

微小検体における原発不明がんの病理診断

佐藤仁哉

防医大誌 (2025) 50 (1) : 12–17

要旨：針生検検体や穿刺吸引検体等の微小検体による組織型診断や、原発不明がん cancer of unknown primary (CUP) の原発巣同定は、治療が細分化されている今日、ますます重要になっている。病理医はヘマトキシリン・エオジン染色標本を詳細に観察するとともに、免疫組織化学的マーカーも駆使して正確な診断に至るよう努めている。本稿では原発不明がんの診断における免疫組織化学染色の有用性と限界について概説する。

索引用語： 原発不明がん ／ 免疫組織化学

緒 言

原発不明がん cancer of unknown primary (CUP) は、組織学的に転移巣と判明しているにもかかわらず、十分な検索を経てもなお原発巣が不明な悪性腫瘍と定義され^{1, 2)}、新規に診断された悪性腫瘍の1–5%がCUPとされる¹⁾。用語の定義として、本稿では、上皮性、非上皮性すべてを含めた悪性腫瘍全般を平仮名の「がん」、上皮性悪性腫瘍を「癌」または「癌腫」と記載する。「原発巣」とは、悪性腫瘍が最初に発生した臓器の病巣であり、「転移巣」とは、悪性腫瘍が転移した臓器での病巣を指す。近年、分子標的療法等、治療法が細分化されるなか、針生検検体や穿刺吸引検体等の微小検体で、病理医が原発巣の推定を依頼されることも少なくない。正確な診断のためには、画像所見等を含めた臨床所見と、病理所見との総合的な評価が不可欠である。病理診断にあたっては、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色による詳細な観察が重要であることは論を待たないが、免疫組織化学染色が有用であることが少なくない。本稿では微小検体での原発不明がんの原発推定に関して、免疫組織化学的マーカーを中心に概説する。はじめに、特に微小検体で問題となる標本の質について触れたのち、HE染

色での鑑別診断について述べ、最後に癌腫の原発巣推定につき、ケラチン及び臓器特異的マーカーにわけて述べる。なお、紙面の都合上、本稿では肉腫や血液系腫瘍を含めた非上皮性腫瘍に関しては割愛し、癌腫（すなわち原発不明癌）を中心に解説する。

1. 標本の質

針生検検体や穿刺吸引検体等の微小検体での病理診断にあたっては、標本の質が重要であることをあらためて強調しておきたい。標本に乾燥や変性、挫滅が加わると、診断はきわめて困難となる。また、サンプリングエラーの問題も重要である。仮に腫瘍の中心から採取されたとしても、壊死ばかりでviableな腫瘍細胞が採取されていないこともある。腫瘍辺縁部だと、腫瘍被膜や腫瘍周囲の間質反応部のみが採取され、正しい診断に至らない原因となる。なるべく壊死部を避け、viableな腫瘍成分を採取することが肝要である。

2. HE染色での鑑別診断

原発巣推定にあたっては、組織型を正確に診断することがきわめて重要となる。病理医はまずHE染色をよく観察し、それが上皮性腫瘍(す

なわち癌腫) (腺癌, 扁平上皮癌, 尿路上皮癌, 肝細胞癌, 腎細胞癌, 神経内分泌腫瘍, 未分化癌など) なのか, 非上皮性腫瘍 (肉腫, 悪性リンパ腫, 白血病, 悪性黒色腫, 中皮腫など) なのか, 胚細胞腫瘍 (セミノーマ, 胎児性癌, 卵黄嚢腫瘍, 絨毛癌, 奇形腫など) なのかを考察する³⁾。HE染色で注目すべき点としては, 核及び細胞質の所見, 腫瘍細胞が構成する特徴的な構造などがある。腺腔形成や角化など明らかな分化傾向があれば, 癌腫の組織型診断は比較的容易である。低分化な癌腫の場合は, 癌腫とそれ以外の腫瘍の鑑別に免疫組織化学染色が有用である場合がある。スクリーニング的に用いられる免疫組織化学染色として, 癌腫のケラチン, 悪性黒色腫のS-100タンパク, 悪性リンパ腫のleukocyte common antigen (LCA, CD45RB), 胚細胞性腫瘍のSALL4などがある⁴⁾。癌腫の場合, その組織型は頻度の高い順に, 高～中分化腺癌 (60%), 低分化腺癌 (25%), 扁平上皮癌 (5%), 未分化癌 (5%), 神経内分泌腫瘍 (5%) とされている³⁾。HE染色で原発巣推定が比較的容易な癌腫には, 甲状腺の乳頭癌 (すりガラス状の核, 核溝, 核内細胞質封入体などが特徴), 前立腺の腺房腺癌 (比較的均一な類円形核, やや淡明な細胞質, 篩状構造などが特徴) (図1), 大腸の管状腺癌 (高円柱状腫瘍細胞が特徴), 淡明細胞型腎細胞癌 (大型で淡明な細胞質が特徴), 乳腺の浸潤性小葉癌 (比較的小型で均一な腫瘍細胞が索状に配列する像が

