

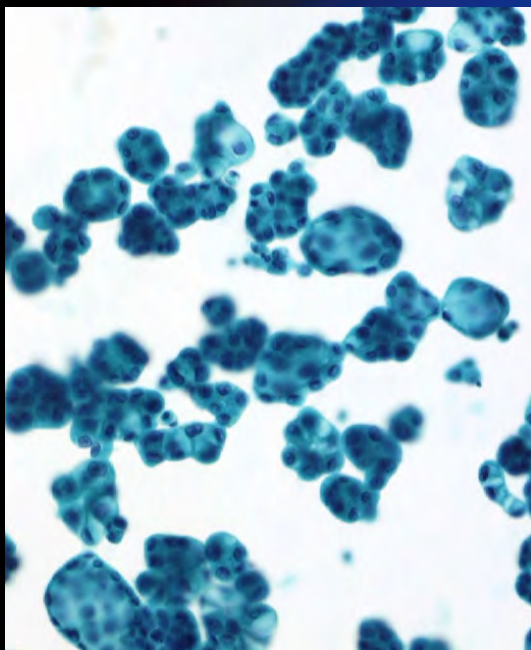
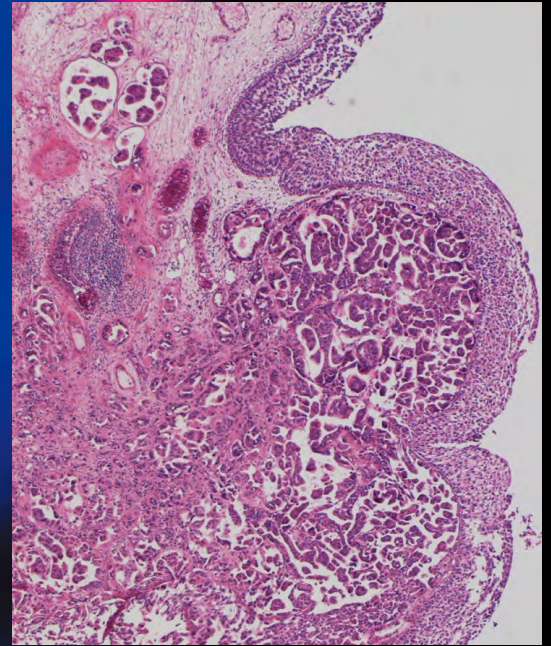
ONLINE ISSN 1882-7233  
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌  
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第54卷 第5号 平成27年9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. **5**  
Sept. 2015



目次

編集委員巻頭言	古田 則行
〈総 説〉	
日本臨床細胞学会雑誌に掲載された論文の総括 ——第53巻までの3619編について—— ……………独立行政法人地域医療機能推進機構埼玉メディカルセンター病理診断科 清水 健	(285)
〈原 著〉	
貯留胆汁細胞診・細胞判定基準の細胞検査士への応用と課題 ——判定に難渋する症例での検討—— ……………順天堂大学大学院医学研究科形態解析イメージング研究室 古旗 淳・他	(292)
肺癌検診における喀痰細胞診で発見された末梢型肺扁平上皮癌の細胞像の検討 ——中心型肺扁平上皮癌との比較—— ……………公益財団法人宮城県対がん協会細胞診センター 田名部朋子・他	(299)
〈症 例〉	
胸水中に出現した膀胱浸潤性微小乳頭癌の2例 ……………聖隷浜松病院臨床検査部 石原 冬馬・他	(307)
乳腺 myofibroblastoma の1例 ……………山形県立中央病院中央検査部病理 渡邊いづみ・他	(313)
卵管上皮内癌を伴った微小な卵巣癌の1例 ……………埼玉医科大学国際医療センター病理診断科 菊地 淳・他	(318)
経子宮頸管的針生検による捺印細胞診および組織検査が 診断に有用であった子宮原発悪性リンパ腫の1例 ……………がん研有明病院婦人科 金尾 祐之・他	(323)
円錐切除後の細胞診を契機に診断確定された子宮頸部“胃型”粘液性腺癌の1例 ……………岩手医科大学医学部産婦人科 小島 淳美・他	(328)
若年性節性濾胞辺縁帯リンパ腫の2例 ……………福岡大学病院病理診断科・病理部 小島 勝己・他	(335)
〈短 報〉	
耳下腺に発生した myoepithelioma with lipomatous metaplasia の1例 ……………公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院病理診断科 足羽 彩加・他	(341)

投稿規定.....(343)  
編集委員会.....(350)

—————\*—————

〈表紙写真〉

胸水中に出現した膀胱浸潤性微小乳頭癌

(左：パパニコロウ染色, 右：H-E 染色) (石原冬馬・他, 左：Photo. 2a, 308 頁, 右：Photo. 3, 309 頁)

## CONTENTS

Editorial.....Noriyuki Furuta

### Review Article

The analysis of 3619 articles published in the Journal of the Japanese Society of Clinical  
Cytology in the 53 years from 1962 to 2014

Ken Shimizu (Dept. of Diag. Path., Saitama Med. Center, Japan Community Health Care Org., Saitama) .....(285)

### Original Articles

Application of diagnostic bile cytology criteria for cytotechnologists

Atsushi Furuhata, et al. (Lab. of Morphology and Image Analysis, Graduate School of Med., Juntendo Univ.,  
Tokyo) .....(292)

Sputum cytology features of peripheral-type squamous cell carcinoma of the lung in lung cancer screening

—Comparison with central-type squamous cell carcinoma—

Tomoko Tanabu, et al. (Dept. of Cytol., Miyagi Cancer Society, Miyagi) .....(299)

### Clinical Articles

Cytological findings of invasive micropapillary carcinoma of the urinary bladder appeared in pleural effusion

—Report of two cases—

Toma Ishihara, et al. (Dept. of Lab. Med., Seirei Hamamatsu General Hosp., Shizuoka) .....(307)

Cytologic diagnosis of a myofibroblastoma of the breast—A case report—

Izumi Watanabe, et al. (Dept. of Path. and Lab. Med., Yamagata Pref. Central Hosp., Yamagata) .....(313)

A case of ovarian serous adenocarcinoma with tubal intraepithelial carcinoma

Jun Kikuchi, et al. (Dept. of Path., Saitama Med. Univ., International Med. Center, Saitama) .....(318)

Usefulness of imprint cytology and histologic examination obtained by fine needle biopsy in the diagnosis of

malignant lymphoma with the uterus—A case report—

Hiroyuki Kanao, et al. (Dept. of Gynecol., The Cancer Inst. Hosp. of JFCR, Tokyo) .....(323)

A case of gastric type adenocarcinoma of the uterine cervix diagnosed by subsequent cytology after initial conization

Atsumi Kojima, et al. (Dept. of Obst. and Gynecol., Iwate Med. Univ., Iwate) .....(328)

Two cases reports of young adult nodal marginal zone lymphoma

Katsumi Kobata, et al. (Div. of Diag. Path./Dept. of Path., Fukuoka Univ. Hosp., Fukuoka) .....(335)

### Brief Note

A case of myoepithelioma with lipomatous metaplasia of the parotid gland

Ayaka Ashiwa, et al. (Dept. of Path., Tazuke Kofukai Med. Research Inst., Kitano Hosp., Osaka) .....(341)

Notice to contributors.....(343)

### Cover Photo

Invasive micropapillary carcinoma of the urinary bladder appeared in pleural effusion

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Toma Ishihara, et al., Left : Photo. 2a, p308, Right : Photo. 3, p309)





## 編 集 委 員 卷 頭 言

Noriyuki Furuta

# 古 田 則 行

がん研究会有明病院臨床病理センター細胞診断部

### ▶ 日常からの発見



日本臨床細胞学会雑誌第54巻第5号をお届けします。

学会誌が第54巻第1号から突然のように紙媒体の雑誌が廃止となり、電子媒体のみとなりました。雑誌がいつまでたっても手元に届かなかったことに編集委員の一員である私でさえも戸惑ってしまいました。実際に雑誌が手元にないとなかなか内容を確認してみようと思わないといった声や、雑誌があるからこそ内容を確認するといった声も聞こえます。実は私もその一人です。さらに自分の論文が製本されないと物足りないといった声もあります。反射光でみる文字や写真と、透過光でみる文字や写真では見え方も違ふし、目の疲れも違います。しかしその一方で雑誌が電子化されたことでネット環境があればいつでもどこでも閲覧することが可能となります。また大量の論文をデータとして持ち歩くことも可能となります。さらに紙媒体の雑誌を廃することにより、印刷費、送料が削減されることとなります。余計なことかも知れませんが、会費の有効利用に期待します。

さて第54巻第5号は、総説1編、原著2編、症例報告6編、短報1編の計10編です。

総説は「日本臨床細胞学会雑誌に掲載された論文の総括」です。細胞学会誌発刊から第53巻までの内容が実に詳細に分析されています。投稿される論文種の移り変わりや傾向が記されていて、日本臨床細胞学会雑誌の歴史が窺われる歴史資料ともいえる貴重な1編です。原著の1編は「貯留胆汁細胞診・細胞判定基準の細胞検査士への応用と課題」で調査報告的ですが、実用的な内容となっています。もう1編の原著は「肺癌検診における喀痰細胞診で発見された末梢型肺扁平上皮癌の細胞像の検討」です。対策型検診での陽性率は婦人科と比較すると桁違いに低く、さらに末梢型肺扁平上皮癌となるとさらに数が少なくなります。個人的にモチベーションを保って業務を遂行することだけでも大変なことのようには思います。そんななかで中心型肺扁平上皮癌と末梢型肺扁平上皮癌の細胞像を綿密に比較検討し末梢型肺扁平上皮癌の細胞像の特徴を捉えたという労作論文です。症例報告では「若年性節性濾胞辺縁帯リンパ腫の2例」と「胸水中に出現した膀胱浸潤性微小乳頭癌の2例」が稀少例ということもあり興味深い内容でした。膀胱浸潤性微小乳頭癌の細胞が、私が以前に経験した卵巣移行上皮癌の胸水にみられた癌細胞に酷似していたことに驚きました。「乳腺 myofibroblastoma の1例」は Fine-needle 穿刺吸引細胞診で診断に苦慮した例



でしたが、以前、乳腺原発の血管肉腫は Fine-needle 穿刺吸引細胞診では細胞が採取されにくく、少量の細胞が採取されたとしても全体像を把握できないといった学会発表がいくつもあったのを思い出しました。同じような理由で診断に苦慮したという報告が短報の「耳下腺に発生した myoepithelioma with lipomatous metaplasia の 1 例」であったように思います。婦人科例の報告はある程度の規模の病院では、日常的に遭遇する機会があるので、細胞学的見地からみて一読をお勧めするものばかりです。



## 総 説

## 日本臨床細胞学会雑誌に掲載された論文の総括

## ——第 53 巻までの 3619 編について——

清水 健

独立行政法人地域医療機能推進機構埼玉メディカルセンター病理診断科

日本臨床細胞学会雑誌第 1 巻 (1962 年) ~ 第 53 巻 (2014 年) に掲載された論文総数は、3619 編である。種別の内訳は、原著 1371 編、症例 1562 編、短報 420 編、特集 227 編、総説 31 編、その他 8 編である。領域別では産婦人科領域の論文数が 1130 編で、全体の 3 割以上を占めている。対象臓器の内訳は子宮頸部に関する論文が最も多く 450 編で、子宮体部 341 編、卵巣 108 編、膣 80 編、外陰部 34 編、卵管 17 編と続く。複数臓器にまたがる論文、技術、検診一般などに関する論文が 100 編ある。子宮頸部・体部の論文数は近年減少が目立つ。産婦人科以外の領域の論文数は 2489 編である。各年の総論文数に占めるこの領域の論文比率が、1974 年頃から直線的に増加している。内訳は、呼吸器 392 編、乳腺 366 編、消化器 343 編、体腔液 290 編、泌尿器・男性生殖器 222 編、内分泌 186 編、骨・軟部 160 編、網内系 96 編、中枢神経系 61 編、頭頸部 59 編、皮膚 44 編、口腔 22 編、全身感染症 14 編、心・大血管 8 編である。その他の領域として、細胞診断全般に関する技術や教育制度などに関する論文が 226 編ある。

**Key words :** JJSCC (the Journal of the Japanese Society of Clinical Cytology), Data analysis, Historical review

掲載された論文の全容と変遷について分析した。

## I. はじめに

1962年に創刊された日本臨床細胞学会雑誌は、2014年に53年目を迎えた。特に2010年4月から紙媒体の投稿形式から電子投稿への完全な移行、ネットワーク上での編集・査読作業への移行などの変革があった。さらに、2015年・第54巻第1号からはオンラインジャーナル化されるにいたった。

ひとつの節目に相当する時期であり、第1巻～第53巻に

## II. 第1巻～第53巻の全容

## 1. 概要

年間に発行された号数は2号(1962年・第1巻～1977年・第16巻)、3号(1978年・第17巻)、4号(1979年・第18巻～1985年・第24巻)と増加し、1986年・第25巻から現在の6号制になった。ただし1995年までは学会抄録が含まれている。1996年・第35巻から学会抄録は補冊となり、6号全部が論文掲載にあてられている。

1989年・第28巻から、写真が白黒からカラーになった。2005年・第44巻から、雑誌の体裁がB5判からA4判に変わった。

## 2. 論文数と種別

53年間に掲載された論文は3619編で、種類別の内訳は原著(original articles)1371編、症例(clinical articles)1562編、短報(brief notes)420編、特集(special articles)227編、総説(review articles)31編、その他8編である。

The analysis of 3619 articles published in the Journal of the Japanese Society of Clinical Cytology in the 53 years from 1962 to 2014

Ken SHIMIZU, M. D., F. I. A. C.

Department of Diagnostic Pathology, Saitama Medical Center, Japan Community Health Care Organization

論文別刷請求先 〒330-0067 さいたま市浦和区北浦和4の9の3  
独立行政法人地域医療機能推進機構埼玉メディカルセンター病理診断科 清水 健

平成27年4月6日受付

平成27年6月5日受理

その他としては、研究速報 (rapid communications), 調査報告 (investigation reports), 小委員会報告 (committee reports), 海外レポート (outside reports) がある。症例は、創刊して間もなくは臨床という種別で扱われている。

年ごとの内訳を Table 1 に示す。

### 3. 53 年間の変遷

Table 1 に示した論文数の変遷およびその内容を考慮すると、53 年間は大きく 4 つの時期に分けることができる。

第 1 期は、1962~1974 年頃までの創刊から約 10 年間である。いわゆる黎明期に相当する時期である。論文の種別としては、現在の症例に相当する論文を含めて、ほぼすべての論文が原著として掲載されている。投稿者は、産婦人科医、内科医、消化器外科医が主で、病理医も認められる。この時期の特徴は、論文の対象、内容が多岐にわたっていることである。「臨床細胞学」という観点から実際の細胞診断に寄与する論文をはじめとして、臨床の現場とは程遠い実験的な内容のものまでが混在している。細胞診断に寄与するものでは、尿路系や乳腺など対象が広い論文や、核クロマチンの微細構造というような基礎的な論文もみられる。胃洗浄液の検体処理など技術的な検討を行ったものもみられる。本邦に細胞診断学が根付いて間もない時期であり、これらは啓発的な意図をもって行われた仕事と思われる。実験的な報告に関しては、ラットを用いた動物実験が数編みられる。いずれにおいても、細胞診断学という新しい分野にかける情熱や息吹が感じられる時期である。

1990 年頃までの期間が第 2 期である。この時期になり、従来の原著に加え症例という種別が登場する。1983 年には、短報という種別も設けられる。短報は字数や写真枚数に制限があるが、当初は英文抄録も不要でありむしろ投稿しやすくなっている。年々論文数が増加し、後半期には年間掲載数が 100 編を超える年もある。学会参加のみでなく雑誌においても臨床細胞学に対し積極的に取り組むという会員の機運が、従来以上に高まった結果で、発展期と考えられる。

2000 年代初頭までの時期が第 3 期で、学会としての充実期に相当すると考えられる。特集の開始がこの時期を特徴づけている。特集は総会、秋期大会において開催されたワークショップなどの内容を、後日文章化したものである。全国大会レベルで議論の対象となった有意義な診断情報をより多くの会員に伝えようという意図から、企画されたものと思われる。さらに研究速報という新たな種別も設けられている。論文数も毎年 100 編を超え、掲載されている。

それ以後現在までが第 4 期に相当する。どの種別でも第 3 期に比べると論文数が減少しており、年間の総論文数が

100 編を下回るようになってきている。これは細胞診断学としての基礎が確立され会員の診断レベルが高まり、臨床細胞学が成熟したためと思われる。学会としての円熟期にいたったと考えられる。

### 4. 各領域の論文数

細胞診専門医研修ガイドラインや成書などを参考に、論文の対象となった領域を分けデータを解析した。

産婦人科領域とそれ以外の領域に 2 大別すると、前者の論文数が 1130 編と 3 割以上を占めている。

産婦人科以外の領域は、2489 編である。300 編を超える領域として多いほうから呼吸器 392 編、乳腺 366 編、消化器 343 編である。次いで、体腔液 290 編、泌尿器・男性生殖器 222 編、内分泌 186 編、骨・軟部 160 編と続く。100 編以下の領域では、網内系 96 編、中枢神経系 61 編、頭頸部 59 編、皮膚 44 編、口腔 22 編、全身感染症 14 編、心・大血管 8 編がある。

また、細胞診断全般に関する技術、教育制度などに関する、その他と分類される領域で 226 編がある。

### 5. 産婦人科領域と産婦人科以外の領域の論文比率の推移

産婦人科領域とそれ以外の領域について、各年の論文数比を示したのが Fig. 1 である。誌面の関係から、発行年ではなく巻数で表している。1984 年・第 23 巻から 2010 年・第 49 巻まで、産婦人科以外の領域の論文比率がほぼ年々増加している。1980 年代後半から総合科を受験し合格する病理医数が、それ以前と比較して明らかに増えている。これにより産婦人科以外の領域が論文の対象となる機会が増え、論文比率の増加につながったことも原因の一つと考えられる。

### 6. 筆頭著者における医師と細胞検査士の割合の推移

筆頭著者を医師、細胞検査士と 2 大別して、各年の比率を表したのが Fig. 2 である。細胞検査士が筆頭の論文は、黎明期にはごく少数であった。1976 年 (15 巻) から現在にいたるまで、細胞検査士による論文の比率が増加し続けており、7 割以上を占める年も認められる。

## III. 領域ごとの論文内容

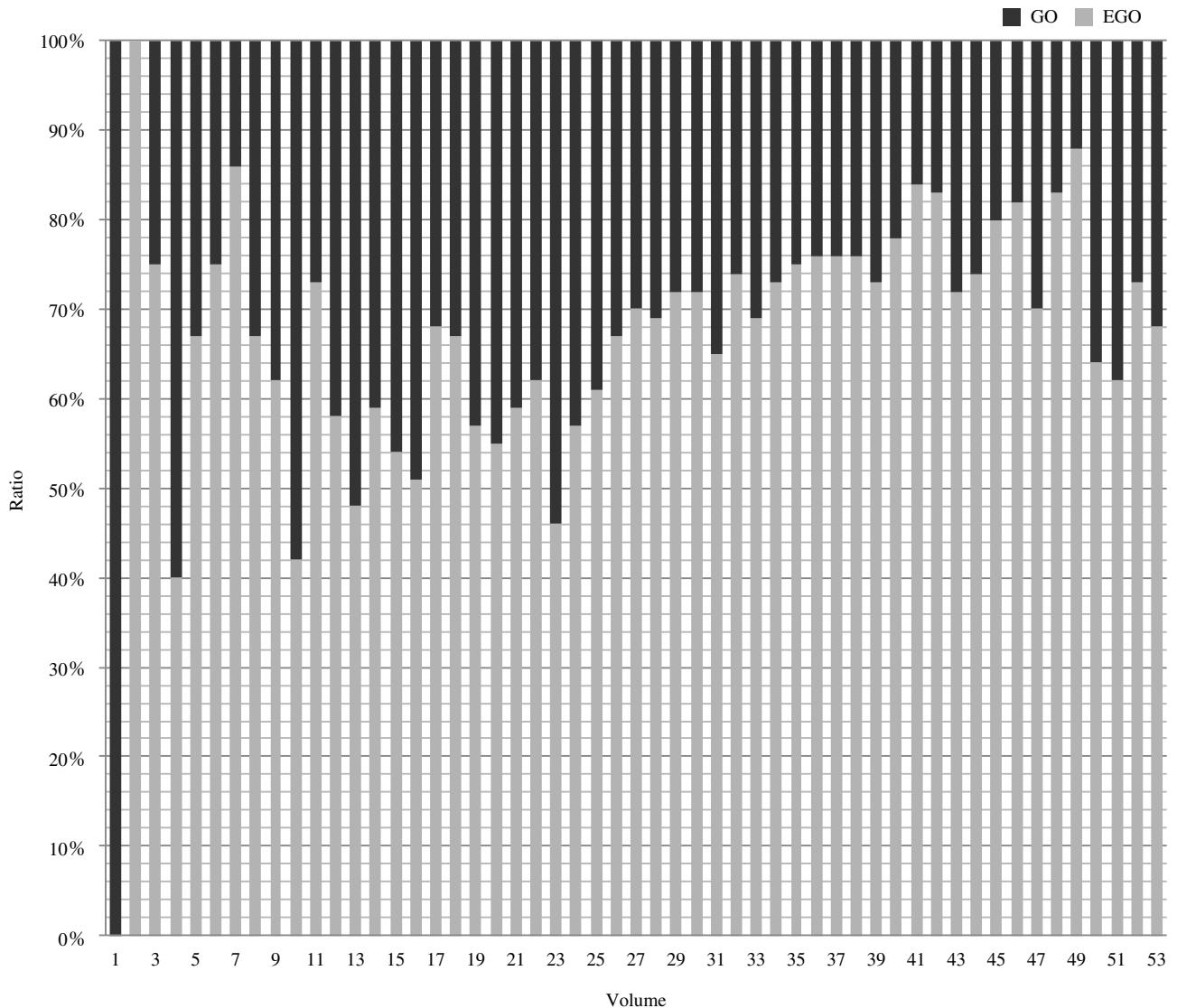
前述した 2 領域について細分類した内訳、論文の主たる内容や変遷の有無について述べる。

### 1. 産婦人科領域

内訳は、子宮頸部 450 編、子宮体部 341 編、卵巣 108 編、陰道 80 編、外陰部 34 編、卵管 17 編である。複数の臓器を同時に対象として報告されているものが 40 編ある。また、検診一般、技術などについての論文が 60 編ある。

**Table 1** Number and types of published articles in each year

year (volume)	Total number	Original articles	Clinical articles	Brief notes	Special articles	Review articles	Others
1962 (1)	4	4					
1963 (2)	2	2					
1964 (3)	4	4					
1965 (4)	5	5					
1966 (5)	3	3					
1967 (6)	12	12					
1968 (7)	7	7					
1969 (8)	9	9					
1970 (9)	14	14					
1971 (10)	19	19					
1972 (11)	26	24	2				
1973 (12)	19	17	2				
1974 (13)	21	21					
1975 (14)	22	13	9				
1976 (15)	26	12	9			5	
1977 (16)	37	27	10				
1978 (17)	47	29	18				
1979 (18)	40	28	11			1	
1980 (19)	49	28	20			1	
1981 (20)	64	40	24				
1982 (21)	66	40	25			1	
1983 (22)	85	49	35	1			
1984 (23)	69	30	39				
1985 (24)	80	43	37				
1986 (25)	114	53	59			2	
1987 (26)	112	65	47				
1988 (27)	101	42	49	9		1	
1989 (28)	102	41	48	12		1	
1990 (29)	76	27	35	13		1	
1991 (30)	137	48	67	20		1	rapid communication 1
1992 (31)	103	39	40	16	6	2	
1993 (32)	126	43	44	27	11		rapid communication 1
1994 (33)	131	47	52	29		2	rapid communication 1
1995 (34)	150	39	62	24	23	2	
1996 (35)	130	44	50	31	5		
1997 (36)	131	44	49	25	12	1	
1998 (37)	135	32	78	17	8		
1999 (38)	119	30	67	22			
2000 (39)	107	22	57	23	5		
2001 (40)	127	21	56	18	31	1	
2002 (41)	89	15	39	20	14	1	
2003 (42)	84	15	35	10	22	1	investigation report 1
2004 (43)	76	17	39	4	13	3	
2005 (44)	68	21	36	5	5	1	
2006 (45)	61	15	28	7	11		
2007 (46)	72	17	32	11	12		
2008 (47)	80	22	32	8	18		
2009 (48)	71	17	38	10	6		
2010 (49)	73	16	26	17	14		
2011 (50)	56	19	28	9			
2012 (51)	73	20	37	8	6	1	committee report 1
2013 (52)	100	38	44	17		1	
2014 (53)	85	22	47	7	5	1	investigation reports 2 outside report 1
total	3619	1371	1562	420	227	31	8



**Fig. 1** Ratio of the numbers comparing articles about gynecological/obstetrical organs and articles about organs excluding gynecology/obstetrics  
GO, articles of on gynecology and obstetrics ; EGO, articles excluding gynecology and obstetrics

1980～2000年頃までは、毎年30編前後で推移し、あるいは年によっては40編を超える論文が掲載されている。

代表的な子宮頸部、子宮体部を中心に述べる。

1) 子宮頸部：時期により、論文の内容に変遷が認められる。黎明期には主として扁平上皮系病変に関する論文がみられる。浸潤癌、微小浸潤癌、異形成の細胞像、これらとの鑑別が問題となる非腫瘍性変化、治療による変化などが対象となっている。1980年代後半～1990年代前半に、ヒトパピローマウイルスに関する論文が集中して認められる。1983年に「老人保健法」(2008年に「高齢者の医療の確保に関する法律」と改正)が施行され、法律に裏付けられたがん検診体制が発足し、頸癌への関心がよりいっそう高まったためと思われる。1990年代から腺系病変に関する論

文が散発性にみられるようになり、2006年には悪性腺腫などに関する特集が企画されている。2008年の産婦人科医会による旧日母分類廃止の決定に先立って、2007年頃からベセスダシステム、報告様式に関する論文が出現する。2012年には特集も企画され、現在まで約20編近く掲載されている。2010年頃から、Liquid-based cytologyに関する論文がみられる。

現在から遡って10年間ごとの論文数推移をみると、1985～1994年では132編、1995～2004年では118編、2005～2014年では92編と減少がみられる。

2) 子宮体部：本検討では、この臓器には体内膜、妊娠関連病変、平滑筋性病変などを含む。内訳では、体内膜に関する論文が300編弱と9割近くを占めている。内容は、体

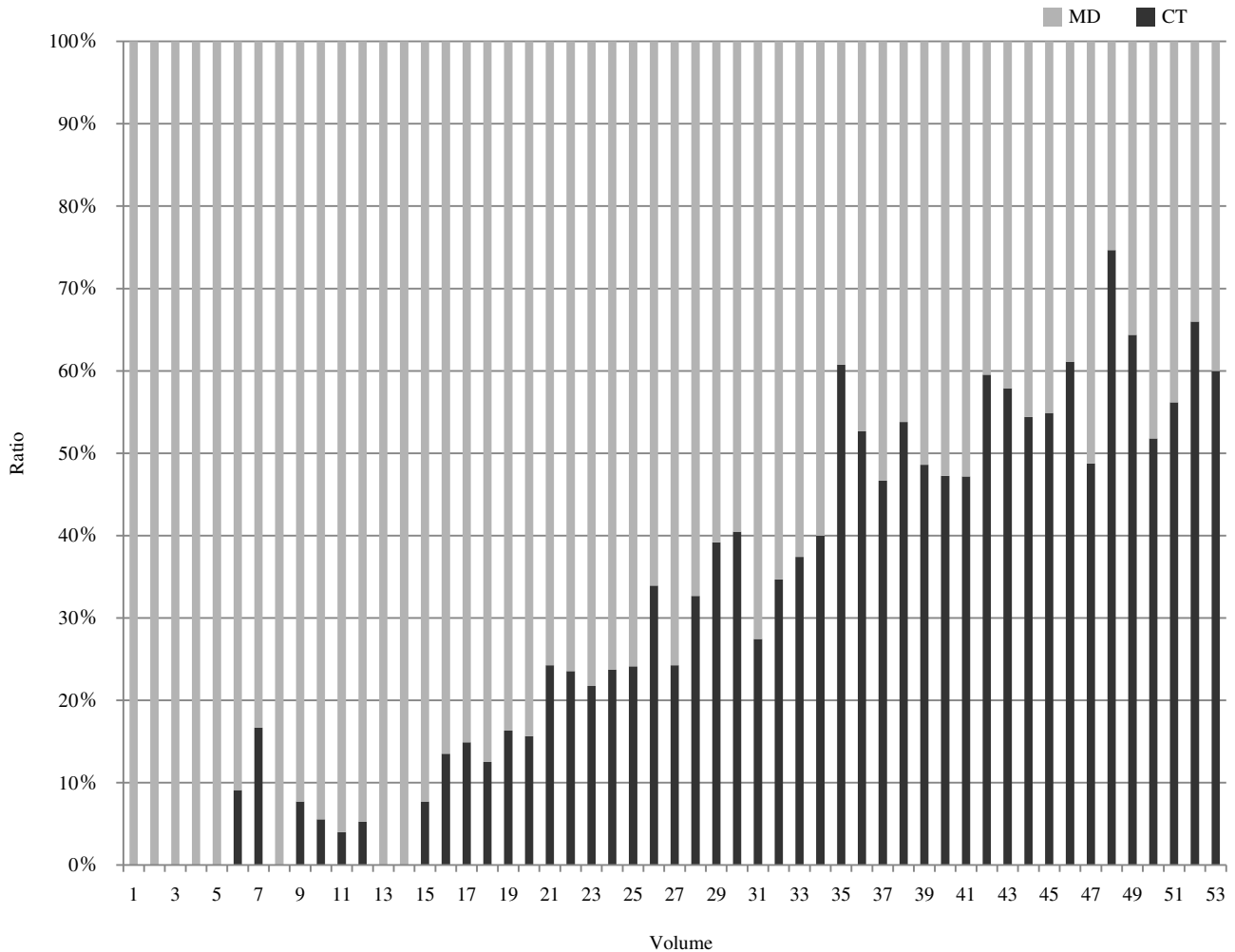


Fig. 2 Ratio of the number of first authors comparing medical doctors and cytotechnologists  
MD, medical doctors : CT, cytotechnologists

癌, 他臓器からの転移癌などの悪性病変, 内膜増殖症に加え, IUD, ポリープ, 結核などの良性疾患と広い範囲に及んでいる。本学会が設立された当初には体癌細胞診はほとんど行われていなかったため, 内膜増殖症と体癌の鑑別に関する論文が漸増するのは2000年頃からである。内膜増殖症, 体癌を対象とした特集が, 1998年, 2000年, 2005年, 2008年(2回)の複数回企画されている。

論文数については, 1985~1994年が99編, 1995~2004年が102編, 2005~2014年が72編と近年減少がみられる。

3) 卵巣では, 対象疾患の主体は表層上皮性悪性腫瘍である。性索・間質性腫瘍, 胚細胞性腫瘍に関する論文もみられ, 全体としては腫瘍性疾患が広く網羅されている。子宮頸部・体部にみられたような変遷は明らかでない。膣では腫瘍性疾患が半数以上を占め, 黎明期にはホルモン細胞診に関する論文がみられるのが特徴といえる。外陰部では, パジェット病, バルトリン腺癌などの腫瘍性疾患が主

体である。

## 2. 呼吸器領域

本検討では縦隔, 胸腺も含み, その内訳は肺356編, 縦隔15編, 胸腺15編, 上気道6編である。

1987年から肺癌も老人保健法の対象となり, 中心型肺癌(特に扁平上皮癌)の発見に喀痰細胞診が威力を発揮したとと推察される。しかしながら当学会雑誌においては, 老人保健法施行に先駆けて1980年代前半から, すでに喀痰, 擦過材料について検討した論文が認められる。対象となった疾患は扁平上皮癌だけではなく, 腺癌, 小細胞癌に関する論文も同等数みられる点も特徴と思われる。

1985年頃から原著, 症例ともに論文数が増加するが, 2002年からは年間10編以下で推移している。個別化治療の導入などにより, この領域の細胞診検体が今後増加すると予想される。

### 3. 乳腺

366編の論文数は、単一臓器に限定すれば子宮頸部に次いで2番目に多い。体表臓器のため検体採取による侵襲が少ない点のほか、がん検診の啓蒙の成果などが理由の一部として推測される。検体の種類は、乳汁に関する9編を除き大部分が穿刺吸引材料である。10年ごとの推移をみると、1985～1994年、1995～2004年、2005～2014年ではおのおの82編、143編、101編となっており、近年減少傾向にある。針生検、マンモトームの普及により穿刺吸引細胞診が必要とされる機会が減少したことも一因と思われる。

疾患は乳管内乳頭腫、線維腺腫などの良性疾患から悪性疾患まで幅広く対象とされているが、悪性腫瘍、特に乳癌が主体である。乳癌の内訳では最も頻度の高い浸潤性乳管癌以外に小葉癌、紡錘形細胞癌などの特殊型の報告も少なからず認められる。1990年代から、管内増殖病変の良悪性の鑑別に関する論文がやや増加している。非腫瘍性病変として、女性化乳房、肉芽腫性乳腺炎、乳頭ヘルペス感染症などもみられる。

### 4. 消化器

肝・胆・膵148編、消化管108編、唾液腺87編である。

1) 肝・胆・膵：内訳は、肝51編、膵46編、胆道系20編などである。年代による推移では、1962～1975年には8編であった論文数が、2000～2014年には41編と明らかな増加がみられる。採取機器や方法の発達などが関連していると思われる。この領域の特徴として、臓器単位の分類以外に、「胆汁」に関する論文が24編ある。2010年には、胆汁処理法や判定に関する論文が特集として取り上げられている。

2) 消化管：内訳は、胃58編、大腸15編、食道11編などである。比較的手軽に検体が採取できる点、病理組織学的検査よりも結果が早くわかる点などから、特に黎明期には早期胃癌の細胞診、胃ファイバースコープを用いた直視下細胞診など毎年数編の論文がみられる。1962～1975年では、消化管として18編の論文があり、そのうち16編は胃細胞診に関するものである。2000年以降では15編の論文があり、胃に関しては2編の症例報告のみと減少している。

3) 唾液腺：耳下腺をはじめとする大唾液腺に関する論文が大部分を占める。特集論文が22編あり論文数の約1/4を占めているのが、この領域の特徴ともいえる。

### 5. 体腔液

内訳は、胸水・腹水255編、髄液20編、心嚢液15編である。胸水と腹水の論文数比は、約1:2である。1980年頃以前では、液状検体処理法、食細胞と中皮細胞などに関する原著がみられる。1980年代では癌性胸膜・腹膜炎に関する論文が主体で、治療による癌細胞像の変化に関する論

文も散見される。

この領域の特徴として、中皮細胞に関する論文の増加があげられる。1995～2004年では83編中8編であったが、2005～2014年では74編中の21編と明らかな増加を示している。2006年に「石綿による健康被害の救済に関する法律」が制定されたことと関連し、2000年代後半から悪性中皮腫に関する論文も増加している。2009年には、この領域において初めて特集が企画されている。今後中皮腫に関連する論文の増加が予想される。

### 6. 泌尿器・男性生殖器

最も多いのは膀胱で64編である。次いで腎38編、前立腺25編、精巣14編がある。尿管8編、尿道7編、精囊、陰囊、人工膀胱が各2編、精巣上体、精索が各1編、その他5編である。

この領域の特徴として、臓器単位の分類以外に、「尿」に関する論文が53編ある。特に尿路上皮癌に関する検討は、総数は多くないが1990年代から増加している。尿細胞診は簡便に行えるが、上皮内癌を除いて感度が高いとはいえない現状である。報告形式の確立を含め、感度、特異度を高めるための検討が行われている段階と考えられる。尿検体処理方法、標本作製方法などの技術分野の確立を含め、今後論文数が増加すると予想される。

### 7. その他

内分泌では、甲状腺151編、副腎20編、下垂体7編などと圧倒的に甲状腺に関する論文が多い。甲状腺では、乳頭癌をはじめとする悪性腫瘍に関する論文が主体である。近年ベセスダシステム導入を視野に入れた論文や、濾胞性腫瘍に関する特集もみられる。

骨・軟部では、軟部90編、骨29編、関節4編などである。悪性腫瘍、特に原発性肉腫が多い。本検討では胸部、後腹膜、腸間膜などをこの領域に含み、34編の論文がある。

網内系は、リンパ節77編、骨髄8編などである。大部分は悪性リンパ腫に関するものであり、他臓器からの転移、伝染性単核球症などの非腫瘍性疾患もみられる。

中枢神経系には61編の論文があり、神経膠腫、髄膜腫など腫瘍性疾患を対象とした論文が主体である。

頭頸部には眼、耳などの感覚器、鼻、副鼻腔、頸部などを含み、59編の論文がみられる。内容に一定の傾向は明らかでない。

皮膚には44編の論文があり、7割以上を悪性黒色腫、付属器腫瘍などの悪性腫瘍が占めている。

口腔では1963年の原著をはじめとして2013年の3編まで、散発的に22編の論文が認められる。口腔領域の細胞診専門医試験が実施されるようになったことなどから、今後この領域の論文が増加することが予想される。

ウイルス, 真菌などによる全身感染症には14編の論文がある。

心・大血管には, 心または肺動脈原発肉腫など8編の論文がある。

以上の領域に属さない論文が226編あり, その内容としては細胞診断全般, 境界病変の概念, 検体処理方法や染色などの技術, 細胞診自動化, 教育制度などが対象となっている。

### III. ま と め

53年間を一望することで, 一定の傾向, 推移や変遷が明らかになった。

一つの論文が雑誌に掲載されるまでには, 投稿者, 共著者, 編集者, 査読者, 事務関係者など多くの人間がかかわる。そしてより良い論文を目指して, 多くの時間と労力が費やされる。3619編の論文掲載の背景には, 莫大なエネルギーが注ぎこまれてきているのである。このエネルギーが継続することにより, 雑誌が引き続き良い方向に発展していくことを祈念する。

3619人の投稿者および共著者に感謝を述べたい。そして現在編集と査読に携わる者のひとりとして, 編集委員, 査読委員を務められた多くの先輩たちに敬意を表したい。

筆者は, 開示すべき利益相反状態はありません。

### Abstract

Three thousand, six hundred and nineteen articles have been published in the Journal of the Japanese Society of Clinical Cytology from 1962 (Volume 1) to 2014 (Volume 53). The article types are composed of original articles (1371), clinical articles (1562), brief notes (420), special articles (227), review articles (31) and others (8). The number of articles about gynecological and obstetrical organs totaled 1130, exceeding 30% of the total articles published. Articles on the uterine cervix accounted for 450, followed by the uterine body at 341, the ovary at 108, the vagina at 80, the vulva at 34, the fallopian tube at 17. The number of articles on the uterine cervix and body has decreased in recent years. Two thousand, four hundred and eight-nine articles have been published excluding gynecological and obstetrical organs, of which respiratory system articles have been most frequently published (392), followed by the breasts (366), the alimentary tracts, liver, gallbladder and pancreas (343), bodily fluids (290), urological and male genital organs (222), endocrine organs (186), bone and soft tissue (160), reticuloendothelial system (96), central nervous system (61), head and neck (59), skin (44), oral cavity (22), systemic infection (14) and the cardiovascular system (8). The number of articles on other entities, for example techniques for cytological preparation methods and educational systems, is 226.

