

# 細胞診総論

## -系統的分類による診断へのアプローチ-

川崎医科大学附属 病院病理部

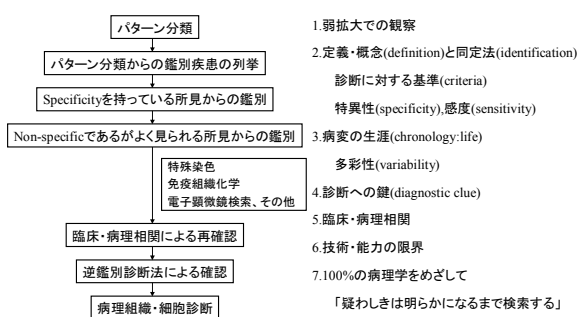
畠 榮

### はじめに

穿刺吸引細胞診は超音波やCTなどの進歩により深部臓器への穿刺も次第に行われるようになり、非上皮性腫瘍や非腫瘍性疾患に遭遇する機会が著しく増加してきた。そのため幅広い病理組織学的理解が必要となってきた。そこで、穿刺吸引細胞診標本を観察する際に役立つと思われる細胞学的特徴と鑑別診断について解説する。

細胞診断の流れは以下のように要約される(図1)。まずは出現する細胞が多種類(polymorphous)であるか、1種類(monomorphic)であるかをみる。これは炎症性病変であるか、腫瘍性病変であるかを決定する場合に助けとなる(図1)。

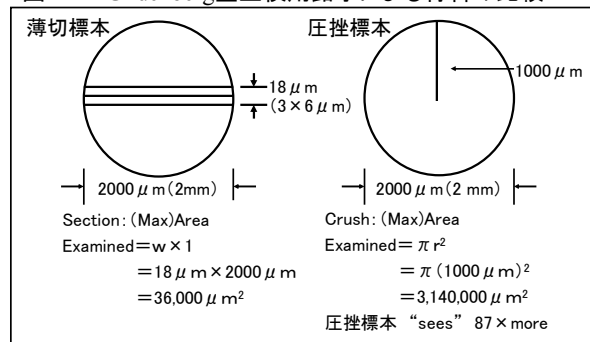
図1 パターン分類による診断へのアプローチ



次に 病理組織腫瘍性病変の診断に用いるパターンを利用して細胞診を見る。腫瘍細胞がある特殊な配列をとっているものをorganoid pattern (or well arranged type), びまん性に増殖するものをhistoid pattern (or diffuse type)に分類することができる。organoid patternを示すものは多くの場合、上皮性腫瘍であり、histoid patternを示すほとんどのものが非上皮性の腫瘍である。上皮性腫瘍であるか、非上皮性腫瘍であるかが推定されれば、細胞の起源(または分化方向)は何かを推測することが可能となる。出現細胞は形態学的特徴によっ

て扁平上皮細胞, 腺細胞, 血液系細胞, 巨細胞, 小型細胞, 紡錘形細胞, 淡明細胞, 顆粒状細胞, 神経内分泌細胞, 悪性黒色腫などの細胞群に分類することで系統的な診断へアプローチすることが可能となる。一方, 圧挫細胞診標本では組織切片とは異なり血管や間質との関連を得ることが可能となり(図2), 病理組織学的な理解が一層必要となる。

図2 Gildenberg型生検用鉗子による材料の比較



### 細胞の分化と細胞骨格蛋白

細胞骨格はアクチンからなるマイクロフィラメント, 中間径線維, 微小管の3つから構成される。アクチンは筋原性腫瘍の診断や筋上皮細胞の確認等に用いられる。中間径線維にはサイトケラチン(CK), デスミン, ビメンチン, GFAP, ニュロフィラメントが含まれる。CKは上皮細胞のマーカーとして用いられるが, 分子量と荷電状態により20種に分類され, その組合せが癌腫の発生部位, 分化方向により異なることが知られている。特に, CK7とCK20は癌腫の原発巣の推定に有用で[1], 体腔液細胞診にも応用可能である。卵巣癌では粘液性腫瘍がCK7とCK20ともに陽性, 非粘液性腫瘍ではCK7陽性, CK20陰性のことが多いのに対し, 大腸の腺癌ではCK7陰性, CK20陽性のことが

多い。肝細胞癌、腎癌、前立腺癌はいずれも陰性のことが多い。また、外陰部パジェット病ではCK7陽性、CK20陰性のことが多く、このパターンからはずれる場合には、近隣臓器からの進展による二次性パジェット病の可能性を疑う必要がある[2]。さらに、本来移行上皮の被蓋細胞 umbrella cell のみで陽性となるCK20が移行上皮癌の場合に発現するなど[3]、CK発現のパターンが良悪性の鑑別にも有用である可能性が示唆されている(図3)。

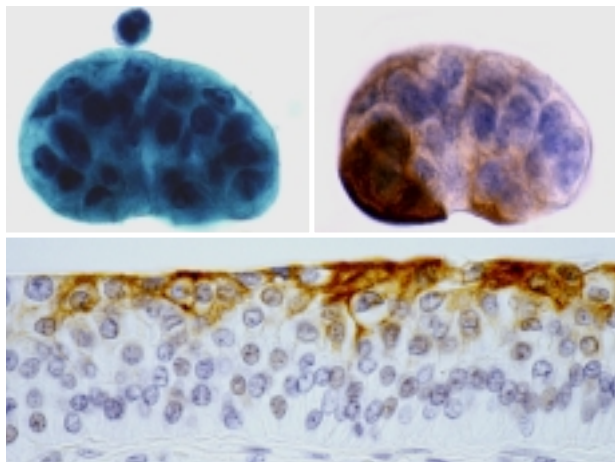


図3 正常移行上皮 上移行上皮細胞集塊(上)。膀胱粘膜上皮 被蓋細胞 umbrella cell のみがCK20で陽性となる

乳腺穿刺細胞診では平滑筋アクチン陽性の筋上皮細胞の有無を確認することで、良悪性の鑑別に役立つことができる。高分子量ケラチンを認識する34βE12は乳管上皮過形成や乳管内乳頭腫の診断に有用であるほか、前立腺の穿刺吸引細胞診において、基底細胞の有無を確認する助けとなる。

胸腹水において癌腫と中皮腫あるいは反応性中皮細胞の鑑別が問題となる(図4)。

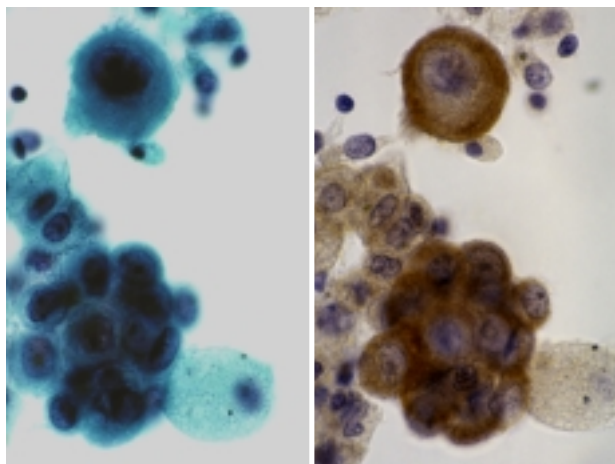


図4 喀痰中に出現した悪性中皮細胞 Pap染色(左)、カルレチニン(右)

その場合にはCEA, Leu-M1, カルレチニンとともに、ビメンチンが頻用される。ビメンチンは中皮細胞で陽性となるが、甲状腺癌、肺癌、子宮体部癌の他、原発巣にかかわらず低分化腺癌でも陽性となりうることを知っておく必要がある。

癌腫が横紋筋芽細胞に類似した形態(rhabdoid feature)を示すことがあるが、この場合、細胞質内のライトグリーン好染性の封入体様物質がビメンチンおよび低分子ケラチン陽性となる。ニューロフィラメントは主に神経細胞に、GFAPは神経膠細胞で陽性となり、stereotactic biopsyで採取された脳腫瘍の圧挫材料に応用できる。GFAPは星状膠細胞腫、多形膠芽腫の他、上衣細胞腫、上衣下細胞腫などで陽性となる(図5)。

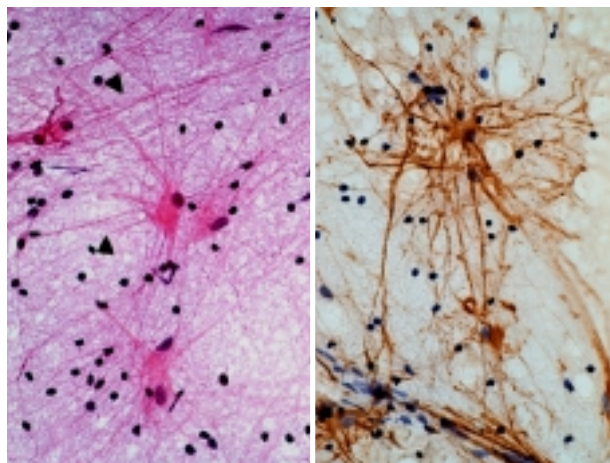


図5 圧挫標本による星状膠細胞腫 HE染色(左)、GFAP(右)

## 形態学的特徴による分類

### A. 扁平上皮細胞

角化型扁平上皮癌の細胞学的特徴はおたまじやくし型、蛇型などの多辺形を呈する細胞が出現する。角化型扁平上皮癌の組織学的特徴は角化層形成、細胞間橋である(図6)。

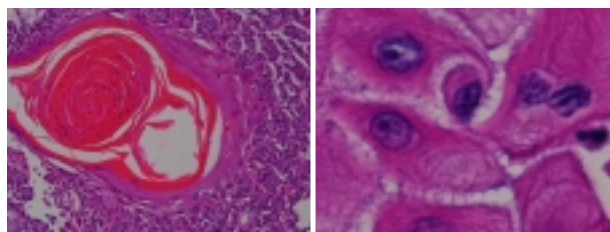



図6 角化型扁平上皮癌 癌真珠(左)、細胞間橋(右)

扁平上皮癌の核は不整形で核クロマチンは増量し濃縮状を示す．細胞質はパパニコロウ染色では輝くようなオレンジ，黄色，赤，桃色または青，緑に染色される．しかし，細胞質がオレンジG好染性に染色される現象は角化型の扁平上皮癌だけでなく腺癌でも認められ偽角化と表現される．Diff Quik (以下DQ染色)染色では角化した扁平上皮癌細胞の細胞質は透き通る駒鳥の卵の色 (translucent robin's egg blue)に染色される(表1)．

表1 角化型扁平上皮癌の細胞学的特徴

|  |   |
|--|---|
| 細胞質: おたまじゃくし型, 蛇型, 多辺形<br>Herxheimer's pearls: トノフィラメント<br>Ectoplasm-endoplasm<br>Pap染色: オレンジ, 赤, 緑<br>Diff-Quik染色:<br>透き通る駒鳥の卵の色<br>(translucent robin's egg blue)<br>腺癌: 偽角化(pseudokeratosis)<br>穿刺吸引検体: クリーム状或化膿状 |  |
|--|---|

非角化型の扁平上皮細胞はシート状あるいは重積性を示す大型細胞集塊として出現する．非角化型扁平上皮癌の核クロマチンは細顆粒状～不規則な粗大顆粒状の凝集像を示す．核小体は角化型扁平上皮癌より非角化扁平上皮癌のほうが目立ち，好酸性から好塩基性を示す．非角化型扁平上皮癌の細胞質はライトグリーン好染性を示すが角化型扁平上皮癌に見られるような特徴が少なく，腺癌細胞との鑑別を要する．

扁平上皮癌の穿刺吸引細胞診の検体はクリーム状か化膿状を呈することが多い．頭部や頸部の転移部分からの穿刺細胞診材料では膿瘍の性状を示すが，細菌は培養されない[4]．また，口腔，生殖器系や皮膚の扁平上皮癌が浸潤性に発育した場合には，角化物に対して異物巨細胞が出現し異物肉芽腫が形成されることがある[5]．

## B．腺上皮細胞

肺，子宮頸部，消化管の被覆上皮由来の腺系細胞は平面的あるいは背の高い柵状の細胞集塊として出現する．これらの腺細胞の核は基底膜側に位置し，細胞質は核上部に認められる．扁平上皮細胞がケラチン蛋白を産生するのに対して腺細胞は粘液を産生する．細胞質は分泌顆粒にとみ，PAS反応やムチカルミン染色で染色される．子宮

頸部の腺細胞や杯細胞などの粘液産生細胞は細胞質内に多量の粗面小胞体やリボソームを有し，パパニコロウ染色で好塩基性に染色される．腺細胞の細胞質は扁平上皮細胞の硝子様な細胞質に対して繊細でレース状を示す．それは腺上皮細胞が細胞質内に多くのゴルジ装置などの分泌装置を有するために，トノフィラメントを豊富に含む扁平上皮細胞よりも繊細な形態を示すものと思われる．さらに，扁平上皮細胞に対して腺細胞の細胞縁は不明瞭である．つまり，腺細胞の特徴をまとめると 極性のある核配列， 繊細な細胞質， 縁不明瞭な細胞質などである．しかし，腺系の細胞は時々凝固壊死に陥る．これらの細胞の核は濃縮状を呈し，細胞質が厚く，オレンジG好染性を示すようになる．このような像は偽角化 (pseudokeratosis)と表現され角化型扁平上皮癌を疑わせる(図7)．

しかし，変性した細胞は小型で細胞質は顆粒状になり，角化型扁平上皮癌にみられる硝子様の細胞質とは異なる．この点が核中心性，硝子様の細胞質，明瞭な細胞質縁を示す角化型扁平上皮癌と異なる点である．腺細胞の核は繊細で微細なクロマチンを有している．腺癌の核小体は中心性で明瞭なものが一個に対して扁平上皮癌の核小体は多くて目立たない．

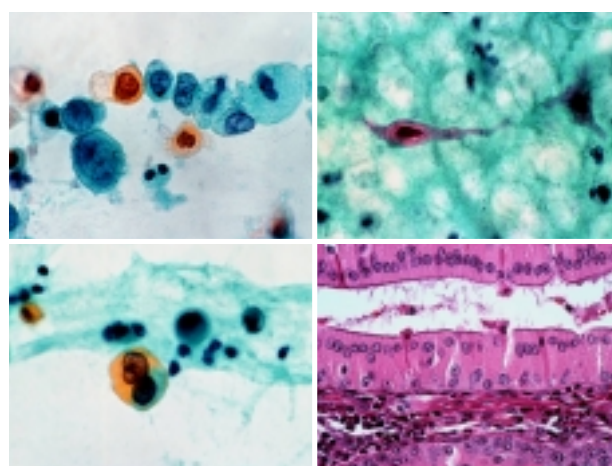


図7 偽角化を呈する腺細胞 喀痰中の腺癌細胞(左上)，卵巣癌(左下) Warthin's腫瘍(右)

穿刺吸引細胞診材料で良性の腺細胞を認めるのは甲状腺，肺，乳腺，消化管系，肝臓，膵臓，前立腺などである．良性の腺細胞は閉鎖帯 (tight junction)，接着体 (intermediate junction)ならびに接

着班 (desmosome)で強固に結合するため腺細胞は平面的な集塊として出現する。集塊を上から見ると蜂の巣状を呈し、横からみると核が基底膜面に位置し柵状配列を示す。時に腺上皮細胞は三次元的な乳頭状ないしは小乳頭状、ボール状、腺房状あるいは腺腔状配列を呈する(表2)。

表2 穿刺吸引細胞診でみられる腺癌細胞の特徴

1. 乳頭状集塊
2. インディアンファイル状集塊(索状配列)
3. 腺房様構造(微小管腔)
4. 細胞質内小腺腔
5. 印環細胞
6. 硝子様小体物質
7. 脂肪を含む細胞
8. 細胞外硝子様物質(基底膜様物質)  
“collagenous stroma”を有する細胞集塊

原発不明癌での転移性病変からの穿刺吸引細胞診は腺癌が最も多く認められる。穿刺吸引細胞診で細胞が円形から円柱状で核の極性を示す細胞は悪性黒色腫を含む他の腫瘍でも同様な形態を示しうるので、腺細胞への分化を示唆する必要条件ではあるが、十分条件とはならない。

### 1. 印環細胞

腺上皮は時に多量の粘液を産生することがある。これらの細胞は核を一方に圧迫し、薄い縁取りをした印環細胞の形態を示す(図8)。

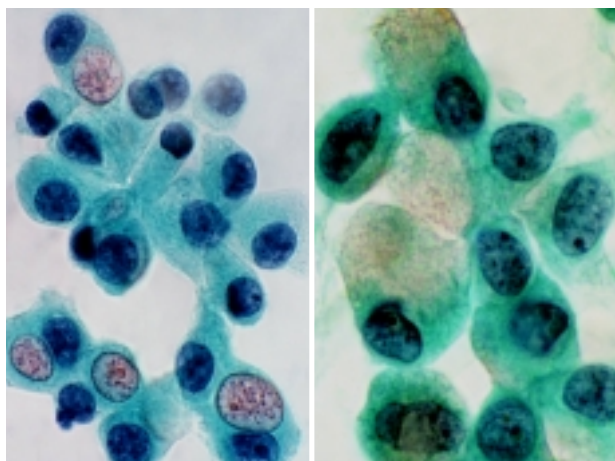


図8 乳癌で認められた印環細胞 小葉癌(左), 粘液癌(右)

印環細胞の粘液は一つの大きな空胞状を呈するかあるいは小空胞の集まりとして認められる。印環細胞癌は胃、乳腺で認められる腫瘍であるが、他の部位にも発生する(表3)。

表3 印環細胞型を呈する腫瘍

| 粘 液         | 粘液以外の産生物    |
|-------------|-------------|
| 胃 癌         | 肝細胞癌(脂肪)    |
| 乳 癌         | 中皮腫(間葉系粘液)  |
| 大腸・直腸癌      | 悪性リンパ腫      |
| その他         | (免疫グロブリン)   |
| 膵・胆管系       | 脂肪肉腫(脂肪)    |
| 膀 胱         | 扁平上皮癌(ケラチン) |
| 虫垂腺カルチノイド   | 悪性黒色腫(メラニン) |
| (杯細胞カルチノイド) | 乏突起膠細胞腫     |
| 胸腺癌 その他     |             |

### 【付録】印環細胞様形態を示す腫瘍の鑑別

印環細胞様形態を示す悪性リンパ腫は、1978年 Van den Tweelらにより、免疫グロブリンの封入体を有する濾胞性リンパ腫7例が報告された〔6〕。同年Kimらは、同様な封入体を認めた濾胞性リンパ腫7例を報告し、それらをsignet ring cell lymphomaと命名した。現在までに40例を超す症例が報告されている〔8〕。これらの症例は大部分がB細胞性悪性リンパ腫であるが、T細胞性悪性リンパ腫でも同様の形態を示すことが報告されている(図9)。

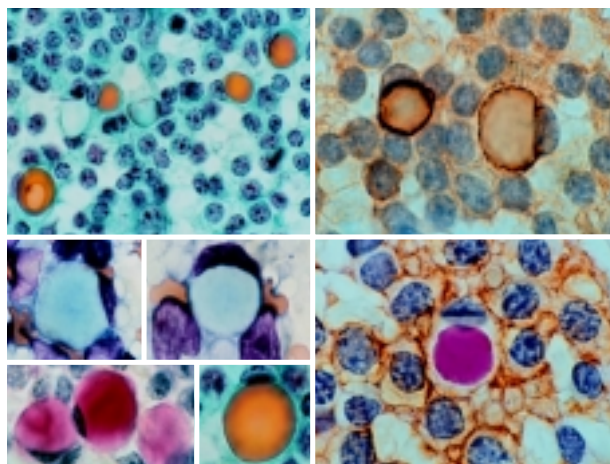


図9 印環細胞様形態を示すB細胞性悪性リンパ腫 L26(右上), CD10+PAS反応(右下)

細胞診断学的に、印環細胞様形態を示す悪性リンパ腫細胞と鑑別を要する疾患としては、腺癌(特に印環細胞癌)、脂肪肉腫、悪性黒色腫などが考えられる〔9〕。腺癌は、乳頭状、球状構造といった3次元構造の細胞の集団で出現する。核は偏在し、核縁は円滑である。Papanicolaou染色では、細胞質がライト緑好染性で、粘液は黄色調もしくは無染色である。PAS反応、アルシアン青、ムチカ

ルミンなどで細胞質に滴状、あるいは細胞質全体に粘液が染め出されるといった特徴をもつ〔9.10〕。

一般的な悪性リンパ腫細胞の特徴は、集塊をつくらず、細胞質に乏しい細胞が孤立散在性に出現し、核不整でPAS反応は陰性、しばしば細胞質内空胞がみられる。しかし、核を辺縁に押しやるPAS反応陽性の封入体を有する細胞がみられた場合、特に印環細胞型の腺癌との鑑別が最も重要となる。

ギムザ染色で印環細胞様形態を示し孤立散在性に出現する細胞は、印環細胞癌と鑑別することがかなり困難である。しかし、Papanicolaou染色で細胞質内にオレンジGに染まる均一無構造状の球状形態を呈する封入体、つまりRussell body様封入体が確認でき、さらに細胞転写等で免疫細胞学的に染色をすることにより印環細胞様の細胞質内の物質が確定できれば、それは診断への「カギ」となるものと考えられる。

また、悪性リンパ腫でもこのような亜型があることを念頭におき、診断を行うことが必要と考えられる。

## 2. 細胞質内小腺腔

細胞質内小腺腔は腺系の悪性細胞に多く出現する〔11〕。細胞質内小腺腔は細胞質の変性空胞と鑑別しなければならない。細胞質内小腺腔は打ち抜き様の細胞質内空胞で、中心部に点状の濃縮した粘液を認める。この粘液はDQ染色で異染色性を示す(図10)。

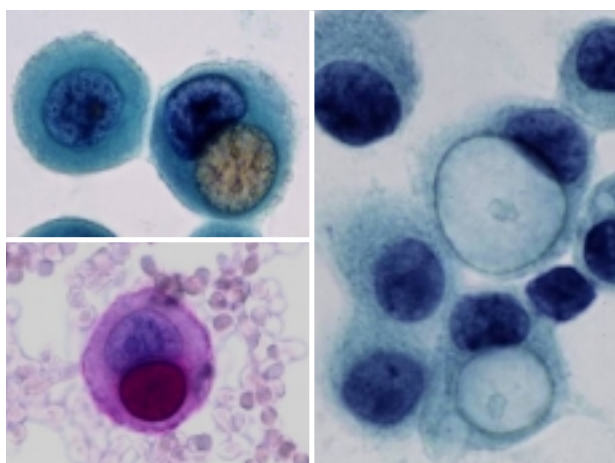


図10 細胞質内小腺腔を有する腺癌細胞 胃癌(左上下)、浸潤性乳管癌(硬癌)(右)

細胞質内小腺腔は乳癌で特徴的な所見であるが、他に肺癌〔12〕や卵巣癌〔13〕でもみられる(表4)。乳腺の細胞質内小腺腔は癌の診断に役立ち、乳管癌よりも小葉癌でよく認められる。しかし、細胞質内小腺腔は良性の乳腺疾患にも1%以下の頻度で出現するため細胞質内小腺腔を認めても決して断定的な診断はせず、常に総合的な判断が必要である〔13〕。

表4 細胞質内小腺腔(ICL)の特徴

1. 細胞質内の打ち抜き状空胞
2. 明瞭な細胞質の縁取り
3. 濃縮された分泌顆粒を含む

乳腺\*, 胃, 肺, 卵巣, その他

\* 細胞質内小腺腔の出現率(Pap染色):  
乳癌の20%(良性疾患:1%以下)

PAS反応での陽性率:  
乳癌の60%(良性疾患:3%以下)

Johansen. Acta Cytol.25:1981

細胞質内小腺腔はDPAS反応やアルシアン青染色を用いることにより明瞭となる。細胞質内小腺腔の周囲に認める微絨毛の糖衣はアルシアン青染色で染色され、中心部の粘液はPAS反応で陽性を示す〔14〕。

穿刺吸引細胞診で細胞質内に上皮性の粘液が認められた時には腺への分化を示唆する根拠となる。また、体腔液中に多量の粘液とともに悪性細胞が浮遊している像をみたら、粘液癌を示唆することができる。腹膜偽粘液腫の原発巣については消化管系か卵巣原発の腹膜偽粘液腫が推測できる(表5, 図11)。

表5 粘液産生の著しい腫瘍

- 腹膜偽粘液腫を含む消化器系の腫瘍
- 卵巣腫瘍(粘液性腺癌)
- 脾臓腫瘍(粘液性嚢胞腺癌)
- 肺 癌(杯細胞型肺胞上皮癌)
- 乳 癌(粘液癌)
- その他: 粘液型脂肪肉腫  
粘液型悪性線維性組織球腫

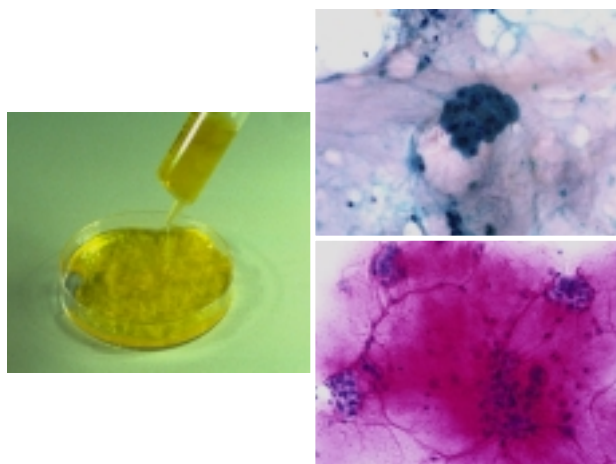


図11 腹膜偽粘液腫の腹腔内容 PAS反応(右下)

