

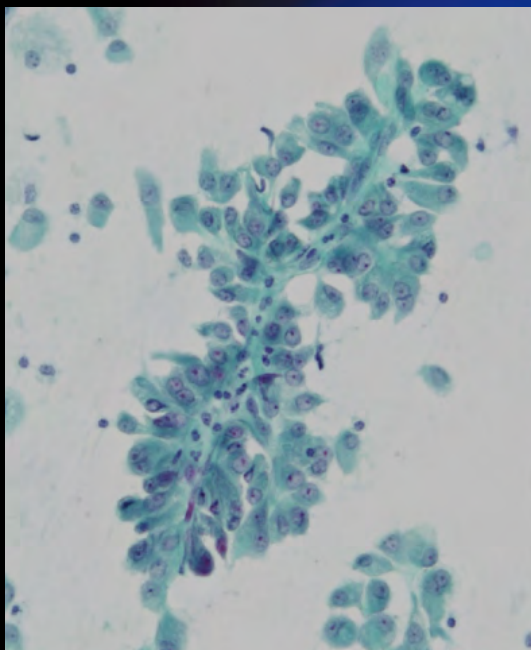
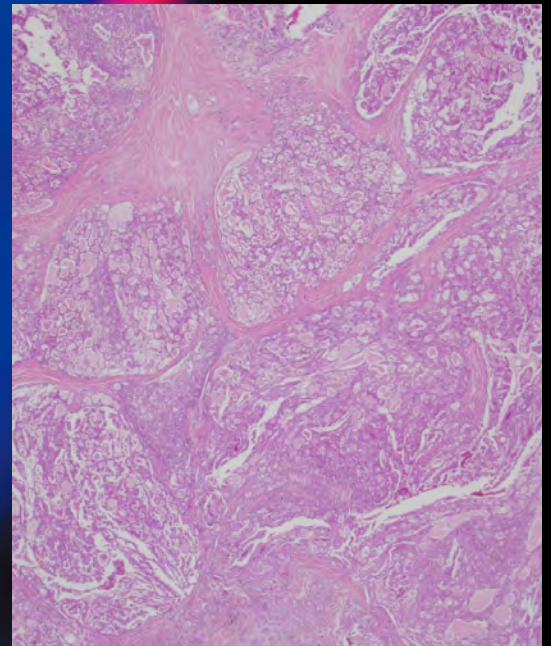
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第54巻 第4号 平成27年7月

日本臨床細胞学会雑誌

THE JOURNAL
OF THE JAPANESE
SOCIETY OF CLINICAL
CYTOLOGY



公益社団法人
日本臨床細胞学会

<http://www.jscc.or.jp/>

Vol.54 No.

July 2015

4

目 次

編集委員巻頭言	岡田 真也
〈原 著〉	
当院における乳腺粘液癌 11 例の細胞学的検討	高知赤十字病院病理診断科部 井上 香・他 (233)
内視鏡的逆行性胆管膵管造影下ブラシ細胞診における BD シュアパス™液状化細胞診の診断精度と標本適否の検討	東京慈恵会医科大学附属病院病理部 堀口 絢奈・他 (238)
〈症 例〉	
肺原発悪性黒色腫の 1 例	神戸市立医療センター西市民病院臨床検査技術部 宮川 祥治・他 (244)
核内および細胞質内封入体を認めた悪性中皮腫の 1 例	獨協医科大学病院病理部 町田 浩美・他 (250)
腺房細胞癌との鑑別に苦慮した mammary analogue secretory carcinoma の 1 例	熊本市立熊本市市民病院病理診断科 志賀 有紗・他 (258)
扁平上皮癌への分化を伴う充実腺管癌と分泌癌が併存した乳癌の 1 例	川崎医科大学附属川崎病院病理部 成富 真理・他 (264)
慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫 (chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma : CLL/SLL) 経過中に Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) 様細胞が出現した 1 例	地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館検査部 築地 秀典・他 (270)
〈短 報〉	
多嚢胞性変化を伴った乳腺扁平上皮癌の 1 例	川崎医科大学附属川崎病院病理部 日野 寛子・他 (275)
投稿規定	(277)
編集委員会	(284)

＊

〈表紙写真〉

唾液腺 mammary analogue secretory carcinoma

(左：パパニコロウ染色, 右：H-E 染色) (志賀有紗・他, 左：Photo. 2b, 259 頁, 右：Photo. 4, 260 頁)

CONTENTS

Editorial.....Shinya Okada

Original Articles

- Cytological analysis of 11 cases with mucinous carcinoma of the breast in our hospital
Kaori Inoue, et al. (Dept. of Diag. Path., Kochi Red Cross Hosp., Kochi)(233)
- Diagnostic accuracy of BD SurePath™ liquid-based cytology in endoscopic retrograde cholangiopancreatography
—A Direct-to-vial study—
Ayana Horiguchi, et al. (Dept. of Path., Jikei Univ. Hosp., Tokyo)(238)

Clinical Articles

- A case of primary malignant melanoma of the lung
Shoji Miyagawa, et al. (Dept. of Clin. Lab., Kobe City Med. Center West Hosp., Hyogo)(244)
- A case of malignant mesothelioma containing intranuclear and intracytoplasmic inclusions
Hiromi Machida, et al. (Div. of Surg. Path., Dokkyo Univ. Hosp., Tochigi)(250)
- A case of mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland (MASC)
diagnosed originally as acinic cell carcinoma
Arisa Shiga, et al. (Dept. of Path., Kumamoto City Hosp., Kumamoto)(258)
- A case of breast cancer coexisting with solid tubular carcinoma together with
squamous cell differentiation and secretory carcinoma
Mari Naritomi, et al. (Dept. of Path., Kawasaki Med. School Kawasaki Hosp., Okayama)(264)
- A case of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with Hodgkin/
Reed-Sternberg-like cells distinct from Hodgkin lymphoma
Hidenori Tsukiji, et al. (Dept. of Clin. Lab., Saga-Ken Medical Centre Koseikan, Saga)(270)

Brief Note

- A case of squamous cell carcinoma of the mammary gland with multiple cystic lesions
Hiroko Hino, et al. (Dept. of Path., Kawasaki Med. Univ. Kawasaki Hosp., Okayama)(275)

Notice to contributors.....(277)

Cover Photo

- Mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland
(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Arisa Shiga, et al., Left : Photo. 2b, p259, Right : Photo. 4, p260)



編 集 委 員 卷 頭 言

Shinya Okada

岡田真也

(株) 保健科学東日本病理部

▶ 本邦の細胞診の現状と新たな問題点、今後、本学会が決断すべきこと



我が国は今年、戦後70年を迎えますが、先の大戦での日・独・伊の三国同盟国の中で、最も戦後問題を抱える当事国となっています。敗戦国として自己主張を自粛してきた本邦独特の対応が様々な国際問題へと発展し、特に東アジアの近隣諸国との問題は大変重く、世界規模の「喧嘩状態」から「戦争も辞さない領土問題」の様相さえ呈しています。アメリカ主導の戦後教育がなされ、そこに思想、主義などの様々な政治・外交問題が絡み、当事国共通の十分な歴史認識の検討さえ難しい状態です。国として反省すべき点の再確認と理不尽な反日運動への毅然とした対応を世界に体现できるように、憲法第9条の解釈や法整備には熟慮し、国際的協力体制の下、現時点で最善かつ熟考された本邦の主張を「安倍談話」に期待したいです。更にどんな小さなことでもいいですが、今も戦後を生きる我々個人に、一体何ができるのかを考えていくことが重要です。より良き我々の世界、そして次の世代のために。

さてここで、本学会にも真剣に対応すべき課題に注目したいです。細胞診検査は本邦に年間2500万件もあると言われていています。集団検診、生検の難しい病変や部位、異型細胞の経過観察、治療の効果判定など、様々なシチュエーションにおいて、低侵襲で安く簡便な病理学的検査が行えるため、細胞診は医療現場において重要な検査としての地位を確立しています。細胞診スクリーニングは臨床検査技師法や衛生検査技師法で規定された検査業務の一貫です。しかし陽性判定すなわち「細胞診断」は治療方針の決定に大きく影響し、保険医療機関では医科診療報酬点数表第13部に医療法に基づく「医行為」として認識され、保険点数の請求が可能となっています。一方、保険医療機関以外での細胞診検査数も非常に多く、年々増加し、その正確な実数を把握できていないのが現状です。本邦細胞診の約7割(1800万件/年)が非保険医療機関である登録衛生検査所でスクリーニングされていると推定されています。その内の疑陽性～陽性例は推定約4%、72万件/年があり、それらは衛生検査所、大学医局や細胞診専門医個人宅へも搬送され、「判定」されています。正確な細胞診は患者様にとって大変重要な医療情報であることは言うまでもありません。しかし依頼件数増加に比例し、細胞診に係わる医療事故も徐々に増加し、その賠償額は急増しています。以前は衛生検査所の「病理検査報告」は意見書として扱われ、誤診責任は病理管理料を請求している臨床医/病院に重く、衛生検査所/細胞診専門医の責任は「注意



義務違反」の扱いであることが多かったようです。ところが近年、衛生検査所と病理専門医/細胞診専門医へ非常に重い責任を課す判例が出始め、「病理検査報告書」が「病理検査診断書」に相当する責任を追及されるようになってきています。すなわち細胞診検査業務に関わる全ての人が医療紛争の重責を担う危険性があります。衛生検査所は「保険医療機関」ではないものの、「医療機関」としての解釈が曖昧のまま、臨床医/病院との間で保険点数請求の出来ない自由契約に基づく「医療情報サービス業」として扱われ、「細胞検査」の報告が行われています。これに対して日本病理学会では、登録衛生検査所での「病理検査」の是非が問われています。病理学会 HP 掲載の「行動指針 2015」は壮大な計画であり、病理開業に向けた社会制度の確立を筆頭に、主に病理組織診断に関する医療制度改革が急速に押し進められています。しかし医療現場、特に地域医療の現状と臨床開業医の要望、そこに行政・司法上の多くの問題が複雑に絡み、解決が非常に難しいです。その改革の波は、本学会でも大きく影響し始め、細胞診に関わる様々な人の立場によって、複雑な問題があります。今後の細胞検査士の職場、臨床医と病理医を含めた細胞診指導医の陽性判定診断の在り方や診断場所、陰性例も含めた精度管理と診断医のサインの必要性、細胞診と組織診の整合性の管理体制、的確な臨床情報の入手法、衛生検査所の細胞診指導医の必要性など、検討すべき課題は多く、係わる対象人数の規模は病理学会よりも、もっと大きくなるのではと心配しています。患者様のためのみならず、衛生検査所は様々な立場の人達が生活に直結する収入源を確保している場所であり、その社会的貢献は大変重要です。今後、この問題は広く意見を募り、十分に検討されるべきと思います。本学会でどんな決断が下されるのか、その成り行きを私は固唾を飲んで見守る心境です。

さて今回、本学会誌は8編の素晴らしい論文を掲載することが出来ました。原著として、「乳腺粘液癌 11 例」では混合型で時に経験される神経内分泌癌や微小乳頭癌成分の同定を細胞学的に検討し、予後推定の可能性を提唱しています。「ERCP 下ブラシによる LBC の診断精度の検討」では採取細胞量の少ない胆管・膵管細胞診の technical error をいかに改善するか検討しています。これらは細胞診の精度向上に貢献する意義のある論文です。症例報告として、「肺原発悪性黒色腫」は非常にまれな報告で、「副耳下腺の mammary analogue secretory carcinoma」では腺房細胞癌との鑑別について、「扁平上皮癌分化を伴う充実腺管癌と分泌癌の併存乳癌」では多彩な細胞像が詳細に検討され、「CLL/SLL 経過中に出現した HRS 様細胞」では Hodgkin リンパ腫との鑑別、「核内・細胞質内封入体を持つ中皮腫」では電顕的に粗面小胞体の異常形態についてです。「多嚢胞状扁平上皮癌」の短報もあり、いずれも新しい知見と診断に役立つ情報です。著者達の熱意を是非、感じ取っていただきたいです。

細胞診は患者様に対する責任が重大で、学ぶべきことが非常に多い反面、生涯にわたって勉強する楽しさを私達に提供してくれる学問であると思います。本学術誌が皆様の知的好奇心に火をつけ、更なる細胞診の発展に繋がることを願います。

原 著

当院における乳腺粘液癌 11 例の細胞学的検討

井上 香 和田有加里 小原 昌彦 水野 圭子 黒田 直人

高知赤十字病院病理診断科部

目的：新 WHO 分類では粘液癌は純粋型として A 型と B 型に分類されているが、混合型も日常診断で遭遇する。細胞診断において新 WHO 分類に基づいた検討や純粋型と混合型とを比較した検討は少ない。

方法：今回われわれは乳腺原発の粘液癌 11 例を、新 WHO 分類に基づいて細胞学的に検討した。

成績：純粋型は 5 例、混合型は 6 例であり、純粋型は A 型が 1 例、B 型が 4 例であり、混合型の粘液癌成分は全例 B 型であり、うち 1 例では粘液癌成分に神経内分泌癌や微小乳頭状癌成分も含有していた。細胞学的には純粋型の A 型と B 型の鑑別は細胞質と核の性状より可能のように思われたが、純粋型ないしは混合型の B 型成分と神経内分泌癌の成分との細胞学的類似性から鑑別は困難であった。しかし、浸潤癌非特定型を有する 2 例では細胞診標本でも細胞質内小腺腔の存在で、その成分を推定することが可能で、微小乳頭状癌成分も腫瘍胞巣が小型均一な集団で、EMA の免疫染色を加えることにより推定可能であった。

結論：純粋型の A 型と B 型の細胞学的鑑別は可能である。純粋型と混合型との細胞学的鑑別は背景粘液量、核異型、細胞質内小腺腔に注目することにより、混合型の神経内分泌癌以外の成分を同定することが重要である。

Key words : Mucinous carcinoma, Type A, Type B, Micropapillary carcinoma

I. はじめに

粘液癌は組織学的に多彩であり、粘液癌の診断自体は豊富な粘液に由来する特徴的な臨床像や細胞所見のために診断を下すことは困難なことではない。しかし、純粋型と混合型の細胞診所見に関する報告も少なく、さらに近年同定された、A 型、B 型、微小乳頭型に関する細胞診所見に関する報告もいまだ少ないのが現状である。A 型は孤在性細胞や少数の細胞からなる集塊が目立ち、B 型は細胞成分が密で大型の細胞集塊を形成し、後者はしばしば神経内分泌

癌への分化を示すことによって特徴づけられる腫瘍である。今回われわれは粘液癌の純粋型 (A 型、B 型)、混合型の頻度や、さまざまな亜分類を細胞診所見から推定することが可能かどうか intrinsic subtype に準じた代替分類について検討した。

II. 対象および方法

2005 年 1 月～2013 年 10 月の間に当院で手術にて乳腺原発粘液癌の診断が確認され、細胞診断標本も採取されていた 11 例について検討を行った。まず、粘液癌を純粋型と混合型に分け、純粋型は最近の WHO 分類にも記載されている A 型と B 型に分類し、さらに混合型の粘液癌成分も再分類し、混合型の他の成分も WHO 分類に従って診断した。これらの分類に基づいて細胞像の比較を行った。細胞学的判定は細胞質の性状は顆粒状、均質状、淡明として 3 分類に分け判定し、核クロマチンの性状は顆粒状、細顆粒状と 2 分類で判定した。核小体は小型、腫大に分けて判定し、核形は整、不整に分類し、N/C 比は軽度 (50%未満)、中

Cytological analysis of 11 cases with mucinous carcinoma of the breast in our hospital

Kaori INOUE, C. T., I. A. C., Yukari WADA, C. T., Masahiko OHARA, C. T., I. A. C., Keiko MIZUNO, C. T., Naoto KURODA, M. D.

Department of Diagnostic Pathology, Kochi Red Cross Hospital

論文別刷請求先 〒780-8562 高知県高知市新本町 2 の 13 の 51 高知赤十字病院病理診断科部 井上 香

平成 26 年 12 月 10 日受付

平成 27 年 5 月 1 日受理

Table 1 Clinicopathological summary of 11 cases with mucinous carcinoma

Case	Size	Histological type	Follow-up	Recurrence metastasis
1	1.3 cm	Pure type A	27 months	—
2	4.0 cm	Pure type B	54 months	—
3	3.9 cm	Pure type B	74 months	—
4	1.1 cm	Pure type B	52 months	—
5	0.3 cm	Pure type B	27 months	—
6	2.8 cm	Mixed (type B + neuroendocrine)	29 months	—
7	2.0 cm	Mixed (type B + neuroendocrine)	108 months	—
8	1.3 cm	Mixed (type B + neuroendocrine)	50 months	—
9	6.5 cm	Mixed (type B + neuroendocrine)	19 months	—
10	3.7 cm	Mixed (type B + neuroendocrine + micropapillary + invasive carcinoma, NOS)	76 months	—
11	2.4 cm	Mixed (type B + invasive carcinoma, NOS)	11 months	—

NOS, not otherwise specified

Table 2 Summary of pure type

	Type A	Type B
Cytoplasm	Homogeneous	Granular
Chromatin	Fine-granular	Granular
Nucleoli	Small	Enlarged

等度 (50%以上 70%未満), 高度 (70%以上) に分けて判定した. 各症例において ER, PgR, Ki-67 の免疫染色および HER2 の免疫染色ないしは FISH 結果に基づいて, intrinsic subtype に準じた代替分類にて判定し, クロモグラニン A, シナプトフィジンの免疫染色にて神経内分泌への分化の有無も検討した. 微小乳頭状増殖の確認のために EMA の免疫染色を施行した. なお, 本研究は当院の倫理委員会の承認を得た.

III. 結 果

今回検討された症例の内訳を Table 1 に示す. 症例は全例女性であり, 年齢分布は 44~91 歳であり, 平均 69.0 歳であった. 純粋型は 5 例存在し, 内訳は A 型が 1 例, B 型が 4 例あり, 一方, 混合型は 6 例存在した. 混合型の粘液癌成分は全例 B 型に分類されが, 1 例は微小乳頭状癌成分を含む粘液癌も認められた (症例 10). 混合型の 4 例は神経内分泌癌を含有しており, 1 例は神経内分泌癌, 微小乳頭状癌, 浸潤癌非特定型が混在し (症例 10), 1 例は浸潤癌非特殊型であった (症例 11). 経過観察が 11~108 ヶ月 (平均 47.9 ヶ月) 行われ, すべての症例で再発転移はみられなかった. 肉眼所見では純粋型では半透明なゼリー状所見を示す成分のみで構成されているのに対し, 混合型では粘液の含有に乏しく, ゼリー状部位と白色で充実性部位が観察された. Table 2 に純粋型の細胞学的特徴の要約を示す. 純粋型では A, B 型ともに核が類円形で, N/C 比は高いもの

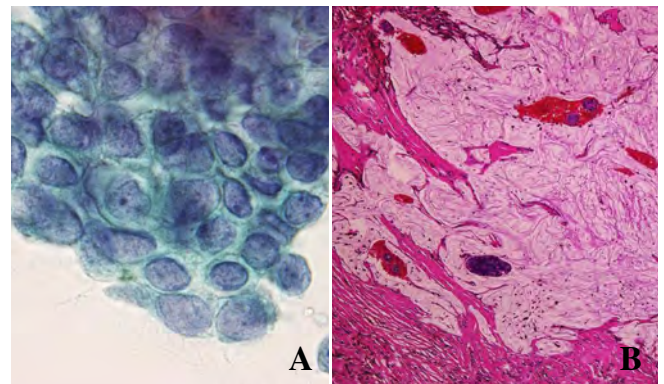


Photo. 1 Type A. The cytoplasm is homogeneously stained with light green and nuclear chromatin shows a fine granular pattern. Nucleoli are small (A: Papanicolaou staining, $\times 100$, B: Hematoxylin and eosin staining, $\times 4$).

が多かったが, A 型では細胞質が均質で, クロマチンが細顆粒状で, 核小体が小型であった (Photo. 1) が, B 型では細胞質が顆粒状で, 核クロマチンも顆粒状で, 核小体は腫大する傾向がみられた (Photo. 2). Table 3 に混合型の細胞学的特徴の要約を示す. 混合型では粘液癌成分と神経内分泌癌の核, 細胞質所見が組織像と細胞像の対比をしても類似している場合が多く, 鑑別が困難であったが, 浸潤癌非特定型を含む症例 5, 10, 11 では細胞質内小腺腔が確認された (Photo. 3). また, 症例 10 では微小乳頭状癌成分を思わせる 3~20 細胞程度の細胞数からなる小型細胞集塊が確認され (Photo. 4), 標本 10 での微小乳頭状の成分は細胞診断でも EMA の免疫細胞化学により, 極性の逆転現象が確認された. 免疫染色による神経内分泌癌への分化は 8 例に認められ, 3 例で陰性であり, 陰性のうち 1 例は純粋型 (症例 1) で, 2 例は混合型 (症例 7, 11) であった. Intrinsic subtype に準じた代替分類では全例において Luminal A-like を示した.

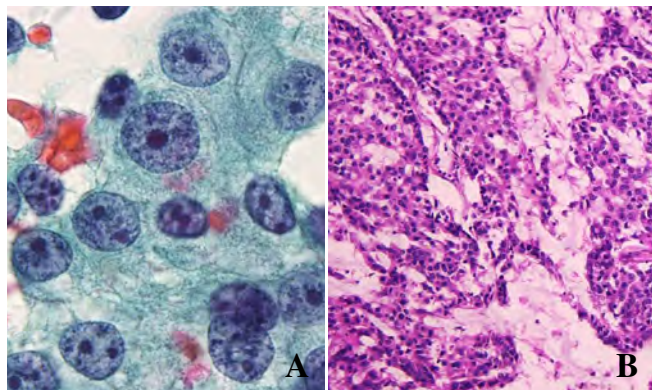


Photo. 2 Type B. The cytoplasm is granular and the nuclear chromatin pattern is also granular. Nucleoli are generally enlarged (A: Papanicolaou staining, $\times 100$, B: Hematoxylin and eosin staining, $\times 4$).

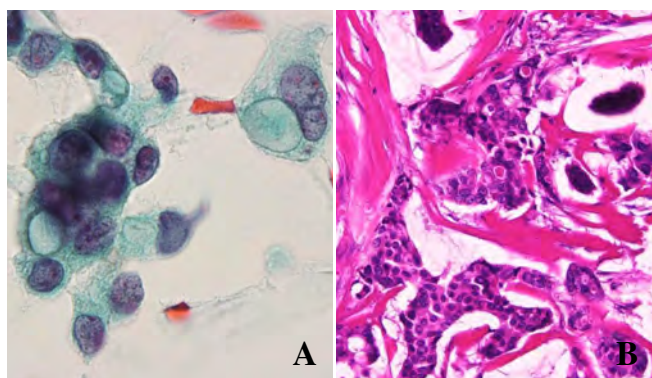


Photo. 3 Intracytoplasmic lumina are observed in invasive carcinoma, not otherwise specified (NOS) (A: Papanicolaou staining, $\times 100$, B: Hematoxylin and eosin staining, $\times 20$).

IV. 考 察

粘液癌には純粋型と浸潤癌に随伴するものが知られている。今回の検討でも純粋型5例で、混合型が6例であり、ほぼ同頻度で認められた。純粋型の粘液癌のマンモグラフィと超音波検査の感度は76.5%, 94.7%をいずれも良好であり、臨床診断で粘液癌が疑われるケースも多いので、診断に難渋はしない¹⁾。穿刺吸引細胞診における粘液癌の診断の感度も良好であることが報告されている²⁾。今回の肉眼的検討でも粘液のない充実性腫瘤部を認識することで粘液癌成分と混合型の粘液癌以外の成分との鑑別は可能のように思われる。粘液癌の細胞診断においては通常のパパニコロウ染色よりもギムザ変法やThinPrepによる液状処理細胞診のほうが観察者間の診断一致率が高まるとの報告もある³⁾。しかし、純粋型と浸潤癌を合併する混合型

Table 3 Summary of mixed type

	Mucinous component	Neuroendocrine component	Other finding
Cytoplasm	Granular	Granular	
Chromatin	Granular	Granular	
Nucleoli	Enlarged	Enlarged	ICL micropapillary

ICL, intracytoplasmic lumina

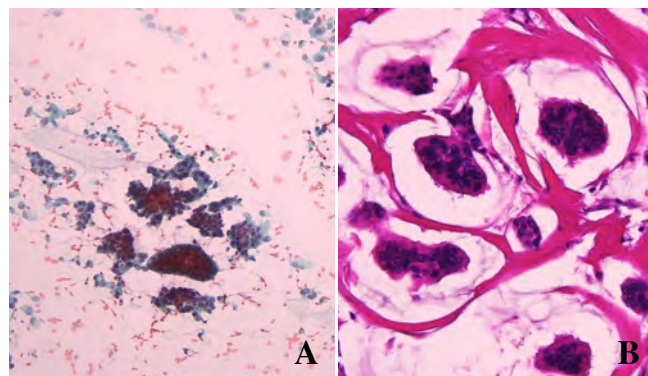


Photo. 4 Small clusters consisting of three to twenty cells are seen, which suggests invasive micropapillary carcinoma (A: Papanicolaou staining, $\times 10$, B: Hematoxylin and eosin staining, $\times 20$).

では予後が異なり、前者は再発・転移例も少なく良好であるが、後者では予後が必ずしも良好でない。穿刺吸引細胞診断でも両者を鑑別して診断する視点は重要であるように思われる^{2,4)}。最近の穿刺吸引細胞診の検討による報告によれば、純粋型粘液癌では粘液が豊富で、小型核を有し、核膜は整であるが、混合型粘液癌では粘液が乏しく、大型核を有し、核膜不整であることで鑑別できると報告されている⁵⁾。HUMARA (the human androgen-receptor gene) によるクローナリティー解析ではいくつかの粘液癌は浸潤癌に由来すると推察されている⁶⁾。

また、近年、微小乳頭状のパターンを有する粘液癌も報告されており⁷⁾、本研究でも1例に観察された。細胞学的には真の乳頭状構築は観察されず、打ち釘状の細胞がみられ、粘液のない微小乳頭状癌で観察されるような砂粒体もしばしば観察されることが報告されることもある^{7,8)}。粘液癌と同様に予後良好という報告もあるが、通常の微小乳頭癌と同様にリンパ管侵襲やリンパ節転移をきたしやすく、予後不良という報告もあり、細胞診でもしっかり認識して診断する必要があるように思われる^{7,9,10)}。微小乳頭パターンが純粋型粘液癌の20%に観察されたとの報告もみられ、直接リンパ管と接する傾向も乏しく、このようなものは良好な経過をたどるのではないかと推察される¹¹⁾。しか

し、当面は粘液癌成分の中に潜む微小乳頭状パターンを見逃さない姿勢が重要なように思われる。

一方、最新の WHO 分類では粘液癌は A 型と B 型に分類されているが、A 型は細胞成分が少なく、神経内分泌癌への分化を示さないが、B 型では細胞成分が豊富で、神経内分泌癌への分化がみられる点が知られている。疫学上、A 型と B 型には年齢分布に違いがみられ、A 型では平均年齢 75 歳と B 型よりも 20 年高齢者に発生することが報告されている¹¹⁾。トランスクリプトーム解析では B 型は神経内分泌癌と連続性のスペクトラムを形成し、A 型は異なる疾患ではないかと推察されている¹²⁾。今回の検討では A 型と B 型の細胞学的鑑別は可能であり、B 型と神経内分泌癌との鑑別は困難であったが、このトランスクリプトーム解析の結果が反映されているように思われる。乳腺の粘液性病変による糖鎖の免疫組織化学による研究では、A 型は mucocele-like lesion に類似したパターンをとり、B 型では solid papillary carcinoma と類似したパターンをとる¹³⁾。今回の検討でも B 型は純粋型でも混合型でも神経内分泌癌の形態を示すものが多く、免疫染色でも神経内分泌癌への分化を多くの症例で確認できた。

粘液癌における intrinsic subtype に準じた代替分類の検討では Luminal A-like, B-like に分類されるものが多いようである¹⁴⁾。今回の検討でも純粋型、混合型にかかわらず、全例においていわゆる Luminal A-like を示していた。Array CGH による粘液癌の検討では純粋型と混合型の粘液癌成分と浸潤癌の両者の成分の大きな違いはなく、混合型も粘液癌に分類することが妥当であるという報告があるが、両者の予後や混合型の中でも神経内分泌癌以外の成分と粘液癌成分の根本的な形態学的な違いもあるので、今後の混合型粘液癌の取扱いについてもさらなる検討が必要であるように思われる¹⁵⁾。

今回の症例では intrinsic subtype に準じた代替分類が Luminal A-like を示し、予後不良を示す組織型が少数であったことが、すべての症例において再発転移を示さない予後良好な経過を示す要因と考えられ、より多くの症例の検討が必要であるように思われる。

V. 結 語

粘液癌は純粋型と混合型に分類されるが、細胞診断でも両者を分けることは背景粘液量や核異型の程度、細胞質内小腺腔に注目することで可能であり、予後の違いが報告されている現在、細胞検査士は鑑別に努力する必要がある。A 型と B 型の分類も細胞集団の大きさに注目することで可能と思われるが、症例の集積により今後のさらなる検討

が待たれる。

著者らは開示すべき利益相反はありません。

本論文の要旨は第 55 回日本臨床細胞学会春期大会にて報告した。

Abstract

Objective : According to the new WHO classification, mucinous carcinoma of the breast is subdivided into types A and B as a pure type, but we often encounter mixed subtypes. There are only a few reports on cytological diagnostic studies on mucinous carcinoma based on the new WHO classification and comparison studies of the pure and mixed types of mucinous carcinoma.

Study Design : In this study, we investigated 11 cases of mucinous carcinoma of the breast, based on the new WHO classification.

Results : There were five cases of pure type including one type A tumor and four type B tumors and six cases of mixed type of type B mucinous carcinoma, of which contained neuroendocrine carcinoma and micropapillary carcinoma. The distinction between types A and B seems to be possible, based on the characteristics of cytoplasm and nuclei. However, the distinction between the type B component of both the pure and mixed type and neuroendocrine carcinoma was difficult because of the cytological similarity. The identification of invasive carcinoma and tumors not otherwise specified (NOS in two tumors was possible due to the presence of intracytoplasmic lumina. Additionally, the identification of micropapillary carcinoma was possible because of cytologic small clusters and the application of EMA immunocytochemistry.

Conclusion : It is important to identify the components in mucinous carcinoma, with the exception of neuroendocrine carcinoma in the mixed type, as some reports have shown that the prognosis of the mixed type is worse than the pure type.

文 献

- 1) Park, S., Koo, J., Kim, J. H., Yang, W. I., Partk, B. W., Lee, K. S. Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of breast in Korea : Comparison with invasive ductal carcinoma-not otherwise specified. J Korean Med Sci 2010 ; 25 : 361-368.
- 2) Manfrin, E., Falsirollo, F., Remo, A., Reghellin, D., Mariotto, R., Dalfior, D., et al. Cancer size, histotype, and cellular grade may limit the success of fine-needle aspiration cytology for screen-detected breast carcinoma. Cancer Cytopathol 2009 ; 117 : 491-499.
- 3) Laucirica, R., Bentz, J. S., Khalbuss, W. E., Clayton, A. C., Souers, R. J., Moriarty, A. T. Performance characteristics of mucinous (colloid) carcinomas of the breast in fine-needle aspirates. Observations from the college of American pathologists interlaboratory comparison program in nongynecologic cytopathology. Arch Pathol Lab Med 2011 ; 135 : 1533-1538.

