

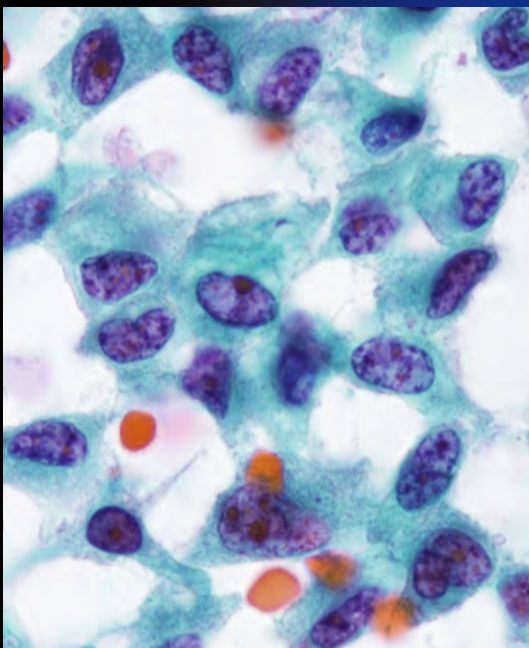
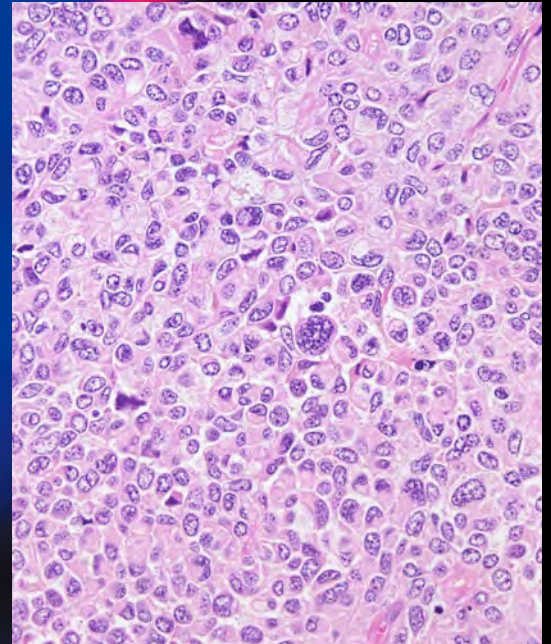
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第55卷 第6号 平成28年11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.55 No. **6**
Nov. 2016

目次

編集委員巻頭言	室谷 哲弥
〈原 著〉	
簡易ギムザ染色を併用した乳腺穿刺吸引細胞診——検体不適正率改善のための取り組みについて——	三重大学医学部附属病院乳腺センター 北山 美佳・他 (365)
子宮頸がん集団検診での意義不明異型扁平上皮の判定状況の変化, ベセスダ導入後3年とその後3年の比較	公益財団法人福島県保健衛生協会 森村 豊・他 (370)
〈症 例〉	
超音波内視鏡下穿刺吸引術 (EUS-FNA) で得られた gangliocytic paraganglioma の細胞像の検討	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔病理学分野 河合 穂高・他 (376)
Breast carcinoma with neuroendocrine features の4例	東京女子医科大学病院中央検査部病理検査室 橋本 哲也・他 (382)
胸部明細胞肉腫の1例	海老名総合病院病理診断科 本田 恭子・他 (388)
右下顎骨および甲状腺左葉からの Liquid based cytology で肺腺癌と診断できた TX 肺癌症例	福井大学医学部附属病院病理診断科/病理部 森 正樹・他 (395)
気管支肺胞洗浄液細胞診が有用であったアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の1例	近畿大学医学部附属病院病理部 小林 彩香・他 (401)
Collagenous spherulosis を認めた乳腺疾患の1例	国立大学法人名古屋大学医学部附属病院医療技術部臨床検査部門 井関 文・他 (406)
胸水に出現し, 免疫細胞化学染色が診断に有用であった唾液腺導管癌の1例	滋賀医科大学附属病院検査部・病理部 岩本 望・他 (412)
〈短 報〉	
肺原発血管周皮腫様腫瘍 (淡明細胞腫) 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 西岡千恵子・他 (416)
総目次	(418)
索引用語	(423)
投稿規定	(426)
編集委員会	(433)

*

〈表紙写真〉

胸部明細胞肉腫

(左: パパニコロウ染色, 右: H-E 染色) (本田恭子・他, 左: Photo. 4a, 390頁, 右: Photo. 5c, 391頁)

CONTENTS

Editorial.....Tetsuya Muroya

Original Articles

Bedside breast fine needle aspiration cytology with rapid turnaround Giemsa staining

—For reducing the inadequate specimen rate—

Mika Kitayama, et al. (Breast Center, Mie Univ. Hosp., Mie)(365)

Transition of the status in atypical squamous cells undetermined significance between two 3-year periods first and second 3 years by following introduction of the Bethesda system

Yutaka Morimura, et al. (Fukushima Preservation Service Assoc. of Health, Fukushima)(370)

Clinical Articles

Cytological features of gangliocytic paraganglioma (GP) obtained by endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration cytology—A case report—

Hotaka Kawai, et al. (Dept. of Oral Path., Graduate School of Med., Dentistry and Pharmaceutical Sci.

Okayama Univ., Okayama)(376)

Breast carcinoma with neuroendocrine features of cytological findings four cases

Tetsuya Hashimoto, et al. (Lab. of Path., Tokyo Women's Med. Univ. Hosp., Tokyo)(382)

Clear-cell soft-tissue sarcoma arising in the thoracic region—A case report—

Kyoko Honda, et al. (Dept. of Anatomical Path., Ebina General Hosp., Kanagawa)(388)

TX lung adenocarcinoma successfully diagnosed by liquid based cytology on metastasized right mandibular and left lobe of the thyroid lesions—A case report—

Masaki Mori, et al. (Div. of Surg. Path., Univ. of Fukui Hosp., Fukui)(395)

Cytology of bronchoalveolar lavage fluid can aid in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis

—A case study—

Ayaka Kobayashi, et al. (Div. of Hosp. Path., Kindai Univ. Hosp., Osaka)(401)

A case of collagenous spherulosis of the breast

Aya Iseki, et al. (Dept. of Med. Technique, Nagoya Univ. Hosp., Aichi)(406)

A case of salivary duct carcinoma in the pleural effusion successfully diagnosed by immunocytochemical analysis

Nozomi Iwamoto, et al. (Dept. of Clin. Lab. Med. and Div. of Diag. Path., Shiga Univ. of Med. Sci., Shiga)(412)

Brief Note

A case of perivascular epithelioid cell tumor, a PEComa, of the lung (clear cell tumor of the lung, CCTL)

Chieko Nishioka, et al. (Dept. of Path., Tazuke Kofukai Med. Research Inst. Kitano Hosp., Osaka)(416)

Index of Contents.....(418)

Index of Key words.....(423)

Notice to contributors.....(426)

Cover Photo

Clear cell sarcoma arising in the thoracic region

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Kyoko Honda, et al., Left : Photo. 4a, p390, Right : Photo. 5c, p391)



編 集 委 員 卷 頭 言

Tetsuya Muroya

室 谷 哲 弥

こころとからだの元氣プラザ婦人科

▶ 学問の世界には、定年はない？



今年は4月には熊本で、10月には鳥取で大きな地震が発生し、多くの方が被害を受けました。また、台風や異常気象による集中豪雨なども全国で発生しました。災害に遭われた方々に心よりお見舞い申し上げます。さて、日本臨床細胞学会雑誌55巻6号は下記のような内容で発行されます。

原著論文が2編、症例が7編、短報が1編の計10篇です。

原著論文1、北山美佳らの「簡易ギムザ染色を併用した乳腺穿刺吸引細胞診—検体不適正率改善のための取り組みについて—」では、乳腺穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology : FNAC) に全例簡易ギムザ染色を併用したベッドサイド細胞診を行い、検体不適正率の改善に有用性があり、その場で術者に細胞採取量や仮診断をフィードバックできる点で有用であると結論しています。

原著論文2、森村 豊らの「子宮頸がん集団検診での意義不明異型扁平上皮の判定状況の変化、ベセスダ導入後3年とその後3年の比較」は、ASC-USの判定例の頻度、年齢分布、HPV検査、組織診の結果などから、判定の適正度を検討し、ベセスダ導入時よりASC-USの判定頻度が減少し、ASC-US判定例のCIN2以上の検出率が30.7%から19.7%に減少し、ASC-US本来の概念の適正化に向かっていると結論しています。

症例の7編は、どれも稀少症例です。井関 文らの「Collagenous spherulosisを認めた乳腺疾患の1例」、岩本 望らの「胸水に出現し、免疫細胞化学染色が診断に有用であった唾液腺導管癌の1例」、河合穂高らの「超音波内視鏡下穿刺吸引術 (EUS-FNA) で得られた gangliocytic paraganglioma の細胞像の検討」、小林彩香らの「気管支肺胞洗浄液細胞診が有用であったアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の1例」、橋本哲也らの「Brest carcinoma with neuroendocrine features の4例」、本田恭子らの「胸部明細胞肉腫の1例」、森 正樹らの「右下顎骨および甲状腺左葉からの Liquid based cytology で肺腺癌と診断できたTX肺癌症例」等の、貴重な症例ばかりで、良くまとめてあり、勉強になると思いますので、一読いただきますようお願いいたします。

短報の1編は、西岡千恵子らの「肺原発血管周皮様腫瘍 (淡明細胞腫) の1例」の稀少症例報告です。

最近、某銀行の重役を務めた中学時代の友人から定年退職の知らせが届きました。毎日



が日曜日の状態で、これからどう過ごしていくか模索中とのこと。

また、テニスの仲間も数人が今年で定年となるとのこと。一般企業では、われわれより若い60歳で定年となるのが通例であり、自分より若い方が定年です。

自分もそんな年齢になっていたのだと思い知らされた次第です。

一方で先日、坂本穆彦先生の古稀のお祝いのパーティーに参加させていただきましたが、70歳を超えてますますお元気に活躍されている坂本先生のお姿を拝見して、先生ほどにはなれなくても、もう少し頑張ろうと勇気をいただきました。

また最近、テレビでも御馴染みの弁護士さんの御講演を聞くことができましたが、十数年前から日本の笛を習い始め、毎日10分の稽古から次第に面白くなり、毎日1時間の練習となり、今では芸大の先生に習い、「師範」の腕前になったとのこと。笛を長い時間吹くためには、腹筋の鍛錬をしないといけないとのこと。毎日腹筋運動もやり、また正座ができなかった膝も鍛錬で良くなり心身ともに若返ったとのことでした。なんと71歳と聞かされ、実に若々しい姿に驚きました。私の恩師の天神美夫先生は、80歳を超えてからも日本臨床細胞学会の御意見番として君臨し、学会の発展に寄与されました。さらに、2009年の日本臨床細胞学会の50回記念パネルのパネラーとして立派に御講演されました。本当に頭が下がる思いで拝聴いたしました。公私ともにお世話になりました石束嘉男先生は90歳を超えてからも、亡くなられる少し前まで細胞診のチェックをされておりました。習い事や学問の世界では定年はないと言っても良いのかもしれませんが、65歳はまだまだ、ひよっ子なのかもしれません。頑張らなくてはなりません。

原 著

簡易ギムザ染色を併用した乳腺穿刺吸引細胞診

—検体不適正率改善のための取り組みについて—

北山 美佳^{1,2)} 今井 裕²⁾ 柴原亜希子^{1,2)} 金山 和樹³⁾米田 操⁴⁾ 小川 朋子¹⁾ 白石 泰三^{2,3)}三重大学医学部附属病院乳腺センター¹⁾, 同 病理部²⁾, 三重大学医学部腫瘍病理学講座³⁾,
鈴鹿医療科学大学保健衛生学部⁴⁾

目的：当院では乳腺穿刺吸引細胞診（fine needle aspiration cytology : FNAC）に全例簡易ギムザ染色を併用したベッドサイド細胞診を行っている。当院における乳腺 FNAC の精度管理を行い、検体不適正率の改善における有用性について検討を行った。

方法：三重大学医学部附属病院乳腺センターにおいて 2006 年 1 月から 2010 年 12 月の 5 年間に施行された 3034 件の乳腺 FNAC を対象とした。乳腺 FNAC は乳腺外科医が全例超音波ガイド下で穿刺を行った。ベッドサイドで簡易ギムザ染色による採取物の確認を行い、採取量および仮診断を術者にフィードバックした。パパニコロウ染色標本とともに最終診断を行った。

成績：当該期間における検体不適正率は 7.8%であったが、年度別には 3.9%から 16.4%まで変動し、穿刺施行者の熟練度による影響があった。

結論：簡易ギムザを併用したベッドサイド細胞診は、細胞採取量や仮診断をその場で術者にフィードバックすることができるため、十分な採取細胞量の確保と術者の穿刺技術の向上に有用と考えられた。

Key words : Breast fine needle aspiration cytology, Bedside cytology, Inadequate specimen rate

I. はじめに

乳腺穿刺吸引細胞診（fine needle aspiration cytology, 以

Bedside breast fine needle aspiration cytology with rapid turnaround Giemsa staining—For reducing the inadequate specimen rate—

Mika KITAYAMA^{1,2)}, C. T., Hiroshi IMAI²⁾, M. D., Akiko SHIBAHARA^{1,2)}, C. T., Kazuki KANAYAMA³⁾, C. T., Misao YONEDA⁴⁾, C. T., Tomoko OGAWA¹⁾, M. D., Taizo SHIRAISHI^{2,3)}, M. D.

¹⁾Breast Center, ²⁾Pathology Division, Mie University Hospital

³⁾Department of Oncologic Pathology, Mie University Graduate School of Medicine

⁴⁾Department of Clinical Nutrition, Faculty of Health Science, Suzuka University of Medical Science

論文別刷請求先 〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174 三重大学医学部附属病院乳腺センター 小川朋子

平成 27 年 10 月 6 日受付

平成 28 年 8 月 28 日受理

下、FNAC) は簡便で迅速性に優れ、低侵襲で低コストであり、適切に施行されればメリットが大きい方法である。2015 年版乳癌診療ガイドラインにおいても「乳房の病変に対する病理学的診断方法として推奨される」とされている¹⁾。2003 年に刊行された「乳腺における細胞診及び針生検の報告様式ガイドライン」により、乳腺 FNAC はそれまでの補助的診断から、組織型の推定を行うことが重要な目的となった²⁾。同ガイドラインによる報告様式は判定区分と所見により構成され、判定区分としてまず「検体不適正」および「検体適正」に大別し、そのうえで推定組織型やその根拠となる所見を記載することとされている。付帯事項として、「検体不適正」は総細胞診症例の 10% 以下が望ましいとされているものの、検体不適正率に関する報告の多くが 10% を超えている³⁻¹⁰⁾。高い検体不適正率は当該施設での乳腺 FNAC の位置付けを不当に低くしてしまうことが予想されるため、検体不適正を減らすための対策が必要で

ある。検体不適正とは標本の作製不良や採取細胞数の過少により診断が著しく困難な症例と定められている²⁾。当院ではベッドサイド細胞診を行うことにより、標本の作製不良のみならず採取細胞数の過少症例を減らし、検体不適正率を10%以下に保つことができた。当院での乳腺FNACの成績を検討し、検体不適正を減らすための取り組みについて報告する。

II. 対 象

三重大学医学部附属病院乳腺センターにおいて2006年1月～2010年12月の5年間に施行された3034件の乳腺FNACを対象とした。

III. 方 法

乳腺FNACは全例ベッドサイド細胞診で行われた。当院におけるベッドサイド細胞診は以下のような手順で行っている。細胞検査士が細胞採取に臨場し、乳腺外科医が全例超音波ガイド下で穿刺を行う(Photo. 1a)。22Gの注射針を延長チューブによって20mlのシリンジに接続し、ピストル式器具(千葉大方式)で吸引する(Photo. 1b)。穿刺を行う術者とシリンジの操作を行う助手が二人一組となり、術者が助手に対して吸引やその解除の指示を行う。ベッドサイドで細胞検査士が注射針を受け取り、別に用意した10mlのシリンジを用いて剥離防止コートスライドグラスに吹き付ける。細胞が吹き付けられたスライドグラスに対してすみやかに合わせ剥がし方を行い、1枚はただちに95%エタノールによる湿固定、もう1枚はドライヤーで乾燥固定を行う。乾燥固定標本にはその場で簡易ギムザ染色(Diff-Quik[®])を行い(Photo. 1c)、細胞採取量と仮診断をただちに術者に報告する。仮診断では良悪性の判定、および可能であれば組織型の推定を行う。良悪性の判断が困難な場合には判定保留とする。穿刺から仮報告までは約3分程度である。穿刺は原則2回行うが、採取細胞量が少ない場合は細胞検査士が術者に再穿刺を依頼する。細胞採取が困難な症例では熟練した術者に交代する。また臨床所見と細胞像に乖離がある場合にも再穿刺を依頼する。穿刺終了後、湿固定標本に対してパパニコロウ染色を施行し、簡易ギムザ染色標本とともに検鏡、最終診断を行う。

IV. 検体不適正の基準

検体不適正の基準については細胞数などの具体的な基準は設けず、脂肪細胞、泡沫細胞、乳管上皮細胞のいずれか

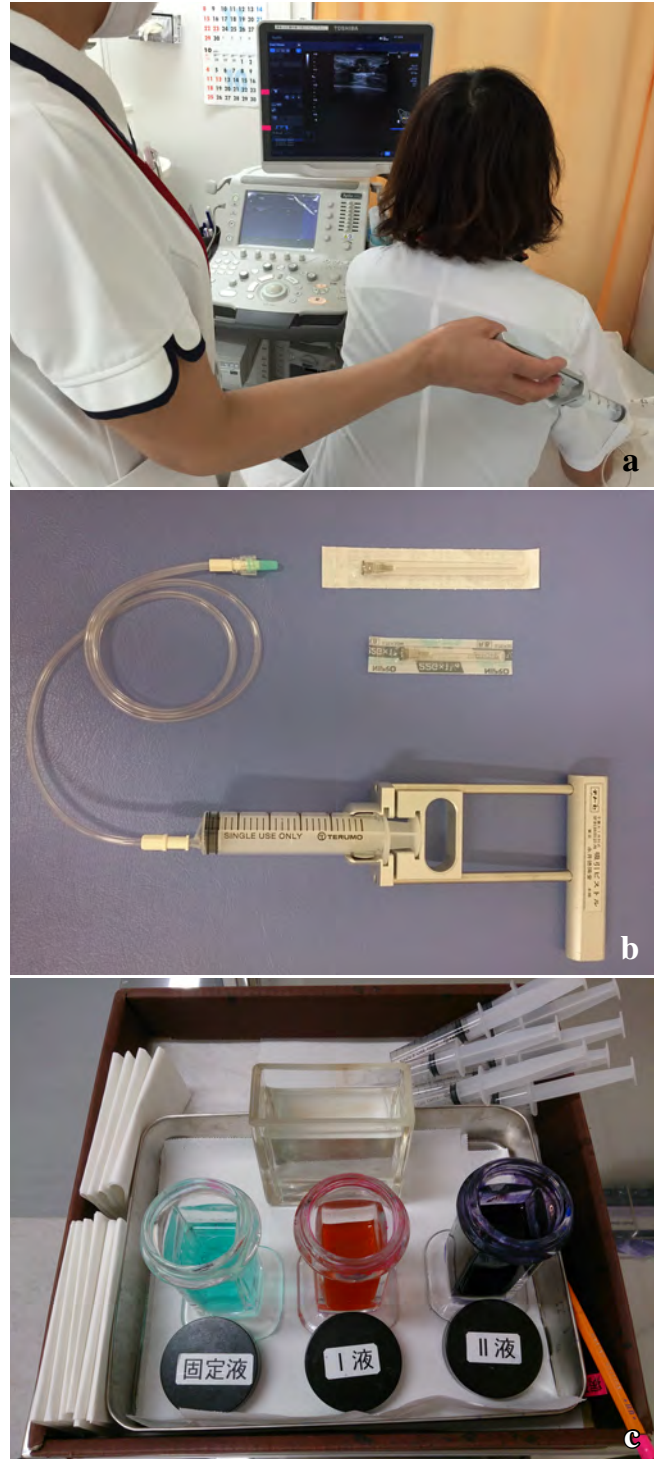


Photo. 1 a : All breast FNAs were performed under ultrasound guidance to ensure that the puncture needles were actually piercing the lesion.
b : The puncture needle and syringe were connected to an extension tube, and aspiration was carried out with a puncture piston.
c : Cytology smears were stained by the rapid turn-around Giemsa staining (Diff-Quik) method at the bedside.

Table 1 Results of the bedside breast FNAs conducted using the Diff-Quik method by year (2006-2010)

	2006	2007	2008	2009	2010	2006-2010
Adequate	335 (93.3%)	357 (83.6%)	509 (88.2%)	590 (94.7%)	1007 (96.1%)	2798 (92.2%)
Normal or benign	265 (73.8%)	283 (66.3%)	408 (70.7%)	450 (72.2%)	809 (77.2%)	2215 (73.0%)
Indeterminate	7 (2.0%)	14 (3.3%)	17 (3.0%)	17 (2.7%)	21 (2.0%)	76 (2.5%)
Suspicious for malignancy	4 (1.1%)	4 (0.9%)	7 (1.2%)	11 (1.8%)	15 (1.4%)	41 (1.4%)
Malignant	59 (16.4%)	56 (13.1%)	77 (13.3%)	112 (18.0%)	162 (15.9%)	466 (15.3%)
Inadequate	24 (6.7%)	70 (16.4%)	68 (11.8%)	33 (5.3%)	41 (3.9%)	236 (7.8%)
Total	359 (100.0%)	427 (100.0%)	577 (100.0%)	623 (100.0%)	1048 (100.0%)	3034 (100.0%)

が少量でも採取されており、かつ標本から組織像をある程度推定できる標本は適正とした。

また上皮細胞が含まれなくとも臨床所見と合致した場合、たとえば画像的に嚢胞が推定され、穿刺により液体の吸引と病変の縮小がみられれば、泡沫細胞のみの採取であっても検体適正と判断した。

V. 結 果

当該期間に行われた乳腺 FNAC3034 件の内訳は、正常あるいは良性：2215 件 (73.0%)、鑑別困難：76 件 (2.5%)、悪性の疑い：41 件 (1.4%)、悪性：466 件 (15.3%)、検体不適正：236 件 (7.8%) であった (Table 1)。

年度別件数では 2006 年に 359 件であったものが、2010 年には 1048 件と急増していた。年度別の検体不適正の割合は 2006 年 (施行医：乳癌学会専門医 1 名)：359 件中 24 件 (6.7%)、2007 年 (同認定医 1 名, レジデント 1 名)：427 件中 70 件 (16.4%)、2008 年 (同認定医 2 名)：577 件中 68 件 (11.9%)、2009 年 (同専門医 1 名, 同認定医 2 名, レジデント 1 名)：623 件中 33 件 (5.3%)、2010 年 (同専門医 2 名, 同認定医 1 名, レジデント 2 名)：1048 件中 41 件 (3.9%) であった。

検体不適正はすべて採取細胞数の過少によるもので、標本作製不良に起因するものはなかった。

検体不適正 236 件のうち、88 件において組織診が施行され、10 件に癌が認められた。それらのうち 6 件が非浸潤性乳管癌であり、残りは非浸潤性乳管癌主体の乳頭腺管癌 1 件、硬癌 2 件、浸潤性小葉癌 1 件であった (Table 2)。

VI. 考 察

2003 年に刊行された「乳腺における細胞診及び針生検の報告様式ガイドライン」により、それまで主として用いられてきたクラス分類からの転換が図られた²⁾。クラス分類では検体の適正、不適正の記載項目がなく、判定基準も明

Table 2 Results of histological examination in 88 cases of breast FNA with inadequate specimens breast FNAs

Histology	Cases
DCIS	6
Invasive ductal carcinoma	3
Invasive lobular carcinoma	1
Benign	78
Total	88

確でなかったが、報告様式ガイドラインでは最初に検体の適正と不適正を判定し、適正の場合に「正常あるいは良性」、鑑別困難、「悪性の疑い」、「悪性」の 4 区分に分け、可能なかぎり推定される組織型を記載することが推奨された。検体不適正の原因は、標本作製不良と細胞採取不良に起因するものに分けられる。ベッドサイドにおいて細胞検査士が標本作製を行うことにより、標本作製不良に起因する検体不適正はほとんどなくすることができ、当院においても標本作製不良による検体不適正は、当該期間中の 236 件のうち 0 件であった。

次に細胞採取不良に起因する検体不適正は、検体を採取する術者の技量や手技、および対象とする病変の性質によって大きく左右されると考えられる。今回の検討において、2006 年：6.7%、2007 年：16.4%、2008 年：11.8%、2009 年：5.3%、2010 年：3.9%と年度ごとに検体不適正率の変化が認められた。この理由として、2006 年は主として熟練した医師 (乳癌学会専門医・前年度の検体不適正率 3%以下) によって乳腺 FNAC が行われており、検体不適正率は良好に抑制されていた。2007 年には同専門医が転勤のため不在となり 16%を超えたが、2008 年には術者の技術向上により約 12%に減少した。2009 年に上記の専門医が復職し、採取困難例は途中 (主に 3 回目) で熟練者へ交代する方法を導入した。それにより 2009 年および 2010 年は新たなレジデントの加入にもかかわらず検体不適正率を減少させることができたと考えられる。

ベッドサイド細胞診において、簡易ギムザ染色を併用し、その場で採取量や仮診断を報告することのメリットとして、以下のような利点があると考えられる。

- ①術者が細胞の採取量をその場で知ることができるため、細胞採取が不良である場合には病変の状態に合わせて穿刺部位や穿刺方法の変更を行うことができる。このため少なくとも予期せぬ採取細胞量の不足に気がつかないまま穿刺を終了することがなくなる。
 - ②陳旧化した線維腺腫など本質的に細胞採取が困難な病変の場合、画像や臨床情報、穿刺時の病変の性状が一致していれば細胞採取量の不足による検体不適正を容認したうえで穿刺を終了することができる。
 - ③超音波画像との対比において腫瘤のどの部分を穿刺するべきか、また穿刺針の動かし方や吸引のかけ方等の採取方法による細胞の取れ方の違いをその場で実感できるため、術者の穿刺技術の向上に役立つ。
 - ④採取困難例では、熟練した術者に交代するなどの連携が行えるため、穿刺技術の未熟による検体不適を減らすことができる。また新規術者が同一病変に対する熟練者の手技を眼前にできるため、新規術者の指導や育成に貢献できる。
 - ⑤仮診断を伝えることにより、穿刺時に観察した超音波画像と直接印象づけられるため診断の向上に役立つ可能性がある。
 - ⑥仮診断を伝えることにより、確定診断を待たずに次に必要な検査の指示や予約が行えるため、よりすみやかな診断治療計画の進行に寄与できる。実際、当院では仮診断の時点で、次回の外来や検査予約をオーダーしている。また、診断側の利点としては、
 - ①採取細胞量が少ない場合に再穿刺を依頼できるため、細胞採取量を確認しない場合よりも細胞採取の良好な標本が得られる確率が高くなる。
 - ②穿刺物の性状を知り、標本作製過程での成分消失による情報量の低下を補うことができる。たとえば濃縮嚢胞における白濁した嚢胞内容物は、有機溶媒成分にコレステリン結晶が溶出してしまうが、簡易ギムザ染色の時点では保持されており、ベッドサイドでほぼ診断が確定できる。
- その他、細胞検査士がベッドサイドに臨場する利点として、前述した標本作製不良に起因する不適正を抑制する以外に、乳腺外科医と直接会話をすることでコミュニケーションが円滑となり、診断に必要な臨床情報交換が容易になること、穿刺部位の確認が行えることなどが挙げられる。また細胞検査士が超音波をはじめとする画像所見を学ぶ機会にもつながり、乳腺細胞診の診断精度の向上に役立つ

つと考えられる。

高い検体不適正率は、術者の乳腺 FNAC に対する信頼を下げ、乳腺 FNAC の施行機会を減らし、術者の技術向上を妨げ、乳腺細胞診の精度がさらに低下するといった悪循環につながり、最終的に当該施設における乳腺 FNAC の位置付けを低下させる。また画像診断の発達や検診の普及によって早期病変や臨床的に良悪性の判断の難しい病変が多く発見されるようになってきており、乳腺 FNAC においても低悪性度腫瘍や非浸潤性乳管癌など、診断の難しい病変に遭遇する機会が増加している。それらの低悪性度あるいは低異型度腫瘍の診断には特に十分な細胞採取量が必要であり、穿刺を行う術者の技術向上が、乳腺細胞診の診断精度を低下させないために不可欠と考えられる。

VII. 結 語

適切に精度管理された乳腺 FNAC は乳癌の診療に有用であるが、そのためには穿刺を行う術者のスキルや細胞診の診断者の診断能力の向上が不可欠である。簡易ギムザを併用したベッドサイド細胞診は、細胞採取量や仮診断をその場で術者にフィードバックすることができるため、十分な採取細胞量の確保のみならず術者の穿刺技術の向上に有用と考えられた。また穿刺を行う術者や診断にかかわる細胞検査士、細胞診専門医の間で情報交換や互いの意思疎通を容易に行えるため、診断精度の向上に役立つと考えられた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : We performed breast fine needle aspiration cytology (FNA) at the bedside using the rapid turnaround Giemsa staining method (Diff-Quik). Herein, we report the quality control of our breast FNA and the usefulness of the bedside cytology in reducing the inadequate specimen rate.

Study Design : We reviewed 3034 breast FNAs performed during the 5-year period from January 2006 to December 2010 at Mie University Hospital Breast Center. All the breast FNAs were performed by breast surgeons under ultrasound guidance. Cytology smears were stained by the Diff-Quik method at the bedside, and information on the collected amount of cells and the tentative diagnosis was immediately fed back to the operator. The final diagnoses were made in smears stained with Papanicolaou stain.

Results : The average inadequate specimen rate during the study period was 7.8%, fluctuating among the years from 3.9% to 16.4%, and was affected by the skill level of the operator.

Conclusions : Bedside cytology with rapid turnaround Giemsa stain-

ing is useful for reducing the inadequate specimen rate, because of the real-time feedback provided to the operator on the quantity of cells collected and the tentative diagnosis.

文 献

- 1) 日本乳癌学会, 編. 乳癌診療ガイドライン 2015年版. 東京: 金原出版; 2015.
- 2) 日本乳癌学会, 編. 乳腺における細胞診及び針生検の報告様式ガイドライン. 東京: 金原出版; 2003.
- 3) 佐藤優子, 南千枝子, 巴山相東, 大池幸子, 大山千代子. 乳腺細胞診の新報告様式に基づいた当院における検討. 耳原病院報 2005; 24: 42-46.
- 4) 清水進一, 大月寛郎, 小林 寛, 坂田ふみ子, 沢木由里香. 乳腺穿刺吸引細胞診 5768 例の診断精度についての検討. 聖隷浜松病医誌 2005; 5: 1-5.
- 5) 遠藤枝利子, 佐藤欽一, 熊島すみ子, 種市みどり, 佐々木円嘉. 新報告様式に基づく乳腺細胞診成績. 竹田病医誌 2006; 32: 76-80.
- 6) 清水智美, 小田 恵, 尾田三世, 小川勝成, 有廣光司. 細胞判定における報告様式の見直し 広島大学病院における乳腺細胞診・新報告様式の運用実績. 日臨細胞会中国四国連会報 2007; 21: 54-56.
- 7) 秋保信彦, 遠藤希之, 井沢路世, 熊谷勝政, 長嶋真紀, 武山淳二・ほか. 乳腺穿刺吸引細胞診 15470 例の再検討. 日臨細胞会誌 2007; 46: 323-331.
- 8) 濱中貴久子, 手塚文明, 高橋真紀, 畠山カヨ, 齋藤邦倫, 鈴木博義・ほか. パパニコロウ分類からみた現報告様式の有用性の検討. 日臨細胞会誌 2009; 48: 5-11.
- 9) 松原真奈美, 板倉利恵, 渡部 樹, 藤原明美, 角森正信, 武田啓志・ほか. 乳腺穿刺吸引細胞診における新報告様式の検討「検体不適正」を中心に. 医学検査 2010; 59: 44-48.
- 10) 三宅桂子, 真鍋昌兼, 音泉貴子, 溝淵光一, 守都敏晃. 当院における乳腺細胞診の精度管理. 香川労災病誌 2012; 18: 37-40.

子宮頸がん集団検診での意義不明異型扁平上皮の判定状況の変化，ベセスダ導入後3年とその後3年の比較

森村 豊^{1,2)} 栗田和香子¹⁾ 塚原 孝¹⁾ 佐藤 奈美¹⁾
 佐藤美賀子¹⁾ 神尾 淳子¹⁾ 小島 学³⁾ 添田 周³⁾
 渡辺 尚文³⁾ 藤森 敬也³⁾

公益財団法人福島県保健衛生協会¹⁾，羽生総合病院婦人科²⁾，福島県立医科大学医学部産科婦人科学講座³⁾

目的：Atypical squamous cells undetermined significance (ASC-US) 判定の適用の整合性向上を目指し，ASC-US 判定の状況の変化を，The Bethesda System (TBS) 導入時から経時的に分析する。

方法：子宮頸がん検診へのTBS導入後の，2008～10年と2011～13年の前後3年間で，ASC-US判定例の頻度，年齢分布やhuman papillomavirus (HPV) 検査，組織診の結果を比較し，判定の適正度を検討した。

成績：ASC-US判定は，前3年間では236121人の受診者中309例(0.13%)，後3年間では221143人中341例(0.15%)であった。細胞診異常例中のASC-USの割合は，18.6%から16.8%へと減少傾向がみられた。ASC-USからcervical intraepithelial neoplasm 2 (CIN2)以上の検出例は，前期で85例(30.7%)が，後期は45例(19.7%)で有意に減少した(p=0.006)。

結論：TBS導入当初は，細胞診異常例中のASC-US判定例の頻度やASC-US判定例に占めるCIN2以上の検出率が高かったが，年次を経て，ASC-US本来の概念が普及し，ASC-US判定の適用の整合化，適正化に向かっている。

Key words：Atypical squamous cells undetermined significance, Transition of first and second 3 years, Frequency of diagnosis for ASC-US, Histologic results

I. はじめに

子宮頸部細胞診の判定に，わが国でもThe Bethesda System (TBS) 準拠方式が2009年から導入された¹⁾。TBSの特徴の一つとして，意義不明の異型扁平上皮(atypical squamous cells undetermined significance, ASC-US)という概念が登場した²⁾。TBS運用開始当初は，この用語に対する解釈の違いなど，検者間で混乱があった。そのためASC-US判定例の頻度や的中率など種々の問題が生じたと考えられる。一方，導入後の時間経過により，次第にASC-USの概念が浸透し，適正化が進んできた可能性が期待される。そこで，TBS導入後のASC-USの判定状況を，導入当初3年間(前期3年)と，その後の3年間(後期3年)で比較検討した。ASC-US判定の整合性が経時的に上昇し，

Transition of the status in atypical squamous cells undetermined significance between two 3-year periods first and second 3 years by following introduction of the Bethesda system

Yutaka MORIMURA^{1,2)}, M. D., Wakako KURITA¹⁾, C. T., I. A. C., Takashi TSUKAHARA¹⁾, C. T., I. A. C., Nami SATOH¹⁾, C. T., I. A. C., Mikako SATOH¹⁾, C. T., I. A. C., Junko KAMIO¹⁾, C. T., I. A. C., Manabu KOJIMA³⁾, M. D., Shu SOEDA³⁾, M. D., Takafumi WATANABE³⁾, M. D., Keiya FUJIMORI³⁾, M. D.

