



# 投稿論文

## 症例報告

# 頭頸部腫瘍からの細胞診では組織型を推定し得なかった 扁平上皮癌の細胞像に関する考察

○吉田 章子<sup>1)</sup>, 馬野 真次<sup>1)</sup>, 向所 賢一<sup>1,2)</sup>, 竹村 しづき<sup>3)</sup>

1) 独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院 検査部  
〒520-0846 滋賀県大津市富士見台16-1

2) 滋賀医科大学 医学・看護学教育センター

3) 社会医療法人誠光会 淡海医療センター 病理部・病理診断科

## Key words

耳下腺内リンパ節, 転移, 中咽頭癌, 扁平上皮癌, 穿刺吸引細胞診

## 【要旨】

70代後半, 男性。以前より自覚する頭頸部腫瘍のため受診。左耳下腺あるいは顎下腺に約3cmの腫瘍を認め「左耳下腺腫瘍, Warthin腫瘍疑い」として細胞診が施行された。細胞診では, 好中球主体の少数の炎症細胞を背景に, 胞巣状, あるいは束状で直線的に増生する上皮様細胞集塊がみられた。集塊は淡明な細胞質と, 類円形~楕円形に腫大し大小不同を伴う核をもつ異型細胞で構成されており, 比較的単一であることから耳下腺原発の腫瘍性病変を考えたが, 組織型の推定に難渋した。その後転院となり, 転院先の病理組織検査により, 扁平上皮癌(中咽頭癌)と診断された。当院では, 耳下腺内リンパ節への転移性病変をみていたと考える。同部への転移性病変は, 画像上, 耳下腺原発腫瘍との鑑別が困難である。頭頸部領域の細胞診では, 標的臓器以外に頸部リンパ節への転移性病変, 特に扁平上皮癌をみることがあり, その可能性も念頭に置いた観察が求められる。

## I はじめに

扁平上皮癌は, 比較的遭遇する頻度の高い組織型であるが, 細胞診において角化細胞が明らかでない場合, 腺癌など, 他の組織型との鑑別を要することもある。細胞診を病理組織診断と照合することにより, 細胞判定の質を高めていくことは重要だが, 当院では, 施設事情により細胞診での推定病変を病理組織学的に確認できないこともある。今回は, 転院先の協力を得て最終組織診断および臨床経過を知ることができた症例について, 当院での状況や細胞像を再検討した。本例は稀少例ではないものの, 他施設での細胞判定においても有益となる情報を含むと考えたため報告する。

## II 症例

患者: 70代後半, 男性。

現病歴: 1年以上前より自覚する両側の頸部リンパ節腫大があり, 精査目的で当院を紹介受診された。

既往歴: 特記事項なし。

喫煙歴: あり(20年ほど前まで)。5本/日×34年(smoking index: 170)

飲酒: ほとんど飲まない。

診察時所見: 左顎下部あるいは耳下腺下極に長径約3cm大の腫瘍性病変あり。平滑・硬で非可動性。摂食時に腫脹がみられるものの, 発熱や疼痛はなし。喉頭鏡では上咽頭~喉頭に異常なし。

画像所見: 頸部単純コンピュータ断層撮影検査(Computed Tomography; CT)では, 左顎下部に粗大な腫瘍性病変を認めた(Figure 1A)。顎下り

ンパ節腫大か顎下腺自体の病変かの鑑別が困難であり「左顎下腺病変」と診断された。さらに精査した磁気共鳴画像検査 (Magnetic Resonance Imaging; MRI) では、左耳下腺下極に約24mm大の腫瘤を指摘された (Figure 1B)。腫瘤はT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を示し、左右の顎下腺は萎縮傾向がみられた。咽頭～喉頭に明らかな異常はなく、頸部にも病的リンパ節腫大は認められなかった。MRI検査では「左耳下腺腫瘤、Warthin腫瘍疑い」と診断された。

