

細胞診断アプローチ

—パターンの細胞診断のすすめ—

和歌山県立医科大学・人体病理学教室

村田 晋一

—内容—

- 1) **細胞形態の生物学的背景**
細胞形態を左右する生物学的因子

診断の拠り所となる細胞所見
- 2) パターンの細胞診断のアプローチ法
 - a) 細胞所見の採取
 - i) 一定の基準
 - ii) 一定の順序
 - b) 論理的な細胞診断
 - i) 増殖パターンによる総論的診断
 - ii) 由来細胞や臓器に基づく各論的診断

細胞形態に影響を与える因子

核 (大きさ・形)	細胞質・細胞膜
細胞周期	RNA
DNA異常	蛋白
Chromosomal territories	糖質
核 (クロマチン)	脂質
	核 (核膜・核内蛋白)
標本作製法 (細胞採取法、固定法、染色法、etc)	

細胞形態とDNA

PAP

DNA

Centromere

細胞周期に伴う細胞形態の変化 (1)

ヒトの細胞は、不安定細胞、安定細胞、永久細胞に分類される

細胞周期

多倍体化細胞核 異型にみえる

多倍体化細胞

大型核

上皮細胞はほとんどが G₀期細胞

G₀期

G₁期

S期

G₂期

M期

細胞頻度

DNA量

G_{0/1}期

G₂/M期

多倍体化

細胞周期に伴う細胞形態の変化 (2)

Frequency of cells

G_{0/1}

G₂

Polyploid

G₀-S期細胞

多倍体化細胞

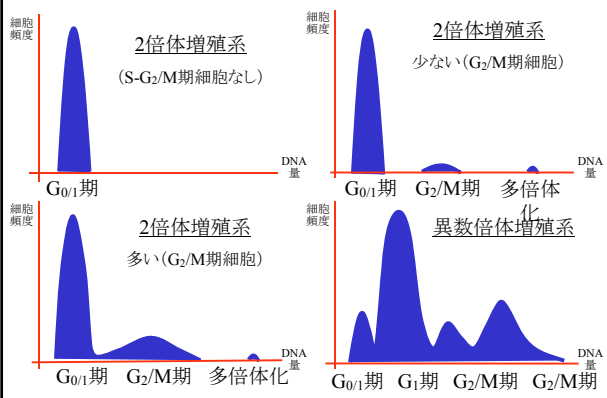
M期細胞

G₂期細胞

TG(Hashimoto Dis.)

TG(Papillary-Ca.)

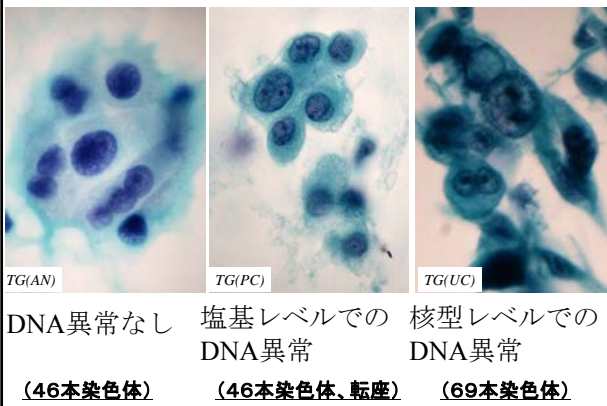
細胞周期に伴う細胞形態の変化 (3)



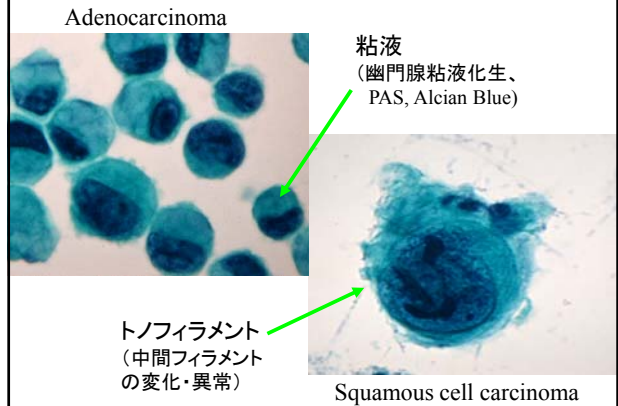
細胞周期に伴う細胞形態の変化 (3)

- 不安定細胞；常に増殖している。
 粘膜の上皮細胞、線維芽細胞
 異常大型細胞は、G₂/M期細胞であるので、増殖性疾患（高頻度であれば悪性）を示唆する。
- 安定細胞；傷害を受けたときのみ増殖する。
 肝細胞、甲状腺
 異常大型細胞は、多倍体化細胞であるので、悪性疾患を意味しない。
- 永久細胞；いかなる時も増殖しない。
 心筋細胞、神経細胞

DNA異常に伴う細胞形態の変化



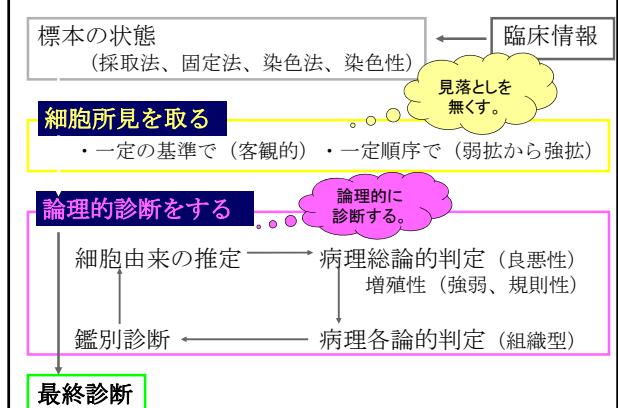
細胞蛋白の違いに伴う細胞形態の変化



-内容-

- 細胞形態の生物学的背景
 細胞形態を左右する生物学的因子
 診断の拠り所となる細胞所見
- パターンの細胞診断の流れ
 - 細胞所見の採取
 - 一定の基準
 - 一定の順序
 - 論理的な細胞診断
 - 増殖パターンによる総論的診断
 - 由来細胞や臓器に基づく各論的診断

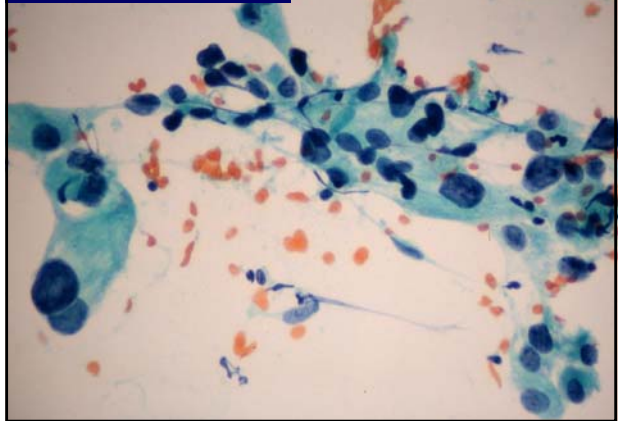
パターンの細胞診断の流れ



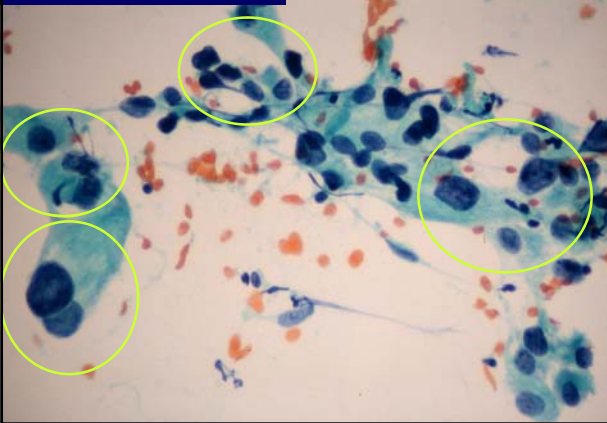
パターンの細胞診断(1)