¹⁾Fukushima Preservation Service Association of Health

²⁾Department of Gynecology, Hanyu General Hospital

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Fukushima Medical University School of Medicine

論文別刷請求先 〒348-0044 埼玉県羽生市上岩瀬551 羽生総合病院婦人科 森村 豊

平成28年2月22日受付

平成28年7月15日受理

適正化が進んでいるか検証した。

II. 対象と方法

福島県保健衛生協会では、市町村の委託を受け、福島県内のすべての子宮頸がんの行政（集団）検診を実施している。すべての細胞診検体を収集し、検鏡、判定を行っている。この子宮頸がん検診受診者を対象とした。検診受診者は、年間約7万人、要精検率は0.68~1.04%、cervical intraepithelial neoplasm 3 (CIN3) および癌発見率は0.07~0.11%という概況である^{3~8)}。要精検者の精検受診率は95.0~97.0%で、主にコルポスコープ下組織診が行われる。組織診検体は、原則として福島県保健衛生協会に送付され、標本を作製し判定を行っている。細胞診業務は常勤15名の細胞検査士と5名の細胞診専門医で行っている。

福島県では子宮頸がん集団検診に、2008年よりTBS方式を導入してきた。TBS導入当初の3年間、2008~2010年度（前期3年）と、その後の3年間、2011~2013年（後期3年）でASC-US判定の状況を検討した。全受診者中のASC-US判定の比率、細胞診異常例に占めるASC-USの割合、ASC-US症例の年齢分布、精検における組織診の結果を前期3年と後期3年で比較した。なお、経過観察の方法としては、初回精検時、コルポスコープ下組織診を行い、CIN3以上の病変が検出されれば要治療、検出されなければ3ヵ月ごとに細胞診や適宜組織診を行って経過観察している。経過中にCIN3以上検出例は要治療、細胞診negative for intraepithelial neoplasm or malignancy (NILM) が2回連続すれば経過観察終了としている。

前期3年と後期3年の比較は、 χ^2 検定を行い、危険率0.05をもって有意差ありとした。

なお、本研究は福島県保健衛生協会の倫理委員会の承認を経て、個人情報漏洩のないように留意して行った。

III. 結 果

前期3年の子宮頸がん検診受診者は、延べ236121人で、要精検者は1661人、要精検率0.70%であった。その内訳は、ASC-US 309例(18.6%)、atypical squamous cells cannot excluded high grade lesion (ASC-H) 48例(2.9%)、low grade intraepithelial lesion (LSIL) 750例(45.2%)、high grade intraepithelial lesion (HSIL) 431例(25.9%)、squamous cell carcinoma (SCC) 32例(1.9%)、atypical glandular cells (AGC) 62例(3.7%)、adenocarcinoma *in situ* (AIS) 1例(0.1%)、adenocarcinoma 26例(1.6%)、other 2例(0.1%)であった。ASC-USとASC-Hを合わせた atypical

squamous cells (ASC) は357例(21.5%)であった。Squamous intraepithelial lesion (SIL) は1181例で、ASC例はSIL例の0.30倍であった。ASC例中のASC-USの割合は86.6%であった。一方、後期3年の受診者は、延べ221143人で、要精検者は2035人、要精検率0.92%であった。その内訳は、ASC-US 341例(16.8%)、ASC-H 172例(8.5%)、LSIL 888例(43.6%)、HSIL 481例(23.6%)、SCC 30例(1.5%)、AGC 62例(3.0%)、AIS 6例(0.3%)、adenocarcinoma 21例(1.0%)、Other 2例(0.1%)であった。ASCは513例(25.3%)であった。ASC例中のASC-USの割合は66.5%であった。SILは1369例で、ASC例はSIL例の0.37倍であった。

Table 1に前後期の比較を示す。全検診受診者に対するASC-USの頻度は前期3年では0.13%で、後期3年では0.15%であった。ASC-USの判定例が全検診受診者に占める割合は、前期3年に比して、後期3年が有意に多かった($p=0.036$)。前期3年では細胞診異常例に占めるASC-US判定の割合は18.6%であった。後期3年ではASC-US判定の割合は16.8%であった。細胞診異常例に占めるASC-US例は、前期3年が後期3年より高い傾向はみられたが、有意差はみられなかった($p=0.142$)。ASC中のASC-USの割合は86.6%から66.5%へと有意に減少していた($p<0.0001$)。

ASC-US判定例の年齢別の例数および割合を示す。前期3年では309例中、20~29歳が83例で26.9%、30~39歳が112例で36.2%、40~49歳が52例で16.8%、50歳以上が62例20.1%であった。後期3年では341例中、20~29歳が86例で25.2%、30~39歳が119例で34.9%、40~49歳が77例で22.6%、50歳以上が59例17.3%であった。前後期で各年代の占める割合は差がみられなかった($p=0.066\sim0.719$)。20~49歳のASC-US例に占める割合は前期では247例で79.9%、後期では282例で82.7%と大部分を占めた。

ハイブリッドキャプチャーII法による高リスク human papillomavirus (HPV) 検査は、前期3年では精検未受診を除く295例中194例(65.8%)で実施され、陽性例は151例で陽性率は77.8%であった。後期3年ではHPV検査は精検未受診を除く319例中251例(78.7%)で実施され、陽性例は184例で陽性率は73.3%であった。HPV検査実施数は、前期3年より後期3年のほうが有意に多かったが($p=0.0003$)、HPV陽性率には前期3年と後期3年で差はみられなかった($p=0.272$)。

Photo. 1, 2に前期3年にASC-US判定例で、その後の組織診でCIN1が確認された例とCIN2が確認された例を示す。Photo. 1例のように異型細胞が少なくCIN1病変と断

Table 1 Comparisons of ASC-US between the first and second 3-year periods

	First 2009~2011	Second 2012~2014	p-value
No. of Screened participants	236121	221143	—
No. of Patients with abnormal cytology	1661	2035	—
No. of ASC-US	6309	341	—
Proportion of ASC-US in screening	0.13%	0.15%	0.0364
Proportion of ASC-US in abnormal cytology	18.6%	16.8%	0.1424
Ratio of ASC-US/ASC	309/357 (86.6%)	341/513 (66.5%)	<0.0001
Age distribution of ASC-US			
Age	No. (%)	No. (%)	
20~29	83 (26.9)	86 (25.2)	0.6339
30~39	112 (36.2)	119 (34.9)	0.7198
40~49	52 (16.8)	77 (22.6)	0.0663
50~	62 (20.1)	59 (17.3)	0.3662
HPV status			
No. (%) of HPV tests	194 (65.8)	251 (78.7)	0.0003
No. (%) of positive of HPV tests	151 (77.8)	184 (73.3)	0.2722
Histologic results			
No. (%) of \geq CIN1	165 (59.6)	127 (55.7)	0.3814
No. (%) of CIN1	80 (28.9)	82 (36.0)	0.0897
No. (%) of \geq CIN2	85 (30.7)	45 (19.7)	0.0051

定できないASC-USの概念に適応する例もあったが、Photo. 2例のように化生病変が高度病変由来が鑑別困難な症例で、ASC-HやHSILとすべき例もASC-USに判定されていた。前期3年でASC-US 277例で組織診が行われ、CINが165例(59.6%)に検出された。そのなかでCIN1が80例(28.9%)、CIN2以上が85例(30.7%)であった。後期3年ではASC-US 228例で組織診が行われ、CINが127例(55.7%)に検出された。そのなかでCIN1が82例(36.0%)、CIN2以上が45例(19.7%)であった。組織診が行われた例での、CINの発見率は、前後3年間で差はみられなかった($p=0.381$)。CIN1の発見率にも差はみられなかった($p=0.089$)。一方、CIN2以上の病変の発見率は、前期3年に比して、後期3年で有意に減少した($p=0.005$)。

IV. 結 論

子宮頸部細胞診の報告様式として、1988年にTBSが提唱された⁹⁾。この方式は、広く普及し改訂を経て、2009年からは、わが国でも従来の日母方式によるクラス分類に代わって導入された¹⁾。TBSの特徴の一つとして、「異型扁平上皮細胞(atypical squamous cells, ASC)」というカテゴリーが存在する⁹⁾。ASCはCINや癌の可能性を示唆する所見だけでなく、HPV感染や腫瘍に無関係な変化も含んでいる。すなわち、NILMかSILに振り分けることができない曖昧で、多様性をもつカテゴリーである。2001年改訂の

TBSではASCはASC-USとASC-Hに振り分けられるようになった²⁾。

当施設でも、TBS導入の当初は「SILを示唆するが明確な判断を下すには質的、量的に不十分な状態²⁾」というカテゴリーに対する混乱があり、ASC-US判定の適用が十分に浸透していなかったと予想される。今回、TBS導入から6年が経過したことで、この間にASC-USの概念の解釈や判定の適用がどのように変化したのか、その変遷によりASC-US判定がより適切なものとなったかを検討した。

ASC-US判定例の全受診者に占める頻度は、導入当初の前期3年では0.13%、その後の後期3年では0.15%で増加していた。前期3年、後期3年ともASCの報告頻度をすべての子宮頸部細胞診報告の5%以下とする目標⁹⁾は達成していた。このことは、今回の検討の対象が検診であり、過去の細胞診で異常がない繰り返し受診者が多くNILM例が多かったことでASC-US例の頻度が低くなったと考えられる。後期3年では、細胞診異常例全体の頻度が増加しておりASC-USの頻度のわずかな増加につながっていると思われる。また、ASC-US例の多くを占める若年者の受診の増加も関連していると考えられる。

細胞診異常判定例に占めるASC-USの割合は、前3年が18.6%、後3年が16.8%で有意差はないが減少傾向がみられた。ASC例がSIL例の2~3倍を超えないという基準は¹⁰⁾、前期3年で0.30倍、後期3年で0.37倍と満たしていた。ASCに占めるASC-USの割合は90%以上を占めること

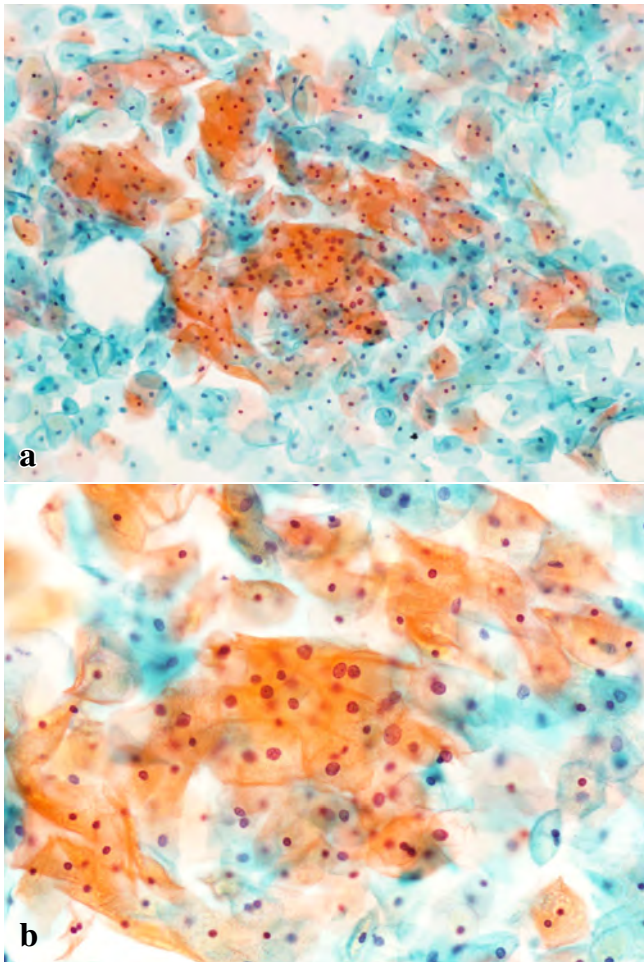


Photo. 1 Specimen from case 1 diagnosed as having ASC-US in the first 3-year period. A small number of atypical superficial and intermediate squamous cells are observed with slightly large, irregular shaped nuclei and finely granular chromatin. Histologic follow up with a cervical biopsy demonstrated CIN1 (Papanicolaou staining, a, $\times 10$, b, $\times 20$).

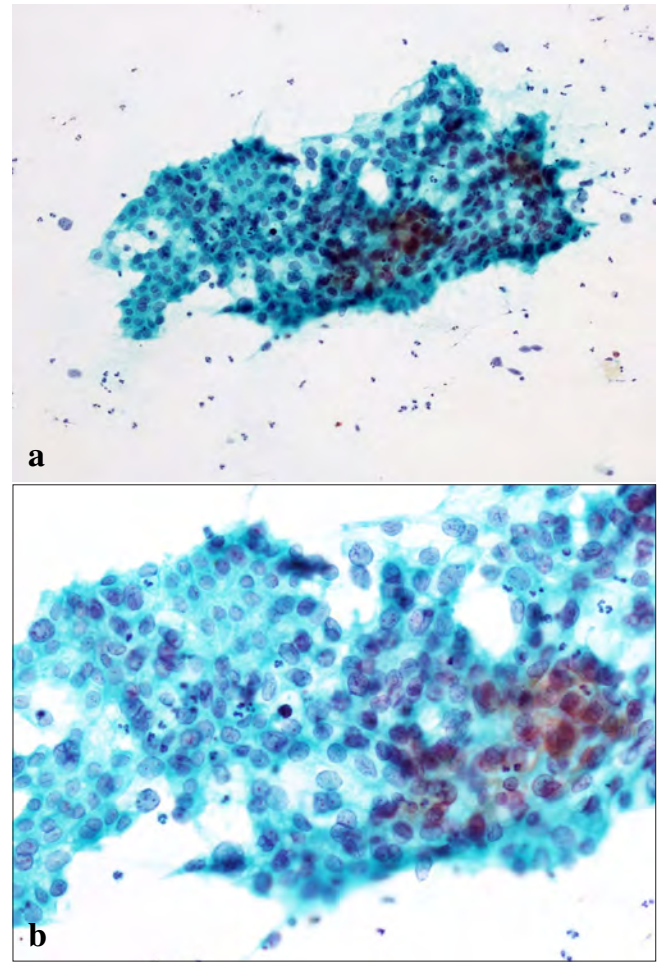


Photo. 2 A specimen from case 2 reveals a cluster of intermediate squamous cells with large hyperchromatic nuclei and clear nuclear outline, with coarsely granular chromatin. This specimen was indistinguishable from metaplastic cells and should be modified to ASC-H or HSIL based on the recent interpretation of TBS criteria. Histologic follow up with a cervical biopsy shows CIN2 (Papanicolaou staining, a, $\times 10$, b, $\times 20$).

が期待されている¹¹⁾。今回はASC-USがASCの86.6%と66.5%でやや低かった。この点については今後検討を要する。

当施設では、ASC-US例の頻度については前後期ともおおむね基準を満たしており、われわれのASC-USの適用が著しく逸脱したものではないといえる。ただし、ASC例中のASC-USの割合が低く、ASC-H判定例が多い。特に後期ではASC-H例が増加している点は、今後ASC-H例を中心に検討を要する。

HPV検査は、福島県の集団検診では、TBS導入当初から、ASC-US以上の例にすべてHPV検査を勧め、希望者に行うようにしていた。この頃の実施率は、費用の問題もあり前期では実施率は65.8%にとどまっていた。2010年より

ASC-US例への高リスクHPV検査が保険適応となった¹⁾ことから78.7%に有意に上昇した。福島県の検診では、多数の施設で実施しているため、いまだHPV検査を行わない施設が存在し、実施率は80%以下にとどまっている。ASC-US例のHPV陽性率は30~65%と報告されている¹²⁻¹⁵⁾。本検討では前期3年で77.8%、後期3年で73.3%と差はみられなかった。陽性率が従来の報告よりやや高いが、ASC-USのHPV感染率は年齢に相関するといわれ^{16,17)}、本検討例でもASC-US判定例に占める若年者が多いことに起因していると考えられる。また、HPV陽性率が高かったことは、ASC-US例の多くがSILの危険群を拾い上げており、HPV感染によらない反応性、非腫瘍性由来の細胞をASC-USと判定した例は多くはない。われわれのASC-USの適用

が著しく逸脱したものではないといえる。

一方、ASC-US 例からは、CIN2 以上の病変が 3~20% 検出されるといわれている^{12,13,15,18~21}。今回 CIN2 以上の病変の検出率は、前 3 年が 30.7% と著しく高かった。後 3 年は 19.7% と有意に減少し、20% 以下となった。この変化の要因としては、前期 3 年では ASC-H や SIL、特に HSIL とすべき所見を ASC-US に過少診断している可能性が考えられる。特に、TBS 導入直後の前期 3 年間は、ASC の概念が十分に浸透しておらず、ASC-US の概念が混乱していた。Photo. 2 に示した例のように ASC-H または HSIL とすべき症例をも ASC-US と判定してしまい、そこから高率に CIN2 以上の病変が検出されたと考えられる。その後の後期 3 年では、症例の再検討などで、次第に ASC-US 判定が適正な方向に向かい、CIN2 以上に由来する細胞が ASC-H や HSIL と判定されるようになったと推測される。このことが、ASC-US からの CIN2 以上の病変の検出率の低下や、ASC-US が ASC に占める割合の減少につながったと考えられる。すなわち TBS の導入から数年を経て、ASC-US の概念が浸透し、適正化に向かっていると考えられる。今後、さらなる症例の検討を重ねることでより適正な診断を行えるよう心掛けるべきである。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : To be consistent in the definition of atypical squamous cells undetermined significance (ASC-US), we temporally assessed the transition of status in patients diagnosed as having ASC-US after introduction of the Bethesda system (TBS).

Study Design : We compared the frequency, age distribution, Human papillomavirus (HPV) status and histological results of patients with ASC-US between two 3-year periods : the first of 2008 to 2010 and the second from 2011 to 2013.

Results : In first 3-year period, 309 (0.13%) cases of ASC-US were diagnosed from 236121 participants in uterine cervical cancer screening. In second 3-year period, 341 (0.15%) cases of ASC-US were diagnosed from 221143 participants. The proportion of ASC-US with abnormal cytology decreased to 16.8% in the second period from 18.6% in the first. In the first period, 85 patients (30.7%) with \geq cervical intraepithelial neoplasm 2 (CIN2) were detected from 309 patients with ASC-US. In the second period, 45 patients (19.7%) with \geq CIN2 were detected from 341 patients with ASC-US. There was a significant decrease in high grade lesions in the second period from the first period ($p=0.006$).

Conclusion : In the temporal spread over two periods to examine the concept of ASC-US, decrease in the frequency of abnormal cytology in ASC-US and in the detection rate of \geq CIN2 were seen in the second

period. It may demonstrate an adequate status in the diagnosis of ASC-US.

文 献

- 1) 日本産婦人科医会, 編. ベセスダシステム 2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式理解のために 2008. <http://www.jrcla.or.jp/info/info/2409-18a.pdf> (2016. 12. 2)
- 2) Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor D., Prey M., et al. The 2001 Bethesda system : terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002 ; 287 : 2114-2119.
- 3) 福島県保健衛生協会. 子宮がん精密検診結果, 市町村別. 福島県保健衛生協会, 編. 精密検診概況 平成 20 年度. 福島 : 阿部紙工 ; 2009 ; 55-64.
- 4) 福島県保健衛生協会. 子宮がん精密検診結果, 市町村別. 福島県保健衛生協会, 編. 精密検診概況 平成 21 年度. 福島 : 阿部紙工 ; 2010 ; 52-61.
- 5) 福島県保健衛生協会. 子宮がん精密検診結果, 市町村別. 福島県保健衛生協会, 編. 精密検診概況 平成 22 年度. 福島 : 阿部紙工 ; 2011 ; 50-58.
- 6) 福島県保健衛生協会. 子宮がん精密検診結果, 市町村別. 福島県保健衛生協会, 編. 精密検診概況 平成 23 年度. 福島 : 阿部紙工 ; 2012 ; 52-61.
- 7) 福島県保健衛生協会. 子宮がん精密検診結果, 市町村別. 福島県保健衛生協会, 編. 精密検診概況 平成 24 年度. 福島 : 阿部紙工 ; 2013 ; 55-64.
- 8) 福島県保健衛生協会. 子宮がん精密検診結果, 市町村別. 福島県保健衛生協会, 編. 精密検診概況 平成 25 年度. 福島 : 阿部紙工 ; 2014 ; 52-61.
- 9) Kurman, R. J., Henson, D. E., Herbst, A. L., Noller, K. L., Schiffman, M. H. Interim guideline for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Center Institute Workshop. JAMA 1994 ; 271 : 1866-1869.
- 10) Kurman, R. J., Solomon, D. The Bethesda System for Cervical/Vaginal Cytologic Diagnosis. New York : Springer-Verlag ; 1994.
- 11) The ALTS Group. Results of randomized trial on the management of cytology interpretation of squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 183 : 1383-1392.
- 12) Solomon, D., Schiffman, M., Tarone, R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance. Baseline results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001 ; 93 : 293-299.
- 13) Manons, M. M., Kinney, W. K., Hurley, L. B., Sherman, M. E., Shieh-Ngai, J., Kurman, R. J., et al. Identifying women with cervical neoplasia. Using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. JAMA 1999 ; 281 : 1605-1610.
- 14) Hong, I. S., Marshalleck, J., Williams, R. H., Gaiter, T. E., Mielzynska-Lohnas, I., Kim, K. Comparative analysis of a liquid-

- based Pap test and concurrent HPV DNA assay of residual samples. *Acta Cytol* 2002 ; 46 : 828-834.
- 15) Levi, A. W., Kelly, D. P., Rosenthal, D. L., Ronnett, B. M. Atypical squamous cells of undetermined significance in liquid-based cytologic specimens. *Cancer Cytopathol* 2015 ; 99 : 191-197.
- 16) Sherman, M. E., Schiffman, M., Cox, J. T. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage. Data from the randomized atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesion triage study. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94 : 102-107.
- 17) Sherman, M. E., Wang, S. S., Traone, R., Rich, L., Schiffman, M. Histopathologic extent of cervical intraepithelial neoplasm 3 lesions in the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions triage study. implications for subject safety and lead-time bias. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 ; 12 : 372-379.
- 18) Wright, T. C. Jr., Cox, J. T., Massad, L. S., Carlson, J., Twiggs, L. B., Wilkinson, E. J. 2001 consensus guideline for management of women with cervical intraepithelial neoplasm. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 189 : 295-304.
- 19) Kulasingam, S. L., Hughes, J. P., Kiviat, N. B., Mao, C., Weiss, N. S., Kuypers, J. M., et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities. Comparison of sensitivity, specificity and frequency of referral. *JAMA* 2002 ; 288 : 1749-1757.
- 20) Bergerson, C., Jennel, D., Poveda, J., Cassonet, P., Orth, G. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *Obstet Gynecol* 2000 ; 95 : 821-827.
- 21) Wright, T. C. Jr., Lorincz, C. A., Ferris, D. G., Richart, R. M., Ferenczy, A., Mielzynska, I., et al. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 178 : 962-966.

症 例

超音波内視鏡下穿刺吸引術 (EUS-FNA) で得られた gangliocytic paraganglioma の細胞像の検討

河合 穂高^{1,2)} 伏見聡一郎^{2,3)} 板倉 淳哉³⁾ 井上 博文⁴⁾

藤井 昌江¹⁾ 武部祐一郎¹⁾ 松川 昭博³⁾

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔病理学分野¹⁾, 姫路赤十字病院病理診断科²⁾,

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科免疫病理³⁾, 岡山大学病院病理部⁴⁾

背景 : Gangliocytic paraganglioma (GP) は, 十二指腸乳頭部に好発するまれな腫瘍で, 主として粘膜下に存在するため, 生検による確定診断は困難なことが多い. EUS-FNA は術前診断の有効な方法として期待されるが, その報告は少ない.

症例 : 60 歳代, 男性. タール便を主訴に上部消化管内視鏡が施行された. 生検では十二指腸粘膜のみしか得られなかった.

EUS-FNA 検体では, 細顆粒状クロマチンを有する短紡錘形~類円形の核をもつ紡錘形細胞に加え, 少数ながら核小体の目立つ大型細胞も認められた. 多彩な細胞像を呈し, 核所見などから神経内分泌系の腫瘍が疑われた.

十二指腸切除検体では十二指腸乳頭部の近傍に粘膜下腫瘍が認められた. 組織学的に腫瘍は, Zellballen 配列をとる上皮様細胞, 明瞭な核小体をもつ神経節細胞様細胞, 束状の紡錘形細胞 (支持細胞) の 3 成分から構成されていた. 最終的に GP と病理診断された.

結論 : EUS-FNA 検体では必ずしも 3 成分の細胞が採取されない可能性がある. しかし, 3 成分の細胞が正しく採取され, さらにセルブロックの免疫組織化学的検討を加えれば, 診断は可能と思われた.

Key words : Gangliocytic paraganglioma, Endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration cytology (EUS-FNA), Ampulla of papilla Vater

Cytological features of gangliocytic paraganglioma (GP) obtained by endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration cytology—A case report—

Hotaka KAWAI^{1,2)}, D. D. S., Soichiro FUSHIMI^{2,3)}, M. D., Junya ITA-KURA³⁾, M. D., Hirofumi INOUE⁴⁾, C. T., I. A. C., Masae FUJII¹⁾, C. T., Yuichiro Takebe¹⁾, D. D. S., Akihiro MATSUKAWA³⁾, M. D.

¹⁾ Department of Oral Pathology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences Okayama University

²⁾ Department of Pathology, Himeji Red Cross Hospital

³⁾ Department of Pathology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences Okayama University

⁴⁾ Department of Pathology, Okayama University Hospital

論文別刷請求先 〒700-8525 岡山市北区鹿田町2の5の1 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔病理学分野 河合穂高

平成27年6月5日受付

平成28年9月8日受付

I. はじめに

Gangliocytic paraganglioma (GP) は 1957 年に Dahl らによって “Gastrointestinal ganglioneuroma” として初めて報告され¹⁾, 1971 年に Kepes らによって GP と呼ぶことが提唱された²⁾. 約 90% は十二指腸下行脚に発生し, そのほかに胃, 空腸, 肺などでの報告例がある. リンパ節転移を認める症例が約 5% あるが, 一般的には良性の経過をたどる³⁾. また, リンパ節転移を認める症例でも, 郭清により再発はみられず, 生命予後は良好とされている⁴⁾.

病理組織学的には上皮様細胞, 神経節細胞様細胞, 紡錘形細胞の 3 種類の成分よりなる点特徴的で, おおのこの

細胞が異なる免疫染色態度を示す。近年、超音波内視鏡下穿刺吸引術 (EUS-FNA) が広く普及しているにもかかわらず、その稀少さもあって GP の細胞学的知見は集積が不十分である。治療として術式は、侵襲性の高い膵十二指腸切除術が施行されることが多いが、最近では粘膜切除の報告も増えている⁵⁾。術前に、細胞学的に確定診断ができれば、術式の決定、患者の QOL の向上に寄与するものと考えられる。今回われわれは、十二指腸下行脚に発生した GP の症例を経験した。本例では術前に EUS-FNA が施行されており、その細胞学的所見と組織学的所見の対比を踏まえて報告する。

II. 症 例

患 者：60 歳代, 男性。

主 訴：貧血, タール便。

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし。

臨床経過：受診約 1 ヶ月前よりタール便を自覚していた。血液検査でヘモグロビン 8.2 g/dl と貧血を認め、消化管腫瘍の疑いにて上部消化管内視鏡を施行された。十二指腸ファーター乳頭の近傍に可動性良好な振り子状の粘膜下腫瘍を認め、蠕動にあわせて前後 (to and fro) していた。臨床的には神経内分泌腫瘍や胃腸管間葉系腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor, GIST)、悪性リンパ腫などが鑑別として挙げられたが、複数回の生検で十二指腸粘膜のみが得られ、腫瘍成分は採取されなかった。そのため EUS-FNA が施行された。

III. 細胞所見

EUS-FNA で得られた細胞像を Photo. 1 に示す。得られた細胞は、以下に示す 3 種の細胞がみられた。

a：短紡錘形～類円形の小型の核を有し、多角形、もしくは円柱状の細胞が集塊状に得られた。それらは緩い結合性を有し、比較的豊かな胞体を有した上皮様細胞 (epithelioid cell) であった。また、上皮様細胞は一部で索状構造がうかがわれた。核内には細顆粒状の均一なクロマチン (いわゆるごま塩状) がみられた。また、核小体は目立たず、核分裂像や多核細胞は認めなかった。

b：神経節細胞様細胞 (ganglion-like cell) は、広い細胞質を有した細胞で、大型の核を有し、好酸性で大型の核小体をもつ細胞として観察された。

c：紡錘形細胞 (spindle cell) は、軽度のクロマチン増量を示す、扁平な核をもった束状の細胞集団として認められた。

これらの細胞のうち、上皮様細胞が最も多く観察され、

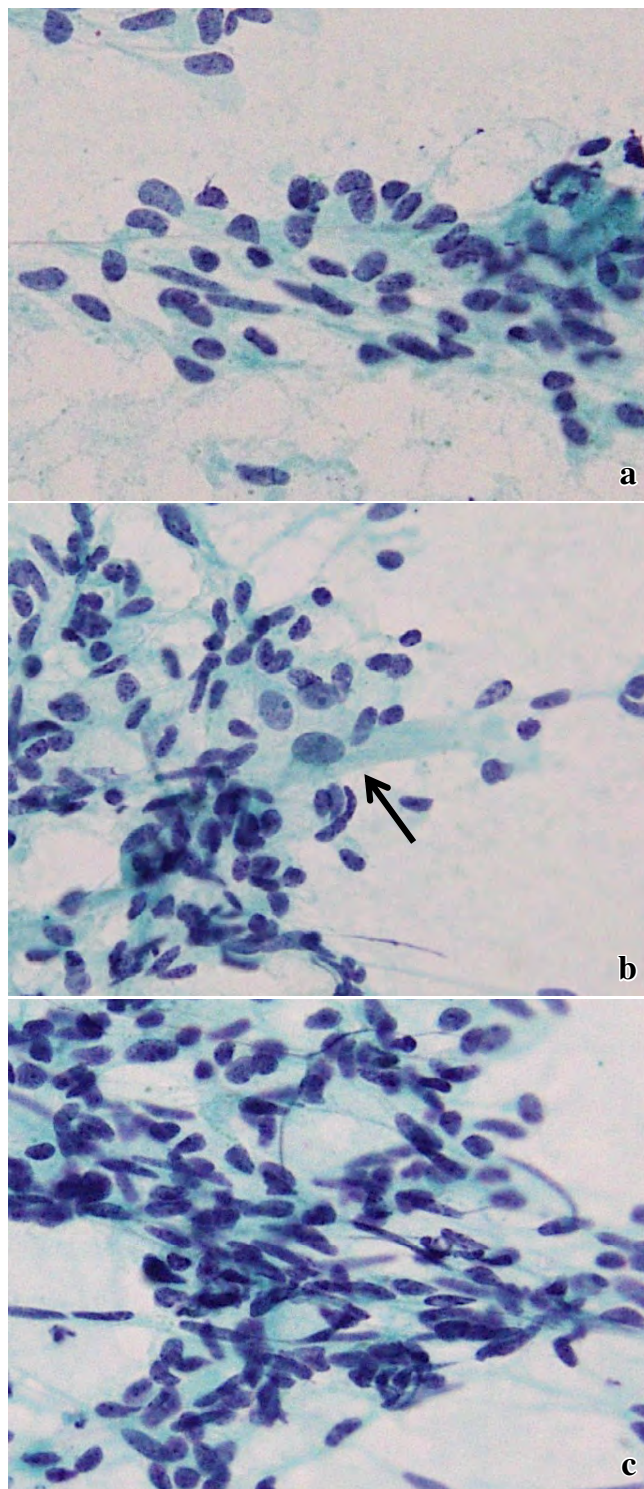


Photo. 1 Papanicolaou staining (a-c, ×20).

a : Fine granular nuclear chromatin of the epithelioid cells, reminiscent of that in neuroendocrine cells.

b : Ganglion-like large cells with characterized by round nuclei and conspicuous nucleoli (arrow).

c : Spindle-shaped cells with elongated nuclei.

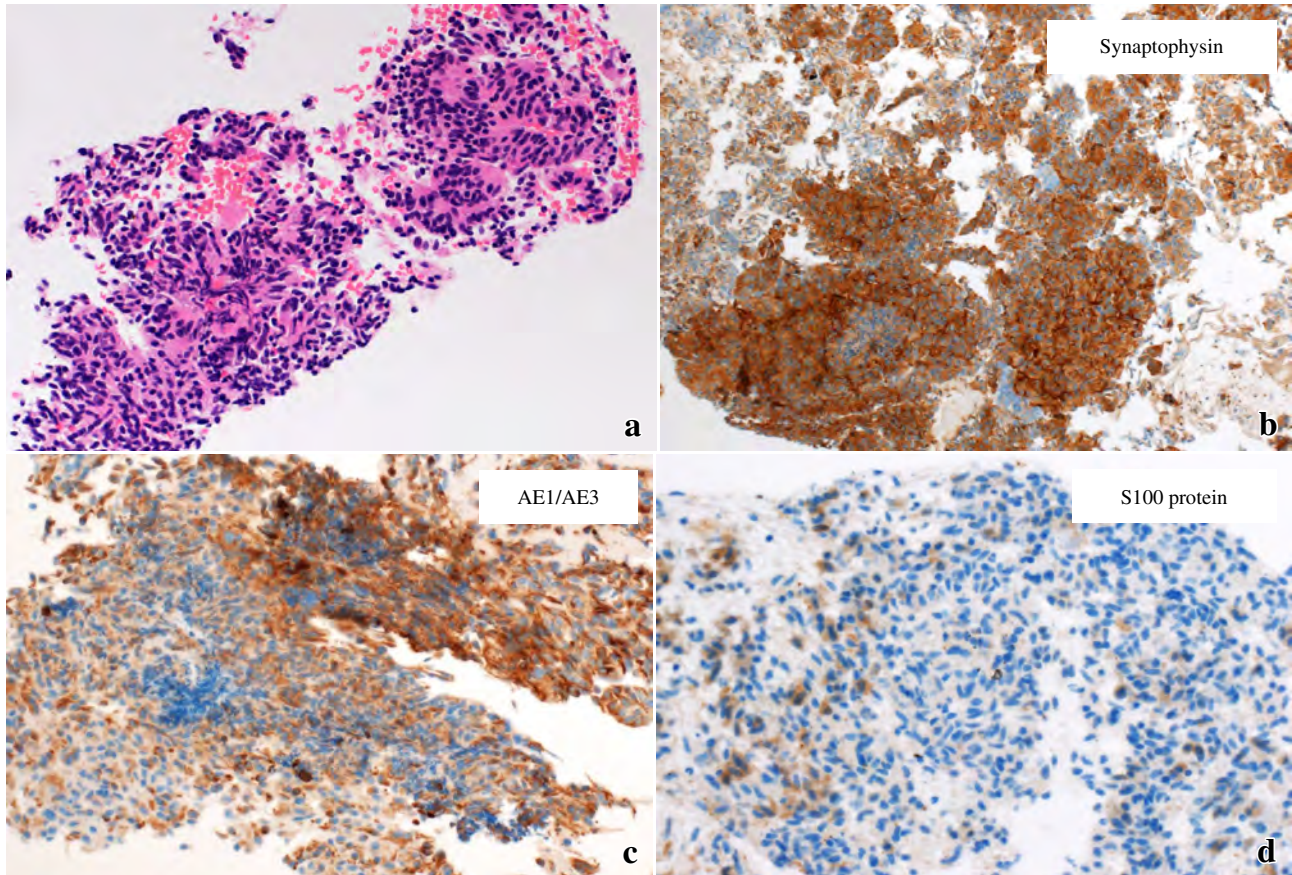


Photo. 2 HE and immunohistochemical findings of the cell block : HE (a, $\times 20$), synaptophysin (b, $\times 20$), AE1/AE3 (c, $\times 20$), S100 protein (d, $\times 20$).

神経節細胞様細胞，紡錘形細胞は，細胞診では少数であった。

IV. セルブロック所見

セルブロック (Photo. 2) では，血液を背景に，索状ないしリボン状に配列する類円形細胞の集塊がみられた (Photo. 2a)。セルブロックの免疫染色 (Photo. 2b-d) では，類円形細胞は synaptophysin (Photo. 2b)，サイトケラチン AE1/AE3 (Photo. 2c) に陽性であった。S100 蛋白 (Photo. 2d) 陽性の紡錘形の細胞も観察された。GP も鑑別に挙げたものの，この時点では確定診断にいたらず，神経内分泌系の腫瘍であるとの報告に留めた。

V. 肉眼所見

後日，施行された臍頭十二指腸切除材料の固定後肉眼像を Photo. 3 に示す。 Vater 乳頭に近接して約 3 cm 大の粘膜下腫瘍がみられ，振り子状に隆起していた。総胆管・主膵

管は開存していた。

VI. 病理組織学的所見

十二指腸粘膜下層に，周囲との境界明瞭な腫瘍がみられた (Photo. 4a)。大部分は NET に類似した組織像で，上皮様の細胞が索状ないしリボン状の配列をとって増生していた (Photo. 4b)。また，上皮様細胞の周囲にはシュワン細胞に類似した紡錘形細胞が束状にみられた (Photo. 4c)。それに加え，少数ながら神経節細胞に類似した大型の細胞が散見され，豊かな胞体と明瞭な核小体を伴っていた (Photo. 4d)。また，各細胞の免疫染色態度 (Photo. 5) としては上皮様の細胞は，synaptophysin (Photo. 5a)，CD56 (Photo. 5b)，AE1/AE3 (Photo. 5c) 陽性，また大型の細胞は synaptophysin 強陽性であった。紡錘形細胞では S100 蛋白 (Photo. 5d) 陽性であった。これら 3 つの成分よりなる特徴的な組織学的所見から，GP との確定診断にいたった。



Photo. 3 A pendulum-shaped and 3-cm-sized polyp protruded into the lumen of the duodenum. Base of the polyp was adjacent to the ampulla of Vater (a, b).

