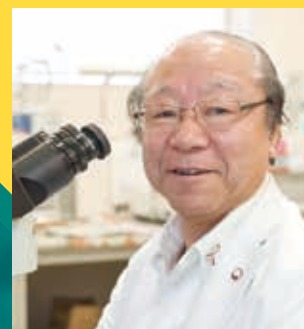


March 2021 White paper

口腔細胞診の診断ポイント

前編

細胞診で、口腔がんを早期に発見するために



執筆

田中 陽一先生

東京歯科大学市川総合病院
臨床検査科病理 客員教授

はじめに

1949年にHerman Medakらイリノイ大学のメンバーによって刊行されたAtlas of Oral Cytology¹⁾(図1)には、部位別に擦過された正常粘膜の細胞像から様々な病変によって変化した細胞像が数多く掲載されている。この本は、本文133ページ、59Plateに及ぶ多数の図を含む大作で、パバニコロウ染色が使用され、当時のスタンダードのTextとなっている。また生検があまり施行されない歯科や医科の開業医の協力も得られており、細胞診を広く臨床に応用しようとしていることがうかがわれる。これを読むと口腔細胞診に残された仕事はわずかしかないのではないかと圧倒される。しかし、今日、注目されている初期の口腔がんや前がん病変への言及は乏しく、診断には婦人科細胞診の影響が強い。もっとも今でもこの捉え方から脱却できないのが現状で、生検や手術材料の病理組織学的診断においても、その影響を強く受けている。また上皮性異形成の扱いにみるように、診断基準も長い間一定せず、様々な変化が加えられてきた。2005年²⁾、2017年³⁾のWHOで、やっと口腔内の上皮内腫瘍性病変intraepithelial neoplastic lesion(2017年では口腔ではoral epithelial dysplasia: OEDとして、口腔以外の頭頸部領域とは独立した分類となった)の概念が注目されるようになった。そして、口腔がんの組織学的主要形態として表層分化型の扁平上皮癌が認識されるようになった。我が国の細胞診でも、先の本にも協力者として記載のある我が国の口腔細胞診の始祖ともいえる渡辺義男先生以来、その流れは変わっていなかった。その中で、2015年に刊行された日本臨床細胞学会編集の細胞診ガイドラインに口腔細胞診が取り上げられたことは、大きな変換点となった(5巻消化器)⁴⁾。ガイドラインでは、パバニコロウ分類に変わって新たな新報告様式が紹介されている。刊行されて6年たった2021年現在は、その普及活動と次への変革への序章と考えている。

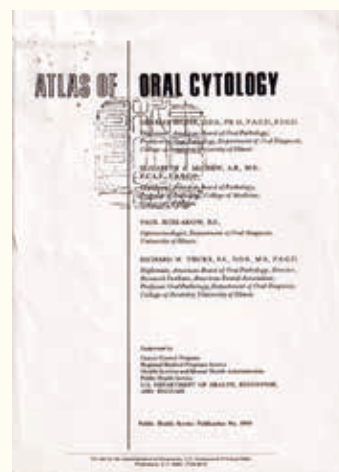


図1 1949年に刊行された Atlas of Oral Cytologyの表紙のコピー (東京歯科大学図書館所蔵)

1 口腔初期がん、前がん病変の組織診断基準の変遷と細胞診

2017年WHO以降、口腔領域の上皮内腫瘍性病変は上皮性異形成=dysplasiaとして認識されるようになった。2019年刊行の口腔癌取扱い規約第2版⁵⁾でも、2017年WHOに準拠して、口腔上皮性異形成(oral epithelial dysplasia: OED)およびTis癌(上皮内癌 carcinoma in-situ: CIS)として、第1版とは異なった見解が示されている。しかし、私はまだ広く

認識されるには時間がかかると思っている。長い間 dysplasiaと診断、特に mild dysplasiaの報告を受けると、臨床医は経過観察をしてきた。臨床医だけではなく病理医の多くもそのような概念をもっていた人が多いと思われる。口腔癌取扱い規約第2版には各分類の対応関係が示されている(図2)。また口腔における上皮性異形成の考え方についても解説されているので、参考にされたい。2019年頭頸部癌取扱い規約⁶⁾、2019年口腔癌取扱い規約と2017年WHOの関係にも注目する必要がある。