特徴) などがある。Pentheroudakisらによる1944年から2000年までの原発不明がんの剖検症例のレビューでは, 884例中644例 (73%) で原発巣が同定され, 原発巣として多いのは, 肺 (27%), 膵臓 (24%), 肝臓/胆道 (8%), 腎臓/副腎 (8%), 大腸 (7%), 胃 (6%), 卵巣/子宮 (4%), 前立腺 (2%) であったとされる⁵⁾。

3. 癌腫の原発巣推定のための免疫組織化学染色

以下は原発不明の上皮性悪性腫瘍 (原発不明癌) について記す。原発不明癌の免疫組織化学染色を考える際, ケラチンとそれ以外の臓器特異的マーカーにわけて考えるとわかりやすい。

(1) ケラチン

ケラチンは上皮細胞に発現する中間径フィラメントで, 従来より低分化癌が上皮由来であることの証明に広く用いられてきた⁶⁾。ただし, 軟部腫瘍のなかにも, 滑膜肉腫, 類上皮肉腫, 脊索腫, 悪性中皮腫, 類上皮血管肉腫など, 上皮分化を示すものがあることは知っておく必要がある。

原発不明癌の診断においては, 特にケラチン7 (K7) とケラチン20 (K20) の組み合わせが汎用される^{1-3, 7, 8)}。主にK7+/K20+パターンを示すものには, 胃癌, 膵癌, 胆道癌, 卵巣粘液癌, 尿路上皮癌, K7+/K20-パターンを示すものには, 肺腺癌, 乳癌, 膵癌, 胃癌, 卵巣癌 (非粘液性癌), 子宮内膜癌, 胆道癌, 甲状腺

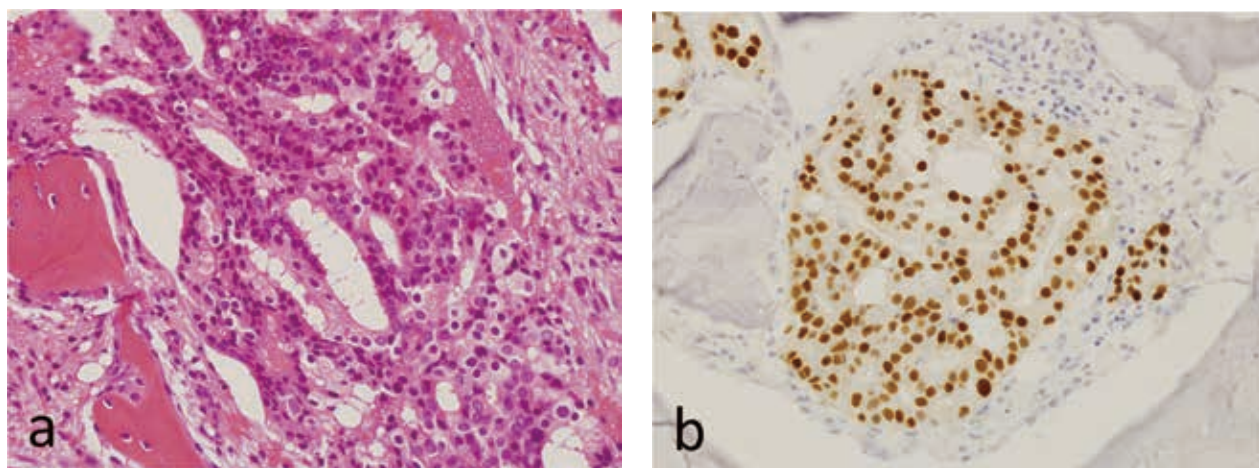


図1. 前立腺癌の椎骨転移

- a. HE染色像。比較的均一な類円形核と淡好酸性胞体を有する腫瘍細胞が, 篩状構造を示しながら増殖している。
b. NKX3.1の免疫組織化学染色。腫瘍細胞の核に陽性像が認められる。