しかし，前立腺癌，肝細胞癌，甲状腺癌でもムチカルミン染色が陽性を示すことがあるので注意を要する．また，甲状腺のコロイドはDPAS反応強陽性でムチカルミン染色にも染色される[15～17]．一方，肺の扁平上皮癌や移行上皮癌でも15%の症例で粘液染色が陽性を示す(表6，図12)[18]．

表6 粘液染色で陽性を示す思いがけない腫瘍

| 悪性リンパ腫／白血病             | 一般的な癌               |
|------------------------|---------------------|
| 肉腫                     | 腎癌(<5%)             |
| 胚細胞腫瘍*                 | 腺房細胞癌★              |
| 悪性黒色腫                  | 副腎皮質癌               |
| 骨，脳                    | (adenocarcinoidは除く) |
| 皮膚                     | 悪性中皮腫★★             |
| small blue cell tumors |                     |

メモ: 前立腺癌, 肝細胞癌, 甲状腺癌, 肺の扁平上皮癌  
移行上皮癌は陽性(15%)

\* 卵黄嚢腫瘍は粘液陽性

★ チモゲン顆粒DPAS反応陽性

★★ ヒアルロン酸

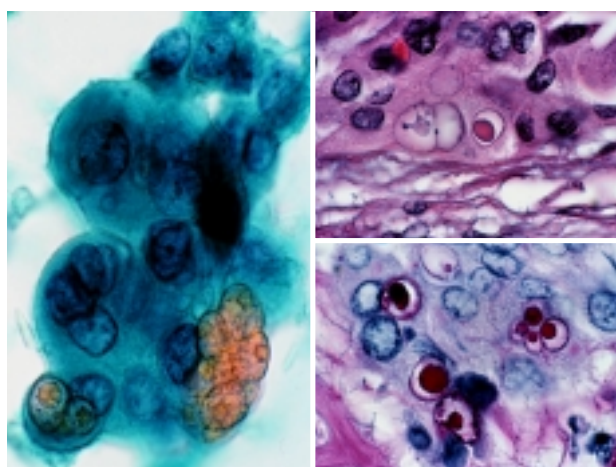


図12 甲状腺乳頭癌の一部に認められた粘液産生細胞 PAS反応(右下)

悪性中皮腫細胞はPAS反応・アルシアン青染色

陽性の酸性粘液を認める．もちろんすべての腺系の細胞が粘液を産生するわけではない．その例として，95%の副腎皮質腫瘍や腎癌ではムチカルミン染色が陰性である[19]．

子宮頸管腺の粘液産生細胞は，パパニコロウ染色で通常好塩基性に染色される(図12)．

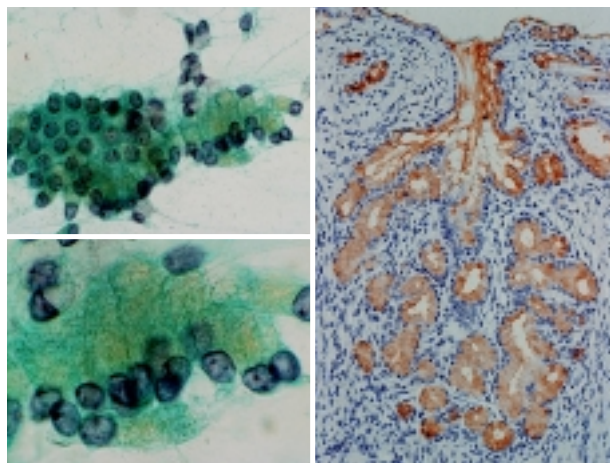


図12 分葉状頸管腺過形成(LEGH) 黄金色調粘液 M-GGMC-1(右)

これに対して悪性腺腫の腫瘍細胞が有する粘液は黄金色に染色されることが示され，その診断的意義が注目されている[20]．この粘液は胃幽門腺粘液に反応するM-GGMC-1(HIK1083)で陽性となることから，この抗体により胃型の粘液の存在を確認することが悪性腺腫の診断に有用であると考えられているが(表7)，実際には，分葉状頸管腺過形成 lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH)として近年記載された病変でもM-GGMC-1陽性の黄金色の粘液が認められることがあるので注意を要する(図12)[20]．

表7 粘液組織化学的染色法とその目的

| 染色法               | 目的   |
|-------------------|--|
| AB-PAS            | 中性ムチンと酸性ムチンの鑑別   |
| HID-AB            | シアロムチンとスルホムチンの鑑別                                       |
| GOCTS*            | 胃の表層粘液細胞型ムチンの同定  |
| PCS**             | 胃の腺粘液細胞型ムチン(副細胞、幽門腺)                                   |
| PA-SB-PH-PAS***   | 大腸杯細胞型ムチンとされる8-O-acetylated N-acetylneuraminic acidの検出 |
| M-GGMC-1(HIK1083) | 胃の腺粘液細胞型ムチン(副細胞、幽門腺)                                   |

\*GOCTS:Galactose oxidase-cold thionin Schiff反応

\*\*PCS:paradoxical Concanavalin A染色

\*\*\*PA-SB-PH-PAS:periodic acid-sodium borohydride potassium hydroxide-periodic acid-Schiff反応

一方，癌細胞では正常細胞では存在しないムチン型糖鎖抗原のCA125や糖脂質糖鎖抗原のCA19-9，CA50などがみられるようになり，胸腹水において癌細胞と中皮細胞を区別するのに役立つ．

### 3. 硝子様小体

腺上皮系の他の特徴は細胞質内にパパニコロウ染色でオレンジGまたはライトグリーンに濃染する硝子様小体を認めることである。硝子様小体は多くの腫瘍で認められるが、低分化な腺癌、肉腫小体(sarcoma body)、胚細胞系腫瘍や悪性黒色腫で見られることが多い(図13)。

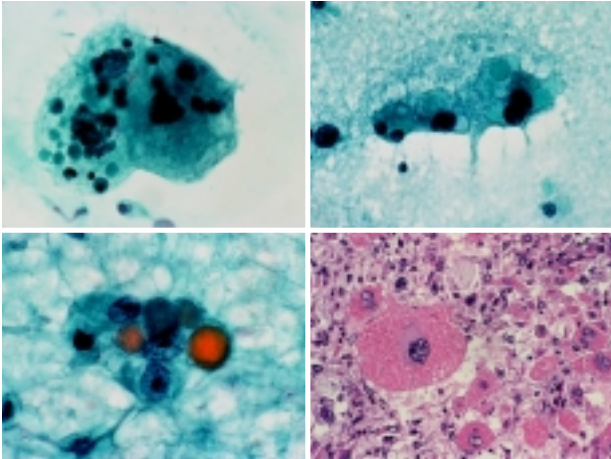


図13 硝子様小体 肺癌(腺癌)(左上),卵黄囊腫瘍(左下),褐色細胞腫(右上),脂肪肉腫(右下)

肝細胞癌ではMallory 小体や $\alpha$ 1-antitrypsinを含む硝子化小体が出現する。胚細胞系腫瘍の卵黄囊腫瘍や低分化癌では $\alpha$ -フェトプロテインやヒトゴナドトロピンを含む硝子様小体を認める。扁平上皮

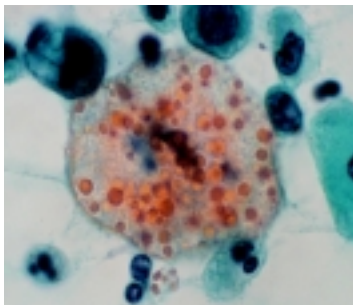


図14 扁平上皮に認められる polka dot cells

細胞ではCK陽性の polka dot 細胞を認める(図14)。横紋筋肉腫では細胞質の硝子様小体はデスマミンが陽性である(表8, 図15)。

表8 硝子様小体を有する腫瘍

- 上皮性悪性腫瘍:
  - 肝細胞癌
  - 肺癌(明細胞癌, 大細胞癌, 腺癌)
  - 乳癌, 卵巣癌(明細胞腺癌, 肝細胞型)
  - 結腸癌, 胃癌(肝細胞型), 腎癌
  - 扁平上皮癌(角化細胞型)
- 神経内分泌腫瘍:
  - 褐色細胞腫(傍神経節腫を含む)
  - 粘液カルチノイド, 杯細胞カルチノイド
- 胚細胞腫: 卵黄囊腫瘍(内胚葉洞腫瘍)
- 悪性リンパ腫:
  - 大細胞未分化Tリンパ腫(Ki-1 CD30)
  - 形質細胞腫(Russell bodies)

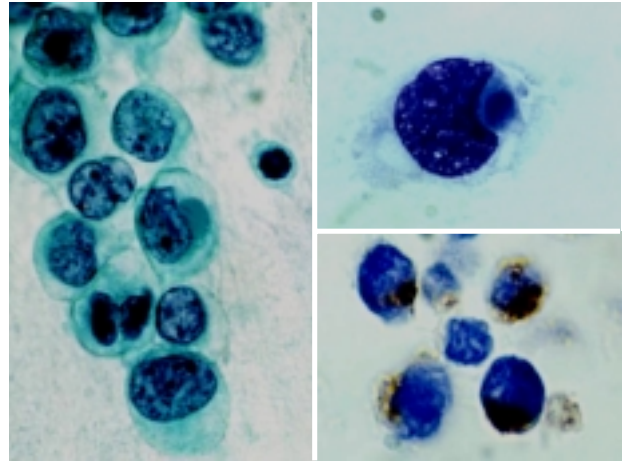


図15 横紋筋肉腫で認められた硝子様小体 ギムザ染色(右上), デスマミン(右下)

### 4. 細胞外硝子様物質(基底膜様物質)

細胞外に硝子様物質(基底膜様物質)を産生する腫瘍としては硝子化索状腺腫, 腺様嚢胞癌, 明細胞腺癌, 唾液腺腫瘍(基底細胞腺腫/癌)などがあげられ, 組織型推測の鍵となる(表9)。腺様嚢胞癌の硝子小体は細胞に取り囲まれるような球状の物質で, DQ染色では輝くマゼンタ色に染色される。このような構造はpink gum ballと呼ばれ診断の根拠となる(図16)。

表9 細胞外に硝子様物質を産生する腫瘍

- 腺様嚢胞癌
  - (唾液腺, 涙腺, 汗腺)
  - 乳腺\*, 子宮頸部, バルトリン腺
  - 前立腺★, 呼吸器, 食道
- 卵巣明細胞腺癌
- 腎癌
- 唾液腺腫瘍(基底細胞腺腫/癌)

\* collagenous spherulosisと鑑別  
★ corpora amylaceaと鑑別

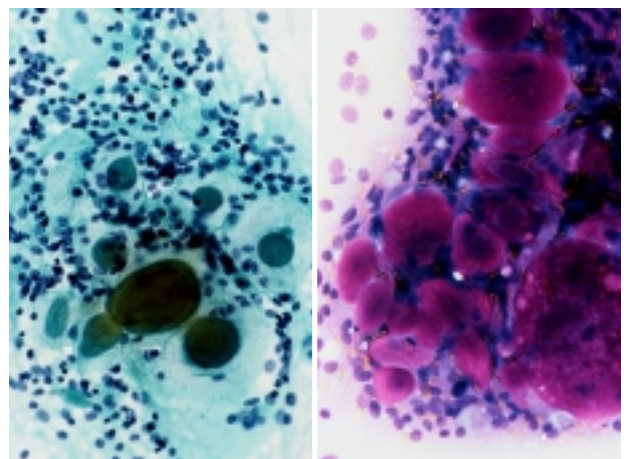


図16 腺様嚢胞癌で認められたpink gum ball

また，Mixed tumorのcollagenous crystalloid (図18)，乳腺で認められるcollagenous spherulosis，体腔液細胞診で中皮や明細胞癌で認められるcollagenous stroma，肺胞蛋白症，硬化性血管腫(pneumocytoma)で認められるsclerotic central coreやLaminated scroll-like whorlsも病変を推測する鍵となる．

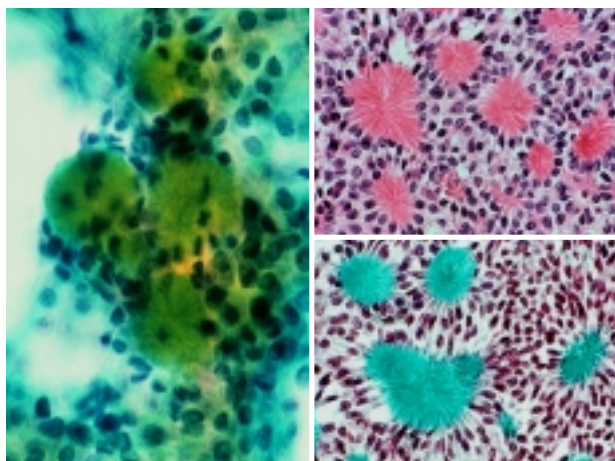


図18 唾液腺のMixed tumorで認められたcollagenous crystalloid

【付録】collagenous stromaを有する細胞集塊[21]  
体腔液細胞診材料でライトグリーン好性の無構造物質である“collagenous stroma”を有する細胞集塊はⅠ～Ⅲ型に分類される(図19)．

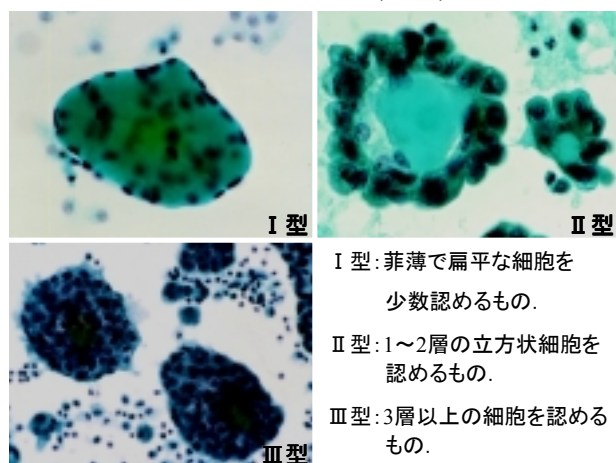


図19 Ⅰ～Ⅲ型のcollagenous stroma”を有する細胞集塊

Ⅰ型はcollagenous stromaの表面に菲薄で扁平な細胞を認める集塊で，術中洗浄細胞診検体中に多く出現し，疾患特異性はなく，手術操作などにより体腔壁から剥離した中皮細胞とその直下の結合織と推測される．表面に1～2層の立方状細胞を認めるⅡ型は中皮腫や卵巣原発の明細胞腺癌に多数出現し，両者和其他の悪性腫瘍との鑑別の鍵になるとと思われる(図20)．

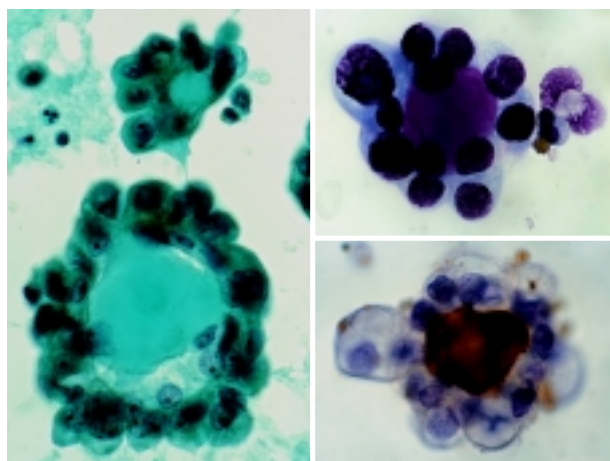


図20 明細胞腺癌で認められたⅡ型のcollagenous stroma  
ギムザ染色(右上)，typeⅡコラーゲン(右下)

表面に3層以上の細胞を認めるⅢ型は一部の反応性中皮や中皮腫で認められ中皮細胞の特徴と思われる(表10)．免疫染色では中皮にみられるcollagenous stromaはラミニン，typeⅡコラーゲンに陰性で，卵巣原発の明細胞腺癌では陽性となり，両者の鑑別に役立つ可能性が示唆された[22]．この様にライトグリーン好性の基底膜物質を腫瘍細胞自身が産生するものには腺様嚢胞癌[23]，基底細胞癌，腎癌などがある．

表10 “collagenous stroma”を有する細胞集塊

|  |
|--|
| I型: 表面に菲薄で扁平な細胞を認める集塊<br>術中洗浄細胞診検体中に多く出現<br>疾患特異性なし，手術操作より剥離 |
| II型: 表面に1～2層の立方状細胞を認める集塊<br>中皮腫や卵巣原発の明細胞腺癌に多数出現              |
| III型: 表面に3層以上の細胞を認める集塊<br>反応性中皮や中皮腫で出現                       |

## 5. terminal bar様構造

terminal bar様構造は円柱状の細胞が柵状に出現し，腺上皮細胞の管腔側が明瞭なterminal bar様構造を認めれば原発巣の推測が可能となる(表11)．

表11 Terminal bar様構造

|                                    |
|------------------------------------|
| Brush border: 刷子縁は微絨毛(microvillus) |
| Terminal bar: 閉鎖堤，EM: 細胞間結合装置      |
| 電子顕微鏡で細胞表面に                        |
| 1. microvilli                      |
| 2. prominent glycocalyx            |
| 3. glycocalyceal bodies            |
| 光学顕微鏡的: terminal bar様構造            |
| 消化管系の大腸・直腸，胃癌，肺の肺胞上皮癌              |
| 卵巣癌，子宮頸部腺癌                         |



これらの構造は絨毛円柱上皮細胞で認められる真のterminal barとは異なり電子顕微鏡で細胞表面にmicrovilli, prominent glycocalyx, glycocalyceal bodiesのような構造が認められるため、光学顕微鏡的にterminal bar様構造を呈するものと考えられている(図21)[24~27]。

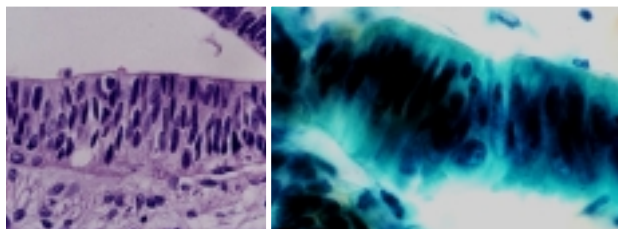


図21 子宮頸部腺上皮内癌で認められたterminal bar様構造

これらの所見は良悪性[28]を問わず消化管系の大腸・直腸の上皮で認められる。また、悪性腫瘍では胃癌、肺の肺胞上皮癌[29,30]、卵巣癌[31]や子宮頸部癌[32]で認められ、原発巣を推測する鍵となる。また、腺毛円柱上皮細胞を認める病変を表12に示す(図22)。

表12 線毛細胞が認められる病変

- Rathke嚢胞
- 鰓弓嚢胞(branchial cyst)
- 甲状腺舌管嚢胞(thyroglossal duct cyst)
- 奇形腫(中枢神経, 縦隔, 卵巣)
- 肺癌(腺癌, 非常に稀)
- 腹水(卵管采由来)
- リンパ節への腺細胞迷入  
(肺門, 腋窩, 鼠径部リンパ節)

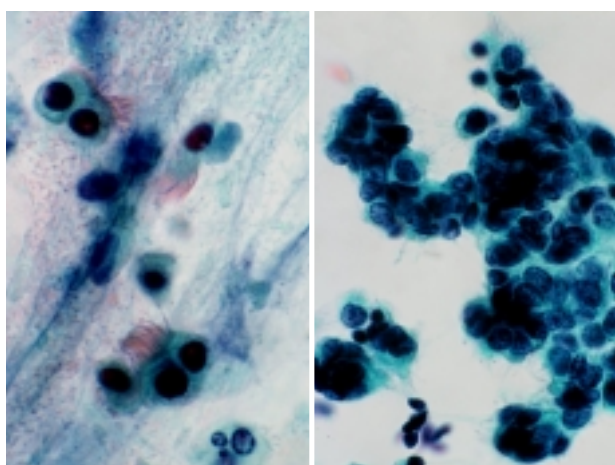


図22 腹水細胞診で認められた線毛円柱上皮細胞 卵巣成熟奇形腫(左), 卵管上皮細胞(右)

## 6. 乳頭状集塊

腫瘍細胞の増殖形態から原発巣を推定するこ

とが可能となる。たとえば上皮細胞が血管結合織を芯に乳頭状に発育する場合は、卵巣, 甲状腺(図23), 消化器系, 肺, 乳癌(図24)の乳頭状増殖を示す癌が鑑別診断に挙げられる(表13)。

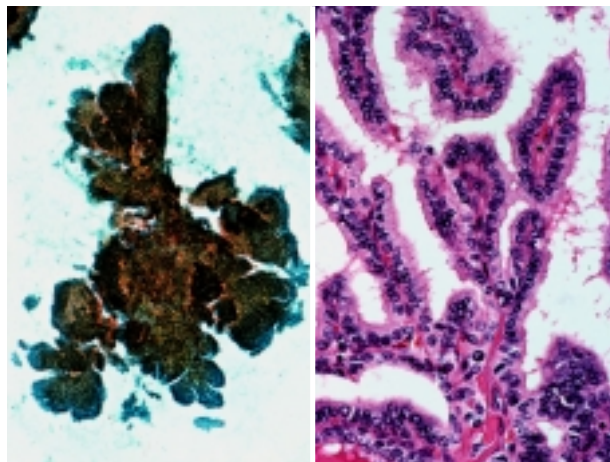


図23 乳頭癌(甲状腺) 血管結合織を芯に乳頭状に発育

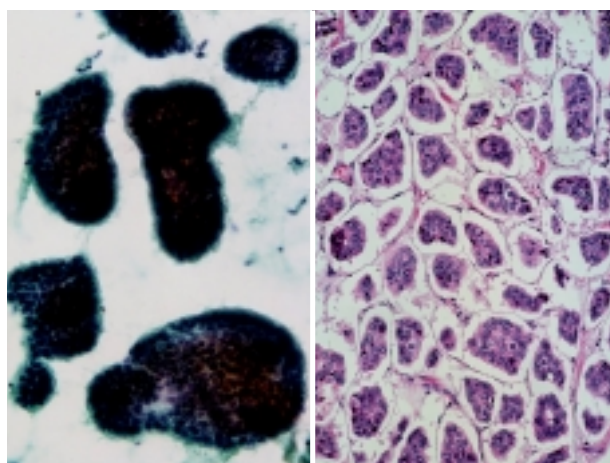


図24 Micropapillary patternを示す乳癌

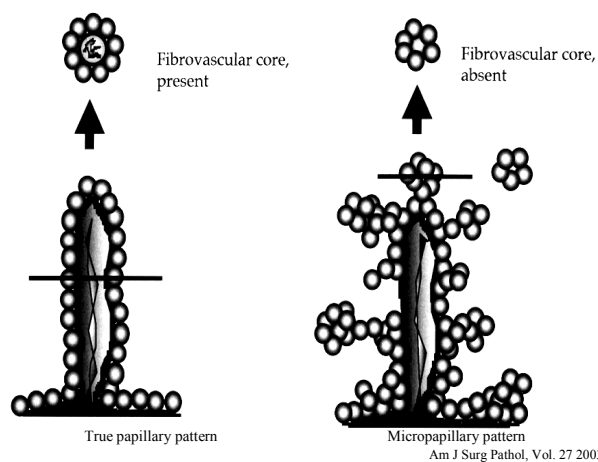


図25 乳頭状構造を呈するTrue papillary pattern(左), Micropapillary pattern(右)

表13 石灰化を伴う乳頭状細胞集塊

- 血管結合織を芯に乳頭状に発育
- 甲状腺癌(乳頭癌)
  - 卵巣癌(漿液性乳頭腺癌)
  - 肺癌(肺胞上皮癌)
  - 子宮体部腺癌
  - 消化器系の癌(大腸癌)

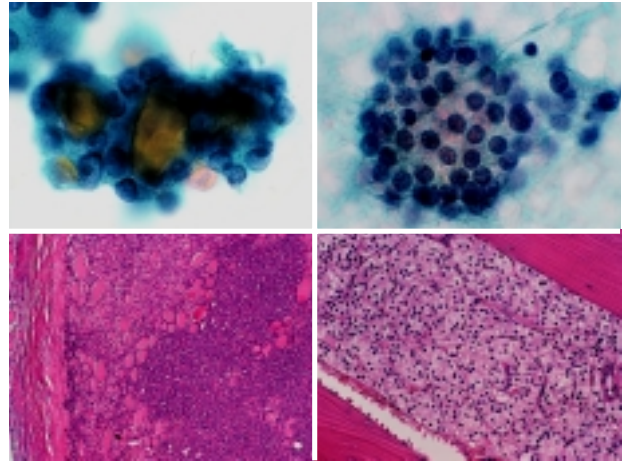


図27 濾胞性甲状腺腫(左), 濾胞癌骨転移(右)

7. インディアンファイル集塊(索状配列)

腫瘍細胞が一行の索状配列を示すインディアンファイルは原発巣を推定することができる所見で, 乳癌, 膵癌, 胃癌, 前立腺癌や肺の小細胞癌や悪性中皮腫, カルチノイド腫瘍, 移行上皮癌などでみられる(図26, 表14)。

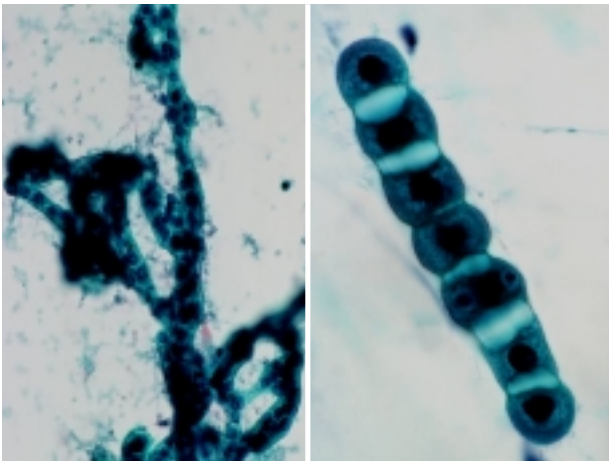


図26 甲状腺腫に認められた索状配列(左), 肺腺癌で認められたインディアンファイル(右)

表14 インディアンファイル状細胞集塊

- 腫瘍細胞が一行の索状配列
- 腺癌
    - 乳癌, 膵癌, 胃癌
    - 前立腺癌
  - その他の腫瘍
    - 肺の小細胞癌, 腺癌
    - 悪性中皮腫(上皮型)
    - カルチノイド腫瘍
    - 移行上皮癌
  - 悪性黒色腫

8. 腺房様構造

腺房様構造は腺癌の特徴的な所見で, 多くの腺癌は小腺房様構造を形成する. 中でも微小腺房様構造(microacinar complexes)は前立腺癌を疑う所見である. このような集塊の中心部にコロイドを認めた時には甲状腺由来と断定できる(図27)[33]。

9. 脂肪陽性細胞

顆粒状の細胞質内に脂肪を持つ原発不明の腺癌が認められた場合には腎癌(図28), 前立腺癌, 肺癌, 乳癌などの4つの癌を考える(表15). また, 肝細胞癌や移行上皮癌でも脂肪が認められることがあるので注意を要する.

