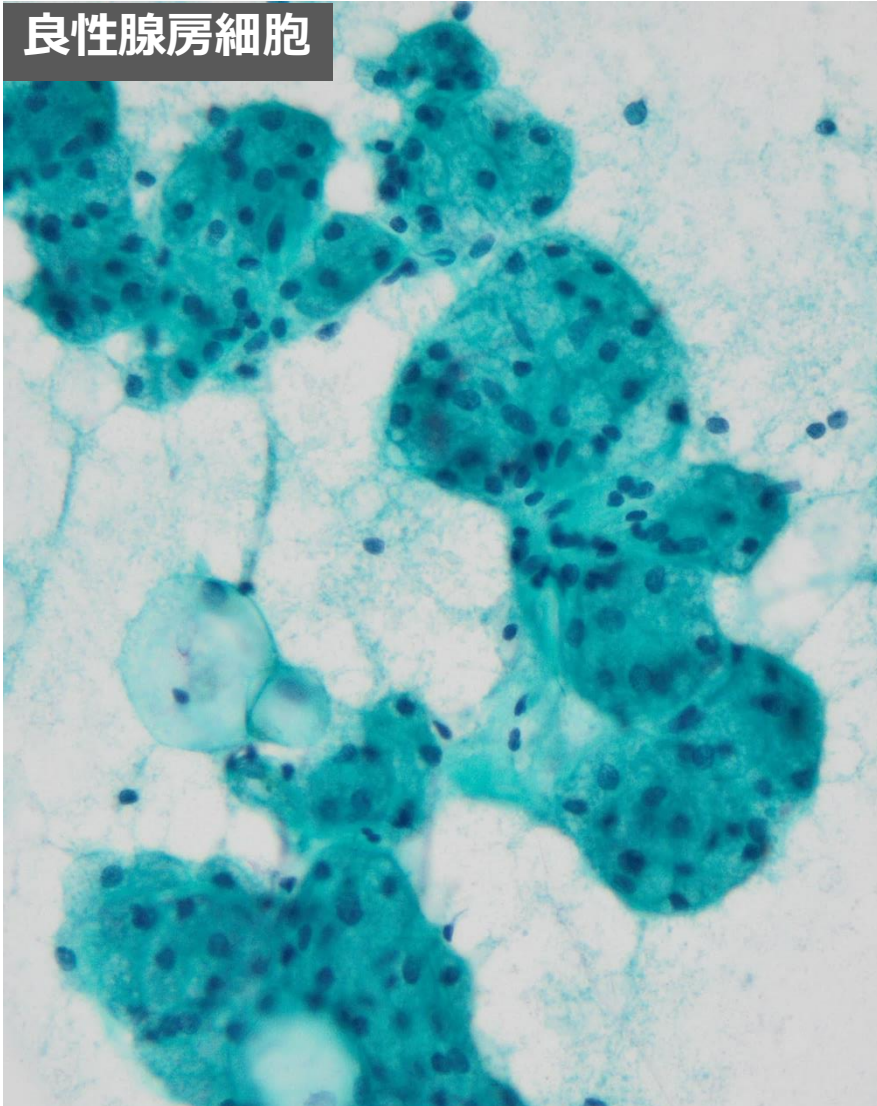
良性腺房細胞の出現様式



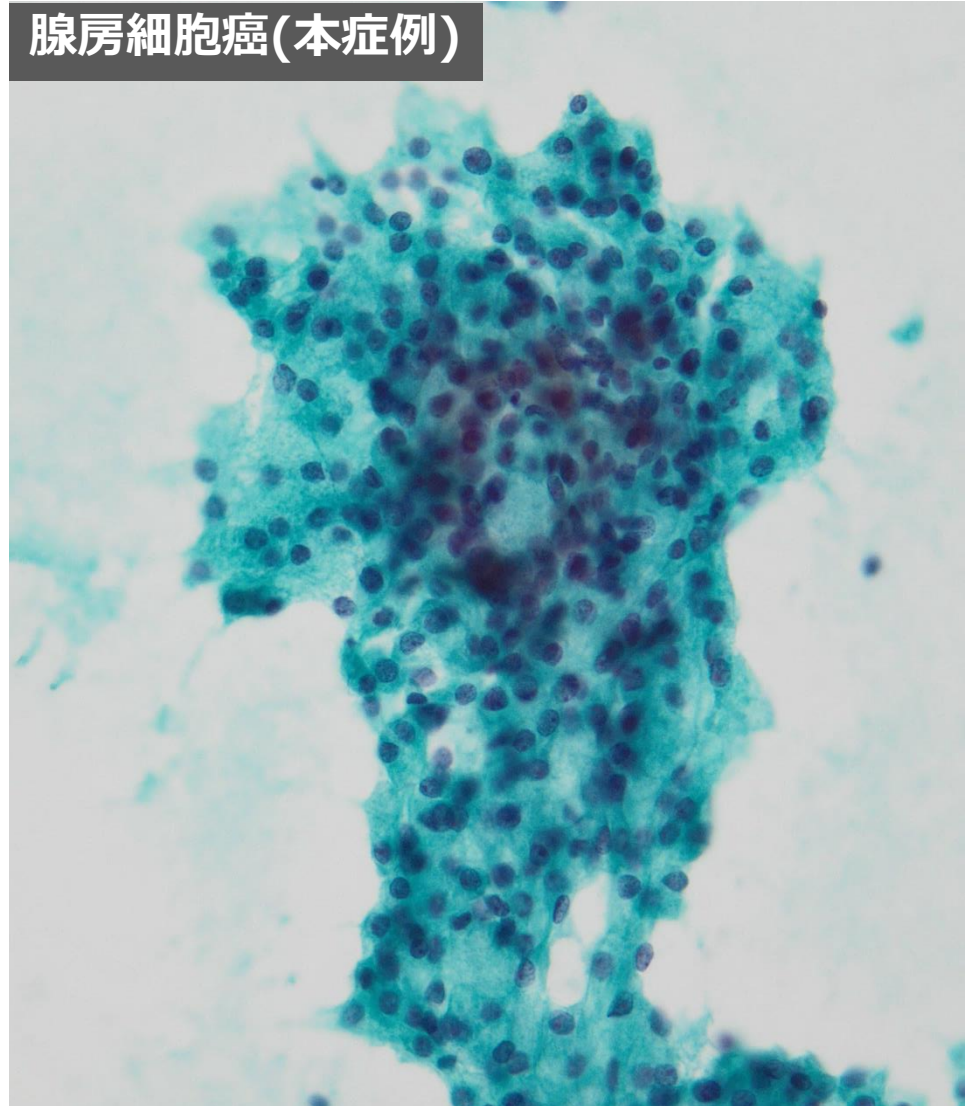
腺房細胞は、導管上皮細胞や脂肪細胞とともに出現する

良性腺房細胞と腺房細胞癌の比較

良性腺房細胞



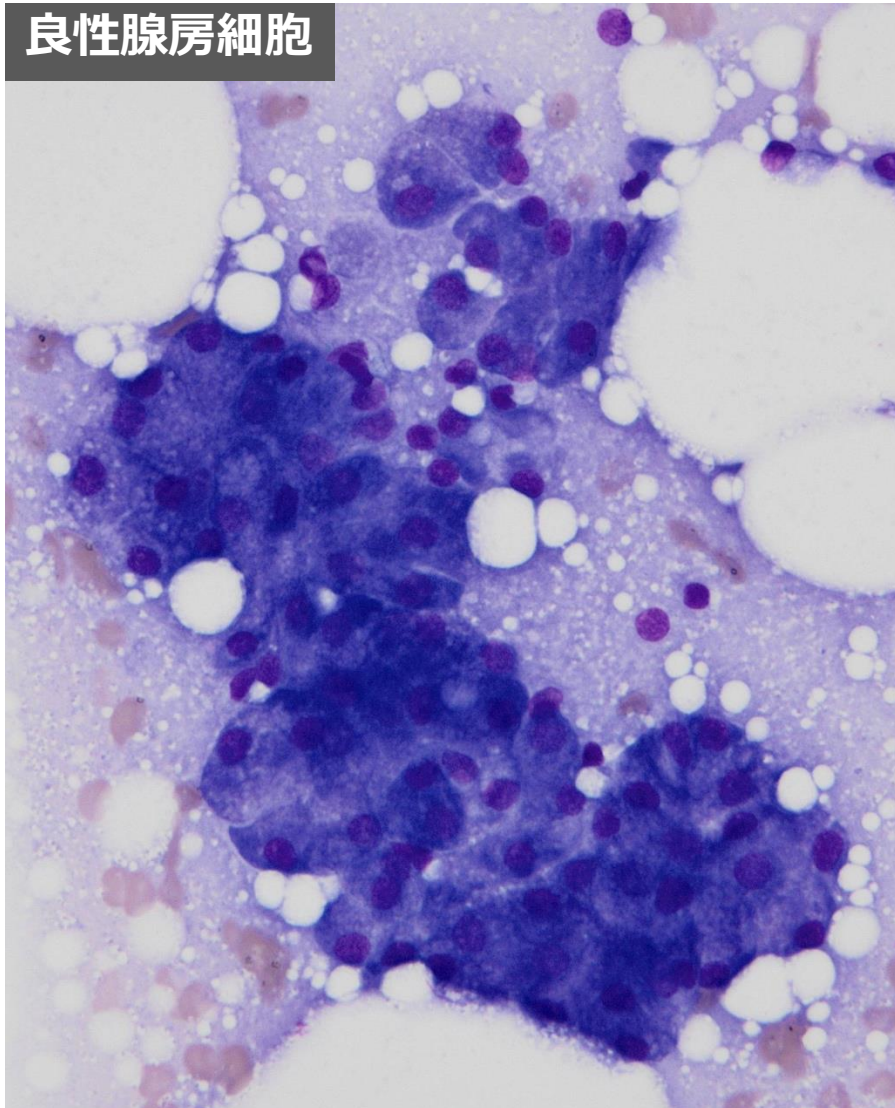
腺房細胞癌(本症例)