WHO 2005	WHO 2017 2分類法	口腔癌取扱い 規約第2版 2分類法	WHO 2017 3分類法
Squamous cell hyperplasia			
Mild dysplasia	Low-grade dysplasia	Low-grade dysplasia	Mild dysplasia
Moderate dysplasia	High-grade dysplasia	High-grade dysplasia	Moderate dysplasia
Severe dysplasia			Severe dysplasia
Carcinoma in-situ	Carcinoma in-situ	Carcinoma in-situ	Carcinoma in-situ

図2 WHO2005、2017と口腔癌取扱い規約第2版の口腔内上皮性異形成と上皮内癌における各分類の対応 (口腔癌取扱い規約第2版の一部抜粋)。

2分類法が一般的と思われるが、3分類法のmoderate dysplasiaの線引き(太い赤線)は、各領域、時代によって異なるので注意が必要である。
 [Low-grade dysplasia: 低異型度異形成、High-grade dysplasia: 高異型度異形成]

構造異型	細胞異型
不規則な細胞重層 Irregular epithelial stratification	核の大小不同 Abnormal variation in nuclear size
基底細胞の極性喪失 Loss of polarity of basal cells	核の形状不整 Abnormal variation in nuclear shape
滴状の上皮脚形態 Drop-shaped rete ridges	細胞の大小不同 Abnormal variation in cell size
細胞分裂像の増加 Increased number of mitotic figures	細胞の形状不整 Abnormal variation in cell shape
上皮表層の細胞分裂 Abnormally superficial mitotic figures	N/C比の上昇 Increased N:C ratio
棘細胞層内の角化や単一細胞角化 Premature keratinization in single cells	異型核分裂 Atypical mitotic figures
上皮脚内の角化真珠 Keratin pearls within rete ridges	核小体の増加と腫大 Increased number and size of nucleoli
上皮細胞の接着喪失 Loss of epithelial cell cohesion	濃染性核 Hyperchromasia

図3 口腔上皮性異形成にみられる構造異型と細胞異型(文献5より)

パパニコロウ分類では、組織診断との関係と臨床への対応が問題視されてきた。婦人科ではベセスダシステムへの移行がなされ、他領域でも試行されている。口腔領域も新報告様式として、ガイドラインに記されている。新報告様式ではベセスダシステムの理念を取り入れ、特に臨床への対応を重視している。診断では同じLSIL、HSILを用いているが、その意味することは異なり(OLSIL、OHSILとして区別)、注意が必要である。また、「口腔ベセスダシステム」とするのは、混同する懸念があ

り使用すべきではない。口腔上皮性異形成にみられる構造異型と細胞異型は、WHO2017や口腔癌取扱い規約第2版の記載が参考になる(図3)。これらの各項目を参考にし、dysplasiaと初期のがんを見分けることになる。著者は、これに構造異型では、病変の領域性とIPCL (intrapapillary capillary loop : 乳頭内血管)の有無や位置、細胞異型では、光輝性亢進と多様性を追加して、総合的に判断している⁶⁻¹¹⁾。組織診と細胞診との対応を図4に示す。

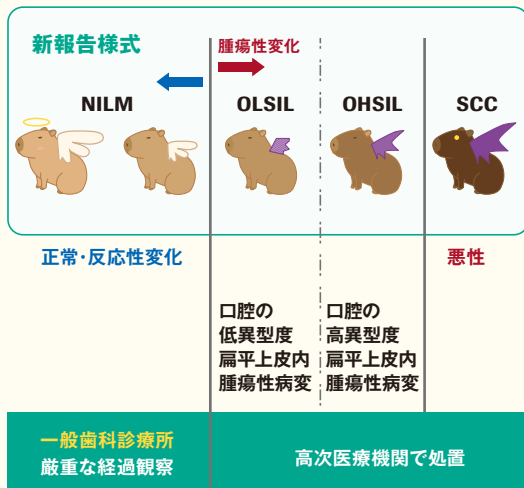


図4 組織診と細胞診新報告様式の対応(口腔癌取扱い規約第2版口腔上皮性異形成の分類法、WHO分類2017に追加)
 組織2分類法low-grade dysplasiaがOLSILに、high-grade dysplasiaが OHSILに対応している。