癌, K7-/K20+パターンを示すものには, 大腸癌, Merkel細胞癌, K7-/K20-パターンを示すものには, 前立腺癌, 肝細胞癌, 腎明細胞癌, 副腎皮質癌などがある^{1-3, 7, 8)}。

(2) 臓器特異的マーカー

臓器特異性の高いマーカーとして, thyroid transcription factor-1 (TTF-1) (肺癌, 甲状腺癌), prostate specific antigen (PSA) (前立腺癌), paired box gene 8 (PAX8) (卵巣癌, 腎癌, 子宮体癌), thyroglobulin (甲状腺癌), estrogen receptor (ER) (乳癌, 子宮内膜癌, 卵巣漿液性癌), caudal type homeobox transcription factor-2 (CDX2) (大腸癌) などがある^{1, 9)}。これらには, 細胞質ないし膜に染色されるものと, 核に染色される転写因子とがある。一般的に, 細胞質に染まるマーカーは, その発現が腫瘍細胞の分化度に左右され, 腫瘍内で均一に染まらないことがあるのに対し, 核に染まる転写因子は, 腫瘍細胞の分化度に左右されず, 腫瘍全体に染まることが多い⁹⁾。なお, 扁平上皮癌の診断の補助には, p63, p40, K5/6が用いられることが多いが, 扁平上皮癌の原発巣推定に有用なマーカーは知られていない¹⁾。

a. 乳癌

乳癌のマーカーとしては, ER, gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP-15), mammaglobin, GATA binding protein 3 (GATA3) があり, それぞれ80%, 30%, 50%, >90%の陽性率とされる⁷⁾。ERは子宮内膜や卵巣などの婦人科癌のほか, 甲状腺癌¹⁰⁾や皮膚付属器癌¹¹⁾, 肺癌^{7, 9)}でも一部の症例で陽性になると報告されている。GCDFP-15は, 唾液腺癌や皮膚汗腺の癌でも陽性になることがよく知られている¹²⁾。GATA3は後述するように, 尿路上皮癌でも陽性となるほか, 副甲状腺癌や皮膚の扁平上皮癌, 基底細胞癌, 付属器癌でも高頻度に陽性となる²⁾。

b. 肺癌

TTF-1は, DNA結合性転写因子の一種で, 胎生期に甲状腺, 間脳, 呼吸上皮に特異的に発現する^{13, 14)}。TTF-1は, 感度, 特異度ともに高い肺腺癌のマーカーとされており, 非粘液性肺腺癌の大部分が陽性を示す¹⁵⁾。肺腺癌での陽性率は70-90%である²⁾。TTF-1は後述するように甲

状腺癌のマーカーとしても有用である。

Napsin Aは, surfactant protein Bの成熟に必須のプロテアーゼで, II型肺胞上皮細胞や肺泡マクロファージの細胞質に存在する^{16, 17)}。肺腺癌での陽性率は60-80%である²⁾。TTF-1と並び, 感度, 特異度の高い肺腺癌のマーカーであるが, 卵巣の明細胞癌でも陽性になることが知られている¹⁸⁾。