- a) 所見をとることと診断することを分ける。
- b) 所見の取り方 (パターンの細胞所見の採取)
- b-1) 基準を持って、所見をとる。
 - b-2) 一定順序で所見をとる。
 - i) 細胞数と細胞密度
 - ii) 構造的所見；弱拡像で組織像を推定する
 - iii) 細胞的所見；強拡像で細胞の特徴を捉える。
 - iv) 背景
- c) 診断の方法 (パターンの診断課程)
- c-1) 病理総論的推定 ——> 所見の意味づけ；
分化，増殖性変化，細胞異型，病変の質の推定。
 - c-2) 病理各論的推定 ——> 所見の重みづけ；
各疾患の診断基準に基づいた診断と鑑別診断
 - i) 主診断基準，ii) 副診断基準，iii) 鑑別根拠

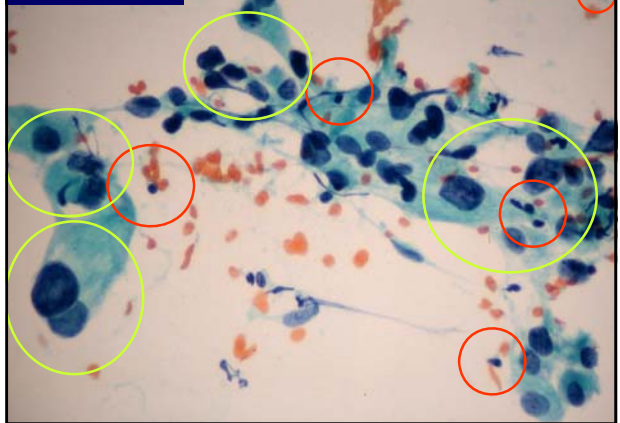
甲状腺穿刺細胞診標本



甲状腺穿刺細胞診標本



甲状腺橋本病



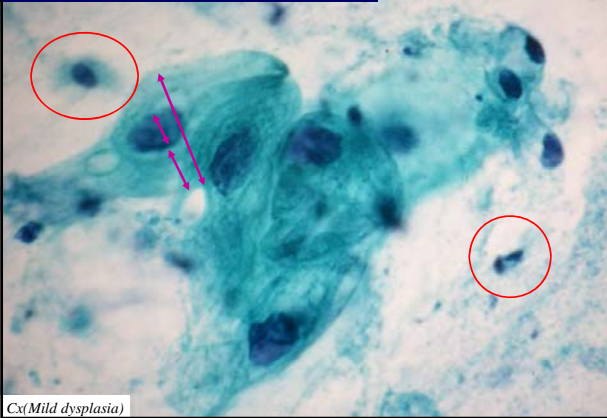
パターンの細胞診断(2)

- a) 所見をとることと診断することを分ける。
- b) 所見の取り方 (パターンの細胞所見の採取)
- b-1) 基準を持って、所見をとる。
 - b-2) 一定順序で所見をとる。
 - i) 細胞数と細胞密度
 - ii) 構造的所見；弱拡像で組織像を推定する
 - iii) 細胞的所見；強拡像で細胞の特徴を捉える。
 - iv) 背景
- c) 診断の方法 (パターンの診断課程)
- c-1) 病理総論的推定 ——> 所見の意味づけ；
分化，増殖性変化，細胞異型，病変の質の推定。
 - c-2) 病理各論的推定 ——> 所見の重みづけ；
各疾患の診断基準に基づいた診断と鑑別診断
 - i) 主診断基準，ii) 副診断基準，iii) 鑑別根拠

基準に基づいた細胞所見の採取(1)

- 1) 細胞全体の所見
- 形；円～卵円形、紡錘形、多形、巨細胞形
大きさ；好中球や赤血球を参考。
大(>20 μm)、中(20<, >10 μm)、小(<10 μm)
不整；丸くない、切れ込み
- N/C；
最も狭い胞体の幅（核と細胞縁の距離）に核が何個入るか。
N/C比小<1/2 = 2個、N/C比中<2/3 = 1個、
N/C比大<4/5 = 半個、N/C比大>4/5 = 裸核状

細胞・核の大きさ、N/C比の基準



基準に基づいた細胞所見の採取(2)

2) 核の所見

形；円～卵円形、紡錘形、多形、巨核、多核
 大きさ；赤血球や好中球を参考。

大(>20 μm)、中(20<>15 μm)、小(<15 μm)

不整；丸くない、切れ込み、核内封入体
 立体性；

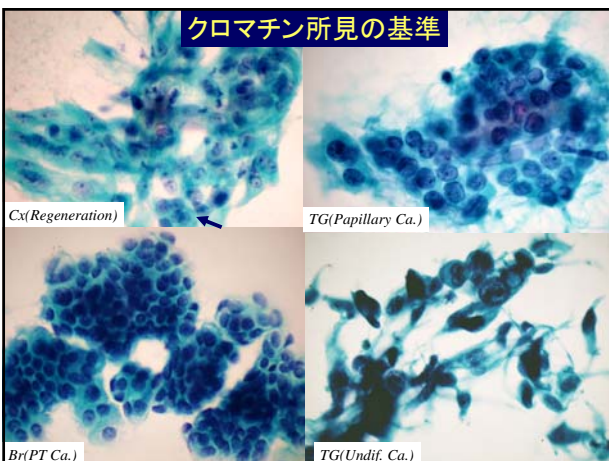
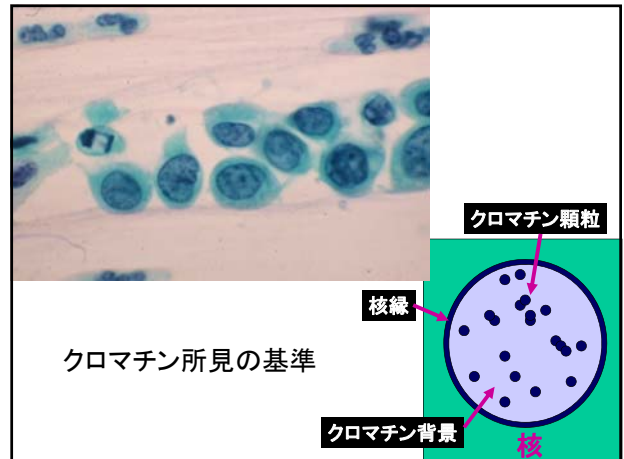
基準に基づいた細胞所見の採取(3)

