

教育講演

座長 奈良県立医科大学 病院病理部 西川 武

「唾液腺細胞診の基礎と実践」

久留米大学病院 病理診断科・病理部 河原 明彦(CT, CFIAC, PhD.)

1. はじめに

頭頸部細胞診 (Head and Neck Cytology) は、唾液腺病変をはじめとしてリンパ節や甲状腺病変、あるいは鼻腔、中咽頭、外耳道、皮下および神経系などから発生する腫瘍が対象となり、主に穿刺吸引細胞診を用いて診断を行う領域である。本領域では、原発性腫瘍のみならず、転移性腫瘍あるいは炎症性・感染性を含めた疾患に遭遇するため、観察者には幅広い知識と経験が求められる領域である。穿刺吸引細胞診を用いた診断アプローチは、最適な治療の提供のために重要な検査・診断を担っており、患者診療において必要不可欠な診断法である。唾液腺腫瘍の診断に関しては、唾液腺の解剖学的知識をはじめ、唾液腺腫瘍の組織分類や組織・細胞学的特徴について理解を深めておく必要があると同時に、穿刺吸引細胞診における唾液腺病変の診断の限界についても理解しておく必要がある。

2. 唾液腺の解剖学と唾液腺腫瘍の発生頻度

唾液腺は大唾液腺 (Major salivary gland) と小唾液腺 (Minor salivary gland) に分類されている。大唾液腺は耳下腺・顎下腺・舌下腺があり、小唾液腺には口腔内の全体に散在性に分布する頬腺、口唇腺、舌口蓋腺、舌腺がある。また、主耳下腺から独立して耳下腺前部および咬筋上部に位置する異所性の唾液腺である副耳下腺が存在する。唾液腺にみられる腫瘍性病変は、多形腺腫やワルチン腫瘍のような良性腫瘍が7割を占め、粘表皮癌のような悪性腫瘍が3割を占める (図1)。従って、良性腫瘍を的確に診断することがとても重要である。また、発生頻度の高い組織型を念頭に入れ診断することが肝要であり、粘表皮癌、腺

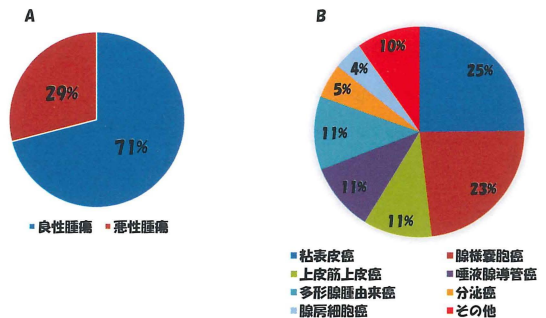


図1 久留米大学病院における唾液腺腫瘍の統計学的背景 (2002年~2012年)

A: 全唾液腺腫瘍における良悪性腫瘍の割合

B: 悪性腫瘍における発生頻度の高い唾液腺腫瘍

様囊胞癌、唾液腺導管癌、上皮筋上皮癌、腺様囊胞癌および腺房細胞癌の細胞学的特徴は確実に理解しておく必要がある¹⁾。

3. 唾液腺腫瘍の発生部位と組織型推定の関係

唾液腺腫瘍の穿刺吸引細胞診は、発生頻度の高い良・悪性の組織型について採取部位や発生年齢を加味した臨床病理学的な診断アプローチを行うことが肝要である^{1,2)}。例えば、良性腫瘍に関して、多形腺腫は大唾液腺や小唾液腺に発生し、小児を含めた若年者に発生する腫瘍である。一方、ワルチン腫瘍は高齢者男性の耳下腺に好発し、基底細胞腺腫は中年女性の耳下腺に発生する傾向がある。悪性腫瘍に関して、唾液腺導管癌の多くは高齢者男性の耳下腺あるいは顎下部から発生し³⁾、腺様囊胞癌は口腔内あるいは顎下部からの発生が多い。また、多形腺癌 (Polymorphous adenocarcinoma; 旧分類の Polymorphous low-grade adenocarcinoma, PLGA) は小唾液腺にしか発生しない腫瘍である⁴⁾。このように腫瘍の発生にはある程度の傾向

があるため、臨床病理学的情報を加味した鑑別診断の遂行が望まれる。また、悪性リスクは部位により異なっており、そのリスクは耳下腺、顎下腺、舌下腺と小唾液腺の順に増加するといわれている。

