

# —唾液腺細胞診の要点と新報告様式・ミラノシステムについて—

藤田医科大学医学部病理診断学講座 浦野 誠

## 1. はじめに —細胞診は総合診断である・顕微鏡をみる前に大切なこと—

唾液腺病変は組織像が多彩な割に疾患頻度がさほど高くないことから、細胞検査士や病理医個々人が十分な経験を積めず、診断の修練が行いにくい領域の一つである。一方で穿刺吸引細胞診は、がんのスクリーニングとしてではなく、すでに疾患(腫瘍)が存在する前提で行われており、臨床医は治療方針の決定や予後予測のための、より詳細な疾患・組織推定を期待している。その診断精度を上げるためには標本上の細胞をみるだけでは限界がある。従って、顕微鏡をみる前に患者の臨床像、画像診断情報を知ること、唾液腺腫瘍の疫学、マクロ像の特徴をよく知り、病理組織像の成り立ちを理解することが重要である。

## 2. 唾液腺腫瘍の頻度・疫学的事実

唾液腺腫瘍 WHO 分類 2017 年版には 11 種類の良性腫瘍、20 種類の悪性腫瘍および 4 種類の非腫瘍性上皮病変等、多数の組織型が記載されているが、日常診断で遭遇するものは良悪性を含め 10 数種類程度である。疫学的事実として唾液腺腫瘍全体の約 50%が多形腺腫であり、その 3 分の 2 が中年女性に好発する。

ワルチン腫瘍がそれに次ぎ約 20%を占める。ワルチン腫瘍の 90%以上は 60 歳以上の男性に発生し、著しい性差がある。小児、若年者に発生しうる組織型は多形腺腫、粘表皮癌、分泌癌である。唾液腺導管癌、多型腺腫由来癌の多くは高齢男性に発生する。以上の疫学的事実を知った上で細胞診断に向き合うと大きな誤りが少ない。

## 3. 唾液腺腫瘍の基本型

唾液腺腫瘍の基本型は、腺房/導管上皮細胞－筋上皮/基底細胞の二相性構造を有するもの（多形腺腫、基底細胞腺腫、腺様嚢胞癌、上皮筋上皮癌等）、腺房/導管上皮細胞が腫瘍化したもの（ワルチン腫瘍、粘表皮癌、唾液腺導管癌、腺房細胞癌、分泌癌等）、筋上皮が腫瘍化したもの（筋上皮腫、筋上皮癌）の 3 つである。実際には、頻度の高い多形腺腫とワルチン腫瘍をまず確実に推定、診断することが重要であるが、多形腺腫はバリエーションに富む腫瘍であり、その細胞像、組織像に習熟することが大切である。

## 4. 頻度の高い組織型の特徴と細胞診断の要点

### A. 多形腺腫 (Pleomorphic adenoma)

- ・マクロ像は境界明瞭な分葉状、八頭状の充実性腫瘍で、断面は光沢あるロウ様の灰白色調を呈する。
- ・腺上皮細胞と筋上皮細胞の二相性構造からなり、両者の量的比率は症例により様々である。
- ・腫瘍性筋上皮細胞の形態は多彩であり結合性の程度も様々で、間葉成分（粘液軟骨間質）を形成する。
- ・細胞像で異染性間質の同定には Giemsa 染色が有用。
- ・高度異型細胞成分があれば、多形腺腫由来癌を考慮する(図 1, Giemsa)。

### B. ワルチン腫瘍 (Warthin tumor)

- ・多くの症例が高齢男性の耳下腺下極に発生する。時に両側発生あり。
- ・細胞像で、好酸性上皮細胞とリンパ球の出現を欠き壊死性嚢胞内容を呈する場合も不適正判定とせず、臨床像、画像情報と合わせての総合的な判断が必要である(図 2, Pap)。

### C. 基底細胞腺腫 (Basal cell adenoma)

- ・良性腫瘍では多形腺腫, フルチン腫瘍に次いで高頻度.
- ・境界明瞭な腫瘍で腫瘍径が 3cm を超えることは少ない. 多形腺腫と比べて嚢胞状を呈することが多い点の特徴で, CT, MRI 画像の情報は有用である.
- ・組織学的にジグソーパズル様の索状管状構造が特徴的. 多形腺腫のような粘液軟骨間質は形成しない.
- ・細胞像では結合性に富む上皮集塊, 核の柵状配列, ライトグリーンに陽性を呈する胞巣辺縁の基底膜様物質に着目する(図 3, Pap).