TTF-1やnapsin Aは, 肝外胆管癌や胆嚢癌でも陽性になることが報告されている^{19, 20)}。

c. 大腸癌

CDX2は, 腸管上皮細胞の増殖や分化に重要な役割を果たす転写因子で²¹⁾, ほぼすべての大腸癌がCDX2陽性である(陽性率: 80-100%)^{2, 22)}。その他, 胃癌の40-60%, 膵/胆管癌の30-50%, 卵巣の粘液癌や類内膜癌の40-60%で陽性となる²⁾。Villinは微絨毛に存在するアクチン結合タンパクで, 消化管の腺癌に広く陽性となる²³⁾。大腸癌での陽性率は80-90%とされる²⁾。Special AT-rich sequence binding protein 2 (SATB2) は, CDX2よりさらに特異性の高い大腸癌マーカーとされ, 陽性率は80-100%である²⁾。なお, SATB2は通常型骨肉腫をはじめ, 骨形成性腫瘍の多くで陽性となり, 有用な骨芽細胞分化 (osteoblastic differentiation) のマーカーでもある^{24, 25)}。

d. 肝細胞癌

肝臓は癌の転移のもっとも多い臓器のひとつであり, 肝細胞癌と転移性癌との鑑別を要することも多い。Hepatocyte paraffin 1 (HepPar-1) は, 感度の高い肝細胞癌マーカーとされているが, 低分化肝細胞癌では陽性率は高くない²⁾。肝細胞癌での陽性率は70-90%である²⁾。Glypican-3は, 肝細胞癌のほかに, 卵黄嚢腫瘍や卵巣明細胞癌にも陽性を示す²⁶⁾。Arginase-1は, HepPar-1, glypican-3に比して, 感度, 特異度が高いとされている²⁷⁾。Arginase-1の肝細胞癌での陽性率は80-90%である²⁾。

e. 婦人科癌

漿液性癌は, ER, Wilms tumor 1 (WT1), PAX8等に陽性となる⁹⁾。WT1は, 漿液性癌と卵巣癌のそれ以外との組織型との鑑別に有用である⁹⁾。それに対して, PAX8は多くの婦人科癌で陽性となる。PAX8の陽性率は卵巣の非粘液性癌で90-100%, 卵巣の粘液性癌で10-40%, 子宮内

膜癌で90-100%, 子宮頸癌で90-100%とされる²⁾。PAX8は, 甲状腺, 腎臓, ミューラー管の発生に重要な役割を果たす転写因子で, これらの臓器の原発癌で陽性となる⁹⁾。前述したように, napsin Aが卵巣明細胞癌で陽性となる。大腸癌のマーカーであるCDX2は, 卵巣粘液癌でも高率に陽性を示すため, 両者の鑑別には注意が必要である²⁸⁾。これに対して, 別の大腸癌マーカーであるSATB2は, 卵巣粘液癌には陰性であるため, 両者の鑑別に有用とされる²⁹⁾。

f. 前立腺癌

PSAは, 1980年代から用いられている前立腺癌のマーカーで³⁰⁾, 現在も有用性が高い。PSAの前立腺癌での陽性率は85-95%とされる²⁾。NKX3.1も, 感度, 特異度の高い前立腺癌マーカーである³¹⁾ (図1)。NKX3.1の前立腺癌での陽性率は90-100%とされる²⁾。

g. 甲状腺癌

Thyroglobulinは, 1980年代より用いられてきた甲状腺癌のマーカーで^{32, 33)}, 甲状腺癌での陽性率は80-90%である²⁾。TTF-1は, thyroglobulinよりも感度が高いとされ⁹⁾, 髄様癌でも陽性となる³⁴⁾。TTF-1の甲状腺癌での陽性率は80-100%である²⁾。PAX8は甲状腺の臓器形成に重要で, 甲状腺の乳頭癌, 濾胞癌のほぼ100%で陽性となる⁹⁾。また, TTF-1は肺腺癌でも陽性になるのに対し, PAX8は肺腺癌では陰性となるため, PAX8は甲状腺癌と肺腺癌との鑑別に有用である。

h. 尿路上皮癌

尿路上皮癌は, K7, K20がともに陽性を示す。p63とp40は, 扁平上皮癌, 尿路上皮癌のマーカーとなる⁹⁾。核転写因子のGATA3は, 前述した乳癌とともに, 90%以上の尿路上皮癌で陽性となる⁹⁾。Uroplakinは尿路上皮癌に対して特異度は高いが, 感度は低いとされる⁸⁾。Uroplakin 2の尿路上皮癌での陽性率は50-80%, uroplakin 3の尿路上皮癌での陽性率は15-50%である²⁾。

i. 腎細胞癌

腎細胞癌は, ケラチン (AE1/AE3) とvimentinの両者に陽性となるのが特徴の一つである⁸⁾。PAX8は, 腎の発生に重要な転写因子で, 通常型 (淡明細胞型) や乳頭型の腎細胞癌で陽性と