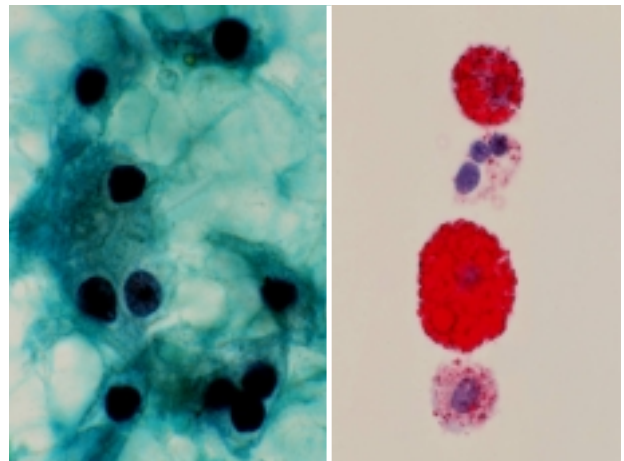


図28 腎癌(明細胞腺癌), オイル赤O染色(右)

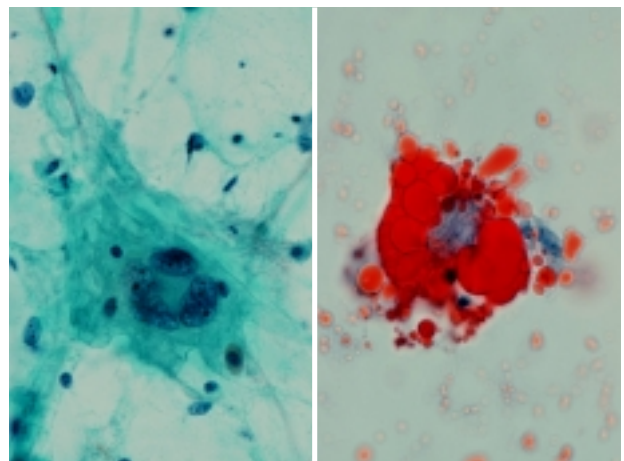


図29 後腹膜原発脂肪肉腫 オイル赤O染色(右)

脂肪はDQ染色ではビーズ状あるいは小さな滴状にみられる(図30)。

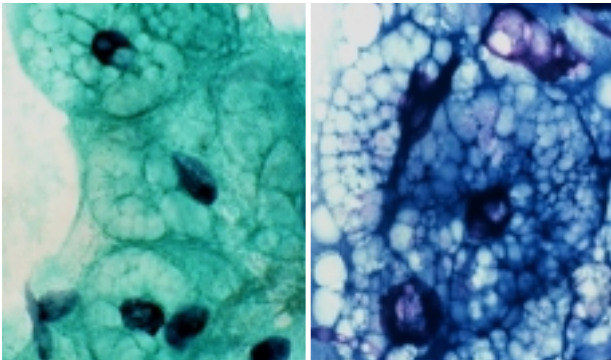


図30 多形腺腫に認められた脂腺化生細胞 DQ染色(右)

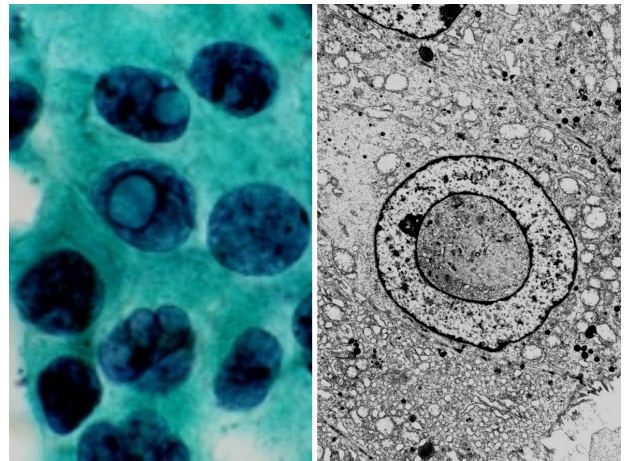


図32 甲状腺の乳頭癌では核内細胞質封入体

表15 細胞質に脂肪を持つ腫瘍

- 腺 癌
  - 腎 癌, 前立腺癌, 肺 癌, 乳 癌
- 他の腫瘍
  - 肝細胞癌
  - 副腎皮質癌
  - 卵巣の精索/間質系腫瘍
  - 脂肪肉腫(physaliferous or spider cell)
  - 移行上皮癌
  - 甲状腺癌
- 悪性黒色腫

Lapey 1977, Mathew 1989

### 10. 腺癌の核所見

腺癌細胞の核は円形で中心部に好酸性の大型核小体を持つのが特徴的な所見である。肺癌の肺胞上皮癌、膵・胆管系の腺癌、乳癌の粘液癌、甲状腺癌、腎癌、明細胞腺癌、子宮体内膜腺癌、卵巣癌などの腺癌では核異型の乏しい腺癌細胞が認められる。また、腺細胞ではしばしば核膜の貫入や核内に細胞質が嵌入した像が認められる。核内細胞質封入体は良性や悪性の症例で認められ、悪性の特異的な所見ではないが、甲状腺の乳頭癌では核内細胞質封入体像は診断の手がかりとして大変重要な所見である(図31,32)。



図31 ANNIE(左), Lottle papillary ANNIE(右)

この様な所見は悪性黒色腫、悪性中皮腫や肝細胞癌でも認められる。また、肺の型肺胞上皮細胞から発生する異型腺腫様過形成 atypical adenomatous hyperplasia(AAH)や肺胞上皮癌でも認められる。

### 11. 腺・扁平上皮細胞への分化

腺扁平上皮癌、粘表皮癌は腺系と扁平上皮系の両方に分化している。扁平上皮細胞への分化は細胞質内のケラチン産生で、扁平上皮細胞への分化はオレンジG好性の染色性のはっきりした角化、硝子化した厚い細胞質ならびに明瞭な細胞境界を認めることである。また、扁平上皮細胞は細胞相互封入像や扁平なシート状配列、中心核を認める。腺細胞への分化は分泌で細胞質内小管腔だけでなく、微細な顆粒状や好塩基性の細胞質を認めるものもある。また円柱状の細胞が柵状に配列、立体的なボール状配列、乳頭状配列、蜂の巣状構造を示す(表16)。

表16 腺扁平上皮癌の細胞診断基準

| 腺細胞の特徴     | 扁平上皮細胞の特徴            |
|------------|----------------------|
| 粘液の産生・分泌   | ケラチンの産生              |
| 細胞質好塩基性    | 好酸性 エオジン<br>/オレンジG好性 |
| 繊 細        | 重 厚                  |
| 粘液空胞       | 層状形成(keratin ring)   |
| 核の細胞質の極性偏在 | 中心性                  |
| 管腔形成       | 真珠形成                 |
| 三次元的な集塊    | 平面的な集塊               |
| 微小腺房様構造    | 細胞間橋                 |

肺の非小細胞癌や膵臓の導管癌は腺系や扁平上皮系に分化する。この様な腺扁平上皮系への分

化を原発不明癌で認めるときには肺や膵臓原発を疑うことができる(表17)[34] .

表17 腺扁平上皮癌好発部位

- 肺 癌(小細胞癌を除く)
- 膵・胆管系
- 子宮体部癌(腺扁平上皮癌／有棘細胞癌)
- 乳 癌(化生型)
- 甲状腺癌(乳頭癌)

(多くの粘表皮癌ならびに腺扁平上皮癌)

電子顕微鏡学的検索では肺癌の非小細胞癌の1/2は腺扁平上皮への分化を示す .また子宮体部癌の扁平上皮癌も腺への分化を示す[35] .

## C . 血液系細胞

### 1 . 膿瘍

膿瘍は腫瘍との鑑別をしなければならない . 肉眼的には黄色で膿のような性状を示す . 顕微鏡的に膿瘍は好中球や壊死物質を含む . 肉芽組織は毛細血管や組織球 , 筋線維芽細胞を認める . 筋線維芽細胞は紡錘形の淡明な細胞質で活動性の核を有し , 膠原線維の形成を認める .

### 2 . 慢性の反応性リンパ節

反応性リンパ節の細胞診像は濾胞性頸管炎のように見える . つまり大型のリンパ球とともに多くの小型リンパ球細胞や反応性胚中心にみられる組織球が認められる . 胚中心の組織球は壊死物質を貪食したtingible body macrophageが認められる . このような反応性のリンパ球は3つの特徴を示す . 多くの小型リンパ球を伴い , リンパ球の分化が認められる . tingible body macrophageがみられる点である(表18 , 図33) .

表18 反応性リンパ節の細胞診像

1. 多くの小型リンパ球が出現
2. リンパ球の分化が認められる
3. tingible body macrophageがみられる

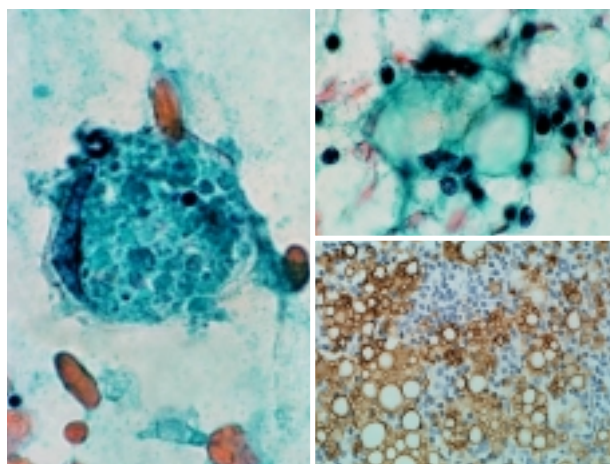


図33 亜急性壊死性リンパ節炎で認められる三日月形の核を有する組織球(Crescentic histiocyte)(左) , Signet ring cell histiocyte (右)

### 3 . 悪性リンパ腫の細胞像

悪性リンパ腫は組織学的診断より細胞診断の方が容易なことがある . 悪性リンパ腫の最も特徴的な所見は孤立散在性の出現形態である . この様な出現形態を示す腫瘍は肉腫 , 悪性黒色腫 , カルチノイド , 分化型の扁平上皮癌などがある . リンパ節の穿刺吸引細胞診で細胞集塊が認められた時には転移性の上皮性腫瘍を考える . しかし , 良性のリンパ節でリンパ球と組織球の集塊を認めることがあるので注意する必要がある .

lymphoglandular bodies(以下LGBs)は悪性リンパ腫で認められる(図34) . LGBsは細胞質の破砕物で細胞質と同じ様な染色性を示す . その大きさは赤血球と同大かやや大型である . LGBsは悪性リンパ腫と診断する所見として重要ではあるが , 良性のリンパ節や濾胞性頸管炎でも出現するため確定診断とはならない .

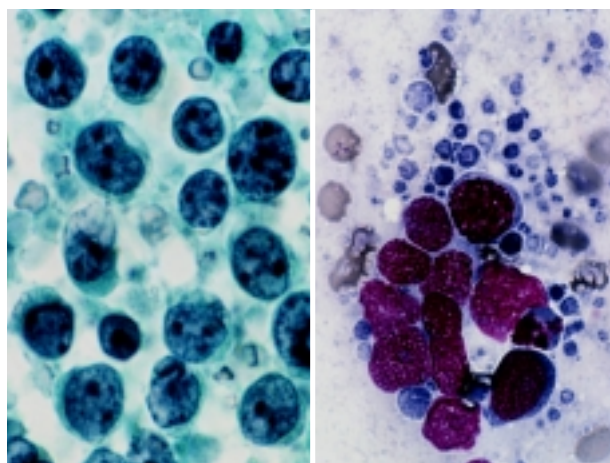


図34 悪性リンパ腫で認められたlymphoglandular bodies

リンパ球の大きさは組織球や血管内皮細胞の核の大きさと比較して決める。つまり、小リンパ球やsmall cleaved lymphoma(cleavedとは刀で切りとるという意味である)の核は組織球の核より小型である。また、大リンパ球は組織球の核より大型である。

#### 4. 悪性リンパ腫の診断方法

第一に悪性リンパ腫を診断するためには臨床所見が必要である。老人で3cm以上のリンパ節を触知するか、多くのリンパ節腫張を認めるときには、臨床的に悪性リンパ腫を疑う所見として重要である。

細胞学的には悪性リンパ腫は悪性リンパ腫とホジキンリンパ腫に分類される。悪性リンパ腫は単一の細胞からなるが、詳細に観察すると軽度の大小不同を示す。穿刺吸引細胞診で単一のリンパ球がびまん性に認められた時には悪性リンパ腫を示唆する所見である。tingible body macrophageは悪性リンパ腫でも出現するが、特に多く認められた場合にはホジキンリンパ腫や分化の低い悪性リンパ腫を示唆する。良性の反応性リンパ節は一般的に多彩で小型リンパ球が主体をなしている。Tingible body macrophageは悪性リンパ腫を否定するには役立たない。悪性リンパ腫で核分裂像が多く認められるときには高悪性度の悪性リンパ腫を疑う。

#### 小型悪性リンパ腫

単一の小型成熟リンパ球は小型悪性リンパ腫の特徴的な所見である。小型リンパ球は不規則な核縁を呈し、微細なクロマチンを示す。これらの症例では切れ込みのない小型リンパ球やReed-Sternberg (RS)細胞やTBM, 核分裂像は認められない。時に形質細胞や形質細胞・リンパ細胞を認める。小型悪性リンパ腫は一般的に高齢者に発生し、慢性リンパ性白血病やモノクローナルのガンマーパチーを伴う。

#### Small cleaved cell

small cleaved cellは小型で核に切れ込みがあり小型リンパ球よりやや大型である。クロマチンは濃染し粗く、核小体は目立つ。cleaved cellの特徴は核膜の深い切れ込みで、コーヒー豆様の形態を

示す。しかし、cleaved cellには多様性があり、核膜は不規則でポップコーン様の核を呈することもある。small cleaved の悪性リンパ腫は小型のcleaved cellが優位に認められるが、大型の未熟なリンパ球細胞も少数出現する。しかし、核分裂像やTBMsや形質細胞はみられない。臨床的には老人に多く、全身のリンパ節の腫大を認める。中型細胞の悪性リンパ腫には小型リンパ球や小型で核に切れ込みを持つリンパ球もみられる。

#### 大細胞型リンパ腫

大型細胞の核は組織球の核より大きい。出現しているすべての細胞が大型細胞から形成されるわけではない。B細胞ならびにT細胞由来の免疫芽球性リンパ腫は特別な形態をしている。B細胞性免疫芽球性リンパ腫の細胞は大型で、核は中心性に位置し、大型の好酸性核小体を有する(図35)。DQ染色では細胞質は形質細胞のように深い青色に染色され核周囲に明庭を認める。一方、T細胞の免疫芽球性リンパ腫の核は脳回様で淡明な細胞質を有する。

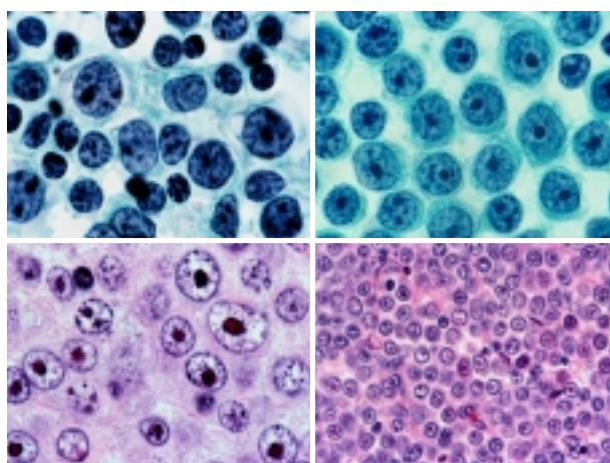


図35 B細胞性免疫芽球性リンパ腫の細胞は大型で、核は中心性に位置し、大型の好酸性核小体を有する。

#### 【付録】 multilobated リンパ腫[36](図36)

1979年にPinkusら[37] はびまん性大細胞性リンパ腫の中に腫瘍細胞の核が多分葉で核異型を伴う症例をmultilobated リンパ腫として4例報告した。当時は核の分葉を示すものとしてSezary症候群や、成人T細胞性白血病が知られているのみで、末梢性T細胞リンパ腫の一つの特徴として認識されていた。その後1982年から1985年にかけてB細胞由来のmultilobated リンパ腫が相次いで報告さ

れ, multilobated リンパ腫の所見を呈するものは米国ではむしろB細胞性のものが多い。

Multilobated リンパ腫の組織学的特徴は 中型～大型の腫瘍細胞がびまん性に増殖し, 腫瘍細胞はほぼ均一で, 巨細胞の出現はなく, 変形や分葉状の構造を呈する核が多く認められ, その30%以上に3～4分葉以上の好中球様の分葉核が認められることである。パパニコロウ染色した捺印塗抹標本では, 大型で, クローバー状や, 桑実状を呈した核が腫瘍細胞の3割～半数に認められる。核クロマチンは繊細で細顆粒状を呈し, 核小体は不明瞭または小型のものが2～3個認められる。細胞質はライトグリーンに淡染性で細胞境界は不明瞭である。MGG染色では, 分葉核はクローバー状の二次元的な分葉を呈し, 一部では6分葉以上の多分葉核が5%前後認められる。まれに16葉もの分葉を示す核も認められる。これらの核は一点を中心とした菊の花びらの様な構造を呈し, 好中球の核のように核糸状のもので連結されているのが認識できる[41]。

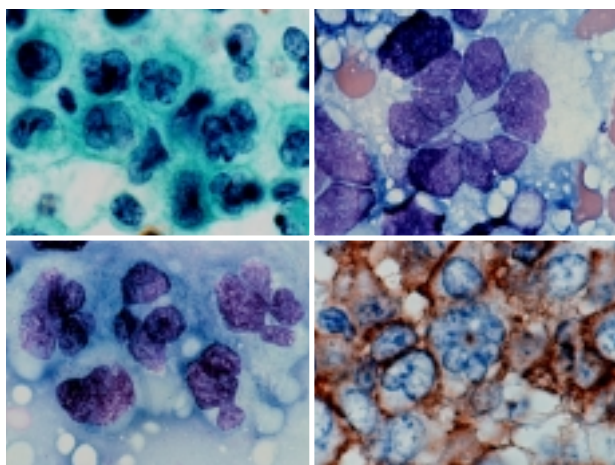


図36 multilobated リンパ腫の細胞像 L26(右下)

### ホジキンリンパ腫

ホジキンリンパ腫を診断するにはReed-Sternberg細胞(RE)細胞が重要である。大型のRE細胞は2核または2分葉の核で, 核小体明庭を伴う大型核小体を認める。背景には小型リンパ球, 形質細胞, 好酸球や肉芽腫を認める。ホジキンリンパ腫に認められるRE細胞は種々の形態を呈し, L&H型ではポップコーン核, NS型ではlacunar cellやミイラ化細胞(mummification)を認める(図37)。ホジキンリンパ腫の分類にはRyeの分類がある。予後判定には年齢やstageがより重要である。

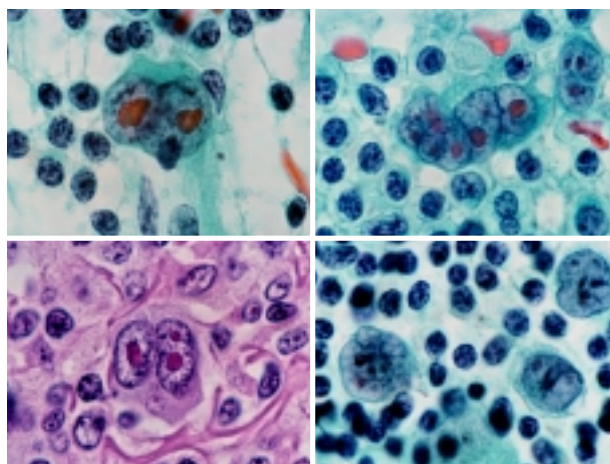


図37 ホジキン細胞ならびにReed- Sternberg細胞(RE)細胞

### 形質細胞腫ならびに多発性骨髄腫

形質細胞は免疫グロブリンを産生し, 置時計の様な核クロマチン(clock face chromatin)を示し, 核の周囲に少し明るい部が認められる。2核の形質細胞は形質細胞腫や多発性骨髄腫などを診断する鍵となる。2核の形質細胞は炎症性の反応でも認められるが, 良性の形質細胞は一般的に小型で成熟している。腫瘍性の形質細胞は分化型または未分化型で弱い結合性を呈し出現する。核内にはPAS反応陽性の核内細胞質封入体を認める。これはDutcher bodiesとよばれ, Waldenstrom's macroglobulinemiaで認められる(図38)。

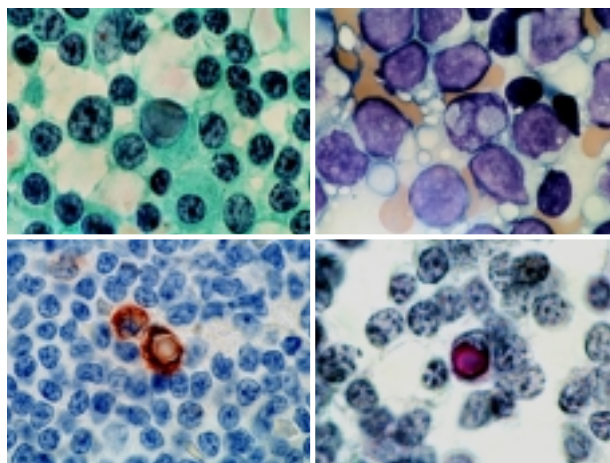


図38 Waldenstrom's macroglobulinemiaで認められたDutcher bodies IgM(左下), PAS反応(右下)

### 類上皮様組織球

リンパ節の捺印・穿針吸引細胞診で重要なもう一つの細胞は類上皮様細胞である。細胞質は紡錘形で上皮様形態を呈する。核クロマチンは淡く, 小型核小体を有する。それらの核は長軸方向に沿

って核溝や切れ込みを認める．細胞質はパパニコロウ染色でライトグリーン好性を呈し線維様形態を示す．

### リンパ球系腫瘍への免疫染色の応用

悪性リンパ腫の診断に免疫染色は欠かすことができないが，良性の病変との鑑別および組織亜型の決定には，細胞の増殖様式と形態を観察することが重要であり，細胞診の役割は限定されているといえる．特に低悪性度のリンパ腫の場合には良性との鑑別がときに困難である．ここでは，濾胞性リンパ腫と反応性濾胞過形成の鑑別，細胞学的に未分化癌と鑑別を要する未分化大細胞リンパ腫，細胞学的に特徴のあるNK/T細胞リンパ腫について述べる．

#### 1) 濾胞性リンパ腫

濾胞性リンパ腫の腫瘍細胞はbcl-2蛋白陽性，CD5とCD43，Cyclin D1が陰性である点で，マントル細胞リンパ腫と鑑別可能である．捺印細胞診や穿刺吸引細胞診で反応性過形成か腫瘍性か判定困難な場合には，bcl-2を染色することで区別しうる(図39)．

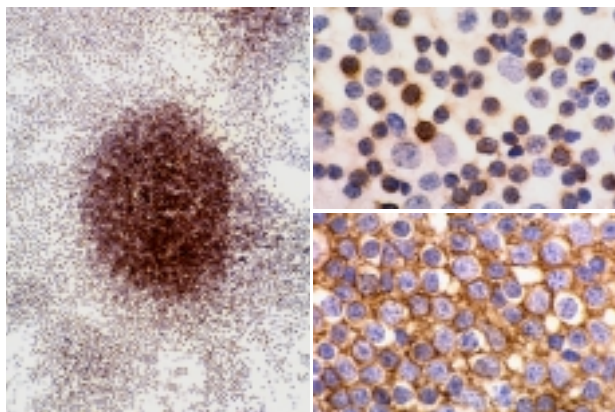


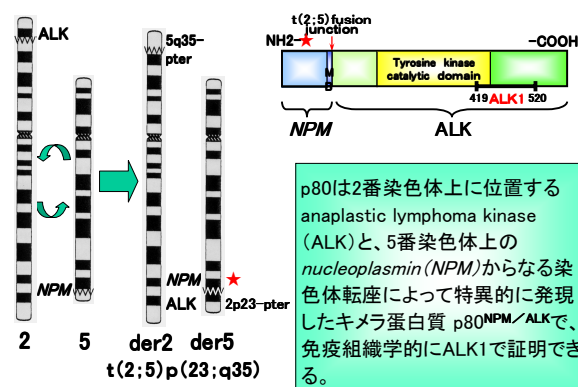
図39 濾胞性リンパ腫 腫瘍細胞はbcl-2蛋白陽性(左，右上)，L26(左下)