2 口腔細胞診 新報告様式をいかに使うか？

① 新報告様式の目的

新報告様式はたぶん戦略的な分類であり、その目的は浸潤のない上皮内に限局した病変の間に、最前線である歯科クリニックなどから高次医療機関に癌の疑いのある患者さんを移行することにある。今まで行ってきた従来の口腔癌への取り組みでは、致死率は下ならず、高齢社会で最後まで自分で食べることも不可能と考えるからである。そのためにはLBC法の普及と新報告様式の認知が不可欠といえる。臨床（歯科クリニック）と診断サイドの架け橋として細胞診を用いることにより、口腔癌はもとより口腔に生じる様々な粘膜疾患を早期に見つけることが可能である。新報告様式では、4分類に応じた臨床への対応を明示し、ペセスダシステムの教育的指導を規範として、次のステップに移行するためのコメント（次の1手）の付記を推奨している（図5）。



報告書には
歯科クリニックでは
次に何をすべきかを記載
(次の1手)

臨床と診断サイドの橋渡し

Copyright © 2019 OC-Pad Re.

図5 新報告様式の4分類法の概念と臨床対応を模式化

単に診断するだけでなく、次の1手への助言が大切である。ガイドラインのflow chart 2の対応機関も参照していただきたい。

② 細胞判定

1) NILMとは？

NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy: 正常および反応性あるいは上皮内病変や悪性腫瘍性変化がない) には、分類を簡素にしたために様々な病変が包含されている。全く変化のない正常なOG好性、LG好性細胞（図6）から、様々な反応性変化、そして、外傷などの再生変化まで種々の変化が認められる。正常ではOG好性、LG好性細胞にケラトヒアリン顆粒が目立つ（図7）。またKoilocytosis様の細胞の出現も認められる。確かに近年口腔・咽頭や喉頭でも癌発生にHPVの関与が指摘されるようになったが、現時点では口腔粘膜に出現する類似の細胞は

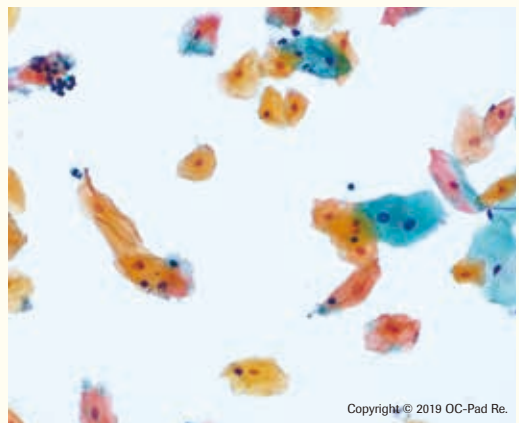


図6 NILM 正常の細胞像(LBC法)

わずかの炎症細胞があるが、背景は清明で、変性物質もない。細胞の分布はOG>LGで、N/Cの小さな小型の核が認められる。細胞分布は採取部位によって異なり、特徴がつかめると部位の推定も可能である。無核細胞はなく、深層型細胞もない。

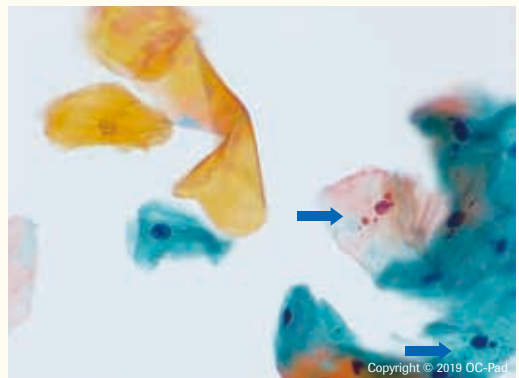


図7 NILM OG好性細胞、LG好性表層型細胞のケラトヒアリン顆粒(矢印)(LBC法)

