〈特集〉 唾液腺腫瘍の細胞診—組織像からみた細胞所見—

腺房細胞癌の growth pattern による細胞像

東京歯科大学市川総合病院臨床検査科病理¹⁾, 神奈川歯科大学口腔病理²⁾

田中 陽一¹⁾ 宜保 一夫¹⁾ 小野田雅美¹⁾ 荒井 義雄¹⁾
伊藤 由美²⁾ 小出 紀¹⁾

目的: 腺房細胞癌の growth pattern 別の細胞像について述べた。

方法: 組織診の確定した 4 つの growth pattern について細胞像を検討した。

成績: 1) Solid pattern: ライトグリーンに淡染する泡沫状, 顆粒状の広い細胞質を有する細胞が, 集塊状あるいは単離細胞として認められる。核は小型円形で, 大小不同や核形不整はみられない。小型核小体もみられるが, クロマチン増量は軽度である。

2) Microcystic pattern: 細胞の少ない空胞状の構造として認識される。細胞の形態は腺房様で, 核の異型は乏しい。

3) Papillary-cystic pattern: 乳頭状の集塊が主体で, 単離細胞は少ない。集塊の辺縁には腺房様構造が観察される。2) および 3) では砂粒体や vacuolated cell がみられる。

4) Follicular pattern: 甲状腺濾胞に似た構造がみられ, 腔内には好酸性の物質がみられる。

結論: papillary-cystic pattern を除いて growth pattern と予後や臨床態度との相関関係はみられないといわれている。しかし, 4 つの growth pattern にみられる腺房様構造, 乳頭状構造, vacuolated cell, 砂粒体は腺房細胞癌の細胞診断において重要である。

Key words: Salivary gland—Cytology—Acinic cell carcinoma—Growth pattern

I. はじめに

腺房細胞癌, acinic cell carcinoma (ACC) は, 従来腺房細胞腫と呼ばれていたが, 1991 年の WHO 分類第 2 版では明確に carcinoma として位置づけられている。また, 第 2 版では腫瘍細胞が漿液性腺房に類

似した分化を示し, zymogen 顆粒を有する腺房様細胞が充実性に増殖する定型例 (solid pattern) のほかに, microcystic, papillary cystic, follicular の 3 pattern が認識された¹⁾。細胞診でも, 従来は solid type の記載が多かったが²⁻⁵⁾, 最近では他の pattern の報告もみられるようになった⁶⁻⁸⁾。しかし本腫瘍の構成成分は多彩で, 実際に組織, 細胞診断に苦慮する症例も少なくない。そして solid 以外の 3 pattern の細胞像は発生頻度が低いためか, 十分な検索がなされていない。もっともこれらは完全に独立したものではなく, いくつかの pattern が同一腫瘍内にみられる場合もある。細胞診断においては, pattern 別に出現する細胞を熟知し, いずれの pattern においても的確に ACC と診断する必要がある。

発生頻度からみると, ACC は比較的にまれな腫瘍で, 全唾液腺腫瘍の約 3% といわれ, 女性に多いとされている。部位別発生頻度は, 耳下腺がもっとも多く,

Cytologic findings by growth pattern in acinic cell carcinoma

Yoichi TANAKA¹⁾, D.D.S., Kazuo GIBO¹⁾, C.T., I.A.C., Masami ONODA¹⁾, C.T., I.A.C., Yoshio ARAI¹⁾, M.T., Yumi ITO¹⁾, D.D.S., Osamu KOIDE¹⁾, M.D.

¹⁾Division of Surgical Pathology, Clinical Laboratory, Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College

²⁾Department of Oral Pathology, Kanagawa Dental College
論文別刷請求先 〒272-8513 市川市菅野 5 の 11 の 13 東京

歯科大学市川総合病院臨床検査科病理 田中陽一

平成 12 年 11 月 16 日受付

平成 13 年 3 月 16 日受理

1.2~3.1%と報告によって違いがみられるが⁹⁾, AFIPの統計では8.6%と悪性腫瘍の中では粘表皮癌について高率である¹⁰⁾. 耳下腺と比較すると顎下腺や舌下腺は極端に少ない. また唾液腺では腫瘍発生頻度の少ない部位では悪性腫瘍の占める割合が多い傾向にあるが⁹⁾, 頬粘膜, 上口唇, 口蓋などの小唾液腺腫瘍でもACCの頻度は比較的高い⁵⁾. さらに小児では粘表皮癌について多い腫瘍で, 穿刺吸引細胞診では部位や年齢によっては常に念頭に置いておくべき腫瘍の一つである. pattern別では, solid 50%, microcystic 30%, follicular 15%, papillary-cystic 5%との報告がある⁸⁾.