画像診断の結果を受け、左耳下腺腫瘤に対し、穿刺吸引細胞診 (fine-needle aspiration; FNA) が施行された。

Figure 1 頸部単純CT画像およびMRI画像

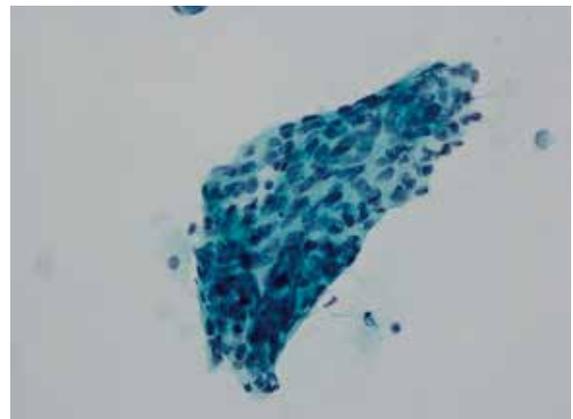


左側に腫瘤性病変を認める。部位がはっきりせず、CT検査 (A) では顎下腺、MRI検査 (B) では耳下腺腫瘤と診断された。

### Ⅲ 細胞学的検査

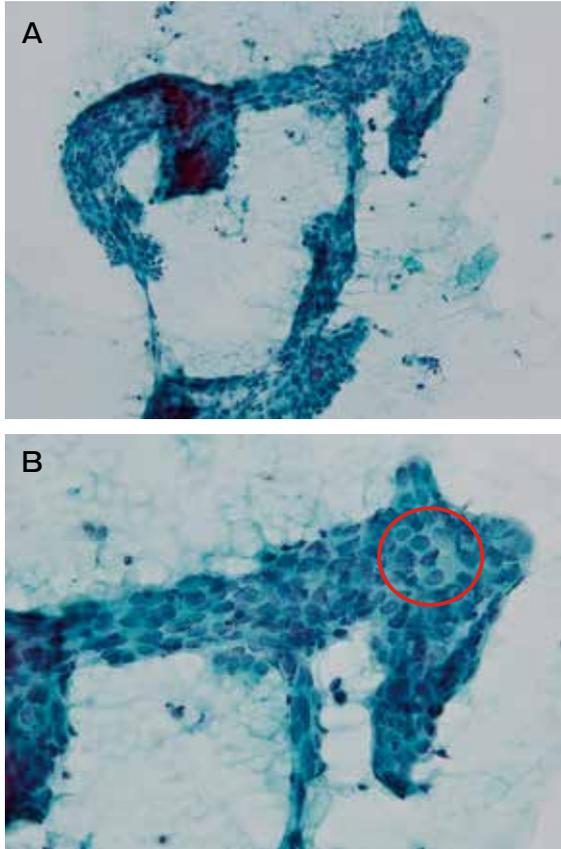
パパニコロウ染色 (Papanicolaou; Pap.) では、少数の好中球主体の炎症細胞を背景に、重積性を示す上皮様細胞集塊が出現していた。集塊は胞巣状 (Figure 2) あるいは束状で直線的に増殖し、突如90°近くで分岐する像が目立った (Figure 3A)。強拡大では、ライトグリーンに淡染する細胞質と類円形～楕円形で大小不同を伴う核をもつ異型細胞が集塊の長軸方向に増殖しており、核分裂像も少数認められた (Figure 3B)。一部では柵状配列を示していた (Figure 4)。集塊を構成する細胞は比較的単一であり、腫瘍性病変を考えた。また、集塊の辺縁および表面には紡錘形細胞が付着しており、同様の細胞は背景にも認められた (Figure 5)。これらは筋上皮細胞と考えられた。一方、Giemsa染色では、メタクロマジーを示す異染色性間質はわずかであった。Pap.染色同様、90°近くで分岐する像が目立ち (Figure 6A)、強拡大では核小体の腫大も顕著に観察された (Figure 6B)。核小体は不整形なものも含んでいた。以上の所見より、細胞診判定はclass IIIb、臨床的に疑われていたWarthin腫瘍は否定的であり、悪性腫瘍を疑った。穿刺部位は超音波検査時にも判然としなかったが、耳下腺悪性腫瘍とすれば、基底細胞腺癌や上皮筋上皮癌などの可能性を考えた。細胞診としてはAtypical, suggestive of epithelial neoplasmと診断された。