- 4) Cao, A. Y., He, M., Liu, Z. B., Di, G. H., Wu, J., Lu, J. S., et al. Outcome of pure mucinous breast carcinoma compared to infiltrating ductal carcinoma : A population-based study from China. *Ann Surg Oncol* 2012 ; 19 : 3019-3027.
- 5) Cyrta, J., Addreiuolo, F., Azoulay, S., Balleyguier, C., Bourgier, C., Mazouni, C., et al. Pure and mixed mucinous carcinoma of the breast : fine needle aspiration cytology findings and review of the literature. *Cytopathology* 2013 ; 24 (6) : 377-384.
- 6) Kato, N., Endo, Y., Tamura, G., Katayama, Y., Motoyama, T. Mucinous carcinoma of the breast : A multifaceted study with special reference to histogenesis and neuroendocrine differentiation. *Pathol Int* 1999 ; 49 : 947-955.
- 7) Ng, W. K. Fine-needle aspiration cytology findings of an uncommon micropapillary variant of pure mucinous carcinoma of the breast. Review of patients over an 8-year period. *Cancer Cytopathol* 2002 ; 96 : 280-288.
- 8) Jain, J., Khurana, N., Rao, S., Garg, A., Kaza, R. C. M. Psammomatous colloid carcinoma of the breast with micropapillary pattern. *Breast J* 2011 ; 18 : 178-180.
- 9) Bal, A., Joshi, K., Sharma, S. C., Das, A., Verma, A., Wig, J. D. Prognostic significance of micropapillary pattern in pure mucinous carcinoma of the breast. *Int J Surg Pathol* 2008 ; 16 : 251-256.
- 10) Barbashina, V., Corben, A. D., Akram, M., Vallejo, C., Tan, L. K. Mucinous micropapillary carcinoma of the breast : an aggressive counterpart to conventional pure mucinous tumors. *Hum Pathol* 2013 ; 44 : 1577-1585.
- 11) Ranade, A., Batra, R., Sandhu, G., Chitale, R. A., Balderacchi, J. Clinicopathological evaluation of 100 cases of mucinous carcinoma of breast with emphasis on axillary staging and special reference to a micropapillary pattern. *J Clin Pathol* 2010 ; 63 : 1043-1047.
- 12) Weigelt, B., Geyer, F. C., Horlings, H. M., Kreike, B., Halfwerk, H., Reis-Filho, J. S. Mucinous and neuroendocrine breast carcinomas are transcriptionally distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *Mod Pathol* 2009 ; 22 : 1401-1414.
- 13) Kim, D., Jung, W. H., Koo, J. S. Expression of MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC5B in mucinous lesions of the breast. *Pathobiology* 2012 ; 79 : 144-153.
- 14) Alvarenga, C. A., Paracidino, P. I., Alvarenga, M., Gomes, M., Dufloth, R., Zeferino, L. C., et al. Reappraisal of immunohistochemical profiling of special histological types of breast carcinomas : A study of 121 cases of eight different subtypes. *J Clin Pathol* 2012 ; 65 : 1066-1071.
- 15) Lacroix-Triki, M., Suarez, P. H., Mackay, A., Lambros, M. B., Natrajan, R., Savage, K., et al. Mucinous carcinoma of the breast is genomically distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *J Pathol* 2010 ; 222 : 282-298.

内視鏡的逆行性胆管膵管造影下ブラシ細胞診における BD シュアパス™液状化細胞診の診断精度と標本適否の検討

堀口 絢奈^{1,2)} 梅澤 敬^{1,2)} 梅森 宮加^{1,2)} 土屋 幸子¹⁾
石橋 智美³⁾ 副島友莉恵²⁾ 沢辺 元司²⁾ 清川 貴子⁴⁾
池上 雅博⁴⁾ 鷹橋 浩幸¹⁾

東京慈恵会医科大学附属病院病院病理部¹⁾, 東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科分子病態検査学分野²⁾,
東京慈恵会医科大学第三病院病院病理部³⁾, 東京慈恵会医科大学病理学講座⁴⁾

目的: BD シュアパス™法を用いた内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) 下ブラシによる細胞診の診断精度と標本適否について試みた。

方法: 2013年4月~2014年12月で, ERCP 下ブラシ細胞診が施行された31例を対象とした。細胞を採取したブラシ先端を切断してBD サイトリッチ™レッド保存液が入ったバイアルに回収し, BD シュアパス™標本を1枚作製した。細胞診は, negative, suspicious, positive, unsatisfactory に分類し, 組織診断と比較した。

成績: 31例の内訳は negative: 9例, suspicious: 8例, positive: 14例, unsatisfactory: 0例であった。Positiveとした14例のうち, 組織診が行われ, adenocarcinoma と診断されたのは7例であった。BD シュアパス™標本の塗抹範囲は13mm 円内に限られ, 直接塗抹法でみられるアーチファクトはみられず, 細胞は良好に保存されていた。

結論: BD シュアパス™法は, 不適正要因を排除したクオリティーの高い塗抹標本作製することが可能であり, 診断精度の向上に寄与する。

Key words : Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, BD SurePath™, Liquid based cytology

I. はじめに

内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography: 以下 ERCP) 下ブラシ細胞診は, 直接塗抹法による報告が主流であり¹⁻⁸⁾, Liquid based cytology (以下: LBC) での報告は乏しい⁹⁻¹²⁾。直接塗抹法では, 乾燥による細胞崩壊, 血液, 粘液, 炎症細胞の影響により, 腫瘍細胞が不明瞭になることがあり^{9,10,12,13)}, 標準化された標本作製法が必要である。直接塗抹法において, 塗抹する細胞量や標本枚数は標本作製者間による個人差が生じ, また乾燥や挫滅による変性を受けるため多岐に渡る塗抹標本が作製され, それが原因で診断が困難になることが多い。

LBC は, 子宮頸部擦過細胞診で不適正標本を減らす目的

Diagnostic accuracy of BD SurePath™ liquid based cytology in endoscopic retrograde cholangiopancreatography—A Direct-to-vial study—

Ayana HORIGUCHI^{1,2)}, C. T., I. A. C., Takashi UMEZAWA^{1,2)}, C. T., I. A. C., Miyaka UMEMORI^{1,2)}, C. T., I. A. C., Sachiko TSUCHIYA¹⁾, C. T., I. A. C., Tomomi ISHIBASHI³⁾, C. T., I. A. C., Yurie SOEJIMA²⁾, M. T., Motoji SAWABE²⁾, M. D., Takako KIYOKAWA⁴⁾, M. D., Masahiro IKEGAMI⁴⁾, M. D., Hiroyuki TAKAHASHI¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Jikei University Hospital

²⁾Section of Molecular Pathophysiology, Graduate School of Health Care Sciences, Tokyo Medical and Dental University

³⁾Department of Pathology, Jikei University Daisan Hospital

⁴⁾Department of Pathology, Jikei University School of Medicine

論文別刷請求先 〒105-8471 東京都港区西新橋3の19の18 東京慈恵会医科大学附属病院病院病理部 梅澤 敬

平成26年11月5日受付

平成27年4月16日受理

で開発され、海外では子宮頸部擦過細胞診でスタンダードとなっている。非婦人科においても利用されつつあり、穿刺吸引、擦過、尿や体腔液などの報告がある¹⁴⁻¹⁶⁾。

LBCの最大の利点は、採取細胞を直接保存液に回収するため、乾燥による細胞崩壊や採取細胞の損失を改善できることである^{17,18)}。BD シュアパスTM法においては、BD サイトリッチTMレッド保存液を用いて血液や粘液を溶血・除去し、用手法により簡便に標本作製が可能である^{19,20)}。

当院では、ERCP下ブラシ細胞診においてBD シュアパスTM法を実施しており、その診断精度と標本適否について報告する。

II. 方 法

2013年4月～2014年12月の期間に実施された胆管を対象としたERCP下ブラシ細胞診は31例であった。ブラシ先端は切断して、BD サイトリッチTMレッド保存液（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）5mlが入ったバイアルに直接回収した。提出されたバイアルは、以下の手順でBD シュアパスTM標本を用手法で1枚作製した。1) ブラシに付着した細胞や粘液等を回収するためにブラシをピンセットで挟んで上下させ、ブラシに付着した採取細胞をそぎ落とした。2) ブラシを含む検体全量をスピッツに移し、2000G、2分遠心後、デカンテーションにより上清を除去した。3) 沈渣に蒸留水500 μ lを加えて十分に混和し、専用のプレコートスライド（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）にチャンバーをセットし全量滴下した。4) 10分間静置後、95%アルコールで洗浄した。Papanicolaou染色はティッシュュー・テック プリズマ（サクラ精機株式会社）で行った。細胞診断は、negative, suspicious, positive, unsatisfactoryの4つのカテゴリーに分類した。

III. 結 果

ERCP下ブラシ細胞診の結果をTable 1に示した。31例の平均年齢は66.2歳（33～81歳）であった。細胞診断の内訳はnegative: 9例, suspicious: 8例, positive: 14例, unsatisfactory: 0例であった。そのうち組織診が行われた13例は、benign: 2例, atypical cells: 3例, adenocarcinoma: 8例であった。細胞診positiveで組織診が実施された8例の組織診断はatypical cells: 1例, adenocarcinoma: 7例であった。

回収された細胞は、13mm円内の限られた範囲内に塗抹され、血液や粘液等の夾雑物は除去され、正常の胆管上皮細胞や腫瘍細胞の断片が良好な保存状態で塗抹されていた

(Photo. 1)。Adenocarcinomaは細胞密度が著しく高く、不規則に分岐する立体的な細胞集塊を形成し (Photo. 1D)、シート状で規則的な配列を示す胆管上皮細胞との区別が容易であった (Photo. 1B)。また、腫瘍細胞は、クロマチンが増量し、細胞異型が目立つ小集塊が含まれ、明瞭に観察することが可能であった (Photo. 2)。膵頭十二指腸切除標本では、胆管粘膜に浸潤性に増殖するadenocarcinomaを認め (Photo. 3)、粘膜内に明らかな腫瘍形成はみられなかった。

細胞診でsuspiciousとした症例のうち組織診が実施された3例はcholangitisとatypical glandular cells, adenocarcinomaとそれぞれ診断された。3例とも細胞診では採取細胞は良好に回収されていたが、異型細胞の数が乏しいことが原因で、良悪の診断にいたらなかった。BD シュアパスTM法は、直接塗抹法でみられた、乾燥による細胞崩壊、血液や炎症細胞によるアーチファクトが全例で排除できた。

IV. 考 察

ERCPは、十二指腸乳頭から専用カテーテルで逆行性に胆管・膵管へ造影剤を注入しながら透視撮影を行う侵襲性の高い検査である。多くの細胞を採取することが困難であるため、粘膜の一部から採取された限られた検体での診断が求められることが多い。直接塗抹法によるERCP下ブラシ細胞診の診断精度に対する報告をまとめると、感度は33～57%、特異度は97～100%であり、感度は低いの特異度は高く、偽陰性が多いことが指摘されている¹⁻⁸⁾。Logronoら¹³⁾は、偽陰性の原因として、sampling errorが67%、technical errorが17%、interpretative errorが17%と報告し、technical errorとしては、血液や炎症細胞の重なり、細胞崩壊をあげている。これらのアーチファクトは診断精度を著しく低下させるため、technical errorを改善することにより、interpretative errorの減少に寄与すると考えられる。

LBCの最大の利点は、採取した細胞を直接バイアルに回収して固定するため、採取細胞を100%回収し、細胞崩壊や乾燥による影響を改善できることであった^{17,18)}。BD シュアパスTM法では、直接塗抹法で問題となっていた細胞崩壊、血液や炎症による標本不適正の原因を排除し、13mm円内に採取した細胞を増加させることが可能である。また、荷電による塗抹原理により、診断に必要な細胞が標本上に均一に塗抹され^{19,20)}、断片化した腫瘍細胞が剥離せずに保持される利点があった。当院におけるこれまでのERCP下ブラシ細胞診は、直接塗抹法により10枚前後の標本が作製され、標本の大部分は血液、乾燥などのアーチ

Table 1 Comparison between cytological and histological diagnosis

Case No	Cytological diagnosis	Gender	Age (years)	Histological outcomes	
				Biopsy or SR	Diagnosis
1	Negative	Male	66	Biopsy	Biliary epithelium
2	Negative	Male	55	Biopsy	Atypical glandular cells
3	Negative	Male	64	—	—
4	Negative	Male	74	—	—
5	Negative	Male	69	—	—
6	Negative	Male	74	—	—
7	Negative	Male	78	—	—
8	Negative	Female	50	—	—
9	Negative	Female	51	—	—
10	Suspicious	Male	33	Biopsy	Cholangitis
11	Suspicious	Female	76	Biopsy	Atypical glandular cells
12	Suspicious	Male	69	SR	Adenocarcinoma of bile duct
13	Suspicious	Male	81	—	—
14	Suspicious	Female	76	—	—
15	Suspicious	Female	75	—	—
16	Suspicious	Male	73	—	—
17	Suspicious	Female	40	—	—
18	Positive	Male	67	Biopsy	Atypical glandular cells
19	Positive	Female	74	Biopsy	Adenocarcinoma of bile duct
20	Positive	Male	78	SR	Adenocarcinoma of bile duct
21	Positive	Male	78	SR	Adenocarcinoma of pancreas
22	Positive	Female	73	SR	Adenocarcinoma of pancreas
23	Positive	Male	43	SR	Adenocarcinoma of bile duct
24	Positive	Male	60	SR	Adenocarcinoma of bile duct
25	Positive	Male	68	SR	Adenocarcinoma of bile duct
26	Positive	Male	52	—	—
27	Positive	Male	62	—	—
28	Positive	Male	72	—	—
29	Positive	Female	70	—	—
30	Positive	Male	71	—	—
31	Positive	Female	81	—	—

SR : surgical resection

ファクトを受け、良悪の鑑別が困難であることが多く改善が求められていた。BD シュアパス™法導入でそれらのアーチファクトが排除され、BD シュアパス™標本 1 枚で診断が可能となった。

標本上、正常の胆管上皮細胞は、平面的なシート状集塊で出現するのに対し、adenocarcinomaは細胞密度の高い立体的集塊でみられ、出現パターンの形態的差異が明らかに異なり、出現パターンが診断の助けとなった。ほかに核クロマチンパターンや細胞配列など、詳細な観察が可能であった。直接塗抹法で suspicious と診断される原因としては、標本作製による technical error であることが多いが、BD シュアパス™法ではそれらが改善され、今回 suspicious とした 6 例は採取の時点で量的に乏しいことが原因であった。Yoneda ら²¹⁾は、超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診における BD シュアパス™法の有用性について、血液など診断に

不必要な成分を除去することで、直接塗抹法に比べて細胞の詳細な観察が容易であると述べている。

われわれは、採取細胞の回収率を向上させるため、ブラシ先端を切断することによって採取した細胞をすべて専用ボトルに回収する方法に改善し、標本作製上起こる unsatisfactory の原因を排除することに成功した。子宮頸部擦過細胞診において、Bigras ら²²⁾は、採取器具を破棄することにより、採取した細胞の約 37% は破棄されていると報告している。細胞の回収率を向上させるため、ブラシに付着した細胞や粘液などをピンセットで落とすことが重要である。稲山ら^{23,24)}は、ERCP において培養液中にブラシ先端を回収して遠心することで、ブラシに強く付着した細胞を振り落とし、細胞回収率の向上に成功したと報告している。婦人科で使用される BD ボルテックスを利用するのも有用であると考えられる。

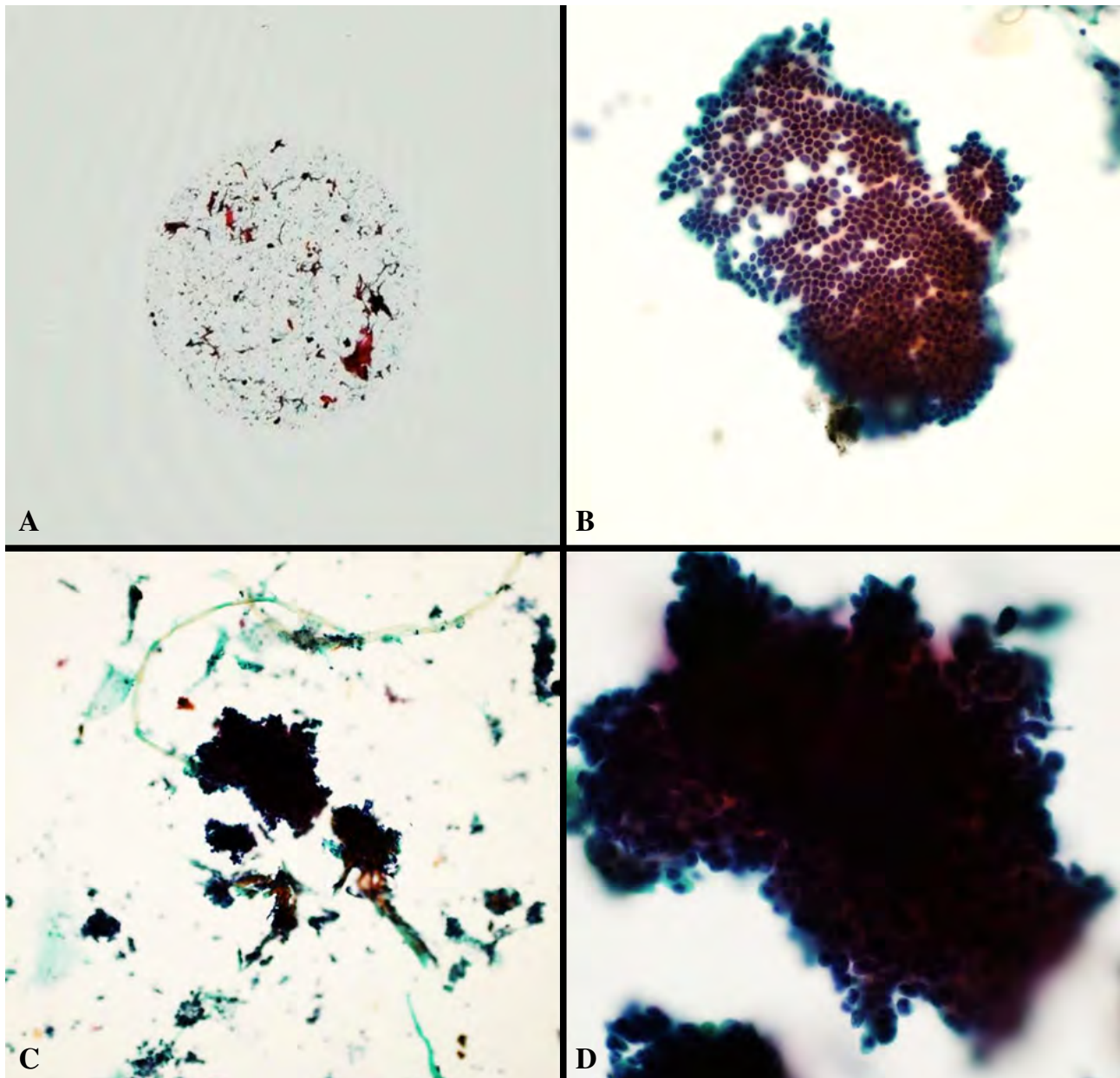


Photo. 1 Cytology findings of the BD SurePath™ method. A: Homogeneously stained cells present within a 13 mm diameter circle (Pap. stain). B: Normal bile duct epithelium shows a regular arrangement in flat sheets (Pap. stain, $\times 40$). C: Adenocarcinoma cells show 3-dimensional fragments with a clean background devoid of blood elements (Pap. stain, $\times 10$). D: Adenocarcinoma cells show atypical structure and nuclear irregularity (Pap. stain, $\times 40$).

Siddiquiら⁹⁾は、直接塗抹法とThinPrep®の感度と特異度を比較し、特異度は両方100%であったが、感度は直接塗抹法(66%)よりThinPrep®(77%)のほうが良好であったと報告している。一方、Dugganら¹⁰⁾は、ThinPrep®は直接塗抹法に対して細胞の観察はしやすいが、sampling errorは改善されていないと述べている。ThinPrep®は混入する夾雑物と診断に必要な細胞成分を混和して、フィルターに付着した成分を直接スライドガラスに塗抹するフィルター法である。そのため、血液や粘液などがフィル

ター膜の穴に詰まり、採取された細胞成分の回収が困難となり、フィルター辺縁にしか細胞が塗抹されず、作製された標本はリング状(halo effect)になり、採取細胞が損失するといった欠点がある²⁵⁾。

則松ら²⁶⁻²⁸⁾は、BD シュアパス™標本では血液の混入が多い子宮内膜において、立体構造が保持された大型の内臓細胞集塊の断片を多数回収できると報告している。同様にERCP下ブラシ細胞診でも、擦過された腫瘍細胞が立体的集塊で回収でき、塗抹の際に生じるアーチファクトを受け

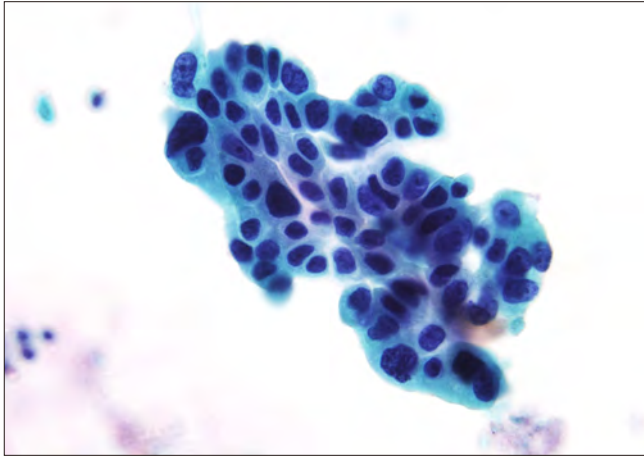


Photo. 2 Adenocarcinoma. Adenocarcinoma cells show nuclear irregularity and a distinct nucleolus (Pap. stain, $\times 40$).

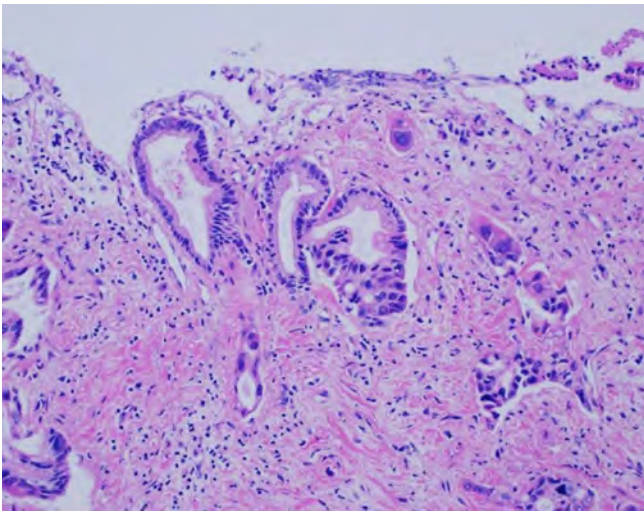


Photo. 3 Histological findings of normal glandular epithelium and well to moderately advanced adenocarcinoma. Adenocarcinoma cells show atypical structure and nuclear irregularity (H-E stain, $\times 20$).

ない標本で診断することが可能であった。一方、土田ら¹⁵⁾は、細胞数の少ない尿検体において、BD シュアパスTM法を用いることで細胞の回収率が向上し、細胞剥離の少ない標本作製が可能であると述べている。

BD シュアパスTM法を用いた ERCP 下ブラシ細胞診は、ブラシ先端を直接保存液に回収するため、採取細胞の損失と乾燥によるアーチファクトを回避することで、クオリティーの高い塗抹標本を作製することが可能であり、ERCP 下ブラシ細胞診の診断精度の向上に寄与する。

利益相反：開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : We assessed the diagnostic accuracy and specimen adequacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) brush cytologies prepared with the BD SurePathTM method.

Study Design : We examined 31 cases with ERCP brush cytology from April 2013 to December 2014. We cut the brush head, rinsed it out in a vial with the CytoRich RedTM fixative and prepared a specimen with the BD SurePathTM method. These cases were classified as negative, suspicious, positive, and unsatisfactory and compared with the histological diagnosis.

Result : Of the 31, 9 were negative, 8 suspicious, 14 positive and 0 unsatisfactory. Of the 14 positive, 7 were diagnosed as an adenocarcinoma from the histology. Cells in a defined 13-mm diameter area were distributed in thin layers. Air-drying artifacts and crush artifacts were removed from all specimens, and good preservation was ensured.

Conclusion : The BD SurePathTM method enabled the preparation of good specimens in which many cells were collected and from which unsatisfactory factor could be removed, thereby enhancing the diagnostic accuracy of ERCP brush cytology.

文 献

- 1) Foutch, P. G., Kerr, D. M., Harlan, J. R., Kummert, T. D. A prospective, controlled analysis of endoscopic cytotechniques for diagnosis of malignant biliary strictures. *Am J Gastroenterol* 1991 ; 86 : 577-580.
- 2) Lee, G. J., Leung, J. W., Baillie, J., Layfield, L. J., Cotton, P. B. Benign, dysplastic, or malignant—making sense of endoscopic bile duct brush cytology : result in 149 consecutive patients. *Am J Gastroenterol* 1995 ; 90 : 722-726.
- 3) Ponchon, T., Gagnon, P., Berger, F., Labadie, M., Liaras, A., Chavaillon, A., et al. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis : results of a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995 ; 42 : 565-572.
- 4) Pugliese, V., Conio, M., Nicoló, G., Saccomanno, S., Gatteschi, B. Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures : a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995 ; 42 : 520-526.
- 5) Glasbrenner, B., Ardan, M., Boeck, W., Preclik G., Möler, P., Adler, G. Prospective evaluation of brush cytology of biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1999 ; 31 : 712-717.
- 6) Mansfield, J. C., Griffin, S. M., Wadehra, V., Matthewson, K. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. *Gut* 1997 ; 49 : 671-677.
- 7) Jailwala, J., Fogel, E. L., Sherman, S., Gottlieb, K., Flueckiger, J., Bucksot, L.G., et al. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2000 ; 51 : 383-390.

- 8) Macken, E., Drijkoningen, M., Van Aken, E., Van Steenberghe, W. Brush cytology of ductal strictures during ERCP. *Acta Gastroenterol Belg* 2000 ; 63 : 254-259.
- 9) Siddiqui, M. T., Gokaslan, S. T., Saboorian, M. H., Carrick, K., Ashfaq, R. Comparison of ThinPrep and conventional smears in detecting carcinoma in bile duct brushings. *Cancer Cytopathol* 2003 ; 99 : 205-210.
- 10) Duggan, M. A., Brasher, P., Medicott, S. A. ERCP-directed brush cytology prepared by the Thinprep method test performance and morphology of 149 cases. *Cytopathology* 2004 ; 15 : 80-86.
- 11) Henke, A. C., Jensen, C. S., Cohen, M. B. Cytologic diagnosis of adenocarcinoma in biliary and pancreatic duct brushings. *Adv Anat Pathol* 2002 ; 9 : 301-308.
- 12) Minamiguchi, S., McEvoy, R., Fraig, M., Lewin, D., Hoda, R. S. Bile duct brushings on ThinPrep : Experience with 68 specimens. *Diagn Cytopathol* 2004 ; 30 : 292-293.
- 13) Logrono, R., Kurtyca, D., Molina, C., Trivedi, V., Wong, J., Block, K. Analysis of false-negative diagnosis on endoscopic brush cytology of biliary and pancreatic duct strictures. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124 : 387-392.
- 14) 加戸伸明, 伊藤 仁, 芹澤昭彦, 古田島繁美, 宮嶋葉子, 小山田裕行. 液状処理細胞診 (Liquid-based cytology) のリンパ節病変への応用—反応性病変とB細胞性リンパ腫を中心に—. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 415-421.
- 15) 土田 秀, 中里宜正, 神山晴美, 布瀬川卓也, 吉田 勤, 飯島美砂. 液状化細胞診を用いた尿細胞診の検体処理法の検討. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 406-410.
- 16) Hoda, R. S. Non-gynecologic cytology on liquid-based preparations : morphologic review of facts and artifact. *Diagn Cytopathol* 2007 ; 35 : 621-634.
- 17) Bentz, J. S. Liquid-based cytology for cervical cancer screening. *Expert Rev Mol Diagn* 2005 ; 5 : 857-871.
- 18) Alsharif, M., McKeon, D. M., Gulbahce, H. E., Savik, K., Pambuccian, S. E. Unsatisfactory SurePath Liquid-Based Papanicolaou tests : causes and significance. *Cancer Cytopathol* 2009 ; 117 : 15-26.
- 19) 土屋幸子, 梅澤 敬, 芦川智美, 福村絢奈, 梅森宮加, 野村浩一・ほか. BD シュアパス™液状処理細胞診システムへの粘液添加実験—標本不適正要因を除去する前処理工程の検討—. *日臨細胞会誌* 2014 ; 52 : 502-506.
- 20) 堀口絢奈, 梅澤 敬, 芦川智美, 土屋幸子, 梅森宮加, 鷹橋浩幸・ほか. BD シュアパス™液状処理細胞診システムにおける血液の影響に関する研究—標本不適正要因を除去する前処理工程の検討—. *日臨細胞会誌* 2014 ; 53 : 286-291.
- 21) Yoneda, M., Kanayama, K. Cytological study of Liquid-based cytology (LBC) method in pancreas EUS-FNA. *医学検査* 2013 ; 62 : 10-14.
- 22) Bigras, G., Rieder, M. A., Lambercy, J. M., Kunz, B., Chatelelain, J. P., Reymond, O., et al. Keeping collecting device in liquid medium is mandatory to ensure optimized liquid-based cervical cytologic sampling. *J Low Genit Tract Dis* 2003 ; 7 : 168-174.
- 23) 稲山久美子, 本田知子, 若狭朋子, 新宅雅幸, 岡部純弘. 胆管擦過細胞診における検体処理法の改良とその細胞像—正診率向上を目標に一—. *日臨細胞会誌* 2012 ; 51 : 1-6.
- 24) 若狭朋子, 稲山久美子, 若狭研一, 大澤雅彦, 佐々木政臣, 岡部純弘. 胆膵領域の細胞診—EUS-FNAを含めて—. *病理と臨* 2013 ; 31 : 388-393.
- 25) Bentz, J. S., Rowr, L. R., Gopez, E. V., Marshall, C. J. The unsatisfactory ThinPrep Pap Test missed opportunity for disease detection? *Am J Clin Pathol* 2002 ; 117 : 457-463.
- 26) Norimatsu, Y., Sakamoto, S., Ohsaki, H., Ozaki, S., Yokoyama, T., Shimizu, K., et al. Cytologic features of the endometrial adenocarcinoma : Comparison of ThinPrep and BD SurePath preparations. *Diagn Cytopathol* 2013 ; 41 : 673-681.
- 27) 則松良明, 坂本真吾, 大崎博之, 尾崎 聡, 横山俊朗, 清水恵子・ほか. 子宮体癌での液状化細胞診3方法における細胞像の比較. *医学検査* 2013 ; 62 : 383-390.
- 28) 則松良明, 香川昭博, 大崎博之, 坂東史郎. ThinPrep法でのCytoLyt液による溶血処理法の検討. *医学検査* 2013 ; 62 : 597-601.