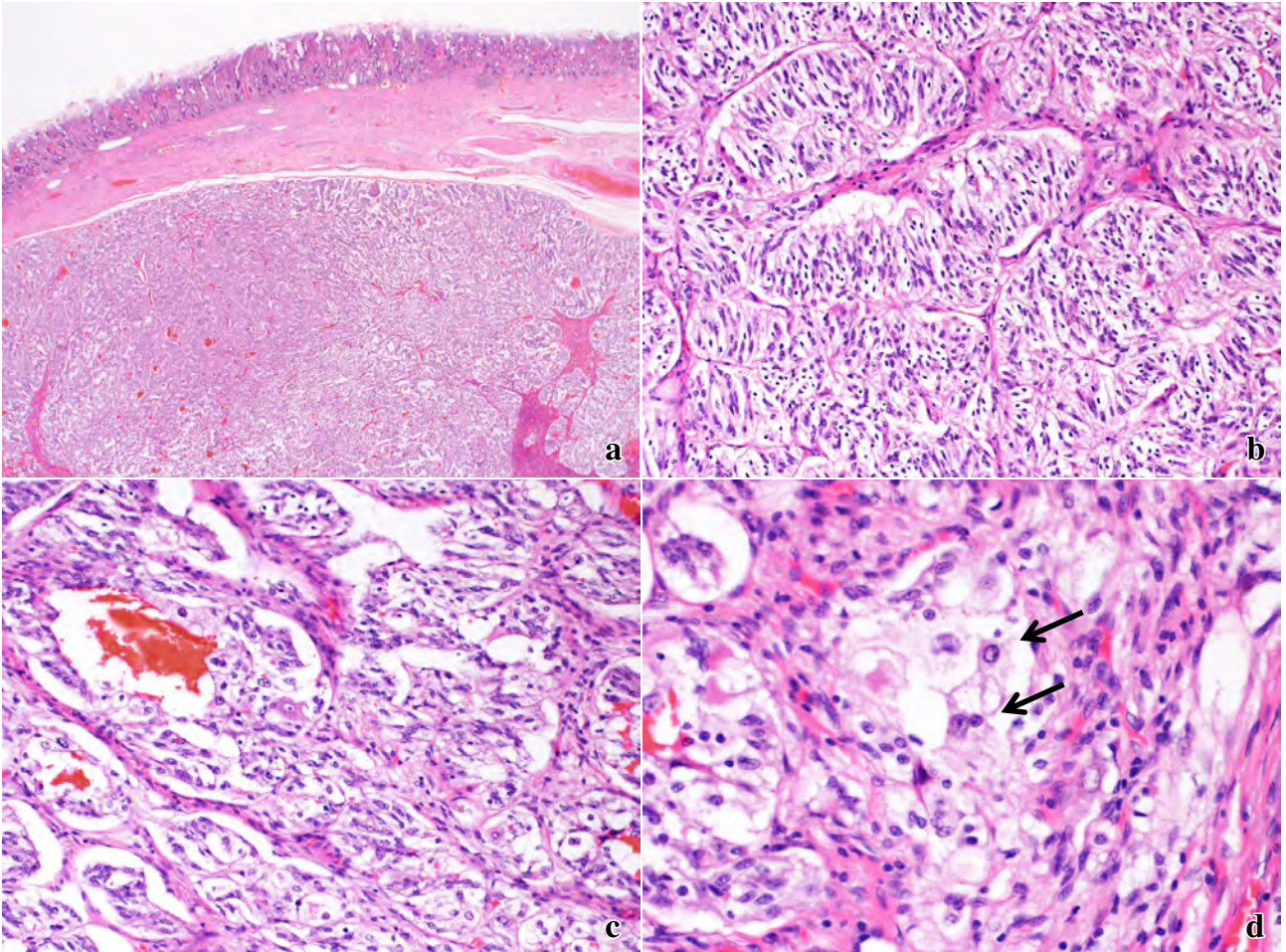


Photo. 4 Histological findings of GP (Hematoxylin-Eosin staining). The tumors grow boundary clarity (a, $\times 4$). Almost cells are epithelioid cells that seem like neuroendocrine cell (b, c, $\times 20$). And around epithelioid cells, spindle cells are grown (b, c, $\times 20$). Ganglion-like cells are found a few (arrow) (d, $\times 40$).

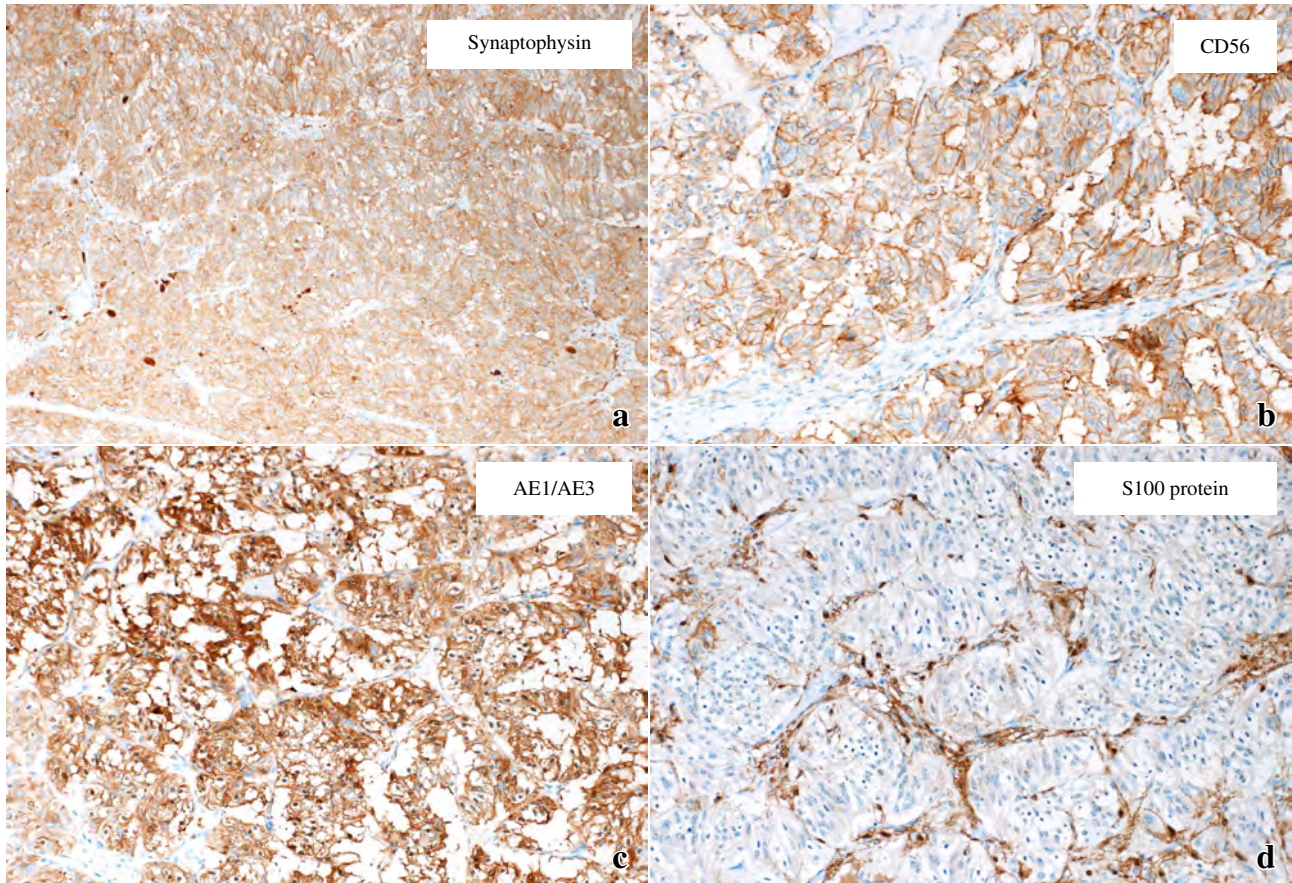


Photo. 5 Immunohistochemical findings of the GP : synaptophysin (a, $\times 20$), CD56 (b, $\times 20$), AE1/AE3 (c, $\times 20$), S100 protein (d, $\times 20$).

VII. 考 察

上部消化管の粘膜下腫瘍には消化管間質腫瘍 (GIST)、平滑筋腫、神経鞘腫、神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor, NET) など幅広い疾患が含まれる。これらの病変は、EUS-FNAにて病変から検体が適切に採取できれば、術前診断が可能なが多い^{6,7)}。本例は、十二指腸の Vater 乳頭の近傍で振り子状を呈する GP に特徴的な肉眼形態を示していた。さらに、EUS-FNAによって得られた検体では、クロマチンが細顆粒状の核を有する上皮様細胞のみならず、少数ながら神経節細胞様細胞、紡錘形細胞などの多彩な細胞が観察され、GP の可能性を指摘することができた。ただ、神経内分泌系腫瘍、特に GP の細胞学的知見の集積が不十分で、確定するにはいたらなかった。

GP は 30~90 歳代 (平均 60 歳代) の患者の十二指腸下行脚にみられる比較的まれな腫瘍であり、Vater 乳頭部に生じる神経内分泌系腫瘍のうち 20~25% を占める⁸⁾。多くは 2 cm 以下で、隆起性の粘膜下腫瘍として認められる。臨

床症状は本例のように消化管出血を呈する場合もあるが、無症状で偶然発見される例が多く、少数のリンパ節転移例が報告^{5,9)}されているものの、良好な経過をたどることが多い。GP の手術方法については、リンパ節郭清を伴う幽門温存瘻頭十二指腸切除術もしくは内視鏡的切除の術式を選択で議論が残されている¹⁰⁾。しかし、EUS-FNAによる適切な術前診断により確診が得られ、明らかなリンパ節転移を認めなければ、最小限の侵襲的治療に留められる可能性がある^{11,12)}。

組織学的には上述のごとく、NET に類似する上皮様細胞、神経節細胞様細胞、シュワン細胞に類似する紡錘形細胞の 3 つの成分が認められることが特徴である⁷⁾。また、個々の成分が相異なる免疫染色態度を示す点が診断の助けとなる⁴⁾。ただし、症例によりそれぞれの成分の割合は異なる点に留意が必要である。当然ながら EUS-FNA で得られる検体は腫瘍の一部であるため、必ずしも 3 成分すべてが認められるとは限らない。上皮様細胞が主体であれば NET に、神経節細胞様細胞が主体であれば ganglioneuroma や paraganglioma に、紡錘形細胞が主体であれば

schwannomaに酷似した細胞像を呈する可能性がある。少数でも複数の細胞成分が認められた場合にはGPを鑑別に挙げ、セルブロックを用いた免疫染色などで詳細に検討するのも有用であると考えられる。

VIII. 結 語

GPの細胞診断では、上記3成分の存在に加え、セルブロックを用いた免疫染色でおのおのの成分の表現型を確認することが重要であると考えられた。臨床像も特徴的であるが、上述のような細胞像が観察された場合に、鑑別としてGPを挙げる事が可能であり、細胞像を理解しておくのは有益と考える。

筆者らは開示すべき利益相反状態はない。

本稿の要旨は第33回日本臨床細胞学会岡山県支部会(2013年7月、倉敷)において発表した。

最後に、臨床的な見知から助言をいただいた岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器肝臓内科学の加藤博也先生に、この場を借りて謝辞を表します。

Abstract

Background : Gangliocytic paraganglioma (GP), a rare tumor occurring almost exclusively adjacent to the ampulla of "papilla of Vater", is composed of three components, although the amounts of each of these components are highly variable. Since these tumors are usually recognized as submucosal tumors, they are seldom diagnosed by endoscopic biopsy. Although EUS-FNA is a promising sampling method for the diagnosis, the cytological features have not yet been fully elucidated.

Case : A man in his sixties visited us complaining of tarry stools. Gastrointestinal endoscopy revealed a duodenal pedunculated tumor adjacent to the ampulla of "papilla of Vater". However, repeated endoscopic biopsies failed to show the tumor components clearly. EUS-FNA cytology revealed tumor cells composed of three types of cells, including epithelioid cells with fine granular chromatin reminiscent of neuroendocrine cells, ganglion-like large cells with prominent nucleoli, and spindle-shaped cells. These findings suggested the possibility of GP. Pancreatico-duodenectomy was performed. Histologically, the tumor located within the submucosal region was composed of the three aforementioned types of cells : epithelioid cells, ganglion-like cells, and spindle-shaped cells.

Conclusion : We encountered a case of GP and reviewed the cytological findings. This tumor is characterized by its characteristic localization, macroscopic findings and cytological findings. If the three cellular

components can be properly identified by EUS-FNA, GP can be diagnosed cytologically.

文 献

- 1) Dahl, E. V., Waugh, J. M., Dahlin, D. C. Gastrointestinal gangliocytic neuromas : brief review with report of a duodenal gangliocytic neuroma. *Am J Pathol* 1957 ; 33 : 953-965.
- 2) Kepes, J. J., Zacharias, D. L. Gangliocytic paragangliomas of the duodenum. A report of two cases with light and electron microscopic examination. *Cancer* 1971 ; 27 : 61-67.
- 3) Okubo, Y., Wakayama, M., Nemoto, T., Kitahara, K., Nakayama, H., Shibuya, K., et al. Literature survey on epidemiology and pathology of gangliocytic paraganglioma. *BMC Cancer* 2011 ; 11 : 187.
- 4) Okubo, Y., Yokose, T., Tuchiya, M., Mituda, A., Wakayama, M., Hasegawa, C., et al. Duodenal gangliocytic paraganglioma showing lymph node metastasis : A rare case report. *Diagn Pathol* 2010 ; 5 : 27.
- 5) 鈴木修司, 伴 慎一, 森下慶一, 小池伸定, 原田伸比古, 鈴木 衛. 十二指腸乳頭部の Gangliocytic paraganglioma の一例. *胆道* 2013 ; 27 (5) : 848-854.
- 6) Kuo, F. Y., Chen, W. J., Lu, S. N., Wang, J. H., Eng, H.L. Fine needle aspiration cytodiagnosis of liver tumors. *Acta Cytol* 2004 ; 48 : 142-148.
- 7) Dustin, S. M., Atkins, K. A., Shami, V. M., Adams, R. B., Stelow, E. B. The cytologic diagnosis of gangliocytic paraganglioma : a case report. *Diagn Cytopathol* 2011 ; 7 : 650-653.
- 8) Fred, T. B., Fatima, C., Ralph, H. H., Neil, D. Neuroendocrine neoplasms of the ampullary region. In : Klöppel, G., Arnold, R., Capella, C., Klimstra, D. S., Solcia, E., Rindi, G., et al. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon : IARC Press ; 2010. 92-93.
- 9) Wong, A., Miller, A. R., Metter, J., Thomas, C. R. Locally advanced duodenal gangliocytic paraganglioma treated with adjuvant radiation therapy : case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2005 ; 3 : 25-29.
- 10) Park, H., Han, H. Duodenal gangliocytic paraganglioma with lymph node metastasis. *Arch Pathol Lab Med* 2016 ; 140 : 94-98.
- 11) 井上匡央, 奥村文浩, 福定繁紀, 加地謙太, 安部快紀, 西江裕忠・ほか. EUS-FNAにて診断し部分切除術を施行した十二指腸水平脚 GIST の2例. *日消誌* 2013 ; 110 : 2112-2118.
- 12) Park, S., Kim, D., Lim, H., Lee, J., Choi, K., Song, H., et al. Endoscopic resection as a possible radical treatment for duodenal gangliocytic paraganglioma : A report of four cases. *Korean J Gastroenterol* 2014 ; 63 (2) : 114-119.

症 例

Breast carcinoma with neuroendocrine features の 4 例

橋本 哲也¹⁾ 金室 俊子¹⁾ 野並 裕司¹⁾ 山本 智子^{2,3)}
 澤田 達男^{2,3)} 長嶋 洋治²⁾

東京女子医科大学病院中央検査部病理検査室¹⁾, 同 病理診断科²⁾, 東京女子医科大学第一病理学教室³⁾

背景：乳腺原発 carcinoma with neuroendocrine features (CNF) は、比較的まれな乳腺腫瘍の一つであり、細胞像の報告は少ない。われわれは病理組織学的に CNF と診断された 4 例を経験したので報告する。

症例：全例が女性。年齢は症例 1~3 は 70 歳代、症例 4 は 40 歳代であった。主訴は、症例 1~3 が乳房のしこり、症例 4 は褐色乳頭分泌物であった。全例で穿刺吸引細胞診 (FNAC) が施行された。症例 1 の細胞像は、肺などに原発する小細胞癌に類似していたため、CNF, neuroendocrine carcinoma poorly differentiated/small cell carcinoma (NEC) との推定診断が可能であったが、症例 2~4 では、多彩な細胞像であり推定診断は困難であった。組織標本では腫瘍細胞の増殖に加え、全例で 50% 以上の腫瘍細胞が神経内分泌マーカーに陽性を示し、CNF と診断された。

結論：乳腺原発 CNF 4 例の細胞像について報告した。症例 1 は小細胞癌に類似する細胞像から組織型を推定しえたが、他症例は多彩な細胞像を示し、組織型推定が困難であった。

Key words : Breast cancer, FNAC, Carcinoma with neuroendocrine features, Neuroendocrine marker

I. はじめに

乳腺にも、消化管や肺に原発する神経内分泌腫瘍と類似した組織・細胞形態を示し、神経内分泌マーカーを発現する腫瘍が発生する。こうした腫瘍は、WHO 第 4 版では、carcinoma with neuroendocrine features (CNF) に分類されている¹⁾、CNF の診断基準となる神経内分泌マーカー陽性

細胞の比率について、WHO 第 4 版には明確な記述はなく、旧分類 (2003 年) の「50% 以上の腫瘍細胞に神経内分泌マーカーが発現」という記載に準拠して診断されている²⁾。新分類ではさらに、1) neuroendocrine tumor, well-differentiated (NET), 2) neuroendocrine carcinoma, poorly differentiated/small cell carcinoma (NEC), 3) invasive breast carcinoma with neuroendocrine differentiation (IBC-ND) の 3 型に亜分類されている。乳管内に増生し間質浸潤を欠く、神経内分泌型非浸潤性乳管癌 (neuroendocrine ductal carcinoma *in situ*, 以下 neuroendocrine DCIS) も報告されており^{3,4)}、これらの腫瘍が乳管上皮由来であることが示唆されている。CNF の頻度は低く、細胞像の報告も少ない³⁾。われわれは病理組織学的に、CNF と診断された 4 例を経験したので、その細胞像について報告する。

II. 症 例

症例 1 : 70 歳代, 女性.

主 訴 : 左乳房腫瘍.

Breast carcinoma with neuroendocrine features of cytological findings four cases

Tetsuya HASHIMOTO¹⁾, C. T., Toshiko KANAMURO¹⁾, C. T., I. A. C., Yuji NONAMI¹⁾, C. T., I. A. C., Tomoko YAMAMOTO^{2,3)}, M. D., Tatsuo SAWADA^{2,3)}, M. D., Yoji NAGASHIMA²⁾, M. D.

¹⁾Laboratory of Pathology, ²⁾Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University Hospital

³⁾Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University

論文別刷請求先 〒 162-8666 東京都新宿区河田町 8 の 1 東京女子医科大学病院中央検査部病理検査室 橋本哲也

平成 27 年 10 月 23 日受付

平成 28 年 9 月 8 日受理

既往歴：特記すべき事項はない。

臨床経過：左乳房腫瘍を自覚したため、近医を受診。超音波検査 (ultrasonography, 以下 US) で、E 領域に不整形、内部不均一な低エコー腫瘍 (26×20×24 mm 大) が認められた。マンモグラフィ (mammography, 以下 MMG) では、同部に非対称性陰影を認め、カテゴリー 3 と判定された。穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology, 以下 FNAC) と針生検 (core needle biopsy, 以下 CNB) で、悪性と診断され、乳房切除術とセンチネルリンパ節生検が施行された。術後に肝、肺、骨への転移をきたし、約 1 年で死亡した。

症例 2：70 歳代、女性。

主 訴：左乳房腫瘍。

既往歴：特記すべき事項はない。

臨床経過：左乳房腫瘍を主訴に来院し、US で CD 領域に腫瘍 (10.5×15.1×6.9 mm 大) が認められた。FNAC, CNB で悪性と診断され、乳房切除術とセンチネルリンパ節生検が施行された。術後、アロマターゼ阻害薬を継続して内服している。3 年 3 ヶ月を経過して、再発はみられない。

症例 3：70 歳代、女性。

主 訴：右乳房腫瘍

既往歴：特記すべき事項はない。

臨床経過：右乳房腫瘍を主訴に来院し、US で B 領域に辺縁不整な腫瘍 (20×13×18 mm 大) が認められた。MMG でも、同部位に不整形腫瘍を認めた。FNAC, CNB で悪性と診断され、乳房部分切除とセンチネルリンパ節生検が施行された。術後 2 ヶ月間、放射線治療とアロマターゼ阻害薬内服治療をされた。術後 8 年を経過して、再発はみられない。

症例 4：40 歳代、女性。

主 訴：乳頭褐色分泌物。

既往歴：特記する事項なし。

臨床経過：右乳頭褐色分泌物を認めたため来院した。US で、AE 領域に不整形腫瘍 (8.0×6.0×5.1 mm 大) を認めた。FNAC では悪性疑い、CNB では悪性と診断され、乳房全摘出術とセンチネルリンパ節生検が施行された。術後 2 年を経過して、再発はみられない。

III. 細胞学的所見

症例 1：血性背景に、結合性の弱い裸核様異型細胞を認めた (Photo. 1a)。木目込み様配列が散見された。核は類円形～楕円形で、クロマチンは顆粒状、核小体は明瞭であった (Photo. 1a, inset)。細胞診断では悪性で、NEC を推定した。

症例 2：赤血球とリンパ球を背景に、結合性の弱い、小型異型細胞を認めた (Photo. 1b)。核は軽度不整、クロマチンは微細顆粒状で、細胞質辺縁は不明瞭であった。細胞質内小腺腔 (intracytoplasmic lumina, 以下 ICL) が散見された (Photo. 1b, inset)。筋上皮細胞の介在はなかった。「悪性」と診断されたが、組織型の推定はできなかった。

症例 3：出血性背景中に、異型細胞の重積集塊を認めた。 (Photo. 1c)。集塊からほつれた個々の細胞は、淡明な細胞質と類円形ないし楕円形の腫大核を有し、クロマチンは顆粒状であった (Photo. 1c, inset)。筋上皮細胞の介在はみられなかった。「悪性」と診断したが、組織型の推定はできなかった。

症例 4：出血性背景中に、軽度重積する異型細胞の集塊を認めた (Photo. 1d)。核は腫大し、偏在性を示した。クロマチンは顆粒状であった。細胞質はライトグリーンに淡染し、辺縁は明瞭であった (Photo. 1d, inset)。集塊内に筋上皮様細胞が観察されたことから、診断は「悪性疑い」に留めた。

IV. 病理組織学的所見

症例 1：乳腺組織内に白色の充実性腫瘍 (18×15×20 mm 大) を認めた。組織学的には N/C 比の増大を示す腫瘍細胞が、索状に配列し、浸潤性増殖を示した (Photo. 2a)。核分裂像は多数認められた。Level I リンパ節への転移を認めた。転移性乳癌否定のため、CK7, CK20, TTF-1 を染色したがすべて陰性であった。

症例 2：肉眼的には乳腺組織～脂肪組織内に及ぶ、腫瘍 (20×18×25 mm 大) が観察された。組織学的には、細胞質に乏しいリンパ球様の腫瘍細胞が、索状、孤立散在性ないし充実性に、浸潤性増殖を示した (Photo. 2b)。腺腔構造は認められなかった。

症例 3：肉眼的には乳腺組織～脂肪組織に及ぶ腫瘍 (1.2×1.0 cm 大) を認めた。組織学的には類円形核を有する比較的小型の腫瘍細胞が浸潤性増殖を示していた (Photo. 2c)。一部、ロゼット様構造が認められた (Photo. 2d)。

症例 4：肉眼的には、1.5 mm 大の病変が観察された。核偏在傾向を示す形質細胞様腫瘍細胞が、胞巣状に増殖していた (Photo. 2d)。腫瘍胞巣は、p 63 陽性、smooth muscle-specific actin (SMA) 陽性を示す筋上皮細胞に囲繞されていた。

各症例の免疫組織化学的所見を Table 1 および Photo. 3 に示す。以上の所見より、症例 1 は NEC、症例 2 は invasive lobular carcinoma with neuroendocrine differentiation、症

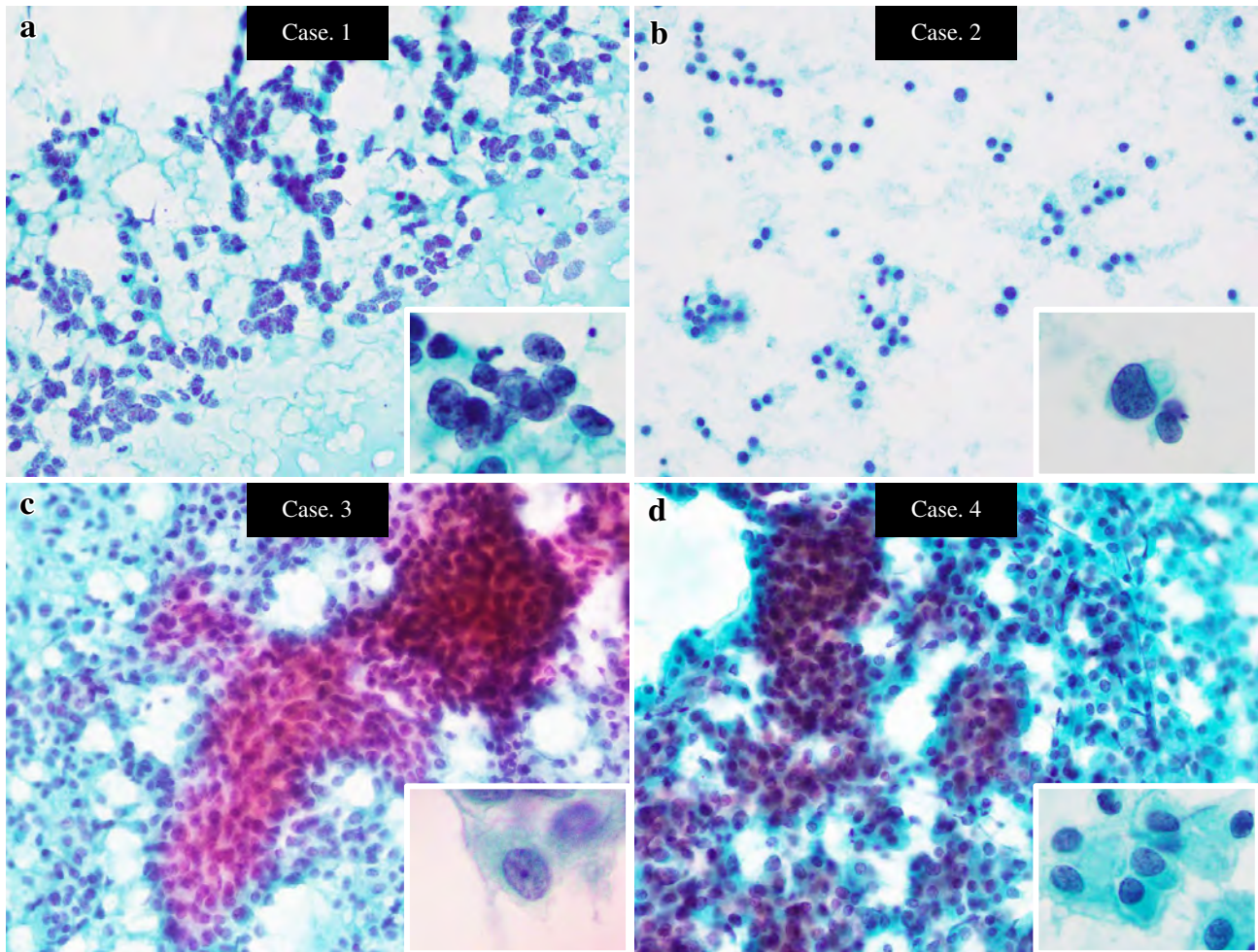


Photo. 1 Cytological findings of FNAC (a-d). a (case. 1) : Atypical cells with high nucleocytoplasmic ratios are observed. The cells are weakly cohesive (Pap. staining, $\times 40$). The nuclei are round to oval in shape and contain fine granular chromatin. The nucleoli are prominent (inset, Pap. staining, $\times 100$). b (case. 2) : Small atypical cells with slightly irregular-shaped nuclei are observed. The cells are weakly cohesive (Pap. staining, $\times 40$). Occasional intracytoplasmic lumina (ICL) are observed (inset, Pap. staining, $\times 100$). c (case. 3) : Clusters of atypical cells with enlarged nuclei are observed (Pap. staining, $\times 40$). The nuclei are round to oval in shape, and contain granular chromatin. The cytoplasm stained shows light green staining (inset, Pap. staining, $\times 100$). d (case. 4) : Atypical cells forming solid sheets are observed (Pap. staining, $\times 40$). The nuclei are eccentrically situated at the periphery of the cells, and contain fine granular chromatin. The cytoplasmic boundaries are slightly accentuated (inset, Pap. staining, $\times 100$).

例 3 は well differentiated NET, 症例 4 は neuroendocrine DCIS と診断された。

V. 考 察

乳腺原発 CNF の頻度は低く, 細胞像についての報告も少ない。われわれは組織学的に CNF と診断された 4 例について, 細胞像を呈示した。症例 1 は WHO 分類の NEC に相当し, 肺や消化管に原発する小細胞癌に酷似した組織像を示した。症例 2 は細胞形態や増殖パターン, E-cadherin 陰性に加え, 50%以上の腫瘍細胞が神経内分泌マーカー陽

性を示したため, invasive lobular carcinoma with neuroendocrine differentiation と診断した。乳管癌と小葉癌の所見を併せもつ浸潤癌において神経内分泌分化も伴う症例は 6 例報告されているが⁵⁾, 神経内分泌分化を伴う浸潤性小葉癌は非常にまれである⁶⁾。症例 3 は細胞形態が carcinoid とは異なっていたため, 高分化な neuroendocrine carcinoma を考えた。症例 4 は筋上皮の介在する細胞像を反映し, 間質浸潤を欠き, neuroendocrine DCIS であった。乳腺神経内分泌腫瘍は超音波画像で豊富な血流が特徴とあるが²⁾, 本例では, 症例 1 および 4 に小血管の増生がみられた。

細胞学的には, 症例 1 は, 他臓器でみられる小細胞癌に

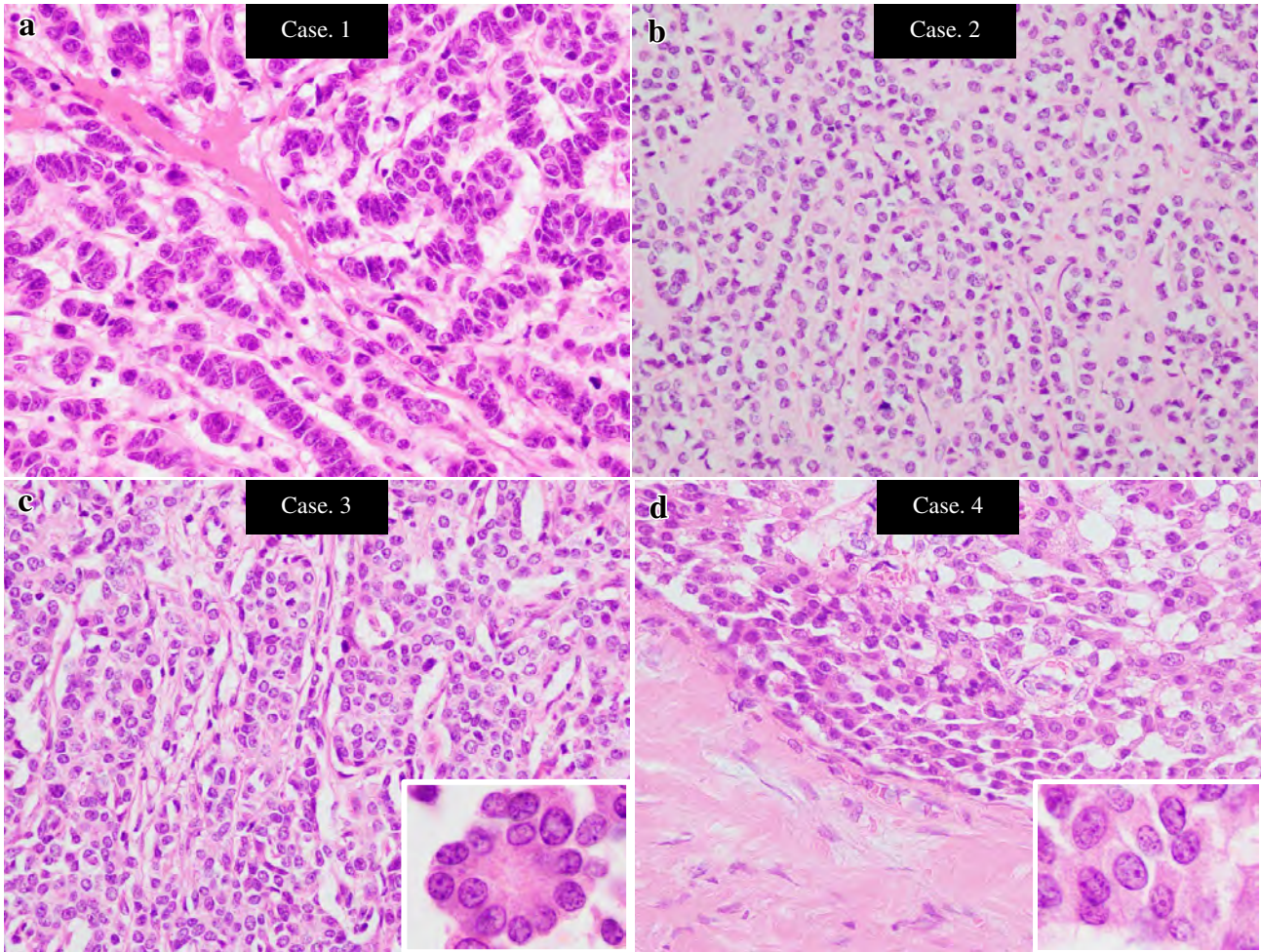


Photo. 2 Histological findings. a (case. 1) : Tumor cells with high nucleocytoplasmic ratios showing infiltrative growth, arranged in trabeculae (HE staining, ×40). b (case. 2) : Tumor cells showing invasive growth arranged in trabeculae or as scattered isolated cells (HE staining, ×40). c (case. 3) : Tumor cells with round nuclei showing invasive growth (HE staining, ×40), occasionally containing rosette-like structures (inset, HE staining, ×100). d (case. 4) : Tumor cells showing expansive growth without a pseudocapsule (HE staining, ×40). The nuclei are eccentrically located, giving a plasmacytoid appearance (inset, HE staining, ×100).

Table 1 Immunohistochemical findings of the 4 cases

	SP	CGA	ER	PgR	Her 2	MIB-1 labeling index
Case 1	+	-	+	-	3+	22.3%
Case 2	+	+	+	+	-	3.9%
Case 3	-	+	+	+	-	12.3%
Case 4	+	+	+	+	-	9.5%

SP : Synaptophysin ; CGA : Chromogranin A ; ER : estrogen receptor ; PgR : progesterone receptor
 SP, CGA (+) : more than 50% of the tumor cells.