Photo. 1 Histologic findings of the solid type of acinic cell carcinoma. a: The tumor composed of a homogeneous population of cells with a clear cytoplasm and small nuclei (HE, $\times 50$). b: The cytoplasm contains PAS-positive granules (PAS, $\times 100$).

Photo. 2 Tumor cells with an abundant, finely granular cytoplasm and eccentric nuclei. The smears sometimes contain naked nuclei of tumor cells (HE, $\times 400$).

II. Pattern 別細胞像と鑑別診断

1. Solid pattern

Classic type などと呼ばれることもある定型例で, 組織像は漿液腺房様細胞の索状ないし充実性胞巣が特徴的である. 核は濃染した小型円形で, 偏在している (Photo. 1 a). 細胞質には diastase で消化される場合と抵抗性の場合があるが, PAS 陽性顆粒がみられる (Photo. 1 b). 細胞診では, 通常ライトグリーンに淡染する泡沫状, 顆粒状の広い細胞質を有する細胞が, 集塊状あるいは単離細胞として認められる. 核は小型円形で, 大小不同や核形不整はみられない. 小型核小体もみられるが, クロマチン増量は軽度である (Photo. 2). Giemsa 染色では細胞質内顆粒がより目立つ. 背景には裸核細胞がみられることもあるが, 穿刺や標本作製時の細胞質の破壊による artifact との報告が多い^{2,11)}. また ACC の基質は主として毛細血管と細線維で, 腫瘍細胞が毛細血管に沿って一列に配列する様な組織像を呈することがある (Photo. 3). 細胞診でも同一の細胞からなる cluster がみられ, 核の並列が目立ち, 部分的に腺管構造がみられる (Photo. 4).

鑑別診断としては正常腺房, oncocytoma, Warthin 腫瘍などが挙げられる.

腫瘍細胞は異型が乏しいために, 集塊の場合は正常腺房細胞との違いが常に問題となる. 正常腺房では, 核の極性が保たれており, N/C 比も小さく, 細胞集塊辺縁が平坦である (Photo. 5). また正常組織では

Photo. 3 Histologically, the solid pattern of the acinic cell carcinoma has sheets of well-differentiated acinar cells separated by thin fibrovascular septa. The nucleus of tumor cell are ranked in a single row (HE, $\times 66$).

Photo. 4 The cytologic image is also similar to the histologic findings. There is a cell cluster in which the nuclei are parallel (Pap., $\times 200$).

Photo. 6 Atypical acinar structure in acinic cell carcinoma (Pap., $\times 330$). Note the irregular cluster with atypical cells lacking polarity and bigger nuclei.

腺房のほかに導管構造や脂肪織などが認められる。ACCではcluster辺縁に核の突出がみられ、不規則重積性で、核は正常と比較するとやや大きく、辺縁にみられる場合も多い (Photo. 6)。核の大きさ、位置、核間距離、核小体などの核所見とともに、導管を含めた間質細胞の有無を注意深く観察する必要がある。

細胞質が好酸性で oncocyte に類似することから、oncocytoma や Warthin 腫瘍の構成成分との鑑別が問題となる例もある。特に上皮集塊の細胞質が狭小で、核が濃染している場合には Warthin 腫瘍と誤る場合が多い。Warthin 腫瘍の Papanicolaou 染色標本では細胞質がライトグリーンに濃染し、cluster 辺縁では2層配列が示唆される。ACCのPapanicolaou染色標本では、類円形や扇形の細胞質、辺縁が円滑な円形核の偏在などが認められ、Warthin 腫瘍と比較

Photo. 5 Benign acinar cells in the parotid gland (Pap., $\times 330$).

すると細胞質は泡沫状である (Photo. 6)。PAS 染色や HE 染色も鑑別に有効である¹²⁾。細胞診でも PAS 染色は陽性で、アミラーゼ染色では少数の細胞が陽性である。また Al-b は陰性である³⁾。近年アミラーゼは染色結果が曖昧で、診断的価値は低いといわれているが^{12,13)}、PAS 染色と併せて用いれば一つの根拠となる。

清見原らは、本来好酸性である oncocyte の細胞質顆粒も、好塩基性である腺房細胞の顆粒も Papanicolaou 染色ではともに空胞様所見を呈するが、oncocyte の細胞質内顆粒は、Warthin 腫瘍にみられる oncocyte のものより明瞭なことが多いとしている⁵⁾。また Warthin 腫瘍では背景のリンパ球や壊死物質が顕著である。