症 例

肺原発悪性黒色腫の1例

宮川 祥治¹⁾ 吉田 澄子¹⁾ 山下 展弘¹⁾ 勝山 栄治²⁾神戸市立医療センター西市民病院臨床検査技術部¹⁾, 同 臨床病理科²⁾

背景：肺原発の悪性黒色腫は肺腫瘍全体の約 0.01% と非常にまれである。

症例：46 歳，女性。胸部 X 線像で異常陰影を指摘され，胸部 CT にて左肺下葉に 3 cm 大の結節を認めた。気管支鏡検査にて左 B8 に隆起性病変を認め，同部の擦過，洗浄細胞診および組織生検を施行した。

細胞診では比較的結合性に乏しい異型細胞が集塊状または散在性にみられ，背景の一部に茶褐色の顆粒を認めた。核は偏在性で，核クロマチンは顆粒状～粗顆粒状に増加しており，核の切れ込みや核腫大を示していた。核分裂像や核小体が目立つ細胞もみられ，一部に核内封入体様の所見を認めた。胞体は豊富なものが多く，ライトグリーンに淡染し，一部には茶褐色で輝度のない細顆粒を認めた。

組織生検では好酸性の胞体を有する類円形～紡錘形の異型細胞の密な増生を認め，一部には黒色素をみた。異型細胞の性状および黒色顆粒の存在より悪性黒色腫を疑った。

免疫染色では HMB-45, Melan-A, S-100 が陽性，TTF-1 が陰性であり悪性黒色腫と診断した。

結論：肺原発の悪性黒色腫はまれな疾患であるが，細胞診にて茶褐色の顆粒を認めた際には鑑別の一つとして挙げる必要があると考える。

Key words : Malignant melanoma, Lung, Cytology, Case report

I. はじめに

II. 症 例

悪性黒色腫はメラノサイトに由来する予後不良の悪性腫瘍で，多くは皮膚，粘膜や眼球に発生する。他の臓器に原発する悪性黒色腫の頻度は少なく，肺原発のものは肺腫瘍全体の約 0.01%¹⁾ と非常にまれである。

今回われわれは肺原発悪性黒色腫の 1 例を経験したので報告する。

46 歳，女性。主訴に特記事項はなく，検診の胸部 X 線像で異常陰影を指摘され (Photo. 1a)，当院に紹介受診となった。

胸部 CT で左肺下葉に 3 cm 大の結節を認めた (Photo. 1b)。PET-CT では同部に一致した FDG の集積亢進 (SUV-max 6.27) を認めた (Photo. 1c)。気管支鏡検査にて，左 B8 の内腔に突出する，白色調で表面平滑な隆起性病変を認めた (Photo. 2)。隆起性病変の周囲粘膜に発赤や浮腫は認めなかったが，血管の増生・怒張は中枢側でやや目立っていた。

同部の擦過，洗浄細胞診および組織生検にて悪性黒色腫と診断した。皮膚を含め全身の検索を行ったが，他に原発巣は認めなかった。また，血清中 CEA, CA19-9, CYFRA, Pro GRP の上昇は認めなかった。

検査後に手術のため他院転院となった。

A case of primary malignant melanoma of the lung

Shoji MIYAGAWA¹⁾, C. T., Sumiko YOSHIDA¹⁾, C. T., I. A. C., Nobuhiro YAMASHITA¹⁾, C. T., I. A. C., Eiji KATSUYAMA²⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Clinical Pathology, Kobe City Medical Center West Hospital

論文別刷請求先 〒 653-0013 神戸市長田区一番町 2 の 4 神戸市立医療センター西市民病院臨床検査技術部 宮川祥治

平成 27 年 2 月 2 日受付

平成 27 年 4 月 21 日受理

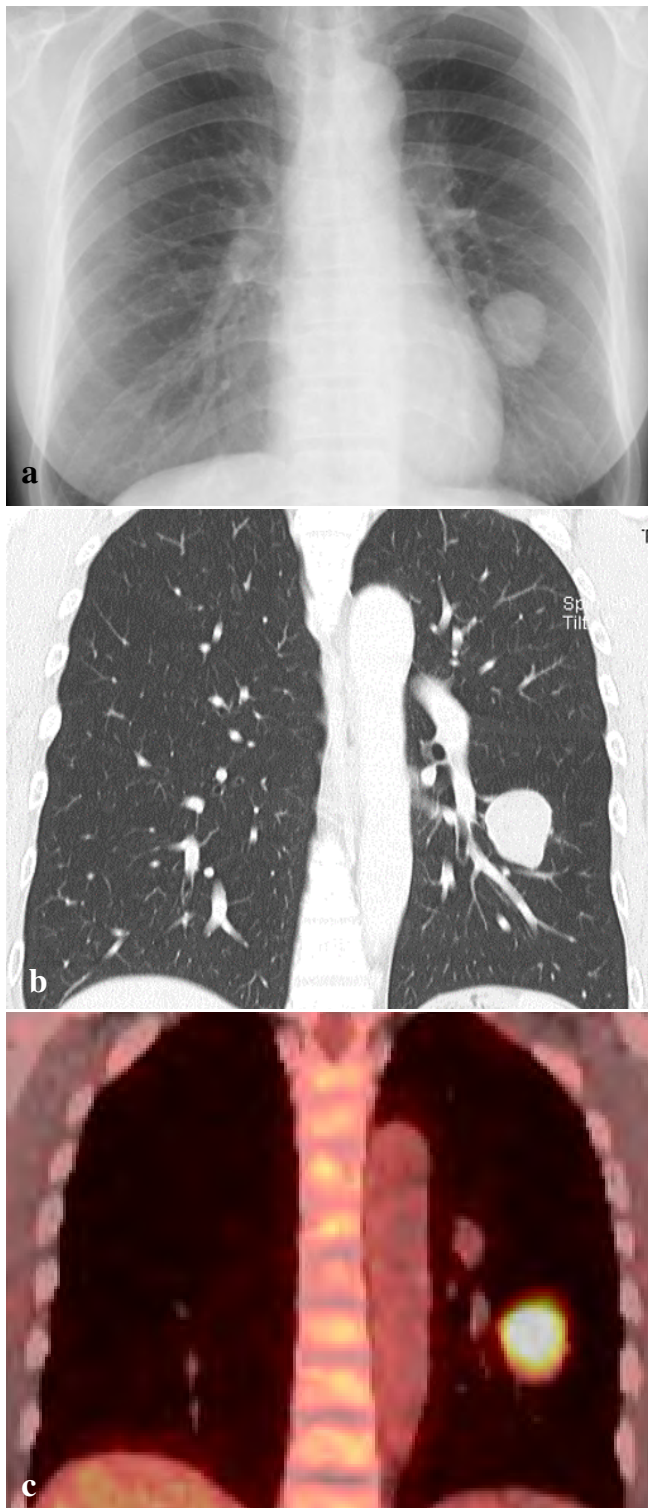


Photo. 1 a : An abnormal shadow in the lung is demonstrated on a chest X-ray. b : The chest CT shows a nodule measuring about 3 cm in the lower lobe. c : PET-CT imaging shows intense uptake of FDG in the nodule.

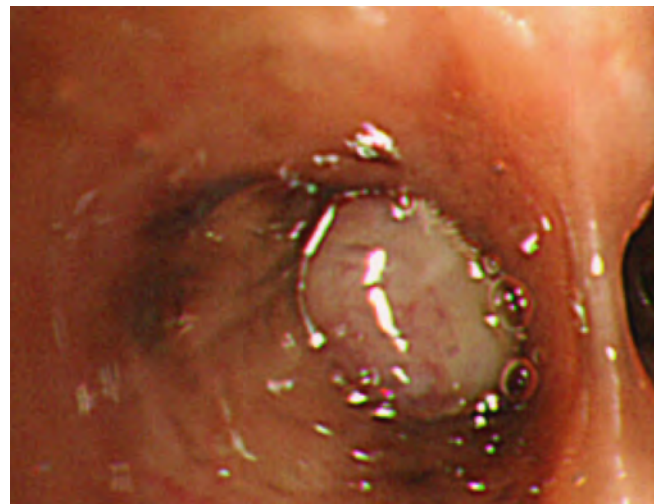


Photo. 2 Bronchoscopy demonstrates a polypoid lesion in the left B8.

III. 細胞所見 (気管支擦過および洗浄細胞診)

細胞診では、比較的きれいな背景に、核形不整を示す異型細胞を集塊状 (Photo. 3a) または散在性 (Photo. 3b) に認めた。異型細胞の集塊は比較的平面で、結合性は比較的乏しく、孤在性のものが多かった。背景の一部に茶褐色の顆粒を認めた。

核は偏在性で、核クロマチンは顆粒状～粗顆粒状に増加しており、核の切れ込みや核腫大を示し、核分裂像や核小体が目立つ細胞も認めた (Photo. 3b)。

胞体は豊富なものが多く、ライトグリーンに淡染し、一部には茶褐色で輝度のない細顆粒を認めた。

一部で核内封入体様の所見を認めた (Photo. 3c)。

IV. 組織所見

HE 染色による組織学的検討では、類円形～紡錘形の異型細胞の密な増生を認めた。異型細胞は核形不整を示し、好酸性の豊富な胞体を有していた。一部には茶褐色～黒色の顆粒がみられた (Photo. 4)。その顆粒はフォンタナ・マッソン染色で黒色に、ギムザ染色ではメタクロマジーを起こし緑色に染まり、メラニン顆粒の染色態度であった (Photo. 5)。リポフスチン顆粒も還元性をもつためメラニン顆粒に特異的な染色ではないが、次の免疫組織学的検討と合わせてメラニン顆粒であると推測できた。

免疫組織学的検討では、HMB-45, Melan-A, S-100, Vimentin が陽性 (Photo. 6), Chromogranin A, Synaptophysin, Cytokeratin AE1/AE3, TTF-1 が陰性であった (Table 1)。

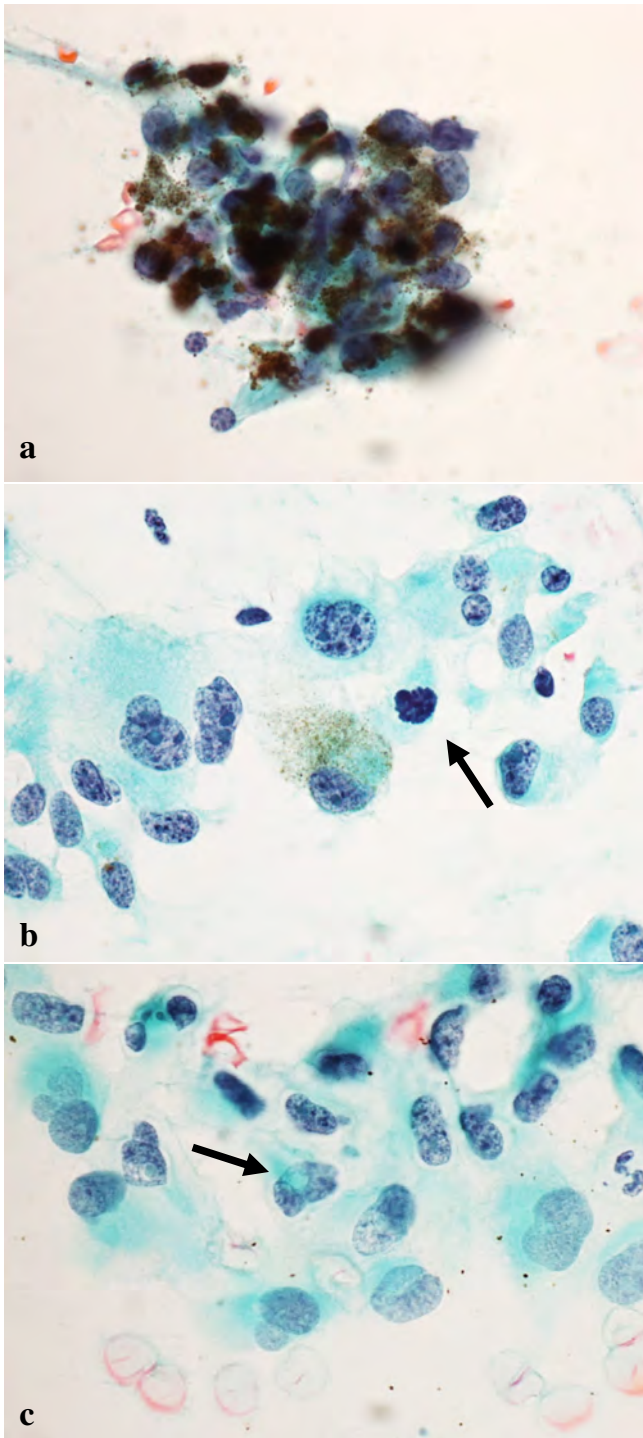


Photo. 3 a : Atypical cells are revealed as loose clusters. Brown to black granules are seen in the cytoplasm (Pap. staining, objective lens, $\times 100$). b : Atypical cells are revealed as scattered single cells. The cytoplasm of atypical cells is abundant, weakly cyanophilic and contains brown to black granules. Some atypical cells demonstrate mitotic figures (arrow), (Pap. staining, objective lens, $\times 100$). c : A nuclear inclusion body (arrow) is seen in an atypical cell (Pap. staining, objective lens, $\times 100$).

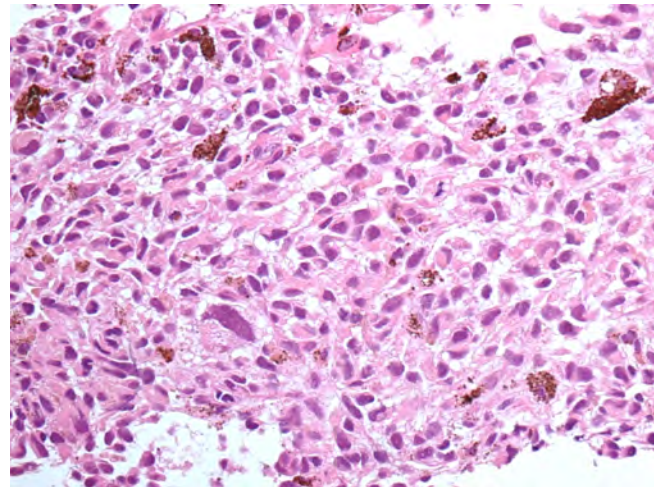


Photo. 4 Pathological examination demonstrates round or spindle shaped atypical cells in sheets. The tumor cells have irregular-shaped nuclei and abundant eosinophilic cytoplasm, in which brown to black granules can be seen (HE staining, objective lens, $\times 40$).

これらの所見より悪性黒色腫と診断した。気管支鏡下生検標本であるため、気道上皮内病変の検査はできなかった。

V. 考 察

われわれが「医学中央雑誌」で検索したかぎりでは、本邦における肺原発悪性黒色腫の報告は1977～2014年までに原著論文と会議録が61例あった。年齢は35～85歳、男女比は約2:1とやや男性に多い。しかし、近年は女性の報告例が増えている。咳嗽、検診の胸部X線像で見つかる例が多く、また中枢側のポリープ状病変を認めることが多い。本例も検診の胸部X線像で異常陰影が指摘され、胸部CTで境界明瞭な腫瘤を認め、気管支鏡検査では隆起性病変をみた。

肺原発悪性黒色腫の診断基準として、Wilsonら¹⁾は①単発の肺腫瘍であること、②免疫組織学的あるいは電子顕微鏡的に悪性黒色腫と確認されていること、③皮膚、粘膜あるいは眼領域における切除や治療歴がないこと、④肺の中枢側、⑤診断時、他部位に腫瘍を認めないことをあげている。

Allenら²⁾は組織学的に、腫瘍周囲の気管支上皮内におけるjunctional change (気管支上皮の基底部に腫瘍細胞の増殖を認める所見)があることを重要としている。しかし、Wilsonら¹⁾はjunctional changeが明らかでない症例、肺へ転移した悪性黒色腫でも上皮内病変を伴う症例があるため、junctional changeは必須ではなく、色素性病変の既往確認と、全身検索による転移の否定を重要としている。

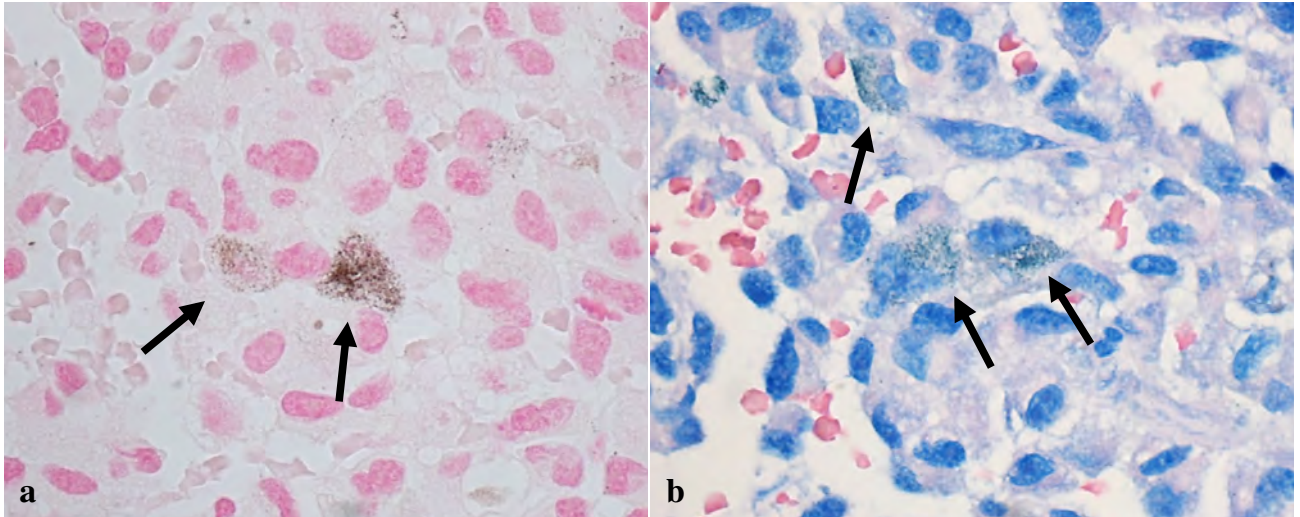


Photo. 5 a : The brown-colored granules are stained black (arrow), (Fontana-Masson staining, objective lens, $\times 100$). b : The brown-colored granules are stained green, because of metachromasy (arrow), (Giemsa staining, objective lens, $\times 100$).

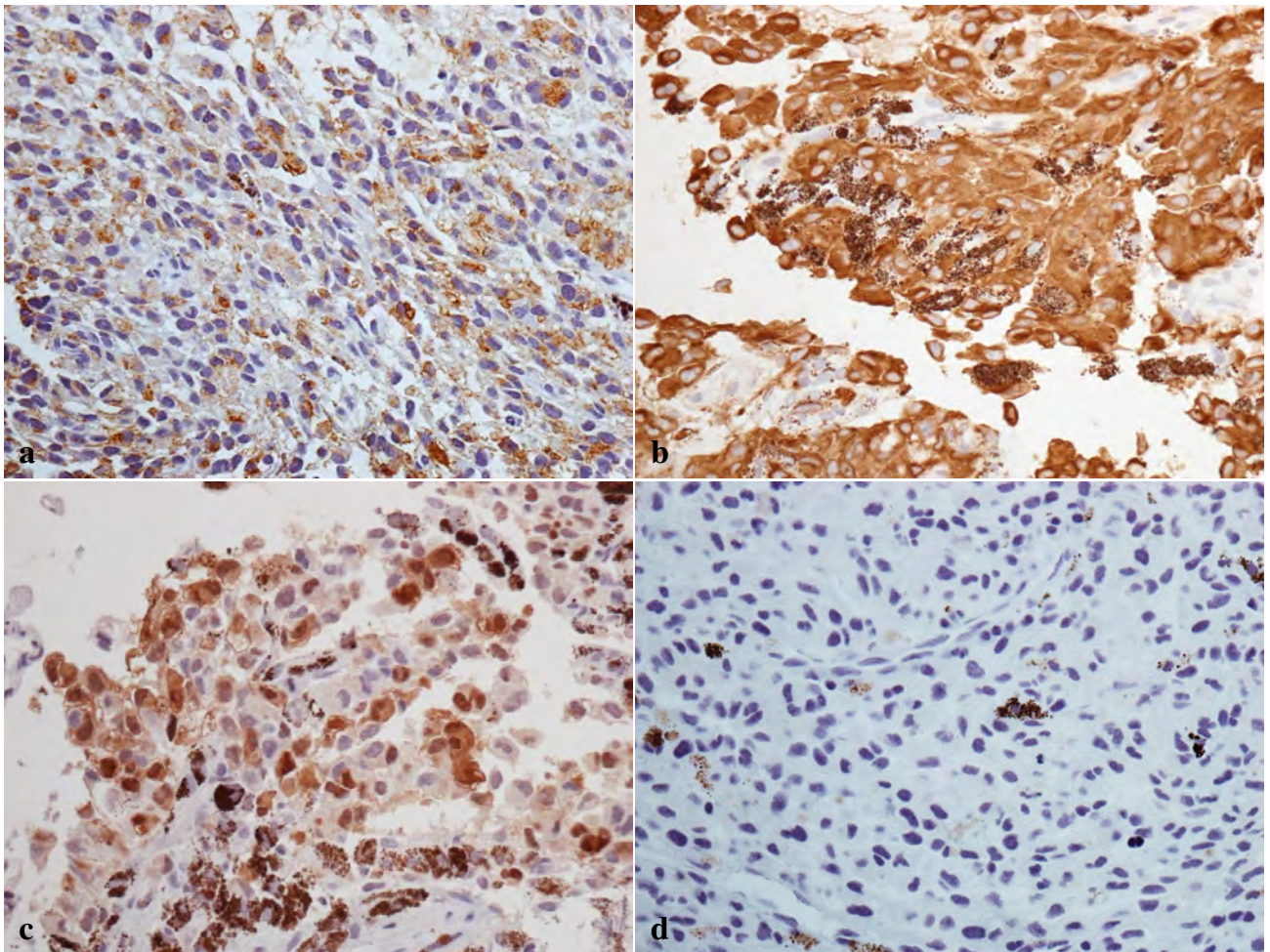


Photo. 6 Tumor cells are positive for (a) HMB-45, (b) Melan-A and (c) S-100, but are negative for (d) TTF-1 (Immunohistochemical staining, a-d, objective lens, $\times 40$).

本例では気道上皮内病変の検査はできなかったが、単発の肺腫瘍であり、皮膚腫瘍などの既往歴や治療歴はなく、また PET-CT や目視による全身検索でほかに病変を認めなかったため肺原発悪性黒色腫と診断した。

肺にメラノサイト由来の腫瘍が発生する理由ははっきりとしていないが、北村ら³⁾は「肺組織内幹細胞が肺原発悪性黒色腫の母体となりうる可能性も十分に考えられる」と報告し、吉見ら⁴⁾は「発生学的に呼吸器系は口腔食道と同じ前腸より発生したものであり、そのため口腔や食道に悪性黒色腫が認められるのと同じ機序で呼吸器系に悪性黒色腫ができるとしているが、他に neural crest 由来のメラニン形成細胞が胎生期の呼吸器系形成時に迷入し、そこから悪性黒色腫が発生するという説もある」と述べている。

過去20年間に、細胞診についての記載がある原著論文は12例あった (Table 2)。悪性黒色腫を推定していたものは6例 (Case 1~6) あり、そのなかの5例 (Case 1~5) では細胞診で胞体内に茶褐色顆粒を認めたことが共通している。

Table 1 Immunohistochemical findings

HMB-45	+
Melan-A	+
S-100	+
Vimentin	+
Chromgrain A	-
Synaptophysin	-
Cytokeratin AE1/AE3	-
TTF-1	-

All antibodies (pre diluted) : supplied by NICHIREI BIOSCIENCES INC.

Table 2 Case reports of primary malignant melanoma of the lung

Case	Age/Sex	Size (cm)	Bronchoscopy	Cytologic diagnosis	Granule
1 ³⁾	48/M	Not available	Brown polypoid lesion	Malignant melanoma	+
2 ⁴⁾	83/M	5	Black lesion	Malignant melanoma	+
3 ⁵⁾	78/M	2	No abnormal finding	Malignant melanoma	+
4 ⁶⁾	45/F	3.0×3.0	Not available	Malignant melanoma	+
5 ⁷⁾	59/M	5	Black elevated lesion	Malignant melanoma	+
6 ⁹⁾	74/M	4.0×3.2	Black tumorous lesion	Malignant melanoma	Not available
7 ¹⁰⁾	79/M	1.5×2.0	No abnormal finding	Adenocarcinoma	Not available
8 ¹¹⁾	79/M	1	Not available	Adenocarcinoma	Not available
9 ¹²⁾	35/M	4.0×3.0	Polypoid lesion	Carcinoid or poorly differentiated adenocarcinoma	Not available
10 ¹³⁾	70/M	7.8×7.6	Not available	Sarcoma	Not available
11 ¹⁴⁾	63/M	6.0×4.6	Stenosis	Non-small cell carcinoma	Not available
12 ¹⁵⁾	68/F	3.5×4.0	Polypoid tumor	Negative	Not available
Our case	46/F	3	Polypoid lesion	Malignant melanoma	+

Granule (+) : brown to black granules were seen in cytology

Case 1³⁾では「好酸性の大型の核小体を有する類円形の腫瘍細胞が孤立散在性に多数みられ、一部の腫瘍細胞の細胞質にはメラニン様顆粒が認められた」と報告し、腫瘍細胞の細胞所見とともにメラニン顆粒を疑う顆粒の存在を根拠に悪性黒色腫を疑っている。Case 2⁴⁾, 3⁵⁾の報告も同様に、細胞診でメラニンを疑う顆粒をその診断根拠にしている。

一方、Case 4⁶⁾, 5⁷⁾では、メラニン顆粒を疑う顆粒に加え、核内封入体を根拠に悪性黒色腫を疑っている。

ちなみに、山脇ら⁸⁾は陸原発悪性黒色腫の細胞学的検討にて核内封入体が90%と高率にみられたと報告しており、悪性黒色腫の特徴的所見であると述べている。われわれの症例でも核内封入体が認められた。

Case 6⁹⁾の報告では、細胞診で悪性黒色腫と診断した根拠は述べられていない。

気管支鏡検査で悪性黒色腫を推定していなかった6例 (Case 7~12^{10~15)}) では茶褐色顆粒の記載がなく、腺癌、低分化腺癌、カルチノイド、肉腫、非小細胞癌肉腫が推定組織型であった。

以上のことから、茶褐色顆粒の存在が悪性黒色腫を推定するのに重要な所見と考えられる。

呼吸器領域でみられる顆粒にはリポフスチン顆粒、炭粉、そしてヘモジデリンがあり、メラニン顆粒との鑑別が必要である。顆粒の大きさ、輝度、分布、そして特殊染色が鑑別に有用であり、それぞれの顆粒の特徴を Table 3 にまとめた。メラニン顆粒は輝度がなく、きわめて細かい顆粒状を呈する。

Table 3 Cytological distinction of granules

Granule	Melanin	Lipofuscin	Coal dust	Hemosiderin
Size	Fine	Coarse	Fine	Fine-Coarse
Color	Black-Brown	Yellow-Brown	Black	Yellow-Brown
Luminance	Low	High	Low	High
Specific staining	—	—	—	Berlin blue

VI. 結 語

肺原発悪性黒色腫はまれな疾患であるが、年齢が若い、腫瘍マーカーの上昇がみられないなど、通常の肺癌とは異なる所見があり、細胞診にて茶褐色の顆粒を認めた場合には、悪性黒色腫を鑑別の一つとして挙げる必要がある。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は、第55回日本臨床細胞学会総会（春期大会）で発表した（2014年6月）。

Abstract

Background : Primary malignant melanomas of the lung are very rare, constituting only about 0.01% of all lung tumors.

Case : An abnormal shadow on the lung of a 46-year-old woman was detected on a chest X-ray. A CT scan showed a nodule measuring about 3 cm in her left lower lobe. With bronchoscopy we found a polypoid lesion in the left B8, and performed a cytological and tissue biopsy. Cytological examination revealed atypical cells as loose clusters or scattered single cells. We found brown granules in the background. Enlarged cleaved nuclei were eccentrically located. Increased amounts of nuclear chromatin demonstrated fine or coarse granules. Nucleoli were prominent. We found nuclear inclusion bodies. The abundant cytoplasm was weakly cyanophilic and contained brown-colored granules. Pathological examination showed round or spindle shaped atypical cells. The tumor cells had irregular-shaped nuclei and abundant eosinophilic cytoplasm, containing brown to black pigment. On immunohistochemistry, tumor cells were positive for HMB-45, Melan-A and S-100, but were negative for TTF-1. Because extensive examination outside the lung revealed no primary tumor, we diagnosed this case as a primary malignant melanoma of the lung.

Conclusion : Brown pigment in cytology specimens may suggest a diagnosis of malignant melanoma of the lung.

文 献

- 1) Wilson, R. W., Moran, C. A. Primary melanoma of the lung : a clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1997 ; 21 : 1196-1202.
- 2) Allen, A. C., Spitz, S. Malignant melanoma. A clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 1953 ; 6 : 1-45.
- 3) 北村 慶, 吉廣優子, 松本恵輔, 副島佳文, 河部庸次郎, 福井健一郎・ほか. 肺原発が疑われた悪性黒色腫の1例. *医療* 2005 ; 59 : 617-621.
- 4) 吉見雄三, 岡藤和博, 小林弘明. 肺原発悪性黒色腫の1剖検例. *肺癌* 1998 ; 38 : 75-79.
- 5) 宇都宮俊介, 宮崎純一. 臨床的に肺原発と考えられた悪性黒色腫の1手術例. *四国医誌* 2011 ; 67 : 263-266.
- 6) 前田啓之, 福田幹久, 徳島 武, 中井 勲, 西村正道. von Recklinghausen 病に合併した肺原発悪性黒色腫の1例. *日臨細胞会誌* 2003 ; 42 : 121-125.
- 7) 中西大亮, 緒方嘉隆, 山本 傑, 南 誠剛, 小牟田清, 中山順子・ほか. 急速に進行した肺原発悪性黒色腫の1例. *大阪警察病医誌* 2011 ; 28 : 9-13.
- 8) 山脇孝晴, 手島英雄, 吉田則行, 加藤友康, 都竹正文, 藤本郁野・ほか. 腔原発悪性黒色腫—10症例の臨床細胞学的検討—. *日臨細胞会誌* 1995 ; 34 : 1058-1063.
- 9) 有倉 潤, 安達大史, 近藤啓史, 中野浩輔, 福元伸一, 原田真雄. 肺原発悪性黒色腫の1例. *肺癌* 2012 ; 52 : 1030-1034.
- 10) 宮下義啓, 大部 幸, 中込一之, 山本夏男, 高瀬 優, 小山敏雄. 肺悪性黒色腫の1例. *山梨肺癌研究会誌* 2000 ; 13 : 27-31.
- 11) 水口敬司, 大西ひとみ, 長松光美, 上田知英子, 河合 潤. 肺原発悪性黒色腫の1例. *関西電力病医誌* 2011 ; 43 : 63-68.
- 12) 佐藤允則, 小枝吉紀, 水野義己, 横井太紀雄, 原 一夫. 肺原発悪性黒色腫の1例. *日臨細胞会誌* 2001 ; 40 : 363-367.
- 13) 米澤和之, 橋川直浩, 谷池直樹, 平田勇三, 松本祥一, 村尾真一. 肺原発と考えられた悪性黒色腫の1例. *甲南病医誌* 2000 ; 20 : 37-41.
- 14) 矢吹 皓, 田畑俊治, 菅原崇史, 宮本 彰, 深谷 建, 齋藤勉・ほか. 肺原発悪性黒色腫. *胸部外科* 2013 ; 66 : 1167-1170.
- 15) 長谷川善弘, 山田裕一, 亀田優美, 大地 貴, 森 裕二, 稲岡正己・ほか. 肺原発悪性黒色腫の1例. *函館五稜郭病医誌* 2007 ; 15 : 37-39.