### D. 腺様嚢胞癌 (Adenoid cystic carcinoma)

- ・腺様嚢胞癌を特徴づける篩状構造は, PAS 陽性の真腺腔と Alcian blue 陽性の基底膜物質を容れる偽腺腔の混在からなり, 通常後者が優勢で, 細胞診では Giemsa 染色で異染性を呈する粘液球の形状を示す.
- ・充実型腺様嚢胞癌の細胞像は, 核は木目込み状でクロマチンに富み異型が強く(図 4, Pap), 重積性集塊内に篩状構造を認めることがある.

### E. 粘表皮癌 (Mucoepidermoid carcinoma)

- ・しばしば被膜形成を欠く浸潤性腫瘍で, 杯細胞型の形態をとる明調な粘液細胞と敷石状配列をとる扁平上皮細胞(類表皮細胞)および, それらの特徴を有さない N/C 比大でクロマチンの濃染した中間細胞が様々な割合で混在し, 胞巣状増殖する(図 5, Pap).
- ・細胞像では粘液やマクロファージを含む嚢胞性背景しかみられない場合や, 腫瘍随伴リンパ球増生(tumor-associated lymphoid proliferation: TALP)に伴うリンパ球が出現することがある.

### F. 腺房細胞癌/分泌癌 (Acinic cell carcinoma/ Secretory carcinoma)

- ・Skalova ら(2010)が従来の腺房細胞癌, 嚢胞腺癌の一部において乳腺の分泌癌と同様の *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子の発現を有する腫瘍群を明らかにし, 乳腺相似分泌癌 (mammary analogue secretory carcinoma: MASC)と名付けた. 本組織型は 2017 年版 WHO 分類では分泌癌と命名された. 現在, 従来乳頭嚢胞型や濾胞型腺房細胞癌とされてきた症例の多くが分泌癌であると考えられている.
- ・腺房細胞癌: 細胞質内に消化 PAS 抵抗性のチモーゲン顆粒を有する漿液性腺房への分化を示し, 異型に乏しい核と顆粒状細胞質をもつ好塩基性細胞の均一な増殖からなる充実性~微小嚢胞状構造(図 6, Pap)をとる.
- ・分泌癌: 細胞質内に微小空胞を有する空胞型細胞(図 7, Giemsa)や好酸性細胞が主体で増殖し, 拡張嚢胞腔内に血管間質を伴う乳頭状の上皮増殖をみる乳頭嚢胞構造, 甲状腺濾胞に類似する好酸性分泌物や粘液の貯留をみる濾胞状構造をとる.

### G. 唾液腺導管癌 (Salivary duct carcinoma)

- ・浸潤性乳管癌との組織類似性をもつ高悪性度の唾液腺癌腫. 60 歳以上の男性の耳下腺に好発し, 多くが腫瘍径 3cm 以上の浸潤増殖性に富む予後不良な腫瘍.
- ・背景病変を有さない *de novo* (pure)型と, 多型腺腫由来癌の癌腫としての発生がある.
- ・細胞像では好酸性顆粒状細胞質を有し核小体が明瞭な高度異型細胞が壊死性背景内に出現する(図 8, Pap).
- ・免疫染色: androgen receptor, GCDP-15, mammaglobin, HER2, GATA3 が陽性を呈する.

## 5. 唾液腺細胞診報告様式・ミラノシステムについて

1990年代以降、臨床的対応に十分な役割を果たすことを目的に子宮頸部、甲状腺のベセスダシステム、泌尿器のバリシステムといった、より実臨床に有用な細胞診の報告様式が提案・作成されてきたが、唾液腺領域においても世界的に共通する報告様式として“The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology” (ミラノシステム)が提唱され、2018年初頭に発刊された。その骨子は、臨床像と画像診断を重要視し、適切な臨床的対応に直結した診断カテゴリーを設定、腫瘍と非腫瘍を独立したカテゴリーとして分類、癌腫の悪性度を low と high に可能な限り振り分けるようにしたことである。各診断カテゴリーは 1) 不適正 (Non-Diagnostic), 2) 非腫瘍 (Non-Neoplastic), 3) 意義不明な異型 (Atypia of undetermined significance: AUS), 4) 腫瘍 (Neoplastic)-1. 良性 (Benign), -2. 悪性度不明な腫瘍 (Salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential: SUMP), 5) 悪性の疑い (Suspicious for malignancy), 6) 悪性 (Malignant) の 6 段階 7 項目に分けられ、それぞれに悪性を含む確率: 悪性のリスク (risk of malignancy, ROM) と、推奨される臨床的対応が設定されている (表 1)。