#### 2) 未分化大細胞性リンパ腫

未分化大細胞性リンパ腫anaplastic large cell lymphoma(以下ALCL)，は臨床病理学的には必ずしも単一の疾患ではなく，その細胞形態も多彩である．中でも，第2および第5染色体間の相互転座によるキメラ遺伝子にコードされる蛋白であるp80NPM/ALKが発現しているALCLは，若年で発症し，化学療法に反応しやすく，予後が比較的良好である．従って，p80NPM/ALKを認識する抗体であるALK1(DAKO)で予後良好群を抽出するこ

とが可能である．

p80NPM/ALK遺伝子再構成の模式図



なお，ALCLは通常型，monomorphic型，リンパ組織球型，小細胞型，ホジキン類似型など，多彩な形態をとり得るが，興味深いことに，小細胞型や，腫瘍細胞の核が細胞質封入体の存在によりドーナツ様の核内封入体を認める形態を示す場合に(表19)，p80NPM/ALKを発現している傾向がある[42](図40)．

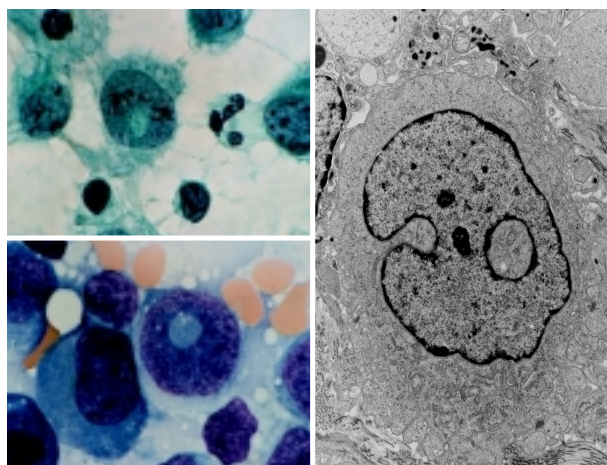


図40 p80NPM/ALK陽性未分化大細胞性リンパ腫(ALCL)

表19 核内細胞質封入体を認める腫瘍

- 甲状腺癌(特に乳頭癌)
- 肺 癌(肺胞上皮癌)
- 肝 癌(肝細胞癌)
- 悪性黒色腫\*
- 他の多くの良性ならびに悪性腫瘍

\*核内封入体が認められない場合には注意深く観察

また，ALCLは未分化癌，未分化肉腫，悪性黒色腫などとの鑑別がときに問題となるが，特に胎児

性癌，精上皮腫などはCD30(Ki-1)が陽性となるため，注意を要する．その意味でも，ALK1は診断的価値があるといえるが，最近，炎症性偽腫瘍でもALK1が陽性となることが報告されている[43]．

### 3) 末梢性T/NK細胞性リンパ腫

T/NK細胞性リンパ腫は形質細胞，組織球，好酸球などに富み，構成細胞が多彩である．腫瘍細胞の大きさも大小様々で，ギムザ染色では細胞質内にアズ - ル顆粒が観察される(図41)．

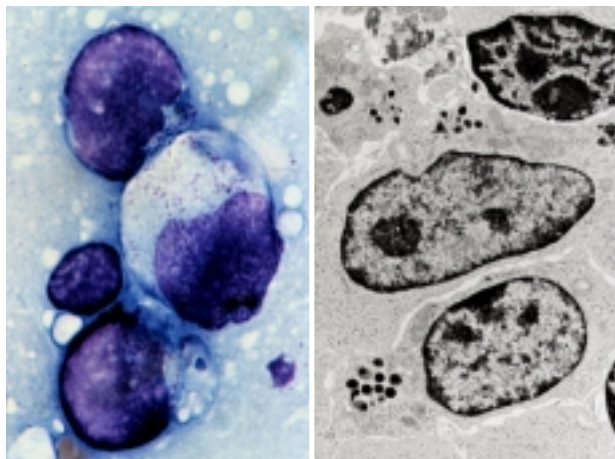


図41 末梢性T/NK細胞性リンパ腫 ギムザ染色で細胞質内にアズ - ル顆粒が認められる．

これらの細胞はCD56が陽性だが，塗抹標本では，アズ - ル顆粒に一致してgranzyme B，TIA-1，perforin 陽性所見が認められる[44]．縦隔原発の硬化性大細胞型B細胞リンパ腫でもアズ - ル顆粒が認められるが，TIA-1が陰性である点で異なる．

## D．巨細胞

巨細胞は肉芽腫の特徴的な所見であるが，肉芽腫を診断するのに巨細胞は必要ではない．

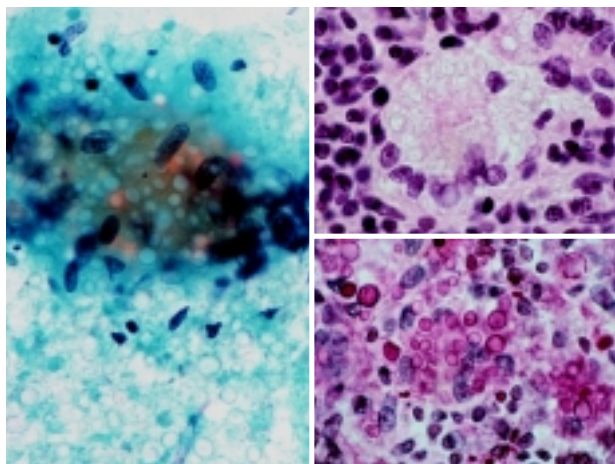


図42 肺クリプトコッカス感染症で認められた巨細胞．

肉芽腫は結核症，真菌(図42)，梅毒，らい病や他の炎症性疾患で認められる[45]．そのほか巨細胞をとまなう肉芽腫には異物巨細胞(金属バリウム)[46]，サルコイド[47]，放射線の治療後，マラコプラキアなどがある．マラコプラキアは同心円上の封入体(Michaelis-Gutmann小体)を貪食した組織球(Von Hanseman細胞)[48,49]などが認められ診断の鍵となる．

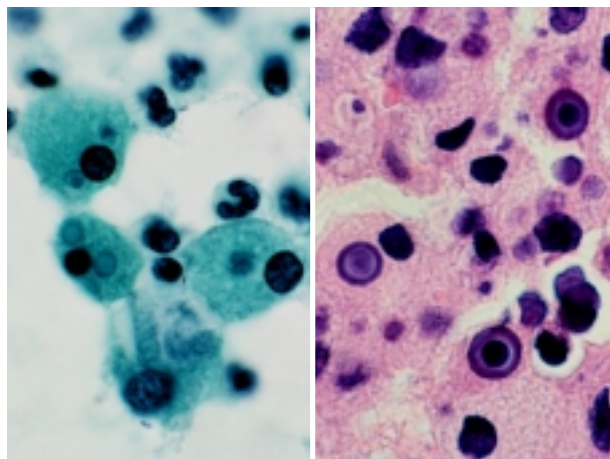


図43 マラコプラキア Michaelis-Gutmann小体を有した組織球(Von Hanseman細胞)

結核症では核が馬蹄形状に配列した定型的巨細胞と乾酪壊死物質を認める(図44)．穿刺吸引細胞診では壊死物質のみを吸引することがある[50]．

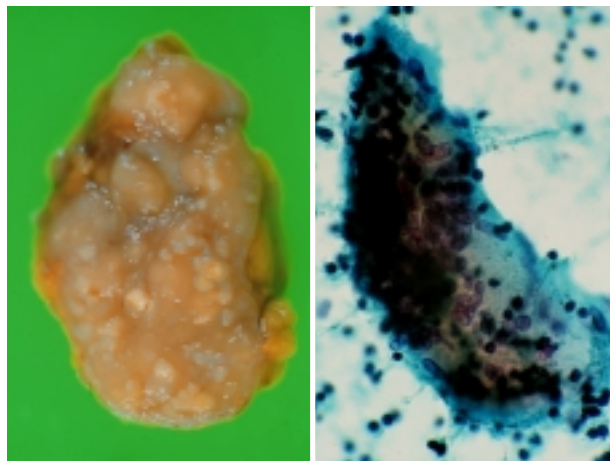


図44 結核症で認められた巨細胞

一方，サルコイドーシスの肉芽腫は壊死を認めない肉芽腫で星状体(asteroid body)や球心層板状体(Schumann body)を認める[51]．異物肉芽腫は扁平上皮のケラチンや手術に使用した縫合系に対して形成される．肉芽腫の起因を調べるには特殊染色が役立つ(表20)．



表20 肉芽腫の種類

1. 乾酪壊死性肉芽腫  
結核, Wegener肉芽腫
2. サルコイド肉芽腫  
サルコイド, シリカ, ベリリウム, ホジキン病
3. 柵状肉芽腫(palisaded granuloma)  
リウマチ結節, 痛風結節
4. 化膿性肉芽腫  
真菌感染, 猫ひっかき病(*Bartonella henselae*)
5. 異物巨細胞性肉芽腫

特に真菌, ウイルスなどの物質の同定には不可欠である。AIDS患者では組織中の抗酸菌が negative imageとして認められ診断的根拠となる[52]。結核で認められる巨細胞は核が細胞質の辺縁に位置する。これに対して異物型肉芽腫に認められる巨細胞は核が集合性または散在性に認められる[53](図45)。

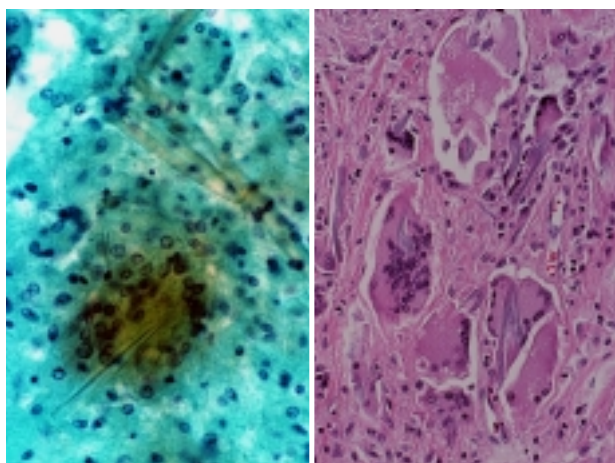


図45 術後に5年後に発見されたガーゼに対する異物型肉芽腫

また, 扁平上皮細胞のケラチン蛋白は必ず肉芽腫を形成する。低分化癌での肉芽腫形成は扁平上皮癌への分化を示唆することができる[54]。その他の肉芽腫を形成する腫瘍としては精上皮腫や未分化胚細胞腫などがある[55]。T細胞悪性リンパ腫やホジキンリンパ腫でも肉芽腫形成が認められ診断の鍵となる。

巨細胞には 良性の巨細胞, 破骨型巨細胞, 骨髄巨核球がある(表21)。骨髄巨核球は一般的には骨髄に認められるがmyelolipoma, 髄外造血症, myeloid metaplasia, 体腔液, 呼吸器系, 末梢血などの穿刺吸引細胞診でも認めることがある。

破骨型巨細胞は良性疾患や悪性腫瘍の脾臓, 乳腺, 肝臓, 肺, 甲状腺(乳頭状癌や亜急性甲状腺炎,

表21 多核巨細胞の鑑別点

| 形態   | 多核組織球  | 破骨型巨細胞 | 骨髄巨核球                   |
|------|--------|--------|-------------------------|
| 核形態  | 多核     | 多核     | 単核(分葉)                  |
| 核小体  | 不明瞭    | 明瞭     | 小型                      |
| 細胞質  | 貪食物(+) | 異染色性顆粒 | 血小板                     |
| 他の細胞 | 類上皮細胞  | 骨芽細胞   | 幼若細胞                    |
| 背景   | 炎症細胞   | 骨梁     | Lympho-glandular bodies |

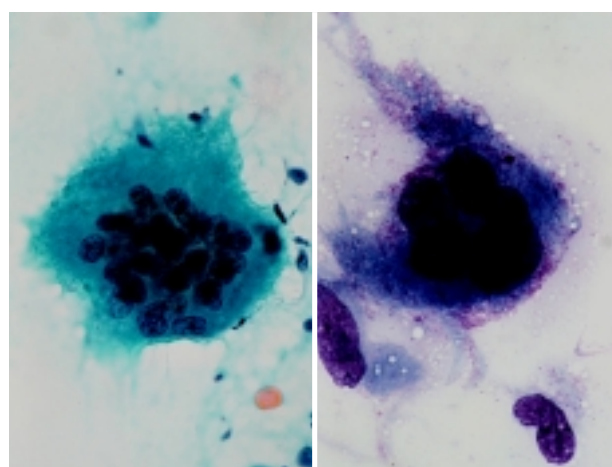


図46 骨巨細胞腫で認められた破骨型巨細胞

橋病等[56], 卵巣, 腎臓, 顎下腺, 皮膚などの間質成分として認められることがある(表22)。また, 子宮体部に発生した子宮平滑筋肉腫で破骨型巨細胞を伴うことがある(図47)。

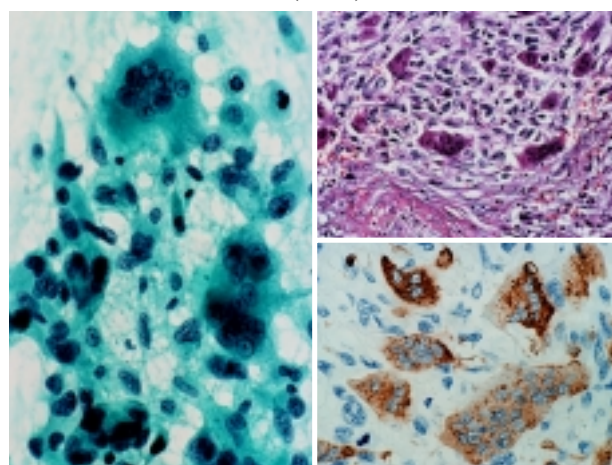


図47 子宮平滑筋肉腫で認められた破骨型巨細胞 CD68(右下)

表22 非腫瘍性の巨細胞を伴う腫瘍

- 悪性上皮性腫瘍
  - 扁平上皮癌(ケラチン)
  - 基底細胞癌
  - 鼻咽頭癌(リンパ上皮腫)  
(Regaud型, Schmincke型, transitional cell carcinoma型)
  - 腺扁平上皮癌
  - 乳頭癌(甲状腺)
  - 胸腺腫
- 胚細胞系腫瘍
- リンパ腫(ホジキン病, T細胞リンパ腫)
- 類上皮肉腫
- 中皮腫

また、腫瘍細胞そのものが巨細胞化を示す疾患がある。巨細胞癌の発生する代表的な臓器は肺(図48)、膵臓、甲状腺、乳腺、肝臓である。また巨細胞は悪性線維性組織球症のような多形性の肉腫[57]、絨毛癌、褐色細胞腫などの神経内分泌腫瘍、悪性黒色腫、退形成性星状膠細胞腫、巨細胞腫、多形成性リンパ腫、形質細胞腫、ホジキンリンパ腫などでも認められる(表23)。

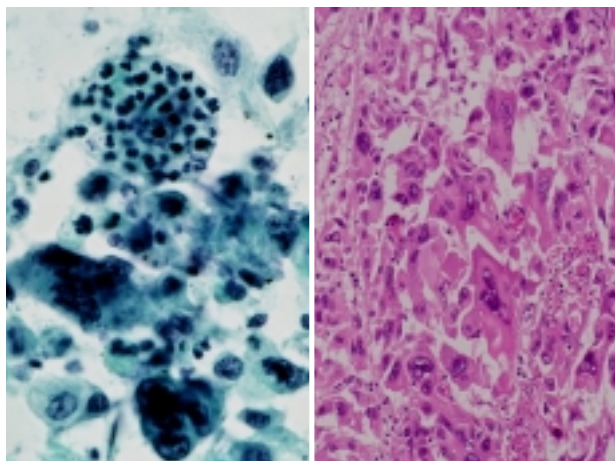


図48 肺巨細胞癌 腫瘍細胞質内に好中球の取込像が認められる。

表23 巨細胞を伴う悪性腫瘍

- 巨細胞癌
  - 肺, 膵臓, 甲状腺, 乳腺, 腎臓, 肝臓, 移行上皮癌
- 他の腫瘍
  - 多形性肉腫(脂肪肉腫, 横紋筋肉腫, 悪性線維性組織球症)
  - 胚細胞系腫瘍(絨毛癌, 胚細胞腫)
  - 副腎腫瘍(皮質), 褐色細胞腫, 神経内分泌腫瘍
  - 形質細胞腫, ホジキン病
  - 中皮腫
  - 神経内分泌腫瘍
  - 退形成性星状膠細胞腫
  - 巨細胞腫
- 悪性黒色腫

## E. 小型細胞

小型細胞からなる腫瘍はsmall blue cell tumorと

呼ばれ、大きく3つのグループに分類することができる。

のグループは悪性リンパ腫、のグループは乳癌や肺癌、のグループは小児に発生するEwing's肉腫、神経芽細胞腫、primitive neuro-ectodermal tumor(PNETs)、胎児性横紋筋肉腫などである。小型細胞腫瘍を診断する時には年齢、性別、発生部位を考慮に入れ診断することが重要である(表24)。

表24 小型細胞腫瘍の鑑別診断

| 小型細胞性腫瘍  | 特徴                                      |
|--|---|
| 1. リンパ腫  | 孤立散在性<br>Lymphoglandular bodies         |
| 2. 乳癌(腺癌)<br>肺癌(小細胞癌)  | 成人<br>喫煙者<br>paranuclear blue body(BBs) |
| 3. Ewing's肉腫<br>神経芽細胞腫<br>primitive neuro-ectodermal tumor<br>胎児性横紋筋肉腫 | 小児, 若年者                                 |

他にも診断の鍵がある。悪性リンパ腫や形質細胞腫の核は脳回状や置き時計状のクロマチンを示す。乳癌では細胞質内小腺腔やインディアンファイル様の配列を示す。小細胞癌はparanuclear blue bodies(BBs)を認める[58](図49)。

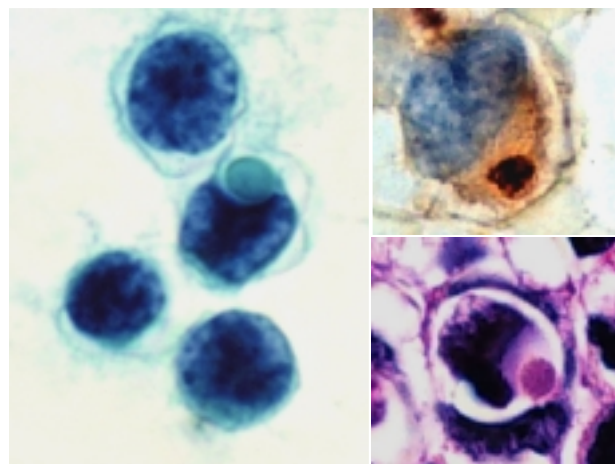


図49 肺(左)および膀胱(右)原発小細胞癌 いずれの腫瘍細胞質内に4μm大の細胞質封入体が認められる。シナプトフィジン(右上)

小型細胞性の腫瘍は肺の燕麦細胞癌や皮膚のメルケル細胞腫、食道、胃、消化管、膵臓、胸腺、唾液腺、腎臓、膀胱、子宮頸部、前立腺などで認められる。

小児に発生する神経芽細胞腫，Ewing's肉腫，primitive neuro-ectodermal tumor(PNETs)は関連のある腫瘍である．神経芽細胞腫は子供に多く発生し，神経系への分化を示す．神経芽細胞腫はカテコラミンを分泌するが，他のsmall blue cell tumorのPNETやEwing's肉腫ではみられない．Ewing's肉腫の好発年齢は男性では14～25歳，女性では12～21歳である．Ewing's肉腫，PNETや横紋筋肉腫は細胞質内にグリコーゲンを含むためにPAS反応が陽性を呈する．これに対して，悪性リンパ腫や神経芽細胞腫ではグリコーゲンを含まないためPAS反応が陰性となり鑑別が可能となる．しかし，一部のEwing's肉腫でPAS反応が陰性化することがあるので診断が困難なことがある(表25)．

表25 small blue cell tumorの細胞学的鑑別

| 腫瘍分類                   | 細胞形態       | 結合性 | PAS反応 | その他                  |
|------------------------|------------|-----|-------|----------------------|
| 悪性リンパ腫                 | 単一         | —   | ±     | LGBs<br>免疫蛋白<br>筋芽細胞 |
| 横紋筋肉腫                  | 多形性        | +   | +     | 紡錘形<br>骨腫瘍           |
| Ewing肉腫<br>(Askin's腫瘍) | 単一         | +   | +     | リンパ球様                |
| 神経芽細胞腫                 | 単一         | (+) | (-)   | ロゼット                 |
| Wilms腫瘍                | 多形性<br>巨細胞 | +   | +     | 神経基質<br>管腔紡錘         |

カルチノイド腫瘍，メルケル細胞腫，悪性リンパ腫等

また，B細胞性リンパ腫やKi-1(CD30)陽性の悪性リンパ腫などでは細胞質がびまん性にPAS反応陽性を示すため，癌との鑑別が困難な症例がある．この様な子供の小細胞型腫瘍は組織学的には同一の形態を示し診断するのは困難である．穿刺吸引細胞診材料を用いて補助的診断として電子顕微鏡検査，DNA検索や免疫細胞化学染色に利用し診断に役立てることができる[59]．

円形細胞腫瘍は紡錘形細胞腫瘍に比べて，細胞診で腫瘍性かつ悪性の病変と認識することは比較的容易であり，免疫染色が組織型を推定するのに有用となる．細胞診で日常遭遇することが比較的多い病変として小細胞癌が挙げられる．通常は核クロマチンの増量を伴う裸核状の異型細胞により診断は比較的容易だが，肺原発小細胞癌をはじめ，膀胱，前立腺，子宮頸部，子宮体部原発小細胞癌の90%近くで，ギムザ染色により好塩基性細胞質封入体様構造物が認められる[60]．この構造物はシナプトフィジンやクロモグラニンAが陽性となる．従って，特徴的な核所見に加えて，細胞質内に封入体様構造物が認められた場合には

免疫染色で確認をするとよい．同様の構造物はメルケル細胞癌(図50)や胎児性横紋筋肉腫(図51)などでもみられるが，前者ではCK20(図51)，後者ではデスミンが陽性となる．

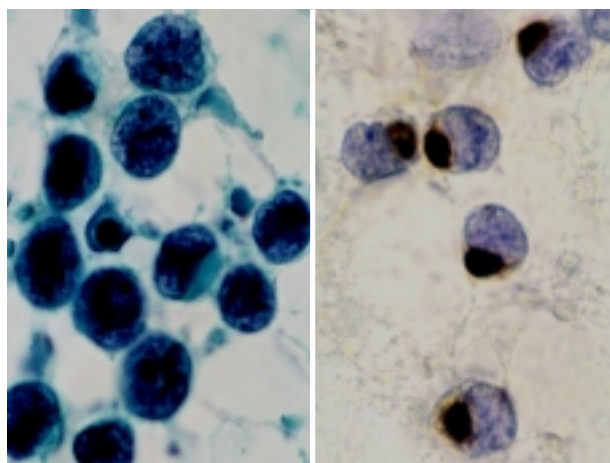


図50 メルケル細胞癌 径約4 μm大のライトグリーン陽性の封入体を認める．封入体はCK20陽性で陽性を示す．

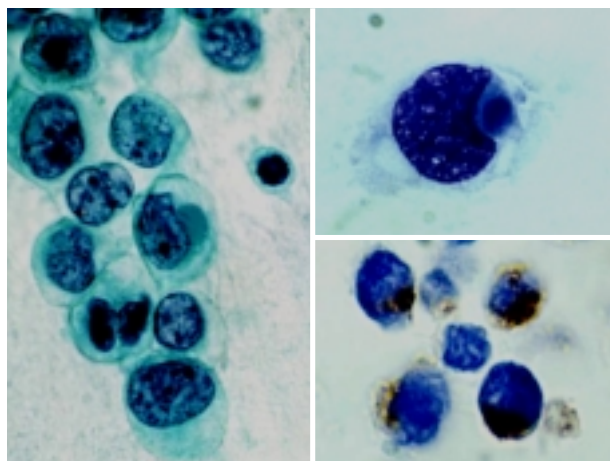
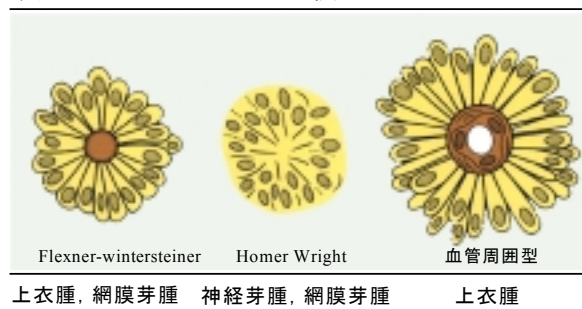


図51 鼻腔横紋筋肉腫 ライトグリーン好染性の細胞質封入体はデスミンで陽性を示す．

ロゼット構造は多くのsmall blue cell tumorで認められ，中心に管腔を伴うようなロゼットをFlexner-Wintersteiner型ロゼット，中心の管腔様構造が認められないものをHomer-Wright型ロゼットという(表26)(図52)．

表26 ロゼットの模式図



Flexner-wintersteiner    Homer Wright    血管周囲型  
上衣腫，網膜芽腫    神経芽腫，網膜芽腫    上衣腫

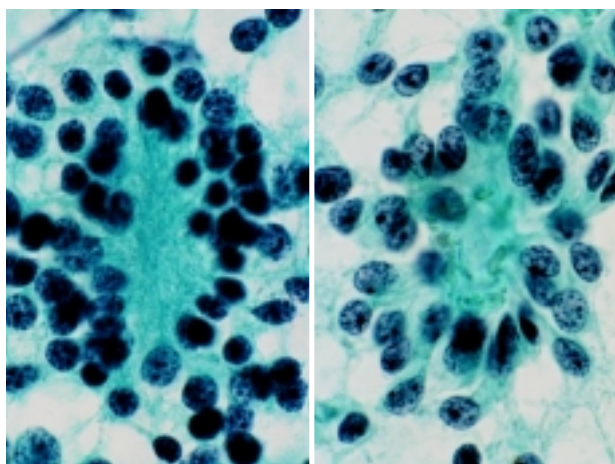


図52 神経芽細胞腫で認められたHomer-Wright型ロゼット(左), 上衣腫で認められたFlexner-Wintersteiner型ロゼット(右)

なお, small blue cell tumorを診断する場合, 注意しておかなければいけないことは, 決して小型細胞ばかりで形成される腫瘍でなく巨細胞や紡錘形腫瘍細胞の混在を伴うことである. 巨細胞は神経芽細胞腫, Willm's腫瘍, 横紋筋肉腫やリンパ腫で見られるが, Ewing's肉腫やリンパ芽球性リンパ腫では認められない. 紡錘形細胞は胎児性横紋筋肉腫やWillm's腫瘍では認めるが, Ewing's肉腫や悪性リンパ腫, 神経芽細胞腫, 網膜芽細胞腫(図53)ではみられない.