- 1) Wilson, R. W., Moran, C. A. Primary melanoma of the lung : a

症 例

核内および細胞質内封入体を認めた悪性中皮腫の 1 例

町田 浩美¹⁾ 圓谷 勝¹⁾ 永井多美子¹⁾ 佐々木英夫¹⁾
 加藤 輝¹⁾ 中里 宜正²⁾ 小島 勝²⁾ 正和 信英²⁾

獨協医科大学病院病理部¹⁾, 獨協医科大学形態病理学²⁾

背景：アスベスト曝露歴がなく，原因不明の胸水貯留で経過観察中に胸水細胞診で核内封入体や好酸性の細胞質内封入体を認めた悪性胸膜中皮腫の 1 例を経験したので報告する。

症例：38 歳，女性。検診で左胸水貯留を指摘され入院。CT にて軽度胸膜肥厚がみられるのみで，胸水細胞診，胸膜生検するも確定診断にはいたらなかった。外来で胸水細胞診検査にて経過観察中，悪性中皮腫の可能性が疑われ，胸水細胞診での免疫学的検索および，左壁側胸膜摘出術標本により悪性胸膜中皮腫と診断が確定した。胸水細胞診標本には核内封入体や好酸性の細胞質内封入体が認められた。胸水細胞検体を用いた電子顕微鏡（電顕）的検索の結果，核内封入体は 1 層の膜に囲まれた膠質状の構造物として認められ，好酸性の細胞質内封入体は拡張した粗面小胞体および管状を示す構造物が大小の渦巻状構造物として認められた。

結論：悪性中皮腫における核内封入体の報告例は少ないが，反応性中皮細胞との鑑別に有用であるとの報告がある。悪性中皮腫の診断における核内封入体および，本症例で認められたような細胞質内封入体の形態学的性状や出現率などを細胞学的，電顕的に詳細な検索を行い，その出現の診断的意義を検討していく必要があると思われた。

Key words : Malignant mesothelioma, Pleural effusion, Cytology, Electron microscopy, Intranuclear and intracytoplasmic inclusions

I. はじめに

悪性中皮腫は 80% 以上でアスベストが関与していると考えられている疾患で，予後不良な悪性腫瘍である¹⁾。わ

A case of malignant mesothelioma containing intranuclear and intracytoplasmic inclusions

Hiromi MACHIDA¹⁾, C. T., J. S. C., Masaru TUMURAYA¹⁾, C. T., J. S. C., Tamiko NAGAI¹⁾, C. T., J. S. C., Hideo SASAKI¹⁾, C. T., J. S. C., Hikaru KATOU¹⁾, C. T., J. S. C., Yoshimasa NAKAZATO²⁾, M. D., Masaru KOJIMA²⁾, M. D., Nobuhide MASAWA²⁾, M. D.

¹⁾Division of Surgical Pathology, Dokkyo University, Hospital

²⁾Department of Anatomic and Diagnostic Pathology, Dokkyo University School of Medicine

論文印刷請求先 〒 329-8550 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 番地 獨協医科大学病院病理部 町田浩美

平成 26 年 9 月 2 日受付

平成 27 年 5 月 15 日受理

が国では 2012 年の悪性中皮腫の死亡者数が 1,400 人で，近年増加傾向にある。悪性胸膜中皮腫は胸水貯留で発見されることが多く，胸水細胞診で診断される機会が多い。今回，胸水細胞診で悪性中皮腫を推測し，核内封入体や細胞質内に特異な粗面小胞体様結晶構造物を認めた症例を経験したので，免疫組織化学的検索や電子顕微鏡学的検索を併せて報告する。

II. 症 例

患 者：38 歳，女性。

主 訴：左胸水貯留。

既往歴：特記すべきことなし。

職 歴：アスベスト曝露の既往を確認しうる職種ではなかった。

現病歴および画像所見：会社の検診で胸部異常陰影を指

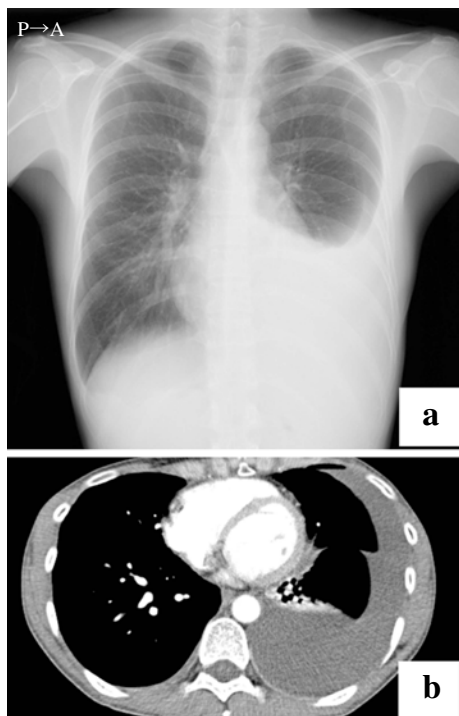


Photo. 1 Imaging findings. Chest radiography (a) and chest CT (b) show left pleural effusion. Note the pleural thickening.

摘され、他院で左胸水が認められたため、精査加療目的に当院紹介となった。CT 検査では大量の左胸水の貯留と無気肺があり、胸膜の肥厚がみられたが、肺野に明らかな腫瘤病変は認められず胸膜炎が考えられた (Photo. 1)。胸水は浸出性でアデノシンデアミナーゼ、CEA は基準値内であった。ヒアルロン酸は 70,800 ng/ml で有意な高値を示さなかった (Table 1)。胸水細菌培養は陰性、経気管支的穿刺吸引細胞診では細胞の異型が弱かったため悪性と判定できず、経気管支鏡下の生検でも悪性細胞が採取されず陰性の判定であった。外来で胸水の穿刺排液を続けながら経過観察を行っていたところ、胸水細胞診で異型細胞が検出された。塗抹標本やセルブロック標本を用いて免疫染色を行い、染色結果により悪性中皮腫と診断された。PET は 3 回施行されたが明らかな病変は検出されなかった。組織診断による確定および、左胸水貯留の軽減と腫瘍量の減少を期待し壁側胸膜が切除され、その手術材料検体より悪性胸膜中皮腫と診断が確定し、現在は化学療法を施行中である。

III. 細胞診および電子顕微鏡的所見

1. 細胞診所見

細胞診標本では、多数の組織球を背景に円形～類円形で

Table 1 Laboratory data of pleural effusion at admission

LDH	99 U/l
IgE	3.0 IU/ml
ADA	12.8 U/l
Hyaluronic acid	70,800 ng/ml
CEA	1.0 ng/ml
CA19-9	13 U/ml

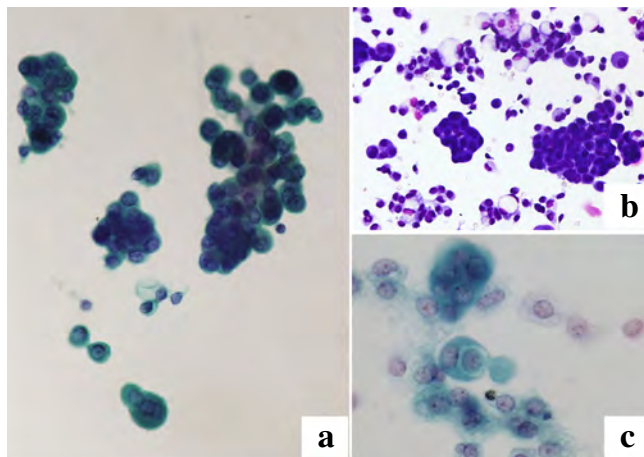


Photo. 2 Pleural fluid cytology specimens show papillary clusters of malignant mesothelial cells (a : Pap. staining, × 40, b : Giemsa staining, × 40). Note mutual tumor cell inclusion of the malignant mesothelial cells (c : Pap. staining, × 40).

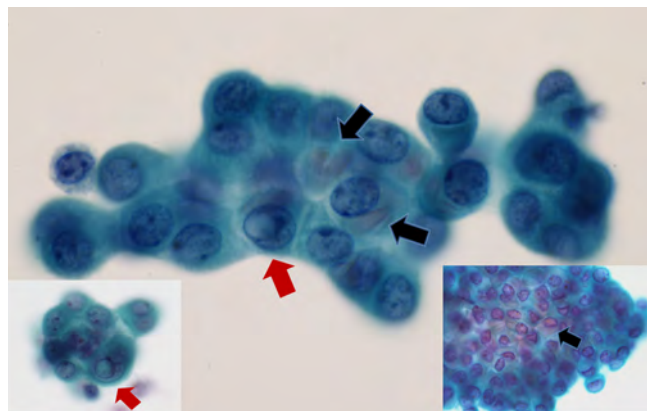


Photo. 3 Fine-needle aspiration cytology. Some cells have intranuclear inclusions (red arrow) and eosinophilic cytoplasmic inclusions (black arrow) (Pap. staining, × 40).

核形不整に乏しく核縁は円滑な異型細胞を重積性の強いボール状および乳頭状の集塊で多数認め、中に多核細胞や相互封入像も認めた (Photo. 2)。また、異型細胞は、細胞質辺縁が不明瞭でライトグリーン好性の細胞質を有し、核内封入体や好酸性の細胞質内封入体を有する細胞も混在して認められた (Photo. 3)。胸水の塗抹標本とセルブロック標本の免疫染色では、カルレチニン、CD146、EMA (膜に

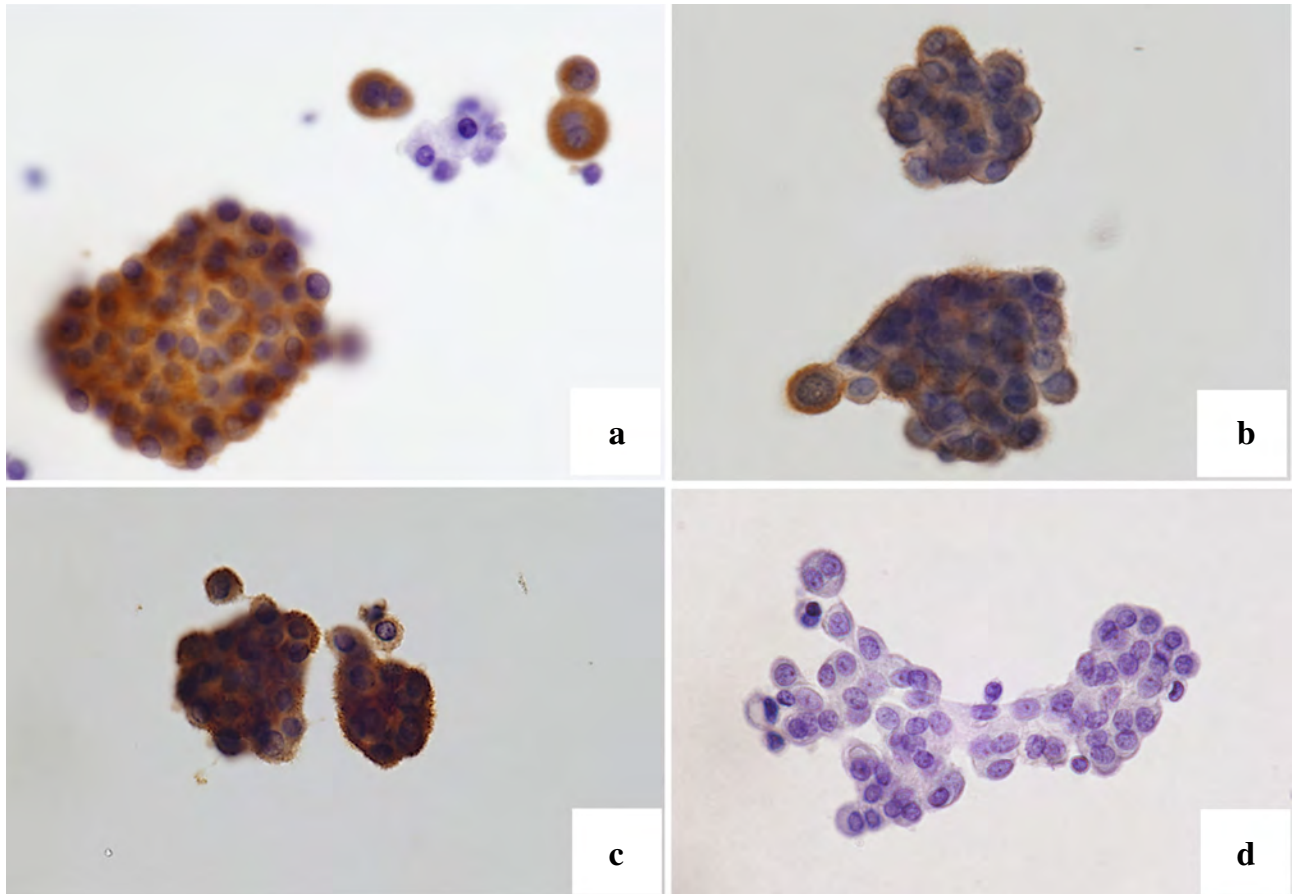


Photo. 4 Immunohistochemical findings in aspiration cytology specimen of the pleural fluid. Atypical mesothelioma cells are positive for calretinin (a), CD146 (b), and EMA (strongly positive for cell membrane) (c) and negative for CEA (d) (a-e, $\times 40$).

Table 2 Results of immunocytochemical and immunohistochemical staining

Antibody	Cytological specimen	Cell block	Tissue specimen
Calretinin	+	+	+
WT-1	ND	ND	+
D2-40	ND	ND	+
EMA	+*	+	+
CD146	+	+	+
CEA	-	-	-
TTF-1	ND	ND	-
Desmin	+	+	+

+ : positive - : negative ND : not done

* : strongly positive for cell membrane

強く染色)が陽性で、CEA、デスミンは陰性を示し、悪性中皮腫が考えられた (Photo. 4, Table 2).

2. 電子顕微鏡的所見

胸水のセルブロックを電子顕微鏡 (電顕) 的に検索したところ、腫瘍細胞にみられた核内封入体は一層の膜に囲まれた膠質 (顆粒) 状の構造物として認められた (Photo.

5a). 封入体の一部は核小体や特異な幾何学模様の構造と付着しているのが確認された (Photo. 5b). 一部の細胞では、核膜が層状化している構造も認められた (Photo. 5c, d). 細胞質内には小胞状の粗面小胞体やミトコンドリアやグリコーゲン顆粒の所見に加え、中間径のフィラメントを豊富に認め、拡張した粗面小胞体および管状を示す構造物が大小の渦巻状を呈し認められた. 腫瘍細胞の周囲には細く長い微絨毛 (microvilli) が密に認められ、長い微絨毛を有する細胞では微絨毛の長径/直径の平均値 (length/diameter ratio MLDR) が 25.7 (9.4~40.3) であった (Photo. 6). また、分岐した微絨毛や突起状の構造を示すものや飲小胞 (pinocytotic vesicle) も多数認められた. 細胞質内の渦巻状の特異な構造物はリボゾームと付着したものと粗面小胞体に連続したところもみられたことから (Photo. 7), 異常な粗面小胞体の形態の一つと考えられた. この特異な渦巻状の構造物は、電顕の準超薄切片のトルイジンブルー染色の光顕標本と電顕標本の対比観察などからも細胞診標本のみでみられた好酸性の細胞質内封入体に相当するものと考えられた.

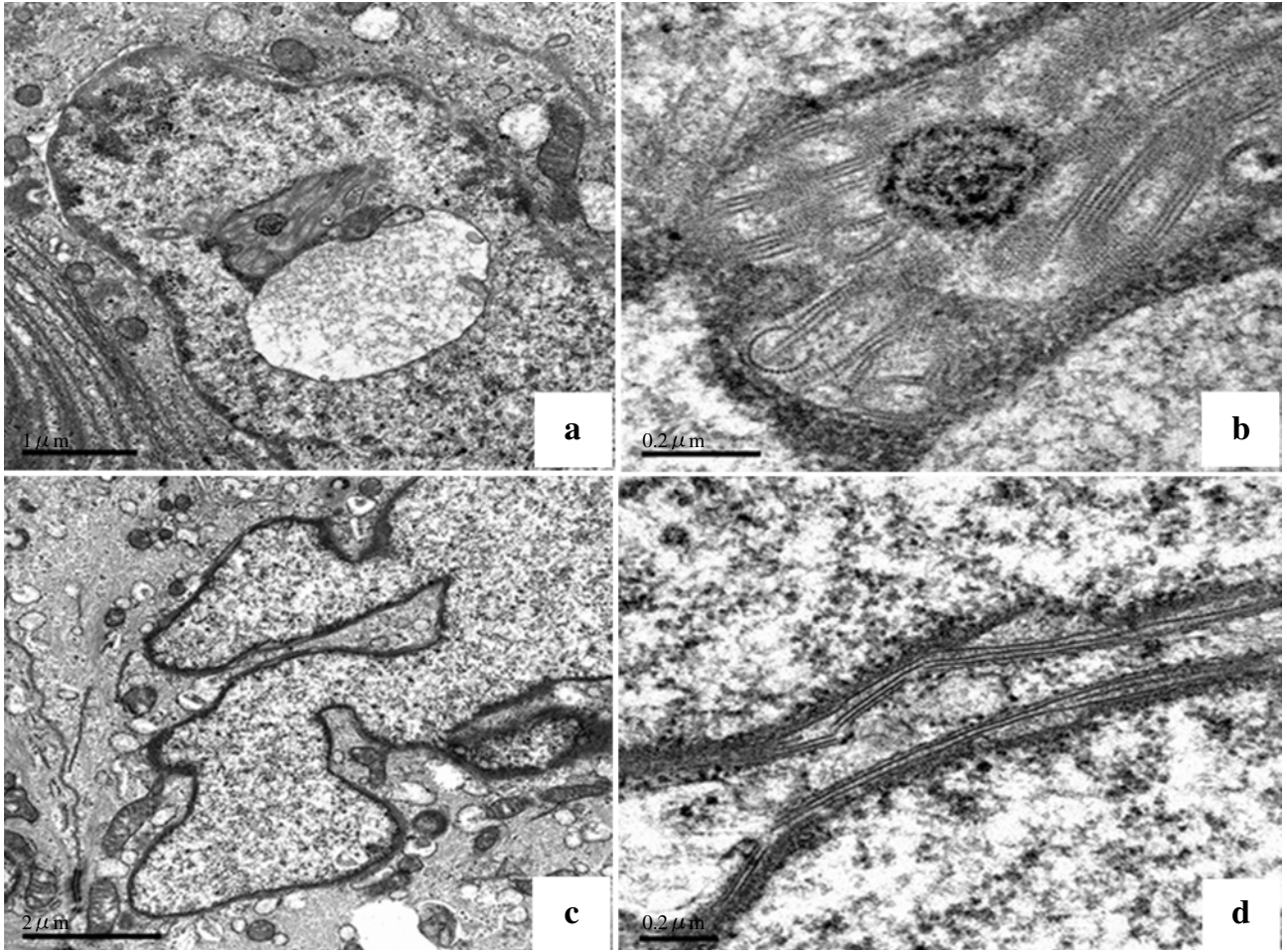


Photo. 5 An inclusion in the nucleus shows, the structure of a granular colloid wrapped by a single membrane, and is partially attached to the nucleolus or a specific geometric-like structure (a, b). Some tumor nuclei show a layered, thickened nuclear membrane (c, d).

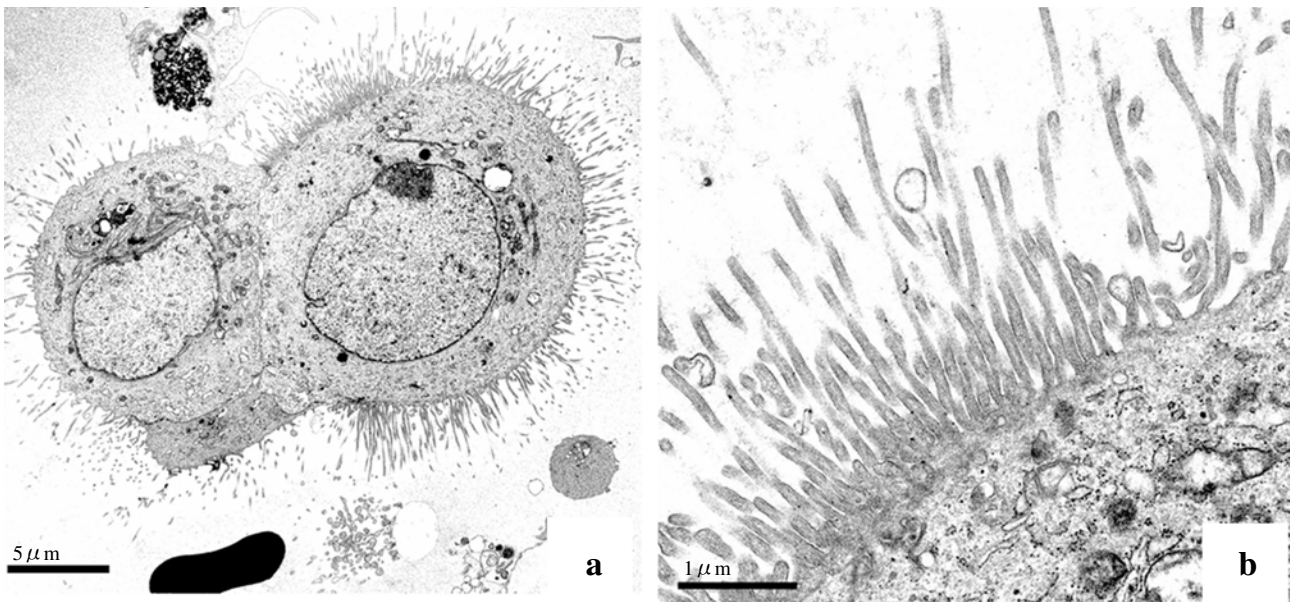


Photo. 6 Slim-long villi can be observed on the cytoplasmic, membrane of the tumor cells (a, $\times 4000$, b, $\times 25000$).

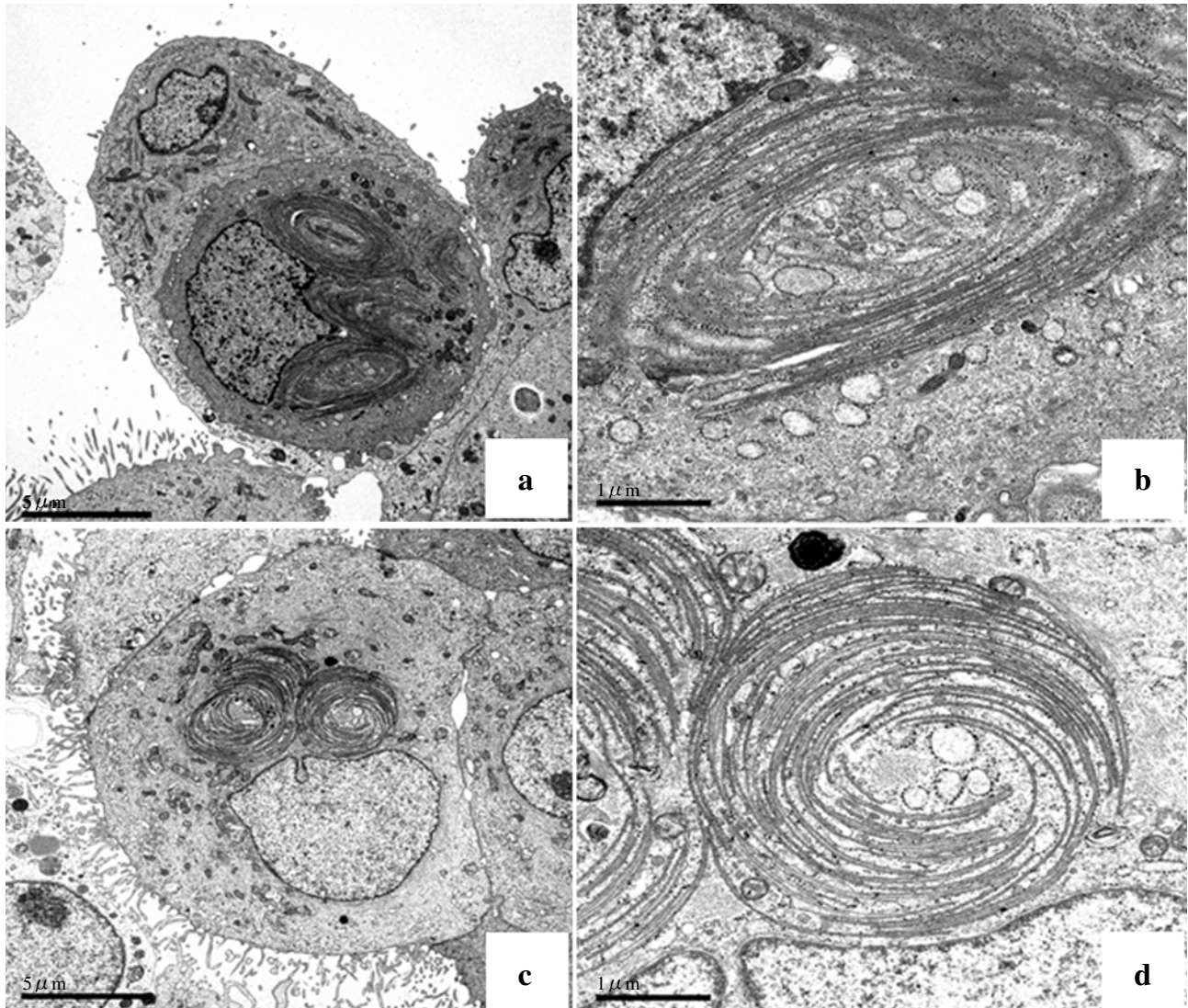


Photo. 7 Specific whirl-like structures are partially attached to ribosomes or successively connected to the rough endoplasmic reticulum (a-d).

IV. 組織所見

1回目入院時の胸膜生検では異型細胞は認められず確定診断にいたらなかった。2回目入院時の左壁側胸膜切除標本では、小型の上皮様異型細胞が乳頭状～腺管状に増殖する集塊がみられ (Photo. 8), 異型細胞は胸膜深部の脂肪組織に浸潤していた (Photo. 9)。免疫組織染色はカルレチニン、WT-1, D2-40, EMA, CD146 が陽性, TTF-1, CEA, デスミンは陰性であったことから, 上皮型悪性中皮腫と診断された (Table 2)。ホルマリン固定材料からの胸膜組織電顕像にも胸水と同様の渦巻状構造物がみられた。

V. 考 察

悪性中皮腫は胸膜, 腹膜, 心膜などそれぞれの体腔の表面を被覆している中皮細胞が腫瘍化したもので, その組織および細胞形態が多様であることから確定診断の困難な腫瘍である¹⁾。壁側胸膜から発生する悪性胸膜中皮腫は予後不良な腫瘍であり, 早期に胸水が貯留することが多い。早期診断には胸水細胞診は重要であるが, 細胞の異型性が乏しく悪性の診断にいたらないことも多い。本症例は胸水の貯留を認めたが, 胸腔鏡, PET および生化学的検査において特異な所見はみられなかった。また, アスベスト関連の職業歴も確認されなかった。胸膜炎や結核等との鑑別を要する症例の場合は, 胸水細胞診検査が大切であり, あわせ

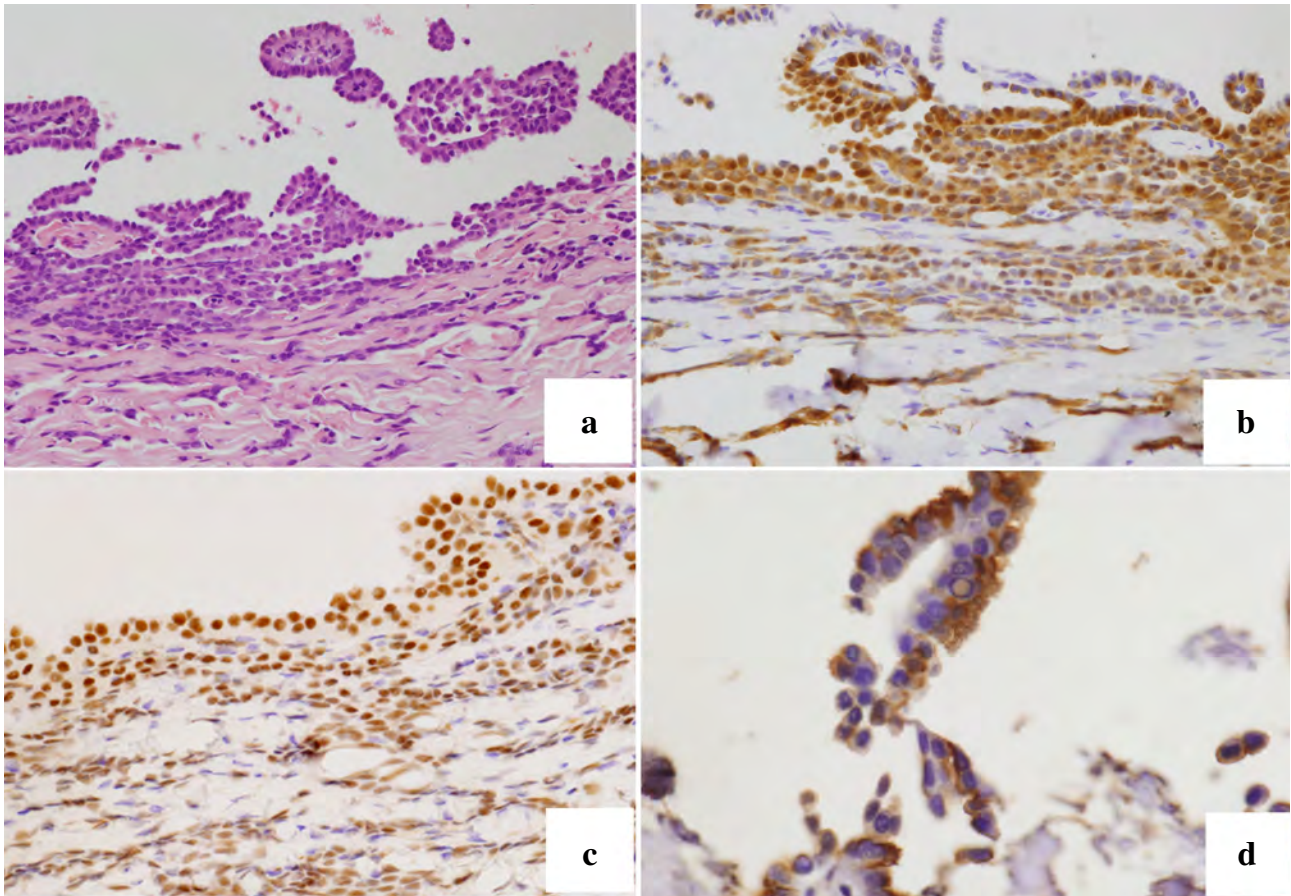


Photo. 8 Histologic findings of the mesothelial cells show a papillary growth pattern (a : HE staining, $\times 20$).
On immunostaining, tumor cells are positive for calretinin (b), WT-1 (c), and EMA (d) (b-d, $\times 40$).