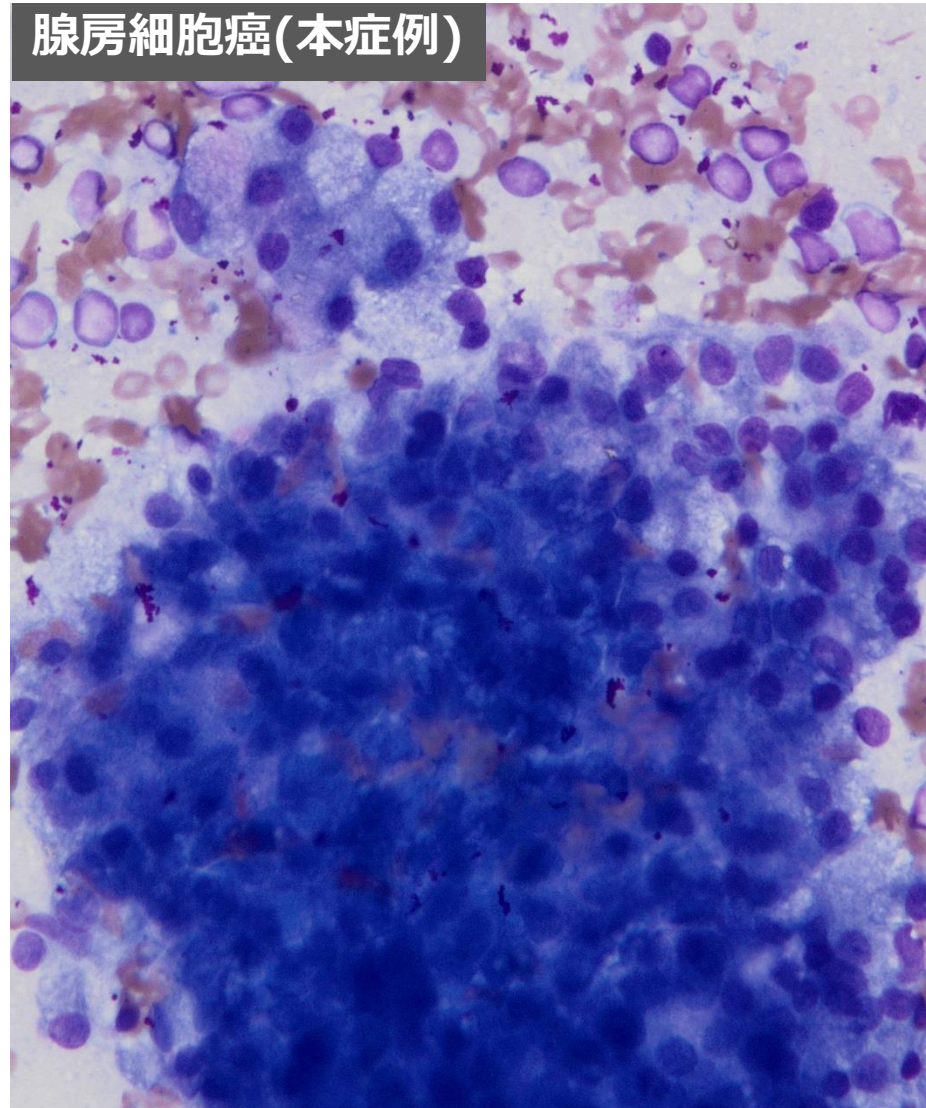
良性腺房細胞は、結合性が強く集塊の辺縁が平滑である

良性腺房細胞と腺房細胞癌の比較

良性腺房細胞



腺房細胞癌(本症例)



良性腺房細胞は、より好塩基性に染色されることが多い

唾液腺腫瘍の画像所見・肉眼所見

| | 所見 | 良性腫瘍 | 低悪性度癌 | 高悪性度癌 |
|-----|-------|---|---|---|
| 嚢胞性 | | ワルチン腫瘍 嚢胞腺腫 リンパ上皮嚢胞 (多形腺腫、基底細胞腺腫の一部) | 分泌癌 嚢胞腺癌 | 壊死を伴う癌 |
| 充実性 | 境界明瞭 | 多形腺腫 基底細胞腺腫 筋上皮腫 オンコサイトーマ | 多形腺腫由来癌 (非浸潤型) | |
| | 膨張性浸潤 | 多形腺腫 | 多形腺腫由来癌 低悪性度粘表皮癌 腺房細胞癌 上皮筋上皮癌 分泌癌 | |
| | 破壊性浸潤 | | 腺様嚢胞癌 | 腺様嚢胞癌 多形腺腫由来癌 唾液腺導管癌 腺癌NOS 高悪性度粘表皮癌 |



出血壊死を伴う可能性がある唾液腺腫瘍

良性腫瘍

- 多形腺腫
- ワルチン腫瘍
- オンコサイトーマ
- 基底細胞腺腫

悪性腫瘍

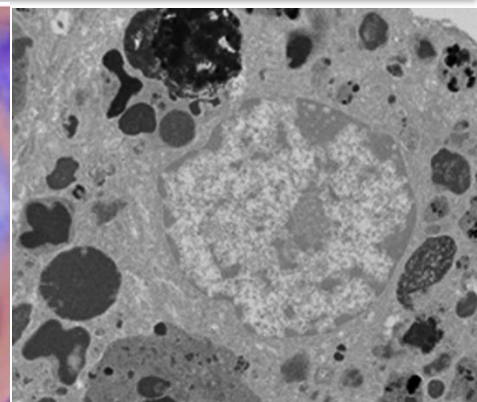
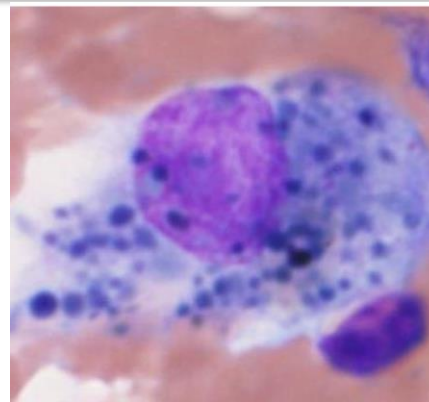
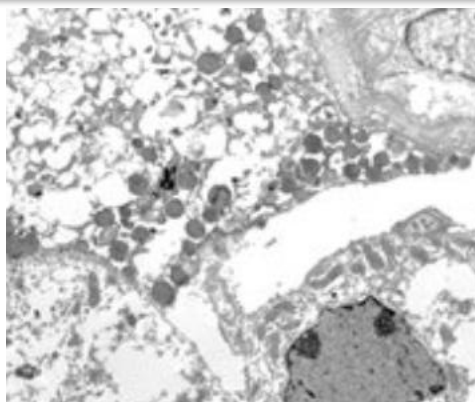
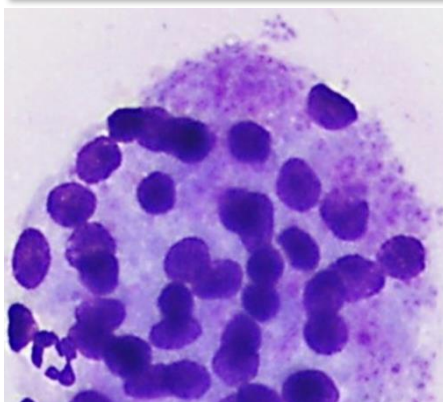
- 粘表皮癌
- 腺様嚢胞癌
- 腺房細胞癌
- 上皮筋上皮癌
- 多形腺腫由来癌
- 唾液腺導管癌

ヘモジデリン顆粒とチモーゲン顆粒の鑑別が必要である



チモーゲン顆粒とヘモジデリン顆粒の違い

| 項目 | チモーゲン顆粒 | ヘモジデリン顆粒 |
|------|--------------|--------------------|
| 本質 | 酵素前駆体を含む分泌顆粒 | 鉄を含む色素沈着物 |
| 分布 | 外分泌腺細胞の頂端部 | マクロファージや壊死組織 |
| HE染色 | 均一な好酸性顆粒 | 不均一な褐色粗大顆粒 |
| 特殊染色 | PAS染色陽性 | ベルリン青染色陽性 |
| 電顕 | 膜で囲まれた均一な顆粒 | 不規則・不定形な電子密度の高い沈着物 |