特徴が類似していた。すなわち結合性の弱い小型異型細胞からなり、木目込み配列が散見された。このことから組織型推定が可能であった。症例2では、N/C比の高い異型細胞を認め、筋上皮細胞との二相性がみられなかったため、

悪性とした。症例3では、小型でクロマチンの増加を示す異型細胞がみられ、一部集塊状で重積を伴い、筋上皮細胞との二相性がみられなかったため、悪性とした。症例4では、核偏在性の悪性を疑う異型細胞が認められたものの、筋上皮様細胞の介在があり、悪性疑いに留めた。症例2~4では、索状配列、ロゼット様構造、ゴマ塩状のクロマチンといった神経内分泌腫瘍の細胞学的特徴が明確でなかったため、組織型の推定が困難であった。

一般的に、neuroendocrine differentiationを示す乳癌の特徴の一つとして、形質細胞様形態が報告されている^{3,7,8)}。また、neuroendocrine DCISの細胞像の特徴として、血性背景に豊富な細胞量、異型細胞が結合性の弱い細胞集塊ないし孤在性に出現するとも報告されている³⁾。しかしながら、今回得られた症例2~4の細胞像では、これらの所見は

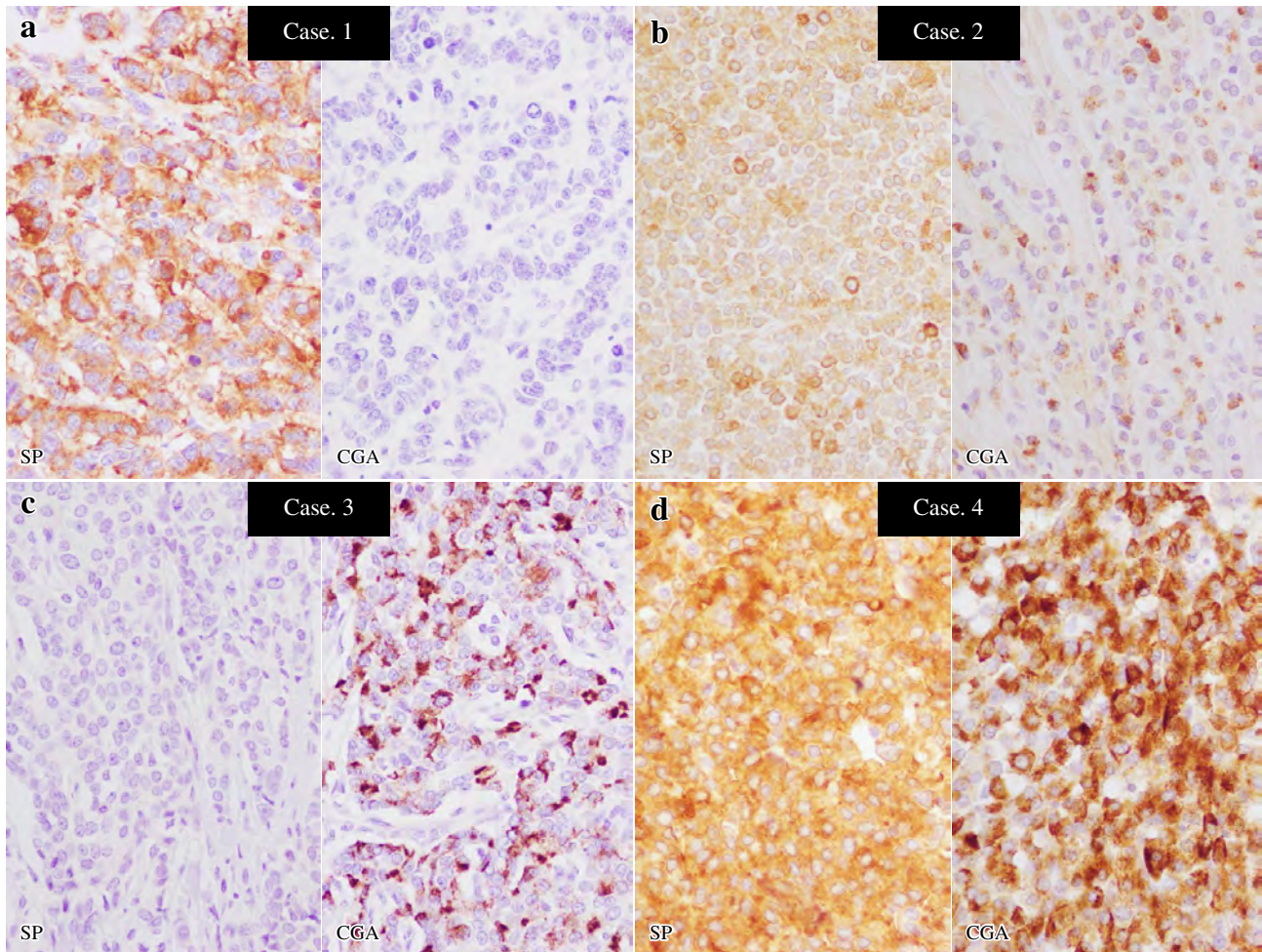


Photo. 3 Immunohistochemical findings. More than 50% of the tumor cells were positive for synaptophysin (SP) and chromogranin A (CGA) in all the cases. a (case. 1) ; b (case. 2) ; c (case. 3) ; d (case. 4), $\times 40$.

明確ではなかった。症例 2~4 のように、乳腺 CNF の細胞像は一様でなく、特徴的な細胞所見がみられない場合は、細胞像による推定は困難と思われる。免疫組織化学的に、症例 1 は Her2 (3+) を示し、Ki-67 標識率も他症例と比較して 22.3% と高い数値であった。症例 2~4 では Her2 陰性、Ki-67 標識率は 4~12% 前後とより低く、異なる内在性サブタイプを示した。予後にも差がみられ、症例 1 は術後約 1 年で死亡したのに対し、症例 2~4 は再発もなく、良好な経過をとっている。発生臓器を問わず NEC の細胞増殖能は高く、予後不良である⁹⁾。乳腺 CNF の細胞診断は難しいが、NEC のみは細胞診でも推定可能と考えられるため、乳腺においても細胞診の段階で組織型を推定することで、早期の治療方針決定に寄与しうる。加えて NEC は肺をはじめとした乳腺以外の臓器に発生する頻度が高いため、推定にあたっては、転移を除外する必要がある。

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 56 回日本臨床細胞学会春期大会 (2015 年 6 月) において発表した。

本研究は JSPS 科研費 26460456 の助成を受けたものです。

謝辞 症例についての臨床情報を御提供いただいた山下由紀先生 (至誠会第二病院 外科) に深謝いたします。

Abstract

Background : The disease formerly known as primary neuroendocrine tumor of the breast is currently classified according to the recent World Health Organization (WHO) classification system as “carcinoma with neuroendocrine features” (CNF). Herein, we report the cytological findings of 4 cases of CNF.

Cases : All the patients were women, three of whom were in the eighth decade of life and one in the fifth. The initial symptoms were palpable tumor and brown-colored nipple discharge. Cytological specimens were obtained by fine needle aspiration cytology (FNAC). The cytological findings in case 1 were similar to those of small cell carcinoma derived from the lung and other organs. On the basis of the find-

ings, the diagnosis of CNF, neuroendocrine carcinoma poorly differentiated/small cell carcinoma (NEC) was successfully made. On the other hand, cases 2-4 showed diverse cytological findings and we failed to diagnosis CNF prior to histological examination. Immunohistochemically, more than 50% of the tumor cells were positive for neuroendocrine markers in all cases, which led to a conclusive diagnosis of CNF in all the cases.

Conclusion : We encountered 4 cases of CNF of the breast in which the cytological findings were available prior to histological examination. In cases with cytological findings resembling those of NEC, the histological diagnosis can be predicted. However, when the cytology shows varied findings, as in cases 2-4, prediction of the histology might be difficult.

文 献

- 1) Lakhani, S., Ellis, I., Schnitt, S., Tan, P., van de Vijver, M. World Health Organization classification of tumors of the breast. Lyon : IARC Press : 2012.
- 2) 川崎朋範. 乳腺腫瘍 up to date : Carcinoma with neuroendocrine features. 病理と臨 2013 ; 31 : 980-987.
- 3) Kawasaki, T., Nakamura, S., Sakamoto, G., Kondo, T., Tsunoda-Shimizu, H., Ishii, Y., et al. Neuroendocrine ductal carcinoma in situ of the breast : cytological features in 32 cases. *Cytopathology* 2011 ; 22 : 43-49.
- 4) Kawasaki, T., Nakamura, S., Sakamoto, G., Murata, S., Tsunoda-shimizu, H., Suzuki, K., et al. Neuroendocrine ductal carcinoma in situ (NE-DCIS) of the breast-comparative clinicopathological study of 20 NE-DCIS cases and 274 non-NE-DCIS cases. *Histopathology* 2008 ; 53 : 288-298.
- 5) Tang, F., Wei, B., Tian, Z., Gilcrease, M. Z., Huo, L., Albarracin, C. T., et al. Invasive mammary carcinoma with neuroendocrine differentiation : histological features and diagnostic challenges. *Histopathology* 2011 ; 59 : 106-115.
- 6) Bogina, G., Munari, E., Brunelli, M., Bortesi, L., Marconi, M., Sommaggio, M., et al. Neuroendocrine differentiation in breast carcinoma : clinicopathological features and outcome. *Histopathology* 2015, DOI : 10.1111/his.12766
- 7) Sapino, A., Papotti, M., Pietribiasi, F., Bussolati, G. Diagnostic cytological features of neuroendocrine differentiated carcinoma of the breast. *Virchows Arch* 1998 ; 433 : 217-222.
- 8) 川崎朋範, 坂本吾偉, 加藤良平. 乳腺の神経内分泌型非浸潤性乳管癌 (NE-DCIS) — 独特な臨床像および病理学的特徴を有する DCIS の特殊亜型 —. *診断病理* 2010 ; 27 : 171-182.
- 9) Cloyd, J. M., Yang, R. L., Allison, K. H., Norton, J. A., Boussard, T. H., Wapnir, I. L., et al. Impact of histological subtype on long-term outcomes of neuroendocrine carcinoma of breast. *Breast Cancer Res Treat* 2014 ; 148 : 637-644.

症 例

胸部明細胞肉腫の1例

本田 恭子¹⁾ 牛島 友則¹⁾ 宮崎小百合¹⁾ 斉藤 美紀¹⁾
 井上 正年¹⁾ 本告 匡^{1,2)} 松本 光司¹⁾
 海老名総合病院病理診断科¹⁾, 相模原相武台病理研究所²⁾

背景：明細胞肉腫（clear cell Sarcoma）は若年成人の四肢に好発し、分化未定腫瘍群に分類され、メラノサイトへの分化を特徴とするまれな軟部悪性腫瘍である。今回、高齢男性の胸部に発生した1例を経験したので報告する。

症例：76歳、男性。右側胸部の腫瘤に気づき、近医を受診し当院を紹介され、精査加療目的で入院となった。MRIで右側胸部皮下脂肪深層に腫瘤を認め、辺縁やや不整、内部不均一で出血を伴うことから、悪性腫瘍が疑われた。生検の後に腫瘤が全摘され、捺印細胞診ではライトグリーン好染性の細胞質と類円形核、明瞭な核小体を有する細胞が認められ、核内封入体も観察された。メラニン色素は確認できなかった。組織診では異型細胞の充実性増殖がみられ、免疫組織化学的に vimentin, S-100 蛋白, Melan-A が陽性を示し、さらに *EWSR1-ATF1* キメラ遺伝子が検出され明細胞肉腫と診断された。

結論：年齢や部位が非典型的で、腫瘍細胞にメラニン色素が確認されない場合は明細胞肉腫の診断に難渋するが、本例のような細胞像、組織像に遭遇した場合には、明細胞肉腫の可能性も念頭におく必要がある。

Key words : Soft tissue tumor, Imprint smear, Clear cell sarcoma, *EWSR1-ATF1* fusion gene, Case report

I. はじめに

明細胞肉腫（clear cell sarcoma）は分化未定腫瘍群に分類され、メラノサイトへの分化を特徴とするまれな軟部悪性腫瘍と考えられ、比較的若年の成人にみられることが多く、膝関節や足関節などの四肢の大関節近傍に好発すると

されている¹⁻³⁾。今回われわれは、胸部に発生した明細胞肉腫を経験したので、その捺印細胞診所見、病理組織学的所見、免疫組織化学的所見、およびキメラ遺伝子解析結果に関して、文献的な考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者：76歳、男性。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：右側胸部の皮下腫瘤に気づき、徐々に増大傾向を示すことから近医を受診し、悪性軟部腫瘍が疑われ当院を紹介され、精査加療目的で入院となった。MRIでは右側胸部腋窩近傍の皮下脂肪深層に、辺縁がやや不整で内部に出血を伴う腫瘤が認められた。生検組織診において肉腫が疑われたため、腫瘤全摘術が施行された。

Clear-cell soft-tissue sarcoma arising in the thoracic region—A case report—

Kyoko HONDA¹⁾, C. T., I. A. C., Tomonori USHIJIMA¹⁾, C. T., I. A. C., Sayuri MIYAZAKI¹⁾, C. T., I. A. C., Miki SAITOU¹⁾, C. T., I. A. C., Masatoshi INOUE¹⁾, C. T., I. A. C., Tadashi MOTOORI^{1,2)}, M. D., Koshi MATSUMOTO¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Anatomical Pathology, Ebina General Hospital

²⁾Sagamihara Soubdai Pathology Institute

論文別刷請求先 〒243-0433 神奈川県海老名市河原口1320 海老名総合病院病理診断科 本田恭子

平成28年2月23日受付

平成28年8月26日受理



Photo. 1 T2-weighted MRI scan showing an irregularly shaped chest soft tissue tumor and hemorrhage (arrow).

III. 画像検査所見

MRI 胸部矢状断像では、右側胸部皮下脂肪深層に径 7.8×3.4 cm の腫瘍が認められ、辺縁部はやや不整で、内部の信号も不均一であった。T2 強調画像では、内部に出血を思わせる低信号域も混在して見られた (Photo. 1)。病変内部に明らかな脂肪成分の存在は確認できなかった。画像上の性状は非特異的であり、組織型を推定することが困難であったが、悪性腫瘍の可能性が疑われた。

IV. 生検材料の組織学的所見

淡好酸性～好酸性の細胞質と類円形～楕円形の核を有する異型細胞の不規則な増殖が認められ、核分裂像が散見された。免疫組織化学染色において、vimentin, S-100 蛋白, Melan-A は陽性, AE1/AE3, CK5/6, CK7, EMA, α -SMA, CD10, CD34, CD56, CD68, Bcl-2, HMB-45, GCDFP-15, Synaptophysin は陰性を示したことから、悪性黒色腫の転移または明細胞肉腫が疑われた。



Photo. 2 Cut section of the tumor shows a solid light-gray nodule with hemorrhage.

V. 摘出材料の肉眼所見

皮膚を含め約 8.0×3.5 cm の腫瘍が摘出された。腫瘍は皮下脂肪組織深層に位置し、分葉状および多結節状で、周囲とは比較的明瞭に境界されていた。断面は灰白色充実性で、内部に出血壊死が認められた (Photo. 2)。

VI. 捺印細胞診所見

灰白色充実部からの捺印細胞診の Papanicolaou 染色では、比較的高い細胞密度を示す小型紡錘形～多角形の腫瘍細胞が散在性に認められた。腫瘍細胞は、ライトグリーン好染の細胞質と類円形～楕円形の核、粗大な核クロマチン、明瞭な 1～数個の核小体を有していた (Photo. 3)。また、核内封入体も散見され (Photo. 4a)、二核を示すものや大型多核細胞もみられ (Photo. 4b)、ごく一部ではあるがラブドイド型を呈する異型細胞や淡い細胞質を有する異型細胞も認められた (Photo. 4c)。標本上メラニン色素を含有する細胞は確認されなかった。

腫瘍細胞はやや大型の核小体を有していたが、多形性に乏しく、小型紡錘形の異型細胞の増殖が目立ったことから、明細胞肉腫の可能性が疑われた。

VII. 組織学的所見

摘出材料の HE 染色では、淡好酸性～好酸性の細胞質と類円形～楕円形の核を有する異型細胞の充実性増殖が認められたが (Photo. 5a)、場所により細胞診所見と一致した淡明な細胞質を有する異型細胞 (Photo. 5b) や多角形の細胞質を有する異型細胞が確認された (Photo. 5c)。血管周囲性に偽乳頭状の形態を示して発育する所見もみられたが (Photo. 5d)、明らかなメラニン色素は確認されなかった。

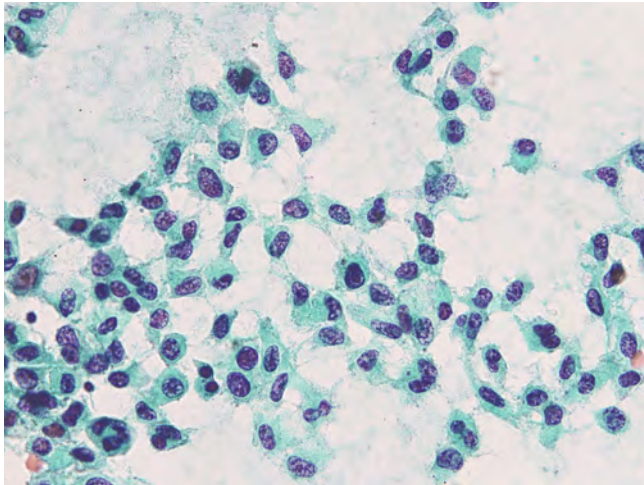


Photo. 3 The smear shows spindle-shaped tumor cells. Oval nuclei and rough granular chromatin with prominent nucleoli are present in the tumor cells (Papanicolaou staining, $\times 40$).

特殊染色では、腫瘍細胞は部分的に、ジアスターゼ消化性のPAS染色陽性顆粒（グリコーゲン）を有しており、免疫組織化学的染色において、vimentin, S-100蛋白, Melan-Aが陽性を示し（Photo. 6a-c）、AE1/AE3, CK5/6, CK7, EMA, SMA, CD10, CD34, CD68, Bcl-2, HMB-45, GCDFP-15, Synaptophysinは陰性であった。また、Ki67 labeling indexは30%の標識率を示し（Photo. 6d）、悪性黒色腫に多いとされる *BRAF* 遺伝子変異は検出されなかった。

腫瘍細胞のホルマリン固定パラフィン包埋標本におけるDual Color Break Apart Probeによる *EWSR1* FISH法では *EWSR1* 遺伝子の分離が37.0%の腫瘍細胞核に認められ、22q12領域の転座が強く示唆された（Photo. 7）。また、同組織より抽出したTotal RNAを用いてRT-PCRを行ったところ、転座頻度の高い⁴⁾ *EWSR1* exon8/*ATF1* exon4 (Type 1)の融合遺伝子が検出された（Photo. 8）。

VIII. 考 察

明細胞肉腫は1965年にEnzingerにより報告された軟部悪性腫瘍で⁵⁾、骨軟部腫瘍のWHO分類第4版では分化未定腫瘍群に分類され、神経外胚葉に由来し、メラノサイトへの分化を示す腫瘍と考えられている¹⁻³⁾。30~40歳代をピークとする若年成人に発症することが多く、大部分は四肢に発生し、その40%程度が足関節周囲である。腫瘍は深在性で通常皮膚に及ぶことはなく、しばしば腱や腱膜ある

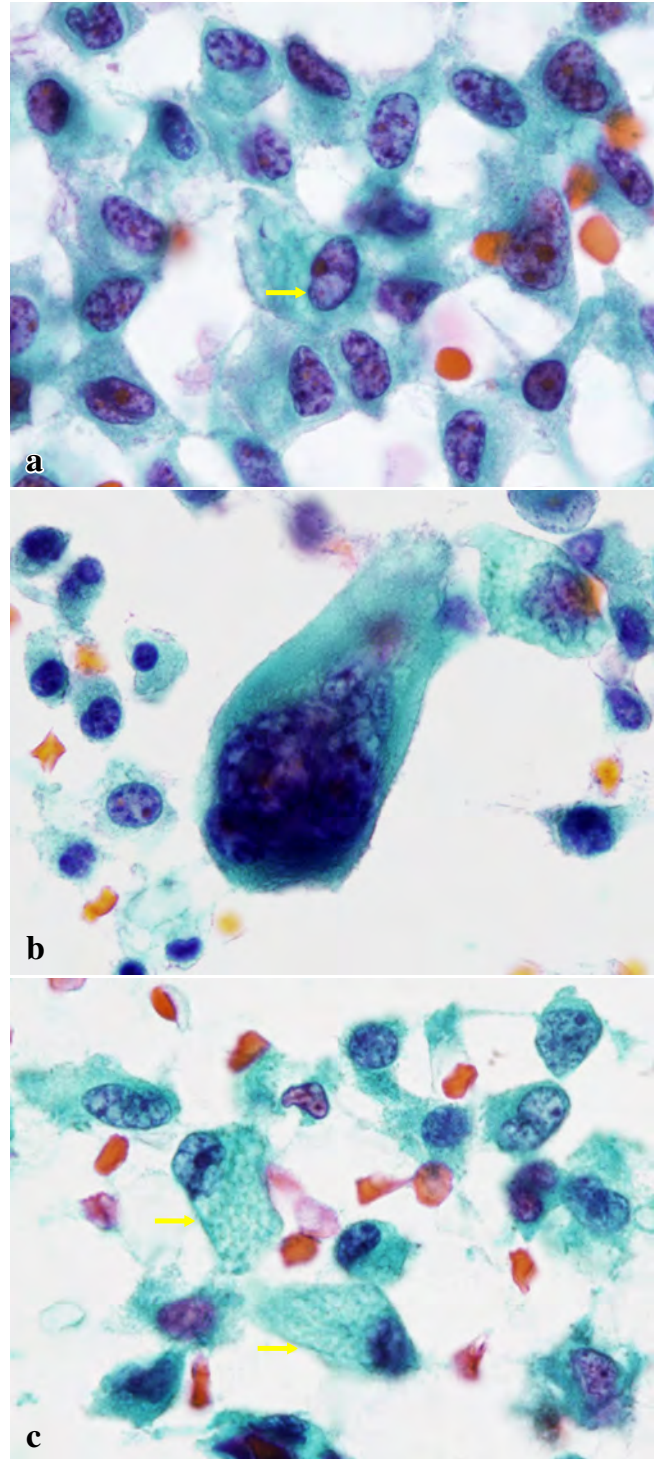


Photo. 4 Cytological findings. a : Intranuclear cytoplasmic inclusions are present in some tumor cells (Papanicolaou staining, $\times 100$) (arrow). b : A multinucleated giant cell is seen (Papanicolaou staining, $\times 100$). c : Clear cytoplasm is present in a few tumor cells (Papanicolaou staining, $\times 100$) (arrows).

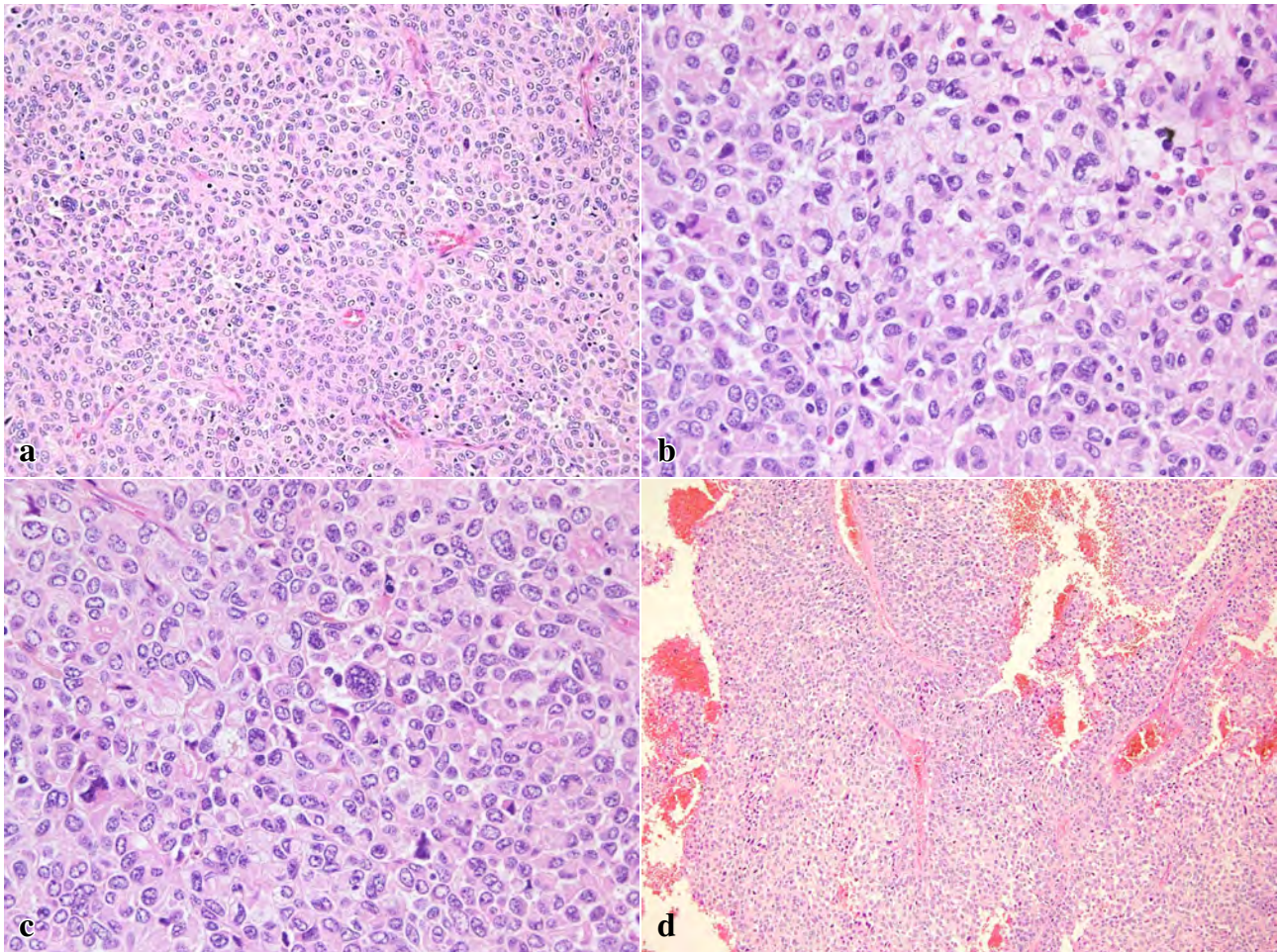


Photo. 5 Histological findings. a : The tumor is mainly composed of polygonal and spindle cells with round to oval nuclei (H-E staining, $\times 20$). b : The cytoplasm is clear or lightly eosinophilic (H-E staining, $\times 40$). c : The tumor cells exhibit pleomorphic nuclei with prominent nucleoli (H-E staining, $\times 40$). d : The tumor showing occasional perivascular and pseudopapillary growth (H-E staining, $\times 10$).

いはこれらの周囲に認められるが、体幹部や後腹膜からの発生も報告されている⁶⁻⁸⁾。組織学的には、淡明あるいは好酸性の豊富な細胞質を有する類円形～紡錘形の腫瘍細胞が、線維性間質で区画された不定形の胞巣を形成する場合やシート状あるいは類上皮様に増殖する場合があるが、血管間質軸として偽乳頭状の形態を示す場合もある^{1,2,9,10)}。免疫組織化学では、間葉系マーカーである vimentin が陽性で、その他 S-100 蛋白、HMB-45 は強くびまん性に陽性を示すとされ、Melan-A の陽性率は 70% 前後といわれている³⁾。また、遺伝子解析では染色体相互転座 t(12;22)(q13;q12) により形成されるキメラ遺伝子 *EWSR1-ATF1* が特徴的で、パラフィン包埋組織標本においてその診断の有用性について報告されている^{4,11)}。

明細胞肉腫の細胞像に関する本邦の報告は少なく、四肢に発生した報告例では、紡錘形の異型細胞が比較的均一にみられることが多く、ライトグリーンに淡明に染まる細胞

質と明瞭な核小体を 1～数個有することが特徴とされている¹²⁻¹⁵⁾。また、多角形の細胞質を有する症例¹³⁾や核内細胞質封入体、細胞質内に明瞭なメラニン顆粒を含有する症例¹⁴⁾もある。

本例は、76 歳男性の胸部という非定形的な部位に発生した明細胞肉腫であり、HE 染色で淡好酸性～好酸性の細胞質と類円形～楕円形の核を有する異型細胞の充実性増殖がみられ、明瞭なメラニン色素が確認されなかった。また免疫組織化学的に S-100 蛋白は陽性であったが、HMB-45 が陰性を示したことから組織診断に難渋した。しかしながら、顆粒状～粗顆粒状の核クロマチンと明瞭な核小体を 1～数個有し、ライトグリーン好染性の細胞質を有する小型紡錘形から多角形の異型細胞が認められたことにより、明細胞肉腫の可能性が疑われた。さらに後に検出された Melan-A 陽性所見と FISH による *EWSR1* 遺伝子の分離シグナルパターン、RT-PCR による *EWSR1-ATF1* キメラ mRNA

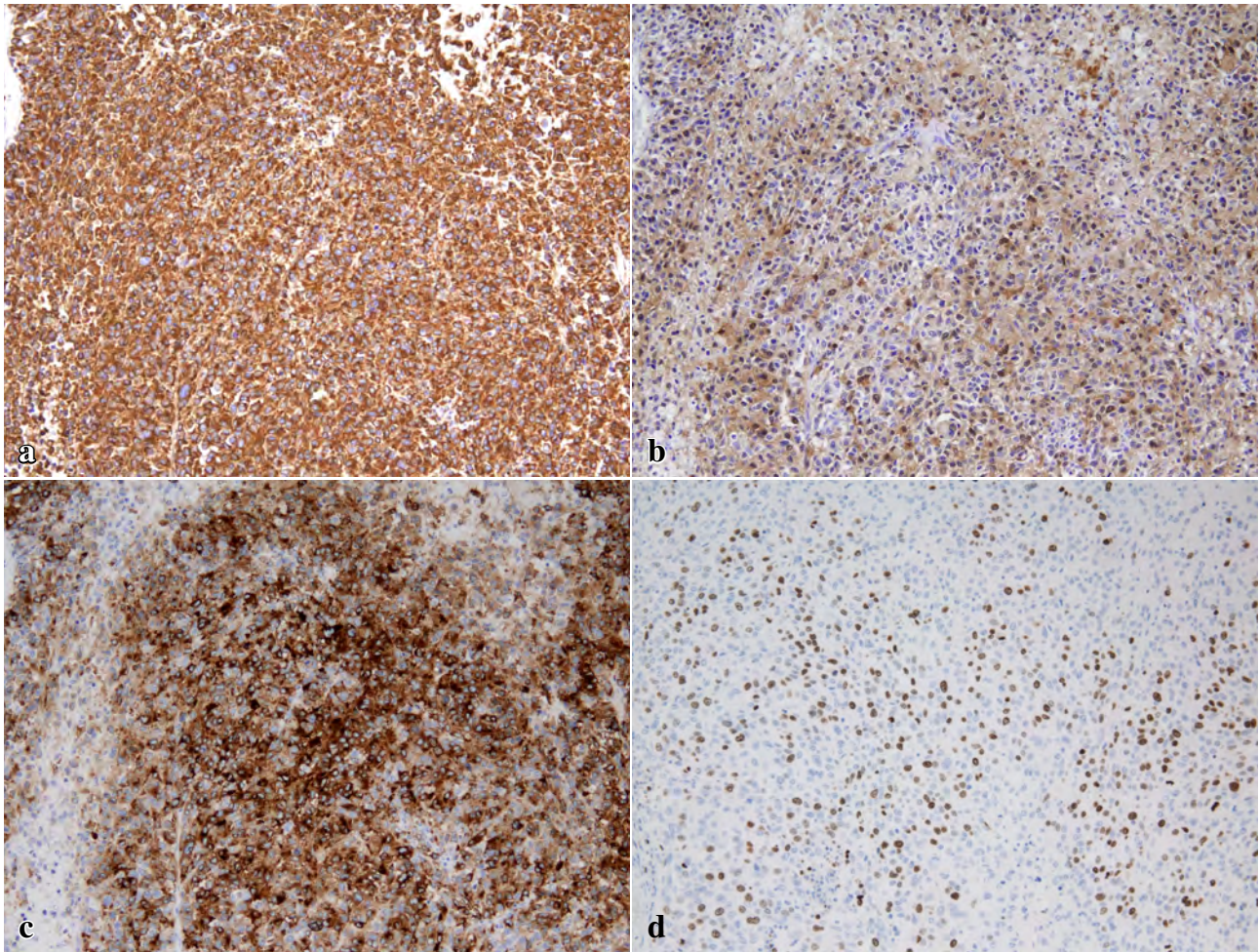


Photo. 6 Immunohistochemical findings. a : Tumor cell cytoplasm positive for vimentin ($\times 10$). b : Tumor cell cytoplasm positive for S-100 protein ($\times 10$). c : Tumor cell cytoplasm positive for Melan-A ($\times 10$). d : The Ki67 labeling index of the tumor is about 30% ($\times 10$).

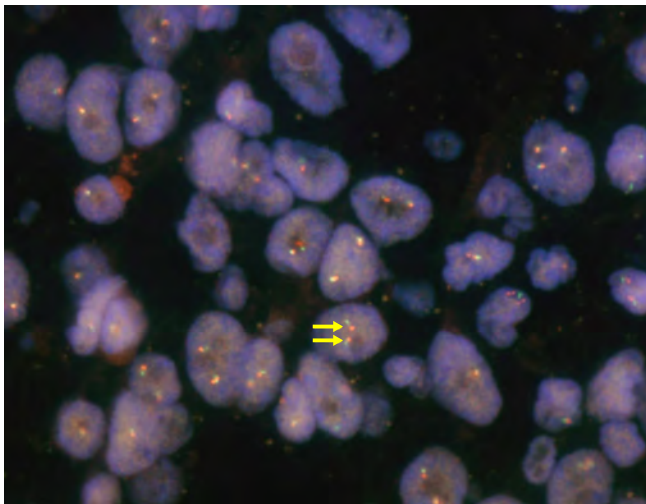


Photo. 7 The fluorescence *in situ* hybridization result of *EWSR1* rearrangement (Dual Color Break Apart Probe, $\times 100$) (arrows).

の存在が確認され診断確定にいたった。

細胞所見より、鑑別として類上皮肉腫や悪性末梢神経鞘腫瘍の類上皮型などが挙げられるが、類上皮肉腫では多辺形細胞が一部で結合を示して出現し、しばしば炎症細胞浸潤や壊死を伴う。また悪性末梢神経鞘腫瘍の類上皮型では、線維性の背景に紡錘形細胞が束状配列を示す通常型の悪性末梢神経鞘腫瘍の像が混在することが多く、グリコゲン認められない。悪性黒色腫の転移との鑑別も問題となるが、悪性黒色腫の原発巣の有無と *EWSR1-ATF1* の検出の有無が重要となってくる。

本例は組織診断に難渋したが、細胞質や核の形態、細胞の出現パターンなどを注意深く観察することによって、明細胞肉腫と推定することができ、免疫組織化学的検討および遺伝子学的検索の追加による総合的な検討により、確定診断につながった。

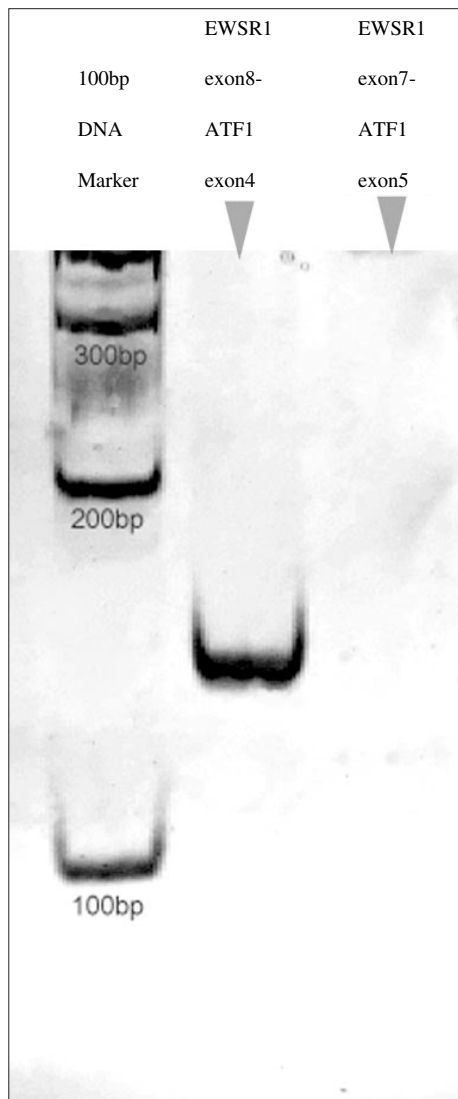


Photo. 8 Reverse transcription-polymerase chain reaction revealed a band corresponding to the *EWSR1-ATF1* fusion transcript.

IX. 結 語

明細胞肉腫は軟部組織の比較的深部に発生し、癌腫様もしくは肉腫様増殖形式をとることから、他の悪性軟部腫瘍との鑑別が問題となるが、悪性軟部腫瘍の細胞診検査、組織検査において、一般的な好発部位と異なる場合も明細胞肉腫の可能性も念頭におき検鏡することは必要であると思われた。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は、第56回日本臨床細胞学会総会（2015年6月、松

江）にて発表した。

本論文に際して、助言とご指導を頂きました海老名総合病院放射線科の田中絵里子先生、東海大学附属病院病理診断科の中村直哉先生をはじめ技師の方々に深謝致します。

Abstract

Background : Clear cell sarcoma is a rare soft tissue tumor, recently renamed as neuroectodermal tumor of melanocytic origin.