なる⁹⁾。PAX8の腎細胞癌での陽性率は85-95%である²⁾。前述したように, 甲状腺癌や婦人科癌でも陽性となる。

j. 副腎皮質癌

副腎皮質癌は, AE1/AE3, K7, K20いずれも陰性となる⁸⁾。陽性マーカーとしては, inhibin- α , Melan A, calretinin, steroidogenic factor-1 (SF-1) が知られている²⁾。これらは性腺の性索間質腫瘍にも陽性を示す⁸⁾。副腎皮質癌でのinhibin- α , Melan A, calretininの陽性率はいずれも85-95%とされる²⁾。

結 語

微小検体における原発不明がんの診断に有用な免疫組織化学染色について概説した。免疫組織化学染色は有用なツールであるが, 非特異的染色や例外もありうるため, 過信するとかえって混乱を招くこともある。病理医は, まず十分にHE染色を観察し, 目的を絞って免疫組織化学染色を用いることが重要である。

利 益 相 反

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本臨床腫瘍学会編: 原発不明がん診療ガイドライン, 改訂第2版, 南江堂, 東京, 2018.
- 2) Conner JR, Hornick JL: Metastatic carcinoma of unknown primary: Diagnostic approach using immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol*. 22: 149-167, 2015.
- 3) National Comprehensive Cancer Network®, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]) Version 2. 2025.
- 4) Elsheikh TM, Silverman JF: Fine needle aspiration and core needle biopsy of metastatic malignancy of unknown primary site. *Mod Pathol*. 32: 58-70, 2019.
- 5) Pentheroudakis G, Goulinopoulos V, Pavlidis N: Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer*. 43: 2026-2036, 2007.
- 6) Gabbiani G, Kapanci Y, Barazzzone P, et al.: Immunochemical identification of intermediate-sized filaments in human neoplastic cells. A diagnostic aid for the surgical pathologist. *Am J Pathol*. 104: 206-216, 1981.
- 7) 吉田朗彦: 原発不明癌の診断. 病理と臨床 38臨増: 397-404, 2020.
- 8) 森永正二郎: 原発不明がんの免疫染色. 病理と臨床 35: 137-151, 2017.
- 9) Kandalaf PL, Gown AL: Practical applications in

