

病理・細胞

精度管理実務委員

長崎 雅幸	島根大学医学部附属病院
田中 達夫	松江赤十字病院
上垣 真由子	島根大学医学部附属病院
片寄 充男	島根県立中央病院
吉原 孝紀	松江市立病院
山下 大貴	浜田医療センター

【はじめに】

令和元年度島根県臨床検査技師会の精度管理調査実施に伴い、病理・細胞検査部門はフォトサーベイを行った。病理検査と細胞検査に分けてサーベイを実施し、参加施設は病理検査が 12 施設、細胞検査が 11 施設であった。

【実施要項】

設問内容については、以下のとおり実施した。

病理検査フォトサーベイ

- ① 肉眼像で示された組織の部位を問う問題(設問 1)
- ② HE 染色標本の染色不良及びアーチファクトの原因を問う問題(設問 2)
- ③ 特殊染色に関する問題(設問 3)
- ④ 免疫組織化学染色の染色態度より、推定病変を問う問題(設問 4)
- ⑤ 病理検査に関する作業環境、検体処理などについて問う問題(設問 5)

細胞検査フォトサーベイ

パパニコロウ(Pap)染色の細胞像を問う問題(設問 1～5)

以上の病理検査 5 問、細胞検査 5 問を出題し、評価対象とした。

【サーベイ成績の概要】

今回の設問別回答数および回答率を下記に示す。細胞検査フォトサーベイ設問 3 については正解率 80%に満たなかったため、評価対象外とした。

病理検査フォトサーベイ(参加施設数:12 施設)

設問	正解番号	回答					
		1	2	3	4	5	
1	3	件数	0	0	12	0	0
		回答率	0%	0%	100%	0%	0%
2	3	件数	0	0	12	0	0
		回答率	0%	0%	100%	0%	0%
3	4	件数	0	0	0	12	0
		回答率	0%	0%	0%	100%	0%
4	3	件数	0	0	12	0	0
		回答率	0%	0%	100%	0%	0%
5	1	件数	12	0	0	0	0
		回答率	100%	0%	0%	0%	0%

細胞検査フォトサーベイ(参加施設数:11 施設)

設問	正解番号	回答					
		1	2	3	4	5	
1	5	件数	0	0	0	0	11
		回答率	0%	0%	0%	0%	100%
2	5	件数	0	0	0	0	11
		回答率	0%	0%	0%	0%	100%
3	4 評価対象外	件数	0	0	3	8	0
		回答率	0%	0%	27.3%	72.7%	0%
4	2	件数	0	11	0	0	0
		回答率	0%	100%	0%	0%	0%
5	3	件数	0	0	10	0	1
		回答率	0%	0%	90.9%	0%	9.1%

【正解・解説】

<病理検査フォトサーベイ>

設問 1 3. c

写真 A は胃癌手術標本のホルマリン固定後の写真であり写真の右側が噴門側、左側が幽門側で、赤線枠内は食道胃接合部を示している。赤線枠内の組織像として適切なものは写真 c である。写真 c の右側が食道の重層扁平上皮、左側が噴門の腺上皮で中央に扁平上皮と腺上皮の移行像が見られる。

写真 a は胆嚢の組織像で、粘膜上皮は背の高い単層円柱上皮細胞である。

写真 b は脾臓の組織像であり、写真上方には脾臓の被膜が見られ、写真下方にリンパ球の集まった白脾髄や、白脾髄を貫く中心動脈が見られる。

写真 d は小腸の組織像で、腸絨毛の表面に杯細胞の見られる単層円柱上皮が確認できる。

写真 e は、尿管の組織像で、6~8 層の尿路上皮で覆われているのがわかる。

参考文献:入門人体解剖学.南江堂.2009

入門組織学. 南江堂.2008

(文責:片寄充男)

設問 2 3. A:メス傷 B:コンタミネーション C:しわ D:染色不良 E:気泡

写真 A:メス傷が考えられる。石灰化など硬い組織成分の薄切や、薄切前の替刃に硬い物を触れさせたため、メスの刃こぼれや変形を生じている。替刃を交換し、薄切途中のブロックに起因するのであれば、表面脱灰を行った後に薄切する。

