

WHO 第 5 版に基づく胸部腫瘍組織分類

第 1.0 版 2021 年 10 月 29 日 病理委員会・アドホック改定作業委員会 承認

第 1.1 版 2021 年 11 月 15 日 理事会承認

第 1.2 版 2021 年 12 月 28 日 マイナーな誤り修正

第 1.3 版 2022 年 1 月 13 日 マイナーな誤り修正

病理委員会（委員長：谷田部 恭 副委員長：野口雅之）

アドホック胸部腫瘍改定作業小委員会（44 名）

委員長：鍋島一樹

副委員長：松野吉宏

委員：谷田部恭、野口雅之、谷野美智枝、後藤明輝、石井源一郎、稲村健太郎

南 優子、元井紀子、横瀬智之、松原大祐、林 大久生、湊 宏

薦 幸治、吉澤明彦、酒井康裕、大林千穂、武島幸男、門田球一

田口健一、齊藤涼子、鈴木理樹、潮見隆之、櫛谷 桂、濱崎 慎

有廣光司、吉田朗彦、矢澤卓也、牛久 綾、羽場礼次、二宮浩範

清水重喜、田中水緒、岡崎ななせ、笠井孝彦、松林 純、比島恒和

外丸詩野、山田洋介、近藤和也、辻村 亨、河原邦光、武田麻衣子

前島亜希子

目次

肺腫瘍.....	5
WHO 第 5 版における肺腫瘍の主要な変更点	6
肺癌：WHO 第 4 版と第 5 版との比較表.....	9
Papillomas	11
扁平上皮乳頭腫 NOS	11
扁平上皮乳頭腫、内反性.....	12
腺上皮乳頭腫	13
扁平上皮腺上皮混合型乳頭腫	14
Adenomas	15
硬化性肺胞上皮腫	15
肺胞腺腫	16
乳頭腺腫	17
気管支腺腫／線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍（CMPT）	18
粘液囊胞腺腫	20
粘液腺腺腫	21
Precursor glandular lesions	22
異型腺腫様過形成	22
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	23
上皮内腺癌、非粘液性.....	23
上皮内腺癌、粘液性	24
Minimally invasive adenocarcinoma	25
微少浸潤性腺癌、非粘液性.....	25
微少浸潤性腺癌、粘液性.....	26
Invasive non-mucinous adenocarcinoma	27
置換型腺癌	27
腺房型腺癌	28
乳頭型腺癌	29
微小乳頭型腺癌	30
充実型腺癌	31
Invasive mucinous adenocarcinoma	32
浸潤性粘液性腺癌	32
粘液・非粘液混合腺癌	33
Other adenocarcinoma	34
コロイド腺癌.....	34
胎児型腺癌	35
腸型腺癌	36
腺癌 NOS.....	37
Squamous precursor lesions	38
扁平上皮内癌	38
扁平上皮異形成	39
Squamous cell carcinomas.....	40
扁平上皮癌	40
角化型扁平上皮癌	41

非角化型扁平上皮癌.....	41
類基底細胞型扁平上皮癌.....	42
リンパ上皮癌.....	43
Large cell carcinomas	44
大細胞癌.....	44
Adenosquamous carcinomas.....	46
腺扁平上皮癌	46
Sarcomatoid carcinomas	47
多形癌.....	47
巨細胞癌.....	48
紡錘細胞癌	48
肺芽腫.....	49
癌肉腫.....	50
Other epithelial tumours.....	51
NUT 癌.....	51
胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍	52
Salivary gland-type tumours	54
多形腺腫.....	54
腺様嚢胞癌	55
上皮筋上皮癌	56
粘表皮癌	57
硝子化明細胞癌	59
筋上皮腫	60
筋上皮癌.....	61
Lung neuroendocrine neoplasms -Precursor lesion	62
びまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成	62
Lung neuroendocrine neoplasms -Neuroendocrine tumours.....	63
肺神経内分泌腫瘍の診断基準のまとめ.....	63
カルチノイド腫瘍 NOS/神経内分泌腫瘍 NOS.....	64
定型カルチノイド/神経内分泌腫瘍、グレード1	66
異型カルチノイド/神経内分泌腫瘍、グレード2	67
Lung neuroendocrine neoplasms -Neuroendocrine carcinomas.....	68
小細胞癌.....	68
混合型小細胞癌	69
大細胞神経内分泌癌.....	70
混合型大細胞神経内分泌癌	72
Tumours of ectopic tissues.....	73
黒色腫.....	73
髄膜腫.....	74
Mesenchymal tumours specific to the lung.....	75
肺過誤腫.....	75
軟骨腫.....	76
びまん性リンパ管腫症.....	77
胸膜肺芽腫	78
血管内膜肉腫	80
先天性気管支周囲筋線維芽細胞腫	81

<i>EWSR1-CREB1</i> 融合肺粘液性肉腫	82
PEComatous tumours	83
リンパ管脈管平滑筋腫症	83
良性血管周囲類上皮細胞腫	85
悪性血管周囲類上皮細胞腫	87
Haematolymphoid tumours	88
節外性濾胞辺縁帯粘膜関連リンパ組織型リンパ腫（MALT リンパ腫）	88
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、非特定型	89
リンパ腫様肉芽腫症	90
血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫	91
ランゲルハンス細胞組織球症	92
エルドハイム・チェスター病	94
中皮腫瘍	96
中皮腫 Introduction	97
中皮腫：WHO 第 4 版と第 5 版との比較表	99
Benign and preinvasive mesothelial tumours	100
アデノマトイド腫瘍	100
高分化乳頭状中皮腫瘍	102
前浸潤性中皮腫	104
Mesothelioma	106
限局型中皮腫	106
びまん性中皮腫	108
肉腫型中皮腫	110
上皮型中皮腫	112
二相型中皮腫	114
Haematolymphoid tumours	116
原発性体腔液リンパ腫	116
慢性炎症関連びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	118
胸腺腫瘍	119
胸腺腫瘍 Introduction	120
胸腺腫瘍：WHO 第 4 版と第 5 版との比較表	121
Thymomas	122
胸腺腫 NOS	122
A 型胸腺腫	123
AB 型胸腺腫	124
B1 型胸腺腫	125
B2 型胸腺腫	126
B3 型胸腺腫	127
リンパ性間質を伴う小結節性胸腺腫	129
化生性胸腺腫	130
脂肪線維腺腫	131
Squamous carcinomas	132
扁平上皮癌	132
類基底癌	134

リンパ上皮癌.....	135
Adenocarcinomas	137
腺癌, NOS.....	137
低異型度乳頭状腺癌.....	138
腺様嚢胞癌様胸腺癌.....	139
腸型腺癌	141
Adenosquamous carcinomas.....	142
腺扁平上皮癌	142
NUT carcinomas	143
NUT 癌.....	143
Salivary gland-like carcinomas.....	144
粘表皮癌	144
明細胞癌	145
肉腫様癌	146
癌肉腫	147
Undifferentiated carcinomas	148
未分化癌	148
Thymic carcinomas.....	149
胸腺癌, NOS.....	149
Thymic neuroendocrine neoplasms.....	150
胸腺神経内分泌腫瘍の定義のまとめ.....	150
Thymic neuroendocrine neoplasms - Neuroendocrine tumours.....	151
カルチノイド腫瘍 NOS/神経内分泌腫瘍 NOS.....	151
定型カルチノイド/神経内分泌腫瘍、グレード1	152
異型カルチノイド/神経内分泌腫瘍、グレード2	152
Thymic neuroendocrine neoplasms -Neuroendocrine carcinomas	153
小細胞癌	153
混合型小細胞癌	154
大細胞神経内分泌癌.....	155

肺腫瘍

Tumors of the Lung

WHO 第 5 版における肺腫瘍の主要な変更点

1. 2015 年の WHO 分類に比べて、分子生物学をより重視している。
2. 生検組織の診断名についてより網羅的に記した章を設けている。
3. 浸潤の程度（AIS/MIA）とともに、大多数を占める腺癌を浸潤性非粘液性腺癌としてまとめ、その中に組織学的パターンによるサブカテゴリーを設ける形にした。
4. 浸潤性非粘液性腺癌の組織学的パターンを利用して新たなグレード分類を適用した。
5. リンパ上皮癌が扁平上皮癌の一種と再分類された。
6. 肺神経内分泌腫瘍の分類を他の臓器と調和のとれた対応について記載し、新しい概念も紹介された。
7. 細気管支腺腫／絨毛性粘液結節性乳頭状腫瘍（BA／CMPT）を腺腫サブグループ内の新たな疾患単位として組み入れた。
8. thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor を他の腫瘍のカテゴリーとして組み入れた。
9. 各腫瘍において必須および望ましい診断基準を明確にした。

変更点の解説

上記の変更点のうち、特に解説が必要と考えられる 2）、4）、6）について解説する。

2）生検組織の診断名についてより網羅的に記した章を設けている。

WHO blue book において他の臓器ではこのような生検組織に特化した章はない。内容としては 2015 年の第 4 版と変わりはない（表 1）

表1 生検診断の用語

生検の用語	説 明
Adenocarcinoma （腺癌）	光学顕微鏡で腺癌の特徴が確認出来る場合。腺癌亜型に対応するパターンが観察される場合はそのパターンを記載する。例えば以下のような例が挙げられる。 adenocarcinoma with lepidic pattern （この中には上皮内腺癌、微少浸潤性腺癌、置換型腺癌などが含まれる。） invasive mucinous adenocarcinoma （画像的に肺炎様の影を示し、粘液を満たした肺胞腔内に杯細胞/高円柱上皮が肺胞壁に沿った特徴的な増殖をし、確信が持てる場合） mucinous adenocarcinoma with lepidic pattern （末梢肺の孤立性陰影を呈する腫瘍で、goblet cell の増殖をきたす場合など mucinous adenocarcinoma とし、lepidic growthが認められれば、mucinous adenocarcinoma with lepidic pattern と付帯所見を付ける） adenocarcinoma with colloid features （コロイド腺癌を想定する場合の診断名） adenocarcinoma with fetal features （胎児性癌を想定する場合の診断名） adenocarcinoma with enteric features （腸型腺癌を想定する場合の診断名。この診断名を付ける場合は、臨床所見と適切な免疫染色を行うことで、転移性肺癌を慎重に除外する。）
Squamous cell carcinoma （扁平上皮癌）	光学顕微鏡で扁平上皮の特徴が確認できる場合。

Small cell carcinoma (小細胞癌)	光学顕微鏡で小細胞癌の特徴を有している場合。
NSCC, favor adenocarcinoma (非小細胞癌、腺癌を支持)	形態的な腺癌パターンはないが、特異性のある免疫染色(例；TTF-1 陽性)や粘液染色によって腺癌を支持する所見が得られた場合。
NSCC, favor squamous cell carcinoma (非小細胞癌、扁平上皮癌を支持)	形態的な扁平上皮癌パターンはないが、特異性のある免疫染色(例；p40 陽性)によって扁平上皮癌を支持する所見が得られた場合。
NSCC with neuroendocrine morphology and positive neuroendocrine markers, possible LCNEC (LCNEC に矛盾ない非小細胞癌)	LCNEC を想定する場合、神経内分泌形態および神経内分泌マーカー陽性であることを明瞭に記載すべきである。免疫染色を行わなかった場合にはNSCC with neuroendocrine morphology, possible LCNEC となる。神経内分泌マーカー陽性の腺癌もしくは扁平上皮癌は臨床病理学的意義がないことはコンセンサスが得られており、それらの腫瘍と LCNEC は明確に区別される必要がある。
NSCC, NOS (非小細胞癌 NOS)	形態学的、特殊染色においても腺癌もしくは扁平上皮癌の特徴が得られなかった場合。これには、腺癌、扁平上皮癌いずれの成分も存在し、腺扁平上皮癌が疑われる場合が含まれる。また、多形癌、紡錘細胞癌、巨細胞癌の成分のみの場合も、NSCC, NOS とし、肉腫様変化を伴うと記載する。

4) 浸潤性非粘液性腺癌の組織学的パターンを利用して新たなグレード分類を適用した。

これまで腺癌の悪性度分類システム (grading system) は存在せず、2015 年の WHO 分類では、肺胞置換性増殖型＝高分化腺癌、乳頭型および腺房型＝中分化、微小乳頭型および充実型＝低分化と経験的な適応規則が記載されてきた。しかしながら、予後不良パターンの「非優勢」量、特に微小乳頭状パターンは、腫瘍のわずかな構成要素であっても予後不良と関連していることは繰り返し報告されている。そこで、IASLC の病理委員会では少量の高悪性度成分を考慮して浸潤性非粘液性腺癌の悪性度分類システムが提案され(1)、WHO 第 5 版でもこの分類が採用されている。この分類は、これまでに提唱されてきた核または細胞学的グレード、STAS の存在、壊死、またはその他の負の予後を示す特徴を取り入れたモデルよりも優れており、観察者間再現性も確認されている。

この Grading は、優勢な組織学的パターンと 20%以上を占める高悪性度のパターンによって 3 段階に分類されている(表 2)。

表 2 肺腺癌のグレード分類 (浸潤性粘液性腺癌を除く)

グレード	分化度	パターン
1	高分化	置換性増殖が主体 (優勢) で、高悪性度成分が 20%未満
2	中分化	腺房性もしくは乳頭状増殖主体 (優勢) で、高悪性度成分が 20%未満
3	低分化	20%以上の高悪性度成分 (充実型、微小乳頭型、篩状型もしくは複雑腺系型)

高悪性度成分は、これまでの充実性、微小乳頭状に加え、篩状型もしくは複雑腺系型とされている。篩状型については、今回の WHO 分類への採用も考慮されたごとく、他の臓器でもより悪性度の高い臨床転機との関連が報告されている(2)。また、新しく組み入れられた複雑腺系型とは、融合腺管状あるいは間質反応を伴う単細胞浸潤性を指す。

6) 肺神経内分泌腫瘍の分類を他の臓器と調和のとれた対応について記載し、新しい概念 (NET-G3) も紹介

された。

肺神経内分泌腫瘍については、他の臓器と同様に神経内分泌腫瘍（NET）と神経内分泌癌（NEC）とに大別し、それぞれにカルチノイド腫瘍および後者には小細胞癌（SCC）と大細胞神経内分泌癌（LCNEC）とに分類している。また、NET-G1 に相当する定型カルチノイド腫瘍、NET-G2 に相当する異型カルチノイド腫瘍に加えて、核分裂像・Ki-67 増殖率の上昇を伴ったカルチノイド腫瘍（carcinoid tumor with elevated mitotic counts and/or Ki-67 proliferation rates）が NET-G3 であることを紹介している。これは現在の分類においては核分裂像が 2 mm²あたり 10 以上の場合は LCNEC となるが、WHO 第 4 版が 2015 年に発表されて以降、組織学的にはカルチノイド腫瘍としか言いようがないが、核分裂像・Ki-67 標識率が上昇している症例が報告され(3, 4)、この扱いについて言及したものである。現在 IASLC 病理委員会ではこの疾患がどのような異議があるか検討中であり、暫定的な紹介にとどまっている。注意すべきは、定型カルチノイドであっても転移巣では核分裂像の頻度は変化することが知られており、転移巣で核分裂像が上昇していたとしてもこの疾患を考えるには及ばない。

1. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, Zhong H, Russell PA, Minami Y, Cooper WA, Yoshida A, Bubendorf L, Papotti M, Pelosi G, Lopez-Rios F, Kunitoki K, Ferrari-Light D, Sholl LM, Beasley MB, Borczuk A, Botling J, Brambilla E, Chen G, Chou TY, Chung JH, Dacic S, Jain D, Hirsch FR, Hwang D, Lantuejoul S, Lin D, Longshore JW, Motoi N, Noguchi M, Poleri C, Rekhtman N, Tsao MS, Thunnissen E, Travis WD, Yatabe Y, Roden AC, Daigneault JB, Wistuba II, Kerr KM, Pass H, Nicholson AG, Mino-Kenudson M. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol* 2020; 15:1599-610.
2. Branca G, Ieni A, Barresi V, Tuccari G, Caruso RA. An updated review of cribriform carcinomas with emphasis on histopathological diagnosis and prognostic significance. *Oncology Reviews* 2017; 11.
3. Marchiò C, Gatti G, Massa F, Bertero L, Filosso P, Pelosi G, Cassoni P, Volante M, Papotti M. Distinctive pathological and clinical features of lung carcinoids with high proliferation index. *Virchows Archiv* 2017; 471:713-20.
4. Quinn AM, Chaturvedi A, Nonaka D. High-grade Neuroendocrine Carcinoma of the Lung With Carcinoid Morphology: A Study of 12 Cases. *The American journal of surgical pathology* 2017; 41:263-70.

肺癌：WHO 第4版と第5版との比較表

4th Edition	5th Edition
Adenocarcinoma	Papillomas
Lepidic adenocarcinoma	Bronchial papilloma
Acinar adenocarcinoma	Adenomas
Papillary adenocarcinoma	Sclerosing pneumocytoma
Micropapillary adenocarcinoma	Alveolar adenoma
Solid adenocarcinoma	Papillary adenoma
Invasive mucinous adenocarcinoma	Bronchiolar adenoma / ciliated muconodular papillary tumour
Colloid adenocarcinoma	Mucinous cystadenoma
Fetal adenocarcinoma	Mucous gland adenoma
Enteric adenocarcinoma	Precursor glandular lesions
Minimally invasive adenocarcinoma	Atypical adenomatous hyperplasia
Preinvasive lesions	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
Atypical adenomatous hyperplasia	Adenocarcinomas
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	Minimally invasive adenocarcinoma
Papillomas	Invasive non-mucinous adenocarcinoma
Squamous cell papilloma	Lepidic adenocarcinoma
Glandular papilloma	Acinar adenocarcinoma
Adenomas	Papillary adenocarcinoma
Sclerosing pneumocytoma	Micropapillary adenocarcinoma
Alveolar adenoma	Solid adenocarcinoma
Papillary adenoma	Invasive mucinous adenocarcinoma
Mucinous cystadenoma	Colloid adenocarcinoma
Mucous gland adenoma	Fetal adenocarcinoma
Squamous cell carcinoma	Enteric-type adenocarcinoma of the thymus
Keratinizing squamous cell carcinoma	Squamous precursor lesions
Non-keratinizing squamous cell carcinoma	Squamous dysplasia and carcinoma <i>in situ</i>
Basaloid squamous cell carcinoma	Squamous cell carcinomas
Preinvasive lesion	Squamous cell carcinoma
Squamous cell carcinoma <i>in situ</i>	Lymphoepithelial carcinoma
Neuroendocrine Tumours	Large cell carcinomas
Small cell carcinoma	Large cell carcinoma
Combined small cell carcinoma	Adenosquamous carcinoma
Large cell neuroendocrine carcinoma	Sarcomatoid carcinomas
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	Pleomorphic carcinoma
Carcinoid tumours	Pulmonary blastoma
Typical carcinoid tumour	Carcinosarcoma
Atypical carcinoid tumour	Lung neuroendocrine neoplasms
Preinvasive lesion	Precursor lesion
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia
Large cell carcinoma	Neuroendocrine tumours
Adenosquamous carcinoma	Carcinoid/neuroendocrine tumour
Sarcomatoid carcinoma	Neuroendocrine carcinomas
Pleomorphic carcinoma	Small cell carcinoma
Spindle cell carcinoma	Large cell neuroendocrine carcinoma
Giant cell carcinoma	
Carcinosarcoma	
Pulmonary blastoma	Other epithelial tumours
Other and unclassified carcinomas	Nuclear protein in testis (NUT)-associated NUT carcinoma
Lymphoepithelioma-like carcinoma	Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumour
NUT carcinoma	Salivary gland-type tumours
Salivary gland-type tumours	Pleomorphic adenoma
Mucoepidermoid carcinoma	Adenoid cystic carcinoma
Adenoid cystic carcinoma	Epithelial-myoepithelial carcinoma
Epithelial-myoepithelial carcinoma	Mucoepidermoid carcinoma
Pleomorphic adenoma	Hyalinizing clear cell carcinoma
Mesenchymal tumours specific to the lung	Myoepithelioma and myoepithelial carcinoma
Pulmonary hamartoma	Mesenchymal tumours specific to the lung
Chondroma	Pulmonary hamartoma
PEComatous tumours	Pulmonary chondroma
Clear cell tumour	Diffuse pulmonary lymphangiomatosis
Lymphangioleiomyomatosis	Pleuropulmonary blastoma
PEComa, benign	Pulmonary artery intimal sarcoma
Congenital peribronchial myofibroblastic tumour	Primary pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 fusion
Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	PEComatous tumours
Inflammatory myofibroblastic tumour	Lymphangioleiomyomatosis
Epithelioid haemangioendothelioma	PEComa
Pleuropulmonary blastoma	
Synovial sarcoma	
Pulmonary artery intimal sarcoma	
Pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 translocation	
Myoepithelial tumours	
Myoepithelioma	

Myoepithelial carcinoma

第 5 版カラムの赤字は新しい疾患をさす。

Papillomas

扁平上皮乳頭腫 NOS

Squamous cell papilloma, NOS

ICD-O-3.2: 8052/0

【定義】

扁平上皮で裏打ちされた繊細な間質を伴う乳頭状に増殖する腫瘍

単発性も多発性も含まれる。増殖形態では外向性と内反性増殖に分類される。

【解説】

単発性扁平上皮乳頭腫は非常にまれであり、すべての肺腫瘍の 1%未満である。乳頭腫の中で最も HPV との関与が指摘される単発性扁平上皮乳頭腫でも関与は半数以下である。発生部位は主幹、二次、または三次気管支の壁で、腫瘍径は最大 90 mm で、中央値は 15mm である。

組織学的に繊細な線維血管間質を有する重層扁平上皮で覆われた乳頭状病変。25%未満の症例に HPV ウィルス関連の細胞変性像を伴う。

異型を有する場合は扁平上皮異形成のグレードにより分類される。

【コメント・本邦での状況】

特に小児期の鼻咽頭の乳頭腫から連続性に広がる場合があり、papillomatosis と記載されている場合がある。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 成熟した扁平上皮によって裏打ちされた繊細な結合組織線維血管間質を伴う乳頭状腫瘍

診断で望まれる項目

- ・ 通常、気管支内に発生する。
- ・ 癌腫を除外するために完全切除検体で組織学的評価を行うべきである。

Papillomas

扁平上皮乳頭腫、内反性

Squamous cell papilloma, inverted

ICD-O-3.2: 8053/0

【解説】

肉眼的に外向性増殖を呈するが、組織学的に扁平上皮の陥入像が認められる。病変は気管支腺にまで及ぶ可能性があるが、胞巣の基底膜は保たれている。

細胞は通常非角質化型である。病変は気管支壁を越えて浸潤し肺実質に病変を形成することがあるが、細胞学的に異型の乏しい非角質化細胞の充実性胞巣または同様の細胞から構成される嚢胞形成のいずれかを呈する。

Papillomas

腺上皮乳頭腫

Glandular papilloma

ICD-O-3.2: 8260/0

【定義】

立方状細胞と杯細胞が種々の程度に混在した非線毛円柱上皮細胞で構成される良性乳頭腫

【解説】

血管または硝子様間質を伴う重層/偽重層上皮に覆われた乳頭状病変。

好酸性細胞質と類円形核を有する非線毛円柱細胞が主体で粘液性細胞が混在することがある。表層からの生検では、鑑別として挙げられる腺癌などが除外できないために完全切除検体が確定診断に必要である。生検検体など全体が観察できない場合は「乳頭状腺腫瘍」という診断が適切である。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 非線毛円柱上皮、立方状、および/または杯細胞によって裏打ちされた乳頭状腫瘍

Papillomas

扁平上皮腺上皮混合型乳頭腫

Mixed squamous cell and glandular papilloma

ICD-O-3.2: 8560/0

[定義]

扁平上皮と腺上皮が混在(各成分が少なくとも 1/3 以上)する気管支内乳頭状増殖腫瘍

[解説]

扁平上皮乳頭腫および腺上皮乳頭腫が混在した腫瘍であるが、裏打ちする上皮のほとんどは腺上皮であり、扁平上皮の島が点在している症例が多い。各上皮成分は、上皮の少なくとも 3 分の 1 を構成する必要がある。確定診断は、完全に切除された腫瘍に対してのみ行うことができる。

[コメント・本邦での状況]

BRAF 変異を有する症例の報告があり、Bronchiolar adenoma / ciliated muconodular papillary tumour と一連の腫瘍との考えもある。

AKT1(E17K)の変異と乳頭状増殖の相関についての報告がある。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 扁平上皮と腺上皮の混合した上皮から成る乳頭状腫瘍。各上皮成分は少なくとも 3 分の 1 を構成する必要がある。

Adenomas

硬化性肺胞上皮腫

Sclerosing pneumocytoma

ICD-O-3.2: 8832/0

[定義]

肺胞上皮細胞を起源とする、II 型肺胞上皮細胞類似の表層細胞と円形細胞の二種類の腫瘍細胞から構成される腫瘍。充実性、乳頭状、硬化性あるいは出血性の成分が種々の程度に混在する。

[解説]

末梢肺に単発の病変として見られることが多い。幅広い年齢に生じ、女性、アジア人に好発する。肉眼的に境界明瞭であり、出血や嚢胞性変化、石灰化を伴うこともある。乳頭状、充実性に増殖し、出血や硬化（線維化）を伴う。間質に集簇する円形細胞を取り囲むように、II 型肺胞上皮細胞に類似した立方状の表層細胞（多核化することもある）が増殖する。

[歴史的背景]

以前は硬化性血管腫と呼ばれていたが、肺胞上皮由来であることが明らかになり、現在の名称となった。

[コメント・本邦での状況]

基本的に良性であるが、悪性転化の報告もある。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 表層細胞と円形細胞の二種類の細胞からなる境界明瞭な腫瘍
- ・ 乳頭状、充実性、硬化性、出血性の成分が混在して見られる。

診断で望まれる項目

- ・ 表層細胞、円形細胞ともに TTF-1、EMA が陽性である。サイトケラチンは表層細胞に陽性となるが、円形細胞では弱陽性ないし陰性である。

Adenomas

肺胞腺腫

Alveolar adenoma

ICD-O-3.2: 8251/0

【定義】

単層のⅡ型肺胞上皮に裏打ちされた多数の囊胞腔と紡錘形細胞に富む間質からなる境界明瞭な腫瘍

【解説】

極めて稀な腫瘍であり、女性にやや多い。末梢肺に、単発で境界明瞭な多房性囊胞状の病変を形成する。好酸性顆粒状物質を入れた肺胞腔に類似した多囊胞状を呈し、内腔はⅡ型肺胞上皮に類似した異型の乏しい扁平～立方状の細胞（CK、TTF-1、Napsin A、サーファクタントプロテイン陽性）に裏打ちされている。間質は粘液様あるいは膠原線維性で、異型の乏しい紡錘形細胞（TTF-1 陰性）を含む。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 肺胞腔に類似した多囊胞状の境界明瞭な腫瘍。内腔面は単層のⅡ型肺胞上皮に裏打ちされており、種々の厚さの間質（ときに粘液様）を伴う。

診断で望まれる項目

- ・ 肺胞上皮細胞は TTF-1 陽性である。

Adenomas

乳頭腺腫

Papillary adenoma

ICD-O-3.2: 8260/0

【定義】

異型の乏しい立方状～円柱状の細胞が線維血管性の軸を有する乳頭状を呈して増殖する境界明瞭な腫瘍

【解説】

稀な腫瘍であり、末梢肺に単発の病変を形成する。幅広い年齢に生じ、男性に多い。境界明瞭な充実性腫瘍を呈する。立方状～円柱状の細胞が線維血管性の軸を有する乳頭状を呈して増殖する。核異型や核分裂像は見られず、Ki-67 陽性率も低い。TTF-1、CK7、pan-CK、EMA に陽性となる。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 末梢に生じる被膜を欠いた境界明瞭な腫瘍であり、異型の乏しい立方状～円柱状の細胞が線維血管性の軸を有する乳頭状を呈して増殖する。
- ・ 核異型は見られず、核分裂像はないかあってもごく少数であり、壊死や複雑な構築、浸潤は見られない。

診断で望まれる項目

- ・ 腫瘍細胞は TTF-1 陽性である。

Adenomas

気管支腺腫／線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍（CMPT）

Bronchiolar adenoma / ciliated muconodular papillary tumour

ICD-O-3.2: 8140/0

【定義】

連続性を持つ基底細胞を伴う二層性を有する気管支型呼吸上皮から構成される良性腫瘍

【解説】

気管支周囲の肺実質を巻き込み、時に既存の弾性線維の破壊を伴いつつ結節を形成する。腺腔側の上皮細胞とその直下の基底細胞の二層の細胞から構成される。上皮細胞成分については、粘液細胞と線毛細胞の混在を示す近位型気管支腺腫（古典的 CMPT）と II 型肺胞上皮およびクラブ細胞の混在から構成される遠位型気管支腺腫（非古典的 CMPT）の二種類に大別される。しかし近位型および遠位型の移行・混在症例をよく経験する事から、一連の連続的なスペクトラムとして捉えるべきと考えられている。

【歴史的背景】

2002 年に石川が初めて提唱し、2015 年に Tsuta らが現行の古典的 CMPT に相当する病変をまとめて報告した。続いて 2018 年に MSKCC のグループが古典的 CMPT を central type の気管支腺腫（BA）に、非古典的 CMPT を peripheral type の BA に位置づけ、両者の遺伝子異常が共通かつ形態学的移行像も良く見られることから両者を合わせて BA と主張した。これらの経緯を踏まえ WHO 第 5 版では、BA/CMPT と記載された。

【コメント・本邦での状況】

腺癌との鑑別には、二層性の維持、線毛細胞の存在および核異型の欠如が最も重要な所見である。また化生性変化との鑑別においては、本腫瘍は小型の病変で線毛上皮を含むことが多いのに対し、化生性変化では 1) 境界不明瞭、2) 多中心性発生、3) 間質性肺炎や小気管支の障害に続発する点がポイントとなる。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 傍気管支領域に発生する境界明瞭な乳頭状ないし扁平な腺管を形成する上皮性腫瘍（腺腔側）上皮細胞と基底細胞から構成される二層性を有する細胞の増生
- ・ 上皮細胞は近位型では粘液細胞と線毛細胞の混在から構成され、遠位型では II 型肺胞上皮およびクラブ細胞から構成される。
- ・ 核異型を欠き、核分裂像は（殆ど）認めない。

診断で望まれる項目

- ・ p40 および CK5/6 陽性の基底細胞を伴う。
- ・ 上皮細胞の TTF-1 の染色性は、遠位発生型では強陽性、近位発生型では部分的陽性ないし陰性
- ・ BRAF V600E の免疫染色陽性あるいは分子病理学的な BRAF 遺伝子変異の確認は、補助診断に利用できる可能性がある。

Adenomas

粘液嚢胞腺腫

Mucinous cystadenoma

ICD-O-3.2: 8470/0

【定義】

内部が粘液で満たされ、粘液を伴う高円柱上皮に覆われた限局性の嚢胞性腫瘤であり、上皮成分に目立つ異型や浸潤性増殖を認めない。

【解説】

肺末梢領域に発生する非常に稀な病変。上皮細胞は pancytokeratin に陽性であり、稀に CEA が陽性となる。通常 TTF-1 および各種サーファクタントは陰性となる。