Figure 2 耳下腺穿刺吸引細胞像 (Pap.染色 ×400)



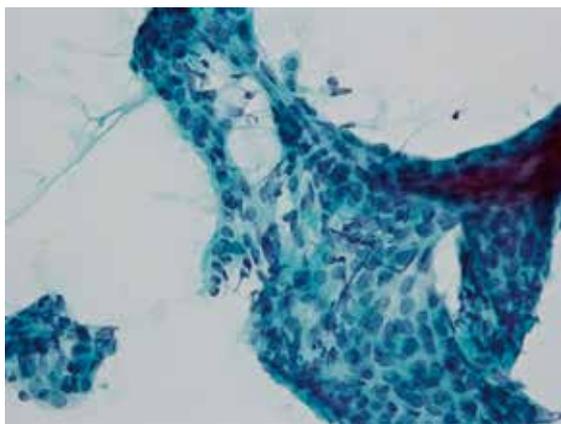
胞巣状の異型細胞集塊を認める。

Figure 3 耳下腺穿刺吸引細胞像  
(Pap.染色 A:×200, B:×400)



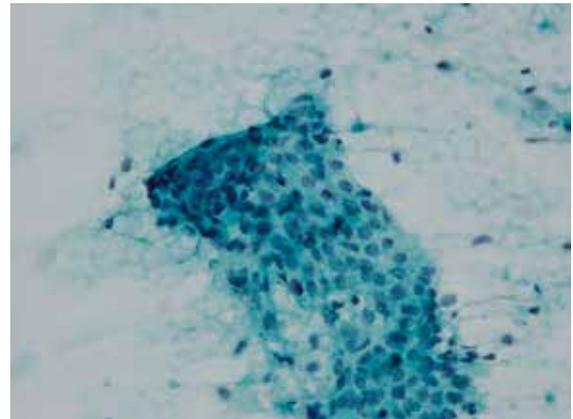
重積性を示し、直線的に増生する束状の異型細胞集塊。強拡大 (B) では、核分裂像を認める。

Figure 4 耳下腺穿刺吸引細胞像  
(Pap.染色 ×400)



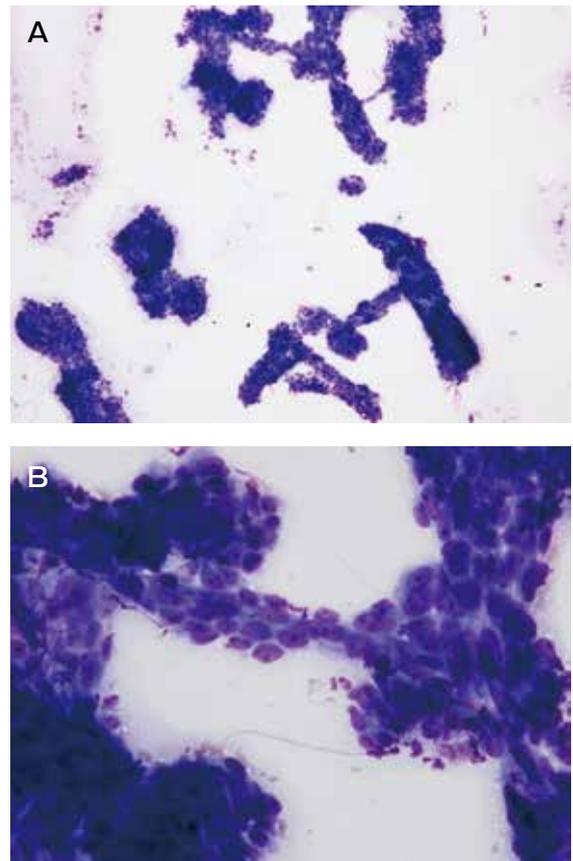
部分的に、柵状配列を示す。

Figure 5 耳下腺穿刺吸引細胞像  
(Pap.染色 ×400)