写真 B:エオジン好性の角化扁平上皮細胞が混入したエオジン好性不整形で厚みはなく、元の組織構造とは全く関係なく、混入物として認識できる。

一般的には作業者の手指から剥離した扁平上皮細胞が考えられる。切片貼り付け前に手指が接触したことや伸展時の温浴槽に手指を入れたこと、エオジン染色液に手指を入れたことなどが原因として考えられる。温浴槽は様々な切片を伸展するため、微細な切片を拾う可能性もあり、水面が汚れた際は水の入れ替えが必要である。エオジン染色液に微細な組織片や粒子を確認した場合は、濾過してから使用することをお勧めしたい。

写真 C:切片にしわが見られる。薄切時の切片のしわや変形、伸展時に誤って切片に触れた場合などに生じる。対処法としては、薄切時のしわや変形は水槽に浮かべている間に小筆などでとる。

写真 D:ヘマトキシリン染色不良が考えられる。本症例は、ヘマトキシリン未染色標本である。鏡検して核染色の程度を確認し、再染色を行う必要がある。

写真 E:気泡が見られる。正円形で輪郭の明瞭な構造物を認める。中心部はピントがずれ、大きなものでは構造物内の切片が乾燥する。封入剤に混入した気泡により発生する。封入剤に気泡が溶け込んだら再封入するかピンセットなどで気泡を除く。

(文責:山下大貴)

設問 3 4. PAS 染色

写真 A は、大腸粘膜上皮に存在する杯細胞が赤紫色に染色されている。写真 B は、腎臓の糸球体基底膜や尿細管上皮の基底膜が赤紫色に染色されている。これらの染色態度に共通する染色は PAS 染色である。PAS 染色は糖質を検出する一般的染色法で、その主な染色対象としては、中性粘液、腎糸球体基底膜、グリコーゲン、真菌、アメーバなどがある。

コンゴー赤染色はアミロイドの証明を目的とし、橙赤色に染色される。

アザン染色は膠原線維、細網線維をアニリン青で選択的に染め出す染色法で線維化病変をはじめ筋線維、基底膜、線維素、腫瘍性病変などの観察に用いられる。腎糸球体基底膜は青色に染色される。

PTAH 染色は線維素の検出を目的とするほか、横紋筋内の横紋の証明にも用いられ、青藍色に染色される。

ムチカルミン染色は上皮性粘液の検出を目的とするほか、クリプトコッカスの証明にも用いられる。大腸杯細胞は赤色に染色される。

(文責:長崎雅幸)

設問 4 3. 転移性肺腺癌(大腸癌)

CK7/CK20 の染色パターンにより推定される腫瘍細胞の由来は以下の通りである。

- CK7 (+) / CK20 (+) : 膵・胆道系癌、尿路上皮癌、Merkel 細胞癌、卵巣粘液性癌など
- CK7 (+) / CK20 (-) : 肺腺癌、乳癌、卵巣非粘液性癌、子宮内膜癌、中皮腫など
- CK7 (-) / CK20 (+) : 大腸癌、胃癌、小腸癌など
- CK7 (-) / CK20 (-) : 肺小細胞癌、肺扁平上皮癌、前立腺癌、腎癌、肝細胞癌など

また、TTF-1 は肺腺癌や小細胞癌、NapsinA は肺腺癌や腎癌、CDX-2 は消化管に発現の見られるマーカーである。

HE 染色像では、核異型高度な高円柱状腫瘍細胞が、乳頭管状腺管や篩状腺管を形成し増生する carcinoma を認める。IHC の染色結果は、CK7 (-)、CK20 (+)、CDX-2 (+)、TTF-1 (-)、NapsinA (-) であった。

本症例は大腸癌の既往があり、HE 染色像の所見と、IHC 染色の CK7/CK20 の染色パターンならびに CDX-2 の陽性像から転移性大腸癌が推定される。

扁平上皮癌では、CK7、CK20 共に陰性であり CDX-2 (-) となるので本症例の染色態度とは合致しない。原発性肺腺癌では、TTF-1、NapsinA が共に陽性であり CK7 (+)、CK20 (-)、CDX-2 (-) であるので本症例の染色態度とは異なる。転移性乳癌では、CK7 (+)、CK20 (-) であり CDX-2 (-) となるので本症例の染色態度とは合致しない。肺小細胞癌では、CK7、CK20 共に陰性であり CDX-2 (-) となるので、本症例の染色態度とは異なる。

(文責: 吉原孝紀)

