<特 集>

細胞診における境界病変

和歌山県立医科大学第2病理学¹⁾, 茅ヶ崎徳州会総合病院病理検査室²⁾, 東海大学医学部病理診断科³⁾覚道 健一¹⁾ 松浦 成昭¹⁾ 谷口恵美子¹⁾ 伊勢 好之²⁾
伊藤 仁³⁾

境界病変という診断名は、多くの臓器にみられる組織学的に悪性良性の判定が明らかでない疾患に用いられる。この診断は、細胞診ではあまり用いられていないが、組織学的境界病変の大部分が、細胞学的に明瞭に悪性と判定されるからである。さらに、細胞診で疑陽性(クラスIII)と診断されるものは、組織での境界病変と呼ぶものと一致しない。われわれは、細胞診での境界病変の診断は、臨床的、組織学的に悪性の診断が得られていないもので細胞診では悪性の所見が得られたものを用いることを提案したい。

Key words : Precancerous lesions—Carcinoma in situ—Borderline lesions—Cytology

I. はじめに

境界病変は、一般に良性か悪性かを形態学的に決定することができない病変を呼ぶ。しかし、形態学的に良性、悪性の判定が困難な病変は、各臓器ごとに多数あり、その定義や判定基準も個々に設定されているため、統一的特色のある概念とはなっていない。さらに、境界病変の概念をあいまいなものとしている理由として、前癌病変や粘膜内癌の概念を認める立場と認めない立場が存在することがある。すなわち、これを認めない立場では、前癌病変は存在せず、すべての腫瘍は良性か悪性であり、判定方法の限界から、境界病変という実体のない領域が生まれたと考えられることとな

る。後者では、良性でも、悪性でもない前癌病変があり、これを境界病変とすることができ、実体のあるものとなる。一般的には後者の立場をとる病理医、臨床医が多い。

癌の原因が遺伝子の異常に基づくものであると考えられるため、癌の診断方法として、

- 1) 遺伝子の異常や、遺伝子の異常発現の検出
- 2) 腫瘍マーカーの検出
- 3) 形態学的変化の検出
- 4) 転移、浸潤の検出

などに分類される方法が考えられる。細胞診は、組織診とともに3)に分類される方法であり、免疫組織化学などを合せて行くと2)に分類される方法を加えることもできる。境界病変など良性か悪性か判定できない病変は、これらすべての方法を駆使すれば、なくなる病変であるかも知れない。

第32回日本臨床細胞学会総会において、「諸臓器における境界病変とその細胞診」がワークショップとして取りあげられた。ここでも境界病変の細胞診として、

- 1) 前癌病変としての異形成や増殖症の細胞診。
- 2) 微少癌、粘膜内癌の細胞診。
- 3) 良性病変で異型のあるもの、悪性病変で異型の乏しいため、細胞診で注意しなければならないもの。
- 4) 組織診断の診断基準として、細胞所見が重視さ

Borderline lesions in cytology

Ken-ichi KAKUDO¹⁾, M.D., M.I.A.C., Nariaki MATSUURA¹⁾, M.D., Emiko TANIGUCHI¹⁾, C.T., Yoshiyuki ISE²⁾, C.T., I.A.C. and Hitoshi ITO³⁾, C.T., I.A.C.

¹⁾Department of Pathology, Wakayama Medical College

²⁾Chigasaki Tokushukai General Hospital

³⁾Division of Diagnostic Pathology, Tokai University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 640 和歌山市九番丁27 和歌山県立医科大学第2病理学 覚道健一

平成3年8月23日受付

平成3年10月18日受理

写真1 症例1：乳腺穿刺細胞診。巨大な非上皮性悪性細胞を認める (Pap. 染色, ×100)

れていないため、細胞所見からのみでは診断が困難なもの。

5) 癌の発生初期より、細胞所見が明瞭に悪性所見を示し、細胞診が組織診よりも的確に早く診断できるもの。

など、全くさまざまな観点より発表が行われた。これは、細胞診における境界病変の概念が、確立されていないことを如実に示している結果と考えられる(4,5,9,11,13~15)。

