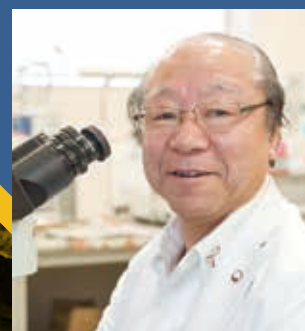


May 2021 White paper

口腔細胞診の診断ポイント

後編

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

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

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 ②細胞判定 1)NILMとは？ 2)SCCの細胞像は、前編に記載がございます。
前編も合わせてご参照ください。

3) OG好性角化異型細胞のみで、SCCの診断は可能か？

答えは「可能であろう。」だ。しかし例外もあるので注意が必要である。まず、高分化型浸潤癌や表層分化型扁平上皮癌に出現する角化細胞をみてみよう(図19)。最大のポイントは、光輝性の亢進したいわゆる濃いオレンジ色の細胞質の厚い細胞である。単一の角化細胞あるいは集団でも、ピントを合わせるために常に微調整が必要で細胞の大きさ、細胞の形、

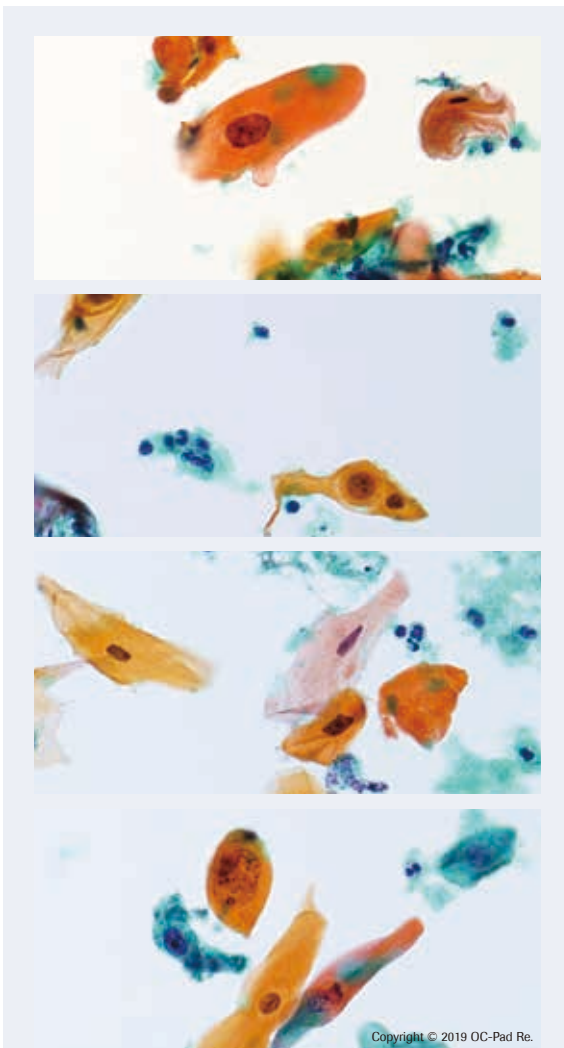


図19 SCCで見られる多彩な光輝性亢進細胞(LBC標準)

一つの像だけで診断することは難しいが、SCCでは角化細胞にも多様性が認められる。

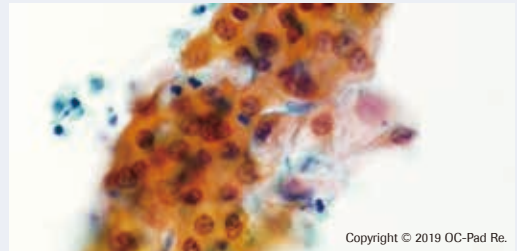


図20 OHSIL~SCC(LBC標準)

光輝性亢進が顕著な細胞が集団でみられ、多様性が著明である。このような場合は、深層型異型細胞がなくても、SCCとの診断も可能と思われる。

核の大きさ、核の形、クロマチン量、そのパターン、多核化、核縁の肥厚の度合い、N/C比、異型核分裂像、多数の腫大した核小体など多彩な細胞が多い。

OG好性の光輝性角化細胞に顕著な上記所見が多数確認されれば、角化細胞のみでもSCCの可能性が高くなり、集団で認められる場合はSCCとの診断も



図21 表層分化型扁平上皮癌の組織像(HE染色標本)