4. 唾液腺細胞診の考え方

唾液腺腫瘍には異型の乏しい低悪性度腫瘍が多い。これらの腫瘍の診断においてN/C比、核異型やクロマチン量などの通常の悪性基準を用いた細胞判定を行っても、悪性診断にたどり着くことは難しい。例えば、粘表皮癌の粘液細胞は、腫瘍の構成細胞の1つであり、明らかに悪性細胞である。しかしながら、上述するような悪性基準を満たしていない。同様に、腺房細胞癌の腺房型細胞も異型に乏しいが、悪性と診断しなければならない腫瘍である(図2)。従って、唾液腺腫瘍の細胞診断に重要なのは、出現している細胞の分化を丁寧に読み取り、組織構築を想像しながら組織型推定を進めて行くことが大切である。唾液腺腫瘍にみられる細胞分化は、腫瘍性筋上皮細胞、導管(管腔)上皮細胞、好酸性細胞、扁平上皮細胞と腺房細胞であり、これらが単一あるいは混在しながら出現した細胞像を示している¹⁾。腫瘍性筋上皮細胞は上皮様、基底細胞様、形質細胞様、紡錘形、

星状や淡明細胞などさまざまな細胞形態を示し複雑であるが、代表的な腫瘍性筋上皮細胞は形質細胞様や紡錘形細胞である。導管(管腔)上皮細胞は管腔様集塊あるいは分岐状集塊で出現する。多形腺腫にみられる導管(管腔)上皮細胞の細胞質はライトグリーン好性で腫瘍性筋上皮細胞と連続して出現することが多い。一方、粘液腫様間質が有意な症例の細胞像では腺管(管腔)上皮細胞の出現がみられない。そのため、必ずしもこの腺管(管腔)上皮細胞が標本上に出現しないことも理解しながら、診断を行っていく必要がある⁵⁾。

5. メイギムザ染色の活用法

メイギムザ染色は唾液腺腫瘍の診断において必須である。メイギムザ染色において、酸性粘液は鮮赤色の異染性を示すため、この形・色・大きさを理解することが、組織型推定に大きく役立つ(図3)。特に腺様囊胞癌は異染性を示す球状硝子体が出現するため、的確に診断することができる⁶⁾。一方、粘表皮癌にみられるような上皮性粘液は異染性を示すことが少ない。腫瘍の粘液基質からみた組織型アプローチも診断には重要であり、パパニコロウ染色とメイギムザ染色を併用し両染色の所見を照らし合わせ整合性をみていくことにより、誤判定を減らすことになるだろう。

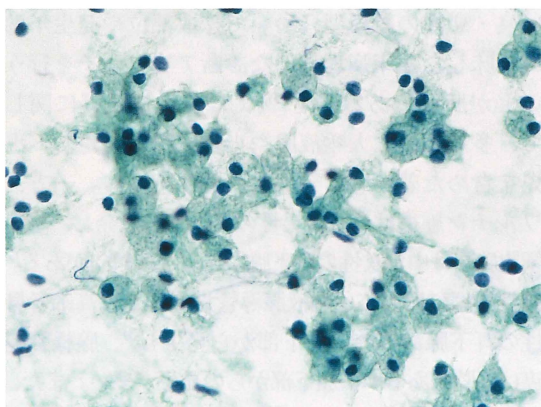


図2 腺房細胞癌の穿刺吸引細胞像
典型的な腺房細胞癌の細胞像は、N/Cが小さく、核は小型で顆粒状細胞質を有している。核の大小不同やクロマチン増量に乏しい。正常漿液性腺房細胞と比較すると、結合性が緩やかである。

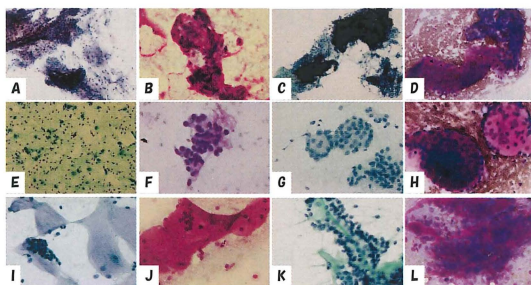


図3 メイギムザ染色におけるさまざまな異染性所見
A-F: 多形腺腫の穿刺吸引細胞像
G-L: 腺様囊胞癌の穿刺吸引細胞像

多形腺腫の粘液腫様間質は鮮赤色を示し(A, B)、基底膜様物質は桃色調である(C, D)。パパニコロウ染色で間質成分が乏しい場合は、メイギムザ染色での異染性所見も乏しい(E, F)。腺様囊胞癌の基底膜様物質は球状(G, H)、シート状(I, J)あるいは分岐状(K, L)などさまざまな形状を示す。