【コメント・本邦での状況】

（以前、粘液嚢胞腺癌と呼ばれていた腫瘍を含む）コロイド腺癌が鑑別に挙がる。同疾患では、病変の一部にのみ異形成、壊死、浸潤性発育が認められることが知られており、本腫瘍と鑑別のために十分な組織学的検索が必要になる。また境界悪性に相当する病変も報告されている。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 粘液上皮に覆われた粘液貯留を伴う腫瘤性病変
- ・ 細胞異型および浸潤性増殖は認めない。

Adenomas

粘液腺腺腫

Mucous gland adenoma

ICD-O-3.2: 8480/0

【定義】

気管支漿粘液腺に類似した形態を取る、主に外向性発育を示す気管支に発生する良性腫瘍

【解説】

非常に稀な病変。主に気管支狭窄・閉塞による症状（咳嗽・血痰・呼吸困難・反復性の肺炎）を呈する。腫瘍は気管支軟骨よりも内腔側に位置することが多い。

【コメント・本邦での状況】

大部分は中枢側（葉気管支から区域気管支）に発生する。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 境界明瞭な気管支内に発生する腫瘍性病変
- ・ 腺房／管状／乳頭状発育を示す異型を欠く粘液細胞から構成される。
- ・ 一部に正常な気管支漿粘液腺に類似した領域を含む。

Precursor glandular lesions

異型腺腫様過形成

Atypical adenomatous hyperplasia

ICD-O-3.2: 8250/0

【定義】

II 型肺胞上皮細胞 and/or クラブ細胞様異型細胞の小さな（通常は 5mm 以下）増殖性病変

【解説】

クラブ細胞様腫瘍細胞は円柱状で、細胞質は淡好酸性、スノウトを伴うことがある。II 型肺胞上皮様腫瘍細胞は立方体またはドーム状、細胞質は淡明泡沫状で、異型の乏しい類円形核には偽封入体を伴うことがある。核は基底膜からやや離れて位置し、二核細胞をみることはあるが核分裂像は極めて稀。いずれの細胞も TTF-1 陽性。AAH と AIS の形態的変化には連続性があり、両者の鑑別には大きさは絶対的な基準ではなく、構造や細胞学的特徴などと総合的に判断する。AAH は AIS よりも細胞が不連続で密度が低く、細胞形態が不均一。

【歴史的背景】

過形成の診断名ではあるが、肺腺癌切除症例で偶発的にみられることが多いことから、前癌病変と考えられてきた。分子レベルでも KRAS, EGFR, BRAF など肺腺癌と同様のドライバー変異が認められることはこの概念を支持している。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 軽度異型的な II 型肺胞上皮およびクラブ細胞が不連続な単層性に肺胞を覆う。
- ・ 通常 5mm 以下の小さな限局性病変
- ・ 周囲肺実質と明瞭な境界をもつ。
- ・ 背景肺には炎症や線維化がない。

Adenocarcinoma *in situ*

上皮内腺癌、非粘液性

Adenocarcinoma *in situ*, non-mucinous

ICD-O-3.2: 8250/2

[定義]

小さく（30mm 以下）、限局した腺癌であり、腫瘍全体が既存の肺胞構造に沿って置換性増殖する。AIS の診断には、病変部が完全に採取された切除標本が必要であり、小さな生検や細胞診での診断は不可。

[解説]

腫瘍細胞は肺胞壁に沿って連続的単層性に増殖し、時に細胞の重なりや軽度の層状化の証拠が見られる。乳頭状または微小乳頭状のパターンは認められないが、わずかに細胞の房が認められることがある。腫瘍内及び周囲の肺胞腔に腫瘍細胞は存在しない。大部分の上皮内腺癌はこの型であり、II 型・クラブ細胞への分化を示す。TTF-1 と NapsinA を発現している。多発性腫瘍の場合には肺内転移を否定しなくてはならない。

[歴史的背景]

限局型細気管支肺胞上皮癌（LBAC）は予後良好であることが 1995 年、野口らにより示され、これを描出し得る高分解能 CT の普及により、特に本邦において急速に小型肺腺癌の研究が進んだ。野口らは虚脱線維化と腫瘍性間質を分けており、同じ線維性間質であっても予後が異なることを示した。CT 診断の進歩により、淡いすりガラス様陰影として捉えられる LBAC の頻度が高くなった。第 3 版では細気管支肺胞上皮癌（BAC）とされていた腫瘍に、第 4 版では大きさの基準を付加し、新たな組織型として AIS が採用された。

[コメント・本邦での状況]

完全切除すれば無病生存率及び無再発生存率は 100%と予後良好であり、高分解能 CT でのすりガラス型に相当し、本邦では頻度が高い。AIS の診断は即ち浸潤の評価であり、規約第 8 版では虚脱線維化と腫瘍性間質の観察に有用な弾性線維染色を推奨した。今回 WHO で AIS の範疇としている細胞重積や房状の構造と浸潤パターンである乳頭型との鑑別を要す。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 限局性の小さな（直径 30mm 以下）腫瘍。
- ・ 置換性増殖パターンのみからなる。
- ・ 間質、血管、胸膜、STAS、浸潤性腺癌パターンの全てがない。
- ・ 核の異型は目立たない

- ・ 肺胞壁の硬化/エラストーシスを伴う肥厚はよくみられる。
- ・ 大部分はII型肺胞上皮あるいはクラブ細胞に類している。
- ・ 全体がサンプリングされ、組織学的に評価されている。

診断で望まれる項目

- ・ 種々の程度の核異型性および肺胞隔壁の肥厚を伴う。

Adenocarcinoma *in situ*

上皮内腺癌、粘液性

Adenocarcinoma *in situ*, mucinous

ICD-O-3.2: 8253/2

[解説]

定義としては上皮内腺癌と同じであるが、構成腫瘍細胞は基底部に位置する核と豊富な細胞質粘液を有する丈の高い円柱状細胞から成り、杯細胞に類似していることがある。核異型は乏しい。

[歴史的背景]

粘液性細気管支肺胞上皮癌（mucinous BAC）とされた腫瘍の多くは浸潤性粘液性腺癌であり、ごく一部が粘液性 AIS に相当する。

Minimally invasive adenocarcinoma

微少浸潤性腺癌、非粘液性

Minimally invasive adenocarcinoma, non-mucinous

ICD-O-3.2: 8256/3

【定義】

病変がすべて組織学的に検索された腫瘍で、置換性増殖を優位とする 30mm 以下の孤立性腫瘍で、5mm 以内の浸潤部分を有する。ただし、i) 血管、リンパ管、胸膜への浸潤所見、ii) 腫瘍壊死、iii) STAS が認められた場合は微少浸潤癌とはしない。

【解説】

診断には病変がすべて組織学的に検索される必要があることから、生検や細胞診での診断はできないことになる。通常、顕微鏡的に浸潤径は測定されるが、そのような計測が難しい場合は、線維性結節内に占める浸潤細胞成分の割合を求め、それを乗じた値を浸潤径としてもよい。腫瘍径（置換性増殖を含む病変の大きさ）が 3 cm 以上の場合は、浸潤性非粘液性腺癌、置換性増殖型に分類する。

【歴史的背景】

微少浸潤性腺癌は WHO 第 4 版で初めて採用された分類であり、第 5 版においてもその内容は踏襲されている。ごく初期の浸潤癌の位置づけで、野口分類では Type C の一部に相当する。

【コメント・本邦での状況】

TNM 分類では T1mi と評価され、5 年生存率 100%の予後が得られる腫瘍としてとらえられるため、過大評価は避けるべきである。ただし、浸潤成分が充実型腺癌や微小乳頭状腺癌であった場合の予後も 100%であるかはわかっていない。腫瘍辺縁では細胞異型が低く、肺胞隔壁の肥厚も軽度であり、手術の際の切除断端には十分注意が必要である。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 30mm 以下の小型腺癌であり、置換性増殖を主体とし、浸潤成分が 5mm 以下の腺癌
- ・ 計測すべき浸潤成分とは次の 2 つである：1)置換性増殖以外の浸潤性増殖パターン（腺房型、乳頭型、微小乳頭型、充実型、コロイド型、胎児型、浸潤性粘液性腺癌）、2)筋線維芽細胞性間質に浸潤する腫瘍細胞
- ・ 血管、リンパ管、胸膜への浸潤所見、ii) 腫瘍壊死、iii) STAS があってはならない。
- ・ 病変すべてが組織学的に評価された腫瘍

診断で望まれる項目

- ・ 浸潤成分の組織亜型の成分率を記録する。

- ・ 通常、非粘液性であるが、ごくまれに粘液性や混合型として見いだされることもある。
- ・ 病変の一部しかサンプリングされず置換性増殖のみであった場合は、AIS や MIA とせず、置換性増殖型腺癌を考慮すべきである。

Minimally invasive adenocarcinoma

微少浸潤性腺癌、粘液性

Minimally invasive adenocarcinoma, mucinous

ICD-O-3.2: 8257/3

【定義】

定義としては非粘液性微少浸潤性腺癌と同じであるが、構成腫瘍細胞が粘液性上皮からなる。

【コメント・本邦での状況】

浸潤性粘液性腺癌での浸潤径は粘液内に浮遊する上皮細胞を含むことから、実際に微少浸潤性腺癌、粘液性と診断される症例は極めて少ない。

Invasive non-mucinous adenocarcinoma

置換型腺癌

Lepidic adenocarcinoma

ICD-O-3.2: 8250/3

[定義]

置換性増殖が主体の腺癌であるが、30 mm を超えるか、30 mm 以下であっても最大径が 5 mm を超える浸潤性成分が存在する腫瘍である。

[解説]

置換性増殖とは、II 型肺胞上皮細胞またはクラブ細胞に類似する腫瘍細胞が肺胞壁表面に沿って増殖することをいう。浸潤性成分とは、置換性増殖以外の増殖パターン、即ち腺房状、乳頭状、微小乳頭状あるいは充実性増殖を示す成分のことである。特殊型浸潤性腺癌で見られる増殖様式も浸潤性成分となるが、主な成分にはならない。また、腫瘍の浸潤に関連した筋線維芽細胞からなる間質は浸潤性成分とする。5 mm を超える浸潤性成分がなくても、リンパ管、脈管、胸膜浸潤がある場合、腫瘍壊死を呈している場合、Spread through air spaces (STAS)がみられる場合、は置換型腺癌と診断する。

[歴史的背景]

従来 bronchioloalveolar carcinoma (BAC)と呼ばれてきた腫瘍は非浸潤性腺癌として定義されていたが、浸潤性腺癌の一つである置換型腺癌との混乱があったため、今回の改訂でもこの診断名は使われないことが記載されている。

[コメント・本邦での状況]

置換型腺癌を構成する腫瘍細胞には、浸潤性粘液性腺癌で見られる杯細胞に類似した細胞質内粘液を有する細胞は含まれない。非粘液性細胞と粘液性細胞からなる置換性増殖領域がそれぞれ 10% 以上のみられる場合は、浸潤性非粘液性腺癌の亜型である混合型浸潤性粘液性-非粘液性腺癌と分類される。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 腺系分化を示す悪性上皮性腫瘍で置換性増殖主体の腺癌
- ・ 浸潤性粘液性腺癌などの他の腺癌の亜型の基準を満たさない（他の腺癌の成分はあっても 5%まで）

診断で望まれる項目

- ・ 免疫染色あるいはドライバー遺伝子変異の分子生物学的特徴の検討

Invasive non-mucinous adenocarcinoma

腺房型腺癌

Acinar adenocarcinoma

ICD-O-3.2: 8551/3

【定義】

腫瘍細胞で囲まれた管腔を有する円形から楕円形の腺管構造を呈する像（腺房状増殖）が優位な腫瘍。腫瘍細胞内や腫瘍腺管内に粘液を有するものもある。

【解説】

腺房状増殖はしばしば置換性増殖が虚脱した成分と誤認されることがある。この場合肺胞構造の消失や線維芽細胞の増生を伴う間質の存在があることで腺房状増殖とすることができる。なお、篩状構造も腺房状増殖の一つと分類されているが予後不良因子である。また、融合腺管状増殖も腺房状増殖に分類されるが、複雑腺系型増殖（complex glandular pattern）として篩状構造と共に high grade な成分と認識する方向にある。

【歴史的背景】

近年、篩状腺管主体の浸潤性腺癌が“篩状腺癌”として報告されている。同腫瘍は予後的観点から独立した亜型にすべきとする考え方もあるが、本分類では腺房型腺癌に含まれている。

【コメント・本邦での状況】

腺房状増殖には、単純な腺管様構造から融合した腺管様構造まで含まれる。後者には、腫瘍腺管間に間質が介在する複雑腺系型増殖と介在しない篩状増殖があるが、いずれも組織学的グレーディングの際には high grade 成分として認識する必要がある。欧米からの報告では、腺房細胞型の頻度が 50% 以上の主たる組織亜型とされている。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 腺系分化を示す悪性上皮性腫瘍で、腺房状増殖主体の腺癌
- ・ 浸潤性粘液性腺癌などの他の腺癌の亜型の基準を満たさない（他の腺癌の成分はあっても 5% まで）

診断で望まれる項目

- ・ 免疫染色あるいはドライバー遺伝子変異の分子生物学的特徴の検討

Invasive non-mucinous adenocarcinoma

乳頭型腺癌

Papillary adenocarcinoma

ICD-O-3.2: 8260/3

【定義】

線維血管軸の表面に沿った腫瘍細胞増殖（乳頭状増殖）が優位な腫瘍

【解説】

線維血管軸には、浸潤性成分の基準の一つである線維芽細胞の増生は無くてもよい。肺胞隔壁を腫瘍細胞が置換性増殖する像を乳頭状増殖と誤認しないように注意が必要である。構成する乳頭状構造や腫瘍細胞の核異型は様々で予後と相関する。

【コメント・本邦での状況】

- ・ 乳頭状増殖とは、二次的、三次的分岐を示すより複雑な乳頭状構造であり、上皮がパイルアップしたような構造を時として示す置換性増殖と区別される。
- ・ 線維血管軸は弾性線維が欠如することが多く、EvG など弾性線維染色が有用とされている。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 腺系分化を示す悪性上皮性腫瘍で乳頭状増殖主体の腺癌
- ・ 浸潤性粘液性腺癌などの他の腺癌の垂型の基準を満たさない（他の腺癌の成分はあっても 5%まで）

診断で望まれる項目

- ・ 免疫染色あるいはドライバー遺伝子変異の分子生物学的特徴の検討

Invasive non-mucinous adenocarcinoma

微小乳頭型腺癌

Micropapillary adenocarcinoma

ICD-O-3.2: 8265/3

【定義】

腫瘍細胞が花冠状に配列し、線維血管軸を欠く小型の腫瘍細胞塊として増殖する像（微小乳頭状増殖）が優位の浸潤性腺癌である。線維血管軸を欠く繊細なレース状構造を呈する filigree パターン（肺胞壁から腫瘍細胞の核が3個以上重積し、その幅は腫瘍細胞3個以下）を呈することもある。

【解説】

肺胞壁と接着する細胞集塊もみられるが、小花冠様やリング状の腫瘍細胞集塊が気腔内に浮遊して認められる像が特徴的である。花冠状の腫瘍細胞塊では核が細胞集塊の外側に偏在することが多い。filigree パターンでは肺胞壁から連続する繊細なレース状構造がみられる。いずれも線維性間質への浸潤もみられ、脈管侵襲像（特にリンパ管侵襲像）の頻度が高い。微小乳頭型成分が置換性、腺房状、乳頭状の成分と混在する際には、微小乳頭型成分が存在する領域全体をその占有面積とする。微小乳頭型成分は浸潤性腺癌の高悪性度パターンの一つであり、その存在と占める割合を記載することが望ましい。

【歴史的背景】

filigree パターンが従来の微小乳頭型腺癌と同程度の予後不良因子となることが示され、第5版では filigree パターンが微小乳頭型腺癌の組織パターンとして追加された。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 微小乳頭状増殖成分を主体とする腺癌
- ・ 浸潤性粘液性腺癌などの他の腺癌の亜型の基準を満たさない（他の腺癌の成分はあっても5%まで）

診断で望まれる項目

- ・ 微小乳頭型腺癌成分およびその他の成分の占有率の記載（5－10%刻み）
- ・ 免疫組織化学ないし分子生物学的手法によるドライバー遺伝子変異の検索

Invasive non-mucinous adenocarcinoma

充実型腺癌

Solid adenocarcinoma

ICD-O-3.2: 8230/3

【定義】

多角形の腫瘍細胞が乳頭状・管状構造を示さず、シート状に増生する像（充実性増殖）が優位の浸潤性腺癌である。

【解説】

腫瘍全体が充実性増殖であった場合、特殊染色（PAS 染色やムチカルミン染色）などにより細胞質内粘液を強拡大 2 視野（約 0.4mm^2 ）各々で 5 個以上の腫瘍細胞に確認できれば充実型腺癌と判定する。粘液を認めなくても、免疫染色で TTF-1 や Napsin A などの腺上皮系マーカーが陽性で、扁平上皮系マーカーの p40 が陰性であれば充実型腺癌と判定する。扁平上皮癌や大細胞癌を構成する腫瘍細胞のごく一部には細胞質内粘液がみられることもあるので、注意が必要である。充実型成分は浸潤性腺癌の高悪性度パターンの一つであり、その存在と占める割合を記載することが望ましい。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・（1）免疫染色で TTF-1 や Napsin A などの肺胞上皮マーカーが陽性または（2）特殊染色（PAS 染色）などにより細胞質内粘液が強拡大 2 視野（約 0.4mm^2 ）各々で 5 個以上の腫瘍細胞に確認できる充実性増殖成分を主体とする腺癌
- ・ 浸潤性粘液性腺癌などの他の腺癌の亜型の基準を満たさない（他の腺癌の成分はあっても 5% まで）

診断で望まれる項目

- ・ 充実型腺癌成分およびその他の成分の占有率の記載（5－10% 刻み）
- ・ 免疫組織化学ないし分子生物学的手法によるドライバー遺伝子変異の検索

Invasive mucinous adenocarcinoma

浸潤性粘液性腺癌

Invasive mucinous adenocarcinoma

ICD-O-3.2: 8253/3

【定義】

高円柱状で豊富な細胞質内粘液を有する、気管支上皮の杯細胞に類似する腫瘍細胞から構成される腺癌である。核は小型で、粘液球の存在により基底部に位置している。核異型は通常目立たない。手術検体において浸潤成分が認められない症例は上皮内癌に、0.5cm 以下の浸潤巣にとどまる場合は微小浸潤性腺癌にそれぞれ分類されるが、それらはきわめて稀と考えられる。周囲肺胞腔は豊富な粘液で満たされていることが多い。肺胞上皮置換性に増殖することが多いが、充実性増殖以外のいかなる増殖パターンも認められる。

【解説】

近年導入された概念であり、かつて粘液性細気管支肺胞上皮癌に分類されていたものである。本組織型は非粘液性腺癌と臨床像、画像所見、病理像、遺伝子学的背景が異なっていること、広範に検索を行えば浸潤成分が同定されることが多いことから、通常型腺癌とは別に浸潤癌の特殊型に分類されることとなった。

置換型、乳頭型、微小乳頭型といった通常の腺癌でも粘液を産生する場合があるが、特徴的な形態、すなわち杯細胞や高円柱状細胞形態の有無で鑑別する。免疫染色では CK7 はほぼ全例で陽性となるが、通常の腺癌と異なり CK20 は局所的な陽性を含めると約 80%程度に陽性を示す。また、通常の肺腺癌に陽性となる TTF-1 や napsin A は陰性で、胃・消化管の腺癌に陽性となる HNF4α や GATA6 がびまん性に陽性となることが報告されているが、特異的ではない。

本腫瘍では EGFR 遺伝子変異は稀であり、KRAS 遺伝子変異（特に p.G12D および p.G12V）を有する率が高いことが知られている。NRG 1 や ALK などの融合遺伝子異常も見つかっている。

なお、腫瘍径の測定において、浸潤性粘液性腺癌は置換性増殖の領域も含む。

【歴史的背景】

近年導入された概念であり、かつて粘液産生性細気管支肺胞上皮癌に分類されていたものである（肺癌取扱い規約第 7 版、2004 年 WHO 分類）。現在は粘液性細気管支肺胞上皮癌の組織型診断名はもはや使用されない。

【コメント・本邦での状況】

非粘液性腺癌に比し発生頻度は低い(3-10%)。患者属性、発がん要因は非小細胞癌と差が無いと考えられている。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 杯細胞および/または円柱状細胞からなる腺癌で、頂部側に豊富な細胞質内粘液を有し、しばしば基底部に位置する小さな核を有する。
- ・ 他臓器からの転移性粘液性腺癌を除く。
- ・ 粘液性上皮内腺癌または微少浸潤性腺癌の基準を満たしていない。

診断で望まれる項目

- ・ 組織化学的染色（例：消化 PAS）による細胞質内粘液の確認

Invasive mucinous adenocarcinoma

粘液・非粘液混合腺癌

Mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma

ICD-O-3.2: 8254/3

[定義]

浸潤性粘液性腺癌において非粘液成分が 10%を超える場合は粘液・非粘液混合腺癌と診断される。

[解説]

浸潤性粘液性腺癌が間質に浸潤すると細胞内粘液が低下するため、この領域を持って非粘液腺癌としないこと。

[歴史的背景]

近年導入された概念であり、かつて粘液産生性細気管支肺胞上皮癌に分類されていたものである（肺癌取扱い規約第 7 版、2004 年 WHO 分類）。

Other adenocarcinoma

コロイド腺癌

Colloid adenocarcinoma

ICD-O-3.2: 8480/3

【定義】

細胞外粘液の広範な貯留により、既存の肺実質が不明瞭化するまで肺胞腔の膨満と肺胞隔壁の破壊を来す浸潤性肺腺癌。

【解説】

腫瘍細胞は核の偽重層と細胞異型を示すが、典型例では核分裂像は少なく、壊死はみられない。特に生検や迅速診断で、腫瘍細胞が不明瞭で高分化の場合は診断困難である。免疫染色では、CDX2, MUC2, CK20 といった腸管のマーカーに陽性となるものの、CK7 陽性である。TTF-1 は陰性あるいは弱陽性かつ局所にとどまる。

【コメント・本邦での状況】

著明な細胞外粘液の貯留により、ときに嚢胞状を呈する浸潤性腺癌であり、従来、粘液嚢胞腺癌とされた腫瘍を含む。浸潤性粘液性腺癌との鑑別は肺胞構造の破壊があるかどうかで判別する。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 肺胞腔の膨満と肺胞隔壁の破壊をきたす細胞外粘液の広範な貯留をみる。
- ・ 腫瘍細胞は、豊富な粘液を有し、立方状あるいは円柱状を示し、粘液内に浮遊するか粘液貯留部の線維性隔壁に沿ってみられる。
- ・ 他の腺癌成分が混在する場合は、コロイドパターン成分が 50%以上を占める。
- ・ 他臓器の肺転移とは区別する。

診断で望まれる項目

- ・ 粘液貯留内の腫瘍細胞は細胞異型に乏しい。
- ・ CK7 と CDX2 が高率に陽性を示す

Other adenocarcinoma

胎児型腺癌

Fetal adenocarcinoma

ICD-O-3.2: 8333/3

【定義】

腺様期の胎児肺に類似した肺腺癌

【解説】

腺様期の胎児肺に類似したグリコーゲンに富む淡明な細胞質を有する円柱状の細胞が核下空胞を伴い、複雑な分岐腺管構造やシート状構造を呈して増殖する腫瘍である。低悪性度胎児型腺癌ではモルラ形成を認める。高悪性度胎児型腺癌では AFP, SALL4, glypican-3 に陽性となる。低悪性度胎児型腺癌では通常 CTNNB1 変異をみる。

【歴史的背景】

1982 年に pulmonary blastoma with argyrophil cells and lacking sarcomatous features (pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung) と報告された腫瘍に対して、高分化胎児型腺癌という名称が Kodama らにより提唱され、その後、Nakatani らにより、現在の低悪性度・高悪性度胎児型腺癌と分類された。

【コメント・本邦での状況】

低悪性度と高悪性度胎児性癌は全く異なる疾患であることが示されており、その鑑別を十分に行う必要がある。特に低悪性度胎児性癌は極めてまれであり、診断には十分な検討が必要である。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 腺様期の胎児肺気道上皮に類似した肺腺癌
- ・ 低悪性度胎児型腺癌は軽度の核異型と β カテニンの核/細胞質内発現を示す。
- ・ 高悪性度胎児型腺癌は高度の核異型を示す。
- ・ 高悪性度胎児型腺癌は高率に他の腺癌パターンと混在する。高悪性度胎児型腺癌成分は全体の 50%以上を占める。

診断で望まれる項目

- ・ 低悪性度胎児型腺癌は TTF-1 陽性を示す。
- ・ 高悪性度胎児型腺癌では β カテニンは主に細胞膜に発現する。

Other adenocarcinoma

腸型腺癌

Adenocarcinoma, enteric-type

ICD-O-3.2: 8144/3

【定義】

大腸癌に類似した原発性肺腺癌

【解説】

円柱状の細胞形態を示し、葉巻状の核と管腔表面にしばしば冊子縁を有する腫瘍細胞が、腺管状、篩状、乳頭腺管状構造を呈し増殖する腫瘍で、管腔内壊死を伴う。

【コメント・本邦での状況】

大腸癌に類似した組織像を呈するものの、肺胞上皮マーカーのみ陽性となる腫瘍は、腸型腺癌と診断せず、腸型形態を示す肺腺癌と分類するのが好ましい。肛門管に近い大腸癌では CK7 が陽性になることがあり注意が必要である。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 大腸癌に類似した組織像が腫瘍の 50%以上を占める
- ・ CDX2, CK20, HNF4α, MUC2 といった腸管マーカーの少なくとも一つが陽性
- ・ 臨床的に大腸癌の肺転移の除外

診断で望まれる項目

- ・ 腸管の形態、CDX2, CK20, HNF4α, MUC2 といった腸管マーカーの発現がある腫瘍で、TTF-1, CK7 の発現もみられる。

Other adenocarcinoma

腺癌 NOS

Adenocarcinoma, NOS

ICD-O-3.2: 8140/3

【定義】

組織構築として腺上皮への分化を示す悪性上皮性肺腫瘍、あるいは充実性成分からなる腫瘍の場合は (1) 免疫染色による腺癌に関連する肺胞上皮マーカー(TTF-1 や NapsinA)の発現、(2)特殊染色(PAS)により細胞質内粘液を 2 高倍率視野 ($\sim 0.4 \text{ mm}^2$) で 5 細胞以上認める腫瘍。

【解説】

他の腺癌（浸潤性粘液性腺癌等）の基準を満たさない腫瘍

Squamous precursor lesions

扁平上皮内癌

Squamous cell carcinoma *in situ*

ICD-O-3.2: 8070/2

[定義]

気管支上皮に発生する前浸潤性の扁平上皮病変であり、浸潤性扁平上皮癌の前駆病変に相当する。上皮内癌および異形成は組織学的に認識可能な一連の腫瘍性変化であり、体細胞性遺伝子変異の蓄積と関連している。

[解説]

外的刺激や発癌物質への暴露に対する反応として、気管支上皮には基底細胞過形成や扁平上皮化生（正常杯細胞および線毛上皮細胞の消失）が生じる。これらの変化のみでは前腫瘍性病変とはみなされないが、さらなる暴露によって軽度・中等度・高度異形成、上皮内癌へと進行する。意義は不明であるが、異形成には血管新生や乳頭状の様相が見られることがある。各段階の異形成および上皮内癌の鑑別は、細胞の大きさ、成熟度、核所見、細胞極性、上皮肥厚の程度に基づいてなされる（表 3 参照）。連続した一連の変化を分類しているため理論上の分類ではあるものの、本組織学的診断基準による病理専門医間の診断一致率は良好である。

免疫組織化学的には、浸潤性扁平上皮癌と同様に CK5/6、p40/p63 に陽性を示し、p53 の過剰発現もしばしば見られる。異型度の増大に伴って Ki-67 陽性率、Cyclin D1、Cyclin E、VEGF、MDM2 の発現、bcl2:BAX 比が増加し、FHIT、p16、p14ARF などの癌抑制遺伝子の発現が減少する。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 扁平上皮への分化を示す気管支上皮で、核所見、細胞の大きさ、成熟度、細胞極性、上皮肥厚などの異常を伴う。これらの異常の程度に応じて異形成（軽度、中等度、高度）、上皮内癌へと進行する。（表 3 参照）

Squamous precursor lesions

扁平上皮異形成

Squamous dysplasia

ICD-O-3.2: 8077/0

表3 異形成 dysplasia と上皮内癌 carcinoma *in situ* の形態像の定義

病変	厚さ	細胞の大きさ	細胞の成熟度および極性	細胞核の性状
Mild dysplasia (軽度異形成)	軽度の肥厚	- 軽度の腫大 - 軽度の大小不同と多形性	- 基底層から表層までの一連の成熟が保持される - 下 1/3 で細胞密度の上昇を伴う基底層の拡大 - 有棘細胞層（中間層）の存在 - 表層上皮の扁平化	- N/C 比の軽度の多様性 - 微細顆粒状のクロマチン - 微細な屈曲あり - 核小体は不明瞭あるいはなし - 下 1/3 で核の長軸は垂直 - 核分裂像はなしか極めて稀
Moderate dysplasia (中等度異形成)	中等度の肥厚	- 軽度の腫大 - 細胞はしばしば小型 - 中等度の大小不同と多形性を示すことあり	- 基底層から表層までの成熟が不十分となる - 下 2/3 で細胞密度の上昇を伴う基底層の拡大 - 有棘細胞層（中間層）の存在は上 1/3 に限られる - 表層上皮の扁平化	- N/C 比の中等度の多様性 - 微細顆粒状のクロマチン - 屈曲、切れ込み、分葉化あり - 核小体は不明瞭あるいはなし - 下 2/3 で核の長軸は垂直 - 核分裂像は下 1/3 に存在
Severe dysplasia (高度異形成)	高度の肥厚	- 著しく腫大 - 高度の大小不同と多形性を示すことあり	- 基底層から表層までの成熟がほとんどなし - 細胞密度の上昇を伴う基底層の拡大は上 1/3 に及ぶ - 有棘細胞層（中間層）は著しく菲薄化 - 表層上皮の扁平化	- N/C 比はしばしば大きく多様 - 粗剛で不均一なクロマチン - 屈曲や切れ込みが著明 - 核小体は存在することが多く、明瞭 - 下 2/3 で核の長軸は垂直 - 核分裂像は下 2/3 に存在
Carcinoma <i>in situ</i> (上皮内癌)	肥厚は様々	- 著しく腫大することあり - 高度の大小不同と多形性を示すことあり	- 基底層から表層までの成熟が消失 - 全層で細胞密度の上昇を伴う基底層の拡大 - 有棘細胞層（中間層）はなし - 扁平化は最表層上皮に限られる	- N/C 比はしばしば大きく多様 - 粗剛で不均一なクロマチン - 屈曲や切れ込みが著明 - 核小体は見られることも不明瞭なこともある - 核に一定の極性なし - 核分裂像を全層にみる