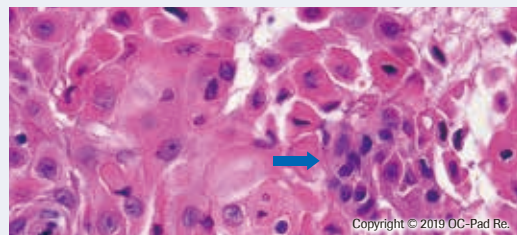


図22 表層分化型扁平上皮癌の組織像

図21黄○の部位の拡大図(HE染色標本)

表層の角化異型細胞に多様性の顕著な細胞が認められる。図20はこのような部位からの採取と思われる。右側には深層型異型細胞も確認できる(矢印)。

可能と思われる(図20)。著者の施設でも、基本的には光輝性の亢進したOG好性角化細胞とLG好性表層細胞やLG好性深層型細胞がそろっている場合にSCCと診断しており、どれかの細胞形態が乏しい場合はOHSILとしてコメントを付記している。

いずれにしても、このような場合では常に組織診と対比しておくことをお薦めする。表層分化型の初期癌や高異型度上皮内腫瘍性変化では異型角化細胞集団が多く認められる。組織標本で、上から5層程度までの細胞を観察し、その特徴と細胞像を対比する(図21、22)。わざわざ、パパニコウ染色をしなくてもHE染色で、その特徴は十分確認できる。パパニコウ染色を行う場合は、凍結切片をお薦めしたい。染色性が細胞診に近似する。また、組織診との対比は不均一型の白斑症〔前編2)①NILMとは?を参照〕や上皮内腫瘍性変化などの細胞診でも役立つ。図23はEarly invasive carcinomaの模式図であるが、円内の結合織突起部の周りの異型細胞は、深層型異型細胞である。LBC法ではこの細胞の出現の可能性が高くなり、診断に有効である¹¹⁾。

検査所など組織像との対比が困難な環境もあろうが、口腔細胞診に精通するには必須と考える。数例ずつでも良いので、是非試していただきたい。

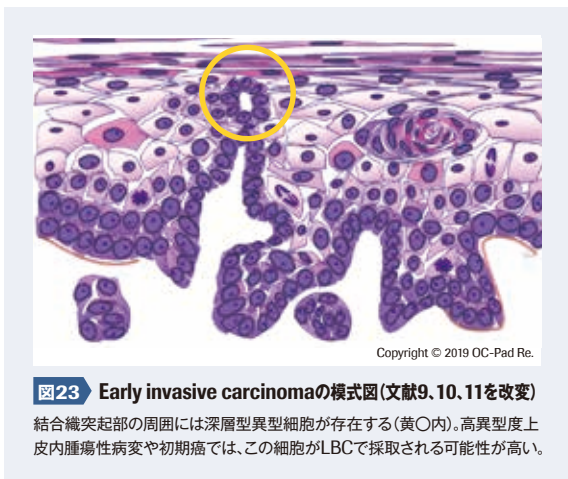


図23 Early invasive carcinomaの模式図(文献9、10、11を改変)
結合織突起部の周囲には深層型異型細胞が存在する(黄○内)。高異型度上皮内腫瘍性病変や初期癌では、この細胞がLBCで採取される可能性が高い。

4) LG好性異型細胞のみで、SCCの診断は可能か?

答えは「可能ではあるが困難な場合が多い。」であろう。理由は再生変化とがんの深層型異型細胞の鑑別は困難なことが多いからである。また前述したように口腔では再生異型細胞が採取されることは、さほど多くないので意外と核の肥大した反応性のLG好性表層細胞を深層型異型細胞と視ていることも多いように思わ

れる。スクリーニングでマークされた細胞の中に反応性細胞が含まれることも少なくない。そして、もともと口腔粘膜の基底細胞のN/Cは高く鑑別が難しい。しかし癌では、核や細胞の大小不同や不整核形の増加、クロマチンの凝集が高度となる。また核小体の増加もみられ、癌の方が大型である。数はむしろ再生変化の場合のほうが目立つこともある。集団では、再生の場合、平面的な配列で、集団からの突出は目立たない。細胞結合性も比較的強い。以上の差異は注意深くみるとわかるが、慣れていないと困難と思われる(図24、25)。また、ここでもOG好性角化細胞とLG好性細胞の両者の所見を組み合わせることが大切である。一つの細胞のみで診断することは容易ではなく、組織像をみるように採取された細胞全体をみて推定診断を行うように心がけていただきたい。このLG好性細胞集団と少数の角化細胞の出現は、歯周病と歯肉癌の鑑別にも役立つと思われる(Case 34, 80 (12), 2020)¹³⁾。