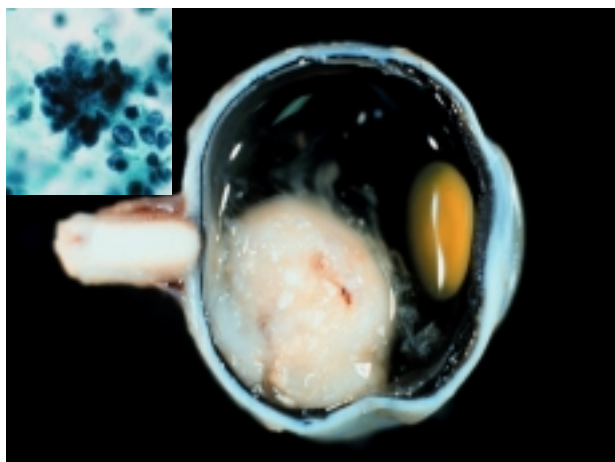


図53 網膜芽細胞腫 Homer-Wright型ロゼット

## F. 紡錘形細胞

紡錘形細胞とは, 二極性の細長い細胞形態を示し, 平滑筋肉腫や線維肉腫などの肉腫の他, 癌や悪性黒色腫でも出現する[61]. また, 非上皮性細胞の線維芽細胞, 平滑筋細胞や節性筋膜炎でも紡錘形細胞が認められる(表27).

紡錘形を呈する癌で念頭に置かなければなら

ない腫瘍は腎癌や扁平上皮癌である. 紡錘形細胞からなる腎癌はstoriform patternを示し, 原発性の肉腫との鑑別が必要となる. また, 非角化型の扁平上皮癌や原発性の低分化型扁平上皮癌でも紡錘形の細胞像を示す(図54). このような細胞で角化が認められれば診断は容易である.

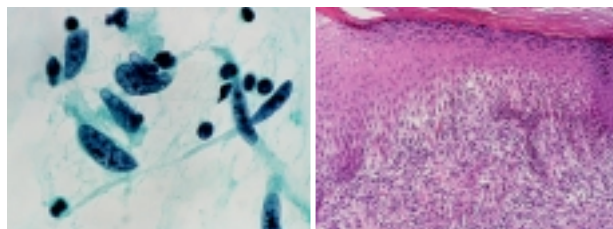


図54 低分化型扁平上皮癌で認められた紡錘型細胞

紡錘形細胞から構成される腫瘍は細胞診断学的にも診断が難しい病変で, 特に低悪性度の紡錘形細胞肉腫の鑑別診断は良性疾患を含めて極めて多岐にわたる. 従って, 診断は臨床像, 画像所見も合わせて慎重に行う必要がある. 例えば,  $\alpha$ 平滑筋アクチンは平滑筋肉腫で陽性となるが, 結節性筋膜炎, 炎症性偽腫瘍, 線維腫症などを構成する筋線維芽細胞でも陽性となるため, 診断的価値は決して高くない. また, CD34は血管腫, 血管肉腫(図55)などで陽性となるが, 隆起性皮膚線維肉腫, 類上皮肉腫, 孤立性線維性腫瘍を含めて様々な腫瘍で陽性となるため, 血管系の腫瘍の診断には, より特異性の高いCD31や第 因子などを加える必要がある.

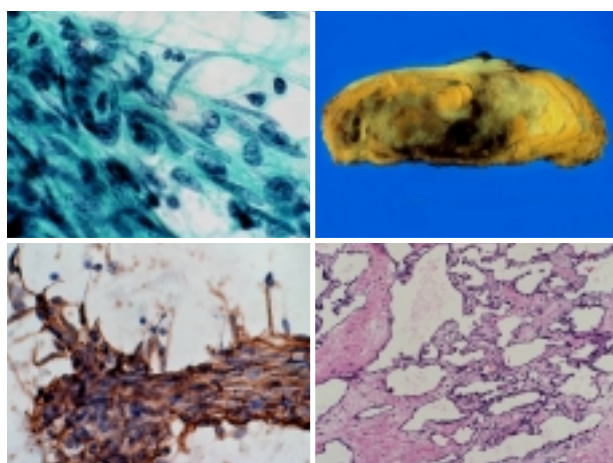


図55 乳腺血管肉腫 血管系の腫瘍の診断には, CD31や第 因子などを加える必要がある. (左下) CD31

いずれにせよ, 決して免疫染色を過信せず, 診断確定を得るためには積極的に切開あるいは切除生検に委ねる心構えが必要である.

表27 紡錘形細胞を伴う腫瘍

- 紡錘形肉腫(平滑筋肉腫, 繊維肉腫, 悪性神経鞘腫)
- 紡錘形癌
  - 紡錘形扁平上皮癌
  - 腎癌(紡錘細胞型), 肺, 膵臓, 肝臓, 乳腺 etc.
  - 移行上皮癌
  - 咽頭口頭癌
- 偽肉腫(良性)
- 他の紡錘形腫瘍
  - 中皮腫
  - 神経内分泌系腫瘍
  - 傍神経節細胞腫(褐色細胞腫)
- 悪性黒色腫

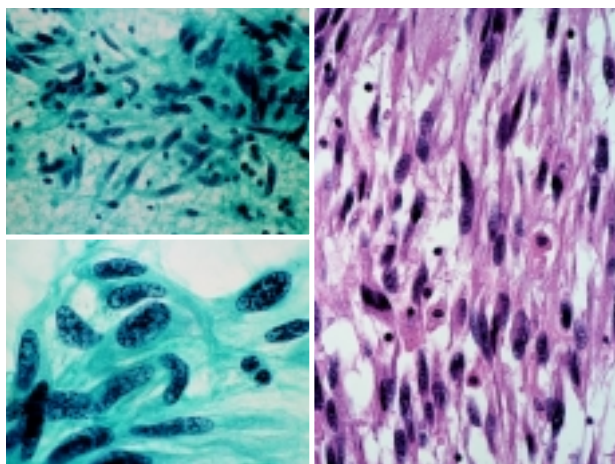


図56 乳腺紡錘細胞癌 腫瘍の診断には免疫組織学的手法を用い診断する必要がある。

## G. 淡明細胞

淡明細胞とは細胞質内に微細顆粒状空胞を認めるもので, それらを構成する物質としては細胞質内の粘液やグリコーゲン, 好酸性細胞腫のミトコンドリアや悪性黒色腫のメラノゾームの膨化変性や変性物などがある(表28)[62]。

表28 淡明細胞腫瘍

| 発生部位                     | 粘 液 | グリコーゲン | 脂 肪 |
|--------------------------|-----|--------|-----|
| 腎 臓                      | —   | +      | ±   |
| 肺(扁平上皮癌)                 | —   | +      | ±   |
| 甲状腺                      | —   | ±      | ±   |
| 肝臓(肝細胞癌)                 | ±   | +      | +   |
| 好酸性腺腫                    | —   | —      | —   |
| 副腎皮質腫瘍                   | —   | +      | +   |
| 唾液腺腫瘍                    | —   | —      | —   |
| 明細胞腫瘍                    | —   | ±      | —   |
| 腺房細胞腫瘍                   | —   | —      | —   |
| PAS陽性チモージェン顆粒            | —   | —      | —   |
| 皮脂腺腫瘍                    | —   | —      | +   |
| 粘表皮癌                     | —   | +      | —   |
| 女性生殖器系                   | —   | +      | —   |
| 他の明細胞癌: 神経内分泌腫瘍, 傍神経節細胞腫 | —   | —      | —   |

淡明細胞の細胞質はパパニコロウ染色で塩基性を示し, 繊細な微細顆粒状の空胞を認める。DQ染色では無数の薄い空胞として認められる。DQ染色を湿固定の状態に染色してみると, 脂肪顆粒や空胞がみられる。

転移性の明細胞癌の原発巣は腎臓に由来することが多い。腎癌の原発巣は小さく, 意外なところに転移をする。原発巣より転移巣が先に発見され, 遅れて原発巣が発見されることがある。このような症例で淡明細胞に粘液が認められた場合は腎臓を否定できる。また, 小細胞癌を除く肺癌でも淡明な細胞質を持つことが多い。

肺の良性のpulmonary clear cell (sugar) tumorや甲状腺の腺腫様甲状腺腫(図57), 好酸性細胞腫, 濾胞癌, 乳頭癌(図58), 未分化癌, 少数の髄様癌はグリコーゲン, 脂肪または甲状腺ホルモンを細胞質に持つ。

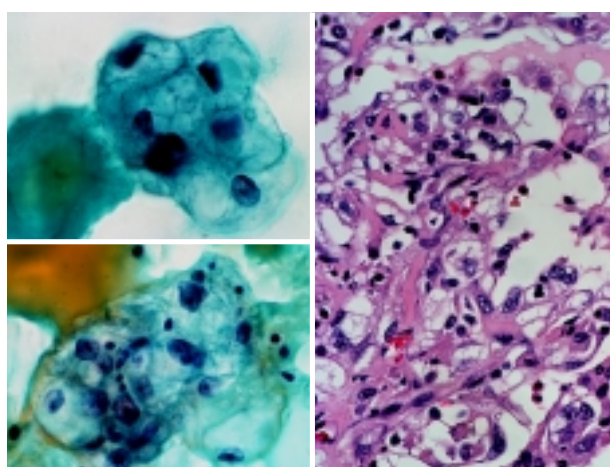


図57 腺腫様甲状腺腫で認められた淡明変性細胞

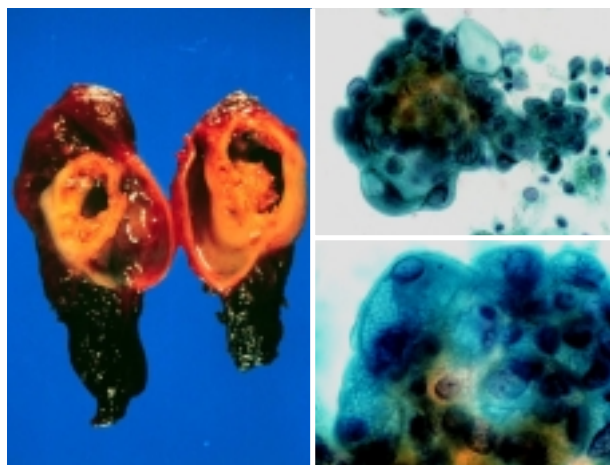


図58 嚢胞形成性乳頭癌 隔壁空胞は診断的に有用

淡明化した明細胞型の癌は生殖器系(卵巣, 子宮体内膜, 子宮頸部, 陰), 肝臓, 副腎, 唾液腺, 扁平上皮癌や基底細胞癌で認められる。明細胞型の筋上皮細胞腫は皮膚, 唾液腺, 乳腺で見られる。非上皮性の明細胞肉腫 (clear cell sarcoma, soft partsのmelanoma, clear cell sarcoma of the kidney, sarcomatous Wilm's 腫瘍), 脂肪腫, 脂肪肉腫, 胚

細胞腫(図59左), 脊索腫(図59右), 線維組織球腫, 明細胞型のリンパ腫, balloon cell melanomaは淡明細胞を伴うため明細胞癌との鑑別が問題となる。

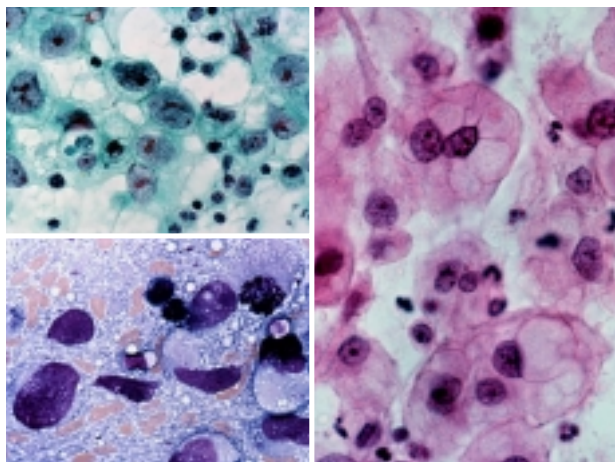


図59 精上皮腫(左) 脊索腫で認められた担胞細胞(右)

#### H. 顆粒状細胞

顆粒状細胞とは細胞質内に多数の微細あるいは粗な顆粒状物を有する細胞である。細胞質が顆粒状になる理由が多い。顆粒細胞腫はライソゾーム, 好酸性細胞腫はミトコンドリア(図60), 腺房細胞癌はチモゲン顆粒を含むために光学顕微鏡で顆粒状の細胞質として認識できる。ミトコンドリアは細胞質内に微細顆粒状物質として認められ, 個々の粒子として識別されるよりも砂浜の砂がしめってキラキラ輝くように認められる。また副腎の皮質腫瘍や肝細胞癌, ライディヒ細胞腫などのステロイド分泌腫瘍は細胞質内に多くの滑面小胞体を含むため微細な顆粒状物の細胞質として認められる。

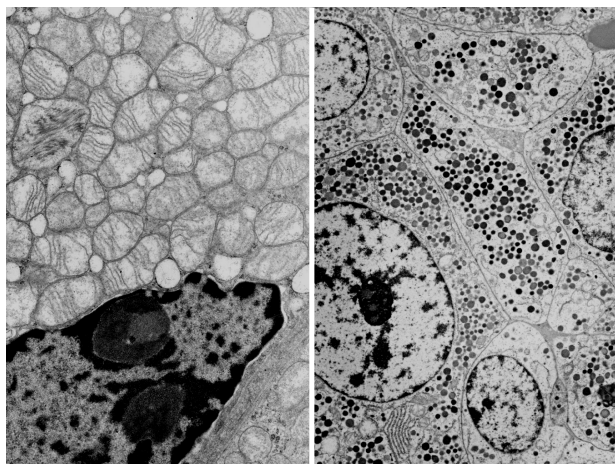


図60 甲状腺好酸性細胞で見られるミトコンドリア(左), 下垂体腺腫で認められた神経内分泌顆粒(右)

細胞質内にミトコンドリアを多く含むものを好酸性細胞(oncocyte)と呼ぶ。oncocyteの由来はギリシャ語(γκρυκ)の”onkoustha”で, 意味はswellに由来したものである。好酸性細胞は偏在した核と微細顆粒状の細胞質を持つ。それらの核は2~多核で異型性を示し, 核クロマチンの増量と大型核小体をもつ。

ミトコンドリアを多く含むこれらの細胞は機能の低下が認められる。ミトコンドリアを多く含む好酸性細胞は甲状腺, 唾液腺の好酸性細胞の結節, ワルチン腫瘍や良性の好酸性細胞腫で認められる(図61)。

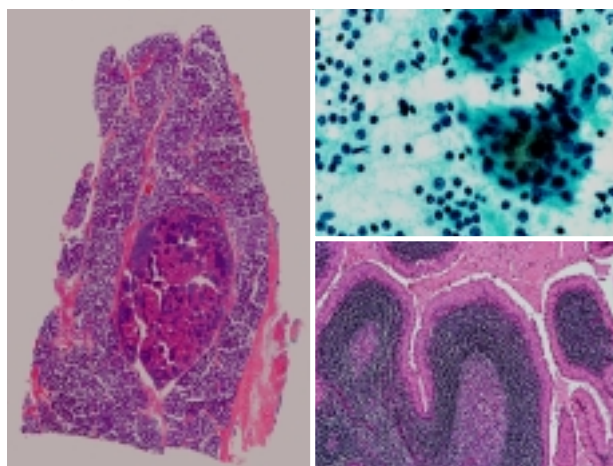


図61 ワルチン腫瘍で認められた好酸性細胞

好酸性腫瘍の予後判断は困難である。例えば腎臓の好酸性細胞腫は良性であるが, 甲状腺の好酸性腫瘍はより活動的である。好酸性細胞腫の診断には現在3つの問題がある。第1は形態学的に好酸性腫瘍の定義が明らかでない。第2は良悪性の診断基準が明確でない。第3は細胞のみでは好酸性細胞化生か好酸性細胞腫かの鑑別が明確でないなどの点である。この問題は特に甲状腺の濾胞性腺腫で認められ, 良悪性の判定が困難な腫瘍である。例えば甲状腺穿針吸引細胞診で好酸性細胞を認めたときに濾胞性腺腫, 癌に伴う化生や乳頭癌に伴う好酸性化生かの判定は困難である。

腎癌の顆粒状細胞癌やアポクリン癌は多くのミトコンドリアを細胞質内に認め好酸性を示す。顆粒細胞腫は良性の腫瘍であるが, 悪性と鑑別が困難なことがあるので注意を要する腫瘍である(表29)[63]。

表29 顆粒状の細胞質を有する腫瘍

|                                 |                              |
|---------------------------------|------------------------------|
| 癌:腎臓(顆粒細胞型)                     | 軟部腫瘍:                        |
| 甲状腺(好酸性腫瘍)                      | 顆粒細胞腫                        |
| 副腎皮質腫瘍                          | 神経鞘腫(悪性)                     |
| アポクリン癌(乳腺,汗腺)                   | 平滑筋腫                         |
| 肝細胞癌                            | 類上皮肉腫                        |
| スリガラス細胞癌                        | 胞(胞巣)状軟部肉腫                   |
| 腺房細胞癌                           | (alveolar-soft part sarcoma) |
| 好酸性腫瘍:                          | その他:                         |
| 腎臓(一般的に良性)                      | 基底細胞癌                        |
| 甲状腺                             | 内向性乳頭腫(鼻腔・副鼻腔)               |
| 唾液腺(Warthin's腫瘍)                | 円柱上皮乳頭腫                      |
| 肝細胞癌                            | エナメル上皮腫                      |
| (Fibrolamellar liver carcinoma) | 精索/間質系腫瘍                     |
| カルチノイド腫瘍, 腺内分泌腫瘍                | Leydig細胞腫                    |
| 甲状腺髄様癌                          | グロームス腫瘍                      |
| 傍神経節細胞腫                         | 肥満型星細胞腫                      |
| その他:副甲状腺,下垂体                    | 悪性リンパ腫                       |
| 副腎髄質,卵巣                         | 悪性黒色腫                        |

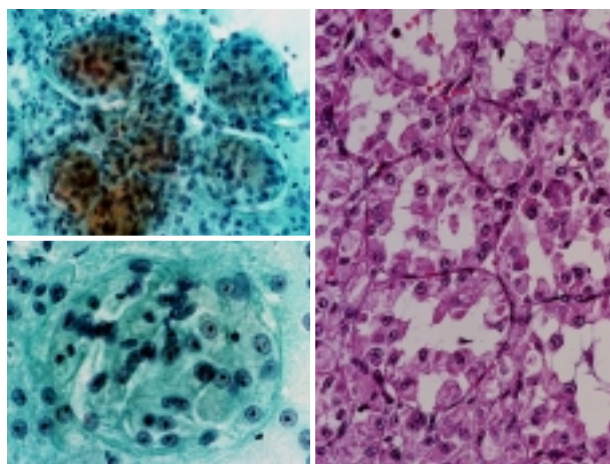


図63 胞状軟部肉腫(alveolar-soft part sarcoma) 細胞は顆粒状で境界は不明瞭である

好酸性細胞腺腫は唾液腺, 腎臓, 乳癌(図62右), 甲状腺, 副甲状腺, 下垂体, 肺, 副腎皮質, 卵巣癌で認められる[64]. 好酸性細胞様変化は神経内分泌癌, 膵臓のラ氏島性腫瘍, 甲状腺の髄様癌, 傍神経節腫でも見られる[65].

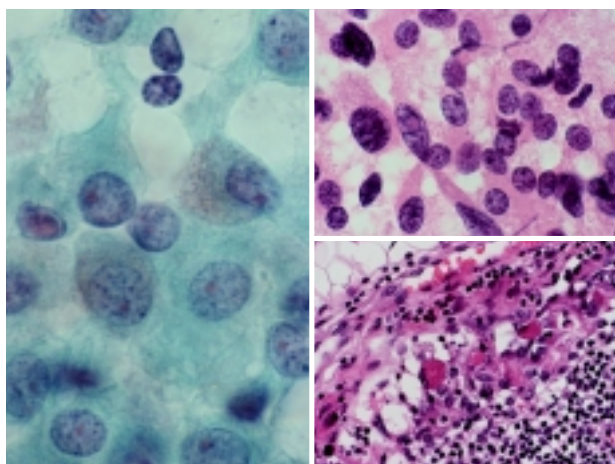


図62 乳腺粘液癌(左), 褐色細胞腫(右上), パネート化生を示した胃癌細胞(右下)

腺房細胞は他の顆粒状細胞とは異なり, 細胞質内にはPAS反応陽性でDPAS抵抗性を示すチモゲン顆粒を有する. 神経内分泌系のカルチノイド腫瘍, 傍神経節細胞腫では顆粒状の細胞質を呈する. また, 胞状軟部肉腫(alveolar-soft part sarcoma)も顆粒状の細胞質を認める(図63). oncocytic fibrolamellar typeの肝細胞癌は顆粒状でリポフスチン顆粒や小胞体を含む. 副腎皮質の腫瘍も細胞質に滑面小胞体を含むために顆粒状の細胞質を示す. granular cell lymphomaは細胞質内に azurophilic hydrolaseを持つために顆粒状に見える[66]. もちろん悪性黒色腫ではメラノゾームを含み微細顆粒状を呈する. 甲状腺の好酸性細胞型腺腫, 好酸性細胞型濾胞癌や乳頭癌, 唾液腺の好酸性腺腫, 好酸性腺癌, ワルチン腫瘍, 唾液腺導管

癌, 腺房細胞癌, 乳腺のアポクリン癌, 腎の膨大細胞腫 oncocytoma などはミトコンドリアを豊富に有しているため, 抗ミトコンドリア抗体で細胞質が顆粒状に陽性となる. ただし, 腎の膨大細胞腫とともに, これと鑑別が問題となる嫌色素性腎癌 chromophobe renal carcinoma (図64)や卵巣の好酸性明細胞腺癌(図65)でもミトコンドリアに富んでいるため, この抗体のみでの診断確定は困難なこともある.

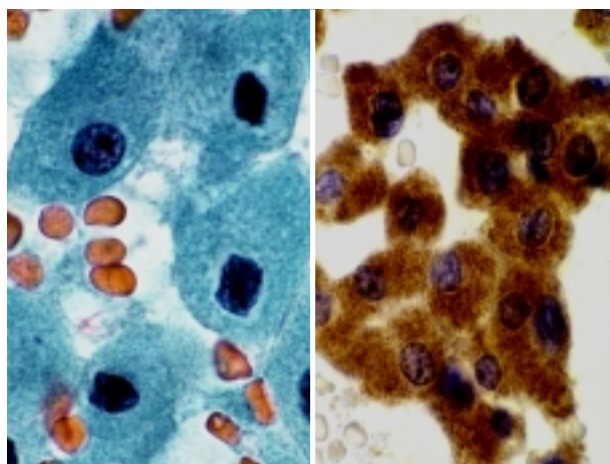


図64 好酸性嫌色素性腎癌 細胞質は顆粒状を示し, 抗ミトコンドリア抗体(右)で陽性となる. この腫瘍は従来, 顆粒細胞型腎細胞癌に含まれていたと考えられる,

唾液腺の腺房細胞癌は $\alpha 1$ -antitrypsinが陽性で鑑別に役立つ. 顆粒細胞腫はS-100蛋白が陽性であるが, 豊富なライソゾームを有していることから, 組織球のマ-カ-とされているCD68(KP-1)も陽性となる. 同様の理由で, 乏突起膠細胞腫, 神経鞘腫, 髄膜腫や星状膠細胞腫などもCD68が陽性となる.