て免疫細胞化学的検索を行うことが望ましい。これまで細胞診において核内封入体は甲状腺や肺腺癌などの診断に有用であることが報告されているが²⁻⁷⁾、悪性中皮腫における核内封入体の報告^{8,9)}は少ない。今回の症例では、細胞診で核質との境界が不鮮明な類円形の封入体を認め、電顕的には核基質と一層の限界膜に境界し、その内部に核基質との境界がない微細顆粒状の物質が認められた。甲状腺癌などでみられる核内封入体は、核内細胞質封入体が大部分であるが、肺にみられる核内封入体についてはいくつかのタイプのもが報告されている^{3,4,6)}。Tsumuraya らの報告では、肺腺癌にみられる核内封入体を光顕的 (I~IV型) および電顕的 (A~D型) にそれぞれ4型に分類している⁶⁾。また、小松らは、光顕的にI、II型の2型、電顕的 (I~III型) には3型に分類している⁴⁾。今回の細胞診で認められた核内封入体は、核質との境界が鮮明または不鮮明な類円形の封入体でTsumuraya らの報告のI型およびII型、小松らのI型に相当し、電顕的には、Tsumuraya らのタイプB型、小松らのIII型に類似していた^{4,6)}。しかし、今回の症例では細胞診で封入体周囲に halo を有するものや、電顕的

に偽核封入体や微小管状物質の封入体などは認められなかった。これまでに、森木らが腹水にみられた悪性中皮腫の1例に腫瘍細胞の1%に核内封入体を認め⁸⁾、濱川らが体腔液に出現する中皮腫細胞の形態学的特徴に関する報告の中で、中皮腫10例中3例に核内細胞質封入体 (偽核封入体) がみられたと述べており⁹⁾、今後、中皮腫の症例を経験した場合、これまで報告されている中皮腫の形態学的特徴に加え、中皮腫における核内封入体の形態学的性状および出現率などの診断的意義も検討していく必要があると考えた。

肺腺癌と悪性中皮腫の鑑別診断に電顕は有用な方法であるが、特に電顕的に悪性中皮腫における細く長い微絨毛の所見は腺癌との鑑別診断に非常に重要である。悪性中皮腫の微絨毛のMLDRは肺腺癌に比較し有意に大きいといわれる^{10,11)}。小武家らによれば悪性中皮腫のMLDRは10~20で腺癌例の5~10に比べ大であったと報告している¹¹⁾。今回の症例では、MLDRが25.7 (9.4~40.3) と非常に細く長い微絨毛が観察された。

また、悪性中皮腫の細胞質内封入体に関する報告はきわ

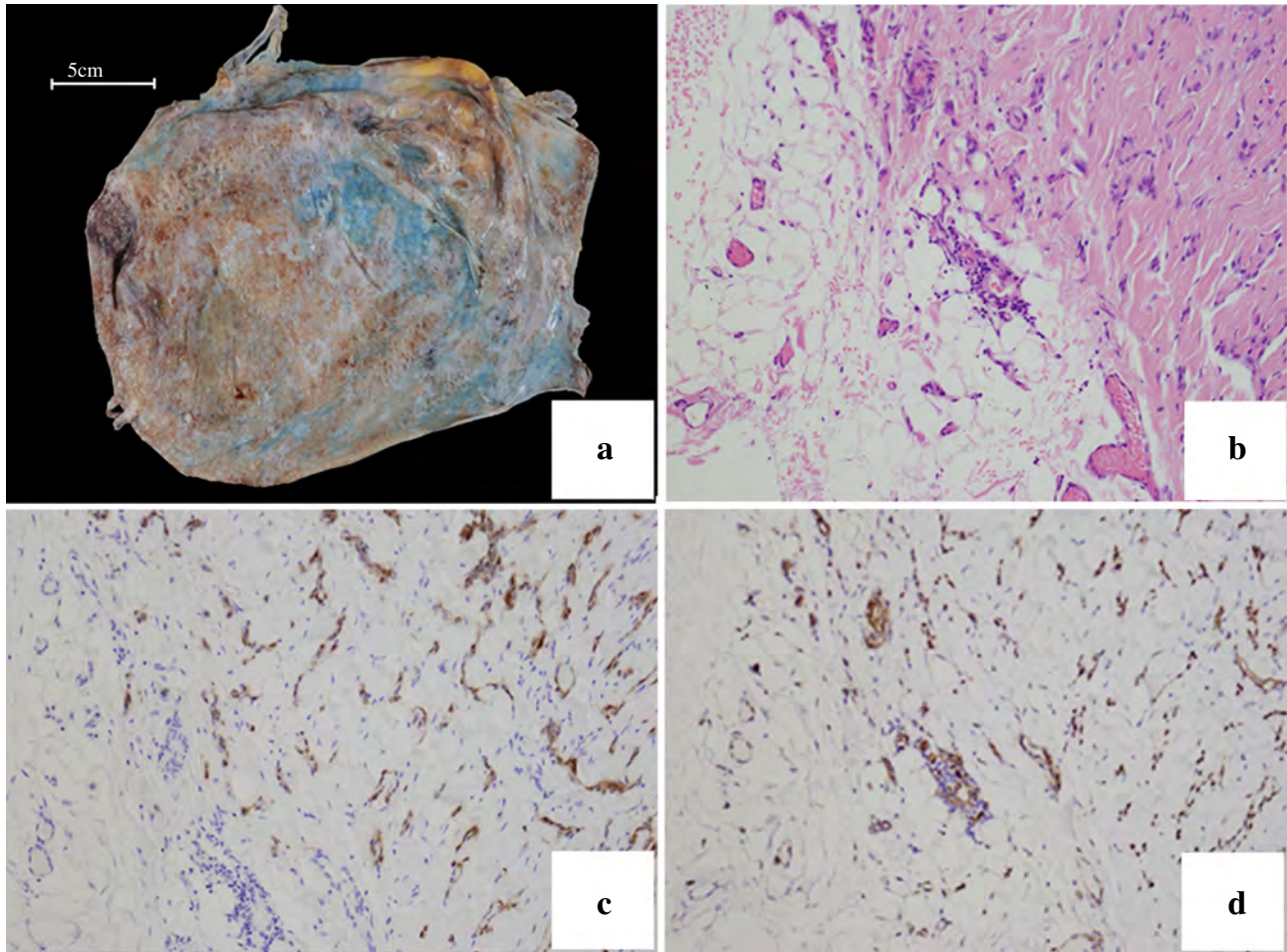


Photo. 9 Parietal pleurectomy specimen. Macroscopic findings show pleural thickening (a). Histologically, malignant mesothelial cells invade the adipose tissue (b: HE staining). On immunostaining, tumor cells are positive for calretinin (c) and WT-1 (d) (b-d, $\times 20$).

めて少ない。胸水中の腫瘍細胞に認められた好酸性の細胞質内封入体は電顕的には管状の物質が渦巻状の構造を示したものであり、これまでの設楽らが報告している結晶様構造物¹²⁾と同様のものと考えた。設楽らはこれらの特異な構造物はリボゾームの付着をみることから粗面小胞体と考えた。この渦巻状の構造物は、リボゾームを付着し、通常みられる粗面小胞体と連続した所見も認められることから、粗面小胞体の異常な形態を示すものと考えた。また、核膜に付随した管状構造は核内にみられた幾何学模様の構造物が何らかの核膜の異常を示すものと考えた。構造的に核膜の外側の膜は粗面小胞体と連続していることが知られているが、今回の検索では、核膜に付随した管状の構造物と渦巻状の粗面小胞体との連続性は認められなかった。しかしながら管状構造の幅や形状が類似している部分もみられたことから、両者には何らかの関連性があるものと考えられた。今後、悪性中皮腫の核内封入体および細胞質内封入体について詳細に検討していく必要があると思われた。ま

た、粗面小胞体の特異な渦巻状の構造物がどのような過程を経て生成され、どのような役割で細胞の機能に携わり、腫瘍化とどのように関連づけられるかは不明である。今後、このような好酸性の細胞質内封入体の出現を注意深く観察し、診断の一所見となるか検討していくことが必要と思われた。

VI. 結 語

明らかなアスベスト曝露歴がなく、原因不明の胸水貯留で経過観察中、胸水細胞診に出現した上皮型悪性中皮腫の症例に、核内および好酸性の細胞質内封入体が認められた。電顕的に核内封入体は一層の限界膜に囲まれた中に微細顆粒状の物質を認め、かつ、特異な幾何学模様の構造物が認められた。また、細胞質内には特異な渦巻状構造物が認められた。この構造物はリボゾームを付着し、構造物の辺縁一部は、通常みられる粗面小胞体と連続していた。これ

らの所見は腫瘍化に伴う粗面小胞体の異常な形態の一つと考えた。今後は悪性中皮腫の核内封入体および細胞質内封入体が悪性中皮腫の診断の指針になり、診断精度向上につながるかどうかは多くの症例の詳細な検索が重要と思われる。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 本症例にご協力いただいた群馬県立がんセンターの、土田秀氏に感謝申し上げます。

Abstract

Background : Pleural effusion cytology has been suggested as a useful diagnostic tool in the early stages of malignant pleural mesothelioma (MPM). We report herein on a patient with MPM who presented with intranuclear and eosinophilic intracytoplasmic inclusions in pleural effusion cytology.

Case : Left-sided pleural effusion was discovered in a 38-year-old woman without asbestos exposure on a routine medical checkup, and she was admitted. Computed tomography demonstrated thickening of the left pleura. During the follow-up period for pleural effusion, MPM was suspected based on the pleural effusion cytology findings. A diagnosis of MPM was made based on the immunocytochemical examination, using cytologic smear and cell block specimens, and electron microscopical examination of pleural effusion. A left parietal pleurectomy was performed, and the diagnosis of MPM was histopathologically confirmed. Cytological specimens of pleural effusion revealed malignant mesothelial cells containing numerous eosinophilic cytoplasmic inclusions and scattered intranuclear inclusions. Ultrastructurally, the intranuclear inclusions were made up of colloidal material surrounded by a single membrane. The eosinophilic intracytoplasmic inclusions consisted of an expanded rough endoplasmic reticulum and tubular structures forming whirl complexes of various sizes.

Conclusion : Based on our findings, we conclude that examination of intranuclear and eosinophilic intracytoplasmic inclusions in mesothelial cells of pleural effusion cytology appears to be important in the diagnosis of MPM. Eosinophilic cytoplasmic inclusions in mesothelial cells may be of diagnostic significance for MPM.

文 献

- 岡村 宏, 渋谷秀美, 中皮腫の細胞診断. 亀井敏昭, 石川雄一, 三浦傳太郎, 井内康輝, 森永謙二, 編. アスベストと中皮腫. 東京: 篠原出版新社; 2007. 256-265.
- 藤村紀行, 園部 宏, 海原恭子, 羽原利幸, 森谷 卓. 多数の核内細胞質封入体が観察された乳腺顆粒細胞診の1例. 日臨細胞会誌 2009; 48: 366-370.
- 浅見正敏, 川口幹夫, 石渡仁深, 栗原正美, 木村雄二. 核内封入体を認めた肺胞Ⅱ型上皮細胞型腺癌の1例. 日臨細胞会誌 1986; 25: 1043-1047.
- 小松彦太郎, 田島紹吉, 川村光夫, 佐藤紘一, 米田良蔵. 肺腺癌の核内封入体. 日臨細胞会誌 1988; 27: 343-349.
- 金井信行, 島 寛人, 西川秋佳, 高橋正宜, 中村淳博. 巨大な核内細胞質封入体を有する甲状腺髄様癌の1例. 日臨細胞会誌 1986; 25: 118-122.
- Tsumuraya, M., Kodama, T., Kameya, T., Shimosato, Y., Koketsu, H., Uei, Y. Light and electron microscopic analysis of intranuclear inclusions in papillary adenocarcinoma of the lung. Acta Cytol 1981; 25: 523-532.
- 上井良夫, 下里幸雄, 成毛昭夫. 肺腫瘍の穿刺細胞診. 病理と臨 - 臨時増刊 1985; (3): 51-55.
- 森木利昭, 橋本真智子, 高橋 保, 大原栄二, 宮崎恵利子, 原 弘・ほか. 悪性中皮腫の1例. 日臨細胞会誌 1989; 28: 444-449.
- 濱川真治, 柏崎好美, 近藤洋一, 小坂美絵, 森 一磨, 清水誠一郎. 体腔液中に出現する中皮腫細胞の形態学的特長について. 日臨細胞会誌 2009; 48: 307-311.
- Henderson, D. W., Papadimitriou, J. M., Coleman, M. Ultrastructural appearances of tumours. Edinburgh, London, Melbourne and New York: Churchill Livingstone; 1986. 133-138.
- 小武家敏博, 米原修治, 井内康輝, 徳岡昭治. 悪性中皮腫, とくに肉腫型の診断ならびに上皮型中皮腫と腺癌との鑑別. 病理と臨 1987; 12 (5): 1290-1299.
- 設楽保江, 馬嶋恵子, 塩沢由美子, 川口研二, 船田信顕. 細胞質内に特異な結晶様構造を認めた悪性中皮腫の1例. 日臨細胞会誌 1990; 29: 886-892.

症 例

腺房細胞癌との鑑別に苦慮した mammary analogue secretory carcinoma の 1 例

志賀 有紗 有馬 信之 河野 公成 松本 律男
山田 智子 溝上 美江 内田衣里子 豊住 康夫

熊本市立熊本市民病院病理診断科

背景 : Mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland (MASC) は Skalova らにより最初に紹介された乳腺分泌癌と同一の遺伝子転座を示す唾液腺腫瘍である。今回、私どもは副耳下腺に発生した MASC の 1 例を経験し、腺房細胞癌との細胞学的鑑別点について検討したので報告する。

症例 : 患者は 24 歳男性。右頬部の腫脹と疼痛にて来院し、腫瘍切除術を施行。当初は副耳下腺原発の腺房細胞癌と診断していたが、乳腺分泌癌との形態学的類似性から、RT-PCR 法にて *ETV6-NTRK3* キメラ融合遺伝子を証明し、MASC と最終診断した。細胞所見を再検討するに、ヘモジデリン貪食組織球が目立つ背景、シート状・濾胞状・乳頭状の細胞集塊、軽度の細胞異型、乏しい zymogen 顆粒は MASC も考慮すべき所見であったが、背景に粘液が乏しく、腺房細胞癌との細胞学的鑑別は必ずしも容易でなかった。

結論 : MASC の診断には乳腺分泌癌に類似した形態所見の拾い上げや S-100 蛋白や mammaglobin の免疫染色が有用であるが、確定診断には融合遺伝子の証明が避けられないと思われた。

Key words : Mammary analogue secretory carcinoma, Cytology, RT-PCR, *ETV6-NTRK3* fusion gene, Case report

I. はじめに

腺房細胞癌は漿液性腺房細胞への分化を示す悪性腫瘍と定義され、唾液腺悪性腫瘍の 7~17.5% を占める低悪性度癌である¹⁾。耳下腺に好発し、発症年齢は幅広いが、若年者にも多く、男女比は 1:2 と女性に多い。細胞学的には、

緩やかな結合性を示す腺房様集塊を形成し、腫瘍細胞の細胞質はライト緑淡染性で、細胞異型は軽度である²⁾。細胞境界は明瞭で、乳頭状、腺房状、腺管状などさまざまな出現様式を示し、しばしば細胞質内に空胞や異染色性顆粒 (zymogen 顆粒) を認める¹⁾。

一方、Skalova らは遺伝子転座 t(12;15)(p13;q25) に伴う *ETV6-NTRK3* キメラ融合遺伝子を有し、形態的に乳腺分泌癌に類似している唾液腺腫瘍を mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland (MASC) として紹介した³⁾。耳下腺に好発し、年齢層は 14~78 歳 (平均 47 歳) と幅広い。腺房細胞癌と同様に低異型度で、予後は全体的に悪くないが、再発、局所リンパ節転移、原病死が起こりうる。

腺房細胞癌と MASC の細胞所見は腺管状、濾胞状、乳頭-囊胞状など重複する所見が多く、両者の細胞像は類似していることが指摘されている⁴⁾。

今回、私どもは当初は腺房細胞癌と診断していたが、細

A case of mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland (MASC) diagnosed originally as acinic cell carcinoma

Arisa SHIGA, C. T., J. S. C., Nobuyuki ARIMA, M. D., Kiminari KAWANO, C. T., I. A. C., Ritsuo MATSUMOTO, C. T., I. A. C., Tomoko YAMADA, C. T., I. A. C., Yoshie MIZOKAMI, C. T., J. S. C., Eriko UCHIDA, C. T., J. S. C., Yasuo TOYOZUMI, M. D.

Department of Pathology, Kumamoto City Hospital

論文別刷請求先 〒 862-8505 熊本市東区湖東 1 の 1 の 60 熊本市立熊本市民病院病理診断科 志賀有紗

平成 26 年 10 月 21 日受付

平成 27 年 3 月 31 日受理

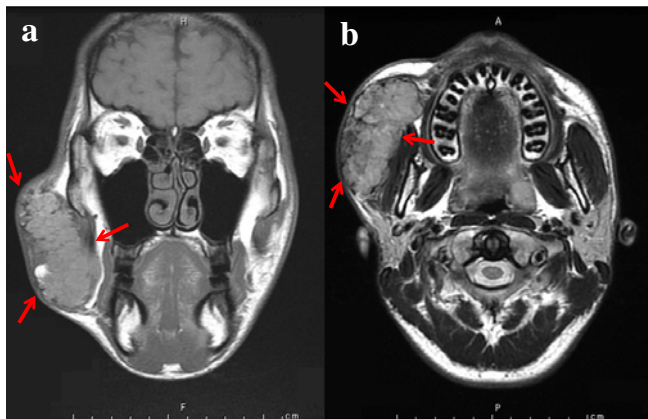


Photo. 1 MRI image of our present case showing a 7.0×3.0 cm-sized lobulated solid mass in the subcutaneous tissue of the right cheek (arrow). a : T1-weighted coronal image. b : T2-weighted axial image.

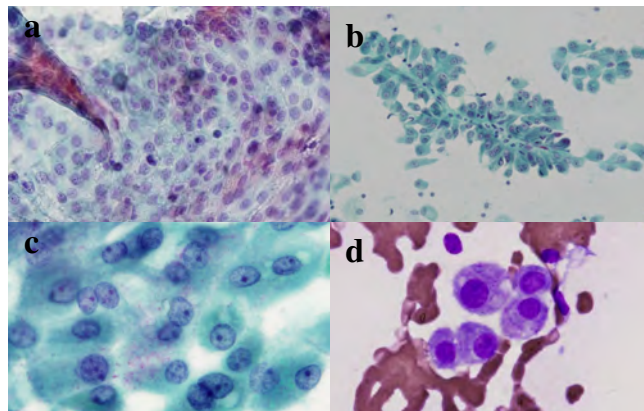


Photo. 2 Findings of imprint cytology. a : A sheet-like cluster composed of uniform cells with round nuclei (Pap. stain, ×10). b : Papillary clusters of tumor cells (Pap. stain, ×10). c : Tumor cells showing round nuclei with fine chromatin and small nucleoli, and abundant and foamy cytoplasm (Pap. stain, ×40). d : Few cells with zymogen granule-like granules showing metachromasia (Giemsa stain, ×40).

胞像と組織像の再検討により、乳腺分泌癌との形態学的類似性に気づき、遺伝子学的検索により MASC と最終診断した副耳下腺腫瘍を経験し、腺房細胞癌との細胞学的鑑別点について検討を試みたので報告する。

II. 症 例

患 者：24 歳，男性。

主 訴：右頬部の腫脹と疼痛。

現病歴：4 年前より右頬部腫脹が徐々に増強してきた。

疼痛を伴ってきたため、当院耳鼻咽喉科を受診し、精査にて右頬部に腫瘍性病変を指摘され、腫瘍摘出術が施行された。

画像所見：頭頸部 MRI (Photo. 1) では、右頬部に 7.0×3.0 cm 大の分葉状の腫瘍性病変を指摘された。腫瘍は T1, T2 強調画像とも高信号で、右頬部皮下に発生した肉腫が最も疑われた。

III. 捺印細胞診所見

術中迅速診断に提出された腫瘍の一部から捺印細胞標本を作製した。組織球を背景に、豊富な細胞質を有する異型細胞が、シート状集塊あるいは乳頭状集塊で (Photo. 2a, b), 一部は孤立散在性に出現していた。核は均一類円形で、細顆粒状のクロマチン様式を示し、小型円形の核小体を有する細胞も認められた (Photo. 2c)。Giemsa 染色でごく一部の細胞に zymogen 顆粒を思わせる異染色性顆粒がみられた (Photo. 2d)。以上の細胞所見から、腺房細胞癌を推定した。

IV. 切除組織肉眼所見

最大径約 7 cm の表面に凹凸が目立つ分葉状の腫瘍性病変で (Photo. 3a)、断面では被膜様構造を有し、全体的に黄白色調、一部で褐色調の内部に大小の結節を有する充実状腫瘍であった (Photo. 3b)。腫瘍と右耳下腺との連続性はなく、臨床的には副耳下腺由来の腫瘍と考えられた。

V. 組織所見

腫瘍は樹枝状に伸びた結合組織により分葉化され (Photo. 4)、主に異型性の乏しい小型類円形核と淡い細胞質を有する細胞からなり、小嚢胞状構造が目立っていたが、乳頭状、充実状、管状構造を示す部もあり、全体として多彩な組織構築であった (Photo. 5)。小嚢胞内には、泡沫状または濃厚均一な好酸性分泌物の貯留があり (Photo. 5a)、PAS 染色ならびにアルシアン青染色で陽性を示した。以上の組織所見から、副耳下腺由来の腺房細胞癌と診断した。郭清した頸部リンパ節 23 個のうち 5 個に、腫瘍細胞の転移がみられた。転移巣の腫瘍細胞は原発巣の組織形態を保持しており、両者に形態変化は認めなかった。

VI. 細胞像ならびに組織像の再評価と遺伝子解析

本例の細胞像と組織像を再評価した。Photo. 6a と 6b に乳腺分泌癌自験例の細胞像と組織像を、6c と 6d に本例の

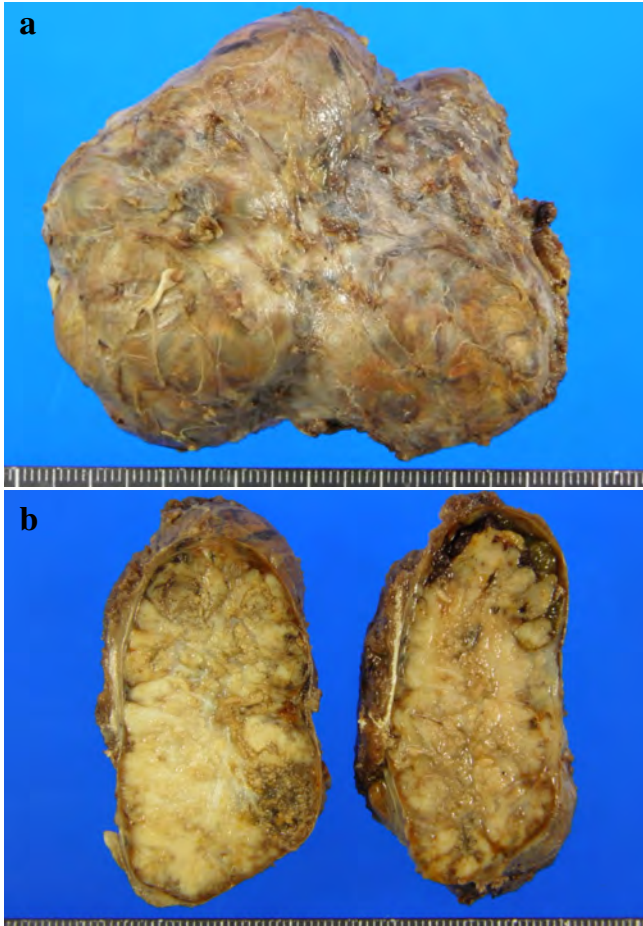


Photo. 3 Macroscopic findings. a : Resected tumor, 7.0 cm in maximum diameter, exhibiting surface lobulation. b : Cut-surface of the tumor showing variously sized nodules yellow-to-white or brown in color, covered by a fibrous capsule.

細胞像と組織像を示す。本例の細胞像では乳腺分泌癌に特徴的な粘液小球状構造に類似した濾胞状構造が散在性にみられ (Photo. 6a, c), 組織像では分泌物を貯留する小嚢胞状構造が目立ち、乳腺分泌癌に類似していた (Photo. 6b, d)。また、本例には腺房細胞癌に特徴的である zymogen 顆粒は目立たなかった。以上より、Skalova らが提唱した MASC を鑑別する必要があると考え、パラフィン切片を用いた RT-PCR 法にて、*ETV6-NTRK3* キメラ融合遺伝子の検索を行った。Photo. 7b に示すように、本腫瘍には乳腺分泌癌と同一のキメラ遺伝子が証明され、本例は MASC と最終診断した。Photo. 7a に陽性コントロールとしての乳腺分泌癌自験例の結果を示した。

VII. 特殊染色ならびに免疫染色

MASC の診断にいたり、改めて特殊染色と免疫染色によ

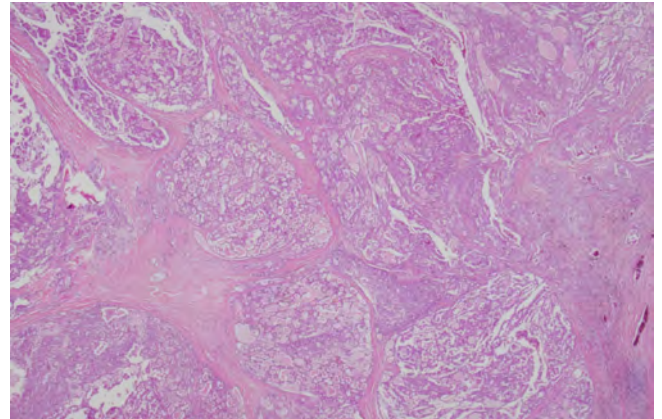


Photo. 4 Lower magnification of a lobulated tumor separated by fibrous connective tissue septae of various thicknesses (HE stain, $\times 1.25$).

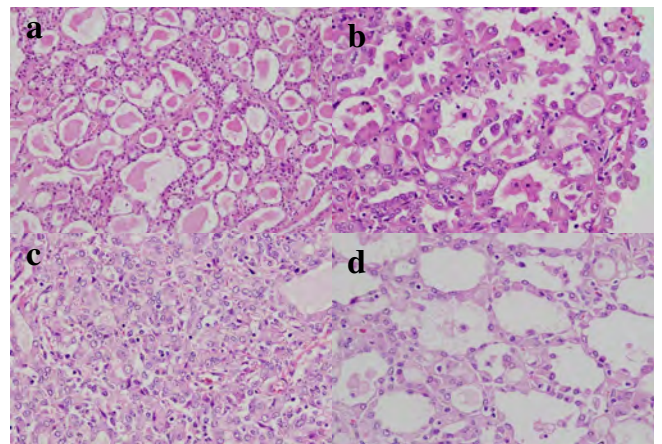


Photo. 5 Cell proliferation patterns. a : Microcysts containing foamy or dense eosinophilic secretory material, mimicking thyroid follicles (HE stain, $\times 20$). b : Papillary proliferation of cells with relatively enlarged nuclei, distinct nucleoli and dense eosinophilic cytoplasm (HE stain, $\times 20$). c : Solid proliferation pattern with vague tubule formation (HE stain, $\times 20$). d : Gland-like architecture (HE stain, $\times 20$).

る検討を追加した。アミラーゼ消化 PAS 染色では、zymogen 顆粒は明らかでないことを確認した (Photo. 8a)。Table 1 に自験例と MASC ならびに腺房細胞癌報告例³⁾の免疫染色の結果を示す。自験例では腫瘍細胞は S-100 蛋白, mammaglobin, GCDFP-15, vimentin, CK7, CK8, CK18 に陽性, CK20, p63, α SMA, ER, PgR に陰性であり、MASC 報告例の結果と一致していた。S-100 蛋白, mammaglobin, GCDFP-15 の染色像をおのおの Photo. 8b~d に示す。

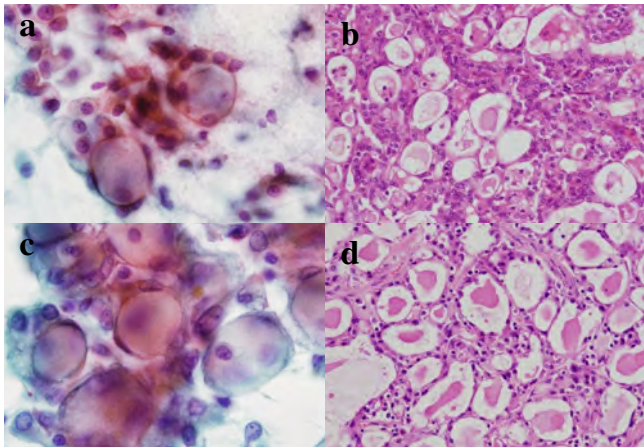


Photo. 6 Comparison of the cytological and histological findings between secretory carcinoma of the breast (a, c : Pap. stain, $\times 40$) and the resected specimen from our present case (b, d : HE stain, $\times 20$). Mucous globular structures, the most characteristic cytological feature of secretory carcinoma of the breast, are also recognized in this case (a, c). Follicular structures containing secretory material are seen in both cases (b, d).

VIII. 考 察

当初は腺房細胞癌と診断していたが、乳腺分泌癌との形態的類似性から、遺伝子学的解析により MASC と最終診断した副耳下腺腫瘍を経験したので報告した。MASC と腺房細胞癌は形態学的に類似しており、両者の異同はいまだ明確でない点も多いが、MASC に特徴的な細胞所見がないかどうか検討を試みた。まず、MASC と腺房細胞癌報告例^{1,2,5~7)}の細胞所見をまとめた (Table 2)。両者の細胞所見は類似しているが、MASC ではヘモジデリン貪食組織球や粘液物質が背景にみられることが多く、細胞集塊内にも粘液物質が多くみられるようである⁵⁾。また、腺房細胞癌は粗顆粒状の細胞質を示し、Giemsa 染色で異染性の zymogen 顆粒を認めることが多いが、MASC では本顆粒が乏しい点が両者の大きな鑑別点とする報告が多い^{5~7)}。

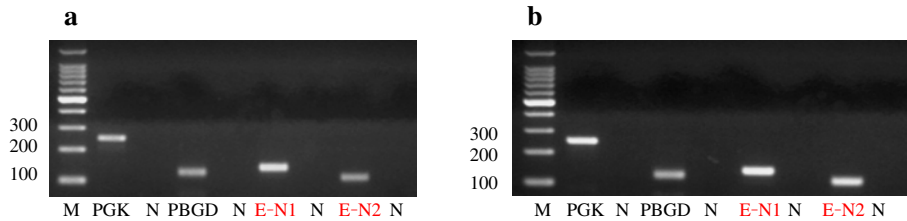


Photo. 7 Analysis for the *ETV6-NTRK3* chimeric fusion gene by RT-PCR in paraffin-embedded tumor tissue (a : case of secretory carcinoma of the breast, b : our present case). M : molecular marker, N : negative control, PGK : phosphoglycerate kinase as positive control (247 bp), PBGD : porphobilinogen deaminase as positive control (127 bp), E-N1, E-N2 (*ETV6-NTRK3* primers). The *ETV6-NTRK3* fusion gene was recognized in our present case as well as in the known case of secretory carcinoma of the breast.

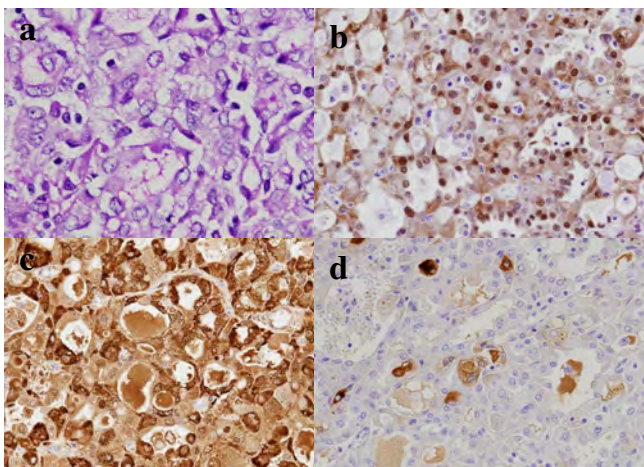


Photo. 8 Special staining and immunohistochemistry. a : Zymogen granules not detected (PAS amylase-resistant stain, $\times 40$), b : Positive for S-100 protein ($\times 20$), c : Positive for mammaglobin ($\times 20$), d : Focally positive for GCDFP-15 ($\times 20$).