異型細胞集塊の外縁および表面には、紡錘形細胞の付着を認める。同様の細胞は背景にもみられる。

Figure 6 耳下腺穿刺吸引細胞像  
(Giemsa染色 A:×200, B:×400)



A: Pap.染色同様、直線的に増生し、90°近くで分岐する像が目立つ。

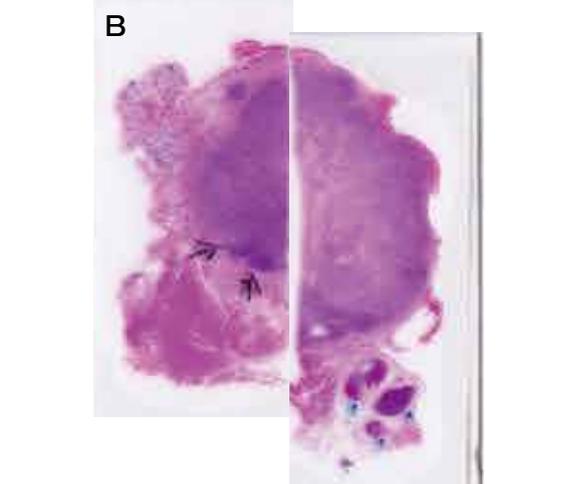
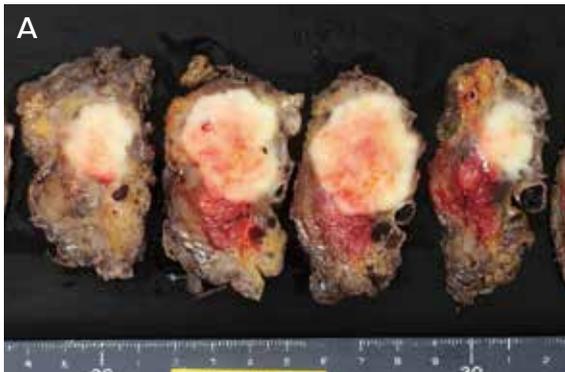
B: 明瞭な核小体を認める。核小体の形態は、不整形なものも含まれる。

#### IV 臨床経過および病理組織学的検査

細胞診で悪性腫瘍が疑われたため転院となり、当院では最終診断まで経過を追うことができなかった。数年後、疑問症例として提示しようと考えた際に転院先へ問い合わせたところ、病理組織診断結果は「扁平上皮癌」(中咽頭舌根部癌)であったことが判明、また当院受診から約1年3ヶ月後に原病死されていた。その後「耳下腺には耳下腺内リンパ節があり、転移性病変も認められる」ことを知り、再度問い合わせたところ、「腫瘍の転移を認めたいちばん大きなリンパ節は、唾液腺の中に埋没するように存在していたため、唾液腺腫瘍のように見えたのではないか」と指摘された。FNAでの穿刺部位は「頸部リンパ節」ではなく、「耳下腺内リンパ節」であったと考えられた。