この論文では、具体的に、細胞診が有用であった境界病変として、乳腺の非浸潤性乳頭癌と、微少な葉状腫瘍(境界病変)の2例を示し、これら2例では、明らかな間質への浸潤増殖がなく、構造の破壊がないなど、組織学的に悪性と診断することが困難であったが、細胞診では、悪性を強く疑う細胞所見を呈する疾患群と、細胞所見からだけでは、診断が困難であるものに大別し、その違いについて論じ、また細胞診領域における境界病変という言葉の位置づけについて論じてみたい。

II. 症 例

症例1：48歳、女性、右乳腺腫瘍(1.2 cm)より採取された針生検細胞診を写真1に示す。導管上皮の小集団とは別に、間葉系と考えられる大型の異型細胞を認めた。クラスIV、悪性葉状腫瘍の疑いと診断した。手術標本にて、間質に核異型著明な巨細胞が多数認められ(写真2)細胞所見をよく反映している所見と考えられた。葉状腫瘍、境界病変と診断した。

写真2 症例1：手術標本組織像。乳管周囲に粗な結合組織の増生とその間に多数の異型間質細胞を認める (H-E 染色, ×100)

写真3 症例2：乳腺穿刺細胞診。多数の乳頭状細胞集塊を認め、細胞の重積性と核型の不整を認めた (Pap. 染色, ×200)

症例2：40歳、女性、左乳腺石灰化を伴う腫瘍より採取された針生検細胞診を写真3に示す。乳頭状細胞集塊は、細胞密度が高く、核の重積性があり、核の大小不同、クロマチンの増量などよりクラスIVと診断した。しかし、生検で乳管乳頭腫と診断されたため、6ヵ月後再生検された。組織学的に乳頭状の腫瘍には、筋上皮細胞が認められず、導管上皮の多列状増殖を著明に認めた(写真4)。免疫組織化学的に、ケラチンの局在は、細胞辺縁に不規則に陽性となり(写真5)非浸潤性乳頭癌と診断を訂正した。

III. 細胞診断の可能な腫瘍性病変

症例1, 2は、細胞診が的確に採取され、その細胞所

写真 4 症例 2：手術標本組織像。狭い血管間質を軸とし乳頭状に上皮の増殖を認める。核は多列状、重積し、細胞所見とよく一致する（H-E 染色，×100）

写真 5 症例 2：ケラチン免疫組織化学。細胞膜辺縁を中心にケラチンの不規則な陽性所見を認める（酵素抗体法，KL-1，×100）

見がいずれも悪性を強く疑わせるだけの所見をそなえていた病変である。組織学的には、症例 1 では、病巣も小さく、悪性と診断するのに躊躇したが、その核異型の著しさより、良性とするより、悪性または境界病変と考えた。症例 2 では、良性、悪性の判定が最も困難な病変の一つとされる乳腺の乳頭状病変であり、一度良性と診断したが、免疫組織化学的所見を合せ、境界病変または、悪性と訂正した。

一方、細胞診で、良性、悪性の判定が困難な疾患群として、内分泌腫瘍がある。第 32 回日本臨床細胞学会ワークショップで、小俣らは、腺腫様甲状腺腫、濾胞腺腫、濾胞癌の DNA ヒストグラムを比較し、いずれもディプロイド型を示し、3 群に差がないと発表した¹¹⁾。以前には、Boon らにより、その区別が可能との発表もあるが¹⁾、否定的なものが多い¹⁰⁾。これは、濾胞上皮由来の腫瘍では、悪性のものと良性のものに、核 DNA 量の変化に乏しく、細胞診では、その所見の中心となる核形態の変化が明らかでないためと考えられる。ちなみに、WHO の分類でも、濾胞癌と腺腫の鑑別点として、細胞形態に重点を置かず、被膜浸潤や脈管浸潤を根拠とすると定義されたため²⁾、異型の強い腺腫や、異型の乏しい癌が組織学的に診断され、細胞学的診断と一致しない症例が生じやすい原因となっている。