ミラノシステムの本領は細胞検査士、病理医、口腔病理医と頭頸部外科医、耳鼻咽喉科医、口腔外科医、放射線診断医を有機的に結び付け、唾液腺腫瘍の診断と治療に有益な指針を示すものである。今後、本邦における普及とデータの集積が期待される。

**表 1 ミラノシステム 診断カテゴリーと悪性リスク・臨床的取扱い指針**

診断カテゴリー	悪性のリスク(%)	推奨される臨床的取扱い
I. 不適正	25%	臨床像と画像診断を考慮/ USガイド下再FNA
II. 非腫瘍	10%	経過観察/画像診断を考慮 症例により診断的切除
III. 意義不明な異型 Atypia of Undetermined Significance (AUS)	20 (10-35)%	再FNAまたは診断的切除
IV. 腫瘍 IV-A 良性腫瘍	<5%	保存的手術または経過観察
IV-B 悪性度不明な腫瘍 Salivary Gland Neoplasm of Uncertain Malignant Potential (SUMP)	35%	保存的手術
V. 悪性の疑い	60%	手術 臨床・画像を考慮
VI. 悪性	90%	手術 悪性度により術式選択

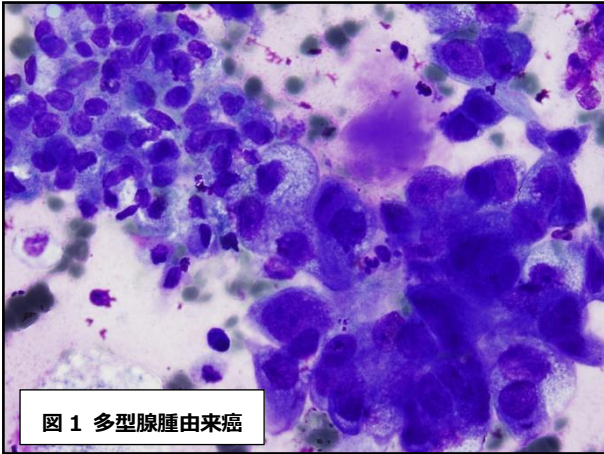


图 1 多型腺腫由来癌

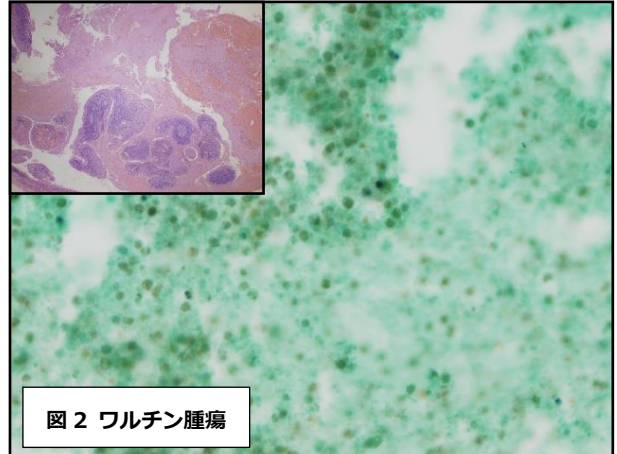


图 2 ワルチン腫瘍

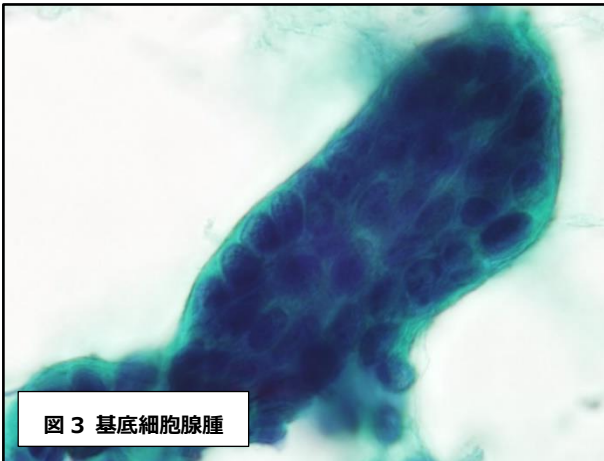


图 3 基底細胞腺腫

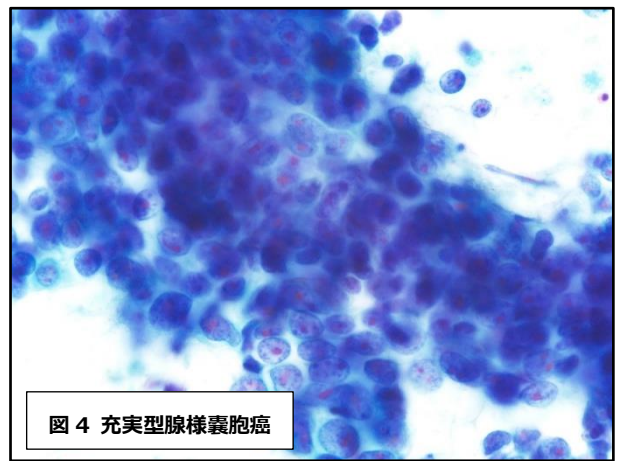


图 4 充実型腺様嚢胞癌

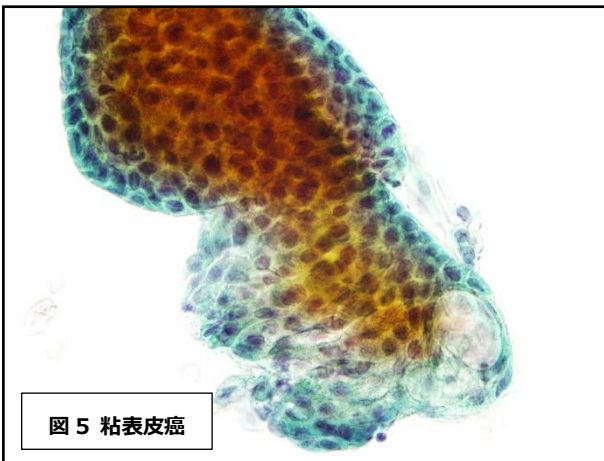


图 5 粘表皮癌

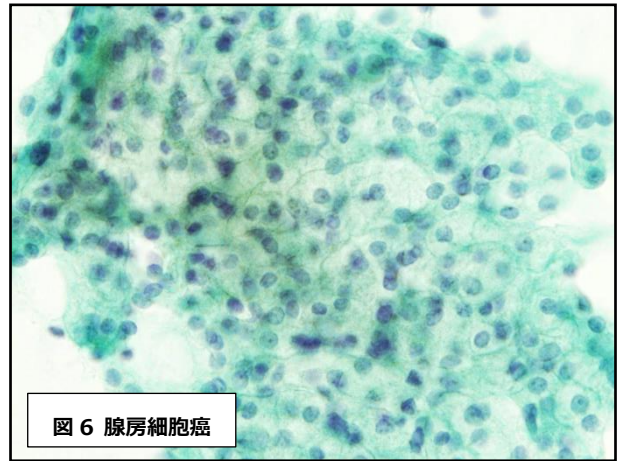


图 6 腺房細胞癌

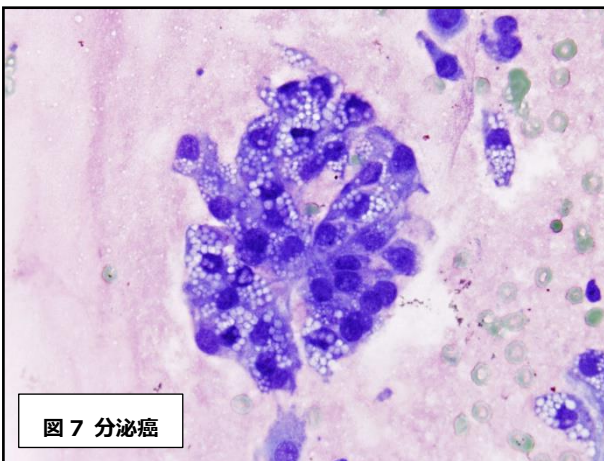


图 7 分泌癌

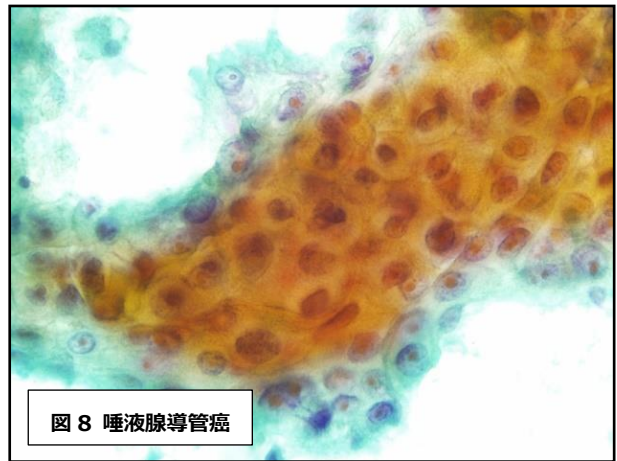


图 8 唾液腺導管癌