

特別講演

座長 奈良県立医科大学 病理診断学講座 畠山 金太

「唾液腺腫瘍—病理診断の基本と細胞診新報告様式ミラノシステム—」

広島大学病院 口腔検査センター 小川 郁子

唾液腺の実質（上皮）に由来する腫瘍は、発生頻度が低いにもかかわらず、多彩な細胞・組織像を反映して良性、悪性腫瘍ともに多くの腫瘍型に分けられ、WHO頭頸部腫瘍分類第4版（WHO 2017）では30型以上が掲載されている。それぞれの腫瘍型に特徴的な細胞・組織像が存在する一方で、異なる腫瘍型間に共通する所見もあり、また、悪性腫瘍であっても異型に乏しい腫瘍型が多いことから「診断のむずかしい領域」という印象を持たれている。しかし、特徴を踏まえた手順に従えば、診断が困難な例は多くはない。

そこで、診断手順のポイントと唾液腺腫瘍の特徴を考慮した細胞診新報告様式ミラノシステムについて概説する。

【診断手順】（図1）

まず、①臨床的特徴（好発部位や年齢、性差など）の理解が診断に有用な情報となる。良・悪性腫瘍の比率は、発生部位によって大きく異なり、耳下腺では2/3以上が良性であるのに対して顎下

腺や小唾液腺ではほぼ同じ割合、舌下腺では7～9割が悪性で占められる。小唾液腺でも舌、口底、白後部（下顎大白歯の後方）に発生する腫瘍は8割以上が悪性である。耳下腺に好発する腫瘍型がほとんどであるが、小唾液腺に多いものには細管状腺腫（上口唇）、導管乳頭腫、多型腺癌（口蓋）、明細胞癌がある。良・悪性腫瘍ともに平均年齢は40～50歳代で、小児では上皮性腫瘍の大多数が多形腺腫、粘表皮癌、腺房細胞癌である。多くの腫瘍型は女性に多いが、ワルチン腫瘍と唾液腺導管癌、癌肉腫や低分化癌などの悪性度の高い腫瘍型は男性に好発する傾向がある。

次に②肉眼的性状（色調、嚢胞形成、浸潤性や多結節性増殖、出血や壊死巣など）を観察する。唾液腺腫瘍では1つの病変内に悪性度の異なる腫瘍（良性腫瘍の悪性化、低/中悪性度腫瘍の高悪性度転化）が存在することがあるため、病変全体を標本とする。

標本では肉眼的性状を組織学的に評価し、まず、良・悪性の確定に重要である③浸潤性の有無を観察する。低悪性度腫瘍では多結節性に増殖することにも注意を要する。腫瘍型の確定には④組織構築（管状、嚢胞状、乳頭状、篩状などの胞巣形態、束状、柵状などの細胞配列や間葉様域の有無など）を把握し、⑤細胞の形態と分化、異型の程度と増殖活性の評価を加えて診断を決定する。好酸性硝子様細胞質と編在核を有する形質細胞様細胞は多形腺腫、筋上皮腫/筋上皮癌に、チモーゲン顆粒（好塩基性細顆粒）を有する漿液腺房様細胞は腺房細胞癌に特異的である。

唾液腺腫瘍の細胞・組織像の多彩さは、腺上皮と筋上皮/基底細胞が関わり、それぞれが多様な形態や化生を示すことによる。どちらか一方のみ

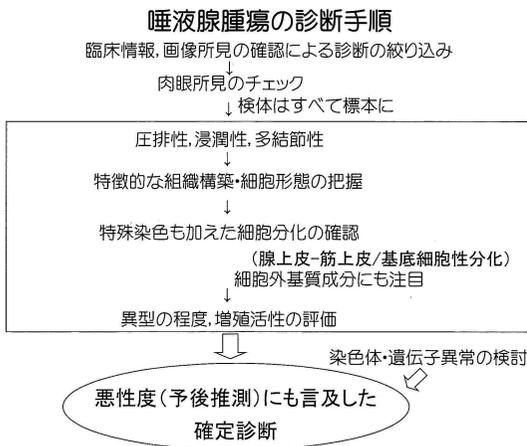


図1 唾液腺腫瘍の診断手順

か、両者で構成される（二相性分化）のかを判断することが診断を絞り込むポイントとなる。筋上皮/基底細胞への分化を示す腫瘍型ではしばしば粘液様や硝子様基質を伴うことも診断の参考となる。分化の確認に用いる免疫染色では、筋上皮/基底細胞性分化の有無の評価には正常の筋上皮が発現する α -SMA/calponin に p63, vimentin, S100を加える。オンコサイト、扁平上皮細胞、明細胞への化生を広範に示していても、これらのマーカーにより筋上皮性細胞としての特徴を捉えることが可能な例が多い。腺上皮と筋上皮/基底細胞よりなる腫瘍型同士の鑑別に関しては、基底細胞腺腫/腺癌と腺様嚢胞癌ではS100は陽性細胞が少なく、腺上皮に発現する傾向があり、さらに基底細胞腺腫/腺癌では間質に集簇するS100陽性の紡錘形～星芒状細胞が特異的である。また、基底細胞腺腫/腺癌ではしばしば β -cateninの核内発現がみられることも診断の補助となる。一方、多形腺腫と上皮筋上皮癌ではS100とWT1陽性細胞（6F-H2抗体使用）が多く、筋上皮に発現する傾向がある。また、多形腺腫ではGFAP陽性筋上