癌の初期より、細胞所見が悪性像を示し、得られた細胞材料から前癌病変や、初期浸潤癌が、比較的精度高く指摘できるものとして、以下の 3 群の腫瘍が考えられる。

1) 扁平上皮、腺上皮より発生する扁平上皮癌(肺、子宮頸、口腔、皮膚など)。

2) 腺上皮より発生する腺癌(肺、乳腺、卵巣、消化器など)。

3) 移行上皮粘膜に発生する移行上皮癌(膀胱、腎盂など)。

一方、細胞形態学上明確な変化を示さず、浸潤性の有無、単クローン性増殖の有無などを根拠に良性、悪性の判定をする病変では、そのため、細胞診で良性、悪性の判定が困難となる。その例としては、

a) 内分泌腺腫瘍(甲状腺、副腎髄質、カルチノイドなど)

b) 高分化腺癌(乳腺、子宮内膜など)

c) リンパ球系腫瘍

などが考えられる。

IV. 境界病変における細胞形態の変化

細胞診の所見の中心は、核の変化である。明瞭な核所見の得られる病変では、細胞診での診断精度を高度に保つことができる。上記の細胞診断可能な腫瘍では、明らかな核の変化が一般に認められるためであると考えられる。一方、細胞質の変化は細胞診断に役立たないのであろうか。細胞質は、角化の有無、粘液産生の有無など、その組織型の推定に利用されたり、腫瘍マーカーの検出が行われ、診断への有用性が示されている¹²⁾。現在までに多数の腫瘍マーカー物質が知られており、その抗体を用いた免疫組織化学的方法が、パパニコロウ染色では検出できない細胞質の変化を明らかにすることができ、実用に供されている^{6,12)}。

症例 2 では、ケラチンの染色パターンの変化を参考としたが、このケラチンには 19 種の分子種が知られて

おり, その分子種の変化が, 腫瘍化とともに起るとする発表がある⁸⁾。しかし, 分子種の変化のない時でも, 染色上ケラチンの分布が腫瘍化とともに変化することが報告されている^{3,7)}。これは, 通常, 細胞の極性や, 形態の変化, さらに細胞機能の変化(粘液産生など)を強調してみているものと考えている。

V. ま と め

境界病変は, 組織学的に良性, 悪性の判定が困難な病変に与えられる診断名であり, まだその性格が不確定なものである。そのため, 細胞診断に組織診断における境界病変という診断名をそのまま持ち込むことはできず, また逆に混乱を生じている。それゆえ, 細胞診分野における境界病変の概念を新たに確立し, 無用の言葉の混乱を避け, 細胞診でも意味ある診断名にする必要があると考えられる。

具体的には, 組織学的な境界病変における細胞学的特色のことに限定して用いた場合, 組織学的境界病変の大部分は, 細胞学的に悪性細胞としての形態学的特色を持っているため, 悪性と診断され, 一部の細胞異型のない境界病変は, 細胞診でも, 当然のことながら, 悪性細胞の所見に乏しく, 良性と診断され, 細胞診としては統一性のない概念となる。

一方, 細胞学的異常があっても, 反応性上皮細胞のように, 組織学的に明らかに良性と診断される疾患では, 境界病変という診断名を使用することは望ましくない。なぜなら, この診断名は, 細胞診だけのものではないからであり, ほかの診断方法では, 明らかに良性疾患であるからである。

それでは, 組織学的診断と無関係に, 細胞診で境界病変という言葉を用いたらどうなるであろうか。言葉の上では, 細胞診で良性, 悪性の判定が困難な症例という意味になる。しかし, これでは, パパニコロウ分類のクラスIII(疑陽性)と言葉の上での区別ができず, 多数の病変が含まれ, 組織学的境界病変のように, 非常に少数の比較的特殊な疾患群というイメージとかけ離れたものになってしまう。

発想を転換して, 明らかな腫瘤を作らなかったり, 組織学的検索においても, 悪性と判定することが困難であったりする病変, すなわち, 癌の発見と診断が遅れることが多い病変でありながら, 細胞診では, 早くより癌が疑われる細胞が得られやすい病変に, この境界病変という言葉を用いられないだろうか。具体的に

