

第72回 群馬臨床細胞学会学術総会 令和元年度がん検診細胞診・組織診従事者講習会 抄録集

令和元年7月6日(土)
群馬大学医学部 刀城会館
プログラム
AM 12:45 受付開始

PM 1:30 開会の辞 小山徹也

PM 1:40— 2:40

令和元年度第1回がん検診細胞診・組織診従事者講習会

「甲状腺病理・細胞診断のアップデート(限界と未来)」

—甲状腺腫瘍の最新の分類と集団検診の細胞診の話題を含めて—

日本甲状腺病理学会理事長、内分泌外科学会甲状腺癌取扱い規約病理委員長

杏林大学病理学教授 菅間 博先生

座長 日本甲状腺学会理事長・群馬大学内分泌内科教授 山田正信先生

PM 2:40—3:25 一般演題

1.臨床的に肺癌を疑った肺クリプトコッカス症の2例

桐生厚生総合病院 中央検査部 病理 佐藤 幸 他

座長 群馬大学医学部附属病院 病理部・病理診断科 栗原康哲

2. 左上葉支に発生した粘表皮癌の一例

利根中央病院 病理診断科 深代やす子 他

座長 群馬大学保健学研究科生体情報検査科学講座 小林さやか

3. 細胞診検体中の EGFR 変異陽性症例の臨床細胞学的検討

渋川医療センター病理診断科 鈴木 司 他

座長 前橋赤十字病院 病理診断科 細井京子

PM 3:30—3:50 群馬臨床細胞学会総会

PM 3:50—4:00 休憩

PM 4:00—5:00

令和元年度第2回がん検診細胞診・組織診従事者講習会

「細胞診断における医療の質と安全」

群馬大学附属病院特命副院長・医療の質・安全学講座 教授 小松康宏先生

座長 群馬大学病理診断学教授 小山徹也先生

懇親会

午後5時15分ごろよりスタート 場所:刀城会館(会場裏) 会費:無料

令和元年度第1回がん検診細胞診・組織診従事者講習会

甲状腺病理・細胞診断のアップデート(限界と未来) —甲状腺腫瘍の集団検診と最新の分類の話題を含めて—

日本甲状腺病理学会理事長、内分泌外科学会甲状腺癌取扱い規約病理委員長
杏林大学病理学教授 菅間 博

甲状腺癌は自覚症状を示すことが少ないため、検診等で発見されることが多い。甲状腺は前頸部の表層に位置するためエコー検査に適し、甲状腺腫瘍にはエコー下の穿刺吸引細胞診が汎用される。細胞診標本で甲状腺癌を適確に診断するために、甲状腺癌の病理を総説する。そのうえで甲状腺病理のアップデートとして、甲状腺腫瘍の新 WHO 分類における変更点、本邦の甲状腺癌取扱い規約分類との対応上の問題点を解説する。

(甲状腺発癌の背景)

甲状腺はヨードを取込んでホルモンを産生する臓器であり、ホルモンの制御機構が甲状腺の発癌機序と関わっている。1986年のチェルノブイリ原発事故後の小児甲状腺癌が多発した。飛散した放射性ヨードが乳幼児の甲状腺に集積し、内部被曝により甲状腺濾胞上皮のDNA二重鎖が断裂し、RET/PTC 遺伝子再構成が生じた結果、事故後5年以降に甲状腺癌が発症したと考えられている。2011年の福島第一原発事故後も、多数の若年者の甲状腺癌が発見された。しかし、放射線医学的に福島での内部被曝線量はチェルノブイリに比べかなり少ないことが検証され、発癌との因果関係は疑問視されている。福島では集団検診でエコー下穿刺吸引細胞診が行われた結果、自然発生の小児甲状腺癌が発見されたと解釈されている。福島原発事故以前の本邦の統計をみると、甲状腺癌の発症は10歳位からみられ、15歳以降で直線的に増加し、60歳前後をピークに以降は減少する年齢分布を示す。これは他臓器の癌の発症が、通常、60歳を以降の高齢者ほど頻度が高まることと異なっている。

(甲状腺癌の疫学と術後生存率)