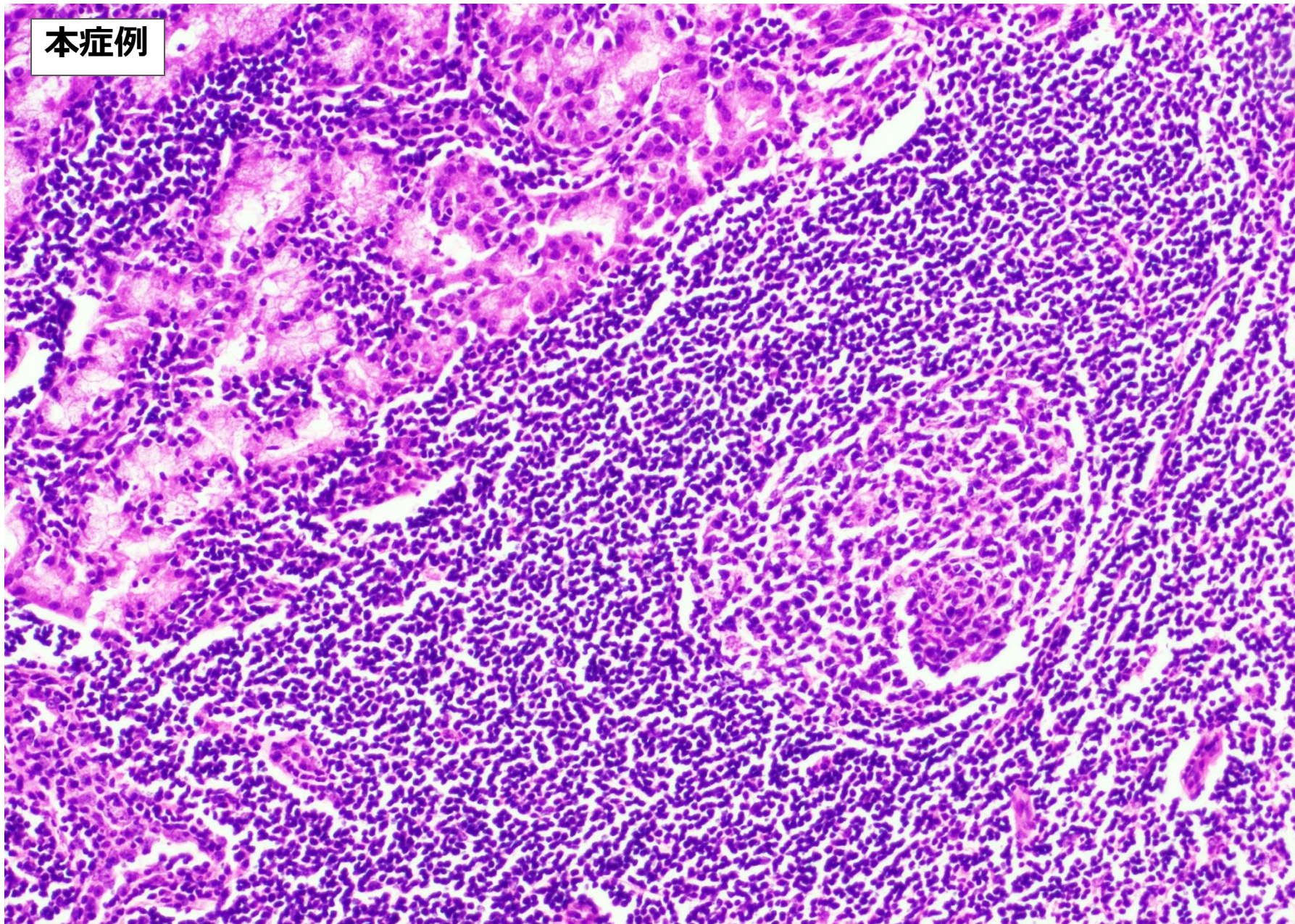
腫瘍随伴性リンパ増生

Tumor-associated lymphoid proliferation:TALP

TALPとは、腫瘍の増殖に随伴して**反応性に惹起される**成熟したリンパ組織であり、間質はリンパ濾胞を伴う**成熟リンパ組織に置換**される。TALPは様々な良性あるいは低悪性度の腫瘍に認められるが、その頻度は**腺房細胞癌が最も高い**と言われている。また、TALPを伴う腫瘍は伴わないものと比較して**予後良好**と報告されている。

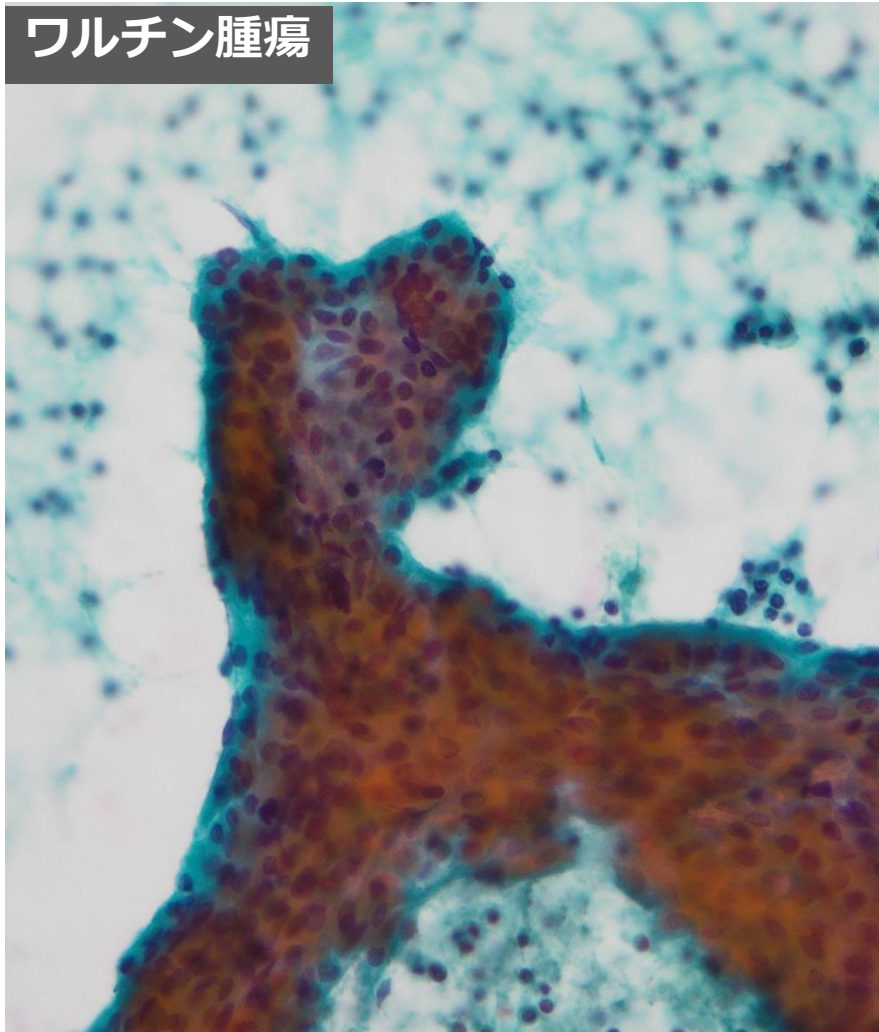


本症例

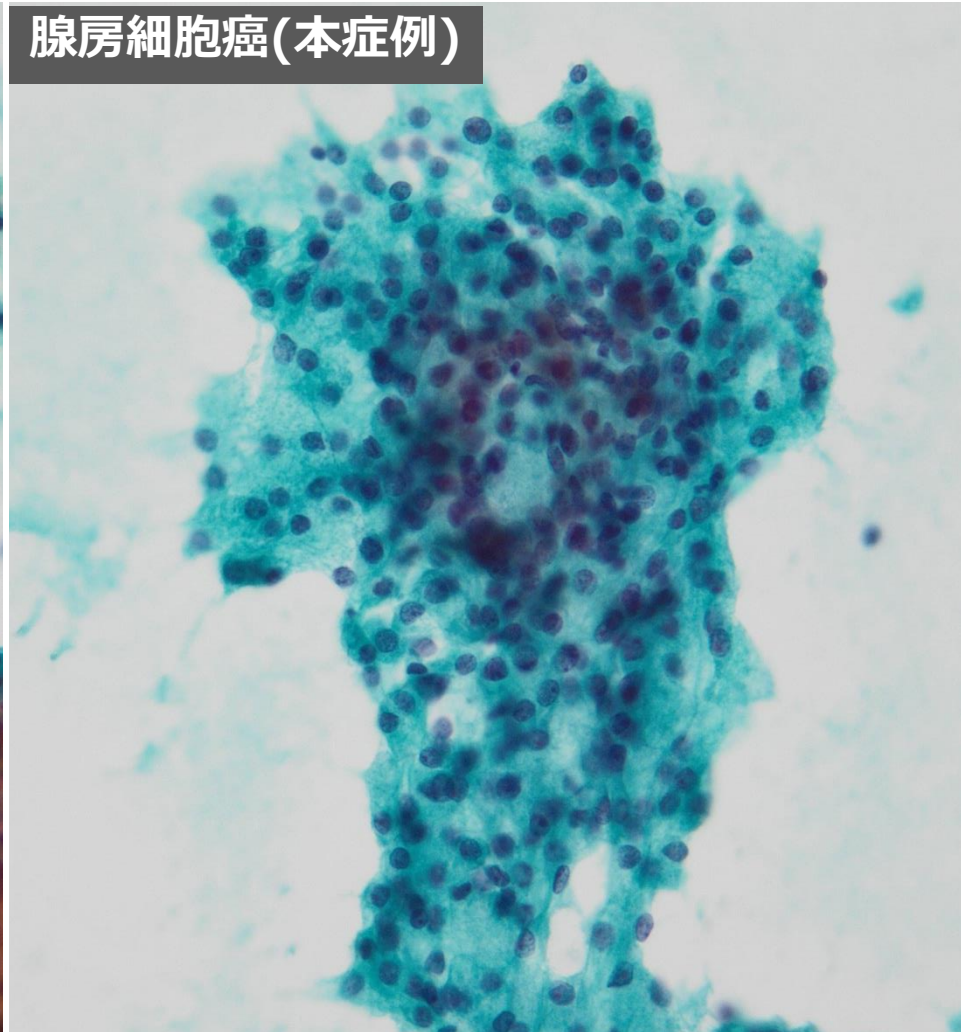


腺房細胞癌とワルチン腫瘍の鑑別

ワルチン腫瘍



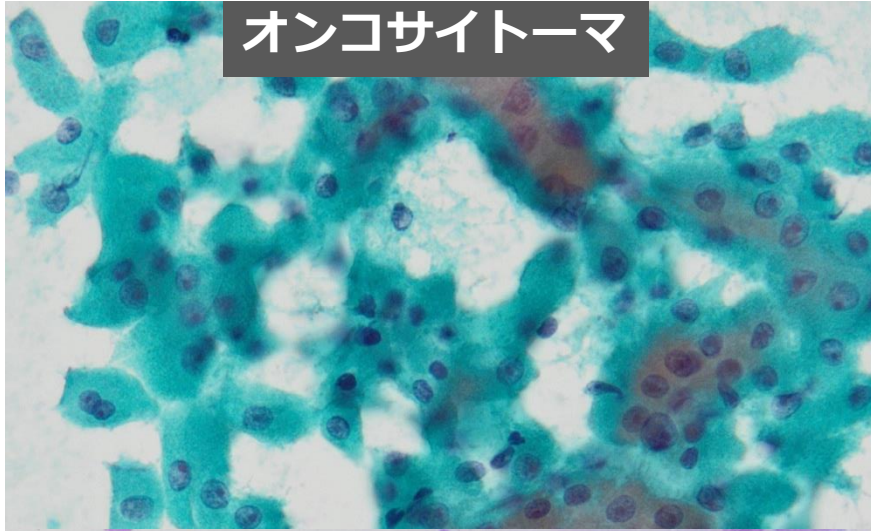
腺房細胞癌(本症例)



