

唾液腺細胞診ミラノシステム



河原 明彦

久留米大学病院 病理診断科・病理部

1. ミラノシステムのコンセプト

子宮頸部および甲状腺ベセスダシステムや尿細胞診パリシステムにならう形で国際的な唾液腺細胞診報告様式の検討が進み、2018年3月に Milan System Atlas が出版されました (写真1)。このミラノシステムは、2015年イタリアのミラノで開催された ECC (ヨーロッパ細胞学会) にて提案され、ASC (米国細胞学会)、IAC (国際細胞学会) の支援のもとで進行し、14カ国、40名以上の細胞病理医が協力し、1) 検討根拠に基づき、2) 診断者に使いやすく、3) 治療に役立つ分類をめざすというコンセプトで作られています。日本からは樋口佳代子先生 (沖縄協同病院病理診断科) と浦野 誠先生 (藤田保健衛生大学医学部病理診断科) が Milan System Atlas の作成に深く携わられました。国際基準策定の意義として、1) 共通言語により病理と臨床のコミュニケーションの向上、2) 医療の質の向上、3) 細胞診断と病理診断との対応の推進、4) 唾液腺腫瘍の疫学、分子生物学、病理学、診断学に関連した研究推進、5) 施設間でのデータの共有と共同研究の推進などが挙げられています。2018年6月9-14日にマドリッドで開催されました第41回ヨーロッパ細胞学会における唾液腺細胞診のシンポジウムでは、多くの参加者がこのミラノシステムの発表を興味深く拝聴していました (写真2)。

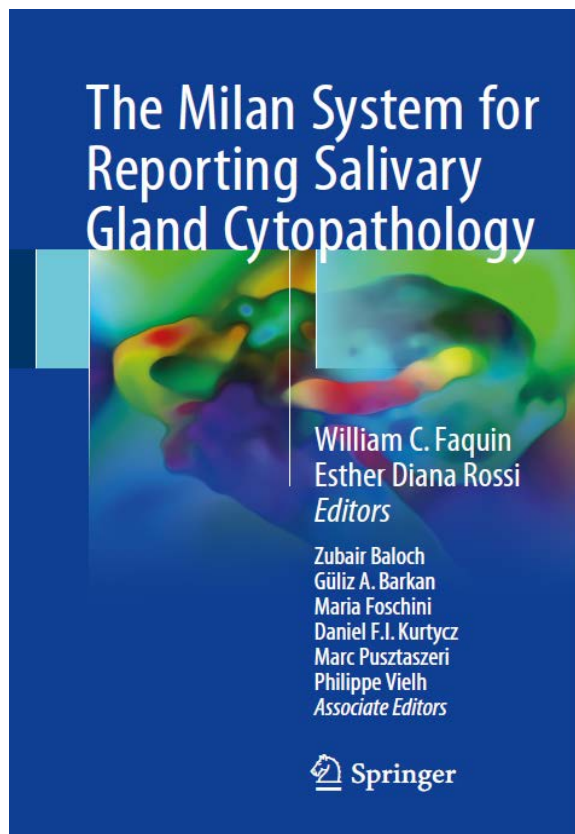


写真1 Milan System Atlas



写真2 第41回ヨーロッパ細胞学会にて

2. ミラノシステム -6つの診断カテゴリー-

ミラノシステムの特徴は、6つの診断カテゴリーに分けられていることです。その内容は、①診断不適正(Non-diagnostic)、②非腫瘍性(Non-Neoplastic)、③意義不明な異型(Atypia of Undetermined Significance-AUS)、④腫瘍性(Neoplasm)(良性(Benign)および悪性度不明(Salivary gland neoplasia of Uncertain Malignant Potential-SUMP))、⑤悪性疑い(Suspicious for

Malignancy)と⑥悪性(Malignancy)により構成されています。ミラノシステムは、腫瘍と非腫瘍を別のカテゴリーとして区別して、各カテゴリーに悪性のリスク(ROM: Risk of Malignancy)や臨床的対応が記載されており、カテゴリーの理解を共有できるようになっています。また、悪性腫瘍では低悪性と高悪性の区別を推奨し、セルブロックや液状細胞診検体などを用いた補助的診断(免疫染色、遺伝子検査、フローサイトメトリー等)の必要性も求めています。