N/C 比=核/細胞質比

Squamous cell carcinomas

扁平上皮癌

Squamous cell carcinoma, NOS

ICD-O-3.2: 8070/3

[定義]

悪性上皮性肺腫瘍で角化、細胞間橋をみる、あるいは免疫組織化学的に扁平上皮マーカー陽性のもの。

[解説]

8071/3、8072/3、8083/3 を参照

[歴史的背景]

以前は扁平上皮癌の特殊型として記載されていた類基底細胞型扁平上皮癌が、扁平上皮癌の一亜型とされたのに対し、同じく扁平上皮癌の特殊型として記載されていた、乳頭型、淡明細胞型、小細胞型の各型は、予後や分子生物学の面で分類の意義が乏しいために廃され、現在では角化型や非角化型の扁平上皮癌と診断される。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 細胞間橋および/あるいは角化といった明瞭な組織学的所見あるいは免疫組織化学的に扁平上皮分化(p40 陽性、TTF-1 陰性)を示す低分化な腫瘍
- ・ 角化型扁平上皮癌は免疫染色によらず診断可能
- ・ 類基底細胞型扁平上皮癌の診断のためには類基底細胞型成分が50%以上を占める必要がある。

診断で望まれる項目

- ・ 肺外扁平上皮癌の肺転移の可能性の除外および NUT 癌、粘表皮癌、胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍あるいは胸腺癌といった扁平上皮分化を伴う悪性腫瘍の除外。

Squamous cell carcinomas

角化型扁平上皮癌

Squamous cell carcinoma, keratinizing

ICD-O-3.2: 8071/3

【定義】

組織学的に角化、癌真珠、細胞間橋など、角化所見が種々の程度に観察される悪性上皮性肺腫瘍

【解説】

広汎な角化、細胞間橋あるいは癌真珠形成を示す扁平上皮癌を高分化とするなど、角化の程度による分化度分類もかつて記載されていたが、現在のところ扁平上皮癌に関して確立されたグレーディングの基準は存在しないとされている。

Squamous cell carcinomas

非角化型扁平上皮癌

Squamous cell carcinoma, non-keratinizing

ICD-O-3.2: 8072/3

【定義】

組織学的に角化所見が明らかではないが、免疫組織化学で扁平上皮癌マーカー陽性の悪性上皮性肺腫瘍

【解説】

充実性に増殖する非小細胞肺癌で、定義により角化所見を欠く。免疫組織化学的に扁平上皮癌マーカーがびまん性に陽性で、TTF-1 など腺癌マーカーが陰性を示す。扁平上皮癌マーカーとしては p40 が最も特異性が高いとされる。

Squamous cell carcinomas

類基底細胞型扁平上皮癌

Basaloid squamous cell carcinoma

ICD-O-3.2: 8083/3

[定義]

組織学的には明らかな角化を欠くが、免疫組織化学では扁平上皮癌マーカーが陽性となる腫瘍の一型で、下記の特徴を示す。

[解説]

扁平上皮としての形態を欠く小～中型細胞が小葉状に増殖し、胞巣辺縁部で核の柵状配列を示す低分化な悪性上皮性腫瘍である。またロゼット様配列が見られることもある。細胞質は乏しいが、明瞭で、核分裂は多く、Ki-67 陽性細胞率も非常に高値である。Keratin pearl を認めることがある。多くの症例で硝子様・粘液性間質を伴う。高悪性度神経内分泌癌（小細胞癌・大細胞神経内分泌癌）や腺様嚢胞癌との鑑別を要し、特に生検では小細胞癌と誤診しないように注意が必要である。鑑別にはp40と神経内分泌マーカーの免疫染色が有用である。

[歴史的背景]

以前は大細胞癌や扁平上皮癌の特殊型として記載されていたが、現在は扁平上皮癌の一亜型として分類されるようになった。

[コメント・本邦での状況]

食道癌に見られるような類基底細胞癌もこの組織型に含まれるが、歴史的背景から肺では大細胞神経内分泌癌や小細胞癌と鑑別を要するような p40 陽性の未分化癌までが含まれる。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 角化あるいは非角化型扁平上皮癌の成分を伴うことがあるが、類基底細胞成分が 50%を超えるものは類基底細胞型扁平上皮癌と分類される。

Squamous cell carcinomas

リンパ上皮癌

Lymphoepithelial carcinoma

ICD-O-3.2: 8082/3

【定義】

様々な量のリンパ形質細胞浸潤を伴い、しばしば EB ウイルスの関与が認められる低分化な扁平上皮癌。

【解説】

分化傾向に乏しい腫瘍細胞の充実性増殖からなり、腫瘍胞巣内および腫瘍胞巣間に著明なリンパ形質細胞浸潤を認める。一部の症例では、リンパ形質細胞浸潤があまり顕著でなく、非角化型扁平上皮癌に類似した形態を呈する。腫瘍細胞は大型で水泡状の核、好酸性の胞体、明瞭な核小体を有することが特徴である。免疫組織化学的には p40 などの扁平上皮癌マーカーがびまん性に陽性となる。

【歴史的背景】

以前は分類不能癌として記載されていたが、第 5 版においては扁平上皮癌の特徴を有する低分化な腫瘍として分類されるようになった。

【コメント・本邦での状況】

定義上、EBV 関与の証明は必須とされておらず、解析が困難である場合はこの診断を付与することが可能である。また、EBV 陰性の場合であっても形態像によって診断することは可能であるが、頻度の高いアジア諸国ではその基準はより厳しくあるべきである。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 合胞体様の腫瘍細胞よりなる非角化型扁平上皮癌で、腫瘍胞間および胞巣内にリンパ形質細胞の浸潤を伴うことが必須であり、鼻咽頭癌転移の可能性を臨床的に除外する必要がある。

診断で望まれる項目

- ・ EBER 関連型では、腫瘍細胞は EBER *in situ* ハイブリダイゼーション陽性を示すが、EBER 非関連型では、腫瘍細胞は EBER *in situ* ハイブリダイゼーション陰性である。

Large cell carcinomas

大細胞癌

Large cell carcinoma

ICD-O-3.2: 8012/3

[定義]

小細胞癌、腺癌、扁平上皮癌、巨細胞癌、紡錘細胞癌、多形癌の細胞学的、構造的、免疫組織化学的な特徴を欠く、未分化な非小細胞癌である。診断においては切除された検体における十分なサンプリングが必要なので、非切除検体や細胞診では診断できない。

[解説]

末梢肺に局在する境界明瞭な大型充実性腫瘍で、しばしば壊死、稀に空洞を伴う。小胞性の細胞核、顕著な核小体、中等量の細胞質を持つ大型多角形細胞が充実性または胞巣状に増生する。大細胞癌は除外診断のため、免疫染色は可能な限り施行する。上皮性マーカーとしてサイトケラチン、腺癌マーカーとして TTF-1、扁平上皮癌マーカーとして p40 を用いる。腺癌マーカーが局所またはびまん性に陽性の場合には腺癌に、腺癌マーカーが陰性で扁平上皮癌マーカーがびまん性に陽性の場合には扁平上皮癌に分類される。腺癌マーカーとしては Napsin A、扁平上皮癌マーカーとしては CK5/6 も使用されるが、CK5/6 の特異性は p40 に比してやや低く、また、p63 は特異性が低く推奨されない。さらに、粘液染色を施行し、陰性か、高倍率 2 視野（ $\sim 0.4 \text{ mm}^2$ ）に陽性細胞数が 5 個未満であることを示す必要がある。腺癌、扁平上皮癌マーカーがいずれも陰性の場合には“大細胞癌(未分化形質): LCC (null immunophenotype)”とし、いずれかが部分的に陽性の場合には、“大細胞癌(分化形質不明瞭): LCC (unclear immunophenotype)”とし、免疫染色を実施できない場合は“大細胞癌（追加染色なし): LCC(additional stains unavailable)”とする。未分化な非小細胞癌で神経内分泌マーカー(クロモグラニン A、シナプトフィジン、CD56)が陽性を示す場合は、神経内分泌分化を示す大細胞癌(LCC with neuroendocrine differentiation)とする。淡明細胞および/またはラブドイド細胞を腫瘍内に認める場合はその割合（パーセンテージ）を記載する。ラブドイド細胞が見られる場合には、横紋筋肉腫を伴う癌肉腫や胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍などが鑑別にあがる。

[歴史的背景]

米国において 1990 年代には大細胞癌は肺癌の 10%程度を占めていたが 1.5%程度まで急激に減少した。TTF-1 や p40 の免疫組織化学染色の導入、分子異常の検出がなされるようになったためと考えられている。WHO 第 4 版から大細胞癌の定義に形態的特徴に加え、免疫染色と粘液染色が導入され、第 5 版でも踏襲された。

[コメント・本邦での状況]

粘液染色が陰性で、腺癌及び扁平上皮癌マーカーの免疫組織化学染色が施行されなかった場合に診断される“LCC with no additional stains”は、これらの免疫染色の施行が可能である本邦では使用す

べきではない。また、定義の変更により、大細胞癌と診断される腫瘍が急激に減少していることから、これまで肺癌 4 大組織型として述べられてきたが、これからは肺癌の 3 大組織型（腺癌・扁平上皮癌・小細胞癌）としてとらえるべきであろう。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 未分化な非小細胞癌で腺細胞、扁平上皮細胞、神経内分泌細胞への分化の証拠を欠く。
- ・ 診断は外科切除検体でのみ行われ、生検や細胞診では診断できない。
- ・ 免疫組織化学染色では腺癌マーカー(TTF-1 または Napsin A)、扁平上皮系マーカー(p40 または CK5/6)、(形態的に神経内分泌形態を示す場合には) 神経内分泌癌マーカーは陰性である必要がある。

診断で望まれる項目

- ・ 可能であれば、治療指針になりえる遺伝子異常を検索する分子解析を行う。

Adenosquamous carcinomas

腺扁平上皮癌

Adenosquamous carcinoma

ICD-O-3.2: 8560/3

[定義]

扁平上皮癌と腺癌成分の両者から構成され、それぞれの成分が腫瘍全体の 10%以上を占めている癌腫

[解説]

扁平上皮癌と腺癌の成分が明確に分かれていることもあれば、両者が連続的に移行、混在しているものもある。したがって、10%の基準はあくまで便宜的なものである。一方の成分が10%未満の場合には、所見の記載にとどめる。本診断にはHEの形態で腺癌か扁平上皮癌か判断困難な場合(充実型腺癌、非角化型・類基底細胞型扁平上皮癌)には、腺癌マーカー(TTF-1 または粘液)、扁平上皮癌マーカー(p40)が、それぞれ腫瘍全体の 10%以上を占める異なる細胞群に陽性になることが求められる。扁平上皮癌中に取り込まれた肺胞上皮成分を腺癌成分、腺癌中に取り込まれた気管支上皮の扁平上皮化生を扁平上皮成分と各々誤診することがあり十分に注意する必要がある。

腺扁平上皮癌は、腫瘍全体を検索できた場合の診断名であり、生検や細胞診では用いない。

[歴史的背景]

初版の WHO 分類では、combined epidermoid and adenocarcinoma とされていたが、第 2 版より腺扁平上皮癌となる。各々必要な構成成分の割合については 5%から 20%で議論されていたが、第 3 版より 10%以上と規定された。

[コメント・本邦での状況]

本邦においては、肺癌取り扱い規約で構成成分の基準が 20%とされていた時期があり、過去の報告において 20%とされているのはこのためである。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- 腺癌及び扁平上皮癌であることが明確な細胞集団からなる腫瘍で、非角化型あるいは類基底細胞型扁平上皮癌成分(p40)あるいは充実型腺癌成分(TTF-1 あるいは粘液染色)を含む場合は免疫染色および/または粘液染色を用いて各々が 10%以上存在することを示す必要がある。

診断で望まれる項目

- 粘表皮癌及び他の形態で鑑別が必要な腫瘍あるいは非腫瘍性変化を免疫染色と分子生物(遺伝)学的解析で除外する。肺腺癌のドライバー変異解析が有用になりうる。

Sarcomatoid carcinomas

多形癌

Pleomorphic carcinoma

ICD-O-3.2: 8022/3

【定義】

腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌と10%を超える紡錘細胞癌、巨細胞癌を含む癌。または紡錘細胞と巨細胞からのみなる癌。摘出標本でのみ診断可。

【解説】

異なる成分は混在または明瞭な境界を持って存在する。その内訳は診断名に記すべきである。壊死、出血、脈管侵襲がみられることが一般的である。

【コメント・本邦での状況】

喫煙との関連が強く示唆される癌であり、一般に予後不良。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌および10%以上の紡錘細胞癌と巨細胞癌からなる、または紡錘細胞癌、大細胞癌のみからなる腫瘍で、摘出標本でのみ診断可。

Sarcomatoid carcinomas

巨細胞癌

Giant cell carcinoma

ICD-O-3.2: 8031/3

【定義】

巨細胞癌は巨細胞性腫瘍細胞のみからなる癌で、多核巨細胞を含むことがある。

【解説】

腫瘍細胞は多核あるいは単核で、好酸性の大型多角形の細胞質、多形性に富む核を有し、結合性が低下している。

【診断基準のまとめ】

必須項目

巨細胞のみからなる癌。多核巨細胞を含む例もある。

Sarcomatoid carcinomas

紡錘細胞癌

Spindle cell carcinoma

ICD-O-3.2: 8032/3

【定義】

紡錘形の腫瘍細胞のみからなる癌。

【解説】

腫瘍細胞は束状、花むしろ状の配列を示す。核異型は様々で、炎症細胞浸潤が目立つ例もある。

【診断基準のまとめ】

必須項目

紡錘形細胞のみからなる癌。

Sarcomatoid carcinomas

肺芽腫

Pulmonary blastoma

ICD-O-3.2: 8972/3

【定義】

低悪性度胎児型腺癌と未熟な間葉細胞成分からなる二相性の腫瘍

【解説】

低悪性度胎児型腺癌の解説については、その項を参照。上皮成分が高悪性度胎児型腺癌の場合は癌肉腫に分類されるので注意が必要である。間葉成分はN/C比の高い小型で未熟な細胞の密な増殖からなるが、ときに骨、軟骨、横紋筋などへの分化を示す肉腫成分がみられる。

【歴史的背景】

【コメント・本邦での状況】

胎児型腺癌の成分が高異型度の場合には、癌肉腫に分類される

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 低悪性度胎児型腺癌/高分化胎児型腺癌と未熟な間葉組織からなる二相性の腫瘍

診断で望まれる項目

- ・ 胎児型腺癌成分における TTF-1 の発現と β -カテニンの核/細胞質への局在
- ・ CTNNB1 遺伝子変異
- ・ とくに骨肉腫や軟骨肉腫、横紋筋肉腫といった悪性の異所性成分が存在

Sarcomatoid carcinomas

癌肉腫

Carcinosarcoma

ICD-O-3.2: 8980/3

【定義】

扁平上皮癌や腺癌などの非小細胞癌と異所性成分を含む肉腫（骨格筋、軟骨、骨といった明らかな間葉系細胞への分化を示す肉腫成分）との混在からなる悪性腫瘍

【解説】

定義上、単に紡錘細胞腫瘍の成分ではなく、横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫などの異所性肉腫の成分を認める。異所性成分のない腫瘍は多形癌に分類される。また、単にケラチン陰性、ビメンチン陽性の部分があるだけでは異所性成分と確定しないので、本腫瘍とは診断されない。

【歴史的背景】

高異型度胎児型腺癌の成分をもつ癌肉腫は blastomatoid variant と呼ばれていたが、WHO 分類では肺芽腫との混同を避けるために診断名として用いないことが推奨されている。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 非小細胞癌（通常は扁平上皮癌または腺癌）と異所性成分を伴う肉腫（横紋筋肉腫や軟骨肉腫、骨肉腫）の両方が存在しなければならない。

Other epithelial tumours

NUT 癌

NUT carcinoma

ICD-O-3.2: 8023/3

[定義]

NUTM1 遺伝子の再構成によって遺伝子的に定義された低分化な癌

[解説]

様々な年齢層に発生し、発生部位も多岐にわたる。肺原発例も報告がある。低分化な癌腫で、扁平上皮への分化を有することが多く、唐突な角化（abrupt keratinization）が 1/3 の例で見られる。

TTF-1 や神経内分泌マーカーが発現することもある。免疫染色では NUT 蛋白が核内に陽性となる。

NUTM1 遺伝子融合が見られ、融合パートナーは BRD4 や BRD3 の頻度が高い。予後不良である。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 低分化な扁平上皮癌あるいは低分化な癌において NUTM1 遺伝子再構成が遺伝子的に証明されるか、NUT 蛋白の発現が免疫組織化学的に検出されること。

Other epithelial tumours

胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍

Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumour

ICD-O-3.2: 8044/3

[定義]

成人の胸部を有意に侵し、未分化ないしラブドイドな形質と SMARCA4（BAF クロマチンリモデリング複合体の重要な一員）の欠損を有する高悪性度腫瘍

[解説]

重喫煙歴のある中年男性に好発し、胸腔内の巨大な腫瘍を形成する。比較的均一で結合性の弱い未分化な円形～類上皮細胞がびまん性に増殖する。ラブドイド細胞が見られることもある。腺腔形成や角化など明らかな上皮分化は見られない。免疫染色で SMARCA4（BRG1）の欠損が見られ、ほとんどの症例では SMARCA2(BRM)が同時に欠損する。弱く限局的なケラチン発現がしばしば見られ、CD34、SALL4、SOX2 が発現することがある。Claudin-4 はしばしば陰性である。遺伝子的には SMARCA4 の不活性化変異のほか、喫煙関連肺癌と共通した遺伝子異常や変異シグナチャーがしばしばみられるが、RNA 発現プロファイルは悪性ラブドイド腫瘍に類似する。予後はきわめて不良である。

[歴史的背景]

当初は「SMARCA4 欠損型胸部肉腫」として報告されていたが、ほとんどの症例が喫煙関連肺癌と共通した遺伝子的背景を有することから、今回の WHO 改訂では「肉腫」ではなく、肺の上皮性腫瘍の一型として整理された。SMARCA4 の欠損は一般の非小細胞肺癌でも見られることはあるが、本組織型はその組織形態、RNA 発現プロファイル、予後が一般の癌腫とは異なることから、独立した疾患単位として分類される。

[コメント・本邦での状況]

画像的に腫瘍の中心が肺実質になく、臨床的に肺癌を疑われていないことも多い。組織学的には、円形細胞肉腫、リンパ腫、胚細胞腫瘍などに類似した像を呈する。SMARCA4 の欠損は免疫組織化学的に証明すれば十分であり、一般に遺伝子検索は必要でない。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 胸部を有意に侵す成人の腫瘍
- ・ 様々な程度に結合性の乏しい円形～類上皮細胞のびまん性増殖。細胞は空胞状の核と明瞭な核小体を有し、比較的均一である。
- ・ （例外的な混合型における隣接する癌を除けば）上皮への明らかな分化がない。
- ・ 免疫組織化学的な SMARCA4（BRG1）の欠損。

診断で望まれる項目

- ・ 免疫組織化学的な SMARCA2 (BRM) の欠損。
- ・ CD34、SOX2 ないし SALL4 の発現。
- ・ claudin-4 発現が陰性かごく局所的。

Salivary gland-type tumours

多形腺腫

Pleomorphic adenoma

ICD-O-3.2: 8940/0

【定義】

上皮成分と多様な筋上皮成分が軟骨性あるいは粘液腫様の基質と混在して増殖する良性腫瘍

【解説】

多くは中枢気管支あるいは気管内に発生する。1 cm～16 cm 大の腫瘍で、気管支内に発生した場合にはポリープ状を示し、末梢肺に生じた場合には境界明瞭な腫瘤性病変として認められる。断面は灰白色充実性あるいは粘液腫様を呈する。組織学的には唾液腺と同様に軟骨性/粘液腫様間質と上皮、筋上皮成分が混在して認められる。筋上皮成分は紡錘状、淡明あるいは形質細胞様である。扁平上皮化生も時に認められる。免疫染色では、サイトケラチン、S100、GFAP、p40、p63、カルポニン、アクチン等が種々の程度に陽性となる。転移性多形腺腫との鑑別のため病歴を確認する必要がある。癌肉腫は上皮及び間葉系細胞の異型が明らかである。過誤腫は気管支上皮を含むが筋上皮の増殖はみられない。ごく稀に多形腺腫内癌が発生することがある。唾液腺腫瘍では、PLAG1 や HMGA2 の融合遺伝子が知られている。

【歴史的背景】

少なくとも 1922 年から良性混合性腫瘍として報告があるが、報告数は 50 例に満たない。

【コメント・本邦での状況】

唾液腺では最も頻度の高い腫瘍であるが、肺の唾液腺型腫瘍の中では頻度は低く稀な腫瘍である。良性混合性腫瘍という診断名は推奨されない。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・良性の混合型唾液腺型腫瘍であり、上皮細胞、筋上皮細胞、軟骨性/粘液腫様基質が混在する。

Salivary gland-type tumours

腺様嚢胞癌

Adenoid cystic carcinoma

ICD-O-3.2: 8200/3

【定義】

上皮成分と筋上皮成分の二相性を示す唾液腺型の悪性腫瘍で、管状、篩状、充実性の3つの増殖パターンがみられる。

【解説】

主に気管下部～肺門部気管支内に発生する。4 cm程度までの境界明瞭な腫瘍で、断面は灰白色充実性で均一である。組織学的に、癌は肉眼的な範囲を越えて周囲組織に浸潤をきたしていることが多い。小型でN/C比の高い角ばった核を含み、しばしば神経周囲浸潤を示す。管状、篩状、充実性の増殖を示し、篩状構造が最もよく見られる。充実型が最も予後不良である。真の腺腔と好塩基性基質を含む偽腺腔がみられ、管状構造では上皮・筋上皮成分の二相性がみられる。免疫染色では、サイトケラチン、ビメンチン、アクチン、S100、CD117(KIT)が陽性を示し、IV型コラーゲンやラミニン、ヘパラン硫酸が基質に陽性を示す。ほとんどの症例で、MYB-NFIBあるいはMYBL1-NFIB融合遺伝子が認められる。

【歴史的背景】

1967年のWHO分類では円柱腫 cylindroma と記載されていたが、1981年のWHO分類からadenoid cystic carcinomaと分類されている。カルチノイドや粘表皮癌とともにbronchial adenomaと呼ばれたこともあったが、誤った呼び名であり、cylindromaという呼称も現在推奨されない。

【コメント・本邦での状況】

気管腫瘍の20-30%、気管/気管支唾液腺型腫瘍の70-80%を占める。生検組織では、カルチノイドや小細胞癌、類基底細胞型扁平上皮癌、腺癌などの鑑別が問題となる。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 二相性を示す唾液腺型癌で、腫瘍細胞は、クロマチンの増量を示す角ばった核を有し、上皮および筋上皮の形質を示す。他臓器からの転移の可能性を除外する必要がある。

診断で望まれる項目

- ・ MYB-NFIB 融合遺伝子の確認

Salivary gland-type tumours

上皮筋上皮癌

Epithelial-myoepithelial carcinoma

ICD-O-3.2: 8562/3

[定義]

二相性を示す唾液腺型悪性腫瘍で、腺管の内層を形成する上皮細胞と外層をなす筋上皮細胞からなる。

[解説]

肺門部の気管支内に発生するが、20-30%は実質内にも認められる。肉眼的には境界明瞭な充実性腫瘍である。組織学的には、腺管の内層を形成する円柱状上皮細胞と、外層をなす筋上皮細胞の二相性を示す。筋上皮成分は淡明な細胞質を有することが多く、腫大する。筋上皮成分が好酸性のことや紡錘状のこともあり、筋上皮の充実性増殖がみられることがある。核分裂像は稀で、壊死はみられない。免疫染色では、上皮成分はサイトケラチンがより強く陽性となり、筋上皮成分は、S100、p40、p63、アクチン等が陽性となる。核分裂像の増加、壊死や多形性、異型を有する筋上皮成分の増加がみられる症例は悪性度が高くなる。

[歴史的背景]

1972年に唾液腺で報告され、肺では1997年に初めて報告された。1999年のWHO分類からその他の唾液腺型癌の中にepimyoepithelial carcinomaとして記載され、2004年のWHO分類から現在の名称で分類されている。現在まで60例以上の報告がある。現在adenomyoepithelioma、pneumocytic adenomyoepithelioma、epimyoepithelial carcinoma、epithelial-myoepithelial tumour、malignant mixed tumour comprising epithelial and myoepithelial cellsなどという診断名は推奨されない。

[コメント・本邦での状況]

腺様嚢胞癌や粘表皮癌以外の唾液腺型腫瘍は非常に稀であるが、その中では最も発生率が高い。唾液腺の上皮筋上皮癌ではHRAS変異が報告されているが、肺の上皮筋上皮癌では未だ報告はない。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 低悪性度の唾液腺型腫瘍で、腺管の内層を形成する上皮成分と、外層を形成する筋上皮成分が二相性を示し、それらが種々の割合で増殖する。

診断で望まれる項目

- ・ 筋上皮成分はS100、p40/p63、アクチン等に陽性を示す。

Salivary gland-type tumours

粘表皮癌

Mucoepidermoid carcinoma

ICD-O-3.2: 8430/3

[定義]

粘液を有する細胞と扁平上皮、中間細胞からなる唾液腺型の悪性腫瘍である。

[解説]

肺門部の気管支内に発生する。低悪性度と高悪性度の2段階に分類されるが、大部分が低悪性度腫瘍である。低悪性度腫瘍は平均3 cm大で、気管支内にポリープ状にみられることが多く、肉眼的に境界明瞭な軟らかい腫瘍である。粘液様外観や嚢胞形成を示すこともある。高悪性度腫瘍は浸潤傾向があり境界不整となる。組織学的には、低悪性度腫瘍では粘液産生細胞、非角化型の扁平上皮様細胞、中間細胞からなる。嚢胞状部分は主に粘液産生細胞よりなり、充実部は中間細胞/扁平上皮様細胞からなる。淡明細胞や好酸性細胞が種々の程度にみられる。核分裂像は稀で、間質には石灰化や炎症性変化をみることがある。高悪性度腫瘍は稀で、異型扁平上皮様細胞と中間細胞が主体であり、粘液細胞は乏しい。核分裂像や壊死を伴う。診断に際しては腺扁平上皮癌を除外する必要がある。免疫染色では、サイトケラチンが陽性で、TTF-1、napsin A、SMA、S100 は陰性である。扁平上皮様細胞は p40、p63、CK5/6 が陽性となる。CRTC1-MAML2 融合遺伝子が認められる。腺扁平上皮癌以外に、唾液腺腫瘍の転移や粘液腺腺腫などの鑑別が必要となる。

[歴史的背景]

高悪性度の粘表皮癌は稀であり、過去の症例を含め、角化が明らかな腫瘍は腺扁平上皮癌である可能性が高い。低悪性度の腫瘍がほとんどであるが、mucoepidermoid tumour という診断名は推奨されない。

[コメント・本邦での状況]

腺様嚢胞癌とともに肺の唾液腺型腫瘍の代表的な腫瘍であり、若年者の唾液腺型腫瘍では最も多い。約半数が30歳以前に発生する。唾液腺と同様に CRTC3-MAML2 融合遺伝子を有する症例も少数認められる。淡明細胞が主体となり、粘液を有する細胞が少ない場合には硝子化明細胞癌との区別が問題となる。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 低悪性度：粘液を有する細胞と扁平上皮、中間細胞からなるが、細胞異型は軽度である。
- ・ 高悪性度：粘液細胞、扁平上皮、中間細胞に異型が明らかである。腺扁平上皮癌との相違点は、低悪性度の部分から高悪性度の部分への移行像がみられる、角化に乏しい、肺門部に存在する、

上皮内癌成分の欠如などである。

診断で望まれる項目

- ・ CRTC1-MAML2 融合遺伝子の確認

Salivary gland-type tumours

硝子化明細胞癌

Hyalinizing clear cell carcinoma

ICD-O-3.2: 8310/3

【定義】

淡明ないしは好酸性細胞からなる低異型度の上皮性悪性腫瘍で、硝子様、粘液腫状、線維性の間質を伴いながら索状、胞巣状に浸潤増殖を示す。

【解説】

中枢側気管支に発生する極めてまれな腫瘍。これまでの報告では 30～66 歳に認められ、女性にやや多い。比較的境界明瞭な淡褐色腫瘍を形成する。淡明ないしは淡好酸性の細胞質を有する小型～中型の腫瘍細胞からなり、硝子様、粘液腫状、線維性の間質を伴いながら索状、胞巣状に浸潤増殖を示す。核分裂像は少なく、壊死はみられない。CK7 や高分子量サイトケラチン(34βE12), CK5/6, p63, p40 が陽性となる。TTF-1 や napsin A、CK20、S100 は陰性である。EWSR1-ATF1 融合遺伝子がすべての症例で検出されている。

【歴史的背景】

WHO 第 5 版で初めて追加された組織型である。

【コメント・本邦での状況】

唾液腺腫瘍および胸腺腫瘍においても分類に存在するが、疾患名は「明細胞癌・Clear cell carcinoma」となっている。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 淡明な細胞質や好酸性の細胞質を有する低異型度の上皮細胞からなる腫瘍で、硝子様、粘液腫状、線維性の間質を伴う。

診断で望まれる項目

- ・ EWSR1-ATF1 融合遺伝子が検出される。

Salivary gland-type tumours

筋上皮腫

Myoepithelioma

ICD-O-3.2: 8982/0

【定義】

胸腔内に発生した良性の筋上皮性腫瘍

【解説】

極めてまれな腫瘍で、約半数の症例は中枢側気管支や気管に発生するが、肺内間質や胸壁、縦隔、心臓に発生することもある。境界明瞭な黄褐色の腫瘍を形成する。上皮様または類円形、形質細胞様、紡錘形、明細胞といった様々な形態を呈する筋上皮細胞が、粘液腫状、軟骨様、硝子様の間質を伴いながらシート状、胞巣状、網状、索状に増殖を示す。腫瘍細胞は pan-cytokeratin、EMA、S100 が陽性となり、p63、p40、SOX10、SMA、GFAP も時に陽性となる。EWSR1 または FUS の転座が検出されることがある。

【歴史的背景】

WHO 第 4 版では間葉系腫瘍として分類されていた。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 索状、網状、胞巣状、充実性に増殖する筋上皮細胞からなる良性腫瘍で、粘液腫状または硝子様の間質をしばしば伴う。
- ・ EMA やケラチン、S100 が陽性で、SOX10 または GFAP も陽性となる。
- ・ 他臓器からの転移の可能性が除外されている。

診断で望まれる項目

- ・ EWSR1 の転座の検出が診断に有用なことがある。

Salivary gland-type tumours

筋上皮癌

Myoepithelial carcinoma

ICD-O-3.2: 8982/3

[定義]

胸腔内に発生した悪性の筋上皮性腫瘍

[解説]

筋上皮腫と同様の組織像に加え、筋上皮癌では高度の核異型や多形性、核分裂像の増加、壊死、浸潤性増殖がしばしばみられる。

[歴史的背景]

WHO 第 4 版では間葉系腫瘍として分類されていた。

[コメント・本邦での状況]