本邦の全年齢の甲状腺癌の罹患率は人口10万あたり14.2人(2015年)であるが、死亡率は人口10万あたり1人程度と低い。甲状腺癌の予後は良好で、2017年の部位別臨床病期別の10年相対生存率は、前立腺癌に次いで2番目である。甲状腺癌は前立腺癌より発症年齢が若く、病期IVでも生存率が高いことから、最も予後良好な癌といえる。最近は、1cm以下の甲状腺乳頭癌は殆ど増大せず予後良好なため、Micropapillary carcinomaとして手術せず経過観察となる。

(甲状腺癌の遺伝子変異と増殖特性)

甲状腺癌には細胞増殖を誘導する遺伝子変異が高頻度にみられる。甲状腺癌の大部分を占める乳頭癌には BRAF 点変異と RET/PTC 遺伝子再構成が、濾胞癌には RAS 点変異と PPAR γ /PAX8 の遺伝子再構成がみられる。これらの遺伝子変異の多くは増殖シグナルを恒常的に活性化するはずであるが、実際は、甲状腺癌の増殖は極めて遅い。甲状腺癌の病理標本で細胞分裂

像を認めることは殆どなく、甲状腺癌の培養細胞でも遺伝子変異に反して増殖シグナルが抑制されていることが示されている。

(甲状腺癌の病理診断の特異性と細胞診報告様式)

甲状腺濾胞上皮起源の癌は、乳頭癌、濾胞癌、低分化癌、未分化癌に分類される。前 2 者が臨床的に予後良好な高分化癌で、それぞれ全甲状腺癌の 85~90%、5~10%と大部分を占める。乳頭癌の病理診断は、細胞の核所見を重視してなされるため細胞診で診断可能である。一方、濾胞癌の病理診断は、浸潤性増殖の組織所見、即ち被膜・血管浸潤を根拠になされる。このため細胞診標本で濾胞性腫瘍の良悪性を鑑別することは理論的に困難である。この解決策として、甲状腺の細胞診の「鑑別困難」から濾胞性腫瘍を切り離したベセスダシステム報告様式(2007 年)が米国 NIH から提案された。本邦でも第 7 版「甲状腺癌取扱い規約」(2015 年)でベセスダシステムが採用されている。しかし、国内では異論もあり、日本甲状腺学会の「甲状腺結節取扱い診療ガイドライン」(2013 年)では、濾胞性腫瘍疑いを、さらに favor benign, borderline, favor malignant の 3 群に分ける分類が推奨されている。

(甲状腺腫瘍の新 WHO 分類)

2017 年に内分泌腫瘍の新 WHO 分類(第 4 版)が発刊された。その中で一部の甲状腺腫瘍の分類が変更された。第一の変更点は、臨床的予後の観点に加味され境界悪性腫瘍の概念が導入されたことである。濾胞腺腫とは別に、被包化された濾胞性腫瘍の中に、1)悪性度不明の濾胞性腫瘍(follicular tumor of uncertain malignant potential: FT-UMP)、2)悪性度不明の高分化腫瘍(well differentiated tumor of uncertain malignant potential: WDT-UMP)、3)乳頭癌類似の核形状を示す非浸潤性濾胞性腫瘍(non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: NIFTP)の新たな腫瘍概念が定義された。第二に、濾胞癌の亜分類に被包型血管侵襲性濾胞癌(encapsulated angioinvasive follicular thyroid carcinoma)が設定された。第三に、低分化癌の診断基準がトリノ合意に基づく厳しい基準に変更された。第四は、乳頭癌、濾胞癌、濾胞腺腫の特殊型として分類されていた好酸性腫瘍が、まとめられ Hürthle 細胞腫瘍(oncocytic cell tumours)として独立した。WHO 分類の変更に基づき細胞診のベセスダシステムも一部改定になっている。

(本邦の甲状腺癌取扱い規約分類との対応上の問題点)