# 貯留胆汁細胞診・細胞判定基準の細胞検査士への応用と課題

## ——判定に難渋する症例での検討——

古旗 淳<sup>1)</sup> 広岡 保明<sup>2)</sup> 東井 靖子<sup>1)</sup> 阿部加奈子<sup>3)</sup>  
阿部 佳之<sup>4)</sup> 権田 厚文<sup>5)</sup>

順天堂大学大学院医学研究科形態解析イメージング研究室<sup>1)</sup>, 鳥取大学医学部保健学科病態検査学講座<sup>2)</sup>,  
済生会神奈川県病院検査科<sup>3)</sup>, 医療法人愛仁会太田総合病院中央検査科<sup>4)</sup>, 同 消化器外科<sup>5)</sup>

**目的:** 細胞検査士を対象に, 貯留胆汁細胞診・細胞判定基準 (以下, 判定基準) を判定に難渋すると思われ症例に応用した。

**方法:** 後述する検討 1 で 39 名, 検討 2 で 116 名の合計 155 名の細胞検査士を, 経験年数別に A 群 (5 年未満), B 群 (5 年以上, 10 年未満), C 群 (10 年以上) に分けた。判定に難渋すると思われる良性 2 例, 悪性 2 例について, Papanicolaou 染色標本中の細胞の写真を用い, 以下の手順で判定してもらった。判定基準応用前として, 検討 1, 検討 2 ともにまず従来の各自の基準で判定してもらった。次に応用後として, 検討 1 では用語説明後, 検討 2 では詳細な解説後に判定してもらい, それぞれの正診率を比較した。

**成績:** 正診率は検討 1 の応用前で 45%, 応用後では 52%, 検討 2 の応用前で 42%, 応用後では 59% であった。

**結論:** 判定基準は細胞検査士に対して, 判定に難渋すると思われる症例の正診率の向上に有用と思われた。診断精度をさらに向上させるためには, 従来の胆汁細胞診に存在する各所見の評価の基準の曖昧さや個人差を解消させることができる, 客観的な異型度の基準の確立が必須と思われた。

**Key words :** Cytotechnologists, Bile cytology, Accuracy, Diagnostic criteria, Diagnostic accuracy

### I. はじめに

Application of diagnostic bile cytology criteria for cytotechnologists  
Atsushi FURUHATA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Yasuaki HIROOKA<sup>2)</sup>, M. D., M.  
I. A. C., Yasuko TOUI<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Kanako ABE<sup>3)</sup>, C. T., I. A. C.,  
Yoshiyuki ABE<sup>4)</sup>, C. T., I. A. C., Hirofumi GONDA<sup>5)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Laboratory of Morphology and Image Analysis, Graduate School of Medicine, Juntendo University

<sup>2)</sup>Department of Pathobiological Science and Technology, School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University

<sup>3)</sup>Department of Clinical Laboratory, Saiseikai Kanagawaken Hospital

<sup>4)</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>5)</sup>Department of Surgery, Ohta General Hospital

論文別刷請求先 〒113-8421 東京都文京区本郷2の1の1 順天堂大学大学院医学研究科形態解析イメージング研究室 古旗 淳

平成 27 年 3 月 3 日受付

平成 27 年 6 月 1 日受理

胆汁細胞診は胆道・膵領域病変の質的診断法として重要な検査法であるが, その成績は施設間で差が大きいなど, 診断精度にばらつきがみられる<sup>1-8)</sup>。その要因に, 胆汁特有の形態変化や強い炎症性変化に加え<sup>9)</sup>, 検体の提出頻度が低いために, それらの変化を見慣れていないなどが考えられる。2010年に報告された日本臨床細胞学会主催の胆汁細胞診班研究 (班長: 鳥取大学 広岡保明) による貯留胆汁細胞診・細胞判定基準 (以下, 判定基準) は, 初学者や初心者, あるいは鏡検する機会の少ない細胞検査士や専門医の判定を容易にするために作成された<sup>10)</sup>。この判定基準は, 細胞形態学的に明らかな腺癌細胞を確実に腺癌と診断できるようにすることを目的としている。この判定基準の



報告以来, 著者らはその有用性の検証を続けてきた<sup>11-14)</sup>. このなかで, 初学者に対する検証では, 診断精度は向上し, 特に良性病変で高い効果が認められた<sup>15)</sup>.

今回, 細胞検査士に対して行ってきた検証のうち, 特に判定に難渋すると思われる症例に応用した成績について報告する.

## II. 方 法

### 1. 検討の対象者

2010~2013年の間に, 細胞検査士に対する講習会, 研修会および勉強会などの参加者155名を対象とした. このうち, 後述する検討1では39名, 検討2では116名で検討した. これらを細胞検査士資格取得後の経験年数で, A群: 5年未満, B群: 5年以上, 10年未満, C群: 10年以上の3群に分けた. 内訳は, 検討1ではA群: 18名, B群: 8名, C群: 13名で, 検討2ではA群: 43名, B群: 23名, C群: 50名である.

### 2. 検討に用いた症例

両検証とも, 判定に難渋すると思われた良性2例(いずれも胆嚢結石症, Table 1, Photo. 1)と悪性2例(いずれも胆管癌, Table 1, Photo. 2)を用いた.

### 3. 検討1

#### 1) 検討手順

検討はPapanicolaou染色標本中の細胞の弱拡大と強拡大の写真を用い, スライド法にて行った. まず, 判定基準の応用の前に, 従来の各自の基準で判定してもらった. 続いて, 判定基準応用法として, 判定基準の報告<sup>10)</sup>の論文に示されている判定基準およびその用語説明をまとめた資料

Table 1 Patients included in the examination

	Case No.	Age	Gender	Histological diagnosis
Benign	1	72	F	Cholecystolithiasis
	2	70	F	Cholecystolithiasis
Malignant	1	72	M	Bile duct carcinoma
	2	68	M	Bile duct carcinoma

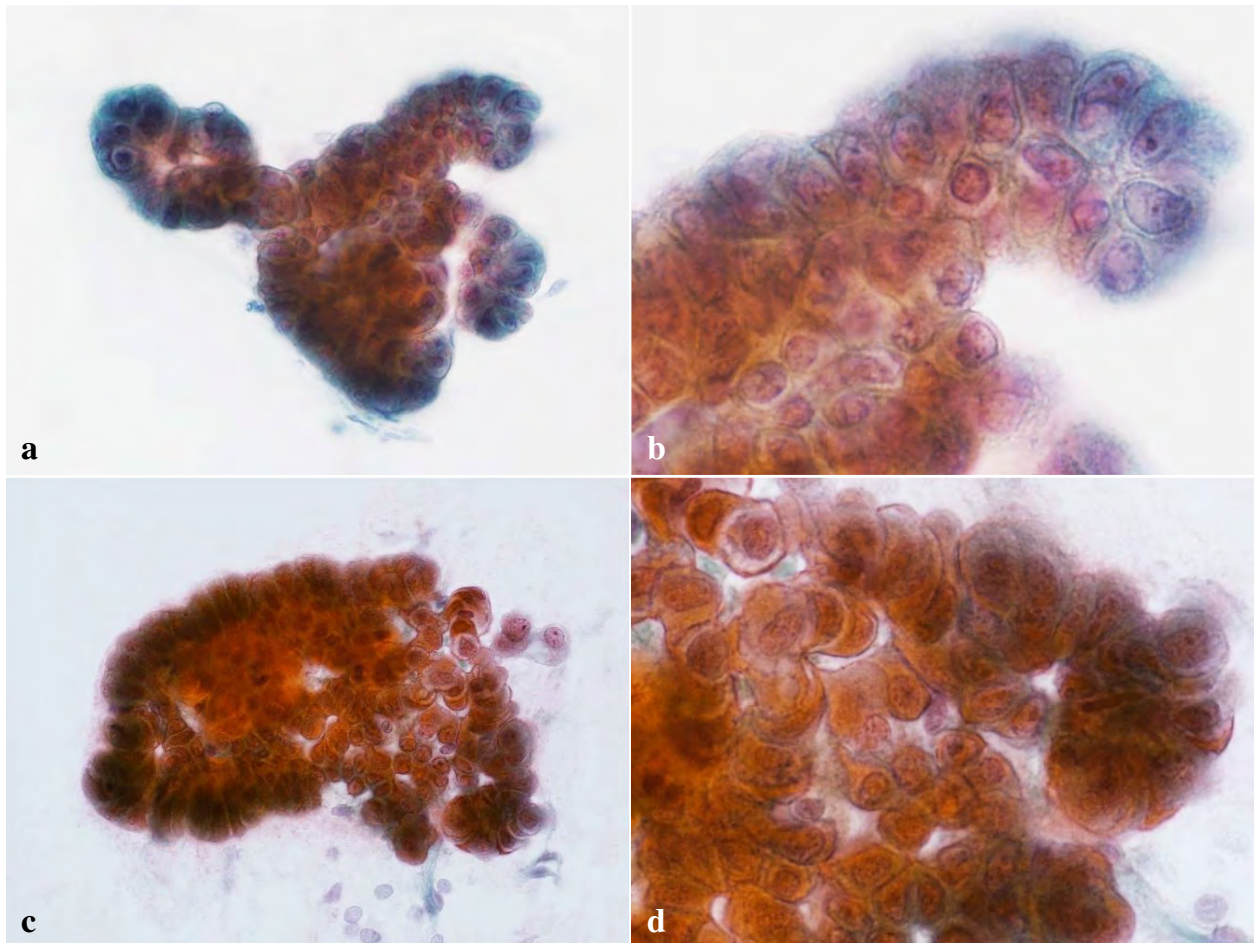
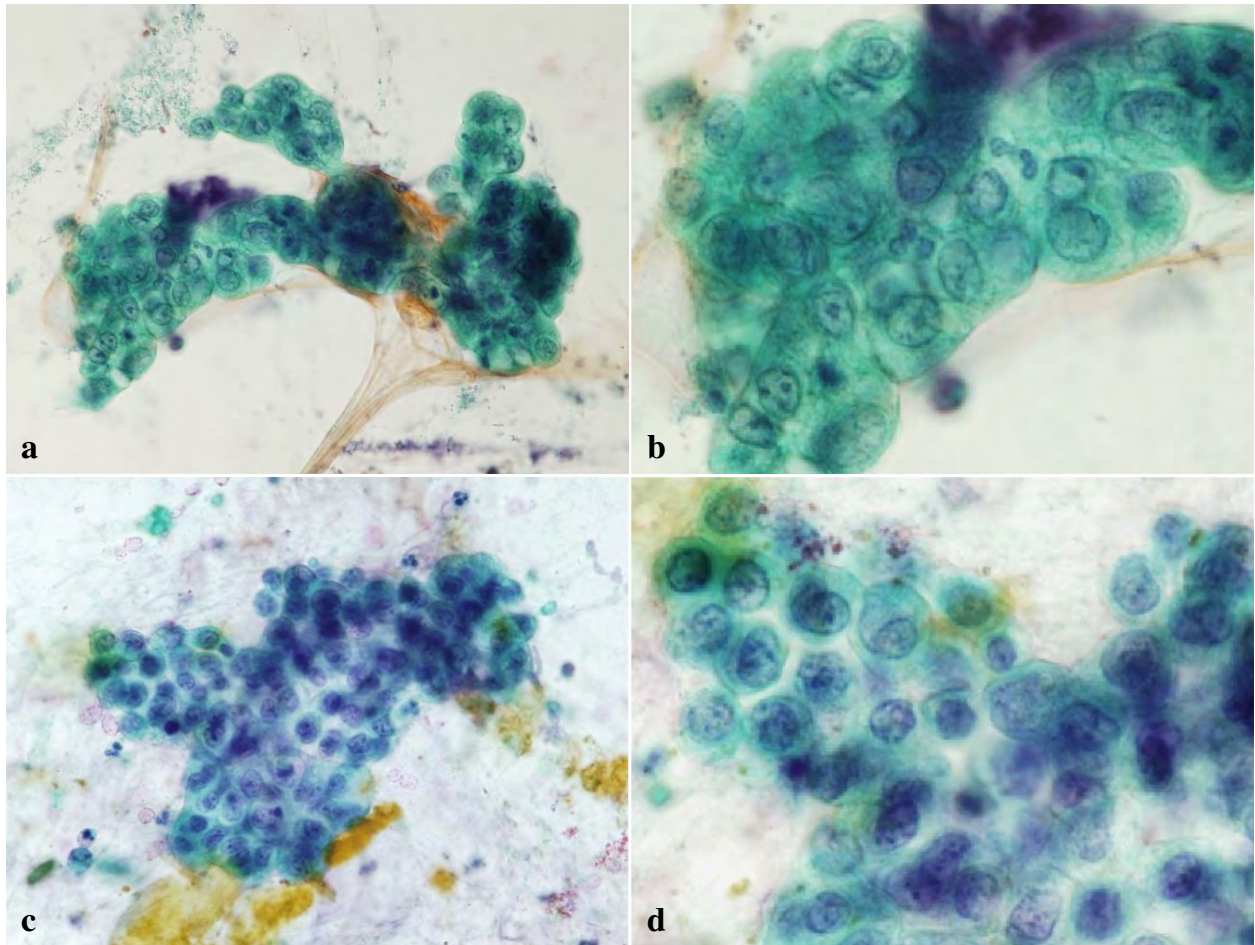


Photo. 1 The benign cases examined. a and b: Case 1, a papillary cluster showing regenerative changes. c and d: Case 2, a papillary cluster showing degenerative change (Pap. staining, a, c:  $\times 40$ , b, d:  $\times 100$ ).



**Photo. 2** The malignant cases examined. a and b : Case 1, a papillary cluster composed of large cancer cells. c and d : Case 2, a papillary cluster composed of small cancer cells (Pap. staining, a, c :  $\times 40$ , b, d :  $\times 100$ ).

を配布し、それを著者らが読み上げて説明したあと再判定してもらった。このとき、論文の記載内容以外の説明は加えなかった。

## 2) 判定基準の用語説明

初学者での検討で行った用語説明と同様の説明を行った<sup>15)</sup>。

### 4. 検討 2

検討は、検討 1 と同様にスライド法で行った。まず、判定基準の応用の前に、従来の各自の基準で判定してもらった。次に、各所見について異型の程度と、その異型を示す細胞の量などの評価の基準 (Table 2) や、胆汁特有の経時的形態変化の過程などについてスライドを用いて著者らが解説したあと、再判定してもらった。

### 5. 解析

診断はすべて陰性、疑陽性、陽性で行ってもらい、その正診率を比較した。なお正診は、良性では陰性判定のみ、悪性では陽性判定のみとした。統計学的解析は t 検定にて行い、 $p < 0.05$  を有意差ありとした。

## III. 結 果

### 1. 検討 1

Table 3 に正診率を示す。良性例については、判定基準応用前の合計は 35% と低値であった。応用後の用語説明後では 5% の上昇を示し、40% となった。経験年数ごとでは、応用前で C 群が低値傾向であった。症例ごとでは、応用前で症例 1 が低値傾向であった。悪性例については、応用前の合計は 60% であった。これは良性例より 25% の高値であった。用語説明後では 9% の上昇を示し、69% となった。良・悪性全体については、応用前は 45% であったが、応用後には 7% 上昇し、52% となった。いずれの上昇も有意な差ではなかった。

### 2. 検討 2

Table 4 に正診率を示す。良性例については、応用前の合計は 22% と低値であった。応用後の解説後では 20% の上昇を示し、42% となった。各症例はともに有意な上昇であっ

Table 2 Criteria for abnormality or irregularity in the cytologic findings

Cytologic findings	Grade of atypia	Quantity
A. Clusters		
Irregularly overlapping nuclei	Clusters with irregular nuclear polarity (please refer to Tajima's criteria below)	One or more clusters
Irregularly arranged nuclei		
1) Irregular nuclear polarity (Tajima's criteria <sup>16)</sup> )	Deviation of the nuclear major axes by over 30 degrees	Over one-fourth of the cells that composed a cluster
2) Irregular nuclear distances	①Loss of regularity ②Presence of cells with over twice the mean distances	①Whole cells ②Cell numbers are with reference to Tajima's criteria
Irregular cluster margins	①Presence of projecting cells (not nuclei) from cluster margins. The projection level is over half of each cell ②Irregular forks or branches in a cluster	①One or more clusters having many projecting cells ②One or more clusters Note : these findings are often found in hyperplasia of the bile or pancreatic ducts
B. Isolated cells		
Enlarged nuclei	Presence of cells with over two times longer nuclei than those of normal cells	Cell numbers are referred to the Tajima's criteria Note : although in constructed cells, enlarged nuclei are seen contacting each other, normal cells are not
Irregularly shaped nuclei	Including notches and grooves	Cell numbers are referred to the Tajima's criteria Note : angular nuclei affected by severe construction and pressed nuclei by intracytoplasmic mucin or degenerative vacuoles should not be assessed
Abnormal chromatin	Note : differential points between ①dark color nuclei affected by bile and ②nuclei with markedly increased density of chromatin ①Intranuclear clearing with regular thickness of the nuclear margin and condensed cytoplasm ②Dark-stained nuclei with irregular thickness of the nuclear margins, with or without condensed cytoplasm	Quantity of chromatin in severely constructed cells ①Regenerative cells : sparse chromatin granules in the center of the nucleus ②Adenocarcinoma cells : dense chromatin granules in the entire nucleus
C. Other notable findings		
Necrotic background	Note : although necrotic materials were observed in various shapes and colors, the solid materials with distinct borders are distinguishable from bilirubin <sup>15,17,18)</sup>	Only sparse necrotic materials
D. Benign cell cluster findings		
		One or more clusters without distinct cytoplasm in over half of the periphery in each cluster

た。応用の前・後ともにC群で低値傾向であった。悪性例については、応用前の合計は59%であった。これは良性例より37%の高値であった。解説後では14%の上昇を示し、73%となった。良・悪性全体については、応用前は42%であったが、解説後には17%の上昇を示し、59%となった。

### 3. 検討1と検討2の比較

良性例については、応用後の全体の正診率は検討1で5%の上昇であったのに対し、検討2では20%の大幅な上昇がみられた。悪性例については、同じく検討1で9%の上昇に対し、検討2では14%の上昇がみられた。良・悪性全体については、応用前では検討1と検討2の差は3%と、

ほぼ同様であった。応用後では、検討1で7%上昇したのに対し、検討2では17%の大幅な上昇がみられた。

## IV. 考 察

これまで胆汁細胞診に判定基準を応用した若干の検討があるが<sup>19,20)</sup>、その有用性の検証に関しては、著者らの初学者に対する報告のみで<sup>15)</sup>、細胞検査士を対象とした報告はない。今回、細胞検査士に対して行ってきた検証のうち、特に判定に難渋すると思われる症例に応用した成績について報告した。

**Table 3** Comparison of the accuracies between conventional diagnoses and diagnoses using the criteria after only terminal explanation in examination 1

Years of experience	Case 1		Case 2		Total	
	Conventional diagnosis	Diagnosis based on the criteria	Conventional diagnosis	Diagnosis based on the criteria	Conventional diagnosis	Diagnosis based on the criteria
<b>Benign</b>						
A	4/18 (22)	5/18 (28)	10/18 (56)	11/18 (61)	14/36 (39)	16/36 (44)
B	3/8 (38)	3/8 (38)	5/8 (63)	3/8 (38)	8/16 (50)	6/16 (38)
C	0/13 (0)	4/13 (31)	5/13 (38)	5/13 (38)	5/26 (19)	9/26 (35)
Subtotal	7/39 (18)	13/39 (33)	20/39 (51)	19/39 (49)	27/78 (35)	31/78 (40)
<b>Malignant</b>						
A	11/18 (61)	14/18 (78)	2/5 (40)	2/5 (40)	13/23 (57)	16/23 (70)
B	5/8 (63)	7/8 (88)	2/2 (100)	2/2 (100)	7/10 (70)	9/10 (90)
C	8/13 (62)	10/13 (77)	5/9 (56)	3/9 (33)	13/22 (59)	13/22 (59)
Subtotal	24/39 (62)	31/39 (79)	9/16 (56)	7/16 (44)	33/55 (60)	38/55 (69)
<b>Total</b>						
A					27/59 (46)	32/59 (54)
B					15/26 (58)	15/26 (58)
C					18/48 (39)	22/48 (46)
Overall					60/133 (45)	69/133 (52)

A : <5 years, B : ≥5 years ; <10 years, C : ≥10 years. Subjects who made a correct diagnosis/total subjects : ( ) : percentage.

**Table 4** Comparison of the accuracies between the conventional diagnoses and diagnoses based on the criteria after detailed explanation in examination 2

Years of experience	Case 1		Case 2		Total	
	Conventional diagnosis	Diagnosis based on the criteria	Conventional diagnosis	Diagnosis based on the criteria	Conventional diagnosis	Diagnosis based on the criteria
<b>Benign</b>						
A	11/43 (26)	25/43 (58)	9/25 (36)	13/25 (52)	20/68 (29)	38/68 (56)
B	3/23 (13)	12/23 (52)	5/15 (33)	6/15 (40)	8/38 (21)	18/38 (47)
C	7/50 (14)	17/50 (34)	7/37 (19)	8/37 (22)	14/87 (16)	25/87 (29)
Subtotal	21/116 (18) *	54/116 (47) *	21/77 (27) *	27/77 (35) *	42/193 (22) *	81/193 (42) *
<b>Malignant</b>						
A	22/43 (51)	26/43 (60)	23/43 (53)	40/43 (93)	45/86 (52)	66/86 (77)
B	16/23 (70)	14/23 (61)	20/23 (87)	15/23 (65)	36/46 (78)	29/46 (63)
C	27/50 (54)	35/50 (70)	30/50 (60)	40/50 (80)	57/100 (57)	75/100 (75)
Subtotal	65/116 (56)	75/116 (65)	73/116 (63)	95/116 (82)	138/232 (59)	170/232 (73)
<b>Total</b>						
A					65/154 (42)	104/154 (68)
B					44/84 (52)	47/84 (56)
C					71/187 (38)	99/187 (53)
Overall					180/425 (42)	262/425 (59)

A : <5 years, B : ≥5 years ; <10 years, C : ≥10 years. Subjects who made a correct diagnosis/total subjects : ( ) : percentage. \* : p<0.05.

経験年数で差があるかをみるため、対象者を資格取得後の年数別に3群に分けて検討した。検証の実施は、多数の細胞検査士が集まりやすい講習会や研修会などを利用し、スライド法で行った。二次元的な像で判定を行うスライド法と、三次元的な像による鏡検法とで成績が乖離する可能性も考えられたが、初学者に対する検討では、判定基準応

用前のスライド法と鏡検法の2回目の正診率がそれぞれ46%と50%で両者に大差がなく、さらに、今回の検討1に相当する応用後・用語説明後でもそれぞれ52%と53%と同様であったため<sup>15)</sup>、今回は鏡検法を省略した。参加者全員に対して全症例の実施が困難なことも多く、検討1の悪性の症例1と、検討2の良性の症例2では参加者の分母が不

均一になってしまった。初学者での検討では、応用前に2回、応用後では、用語説明後と追加説明後の2回の計4回、同一対象者に判定してもらったが、この場合、判定を繰り返すことにより目的以外の効果が付加される可能性が懸念された。そのため、今回は両検討の応用前の判定を1回のみとした。その理由は、実務でも判定に難渋するときに時間をおいて見直しすることを想定し、初学者での検討ではその見直しによる判定の変化をみるために2回判定してもらった。この見直した2回目を応用前の最終診断としたが、その結果は、スライド法と鏡検法ともに2回の判定の差がそれぞれ3%と2%で、両者にほとんど差がなかったためである<sup>15)</sup>。また、応用法の判定については、検討1では用語説明後の1回のみ、検討2では解説後の1回のみとした。これは、検討1では各自が判定基準の論文を読んで応用することを想定し、その場合の効果のみをみるため、検討2では解説による効果のみをみるためである。

判定基準は本来、胆汁中の明らかな腺癌細胞を確実に腺癌と判定することを目的とし、良・悪性の鑑別に難渋する症例には対応していないとされている<sup>10)</sup>。しかし実際には、胆汁特有の形態変化や強い再生変化に加え、見慣れていないなどにより<sup>9)</sup>、実務において容易に判定できる症例はむしろ少ないのではないかと考えられる<sup>10,19)</sup>。そのため、著者らはまず初学者に対し、判定に難渋すると思われる症例に判定基準を応用し、これらの症例についても判定が改善することを報告している<sup>15)</sup>。しかし、細胞検査士に対し応用した報告はこれまでみられない。今回、実務で判定に難渋する場合にも有用であるかを検証するため、初学者と同様の症例を細胞検査士に適用してみた。今回の検討1の応用前・後の値は、これらに相当する初学者での検討の応用前・1回目および応用後・用語説明後とほぼ同様の結果であり、応用後の正診率の上昇率もほぼ同様であった。これらのことから、細胞検査士が実務において判定に難渋する場合にも、判定基準の応用は有用であることが示唆された。

しかしながら、検討1の用語説明後の正診率の改善率はそれほど大きくはなかった。その理由に、判定基準が判定に難渋する症例に対応していないとされていることも考えられたが、検討2の解説後の結果から別の要因も考えられた。初学者での検討から、判定基準の報告前からの従来の胆汁細胞診では、各所見を異常とする評価の基準は客観性に乏しく、曖昧さや個人差があることが示唆されている<sup>15)</sup>。今回の検討でも初学者と同様の成績を示しており、細胞検査士にも同様の曖昧さや個人差が存在していると思われる。さらに、経験年数は成績とは相関していなかったことから、これらは資格の有無や経験年数の多寡に関係な

く、胆汁細胞診を行う者全体にみられる傾向と思われた。検討2の解説では、所見ごとに異常や不整とすべき異型の程度についての質的な基準や、その異型を示す細胞量などの量的な基準なども示した。これにより、より客観的な評価ができるようになり、成績も大きく改善したと考えられた。判定基準ではこのような異型度の基準までは触れてはいないため、用語説明後でもこの曖昧さや個人差のある見方のまま各所見を評価していたと考えられた。ゆえに、胆汁細胞診の診断精度を大きく改善させるためには、胆汁細胞診の基本的な各所見の見方から見直す必要があると思われる。そして、これら評価の基準の曖昧さや個人差を解消させることが必須と考えられた。一つひとつの所見について、どの程度の変化から異常や不整とすべきか異型度の基準が確立すれば、これらの解消は容易と思われる。そのうえで、全体の所見から腺癌細胞とできる判定基準を応用することで、精度の高い判定が可能になると大いに期待される。今回の検討2の解説では、評価の基準に不正確な部分も多いため、著者らは現在、さらに精度の高い異型度の基準の確立のために解析中である。また、判定基準の正確な理解のための解説書などの作成についても検討中である。

検討2の解説後の成績は、判定を繰り返した初学者での場合と同様であることから<sup>15)</sup>、今回の検討では判定の繰り返しによる明らかな影響は認めなかった。診断精度のばらつき別の大きな原因に、胆汁特有の形態変化や、いまだ標準化されていない胆汁処理法なども考えられる。著者らは判定しやすい胆汁標本の作製のため、胆汁の細胞形態保存法や集細胞法について検討している<sup>21,22)</sup>。これらの普及や改良、さらなる方法の検討などが望まれる。今後、検証法の改善などについても検討したいと考えている。

## V. 結 語

初学者に加え、今回、細胞検査士でも効果を認めたことから、判定基準は実務においても有用であると考えられた。一方で、細胞検査士においても、従来の胆汁細胞診の各所見の評価方法に曖昧さや個人差があることが示唆された。誰もが同じ判定ができる客観性の高い異型度の基準の確立が、今後の大きな課題と思われた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本報告の要旨は日本臨床細胞学会の第47回秋期大会、第51回総会、第49回秋期大会および第51回秋期大会において報告した。

謝辞 検証に際し、ご協力を賜った細胞検査士の皆様に深甚なる謝意を表します。

## Abstract

**Objective** : To assess the usefulness of application of the diagnostic bile cytology criteria established by the clinical study group of the Japanese Society of Clinical Cytology in approving the accuracy of diagnosis by bile cytology in cases with difficulties in the correct diagnosis.

**Study Design** : The assessment was conducted by slide projection using 2 benign and 2 malignant cases, in which the correct diagnosis could not be easily established by 39 cytotechnologists in examination 1 and 116 cytotechnologists in examination 2. Each of the examinations was carried out in two stages, as follows : 1) conventional diagnoses in examination 1 and 2 ; 2) diagnoses using the criteria after a terminal explanation in examination 1 and after a detailed explanation of the cytologic findings in examination 2.

**Results** : The overall diagnostic accuracies were 45% and 52% in the first and second stages of examination 1, and 42% and 59% in the first and second stages of examination 2, respectively.

**Conclusion** : Application of the diagnostic bile cytology criteria was very useful in improving the diagnostic accuracy of cytotechnologists. More objective criteria for identifying the atypical grade in each cytologic finding are strongly required to further improve the diagnostic accuracy of bile cytology.

## 文 献

- 1) 及川正道, 鈴木忠泰, 石岡国春, 三浦ヨウ子, 佐藤 泰, 佐藤 明・ほか. 臍液, 胆汁の細胞診. 日臨細胞会誌 1987 ; 26 : 87-94.
- 2) Fouch, P. G., Kerr, D. M., Harlan, J. R., Kummet, T. D. A prospective controlled analysis of endoscopic cytotechniques for diagnosis of malignant biliary strictures. *Am J Gastroenterol* 1991 ; 86 : 577-580.
- 3) 加藤 拓, 渡辺義二, 鈴木泰俊, 武田 敏. 肝外胆管癌における PTCD 胆汁細胞診の解析. 日臨細胞会誌 1991 ; 30 : 979-983.
- 4) Davidson, B.R., Varsamidakis, N., Dooley, J.S., Deery, A., Dick, R., Kurzawinski, T. R., et al. Value of exfoliative cytology for investigating bile duct strictures. *Gut* 1992 ; 33 : 1408-1411.
- 5) Kurzawinski, T. R., Deery, A., Dooley, J. S., Dick, R., Hobbs, K. E. F., Davidson, B. R. A prospective study of biliary cytology in 100 patients with bile duct strictures. *Hepatology* 1993 ; 18 : 1399-1403.
- 6) Gray, W., Mckee, G. T. *Diagnostic cytopathology*. Oxford : Churchill Livingstone ; 2003.
- 7) Koss, L. G., Melamed, M. R. *Diagnostic cytology and its histo-*

*pathologic bases*. 5 th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2006. 894-918.