2. Microcystic pattern

Microcystic pattern も ACC の一亜型として認識されるようになったが、いまだ例数は少なく、solid pattern のように単独でみられることは少ない。

組織像では、腺房様配列の内腔が拡張した腺管あるいは小囊胞様構造として認められる (Photo. 7)。細胞診では細胞の少ない空胞状の構造として認識されるが、細胞の形態は腺房様で、核の異型は乏しく特異な配列はみられない (Photo. 8)。microcyst が cyto-keratin 陽性細胞で縁取られることから、intercalated duct cell との関係が示唆されている^{14,15)}。

また、この pattern では vacuolated cell が比較的多くみられ、細胞診では細胞質内の小空胞として認識される (Photo. 9)。この空胞の PAS 染色は陰性である。

3. Papillary-cystic pattern

囊胞形成を伴い、腔内に乳頭状の増殖がみられる

Photo. 7 Histologic findings of the microcystic pattern of acinic cell carcinoma (HE, $\times 50$).

Photo. 8 Cytologic findings of the microcystic pattern. Numerous microcystic spaces are recognized (Pap., $\times 100$).

Photo. 9 Vacuolated cells are present in the microcystic and papillary cystic patterns of acinic cell carcinoma. Cytologic findings of the vacuolated cells (Pap., $\times 200$).

Photo. 10 Histologic findings of the papillary cystic pattern of acinic cell carcinoma. Epithelial branches project into the cystic lumen (HE, $\times 25$).

Photo. 11 Cytologic findings of the papillary cystic pattern. The clusters with a papillary structure are in the majority (Pap., $\times 80$).

papillary-cystic pattern も最近報告がみられるが、solid pattern の組織像と極端に異なるために細胞診でもこの type の ACC の存在を知り、腫瘍細胞の細胞質を注意深く観察しないと誤る場合がある。組織像は内腔に突出する血管結合組織の core をもった乳頭状の増生が特徴的である (Photo. 10)。

細胞診でも乳頭状の集塊が主体で、単離細胞は少ない (Photo. 11)。腺房様構造や裸核はみられないといわれているが⁶⁾、われわれの症例では、集塊の辺縁には腺房様構造が観察された (Photo. 12)。またこの pattern にも種々の大きさの vacuolated cell がみられることが多い。

鑑別診断としては、嚢胞腔内から穿刺された場合は、組織球や変性した上皮細胞が多く採取されるために嚢胞や他の嚢胞形成を伴う腫瘍との鑑別が必要であ

Photo. 12 Cytology specimen from the papillary cystic pattern. Note the papillary cluster with acinar structure (Pap., $\times 200$).

Photo. 13 Cytologic findings of the papillary cystic pattern. Psammoma body in the cytoplasm (Pap., $\times 400$).

Photo. 14 Histologic findings of follicular type of acinar cell carcinoma (HE, $\times 33$).

Photo. 15 Cytology specimen from the follicular pattern. The structure resembles the follicle of the thyroid gland (Pap., $\times 200$).

る。嚢胞形成が目立つ腫瘍ではヘモジデリンを貪食した組織球も多くみられ、副所見として参考になる。また vacuolated cell が多い場合は粘表皮癌と、乳頭状構造が目立つ場合は papillary cystadenoma や intraductal papilloma などとの鑑別が必要である⁶⁾。

いわゆる砂粒体も比較的多く認められる。砂粒体は甲状腺乳頭癌、卵巢腫瘍、髄膜腫など種々の病変で見られるが、多形性腺腫、Warthin 腫瘍、粘表皮癌などの他の唾液腺腫瘍での報告が少ないことから ACC の特徴と考えても良い^{16,17)}。細胞診では細胞質内に同心円状の層構造がみられる (Photo. 13)。

4. Follicular pattern

甲状腺の濾胞構造に似た follicular pattern も報告が少なく、細胞像はほとんど明らかでない。大小の濾胞様構造が密に認められ、腔内への乳頭状増殖はみられない (Photo. 14)。腔内物質は PAS 染色陽性および mucicarmine 染色弱陽性である。

細胞診でも、組織像同様の甲状腺濾胞に似た構造がみられ、腔内には好酸性の物質がみられる (Photo. 15)。現時点では鑑別診断も明らかでないが、この pattern の単独での出現はまれと思われる。

III. 考 察

ACC の細胞診の特徴は、悪性腫瘍でありながら、背景の壊死物質、腫瘍細胞の核異型や分裂像が少なく、それらが悪性の指標とならないことである。しかし採取される細胞数は比較的多く、間質は乏しい。また穿刺吸引細胞診で脂肪組織や他の導管などが一緒に採取されることはまれである。診断の基本は腺房類似の細胞や cluster であるが、subtype の細胞像を念頭に診断することが重要である。また腫瘍の部位や嚢胞構造の有無などの臨床データも診断時に参考にすべきで