Table 1 Immunohistochemical findings

Marker	Present case	MASC	ACC
S-100 protein	+	15/15	4/12
Mammaglobin	+	15/15	1/11
GCDFP-15	focal +	8/11	4/10
Vimentin	+	15/15	3/12
CK7	+	15/15	8/9
CK20	-	NT	NT
CK8	+	15/15	2/10
CK18	+	15/15	2/10
p63	-	0/9	0/6
α SMA	-	NT	NT
ER	-	0/9	0/6
PgR	-	0/9	0/6

MASC : mammary analogue secretory carcinoma
 ACC : acinic cell carcinoma
 NT : not tested

Table 2 Comparison of the cytological features between the reported cases of MASC and ACC

		MASC	ACC
Background		Hemosiderin-laden histiocytes Mucinous material	Foam cells
Cellularity		High	High
Clusters		Sheets	Sheets
		Follicular (containing mucin) Papillary	Acinar Papillary Vessel-like Follicular Microcystic
Tumor cells	Size	Small to medium	NA
	Shape	Tailed, cuboidal, polygonal, spindle, bipolar	Oval to polygonal
	Atypia	Mild	Mild
	Border	Indistinct	Distinct
	Density	High	High
Nuclei	Size	Small to medium	Small to medium
	Shape	Oval	Oval
	Chromatin	Fine	Fine
Nucleoli		Small	Small, distinct
Cytoplasm		Abundant	Abundant
		Vacuoles, bubbly	Granular, vacuoles
		Secretory materials	Hemosiderin deposition
		Signet ring-like cell	
Giemsa stain		Secretory materials with a variable staining pattern	Intracytoplasmic vacuoles
Zymogen granules		Poor	Rich, metachromasia

MASC : mammary analogue secretory carcinoma

ACC : acinic cell carcinoma

NA : not available

次に、自験例の細胞像を再検討してみた。細胞量は多く、集塊状あるいは孤立散在性に出現し、背景にはヘモジデリン貪食組織球や多核組織球を認めた (Photo. 9a)。細胞集塊はシート状、乳頭状、濾胞状構造を示し、なかでも濾胞状構造を示す集塊が高頻度であった。少数ではあるが、この分泌物は Giemsa 染色にて異染性を示していた (Photo. 9b)。腫瘍細胞は小型～中型で、多稜形、立方状、紡錘形など多彩な形状を呈していたが、N/C 比は低く、細胞異型は軽度であった。核は類円形で、細顆粒状のクロマチンを示していたが、小型の核小体を有する細胞や二核細胞が混在していた (Photo. 9c)。細胞質は豊富で、空胞状や泡沫状を呈するものが多かったが、zymogen 顆粒はほとんどみられなかった。一部に印環細胞様細胞が観察されたが (Photo. 9d)、細胞内貯留物は PAS 染色ならびにアルシアン青染色陽性を示した。この物質は形態的類似性より Photo. 9b の Giemsa 染色異染性物質と同一と考えている。自験例と MASC 報告例⁵⁻⁷⁾の細胞所見は、多くで一致していたが、これらの所見は腺房細胞癌にも高頻度にみられるもので

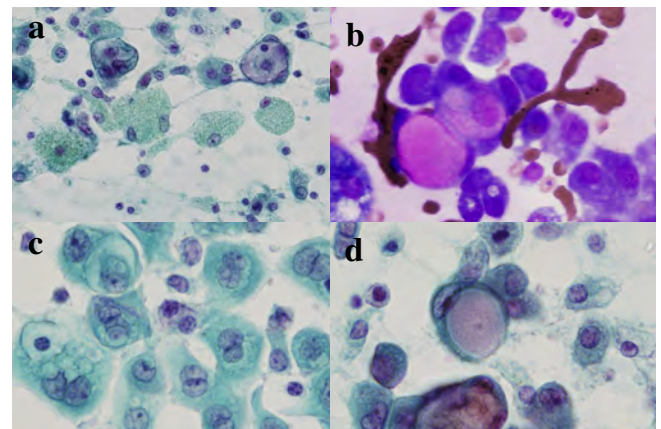


Photo. 9 Review of the cytological findings in our present case. a : Hemosiderin-laden macrophages in the background (Pap. stain, ×20), b : Secretory material exhibiting metachromasia (Giemsa stain, ×40), c : Small- to medium-sized cells with mild nuclear atypia and abundant vesicular or foamy cytoplasm. Binucleated cells are frequent (Pap. stain, ×40). d : Tumor cell resembling signet ring cells (Pap. stain, ×40).

あった。一方, MASC に特徴的と思われる背景の豊富な粘液の存在は自験例には目立たず, 腺房細胞癌との鑑別は容易ではなかった。また自験例にみられた二核細胞 (Photo. 9c) については報告例には記載のない所見であった。MASC では zymogen 顆粒が目立たないことが強調されているが, 腺房細胞癌にも本顆粒が乏しい症例もあることを忘れてはならないであろう。

今回, 副耳下腺に発生した MASC の 1 例を経験し, その細胞所見を中心に検討を行った。MASC を疑う細胞所見の多くは腺房細胞癌にもみられる所見であり, 両者の細胞診による鑑別は必ずしも容易でなかった。実際, 耳下腺原発の腺房細胞癌の 19% が MASC であったという報告もあり⁴⁾, 本腫瘍の診断の難しさを物語っている。MASC の診断には乳腺分泌癌に類似した細胞ならびに組織所見の拾い上げに加えて, S-100 蛋白や mammaglobin 抗体を用いた免疫染色が有用と思われるが, 確定診断には融合遺伝子の証明が必要であり, 本腫瘍を疑った場合には積極的に遺伝子解析を行うべきであろう。

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は, 第 55 回日本臨床細胞学会総会春期大会 (横浜) で発表した。

謝辞 遺伝子解析を快くお引き受けいただきました産業医科大学第一病理学教室 久岡正典先生に深謝申し上げます。

Abstract

Background : We report the case of a 24-year-old male with mammary analogue secretory carcinoma arising from the right accessory parotid gland, which had initially been diagnosed both cytologically and histologically as acinic cell carcinoma.

Case : Morphological similarities between the resected tumor and mammary secretory carcinoma, such as the abundant secretory material within the follicular structures, prompted us to examine the

resected tissue for the *ETV6-NTRK3* chimeric fusion gene, which confirmed the diagnosis of MASC. Although we reviewed the cytological findings of this tumor as compared to those of acinic cell carcinoma, there were no definitive characteristic cytological findings other than the mucous globular structures and scant zymogen granules.

Conclusion : For a conclusive diagnosis for MASC, we should perform RT-PCR for confirming the presence of the fusion gene generated by chromosomal translocation after careful evaluation of the mammary secretory carcinoma-like morphology and immunohistochemistry.

文 献

- 1) 廣川満良. 腺房細胞癌. 日本唾液腺学会, 編. 唾液腺腫瘍アトラス. 東京: 金原出版; 2005. 82-88.
- 2) 太田秀一, 監修. 頭頸部・口腔細胞診アトラス. 東京: 医療科学社; 2009. 120-131.
- 3) Skalova, A., Vanecek, T., Sima, R., Laco, J., Weinreb, I., Perez-Ordóñez, B., et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the *ETV6-NTRK3* fusion gene : a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34 : 599-608.
- 4) Bishop, J. A. Unmasking MASC : Bringing to light the unique morphologic, immunohistochemical and genetic features of the newly recognized mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands. *Head and Neck Pathol* 2013 ; 7 : 35-39.
- 5) Higuchi, K., Urano, M., Takahashi, R. H., Oshiro, H., Matsubayashi, J., Nagai, T. Cytological features of mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland : fine-needle aspiration of seven cases. *Diagn Cytopathol* 2014 ; 42 (10) : 846-855.
- 6) Bishop, J. A., Yonescu, R., Batista, D. A. S., Westra, W. H., Ali, S. Z. Cytopathologic features of mammary analogue secretory carcinoma. *Cancer Cytopathol* 2013 ; 121 : 228-233.
- 7) Petersson, F., Lian, D., Chau, Y. P., Benedict, Y. Mammary analogue secretory carcinoma : the first submandibular case reported including findings on fine needle aspiration cytology. *Head and Neck Pathol* 2012 ; 6 : 135-139.

症 例

扁平上皮癌への分化を伴う充実腺管癌と 分泌癌が併存した乳癌の1例

成富 真理¹⁾ 畠 榮¹⁾ 物部 泰昌^{1,2)} 河原 明彦³⁾
安倍 秀幸³⁾ 高須賀博久¹⁾ 日野 寛子¹⁾

川崎医科大学附属川崎病院病理部¹⁾, 川崎医科大学病理学²⁾, 久留米大学病院病理部³⁾

背景：扁平上皮癌への分化を伴う充実腺管癌と分泌癌が併存した症例を経験したので報告する。

症例：80歳代女性。右乳房のしこりを主訴に来院。超音波で“ひょうたん型”の腫瘍がみられ、針生検が施行された。針生検捺印標本ならびにLBC標本を作製した。捺印標本では粘液を背景に、重積集塊で出現し、細胞は境界不明瞭、核は楕円形の異型細胞を多数認めた。悪性と判定し、組織型は粘液癌を疑った。針生検では、浸潤性乳管癌と診断した。後日、右乳房切除術が施行された。腫瘍はC領域に位置し、約60%は充実腺管癌、約40%は分泌癌の成分が占め、前者では扁平上皮癌への分化がみられた。扁平上皮癌への分化を伴う充実腺管癌と分泌癌と診断された。捺印標本を見直したところ、複数個の異型細胞が粘液を取り囲む、粘液小球状構造や印環型細胞、腺系と扁平上皮系細胞の混在した集塊が認められた。LBC標本では、壊死物質とともに、細胞質がオレンジG好染、核の濃縮した扁平上皮系の異型細胞がみられた。

結論：異なる成分からなる乳癌もあるので、従来法、LBC法をあわせ慎重に細胞診断することが肝要と思われた。

Key words : Breast cancer, Imprint cytology, Secretory carcinoma, Squamous cell carcinoma, Solid tubular carcinoma

I. はじめに

乳癌取扱い規約（第17版）で、扁平上皮癌は、組織学的

に扁平上皮化生を伴う癌で、癌胞巣が単に重層を示すだけでなく、角化あるいは細胞間橋のみられるものをいうと定義されている¹⁾。扁平上皮化生の割合について明確に定義されていないが、大部分（75~90%以上）を占めるものとされ²⁾、扁平上皮癌成分の少ないものは、“扁平上皮癌への分化を伴う”と表される。一方、乳腺分泌癌は著明な分泌活動を示す細胞からなる癌腫で、癌細胞は淡明、PAS陽性物質が細胞内と腺房様腔内とに存在するとされている¹⁾。発生頻度は全乳癌の0.03~0.15%とまれである^{2,3)}。今回、扁平上皮癌への分化を伴う充実腺管癌（solid tubular carcinoma with squamous cell differentiation : STC + SCC）と分泌癌（secretory carcinoma : SC）が併存したきわめてまれな症例を経験したので細胞像を中心に報告する。

A case of breast cancer coexisting with solid tubular carcinoma together with squamous cell differentiation and secretory carcinoma

Mari NARITOMI¹⁾, C. T., I. A. C., Sakae HATA¹⁾, C. T., C. F. I. A. C., Yasumasa MONOBE^{1,2)}, M. D., Akihiko KAWAHARA³⁾, C. T., C. F. I. A. C., Hideyuki ABE³⁾, C. T., I. A. C., Hirohisa TAKASUGA¹⁾, C. T., I. A. C., Hiroko HINO¹⁾, C. T., I. A. C.

¹⁾Department of Pathology, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital

²⁾Department of Pathology 1, Kawasaki Medical School of Medicine

³⁾Department of Pathology, Kurume University Hospital

論文別刷請求先 〒700-8505 岡山市北区中山下2の1の80 川崎医科大学附属川崎病院病理部 成富真理

平成26年11月5日受付

平成27年3月31日受理

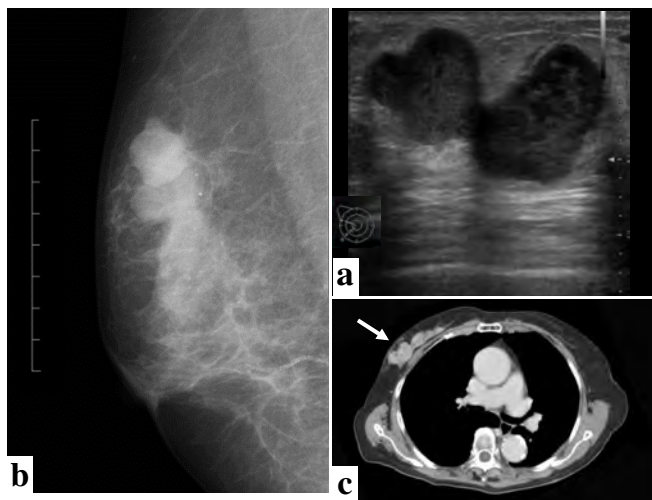


Photo. 1 Image findings. a : Ultrasonography showing a right breast tumor measuring 30 mm in diameter. b : Mammography showing a tumor with its surrounding materials. c : Chest computed tomography. The tumor has invaded in the nipple direction (arrow).

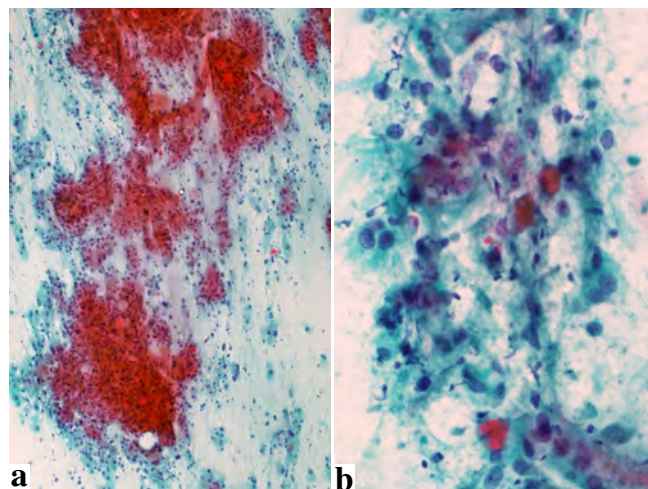


Photo. 2 Cytology findings imprint smear. a : Tumor cells appear in clumps against the background of the mucus. b : Tumor cells appear in loosely-coupled clumps against the background necrosis (Pap. staining, a, $\times 10$, b, $\times 10$).

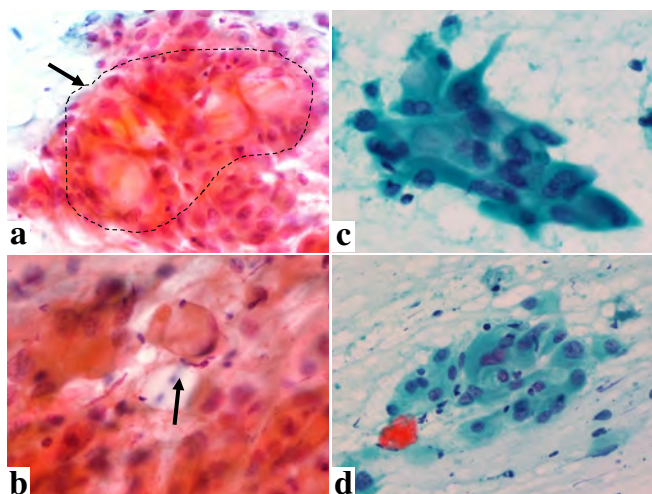


Photo. 3 Cytology findings imprint smear. a : Note the characteristic mucous globular structure consisting of mucus material surrounded by two or three tumor cells (arrow). b : Signet-ring-cell-like cells are present (arrow). c : Tumor cells are seen in a multi-shaped, cytoplasm that have deeply stained light green. d : Transitions from adenocarcinoma to squamous cell carcinoma are observed (Pap. staining, a-d, $\times 40$).

II. 症 例

患 者 : 80 歳代, 女性.

既往歴 : 高血圧, 高脂血症, 白内障.

現病歴 : 右乳房のしこりを主訴に当院受診. 超音波では右乳房 C 領域に境界明瞭なひょうたん型で, 内部エコーは

やや不均一, 後方エコーの増強している腫瘍がみられた. マンモグラフィーでは, 右乳房に境界明瞭な連続性のある腫瘍を認めた. CT では右乳房上外側に約 30 mm 大の不整形腫瘍を認め, 乳頭方向に数 mm 大の結節構造があり, 乳管内進展が疑われた (Photo. 1). 超音波ガイド下経皮的針生検 (core needle biopsy ; CNB), 針生検捺印細胞診ならびに生検針をベクトン・ディッキンソン (以下 BD) の CytoRich™ RED 液で洗浄・固定後, BD シュアパス™ 液状処理細胞診システムにて液状化細胞診 (Liquid based cytology ; 以下, LBC) 標本を作製した. 細胞診で悪性と判定し, 組織型は粘液癌を疑った. 針生検では invasive ductal carcinoma と診断した. 後日, 右乳房切除術および腋窩リンパ節郭清術が施行された.

III. 細胞所見

針生検捺印細胞標本では, 粘液を背景に, 異型細胞が疎な結合を呈する重積集塊として多数出現していた. 異型細胞は境界不明瞭で, 核は楕円形, クロマチンは粗~微細顆粒状, 2~複数個の腫瘍細胞が球状の粘液を取り囲む, 粘液小球状構造 (mucous globular structure : MGS) や印環型細胞もみられた (Photo. 2, 3). また, 一部で壊死物質を背景に, 異型細胞がシート状や疎な結合の集塊で出現し, 粘液空胞様の細胞質をもつ腺系細胞と, 多稜形で細胞質はライトグリーンやオレンジ G に好染した扁平上皮系細胞が混在して認められた (Photo. 2, 3). LBC 標本では, きれいな背景に, 異型細胞が疎な結合の大~小集塊で出現していた. 異型細胞は境界不明瞭で, 細胞質はライトグリーン

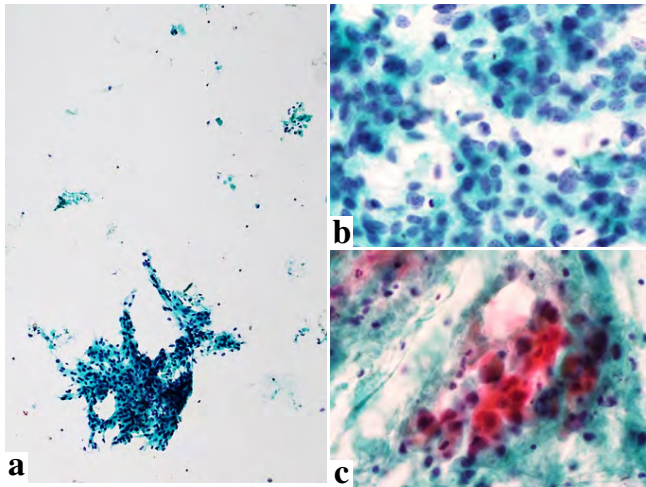


Photo. 4 Cytology findings of the LBC smear. a : Atypical cells are seen in clusters or singly (Pap. staining, $\times 10$). b : Atypical cells have foamy cytoplasm and an oval nucleus (Pap. staining, $\times 40$). c : Atypical cells with cytoplasm are stained orange G with the necrotic material seen (Pap. staining, $\times 40$).

に淡染し、核は楕円形であった。一部で、壊死物質とともに、細胞質がオレンジ G 好染、核の濃縮した扁平上皮系の異型細胞がみられた (Photo. 4)。悪性と判定し、組織型は粘液癌を疑った。

IV. 組織所見

針生検組織所見：膠原線維結合組織内に歪で腫大した核を有する異型細胞が胞巣状、篩状に浸潤増殖していた。一部で角化傾向がみられ、扁平上皮癌への分化を疑った。免疫組織化学的に p40 が腫瘍全体の 25~30% 程度を占めていた。ER, PgR は陰性、HER-2 はスコア 2+, FISH で 2.3, 増幅ありと判定された。Invasive ductal carcinoma with squamous cell differentiation と診断した。

右乳房切除材料肉眼所見および病理組織所見：腫瘍は C 領域に位置し、ひょうたん型で、3 成分から構成されていた (Photo. 5)。一つの腫瘍成分は分泌癌で、ひょうたん型腫瘍の約 40% を占め、肉眼的に 20×14 mm 大で、灰白色を呈していた。病理組織学的には、異型細胞は腺管状、篩状に浸潤増殖し、異型細胞の細胞質内や拡張した腺腔には淡明から好酸性の分泌物が貯留していた (Photo. 6a)。他の 2 つの腫瘍成分は充実腺管癌と扁平上皮癌で、ひょうたん型腫瘍の約 60% を占め、肉眼的に 20×20 mm 大、灰白色で、中心部に出血や壊死を認めた (Photo. 5)。病理組織学的に、2 つ目の充実腺管癌は、異型の強い細胞が、中心部に壊死を伴う胞巣状構造を呈し浸潤増殖していた。3 つ

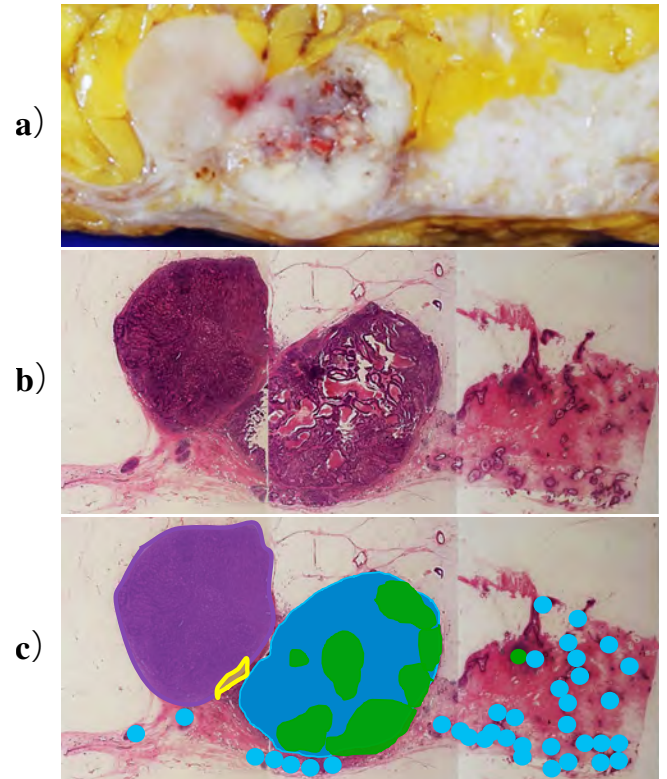


Photo. 5 a : Macroscopic findings. b : Loupe findings (HE staining). c : Loupe findings (HE staining). Histologically, the tumor consisted of secretory carcinoma (purple), solid tubular carcinoma with squamous differentiation (green), transition between solid ductal carcinoma and secretory carcinoma (yellow), solid tubular carcinoma (blue).

目の成分の扁平上皮癌は、充実腺管癌から分化したもので、ところどころに層状構造を呈し、角化傾向や細胞間橋がみられた (Photo. 6b)。分泌癌と充実腺管癌の境界部でも、両者の成分の移行像がみられた (Photo. 7)。リンパ節転移は認めなかった。特殊染色ならびに免疫組織化学では、粘液小球状構造を呈する分泌癌の部分では、アルシアン青、PAS 反応で陽性を呈し、腫瘍細胞の一部で、S-100 が陽性であった。扁平上皮癌へ分化した部分は、p40 が陽性で、充実腺管癌の約 70% を占めていた (Table 1)。ETV6 プロブ (Vysis® LSI® ETV6 (TEL) Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe) を用いた FISH 法で、分泌癌と充実腺管癌の ETV6 遺伝子転座はそれぞれ 4% と 1% であり、陰性 (10% 以下) であった (Photo. 8)。FISH 法は陰性であったが形態学的特徴より、solid tubular carcinoma with squamous cell differentiation and secretory carcinoma と診断した。

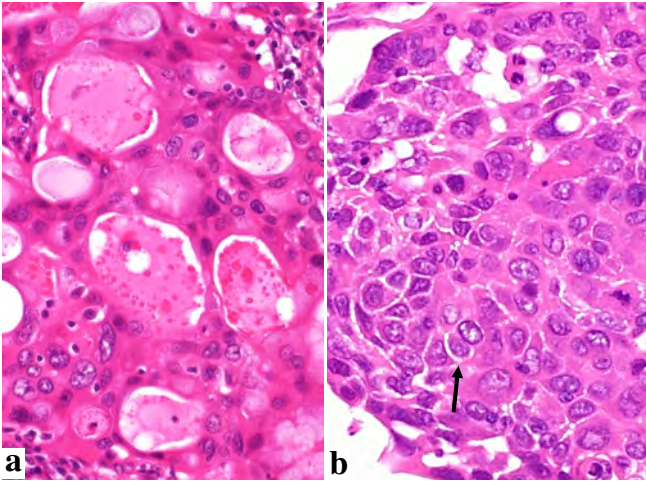


Photo. 6 Histological findings of the mastectomy right breast specimen. a : Secretory carcinoma. The tumor cell nests have a glandular structure containing eosinophilic secretory material (HE staining, $\times 40$). b : Solid tubular carcinoma with squamous cell differentiation. Intercellular bridges with eosinophilic cytoplasm are observed (arrow) (HE staining, $\times 40$).

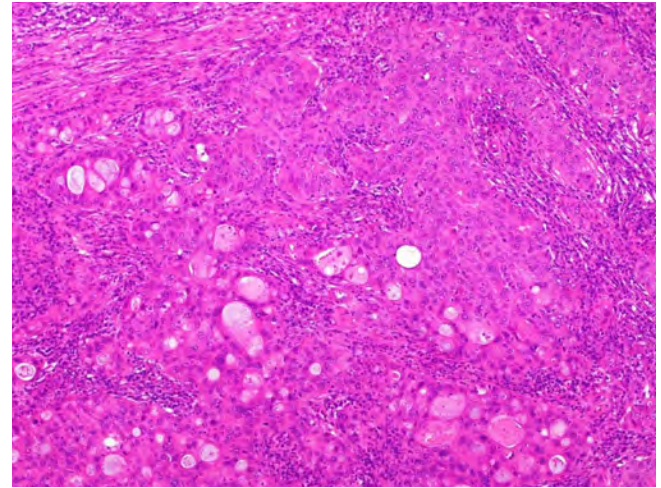


Photo. 7 Histological findings of the mastectomy right breast specimen. The border between the secretory carcinoma and solid tubular carcinoma is seen (HE staining, $\times 10$).

Table 1 Special staining and immunohistochemical findings

	SC	STC	SCC
Alcian blue	+	-	-
Toluidin blue	+	-	-
PAS	+	-	+
D-PAS	+	-	-

ER	-	-	-
PgR	-	-	-
HER2	score 1	score 0	score 2
MIB-1	18%	20%	45%
p40	-	-	+
S-100	focal	-	-
CEA	+	focal	focal
EMA	+	+	+

+ : positive, - : negative

SC : secretory carcinoma, STC : solid tubular carcinoma, SCC : squamous cell carcinoma

ER : estrogen receptor, PgR : progesterone receptor,

CEA : carcinoembryonic antigen, EMA : epithelial membrane antigen

V. 考 察

SC と他の組織型が同時同側に併存する乳癌はきわめてまれである。われわれの調べたかぎり、本邦では、粘液癌と併存した 1 例、印環細胞癌や硬癌と併存した 1 例の 2 例のみであった^{4,5)}。本例は 80 歳代、女性で、分泌癌と扁平上皮癌への分化を示す充実腺管癌が併存した非常にまれな

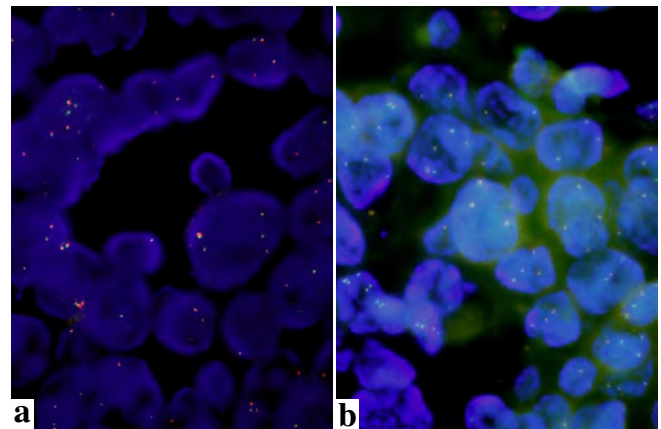


Photo. 8 The fluorescence *in situ* hybridization result of ETV6 rearrangement (Dual Color, Break-Apart rearrangement Probe) in the right breast mastectomy specimen. a : Secretory carcinoma. b : Solid tubular carcinoma with squamous cell differentiation (a,b, $\times 100$).

症例である。

SC の細胞学的特徴は、①細胞異型は軽度で N/C 比小、②泡沫細胞類似の淡染性で豊富な細胞質、大小の細胞質内空胞、③核は偏在性で印環細胞様細胞、④MGS やぶどうの房状構造が認められ、⑤粘液様物質やコロイド様物質の背景、である⁶⁾。本例では、印環型細胞、MGS、粘液様背景がみられたが、それらは集塊状に出現した細胞の中に埋もれ、明確に判定できず、当初、背景の粘液から粘液癌を考えた。

細胞学的に、背景に粘液のみられる乳癌の鑑別診断として、粘液癌、mucocelle-like tumor (MLT), cystic hyperse-

cretory duct carcinoma (CHDC), 分泌癌が挙げられる。粘液癌は腫瘍細胞集塊を包む厚い粘液, MLTは線状の薄い粘液, CHDCは好酸性物質が甲状腺コロイド様で腫瘍細胞と分泌物の境界部に空隙形成がみられ, 分泌癌ではMGSやぶどうの房状集塊が特徴で, これらの鑑別は可能と思われる⁷⁾。

一方, 乳腺原発扁平上皮癌は, 組織学的に扁平上皮への分化を伴う癌で, 癌胞巢が単に重層を示すだけでなく, 角化あるいは細胞間橋のみられるものと定義されている¹⁾。柄松らによると, 扁平上皮癌のみの純粋型は119例中33.6% (40例), 他の組織型との混在型は50.4% (60例), 詳細不明が14% (19例)で, 混在型の混在成分としては, 乳頭腺管癌9例, 充実腺管癌8例, 硬癌2例, 髄様癌3例, 紡錘細胞癌1例であったとしている⁸⁾。本例では, 全腫瘍の約60%を充実腺管癌が占め, そのうち約70%は扁平上皮癌への分化を示していた。腺癌成分が混在する扁平上皮癌について, その細胞学的特徴は, ①オレンジGやライトグリーンに好染し, 肥厚した細胞質, 核の濃染がみられる扁平上皮系腫瘍細胞と, ②淡い細胞質からなる腺系腫瘍細胞が出現し, ③腺癌より扁平上皮癌への移行像がみられる, とされている^{9,10)}。本例においても, 細胞学的にオレンジGあるいはライトグリーン好染の肥厚した細胞質や空胞状の細胞質がみられ, 腺癌と扁平上皮癌への移行像が認められた。松井らは, 混在型の組織学的所見は, 全例で腺癌から扁平上皮癌への移行像がみられ, 細胞像も組織像をよく反映しているとしており⁹⁾, 乳癌の診断で, 集塊中に腺癌成分と扁平上皮癌成分の混在が疑われた場合, 扁平上皮癌への分化の存在を考慮するべきと思われる。

本例は, LBC標本で扁平上皮系の細胞が観察しやすく, 捺印細胞診標本とLBC標本とをあわせてみる必要性を痛感した。また, オンサイトにてLBC法で検体を採取, 保存することは, 患者から得られた細胞をむだにすることなく検査することが可能となり, このような症例には必要な手段と考えられる。

分泌癌は, 2002年Tognonらによって, 遺伝子転座t(12;15)が見出されETV6-NTRK3の癒合遺伝子形成をきたすことが報告された¹¹⁾。ETV6-NTRK3の癒合遺伝子は, 分泌癌の約90% (80~92%)の症例で確認されているが, 約10%の症例ではETV6-NTRK3の癒合遺伝子形成を伴わない^{11,12)}。Makretsovらは, 5例中1例(20%)がETV6-NTRK3の癒合遺伝子形成を伴わなかったと報告している¹²⁾。その理由として, 他の分泌癌に比べ, 異型が強く, リンパ節転移がみられることから, 腫瘍発達の初期段階において, ETV6-NTRK3の癒合遺伝子は存在していたが, 腫瘍の進行に伴って失われた可能性があるとして述べている¹²⁾。本例は,

形態学的に分泌癌として矛盾しない所見を呈していたが, ETV6プローブを用いたFISH法では陰性となった。本例においては, 現段階で陰性となる原因を特定することは困難であると考えられる。

VI. 結 語

扁平上皮癌への分化を伴う充実腺管癌と分泌癌が併存した非常にまれな1例を報告した。分泌癌の捺印細胞像の特徴は, 背景の粘液, 粘液小球状構造, 印環型細胞で, 扁平上皮癌への分化がみられた充実腺管癌では, 背景に壊死物質, 腺癌から扁平上皮癌への移行像が特徴であった。LBC標本では, 扁平上皮系細胞の観察が容易であった。異なる成分からなる乳癌もあるので, 画像所見を参考に従来法, LBC標本をあわせ, 慎重に細胞診断することが肝要と考えられた。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : We report herein on a case of breast cancer with solid tubular carcinoma together with squamous cell differentiation and secretory carcinoma.