- 8) Imoto, Y., Muguruma, N., Kimura, T., Aoyagi, E., Okamoto, K., Okamura, S., et al. Relationship between mucin expression and preoperative bile juice cytology in biliary tract carcinoma. *J Med Invest* 2007 ; 54 : 41-47.
- 9) 古旗 淳, 権田厚文, 阿部佳之, 橋川加奈子. 胆汁・臍液の細胞診. *Medical Technology* 2005 ; 33 : 1482-1489.
- 10) 広岡保明, 中泉明彦, 岡 輝明, 内藤嘉紀, 有坂好史, 南口早智子・ほか. 班研究報告. 胆汁細胞診の採取・判定方法に関する研究 (第1報) —貯留胆汁細胞診の細胞判定基準—. 日臨細胞会誌 2010 ; 49 : 7-14.
- 11) 古旗 淳, 広岡保明, 八尾隆史, 石 和久, 東井靖子, 山口佳織・ほか. 貯留胆汁細胞診判定基準の有用性の検証—第1報—. 日臨細胞会誌 2008 ; 47 (Suppl 2) : 469.
- 12) 古旗 淳, 広岡保明, 東井靖子, 山口佳織, 大橋久美子, 石和久・ほか. 貯留胆汁細胞診判定基準の有用性の検証—第2報—. 日臨細胞会誌 2010 ; 49 (Suppl 1) : 166.
- 13) 古旗 淳, 広岡保明, 東井靖子, 山口佳織, 大橋久美子, 石和久・ほか. 貯留胆汁細胞診・細胞判定基準の有用性の検証法の再検討. 日臨細胞会誌 2010 ; 49 (Suppl 2) : 694.
- 14) 古旗 淳, 八尾隆史, 石 和久, 東井靖子, 山口佳織, 大橋久美子・ほか. 貯留胆汁細胞診判定基準のより高い効果を得るための注意点. 日臨細胞会誌 2012 ; 51 (Suppl 2) : 775.
- 15) 古旗 淳, 広岡保明, 東井靖子, 阿部加奈子, 阿部佳之, 権田厚文. 貯留胆汁細胞診・細胞判定基準の有用性と現行の胆汁細胞診判定法の問題点—初学者に対する検証から—. 日臨細胞会誌 2015 ; 54 : 16-27.
- 16) 田嶋基男. 消化器. 田嶋基男, 臨床細胞学. 名古屋 : 名古屋大学出版会 ; 1993. 178-190.
- 17) 土屋眞一, 監修. ポケット細胞診アトラス 消化管・肝・胆道・臍. 東京 : 医療科学社 ; 2013. 154-155.
- 18) 日本臨床細胞学会, 編. 細胞検査士細胞像試験問題集 消化器. 東京 : 医歯薬出版 ; 2014. 177-178.
- 19) 羽場礼次, 串田吉生, 門田球一, 香月奈穂美, 林 俊哲, 大通清美・ほか. 胆汁細胞診における良悪性の鑑別—細胞診はどこまで組織所見を捉えられるか—. 日臨細胞会誌 2010 ; 49 : 283-289.
- 20) 内藤嘉紀, 河原明彦, 多比良朋希, 山口知彦, 安倍秀幸, 吉富宗宏・ほか. 良性胆管疾患術後の長期 PTCD チューブ留置例における胆汁細胞像. 日臨細胞会誌 2013 ; 52 : 186-192.
- 21) 古旗 淳, 広岡保明, 松本俊治, 石 和久, 東井靖子, 橋川加奈子・ほか. 診断しやすい胆汁標本の作製法—胆汁処理法の標準化のために—. 日臨細胞会誌 2009 ; 48 : 103-109.
- 22) 古旗 淳, 広岡保明, 松本俊治, 石 和久, 東井靖子, 阿部加奈子・ほか. 胆汁の集細胞処理法の検討. 日臨細胞会誌 2011 ; 50 : 95-100.

原 著

# 肺癌検診における喀痰細胞診で発見された 末梢型肺扁平上皮癌の細胞像の検討

——中心型肺扁平上皮癌との比較——

田名部朋子<sup>1)</sup> 青野 佳美<sup>1)</sup> 中村 繁子<sup>1)</sup> 近 京子<sup>1)</sup>  
中嶋隆太郎<sup>1)</sup> 桜田 晃<sup>2)</sup> 遠藤 千顕<sup>2)</sup> 菅間 敬治<sup>3)</sup>  
齋藤 泰紀<sup>4)</sup> 佐藤 博俊<sup>1)</sup>

公益財団法人宮城県対がん協会細胞診センター<sup>1)</sup>, 東北大学病院呼吸器外科<sup>2)</sup>, 栗原市立高清水診療所<sup>3)</sup>,  
独立行政法人国立病院機構仙台医療センター<sup>4)</sup>

**目的:** 肺癌検診喀痰細胞診で発見された末梢型肺扁平上皮癌の細胞像を明らかにするために中心型肺扁平上皮癌との比較検討を行った。

**方法:** 2001~2010年の10年間に肺癌検診喀痰細胞診で発見された肺扁平上皮癌で発生部位が判明した中心型25例, 末梢型16例を対象とした。各症例より高度異型扁平上皮細胞以上の細胞をすべて抽出し, 出現する散在性異型細胞数, 異型細胞集塊の数を比較した。また抽出した細胞について画像ソフトウェアを使用し, 細胞・核それぞれの面積, 形状係数, 明度を測定し, さらに, 細胞質の染色性, 背景などの肉眼的所見を加え比較検討した。

**成績:** 末梢型扁平上皮癌の特徴は中心型扁平上皮癌と比較して, ライトグリーン好性の異型細胞の割合が多く, 集塊で出現する場合は小型集塊の割合が多い。異型細胞は円に近い形状でN/C比が小さく, 細胞質の光輝性は劣る。また異型細胞は炎症・壊死物質に絡むように出現することが多いことが明らかになった。

**結論:** 喀痰細胞診における肺扁平上皮癌の細胞像を発生部位で比較検討した結果, 末梢型扁平上皮癌には特徴があり, それを念頭に細胞を観察することで末梢型扁平上皮癌を推定することは可能であることが示唆された。

**Key words :** Lung cancer, Squamous cell carcinoma, Sputum cytology, Mass screening, Peripheral-type

Sputum cytology features of peripheral-type squamous cell carcinoma of the lung in lung cancer screening—Comparison with central-type squamous cell carcinoma—

Tomoko TANABU<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Yoshimi AONO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Shigeko NAKAMURA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Kyoko KON<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Ryutaro NAKASHIMA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Akira SAKURADA<sup>2)</sup>, M. D., Chiaki ENDO<sup>2)</sup>, M. D., Keiji KANMA<sup>3)</sup>, M. D., Yasuki SAITO<sup>4)</sup>, M. D., F. I. A. C., Hirotoishi SATO<sup>1)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Cytology, Miyagi Cancer Society

<sup>2)</sup>Department of Thoracic Surgery, Tohoku University Hospital

<sup>3)</sup>Kurihara Municipal Takashimizu Clinic

<sup>4)</sup>Department of Thoracic Surgery, Sendai Medical Center

論文別刷請求先 〒980-0011 仙台市青葉区上杉5の7の30 公益財団法人宮城県対がん協会細胞診センター 田名部朋子

平成27年3月18日受付

平成27年7月9日受理

## I. はじめに

本邦における肺癌集検は1年ごとの胸部X線写真と高危険群に対しては喀痰細胞診を加えて行われている<sup>1)</sup>。喀痰細胞診は中心型肺扁平上皮癌の早期発見に最も有効な検査法であるが, 末梢発生 of 扁平上皮癌も発見されており, またその発生頻度は近年増加傾向といわれている<sup>2,3)</sup>。宮城県対がん協会(以下当施設)では1982年から肺癌集検喀痰細胞診を開始し, 2010年までの29年間に557例の肺扁平上皮癌が発見され, そのうち139例(25%)が末梢発生であった。

本研究の目的は, 当施設では近年喀痰細胞診発見肺癌に

Table 1 Baseline characteristics of the examined cases

Characteristics	Central type (n=25)	Peripheral type (n=16)	p-value
Gender (M/F)	25/0	16/0	—
Mean Age (yrs.)	71	70	0.8998*
Mean Smoking Index	1169	923	0.2674*
Sputum cytology category (D/E)	5/20	3/13	0.3215**
Roentgenographically occult lung cancer	16 (64%)	10 (63%)	0.9225**
Clinical Stage (0~ I / II / III · IV / Unknown)	16/4/4/1	6/2/7/1	0.2488**

\* : t-test, \*\* : Chi-square test

において末梢型の割合が増加してきていることに着目し、末梢型と中心型の扁平上皮癌の細胞像の差異を明らかにし、ひいては、全国における喀痰細胞診発見肺癌数の減少が論じられている現状において、喀痰細胞診による末梢型肺癌発見の工夫を提示、また喀痰細胞診が依然として有用であることを示すことである。

## II. 対象と方法

当施設での2001~2010年の喀痰細胞診の実施人数は188486人、要精検者数435人(要精検率0.23%)、喀痰細胞診発見肺癌数189例(肺癌発見率10万対100)であった。189例の喀痰細胞診発見肺癌のうち、136例(72%)が扁平上皮癌であり、この136例の局在は、中心型65例(47.8%)、末梢型42例(30.9%)、重複例2例(1.4%)、不明27例(19.9%)であった。対象は肺扁平上皮癌で発生部位が判明し標本状態が良好な中心型25例、末梢型16例を対象とした。

当施設では2枚ずつ作製した標本でスクリーニングを行い、C判定以上の異型細胞が認められた症例については再塗抹標本4枚を追加し最終的な判定を行っている。各症例6枚ずつ作製された喀痰細胞診標本より高度異型扁平上皮細胞以上の細胞をすべて抽出し、出現する散在性異型細胞数、異型細胞集塊の数を比較した。また集塊を構成する細胞の数が20個までを小型、21~50個を中型、51個以上を大型集塊と分類し割合を比較した。

抽出した異型細胞で重なりがなく、細胞・核ともに計測可能な中心型3421個、末梢型1877個の細胞についてNikon画像統合ソフトウェアNIS-ElementsDを使用し、細胞・核それぞれの面積、形状係数、明度を測定した。形状係数は、計測された面積と周囲長から計算( $4\pi \times \text{面積} / \text{周囲長}^2$ )され、真円である場合のみ値は1となる。それ以外のすべての形状では値が1より小さくなり、円に近いほどその値は1に近い数値となる。明度は色の明るさを表す単位で白は100%、黒は0%で表現され、数値が大きいほど明るいといえる。今回の検討では、細胞質の光輝性の指標と

して、この明度を用いた。さらに、細胞質の染色性、背景などの肉眼的所見を検討した。すなわち、細胞質の染色性をオレンジG・エオジンに染まるもの(以下、OG・エオジン好性)、ライトグリーンに染まるもの(以下、LG好性)、複数の染色性をもつもの(以下、多染性)に分類した。また、背景の比較には標本全体の背景ではなく、異型細胞とともに出現する物質で分類し、好中球や壊死物質に絡むように出現する場合を炎症・壊死性、それらを伴わないものを清浄とした。

統計解析においては、出現数や計測したデータは必ずしも正規分布ではなく、等分散するものとし兼ねないものが混在していたためMann-WhitneyのU検定を用いた。集塊の大きさ、細胞質の染色性および背景の比較には $\chi^2$ 検定を用いた。症例背景の年齢や喫煙指数の比較に関してはt検定を用いた。そして、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

## III. 結果

2001~2010年の10年間に肺癌検診における喀痰細胞診により発見された肺扁平上皮癌で発生部位が判明し標本状態が良好な中心型25例、末梢型16例を検討対象として、その概略をTable 1に示した。すべてにおいて両者に統計的な差は認められなかった。

1例6枚の標本における異型細胞の平均出現数 $\pm$ SD(標準偏差)は、散在性異型細胞で中心型 $120 \pm 72$ 個、末梢型 $102 \pm 64$ 個、また集塊は中心型 $14 \pm 28$ 個、末梢型 $7 \pm 13$ 個で、散在性、集塊ともに有意差は認められなかった(Table 2)。

集塊の大きさを構成する細胞の数で分類すると小型/中型/大型の割合(%)は、中心型で60.7/33.9/5.4、末梢型で79.4/18.8/1.8で(Fig. 1)、末梢型では構成細胞が20個以下の小型集塊の出現する割合が有意に高かった。

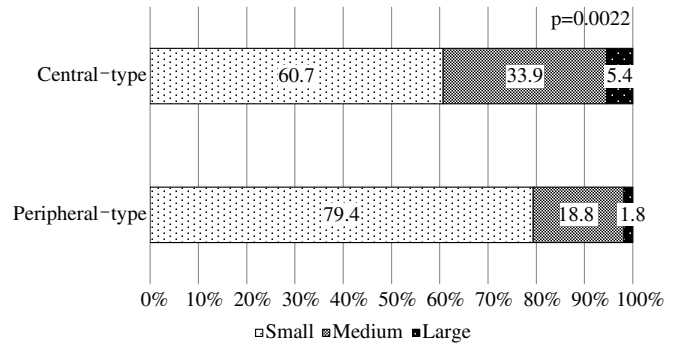
細胞・核それぞれの面積、形状係数を測定した結果、中心型の細胞面積、細胞形状係数、核面積、核形状係数の平均値 $\pm$ SDは $1043 \pm 904 \mu\text{m}^2$ 、 $0.77 \pm 0.21$ 、 $251 \pm 410 \mu\text{m}^2$ 、 $0.83 \pm 0.11$ であった。一方、末梢型の細胞面積、細胞形状係数、核面積、核形状係数の平均値 $\pm$ SDは $989 \pm 763 \mu\text{m}^2$ 、



**Table 2** Number of atypical cells in the sputum cytology slides of central-and peripheral-type squamous cell carcinomas of the lung

	Central type (n = 25)		Peripheral type (n = 16)		p-value
	Range	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	
Single cell	24~340	120 ± 72	39~274	102 ± 64	0.2731
Cluster	0~109	14 ± 28	0~40	7 ± 13	0.8516

Mann-Whitney's U-test



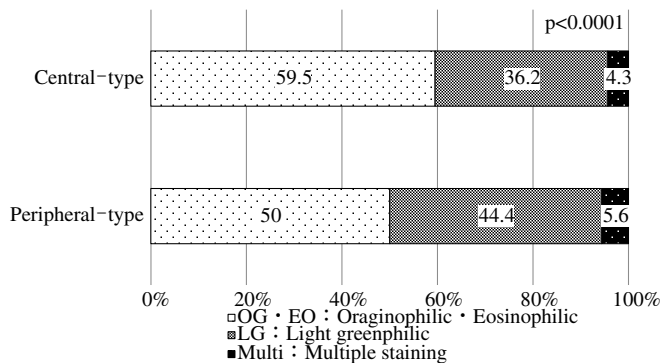
**Fig. 1** Distribution of the sizes of the atypical cell clusters in central-and peripheral-type squamous cell carcinomas of the lung

Number of atypical cells included in a cluster  
Small : ~20, Medium : 21~50, Large : 51~

**Table 3** Some cytological parameters of the atypical cells in central-and peripheral-type squamous cell carcinomas of the lung

	Central type (n = 3421)	Peripheral type (n = 1877)	p-value
Mean Cell Size ± SD ( $\mu\text{m}^2$ )	1043 ± 904	989 ± 763	0.2917
Mean Cell Shape Factor ± SD	0.77 ± 0.21	0.81 ± 0.20	<0.0001
Mean Nuclear Size ± SD ( $\mu\text{m}^2$ )	251 ± 410	233 ± 163	0.0431
Mean Nuclear Shape Factor ± SD	0.83 ± 0.11	0.83 ± 0.11	0.186
Mean N/C ratio ± SD (%)	30 ± 12	28 ± 11	<0.0001

Mann-Whitney's U-test



**Fig. 2** Cytoplasmic staining of the atypical cells in central-and peripheral-type squamous cell carcinomas of the lung

0.81 ± 0.20, 233 ± 163  $\mu\text{m}^2$ , 0.83 ± 0.11 であった。また、N/C 比の平均値は中心型 30%、末梢型 28% であった (Table 3)。Mann-Whitney の U 検定で細胞形状係数、核面積、N/C 比において有意差が認められ、末梢型の細胞は中心型と比較して形状がより円に近く、N/C 比がより小さいことが明らかとなった。

細胞質の染色性に関しては、中心型は OG・エオジン好性の異型細胞が、末梢型は LG 好性の異型細胞の出現割合が多かった (Fig. 2)。また、染色性ごとに細胞面積、細胞形状係数、核面積、N/C 比を検討した。細胞面積では、

OG・エオジン好性、多染色性の異型細胞は末梢型が小さく、LG 好性は末梢型が大きかった (Fig. 3-1)。細胞の形状係数は、すべての染色性において、末梢型が中心型に比較して有意に大きかった (Fig. 3-2)。核面積では、OG・エオジン好性、多染色性の異型細胞において、中心型に比較して末梢型の核は小さかった (Fig. 3-3)。N/C 比は、すべての染色性において、中心型に比較して末梢型では小さかった (Fig. 3-4)。

細胞質の明度に関しては、すべての染色性において中心型に比較して末梢型が低値を示した (Fig. 4)。

背景に関しては、中心型に比較して末梢型の異型細胞は炎症・壊死物質とともに出現する割合が多かった (Fig. 5)。

#### IV. 考 察

近年増加傾向が報告されている末梢型肺扁平上皮癌の細胞像を明確にすることを目的に、肺扁平上皮癌症例の喀痰標本に出現するすべての異型細胞を抽出し、画像統合ソフトウェアを使用し中心型肺扁平上皮癌細胞と比較検討し、以下の結論を得た。末梢型は中心型に比較して有意に、(1) 細胞の形状係数が 1 に近く、より円形に近かった。(2) N/C 比が小さかった。(3) 細胞質の光輝性が劣った。(4) LG

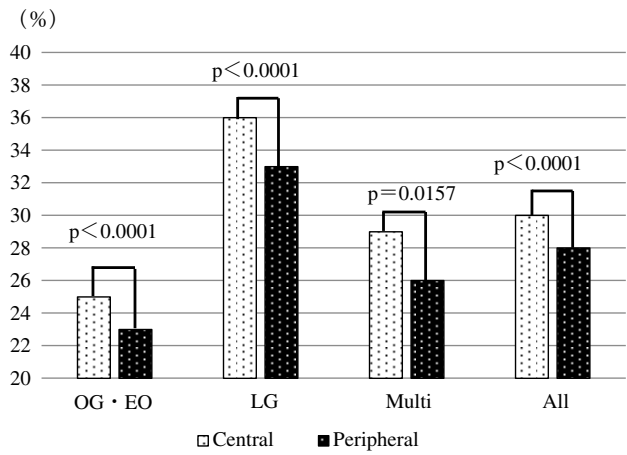
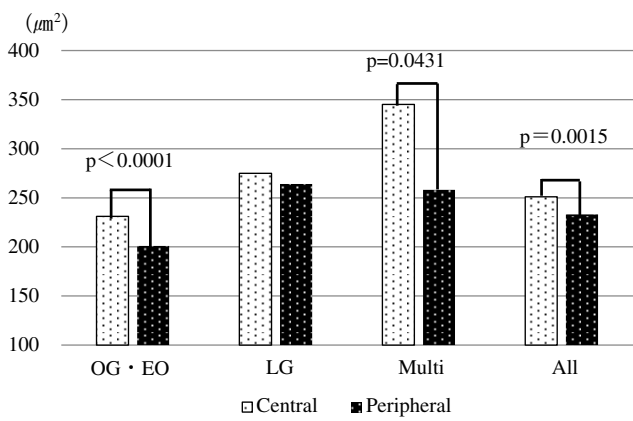
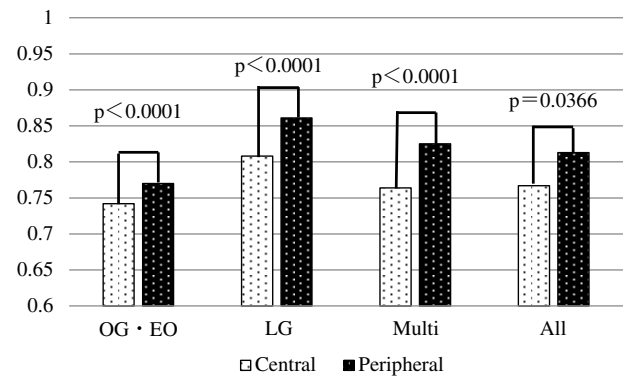
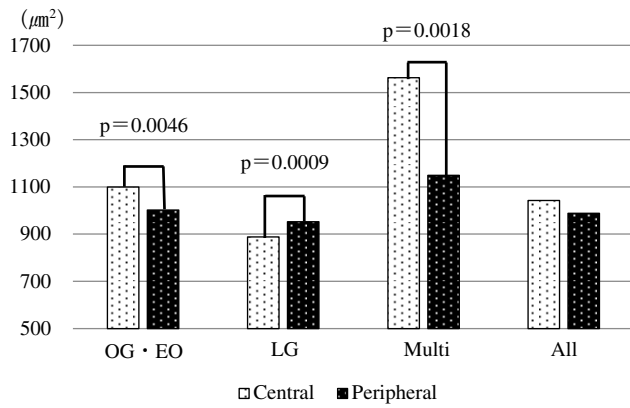


Fig. 3 Some cytological features of the atypical cells in each staining in central-and peripheral-type squamous cell carcinomas of the lung

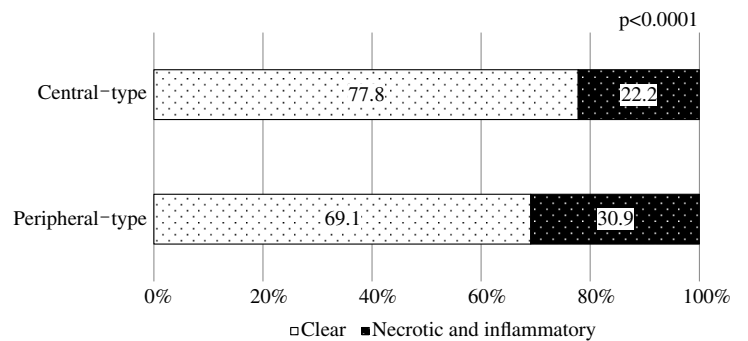
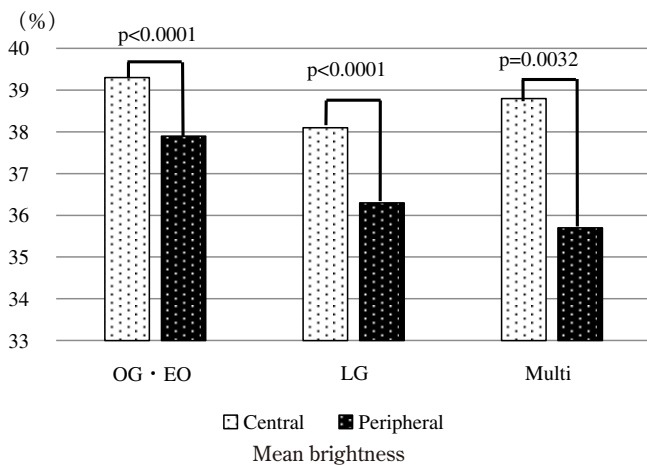


Fig. 5 Background of the atypical cells

Fig. 4 Cytoplasmic brightness of the atypical cells in each staining  
Mean brightness

は炎症・壊死物質に絡むように出現することが多かった。

細胞形に関しては、既報告<sup>4-9)</sup>においても末梢型肺扁平上皮癌の特徴として円形細胞の出現を指摘しており、われわれの結果も同様であった。

扁平上皮癌細胞の変性様式は、腺癌細胞が裸核になりやすいのに対し、核が粗顆粒状、破碎状、濃縮状に変性し、消失して無核細胞になりやすい特徴をもつ<sup>10)</sup>とされてい

好性を示す異型細胞の割合が多かった。(5) 集塊の構成細胞が20個以下の小型集塊の割合が多かった。(6) 異型細胞

る。また喀痰細胞がすべて剥離細胞であり、気道内に剥離し喀出されるまでの経過時間にしたがって癌細胞は変性する<sup>4)</sup>ことより、末梢型は中心型に比較して気道内に剥離してから喀痰として喀出されるまでの経過時間が長く、より変性した細胞が多いと考えられる。これらのことは、われわれの検討において末梢型のN/C比が中心型に比し小さかったことと一致する。

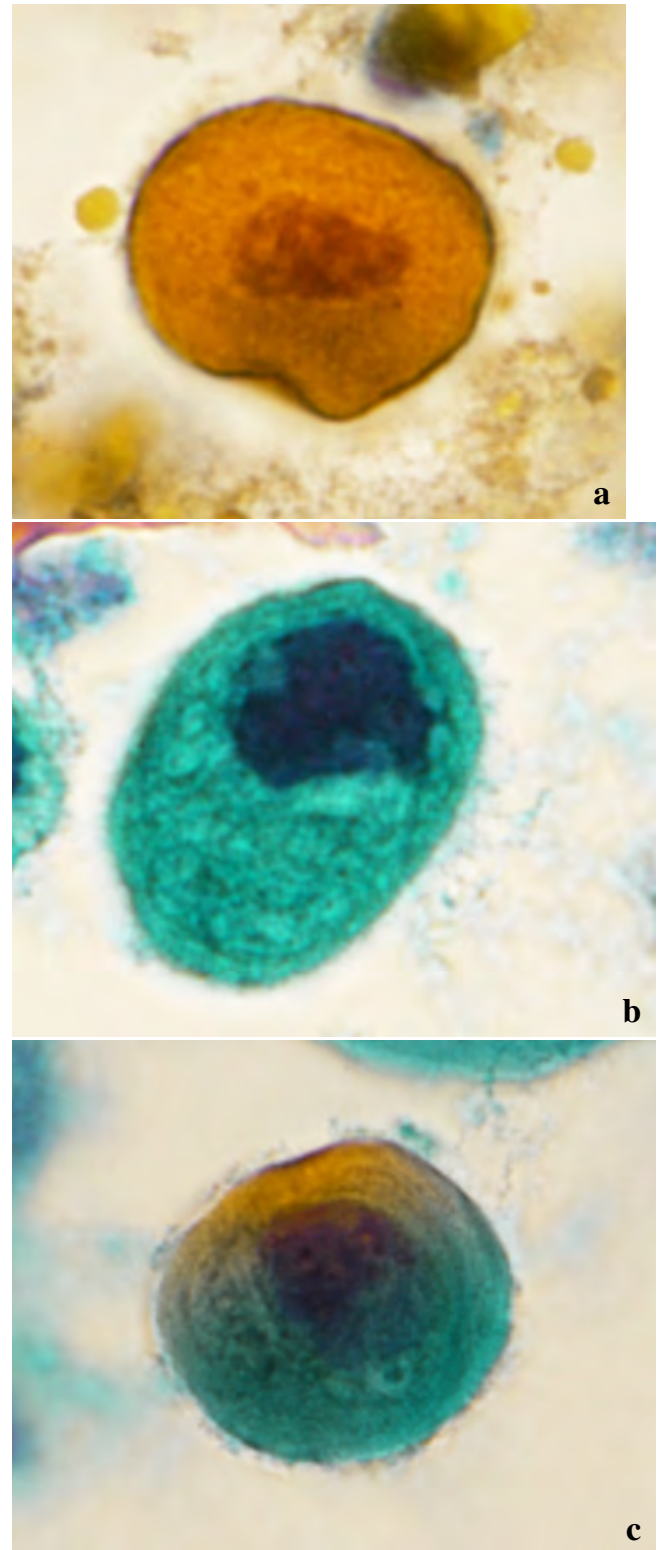
宮城県では検診開始以来、多数の早期肺扁平上皮癌が発見され、これまでその所見が報告されている<sup>11~15)</sup>。その所見の要点は、核異型や細胞異型が軽度であることが多い一方で、角化した細胞が多くみられるとともに、その細胞質が明るく光輝性を示して染色されることである。その後もわれわれは、比較的厚重に染色される一方で明るく透明感のある、すなわち「彩度の高い」染色態度を示す細胞を「光輝性」と定義し<sup>16)</sup>、早期肺扁平上皮癌の所見として重要視している。今回の検討では、末梢型の光輝性は劣る結果となったが、その理由として細胞変性の関与が考えられる。変性過程において、細胞質は空胞化、顆粒状化、無構造化する<sup>10)</sup>、また凝集化<sup>17)</sup>するため、透明感と彩度が失われたのではないかと推察された。

成書によると、末梢型肺扁平上皮癌では高分化型は少なく、OG好性細胞よりLG好性細胞が重要とされ<sup>18)</sup>、また扁平上皮癌の分化度として、角化型細胞が多いものほど高分化癌であり、分化度の低下にしたがってその所見に乏しくなる<sup>2)</sup>とされている。今回の検討では、分化度に関する情報が得られなかったため末梢型の分化度が低いかな否かは不明だが、末梢型にLG好性細胞の割合が高かったことは、これらの報告と矛盾しない結果であった。

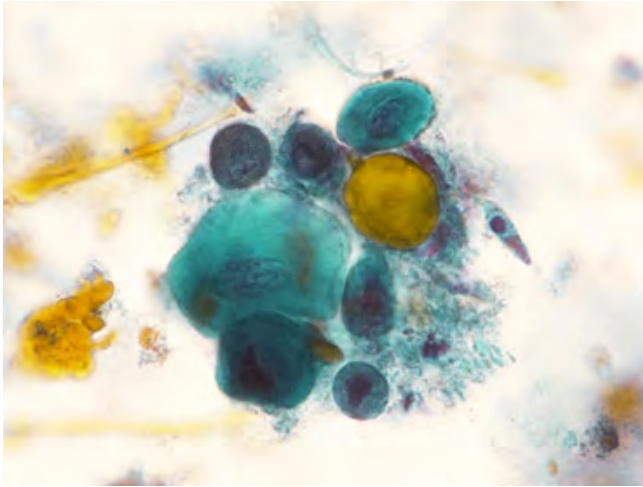
また、末梢型肺扁平上皮癌は、腫瘍細胞が大きい集塊で自然剥離することは少なく<sup>2)</sup>、喀痰中に大集塊となることは少ないとされており、構成細胞が20個以下の小型集塊の割合が多かったという今回の結果と矛盾しないと考えられた。

末梢型肺扁平上皮癌は、腫瘍細胞の変性・壊死が起こりやすく、空胞化することがあると報告されている<sup>19)</sup>。今回の検討にて末梢型肺扁平上皮癌では、異型細胞が炎症・壊死物質などと絡み合うように喀痰中に出現することが多いことを初めて報告したが、扁平上皮癌細胞は変性過程で核の消失が起こり脱核するなど、さまざまな変性過程の細胞が混在していると考えられる。そのような変性異型細胞が異物として処理される結果、好中球が集簇することも一因と考えられる。

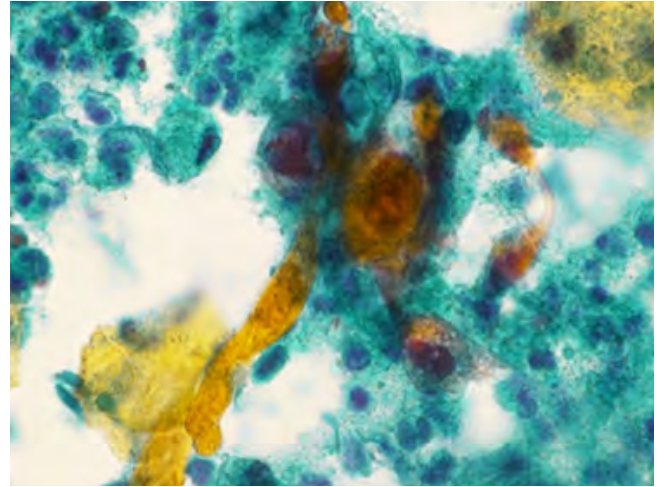
Photo. 1に各計測データの平均値に近い組み合わせの異型細胞を提示した。いずれの染色性でも細胞形は円に近く、細胞質は染色液に濃染し厚みを帯びているが、光輝性はやや劣っている。N/C比は小さい傾向ではあるが、核ク



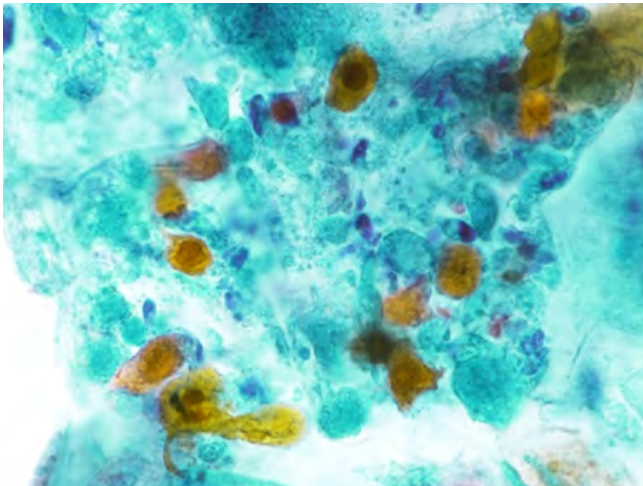
**Photo. 1** Peripheral-type squamous cell carcinoma of the lung showing atypical cells that have a nearly round shape, a low N/C ratio, and cytoplasm with low brightness (Pap. stain,  $\times 100$ ).  
a : Orangiophilic staining, b : Light greenphilic staining, c : Multiple staining.



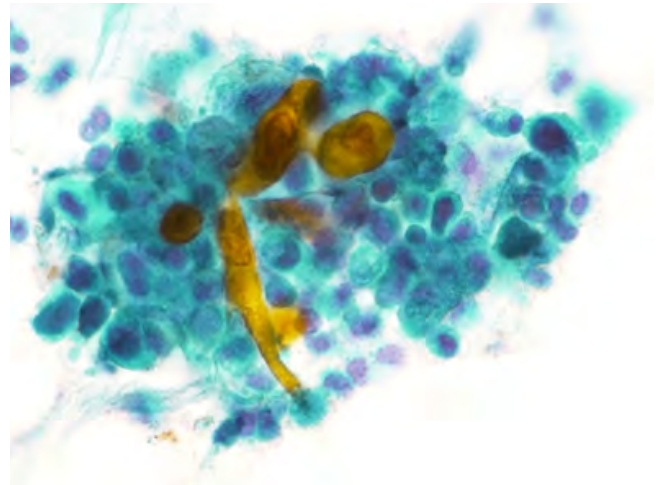
**Photo. 2** Peripheral-type squamous cell carcinoma of the lung showing mainly light green staining of the cytoplasm of the atypical cells (Pap. stain,  $\times 100$ ).



**Photo. 3** Peripheral-type squamous cell carcinoma of the lung showing atypical cells in an inflammatory and necrotic background (Pap. stain,  $\times 100$ ).



**Photo. 4** Peripheral-type squamous cell carcinoma of the lung showing atypical cells with a necrotic background (Pap. stain,  $\times 100$ ).



ロマチン増量，粗剛化，核形不整が認められ，高度異型以上の細胞と判定できる．実際の出現パターンとしては，LG好性細胞の出現割合が多いが，Photo. 2の異型細胞集簇のように，変性過程を経て脱核した無核細胞をともに認めることが多くあり，このような場合，単なる変性細胞として見落としてしまう可能性がある．また，LG好性細胞だけでなく，OG・エオジン好性の異型細胞への着目も重要で，細胞質の厚いOG好性の異型細胞が炎症・壊死性の背景に絡むように出現することも多くみられる（Photo. 3, 4）．このように出現する細胞は，鏡検時目に入りにくいいため必ず強拡大にして，核形不整やN/C比を確認することが重要であると考えられた．

今回の検討により中心型扁平上皮癌と末梢型扁平上皮癌の細胞所見に差があることを見出すことはできたが，病期による細胞像の差には言及できなかった．特に，われわれが早期肺扁平上皮癌の所見として重要視する光輝性は末梢

型早期癌の診断にも有用か検討する必要がある。ほかに数値化が難しかった細胞質の重厚感、核所見なども含めた複合的な検討も今後の課題としたい。

近年、末梢型肺癌の発見にCT検診が普及している現状であるが、画像所見に先行して喀痰細胞診によって異常を指摘しえた例もあり、末梢型扁平上皮癌の早期発見に喀痰細胞診が寄与したとの報告<sup>3)</sup>もある。喀痰細胞診は中心型扁平上皮癌の早期発見に不可欠な検査方法であるだけでなく、末梢型扁平上皮癌の早期発見にも重要な検査となりうる可能性があると思われる。今回の検討により末梢型扁平上皮癌の特徴所見が捉えられ、末梢型扁平上皮癌を推定することは可能であることが示唆された。

## V. ま と め

末梢型扁平上皮癌は中心型扁平上皮癌と比較して、ライトグリーン色の異型細胞の割合が多く、集塊で出現する場合は小型集塊の割合が多い。異型細胞は全体に円形でN/C比が小さく、細胞質の光輝性は劣る。異型細胞は炎症・壊死物質に絡むように出現することが多い特徴があった。これらのことを念頭におき細胞を観察することで末梢型扁平上皮癌を推定することは可能であり、その情報を精検施設に提供できれば、よりの確な精検実施の一助となる可能性が示唆された。

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(2014年6月、横浜)にて発表した。

## Abstract

**Objective** : To elucidate the cytological features of peripheral-type squamous cell carcinoma in sputum cytology for lung cancer screening and to compare the features with those of central-type squamous cell carcinoma of the lung.