図24 SCCにみられるLG好性細胞集団(LBC標本)

結合性の弱い、LG好性深層型細胞集団が認められる。核や細胞の形が不揃いで、集団からの突出も認められる。同時に左側には光輝性の亢進した異型角化細胞が認められる。両者が備わっているためSCCと推定診断する。図25と比較していただきたい。



図25 再生変化にみられたLG好性細胞集団(LBC標本)

比較的形のそろったLG好性深層型細胞集団が認められる。核小体もみられるが小型である。周囲のLG好性表層細胞には、若干の核肥大をみるが多様性に乏しい。角化細胞にも光輝性亢進異型細胞は観察されなかった。NILM再生変化が考えられる。

5) なぜ 新報告様式に OLSIL を作ったか？

OLSIL の細胞像

これは口腔病変に特有の表層分化型扁平上皮癌を、上皮内腫瘍性病変の間に見つけるためである。なぜなら口腔癌では、この状態でみつけることができないと予後が悪い。それには生検より病変を広く擦過できる細胞診が有効である。新報告様式は、一般の歯科クリニックでの細胞診普及を目指している。生検より広範囲の検索ができる細胞診が活用できる。全国に7万5千以上といわれる歯科クリニックや耳鼻科の開業医の間に細胞診が普及してくれば、「早期癌を細胞診で」も可能である。しかし、口腔粘膜では子宮頸部のような基底細胞様異型細胞が全層置換する type はきわめて少なく、表層分化型の初期病変、浸潤癌がほとんどである事実にも注目する必要がある。その意味でも口腔細胞診にはパパニコウのクラス分類はむいていないと考える。OLSIL 病変では、深層型はなく、表在性の OG 好性角化異型細胞集団が採取される。均一型白板症のような無核角化細胞やケラトヒアリン顆粒の目立つ細胞は少なく、細胞形態は正常や反応性の特徴と同じものが多い。それでは、OG 好性角化細胞をどのように判定するのか？NILM との違いは何か？深層型細胞はなく、角化細胞の特徴から診断するので、①光輝性の亢進 (LBC 法と従来法では程度が異なる)。②核異型 (N/C 比の上昇)。③多様性 (大小の核、クロマチンパターンの様々な細胞形態) と言わざるを得ない (図 26)。異型のみられる角化細胞の光輝性は、NILM より高く OHSIL よりも低いので、oral cyto-scale, keratinocyte が参考になる (図 27)。

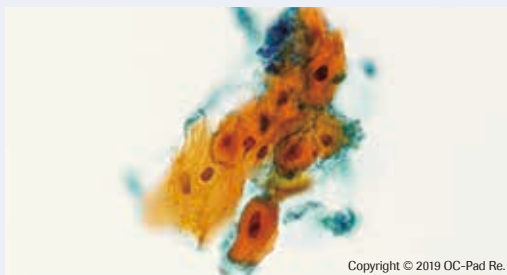


図 26 OLSIL にみられる OG 好性角化異型細胞集団 (LBC 標本)

光輝性亢進がみられ、腫大は目立たないが、核クロマチンパターンも変化した NILM とは異なる。

ただ光輝性は、従来法では LBC より強く表現されるので、注意が必要である。



図 27 光輝性に着目した Oral Cyto-scale, Keratinocyte (LBC 標本)

もちろん、核所見を加味して診断する。

6) なぜ 新報告様式に OHSIL を作ったか？

OHSIL の細胞像

「陰性、疑陽性、悪性の3分類で良いのではないか？」という意見も根強いように思う。しかし、3分類法ではどうしても、疑陽性が多くなる。特に臨床情報の乏しい環境での判定が強いられる検査所では、その傾向が強い。判定に際しては、細胞学的に扁平上皮癌の疑いが濃い光輝性の程度、LG 好性細胞の形態変化の程度などが弱い、あるいはそのような細胞の数が少ない場合が含まれる。また高異型度上皮内腫瘍性変化が強く疑われる場合は、以下の所見を呈する。すなわち高異型度上皮内腫瘍性変化では OG 好性細胞の細胞質が厚く、光輝性が著明に亢進した多様性の目立つ細胞が、集団あるいは単独で出現する (図 28、29)。LG 好性深層型細胞はわずか