ある。

約 170 症例の文献的な検索を行った Klijanienko と Vielh によれば, 78.5% の ACC は悪性あるいは悪性疑いと診断されるが, 19% は良性多形性腺腫や Warthin 腫瘍などの良性腫瘍と診断されるという⁸⁾。また, 彼らは, 鑑別診断として上皮筋上皮癌, oncocytotic change を伴った粘表皮癌, oncocytoma, 多細胞性多形性腺腫, Warthin 腫瘍, 転移性腎細胞癌, sialoadenosis を挙げているが, solid pattern では Warthin 腫瘍や多形性腺腫との異同を論じた論文が多い^{8,18-20)}。これらは ACC の背景にリンパ球が多数みられたり, cluster の形状が類似していたためであるが, ACC では乳頭状囊腺腫などと同様, いわゆる tumor associated lymphoid proliferation (TALP) といわれるリンパ球浸潤を伴ったものもみられるため注意を要する。さらに耳下腺近傍ではリンパ節も多く, リンパ球浸潤の多少のみで, 安易に断定すべきではない。そして一般に細胞質顆粒の観察には, PAS 染色と Giemsa 染色が適しており^{21,22)}, 唾液腺細胞診には両者は欠かせない。

また vacuolated cell が多いために腺様囊胞癌と診断した例も認められる²³⁾。ACC においても分化による分類も行われている^{3,8,24)}が, 高分化型の多くは solid pattern で, 他の subtype との関係は明らかでない。

IV. おわりに

以上, 4 つの growth pattern の細胞診では, 腺房様構造, 乳頭状構造, vacuolated cell, 砂粒体に注目することが大切と考える。これらの所見の有無を詳細に観察することが診断の鍵となる。しかし papillary-cystic pattern を除いて growth pattern と予後や臨床態度との相関関係はみられないといわれている²⁵⁾。そのため細胞診ではこれらの subtype を診断するのではなく, growth pattern の細胞像を知ることによって ACC の診断の幅を広げることが大切であると考え

る。

例数の少ない貴重な標本を快くお貸し下さいました千葉大学付属病院堀内文夫, 市立船橋病院加藤 拓, 帝京大学医学部付属市原病院長尾俊孝, 久留米大学医学部病理学教室原田博史, 同病院病理部川原明彦 (順不同) の各先生には心から感謝いたします。

Abstract

Objective : This report presents the cytological findings by growth pattern in acinic cell carcinoma.

Study Design : The cell images are examined for four growth patterns from which the histological diagnosis was determined.

Results : 1) Solid pattern : Cell clusters with an acinar structure or single tumor cells are observed. The nucleus is small and round with a slight increase of chromatin. The wide cytoplasm is faint and granular. The small nucleolus is clear.

2) Microcystic pattern : Small cells with vacuolated cytoplasm are observed in clusters. The tumor cells are similar in from to acini with a slightly atypical nucleus.

3) Papillary-cystic pattern : The smear consists of mainly papillary clusters, there are few single cells. The limbic cluster has an acinar structure. Psammoma bodies and vacuolated cells are frequently discovered on cytologic examination of types 2) and 3).

4) Follicular pattern : Characteristic follicles have a thyroid gland-like structure and contain acidophilic material.

Conclusion : Except for the papillary-cystic pattern, the growth pattern is unrelated to the prognosis and behavior of the tumor. However, acinar structure, papillary structure, vacuolated cells and psammoma bodies are important diagnostic features in acinic cell carcinoma.

文 献

- 1) Seifert, G., Sobin, L. Histological typing of Salivary tumors (World Health Organization) 2nd edition. New York : Springer-Verlag, 1991.
- 2) Koss, L.G., Woyke, S., Olszewski, W. Aspiration Biopsy Cytologic Interpretation and Histologic Bases. New York : IGAKU-SHOIN, 1984.
- 3) Palma, O., Torri, A.M., Cristofaro, J.A., Fiaccavento, S. Fine needle aspiration cytology in two cases of well-differentiated acinic-cell carcinoma of the parotid gland. Discussion of diagnostic criteria. Acta Cytologica 1985 ; 29 : 516~521.
- 4) 田中陽一. 唾液腺腫瘍. 山本浩嗣, 武田泰典, 田中陽一編, 口腔病変の細胞診, 東京 : 永末書店, 1991 : 133~147.
- 5) 清見原正騎, 石川武憲, 三次正春, 田中浩二, 奥井寛, 下里常弘. 穿刺吸引細胞診の術前診断で判明した頰腺腺房細胞癌の 1 例. 日臨細胞誌 1996 ; 25 : 726~730.
- 6) Sauer, T., Jebsen, P.W., Olsholt, R. Cytologic features