**Study Design** : We collected 16 cases of peripheral-type squamous cell carcinoma and 25 cases of central-type squamous cell carcinoma, which were detected by sputum cytology for lung cancer screening from 2001 through 2010 in Miyagi, Japan. All cells, including severe atypical squamous cells and squamous cell carcinoma cells were selected and some parameters, including the cell and nuclear surface area, and the roundness and brightness of the cells were determined using an image analyzing software.

**Results** : In comparison with central-type squamous cell carcinomas of the lung, the peripheral-type lung cancers (1) contained more cells with light greenophilic cytoplasm, (2) existed in smaller clusters containing less than 20 cells, (3) were composed of more round-shaped cells,

(4) had a lower N/C ratio, (5) had cells with a lower mean brightness of the cytoplasm, and (6) more frequently existed in a necrotic and inflammatory background.

**Conclusion** : Peripheral-type squamous cell carcinomas of the lung have distinctive cytological features in sputum cytology. We could infer peripheral-type lung cancer from sputum cytology.

## 文 献

- 1) 齋藤泰紀. 喀痰細胞診. 厚生省老人保健福祉部老人保健課, 監修. 肺がん検診マニュアル. 東京: 日本医事新報社; 1992. 47-56.
- 2) 下里幸雄. 腫瘍鑑別診断アトラス 肺. 東京: 文光堂; 1996. 52-67.
- 3) 鎌田久美子, 土屋菊枝, 杉山田隆男, 武智昭和, 原島三郎, 松野吉宏・ほか. 会員制肺癌検診で発見された肺野型扁平上皮癌の5例—画像所見に先行して細胞診による異常を指摘しえた例—. 日臨細胞会誌 2004; 43: 171-177.
- 4) 田口明美, 柴 光年, 田島ひとみ, 早田篤子, 桑原竹一郎, 渋谷 潔・ほか. 肺癌検診喀痰細胞診で発見された末梢型扁平上皮癌の細胞像の検討—中心型肺扁平上皮癌と比較して—. 日臨細胞会誌 2012; 51: 248-255.
- 5) 土屋了介. 臨床と病理との相関—扁平上皮癌. 臨床肺癌IV (国立がんセンター編). 東京: 講談社; 1983. 88-106.
- 6) 田口明美, 柴 光年, 田島ひとみ, 吉田美紀子, 角 俊子, 桑原武一郎・ほか. 肺癌検診喀痰細胞診より発見された肺扁平上皮癌における肺門型と肺野型の細胞像の検討. 日臨細胞会誌 2008; 47 (suppl 1): 165.
- 7) 田口明美, 柴 光年, 田島ひとみ, 吉田美紀子, 角 俊子, 桑原武一郎・ほか. 胸部X線検査に先行して発見された末梢発生肺扁平上皮癌の細胞像の検討. 日臨細胞会誌 2009; 48 (suppl 1): 210.
- 8) 室井祥江, 佐藤丈晴, 神尾淳子, 柴田眞一, 石田 卓. 集検喀痰細胞診における肺末梢型扁平上皮癌の成績と腫瘍径2 cm以下の細胞像について. 日臨細胞会誌 2011; 50 (suppl 2): 505.
- 9) 室井祥江, 佐藤丈晴, 神尾淳子, 石田 卓. 集検喀痰細胞診により発見された肺門部と末梢部扁平上皮癌の細胞像の比較. 日臨細胞会誌 2013; 52 (suppl 2): 643.
- 10) 田島基男, 松田 実, 社本幹博, 山岸紀美江. 臨床細胞学. 愛知: 名古屋大学出版会; 1993. 38-39, 138-139.
- 11) 佐藤博俊, 齋藤泰紀, 橋本邦久. 早期肺癌カラーアトラス. 東京: 金原出版; 1985. 12-14.
- 12) 宮城県肺癌対策協議会, 編. 肺癌集検マニュアル. 東京: 金原出版; 1987. 5-10, 70-74.
- 13) 中嶋隆太郎, 近 京子, 佐藤博俊, 東岩井久, 佐藤雅美, 齋藤泰紀・ほか. 宮城県における肺癌集検の過去10年間の成績. 第34回日本臨床細胞学会総会記事. 日臨細胞会誌 1993; 32: 204.
- 14) 齋藤泰紀, 今井 督, 薄田勝男, 菅間敬治, 永元則義, 佐藤雅美・ほか. 気管支原発早期扁平上皮癌の細胞診断学的検討.

- 日臨細胞会誌 1985 ; 24 : 686-698.
- 15) 佐藤雅美, 斎藤泰紀, 永元則義, 太田伸一郎, 今井 督, 須田秀一・ほか, 病変の深達度別にみた気管支原発早期扁平上皮癌および境界病変の喀痰細胞像の検討. 日臨細胞会誌 1992 ; 31 : 887-896.
- 16) 近 京子, 中嶋隆太郎, 小野寺美枝, 白鳥まゆみ, 佐藤博俊, 佐藤信二・ほか, 早期肺扁平上皮癌のスクリーニングと判定における細胞質染色性の光輝性の意義と染色法の検討. 日臨細胞会誌 1999 ; 38 : 15-22.
- 17) 坂本穆彦, 編. 細胞診のベーシックサイエンスと臨床病理. 東京 : 医学書院 ; 1995. 75.
- 18) 竹中明美, 中山富雄, 籠あゆみ, 太田沙世子, 長田盛典, 冨田裕彦. 末梢型肺扁平上皮癌の細胞像とその他の組織型との鑑別点. 日臨細胞会誌 2012 ; 51 (suppl 1) : 145.
- 19) 深山正久. 外科病理学 I 肺・胸膜の腫瘍. 東京 : 文光堂 ; 2010. 307-311.
-

## 症 例

## 胸水中に出現した膀胱浸潤性微小乳頭癌の2例

石原 冬馬<sup>1)</sup> 赤澤 康弘<sup>1)</sup> 山田 真人<sup>1)</sup> 福田 淳<sup>1)</sup>  
 江河 勇樹<sup>2)</sup> 大月 寛郎<sup>3)</sup> 清水 進一<sup>4,5)</sup> 小林 寛<sup>3,6)</sup>

聖隷浜松病院臨床検査部<sup>1)</sup>, 静岡市立静岡病院病理診断科<sup>2)</sup>, 聖隷浜松病院病理診断科<sup>3)</sup>,  
 同 細胞診断科<sup>4)</sup>, 群馬大学大学院医学系研究科病理診断学<sup>5)</sup>, 立川総合病院病理診断科<sup>6)</sup>

背景：膀胱尿路上皮癌のまれな亜型である浸潤性微小乳頭癌 (invasive micropapillary carcinoma, 以下 IMPC) の体腔液中の細胞所見についての報告は少ない。本腫瘍由来の腫瘍細胞が胸水中に出現した2例を報告する。

症例：症例1は60歳代、男性。膀胱癌の既往がある。主訴は呼吸苦で、右肺下葉の腫瘍、右肺門部、縦隔リンパ節腫大、右胸水貯留を認めた。症例2は70歳代、男性。膀胱癌の経過観察中に呼吸苦が出現し、全身リンパ節腫大、両側胸水貯留を認めた。2例とも中等度の核異型を示す腫瘍細胞からなる辺縁が平滑で、結合性の強い球状および乳頭状集塊を胸水中に多数認めた。集塊は症例1では平面的で、症例2では軽度の核重積を示すが、いずれにも血管結合織性の芯は認められなかった。背景は清明であった。腺癌の可能性を考えたが、胸水セルブロックの免疫染色では、2例とも腫瘍細胞はTTF1陰性であった。膀胱切除検体には、いずれにも通常の尿路上皮癌とIMPC成分を認め、胸水中の腫瘍細胞は形態的な類似性と免疫染色の結果から膀胱IMPCの転移と考えた。

結論：体腔液細胞診で血管結合織性の芯のない、比較的大型の球状および乳頭状集塊での腫瘍細胞の出現や清明な背景はIMPCを示唆する所見と考える。

**Key words** : Invasive micropapillary carcinoma, Cytology, Pleural effusion, Urothelial carcinoma, Urinary bladder

Cytological findings of invasive micropapillary carcinoma of the urinary bladder appeared in pleural effusion—Report of two cases—

Toma ISHIIHARA<sup>1)</sup>, C. T., Yasuhiro AKAZAWA<sup>1)</sup>, C. T., Makoto YAMADA<sup>1)</sup>, C. T., Atsushi FUKUDA<sup>1)</sup>, C. T., Yuki EGAWA<sup>2)</sup>, M. D., Yoshiro OTSUKI<sup>3)</sup>, M. D., Shin-ichi SHIMIZU<sup>4,5)</sup>, D. D. S., Hiroshi KOBAYASHI<sup>3,6)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Laboratory Medicine, Seirei Hamamatsu General Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Shizuoka City Shizuoka Hospital

<sup>3)</sup>Department of Pathology, <sup>4)</sup>Department of Cytopathology, Seirei Hamamatsu General Hospital

<sup>5)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Gunma University Graduate School of Medicine

<sup>6)</sup>Department of Pathology, Tachikawa General Hospital

論文別刷請求先 〒430-8558 浜松市中区住吉2の12の12 聖隷浜松病院臨床検査部 石原冬馬

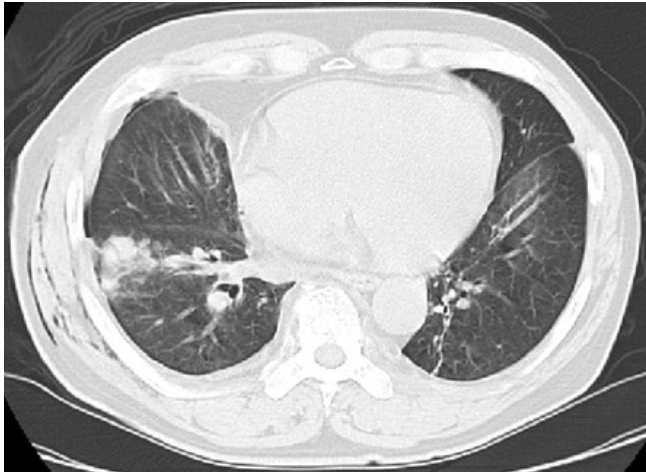
平成26年10月2日受付

平成27年7月15日受理

## I. はじめに

浸潤性微小乳頭癌 (invasive micropapillary carcinoma, 以下 IMPC) は浸潤性乳管癌の一亜型として報告されて以来、全身諸臓器での発生が報告されている<sup>1-3)</sup>。

膀胱 IMPC は、1994 年以降 Amin らにより尿路上皮癌のまれな亜型として報告されてきた<sup>4-6)</sup>。IMPC の尿細胞診に関する報告は少数みられるが、体腔液中の細胞所見は胸水や腹腔洗浄液での報告が1例あるのみである<sup>7-11)</sup>。今回、膀胱 IMPC 由来の腫瘍細胞が胸水中に出現し、原発性肺癌を含む腺癌との鑑別を要した2例を経験したので、その特徴的な細胞所見を報告する。



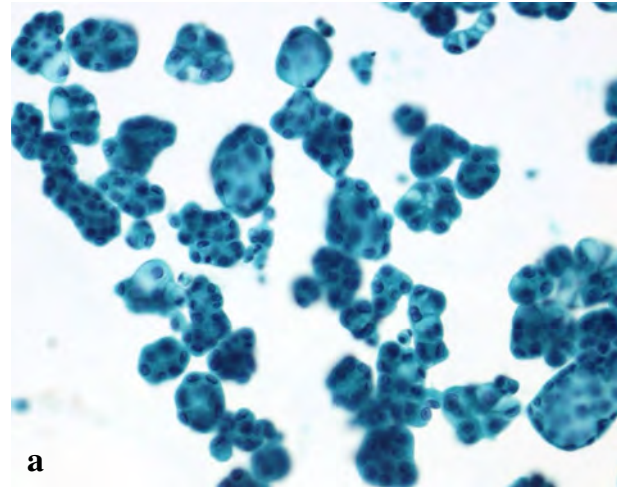
**Photo. 1** CT shows irregular shaped tumors, up to 4 cm in size, in rt. lower lobe (case 1).

## II. 症 例

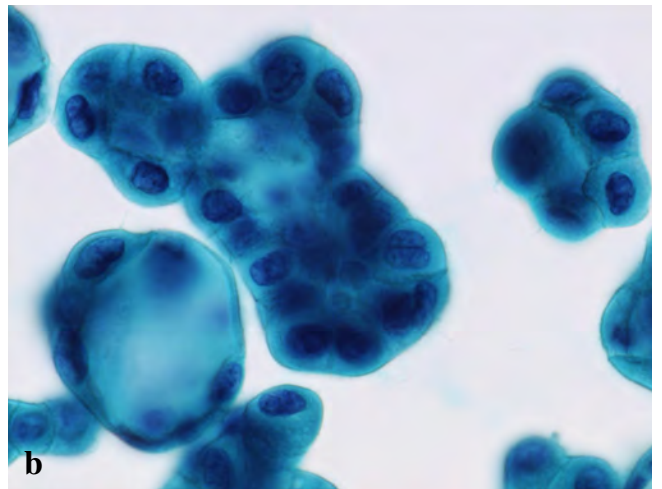
症例 1：60 歳代，男性．呼吸苦を主訴に当院呼吸器内科を受診した．全身精査により，右大量胸水貯留，右肺下葉に辺縁不整の径 4 cm 大の腫瘤および数カ所に小結節がみられ（Photo. 1），右肺門部，縦隔および左外腸骨リンパ節の腫大を認めた．胸膜に結節は認めなかった．2.5 年前に膀胱癌で，経尿道的膀胱腫瘍切除術（transurethral resection of the bladder tumor, 以下 TURBT）および BCG 膀胱内注入療法の既往があり，現在，膀胱に腫瘍の再発を認める．臨床的には原発性あるいは転移性肺癌の可能性を考え，右胸水細胞診および経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy, 以下 TBLB）を施行した．

胸水細胞所見：異型細胞からなる類円形から乳頭状集塊を多数認めた．20 個程度の細胞からなる比較的大型の集塊が多く，乳頭状集塊や数個程度の細胞からなる小型集塊も散見されたが，孤在性の腫瘍細胞はごく少数であった．大型集塊は結合性が強く，平面的あるいは中空状で，核重積はほとんどなく，辺縁は平滑で，核の突出もなかった．集塊内に血管結合織性の芯はなかった．核はリンパ球の 2～3 倍程度で，類円形～楕円形で，核異型や核の大小不同は中等度であった．クロマチンは微細顆粒状で，小型の核小体が見られた．細胞質は豊富で，空胞状変化をみるが，明らかな粘液は認められなかった．背景は清明で，ごく少量のリンパ球や中皮細胞をみるが，壊死物質はなかった（Photo. 2）．

病理組織所見：TBLB 検体では異型上皮細胞の球状，胞巣状，乳頭状形態を示す増生を認めた．前医の TURBT 検体では，浸潤部を含め腫瘍の多くは通常の尿路上皮癌，G2



**a**



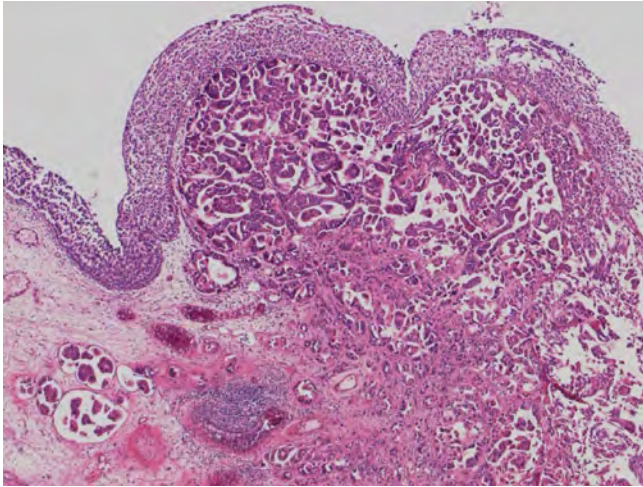
**b**

**Photo. 2** Cytological findings of case 1. a : Pleural effusion contains many, relatively large tight cell clusters. Background is clear (Pap. staining,  $\times 10$ ). b : Higher magnification of tumor cells shows mild nuclear atypia. Nuclear overlapping or fibrovascular core cannot be identified (Pap. staining,  $\times 40$ ).

で，浸潤巣の一部に周囲に組織間隙を伴う大小の胞巣状増生からなる IMPC の所見があり，上皮内癌部ではごく一部に乳頭状あるいは糸状の増生を認めた（Photo. 3）．中等度の脈管侵襲を認めた．間質の炎症細胞浸潤，線維増生および腫瘍細胞の壊死はなかった．

症例 2：70 歳代，男性．膀胱癌で TURBT および化学療法（マイトマイシン，ピラルピシン膀胱内注入療法）を施行した．2 年後，左鎖骨上リンパ節腫大を認め，他院で生検を行った結果，低分化腺癌の診断となった．その後 4 年間は無症状であったが，今回労作時呼吸苦が出現した．画像的に肺野や胸膜に異常所見はなかったが，両側の大量胸水，全身リンパ節腫大，後腹膜への転移による両側水腎症を認めた．胃癌の既往もあるが，20 年前の手術で詳細は不明である．



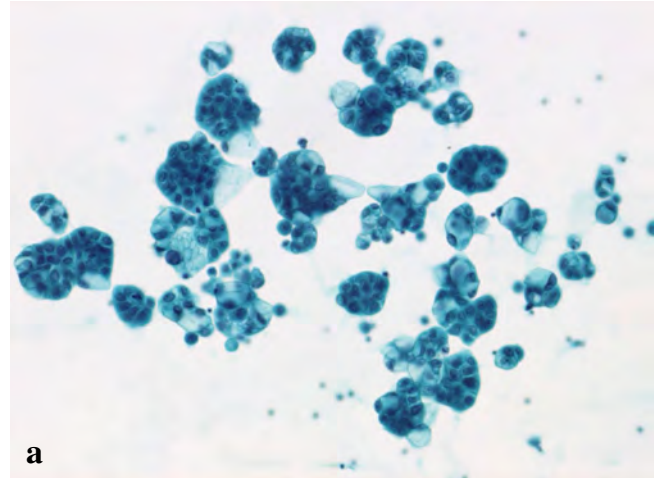


**Photo. 3** Histological findings of the TURBT specimens of case 1. Characteristic IMPC components coexists with usual urothelial carcinoma. Vascular invasion is also identified (HE staining, ×4).

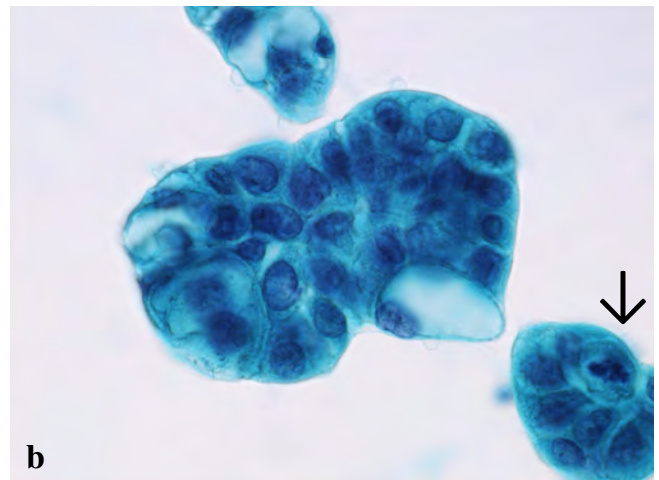
胸水細胞所見：症例 1 と同様，多数の腫瘍細胞集塊を認めた。集塊は大型，類円形のものもあるが，症例 1 に比べ大きさや形態は多彩で，孤在性の腫瘍細胞も散見された。核の不整や大小不同および細胞集塊の核重積もやや目立ち，N/C 比も増加し，空胞状の細胞質や少数の核分裂像もみられた。集塊辺縁は比較的平滑で，核突出像や血管結合織性の芯は認められなかった。背景は淡血性で，少量のリンパ球や中皮細胞をみるが，壊死物質は認められなかった (Photo. 4)。

病理組織学的所見：前医の TURBT 検体には，広範な浸潤を示す高悪性度腫瘍が認められた。浸潤部の多くの領域では，腫瘍は症例 1 同様の IMPC がみられ，通常の尿路上皮癌はごく一部にみられるのみであった (Photo. 5)。高度のリンパ管侵襲を認めた。間質反応や腫瘍壊死はなかった。左鎖骨上リンパ節には，異型の強い上皮様細胞が小胞巣を形成し密に増生しており，低分化型腺癌の転移が考えられた。

胸水細胞診所見からは 2 例とも比較的分化のよい腺癌の可能性を考えた。ただし，細胞形態や出現パターンは消化管や膵胆道系あるいは肺などの腺癌とは異なるため，胸水セルブロックを作製し，免疫組織化学的検討を行った。症例 1 では膀胱 TURBT では IMPC，通常型尿路上皮癌いずれの成分も CK7 および CK20 に陽性，TTF1 に陰性であり，TBLB および胸水中の腫瘍細胞も同様の結果であった。症例 2 の膀胱 TURBT では，通常型尿路上皮癌は CK7 および CK20 に陽性であったが，IMPC は CK7 に陽性，CK20 は大部分陰性であり，胸水は CK7 に陽性，CK20 および TTF1 に陰性であった。また，いずれの症例も EMA は腫瘍細胞



**a**



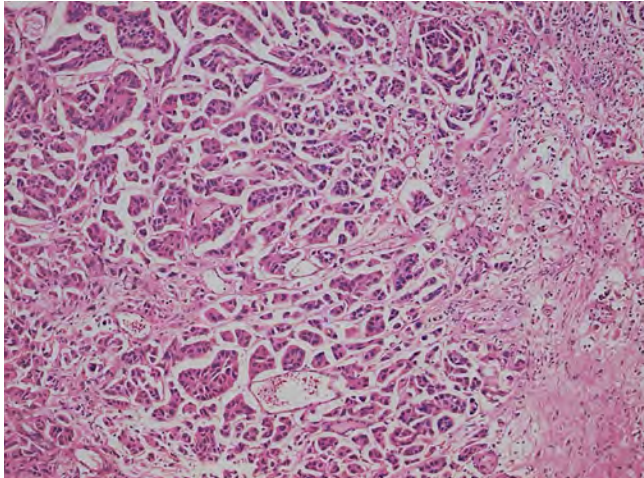
**b**

**Photo. 4** Cytological findings of case 2. a : Pleural effusion contains many tight cell clusters including small to medium sized ones without fibrovascular cores. A few mesothelial cells and lymphocytes are also found (Pap. staining, ×10). b : Higher magnification of tumor cell shows mild nuclear overlapping. A mitotic figure is also found (arrow) (Pap. staining, ×40).

の細胞膜や細胞質に陽性で，TURBT 検体では細胞集塊の間質に面した基底側の細胞膜に，胸水セルブロックでは細胞集塊の外側の細胞膜により強い陽性所見を認めた (Photo. 6)。

### III. 考 察

膀胱 IMPC は膀胱癌の 0.2~6% を占め，男性優位に発生し，平均年齢は 60 歳代半ば~後半と報告されている<sup>4~6)</sup>。IMPC を含む膀胱癌は，診断時半数以上に筋層浸潤が認められ，高度の脈管侵襲およびリンパ節転移や遠隔転移も多く，IMPC の割合や量にかかわらず通常の尿路上皮癌に比べ予後不良である<sup>2,4~6)</sup>。

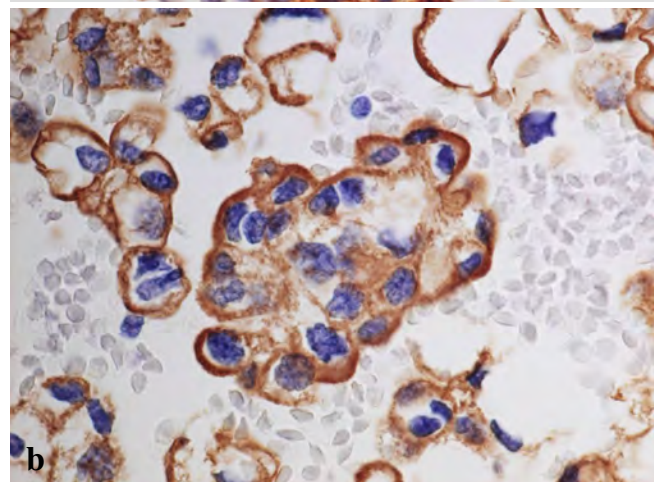
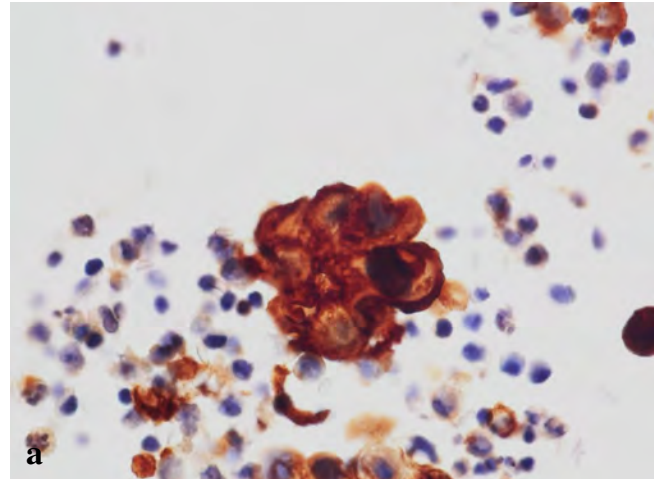


**Photo. 5** Histological findings of the TURBT specimens of case 2. The tumor is almost exclusively composed of typical IMPC components (HE staining,  $\times 10$ ).

尿, 膀胱洗浄液, 胸水, 腹腔洗浄液で報告されている膀胱 IMPC の細胞所見では, 高悪性度腫瘍に相当する核異型を示す腫瘍細胞が, 結合性の強い小乳頭状~乳頭状集塊で出現することが多い<sup>7~11)</sup>. 今回の2例では, 胸水中の腫瘍細胞集塊はいままでの報告にあるような小乳頭状あるいは乳頭状のものも認められるが, 比較的大型で, 平面的な球形の細胞集塊での出現が特徴的であった. この所見は乳腺 IMPC の穿刺吸引細胞診の特徴的所見の一つとして挙げられている<sup>12)</sup>. さらに, 膀胱 IMPC では, 表層部では乳頭状あるいは糸状~索状の増生を示すが, 浸潤部深部では結合性の強い小型の胞巣状, 球状集塊からより大型の球状集塊での増生に変化することが指摘されている<sup>2,4,6)</sup>.

さらに, 清明な背景についても尿細胞診や乳腺穿刺吸引細胞診で指摘されており, IMPC の浸潤部では炎症, 線維増生など間質反応が乏しいことや腫瘍の壊死傾向が乏しいことが特徴的な組織所見に挙げられている<sup>2,8,12)</sup>. 今回の2例のように清明な背景で腫瘍の壊死がない点は, 原発臓器にかかわらず IMPC が体腔液中に出現した場合の特徴的所見とも考えられる.

体腔液細胞診では, 良悪性の評価や悪性であれば組織型や原発臓器の推定が重要である. 今回の2例のような細胞像からは, 肺腺癌, 乳癌, 卵巣漿液性腺癌および悪性中皮腫などが鑑別対象となり, 年齢, 性別, 画像および既往歴等の臨床所見を考慮すると, 肺腺癌, 悪性中皮腫との鑑別が特に重要と考える<sup>13)</sup>. 肺腺癌では細胞集塊は小型乳頭状で, 腫瘍細胞は N/C 比が高く, 核偏在や泡沫状細胞質がみられ, 核溝あるいは核内細胞質封入体をみることがある. 今回の症例では小型乳頭状集塊は少量みられるが, 上記のその他の細胞所見がみられないことから, 肺腺癌は否定的



**Photo. 6** Immunohistochemistry on the cell block sections. EMA localization is inverted in micropapillary tumors and expressed along the membrane segment facing the stroma (a: case 1,  $\times 40$ , b: case 2,  $\times 40$ ).

と考えた. 悪性中皮腫に特徴的な微絨毛を考えるような腫瘍細胞の辺縁の不明瞭化, 窓形成, 細胞質の重厚感および層板状構造も認められず, いずれの症例にも明らかな胸膜病変がないことから, 悪性中皮腫も否定的と考えた. 症例2では20年前に胃癌の既往歴があり, 可能性は低いとその転移も考慮する必要がある. 管状腺癌では小乳頭状あるいは小腺管状集塊が主体であり, 大型集塊はほとんどなく, 低分化腺癌では小集塊状あるいは孤在性に出現する傾向があるが, これらの所見はなく, 胃癌の転移も否定的と考えた.

IMPC は原発臓器にかかわらず, 類似の組織像や細胞像を示すことから, 原発巣の推定は難しいのが事実である. 今回の症例でも細胞像のみでは原発巣の推定は難しく, 胸水セルブロックを作製し, TTF1, CK7 および CK20 を用いて免疫組織化学的検討を行った. 2例ともに胸水中の腫瘍細胞とそれぞれの膀胱原発腫瘍の染色結果はともに一致し

ていた。肺 IMPC は TTF1 および CK7 に陽性で、CK20 には 17% が陽性で、膀胱 IMPC では TTF1 に陰性、CK7 に陽性、CK20 に 54% が陽性と報告されている<sup>3)</sup>。膀胱 IMPC では CK20 発現は症例ごとに違いがあると考えられる。本例の免疫染色の結果は、CK20 が 2 例間で異なっていたことも含め、この報告と合致しているといえる。したがって、本例は組織像の類似性と合わせて胸水中の腫瘍細胞は膀胱尿路上皮癌、特に IMPC 成分の転移と考えられ、症例 1 の肺および症例 2 の左鎖骨上リンパ節の腫瘍も IMPC の転移に相当と考えた。腔水中に IMPC を疑う腫瘍細胞を認めた場合には、既往歴があれば生検あるいは切除検体で、その量にかかわらず IMPC 成分の有無を確認すること、原発病変が不明であれば臨床情報を加味し、細胞診検体あるいはセルブロックで臓器特異性の高い抗体を用い免疫細胞あるいは免疫組織化学的検討を行うことが原発巣の推定には重要と考える。

IMPC の特徴的所見である腫瘍胞巣周囲の組織間隙は真の脈管ではなく、腫瘍胞巣が間質から離開することで形成される。電子顕微鏡的には腫瘍胞巣基底側に微絨毛が認められ、免疫組織化学的に通常の腺癌では管腔側にみられる EMA (MUC1 として知られている) が腫瘍細胞の基底側に認められるなど、その組織発生に細胞極性の反転の関与が指摘されている<sup>2,3,8,14)</sup>。今回の 2 例でも EMA (MUC1) は腫瘍胞巣の基底側あるいは外側の細胞膜により強い陽性所見が認められ、特徴的な組織像の形成に細胞極性の反転の関与が示唆された。MUC1 は間質や血管内皮細胞と腫瘍細胞の接着に関与することが知られており、さらに IMPC では細胞間接着に関与し、腫瘍の悪性度と逆相関を示す E-cadherin の染色性の低下も認められる<sup>8)</sup>。これらのことが IMPC での腫瘍胞巣の離脱、間質への浸潤、脈管侵襲、遠隔転移を容易にしていると推定される。

#### IV. 結 語

体腔液中に本例のように IMPC に特徴的な細胞像を認めた際には、膀胱を含めた検索を行う必要があると考える。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 臨床的所見について貴重な助言を頂いた聖隷浜松病院呼吸器内科 中村秀範先生、泌尿器科 工藤信哉先生、病理標本をご供与頂きました浜松医科大学附属病院病理部 馬場 聡先生、磐田市立総合病院病理診断科 谷岡書彦先生および磐田市新都市クリニック泌尿器科の諸先生に深謝致します。

#### Abstract

**Background** : Invasive micropapillary carcinoma (IMPC) is a rare variant of urothelial carcinoma and cytological features of IMPC in effusions have been rarely described. We report cytological findings of two cases of IMPC of the urinary bladder appeared in pleural effusions.

**Cases** : Case 1 and Case 2 were male patients. They were admitted to our hospital because of dyspnea. Systemic examination of both cases revealed accumulation of pleural effusions and systemic lymph nodes swelling and tumors in lower lobe of rt. lung in Case 1. They had history of transurethral resection of the bladder tumor. Pleural effusions of both cases contained many tumor cells with moderate nuclear atypia forming large round-shaped and papillary clusters without fibrovascular cores. Backgrounds were clear. Immunohistochemically, tumor cells were negative for TTF1 and histological examination of the resected bladder tumors confirmed coexistence of IMPC with usual urothelial carcinoma. On the basis of these findings, we diagnosed tumor cells in pleural effusions as metastasis of the bladder carcinoma.

**Conclusion** : On cytological examination of effusions, tumor cell clusters showing large round-shaped outline and papillary configuration without fibrovascular core and clear background are characteristic features suggesting IMPC.

#### 文 献

- 1) Siriaunkgul, S., Tavassoli, F. A. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1993 ; 6 : 660-662.
- 2) Nassar, H. Carcinomas with micropapillary morphology. Clinical significance and current topics. *Adv Anat Pathol* 2004 ; 11 : 297-303.
- 3) Lotan, T. L., Ye, H., Melamed, J., Wu, X. R., Shih, I. M., Epstein, J. I. Immunohistochemical panel to identify the primary site of invasive micropapillary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009 ; 33 : 1037-1041.
- 4) Amin, M. B., Ro, J. Y., El-Sharkawy, T., Lee, K. M., Troncos, P., Silva, E. G., et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 1224-1232.
- 5) Johansson, S. L., Borghede, G., Holmang, S. Micropapillary bladder carcinoma : A clinicopathological study of 20 cases. *J Urol* 1999 ; 161 : 1798-1802.
- 6) Alvarado-Cabrero, I., Sierra-Santesteban, F. I., Mantilla-Morales, A., Hernandez-Hernandez, D. M. Micropapillary carcinoma of the urothelial tract. A clinicopathologic study of 38 cases. *Ann Diagn Pathol* 2005 ; 9 : 1-5.
- 7) Ylagan, L. R., Humperly, P. A. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. A report of three cases with cytologic diagnosis in urine specimens. *Acta Cytol* 2001 ; 45 : 599-604.