Case : In a female in her 80 s, ultrasound imaging showed a right breast mass of 30 mm in diameter. Core needle biopsy and imprint cytology were performed. On the imprint cytology, against the background of the mucus, and appearing in loosely-coupled clumps, a large number of atypical cells were seen with unclear boundaries, oval nuclei, and coarse-fine granular nuclear chromatin. Atypical cells also appeared surrounding a plurality of mucus, marked mucus globular structures and signet ring like cells. Aggregation of mixed squamous and glandular cells was observed against the background of necrotic material. The tumor was determined to be malignant. At a later date, a right mastectomy was performed. The tumor was located in the C area, about 40% secretory carcinoma and 60% solid tubular carcinoma. The latter component demonstrated squamous cell differentiation. Breast cancer was diagnosed with solid tubular carcinoma together with squamous cell differentiation and secretory carcinoma.

Conclusion : Because some examples of breast cancer consist of different components, it would appear that a careful diagnosis based on a cytological diagnosis of the LBC specimen is essentially required, together with conventional methods.

文 献

- 1) 日本乳癌学会, 編. 臨床・病理 乳癌取扱い規約 第17版. 東京: 金原出版; 2012.

- 2) 黒住昌史, 森谷卓也, 編. 乳腺病理鑑別診断アトラス 乳癌. 東京: 文光堂: 2010.
- 3) Sunil, R., Iain, O., Stuart, J., Puay, H. T., Marc, J. World Health Organization Classification of Tumors of the breast. International Agency for Research on Cancer. 4th Edition. Lyon: IARC Press: 2012.
- 4) 九島巳樹, 沖 浩佳, 川瀬紀夫, 滝本雅文, 塩川 章, 太田 秀一・ほか. 乳腺分泌癌の 2 例. 日臨細胞会誌 1993; 32: 543-546.
- 5) Tamura, G., Mikawa, S., Monma, N. Secretory carcinoma coexistent with mucinous carcinoma in the breast. Acta Pathol Jpn 1989; 39: 593-598.
- 6) 植田庄介, 三谷美湖, 一圓美穂, 高橋 保, 大原栄二, 森木利昭・ほか. 高齢者の乳腺分泌癌の 1 例. 日臨細胞会誌 2003; 42: 427-430.
- 7) 甲斐俊一, 佐藤美帆, 後藤英貴, 加島健司, 横山繁生, 近藤能行. 乳房 cystic hypersecretory duct carcinoma の 1 例. 日臨細胞会誌 2006; 45: 22-26.
- 8) 柄松章司, 安藤重満, 榊原堅式, 浦上年彦, 辻 秀樹, 近藤 薫・ほか. 乳腺原発上皮癌 2 例とわが国の報告例の集計による純粋型と混在型の比較. 乳癌の臨 1996; 11: 793-798.
- 9) 松井成明, 土屋眞一, 北村隆司, 伊藤 仁, 津田祥子, 九島巳樹・ほか. 乳腺原発扁平上皮癌の細胞学的検討. 日臨細胞会誌 1999; 38: 23-30.
- 10) 各務新二, 一色教幸, 白石泰三, 矢谷隆一. 乳腺原発扁平上皮癌の 1 例. 日臨細胞会誌 1991; 30: 121-125.
- 11) Tognon, C., Knezevich, S. R., Huntsman, D., Roskelly, C. D., Melnyk, N., Mathers, J. A., et al. Expression of the *ETV-NTRK3* gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. Cancer Cell 2002; 2: 367-376.
- 12) Makretsov, N., He, M., Hayes, M., Chia, S., Horsman, D. E., Sorensen, P. H. B., et al. A fluorescence in situ hybridization study of *ETV-NTRK3* fusion gene in secretory breast carcinoma. Genes Chromosomes Cancer 2004; 40: 152-157.

症 例

慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫 (chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma : CLL/SLL) 経過中に Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) 様細胞が出現した 1 例

築地 秀典 馬渡 聖子 堤 陽子 中村 朱
平野 敬之 橋本 教経 明石 道昭 森 大輔

地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館検査部

背景：慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫 (chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma : CLL/SLL) 経過中に Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) 様細胞が出現し、Hodgkin リンパ腫と鑑別を要する 1 例を経験した。

症例：79 歳，男性。14 年前より CLL/SLL で経過観察中。3 度目の再発で，左頸部リンパ節の急速な増大を認め，診断目的のため生検および捺印細胞診を施行した。細胞像は，単一な中型リンパ球を背景に，多核や鏡面像を呈する HRS 様細胞，好酸球の介在を認めた。病理組織では，偽濾胞構造を呈し，リンパ球は小型～中型が主体で，その中に大型核小体を有する HRS 様細胞を認めた。

結論：CLL/SLL の経過観察中にはびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫のみならず HRS 様細胞の出現にも注意し鏡検する必要がある。

Key words : Chronic lymphocytic leukemia/Small lymphocytic lymphoma, Cytology, Hodgkin/Reed-Sternberg-like cells, Case report

I. はじめに

慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫 (chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma : CLL/

A case of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with Hodgkin/Reed-Sternberg-like cells distinct from Hodgkin lymphoma

Hidenori TSUKIJI, C. T., I. A. C., Seiko MAWATARI, C. T., I. A. C., Yoko TSUTSUMI, C. T., I. A. C., Akashi NAKAMURA, C. T., Takayuki HIRANO, C. T., I. A. C., Michinori HASHIMOTO, C. T., I. A. C., Michiaki AKASHI, M. D., Daisuke MORI, M. D.

Department of Clinical Laboratory, Saga-Ken Medical Centre Koseikan

論文別刷請求先 〒 840-8571 佐賀県佐賀市嘉瀬町大字中原 400 地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館検査部 築地秀典

平成 26 年 7 月 15 日受付

平成 27 年 4 月 14 日受理

SLL) は，低悪性度成熟 B 細胞リンパ腫の一つで，本邦では 1.4% とまれである¹⁾。また，CLL/SLL の経過中に病勢の進展により新たな形質を獲得することがあり Richter 症候群とよばれる。Richter 症候群の多くがびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma : DLBCL) への進展であるが，Richter 症候群の 1% 未満に Hodgkin リンパ腫へ進展することがある²⁾。

今回われわれは，CLL/SLL 経過中に Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) 様細胞が出現し，Hodgkin リンパ腫と鑑別を要する 1 例を経験したので文献的考察もあわせて報告する。

II. 症 例

症 例：79 歳，男性。

主 訴：左頸部腫脹。

既往歴：糖尿病。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：14年前、末梢血において細胞は中型、核質は粗剛状の小型異常リンパ球の単一な出現（84.0%，絶対数：21168/ μ l）と骨髓中に末梢血と同様な小型異常リンパ球（91.0%）を認めた。同時に左腋窩リンパ節生検が施行され CLL/SLL と診断。多剤併用化学療法6コースで寛解になっ

た。6年前、再発時には右鼠径リンパ節生検にて CLL/SLL と診断し、化学療法（R-Flu-Cy）3コースで寛解になった。

2年前、リンパ節腫大、末梢血異常リンパ球増加を認め再発。化学療法（R-Flu）6コースで寛解するも、今回 sIL-2R 上昇（2790 U/ml）と左頸部リンパ節が急速に増大（Photo. 1）を認め、診断目的のため生検および捺印細胞診を施行した。

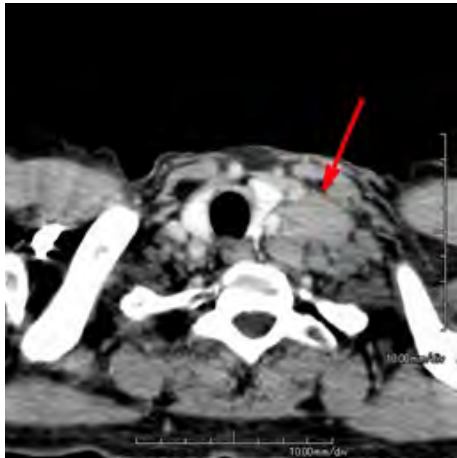


Photo. 1 Computed Tomography (CT) imaging a left neck lymph node swelling (arrow).

III. 細胞学的所見

リンパ節捺印細胞像は、単一な中型リンパ球を背景に、しばしば好酸球の介在がみられた。その中に、細胞は大型で核クロマチンは細網状、著明な核小体を有する Hodgkin 様細胞、鏡面像や巨大な多核形成する Reed-Sternberg (RS) 様細胞を認めた (Photo. 2)。

IV. 組織学的所見

リンパ節は偽濾胞構造を呈していた。リンパ球は小型～中型主体で、しばしば核小体が明瞭で、Hodgkin 様細胞や2核や多核を示す RS 様細胞を認めた (Photo. 3)。Flowcytometry (FCM) における表面抗原解析では、小型～中型リンパ球領域において、CD5 (+), CD19 (+), CD20

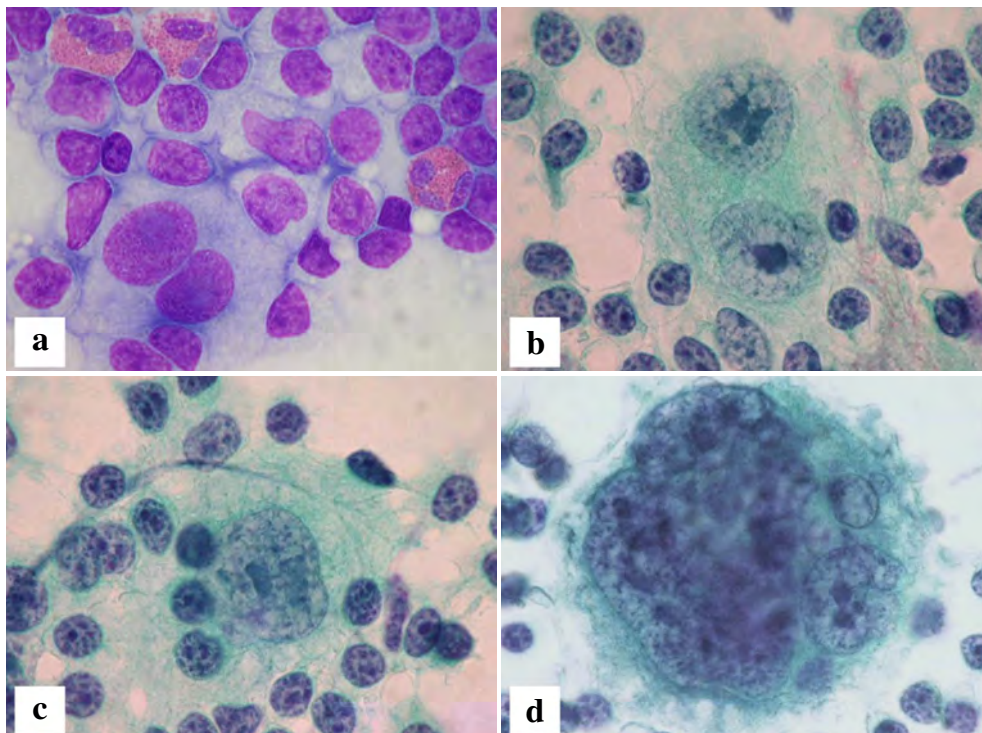


Photo. 2 Cytological findings. a : RS-like cells are seen against a background of medium-sized lymphocytes with eosinophils (M. G. staining, $\times 100$). b : RS-like cells are observed with large nucleoli (Pap. staining, $\times 100$). c : Hodgkin-like cells with large nucleoli can be seen (Pap. staining, $\times 100$). d : Multinucleated giant cell (RS-like cells) (Pap. staining, $\times 100$).

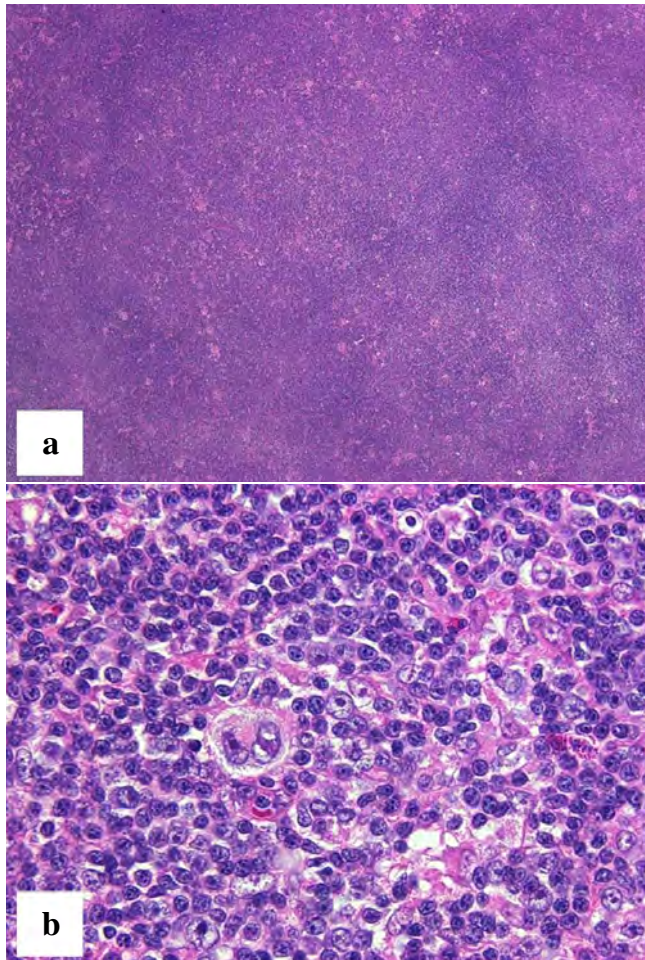


Photo. 3 Histological findings. a : The lymph node shows a pseudofollicular pattern (H. E. staining, $\times 4$). b : HRS-like cells are seen against the background of small to medium-sized lymphocytes (H. E. staining, $\times 40$).

(+), CD23 (+), CD3 (-), CD38 (-), HLA-DR (+), IgM (+), κ (+) で免疫グロブリン重鎖, 軽鎖ともに偏りを認めた。

免疫組織化学染色所見を Table 1 に示す。小型～中型リンパ球は CD20 (+), CD5 (+), CD23 (+), CD3 (-), cyclinD1 (-) で, CLL/SLL の形質を示す一方, 大型細胞は CD30 (+), CD15 (+), PAX-5 (+), MUM-1 (+), CD10 (-), CD20 (-), CD21 (-), Oct-2 (-), Bob-1 (-) で, さらに Epstein-Barr virus encoded small RNA *in situ* hybridization (EBER-ISH) (+) であった。背景のリンパ球と大型細胞は異なる形質を示しており, 大型細胞は Hodgkin リンパ腫における HRS 細胞に類似の免疫形質を表現していた (Photo. 4)。遺伝子検査において, IG (H) JH (サザンブロットハイブリダイゼーション法) に遺伝子再構成がみられ, 染色体検査 (G-band 法) では, 47, XY, +12 [7]/47 idem, i (8) (q10) [2] の核型を示した。[+12]

Table 1 Immunohistochemical findings

Antibody	Background lymphocytes	HRS-like cells
CD3	-	-
CD5	+	-
CD10	-	-
CD20	+	-
CD21	-	-
CD23	+	-
CD79a	+	-
CyclinD1	-	-
CD30	-	+
CD15	-	+
PAX-5	+	+
MUM-1	-	+
Oct-2	-	-
Bob-1	+	-
EBER-ISH	-	+

HRS-like cells : Hodgkin and Reed-Sternberg-like cells

EBER-ISH : Epstein-Barr virus encoded small RNA *in situ* hybridization

の染色体異常は CLL に特徴的な染色体異常であり, 背景の CLL/SLL を反映していると考えられた。以上の結果より CLL/SLL with Hodgkin-like cells と診断した。診断に際しては, 鑑別として Hodgkin リンパ腫へ進展する Richter 症候群の可能性もあることも臨床へ報告された。診断後, ABVD 療法 2 コース, CHOP 療法 6 コース施行し, partial remission (PR) の状態で治療終了となった。本人の希望にて他施設に紹介後, 逝去されたとの報告はあるが詳細は不明である。なお, 病理解剖は施行されておらず本例に関する更なる解明はなされていない。

V. 考 察

Richter 症候群は, 1928 年に Richter が最初の報告を行い, 1964 年に Lortholary らが同様な症例を Richter 症候群として命名し報告したことが発端である^{2,3)}。Richter 症候群は CLL/SLL の約 2~8% に発生するとされ, その大部分が DLBCL へ進展を認めるが, Hodgkin リンパ腫への進展は, 1% 以下とまれである^{4,5)}。さらに本邦において CLL/SLL 経過中, HRS 様細胞の出現に関して細胞学的所見を詳細に示した文献は検索したかぎり認めていない。Hodgkin リンパ腫への進展を認めた Richter 症候群について Bockorny らは以下のように retrospective な解析を行っている⁶⁾。1975~2011 年に 86 例の報告があり, 平均年齢は 65.7 歳, 年配の男性に多く発症し, Hodgkin リンパ腫へ進展するまでの平均期間は 4.3 年であった。Hodgkin リンパ腫進

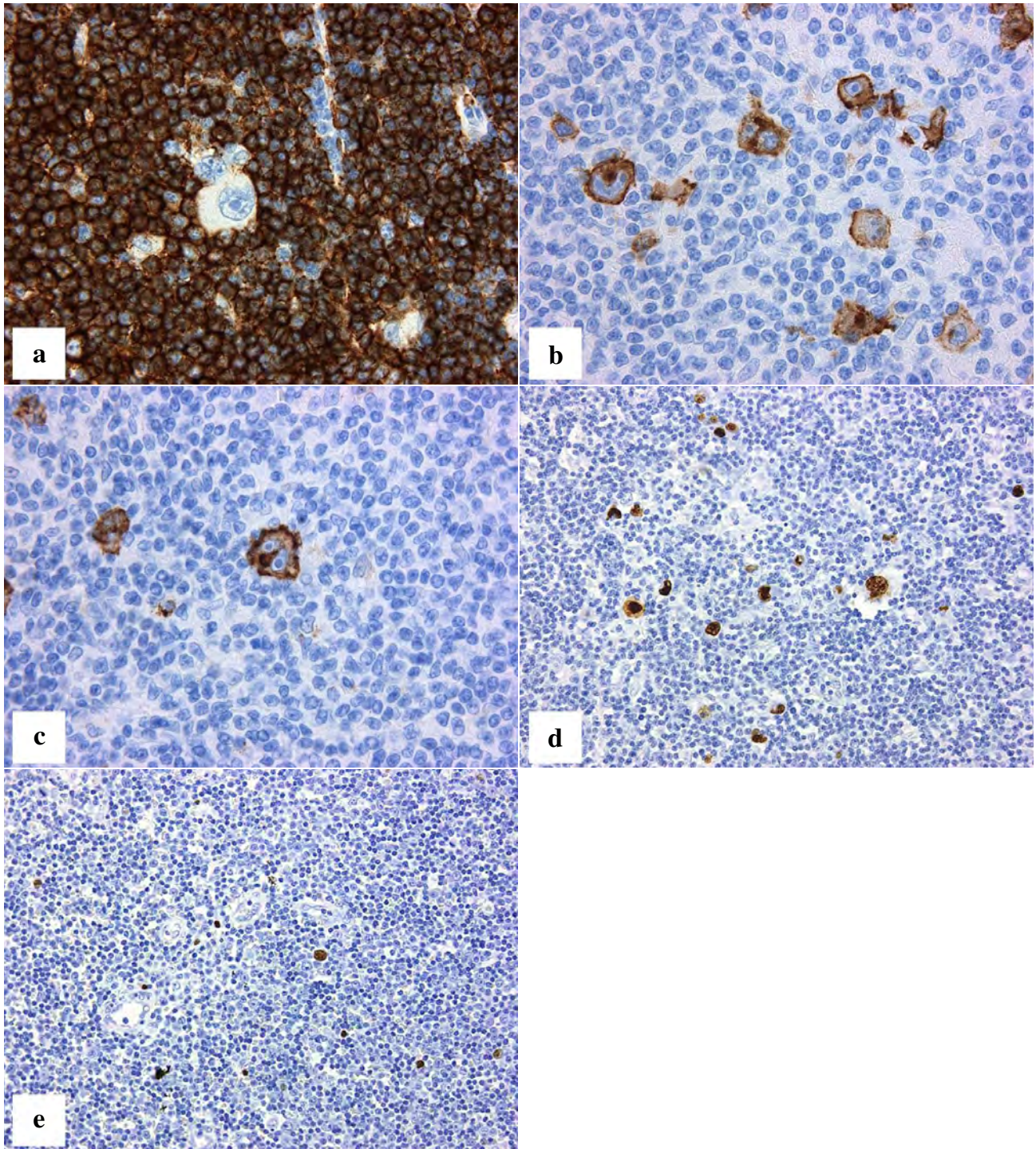


Photo. 4 Immunohistochemical findings. a : Small to medium sized lymphocytes are positive for CD20 ($\times 40$). b : HRS-like cells are positive for CD30 ($\times 40$). c : HRS-like cells are positive for CD15 ($\times 40$). d : HRS-like cells are positive for EBER-ISH ($\times 20$). e : A small number of HRS-like cells are positive for EBER-ISH in the right inguinal lymph node of 6 years previously ($\times 20$).

展後の生存期間は1.7年で、Epstein-Barr virus (EBV) 陽性率は70.6%と高く、CLL/SLLの治療においてフルダラビンを使用した例は、Hodgkinリンパ腫へ進展後、フルダラビン未使用でのHodgkinリンパ腫進展例に比べて明らかに予後が悪いとされている。このことからフルダラビン使

用による免疫抑制状態の結果、cytotoxic T lymphocyte (CTL) が減少し、EBV感染を機にHodgkinリンパ腫への転化を引き起こす可能性が示唆されている⁷⁾。本例においてもまたCLL治療においてフルダラビンが使用されており、HRS様細胞においてEBER-ISH (+)であったことか

らも CLL/SLL 経過中に何らかの原因で CTL 等による免疫監視機構が破綻し EBV により新たな病勢を獲得したことが大いに考えられた。EBV による形質転換はこれまでも数多く報告され、angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) や初期の adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) においては EBV に関連した HRS 細胞様形態を示す細胞が出現することが知られている^{8,9)}。本例において形態学的に HRS 細胞様形態を示す症例と Hodgkin リンパ腫との鑑別が問題となるが、その定義はあいまいで、Hodgkin リンパ腫へ進展した Richter 症候群に関して、現行の WHO 分類においては「大部分が CLL 細胞を背景に Hodgkin 細胞や RS 細胞がわずかに散在する症例は Richter 症候群に含めない」と理解されている⁵⁾。さらに、本例において、背景の CLL/SLL 細胞および HRS 様細胞それぞれに対して clonality 解析はなされておらず、おのおの clonality の証明や細胞の起源は不明である。今回の診断に際し、6 年前の再発時における右鼠径リンパ節生検組織において EBER-ISH を再検索したところ、EBER-ISH (+) の HRS 様細胞が散見された。本例では、臨床的に急速なリンパ節の腫脹を認めたこと、同一のリンパ節内に発生していること、さらに 6 年前の再発時と比較しても比較的多数の HRS 様細胞を認めたことなどから Hodgkin リンパ腫への進展も示唆された (Photo. 4d, e)。しかしながら、HRS 様細胞の背景には T リンパ球のロゼット形成や、好酸球、組織球など多彩な炎症性背景を認めず WHO 分類における Hodgkin リンパ腫の条件を満たさなかったため、最終的に Hodgkin リンパ腫と診断するにいたらなかった。

Richter 症候群の進展の多くは DLBCL であるが、CLL/SLL のフォロー中には、HRS 様細胞などの大型異型細胞の出現に注意し、背景に多彩な炎症細胞の出現を認めた場合には Hodgkin リンパ腫への進展も念頭に鏡検する必要がある。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は、第 53 回日本臨床細胞学会総会 (2012 年 6 月、千葉) において発表した。

謝辞 稿を終えるにあたり本症例において助言を頂きました久留米大学医学部医学科病理学講座の大島孝一教授ならびに新野大介准教授に深謝いたします。

追記 本論文を第 53 回日本臨床細胞学会総会において発表し、共著者である故馬渡聖子技師に捧げます。

Abstract

Background : We have diagnosed a case of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) with Hodgkin-like cells

distinct from Hodgkin lymphoma.

Case : A 79-year-old man with CLL/SLL was followed for 14 years. He was suspected of a third recurrence and underwent an excisional biopsy. Imprint cell images showed Reed-Sternberg (RS)-like cells exhibiting a mirror image, polynuclear cells and Hodgkin-like cells against the background of monotonous medium-sized lymphocytes with scattered eosinophils. Histopathologically, the lymph node showed a pseudofollicular pattern. The immunohistochemical study showed that most of the small to medium sized lymphocytes were positive for CD5, CD20, and CD23. Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS)-like cells were positive for CD30, CD15, PAX-5, MUM-1, and Epstein-Barr virus encoded small RNA *in situ* hybridization (EBER-ISH). The histological diagnosis was CLL/SLL with Hodgkin-like cells.

Conclusion : Most cases of Richter syndrome develop to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). We should check for the appearance of HRS-like cells when following CLL/SLL patients.

文 献

- 1) Aoki, R., Karube, K., Sugita, Y., Nomura, Y., Shimizu, K., Kimura, Y., et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan : analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathol Int* 2008 ; 58 : 174-182.
- 2) Richter, M. N. Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia. *Am J Pathol* 1928 ; 4 : 285.
- 3) Lortholary, P., Boiron, M., Ripault, P., Manus, A., Bernard, J. Chronic lymphoid leukemia secondarily associated with a malignant reticulopathy : Richter's syndrome. *Nouv Rev Fr Hematol* 1964 ; 4 : 621-644.
- 4) Tsimberidou, A. M., O'Brien, S., Kantarjian, H. M., Koller, C., Hagemeister, F. B., Fayad, L., et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia : the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2006 ; 107 : 1294-1302.
- 5) 木崎昌弘, 田丸淳一. WHO 分類第 4 版における白血病・リンパ系腫瘍の病態学. 東京 : 中外医学社 ; 2009. 187-195.
- 6) Bockorny, B., Codreanu, I., Dasanu, C. A. Hodgkin lymphoma as Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia : a retrospective analysis of world literature. *Br J Haematol* 2011 ; 156 : 50-66.
- 7) Thornton, P. D., Bellas, C., Santon, A., Shah, G., Pocock, C., Wotherspoon, A. C., et al. Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia the possible role of fludarabine and the Epstein-Barr virus in its pathogenesis. *Leuk Res* 2005 ; 29 : 389-395.
- 8) Quintanilla-Martinez, L., Fend, F., Moguel, L. R., Spilove, L., Beaty, M. W., Kingma, D. W., et al. Peripheral T-cell lymphoma with Reed-Sternberg-like cells of B-cell phenotype and genotype associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23 : 1233-1240.
- 9) Ohshima, K., Suzumiya, J., Kato, A., Tashiro, K., Kikuchi, M. Clonal HTLV-I-infected CD4+ T-lymphocytes and non-clonal non HTLV-I infected giant cells in incipient ATLL with Hodgkin-like histological features. *Int J Cancer* 1997 ; 72 : 592-598.

短 報

多嚢胞性変化を伴った乳腺扁平上皮癌の1例

日野 寛子 島 榮 高須賀博久 成富 真理 物部 泰昌

川崎医科大学附属川崎病院病理部

I. はじめに

乳腺原発扁平上皮癌は、全乳癌の約0.1%とまれな腫瘍である。今回、多嚢胞性変化を伴った扁平上皮癌を経験したので報告する。

II. 症 例

80歳代後半、女性。左乳房腫瘍にて他院より紹介受診された。マンモグラフィーでは、C領域に45×38×22mm大の辺縁平滑の腫瘍影を認めた。超音波では多嚢胞性陰影を示し、穿刺吸引細胞診が行われた。

III. 細胞診所見

穿刺吸引細胞診では嚢胞内容液が同時に吸引された。液状検体細胞診(Liquid based cytology: 以下LBC)標本では多数の壊死物質や無核細胞を背景に類円形~紡錘形でライトグリーンやオレンジG好染性で重厚感のある細胞質を有する異型細胞(Photo. 1a)が多数認められた。これらの核は大小不同、核形不整、クロマチンの増量がみられた。また、相互封入像やオタマジヤクシ型の異型細胞も出現していた。これらの細胞のほかに類円形細胞からなる細胞集塊も認められた。以上の細胞所見より扁平上皮癌と診断し

た。なお、類円形細胞からなる細胞集塊の由来を明確にするためにp40の免疫染色を施行した。その結果、これらの集塊は陽性細胞で構成される集塊と陰性細胞で構成される集塊、両者が混在する集塊などさまざまな染色態度を呈した(Photo. 1b)。

IV. 病理組織所見

左乳房全摘出術が施行された。腫瘍は境界不明瞭な充実性病変と3つの嚢胞性病変から形成されていた(Photo. 2a)。充実部分では腫瘍細胞は胞巣状に浸潤増殖し、腺管や篩状構造を示す腺癌の部分と角化を示す扁平上皮癌の部分があり両者に移行像がみられた。嚢胞壁は層形成、角化、細胞間橋を有する扁平上皮癌で形成されていた(Photo. 2b)。腫瘍の約75%は扁平上皮癌、約25%は乳頭腺管癌からなる混合型扁平上皮癌であり、免疫染色ではER陰性、PgR陰性、Her-2(3+)であった。リンパ節転移は認められなかった。

V. 考 察

乳腺原発扁平上皮癌は、WHO分類ではmetaplastic carcinomaに分類されており、その発生機序については諸説あるが腺癌細胞が扁平上皮化生を起こしたものである¹⁾。腺癌成分を含まない純粋型と、腺癌が混在する混合型に大別され、混合型のほうが多いとされている^{2,3)}。本例も乳管癌から扁平上皮癌への移行像がみられたことから、腺癌細胞の化生により扁平上皮癌が発生したものと考えられた。また扁平上皮癌は急速に増大することがあり、腫瘍中心部の壊死に起因し74.3%の高率に嚢胞形成を伴うとの報告がある²⁾。免疫組織化学的特徴としてはER陰性、PgR陰性、Her-2陰性のトリプルネガティブを呈することが多いとされている¹⁾。

本例は比較的典型的な扁平上皮癌であった。他臓器に発

A case of squamous cell carcinoma of the mammary gland with multiple cystic lesions

Hiroko HINO, C. T., I. A. C., Sakae HATA, C. T., C. F. I. A. C., Hirohisa TAKASUGA, C. T., I. A. C., Mari NARITOMI, C. T., I. A. C., Yasumasa MONOBE, M. D.