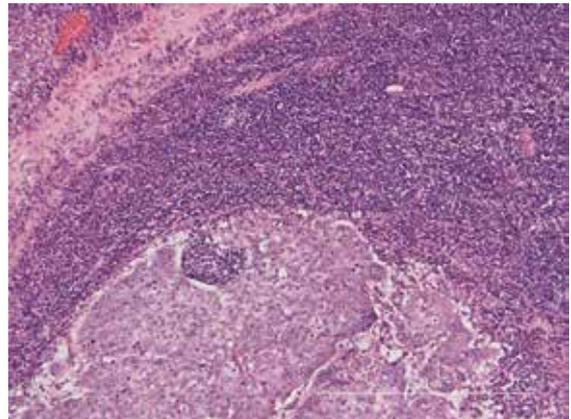
転院先では、頸部郭清標本が病理組織検体として

Figure 7 手術検体肉眼像



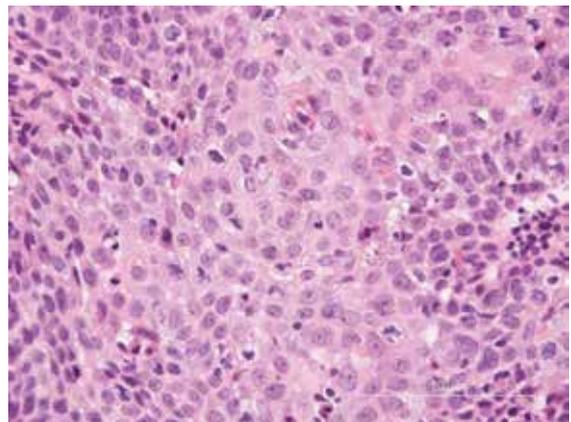
A：頸部郭清標本肉眼像 淡黄色の腫瘍は唾液腺に埋没しているようにみえる。  
B：頸部郭清組織HE染色ルーペ像 周囲の小さなリンパ節にも転移を認めた。

Figure 8 頸部郭清標本病理組織像 (HE染色 ×40)



リンパ節構造の中に、シート状の異型細胞集塊を認める。

Figure 9 頸部郭清標本病理組織像 (HE染色 ×400)



角化細胞を散見する。

提出された。腫瘍本体については根治摘出することができず、術中に生検のみ実施された。以下に病理組織学的所見を示す。

病理組織学的所見：肉眼的に3cmを超えるいちばん大きなリンパ節は唾液腺に埋没するように存在していた (Figure 7A)。腫瘍の転移はその周辺の小さなリンパ節にも及んでいた (Figure 7B)。病理組織学的には、ヘマトキシリン・エオジン染色 (Hematoxylin-Eosin; HE) において、リンパ節構造の中にシート状の上皮細胞集塊が認められた (Figure 8)。角化細胞も散在しており (Figure 9)、扁平上皮癌と診断された。腫瘍本体の生検と同様の所見であり、中咽頭扁平上皮癌のリンパ節転移であることが確認された。

## V 考察

Warthin腫瘍疑いの左耳下腺腫瘍に対しFNAが施行され、細胞像から悪性腫瘍を疑ったが、当初、リンパ節転移巣から採取されたとは考えておらず、耳下腺原発の腫瘍を疑ったため組織型を推定し得なかった症例を経験した。

「耳下腺腫瘍+頸部リンパ節多発腫大」は、比較的まれではあるがWarthin腫瘍においても認められる<sup>1,2)</sup>。Warthin腫瘍は壊死を伴うことがあり、画像診断上、転移性病変との鑑別が難しい場合もある<sup>3)</sup>。また、細胞診においても壊死性破砕物と異型扁平上皮細胞を含むため、扁平上皮癌との鑑別を要することがある<sup>4)</sup>。

耳下腺内には腺内リンパ節が存在し、耳下腺、特に腺内および耳下腺周囲リンパ節には、顎下腺の20倍の頻度で転移性腫瘍が発生する。耳下腺への転移性腫瘍の80%は頭頸部からのものであり、皮膚扁平上皮癌、悪性黒色腫の順に多い<sup>4,5)</sup>。口腔および中咽頭扁平上皮癌も、耳下腺内リンパ節へ転移することが報告されている<sup>6,7)</sup>。本例のように耳下腺内リンパ節の腫脹が顕著であれば、画像上は唾液腺原発腫瘍との鑑別は困難である<sup>8)</sup>。細胞像から唾液腺腫瘍が否定的である場合は、既往歴を調べ、転移性病変の可能性を考慮することも重要である。なお、頭頸部癌の領域リンパ節は「頸部リンパ節」であり、耳下腺内リンパ節（領域外リンパ節）への転移は、遠隔転移となる<sup>9)</sup>。本例は、当院来院時、すでに臨床病期Stage IVであったことになる。

中咽頭癌はhuman papillomavirus (HPV) との関連性が明らかとなり、予後の観点からHPV陽性扁平上皮癌とHPV陰性扁平上皮癌に分けられるようになった<sup>10)</sup>。HPV陽性癌は、陰性癌に比べ予後良好である<sup>11,12)</sup>。本邦では、2018年症例よりp16 (p16免疫組織化学はHPV関連癌のサロゲイトマーカー) 陽性例と陰性例に分けて集計されている<sup>13)</sup>。世界的にHPV陽性癌が増加し、HPV陰性癌は減少傾向にあるが<sup>14)</sup>、本邦では最新の2020年度統計においてもほぼ同数となっている<sup>13)</sup>。HPV陽性癌は早期にリンパ節転移をきたしやすく、初発症状の80%以上は頸部リンパ節