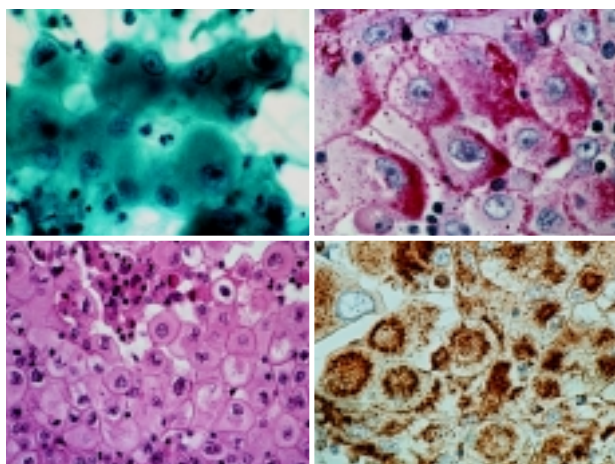


図65 好酸性明細胞腺癌 細胞質は好酸性を示し抗ミトコンドリア抗体(右下)が陽性となる。

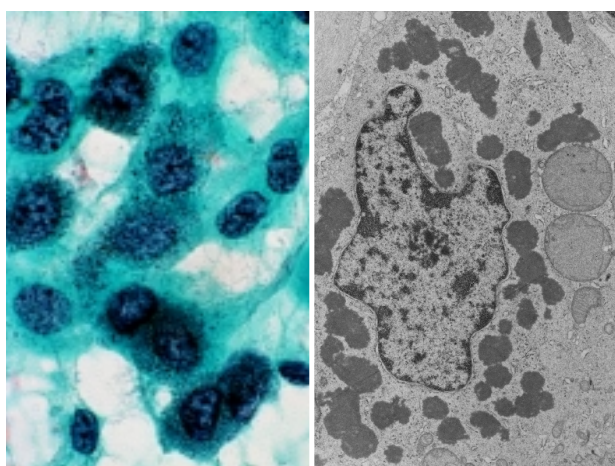


図66 顆粒状細胞質を有する星状膠細胞腫

## I. 神経内分泌細胞

神経内分泌細胞は細胞質内に神経内分泌顆粒などの分泌顆粒を認める腫瘍である。神経内分泌系の腫瘍はカルチノイド、異型カルチノイド、小細胞癌などに分類され、形態学的ならび組織化学的にスペクトラムを形成する(図67)[67]。

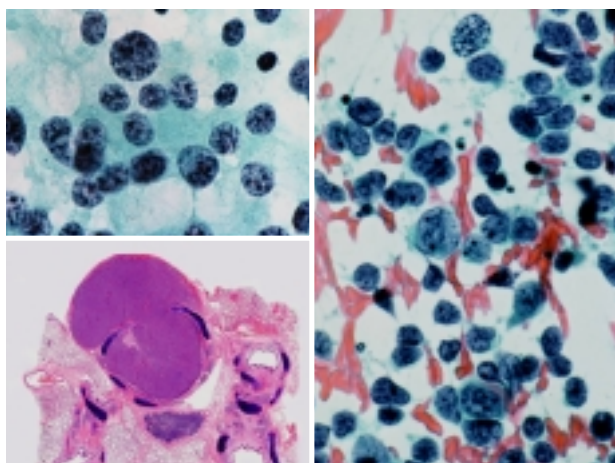


図67 肺カルチノイド腫瘍(左), 肺小細胞癌(右)

### 1. 定型カルチノイド腫瘍

定型カルチノイド腫瘍は悪性度に乏しく、組織学的にはよく分化した腫瘍であるが、稀に転移を認める。カルチノイド腫瘍は虫垂、小腸、メッケルの憩室、胃などに発生する。また、気管支、胆嚢、胆道系、膵臓、卵巣、精巣や胸腺にも発生する。定型カルチノイド腫瘍にする腫瘍は、膵臓のラ氏島細胞性腫瘍、甲状腺の髄様癌、傍神経節腫などがある[68]。Multiple endocrine neoplasia はこれらの腫瘍が複合して認められ遺伝する。定型カルチノイド腫瘍はセロトニンを分泌する。この腫瘍が転移を起こしたときにカルチノイド症候群(顔面の赤面、下痢、喘息様気管支炎)を起こす。他の神経内分泌腫瘍は異なったホルモンを分泌する。

### 2. 非定型カルチノイド腫瘍

非定型カルチノイド腫瘍(分化型神経内分泌癌)は中等度の悪性度を示す[69]。非定型カルチノイド腫瘍は定型カルチノイド腫瘍より活動的である。しかし、小細胞癌よりは活動的でない。非定型カルチノイド腫瘍は2/3に転移が認められ、1/3の症例は死亡する(表30)[70]。

表30 神経内分泌系腫瘍

| 細胞形態    | 神経内分泌系腫瘍         |     |          |
|---------|------------------|-----|----------|
|         | 定型               | 非定型 | 小細胞癌     |
|         | 単一               | 多形性 | 多形性      |
| 核型      | endocrine atypia |     |          |
| 木目込み    | —                | +   | ++       |
| 核不整     | ±                | +   | ++       |
| クロマチン   | salt-and-pepper  |     | 微細顆粒、濃縮状 |
| 核小体     | 不明瞭              | 明瞭  | —~不明瞭    |
| 細胞質     | +                | ±   | —、裸核状    |
| 神経内分泌染色 | ++               | +   | ±        |
| 圧挫変性    | —                | +   | ++       |
| 壊死      | —                | +   | ++       |
| 核分裂像    | —                | +   | ++       |
| 毛細血管    | ++               | ++  | —        |

### 3. 小細胞癌

小細胞癌は低分化神経内分泌癌である。他の神経内分泌系の小細胞性腫瘍としては神経芽腫瘍、髄芽上皮腫、PNETがあげられる。

穿針吸引細胞診でカルチノイド腫瘍は平面的、リボン状配列、散在性に出現する[71]。細胞はリンパ/形質細胞型細胞や紡錘形細胞が認められる。また、大型で異型の強い細胞を部分的に認めることがあり、endocrine atypiaと呼ばれる[72]。腫瘍細胞は中心に管腔を伴う真のロゼットと管腔を伴わないHomer Wright rosettesを認める[73]。ま



た、インディアンファイルや毛細血管を茎とした乳頭状の構造を認める[74]。間質のアミロイドは甲状腺の髄様癌や気管支のカルチノイド腫瘍、下垂体腺腫でみられる[75]。定型的カルチノイド腫瘍では壊死は認められない。核は一般的に円形から卵円形で、核膜は平滑で核の木目込み配列や押しつぶされた核は認められない。核クロマチンはsalt-and-pepper状を示す。核内細胞質封入体は少数の症例で認められる。核小体は不明瞭であるが、時には明瞭なこともある。多形性の核と核小体は定型的カルチノイドや神経内分泌系腫瘍で認められる。核分裂像は見られないか稀である。

細胞質は淡明で小型から中型の顆粒状物質を有する。顆粒状の細胞質は神経内分泌顆粒を含み神経内分泌系への分化の示標となる。神経内分泌顆粒はDQ染色で異染色性を示す。つまり、DQ染色で細胞質に赤い顆粒状物質を認めれば神経内分泌細胞への分化を示唆することができる。NSEやグリメリウス染色はそれらを証明するのに役立つ。免疫細胞化学染色でクロモグラニンAやガストリン、インシュリンを証明することで細分類が可能である。

紡錘形細胞型カルチノイドは定型的カルチノイド腫瘍の一成分として90%以上の症例で認められる。核は葉巻状である。紡錘形細胞型カルチノイドは肺の胸膜直下に認められる腫瘍に類似している。細胞質はリンパノ形質細胞系を示すカルチノイド腫瘍と同一である。細胞は単一で、核の木目込み状配列やsalt-and-pepper状の核クロマチンを有し、一部の症例では、神経内分泌顆粒や核小体を認める。しかし、核分裂像は稀で壊死は認められない。これとは対称的に非定型カルチノイド腫瘍では細胞の退形成がめだつ。

adenocarcinoidは神経内分泌系と腺系の両方に分化する像を示す。消化器、呼吸器、卵巣、乳腺などでこの様な症例が認められる。杯細胞や印環細胞の様に細胞質内に粘液を有する神経内分泌腫瘍を混じている。他のカルチノイド腫瘍には明細胞型や好酸性細胞型などがある。

非定型カルチノイド腫瘍は異型性や核分裂像、壊死巣を認める。この細胞は定型的カルチノイドと小細胞癌の中間形を示す。定型的カルチノイド腫瘍は顆粒状の核、リンパノ形質細胞、紡錘形細胞を認める。定型的カルチノイド腫瘍に加えて、

多形性に富む核と、核の集合重積性や不均一なクロマチン、核小体と核分裂像を認める[76]。圧迫による細胞変性や壊死像がみられ、核細胞質比は定型的カルチノイド腫瘍より高く、小細胞癌より低い。血管はカルチノイド腫瘍の方が小細胞癌より多く認められる。

小細胞癌は異型の強い核、木目込み様配列、狭小な細胞質、不整な核膜、微細で暗い核クロマチン、目立たない核小体、多くの核分裂像や核破壊像を認める[77]。この様な細胞形態は定型的カルチノイド腫瘍や異型カルチノイド腫瘍で認められる平面的な細胞構造とは異なる[78]。

#### 4. 大細胞型神経内分泌癌(large cell neuroendocrine carcinoma :LCNEC)

大細胞型神経内分泌癌(large cell neuroendocrine carcinoma :LCNEC)は1985年Hammondらにより一つの疾患概念として報告された。LCNECは神経内分泌腫瘍として「形態的特徴」をもつ低分化なhigh grade carcinomaと定義されている。肺内発生部位は中枢肺野に発生し、通常は境界明瞭な腫瘤を形成する。断面は灰白色の色調を呈し、広範な壊死を伴っていることが多い。高頻度にリンパ節転移が認められる(表31)。

表31 大細胞型神経内分泌癌  
(large cell neuroendocrine carcinoma:LCNEC)

|       |  |
|-------|--|
| 発生部位: | 中枢肺野   |
| 肉眼所見: | 境界明瞭な腫瘤を形成<br>断面は灰白色の色調、広範な壊死  |
| 組織学的: | organoid, palisading, trabecular, rosette-like<br>個々の腫瘍細胞は大型で、比較的広い胞体<br>核クロマチンは粗～微細顆粒状<br>核分裂像は多く(>10/10HPF)、壊死を伴う<br>免疫組織化学染色や電子顕微鏡学的検査<br>神経内分泌顆粒 |
| 予後:   | 不良   |

組織学的にはorganoid, palisading, trabecular, rosette likeといった、神経内分泌腫瘍としての特徴を示す。個々の腫瘍細胞は大型で、比較的広い細胞質を持ち核細胞質比があまり高くない。核クロマチンは粗～微細顆粒状までの変化を示す。核分裂像は多く(>10/10HPF)、壊死を伴う胞巣形成がみられる。免疫組織化学染色や電子顕微鏡学的検査で神経内分泌顆粒が認められる。この症例は全般的に予後不良であるが、複合型の抗ガン剤に反応する。

カルチノイド腫瘍、膵臓のラ氏島腫瘍、甲状腺

の髄様癌，傍神経節細胞腫，下垂体腺腫／癌は神経内分泌系腫瘍である[79]．傍神経節細胞腫や褐色細胞腫は定型的カルチノイド腫瘍より細胞質は豊富で多形性である．褐色細胞腫や甲状腺の髄様癌，定型的カルチノイド腫瘍は一般的には定まった部位に発生するが，傍神経節細胞腫の発生場所は不定である[80]．特に頸部の頸動脈体(頸動脈球)腫瘍は臨床的にも細胞診学的にも転移性悪性腫瘍と間違われやすいので注意を要する．下垂体腺癌の転移や，カルチノイド腫瘍の転移を穿刺吸引細胞診で偶発的に発見することがある．甲状腺の髄様癌は原発巣ではアミロイドが沈着するが，転移巣では認められない．一方，神経内分泌系の腫瘍ではメラニンを産生することがある[81]．

神経内分泌系の腫瘍はリンパ/形質細胞系の成分を伴うことが多い．これらと鑑別を要する疾患には小細胞型リンパ腫，plasmacytoid lymphoma，形質細胞腫(多発性骨髄腫)，形質細胞様の乳癌，多型腺腫(図68)ならびに悪性黒色腫などがある[82]．形質細胞様の乳癌では細胞質内小管腔(ICL)を有し特徴ある像を示す．しかし，悪性リンパ腫や形質細胞腫では疎な結合性を示すことがあり鑑別を要する[83]．ymphoplasmacytic lymphomaの核クロマチンは粗く，特徴的なclock face chromatinを示す．また，悪性リンパ腫の背景にはlymphoglandular bodyが認められる．神経内分泌顆粒はカルチノイド腫瘍の特徴で悪性リンパ腫では認められない．また，大型の核小体は神経内分泌腫瘍では認められないが悪性リンパ腫では見られる．

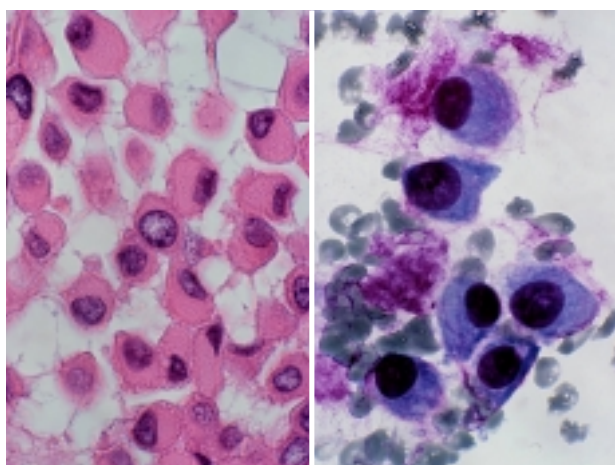


図68 多形腺腫 硝子様細胞hyaline cell形態を示す筋上皮細胞

## J．悪性黒色腫

悪性黒色腫は全悪性腫瘍の3%に認められ幅広い年齢層に発生する[84]．少ないけれども子供にもみられる[85]．悪性黒色腫は悪名高く皮膚や他のあらゆる部位に発生し，体のあらゆる場所に転移をする．また，原発巣の不明な症例もかなりある．原発巣がリンパ節や内臓に発生する悪性黒色腫は非常に活動的であるが，時に原発巣を切除したのち20年も生存する症例もある．

悪性黒色腫は，正しい診断と正しい治療を行うことが重要である．穿刺吸引細胞診は外科的な生検に比べ患者への侵襲をより少なく簡単に行うことが出来，高い診断率と安全性をもつ．穿刺吸引細胞診では，中等量から多量の細胞を採取することができ出血性背景などを認める[85]．細胞質内にメラニン顆粒を含んだ悪性細胞を認めれば診断は容易である(図69)．

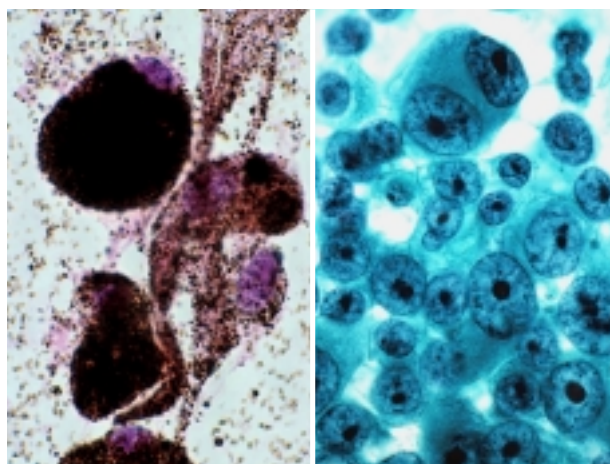


図69 悪性黒色腫 メラニン顆粒を含む

しかし転移性悪性黒色腫の1/3～2/3では明らかなメラニン色素をもつが，少数の症例では完全に無色素性で，メラニン顆粒を全く認めない症例もある(表32)(図70)[86]．

表32 悪性黒色腫の細胞像

|           |   |
|-----------|---|
| 細胞集塊:     | 散在性，平面的，相互封入，癌真珠様集塊                           |
| 細胞形態:     | 円形，多边形，卵円形，円柱状，紡錘形，樹枝状紡錘形，巨細胞                 |
| 核:        | 偏在，核膜は平滑で肥厚<br>2核細胞(離れて存在し，鏡面像状)<br>核内細胞質封入体  |
| 鑑別:       | カルチノイド腫瘍，傍神経節細胞腫<br>神経節細胞腫，ganglioneuroma，その他 |
| 核クロマチン:   | 微細顆粒状，大型の核小体                                  |
| 特殊染色:     | マツソンフォンタナ染色，好銀顆粒染色                            |
| 免疫細胞化学染色: | HMB-45，S-100，Vimentin；陽性<br>ケラチン陰性，白血球共通抗原；陰性 |

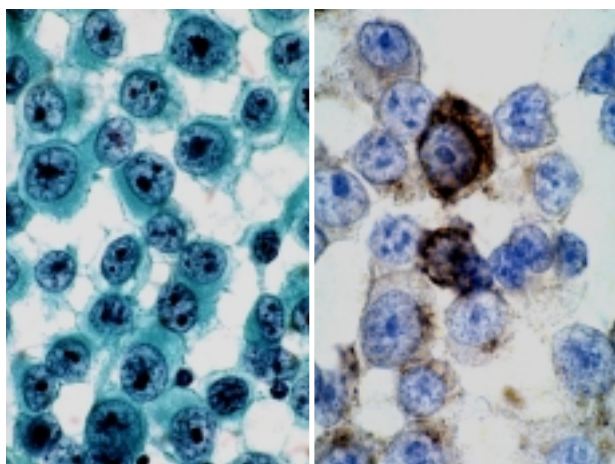


図70 悪性黒色腫 無色素性では、メラニンAまたはHMB-45 (右)が陽性となり鑑別に役立つ

弱拡大で腫瘍細胞は悪性リンパ腫や肉腫の様に散在性認められる[87]。しかし、いくつかの症例では平面的な細胞集塊，相互封入，扁平上皮癌の癌真珠様などの細胞集塊が認められる[86]。悪性黒色腫の細胞は円形，多角形，卵円形，円柱状，紡錘形細胞(図71)や星のようなものや樹枝状形態の多彩な細胞像を示す[88]。紡錘形細胞や巨細胞の混在する悪性黒色腫は，一見多形性肉腫のような像を示す。

強拡大では，核は偏在し，核膜は平滑で肥厚し，不整は認められない。悪性黒色腫の2核細胞は独特な形態を示す[89]。この細胞の核は離れて存在し，鏡面像状に配列する。これらの核は細胞質から押し出される様な像を呈している。この様な2核細胞は神経堤由来のカルチノイド腫瘍，傍神経節細胞腫や神経節細胞腫，ganglioneuromaや腺癌などで出現する(表33)。

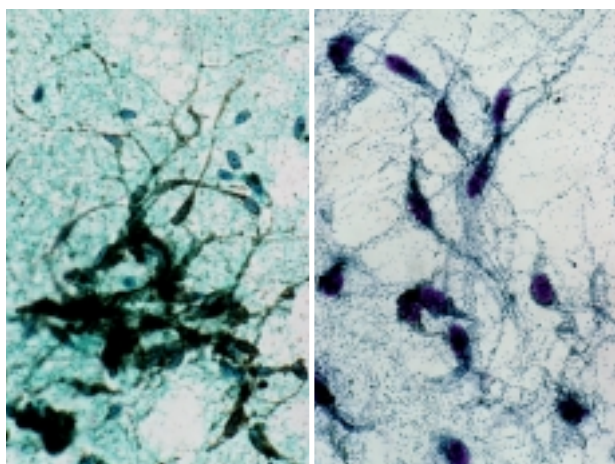


図71 紡錘型悪性黒色腫

表33 核内細胞質封入体を認める腫瘍

- 甲状腺癌(特に乳頭癌)
- 肺 癌(肺胞上皮癌)
- 肝 癌(肝細胞癌)
- 悪性リンパ腫(ALK陽性大細胞未分化リンパ腫)
- 悪性黒色腫\*
- 他の多くの良性ならびに悪性腫瘍

\* 核内封入体が認められない場合には注意深く観察

悪性黒色腫の核クロマチンは微細顆粒状で，核内細胞質封入体や[90]，大型の核小体を認める。核内細胞質封入体を有する悪性細胞を認めたときには悪性黒色腫を念頭に置き注意深く観察する必要がある[88]。

細胞質のメラニン顆粒は悪性黒色腫の診断基準になる[91]。メラニン顆粒はリボゾーム大の大きさであるために顕微鏡学的には微細顆粒状で，パパニコロウ染色では暗褐色のパウダー様の形態を示し，DQ染色では暗青色に染色される。しかし，時に粗大顆粒状でヘモジデリンの様に見ることがある。背景は血液，メラニン色素，脂肪，慢性炎症性変化を示す。色素を貪食した組織球は1/3の症例で認められる。

悪性黒色腫の診断には，マッソンフォンタナ(銀還元性染色)(図72)，好銀顆粒染色や免疫細胞化学染色のHMB-45[92]，S-100などが用いられる。悪性黒色腫はS-100陽性[93]，ケラチン陰性，白血球共通抗原陰性でVimentinは陽性を示す[94,95]。

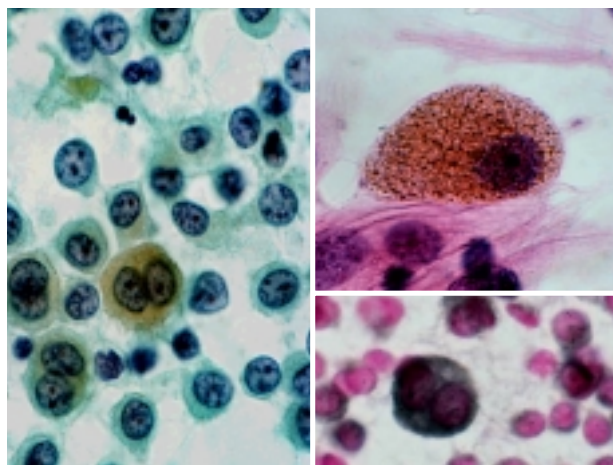


図72 悪性黒色腫 中枢神経系原発(左)髄膜腫で認められたメラニン顆粒を有する腫瘍細胞(右上)，マッソンフォンタナ(銀還元性染色)染色(右下) 無色素性悪性黒色腫では有用である。

悪性黒色腫の均一な顆粒状細胞質はメラニン顆粒と同一の診断価値がある。細胞質の辺縁は明瞭でオーラの様に見える[90]。明細胞型の悪性黒色腫はメラノゾームの空胞変性や脂肪の沈着によるものでDQ染色でより明瞭に認められる。稀に細胞質が腫大しballoon cell melanomaの形態[96]や印環細胞やrhabdoid様形態を示すことがある。これらの悪性黒色腫は粘液や脂肪、グリコゲンを含まない[97]。細胞は微細顆粒状でDPAS反応陽性[98]、アルシアン青やムチカルミン染色は陰性を示す[99]。

悪性黒色腫の鑑別診断は肺、乳腺の腺癌、悪性リンパ腫免疫芽球型、形質細胞腫、多発性骨髄腫、大型の核小体を認めるホジキンリンパ腫などがあげられる[100]。紡錘形細胞型の悪性黒色腫は微細顆粒状の核クロマチンを呈し、核の長軸に対して切れ込みを認める。それに対して、紡錘形のカルチノイドは核クロマチンがsalt-and-pepper状である点が異なる。時に紡錘形悪性黒色腫はMFHに見られるような大型核小体、粗なクロマチンを認める。明細胞(balloon cell)悪性黒色腫(図73)は腎癌、脂肪肉腫や、その他の明細胞癌と鑑別を要する。

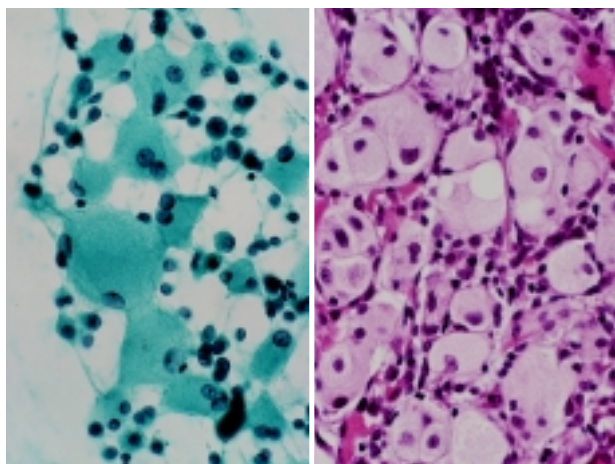


図73 明細胞(balloon cell)悪性黒色腫 印環細胞或いはballoon cell様形態を示す。

顆粒状の細胞質は腎癌だけでなく好酸性細胞腫、肝細胞癌、横紋筋肉腫などで認められるため鑑別が必要である。印環細胞型の悪性黒色腫は腺癌に、細胞相互封入像は扁平上皮癌に類似している。

悪性黒色腫の診断には細胞質内メラニン顆粒を立証しただけで悪性黒色腫と診断するには不十分である。なぜならば良性の細胞でメラニン顆粒を含むものが多く認められる。また、Bednar腫

瘍(pigmented lesions of dermatofibrosarcoma protuberance), pigmented neuroectodermal腫瘍, nerve sheath腫瘍, 髄膜腫や癌細胞の一部で細胞質にメラニン顆粒を認めるものが存在する(表34)[101]。