筋上皮癌の細胞異型は軽度なものから高度なものまで様々であり、筋上皮腫との鑑別が困難なことがある。下記診断基準の必須項目(WHO 第 5 版の“Essential diagnostic criteria”)に含まれていないが、両者の鑑別には浸潤所見の有無が重要であり、壊死や細胞増殖能も考慮しながら鑑別する。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- 筋上皮腫と同様の所見に加え、筋上皮腫よりも高度の核異型や核分裂像の増加、壊死を呈する。

診断で望まれる項目

- 筋上皮腫と同様。

Lung neuroendocrine neoplasms -Precursor lesion

びまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成

Diffuse idiopathic Pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia

ICD-O-3.2: 8040/0

【定義】

肺に多発する神経内分泌細胞の過形成であり、ときにチューモレットを伴う。カルチノイド腫瘍の前浸潤性病変に相当する。細気管支の線維化、閉塞を伴うこともある。

【解説】

気管支上皮、肺泡腔に限局する神経内分泌細胞の増殖性病変であり、カルチノイド腫瘍の前浸潤性病変と考えられる極めて稀な疾患である。肉眼所見：初期のびまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成（DIPNECH）の病変を肉眼的にとらえるのは不可能である。チューモレット、カルチノイド腫瘍があれば、小さな灰白色の結節としてみえる場合もある。DIPNECHの病変は、片肺あるいは両側肺において一様に出現することが多い。組織所見：神経内分泌細胞が呼吸気管支、細気管支などの上皮内を線状に増生する像や、肺泡腔内を埋めるように充実性に増殖する像を認める。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 病理学的 DIPNECH：神経内分泌過形成、チューモレットが多発する。臨床的 DIPNEC：気管支閉塞に関連した、咳嗽、息切れ、喘鳴があり、しばしば、喘息と間違えられる。CT 画像上では、モザイク状肺野病変を示し、5mm 未満の結節（チューモレット）、あるいは、5mm 以上の結節（カルチノイド腫瘍）を伴うこともある。

診断で望まれる項目

- ・ 呼吸苦を伴った中年女性。
- ・ 多発する神経内分泌過形成とチューモレットの病理学的確認。

Lung neuroendocrine neoplasms -Neuroendocrine tumours

肺神経内分泌腫瘍の診断基準のまとめ

定型カルチノイド

- ・ 5mm 以上のカルチノイドの形態を示す腫瘍で、核分裂像は $<2/2 \text{ mm}^2$ で、壊死を欠く

異型カルチノイド

- ・ カルチノイドの形態を示す腫瘍で、核分裂像が $2\sim 10/2 \text{ mm}^2$ 、もしくは壊死を持つ

大細胞神経内分泌癌

- ・ 神経内分泌形態（類器官様胞巣、柵状、ロゼット形成、索様）を持つ腫瘍
- ・ $>10/2 \text{ mm}^2$ 以上の核分裂像を示す（中央値としては 70 核分裂像/ 2 mm^2 ）
- ・ 壊死（しばしば大きな区域に及ぶ）
- ・ 大きな細胞であるとともに細胞学的に非小細胞癌の特徴を示す（低い N/C 比、水泡様核、疎もしくは微細なクロマチン、しばしば核小体を伴う：まれに微細クロマチンで核小体を欠くこともあるが、大細胞で豊かな胞体を持つことから非小細胞癌としての特徴を持つ）
- ・ NSE 以外の神経内分泌マーカーを少なくとも 1 つ以上示すか、電顕による神経内分泌顆粒を証明する。

小細胞癌

- ・ 細胞が小さい（通常小リンパ球 3 つ分の直径以下）
- ・ 細胞質に乏しい
- ・ 緻細で粒状のクロマチンで、核小体を欠くか目立たない核
- ・ $> 10/2 \text{ mm}^2$ 以上の核分裂像を示す（中央値としては 80 核分裂像/ 2 mm^2 ）
- ・ 高い頻度で壊死を伴う（しばしば大きな区域に及ぶ）

Lung neuroendocrine neoplasms -Neuroendocrine tumours

カルチノイド腫瘍 NOS/神経内分泌腫瘍 NOS

Carcinoid tumour, NOS / neuroendocrine tumour, NOS

ICD-O-3.2: 8240/3

[定義]

悪性神経内分泌腫瘍で高分化型類器官構造を呈する

[解説]

中枢性カルチノイド腫瘍は、境界明瞭、円形から卵形の腫瘍であり、しばしば気管支内にみられ、有茎性である場合がある。末梢性カルチノイド腫瘍は気道と関連していないこともある。定義上、0.5 cm 以上の神経内分泌細胞の増殖はカルチノイド腫瘍として分類され、0.5 cm 未満の場合は tumorlet として分類される。カルチノイド腫瘍は灰色から黄色で、出血性領域を示す場合がある。組織所見は、索状、ロゼット形成、島状、パリエーディング（柵状）、リボン状、濾胞状、偽腺管状、または充実性の増殖を示す一方、真の腺腔または乳頭状増殖はまれである。腫瘍細胞の細胞質は好酸性、明細胞性およびメラニンを含んでいる場合もある。腫瘍細胞は均一であり、細顆粒状の核クロマチン、中程度から豊富な好酸性細胞質、不明瞭から明瞭な核小体、および細～粗顆粒状のクロマチン分布を特徴とする。腫瘍細胞の大きさは小から中程度で、立方体から多角形または紡錘形である。紡錘状細胞は特に末梢病変に見られる。SCLC や LCNEC とは異なり、カルチノイド腫瘍と腺癌または扁平上皮癌との混合型は例外的で、さらに、カルチノイド腫瘍と SCLC および LCNEC と混合型は発生しないのが特徴である。免疫染色では低分子ケラチン、神経内分泌マーカーであるクロモグラニン A、シナプトフィジン、CD56、INSM1 が強陽性である。TTF-1 は末梢型では陽性だが中枢型は陰性である。Ki-67 は挫滅した細胞診検体や生検検体で SCLC や LCNEC を除外する際には有用である。

[歴史的背景]

肺カルチノイド腫瘍は 1950 年までは adenoma の中のカルチノイドタイプとされていたが、その後気管支カルチノイドとされ、1967 年の WHO 分類第 1 版からカルチノイド腫瘍として独立した組織分類の 1 つになっている。1999 年の WHO 分類第 3 版より現在と同じように Typical, Atypical と分類されている。国内ではカルチノイド腫瘍を細胞異型や神経分泌顆粒の有無で（定型的）カルチノイド、非定型的カルチノイドとしていたが、2003 年の肺癌取扱い規約第 6 版より WHO 分類と同様に核分裂像、壊死の有無で定型的、非定型的カルチノイドの名称となった。そして 2015 年の WHO 分類、2017 年の日本肺癌取扱い規約から小細胞癌や大細胞神経内分泌癌と同じカテゴリーの神経内分泌腫瘍として亜分類された。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 類器官様の構造を呈し、索状、ロゼット構造、およびパリエーディング（柵状）の配置で構成される

ことが多く、よく分化した構造を持つ神経内分泌腫瘍である。

- ・ 腫瘍細胞は好酸性の細胞質と細顆粒状の核クロマチンを伴い中程度から豊富な細胞質を有する。
- ・ 低グレードである定型カルチノイドは、核分裂像は $<2/2\text{ mm}^2$ で、壊死を欠き、中間グレードである異型カルチノイドは、核分裂像は $2\sim 10/2\text{ mm}^2$ で、かつ/または巣状壊死を伴う（核分裂像を数える場合の高倍率視野の数は、顕微鏡のメーカーとモデルによって視野が異なるため 2 mm^2 になるように調整する必要がある）。

診断で望まれる項目

- ・ 神経内分泌マーカーの免疫発現
- ・ Ki-67 はカルチノイド腫瘍を高グレードの大細胞神経内分泌癌や小細胞癌鑑別する際に有用である（特に挫滅した生検検体においては）。
- ・ Ki-67 は肺カルチノイド腫瘍（NETs）で有用であり、これをレポートに記録することが望ましいと考えられているものの、これらの腫瘍を区別するための主要な診断基準は、 2 mm^2 あたりの核分裂数および/または壊死の存在となる。
- ・ 転移部分の生検検体を含む非切除標本では、定型カルチノイドまたは異型カルチノイドではなく「カルチノイド腫瘍 NOS」の診断が推奨され、 2 mm^2 あたりの核分裂数、壊死の有無（範囲を含む-点状または広範囲）、および もし可能であれば Ki-67 インデックスを記載する。定型カルチノイド腫瘍と異型カルチノイド腫瘍の区別には切除標本が必要である。

Lung neuroendocrine neoplasms -Neuroendocrine tumours

定型カルチノイド/神経内分泌腫瘍、グレード 1

Typical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 1

ICD-O-3.2: 8240/3

【定義】

2 mm² で 2 個未満の核分裂像を有し、壊死を欠く

【解説】

定型カルチノイド腫瘍の腫瘍の大きさは一般的に異型カルチノイド腫瘍よりも小さい。定型カルチノイド腫瘍は、腫瘍構造と細胞学的特徴のいずれでも高分化型 NET である。ただし、臨床的には定型カルチノイド腫瘍は低グレードで、核分裂および/または壊死で定義される。定型カルチノイド腫瘍（G1 NET）は、2 mm² あたり 2 未満の核分裂数で、壊死を欠く。

【コメント・本邦での状況】

2003 年の肺癌取り扱い規約より（定型的）カルチノイドが改まり、定型的カルチノイド腫瘍となった。
2017 年の肺癌取り扱い規約より日本語名称が定型的カルチノイドから定型カルチノイドに変更になった。

Lung neuroendocrine neoplasms -Neuroendocrine tumours

異型カルチノイド/神経内分泌腫瘍、グレード2

Atypical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 2

ICD-O-3.2: 8249/3

【定義】

2 mm²で2－10個の核分裂像を有し、かつ/または巣状（通常点状）壊死を伴う

【解説】

異型カルチノイドは、腫瘍構造と細胞学的特徴のいずれでも高分化型 NET である。ただし、臨床的には AC は中間グレードで、核分裂および/または壊死で定義される。異型カルチノイド（G2 NET）は、2 mm²あたり 2～10 の核分裂を示し、および/または壊死を起こす可能性がある。壊死は通常、限局性で点状である。

【コメント・本邦での状況】

2017 年の肺癌取り扱い規約より日本語名称が非定型的カルチノイドから異型カルチノイドに変更になった。

Lung neuroendocrine neoplasms -Neuroendocrine carcinomas

小細胞癌

Small cell carcinoma

ICD-O-3.2: 8041/3

[定義]

小細胞癌は悪性上皮性腫瘍であり、細胞質は乏しく、微細顆粒状の核クロマチンを示し、核小体の目立たない小型細胞からなる。核分裂像は高度にみられ、しばしば壊死を伴う。ほとんどの小細胞癌は神経内分泌マーカーを発現する。

[解説]

組織学的には、癌細胞は小型で（リンパ球の3倍未満の大きさ）卵円形～短紡錘形を呈し、細胞質が乏しく、微細顆粒状のクロマチンを示し、核小体は目立たない(図7)。小細胞癌は、Nuclear molding (核の相互圧排像)を呈する。また、癌細胞は密に、主にシート状の増殖パターンを示す。壊死、アポトーシス像は頻繁にみられる。核分裂像は高度にみられ、定義上、核分裂像数は >10 個/ 2 mm^2 としているが、その中央値は80 個/ 2 mm^2 程度である。

[コメント・本邦での状況]

分子標的治療後に小細胞癌転化として耐性に関与することが知られている。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- 細胞質は乏しく、卵円系～紡錘形を呈する小型の腫瘍細胞（通常、正常なリンパ球4個分未満）からなる。核分裂像は 2 mm^2 あたり10個を超え（通常、 2 mm^2 あたり60個程度）、しばしば壊死を伴う。腫瘍細胞は微細顆粒状のクロマチンを示し、核小体は目立たない。

診断で望まれる項目

- 免疫組織化学的に低分子ケラチン陽性である。
- 神経内分泌マーカーは90%以上の症例で陽性である。
- 混合型小細胞癌の扁平上皮癌成分でない限り、p40は陰性である。

Lung neuroendocrine neoplasms -Neuroendocrine carcinomas

混合型小細胞癌

Combined small cell carcinoma

ICD-O-3.2: 8045/3

【定義】

混合型小細胞癌は、非小細胞癌成分を伴った小細胞癌である。非小細胞癌成分には、大細胞神経内分泌癌、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、紡錘細胞癌、巨細胞癌などがある。

【解説】

混合型小細胞癌とは、非小細胞肺癌 non-small cell lung carcinoma (NSCLC)の成分を伴った SCLC であり、その NSCLC 成分の中には LCNEC も含まれる。大細胞癌、腺癌、扁平上皮癌などの混合型 SCLC がよくみられ、紡錘細胞癌や巨細胞癌との混合型小細胞癌もまれではあるが認められる。注意しておきたいのは、pure SCLC においても、大型の細胞が混じることがあり、ただし、その場合は、大型細胞の割合は 10%以下である。そのため、LCNEC や大細胞癌との混合型 SCLC と診断する際には、必ず、大型の細胞が 10%を超えていることを確認しなければならない。一方、大細胞癌、LCNEC 以外の NSCLC 成分(腺癌、扁平上皮癌など)に関しては、10%以下でも混合型 SCLC として構わない。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 小細胞癌に、非小細胞癌成分（大細胞癌、大細胞神経内分泌癌、腺癌、扁平上皮癌、また、稀に、紡錘細胞癌、巨細胞癌）を伴うもの。ただし、大細胞癌、あるいは、大細胞神経内分泌癌のみを伴う場合には、大型の細胞が 10%を超えているものに限り、混合型小細胞癌とする。

診断で望まれる項目

- ・ 免疫組織化学的に低分子ケラチン陽性である。
- ・ 神経内分泌マーカーは 90%以上の症例で陽性である。
- ・ 混合型小細胞癌の扁平上皮癌成分でない限り、p40 は陰性である。

Lung neuroendocrine neoplasms -Neuroendocrine carcinomas

大細胞神経内分泌癌

Large cell neuroendocrine carcinoma

ICD-O-3.2: 8013/3

[定義]

神経内分泌形態を有し、11 個/mm² 以上の分裂像が存在し、神経内分泌マーカー(chromogranin A, synaptophysin, CD56(NCAM))のうち一つ以上を発現する高悪性度の非小細胞癌

[解説]

切除肺癌のおよそ 3%を占める。高齢男性、重喫煙者に多い。末梢発生が 75%を超えるが、肺門部発生もある。画像所見では、辺縁不整な圧排性増殖を示す腫瘍として認識される。手術適応症例は小細胞癌より多い。発見時に遠隔転移のある症例は 40-50%であり、転移部位は脳、肝、骨が多い。腫瘍随伴症候群の発症は稀である。主要な危険因子は喫煙であり、喫煙関連の遺伝子変異頻度が高い。EGFR 変異腺癌患者の EGFR inhibitor 治療後に小細胞癌/大細胞神経内分泌癌への形質転換が起こることが報告されている。

[歴史的背景]

大細胞神経内分泌癌は 2004 年刊行の WHO 分類に大細胞癌の一亜型として採用され、WHO 第 4 版では神経内分泌腫瘍に分類された。第 5 版では小細胞癌とともに神経内分泌癌に分類されている。

[コメント・本邦での状況]

ASCL1、INSM1などを新たな神経内分泌マーカーとするかについては今後の課題。

大細胞神経内分泌癌様の形態を示すが神経内分泌マーカー発現を欠如するものは large cell carcinoma with neuroendocrine morphology と診断する。臨床情報は限られているものの、このような症例は大細胞神経内分泌癌と同様に aggressive な臨床経過をとる。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 神経内分泌形態には類器官構造 organoid nesting、索状構造 trabecular growth pattern、ロゼット様構造 rosette-like structure、胞巣辺縁部の柵状配列 peripheral palisading がある。
- ・ 腫瘍細胞の細胞質は豊富であり、非活性化リンパ球の 3 倍を超える。
- ・ 核小体は明瞭でクロマチンは粗造から顆粒状。
- ・ 分裂像は 11 個/mm² 以上見られ、多くの症例では 70 個/mm² 以上。
- ・ 神経内分泌マーカー(chromogranin A, synaptophysin, CD56(NCAM1))の免疫組織化学的検索は不可欠であり、通常は 2 種以上に陽性。NSE は特異度が低いため、神経内分泌マーカーとして使用すべきではない。

診断で望まれる項目

- ・ 壊死は著明なことが多いが、胞巣中心部に限局することもある。
- ・ Ki-67 標識率は 30%を超え、通常は 40-80%程度。
- ・ p40 陰性である。

Lung neuroendocrine neoplasms -Neuroendocrine carcinomas

混合型大細胞神経内分泌癌

Combined large cell neuroendocrine carcinoma

ICD-O-3.2: 8013/3

【定義】

腺癌、扁平上皮癌、あるいは多形癌(紡錘細胞癌、巨細胞癌)が混在する大細胞神経内分泌癌

【解説】

腺癌との複合が最も多いが、いかなる非神経内分泌非小細胞癌との複合もありうる。紡錘細胞癌、巨細胞癌成分を有する腫瘍内に大細胞神経内分泌癌成分が存在している場合には、他成分を付記する形で大細胞神経内分泌癌に分類する。稀ではあるが癌肉腫内に大細胞神経内分泌癌成分が存在している場合においても、癌肉腫とせず複合型大細胞神経内分泌癌と診断すべきである。

【歴史的背景】

大細胞神経内分泌癌切除例の 20-25%に他の非神経内分泌非小細胞癌成分が見られる。遺伝子解析により大細胞神経内分泌癌成分と非神経内分泌非小細胞癌成分は同一起源であることが判明しており、複数の組織型肺癌が衝突しているのではなくむしろ表現系の異なる成分が共存していると解釈される。

【コメント・本邦での状況】

神経内分泌形態を示さない非小細胞癌に免疫組織化学的、超微形態的検索を行うことは推奨されない。それは現状において、神経内分泌分化が証明された非小細胞癌と通常型非小細胞癌との間に有意な臨床的差異を裏付けるデータがないことによる。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 大細胞神経内分泌癌成分については上述のとおり。

診断で望まれる項目

- ・ 第 5 版においては、非大細胞神経内分泌癌成分の診断名への付記について言及されていない。但し、所見には付記することが推奨される。
- ・ TTF-1 は大細胞神経内分泌癌のおよそ 50%に陽性であるが、Napsin A は通常陰性である。

Tumours of ectopic tissues

黒色腫

Melanoma

ICD-O-3.2: 8720/3

【定義】

肺に生じる悪性メラノサイト腫瘍

【解説】

肺原発の黒色腫は極めて稀である。肉眼的に気管・気管支内のポリープ状腫瘍あるいは肺実質の充実性腫瘍を形成する。大型で多形性を示す上皮様あるいは紡錘形の形態を示す腫瘍細胞が増殖し、しばしば壊死を伴う。浸潤部周囲の気管(支)粘膜内へ Pagetoid な進展を示すこともある。

【コメント・本邦での状況】

皮膚の黒色腫と同様に、BRAF、NRAS、NF1、KIT、KRAS 遺伝子の異常や紫外線に関連する変異シグナチャーを示すことから、原発巣が同定できない（あるいは消退した）皮膚病変からの転移の可能性が示唆されている。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 悪性の所見およびメラノサイトへの分化を示す。
- ・ 肺・気道粘膜との関連がある。
- ・ 肺外に黒色腫の既往や、同時性の病変がない。

Tumours of ectopic tissues

髄膜腫

Meningioma

ICD-O-3.2: 9530/0

[定義]

中枢神経系の硬膜に生じる髄膜皮細胞（クモ膜細胞）性腫瘍と同様の腫瘍であり、中枢神経系病変を欠き、肺に発生したもの。

[解説]

発症年齢の中央値は 56 歳であり、女性にやや多い。境界明瞭な単発の腫瘤を形成し、断面は黄色～褐色ないし灰色を呈する。渦状、胞巣状を呈する充実性の増殖と、線維性あるいは両者の移行的なパターンが混在する。中枢神経系に発生した髄膜腫と同様のグレード分類が適用される。免疫組織化学的に EMA、PgR、SSTR2A が陽性となる。サイトケラチンやメラノサイトマーカー、神経内分泌マーカーは陰性である。

[コメント・本邦での状況]

同様の細胞からなる微小髄膜細胞様結節とは増殖パターン（肺胞壁に沿ったあるいは血管周囲を主体とした広がり）や大きさ（3 mm 以下のことが多い）から鑑別する。神経内分泌マーカー陰性と記載されているが、CD56 のみは陽性になることが報告されているため注意が必要である。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 境界明瞭な充実性増殖を示し、渦状、胞巣状パターンに加え、線維性あるいは両者の移行的なパターンが混在する。
- ・ 中枢神経系の髄膜腫と同様の組織像、免疫組織化学的特徴を示すが、中枢神経系の病変を欠く。
- ・ 肺胞間質や血管周囲を主体とした増殖や境界不明瞭な広がりを示さない。
- ・ 病変の大きさは通常 4 mm を越える。

Mesenchymal tumours specific to the lung

肺過誤腫

Pulmonary hamartoma

ICD-O-3.2: 8992/0

【定義】

少なくとも 2 つの間葉系成分と腫瘍内に取り込まれた呼吸上皮からなる良性間葉系腫瘍

【解説】

通常末梢に発生するが、約 10%は気管支の中枢側に発生する。無症状で、単発性の病変である。60 歳代の男性発生が多い。CT 画像では脂肪組織をみるのが特徴的である。大部分は 40mm 未満であるが、90mm を超える大きさのこともある。肉眼的には硬く、円形で、多分葉化した限局性の結節性病変である。組織学的には主に硝子軟骨で構成され、脂肪や紡錘形細胞、平滑筋、線維組織、骨などの間葉系成分が様々な割合で混在し、粘液腫様変化をとともなう。腫瘍内に取り込まれた呼吸上皮細胞の列隙は、軟骨の小葉と結合組織の間に陥入している。

【歴史的背景】

肺過誤腫はしばしば転座 t (3; 12) (q27-q28; q14-q15) を有している。結果として生じる HMGA2 - LPP 融合遺伝子は、通常、HMGA2 のエクソン 1～3 と LPP のエクソン 9～11 で構成され、この転座を伴う腫瘍で一貫して発現している。この同じ転座と融合遺伝子は脂肪腫でもみられる。

【コメント・本邦での状況】

最も一般的な良性肺腫瘍であり、X 線写真で発見されるコイン状病変の 8%を占める。複数の間葉系成分の存在によって他の単形性軟部組織腫瘍と区別される。肺軟骨腫では、陥入した上皮はなく、石灰化や骨化生を示し、線維性偽被膜を認める。気管支内脂肪腫との鑑別は、臨床的に重要ではない。粘液性紡錘細胞成分のみが採取された場合には、粘液性末梢神経鞘腫瘍または粘液性肉腫が鑑別に挙げられる。ただし、肉腫と異なり、肺過誤腫では、細胞異型に乏しく、細胞密度は低い。肺過誤腫の再発や悪性転化は非常にまれである。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 少なくとも 2 種類の良性間葉系組織（一般的には硝子軟骨、脂肪、粘液腫様変化をとともなう紡錘形細胞）と腫瘍内に取り込まれた陥入する気管支上皮の存在

Mesenchymal tumours specific to the lung

軟骨腫

Chondroma

ICD-O-3.2: 9220/0

【定義】

硝子軟骨からなる良性腫瘍

【解説】

肺軟骨腫は通常末梢肺、まれに気管支内に発生する。患者は通常無症状であるが、咳、胸痛、呼吸困難、肺炎などを認めることがある。画像的には境界明瞭な結節で、ポップコーン様の石化化をともなう。肉眼的には境界明瞭な分葉状腫瘤で、大きさは平均 28mm（8～75mm）である。組織学的には粘液腫状の硝子軟骨からなる限局性の結節性病変である。軟骨に異型はない。線維性偽被膜によりおおわれているが、気管支上皮の陥入はない。石灰化や骨化がみられる。転移や死亡例の報告はない。

【歴史的背景】

肺軟骨腫、胃消化管間質腫瘍（GIST）や傍神経節腫を特徴とする非遺伝性の腫瘍症候群である Carney の三徴を認める場合は多発し（平均 3 個）、若年女性に多い。一方、孤在性の肺軟骨腫は、高齢の男性に多い。

【コメント・本邦での状況】

鑑別診断は、肺過誤腫と軟骨肉腫である。肺過誤腫は、分葉する軟骨組織の間に呼吸上皮がみられ、他の間葉系成分である脂肪、平滑筋、粘液腫様変化をともなう紡錘形細胞が認められる。Carney 関連の軟骨腫と鑑別が難しい場合があるが、免疫組織化学で SDHB の消失が示されており、補助診断として有用である。原発性肺軟骨肉腫は非常にまれで、高悪性度骨腫瘍の肺転移であることが多い。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 異型に乏しい軟骨間質成分
- ・ 陥入した上皮なし
- ・ 他の間葉系成分なし

診断で望まれる項目

- ・ Carney の三徴

Mesenchymal tumours specific to the lung

びまん性リンパ管腫症

Diffuse lymphangiomatosis

ICD-O-3.2: 9170/3

【定義】

肺、胸膜、縦隔の正常リンパ管に沿って生じるリンパ管および平滑筋のびまん性増殖性疾患

【解説】

明瞭なう胞もしくは結節性病変を形成することなく、胸膜や葉間胸膜、気管支血管束に沿ったリンパ管が種々のサイズで増加、吻合している。それぞれのリンパ管の間には膠原繊維や平滑筋に類似した紡錘形細胞が存在する。リンパ管内皮は D2-40, CD31, ERG が陽性であり、HMB45, ER が陰性である点や吻合リンパ管に乏しい点がリンパ管脈管平滑筋腫症の鑑別点である。

【コメント・本邦での状況】

通常小児～AYA 世代に生じ、肺野に広がることによって呼吸障害を起こす。X 線画像上では両肺に広がる間質陰影の増強程度で、葉間胸膜・隔壁が増強して見えるだけのこともある。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ リンパ流にそった細胞学的に異型のない吻合リンパ管の増生。
- ・ リンパ管マーカー（D2-40 など）が陽性。
- ・ 細胞学的に悪性所見を示さない。

Mesenchymal tumours specific to the lung

胸膜肺芽腫

Pleuropulmonary blastoma

ICD-O-3.2: 8973/3

[定義]

乳児および年少児に発症する胎児性腫瘍で、嚢胞性病変（Ⅰ型）、嚢胞性充実性混合病変（Ⅱ型）、充実性病変（Ⅲ型）に分類される。

[解説]

Ⅰ型：含気のある薄い隔壁を有する多嚢胞性病変で充実成分は含まない。組織学的には嚢胞は非腫瘍性の肺胞上皮もしくは気管支上皮に覆われ、未分化な間葉系腫瘍細胞の集塊が上皮下に観察される。しばしば横紋筋芽細胞への分化、未熟な軟骨や成熟した線維芽細胞を壁内に認める。Ⅰ型が悪性化せず退縮する例があることが知られており、Ⅰr(regressed)型と称される。Ⅰ型の形態を保ちながら未分化な腫瘍細胞に欠く。

Ⅱ型/Ⅲ型：Ⅱ型は嚢胞に加えて厚い隔壁や充実成分を含み、Ⅲ型は充実成分のみからなる。組織学的にⅡ型では未分化な腫瘍細胞が上皮下にとどまらず壁内に広く分布し壁の肥厚、充実性結節の形成がみられる。Ⅲ型では完全に充実成分からなる。退形成変化はⅡ型で 75%、Ⅲ型で 90%みられる。

[歴史的背景]

Pleuropulmonary blastoma の名称は 1988 年に提唱されたが、それ以前から様々な名称で類似の症例報告がなされてきた。2009 年に胸膜肺芽腫における miRNA のプロセッシングに関わる DICER1 遺伝子の関与が報告され、その後 DICER1 遺伝子胚細胞変異を伴う良性・悪性の腫瘍発症が様々な臓器で報告が続き、これらは DICER1 症候群と称される。

[コメント・本邦での状況]

発症の中央値がⅠ型 9 か月、Ⅱ型 36 か月、Ⅲ型 42 か月であり、嚢胞性病変から充実性病変へ進行すると考えられている。組織亜型が唯一の予後因子であり、Ⅰ型は肺に限局しており完全切除で追加加療なしで予後良好であるが、Ⅱ型とⅢ型は可及的に全切除の後、高悪性度肉腫の加療が必要で、再発・転移の可能性も高い。生存率はⅠ型で 91%、Ⅱ型、Ⅲ型でそれぞれ 74%、53%である。

先天性肺気道奇形 4 型は胸膜肺芽腫Ⅰ型の前がん病変と考えられている。甲状腺腫瘍など DICER1 症候群でみられる腫瘍を同時性・異時性多発で発症する可能性がある。胸膜肺芽腫の一部では DICER1 胚細胞性変異を有さない例もある。

[診断基準のまとめ]

必須項目

Ⅰ型：

- ・ 乳幼児期（ほとんどは1歳以下）の発症。
- ・ 多嚢胞性病変で上皮下に未分化な間葉系腫瘍細胞の集簇や未熟な軟骨を認める。
- ・ 未分化な腫瘍細胞集塊が観察されないIr型では診断は難しい場合がある。

II型/III型：

- ・ 若年発症
- ・ 多彩な成分（横紋筋芽細胞、未熟な軟骨、芽腫様細胞、しばしば多形を示す細胞）を含む未分化肉腫。

診断で望まれる項目

- ・ DICER1 遺伝子胚細胞変異の証明

Mesenchymal tumours specific to the lung

血管内膜肉腫

Intimal sarcoma

ICD-O-3.2: 9137/3

【定義】

肺循環の大血管に発生する悪性間葉系腫瘍で血管腔への内向性発育を特徴とし、病変部の血管閉塞や末梢肺への播種をきたしうる。

【解説】

肺動脈の中枢側に発生し多くは片側だが両側発症もみられる。若年女性に多い。血管壁に付着するポリープ状の腫瘤を形成し、しばしば内腔の完全閉塞をきたす。組織学的には紡錘形細胞腫瘍が様々な程度の細胞密度・異形性を伴って増殖する。高異形性のものは多数の核分裂像と壊死を伴う。低異形性のものでは粘液腫状になることがある。上皮様構造を示すこともある。骨肉腫や軟骨肉腫類似の異分化成分を時に認める。免疫染色では smooth muscle actin や desmin が時に陽性となるが、診断価値は低い。MDM2 遺伝子が PDGFRA 遺伝子としばしば共に増幅されているとされ、免疫染色で 70% の症例で MDM2 が陽性となる。

【コメント・本邦での状況】

予後は極めて不良で、生存期間は 1-3 年とされている。血管閉塞による突然死を生じることもある。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 肺循環の大型血管内腔を占拠する腫瘍
- ・ 骨肉腫や軟骨肉腫に相当する異分化成分を含む、もしくは含まない原発性高悪性度肉腫

診断で望まれる項目

- ・ MDM2 遺伝子増幅（必要な症例のみ）

Mesenchymal tumours specific to the lung

先天性気管支周囲筋線維芽細胞腫

Congenital peribronchial myofibroblastic tumour

ICD-O-3.2: 8827/1

[定義]