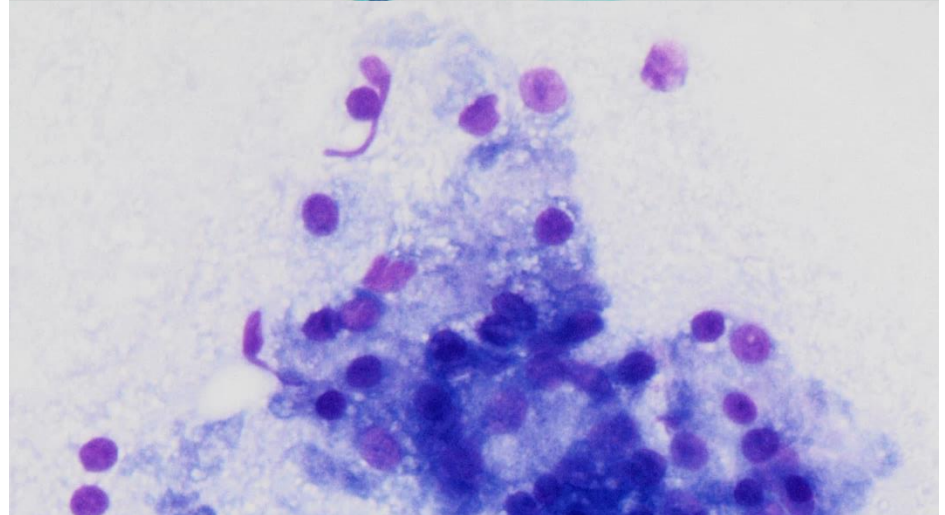
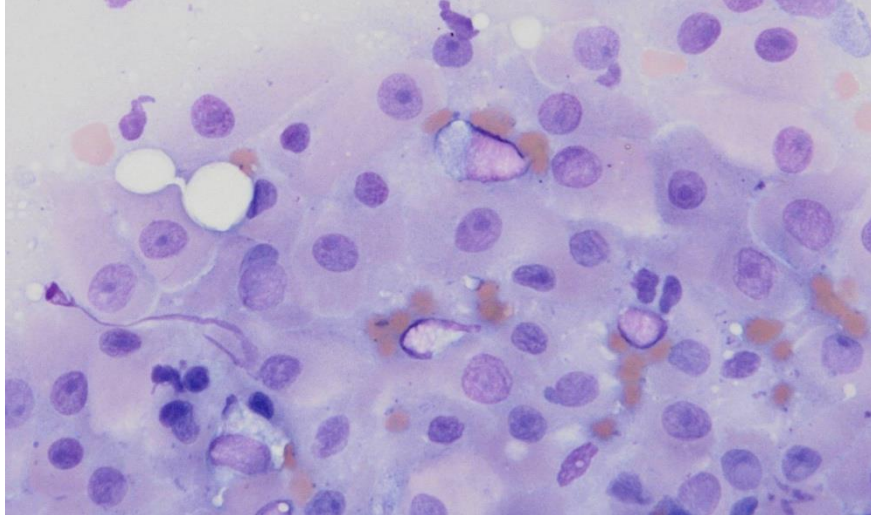
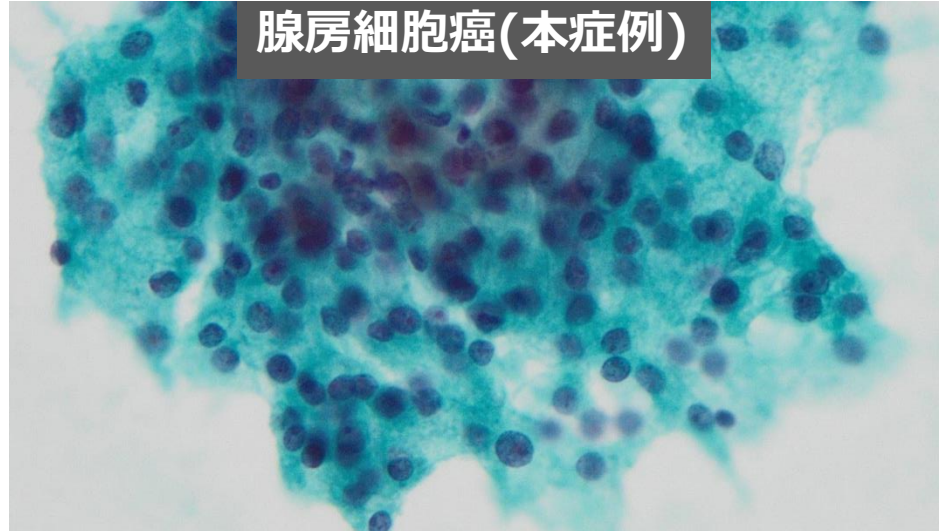
ワルチン腫瘍は好酸性変化あるいは高円柱状を示す**好酸性細胞**が認められ、集塊の**結合性は強い**傾向がある。

腺房細胞癌とオンコサイトーマの鑑別

オンコサイトーマ



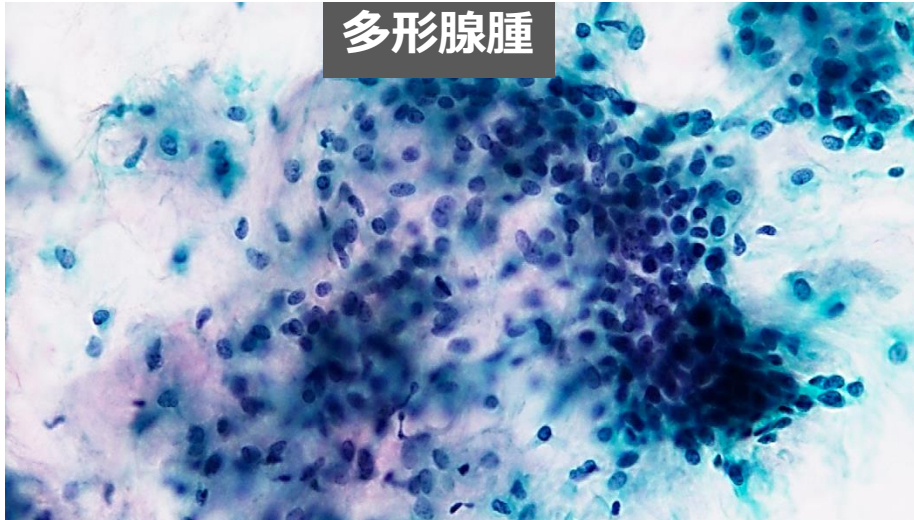
腺房細胞癌(本症例)



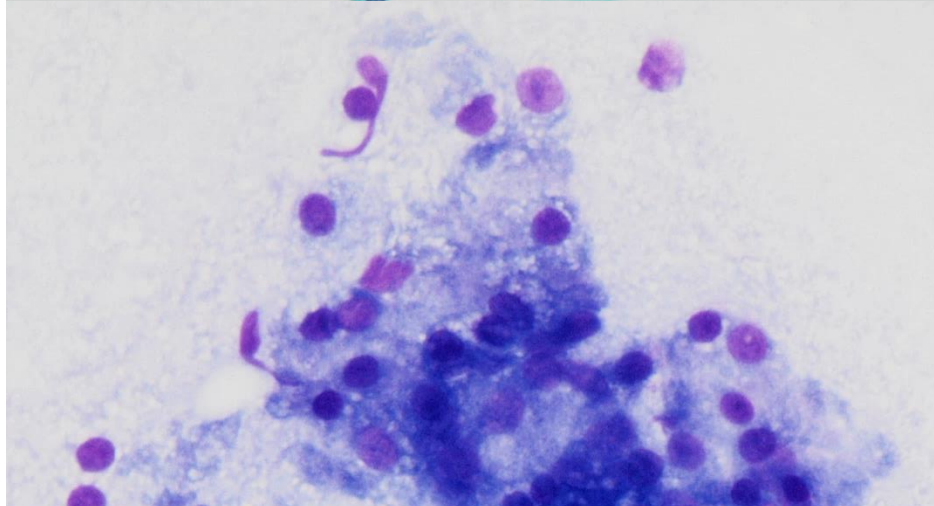
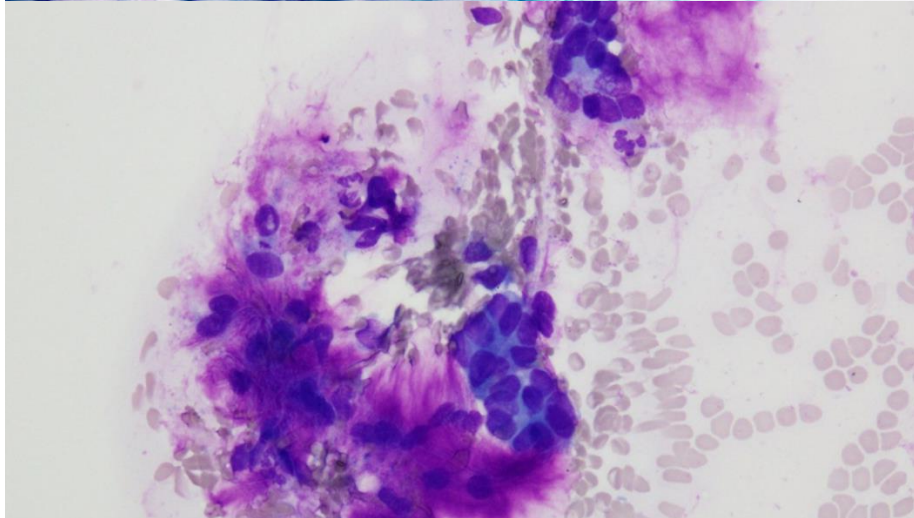
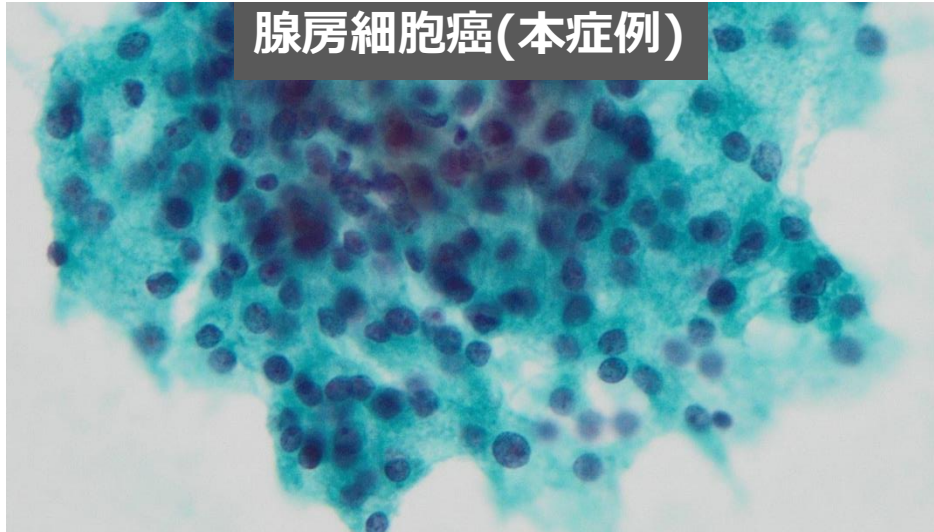
オンコサイトーマは、より好酸性が強く類円形ないし多角形細胞が単調に出現し、集塊は平面的である。

腺房細胞癌と多形腺腫の鑑別

多形腺腫



腺房細胞癌(本症例)