Department of Pathology, Kawasaki Medical University Kawasaki Hospital

論文別刷請求先 〒700-8505 岡山市北区中山下2の1の80 川崎医科大学附属川崎病院病理部 日野寛子

平成27年1月13日受付

平成27年4月19日受理

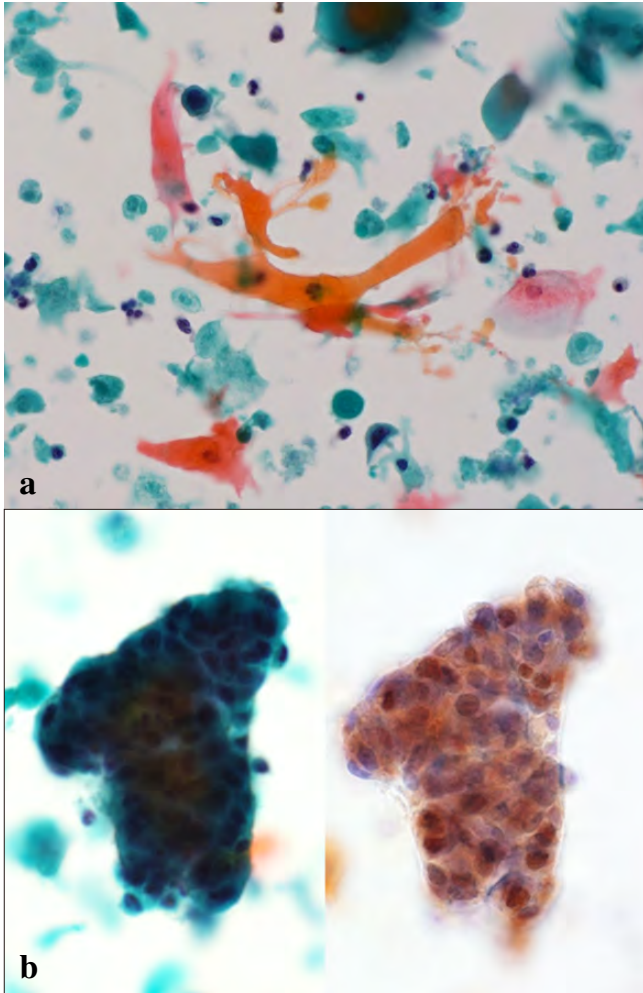


Photo. 1 Cytologic findings of a LBC specimen. a : Fiber cells were observed in the necrotic material and non-nucleated cells in the background (Pap. staining, $\times 40$). b : Cells cluster (L : Pap. staining, $\times 60$. R : p40 immunostaining, $\times 60$)

生する扁平上皮癌の細胞像と同様、壊死物質や無核細胞を背景にライトグリーンやオレンジG好染性の多形性を示す異型細胞を認め、扁平上皮癌の診断には苦慮しなかった。それらの細胞とともにライトグリーン好染性の類円型細胞からなる小型～中型の細胞集塊を認めたが、p40の免疫染色の結果より、扁平上皮癌、腺癌、移行部のそれぞれの部位から採取された細胞集塊であることが示唆された。扁平上皮癌の細胞像とともにこのような細胞集塊がみられた場合、LBC標本を作製しp40の免疫染色を行うことは、混合型と純粋型のサブタイプを診断するうえで有用な手法であると考えられた。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

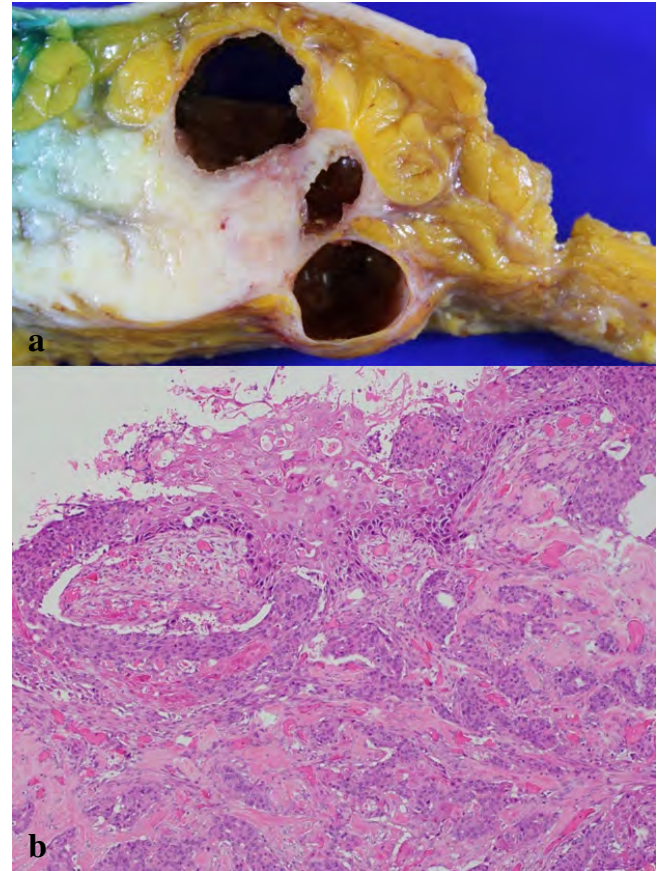


Photo. 2 a : Macroscopic findings of the cut surface of the tumor. The tumor has three cystic lesions and a solid lesion. b : Histological findings showing squamous cell carcinoma (HE staining, $\times 10$).

Abstract

We report herein on the case of a woman in her late 80s with mammary squamous cell carcinoma. The ultrasonography showed multiple cystic lesions. Cytology in LBC specimens showed atypical cells with circular-spindle or bizarre morphology, with cell clusters consisting of round cells also being observed. A mix of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma was initially suggested from immunostaining with p40. Histologically, the tumor was a mixed type squamous cell carcinoma with solid lesion and three cystic lesions.

It was considered that immunostaining of LBC specimens with p40 is a useful method in the cytological diagnosis of the subtype of squamous cell carcinoma.

文 献

- 1) 前田一郎. Metaplastic carcinoma. 病理と臨 2013 ; 31 : 998-1002.
- 2) 瀬在 明, 三島晴壽, 一和多雅雄, 金澤裕之, 古市基彦, 根岸七雄・ほか. 巨大乳腺扁平上皮癌の1切除例と本邦報告106例の検討. 日大医誌 1997 ; 56 : 27-32.
- 3) Kokuhu, I., Yamamoto, M., Fukuda, K., Kitano, H., Horioka, Y., Tsuji, M. Squamous cell carcinoma of the breast : three case report. Breast Cancer 1999 ; 6 : 63-68.

日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

1. 投稿資格

原則として投稿者は共著者も含め日本臨床細胞学会会員に限る。

2. 掲載論文

- 1) 論文の種別は総説, 原著, 調査報告, 症例報告, 特集, 短報, 読者の声である。
- 2) 投稿論文は臨床細胞学の進歩に寄与しうるもので, 他誌に発表されていないものに限る。
- 3) 論文作成に際しては, プライバシー保護の観点も含め, ヘルシンキ宣言 (ヒトにおける biomedical 研究に携わる医師のための勧告)ならびに臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省 (平成 15 年 7 月 30 日, 平成 16 年 12 月 28 日全部改正, 平成 20 年 7 月 31 日全部改正) が遵守されていること。

※これらの指針は, 学会誌 1 号に記載。

- 4) 論文の著作権は本学会に帰属し, 著者は当学会による電子公開を承諾するものとする。セルフ・アーカイブ (自身のホームページ, 所属機関のリポジトリなど) においては表題, 所属, 著者名, 内容抄録の公開は学会誌の発行の後に認められる。
- 5) 論文投稿に際し, 著者全員の利益相反自己申告書 (様式 2) を添付すること。なお, 書式は <http://www.jacc.or.jp/member.html> からダウンロードし用いる。この様式 2 の内容は論文末尾, 文献の直前の場所に記される。規定された利益相反状態がない場合は, 同部分に, 「筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。」などの文言を入れる。

3. 投稿形式

- 1) 原則として“電子投稿”とする。
- 2) 電子投稿の際には, 以下のサイトからアクセスする。
<https://www.editorialmanager.com/jjacc/>

4. 執筆要項

1) 文章と文体

- (1) 用語は和文または英文とする。
- (2) 平仮名, 常用漢字, 現代仮名づかいを用いる。ただし, 固有名詞や一般に用いられている学術用語はそ

の限りではない。英文での投稿原稿の場合も和文の場合に準ずる。

- (3) 度量衡単位は cm, mm, μm , cm^2 , ml, l, g, mg など CGS 単位を用いる。
- (4) 外国人名, 適当な和名のない薬品名, 器具および機械名, または疾患名, 学術的表現, 科学用語については原語を用いる。大文字は固有名詞およびドイツ語の名詞の頭文字に限る。
- (5) 医学用語は日本臨床細胞学会編集の「細胞診用語解説集」に準拠すること。また, その略語を用いても良いが, はじめに完全な用語を書き, 以下に略語を用いることを明らかにする。

2) 原稿の書き方

原稿はワープロを用い, A4 判縦に横書きし, 1 行 25 字で 20 行を 1 枚におさめる。上下左右に 30 mm 程度の余白をとり, 左揃えとする。文字は 12 ポイント相当以上を用いるのが望ましい。

3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。

Word, WordPerfect, RTF, TXT, LaTeX2e (英文のみ), AMSTeX, TIFF, GIF, JPEG, EPS, Postscript, PICT, PDF, Excel, PowerPoint.

なお, 写真の解像度は, 雑誌掲載サイズで 300dpi 以上が目安である。

4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式

(1) 構成

タイトルページ, 内容抄録, 索引用語 (key words), 本文, 利益相反状態の開示, 英文抄録, 文献, 写真, 図, 表の順とする。原稿には通し頁番号をふる。タイトルページ (1 枚目) には, 当該論文における修正稿回数 (初回, 修正 1 など), 論文の種別 (原著, 症例報告, 短報など), 和文の表題 (50 字以内), 著者名, 所属のほか論文別刷請求先, 著作権の移譲と早期公開に対する同意を明記する。

2 枚目には内容抄録, 索引用語を記載する。本文は内容抄録とは別に始める。

(2) 著者

著者名は直接研究に携わった者のみに限定する。著者数は以下のとおりとし, それ以外の関係者は本文末に謝辞として表記されたい。

原著：10名以内
 調査報告：8名以内
 症例報告：8名以内
 短報：5名以内
 総説：1名を原則とする

(3) 内容抄録

短報を除いて500字以内にまとめ、以下のような小見出しをつける。

原著と調査報告：目的、方法、成績、結論
 症例報告：背景、症例、結論
 総説と特集：論文の内容に応じて適宜設定

(4) 索引用語

論文の内容を暗示する英語の単語 (Key words) を5語以内で表示する。原則として、第1語は対象、第2語は方法、第3語以下は内容を暗示する単語とする。

key words 例：

胆嚢穿刺吸引細胞診—胆嚢癌4例の細胞像と組織像—

Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology
 肝細胞癌についての1考察

Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review
 喀痰中に卵巣明細胞腺癌細胞が見出されたまれな1例

Clear cell adenocarcinoma, Cytology, Sputum,
 Metastasis, Case report

(5) 本文および枚数制限

a. 原著・総説・調査報告

本文、文献を含め10,000字以内 (A4判20頁) とする。

図・表 (写真を含まず) は、10枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが、必要最少限の枚数とする。

b. 症例報告

本文、文献を含め6,000字以内 (A4判12頁以内) とする。

図・表 (写真を含まず) は、5枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが、必要最少限の枚数とする。

c. 短報

出来上がり2頁以内とする。

写真は2枚以内 (組み合わせは各々2枚以内)、

図表は計1枚までとする。

写真2枚と図表1枚が入った場合の本文 (I. はじめに～) と文献は1,500字程度 (A4判3頁)

を目安とする。

(6) 英文抄録

本文とは別紙に、表題の英訳およびローマ字つづりの著者名、所属の英文名、および抄録内容を記す。著者名のあとに、以下の略号を用いてそれぞれの称号あるいは資格を付記する。

医師：M. D. M. D., M. I. A. C. M. D., F. I. A. C.

歯科医師：D. D. S. とし、それ以外の称号あるいは資格は医師と同様に付記する。

臨床検査技師：M. T., C. T., J. S. C., C. T., I. A. C., C. T., C. M. I. A. C., C. T., C. F. I. A. C.などを記載する。抄録内容は英語で200語以内 (ただし表題、著者名、所属名はのぞく) とし、以下のような小見出しをつけてまとめる。

原著と調査報告：Objective, Study Design, Results, Conclusion

症例報告：Background, Case (または Cases), Conclusion

総説：論文の内容に応じて適宜設定

短報：小見出しをつけずに100語以内にまとめる

(7) 文献

a. 主要のものに限る。

原著・特集・調査報告：30編以内

症例報告：15編以内

短報：5編以内

総説：特に編数の制限を定めない

b. 引用順にならべ、本文中に肩付き番号を付す。

c. 文献表記はバンクーバー・スタイルとし、誌名略記について和文文献は医学中央雑誌刊行会、英文文献は Index Medicus に準ずる。参考として以下に例を記載する。

【雑誌の場合】

著者名 (和名はフルネームで、欧文名は姓のみをフルスペル、その他はイニシャルのみで6名まで表記し、6名をこえる場合はその後を“・ほか”、“et al”と略記する)。表題 (フルタイトルを記載)。雑誌名 発行年 (西暦)：巻：頁—頁。

【単行本の場合】

著者名、表題、発行地：発行所；発行年 (西暦)。なお、引用が単行本の一部である場合には表題の次に編者名、単行本の表題を記し、発行年、頁—頁。

他者の著作物の図表を論文で使用する場合は、原著者 (あるいは団体) より投稿論文を電子公開することを含めた許諾が必要で、これを証明

する書類を添付する。

(8) 図・表・写真

- a. 図, 表は英文で作成する。写真, 図, 表は Photo, 1, Fig. 1, Table 1 などのようにそれぞれの番号をつけ, 簡単な英文のタイトルと説明を付記する。
- b. 本文中には写真, 図, 表の挿入すべき位置を明示する。
- c. 顕微鏡写真には倍率を付する。顕微鏡写真(細胞像, 組織像)の倍率は撮影時の対物レンズ倍率を用いるが, 写真へのスケールの挿入が好ましい。顕微鏡写真については撮影時の倍率を表示するか, または写真にスケールを入れる。

5) 特集論文の様式

一つのテーマのもとに数編の論文(原著ないし総説)から構成される。特集企画者は, 特集全体の表題(和文および英文)および特集の趣旨(前書きに相当)を1,200字以内にまとめる。原稿の体裁は原著・総説に準じる。

6) 読者の声

以上の学術論文に該当しないもので, 本誌掲載論文に関する意見, 本学会の運営や活動に関する意見, 臨床細胞学に関する意見を掲載する。ただし, 他に発表されていないものに限る。投稿は以下の所定の書式・手順による。

- (1) 表題は和文50字以内とする。表題に相当する英文も添える。

改行して本文を記述する。

末尾に著者名(資格も付記), 所属施設名, 同住所の和文および英文を各々別行に記す。著者は1名を原則とする。文献は文末に含めることができるが, 表・写真・図を用いることはできない。これらの全てを1,000字以内(A4判2頁以内)にまとめる。

- (2) 掲載の可否は編集委員会にて決定する。なお, 投稿内容に関連して当事者ないし第三者の意見の併載が必要であると本委員会が認めた場合には, 本委員会より該当者に執筆を依頼し, 併列して編集することがある。

7) 英文投稿の場合

A4 縦にダブルスペースで10頁以内とする。

和文抄録を付し, 図・表その他は和文の場合に準ずる。

5. 別 刷

別刷を希望するときは, 校正時に部数を明記して申し込む。

6. 論文の審査

投稿論文は編集委員会での審査により採否を決定し, その結果を筆頭著者に通知する。審査にあたっては査読制をとる。原稿の組体裁, 割付は編集委員会に一任する。

7. 校 正

著者校正は原則として初校において行う。出版社から送付された校正は, 必ず3日以内に返送する。校正担当者が筆頭著者以外の時は, 校正の責任者と送り先を投稿時に明記する。校正では間違いを訂正する程度とし, 原稿にない加筆や訂正は行えない。

8. 掲 載 料

出来上がり4頁までを無料とし, 超過頁の掲載料は著者負担とする。白黒写真製版代およびカラー写真印刷代は無料とするが, その他の図版費(図の製版代), 英文校正料, 別刷代は著者負担とする。また, 邦文論文の英文校正料と別刷代については半額免除とし, 英文論文の場合は図版費を含めて掲載料を免除する。

9. 本規定の改定

投稿規定は改定することがある。

(平成4年6月一部改定)	(平成22年9月一部改定)
(平成6年6月一部改定)	(平成23年3月一部改定)
(平成9年6月一部改定)	(平成23年8月一部改定)
(平成11年6月一部改定)	(平成24年4月一部改定)
(平成21年5月一部改定)	(平成26年5月一部改定)
(平成21年6月一部改定)	(平成26年11月一部改定)
(平成21年11月一部改定)	(平成26年12月一部改定)
(平成22年4月一部改定)	(平成27年3月一部改定)

添付1 Acta Cytologica への投稿について

投稿規定は www.karger.com/acy に明記されていますのでこれに従って下さい。従来は国内での査読を行っていましたが, 直接投稿していただくことになりました。

添付2 以下の2項目は毎年1号に掲載する。

- ・ヘルシンキ宣言
- ・臨床研究に関する倫理指針

平成15年7月30日

(平成16年12月28日全部改正)

(平成20年7月31日全部改正)

NOTICE TO CONTRIBUTORS

1. Authorial responsibility :

All authors of this journal including coauthors must be members of the Japanese Society of Clinical Cytology.

2. Categories of articles published :

1) The categories of articles published in this journal are *review articles*, *original articles*, *investigation reports*, *case reports*, *special articles*, *brief notes*, and *reader's voices*.

2) The submitted articles should contribute to the advancement of clinical cytology and must be submitted exclusively to this journal.

3) Authors must observe the Declaration of Helsinki (recommendations for physicians conducting biomedical studies in humans) and the Ethics Guidelines for Clinical Research (Ministry of Health, Labour and Welfare, July 30, 2003, Revised on December 28, 2004 and July 31, 2008), including privacy protection.

* These guidelines appear in the first issue of the journal.

4) Copyright for articles published in this journal will be transferred to the Japanese Society of Clinical Cytology, and the authors must agree that the articles will be published electronically by the Society. The authors are permitted to post the title, affiliations, authors' names and the abstract of their article on a personal website or an institutional repository, after publication.

5) All authors will be required to complete a conflict of interest disclosure form as part of the initial manuscript submission process. The corresponding author is responsible for obtaining completed forms from all authors of the manuscript. The form can be downloaded from (<http://www.jbcc.or.jp/member.html>) The statement has to be listed at the end of the text.

3. Submission style :

1) As a general rule, manuscripts should be submitted electronically.

2) For initial submission, please access the site below.
(<https://www.editorialmanager.com/jbcc/>)

4. Instructions for manuscripts :

1) Text and writing style

(1) Manuscript is to be written in Japanese or English.
(2) Hiragana, daily use kanji and contemporary Japanese syllabic writing should be used, except for proper nouns and generally used technical terms. English manuscripts should be prepared essentially in the same manner as Japanese manuscripts.

(3) Weights and measures are expressed in CGS units (cm, mm, μm , cm^2 , ml, l, g, mg, etc.).

(4) Names of non-Japanese individuals, drugs, instruments / machines, or diseases that have no proper Japanese terms, academic expressions and scientific terms are to be written in the original language. Upper case letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns.

(5) Medical terms should be in accordance with the "Saibou-shinn yougo kaisetsu-syu (Handbook of cytological terminology)" edited by the Japanese Society of Clinical Cytology. Abbreviations of medical terms may be used, but the terms should be spelled out in full at their first occurrence in the text and the use of abbreviations is to be mentioned.

2) Manuscript preparation

Manuscripts are to be prepared using a word processor on vertical A4-size paper, with 25 characters per line and 20 lines per page. The top, bottom and side margins should be approximately 30 mm, and paragraphs left-justified. Twelve point or larger font size is preferable.

3) Electronic files

The following electronic file formats are recommended. Word, WordPerfect, RTF, TXT, LaTeX2e (English only), AMSTeX, TIFF, GIF, JPEG, EPS, Postscript, PICT, PDF, Excel, PowerPoint.

A minimum resolution of 300 dpi size is required for photographs for publication.

4) Style of *review articles*, *original articles*, *investigation reports*, *case reports* and *brief notes*.

(1) Manuscript format

The parts of the manuscript are to be presented in the following order : Title page, abstract, key words, text, conflict of interest disclosure, English abstract, references, photographs, figures and tables. The pages of the manuscript should be numbered consecutively. The number of revisions (initial submission, first revision, etc.), the category of paper (*original article, case report, brief note, etc.*), Japanese title (not exceeding 50 characters), name (s) of author (s), authors' affiliations, address for reprint requests, and agreement of copyright transfer and early publication must be clearly written on the title page (the first page).

The abstract and key words are to be written on the second page. There should be a separation between the abstract and the start of the text.

(2) Authors

Authors will be limited to persons directly involved in the research. The number of authors is to be as follows, and other persons involved should be mentioned in the *Acknowledgments* section at the end of the paper.

Original articles : no more than 10

Investigation reports : no more than 8

Case reports : no more than 8

Brief notes : no more than 5

Review articles : just one author, as a general rule

(3) Abstract

The text of the abstract should not exceed 500 characters, except for *brief notes*, and the headings should be comprised of the following.

Original articles and *Investigation reports* : Objective, Study Design, Results, Conclusion

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

Review articles and *special articles* : headings are to be selected according to content.

(4) Key words

No more than 5 key words indicative of the content of the paper are to be supplied. As a general rule, the first term usually indicates the subject, the second term, the method, the third term and beyond, the content.

[Titles followed by examples of appropriate key words in parentheses]

Examples of Key words :

– Gallbladder aspiration cytology — Cytological and histological findings in four cases of gallbladder cancer — (Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology)

– A review of hepatocellular carcinoma (Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review)

– A rare case of ovarian clear cell adenocarcinoma cells detected in sputum (Clear cell adenocarcinoma, Cytology, Sputum, Metastasis, Case report)

(5) Text and page limitations

a. *Original articles, review articles, and investigation reports* :

The manuscript should not exceed 10,000 characters (20 pages of A4 size), including text and references.

Figures and tables (exclusive of photographs) should not exceed 10 pages. There are no restrictions on the number of photographs, but the minimum necessary should be submitted.

b. *Case reports* :

The manuscript should not exceed 6,000 characters (12 pages of A4 size), including text and references.

Figures and tables (exclusive of photographs) should not exceed 5 pages. There are no restrictions on the number of photographs, but the minimum necessary should be submitted.

c. *Brief notes* :

A brief note should not exceed two printed pages.

No more than two photographs (or combinations of no more than two photographs) and one figure or table can be included.

If two pictures and one figure or table are included, text (I. Introduction ...) and references should be approximately 1,500 characters (3 pages of A4 size).

(6) English abstract

An English translation of the title, authors' names in Roman letters, authors' affiliations in English, and English abstract should be given on a page separate from the text. The authors' degrees/qualifications are to be written after their names using the following abbreviations.

For physicians : MD ; MD, MIAC ; MD, FIAC.

For dentists : DDS, with other degrees or qualifications abbreviated the same as for physicians.

For clinical laboratory technologists : MT ; CT ; JSC ; CT, IAC ; CT, CMIAC ; CT, CFIAC.

The text of the abstract should not exceed 200 words (exclusive of the title, authors' names and affiliations), and the following headings are to be used.

Original articles and *Investigation reports* : Objective, Study Design, Results, Conclusion

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

Review articles : headings should be selected according to their content.

Brief notes : abstracts for brief notes should consist of no more than 100 words and no headings are to be used.

(7) References

- a. Only major references are to be listed.

Original articles, special articles, and investigation reports : no more than 30 titles

Case reports : no more than 15 titles

Brief notes : no more than 5 titles

Review articles : no limit

- b. References are to be listed in the order in which they appear in the text, and indicated by superscript numbers in the text.

- c. The references should be listed in the Vancouver style, and the journal abbreviations in Japanese and English references according to the Japan Medical Abstracts Society and Index Medicus, respectively. Examples are shown below.

For journals :

Name (s) of the author (s) (full names for Japanese names ; for European names, surnames of the first 6 authors spelled out, with initials for the rest of the name, and other authors' names abbreviated "*et al*"). Title (full title should be given). Name of the journal (space) Year of publication ; Volume : Page numbers.

For books :

Name (s) of the author (s). Title. Place of publication : Name of the publisher ; Year of

publication (If a citation is just one part of an independent book, the title should be followed by the name of the editor, the title of the book, and the year of publication). Page numbers.

If figures and tables from another author's work are used in the article, permission for publication, including electronic publication, must be obtained from the original author (or organization), and the documents certifying this permission must be attached.

(8) Figures, tables and photographs

- a. Figure and table titles are to be written in English. Photographs, figures and tables are to be numbered thus : Photo. 1, Fig. 1, Table 1, etc. Provide simple titles and explanations in English.

- b. Clearly state where the photographs, figures and tables should be positioned in the text.

- c. Magnifications are to be stated for micrographs. The magnification of the objective lens at the time the photograph was taken will be used as the magnification for photomicrographs (photographs of cells or tissues). Authors are recommended to use scale bars in the photograph. For electron micrographs, the magnification at which the photograph was taken should be stated or scales included in the photograph.

5) Style of *special articles*

Special articles are composed of several papers (*original articles* or *reviews*) on a single topic. The planners of *special articles* need to prepare the title of the whole special issue (in Japanese and English) and a synopsis (equivalent to an introduction) of no more than 1,200 characters. The style of *special articles* should be the same as for *original articles* and *review articles*.

6) *Reader's voices*

Submissions which do not fit the above-described categories for scientific papers, including opinions on papers already published in the journal, the operation and activities of the Japanese Society and Clinical Cytology, are also published, but only if they have not been presented elsewhere. Submissions should be in accordance with the following prescribed form and procedure.

- (1) The title is not to exceed 50 characters, and a corre-

sponding English title should be provided.

The text should be started on a new line.

At the end of the text, the name (s) of author (s) (with the authors' qualifications), institutional affiliations and addresses should be written in Japanese and English on separate lines. As a general rule, there should be just one author. References can be added at the end, but no tables, pictures and figures. All of the above should be no more than 1,000 characters (no more than 2 pages of A4 size).

- (2) The editorial board will decide whether a submission will be published. If the Committee finds it necessary to also publish the opinion of a person referred to in the manuscript or a third party in regard to the content of the paper submitted, the Committee will request that the person concerned write it, and the two will be published together.

7) English manuscripts

English manuscripts are to be written double-spaced on A4 paper, and should not exceed 10 pages.

A Japanese abstract should be provided, and figures, tables, etc. are to be prepared in the same manner as the Japanese manuscript.

5. Reprints :

When reprints are desired, the author should state the number of copies to be ordered when returning the first galley proof.

6. Review of the manuscript :

Whether a manuscript submitted for publication will be accepted is determined by a review conducted by the editorial board, and the first author will be notified of the results. The referee system is used to conduct these reviews. The editorial board will be responsible for the layout and format used in printing the manuscript.

7. Proofreading :

The publisher will send the first galley proof to the first author, who should check and return it within three days. When the person responsible for proofreading is someone other than the first author, the person's name and address must be clearly stated when the manuscript is submitted.

Only errors can be corrected on proofs. Nothing that is not already in the manuscript can be added or corrected.

8. Publishing fee :

Authors will be charged for space in excess of 4 printed pages. There will be no charge for the cost of printing black-and-white and color photographs. However, authors will be charged for plate making for figures other than photographs, English proofreading and reprints. In addition, half the charges for English proofreading and reprints of Japanese articles will be waived, and the publishing fees, including plate making charges, for English articles will be waived.

9. Revision of these rules :

The rules for submitting manuscripts may change.

(Partial revision June 1992)

(Partial revision June 1994)

(Partial revision June 1997)

(Partial revision June 1999)

(Partial revision June 2009)

(Partial revision November 2009)

(Partial revision April 2010)

(Partial revision September 2010)

(Partial revision March 2011)

(Partial revision April 2012)

(Partial revision May 2014)

(Partial revision November 2014)

(Partial revision December 2014)

(Partial revision March 2015)

Appendix 1. Submission of manuscripts to *Acta Cytologica*

Please go the new *Acta Cytologica* website (www.karger.com/acy) and read guidelines for manuscript submission. Submission of manuscripts to the Japanese Editorial Office for preparatory review has been abolished.

Appendix 2. The following 2 items will appear in the first issue of every year.

– Declaration of Helsinki

– Ethics Guidelines for Clinical Research

July 30, 2003

(Revised on December 28, 2004)

(Revised on July 31, 2008)

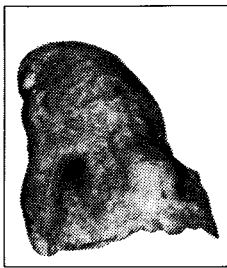
日本臨床細胞学会編集委員会 (平成 25 年～27 年)

委員長：竹島信宏					
担当理事：河原 栄	是松元子	根本則道			
委員：岡田真也	岡本三四郎	河内茂人	九島巳樹	清水 健	寺井義人
富永英一郎	福永真治	古田則行	星 利良	的田真紀	三上芳喜
室谷哲弥	矢納研二				
査読委員：秋葉 純	池田純一郎	板持広明	一迫 玲	伊藤以知郎	伊東英樹
伊藤 仁	今村好章	伊豫田明	岩成 治	岡部英俊	小野瀬亮
加来恒壽	片岡史夫	加藤良平	亀山香織	河合俊明	河原明彦
喜多恒和	北村隆司	清川貴子	金城 満	九島巳樹	工藤浩史
黒住昌史	小松京子	近藤英司	齋藤俊章	笹川寿之	笹島ゆう子
佐藤之俊	柴 光年	清水恵子	清水道生	白石泰三	杉山裕子
鈴木雅子	鈴木正人	関根浄治	高澤 豊	高橋健太郎	楯 真一
田中浩彦	田中尚武	田中良太	谷山清己	田畑 務	田丸淳一
辻村 亨	土屋眞一	土岐尚之	内藤善哉	中泉明彦	中村直哉
中山富雄	長尾俊孝	則松良明	羽賀博典	畠山重春	服部 学
濱田哲夫	林 透	広岡保明	廣川満良	廣島健三	藤井多久磨
藤原 潔	細根 勝	前田一郎	増田しのぶ	松元 隆	丸田淳子
三浦弘之	三橋 暁	光谷俊幸	南口早智子	元井紀子	森下由紀雄
森園英智	森谷卓也	安田政実	山口 倫	横尾英明	横山良仁
吉見直己	米山剛一	若狭研一	若狭朋子	鷲谷清忠	渡辺 純

(50 音順)

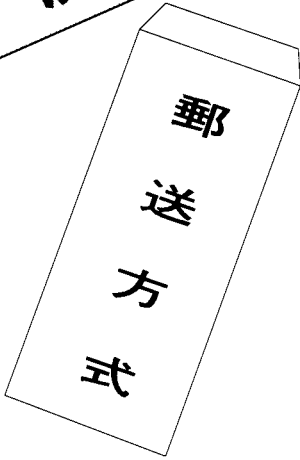


左側：長期間喫煙者の肺



右側：非喫煙者の肺

肺がん予防・早期発見のために たんのけんさ 喀痰細胞診のすすめ



【特長】

- 1 簡便な「ポスト投函」による郵送で、高い受診回収率が期待できます。
- 2 携帯便利な「ボックス型」で、「何時」でも「何処」でも「採痰」が可能です。
- 3 採痰後、「迅速かつ効率的」な「直接塗抹法」で高い処理能力を有し、検診に適しています。
- 4 保存液は、「細胞の形態保存」「染色性」に十分な配慮がされています。
- 5 検鏡下で、「生痰と同様な所見」が得られ、検索が容易です。
- 6 蓄痰法で、特に肺門部癌の「陽性率80%」以上の検出率です。

本品は、東京医科大学早田 義博名誉教授、加藤 治文名誉教授のご指導で作製しました。50%エタノール、2%カーボックス、0.5%チモール、生食水を保存液とした「郵送方式を特長」とし、肺がんの早期発見を目的とした喀痰細胞診専用容器です。

※容器発注及び受検方法などの詳細は、
下記へお問い合わせ下さい。

製造発売元



メディカルケアセンター

〒340-0017 埼玉県草加市吉町5丁目11番8号 ☎048-927-3628

推薦 東京医科大学外科学教室