3) クロマチンの所見

a) クロマチン量；好中球の核を参考→顆粒と背景を分ける。

- ・異常増量（顆粒も背景も増加）
 →大きなDNAの異常(複数の染色体数の増加)
- ・中程度増量（顆粒あるいは背景の増加）
 →小さなDNAの異常(少数の染色体数の増加
 あるいは塩基レベルの異常と核蛋白の増加)
- ・微増（背景のみ増）
 →塩基レベルの異常あるいは核蛋白の増加
- ・不変→DNA・核蛋白ともに異常がない。

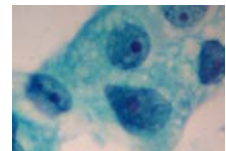
b) クロマチン分布；核を1/4に分け、顆粒の分布と核縁の不均等肥厚を見る。



基準に基づいた細胞所見の採取(4)

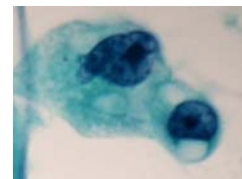
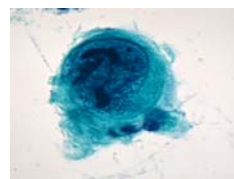
4) 核小体の所見

形；円形、アレー状
 大きさ；赤血球を参考にする
 色；赤さ、ハローの有無



5) 胞体の所見

色；線維状構造(+)のとき厚み
 空胞；粘液（境界不明瞭）、変性空胞（境界明瞭）

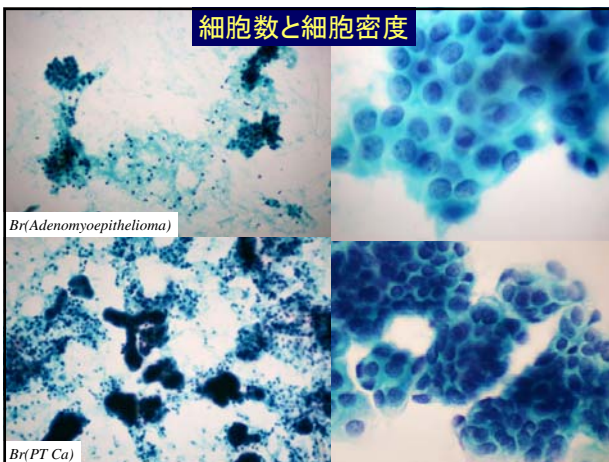


パターンの細胞診断の流れ (4)

- a) 所見をとることと診断することを分ける。
- b) 所見の取り方 (パターン的な細胞所見の採取)
- b-1) 基準を持って、所見をとる。
 - b-2) 一定順序で所見をとる。
 - i) 細胞数と細胞密度
 - ii) 構造的所見；弱拡大像で組織像を推定する
 - iii) 細胞的所見；強拡大像で細胞の特徴を捉える。
 - iv) 背景
- c) 診断の方法 (パターン的な診断課程)
- c-1) 病理総論的推定 ——> 所見の意味づけ；
分化，増殖性変化，細胞異型，病変の質の推定。
 - c-2) 病理各論的推定 ——> 所見の重みづけ；
各疾患の診断基準に基づいた診断と鑑別診断
 - i) 主診断基準，ii) 副診断基準，iii) 鑑別根拠

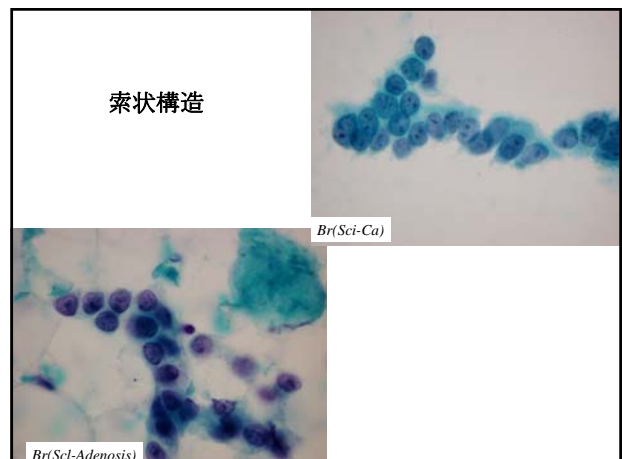
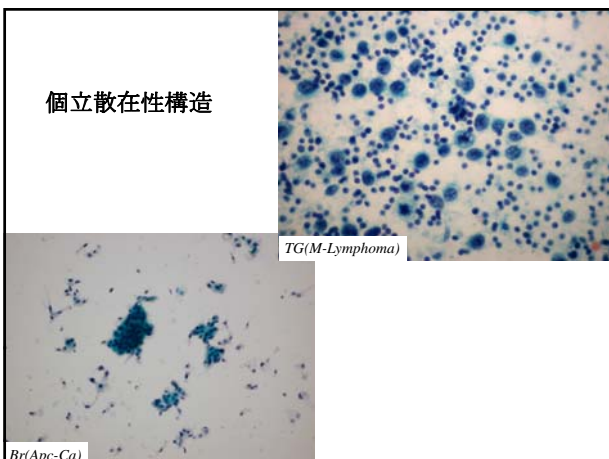
パターンの細胞所見の取り方 (1)