Case : A 76-year-old man presented with a soft tissue tumor in the right lateral chest wall. MRI revealed findings suggestive of an irregular-shaped hemorrhagic malignant tumor, and surgical resection was carried out after biopsy. Imprint smear of the extirpated tumor revealed polygonal and spindle-shaped cells cytoplasm with oval nuclei and rough granular chromatin with prominent nucleoli, and intranuclear cytoplasmic inclusions. Intracytoplasmic melanin was not seen. Histologically the tumor was composed of compact nests of polygonal cells with occasional cells having clear cytoplasm, and the tumor cells were immunohistochemically positive for vimentin, S-100 protein and Melan-A : transcripts of the *EWSR1-ATF1* fusion gene were also identified.

Conclusion : The soft tissue tumor without melanin, was difficult to diagnose as a clear cell sarcoma, as both the site of the tumor and age of the patient were atypical. When similar cytological findings to those in this case are observed, clear cell sarcoma should be considered in the differential diagnosis.

文 献

- 1) Antonescu, C. R. Clear cell sarcoma of soft tissue. In : Fletcher, C. D. M., Bridge, J. A., Hogendoorn, P. C. W., Mertens, F, eds. WHO classification of tumours of soft tissue and bone, 4th ed. Lyon : IARC Press ; 2013. 221-222.
- 2) Enzinger, F. M., Weiss, S. W. Clear Cell Sarcoma (malignant melanoma of soft parts). Soft tissue tumors, 3rd ed. St. Louis : Mosby ; 1995. 913-919.
- 3) 三橋智子. 明細胞肉腫. 小田義直, 青笹克之, 編. 癌診療指針のための病理診断プラクティス. 骨・軟部腫瘍. 東京 : 中山書店 ; 2013. 329-334.
- 4) Song, J. S., Choi, J., Kim, J. H., Jang, S. J., Cho, K. J. Diagnostic utility of EWS break-apart fluorescence in situ hybridization in distinguishing between non-cutaneous melanoma and clear cell sarcoma. *Pathol Int* 2010 ; 60 : 608-613.
- 5) Enzinger, F. M. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. *Analysis of 21 cases*. *Cancer* 1965 ; 18 : 1163-1174.
- 6) 望月舞子, 清島真理子, 齊郷智恵美, 廣瀬義信, 大野貴敏. 下腹部に発症した明細胞肉腫の1例. *皮膚臨床* 2014 ; 56 : 19-22.
- 7) 紺野嘉宣, 川上佳夫, 尾山徳孝, 中村晃一郎, 金子史男. 背部に原発した clear cell sarcoma. *臨床皮膚科* 2005 ; 59 : 60-62.
- 8) 河村七美, 梅林芳弘, 長門 一, 山本洋平, 西川祐司, 榎本

- 克彦・ほか. 後腹膜原発明細胞肉腫の1剖検例. 皮膚臨床 2006; 48: 1843-1846.
- 9) 生越 章, 本山悌一, 深瀬真之, 渡辺英伸. 明細胞肉腫とその類似腫瘍—免疫組織化学の有用性—. 病理と臨 1993; 11: 1335-1341.
- 10) Kempson, R. L., Fletcher, C. D. M., Evans, H. L., Hendrickson, M. R., Sibley, R. K. Clear cell sarcoma (malignant melanoma of soft parts). In: Rosai, J., Sobin, L. H., eds. Atlas of tumor pathology. 3rd series. Fascicle 30. Tumors of soft tissues. Washington, D. C.: AFIP; 2001. 463-467.
- 11) Hisaoka, M., Ishida, T., Kuo, T. T., Matsuyama, A., Imamura, T., Nishida, K., et al. Clear cell sarcoma of soft tissue: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 452-460.
- 12) 石田 剛, 瀬田 章, 堀内 啓, 田中文彦, 岡 輝明, 志賀 淳治・ほか. 母趾原発明細胞肉腫 (clear cell sarcoma) の1例. 日臨細胞会誌 1991; 30: 1147-1150.
- 13) 大野招伸, 浅田祐士郎, 佐藤信也, 日野浦雄之, 作 良彦, 田島直也・ほか. アキレス腱に発生した明細胞肉腫の1例. 日臨細胞会誌 1996; 35: 500-503.
- 14) 門田球一, 羽場礼次, 串田吉生, 香月奈穂美, 川口洋治, 大崎博之・ほか. 左大腿原発明細胞肉腫の1例. 日臨細胞会誌 2007; 46: 91-94.
- 15) 水上恵子, 小田由紀子, 朝日久仁子, 目黒祐二, 工藤 楨, 鈴木 昭・ほか. 明細胞肉腫の1例. *KKR札幌医療セ医誌* 2008; 5: 47-50.

症 例

右下顎骨および甲状腺左葉からの Liquid based cytology で
肺腺癌と診断できた TX 肺癌症例

森 正樹¹⁾ 岩崎 和美¹⁾ 前川 秀樹¹⁾ 鈴木 佑梨¹⁾
森 和枝¹⁾ 小上 瑛也¹⁾ 酒井 康弘²⁾ 今村 好章¹⁾

福井大学医学部附属病院病理診断科/病理部¹⁾, 福井大学医学部病因病態講座腫瘍病理学領域²⁾

背景：右下顎骨および甲状腺左葉からの Liquid based cytology (LBC) で原発巣と組織型が短期間に診断できたことで、治療の奏効につながった TX 肺癌症例を経験したので報告する。

症例：80 歳代，女性。右頬部腫脹と疼痛を主訴に当院を受診した。頭頸部 CT・MRI・FDG-PET 検査で右下顎骨，第一頸椎および甲状腺左葉に腫瘤を認めたと，両肺野に病変はなく，当初原発不明癌が疑われた。右下顎腫瘍の生検術が施行され，同時に採取された LBC 標本から上皮性結合を有する腫瘍塊を認め，免疫染色で TTF-1, Napsin A が陽性であった。これらの所見は甲状腺左葉の LBC 標本にも認められ，同様の結果は右下顎の組織診でも追認されたことより，最終的に右下顎骨と甲状腺左葉転移を伴った TX 肺癌（腺癌，Stage IV）と診断できた。さらに，LBC 残余検体から EGFR 遺伝子変異がすみやかに検出されたことで，早期の gefitinib 治療につながり奏効した。

結論：LBC は迅速，簡便，低侵襲性，かつ細胞の保存にも優れることから，原発不明症例の診断にも組織診に先駆けて積極的に活用されるべきと考えられた。

Key words : TX Lung cancer, LBC, Immunocytochemistry, Mandible, Thyroid gland

I. はじめに

発症時に原発巣の確定が困難で治療に難渋し，患者の死後病理解剖によっても，原発巣が確定されない症例も経験

される¹⁻³⁾。

今回，肺原発巣は特定されないものの，右下顎骨と甲状腺左葉の転移巣からの LBC・生検検体を用いて，細胞学的・遺伝子学的および病理組織学的検索により肺腺癌の転移と診断できたことで化学療法が可能となった TX 肺癌の 1 例を経験したので報告する。

TX lung adenocarcinoma successfully diagnosed by liquid based cytology on metastasized right mandibular and left lobe of the thyroid lesions—A case report—

Masaki MORI¹⁾, C. T., I. A. C., Kazumi IWASAKI¹⁾, C. T., I. A. C., Hideki MAEGAWA¹⁾, M. T., Yuri SUZUKI¹⁾, M. T., Kazue MORI¹⁾, M. A. T., Akiya KOGAMI¹⁾, M. D., Yasuhiro SAKAI²⁾, M. D., Yoshiaki IMAMURA¹⁾, M. D., F. I. A. C.

¹⁾Division of Surgical Pathology, University of Fukui Hospital

²⁾Division of Tumor Pathology, Department of Pathological Sciences, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

論文別刷請求先 〒 910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23 の 3 福井大学医学部附属病院病理診断科/病理部 森 正樹

平成 28 年 3 月 16 日受付

平成 28 年 8 月 17 日受理

II. 症 例

患 者：80 歳代，女性。

主 訴：右頬部腫脹および疼痛。

既往歴：高血圧，白内障。

現病歴：開口障害と咬合違和感にて近院受診。その後，右頬部の腫脹と疼痛を自覚したため当院紹介受診となった。頭頸部造影 CT 検査において右下顎骨と第一頸椎に腫瘤を認めた (Photo. 1a)。頭頸部造影 MRI 検査においても同部位に腫瘤を認め，前者は耳下腺・側頭筋・外側翼突筋

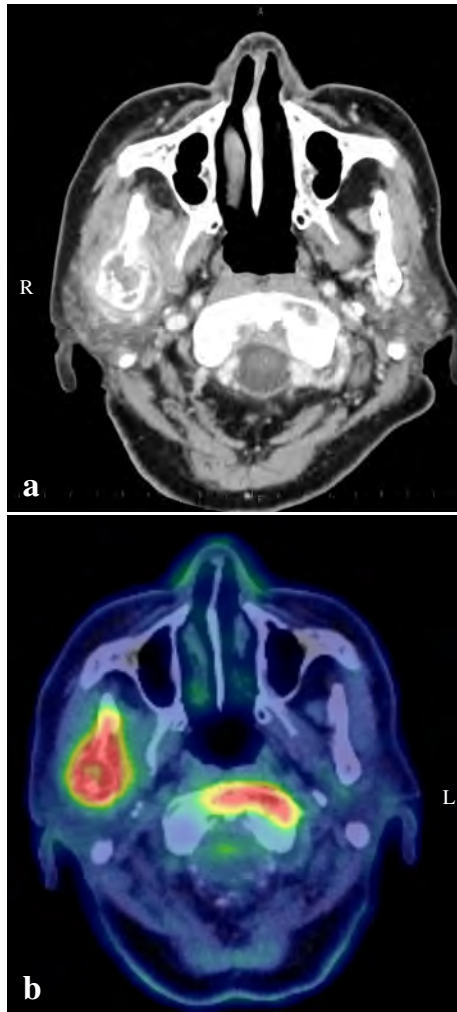


Photo. 1 Contrast-enhanced CT (a) and PET-CT (b) images. a : Contrast-enhanced CT images showing a 40×40×35 mm mass in the right mandible and a 38×15×19 mm mass in the atlas. b : PET-CT images showing abnormal uptake in the tumors of the right mandible and atlas.



Photo. 2 FDG-PET images. FDG-PET images showing abnormal uptake in the right mandible, atlas, left lobe of the thyroid gland, right deep cervical, left supraclavicular, right axillary, and mediastinal lymph nodes, and left hip joint.

擦過洗浄液のLBC検体が採取された。また、後日甲状腺左葉穿刺吸引細胞診も施行された。

III. 細胞学的所見

右下顎腫瘍：術中に右下顎骨内腫瘍から採取された擦過洗浄液の細胞診材料からCytosol Red固定・保存液を用いた簡便法⁴⁾(以下LBC簡便法)によるLBC標本を複数枚作製した。Papanicolaou (Pap.)染色の細胞所見は、結合性を有しhobnail様構造を示す腫瘍細胞の小集塊を認めた。腫瘍細胞は偏在した不整形核を有し、クロマチンの性状は微細～粗顆粒状であり、1個ないし複数個の核小体が認められた。腫瘍細胞の細胞質は、ライトグリーンに淡染～やや濃染性であった(Photo. 3)。免疫細胞化学的には、TTF-1 (Photo. 4a)とNapsin Aが陽性を呈し、cytokeratin (CK) AE1/AE3・CK7およびvimentinも陽性であった。Thyroglobulin・surfactant apoprotein A (SPA)・PAX8・p40およびCK5は陰性であった。

甲状腺左葉腫瘍：甲状腺左葉穿刺吸引LBC標本(LBC簡便法)のPap.染色においても、右下顎骨内から採取された細胞診材料のLBC標本と同様に、結合性を有する腫瘍細胞の比較的大型な集塊を認め、不規則に重積していた。核内細胞質封入体や核溝等の甲状腺乳頭癌を疑う所見は認めら

等に浸潤し、多発する脳転移も認めた。PET-CTおよびFDG-PET検査でも、右下顎腫瘍と第一頸椎に一致してFDGの集積を認め(Photo. 1b)、甲状腺左葉にも淡い結節状の集積を認めた。右内深頸・左鎖骨上窩・右腋窩リンパ節と左股関節にも集積を認め(Photo. 2)、転移性腫瘍が疑われた。また、縦隔リンパ節にも集積を認めたが生理的集積との鑑別が困難であった。骨シンチグラフィにおいても右下顎腫瘍と第一頸椎に一致して強い集積を認めた。胸部単純X線・PET-CTおよび胸部CT検査では、両肺野に異常は認められなかった。診断を確定するため、全身麻酔下にて右下顎腫瘍の生検術が施行され、同時に同部位から

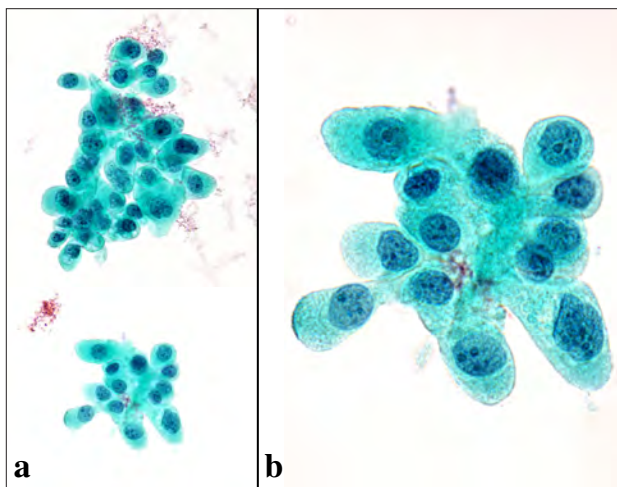


Photo. 3 Liquid based cytology of the right mandibular tumor (Pap. staining, a : $\times 20$, b : $\times 60$). Tumor cells showing hobnail-like features arranged in clusters.

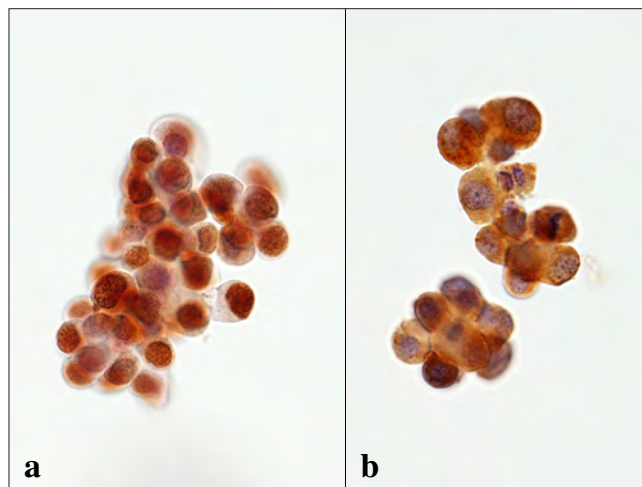


Photo. 4 LBC-immunocytochemical findings of the right mandibular tumor (a) and tumor of the left lobe of the thyroid gland (b). a : Tumor cell nuclei showing positive staining for TTF-1 ($\times 40$). b : Tumor cell cytoplasm showing positive staining for Napsin A ($\times 40$).

れなかった。免疫細胞化学的には TTF-1 および Napsin A が陽性 (Photo. 4b) であり、右下顎腫瘍と同様の結果であった。さらに ERA (MOC-31) 等も陽性であった。また、甲状腺左葉穿刺吸引 LBC 処理された沈査から作製したセルブロック HE 標本では、腫瘍細胞集塊は花冠状で、核は外側に局在しており、micropapillary pattern 様であった。

IV. 病理組織学的所見

右下顎腫瘍生検組織では、腫瘍細胞が骨梁間に浸潤・増生し、出血を伴っていた (Photo. 5a)。腫瘍細胞は大型不整形核を有し、充実性発育や hobnail 様構造が認められた (Photo. 5b)。免疫組織化学的には TTF-1 (Photo. 5c) と Napsin A (Photo. 5d) が陽性であり、CK AE1/AE3・CK7 および vimentin も陽性であった。また、SPA がごく一部の腫瘍細胞に陽性であった。p40・CK5/6・CK20 および PAX8 は陰性であった。

上記免疫細胞・組織化学的検索結果と使用した抗体リスト (クローン名) は Table 1 に示す。

V. 遺伝子学的所見と臨床経過

以上の細胞学的・病理組織学的所見より、肺には明らかな原発巣を確認できなかったが、TX 肺癌 (cTXcN3pM1b, stage IV) と診断した。肺腺癌と確定されたため、甲状腺左葉穿刺吸引検体の LBC 処理した残余沈査から DNA を抽出し、全自動 SNPs 検査装置 i-densy™ IS-5310 (アークレイ) を用いた Quenching Probe 法により、EGFR・KRAS およ

び BRAF の遺伝子変異検査を施行し、EGFR の L858R 遺伝子変異が検出された。ただちに gefitinib による化学療法が施行された。化学療法開始後、著明な腫瘍の縮小効果がみられ、治療約 2 ヶ月後には退院し、現在外来にて経過観察中である。EGFR T790M 薬剤耐性遺伝子と KRAS 遺伝子および BRAF 遺伝子変異は陰性であった。

VI. 考 察

本例は、右下顎部に大きな腫瘍と甲状腺左葉に FDG の集積が認められていたため、当初右下顎原発の骨腫瘍か低～未分化な甲状腺癌が広汎に転移した可能性が疑われた。右下顎骨内腫瘍ならびに甲状腺左葉穿刺吸引 LBC 標本で、いずれも hobnail 様および花冠状構造を呈した上皮性結合を有する細胞集団を認めたことから腺癌を推定した。

画像診断で原発巣の推定が困難な場合、病理組織学的には腫瘍細胞や組織の免疫染色が広く活用される。通常、上皮性腫瘍の原発臓器推定には CK7 と CK20 を基本として、さらに鑑別を進めることがよく行われている。今回、CT と PET 所見を考慮して甲状腺に臓器特異的とされる TTF-1、PAX8、thyroglobulin に加えて vimentin と上皮系マーカーについて、右下顎ならびに甲状腺左葉からの LBC 標本を用いた免疫染色を行い、TTF-1 陽性、PAX8 と thyroglobulin 陰性の結果が得られた。そこで、肺腺癌マーカーである Napsin A を追加検索したところ、いずれの病変からも TTF-1、Napsin A 陽性の腫瘍細胞が得られた。複数の箇所から同一の免疫細胞学的性格を有する腫瘍が得られた場

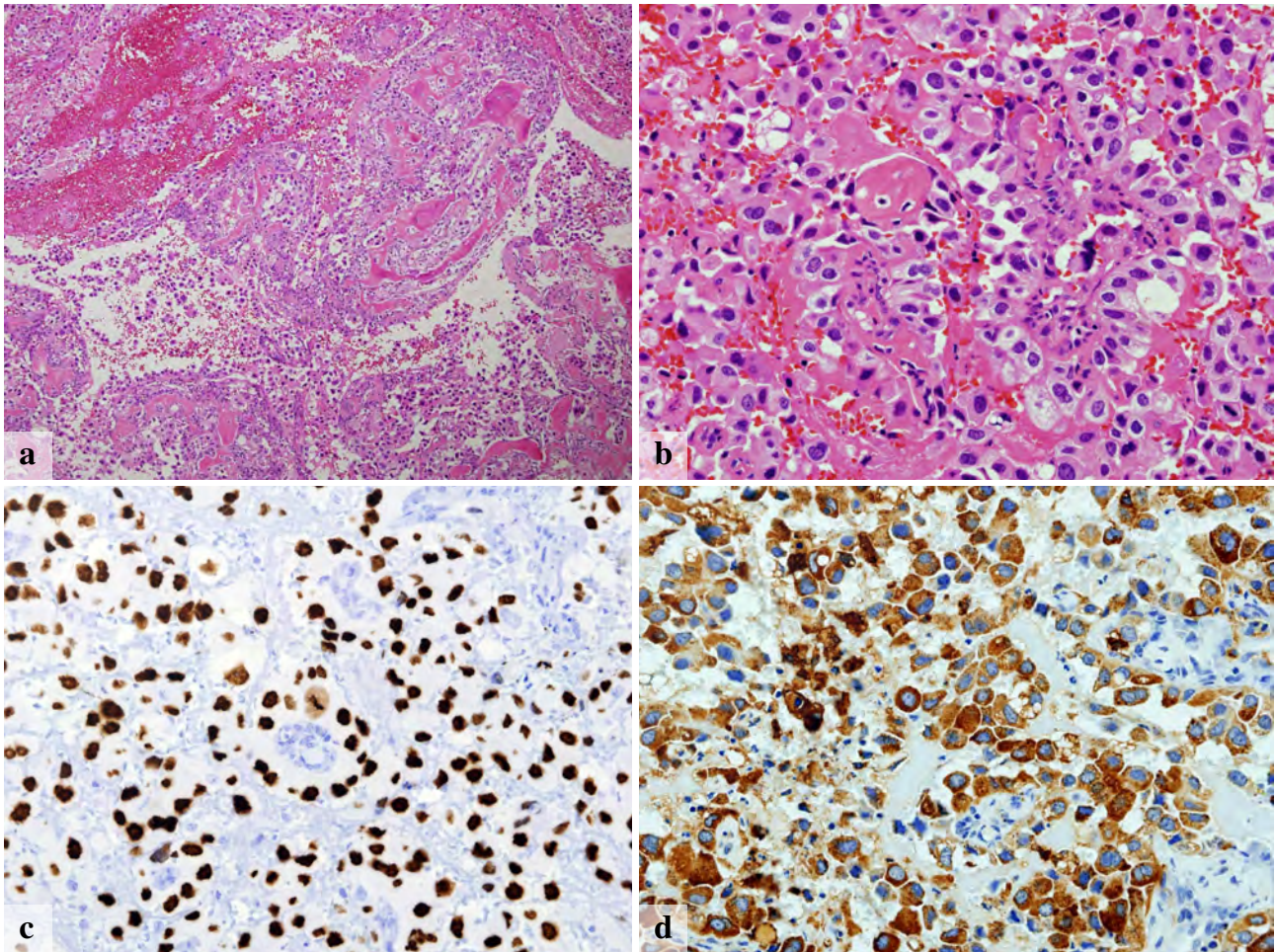


Photo. 5 Histological and immunohistochemical findings of the right mandibular tumor (a : HE staining, $\times 10$, b : HE staining, $\times 40$, c : TTF-1 immunostaining, $\times 40$, d : Napsin A immunostaining, $\times 40$).

a & b : Tumor cells arranged in pseudopapillary structures within a hemorrhagic background.

c : Tumor cell nuclei showing positive staining for TTF-1 ($\times 40$).

d : Tumor cell cytoplasm showing positive staining for Napsin A ($\times 40$).

合、いずれも共通の origin を有する腫瘍と考えられ、本例は肺由来腺癌の右下顎骨および甲状腺左葉への遠隔転移の診断にいたった。肺腺癌マーカーとしては、TTF-1 と Napsin A が広く用いられている。このうち TTF-1 には、二種類のクローン (SPT24, 8G7G3/1) があり、肺腺癌に対する感度はそれぞれ 72.4%、65.4% と前者が高いが、前者は肺扁平上皮癌にも 16.8% 反応する (8G7G3/1 は 1.0%) ことから 8G7G3/1 のほうが特異性は高い⁵⁾。一方、Napsin A の肺腺癌の陽性率は 90.7% で、特に高～中分化腺癌には 100% 陽性を示すが、低分化腺癌では 66.7% と感度が下がる⁶⁾。このことは、免疫染色によって原発巣を探索するためには、使用する抗体の感度・特異度を十分に考慮したうえで選択することが重要であることを意味する。

肺癌取扱い規約 第 7 版⁷⁾では、本例のような原発腫瘍の存在が判定できない、あるいは喀痰または気管支洗浄液

細胞診でのみ陽性で、画像診断や気管支鏡では観察できないものを TX 肺癌として分類できるようになっている。このような概念は、International Union Against Cancer : UICC 7 版⁸⁾においては primary tumor cannot be assessed, or tumor proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy として取り扱われており、American Joint Committee on Cancer : AJCC 6 版⁹⁾の補遺にはさらに踏み込んで、病期分類を行うにあたって評価できない腫瘍、すなわち腫瘍塊は存在しないが別の方法で肺癌だと証明された場合もすべて TX に分類されると記載されている。本例の肺癌確定にかかわった骨転移部位に関しては、肋骨 (49.2%) が最も多いが、次いで本例でもみられた椎体に多く¹⁰⁾、下顎骨転移で発見された肺腺癌も 2 例¹¹⁾報告されている。一方、転移性甲状腺腫瘍はまれで甲状腺癌手術症例

Table 1 Summary of the results of immunostaining

Antibody	Source	Results		
		LBC (mandible)	LBC (thyroid)	Histology (mandible)
TTF-1 (clone : SPT24)	Nichirei Bioscience	+	+	+
Napsin A (clone : TMU-Ad02)	Immuno-Biological Laboratories	+	+	+
SPA (clone : PE10)	Dako	-	-	+ *
Cytokeratin (clone : AE1/AE3)	Dako	+	+	+
Cytokeratin 5 (clone : XM26)	Leica	-	-	N. D.
Cytokeratin 5/6 (clone : D5/16B4)	Dako	N. D.	N. D.	-
Cytokeratin 7 (clone : OV-TL12/30)	Dako	+	+	+
Cytokeratin 20 (clone : Ks20.8)	Nichirei Bioscience	N. D.	N. D.	-
Thyroglobulin (clone : dak-tg6)	Dako	-	-	-
p40 (Rabbit pAb)	CALBIOCHEM	-	-	-
PAX8 (clone : BC12)	Abcam	-	-	-
EMA (clone : E29)	Nichirei Bioscience	N. D.	+	N. D.
ERA (clone : MOC-31)	Dako	N. D.	+	N. D.
EA (clone : Ber-EP4)	Dako	N. D.	+	N. D.
Vimentin (clone : V9)	Dako	+	+	+

N. D. : Not done TTF-1 : Thyroid transcription factor-1 SPA : Surfactant apoprotein A EMA : Epithelial membrane antigen
ERA : Epithelial-related antigen EA : Epithelial antigen *Weakly or partially positive

の 0.46% と剖検症例の 0.19% に留まる¹²⁾が, 転移性甲状腺腫瘍の原発部位は腎 (34%) に次いで肺は 2 番目に多い (15%)¹²⁾. 一見まれな転移巣を有する症例でも, 詳細に検証すれば本例のように TX 肺癌と確定できるものも少なく存在することが推定される. ちなみに TX 肺癌 Stage IV の症例はわれわれの検索したかぎりでは過去に報告例が認められなかった.

Stage IV 肺癌の標準的治療法は化学療法が中心となるが一般に予後は良くない. しかし, 肺癌の分子標的の一つである EGFR 遺伝子変異の検索は, 転移巣から得られた標本でも検査に適する¹³⁾ことが報告されており, 本例でも比較的簡便に実施できる穿刺吸引で採取された LBC 検体から, EGFR 遺伝子変異が検出できたことで, 分子標的治療薬である gefitinib による治療が TX 肺癌確定前の比較的早い時期から実施できた. 幸い治療が奏効して, 入院 2 ヶ月後には退院し, 現在外来で治療継続となっており, 治療面においても穿刺吸引細胞診の機動性が発揮できた好例といえるであろう.

今回右下顎骨および甲状腺左葉からの LBC 標本で肺癌と診断できた TX 肺癌症例を経験した. 複数箇所からの検体採取と免疫染色を施行することで, LBC 検体からでも原発巣の同定と, 分子標的療法につながる良質な遺伝子採取が可能となった. 細胞診は, 組織診に比べ, 非侵襲的で機動性が高いため, 原発不明癌の診断にも積極的に活用されるべき方法であることが示唆された.

著者らは, 開示すべき利益相反状態はありません.

謝辞 稿を終えるに当たり, 御助言を頂いた, 本学医学部病因病態医学講座分子病理学領域の稲井邦博准教授に深謝致します.

Abstract

Background : Herein, we report a case of TX lung cancer that was successfully diagnosed by liquid based cytology (LBC) from metastatic mandibular and thyroid lesions.

Case : A woman in her 80 s presented to us with the chief complaint of swelling and pain of her right cheek. CT and MRI examinations revealed tumor masses in the right mandible and atlas. FDG accumulation was observed in the masses of the right mandible and atlas, with nodular accumulation also observed in the left lobe of the thyroid gland. A plain x-ray of the chest and chest CT were normal. No abnormal accumulation in the chest was observed on FDG-PET. The LBC sample obtained from the right mandible demonstrated cohesive tumor cells with a hobnail-like structure. Immunostaining showed positive results for TTF-1 and Napsin A. Similar tumor cells were identified in the FNA LBC sample from the left lobe of the thyroid gland. In addition, EGFR L858R gene mutations were detected from FNA LBC sample. Immunostaining of the biopsy specimen obtained from the right mandibular tumor revealed positive staining of the tumor cells for TTF-1 and Napsin A. Thus, the patient was finally diagnosed as having TX lung adenocarcinoma.

Conclusion : The results in this patient encourage us to actively use LBC methods for analyzing even patients with carcinoma of unknown primary.

文 献

- 1) 日本臨床腫瘍学会, 編. 原発不明がん診療ガイドライン 2010年版. 東京: メディカルビュー社: 2010.
- 2) Abbruzzese, J. L., Abbruzzese, M. C., Hess, K. R., Raber, M. N., Lenzi, R., Frost, P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1272-1280.
- 3) Muir, C. Cancer of unknown primary site. *Cancer* 1995; 75: 353-356.
- 4) 森 正樹, 岩崎和美, 前川秀樹, 太田 諒, 今村好章. 非婦人科細胞診材料における液状処理標本の簡便な作製法について. *病理と臨* 2015; 33: 333-335.
- 5) Matoso, A., Singh, K., Jacob, R., Greaves, W. O., Tavares, R., Noble, L., et al. Comparison of thyroid transcription factor-1 expression by two monoclonal antibodies in pulmonary and non-pulmonary primary tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010; 18: 142-149.
- 6) Hirano, T., Gong, Y., Yoshida, K., Kato, Y., Yashima, K., Maeda, M., et al. Usefulness of TA02 (napsin A) to distinguish primary lung adenocarcinoma from metastatic lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2003; 41: 155-162.
- 7) 日本肺癌学会, 編. 肺癌取扱い規約 第7版. 東京: 金原出版: 2010.
- 8) Lung tumours. Sobin, L. H., Gospodarowicz, M. K., Wittekind, C. h., eds. *TNM Classification of malignant tumours*. 7th ed. USA: Wiley-Blackwell: 2009. 138-146.
- 9) Lung. Greene, F. L., Page, D. L., Fleming, I. D., Fritz, A. G., Balch, C. M., Haller, D. G., et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual* 6th ed. Chicago: Springer: 2002. 166-177.
- 10) 川崎雅之, 原 信之, 一瀬幸人, 本広 昭, 久田友治, 麻生博史・ほか. 肺癌骨転移の検討. *肺癌* 1990; 30: 359-364.
- 11) 浅香雄一郎, 山下徹郎, 上田倫弘, 中嶋頼俊, 林 信, 藤田昌宏・ほか. 早期に下顎骨転移を来した肺癌の2例. *日口診誌* 2007; 20: 354-359.
- 12) Moghaddam, P. A., Cornejo, K. M., Khan, A. Metastatic carcinoma to the thyroid gland: a single institution 20-year experience and review of the literature. *Endocr Pathol* 2013; 24: 116-124.
- 13) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会: 肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き. <https://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/810.pdf> (2016.1.17)

症 例

気管支肺胞洗浄液細胞診が有用であった アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の1例

小林 彩香^{1,5)} 木村 雅友²⁾ 植田 清文¹⁾ 田中 千琴¹⁾
榎木 英介^{2,3)} 筑後 孝章^{2,4)} 上杉 忠雄¹⁾ 佐藤 隆夫^{1,2)}

近畿大学医学部附属病院病理科¹⁾, 近畿大学医学部病理学教室²⁾, 近畿大学医学部附属病院臨床研究センター³⁾,
近畿大学医学部総合医学教育研修センター⁴⁾, 森ノ宮医療大学保健医療学部臨床検査学科⁵⁾

背景: アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis : ABPA) は, 気管支喘息患者の気管支にアスペルギルスが持続的に腐生し, これに対する I 型と III 型アレルギーが成立して発症する疾患群である. 臨床像, 血清検査, 画像をもとに診断されることが多く, 気管支内容物の細胞診を見る機会は少ない. 今回 ABPA の 1 例を経験し, その特徴的な細胞像について報告する.

症例: 79 歳, 女性. 喘息発作で入院した. Rosenberg の診断基準を満たし, ABPA と診断された. 気管支肺胞洗浄液細胞診で, 粘液を背景に好酸球が孤立性および集団で認められ, 隔壁を有する Y 字状分岐菌糸が散在し, シャルコー・ライデン結晶も認められた. 培養で *Aspergillus* 属真菌が分離された.

結論: 気管支内容物の細胞診で, 粘液を背景に好酸球の集団と隔壁を有する Y 字状分岐菌糸を認めた場合, ABPA を鑑別する必要がある.

Key words : Allergic bronchopulmonary aspergillosis, Cytology, Fungus, *Aspergillus*, Case report

I. はじめに

アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bron-

Cytology of bronchoalveolar lavage fluid can aid in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis—A case study—

Ayaka KOBAYASHI^{1,5)}, C. T., J. S. C., Masatomo KIMURA²⁾, M. D., Kiyofumi UEDA¹⁾, C. T., J. S. C., Chikoto TANAKA¹⁾, C. T., I. A. C., Eisuke ENOKI^{2,3)}, M. D., Takaaki CHIKUGO^{2,4)}, M. D., Tadao UESUGI¹⁾, C. T., I. A. C., Takao SATOU^{1,2)}, M. D.

¹⁾Division of Hospital Pathology, Kindai University Hospital

²⁾Department of Pathology, Kindai University Faculty of Medicine

³⁾Clinical Research Center, Kindai University Hospital

⁴⁾Center for General Medical Education and Clinical Training, Kindai University Faculty of Medicine

⁵⁾Department of Medical technology, Morinomiya University of Medical Sciences Faculty of Health Sciences

論文別刷請求先 〒 589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377 の 2
近畿大学医学部病理学教室 木村雅友

平成 28 年 5 月 6 日受付

平成 28 年 7 月 31 日受理

chopulmonary aspergillosis : ABPA) は, アトピー素因をもつ気管支喘息患者の気管支にアスペルギルスが持続的に腐生し, アスペルギルスに対する I 型と III 型アレルギーが成立して発症する疾患群である¹⁾. アスペルギルス抗原に対する過敏反応は気道狭窄を引き起こし, 喘鳴や呼吸困難などの喘息症状に加え, 湿性咳および発熱などを伴う²⁾. 多くの場合病歴および画像検査, アスペルギルスに対する皮膚反応, 血清 IgE 値, 血清アスペルギルス特異的 IgE (RAST) などの結果をもとに Rosenberg の診断基準によって診断される³⁾. 一方細胞診でアスペルギルスに特徴的な菌糸を検出できれば, 診断の確実性が増すが, ABPA 症例で細胞診の機会は多くない^{4,5)}. 今回 ABPA の細胞診を経験し, 診断に有用な細胞像について報告する.

II. 症 例

患 者 : 79 歳, 女性.

主 訴 : 呼吸困難.

Table 1 Laboratory findings of the present case

	Case	Standard
Age (yr)/sex	79/F	
WBC	9,400/ μ l	3,300~8,600/ μ l
Eosinophil count	3,553/ μ l (37.8%)	(0.2~4.1%)
IgE	7,133 IU/ml	<295 IU/ml
<i>Aspergillus</i> -specific IgE (RAST)	(+)	(-)
Precipitating antibodies against <i>Aspergillus</i> antigen	(+)	(-)
<i>Aspergillus</i> antigen	(-)	(-)
Serum β -D glucan	22.1 pg/ml	<11.0 pg/ml
Skin reactivity to <i>Aspergillus</i> antigen		
(immediate)	(+)	(-)
(late)	(+)	(-)
Culture		
material	BAL	
result	<i>Aspergillus</i> species	

BAL : bronchoalveolar lavage fluid

Table 2 Rosenberg criteria for the diagnosis of ABPA and clinical data of the present case

Primary		
1. Episodic bronchial obstruction (asthma)		+
2. Peripheral blood eosinophilia		+
3. Immediate skin reactivity to <i>Aspergillus</i> antigen		+
4. Precipitating antibodies against <i>Aspergillus</i> antigen		+
5. Elevated serum immunoglobulin E concentrations		+
6. History of pulmonary infiltrates (transient or fixed)		+
7. Central bronchiectasis		+
Secondary		
1. <i>Aspergillus</i> in sputum (by repeated culture or microscopic examination)		+
2. History of expectoration of brown plugs or flecks		-
3. Arthus reactivity (late skin reactivity) to <i>Aspergillus</i> antigen		+

The presence of all seven primary criteria allows definitive diagnosis. The presence of six of the seven primary criteria with one or more of the three secondary criteria allows nearly definitive diagnosis almost certain.