3. 診断カテゴリーの定義

次にミラノシステム6つの診断カテゴリーについてその定義を紹介させていただきます。

診断不適正は、量的・質的に不十分で細胞診断ができない検体であり、検体不良に相当するカテゴリーです。

「検体適正」について、確立された基準は設定されていませんが、最低60個以上の細胞が目安になるようです。非腫瘍性は、良性の非腫瘍性病変の細胞所見を示す検体で、炎症性変化、化生性変化、感染症などを含むカテゴリーです。具体的には、慢性唾液腺炎や耳下腺内リンパ節のような病変が含まれるようです。ベセスダシステムにあるような意義不明な異型というカテゴリーがミラノシステムにも設けられています。この定義は、非腫瘍性が腫瘍性かを確定できない検体あるいは細胞異型があり、

「診断不適正」には分類できない腫瘍成分の微量な検体が含まれます。腫瘍性病変は良性と悪性度不明の2つに分けて評価を行います。良性は確立された細胞学的診断基準に基づいて、明らかに良性腫瘍といえる病変を分類するため、多形腺腫とワルチン腫瘍が大半を占めることとなります。一方、悪性度不明は腫瘍性を考えるが、良悪性鑑別困難な検体であり、このカテゴリーに入る悪性腫瘍の大半は低悪性腫瘍であると思われます。その他に、異型扁平上皮化生細胞、異型腫瘍性筋上皮細胞や球状硝子体を伴う多形腺腫や基底細胞系腫瘍、オンコサイト腫瘍もこのカテゴリーに分類されるでしょう。悪性の疑いの定義は、「悪性所見のすべてが揃っていないわけではないが、悪性所見のいくつかのみがみられ、全体として悪性であることが示唆される検体」です。原発性腫瘍のみならず転移性腫瘍や悪性リンパ腫にも適用され、このカテゴリーの大半は悪性腫瘍により占められることが想定されます。また、高異型細胞が含まれるが細胞量がやや不足するような検体も含まれます。悪性の定義は、「細胞所見あ

るいは補助診断と合わせて悪性と診断される検体」であり、可能であれば推定組織型と悪性度を記載することが推奨されています(写真3)。原発性腫瘍の診断のみならず、転移性腫瘍や悪性リンパ腫、肉腫の組織型についても記載するようになっています。

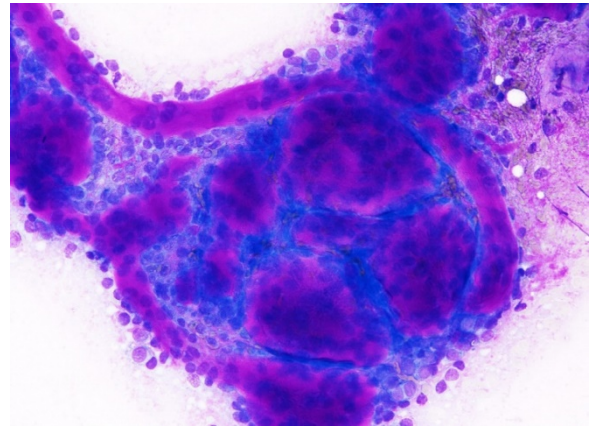


写真3 組織型と悪性度を推定するための細胞所見

このように、ミラノシステムの運用において、腫瘍性病変を鑑別することが最も重要なことであり、腫瘍を否定できなければ意義不明な異型(AUS)に、典型的多形腺腫あるいはワルチン腫瘍であれば、良性腫瘍と診断します。組織推定困難例や良悪性鑑別困難な腫瘍は悪性度不明な腫瘍(SUMP)に分類し、悪性と考えた場合は低悪性・高悪性を区別しながら診断を行っていくことになるでしょう。同時に意義不明な異型(AUS)や悪性度不明な腫瘍(SUMP)の割合はできるだけ下げる努力をしながら、ミラノシステムの有用性を検証していくことになるでしょう。唾液腺腫瘍の補助診断の推奨として、FFPEセルブロックを使用した免疫染色がよく用いられているという報告があります¹⁾。その主な目的は、リンパ腫の除外診断、高悪性腫瘍の質的診断および基底細胞系腫瘍からの腺様嚢胞癌の除外診断です。一方、唾液腺

腫瘍の穿刺吸引細胞診断に補助的な技術を使用しないという意見もあり、穿刺吸引細胞材料の限界や診断における有用性の欠如などがその理由として挙げられています。近年、唾液腺腫瘍の診断は免疫染色マーカーのみでなく、FISH や RT-PCR を用いた遺伝子診断も必要とされ始めています。例えば、腺様嚢胞癌では MYB-NFIB の遺伝子異常を、粘表皮癌では MECT1-MAML2 の遺伝子異常を証明することにより、判定困難例を正確に組織診断す