皮細胞が広範にみられる例が多い。なお、WHO2017では腫瘍細胞の増殖が導管内に局限している状態の悪性腫瘍を導管内癌とする新たな疾患概念を提唱している。導管内での増殖であることの確定には α -SMA, calponin, p63を発現する正常の筋上皮/基底細胞の存在を確認する必要があり、これらの細胞を腫瘍細胞と見誤らないよう注意を要する。

唾液腺腫瘍では腫瘍型の確定が悪性度の判定に繋がるが、粘表皮癌、腺様嚢胞癌などでは細胞、組織所見によって悪性度が異なるため、病理学的悪性度評価の記載も必要である。

【細胞診新報告様式ミラノシステム】（表1）

唾液腺の穿刺吸引細胞診は、主に大唾液腺の腫瘍性病変の治療選択の指針として重要な位置を占めている。広く普及し、頻度の高い良性腫瘍での正診率は高い一方で、前述の細胞・組織学的特徴から低悪性度腫瘍の推定が困難であることが指摘されている。術前細胞診の目的は、手術の適応となる腫瘍性病変を確実に拾い上げ、頸部郭清も含めた広範な手術が必要となる高悪性度腫瘍を的確

表1 ミラノシステムにおける6つ診断カテゴリー

診断カテゴリー	悪性の確率 (ROM) %	臨床での対応
I. 診断不能 Non-diagnostic 量的、質的に不十分な検体で、有用な情報を得られない 非粘液性嚢胞液も含まれる	25	臨床および画像所見との対応 FNA 再検
II. 非腫瘍性 Non-neoplastic 感染などに対する急性あるいは慢性の反応性病変	10	経過観察と画像所見との対応
III. 意義不明な異型 Atypia of Undetermined Significance (AUS) 非腫瘍性か腫瘍性かを確定できない 反応性異型、化生上皮（扁平上皮、オンコサイトなど）、腫瘍細胞が少量のみ、上皮細胞の少ない粘液性嚢胞液など	20	FNA 再検 診断的切除
IV. 腫瘍 Neoplasm A. 良性腫瘍 Benign 明らかな良性腫瘍（多形腺腫、ワルチン腫瘍が大半）	<5	手術 経過観察
B. 悪性度不明な腫瘍 Salivary Gland Neoplasm of Uncertain Malignant Potential (SUMP) 腫瘍性であることは明らかであるが、良悪性の判定困難 細胞成分に富む良性腫瘍、基底細胞性腫瘍、明細胞性腫瘍、低悪性度腫瘍など	35	手術 術中迅速検査が術式決定に有用な場合も
V. 悪性疑い Suspicious for Malignancy (SM) 悪性とする特徴のすべてが揃っていないが、全体として悪性が示唆される 高悪性度腫瘍が少量採取、低悪性度腫瘍、良性と悪性所見が混在	60	手術 術中迅速検査が術式決定に有用な場合も
VI. 悪性 Malignant 細胞所見のみ、あるいは補助的検査結果を併せて悪性と確定 悪性度の区別、腫瘍型の確定が望ましい	90	手術 術中迅速検査が術式決定に有用な場合も 術式は腫瘍型や悪性度による

に識別することである。そこで、診断者が使いやすく、臨床医に理解しやすい分類の策定が国際的に進められ、2018年に“The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology”として出版された。特徴は、6つの診断カテゴリーに分類され、腫瘍と非腫瘍が別のカテゴリーとして区別されたこと、それぞれのカテゴリーに悪性が含まれている確率(Risk of malignancy: ROM)と治療方針が記載されたこと、悪性腫瘍では低悪性度と高悪性度との区別を推奨したことで、治療方針の決定に直結する内容となっている。従来、良悪性の判定が困難とされる低悪性度腫瘍の多くは、IV.B悪性度不明な腫瘍(SUMP)に含まれると推測される。

本システムでは液状細胞診検体やセルブロックを用いた免疫染色、遺伝子検査、フローサイトメトリーなどの補助的検査の実施を推奨している。WHO2017では特異的な融合遺伝子によって定義される分泌癌(*ETV6-NTRK3*融合遺伝子)、粘表皮癌における*CRTC1/3-MAML2*融合遺伝子の予後推測への可能性などについて記載されており、診断精度の向上にこれまで以上に細胞診が寄与することが期待される。

本講演に際しては、沖縄協同病院病理診断科樋口佳代子先生からミラノシステムについての資料の提供をいただいた。

参考文献

- 1) Faquin W.C., Rossi E.D. eds. : The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology, Springer, 2018.
- 2) 樋口佳代子：唾液腺腫瘍の細胞診. 病理と臨床 2018, 36: 235-241