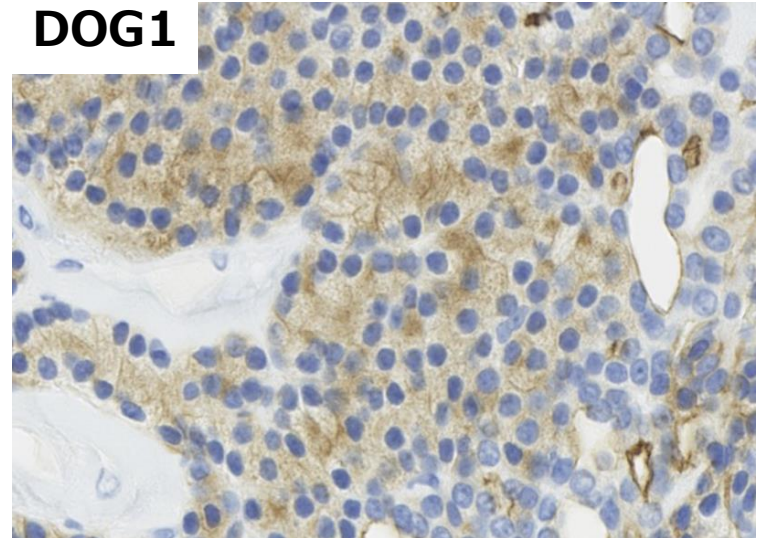


多形腺腫は**粘液腫様間質**が認められ、ギムザ染色で**異染性(メタクロマジー)**を示す。腺房細胞癌は異染性を示さない

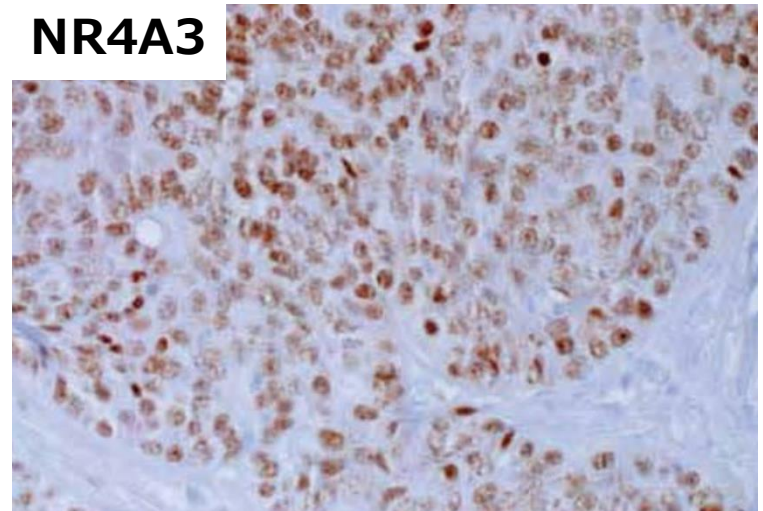
腺房細胞癌の診断に有用なバイオマーカー

| マーカー | 判定 |
|-------------------|----|
| α -amylase | + |
| DOG1 | + |
| SOX10 | + |
| NR4A3 | + |
| S100 | - |
| GATA3 | - |
| Mammaglobin | - |
| ETV6転座 | - |

DOG1



NR4A3



腺房細胞癌における抗NR4A3抗体の有用性

| | AciCC | Non-AciCC |
|------------------|-------------|-----------|
| NR4A3 positivity | 66/68 (97%) | 4/56 (7%) |
| Intensity | | |
| Negative (0) | 1 (1%) | 52 (93%) |
| Weak (1+) | 2 (3%) | 1 (2%) |
| Moderate (2+) | 2 (3%) | 2 (4%) |
| Strong (3+) | 63 (91%) | 1 (2%) |

AciCC:Acinic cell carcinoma

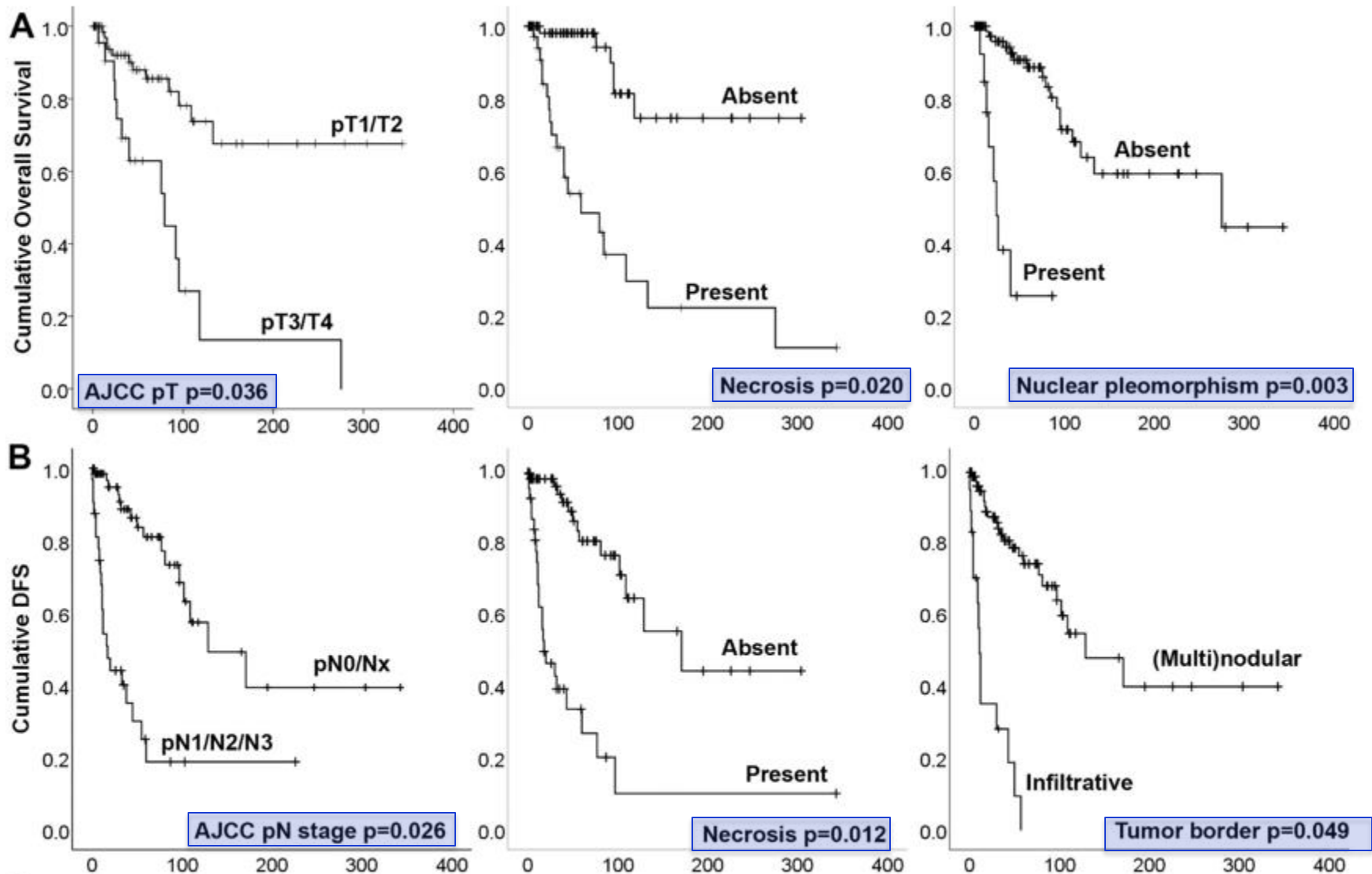


腺房細胞癌の病理組織学的悪性度の指標

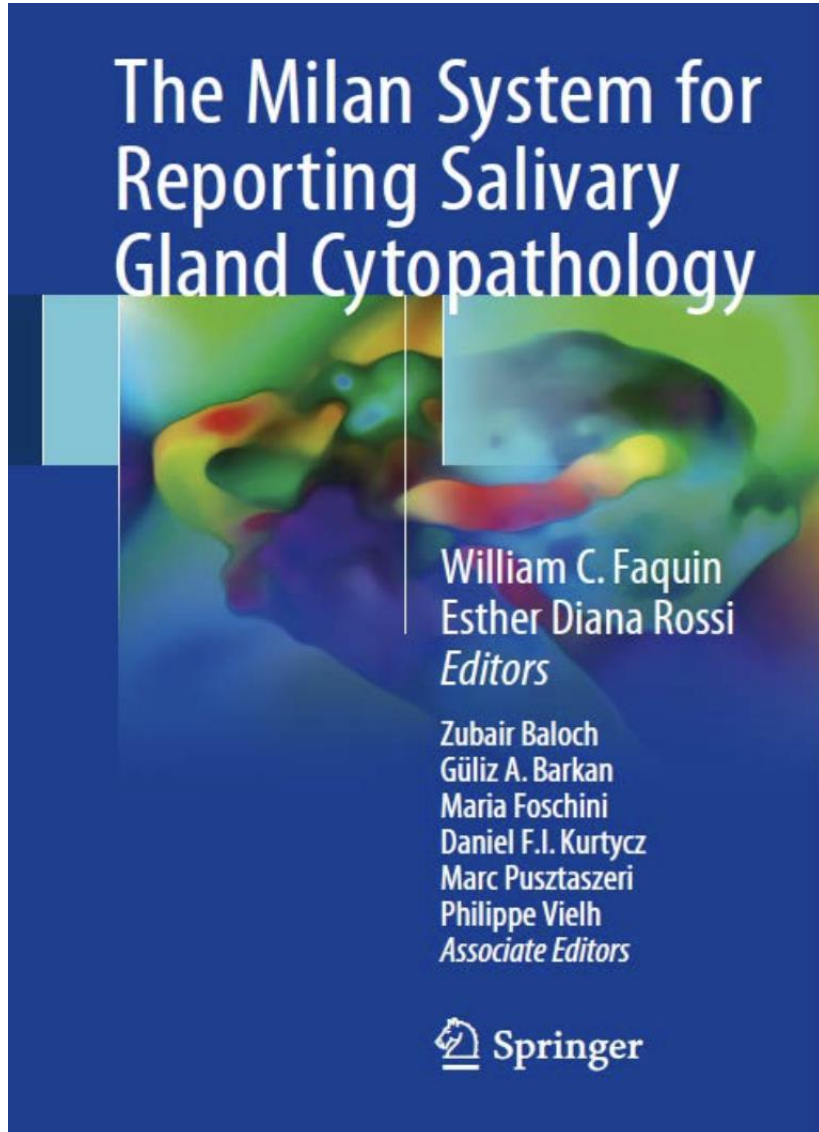
| 項目 | 高悪性度を示唆する所見 |
|--------------------|--------------------------|
| 核異型・分裂像 | 高度な核異型、核分裂像(>2-3/10 HPF) |
| 細胞構築 | 腺房構造が消失する |
| 壊死 | 認められる(低悪性度：見られない) |
| 被膜浸潤・血管/ 神経周囲浸潤 | 再発・転移のリスクが高まる |
| Ki-67標識率 | 20-70%(低悪性度：<10%) |
| p53発現 | 強発現(低悪性度：陰性または低発現) |