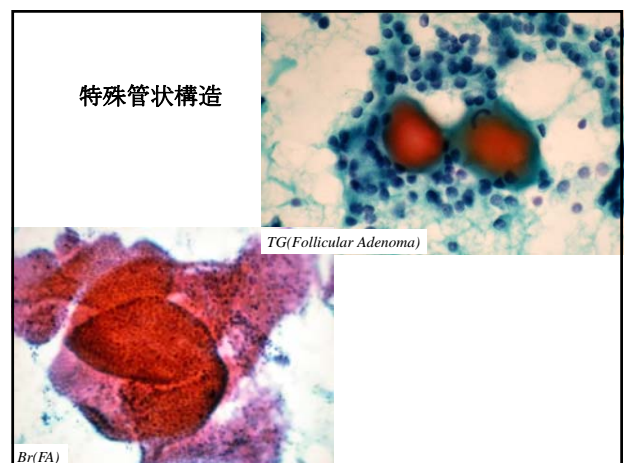
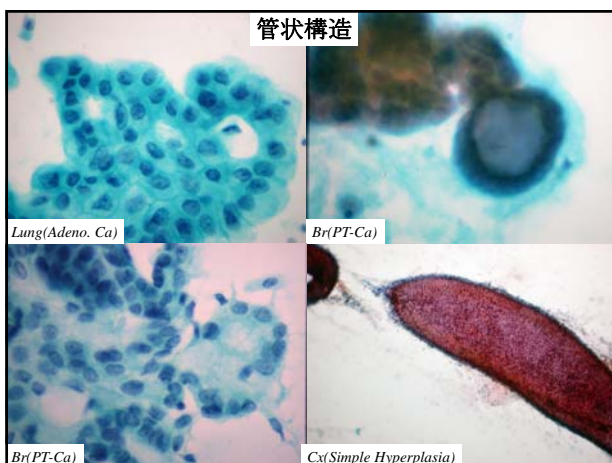
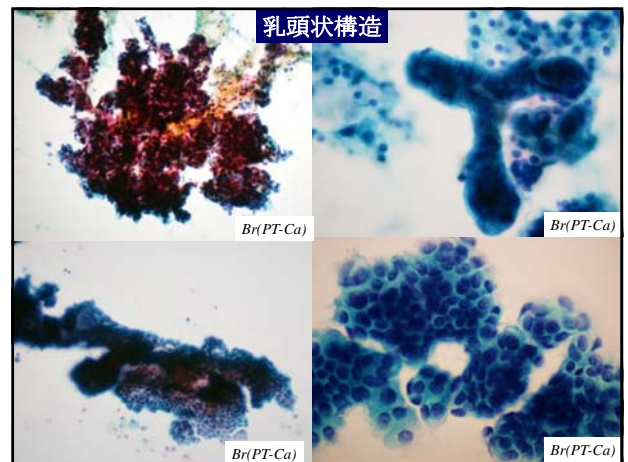
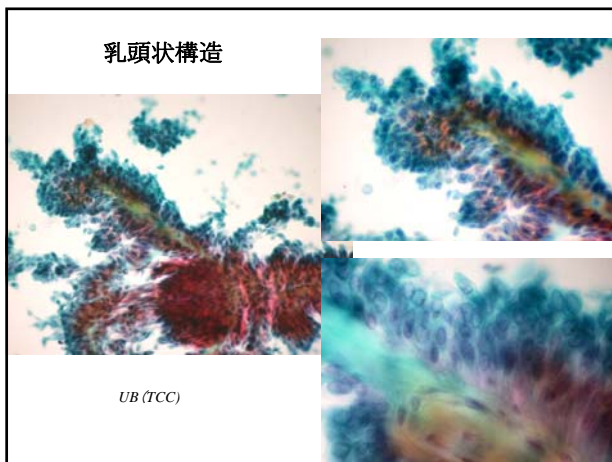
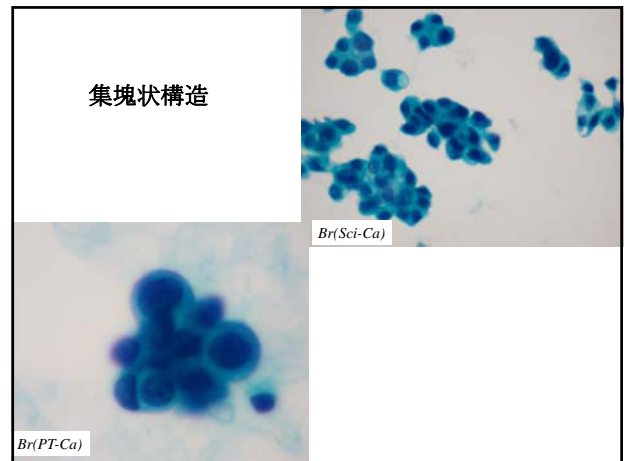
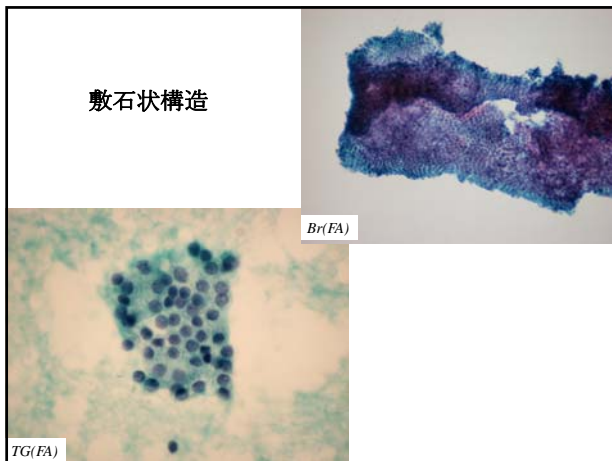
- i) 細胞数と細胞密度
 - ・ 散在性細胞の数や集団の数をチェック
 - ・ 集団内部の細胞 (核) 密度をチェック
——> ピントの合っている核で見る。
 - ・ ばらけの有無
- ii) 構造的所見
- iii) 細胞的所見
- iv) 背景

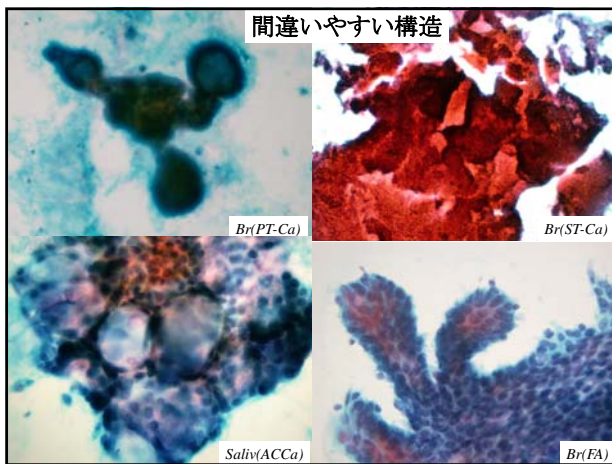
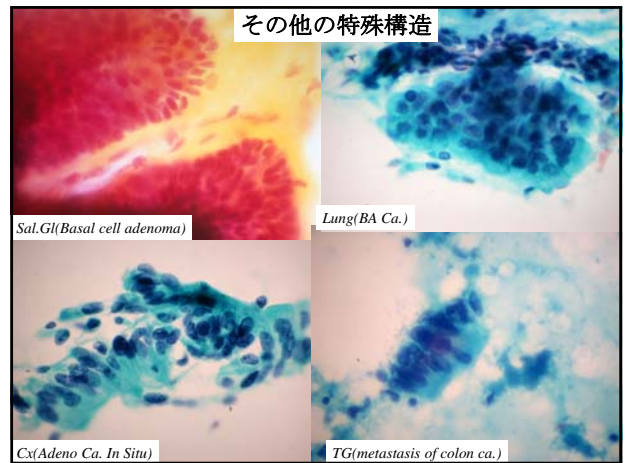
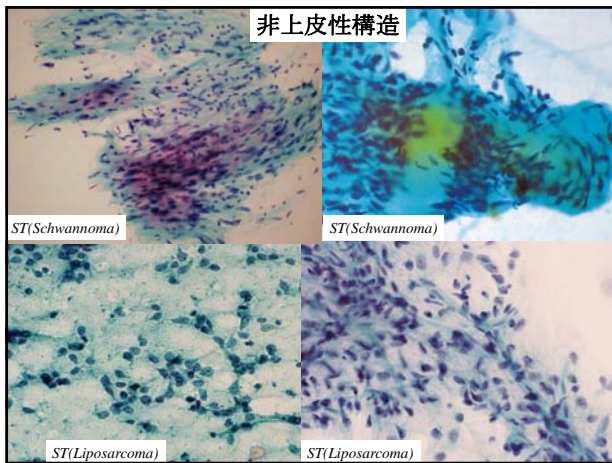


パターンの細胞所見の取り方 (2)