- immunohistochemistry: Carcinomas of unknown primary site. *Arch Pathol Lab Med.* 140: 508-523, 2016.
- 10) Diaz NM, Mazoujian G, Wick MR.: Estrogen-receptor protein in thyroid neoplasms. An immunohistochemical analysis of papillary carcinoma, follicular carcinoma, and follicular adenoma. *Arch Pathol Lab Med.* 115: 1203-1207, 1991.
 - 11) Swanson PE, Mazoujian G, Mills SE, et al.: Immunoreactivity for estrogen receptor protein in sweat gland tumors. *Am J Surg Pathol.* 15: 835-841, 1991.
 - 12) Wick MR, Ockner DM, Mills SE, et al.: Homologous carcinomas of the breasts, skin, and salivary glands: a histologic and immunohistochemical comparison of ductal mammary carcinoma, ductal sweat gland carcinoma, and salivary duct carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 109: 75-84, 1998.
 - 13) Guazzi S, Price M, De Felice M, et al.: Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays a novel DNA binding specificity. *EMBO J.* 9: 3631-3639, 1990.
 - 14) Lazzaro D, Price M, De Felice M, et al.: The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development.* 113: 1093-1104, 1991.
 - 15) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al.: International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 6: 244-285, 2011.
 - 16) Kadivar M, Boozari B.: Applications and limitations of immunohistochemical expression of "Napsin-A" in distinguishing lung adenocarcinoma from adenocarcinomas of other organs. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 21: 191-195, 2013.
 - 17) Bishop JA, Sharma R, Illei PB.: Napsin A and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant mesothelioma. *Hum Pathol.* 41: 20-25, 2010.
 - 18) Kandalafi PL, Gown AM, Isacson C.: The lung-restricted marker napsin a is highly expressed in clear cell carcinomas of the ovary. *Am J Clin Pathol.* 142: 830-836, 2014.
 - 19) Surrey LF, Frank R, Zhang PJ, et al.: TTF-1 and Napsin-A are expressed in a subset of cholangiocarcinomas arising from the gallbladder and hepatic ducts: continued caveats for utilization of immunohistochemistry panels. *Am J Surg Pathol.* 38: 224-227, 2014.
 - 20) Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, García-Gómez MA, et al.: Thyroid Transcription Factor-1 Expression in Adenocarcinomas of the Bile Duct. *Int J Surg Pathol.* 24: 24-28, 2016.
 - 21) Silberg DG, Swain GP, Suh ER, et al.: Cdx1 and cdx2 expression during intestinal development. *Gastroenterology.* 119: 961-971, 2000.
 - 22) Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, et al.: CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 27: 303-310, 2003.
 - 23) Moll R, Robine S, Dudouet B, et al.: Villin: a cytoskeletal protein and a differentiation marker expressed in some human adenocarcinomas. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 54: 155-169, 1987.
 - 24) Conner JR, Hornick JL.: SATB2 is a novel marker of osteoblastic differentiation in bone and soft tissue tumours. *Histopathology.* 63: 36-49, 2013.
 - 25) Machado I, Navarro S, Picci P, et al.: The utility of SATB2 immunohistochemical expression in distinguishing between osteosarcomas and their malignant bone tumor mimickers, such as Ewing sarcomas and chondrosarcomas. *Pathol Res Pract.* 212: 811-816, 2016.
 - 26) Maeda D, Ota S, Takazawa Y, et al.: Glypican-3 expression in clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Mod Pathol.* 22: 824-832, 2009.
 - 27) Sang W, Zhang W, Cui W, et al.: Arginase-1 is a more sensitive marker than HepPar-1 and AFP in differential diagnosis of hepatocellular carcinoma from nonhepatocellular carcinoma. *Tumour Biol.* 36: 3881-3886, 2015.
 - 28) Kir G, Gurbuz A, Karateke A, et al.: Clinicopathologic and immunohistochemical profile of ovarian metastases from colorectal carcinoma. *World J Gastrointest Surg.* 2: 109-116, 2010.
 - 29) Moh M, Krings G, Ates D, et al.: SATB 2 expression distinguishes ovarian metastasis of colorectal and appendiceal origin from primary ovarian tumors of mucinous or endometrioid type. *Am J Surg Pathol.* 40: 419-432, 2016.
 - 30) Nadji M, Tabei SZ, Castro A, et al.: Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer.* 48: 1229-1232, 1981.
 - 31) Gurel B, Ali TZ, Montgomery EA, et al.: NKX3.1 as a marker of prostatic origin in metastatic tumors. *Am J Surg Pathol.* 34: 1097-1105, 2010.
 - 32) Albores-Saavedra J, Nadji M, Civantos F, et al.: Thyroglobulin in carcinoma of the thyroid: an immunohistochemical study. *Hum Pathol.* 14: 62-66, 1983.
 - 33) Franklin WA, Mariotti S, Kaplan D, et al.: Immunofluorescence localization of thyroglobulin in metastatic thyroid cancer. *Cancer.* 50: 939-945, 1982.
 - 34) Bejarano PA, Nikiforov YE, Swenson ES, et al.: Thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in thyroid neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 8: 189-194, 2000.

Pathological diagnosis of cancer of unknown primary (CUP) using small specimens

Kimiya SATO

J. Natl. Def. Med. Coll. (2025) **50** (1) : 12 – 17

Abstract: In the current era of targeted therapies, histological diagnosis and identification of the primary site of a cancer of unknown primary (CUP) using small specimens, such as those obtained via needle and fine-needle aspiration biopsies, are becoming increasingly important. Pathologists undertake detailed observations of hematoxylin–eosin-stained specimens and use immunohistochemical staining to reach a precise diagnosis. This article outlines the usefulness and limitations of immunohistochemical staining for diagnosing CUP.

Key words: cancer of unknown primary (CUP) / immunohistochemistry