腺房細胞癌の悪性度評価に有用な予後因子



ミラノシステム



2015年、ミラノで開催されたヨーロッパ細胞学会で素案が作成され、米国細胞病理学会と国際細胞学会の支援のもとに**2018年**に発刊された。**2023年**に**第2版**が発刊されている。

15カ国、40名の細胞病理医や頭頸部外科(耳鼻咽喉科)医などが共著者として参加している。

根拠に基づき、**診断者にとって有用**で使いやすく、臨床医の**治療に役立つ**分類を作成することが目的である。

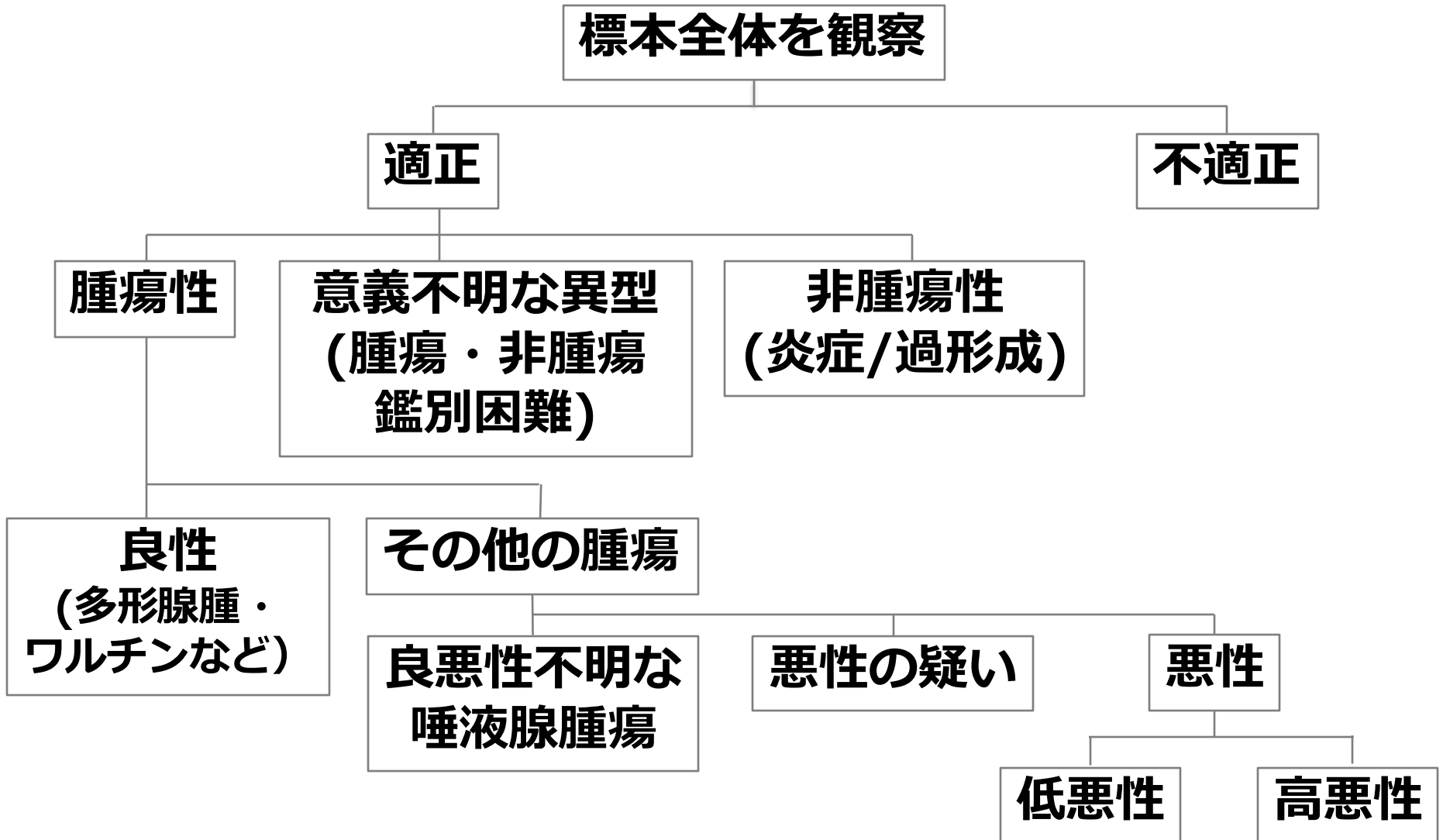


ミラノシステムの 카테고리と悪性の危険度

| | カテゴリー | | 悪性の危険度(%) |
|---|---|---|-----------|
| 1 | 不適正 Non-Diagnostic | | 25 |
| 2 | 非腫瘍性 Non-Neoplastic | | 10 |
| 3 | 意義不明な異型 Atypia of Undetermined Significance(AUS) | | 20 |
| 4 | 腫瘍 | 良性 Benign | <5 |
| | | 悪性度不明 Salivary gland neoplasia of Uncertain Malignant Potential(SUMP) | 35 |
| 5 | 悪性の疑い Suspicious for Malignancy | | 60 |
| 6 | 悪性 Malignant | | 90 |

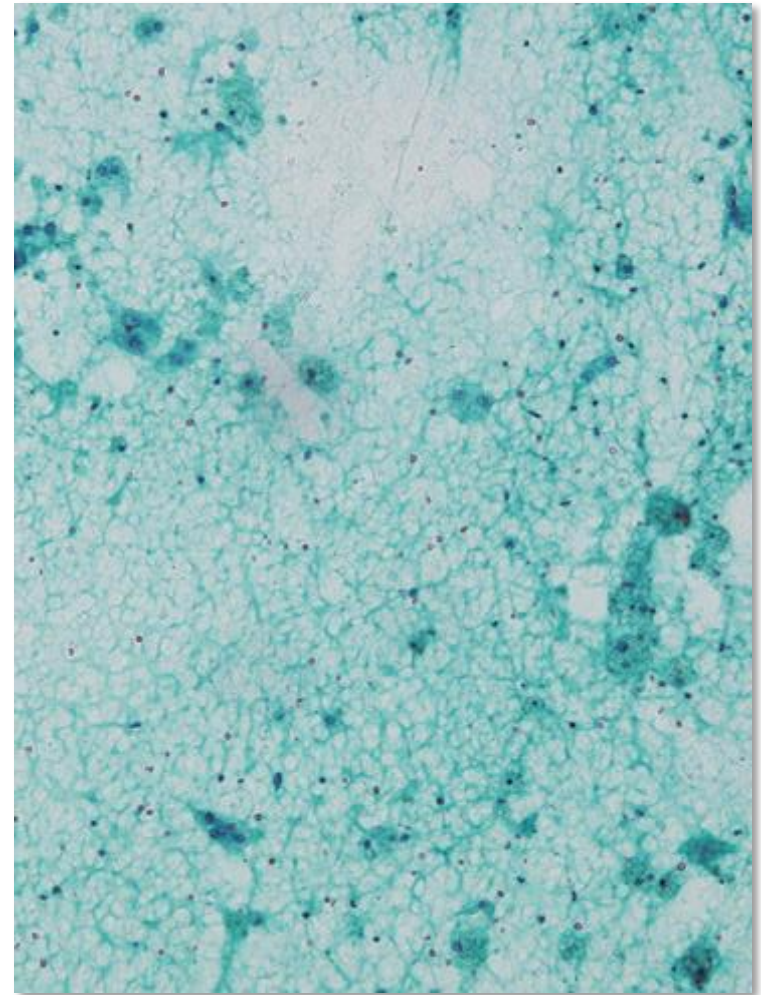


ミラノシステムの細胞診断フローチャート



不適正

- 質的・量的に診断に役立つ情報を提供するには**不十分**な検体
- 不適正の基準は確立していないが、甲状腺ベセスダシステムの基準(10個の細胞からなる集塊が6個)が推奨されている。
- 細胞量が豊富でも**非腫瘍成分のみ**の場合は「不適正」とする。
- **上皮成分を含まない非粘液性囊胞液**は「不適正」とする。
- 不適正率は、全体の**10%以下**が望ましい。



非粘液性囊胞のみ（分泌癌）

非腫瘍性

- 炎症に伴う急性や慢性の反応や構造の変化、**感染**などを含み、**良性の非腫瘍性病変**に対して用いられる。
- 腫瘍性病変を示唆する細胞所見に欠ける検体
- 「非腫瘍性」という用語は、入手可能な**臨床及び画像情報と対比**した上で使用する。
- **反応性リンパ節病変**の所見を示す検体（臨床的、形態的に腫瘍が疑わしい場合はフローサイトメトリーが推奨される）