正常では部位にもよるが、目立つ場合が多く、OLSILとの鑑別にも役立つ。左側には無核角化細胞も少数認められる。

ほとんどが空砲変性ではないかと思われる(図8)。

なお、婦人科でよく言われる化生あるいは化生様細胞は、癌の発育過程の異なる口腔粘膜では、通常上顎洞粘膜以外は認められない。使用すべきではないだろう。

口腔では様々な炎症性反応が生じる。LBC法では炎症性細胞の出現は、従来法と比べると少ないが、炎症性の背景は見取れる。細胞変化として一番多いのが、核肥大であろう。その変化は多くに認められ、ほぼ一様で多様性は乏しい(図9)。

口腔はさまざまな刺激が慢性的に加わる。対合歯や補綴物などの刺激が長期間加えられると、口腔粘

膜は白色化する。いわゆる白板症で、組織診では過角化症と診断される。細胞診ではOG好性の無核細胞集団が認められる(図10)。白板症は均一型と不均一型があり、後者は癌化の可能性あるいはすでに癌化していることがあるため、注意が必要である。不均一型は肉眼的に白い病変に紅色の変化が起こってくることで見つけられることが多い。両者が混在した紅白斑症もある。組織像では結合織突起が上昇、IPCLと言われる結合織突起の血管が、薄くなった上皮層から透けて見えるからである。同部の擦過細胞診では、そのため角化細胞集団にLG好性の異型細胞がみられ、診断につながる事がある(後編②6)：「なぜ、OHILを作ったか？ OHSILの細胞像」を参照)。

また口腔粘膜では、錯角化を示す部位があり同部の白板症では核のある角化細胞集団が認められる。核肥大をみることが多いが、変化は均一である(図11)。

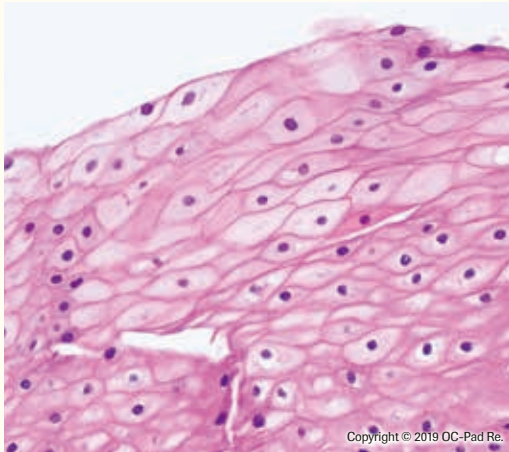


図8 口腔内の刺激に対する反応と思われる表層の変化(HE染色)

細胞診ではkoilocytosis様に見えると思われる。2核細胞や核肥大は目立たない。

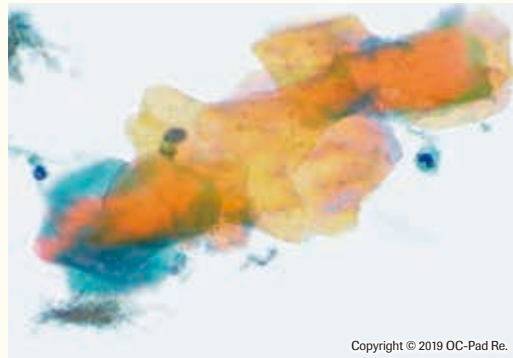


図10 NILM(過角化症 いわゆる均一型白板症に矛盾しない細胞像)(LBC法)