現在、新 WHO 分類との整合性をとるため本邦の甲状腺癌取扱い規約分類の改定作業が進められている。国内で無用な混乱が生じないよう、変更に伴う問題点を整理し、適切な対応を図ることが重要である。特に、第一の変更点は、これまでの分類と基本的な立場が異なる。境界悪性の導入は、甲状腺腫瘍の遺伝子変異と増殖様式の特徴を考慮する必要がある。乳頭癌と濾胞癌はいずれも de novo 変異を示し、先行する前癌病変は見出されていない。内分泌臓器の腫瘍に共通な特徴だが、浸潤性増殖の判定は一般に難しい。浸潤性増殖傾向の乏しい被包型や微少浸潤型の濾胞癌を、境界悪性と考えることも可能である。1)の FT-UMP と 2)の WDT-UMP は、被膜浸潤が疑わしい腫瘍で、被膜浸潤の判定を保留することにより生じる境界病変である。これまでの被膜浸潤の具体的な基準を定め判定した立場と異なっている。

3)の NIFTP の概念は、乳頭癌の過剰治療の反省から導入された。具体的には、米国では乳頭癌の核所見の判定基準が緩く、多数例が被包性濾胞型乳頭癌の診断で甲状腺全摘を受けた。しかし、その殆どは転移、再発しなかったため、過剰治療と判断され、NIFTP の概念が導入された。日本では乳頭癌の核所見の基準は厳しいため、NIFTP 症例の多くは濾胞腺腫と診断され、過剰治療は問題とならない。本邦では、乳頭癌の核所見の基準を米国に合わせて変更して NIFTP を導入する、臨床的意義は小さいと考えられる。

(甲状腺癌取扱い規約の改訂方針)

甲状腺癌取扱い規約の改訂の基本方針は、基本分類、診断基準に大きな修正は加えずに、新 WHO 分類との整合性を図ることである。特に、境界病変、FT-UMP、WDT-UMP、NIFTP については濾胞腺腫の項に付記する予定である。細胞診報告様式も、ベセスダシステムの変更点を取り入れる予定である。ただし、境界病変や濾胞性腫瘍の判定は細胞診では不可能である。今後、その診断精度の向上には、遺伝子検査を参考にする必要が生じると考えられる。

一般演題1

臨床的に肺癌を疑った肺クリプトコッカス症の2例

佐藤 幸¹⁾，今泉 智博¹⁾，鈴木 晶子¹⁾，伴 聡¹⁾，瀬川 篤記²⁾，小山 徹也³⁾，吉田 カツ江⁴⁾，城下 尚⁵⁾

1) 桐生厚生総合病院 中央検査部 病理 2) 県立県民健康科学大学診療放射線学部 3) 群馬大学大学院病理診断学，4) 老年病研究所付属病院，5) 介護老人保健施設 銀嶺

【はじめに】クリプトコッカス症は主に *Cryptococcus neoformans* による感染症であり、免疫不全者のみならず、免疫正常者にも稀に発症することが知られている。胸部 CT では様々な陰影を伴うが、結節影を呈する場合は肺癌との鑑別が困難である。今回臨床的に肺癌との鑑別が問題となったが、組織・細胞診検査にて診断し得た肺クリプトコッカス症を経験したので報告する。

【症例】症例 1: 80 歳代女性、発熱のため受診。CT にて右 S4 領域末端に 30×31mm 大の結節腫瘍を認め、気管支鏡検査において組織生検・擦過細胞診が行われた。症例 2: 70 代男性、前立腺癌に対するスクリーニング検査により左 10c 末端に 15×23mm 大の腫瘍性病変が発見されたが、確定診断に至らず、診断目的に胸腔鏡下左下葉部分切除術が施行され、術中迅速診断時に捺印細胞診標本を作製した。

【細胞所見】症例 1: 背景に炎症細胞はほとんど認められず、多数の繊毛円柱上皮と大型の多核組織球が散見された。強拡大では組織球の中に莢膜を有した大小様々なおわん状、三日月状、二重円盤状の担子胞子が観察された。症例 2: 背景に多数のリンパ球を認め、多核巨細胞や組織球が出現していた。組織球には症例 1 同様、担子胞子が観察された。