代表的な疾患

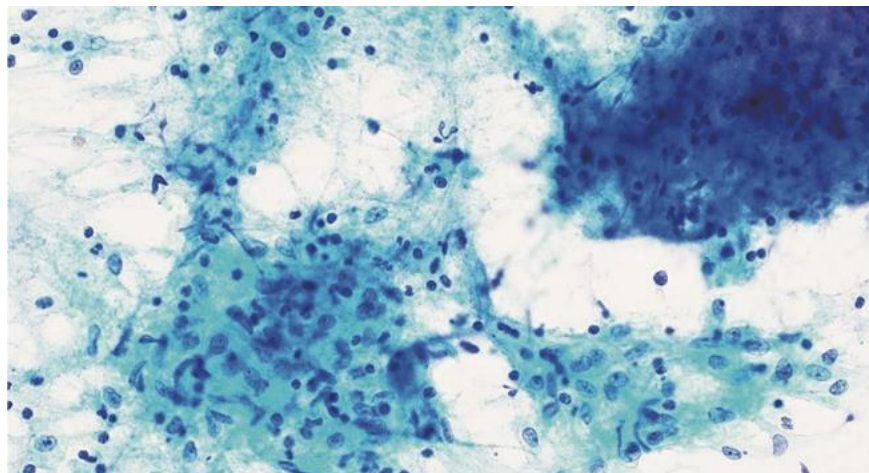
唾石症

急性唾液腺炎

慢性唾液腺炎

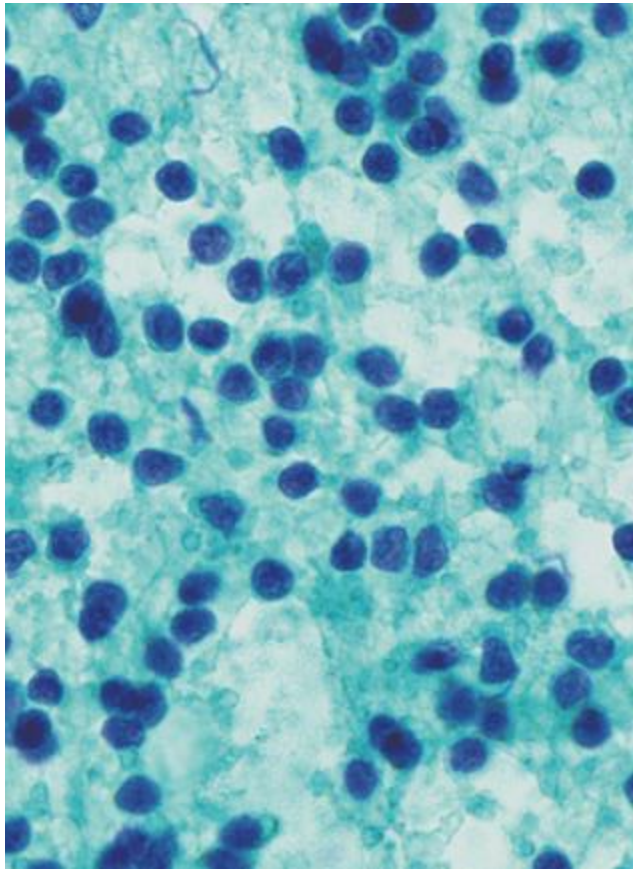
肉芽腫性唾液腺炎

反応性リンパ節過形成



リンパ球とともに類上皮細胞が出現（結核）
臨床所見との対比が重要

意義不明な異型



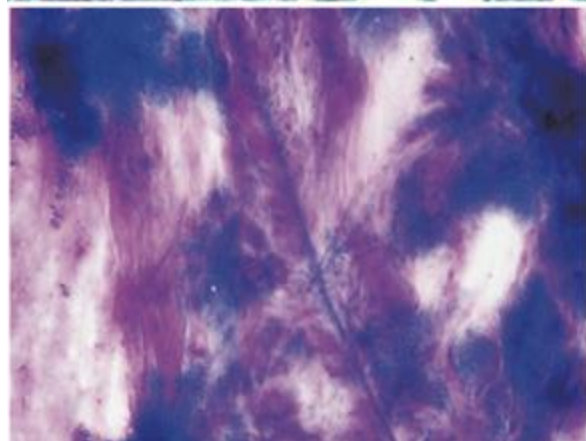
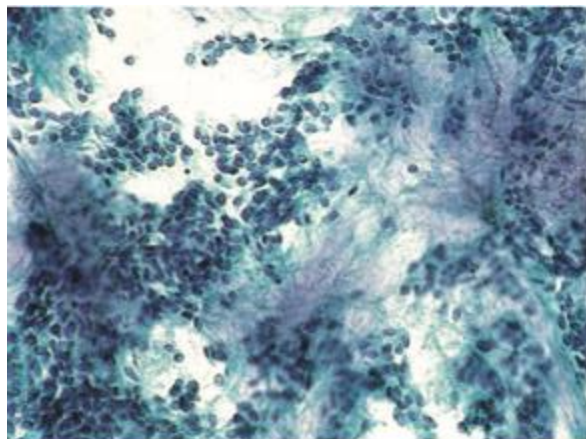
核異型を呈する小型リンパ球が一様に出現しており、悪性リンパ腫が否定できない

- 非腫瘍性か腫瘍かを確診するための細胞所見が、質的もしくは量的に不十分で「不適正」にはできない細胞異型を示す検体
- 腫瘍性を否定できない反応性および修復性異型、扁平上皮、好酸性あるいは他の化生性変化
- 腫瘍を疑うが、確診に至らない検体
- アーチファクトのため非腫瘍性か腫瘍性かの区別が困難な検体
- 上皮成分が欠如あるいは非常に乏しい粘液性嚢胞性病変
- リンパ増殖性疾患とは確定できない唾液腺リンパ節あるいはリンパ様病変

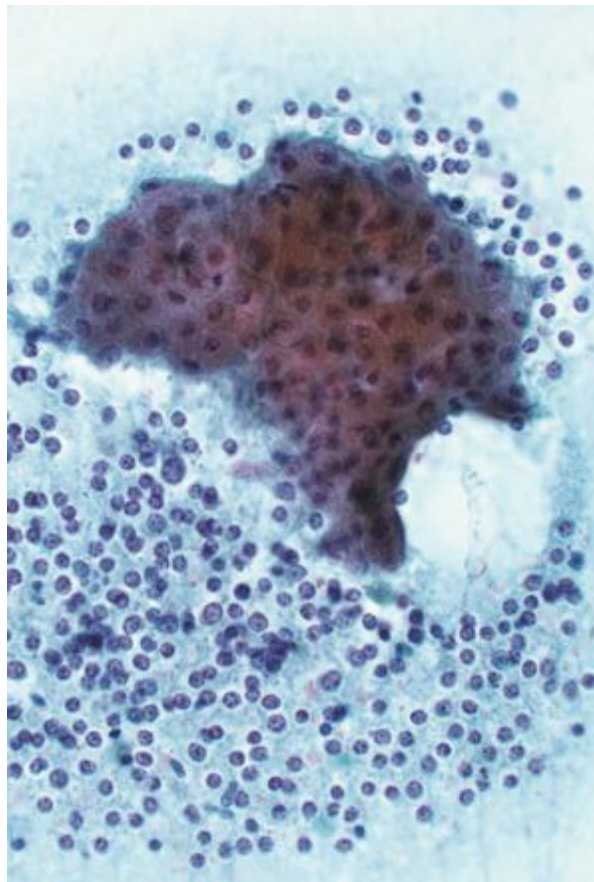


腫瘍：良性（良性腫瘍）

- 確立された細胞形態学的特徴に基づき明らかに上皮性ならびに間葉系由来の**良性腫瘍**といえる病変



粘液腫様間質(ギムザ染色で異染性)とともに上皮性集塊が見られる。



小型リンパ球と好酸性細胞の集塊が見られる

代表的な疾患

多形腺腫
ワルチン腫瘍
オンコサイトーマ
脂肪腫
神経鞘腫
リンパ管腫
血管腫

腫瘍（悪性度不明な唾液腺腫瘍）

- 腫瘍性だが特定の診断名を明確にすることができない病変
- 悪性腫瘍が除外できない症例において使用されるべきである

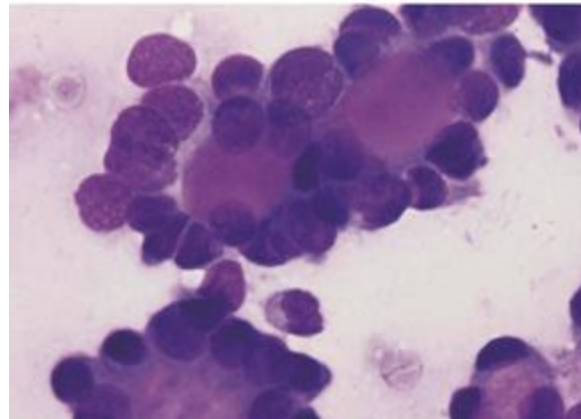
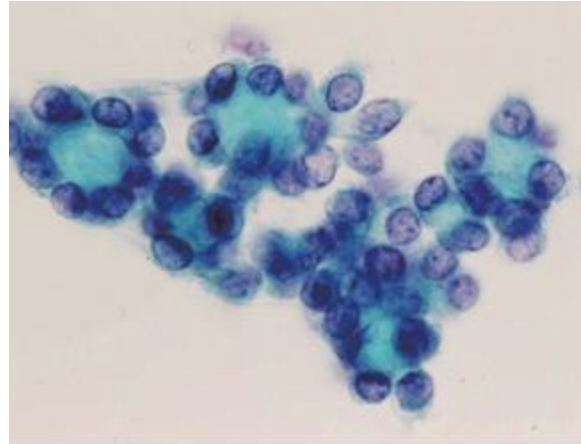
代表的な疾患

細胞成分に富む
良性腫瘍

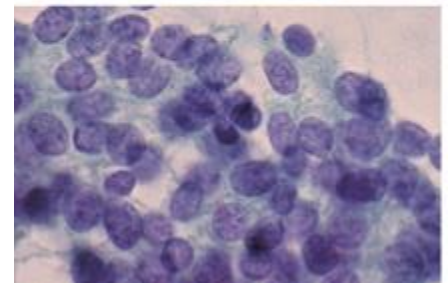
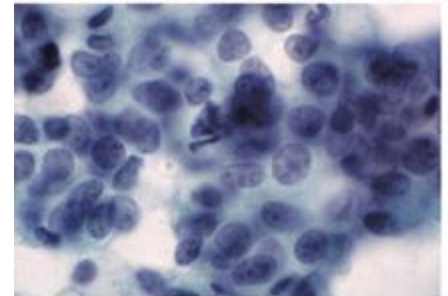
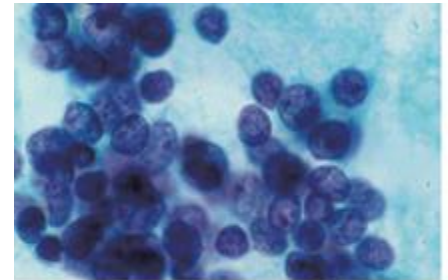
類基底細胞腫瘍