胎児期もしくは新生児期に発生する充実性の線維芽細胞・筋線維芽細胞性腫瘍で、先天性間葉芽腎腫や乳児型繊維肉腫類似の組織所見を示す。

[解説]

非常に稀で、まとまった報告はなく症例報告にとどまる。組織学的にはおおむね均一な紡錘形腫瘍細胞が互いに交差する束状配列を示す。種々の程度で核分裂像が観察されるが、細胞は単調で異型に乏しく異型核分裂像や核の多形性・退形成は認めない。気管支を取り囲むように増殖して時に葉間胸膜や、時に肺泡間質に進展する。過誤腫様の成熟した軟骨組織を腫瘍内に認めるのが特徴的である。免疫染色では smooth muscle actin が陽性で、desmin も時に陽性である。NTRK3-ETV6 融合遺伝子が検出される例があるが、現時点で NTRK-rearranged mesenchymal tumor との関連は明らかにされていない。

[歴史的背景]

Congenital peribronchial myofibroblastic tumour は 1993 年に報告された疾患概念であるが、それ以前より様々な名称で類似の症例報告はなされてきた。現時点で 20 例程度の症例報告にとどまり、極めて稀である。

[コメント・本邦での状況]

先天性腫瘍であり、しばしば胎児診断されるが、現時点では特定の奇形症候群や腫瘍関連症候群との関連は知られていない。

呼吸困難をきたすことから切除を要するが、追加治療は不要で予後良好とされている。症例数が少なく、局所再発などの可能性については不明である。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 均一な形態の紡錘形腫瘍細胞が種々の程度の核分裂像を伴い互いに交差する束状配列を示して増殖する。
- ・ 気管支周囲性の増殖を示す。
- ・ 成熟した軟骨の増殖を伴う。

Mesenchymal tumours specific to the lung

***EWSR1-CREB1* 融合肺粘液性肉腫**

Pulmonary myxoid sarcoma with *EWSR1-CREB1* fusion

ICD-O-3.2: 8842/3

[定義]

均一な紡錘形、星芒状、円形細胞が豊富な粘液性間質に網目状に配列し多結節状増殖する、肺の低悪性度腫瘍。ほとんどの症例が *EWSR1-CREB1* 遺伝子融合を有する。

[解説]

中年成人に好発し、気管支内成分をしばしば伴う。粘液性背景に均一な紡錘形～円形細胞が網目状に増殖する。特異的な免疫染色マーカーはない。80%の症例で *EWSR1-CREB1* 融合遺伝子が認められる。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 肺原発腫瘍
- ・ 豊富な粘液性間質に紡錘形～円形細胞が網目状に配列する
- ・ 骨外性粘液性軟骨肉腫や筋上皮性腫瘍といった、組織の類似したほかの腫瘍型を除外する。

診断で望まれる項目

- ・ 気管支内成分の存在
- ・ *EWSR1-CREB1* 遺伝子融合の検出

PEComatous tumours

リンパ管脈管平滑筋腫症

Lymphangi leiomyomatosis

ICD-O-3.2: 9174/3

【定義】

平滑筋とメラノサイトの両者の性質を持つ特有の細胞（LAM 細胞）が両側肺野のリンパ流路に沿って増生、浸潤し、肺に嚢胞性変化を引き起こし、結果的に呼吸不全に陥れる局所破壊性間葉系腫瘍。血管周囲類上皮細胞腫瘍ファミリーの一つ。

【解説】

稀な疾患である。散発例が多いが、1 割強は結節性硬化症に関連している。ほとんど成人女性に発症するが、妊娠可能年齢に多い。進行性の労作時呼吸困難や反復性の自然気胸、乳糜胸水貯留などが見られる。4 割程度は腎血管筋脂肪腫が併発している。高分解能胸部 CT で両側肺にびまん性、散在性に薄壁円形嚢胞が認められる。核異型は目立たず、淡好酸性でやや豊富な細胞質を有する紡錘形、時に類上皮形態の LAM 細胞が、広義の肺間質で無秩序に束状増生する。構造破壊や空気の捕捉の結果様々な大きさの嚢胞が形成される。リンパ管増生を伴う。免疫染色では LAM 細胞に HMB45 などのメラノサイトマーカーや SMA などの筋系マーカー、ER、PgR などは陽性となる。症状の進行、予後は様々であるが、慢性進行性で、肺移植なしでの予測 10 年生存率は 85%前後である。LAM 末期肺患者には肺移植が考慮される。

【コメント・本邦での状況】

LAM 細胞は子宮などの肺外由来との仮説があり、LAM は腫瘍として良性転移性ないし低悪性度が想定されている。主に TSC2 遺伝子、一部 TSC1 遺伝子の変異が認められる。腹水貯留やリンパ節腫大、リンパ脈管平滑筋腫、腎血管筋脂肪腫など胸腔外病変も認められるかもしれない。LAM 細胞の増生巣では、肺腔内や間質にヘモジデリンを貪食したマクロファージがしばしば認められる。結節性硬化症合併例では、微小結節性II型肺胞上皮細胞過形成を合併することがある。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 高分解能胸部 CT で特徴的な単調でびまん性の薄壁嚢胞が認められることと、臨床的に結節性硬化症、腎血管筋脂肪腫、乳糜胸水貯留、あるいは嚢胞性リンパ脈管平滑筋腫のいずれかを伴うこと。
- ・ これらの臨床的特徴がない時は血清 VEGF-D 値が上昇していること。
- ・ （生検）好酸性顆粒状の細胞質を有する核異型の目立たない平滑筋様紡錘形細胞が嚢胞壁内で結節状、束状に認められること。

診断で望まれる項目

- ・（生検）SMAとHMB45の発現

PEComatous tumours

良性血管周囲類上皮細胞腫

PEComa, benign

ICD-O-3.2: 8714/0

[定義]

平滑筋とメラノサイトの両者の性質を持つ特有の細胞で構成された血管周囲類上皮細胞腫瘍ファミリーのうち、リンパ管脈管平滑筋腫症や血管筋脂肪腫などを除いた狭義の血管周囲類上皮細胞腫瘍で肺原発のもの。

[解説]

中年成人に多く、性差はない。多くは散発例であるが、一部結節性硬化症に関連している。ほとんど肺野末梢に発生し、左右、葉に特徴はない。無症状で偶然発見されることが多い。境界明瞭な円形ないし分葉状の孤立性結節で、大きさは平均 3.0cm、石灰化や空洞形成はない。淡明ないし好酸性顆粒状の豊かな胞体と明瞭な細胞境界を呈する円形、卵円形、多辺形の類上皮細胞が胞症状、シート状に増殖し、一面単調に見える。腫瘍細胞は紡錘形のこともある。薄壁の洞様血管のネットワークが特徴的である。腫瘍細胞は薄壁血管の周囲を取り囲む様に内皮下まで分布している。腫瘍細胞内にはグリーゲンは豊富に含まれている。免疫染色では腫瘍細胞には HMB45、melan A、MITF などのメラノサイトマーカーが陽性となる。アクチンを中心に筋系マーカーも陽性となるが、一部の症例では陰性である。大抵は切除によって治癒し良好な経過をたどる。

[歴史的背景]

Clear cell tumor、Sugar tumor と呼ばれていた腫瘍に相当する。

[コメント・本邦での状況]

PEComa 一般論として約 80%には TSC2 遺伝子変異が認められる。鑑別疾患としては、癌（特に腎細胞癌や肝細胞癌）、黒色腫、肺外 PEComa、胞巣状軟部肉腫、平滑筋系腫瘍、筋上皮性腫瘍などの肺転移、肺原発腫瘍として淡明な細胞で構成された腺癌や扁平上皮癌、大細胞癌、カルチノイド腫瘍、顆粒細胞腫、オンコサイトーマ、腺房細胞癌、血管筋脂肪腫が挙げられる。PEComa は腹腔・骨盤腔内、後腹膜、消化管、泌尿生殖器など肺外の様々な領域でも発生することから、WHO 分類の骨軟部腫瘍編、消化器腫瘍編、女性生殖器腫瘍編でも取り上げられている。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 淡明ないし顆粒状の細胞質を有し、シート状ないし胞巣状に増殖し、筋系又はメラノサイト系マーカーを発現する類上皮細胞で構成されていること

診断で望まれる項目

- ・ 筋系, メラノサイト系マーカーが両方とも発現していること。
- ・ TSC2 遺伝子変異

PEComatous tumours

悪性血管周囲類上皮細胞腫

PEComa, malignant

ICD-O-3.2: 8714/3

【定義】

肺原発で狭義の血管周囲類上皮細胞腫のうち悪性性格を示すもの。

【解説】

極めて稀である。悪性の診断基準は定められていないが、PEComa の特徴を有しつつも、病理学総論的に核分裂像、強い異型性、多形性、壊死で特徴付けられるとされる。再発、転移、死亡の可能性がある。

【コメント・本邦での状況】

肺は肺外発生の悪性 PEComa の転移先として多いので、転移の可能性をよく除外する必要がある。良性 PEComa の組織像を示す場合も壊死が認められることがあるし、遠隔転移の報告もある。診断基準については今後の研究に期待したい。

Haematolymphoid tumours

節外性濾胞辺縁帯粘膜関連リンパ組織型リンパ腫（MALT リンパ腫）

MALT lymphoma

ICD-O-3.2: 9699/3

【定義】

肺に生じる節外性濾胞辺縁帯粘膜関連リンパ組織型リンパ腫（MALT リンパ腫）は低悪性度の原発性節外性リンパ腫で、粘膜関連リンパ組織に形態的に類似する。

【解説】

肺原発性リンパ腫の 70-90%を占め、50-60 歳代を中心にやや女性優位に発症する。肉眼的に灰白色～黄色の結節を形成する。組織学的には小型単核球、肺中心細胞様単核球、単球様 B 細胞、散在する大型細胞、形質細胞など多彩な細胞浸潤からなる。しばしば気管支粘膜上皮に浸潤し、リンパ上皮病変を形成する。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 破壊性の小型単核球、肺中心細胞様単核球、単球様 B 細胞、形質細胞浸潤
- ・ B 細胞形質を示す
- ・ 他の小型 B 細胞性リンパ腫を除外

診断で望まれる項目

- ・ 腫瘍性 B 細胞の胚中心周囲、胚中心内への浸潤（follicular colonaization）
- ・ リンパ上皮病変
- ・ モノクローナルな B 細胞集団の証明

Haematolymphoid tumours

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、非特定型

Diffuse large B-cell lymphoma, NOS

ICD-O-3.2: 9680/3

【定義】

肺原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は中心芽球型、免疫芽球型の形態を示す大型 B 細胞のびまん性増殖よりなる非ホジキンリンパ腫である。初発時あるいは引き続く 3 ヶ月間、肺や肺門部リンパ節に病変が限局する病変である。

【解説】

他臓器のびまん性大細胞性リンパ腫と類似した病変であり、肺実質破壊性、置換するように大型異型細胞のびまん性、シート状の増殖を認める。腫瘍細胞は通常のリンパ球の 2-4 倍のサイズである。非特定型に加え、EBV 陽性びまん性大細胞性 B 細胞性リンパ腫、非特定型をサブタイプとして含む。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 中心芽球、免疫芽球に類似する大型リンパ球（通常のリンパ球の 2-4 倍のサイズ）
- ・ 肺実質の破壊を伴うびまん性浸潤
- ・ 免疫形質で B 細胞性（CD20, PAX5, CD79a 等）

診断で望まれる項目

- ・ 免疫形質や遺伝子発現プロファイルで胚中心 B 細胞性または活性化 B 細胞性サブタイプを検討
- ・ EBER *in situ hybridization* かつまたは LMP1 染色を施行

Haematolymphoid tumours

リンパ腫様肉芽腫症

Lymphomatoid granulomatosis, NOS, grade 1, grade 2, grade 3

ICD-O-3.2: 9766/1

【定義】

血管中心性ないし血管破壊性を示す多彩なリンパ球浸潤からなる。EBV 陽性 B 細胞に、多数の反応性 T 細胞が混在する。以下の grade 1-3 に分類される。grade 1: 細胞異型の明らかでない多彩なリンパ球浸潤からなる。壊死はないかごく少量である。EBV 陽性大型リンパ球は稀である。grade 2: EBV 陽性大型リンパ球が散在する ($40-400/\text{mm}^2$; $5-50/\text{HPF}$ of 0.12 mm^2)。壊死を認めることが多い。grade 3: EBV 陽性大型リンパ球が多く混在する ($>400/\text{mm}^2$; $>50/\text{HPF}$ of 0.12 mm^2)。通常壊死を伴う。ただし、EBV 陽性大型リンパ球が単調・密に増殖する場合には、EBV 陽性 diffuse large B-cell lymphoma も考慮する。

【解説】

EBV 関連リンパ増殖性疾患である。壊死を伴う多発肺腫瘍を特徴とする。稀な疾患であるが、40-60代に多く、男性優位、アジアより欧米に多いとされる。免疫不全に関連する例もある。EBV 陽性 B 細胞の割合や細胞異型によって 3 段階に組織学的グレードが決められ、これが予後と相関する。

【歴史的背景】

稀な疾患とされてきたが、EBER1 *in situ* hybridization の普及により、診断例が増える可能性はある。

【コメント・本邦での状況】

多彩な炎症細胞浸潤からなる肺腫瘍において、本疾患の可能性を疑い、EBER1 *in situ* hybridization を施行することが、診断の鍵となる。鑑別を要する疾患は、classic Hodgkin lymphoma, EBV 陽性 diffuse large B-cell lymphoma, extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type である。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 特徴的な血管中心性増殖を伴う多彩なリンパ球浸潤
- ・ 小型 T 細胞による小～中型血管の貫壁性浸潤・種々の割合での EBER1 陽性大型 B 細胞の存在

Haematolymphoid tumours

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫

Intravascular large B-cell lymphoma

ICD-O-3.2: 9712/3

[定義]

毛細血管を主とする種々の大きさの脈管内に腫瘍細胞が選択的に増殖する進行性の節外性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）の一型である。

[解説]

IVLBCL (Intravascular large B-cell lymphoma) は全身性疾患であり、侵襲される臓器によって様々な症状を呈する。病型として、西洋に多い古典型、血球貪食症関連型（従来はアジア型と報告）、皮膚のみに病変が限局する皮膚限局型が知られている。成人で発生し、性差はない。

IVLBCL は、肺高血圧症、低酸素血症、肺塞栓症を引き起こすことがある。ランダム皮膚生検や経気管支肺生検は、診断に有用である。

組織学的には、大型異型リンパ球が、小血管、特に毛細血管内にとどまって見られ、時に微少な血管外漏出を有する。成熟 B 細胞マーカーの発現が見られ、しばしば CD5 および PD-L1 (CD274) の発現 (20～40%) が見られる。ほとんどの症例は非胚中心性 B 細胞の形質発現を示すが、約 13% に CD10 陽性を示す。

[歴史的背景]

1959 年に Pfleger および Tappeiner により初めてその存在が報告され、当初は血管内皮細胞由来の腫瘍であると考えられていた。1980 年代に免疫組織学的手法により、腫瘍細胞がリンパ球由来であることが確認された。2001 年の WHO 分類第 3 版 (Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues) ではびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の亜型とされていたが、2008 年に改訂された第 4 版では、独立した疾患分類となっている。

[コメント・本邦での状況]

肺に浸潤した IVLBCL は、一般的に浸潤臓器の一部である。しかし、肺原発の症例も報告されている。進行性のリンパ腫で、予後不良症例はしばしば診断の遅れによって引き起こされる。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 中心芽球または免疫芽球に類似する大型リンパ球が血管、特に毛細血管内に腫瘍細胞が増殖する。
- ・ 成熟 B 細胞マーカー (CD20、CD79a、PAX5 など) は陽性である。

Haematolymphoid tumours

ランゲルハンス細胞組織球症

Langerhans cell histiocytosis

ICD-O-3.2: 9751/1

【定義】

肺ランゲルハンス細胞組織球症（Pulmonary Langerhans cell histiocytosis：PLCH）は、Langerhans 細胞のクローナルな増殖からなる病変で、肺組織には、種々の程度の細胞性、嚢胞性や線維性の間質性変化を伴う。

【解説】

PLCH では、呼吸器症状（咳、呼吸困難）がみられる例が多く（約 3 分の 2）、自然気胸など急性症状で発症する例（15～20%）や、胸部 X 線などで偶発的に発見される例もある（5～25%）。成人 PLCH の約 15%は肺外病変を有しており、骨病変、視床下部や下垂体茎の病変による尿崩症の発症、まれに皮膚病変を合併する。全身型の LCH では、二次的に肺に侵襲する。肺機能異常は、嚢胞病変の程度と罹病期間によって異なり、拘束性や混合性パターンよりは、閉塞性換気障害を示すことが多い。画像所見では、X 線上、両肺の対称性の網状結節状の変化が上中肺野に見られる。高解像度 CT では、結節、径 1～10mm 大の空洞化を伴う結節、壁の厚い嚢胞や薄壁性の嚢胞が混在する。組織学的には、初期には、主に気管支および肺泡洞に沿って核溝のみられるくびれた核と淡い好酸球性細胞質を有するランゲルハンス細胞の集簇がみられる。背景には、種々の数のリンパ球、単球/マクロファージ、好酸球が混在する。病変が拡大するにつれて、類円星芒状の結節を形成し、気管支中心性の分布が不明瞭になる。晩期には Langerhans 細胞は減少消失し、線維性瘢痕巣や嚢胞性変化が主たる所見となる。背景の肺組織では、通常、気腫、喫煙関連呼吸器気管支炎を有する間質性線維症、さらに場合によっては剥離性間質性肺炎などを含む喫煙関連の肺病変を示す。

免疫染色にて、Langerhans 細胞は、S100、CD1a、および langerin に陽性である。BRAF(V600E)免疫染色により変異の有無を検出することができる。

【歴史的背景】

PLCH の病因については、かつては喫煙により種々のケモカイン産生が亢進し Langerhans 細胞の浸潤を促すことによって生じる反応性病変と考えられていたが、近年、LCH の 57%に BRAF 変異（V600E）があることが報告された。この中には、12 例の PLCH が含まれ（いずれも肺に局限）、そのうち 5 例に同様の変異が検出されている。PLCH についてもランゲルハンス細胞の腫瘍性増殖である可能性が示唆される。

【コメント・本邦での状況】

骨、肝、皮膚、脾、リンパ節などに病変を形成する全身性 LCH(小児に多い)の部分像として肺病変がみられることもあるが、PLCH の多くは喫煙歴のある中年成人（20-40 歳）に生じ、肺に局限する。性差

はない。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ ランゲルハンス細胞が小葉中心性に分布して集簇
- ・ ランゲルハンス細胞の免疫組織化学的確認(CD1a、langerin など)

診断で望まれる項目

- ・ 関連する嚢胞および線維性変化
- ・ 背景肺の喫煙関連の変化
- ・ BRAF 遺伝子変異の評価（標的化学療法を検討している場合）

Haematolymphoid tumours

エルドハイム・チェスター病

Erdheim–Chester disease

ICD-O-3.2: 9749/3

[定義]

全身性の組織球性腫瘍で、線維化を背景に成熟した組織球が多臓器に集積することが特徴である。

[解説]

稀な疾患で、全世界でも報告は 1,000 例に満たない。年齢は 15–80 歳、男性に多い（～70%）。小児では極めてまれで、小児例では通常ランゲルハンス細胞組織球症を伴う。喫煙との関連はない。肺や胸膜を含むどの臓器・組織にも浸潤し得る。95%以上で骨格系病変を認める。肺が侵されても呼吸器症状はない患者が多く、進行すると咳嗽や呼吸困難が出現する。胸膜や縦隔への浸潤を伴う。呼吸機能検査では拘束性換気障害を示すか、正常を示す。稀に、LCH(Langerhans cell histiocytosis)、Rosai-Dorfman 病、自己免疫疾患を伴う。

CT 画像検査は胸膜および／または実質病変の評価に有用で、肺では網状、すりガラス状陰影を示す。組織学的には肺病変では、リンパ管に沿った分布を示し、臓側胸膜、葉間隔壁や血管周囲の間質に見られるが、気管支周囲へはあまり浸潤しない。病変の組織球は、泡沫状および／または好酸球状の細胞質を有するが、慢性炎症細胞浸潤を有する顕著な線維化により、まばらで変形した形状を示すこともある。好酸球は稀であるか、認めない。Touton 型巨細胞がしばしば見られる。

免疫染色では、腫瘍細胞は、組織球系マーカー(CD163、CD68、CD14、CD4、Factor XIIIa)陽性であり、CD1a、CD207(langerin)は陰性である。S-100 は、多くは陰性であるが一部の症例で陽性を示す。

[歴史的背景]

1930 年に lipid granulomatosis として最初に提唱され、1972 年に Erdheim と Chester により、ECD と名付けられた。

[コメント・本邦での状況]

診断には臨床所見、画像所見および組織所見を併せて評価する必要がある。

BRAFV600E 変異（>50%）と NRAS 変異（4%未満）を認める。再発例では PI3K 経路に関わる遺伝子に変異を認める。

発生部位が予後に相関し、中枢神経系や多発性の病変を生じる病変では予後が悪い。

治療法は確立されていないが、BRAF 遺伝子変異陽性例に対して BRAF 阻害剤が近年有望視されている。

[診断基準のまとめ]

必須項目

肺病変が初発である ECD(Erdheim-Chester disease)

- ・ 特徴的なリンパ管に沿った組織球浸潤
- ・ 非ランゲルハンス細胞の表現型
- ・ 特徴的な胸部 CT 所見
- ・ 他の全身所見

他臓器にて ECD と確定診断している場合

- ・ 特徴的な胸部 CT 所見
- ・ 他の病因による間質性肺疾患の除外

(上記を満たす場合では、肺 ECD と診断される可能性が高いが、確定診断には常に病理組織学的な評価は必要である。)

診断で望まれる項目

肺病変が初発である ECD

- ・ 裏付けを示す遺伝子異常がある

他臓器にて ECD と確定診断している場合

- ・ 特徴的なリンパ管に沿った組織球浸潤
- ・ 非ランゲルハンス細胞の表現型
- ・ 特徴的な胸部 CT 所見

中皮腫瘍

Tumors of the Mesothelium

中皮腫 Introduction

今回の WHO 分類第 5 版(2021)の中皮腫の項は、2020 年 1 月に発表された EURACAN/ IASLC (the European Network for Rare Adult Solid Cancers/the International Association for the Study of Lung Cancer) Proposals¹⁾に従っており、病理報告書によって予後を含めた臨床にとってより有用な情報を提供するという方針が読み取れる。

WHO 第 5 版における主要な変更点

- 1) 前浸潤性中皮腫が新たに加わった。
- 2) 中皮腫を浸潤性の悪性腫瘍として捉え、それに対して肺癌分類と同様に良性および前浸潤性中皮腫瘍 (benign and preinvasive mesothelial tumours) を設けた。
- 3) 病理報告書作成にあたっては、組織亜型に加えて、組織構築パターン・細胞と間質の特徴を取り入れ、特に予後に関わる特徴は記載することとした。
- 4) 上皮型においては grading を常に記載することとした。
- 5) 遺伝子関連アッセイの結果 (BAP1 loss, *CDKN2A/p16* ホモ欠失, MTAP loss) も「望まれる診断項目」に加えられた。
- 6) 手術検体 (EPD, EPP) と生検検体における診断/記載の違いが示された。

解説

- 1, 2) 前浸潤性中皮腫と良性および前浸潤性中皮腫瘍について：

肺癌と同様に中皮腫を浸潤性病変として捉え、それに対して、新たに加えた 前浸潤性中皮腫 と共に、アデノマトイド腫瘍、胸膜高分化乳頭状中皮腫瘍をまとめて、良性および前浸潤性中皮腫瘍とした。胸膜高分化乳頭状中皮腫瘍も、通常の中皮腫とは予後が違うという観点から、以前の高分化乳頭状中皮腫(well differentiated papillary mesothelioma)から現在の名称 (well differentiated papillary mesothelial tumour of the pleura) に変更となった。

- 3) 組織亜型、組織構築パターン・細胞と間質の特徴について：

中皮腫はこれまで同様に限局性胸膜中皮腫、びまん性胸膜中皮腫に分類され、組織亜型は上皮型 (epithelioid)、肉腫型 (sarcomatoid)、二相型 (biphasic)の 3 つに分類されている。予後と明確に相関する分類である。さらに、亜型に加えて、組織構築パターン・細胞と間質の特徴の記載が推奨されており、特に予後に関わる特徴 [予後不良なもの：solid (≥50%), pleomorphic, rhabdoid, micropapillary、予後良好なもの：lymphohistiocytoid, myxoid stroma (≥50%で、solid が<50%の時)]は常に記載すべきとされている。

- 4) 上皮型における grading について：

Nuclear grade と壊死から構成されており、Nuclear grade は核異型スコアと分裂能スコアから成る。核異型は軽度・中等度・高度に、分裂能は高倍率視野あたり 1 個以下・2-4 個・5 個以上に分類されて、それぞれに 1, 2, 3 というスコアを割り当てる。その合計で、スコア 2, 3 は grade I、4, 5 は grade II、6 は grade III となる。そして全体は low grade と high grade の 2 段階とし、Low grade は nuclear grade I と II で壊死の無いもの、High grade は nuclear grade II で壊死の

あるもの、あるいは壊死の有無にかかわらず nuclear grade III である。

7) 手術検体と生検検体における診断/記載の違いについて：

- ・ 線維形成性中皮腫は切除標本（EPD/EPP）において診断されるべきで、生検組織においては sarcomatoid mesothelioma with desmoplastic features と記載されるべきである。
- ・ 二相型中皮腫は、切除標本においては上皮型・肉腫型部分がいずれも少なくとも 10% 存在する場合に診断されるが、生検組織においてはその占有パーセントに係わらず両者が認められれば二相型としてよい。
- ・ 切除標本（EPD/EPP）においては病理学的に病期分類を行い、生検組織においては臨床的に病期分類されるべきである。
- ・ 上皮型中皮腫の組織学的 grading は重要な予後因子であるので、生検標本でも切除標本でも記載すべきである。

- 1) Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK et al., EURACAN/IASLC proposals for updating the histologic classification of pleural mesothelioma: Towards a more multidisciplinary approach. JTO 2020;15:29-49.

中皮腫：WHO 第4版と第5版との比較表

4th Edition	5th Edition
Mesothelial tumours	Mesothelial tumours
Diffuse malignant mesothelioma	Benign and preinvasive mesothelial tumours
Epithelioid mesothelioma	Adenomatoid tumour
Sarcomatoid mesothelioma	Well-differentiated papillary mesothelial tumour
	<i>Pleural mesothelioma in situ</i>
Desmoplastic mesothelioma	
Biphasic mesothelioma	
Localized malignant mesothelioma	Mesothelioma
Epithelioid mesothelioma	Localized pleural mesothelioma
Sarcomatoid mesothelioma	Diffuse pleural mesothelioma
Biphasic mesothelioma	Sarcomatoid mesothelioma
Well-differentiated papillary mesothelioma	Epithelioid mesothelioma
Adenomatoid tumor	Mesothelioma, biphasic
Lymphoproliferative disorders	Haematolymphoid tumours
Primary effusion lymphoma	Primary effusion lymphoma of the pleura
Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation	Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation of the pleura

Benign and preinvasive mesothelial tumours

アデノマトイド腫瘍

Adenomatoid tumour

ICD-O-3.2: 9054/0

[定義]

中皮細胞由来の良性腫瘍

[解説]

胸膜表面から発生した境界明瞭な結節性病変で、腫瘍近傍の軟部組織に局所的進展をすることがある。吻合する偽腺腔、偽血管腔、管腔、印鑑細胞様構造および乳頭状構造の組み合わせで見られる。細胞質は乏しく、上皮様あるいは空胞状を呈する。核異型は目立たない。腔内に好塩基性物質を見ることがある。アデノマトイド腫瘍様の形態を伴う上皮型中皮腫を除外するために、腫瘍全体像を把握できるサンプリングが推奨される。良性の経過をとる。Cytokeratin と中皮マーカー(calretinin, D2-40, WT1 など)が陽性となり、BAP1 発現は保持されている。

[歴史的背景]

他部位（特に女性生殖器）に発生するアデノマトイド腫瘍と組織学的に同様の形態を示す中皮細胞に由来する腫瘍である。胸膜のアデノマトイド腫瘍の報告はきわめて稀で、20 例以下である。女性生殖器のアデノマトイド腫瘍は TRAF7 遺伝子の体細胞変異を伴うが、胸膜アデノマトイド腫瘍ではまだこの遺伝子異常の報告はされていない。女性生殖器のアデノマトイド腫瘍では、BAP1, NF2 あるいは CDKN2A の異常は認められていない。

[コメント・本邦での状況]

実臨床では、限局型の上皮型中皮腫との鑑別は極めて困難である。胸膜でも両者の鑑別には、L1CAM の免疫染色や TRAF7 の遺伝子異常の検討が有用である可能性がある。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 線維性間質内に平坦あるいは立方状の細胞に裏うちされた管腔や空胞の局所的増殖。
- ・ 胸膜にびまん性進展あるいは多巣性進展を認めず、中皮下結合組織への浸潤性増殖や細胞異型、壊死、肉腫様パターンなどの悪性組織学的所見を欠く。

診断で望まれる項目

- ・ 必要に応じて、中皮マーカーの免疫染色を施行する。
- ・ L1CAM の免疫染色（TRAF7 変異のマーカー）が有用である可能性がある。

- ・ BAP1 の発現は保たれ、CDKN2A のホモ欠失を認めない。

Benign and preinvasive mesothelial tumours

高分化乳頭状中皮腫瘍

Well-differentiated papillary mesothelial tumour

ICD-O-3.2: 9052/1

[定義]

浸潤を欠き、異型に乏しい中皮細胞で覆われた乳頭状構造を示す中皮起源の腫瘍

[解説]

多くは腫瘍が緩徐に増殖して再発するため数年以上の長期生存を示し、少数では完全切除後に良性としての臨床経過をとる。これまで“高分化乳頭状中皮腫 well-differentiated papillary mesothelioma (WDPM)”と呼ばれてきたが、通常の予後不良な中皮腫と区別するために“高分化乳頭状中皮腫瘍 well-differentiated papillary mesothelial tumour (WPMT)”に改名された。中皮腫瘍は“良性および前浸潤性中皮腫瘍”と“中皮腫”とに大別され、WPMT は前者に分類された。胸膜 WPMT の生物学的態度は unspecified, borderline, or uncertain behavior とされている。壁側・臓側胸膜のどちらからでも発生する。単発の 50 mm の樹枝状腫瘤あるいは 10 mm 未満の多発性結節として発生し、肉眼的に顆粒状・ビロード状を呈する。組織学的に異型に乏しい中皮細胞で覆われた乳頭状構造を示し、その間質に線維血管性芯 fibrovascular core や低細胞密度の粘液腫様 paucicellular myxoid の像をみる。乳頭状構造が密になり back-to-back 配列を認める場合は浸潤との鑑別が問題となるが、cytokeratin AE1/AE3 免疫組織化学的染色により乳頭状構造が維持されているか否かを確認することができる。

[歴史的背景]