6. 基底細胞系/好酸性細胞系腫瘍の診断アプローチ

近年、唾液腺腫瘍の細胞像を基底細胞系腫瘍と好酸性細胞系腫瘍の出現パターン分類⁷⁾から診断アプローチを行う試みがなされている(図4)。基底細胞系腫瘍において、線維性間質(粘液腫様間質)がみられた場合は多形腺腫を推定し、非線維性間質(非粘液腫様間質)がみられた場合は腺様嚢胞癌や基底細胞腺腫/腺癌を推定しながら、多形腺腫や上皮筋上皮癌との鑑別を行うようなア

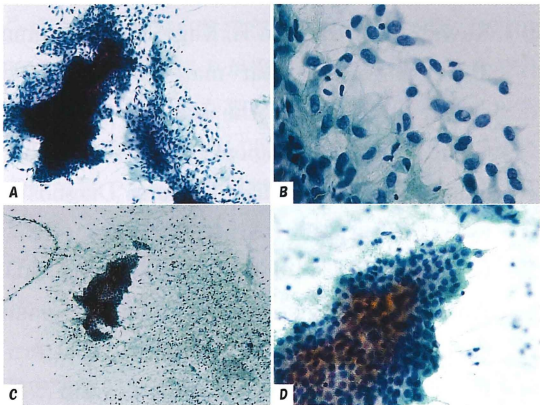


図4 代表的な基底細胞系腫瘍と好酸性細胞系腫瘍の細胞像

A, B: 多形腺腫の穿刺吸引細胞像
C, D: ワルチン腫瘍の穿刺吸引細胞像

小型でクロマチン濃染した基底細胞様細胞の集塊がみられる(A)。個々の細胞は紡錘形細胞質を有し、核内封入体が認められる(B)。リンパ球を背景に大型集塊が認められる(C)。集塊の細胞は好酸性変化を示し、ライトグリーン好性の細胞質を有している(D)。

プローチ方法である。好酸性細胞系腫瘍では、嚢胞(組織球)、リンパ球や粘液物質のような背景に着目しながら細胞質の顆粒状や空胞状所見、出現細胞の多形性を観察して診断するアプローチ方法である(表1)。

7. 唾液腺細胞診断の補助的な技術

唾液腺腫瘍の細胞像は類似所見が多いため、鑑別診断の補助として免疫細胞化学が多く用いられ

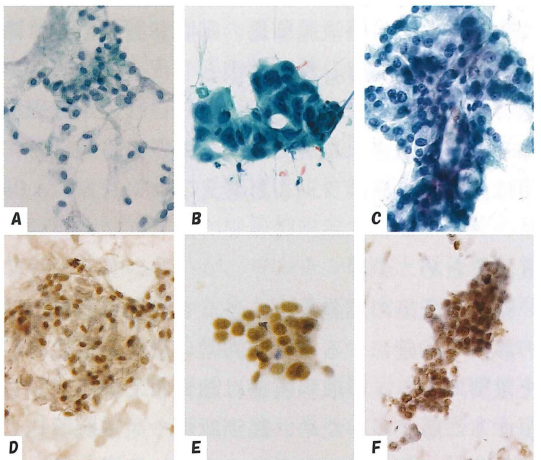


図5 p63, アンドロゲンレセプターおよびリン酸化STAT5の免疫細胞化学

A: 多形腺腫の穿刺吸引細胞像
B: 唾液腺導管癌の穿刺吸引細胞像
C: 分泌癌の穿刺吸引細胞像
D: 多形腺腫におけるp63陽性所見
E: 唾液腺導管癌におけるアンドロゲンレセプター陽性所見
F: 分泌癌におけるリン酸化STAT5陽性所見