無核のOG好性角化細胞集団が認められる。

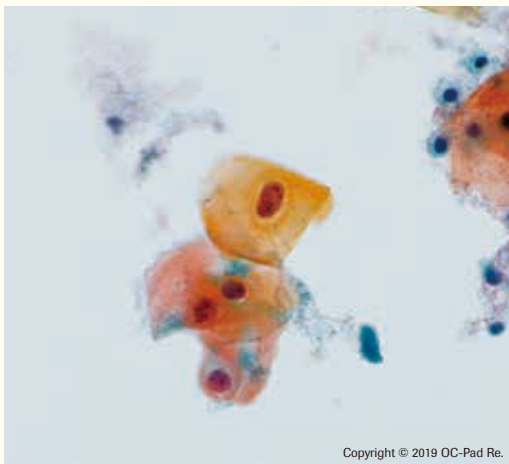


図9 NILM(反応性変化)(LBC法)

炎症による軽度の核の肥大が認められる。ケラトヒアリン顆粒のみられる細胞も認められる。光輝性亢進は目立たない。

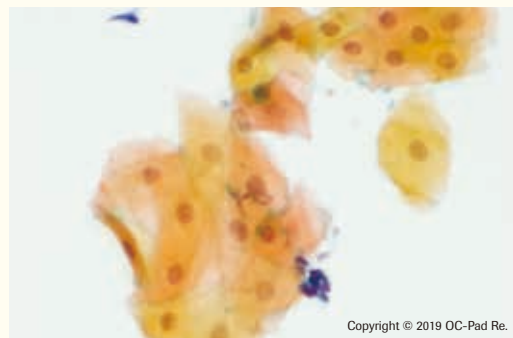


図11 NILM(上皮過形成による角化層の変化、錯角化症)(LBC法)

口腔の角化症では錯角化もある。核の肥大がみられるが、ほぼ均一である(多様性が乏しい)。

感染症ではカンジダ症が挙げられる。常在菌もあるので、カンジダ症とするには多数認められなければならないが、LBC法では比較的容易にカンジダの偽菌糸を確認することができる。角化細胞集団に垂直に突き刺さる様な像が特徴である(図12)。酵母型真菌も散見されることがある。しかし、口腔癌の約半数はカンジダ感染を伴うことも知られており、常に周囲の細胞の形状に注意を払う必要がある。

ヘルペス感染も口腔で比較的多く認められる。細胞像は他領域と同様で、すりガラス状の多核の細胞が特徴である(図13)。

アフタ性口内炎や誤咬などによる外傷の糜爛、潰瘍性変化も対象となろう。理論的にはLG好性の深層型

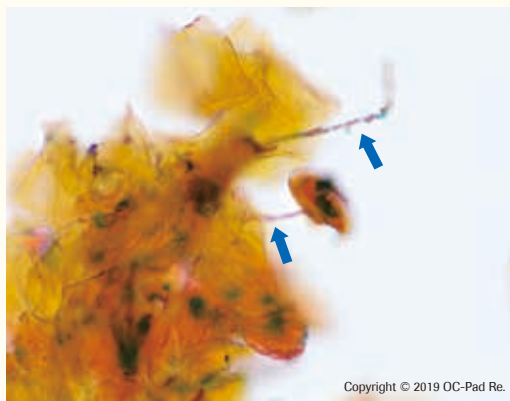


図12 NILM(過角化症とカンジダ感染)(LBC法)

無核のOG好性角化細胞集団に突き刺さるようなカンジダ偽菌糸が認められる(矢印)。肉眼では白斑として認知されることが多いため細胞診で鑑別が可能である。

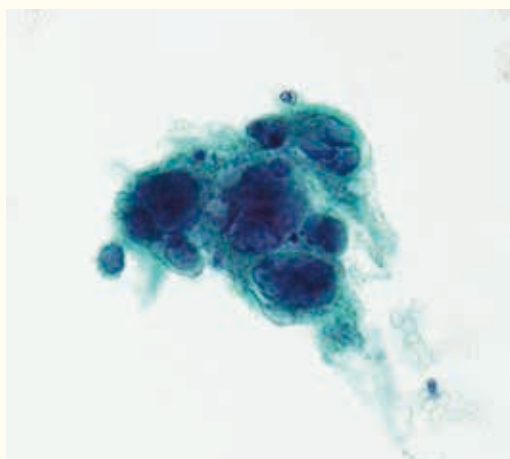


図13 NILM ヘルペス感染細胞(LBC法)