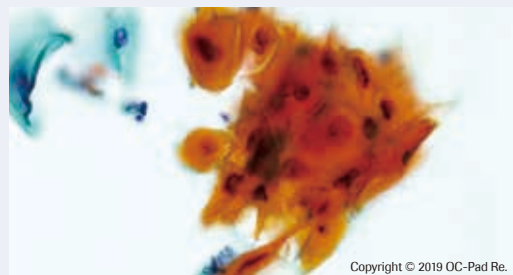


図 28 OHSIL にみられる光輝性亢進の顕著な OG 角化異型細胞集団 (LBC 標本)

光輝性亢進が目立つ、核に大小が著明にみられる細胞集団。下方に紡錘形細胞も認められる。



図29 OHSIL(LBC法)

光輝性亢進と核腫大が顕著である。図26と比較すると、光輝性、核腫大度が増加している。

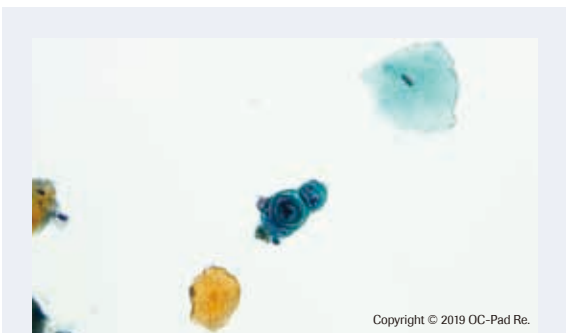


図30 OHSILにみられたLG好性深層型異型細胞(LBC標本)

一部に数個の集団からなるN/Cの高い、核に大小のみられる細胞が認められる。

であるがみられることもある¹²⁾。その場合、SCCのような大型の集団を形成せず、2-3個の集団あるいは単独で出現する(図30)。ここでも特定の細胞が出現したからOHSILと診断するのではなく、OG好性角化細胞とLG好性細胞の両者の所見からOHSIL

と診断することが大切である。再生異型と癌細胞の鑑別の逆のパターンである。また、口腔細胞flow chart 1では、深層型異型細胞の有無で、OHSILとSCCを分けているが、上記所見からは改変が必要とも思われる(図31は著者の改定案)。症例の蓄積と今後の議論を待って順次変更していくことも期待される。

繰り返すが、口腔細胞診ではひとつの特徴ある細胞が出現したからといって、推定診断が可能なわけではない。言い換えるとSCC、OSIL、OHSILに特定された特徴的な細胞があるわけではない。出現する正常、反応性細胞を含む多数の細胞から、悪性の可能性のある細胞(診断クルー)を拾い上げて、総合的に判断する診断法である。現時点で著者が考える診断クルーを図32に提示しておく。

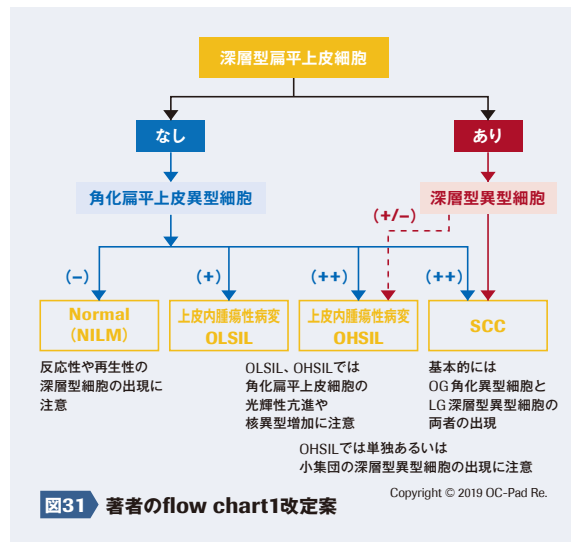


図31 著者のflow chart1改定案

細胞に関する 診断項目	標本の特徴				多様性	背景	考えられる判定
	主となる細胞			N/C比			
	OG好性角化細胞	LG好性表層型細胞	LG好性深層型細胞				
核・細胞質	小型核、細胞質大	小型核、細胞質大			ごくわずか	清明	NILM 正常
K顆粒	(+)	(+)					
核の有無	無核多数	変化なし					
N/C比	わずかに上昇	わずかに上昇			わずか	炎症性細胞	NILM 炎症
	上昇	上昇	上昇(異型少)				
			上昇(異型多)				
光輝性	亢進(核腫大-)		高度上昇(突出・異型あり)	中~大	炎症性細胞		NILM, OLSIL
			亢進(核腫大+)				