腫脹といわれている<sup>15)</sup>。また頸部転移が大きい割に、原発巣が小さいという特徴がある<sup>16)</sup>。若年男性の扁桃、舌根に好発し、病理組織型は「非角化型」が多い<sup>16,17)</sup>。一方、HPV陰性癌は中高年男性の口蓋に好発、飲酒・喫煙がリスク因子となり、病理組織型は「角化型」が多い<sup>16,17)</sup>。臨床所見および細胞像から、本例はHPV陽性癌の可能性も考えられたため、p16免疫組織化学を追加したところ、腫瘍細胞の核および細胞質にびまん性の陽性像を示した (Figure 10A,B)。中咽頭において「非角化型扁平上皮癌」を認めた場合、HPV陽性癌を鑑別する必要があると考えられた。

耳下腺原発の扁平上皮癌は非常に稀であり<sup>10)</sup>、扁平上皮癌が推定される場合、転移性病変の方が考えやすいが<sup>18)</sup>、本例では背景に壊死物質やリンパ球はほとんど認めなかった。リンパ球がみられない場合、細胞像からは原発性腫瘍の否定はできず、他の臨床所見との総合的な判断が必要となる。本例の細胞像を「扁平上皮癌」として観察し直すと、Pap染色では、核の長軸方向へ向かう流れ様配列を示す集塊や胞巣状集塊、不整形な核小体の割合の増加は認められた。一方で角化を示すオレンジG好性細胞や、癌真珠形成はみられなかった。一部に柵状配列がみられたことから腺系腫瘍の可能性も考えた。柵状配列は類基底型扁平上皮癌で見られるとされており<sup>19)</sup>、「柵状配列すなわち腺系細胞」というとらえ方は改めなければならぬと痛感した。また、集塊辺縁や背景に認められた紡錘形細胞を「筋上皮細胞」であることとらえたことが、唾液腺腫瘍の組織型の中から類似した細胞像を探すような判定を行なってしまった原因である。集塊辺縁にみられたものについては、集塊内の核の長径に等しく、核クロマチン性状も同様であった。これらは異型細胞そのものであり、異型細胞の核が扁平であることを示唆していた。いわゆる「細胞集塊辺縁の扁平化」<sup>19)</sup>と呼ばれるものに相当すると考えた。一方、背景にみられたものについては、集塊辺縁にみられたものに比して核クロマチンがやや淡く感じられた。背景や集塊表面に付着した紡錘形細胞は、おそらく間質結合織ではない

かと考える。Giemsa染色では、メタクロマジーを示す異染色性間質をほとんど認めなかった。これも筋上皮関連腫瘍を考えにくい所見であると考えらるべきであった。Giemsa染色は、一般的に重積のある細胞集塊の観察には不向きであるが、本例ではPap.染色標本が乾燥気味であったこともあり、核内とくに核小体の所見がとらえやすかった。また、Pap.染色でみられた「直線的に増生する束状集塊から突如60°~90°に分岐する像」は、Giemsa染色でより明瞭に観察することができた。同様の所見は、後の自験例（咽頭癌頸部リンパ節転移）でもみられた。弱拡大像での本所見は、角化が不明瞭な扁平上皮癌の有用な一所見となりうると考える。

本例では角化細胞を認めなかったこともあり、扁平上皮癌を推定し得なかったが、「頭頸部腫瘍、リンパ節転移疑い」という臨床診断であれば、鑑別の

上位に挙げることもできたかもしれない。採取部位の確認は細胞診にとって重要であるが、病変部位がはっきりしないこともあり、検鏡前の思い込みは避けなければならない。また細胞所見は、臓器横断的なとらえ方をすることも必要である。