好酸性細胞腫瘍

低悪性度癌



腺様嚢胞癌や多形腺腫を含め筋
上皮・基底細胞関連腫瘍が要鑑別

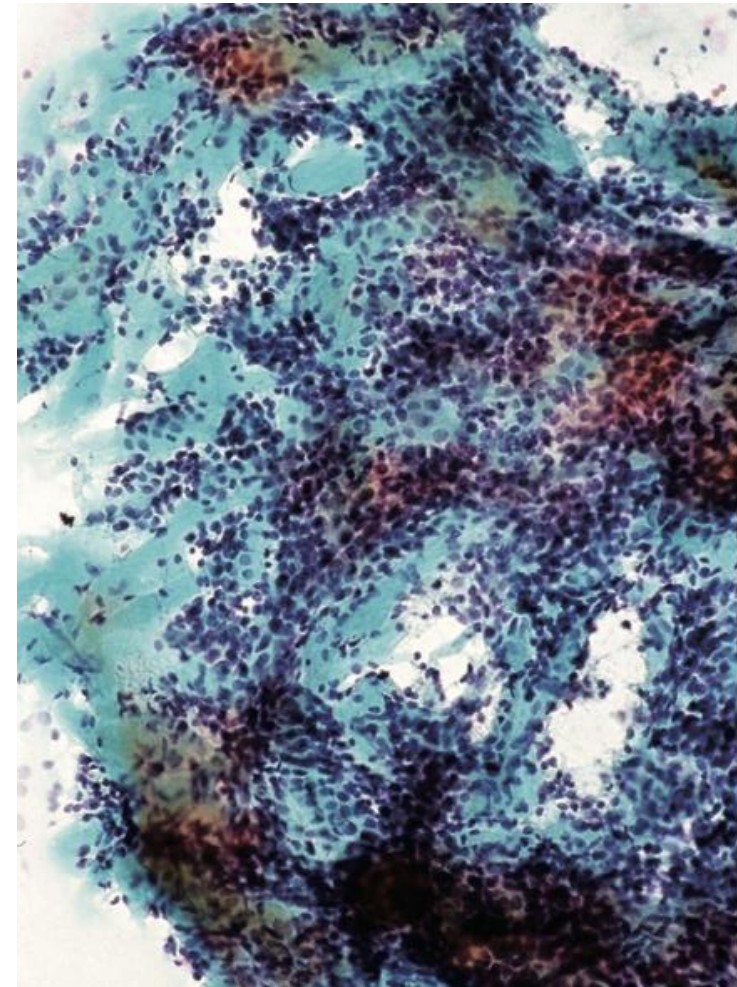


核異型が乏しい類基底細胞腫瘍
で細胞像組織型の推定が困難



悪性の疑い

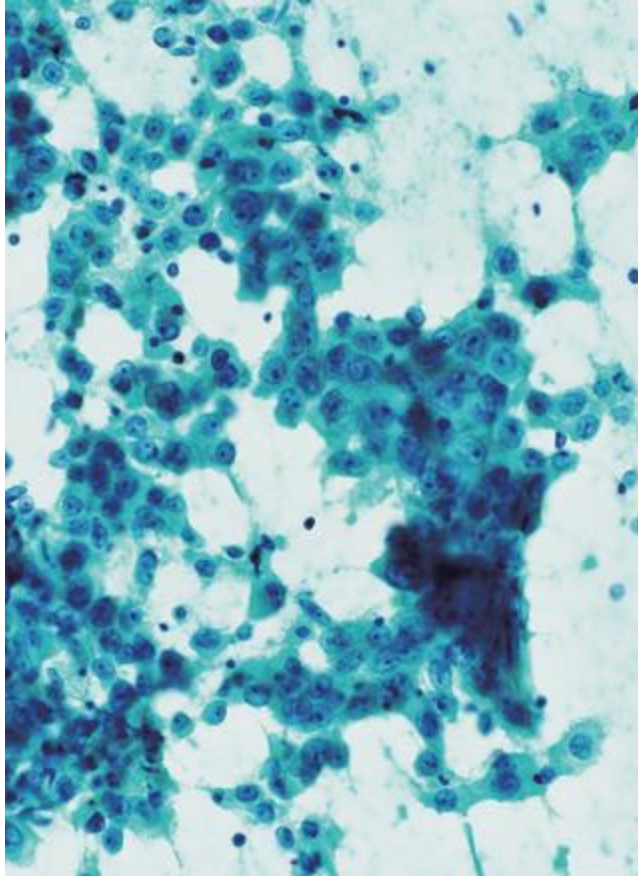
- 悪性と確定できる診断基準の全てを満たさないが、そのいくつかが見られ、**悪性が示唆される**病変
- 本カテゴリを判定する際は、**原発か転移か悪性リンパ腫か**について記載するべきである
- 可能な限り**組織型の推定**および**悪性度**を記載する
- 高悪性度癌だが、細胞が十分に採取されていない検体が大部分を占める



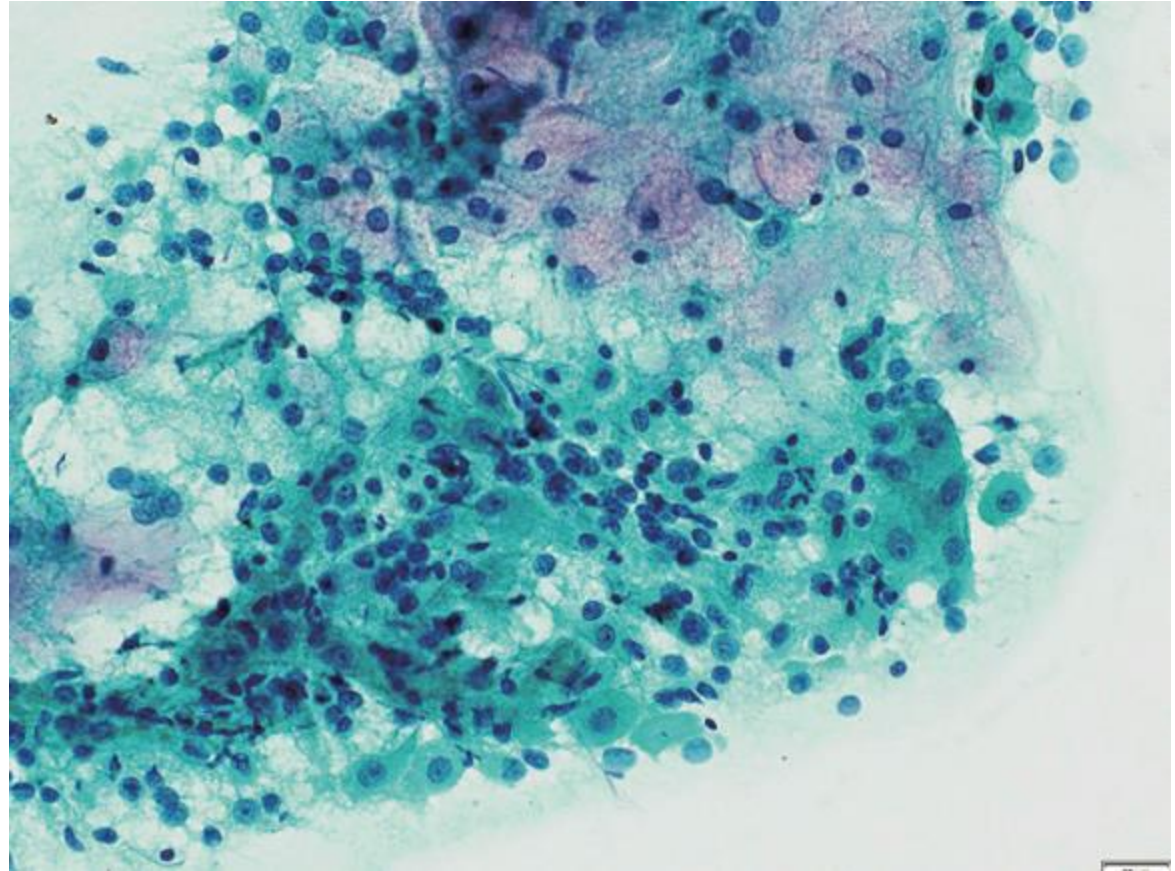
腺様嚢胞癌が示唆されるが典型的な球状硝子球構造は見られない

悪性

- 「悪性」と判定するのに十分な特徴を示す病変に適用される
- 可能な限り組織型および腫瘍の悪性度にも言及する



壊死物質とともに明瞭な核小体を有する大型の異型細胞が見られる



多辺形の厚い細胞質を有する類表皮細胞と細胞質内に粘液を含有した粘液細胞が同一視野に見られる

ミラノシステムの判定精度

| Variable | Sensitivity (95% CI), % | Specificity (95% CI), % | PLR (95% CI) | NLR (95% CI) | DOR (95% CI) |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|------------------|---------------------|
| Situation 1 ^a | 97.5 (96.4–98.4) | 91.6 (86.9–95.6) | 12.6 (7.0–23.7) | 0.03 (0.02–0.04) | 472.0 (234.0–934.2) |
| Situation 2 ^b | 97.6 (96.7–98.4) | 79.3 (69.3–88.0) | 5.1 (3.1–8.7) | 0.03 (0.02–0.04) | 174.3 (91.0–336.7) |
| Situation 3 ^c | 88.0 (84.9–90.9) | 98.5 (97.9–99.0) | 61.5 (40.3–97.9) | 0.12 (0.09–0.16) | 520.3 (294.8–902.6) |
| Situation 4 ^d | 89.6 (86.7–92.1) | 90.3 (88.0–92.3) | 9.3 (7.5–11.8) | 0.12 (0.09–0.15) | 81.6 (60.7–109.4) |
| Situation 5 ^e | 90.5 (88.0–92.7) | 86.4 (82.9–89.6) | 6.8 (5.2–8.8) | 0.11 (0.08–0.14) | 62.3 (45.8–86.1) |

Situation 1: The categories benign neoplasm (BN), salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential (SUMP), suspicious for malignancy (SFM), and malignant (M) were considered as the positive index test, with NN as the negative test. **Situation 2:** The categories atypia of undetermined significance (AUS), BN, SUMP, SFM, and M were considered as the positive index test, with NN as the negative test. **Situation 3:** The categories SFM and M were considered as the positive index test, with NN and BN as the negative test. **Situation 4:** The categories SUMP, SFM, and M were considered as the positive index test, with NN and BN as the negative test. **Situation 5:** The categories AUS, SUMP, SFM, and M were considered as the positive index test, with NN and BN as the negative test.



まとめ

唾液腺腫瘍は、多彩な像を示すため特徴的所見を把握し、免疫染色や臨床症状を加味して総合的に判断することが肝要である。