- i) 細胞数と細胞密度
- ii) 構造的所見；弱拡大像
 - ・ 散在型、上皮集団型、非上皮集団型、混合型
 - ・ 上皮集団型の分類；
敷石状 (特殊型；索状、髄様)
細胞の流れの有無
乳頭状
管状 (特殊型：濾胞状、土管状)
その他 (偽乳頭状、偽管状)
 - ・ 重積の有無；小細胞集団や集団辺縁でみる
 - ・ 分布と重積の規則性・不規則性の有無
- iii) 細胞的所見
- iv) 背景

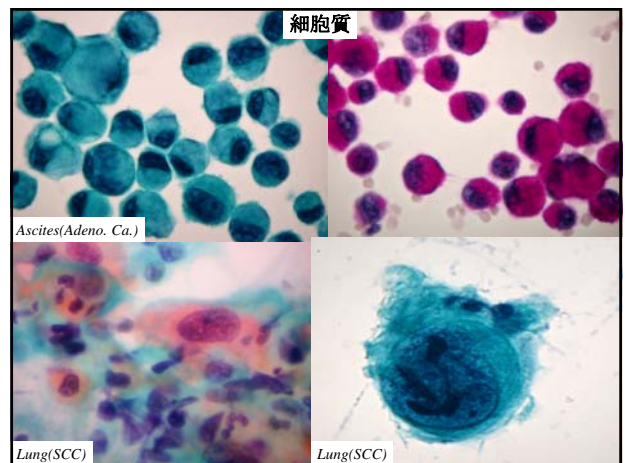
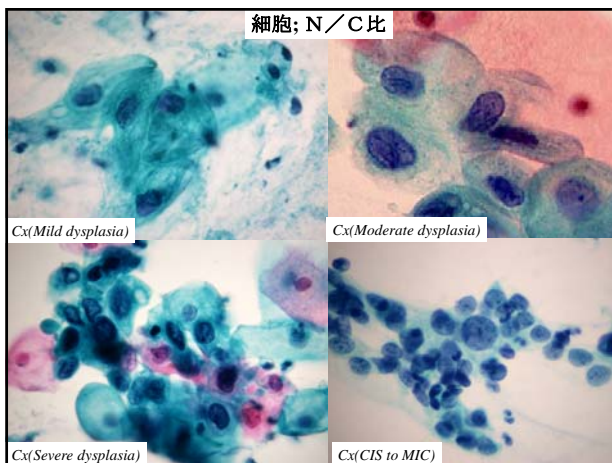


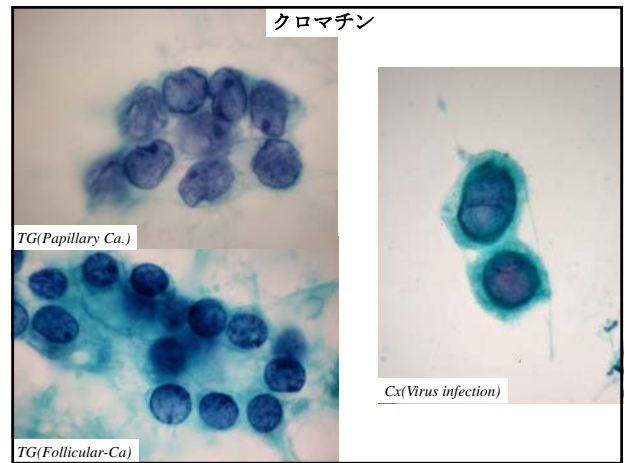
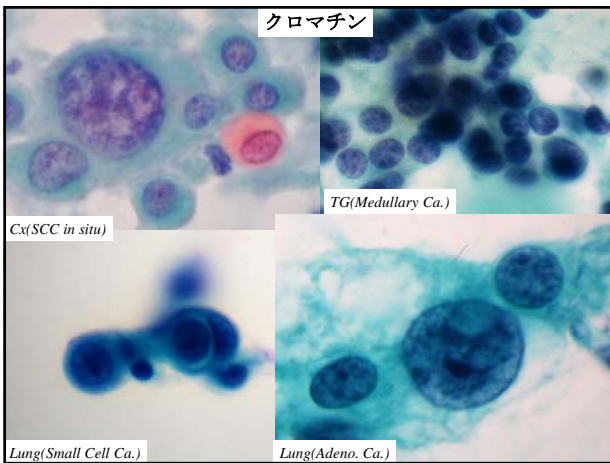
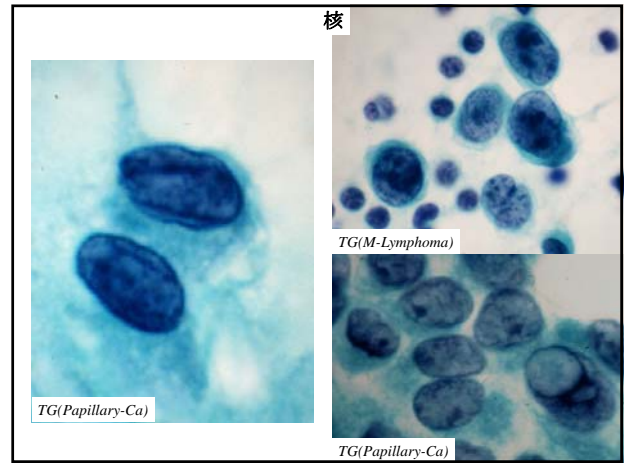
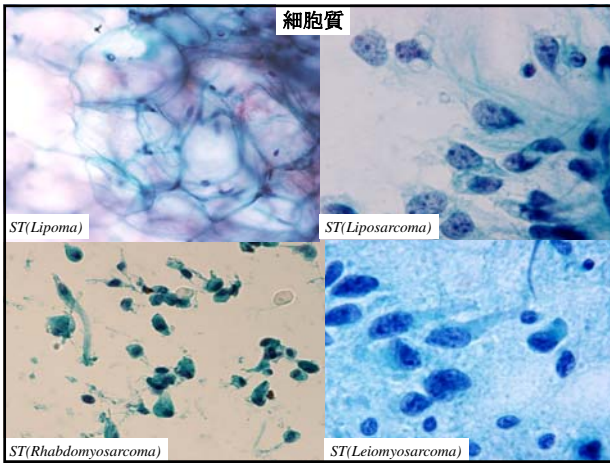
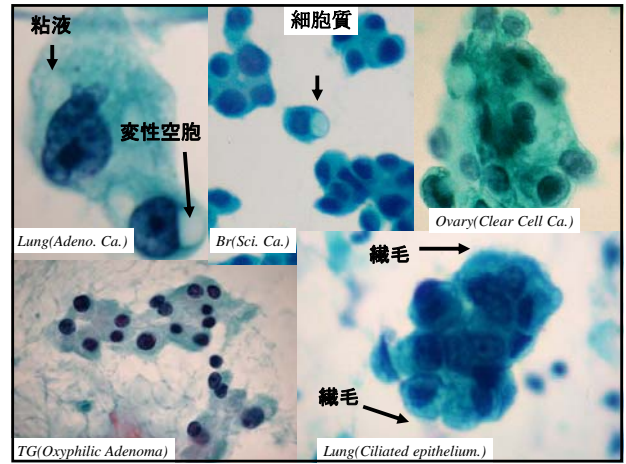
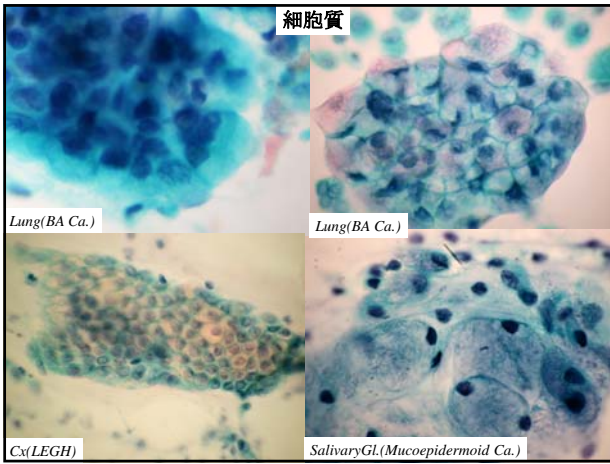