大小の不整形の多核細胞。細胞質は不明瞭である。

の細胞の再生細胞の出現が期待されるが、あまり認められることはない。むしろ、反応性のLG好性表層細胞が出現することが多い(図14)。再生変化と癌化した細胞の鑑別は、後編②4)：「LG好性異型細胞のみで、SCCの診断は可能か?」を参照いただきたい。

その他、臨床的に両側にレース状の白色病変としてみられることが多い扁平苔癬、水疱性疾患の一種である、粘膜天疱瘡や類天疱瘡などでも反応性変化がみられるが、次の機会に譲る。

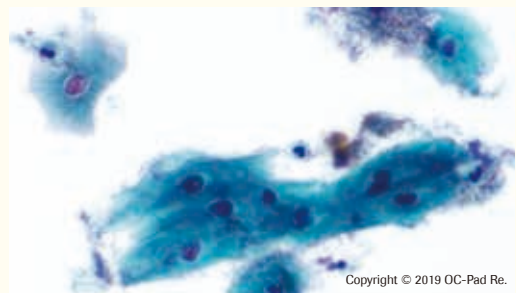


図14 NILM 誤咬による糜爛でみられたLG好性表層細胞(LBC法)

変性物質とともに核の濃染や核周囲にハローのみられる反応性細胞が認められる。N/Cは低く、ほぼ均一である。

2) SCCの細胞像

浸潤型のSCCと判定するには、基本的にはLG好性深層型異型細胞とOG好性角化異型細胞の両者が必要である。どちらか一方の場合は注意が必要で、診断に際しては新報告様式の口腔細胞診flow chart 1も参考にしていただきたい。Flow chartには、パパニコロウのクラス分類も記載されているが、改定では削除すべきと考える(図15)。

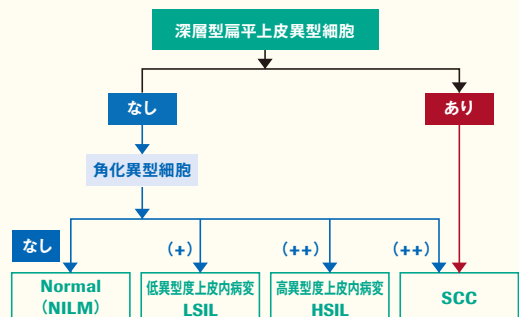


図15 口腔細胞診 flow chart 1 (細胞診ガイドラインより文献4)を改変

深層型異型細胞では、濃いクロマチンパターンを示す腫大核をもった細胞が集簇して認められ、様々な形状のOG角化細胞が集団や単独で見られる。LG好性細胞集団に混在して認められることもある(図16)。ここでも多様性が確認できる。すなわち種々の細胞が混在しており、OG細胞でも、LG細胞でも様々な形態が見られる。また、LG好性細胞では細胞集団から突出して見られることも少なくない(図17)。大型で厚い角質球も認められることがある(図18)。良性でも角質球は出現するが、小型で、厚みのないものが多い。

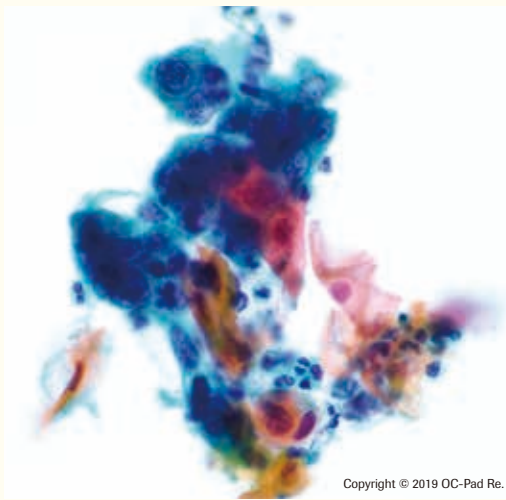


図16 SCC(LBC法)