は, 子宮頸部の異形成, 粘膜内癌や膀胱の非乳頭状移行上皮癌などは, この範疇に入れることができ, 組織学的な境界病変の大部分もこの中に含むことができる。

細胞診でクラスIV~Vと診断された症例で, 生検では癌の診断が得られず, その後の再検査や生検で癌と診断される疾患は少なからずある。これらは, 細胞診では悪性, その他の検査(特に生検)では癌と診断できず, 良性, 悪性の判定にこまる疾患ということで, 境界病変と呼べるかも知れない。しかも, これらの疾患では, 細胞診が, 癌発見の端緒となったものであり, 細胞診の有用性が高いことから, 細胞診における境界病変と呼ぶにふさわしいものである。

Summary

The diagnosis of a borderline lesion is applied to a variety of lesions, in various organs, which can not be clearly classified as either malignant or benign histologically. This diagnosis is not frequently used in cytological samples, because most lesions which are borderline histologically are classified as malignant cytologically. Furthermore, cytologically suspicious (class III) lesions are not compatible with histologically borderline lesions. We propose here that cytologically borderline lesions are those which are cytologically malignant but clinically or histologically undetermined.

文 献

- 1) Boon, M.E., Lowhagenn, T., Cardozo, P.L. et al.: Computation of preoperative diagnosis probability for follicular adenoma and carcinoma of the thyroid on aspirate smears, *Acta. Cytol.*, 4: 1~5, 1982.
- 2) Hedinger, C., Williams, E.D. and Sobin, L.H.: WHO international classification of tumours, *Histological typing of thyroid tumours*, p 1~66, Springer-Verlag, Berlin, 1988.
- 3) 伊藤 仁, Demirezen S., 篠田玲子・他: 乳腺細胞標本におけるケラチンの局在観察。一良性と悪性の比較一, *日臨細胞誌*, 27: 507~511, 1988.
- 4) 上坊敏子, 森沢孝行, 大河原聡・他: 子宮体癌の境界病変とその細胞診, *日臨細胞誌*, 32: 219, 1991.
- 5) 覚道健一: 境界病変と形態学的特色, *日臨細胞誌*, 32: 221, 1991.
- 6) 覚道健一, 伊藤 仁, 長村義之: 新しい方法(技術)。一

- 酵素抗体法一, 病理と臨床, 7 (臨増): 345~356, 1989.
- 7) Lonig, T., Viac, J., Caselitz, J. et al.: Comparative investigation of keratin-filaments in normal tissues and tumors of skin, oral mucosa, salivary glands and thymus, *Path Res Pract*, 175: 256~265, 1982.
- 8) Moll, R., Franke, W.W., Schiller, D.L. et al.: The catalog of human cytokeratines. Patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells, *Cell*, 31: 11~24, 1982.
- 9) 元井 信, 万代光一, 上山啓太郎・他: 乳腺の良悪性境界病変の細胞診. 一対応する乳癌組織型との比較検討, *日臨細胞誌*, 32: 220, 1991.
- 10) 村田晋一, 糸井啓純, 浦田洋二・他: 甲状腺の濾胞性腫瘍の細胞増殖動態と核形態の定量的解析. 一画像解析装置結合型顕微蛍光測光装置を用いて一, *日臨細胞誌*, 29: 819~828, 1991.
- 11) 小俣好作, 磯野 満, 大塚重則・他: 甲状腺における境界病変とその DNA 量ヒストグラムパターン, *日臨細胞誌*, 32: 220, 1991.
- 12) 長村義之: 生検細胞診の免疫組織化学, 病理と臨床, 3 (臨増): 19~34, 1985.
- 13) 坂本穆彦: 境界病変の概念と細胞診, *日臨細胞誌*, 32: 218, 1991.
- 14) 佐藤雅美, 斉藤泰紀, 遠藤千頭・他: 気管支における境界病変例の検討, *日臨細胞誌*, 32: 219, 1991.
- 15) 佐藤信二, 矢嶋 聡, 今野 良・他: HPV 感染から見た子宮頸部前癌病変 (境界病変) の取扱いについて, *日臨細胞誌*, 32: 218, 1991.
-