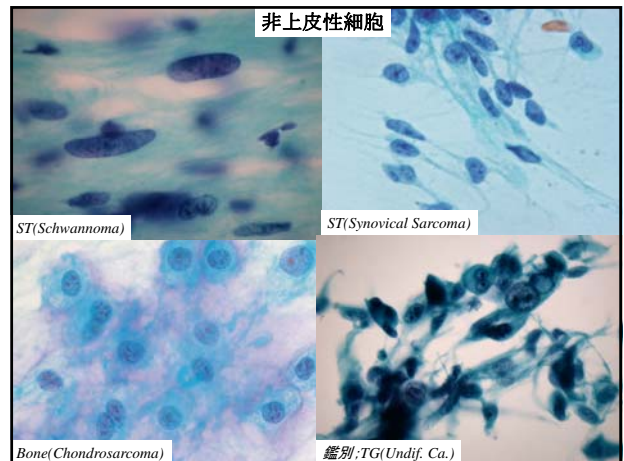
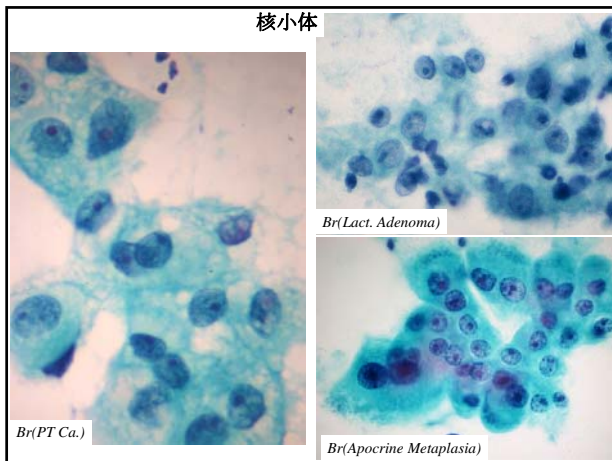


パターンの細胞所見の取り方 (3)

- i) 細胞数と細胞密度
- ii) 構造的所見；
- iii) 細胞的所見；強拡大像
 - 1) 細胞全体の所見；形、大きさ、N/C
 - 2) 胞体の所見；色、細胞内物質、空胞
 - 3) 核の所見；形、大きさ、位置、不整、立体化
 - 4) クロマチン；増量、性状、分布
 - 5) 核小体の所見；形、大きさ、色、ハロー
- iv) 背景

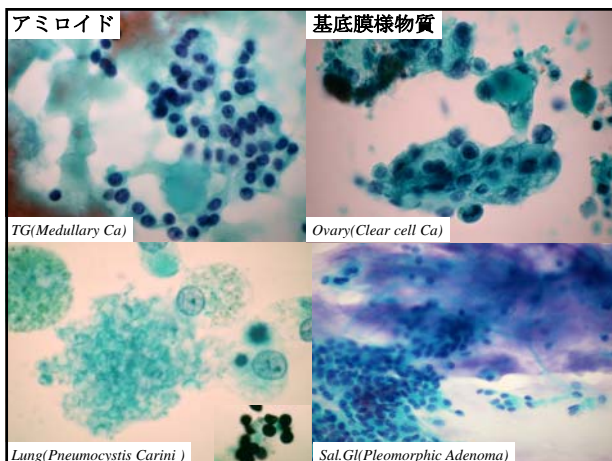
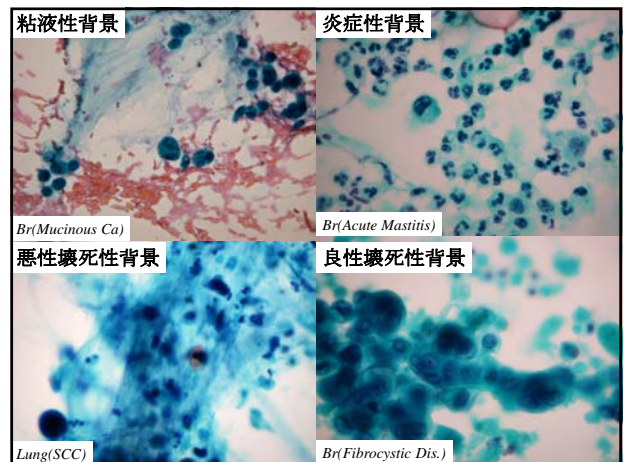






パターンの細胞所見の取り方 (4)

- i) 細胞数と細胞密度
- ii) 構造的所見；弱拡大像
- iii) 細胞的所見；強拡大像
- iv) 背景
 - 壊死、炎症細胞、基質、その他



パターンの細胞診断の流れ (5)

- a) 所見をとることと診断することを分ける。
- b) 所見の取り方 (パターンの細胞所見の採取)
 - b-1) 基準を持って、所見をとる。
 - b-2) 一定順序で所見をとる。
 - i) 細胞数と細胞密度
 - ii) 構造的所見；弱拡大像で組織像を推定する
 - iii) 細胞的所見；強拡大像で細胞の特徴を捉える。
 - iv) 背景
- c) 診断の方法 (パターンの診断課程)
 - c-1) 病理総論的推定 ——> 所見の意味づけ；分化，増殖性変化，細胞異型，病変の質の推定。
 - c-2) 病理各論的推定 ——> 所見の重みづけ；各疾患の診断基準に基づいた診断と鑑別診断
 - i) 主診断基準，ii) 副診断基準，iii) 鑑別根拠

病理総論的推定 (1)

— 由来細胞の推定

1) 上皮性・非上皮性の鑑別

- ・非接合性細胞集団
- ・細胞像
 - 細胞型；多形型、円形型、紡錘形型、巨細胞型など
 - 核型；薄い核縁
- ・背景の基質生成

2) 腺系、扁平上皮系の鑑別

- ・細胞質； 厚み、粘液の有無
- ・核； 核の位置、クロマチンの粗さ

病理総論的推定 (2) — 疾患把握

組織的 분류	細胞的 분류
1) 退行性病変	細胞減少性
2) 循環障害性疾患	
3) 炎症性疾患 傷害・滲出期 再生・増殖期	
4) 非腫瘍性増殖性疾患 (過形成・肥大)	細胞増加性
5) 腫瘍性疾患	
6) 先天性疾患	細胞不変