- 8) Lee, J. I. Micropapillary carcinoma of the urinary bladder. A case report. *Acta Cytol* 2009 ; 53 : 344-348.
  - 9) 小池 昇, 小川真澄, 桐谷寿子, 高橋佐和子, 大橋健一, 船田信顕. 膀胱移行上皮癌 micropapillary variant の2例. *日臨細胞会誌* 2003 ; 42 : 301-305.
  - 10) 渡辺寿美子, 金城 満, 加野資典, 田宮貞史, 加来恒壽, 鷺山和幸・ほか. 膀胱尿路上皮癌 (micropapillary variant) の1例—尿中および胸水中の細胞像について—. *日臨細胞会誌* 2007 ; 46 : 43-47.
  - 11) 磯崎岳夫, 植草 正, 平林寧子, 海老原善郎. 腹腔洗浄液に悪性細胞を認めた膀胱原発の urothelial carcinoma, micropapillary carcinoma の1例. *日臨細胞会誌* 2005 ; 44 : 381-384.
  - 12) 藤村紀行, 森谷卓也, 森谷恭子, 羽原利幸, 三浦弘守, 秋保信彦. 乳腺 Invasive micropapillary carcinoma の細胞学的検討. *日臨細胞会誌* 2003 ; 42 : 206-211.
  - 13) 亀井敏昭, 洪田秀美, 安永佳麻里. 体腔液, 体腔膜の細胞診—体腔液細胞診の見方, 考え方—. *病理と臨* 2010 ; 28 : 1129-1135.
  - 14) Nassar, H., Pansare, V., Zhang, H., Che, M., Sakr, W., Ali-Fehmi, R., et al. Pathogenesis of invasive micropapillary carcinoma : role of MUC1 glycoprotein. *Mod Pathol* 2004 ; 17 : 1045-1050.
-

## 症 例

## 乳腺 myofibroblastoma の 1 例

渡邊いづみ<sup>1)</sup> 刑部 光正<sup>2)</sup> 鈴木 裕<sup>3)</sup> 阿部 光展<sup>1)</sup>  
 植松美由紀<sup>1)</sup> 柳川 直樹<sup>2)</sup> 緒形 真也<sup>2)</sup> 田村 元<sup>2)</sup>

山形県立中央病院中央検査部病理<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>, 山形県衛生研究所微生物部<sup>3)</sup>

背景：乳腺の myofibroblastoma は、乳腺間質の線維芽細胞や筋線維芽細胞に由来するまれな良性腫瘍で、その細胞像の報告は少ない。

症例：症例は、68歳の女性で、6年前より左乳房下部の腫瘤を指摘されていた。3回の穿刺吸引細胞診が施行されたが、うち1回でごく少数のライトグリーン淡染性胞体をもつ紡錘形細胞からなる小型集塊が採取されたのみで、いずれも検体不適正の判定となり、診断目的に切開摘出が行われた。境界明瞭な腫瘍で、厚い帯状の膠原線維束間に淡好酸性胞体をもつ紡錘形細胞が疎に増殖していた。

結論：Myofibroblastoma の穿刺吸引細胞像は、本例のように膠原線維が多く細胞成分が少ない場合は細胞採取量が僅少となるなど、細胞成分の多寡により細胞採取量に顕著な差が出る可能性がある。しかし、採取細胞量が僅少であっても、出現する細胞には非特異的な間質細胞と区別しうる myofibroblastoma 由来細胞と考えられる特徴がみられた。本例のように細胞採取量が僅少となり、検体不適正と判定されていることが、myofibroblastoma の報告が少ない理由の一つなのかもしれない。

**Key words** : Breast, Fine-needle aspiration cytology, Myofibroblastoma, Inadequate material

## I. はじめに

乳腺の myofibroblastoma は、乳腺間質の線維芽細胞や筋線維芽細胞に由来するまれな良性腫瘍である<sup>1)</sup>。乳腺の myofibroblastoma に特異的な画像所見はなく、その診断は細胞診や組織診に頼らざるをえない<sup>2~4)</sup>。今回われわれは、

Cytologic diagnosis of a myofibroblastoma of the breast—A case report—

Izumi WATANABE<sup>1)</sup>, C. T., Mitsumasa OSAKABE<sup>2)</sup>, M. D., Yu SUZUKI<sup>3)</sup>, C. T., Mitsunobu ABE<sup>1)</sup>, C. T., Miyuki UEMATSU<sup>1)</sup>, C. T., Naoki YANAGAWA<sup>2)</sup>, M. D., Shinya OGATA<sup>2)</sup>, M. D., Gen TAMURA<sup>2)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, <sup>2)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Yamagata Prefectural Central Hospital

<sup>3)</sup>Department of Microbiology, Yamagata Prefectural Institute of Public Health

論文別刷請求先 〒990-2292 山形県山形市青柳 1800 山形県立中央病院中央検査部病理 渡邊いづみ

平成 27 年 1 月 27 日受付

平成 27 年 5 月 29 日受理

穿刺吸引細胞診では診断にいたれず、切開摘出を実施して確定診断にいたった myofibroblastoma の 1 例を経験したので報告する。

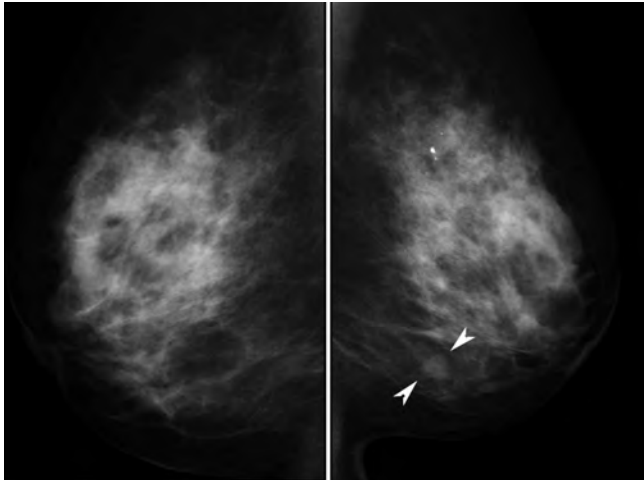
## II. 症 例

患 者：68歳，女性。

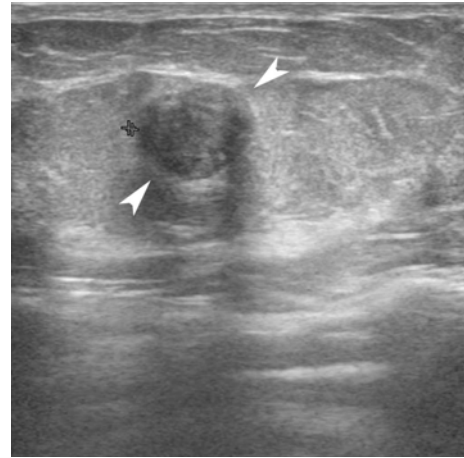
主 訴：左乳房痛。

既往歴：12年前に左肺腺癌に対して左拡大舌区切除術を施行された。

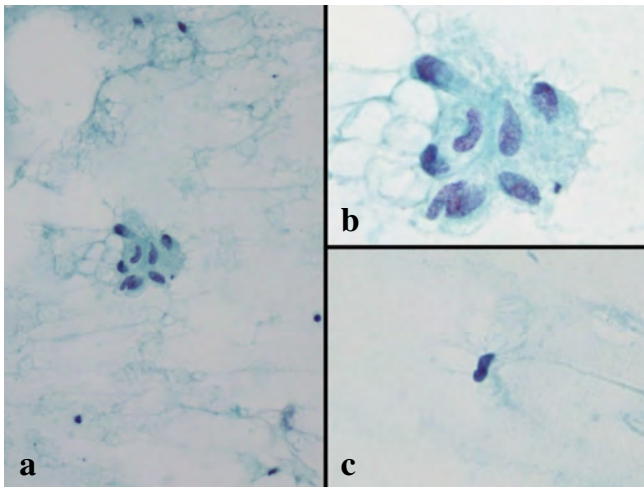
現病歴：6年前の乳がん検診のマンモグラフィで左乳房下部の腫瘤を指摘され、カテゴリー3となり、他院を受診後に当院へ紹介となったが、超音波検査にて異常なしと判定された。3年前に、再びマンモグラフィで左乳房下部の腫瘤を指摘され、カテゴリー3の判定であった。超音波検査では1cm大の境界明瞭な低エコー腫瘤が描出され、脂肪腫または嚢胞性変化が疑われた。穿刺吸引細胞診では乳管上皮細胞はみられず、検体不適性の判定となった。半年後のマンモグラフィでも左 AB 領域に腫瘤を認めた。穿刺



**Photo. 1** Left mediolateral oblique mammography image showing an AB area mass in the left breast (arrowheads).



**Photo. 2** Ultrasonogram image showing an AB area mass in the left breast, which is a well-circumscribed hypoechoic structure, 8.2×6.2×8.0 mm. The internal aspect of the tumor appears heterogeneous (arrowheads).



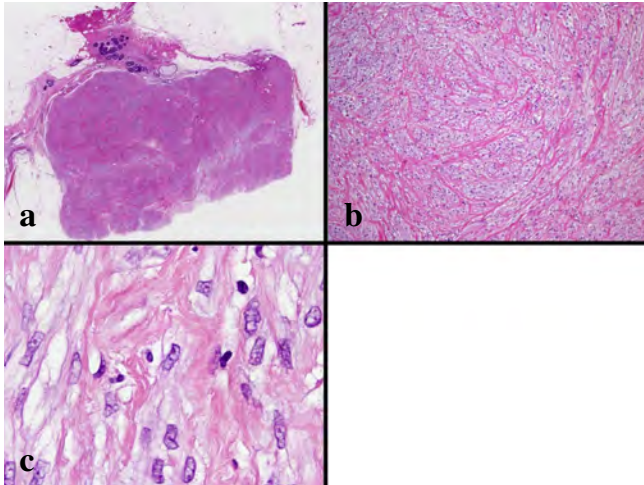
**Photo. 3** a : Fine-needle aspiration cytology. A few cells are seen (Papanicolaou staining, ×20).  
 b : Fine-needle aspiration cytology. A small cluster of a few loosely cohesive fusiform cells is seen, with short oval or ovoid nuclei containing a constriction. The cytoplasmic borders are indistinct, and the cytoplasm is faintly stained light green (Papanicolaou staining, ×100).  
 c : Fine-needle aspiration cytology. A few cells with bipolar nuclei and dense chromatin are seen. The nuclei of these cells are half the size of the nuclei of the fusiform cells (Papanicolaou staining, ×100).

吸引細胞診では、やはり乳管上皮細胞はみられず、ごく少数の裸核状の間質細胞と、裸核状間質細胞よりも大型の核をもちライトグリーンに淡染する細胞質を伴う紡錘形細胞の2種類の細胞を認めるのみであったため、検定不適正の判定となった。その後、定期的にマンモグラフィや超音波

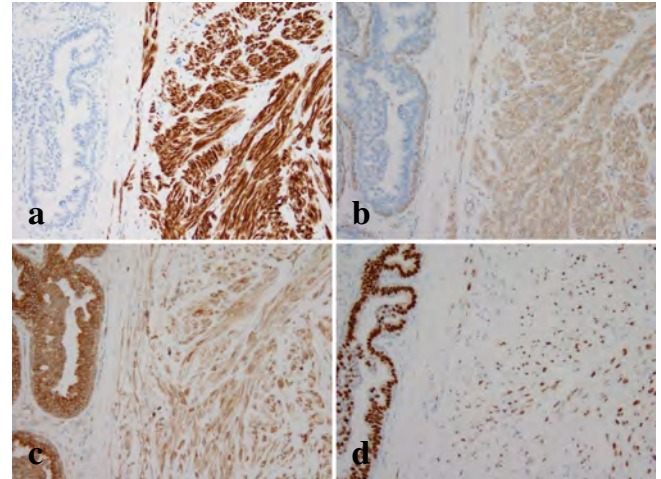
検査にて経過観察されていたが、3週間前のマンモグラフィで、左AB領域に以前より明瞭となった腫瘍を認めた(Photo. 1)。これまでの超音波検査と比較しても、経過観察中に大きさが1 cm大から変化することはなく、辺縁も境界明瞭のまま、腫瘍内部の性状にも変化はみられなかった(Photo. 2)。3回目の穿刺吸引細胞診が行われたが、血液成分のみ採取であったため、検体不適性の判定となり、診断目的に局所麻酔下で切開摘出が行われた。

### III. 乳腺穿刺吸引細胞像

穿刺吸引細胞診を3回行ったが、血液成分が主体で、いづれにも乳管上皮細胞や基質、脂肪細胞の混在はみられなかった。2回目の穿刺吸引標本には、孤在性に出現する裸核状の間質細胞と、小型集塊を形成する紡錘形細胞の2種類の細胞が、それぞれごくわずかにみられた(Photo. 3a)。裸核状細胞は、核クロマチンの濃縮したいわゆる双極裸核状細胞であった(Photo. 3b)。他方の小型集塊を形成する紡錘形細胞は、ライトグリーンに淡染する境界不明瞭な細胞質を有し、その核は先の双極裸核状細胞のものの2倍程度の大きさで、短楕円形～卵円形あるいは涙滴状の形態を示し、一部では緩やかな核のくびれもみられた。細胞質を有する紡錘形細胞の核クロマチンは、双極裸核状細胞のものとは比べ、繊細で、核内に均一に分布していた。なお、細胞質を有する紡錘形細胞の核小体は目立たなかった(Photo. 3c)。



**Photo. 4** a : The tumor appears as a solid, well-circumscribed mass (Hematoxylin and Eosin stain,  $\times 2$ ).  
 b : The tumor is comprised of spindle cells with pale eosinophilic cytoplasm. Dense collagen bundles are seen between the tumor cells (Hematoxylin and Eosin stain,  $\times 10$ ).  
 c : The tumor cells have short oval or ovoid nuclei with constriction (Hematoxylin and Eosin stain,  $\times 100$ ).



**Photo. 5** The tumor cells are positive for desmin (a),  $\alpha$ -SMA (b), BCL-2 (c), and ER (d) (Immunohistochemical stains,  $\times 40$ ).

#### IV. 切除検体の病理学的所見

腫瘍は  $10 \times 6 \times 6$  mm の充実性病変で、周囲の乳腺組織との境界は明瞭であった (Photo. 4a)。腫瘍は淡好酸性で細胞境界が不明瞭な細胞質をもつ紡錘形細胞が、帯状の厚い膠原線維束間に少数の細胞からなる胞巣を形成しつつ増殖していた (Photo. 4b)。増殖する紡錘形細胞の核は、膠原線維間に散在している濃縮核をもつ線維芽細胞と比べ2倍程度の大きさの卵円形～短紡錘形からなり、部分的にくびれ状の不整がみられたが、核クロマチンの顕著な増加や、不均等分布はみられず、核分裂像もみられなかった (Photo. 4c)。

免疫組織化学的検討では、増殖する紡錘形細胞は desmin,  $\alpha$ -SMA, B-cell lymphoma-2 (BCL-2), estrogen receptor (ER) を発現し、一方で CD10, S-100, cytokeratin (AE1/AE3), p63 の発現はみられなかった (Photo. 5)。

#### V. 考 察

乳腺の myofibroblastoma は、乳腺間質の線維芽細胞や筋線維芽細胞に由来するとされるまれな良性腫瘍であり、外科的切除によって根治可能である<sup>1)</sup>。以前は、女性化乳房に関連する腫瘍とされていたが<sup>1)</sup>、最近の報告では男性・女性のどちらにも発生するとされている<sup>5-7)</sup>。境界明瞭な

腫瘍を形成するが、特徴的な画像所見はなく、その診断は細胞診や組織診でなされる。

組織学的には、境界明瞭な結節性病変で、淡好酸性の細胞質を伴う紡錘形細胞が特定の構築をとらずに増殖し、腫瘍細胞の間には、帯状の膠原線維束がみられ、核分裂像や壊死はみられず、腫瘍内に脂肪細胞が混在してみられることも多いとされる<sup>1)</sup>。

免疫組織化学的には、myofibroblastoma の腫瘍細胞は desmin,  $\alpha$ -SMA, BCL-2, ER を発現し、CD10, S-100, cytokeratin, p63 の発現をみない症例が多く<sup>1)</sup>、本例も同様の免疫組織化学的形質を示した。

これまで報告されている myofibroblastoma の細胞像は、腫瘍細胞と混在した上皮細胞塊はみられず、紡錘形ないしは卵円形の腫瘍細胞が不規則な配列を示して認められるとされている。細胞の境界は不明瞭で、細胞質は乏しく核は紡錘形～卵円形のことが多く、核クロマチンは均等に分布し核小体は目立たない。また、脂肪細胞を示唆する大小の空胞や腫瘍基質と考えられるライトグリーン好染性の帯状の物質が含まれることも多いとされている<sup>2,8-12)</sup>。

本例の細胞診断上の問題は、細胞採取量が僅少であること、そして非特異的な間質細胞が採取されたのではなく、採取された細胞が正しく腫瘍から採取され、その性状を反映しているかということに尽きる。まず、採取された細胞が腫瘍の性状を反映しているかについてであるが、組織標本中にみられる腫瘍細胞の特徴をまとめると、1) 境界不明瞭な淡好酸性胞体をもつ紡錘形細胞が小胞巣を形成しつつ増殖していること、2) 増殖する紡錘形細胞の核は、膠原線維間に散在している濃縮核をもつ線維芽細胞と比べ2倍程度の大きさの卵円形～短紡錘形からなること、3) 腫瘍細胞

の核には部分的にくびれ状の不整がみられたこと、4) 腫瘍細胞の核クロマチンは顕著な増加や、不均等分布は示さなかったこと、であり、これらは本例の細胞診標本中に出現している、1) 小型集塊を形成するライトグリーンに淡染する境界不明瞭な細胞質を有する紡錘形細胞は、2) 出現細胞のもう一つである双極裸核状細胞のもの2倍程度の大きさで、短楕円形～卵円形あるいは涙滴状の形態を示す核をもち、3) 一部では緩やかな核のくびれもみられ、4) その核クロマチンは繊細で、核内に均一に分布していた、という点と一致しており、この細胞質を有する細胞が myofibroblastoma 由来であると推測できる。また、この細胞の特徴は既報の細胞所見<sup>2,8-12)</sup>とも合致しており、この面からも myofibroblastoma 由来の細胞として矛盾しないと思われた。一方、もう一つの出現細胞である双極裸核状細胞は、myofibroblastoma 由来と考えられる紡錘形細胞とは形態が異なり、土屋ら<sup>13)</sup>の検討にあるように、組織標本中にみられた濃縮核をもつ線維芽細胞を由来とする非特異的な間質細胞と考えられた。次に、細胞採取量が僅少であった原因に関しては、myofibroblastoma の穿刺吸引細胞における出現細胞量は少量とするものから中等量とするものまで報告されている<sup>8-11)</sup>。そして、myofibroblastoma の垂型の一つで細胞成分に乏しい collagenized type では細胞採取量は少ないと報告され<sup>12)</sup>、一方で細胞成分に富む cellular type では大量の細胞が採取されたと報告されていることから<sup>14)</sup>、細胞採取量は腫瘍中の細胞成分の多寡に左右されるものと考えられる。本例において、3回の穿刺吸引細胞診でごくわずかに細胞が採取されるにとどまった原因も、本例は膠原線維に富み、細胞密度が低いためと思われた。細胞診断学的には、本例は採取細胞がごくわずかであり、診断にいたることは困難と思われるが、出現している細胞は myofibroblastoma の特徴を呈しており、背景の非特異的な双極裸核状間質細胞とは別に指定組織型を述べるまでにはいたらずとも、腫瘍由来と推定される細胞がわずかに採取されていることは指摘できたかもしれない。

本例の採取細胞から考えられる鑑別疾患には、病変の構成成分に紡錘形細胞が含まれるあらゆる疾患が挙げられる<sup>1,2)</sup>。少なくとも顕著な核形不整やクロマチンの増量などがみられない点で、紡錘形細胞癌や高悪性度肉腫由来の細胞とは言いがたいが、細胞採取量が少なすぎるために、良性葉状腫瘍などは鑑別しきれないと思われる。本例のように採取細胞量が僅少であった場合は、推定組織型を述べるまでには踏み込まず、腫瘍由来と推定される細胞がわずかに採取されていることを指摘するにとどめざるをえない。

Myofibroblastoma はまれな腫瘍とされ、症例報告もそれ

ほど多くなく、細胞像の報告にいたってはごくわずかである。その理由として、腫瘍中の細胞成分の多寡により採取細胞量が異なり、本例のようにほとんど細胞が採取されずに検体不適正となっているものがあるためなのかもしれない。しかし、retrospective にみれば出現細胞には myofibroblastoma に特徴的な細胞所見があり、細胞採取量が僅少であっても、myofibroblastoma を疑うことはできるかもしれない。そして、積極的に生検を依頼することで、臨床的にも見逃されることを減らせるかもしれない。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

## Abstract

**Background** : Mammary myofibroblastomas are a rare benign tumor that is assumed to originate from fibroblasts and myofibroblasts of the mammary stroma. There are not many published reports on the cytological findings of myofibroblastoma.

**Case** : A 68-year-old woman was noted to have an abnormal shadow in the left intramammary region on mammography 6 years before diagnosis. Fine needle aspiration cytology (FNAC) of the breast mass was performed 3 times, but a small nondiagnostic cluster of fusiform cells was only obtained once. An excisional biopsy was subsequently performed. Histologically, the tumor was a well-circumscribed solid mass comprised of spindle cells with eosinophilic cytoplasm. Dense collagen bundles were found between the tumor cells.

**Conclusion** : The quantity of cells in an FNAC sample from a myofibroblastoma depends on the density of the tumor cells. Although there were very few cells obtained by FNAC from the mass in our patient, they demonstrated the cytological characteristics of a myofibroblastoma. A reason why there are not many reports on myofibroblastoma may be because few cells can be obtained for analysis by the sampling method originally used for our case.

## 文 献

- 1) Margo, G., Fletcher, C. D. M., Eusebi, V. Myofibroblastoma. In : Lakhani, S. R., Ellis, I. O., Schnitt, S. J., Tan, P. H., van de Viver, M. J., editors. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon : IARC PRESS ; 2012. 130-131.
- 2) 山崎 大, 吉本英夫, 中村ハルミ, 吉田康之, 宮本 誠, 廣田誠一. 乳腺の筋線維芽細胞腫の1例. 日臨細胞誌 2000 ; 39 : 354-358.
- 3) 乳房超音波組織特性. 日本乳腺甲状腺超音波医学会, 編. 乳房超音波診断ガイドライン. 東京 : 南江堂 ; 2014. 57-61.
- 4) 腫瘍. 日本乳腺甲状腺超音波医学会, 編. 乳房超音波診断ガイドライン. 東京 : 南江堂 ; 2014. 63-81.
- 5) Margo, G. Mammary myofibroblastoma : A tumor with a wide morphologic spectrum. Arch Pathol Lab Med 2008 ; 132 : 1813-



- 1820.
- 6) Margo, G., Bisceglia, M., Michal, M., Eusebi, V. Spindle cell lipoma like tumor, solitary fibrous tumor and myofibroblastoma of the breast : a clinicopathological analysis of 13 cases in favor of a unifying histologic concept. *Virchows Arch* 2002 ; 440 : 249-260.
  - 7) Margo, G., Michal, M., Bisceglia, M. Benign spindle cell tumors of the mammary stroma : diagnostic criteria, classification, and histogenesis. *Pathol Res Pract* 2001 ; 197 : 453-456.
  - 8) Amin, M. B., Gottlieb, C. A., Fitzmaurice, M., Gaba, A. R., Lee, M. W., Zarbo, R. J. Fine-needle aspiration cytologic study of myofibroblastoma of the breast. Immunohistochemical and ultrastructural findings. *Am J Clin Pathol* 1993 ; 99 : 593-597.
  - 9) Ordi, J., Riverola, A., Solé, M., Sentis, M., Velasco, M., Bernet, M., et al. Fine needle aspiration of myofibroblastoma of the breast in a man. A report of two cases. *Acta Cytol* 1992 ; 36 : 194-198.
  - 10) Negri, S., Bonzanini, M., Togni, R., Castelli, P., Dalla Palma, P., Fiaccavento, S. Fine needle aspiration of myofibroblastoma of the breast. Case report. *Pathologica* 1995 ; 87 : 719-722.
  - 11) Bardales, R. H., Stanley, M. W. Benign spindle and inflammatory lesions of the breast : diagnosis by fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 1995 ; 12 : 126-130.
  - 12) Simsir, A., Cangiarella, J., Boppana, S., Waisman, J. Aspiration cytology of the collagenized variant of mammary myofibroblastoma : a case report with review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2001 ; 24 : 399-402.
  - 13) 土屋真一, 丸山雄造, 小池綏男, 山田邦雄, 小林康人, 東 靖宏・ほか. 乳腺・双極裸核の本態と起源. *日臨細胞会誌* 1986 ; 25 : 646-653.
  - 14) Schmitt, F. C., Mera, A. Fine needle aspiration cytology presentation of a cellular variant of breast myofibroblastoma. Report of a case with immunohistochemical studies. *Acta Cytol* 1998 ; 42 : 721-724.
-

## 症 例

## 卵管上皮内癌を伴った微小な卵巣癌の1例

菊地 淳 安田 政実 加藤 智美 鎌倉 靖夫  
佐瀬 智子 菅野 恵士 細沼 祐介 矢島 沙紀

埼玉医科大学国際医療センター病理診断科

背景：子宮内膜細胞診（以下、内膜細胞診）での異常が契機となり発見された、術前に病巣の特定が困難であった右卵巣高異型度漿液性腺癌の1例を経験したので報告する。

症例：61歳、女性。検診で施行された内膜細胞診で異常を指摘され当院を紹介受診した。当院でも同様に内膜細胞診陽性であったため子宮内膜全面搔爬術が行われたが、組織学的に腫瘍細胞は認められなかった。血清腫瘍マーカーは陰性で、画像的にも骨盤内に異常所見は指摘できなかったが、再度の内膜細胞診も陽性であったため試験開腹が行われた。右卵巣に2cm大の嚢胞性病変が認められたため、右付属器が切除され術中迅速検体として提出された。同検体の卵巣内に5mm大の腺癌を偶発的に認めたため根治術が施行された。その後、永久標本による組織診で、卵管峡部および卵管采に上皮内癌を伴った右卵巣高異型度漿液性腺癌と診断した。

結論：術前に病巣の特定が困難であった卵管上皮内腺癌合併・卵巣高異型度漿液性腺癌の症例で、内膜細胞診での異常所見が早期発見の契機となった。

**Key words** : Ovary, Serous adenocarcinoma, Serous tubal intraepithelial carcinoma, Endometrial cytology

## I. はじめに

卵巣癌・卵管癌は解剖学的・症候的に早期発見および術前診断が困難な悪性腫瘍であり、約5割がⅢ・Ⅳ期の進行癌として発見される。子宮内膜細胞診（以下、内膜細胞診）あるいは頸部細胞診では、経卵管的に子宮内腔に流入した卵巣癌の腫瘍細胞が捉えられることがある。実際、内膜細胞診が卵巣腫瘍の早期発見に寄与できることを証明した報

告は少なからず存在する。

今回われわれは、内膜細胞診以外の検査では術前に病変を示唆する情報を得られず、それをもとに試験開腹を行い早期に発見しえた卵巣癌の1例を経験したので報告する。

## II. 症 例

症 例：61歳、女性。2経妊2経産。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：無症状で施行された検診の内膜細胞診で偶然腺癌と診断され、その約1ヵ月後に当院で施行された内膜細胞診も同様に陽性であったため内膜全面搔爬術が行われたが、組織学的に異型細胞は認められなかった。腫瘍マーカーの上昇や画像的異常も指摘できなかったが、前回から2ヵ月後に行われた再々度の内膜細胞診も陽性であったため試験開腹が行われた。

A case of ovarian serous adenocarcinoma with tubal intraepithelial carcinoma

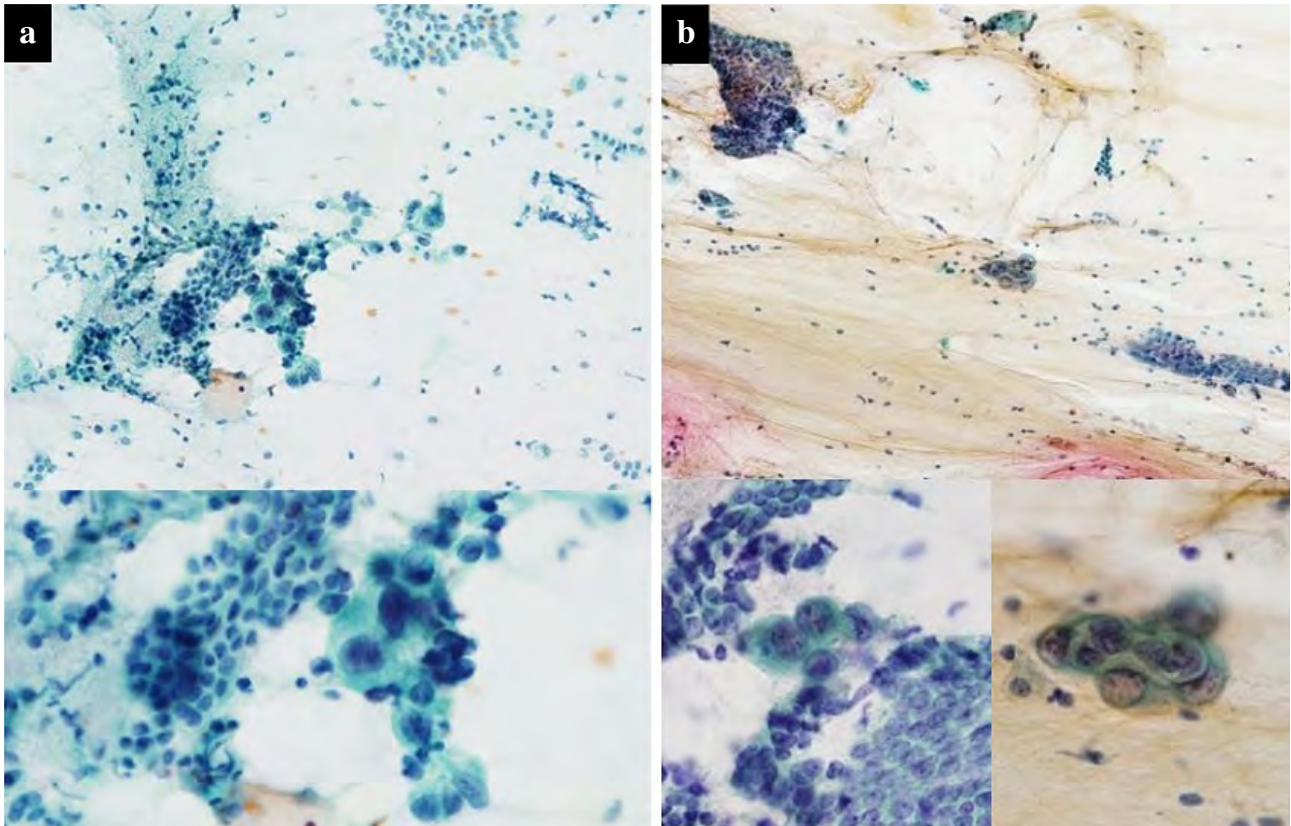
Jun KIKUCHI, M. D., Masanori YASUDA, M. D., Tomomi KATO, C. T., Yasuo KAMAKURA, C. T., Tomoko SAZE, C. T., Keishi KANNO, C. T., Yusuke HOSONUMA, C. T., Saki YAJIMA, C. T.

Department of Pathology, Saitama Medical University, International Medical Center

論文別刷請求先 〒350-1298 埼玉県日高市山根1397の1 埼玉医科大学国際医療センター病理診断科 菊地 淳

平成26年11月27日受付

平成27年6月17日受理



**Photo. 1** Endometrial cytology. a : First, b : Second ; small tumor cell clusters are seen in a non-inflammatory or myxoid background (Pap. staining, a :  $\times 4$ ,  $\times 40$ , b :  $\times 4$ ,  $\times 40$ ,  $\times 60$ ).

### III. 細胞学的所見

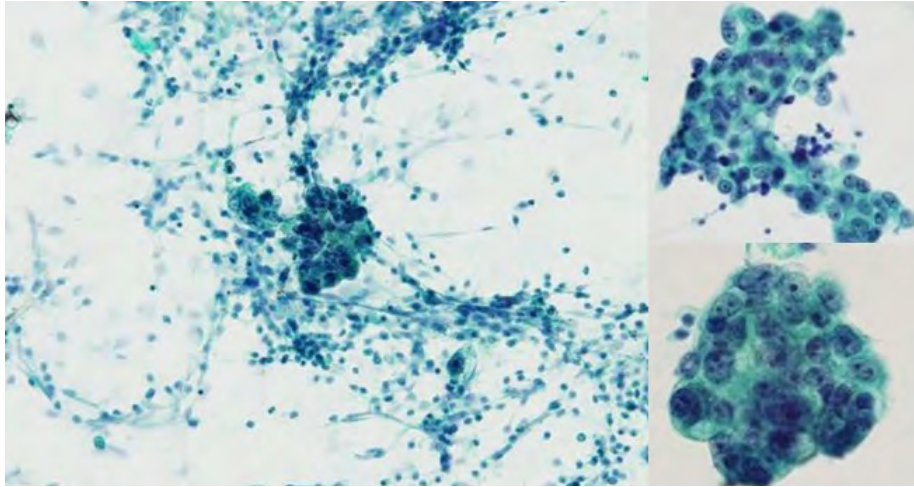
当院で施行した2度の内膜細胞診は、ほぼ同様の所見を呈していた。いずれも炎症所見に乏しい清明な背景で、正常萎縮内膜とともに大型の異型細胞が小集塊として、あるいは孤在性に認められた (Photo. 1)。異型細胞は周囲の正常内膜の細胞と比較して核が形状不整で腫大し、粗いクロマチンを有し核小体が目立ち、いずれも腺癌の細胞と判定した。1回目の時点では非増殖性内膜が散在していた点などから、endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) を含む子宮体部の漿液性腺癌や転移性腺癌が鑑別に挙げられた。しかし、搔爬検体で明らかな悪性所見を認めなかったため、2回目の診断時には卵巣や卵管由来の漿液性腺癌の可能性がより強く疑われた。なお、砂粒小体の形成はいずれの細胞診でも明らかではなかった。これらの細胞診所見をもとに診断的・治療的開腹術を施行することとなった。

術中迅速腹腔洗浄液では、炎症性の背景にN/C比の高い異型細胞が不規則な重積を示して集塊状に認められた (Photo. 2)。異型細胞集塊は大型のものが多かった。

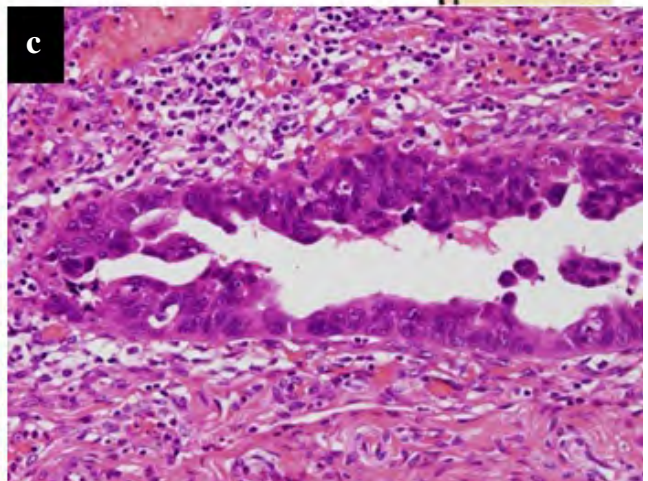
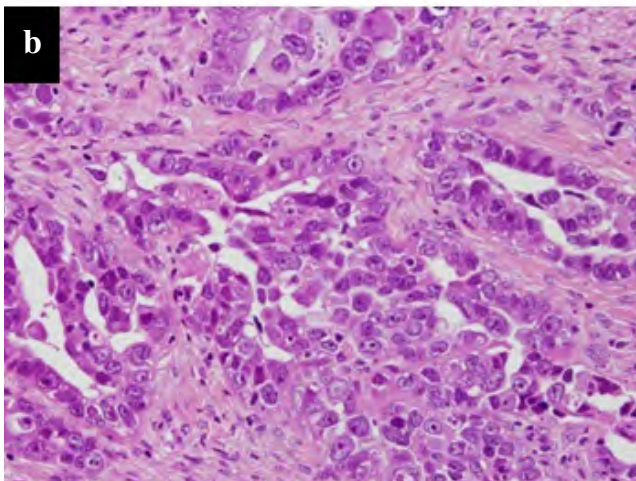
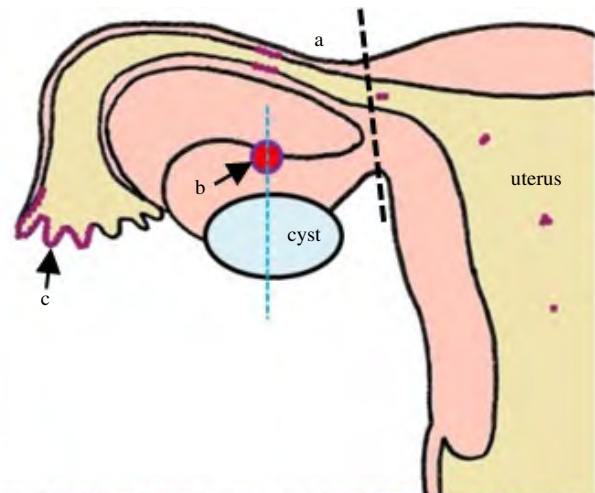
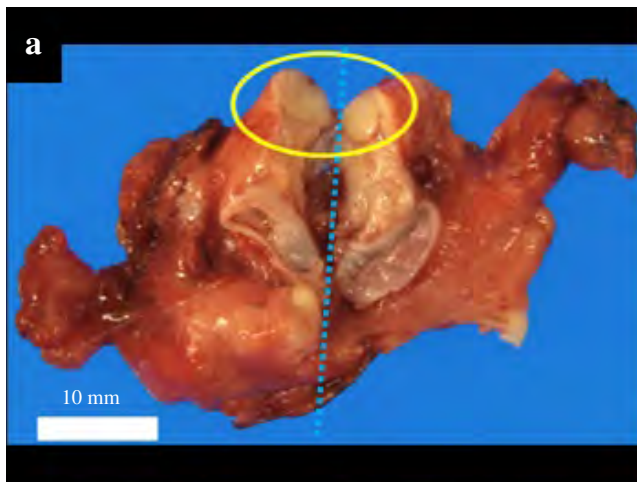
### IV. 病理学的所見

肉眼所見：2 cm 大の嚢胞性病変が指摘されていた右付属器が術中迅速時に提出された。嚢胞性病変近傍の卵巣皮質の中に、術前には指摘されていなかった5 mm 大の充実性腫瘍性病変を認めた (Photo. 3a)。同部の標本作製し、術中組織診で腺癌と診断した。

組織所見：卵巣皮質内に腺腔形成に乏しく充実性増殖を示す高異型度の腺癌を認めた (Photo. 3b)。免疫組織化学的に、腫瘍細胞はER, WT-1に陽性を示したが、p53は陰性であった。さらに卵管峡部および卵管采にも同様の免疫組織化学的形質を示す上皮内腺癌がみられた (Photo. 3c)。形態所見および免疫染色態度からこれらは同種の腫瘍と考えられたため、右卵巣高異型度漿液性腺癌および右卵管漿液性上皮内癌と診断した [FIGO II C (1)]。その他、子宮内膜は萎縮性で、体・頸部に悪性所見はみられず、左付属器および大網にも明らかな病変は認められなかった。



**Photo. 2** Peritoneal lavage. A large tumor cell cluster is seen in an inflammatory background (Pap. staining,  $\times 4$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ).