ることが可能になります。また、分泌癌では ETV6-NTRK3 の遺伝子異常と共にリン酸化STAT5の活性化がみられますので²⁾、この蛋白異常を証明することが組織型推定に役立つこともあります。したがって、これからの唾液腺腫瘍の診断は組織構築や細胞形態の理解とともに、遺伝子異常とタンパク発現を含めた総合的な理解が必要になります。

4. ミラノシステムの今後

最後に、細胞診の報告様式については各臓器で多くの検討を重ね、その領域(検体)に対応したものが種々存在するのが今日の実情です。先日開催されました第57回日本臨床細胞学会秋期大会において「唾液腺細胞診ミラノシステムの実際の運用と問題点」についての発表および討論が行われました(写真4)。今後、日本における唾液腺腫瘍の報告様式の変遷を理解しながら^{3,4)}、国際的な統一報告様式であるミラノシステムの導入や普及についての討論が日本において始まろうとしています。



写真4 第57回日本臨床細胞学会秋期大会にて

【引用文献】

1. Rossi ED et al. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: Analysis and suggestions of initial survey. *Cancer Cytopathol.* 2017; 125: 757-766
2. Kawahara A, et al. Diagnostic utility of phosphorylated signal transducer and activator of transcription 5 immunostaining in the diagnosis of mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland: A comparative study of salivary gland cancers. *Cancer Cytopathol.* 2015; 123: 603-11.
3. 樋口佳代子, 河原明彦. 唾液腺穿刺吸引細胞診に関するアンケート結果. *日本臨床細胞学会雑誌* 2014; 53: 152-7.
4. 唾液腺腫瘍の組織診・細胞診: コンサルテーション症例に学ぶ実践的診断法. メジカルビュー社. 2018.

さて、前回に引き続き「DNA」である。今やDNAといえば、小学生だって知っているコトバだ。「じゃ、DNAって何？」と尋ねると、多少知識のある子なら「いでんし。」などという答えを返してくれることだろう。こちらもいい大人なので「へー、すごいねー、よく知ってるね」とほめてあげたいところだが、これがチョコちゃん(5歳・NHK)であったなら「ぼーっと生きてんじやねーよ！」と叱られるに違いない。遺伝子とDNAはイコールというわけではないからである。

以下は、ある会社の入社式における社長のご挨拶の一部抜粋である。「:わが社は常に新しい分野を開拓してきました。この気風はまさにわが社のDNAであります。皆さんもこのDNAを大切に、大きく育てていただきたいと思っております。」社長は、「次世代に伝承されていくべき根源的な要素を含む何か一みたいなものを称してDNAと言っておられる。このDNAをデオキシリボ核酸と略さずに読み替えてみれば、ご挨拶はかなり間抜けである。それはDNAの使い方に誤りがある証拠、というわけだ。しかしこういうDNAの使われ方は今や珍しくない。いいのかわ?」社長、ここはDNAじゃなく「伝統」でよかったですか。(文・藤田勝)



連載13

「DNA」の巻き ~その2~

しかるに昨今、コトバとしてのDNAは、多方面にわたって独り歩きをしまくっている。前述の「DNA=遺伝子」といった誤認などはまだいいほうで、すでにコトバとしてのDNAはそんな概念すら飛び越えたところにある。だからここで一つ提案したい。これからはDNAという省略形をやめて「デオキシリボ核酸」とフルネームでいきませんか。省略なしにすると、DNAにまつわる拡大解釈はかなり防げるのではないかと。

以下は、ある会社の入社式における社長のご挨拶の一部抜粋である。「:わが社は常に新しい分野を開拓してきました。この気風はまさにわが社のDNAであります。皆さんもこのDNAを大切に、大きく育てていただきたいと思っております。」社長は、「次世代に伝承されていくべき根源的な要素を含む何か一みたいなものを称してDNAと言っておられる。このDNAをデオキシリボ核酸と略さずに読み替えてみれば、ご挨拶はかなり間抜けである。それはDNAの使い方に誤りがある証拠、というわけだ。しかしこういうDNAの使われ方は今や珍しくない。いいのかわ?」社長、ここはDNAじゃなく「伝統」でよかったですか。(文・藤田勝)