図32 口腔細胞診の診断クルー

7) IFNとは？

ガイドライン新報告様式⁴⁾の判定区分の診断基準 p25に記載されているように、「鑑別困難で、細胞学的に腫瘍性あるいは非腫瘍性と断定しがたい」ものを、鑑別困難 Indefinite for neoplasia: IFNとしている。また、p26-27には「細胞学的に、良悪の判定が困難な病変を指す。炎症のため細胞異型が高度の場合や高度異型を示す再生変化を想定し、再検査あるいは組織診を勧める（本区分の占める割合は適正検体の10%以下が望ましく、10%を超える場合は精度管理に留意する。）」としている（**図33**）。

細胞診ガイドライン5消化器⁴⁾ 口腔 総論 p18-30での IFN (indefinite for neoplasia)

P25
口腔粘膜疾患細胞診の判定区分
5) 鑑別困難（細胞学的に腫瘍性あるいは非腫瘍性と判断しがたい）
IFN (indefinite for neoplasia)

P26-27
判定区分の診断基準
5. IFN
細胞学的に、良悪の判定が困難な病変を指す。
炎症のため細胞異型が高度の場合
高度異型を示す再生変化
再検査あるいは組織診を勧める（本区分の占める割合は適正検体の10%以下が望ましい）。
注2 鑑別困難IFNが10%以上の場合は精度管理に留意する。

細胞判定の際に、形態学的には判定ができない状態 = give up (臨床との協議が必要) …再検査や生検

図33 細胞診ガイドラインでのIFNに関する表現

それ以上でも、それ以下でもなくIFNは、細胞判定の際に、形態学的には判定ができない状態で、特別な疾患を指したものではない。最近、細胞学会の中にはNILMとOLSILの間に、このIFNを入れようとする動きが感じられるが、ガイドラインの解釈が異なっていると思われる。もっともp21には「過形成と腫瘍性病変の間には、形態学的に鑑別が困難な病変が存在するが、Indefinite for neoplasiaとして取り扱う」と記載されている。この場合のIndefinite for neoplasiaは組織診に関して記載しているが、そのあとに、「細胞診では、IFN (indefinite for neoplasia) に相当する。」としており、誤解を招く表現で改訂時には削除すべきと考えられる。実際の判定では、NILMとOLSILの間はもちろん、OHSILとSCCの間にもIFNは存在する。私

の所属施設では、IFNは使用していないが、臨床との協議の上で最終判定し、次のstepである再検査や生検などを行っている。各施設で工夫を凝らしていただきたい。

③部位による変化と肉眼像の変化による差

1) 部位での変化

口腔粘膜は機能的にわけると、3種に分かれる。ガイドラインにも採取部位による差異が詳細に記載されており、正常細胞像が提示されている⁴⁾。熟練すると細胞像で部位の推定も可能である。3種の主な部位や角化の有無は**図34**に記載した。特に、細胞診断の際に注意が必要なのは、表層細胞には通常、真性角化、錯角化、非角化の場合があり、部位によって異なることである。顆粒層も非角化領域で

	特徴	主な部位と角化の有無他 (○が角化△は一部角化)
咀嚼粘膜	咀嚼時の刺激強	歯肉(○)、付着上皮、 硬口蓋の中央部分(○)
被覆粘膜	咀嚼時の刺激弱	口唇、頬(△)、 口底、舌縁(△)、 舌下、軟口蓋 (△錯角化あり)
特殊粘膜	舌乳頭がある	舌背 (○、舌苔の細菌+糸状の角化物)

図34 口腔粘膜の3種

はないが、角化が生じると出現する。また、口腔粘膜上皮の分裂細胞は、基底膜上の細胞または基底膜上の2層にあるとされ、そのturnoverは、皮膚表皮より短い、消化管上皮より長い。さらに、口腔の部位によってもturnoverは異なり、頬粘膜では付着上皮や硬口蓋の角化した咀嚼粘膜よりも短いことが知られている。

2) 肉眼像による変化

口腔がんの肉眼分類は、表在型、外向型、内向型に分けることができる⁵⁾。表在型では、表層分化型の初期のSCCや上皮内腫瘍性変化が相当し、より深部の細胞を採取するために、専用ブラシの使用や