既往歴：気管支喘息。

現病歴：気管支喘息で他院通院中であった。約1ヵ月前から肺野浸潤影が出現し肺炎として治療されていたが、改善傾向がなく喘息発作が出現したため当院へ転院となった。血液検査 (Table 1) では、白血球数増加 (9,400/ μ l)、や好酸球増多 (3,553/ μ l, 37.8%) が認められ、CRP は 9.382 mg/dl と高値で、IgE も 7,133 IU/ml と増加していた。血清アスペルギルス特異的 IgE (RAST) が陽性、抗アスペルギルス沈降抗体が陽性、アスペルギルス抗原は陰性、血清 β -D グルカン値は 22.1 pg/ml、アスペルギルス抗原に対する皮膚即時型反応および遅延型反応は陽性で、ABPA 疑いとなった。気管支鏡による観察で右中葉気管支内腔が白色粘液栓で閉塞しており、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 細胞診を実施し、粘液栓を吸引で採取した。BALF の培養で *Asper-*

gillus 属真菌が分離された。以上から Rosenberg の診断基準 (Table 2) により ABPA と診断された。BALF 細胞診 (Photo. 1) では、粘液を背景に多数の好酸球が散在性あるいは集団で出現し、好酸球と混在するようにライトグリーン好性あるいはオレンジ G 好性で、針状あるいは菱形のシャルコー・ライデン結晶が認められた (Table 3)。また好酸球と混在して、ライトグリーン好性の多数の菌糸が認められた。菌糸は幅が一定で隔壁を有し Y 字状に分岐しており、それらはグロコット染色で明瞭となった。粘液栓の組織所見 (Photo. 2) は、淡好酸性の粘液塊でそのなかに好酸球の集団が認められ、好酸球が密なところと疎なところが交互に並び層板状にみえた。壊死に陥った好酸球の集団も認められた。好酸球と混在するように、好酸性で針状あるいは菱形のシャルコー・ライデン結晶が多数認められ

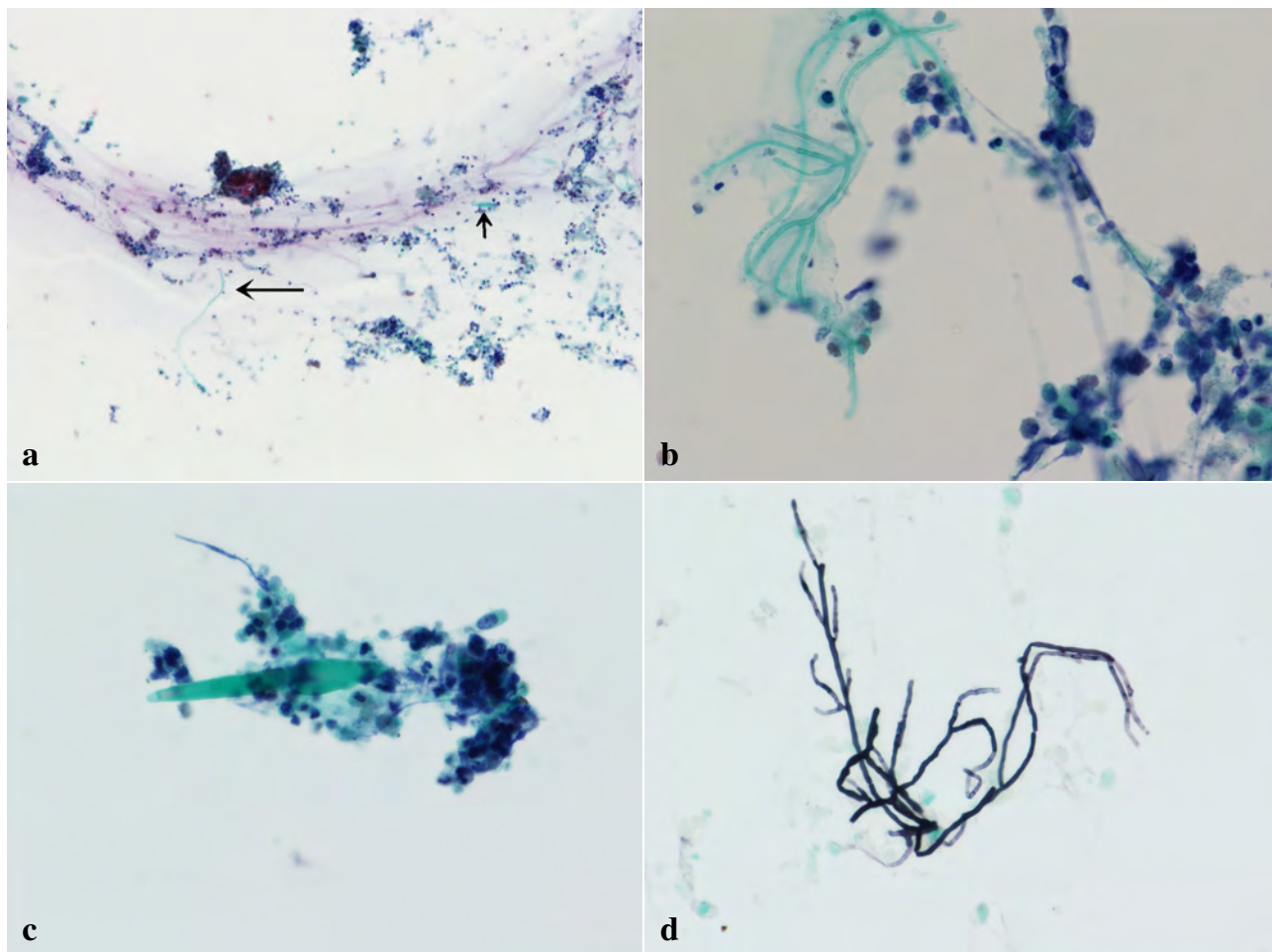


Photo. 1 Cytology of bronchoalveolar lavage fluid. a : A slender hypha (long arrow), needle-shaped Charcot-Leyden crystals (short arrow) and eosinophils (aggregated or scattered) are present in a gray-purple mucoid background (Papanicolaou staining, $\times 10$). b : Slender, branching, septate hyphae are present with eosinophils (Papanicolaou staining, $\times 40$). c : A light-green rhombus-shaped Charcot-Leyden crystal is visualized among the eosinophils (Papanicolaou staining, $\times 40$). d : Dichotomously branching hyphae (Grocott staining, $\times 40$).

た。HE染色標本では菌糸を確認できなかったが、グロコット染色で幅が一定で隔壁を有しY字状に分岐する菌糸が散見された。しかし、細胞診と比べて菌糸の数は少なかった。

III. 考 察

ABPAは、主に気管支内に腐生した真菌に対するアレルギー反応を基礎とした疾患である¹⁾。I型やIII型アレルギーが反応の主体となる。診断基準としてはRosenbergら³⁾のもの (Table 2) が1977年以来使われており、臨床症状・画像・血清検査・皮膚反応が重要な項目で今回の症例は7つの重要項目を満たしており、ABPAと診断された。

ABPAの病理学的特徴として、気管支内粘液栓子の形成がある^{6,7)}。組織学的に粘液栓子では、好酸性の粘液内に多

数の好酸球が集団として認められる。それが板状に並んだものが何層もある場合に特徴的な層板状構造をとり、今回の症例の粘液栓子組織標本でも認められた。しかし細胞診標本ではこの層板状構造はほとんど出現せず、わずかに線状に並んだ好酸球の集団が認められる程度であるといわれている⁵⁾。今回の症例の細胞診標本では、層板状構造および線状集団は認められなかった。おそらく粘液栓子から細胞診材料を採取する際や、スライドガラスへの塗抹時に粘液栓子の内部構造が崩れてしまったのではないかと推測される。好酸球の脱顆粒したものが結晶化したシャルコー・ライデン結晶⁸⁾は、好酸球が出現するような疾患の気管支内容物細胞診で検出されやすいが、特徴的な構造で好酸球浸潤を反映するものであり、その検出はABPAの診断に役立つ。シャルコー・ライデン結晶はパパニコロウ染色で通常オレンジG好性のものが多いが、今回の症例ではライト

Table 3 Cytologic and histologic findings of the present case

Cytology		BAL
material		BAL
background mucus		+
hyphae		+
eosinophils		+
Charcot-Leyden crystals		+
Histology		mucus plug
material		mucus plug
background mucus		+
hyphae		+
eosinophils		+
Charcot-Leyden crystals		+

BAL : bronchoalveolar lavage fluid

グリーン好性のものが主体であった。なお好酸球やシャルコー・ライデン結晶は各種アレルギー疾患や寄生虫感染でも出現しうるので、それらを含めた鑑別診断を念頭に細胞診を進めていく必要がある。

ABPAの細胞診では、おおむねアスペルギルスの菌糸は孤立散在性に出現することが多いが^{4,5)}、多数の菌糸が密に認められた報告もある⁹⁾。今回の症例では比較的多くの菌糸が認められ、菌糸が密に重なった像もあり、スクリーニングでも容易に検出できた。また組織診に比べ明らかに多数の菌糸を検出できた。さらに文献上、気管支生検と気管支肺胞洗浄液細胞診を同時に行った症例で、細胞診でのみ菌糸を検出したという報告例がある⁴⁾。以上からABPAの際、真菌検出においては細胞診が優れていることがわかる。

ABPAの原因真菌はアスペルギルスであるが、アスペルギルス以外の真菌によっても同様の病態が生じることが近年認識されるようになり、ABPAも含めてアレルギー性気管支肺真菌症 (allergic bronchopulmonary mycosis : ABPM) と呼ばれるようになってきている^{2,10~12)}。アスペルギルス以外の原因真菌としてはペニシリウム、スードアレッシュェリア、スエヒロタケなど糸状菌に含まれる真菌が報告されている。スエヒロタケはいわゆるキノコ類に属しているが、その菌糸はアスペルギルスの菌糸に酷似し鑑別は容易でない¹²⁾。佐藤らが報告したスエヒロタケABPMの症例では、主治医が本症を疑っていることを細胞検査士に伝えていたため、キノコの菌糸に特徴的なすがい連結を細胞診で追求でき、アスペルギルスと鑑別できたと述べられている¹⁰⁾。今回報告した症例は培養でアスペルギルスと確認されており、細胞診で観察された菌糸はこれまで報告されてきたアスペルギルスの菌糸に類似していた。

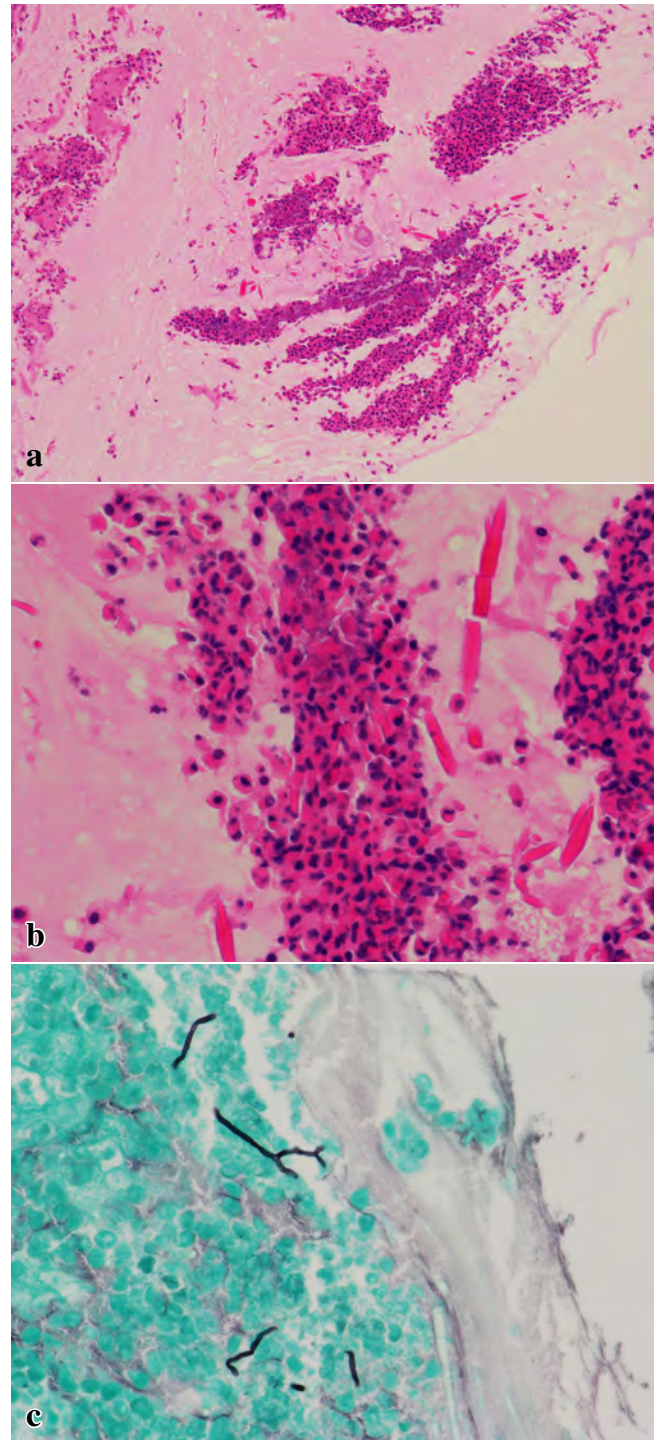


Photo. 2 Histology of a "mucous plug". a : Laminated appearance of layers of eosinophils separated by relatively cell-free mucus (H & E staining, $\times 10$). b : Enlarged view of eosinophils arranged in concentric layers. Needle-shaped or rhombus-shaped Charcot-Leyden crystals are admixed with eosinophils (H & E staining, $\times 40$). c : Sporadic hyphae are seen in the cellular aggregate (Grocott staining, $\times 40$).

ABPAが疑われる症例では、粘液栓子を検索しそのなかに多量の好酸球および真菌が見出されれば、ABPAと診断できると考えられており^{6,7)}、これはRosenbergの診断基準³⁾を満たさない症例でも役立つ示標である。今回の症例で明らかとなったように、BALFや気管支ブラシなどの細胞診で、粘液栓子の特徴を反映した粘液・好酸球・菌糸の組み合わせを検出することができるので、細胞診はABPAの診断に有用である。ABPAの診断の遅れは、各種治療に抵抗性の肺線維化など非可逆的肺病変への進展をもたらす¹³⁾ので、細胞診を用いた早期診断が果たす役割は大きい。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is caused by type-I and type-III hypersensitivity reactions to bronchial-colonizing *Aspergillus*. Usually, the diagnosis of ABPA is established based on clinical, serologic, and radiologic criteria. Cytology of bronchial fluid specimens, such as bronchoalveolar lavage fluid (BALF), is not commonly performed in ABPA patients. We report a case of ABPA with the characteristic cytologic features of BALF.

Case : A 79-year-old female patient came to our hospital because of an asthma attack. She was diagnosed as having ABPA on the basis of the Rosenberg-Patterson criteria. Cytology of BALF showed mucus with aggregates of eosinophils, Charcot-Leyden crystals, and scattered septate hyphae that branched dichotomously. BALF culture grew *Aspergillus* sp.

Conclusion : ABPA should be included in the differential diagnosis if mucus with aggregates of eosinophils and septate hyphae showing dichotomous branching are found on cytologic examination of bronchial fluid specimens.

文 献

1) 浅井一久, 平田一人. アレルギー性気管支肺アスペルギルス

症. 別冊 医学のあゆみ 2013; 呼吸器疾患 ver6. 249-251.

- 2) Agarwal, R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009; 135 : 805-826.
- 3) Rosenberg, M., Patterson, R., Mintzer, R., Cooper, B. J., Roberts, M., Harris, K. E. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86 : 405-414.
- 4) Aubry, M. C., Fraser, R. The role of bronchial biopsy and washing in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mod Pathol* 1998; 11 : 607-611.
- 5) Chen, K. T. Cytology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Diagn Cytopathol* 1993; 9 : 82-85.
- 6) Bosken, C. H., Myers, J. L., Greenberger, P. A., Katzenstein, A. L. Pathologic features of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Surg Pathol* 1988; 12 : 216-222.
- 7) 蛇沢 晶, 田村厚久, 倉島篤行, 大林千穂, 三俣昌子, 前多松喜・ほか. 手術例から見たアレルギー性気管支肺アスペルギルス症・真菌症の病理形態学的研究. *日呼吸会誌* 1998; 36 : 330-337.
- 8) Weller, P. F. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991; 324 : 1110-1118.
- 9) 谷川元昭, 石賀丈士, 市岡希典, 齋藤公正, 野田智宏, 坂部茂俊・ほか. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の1例. *日胸臨* 2005; 64 : 855-861.
- 10) 佐藤香織, 平戸純子, 小山徹也, 福田利夫. *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ) によるアレルギー性気管支肺真菌症の1例. *日臨細胞会誌* 2013; 52 : 583-588.
- 11) 出村芳樹, 中西正教, 水野史朗, 若林聖伸, 戸谷嘉孝, 岡村誠・ほか. 気管支鏡が診断に有用であったペニシリウムによるアレルギー性気管支肺真菌症の1例. *気管支学* 2000; 22 : 372-377.
- 12) 増永愛子, 森本耕三, 安藤常浩, 生島壮一郎, 武村民子, 折津 愈. スエヒロタケによるアレルギー性気管支肺真菌症の3症例. *日呼吸会誌* 2010; 48 : 912-917.
- 13) Kwon-Chung, K. J., Bennett, J. E. Aspergillosis. In : Kwon-Chung, K. J., Bennett, J. E., eds. *Medical Mycology*. Philadelphia : Lea & Febiger ; 1992. 201-247.

症 例

Collagenous spherulosis を認めた乳腺疾患の 1 例

井関 文^{1,2)} 畠 榮³⁾ 小林 晴美¹⁾ 原 稔晶¹⁾
 下山 芳江²⁾ 中村 栄男²⁾

国立大学法人名古屋大学医学部附属病院医療技術部臨床検査部門¹⁾, 同 病理部²⁾, 川崎医科大学附属川崎病院病理部³⁾

背景：乳腺 Collagenous spherulosis (以下, CS) は, 腺房内や管腔内で, 球体とそれを取り囲む細胞が篩状を模倣した構造を形成する。われわれは CS を認めた乳腺疾患の 1 例を経験し, 細胞像, 球体の構成成分と染色性に関して報告する。

症例：50 歳代, 女性。乳腺超音波検査で低エコーの腫瘤を認めた。穿刺吸引細胞診では, 小型細胞の集塊内に, 間質性粘液球や硝子球を多数認めた。粘液球は, 44~110 μm 大で, うち中型の粘液球はヘマトキシリンに淡染し, 類円形核の立方状細胞に囲まれていた。小型の粘液球はライトグリーンに好染し, 一部, 球体内に星状の構造物を認めた。硝子球は, 約 40 μm 大でライトグリーンに濃染した。また type IV collagen, laminin に強陽性, PAS 反応が強陽性で, CS の所見と一致した。硝子球を囲む楕円形裸核細胞は p63 が陽性であった。集塊内でも硝子球付近に p63 陽性細胞が多く, 硝子球から離れた類円形核の細胞は p63 が陰性であった。

結論：CS は, 筋上皮細胞が形成する球状の基底膜物質から構成される。CS の出現は成熟した筋上皮の存在を示すため, 良性疾患を判定する指標となる。

Key words : Collagenous spherulosis, Cytology, Type IV collagen, Basement membrane material, Case report

I. はじめに

乳腺 collagenous spherulosis (以下, CS) は, 乳管上皮細胞や筋上皮細胞の増殖に伴い, 腺房内や乳管腔内に篩状を模倣した構造を形成する病変^{1~3)}である。CS のみが単独

で腫瘤と認識されることはほとんどなく, 乳管内乳頭腫などの部分像として病理組織学的に認知されることが多い。1987 年 Clement ら¹⁾が, 乳管内過形成に伴う特殊な形態として CS を報告し, 現在 WHO 分類³⁾では Myoepithelial lesions (benign) に分類される。細胞診では, 粘液球や硝子球と呼ばれる球体と, それを取り囲む小型細胞として認められる。しかし, CS の細胞像に関して詳しく報告した和文の論文は認められない。

今回われわれは, CS を認めた乳腺疾患の 1 例を経験し, 細胞像と, 球体の構成成分および染色性の違いを検討したので文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

患者：50 歳代, 女性。
 既往歴・家族歴：特記事項なし。
 現病歴：他院にて左乳房 A 領域に乳癌を疑う腫瘤を指摘

A case of collagenous spherulosis of the breast

Aya ISEKI^{1,2)}, C. T., Sakae HATA³⁾, C. T., C. F. I. A. C., Harumi KOBAYASHI¹⁾, C. T., Toshiaki HARA¹⁾, C. T., Yoshie SHIMOYAMA²⁾, M. D., Shigeo NAKAMURA²⁾, M. D.

¹⁾Department of Medical Technique, ²⁾Department of Pathology, Nagoya University Hospital

³⁾Department of Pathology, Kawasaki Hospital Kawasaki Medical School

論文別刷請求先 〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65 国立大学法人名古屋大学医学部附属病院病理部 井関 文

平成 28 年 4 月 20 日受付

平成 28 年 8 月 25 日受理

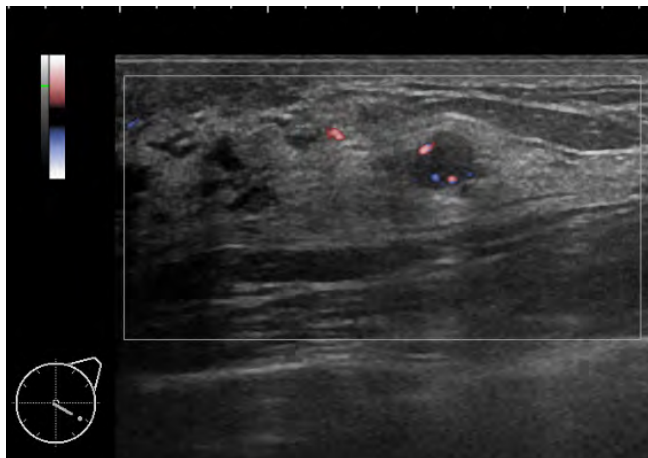


Photo. 1 Ultrasonographic appearance of the left breast. The echogram ultrasound showed an irregularly shaped tumor measuring 6×5 mm in size in the ED region. The tumor was hypoechoic and showed a little blood flow.

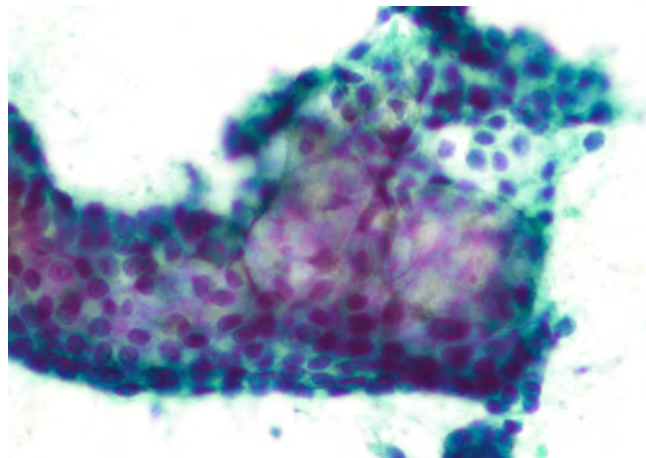


Photo. 2 Cytological findings of the mucinous spherules (MS). Intermediate-sized MS surrounded by cuboid epithelial cells with round nuclei stained pale purple by hematoxylin (Pap. staining, ×20).

された。他院細胞診で疑陽性と診断され、精査のため当院受診。左A領域に嚢胞を認め、穿刺吸引細胞診を行ったが、細胞は採取されなかった。また、左ED領域に6×5 mm大の分葉形で辺縁不規則な腫瘤を認め、穿刺吸引細胞診を施行したところ、良性と判定された。1年10ヵ月後の検査で、左ED領域の腫瘤は、形態が不変で大きさにわずかな縮小傾向を認めた。2年2ヵ月後の現在、外来で経過観察中である。

III. 画像所見

マンモグラフィーでは、背景乳腺は不均一で高濃度であったが、明らかな腫瘤影や、良悪性の鑑別を要する石灰化および構築の乱れは認めなかった。乳腺超音波検査では、両側ともに多発性の嚢胞を伴う乳腺症変化を認めた。左ED領域に、6×5 mm大の分葉形で不規則な形態の低エコーの腫瘤を認めた。腫瘤内部は均質で、カラードップラー法で血液の流入を認めた(Photo. 1)。腫瘤は充実性で、乳頭側の乳管との連続が疑われた。画像所見では乳癌や乳頭腫との鑑別が必要な形態であった。両側腋窩リンパ節腫大は認めなかった。

IV. 穿刺吸引細胞診所見

左ED領域の腫瘤は悪性を否定できず、穿刺吸引細胞診を施行した。吹き付け法で標本作製し、Papanicolaou染色(以下、Pap.染色)およびMay-Grunwald Giemsa染色(以下、MG染色)を行った。標本には小型細胞の集塊を複数

認めた。集塊には、結合性の良い上皮細胞集塊、類円形細胞の多い集簇、紡錘形細胞や楕円形裸核細胞の多い集簇があった。孤立散在性細胞は認めなかった。集塊内には、MG染色で辺縁に赤紫色の異染性を示す球体を多数認めた。球体は、Pap.染色ではヘマトキシリンに淡染する粘液様の球体(以下「粘液球」)、もしくはライトグリーンに均一に染まる硝子様の球体(以下「硝子球」として認められた。その出現比率は、粘液球が約40%、硝子球が約60%であった。

粘液球は、44~110 μm(平均59 μm)大で、大きさと染色性にばらつきを認めた。Pap.染色で、大型の粘液球はライトブルーに染まった。中型の粘液球は、透明感のある薄紫を呈し、辺縁はなめらかで、腫大した類円形核と立方状細胞質を有する小型細胞に囲まれていた(Photo. 2)。小型の粘液球はライトグリーンに好染し、球体中心部に星状の構造物を有するものも認めた(Photo. 3)。

一方、硝子球は、大きさが約40 μm大で比較的揃っていた。硝子球はPap.染色でライトグリーンに濃染し(Photo. 4, 6)、棍棒状形態や、層状構造も認めた。MG染色では、辺縁部が赤紫、中心部が暗青紫色を呈した(Photo. 5)。細胞集塊内の硝子球と、孤立して存在する硝子球を認めた。孤立した硝子球は、濃縮した核クロマチンの楕円形裸核細胞が表面に付着していた(Photo. 6)。

PAS反応、およびtype IV collagen, laminin, p63を用いた免疫細胞化学染色を行ったところ、硝子球はtype IV collagen, lamininに濃染し(Photo. 7)、PAS反応が強陽性を示した(Photo. 6, 8)。また、硝子球を取り囲む楕円形裸核細胞は、p63が陽性であった。一方、類円形核の細胞はp63が陰性であった(Photo. 6, 8)。

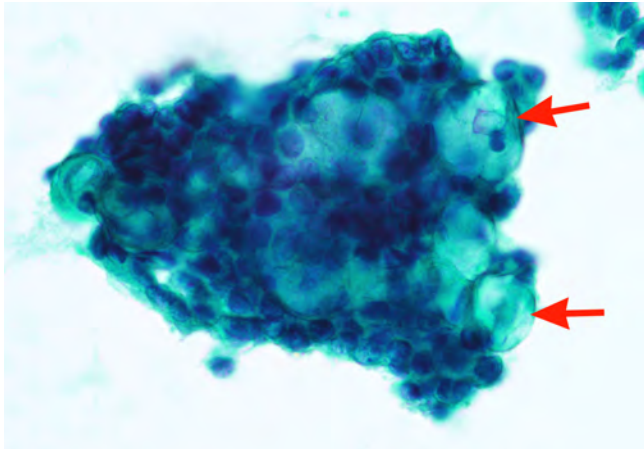


Photo. 3 Small-sized MS stained light green : a few of the MS containing a star-shaped structure inside the spherule (arrows) (Pap. staining, $\times 40$).

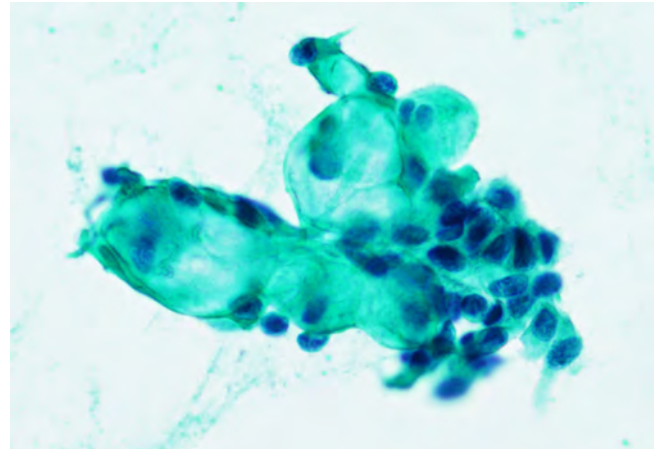


Photo. 4 Cytological findings of collagenous spherulosis (CS). Hyalinized spherules with smooth contours stained green by Pap. staining (Pap. staining, $\times 40$).

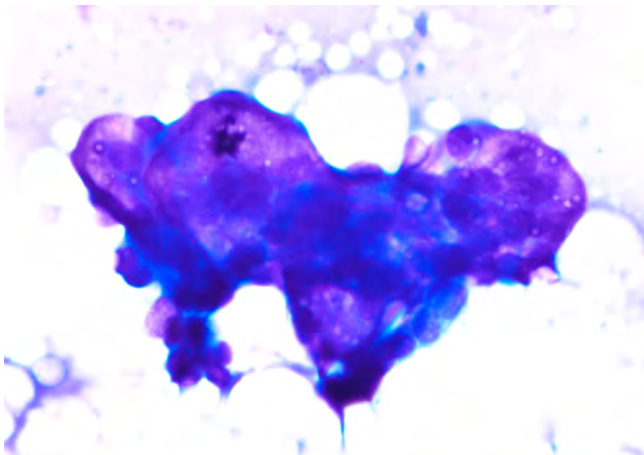


Photo. 5 Spherules exhibited metachromasia with May-Grunwald Giemsa staining. Periphery of the spherules stained more red purple, and their centers stained more darkly bluish purple (MG staining, $\times 40$).

V. 考 察

CSは、球体と、それを取り囲む小型細胞が篩状を模倣した構造をとる¹⁻³⁾。CSを構築する球体は、基底膜構成物質からなり、そのうち主となる成分により呼び方が異なる。ヘパラン硫酸プロテオグリカン（パルカン）やヒアルロン酸など間質性粘液が主成分の球体は、粘液球（Mucinous spherulosis : MS）とよばれる⁴⁾。一方、type IV collagen や laminin などのタンパク質が主成分の球体は、HE染色でエオジンに均質に染まるため硝子球（collagenous spherulosis : CS）と呼ばれる（Fig. 1）。

粘液球は、大きさ $60\sim 130\ \mu\text{m}$ と大きめの球体で⁵⁾、上述のような酸性粘液多糖に富む間質性粘液からなる。よって Pap. 染色でライトブルーや薄紫色を呈し、HE染色でヘマトキシリンに淡染する。MG染色で異染性を示し赤紫に染まり、Alcian blue 染色で陽性を示す。Alcian blue 8GX の正 (+) のイソチオウロニウム基⁶⁾は、酸性粘液多糖の硫酸基 ($-\text{SO}_4^{2-}$) やカルボキシル基 ($-\text{COO}^-$) と親和性を呈すため、粘液球は硝子球に比べ濃染する。PAS反応は、その負荷電状態の官能基が酸化を回避し、陰性となる。これに対し、硝子球は、大きさ $20\sim 60\ \mu\text{m}$ と、粘液球に比べ小型の球体である⁵⁾。硝子球は、粘液球とは異なり、type IV collagen や laminin などの糖タンパク成分に富む。よって Pap. 染色で分子量の大きな酸性色素のライトグリーンに好染し、PAS反応で強陽性を示す^{1,4)}。

本報告例は、Pap. 染色で薄紫に染まる粘液球と、ライトグリーンに濃染する硝子球を認めた。それらは MG 染色で球体辺縁部に異染性を示し、間質性粘液を含むと考えられた。硝子球は約 $40\ \mu\text{m}$ 大と粘液球に比べ小型で、Hata ら⁵⁾ の報告と一致した。硝子球が PAS 反応で強陽性、細胞免疫染色で type IV collagen, laminin に強陽性を示したことから、本報告例は CS に一致するものと考えられた^{1-3,5)}。

粘液球や硝子球は、筋上皮分化した細胞が産生した基底膜物質が、板状の構造をとらず球体として沈着したものと考えられる^{1,2,7)}。Maluf ら⁷⁾ は電子顕微鏡による観察で、球体と筋上皮分化した細胞はヘミデスマゾームで接着し、一部の球体は管周囲間質との細かい接続も認めたと報告した。よって CS は、上皮の増殖の過程で筋上皮分化した細胞が基底膜物質を取り囲み、篩状を模した構造になると考えられる。したがって、CS は腫瘍や過形成に限らず、基底細胞

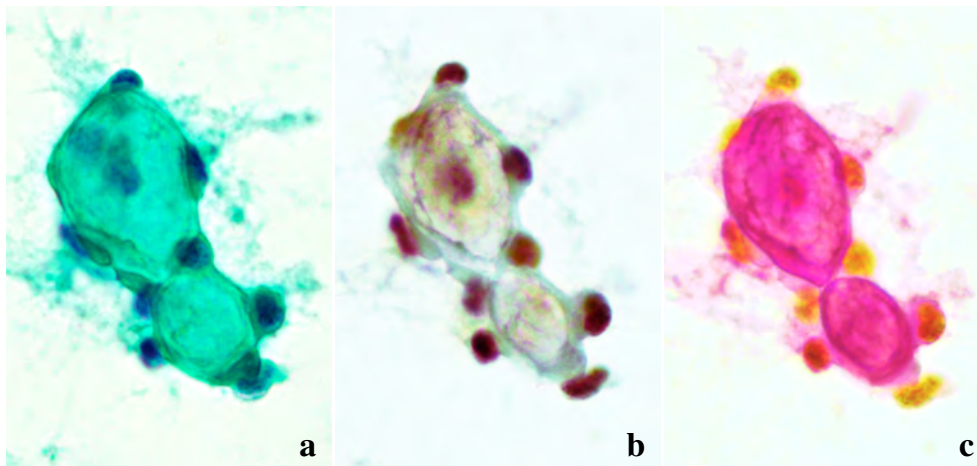


Photo. 6 The cell transcript method (a : Pap. staining, ×40, b : Immunostaining, ×40, c : Periodic Acid-Schiff (PAS) reaction, ×40). Hyalinized spherules present in isolation showed strongly positive PAS reaction. The spindle cells immediately surrounding the hyalinized spherules showed positive staining for p63.

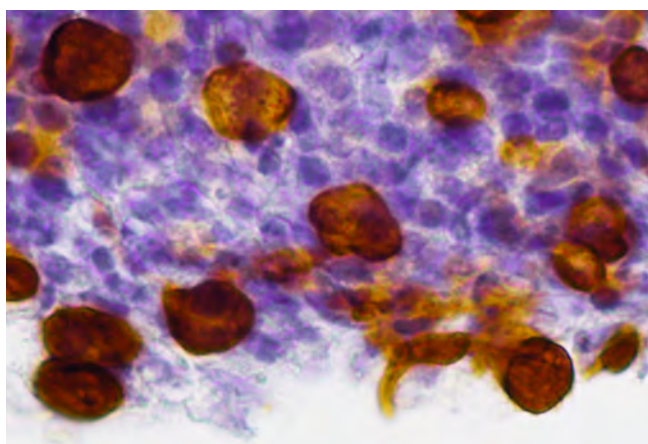


Photo. 7 Immunocytochemical findings. Hyalinized spherules showed positive staining for type IV collagen (Immunostaining, ×40).