WPMT の発生頻度は胸膜では腹膜よりも低く、これまでに胸膜 WPMT の報告は 50 例にも満たない。腹膜 WPMT は生殖可能な若い女性に多く、腹腔内の他の疾患に対する手術の際にしばしば偶然に発見される。

[コメント・本邦での状況]

WPMT の組織学的所見を示しながら、腫瘍細胞が乳頭状構造や病変基部の間質に浸潤することがある。このような病変は WDPM with invasive foci として報告されているが、WPMT の 1 亜型と考えるのが良いのか、びまん性中皮腫の初期病変を意味しているのか、独立した疾患であるのかは確定されていない。浸潤巣を有する WPMT は多発性で再発する傾向を示す。WPMT が悪性転化を起こして中皮腫へ移行した症例が報告されている。

通常、WPMT では BAP1 発現は保持されている。例外として、BAP1 生殖細胞変異を有する家系に腹膜 WPMT や胸膜 WPMT の発生がみられ、同時性または異時性に中皮腫を伴う症例では中皮腫だけでなく WPMT にも BAP1 loss を認めている。胸膜 WPMT では CDKN2A/p16 のホ

も接合性欠失の報告はない。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 異型の乏しい中皮で覆われた乳頭状構造
- ・ 間質浸潤の欠如

診断で望まれる項目

- ・ 免疫組織化学的染色で中皮マーカーが陽性
- ・ ・BAP1 蛋白の発現保持 (BAP1 retained)

Benign and preinvasive mesothelial tumours

前浸潤性中皮腫

Mesothelioma *in situ*

ICD-O-3.2: 9050/2

【定義】

前浸潤性病変である胸膜表面における 1 層の腫瘍性中皮細胞の増殖。

【解説】

診断には、臨床情報、画像所見、肉眼所見、病理組織所見、免疫組織化学 (IHC)あるいは fluorescent *in situ* hybridization (FISH)所見を含む総合的判断が必要である。病理組織診断に際しては、胸腔鏡/画像検査において腫瘍性病変を認めないことが診断の出発点となる。組織学的には、腫瘍性中皮細胞は 1 層であり、何層にも重なって広がった像は含めていない点は重要である。さらに、IHC において BAP1 あるいは MTAP の消失を認めるか、あるいは p16/CDKN2A FISH においてホモ接合性欠失を認める点は必須である。

【歴史的背景】

胸膜 MIS は、Whitaker らの 1992 年の報告が嚆矢であったが、その存在に関しては長期間にわたって論争が続き、WHO 分類には第 5 版において初めて分類として採用された。採用までに時間がかかった理由として、BAP1/MTAP IHC, p16/CDKN2A FISH の診断アッセイとしての確立が必要であったことと共に、多くの胸膜中皮腫症例においては、浸潤性中皮腫が既に明らかに認められる段階になって胸膜生検が施行されており、MIS を病理組織検体で経験することが少ない状況であったことや、画像検査にて胸膜が正常所見を示す患者への胸腔鏡下胸膜サンプリング生検についてのガイドラインが確立されていなかったことが背景にある。

【コメント・本邦での状況】

MIS は上皮型中皮腫に進展する可能性がある。予後については 詳細は不明であるが、浸潤性中皮腫への進展のリスクに依存するとされている。MIS の 5 年間の follow-up で、70%の症例が浸潤性中皮腫に進展している。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 非消退性の胸水貯留
- ・ 胸腔鏡/画像検査において腫瘍性病変を認めない
- ・ 胸膜表面における 1 層の中皮細胞の増殖(細胞異型の有無を問わない)
- ・ 組織学的に浸潤性増殖を認めない

- ・ IHC にて BAP1 あるいは MTAP の消失を認めるか, p16/CDKN2A FISH においてホモ接合性欠失を認める
- ・ 多職種 of 専門家による診断の検討

Mesothelioma

限局型中皮腫

Localized mesothelioma

ICD-O-3.2: 9050/3

[定義]

限局性中皮腫は、臨床的にも病理組織学的にも、びまん性の漿膜への浸潤を伴わない稀な中皮由来の悪性腫瘍である。

[解説]

限局性中皮腫は、びまん性中皮腫と同様に、上皮型中皮腫、肉腫型中皮腫（線維形成性中皮腫やリンパ組織球性中皮腫を含む）、二相型中皮腫が亜型として挙げられているが、上皮型には多形性や微小嚢胞性、ラブドイド所見を呈するものも報告されている。

殆どの症例（82-88%）が、胸膜、胸壁、肺や縦隔に限局した胸腔内腫瘍であり、胸腔外としては、腹壁、卵管、胃漿膜、肝被膜、（精巣）白膜や（子宮）広靱帯から報告されている。男性の発生が多く（M:F=2.7:1）、発生年齢は、平均 59 歳（6-82 歳）。石綿暴露との関連性は、報告例の 37%に職歴も含めて報告があるが、詳細な石綿線維の検証はなされていない。BAP1 , TRAF7 や遺伝子数がほぼ 1 倍体（near-haploidization）の遺伝子異常が知られている。

肉眼的に限局型中皮腫は、胸膜や他の漿膜と接するように存在する孤立性の境界明瞭な腫瘍であり、病理組織学的な特徴やその免疫染色、電子顕微鏡像や分子病理学的特徴もびまん型中皮腫と同様とされている。鑑別には、孤立性繊維腫、転移性癌、転移性肉腫、胸膜や肺末梢由来の滑膜肉腫や他の肉腫などが上がり、特にびまん型中皮腫との異同が問題となる。

細胞診は、限局型中皮腫のガイドラインでは、胸水細胞診中に中皮腫細胞が存在しない事とされている。上皮型限局型中皮腫の FNA は診断可能とされている。

[歴史的背景]

従来、限局性悪性中皮腫や孤立性悪性中皮腫と呼ばれていたが、限局性中皮腫と用語が統一された。また、孤立性線維性腫瘍は、限局性中皮腫とされていたが、現在は中皮由来のものに限り限局性中皮腫とされている。

[コメント・本邦での状況]

本邦の中皮腫取扱い規約では、限局した結節が多発するもの、単発であるが周囲との境界が不明瞭で浸潤性増殖が顕著なものは、このカテゴリーに入れないとされている。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 孤立性で限局した腫瘍である事を、放射線画像的、外科的所見並びに病理組織で確認する。
- ・ 外科的切除例では、腫瘍周囲への浸潤や他に播種性病変がないことを確認する。
- ・ 病理組織学的には、びまん性中皮腫と同様の所見を呈する。
- ・ 免疫染色による中皮由来の証明が必須である。

診断で望まれる項目

- ・ 集学的検討による診断の確認が望ましい。

Mesothelioma

びまん性中皮腫

Diffuse mesothelioma, NOS

ICD-O-3.2: 9050/3

[定義]

中皮細胞への分化を示す細胞が胸膜あるいは心膜に沿ってびまん性に広がる悪性腫瘍。

[解説]

臨床経過・予後に差があるため、限局性中皮腫とは厳密に鑑別する必要がある。

中皮腫は上皮型、肉腫型（線維形成性を含む）および二相型の3亜型に分類され、亜型により予後が異なる。

軟部組織や肺実質への浸潤を示すことが中皮腫の確実な診断根拠となる。

胸膜中皮腫の大部分はアスベスト曝露に関連して生じるが、心膜中皮腫ではアスベストとの関連性は低い。

中皮腫において変異の頻度が高い遺伝子としては BAP1, NF2, TP53, SETD2, DDX3X, ULK2, RYR2, CFAP45, SETDB1, DDX51 が知られており、BAP1 遺伝子の生殖細胞変異を有する患者は少量のアスベスト曝露でも中皮腫を発症するリスクが高い。TP53 遺伝子変異は 8%の症例にみられ、変異例は aggressive な臨床経過を示す。

上皮型中皮腫では免疫チェックポイント遺伝子 VISTA が高発現を示すが、PD-L1 発現は 30%程度の症例にとどまり、抗 PD-(L)1/CTLA-4 療法の奏効率も低い。BAP1 遺伝子変異例は PD-L1 高発現を示す傾向がある。一方、肉腫型中皮腫では大部分が PD-L1 高発現を示し、VISTA もしばしば高発現を示す。

上皮型・二相型中皮腫の 67～83%、肉腫型中皮腫の 100%に CDKN2A (p16) 遺伝子のホモ接合性欠失が認められ、しばしば MTAP 遺伝子との共欠失を示す。胸膜中皮腫の 30～40%に NF2 遺伝子の不活性化がみられる。

[歴史的背景]

中皮腫の多くは胸膜あるいは心膜に沿ってびまん性に進展する増殖形式を示す（びまん性）が、稀に線維性被膜に覆われた境界明瞭な限局性の腫瘤を形成する症例（限局型）も存在し、このような症例はびまん型の症例と比較すると予後が良好であると報告されている。

第3版（1999）以前の WHO 組織分類では、限局性中皮腫・びまん性中皮腫の区別はなく、単に悪性中皮腫とされていたが、上記のような知見の集積を踏まえ、第4版（2010）以降では限局性中皮腫・びまん性中皮腫が区別された。

[コメント・本邦での状況]

日本の人口動態統計による中皮腫死亡者数をみると、経年的な増加傾向があり、この傾向は 2030 年代まで継続すると考えられている。

患者は労災保険による補償および石綿健康被害救済制度による救済を受けることができるが、これらの認定には病理組織学的な裏付けが必要で、病理標本や病理診断報告書などの提出を求められることがあるので、報告書への十分な所見の記載、特殊染色や免疫組織化学的染色の結果の記載を行う必要がある。免疫組織化学的染色にあたっては、陽性抗体・陰性抗体それぞれ 2 抗体以上の染色が強く推奨されている。

[診断基準のまとめ]

必須項目

各組織型の診断基準を参照。

診断で望まれる項目

各組織型の診断基準を参照。

Mesothelioma

肉腫型中皮腫

Sarcomatoid mesothelioma

ICD-O-3.2: 9051/

【定義】

紡錘形細胞が束状あるいは無秩序に増殖し、脂肪組織や肺実質を浸潤する中皮腫。紡錘形細胞は長さが幅の 2 倍を超える。

【解説】

移行型所見：中等度の胞体と明瞭な核小体を有する短紡錘形細胞 plump cell がシート状に増殖する組織像であり、上皮型と肉腫型の間位置付けられる。通常の肉腫様細胞よりも円形で、上皮様細胞よりも接着性は緩く、個々の細胞は細網線維にて囲まれている。移行型所見を呈するものは予後不良であるので、現在は肉腫型中皮腫と分類される。

線維形成性中皮腫：軽度異型を示す紡錘形細胞が厚い硝子様間質内で無秩序に増殖する。

異種性成分：横紋筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫など異種性成分が認められることがあり、その際には with heterologous element と記載する。これらは骨化生あるいは軟骨化生との鑑別が必要である。良性の破骨細胞型巨細胞を伴うこともある。

【歴史的背景】

移行型所見を示す中皮腫は、WHO 分類（第 4 版）では上皮型に分類されていたが、予後不良な組織型であるため WHO 分類（第 5 版）では肉腫型に再編された。

線維形成性中皮腫は、前述のごとく手術切除標本にて 50% 以上に線維形成性所見を認める際に診断名として用いられ、生検組織では線維形成性所見を呈する（肉腫型）中皮腫（[sarcomatoid] mesothelioma with desmoplastic features）と診断するべきだとされている。

【コメント・本邦での状況】

免疫組織化学的に肉腫型中皮腫細胞は基本的に pancytokeratin（CK; AE1/AE3, CAM5.2 など）が少なくとも一部に陽性となる。しかし、まれに CK 陰性のものもある。Calretinin は約 30%、D2-40 はそれ以上の症例で陽性となる。

肉腫様癌との鑑別は時に困難である。肉腫型中皮腫・肉腫様癌はいずれもそれぞれ中皮マーカー、癌マーカーが陰性であったり、中皮マーカーが部分的に弱陽性を呈したりするからである。部分的あるいは弱陽性であっても癌マーカーの陽性は肉腫様癌を支持し、GATA3 びまん性強陽性は肉腫型中皮腫を支持する。肺肉腫様癌では MET exon 14 splice-site mutation が高率に認められ、鑑別に有用である。それでも鑑別困難な症例では、最終診断は画像や臨床所見によるかもしれない：びまん性胸膜病変はより中皮腫を、局在性病変はより癌を示唆する。

肉腫との鑑別も重要である。血管肉腫や単相型滑膜肉腫など、肉腫には部分的な CK 陽性のものがある。適切な免疫染色および分子生物学的手法を用いて鑑別されるべきである。

線維性胸膜炎/器質化胸膜炎とも鑑別されねばならない。Zonation が無く、胸壁（特に脂肪組織）浸潤、bland necrosis、stromal nodule の存在は中皮腫を支持する。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 肉腫様形態を示す悪性新生物によるびまん性胸膜肥厚。
- ・ 周囲組織（脂肪組織、骨格筋、肺実質）の浸潤、腫瘍壊死、明らかな悪性腫瘍結節の形成。
- ・ 線維形成性中皮腫は胸膜切除/肺剥皮術、胸膜外肺全摘術の切除標本で、この組織像が 50%以上に見られる際に診断される。

診断で望まれる項目

- ・ 免疫組織化学による BAP1 loss, MTAP loss のいずれか、あるいは両者の確認。
- ・ FISH または NGS (next-generation sequencing)による BAP1 loss または CDKN2A ホモ欠失の確認。

Mesothelioma

上皮型中皮腫

Epithelioid mesothelioma

ICD-O-3.2: 9052/

[定義]

上皮性の形態を示す細胞からなる中皮腫

[解説]

上皮型中皮腫は、中心性の類円形核と好酸性細胞質、小型の核小体、空胞状のクロマチンを有する異型の目立たない細胞で構成されることが多いが、異型が強い細胞で構成される場合もある。

組織構築は腺管乳頭状、索状、アデノマトイド腫瘍様、充実性、微小乳頭状といった多彩な像を示し、細胞形態もラブドイド、脱落膜様、小細胞様、淡明細胞様、印環細胞様、多形性と多くの variant がみられ、複数が混在して存在する場合が多い。間質は線維性から粘液腫様で、量は豊富なものからほとんどみられないものまで様々である。

上皮型中皮腫では、核グレード（核分裂数と核異型度）と壊死の有無を組み合わせた 2 段階の grading system（低悪性度と高悪性度）が提案されており、腫瘍内で最も悪性度の高い領域で判定される。この grading は、びまん性上皮型中皮腫において特に aggressive な症例を識別するために、生検であっても手術検体であっても報告書に加えられるべきである。

鑑別疾患として癌腫の胸膜への浸潤、転移が挙げられる。鑑別には免疫組織化学が有用で、中皮マーカーとしては calretinin, WT1, podoplanin (D2-40), CK5/6 が、癌腫のマーカーとしては claudin-4, BerEP4, MOC31, B72.3, CEA, CD15, BG8 がある。癌マーカーの中で、claudin-4 はより高い感度・特異度を示す。臓器特異的マーカーは腫瘍起源を同定するのに有用である。

Pancytokerain は中皮腫では陽性となるため、これが陰性の場合は他の腫瘍の可能性を示唆する。上皮型中皮腫類似の所見を示す非上皮性腫瘍には血管肉腫、類上皮血管内皮腫、メラノーマ、悪性リンパ腫などがある。但し、肉腫の中にも血管内皮系腫瘍のように部分的にサイトケラチン陽性となるものが存在するため、判断には注意を要する。

同じ中皮起源である反応性中皮細胞の増殖との鑑別（中皮起源細胞の良悪の鑑別）には、ancillary study として FISH による CDKN2A/p16 のホモ接合性欠失や免疫組織化学による BAP1 核内発現の消失の証明が有用である。FISH の代替手段として、免疫組織化学による MTAP 細胞質内発現の消失の同定も用いられる。

[歴史的背景]

上皮型中皮腫では、これまでグレード分類は行われていなかったが、分化度と患者の予後の相関についての報告があり、高分化な例は化学療法が有効な傾向があること、低分化な例ほど予後が悪いことが示されてきた。これに基づいて上皮型中皮腫を分化度により分類する、あるいは亜分類を行う必要性につ

いても検討が行われ、客観的な評価として核異型、核分裂像、壊死に基づく grading system が作成された。

上皮型中皮腫においては grading が予後を反映する項目として記載され、生検検体、手術検体に関わらず、報告書には grading を記載すべきだとされている。

[コメント・本邦での状況]

Ancillary study はあくまでも中皮起源の細胞の良悪性の判定に用いた場合にのみ特異度が 100% であるため、中皮腫と他の悪性腫瘍の鑑別に用いるべきではない。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 上皮様形態を示す悪性新生物によるびまん性胸膜肥厚。
- ・ 脂肪組織、骨格筋、肺実質などへの浸潤、腫瘍壊死、または明確な悪性腫瘍結節の形成。
- ・ 免疫組織化学による中皮起源の確認。

診断で望まれる項目

- ・ 免疫組織化学による BAP1 loss, MTAP loss のいずれか、あるいは両者の確認。
- ・ FISH または NGS (next-generation sequencing) による BAP1 loss または CDKN2A ホモ欠失の確認。

Mesothelioma

二相型中皮腫

Mesothelioma, biphasic

ICD-O-3.2: 9053/

[定義]

胸膜または心膜に沿ってびまん性に広がる悪性中皮細胞由来の腫瘍で、上皮型および肉腫型形態の両者より成るもの。

[解説]

手術材料（EPD/EPP）では上皮型および肉腫型の各成分が 10%以上なくてはならない。一方、小さな生検材料では、各成分の割合に関わらず、両成分が認められれば二相型と診断できる。どの材料においても、肉腫型成分の割合は予後と治療に関係するので記載することが推奨される。

[歴史的背景]

Stout and Murray によって培養中皮細胞が上皮様にも紡錘形細胞様にも増殖することが示されて、中皮腫の様々な形態が説明可能となった。上皮型および肉腫型形態の両者が混在する場合には、歴史的に combination, transition, biphasic, mixed などの形容が用いられてきたが、近年では狭義の混合腫瘍 mixed tumor とは明確に区別したいという意図、および本来中皮腫は二相性を示す腫瘍であるという考えから biphasic 二相型という名称が用いられるようになった。

[コメント・本邦での状況]

WHO 第 5 版から transitional features がより明確に記載されるようになった。上皮型なのか、肉腫型なのか悩む形態で、日本では低分化上皮型と呼ばれていた形態に類似する。上皮型中皮腫でこの transitional features が認められるものは、予後の観点から二相型中皮腫と診断されるべきだとされている。

二相型の代表的鑑別診断には多形癌と滑膜肉腫がある。多形癌は通常肺末梢に腫瘤を形成し、胸壁に浸潤し、多くの場合、典型的な非小細胞癌部分を有する。免疫組織化学のみならず画像を含めた総合的判断が必要となる。滑膜肉腫は t(X;18) 転座の確認が必須である。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 二相型（性）を示す悪性腫瘍による胸膜のびまん性肥厚。
- ・ 周囲組織（脂肪組織、骨格筋、肺実質）の浸潤、腫瘍壊死、明らかな悪性腫瘍結節の形成。
- ・ 手術検体では上皮型、肉腫型の各成分が 10%以上存在する中皮腫。小さな生検組織および細胞診材料では、どのような割合であれ、上皮型、肉腫型の両成分の存在する中皮腫。

- ・ 免疫組織化学による中皮起源の確認。

診断で望まれる項目

- ・ 免疫組織化学による BAP1 loss, MTAP loss のいずれか、あるいは両者の確認。
- ・ FISH または NGS (next-generation sequencing)による BAP1 loss または CDKN2A ホモ欠失の確認。

Haematolymphoid tumours

原発性体腔液リンパ腫

Primary effusion lymphoma

ICD-O-3.2: 9678/3

[定義]

胸水・腹水・心嚢液などの体腔液中に発生し、原則として腫瘤形成やリンパ節病変を伴わない大細胞型成熟 B 細胞性リンパ腫で、定義上全例において HHV8（カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス）と関連する。EBV との共感染も多い。

[解説]

HIV 関連のリンパ腫の 4%、非 HIV 感染者での発生比率は 1%以下の稀な疾患。HIV 感染に伴う免疫不全状態にある 50 代男性に好発。

診断は通常細胞診検体でまず行われる。腫瘍細胞は、形質芽球様の多形性を有する未分化な核型を示し、明瞭な核小体や好塩基性細胞質を有する。Reed-Sternberg 細胞様細胞の出現もみられる。最終分化した B 細胞系腫瘍であり、細胞表面および細胞質内の免疫グロブリンの発現を欠く。また、サイトケラチンを発現することがある。CD19、CD20、PAX5、OCT2、BOB1、CD79a などの B 細胞マーカーの発現を欠いて活性化ないし形質細胞系抗原である CD30、CD38、CD138、EMA が陽性となることが多い。通常 T 細胞または NK 細胞抗原を欠いているが、CD4 や CD7 などの T 細胞マーカーの異常発現は、症例の 30%に起こり得る。HHV-8 の発現の確認には、LANA に対する免疫染色が診断に有用である。EBV 感染症例であっても、LMP1 および EBNA2 は陰性のことが多い(latency I 型)。

[歴史的背景]

AIDS 患者の胸水中に発生した null cell 型の大細胞性リンパ腫を EBV 陽性の B 細胞性腫瘍と看破した Knowles らの報告が端緒とされているが、その後の研究によりこの特殊な B 細胞リンパ腫には当時発見されたばかりの KSHV/HHV8 が感染していることが明らかになり、1990 年代の欧米における AIDS の流行を背景に、免疫不全に伴う日和見リンパ腫のひとつとして PEL(primary effusion lymphoma)の疾患概念が形成されたと考えられる。

[コメント・本邦での状況]

カポジ肉腫や多中心性キャスルマン病など他の HHV8 感染に関連する病変の合併を 50%の症例に認める。稀に、HHV8 陽性で PEL と同様の免疫表現型を呈しながらも腔水症ではなく固形腫瘍として生じる体腔外 PEL も存在する。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 形質芽球様の免疫形質を示す大型の多形性を有する腫瘍細胞（しばしば免疫グロブリンの発現を欠く）
- ・ HHV8 陽性（LANA による免疫組織化学で確認）

診断で望まれる項目

- ・ EB ウイルスの存在は、必要条件でも十分条件でもないが、診断を支持する。

Haematolymphoid tumours

慢性炎症関連びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation

ICD-O-3.2:

[定義]

慢性炎症関連びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は EBV 関連成熟 B 細胞性腫瘍であり、長期にわたる慢性炎症を背景として発生する。

[解説]

胸膜腔に最も頻度が高い。結核症に対する人工気胸術後の膿胸に続発することが多く、男女比は 12:3 と男性優位が顕著である（年齢中央値：65-70 歳）。胸膜腫瘍として観察されることが多く（80%）、組織学的には他のびまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫と類似する。

[歴史的背景]

Iuchi らによって報告された(1987)膿胸関連リンパ腫(pyothorax-associated lymphoma, PAL)をプロトタイプとする。

フィブリン関連びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は以前は慢性炎症関連びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 亜型と考えられていたが、現在は別の独立した疾患とみなされている（cardiac fibrin-associated diffuse large B-cell lymphoma; フィブリンを含む滲出物中に認められ、腫瘍形成や周囲への浸潤が見られない点から慢性炎症関連びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫から区別されている）。

[コメント・本邦での状況]

原発性体腔液リンパ腫とは、腫瘍を形成すること、HHV8 陰性である点で鑑別される。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 胸膜腫瘍形成
- ・ B 細胞マーカー陽性の大細胞型リンパ腫
- ・ EBV 陽性
- ・ 長期に渡る慢性炎症の既往

胸腺腫瘍

Tumors of the Thymus

胸腺腫瘍 Introduction

WHO 第 5 版における主要な変更点

- 1) 胸腺腫に含まれる疾患単位が、独立性の観点から見直された。
- 2) 胸腺癌の疾患単位が並列的に整理され、新たな組織型の認定や名称変更がなされた。
- 3) 胸腺神経内分泌腫瘍において、他臓器領域で用いられるグレード分類との対応関係が示された。
- 4) 複数の組織型成分や退形成変化を示す腫瘍の取扱いが明示された。
- 5) 新たに判明した分子生物学的特徴が記載された。
- 6) 各組織型について必須および望ましい診断基準が明示された。

解説

上記の主要な変更点のうち、いくつかについて解説する。

- 1) 胸腺腫に含まれる疾患単位について：
 - ・ 高細胞密度や核分裂像の増加、壊死を特徴とし、前回の版から variant として登場した Type A, atypical variant が、atypical subtype として採用された。
 - ・ Microscopic thymoma は腫瘍性病変である根拠に乏しいことから、また sclerosing thymoma は疾患単位としての独立性を欠くことから、いずれも削除された。
- 2) 胸腺癌の疾患単位について：
 - ・ Squamous cell carcinoma の provisional subtype として micronodular thymic carcinoma with lymphoid stroma が記載された。
 - ・ Clear cell carcinoma の亜型として、EWSR1 転座を特徴とする hyalinizing subtype が認定された。
 - ・ Low-grade papillary adenocarcinoma：Papillary adenocarcinoma から改称された。
 - ・ Enteric-type adenocarcinoma：Mucinous adenocarcinoma から改称された。
- 3) 胸腺神経内分泌腫瘍について：
 - ・ Typical carcinoid, atypical carcinoid がそれぞれ、他臓器でいう NET G1, NET G2/G3 にほぼ相当することが明記された。
 - ・ Atypical carcinoid tumors with elevated mitotic counts に言及がなされ、肺に比べて胸腺では頻度が高い可能性が指摘された。
- 4) 複数の組織型成分や退形成変化を示す腫瘍の取扱いについて：
 - ・ 単一の胸腺腫瘍のなかに異なる組織型の病変が混在する場合の報告形式の原則が明示された。
 - ・ 胸腺腫において腫瘍細胞の形態的 anaplasia だけをもって胸腺癌と診断してはならない旨の注意喚起がなされた。

胸腺腫瘍：WHO 第4版と第5版との比較表

WHO 4th	WHO 5th
Thymoma - Type A thymoma (including atypical variant) - Type AB thymoma - Type B1 thymoma - Type B2 thymoma - Type B3 thymoma - Micronodular thymoma with lymphoid stroma - Metaplastic thymoma - Other rare thymomas - Microscopic thymoma - Sclerosing thymoma - Lipofibroadenoma Thymic carcinoma - Squamous cell carcinoma of the thymus - Basaloid carcinoma of the thymus - Lymphoepithelioma-like carcinoma of the thymus - NUT carcinoma of the thymus - Clear cell carcinoma of the thymus - Adenocarcinomas - Papillary adenocarcinoma - Thymic carcinoma with adenoid cystic carcinoma-like features - Mucinous adenocarcinoma - Adenocarcinoma, NOS - Mucoepidermoid carcinoma of the thymus - Sarcomatoid carcinoma of the thymus - Undifferentiated carcinoma of the thymus - Other rare thymic carcinomas - Adenosquamous carcinoma of the thymus - Hepatoid carcinoma - Thymic carcinoma NOS Thymic neuroendocrine neoplasms - Carcinoid tumors - Typical carcinoid - Atypical carcinoid - Large cell neuroendocrine carcinoma of the thymus - Combined large cell neuroendocrine carcinoma - Small cell carcinoma of the thymus - Combined small cell carcinoma of the thymus Combined thymic carcinomas	Thymoma - Type A thymoma (including atypical subtype) - Type AB thymoma - Type B1 thymoma - Type B2 thymoma - Type B3 thymoma - Micronodular thymoma with lymphoid stroma - Metaplastic thymoma - Lipofibroadenoma Thymic carcinoma - Squamous cell carcinoma of the thymus - Basaloid carcinoma of the thymus - Lymphoepithelial carcinoma of the thymus - NUT carcinoma of the thymus - Clear cell carcinoma of the thymus - Low-grade papillary adenocarcinoma of the thymus - Thymic carcinoma with adenoid cystic carcinoma-like features - Enteric-type adenocarcinoma of the thymus - Adenocarcinoma NOS of the thymus - Mucoepidermoid carcinoma of the thymus - Sarcomatoid carcinoma of the thymus - Undifferentiated carcinoma of the thymus - Adenosquamous carcinoma of the thymus - Thymic carcinoma NOS Thymic neuroendocrine neoplasms - Neuroendocrine tumours - Carcinoid / neuroendocrine tumour of the thymus - Atypical carcinoid (combined with TC) - Neuroendocrine carcinomas - Small cell carcinoma of the thymus - Large cell neuroendocrine carcinoma of the thymus

Thymomas

胸腺腫 NOS

Thymoma, NOS

ICD-O-3.2: 8580/3

[定義]

他の胸腺腫の定義に当てはまらない、もしくは亜型分類が困難な胸腺腫

Thymomas

A 型胸腺腫

Thymoma, type A

ICD-O-3.2: 8581/3

[定義]

多彩な増殖パターンを示す胸腺上皮性腫瘍で、通常は単調な紡錘形あるいは卵円形腫瘍細胞の増殖よりなる。未熟リンパ球の浸潤はごくわずか、あるいは見られない。

[解説]

全胸腺腫の 11.5%を占める。A 型胸腺腫の 17-26%は重症筋無力症に合併する。概して境界明瞭、被包化された結節として認められる。組織学的には異型性に乏しい紡錘形～卵円形細胞のシート状、束状、渦巻状配列を認め、リンパ球の介在が少ない。リンパ球が密に観察される症例や 10%を超える領域で中等度な TdT 陽性リンパ球を認める症例は AB 型として分類する。

[歴史的背景]

かつて medullary thymoma 等と呼ばれた亜型に相当する。

[コメント・本邦での状況]

A 型胸腺腫、異型亜型として、細胞分裂像の増加や小壊死を巢、高い細胞密度を示す亜型が加えられた。核分裂像や細胞密度について定量的な基準は明記されていないが、A 型胸腺腫では細胞分裂像が 4 個/ 2 mm^2 以下とされているため、これを上回る数が目安と考えられる。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 単調な紡錘形、卵円形、まれに多角形細胞よりなる胸腺上皮性腫瘍で、束状、錯綜、血管周皮細胞腫様の増殖パターン
- ・ 多くの症例で壊死は認めず、細胞分裂像や Ki-67 陽性率は低い
- ・ 異型亜型では多数の細胞分裂像、部分的な壊死を認める

診断で望まれる項目

- ・ 上皮性マーカー（p63/p40 など）の強い発現
- ・ 腫瘍内の TdT 陽性 T 細胞はほとんど見られない

Thymomas

AB 型胸腺腫

Thymoma, type AB

ICD-O-3.2: 8582/3

【定義】

リンパ球の少ない紡錘形細胞（A 型）とリンパ球の多い（B 型）を様々な割合で混じる胸腺上皮性腫瘍である。

【解説】

胸腺腫の中で頻度の高い腫瘍であり、全胸腺腫の 25%程度である。他のサブタイプと同様に自己免疫疾患との合併が多く、18-25%は重症筋無力症に合併する。通常、被包化された結節として認められ、断面は淡褐色調、多分葉状である。組織学的にはリンパ球の少ない紡錘形細胞（A 型）とリンパ球の多い（B 型）を様々な割合で混じる。