表34 紡錘形細胞を伴う腫瘍

- 紡錘形肉腫(平滑筋肉腫, 繊維肉腫, 悪性神経鞘腫)
- 紡錘形癌
  - 紡錘形扁平上皮癌
  - 腎癌(紡錘細胞型), 肺, 脾臓, 肝臓, 乳腺 etc.
  - 移行上皮癌
  - 咽頭口頭癌
- 偽肉腫(良性)
- 他の紡錘形腫瘍
  - 中皮腫
  - 神経内分泌系腫瘍
  - 傍神経節細胞腫(褐色細胞腫)
- 悪性黒色腫

メラニン顆粒を貪食した組織球(hungry histiocyte)やヘモジデリン顆粒を貪食した組織球(図74)は悪性黒色腫に非常に類似している [102]。

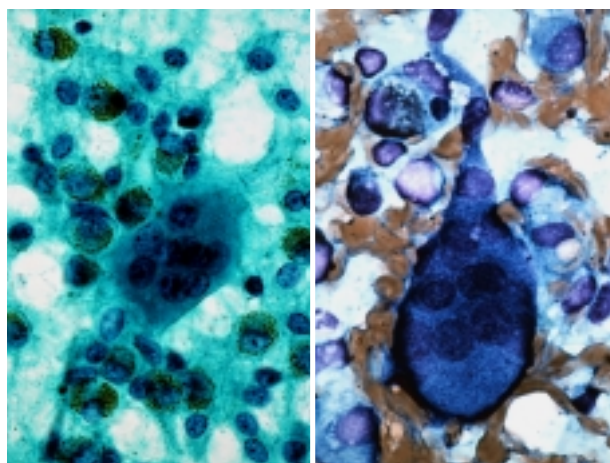


図74 骨巨細胞腫 ヘモジデリン顆粒を貪食した多核組織球

メラニン色素を貪食した組織球は慢性の皮膚炎や皮膚リンパ節症で認められる。皮膚リンパ節症のメラニン色素を貪食した細胞はT zone組織球由来である。これらの組織球は悪性黒色腫と混同しやすい細胞であるので注意深く観察する必要がある。組織球は一般的に異型性に乏しく、クロマチンに特徴がある。組織球のクロマチンはDQ染色では砂を集めたようなパターンを呈し、パバニコロウ染色ではsalt-and-pepperパターンを呈する。

## 背景・非細胞性物質

塗抹標本で細胞のみに焦点を合わせて背景を無視する傾向がある。しかし、壊死物質、粘液、石灰化物質、甲状腺コロイド、アミロイド、出血性背景などを認める[76]場合や、DQ染色におけるtigroid background(tb)は悪性度や組織型を推測するために役立つ(表35)。

表35 背景・細胞外物質

|  |
|--|
| 壊死物質: 浸潤癌, 凍結療法, フィブリン, 炎症細胞, lymphoglandular body: 悪性リンパ腫   |
| 粘液: 多形性線維腫の間葉系粘液, 腺様嚢胞癌gum ball  |
| 石灰化物質:<br>同心円上の層状構造, パパニコロウ染色で紫色<br>DQ染色では無染色性, PAS染色で陽性   |
| 甲状腺コロイド: ローピーコロイド  |
| アミロイド: 神経内分泌系の腫瘍や皮膚の基底細胞癌(25%)<br>カルチノイド腫瘍, 脾臓のラ氏島腫瘍, 下垂体腺腫(-)<br>パパニコロウ染色: 濃厚なコロイドに類似<br>DQ染色では異染色性 |
| tigroid background:<br>Wright-Giemsa染色: 白と紫色の縞模様構造物<br>精上皮腫, 横紋筋肉腫, ユーイング肉腫                          |

### A. 壊死物質

腫瘍性背景は悪性のマーカーで、それは、浸潤癌、凍結療法、フィブリン、炎症細胞、壊死に陥った細胞、細胞破壊物、炎症性背景を区別しなければならない。その鍵は悪性細胞を認めることである。

壊死性の背景は結核、膿瘍、炎症や腫瘍で認められる。lymphoglandular bodyは悪性リンパ腫の穿刺吸引細胞診で認められるが、反応性リンパ節の胚中心から採取された材料にもときにも出現する。

### B. 粘液

粘液はDQ染色でローズ色からマゼンタ色の異染色性を呈する。上皮性の粘液は小球状または線維状で軽度の異染色性を示す。間葉系の硫酸基を含む粘液は輝くような異染色性を示し、多形性線維腫の間葉系粘液に類似している。腺様嚢胞癌に認められるgum ballは基底膜物質を含みDQ染色で異染色性を呈し染色されるが、輝くようには染色されない。

### C. 石灰化小体

石灰化小体は同心円上の層状構造、石灰化を腫瘍細胞が取り囲むように配列した像が特徴的な

所見である。石灰化はパパニコロウ染色で紫色に染色される(表36)。DQ染色では無染色性を呈し、PAS染色で陽性を呈する。石灰化小体は乳頭状の腫瘍で認められ甲状腺癌、卵巣癌、肺癌、腎癌で認められる。しかし石灰化は良性の腫瘍や非腫瘍性の症例でも認められることがあるので注意を要する。

表36 blue bodies (石灰化小体)

|  |
|--|
| 形態的: 層状構造をもった好塩基性の結晶構造物、<br>肺胞腔内に遊離または組織球の細胞質内に存在  |
| 主成分: 炭酸カルシウム、ムコ多糖、鉄など  |
| 偏光顕微鏡: 複屈折(+), 炭酸カルシウムの結晶によるもの   |
| 鑑別: Schaumann body, 肺胞石、デンプン様小体、砂粒体<br>Schaumann body: サルコイドーシスの多核巨細胞内<br>肺胞石: blue bodiesよりかなり大型<br>デンプン様小体: 偏光顕微鏡複屈折(-)<br>砂粒体: blue bodiesに類似、偏光顕微鏡複屈折(-) |

石灰化を認めただけでは悪性の診断は判定できない。しかし、甲状腺で石灰化小体が認められた場合には悪性を強く疑う所見である(図75)。

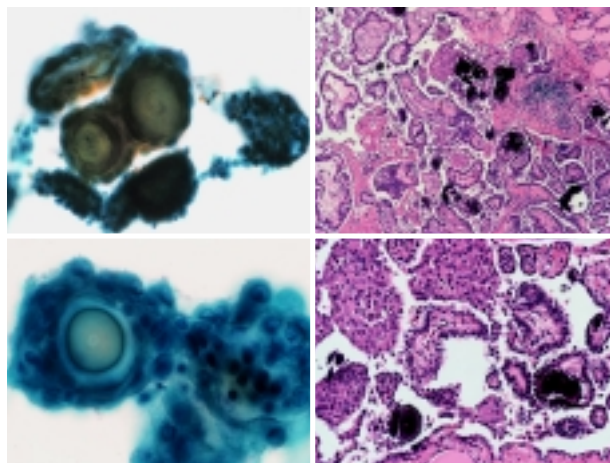


図75 甲状腺乳頭癌(diffuse sclerosing variant) 石灰化小体

### D. 甲状腺コロイド

コロイドは甲状腺の穿刺吸引細胞診では大変重要で、本質的に多くのコロイドはより良性の病変に認められる。コロイドは多くのパターンを示す。基本的にはそれらは水様性で、スライドに均一に塗沫される。厚く塗沫した場合は乾燥してひび割れたときには蜘蛛の巣のような像を示す。また、濃厚なコロイドは透明な破片または顆粒状に見える。

### E. アミロイド

アミロイドは神経内分泌系腫瘍の甲状腺の髄様癌や皮膚の基底細胞癌では認められるが、肺のカルチノイド腫瘍、膵臓のラ氏島腫瘍、下垂体腺腫では認めることは稀である。また、咽頭喉頭癌、形質細胞腫でも認められる。原発性ならびに二次性アミロイドーシスの診断は腹部の脂肪組織の穿刺吸引細胞診で脂肪に沈着したアミロイドを検出することで診断可能である。アミロイドはパパニコロウ染色では濃厚なコロイドに似ている。DQ染色では異染色性を示す。特殊染色のコンゴレッド染色をした標本を偏光顕微鏡で観察したときに輝くような青リンゴ様に染色され、診断的価値が高い[103]。

#### F . tigroid background

パパニコロウ染色では見られないが、乾燥固定Wright-Giemsa染色ではtigroid backgroundと呼ばれる特徴的な模様が背景に観察される[104～107]。tigroid background とは、精上皮腫のWright-Giemsa染及びDQ染色標本の背景に見られる白と紫色の縞模様構造物のことで、striped backgroundとも呼ばれている。精上皮腫以外にもグリコーゲンを豊富に有する腫瘍である(図76)。横紋筋肉腫、ユーング肉腫、glycogen rich clear cell tumorなどでもtigroid background が認められる[108]。

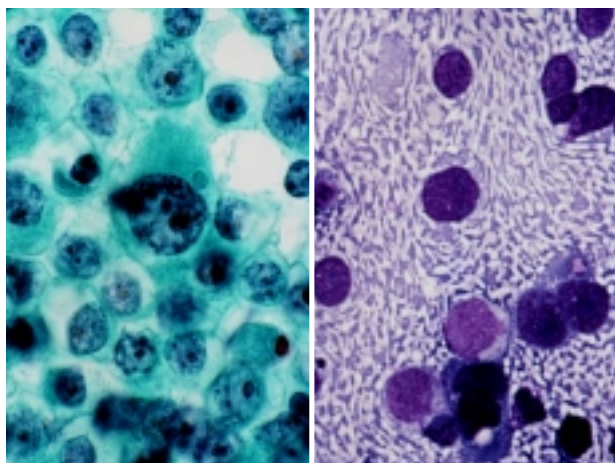


図76 精上皮腫に認められたtigroid background  
Wright-Giemsa染及びDQ染色標本の背景に見られる白と紫色の縞模様構造物

#### G . collagenous spherulosis

collagenous spherulosisの報告年齢は32～63歳で乳管過形成や乳管内乳頭腫で乳管上皮細胞や筋上皮細胞の増殖に伴い、乳腺末梢腺管から腺房に

かけての管腔内に形成される篩状構造を呈した病変で、腫瘤を形成することなく他の疾患の随伴所見として偶発的に発見される病変である。この病変に遭遇する頻度は非常に稀で、その発生頻度は0.17%～0.4%と報告されている[109,110]。また乳腺穿刺細胞診でcollagenous spherulosis の報告が稀なことは病変が限られた抹消の管腔内に存在するため穿刺吸引細胞診材料で診断できるだけの細胞採取が困難なこと、副所見であるために細胞学的に認識不足であることや穿刺吸引細胞診材料では乳管上皮細胞に埋もれspherulosisが発見出来にくいことなどが考えられる(図77)。

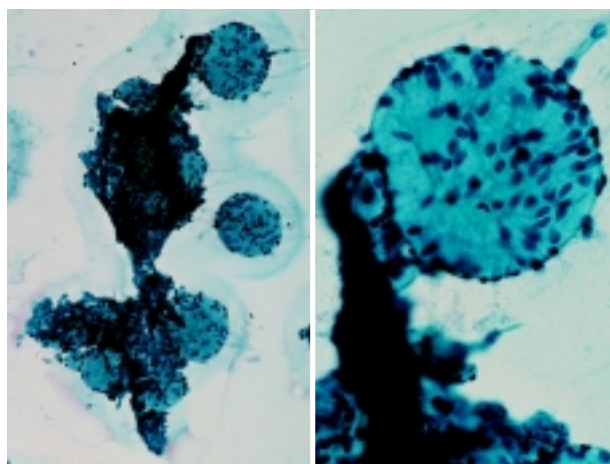


図77 collagenous spherulosis 乳腺穿刺細胞診標本

collagenous spherulosisは多くの膠原線維やPAS反応陽性、免疫組織化学的にtype 型ならびに型の膠原線維とラミニンなどの基底膜構成物質、Weigertの弾性線維染色で黒色に染色される弾性線維や酸性粘液を含む[109]。これに対して球状物質が粘液様物質のみで構成されるものをTavassoli [111]らはmucinous spherulosisと表現し、硝子化した膠原線維様物質で形成される球状物質のcollagenous spherulosisとは区別している。このような球状物質は60～130μm大のやや大型のものとして観察される。これら両者の違いは球状集塊の中心部分を形成する間質構成物質により異なる。つまり、間質を構成する型膠原線維やラミニンなど基底膜構成物質ならびにtype 型の線維状タンパクの量により、染色性や形態学的性状に差が認められるものと考えられる。また、collagenous spherulosisは同心円状構造、辺縁がエオジン好性の厚手の被膜で取り囲まれ、中心部が疎なものや、星状の構造物を有するなど、多彩性が認められる。

この球状物を取り囲む細胞は電子顕微鏡的，免疫組織学的に筋上皮細胞由来であり，球状物は筋上皮細胞により形成されるプロテオグリカンないし基底膜物質から成ると考えられる[112,113]．

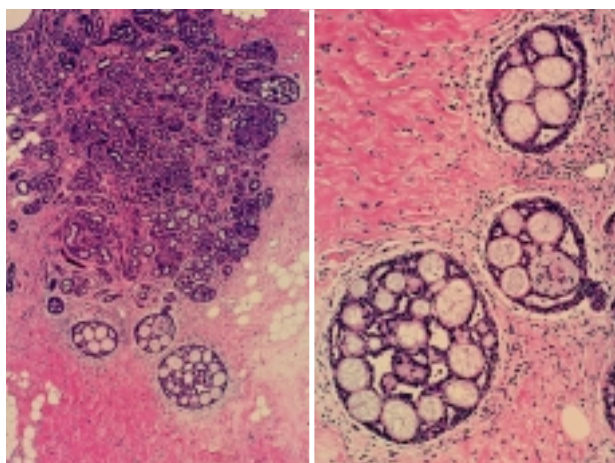


図78 collagenous spherulosisは同心円状構造，辺縁がエオジン好性の厚手の被膜で取り囲まれ，中心部が疎なものや，星状の構造物を有する

大型の球状物として観察され鑑別を要するものの一つとして腺様嚢胞癌やmyspherulosisがある．myspherulosisは1969年に背部筋肉内の結節性嚢胞状病変7例が報告された[114]．その後，乳腺穿刺吸引細胞診でも1984年報告されている[115]．myspherulosisはパパニコロウ染色では赤色に染色され，表面平坦な球状集塊として認められる．またmyspherulosisは大小の嚢胞状球状構造parent cystの中に多数の小型球のendobodyが充満している．これに対してmucinous spherulosisならびにcollagenous spherulosisは比較的均一な硝子様のものや無構造物質ならびに間質性の粘液様物質で，これらの球状構造物の表面に紡錐形の核を有する筋上皮細胞が認められる点が異なる（表37）[110]．

表37 Differential Diagnosis Between ACCB and CSB of the Breast

| Parameter                   | ACC                | CS (MS)            |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|
| Architecture                | Syncytial clusters | Monolayer clusters |
| Branching cluster           | Frequent           | Absent             |
| Multilayered cluster        | Frequent           | Absent             |
| Naked, bipolar nuclei       | Absent             | Very frequent      |
| Isolated spherules surround | only one layer     | several layers     |
| Spherules: size             | 30-100 μm          | 30-40(60-130) μm   |
| PAS /Aloian blue stain      | Positive           | Positive           |
| 34 β E12                    | Positive           | Negative           |
| type IV collagen            | Positive           | Positive*          |
| laminin                     | Positive           | Positive*          |

ACCB: adenoid cystic carcinoma of the breast, CSB: Collagenous spherulosis of the breast  
MS: mucinous spherulosis  
\*: Collagenous spherulosis are only positive, but mucinous spherulosis are negative

## H．Liesegang ringsと微小石灰microcalcification

Liesegang ringsとは，1896年，ドイツの生化学者Raphael E．Liesegangが記述したコロイドゲル溶液に観察される輪状結晶構造の総称である．最も簡単な方法としては，硝酸銀結晶をスライドガラス上に置き，ゲル状の重クロム酸カリ・ゲラチン溶液を滴下すると，クロム酸銀結晶がLiesegang ringsとして観察される(図79)．

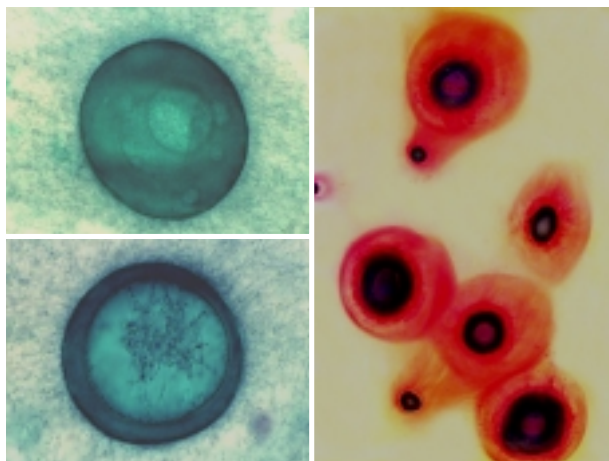


図79 Liesegang rings コロイドゲル溶液に観察される輪状結晶構造の総称 生体内(左)，化学反応(右)

生体内で観察されるLiesegang ringsの代表は，前立腺，脳，肺に観察される類澱粉小体corpora amylacea(糖蛋白質の球状沈殿物)である．若年者にみられる歯原性腫瘍の一つであるcalcifying epithelial odontogenic tumorでは，間質に沈着し，しばしば石灰化を伴うアミロイド物質がLiesegang ringsとして観察されるのが特徴である．Tuurらは，腎臓，結膜，乳腺の嚢胞，滑膜や胸膜の線維化・炎症巣，および腎の壊死巣等に観察されるLiesegang ringsを記載している．輪状結晶の大きさは10～100μmが多いが，最大800μmに及ぶ．組織化学的にKossa染色陽性となる場合があるが，PAS染色は陰性である．最近，乳腺の穿刺細胞診において見出されたLiesegang ringsの報告が増加しつつある．Tuurらは，腎病変にLiesegang ringsを認める場合，腎虫*Dioctophyma renale*(雌成虫が100cm長に達する大型線虫)の虫卵ないし成虫との鑑別が問題となると指摘している．また，脳の壊死性病巣(手術材料)に観察された微小石灰沈着物は，クリプトコッカスなどの真菌感染との鑑別が問題となることがある(図80)．卵巣原発の粘液性腺癌のリンパ節転移に伴って観察された石灰

化小体psammoma bodyは、化学療法により腫瘍細胞が縮小し、石灰化小体があたかも石灰化した日本住血吸虫卵のようにみえた。これらもまた、生体内で観察されるLiesegang ringsの一種と考えられる。

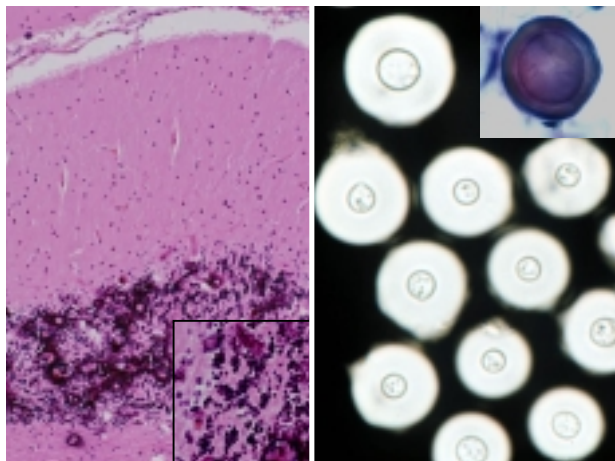


図80 Fahr病石灰化小体(左), クリプトコッカス(右)などの真菌感染との鑑別が問題となることがある。

## I. その他の物質

### 1. 肺アスペルギルス・ニガー関連結晶

に偏光を示すロゼット型や扇形の結晶物が認められる。この結晶はA. *Niger* が蛋白分解酵素や澱粉分解酵素を多量に分泌し、アミノ酸からチロシン、澱粉からはクエン酸やシュウ酸が作り出され結晶化したものと考えられている(図81)。

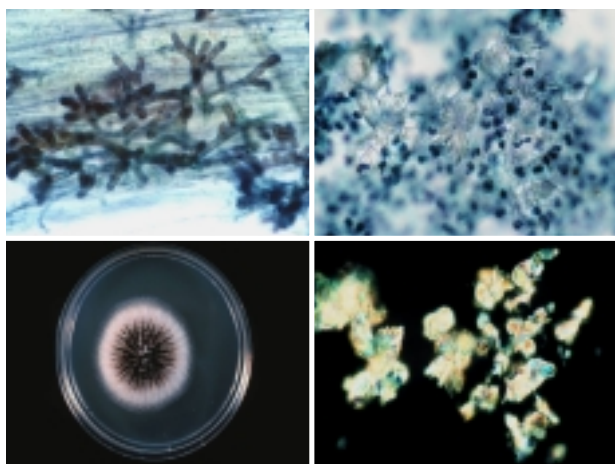


図81 肺炎型肺アウベルギルス・ニガー *Aspergillus Niger* 感染症の喀痰中に認められたシュウ酸カルシウム結晶

### 2. Charcot-Leyden (L-C)結晶

C-L 結晶は気管支喘息患者以外に好酸球性肉芽腫、蛔虫症、バンクロフト系状虫感染症などでも報告されていることより、気管支喘息と直接関係する結晶ではなく、好酸球増多に伴って出現す

る結晶であると考えられる。胸水における C-L 結晶の報告では 1893年 Grawitz が化膿性胸膜炎の患者に C-L 結晶を認めたのが初めてであり、その後 Floderer が 13歳の女子の胸水に、Paddock が心不全の患者の胸水中に、Kishanan が縦隔の良性奇形腫の好酸球性胸水中にこの結晶を認め報告しており、いずれも好酸球性胸膜炎患者に見られている[116]。また、頸部リンパ節好酸球性肉芽腫の症例でCrystal貪食組織球を認めた組織球を認めた報告もある[117]。

### 3. 肺胞蛋白症

BALの細胞診ではライトグリーン好性でPAS反応陽性の顆粒状の物質を認め、これらの物質が生化学的にリン脂質に富む高蛋白物質であることが証明できれば肺胞蛋白症と確診できる(図82)[118]。

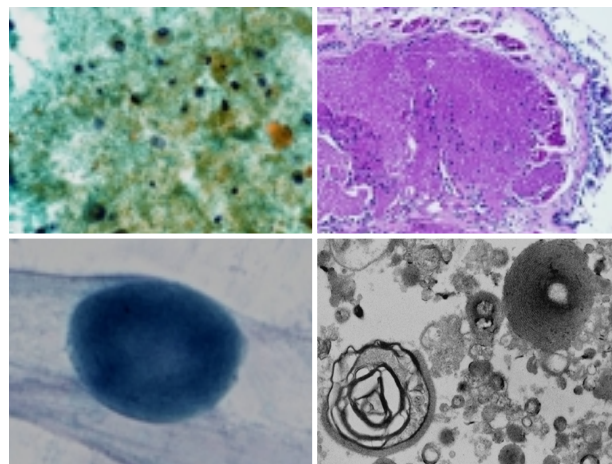


図82 肺胞蛋白症 痰やBAL検体に見られる無細胞性でライトグリーン好性、均一な物質を認める

細胞学的に喀痰やBAL検体に見られる無細胞性でライトグリーン好性、均一な物質を認めるものとしては、本例の他に肺水腫などで見られる corpora amylaceaや肺アミロイド症のアミロイド物質があり、それらの鑑別が問題になる。アミロイド物質は肺胞蛋白症と同様にPAS反応で陽性を示し、ジアスターゼに抵抗性を示す。corpora amylaceaは好酸性から好塩基性に染まる層状ないし球状物質で、ときに肺胞組織球に取り囲まれることがある。大きさは50～100 $\mu$ m大で形態学的に鑑別は可能である、またアミロイド物質は2～3 $\mu$ m大のものから1,000 $\mu$ m大にまで及び、いずれも大小不同の辺縁不規則で不均一な厚みのある無構造・無細胞性の物質として認められる。一部では



リンパ球や形質細胞とともに出現することがある点で肺胞蛋白症に出現する物質や硬化性血管腫のsclerotic central core(図83)ならびにMALTリンパ腫に認められるLaminated scroll-like whorls(図84)とは鑑別可能と考えられる。

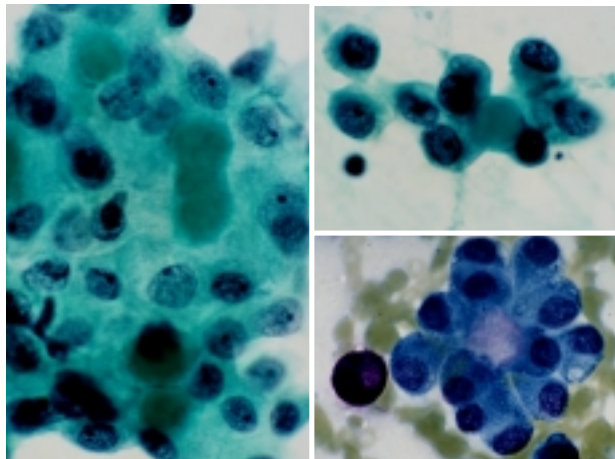


図83 肺硬化性血管腫 ライトグリーン好性,均一な物質な sclerotic central core

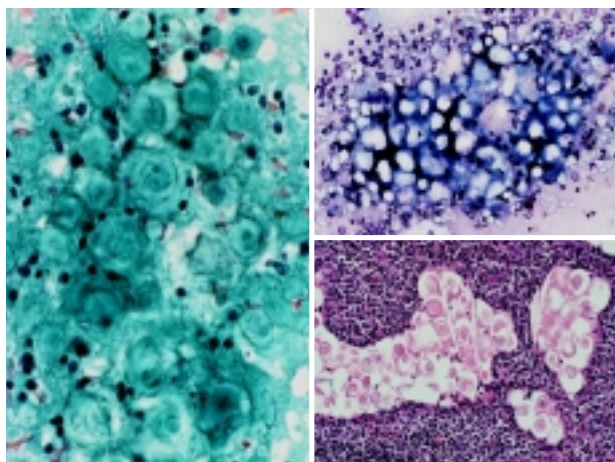


図84 肺 MALT リンパ腫 渦巻き様構造物 (Laminated scroll-like whorls)