病理総論的推定 (3) — 増殖性変化の細胞像

- 細胞数や細胞集団が多い。 ← **細胞数が多い病変**
- 細胞が密である (=N/Cが高い)。 ← **細胞数が多い病変**
- 大小不同がある。 ← **細胞周期を回転している病変**
- クロマチンが増量している。 ← **細胞周期を回転している病変**
- 細胞および細胞集団に重積性や立体感がある。 ← **細胞周期を回転している病変**

↓
細胞周期・DNAの異常を念頭に置く。

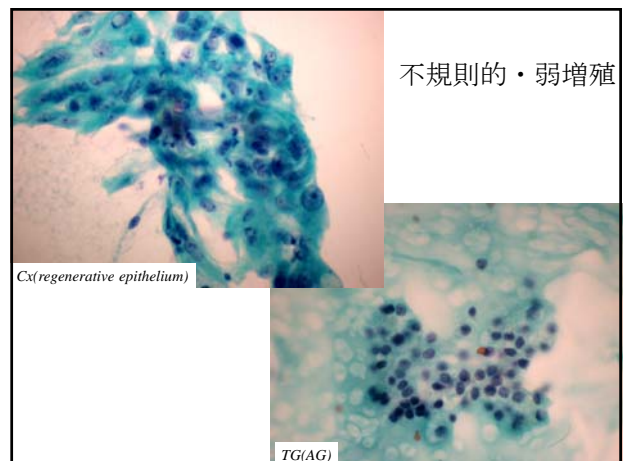
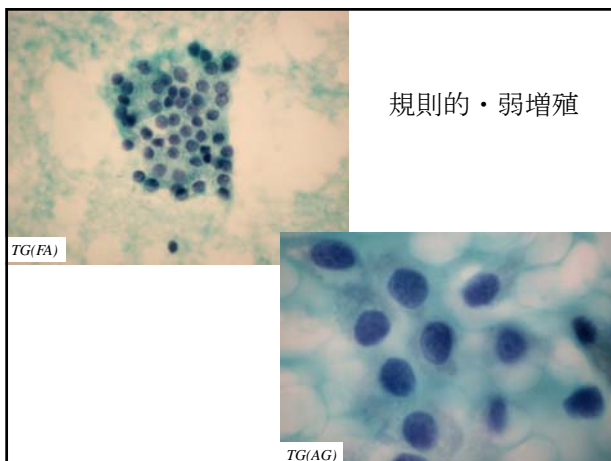
↓
上記の所見が弱いか強いか、あるいは、規則性(場所による差)で、4つに分類する。

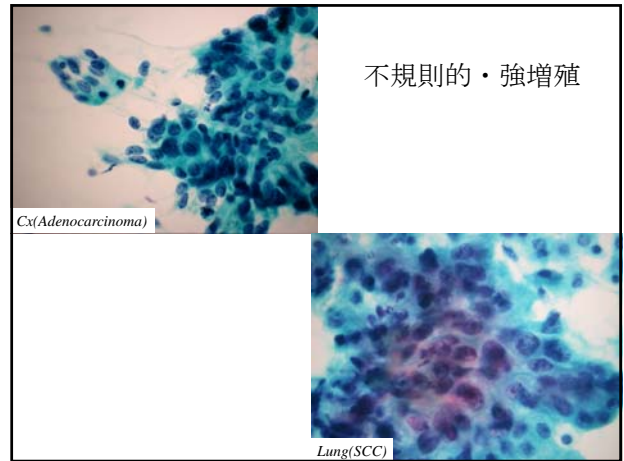
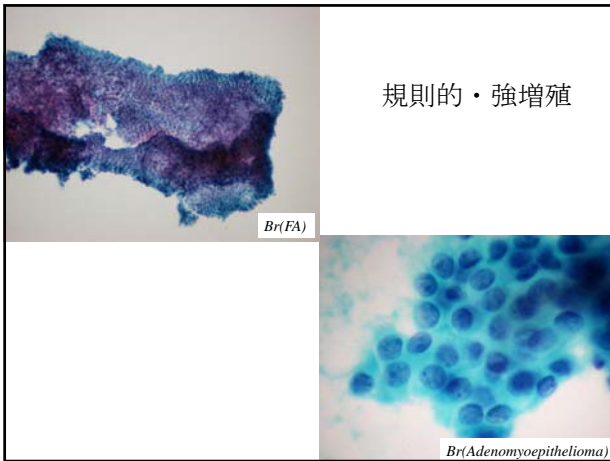
病理総論的推定 (4)

— 増殖性疾患の細胞学的分類

増殖性の強弱および規則性によって4つに分類。

規則的・弱増殖 過形成 (良性腫瘍)	規則的・強増殖 良性腫瘍 (過形成)
不規則的・弱増殖 再生 過形成	不規則的・強増殖 悪性腫瘍 (再生)





病理総論的推定 (5)
 ー 細胞異型による分類

細胞の大きさにクロマチン増量を加味し4つに分類。

細胞異型なし 核は小型 (好中球大) クロマチン増量なし	軽度細胞異型 核は小型 (好中球1.5倍まで) クロマチン増量軽度
中等度細胞異型 核は中型 (好中球の1.5~2倍まで) クロマチン増量中等度	高度細胞異型 核は中型 (好中球の2倍以上) クロマチン増量高度

細胞が小型でクロマチン増量が高度の時は、1つ異型度を上げる。

病理総論的推定 (6)
 ー 病変の質による分類

細胞の大きさにクロマチン増量を加味し6つに分類。
 ただし、複数病変が合併することもある。

- ①細胞型病変(上皮細胞型と非上皮細胞型)
細胞成分が主体
- ②嚢胞型病変
マクロファージが目立つ
- ③炎症性型病変
炎症細胞(好中球あるいはリンパ球が目立つ)
- ④壊死性型病変
壊死性背景が目立つ
- ⑤基質産生型病変
背景に類骨, 軟骨, アミロイド, 粘液間質などが目立つ
- ⑥その他

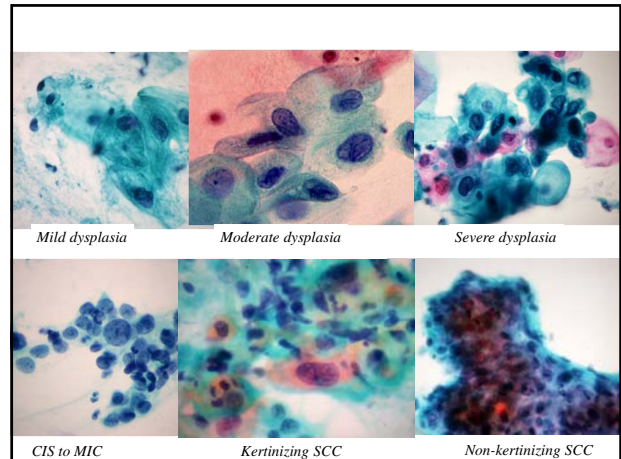
- パターンの細胞診断の流れ (6)**
- 所見をとることと診断することを分ける。
 - 所見の取り方 (パターンの細胞所見の採取)
 - 基準を持って、所見をとる。
 - 一定順序で所見をとる。
 - 細胞数と細胞密度
 - 構造的所見；弱拡大像で組織像を推定する
 - 細胞的所見；強拡大像で細胞の特徴を捉える。
 - 背景
 - 診断の方法 (パターンの診断課程)
 - 病理総論的推定 ——> 所見の意味づけ；
分化, 増殖性変化, 細胞異型, 病変の質の推定。
 - 病理各論的推定 ——> 所見の重みづけ；
各疾患の診断基準に基づいた診断と鑑別診断
 - 主診断基準, ii) 副診断基準, iii) 鑑別根拠