【歴史的背景】

【コメント・本邦での状況】

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 分葉状の胸腺腫瘍
- ・ リンパ球の少ない紡錘形細胞（A 型）とリンパ球の多い（B 型）を様々な割合で混じる
- ・ 単調な紡錘形、卵円形、部分的に多角形上皮細胞の増殖を認め、一部であるいはびまん性に未熟 T 細胞を介在する
- ・ 10%を以上の領域で TdT 陽性リンパ球を認める症例は AB 型として分類する

診断で望まれる項目

- ・ TdT 免疫染色による TdT 陽性細胞の検討が A 型胸腺腫との鑑別に有用

Thymomas

B1 型胸腺腫

Thymoma, type B1

ICD-O-3.2: 8583/3

[定義]

正常胸腺皮質の細胞構築上の特徴を模倣し、髄質分化を伴う胸腺上皮性腫瘍

[解説]

全胸腺腫の 17%を占める。患者の年齢中央値は 53 歳で女性にやや多い。約 40%は重症筋無力症を、約 5%は他の自己免疫性疾患を合併する。腫瘍の平均径は 51-75 mm で、多くは境界明瞭である。断面は柔らかく淡褐色から桃色で、リンパ節に似た結節状の外観を呈する。胸腺に類似した組織構築を示し、腫瘍性上皮細胞は密な小型リンパ球を背景に孤立性に散在するため、弱拡大での認識が難しい。上皮細胞の密度が正常の胸腺皮質上皮の密度を超える場合や、上皮細胞がクラスターを形成する (3 個以上の集簇巣) 場合は、B2 型胸腺腫の可能性を考慮する。腫瘍細胞は境界不明瞭で淡明な細胞質を有し、核は円形から卵円形でクロマチンの増量はなく、核小体は目立たない。AB 型胸腺腫で見られる紡錘形細胞は存在しない。髄質島は診断に必須である。20%の症例は B2 型胸腺腫を混在する。AB 型胸腺腫と異なり、免疫染色において腫瘍細胞は CD20 陰性である。B1 型胸腺腫の 80-90%は病期 I (TNM 分類) で診断され、胸膜播種例は 5%未満で、5 年および 10 年生存率はそれぞれ 80-100%である。

[歴史的背景]

かつて predominantly cortical thymoma、lymphocytic thymoma 等と呼ばれた亜型に相当する。

[コメント・本邦での状況]

前版と記載事項に本質的な違いはない。ただし、第 5 版の特徴である診断基準の項目が加えられたことで、他の亜型との境界が分かりやすくなった印象を受ける。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 皮質領域が優位な、正常胸腺に類似した構築
- ・ 密なリンパ球を背景とする、散在性で集簇性のない胸腺上皮細胞
- ・ 髄質島

診断で望まれる項目

- ・ サイトケラチンや p40/p63 に対する免疫染色: 散在性の上皮細胞が確認される。
- ・ TdT に対する免疫染色: TdT 陽性未熟 T 細胞のシート状の分布と TdT 陰性の結節 (髄質島) が認められる。

Thymomas

B2 型胸腺腫

Thymoma, type B2

ICD-O-3.2: 8584/3

[定義]

多数の未熟 T リンパ球を伴う、多角腫瘍細胞からなる胸腺上皮性腫瘍。腫瘍細胞の密度は正常胸腺や B1 型胸腺腫に比べて高い。

[解説]

胸腺腫の 26-28% を占める。患者の年齢中央値は 53 歳で、性差はない。約 50% は重症筋無力症を、5% 未満は他の自己免疫性疾患を合併する。腫瘍の平均径は 40-62 mm で、被包化される例、周囲組織に浸潤する例が混在する。断面は淡褐色調、多分葉状である。多数のリンパ球を伴うため、弱拡大では HE 標本上「青く」見える。様々な大きさや形の分葉状構造を形成し、多角から卵円形の腫瘍細胞がリンパ球の中に孤立性あるいは集簇性（3 個以上）に分布する。腫瘍細胞は類円形の水泡状核を有し、核小体は小さく、細胞質は淡好酸性である。しばしば血管周囲腔が認められる。髄質島が見られることもある。43% で B3 型胸腺腫、4% で B1 型胸腺腫が混在する。免疫染色において、腫瘍細胞は CD20 陰性である。6% の症例では KMT2A-MAML2 融合遺伝子が検出される。60-65% が病期 I と診断される一方、胸膜播種や遠隔転移が 8-10%、3-5% で生じる。5 年生存率は 70-100%、10 年生存率は 45-82% である。

[歴史的背景]

かつて cortical thymoma 等と呼ばれた亜型に相当する。

[コメント・本邦での状況]

B1 型胸腺腫の項を参照

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 分葉状の構築
- ・ 多数のリンパ球
- ・ 正常の胸腺皮質上皮よりも密度が高く、しばしば集簇する多角から卵円形の腫瘍性上皮細胞

診断で望まれる項目

- ・ サイトケラチンや p40/p63 に対する免疫組織化学： 正常の胸腺皮質上皮よりも密度が高く、散在性あるいは集簇性に分布する上皮細胞が確認される。

Thymomas

B3 型胸腺腫

Thymoma, type B3

ICD-O-3.2: 8585/3

[定義]

軽度から中等度の異型を示す多角腫瘍細胞からなる胸腺上皮性腫瘍。少数の非腫瘍性未熟 T 細胞を伴う。

[解説]

胸腺腫の 16-21%を占める。患者の年齢中央値は 52 歳で、男性にやや多い。40-50%が重症筋無力症を、5%が他の自己免疫性疾患を合併する。画像所見上の特徴は他の胸腺腫と共通するが、臨床病期が進んでいる例、FDG の集積が高い例が多い。多くの腫瘍は境界が不明瞭で周囲組織に圧排性に進展する。腫瘍の平均径は 51-68 mm。断面は硬く、灰白から黄色調で、結節状を呈する。組織学的に種々の大きさや形の結節を形成し、好酸性から淡明な細胞質を有する腫瘍細胞がシート状に増殖するため、弱拡大では「赤く」見える。腫瘍細胞は軽度から中等度の異型を示す核を有し、核小体が目立つこともある。血管周囲腔が明瞭に観察される。数は少ないが、未熟 T 細胞がほとんどの例で認められる。しばしば B2 型胸腺腫と混在する（この混合型胸腺腫は、胸腺腫の 2-16%を占める）。免疫染色では、TTF-1、CD20、CD5、KIT はほぼ全例で陰性である。遺伝子学的に B2 型胸腺腫に類似する一方、他の胸腺腫に比べコピー数異常の頻度が高い。KMT2A-MAML2 融合遺伝子が 6%の症例で認められる。43-55%の症例は病期 I で診断されるが、胸膜播種例、遠隔転移例もそれぞれ 14-15%、3-5%存在する。5 年生存率、10 年生存率はそれぞれ 60-86%、50-70%である。

[歴史的背景]

かつて well-differentiated thymic carcinoma 等と呼ばれた亜型に相当する。

[コメント・本邦での状況]

- ・ B1 型胸腺腫の項を参照
- ・ B2 型胸腺腫との病理組織学的、分子生物学的共通性が認められる一方、胸腺扁平上皮癌との共通性は相対的に少ない。実臨床上、B3 型胸腺腫と胸腺扁平上皮癌の鑑別に苦慮する例があることは事実だが、典型的には両者は異なる疾患単位であることを強調したい。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 分葉状の構築
- ・ 軽度から中等度の異型を示す多角腫瘍細胞のシート状の増殖
- ・ 血管周囲腔が散見される

- ・ 少数のリンパ球

診断で望まれる項目

- ・ TdT に対する免疫組織化学：少数存在する未熟 T 細胞が明瞭化される。

Thymomas

リンパ性間質を伴う小結節性胸腺腫

Micronodular thymoma with lymphoid stroma

ICD-O-3.2: 8580/1

[定義]

上皮細胞を伴わないリンパ性間質に、核異型の乏しい紡錘形あるいは卵円形の上皮細胞からなる多発小型結節を特徴とする。

[解説]

豊富なリンパ球浸潤を伴う間質がみられ、その中に上皮性腫瘍細胞からなる多発小型結節を認める。上皮性腫瘍細胞は短紡錘形から卵円形の異型の乏しい細胞で、充実性の結節を形成している。リンパ球豊富な間質には上皮細胞を認めず、通常ではリンパ濾胞を伴っている。上皮性腫瘍細胞はパンサイトケラチン, CK5/6, CK19 が陽性となる。CD20 は上皮細胞に陰性である。リンパ球豊富な間質組織には、ケラチン陽性の上皮細胞は認められない。間質の多くのリンパ球は CD3 および CD79a の陽性の成熟 B 細胞で、CD3 陽性で TdT 陰性の T 細胞も混在している。典型例では、上皮性腫瘍細胞の結節の周囲を未熟 T 細胞((CD3(+), CD1a(+), CD99(+), TdT(+))が帯状に取り囲む。腫瘍結節内のランゲルハンス細胞と腫瘍からのサイトカインがリンパ間質形成に関与している可能性が指摘されている。多くの症例が限局性であり、Masaoka-Koga stage I/II, pT1a である。再発、遠隔転移および腫瘍死は現在のところ報告されていない。

[歴史的背景]

1999 年に、Suster と Moran が 18 例を Micronodular thymoma with lymphoid B-cell hyperplasia として初めて報告した。胸腺腫の 1-5%を占めると考えられている。

[コメント・本邦での状況]

30%の症例で、A 型胸腺腫と同様の所見呈する領域を伴う。Multilocular thymic cyst と関連した症例も報告されている。通常では、CD20 は上皮細胞に陰性であるが、まれに一部の上皮に陽性となることを経験する。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 核異型の乏しい紡錘形あるいは卵円形の上皮細胞からなる多発小型結節
- ・ 上皮細胞を伴わない豊富なリンパ性間質

診断で望まれる項目

- ・ 間質に浸潤するリンパ球は CD20 陽性 B リンパ球優位である。

Thymomas

化生性胸腺腫

Metaplastic thymoma

ICD-O-3.2: 8580/3

[定義]

異型の乏しい紡錘形細胞を背景に上皮細胞が島状に見られる二相性を示す胸腺腫瘍である。両者の移行は急進な場合も緩徐な場合もある。

[解説]

極めて稀な腫瘍であり、英語文献では 40 例を満たない報告。二相性を示す腫瘍で、充実性増殖を示す多角上皮細胞の要素と紡錘形細胞の要素からなる。多角上皮細胞は島状あるいは不規則に分岐や吻合を示す索状の充実性胞巣を形成する。紡錘形細胞は細長く、異型性が乏しく、線維芽細胞様である。島状の多角上皮細胞には、サイトケラチン、p40, p63 が陽性となり、Vimentin は陰性を呈する。種々の程度に EMA も陽性となる。紡錘形細胞には Vimentin が陽性で、サイトケラチンは局所的陽性あるいは陰性となる。EMA や actin は局所的に陽性となる。両成分ともに、Ki-67 index は 5%以下と低い。1 例の死亡例の報告がある。肉腫様癌に進展した報告が 2 例みられる。

[歴史的背景]

1997 年に、Suster らが thymoma with pseudosarcomatous stroma として 6 症例を報告した。1999 年に、Yoneda らが紡錘形細胞を多角上皮細胞の化生と考え、Low grade metaplastic carcinoma という名称で 5 例の報告をしている。免疫染色や遺伝子解析などから多角上皮細胞と紡錘形細胞の両者ともに腫瘍性変化と考えられ、現在では、metaplastic thymoma という名称が使用されている。

[コメント・本邦での状況]

YAP1-MAML2 遺伝子再構成(YAP1 のエクソン 2 あるいは 5 と MAML2 のエクソン 2 の融合)を認める。A 型胸腺腫や AB 型胸腺腫で認められることのある GTF2I c.74146970T>A 変異は認められない。EVB は陰性。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 二相性のある胸腺腫瘍
- ・ 多角上皮細胞(様々な核異型を伴う)の吻合傾向のある島状増殖,
- ・ 背景に異型の乏しい細長い紡錘形細胞

Thymomas

脂肪線維腺腫

Lipofibroadenoma

ICD-O-3.2: 9010/0

【定義】

乳腺の線維腺腫に類似した良性胸腺腫瘍

【解説】

6例のみが報告されている。全例が男性。乳腺の線維腺腫に類似した組織学的所見を呈する。膠原線維の密な増生が認められ、その中に細長い鎖状に配列する胸腺上皮や脂肪細胞が認められる。胸腺上皮や脂肪細胞に比べ、線維組織が優位に認められる。胸腺上皮には異型が乏しい。3例がB1胸腺腫に隣接して発生したと報告されている。全例で、完全切除後に再発を認めていない。

【歴史的背景】

2001年にKuoらが赤芽球癆の患者のB1胸腺腫に隣接する乳腺線維腺腫に類似した結節を脂肪線維腺腫という名称で報告した。胸腺腫に併発するものと単独発生のものが報告されている。上皮成分と脂肪線維成分が腫瘍性か非腫瘍性かは明らかではない。

【コメント・本邦での状況】

上皮成分と脂肪線維成分が腫瘍性か非腫瘍性かは明らかではない。脂肪線維腺腫は線維成分を伴う胸腺脂肪腫の亜型と考えられていたことがあるが、現在では、胸腺脂肪腫、胸腺線維脂肪腫および脂肪線維腺腫が腫瘍性あるいは過誤腫性の一連のスペクトラムかは明らかではない。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 乳腺の線維腺腫に類似した良性胸腺腫瘍で、脂肪細胞に比べ線維組織が優位であり、微細な鎖状に配列する上皮細胞を伴う。

Squamous carcinomas

扁平上皮癌

Squamous cell carcinoma, NOS

ICD-O-3.2: 8070/3

[定義]

他臓器に発生する扁平上皮癌と同様の形態像をとる原発性胸腺癌。

[解説]

胸腺癌の 70～80%を占める最も頻度の高い組織型。あらゆる年齢に発生するが 60 歳代が多く、男性がやや優位である。重症筋無力症の合併率は 5%未満である。被膜を欠き、周囲の心膜、肺、胸膜、無名静脈、上大静脈に高頻度に浸潤する。リンパ節の他、骨、肝、肺、副腎、脳などに転移する。組織学的に大型多角形の腫瘍細胞がシート状、島状、索状に配列して、浸潤性に増殖する。種々の程度に細胞間橋や角化を伴う。間質はしばしば線維形成性～硝子様硬化を示し、TdT 陽性の未熟 T 細胞が消失して、形質細胞を含めた慢性炎症細胞が浸潤する。暫定的な亜型としてリンパ過形成を伴う小結節性胸腺癌 micronodular thymic carcinoma with lymphoid hyperplasia がある。リンパ性間質を伴う小結節性胸腺腫 micronodular thymoma with lymphoid stroma に類似した構造を示すが、腫瘍細胞は癌としての異型を有する。胸腺扁平上皮癌の癌細胞には CD5、KIT(CD117)、EMA(MUC1)、EZH2 が高率に陽性となり、それらの免疫染色が B3 型胸腺腫との鑑別に有用である。CD5、KIT (CD117)に加え FOXP1、CD205 の免疫染色は、胸腺原発と他臓器からの浸潤、転移の鑑別に役立つ。5 年生存率は 57.6–67.1%で、予後は病期、完全切除、術後の化学放射線療法の有無に依存する。KIT 変異は 11%にみられ、チロシキナーゼ阻害薬の著効例も報告されている。

[歴史的背景]

1977 年下里らにより胸腺扁平上皮癌の概念が提唱され、胸腺腫とは異なる独立した疾患として認知されるようになった。かつて Müller-Hermelink によって提唱され、欧州で支持された Well differentiated thymic carcinoma は現在の B3 型胸腺腫であり、胸腺扁平上皮癌ではない。WHO 第 5 版では暫定的亜型として micronodular thymic carcinoma with lymphoid hyperplasia が採用された。

[コメント・本邦での状況]

胸腺扁平上皮癌の補助診断として種々の免疫染色が有用であるものの、B3 型胸腺腫との鑑別が難しい例がある。肺癌の縦隔浸潤、他臓器由来の癌の縦隔転移の可能性を画像診断で十分に否定する必要がある。胸腺原発かどうかの判断には、生検材料での免疫染色が役立つ。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ しばしば間質の線維形成性、硝子様硬化を伴う胸腺の浸潤性扁平上皮癌

- ・ 隣接する肺癌からの浸潤や転移を除外

診断で望まれる項目

- ・ p63/p40、CD5、KIT(CD117)、FOXP1、CD205 陽性
- ・ KIT 変異解析が治療の標的の特定に有用な可能性あり

Squamous carcinomas

類基底癌

Basaloid carcinoma

ICD-O-3.2: 8123/3

[定義]

N/C 比が高く辺縁で柵状配列を示す中型～小型の腫瘍細胞で構成された充実性、嚢胞性乳頭状の胞巣を特徴とする扁平上皮癌。

[解説]

胸腺癌の5%未満の稀な組織型である。45%の症例で多房性胸腺嚢胞がみられ、癌の前駆病変の可能性がある。通常2つの増殖パターンが混在する組織像を呈する。一つは多層性に配列した腫瘍細胞が嚢胞を裏装し、しばしば内腔に向かって乳頭状に突出する嚢胞性乳頭状パターンである。もう一つは小型～中型の均一な腫瘍細胞が線維性間質を背景に辺縁で柵状配列を示す密な胞巣を形成する胞巣状パターンである。腫瘍細胞は円形ないし紡錘形で、核クロマチンが増加したN/C比の高い細胞である。免疫組織化学的に75%の症例でp63/p40、KIT(CD117)が陽性になる。

[歴史的背景]

1982年にSnoverらによって胸腺癌の亜型として最初に提唱された。1991年にSusterとRosaiが臨床病理学的に検討した60例の胸腺癌には、3例の類基底癌が含まれており、当初は低悪性度群に分類されていた。現在では類基底癌の予後は他の胸腺癌と同程度と考えられている。

[コメント・本邦での状況]

粘表皮癌、低異形度乳頭癌とともに、嚢胞性変化を示す胸腺癌である。生検材料では、小細胞癌、NUT癌、腺様嚢胞癌様胸腺癌との鑑別が問題になる。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 柵状配列を示す基底細胞様の細胞が胞巣を形成あるいは嚢胞腔を裏打ちする

診断で望まれる項目

- ・ 免疫染色でp63/p40、KIT(CD117)陽性、TTF1、神経内分泌マーカー、NUT陰性

Squamous carcinomas

リンパ上皮癌

Lymphoepithelial carcinoma

ICD-O-3.2: 8082/3

[定義]

鼻咽頭の非角化型扁平上皮癌に類似した著明なリンパ球・形質細胞浸潤を伴う胸腺原発の未分化癌あるいは低分化扁平上皮癌。

[解説]

胸腺癌の 1.6～6.0%を占めるまれな癌である。発症年齢は 4～76 歳(中央値 41 歳)で、14 歳と 48 歳をピークとする二峰性を示す。約半数は EBV が関与しており、特に若年者の例のほとんどに EBV が陽性となるが、30 歳を超えた例では多くが陰性である。腫瘍は豊富なリンパ球、形質細胞を背景にして、吻合するシート状、胞巣状、索状に配列して増殖する。癌細胞は大型の水疱状の核と明瞭な核小体を有し、細胞境界は不明瞭で合胞体状を呈する。約半数が癌細胞に EBER (EBV -encoded small RNA) *in situ* hybridization 法で陽性シグナルが証明される。著明なリンパ球・形質細胞浸潤はないが、EBV が陽性となる低分化癌も暫定的にリンパ上皮癌に分類されている。予後不良な高悪性度腫瘍で、平均生存期間は 36 か月と報告されている。EBV の状態は予後には影響しない。

[歴史的背景]

1985 年に Leyvraz らがリンパ上皮癌に EBV が関与していることを報告した。本邦からは 1992 年に Matsuno らが EBV 陽性のリンパ上皮癌を報告している。WHO 分類第 5 版では、Lymphoepithelioma-like carcinoma から lymphoepithelial carcinoma の記載に変更されている。

[コメント・本邦での状況]

粘表皮癌、NUT 癌とともに小児にも発生しうる胸腺癌である。鼻咽頭癌との組織像の類似性と EBV の関与が指摘されているが、EBV の検出率は鼻咽頭癌に比較して低率であり、年齢によって検出率に差がある点は異なっている。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 合胞体様、水疱状のクロマチン、明瞭な核小体を特徴とする癌細胞がシート状、胞巣状、索状の構造をとり、多数のリンパ球、形質細胞が混在する原発性胸腺癌

診断で望まれる項目

- ・ 免疫組織化学ではサイトケラチン、p63/p40 陽性。EBER *in situ* hybridization の結果は典型的な組織像のリンパ上皮癌症例の診断に影響しないが、EBER 陽性はリンパ球の少ない症例でのリン

パ上皮癌の診断を支持する。

Adenocarcinomas

腺癌, NOS

Adenocarcinoma, NOS

ICD-O-3.2: 8140/3

[定義]

腺分化及び/あるいは粘液産生を示し、低異型度乳頭状腺癌と腸型腺癌のいずれにも合致しない原発性胸腺癌の雑多な一群。

[解説]

これまでの報告例が 70 例程度と稀な腫瘍。平均発生年齢は 45 歳で、男性に多い。リンパ節転移や遠隔転移がよくみられる。肉眼的には大型で柔らかく周囲への浸潤性を示す腫瘍で、最大径は 50-140 mm。壊死や嚢胞状変化、粘液状領域を呈することがある。

本組織型には管状腺癌、非粘液性腺癌、高異型度乳頭状腺癌、胃型形質を有する印環細胞癌が暫定的に含まれる。組織学的には円柱状細胞から成る管状構築と管状乳頭状構築が種々の程度に混在する。粘液産生を示す領域もみられうる。稀に充実性増殖を示し、腫瘍細胞のシート状増殖と限局的な腺成分が認められることがある。核の多形性や凝固壊死がしばしばみられる。免疫染色では汎サイトケラチンが陽性で、時に CD5 が陽性。定義により、腸型マーカー(CK20, CDX2, MUC2)の発現を欠く。CEA や CA19-9 は陽性を示すことがある。CK7 陽性の症例もみられる。

進行期にあることが多く悪性度の高い腫瘍であり、予後不良。

[歴史的背景]

WHO 分類第 4 版では"adenocarcinomas"とされており、低異型度乳頭状腺癌、腸型腺癌を含む組織型であった。

[コメント・本邦での状況]

腺癌に関する従来の文献報告の大部分は mucinous carcinoma や papillary carcinoma が含まれる内容であり、WHO 分類第 5 版ではこれらの多くがそれぞれ腸型腺癌、低異型度乳頭状腺癌として分離されたため、Adenocarcinoma, NOS の実態は十分把握されていないと考えられる。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 他部位からの縦隔転移や、胸腺原発腺癌の他の亜型(低異型度乳頭状腺癌、腸型腺癌)が除外された腺癌。

診断で望まれる項目

- ・ (他臓器腫瘍の)縦隔転移や胸腺原発腺癌の他の亜型を除外するための免疫形質の検討。

Adenocarcinomas

低異型度乳頭状腺癌

Low-grade papillary adenocarcinoma†

ICD-O-3.2: 8260/3

[定義]

よく形成された管状乳頭状構築をとる原発性胸腺癌で、しばしば A 型胸腺腫との関連性が認められる。

[解説]

胸腺癌の稀な亜型。50-60 歳代の発生が多く、性差は知られていない。予後については報告が乏しい。腫瘍細胞は低異型度の類円形腫大核と立方状胞体を有し、しばしば砂粒体を伴う。高異型度の例は thymic adenocarcinoma, NOS に分類する。A 型胸腺腫または AB 型胸腺腫を合併することがあり、胸腺腫は乳頭状腺癌へ移行、隣接する例の他、非連続性に存在する例も見られる。多房性胸腺嚢胞の併存例もある。免疫染色で腫瘍は CK などの上皮マーカーが陽性で、CD5, calretinin, KIT(CD117)は種々の程度に陽性。CK20, thyroglobulin, TTF-1, p40 は陰性である。診断の際には胸膜中皮腫や肺腺癌（縦隔転移または直達浸潤）、甲状腺乳頭癌（転移性、もしくは縦隔甲状腺を母地とする）、胸郭外からの転移性腫瘍の除外を要する。

[歴史的背景]

1998 年に松野らによって初めて報告され、WHO 分類第 4 版では thymic carcinomas の adenocarcinomas の項目中に papillary adenocarcinoma として記載されていた。第 5 版では呼称に "low-grade" が冠され、低異型度の例に限り診断されることとなった。

[コメント・本邦での状況]

稀な亜型だが、本邦からの報告が全体の 1/3 弱を占める。併存する A 型胸腺腫には時に乳頭管状または偽乳頭状構築がみられる他、異型が認められる例もあり、A 型胸腺腫を発生母地とする見方がある。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 低異型度の胸腺原発腺癌で、管状乳頭状増殖を示す領域がある
- ・ 管状乳頭状構築は立方状あるいは多角形の腫瘍細胞により被覆される

診断で望まれる項目

- ・ 甲状腺、胸膜、肺、胸郭外の腫瘍を除外するための免疫染色

Adenocarcinomas

腺様嚢胞癌様胸腺癌

Thymic carcinoma with adenoid cystic carcinoma-like features

ICD-O-3.2: 8200/3

[定義]

唾液腺の腺様嚢胞癌に酷似した原発性胸腺癌

[解説]

非常に稀な腫瘍であり、これまで報告は 10 例に満たない。40～70 歳代に好発し、男性に多い傾向がある。肉眼的に、充実性ないしは一部で小嚢胞状を呈する境界明瞭な腫瘤性病変を形成する。組織学的に、腺様嚢胞癌に極めて類似し、基底細胞様の腫瘍細胞が篩状構造をとり増殖し、微小嚢胞内に粘液様あるいは基底膜様物質を含む。但し、腫瘍内に真の腺腔を伴うことは稀である。腫瘍細胞の核は小型ないしは中型程度でしばしば角張りを伴い、N/C 比が高い。腫瘍細胞の核分裂像は乏しい。腫瘍細胞には細胞質内粘液は認められない。腫瘍の壊死や血管侵襲はときに認められる。唾液腺や肺あるいは乳腺などの、他臓器発生の腺様嚢胞癌の転移を除外することが必要不可欠である。免疫組織化学的に、腫瘍細胞においては、pan-cytokeratin が陽性を示すほか、基底細胞マーカーの p63 や p40 や CK 5/6 が陽性を示すが、smooth muscle actin などの筋上皮マーカーは陰性である。なお、腺様嚢胞癌で過剰発現例が多く免疫組織化学的に陽性を示すことが知られている KIT (CD117) については、本腫瘍型では陰性を示す。

[歴史的背景]

胸腺原発の腺癌については、WHO 分類第 3 版では、腺癌という大きなカテゴリーはなく、比較的報告の多い乳頭状腺癌とそれ以外の稀な非乳頭状腺癌との 2 つに大別され、本腫瘍型は非乳頭状腺癌の中で腺様嚢胞癌様腫瘍として亜分類されていた。WHO 分類第 4 版においても、本腫瘍型は腺様嚢胞癌様腫瘍と呼ばれたが、乳頭状腺癌と非乳頭状腺癌を纏めて胸腺原発腺癌のカテゴリーができ、乳頭状腺癌や粘液腺癌や腺癌 NOS と同格として位置づけられた。WHO 分類第 5 版においては、胸腺原発腺癌という大きなカテゴリーや他の亜型との関係性は第 4 版の内容が踏襲されたが、腫瘍型は新たに腺様嚢胞癌様胸腺癌と命名された。

[コメント・本邦での状況]

本腫瘍型については、腺癌の亜型として分類されているが、同様の組織像を示す頭頸部における“腺様嚢胞癌様特徴を伴う HPV 関連癌”については、非角化型扁平上皮癌の亜型として位置づけられている。本腫瘍型の本態については、今後の症例の蓄積と横断的な解析が待たれる。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 形態学的に腺様嚢胞癌に類似した胸腺癌で、基底細胞様の細胞が篩状構造をとり増殖し、微小嚢胞内に粘液様あるいは基底膜様物質を含む。
- ・ 通常は、腫瘍内に真の腺腔を欠く。
- ・ 唾液腺や肺あるいは乳腺などの、他臓器発生の腺様嚢胞癌の転移を除外する。

診断で望まれる項目

- ・ 免疫組織化学的に、pan-cytokeratin、p63、p40、CK 5/6 が陽性を示す。
- ・ 免疫組織化学的に、smooth muscle actin、KIT (CD117)が陰性を示す。

Adenocarcinomas

腸型腺癌

Adenocarcinoma, enteric-type

ICD-O-3.2: 8144/3

[定義]

大腸の腺癌と同様の形態や免疫形質を示す原発性胸腺癌

[解説]

稀な腫瘍であり、発生頻度は胸腺癌の 5%未満であるが、胸腺原発の腺癌では乳頭状腺癌に次いで多い。発生年齢は平均が 45 歳で、男性に好発する。肉眼的に、充実性ないしは一部で小嚢胞状を呈する大きな腫瘤性病変を形成し、時に境界不明瞭である。腫瘍の断面では、白色から黄白色で、種々の割合で粘液を伴う。また、ほとんどの症例で胸腺嚢胞を伴う。組織学的に、腸型の腺上皮系の腫瘍細胞が小さな腫瘍嚢胞を形成し粘液湖に浮遊する像や乳頭管状に増殖する像を示す。免疫組織化学的に、腫瘍細胞は、大腸への分化を示すマーカー（CK20、CDX-2、MUC2）の少なくとも 1 つについて発現があることが必須である。なお、大腸癌を主体とする消化管、肺、卵巣、膀胱、乳腺などの腸型腺癌が発生しうる臓器からの転移を除外することが必要不可欠である。本腫瘍型については、胸腺嚢胞（多房性胸腺嚢胞）が発生母地と考えられる症例の報告もある。

[歴史的背景]

胸腺原発の腺癌については、WHO 分類第 3 版では、腺癌という大きな枠組みはなく、比較的報告の多い乳頭状腺癌とそれ以外の稀な非乳頭状腺癌との 2 つに大別され、本腫瘍型は非乳頭状腺癌の中の粘液腺癌として亜分類されていた。WHO 分類第 4 版においても、本腫瘍型は粘液腺癌と呼ばれたが、乳頭状腺癌と非乳頭状腺癌を纏めて胸腺原発腺癌の大きなカテゴリーができ、乳頭状腺癌や腺嚢胞癌様腫瘍や腺癌 NOS と同格として位置づけられた。WHO 分類第 5 版においては、胸腺原発腺癌の亜型である点や他の亜型との関係性は第 4 版の内容が踏襲された。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 大腸の腺癌を模倣した原発性胸腺癌である。
- ・ 大腸発生の腺癌の転移を除外することが必要不可欠である。

診断で望まれる項目

- ・ 免疫組織化学的に、大腸への分化を示すマーカー（CK20、CDX-2、MUC2）の少なくとも 1 つについて発現があること。

Adenosquamous carcinomas

腺扁平上皮癌

Adenosquamous carcinoma

ICD-O-3.2: 8560/3

[定義]

扁平上皮分化と腺分化の両者を示す原発性胸腺癌。肺のカウンターパートと相似し、各成分がそれぞれ腫瘍の 10%以上を占める。

[解説]