強く擦過するなど採取に工夫が必要であろう。また、糜爛・潰瘍などの内向型と乳頭腫のような外向型では、採取される細胞も異なってくる。両者の違いを図35にまとめた。

口腔がん 肉眼分類	肉眼像	出現細胞の 特徴	注意点・鑑別
内向型 Endophytic type	糜爛・潰瘍	角化異型細胞 とともに 深層型異型細胞が 集塊で見られる	背景に変性壊死 物質や多くの 炎症性細胞を伴う
外向型 Exophytic type	乳頭状 顆粒・疣贅状	角化細胞多数 (異型の弱い 光輝性を含む)	疣贅性 黄色腫との 鑑別
	腫脹・腫瘤	変化の少ない 角化細胞	良性、 悪性内部腫瘤の 可能性あり

図35 肉眼像による出現細胞の特徴

以上、部位による差では、通常角化の少ない頬粘膜などで角化細胞が多数の場合は注意するが、著者は実際には鏡検時に強く意識することは少ない。むしろ肉眼像の変化による差異を診断する際には重視している。重要なのは外築性や乳頭状発育あるいは糜爛、潰瘍の有無などの肉眼所見である。申込用紙に記載のない場合は、部位とともに肉眼形態も重視し問い合わせしてほしい。

その他、喫煙など嗜好による粘膜変化、年齢による粘膜変化、口腔衛生状態による粘膜変化にも注意する必要があるが、次の機会に譲る。

3 今後、求められること

口腔細胞診の施行数が増えてくると、ピットホールと言えるような症例も増加すると思われる。現時点でも、疣贅性黄色腫の光輝性角化細胞、エプーリスの表面のLG好性細胞などの例が報告されている。今後も学会発表やWeb講習会などに注目していただきたい。口腔細胞診は、まだ発育段階と言っていい。新報告様式、flowchartを含め、さらなる検討も必要であろう。特に、組織診との対応は、前編(図2、図4)に示すように領域性や時代によっても異なるので、今後の統一も必要である。また、組織診同様、Virtual slideの活用も多くなるとと思われる。2020年秋の学会発表ではペンタナDP200のスキャン画像を使用したのが、症例提示にもディスカッション顕微鏡のような臨場感があると好評であった。現時点では、画像容量が大きいことが問題であろうが、近い将来解決されるであろう。さらに、近い将来細胞診でも遠隔診断やAI診断が可能となるとと思われる。そして、口腔細胞診にもまだまだ多くの課題が残っている。なお、著者らの口腔細胞診Web講習会も積極的にを行う予定である。問い合わせをいただきたい。

さいごに

なぜ、LBC法か？理由は2つある。一つは、口腔細胞診普及の狙いが主に歯科クリニックにあるからである。細胞診に慣れていない歯科クリニックで、素早く塗抹、細胞を固定することは容易ではない。従来法で作製された標本をみる機会が、まだ多い検査所などでは切実な問題と思われる。細胞採取者の力量に左右されないLBC法は、バイアルやその他の作製器具が高価ではあるが、細胞観察の点でもはるかに有効と考える。理由の二つ目は、細胞の重なりである。剥離することがほとんど常に求められる口腔細胞診では細胞量が少ない。細胞の重なりが多いと、観察可能な細胞数が減ってしまう。LBC法でも作製法によって若干異なるが、現在国内で使用可能なLBC法標本では、観察には十分な有効性が認められる。ただし、将来的にバーチャルスライド化が一般的となった場合に、有効性に多少の差が生じる可能性はある。またLBCは薄層のために染色性が低下し、従来法と比較すると光輝性の度合い、核の濃染性などが低くみえるので、染色の最適化および観察時には注意と慣れも必要である。口腔の細胞を多く観察できる環境作りも求められる。

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. El-Naggar, A.K., Chan, J.K.C., Grandis, J. R., Takata, T., Sliotweg, P. J (eds) : World Health Organization Classification of Tumours, WHO Classification of Head and Neck Tumours, 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、口腔癌取り扱い規約第2版、金原出版、東京、2019.
6. 日本頭頸部腫瘍学会編、頭頸部癌取り扱い規約第6版〔補訂版〕金原出版、東京、2019.
7. 田中陽一：口腔病理のPitfallと診断クレー、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.
12. Ravi, Mehrotra eds : Oral Cytology A Concise Guide, Springer, New York, 2013.
13. 田中陽一：口腔病理医からみた歯科クリニックで見逃してはいけない粘膜疾患、日本歯科評論、2018-2021.
14. <https://oral-cancer.jp>