**Photo. 3** Right adnexa (submitted for intraoperative analysis). a : Tumor in the right ovary measuring 5 mm in diameter. b : High-grade serous adenocarcinoma of the right ovary (HE staining,  $\times 20$ ). c : Serous intraepithelial carcinoma of the fallopian tube (HE staining,  $\times 20$ ).

## V. 考 察

本例の腫瘍発見の契機は、検診における内膜細胞診での異常所見であった。当院で施行した初回の内膜細胞診の異常所見からは子宮体部の腺癌が疑われ、萎縮性背景で内膜増殖症の所見が明らかでない点や、細胞異型が高度であった点からは漿液性腺癌が最も疑われた。正常萎縮内膜を含む非炎症性の背景からはEICといった非浸潤段階の病変の可能性も考慮された。EICはⅡ型子宮内膜癌において漿液性腺癌の前駆病変に位置付けられる腫瘍で、高齢者に好発し内膜ポリープでの発生が多いことが知られている<sup>1)</sup>。しかし、本例では画像で確認可能な内膜ポリープは認められず、さらに初回の内膜細胞診後に施行された子宮内膜全面搔爬術検体の組織診で明らかな悪性所見は認めなかった。この結果を踏まえ、2回目の細胞診の所見からは卵巣癌、卵管癌の可能性をより考えることとなった。本例の内膜細胞診の所見は、内膜に病変がなく、卵巣ないし卵管に発生した腫瘍細胞が経卵管的に子宮内へ流入してきた可能性を示唆するものといえる。かつてIsbellらは、内膜細胞診で①正常子宮内膜を背景に、②類円形で核小体が明瞭な異型細胞が、③小集塊状に出現するという3つの所見を有した場合には子宮内膜由来よりも付属器由来を考えると<sup>2)</sup>、本例もこれらの条件を満たしていた。今回、内膜細胞診で検出された腫瘍細胞は、卵巣癌そのものの腫瘍細胞である以外に、一元的な腫瘍と考えられた卵管癌に由来したものである可能性も考えられる。いずれにせよ、一連の経過のなかで腫瘍発見の契機となり、術前に唯一異常を指摘できたのは諸検査のなかで内膜細胞診のみであった。このことは本検査が、有用なスクリーニング法の存在しない卵巣癌および卵管癌の早期発見に大きく貢献できることを示している。

卵巣癌に限った場合、子宮内膜に転移を認めない段階では24.2% (15/62例)の症例で内膜細胞診が陽性となり、500 ml以上の腹水貯留、組織型(特に明細胞腺癌)、臨床病期(Ⅲ期またはⅣ期)が陽性率に寄与するとした報告がある<sup>3)</sup>。圀らは術前に内膜細胞診を行った卵巣癌26例のうち、内膜細胞診で卵巣癌細胞が出現したのは9例で、うち8例(30.8%)は組織学的に子宮内膜に転移がみられなかったとし、さらにこれらの症例を子宮内膜原発の癌症例と比較すると、内膜細胞診でみられる卵巣癌の最大集塊径および面積は子宮内膜原発癌症例と比較し有意に小さいと報告している<sup>4)</sup>。一方、原発性卵管癌での内膜細胞診陽性率は、Takashinaらが頸部あるいは内膜細胞診で45.9% (28/61例)と報告しており<sup>5)</sup>、ほかにも40~60%とする報告があ

る<sup>6,7)</sup>。当院の検討では卵管癌の内膜細胞診陽性率は35.7% (5/14例)とやや低値であったが、腹水貯留がみられる症例では陽性率が高く、また腫瘍のサイズに比例しないことが示唆された<sup>8)</sup>。したがって、臨床病期を考慮すると、本例では卵巣癌の腫瘍細胞が流入した可能性のほか、非浸潤段階にとどまる卵管癌の腫瘍細胞が流入した可能性も考慮すべきと思われる。

また、本例において卵巣の高異型度漿液性腺癌が漿液性卵管上皮内癌(serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC)と共存していたという事実は、昨今トピックスとして取り挙げられることの多い「卵巣の悪性上皮性腫瘍は真に卵巣由来ではなく、卵管および卵管采に由来する」とする説を支持しているといえる<sup>9,10)</sup>。2001年にオランダの研究者たちが、遺伝的に卵巣癌を発症するリスクが高い患者から予防的に切除した卵管に、異形成またはSTICがみられることを報告した。これを発端に、その後、このSTICと初期の浸潤癌が遺伝的背景のない女性患者の50~60%でみられることが判明した。さらなる調査によって、STICと同時に生じている卵巣癌の双方にTP53変異が生じていることや、高異型度漿液性腺癌の遺伝的形質が卵巣上皮よりも卵管上皮により関連していることなどが明らかとなった<sup>9)</sup>。この上皮内病変はとりわけ卵管采に多くみられ、本例においても最初に采の病変が同定されたため、内膜細胞診が陽性であった背景も考慮し、追加で付属器の連続切片を作製し全割することで、卵管峡部病変を同定することができた。

また、本例ではTP53変異に関する遺伝子的検索は行っていないが、共存するSTICと卵巣癌の両病変はいずれも免疫組織化学的にp53が陰性を示した。これは上述した既報とは異なる所見であるが、Maedaらは卵管上皮内癌と卵巣漿液性腺癌ないし腹膜漿液性腺癌の共存例では、おのおのの症例でp53に対する染色態度は一致し、そのうち両者ともp53が陽性を示したのは3/7例にとどまったと報告しており、陰性例が必ずしもマイノリティではないことを示している。同時にこの結果は、卵管上皮内癌から卵巣漿液性腺癌が発生する過程には、TP53遺伝子異常以外の要素が関連する可能性があることについて言及している<sup>11)</sup>。

以上、内膜細胞診によって早期に発見しえた、術前に病巣の特定が困難であった右卵管上皮内腺癌合併・右卵巣高異型度漿液性腺癌の1例を経験したので報告した。

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 a case of high-grade serous adenocarcinoma of the right ovary, which was difficult to detect before surgery and was discovered by endometrial cytology.

**Case** : A 61-year-old woman was detected to have abnormal endometrial cytology and was referred to our institution. Because the endometrial cytology at our institution also revealed the same findings, we performed complete curettage of the uterine cavity. Histopathology revealed no tumor cells. Although the serum tumor marker tests were negative and no abnormal findings were found on radiologic examinations, a repeat endometrial cytology revealed adenocarcinoma cells. Right adnexectomy during test laparotomy was performed. Intraoperatively, a tumor measuring 5 mm in size was detected in the right ovary, and radical operation was performed. Our final histopathological diagnosis was high-grade serous adenocarcinoma of the right ovary associated with serous intraepithelial adenocarcinoma of the fallopian tube.

**Conclusions** : In our patient reported here, while the general screening examinations carried out preoperatively failed to reveal the primary lesion, an abnormal endometrial cytology served as the pointer for early detection of the tumor.

## 文 献

- 1) Wheeler, D. T., Bell, K. A., Kurman, R. J., Sherman, M. E. Minimal uterine serous carcinoma : diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 : 797-806.
- 2) Isbell, N. P., Jewett, J. F., Allan, M. S., Hertig, A. T. A correlation

between vaginal smear and tissue diagnosis in 1045 operated gynecologic cases. *Am J Obstet Gynecol* 1947 ; 54 : 576-583.

- 3) Hirasawa, T., Yasuda, M., Muramatsu, T., Itoh, H., Shinozuka, T., Makino, T., et al. Cytologic study of ascites and the endometrium in ovarian carcinoma, Clinical significance. *Acta Cytol* 1997 ; 41 : 1451-1455.
- 4) 坂 貴司, 木下勇一, 螺良愛郎. 子宮内膜細胞診に癌細胞が出現した卵巣癌症例の解析. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 96-100.
- 5) Takashina, T., Ito, E., Kudo, R. Cytologic diagnosis of primary tubal cancer. *Acta Cytol* 1985 ; 29 : 367-371.
- 6) 中山裕樹, 西中健二, 太田裕治郎, 仲沢経夫, 加藤久盛, 斎藤千草・ほか. 原発性卵管癌の診断—自験6例での検討—. *産婦人科の実際* 1993 ; 42 : 739-746.
- 7) 飯田和質, 原田丈典, 福岡哲二, 高橋義弘, 道倉康仁, 川上一男・ほか. 原発性卵管癌11例の臨床的および細胞学的検討. *日臨細胞会誌* 1992 ; 31 : 973-981.
- 8) 鈴木裕之, 安田政実, 目黒詩織, 加藤智美, 鎌倉靖夫, 佐瀬智子・ほか. 卵管癌17例における臨床細胞学的検討. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 212-217.
- 9) 安田政実. 漿液性腫瘍. 本山悌一, 坂本穆彦, 編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 卵巣腫瘍 第1版. 東京 : 文光堂 ; 2012. 29-31.
- 10) Wells, M., Longacre, T. A., Tumours of the ovary. Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., Young, R. H. World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon : IARC Press ; 2014. 15-16.
- 11) Maeda, D., Ota, S., Takazawa, Y., Ohashi, K., Mori, M., Imamura, T., et al. Mucosal carcinoma of the fallopian tube coexists with ovarian cancer of serous subtype only : a study of Japanese cases. *Virchows Arch* 2010 ; 457 : 597-608.

## 症 例

## 経子宮頸管的針生検による捺印細胞診および組織検査が 診断に有用であった子宮原発悪性リンパ腫の1例

金尾 祐之<sup>1)</sup> 高橋 顕雅<sup>1)</sup> 馬屋原健司<sup>1)</sup> 的田 眞紀<sup>1)</sup>  
尾松 公平<sup>1)</sup> 杉山 裕子<sup>1,2)</sup> 高澤 豊<sup>3)</sup> 竹島 信宏<sup>1)</sup>  
がん研有明病院婦人科<sup>1)</sup>, 同 細胞診断部<sup>2)</sup>, 同 病理部<sup>3)</sup>

**背景**：子宮を原発とする悪性リンパ腫はきわめてまれな疾患であり，診断に苦慮することも多い．今回，われわれは，経子宮頸管的針生検が有用であった子宮原発悪性リンパ腫の1例を経験したので報告する．

**症例**：70歳，女性．2経妊2経産．下腹部痛と下肢浮腫を主訴に近医を受診．子宮腫瘍を指摘され，当院紹介となった．MRIにて子宮体部を中心に子宮頸部に及ぶ腫瘍を認めるも，子宮頸部細胞診，子宮内膜細胞診ともに異常を認めなかった．このため，子宮腫瘍に対して経子宮頸管的針生検を施行し，捺印細胞診および組織診を施行した．捺印細胞診では裸核様の中型異型リンパ球を散在性に認め，非ホジキンリンパ腫と推定された．組織診でも子宮筋層内に中型異型細胞がびまん性に浸潤しており，核小体の明瞭な大型細胞も散見された．CD5<sup>-</sup>，CD10<sup>-</sup>，CD20<sup>+</sup>，BCL2<sup>-</sup>，BCL6<sup>+</sup>，MUM1<sup>-</sup>，MIB1 index~90%であり，びまん性大型B細胞性リンパ腫と診断した．その後，Ann Arbor分類IVBE期と診断され，化学療法後，寛解を維持している．

**結論**：非典型的な子宮腫瘍を診断するための経子宮頸管的針生検は有用であると考えられた．

**Key word** : Uterus, Fine needle biopsy, Lymphoma, Case report

### I. はじめに

悪性リンパ腫の多くはリンパ節に発生するが，約25%は節外性臓器に発生し，特にWaldayer咽頭輪，消化器，鼻咽頭，皮膚などに発生することが多いとされている．まれで

はあるが，女性生殖器を原発とする節外性非ホジキンリンパ腫も認められるが，発生頻度は1%以下と報告されている．子宮や陰に発生する悪性リンパ腫は，筋層内に進展する特徴があり，上皮の捺過細胞診や通常の組織生検では組織が採取できないため，診断に苦慮することが多い．そのため，子宮摘出などの過大な侵襲を与えざるをえない場合も多い．今回われわれは経子宮頸管的針生検が診断に有用であった子宮原発悪性リンパ腫の1例を経験したので報告する．

### II. 症 例

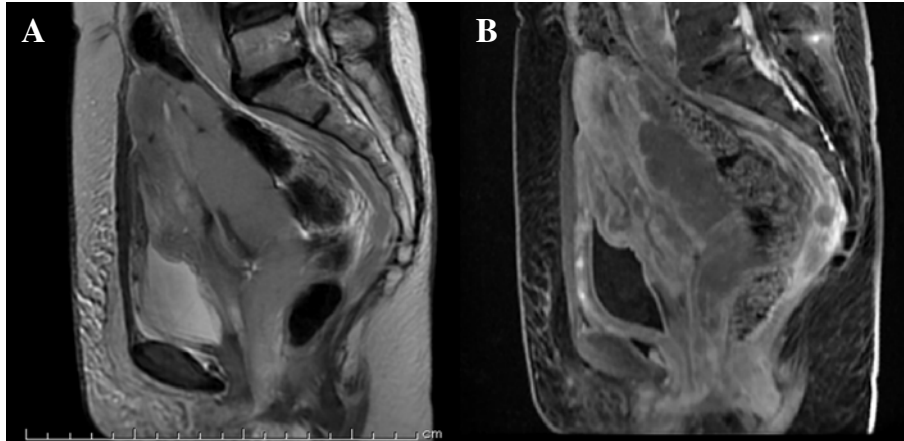
70歳，女性．2経妊2経産．既往歴として，本態性高血圧症，脂質異常症，肺塞栓症でワーファリンの内服をしていた．下腹部痛と下腿浮腫を主訴に前医を受診し，子宮腫大を指摘された．悪性腫瘍の疑いのため，当院を紹介となった．

Usefulness of imprint cytology and histologic examination obtained by fine needle biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma with the uterus—A case report—

Hiroyuki KANAOKA<sup>1)</sup>, M. D., Akimasa TAKAHASHI<sup>1)</sup>, M. D., Kenji UMAYAHARA<sup>1)</sup>, M. D., Maki MATODA<sup>1)</sup>, M. D., Kohei OMATSU<sup>1)</sup>, M. D., Yuko SUGIYAMA<sup>1,2)</sup>, M. D., Yutaka TAKAZAWA<sup>3)</sup>, M. D., Nobuhiko TAKESHIMA<sup>1)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Gynecology, <sup>2)</sup>Department of Cytology, <sup>3)</sup>Department of Pathology, The Cancer Institute Hospital of JFCR

論文別刷請求先 〒135-8550 東京都江東区有明3の8の31 がん研有明病院婦人科 金尾祐之  
平成27年1月15日受付  
平成27年6月2日受理



**Photo. 1** Magnetic resonance imaging findings

A : T2-weighted sagittal magnetic resonance imaging shows a tumor around the uterine body.

B : On T1-weighted sagittal magnetic resonance imaging with gadolinium enhancement, a tumor is seen around the uterine body.

経膈超音波検査にて子宮後壁に比較的境界明瞭な不整形の low echoic mass lesion を認めた。CEA, CA19-9, CA125, SCC などの腫瘍マーカーの上昇は認められなかった。子宮頸部・子宮体部細胞診を施行したが、ともに悪性細胞は検出されなかった。骨盤部 MRI では、子宮体部から子宮頸部にかけて比較的境界明瞭な腫瘤を認めた。T2 強調画像で中間信号、造影効果は子宮より低く、悪性リンパ腫などを疑う所見であった (Photo. 1)。その後、可溶性 IL-2R を測定したところ 40040 U/ml と異常高値を示しており、生化学的検査からも悪性リンパ腫を疑う所見であった。1 週間後、診断目的に経子宮頸管的針生検を施行した。経膈的に超音波で腫瘤を確認し、生検針は 18 G の Tru-Cut needle で Biopsy gun を使用し 9 カ所に針を穿刺して組織を採取した。その捺印細胞診および組織診を検討し、Diffuse large B cell lymphoma, GCBtype (DLBCL) と診断した。MRI 撮影から 3 週間後、PET-CT を撮影したところ、子宮を含む骨盤内・後腹膜腔・腸間膜が一塊となり、高度な集積を認めた。骨髄穿刺で異常を認めなかったものの、盗汗作用を認めており、Ann Arbor 分類 IVBE 期の診断となり、寛解導入目的にリツキシマブ、シクロフォスファミド、アドリアマイシン、ピンクリスチン、プレドニゾロン併用療法 (R-CHOP 療法) を 5 コース施行した。現在寛解状態を維持している。

### III. 針生検細胞所見

Papanicolaou 染色では、壊死物質を認めないきれいな背景の中に、細胞間の結合性が乏しく、クロマチンが増量し

ており、きわめて N/C 比の高い裸核状の組織球と同等あるいはそれ以上の大きさの中型異型細胞を孤立散在性に多数認めた (Photo. 2)。メイ・ギムザ染色では細胞質好塩基性で、核は不整形であり、アズール顆粒の存在は認められなかった。以上より悪性リンパ腫を推定した。

### IV. 針生検病理組織所見

組織学的所見：大型類円形、異型の目立つ腫瘍細胞が大小不同を伴い、びまん性に増殖、浸潤していた (Photo. 3A, B)。

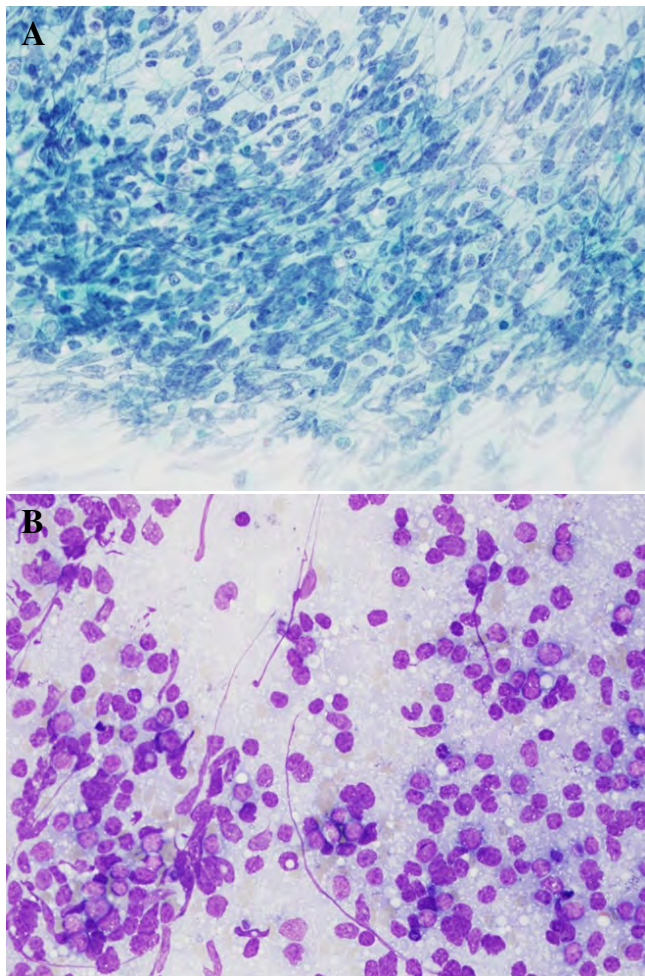
免疫組織化学的検索：腫瘍細胞は CD20・BCL6 陽性、CD5・CD10・MUM1・BCL2 陰性であり、MIB1~90% であった (Photo. 3C, D, Table 1)。

以上の所見より、Diffuse large B cell lymphoma, GCB-type と診断した。

### V. 考 察

本邦における悪性リンパ腫の年間新規罹患者数は 12520 人と推計されている<sup>1)</sup>が、子宮原発悪性リンパ腫はそのなかでも非常にまれな疾患である。非ホジキンリンパ腫において、リンパ節以外の臓器から発生する節外性リンパ腫の頻度は 24% と報告されている<sup>2)</sup>。しかし、そのほとんどが、消化管、鼻咽頭、皮膚に発生するものであり、女性生殖器に発生する頻度は 1% 以下と報告されている<sup>3)</sup>。組織型は、全悪性リンパ腫では DLBCL が 30~40% と報告されているが、子宮原発では 38 例中 25 例 (65.7%) と DLBCL の発生

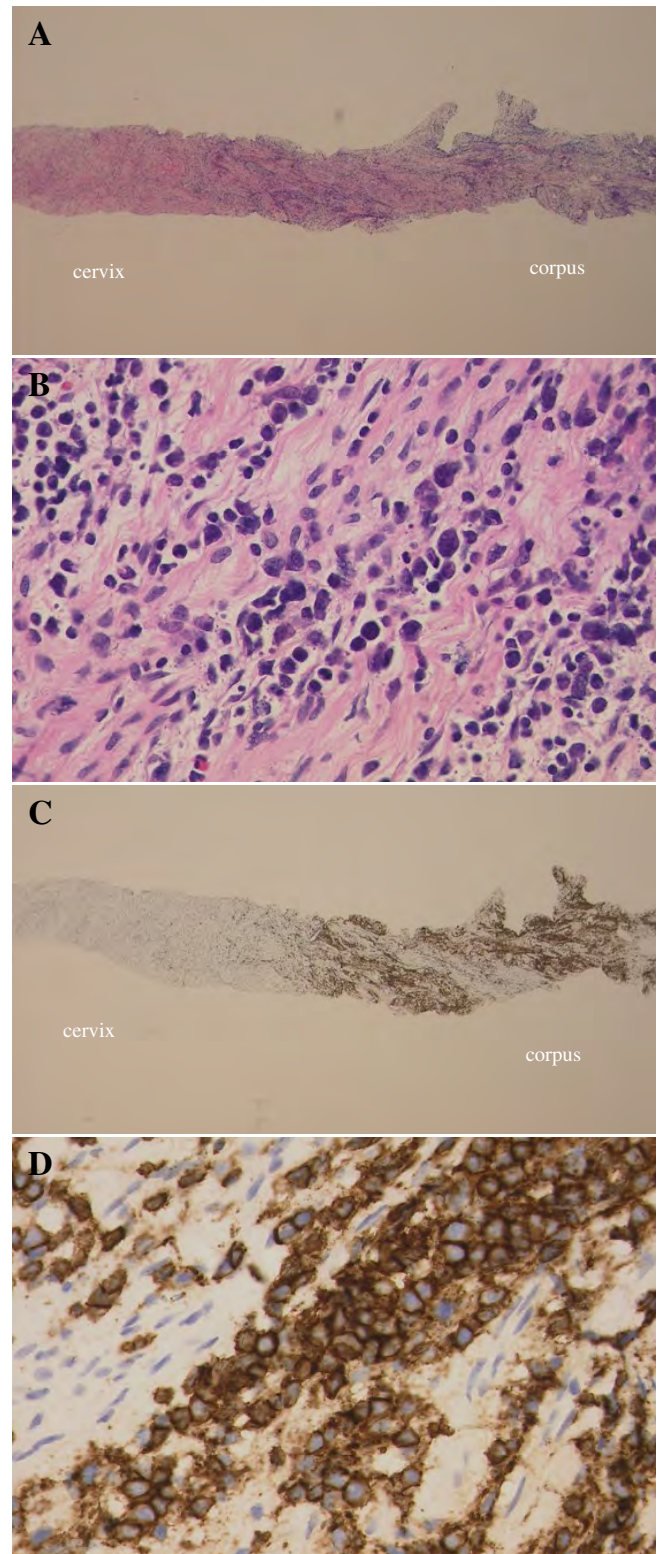




**Photo. 2** Imprint cytology from the needle biopsy  
A large number of small atypical cells with naked nuclei and a high nuclear-cytoplasmic (N/C) ratio were found (A : Papanicolaou stain, ×40, B : Giemsa stain, ×40).

率が高くなっている<sup>4)</sup>。子宮原発とする基準には、①臨床的に子宮に腫瘍があり、②白血病ではなく、③子宮の腫瘍と他の腫瘍との間にはっきりとした間隔があることが条件とされている<sup>5)</sup>。本症例の主病変は、子宮および後腹膜リンパ節、腸間膜であるが、初診時の超音波所見、MRI 所見から子宮に限局しており、骨髓穿刺で白血病は認められず、骨髓浸潤もなかったため、子宮原発の悪性リンパ腫と診断した。

悪性リンパ腫の治療は、化学療法、放射線療法、手術療法などがあるが、治療の主体となるのは抗がん剤を中心とした化学療法である。本症例のような DLBCL に対しては、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブを使用し、高い治療効果を発揮することが知られている。本疾患では急速に腫瘍が増大することが多く、早期に診断をし、治療を開始する必要がある。子宮原発悪性リンパ腫の I



**Photo. 3** Histological findings of the needle biopsy  
Immunohistochemical staining is positive for CD20. A : Loupe findings of the uterus (H-E staining, ×1). B : Histologic findings of the uterine tumor (H-E staining, ×200). C : Loupe findings of the uterus (CD20 staining, ×1). D : CD20 (Immunohistochemical staining, ×200).

**Table 1** Immunohistochemical findings of the needle biopsy

CD20	+	MUM1	-
CD5	-	BCL2	-
CD10	-	BCL6	+
MIB1	~90%		

期, II期の限局期症例に関しては, 評価可能な48例中42例に完全寛解を認め, また長期予後も良好であるとの報告もされている<sup>3)</sup>.

早期診断が重要であるが, 組織採取が難しく診断に苦慮することも多い. 補助診断として, 造影MRI検査の有用性が指摘されている. T1強調画像で低信号, T2強調画像で中等度の信号を呈し, 比較的均一なシグナルを呈する. また, 腫瘍内部の壊死傾向に乏しいため造影効果も早期濃染像を認めることはないとされている<sup>6)</sup>. 本例においても, 同様のMRI所見を得たため, 悪性リンパ腫を疑い, 検査を進めることが可能であった.

子宮原発悪性リンパ腫の症例において, 子宮頸部細胞診, 子宮体部細胞診で異常がとらえられるものは51%と報告されている<sup>4)</sup>. 検出率が非常に低い理由としては, 子宮筋層内に腫瘍細胞が浸潤して増殖するため粘膜面から腫瘍細胞が採取されにくいことが要因と考えられている. また, 組織採取は病型を確認するうえで最重要であるが, 診断にいたった組織採取方法について検討された報告では, 子宮頸部生検7例, 子宮内膜搔爬5例, 円錐切除3例, 子宮摘出10例, 腫瘍核出1例とされており, 診断に苦慮し, 過大な侵襲を与えてしまう場合もあることがうかがえる<sup>7)</sup>. 本症例では, 子宮頸部および子宮内膜細胞診では異常所見は認められず, 開腹手術により組織採取も検討したが, 画像所見上, 悪性リンパ腫を疑ったため, 開腹手術を選択せず, 経子宮頸管の針生検を施行し, 採取した組織から捺印細胞診を提出した.

子宮原発悪性リンパ腫に対する組織採取法としては deep biopsy が推奨されている<sup>8)</sup>. しかし, 針生検の先端をどの程度まで挿入するかに関する有効な指針はない. 体部領域の腫瘍であればキュレットによる搔爬では組織採取は難しいと考えられる. 子宮平滑筋肉腫に対して, 経子宮頸管の針生検が有用であり, 安全に施行できるとする報告<sup>9)</sup>があり, 子宮腫瘍に対する診断手法としては有用であると考えられる. 悪性リンパ腫においても, 針生検は子宮の頸部, あるいは体部においても組織採取が可能であり, 出血もほとんどなく, 安全に検査が遂行できるものと考えられる<sup>10)</sup>.

一般的に, 悪性リンパ腫の細胞診所見は, 比較的均一で小型の類円形腫瘍細胞が孤立散在性に出現し, 細胞質に乏

しく, 核の大きさは小リンパ球の核の2倍か組織球の核よりも大きく, 明瞭な核小体を有するとされている<sup>11)</sup>. 鑑別としては, 濾胞性頸管炎, 小細胞癌, 低分化型腺癌, 白血病などが挙げられる. 本例の細胞像では, 裸核様あるいはN/C比の大きな小型~中型の異型リンパ球を散在性に認め, 悪性リンパ腫と診断したが, 腫瘍細胞の異型性が強いことから, 濾胞性頸管炎とは鑑別可能であり, 上皮性結合を示さず散在性に腫瘍細胞を認められたことから低分化腺癌と鑑別が可能であった. 小細胞癌との鑑別に関しても, 対細胞配列のみられる上皮性結合が出現していない点, 核形態としても核型不整がなく, 核クロマチンも比較的均一に増量していることから鑑別可能と考えられる. リンパ球性白血病との鑑別においては, メイ・ギムザ染色を追加し, アズール顆粒の存在を認めないことから鑑別が可能であった. 以上より, 細胞診において悪性リンパ腫と考えた.

子宮頸部細胞診や子宮内膜細胞診では, 悪性リンパ腫の疑いをもつことは難しいこともあるが, 今回のように針生検を施行し, 組織を確実に採取し, 細胞診, 組織診を施行すると比較的早期に診断をつけることが可能である.

## VI. 結 語

子宮原発悪性リンパ腫と考えられた症例を経験した. 経子宮頸管的に針生検を施行することにより, 簡便かつ安全に組織を採取でき, 細胞診, 組織診を行うことが可能である. 非典型的な子宮腫瘍を診断するために針生検を施行することは有用であると考えられた.

本論文に関して, すべての著者は利益相反状態にありません.

本論文の要旨は, 第53回日本臨床細胞学会秋期大会(2014年11月)で発表した.

## Abstract

**Background** : Primary malignant lymphoma in the female genital tract is a rare disease, and the diagnostic strategy has not been clearly established. We present a case of primary malignant lymphoma of uterus diagnosed by fine needle biopsy (FNB).

**Case** : A 70-year-old woman had a uterine tumor, which was showed relatively homogeneous intensity on both T (1)- and T (2)-weighted magnetic resonance imaging. We suspected a malignant lymphoma of the uterus, and performed a FNB of the uterine tumor. The cytological examination of the biopsied specimen suggested the tumor cells to have originated from small cells with naked nuclei and an increased nuclear-cytoplasmic (N/C) ratio. Immunohistochemically, these cell were positive for CD20 and BCL6, negative for CD5, CD10, BCL2, and

MUM1. These findings confirmed the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma. Mass lesion of the mesentery were detected by the FDG-PET/CT. Clinical stage of this patient was diagnosed with IVBE in the Ann Arbor Staging Classification. The patient was treated with rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine and prednisone.

**Conclusion** : In cases of suspected lymphoma, FNB may be helpful for making the definitive diagnosis.

## 文 献

- 1) Matsuda, A., Matsuda, T., Shibata, A., Katanoda, K., Sobue, T., Nishimoto, H. The Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2008 : A Study of 25 Population-based Cancer Registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol* 2014 ; 44 (4) : 388-396.
- 2) Freeman, C., Berg, J. W., Cutler, S. J. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972 ; 75 : 252-260.
- 3) Frey, N. V., Svoboda, J., Andreadis, C., Tsai, D. E., Schuster, S. J., Elstrom, R., et al. Primary lymphomas of the cervix and the uterus : the University of Pennsylvania's experience and a review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2006 ; 47 : 1894-1901.
- 4) 浅尾有紀, 吉田光代, 松葉悠子, 松川高久, 大鷹美子. 子宮頸部原発悪性リンパ腫の一例. *関東産婦誌* 2013 ; 50 : 177-185.
- 5) Fox, H., More, J. R. Primary malignant lymphoma of the uterus. *J Clin Pathol* 1965 ; 18 : 723-728.
- 6) Ferry, J. A., Young, R. H. Malignant lymphoma, pseudo-lymphoma, and hematopoietic disorders of the female genital tract. *Pathol Annu* 1991 ; 26 (1) : 227-263.
- 7) Vang, R., Medeiros, L. J., Ha, C. S., Deavers, M. Non-Hodgkin's lymphomas involving the uterus : a clinicopathologic analysis of 26 cases. *Mod Pathol* 2000 ; 13 (1) : 19-28.
- 8) Hanprasertpong, J., Hanprasertpong, T., Thammavichit, T., Kongkabpan, D., Tungsinmunkong, K., Chandeying, N. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008 ; 9 (2) : 363-366.
- 9) Yoshida, C., Ichimura, T., Kawamura, N., Nakano, A., Kasai, M., Sumi, T., et al. A scoring system for histopathologic and immunohistochemical evaluations of uterine leiomyosarcomas. *Oncol Rep* 2009 ; 22 (4) : 725-731.
- 10) Halfiz, M. A., Rupp, M., Khalluf, E., Wood, C. Fine needle aspiration biopsy in the evaluation of lymphoma presenting as an ovarian and uterine mass. *Acta Cytol* 1988 ; 32 (4) : 540-542.
- 11) 毛利 昇, 森 茂郎, 菊池昌弘. 6. びまん性リンパ腫, 細胞型 (B). 新・悪性リンパ腫アトラス 第2版. 文光堂 : 東京 ; 2000. 80-81.