希少な組織型であり、疫学についてまとまった見解はない。粘表皮癌とは異なり MAML2 再構成は見つかっていない。KIT 変異は時折みられるに留まる。

組織学的には、腺腔を形成ししばしば粘液産生を示す腺癌の領域と、非角化型扁平上皮癌に類似した領域を有す高異型度癌。粘液はムチカルミン染色でハイライトされる。典型的な扁平上皮癌において限局的(10%未満)に腺腔形成がみられる場合は扁平上皮癌と診断する。確定診断は手術材料で行うが、生検検体や細胞診検体、切除生検検体において本組織型の可能性を指摘してもよい。

横紋筋腫様成分や肉腫様成分を有する症例も僅かながら報告されている。

免疫染色ではサイトケラチンや EMA など上皮マーカーが陽性。CD5, KIT は種々の程度に陽性。扁平上皮成分は p63, p40 及び/あるいは CK5/6 が陽性になる。

鑑別診断となる胸腺扁平上皮癌は腺成分が 10%未満に留まる。低分化な粘表皮癌は明らかな扁平上皮分化(角化、細胞間橋)がみられず、MAML2 転座を示しうることが鑑別の参考になる。

[歴史的背景]

WHO 第 4 版では"other rare thymic carcinomas"の一亜型に含まれていたが、今版では新たな項目として独立した。

[コメント・本邦での状況]

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 扁平上皮分化と腺分化の両者を示す原発性胸腺癌で、各成分がそれぞれ腫瘍切除検体の 10%以上を構成する。
- ・ 粘表皮癌の除外。

診断で望まれる項目

- ・ 扁平上皮成分は p63, p40 及び/または CK5/6 が陽性である。

NUT carcinomas

NUT 癌

NUT carcinoma

ICD-O-3.2: 8023/3

[定義]

染色体 15q14 に存在する nuclear protein in testis (NUTM1) 遺伝子の転座を伴う低分化癌

[解説]

縦隔・胸腺の癌の 3%程度と稀で、絶対的予後不良である組織像では、分化の乏しい小型～中型の腫瘍細胞がシート状や胞巣状に密に増殖している。時に扁平上皮への分化が明らかな胞巣を認め、この部分へ低分化の小型腫瘍細胞から唐突に移行する像（abrupt transition）が特徴的であるとされる。縦隔発症の症例では間葉系への分化の報告はない。

免疫組織学的には NUT (C52B1)の抗体で 87%の感度で検出可能である。

[歴史的背景]

当初、主に胸腺を含む縦隔、上気道など、横隔膜より頭側、正中近くの臓器に発生するとされ、NUT midline carcinoma と称されたが、その後正中線上以外の様々な臓器で報告され、NUT carcinoma の呼称が用いられている。

[コメント・本邦での状況]

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ NUTM1 再構成を分子生物学的手法で証明するか、低分化扁平上皮癌や他の低分化癌で免疫組織学的に NUT 陽性であることを確認する。

Salivary gland-like carcinomas

粘表皮癌

Mucoepidermoid carcinoma

ICD-O-3.2: 8430/3

【定義】

粘液産生細胞，中間細胞，扁平上皮様細胞から構成される唾液腺型の癌である。

【解説】

前縦隔に局在し、大部分は充実性部分と嚢胞性部分が混在した境界明瞭な腫瘍である。

胸腺癌の 2.5%程度を占める稀な腫瘍で、年齢の中央値は 60 台であるが幅広い年齢に発症し、男性にやや多い。多房性胸腺嚢胞や胸腺腫に関連し発生することがある。唾液腺原発 MEC の特徴である CRTC1-MAML2 融合遺伝子が、胸腺 MEC の一部に見られ、診断困難例に有用である場合がある。組織所見は、唾液腺原発 MEC と同様の組織像を示す。粘液産生細胞（杯細胞）、中間細胞、扁平上皮様細胞の割合は様々であるが、大部分の症例は中間細胞の割合が多く、シート状や胞巣状を示す。粘液産生細胞は細胞内粘液を有し、ムチカルミンまたは PAS/アルシアンブルー染色にて陽性を示し嚢胞を裏打ちしたり、個在性に存在する。一般的に角化は認めず、約 70%の腫瘍は低悪性度である。免疫染色では汎サイトケラチン、CK5/6, p63, p40 が常に陽性で、CD5, kit(CD117), TTF-1, 神経内分泌マーカーは陰性である。予後は組織学的グレードと病期に依存し、完全切除された低悪性度 MEC の予後はよいが、高悪性度 MEC の予後は不良である。

【歴史的背景】

【コメント・本邦での状況】

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 胸腺原発で粘液産生細胞、中間細胞、扁平上皮様細胞が胞巣状、嚢胞状構造を示す。
- ・ 高悪性度 MEC の診断において、少なくとも一部に細胞内粘液の存在が必須である。

診断で望まれる項目

- ・ 免疫染色にて、汎サイトケラチン、CK5/6、p63/p40 が陽性である。
- ・ MAML2 遺伝子再構成は診断困難症例、特に高悪性度 MEC において有用であるが、陰性結果は診断を除外しない。

Salivary gland-like carcinomas

明細胞癌

Clear cell carcinoma

ICD-O-3.2: 8310/3

[定義]

大部分あるいはすべてが淡明な胞体を有する腫瘍細胞からなる腫瘍

[解説]

胸腺あるいは異所性胸腺に発生する。浸潤性増殖を示し、縦郭リンパ節、肺、骨などに転移する aggressive な腫瘍である。報告例は 25 症例にとどまり稀である。平均年齢は 55 歳（33-84 歳）で男女比は約 2:1。唾液腺の硝子化明細胞癌に特徴的な EWSR1-ATF1 融合遺伝子が胸腺原発の硝子化を伴う明細胞癌の一部に見られ、診断に有用である。腫瘍は硬く浸潤性で大きさは 40-120mm 大、灰白色で充実性腫瘍であるが、時に嚢胞性、出血性変化を示す。腫瘍細胞は細胞膜が明瞭な多角形の淡明細胞でシート状、島状、索状に増生する。核は小型～中型で中等度の多形性を示す。クロマチンは繊細で小さな核小体を有する。扁平上皮への分化を示すことがあるが、稀である。間質量は様々であるが、唾液腺の硝子化明細胞癌のように硝子化間質が多い場合もある。核分裂像は少ない。免疫染色では、低・高分子サイトケラチン(CK5/6, CK8/18, CK19)が陽性を示す。P40, p63, CD5, KIT(CD117), GLUT1 は一部の腫瘍に陽性である。TdT 陽性の幼弱な T cell は認めない。

[コメント・本邦での状況]

硝子化間質を欠き、EWSR1 転座のない明細胞癌が独立した entity なのか明細胞変化を示す胸腺癌の特殊型なのかどうかは現在のところ明らかではない。現在まで報告が少なく少数例の検討にとどまっており、症例の集積が望まれる。肺腫瘍の同型腫瘍は硝子化名細胞癌（hyalinizing clear cell carcinoma）として記載されているが、同一の唾液腺型腫瘍である。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 淡明な細胞質を持つ腫瘍細胞が島状、索状に増生する。
- ・ 硝子化明細胞癌では高度の硝子化間質を有する。

診断で望まれる項目

- ・ 汎サイトケラチンと p63/p40 の免疫染色
- ・ 硝子化明細胞癌では EWSR1-ATF1 融合遺伝子

Salivary gland-like carcinomas

肉腫様癌

Sarcomatoid carcinoma

ICD-O-3.2: 8033/3

[定義]

腫瘍の一部あるいはすべてが紡錘形の上皮細胞から構成される。Spindle cell carcinoma, metaplastic carcinoma は同義語であり、異所性成分を混じる場合は carcinosarcoma（癌肉腫）と呼ばれるが、これも肉腫様癌に含まれる。

[解説]

胸腺癌の 2.5~10%程度を占め、40~80 歳台（平均は 47 歳）に発症する。前縦郭に発生し、浸潤性で、壊死、出血、嚢胞変性を示す悪性度の高い腫瘍で予後不良である。組織像では、中等度～高異型を示す紡錘形細胞が束状、花むしろ状、でたらめに配列する。核分裂像が目立つ。A 型胸腺腫、化生性胸腺腫、多房性胸腺嚢胞と合併することもある。胸腺癌の肉腫への転化においては、悪性上皮性部分（癌成分）と肉腫（様）成分が見られることがある。異所性間葉系成分としては横紋筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫などがある。上皮の性質は免疫組織化学染色または電子顕微鏡のみで確認される。

[コメント・本邦での状況]

鑑別は、異型 A 型胸腺腫、化生性胸腺腫、神経内分泌腫瘍の他、中皮腫、滑膜肉腫などの二相性を示す腫瘍や転移などである。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 異型紡錘形細胞から構成される腫瘍で少なくとも一部に上皮の性質を有する。Carcinosarcoma は異所性成分を有する腫瘍である。

診断で望まれる項目

- ・ 上皮の性質を免疫組織化学染色で確認する。

Salivary gland-like carcinomas

癌肉腫

Carcinosarcoma

ICD-O-3.2: 8980/3

[定義]

Sarcomatoid carcinoma の内、異所性成分を混じる場合は carcinosarcoma（癌肉腫）と呼ばれ、これも肉腫様癌の一型として扱われる。

Undifferentiated carcinomas

未分化癌

Carcinoma, undifferentiated, NOS

ICD-O-3.2: 8020/3

【定義】

形態学的にも免疫組織学的にも上皮性分化以外の分化を欠いた胸腺原発の癌腫。これは除外的に診断される。

【解説】

核異型や核分裂像，壊死を伴う大型で多角形の腫瘍細胞からなる。扁平上皮や腺上皮，肉腫様の形態を欠く。まれに筋様細胞が混在することがある。腫瘍細胞はサイトケラチンが陽性である。低分化な胸腺扁平上皮癌とは異なり，CK5/6 や p40/p63, CD5 は陰性である。KIT (CD117)は 60%，PAX8 は 40%の症例で発現を示す。悪性胚細胞腫瘍マーカー(OCT3/4, SALL4)や神経内分泌マーカーは陰性である。まれに胸腺腫との共存を認めることがある。

【コメント・本邦での状況】

低分化型扁平上皮癌や神経内分泌癌，肉腫様癌，NUT 癌といった癌腫の他，悪性胚細胞性腫瘍，悪性黒色腫，悪性リンパ腫，SMARCA4 欠損腫瘍などの悪性腫瘍との鑑別が必要である。また，肺の大細胞癌や多形癌からの浸潤や，他臓器の未分化癌の転移との鑑別も要する。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 上皮性分化のみを示す胸腺原発の悪性腫瘍で，他の組織型の定義を満たさない。
- ・ 免疫組織化学や分子学的検査が除外診断に必要である。

Thymic carcinomas

胸腺癌, NOS

Thymic carcinoma, NOS

ICD-O-3.2: 8586/3

[定義]

他の胸腺癌の定義に当てはまらない胸腺原発の癌腫

[解説]

・胸腺原発の腫瘍として生じた肝様癌やラブドイド癌の報告がある。これらは他臓器のものと同様の特徴を呈する。

・キャッスルマン病類似反応を伴う未分化大細胞癌(undifferentiated large cell carcinoma associated with Castleman disease-like reaction)はまれな腫瘍で、胚中心の目立つ豊富なリンパ性間質によって区画された、未分化な大型腫瘍細胞の胞巣状または索状の増殖によって特徴づけられる。これらの胚中心は硝子血管型キャッスルマン病と類似した特徴を呈する。この組織型は micronodular thymic carcinoma with lymphoid hyperplasia (胸腺扁平上皮癌の亜型)と形態学的にオーバーラップしており、これらは高異型度の組織像に比して低悪性度の臨床経過を示す。

・脂腺分化を伴う胸腺癌も 2 例報告されている。中型～大型の腫瘍細胞の胞巣状増殖からなり、泡沫状細胞や淡明細胞、一部では角化細胞が混在する。CK5/6 や p63 がびまん性に陽性で、脂腺分化を伴う細胞は adipophilin の発現を示す。FGFR2 の増幅が 1 例に認められている。

Thymic neuroendocrine neoplasms

胸腺神経内分泌腫瘍の定義のまとめ

	神経内分泌形態を示す 腫瘍の分類	定義
低悪性度	定型カルチノイド	・ 壊死を欠く ・ 核分裂像 $< 2 / 2 \text{ mm}^2$ (中央値 1 核分裂像/2 mm^2)
中等度悪性度	異型カルチノイド	・ 壊死の存在 (程度を問わない) かつ、もしくは、または、 ・ 核分裂像 $2-10 / 2 \text{ mm}^2$ (中央値 6.5 核分裂像/2 mm^2)
高悪性度	大細胞神経内分泌癌	・ 非小細胞の細胞学的特徴 ・ 神経内分泌マーカー陽性 ・ 核分裂像 $> 10 / 2 \text{ mm}^2$ (中央値 45 核分裂像/2 mm^2) ・ 頻度の高い壊死
	小細胞癌	・ 小細胞の細胞学的特徴 ・ 核分裂像 $> 10 / 2 \text{ mm}^2$ (中央値 110 核分裂像/2 mm^2)

Thymic neuroendocrine neoplasms - Neuroendocrine tumours

カルチノイド腫瘍 NOS/神経内分泌腫瘍 NOS

Carcinoid tumour, NOS / neuroendocrine tumour, NOS

ICD-O-3.2: 8240/3

[定義]

胸腺のカルチノイド/神経内分泌腫瘍（NET）は胸腺由来の低グレードの神経内分泌上皮性新生物である。

[解説]

大部分の腫瘍は被膜を有さず、腫瘍と周囲組織の境界が明瞭なものと高度な浸潤を伴うものがある。腫瘍の最大径は 20-200mm で平均は 80-100mm である。断面は灰白色で硬く、粒状で胸腺腫のような分葉構造を欠く。腫瘍細胞は均一性のある多角形で、比較的小型で円形核、細顆粒状のクロマチン、淡好酸性の細胞質を有する。多くの腫瘍では索状、ロゼット乗構造を呈するがその他花筈状、充実胞巣状、腺管状、柵状（バリセーディング）もみられる。さらに紡錘形細胞、色素沈着、アミロイド沈着、腫大細胞、粘液様、血管腫様、肉腫様がみられ、石灰化も多くみられる。

[歴史的背景]

胸腺カルチノイドの定型的カルチノイド、非定型的カルチノイドは胸腺神経内分泌癌の高分化型神経内分泌癌と分類されていた。低分化型として大細胞神経内分泌癌、小細胞癌がある。2015 年から胸腺神経内分泌腫瘍の低グレードとして定型的カルチノイド、中間グレードとして非定型的カルチノイドとされていたが NET の名称は推奨されずカルチノイドを用いる。

[コメント・本邦での状況]

胸腺カルチノイドは稀な腫瘍であり、胸腺腫瘍全体の 2~5%の発生で、全臓器の神経内分泌腫瘍の中では 0.2%の割合である。胸腺カルチノイドの患者の 25%に MEN1 症候群の家族歴がある。一方、MEN1 症候群の患者の 8 %に胸腺カルチノイドが発症する。

[診断基準のまとめ]

必須項目

診断で望まれる項目

- ・ 定型カルチノイド、異型カルチノイド：いずれもケラチンと神経内分泌マーカー（シナプトフィジンとクロモグラニン）を強く発現するが、通常 TTF1 は陰性である。
- ・ Ki67 は高グレードの大細胞神経内分泌癌や小細胞癌からカルチノイドを区別する場合有用である。特に挫滅した生検検体において。

Thymic neuroendocrine neoplasms - Neuroendocrine tumours

定型カルチノイド/神経内分泌腫瘍、グレード1

Typical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 1

ICD-O-3.2: 8240/3

[定義]

定型カルチノイドは核分裂数が2未満/2 mm²で壊死を欠く。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 低グレードの核所見を伴う原発性胸腺神経内分泌腫瘍(NET)で、神経内分泌構造（胞巣状、ロゼット構造など）を伴い、壊死はなく、核分裂数は2未満/2 mm²

Thymic neuroendocrine neoplasms - Neuroendocrine tumours

異型カルチノイド/神経内分泌腫瘍、グレード2

Atypical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 2

ICD-O-3.2: 8249/3

[定義]

異型カルチノイドは核分裂数が2-10/2 mm²、かつ/または壊死巣がある。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 定型カルチノイドと同様であるが、面胞壊死かつ/または2-10/2 mm²の核分裂数

Thymic neuroendocrine neoplasms -Neuroendocrine carcinomas

小細胞癌

Small cell carcinoma

ICD-O-3.2: 8041/3

[定義]

小型の神経内分泌細胞よりなる高悪性度の胸腺癌。

[解説]

胸腺神経内分泌腫瘍の約 10%を占める。性差はない。発生年齢は 60 歳前後（中央値 58 歳）。浸潤性に増殖し、肺、骨などの遠隔転移も多い。異所性 ACTH 産生を伴う場合には、Cushing 症候群を合併する。MEN とは関連性はない。他臓器の小細胞癌と同様の組織像である。肺小細胞癌の縦隔転移と鑑別は、臨床所見、画像所見の情報を合わせて判断する。

High-grade (grade 3) neuroendocrine tumour の診断名は用いないことが推奨される。

[歴史的背景]

肺腫瘍の項目を参照

[コメント・本邦での状況]

縦隔の高悪性度神経内分泌癌は希少であり、肺の診断基準に準じて診断されている。

[診断基準のまとめ]

必須項目

- ・ 画像診断で胸腺原発であること、他臓器からの転移、浸潤を除外すること、特徴的な組織形態像が診断には重要。形態学的特徴は下記の通りで、肺と同様である。
- ・ 核細胞質比の高い小型腫瘍細胞が密に増殖する。腫瘍細胞の大きさは、概ね小リンパ球 3 個分未満。細胞質は乏しく、卵円系～紡錘形を呈する。核分裂像は 2 mm^2 あたり 10 個を超え、平均、 2 mm^2 あたり 50 個程度みられ、しばしば壊死を伴う。腫瘍細胞は微細顆粒状のクロマチンを示し、核小体は目立たない。

診断で望まれる項目

- ・ 免疫染色で、少数の例外を除きケラチン陽性。ケラチン陰性の場合には、リンパ腫、Ewing 肉腫などの鑑別を慎重に行うこと
- ・ 神経内分泌マーカー（chromogranin A, synaptophysin, CD56）は大部分で陽性だが、診断には必須ではない。
- ・ Ki-67 標識率は概ね 50%を超え、80-100%のことも多い。
- ・ TTF-1 は陽性となりうる。
- ・ p40 陰性。

Thymic neuroendocrine neoplasms -Neuroendocrine carcinomas

混合型小細胞癌

Combined small cell carcinoma

ICD-O-3.2: 8045/

【定義】

小細胞癌に加え、それ以外の胸腺上皮性腫瘍（胸腺腫と他の組織型の胸腺癌）の成分を伴う腫瘍。

【解説】

併存する組織型として、胸腺腫、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌の報告がある。

【歴史的背景】

肺腫瘍の項目を参照

【コメント・本邦での状況】

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 小細胞癌以外の胸腺上皮性腫瘍の組織型を確認すること。胸腺腫でも胸腺癌でもよい。

Thymic neuroendocrine neoplasms -Neuroendocrine carcinomas

大細胞神経内分泌癌

Large cell neuroendocrine carcinoma

ICD-O-3.2: 8013/3

【定義】

大型腫瘍細胞が神経内分泌形態を示し、かつ免疫組織化学的に神経内分泌分化が陽性である高悪性度の胸腺癌。

【解説】

胸腺神経内分泌腫瘍の 14-26%を占める。前縦隔に好発し、血管を取り囲むように増殖する。小細胞癌とともに、神経内分泌癌に分類される。男性に多い。発生年齢は 60 歳前後に多い（中央値 57 歳）。多発性内分泌腫瘍症（MEN）とは関連性はない。High-grade (grade 3) neuroendocrine tumour の診断名は用いないことが推奨される。

【歴史的背景】

肺腫瘍の項目を参照

【コメント・本邦での状況】

大細胞神経内分泌癌様の形態を示すが神経内分泌マーカー発現を欠如するものは large cell carcinoma with neuroendocrine morphology と診断する。

肺では、INSM-1 も有用なマーカーだが、今後の検証が待たれる。

【診断基準のまとめ】

必須項目

- ・ 神経内分泌形態として、類器官胞巣，索状，ロゼット構造，胞巣辺縁部の柵状配列をとる。
- ・ 腫瘍細胞の細胞質は豊富で、小リンパ球の 3 倍を超える。
- ・ 核小体は明瞭でクロマチンは粗造から顆粒状。
- ・ 分裂像は 11 個/mm² 以上見られ、多くの症例では 70 個/mm² 以上。
- ・ 壊死があり、しばしば地図状で広範囲
- ・ 神経内分泌マーカー(chromogranin A, synaptophysin, CD56(NCAM1))の免疫染色で 1 つ以上が陽性

診断で望まれる項目

- ・ Ki-67 標識率は 30%を超え、通常は 40-80%程度。
- ・ CD5 陰性、CD117 は時に陽性、TTF-1 陰性、p40 陰性。

索引 -分類表

肺腫瘍		ICD-O	邦名
Eithelial tumours			
Papillomas			
	Squamous cell papilloma, NOS	8052/0	扁平上皮乳頭腫 NOS
	Squamous cell papilloma, inverted	8053/0	扁平上皮乳頭腫、内反性
	Glandular papilloma	8260/0	腺上皮乳頭腫
	Mixed squamous cell and glandular papilloma	8560/0	扁平上皮腺上皮混合型乳頭腫
Adenomas			
	Sclerosing pneumocytoma	8832/0	硬化性肺胞上皮腫
	Alveolar adenoma	8251/0	肺胞腺腫
	Papillary adenoma	8260/0	乳頭腺腫
	Bronchiolar adenoma / ciliated muconodular papillary tumour	8140/0	気管支腺腫／線毛性粘液結節性乳頭狀腫瘍 (CMPT)
	Mucinous cystadenoma	8470/0	粘液囊胞腺腫
	Mucous gland adenoma	8480/0	粘液腺腺腫
Precursor glandular lesions			
	Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0	異型腺腫樣過形成
Adenocarcinoma in situ			
	Adenocarcinoma in situ, non-mucinous	8250/2	上皮内腺癌、非粘液性
	Adenocarcinoma in situ, mucinous	8253/2	上皮内腺癌、粘液性
Adenocarcinomas			
Minimally invasive adenocarcinoma			
	Minimally invasive adenocarcinoma, non-mucinous	8256/3	微少浸潤性腺癌、非粘液性
	Minimally invasive adenocarcinoma, mucinous	8257/3	微少浸潤性腺癌、粘液性
Invasive non-mucinous adenocarcinoma			
	Lepidic adenocarcinoma	8250/3	置換型腺癌
	Acinar adenocarcinoma	8551/3	腺房型腺癌
	Papillary adenocarcinoma	8260/3	乳頭型腺癌
	Micropapillary adenocarcinoma	8265/3	微小乳頭型腺癌
	Solid adenocarcinoma	8230/3	充実型腺癌
Invasive mucinous adenocarcinoma			
	Invasive mucinous adenocarcinoma	8253/3	浸潤性粘液性腺癌

	Mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma	8254/3	粘液・非粘液混合腺癌
Other adenocarcinoma			
	Colloid adenocarcinoma	8480/3	コロイド腺癌
	Fetal adenocarcinoma	8333/3	胎児型腺癌
	Adenocarcinoma, enteric-type	8144/3	腸型腺癌
	Adenocarcinoma, NOS	8140/3	腺癌 NOS
Squamous precursor lesions			
	Squamous cell carcinoma in situ	8070/2	扁平上皮内癌
	Mild squamous dysplasia	8077/0	扁平上皮軽度異形成
	Moderate squamous dysplasia	8077/2	扁平上皮中等度異形成
	Severe squamous dysplasia	8077/2	扁平上皮高度異形成
Squamous cell carcinomas			
	Squamous cell carcinoma, NOS	8070/3	扁平上皮癌 NOS
	Squamous cell carcinoma, keratinizing	8071/3	角化型扁平上皮癌
	Squamous cell carcinoma, non-keratinizing	8072/3	非角化型扁平上皮癌
	Basaloid squamous cell carcinoma	8083/3	類基底細胞型扁平上皮癌
	Lymphoepithelial carcinoma	8082/3	リンパ上皮腫瘍
Large cell carcinomas			
	Large cell carcinoma	8012/3	大細胞癌
Adenosquamous carcinomas			
	Adenosquamous carcinoma	8560/3	腺扁平上皮癌
Sarcomatoid carcinomas			
	Pleomorphic carcinoma	8022/3	多形癌
	Giant cell carcinoma	8031/3	巨細胞癌
	Spindle cell carcinoma	8032/3	紡錘細胞癌
	Pulmonary blastoma	8972/3	肺芽腫
	Carcinosarcoma	8980/3	癌肉腫
Other epithelial tumours			
	NUT carcinoma	8023/3	NUT 癌
	Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumour	8044/3	胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍
Salivary gland-type tumours			
	Pleomorphic adenoma	8940/0	多形腺腫
	Adenoid cystic carcinoma	8200/3	腺様嚢胞癌
	Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3	上皮筋上皮癌

	Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	粘表皮癌
	Hyalinizing clear cell carcinoma	8310/3	硝子化明細胞癌
	Myoepithelioma	8982/0	筋上皮腫
	Myoepithelial carcinoma	8982/3	筋上皮癌
Lung neuroendocrine neoplasms			
Precursor lesion			
	Diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0	びまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成
Neuroendocrine tumours			
	Carcinoid tumour, NOS / neuroendocrine tumour, NOS	8240/3	カルチノイド腫瘍 NOS/神経内分泌腫瘍 NOS
	Typical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 1	8240/3	定型カルチノイド/神経内分泌腫瘍、グレード1
	Atypical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 2	8249/3	異型カルチノイド/神経内分泌腫瘍、グレード2
Neuroendocrine carcinomas			
	Small cell carcinoma	8041/3	小細胞癌
	Combined small cell carcinoma	8045/3	混合型小細胞癌
	Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	大細胞神経内分泌癌
	Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	複合型大細胞神経内分泌癌
Tumours of ectopic tissues			
	Melanoma	8720/3	黒色腫
	Meningioma	9530/0	髄膜腫
Mesenchymal tumours specific to the lung			
	Pulmonary hamartoma	8992/0	肺過誤腫
	Chondroma	9220/0	軟骨腫
	Diffuse lymphangiomatosis	9170/3	びまん性リンパ管腫症
	Pleuropulmonary blastoma	8973/3	胸膜肺芽腫
	Intimal sarcoma	9137/3	血管内膜肉腫
	Congenital peribronchial myofibroblastic tumour	8827/1	先天性気管支周囲筋線維芽細胞腫
	Pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 fusion	8842/3	EWSR1-CREB1 融合肺粘液性肉腫
PEComatous tumours			
	Lymphangioliomyomatosis	9174/3	リンパ管脈管平滑筋腫症
	PEComa, benign	8714/0	良性血管周囲類上皮細胞腫
	PEComa, malignant	8714/3	悪性血管周囲類上皮細胞腫
Haematolymphoid tumours			

	MALT lymphoma	9699/3	節外性濾胞辺縁帯粘膜関連リンパ組織型リンパ腫（MALT リンパ腫）
	Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	9680/3	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 NOS
	Lymphomatoid granulomatosis, NOS	9766/1	リンパ腫様肉芽腫症 NOS
	Lymphomatoid granulomatosis, grade 1	9766/1	リンパ腫様肉芽腫症, グレード 1
	Lymphomatoid granulomatosis, grade 2	9766/1	リンパ腫様肉芽腫症, グレード 2
	Lymphomatoid granulomatosis, grade 3	9766/3	リンパ腫様肉芽腫症, グレード 3
	Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3	血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫
	Langerhans cell histiocytosis	9751/1	ランゲルハンス細胞組織球症
	Erdheim–Chester disease	9749/3	エルドハイム・チェスター病

中皮腫瘍	ICD-O	邦名	胸腺腫瘍
Benign and preinvasive mesothelial tumours			
	Adenomatoid tumour	9054/0	アデノマトイド腫瘍
	Well-differentiated papillary mesothelial tumour†	9052/1	高分化乳頭状中皮腫瘍
	Mesothelioma in situ	9050/2	前浸潤性中皮腫
Mesothelioma			
	Localized mesothelioma†	9050/3	限局型中皮腫
	Diffuse mesothelioma, NOS†	9050/3	びまん性中皮腫
	Sarcomatoid mesothelioma	9051/3	肉腫型中皮腫
	Epithelioid mesothelioma	9052/3	上皮型中皮腫
	Mesothelioma, biphasic	9053/3	二相型中皮腫
Haematolymphoid tumours			
	Primary effusion lymphoma	9678/3	原発性体腔液リンパ腫
	Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation	9680/3	慢性炎症関連びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

胸腺腫瘍	ICD-O	邦名
Epithelial tumours		
Thymomas		
	Thymoma, NOS	8580/3
	Thymoma, type A	8581/3
	Thymoma, type AB	8582/3
	Thymoma, type B1	8583/3
	Thymoma, type B2	8584/3
	Thymoma, type B3	8585/3

	Micronodular thymoma with lymphoid stroma	8580/1	リンパ性間質を伴う小結節性胸腺腫
	Metaplastic thymoma	8580/3	化生性胸腺腫
	Lipofibroadenoma	9010/0	脂肪線維腺腫
Squamous carcinomas			
	Squamous cell carcinoma, NOS	8070/3	扁平上皮癌
	Basaloid carcinoma	8123/3	類基底癌
	Lymphoepithelial carcinoma	8082/3	リンパ上皮癌
Adenocarcinomas			
	Adenocarcinoma, NOS	8140/3	腺癌 NOS
	Low-grade papillary adenocarcinoma†	8260/3	低異型度乳頭状腺癌
	Thymic carcinoma with adenoid cystic carcinoma-like features	8200/3	腺様嚢胞癌様胸腺癌
	Adenocarcinoma, enteric-type	8144/3	胸腺腸型腺癌
Adenosquamous carcinomas			
	Adenosquamous carcinoma	8560/3	腺扁平上皮癌
NUT carcinomas			
	NUT carcinoma	8023/3	NUT 癌
Salivary gland-like carcinomas			
	Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	粘表皮癌
	Clear cell carcinoma	8310/3	明細胞癌
	Sarcomatoid carcinoma	8033/3	肉腫様癌
	Carcinosarcoma	8980/3	同上
Undifferentiated carcinomas			
	Carcinoma, undifferentiated, NOS	8020/3	未分化癌, 分類不能
Thymic carcinomas			
	Thymic carcinoma, NOS	8586/3	胸腺癌, 分類不能
Thymic neuroendocrine neoplasms			
Neuroendocrine tumours			
	Carcinoid tumour, NOS / neuroendocrine tumour, NOS	8240/3	カルチノイド腫瘍 NOS/神経内分泌腫瘍 NOS
	Typical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 1	8240/3	定型カルチノイド/神経内分泌腫瘍、グレード1
	Atypical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 2	8249/3	異型カルチノイド/神経内分泌腫瘍、グレード2
Neuroendocrine carcinomas			
	Small cell carcinoma	8041/3	小細胞癌

	Combined small cell carcinoma	8045/3	混合型小細胞癌
	Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	大細胞神經內分泌癌