## ・ 予後因子，腫瘍の悪性度評価

さまざまな癌遺伝子蛋白，抑制遺伝子蛋白，増殖・アポトシ - ス関連抗原などの免疫細胞学的検索が，腫瘍診断あるいは悪性度評価に応用可能となっている。たとえばp53遺伝子は膠細胞腫の悪性度評価の他，ハイリスク群の内臓癌を抽出するために有用であることが示唆されている[119]他，体腔液，尿細胞診，膵・胆管の擦過細胞診などでは良悪性の鑑別のための補助的手段となりうると考えられている。また，乳癌，肺癌では組織学的悪性度，病期と相関することが示されている

[120, 121]。ただし，いずれの報告でも感度は50%前後にとどまり，必ずしも高くない。例えば，尿細胞診では特異度が75%であるのに対して，感度は23.5%に過ぎないとの報告もある[122]。

MIB-1(抗Ki-67)による増殖能の評価は，乳癌，子宮体癌，星細胞腫，髄膜腫の悪性度判定などで有効である可能性が示唆されている。エストロゲン・レセプタ - やプロゲステロン・レセプタ - の免疫組織化学的検索は，乳癌の治療法の選択や予後判定に欠かせないものとなっているが，穿刺吸引細胞診にも応用が可能である。乳癌，肺非小細胞癌，食道癌などではHER2/neu(c-erbB-2)遺伝子の増幅と悪性度，予後の間に相関があることが示されているが，特に再発乳癌の治療に，抗HER2/neuヒト化モノクローナル抗体であるハ - セプチン<sup>®</sup>が本邦でも認可されたことから，今後はHER2/neuの免疫組織化学的検索がルーチン化していくものとみられる(図85)。しかも，(1)生検の困難な部位の転移・再発巣からサンプリングが可能である，(2)組織切片に比べて抗原性の保持が良好である[123]，などの理由から，穿刺吸引細胞診にも応用されていくものと考えられる。

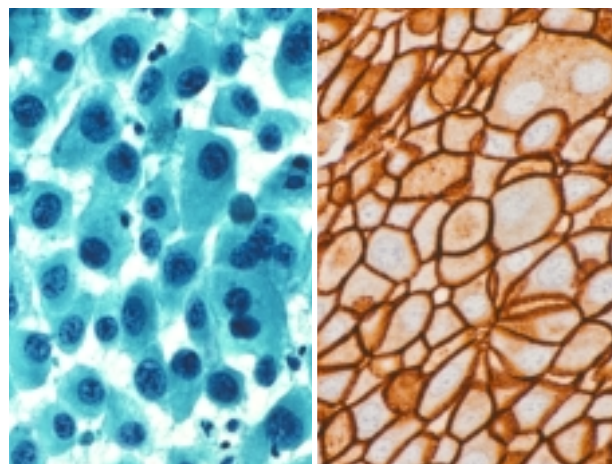


図85 再発乳癌 抗HER2/neuヒト化モノクローナル抗体による免疫組織学的検索

## ・ まとめ

細胞診検体でみとめらる所見を系統的分類から得られる細胞の特徴とそれらの細胞が構成する疾患について述べた。また，背景に出現する非細胞性物質で診断の鍵となるいくつかの所見についても各論的にまとめた。細胞診標本を読むためには系統的な細胞の見方と一層の病理組織学的知識が必要と考える。

## .文 献

1. Wang NP, Zee S, Zarbo RJ, et al.: Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinoma. *Appl immunohistochem* 3:99-107, 1995.
2. Goldblum JR, Hart WR, : Vulvar Paget's disease: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 cases. *Am J Surg Pathol* 21: 1178-1187, 1997.
3. Rotem D, Cassel A, Lindenfeld N. et al.: Urinary cytokeratin 20 as a marker for transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 37:601-604, 2000
4. Metastatic squamous cell carcinoma of the tonsil presenting as multiple cystic neck masses: report of a case with fine needle aspiration findings. *Acta Cytol* 38:605-607, 1994.
5. Lowe D, Fletcher CDM: Eosinophilia in squamous cell carcinoma of the oral cavity, external genitalia and anus-clinical correlations. *Histopathology* 8:627-632, 1984.
6. Van den Tweel J.G., Taylor G.R., Rarker J.W., et al.: Immunoglobulin inclusions in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 306-313
7. Kim H., Dorfman R.F., Rappaport H.: Signet-ring cell lymphoma: A rare morphologic and functional expression of nodular (follicular) lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1978; 2: 119-132
8. Eyden B.P., Cross P.A., Harris M.: The ultrastructure of signet-ring cell non-Hodgkin's lymphoma. *Virchows Archiv A Pathol Anant* 1990; 417: 395-404
9. Cangiarella J, Weg N., Symmans W.F., et al.: Aspiration cytology of signet-ring cell lymphoma: A case report. *Acta Cytologica* 1997; 41: 1828-1832.
10. 畠 榮, 定平吉都: 印環細胞様形態を呈する悪性リンパ腫の1例について - 印環細胞を示す他の腫瘍との鑑別 - *日臨細胞学会誌*, Vol.20. 19-20 2001.
11. Battifora H: Intracytoplasmic lumina in breast carcinoma: a helpful histopathologic feature. *Arch Pathol* 99:614-617, 1975.
12. Hess SG, McDowell EM, Trump BF: The respiratory epithelium: Interpretation of cytologic criteria for human and hamster respiratory tract tumors. *Acta Cytol* 25:111-134, 1981.
13. Helpap B, Tschubel K: The significance of the imprint cytology in breast biopsy diagnosis. *Acta Cytol* 22:133-137, 1978.
14. Gad A, Azzopardi JG: Lobular carcinoma of the breast. A special variant of mucin-secreting carcinoma. *J Clin Pathol* 28:711-716, 1975.
15. Allsbrook WC, Simms WW: Histochemistry of the prostate. *Hum Pathol* 23:297-305, 1992.
16. Chan JKC, Tse CCH: Mucin production in metastatic papillary carcinoma of the thyroid. *Hum Pathol* 19:195-200, 1988
17. Haleem A, Akhtar M, Ali MA, et al: Fine-needle aspiration biopsy of mucus-producing medullary carcinoma of thyroid: report of a case with cytologic, histologic, and ultrastructural correlations. *Diagn Cytopathol* 6:112-117, 1990.
18. Foster EA, Levine AJ: Mucin production in metastatic carcinoma. *Cancer* 16:506-509, 1963.
19. Sato S, Ito K, Konno R. et al: Adenoma malignum. Report of a case with cytologic and colposcopic findings and immunohistochemical staining with antimucin monoclonal antibody HIK-1083. *Acta Cytol* 44: 389-392, 2000.
20. Mikami Y, Hata S, Fujiwara K. et al.: Endocervical Glandular Hyperplasia with Intestinal and Pyloric Gland Metaplasia: Worrisome Benign Mimic of "Adenoma Malignum" *Gynecologic Oncology*, 74: 504-511, 1999.
21. 畠 榮, 他: 体腔液細胞診における Collagenous stroma を有する細胞集塊の細胞学的特徴ならびに診断的意義について *日臨細胞学会誌*, 35(3):217-223, 1996
22. Triol JH, Conston AS, Chandler S.V: Malignant mesothelioma cytopathology of 75 Cases seen in a New Jersey Community Hospital. *Acta Cytol.*; 28:37-45, 1984.
23. Kobayashi Y, Takeda S, Yamamoto T, Goi S: Cytologic detection of malignant mesothelioma of the pericardium. *Acta Cytol*, 22: 334-349, 1978.
24. Dvorak AM, Monahan RA: Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site: Diagnostic electron microscopy to determine the site of tumor origin. *Arch Pathol Lab Med.* 106:21-24, 1982.
25. Hanna W, Kahn HJ: The ultrastructure of metastatic adenocarcinoma in serous fluids: An aid in identification of the primary site of the neoplasm. *Acta Cytol* 29:202-210, 1985.
26. Herrera GA, Wilkerson JA: Ultrastructural studies of malignant cells in fluids. *Diagn Cytopathol* 1:272-285, 1985.
27. Posalaky Z, McGinley D, Posalaky IP: Electron microscopic identification of the colorectal origins of tumor cells in pleural fluid. *Acta Cytol* 27: 45-48, 1983.
28. Michel RP, Lushpihan A, Ahmed M: Pathologic findings of transthoracic needle aspiration in the diagnosis of localized pulmonary lesions. *Cancer* 51:1663-1672, 1983.
29. Ebihara Y, Sagawa H: Mucin-producing bronchioloalveolar cell carcinoma with special reference to a characteristic structure revealed by phosphotungstic acid-hematoxylin staining. *Acta Cytol* 30: 643- 647, 1986.
30. Engstrand DA, England DM, Oberley TD: Limitations of the usefulness of microvillous ultrastructure in distinguishing between carcinoma primary in and metastatic to the lung. *Ultrastruct Pathol* 11:53-58, 1987.
31. Clayton F: Bronchioloalveolar carcinomas: Cell types, Patterns of growth and prognostic correlates. *Cancer* 57:1555-1564, 1986.
32. Kudo R, Sagae S, Hayakawa O. et al: Morphology of adenocarcinoma in situ and microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: A cytologic and ultrastructural study. *Acta cytol* 35: 109-116, 1991.
33. Pitts WC, Berry GJ: Marginal vacuoles in metastatic thyroid carcinoma: A Case report. *Diagn Cytopathol* 5:200-202, 1989.
34. Trapasso RL, McCarty KS Jr, Proia AD, et al: Adenosquamous differentiation: Mammary needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 25:196-198, 1981.
35. Herrera GA, Reimann BE: Electron microscopy in determining origin of metastatic adenocarcinomas. *South Med J* 77: 1557- 1566, 1984.
36. 畠 榮, 坂東美奈子, 山口昌江, 小林博久, 他: Multilobated B 細胞リンパ腫 - 特にT細胞リンパ腫の核構造との相違点について - *日臨細胞学会誌*, 34:1047-1053, 1995
37. Pinkus GS, Said JW, Hargreaves H: Malignant lymphoma, T-cell type: A distinct morphologic variant with large multilobated nuclei, with a report of four cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 72: 540- 550. 1979.
38. Pileri S, Brandi G, Rivans MT, Govoni E, Martinelli G: Report of a case of non-Hodgkin's lymphoma of large multilobated cell type with B-cell origin. *Tumori* , 62: 543-548. 1982.
39. Cerezo L: B-cell multilobated lymphoma. *Cancer.* 52: 2277- 2280. 1983.
40. Weiss RL, Kjeldsberg CR, Colby TV, Marty J: Multilobated B cell lymphomas. A study of 7 cases. *Hematol. Oncol.*, 1985 ; 3 : 79-86.
41. 難波紘二, 青木潤, 日野理彦, Multilobated lymphoma. *病理と臨床, リンパ節病変, 臨時増刊号*, 1994; 12, 142-144.

42. 島 榮, 定平吉都, 三上芳喜 他: 未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)の細胞学的検討 日臨細胞学会岡山支部会誌 1999,16:41-44.
43. Chan JKC, Cheuk W, Shimizu M. : Anaplastic lymphoma kinase expression in inflammatory pseudotumor. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 761-768.
44. Ho,F.C.S., Choy,D., Loke,S.L. et al.: Polymorphic reticulosis and conventional lymphomas of the nose and upper aerodigestive tract: A clinicopathologic study of 70 cases, and immunophenotypic studies of 16 cases. *Hum. Pathol.* 21:1041-1050,1990.
45. Bailey TM, Akhtar M, Ali MA: Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of tuberculosis. *Acta Cytol* 29:732-736,1985.
46. Shin HJC, Taylor WE, Hagler H, et al: Barium sulfate crystals in a fine needle aspiration biopsy specimen from a neck mass in a patient with squamous cell carcinoma. A case report, . *Acta Cyto* 37:221-225, 1993.
47. Mitchell DN, Scadding JG: Sarcoidosis. *Am Rev Resp Dis* 110:774-802.1974
48. Chan ACL, Lorentz TG, Mo I: et al Fine-needle aspiration of cutaneous malakoplakia. *Diagn Cytopathol* 9:576-580,1993.
49. Saad AJ, Donovan TM, Truong LD: Malakoplakia of the vagina diagnosed by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 9:559-561,1993.
50. Radhika S, Rajwanshi A, Kochhar R, et al: Abdominal tuberculosis: Diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 37:673-678,1993.
51. Wargotz ES, Jannotta F: Asteroid bodies. *Acta Cytol* 30: 556- 558, 1986.
52. Ang GA, Janda WM, Novak RM, et al: Negative images of mycobacteria in aspiration biopsy smears from the lymph node of patient with acquired immunodeficiency syndrome(AIDS): report of a case and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 9:325-32,1993.
53. Walts AE: Osteoclast-type giant-cell tumor of the pancreas. *Acta Cytol* 27:500-504,1983.
54. Cagle PT, Kovach M, Ramzy I: Causes of false results in transthoracic fine needle lung aspirates. *Acta Cytol* 37:16-20,1993.
55. Richter HJ, Leder LD: Lymph node metastases with PAS-positive tumor cells and massive granulomatous reaction as diagnostic clue to occult seminoma. *Cancer* 44:245-249,1979.
56. Berry B, MacFarlane J, Chan N: Osteoclastoma like anaplastic carcinoma of the thyroid: diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 34:248-250.1990.
57. Miralles TG, Gosalbez F, Menendez P, et al: Fine needle aspiration cytology of soft-tissue lesions. *Acta Cytol* 30:671-678,1986.
58. Mullins RK, Thompson SK, Coogan PS, et al: Paranuclear blue Inclusions: an aid in the cytopathologic diagnosis of primary and metastatic pulmonary small-cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 10:332-335,1994.
59. Richardson RL, Weiland LH: Undifferentiated small cell carcinomas in extrapulmonary sites. *Semin Oncol* 9:484-496,1982.
60. Wittchow,R., Laszewski,M. Walker.W., et al.: Paranuclear blue inclusions in metastatic undifferentiated small cell carcinoma in the bone marrow. *Mod Pathol* 1992,5. 555-558
61. Schantz HD, Ramzy I, Tio FO, et al: Metastatic spindle-cell carcinoma: cytologic features and differential diagnosis *Acta Cytol* 29:435-441,1985.
62. Ellis GL: Clera cell oncocytoma of salivary gland. *Hum Pathol* 19:862-867,1988.
63. Raju GC, O'Reilly PO: Immunohistochemical study of granular cell tumor. *Pathology* 19:402-406:1987.
64. Bondeson L, Bondeson A-G, Grimelius L, et al: Oncocytic tumor of the pancreas: report of a case with aspiration cytology. *Acta Cytol* 34: 425-428, 1990.
65. Chang A, Harawi SJ: Oncocytes, oncocytosis, and oncocytic tumors. *Pathol Annu* 27(1):263-304,1992.
66. Sun T, Cohen NS, Marino J, et al: CD3+ CD4- CD8- large granular T cell lymphoproliferative disorder. *Am J Hematol* 37:173-178,1991.
67. Rosai J, Levine G, Weber WR. et al: Carcinoid tumors and oat cell carcinomas of the thymus. *Pathol Annu* 11:201-226,1976.
68. Leiman G, Mair S: Aspiration Cytology of neuroendocrine tumors below the diaphragm. *Diagn Cytopathol* 5:263-268,1989.
69. Arrigoni MG, Woolner LB, Berantz PE: Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 64:413-421,1972.
70. Yousef SA: Pulmonary carcinoid tumors and well-differentiated neuroendocrine carcinomas: in there room for an atypical carcinoid? *Wm J Clin Pathol.* 95:1.1991.
71. Wee A, Nilsson B, Chong SM, et al : Bilateral carcinoid tumor of the breast: report of a case with diagnosis by fine needle aspiration cytology, *Acta Cytol* 36:55-59,1992.
72. Kyriakos M, Rockoff SD: Brush biopsy of bronchial carcinoid - a source of cytologic error. *Acta Cytol* 16:261-268,1972.
73. Suen KC, Quenville NF: Fine needle aspiration cytology of uncommon thoracic lesions. *Am J Clin Pathol* 75:803-809,1981.
74. Lozowski W, Hajdu SI, Melamed MR: Cytomorphology of carcinoid tumors, *Acta Cyto* 23:360-365,1979.
75. Al-Kaisi N, Abdul-Karim FW, Mendelsohn G, et al: Bronchial carcinoid tumor with amyloid stroma. *Arch Pathol Lab Med* 112:211-214,1988.
76. Warren WH, Memoli VA, Gould VE: Well differentiated and small cell neuroendocrine carcinomas of the lung: Two related but distinct clinicopathologic entities. *Virchows Arch Cell Pathol* 55:299-310,1988.
77. Szytelbein WM, Ross JS: Carcinoids, atypical carcinoids and small-cell carcinomas of the lung: Differential diagnosis of fine-needle aspiration biopsy specimens. *Diagn Cytopathol* 4:1-8,1988.
78. Hammond ME, Sause WT: Large cell neuroendocrine tumors of the lung: Clinical significance and histopathologic definition. *Cancer* 56.1624-1629,1985.
79. Al-Kaisi N, Weaver HG, Abdul-Karim FW, et al: Fine needle aspiration cytology of neuroendocrine tumors of the pancreas: a cytologic, immunocytochemical and electron microscopic study. *Acta Cytol* 36:655-660,1992. Cartwright 1994.
80. Lambat MA. Hirschowitz L. Russell RCG: Fine needle aspiration biopsy: a cautionary tale, *Br J Surg* 72:364.1895.
81. Kimura N, Ishioka K, Miura Y, et al: Melanin-Producing medullary thyroid carcinoma with glandular differentiation. *Acta* 82.Dodd LG, Evans DB. Symmans F, et al: Fine-needle aspiration of pancreatic extramedullary plasmacytoma: Possible confusion with islet cell tumor, *Diagn cytopathol* 10:371-375,1994.
83. Anderson C, Ludwig ME, O'Donnell M, et al: Fine needle aspiration cytology of pulmonary carcinoid tumors. *Acta Cyto* 34:505-510,1990.
84. Wingo PA, Tong T, Bolden S: Cancer statistic. *CA Cancer J Clin* 45:8-30,1995.
85. Wakely PE, Frable WJ, Geisinger KR: aspiration cytopathology of malignant melanoma in children. a morphologic spectrum. *Am J Clin Pathol* 103:231-234,1995.
86. Perry MD, Gore M, Seigler HF, et al: Fine needle aspiration biopsy of metastatic melanoma: a morphologic

- analysis of 174 cases. *Acta Cytol* 30:385-396,1986 .
87. Masubuchi S, Nagai I, Hirata M et al: Cytologic studies of malignant melanoma of the vagina, *Acta Cytol* 19:527-532,1975.
88. Layfield LJ, Ostrzega N: Fine needle aspiration smear morphology in metastatic melanoma. *Acta Cytol* 33:606-612,1989.
89. Woyko S, Domagala W, Gzerniak B. et al: Fine needle aspiration cytology of malignant melanoma of the skin. *Acta Cytol* 24:529-538,1980.
90. Guputa SK, Raiwanshi AK, Das DK: Fine needle aspiration cytology smear patterns of malignant melanoma. *Acta Cytol* 29:983-988,1985.
91. Nagy P, Csaba I, Kadas I: Malignant melanoma metastatic to the endometrium: cytologic finding in a direct endometrial sample. *Acta Cytol* 34:382-384,1990.
92. Pelosi G, Bonetti F, Colombari, et al: Use of monoclonal antibody HMB-45 for detecting malignant melanoma cells in fine needle aspiration biopsy samples. *Acta Cytol* 34:460-462,1990.
93. Kapila K, Kharbanda K, Verma K: Cytomorphology of metastatic melanoma - use of S-100 protein in the diagnosis of amelanotic melanoma. *Cytopathology* 2:229-237,1991.
94. Nasiell K, Tani E, Skoog L: Fine needle aspiration cytology and immunocytochemistry of metastatic melanoma. *Cytopathology* 2:132-147,1991.
95. Simmons TJ, Martin SE: Fine-needle aspiration biopsy of malignant melanoma: a cytologic and immunocytochemical analysis. *Diagn Cytopathol* 7:380-386,1991.
96. Kao GF, Helwing EB, Graham JM: Balloon cell melanoma of the skin: a clinicopathologic study of 34 cases with histochemical, Immunohistochemical and ultrastructural observation, *Cancer* 69: 2942- 2952, 1992.
97. LiVolsi VA, Brooks JJ, Soslow R, et al: Signet cell melanocytic lesions. *Mod Pathol* 5:512-520, 1992.
98. Sheibani k, Buttifora H: Signet-ring cell melanoma: a rare morphology variation of malignant melanoma. *Am J Surg Pathol* 12:28-34,1998.
99. Tsang WYW, Chan JKC, Chow LTC: Signet-ring cell melanoma mimicking adenocarcinoma: a case report. *Acta Cytol* 37:559-562,1993.
100. Kline TS, Kannan V: Aspiration biopsy cytology and melanoma. *Am J Clin Pathol* 77:597-601,1982.
101. Blaustein RL: Fine-needle aspiration of a metastatic breast carcinoma in the lung with melanin pigmentation. a case report. *Diagn Cytopathol* 6:364-365,1990.
102. Perry MD, Seigler HF, Johnston WW: Diagnosis of metastatic malignant melanoma by fine needle aspiration biopsy: a clinical and pathologic correlation of 258 cases. *J Natl cancer Inst* 77:1013-1021,1986.
103. 畠 榮,太田節子,津嘉山朝達,ほか: 細胞診によるアミロイド物質の形態とその鑑別法. *日臨細胞学会雑誌*,26:614-620,1987
104. Caraway NP, Fanning CV, Amato RJ, Sneige N: Fine-needle aspiration cytology of seminoma, A review of 16 cases. *Diagn Cytopathol* 12:327-333,1995
105. Koss LG, Woyke S, Olszewski W: Aspiration Biopsy Cytologic interpretation and histologic bases, 2nd Ed: New York, Igaku-Shoin pp.399-401,1992
106. Koss LG: *Diagnostic Cytology and its histopathologic bases*, 4th Ed, Pennsylvania, Lippincottpp 1323-1324,1992.
107. Perez-Guillermo M, Perez JS: Aspiration cytology of palpable lesions of the content scrotal, *Diagn. Cytopathol.* 6:169-177,1990.
108. 有光佳苗,鐵原拓雄,成富真理,ほか: 精上皮腫に出現するtigroid backgroundの細胞学的検討 *日臨細胞学会雑誌*,36:132-135,1997
109. Wells CA, Wells CW, Yeomans P, Vina M, Jordan S, d'Ardenne AI: Spherical connective tissue inclusions in epithelial hyperplasia of the breast ("Collagenous spherulosis"). *J Clin Pathol* 43:905-908, 1990.
110. Perez JS; Guillermo MP; Bernal AB; BermejoMR. Diagnosis of collagenous spherulosis of the breast by fine needle aspiration cytology. A report of two cases. *Acta Cytol.*; 37: 725-728, 1993.
111. Tavassoli FA Second edition *Pathology of the breast* McGraw-Hill New york 1999
112. Clement PB, Young RH, Azzopardi JG: Collagenous spherulosis of the breast. *Am J Surg Pathol* 11:411-417,1987
113. Grignon DJ, Ro Jy, Mackay BN, Ordonez NG, Ayala AG: Collagenous spherulosis of the breast: Immunohistochemical and ultrastructural studies. *Am J Clin Pathol* 91:386-392,1989
114. McClatchie S, Warambo MW, Bremner AD. Myospherulosis: a previously unreported disease? *Am J Clin Pathol.* 1969 Jun;51(6):699-704.
115. Ferrell LG. Myospherulosis of the breast: Diagnosis by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1984; 28:726-728
116. 畠 榮,鐵原拓雄,広川満良:胸水中にCharcot-Leyden結晶を認めた水気症の1例 *日本臨床細胞学会雑誌*,34:579-580,1995
117. 畠 榮,鐵原拓雄,物部泰昌,ほか: Charcot-Leyden Crystal貪食組織球を認めた頸部リンパ節好酸球性肉芽腫の1例, *日本臨床細胞学会雑誌*,33(4):717-721,1994
118. 畠 榮,鐵原拓雄,森谷卓也,ほか: 肺胞蛋白症の1例, *日本臨床細胞学会雑誌*,33(3):509-513,1994
119. Athanassiadou, P., Petrakakou, E., Liossi, A. et al.: Prognostic significance of p53, bcl-2 and EGFR in carcinoma of the endometrium. *Acta Cytol* 43: 1039-1044,1999.
120. Ioakim-Liossi A, Markopoulos C, Karakitsos P. et al.: p53 protein expression in benign and malignant breast lesions. *Acta Cytol* 42: 918-922,1998.
121. Athanassiadou P, Dosios T, Petrakakou E. et al.: p53 and bcl-2 protein expression in non-small-cell lung carcinoma. *Diagn Cytopathol* 19: 255-259, 1998.
122. Righi E, Rossi G, Ferrari G. et al.: Does p53 immunostaining improve diagnostic accuracy in urine cytology? *Diagn Cytopathol* 17: 436-439,1997.
123. Troncone G, Panico L, Vetrani A. et al.: c-erbB-2 expression in FNAB smears and matched surgical specimens of breast cancer. *Diagn Cytopathol* 14: 135-139, 1996