- of papillary-cystic variant of acinic-cell adenocarcinoma : A case report. *Diagn. Cytopathol.* 1994 ; 10 : 30~32.
- 7) 中屋佳子, 有賀美紀子, 岩佐和典, 黒川泰資, 今村好章, 赤祖父美和・ほか. 唾液腺腺房細胞癌の捺印細胞診の2例. *日臨細胞誌* 1998 ; 37 : 486~489.
  - 8) Klijanienko, J., Vielh, P. *Salivary Gland Tumours (Monographs in Clinical Cytology Vol. 15)*. Basel : Karger, 2000.
  - 9) Nevvile, B.W., Damm, D.D., Allen, C.M., Bouquot, J. E. *Oral & Maxillofacial pathology*. Philadelphia : WB Saunders, 1995.
  - 10) Ellis, G.L., Auclair, P.L., Gnepp, D.R. *Surgical Pathology of the Salivary Glands*. Philadelphia : WB Saunders, 1991.
  - 11) Qizibash, A.H., Sianos, J., Young, J.E.M. *Guides to Clinical Aspiration Biopsy. Head and Neck*. New York : IGAKU-SHOIN, 1988.
  - 12) Ellis, G.L., Auclair, P.L. *Atlas of Tumor Pathology Tumors of the Salivary Glands*. Washington DC : AFIP, 1996.
  - 13) Childers, E.B., Ellis, G.L., Auclair, P.L. An immunohistochemical analysis of anti-amylase antibody reactivity in acinic cell carcinoma. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1996 ; 81 : 691~694.
  - 14) Warner, T.F.C.S., Seo, I.S., Azen, E.A., Hafez, G.R., Zarling, T.A. Immunocytochemistry of acinic cell carcinomas and mixed tumors of salivary glands. *Cancer* 1985 ; 56 : 2221~2227.
  - 15) Dardic, L., George, D., Jeans, M.T.D., Wittkuhn, J.F., Skimming, L., Rippstein, P., et al. Ultrastructural morphology and cellular differentiation in acinic cell carcinoma. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1987 ; 63 : 325~334.
  - 16) Botles, K., Lowhagen, T. Psammoma bodies in the aspiration cytology smears of acinic-cell tumor (letter to editor). *Acta Cytologica* 1985 ; 29 : 191~192.
  - 17) Witlatch, S.P. Psammoma bodies in the aspiration biopsies of acinic cell tumors. *Diagn. Cytopathol.* 1986 ; 2 : 268~269.
  - 18) Orell, S.R., and Nettle, W.J.S. Fine needle aspiration biopsy of salivary gland tumours. Problems and pitfalls. *Pathol.* 1988 ; 20 : 332~337.
  - 19) 松田 実, 元林宏子, 岸上義彦, 建石竜平. 耳下腺腺房細胞腫の細胞所見. *日臨細胞誌* 1994 ; 33 : 577~578.
  - 20) Al-Khafaji, B.M., Nestok, B.R., Katz, R.L. Fine-needle aspiration of 154 parotid masses with histologic correlation. *Cancer Cytopathology* 1998 ; 84 : 153~159.
  - 21) 北川 博, 谷田部恭, 松下孝二, 内田一豊, 田村 潤. 耳下腺腺房細胞癌の細胞所見. *日臨細胞誌* 1993 ; 32 : 579~580.
  - 22) 穴見正信, 林徳真吉, 佐藤典子, 井関充及, 田丸直江, 津田暢夫. 唾液腺腫瘍の細胞診断学的検討. *日臨細胞誌* 1999 ; 38 : 393~402.
  - 23) Jayaram, N., Ashim, D., Rajwanshi, A., Radihika, S., Banerjee, C.K. The value of fine-needle aspiration biopsy in the cytodiagnosis of salivary gland lesions. *Diagn. Cytopathol.* 1989 ; 5 : 349~354.
  - 24) Jayaram, G., Verma, A.K., Sood, N., Khirana, N. Fine needle aspiration cytology of salivary gland lesions. *J. Oral. Pathol. Med.* 1994 ; 23 : 256~261.
  - 25) Spiro, R.H., Strong, E.W., Huvos, A.G. Adenocarcinoma of salivary origin. Clinicopathologic study 204 patients. *Am. J. Surg.* 1982 ; 144 : 423~431.