設問 5 1. ホルマリンを使用する部署では、第1管理区分(管理濃度:0.2ppm 以下)になるような措置を講じることが必要である。

1. 特定化学物質障害予防規則で、ホルムアルデヒドの管理濃度は 0.1ppm と定められている。管理濃度以下の第1管理区分となるよう、作業環境測定(6ヶ月に1回)の実施や局所排気装置の設置など、対策を講じる必要がある。
2. 組織に対する脱灰処理・固定時間(固定の過不足)、薄切から染色までの長期保管は、免疫染色の染色性に影響を与える(主に染色性の低下)。免疫染色は特に診断へ与える影響が大きいので、組織固定の時点から免疫染色を意識して標本作製を行うことが望ましい。
3. 免疫染色での陽性コントロール切片は、試薬が適切に切片上に分注されたか、というハード面と、抗体や反応系試薬が劣化していないか、というソフト面、両面の精度管理に有用である。
4. , 5.

がんゲノム医療は 2019 年 6 月より条件付きで保険診療となった。

がんゲノム医療中核病院・連携病院等に指定されていない施設でも、遺伝子パネル検査用にパラフィン検体を提供することはあり得る。遺伝子パネル検査用に用いる検体の詳細な取扱い方法は、「ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱い規定(日本病理学会)」に記載され

ている。

「4. 固定時間は 6-48 時間」「5. 10%中性緩衝ホルマリンで固定する」という固定条件は、特に重要な条件として多くの施設でご理解いただきたい内容である。

(文責:上垣真由子)

<細胞検査フォトサーベイ>

設問 1 5. HPV 感染細胞

オレンジ G やライトグリーンに染色され、核の周りが白く抜けたコイロサイトが見られる。個々の細胞は、核腫大、核形不整やクロマチン増量などの核異型を伴って見られる。以上の所見より、HPV 感染細胞が妥当である。

ヘルペスウイルス感染細胞は、すりガラス状核で核内無構造、多核形成、核の圧排像などが特徴的である。

クラミジア感染細胞は、細胞質内封入体を形成し、核を圧排している。内部にはヘマトキシリンに染まった顆粒が均等ないし不均等に分布し、中心部に標的形成が見られる。星雲状封入体が重要な所見であるとされている。

(文責:山下大貴)

設問 2 5. 小細胞癌

小型裸核状の異型上皮細胞が、結合性の緩い集塊や、孤立性に見られる。細胞質は乏しく、クロマチン増量した不整形な核の圧排像が見られ、小細胞癌が示唆される所見である。

線毛円柱上皮細胞は核偏在性で、一端に線毛や刷子縁が見られる。リンパ球では上皮性結合は見られない。腺癌は、淡く豊富な細胞質をもち、偏在性の核や明瞭な核小体が特徴として見られる。

参考文献:スタンダード細胞診テキスト.医歯薬出版株式会社.2019

設問式 細胞診カラーアトラス サイトズーム.株式会社 近代出版.2009

(文責:片寄充男)

設問 3 4. 浸潤性微小乳頭癌

多量の立体的細胞集団が見られる。細胞密度の高い類円形ないし多稜形集団が主体で、集団間は背景が白く抜ける鮮明なコントラストが認められる。細胞は N/C 比が高く、クロマチンの増量が認められる。核は集団の中心側に位置し、細胞質表面は外周に配列する集団を見る。いわゆる inside-out pattern に相当する。このように立体的細胞集団が島状に見られ inside-out pattern を示す特徴的な出現様式から浸潤性微小乳頭癌(invasive micropapillary carcinoma;以下,IMPC)の推定は可能である。

IMPC はリンパ節転移を高頻度に見る予後不良な浸潤性乳癌の 1 亜型であり、通常型の浸潤

性乳管癌との混合型が約 5%とされ、純粋型は 1-2%とされる¹⁾。

混合型の IMPC では穿刺部位により細胞像は異なることから細胞診での推定診断は困難な場合があるが、本症例は組織学的に純粋な IMPC と診断されており、細胞診でみる異型細胞はすべて IMPC の定型像である。純粋型の IMPC の特徴として標本全体に 3D を思わす立体的細胞集団が島状に見られ、上皮細胞の極性は反転し、辺縁部には分泌縁を有する inside-out pattern を示す。細胞集塊は 10 数個ないし 50 個程度で比較的均一であり、細胞診でも組織型の推定は可能とされる^{2,3)}。