や筋上皮細胞を伴うさまざまな乳腺疾患で見られる。筋上皮細胞に由来するため、唾液腺疾患でも多型腺腫などで認められる^{7,8)}。

粘液球と硝子球は一連のものと考えられる^{1,7)}。形成の初期は、基底膜物質のうち間質性粘液を主成分とする粘液球が、最終的には中心に type IV collagen や laminin の芯を有する硝子球となる^{2,4,9)}。Wells²⁾らは電子顕微鏡で、球体を囲む細胞の筋上皮への分化の程度がさまざまであることを示した。また collagen を有する硝子球は筋上皮へ分化した紡錘形細胞が取り囲み、上皮様の細胞は硝子球から離れた部位に認められると報告した。球体の成分の違いと、それを囲む細胞の筋上皮分化の程度は関係し、硝子球は、より筋上皮へ分化の進んだ細胞が形成すると考えられる^{2,4)}。筋

上皮細胞は、上皮細胞極性制御等の働きにより¹⁰⁾、基底側に球状の基底膜物質を沈着する。基底膜物質は、細胞の筋上皮への分化を促進する¹¹⁾。細胞と基底膜物質の相互作用による CS の形成機序から、細胞診で孤立性に認められる CS にも必ず筋上皮細胞の付着が伴うものと考えられる。

本報告例では、ライトグリーン好性の球体の内部に星状の構造物を含むもの (Photo. 3) を認めた。この構造物は、間質粘液中で形成される基底膜タンパク成分の凝集物であり、粘液球から硝子球への移行を示す中間物の所見と考えられる⁴⁾。また、孤立した硝子球に付着した楕円形裸核細胞はすべて p63 陽性の筋上皮細胞由来で、集塊内では硝子球の付近に p63 陽性細胞が多く (Photo. 8)、Wells ら²⁾の報告と一致するものと考えられる。

筋上皮細胞への分化を伴う乳腺病変は、WHO 分類³⁾で myoepithelial lesions と epithelial-myoepithelial lesions に分けられる。前者には CS などの非腫瘍性病変が、後者には、腺筋上皮腫や腺様嚢胞癌が分類される。CS は、このような筋上皮へ分化を示す細胞を伴う疾患に認められる。報告は、乳管内乳頭腫、乳管内過形成、硬化性腺腫が多い^{1,3-5)}。

乳腺穿刺吸引細胞診での CS の発生頻度は 0.48%⁵⁾と少ない。本邦では細胞像の詳しい報告がなく、認識されていない可能性がある。穿刺吸引細胞診で CS を認める疾患は 9 割が良性疾患との報告⁵⁾があり、CS の認識は、細胞学的に良悪の鑑別が困難な良性増殖性病変を判定する一助となると考えられる。ただ、腺様嚢胞癌では同様の球体が出現するため、両者の鑑別が必要である。免疫組織細胞学的な相違点として、腺様嚢胞癌の球体を取り囲む細胞は、p63, α SMA, c-kit を発現し、calponin を発現しない。一方、CS

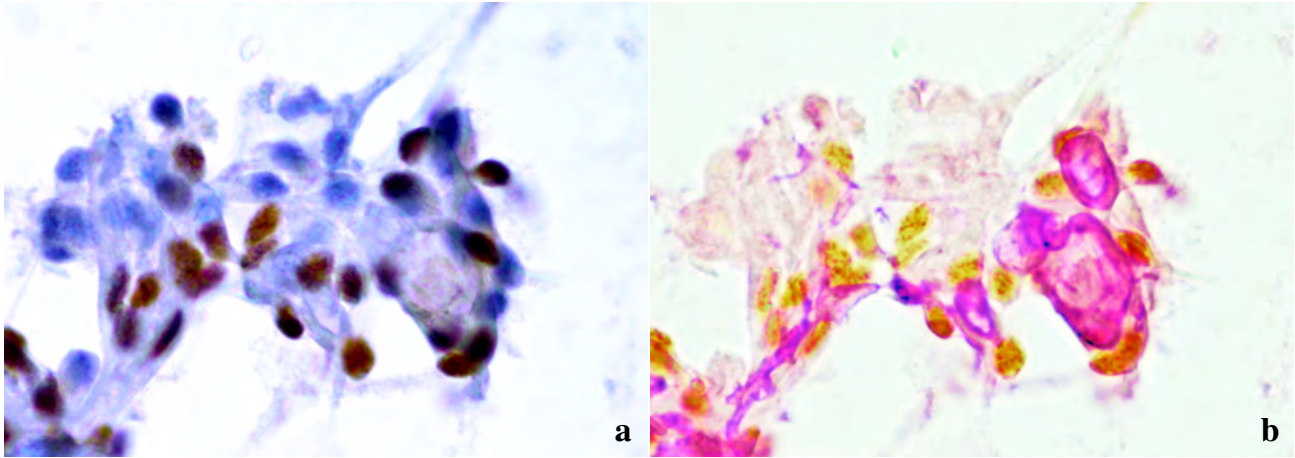


Photo. 8 The cell transcript method (a : Immunostaining, $\times 40$, b : PAS reaction, $\times 40$). Inside the clusters of cells, the cells in the vicinity of the PAS-positive spherules showed positive staining for p63. On the other hand, the cells located away from the PAS-positive spherules were negative for p63.

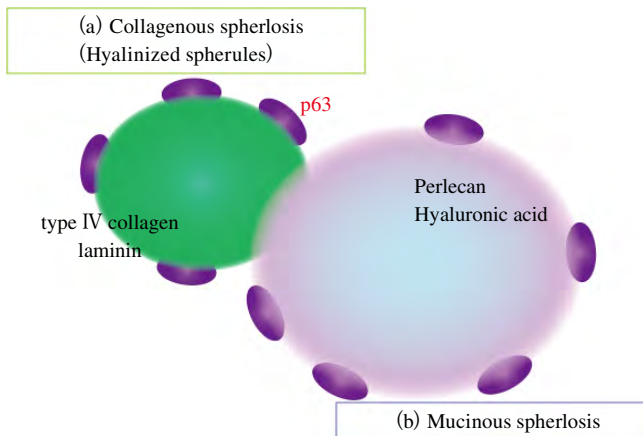


Fig. 1 a : Collagenous spherulosis (CS). Hyalinized green spherules (Pap. staining) consisting of type IV collagen and laminin. The cells with naked oval nuclei immediately surrounding the CS showed positive staining for p63. b : Mucinous spherulosis (MS). Pale purple spherules (Pap. staining) consisting of perlecan and hyaluronic acid.

を取り囲む細胞は、p63、 α SMAとともにcalponinを発現し、c-kitを発現しない¹²⁾。calponinやc-kitの免疫染色は、両者の鑑別に有用と考えられる。

本報告例は、形態学的に腺上皮と筋上皮の二層構造は明確でなかった。しかし、基底細胞様細胞と楕円形裸核細胞の2種類の細胞を認め、かつ粘液球や硝子球を多数認めた。硝子球は、良く分化した筋上皮細胞が基底側に形成する球体である。したがって、乳腺穿刺細胞診における硝子球、すなわちCSの出現は、成熟した筋上皮細胞の存在を意味し、良性の指標となると考えられる。最終形態の硝子球を識別しCSを認識することは、特に乳管内乳頭腫や硬化性

腺腫などで細胞学的に良悪性を迷うような場合、判定の一助となると考えられる。本報告例は組織診を行わず、約2年後の現在、外来経過観察中である。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Collagenous spherulosis (CS) consists of intraluminal clusters of small cells and hyalinized spherules, simulating cribriform growth. We describe the cytological aspects and stainability of the components in the spherules.

Case : A female in her fifties was detected as having a mass in the breast by ultrasonography. Fine-needle aspiration cytology revealed interstitial mucinous spherules (MS) and hyalinized spherules. The MS ranged in diameter from 44 to 110 μ m. Among of them, intermediate-sized MS surrounded by cuboid cells with round nuclei showed pale purple staining. Small-sized MS showed light green staining. A few had a star-shaped structure inside. Hyalinized spherules measured approximately 40 μ m in diameter, and were stained green. Immunocytochemically, the hyalinized spherules showed positive staining for type IV collagen and laminin, and positive PAS reaction. The cells with naked oval nuclei rimming the hyalinized spherules were positive staining for p63. Within the cell clusters, the cells in the vicinity of the hyalinized spherules showed positive staining for p63, while the cells that were located away were negative for p63.

Conclusion : CS is composed of spherical basement membrane material produced by myoepithelial cells. The presence of CS, so-called hyalinized spherules, suggests the presence of mature myoepithelial cells. Therefore, CS is can become a predictive factor of breast benign lesions.

文 献

- 1) Clement, P. B., Young, R. H., Azzopardi, J. G. Collagenous spherulosis of the breast. *Am J Surg Pathol* 1987 ; 11 : 411-417.
- 2) Wells, C. A., Wells, C. W., Yeomans, P., Vina, M., Jordan, S., d'Ardenne, A. J. Spherical connective tissue inclusions in epithelial hyperplasia of the breast ("collagenous spherulosis"). *J Clin Pathol* 1990 ; 43 : 905-908.
- 3) Lakhani, S. R., Ellis, I. O., Schnitt, S. J., Tan, P. H., van de Vijver, M. J. WHO classification of tumors of the breast. Lyon : IARC : 2012.
- 4) Mooney, E. E., Kayani, N., Tavassoli, F. A. Spherulosis of the breast. A spectrum of mucinous and collagenous lesions. *Arch Pathol Lab Med* 1999 ; 123 : 626-630.
- 5) Hata, S., Kanomata, N., Kozuka, Y., Fukuya, M., Ohno, E., Moriya, T. Significance of collagenous and mucinous spherulosis in breast cytology specimens. *Cytopathology* 2010 ; 21 : 157-160.
- 6) 畠 榮, 濱川真治, 渡辺明郎. アルシアン青染色による病理組織・細胞診断. *検と技* 2016 ; 44 : 670-675.
- 7) Maluf, H. M., Koerner, F. C., Dickersin, G. R. Collagenous spherulosis : an ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol* 1998 ; 22 : 239-248.
- 8) Skalova, A., Leivo, I. Extracellular collagenous spherules in salivary gland tumors. Immunohistochemical analysis of laminin and various types of collagen. *Arch Pathol Lab Med* 1992 ; 116 : 649-653.
- 9) Kleinman, H. K., McGarvey, M. L., Hassell, J. R., Martin, G. R. Formation of a supramolecular complex is involved in the reconstitution of basement membrane components. *Biochemistry* 1983 ; 22 : 4969-4974.
- 10) Masuda-Hirata, M., Suzuki, A., Amano, Y., Yamashita, K., Ide, M., Yamanaka, T., et al. Intracellular polarity protein PAR-1 regulates extracellular laminin assembly by regulating the dystroglycan complex. *Genes Cells* 2009 ; 14 : 835-850.
- 11) Gudjonsson, T., Adriance, M. C., Sternlicht, M. D., Petersen, O. W., Bissell, M. J. Myoepithelial cells : their origin and function in breast morphogenesis and neoplasia. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005 ; 10 : 261-272.
- 12) Rabban, J. T., Swain, R. S., Zaloudek, C. J., Chase, D. R., Chen, Y. Y. Immunophenotypic overlap between adenoid cystic carcinoma and collagenous spherulosis of the breast : potential diagnostic pitfalls using myoepithelial markers. *Mod Pathol* 2006 ; 19 : 1351-1357.

症 例

胸水に出現し、免疫細胞化学染色が診断に有用であった 唾液腺導管癌の1例

岩本 望 石田 光明 籠谷亜希子 春日 希
林 裕司 岩井 宗男 宮平 良満 九嶋 亮治

滋賀医科大学附属病院検査部・病理部

背景：唾液腺腫瘍が胸水に出現することはきわめてまれで、唾液腺導管癌(salivary duct carcinoma; SDC)の報告はわれわれが調べた範囲内では1例のみである。今回、胸水に出現し、その診断に免疫細胞化学染色が有用であった SDC 胸膜転移の1例を経験したので報告する。

症例：57歳、男性。4年前右顎下腺腫瘍に対し、手術療法が施行され、SDCと診断された。3ヵ月前に、右胸水が貯留し、胸水細胞診検査が施行された。パパニコロウ染色では、炎症性背景に、乳頭状または小型胞巣状集塊が多数出現していた。腫瘍細胞の核は大型類円形～卵円形で、偏在傾向がみられた。核クロマチンは細顆粒状に増量し、明瞭な核小体が認められた。細胞質は比較的豊富で、顆粒状や泡沫状などさまざまであった。また、腺腔形成が観察され、細胞質内小腺腔も認めた。免疫細胞化学的に androgen receptor (AR) 陽性であったことと既往歴を考慮し、SDCと診断した。胸膜生検にて SDC の胸膜転移と診断した。

結論：SDC が胸水中に出現した場合、腺癌と診断することは容易であるが、細胞像のみで組織型の確定は困難である。SDC の特徴的な細胞像に加え、既往歴および AR の免疫細胞染色陽性所見が SDC の確定診断に有用であると考えられる。

Key words : Salivary duct carcinoma, Cytology, Pleural effusion, Case report

I. はじめに

唾液腺導管癌(salivary duct carcinoma, 以下、SDC)は、全唾液腺腫瘍の約1.8%とまれな腫瘍で、高齢男性の耳下

腺に好発する¹⁾。組織学的に、乳腺乳管癌に類似し、高率に局所再発や遠隔転移をきたす高悪性度腫瘍である¹⁾。SDCは免疫組織化学的に androgen receptor (以下、AR) および gross cystic disease fluid protein-15 (以下、GCDFP-15) に陽性を示すことが特徴的である¹⁾。

唾液腺腫瘍が胸水に出現することはきわめてまれで、腺様嚢胞癌の報告が少数みられるものの^{2,3)}、SDCの報告はわれわれが調べた範囲内では1例のみである⁴⁾。今回、胸水に出現し、その診断に免疫細胞化学染色が有用であった SDC 胸膜転移の1例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：57歳、男性。

主 訴：咳嗽、喀痰、労作時呼吸困難。

既往歴および現病歴：4年前に他院で右顎下腺腫瘍に対

A case of salivary duct carcinoma in the pleural effusion successfully diagnosed by immunocytochemical analysis

Nozomi IWAMOTO, C. T., I. A. C., Mitsuaki ISHIDA, M. D., Akiko KAGOTANI, C. T., I. A. C., Nozomi KASUGA, C. T., Yuji HAYASHI, C. T., I. A. C., Muneo IWAI, C. T., C. M. I. A. C., Yoshimitsu MIYAHIRA, C. T., I. A. C., Ryoji KUSHIMA, M. D.

Department of Clinical Laboratory Medicine and Division of Diagnostic Pathology, Shiga University of Medical Science

論文印刷請求先 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町 滋賀医科大学附属病院検査部・病理部 岩本 望

平成28年3月11日受付

平成28年8月9日受理



Photo. 1 Computed tomographic image showing massive pleural effusion on the right side and pneumonia on the left side, with pleural nodules (arrows).

し、手術療法が施行され、SDCと診断された。2年半前に頸部リンパ節再発のため当院紹介となり、頸部郭清が施行された。その後、放射線療法が行われたが、1年3ヵ月前より胸部CTにて縦隔・肺門リンパ節腫大と右下葉に結節影が認められ、転移性肺癌疑いでTS-1の内服を開始した。縦隔・肺門リンパ節は縮小したが、3ヵ月前に右胸水が貯留し、胸膜結節も認めた(Photo. 1)。診断目的に胸膜結節の生検が施行され、術中胸水細胞診検査が施行された。その後は化学療法は行わず、ベストサポータティブケアとなり、右癌性リンパ管症の発症と転移の増悪を認めた。

患者は胸膜生検後4ヵ月に死亡した。

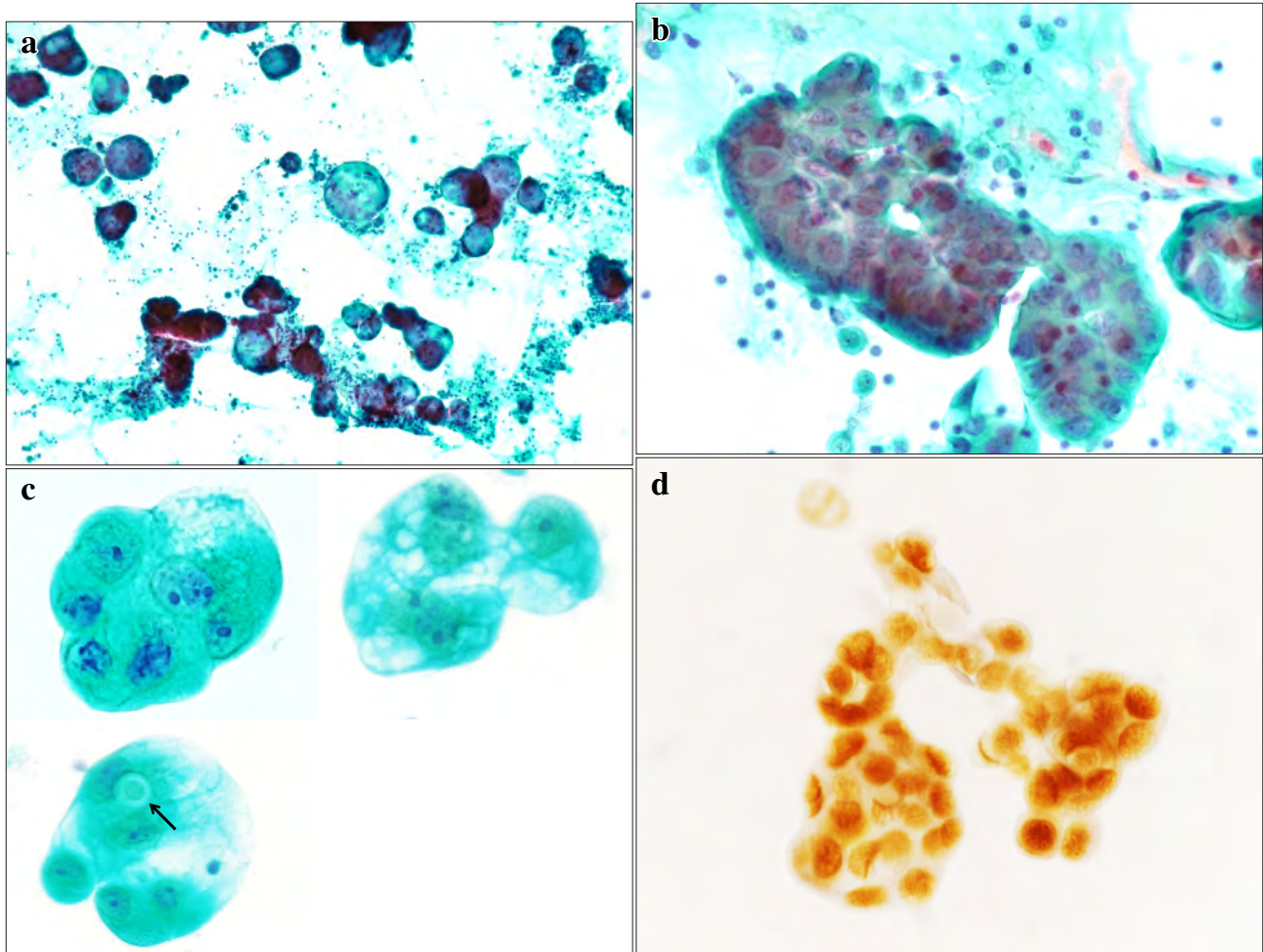


Photo. 2 Cytological and immunocytochemical features of the pleural fluid. a : Numerous tumor cell clusters were observed in an inflammatory background (Papanicolaou staining, $\times 4$). b : The neoplastic cells formed glandular structures and had large round to oval nuclei containing nucleoli (Papanicolaou staining, $\times 20$). c : The neoplastic cells had rich granular or vacuolated cytoplasm and large round to oval nuclei containing conspicuous nucleoli. Intracytoplasmic lumina were also observed (arrow) (Papanicolaou staining, $\times 40$). d : Immunocytochemical staining revealed positivity of the tumor cells for the androgen receptor ($\times 20$).

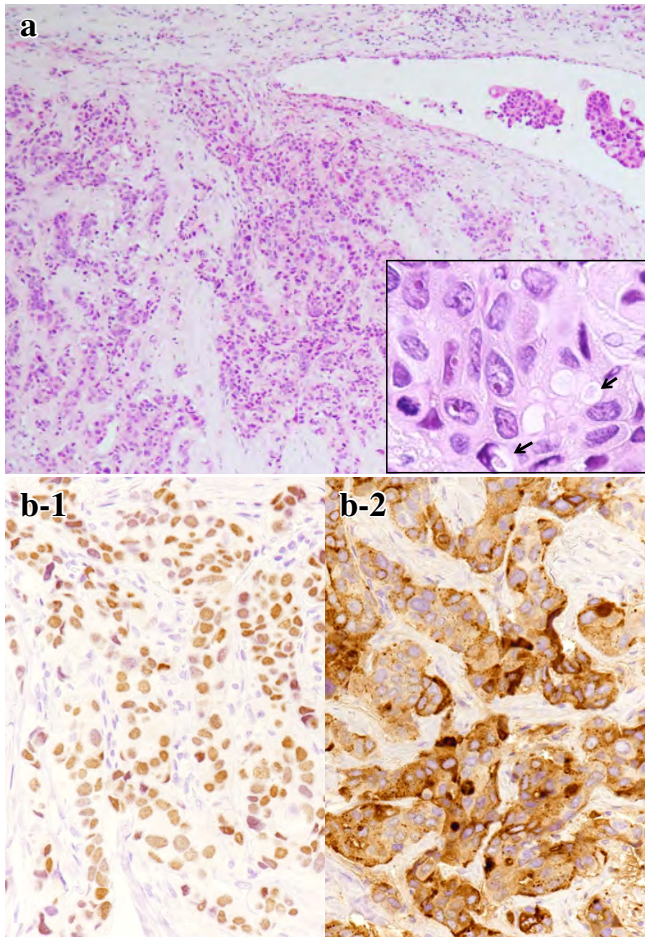


Photo. 3 Histopathological and immunohistochemical features of the pleural nodule. a : The neoplastic cells had relatively rich eosinophilic granular cytoplasm and large round to oval nuclei containing conspicuous nucleoli. Gland-like formations and intracytoplasmic lumina (arrows) were noted (inset) (HE staining, $\times 10$, $\times 40$ [inset]). b : The neoplastic cells showed positive immunoreactivity for the androgen receptor (b-2) and gross cystic disease fluid protein-15 (b-1) ($\times 20$).

III. 細胞学的所見

胸水細胞所見：パパンニコロウ染色では、炎症性背景のなか、腫瘍細胞が乳頭様または球状の重積性を示す集塊を形成し多数出現していたが、壊死は認められなかった (Photo. 2a)。腺腔形成を認めたが (Photo. 2b)、融合腺管の形成はみられなかった。腫瘍細胞の核は大型類円形～卵円形で、偏在傾向を示し、核クロマチンは細顆粒状に増量し、明瞭な核小体が認められた。細胞質は比較的豊富で、顆粒状や泡沫状などさまざまであった。また、細胞質内小腺腔 (intracytoplasmic lumina, 以下、ICL) を認めた (Photo. 2c)。以上の細胞所見より、腺癌と考え、既往歴を考慮し、

SDC と推定した。

免疫細胞化学染色で、腫瘍細胞は AR 陽性を示し (Photo. 2d)、SDC と診断した。

IV. 病理組織所見

胸膜生検：核小体の目立つ腫大した類円形核をもち、比較的豊かな好酸性顆粒状細胞質を有する腫瘍細胞が大小さまざまな胞巣を形成していた。腺腔形成がみられ、ICLの形成も認めた (Photo. 3a)。免疫組織化学的に腫瘍細胞は AR と GCDFFP-15 に陽性を示した (Photo. 3b)。以上より、SDC の胸膜転移と診断した。

V. 考 察

胸水細胞診では、出現する悪性細胞の多くは腺癌で、乳癌や肺癌の頻度が高い⁵⁾。唾液腺腫瘍が胸水に出現することはきわめてまれで、腺様嚢胞癌の報告が少数みられ^{2,3)}、また胸水に出現した転移性多形腺腫も報告されている⁶⁾。SDC は高悪性度腫瘍で、肺、肝臓、脳や骨などへの遠隔転移やリンパ節転移が高率にみられることが知られているが¹⁾、胸水に出現した SDC は、われわれが調べた範囲内では Huss らの報告のみである⁴⁾。

SDC の細胞像として以下の特徴がよく知られている。1) 壊死性背景のなか、乳頭状、立体的な集塊や平面的なシート状集塊が多数出現し、孤在性の腫瘍細胞もみられる、2) 融合腺管の形成が観察される、3) 腫瘍細胞は大型・多角形～類円形で、豊かな顆粒状～空胞状の細胞質を有する、4) 核は中型～大型、円形～類円形で、明瞭な核小体を有する、5) ICL の形成が観察されることがある⁷⁻⁹⁾。本例では、個々の細胞所見は SDC の特徴を満たしていたが、背景の壊死や融合腺管の形成は確認できず、胸水における出現様式は必ずしも SDC の特徴的所見を満たすとは限らない。Huss らの報告では、融合腺管の形成がみられ、腫瘍細胞は明瞭な核小体を有する大型円形核をもち、顆粒状細胞質を有しており、SDC の細胞像の特徴を満たしていた⁴⁾。

しかし、AR は乳癌の約 70% に陽性を示すことが知られ¹⁰⁾、肺癌においても 3% の症例で陽性を示すことが報告されている¹¹⁾。また、唾液腺腫瘍では、良性腫瘍の多くは AR 陰性であるが、SDC 以外にも多形腺腫由来癌で高率に AR が発現し、また腺様嚢胞癌や粘表皮癌の一部の症例においても AR 陽性を示すことが知られている¹²⁾。涙腺にもまれであるが導管癌が発生し、AR 陽性を示すことが報告されている¹³⁾。また、乳癌や尿路上皮癌のマーカーとして最近使用されている GATA3 は、肺癌で陽性を示すことは

きわめてまれであるが¹¹⁾, 唾液腺腫瘍では, SDC と腺様嚢胞癌でそれぞれ100%, 22%で陽性になることが報告されている¹⁴⁾. 本例では GATA3 の発現は検討していないが, 乳癌と SDC の鑑別には有用ではないといえる.

本例では, 腺癌と細胞診断することは容易であるが, 細胞像のみから SDC と確定診断することは困難で, AR 陽性所見が SDC の診断に有用であった. しかし, 細胞像が SDC と類似し AR 陽性を示すことが知られている乳癌や涙腺導管癌との鑑別は困難で, 既往歴が重要な手がかりとなる. また, AR 陽性を示す唾液腺腺様嚢胞癌や粘表皮癌の特徴的な細胞像と本例の細胞像は異なり, その細胞学的鑑別は困難ではない. SDC は予後不良な腫瘍であるため, 組織型の確定診断が重要で, SDC の特徴的な細胞像に加え, 既往歴および AR の免疫細胞化学染色が SDC の確定診断に非常に重要であると考えられた.

著者らは, 開示すべき利益相反状態はありません.

Abstract

Background : Pleural fluid involvement by salivary gland tumors is extremely rare. We report the second documented case, to the best of our knowledge, of salivary duct carcinoma (SDC) with pleural effusion, successfully diagnosed by immunocytochemical staining.

Case : A 57-year-old male with a past history of SDC of the right submandibular gland 4 years earlier, presented to us with the findings of a massive right pleural effusion. Papanicolaou staining of the pleural fluid revealed many neoplastic cells in clusters. These cells had relatively rich granular or vacuolated cytoplasm and eccentric large round to oval nuclei containing fine granular chromatin and conspicuous nucleoli. Intracytoplasmic lumina were observed. Immunocytochemical analysis demonstrated positive reactivity for the androgen receptor, therefore, a cytodiagnosis of SDC was made, taking into consideration the past history of the patient. Histopathological analysis of the pleural nodule revealed the diagnosis of metastatic SDC.

Conclusion : Cytodiagnosis of adenocarcinoma is not difficult in cases of SDC with pleural involvement. However, a definitive diagnosis of SDC may be difficult, and a combination of the past history and immunocytochemical staining for AR is useful.

文 献

1) Brandwein-Gensler, M. S., Skalova, A., Nagao, T. Salivary duct carcinoma. In : Barnes, L., Eveson, J. W., Reichart, P., Sidransky, D. World Health Organization Classification of Tumours :

Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon : IARC Press ; 2005. 236-237.

- 2) Florentine, B. D., Fink, T., Avidan, S., Braslavsky, D., Raza, A., Cobb, C. J. Extra-salivary gland presentations of adenoid cystic carcinoma : a report of three cases. *Diagn Cytopathol* 2006 ; 34 : 491-494.
- 3) Torre, W., Comellas, M., Cuesta, M. Massive pleural effusion as isolated manifestation of metastatic spread of salivary adenoid cystic carcinoma. *Respir Med* 1997 ; 91 : 169-170.
- 4) Huss, J., Conrad, R., Hirschowitz, S., Moatamed, N. Pleural fluid metastases of salivary duct carcinoma : A case report and review of the literature. *Cytojournal* 2014 ; 11 : 4.
- 5) Sears, D., Hajdu, S. I. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol* 1987 ; 31 : 85-97.
- 6) Zhang, Y., Gomez-Fernandez, C. R., Jorda, M., Ganjei-Azar, P. Fine-needle aspiration (FNA) and pleural fluid cytology diagnosis of benign metastasizing pleomorphic adenoma of the parotid gland in the lung : a case report and review of literature. *Diagn Cytopathol* 2009 ; 37 : 828-831.
- 7) Moriki, T., Ueta, S., Takahashi, T., Mitani, M., Ichien, M. Salivary duct carcinoma : cytologic characteristics and application of androgen receptor immunostaining for diagnosis. *Cancer* 2001 ; 93 : 344-350.
- 8) Garcia-Bonafe, M., Catala, I., Tarragona, J., Tallada, N. Cytologic diagnosis of salivary duct carcinoma : a review of seven cases. *Diagn Cytopathol* 1998 ; 19 : 120-123.
- 9) Elsheikh, T. M., Bernacki, E. G. Jr., Pisharodi, L. Fine-needle aspiration cytology of salivary duct carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1994 ; 11 : 47-51.
- 10) Cimino-Mathews, A., Hicks, J. L., III, P. B., Halushka, M. K. Androgen receptor expression is usually maintained in initial surgically-resected breast cancer metastases, but often lost in end-stage metastases found at autopsy. *Hum Pathol* 2012 ; 43 (7) : 1003-1011.
- 11) Hattori, Y., Yoshida, A., Yoshida, M., Takahashi, M. Evaluation of androgen receptor and GATA binding protein 3 as immunohistochemical markers in the diagnosis of metastatic breast carcinoma to the lung. *Pathol International* 2015 ; 65 : 286-292.
- 12) Nasser, S. M., Faquin, W. C., Dayal, Y. Expression of Androgen, Estrogen, and progesterone receptors in salivary gland tumors. *Am J Clin Pathol* 2003 ; 119 : 801-806.
- 13) Zhu, M. M., Cui, H. G., Teng, X. D. GCDFFP-15, AR, and Her-2 as biomarkers for primary ductal adenocarcinoma of the lacrimal gland : a Chinese case and literature review. *Onco Targets and Therapy* 2015 ; 8 : 1017-1024.
- 14) Schwartz, L. E., Begum, W., Westra, W. H., Bishop, J. A. GATA3 immunohistochemical expression in salivary gland neoplasms. *Head Neck Pathol* 2013 ; 7 : 311-315.

肺原発血管周皮腫様腫瘍（淡明細胞腫）の1例

西岡千恵子 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

肺原発淡明細胞腫（clear cell tumor of lung, CCTL）は腫瘍細胞がグリコーゲンに富む細胞質をもつことから、別名 sugar tumor とよばれ、血管周囲上皮様細胞（perivascular epithelioid cells, PEC）へ分化を示す非常にまれな血管周皮腫様腫瘍（perivascular epithelioid cell tumor, PEComa）の一つである。今回、われわれは捺印細胞診が得られた CCTL の1例を経験したので報告する。

II. 症 例

40歳代、男性。自覚症状：なし、喫煙歴：なし、家族歴：特記すべきものはなし、合併症：なし、血算・一般生化学検査：結果には異常なし（CBC：RBC 469万/ μ l, Hgb 14.5 g/dl, Hct 42.8%, 血小板 28.8万/ μ l, WBC 6300/ μ l, 好中球 59.0%, リンパ球 33.9%, 単球 5.9%, 好酸球 1.0%, 好塩基球 0.2%, 生化学検査：GOT (AST) 24 U/l, GPT (ALT) 49 U/l, コリンエステラーゼ 340 U/l, LDH (JSCC) 90 U/l, ALP (JSCC) 332 U/l, γ -GTP 93 U/l, 総ビリルビン 0.6 mg/dl, 総蛋白 7.1 g/dl, アルブミン 4.6 g/dl, 総コレステロール 220 mg/dl, 中性脂肪 118 mg/dl, 尿素窒素 12.0 mg/dl, 尿酸 5.8 mg/dl, クレアチニン 1.0 mg/dl, スパイロメーター：肺活量 5.4 l (108%), 一秒率 82.8%)。

手術6年前より健診にて左下肺野に境界明瞭な腫瘍を指摘され、当院を受診した。胸部CT上は辺縁不整で11.7 mmであった。悪性度は高くないと考え、呼吸器内科で経過観察されていたが、17.2 mm となり軽度増大傾向がみられた

ため、胸腔鏡下左肺下葉部分切除術を施行された。肺腫瘍の捺印細胞診では推定診断にいたらなかったが、その後組織学的に PEComa (CCTL) と診断された。肺切除後、経過観察中で術後3年間では再発・転移は認められていない。

III. 肺腫瘍捺印細胞所見

シート状や軽度重積性を示す大型の上皮様細胞集塊が多数出現しており (Photo. 1a)、一部に小型細胞集塊や孤立散在性に出現していた (Photo. 1b)。背景に壊死や粘液は認められなかった。上皮様細胞の N/C 比は低く、細胞質は淡明または顆粒状で細胞境界は不明瞭、一部は裸核状に出現していた。核は類円形～短紡錘形で軽度の大小不同がみられたが、クロマチンは細顆粒状で均等分布し、核縁の肥厚はなく、一部の細胞に小型で円形の核小体が見られた。また核内偽封入体が散見されたが (Photo. 1b)、核分裂像はみられなかった。細胞集塊の一部に対し細胞転写法を用いて、特殊染色および免疫染色を施行したところ、細胞質内に PAS 染色陽性の顆粒を認め (Photo. 2a)、HMB-45 は陽性を示した (Photo. 2b)。

IV. 病理学的所見

肉眼的には 18×16 mm 大の境界明瞭な腫瘍で、断面は灰白色、充実性であった。組織学的には、細胞境界が明瞭な淡明で広い細胞質を有する上皮様細胞が血管を取り囲むようにシート状・充実性に増殖していた。細胞は類円形核を有しクロマチンの増量は目立たず、核分裂像もみられなかった。細胞質内には PAS 染色陽性、ジアスターゼにて消化されるグリコーゲンを豊富に認めた。免疫染色では HMB-45, Melan A に陽性を、AE1/AE3, CD10, chromogranin A, synaptophysin, CD56, TTF-1 には陰性を示した。以上の所見より、PEComa (CCTL) と診断された。

V. 考 察

PEComa は 1996 年に Zamboni らによって提唱され、血

A case of perivascular epithelioid cell tumor, a PEComa, of the lung (clear cell tumor of the lung, CCTL)

Chieko NISHIOKA, 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 西岡千恵子

平成27年9月14日受付

平成28年7月20日受理

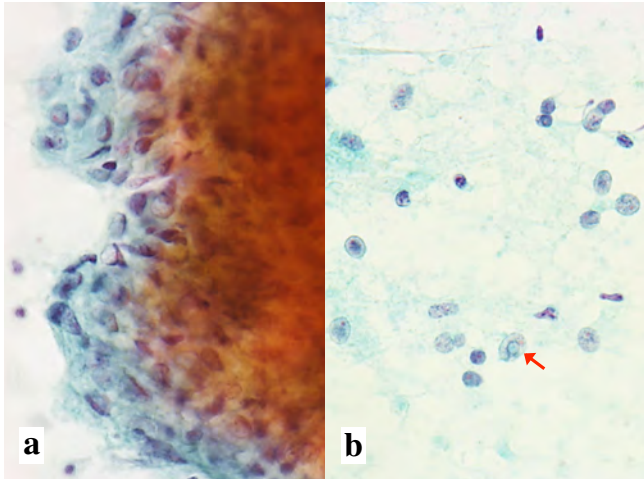


Photo. 1 Cytological findings on imprint cytology. a : The tumor is composed of large epithelioid cell clusters. The cells have clear or granular cytoplasm and small round or short spindle-shaped nuclei (Papanicolaou staining, $\times 40$). b : Some tumor cells show intranuclear inclusion bodies (Papanicolaou staining, $\times 40$).