## VI 結語

耳下腺内リンパ節への転移を認めた中咽頭舌根部癌（扁平上皮癌）の症例を経験した。耳下腺内リンパ節への転移病変は、唾液腺腫瘍と画像診断されることもあり、細胞診では、その可能性を念頭に置いた観察が求められる。

## VII 謝辞

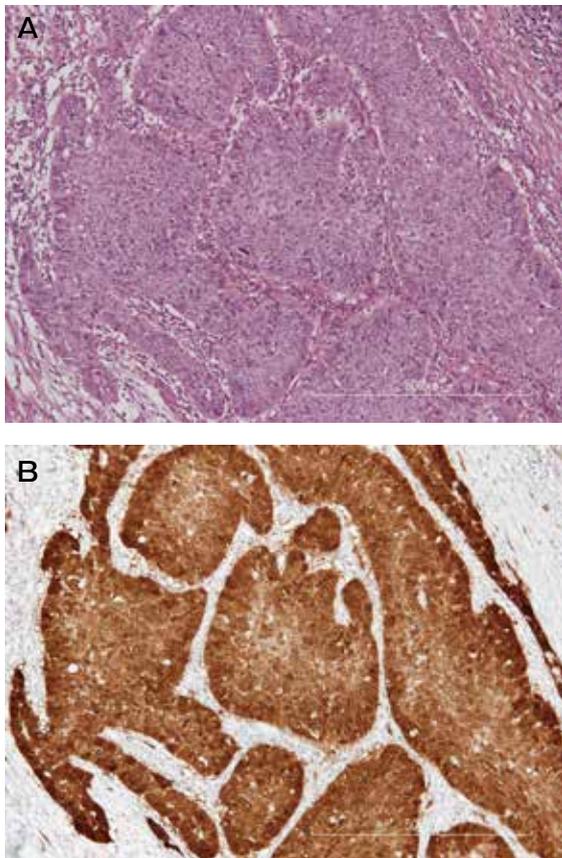
症例提示をご快諾いただきました滋賀医科大学医学部附属病院 病理診断科 森谷鈴子先生、九嶋亮治先生、ならびに本例についての貴重なご意見をいただきました沖縄協同病院 病理診断科 樋口佳代子先生に深謝申し上げます。

本論文の要旨は、第59回滋賀県臨床細胞学会学術集会（2024年1月27日）にて発表した。また、本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業等はありません。

## ■文献

- 1) Chapnik JS: The controversy of Warthin's tumor. *Laryngoscope*, 1983; 93: 695-716.
- 2) Astor FC *et al.*: Extraparotid Warthin's tumor : clinical manifestations, challenges, and controversies. *Otolaryngol Head and Neck Surg*, 1996; 114: 732-735.
- 3) 北島 大朗, 他: 口底癌の耳下腺リンパ節転移を疑わせたWarthin腫瘍の1例. *日本口腔診断学会雑誌*, 2018; 31 (3) : 211-215.
- 4) 樋口 佳代子, 浦野 誠: 唾液腺細胞診ミラノシステム, 52-54, 109-111, Faquin WC, Rossi ED (eds.), 金芳堂, 京都, 2019.
- 5) Wang H *et al.*: FNA biopsy of secondary nonlymphomatous malignancies in salivary

Figure 10 頸部郭清標本病理組織像  
(A: HE染色 ×40,  
B: CINtec p16 (E6H4, Roche) ×40)