炎症背景に、OG好性深層型異型細胞と光輝性の亢進した様々な形状のOG好性角化異型細胞が混在して認められる。両者の細胞集団には種々の形状が見られ、細胞多様性cyto-diversityが確認される。

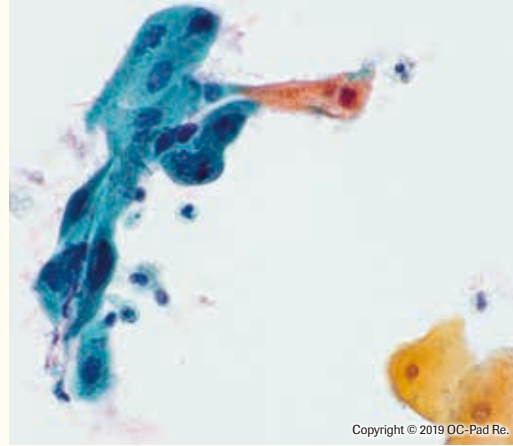


図17 SCC(LBC法)

結合性が低下した、細胞集団から突出した核腫大の顕著な深層型異型細胞が認められる。集団の右側には角化異型細胞も混在している。

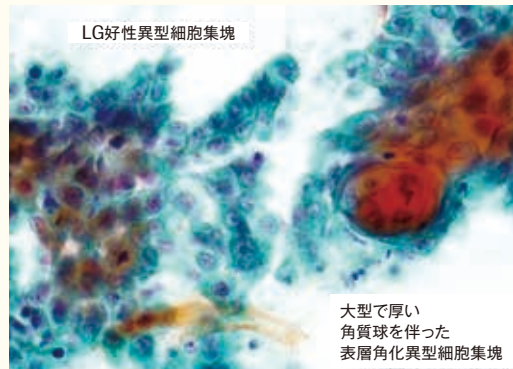


図18 SCC(LBC法)

LG好性表層細胞集団に、大型で厚い角質球を伴った表層角化異型細胞集塊が認められる。

後編目次

②細胞判定

- 3) OG好性角化異型細胞のみで、SCCの診断は可能か?
- 4) LG好性異型細胞のみで、SCCの診断は可能か?
- 5) なぜ 新報告様式にOLSILを作ったか? OLSILの細胞像
- 6) なぜ 新報告様式にOHSILをつくったか? OHSILの細胞像
- 7) IFNとは?

③部位による差と肉眼像の変化による差

- 1) 部位での変化
- 2) 肉眼像による変化

3 今後、求められること

さいごに

なぜ、LBCか?

(後編は2021年4月頃を予定しております。)

文献

1. Herman, M., Elizabeth, A.M., Paul, B. and Richard, W.T. (eds) : Atlas of Oral Cytology, Public Health Service Publication, Washigton,D.C., 1949.
2. Leon, B., John, W.E., Peter, R. and David, S. (eds) : World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics Head and Neck Tumours, IARC Press, Lyon, 2005.
3. Tumours of the oral cavity and mobile tongue. In: el-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Sliotweg PJ, editors, WHO classification of tumours of the head and neck. 4th ed. IARC Press. Lyon, 2017.
4. 日本臨床細胞学会編、細胞診ガイドライン 5 消化器、金原出版、東京、2015.
5. 日本口腔腫瘍学会編、口腔癌取扱い規約第2版、金原出版、東京、2019.
6. 日本頭頸部腫瘍学会編、頭頸部癌取扱い規約第6版 [補訂版]、金原出版、東京、2019.
7. 田中陽一：口腔病理のPitfallと診断クルー、診断病理、30:8-18,2013.
8. 田中陽一：口腔癌の病理診断と細胞診、日本口腔外科学会雑誌、61:137-146,2015.
9. 田中陽一：口腔細胞診の現状と問題点、日本臨床細胞学会、細胞診専門医会報、44:15-19,2010.
10. 田中陽一：口腔前癌病変、早期がんの病理、日本口腔外科学会雑誌、57:642-649,2011.
11. 田中陽一：細胞診の実際とトピックス 歯科口腔領域、病理と臨床、(臨時増刊)：294-304,文光堂、東京、2013.

