論 文 の 内 容 の 要 旨

論文提出者氏名	樋口佳代子
論文審査担当者	主　査　　中山　淳 副　査　　菅野　祐幸　・　宇佐美　真一

論　文　題　目

Cytological Features of Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Gland: Fine-Needle Aspiration of Seven Cases.

唾液腺乳腺類似分泌癌の細胞学的特徴―7例の穿刺吸引細胞診の報告

（論文の内容の要旨）

【背景】唾液腺の Mammary analogue secretory carcinoma（MASC、乳腺相似分泌癌）は 2010 年に Skálová によって提唱されたあらたな唾液腺腫瘍分類で、乳腺の分泌癌類似の組織像を示すとともに、乳腺の分泌癌と同じ遺伝子変異― t(12;15)(p13;q25) *ETLV6-NTRK3* 転座により形成される融合遺伝子を有することが特徴である。一方これまで唾液腺の腺房細胞癌として分類されてきた腫瘍の中には、漿液性顆粒に乏しく腺房細胞への分化が明らかでないものがあり、その中に乳腺の分泌癌類似の組織像を示すものがあることが指摘されていた。Skálová らが MASC として再分類した症例について最も重要な形態的鑑別診断は腺房細胞癌であった。以上より従来腺房細胞癌と分類されてきた腫瘍の一部が MASC に相当する可能性があると考えられるが、MASC の穿刺吸引細胞像に関する報告は未だ少ない。

【方法】過去に腺房細胞癌と診断された症例のホルマリン固定パラフィンブロック(FFPE)を用いた RT-PCR 法により *ETLV6-NTRK3* 融合遺伝子の検索をおこなった。15 例に融合遺伝子の存在が認められ MASC と考えられた。そのうち 7 例で穿刺吸引検体が得られたので、それらについて細胞像を解析した。

【結果】

臨床病理学的所見：症例の男女比は 3:4、年齢は 39 才から 68 才で、平均年齢は 51.6 才であった。腫瘍の部位は 5 例が耳下腺、1 例が顎下腺、1 例が副耳下腺、腫瘍径は 0.8cm～3.5cm で平均 1.8cm であった。治療および予後については、6 例で手術のみが、1 例で手術に加え放射線療法が実施されたが、全例とも病期 I で、12 カ月から 90 カ月の経過観察期間内には再発はみられていない。

細胞学的所見：すべての症例において、細胞検体は細胞成分に富み、結合性の低下した合胞体様細胞集団が出現し、背景には多くの組織球が認められ、ヘモジデリンを貪食したものも多くみられた。また 6 例では背景あるいは集団内に粘液様物質を、4 例では背景に小型リンパ球を認めた。また組織で乳頭嚢胞型パターンを示した 2 例では血管間質をともなった乳頭状集塊がめだち、5 例では小型から中型の小濾胞状集団が出現し、管腔内に分泌物をいれていた。また全例で孤在性細胞が認められた。細胞は小型から中形で、細胞の形は立方形、紡錘形、有尾状、多辺形等多様で、核形不整は目立たず、1 例を除いて核小体は不明瞭あるいは小型であった。細胞質は大小の空胞状を示し、1 例では粘液をいれた signet ring cell 様の腫瘍細胞がみられた。いずれの症例も zymogen 顆粒はあきらかでなく腺房細胞への分化を積極的に示唆する所見はみられなかった。

組織学的所見：従来の腺房細胞癌の増生パターンのうち、小嚢胞型増生がすべての症例にみられ、濾胞型増生は 4 例に、乳頭嚢胞型増生は 2 例に、充実性増生は 1 例に認められた。腫瘍細胞は空胞状の細胞質を有し、加えて 4 例では好酸性細胞質を示すものも混在した。核異型や核小体は概してめだたず核分裂像はほとんどみられない。diastase -PAS および Alcian blue 陽性の粘液物質が濾胞様あるいは小嚢胞様の管腔内に認められた。しかし diastase-PAS 陽性のあきらかな zymogen 顆粒はいずれにも認められなかった。免疫組織化学では腫瘍細胞は mammaglobin、S-100 protein、vimentin、MUC1 がいずれの症例でも陽性

性であったが、amylase は陰性で、筋上皮マーカーの p63 は 2 例で一部に陽性、ki67 index は 5%～12.5%、平均値は 7.8%であった。

分子遺伝子学的所見：FFPE 検体を用いた PT-PCR では全例に *ETLV6-NTRK3* 融合遺伝子が確認された。

【考察】MASC の細胞像では背景の組織球や粘液、結合性の低下した合胞体様細胞集団、血管間質、孤在細胞、濾胞状集団などが高頻度に認められる。腫瘍細胞は小型から中型で多様な形態を示し核異型に乏しい。細胞質は空胞状で、淡明、時に粘液をいれている。鑑別診断としては、腺房細胞癌の他、粘液産生を伴う低異型の腫瘍―嚢胞腺癌や粘液腺癌、粘表皮癌、筋上皮関連腫瘍や化生ワルチン腫様などがあげられるが、今回確認された細胞学的特徴が鑑別に役立つと考えられる。また今回の解析により従来腺房細胞癌と分類されてきた腫瘍の一部が MASC に相当することが明らかになった。

【結論】MASC の細胞像では、ヘモジデリンを含む組織球や粘液を背景に、異型に乏しく空胞状の細胞質を有する腫瘍細胞が濾胞状あるいは乳頭状集団で出現し、zymogen 顆粒はあきらかではない。