## 症 例

## 円錐切除後の細胞診を契機に診断確定された 子宮頸部“胃型”粘液性腺癌の1例

小島 淳美<sup>1)</sup> 佐藤 正和<sup>2)</sup> 田母神佐智子<sup>2)</sup> 大亀 真一<sup>3)</sup>

白山 裕子<sup>3)</sup> 竹原 和宏<sup>3)</sup> 野河 孝充<sup>3)</sup> 寺本 典弘<sup>4)</sup>

岩手医科大学医学部産婦人科<sup>1)</sup>, 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター検査科<sup>2)</sup>,

同 婦人科<sup>3)</sup>, 同 病理科<sup>4)</sup>

**背景:** 子宮頸部胃型腺癌は内子宮口付近で内向性に発育する傾向があり, 早期病変は生検組織診による診断確定が難しく, 円錐切除術が施行されることも多い。

**症例:** 40歳代後半, 4経妊2経産. 不正性器出血を主訴に前医を受診し, 子宮頸部細胞診で腺異形成を疑われたために紹介された. 経陰超音波断層法では頸管内に小嚢胞の集簇が認められた. 当院外来における細胞診では異型腺細胞, 生検組織診では腺異形成と診断され, 円錐切除術では異型を伴わない分葉状頸管腺過形成と診断された. このため経過観察とされていたが, 円錐切除後8ヵ月の細胞診で腺癌を疑う細胞が認められた. 引き続き行われた生検では診断が確定されず, さらに3ヵ月後の再検査で上皮内癌と診断された. 子宮全摘術が施行され, 組織学的検索の結果約2cmの範囲で浸潤する胃型腺癌が確認された. 病変の主座は内子宮口に存在しており, 円錐切除後の癒痕部付近では浸潤癌は認められなかった. 術後6年間再発を認めていない。

**結論:** 早期の胃型腺癌は円錐切除では主病変が含まれず, 診断確定が困難なことがあるため, 結果が陰性であっても精査の継続あるいは慎重な経過観察が必要である。

**Key words :** Cervical adenocarcinoma, Cytology, Conization, Gastric type, Case report

### I. はじめに

近年, 子宮頸癌全体に占める腺癌の割合は増加傾向にあるが<sup>1)</sup>, その多くは扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma : SCC) と同様にヒトパピローマウイルス (human papillomavirus ; HPV) 感染に関連するものであると考えられている<sup>2)</sup>. 腺癌の発生機序や自然史については不明な点が多く, コルポスコピーにより視認することがしばしば困難で, 前がん病変や早期病変の生検診断は SCC と比較して容易でない. そのため, 異型腺細胞が認められた場合は, 生検結果が陰性であっても円錐切除が施行されることがある. しかし, 改訂 WHO 分類第4版に新たに頸部腺癌の亜型として加わった胃型腺癌 (gastric type adenocarcinoma : GAS) は病変の主座が内子宮口付近に存在するため, 円錐切除で

A case of gastric type adenocarcinoma of the uterine cervix diagnosed by subsequent cytology after initial conization

Atsumi KOJIMA<sup>1)</sup>, M. D., Masakazu SATO<sup>2)</sup>, C. T., I. A. C., Sachiko TAMOGAMI<sup>2)</sup>, C. T., J. S. C., Shinichi OKAME<sup>3)</sup>, M. D., Yuko SHIROYAMA<sup>3)</sup>, M. D., Kazuhiro TAKEHARA<sup>3)</sup>, M. D., Takayoshi NOGAWA<sup>3)</sup>, M. D., Norihiro TERAMOTO<sup>4)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Iwate Medical University

<sup>2)</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>3)</sup>Department of Gynecology,

<sup>4)</sup>Department of Pathology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

論文別刷請求先 〒791-0280 愛媛県松山市南梅本町甲160 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター病理科 寺本典弘

平成27年1月26日受付

平成27年7月15日受理

も診断に苦慮することが多い。今回われわれは、浸潤部が内子宮口近くに存在したため円錐切除で分葉状頸管腺過形成 (lobular endocervical glandular hyperplasia ; LEGH) のみしか検出されなかったが、その後の細胞診で浸潤腺癌が疑われたために子宮全摘術を施行した症例について、胃型腺癌の診断における細胞診の役割に対する考察とともに報告する。

## II. 症 例

患 者：48歳，女性，4経妊2経産。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：父，前立腺癌。

現病歴：前医にて定期的に子宮頸部細胞診を施行されていたが，前年までは異常を指摘されていなかった。今回，不正性器出血を主訴に前医を受診し，頸部細胞診において腺異形成を疑われたため，当院に受診紹介された。内診では子宮は鶏卵大で，両側付属器に明らかな腫大は触知されなかった。膣分泌物は少量で，子宮腔部には軽度のびらんを認めた。細胞診では上皮内癌あるいは腺異形成を疑う所見であった。コルポスコピーでは1時方向に軽度の白色上皮とモザイクを認めたため，これを生検したが扁平上皮化生との診断であり，頸管搔爬検体において上皮内腺癌が疑われた。免疫組織化学的にはp16<sup>INK4a</sup>は陰性で，HPV16/18型に対する*in situ* hybridizationも陰性であった。経膣超音波断層法では子宮頸管内に多発小嚢胞の集簇を伴う高輝度領域が観察され，LEGHが疑われる所見であった。円錐切除術による組織診断もLEGHであり，軽度の異型を有するものの，腺異形成や上皮内癌と診断しうる病変は認められなかった。そのため，経過観察が行われたが，円錐切除後8ヵ月の細胞診で浸潤腺癌の可能性が否定できない細胞が検出された。このときの組織診では腺異形成の診断であり，3ヵ月後（術後11ヵ月）の再検査で上皮内腺癌と診断され，浸潤腺癌も疑われた。この際に施行された細胞診においても浸潤癌の可能性が否定できなかったため，拡大子宮全摘出術および両側付属器摘出術が施行され，GASが確認された。術後6年間再発を認めていない。

## III. 細胞学的所見

円錐切除前：軽度の炎症細胞の出現を伴う比較的清明な背景に，核の腫大を伴う異型頸管腺細胞の集塊が散見される。柵状集塊では核形不整，小型核小体，核の重層化，配列の乱れなどが認められた。細胞内粘液をもつものはみられなかった。背景が清明であること，上皮内腺癌を思わせ

る細胞形態から，上皮内腺癌が疑われた。そのほか，黄色粘液を含有する円柱細胞で構成される配列の整った大型集塊が認められ，配列不整や核異型を有する集塊が混在していた (Photo. 1)。

円錐切除後 (8ヵ月)：前回に比較して核の腫大と核小体の腫大が目立ち，極性の判別困難な配列の不整が観察された (Photo. 2)。

円錐切除後 (11ヵ月)：炎症に乏しく比較的清明な背景に，細胞の腫大と著明な核小体を伴う異型頸管腺細胞が散見された。多くは上皮内癌を示唆する細胞像であったが，比較的多形性に富む粘液細胞も混在していたことから浸潤性粘液性腺癌が示唆された (Photo. 3)。

## IV. 肉眼および病理学的所見

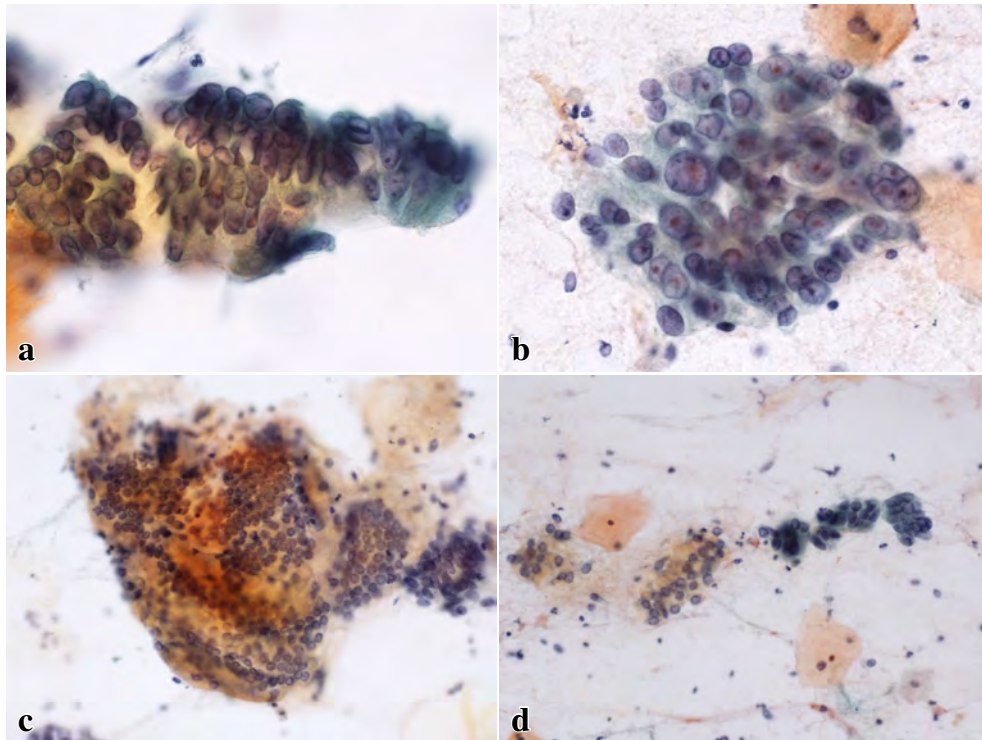
円錐切除標本：豊富な細胞質内粘液を有する円柱細胞で構成される腺管の分葉状増殖が認められたことから，LEGHと診断された (Photo. 4)。上皮内腺癌など腫瘍性病変はみられなかった。追加の搔爬検体による組織診においても異型腺の増生は認められなかった。

摘出子宮標本：肉眼的には，腫瘍形成や潰瘍などは明らかではなかったが，組織学的には内子宮口付近を主座として壁全層近くにわたって2cm程度の範囲で腺癌浸潤が観察され，主に前壁で上皮内癌成分が浸潤癌と繋がって外子宮口方向に広がっていたが，円錐切除後の癒痕部までは達していなかった (Photo. 5)。腫瘍細胞は円柱状で，豊富で淡明ないし淡好酸性の細胞質を有し，細胞境界が明瞭であることからGASの組織診断が確定した。腫瘍細胞の核は空胞状で，核小体が明瞭であった (Photo. 6)。

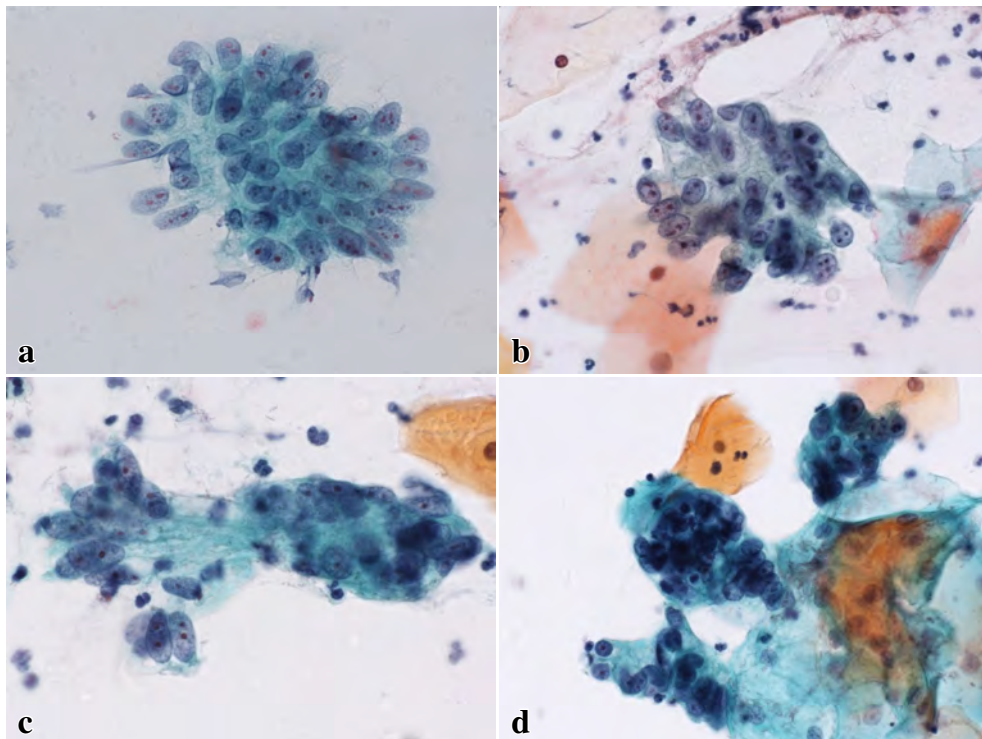
## V. 考 察

円錐切除術の元来の目的は，扁平上皮円柱上皮境界 (squamo columnar junction ; SCJ) を全周にわたって検索することにある。扁平上皮系であれば，腺系であれば，HPV感染に起因する子宮頸癌はSCJより発生すると考えられ，生検組織で病変が検出されない例であっても，円錐切除術を施行してこの領域を検索することにより最高病変の診断確定が可能である。これに対して，今回われわれが経験した症例では，GASがSCJから離れた内子宮口付近に存在していたため，円錐切除術では検出できず，診断はLEGHにとどまった。

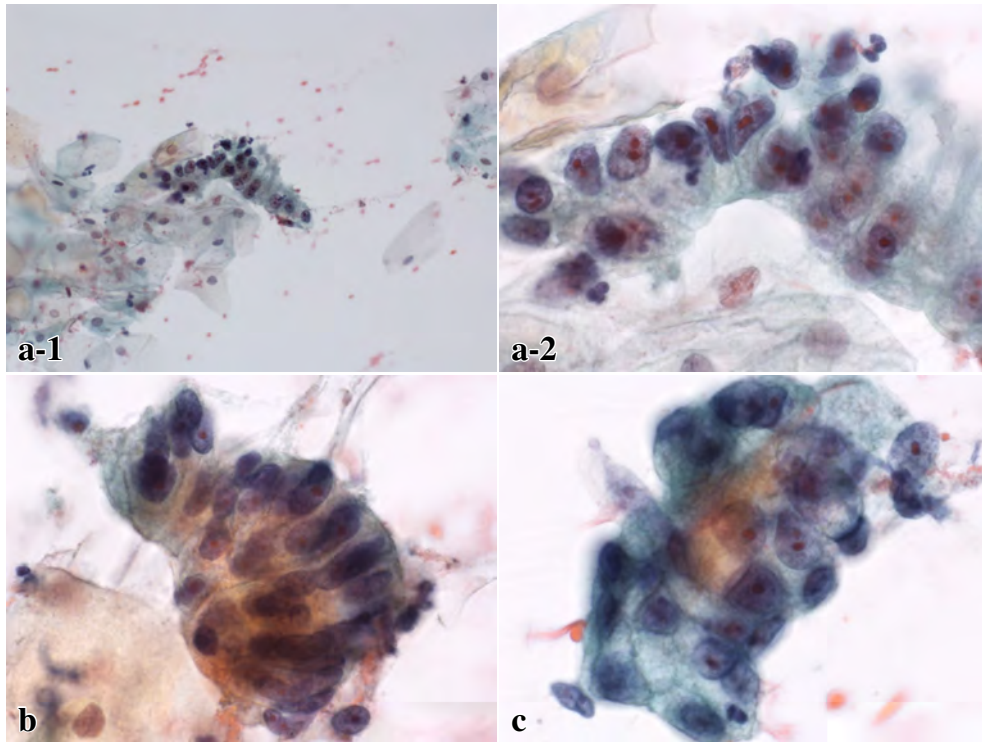
GASは最近改訂されたWHO分類 (第4版) に記載された新しい子宮頸部腺癌の亜型で，組織学的に「細胞質がきわめて豊富で淡明ないしは淡好酸性」で「細胞境界が明瞭」



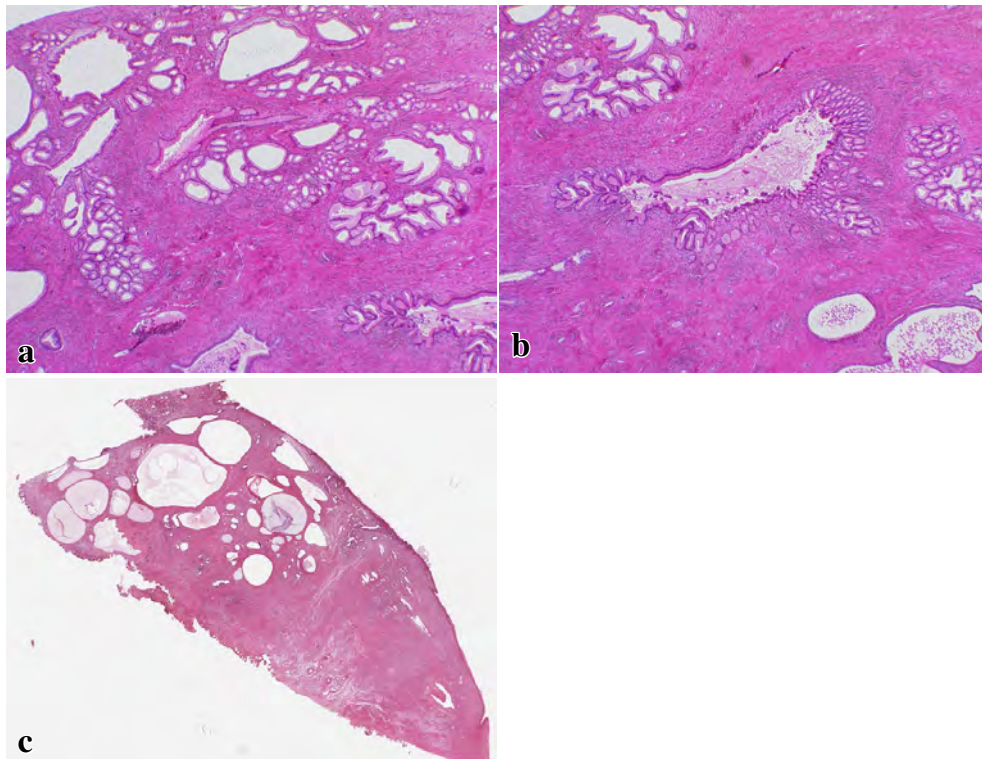
**Photo. 1** Cytological findings of the uterine cervical smear before conization. a : Crowded cluster of abnormal glandular cells showing pseudostratification. b : Round to oval nuclei with prominent nucleoli. c : Large clusters of glandular cells with yellowish intracellular mucin, suggestive of LEGH. d : Comparison of two patterns of cells (Pap. staining, original magnification,  $\times 400$ ).



**Photo. 2** Cytological findings of the uterine cervical smear obtained eight months after conization. a : Nuclear feathering suggestive of adenocarcinoma *in situ*. b, c : Some clusters contain cells with oval nuclei and prominent nucleoli, showing loss of polarity. d : Cluster of cells with crowded overlapping oval nuclei (Pap. staining, original magnification,  $\times 400$ ).

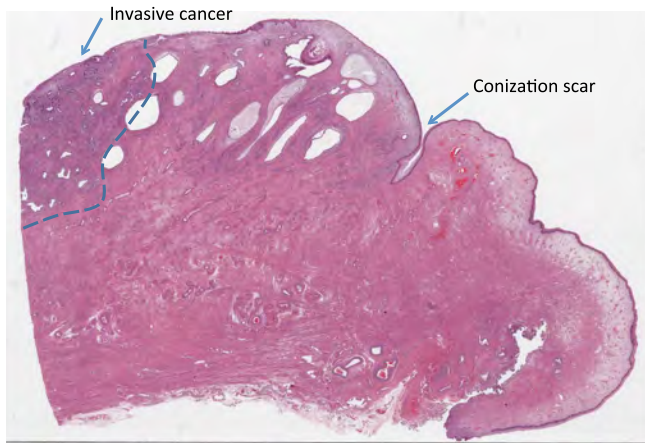


**Photo. 3** Cytological findings of the uterine cervical smear obtained 11 months after conization. a : Cluster of abnormal cells with enlarged, variably sized nuclei with prominent or macronucleoli. b : Cluster of cells with crowded overlapping oval nuclei. c : Atypical cells with intracellular mucin (Pap. staining, original magnification, a-1 :  $\times 100$ , a-2, b, c :  $\times 400$ ).



**Photo. 4** Histological findings of the cone biopsy specimen. a : Lobular proliferation of small- to moderate-sized glands. b : Glands are centered around a larger central gland. c : There is no LEGH component at the resection end (H & E staining, original magnification, a :  $\times 10$ , b :  $\times 20$ , c : panoramic view).

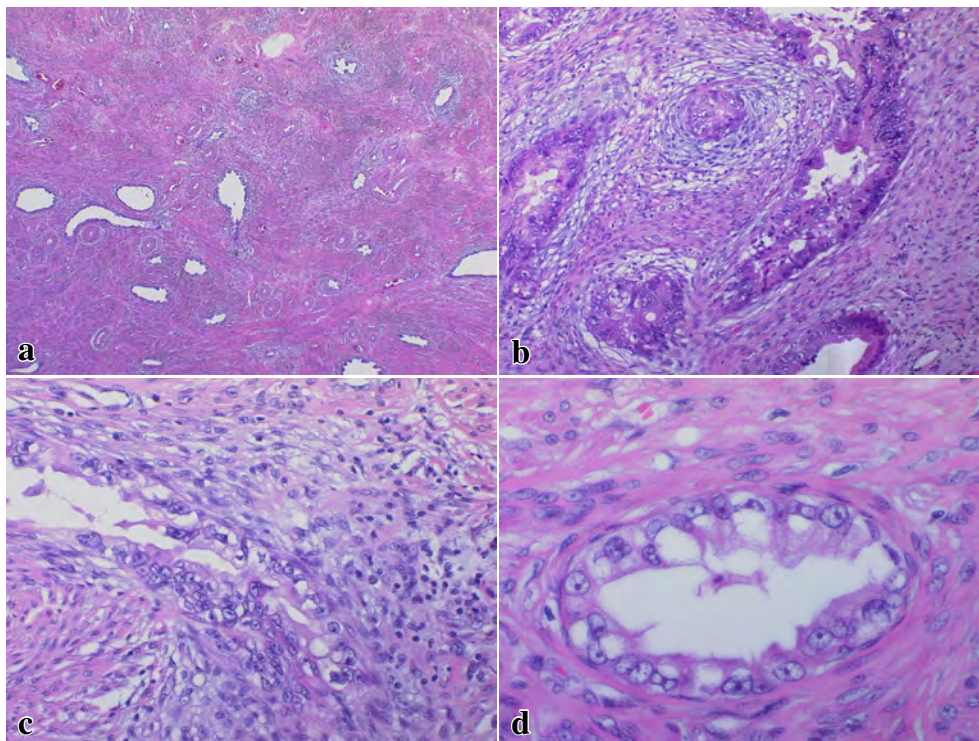
な粘液腺癌として定義される。WHO分類ではGASはいわゆる“悪性腺腫”として知られる最小偏倚腺癌（minimal deviation adenocarcinoma；MDA）を内包し、臨床的には予後不良<sup>3)</sup>でHPV非依存性の腫瘍として知られている<sup>4,5)</sup>。MDAとLEGHが併存する例<sup>6,7)</sup>やHPV陰性腺癌と併存するLEGHの報告<sup>8)</sup>、LEGHの本体がGASと同様に胃型形質を



**Photo. 5** A panoramic view of the cervix. The invasive lesion was located away from the conization scar where LEGH had been observed (H & E staining).

示す幽門腺化生である事実、などから、LEGHがGASの発生源地であると考えられている。と同時にLEGHはGASの重大な鑑別疾患でもある。

初期のGASは内子宮口付近で周囲境界明瞭な腫瘍を形成せずに浸潤性発育を示すものが多く、組織検体採取が困難なことから、術前の生検で組織診断を確定することが困難なことがある。円錐切除はMDAの診断においても有効であると報告されているが<sup>9)</sup>、内子宮口付近に局在する腫瘍の確定診断方法としての円錐切除術には限界があり、標的となる病変が採取されないこともしばしばである。内子宮口付近にある病変に対する組織検索法として、深部に及ぶ円錐切除術や柵状切除などの有用性が報告されているが<sup>10)</sup>、深部に及ぶ円錐切除術は、その後の妊娠に与える影響や月経異常などの合併症のリスクを考慮する必要がある。一方で、その鑑別疾患となるLEGHの頻度は明らかでない。良悪性疾患の子宮全摘組織の後方視野的検索の結果から頻度を0.77%とする報告があり<sup>11)</sup>、比較的頻度の高い病変といえる。そのため、LEGHにとどまる可能性が高い症例における侵襲が高い切除は可能なかぎり回避する必要がある。現時点でLEGHなどの胃型形質を有する良性病変（変化）とGASを鑑別する有用なマーカーが存在しないこ



**Photo. 6** Histological findings of the hysterectomy specimen. a : Neoplastic glands with deep stromal invasion. b : Some glands are surrounded by a loose reactive stroma. c : The tumor composed of cells with clear and voluminous cytoplasm and distinct cell borders, features consistent with gastric-type cervical adenocarcinoma. d : The cells are rich in mucin and contain variably shaped nuclei with prominent nucleoli (H & E staining, original magnification, a :  $\times 12.5$ , b :  $\times 200$ , c,d :  $\times 400$ ).



とを考慮すると, 細胞診による形態観察の担う役割は依然として大きいといえる<sup>12,13)</sup>.

子宮頸部細胞診は, 元来は扁平上皮病変の検出を目的として行われた診断法であり, 頸管内に存在する腺病変の早期診断には限界があるとされてきた<sup>14)</sup>. しかし, 子宮頸癌における腺癌の頻度は近年上昇傾向にあるため, その検出のための診断アルゴリズムの再構築が必要である. 本例の初診細胞診は, 診断当時には“腺異形成”と診断されたが, 今回の review による診断は AIS であり, 鑑別診断としては atypical LEGH もしくは MDA が挙げられた. 細胞診において腺癌が疑われれば, MRI 検査を行うことによって, 通常の内頸切除では診断困難な内子宮口付近の内頸部に胃型病変の腫瘍が描出され, GAS の診断契機となることがある. 顕著な嚢胞性病変を伴わない症例では, 経陰超音波断層法での評価が難しい場合もあり, 細胞診で胃型病変を推定することは, 術前検査における modality を決定するうえで重要と考えられる.

腺癌細胞を検出するための採取器具としては, サイトブラシやサーベックスブラシが推奨されており<sup>15)</sup>, これらの器具を用いて適切な部位からの細胞採取を行う必要がある. 今回のわれわれの経験は, 異型腺細胞が認められた場合には腺癌の発生部位を考慮した細胞採取が重要であること, 臨床像や画像所見から組織型を想定して細胞像を解釈する必要があることを示している. すなわち, LEGH の併存が示唆される場合には組織型として GAS ないし MDA を念頭におくことが望ましい. 内子宮口付近を病変の主座とする GAS の細胞診やコルポスコピーによる非侵襲的な早期診断は難しいが, 一方で, 初回円錐切除が陰性の場合においても, 切除後頸管側からの細胞診を繰り返しながら慎重な経過観察を行うことによって診断確定が期待できる. 特に, 妊孕性温存を考慮する必要がある症例では一期的な深部円錐切除の適応は推定組織型と手技のメリット, デメリットを考慮するべきである.

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません.

謝辞 本症例の診療状況につきご教示いただいた, 横山 隆先生に深謝申し上げます.

## Abstract

**Background:** Gastric type adenocarcinoma (GAS) is a novel subtype of cervical carcinoma, which typically shows an infiltrative pattern and arises away from the squamocolumnar junction (SCJ). Because of these characteristics, it is sometimes difficult to make the diagnosis from biopsy specimens, even those obtained by cone biopsies.

**Case:** A 48-year-old woman consulted a gynecological clinic with the complaint of genital bleeding. Cervical cytology was performed, which revealed atypical glandular cells. She was referred to our hospital and a cone biopsy revealed the diagnosis of lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH). The doctor followed her up without hysterectomy, and a cytology examination carried out eight months after the initial conization revealed features suggestive of adenocarcinoma.

Hysterectomy was performed, and examination of the resected specimen revealed a GAS of the cervix measuring 2 cm in diameter. The main location of the lesion was the internal os, and no evidence of invasive cancer was found near the conization scar. At present, six years since the surgery, the patient remains alive without any evidence of recurrence.

**Conclusion:** The early diagnosis of GAS is sometimes difficult even if we perform the cone biopsy and, even if the result was negative, careful follow-up is necessary subsequently.

## 文 献

- 1) 婦人科腫瘍委員会報告. 2012年度患者年報. 日産婦会誌 2014; 66 (3): 995-1038.
- 2) Castellsague, X., Diaz, M., de Sanjose, S., Munoz, N., Herrero, R., Franceschi, S., et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 303-315.
- 3) Kojima, A., Mikami, Y., Sudo, T., Yamaguchi, S., Kusanagi, Y., Ito, M., et al. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. Am J Surg Pathol 2007; 31: 664-672.
- 4) Kusanagi, Y., Kojima, A., Mikami, Y., Kiyokawa, T., Sudo, T., Yamaguchi, S., et al. Absence of high-risk human papillomavirus (HPV) detection in endocervical adenocarcinoma with gastric morphology and phenotype. Am J Pathol 2010; 177: 2169-2175.
- 5) Park, K. J., Kiyokawa, T., Soslow, R. A., Lamb, C. A., Oliva, E., Zivanovic, O., et al. Unusual endocervical adenocarcinomas: an immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. Am J Surg Pathol 2011; 35: 633-646.
- 6) Mikami, Y., Kiyokawa, T., Hata, S., Fujiwara, K., Moriya, T., Sasano, H., et al. Gastrointestinal immunophenotype in adenocarcinomas of the uterine cervix and related glandular lesions: a possible link between lobular endocervical glandular hyperplasia/pyloric gland metaplasia and 'adenoma malignum'. Mod Pathol 2004; 17: 962-972.
- 7) Kawauchi, S., Kusuda, T., Liu, X. P., Suehiro, Y., Kaku, T., Mikami, Y., et al. Is lobular endocervical glandular hyperplasia a cancerous precursor of minimal deviation adenocarcinoma? a comparative molecular-genetic and immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 2008; 32: 1807-1815.
- 8) Nara, M., Hashi, A., Murata, S., Kondo, T., Yuminamochi, T.,

- Nakazawa, K., et al. Lobular endocervical glandular hyperplasia as a presumed precursor of cervical adenocarcinoma independent of human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol* 2007 ; 106 : 289-298.
- 9) Sasajima, Y., Mikami, Y., Kaku, T., Kiyokawa, T., Ohishi, Y., Hamada, T., et al. Gross features of lobular endocervical glandular hyperplasia in comparison with minimal-deviation adenocarcinoma and stage I b endocervical-type mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Histopathology* 2008 ; 53 : 487-490.
- 10) 齊藤文誉, 田代浩徳, 園田直子, 大竹秀幸, 片瀨秀隆. 悪性腺腫との鑑別を要する子宮頸部病変の確定診断を目的とした trachelotomy 下の子宮頸部生検術. *日婦腫瘍雑誌* 2008 ; 26 : 135-140.
- 11) Mikami, Y., Hata, S., Melamed, J., Fujiwara, K., Manabe, T. Lobular endocervical glandular hyperplasia is a metaplastic process with a pyloric gland phenotype. *Histopathology* 2001 ; 39 : 364-372.
- 12) Mikami, Y., Minamiguchi, S., Teramoto, N., Nagura, M., Haga, H., Konishi, I. Carbonic anhydrase type IX expression in lobular endocervical glandular hyperplasia and gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix. *Pathol Res Pract* 2013 ; S0344-0338 : 331-337.
- 13) Liao, S. Y., Rodgers, W. H., Kauderer, J., Darcy, K. M., Carter, R., Susumu, N., et al. Endocervical glandular neoplasia associated with lobular endocervical glandular hyperplasia is HPV-independent and correlates with carbonic anhydrase-IX expression : a Gynaecological Oncology Group Study. *Br J Cancer* 2013 ; 108 : 613-620.
- 14) 日本産科婦人科学会, 編. 子宮頸癌取扱い規約. 東京 : 金原出版 ; 2012.
- 15) 藤田正志, 大原関利章, 安田 貢, 久布白兼行, 高橋 啓. 子宮腔部細胞診採取器具による頸管腺細胞の出現差について. *日臨細胞会誌* 2011 ; 50 : 134-135.
-

## 症 例

## 若年性節性濾胞辺縁帯リンパ腫の2例

小島 勝己<sup>1)</sup> 竹下 盛重<sup>2)</sup> 榊 保彦<sup>3)</sup> 松本 慎二<sup>1)</sup>  
 大石 朋子<sup>1)</sup> 原川 政彦<sup>1)</sup> 相知 優子<sup>1)</sup> 鍋島 一樹<sup>2)</sup>

福岡大学病院病理診断科・病理部<sup>1)</sup>, 福岡大学医学部病理学講座<sup>2)</sup>, 佐賀県医師会成人病センター臨床検査部<sup>3)</sup>

背景：節性濾胞辺縁帯リンパ腫 (nodal marginal zone lymphoma, 以下 NMZL) はまれな腫瘍で, 年齢中間値は 60 歳で中～高齢層に発生する. 今回, 30 歳以下の NMZL を 2 例経験したので報告する.

症例：症例 1, 19 歳, 男性, 頸部リンパ節腫大があり, 穿刺吸引細胞診にて陰性, 組織球性壊死性リンパ節炎を疑うも頸部リンパ節の摘出術が行われた. 組織学的には反応性傍濾胞過形成の診断であったが, 再検し NMZL と診断した. 症例 2, 27 歳, 男性, 頤下腫瘤を認め腫瘍摘出術が行われた. 捺印細胞診にて疑陽性, 病理組織診断は NMZL であった. 細胞像では, 症例 1, 2 ともに中・大型の異型リンパ球と多くの小リンパ球の混在が認められた. 強拡大での観察で核型不整や核の切れ込みやクロマチンの不均等分布があり, ギムザ染色で単球様の明るい細胞質を認めた.

結論：2 例とも 30 歳以下に発症したきわめてまれな B 細胞性腫瘍であり, 細胞学的に反応性リンパ節炎との鑑別を要し, 対物 100 倍 (油浸) 強拡大での詳細な観察が大切であった.

**Key words** : Cytology, Lymph node, Nodal marginal zone lymphoma, Case report

## I. はじめに

節性濾胞辺縁帯リンパ腫 nodal marginal zone lymphoma (NMZL) はまれな腫瘍で, リンパ球系腫瘍の 1.8% にすぎない<sup>1-3)</sup>. また, 単球様 B 細胞性リンパ腫 (monocytoid B-cell lymphoma), 傍濾胞 B 細胞性リンパ腫 (parafollicular B-cell lymphoma) と同義語として紹介されている<sup>4)</sup>. 細胞

診断では反応性リンパ節炎との鑑別が難しく, 組織診断においても確定診断に苦慮する疾患である.

若年者に発症することはまれであり, 小児期例では paediatric NMZL として WHO 分類に記載されている<sup>4)</sup>.