【組織所見】症例 1: リンパ球の炎症細胞浸潤と壊死を伴って類上皮細胞肉芽を形成し、多核巨細胞内には莢膜を有した大小さまざまな担子胞子が観察された。Grocott 陽性、PAS・ALB 一部陽性であった。症例 2: 断面は黄白色で均一、辺縁明瞭。リンパ球などの炎症細胞浸潤を伴って類上皮細胞肉芽を形成し、多核巨細胞内に症例 1 同様、担子胞子が観察された。Grocott・PAS 陽性、ALB は一部陽性であった。

【まとめ】クリプトコッカスを貪食した組織球や多核巨細胞が認められた場合、擦過・捺印細胞診でも比較的わかりやすく、肺クリプトコッカス症の診断が可能であると考え。しかし背景に担子胞子のみで出現している場合、赤血球様構造物(赤血球・*Histoplasma capsulatum*・*Pneumocystis jirovecii* など)との鑑別を要する。通常の Pap 染色ではクリプトコッカスは円盤状あるいは目玉焼き状形態のために赤血球として見逃されやすいが、赤血球に比べて大小不同が強く、形態の多彩性がみられる。また赤血球の縁取りより厚い縁取り感をきたすとされている。疑わしい時には Grocott や PAS、ALB 染色を併用し注意深く診断していく必要がある。

一般演題2

左上葉支に発生した粘表皮癌の一例

深代やす子、真下祐一、森川容子、稲垣圭子、稲垣秀行、大野順弘
利根中央病院 病理診断科

【はじめに】

気管支発生の粘表皮癌は全肺癌の 0.1%と稀な悪性腫瘍である。今回、私たちは術前の気管支擦過細胞診にて診断に苦慮した気管支原発高悪性度粘表皮癌の一例を経験したので報告する。

【症例】

70 歳代男性、血痰を認めたため当院総合診療科を受診。胸部 CT にて左肺舌区気管支の狭窄と周囲の肥厚を認めたため、呼吸器科へ紹介。気管支細胞診、洗浄細胞診、気管支肺生検が行われ、その後、気管支形成を伴う肺上葉切除が施行された。

【細胞所見】

多数の異型細胞がシート状や重積性を示す集塊を形成して認められた。腫瘍細胞は、核は類円形で高度の異型を示し、核中心性で扁平上皮化生様の細胞質をもつが、細胞質には粘液が認められた。小型の粘液産生細胞も混在していた。粘表皮癌に特徴的な所見と思われたが、気管支腺由来である粘表皮癌は気管支擦過細胞診には出現しにくいと考え、鑑別診断として、扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌、粘表皮癌などをあげ、非小細胞癌として報告した。

【組織所見】

好酸性の厚みのある広い細胞質と細胞間橋がみられる角化型の扁平上皮癌様の細胞と、クロマチンが密な類円形の核と好酸性の乏しい細胞質を有し、一部は細胞質に空胞状の粘液を含む結合性の乏しい中間細胞様の細胞がみられた。これらの所見から唾液腺型の腫瘍である高悪性度粘表皮癌と確定診断された。

【まとめ】

粘表皮癌は気管支腺発生で腫瘍が気管支粘膜下に存在するため、気管支擦過細胞診では出現しにくいとされているが、浸潤増殖の形態によっては気管支擦過細胞診でも十分に細胞採取されることがある。そのことを念頭に置き、特徴的細胞像を事前に把握することで、より正確な組織型の推定が可能であると考えられた。

一般演題3

細胞診検体中の EGFR 変異陽性症例の臨床細胞学的検討

鈴木司¹⁾、長澤大輔^{1,2)}、阿久津朋子^{1,2)}、仲間盛之²⁾、片山彩香³⁾

渋川医療センター、病理診断科¹⁾、同、臨床検査科²⁾

群馬大学大学院 医学系研究科臨床医学領域 病理診断学講座³⁾

【はじめに】近年、肺癌をはじめとして分子標的治療の登場により病理診断科に遺伝子診断依頼が増えている。日本人の肺腺癌の半数近くを占める上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性例では分子標的治療薬の適応を目的としたコンパニオン診断の依頼が多い。体腔液からの検査はセルブロックでの変異検出が報告されているが、細胞からの報告例はほとんどない。日本肺癌学会編の肺がん取扱い規約では胸水材料から遺伝子検査用の検体への応用が可能であると記載されているが、ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規定およびゲノム診療用病理組織検体取り扱い規程には取り上げられていない。現時点では細胞診の細胞を用いた遺伝子検査では検体の取り扱いについての明確な指針が示されていない。今回我々は当院にて細胞から EGFR 検査を実施した症例について臨床細胞学的に検討し、今後の遺伝子検査の増加、多様化に対応する体制を模索した。