3 施設で浸潤性乳管癌(腺管形成型)を選択されたが、通常の乳管癌では乳頭状や腺管を思わす像はあるが IMPC に比べて平面的な集団で inside-out とは逆の outside-in の細胞像をとる。異型細胞の島状の出現、inside-out pattern で IMPC と推定することは可能と考えたが、評価対象外の設問となってしまったことは今後の課題としたい。

参考文献:

- 1) 日本乳癌学会:乳腺腫瘍学. 第 2 版, 金原出版, 東京, 2016, p29-30
- 2) 津曲幸二, 坂本吾偉, 秋山 太・他:乳腺の invasive micropapillary carcinoma の臨床診断と臨床的意義. 乳癌の臨床 2001;16:441-447
- 3) 林 透, 島尾義也, 石川恵美・他:乳腺腫瘍 up to date:WHO 分類改訂の要点 II, 乳頭状病変(2):浸潤性微小乳頭癌. 病理と臨床 2013;31:1083-1088

(文責:田中達夫)

設問 4 2. 濾胞性腫瘍

類円形の核を持つ濾胞上皮細胞集塊が小濾胞構造を呈している。比較的均一な小濾胞が大型集塊あるいは散在性に出現しており、選択肢からは濾胞性腫瘍が最も考えられる。

腺腫様結節が濾胞構造を呈する場合は、大きささまざまな大きさ(濾胞の大小不同)であり、今回の症例とは鑑別可能である。

乳頭癌の亜型である濾胞型乳頭癌では、均一な濾胞構造を呈する。ただし、核所見はすりガラス状核・核溝・核内封入体といった一般的な乳頭癌の核所見を呈するため、本症例とは異なる。

髓様癌は一般に広い胞体で結合性が乏しく、背景のアミロイドや顆粒状クロマチンを認める。本症例とは細胞像が異なる。

悪性リンパ腫は、N/C 比の高い異型細胞が結合性なく散在性に出現する。細胞像は均一であるが、本症例は明らかに結合性を認める。

(文責:上垣真由子)

設問 5 3. 悪性リンパ腫

Pap 染色像の弱拡像では、細胞結合性の認められない単核細胞が孤在性に出現している。Pap 染色の強拡像では、核腫大・核形不整・クロマチン増量・複数個の核小体を伴う N/C 比の上昇した異型細胞が認められ、Large cell type の malignant lymphoma が推定される細胞像である。

鑑別診断としては、腺癌では、異型細胞が上皮性結合を呈し様々な形状の集塊として認められることが多く、細胞結合性の有無が鑑別となる。低分化腺癌では細胞結合性が低く、しばしば悪性リンパ腫との鑑別を要することがあるが、悪性リンパ腫と比較すると N/C 比が低く核偏在性を伴う。

扁平上皮癌では角化型の場合、光輝性や奇形などの細胞質変化をみる異型角化細胞が核形不整や核濃染などの核異型を伴って出現する。非角化型の場合は、粗顆粒状のクロマチンパターンを呈する核中心性の異型細胞が流れるようなシート状の配列を伴って出現するのが特徴である。

中皮細胞では核腫大・核形不整・クロマチン増量・クロマチンの明瞭化などの核異型は認められない。

悪性中皮腫では細胞質が豊富な異型細胞が集塊ないし孤在性に認められ、相互封入像や多核などの中皮細胞に特徴的な所見を呈する場合もある。

(文責: 吉原孝紀)

【講評】

出題内容については、例年通り病理検査、細胞検査フォトサーベイともに出題分野に偏りなく、かつ 80%以上の正解率が期待できる問題を構成し出題した。

病理検査フォトサーベイの結果は、全問正解率 100%であり良好な成績であった。細胞検査フォトサーベイの結果は、設問 1,2,4,5 は概ね正解率 100%であったが、設問 3 については正解率が 72.7%であり評価対象外となった。設問としては典型的な細胞像を提示したつもりであったが、正解となる「浸潤性微小乳頭癌」は発生頻度の低い組織型であり、細胞像を見慣れていないことも誤答となった要因と思われる。設問の詳細については解説を確認していただきたい。

細胞検査フォトサーベイの施設別の正解率としては、正解率の最も高い施設で 100%、正解率の最も低い施設で 60%であった。出題数が少ないこと、施設によって扱う検査領域に偏りがあることなど一概には言えないが、この施設間差については今回の結果も含めて今後の課題としたい。

最後に、今回の精度管理調査にご協力頂いた実務委員の皆様はじめ、関係者の皆様に感謝申し上げます。