- 病理各論的推定 (1) ー 基準を箇条書きにする**
- 1) 主診断基準：
全てあるいは一部でも揃えば確定診断できる所見
 - 2) 副診断基準：
可能性がある, あるいは否定できない所見
 - 3) 鑑別診断基準：
鑑別診断を上げ, それらを否定する根拠
- 【例】**
- 主診断基準**
- ① 乳頭状構造, ② 細胞密度が高い, ③ 腫大を伴う卵円形核
 - ④ すりガラス状核クロマチン, ⑤ 核溝を含む核形不整,
 - ⑥ 核内細胞質封入体
- 副診断基準**
- ① ロビーコロイド, ② 多核巨細胞, ③ 扁平上皮様化生細胞
 - ④ 砂粒体, ⑤ 細胞質内隔壁, ⑥ キャットスクラッチサイン

病理各論的推定 (2) — 扁平上皮系細胞の悪性基準

核の大型化+高N/C比+クロマチンの増量+核形不整

- 1) 軽度異形成; N/C比 < 1/2 短軸方向で核が2個
- 2) 中程度異形成; N/C比 < 2/3 短軸方向で核が1個
- 3) 高度異形成; N/C比 < 4/5 短軸方向で核が半個
- 4) 上皮内癌; N/C比 > 4/5 裸核状、緊満円形核、クロマチン顆粒に乏しくクロマチン背景が増加
- 5) 微小浸潤癌; 上皮内癌の像+以下の所見
多彩性(細胞間でクロマチンパターンが異なる)、少量の壊死物質、核形不整が目立つ、核小体(++), 表層型悪性細胞、小型悪性細胞、集塊をつくる
- 6) 進行癌; 多彩な各層の悪性細胞 + 壊死性背景



病理各論的推定 (3) — 腺系細胞の悪性基準

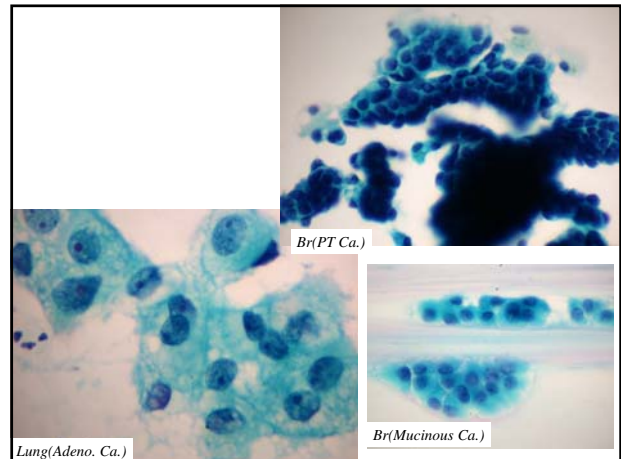
- 1) 増殖性変化の不規則性
重積性および細胞間(= N/C比)距離の不規則性
- 2) 細胞異型
クロマチン量と細胞核の大きさとN/C比で3つに分類した上で異型度をチェック

	クロマチン量	核大きさ	N/C比	加味する異型性の程度
異常異型	異常増量	大型	大	弱くても悪性
中程度異型	中増量	中型	中	中程度の異型性が必要
軽度異型	微増	小型	小	強い異型性が必要

+加味する異型性

- * 平均的細胞異型; 不規則性クロマチン分布、核形不整や立体核、異様に大きい核、立体感、ハローを伴う核小体
- * 少数の細胞; 異様に大きい核 (> 20 μm) や強い核不整
- * 細胞間の単調性/多彩さ; 大きさ、核形、クロマチン

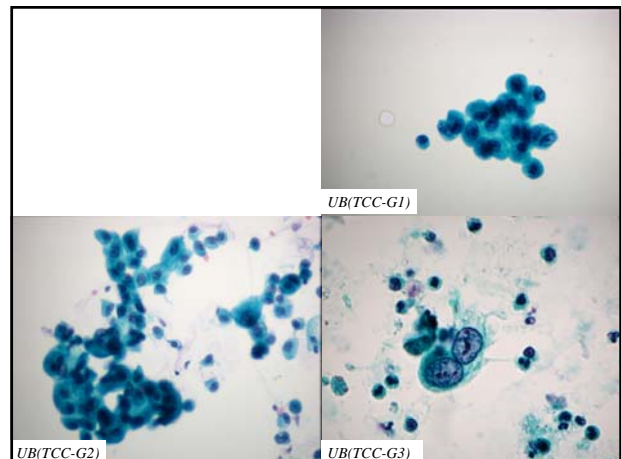
(注) 粗いクロマチン; 扁平上皮癌や良性異型の可能性も考える。



病理各論的推定 (4) — 尿路上皮系細胞の悪性基準

N/C 増加+偏在核+核型不整+クロマチン増量

- * 細胞集団の辺縁の大部分を細胞質が覆っている場合は、良性細胞集団のことが多い。
- * 自然尿では、乳頭状出現は悪性を考えるが、低いN/C、細胞境界が明瞭、厚い胞体のときは、良性のことが多い。
- * カテーテル尿では、正常上皮も乳頭状細胞集団として出現する。



E) 背景 back ground について
 炎症 (+) (-); 好中球、リンパ球、形質細胞、好酸球、マクロファージ、その他)
 壊死 (+) (-)
 粘液 (+) (-)
 基質 (+) (-) (形成物質;)

F) その他の所見

G) 病理総論的推定
 増殖性
 増殖性疾患; 規則的 不規則的 弱増殖性 強増殖性
 非増殖性疾患 (不変/減少);
 疾患分類
 退行性、循環障害、炎症、非腫瘍性増殖、腫瘍、奇形

Diagnosis :
 臓器 ()
 推定診断;
 Class (1. 2. 3.a, b 4. 5)

まとめ

行き当たりの、インプレッション的診断をやめ、根拠に基づいた診断を行う。 → **パターンの診断**

- 細胞所見を取ることと診断を分けて考えることが大切。
- 弱拮から強拮へと一定順序で所見をとる。
(細胞数、構造的所見、細胞的所見、背景)
- 所見を一定の基準でとらえる。
- 論理的に考える。 → 診断の生物学的根拠
 - a) 病理総論的考察;
規則性および強弱に基づいて増殖性疾患を分類。
 - b) 病理各論的考察;
由来細胞と臓器の特異性を加味。

↓

知っているものだけを見るのではなく、
新しい診断根拠を求め。