【対象と方法】2017年3月から2019年5月までの2年2か月の間に当院にて細胞診の残余検体にて EGFR 遺伝子検査を実施した症例について検討した。細胞の提出で検査された症例に限定し、胸水などからセルブロックを作製、検査された症例は除外した。

【結果】肺癌 EGFR 遺伝子解析に無処理の細胞を提出した件数は17件であった。年別にみると2016年は4例、2017年は4例、2018年は7例、2019年は(5月時点)2例であった。2016年の4例は検討が十分にできないため今回の検討からは除外した。13例では細胞診陽性判定時の平均年齢は76.1歳(69-86歳)、男性6例、女性7例であった。臨床病期は全てIV期で、すでにEGFR陽性が確認され分子標的薬による治療後に腫瘍の再増大によりEGFR, T790Mの確認を目的に検査された症例も含まれていた。推定組織型はすべてが腺癌であった。検体は胸水が7(3)例、気管支洗浄液が3(2)例、腹水が2(1)例、喀痰が1(1)例であった。[()内はEGFR変異陽性がみられた症例数]。検査が実施された検体が当院病理診断科に受付されてからEGFRの結果が臨床医に報告されるまでの時間は6-14日、中央値11日であった。細胞像は13例のうち11例が腺癌の推定まで比較的容易な症例で腫瘍細胞量も十分であった。2例は腫瘍細胞が孤立散在性で大型異型核がみられたが、いずれもEGFR変異陽性症例であった。EGFR陽性症例と陰性症例では細胞学的な相違点はなかった。

【考察】細胞から遺伝子解析を行った場合、FFPEに比して検査の提出までの時間が短縮される。ホルマリン固定条件によってDNAおよびRNAの断片化が生じる可能性についても低くなる。進行期の肺癌では細胞を用いた遺伝子検査の有用性が高いと考えられた。

令和元年度第2回がん検診細胞診・組織診従事者講習会

細胞診断における医療の質と安全

群馬大学大学院医学系研究科 医療の質・安全学講座

小松康宏

米国の死因第三位は医療事故関連といわれている。医学技術が発展し、医療安全レベルが高まれば高まるほど、医療事故のリスクは高まる。それまでは適応外と考えられていたハイリスク患者も治療の対象になること、診療プロセスが複雑となり、一つの医療行為に多職種・多部門が関連し、治療の分断が生じうるからである。

病理診断、細胞診断も例外ではない。日本医療機能評価機構による医療事故情報収集等事業の第 21~24 回報告書では「病理に関連した医療事故」が取り上げられている。対象となった 2010 年に医療事故事例は 53 件(細胞診標本は 9 件)、ヒヤリ・ハット事例は 142 件(細胞診標本は 27 件)であった。検体紛失、検体取り違え、判定間違いなどが報告されているが、このほかに、検体提出忘れ、検体混入、検査結果未忘れ/見落とし、入力間違いなど様々なプロセスでエラーが発生しうる。

医療事故の多くは、知識や技術不足によるものでなく、ヒューマンエラー、コミュニケーション、リーダーシップ、システムに起因することが多いといわれる。病理診断は治療方針を決める重要な診断であり、関連するエラーを最小化するため病理学会は 2016 年に「病理検体取扱いマニュアル」を作成した。マニュアルやガイドラインを作成しても、現場の診療・業務プロセスが変わるとは限らない。ガイドラインやエビデンスを現場の診療に適用したり、業務効率を改善する哲学、手法は” Quality improvement”といわれる応用科学であり、第3のトランスレーショナル・リサーチともいわれる。本講演では、医療の質・安全をめぐる国際的な現況、医療の質・安全を強化する Quality improvement の概念と手法を臨床細胞学の視点も踏まえまとめたい。