腫瘍細胞の核および細胞質にびまん性の陽性像を示した。

- glands: A multi-institutional study of 184 cases. *Cancer Cytopathol*, 2017; 125 (2) : 91-103.
- 6) 木村 幸紀, 他: 耳下腺リンパ節転移を生じた口腔粘膜扁平上皮癌の4例. *口腔腫瘍*, 2005; 17 (1) : 1-11.
- 7) Olsen SM *et al.*: Oral cavity and oropharynx squamous cell carcinoma with metastasis to the parotid lymph nodes. *Oral Oncol*, 2011 Feb; 47 (2) : 142-144.
- 8) Kim HJ *et al.*: Intra-parotid lymph node metastasis in patients with non-cutaneous head and neck cancers: clinical and imaging features for differentiation from simultaneous parotid primary tumor. *Acta Radiol*, 2020; Dec; 61 (12) : 1628-1635.
- 9) 日本頭頸部癌学会: 臨床病期分類およびその付属事項. 頭頸部癌取扱い規約第6版補訂版, 28-30, 日本頭頸部学会(編), 金原出版株式会社, 東京, 2019.
- 10) WHO Classification of Tumours Editorial Board: WHO Classification of Head and Neck Tumours, 5th ed, IARC Press, 2024.
- 11) Hama T *et al.*: Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer: a multicenter study in Japan. *Oncology*, 2014; 87: 173-182.
- 12) Ang KK *et al.*: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 2010; 363: 24-35.
- 13) 日本頭頸部学会 全国悪性腫瘍登録: 報告書. 初診症例報告書. Available at <http://www.jshnc.umin.ne.jp/report.html>. Accessed Oct. 19, 2024.
- 14) Chaturvedi AK *et al.*: Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*, 2013; 31: 4550-4559.
- 15) 中溝 宗永, 稲井 俊太: 頸部リンパ節病変の診断と対応 - 頸部リンパ節に生じる腫瘍・嚢胞性病変 -. *日本口腔外科学会雑誌*, 2024; 70 (2) : 36-41.
- 16) Okami K: Clinical features and treatment strategy for HPV-related oropharyngeal cancer. *Int J Clin Oncol*, 2016; 21: 827-835.
- 17) 大上 研二, 他: HPV関連中咽頭癌の治療 - 頭頸部外科医の立場から -. *口腔・咽頭科*, 2019; 32 (2) : 81-85.
- 18) Flynn MB *et al.*: Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland: the importance of correct histological diagnosis. *Ann Surg Oncol*, 1999; 6 (8) : 768-770.
- 19) 日本肺癌学会: 腺癌・扁平上皮癌の細胞診断の標準化 (細胞診で腺癌と扁平上皮癌を鑑別するための構造所見の定義と細胞所見). Available at <https://www.haigan.gr.jp/news/859>. Accessed Oct. 19, 2024.

## Case Report

# Consideration of the cytological features of squamous cell carcinoma whose histological type could not be estimated by cytology from a head and neck mass

Akiko YOSHIDA <sup>1)</sup> Shinji UMANO <sup>1)</sup> Ken-ichi MUKAISHO <sup>1,2)</sup>

Shizuki TAKEMURA <sup>3)</sup>

1) Department of Clinical Laboratory,

Japan Community Health care Organization (JCHO) Shiga Hospital  
(16-1, Fujimidai, Otsu-shi, Shiga 520-0846, Japan)

2) Education Center for Medicine and Nursing, Shiga University of Medical Science

3) Department of Diagnostic Pathology, Omi Medical Center

## Summary

The patient is a man in the late 70s who presented our hospital because of a head and neck mass that he was aware of for some time. An approximately 3 cm mass was found in the left parotid or submandibular gland. Cytological examination was performed for “left parotid mass, suspected Warthin’s tumor.” The cytological features showed epithelial-like cell clusters with nested or bundled linear proliferation against a background of a small number of inflammatory cells, mainly neutrophils. The clusters comprised atypical cells with pale cytoplasm and round-to-oval nuclei of varying sizes and were relatively monotonous, suggesting a primary parotid neoplasm; however, it was difficult to estimate the histologic type. The patient was transferred to another hospital, at which squamous cell carcinoma (oropharyngeal cancer) was diagnosed histopathologically. We concluded that the metastatic lesion was located in the intraparotid lymph nodes. Metastatic lesions in the intraparotid lymph nodes are difficult to differentiate from primary parotid tumors on imaging. In the cytological diagnosis of the head and neck region, metastatic lesions in the cervical lymph nodes besides the target organ, especially squamous cell carcinoma, may be noted and should be observed considering this possibility.

Key words : Intraparotid lymph nodes, metastasis, oropharyngeal cancer, squamous cell carcinoma, fine-needle aspiration cytology

(Received : October 28, 2024 ; Accepted : December 13, 2024)