表1 基底細胞系および好酸性細胞系腫瘍からみた推定および鑑別診断

	推定組織型	鑑別組織型
基底細胞系腫瘍		
・線維性間質(粘液腫様間質)	多形腺腫	多形腺腫由来癌
・非線維性間質(非粘液腫様間質)	腺様嚢胞癌	多形腺腫
	基底細胞腺腫/腺癌	上皮筋上皮癌
・多形性(著明な異型)	多形腺腫由来癌	腺様嚢胞癌
	唾液腺腫瘍の高悪性度移行	上皮筋上皮癌
	その他	基底細胞腺癌
好酸性細胞系腫瘍		
・嚢胞(組織球)/リンパ球など	ワルチン腫瘍	粘表皮癌
		低悪性度唾液腺腫瘍
・粘液背景	低・中悪性度粘表皮癌	ワルチン腫瘍
		分泌癌
・顆粒状/空胞状細胞質	腺房細胞癌	ワルチン腫瘍
	分泌癌	唾液腺導管癌
・多形性(著明な異型)	唾液腺導管癌	高悪性度粘表皮癌
	腺癌 NOS	
	その他	

Griffith CC et al. Diagnostic Cytopathology, 2017 より引用一部改変

ており、これらの細胞材料としては、セルブロックが使用されている⁸⁾。免疫細胞化学に関して、唾液腺腫瘍の細胞診断あるいは組織型の確定に有用なマーカーはさほど多くはないが、筋上皮・基底細胞・扁平上皮系マーカーのp63⁹⁾、唾液腺導管癌の診断に有用なアンドロゲンレセプター³⁾や分泌癌の診断に有用なリン酸化STAT5¹⁰⁾などの検索は推奨されている(図5)。次いで、リンパ腫の除外診断のためのフローサイトメトリーや腺様嚢胞癌の除外診断を含めたFISH解析も行われている。一方、唾液腺腫瘍の細胞診断に上述するような技術を施行しない要因として、穿刺吸引細胞材料は量的に限界がある、あるいは有用性の欠如などが記載されているが⁸⁾、免疫細胞化学の併用は診断に役立つツールと考える。

8. まとめ

唾液腺腫瘍の細胞診は、多くを占める良性腫瘍の診断を的確にすることが非常に患者治療において重要である。唾液腺腫瘍は類似した細胞所見を呈することが多いため、鑑別所見や免疫細胞化学を整理しておく必要がある。また、診断が困難な場合、高悪性度癌か否かを臨床への確に伝えることが肝要である。

文 献

- 1) 太田秀一：監修，山本浩嗣，福成信博，亀山香織，他：編集：頭頸部・口腔細胞診アトラス．第1章Ⅶ 唾液腺病変の病理組織と細胞診pp102-145．第1章Ⅷ 唾液腺病変の鑑別アトラスpp148-167．医療科学社．2009．
- 2) 元井 信，畠 榮，村上 渉，他：編集：細胞診断マニュアル - 細胞像の見方と診断へのアプローチ - ．篠原出版新社．2014．pp225-229．
- 3) Kawahara A, Harada H, Akiba J, Kage M. Salivary duct carcinoma cytologically diagnosed distinctly from salivary gland carcinomas with squamous differentiation. *Diagn Cytopathol*. 2008; 36: 485-493.
- 4) Kawahara A, Harada H, Yokoyama T, Kage M. Cytomorphologic features of a polymorphous low-grade adenocarcinoma of the palate. A report of 2 cases with immunocytochemistry. *Acta Cytologica*. 2003; 47: 1127-1130.
- 5) Kawahara A, Harada H, Kage M, Yokoyama T, et al. Characterization of the epithelial components in pleomorphic adenoma of the salivary gland. *Acta Cytologica*. 2002; 46: 1095-1100.
- 6) Kawahara A, Harada H, Kage M, Yokoyama T, et al. Extracellular material in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: A Comparative Cytological Study with Other Salivary Myoepithelial Tumors. *Diagnostic cytopathology*. 2004; 31: 14-18
- 7) Griffith CC, Siddiqui MT, Schmitt AC. Ancillary testing strategies in salivary gland aspiration cytology: A practical pattern-based approach. *Diagn Cytopathol*. 2017; 45: 808-819.
- 8) Rossi ED, Faquin WC, Baloch Z, et al. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology: Analysis and suggestions of initial survey. *Cancer Cytopathol*. 2017; 125: 757-766.
- 9) Kawahara A, Harada H, Kage M, Yokoyama T, et al. p63-expression of clear myoepithelial cells in epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary gland: A useful marker for naked myoepithelial cells in cytology. *Cancer cytopathology* 2005; 105: 240-245.
- 10) Kawahara A, Taira T, Abe H, Takase Y, et al. Diagnostic utility of phosphorylated signal transducer and activator of transcription 5 immunostaining in the diagnosis of mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland: A comparative study of salivary gland cancers. *Cancer Cytopathol*. 2015; 123: 603-11.