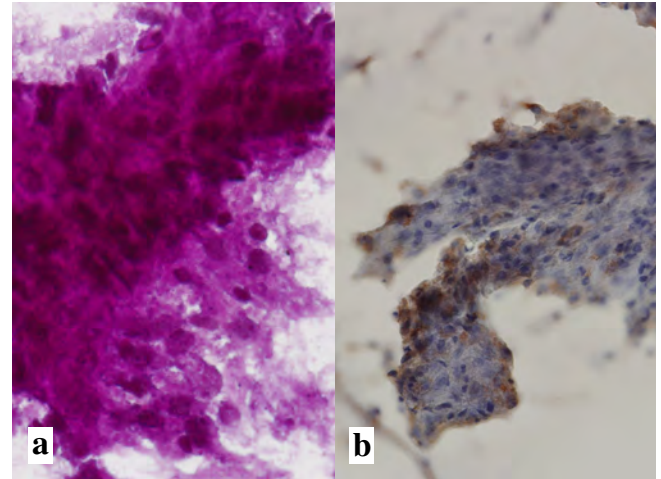


Photo. 2 Cytological findings on imprint cytology. a : The tumor cells are positive for PAS reaction (PAS staining, $\times 40$). b : The tumor cells are positive for HMB-45 (Immunostaining, $\times 20$).

管と関連し平滑筋とメラノサイトへの分化傾向を示す由来不明の腫瘍と分類された¹⁾。近年、PEComaはメラノーマ関連抗原の一つであるHMB-45に陽性で、淡明から好酸性の細胞質を有し、血管周囲に分布する傾向がある上皮様ないし紡錘形のPECから構成される間葉系腫瘍としての疾患単位が確立している²⁾。CCTLのほか、腎や肝の血管筋脂肪腫、肺リンパ管筋腫症、肝鎌状靭帯などのclear cell myomelanocytic tumor、膣・子宮・消化管・腹腔などに発生するclear cell tumorがPEComaに含まれる²⁾。

PEComaに特徴的な細胞学的所見として、N/C比は低く、淡明または顆粒状の細胞質、類円形～短紡錘形の核、核内偽封入体³⁻⁵⁾などが報告されている。本例を再度鏡検してみたところ、同様の所見が認められた。

上記の細胞学的所見から肺原発のPEComaと鑑別が必要な腫瘍とその鑑別点は以下のとおりである。淡明細胞型腎細胞癌は核内偽封入体がみられない、明細胞肉腫や悪性黒色腫は大型で明瞭な核小体が見られる、胞巣状軟部肉腫は著明な核小体が見られる、ときに細胞質内にジアスターゼ抵抗性PAS陽性、針状結晶様構造物が見られる、肺癌の淡明細胞型は核異型が見られる、カルチノイド(明細胞型)は細胞結合が緩く、クロマチンは細～粗顆粒状、傍神経節腫は細胞質内にグリコーゲンを認めない、細胞質内にGiemsa染色で好酸性や好塩基性の顆粒状物質が見られる、ときに巨大核、多核細胞が見られる、硬化性血管腫は出現細胞に多彩性が見られる、唾液腺型腺房細胞癌(明細胞型)は明細胞に混じって、細胞質内にチモージェン顆粒をもつ細胞の混在を確認できれば鑑別が可能、粘表皮癌(明細胞型)は明細胞に加えて、粘液産生細胞、類表皮細胞、中間細胞

の3種類の細胞が確認できれば鑑別が可能である。

PEComaはまれな腫瘍であり、特徴的な細胞所見に加え、HMB-45などの免疫染色は診断確定に有用である。また、過去に術前細胞診断の報告はなされていないようであるが、今回の検討から術前細胞診断も可能であるのではないかと考える。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はない。

本論文の要旨は第53回日本臨床細胞学会秋期大会(山口)で発表した。

Abstract

We report a case of clear cell tumor of the lung (CCTL) in a male in his 40's. Imprint cytology revealed epithelioid cell clusters with clear or granular cytoplasm and small round or short spindle-shaped nuclei.

Scattered intranuclear inclusion bodies were noted. Immunocytochemically, the tumor cells were positive for HMB-45. Although CCTL is a rare entity, a knowledge of the characteristic cytologic and immunocytochemical findings including positivity for HMB-45 is helpful for making a correct diagnosis of CCTL.

文 献

- 1) Zamboni, G., Pea, M., Martignoni, G., Zancanaro, C., Faccioli, G., Gilioli, E., et al. Clear cell "sugar" tumor of the pancreas. A novel member of the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 : 722-730.
- 2) Folpe, A. L. Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComas). In : Fletcher, C. D. M., Bridge, J. A., Hogendoorn, P. C. W., Mertens, F. WHO classification of tumors. Pathology and genetics tumors of soft tissue and bone. Lyon : IARC Press ; 2013. 230-231.
- 3) 飛岡弘敏, 清水 亮, 福島範子. 肺の benign clear cell tumor の 1 例. *病理と臨* 1991 ; 9 : 1083-1089.
- 4) 米川 香, 橋真由美, 駒井隆夫, 瀬合秀昭, 植岡啓介, 高垣和代・ほか. 核内封入体を認めた肺 benign clear cell tumor の 1 例. *日臨細胞会誌* 2006 ; 45 : 288-293.
- 5) 星 利良, 元井紀子, 古田則行, 小松京子, 榎谷典子, 杉山裕子・ほか. 肺摘出材料の捺印細胞診にて推測しえた PEComa の 1 例. *日臨細胞会誌* 2014 ; 53 : 371-376.

日本臨床細胞学会雑誌 第55巻 (2016年) 総目次

原 著

子宮頸部細胞診の精度管理基準値についての検討	土田 秀・他	1
ワルチン腫瘍の診断における液状化検体細胞診の併用効果	三宅まどか・他	7
沖縄本島中部地区市町村子宮頸がん検診へのLBC全面導入効果 ——従来法とLBC法の比較検討——	黒島 義克・他	137
Morphological analysis of reactive mesothelial cell clusters with collagenous stroma in malignant and non-malignant effusions	Toshiyuki Habara, et al.	142
乳腺原発invasive micropapillary carcinomaの細胞学的検討	内山 瞳・他	148
悪性リンパ腫のギムザ染色における細胞質内空洞の検討	今井 宏樹・他	215
リンパ節穿刺吸引細胞診における迅速細胞診検査の有用性	土田 秀・他	224
BCL2/BCL6二重免疫染色による濾胞性リンパ腫(Grade 1-2)の診断	山崎 利城・他	231
当院における髄液細胞診陽性症例の臨床細胞学的検討	岩本 望・他	291
肺腺癌細胞におけるxeroderma pigmentosum group A蛋白および excision repair cross-complementation group 1蛋白の発現	池田 聡・他	298
腎盂・尿管カテテル尿細胞診における5-アミノレブリン酸蛍光染色法の有用性	三村 明弘・他	302
髄膜癌腫症における髄液細胞診の検討——腺癌症例を中心に——	桜井 友子・他	308
造血器腫瘍における胸水細胞診の意義	伊藤しげみ・他	315
簡易ギムザ染色を併用した乳腺穿刺吸引細胞診 ——検体不適正率改善のための取り組みについて——	北山 美佳・他	365
子宮頸がん集団検診での意義不明異型扁平上皮の判定状況の変化, ベセスダ導入後3年とその後3年の比較	森村 豊・他	370

症 例

粘液化を伴った乳管腺腫の1例	佐藤 明・他	13
骨盤内腹膜に発生したbenign multicystic mesotheliomaの1例	佐竹 宣法・他	20
胆管原発腺内分泌細胞癌の1例 ——採取検体による出現腫瘍細胞の形態差異と組織像の関連について——	町田 知久・他	26
印環細胞型浸潤性小葉癌の1例	井関 文・他	32
腹腔内洗浄細胞診で腫瘍細胞を認めた腹腔内原発二相型滑膜肉腫の1例	永田 郁子・他	39
神経内分泌癌を伴う卵巣癌肉腫の1例	竹渕 友弥・他	46
子宮内膜細胞診陽性のみを呈していたが、急速に腹腔内進展をきたした卵巣漿液性腺癌の1例	宮本雄一郎・他	52
前眼房水に浸潤した節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型の1例	那須 篤子・他	89
肺動脈肉腫の1例	星 利良・他	94
Signet ring cell様細胞の出現を伴うintraductal papillary mucinous neoplasmの1例	長山 大輔・他	100
中間型松果体実質腫瘍の1例	安倍 秀幸・他	107
耳下腺に発生したmammary analogue secretory carcinomaの1例 ——形態的特徴と鑑別診断を中心に——	那須 篤子・他	112
術中胸水細胞診で診断に苦慮した胸腺原発非定型的カルチノイドの1例	今村 彰吾・他	117
腹水中にセルトリ細胞様腫瘍細胞および異所性成分由来の細胞を認めた 進行セルトリ・ライディッヒ細胞腫の1例	重田 昌吾・他	123
小脳髓芽腫(classic medulloblastoma)の1例	吉田 牧子・他	154
淡明細胞軟骨肉腫の1例	石田 誠実・他	160

膀胱微小乳頭型尿路上皮癌の 2 例	籠谷亜希子・他	165
乳房部皮膚に発生した hidradenoma の 1 例	下山 玲子・他	170
子宮体部より発生したと考えられる大細胞神経内分泌癌 (LCNEC) の 1 例	山田 有紀・他	174
Diffuse large B-cell lymphoma, spindle cell variant の 1 例	大澤久美子・他	239
古典的ホジキンリンパ腫結節硬化型 syncytial variant の 1 例	吉野 龍一・他	245
左膝関節滑膜に発生したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 1 例	佐藤 由美・他	250
耳下腺内リンパ節に発見された, 皮膚病変を伴わないメルケル細胞癌の 1 例	甘利 保子・他	256
胆嚢癌根治的切除後に発見された前立腺癌の肺の孤在性転移の 1 例	二宮 慶太・他	263
気管支肺胞洗浄液細胞診にて診断した肺胞蛋白症 4 例の細胞学的特徴	小島 啓子・他	268
Papillary glioneuronal tumor の 1 例——術中細胞診は診断に有用である——	小林 広昌・他	274
乳腺分泌癌の細胞所見の検討——特に分泌癌類似癌との鑑別について——	山田 智子・他	322
対側乳腺に微小浸潤癌を伴った乳腺発生 Rosai-Dorfman 病の 1 例	水口 聖哉・他	329
外陰再発悪性黒色腫再発診断に外陰擦過細胞診が有用であった 1 例	朱 丞華・他	334
穿刺吸引細胞診が診断に有用であった淡明細胞型腎細胞癌の骨格筋転移の 1 例	竹下かおり・他	340
バリウム誤嚥の 2 例——異なる経過で採取された細胞診のマクロファージ内結晶の比較——	宋 美紗・他	345
Diethylstilbestrol 暴露歴のない腔原発明細胞腺癌の 1 例	玉手 雅人・他	350
超音波内視鏡下穿刺吸引術 (EUS-FNA) で得られた gangliocytic paraganglioma の細胞像の検討	河合 穂高・他	376
Breast carcinoma with neuroendocrine features の 4 例	橋本 哲也・他	382
胸部明細胞肉腫の 1 例	本田 恭子・他	388
右下顎骨および甲状腺左葉からの Liquid based cytology で肺腺癌と診断できた TX 肺癌症例	森 正樹・他	395
気管支肺胞洗浄液細胞診が有用であったアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の 1 例	小林 彩香・他	401
Collagenous spherulosis を認めた乳腺疾患の 1 例	井関 文・他	406
胸水に出現し, 免疫細胞化学染色が診断に有用であった唾液腺導管癌の 1 例	岩本 望・他	412

特 集

ベセスダシステムを導入して (施設間の違い) ——ASC-H の細胞判定と組織学的な背景——

特集によせて	大野 喜作・他	179
細胞診 ASC-H の組織学的な背景病変——現状と問題点——	古田 玲子・他	180
がん専門病院の ASC-H 判定の現状と年齢層別にみた細胞像の特徴	山田麻里沙・他	189
総合病院 4 施設における ASC-H 判定の現状と問題点	北村美寿穂・他	195
登録衛生検査所 3 社における ASC-H 判定の現状と課題	船津 靖亮・他	201

短 報

分泌性髄膜腫の 1 例——圧搾標本の細胞像について——	西田ゆかり・他	58
子宮頸部細胞診におけるコイロサイトーシス亜分類の試み	坂本 穆彦・他	280
PAX8 免疫染色が診断に有用であった Napsin A 陽性甲状腺癌による癌性胸膜炎の 1 例	藤原 正親・他	355
肺原発血管周皮腫様腫瘍 (淡明細胞腫) の 1 例	西岡千恵子・他	416

The Journal of the Japanese Society of Clinical Cytology Vol.55 (2016)

Index of Contents

Original Articles

- Standard values for managing the accuracy of cervical cytology Shigeru Tsuchida, et al. 1
- The effectiveness of combined use of liquid based cytology and conventional methods
in diagnosis of Warthin tumor Madoka Miyake, et al. 7
- Effectiveness of introduction of liquid-based cytology (LBC) in municipality cervical
cancer screening in the Chubu District in the main island of Okinawa
——Comparison of the conventional and LBC methods—— Yoshikatsu Kuroshima, et al. 137
- Morphological analysis of reactive mesothelial cell clusters with collagenous stroma
in malignant and non-malignant effusions Toshiyuki Habara, et al. 142
- Cytological characteristics of invasive micropapillary carcinoma of the breast Hitomi Uchiyama, et al. 148
- The cytoplasmic vacuoles in Giemsa stain of malignant lymphoma Hiroki Imai, et al. 215
- Usefulness of combining rapid on-site cytologic evaluation with fine-needle aspiration
cytology of the neck lymph nodes Shigeru Tsuchida, et al. 224
- BCL2 and BCL6 double-immunostaining for the diagnosis of Grade 1-2 follicular
lymphoma Toshiki Yamazaki, et al. 231
- Clinicocytological analysis of cases with positive cerebrospinal fluid in our hospital Nozomi Iwamoto, et al. 291
- The expression of xeroderma pigmentosum group A protein and excision repair
cross-complementation group 1 protein in lung adenocarcinomas Satoshi Ikeda, et al. 298
- Combined conventional and the 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence cytology is
considerably useful for the catheter urine cytology of upper urinary tract Akihiro Mimura, et al. 302
- Cytological study of leptomeningeal carcinomatosis from adenocarcinoma Tomoko Sakurai, et al. 308
- The significance of pleural fluid aspiration cytology in hematologic malignancies
——A single-institution study—— Shigemi Ito, et al. 315
- Bedside breast fine needle aspiration cytology with rapid turnaround Giemsa staining
——For reducing the inadequate specimen rate—— Mika Kitayama, et al. 365
- Transition of the status in atypical squamous cells undetermined significance between
two 3-year periods first and second 3 years by following introduction of the Bethesda system
..... Yutaka Morimura, et al. 370

Clinical Articles

- A case of ductal adenoma of the breast with mucinous metaplasia Akira Sato, et al. 13
- Benign cystic mesothelioma in the pelvic peritoneum——A case report—— Nobuo Satake, et al. 20
- A case of mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) of the biliary tract
——Correlation of the cytological appearances of the tumor cells with the histology——
..... Tomohisa Machida, et al. 26
- A case of invasive lobular carcinoma of the signet-ring-cell type Aya Iseki, et al. 32
- Peritoneal washings and imprint cytology in a case of primary intraabdominal biphasic
synovial sarcoma——A case report—— Ikuko Nagata, et al. 39
- A case of carcinosarcoma of the ovary with a neuroendocrine carcinoma component Tomoya Takebuchi, et al. 46
- A case of rapidly growing ovarian cancer manifesting as positive uterine cytology alone,
in which it was difficult to diagnose the tumor origin Yuichiro Miyamoto, et al. 52
- A case of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type that infiltrated in aqueous humor Atsuko Nasu, et al. 89

Imprint cytology of pulmonary artery sarcoma—A case report—	····· Rira Hoshi, et al.	94
Cytopathological findings of an intraductal papillary mucinous neoplasm with the appearance of signet ring cell-like cells	····· Daisuke Nagayama, et al.	100
Cytological findings of a pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation —A case report—	····· Hideyuki Abe, et al.	107
Mammary analogue secretory carcinoma of parotid gland—A case report—	····· Atsuko Nasu, et al.	112
A case of a thymic atypical carcinoid diagnosed with intraoperative pleural lavage cytology	····· Shogo Imamura, et al.	117
An advanced Sertoli-Leydig cell tumor with positive peritoneal cytology —A case report—	····· Shogo Shigeta, et al.	123
A case of classic medulloblastoma	····· Makiko Yoshida, et al.	154
A case of clear cell chondrosarcoma	····· Masanori Ishida, et al.	160
Two cases with the micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder	····· Akiko Kagotani, et al.	165
A case of Hidradenoma arising in the skin of the breast region	····· Reiko Shimoyama, et al.	170
Large cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium—A case report—	····· Yuki Yamada, et al.	174
A case report of diffuse large B cell lymphoma, spindle cell variant	····· Kumiko Osawa, et al.	239
A case of the syncytial variant of classical Hodgkin lymphoma-nodular sclerosis subtype	····· Ryuichi Yoshino, et al.	245
Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders occurring on and localized to the synovial membrane of the left knee joint—A case report—	····· Yumi Sato, et al.	250
A case of Merkel cell carcinoma of the lymph node in the parotid gland without a skin lesion	····· Yasuko Amari, et al.	256
A case of occult prostate cancer identified by a solitary pulmonary metastasis as the first presentation	····· Keita Ninomiya, et al.	263
Cytological features of four cases of pulmonary alveolar proteinosis diagnosed by bronchoalveolar lavage fluid cytology	····· Keiko Kojima, et al.	268
A case of papillary glioneuronal tumor —Intraoperative cytological features are useful for diagnosis—	····· Hiromasa Kobayashi, et al.	274
Cytological analysis of mammary secretory carcinoma—Particularly focusing on discrimination between mammary secretory carcinoma and its analogues—	····· Tomoko Yamada, et al.	322
A case report of primary mammary Rosai-Dorfman disease with contralateral micro-invasive ductal carcinoma	····· Seiya Mizuguchi, et al.	329
Efficacy of cytology for detecting recurrent vulvar malignant melanoma —A case report—	····· Chenghua, Zhu, et al.	334
A case of clear cell renal cell carcinoma with metastasis to the skeletal muscle, diagnosed by needle aspiration cytology	····· Kaori Takeshita, et al.	340
Two cases of barium aspiration—Evaluation of the temporal changes of the barium crystals in macrophages—	····· Misa Song, et al.	345
A case with no history of exposure to diethylstilbestrol with vaginal clear cell adenocarcinoma	····· Masato Tamate, et al.	350
Cytological features of gangliocytic paraganglioma (GP) obtained by endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration cytology—A case report—	····· Hotaka Kawai, et al.	376
Breast carcinoma with neuroendocrine features of cytological findings four cases	····· Tetsuya Hashimoto, et al.	382
Clear-cell soft-tissue sarcoma arising in the thoracic region—A case report—	····· Kyoko Honda, et al.	388
TX lung adenocarcinoma successfully diagnosed by liquid based cytology on metastasized right mandibular and left lobe of the thyroid lesions—A case report—	····· Masaki Mori, et al.	395
Cytology of bronchoalveolar lavage fluid can aid in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis—A case study—	····· Ayaka Kobayashi, et al.	401

- A case of collagenous spherulosis of the breast Aya Iseki, et al. 406
- A case of salivary duct carcinoma in the pleural effusion successfully diagnosed
by immunocytochemical analysis Nozomi Iwamoto, et al. 412

Special Articles

Inter-facility variations in histological diagnoses following ASC-H

- Histological background for cytological diagnosis ASC-H
—A present state and problems— Reiko Furuta, et al. 180
- Cytological characteristics of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous
intraepithelial lesion (ASC-H) in cancer institute hospital, with particular focus on age
distribution Marisa Yamada, et al. 189
- Facts and problems related to the diagnosis of atypical squamous cells cannot exclude high
grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) in 4 general hospitals Mizuho Kitamura, et al. 195
- The present condition and issues after the Bethesda system introduction in three registered
Clinical laboratories Yasuaki Funatsu, et al. 201

Brief Notes

- A case of secretory meningioma with the cytological features on crush preparations Yukari Nishida, et al. 58
- A trial for subclassification of koilocytosis on cervical cytology Atsuhiko Sakamoto, et al. 280
- Usefulness of immunocytochemistry for PAX8 for the diagnosis of carcinomatous pleuritis
secondary to Napsin A-positive thyroid carcinoma—A case report— Masachika Fujiwara, et al. 355
- A case of perivascular epithelioid cell tumor, a PEComa, of the lung
(clear cell tumor of the lung, CCTL) Chieko Nishioka, et al. 416

日本臨床細胞学会雑誌 第 55 卷 (2016 年) 索引用語

	Page [No.]	
4 th ventricle	154 [3]	
5-Aminolevulinic acid fluorescence cytology	302 [5]	
A		
Abnormal mitosis	201 [3]	
Adenocarcinoma	308 [5]	
Adenosis	350 [5]	
Adipophilin	215 [4]	
Allergic bronchopulmonary aspergillosis	401 [6]	
Ampulla of papilla Vater	376 [6]	
Aqueous humor	89 [2]	
ASC-H	180 [3], 189 [3], 195 [3], 201 [3]	
ASC/SIL ratio	137 [3]	
<i>Aspergillus</i>	401 [6]	
Aspiration cytology	224 [4], 250 [4], 256 [4], 315 [5], 329 [5]	
Atypical atrophic squamous epithelium	180 [3]	
Atypical carcinoid	117 [2]	
Atypical immature (squamous) metaplasia (AIM)	180 [3]	
Atypical squamous cells	1 [1]	
Atypical squamous cells undetermined significance	370 [6]	
B		
Barium aspiration	345 [5]	
Basement membrane material	406 [6]	
BCL2	231 [4]	
BCL6	231 [4]	
Bedside cytology	365 [6]	
Benign multicystic mesothelioma	20 [1]	
Bile duct	26 [1]	
Birefringent crystals	345 [5]	
Brain	107 [2]	
Breast	13 [1], 329 [5]	
Breast cancer	382 [6]	
Breast fine needle aspiration cytology	365 [6]	
Bronchoalveolar lavage fluid	268 [4]	
		C
		Carcinoma
		291 [5]
		Carcinoma with neuroendocrine features
		382 [6]
		Carcinosarcoma
		46 [1]
		Case report
		13 [1], 20 [1], 26 [1], 39 [1], 46 [1], 52 [1],
		89 [2], 94 [2], 100 [2], 107 [2], 112 [2], 123 [2],
		154 [3], 165 [3], 174 [3], 239 [4], 250 [4], 256 [4],
		263 [4], 274 [4], 334 [5], 340 [5], 345 [5], 388 [6],
		401 [6], 406 [6], 412 [6]
		Catheter urine of renal pelvis and ureter
		302 [5]
		Cell block
		315 [5]
		Cell groups (CGs)
		180 [3]
		Central nervous tumor
		291 [5]
		Cerebrospinal fluid
		291 [5]
		Cerebrospinal fluid cytology
		154 [3], 308 [5]
		Cervical cancer screening
		137 [3]
		Classic medulloblastoma
		154 [3]
		Classical Hodgkin lymphoma
		245 [4]
		Clear cell
		160 [3]
		Clear cell adenocarcinoma
		350 [5]
		Clear cell chondrosarcoma
		160 [3]
		Clear cell renal cell carcinoma
		340 [5]
		Clear cell sarcoma
		388 [6]
		Clonality
		231 [4]
		Collagenous spherulosis
		406 [6]
		Collagenous stroma
		142 [3]
		Conventional method
		137 [3]
		Crystal-laden macrophages
		345 [5]
		Cytology
		1 [1], 20 [1], 26 [1], 32 [1], 46 [1], 52 [1],
		100 [2], 148 [3], 165 [3], 170 [3], 174 [3], 224 [4],
		231 [4], 239 [4], 263 [4], 268 [4], 322 [5], 334 [5],
		401 [6], 406 [6], 412 [6]
		Cytoplasmic vacuoles
		215 [4]
		D
		Difuse large B cell lymphoma
		239 [4]
		Disordered arrays
		201 [3]
		Ductal adenoma
		13 [1]

- E**
- Effusion cytology 142[3]
 - Emperipolesis 329[5]
 - Endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration cytology (EUS-FNA) 376[6]
 - ETV6-NTRK3* chimeric fusion gene 322[5]
 - EWSR1-ATF1* fusion gene 388[6]
 - Excision repair cross-complementation group 1 298[5]
 - Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type 89[2]
- F**
- Fine needle aspiration cytology 7[1], 13[1], 112[2], 170[3]
 - FNAC 382[6]
 - Follicular lymphoma 231[4]
 - Fungus 401[6]
 - Frequency of diagnosis for ASC-US 370[6]
- G**
- Gangliocytic paraganglioma 376[6]
 - GCDFP-15 32[1]
 - General hospital 195[3]
 - Giemsa stain 215[4]
- H**
- Hand mirror cell 89[2]
 - Hematologic malignancy 315[5]
 - Hematological malignancies 291[5]
 - Hydroadenoma 170[3]
 - High grade serous adenocarcinoma 52[1]
 - Histologic results 370[6]
- I**
- Immunocytochemistry 395[6]
 - Immunohistochemistry 148[3]
 - Imprint cytology 39[1], 94[2], 160[3], 245[4]
 - Imprint smear 388[6]
 - Inadequate specimen rate 365[6]
 - Intermediate cells 26[1]
 - Intraabdominal 39[1]
 - Intraductal papillary mucinous neoplasm 100[2]
 - Intraoperative cytology 107[2], 274[4]
 - Invasive micropapillary carcinoma 148[3]
- K**
- Ki67 107[2]
- L**
- Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) 174[3]
 - LBC 395[6]
 - Leptomeningeal carcinomatosis 308[5]
 - Leptomeningeal metastasis 291[5]
 - Lipid vacuoles 215[4]
 - Liquid based cytology 7[1], 89[2], 137[3]
 - Lobular carcinoma 32[1]
 - Local resection 350[5]
 - Lung 263[4], 268[4]
 - Lung adenocarcinoma 298[5]
 - Lymph node 245[4], 256[4]
 - Lymph node biopsy 224[4]
- M**
- Malignant lymphoma 215[4], 224[4], 239[4]
 - Malignant melanoma 334[5]
 - Mammary analogue secretory carcinoma 112[2]
 - Mandible 395[6]
 - Merkel cell carcinoma 256[4]
 - Metastasis 340[5]
 - Metastatic carcinoma 245[4]
 - Metastatic prostatic adenocarcinoma 263[4]
 - Micropapillary variant 165[3]
 - Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) 26[1]
 - Morphology 94[2]
 - MTX-LPD 250[4]
 - MUC1 32[1]
 - Mucinous metaplasia 13[1]
 - Mucous globular structure ; MGS 322[5]
 - Multinucleated giant cells 160[3]
 - Mural sarcoma 94[2]
- N**
- Needle aspiration cytology 340[5]
 - Neuroendocrine marker 382[6]

Neuroendocrine tumor 46[1]
 Nuclear density 201[3]

O

Osteoid-like substance 160[3]
 Ovarian cancer 52[1]
 Ovary 46[1]

P

Pancreas 100[2]
 Papillary glioneuronal tumor 274[4]
 Parotid gland 112[2]
 Pelvis 20[1]
 Peritoneal cytology 123[2]
 Peritoneal washing cytology 39[1]
 Peritoneum 20[1]
 Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation
 107[2]
 Pleural effusion 315[5], 412[6]
 Pleural lavage cytology 117[2]
 Pulmonary alveolar proteinosis 268[4]
 Pulmonary artery sarcoma 94[2]

Q

Quality control 1[1]

R

Rapid on-site cytologic evaluation 224[4]
 Reactive mesothelial cells 142[3]
 Recurrence 334[5]
 Registered clinical laboratories 201[3]
 Rosai-Dorfman disease 329[5]

S

Salivary duct carcinoma 412[6]
 Salivary gland 7[1]
 Secretory carcinoma 322[5]
 Sertoli-Leydig cell tumor 123[2]
 Signet-ring-cell carcinoma of breast 32[1]

Signet ring cell-like cells 100[2]
 Skeletal muscle 340[5]
 Skin 170[3]
 Soft tissue tumor 388[6]
 Spindle cell variant 239[4]
 Synaptophysin 174[3]
 Syncytial variant 245[4]
 Synovial membrane 250[4]
 Synovial sarcoma 39[1]

T

The 2001 Bethesda System 195[3]
 The Bethesda System 1[1], 189[3]
 The Bethesda System (TBS) 180[3]
 The Bethesda System 2001 (TBS) 201[3]
 Thymic carcinoid 117[2]
 Thyroid gland 395[6]
 TIC (tubal intraepithelial carcinoma) 52[1]
 Transition of first and second 3 years 370[6]
 TX Lung cancer 395[6]
 Type IV collagen 406[6]

U

Urine 165[3]
 Urothelial carcinoma 165[3], 302[5]
 Uterine cervix 1[1]
 Uterine Cervix 189[3]
 Uterine corpus cancer 174[3]

V

Vagina 350[5]
 Vulva 334[5]

W

Warthin's tumor 7[1]

X

Xeroderma pigmentosum group A protein 298[5]

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.jbcc.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/jbcc/>

4. 執筆要項

1) 文章と文体

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

の限りではない。英文での投稿原稿の場合も和文の場合に準ずる。

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

2) 原稿の書き方

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

3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。

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

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

4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式

(1) 構成

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

2 枚目には内容抄録, 索引用語を記載する。本文は内容抄録とは別に始める。

(2) 著者

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

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

(3) 内容抄録

短報を除いて500字以内にまとめ、以下のような小見出しをつける。

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

(4) 索引用語

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

key words 例：

胆嚢穿刺吸引細胞診—胆嚢癌4例の細胞像と組織像—

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

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

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

(5) 本文および枚数制限

a. 原著・総説・調査報告

本文, 文献を含め10,000字以内 (A4判20頁) とする。

図・表 (写真を含まず) は, 10枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが, 必要最少限の枚数とする。

b. 症例報告

本文, 文献を含め6,000字以内 (A4判12頁以内) とする。

図・表 (写真を含まず) は, 5枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが, 必要最少限の枚数とする。

c. 短報

出来上がり2頁以内とする。

写真は2枚以内 (組み合わせは各々2枚以内),

図表は計1枚までとする。

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

を目安とする。

(6) 英文抄録

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

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

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

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

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

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

総説：論文の内容に応じて適宜設定

短報：小見出しをつけずに100語以内にまとめる

(7) 文献

a. 主要のものに限る。

原著・特集・調査報告：30編以内

症例報告：15編以内

短報：5編以内

総説：特に編数の制限を定めない

b. 引用順にならべ、本文中に肩付き番号を付す。

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

【雑誌の場合】

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

【単行本の場合】

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

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

する書類を添付する。

(8) 図・表・写真

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

5) 特集論文の様式

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

6) 読者の声

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

- (1) 表題は和文50字以内とする. 表題に相当する英文も添える.

改行して本文を記述する.

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

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

7) 英文投稿の場合

A4 縦にダブルスペースで10頁以内とする.

和文抄録を付し, 図・表その他は和文の場合に準ずる.

5. 別 刷

別刷を希望するときは, 校正時に部数を明記して申し込む.

6. 論文の審査

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

7. 校 正

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

8. 掲 載 料

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

9. 本規定の改定

投稿規定は改定することがある.

(平成4年6月一部改定) (平成22年9月一部改定)

(平成6年6月一部改定) (平成23年3月一部改定)

(平成9年6月一部改定) (平成23年8月一部改定)

(平成11年6月一部改定) (平成24年4月一部改定)

(平成21年5月一部改定) (平成26年5月一部改定)

(平成21年6月一部改定) (平成26年11月一部改定)

(平成21年11月一部改定) (平成26年12月一部改定)

(平成22年4月一部改定) (平成27年3月一部改定)

添付1 Acta Cytologica への投稿について

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

添付2 以下の2項目は毎年1号に掲載する.

・ヘルシンキ宣言

・臨床研究に関する倫理指針

平成15年7月30日

(平成16年12月28日全部改正)

(平成20年7月31日全部改正)

NOTICE TO CONTRIBUTORS

1. Authorial responsibility :

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

2. Categories of articles published :

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

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

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

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

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

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

3. Submission style :

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

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

4. Instructions for manuscripts :

1) Text and writing style

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

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

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

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

2) Manuscript preparation

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

3) Electronic files

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

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

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

(1) Manuscript format

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

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

(2) Authors

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

Original articles : no more than 10

Investigation reports : no more than 8

Case reports : no more than 8

Brief notes : no more than 5

Review articles : just one author, as a general rule

(3) Abstract

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

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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

(4) Key words

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

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

Examples of Key words :

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

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

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

(5) Text and page limitations

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

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

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

b. *Case reports* :

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

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

c. *Brief notes* :

A brief note should not exceed two printed pages.

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

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

(6) English abstract

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

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

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

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

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

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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

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

(7) References

- a. Only major references are to be listed.

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

Case reports : no more than 15 titles

Brief notes : no more than 5 titles

Review articles : no limit

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

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

For journals :

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

For books :

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

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

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

(8) Figures, tables and photographs

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

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

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

5) Style of *special articles*

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

6) *Reader's voices*

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

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

sponding English title should be provided.

The text should be started on a new line.

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

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

7) English manuscripts

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

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

5. Reprints :

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

6. Review of the manuscript :

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

7. Proofreading :

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

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

8. Publishing fee :

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

9. Revision of these rules :

The rules for submitting manuscripts may change.

(Partial revision June 1992)

(Partial revision June 1994)

(Partial revision June 1997)

(Partial revision June 1999)

(Partial revision June 2009)

(Partial revision November 2009)

(Partial revision April 2010)

(Partial revision September 2010)

(Partial revision March 2011)

(Partial revision April 2012)

(Partial revision May 2014)

(Partial revision November 2014)

(Partial revision December 2014)

(Partial revision March 2015)

Appendix 1. Submission of manuscripts to *Acta Cytologica*

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

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

- Declaration of Helsinki
- Ethics Guidelines for Clinical Research
July 30, 2003
(Revised on December 28, 2004)
(Revised on July 31, 2008)

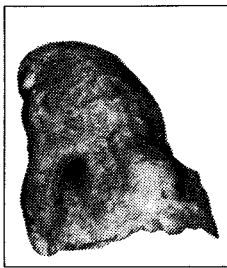
日本臨床細胞学会編集委員会 (平成27年~28年)

委員長:竹島信宏					
担当理事:井上 健	河原 栄	小西 登			
委員:岡田真也	岡本三四郎	河内茂人	九島巳樹	清水 健	芹澤昭彦
寺井義人	富永英一郎	古田則行	星 利良	的田真紀	三上芳喜
室谷哲弥	矢納研二				
幹事:松浦基樹					
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	土屋真一	土岐尚之	内藤善哉	中泉明彦	中村直哉
中山富雄	長尾俊孝	則松良明	羽賀博典	畠山重春	服部 学
濱田哲夫	林 透	広岡保明	廣川満良	廣島健三	藤井多久磨
藤原 潔	細根 勝	前田一郎	増田しのぶ	松元 隆	丸田淳子
三浦弘之	三橋 暁	光谷俊幸	南口早智子	元井紀子	森下由紀雄
森園英智	森谷卓也	安田政実	山口 倫	横尾英明	横山良仁
吉見直己	米山剛一	若狭研一	若狭朋子	鷲谷清忠	渡辺 純

(50音順)



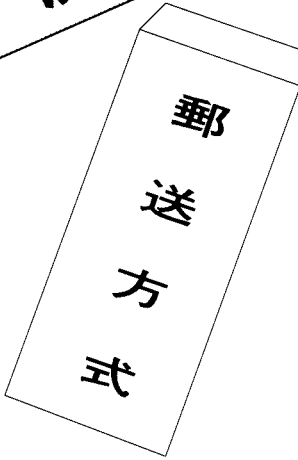
左側：長期間喫煙者の肺



右側：非喫煙者の肺

肺がん予防・早期発見のために

たんのけんさ 喀痰細胞診のすすめ



【特長】

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

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

※容器発注及び受検方法などの詳細は、
下記へお問い合わせ下さい。

製造発売元



メディカルケアセンター

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

推薦 東京医科大学外科学教室