## II. 症 例 (Table 1)

## 症例 1

19 歳, 男性, 頸部リンパ節の腫大があり, 穿刺吸引細胞診にて陰性, 組織球性壊死性リンパ節炎を疑い頸部リンパ節の摘出術が行われた. 病理組織診断は反応性傍濾胞過形成の診断であった. 再度頸部のリンパ節腫大を認めたため再摘出術が行われた. 病理診断は組織球性壊死性リンパ節炎もしくは猫ひっかき病が疑われた. 当施設に診断の依頼があり, 精査の結果 NMZL と診断した. 治療は腫瘍摘出術のみで化学療法はされていない.

## 症例 2

27 歳, 男性, 頤下リンパ節 (Photo. 3a) に気づき, 徐々に増大, 超音波エコーで結節性腫瘍 (Photo. 3b) が認められ, 腫瘤 (20×10×5 mm) の摘出術を行い, その捺印細胞

Two cases reports of young adult nodal marginal zone lymphoma  
 Katsumi KOBATA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Morishige TAKESHITA<sup>2)</sup>, M. D.,  
 Yasuhiko SAKAKI<sup>3)</sup>, C. T., I. A. C., Shinji MATSUMOTO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C.,  
 Tomoko OISHI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Masahiko HARAKAWA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C.,  
 Yoko OCHI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Kazuki NABESHIMA<sup>2)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Division of Diagnostic Pathology/Department of Pathology, Fukuoka University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

<sup>3)</sup>Department of Clinical Medicine, Saga Prefectural Medical Association Health Evaluation Center

論文別刷請求先 〒 814-0180 福岡市城南区七隈 7 の 45 の 1 福岡大学病院病理診断科・病理部 小島勝己

平成 27 年 2 月 4 日受付

平成 27 年 7 月 16 日受理

Table 1 Clinical profiles of 2 cases of nodal marginal zone lymphoma

Case	Age	Gender	Regional lymph nodes	Size (mm)	Cytological diagnosis	Histological diagnosis	HCV	LDH	Soluble IL-2R
1	19	M	Side neck	13×12×12	Negative	NMZL	—	128	nd
2	27	M	Submental	20×10×5	Suspicious	NMZL	—	251	251

NMZL : nodal marginal zone lymphoma, nd : not done

診を実施した結果、疑陽性、悪性リンパ腫を疑った。組織診断はNMZLであった。治療は腫瘍摘出術のみで化学療法はされていない。

### III. 細胞所見 (Table 2)

症例1, 2ともに類似した細胞像であり、弱拡大において小(50%)、中(30%)、大(20%)の割合でリンパ球を認めるが、小リンパ球は成熟なリンパ球であり(Photo. 1a, 4a)、強拡大(油浸)(Photo. 1b, c, d, 4b)で中・大型リンパ球に切れ込みのある不整形の核およびクロマチンの不均等分布を認め、核小体がみられた。症例2のギムザ染色の弱拡大で各段階のリンパ球の約10%に大型細胞に淡明な細胞質を認めた(Photo. 4c, d)。

### IV. 組織像

2例ともに胚中心を取り巻くマントル帯に隣接した傍濾胞域に中・大型の異型リンパ球がびまん性に認められ(Photo. 2a, 5a)、核は単球様のくびれをもつ不整形で明瞭な核小体が認められた(Photo. 2b, 5b)。

### V. 免疫組織学的所見 (Table 3)

2例ともにB細胞性マーカーであるCD20(Photo. 5c)、CD79aおよびBcl-2、MUM-1(Photo. 2c)、MIB-1(Photo. 2d)が陽性であり、リンパ球性マーカーのCD43に陽性に染まり(Photo. 5d)、CD3、CD10、bcl-6、CD5、CD23、kappa鎖、lambda鎖は陰性であった。病変部のMIB-1陽性率はそれぞれ約50%であった。

### VI. 染色体所見

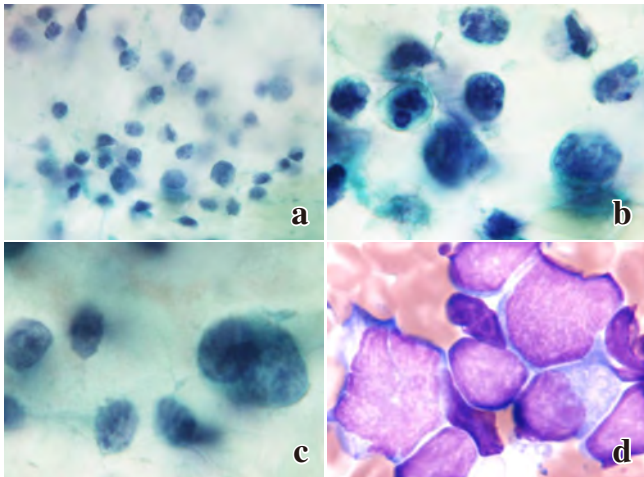
症例2では、染色体の約7割に1番染色体短腕の36領域(1p36)に相手不明な付加的異常(add)が認められ、これに加えてtrisomy12および16がみられ、悪性が示唆された。

## VII. 考察

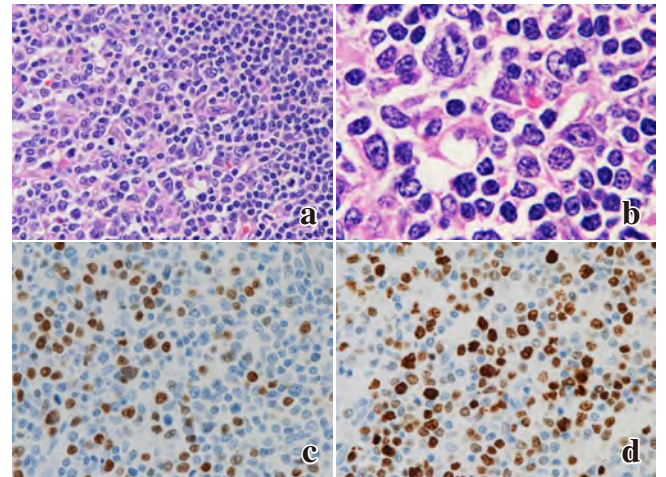
NMZLはリンパ節腫脹を特徴とする節性B細胞リンパ腫であり、診断時に節外病変、脾臓への浸潤を認める症例は除外される。欧米ではC型肝炎ウイルス(HCV)の関与が20~24%の症例で報告されているが<sup>1,5)</sup>、自験2例ともにHCVは抗原抗体ともに陰性であった(Table 1)。臨床症状はほとんどが無症状であり、局所および全身リンパ節腫脹で発症する。年齢の中間値は58~62歳、女性に多く発症する悪性リンパ腫であるが<sup>1)</sup>、自験2例ともに30歳以下に発生した。小児に発生するNMZLはきわめてまれな腫瘍であり、成人とは異なる臨床病理学的特徴を有し、男児に圧倒的に多い<sup>4)</sup>。さらに、頭頸部リンパ節腫脹で発症し、90%の症例が病期Iと報告されている<sup>4,6)</sup>。早期発見例が多く、化学療法がきわめて効果的で、97%の5年生存率を有する<sup>7)</sup>。細胞の起源は濾胞辺縁帯および濾胞間のB細胞が主体であり、リンパ濾胞構造が保たれる。形態的には単球様B細胞もしくは中型もしくは大型B細胞からなる。

細胞所見では、症例1は穿刺吸引細胞診像で小・中・大型のリンパ球が多く認められ、これらの各段階のリンパ球の出現パターンは反応性リンパ節炎に類似した。しかしながら、中・大型リンパ球の核は核小体があり、切れ込みや2核の細胞を認め、核クロマチンは細かく、不均等分布を示した。これらの所見は反応性リンパ節炎にはみられないことより腫瘍性病変を疑った<sup>8)</sup>。症例2でも同様の所見を示したが、小型の成熟リンパ球が全体の50%を占めたことで細胞学的に疑陽性と診断する要因となった。ギムザ染色では、10%の大型リンパ球は核が不整で単球様の淡明な細胞質を認めたことより腫瘍性病変を疑いえた。

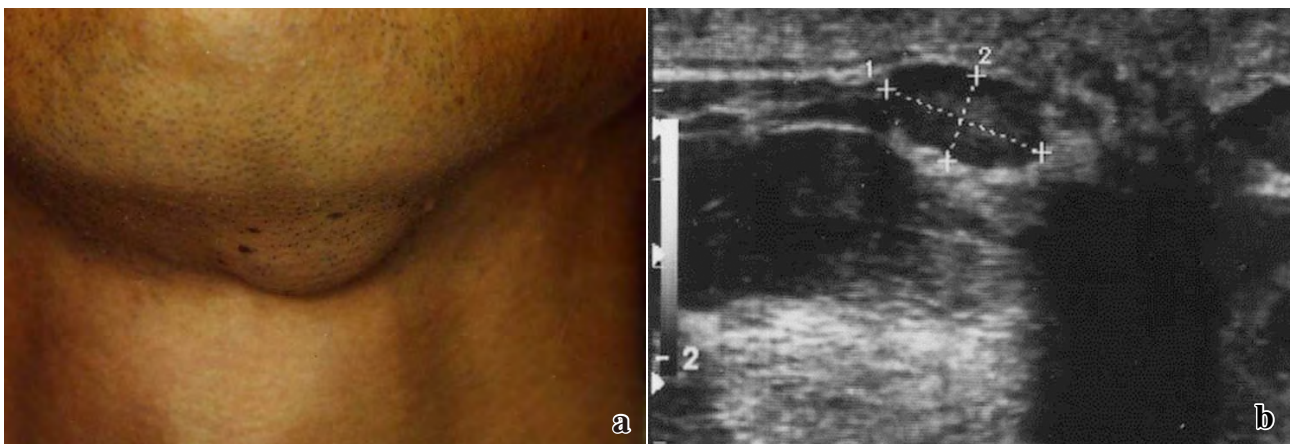
組織学的には、NMZLは反応性リンパ濾胞を残し、傍濾胞域の拡大が認められ、傍濾胞域に中・大型の核異型を示す腫瘍細胞を認める<sup>4)</sup>。これらの細胞は核形不整や核の切れ込みを有し、明瞭な核小体を認める。症例では胚中心進展性異形成様病変があり、異型細胞が濾胞内に浸潤して認める<sup>4)</sup>。リンパ濾胞が残存するため反応性リンパ節炎の鑑別が難しいが、傍濾胞域の拡大と中・大型異型リンパ球の有無の観察が必要と考えられた。



**Photo. 1** Case 1. a : FNA specimen of neck lymph node showing medium-sized and large tumor cells with irregular and cleaved nuclei (Papanicolaou staining, ×40). b, c : Infiltrating lymphocytes showing hyperchromatic nuclei with coarse clumping chromatin, cleaved and paired nuclei (Papanicolaou staining, ×100). d : Infiltrating lymphocytes showing large cleaved nuclei and basophilic cytoplasm (Giemsa staining, ×100).



**Photo. 2** Case 1. a : Histologically, atypical lymphocytes of marginal zone having medium-sized and large nuclei in the left. The primary lymph follicles are seen in the right (H-E staining, ×40). b : Atypical lymphoid cells have medium-sized and large nuclei with irregular and cleaved nuclear contour and prominent nucleoli (H-E staining, ×100). c, d : Immunohistochemical staining shows a positive reaction to MUM-1 (c) and MIB-1 in infiltrating lymphocytes (d) (×40).

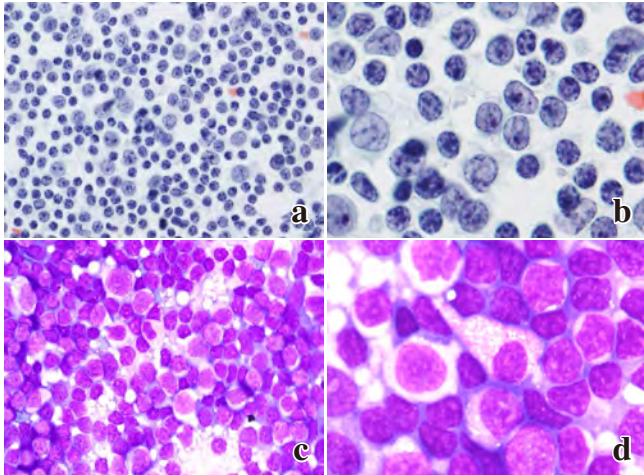


**Photo. 3** Case 2. a : Macroscopically, a nodular tumor is found in the submental region. b : Ultrasonography findings of the submental tumor. A well demarcated tumor is seen measuring 20 × 10 × 5 mm.

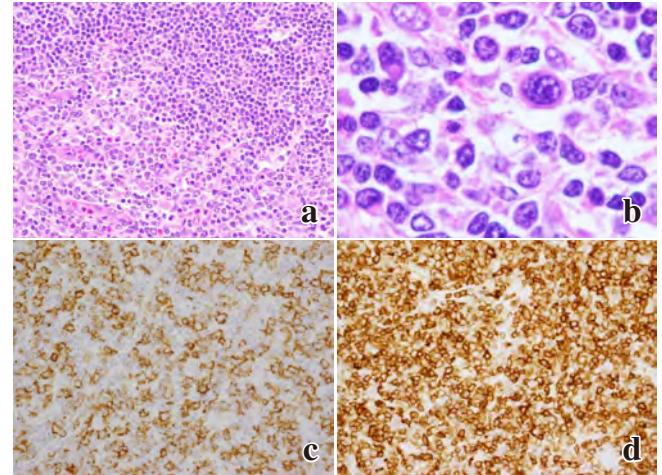
**Table 2** Cytological feature of 2 case of nodal marginal zone lymphoma

	Papanicolaou stain								Giemsa stain				
	Cell components	Mature lymphocytes	Tumor cell size	Nuclear irregularity	Tumor cell chromatin	Nucleoli	Cytoplasm	Lymphoglandular body	Tumor cell size	Monocytes like fine cytoplasm	Nuclear irregularity	Chromatin	Nucleoli
Case 1 FNA	Small, Medium, Large	++	Medium sized to large	++	Fine	Prominent	Narrow	-	Medium size to large	+	+	Fine	Small
Case 2 Stamp	Small, Medium, Large	++	Medium sized to large	++	Fine	Prominent	Narrow	-	Medium size to large	++	+	Fine	Prominent

FNA : fine needle aspiration



**Photo. 4** Cytological findings of Case 2. Imprint cytology of the submental lymph node. a : Small, medium-sized and large lymphoid cells are admixed. Infiltrating medium-sized and large lymphoid cells show cleaved nuclei and fine chromatin (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ). b : High-power field of small lymphoid cells showing coarse granular chromatin. Medium-sized and large lymphoid cells showing cleaved nuclei, and fine chromatin with distinct nucleoli (Papanicolaou staining,  $\times 100$ ). c : Medium-sized and large lymphocytes dominantly showing in the field (Giemsa staining,  $\times 40$ ). d : High-power field showing oval nuclei, mildly irregular nuclear contour and clear cytoplasm of lymphoid cells. Two eosinophils are seen in the center (Giemsa staining,  $\times 100$ ).



**Photo. 5** Histological findings of Case 2. a : Low-power field of the lymph node showing an expanded marginal zone in the left. The primary lymph follicle is located in the right (H-E staining,  $\times 20$ ). b : High-power field showing medium-sized and large lymphocytes with irregular nuclei and eosinophilic cytoplasm (H-E staining,  $\times 100$ ). c, d : Immunohistochemical staining showing a diffusely positive reaction to CD20 (c) and CD43 (d) ( $\times 40$ ).

**Table 3** Immunohistological results of 2 cases of primary nodal marginal zone lymphoma and examined antibodies

Antibody	Source	Dilution	Case 1	Case 2
CD43 (MT-1)	Quartett	1 : 40	Positive	Positive
CD20	Dako	1 : 1000	Positive	Positive
CD79a	Nichirei	Diluted antibody	Positive	Positive
Bcl-2	Dako	1 : 500	Positive	Positive
MIB-1	Immuno Tec	1 : 200	Positive	Positive
MUM-1	Dako	1 : 100	Positive	Positive
CD3	Novo castra	1 : 40	Negative	Negative
CD5	Novo castra	1 : 25	Negative	Negative
CD10	Novo castra	1 : 25	Negative	Negative
CD21	Dako	1 : 25	Negative	Negative
CD23	Novo castra	1 : 25	Negative	Negative
Cyclin D1	Nichirei	Diluted antibody	Negative	Negative
CD138	Novo castra	1 : 100	Negative	Negative
Bcl-6	Novo castra	1 : 20	Negative	Negative
Kappa	Novo castra	1 : 20000	Negative	Negative
Lambda	Novo castra	1 : 10000	Negative	Negative
IgG	Signet	Diluted antibody	Negative	Negative
IgA	Thermo	Diluted antibody	Negative	Negative
IgM	Signet	Diluted antibody	Negative	Negative
IgD	Dako	1 : 400	Negative	Negative

NMZLの細胞表面形質はCD19, CD20, CD79a, Bcl-2, CD43陽性, CD5, CD10, Bcl-6, Cyclin D1は陰性である。CD23が約30%に認められ, 成人では細胞質内IgM陽性例が多く<sup>1)</sup>, 小児では細胞質内IgDが陽性となる<sup>7)</sup>。われわれの2例においてはCD43, CD20, CD79a, Bcl-2, MIB-1, MUM-1に陽性であり, 細胞質内IgM, Dは陰性であった。NMZLは節外性mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)リンパ腫と同種のリンパ腫である。自験症例2においては1番染色体の短腕の異常(46XY,add.1p36)とtrisomy 12, 16を含む核型を70%に認めた。節外性MZLはtrisomy 3を50~70%に認め, その他trisomy 7, 18を認めることがある<sup>9,10)</sup>。本例はMALTリンパ腫にみられるt(11;18)(q21;q21)<sup>11)</sup>も認めず, 節外性MZLと異なる所見であった。

Thieblemontらの報告では<sup>12)</sup>, NMZL, MALTリンパ腫, 脾臓濾胞辺縁帯リンパ腫の予後を検討したところ, MALTリンパ腫が最も予後が良好であり, 5年生存率で消化管型が95%, 非消化管型が86%, NMZLでは50~60%であった。また小児のNMZLは無病生存率97%と予後良好である。NMZLは他の低悪性度リンパ腫と同様に化学療法により治療することが困難であるが, 5年生存率は55~79%であり, 生存期間中央値は10年と長期生存を認める<sup>1)</sup>。標準的治療は確立されていないが, リツキサン導入によりさらなる予後改善が期待されている。NMZLの約10~15%がびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)への進展を認めることが報告されている<sup>13,14)</sup>。

一般的に悪性リンパ腫を診断するにあたり患者の年齢はきわめて重要な所見であり, 特に若年者では反応性リンパ節炎や組織球性壊死性リンパ節炎の鑑別には重要な要素となる。20歳代に発症する悪性リンパ腫は少なく, ホジキンリンパ腫, 未分化大細胞リンパ腫, 胸腺原発B細胞リンパ腫が挙げられる。症例は各段階のリンパ球の出現や成熟リンパ球, 大型の免疫芽球様の細胞の出現により, 組織球性壊死性リンパ節炎を疑ったが, 核片を貪食した組織球が認められないことが異なる所見であった。また中・大型の腫瘍細胞が出現する通常型DLBCLとの細胞学的な鑑別はきわめて難しく, 本群では単球様リンパ球の出現と組織の傍濾胞域での腫瘍細胞の増殖が決め手となる。

NMZLはきわめて少なく, 反応性リンパ節炎との鑑別が難しい。重要な鑑別点は, 年齢にとらわれずに形態的に疑いがある場合は強拡大(対物100倍)での鏡検で核, クロマチン分布, 核型および核小体の存在を常にみることを習慣づけることが大切である。また, 診断者は再発を含めた臨床所見や全身的なリンパ節腫大の有無等の臨床情報やフローサイトメトリー, 染色体分析, 遺伝子解析の結果を加味し, 検討する必要がある。

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51回日本臨床細胞学会秋期大会(2012年11月, 新潟)において発表し, 症例を加え今回報告した。

## Abstract

**Background** : Nodal marginal zone lymphoma (NMZL) are a rare disorder, and occur in older patients (median 60 years old [y. o.]) and are extremely rare in younger patients. We report herein on the cytological and histological findings of NMZL in 2 patients less than 30 y. o.

**Case** : Case 1, a 19 y. o. male. He complained of lymph node swelling of the neck. Aspiration cytology revealed suggestive features of histiocytic necrotizing lymphadenitis, and histologically, reactive paracortical hyperplasia had been diagnosed. The corrected diagnosis of NMZL was finalized in 2 years. Case 2, a 27 y. o. male. He complained of submental lymphadenopathy and lymph node resection was performed. Based on the immunohistological findings, NMZL was diagnosed. In the cytological assessment, both cases showed an increase of medium-sized and large atypical lymphocytes against the background of small lymphocytes. The atypical lymphocytes had irregular and indented nuclear contours and irregular chromatin pattern. Abundant pale cytoplasm was detected in the atypical lymphocytes on Giemsa staining. Zonal proliferation of CD20-, MUM-1-, and MIB-1- positive lymphoid cells were distributed in the enlarged paracortex.

**Conclusions** : NMZL in patients less than 30 y. o. is rare. Since lymph follicles with germinal centers are preserved in NMZL, it is difficult to differentiate between NMZL and reactive lymphadenitis. It is necessary to detect nuclear atypia of infiltrating medium-sized and large lymphocytes in a high power field even in younger patients with lymphadenopathy.

## 文 献

- 1) Arcaini, L., Paulli, M., Burcheri, S., Rossi, A., Spina, M., Passamonti, F., et al. Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma : Clinical features and prognostic assessment of a rare disease. *Br J Haematol* 2007 ; 136 : 301-304.
- 2) Berger, F., Felman, P., Thieblemont, C., Pradier, T., Basseggio, L., Bryon, P.A., et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas : a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood* 2000 ; 95 : 1950-1956.
- 3) Nathwani, B. N., Anderson, J. R., Armitage, J. O., Cavilli, F., Diebold, J., Drachenberg, M.R., et al. Marginal zone B-cell lymphoma : A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoma tissue type. Non Hodgkin lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2486-2492.
- 4) Kluin, P. M., Harris, N. L., Stein, H., Leoncini, L., Raphael, M., Campo, E., et al. Nodal marginal zone lymphoma. Edited by Swerdlow S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S., Stein, H. et al. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and lymphoid Tissues 4 Edition. Lyon : IARC press ; 2008. 218-

- 219.
- 5) Zuckerman, E., Zuckerman, T., Levine, A. M., Douer, D., Gutekunst, K., Mizokami, M., et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997 ; 127 : 423-426.
  - 6) Taddesse-Heath, L., Pittaluga, S., Sorbara, L., Bussey, M., Raffeld, M., Jaffe, E. S. Marginal zone B-cell lymphoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 2003 ; 27 : 522-531.
  - 7) Kathryn, A. R., Berthold, S., Stefania, P., Angreas, C., Liqiang, X., Mark, R., et al. Marginal zone lymphomas in children and the young adult population : characterization of genetic aberrations by FISH and RT-PCR. *Modern Pathology* 2010 ; 23 : 866-873.
  - 8) 岸本浩次, 北村隆司, 鈴木孝夫, 増永敦子, 楯 玄秀, 光谷利幸. 日臨細胞会誌 2005 ; 44 : 118-123.
  - 9) Dierlamm, J., Wlodarska, I., Michaux, L., Stefanova, M., Hinz, K., Van den, B. H., et al. Genetic abnormalities in marginal zone B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2000 ; 18 : 1-13.
  - 10) Traverse-Glehen, A., Felman, P., Callet-Bauchu, E., Gazzo, S., Baseggio, L., Bryon, P. A., et al. A clinicopathological study of nodal marginal zone B-cell lymphoma. A report on 21 cases. *Histopathology* 2006 ; 48 : 162-173.
  - 11) Dierlamm, J., Baens, M., Wlodarska, I., Stefanova-Ouzounova, M., Hernandez, J. M., Hossfeld, D. K., et al. The apoptosis inhibitor gene AP12 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t (11 ; 18) (q21 ; q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood* 1999 ; 93 : 3601-3609.
  - 12) Thieblemont, C., Coiffier, B. Management of marginal zone lymphomas. *Curr Treat Opinions Oncol* 2006 ; 7 : 213-222.
  - 13) Van Huyen J.P., Molina, T., Delmer, A., Audouin, J., Le Tourneau, A., Zittoun, R., et al. Splenic marginal zone lymphoma with or without plasmacytic differentiation. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 : 1581-1592.
  - 14) Camacho, F. I., Mollejo, M., Mateo, M. S., Algara, P., Navas, C., Hernandez, J.M., et al. Progression to large B-cell lymphoma in splenic marginal zone lymphoma : a description of a series of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 2001 ; 25 : 1268-1276.
-



## 短 報

## 耳下腺に発生した myoepithelioma with lipomatous metaplasia の 1 例

足羽 彩加 弓場 吉哲

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院病理診断科

## I. はじめに

筋上皮腫は、構成細胞のほとんどが腫瘍性筋上皮細胞よりなる、比較的まれな良性腫瘍である。今回、われわれは検索しえた範囲で細胞診での報告例がない、非常にまれな脂肪化生をきたした筋上皮腫の 1 例を経験したので報告する。

## II. 症 例

70 歳代、女性。左耳下腺部に腫脹を自覚し、超音波検査、MRI 検査にて 17×16×15 mm 大の境界明瞭な腫瘤を認めた。穿刺吸引細胞診では、多形腺腫を第一に考えたが、筋上皮腫の可能性も否定できなかった。本人が手術を希望されたため、摘出手術を施行した。

## III. 細胞学的所見

多数の短紡錘形核を示す腫瘍性筋上皮細胞に混在するように、脂肪空胞を有する成熟脂肪細胞を認めた (Photo. 1a)。両者とも異型は認めなかった。ギムザ染色では異染性を示し (Photo. 1b)、多形腺腫の一部が採取された可能性を第一に考えたが、腺上皮細胞を認めなかったため、筋上皮腫

の可能性も否定はできなかった。

## IV. 組織学的所見

紡錘形の細胞を主体とした腫瘍がみられ、広汎に脂肪織を伴っていた (Photo. 2a)。管状の構造は明らかでなく、酵素抗体法では、腫瘍性筋上皮細胞の部分は p63, S-100 蛋白, vimentin が陽性, cytokeratin14,  $\alpha$ -SMA (smooth muscle actin) が一部陽性となった。また、脂肪化生の部分は、S-100 蛋白, vimentin が陽性, p63, cytokeratin14,  $\alpha$ -SMA が陰性となった。辺縁では被膜様の結合織がみられ、境界は明瞭であった。異型は目立たず、mitotic figure も明らかでなかった。また、腫瘍性筋上皮細胞と脂肪細胞の移行を示す細胞質に種々の大きさの空胞を有する細胞もみられた (Photo. 2b)。

脂肪織を伴うことから myoepithelioma with lipomatous metaplasia と診断した。

## V. 考 察

筋上皮腫は、かつては多形腺腫のなかでも著しく腫瘍性筋上皮細胞成分が優位な亜型としてみなされていたが、現在の WHO 分類では、筋上皮腫は腺管への分化は示さないものとして、独立した疾患単位として記載されている。ただし諸説あり、腫瘍性筋上皮細胞が主体の多形腺腫との異同に関しては、まだ、議論がある。

本例で特筆すべき点は、腫瘍内部に腫瘍性筋上皮細胞と成熟した脂肪細胞が大量に含まれていたことである。Skálová ら<sup>1)</sup>が、筋上皮腫での大量な脂肪組織は、腫瘍により周囲の脂肪組織が取り込まれたものではなく、腫瘍性筋上皮細胞の脂肪化生の結果であると推定することが合理的だと報告している。

A case of myoepithelioma with lipomatous metaplasia of the parotid gland

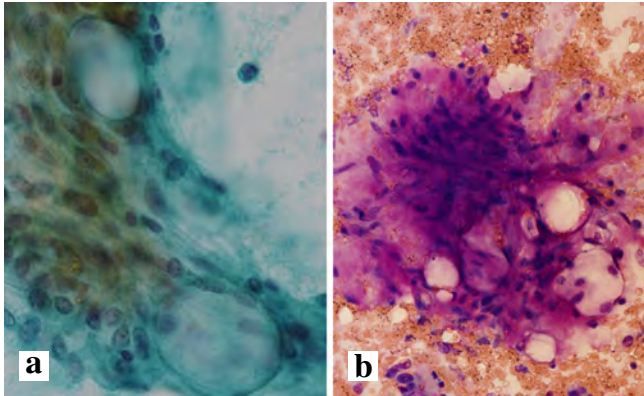
Ayaka ASHIWA, C. T., I. A. C., Yoshiaki YUBA, M. D.

Department of Pathology, Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Kitano Hospital

論文別刷請求先 〒530-8480 大阪市北区扇町 2 の 4 の 20 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院病理診断科 足羽彩加

平成 26 年 9 月 30 日受付

平成 27 年 5 月 29 日受理



**Photo. 1** a : Fine-needle aspiration cytology showed myoepithelial cells with mature adipocytes (Pap. staining,  $\times 40$ ).  
b : Metachromasia was seen on May-Giemsa staining ( $\times 10$ ).

そして、腫瘍性筋上皮細胞と脂肪細胞間での移行像があり、移行細胞には多彩性がなく、紡錘型で、細胞質には脂肪空胞を含み、核分裂像は認めないと報告<sup>1)</sup>しているが、今回われわれの症例では、移行細胞を示す所見を細胞診で確認することは困難であった。

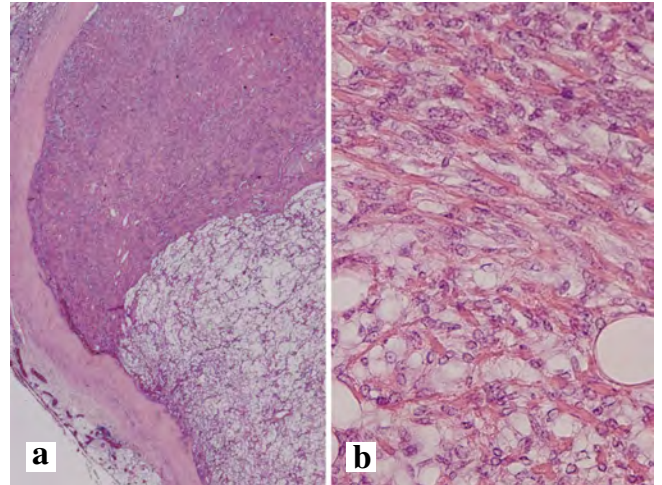
細胞診に関しては、採取量にもよるが、導管上皮細胞の成分がほとんどなく、腫瘍性筋上皮細胞に混在するように脂肪細胞を認めた場合は、本腫瘍の存在を念頭に置く必要があると考える。しかし、筋上皮腫は多形腺腫が示す多彩な組織型のスペクトラムの一端に位置するとの考えもあり<sup>2)</sup>、腫瘍性筋上皮細胞が主体の多形腺腫が脂肪化生をきたした場合、両者の鑑別は難しいと考える。

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52回日本臨床細胞学会秋期大会(2013年11月3日、大阪)において発表した。

### Abstract

We report a case of myoepithelioma with lipomatous metaplasia of the parotid gland in a female in her 70's.



**Photo. 2** a : The tumor was well-circumscribed : it was composed of spindle cells and showed extensive adipocytes. No epithelial cell proliferation was observed (HE staining,  $\times 2$ ).  
b : High-power view showing transition between myoepithelial cells and adipocytes (HE staining,  $\times 20$ ).

Fine needle aspiration cytology revealed myoepithelial cells with mature adipocytes. The myoepithelial cells showed a spindle shape with bland nuclei and metachromasia on Giemsa staining. Histopathological study of the resected tumor confirmed the diagnosis of myoepithelioma with lipomatous metaplasia. When myoepithelial cells with mature adipocytes are seen, the differential diagnosis should include myoepithelioma with lipomatous metaplasia.

### 文 献

- 1) Skálová, A., Stárek, I., Simpson, R. H., Kučerová, V., Dvořáčková, J., Čuřík, R., et al. Spindle cell myoepithelial tumours of the parotid gland with extensive lipomatous metaplasia : a report of four cases with immunohistochemical and ultrastructural findings. *Virchows Arch* 2001 ; 439 : 762-767.
- 2) 小川郁子. 唾液腺腫瘍の組織発生. 日本唾液腺学会, 編. 唾液腺腫瘍アトラス. 東京 : 金原出版 ; 2005. 51-56.

## 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,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , 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](http://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項目は毎年の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,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , 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](http://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)

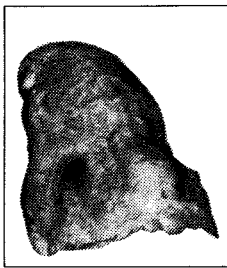
委員長：竹島信宏					
担当理事：河原 栄	是松元子	根本則道			
委員：岡田真也	岡本三四郎	河内茂人	九島巳樹	清水 健	寺井義人
富永英一郎	福永真治	古田則行	星 利良	的田真紀	三上芳喜
室谷哲弥	矢納研二				
査読委員：秋葉 純	池田純一郎	板持広明	一迫 玲	伊藤以知郎	伊東英樹
伊藤 仁	今村好章	伊豫田明	岩成 治	岡部英俊	小野瀬亮
加来恒壽	片岡史夫	加藤良平	亀山香織	河合俊明	河原明彦
喜多恒和	北村隆司	清川貴子	金城 満	九島巳樹	工藤浩史
黒住昌史	小松京子	近藤英司	齋藤俊章	笹川寿之	笹島ゆう子
佐藤之俊	柴 光年	清水恵子	清水道生	白石泰三	杉山裕子
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)



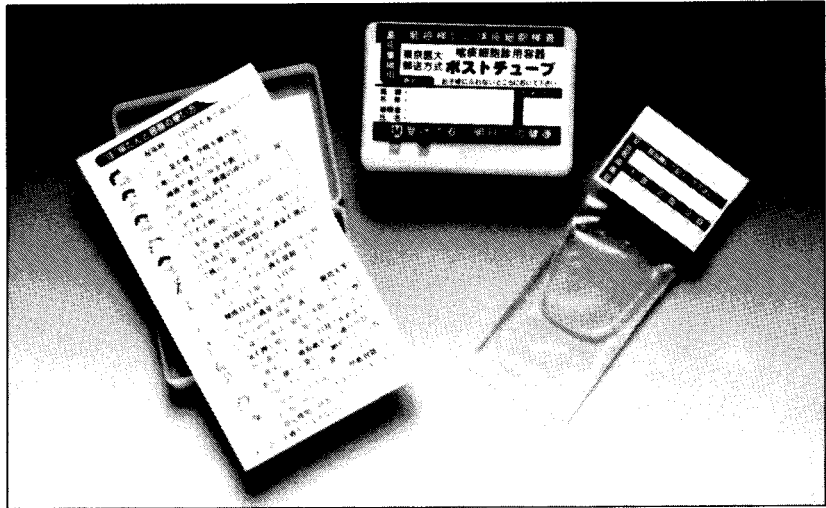
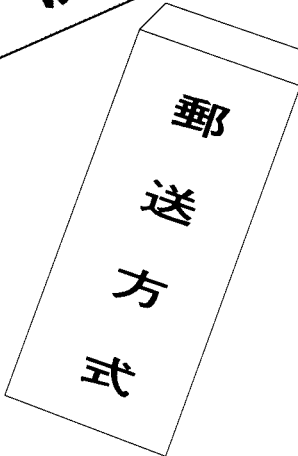


左側：長期間喫煙者の肺



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



### メテカルクアセンター

〒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